

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08178

研究課題名(和文) 18F-FDGの速度定数画像に基づく心サルコイド-シスの活動性評価法の開発

研究課題名(英文) Development of the 18F-FDG PET Ki parametric images for evaluation of the disease activity in cardiac sarcoidosis

研究代表者

中條 正豊 (Nakajo, Masatoyo)

鹿児島大学・医歯学域医学系・講師

研究者番号：00594631

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：21名の心サルコイドーシス患者の30件のダイナミック18F-FDG PET 検査で、Kiパラメトリック画像を取得した。心有害事象(心不全と致死性不整脈)との関連では、パラメトリック画像の19陽性像は11陰性像に比し、心不全では78.9% 対 27.2%、致死性不整脈では65.5% 対 0%と高い心有害事象合併頻度を示した。また、19陽性像では不整脈合併群が非合併群よりも有意にKi関連値が高値で、その中でもKi volumeが独立した不整脈との関連因子であった。従って、Kiパラメトリック画像は通常のSUV画像に心サルコイドーシスの心有害事象のリスクに関する付加的情報を提供することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫疾患である。心臓病変(心サルコイドーシス)は致死性不整脈や重症心不全を来し、また、突然死の原因ともなり、サルコイドーシス患者の予後を大きく左右する。18F-FDG-PETは診断感度の向上に寄与することが明らかになっているが、心筋への生理的な集積の影響により、従来の18F-FDG-PET画像(SUV 画像)では活動性評価が困難な場合がある。今回の研究で、組織への18F-FDGの移行状態を反映したKi パラメトリック画像は新たな心サルコイドーシスの活動性評価法となり、患者の治療や管理の上で有用な情報を提供することが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated the usefulness of Ki parametric images extracted from dynamic 18F-FDG-PET/CT for evaluating the risk of clinical events (CEs) in cardiac sarcoidosis (CS). The Ki parametric images were generated from 30 dynamic 18F-FDG-PET/CT scans of 21 CS patients. The Ki images were rated as positive in 19 scans and negative in 11 scans, and the incidences of CEs were significantly higher in positive than negative scans [cardiac dysfunction: 78.9% (15/19) vs. 27.2% (3/11); arrhythmic events: 65.5% (10/19) vs. 0% (0/11)]. In 19 positive scans, 3 Ki parameters (Ki max, Ki mean and Ki volume) were significantly higher in patients with arrhythmic events than in those without them. Logistic regression analysis showed that the Ki volume alone was significantly associated with the risk of arrhythmic events. These results suggest that Ki images may add value to SUV images for evaluating the risk of CEs in CS patients.

研究分野：放射線診断学

キーワード：心サルコイドーシス 18F-FDG PET/CT Ki parametric image

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫疾患である。心臓病変の存在(心サルコイドーシス)は、致死性不整脈や重症心不全を来し、突然死の原因ともなり、サルコイドーシス患者の予後を大きく左右する。心臓サルコイドーシスの頻度は欧米に比べ我が国で高く、副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制法により心臓病変の進展抑制効果が期待されるために早期の適切な病巣の検出は重要である。活動性評価法として、従来から ^{67}Ga citrate による炎症イメージングが利用されてきたが、特異度にすぐれる一方で感度が低いという評価法の限界がある。近年、 ^{18}F -FDG-PET が診断感度の向上に寄与することが明らかになり、我が国でも 2012 年より保険適応として検査が行われている。ただ、心筋への生理的集積の影響により、従来の ^{18}F -FDG-PET 画像 (SUV image) では、活動性評価が困難な場合がある。

組織内の放射性薬剤の動態解析を行う際には、コンパートメントモデルがよく用いられる(図 1)。コンパートメントモデルで得られる解析指標の中に速度定数があり、組織内への単位時間あたりの放射性薬剤の蓄積率を反映するとされている。 ^{18}F -FDG の場合には、速度定数 (K_i)= $K_1k_3/(k_2+k_3)$ は組織のブドウ糖代謝速度を反映しており、その画像化として、 K_i parametric image が用いられる。

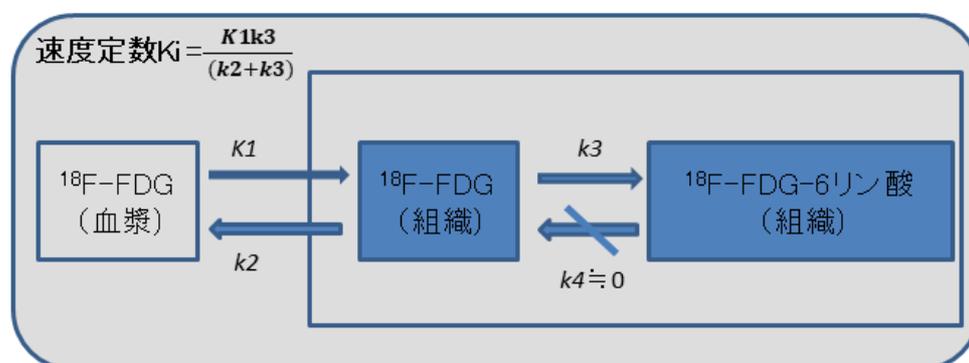


図1:コンパートメントモデルを用いた ^{18}F -FDGの速度定数 K_i の算出

従って、組織への ^{18}F -FDGの移行状態を反映した K_i parametric imageでは、画素が放射能濃度の値を反映する従来の SUV imageとは異なる情報を取得することができ、心サルコイドーシス患者の活動性評価の新たな画像的アプローチとしてなりえることが期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下の2つである。

心サルコイドーシスの活動性評価における K_i parametric imageでの撮像法・評価法を確立する。

心サルコイドーシスにおける K_i parametric imageでの病変の分布、特徴を解明し、新たな活動性評価法を確立する。

3. 研究の方法

(1) K_i parametric imageの撮像法・評価法の確立

心筋の K_i parametric imageを作成する上では、胸部領域のdynamic scanを行い心筋での ^{18}F -FDGの時間放射能曲線(time activity curve、TAC)を解析する必要がある。

心筋のKi parametric imageならびにSUV imageの画像化 (図2)

^{18}F -FDG投与後より60分間はリストモードにて胸部領域の連続撮像(dynamic scan)を行い、その後、頭部～大腿部の通常撮像(static scan)を行う。

Dynamic scanについては、投与後～2分間：10秒/フレーム、12フレーム収集；投与後2-5分間：3分/フレーム、1フレーム収集；投与後5～60分間：5分/フレーム、11フレーム収集で画像収集を行う。

Ki parametric imageの作成

Workstation (Xeleris)上で、心臓に関心領域の設定を行い、心筋のTACの作成を行う。また、大動脈の関心領域より取得したinput情報を用いて、Patlak-plot法により心筋のTACを解析し、心筋のKiを算出する。その値を輝度値に変換、マッピングを行い、Ki-value imageの作成を行う。

SUV image の作成

Static scanで収集された情報をもとに、SUV imageの画像再構成を行う。

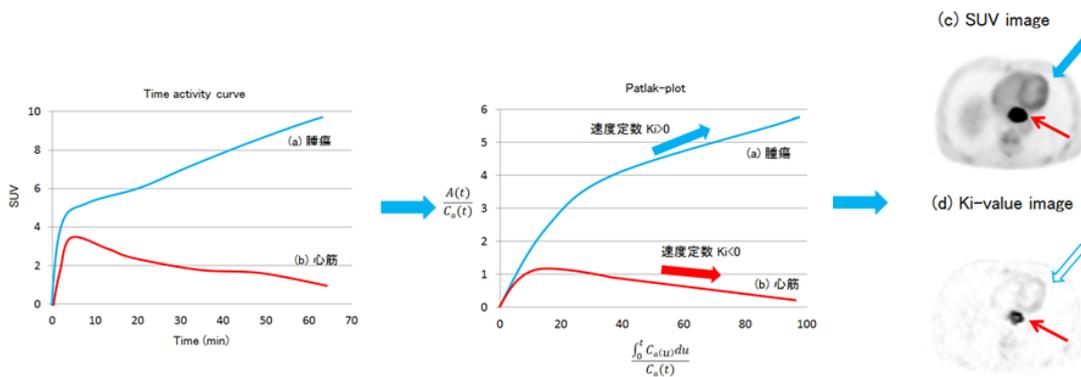


図2: Ki parametric imageの作成法

Time activity curveから予想される腫瘍(a)及び心筋(b)のpatlak-plotのグラフ像。腫瘍の速度定数(Ki)は上昇しているが、心筋の速度定数は低下するものと思われる。

食道癌患者のSUV image(c)及びKi parametric image(d)。SUV imageでは、腫瘍(▶)及び正常心筋(⇨)ともに陽性像として描出されている。Ki parametric imageでは、腫瘍(▶)については、陽性陽性集積として描出されているが、正常心筋の描出は抑制化される傾向にあり(⇨)、速度定数の違いを反映した所見と思われる。

Ki parametric imageならびにSUV imageの視覚的・定量的評価

視覚的評価法

Ki parametric imageとSUV imageの双方について、以下の4段階(score)評価を行う。

1. 肝集積 > 心筋集積
2. 心筋集積 = 肝集積
3. 心筋集積 > 肝集積(心筋集積が、肝集積よりも軽度強い場合)
4. 心筋集積 >> 肝集積(心筋集積が、肝集積よりも高度に強い場合)

Score 3以上を陽性像として判定する。

定量的評価法

- Ki parametric imageに関心領域を設定し、Ki max、Ki mean、Ki volumeの測定を行う。
- SUV imageに関心領域を設定し、SUVmax、cardiac metabolic volume(CMV)、cardiac metabolic activity(CMA)の測定を行う。

(2) 心サルコイドーシス患者でのデータ収集

心サルコイドーシスの画像データ及び臨床データの収集を行う。症例数は計50例を目標とする。前処置として、FDG投与前の18時間の絶食を行う。上記にて確立された画像収集

法にてKi parametric imageならびにSUV imageを取得する。

心サルコイドーシスにおけるKi parametric imageでの陽性集積像の分布、特徴を明らかにする

視覚的評価法

Ki parametric imageとSUV imageとの比較を行うことにより、心サルコイドーシスにおけるKi-value imageでの陽性集積像の特徴を解明する。

定量的評価法

心筋におけるKi関連値(Ki max、Ki mean、Ki volume)とSUV関連値(SUVmax、CMV、CMA)との関連性を評価する。

Ki parametric imageでの活動性評価法としての有用性を検討する

上記で得られた視覚的・定量的解析結果と臨床データより得られた心有害事象(致死性不整脈ならびに心不全)との関連を評価し、新たな活動性評価法としての有用性について検証を行う。

4. 研究成果

研究期間中、21名の心サルコイドーシス患者の30 ¹⁸F-FDG PET dynamic scanに対して、心有害事象との関連性を評価した。

視覚的評価では、Ki parametric imageとSUV imageともに19の心筋陽性像、11の心筋陰性像であった。心有害事象との関連では、陽性像にて心有害事象を合併する傾向にあり(心機能低下陽性率: 陽性像 vs. 陰性像、78.9% [15/19] vs. 27.2%、p=0.004; 不整脈合併率: 陽性像 vs. 陰性像、65.0% [10/19] vs. 0% [0/11]、p=0.009)、陽性像の方が陰性像よりも、有意に左室駆出率の低値を認めた(中央値: 陽性像 vs. 陰性像、32.9% vs. 56.3%、p=0.001)。また、19陽性像における定量的評価では、不整脈合併群の方が、非合併群よりも、有意にKi関連値が高値を呈し、その中でもKi volumeが独立した不整脈との関連因子であった(Odds比: 1.09、p=0.043)。従って、パラメトリック画像は通常のSUV画像に心サルコイドーシスの心有害事象のリスクに関する付加的情報を提供することが示唆された(文献1)。

また、研究期間中、30名の心サルコイドーシス患者の73 Ki parametric imageにおいて、画像収集法ならびに画像再構成法での心筋描出能の違いを2名の評価者で検討した。長時間収集(¹⁸F-FDG投与後10-60分間)のKi parametric imageを参照画像とし、短時間収集(¹⁸F-FDG投与後40-60分間)のKi parametric imageと比較した場合、Bayesian penalized likelihoodの高い値(=1000)で画像再構成を行うことより、長時間収集と同等の心筋描出能を得た(一致率: 評価者1、84.9% [62/73]、評価者2、76.6% [59/73])。従って、画像再構成法を調整することにより、短時間収集でも長時間収集と同等のKi parametric imageを取得できる可能性が示唆された(文献2)。

参考文献

1. Nakajo M, et al. Value of Patlak Ki images from ¹⁸F-FDG-PET/CT for evaluation of the relationships between disease activity and clinical events in cardiac sarcoidosis. Sci Rep. 11(1):2729, 2021.
2. Tanaka T, Nakajo M, et al. Short-time-window Patlak imaging using a population-based arterial input function and optimized Bayesian penalized likelihood reconstruction: a feasibility study. EJNMMI Res. 12(1):57, 2022

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakajo Masatoyo, Ojima Satoko, Kawakami Hirofumi, Tani Atsushi, Hirayama Akira, Jinguji Megumi, Kubozono Takuro, Ohishi Mitsuru, Yoshiura Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Value of Patlak Ki images from 18F-FDG-PET/CT for evaluation of the relationships between disease activity and clinical events in cardiac sarcoidosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2729
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-82217-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Takato, Nakajo Masatoyo, Kawakami Hirofumi, Motomura Eriko, Fujisaka Tomofumi, Ojima Satoko, Saigo Yasumasa, Yoshiura Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Short-time-window Patlak imaging using a population-based arterial input function and optimized Bayesian penalized likelihood reconstruction: a feasibility study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 EJNMMI Research	6. 最初と最後の頁 57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13550-022-00933-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Masatoyo Nakajo, Megumi Jinguji, Hirofumi Kawakami, Atsushi Tani, Akira Hirayama, Takashi Yoshiura
2. 発表標題 Patlak Ki images extracted from dynamic 18F-FDG-PET/CT: Values in evaluating the disease activity in cardiac sarcoidosis
3. 学会等名 RSNA Scientific Assembly and Annual Meeting, (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中條 正豊
2. 発表標題 Dynamic PET/CTを用いた18F-FDG-PET Ki parametric imageの臨床応用について
3. 学会等名 第58回日本医学放射線学会秋季臨床大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	窪菌 琢郎 (Kubozono Takuro) (00598013)	鹿児島大学・医歯学域医学系・講師 (17701)	
研究分担者	吉浦 敬 (Yoshiura Takashi) (40322747)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	神宮司 メグミ (Jinguji Megumi) (70418862)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教 (17701)	
研究分担者	谷 淳至 (Tani Atsushi) (70788166)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師 (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------