

PFK-1を刺激することでグルコース代謝を亢進させる。このほかカテコラミンや甲状腺ホルモンはグルコース代謝を促進し、アセチルコリンはグルコース代謝を抑制する。

●心仕事量

心室圧の過負荷などに伴う心仕事量の増加は、グルコース代謝を亢進させる。これは、細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加を刺激として、グルコーストランスポータが動員されるためと推定されている。

●心筋虚血

虚血によって好氣的代謝が抑制されるなかで、嫌氣的解糖系が作動しグルコース代謝が亢進する。また、再灌流により虚血が回避された後にも、グルコーストランスポータ(GLUT-1, GLUT-4)の増加が持続し、グルコース代謝優位の状態が遷延することが報告されている。このような虚血に伴う集積亢進とその遷延現象は、FDG PETによる虚血性心疾患の心筋バイアビリティ評価の背景因子である。

●心不全

ペーシング誘発の心不全犬での実験で、心不全の重症化とともに脂肪酸の心筋摂取が低下し、代わってグルコース摂取が増加すること、そしてこの現象は虚血によらないことが報告されている。また、臨床的には拡張型心筋症で高率に空腹時の心筋FDG集積の増加が観察されることが報告されている。この機序は不明であるが、遺伝子レベルでの代謝調節の「胎児化現象」とも考えられている。

■炎症巣へのFDG集積の背景

癌細胞では、グルコーストランスポータ(GLUT-1)の増加ならびにヘキソカイネース活性の上昇を介して、グルコース代謝に依存したエネルギー産生を行っているが、活動性の炎症細胞にも、同様の現象が認められている。したがって、炎症細胞のグルコース代謝亢進を反映して、炎症巣にはFDG集積が観察され、診断的に

役立つことがある⁴⁾。しかし一方で、これは癌診断にとっては特異度を下げる要因ともなる。心血管疾患の領域で、このような炎症巣の描出が診断的に有効と考えられる分野として、①サルコイドーシスによる活動性心病変の診断、②大動脈炎の診断、③大動脈瘤に対する人工血管グラフトの術後感染の診断、④動脈硬化プラークの脆弱性の診断、などがある。

■重症冠動脈疾患における心筋バイアビリティ評価

循環器疾患におけるFDG PETの最大の効用は、虚血性心疾患の心筋バイアビリティ評価である。保険診療の適応基準としては、「虚血性心疾患による心不全患者で、心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされる患者に使用する。ただし、通常的心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合に限るものとする」と規定されている。主として、重症冠動脈疾患(虚血性心筋症)において、心不全治療のために冠血行再建術の適応決定が迫られるケースで、その有用性が発揮される。

●検査法

2003年の「Journal of Nuclear Cardiology」に、米国の主要施設が共同でまとめたFDG PET検査のガイドラインが掲載されている⁵⁾。効果的なインスリン刺激によってFDGの心筋摂取が促進され、生存心筋が明瞭に描出されるように、糖負荷プロトコルの利用が提唱されている。非糖尿病患者には一般的に経口糖負荷法が利用され、糖尿病患者にはインスリンクランプ他の静注糖負荷法が利用される。インスリンクランプは手技が煩雑で時間を要することから、変法として短時間のグルコースとインスリン静注を行う方法も提唱されている。

FDG投与量はわが国では185MBqを使用するのが一般的であり、50~75g経口糖負荷の60分後にFDG静注を行う。撮像開始時間は静注45~60分後が適当とされている。このタイミングで開始し、10~30分間で静態像を撮像する。トランスミッションスキャンによる吸収補正は必須であ

る。

◎画像評価

心筋血流像(¹³N-ammonia PET像、あるいは血流SPECT像)との比較に基づく判定が推奨される。慢性冠動脈疾患患者では、心筋バイアビリティ評価の対象となる心筋セグメントでは、次のような4種の画像パターンが観察され、それぞれ特徴的な病態を反映している⁹⁾。

・血流トレーサ集積正常・FDG集積正常(normal perfusion/normal FDG)

正常パターンで心筋バイアビリティありの所見である。壁運動異常がある場合は、反復する虚血・再灌流に起因した気絶心筋(stunning)と推定される。このようなセグメントは、冠血行再建術による機能回復が良好である。

・血流トレーサ集積低下・FDG集積低下(reduced perfusion/reduced FDG, "Match")

心筋組織の壊死・瘢痕化を示す所見である。高度な低下の場合は、瘢痕化は貫壁性で心筋バイアビリティなしと判定される。軽度な低下の場合は、瘢痕化は非貫壁性で心筋バイアビリティが残存する可能性がある。

・血流トレーサ集積低下・FDG集積正常あるいは増加(reduced perfusion/maintained or increased FDG, "Mismatch")

低冠灌流ながら代謝能が維持されていることを示し、心筋バイアビリティありの所見である。一般に壁運動異常があり、冬眠心筋(hibernating)に相当する。冠血行再建術による機能回復は良好であるが、細胞障害を伴っているケースが多く、機能回復が遅れる傾向や不完全である傾向が指摘されている。

・血流トレーサ集積正常・FDG集積低下(normal perfusion/reduced FDG, "Reverse Mismatch")

一般には、ほかの部位にFDGの高集積があるため、相対的に集積低下像を呈したことによると考えられ、血流トレーサの集積最大部位のFDG集積を基準にして再評価する必要がある。血流トレーサ集積が正常であることから、この

タイプのセグメントは心筋バイアビリティありと判定してよい。

◎症例提示

FDG PETによる心筋バイアビリティ評価が、診療上きわめて有用であった陳旧性心筋梗塞(心不全)の1例(60歳代、男性)を提示する。冠動脈造影では、右冠動脈(RCA)起始部(#1)の完全閉塞、左前下行枝(LAD)(#7)の完全閉塞、左回旋枝(LCX)(#11)の99%狭窄が認められ、左冠動脈対角枝(#9-1)によって心筋灌流が維持されていた。左室造影では、下壁・心尖部が無収縮、前壁・側壁が高度な低収縮を示し、左室駆出率は30%と計算された。このように、非常に重症の冠動脈疾患であるため、心不全治療を目標として冠血行再建術の適応が検討されることとなった(図3)。

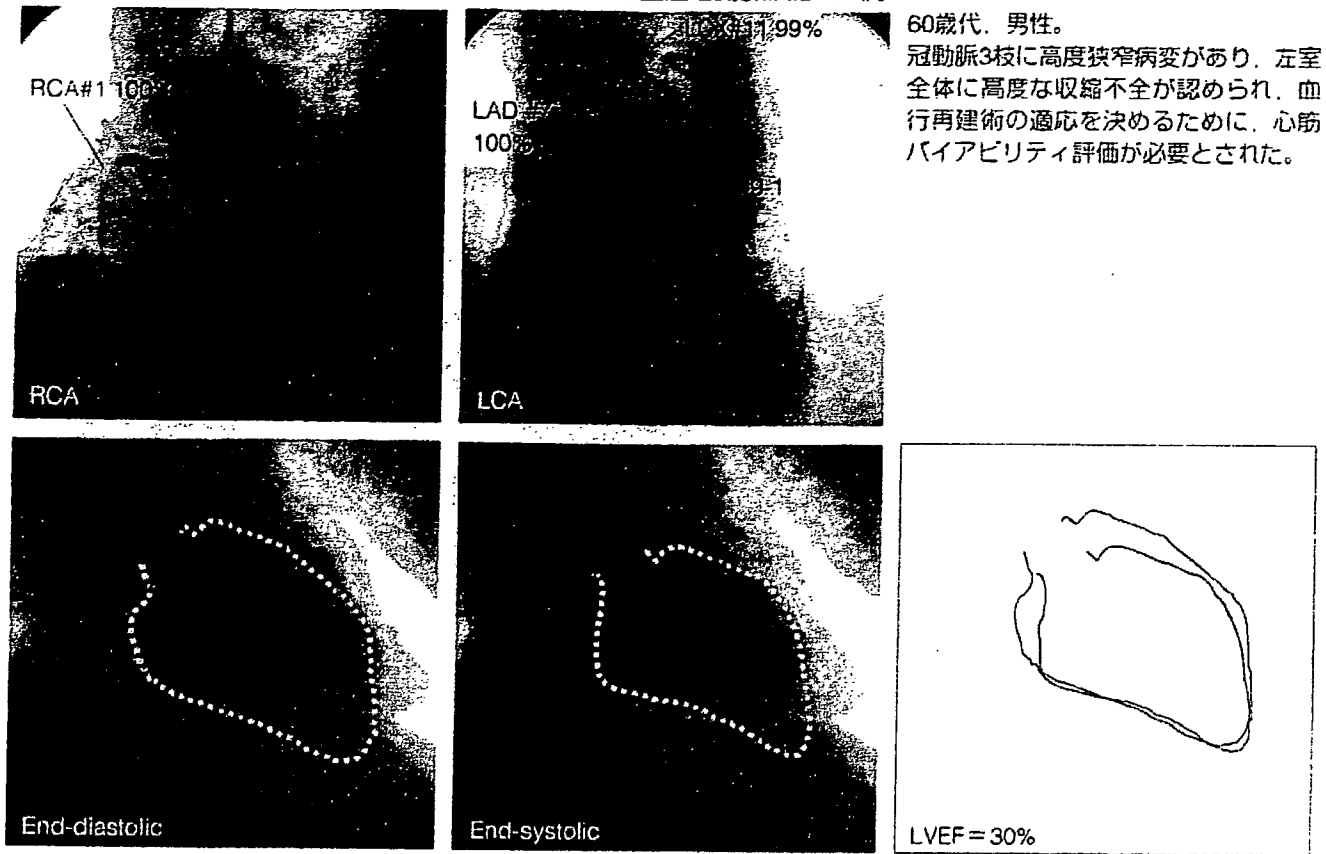
心筋バイアビリティ評価を目的として実施された心筋血流シンチグラフィ(^{99m}Tc-MIBIによる安静時SPECT検査)では、下壁と心尖部に高度な血流欠損があり"non viable"と判定されたが、前壁と側壁は軽度の欠損にとどまり"viable"と判定された(図4)。

さらに、糖負荷条件下でのFDG-PETによる判定を行ったところ、血流欠損を示した下壁にFDGの高集積が観察され、血流画像での判定とは異なり、同部は"viable"と判定された(図5)。

図6は、血流像とFDGの対比(極座標表示)に基づいた最終判定の結果を示す。LAD、RCA、LCXの各領域について、バイアビリティを判定したものである。心尖部は両者ともに高度欠損で"match(severe)"であったことから"non viable"と、側壁は両者ともに欠損を呈したが軽度で"match(mild)"であったことから"viable"と、前壁・中隔・下壁は血流欠損を呈するが、FDGは高集積を示し"mismatch"であったことから"viable"と判定された。一方、前側壁については、FDGでは低集積像を呈したが血流像は正常であり"reverse mismatch"のパターンを示したが、これは前記したように"viable"と判定された。

FDG PETによって、新たに下壁が"viable"と判

図3 冠血行再建術による心不全治療が必要とされた重症冠動脈疾患の1例



定されたことになり、この結果に基づいて、心尖部にはDor手術が行われ、冠動脈バイパス術は三血管領域すべてを対象に実施された。

図7は術前と術後2週間目の左室造影像の比較である。手術から日が浅いために左室容積は拡大傾向にあり、左室駆出率はほとんど変わっていないが、下壁領域の壁運動改善が明らかに認められ、FDG PETの価値が示された。左室機能は、時間経過とともにさらに改善を示すものと推定された。

◎診断能

症例提示で示したように、FDG PETによる心筋バイアビリティ診断の感度は非常に優れている。冠血行再建術による壁運動改善をgold standardとした検討では、特異度は60~70%、感度は80~90%と報告されている⁷⁾。

図8は、Baxらがまとめたメタアナリシスの結

果であるが、現在臨床応用されている手法のなかで、FDG PETは感度に優れることから、陰性予測率は非常に高い⁸⁾。一方、特異度がやや劣る点で、陽性予測率は低用量ドプタミン負荷心エコー図よりも劣る傾向がある。このような成績に基づいて、最近では図9のような心筋バイアビリティ評価のガイドラインが作成されている⁷⁾。

◎FDG PET検査の問題点

・急性心筋梗塞患者での診断限界

心筋梗塞発症後早期でのバイアビリティ評価には限界があると考えられている⁹⁾。この原因として、梗塞部の白血球浸潤への集積の可能性や、発症後早期では虚血心筋のその後の運命(viableとなるかnon viableとなるか)が定まっていないことなどが推定されている。FDG PETによる心筋バイアビリティ評価は、慢性冠動脈疾患に対象が限られる。

図4 安静時心筋血流SPECT (^{99m}Tc -MIBI)による心筋バイアビリティ評価(図3と同一症例)

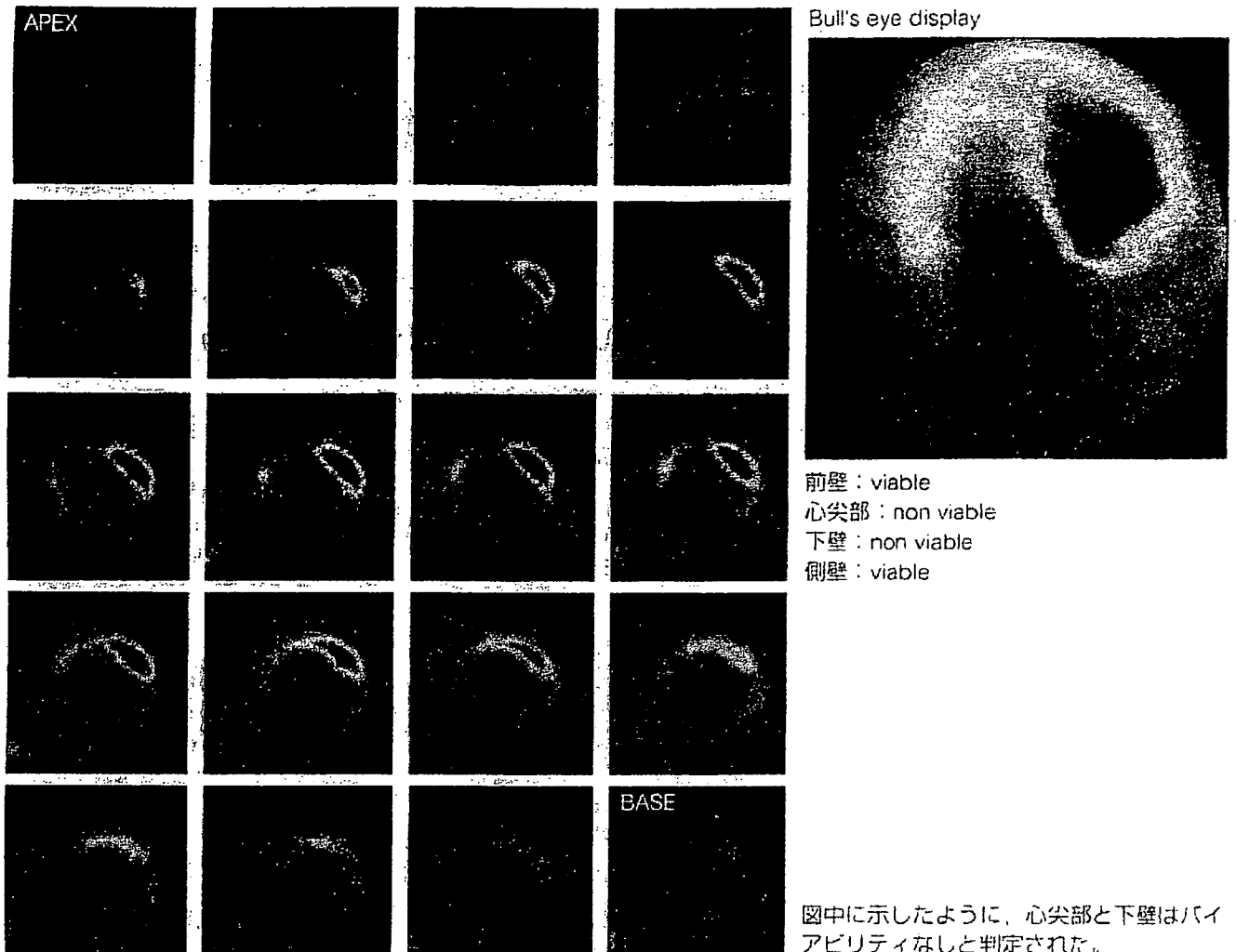


図5 糖負荷時 ^{18}F -FDG PETによる心筋バイアビリティ評価(図3と同一症例)

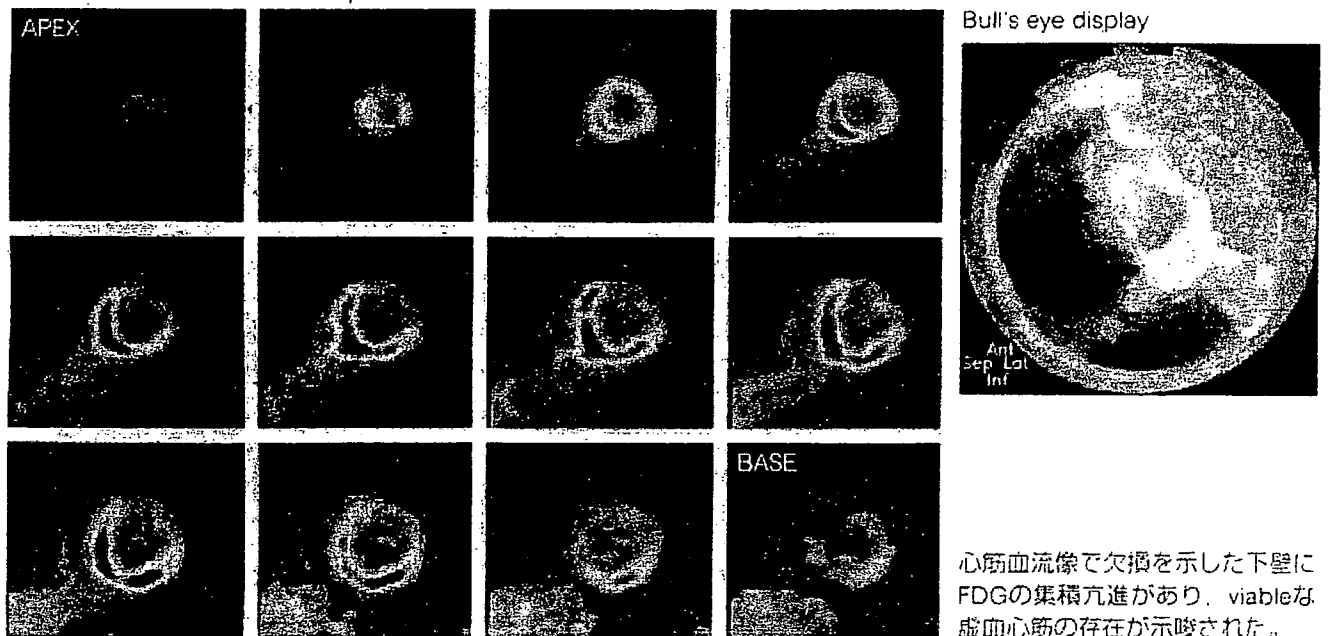
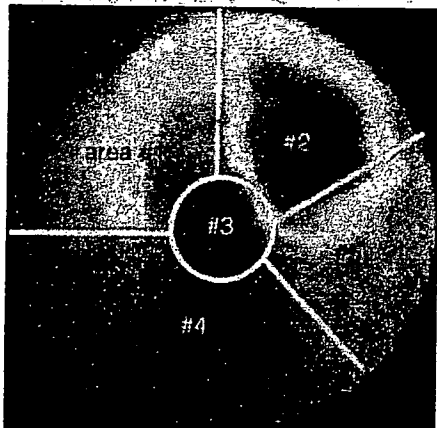
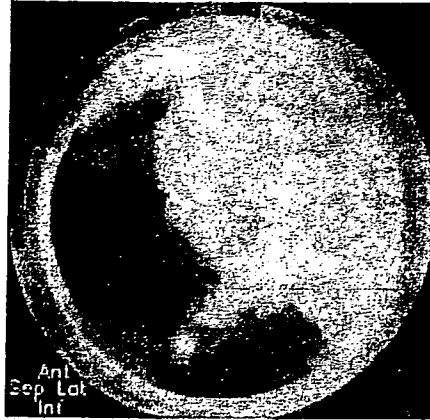
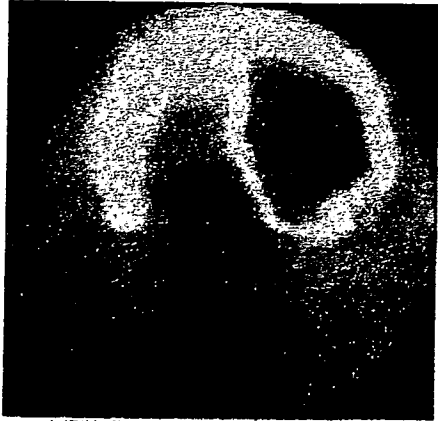


図6 血流像と¹⁸F-FDG PETによる心筋バイアビリティの判定(図3と同一症例)

myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc-MIBI

myocardial metabolic imaging with ¹⁸F-FDG (glucose loading)



●LAD#7 (100%)

前壁・前壁中隔(#1) 血流・代謝ミスマッチ: viable

前側壁(#2) 血流・代謝 逆ミスマッチ: viable

心尖部(#3) 血流・代謝マッチ(高度): non viable

●RCA#1 (100%)

下壁・後壁(#4) 血流・代謝ミスマッチ: viable

●LCX#11 (99%)

側壁(#5) 血流・代謝マッチ(軽度>50%): viable

血流低下・FDG集積亢進のミスマッチ所見に基づく判定によって、心尖部はバイアビリティなし、下壁ならびにその他の領域はバイアビリティありと判定された。

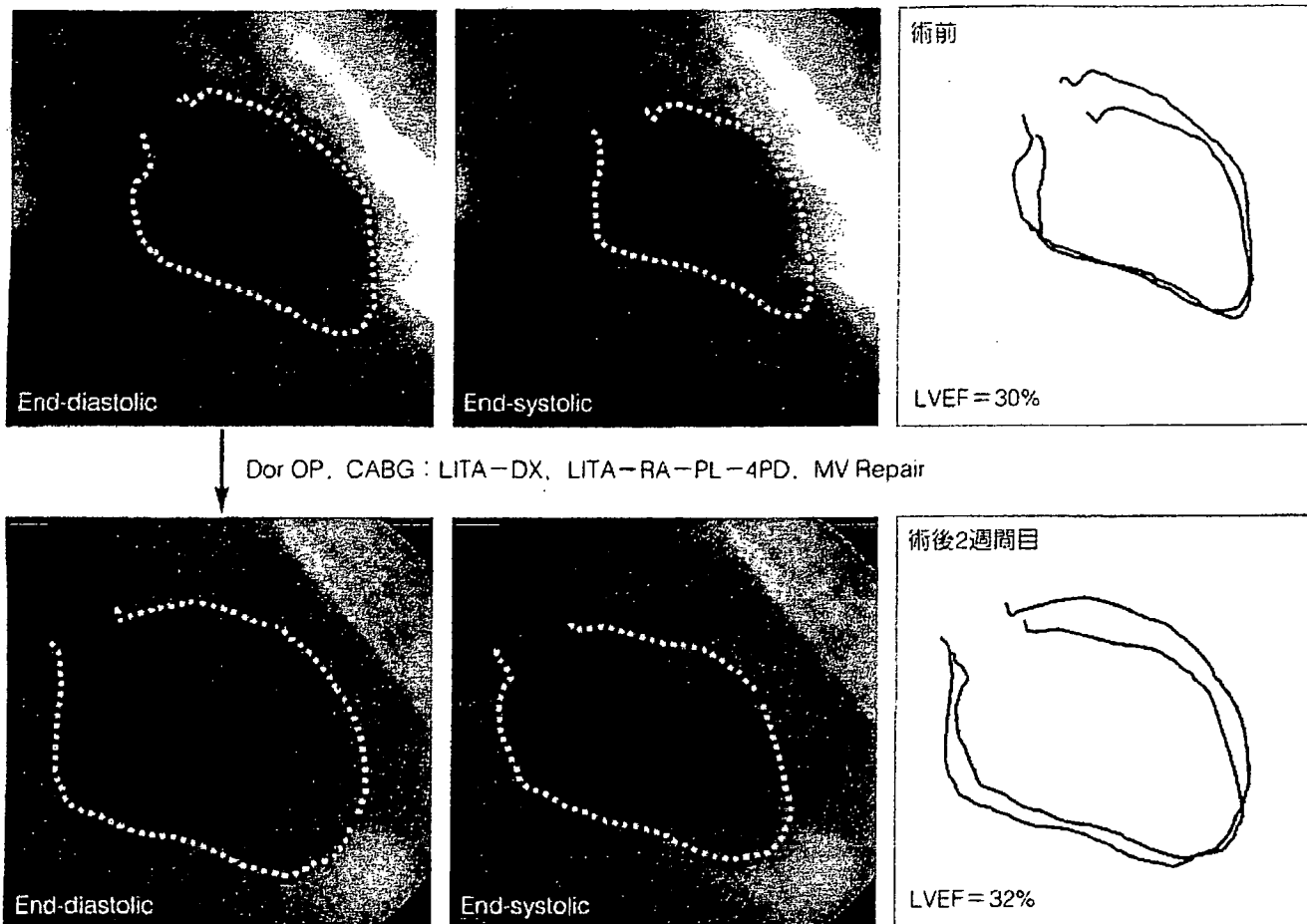
・画質不良

撮像における技術的問題、患者の体動、糖負荷プロトコルやFDG投与量の問題などがかわるが、最大の問題は心筋のFDG摂取不良に起因するものである。この場合、画像は心室血液プールを描出したものとなる。糖尿病やインスリン抵抗性の患者で頻度が高い。これらの患者では、心筋摂取が遅延していることを考慮して、120分後の再撮像を行うと改善される場合がある。それでも不良の場合は、後日にインスリンクランプによる再検査を実施する。

心不全心筋の糖代謝亢進所見に基づく重症度評価

非虚血性心不全におけるFDG PETの診断的価値は不明である。しかし最近、心不全心筋の糖代謝亢進を示唆する報告が注目されている。①心臓移植を受けた拡張型心筋症患者の不全心の遺伝子診断において、ミトコンドリアにおける脂肪酸のβ酸化酵素のmRNA発現が低下しているという成績¹⁰⁾、②イヌのペースング誘発心不全モデルでの検討で、ペースング持続時間の増加による収縮不全の進行とともに、心筋脂肪酸摂取が低下する一方でグルコース摂取が増加し、このような基質利用の変化は、NO産生障害に関係するという成績¹¹⁾、などである。

図7 冠血行再建術の実施と左室壁運動の改善(図3と同一症例)



Dor手術によってバイアビリティがなかった心尖部が切除され、下壁を灌流する右冠動脈を含めて3枝に外科的冠血行再建術が実施された。下壁の壁運動の改善が観察され、¹⁸F-FDG PETによるバイアビリティ評価の妥当性が示された。

図8 心筋バイアビリティ評価の各種方法の優劣の比較

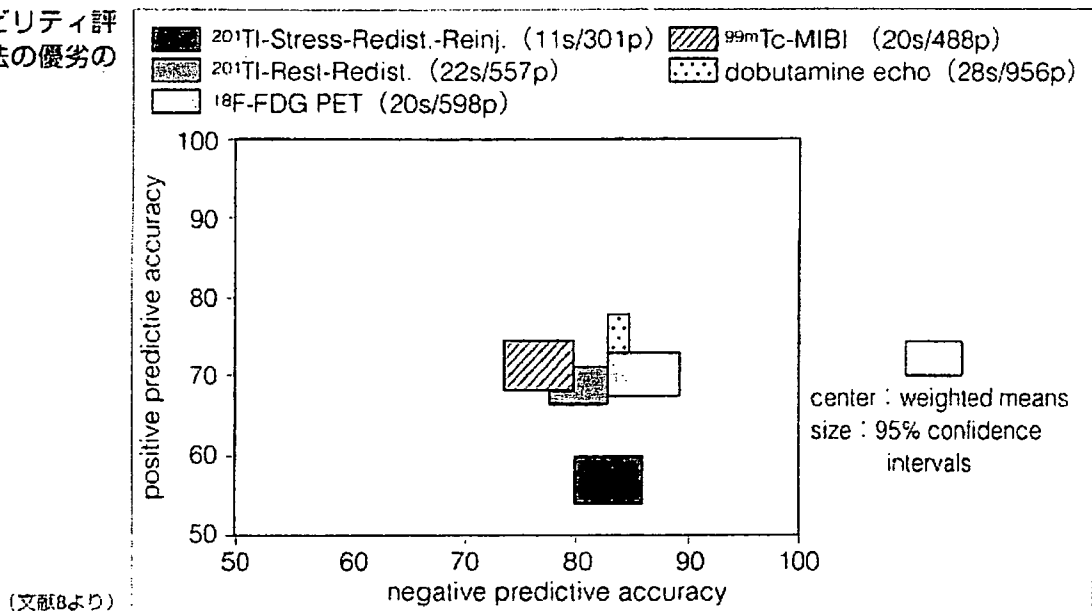
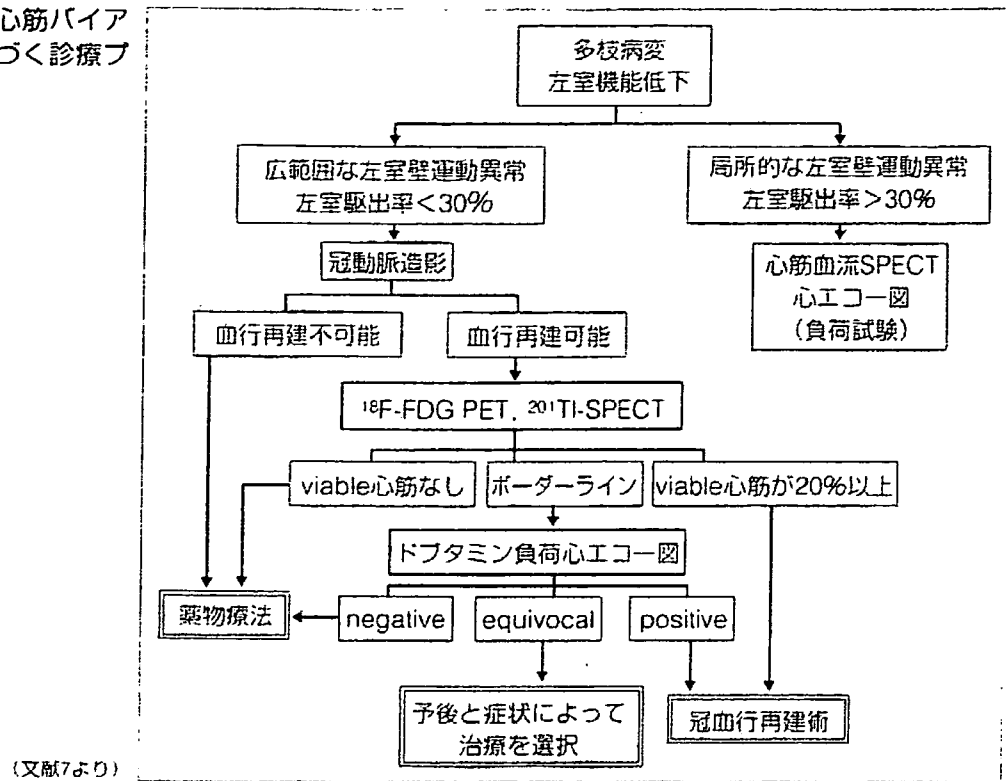


図9 重症冠動脈疾患の心筋バイア
ビリティ評価に基づく診療プ
ロトコル



そこで、筆者らは、拡張型心筋症45例を対象として空腹時のFDG-PET所見を検討した。その結果、図10のように、健常人と同等の心筋FDG無集積(低集積)像(上段)が13例に観察されたのに対し、高度な心筋FDG集積亢進像(下段)が32例とかなり高率に認められた。この高度集積群は、低集積群よりも左室機能障害の程度が強く(図11)、また予後の検討でも心事故(心不全増悪による再入院)の頻度が高い傾向を認めた(図12)。筆者らは、高度集積群に対してヘパリン前投与を行い血漿遊離脂肪酸濃度の増加に対するFDG集積の変化を検討したが、同負荷でもFDG集積が抑制されない症例があり、その場合左室機能はより高度に障害されていることが知られた。

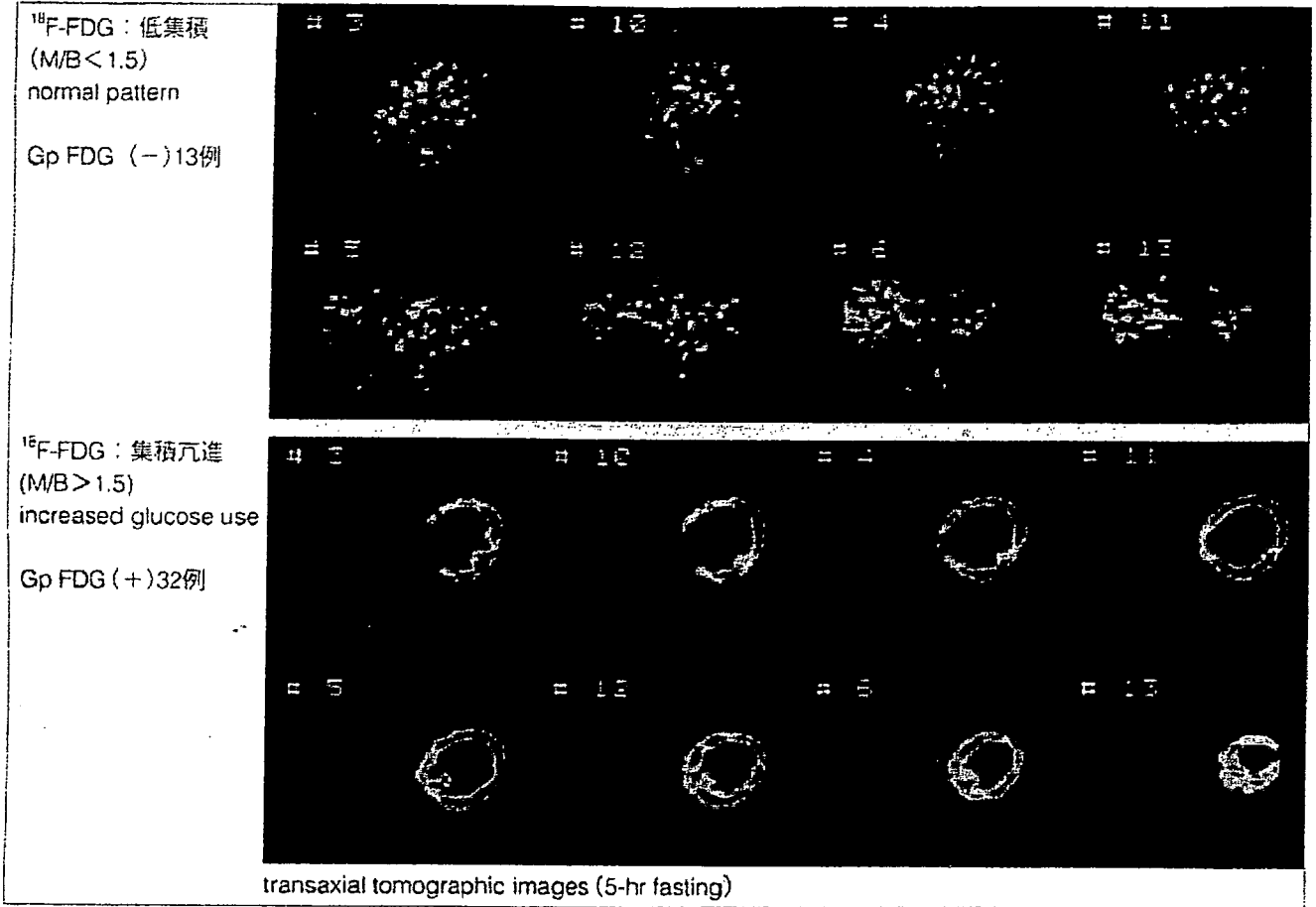
以上の結果より、拡張型心筋症で観察される空腹時の心筋FDG集積亢進所見は、心筋のグルコース代謝依存性を反映すると考えられ、心筋不全の重症度マーカーとしての診断的価値が示唆された¹⁴⁾。最近では、肺高血圧症において、右室圧負荷の上昇とともに右室心筋のFDG集積が

亢進する事実も報告されている¹⁵⁾。

サルコイドーシスにおける活動性心臓病変の診断

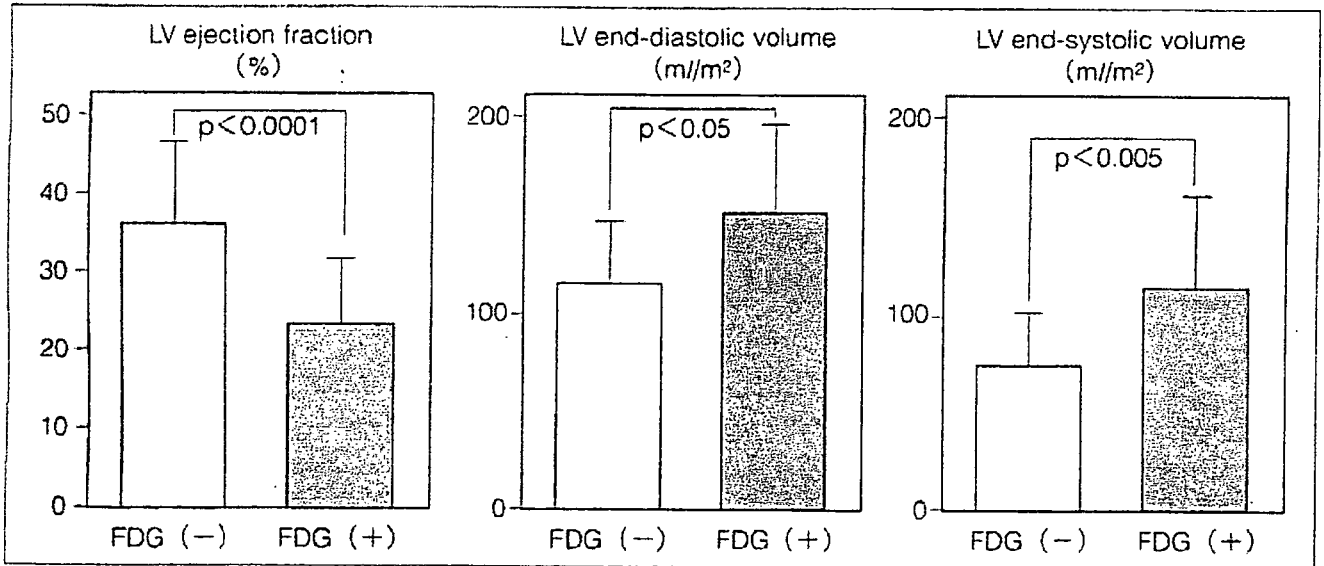
FDGの炎症性疾患への応用は、循環器疾患でのFDG PETの新しい分野を切り開くと期待されている。その第一が、サルコイドーシスの活動性心臓病変の診断への応用である^{14,15)}。心サルコイドーシスは、進行性に心筋組織を障害し、重篤な不整脈ならびに心不全を発生させるところから、予後不良の疾患とされている。ステロイド治療が有効であり、早期診断による早期治療がきわめて重要である。核医学検査では、心筋血流SPECT像による心筋線維化巣の観察(中隔ならびに前壁基部の欠損が多い)とともに、活動性病変の検出を目的として⁶⁷Ga(炎症細胞浸潤を描出)や^{99m}Tc-PYP(ピロリン酸、進行性心筋障害を描出)による心臓イメージングが適用されてきた。しかし、残念ながら⁶⁷Ga、ならびに^{99m}Tc-PYPの

図10 拡張型心筋症の空腹時心筋¹⁸F-FDG PET所見



正常と同様の低集積を示すケース(上段)と、集積亢進を示すケース(下段)が存在する。

図11 拡張型心筋症における心筋¹⁸F-FDG陽性集積と左室機能の関係



集積亢進群は、低集積群に比べて左室機能低下が高度である。

図12 拡張型心筋症における心筋¹⁸F-FDG集積と予後の関係

集積亢進群は心事故の発生の頻度が高い傾向にある。

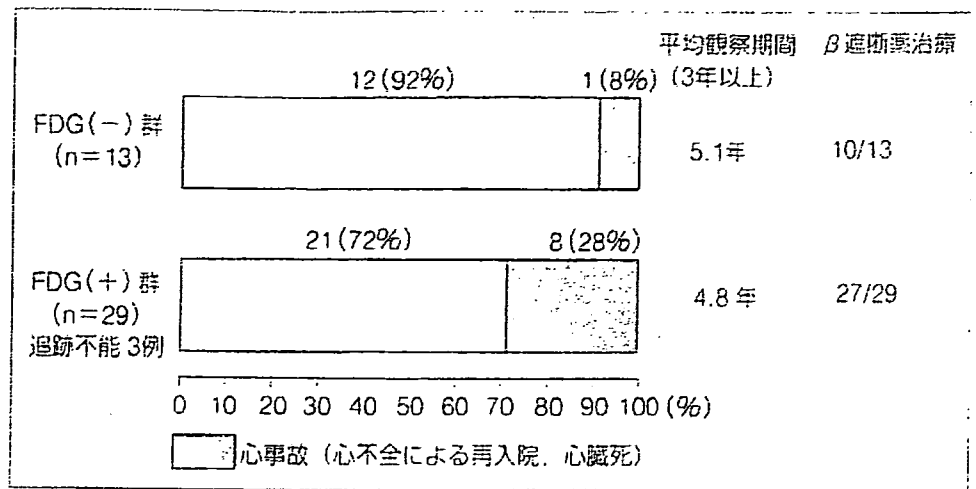
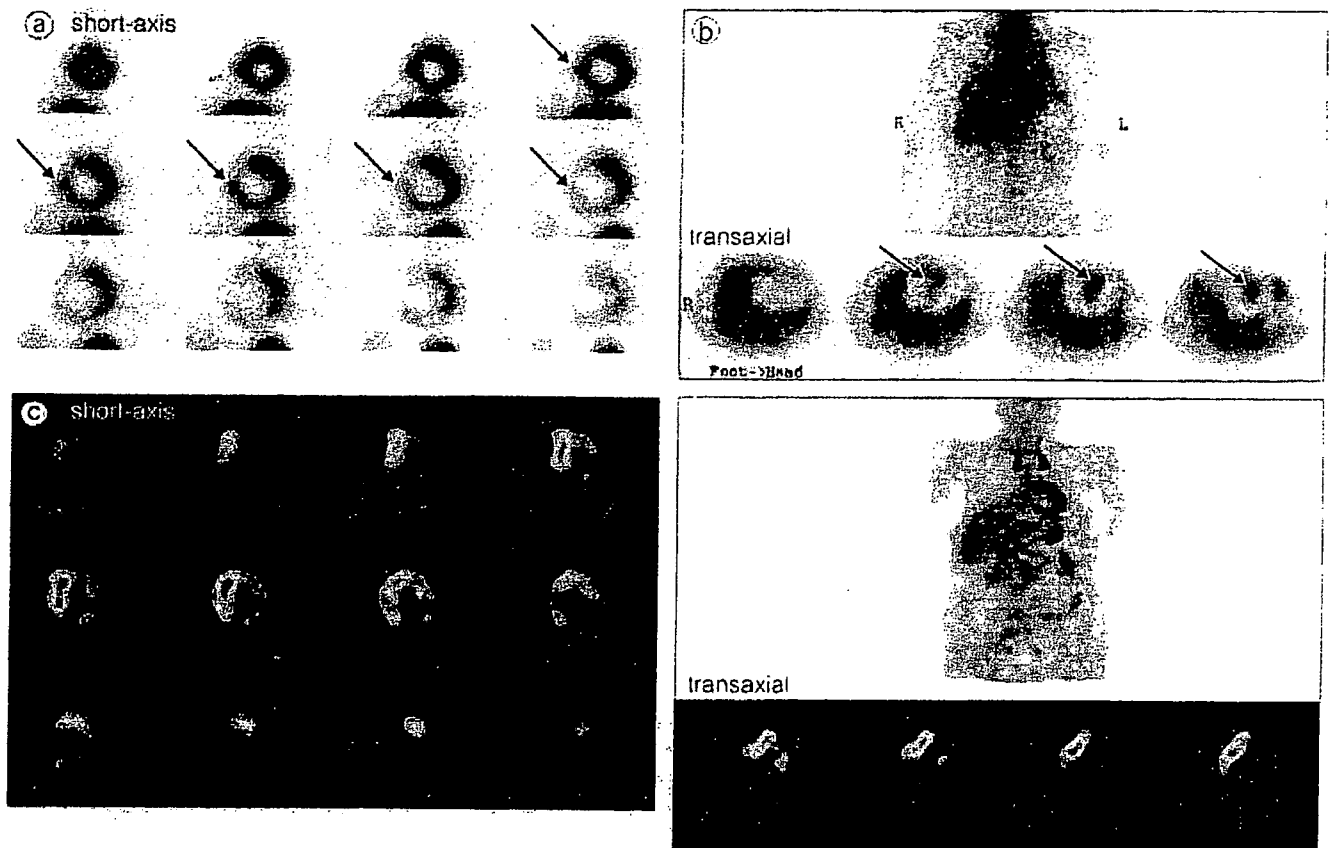


図13 心サルコイドーシスの1例



a : ²⁰¹Tl-SPECTでの前壁中隔部欠損像

前壁中隔部に²⁰¹Tl欠損が観察された。

b : ⁶⁷Ga-SPECTでの中隔部高集積像

同部に⁶⁷Ga集積が観察された。

c : ¹⁸F-FDG PETでの前壁中隔・中隔部高集積像

¹⁸F-FDG集積が観察され、活動性の心病変が存在すると診断された。

診断感度は満足できるものではなかった。

そこで筆者らは、FDG PETが診断感度を向上させるかについて、入院精査によって心サルコイドーシスと診断されステロイド治療が導入された21例を対象として検討した。心筋への生理的集積が少ない空腹条件下で撮像した。

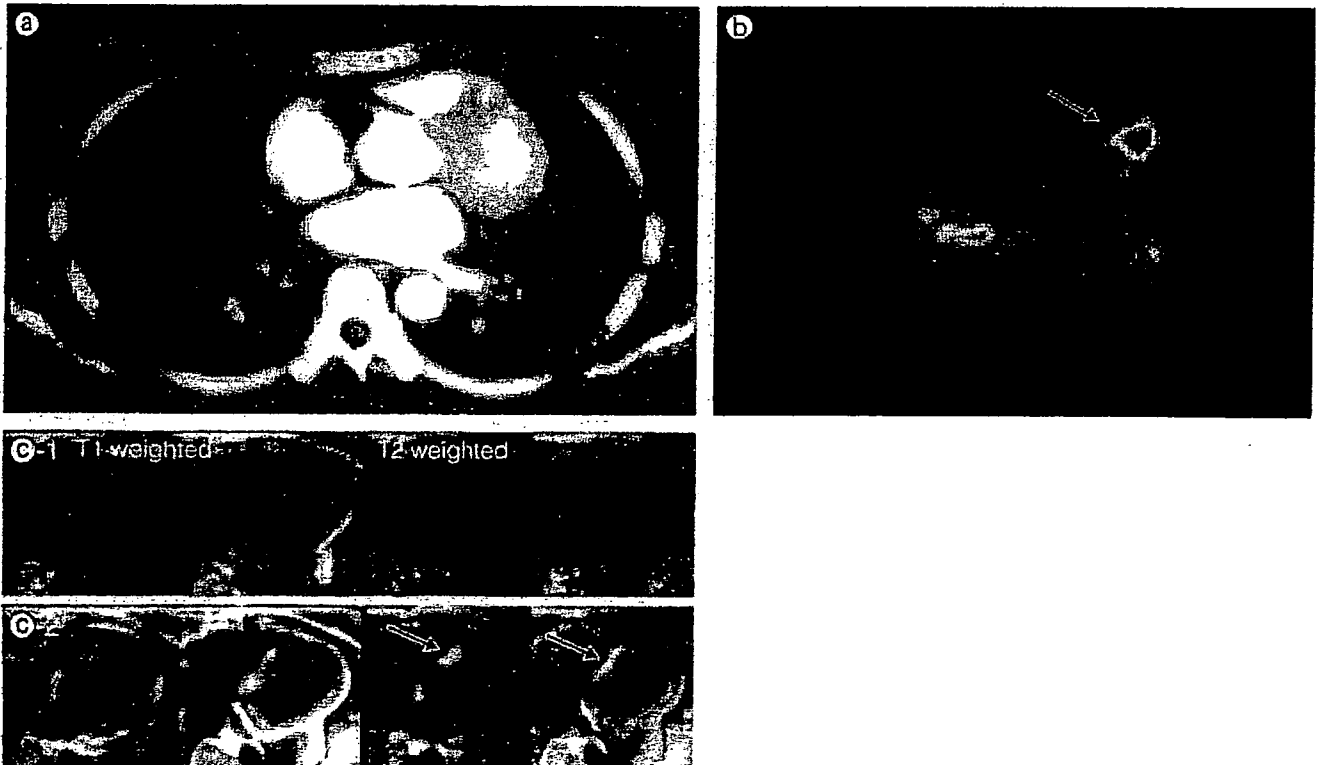
図13は、心室細動発作がありICDが植え込まれた心サルコイドーシスの1例である。心筋生検で心病変の存在が確定された症例であるが、前壁中隔部に血流欠損(^{201}Tl 欠損)、 ^{67}Ga 陽性集積があり、これらの所見に一致してFDGの局所的な陽性集積が認められている。

図14は、完全房室ブロックで人工ペースメーカーを植え込んだ症例である。心筋生検、血流SPECT像、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PYP像、 ^{67}Ga 像は陰性であったが、FDG像で中隔部に限局する陽性集積が認め

られた。また、肺門部リンパ節にも陽性集積が認められた。この中隔部の異常は、X線CTならびにMRIでも観察されたため、心サルコイドーシスとの診断のもとで、ステロイド治療が実施された。そして、注目されることに、治療後1カ月の経過で、完全房室ブロックの消失とともにFDG集積も消失した。

21例における異常検出率を比較すると、FDG PETは90% (19/21)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PYPは52% (11/21)、 ^{67}Ga は71% (15/21)であり、FDG PETの診断感度が最も優れていた(図15)。一方、心筋生検が実施された症例は17例であったが、異常検出率は41% (7/17)にすぎなかった。さらなる大規模な臨床試験が必要であるが、活動性心病変の検出におけるFDG PETの診断的価値はきわめて大きいと考えられた。

図14 心サルコイドーシスの1例



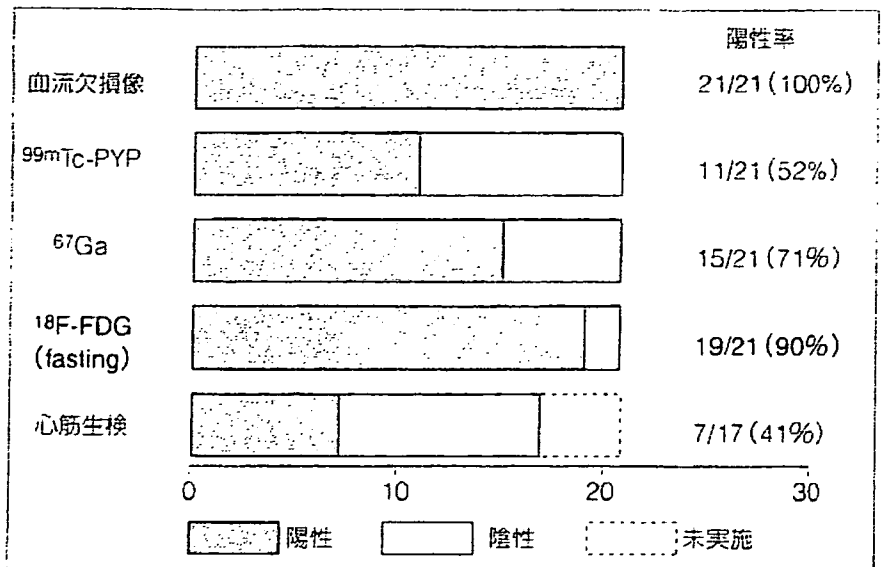
a: EBCTによる肺門部リンパ節腫大像

b: ^{18}F -FDG PETによる肺門部リンパ節と心室中隔部の高集積像

c: MRI (c-1: control, c-2: Gd-DTPA)での室中隔部における局所的濃染像

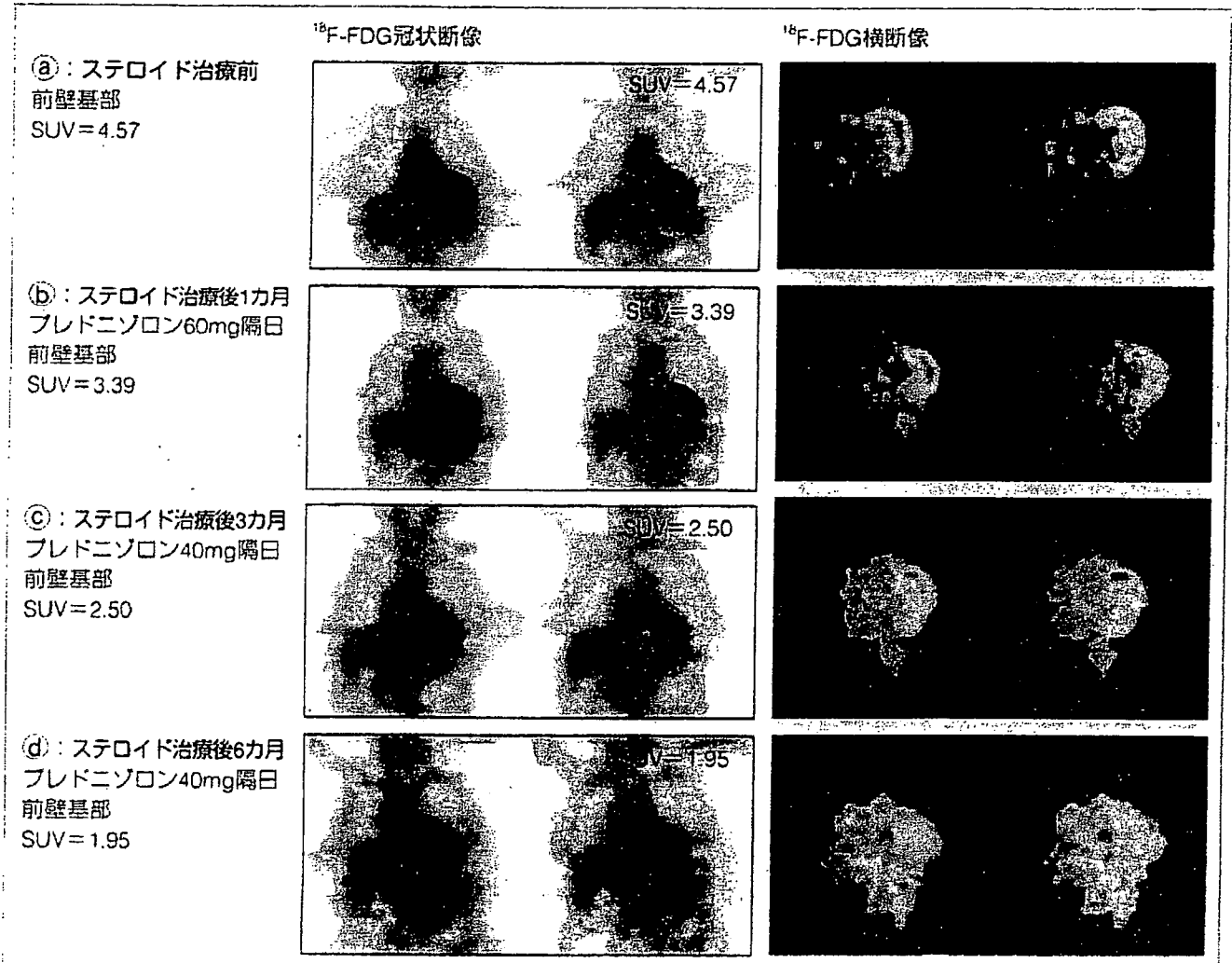
中隔部に限局した ^{18}F -FDG集積があり、両側肺門部リンパ節にも同集積が観察される。ほかの核医学検査では異常が観察されなかったが、EBCTならびにMRIでの異常所見との総合評価で、心サルコイドーシスと診断された。ステロイド治療後に、 ^{18}F -FDGの異常集積は消失した。

図15 心サルコイドーシスと診断されステロイド治療が実施された21症例での各種検査の陽性率の比較(男性7例, 女性14例, 平均年齢51±11歳症例)



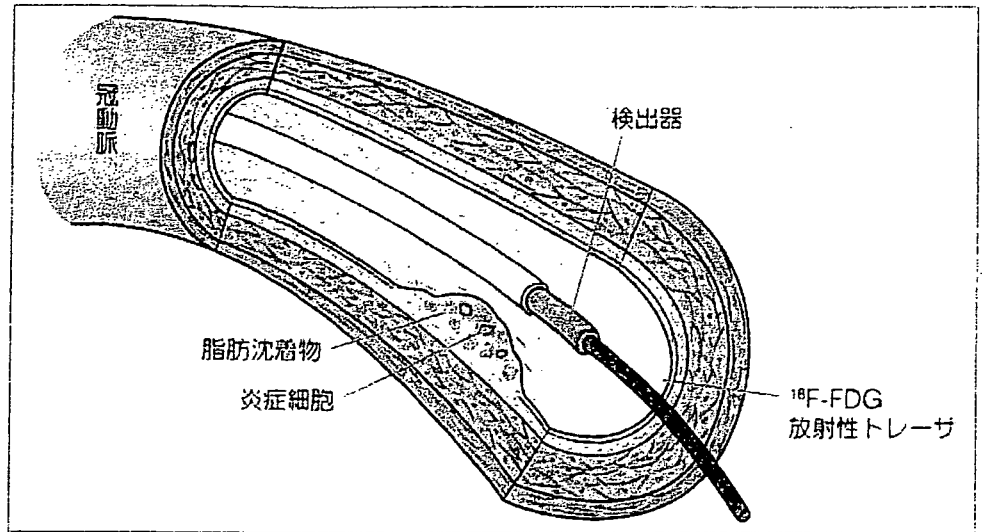
(Ishida Y. et al. JNM, 45(Suppl):62, 2004.より)

図16 心サルコイドーシスにおけるステロイド治療後の¹⁸F-FDG集積像の変化



本例では、治療開始後に¹⁸F-FDGの異常集積は漸減し、約6カ月の経過で消失した。

図17 冠動脈プラークの¹⁸F-FDG集積の検出を目的としたカテーテルアプローチ



(文献20より)

また、図16に示すように、ステロイド治療後の経過観察にも有用と考えられる。検査上の問題としては、FDGは空腹条件下でも、しばしば心筋のびまん性集積を示すため、偽陽性例が多くなること(特異度の低下)が危惧される。また、心不全状態に陥ると、心筋グルコース代謝亢進を反映して、空腹時でも心筋FDG集積が増加するので検出困難になると予想される。しかし、一般には、心サルコイドーシスでは局所的な高集積像が特徴的であり、同特徴に基づけば大きな影響はないと考えられる。

動脈硬化プラークの脆弱性の評価

FDGの炎症性疾患への応用として、第二に注目されるのは血管疾患の診断分野である。大細胞性血管炎や高安病などの大血管炎の病巣への集積が観察され¹⁶⁾、その診断的価値が示されてきた。また、通常の動脈硬化性病変でも陽性集積像が観察されてきたが¹⁷⁾、最近の動脈硬化ウサギを用いた動物実験から同集積は硬化巣のマクロファージ浸潤の程度を反映することが示され、動脈硬化プラークの脆弱性を示すマーカーとして脚光を浴びている¹⁸⁾。頸動脈や冠動脈では、

脆弱プラークの存在は、破裂による血栓形成を介して脳梗塞、心筋梗塞を発症させるリスクが高いとされ、その診断の意義はきわめて高いと考えられている。内頸動脈では、プラークにおけるFDG集積の有無がX線CTとの融合画像表示のもとで診断され、陽性集積の症例は無集積の症例に比べて脳梗塞の発症率が高いことが報告されている¹⁹⁾。この内頸動脈プラークの性状診断については、最近のPET/CT装置の登場によってますます発展が期待されている。しかし、冠動脈プラークについては、標的がきわめて小さく、心周期に応じてその位置が移動すること、また心筋への集積の影響でマスクされることなど、現在の技術では大きな限界がある。

そこで、考案されているのは、冠動脈カテーテルの先端にシンチレータを搭載して、血管壁に沿って走行させ、プラークに集積したFDGから発せられるβ線を計測する方法である(図17)²⁰⁾。種々の技術的課題があるが、米国ならびにわが国でも開発が進められている。また一方では、FDGよりも特異性に優れ、標的とバックグラウンドの集積比がさらに高く、PET装置にて検出が可能な分子プローブの開発も、引き続き精力的に研究が行われている。

●文 献●

- 1) Depre C, et al : Glucose for the heart. *Circulation*, 99 : 578-588, 1999.
- 2) Nuutila P, et al : Glucose-free fatty acid cycle operates in human heart and skeletal muscle *in vivo*. *J Clin Invest*, 89 : 1767-1774, 1992.
- 3) Huss JM, Kelly DP : Mitochondrial energy metabolism in heart failure : a question of balance. *J Clin Invest*, 115 : 547-555, 2005.
- 4) El-Haddad G, et al : Evolving role of positron emission tomography in the management of patients with inflammatory and other benign disorders. *Semin Nucl Med*, 34 : 313-329, 2004.
- 5) Bacharach SL, et al : PET myocardial glucose metabolism and perfusion imaging : Part I-Guidelines for patient preparation and data acquisition. *J Nucl Cardiol*, 10 : 543-554, 2003.
- 6) Schoder H, Schelbert HR : PET for the assessment of myocardial viability : noninvasive approach to cardiac pathophysiology. *Myocardial Viability* edited by Dilsizian V, Futura Publishing Company, Inc. 1999, p391-418.
- 7) Marwick TH : The viable myocardium : epidemiology, detection, and clinical implications. *Lancet*, 351 : 815-819, 1998.
- 8) Bax JJ, et al : Sensitivity, specificity and predictive accuracies of various non-invasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol*, 26 : 141-188, 2001.
- 9) Wijns W, et al : Accumulation of polymorphonuclear leucocytes in reperfused ischemic canine myocardium : relation with tissue viability assessed by F-18 fluorodeoxyglucose uptake. *J Nucl Med*, 29 : 1826-1832, 1988.
- 10) Sack MN, et al : Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart. *Circulation*, 94 : 2837-2842, 1996.
- 11) Recchia FA, et al : Reduced nitric oxide production and altered myocardial metabolism during the decompensation of pacing-induced heart failure in the conscious dog. *Circ Res*, 83 : 969-979, 1998.
- 12) Ishida Y, et al : Increased myocardial glucose utilization in the fasting state as a metabolic indicator of severity of heart failure : a study by F-18 FDG PET. *Positron Emission Tomography in the Millenium*, Tamaki N, et al, eds. Elsevier Science B.V. 2000, p121-126.
- 13) Oikawa M, et al : Increased F-18 fluorodeoxyglucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol*, 45 : 1849-1855, 2005.
- 14) 石田良雄ほか : 心サルコイドーシスの診断ならびにステロイド治療の効果判定におけるFluorine-18 Fluoro-2-Deoxyglucose Positron Emission Tomographyの有用性. *J Cardiol*, 35 : 301-304, 2000.
- 15) Ishimaru S, et al : Focal uptake on F-18 fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography images indicates cardiac involvement of sarcoidosis. *Eur Heart J*, 26 : 1538-1543, 2005.
- 16) Belhocine T, et al : Imaging of large vessel vasculitis.

BLACKBOARD

分子イメージング(molecular imaging)

画像診断の新しい学問分野として、「分子イメージング」が注目されている。分子生物学をめぐる技術革新のなかで、細胞内分子病態（遺伝子発現、蛋白質合成、情報伝達系、代謝ほか）を *in vivo* で映像化する技術が進歩してきた。核医学技術では、*in vitro* での遺伝子解析法に基づいた「*in vivo* 遺伝子発現イメージング(gene expression imaging)」の技術開発がトピックスである。このような最先端技術の開発とともに、既存の技術をいかに応用するかも大きな課題である。

心臓核医学では、細胞内分子現象を捉える技術として、①心筋脂肪酸代謝、②心筋グルコース代謝、③心筋酸素代謝、④心臓交感神経機能、などの情報を網羅する生化学イメージング法がすでに存在する。これらは虚血性心疾患の臨床で診断的に活用されてきたが、その優れた潜在能力に基づいて、この分子イメージングの新しい光のなかで、病因・病態解明への貢献に期待がかけられている。本稿では、分子イメージング的な貢献を意識して、¹⁸F-FDG PETの臨床応用について紹介した。

- with F-18 FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30 : 1305-1313, 2003.
- 17)Tatsumi M. et al : Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT : Possible finding for active atherosclerosis. *Radiology*, 229 : S31-S37, 2003.
- 18)Ogawa M, et al : F-18 FDG accumulation in atherosclerotic plaques : Immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med*, 45 : 1245-1250, 2004.
- 19)Rudd JHF, et al : Imaging atherosclerotic plaque inflammation with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*, 105 : 2708-2711, 2002.
- 20)Mari C, Strauss HW : Nuclear medicine-the past predicts a bright future. *The Scintillating Future of Nuclear Medicine*, Nishimura T, et al, eds. Elsevier, 2002, p11-25.

[心機能評価]

心筋イメージング法を用いた心機能評価

^{99m}Tc 標識心筋血流製剤ならびに多検出器型 SPECT 装置の登場によって、従来の撮像時間の範囲内で高画質の心電図同期心筋血流 SPECT 像が得られるようになり、さらに左室心筋輪郭の自動抽出に基づく左室機能解析アルゴリズム (QGS ソフトウェア) の開発によって、核医学による心機能評価は新しい局面を迎えた。

国立循環器病センター核医学検査部

石田 良雄

ISHIDA, Yoshio

木曾 啓祐

KISO, Keisuke

福島 和人

FUKUSHIMA, Kazuhito

西村 圭弘

NISHIMURA, Yoshinori

● Key Word

心電図同期心筋血流 SPECT

^{99m}Tc 標識心筋血流製剤

左室機能評価 心電図同期心プール SPECT

1. はじめに

核医学による心機能評価法は、使用する放射性医薬品によって2種に大別される。^{99m}Tc 標識ヒト血清アルブミンあるいは^{99m}Tc 標識赤血球 (RBC) を用いて心室血液プールを直接に映像化する方法 (RNA) と、^{99m}Tc 標識心筋血流製剤 (MIBI あるいは tetrofosmin) の心筋集積像の輪郭をトレースし心室を描画する方法 (QGS) である。RNA 法は1975年のStraussによる心電図同期心プールスキュンの開発に端を発し、心室ジオメトリの制約なく心機能計測ができるそのメリットは、長らく臨床で重用されてきた。その後、心筋血流イメージング技術の進歩 (^{99m}Tc 標識心筋血流製剤ならびに多検出器型 SPECT 装置の開発) の中で、高画質の心電図同期心筋 SPECT 像の撮像が可能になり、さらに1995年にGermanoらによって同 SPECT 像の心筋輪郭抽出アルゴリズムが開発され、QGS法が確立されるに至った。

本稿では、このQGS法について紹介するとともに、その診断応用分野の拡大に注目する。ま

た、古典的なRNA法においても、SPECTを導入したQBS法が登場してきたことにも注目する。

2. QGS法の概要^{1), 2)}

QGS法では、^{99m}Tc 標識心筋血流製剤のボラス静注を行い、初回循環時のアンギオグラフィ (ファーストパス法) を行くと、RNA法と同様に右室駆出率の計測が可能である。そして、

ARVD: arrhythmogenic right ventricular dysplasia
 CRT: cardiac resynchronization therapy
 EF: ejection fraction
 EDV: end diastolic volume
 ECG: electrocardiogram
 ESV: end systolic volume
 HLA: horizontal long-axis
 LAO: left anterior oblique
 LV: left ventricular
 MIBI: methoxyisobutyl isonitrile
 MRI: magnetic resonance imaging
 QBS: quantitative blood pool SPECT
 QGS: quantitative ECG gated myocardial SPECT
 RAO: right anterior oblique
 RBC: red blood cell
 RNA: radionuclide angiography
 RV: right ventricular
 SA: short-axis
 SD: standard deviation
 SPECT: single-photon emission computed tomography

- 1 ^{99m}Tc 標識心筋血流製剤 (MIBI, tetrofosmin) 592~740 MBq静注
- 2 30ステップ190°回転スキャン, あるいは60ステップ360°回転スキャン (各ステップで50心拍データを収集)
- 3 64×64イメージマトリックスでズームファクタ1.5を採用
- 4 心電図R波同期収集 (一心周期を8~16分割)

心電図同期収集画像 (SPECT再構成のための投影像データ)

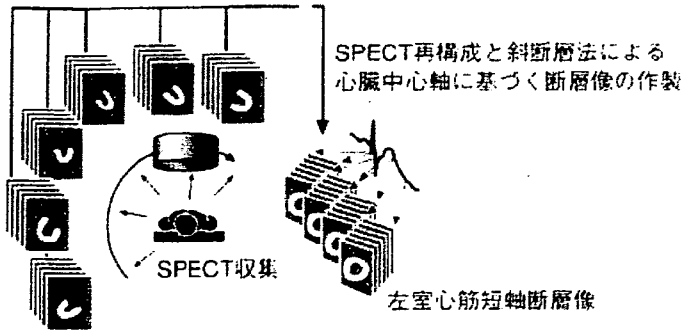
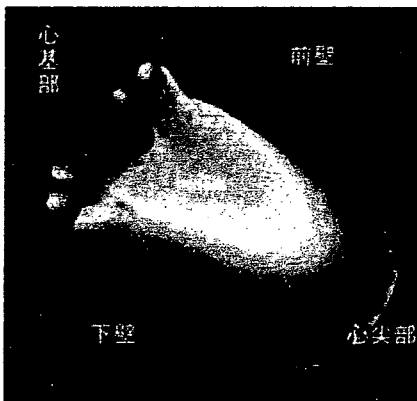


図1 心電図同期心筋血流SPECTの原理と撮像条件

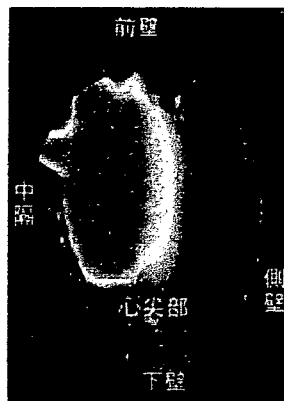
a) 左室心筋短軸断層像



b) RAO像



c) LAO像



d) 左室容積曲線

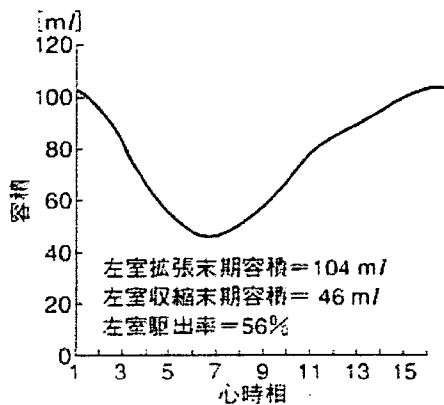


図2 心電図同期心筋血流SPECT像の画像処理(QGSソフトウェア)

各心時相(1~16)での左室心筋短軸断層像(a)とその輪郭抽出による左室内腔の3次元表示(green cageは拡張末期, surface renderingは収縮末期)(b, c). 輪郭内のボクセルサイズと数に基づいて容積を算出し, 一心周期内の左室容積曲線を求める(d).

同製剤が心筋に集積した段階でQGS法を実施する。すなわち, 心電図同期収集(RR間隔8あるいは16分割)にてSPECTイメージングを行い(図1), 各心時相において左室心筋短軸断層像を再構成し, その輪郭抽出に基づいて左室容積ならびに左室駆出率(LVEF)を計測する(図2)。QGS法では, この心筋輪郭抽出が容積計測の精度にとって重要な鍵となる。当初は手動的にトレースする方法で行われたが, 精度および再現性に欠陥が否めず, 一定の原理に基づく自動輪郭抽出アルゴリズムが必要とされた。そこ

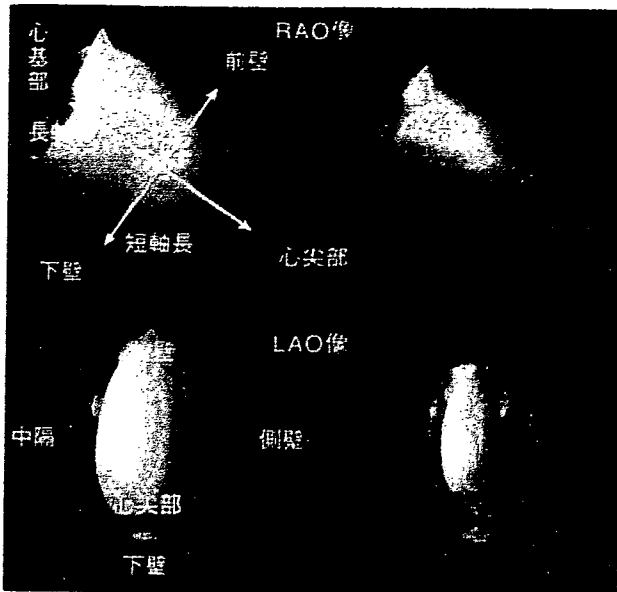
で, 種々のアルゴリズムが提唱されてきたが, 現在わが国で最も普及しているのは, Germanoらによる「QGSソフトウェア」である¹⁾。

このQGSソフトウェアが非常に優れる点は, ①左室を3次元的に構築して輪郭抽出を行うことにより, 弁口部の認識や心尖部輪郭抽出の精度を向上させたこと, ②心筋カウントプロフィールのガウス関数近似に基づく精度の高い輪郭抽出法を採用したこと, ③心筋梗塞などのイメージ欠損部の輪郭抽出を3次元的な外挿処理により対処したこと, ④処理ステップを完全

QGS ソフトウェア：心電図同期心筋血流 SPECT から左室機能を自動解析するソフトウェアで、1995 年 Germano らによって開発され、現在では市販のほ

とどどの核医学画像処理装置に搭載されている。さらなる計測精度の向上と新情報の抽出を目指したソフトウェア開発が現在も進行中である。

a) 左室全体機能指標



b) 左室局所機能指標とその極座標表示

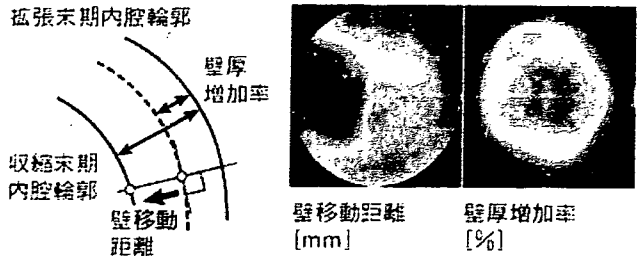


図3 QGS ソフトウェアから得られる左室機能指標
左室全体機能指標として拡張末期容積 (LVEDV)、収縮末期容積 (LVESV)、駆出率 (LVEF)、心筋重量 (LVmass)、形態指標 (LVgeometry) が得られる (a)、左室局所機能指標として壁移動距離 (wall motion)、壁厚増加率 (% thickening) が得られる (b)。

に自動化して計測の再現性を高めたこと、にある。処理の概要を簡単にまとめると、以下のようになる。

Step [1] では、作製された体軸断層像から、斜断層法により左室中心軸に基づいた短軸断層像を再構成し、左室心筋を周辺部から分離する。

Step [2] では、左室心筋の短軸断層像を空間的に配置し、任意の内腔中心から心筋への放射上のカウントプロフィールを求め、そのピーク位置から心筋中央球面を構成する。この球面を楕円球近似して重心を求め、内腔中心の位置修正を行った後に先の操作を繰り返す。最終的に原画像に最もフィットした心筋中央球面を求める。そして、その球面に等間隔に 799 点を設定する。

Step [3] では、その各点から球面に垂直に伸ばした直線上の心筋カウントプロフィールを作製し、同プロフィールのガウス関数近似 (非対称) とその標準偏差値 (SD) に基づいて左室心筋

輪郭を抽出する。この際、心筋カウントプロフィールのピーク値が最大値の 50% 以下を示す低カウント領域は、イメージ欠損部として輪郭抽出の基本データから除く。拡張末期像の心筋輪郭はファントム実験 (壁厚 10 mm) の成績に基づいて 1 SD の 65% の位置として抽出し、収縮末期像ではこれを参考として画像の部分容積効果ならびに心筋の非圧縮性を仮定した補正により輪郭を抽出する。

Step [4] では、弁口部を、心基部側で心筋カウントプロフィールのピーク値が最大値の 25% 未満の領域をトレースして決定する。

Step [5] では、イメージ欠損部の輪郭を非欠損部で抽出された輪郭の 3 次元的な外挿処理により決定する。

Step [6] では、各心時相の左室輪郭内のボックスセル数に基づいて左室容積の計測を行い、最大容積を拡張末期容積、最小容積を収縮末期容積として計測し、LVEF を算出する (図 3a)。

Step [7] では、左室局所壁運動異常の観察の

post-exercise myocardial stunning : myocardial stunning は気絶心筋と訳され、急性虚血・再灌流後における一過性の心筋収縮不全の病態を指す。運動負荷

誘発の心筋虚血から生じた心筋収縮不全が、負荷終了後も遷延し回復が遅れる現象に対して、その病態の類似性から post-exercise myocardial stunning と呼ぶ。

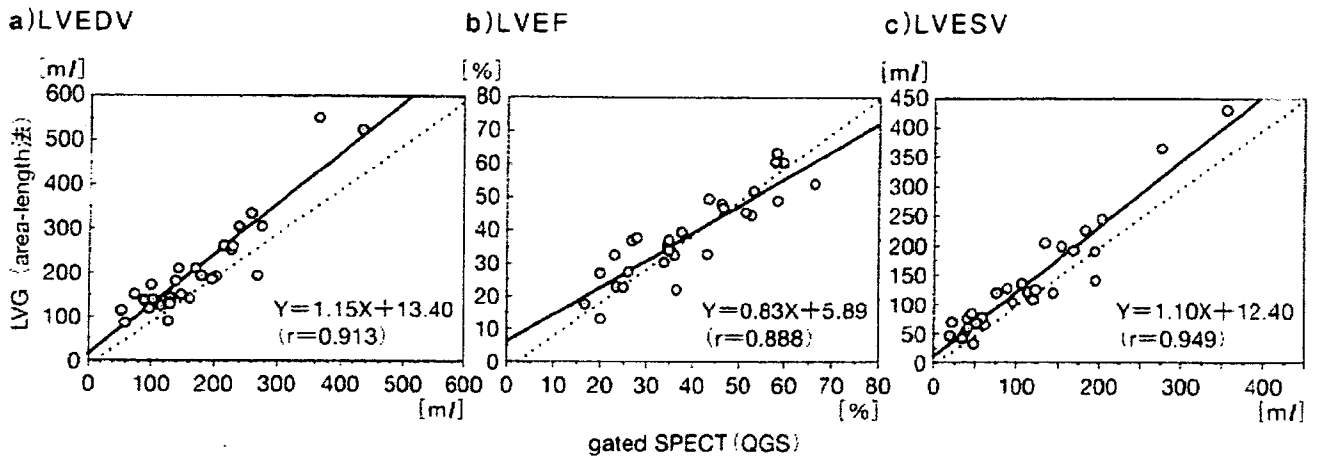


図4 QGSソフトウェアで計測されたLVEDV、LVESV、LVEFの精度の検討
左室造影から求めた値(area-length法)との比較(虚血性心疾患での検討)。

ために、拡張末期および収縮末期左室輪郭の複合表示あるいは各心時相の左室輪郭シネモード表示を行う。また、局所における拡張末期から収縮末期への壁移動距離(wall motion)、壁厚増加率(%thickening)などの局所機能指標を極座標表示する(図3b)。

3. QGS法の信頼性

QGS法の精度の高さは、心プルスキャンによるLVEFとの比較、左室造影およびMRIによる左室容積・駆出率との比較などから示されてきた^{3,4)}。虚血性心疾患の患者を対象に左室造影(area-length法)と比較した著者らの成績(図4)でも、高度な左室拡大例では容積をやや過小評価する傾向があるものの、非常に優れた計測精度が得られた。しかし、問題点として、空間分解能の制約によって小心臓の場合(収縮末期容積が20 ml以下と計測される場合)には計測の信頼性が失われること、輪郭トレースの困難さから心室瘤の症例では容積が過小評価されること、心筋壁厚が増大した肥大型心筋症では輪郭が心筋部内側に抽出され容積が過大評価さ

れること、などが指摘されている。これらは特殊なケースであるが、かかる症例への適用には十分な注意が必要であろう。

また、現在のところRR間隔8あるいは16分割の画像データであるため時間分解能が低く、容積変化速度に関する指標の計測には限界があり、たとえば最大充満速度による左室拡張機能評価には適していない。

4. QGS法の臨床応用

QGS法は、心筋血流SPECTに基づく方法で、心筋血流情報と心機能情報を1回の検査で同時に入手できること、また3次元的な心筋輪郭抽出によって左室容積を実測できることなどの利点から、現在では広く臨床に普及している。その中でも、QGS法の特徴を生かした臨床応用として著者らが注目しているのは次の4領域である。

1) 冠動脈疾患におけるpost-exercise myocardial stunningの評価

冠動脈疾患では、負荷心筋血流SPECTがルーチン検査として実施されるが、本法を導入すれば同時に左室機能が計測できる。負荷後と

心拍再同期療法(CRT)：右室と左室の収縮の協調性あるいは左室内局所収縮の協調性の障害が、心ポンプ不全の原因となっている場合に、両心室ペースクに

よって協調性の回復を図る新しい心不全治療である。したがって、その適応決定は協調性障害の程度の評価が重要となる。

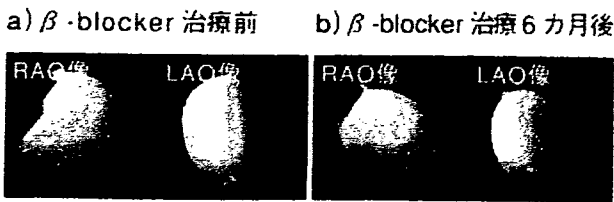


図5 β 受容体遮断薬による心不全(拡張型心筋症の一例)治療への応用

^{99m}Tc -MIBIを用いたQGS SPECT.

a) LVEDV = 300 ml, LVESV = 255 ml, LVEF = 15%.

b) LVEDV = 204 ml, LVESV = 134 ml, LVEF = 34%.

安静時の心電図同期心筋血流 SPECT 像に図3のような画像処理を適用すれば、負荷誘発性の左室収縮不全(post-exercise myocardial stunning)を検出することができ、虚血重症度の評価に役立つ。米国では、本法から得られた負荷誘発の欠損スコア(summed difference score)と負荷後の左室駆出率(post-EX LVEF)の両者に基づいて予後が評価され、治療方針が決定されている⁶⁾。

2)心不全に対する β 受容体遮断薬治療への応用

拡張型心筋症に対する心不全治療として、 β 受容体遮断薬治療が広く利用されるようになったが、心不全を増悪させるケースがあるため、嚴重な左室機能の監視が必要とされている。この場合、LVEFとともに左室容積の変化(左室remodeling)をモニタする必要があることから、QGS法の利用が効果的である⁷⁾。図5は治療奏功例であるが、QGS法によってLVEFの増加、左室容積の縮小(左室reverse remodeling)という治療効果が明瞭に示されている。

3)心不全に対する心拍再同期療法への応用

β 受容体遮断薬治療と並んで、心不全治療の有効な方法として応用が進んでいるのが、両心室ペースクによる心拍再同期療法(CRT)である。左室局所の非協調的な収縮運動(dyssynchrony)

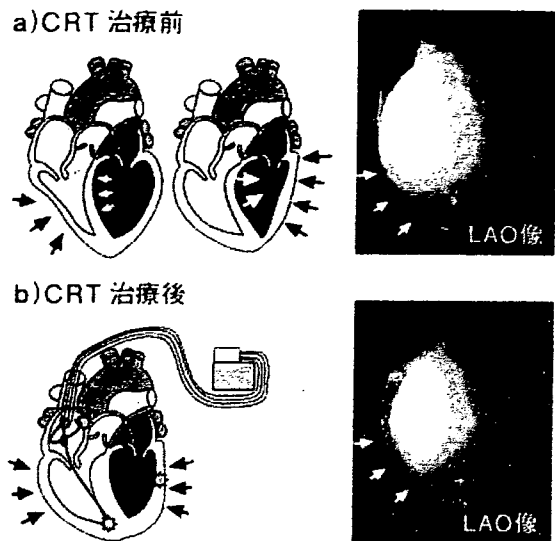


図6 心拍再同期療法(CRT)による心不全(Becker型筋ジストロフィ)治療への応用

a) LVEDV = 231 ml, LVESV = 173 ml, LVEF = 25%.

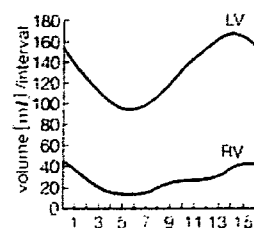
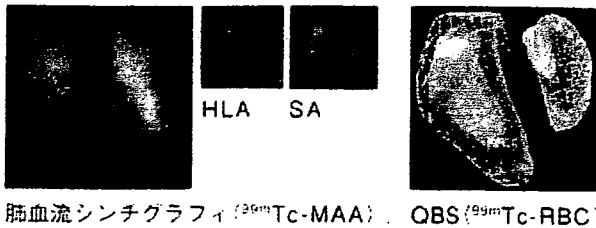
b) LVEDV = 162 ml, LVESV = 91 ml, LVEF = 44%.

を両心室ペースクによって協調化(同期化)することで、左室機能の改善を図ることがその原理である。したがって、左室のdyssynchronyの程度が強い症例ほどその有効性が大きいと考えられ、治療適応決定のために、その定量解析が求められている⁸⁾。QGS法は、左室の局所壁運動を3次元的に観察できることから、同解析への応用に大きな期待がもたれている⁹⁾。図6は、CRT治療前後に実施されたQGS法の成績である。左室中隔部の収縮不全(→)がCRT治療によって正常化し、LVEFが増加したことが明瞭に示されている。このようにQGS法はCRT治療の効果判定にも有用性が高い。

4)不整脈原性右室異形成症(ARVD)の診断への応用

ARVDは心筋の脂肪浸潤に起因した右室障害と右室原性心室頻拍を特徴とするが、左室心筋への病変波及例も存在するため、両心室の心筋性状と機能を評価することが重要である。

a) 外科的肺動脈血栓摘出術前



b) 外科的肺動脈血栓摘出術後

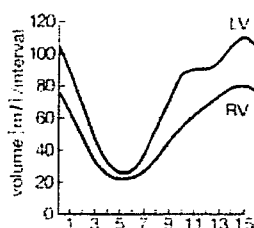
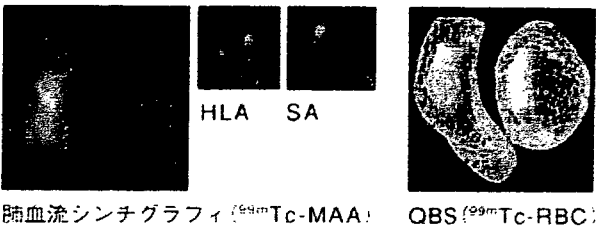


図7 心電図同期心ブールSPECT(QBSソフトウェア)の臨床応用

慢性肺動脈血栓症に対する外科的血栓摘出術の効果判定への応用(肺血流シンチグラフィの改善とともに顕著な右室機能の改善が観察された)。

a) LVEF = 69%, RVEF = 39%,
b) LVEF = 77%, RVEF = 73%.

ファーストパス法とQGS法を連続して行うと、ファーストパス法による右室機能の評価、さらに心筋SPECT像による右室ならびに左室心筋の組織性状の評価、QGS法による左室機能の評価が可能である。すなわち、ARVDの診断に必要なすべての情報が一度に入手可能であるため、同疾患での有用性は特筆される。

5. QBS法への期待

心電図同期心筋血流SPECTでのQGS法を利用した左室機能計測が臨床に定着しつつあるが、同法では右室心筋の描出が不良であるため、右室機能計測は困難である。これを打開する方法として考案されたのが、心ブールシンチグラフィ(RNA法)へのSPECT撮像法の導入である。心電図同期心ブール像の撮像はQGS法と同じ手法で行われ、技術的には問題なかったが、右室ならびに左室の分離や輪郭抽出の面で優れた画像処理法の開発を必要とした。そこでGermanoらは、QGSソフトウェアの完成に続いて、そのノウハウを導入して、心電図同期心ブールSPECTからの両心室の内腔輪郭抽出(閾値法による)とそれに基づく心機能解析処理

を実行するQBSソフトウェアを開発した¹⁴⁾。右室と左室の各内腔輪郭抽出のためのマスキング、再構成のための軸設定、閾値の設定値の調節、弁口部の境界設定などはマニュアル操作を必要とするが、処理ステップはかなり自動化されている。したがって計測の再現性が高く、またMRIでの計測値との比較から、RVEFは $r = 0.88$ 、LVEFは $r = 0.94$ 、RV容積は $r = 0.91$ 、LV容積は $r = 0.96$ の優れた相関性が示されている。図7は、慢性肺動脈血栓症の一例であり、QBSソフトウェアの適用によって外科的血栓摘出術による右室機能の改善効果(右室容積の縮小と右室駆出率の上昇)が顕著に示されている。しかし、著者らの経験では、左室機能計測の安定性に比べて、右室については輪郭抽出の不具合を経験することが多い。右室機能計測が重要な目標であることを考えると、QBSソフトウェアのさらなる技術改良が必要であると思われる。

■著者連絡先メールアドレス
vshida@hsp.nyu.ac.jp

■文献

1) Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, et al: Automatic quantification of ejection fraction from gated