HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Integrated Morphological and Functional Evaluation of the Heart using MDCT and PET
Author(s)	菊池, 穏香
Description	配架番号：2116
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11510号
Issue Date	2014-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11510
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59832
Type	doctoral thesis
File Information	Yasuka_Kikuchi.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

Integrated Morphological and Functional Evaluation of the Heart using MDCT and PET

(MDCT と PET を用いた心臓形態および機能の統合的評価)

2014 年　9 月

北海道大学

菊池　穏香

学位論文

Integrated Morphological and Functional Evaluation of the Heart using MDCT and PET

(MDCT と PET を用いた心臓形態および機能の統合的評価)

2014 年　9 月

北海道大学

菊池　穏香

目次

発表論文目録および学会発表目録……1 頁
研究全体の緒言……3 頁
略語表……6 頁
第 1 章
緒言……8 頁
研究方法……10 頁
研究結果……13 頁
考察……16 頁
第 2 章
緒言……18 頁
研究方法……20 頁
研究結果……27 頁
考察……32 頁
総括および結論……35 頁
謝辞……37 頁
引用文献……38 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1．Kikuchi Y, Oyama-Manabe N, Manabe O, Naya M, Ito YM, Hatanaka KC, Tsutsui H, Terae S, Tamaki N, Shirato H.
Imaging characteristics of cardiac dominant diffuse large B-cell lymphoma demonstrated with MDCT and PET/CT.
European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2013 Sep Volume40: Number9: 1337-44.

2．Kikuchi Y, Oyama-Manabe N, Naya M, Manabe O, Tomiyama Y, Sasaki T, Katoh C, Kudo K, Tamaki N, Shirato H.
Quantification of myocardial blood flow using dynamic 320-row multi-detector CT as compared with ^{15}O-H_2O PET.
European Radiology. Epub 2014 April 18.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1．Kikuchi Y, Oyama-Manabe N, Naya M, Manabe O, Tomiyama Y, Kudo K, Sasaki T, Katoh C, Tamaki N, Shirato H
Coronary flow reserve quantified with 320-row multi-detector CT perfusion image: clinical usefulness for detection of coronary artery disease
RSNA scientific assembly and annual meeting 99th Chicago, 2013.12.1-6

2．菊池穏香、真鍋徳子、加藤扶美、田中七、寺江聡、真鍋治、白土博樹
心臓悪性リンパ腫の画像診断
第 73 回心臓血管放射線研究会　新潟　2011.7.2

3．菊池穏香、真鍋徳子、加藤扶美、田中七、寺江聡、真鍋治、白土博樹
心臓に腫瘤を形成した悪性リンパ腫における CT,MRI、FDG-PET の画像所見

第 47 回日本医学放射線学会秋季臨床大会　山口　2011.10.21-23

4．菊池穏香、真鍋徳子、工藤興亮、納谷昌直、富山勇輝、真鍋 治、玉木長良
冠動脈疾患疑い患者では 320 列 MDCT で測定した冠血流予備能が低下する
第 78 回日本心臓血管放射線研究会　小倉　2014.1.25

研究全体の緒言

1. 心臓領域の画像診断に関して

心臓領域の画像診断としては多列検出器コンピュータ断層撮影 multi-detector computed tomography; MDCT)、磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging; MRI)、単光子放射コンピュータ断層撮影 (single photon emission computed tomography; SPECT)、陽電子放射断層撮影 (positron-emission tomography; PET)などが用いられている。これらの診断方法は、心臓に発生する腫瘍性疾患および非腫瘍性疾患(主に虚血性心疾患)の診断に利用されており、MDCT や MRI は主に形態的診断法として、SPECT や ^{18}F 標識フルオロデオキシグルコース (^{18}F-fluoro-2-deoxy-D-glucose; ^{18}F-FDG)、^{15}O 標識水(^{15}O-H_2O)、^{13}N 標識アンモニア、ルビジウムなどの核種を使用して撮像される PET は機能的診断法として用いられている。

2. 心臓領域の腫瘍性疾患について

腫瘍性疾患に関しては一般的に腫瘍の局在や進展範囲などの形態的診断を MDCT(あるいは MRI)で行っている。特に MDCT は数秒から数十秒で全身撮像することが可能であり、遠隔転移など全身評価にも適している。また、心電図(electrocardiogram; ECG)同期下で撮像される心臓 CT は形態的評価を詳細に行うことができる。また、PET を用いることで腫瘍の糖代謝の程度やその変化を機能的に評価できるため MDCT と PET は相補的に用いられている。

心臓原発の腫瘍性疾患の発生頻度はオートプシーにおいて 0.002-0.19%と報告されている。そのうち 75%は良性腫瘍であり心臓原発悪性腫瘍の発生頻度は 25%と少ない[1]。心臓原発悪性腫瘍の多くは予後不良であるが悪性リンパ腫はその限りではなく、特に心臓原発リンパ腫の 80%以上を占めるとされるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)は化学療法が有効であり早期の治療開始により治癒が見込まれるため[2]、画像で早期診断を行うことは臨床的に意義があると考えられる。

3. 心臓領域の非腫瘍性疾患について

心臓領域の非腫瘍性疾患、特に虚血性心疾患については先進国の多くで死因のトップとなっており最重要の健康問題となっている[3]。虚血性心疾患に

おける画像診断は冠動脈狭窄の有無といった形態的情報を MDCT(あるいは血管造影)で主に診断し、心筋虚血の有無といった機能的情報は SPECT で主に診断している。PET も機能的診断に優れているが核種によってはサイクロトロンが必要であり、限られた施設でのみ施行可能で汎用性に問題がある。このように虚血性心疾患の診断では形態的および機能的診断が必要であるが、これまでは複数の検査を受け治療介入の有無を判断していたため、患者にとっては時間的制約、金銭的負担、そして多くの被ばくを受ける必要があった。近年、MDCT の進歩によって低被ばく撮像が可能となってきたことを背景に[4]、MDCT のみで形態的および機能的診断を包括的に行う試みがされてきている[5]。

4. 本研究で何を明らかにしようとしているか

はじめに第 1 章では、腫瘍性心疾患である心臓原発 DLBCL の診断法について検討した。形態的評価に用いられる MDCT および機能的評価に用いられる ^{18}F-FDG PET/CT を組み合わせ、心臓原発 DLBCL と他の心臓腫瘍の画像所見を比較することで心臓原発 DLBCL の画像的特徴についてレトロスペクティブに解析した結果を報告する。

第 2 章では非腫瘍性心疾患として虚血性心疾患に着目した。虚血性心疾患はこれまで形態的および機能的診断を 1 つのモダリティでは行えないという限界があったが、320-row MDCT は最大撮像範囲が 16cm であり心臓全体を 1 度に撮像することができる点や、320-row MDCT の中でも第 2 世代は逐次近似応用再構成(Adaptive Iterative Dose Reduction 3D; AIDR 3D)を標準搭載しており、最大 50%のノイズ低減と最大 75%の被ばく低減を可能とし、第 1 世代よりも短時間(0.35→0.275 秒)で撮像でき、さらにダイナミックなボリュームデータ収集が可能である点から、我々は冠動脈 CT(cardiac computed tomography angiography; CCTA)での形態的診断に加え、CT 灌流像(CT perfusion; CTP)で機能的診断として用いられる心筋血流量(myocardial blood flow; MBF)および冠血流予備能(coronary flow reserve; CFR)の定量化を 1 度の MDCT 検査で行うことが可能と考えた。以上より、我々は PET の機能データを利用し最終的に MDCT 単独で形態的および機能的診断を包括的に行う方法の確立を目指した。MDCT 検査より算出した定量的 MBF および CFR(MBF_{CT}、CFR_{CT})は定量化におけるゴールドスタンダードとされている ^{15}O-H_2O PET 検査より算出した MBF および CFR(MBF_{PET}、CFR_{PET})と比較し検証を行った。更に臨床的に意義の高い CFR は、冠動脈に 50%以上の有意狭窄のない群と有意狭窄のある冠状動脈

疾患(coronary artery disease; CAD)群で比較し、CAD の検出能に関して検討を行った。

5. 本研究で何が明らかになったか

第 1 章では MDCT を用いて心臓原発 DLBCL は右心系主体に腫瘤を形成し、大量の心嚢液貯留を伴い、腫瘍と接するあるいは腫瘍に取り囲まれた冠動脈に狭窄を伴わない腫瘍であるといった形態的特徴を示した。また、^{18}F-FDG PET/CT では心臓原発 DLBCL は他の心臓腫瘍と比較して非常に高い ^{18}F-FDG 集積を示す(糖代謝能が高い)という機能的特徴を示した。心臓原発 DLBCL の診断において MDCT で形態的評価を行い、かつ ^{18}F-FDG PET/CT で腫瘍の機能的評価を行うことで非侵襲的に診断が可能な特徴的所見を示した。

第 2 章では虚血性心疾患に対して低被ばく、短時間、アーチファクトの少ないダイナミックなボリュームデータ収集が可能となった第 2 世代の 320-row MDCT を用いて、1 度の検査で冠動脈の形態的情報と、機能的情報である MBF_{CT} および CFR_{CT} を定量化する包括的な診断方法を開発し、これらの値は PET から得られた MBF_{PET} および CFR_{PET} とよい相関関係であることを示した。また冠動脈に 50%以上の有意狭窄のない群と比較し、有意狭窄のある CAD 群では CFR_{CT} が有意に低下することが明らかにした。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである

AIDR 3D	adaptive iterative dose reduction 3D
ATP	adenosine triphosphate
AV	atrioventricular
BMI	body mass index
BP	blood pressure
CAD	coronary artery disease
CCTA	cardiac computed tomography angiography
CFR	coronary flow reserve
CFR_{CT}	CFR using the 320-row MDCT
CFR_{PET}	CFR using the ^{15}O-H_2O PET
Ca(t)	concentrations in the LV chamber
Ct(t)	concentrations in the LV myocardium
CPR	curved multiplanar reconstruction
CTDI	computed tomography dose index
CTP	computed tomography perfusion
DLBCL	diffuse large B-cell lymphoma
DLP	dose length product
E	extraction fraction
ECG	electrocardiogram
F	fluorine
FDG	fluorodeoxyglucose
FFR	fractional flow reserve
GFR	glomerular filtration rate
HR	heart rate
HU	hounsfield unit
K1	inflow rate
$K1_{CT}$	K1 of iodine contrast media of MDCT
k2	outflow rate
LA	left atrium
LAD	left anterior descending artery
LV	left ventricular

MBF	myocardium blood flow
MBF_{CT}	MBF using the 320-row MDCT
MBF_{PET}	MBF using the ^{15}O-H_2O PET
MDCT	multi-detector computed tomography
MIP	maximum intensity projection
MRI	magnetic resonance imaging
MPR	multiplanar reconstruction
N	nitrogen
PET	positron-emission tomography
PS	surface-area product
RA	right atrium
RV	right ventricular
Rb	rubidium
ROC	receiver operating characteristic
ROI	region of interest
RPP	rate pressure product
SD	standard deviation
SPECT	single photon emission computed tomography
SSDEs	size-specific dose estimates
SUV	standardized uptake value
SUV_{max}	maximum standardized uptake value
TACs	time-attenuation curves
VR	volume rendering

第 1 章

心臓原発 DLBCL の MDCT および ^{18}F-FDG PET/CT の画像所見について

1. 緒言

心臓原発腫瘍の診断は生検による診断が手技上困難な場合も多く [6,7]、このような生検困難例においては画像診断の重要性は高い。特に心臓原発 DLBCL は他の心臓原発悪性腫瘍と比較し化学療法の感受性が高く、早期に治療を開始することで治癒が望まれる疾患であり、画像で早期診断することは臨床上重要と考えられる。

MDCT は一般的に形態的診断に用いられる。全身性の悪性リンパ腫診断においては、”vessel floating” sign(腫瘍が血管を取り巻いているが、血管に明らかな狭窄を認めない所見)が特異的な所見であることが知られている [8]。機能的診断法である ^{18}F-FDG PET/CT では悪性度の評価が可能である。また、DLBCL においては化学療法後の治療効果判定に PET が使用されている [9]。つまり、心臓原発 DLBCL の診断や治療効果判定においては MDCT で得られる形態的情報(病変のサイズやその変化、正確な位置、周囲組織との関係)、^{18}F-FDG PET/CT で得られる機能的情報(糖代謝の程度やその変化)を総合的に評価することが重要といえる。これまで心臓原発 DLBCL の画像所見に関する症例報告は散見されていたが、MDCT および ^{18}F-FDG PET/CT の画像所見を他の心臓腫瘍と比較しまとめた報告はない。

今回我々は、心臓原発 DLBCL の MDCT および ^{18}F-FDG PET/CT 画像を他の心臓腫瘍と比較することで、心臓原発 DLBCL を診断する上での特徴的な所見を提示することを目的とした。

本研究の結果として、

① MDCT では、心臓原発 DLBCL は右心系主体に腫瘤を形成し、大量の心嚢液貯留を伴い、腫瘍と接するあるいは腫瘍に取り囲まれた冠動脈に狭窄を伴わない腫瘍であるといった形態的特徴を認めること

② ^{18}F-FDG PET/CT では、他の心臓腫瘍と比較し心臓原発 DLBCL は患者の体重当たりの FDG 投与量に対する腫瘍組織放射能比の最大値（max of standardized uptake value; SUVmax)が有意に高値を示し、活発な糖

代謝を有すること

③ ①②から MDCT での形態的情報と PET の機能的情報を総合的に評価することが心臓原発 DLBCL 診断の一助となりうること

以上の点が示された。

2. 研究方法

2-1. 対象

後ろ向き研究である。MDCT および ^{18}F-FDG PET/CT を施行され、MDCT で心臓あるいは心膜に腫瘤の形成を同定できた 17 人を対象とした(表 1)。16 名が病理学的に診断され、うち 5 人が DLBCL、7 人が転移性腫瘍、2 人が他の心臓悪性腫瘍、2 人が心臓良性腫瘍であった。1 名は MDCT および ^{18}F-FDG PET/CT において臨床的に明らかな脂肪腫であり、良性病変のため侵襲的生検による病理学的な証明はされていないが、本研究に加えられた。

症例	年齢	姓	診断	心外病変	心病変の局在	SUV_{max}	サイズ (mm)	心嚢液
1	74	男	DLBCL	なし	右 AV groove	−	103×40	大量
2	61	女	DLBCL	リンパ節、胃	右 AV groove	−	75×90	大量
3	76	女	DLBCL	リンパ節、骨、肝	右 AV groove	26.6	69×50	大量
4	78	男	DLBCL	リンパ節、左腎、右精嚢	右 AV groove	29	65×66	大量
5	44	男	DLBCL	骨、リンパ節	左 AV groove	22.2	91×60	大量
6	12	女	脂肪腫	なし	左室	0.9	62×14	なし
7	36	女	良性顆粒細胞腫	なし	右房	2.6	29×20	なし
8	23	女	線維腫	なし	左室	6.8	42×27	少量
9	69	女	転移性腫瘍	胆嚢	右室	14.5	25×23	なし
10	40	男	転移性腫瘍	肺	心膜	6.8	17×13	大量
11	60	男	転移性腫瘍	副鼻腔	左室	15.3	36×27	なし
12	54	男	転移性腫瘍	肺	左室	14.7	64×45	少量
13	60	男	転移性腫瘍	腎	心膜	6.5	36×11	なし
14	77	男	転移性腫瘍	喉頭	心膜	3.2	15×10	なし
15	58	女	転移性腫瘍	肺	心膜	13.6	98×52	少量
16	36	男	顆粒球性肉腫	リンパ節	心膜	15.2	109×89	少量
17	74	女	紡錘細胞肉腫	胃、下顎、右腸骨	左房	4.4	43×38	なし

表 1　患者一覧

・転移性腫瘍における心外病変は原発巣を記載している。

・”大量”は厚さ 10mm 以上の心嚢液貯留を示す。”少量”は厚さ 10mm 未満の心嚢液貯留を示す。
・”ー”は PET 検査を施行しておらずデータがないことを示す。

2-2. MDCT 撮像

全ての MDCT 撮像は北海道大学病院に設置されている 2 種類の 64-row MDCT 撮像装置(Aquillion 64; Toshiba, Otawara, Japan と Lightspeed VCT: GE Medical systems, Milwaukee, United States)を用いて行った。全症例で造影 MDCT を撮像し、DLBCL 4 症例と他の心臓腫瘍 4 症例は ECG 同期下にて心臓領域を撮像した。DLBCL 1 症例は全身状態が悪く ECG 同期下での撮像に耐えうる状況ではなかったため ECG 同期下での撮像は行わなかった。ECG 同期下での撮像は全例、東芝社製の 64-row MDCT で行った。心拍数(heart rate; HR)が 60 未満になるように適宜 propranolol を静脈投与し(上限 10mg)、 HR のコントロールを行った。ECG 同期下で撮像された患者は 370mgI/ml の造影剤を使用し、450mgI/kg となるような造影剤量(ml)を設定し、後押しとして 40ml の生理食塩水を用い、約 4ml/s（体重に依存）で投与した。胸部下行大動脈に関心領域(region of interest; ROI)を設定してボーラストラッキング法を用いて撮像した。典型的な撮像パラメータは以下の通りである：collimation 0.5×64mm、pitch 0.175-0.180 (HR による)、rotation time 0.35s、電圧 120kV、電流 460-600mA。曲面任意多断面再構成 (curved multi planer reconstruction; CPR)、多断面再構成像(multi-planar reconstruction; MPR)、体積表現法(Volume Rendering; VR)画像を作成し評価した。

2-3. ^{18}F-FDG PET/CT 撮像

心臓原発 DLBCL 3/5 症例と他の心臓腫瘍 12 症例の計 15 症例で撮像した。使用機種は hybrid scanner(Biograph 64 with TrueV and high-definition PET; Siemens Japan)である。全 15 症例で 6 時間以上の絶食を行った。4 症例では未分画ヘパリン(50IU/kg)を ^{18}F-FDG 投与 15 分前に静脈注射し、^{18}F-FDG の心筋への生理的集積を抑制した。撮像は ^{18}F-FDG 投与 60 分後に行った。

2-4. 画像解析方法

MDCTは2人の放射線科医によるコンセンサス読影とした。腫瘍の局在、腫瘍の冠動脈への浸潤の有無、心嚢液貯留の有無と程度、心臓外病変の有無につき検討した。今回我々は厚さ 10mm 以上の心嚢液貯留を”大量”と定義し、厚さ 10mm 未満の心嚢液貯留を”少量”とした。

^{18}F-FDG の集積に関しては、核医学専門医が MDCT の所見を参照することなく評価を行った。腫瘍の最大集積部位が ROI 内に入るように測定を行った。非腫瘍部の左室心筋にも 10mm の ROI を置き、SUV_{max} を計測した。SUV_{max}＝[単位組織当たりの濃度の最大値(Bq/g)]/[投与量（Bq）/体重(g)]で求めた。

2-5. 統計解析

心臓原発 DLBCL、心臓悪性腫瘍、心臓良性腫瘍の SUV_{max} を Tukey-Kramer test で比較した。腫瘍の局在および心嚢液貯留の有無と程度に関しては Fisher’s exact test を用いた。JMP v9(SAS Institute, Cary, NC)で解析を行った。

$P<0.05$ を統計学的に有意とした。

3. 研究結果

3-1. MDCT 画像所見

心臓原発 DLBCL では 1 症例を除き心病変の他に心外病変も認めたが、心病変が最大病変であった。Chim らによると、心臓および心膜に主たる病変がある場合は心外に小病変を認めたとしても心臓原発悪性リンパ腫とするとあり[10]、我々の症例はいずれもこの診断基準を満たしていたため心臓原発と判断した。その他の心臓腫瘍では転移性心臓腫瘍以外の 2 症例の心臓悪性腫瘍で心外病変を認めた。

心臓原発 DLBCL では主に腫瘍の首座が右冠状溝(atrioventricular groove; AV groove)であった。1 症例のみ左 AV groove 主体であったが、右 AV groove への進展を認めた。一方で、他の心臓腫瘍は左心系病変が多く 17%のみ右心系の局在であった。つまり心臓原発 DLBCL は他の心臓腫瘍と比較し、有意に右心系に腫瘤を形成していた(P=0.028)。以下、図 1-1 に腫瘍の局在例を示す。

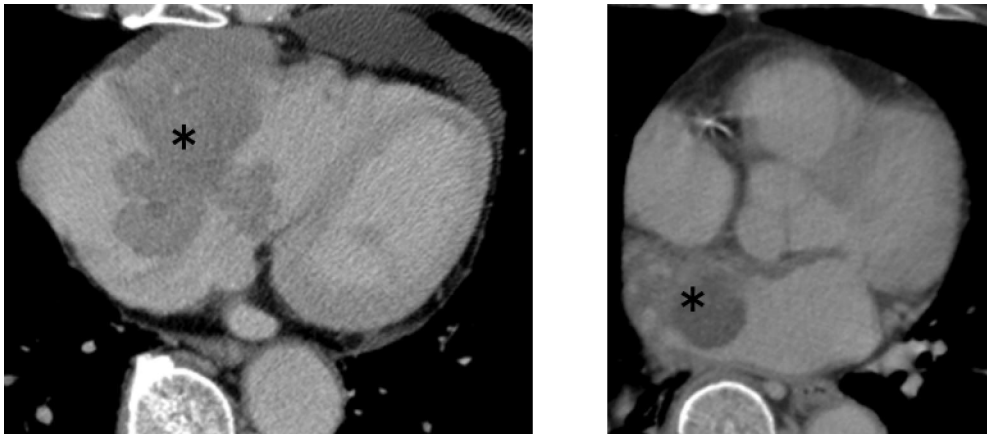

図 1-1　腫瘍の局在

左：症例 4 の心臓原発 DLBCL の症例。腫瘍(＊)は右 AV groove に存在している。

右：症例 17 の紡錘細胞肉腫の症例。腫瘍(＊)は左房内に見られる。

心嚢液は心臓原発 DLBCL 全例で認められ、他の心臓悪性腫瘍では 9 症例中 4 症例(44%)のみであったが有意差は認めなかった(P=0.086)。心嚢液は心臓原発 DLBCL 全例で大量であったが、他の心臓悪性腫瘍で大量の心嚢

液が見られた症例は 1 症例のみであり、有意差を認めた(P=0.003)。

腫瘍と冠動脈との関係については、心臓原発 DLBCL のみで検討された。全例で腫瘍が冠動脈を取り囲んでいた。1 例は非 ECG 同期下での評価であったが、いずれも冠動脈に有意な狭窄は認めず、所謂”vessel floating” sign は陽性であった。以下、図 1-2 に代表例を示す。

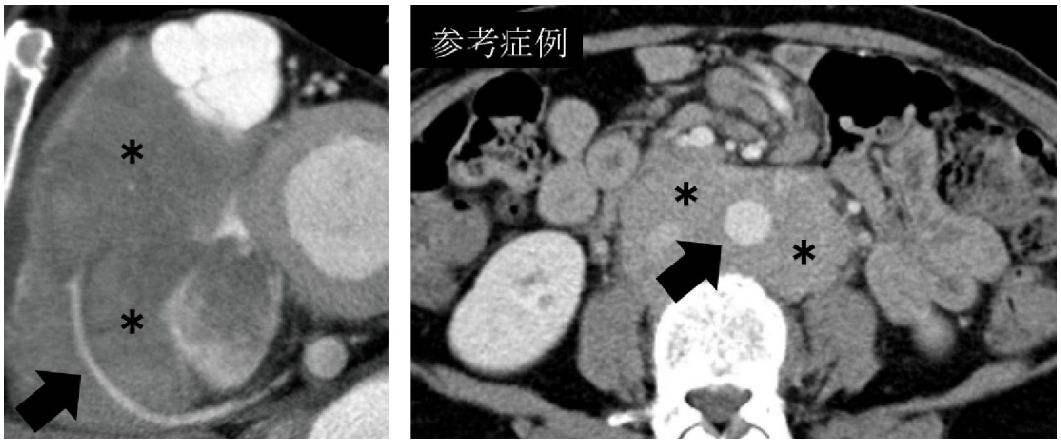

図 1-2　腫瘍と冠動脈の関係
左図 : 心臓 MDCT 再構成画像。右冠動脈(→)は腫瘍(＊)内を走行しているが、冠動脈に有意な狭窄は認めない。
右図 : 参考画像として当院で撮像された腹部悪性リンパ腫症例を提示。腹部大動脈(→)は腫瘍(＊)内を走行しているが、腹部大動脈に明らかな狭窄は認めない。
いずれも、”vessel floating” sign 陽性である。

3-2. ^{18}F-FDG PET/CT 画像所見

図 1-3 に各種心臓腫瘍の SUV_{max} のプロット図を示す。
心臓原発 DLBCL で ^{18}F-FDG PET/CT が撮像された 3/5 症例はいずれも高い ^{18}F-FDG 集積を示し、9 症例の心臓悪性腫瘍および 3 症例の心臓良性腫瘍と SUV_{max} がオーバーラップすることはなかった(P=0.0007、0.0002)。非腫瘍部の左室心筋での SUV_{max} の平均値は 1.29 であった。

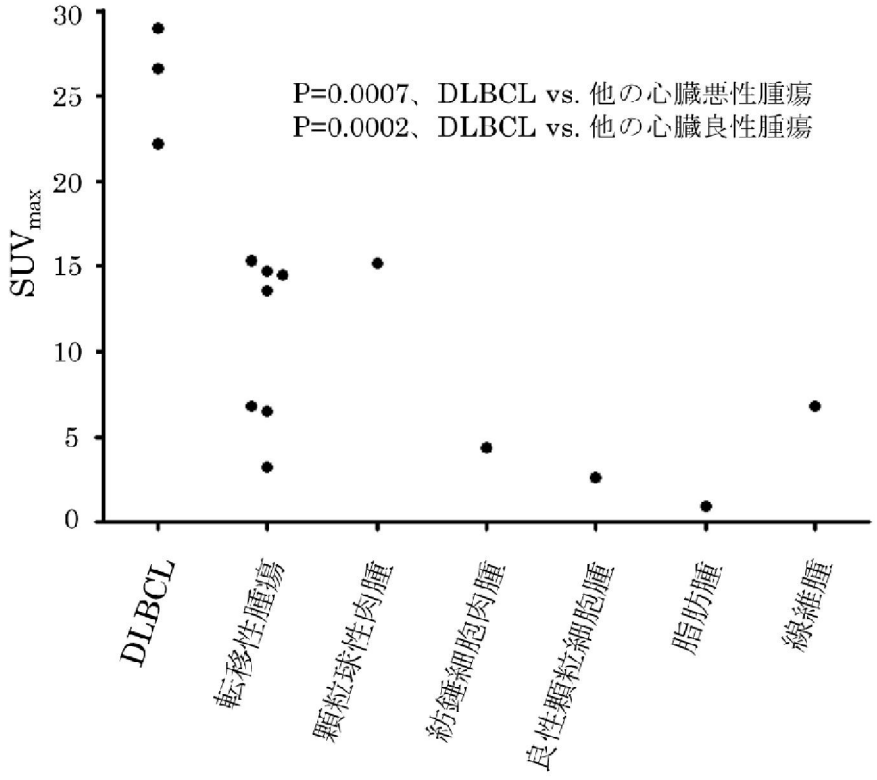

図 1-3　各種心臓腫瘍の SUV_{max} のプロット図

4. 考察

4-1. 本研究で得られた新知見

心臓原発 DLBCL の特徴的画像所見として、MDCT で①右心系主体に腫瘤を形成し、②大量の心嚢液貯留を伴い、③腫瘍と接するあるいは腫瘍に取り囲まれた冠動脈に狭窄を伴わない腫瘍であり、そして ^{18}F-FDG PET/CT で非常に高い ^{18}F-FDG 集積を示すことがわかった。以上、MDCT での形態的情報と ^{18}F-FDG PET/CT の機能的情報を総合的に評価することが診断の一助となりうることが明らかとなった。

4-2. 新知見における考察と過去の報告との比較

MDCT では詳細な形態的情報を得ることができる。過去に心臓原発 DLBCL は主に右心系に存在することが報告されているが [11]、今回の我々の報告でも同様の結果であった。右心系に多い理由としては、リンパ流が上大静脈から右心系へと還流するため同部位でリンパ腫の発生が高いと考えられている [12]。

心嚢液に関しては、心臓原発悪性リンパ腫では他の心臓腫瘍と比較し心嚢液が認められやすいとの報告があり [13,14]、我々も同様の結果であった。特に我々の検討では心臓原発 DLBCL は他の心臓腫瘍と比較し有意に大量の心嚢液貯留を認めており、大量の心嚢液貯留も心臓原発 DLBCL を診断する上での要点になると考えられた。

今回の我々の検討では、心臓原発 DLBCL が冠動脈を取り囲んでいた場合においても冠動脈に有意な狭窄は認めなかった。同様の報告は Minamimoto らや Shah らが報告しており [11,15]、腹部領域の悪性リンパ腫で"vessel floating" sign として知られている所見と同様の所見が心臓原発 DLBCL でも認められることが明らかとなった。

^{18}F-FDG PET/CT に関しては、一般的に良性腫瘍は悪性腫瘍よりも低い SUV_{max} となることが言われており [16,17]、我々の検討でも 3 症例の心臓良性腫瘍は心臓悪性腫瘍と比較し低い SUV_{max} であった。心臓悪性腫瘍においては、転移性心臓腫瘍は原発の病理組織に SUV_{max} の値が依存することが知られている [18]。我々の検討では心臓原発 DLBCL と他の心臓悪性腫瘍の SUV_{max} にオーバーラップは見られなかったが、Cho らの報告によると心臓

原発 DLBCL の SUV_{max} は 12.0 であり [19]、我々の転移性心臓腫瘍症例での SUV_{max}15.3 より低い値であった。以上より、SUV_{max} 高値は心臓原発 DLBCL の診断の手がかりにはなるが他の悪性腫瘍との鑑別は困難な場合もあると思われ、MDCT 所見と併せて診断することで診断精度が向上すると考えられた。

4-3. 本研究の問題点

4-3-1. 後ろ向き研究

今回の検討は後ろ向き研究であり、^{18}F-FDG PET/CT は心臓原発 DLBCL 5 症例のうち 3 症例のみである。また、^{18}F-FDG PET/CT で心臓腫瘍の評価をする際は、未分画ヘパリンを使用し心筋への ^{18}F-FDG の生理的集積を抑制することで病変の同定が容易となるが、全症例で未分画ヘパリン投与が行われてはいない。今回は心臓原発 DLBCL および他の心臓悪性腫瘍の SUV_{max} は高値で腫瘍同定が比較的容易であり、かつ心筋への生理的集積も十分抑制されていたため SUV_{max} 評価が困難であった症例はなかったが、心臓腫瘍が疑われる場合は、長時間の絶食、低炭水化物食を摂食する、未分画ヘパリン投与を行うなど、心筋への ^{18}F-FDG の生理的集積を抑えることで診断精度が向上するため [20] 同手法を用いることが望ましい。

4-3-2. SUV_{max} の cut off 値の設定

心臓原発 DLBCL で ^{18}F-FDG PET/CT を施行した症例が 3 症例と少ないが、いずれも非常に高い SUV_{max} を示していた。今回の結果から心臓原発 DLBCL を診断する上での SUV_{max} の cut off 値を設定することも可能であったが、他論文の心臓原発 DLBCL では我々の転移性腫瘍の SUV_{max} より低値を示す場合もあったことや、今回は少数症例での検討であったため、SUV_{max} の cut off 値の設定の臨床的意義は乏しいと思われた。SUV 評価としては SUV_{max} のほか、SUV の平均値を用いる方法、直径 1cm 球の 3 次元の ROI をおき SUV の平均を計測する方法や、SUV に腫瘍体積を乗じて評価する方法もある。今後は機能的指標としてのよりよい指標を求め、診断の確信度が向上する評価法を確立したい。

第 2 章
第 2 世代 320-row MDCT を用いた心筋血流量の定量化
～^{15}O-H_2O PET との比較～

1. 緒言

第 1 章では心臓領域の腫瘍性疾患の MDCT と ^{18}F-FDG PET/CT 所見を組み合わせて行う画像診断方法につき検討を行った。心臓領域では腫瘍性疾患のほか非腫瘍性疾患、特に虚血性心疾患における画像診断の役割も重要である。

CCTA は冠動脈狭窄の形態評価において高い感度と陰性的中率を有しているが、冠動脈狭窄が必ずしも心筋虚血をきたすとは限らず、冠動脈狭窄部位が治療介入すべき病変かの判断を MDCT 単独で行うには課題があった[21]。一方で、MBF や CFR は冠血管病変の機能的な評価に優れている[22]。特に CFR は冠血流流量制限を伴う疾患で低下することが知られている。冠動脈に有意狭窄を伴う症例の他、冠動脈に有意狭窄を認めないが末梢での微小循環障害が生じている病態では CFR が低下するため、これらの診断に用いることができると考えられている[22]。過去の報告では CFR<2.0 とした場合、重症冠血管狭窄、機能的心筋虚血や微小循環障害を反映したと報告されている[23]。また、Kawata らは CFR<2.5 とした場合に冠血管障害の予後予測や微小循環障害の診断が可能であると報告している[24]。MBF や CFR の定量的な算出には ^{13}N 標識アンモニア PET、ルビジウム PET、^{15}O-H_2O PET などが用いられるが、その中でも ^{15}O-H_2O の摂取率(extraction fraction; E)は唯一”1” (100%)であり、高血流量の状況下においてもトレーサーの拡散追従性がよく、MBF や CFR の定量化におけるゴールドスタンダードとして用いられている[25]。しかし ^{15}O-H_2O PET の合成にはサイクロトロンが必要であり、半減期が 2 分と非常に短いため汎用性に欠け、また冠動脈の形態的情報を得ることができないという欠点がある。

MDCT による CTP と CCTA の組み合わせは CCTA の形態的情報および CTP の機能的情報の両方を同時に得て包括的に診断することができる。これまで CCTA で得られた形態的情報から冠動脈の狭窄の有無を診断し、その冠動脈狭窄病変が機能的な心筋虚血を示しているかを CTP で診断することで MDCT 単独で形態および機能的診断が可能であることが報告されてきた[5]。しかし、従来の MDCT で CTP のためにダイナミックなボリュームデータを収集するには、心サイクル全周期を撮像しなければならず高被ばくが

予想されるため倫理的にヒトにおいてダイナミックなボリュームデータを安静時および負荷時に収集し、MBF および CFR の定量化を試みた報告はない。

今回我々は第 2 世代 320-row MDCT を用いたが、その特徴の 1 つとして 1 度に最大 16cm の範囲が撮像可能であり心臓全体のボリュームデータを収集することができることが挙げられる。また第 1 世代と比較し、第 2 世代 320-row MDCT はより低被ばく、短時間、少ないアーチファクトでダイナミックなボリュームデータ収集が可能である。まず我々は、PET の機能データを利用し、第 2 世代 320-row MDCT での MBF_{CT} および CFR_{CT} の定量的な算出式の確立を目的とした。また、CTP で機能的情報(定量的 MBF_{CT} および CFR_{CT})、CCTA で形態的情報を同時に診断可能な包括的プロトコル(CTP/CCTA)の確立を目指した。確立した算出式より MDCT 単独のデータから求められた MBF_{CT} および CFR_{CT} を定量のゴールドスタンダードとされる ^{15}O-H_2O PET より算出された MBF_{PET} と CFR_{PET} と比較した。また、CFR_{CT} による CAD 検出能の評価に関しても検討を行った。

本研究の結果として、

① 第 2 世代 320-row MDCT を用いて冠動脈の形態評価と心筋血流の機能的評価を 1 度に包括的に行う CTP/CCTA プロトコルを確立し、MBF_{CT} および CFR_{CT} を算出したこと
② MBF_{CT} および CFR_{CT} は、MBF_{PET} と CFR_{PET} とよい相関を示したこと
③ CAD 群では冠動脈に有意狭窄のない群と比較し、CFR_{CT} が有意に低下したこと

以上の点が示された。

2. 研究方法

2-1. 対象

本研究は当院の倫理委員会によって承認され実施された前向き研究である。全例で文書によるインフォームドコンセントを得た。

2-1-1. ボランティアについて

リクルート時の条件として虚血性心疾患の既往歴や 55 歳未満で虚血性心疾患を発症した家族歴がなく、狭心症を疑わせるような胸痛症状や臨床症状のない 20 歳以上の成人を公募対象とした。結果として計 34 人のボランティアをリクルートした。

2-1-2. 患者について

循環器内科医師に協力を仰ぎ、胸痛症状や虚血性心疾患のリスクファクター(糖尿病、高血圧、家族歴など)をもち、循環器内科外来を受診し本研究への参加同意が得られた 8 人をリクルートした。

2-1-3. ボランティアおよび患者に共通の除外項目

過去にヨード造影剤のアレルギー歴がある場合、ヨード造影剤禁忌となるような疾患を持つ場合(気管支喘息など)、腎機能が推算糸球体濾過量(glomerular filtration rate; GFR)で 30 mL/min/1.73m^2
未満の場合、妊娠中の場合、その他、試験責任医師または分担医師が本試験の対象として不適当と判断した場合、文書による同意を得ることができない場合とした。

2-1-4. グループの割り付け

まず、ボランティアとしてリクルートした初期の 4 人にて CTP/CCTA の撮像方法の最適化を行った。まずは、テストインジェクション法を採用した。この方法は、至適撮像タイミングを得るには適した撮像ではあるが、少量の造影剤をテスト撮像として使用する必要があり、のちの解析に影響がでてしまうことが懸念されたため 5 人目以降の 38 人はボーラストラッキング法にて全例後述する手順で撮像した。4 名が ^{15}O-H_2O PET あるいは負荷時および安静時 CTP/CCTA 検査のいずれかが施行できず除外となった。4 名のうち 3 名は ^{15}O-H_2O PET が施行できなかったため(1 名は閉所恐怖症、1 名は

CTP/CCTA で重症症例と診断され循環器内科医師の判断にて虚血性心疾患精査が優先されたため、1 名は ^{15}O-H_2O が体内に注入されていなかったにも関わらず機械トラブルで ^{15}O-H_2O が体内に注入されていると判断されデータ収集が行われてしまったため)除外となった。残り 1 名は CTP/CCTA 撮像時、負荷検査後の安静中の体動にて安静時検査において心臓の一部が撮像範囲外となってしまったため除外となった。

以上より、34 人が ^{15}O-H_2O PET およびプロトコル確定後の負荷時および安静時 CTP/CCTA 検査の両方を施行することができた。このうち 2 名は CTP/CCTA 時の撮像設定ミスが解析時に判明し除外となり、最終的に計 32 人が本研究の解析対象となった。

32 人の CCTA 画像を解析し、50%以上の有意狭窄の有無で再振り分けした。結果、25 人が冠動脈に 50%以上の有意狭窄を認めず、7 人が有意狭窄のある CAD 群となった。冠動脈に 50%以上の有意狭窄を認めなかった 25 人はさらに、^{15}O-H_2O PET をゴールドスタンダードとして最終的に MDCT 単独で MBF および CFR を定量化するための算出式の確立に用いる pilot 群(12 人)と、得られた算出式の検証を行うための validation 群(13 人)に無作為に割り付けた。

2-1-4. 前処置

全症例で MDCT および PET 検査それぞれで検査前に 24 時間以上のカフェイン摂取制限、6 時間以上の絶食、4 時間以上の禁煙を行った。

血圧(blood pressure; BP)、HR、ECG を検査前及び検査中にモニタリングし、心拍数積(rate pressure product; RPP)=収縮期 BP(systolic BP; sBP)×HR で求めた。

2-2. 撮像プロトコル

2-2-1. MDCT 撮像

全ての MDCT 撮像は北海道大学病院に設置されている第 2 世代 320-row MDCT 撮像装置(Aquilion ONE, ViSION Edition, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan)を用い、ECG 同期下にて撮像した。また全症例で使用されたヨード造影剤は Iohexol, 350mgI/ml, Daiichi Sankyo, Tokyo である。

撮像プロトコル(図 2-1)を以下に示す。

1) スカウト撮像
2) 非造影 CT：カルシウムスコアを算出
3) 負荷時 CTP
アデノシン三リン酸(adenosine triphosphate; ATP) (0.16mg/kg/min)を 3 分間投与後、50ml のヨード造影剤および後押し生理食塩水 30ml をそれぞれ 5ml/s で注入し心位相 70-80%のみを曝射対象とした 25 秒間の間欠的連続 CTP 撮像を施行。CTP 撮像中も ATP は投与し続け負荷時 CTP 撮像後に ATP 投与は終了した。
4) 安静時 CTP および CCTA
最低 15 分間の安静後、ニトログリセリン(0.3mg)を 1 噴霧し、そのおよそ 5 分後より負荷時 CTP と同様の手順で安静時 CTP を撮像した。ブースト撮像としての CCTA のタイミングは負荷時 CTP 撮像画像より至適 CCTA 撮像タイミングを求め設定した。

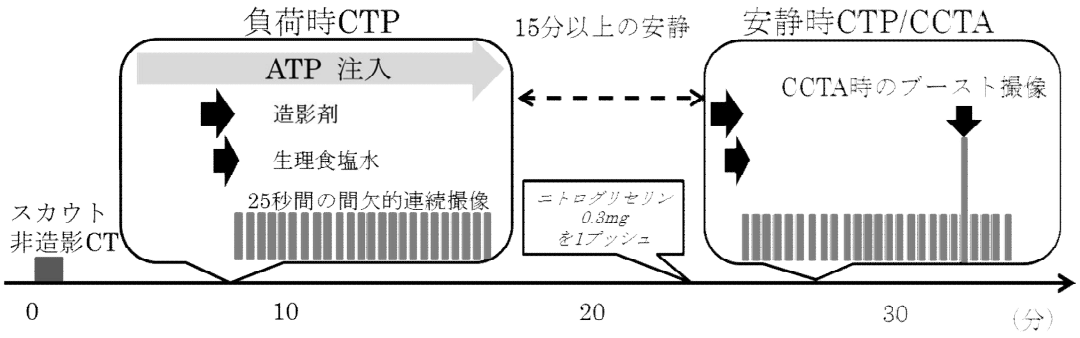

図 2-1　CTP/CCTA 撮像プロトコル図

撮像時の設定については以下の通りである。

ボーラストラッキング法を用いて撮像した。ROI は肺動脈本幹に設定し閾値を 100 Hounsfield Unit(HU)とした。閾値到達 5 秒後に CTP 撮像を開始した。

CTP 撮像時の設定：電圧 80kV、電流 120mA、ガントリ回転速度 0.275 秒、1mm 再構成、AIDR 3D Strong での beam-hardening 補正。

安静時 CCTA 撮像時の設定：電圧 80kV、電流 650mA(肥満指数(body mass index; BMI)<22.5) or 800mA(BMI≧22.5)、心位相 75%時の画像を 0.5mm 再構成。

2-2-2. ^{15}O-H_2O PET 撮像

図 2-2 に ^{15}O-H_2O PET 撮像時のプロトコルを示す。

全ての ^{15}O-H_2O PET 撮像は北海道大学病院に設置されている ECAT EXACT HR+, Siemens/CTI, Knoxville, TN にて撮像した。非 ECG 同期下でデータを収集した。5 分間の減衰補正後、まず 6 分間の安静時撮像を行った。ATP(0.16mg/kg/min)投与 3 分後から負荷時の撮像を開始し、6 分間の撮像を行った。ATP は撮像終了まで持続投与した。^{15}O-H_2O はそれぞれ 1500MBq を経静脈的に 2 分間投与し、20 フレームのダイナミック PET データ収集を行った。^{15}O-H_2O イメージは 2 次元画像として収集した。

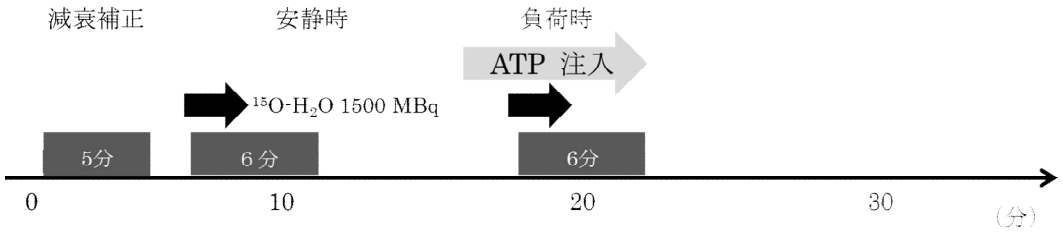

図 2-2　^{15}O-H_2O PET 撮像プロトコル図

2-2-3. ファントム実験

造影剤量と CT 値(HU)の関係を示すためにファントム実験を行った。血液に造影剤(0ml、5ml、10ml、20ml、40ml)を混和した 5 種類の溶液を準備しトレイに移行した後、同時に撮像した(図 2-3)。

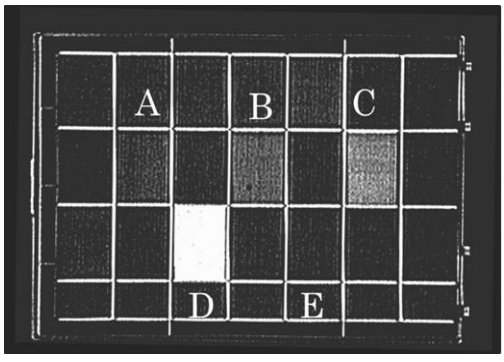

図 2-3　ファントム実験

A：造影剤 5ml+血液、B：造影剤 10ml+血液、C：造影剤 20ml+血液、D：造影剤 40ml+血液、E：血液のみ

2-3. 画像評価

2-3-1. CCTA 画像の視覚評価

全ての症例で VR、CPR、MPR および短軸像をワークステーション(Ziostation 2 plus, Ziosoft, Tokyo)で再構成した。画像は心臓 CT 財団(Society of Cardiovascular CT; SCCT)ガイドラインに沿って 17 セグメント毎に視覚的に狭窄率を評価した(0-24%、25-49%、50-69%、70-99%、100 %)。また画質評価は 4 段階評価(4=excellent(no artifacts), 3=good(minor artifacts, good diagnostic quality), 2=adequate(moderate artifacts, acceptable and diagnostic), 1=poor(severe artifacts impairing accurate evaluation))とした。2 名の医師が独立して盲目的に評価後、評価にかい離があった場合はコンセンサス方式とした。

2-3-2. 定量評価

1) ダイナミック CTP 画像の再構成および MBF_{CT} 式の算出

解析のために負荷時および安静時の CTP 画像を 1mm スライスの短軸像に再構成した。左室基部側、中部、心尖部の 3 スライスで心内膜側および心外膜側を手動でトレースし、残りのスライスはこれらのトレースをもとに半自動的に抽出し ROI を設定した。ROI をもとに左室内腔と左室心筋の時間減衰曲線(time attenuation curve; TAC)を得た。

得られた TACs はすべてのプロットから最初のプロット分を差分した後、ファントム実験より算出された式を利用し濃度へ変換した(左室内腔の濃度; Ca(t)、左室心筋の濃度; Ct(t))。

MBF_{CT} の定量化は 1-tissue compartment model に基づき、以下に記載する Renkin-Crone モデルより算出した。

左室内腔から左室心筋へ造影剤が流入する係数を K1、左室心筋から左室内腔へ造影剤が流出する係数を k2 とし、非線形最少二乗法を用いて K1 を求めた。

$$dCt(t)/dt=K1\times Ca(t)-k2\times Ct(t) \quad \cdots(1)$$

一般的に MBF と K1 の関係は以下のように表現される。

$$K1=MBF\times E \quad \cdots(2)$$

E は核医学検査で用いられる各種トレーサーや造影剤の 1 回循環で動脈血から組織中に取り込まれる割合であり、MBF とトレーサーや造影剤が 1 分間に組織 1g へ浸透する量 (effective capillary permeability × surface-area product; PS) (ml/min/g)から以下のように示される。

$$E=1-e^{-PS/MBF} \quad \cdots(3)$$

また、PS は MBF と 1 次関数の関係として表される。

$$PS=A\times MBF+\beta \quad \cdots(4)$$

(2)-(4)式を用い、α を exp(－A)とすることで以下のように表現することができる。

$$K1=(1-\alpha \exp(-\beta/MBF))MBF \quad \cdots(5)$$

α および β のパラメータは pilot 群より(1)で求められた CTP における K1($K1_{CT}$)と MBF_{PET} を用いて求め、Renkin-Crone モデルに当てはめることで CTP における MBF 計算式を算出した。

2) MBF_{PET} の定量

全ての PET 画像の再構成には vendor-supplied filtered back-projection software(ECAT v7.2)および Hann 0.4 の RAMPfilter を使用した。元画像より半自動的に左室心筋の短軸像の ROI を設定した。

^{15}O-H_2O の場合、E= 1 (100%)であるため、(1)-(2)式より K1=MBF_{PET} で求められる。

3) CFR の定量

CFR は以下の式で求めた。

$$CFR=\text{負荷時 MBF/安静時 MBF} \quad \cdots(6)$$

2-4. 被ばく量

被ばく量は、まず、CT での吸収線量指数 (computed tomography dose index; CTDI)に、実際に生体内で吸収される線量を補正して求められた体積 CT 線量指数($CTDI_{VOL}$)を求め、この $CTDI_{VOL}$ に体軸方向の X 線照射範囲の長さ(cm)を乗じ、線積分線量(dose length product; DLP、Gy・cm)を求めた。次いでこの DLP にヨーロッパガイドラインに規定されている成人胸部の組織荷重係数 0.014mSv/mGy/cm を乗じて算出した。

2-5. 統計学的評価

全てのデータは平均±標準偏差(standard deviation; SD)として表記した。pilot 群および validation 群の背景については年齢および BMI は Student の t 検定を、性別および喫煙歴に関しては Fisher's exact test を用いた。

RPP および ATP 使用による HR の変化率(%)はダイナミック CTP と PET 間で t 検定を用いて比較した。

MBF_{CT} と CFR_{CT} および MBF_{PET} と CFR_{PET} はそれぞれ paired t 検定、ピアソンの相関係数、Bland-Altman plot を用いた線形回帰分析にて検討した。validation 群と CAD 群の CFR は t 検定で比較した。また CAD 検出能につき受信者動作特性曲線(receiver operating characteristic; ROC)解析を行った。

$P<0.05$ を有意とした。解析には JMP Pro 10 (SAS Institute, Inc., Cary, NC)を用いた。

3. 研究結果

患者､ボランティアとも MDCT 検査で造影剤による重篤な副作用はなく、MDCT および PET 検査とも安全に施行された。

3-1. 症例背景

表 2-1 に症例背景のサマリを示す。

Pilot 群と validation 群で年齢､BMI および喫煙歴に有意差は認めなかった。CAD 群において 1 枝病変は 5 人、2 枝病変は 1 人、3 枝病変は 1 人であった。

	Pilot 群 (n=12)	Validation 群 (n=13)	CAD 群 (n=7)
年齢	46.3±8.7	44.8±8.5	56.1±8.7
性別(男/女)	11/1	11/2	5/2
BMI	22.9±2.1	22.8±2.4	26.8±2.6
喫煙	3	3	4
CCTA での 冠動脈病変数			
0 枝	12	13	−
1 枝	−	−	5
2 枝	−	−	1
3 枝	−	−	1

表 2-1　症例背景

表 2-2 に検査時の血行動態の変化を示す。

ATP 負荷により HR はいずれの群も有意に上昇し、またモダリティ間で有意差は認めなかった｡また baseline の RPP や HR 上昇率(%)は validation 群および CAD 群で有意差を認めなかった。

	Pilot group (n=12)		Validation group (n=13)		CAD group (n=7)	
	CTP	^{15}O-H_2O PET	CTP	^{15}O-H_2O PET	CTP	^{15}O-H_2O PET
Rest status						
sBP(mmHg)	104±11	102±10	105±15	105±12	124±9	129±18
HR(/min)	60±7	58±8	59±8	61±13	68±7	65±9
RPP (mmHg/min)	6259±889	5994±1175	6141±1210	6439±1518	8484±1247	8366±1962
Stress status						
sBP(mmHg)	105±12	96±13	105±16	101±13	124±12	116±11
HR(/min)	78±13	71±11	76±13	73±12	84±9	83±8
% change	18±9	17±7	16±10	21±12	22±9	30±19

表 2-2　血行動態変化

3-2. ファントム実験

造影剤量と CT 値(HU)には 1 次関数の関係があった。求められた式は造影剤濃度を x(mgI/ml)、CT 値(HU)を Y とすると以下に示すとおりであった。

$$Y=47.9x+49.1 \quad \cdots(7)$$

3-3. Renkin-Crone モデルより MBF_{CT} 算出式を求める

Pilot 群の CTP データより、まず $K1_{CT}$ を求めた。(1)より安静時 $K1_{CT}$ は 0.58±0.13、負荷時 $K1_{CT}$ は 1.24±0.17 と求められた。また同群の PET 検査より MBF_{PET} を求めた。安静時 MBF_{PET} は 0.72±0.17ml/min/g、負荷時 MBF_{PET} は 3.23±0.73 ml/min/g であった。これらの結果と(2)-(5)式を用いてパラメータ α=0.904、β=1.203 を求めた。Renkin-Crone モデルから算出された MBF_{CT} の計算式は以下に示すとおりとなった。

$$K1=[1-0.904\exp(-1.203/MBF)]MBF \quad \cdots(8)$$

(8)式を用い validation 群および CAD 群の MBF_{CT} を算出した。

3-3. MBF_{CT} と MBF_{PET} の比較

図 2-4 に Validation 群の MBF_{CT} と MBF_{PET} ついてのピアソンの相関係数図(左)および Bland-Altman Plot(右)を示す。

Validation 群の MBF_{CT} と MBF_{PET} はよい相関関係を示した(r=0.95、P<0.0001)。しかしながら Bland-Altman Plot において(図 2-6 右)、高血流領域では MBF_{CT} 値が MBF_{PET} と比較しわずかだがばらつきが見られた。

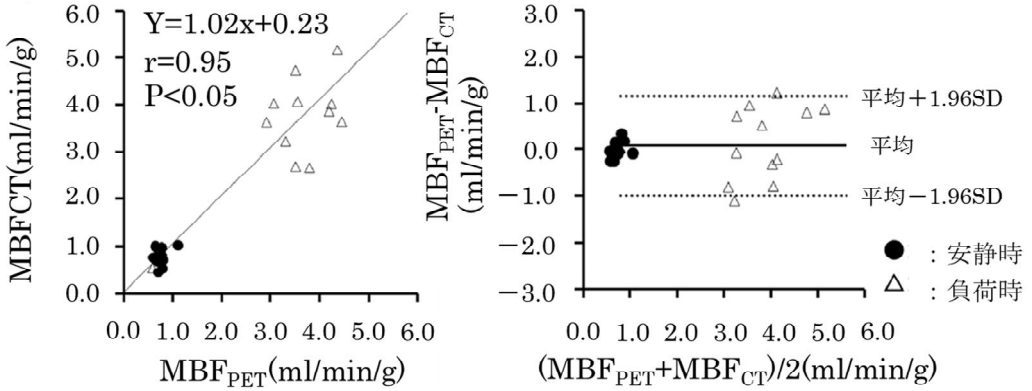

図 2-4　左：ピアソンの相関係数、右：Bland-Altman Plot

Validation 群および CAD 群において安静時および負荷時の MBF_{CT} と MBF_{PET} に有意差は認めなかった(Validation 群：安静時 P = 0.831 、負荷時 P = 0.757。CAD 群：安静時 P = 0.050、負荷時 P = 0.076)。また、CTP 時および PET 時において負荷時の MBF は安静時と比較し有意に上昇していた(CTP 時 P = 0.003、PET 時 P = 0.001)。Validation 群の 1 名は前処置を施行していたにもかかわらず負荷時での MBF 上昇は認められなかった。

3-3. CAD 群と validation 群における CFR の比較

図 2-5 に validation 群および CAD 群の CFR の比較を示す。

CAD 群の CFR_{CT} は validation 群の CFR_{CT} と比較し有意に低下していた(2.3±0.8 v.s. 5.2±1.8、P=0.0011)。また、CAD 群の CFR_{PET} は validation 群の CFR_{PET} と比較し有意に低下していた(2.6±1.1 v.s. 5.0±1.6、P=0.0011)。CFR_{CT} と CFR_{PET} は、CAD 群および validation 群とも有意な差は認めなかった(P=0.65、P=0.81)。

CFR_{CT} を用いた CAD 検出能を ROC 解析した結果、閾値を CFR_{CT}=2.97 とした場合、感度 85.7%、特異度 92.3%であった。

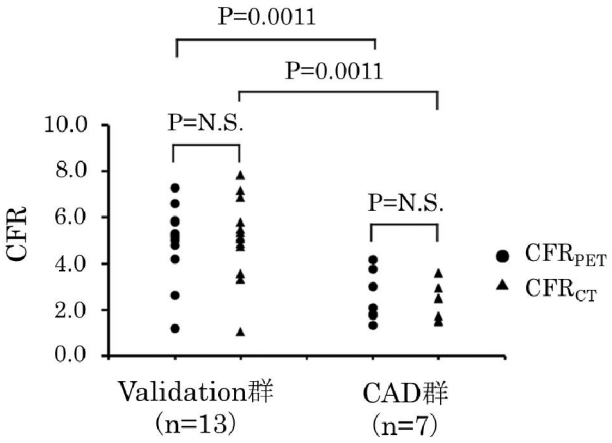

図 2-5　Validation 群および CAD 群における CFR_{CT} と CFR_{PET} の比較
N.S.は有意差がないことを示す。

3-3. CCTA 視覚評価

CCTA の視覚評価の平均は 3.8±0.1 であった。冠動脈全セグメントにおいて 7 セグメント(1.6%)のみ 2 未満のスコアであり、残り 98.4%のセグメントは狭窄度判定が可能であった。

CAD 患者の症例提示(図 2-6)：40 歳台男性。BMI 27.7。労作時胸痛を主訴に来院。リスクファクターは喫煙、高血圧、脂質異常症。

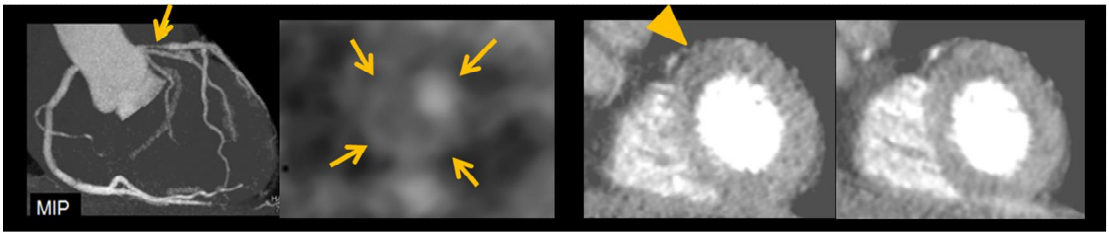

図 2-6　左より冠動脈 MIP 像、血管短軸像、負荷時 CTP 図、安静時 CTP 図
MIP 像では左冠動脈前下行枝(left anterior descending coronary artery; LAD)近位部に狭窄を認め(→)、同部位の血管短軸像では、血管内腔(→は血管壁を示す)の大部分はソフトプラーク(低濃度域)であり 1 時から 3 時方向に血管内腔(増強されている領域)を認める。70-99%狭窄病変である。負荷時 CTP 図では安静時と比較し LAD 領域の増強効果は低下しており

同部位での負荷時血流低下を疑う（矢頭)。本症例での CFR は 2.52 であり我々が ROC 解析で求めた閾値(CFR_{CT}=2.97)より低下していた。

3-4. 被ばく量

MDCT 検査での総被ばく量は 12.8±2.9mSv であった。また PET 検査時の被ばく量は当院施設報告で 3.3mSv である。

4. 考察

4-1. 本研究で得られた新知見

第 2 世代 320-row MDCT を用いて撮像したダイナミック CTP により MBF_{CT} および CFR_{CT} を定量的に算出する方法を確立した。また MBF_{CT} および CFR_{CT} は MBF 定量のゴールドスタンダードとされる ^{15}O-H_2O PET と比較し、よい相関を示した。また CAD 群では validation 群と比較し CFR_{CT} は有意に低下していた。

4-2. 新知見の考察および過去の報告との比較

CTP/CCTA は CCTA 単独では冠動脈狭窄部位が治療介入すべき病変か判断する根拠に乏しいという欠点を補う手法として考えられてきた。Bettencourt らは snap shot 負荷時 CTP と安静時 CCTA を撮像することで MDCT での CAD 診断能が向上することを報告している[26]。しかし、安静時および負荷時 CTP と CCTA を組み合わせた検査は高い被ばく量を伴い、限られた報告しかされていなかった。また従来の 64-row MDCT では撮像可能範囲が十分ではないこと、モーションアーチファクトや beam-hardening、banding アーチファクトの影響を十分に抑えることができなかった。Huber らは 256-row MDCT で 25 秒間のダイナミック CTP を施行し、被ばく量は 9.5mSv であったと報告しているが、負荷時のみの撮像であり、負荷時 MBF と安静時 MBF を除することによって算出される CFR を求めていない[27]。本研究では、安静時および負荷時のダイナミック CTP 撮像を施行し、MBF に加え CFR も算出した。また安静時には CCTA 撮像も施行した。また、我々は第 1 世代 320-row MDCT での論文で用いられていた 120kV から 80kV に電圧を下げることで[28,29]、安静時および負荷時ダイナミック CTP/CCTA の平均被ばく線量が 12.8mSv という低被ばくでの撮像を可能とした。低電圧撮像であったが beam-hardening、banding アーチファクトの影響のなく TAC を得ることができ、CCTA も視覚的に評価十分であった。

今回我々は CTP での MBF および CFR の定量的算出方法の確立にあたり、^{15}O-H_2O PET を比較対象として選択した。理由は唯一 E=1(100%)であり、他のどのトレーサーよりも高い E を持つためである。実験の結果、MBF_{CT} および CFR_{CT} は MBF_{PET} および CFR_{PET} と比較しよい相関を示した。本研究は ^{15}O-H_2O PET とダイナミック CTP で算出された MBF および CFR を

比較した初めての論文である。

CFR は PET において冠動脈疾患を高い感度で検出するマーカーとして使われてきた。しかし、PET からは冠動脈の形態的情報を得ることができない。一方、我々は MDCT を用い CTP/CCTA 撮像をすることで、CTP からは MBF や CFR という機能的情報を、CCTA からは形態的情報を同時に得て包括的に評価することを可能とした。臨床的に CFR_{CT} は CAD の評価に有用であると考えられるが、特に石灰化が高度で冠動脈の形態的評価が困難な症例において、機能的な情報をもつ CFR_{CT} を心筋虚血の有無の判断指標とする意義は高いと考える。

今回我々は 25 秒間の TAC データを収集し、K1 および k2 を求めた。この方法は TAC の前半部のみのデータで解析可能な Patlak Plot 法や upslope 法と比較し複雑な解析を必要とする [30]。しかしながら我々の方法で MBF を算出することは、他手法で算出する場合と比較し、より生理的かつ正確な手法である。

4-3. 本研究の問題点

4-3-1. 検査順序に関して

今回の検討ではダイナミック CTP は負荷時 CTP データ収集後に安静時 CTP データ収集を行った。一方で、ダイナミック PET は安静時データ収集後に負荷時データ収集を施行した。理由として、安静時 CTP/CCTA 時には CCTA のためにニトログリセリンの噴霧や必要に応じて β 遮断薬の投与が必要となり、安静時検査を負荷時検査前に施行することは虚血を過小評価する可能性があるためである。また、適切なタイミングで CCTA を撮像するために負荷時ダイナミック CTP で冠動脈が最も良好に描出されるタイミングから安静時の CCTA 撮像タイミングを設定しているため、負荷時 CTP データ収集後に安静時検査を行う順番とした。一方で PET では先に述べた MDCT 検査時の問題点を考慮する必要がないため、検査効率を優先し、安静時検査後に負荷時検査を行った。過去の報告によると PET 検査にて安静および負荷時の検査順序に MBF_{PET} の値は影響を受けないとあり [31]、MDCT と PET の検査順序が異なることは問題にならないと考える。

4-3-2. 心全体としての MBF 算出

今回我々は心全体での定量的な MBF および CFR につき検討した。局所での MBF および CFR 算出が可能となれば CCTA で認められた有意狭窄部

位と CTP で認められた虚血部位が一致するかどうかなど、詳細な臨床診断が可能となる。現段階では低被ばくで局所の K1 値の安定性を保つまで技術が追い付いておらず、局所解析は今後の課題である。

4-3-3. 対象患者症例の少なさ

今回の検討では患者数が少ないという制限があった。理由として今回の主たる目的が冠動脈に 50%以上の有意狭窄を持たない症例での MBF_{CT} および CFR_{CT} を MBF_{PET} および CFR_{PET} と比較することであったためである。症例数を増やし MBF および CFR 低下が認められた患者において治療介入した後に MBF や CFR がどのように変化するかなど、臨床により則した研究が望まれるが、患者を対象とした研究は現在、研究グループの循環器内科医師主導の下、当院自主臨床試験の承認を得て進行中である。

4-3-4. 被ばく量推定の新たな概念と本研究の対象症例について

現在、被ばく量の算出は前述したとおり DLP に組織荷重係数を乗じて算出することが一般的であり、性差、年齢や体格（size-specific dose estimates (SSDEs)）などを考慮し被ばく量を推定することは行われていない。しかし近年、このような要素を考慮し被ばく量を算出する必要性が提唱されはじめている [32,33]。これらの報告によると一般的に女性は男性よりも胸部領域の被ばく量が高くなることが予想され、SSDEs は体格が小さな小児では変換係数が大きくなり、体格が大柄になるにつれ変換係数が小さくなるとされている。SSDEs に関しては現段階では 1 断面のみでの評価であり、DLP のような撮像範囲まで考慮された概念ではない。現段階では被ばく量推定における一般的概念として定着していないが、今後は性差や SSDEs などの観点から被ばく量推定を行うことが主流となることが考えられる。

本研究の対象は成人のみであり、また高度肥満症例はいなかった。女性は 5/32 症例と少なかったが解析対象に含まれていたため、今後、対象がより広がった際に今回の我々の被ばく量の結果に関して再検討する必要が出てくる可能性がある。

総括および結論

1. 本研究全体から得られた新知見

第 1 章

・心臓原発 DLBCL は形態的情報として MDCT で①右心系主体に腫瘤を形成し、②大量の心嚢液貯留を伴い、③腫瘍と接するあるいは腫瘍に取り囲まれた冠動脈に狭窄を伴わない腫瘍であることが特徴として挙げられる。

・機能的情報として、^{18}F-FDG PET/CT で非常に高い ^{18}F-FDG 集積を示し糖代謝が活発であるという特徴を示す。

・MDCT、^{18}F-FDG PET/CT それぞれの不足情報を補い、総合的な情報を得ることが心臓原発 DLBCL の画像診断の一助となる。

第 2 章

・第 2 世代 320-row MDCT で低被ばくのプロトコルによってダイナミックなボリュームデータを収集し、冠動脈の形態的情報と同時に、MBF および CFR を定量化する包括的な撮像方法(CTP/CCTA)を確立した。

・MBF_{CT} および CFR_{CT} は定量のゴールドスタンダードとされる MBF_{PET} および CFR_{PET} と比較しよい相関を示した。

・CAD 群では冠動脈に有意狭窄のない群と比較し CFR_{CT} は有意に低下していた。

2. 新知見の意義

第 1 章

心臓原発悪性腫瘍は予後不良の疾患が多いが、心臓原発 DLBCL は化学療法が有効なため早期診断および早期治療にて治癒が望まれる疾患である。しかし心臓原発腫瘍はその局在から生検での診断が困難なことが多く、画像診断の果たす役割は大きい。診断には MDCT で得られる形態的情報と、^{18}F-FDG PET/CT で得られる機能的情報を併せた評価が重要である。今回我々は心臓原発 DLBCL において MDCT での形態的情報と、^{18}F-FDG PET/CT での機能的情報を総合的に診断することが早期診断に役立つことを示した。非侵襲的画像診断により、化学療法が奏功する心臓原発 DLBCL で診断目的に侵襲的生検が複数回行われ、結果として治療開始時期が遅れてしまう可能性を回避できるのではないかと期待する。

第 2 章

虚血性心疾患の診断において CCTA は形態的評価に有用であるが、機能的評価(虚血評価)には限界があった。一方で ^{15}O-H_2O PET をはじめとする

核医学検査は機能的評価に優れているものの形態的評価は困難であった。これまで虚血評価には複数のモダリティを複合的に評価してきたが、患者の時間的、金銭的負担が大きく、また検査全体の被ばく量も見過ごせなかった。今回我々が報告する方法は 1 度の MDCT 検査で機能的および形態的評価を低被ばくで行うことができ、患者へのメリットが大きいと考えられる。

3. 本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

第 1 章

今回は MDCT と ^{18}F-FGD PET/CT に焦点をあてたが、MRI も診断目的に施行されることが多いため、MRI を含めた診断における特徴的所見をまとめていきたいと考えている。また、第 2 章で確立した MDCT での血流評価方法を腫瘍での血流評価に応用させ、腫瘍のダイナミックな血行動態および治療介入前後の腫瘍内血流の変化を評価し治療効果判定を行うなどの研究も可能であると思われる。

第 2 章

MDCT は世界中に広く普及しており、本研究で確立した包括的な虚血性心疾患用プロトコルは他施設でも実施可能である。局所解析をはじめ、心臓カテーテル検査の治療介入時に使用されることの多い冠血流予備能比(fractional flow reserve; FFR)との対比や、治療介入後の MBF_{CT} および CFR_{CT} の変化、冠血管病変のリスクファクターとの関係や冠動脈の石灰化の程度と MBF_{CT} および CFR_{CT} の関係など更なる臨床研究が展開されていくことが期待される。また、虚血の壁内深達度評価も MDCT 画像から行うことができると臨床により則した検査法となると考える。

4. 今後の課題

第 1 章

今回は心臓原発 DLBCL と他の心臓腫瘍の画像所見において有意差の有無を検討するにとどまったが、臨床的には心臓原発 DLBCL を画像診断する上での特徴的所見の感度や特異度を示すことが重要である。このためには症例蓄積が求められるが、症例数が少ない疾患のため多施設で共同研究を行う必要がある。

第 2 章

北海道大学で独自に開発した解析アルゴリズムであり、現時点ではその診断能についての検証が単施設のみとなっているため、今後は多施設での汎用性の検証を行っていく必要がある。

謝辞

本研究を結ぶにあたり、終始懇切なる指導を賜りました指導教官の白土博樹教授に深い感謝の意を表します。

そして、本研究に関して、全体的なご指導、サポートをいただいた北海道大学病院放射線診断科の真鍋徳子講師に深く感謝いたします。また、全体的な構成に関して、さまざまなご協力をしていただいた北海道大学病院放射線部の工藤與亮准教授、核医学領域の画像診断および解析にご協力をしていただいた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の玉木長良教授および真鍋治助教、CTP における MBF および CFR 定量化の解析法の確立に多大なるご協力をいただいた北海道大学大学院保健科学研究院の加藤千恵次教授、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の富山勇輝さん、臨床的な面からのアドバイスを多数していただいた北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学分野の納谷昌直助教に深く感謝いたします。

また、CTP 撮像にご協力いただいた、北海道大学病院診療支援部の笹木工技師、CTP における MBF 解析法の確立のボランティアになっていただいた多数の方々に心より感謝申し上げます。

最後に、本論文は当該分野内外の先生方、その他の多くの方々のご指導とご協力に支えられ完成したものであり、ここに全ての方々への心からの感謝の意を表します。

引用文献

1. O'Donnell, D.H., *et al.* Cardiac tumors: optimal cardiac MR sequences and spectrum of imaging appearances. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 193, 377-387 (2009).
2. Hsueh, S.C., *et al.* Primary cardiac lymphoma. *Journal of the Chinese Medical Association : J. Chin. Med. Assoc.* 69, 169-174 (2006).
3. Roger, V.L., *et al.* Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125, e2-e220 (2012).
4. Kitagawa, K., *et al.* Characterization and correction of beam-hardening artifacts during dynamic volume CT assessment of myocardial perfusion. *Radiology* 256, 111-118 (2010).
5. George, R.T., *et al.* Computed tomography myocardial perfusion imaging with 320-row detector computed tomography accurately detects myocardial ischemia in patients with obstructive coronary artery disease. *Cir. Cardiovasc. Imaging* 5, 333-340 (2012).
6. Kamiya, K., *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma diagnosed by intracardiac echocardiography-guided cardiac tumor biopsy. *Intern. Med.* 51, 1043-1047 (2012).
7. Cooper, L.T., *et al.* The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 50, 1914-1931 (2007).
8. Hartman, D.S., *et al.* Renal lymphoma: radiologic-pathologic correlation of 21 cases. *Radiology* 144, 759-766 (1982).
9. Cheson, B.D., *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 25, 579-586 (2007).
10. Liang, R., *et al.* Autologous bone marrow transplantation for primary nasal T/NK cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 19, 91-93 (1997).
11. Shah, R.N., Simmons, T.W., Carr, J.J. & Entrikin, D.W. Primary cardiac lymphoma diagnosed by multiphase-gated cardiac CT and CT-guided percutaneous trans-sternal biopsy. *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 6, 137-139

(2012).

12. Petrich, A., Cho, S.I. & Billett, H. Primary cardiac lymphoma: an analysis of presentation, treatment, and outcome patterns. *Cancer* 117, 581-589 (2011).
13. Hoey, E.T.*, et al.* MRI and CT appearances of cardiac tumours in adults. *Clin. Radiol.* 64, 1214-1230 (2009).
14. Burke, A. Primary malignant cardiac tumors. *Semin. Diagn. Pathol.* 25, 39-46 (2008).
15. Minamimoto, R.*, et al.* Value of FDG-PET/CT using unfractionated heparin for managing primary cardiac lymphoma and several key findings. *J. Nucl. Cardiol.* 18, 516-520 (2011).
16. Shao, D., Wang, S.X., Liang, C.H. & Gao, Q. Differentiation of malignant from benign heart and pericardial lesions using positron emission tomography and computed tomography. *J. Nucl. Cardiol.* 18, 668-677 (2011).
17. Rahbar, K.*, et al.* Differentiation of malignant and benign cardiac tumors using 18F-FDG PET/CT. *J. Nucl. Med.* 53, 856-863 (2012).
18. Cheng, G.*, et al.* Comparison of three inoculation methods for bone tissue engineering. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 27, 1340-1350 (2012).
19. Cho, J.M., Sohn, I.S. & Yang, Y.J. Heart in the heart: dual faced primary cardiac lymphoma on PET-CT. *Int. J. Cardiol.* 142, e40-41 (2010).
20. Ohira, H., Tsujino, I. & Yoshinaga, K. (1)(8)F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in cardiac sarcoidosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 38, 1773-1783 (2011).
21. Uren, N.G.*, et al.* Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N. Engl. J. Med.* 330, 1782-1788 (1994).
22. Camici, P.G. & Crea, F. Coronary microvascular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 356, 830-840 (2007).
23. Daimon, M.*, et al.* Physiologic assessment of coronary artery stenosis by coronary flow reserve measurements with transthoracic Doppler echocardiography: comparison with exercise thallium-201 single piston emission computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 37, 1310-1315 (2001).
24. Kawata, T.*, et al.* Prognostic value of coronary flow reserve assessed by transthoracic Doppler echocardiography on long-term outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes without overt coronary artery disease. *Cardiovasc. Diabetol.* 12, 121 (2013).
25. Klein, R., Beanlands, R.S. & deKemp, R.A. Quantification of myocardial blood

flow and flow reserve: Technical aspects. *J. Nucl. Cardiol.* 17, 555-570 (2010).

26. Bettencourt, N.*, et al.* Direct comparison of cardiac magnetic resonance and multidetector computed tomography stress-rest perfusion imaging for detection of coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 61, 1099-1107 (2013).
27. Huber, A.M.*, et al.* Myocardium: dynamic versus single-shot CT perfusion imaging. *Radiology* 269, 378-386 (2013).
28. Fujita, M.*, et al.* Dose reduction in dynamic CT stress myocardial perfusion imaging: comparison of 80-kV/370-mAs and 100-kV/300-mAs protocols. *Eur. Radiol.* 24, 748-755 (2014).
29. George, R.T.*, et al.* Diagnostic performance of combined noninvasive coronary angiography and myocardial perfusion imaging using 320-MDCT: the CT angiography and perfusion methods of the CORE320 multicenter multinational diagnostic study. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 197, 829-837 (2011).
30. Ichihara T GR, L.J. Evaluation of equivalence of upslope method-derived myocardial perfusion index and transfer constant based on two-compartment tracer linetic model for CT quantitative myocardial perfusion. *Nuclear Science Symposium Conference Record*, pp 2330-2333 (2010).
31. Furuyama, H.*, et al.* Altered myocardial flow reserve and endothelial function late after Kawasaki disease. *J. pediatr.* 142, 149-154 (2003).
32. Deak, P.D., Smal, Y. & Kalender, W.A. Multisection CT protocols: sex- and age-specific conversion factors used to determine effective dose from dose-length product. *Radiology* 257, 158-166 (2010).
33. Brady, S.L. & Kaufman, R.A. Investigation of American Association of Physicists in Medicine Report 204 size-specific dose estimates for pediatric CT implementation. *Radiology* 265, 832-840 (2012).