

博士（医学）塚本 隆裕

学位論文題名

Quantitative Assessment of Regional Myocardial Flow Resereve  
Using Tc-99m-Sestamibi Imaging  
- Comparison With Results of O-15 Water PET -

(Tc-99m-Sestamibi 画像を用いた局所心筋血流予備能の定量評価  
- O-15標識水 PET との比較検討)

学位論文内容の要旨

背景

冠動脈疾患者において、心筋血流を求めるることは重症度評価に非常に重要である。O-15 標識水や N-13 標識アンモニアと PET を用いることで、心筋血流、心筋血流予備能を算出することが可能である。しかしながら、PET は限られた施設でしか使用することができない。このために Tc-99m 血流製剤を用いて心筋血流予備能を算出する試みが行われている。われわれは、Tc-99m-sestamibi 心筋血流 SPECT を用いて、左室全体の心筋血流 index と心筋血流予備能を算出する新しい方法を報告した。この方法で求めた心筋血流 index と心筋血流予備能は、O-15 標識水 PET で求めた値と良好な相関を示した。

本研究の目的はこの方法を応用し、Tc-99m-sestamibi SPECT を用いて局所心筋血流 index と局所心筋血流予備能を算出し、PET で求めた値との関係を調べることである。

方 法

冠動脈疾患が疑われた 22 人の患者と 7 人の健常者に、2 週間以内に Tc-99m-sestamibi 心筋血流 SPECT と O-15 標識水 PET を施行した。患者では全例で冠動脈造影を施行した。心筋血流 SPECT は、別々の日に安静時画像と ATP 投与 (0.16mg/kg/min) による最大冠血管拡張時画像を撮像した。初期動態画像から心筋の count(Cm) と大動脈の dynamic count を求め (aorta ACU)、SPECT 画像から左室心筋重量 (M) と sestamibi の相対分布を求めた。左室全体としての心筋血流 index (Tc-MBFI) は以下の計算式から算出した ( $Tc\text{-MBFI} = Cm/Aorta ACU \times 100/M$ )。心筋血流予備能 (Tc-MFR) は ATP 投与時の MBFI と安静時 MBFI の比から求めた。SPECT 画像を冠動脈支配領域に従って 3 領域に分割し、各領域の平均 % uptake を求めた。局所 MBFI は左室全体の MBFI × (領域の平均 % uptake / 左室全体の % uptake) から求め、また局所 MBFI から局所 MFR も算出した。

また O-15 標識水 PET を用いて、局所の心筋血流 (PET-MBF) と心筋血流予備能 (PET-MFR) を求め、SPECT で求めた数値との比較検討を行った。

結 果

局所での Tc-MBFI は PET-MBF と良好な相関を認めた ( $R=0.792, p<0.0001$ )。冠動脈領域毎に分けると、Tc-MBFI は左冠動脈回旋枝領域では過大評価され、右冠動脈領域では過小評価

されていた。局所の Tc-MFR も PET-MFR と良好な相関を認めたが ( $R=0.838$ ,  $p<0.0001$ )、Tc-MFR は PET-MFR より過小評価していた。各冠動脈領域で Tc-MFR は PET-MFR と良好に相関していた。

患者の PET-MFR は健常者を比較すると有意に低値であった ( $2.12 \pm 0.92$  vs.  $3.82 \pm 0.82$ ,  $p<0.0001$ )。同様に Tc-MFR も患者では有意に低かった ( $1.54 \pm 0.35$  vs.  $2.12 \pm 0.21$ ,  $p<0.0001$ )。

患者での検討では、冠動脈造影で有意狭窄(定量的評価で 50% 以上)を伴う領域の PET-MFR は、有意狭窄のない領域よりも有意に低値であった ( $1.76 \pm 0.59$  vs.  $2.50 \pm 1.06$ ,  $p<0.01$ )。Tc-MFR も有意狭窄を伴う領域では有意に低値であった ( $1.44 \pm 0.26$  vs.  $1.65 \pm 0.41$ ,  $p<0.05$ )。

### 考 察

Tc-99m-sestamibi 心筋血流 SPECT を用いて左室全体の心筋血流 index と心筋血流予備能を求める方法をもとに、局所心筋血流 index と局所心筋血流予備能を算出することができた。この方法では心筋血流予備能だけでなく、心筋血流 index も求めることが可能である。心筋血流の定量化には動脈の input function を求める必要があるが、それを大動脈のカウントを測定することで代用している。心筋血流 index は心筋血流そのものではないが、PET で求めた心筋血流と良い相関を示しており、十分に代用が可能と考えられた。

心筋血流予備能を測定することは、冠動脈疾患の重症度や微小循環障害の評価に有用である。O-15 標識水や N-13 標識アンモニア PET を用いることで非侵襲的に評価可能であるが、PET system は cost が非常に高く、使用は限られてしまう。エコーでの評価も可能であるが、その評価は左冠動脈前下行枝領域に限られてしまう。このため、Tc-99m-sestamibi を用いた今回の方法は、簡単で、非侵襲的であり、臨床的に有用と考えられる。

心筋および動脈カウントの測定には、 $\gamma$ 線の吸収、散乱、部分容積効果などが影響する。下壁や中隔では、しばしば横隔膜による吸収の影響でカウントが減少する。また女性では前壁で乳房による吸収の影響も受けることがある。このため、これらの領域では相対的に uptake value が減少する。これらの影響を受けにくい左冠動脈回旋枝領域では、他の領域よりも心筋血流 index が高くなる傾向があった。一方、心筋血流予備能は薬物負荷時と安静時の index の比であるため、これらの影響が消去される。

この研究の一番の問題点は、心筋血流予備能が過小評価されることである。心筋への Tc-99m-sestamibi の分布は心筋血流に従って上昇するが、 $2-3 \text{ ml}/\text{min}/\text{g}$  を超えると、その分布が plateau に達することが、動物モデルで証明されている。人でも同様の報告がされており、このために高血流領域では心筋血流が過小評価される。このために心筋血流予備能は過小評価されてしまう。

本研究において、Tc-99m-sestamibi 心筋血流 SPECT を用いて局所心筋血流 index と局所心筋血流予備能を求める方法を報告した。これらの値は PET で求めた局所心筋血流、局所心筋血流予備能と良好な相関を認め、本測定法の妥当性が示された。これらの値はびまん性の動脈硬化病変や早期の微小循環障害の診断に有用と考えられた。

# 学位論文審査の要旨

主査教授 筒井裕之

副査教授 宮坂和男

副査教授 玉木長良

## 学位論文題名

Quantitative Assessment of Regional Myocardial Flow Resereve  
Using Tc-99m-Sestamibi Imaging  
- Comparison With Results of O-15 Water PET -

(Tc-99m-Sestamibi 画像を用いた局所心筋血流予備能の定量評価  
- O-15標識水 PET との比較検討)

冠動脈疾患者において、心筋血流を求ることは重症度評価に非常に重要である。PET を用いることで、心筋血流、心筋血流予備能を算出することが可能であるが、PET は限られた施設でしか使用することができない。このために Tc-99m 心筋血流製剤を用いて心筋血流予備能を算出する試みが行われている。われわれは、Tc-99m-sestamibi 心筋血流画像 (MPI) を用いて、左室全体の心筋血流 index と心筋血流予備能を算出する方法を報告した。この方法で求めた心筋血流 index と心筋血流予備能は、O-15 標識水 PET で求めた値と良好な相関を示した。この方法を応用し、局所の心筋血流 index と心筋血流予備能を算出するために本研究を行った。

冠動脈疾患が疑われた 22 人の患者と 7 人の健常者に、2 週間以内に Tc-99m-sestamibi MPI と O-15 標識水 PET を施行した。MPI は、別々の日に安静時画像と ATP 投与による最大冠血管拡張時画像を撮像した。初期動態画像から心筋の count (Cm) と大動脈の dynamic count を求め (aorta ACU)、SPECT 画像から左室心筋重量 (M) と sestamibi の相対分布を求めた。左室全体としての心筋血流 index (Tc-MBFI) は以下の計算式から算出した ( $Tc-MBFI = Cm/Aorta ACU \times 100/M$ )。心筋血流予備能 (Tc-MFR) は ATP 投与時と安静時の Tc-MBFI の比から求めた。SPECT 画像を冠動脈領域に従って 3 領域に分割し、各領域の平均%uptake を求めた。局所の Tc-MBFI は左室全体の MBFI × (領域の平均%uptake/左室全体の%uptake) から求め、またその比から局所 Tc-MFR も算出した。また O-15 標識水 PET を用いて、局所の心筋血流 (PET-MBF) と心筋血流予備能 (PET-MFR) を求め、MPI で求めた数値との比較検討を行った。

局所での Tc-MBFI は PET-MBF と良好な相関を認めた ( $R=0.792$ ,  $p<0.0001$ )。局所の Tc-MFR も PET-MFR と良好な相関を認めたが ( $R=0.838$ ,  $p<0.0001$ )、Tc-MFR は PET-MFR と比較して数値を過小評価していた。患者では健常者と比較すると PET-MFR ( $2.12 \pm 0.92$  vs.  $3.82 \pm 0.82$ ,  $p<0.0001$ )、Tc-MFR ( $1.54 \pm 0.35$  vs.  $2.12 \pm 0.21$ ,  $p<0.0001$ ) 共に有意に低値であった。また、冠動脈造影で有意狭窄を伴う領域では狭窄のない領域と比較して、PET-MFR ( $1.76 \pm 0.59$  vs.  $2.50 \pm 1.06$ ,  $p<0.01$ ) も Tc-MFR ( $1.44 \pm 0.26$  vs.  $1.65 \pm 0.41$ ,  $p<0.05$ ) も有意に低下していた。

心筋血流予備能を測定することは、冠動脈疾患の重症度や微小循環障害の評価に有用である。PET を用いることで非侵襲的に評価可能であるが、PET system は cost が非常に高く、使用は限られてしまう。エコーでの評価も可能であるが、その評価は左冠動脈前下行枝領域に限られてしまう。このため、Tc-99m-sestamibi MPI を用いた今回の方法は、簡単で、非侵襲的であり、臨床的に有用と考えられる。

本研究において、Tc-99m-sestamibi MPI を用いて局所心筋血流 index と局所心筋血流予備能を求める方法を報告した。これらの値は PET で求めた局所心筋血流、局所心筋血流予備能と良好な相関を認め、本測定法の妥当性が示された。これらの値はびまん性の動脈硬化病変や早期の微小循環障害の診断に有用と考えられた。

口頭発表に際し、筒井教授から虚血性心疾患以外への応用、他施設での施行の可能性について質問がなされた。次いで宮坂教授から心筋重量の測定法、薬剤の集積部位とそのメカニズム、末梢病変での解析について質問がなされた。最後に玉木教授から血流量の機能画像を作成することの可否、MDCT などの形態画像との使い分けについて質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果に基づいて、あるいは文献的知識により、概ね適切な回答を行った。

この論文は、Tc-99m-sestamibi MPI を用いて局所心筋血流 index と局所心筋血流予備能を求める方法を報告したものとして意義のあるものと評価され、審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。