

《技術報告》

 ^{18}F -FDG PET を用いた心筋糖代謝の非侵襲的な定量化の試み

高橋 範雄^{*,****} 玉木 長良^{*} 河本 雅秀^{*} 間賀田泰寛^{*}
 奥田 和美^{**} 野原 隆司^{**} 篠山 重威^{**} 米倉 義晴^{***}
 小西 淳二^{*} 山本 和高^{****} 石井 靖^{****}

要旨 虚血性心疾患患者 14 例を対象に FDG を用いた dynamic PET を施行し、PET 画像上の左室、左房、および大動脈に関心領域を設定し得られた time activity curve (TAC) を、同時に施行した動脈採血による TAC と比較した。全血と血漿中の FDG の比は経時的変動が少なく、かつ個体間でもばらつきが少なく、7 例の平均である $0.91 (\pm 0.02)$ で PET 画像上の全血の値を血漿の値に補正可能と考えられた。いずれの血液プールのカウントも採血の値を基準とすると、心筋集積からの spill over のために経時的増加傾向がみられた。しかし、それぞれを input function とし Patlak Plot 法により求めた $k_1k_3/(k_2+k_3)$ は採血による値と非常に良好な相関を認め (左室 $r=0.95$, 左房 $r=0.96$, 大動脈 $r=0.98$)、動脈採血を不要としたより簡便で非侵襲的な心筋糖代謝の定量化が可能であると考えられた。

(核医学 31: 985-990, 1994)

I. はじめに

^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG) を用いた Positron Emission Tomography (PET) imaging は 1978 年に Phelps により初めて心筋を対象として行われ¹⁾、それ以来 ^{13}N - NH_3 などの血流 tracer と組み合わせた定性的評価をすることで、心筋 viability 評価の gold standard とされてきている^{2,3)}。しかし、PET の持つ定量性を生かすために、また、近年、空腹時における心筋の FDG 集積の不均一性が指摘され^{4,5)}、心筋糖代謝の定量化の必要性が強調されている。定量化には動脈血漿の input function の把握が不可欠であるが、経時的な動脈採血は被験者にとっては侵襲的で、験者にとって

も煩雑である。そこで、近年、非侵襲的な心筋糖代謝の定量化の試みが行われている⁶⁻⁸⁾。今回、われわれは dynamic scan を施行し、血液プールに設定した関心領域から得られる time activity curve (TAC) が動脈採血の代わりとなりうるか知るために、経時的動脈採血、および dynamic scan を同時に施行し、左室、左房、および下行大動脈に設定した関心領域 (ROI) から得られた TAC と、動脈採血による TAC の比較検討を行った。さらに、それぞれを input function として Patlak Plot 法により求めた $k_1k_3/(k_2+k_3)$ (K complex, $k_1 \sim k_3$ は FDG の 3 コンパートメントモデルにおける速度定数^{9,10)}) を比較した。

II. 対 象

対象は平成 3 年 2 月から平成 4 年 3 月まで FDG を用いた PET および経時的動脈採血を施行した虚血性心疾患患者 14 例 (心筋梗塞 10 例, 狭心症 4 例) である。男性 12 例, 女性 2 例で、年齢は 46 から 72 歳, 平均および標準偏差は 63.7 ± 8.2 歳である。また、6 例は空腹時、6 例は

* 京都大学医学部核医学科

** 同 第三内科

*** 同 脳病態生理学

**** 福井医科大学放射線科

受付: 5 年 12 月 10 日

最終稿受付: 6 年 5 月 13 日

別刷請求先: 福井県吉田郡松岡町下合月 (☎ 910-11)

福井医科大学放射線科

高 橋 範 雄

経口糖負荷後, 2 例はインスリンランプ下¹¹⁾に検査を施行した。

III. 方 法

1) PET 検査

使用装置は全身用ポジトロン CT 装置 Positologica-III, あるいは PCT-3600W (いずれも日立メディコ社製) である。Positologica-III の空間分解能 (実効) は xy 軸方向が 9 mm FWHM, z 軸方向が 12 mm FWHM である。PCT-3600W は xy 軸方向が 9 mm FWHM, z 軸方向が 6 mm FWHM である。キュリーメータ, PET 像, およびウェルカウンタの間の校正係数を求めるために, ^{18}F 溶液で満たした直径 20 cm の円筒ファントムを撮像した。なお, キュリーメータは Radioisotope calibrator CRC-7 (CAPINTEC 社製), ウェルカウンタは Well type scintillation counter SP-20 (OYOKOKEN 社製) を使用した。

トランスミッションスキャン 15 分 (PCT-3600W は 20 分) 施行後, FDG を 148 から 256 MBq (4 から 8 mCi) を肘静脈より約 60 秒間で投与し, 投与開始と同時にダイナミックスキャンを施行した。スキャンフレームは Positologica-III が 1 フレーム 240 秒で 14 から 15 フレーム, PCT-3600W は 30 秒を 8 フレーム撮像後, 240 秒を 11 から 14 フレームとした。

2) 動脈採血

FDG 投与 30 秒後より 55 分後まで 15 回動脈採血を施行し, 遠沈後動脈血漿のカウントを測定した。また, PET 画像上の血液プールは全血液のカウントであり, 血漿のカウントへの補正が必要となるため, 7 例については遠沈前の全血液のカウントも測定し, 血漿と全血液のカウントの比率 (W/P ratio) の時間的推移, およびヘマトクリットの関係求めた。

3) データ解析

PET 画像の左室, 左房, および下行大動脈に 8 mm×8 mm の正方形の関心領域 (ROI) を設定した。具体的には, 左室は最も大きく描出される断面の内腔中央からやや心基部寄りに, 左房もや

はり最も大きく描出される断面の内腔中央に, 下行大動脈は左房と同一断面の内腔中央に ROI を設定した。それぞれの ROI から得られた TAC をさきに求めた W/P ratio で血漿のカウントに補正したのち, 動脈採血により得られた血漿の TAC と比較した。

さらに, 左室心筋に 7 か所 8 mm×8 mm の正方形 ROI を設定して得られた心筋組織の TAC と, それぞれの input function から Patlak Plot 法^{12,13)}により K complex を求め, 比較検討した。FDG の脱リン酸化の速度定数 (K_4) を 0 と仮定し, 時間 t のときの組織のカウントを動脈血漿のカウントで除した値 ($C(t)/C_p(t)$) と, 時間 0 から t までの動脈血漿のカウントを積分した値を時間 t のときの動脈血漿カウントで除したものの ($\int_0^t C_p(s)ds / C_p(t)$) をプロットすると, K complex が直線部分の傾きとして求められる。心筋糖代謝率はつぎの式によって求めることができる^{9,10)}。

$$\text{血糖値} \times K \text{ complex} / \text{lumped constant}$$

なお, 投与 10 分後から 58 分後の間で少なくとも 36 分間, 10 点をプロットし直線近似を行った。

IV. 結 果

全血中と血漿中の FDG のカウントの比 (W/P ratio) は同一個体内の標準偏差は 0.006 から 0.026

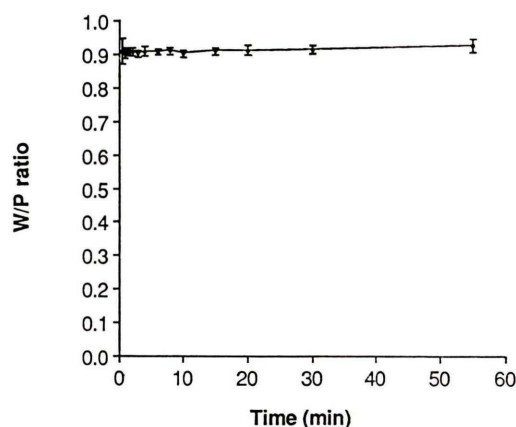


Fig. 1 FDG count ratio between whole blood and plasma (W/P ratio). W/P ratio was relatively constant throughout the time.

で、変異係数も 0.7% から 2.9% であり、Fig. 1 に示すごとく、経時変化は少なかった。また個体間ではヘマトクリットと負の相関を認めたが、傾きは -0.11 とほぼ一定であり、 0.90 から 0.93 の間を示した (Fig. 2)。全血のカウントの得られていない残り 7 例は、全血カウントの得られた 7 例の平均である $0.91 (\pm 0.02)$ で血漿のカウントに補正を行った。

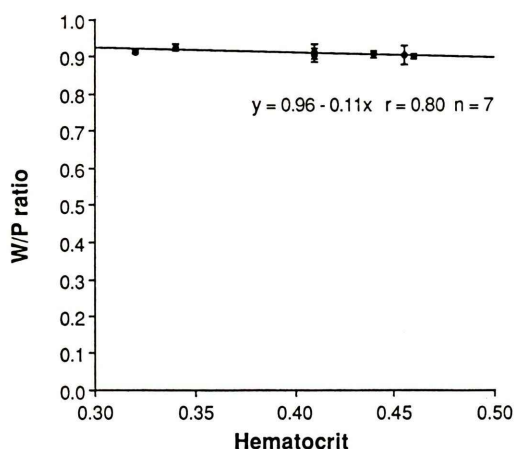


Fig. 2 Correlation of W/P ratio and hematocrit. W/P ratio was relatively constant between different patients.

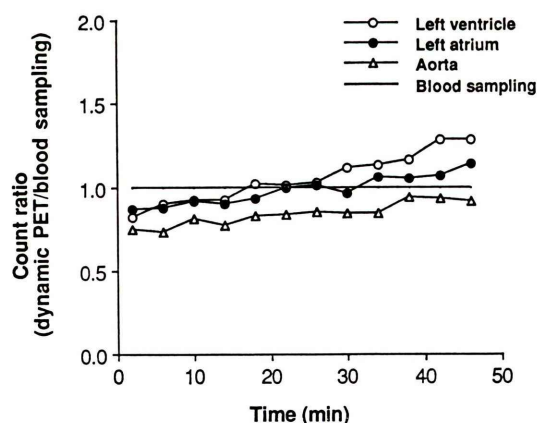


Fig. 3 FDG time-activity (count ratio, divided by the counts obtained by arterial sampling) curves obtained from left ventricle, left atrium and aorta blood pools on the dynamic PET images. At later phase, these curves gradually elevated due to spill over from the myocardium.

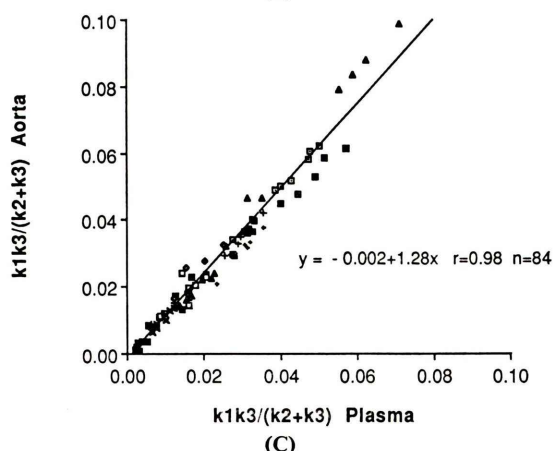
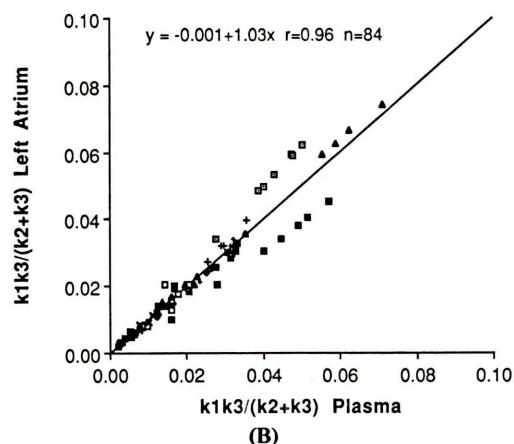
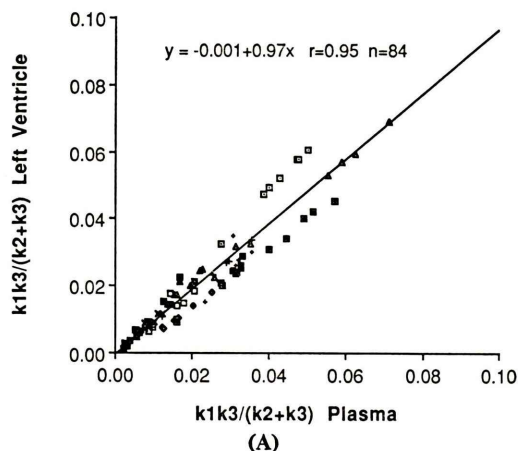


Fig. 4 Correlation of K complex obtained from left ventricle (A), left atrium (B) and aorta (C) with that determined from arterial sampling. There are good agreements between estimates made by these techniques.

被験者の著明な体動がみられた 2 例を除いた 12 例について、左室、左房および下行大動脈の血液プールから得られた TAC を、動脈採血によるカウントに対する比として比較した結果を Fig. 3 に示す。左室は 30 分以降過大評価を、大動脈は全体に過小評価となっているが、左房は比較的採血による値と一致する傾向がみられた。しかし、いずれも時間の経過と共に採血の値に比して増加する傾向がみられた。

さらに、それぞれの input function から Patlak Plot 法を用いて K complex を求め、比較した結果を Fig. 4 に示す。相関係数、および回帰式は左室が $y = -0.001 + 0.97x$, $r = 0.95$, 左房が $y = -0.001 + 1.03x$, $r = 0.96$, 大動脈が $y = -0.002 + 1.28x$, $r = 0.98$ といずれも良好な相関を示した。ただし、左室および左房から求めた値が最も $y = x$ の関係に近いものの、症例ごとに少しばらつき、12 例中、2 例では $\pm 20\%$ をこえる不一致がみられた。一方、大動脈から求めた値はやや過大評価するものの、ばらつきは左室、および左房に比べて小さい傾向がみられた。

V. 考 察

$^{13}\text{N-NH}_3$ などの血流トレーサの集積と比較して FDG の集積が保たれている場合、つまり血流と糖代謝の解離が認められる区域は心筋 viability があると診断されてきたが^{2,3)}、空腹の期間、糖負荷の状態や耐糖能異常の有無などにより心筋の FDG 集積は大きく変動し^{4,5)}、定性的な評価に加えて定量的評価の必要性が高まってきている⁷⁾。定量化には input function を求めるための動脈採血が不可欠であるが、PET 画像の血液プールが代用可能であれば、非侵襲的かつ簡便に心筋糖代謝の定量化が可能となる。

この際、まず問題となるのは PET 画像上の血液プールのカウントは全血液のものであり、血漿のカウントへの補正が必要となる。全血液と血漿のカウントの比 (W/P ratio) は経時的变化が少なく、比較的速やかに赤血球内外の FDG は平衡状態に達することが示唆された。また、個体間では

ヘマトクリットと負の相関はあるものの変動は少なく、一定の係数で補正しても大きな問題はないと考えられた。

もう一つの問題点として、心筋の集積から血液プール、あるいはその逆方向の spill over の影響がある。Patlak Plot 法においては、FDG 投与早期の血液プールから心筋への spill over は y 切片にのみ関与し、傾きである K complex には影響しないが⁶⁾、投与後期の心筋から血液プールへの spill over は、K complex を大きく変化させることが予想された。今回の検討では、左室や左房のみならず大動脈の血液プールについても、採血による値を基準とすると経時的に増加傾向がみられた。しかし、それぞれを input function として Patlak Plot 法を施行した際、投与後期でプロットが変形することは少なく、求められた K complex は、動脈採血による値といずれも非常に良好な相関が得られ、spill over の補正を行わなくても、比較的精度の高い定量化が可能であると考えられた。

従来報告されている非侵襲的な方法と比べて、特に % dose uptake/100 ml (心筋組織 100 ml に投与量の何パーセントが取り込まれたか)⁷⁾ に比べると、今回の方法は約 1 時間の dynamic scan を必要とする欠点がある。しかし、逆に dynamic scan のデータを使うため、誤差が少なく、また、 μmol という絶対値で算出可能なため酸素代謝や血流と併せて評価できる利点がある。

Gambhir らは左室⁶⁾の、Ohtake らは下行大動脈⁸⁾の血液プールから input function を求める方法を報告しているが、今回の検討では左室、左房、下行大動脈のうち、左房が動脈採血の TAC に最も近く、K complex も良好な相関が得られ、 $y = x$ の関係に近かった。しかし、症例ごとにばらつきがみられ、これは左房内の ROI の設定部位による誤差が一つの原因と考えられる。一方、大動脈の血液プールから得られた K complex が、症例ごとのばらつきは最も小さい傾向にあり、部分容積効果を補正できれば、大動脈が最も妥当な部位となる可能性も考えられ、心臓が視野からはずれ

る上胸部や腹部の悪性腫瘍の糖代謝の定量化への応用が期待される⁸⁾。

VI. 結 語

dynamic PET の血液プール像から得られた TAC を input function とし、Patlak Plot 法により求めた K complex は、動脈採血による値と非常に良好な相関を認め、非侵襲的で簡便な糖代謝定量化の可能性が示された。

血液プール像は左房のものが採血による定量値と最も近い傾向であったが、部分容積効果を補正した場合には、下行大動脈がより適当となる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Phelps ME, Hoffman EJ, Selin CE, Huang SC, Robinson G, MacDonald N, et al: Investigation of [^{18}F]2-fluoro-2-deoxyglucose for the measurement of myocardial glucose metabolism. *J Nucl Med* **19**: 1311-1319, 1978
- 2) Tillish J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, et al: Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* **314**: 884-888, 1986
- 3) Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Saji H, Magata Y, Senda M, et al: Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in the evaluation of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* **64**: 860-865, 1989
- 4) Berry JJ, Baker JA, Pieper KS, Hanson MW, Hoffman JM, Coleman RE: The effect of metabolic milieu on cardiac PET imaging using fluorine-18-deoxyglucose and Nitrogen-13-ammonia in normal volunteers. *J Nucl Med* **32**: 1518-1525, 1991
- 5) Gropler R, Siegel B, Lee K, Moerlein S, Perry D, Bergmann S, et al: Nonuniformity in myocardial accumulation of fluorine-18-fluorodeoxy-glucose in normal fasted humans. *J Nucl Med* **31**: 1749-1756, 1990
- 6) Gambhir SS, Schwaiger M, Huang SC, Krivokapich J, Schelbert HR, Nienaber CA, et al: Simple noninvasive quantification method for measuring myocardial glucose utilization in humans employing positron emission tomography and fluorine-18 deoxyglucose. *J Nucl Med* **30**: 359-366, 1989
- 7) Tamaki N, Yonekura Y, Kawamoto M, Magata Y, Sasayama S, Takahashi N, et al: Simple quantification of regional myocardial uptake of fluorine-18-deoxyglucose in the fasting condition. *J Nucl Med* **32**: 2152-2157, 1991
- 8) Ohtake T, Kosaka N, Watanabe T, Yokoyama I, Moritan T, Masuo M, et al: Noninvasive method to obtain input function for measuring tissue glucose utilization of thoracic and abdominal organs. *J Nucl Med* **32**: 1432-1438, 1991
- 9) Krivokapich J, Huang SC, Phelps ME, Barrio JR, Watanabe CR, Selin CE, et al: Estimation of rabbit myocardial metabolic rate for glucose using fluorodeoxyglucose. *Am J Physiol* **248**: H884-H885, 1982
- 10) Ratib O, Phelps ME, Huang SC, Henze E, Selin CE, Schelbert HR: Positron tomography with deoxyglucose for estimating local myocardial glucose metabolism. *J Nucl Med* **23**: 577-586, 1982
- 11) DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* **237**: E214-223, 1979
- 12) Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* **3**: 1-7, 1985
- 13) Patlak CS, Blasberg RG: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constant from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* **5**: 584-590, 1985

Summary

Noninvasive and Simple Method for the Estimation of Myocardial Metabolic Rate of Glucose by PET and ^{18}F -FDG

Norio TAKAHASHI*,****, Nagara TAMAKI*, Masahide KAWAMOTO*,
Yasuhiro MAGATA*, Kazumi OKUDA**, Ryuji NOHARA**,
Shigetake SASAYAMA**, Yoshiharu YONEKURA***, Junji KONISHI*,
Kazutaka YAMAMOTO**** and Yasushi ISHII****

**Department of Nuclear Medicine, **Third Division, Department of Internal Medicine,*

****Department of Brain Pathophysiology, Kyoto University Faculty of Medicine, Kyoto*

*****Department of Radiology, Fukui Medical School, Fukui*

To estimate regional myocardial metabolic rate of glucose (rMRGlu) with positron emission tomography (PET) and 2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG), non invasive simple method has been investigated using dynamic PET imaging in 14 patients with ischemic heart disease. This imaging approach uses a blood time-activity curve (TAC) derived from a region of interest (ROI) drawn over dynamic PET images of the left ventricle (LV), left atrium (LA) and aorta. Patlak graphic analysis was used to estimate $k_1k_3/(k_2+k_3)$ from serial plasma and myocardial radioactivities. FDG counts ratio between whole blood and plasma was relatively constant (0.91 ± 0.02) both throughout the time and among different patients. Although

TACs derived from dynamic PET images gradually increased at later phase due to spill over from the myocardium into the cavity, there were good agreements between the estimated K complex values obtained from arterial blood sampling and dynamic PET imaging (LV $r=0.95$, LA $r=0.96$, aorta $r=0.98$). These results demonstrate the practical usefulness of a simplified and noninvasive method for the estimation of rMRGlu in humans by PET.

Key words: Positron emission tomography, Myocardial glucose metabolism, Ischemic heart disease, Patlak graphic analysis, Fluorodeoxy-glucose.