

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461829

研究課題名(和文) 半導体SPECTを用いた心筋局所血流の定性・定量解析による虚血性心疾患の総合診断

研究課題名(英文) Integrated diagnostics for ischemic heart disease by qualitative and quantitative analysis of regional myocardial perfusion with use of semiconductor SPECT

研究代表者

宮川 正男 (Miyagawa, Masao)

愛媛大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：90346685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患の診断確定には冠動脈造影が必要だが、侵襲性が高いため、負荷心電図や心筋SPECT(Single Photon Emission Tomography)が実施される。SPECTは、血行再建術の適応決定や予後評価に有用な方法だが、多枝狭窄病変例での感度低下や下後壁の偽陽性が短所であった。本研究では国内で二番目に導入された半導体検出器を装着した新しいSPECT装置を用いて、まず腹臥位撮影やダイナミック撮影を追加した斬新な検査プロトコルを確立した。続いて心筋血流予備能を短時間かつ低被曝で評価できる解析ソフトウェアを開発して臨床応用し、二件の特許を取得した。

研究成果の概要(英文)：Reliable evidences have been confirmed that myocardial flow reserve (MFR) is a powerful predictor of cardiac events and mortality. The novel semiconductor SPECT camera provides higher sensitivity and higher temporal and spatial resolution enough to acquire dynamic 3-D data during the first pass of a radiotracer in a similar way as PET. We have explored appropriately designed clinical protocols for the camera which includes prone imaging or dynamic imaging and reported the feasibility of them. Subsequently, we have developed novel software for quantitation of global and regional MFRs using the data from dynamic myocardial perfusion SPECT and obtained two patents approval for it. Finally, we have successfully applied the examination for more than 150 patients with coronary artery diseases and got favorable results using the new software. The radiation exposure of patients could be reduced as low as 3.7 to 7.4 mSv, which is another advantage of this procedure.

研究分野：放射線医学、心臓核医学

キーワード：心筋血流予備能 半導体SPECT 心筋血流シンチ

## 1. 研究開始当初の背景

米国では年間約 900 万件、日本では約 20 万件の心筋血流シンチグラフィが施行され、撮影にはアンガー型ガンマカメラが汎用されている。心臓に集積した放射性同位元素 (RI) から放射されるガンマ線は、まずヨウ化ナトリウムクリスタル (検出器) で光信号に変換され、光電子増倍管に入射後に電子に変換される間接法を採っているため、空間及びエネルギー分解能が制限される。一方、半導体検出器は、小型軽量化したテルル化亜鉛カドミウム (CZT) が採用されており、ガンマ線を直接電気信号に変換するため、変換効率が格段に向上する。実際に、ファントムを用いたわれわれの基礎実験の結果からは、従来装置に比べて感度が約 4 倍、空間分解能は約 2 倍であった (論文 1)。これは、短時間撮影 (5 分以内) が可能となること、また RI の投与量を減らせるので被曝を低減できることを意味する。

近年、虚血性心疾患の患者に対して心筋血流予備量比 (fractal flow reserve : FFR) を測定して、病変の重症度を定量化することにより、経皮的冠動脈形成術 (PCI) を適用すべき狭窄病変と、そうでない狭窄病変の判別ができるとする大規模予後調査の報告がある。FFR の測定には、カテーテルの先端から個別の狭窄冠動脈内へ、侵襲的にプレッシャーワイヤを挿入することが必要である。

エビデンスに基づくと、待機的 PCI の適応決定には、まずは非侵襲的な負荷心筋血流シンチグラフィによる虚血の証明が必須とされているが、アンガー型ガンマカメラでは主に定性的評価しかできなかった。これまで、局所心筋血流量や心筋血流予備能 (myocardial flow reserve: MFR) を非侵襲的に定量化する方法としては、PET (陽電子断層撮影) がゴールド・スタンダードとされてきたが、PET 検査にはサイクロトロンおよび N-13 アンモニアなどの高価な合成装置が必要であるためいまだ汎用化されていない。

## 2. 研究の目的

本研究は、半導体検出器を用いた全く新しい単光子放射断層撮影 (Single Photon Emission Tomography : SPECT) 装置を用いて、非侵襲的に、短時間かつ低被曝下に、心筋局所血流の定性・定量解析を三次元的に総合評価することによって、虚血性心疾患の診断能を飛躍的に向上させることを目的とする。

## 3. 研究の方法

半導体カメラ (GE 社製 DNM530c) では、心臓を取り囲むように 180 度リング状に並んだ複数の小型検出器が、回転することなく固定されたまま同時収集する。したがって、RI のボーラス投与と同時にリストモード収集を

開始すると、三次元の心筋血流ダイナミックデータが得られる。心プールから左室心筋へ 3 秒ごとに RI が取り込まれる様子が三次元断層像で経時的に観察できる。分解能も 6.5mm 以下と従来の二倍以上良好なので、左室内腔 (input function: 入力関数) と左室心筋 (output function: 出力関数) にそれぞれ関心領域 (volume of interest) を設定して、時間放射能曲線を得ることが可能である。PET と同様の、1 tissue--2 compartment model を応用すれば、ダイナミックデータから局所心筋血流の定量が理論上可能となる。運動負荷法は、体動が問題となるので施行できない。したがって、仰臥位で施行が可能なアデノシン、ATP など冠拡張剤による薬剤負荷法を用いて負荷後像と安静時データを得る。負荷後心筋血流を安静時血流で除する ( $K_1 \text{ stress}/K_1 \text{ rest}$ ) ことで、MFR を測定することが可能となった。こうして得られた MFR を同時に得られるルチン SPECT の諸指標および冠動脈造影 (CAG) 所見と比較評価した。

## 4. 研究成果

- ・まず、ダイナミック撮影とルチンの SPECT 撮影を組み合わせ、ATP 負荷および安静時 SPECT データを得る半導体 SPECT 装置で実行可能なプロトコルを考案した。

- ・ルチンの SPECT 撮影において、仰臥位撮影に引き続いて腹臥位撮影を施行することで下後壁の吸収に伴うアーチファクトが軽減できることを 250 例の連続症例において証明した。短時間撮影可能という本装置の特長が生かされた (論文 2)。

- ・本装置の感度の高さを生かすために RI 低投与量撮影を行い、Tc-99m 心筋血流 SPECT において負荷時 3 MBq/kg、安静時 9 MBq/kg まで投与量を減じても診断可能な画像が得られることをつきとめた (論文 4)。

- ・上記の場合の患者の実効被曝線量は、3.4 ~ 6.7 mSv と十分に低い値に抑制できた。北米心臓核医学会のガイドラインにおいて目標とされる 9 mSv 以下を達成可能であった。

- ・得られた時間放射能曲線に、1 tissue--2 compartment model を適応して、MFR を定量可能なコンピューターソフトウェアを作成した。試行錯誤を重ねて解析のほぼ自動化を達成した (論文 4)。

- ・虚血性心疾患患者、連続 150 例以上に、このソフトウェアを実際に適用し検討した。そのうち血管造影を施行された 90 症例については、有意冠動脈狭窄のある病変枝数と心筋全体の MFR との関連、および SYNTAX score と MFR との関連、25 例については FFR 値と冠動脈領域別の MFR との関連を検討した。1 枝、2 枝、3 枝病変群と有意狭窄なしの群 ( $p < 0.001$ )、また 3 枝病変群と 1 枝病変群 ( $p = 0.041$ ) の MFR にはそれぞれ有意差を認めた。また、MFR と SYNTAX score ( $r = 0.578$ ,  $P < 0.0001$ ) および FFR 値 ( $r = 0.62$ ,  $P = 0.0076$ )

にはそれぞれ有意の負および正の相関関係を認めた。15例の三枝病変例を予測する目的でロジスティック多変量解析を施行した。糖尿病、喫煙、心筋梗塞の既往の有無、安静時駆出率、MFRおよびルチンのSPECTの指標であるSSS、SDSなど11の変数からMFRとSSSが独立した予測因子として選択された(学会発表1,6,7,10)。

研究期間中に、心筋血流SPECTの定量法に関する三本の特許出願およびいずれも取得公開することができた。今後、引き続き完成した半導体SPECTのソフトウェアを用いた多施設共同研究につなげてゆきたい(論文5,学会発表3)。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 12 件)

1. Chikamori T, Goto K, Hida S, Miyagawa M, Ishimura H, Uchida K, Fukuyama T, Mochizuki T, Yamashina A. Diagnostic performance of a semiconductor gamma-camera system as studied by multicenter registry. Journal of Cardiology 2016;67: in press. 査読有り
2. 宮川正男, 西山香子, 石村隼人, 田代らみ, 望月輝一. 心臓専用半導体 SPECT の最新動向. INNERVISION 2015; 30 (12): 46-47. 査読無し
3. Miyagawa M, Nishiyama Y, Tashiro R, Ishimura H, Takahashi Y, Mochizuki T. Novel cardiac SPECT technology with semiconductor detectors: emerging trends and future perspective. Ann Nucl Cardiol 2015 ; 1 (1): 18-26. 査読有り
4. 宮川正男, 西山香子, 望月輝一. Discovery NM530c の臨床評価. 臨床放射線 2015; 60(4): 503-512. 査読有り
5. 高橋康幸, 宮川正男, 西山香子, 石村隼人, 望月輝一. Discovery NM530c の技術的特性の検討. 臨床放射線 2015; 60(4): 495-502. 査読有り
6. 西山香子, 宮川正男, 望月輝一. 被曝低減プロトコール. 映像情報 Medical 2015; 47(3): 16-17. 244-248. 査読無し
7. 宮川正男. 心筋 SPECT 先端技術: 半導体カメラの Innovation Technology. 第 40 回ニュータウンカンファレンス記録集 2015; 40(1) May, p5. 査読無し
8. 宮川正男, 西山香子, 石村隼人, 望月輝一. 心臓専用半導体 カメラ Discovery NM530c で心筋虚血をみる. 心臓核医学 2015; 17(1): 16-17. 査読無し
9. Nishiyama Y, Miyagawa M, Kawaguchi N, Nakamura M, Kido T, Kurata A, Kido T, Ogimoto A, Higaki J, Mochizuki T. Combined supine and prone myocardial perfusion single-photon emission computed tomography with a cadmium zinc telluride camera for detection of coronary artery disease. Circ J. 2014;78(5):1169-1175. 査読有り
10. 宮川正男, 西山香子, 川口直人, 望月輝一. Discovery NM530c の使用経験 核医学専門医の立場から 心臓核医学 2014; 16(3): 14-15. 査読無し
11. Takahashi Y, Miyagawa M, Nishiyama Y, Kawaguchi N, Ishimura H, Mochizuki T. Dual radioisotopes simultaneous SPECT of 99mTc-tetrofosmin and 123I-BMIPP using a semiconductor detector. Asia Oceania J Nucl Med Biol. 2014;3(1): 43-49. 査読有り
12. Takahashi Y, Miyagawa M, Nishiyama Y, Ishimura H, Mochizuki T. Performance of a semiconductor SPECT system: comparison with a conventional Anger-type SPECT instrument. Ann Nucl Med 2013;27:11-16. 査読有り

[学会発表](計 10 件)

1. Masao Miyagawa. Invited Lecture at Symposium: CZT based SPECT for myocardial perfusion imaging. "The impact of a novel SPECT camera with semiconductor detectors on clinical nuclear cardiology." (2015.12.11, Assan Medical Center, Seoul, Republic of Korea)
2. Miyagawa M, Nishiyama Y, Yokoyama R, Ide KS, Ogawa R, Tanabe Y, Kido TO, Kurata A, Mochizuki T. Development of a Novel Software for Calculating Myocardial Flow Reserve from Dynamic Kinetic Analysis Using a Cadmium-zinc-telluride (CZT) SPECT. Scientific Oral Presentation; RSNA 101th Annual Meeting 2015 (2015.12.2, McCormic Place, Chicago, USA)

3. Masao Miyagawa, Yoshiko Nishiyama, Hayato Ishimura, Rami Yokoyama, Kana Ide, Teruhito Mochizuki. "Estimation of myocardial flow reserve on dynamic 99mTc-SPECT using an ultrafast CZT gamma camera for detection of multivessel coronary artery disease." International Symposium 2015 in Hokkaido University; Perspectives on Nuclear Medicine for Molecular Diagnosis and Integrated Therapy. (2015.7.31, Keio Plaza Hotel Sapporo, Japan)
4. 宮川正男 シンポジウム「心筋血流の定量解析」 Discovery NM530c を用いた心筋血流の定量。第 25 回 日本心臓核医学会総会・学術大会 (2015.6.27, 東京コンベンションホール、東京都中央区京橋)
5. 西山香子、宮川正男、横山らみ、横井敬弘、小川遼、福山直紀、田邊裕貴、城戸倫之、城戸輝一、望月輝一。半導体 SPECT 装置を用いた被曝低減プロトコールに関する検討。第 25 回 日本心臓核医学会総会・学術大会 (2015.6.27, 東京コンベンションホール、東京都中央区京橋)
6. Nishiyama Y, Miyagawa M, Yokoyama R, Tanabe Y, Matsuda T, Nakamura M, Kido T, Mochizuki T. Feasibility of Stress-only CZT Myocardial Perfusion SPECT with Combined Supine and Prone Imaging. RSNA 100th Annual Meeting 2014 (2014.12.1, McCormic Place, Chicago, USA )
7. 近森大志郎、山科章、石村隼人、宮川正男、望月輝一、ほか。ワーキンググループ最終報告：日本における新型半導体カメラの有効的使用に関する研究。第 54 回日本核医学会学術総会 (2014.11.7, 大阪国際会議場 大阪市北区中之島)
8. 西山香子、宮川正男、横山らみ、田邊裕貴、福山直紀、松田卓也、中村壮志、城戸輝仁、望月輝一。半導体 SPECT 装置で combined supine and prone imaging を用いた stress-only 心筋血流 SPECT の有用性。第 54 回日本核医学会学術総会 (2014.11.6, 大阪国際会議場 大阪市北区中之島)
9. 宮川正男。シンポジウム 心臓専用半導体ガンマカメラ Discovery NM530c で心筋虚血をみる 第 24 回日本心臓核医学会

総会・学術大会 (2014.7.19, ひめ銀ホール、松山、愛媛)

10. Miyagawa M, Nishiyama Y, Mochizuki T. Estimation of myocardial flow reserve using a Cadmium-Zinc-Telluride (CZT) SPECT in patients with multi-vessel coronary artery disease. 17th Workshop of the Japanese-German Radiological Affiliation. (2014.6.7, アクロス福岡福岡市中央区天神)

〔図書〕(計 1 件)

1. Miyagawa M, Nishiyama Y, Ishimura H, Tashiro R, Ide K, Mochizuki T, Chapter 14 Emerging trends and future perspective of novel cardiac SPECT technology, in: Kuge Y, Shiga T, Tamaki N (Eds.), Perspectives on Nuclear Medicine for Molecular Diagnosis and Integrated Therapy, SpringerOpen, Springer International Publishing Ltd, London, 2016, pp. 183-191.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

1. 名称：3次元ダイナミック心筋核医学画像データのパトック解析

発明者：望月 輝一、宮川 正男、

浜田 一男、小林 和徳

権利者：国立大学法人愛媛大学、日本メジフィジックス株式会社

種類：国際特許分類】

G 0 1 T 1/161 (2006.01)

G 0 6 T 1/00 (2006.01)

番号：特願 2013-63178 (P2013-63178)

出願年月日：2013年3月26日

国内外の別：国内

2. 名称：コンピュータプログラム、画像処理装置及び方法

発明者：宮川 正男、石村 隼人、望月 輝一、細谷 徹夫、寺岡 悟見

権利者：富士フイルム R I ファーマ株式会社、国立大学法人愛媛大学

種類：国際特許分類】

G 0 1 T 1/161 (2006.01)

A 6 1 B 6/03 (2006.01)

A 6 1 B 5/055 (2006.01)

番号：特願 2014-145121 (P2014-145121)

出願年月日：2014年07月15日

国内外の別：国内

取得状況 (計 3 件)

1. 名称：心筋の局所的な放射能取り込み量の指標化技術

発明者：望月 輝一、宮川 正男、  
浜田 一男、小林 和徳  
権利者：国立大学法人愛媛大学、日本メジフ  
イジックス株式会社  
種類：国際特許分類】  
G 0 1 T 1/161 (2006.01)  
番号：特開 2014-48158(P2014-48158A)  
取得年月日：2014 年 3 月 17 日  
国内外の別： 国内

2. 名称：3次元ダイナミック心筋核医学画  
像データのパトロック解析  
発明者：望月 輝一、宮川 正男、  
浜田 一男、小林 和徳  
権利者：国立大学法人愛媛大学、日本メジフ  
イジックス株式会社  
種類：国際特許分類】  
G 0 1 T 1/161 (2006.01)  
G 0 6 T 1/00 (2006.01)  
番号：特開 2014-190695(P2014-190695A)  
取得年月日：2014 年 10 月 6 日  
国内外の別： 国内

3. 名称：コンピュータプログラム、画像処  
理装置及び方法  
発明者：宮川 正男、石村 隼人、望月 輝  
一、細谷 徹夫、寺岡 悟見  
権利者：富士フイルム R I ファーマ株式会社、  
国立大学法人愛媛大学  
種類：国際特許分類】  
G 0 1 T 1/161 (2006.01)  
A 6 1 B 6/03 (2006.01)  
A 6 1 B 5/055 (2006.01)  
番号：特開 2016-20866(P2016-20866A)  
取得年月日：2016 年 02 月 04 日  
国内外の別： 国内

〔その他〕  
ホームページ等  
特になし

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

宮川 正男 (Miyagawa, Masao)  
愛媛大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号：90346685

##### (2)研究分担者

望月 輝一 (Michizuki, Teruhito)  
愛媛大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：80145094