

学 位 論 文 題 名

Development of the Imaging Method for Quantitative
Myocardial Blood Flow Measurements using
 ^{82}Rb Dynamic Positron Emission Tomography

(ルビジウム-82ポジトロン断層撮影法を用いた
定量的心筋血流イメージング法の開発)

学位論文内容の要旨

【背景】

人口の高齢化に伴い冠動脈疾患は急激に増加しつつあり、精度が高くかつ普及可能な診断法の開発が望まれている。 ^{82}Rb は冠動脈疾患の診断目的に用いられる Positron Emission Tomography (PET)用の心筋血流放射性医薬品である。米国で保険承認され広く臨床応用されており、良好な虚血性心疾患診断精度および予後予測の有用性が示されている。 ^{82}Rb の半減期は76秒と現在汎用されている Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)用放射線医薬品である $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識心筋血流製剤 (半減期6時間)や ^{201}Tl (半減期73時間)と比較し非常に半減期が短く、他PET血流製剤 ^{15}O -標識水 (半減期2分)や ^{13}N - NH_3 (半減期10分)と比較しても短いため、安静・負荷の検査を短時間で行うことができるという利点がある。また、他のPET用血流製剤がサイクロトロンで產生されるのに対し、 ^{82}Rb はジェネレータから產生されるためサイクロトロンのないPET施設でも利用可能で多くの患者の診断に応用できる可能性がある。

心筋血流量 (Myocardial Blood Flow ; MBF)の測定は、虚血性心疾患の定量的判定や種々の心疾患の治療効果判定への応用が期待されている。また氷水による寒冷刺激検査を行うことで血管内皮機能を測定することが可能である。血管内皮機能異常は動脈硬化の最も初期の段階で出現する異常と言われており、喫煙者では非喫煙者と比較し血管反応性が低下することが知られている。PETによるMBF定量化は ^{15}O -標識水や ^{13}N - NH_3 を用いて行われているが、サイクロトロンのない施設では利用できないため、一般病院への普及が困難である。一方、現在北米を中心に ^{82}Rb PETを用いた視覚評価による相対的心筋血流イメージが広く臨床利用されているが、 ^{82}Rb PETを用いたMBFを定量評価する報告は限られている。

【目的】

^{82}Rb PETを用いたMBFの定量法を確立するため、まずPETの標準的データ収集法である2次元収集で安静時及び薬剤負荷時の再現性の検討を行った。次に安静時MBF及び寒冷刺激試験による血管反応性を心筋血流量の標準的計測法である ^{15}O -標識水PETと比較し、得られた結果の妥当性を評価し、新たな計測法の確立を目指した。

【対象と方法】

one-compartment modelを応用して左室全体のMBFを算出した。まず15人の健常者を対

象として、安静及び Adenosine triphosphate (ATP)薬剤負荷検査を行い、短時間の間隔において再検査をすることで得られた MBF の再現性を評価した。次に 10 人の喫煙者と 9 人の非喫煙健常者を対象とし ^{82}Rb PET を用いて安静時及び寒冷負荷時 MBF の定量を行い、同時期に行われた ^{15}O -標識水 PET で得られた結果と比較検討を行った。

【結果-1 再現性の確認】

血圧、心拍数、Rate Pressure Product (RPP)は安静時・負荷時ともに 1 回目と 2 回目で有意差を認めず、同等の条件での検査を行うことができた。安静時心拍数は 1 回目 57.7 ± 11.2 bpm、2 回目 58.3 ± 11.6 bpm であり、薬剤負荷時はそれぞれ 85.5 ± 17.7 bpm、 91.0 ± 15.1 bpm と負荷後有意に上昇を認めた。安静時の RPP はそれぞれ 6389 ± 1617 bpm $\cdot$ mmHg、 6758 ± 1932 bpm $\cdot$ mmHg であった。負荷後の RPP はそれぞれ 9419 ± 2577 bpm $\cdot$ mmHg、 10409 ± 2337 bpm $\cdot$ mmHg と 2 回とも安静時に比し有意に上昇を認め ($P < 0.05$)、十分な負荷検査を行うことができた。

安静時 MBF は 1 回目 0.77 ± 0.25 ml/min/g、2 回目 0.82 ± 0.25 ml/min/g であり有意差を認めなかった ($P = 0.31$ 、mean difference = 6.2 ± 12.2 (%))。ATP 負荷による検討では、MBF はそれぞれ 3.35 ± 1.37 ml/min/g、 3.39 ± 1.37 ml/min/g であり、こちらにも有意差を認めず、高い再現性を示した($P = 0.81$ 、mean difference = 1.2 ± 13.6 (%))。

【結果-2 血管内皮機能計測法の開発 (^{15}O -標識水 PET との比較)】

^{82}Rb で測定した安静時 MBF は喫煙者 0.83 ± 0.23 ml/min/g で、非喫煙者 0.62 ± 0.20 ml/min/g と有意差を認めなかった。一方で、氷水負荷による寒冷刺激試験では冠動脈の血流増加反応性は喫煙者では 1.02 ± 0.28 であり、喫煙者の 1.70 ± 0.52 と比較し有意に低い結果となった ($P < 0.001$)。同時期に行った ^{15}O -標識水 PET で定量した安静時 MBF (喫煙者 ; 0.86 ± 0.18 ml/min/g、非喫煙者 ; 0.70 ± 0.13 ml/min/g)及び寒冷刺激負荷の反応性(喫煙者 ; 1.03 ± 0.21 、非喫煙者 ; 1.42 ± 0.29)と同様の結果が認められた。

【考察】

one-compartment model を用いた ^{82}Rb PET による MBF の測定値は、 ^{15}O -標識水や $^{13}\text{N-NH}_3$ PET を用いた過去の報告と同様に安静時・負荷時ともに高い再現性を示した。また、氷水負荷による寒冷刺激試験では非喫煙者に比し喫煙者で血流増加反応性が有意に低下していた。心筋血流量の標準的計測法である ^{15}O -標識水 PET の反応と同様の挙動を示した。よって ^{82}Rb PET においても冠動脈の血管内皮機能を計測することが可能であり、新たな診断法を開発することが出来たものと考えられる。これらの結果から ^{82}Rb PET による心筋血流量の計測法として妥当な方法であることが示唆され、更に普及可能な新たな冠動脈の血管内皮機能計測法になりうるということが示唆された。

【結論】

^{82}Rb PET による短時間の間隔による MBF の再現性は良好であり、寒冷刺激試験では ^{15}O -標識水 PET と同様の挙動を示した。よってサイクロトロンのない PET 施設においても ^{82}Rb を用いることで心筋血流量の計測が可能であり、冠動脈疾患患者の診断・ケアや早期の動脈硬化指標である血管内皮機能の測定・危険因子の定量化に今後大きく貢献できることが示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	松 居 喜 郎
副 査	教 授	玉 木 長 良
副 査	准教授	平 野 聡
副 査	教 授	西 村 正 治
副 査	教 授	筒 井 裕 之

学 位 論 文 題 名

Development of the Imaging Method for Quantitative Myocardial Blood Flow Measurements using ^{82}Rb Rubidium Dynamic Positron Emission Tomography

(ルビジウム-82ポジトロン断層撮影法を用いた
定量的心筋血流イメージング法の開発)

人口の高齢化に伴い冠動脈疾患は急激に増加しつつあり、精度が高くかつ普及可能な診断法の開発が望まれている。 ^{82}Rb は冠動脈疾患の診断目的に用いられる PET 用の心筋血流放射性医薬品である。米国で保険承認され広く臨床応用されており、良好な虚血性心疾患診断精度および予後予測の有用性が示されている。 ^{82}Rb の半減期は 76 秒と非常に短いため、安静・負荷の検査を短時間で行うことができるという利点がある。また、他の PET 用血流製剤がサイクロトロンで産生されるのに対し、 ^{82}Rb はジェネレータから産生されるためサイクロトロンのない PET 施設でも利用可能で多くの患者の診断に応用できる可能性がある。

心筋血流量 (MBF) の測定は、虚血性心疾患の定量的判定や種々の心疾患の治療効果判定への応用が期待されている。また氷水による寒冷刺激検査を行うことで血管内皮機能を測定することが可能である。 ^{82}Rb PET を用いた定量法を確立するため、まず再現性の検討を行った。次に寒冷刺激試験による血管反応性を評価し、新たな計測法の確立を目指した。

one-tissue compartment model を応用して左室全体の MBF を算出した。まず 15 人の健常者を対象として、安静及び ATP 薬剤負荷検査を行い、短時間の間隔をおいて再検査をすることで得られた MBF の再現性を評価した。血圧、心拍数、RPP は安静時・ATP 負荷時ともに 1 回目と 2 回目では有意差を認めず、同等の条件での検査を行うことができた。安静時及び、負荷による検討では、MBF はそれぞれ高い再現性を示した。

再現性が確認された後、10 人の喫煙者と 9 人の非喫煙健常者を対象とし ^{82}Rb PET を用いて安静時及び寒冷負荷時 MBF の定量を行い、同時期に行われた ^{15}O -標識水 PET で得られた結果と比

較検討を行った。 ^{82}Rb PET を用いた氷水負荷による寒冷刺激試験では冠動脈の血流増加反応性は喫煙者では非喫煙者と比較し有意に低い結果となった。同時期に行った ^{15}O -標識水 PET と同様の傾向が認められた。よって ^{82}Rb -PET においても冠動脈の血管内皮機能を計測することが可能であり、新たな診断法を開発することが出来たものと考えられる。

以下、学位論文審査で行われた質疑応答の概要を記す。

SPECT と比較して検出能は視覚的な定性評価でも PET の方が特に特異度が高くなるという点で正診率は高い。PET の利点の一つでもあるが、心筋血流量を定量することでその診断性能が高くなる可能性がある。今回使患者を対象とした検査は少なかったが、患者毎に見ると検討した 9 例中 8 例で冠動脈疾患の有無を正確に判断できた。1 例は体動によるためか、偽陽性例があった。

北米では以前から使われているが、最近になって心筋血流量の定量値を評価する試みが行われ始めた。 ^{82}Rb を用いて心筋血流量を測定しその再現性を評価したのは我々が初めてである。今回はまず定量するというのが一つの試みで、その値の信頼性を評価するためには短期間での再現性が確保される必要があった。長期間での再現性の確認も必要と考えられるが、ジェネレータを輸入するのも困難な状態であり、今回は検討しえなかった。

^{82}Rb では定量値のばらつきがやや大きく見えるが、 β 線の飛程が長いことが関与しているものと考えられる。 ^{15}O 標識水 PET と ^{82}Rb では心筋に対する動態が異なることを考慮する必要もある。前者は拡散、つまり心筋に停留しないため血流との追従性が非常に良いと考えられている。後者は $\text{Na}^+\text{-K}^+$ pump により心筋細胞に取り込まれると言われている。よって高血流量域では ^{15}O 標識水 PET と比較すると ^{82}Rb ではやや頭打ちし、その定量値が過小評価されると思われる。しかしながら、今回の寒冷負荷試験ではその影響は少ないと思われる。安静時の心筋血流量の平均がやや低いが、過去の論文で同程度の値の報告もあり誤差範囲と思われる。健常者が比較的若年であることが関与している可能性もある。

^{15}O 標識水 PET では定量性に優れているが、心筋細胞に停滞しないため、画像を作るのが難しい。一方 ^{82}Rb で検査をする利点は定性画像を作ることができるということが挙げられる。

学位論文及び発表に対する審査委員の評価を以下に記す。

討論を踏まえた上でこの論文は今後臨床応用が拡大されていくであろう PET 用心筋血流製剤 ^{82}Rb を用いて、心筋血流を定量化するという新しい試みを行い、冠血管疾患の正確な診断、治療効果判定、血管内皮機能の測定を通した冠動脈イベントの予防に期待できると考えられた。

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十分な資格を有するものと判定した。