

学位論文題名

Estimation of myocardial blood flow and myocardial
flow reserve by ^{99m}Tc -sestamibi imaging.comparison
with results of ^{15}O]H₂O PET

(^{99m}Tc - sestamibi イメージングを用いた心筋血流量、
血流予備能の評価： ^{15}O]H₂Oを用いた PET の結果との比較)

学位論文内容の要旨

冠動脈疾患の診断や虚血の機能的重症度評価のために、 ^{99m}Tc -標識心筋血流製剤を用いた心筋血流シンチグラフィが臨床において広く用いられている。しかし、3 枝病変では、左室全体で負荷時の血流増加が制限される可能性があり、SPECT 画像上一見正常に見えることがある。このような症例でポジトロン CT (PET) を用いて心筋血流予備能 (MFR) を定量的に評価すると、び慢性の MFR 低下として検出することができる。しかし、PET 装置は、トレーサ合成の困難さなどにより臨床的検査としてはまだ広く普及していない。通常の冠動脈疾患の診断で使用される ^{99m}Tc -標識心筋血流製剤を用いて MFR を算出できれば、冠動脈の機能的定量評価法として臨床的に広く応用が可能である。我々は、 ^{99m}Tc -標識心筋血流製剤を用い input function を考慮した心筋血流量指標の算出法を考案し、 ^{15}O -water を用いた PET より算出された心筋血流量 (MBF) や MFR とこの方法で算出された値を比較することにより妥当性を検討した。

方 法

対象は、冠動脈造影上有意狭窄を有する 20 例を冠動脈疾患(CAD)群 (男性 16 名、女性 4 名、平均年齢 65.3 ± 9.6 歳)、健常ボランティア 9 名を正常(Normal)群 (男性 8 名、女性 1 名、平均年齢 38.3 ± 10.9 歳)。

Tc-MIBI プルトコール：安静時、右前腕より延長チューブ内 ^{99m}Tc -MIBI (10mCi/2ml) を入れ、引き続き生食 16ml にて約 8 秒間で定速フラッシュした。ATP 負荷時は左前腕より ATP 0.16 mg/kg/min を持続投与し、3 分目に上記と同じ条件で MIBI を静注し、5 分間で ATP を終了した。安静時、ATP 負荷時共にフラッシュ直後より、正面からダイナミック収集を 50msec/frame にて 50 秒間、それ以降 500msec/frame にて 70 秒間を行った。MIBI 投与 5 分後に、2 分間の Planar Static 撮像を、60 分後から SPECT 撮像を行った。

心筋血流解析法は、5 分後の Planar Static 画像で、心臓に関心領域 (ROI) をとり 1 分間あたりの心筋カウント Cm (cpm) を、正面のダイナミック収集した画像で大動脈が描出されている 3~4 秒程度を加算した画像より大動脈弓部に 2×2 ピクセルの ROI をとり、Aorta での時間放射能曲線

(TAC) を求め、ガンマフィッティングしてその単位面積あたりのカウント (Aorta ACU, counts/cm²) を算出した。さらに SPECT 短軸像にて Threshold 法を用いて左室心筋辺縁を抽出し左室容積を算出、さらに心筋比重を 1.05 としそれをかけて心筋重量 (M,g) を求めた。心筋血流指標 (MBFI) は、Sapirstein、Stewart-Hamilton 原理より $MBFI = Cm / Aorta ACU \times 100 / M$ の式にて算出した。また安静時 MBFI は、当院における PET 検査時の安静時 rate-pressure product (RPP) の平均 7211 で安静時 MBFI を補正したものも算出した ($c-MBFI = MBFI \times RPP / 7211$)。さらに ATP 負荷時の MPI を安静時 MPI で割ったもの MIBI より算出された MFR として求めた。

結 果

安静時および ATP 負荷時の Tc-MIBI を用いて算出された MBFI と PET より算出された MBF の相関は、 $MBFI = 13.174 + 11.732 \times MBF$, $r = 0.821$, $p < 0.001$ と有意な高い相関関係を認めた。RPP 補正後は $c-MBFI = 10.592 + 12.546 \times c-MBF$, $r = 0.845$, $p < 0.001$ となり、やや相関係数がよくなった。

Tc-MIBI を用いて算出された MFR と PET より算出された MFR の相関は、 $Tc-MFR = 0.849 + 0.331 \times PET-MFR$, $r = 0.845$, $p < 0.001$ と MIBI にて MFR を過小評価するものの有意な高い相関関係を認めた。RPP 補正後の MFR の相関は、 $c-Tc-MFR = 0.916 + 0.383 \times c-PET-MFR$, $r = 0.843$, $p < 0.001$ であった。

PET より算出される MFR2.8 未満を異常とした時の冠動脈疾患の検出は、感度 95%(19/20)、特異度 100%(9/9)であった。一方、MIBI より算出される MFR1.8 未満を異常とした時、感度 80%(16/20)、特異度 89%(8/9)であった。

考 察

^{99m}Tc-MIBI を用いた MBFI および MFR は、いずれも ¹⁵O-water を用いた PET により求められた値と高い相関関係を示した。また MIBI より算出された MFR は、PET により算出された値より過小評価するものの、冠動脈疾患検出の感度、特異度も比較的高かった。この方法の限界としては、人間の心筋での MIBI の Extraction Fraction が明かではなく、また入力関数が体外計測による二次元値であるので心筋血流絶対値としては算出できていない。また MIBI の心筋 retention は、2.5~3 倍以上の高血流域ではプラトーとなることが報告されており、今回我々が算出した MFR が PET のデータに比べ過小評価していることと一致し、高血流域の評価に限界がある。また今回の検討では、左室全体としての MPI と MFR しか算出しておらず、冠動脈疾患の検出としては局所の MFR 解析が必要と考えられ、今後の課題と考えている。

結 語

我々は、^{99m}Tc-MIBI を用いた心筋血流量の指標および心筋血流予備能の非侵襲的定量算出法を考案した。MIBI より算出された MFR は、PET により算出された値より過小評価するものの高い相関関係を示した。本法は 3 枝病変の検出率向上や preclinical な微小血管レベルでの冠動脈硬化の検出などにおいて役立ち、SPECT での画像診断に臨床上加的価値があるものと期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 慶 秀
副 査 教 授 玉 木 長 良
副 査 教 授 北 畠 顕

学 位 論 文 題 名

Estimation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve by ^{99m}Tc -sestamibi imaging.comparison with results of $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ PET

(^{99m}Tc - sestamibi イメージングを用いた心筋血流量、
血流予備能の評価： $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ を用いた PET の結果との比較)

冠動脈疾患の診断や虚血の機能的重症度評価のために、 ^{99m}Tc -標識心筋血流製剤を用いた心筋血流シンチグラフィが臨床において広く用いられている。しかし、3 枝病変では、左室全体で負荷時の血流増加が制限される可能性があり、SPECT 画像上一見正常に見えることがある。このような症例でポジトロン CT (PET) を用いて心筋血流予備能 (MFR) を定量的に評価すると、び慢性の MFR 低下として検出することができる。しかし、PET 装置は、トレーサ合成の困難さなどにより臨床的検査としてはまだ広く普及していない。通常の冠動脈疾患の診断で使用される ^{99m}Tc -標識心筋血流製剤を用いて MFR を算出できれば、冠動脈の機能的定量評価法として臨床的に広く応用が可能である。我々は、 ^{99m}Tc -標識心筋血流製剤を用い input function を考慮した心筋血流量指標の算出法を考案し、 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ を用いた PET より算出された心筋血流量 (MBF) や MFR とこの方法で算出された値を比較することにより妥当性を検討した。対象は、冠動脈造影上有意狭窄を有する 20 例の冠動脈疾患 (CAD) 群と健常ボランティア 9 名を正常 (Normal) 群。心筋血流解析法は、5 分後の Planar Static 画像で、心臓に関心領域 (ROI) をとり 1 分間あたりの心筋カウント Cm (cpm) を、正面のダイナミック収集した画像で大動脈弓部に 2×2 ピクセルの ROI をとり、Aorta での時間放射能曲線 (TAC) を求め、ガンマフィッティングしてその単位面積あたりのカウント (Aorta ACU, counts/cm²) を算出した。さらに SPECT 短軸像にて Threshold 法を用いて左室心筋辺縁を抽出し左室容積を算出、さらに心筋比重を 1.05 としそれをかけて心筋重量 (M, g) を求めた。心筋血流指標 (MBFI) は、Sapirstein, Stewart-Hamilton 原理より $\text{MBFI} = \text{Cm} / \text{Aorta ACU} \times 100 / \text{M}$ の式にて算出した。また安静時 MBFI は、当院における PET 検査時の安静時 rate-pressure product (RPP) の平均 7211 で安静時 MBFI を補正したものも算出した。ATP 負荷時 MBFI を安静時 MBFI で割ったもの MIBI より算出された MFR として求めた。安静時お

よびATP 負荷時の Tc-MIBI を用いて算出された MBFI と PET より算出された MBF の相関は、 $MBFI=13.174+11.732 \times MBF$ 、 $r=0.821$ 、 $p<0.001$ と有意な高い相関関係を認めた。RPP 補正後は $c-MBFI=10.592+12.546 \times c-MBF$ 、 $r=0.845$ 、 $p<0.001$ となり、やや相関係数がよくなった。Tc-MIBI を用いて算出された MFR と PET より算出された MFR の相関は、 $Tc-MFR=0.849+0.331 \times PET-MFR$ 、 $r=0.845$ 、 $p<0.001$ と MIBI にて MFR を過小評価するものの有意な高い相関関係を認めた。RPP 補正後の MFR の相関は、 $c-Tc-MFR=0.916+0.383 \times c-PET-MFR$ 、 $r=0.843$ 、 $p<0.001$ であった。PET より算出される MFR 2.8 未満を異常とした時の冠動脈疾患の検出は、感度 95% (19/20)、特異度 100% (9/9) であった。一方、MIBI より算出される MFR 1.8 未満を異常とした時、感度 80% (16/20)、特異度 89% (8/9) であった。MIBI の心筋 retention は、2.5〜3 倍以上の高血流域ではプラトーとなることが報告されており、今回我々が算出した MFR が PET のデータに比べ過小評価していることと一致し、高血流域の評価に限界がある。また今回の検討では、左室全体としての MPI と MFR しか算出しておらず、冠動脈疾患の検出としては局所の MFR 解析が必要と考えられ、今後の課題と考えられる。今回我々は、 ^{99m}Tc -MIBI を用いた心筋血流量の指標および心筋血流予備能の非侵襲的定量算出法を考案し、MIBI より算出された MFR は、PET により算出された値より過小評価するものの高い相関関係を示した。本法は 3 枝病変の検出率向上などにおいて役立つ SPECT での画像診断に臨床付加的価値があるものと期待される。

学位発表に際し主査からの経過説明と紹介の後、申請者は約 15 分にわたって学位論文内容の発表を行った。その後、副査の北畠教授から MIBI の MFR が PET に比べ過小評価した理由、三枝病変症例での結果、MIBI を用いた局所の MFR 算出法などについての質問がなされた。また主査の安田教授から PCI や CABG 施行症例での相違や治療前後での変化、虚血診断能における MFR の閾値設定と限界、局所 MFR 解析の展望などについての質問がなされた。副査の玉木教授から MIBI による MBFI や MFR 算出時心筋 retention を考慮した補正の必要性、CAD 症例で remote 領域の MFR は低下しているか、臨床で使用していく上で現在の方法、解析上の困難な点などについての質問がなされた。申請者は研究結果に基づき、あるいは文献的知識を駆使し、誠実にかつ概ね適切に回答し得た。

本論文は、 ^{99m}Tc -MIBI を用いた MBFI および MFR の非侵襲的定量評価法を考案し、いずれも ^{15}O - H_2O を用いた PET により求められた値と高い相関関係があることを示した。本法は実地臨床で応用が可能であり 3 枝病変の検出率向上などにおいて有用と考えられ高く評価される。

審査員一同は、以上の研究成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。