



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心電図同期による150-水標識dynamic心筋PETを用いた虚血性心筋病変における灌流可能組織割合および心筋血流予備能推定プロトコルの改善
Author(s)	落合, 彩花
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第16471号
Issue Date	2025-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16471
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/96058
Type	doctoral thesis
File Information	Ochiai_Ayaka.pdf



学 位 論 文

心電図同期による ^{15}O -水標識 dynamic 心筋 PET を用いた
虚血性心筋病変における灌流可能組織割合および
心筋血流予備能推定プロトコルの改善

(Improvement in the estimation of perfusable
tissue fraction and myocardial flow reserve in
the ischemic myocardial lesions using ECG-gated
dynamic myocardial PET with ^{15}O -water)

2025 年 3 月

北海道大学

落合 彩花 (旧姓 : 丸尾)

Ochiai Ayaka

学 位 論 文

心電図同期による ^{15}O -水標識 dynamic 心筋 PET を用いた
虚血性心筋病変における灌流可能組織割合および
心筋血流予備能推定プロトコルの改善

(Improvement in the estimation of perfusable
tissue fraction and myocardial flow reserve in
the ischemic myocardial lesions using ECG-gated
dynamic myocardial PET with ^{15}O -water)

2025 年 3 月

北海道大学

落合 彩花 (旧姓 : 丸尾)

Ochiai Ayaka

目次

1. 発表論文目録および学会発表目録	1
2. 略語表	2
3. 緒言	3
3.1. PET 検査	3
3.2. 虚血性心疾患	3
3.3. ^{15}O - H_2O 心筋血流 PET 検査	4
3.4. ^{15}O - H_2O PET 検査における薬剤動態解析	5
3.5. 本研究の目的	7
4. 方法	10
4.1. 対象と検査概要	10
4.2. 使用した装置および設定	10
4.3. 薬剤動態解析	11
4.4. 統計分析	15
5. 結果	16
5.1. 臨床的特徴	16
5.2. 正常セグメントと虚血セグメントの比較	17
5.3. 心電図同期/非同期 PET による PTF および MFR	18
5.4. 心電図同期/非同期 PET における PTF と MFR の観察者間再現性	22
5.5. MFR 推定の再現性	26
6. 考察	29
7. 総括および結論	31
8. 謝辞	31
9. 参考文献	32

1. 発表論文目録、学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Maruo A, Manabe O, Yoshinaga K. Feasibility of Quantifying Myocardial Blood Flow with a Shorter Acquisition Time Using ^{15}O -H $_2$ O PET. Ann Nucl Cardiol 2016; 2: 30-37.
2. Maruo A, Magota K, Munakata Y. Improvement in the estimation of perfusable tissue fraction and myocardial flow reserve in the ischemic myocardial lesions using ECG-gated dynamic myocardial PET with ^{15}O -water. Ann Nucl Med 2024; 38: 369-381.

本研究の一部は以下の学会で発表した。

1. ○Maruo A, Tomiyama Y, Manabe O: “Feasibility study to quantify the myocardial blood flow in a shorter acquisition time of ^{15}O -H $_2$ O PET.”SNMMI Annual Meeting, 2015.6 (Baltimore, USA)
2. ○Maruo A, Magota K, Hirata K: “Improvement of the detectability of perfusable tissue fraction and myocardial flow reserve after revascularization by ^{15}O -water ECG-gated PET.”EANM Annual Meeting, 2022.10(Vienna, Austria)

2. 略語表

本文中および図中で用いた略語は以下のとおりである。

ATP	Adenosine tri-phosphate
CT	Computed Tomography
CAG	Coronary Angiography
CAD	Coronary Artery Disease
ECG	Electrocardiogram
EF	Ejection Fraction
LV	Left Ventricle
MBF	Myocardial Blood Flow
MFR	Myocardial Flow Reserve
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PET	Positron Emission Tomography
PTF	Perfusable Tissue Fraction
ROI	Region of Interest
RAMLA	Row Action Maximum Likelihood Algorithm

3. 緒言

3.1. PET 検査

陽電子放出断層撮影（PET：Positron Emission Tomography）検査は、非検体に診療用放射性医薬品をトレーサとして生体に投与し、目的とする臓器へ集積した放射性同位元素から放出される γ 線を、体外から放射線検出器で計測して画像化する検査である。

PET 検査では、体外から放射線を照射して生体通過後の吸収差をイメージングする X 線検査や CT 検査とは異なり、生体から放出される γ 線を計測する点が特徴的である。

X 線検査や CT 検査が臓器の形状や構成組織の把握に有用であるのに対し、PET 検査は「機能イメージング」と称される。代表的な PET 検査である ^{18}F -FDG 検査は、グルコースの類似体である FDG (Fluorodeoxyglucose) に ^{18}F を標識し、代謝活性の高い炎症性疾患や悪性腫瘍への集積を画像化することが可能である。CT 検査と併用することで、治療計画や手術支援、治療効果判定にも有用である。

同様の検査に SPECT 検査（SPECT：Single Photon Emission Computed Tomography）があり、両者の違いはトレーサと検出方法であり、それに伴い検出装置の仕組みや必要とされる施設構造も異なる。

表 1. PET 検査と SPECT 検査の比較

	PET 検査	SPECT 検査
トレーサ	^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F など	$^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{131}I , ^{201}Tl など
γ 線の由来	陽電子から放出される 一対の消滅放射線	単一光子から放出される 単一の γ 線
検出方法	同時係数回路で計測	検出器を 360° 配列して収集

3.2. 虚血性心疾患(CAD : Coronary Artery Disease)

虚血性心疾患とは、動脈硬化やプラークの蓄積などによる心血管の狭窄や閉塞によって心筋が虚血状態になる疾患の総称である。多くの場合、本人に特段の自覚症状がないままゆるやかに進行する疾患だが、進行すると狭心症や心筋梗塞につながり、心筋壊死による強い胸痛や、心機能低下によるショック状態、重度の不整脈、最悪の場合は突然死を引き起こす場合もある。

ひとたび重度の心不全症状が発症すると、心筋壊死により心筋収縮力が低下し、失った機能を代償するために、心筋壁が薄くなり、心拡大が起こる（心臓リモデリング）。このことで、より心不全症状が発症しやすくなり、進行すると慢性的な心不全状態に陥る。

このため、早期発見、早期治療によって重篤な症状を発症させないことが肝要である。

3.3. $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ 心筋血流 PET 検査

心筋血流を定性的に評価する検査には、 ^{82}Rb , $^{13}\text{N}\text{-NH}_3$, $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ などの放射性薬剤が用いられる。CT や血管造影で用いられる造影剤と比べて副作用が少ないため、造影剤禁忌とされる患者でも検査を行えることや、磁場を利用しないため、ペースメーカーやその他インプラントなどによって MRI 検査を施行できない患者に対しても有効であることに優位性がある。

また、定量性が高く、心筋血流量 (MBF : Myocardial Blood Flow) や血流予備能 (CFR : Coronary Flow Reserve = 負荷時 MBF/安静時 MBF)、心筋血液灌流率 (PTF : Perfusable Tissue fraction) などの絶対値測定が可能な点も大きな強みである。

心筋血流量の正確な定量評価を目的とした場合、血流追従性が非常に良好な $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ をトレーサとした心筋血流 PET 検査が第一選択となっており、MBF、CFR、PTF 定量のゴールドスタンダードとされている。ただし、心筋に停滞しないため、視覚的評価には不向きである。

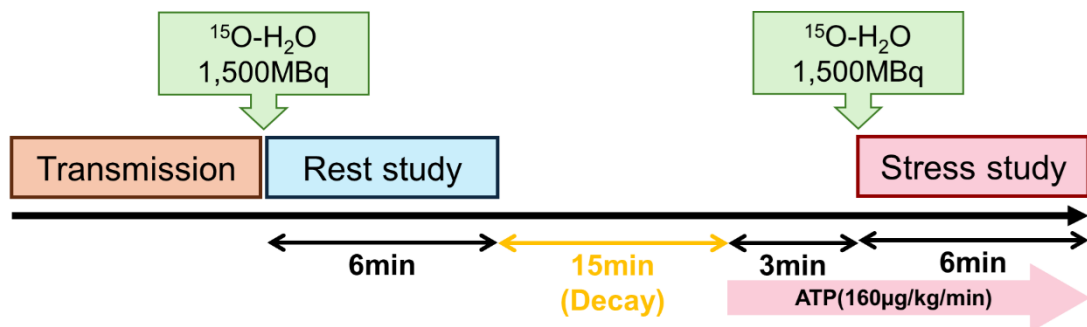


図 1. $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET 検査の撮像プロトコル

$^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ 心筋血流 PET 検査では、 γ 線の吸収補正を目的とするトランスミッション撮像ののち、トレーサを注入し 6 分間の安静時スキャン、その後 15 分間減衰を待ち、アデノシン三リン酸 (ATP: Adenosine tri-phosphate) による薬剤負荷を行い、ATP 投与 3 分後にトレーサを投与し 6 分間の負荷時スキャンを行う。

3.4. $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET 検査における薬剤動態解析

3.4.1 Myocardial Blood Flow

心筋血流量 MBF は、心筋 g あたりに注がれる血流量 (ml/min/g) を指す。MBF の定量は、虚血性心疾患に代表される冠動脈疾患の機能的重症度を評価するのに有用な方法である。特に、右冠動脈 (RCA: Right Coronary Artery)、左前下行枝 (LAD: Left Anterior Descending branch)、左回旋枝 (LCX: Left Circumflex branch) のいずれも虚血状態となる三枝疾患では、定性的評価では見かけ上バランスがとれた状態となり、疾患を見逃す可能性が高く、MBF の定量的な評価が重要である。

また、負荷時 MBF を安静時 MBF で割った心筋血流予備能 (MFR: Myocardial Flow Reserve) は、従来の視覚的評価に加え、CAD や微小血管の機能障害を評価するうえで有用である。

3.4.2 Perfusable Tissue Fraction

心筋組織の血液灌流率 PTF は、心筋 ROI 1ml あたりの血液灌流可能心筋のグラム数 (g/ml)を示し、心筋のバイアビリティの指標となる。安静時のスキャンデータから測定され、治療方針の参考となる。

3.4.3 定量方法

$^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET 検査における薬剤動態解析は、独自の単一組織区画モデル (Katoh, 2004) を利用する。

心筋領域に関心領域 (ROI : Region of interest) をとり、時間経過とカウント数の推移 (Time-activity curves) を取得する。

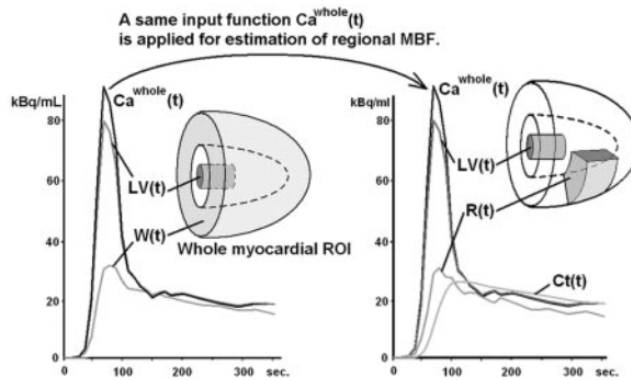


図2．薬剤動態解析における ROI 配置の Time-activity curve

はじめに、左室内腔の Time-activity curve $LV(t)$ と、心筋全体の Time-activity curve $W(t)$ から、以下の式を用いて $Ca(t)$ を導出し、入力関数 $Ca^{whole}(t)$ とする。

$$dCt(t)/dt = F \cdot Ca(t) - (F/p) \cdot Ct(t) \quad \text{---Eq. 1}$$

$$LV(t) = \beta \cdot Ca(t) + (1 - \beta) \cdot \rho \cdot Ct(t) \quad \text{---Eq. 2}$$

$$R(t) = PTF \cdot Ct(t) + Va \cdot Ca(t) \quad \text{---Eq. 3}$$

$Ca(t)$: 全動脈血中の $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ の濃度 (cps/mL)

$Ct(t)$: 心筋組織中の $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ の濃度 (cps/mL)

p : 心筋中の水の分配係数 (0.91 ml/g)

ρ 心筋組織密度 (1.04g/mL)

なお、 β は左室内腔として設定した ROI の中に実際に含まれる左室内腔の割合、PTF は心筋 ROI 1ml あたりの灌流可能な組織量(g/ml)、 V_a は左室 ROI から心筋 ROI へのスピルオーバー(ml/ml)を示す。F に相当するのが MBF です。PTF, V_a , F の値は、非線形最小二乗回帰分析により、Eq. 1～Eq. 3 から推定される値である。

次に、導出した $Ca^{whole}(t)$ を用いて、PTF, V_a , MBF(F) を改めて局所ごとに求める。

$$dCt(t)/dt = F \cdot Ca^{whole}(t) - (F/p) \cdot Ct(t) \quad -Eq. 4$$

$$R(t) = PTF \cdot Ct(t) + V_a \cdot Ca^{whole}(t) \quad -Eq. 5$$

3.5 本研究の目的

MBF、PTF の正確性は、心筋のバイアビリティ評価に重要な役割を果たす。より正確に定量するため、心拍動による Motion Artifact が定量性に与える影響を評価し、さらなる精度向上の可能性を検討する。

4. 方法

4.1 対象と検査概要

虚血性心疾患患者 27 名（年齢 67.1 ± 10.3 歳、男性 26 名、女性 1 名）を対象とした。各患者に対して、事前に冠動脈造影（CAG : Coronary Angiography）と心筋 MRI 検査を実施した。

4.1.1 各セグメントのステータス判定

冠動脈に基づく米国心臓協会 17 セグメントモデルを使用して、3 つの主要冠動脈（RCA, LAD, LCX）における局所 PTF および MFR を評価した。CAG で冠動脈径が 90% を超える狭窄を示した場合、そのセグメントは虚血であると判断し、冠動脈径が狭窄を示さなかった場合、そのセグメントは正常であるとした。米国心臓協会の推奨に基づいて、合計 50 の虚血セグメントと、128 の正常セグメントを同定した。

4.1.2 除外患者

心筋 MRI 検査から、局所心筋壁運動をセグメント駆出率（EF: Ejection Fraction）で評価した。急性冠症候群、第 2 度または第 3 度の房室ブロック、気管支喘息、または妊娠が判明しているか疑われる患者は除外する。

4.1.3 倫理承認

本研究は、北海道大学倫理委員会（ #017-0365 ）および北海大学病院医療情報ネットワーク臨床試験登録（UMIN000018160）の倫理委員会によって承認された。参加者全員は書面によるインフォームドコンセントを得た。

4.2 使用した装置および設定

ダイナミック PET 検査には、北海道大学病院で PET/CT（Gemini TF 64、Philips Healthcare、米国オハイオ州クリーブランド）を使用した。患者は少なくとも 4 時間絶食とした。

はじめに、Transmission として低線量 CT スキャンで減衰・散乱補正を行う。

次に、 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ 500MBq を 100 秒間かけてゆっくり注入します。安静時のダイナミックデータを 6 分間スキャンする。

さらにその 15 分後、アデノシン三リン酸 (ATP) を 0.16 mg/kg/分で 9 分間注入する。ATP 注入 3 分後から $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ を同様に投与し、負荷時のダイナミックデータを 6 分間スキャンする。各スキャン中には心電図データを記録する。

リストモード PET データと ECG 信号を使用して、心電図同期あり/なし両方の拡張期動態画像を 3D-RAMLA を使用して 24 フレーム (18 x 10 秒フレームと 6 x 30 秒フレーム) に再構成した。すべてのデータはデッドタイム、減衰、測定された光子減衰について補正を行った。再構成画像のマトリックスとボクセルのサイズはそれぞれ $128 \times 128 \times 45$ と $4.0 \times 4.0 \times 4.0\text{mm}^3$ でした。研究中、心拍数と血圧を記録した。

4.3 薬剤動態解析

4.3.1 血液プール画像の処理

本研究では、ROI 設定の際に用いる血液プール画像として $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ ダイナミックデータの初期相画像を代用した。

左心室 (LV) 腔内に小さな ROI ($4 \times 4 \times 4\text{mm}$) を設定し、ROI ごとのダイナミック $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ データを使用して Time-activity curves を取得した。LV ROI の位置は、血液プール画像上に自動的に設定される。LV ROI 内の最大カウントを血液放射能とみなし、ROI 内の平均カウントが最大カウントの 85%になるまで ROI を拡大するプログラムである。

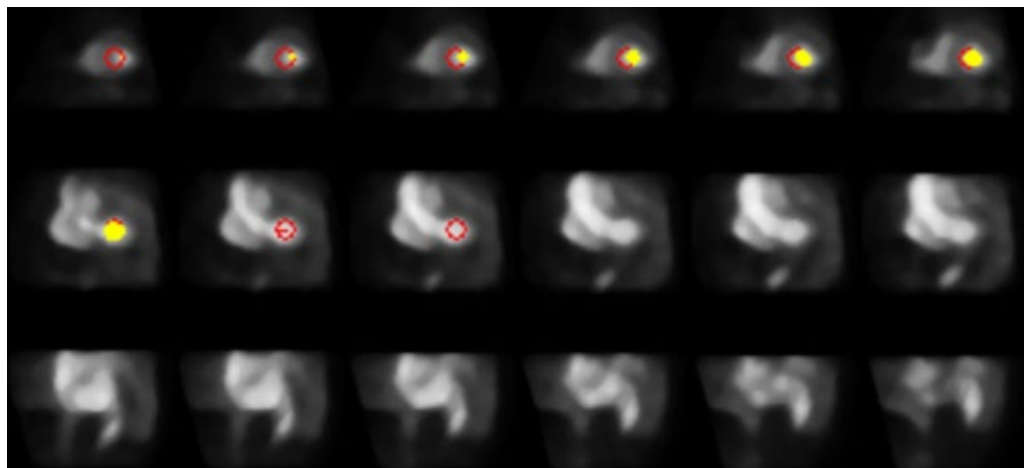


図 3. ^{15}O - H_2O ダイナミックデータの初期相の画像。LV ROI の設定に使用する

^{15}O - H_2O ウォッシュアウト画像は、 ^{15}O - H_2O ダイナミック画像の合計から血液プール画像を引いた差分画像である。(図 4A)

半自動エッジ検出法を用いて、生成した短軸像の ^{15}O - H_2O ウォッシュアウト画像を解析し、心筋全体に ROI を配置しました。本プログラムにおける ROI 設定方法は先行研究 (Katoh, 2004) に基づき、心臓の尖端と基部を手動で指定することで、心筋壁全体を囲む 3D 領域を半自動抽出し、ROI 内の平均値を取得するように設計されている。

まず、手動で心尖部と基底部 (弁面) をポイントする。心室中部と基底部の活動分布は、心臓の長軸に対する円筒座標で表現され、心臓の形状は尖端では半球状、心室中部と基底部では円柱状であると仮定する。心臓の長軸から放射方向に考えられる各 γ 線について、所定の活動閾値 (約 60%) が検出され、最大可能壁厚 (約 2 cm) より遠いすべてのポイントが計算から除外される。その後、 $3 \times 3 \times 3$ 3D スムージングフィルターを ROI のエッジに適用し、心筋全体を囲む弾丸型の ROI を生成します。プログラムにより、心筋と左心室腔の ROI が得られる。局所心筋 ROI は、アメリカ心臓協会の推奨に従って 17 の解剖学的セグメントに自動的に配置される (図 4B)。

LV の Time-activity curve は、LV の ROI とダイナミック ^{15}O - H_2O データから生成した。局所心筋組織の Time-activity curve は、これらの心筋 ROI とダイナミック ^{15}O - H_2O データを使用して生成された。(緒言 2.4.3)

心電図同期ダイナミック ^{15}O - H_2O データにおける心筋画像は、非同期データにおける心筋画像とは異なっていた (図 4C)。そのため、心電図同期画像上に心筋 ROI を設定する手順では、非同期データとは異なる ROI が配置された (図 4D)。

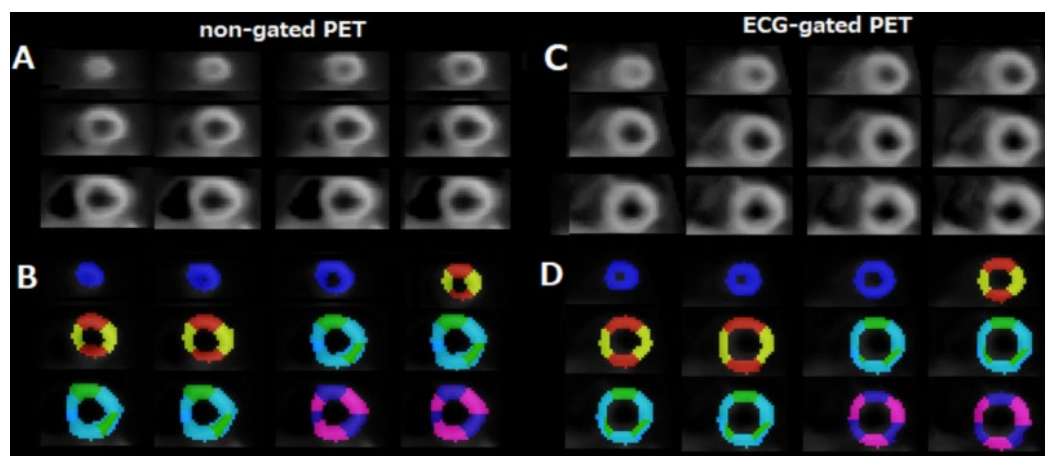


図4. ^{15}O - H_2O ウォッシュアウト画像は、 ^{15}O - H_2O ダイナミック画像の合計から血液プール画像を差し引くことで算出する (A : 非ゲート PET、C : ECG ゲート PET)。 ^{15}O - H_2O washout 画像を短軸像で作成し、半自動エッジ検出手順で解析し、全心筋 ROI を配置する。領域心筋 ROI は、米国心臓学会の推奨に従って 17 の解剖学的セグメントに自動的に設定した (B : 非ゲート PET、D : ECG ゲート PET)。

4.3.2 データ解析

リストモード PET データと ECG 信号を使用して、心電図同期/非同期それぞれの拡張期ダイナミック画像を再構成した。心電図波形の RR 間隔を 4 つの位相に分割し、リストモード PET データを 4 つの位相の ECG ゲート PET 画像に変換した。4 つ以上の位相に分割した場合は、データのカウントが不足するため、PET 画像を再構成することは不可能だったため、今回は 4 つの位相とした。心電図同期ダイナミック拡張期画像には、3 番目の位相ゲートデータを選択した。(図 5)。



図5. 心電図波形を4位相に分割し、3番目の位相ゲートデータを選択する

心筋全体の ROI を設定して 17 セグメントに分割し、左室 (LV) ROI を LV 腔内に配置し、心電図同期/非同期の拡張期ダイナミックデータをそれぞれ用いて MBF と PTF を推定した。局所心筋 ROI 曲線 $R(t)$ と左室 ROI 曲線 $LV(t)$ を計算し、MBF と PTF は、確立された方法 (Katoh, 2004) を使用して単一コンパートメントモデル解析で推定した。薬剤動態解析の手法については緒言 2.4 にて述べている。

50 個の虚血心筋セグメントで、心電図同期/非同期 PET から PTF、安静時 MBF、負荷時 MBF、および MFR の再現性を評価した。2 人のオペレーターが独立して各患者の心筋画像上に心筋 ROI 全体を配置し、画像を 17 個のセグメントに分割して、これらのセグメントの値を推定した。

4.4 統計分析

得られたデータを以下のように分析、評価した。

- ① 正常セグメントと虚血セグメント間のパラメータ（部分的 EF、PTF、安静時/負荷時 MBF、MFR）を、対応のない Student t 検定で比較
- ② 心電図同期/非同期データ間の PTF 値と MFR 値の減少を、対応のある Student t 検定で比較
- ③ PTF 値と MFR 値の再現性を、ピアソン相関係数、クラス内相関係数（ICC）、および Bland-Altman プロットを使用して評価

ピアソン相関係数の差は、Fisher z 変換を使用して比較する。すべてのデータは、平均±SD として表記する。相関係数の差と変動性の差を評価する際は、 $P < 0.05$ を統計的に有意であるとする。

5. 結果

5.1 臨床的特徴

患者の臨床的特徴を表 2 にまとめた。研究対象群には、高血圧（21 名）、糖尿病（16 名）、高脂血症（5 名）と診断された患者が含まれている。これらの患者のうち、20 名が 1 枝病変、5 名が 2 枝病変、2 名が 3 枝病変であった。

表 2. 対象患者の臨床的特徴

Clinical characteristics of the study patients (n=27)	
Age(years)	67.1±10.3
Male	26
Hypertension	21
Diabetes	16
Hyperlipidemia	5
Vessels involved	
1-vessel disease	20 (RCA 4, LAD 4, LCX 12)
2-vessel disease	5 (RCA 1, LAD 4, LCX 5)
3-vessel disease	2 (RCA 2, LAD 2, LCX 2)

5.2 正常セグメントと虚血セグメントの比較

安静/負荷検査中の心拍と血圧変動と、心筋 MRI 検査で測定した正常/虚血心筋の EF の値を表 3 にまとめた。

PET 検査中のストレス状態の心拍数は、安静時の心拍数よりも高値であった (76.3 ± 10.6 vs. 63.5 ± 9.5 (/分)、 $p < 0.001$)。MRI による虚血部分のセグメント EF は、正常部分よりも低い値を示した (8.31 ± 2.86 vs. 11.21 ± 3.8 (%), $p < 0.05$)。

表 3. 正常セグメントと虚血セグメントの数値比較

Clinical characteristics of the study patients (n=27)	
In the resting state during PET study	
Heart rate (/min)	63.5±9.5
Systolic blood pressure (mmHg)	119.6±13.4
Diastolic blood pressure (mmHg)	65.1±9.2
In the hyperemic state during PET study	
Heart rate (/min)	76.3±10.6**
Systolic blood pressure (mmHg)	101.5±19.4**
Diastolic blood pressure (mmHg)	55.5±10.7**
Segmental EF from MRI (%)	
Normal segments	11.21±3.80
Ischemic segments	8.31±2.86*
*p < 0.05, **p < 0.001	

5.3 心電図同期/非同期 PET による PTF および MFR

心電図同期/非同期 PET のパラメータの比較を表 4 に示す。

表 4. 心電図同期/非同期 PET の各パラメータの比較

	non-gated PET	ECG-gated PET
PTF (mL/mL)		
normal segments	0.71±0.09	0.67±0.07
ischemic segments	0.72±0.08	0.63±0.09**
rest MBF (mL/min/g)		
normal segments	0.81±0.25	0.89±0.24*
ischemic segments	0.70±0.21	0.86±0.19**
stress MBF (mL/min/g)		
normal segments	1.80±0.62	1.93±0.60**
ischemic segments	1.24±0.44	1.00±0.26**
MFR (mL/min/g)		
normal segments	2.24±0.79	2.15±0.76
ischemic segments	1.69±0.71	1.23±0.29**

*p< 0.01, **p < 0.001

- ・ 正常部位の PTF は、心電図同期 PET と非同期 PET で有意差はなかった (0.67 ± 0.07 vs. 0.71 ± 0.09 [mL/mL]、 $p=0.13$)。虚血部位では、心電図同期 PET の PTF 値は非同期 PET よりも有意に低い値を示した (0.63 ± 0.09 vs. 0.72 ± 0.08 [mL/mL]、 $p<0.001$)。
- ・ 正常部位の安静時 MBF は、心電図同期 PET の非同期 PET よりも有意に高い値を示した (0.89 ± 0.24 vs. 0.81 ± 0.25 、 $p<0.01$)。虚血部位の安静時 MBF は、心電図同期 PET では非同期 PET の値と有意差がないと推定された (0.75 ± 0.19 vs. 0.73 ± 0.20 、 $p = 0.24$)。
- ・ 正常部位の負荷時 MBF は、心電図同期 PET は非同期 PET と比較して有意に高い値を示した (1.93 ± 0.60 vs. 1.80 ± 0.62 、 $p < 0.001$)。さらに、虚血部位の負荷時 MBF は、心電図同期 PET で非同期 PET よりも有意に低く推定された (1.00 ± 0.26 vs. 1.24 ± 0.44 、 $p < 0.001$)。

正常部位の MFR は、心電図同期 PET と非同期 PET の間に有意差は認められなかった (2.15 ± 0.76 vs. 2.24 ± 0.79 , $p = 0.28$) (図 6A)。しかし、虚血部位の MFR は、心電図同期 PET では非同期 PET よりも有意に低いと推定された (1.23 ± 0.29 vs. 1.69 ± 0.71 , $p < 0.001$) (図 6B)。

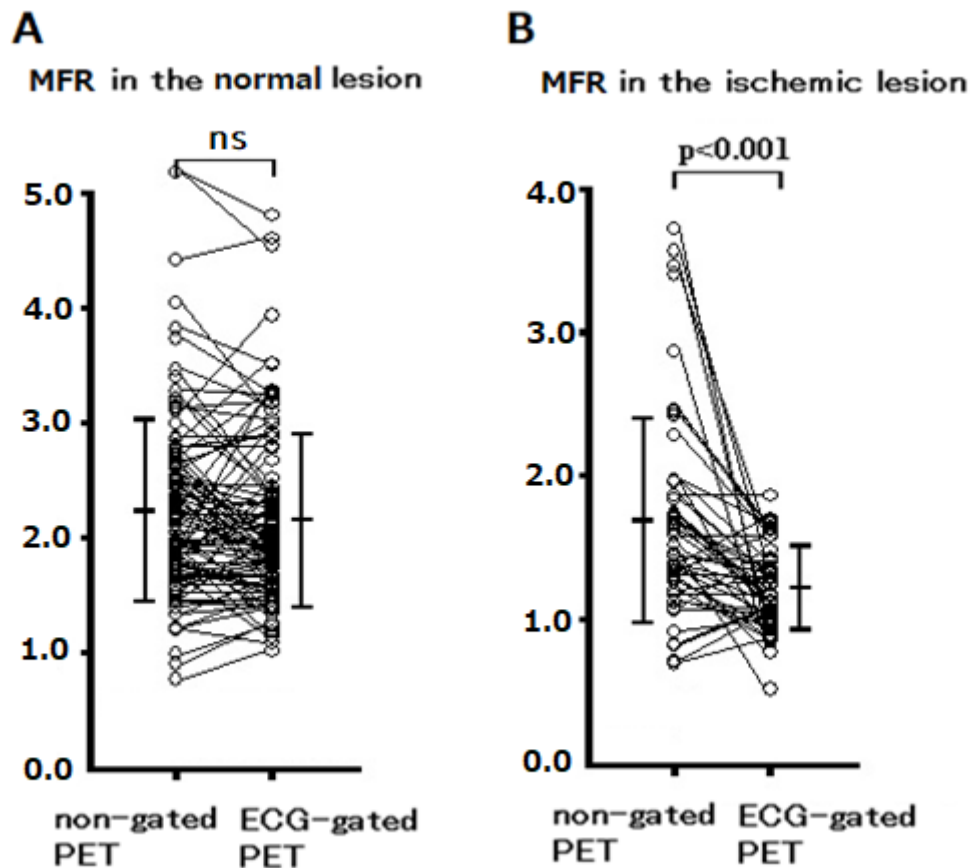


図 6．MFR の比較。(A) 正常セグメントでは、心電図同期 PET と非同期 PET の MFR の間に有意差は認められなかった。(B) 虚血セグメントでは、心電図同期 PET による MFR は、非同期 PET による MFR よりも有意に低いと推定された。

- ・ 非心電図同期 PET では、虚血部位と正常部位の PTF に有意差は認められなかった (0.72 ± 0.08 vs. 0.71 ± 0.09 [mL/mL]、 $p=0.45$) (図 7A)。しかし、心電図同期 PET では、虚血部位の PTF が正常部位よりも有意に低いことが推定された (0.63 ± 0.09 vs. 0.67 ± 0.07 [mL/mL]、 $p<0.01$) (図 7B)。

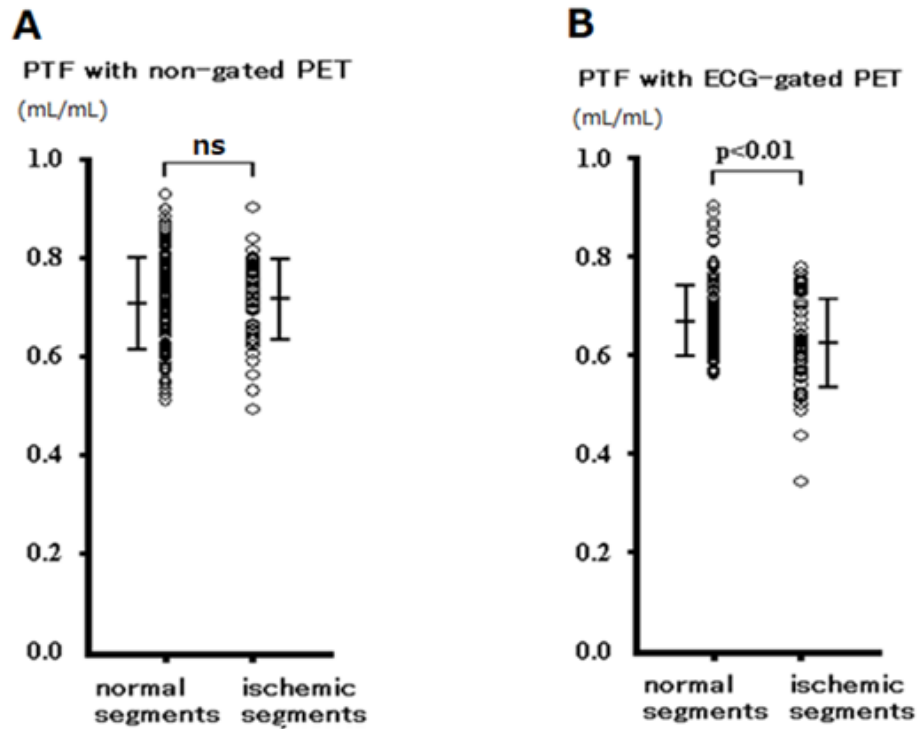


図 7. PTF の比較。(A) 非同期 PET では、虚血セグメントと正常セグメントの PTF に有意差はなかった。(B) 心電図同期 PET では、虚血セグメントの PTF は正常セグメントよりも有意に低い値を示した。

- ・ 図8 は、外側部分と下部部分に虚血性病変がある患者データの極座標マップを示している。心電図同期 PET データでは、虚血性部分において、非同期 PET データよりも PTF 値と MFR 値が低いことが示された。

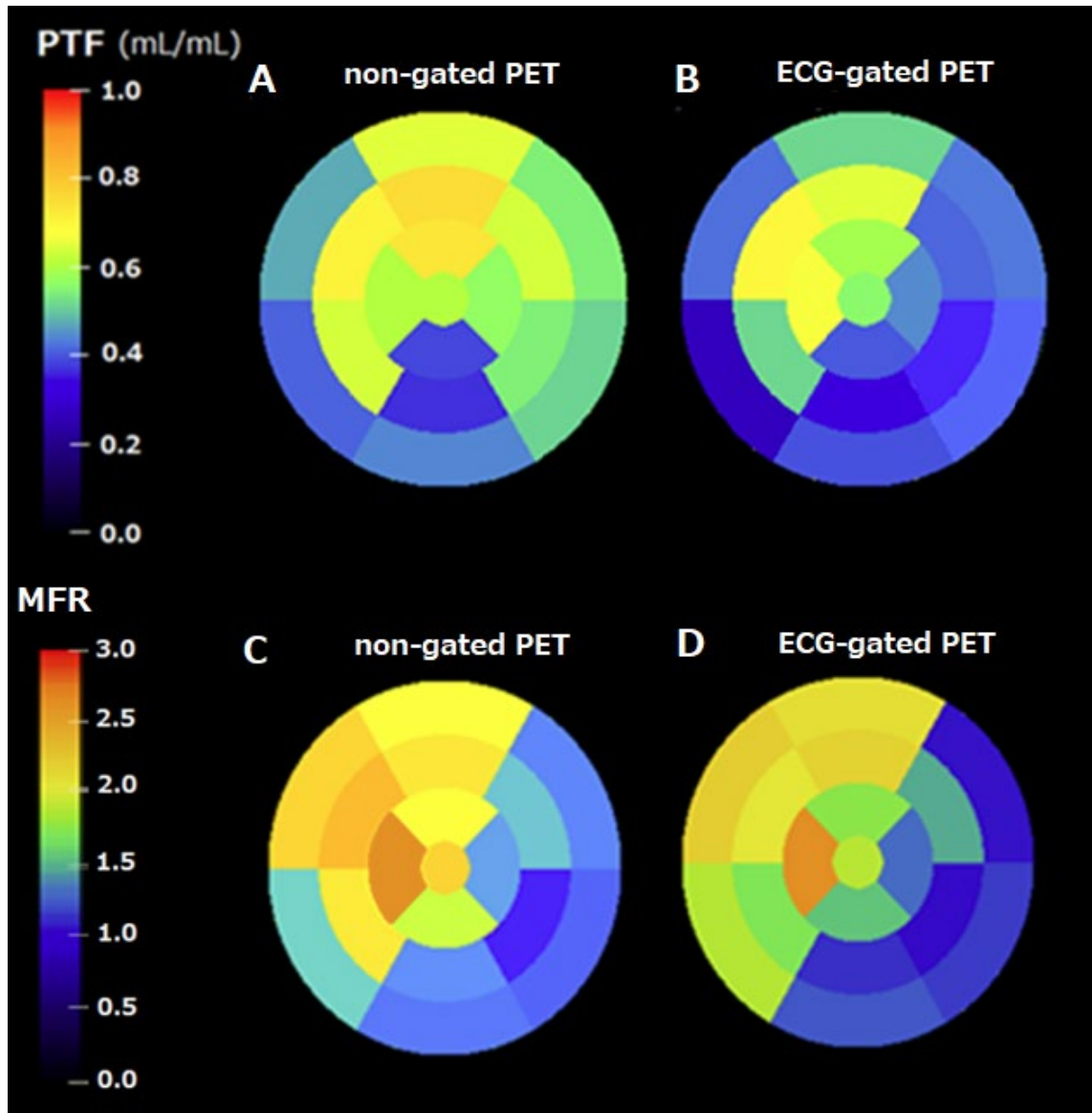


図8．側壁と下壁に虚血病変を有する患者のポーラーマップ。非同期 PET による PTF のポーラーマップ (A) と、心電図同期 PET による PTF のポーラーマップ (B) の比較。心電図同期 PET では、虚血部位の PTF が非ゲート PET より低かった。非ゲート PET (C) と心電図同期 PET (D) による MFR のポーラーマップ。患者データは側壁と下壁の虚血病変として表示されている。ECG ゲート PET は非ゲート PET よりも虚血セグメントの MFR が低いことがわかる。

5.4 心電図同期/非同期 PET における PTF と MFR の観察者間再現性

50 の虚血心筋セグメントについて、心電図同期/非同期 PET における PTF、安静時 MBF、負荷時 MBF、および MFR の再現性を評価した。2 人のオペレータ（オペレータ 1 と 2）がそれぞれ独立して各患者の心筋 ROI 全体を配置し、心電図同期/非同期 PET の心筋画像を 17 のセグメントに分割した。心電図同期画像上に心筋 ROI を設定する手順では、非同期画像上のデータとは異なる ROI が配置された。

50 の虚血心筋セグメントそれぞれについて、PTF 値（オペレータ 1 PTF/オペレータ 2 PTF）、MBF 値（オペレータ 1 MBF/オペレータ 2 MBF）、および MFR 値（オペレータ 1 MFR/オペレータ 2 MFR）を得た。

5.4.1 PTF 推定の再現性

はじめに、非心電図同期 PET（図 9A）と心電図同期 PET（図 9B）から計算したオペレータ 1 PTF とオペレータ 2 PTF の相関関係のプロットを示した。心電図同期 PET（ $r = 0.80$ ）では、非心電図同期 PET（ $r = 0.34$ ）よりも有意に高い相関係数が得られた。心電図同期 PET は、非心電図同期 PET（ $p < 0.01$ ）よりも有意に高い再現性を示した。

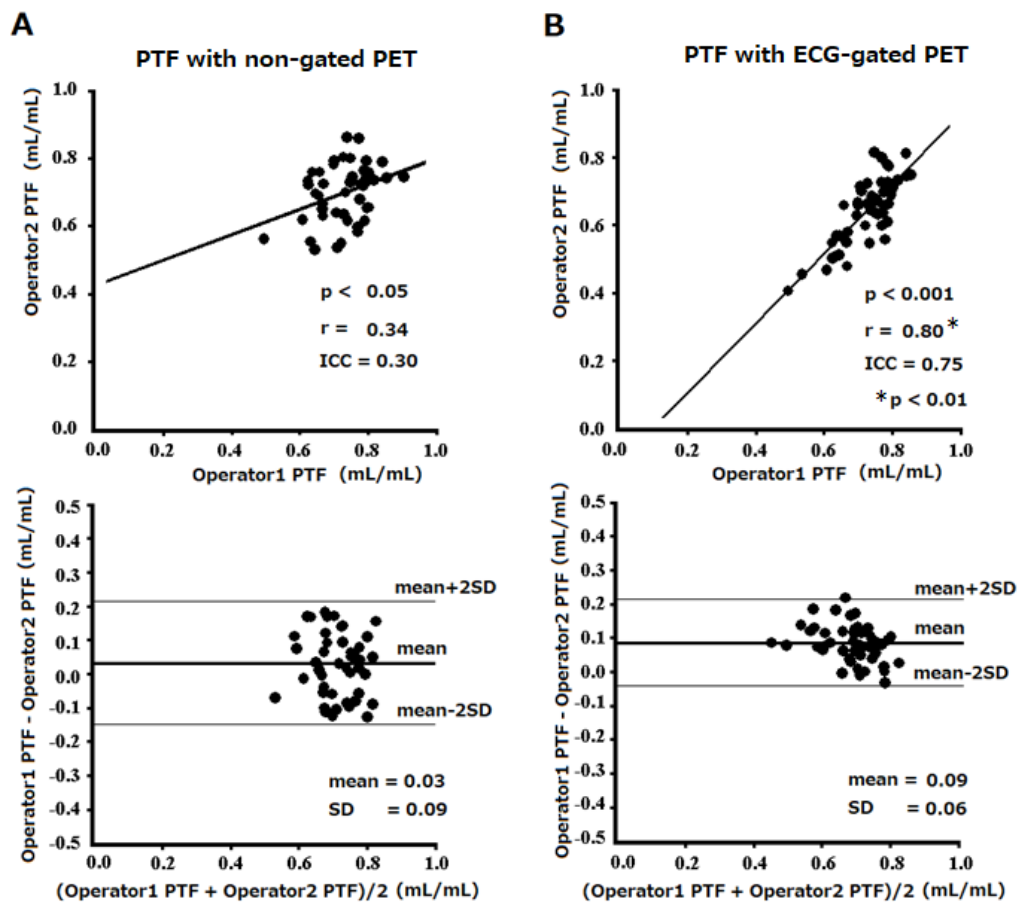


図 9. 50 の虚血心筋セグメントにおける非ゲート PET (A) および ECG ゲート PET (B) による PTF の再現性の比較。(上) 回帰直線と相関係数。ECG ゲート PET で計算した場合、非ゲート PET で計算した場合よりも相関が有意に高い値を示した ($p < 0.01$)。 (下) Bland-Altman プロット

5.4.2 MBF 推定の再現性

非心電図同期 PET（図 10A）と心電図同期 PET（図 10B）から計算したオペレータ 1 安静時 MBF とオペレータ 2 安静時 MBF の相関関係のプロットを示す。心電図同期 PET（ $r = 0.73$ ）では、非心電図同期 PET（ $r = 0.26$ ）よりも有意に高い相関係数が得られた。ECG 同期 PET は、非同期 PET よりも有意に高い再現性を示した（ $p < 0.01$ ）。

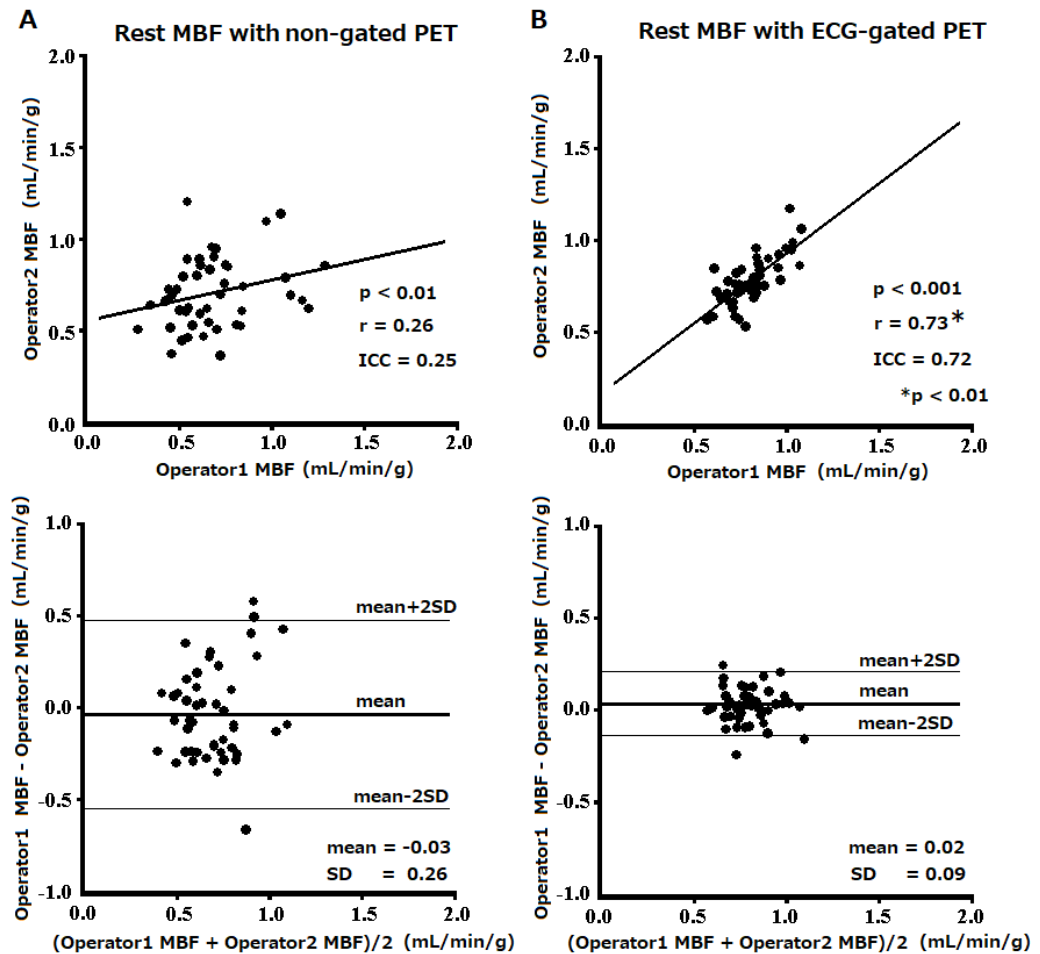


図 10. 50 の虚血心筋セグメントにおける非ゲート PET (A) と ECG ゲート PET (B) による安静時 MBF の再現性。(上) 回帰直線と相関係数。ECG ゲート PET で計算した場合、非ゲート PET で計算した場合よりも相関が有意に高い値を示した（ $p < 0.01$ ）。(下) Bland-Altman プロット

非同期 PET（図 11A）と ECG 同期 PET（図 11B）から計算されたオペレータ 1 スト

レス MBF とオペレータ 2 ストレス MBF の相関関係のプロットを示す。両方のプロットで有意な相関係数が得られた（非同期 PET: $r = 0.49$ 、ECG 同期 PET: $r = 0.52$ ）。

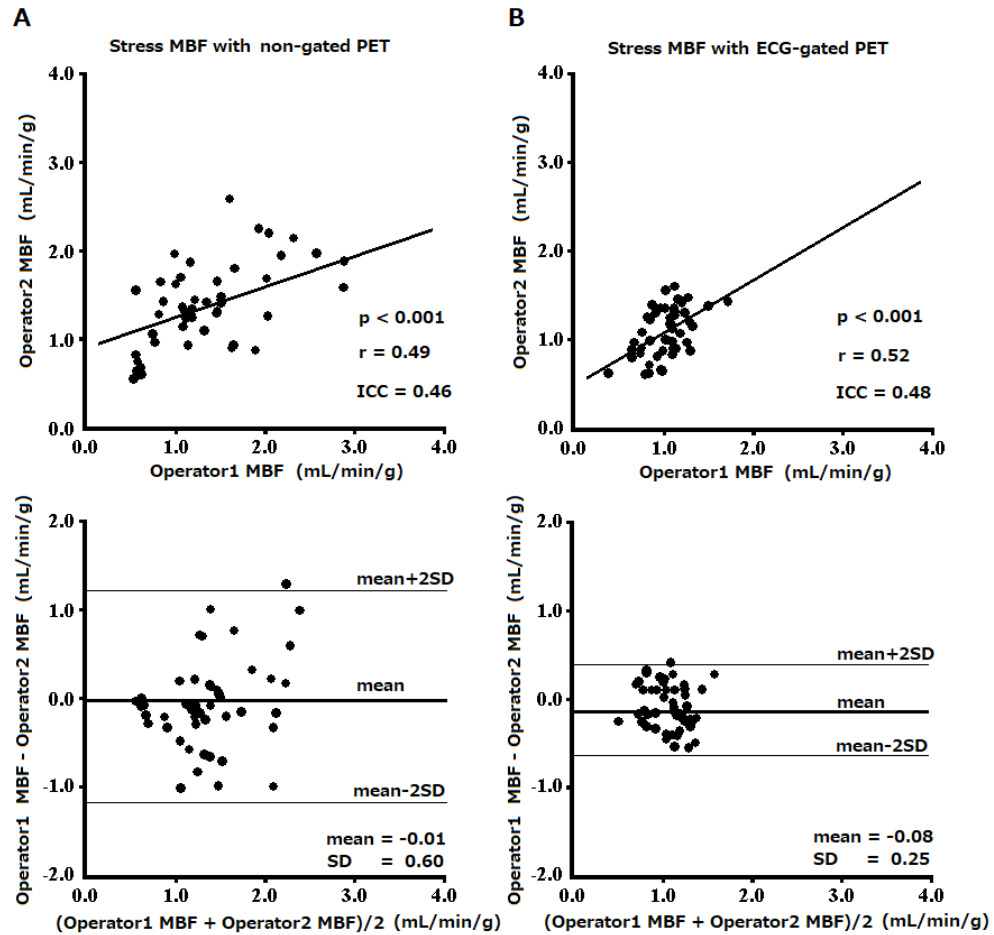


図 11. 50 の虚血心筋セグメントにおける非ゲート PET (A) と ECG ゲート PET (B) によるストレス MBF の再現性。(上) 回帰直線と相関係数。これらの相関に有意差はみられなかった。(下) Bland-Altman プロット

5.4.3 MFR 推定の再現性

非ゲート PET (図 12A) と ECG ゲート PET (図 12B)から計算されたオペレータ 1 MFR とオペレータ 2 MFR の相関関係のプロットを示す。両方のプロットで有意な相関係数が得られた (非ゲート PET: $r = 0.73$ 、ECG ゲート PET: $r = 0.73$)。

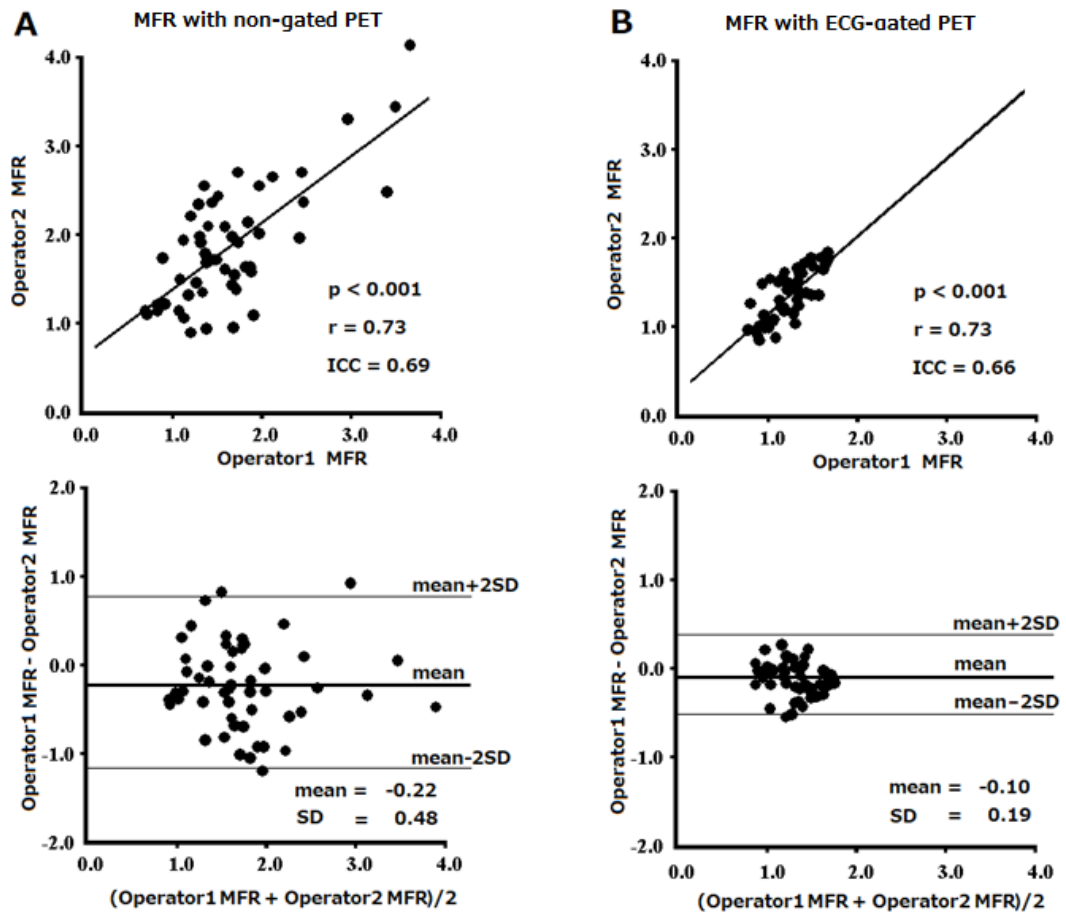


図 12. 50 の虚血心筋セグメントにおける非ゲート PET (A) と ECG ゲート PET (B) による MFR の再現性。(上) 回帰直線と相関係数を描いた。これらの相関に有意差は認められなかった。(下) Bland-Altman プロット

6. 考察

6.1 検査プロトコルの最適化

本研究は、心電図同期ダイナミック ^{15}O - H_2O PET を用いた虚血性心筋病変における PTF および MFR 推定の精度向上を目的として、 ^{15}O - H_2O PET スキャン中の患者の心拍動による誤差の抑制を試みた。3D リストモードダイナミック PET データと心電図信号データを同期することで、拡張期のダイナミック画像を抽出し解析する手法を設計した。リストモード PET データと心電図波形を使用して、心電図同期/非同期それぞれの拡張期動態画像を再構成した。心電図波形の RR 間隔を 4 つの位相に分割し、合わせてリストモード PET データも 4 つの位相の心電図同期 PET 画像に変換した。

より正確な拡張期心筋画像を抽出するには、リストモードデータをより多くの位相に分割する必要がある。反面、位相分割が多すぎると、PET データの放射能カウントが減少し、ダイナミック PET データを再構成できなくなる。当施設の装置では、 ^{15}O - H_2O ダイナミック PET データの心拍周期分割は 4 位相が最適であった。本研究では、心拍動によるモーションアーティファクトの少ない拡張期心筋画像を取得するために、ダイナミック心筋 PET データの第 3 位相を心電図同期拡張期心筋画像として選択した。第 1・第 2 位相データには収縮期の位相画像が含まれていた。最後の位相である第 4 位相では、患者の心電図波形の RR 間隔が不規則だった場合に、カウントが不十分となるため不適となった。

6.2 正常セグメントと虚血セグメントの比較

正常部位では、心電図同期 PET と非同期 PET との MFR の間に有意差は認められなかった (2.15 ± 0.76 vs. 2.24 ± 0.79 , $p=0.28$) (図 6A)。しかし、虚血部位では、ECG 同期 PET の MFR は非同期 PET よりも有意に低いと推定された (1.23 ± 0.29 vs. 1.69 ± 0.71 , $p<0.001$) (図 6B)。

各患者について、心電図同期/非同期の心筋 PET 画像の両方にそれぞれ心筋 ROI を設定し、17 のセグメントに分割した。各セグメントの PTF、安静時 MBF 負荷時 MBF、および MFR を、心電図同期/非同期ダイナミック PET 画像の両方から推定した。心電図同期 PET では拡張期心筋画像が得られ、左室腔の領域は心電図同期 PET よりも鮮明かつ大きく表示された (図 4A、C)。そのため、心電図同期画像に心筋 ROI を設定する手順では、非同期データとは異なる ROI が配置された (図 4B、D)。

本研究では、虚血性心疾患の患者 27 名を評価した。アメリカ心臓協会の推奨に基づき、各左室壁を 17 のセグメントに分割した。したがって、総セグメント数は 459 セグメント

である。その中で、PTF 値と MFR 値に関して明らかに正常なセグメントは 128、虚血状態のセグメントは 50 であった。残り 281 の中間狭窄セグメントは、冠動脈造影による内腔径狭窄が 0% から 90% の間である不明瞭なセグメントと定義された。これらの中間狭窄セグメントの PTF と MFR の結果は参考にしづらいため、明らかに虚血状態の 50 セグメントと明らかに正常な 128 セグメントの結果について考察する。

PTF は、心筋 ROI 内の灌流可能な組織の割合として定義される。非同期 PET 画像を用いて虚血心筋に ROI を設定すると、ROI 内の放射能には虚血心筋組織だけでなく、心筋壁の動きによって左心室腔内の成分と周囲の正常組織の成分も含まれてしまう。その一方、心電図同期画像では虚血病変の壁運動アーティファクトがほとんど見られないため、ROI 内の放射能は、ほとんどが虚血組織の成分となる。したがって、心電図同期データを使用することで、虚血セグメントの PTF は正常セグメントの PTF よりも大幅に低くなり、これはデータ解析精度の向上と見なすことができる。

今回の study では、非同期 ^{15}O - H_2O PET では虚血性心筋病変における PTF の低下を検出できなかった (図 7B)。心電図同期 ^{15}O - H_2O PET は虚血性心筋病変における PTF の低下を推定することができ (表 2)、これは心筋運動のモーションアーチファクトの影響を抑制することができたためと考える。これは従来の非同期心筋ダイナミック PET では達成が困難だったことである (図 7A)。

正常部位では、安静時/負荷時のいずれも、心電図同期 PET は非同期 PET よりも有意に高い MBF を示した。これは、心電図同期画像の方が ROI 取得の精度が高く、データ品質も優れているためと考えられる。非同期の場合、正確な ROI が得られなかったため、ROI の内部に心筋ではない領域が含まれており、値にばらつきが生じる。その結果、正常部位では、心電図同期 PET 画像は非同期 PET 画像と比較して MFR を過小評価しなかったと考えられる (図 6A)。

虚血部位では、安静時は心電図同期 PET による MBF が非同期 MBF よりも有意に高いと推定される。しかし、負荷時は心電図同期 PET による MBF が非同期 MBF よりも有意に低いと推定された。心電図同期 PET 画像を用いて虚血病変に ROI を設定すると、ROI 内の放射能はそのほとんどが虚血組織からのものとなる。そのため、負荷状態では、心電図同期 ^{15}O - H_2O PET による虚血病変の MBF は、非同期 ^{15}O - H_2O PET よりも有意に低くなったと考えられる。(図 6B)。

6.3 心電図同期/非同期 PET における PTF と MFR の観察者間再現性 PTF/MBF/MFR

心電図同期ダイナミック PET では、心筋運動の影響を抑制できたが、従来の非同期ダイナミック PET よりもカウント数が少ない条件での画像生成であったため、定量値の再現性に疑問が残った。このことから、心電図同期/非同期 PET を使用して、PTF と MFR の再現性を評価した。2 人のオペレータが各患者の局所心筋 ROI を独立して配置し、虚血セグメントの PTF 値と MFR 値を推定した。図 9、10 に示したように、心電図同期 PET の PTF と MFR は、顕著な再現性を示した。

非同期 PET で得られる画像は収縮期と拡張期の混合画像であり、心筋画像の輪郭は心電図同期画像よりも不明瞭であった。心筋 ROI 全体を心電図同期画像に設定すると、非同期画像よりも再現性が高くなる。したがって、心電図同期画像は、非心電図同期画像よりも PTF 値の再現性が高くなったと考えられた (図 8)。

図 8 は、心電図同期画像では、非同期画像と比較して MFR の再現性は向上しなかったことを示している。心電図同期 PET では、非同期 PET よりも MFR の範囲が狭くなった。心電図同期によって心拍動アーティファクトが抑制されたことで、ROI が小さくなったことがこの結果の一因である可能性がある。オペレータ 1 と 2 の間の相関係数は、統計的に低下した。

負荷時 MBF 推定の再現性は心電図同期/非同期で目立った変化を示さなかったが、これは、非同期の負荷時 MBF 値はもともと過大評価される傾向があり、計算上は相関係数が改善したように判断されるためと考えられる。心電図同期 PET では、再現性自体の向上は見られませんでした。すべての MBF 値が 2.0 未満の範囲に収まり、SD 値に改善が見られたことを補足する。

この研究の 3 つの limitation は、ボクセルサイズが大きいこと、平滑化フィルターを使用していること、呼吸同期を行っていないことである。

- ・当施設の PET 装置のボクセルサイズは、 $4.0 \times 4.0 \times 4.0\text{mm}^3$ より小さく設定できない。この値は左心室心筋の厚さに比べて十分に小さくなく、ROI に心筋以外の組織が含まれる潜在的なリスクを伴う。その結果、心電図同期の利点が過小評価される可能性があり、機器を更新することで結果がさらに改善される可能性がある。

- ・この研究で使用したプログラムは、ノイズ除去のために $3 \times 3 \times 3$ スムージングを使用しましたが、これが画像のぼけの原因となる可能性がある。ノイズ除去方法の比較研究により、結果がさらに改善される可能性があり、今後の改良の余地がある。

- ・本研究では、患者の呼吸運動による PTF と MFR の誤差は補正していない。吸気状態よりも呼気状態の方が長いため、吸収補正では呼気 CT 画像を使用しています。ダイナミックスキャンデータの 6 分間にも呼吸は発生し、心臓は横隔膜とともに上下に動くため、ずれを防ぐためには CT 画像だけでなく PET 画像でも呼吸同期が必要と考えられる。当施設の装置では、心電図同期を採用した場合、呼吸同期で PET データを同時に再構成することは不可能であったため、本研究の PET データは呼気中の CT 画像を使用して吸収補正を行った。機器を更新することで結果がさらに改善される可能性がある。

7. 総括および結論

心電図同期ダイナミック心筋 ^{15}O - H_2O PET を用いて、虚血性心筋病変の PTF と MFR を推定する技術を開発した。心電図同期 PET は、モーションアーチファクトを低減し、虚血性心筋病変の灌流組織をより正確に捉え、従来の非同期ダイナミック PET と比較して MFR 推定の精度を向上させることができる。また、心電図同期により PTF と MFR の再現性も向上した。この研究は、従来の検査に新たな工夫を加えるだけで、より正確な検査が実施できる可能性を示唆している。心電図同期を用いた ^{15}O - H_2O 心筋 PET は、虚血性心筋病変をより迅速かつ正確に特定するために臨床現場で広く使用される可能性がある。

8. 謝辞

本論文を作成するにあたり、多大なご指導とご鞭撻を賜りました北海道大学大学院保健科学院・加藤知恵次教授に深く御礼申し上げます。また、研究にご協力いただいた研究室の皆様にも厚く御礼申し上げます。最後に、本論文は多くの方々のご協力に支えられて完成したものであり、ここに全ての皆様へ心から感謝の意を表します。

9. 参考文献

Danad I, Uusitalo V, Kero T. “Quantitative Assessment of Myocardial Perfusion in the Detection of Significant Coronary Artery Disease.” J Am Coll Cardiol 2014; 64: 1464-75.

Manabe O, Tamaki N. “PET による心筋血流量評価の将来展望” 日本心臓核医学会誌 Vol.19-1

“臨床核医学” 放射線診療研究会 2020; 53: 65-80

Manabe O, Aikawa T, Naya M. “Functional Assessment of Coronary Artery Disease by Myocardial Flow Reserve Versus Pressure-wire Based Assessment: A Systematic Review.” Ann Nucl Cardiol.2021; 7: 57-62

Aikawa T, Naya M, Obara M. “Effects of coronary revascularization on global coronary flow reserve in stable coronary artery disease” Cardiovasc. Res 2019; 115; 119-129.

Lubberink M, Golla SSV, Jonasson M. “150-water PET study of the effect of imatinib, a selective platelet-derived growth factor receptor inhibitor, versus anakinra, an IL-1R antagonist, on water-perfusible tissue fraction in colorectal cancer metastases.” J Nucl Med. 2015;56:1144-9.

Hirano Y, Koshino K, Watabe H. “Monte Carlo estimation of scatter effects on quantitative myocardial blood flow and perfusable tissue fraction using 3D-PET and (15)O-water.” Phys Med Biol. 2012;57:7481-92.

Watabe H, Jino H, Kawachi N. “Parametric imaging of myocardial blood flow with 150-water and PET using the basis function method.” J Nucl Med. 2005;46:1219-24.

Knaapen P, Boellaard R, Gotte MJW. “Perfusible tissue index as a potential marker of fibrosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.” J Nucl Med. 2004;45:1299-304.

Schaefer WM, Nowak B, Kaiser HJ. “Comparison of microsphere-equivalent blood flow (150-water PET) and relative perfusion (99mTc-tetrofosmin SPECT) in myocardium showing metabolism-perfusion mismatch.” J Nucl Med. 2003;44:33-9.

Nowak B, Schaefer WM, Koch KC. “Assessment of myocardial viability in dysfunctional

myocardium by resting myocardial blood flow determined with oxygen 15 water PET." J Nucl Cardiol. 2003;10:34-45.

Bax JJ, Fath-Ordoubadi F, Boersma E. "Accuracy of PET in predicting functional recovery after evascularisation in patients with chronic ischaemic dysfunction: Head-to-head comparison between blood flow, glucose utilisation and water-perfusable tissue fraction." Eur J Nucl Med-Mol Imaging. 2002;29:721-7.

Iida H, Tamura Y, Kitamura K. "Histochemical correlates of (15)O-water-perfusable tissue fraction in experimental canine studies of old myocardial infarction." J Nucl Med. 2000;41:1737-45.

Law I, Iida H, Holm S. "Quantitation of regional cerebral blood flow corrected for partial volume effect using O-15 water and PET: II. Normal values and gray matter blood flow response to visual activation." J Cereb Blood Flow Metab. 2000;20:1252-63.

Gerber BL, Melin JA, Bol A. "Nitrogen-13-ammonia and oxygen-15-water estimates of absolute myocardial perfusion in left ventricular ischemic dysfunction." J Nucl Med. 1998;39:1655-62.

Iida H, Takahashi A, Tamura Y. "Myocardial blood flow: Comparison of oxygen-15-water bolus injection, slow infusion and oxygen-15-carbon dioxide slow inhalation." J Nucl Med. 1995;36:78-85.

Iida H, Ruotsalainen U, Mäki M. "F-18 fluorodeoxyglucose uptake and water-perfusable tissue fraction in assessment of myocardial viability." Ann Nucl Med. 2012;26:644-55.

Iida H, Rhodes CG, de Silva R. "Myocardial tissue fraction-Correction for partial volume effects and measure of tissue viability." J Nucl Med. 1991;32:2169-75.

Koshino K, Watabe H, Enmi J. "Effects of patient movement on measurements of myocardial blood flow and viability in resting 15O-water PET studies." J Nucl Cardiol. 2012;19:524-33.

De Haan S, Harms HJ, Lubberink M. "Parametric imaging of myocardial viability using 15O-labelled water and PET/CT: comparison with late gadolinium-enhanced CMR." Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39:1240-5.

Lubberink M, Wong YY, Raijmakers PGHM. "Myocardial oxygen extraction fraction measured using bolus inhalation of 15O-oxygen gas and dynamic PET." J Nucl Med. 2011;52:60-6.

Lubberink M, Harms HJ, Halbmeijer R. "Low-dose quantitative myocardial blood flow imaging using 15O-water and PET without attenuation correction." J Nucl Med. 2010;51:575-80.

Frostfeldt G, Sorensen J, Lindahl B. "Development of myocardial microcirculation and metabolism in acute ST-elevation myocardial infarction evaluated with positron emission tomography." J Nucl Cardiol. 2005;12:43-54.

Lee JS, Lee DS, Ahn JY. "Generation of parametric image of regional myocardial blood flow using H(2)(15)O dynamic PET and a linear least-squares method." J Nucl Med. 2005;46:1687-95.

Boellaard R, Knaapen P, Rijbroek A. "Evaluation of basis function and linear least squares methods for generating parametric blood flow images using 15O-water and positron emission tomography." Mol Imaging Biol. 2005;7:273-85.

Kato C, Morita K, Shiga T. "Improvement of algorithm for quantification of Regional Myocardial Blood Flow Using 15O-water with PET." J Nucl Med. 2004;45:1908-16.

Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V. "Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the cardiac imaging." Circulation. 2002;105:539-42.

Harms HJ, Lubberink M, de Haan S. "Use of a single 11C-meta-hydroxyephedrine scan for assessing flow-innervation mismatches in patients with ischemic cardiomyopathy." J Nucl Med. 2015;56:1706-11.

