

簡便なポジトロン断層撮像法(PET)による心筋血流量計測法の開発

吉永 恵一郎 [北海道大学大学院医学研究科分子イメージング講座／特任講師]
玉木 長良 [北海道大学大学院医学研究科病態情報学講座・核医学分野／教授]
加藤 千恵次 [北海道大学医学部保健学科／准教授]

背景・目的

心血管動脈硬化危険因子を持つリスク者に対し、進行程度を正確に評価し、治療介入を行えば動脈硬化性疾患発症者を減少させうる。動脈硬化の早期には血管内皮機能障害が生ずる。心筋血流ポジトロン断層撮像法(PET)の特徴は心筋血流量を直接的に計測でき、心筋末梢抵抗血管レベルの血管機能を精度高くかつ侵襲なく計測できることである。⁸²ルビジウムはジェネレータから放射性医薬品を合成でき、撮像装置のみで検査が可能である。しかし、心筋血流量の計測への応用は極めて限られており、血管内皮機能について計測する報告は現在までない。

本研究の目的は⁸²ルビジウムによる普及可能な定量的心筋血流量計測法を開発することである。

内容・方法

米国ブロコ社製⁸²ルビジウム合成装置から放射性薬品を合成する。放射性医薬品の投与量の決定、データ収集法、画像再構成法についてまず技術的な基礎的検討を施行した。健常者および喫煙者を対象に⁸²ルビジウム PET(安静時、血管拡張薬投与時、寒冷刺激時)による心筋血流計測を施行し、冠血管内皮機能、血管平滑筋機能計測を行う。検査プロトコールは北海道大学で酸素標識水PET用に開発した方法を応用した。

局所心筋血流解析は共同研究者の加藤がモデル解析を応用しプログラムの開発を行った。ルビジウム PETにより計測した心筋血流量特に寒冷刺激時の心筋血流増加反応が、正確であるか検討するため、同一研究対象者に酸素標識水 PETで同様のプロトコールを施行し、心筋血流計測を施行し、両者を比較検討し、心筋血流計測法としての妥当性を検証した。さらにルビジウムによる検査精度の確認のため、健常者を対象として同日に血流測定を繰り返し施行し、検査の再現精度について検討を行った。

結果・成果

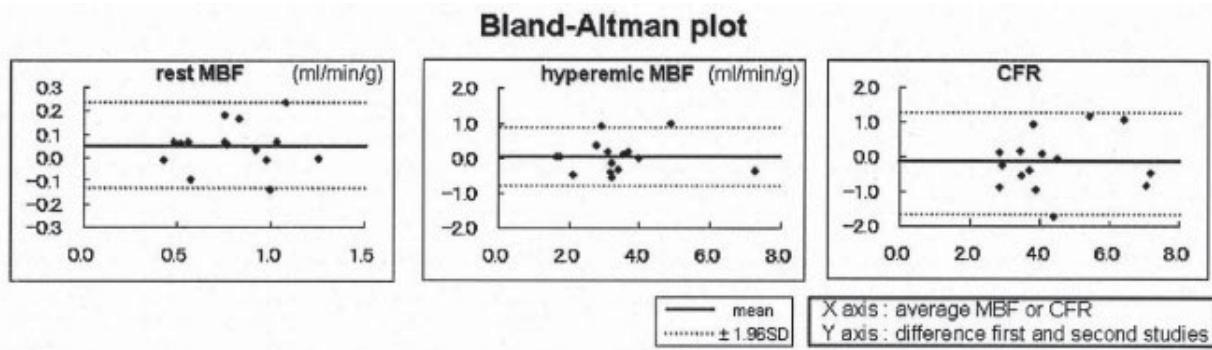
1) ⁸²ルビジウム心筋血流検査の技術的検討：日本人での投与量の報告はこれまでまとまった報告は皆無であり、また2Dモード収集法による投与量については十分な検討が行われていなかった。体重73kg・BMI24.6の健常者に低用量(6.7MBq/kg)および高用量(22.6MBq/kg)の投与を施行した。低用量ではRIの心筋集積が不均一で、さ

らに入力関数にも統計ノイズが著明であり、わが国においても北米と同様の投与量が望ましいことが明らかになつた。短半減期の放射性医薬品を大量に投与するため早期の画像はバックグラウンドの放射能が高く画質が不良となる。投与150秒後から10分までの画像を再構成すると定性評価のための鮮明な画像が得られることが分かった。今後われわれが確立したデータ収集法がわが国における標準となると予想される。

2) ⁸²ルビジウム心筋血流イメージングの虚血性心疾患診断能および画像特性：⁸²ルビジウムは心筋細胞内に停留するため視覚評価のための定性画像が作成可能である。多枝病変冠動脈疾患患者5名と年齢を一致させた健常者8名で画質、診断能を比較した。従来のSPECT心筋血流検査では多枝病変患者の検出は困難とされていたが、全例(5/5=100%)で疾患の存在を検出できかつ最も高度な狭窄病変を指摘した。画質は患者、健常者ともに均一なRI集積を認め鮮明な画像を得ることができた。本検討により⁸²ルビジウムは鮮明な画質を呈し冠動脈を的確に診断できることが明らかになった。

3) ⁸²ルビジウム局所心筋血流解析プログラムの開発：21人の健常者データから左室内腔と左室心筋全体の3次元関心領域と16箇所の局所心筋関心領域を自動設定するプログラムを作成した。左室内腔と心筋関心領域での相互のspilloverを考慮し、心筋全体の放射能曲線から得る入力関数を局所心筋K1算出に用いた式を考案した。プログラムの検証のためK1および心筋血流量の領域間ばらつきと再現性をオタワ大学が開発した従来法と比較した。われわれの解析プログラムは従来法より局所のK1および心筋血流量の相関が良好であった($K1(\text{ml}/\text{min/g}) = MBF(1 - 0.860 \exp(-0.543/MBF))$, $r=0.89$ vs. $r=0.37$) ($p<0.001$)。さらに個人毎の局所K1のばらつきも従来法より低値を示した($CV=25\%$ vs. $CV=43\%$, $p<0.001$)。以上から精度の高い簡便で普及可能なプログラムの開発に成功した。

4) ⁸²ルビジウム局所心筋血流検査再現性の検討：15名の冠動脈疾患のない被験者に安静・薬剤負荷検査を20分の間隔で繰り返し施行し、心筋血流量の再現性を検討した。2回の安静時心筋血流量に有意差は認めなかつた(0.76 ± 0.24 vs. 0.85 ± 0.25 ml/min/g, $P=0.31$, mean difference $11.6 \pm 17.1\%$)。負荷時心筋血流量にも差は認めなかつた(3.36 ± 1.49 vs. 3.40 ± 1.37 ml/min/g, $P=0.81$, mean difference $8.57 \pm 19.5\%$)。よって本検査は高い再現性があることを明らかにした。



5) ^{82}Rb による心筋血流予備能および血管内皮機能計測、酸素標識水との比較：

10例の喫煙者および10例の健常者を対象にルビジウム、酸素標識水にて心筋血流量を安静、ATP負荷、寒冷刺激下に計測した。心筋血流量はいずれの検査においても ATP 投与時に増加した($P<0.01$)。心筋血流予備能は酸素標識水では健常者は喫煙者より高値を示したが($P<$

0.01)、ルビジウムではその差を認めなかつた。いずれの検査でも寒冷刺激時に健常者では心筋血流量の増加を認めたが($P<0.01$)、喫煙者では血流増加を認めなかつた。ルビジウムと酸素標識水の血流測定は幅広い血流レンジで良好な相関を示した($r=0.79$; $p<0.01$)。以上からルビジウムによる血管内皮機能計測は喫煙者などの血管内皮機能異常の検出に広く応用される可能性を示した。

	Rest	Hyperemia	CFR	CPT	CPT Reserve
H_2^{15}O Control(n=10)	0.90 ± 0.17	3.37 ± 0.59	5.00 ± 1.21	0.85 ± 0.20	0.95 ± 0.14
Smokers(n=10)	0.93 ± 0.20	2.22 ± 0.68	2.65 ± 0.84	0.710 ± 0.15	0.78 ± 0.14
P value	P=0.85	0.0015	P<0.001	0.075	0.021
^{82}Rb Control(n=10)	0.80 ± 0.21	3.15 ± 0.94	4.10 ± 1.3	0.87 ± 0.29	1.15 ± 0.41
Smokers(n=10)	0.910 ± 0.16	3.08 ± 0.98	3.52 ± 1.3	0.65 ± 0.06	0.72 ± 0.11
P value	0.21	0.85	0.52	0.053	0.017

研究成果：学会発表・採択演題・応募演題

国内学会発表

- 吉永恵一郎, 真鍋 治, 納谷昌直, 加藤千恵次, 孫田恵一, 高森清華, 表英彦, 筒井裕之, 玉木長良: ジェネレータ産生 ^{82}Rb PETによる新たな心筋血流イメージング. 第18回日本心血管画像動態学会, 津, 2008
- Yoshinaga K, Manabe O, Naya M, Katoh C, Kawashima N, Soma T, deKemp RA, Tsutsui H, Tamaki N. Diagnostic Accuracy of New Generator-produced ^{82}Rb Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography in the Detection of Coronary Artery Disease The 72th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 福岡, 2008. 3月 25日
- 真鍋治, 吉永恵一郎, 納谷昌直, 加藤千恵次, 孫田恵一, 高森清華, 表英彦, Robert A deKemp, 玉木長良 ジェネレータ産生 ^{82}Rb PETによる新たな心筋血流イメージングの診断能および画像特性第67回日本医学放射線学会, 横浜, 2008年4月5日
- 加藤千恵次, 吉永恵一郎, 真鍋治, 志賀哲, 玉木長良 ルビジウム 82 心筋PETにおける局所心筋血流定量法の開発第67回日本医学放射線学会, 横浜, 2008年4月5日

5. 高森清華, 辻真太郎, 堀江達則, 孫田恵一, 荒井博, 表英彦, 久保直樹 ^{82}Rb PETによる心筋血流検査における検査方法と画像についての検討第64回日本放射線技術学会総会学術大会, 横浜, 2008年4月5日

6. 高森清華, 辻真太郎, 堀江達則, 孫田恵一, 荒井博, 表英彦, 久保直樹 ^{82}Sr - ^{82}Rb PET ジェネレータの特性第64回日本放射線技術学会総会学術大会, 横浜, 2008年4月5日

7. 堀江達則, 辻真太郎, 堀江達則, 孫田恵一, 荒井博, 表英彦, 吉永恵一郎 ^{82}Rb を用いた心筋血流 PETにおける最適撮像開始時間の検討第64回日本放射線技術学会総会学術大会, 横浜, 2008年4月5日

国際学会発表 55th Society of Nuclear Medicine(米国核医学会)Annual Meeting

- Yoshinaga K, Manabe O, Katoh C, Naya M, deKemp RA, Klein R, Beanlands RSB, Tamaki N. Measurement of Coronary Endothelial Function with Rubidium-82 PET-Comparison with Oxygen 15 -Labeled Water PET-
- Manabe O, Yoshinaga K, Katoh C, Naya M, deKemp RA, Tamaki N. Repeatability of Rest and Hyperemic Myocardial Blood Flow Measurements with Rubidium-

⁸²PET.

3. Katoh C, Yoshinga K, Manabe O, Tamaki N. New Quantification Algorithm of Regional Myocardial Blood Flow with ⁸²RubidiumPET.

June 15–18, 2008 New Orleans, LA

論文

1. Manabe O, Yoshinga K, Katoh C, Naya M, deKemp RA, Tamaki N. Repeatability of Rest and Hyperemic Myocardial Blood Flow Measurements with ⁸²Rb Dynamic PET. J Nucl Med 2009 : 50 : 68–71

今後の展望

国内学会で、国内の研究者と意見交換を予定している。さらに米国核医学会総会に演題を応募しており、海外のエキスパートからフィードバックが得られるものと考える。現在論文の草稿が準備されているが、国内外の専門家の意見を取り入れた後学術誌へ投稿する予定である。

共同研究者の加藤は開発した心筋血流計測プログラムを北海道大学に知的財産登録を行い、全国への普及に向け準備を進めている。

本研究開発により簡便な⁸²ルビジウム心筋血流 PETによる定量的心筋血流計測方法が確立出来たことから、全国各地の拠点病院でリスク保持患者に対する包括的な動脈硬化リスク評価が可能となると期待される。