

《原 著》

虚血性心疾患における¹³N アンモニアポジトロン CT スタティック画像と壁運動の関係

水見 寿治* 伏島 堅二* 吉田 勝哉** 島田 和浩*
 相生 真吾* 橘川 志延* 山内 雅人* 庭山 博行*
 増田 善昭*

要旨 虚血性心疾患 20 例に¹³N アンモニア PET 検査を行い、そのスタティック画像と壁運動を左室造影によって比較した。また、同症例のうち 15 例に冠血行再建術を施行して成功し、それら 15 例の術後の壁運動の変化を検討した。各症例の中隔、前壁、側壁の 3 セグメントを対象にそれぞれの運動を normokinesis, hypokinesis, akinesis, dyskinesis に分類した。これらの壁運動において心筋内平均¹³N 濃度はそれぞれ $85 \pm 9.3\%$, $75 \pm 11\%$, $71 \pm 17\%$, $58 \pm 7.7\%$ であり、壁運動と関連を認めた。冠血行再建術後、壁運動の改善したセグメントの心筋内平均¹³N 相対濃度は $80 \pm 9.7\%$ 、改善しなかったセグメントは $67 \pm 8.3\%$ で改善したセグメントの濃度が有意に高かった ($p < 0.05$)。安静時¹³N アンモニア PET 画像は虚血性心疾患においてその壁運動を反映し、同時に冠血行再建術後の壁運動改善の有無を予測できる可能性を認めた。

(核医学 32: 1341–1346, 1995)

I. はじめに

¹³N アンモニアは心筋血流のトレーサーとされ¹⁾、局所心筋血流量の測定などに使用されているが、そのスタティック画像は同時に局所の壁運動や、壁の厚さ、グルタミン合成酵素の活性などの情報も含んでいる。虚血性心疾患における壁運動異常のある領域での収縮期壁厚増加率の低下、梗塞領域での壁の菲薄化等は当該領域と健常領域との間に部分容積効果の差を生じさせ、病的領域の画像上の放射能濃度を低下させる。また、虚血状態や細胞膜の障害は細胞内へのアンモニアの取り込み

を低下させたり、グルタミンへの固定を阻害する^{1,2)}。これらの影響を受けるために¹³N アンモニアスタティック像においては純粋な心筋局所血流量の情報よりも病的な部位と健常部位との差が大きく表示される傾向があると考えられる。

また、慢性虚血においては心筋灌流量が一定レベル以下では心筋は非可逆的障害を受け、血流が回復しても心筋収縮力は回復しないことが知られている^{3,4)}。

本研究の目的は虚血性心疾患患者の¹³N アンモニア PET スタティック画像を用いて PET 画像上での¹³N アンモニアの心筋集積と左室壁運動の関係を検討すること、および¹³N アンモニアの心筋集積と血行再建術後の壁運動の改善との関係を検討することである。

II. 対象および方法

1. 対象

対象は冠動脈に有意な狭窄のある虚血性心疾患

* 千葉大学医学部第三内科

** 放射線医学総合研究所 障害・臨床研究部

受付：7年7月12日

最終稿受付：7年10月17日

別刷請求先：千葉市中央区亥鼻1-8-1 (〒260)

千葉大学医学部第三内科

水見寿治



Fig. 1 Tomogram of a patient with non-Q infarction and angina pectoris. Myocardial mean ^{13}N concentration is 77.5% in septal segment, 84.9% in anterior segment and 95.4% in lateral segment. Before revascularization, left ventricular wall motion was hypokinetic in septal and anterior segments and normal in lateral segment. After percutaneous transluminal coronary angioplasty, septal and anterior wall motion recovered to normal.

20例。これらのうち陳旧性心筋梗塞13例、狭心症7例。罹患冠動脈は、一枝疾患12例、二枝疾患2例、三枝疾患6例、平均年齢57.7歳。また15例に対して血行再建術を行った。その内訳はpercutaneous transluminal coronary angioplasty(PTCA)8例、冠動脈バイパス術7例であった。

2. 方 法

1) 装 置

使用した全身用ポジトロンCT装置は日立社製POSITOLOGICA-II、PCT 3600Wおよび島津社製HEADTOME-IIIである。今回使用した再構成画像上での半値幅はそれぞれ11mm、8.7mm、12.8mmである。

2)撮像および解析方法

各症例に安静時に300~370MBqの ^{13}N アンモニアを静注し、静注約5分後から3分間撮像を行った。得られた画像の左室中央部のスライスを対象とし、それぞれの画像の左室心筋上に $6 \times 6\text{ mm} \sim 7.2 \times 7.2\text{ mm}$ の関心領域(ROI)を密に設定し

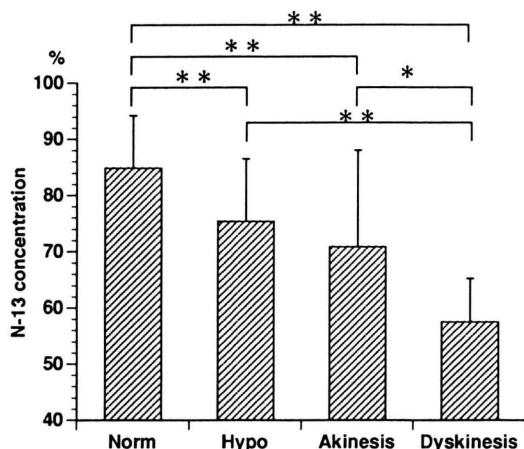


Fig. 2 Relationship between myocardial ^{13}N concentration and left ventricular wall motion. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$. Norm: normokinesis, Hypo: hypokinesis.

た。最も高いカウントのROIの値を100%としてnormalizeし、中隔、前壁～心尖、側壁の三つのセグメントにおいて各セグメントのトレーサーの平均相対濃度を求めた。

一方、左室造影によってPET画像に一致する領域の壁運動をnormokinesis, hypokinesis, akinesis, dyskinesisの4段階に分類し、PET画像の ^{13}N 濃度と比較した。血行再建術を行った症例では再建術成功例において血行再建術施行1~3か月後の壁運動と術前のPET画像との比較も行った。

3) 統 計

表示する値はmean value \pm standard deviation (SD)で、2群間の平均値の差はt検定で検討した。多群間の平均値の差は分散分析で検討した。 $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。

III. 結 果

前下行枝に狭窄のある心内膜下梗塞の症例をFig. 1に示す。中隔、前壁の相対トレーサ濃度が低下している(中隔77.5%, 前壁84.9%, 側壁95.4%)。壁運動では中隔および前壁がhypokinesis、側壁がnormokinesisであった。この例ではPTCAを施行して前下行枝の狭窄を解除したと

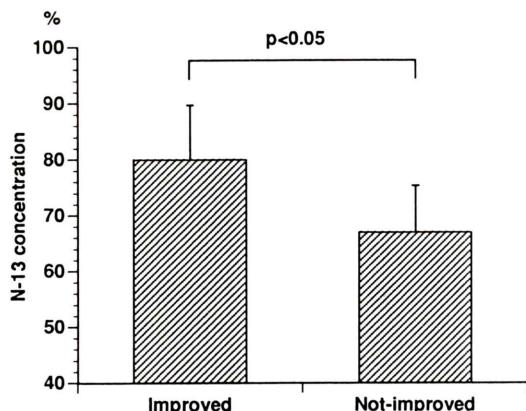


Fig. 3 ¹³N concentration between improved and not-improved segments.

ころ中隔、前壁の壁運動は normokinesis に改善した。

¹³N の左室心筋内相対濃度と壁運動の関係を Fig. 2 に示す。全 60 セグメント中 normokinesis のセグメントの濃度は $85 \pm 9.3\%$ ($n=32$), hypokinesis のセグメントの濃度は $75 \pm 11\%$ ($n=15$), akinesis のセグメントの濃度は $71 \pm 17\%$ ($n=8$), dyskinesis のセグメントの濃度は $58 \pm 7.7\%$ ($n=5$) であった。有意差を検討すると、normokinesis のセグメントに対して、hypokinesis, akinesis, dyskinesis の各セグメントは有意に濃度が低かった。hypokinesis のセグメントに対して dyskinesis のセグメントも有意に濃度が低かった。akinesis のセグメントに対して dyskinesis のセグメントも有意に濃度が低いという結果が得られた。

次に、血行再建術を行いそれが成功した 15 症例のうち術前の壁運動が hypokinesis 以下であった 19 セグメントを対象として、一段階以上壁運動の改善を認めたセグメントと改善を認めなかつたセグメントにおける¹³N 相対濃度を比較したグラフを Fig. 3 に示す。壁運動の改善した 12 セグメントの濃度は $80 \pm 9.7\%$ 、改善しなかつた 7 セグメントの濃度は $67 \pm 8.3\%$ で、改善を認めたセグメントが有意に高値であった。なお改善したセグメントの術前の壁運動は hypokinesis 7 領域、akinesis 3 領域、dyskinesis 2 領域であった。改善し

Table 1 Sensitivity, specificity, accuracy and Odds ratio of ¹³N concentration as function of threshold value for wall motion recovery

Threshold	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Odds ratio
90%	0.08	1	0.42	1.96
80%	0.67	1	0.79	28.33
70%	0.83	0.57	0.74	6.67
60%	0.92	0.14	0.63	1.83
50%	1	0	0.63	1.67

なかつたセグメントの術前の壁運動は hypokinesis 6 領域、akinesis 2 領域であり、術前の壁運動障害の程度には両群間に明らかな差はなかった。

血行再建術を行いそれが成功した症例において、セグメントの平均¹³N 濃度と血行再建後の壁運動改善の有無との関係を¹³N 濃度を 10%ごとに区切って検討した結果を Table 1 に示す。

この表から示されるように心筋内相対¹³N 濃度 90% を閾値としたときには sensitivity は 0.08 であり、閾値を下げるのに従つて sensitivity は徐々に大きくなり 50% で 1 となった。specificity は閾値を 80% および 90% としたときに 1.0 であり、セグメントの平均¹³N 濃度が 80% 以上であったすべての領域で壁運動が改善した。壁運動改善予測の accuracy は 80% を閾値としたときに最も大きく 0.79 であった。Odds 比は平均¹³N 濃度 80% を閾値としたときに最大となり、次いで 70% を閾値としたときに大きかった。また Odds 比が有意となったのは閾値を 80% としたときのみであった。

IV. 考 察

1) 壁運動と心筋¹³N 濃度

局所心筋血流量と壁運動の間に関係があることは以前より指摘されていたが^{5~7)}、今回の検討でも壁運動の良いセグメントほど¹³N 放射能活性が高い傾向を認め、心筋血流と左室壁運動の関連が深いことが示唆された。

ところで、左室心筋の厚さは通常 PET 装置の空間分解能に対して十分に厚くはないため、¹³N アンモニア PET スタティック画像は心筋血流を

あらわす画像ではあるが、部分容積効果のために同じ放射能活性を持っていても壁厚が薄いところでは画像上のカウントが低くなり、逆に厚いところでは高くなる⁸⁾。梗塞領域では壁の菲薄化が認められることが多いが、それ以外にも壁運動に障害のある領域では収縮期壁厚増加率が小さく、見かけ上の壁厚が薄くなる⁹⁾。また、アンモニアの心筋への固定の際に重要なグルタミン合成酵素の反応には細胞質内の ATP が必要であること、アシドーシスにおいて細胞への取り込みが減少することなどから虚血状態では実際の血流低下以上にアンモニアの心筋集積が低下する^{1,2)}。以上のような事項は局所心筋血流量を求める際に誤差を生み出す原因となるが、スタティック画像上では健常部位と障害部位のコントラストを大きくする作用がある。Perrone-Filardi らは局所壁運動障害と心筋血流の間に明らかな関係はないとしているが¹⁰⁾、今回の検討において壁運動障害の程度によって心筋内 ¹³N 濃度に明らかな差を認めることができたのは局所心筋血流量の差ばかりではなく上記のような働きが加わっているためではないかと考えられる。

Berry らは ¹³N アンモニアスタティック画像において、健常者でも心筋の部位によって集積度が異なることを報告した¹¹⁾。彼らの報告では前壁、中隔と比べて後側壁への集積が少ないとしており、中隔、前壁の壁運動に異常があり側壁の壁運動が正常であった場合、健常と異常の差がつきにくくなると考えられる。今回の検討で前下行枝のみに病変があった 10 例では側壁の ¹³N 濃度は 83.8 ± 8.9% であり、全症例における normokinesis 領域の濃度と有意差がなく、局所による ¹³N 集積の差は今回の検討に影響を及ぼさなかった。

2) 壁運動改善と心筋 ¹³N 濃度

以前より Fluorine-18-deoxyglucose (FDG) を用いた心筋 viability の検討が行われており、FDG 集積が核医学的 viability 評価のスタンダードとされている^{12,13)}。そのほか細胞膜の機能による検討¹⁴⁾や酸素代謝による検討^{15,16)}、あるいは一定時間に水が拡散できる組織量による検討¹⁷⁾などが行われ

ている。心筋灌流の点から見た場合、心筋灌流量があるレベル以下では心筋に非可逆的損傷が起こり再灌流後も壁運動が改善しないことが知られており^{3,4)}、血流トレーサを用いても viability 評価が可能と思われる¹⁸⁾。今回の検討では先に述べたように局所心筋灌流量と壁運動等の要素が一緒になった画像を用いて評価を行い、血行再建によって壁運動の改善したセグメントと改善しなかったセグメントの ¹³N 放射能濃度の間に有意な差を認めた。このことより ¹³N アンモニアスタティック画像は心筋 viability の評価に有用と考えられる。

¹³N アンモニア平均相対濃度によって血行再建術後の壁運動改善の有無を予測する場合、今回の検討では 70 ないし 80% を閾値とすると Odds 比が高く有用と考えられた。FDG を用いた研究では壁運動改善予測の accuracy は 74~91% であるが^{16,19~23)}、今回の検討では平均 ¹³N 濃度 80% を閾値としたときに accuracy が 79%，70% を閾値としたときには accuracy が 74% となり、それらの研究とほぼ同等の値が得られた。しかし、viable な領域と non-viable な領域の心筋内 ¹³N 濃度に重複がみられ、80% を閾値とした場合は sensitivity が 0.67 であり約 1/3 の viability のあるセグメントを見逃すことになる。70% を閾値とした場合でも sensitivity が 0.83 であり 17% の viability のあるセグメントを見逃すことになる。¹³N 濃度の閾値を下げるに sensitivity は上昇するが specificity は低下し、心筋 viability 評価のためにはこのような重複のより少ない方法の検討が必要と考えられる。

3) 技術上の問題点

今回の検討では 1 症例につき左室中央部の 1 スライスのみを使用したが、本来は左室心筋全体を対象としてその中で最も高い心筋内 ¹³N 濃度を基準にして検討することが望ましいと思われる。心筋内のある領域を基準として放射能濃度を normalize する場合には基準となる領域が正常の心筋と見なされるが、左室中央部レベル 1 スライスのみを用いた場合にそのスライスに基準にふさわしい心筋がない可能性もある。そのような場合は病的領域の相対集積度を高くみなしてしまう可能性

がある。

しかし、今回の検討では装置の制約により心筋全体の画像が得られない症例があったこと、またわれわれの装置では3次元画像再構成を行えないため心尖部や下壁の評価が行えないことにより左室中央部の1スライスのみを検討の対象とした。

V. 結 論

虚血性心疾患20例に¹³NアンモニアPET検査を行い、そのスタティック画像と壁運動を比較したところ、壁運動と心筋内¹³N濃度との間に関連を認めた。同症例のうち15例に冠血行再建術を施行したところ、壁運動の改善したセグメントの平均¹³N相対濃度は80±9.7%，改善しなかったセグメントは67±8.3%で改善したセグメントの濃度が有意に高かった。

文 献

- 1) Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, MacDonald NS, Hansen H, Selin C, et al: N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation* **63**: 1259-1272, 1981
- 2) Rauch B, Helus F, Grunze M, Braunwell E, Mall G, Hasselbach W, et al: Kinetics of ¹³N-ammonia uptake in myocardial single cells indicate potential limitations in its applicability as a marker of myocardial blood flow. *Circulation* **71**: 387-393, 1985
- 3) Merhige M, Garza D, Sease D, Rowe RW, Tewson T, Emran A, et al: Quantitation of the critically ischemic zone at risk during acute coronary occlusion using PET. *J Nucl Med* **32**: 1581-1586, 1991
- 4) Gewirtz H, Fischman AJ, Abraham S, Gilson M, Strauss HW, Alpert NM: Positron emission tomographic measurements of absolute regional myocardial blood flow permits identification of nonviable myocardium in patients with chronic myocardial infarction. *J Am Cardiol* **23**: 851-859, 1994
- 5) Wyatt HL, Forrester JS, Tybeerg JV, Goldner S, Logan SE, Parmley WW, et al: Effect of graded reductions in regional coronary perfusion on regional and total cardiac function. *Am J Cardiol* **36**: 185-192, 1975
- 6) Kerber R, Marcus ML, Ehrhardt J, Wilson R, Abboud FM: Correlation between echocardiographically demonstrated segmental dyskinesis and regional myocardial perfusion. *Circulation* **52**: 1097-1104, 1975
- 7) Braunwald E, Rutherford JD: Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium." *J Am Coll Cardiol* **8**: 1467-1470, 1986
- 8) Hoffman EJ, Huang SC, Phelps ME: Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. *J Comput Assist Tomogr* **3**: 299-308, 1979
- 9) Parodi O, Schelbert HR, Schwaiger M, Hansen H, Selin C, Hoffman EJ: Cardiac emission computed tomography: Underestimation of regional tracer concentrations due to wall motion abnormalities. *J Comput Assist Tomogr* **8**: 1083-1092, 1984
- 10) Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Dilsizian V, Maurea S, Marin-Neto JA, Arrighi JA, et al: Metabolic evidence of viable myocardium in regions with reduced wall thickness and absent wall thickening in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* **20**: 161-168, 1992
- 11) 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
- 12) Marshal RC, Tillisch JH, Phelps ME, Huang SC, Carson R, Henze E, et al: Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography, ¹⁸F-labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation* **67**: 766-778, 1983
- 13) Tilisch J, Brunken R, Marschall 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
- 14) Gould KL, Yoshida K, Hess MJ, Haynie M, Mullani N, Smalling RW: Myocardial metabolism of fluorodeoxyglucose compared to cell membrane integrity for the potassium analogue rubidium-82 for assessing infarct size in man by PET. *J Nucl Med* **32**: 1-9, 1991
- 15) Gropler RJ, Siegel BA, Sampathkumaran K, Perez JE, Sobel BE, Bergmann SR, et al: Dependence of recovery of contractile function on maintenance of oxidative metabolism after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **19**: 989-997, 1992
- 16) Gropler R, Geltman EM, Sampathkumaran K, Perez JE, Schechtman KB, Conversano A, et al: Comparison of carbon-11-acetate with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for delineating viable myocardium by positron emission tomography. *J Am Cardiol* **22**: 1587-1597, 1993

- 17) Yamamoto Y, Silva R, Rhodes CG, Araujo LI, Iida H, Rechavia E, et al: A new strategy for the assessment of viable myocardium and regional myocardial blood flow using ¹⁵O-water and dynamic positron emission tomography. *Circulation* **86**: 167-178, 1992
- 18) De Silva R, Yamamoto Y, Rhodes CG, Iida H, Nihoyannopoulos P, Davies GJ, et al: Preoperative prediction of outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation* **86**: 1738-1742, 1992
- 19) Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Saji H, Magata Y, Senda M, et al: Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* **64**: 860-865, 1989
- 20) Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Ohtani H, Hirata K, Ban T, et al: Prediction of reversible ischemia after coronary artery bypass grafting by positron emission tomography. *J Cardiol* **21**: 193-201, 1991
- 21) Lucinani G, Paolini G, Landoni C, Zuccari M, Paganelli L, Galli L, et al: Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography and fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* **19**: 874-881, 1992
- 22) Marwick T, MacIntyre W, Lafont A, Nemec J, Salcedo E: Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium to revascularization: a follow-up study of regional perfusion, function, and metabolism. *Circulation* **85**: 1347-1353, 1992
- 23) Knuuti MJ, Saraste M, Nuutila P, Harkonen R, Wegelius U, Haapanen A, et al: Myocardial viability: Fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in prediction of wall motion recovery after revascularization. *Am Heart J* **127**: 785-796, 1994

Summary

Relationship between Static Images of ¹³N Ammonia Positron Emission Tomography and Left Ventricular Wall Motion in Patients with Coronary Artery Disease

Toshiharu HIMI*, Kenji FUSEJIMA*, Katsuya YOSHIDA**, Kazuhiro SHIMADA*, Shingo AIORI*, Shinobu KITSUKAWA*, Masato YAMANOUCHI*, Hiroyuki NIWAYAMA* and Yoshiaki MASUDA*

*Third Department of Internal Medicine, Chiba University, School of Medicine

**National Institute of Radiological Sciences

Observed myocardial activities in static image of ¹³N ammonia positron emission tomography (PET) contains factors about not only myocardial blood flow but also wall motion, wall thickness and glutamine synthetase activity. Those factors may help to delineate myocardial viability in ¹³N ammonia static image. To assess the role of ¹³N ammonia static image in prediction of reversibility of regional wall motion abnormalities after revascularization, we studied 20 patients with coronary artery disease. Of these patients, 15 patients underwent successful coronary revascularization (8 PTCA, 7 CABG). Regional ¹³N concentration before revascularization was expressed as a percent of maximal myocardial concentration and compared with regional wall motion. Wall motion was assessed by visual analysis using left ventriculography. Regional myocardial ¹³N concentration in normal, hypokinetic, akinetic and dyskinetic segments was 85

$\pm 9.3\%$, $75 \pm 11\%*$, $71 \pm 17\%*$ and $58 \pm 7.7\%^{**+}$, respectively ($*p < 0.05$ vs. normal, $^*p < 0.05$ vs. hypokinesis, $^+p < 0.05$ vs. akinesis). The segments with functional improvement showed significantly higher concentration of ¹³N than those without functional recovery ($80 \pm 9.7\%$ vs. $67 \pm 8.3\%$, $p < 0.05$). By using an optimized threshold value for normalized ¹³N activities, the sensitivity and specificity reached to 67% and 100%, respectively, to predict functional recovery. Our data suggested that myocardial ¹³N concentration in static PET image is closely related to the left ventricular wall motion in the patients with coronary artery disease and that it has a possible value of prediction of myocardial viability.

Key words: Positron emission tomography, ¹³N ammonia, Myocardial viability, Coronary artery disease, Ventricular function.