

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591789

研究課題名(和文) 心筋灌流評価における320列CTとN-13アンモニアPET/CTの比較検討

研究課題名(英文) Diagnostic accuracy of adenosine stress perfusion CT compared with N-13 ammonia PET/CT

研究代表者

近藤 千里 (Kondo, Chisato)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：90192070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：負荷心筋SPECTで虚血陽性11例にアデノシン負荷N-13アンモニアPET/CT(PET)、アデノシン負荷心筋灌流CT(CTP)を行った。心筋虚血をPETは視覚的5段階重症度に分け、CTPはTPR(transmural perfusion ratio)<1.0を陽性とした。計33冠動脈灌流域別でPET灌流低下1以上に対するCTPの感度0.88、特異度0.81、計176心筋分画別でPET灌流低下1以上に対するCTPの感度0.59、特異度0.87、2以上で感度0.73、特異度0.82、3以上で感度0.90、特異度0.75だった。CTPは虚血程度が軽いほど感度が低下し、虚血重症度評価に限界を有する。

研究成果の概要(英文)：We compared diagnostic accuracy of N-13 ammonia PET/CT (PET) and contrast-enhanced CT for evaluation of adenosine-induced myocardial hypo-perfusion in 11 patients with coronary arterial disease who had been documented myocardial ischemia on SPECT. Severity of myocardial ischemia was graded into 5 categories on PET. Myocardial ischemia was judged as positive on CTP when TPR (transmural perfusion ratio) was less than 1.0. From vessel-based analysis for 33 coronary territories, sensitivity and specificity of CTP for detecting any PET positive territories were 0.88 and 0.81, respectively. From segment-based analysis for 176 myocardial segments, sensitivity and specificity of CTP for detecting PET positive segments with equal or greater than grade 1 were 0.59 and 0.87, equal or greater than grade 2 0.73 and 0.82, and equal or greater than grade 3 0.90 and 0.75, respectively. In conclusion, CTP has limitation in detecting mild myocardial ischemia documented on N-13 ammonia PET/CT.

研究分野：心臓核医学

キーワード：心筋灌流CT 心筋灌流PET 虚血性心疾患 心筋虚血

### 1. 研究開始当初の背景

動脈硬化性冠動脈疾患患者のマネジメントにおいて、冠動脈狭窄の生理学的重症度を正しく評価することが、適切な治療選択をする上で重要である。動脈硬化性冠動脈疾患の重症度評価と予後予測を目的とした画像診断的アプローチは、これまで主に2つの方向で検討が進められてきた。1つ目は、運動ないし薬物を用いた負荷時に惹起される心筋灌流異常や心室壁運動異常の発現を安静時と比較することで把握するもので、核医学的手法や心臓超音波等が用いられる。このうち、Single photon emission CT (SPECT) 心筋灌流イメージングは、ガンマカメラと放射性心筋血流トレーサを用いて生理学的に有意の心筋虚血を捉える臨床的診断法として広く用いられており、冠動脈造影による形態的狭窄度診断に比し、患者予後をよりの確に予測する優れた方法であることが数多くの臨床的エビデンスから明らかにされている (Klocke FJ, et al. Circulation. 2003, Hachamovitch R, et al. Circulation. 2003)。2つ目は、冠動脈形態から評価する方法であり、古くから選択的冠動脈造影を用いた狭窄重症度は冠血行再建術の適応決定に広く用いられてきたが、近年では血管内超音波検査や冠動脈 CT 血管造影 (CTA) を用いて血管内腔狭窄と壁性状 (動脈硬化性プラークや石灰化など) が検討されている (Miller JM, et al. N Engl J Med. 2008)。しかし、これらの形態的評価のみでは血行再建術の恩恵を真に受ける患者の選択において限界を有する事実が広く認識されるようになり、心筋灌流や心筋血流予備能などを用いた生理学的重症度の情報を付け加えて評価することが重要になっている。近年、CT を用いて心筋灌流を描出する CT 心筋灌流イメージング (CTP) の研究と開発が進められている。CTP は造影剤投与による心筋壁の造影効果を用いて、安静時には認められないが、薬物負荷時に出現

する心筋壁の造影不良所見から心筋灌流異常を捉える方法である。CTP による心筋虚血診断が確立すれば、CT という単一モダリティを用いて、冠動脈疾患に対して CTA による形態と CTP による機能の同時評価が可能となり、将来的な臨床的有用性が強く期待される。しかし、CTP の臨床的応用の前提として心筋虚血の存在診断および重症度診断の両面から本法の診断精度をまず明らかにしておく必要があることから、本研究を企画した。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、虚血性心疾患が疑われ冠動脈造影の適応と考えられた患者について、同一のアデノシン負荷—安静プロトコールのもと、320 列 CT を用いた CTP と、PET/CT を用いた N-13 アンモニア心筋灌流イメージングの双方を施行し、これらの結果を直接比較検討することで、CTP の心筋虚血診断特性を明らかにすることとした。すなわち、CTP のゴールドスタンダードとしては N-13 アンモニア PET 心筋灌流イメージングを用いた。

### 3. 研究の方法

本研究は、東京女子医科大学倫理委員会の承認 (承認番号 130504、平成 25 年 6 月 21 日承認) のもと、平成 25 年 12 月から平成 27 年 8 月の期間に実施された。

#### (1) 研究の対象

冠動脈疾患を有するか疑いがあり、その臨床的適応により実施された負荷心筋血流 SPECT の結果、心筋虚血が陽性となった 20 歳以上の男女 11 名を対象とした。書面による同意が得られた後に以下のプロトコールで前向き検討をおこなった。

#### (2) 心筋灌流 CT

##### 前処置

CT 施行前の 4 時間を絶食、12 時間を冠拡張薬、遮断薬、カフェイン摂取禁とし

た。患者左肘静脈に造影用、左肘静脈にアデノシン用の注入ライン(22G)を確保した。心拍数抑制のため心拍数 60 bpm 以上の場合はメトプロロール (20-40mg) 経口投与し、心拍抑制効果不十分の場合にはランジオロール(12.5 mg)静脈内追加投与した。

#### 安静 CTA および CTP

320 列 MDCT (Aquilion ONE, Toshiba Medical Systems) を使用した。安静 CTA の条件は、コリメーション 0.5mm、管電圧 100kV、ガントリー回転速度 0.35 秒、前向き心電図同期とした。収縮血圧 110mmHg 以上であればニトログリセリン製剤を舌下した。24.0mg/kg/s の注入速度で造影剤 (370mg/ml) を 12 秒注入し、続いて同じ注入速度で混合注入 (造影剤 3:生食 7) した。注入開始直後より左房内腔に設定した ROI における CT 値を連続記録した。造影剤開始とともに 14 秒間の息止めを指示し、左房 CT 値が 150HU となった時点で 1 ないし 2 心拍分の CT データを収集した。

#### アデノシン負荷 CTP、被曝線量

安静 CTA 終了 20 分経過後、連続的心電図記録下にアデノシン (0.12mg/kg/min) 投与を開始した。開始 3 分 30 秒後より、安静 CTA と同様に造影剤注入し撮像した。

安静 CTA と CTP、負荷 CTP を含めた CT 検査の総実効線量は  $9.7 \pm 1.9$  mSv (安静 CTA および CTP,  $3.0 \pm 0.5$  mSv, 負荷 CTP,  $5.0 \pm 1.9$  mSv) だった。

#### 画像再構成と解析

安静および負荷 CTP 再構成カーネルは心筋灌流用 (FC03) を使用、スライス厚 0.5mm で再構成した。CTP 解析には心筋灌流解析のために開発されたソフトウェア (Myocardial Perfusion, Toshiba Medical Systems) を用いた。左室固有軸 (短軸、垂直長軸、水平長軸) に沿った 3mm 厚の断層画像を作成し、16 セグメントモデル (CT 画像は心尖部のアーチファクトが多いため

採用せず、AHA/ACC17 セグメントモデルにおける心尖部を除外) を用いて冠動脈支配領域を左前下行枝、左回旋枝、右冠動脈に割り当てた。上記ソフトウェアにより心内膜下層、心外膜下層の吸収値を測定し、TPR (transmural perfusion ratio: 心内膜下層の吸収値を、心外膜下層全体の平均吸収値で除した値) を求め、TPR 1 未満を虚血陽性とし定量的評価を行った。16 セグメントの TPR をカラーコード化しブルズアイ表示したもの、および心筋 CT 短軸断層像に重ね合わせたものを作成した。さらに CT 断層画像は一定の条件 (ウインド幅 300HU, ウインドレベル 150HU) で表示し、視覚的に低吸収領域を判断し、定量的評価に加えて視覚的評価も加味して最終的に虚血陽性区域を決定した。

#### (3) アンモニア心筋灌流 PET

Time-of-flight 高感度 PET/CT 装置 (mCT64, Siemens Medical Solutions) を用い、安静、負荷とも N-13 アンモニア (300 MBq/20ml) を 30 秒間、後押し生食 20ml を 30 秒間かけて左肘静脈内に投与し、投与開始直後より 10 分間のリストモード連続収集にてダイナミック収集を行った。減弱補正用 CT 収集は呼吸同期、浅い自発呼吸下の心電図同期、終末呼吸息止め、の 3 方法で、いずれも 10mA にて行った。安静データ収集終了 30 分後、右肘静脈よりのアデノシン投与 (0.12mg/min/kg) を 5 分間行い投与開始 3 分後より N-13 アンモニアを安静時と同様の方法で投与し負荷データを収集した。心筋および左室内腔の時間放射能曲線をダイナミック収集データから求め、RI の時間減衰、部分容積効果、スピルオーバーを補正したのち心筋血流量を算出した。CT と同様の心筋 16 セグメントモデルを用い、安静および負荷時の心筋血流量の相対的分布、安静に対する負荷時心筋血流量の比 (心筋血流予備能) を短軸および

長軸断層画像およびブルズアイ表示した。安静時像と比較し負荷時に出現する灌流低下を視覚的に5段階(0=normal, 1=mildly reduced, 2=moderately reduced, 3=severely reduced, 4=no uptake)に分類し、1以上の負荷時灌流低下を虚血陽性と判断した。アンモニア PET による被曝線量は負荷安静を合わせて2-3 mSvの範囲であった。

#### 4. 研究成果

計33冠動脈灌流域別でPET灌流低下 $\geq 1$ に対するCTPの感度0.88、特異度0.81であった。一方、計176心筋分画別でPET灌流低下 $\geq 1$ に対するCTPの感度0.59、特異度0.87、精度0.75、 $\geq 2$ で感度0.73、特異度0.82、精度0.80、 $\geq 3$ で感度0.90、特異度0.75、精度0.76であり、 $\geq 2$ でCTPの精度が極大となった。結論として、CTPは冠動脈支配域別の心筋虚血有無の判定については比較的有効だが、虚血程度が軽いほど感度が低下し、虚血範囲と重症度の評価には限界を有する。

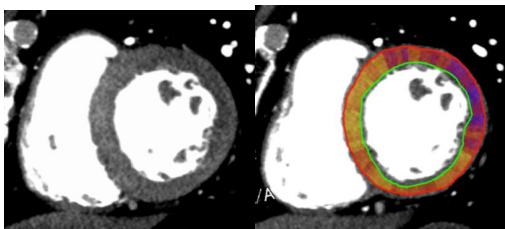


図1 多枝病変(#1 90%, #3 75%, #11 100%)を有する陳旧性下壁心筋梗塞兼狭心症症例の負荷心筋灌流CT。前壁から側壁にかけて低吸収域(左図)を認め、TPRをカラーコードして重ねた画像では紫色で表示される心内膜側低灌流域が認められる(右図)

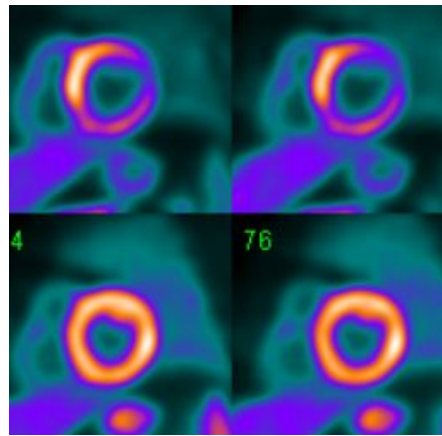


図2 図1と同一症例のアンモニア心筋灌流PET。負荷像(上段)と安静像(下段)を比較すると、前壁、側壁、下壁の虚血が認められる。図1で認められなかった下壁の虚血が明瞭である。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

1. Kondo C, Watanabe E, Momose M, Fukushima K, Abe K, Hagiwara N, Sakai S. In vivo validation of gated myocardial SPECT imaging for small hearts: comparison with cardiac MRI. EJNMMI Research.6:9,2016.(査読有)

〔学会発表〕(計1件)

1. 近藤千里、福島賢慈、百瀬満、阿部光一郎、萩原信久、坂井修二 アデノシン負荷心筋灌流CTの心筋虚血診断特性： $^{13}\text{N}$ -アンモニアPET/CTとの比較 第56回日本核医学会 学術総会 2016年11月3日 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

近藤 千里 (KONDO Chisato)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：90192070