

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461846

研究課題名(和文) N-13アンモニアPETと短時間撮影心筋SPECTの統合診断によるリスク層別化

研究課題名(英文) Risk stratification using N-13 ammonia and SPECT with short-time acquisition

研究代表者

松尾 信郎 (Matsuo, Shinro)

金沢大学・附属病院・講師

研究者番号：30359773

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：「短時間心筋SPECT/CTによる新しい診断技術の開発」については、虚血性心疾患またはその疑い症例に対して、低エネルギー性コリメータとSMARTZOOMコリメータを用いて心筋血流検査を行った。IQ-SPECTシステム短時間撮影による撮影で得られた解析の有用性が示された。「左室位相解析によるリスク層別化」は、位相解析を行って左室同期不全の指標を計測し、位相解析指標の規定因子についての解析が臨床応用できる。「N-13アンモニアによるリスク層別化研究」では、アンモニア合成装置を用いて、N-13アンモニアを合成し、TOF技術による虚血性心疾患の新しい診断技術が利用可能となる。

研究成果の概要(英文)：Regarding the development of a new diagnostic technique by myocardial SPECT / CT, Myocardial perfusion test was performed using SMARTZOOM collimator (IQ-SPECT) or low energy collimator. The results of IQ-SPECT system, obtained with short-time acquisition were compared with those of conventional shooting, and the analysis results were shown to be useful for clinical use. In the study "Risk stratification by left ventricular phase analysis", the index of left ventricular dyssynchrony was measured using phase analysis and QGS software which can evaluate left ventricular function. And the factors from phase analysis were validated in patients with coronary artery disease. In the research "Research on risk stratification by N-13 ammonia", N-13 ammonia was synthesized using ammonia synthesizer and the study was performed to develop a new diagnostic technique for ischemic heart disease by TOF technology.

研究分野：循環器内科

キーワード：核医学技術 PET SPECT 虚血性心疾患 リスク層別化 位相解析 アンモニア 短時間撮影

1. 研究開始当初の背景

虚血性心疾患の効果的な診断治療の確立は、活力のある社会の創出のための重要な課題となっている。研究代表者は平成 15 年度から平成 16 年度には科学研究補助金を受け課題に取り組み (Ann Nucl Med18(7):617-622; 2004)、さらには大多数の症例の心臓核医学検査データベースから循環器疾患を持つ患者のリスク評価に取り組んできた (Circ J 2010;74:1916-21, Circ J 2008;72:611-617)。心臓核医学と心臓 CT による診断は近年著しい進歩をとげ循環器診断は大きく変貌しているが (Circ J 2007;71: 1580-1585)、単独のモダリティでは治療に十分な情報とは言えず、また、冠動脈石灰化症例では心臓 CT での形態診断が困難であることが多い。モダリティの長所を活かして、患者の冠動脈疾患リスクを評価し、リスクに基づいて治療方針を立てるためにリスク層別化のための画像診断の確立が急務である。

心臓核医学画像は予後評価における有用性が高い。しかし、迅速な検査が困難であり、実際の診療では CT 検査がまず行われることが多い。冠動脈石灰化、プラーク、冠動脈狭窄などの情報を核医学画像に加えることにより、虚血性心疾患の治療戦略において、心臓核医学検査に独創的な価値を付加する可能性がある。冠動脈の形態と機能との融合画像診断を構築して診断することにより臨床的有用性があり将来発展が見込まれることが推測される。我が国では研究代表者が独自の融合画像の初期データを論文 (Ann Nucl Med 23:579-586; 2009) に報告した。この研究成果を踏まえ、SPECT/CT 複合機で同時に行われる冠動脈石灰化スコアと石灰化部位の情報と多焦点ファンビームコリメータを用いた短時間撮影での心筋血流 SPECT による新たな核医学情報を組み合わせ心臓 CT と心臓核医学検査を統合させた虚血性心疾患のさらに新しい診断技術を開発し、非侵襲的に的確に虚血性心疾患の病態評価を可能とすることを目的とする。本研究によって、これまで行われてきた心臓核医学検査によるリスク評価をさらに発展させ、リスクに基づいた診療が行い得る可能性があり臨床医学にとって極めて重要である。

臨床医学では血行再建術を行うことで患者の心筋梗塞のリスクを減らすこと、そして最終的に予後を良くして QOL を高めることを目指している。心血管リスクが低い患者には、リスクとコストの高い血行再建術を行う合理性はなく、内科的管理をすることが必要とされる。心臓核医学検査によりリスク評価を行い得るが、患者の冠動脈疾患リスクを更に正確に評価し、リスクに基づいて治療方針を立てるための画像診断の確立が必要である。冠動脈石灰化に基づいたリスク評価は我が国では十分なエビデンスが無くほとんど利用されていないのが現状である。虚血性心疾患疑い患者そして糖尿病患者では負荷心

筋 SPECT で正常と診断された症例は予後が良いことを研究代表者は報告した (Circ J 72:611-617; 2008)。正常 SPECT 結果であったのにイベントを生じた患者のリスクをさらに正確に評価する必要があるが未解決である。新技术であるファンビームコリメータを用いた短時間撮影による心筋血流 SPECT による定量的画像診断は、これまでのリスク評価をさらに進めて虚血性心疾患患者のリスク層別化のための標準的診断法となる可能性がある。さらには治療戦略の決定、病態解明などに対しても極めて有用な画像情報を提供し得る可能性が有る。

2. 研究の目的

「短時間心筋 SPECT/CT による新しい診断技術の開発」「左室相解析によるリスク層別化」「N-13 アンモニアによるリスク層別化研究」の3つの研究を行うことを目的とした。具体的に (1) 短時間ファンビームコリメータによる心筋虚血および心機能評価、(2) N-13 ammonia 心臓 PET/CT 検査による定量評価、(3) 心臓 CT 検査による冠動脈形態の評価、これらの評価等をおこなった。

3. 研究の方法

1) 短時間ファンビームコリメータによる心筋虚血および心機能評価: 対象は附属病院に虚血性心疾患において入院あるいは外来で心臓核医学検査 (心筋 SPECT) を行う。検査の施行方法は既報告と同様に行う (研究業績 15,23)。SPECT/CT はシーメンス社製 SimbiaT6 と短時間ファンビームコリエータを使用する。心臓 CT 検査は心臓 SPECT 検査の際に附属病院の SPECT/CT 複合機を用いて撮影する。^{99m}Tc-MIBI による心筋血流イメージング検査 (1日法にて運動あるいは薬物負荷検査) を行い、画像データを蓄積し定量化する (Ann Nucl Med 2011; 25: 650-6.)。患者に研究同意の説明を行い同意の得られた場合には短時間撮影は5分間で行う。続いて従来法での撮影を15分間で行う。負荷時像の撮影の後、安静時撮影を同様に行う。従来法と短時間撮影を比較し診断能が同等であることを確認した後に、冠動脈疾患の診断能を評価する。2) N-13 ammonia 心臓 PET/CT 検査による定量評価: 金沢大学附属病院内にある金沢先進医学センターにて N-13 ammonia を用いた心臓 PET 検査を行う。N-13 ammonia の製造はセンター内にあるサイクロトロンにより行う。PET 装置は GE 社製 DiscoveryPET/CT 690 を用いる。6時間の絶食後 N-13 ammonia 薬剤負荷心筋血流検査を行う。700 MBq の N-13 ammonia を肘静脈より静脈注射し5分間の dynamic 収集を行う。新しい画像技術を用いて画像撮影を行い、TOF, PSF を使用した場合と、従来撮影法とを homogeneity, image contrast において比較する。3) 心臓 CT 検査による冠動脈形態の評価: 心筋灌流異常を生じた冠動脈精査が

必要とされた症例に対して造影心臓 CT 検査を既報告と同様に行う (Ann Nucl Med 2009; 23: 579-586)。撮像データはワークステーションに転送し主要冠動脈の MIP 画像の作成、血管像の作成を行う。血管狭窄度評価と石灰化スコアと石灰化部位とプラーク性状を判定する。

4. 研究成果

研究目的の一つである「短時間心筋 SPECT/CT による新しい診断技術の開発」については、附属病院患者で虚血性心疾患またはその疑いにて SimbiaT6 を用いて負荷心筋血流シンチグラフィを受けた連続症例に対して、低エネルギー性コリメータと SMARTZOOM コリメータを用いて心筋血流検査を行った。IQ-SPECT システム短時間撮影による撮影で得られた結果を従来型撮影のそれと比較検討し、解析結果をまとめた。得られた結果を Ann Nucl Med 2015; 29: 452-9 に報告した。研究目的の2つめである「左室位相解析によるリスク層別化」は、位相解析を行って左室収縮同期不全を評価することができる QGS ソフトウェアを用いて正常症例について左室同期不全の指標を計測した。位相解析指標の規定因子について解析し結果をまとめた。この結果を日本心臓核医学会学術集会および EANM 2016, Oct 15-19, 2016, Barcelona で報告した。日本心臓核医学会誌、において出版した。3つめの目的である「N-13 アンモニアによるリスク層別化研究」では、アンモニア合成装置を使用するために、金沢大学臨床研究審査委員会で臨床研究が許可され、PET/CT 検査から得られる生理学的情報の臨床的意義を検討し、虚血性心疾患の新しい診断技術を開発のために意義のある報告を行った。TOF(time of flight)および PSF(point spread function)を用いて N-13 アンモニアの画像再合成をおこなった場合には defect contrast indice は 0.65 ± 0.07 であり、従来の再合成よりも良い結果であった。また TOF+PSF による %CV は 5%未満であった。%RMSU(The percent root mean square uncertainty)は TOF+PSF によって 20.9 であった。N-13 アンモニア PET の画像診断によって新しい核医学技術が臨床応用として使用できることが示唆された。

冠動脈の石灰化スコアは年齢が上がるほど高値となり、虚血を持つ症例で高くなることが示された。SPECT/CT を用いることで心筋血流によるリスク層別化と冠動脈石灰化評価の同時評価とを行い、かつ CT と SPECT の融合画像が臨床で使用できることが示された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 15 件)

1) Shinro Matsuo, Takafumi Mochizuki, Satoru Takeda, Takayuki Shibutani,

Masahisa Onoguchi, Kenichi Nakajima, Koichi Okuda, Hirotochi Takeuchi, Kazuya Hayakawa, Seigo Kinuya. Cardiac time-of-flight PET for evaluating myocardial perfusion with ^{13}N -ammonia: Phantom studies for estimation of defect and heterogeneity. Ann Nucl Cardiol 2016;2(1):73-78. (査読有)

2) Masahisa Onoguchi, Takahiro Konishi, Takayuki Shibutani, Shinro Matsuo, Kenichi Nakajima. Image reconstruction. Ann Nucl Cardiol 2016;2(1):68-72. (査読有)

3) Shinro Matsuo, Keiichiro Yoshinaga. ^{18}F -FDG-PET Viability assessment for the improvements of prognosis of the patients with left ventricular dysfunction-Is this ready for clinical practice? -Ann Nucl Cardiol 2016;2(1):53-55. (査読有)

4) Shinro Matsuo, Kenichi Nakajima, Tomoaki Nakata. Prognostic Value of Cardiac Sympathetic Nerve Imaging Using Long-Term Follow-up Data - Ischemic vs. Non-Ischemic Heart Failure Etiology. Circ J. 2016;80: 435-441. (査読有)

5) Shinro Matsuo, Kenichi Nakajima, Masahisa Onoguchi, Hiroshi Wakabayashi, Koichi Okuda, Seigo Kinuya. Nuclear myocardial perfusion imaging using thallium-201 with novel multifocal collimator SPECT/CT: IQ-SPECT versus conventional protocols in normal subjects. Ann Nucl Med 2015; 29: 452-9. (査読有)

〔学会発表〕(計 31 件)

1) Shinro Matsuo, Kenichi Nakajima, Koichi Okuda, Yuji Kunita, Seigo Kinuya. Comparison of phase dyssynchrony analysis among different software programs in patients with suspected or known coronary disease. EANM 2016, Oct 15-19, 2016, Barcelona.

2) Shinro Matsuo. Clinical application of stress/rest myocardial perfusion imaging in the patients with chronic myocardial ischemia. CJK 2016, 2016 Chinese Society of Nuclear Medicine, July 14-17, 2016 Shenyang, China.

3) Mieko Ohta, Shinro Matsuo. Comparison of the magnification difference on small heart in gated myocardial perfusion SPECT using active-based software. 2016 Annual meeting, June 6-10, San Diego, USA

4) Shinro Matsuo, Kenichi Nakajima, Romoaki Nakata, Seigo Kinuya. Identical prognostic values of MIBG imaging in both ischemic and nonischemic heart failure etiologies. 2016 Annual meeting, June 6-10, San Diego, USA

5) 松尾信郎 中嶋憲一 山岸正和 負荷心

筋血流イメージングによる心筋虚血評価の新しい解析技術とイベントリスク予測：心筋虚血をどう評価し、治療に反映させるか 第64回日本心臓病学会学術集会 シンポジウム1 2016年9月24日 東京国際フォーラム

6) 松尾信郎 中嶋憲一 絹谷清剛 望月孝史 武田悟 竹内博敏 早川和也 澁谷孝行 N-13 アンモニア PET 心筋血流検査による新しい診断技術の開発-ファントムを用いた基礎的検討-日本核医学会 第83回中部地方会 2016年6月18日 石川県地場産業振興センター

7) 松尾信郎 中嶋憲一 絹谷清剛 核医学診断技術の標準化に必要な要件 第55回日本核医学会学術総会 2015年11月6-8日 シンポジウム ハイアットリージェンシー東京

8) 松尾信郎 中嶋憲一 山岸正和 負荷心筋血流イメージングを用いた安定狭心症患者の予後改善のための診断プロセス 安定狭心症の診断を再考する 第63回日本心臓病学会学術集会 シンポジウム1 2015年9月20日 パシフィコ横浜

9) 松尾信郎 中嶋憲一 心筋症の SPECT 第62回日本心臓病学会学術集会 日本心臓核医学会合同シンポジウム11 2014年9月27日 仙台国際センター

10) 松尾信郎 中嶋憲一 山岸正和 心臓核医学技術と CT との融合による新しい画像診断の有用性 シンポジウム 第62回日本心臓病学会学術集会 2014年9月26日 仙台市民センター

11) Shinro Matsuo, Kenichi Nakajima, Masahisa Onoguchi, Koichi Okuda, Takahiro Konishi, Hiroto Yoneyama, Hiroshi Wakabayashi, Seigo Kinuya. Feasibility of a novel IQ- SPECT/CT protocol using thallium-201 acquired in a short time: comparison with conventional protocols. SNM 2015 Annual meeting, June 6-10, Baltimore, USA

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者
松尾 信郎 (MATSUO Shinro)
金沢大学・附属病院・講師
研究者番号：30359773

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
中嶋 憲一 (NAKAJIMA Kenichi)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号：00167545

(4) 研究協力者
()