

《技術報告》

公表された文献による ^{13}N 標識アンモニア PET の
有用性に関する報告

森田 浩一* 井上 哲也* 岡本 祥三* 平田 健司*
 玉木 長良*

要旨 心筋 ^{13}N 標識アンモニア PET は、鮮明な心筋血流分布を画像化でき、放射線の吸収を補正できるため、心筋血流を高い精度で評価することが可能である。さらに PET の定量性を活用することで、心筋血流量 (MBF) を計測することも可能である。しかしながら、 ^{13}N 標識アンモニア PET は、本邦ではまだ保険適応ではなく、施行できる施設は限定されている。本報告では、 ^{13}N 標識アンモニア PET の臨床的有用性について、これまでに公表された文献の検索を行い、その文献のうち、エビデンスレベルの高い文献を詳細に検討して、 ^{13}N 標識アンモニア PET の臨床的有用性について評価した。その結果、虚血性心疾患に対する高い診断精度を有すること、心筋バイアピリティ評価にも役立つこと、さらには心筋症や心サルコイドーシスの病態評価や治療効果の評価などに有効であることが確認できた。今後、本邦でも臨床の場で利用されることが期待される。

(核医学 44: 365-372, 2007)

1. はじめに

本邦における PET 検査は、2002 年 4 月の ^{18}F -FDG および ^{15}O 標識ガスが保険適応となり、PET 装置を導入する施設が増加し、多くの施設において ^{18}F -FDG を用いた PET 検査が行われるようになってきている。心臓領域 PET では、心機能異常を有する虚血性心疾患における心筋 viability 評価に ^{18}F -FDG PET が用いられている。PET を用いることで、疾患の診断や治療効果の評価を精度よく行うことが期待されている。

心筋 ^{13}N 標識アンモニア PET は、鮮明な心筋血流分布を画像化でき、放射線の吸収が補正できるため、心筋血流を高い精度で評価することが可能であり、米国においては、米国食品医薬品庁 (FDA: Food and Drug Administration) の認可が得られていて、日常診療で広く施行されるようになってきている。2006 年に米国心臓核医学会 (American Society of Nuclear Cardiology) のガイドラインに、心筋 ^{13}N 標識アンモニア PET を用いた心筋血流イメージングの検査方法が示されている¹⁾。さらに、PET が定量性に優れるという特徴を活用し、適切な解析モデルを適応することで、心筋血流量 (MBF) を定量計測することも可能であるが、現時点では ^{13}N 標識アンモニア PET を用いた MBF の定量測定は研究的な応用が主体であるとされている¹⁾。MBF の定量測定の精度は高いことから、疾患の診断のみでなく、病態の詳細な評価や治療効果の評価を客観的に行うことへの応用が期待されている²⁻⁴⁾。

* 北海道大学大学院医学研究科
 病態情報学講座核医学分野

受付：18 年 10 月 2 日

最終稿受付：19 年 5 月 17 日

別刷請求先：札幌市北区北 15 条西 7 丁目

(☎ 060-8638)

北海道大学大学院医学研究科
 病態情報学講座核医学分野

森田 浩一

他方、虚血性心疾患の診断には、心筋血流 SPECT が、多くの施設で広く行われている。SPECT を用いた心筋血流イメージングでは、局所的な心筋血流の異常を検出することは可能であるが、ガンマ線の吸収の影響を受ける。また、心筋全体に血流異常を生じた場合には、血流の異常が検出できないことなど、心筋血流の定量測定という面では、限界がある。これに対して、心筋血流の定量測定が可能な ^{13}N 標識アンモニア PET は、本邦ではまだ保険適応ではなく、施行できる施設は限られているが、その優れた定量性を活用することで、心筋血流分布イメージングのみでなく、MBF を非侵襲的に測定することが可能である²⁻⁴⁾。

そこで、本報告では、 ^{13}N 標識アンモニア PET の臨床的有用性について、これまでに公表された文献検索を行い、その文献のうち、エビデンスレベルの高いと評価された文献を詳細に検討して、 ^{13}N 標識アンモニア PET の臨床的有用性を評価したので、その結果を報告する。さらに、本邦における ^{13}N 標識アンモニア PET の現状についても記載する。

2. ^{13}N 標識アンモニアの製造とその臨床応用

サイクロトロン核医学利用専門委員会は、1999年に ^{13}N 標識アンモニアを成熟技術として認定し、放射性薬剤の基準と臨床使用の指針を公表した⁵⁾。還元法と直接法があり、注射用水に陽子を照射して、 $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$ の核反応によって生成した ^{13}N 標識アンモニアを精製して注射液を製造する。精製方法には、イオン交換法または蒸留法が用いられる。 ^{13}N 標識アンモニアは、静脈投与後早期に心筋組織に高い摂取率で取り込まれ、グルタミン合成酵素によりグルタミンに代謝されて、心筋組織に保持される^{6,7)}。心筋 ^{13}N 標識アンモニア集積は、MBF と良好に相関する⁸⁾。さらに、血液中の ^{13}N 標識アンモニアはすみやかに消失することから、投与後早期に優れた心筋血流イメージが得られる。心筋 ^{13}N 標識アンモニア集積とマイクロスフェアを用いて測定した MBF は良好に一

致することから、 ^{13}N 標識アンモニア PET で非侵襲的に MBF の定量計測が可能であることが報告された^{8,9)}。その後、コンパートメント法を適用して MBF の定量解析方法が確立され^{10,11)}、 ^{13}N 標識アンモニア PET を用いた心筋血流動態の定量評価が臨床研究に応用されている¹²⁻¹⁴⁾。米国の日常臨床においては、 ^{13}N 標識アンモニア PET により、鮮明かつ高分解能の心筋血流イメージが得られることから、FDA の認可が得られ、心疾患の診療に用いられるようになってきている。2006年には、米国心臓核医学会のガイドラインに検査の指針が示された¹⁾。

3. 本報告において評価した文献について

^{13}N 標識アンモニア PET の臨床的有用性評価のために、これまで発表された研究論文を PubMed にてキーワード (ammonia, PET, human) で検索を行い、下記の条件を満たす文献を選択した。

1) 研究デザインが明確かつよくコントロールされた臨床研究で、虚血性心疾患に関する文献については30例以上のよくコントロールされた文献を、その他の疾患については適切な対照、比較検討が行われている文献を選択した。

2) 疾患の診断が適切に行われていて、虚血性心疾患については、冠動脈造影検査が行われている。

上記の基準を満たす18文献において、 ^{13}N 標識アンモニア PET の有用性について詳細に検討した。

4. 疾患における ^{13}N 標識アンモニア PET の評価

1) 虚血性心疾患

虚血性心疾患の診断

表1に虚血性心疾患の診断における ^{13}N 標識アンモニア PET の診断能を示す。運動負荷または薬剤負荷時に ^{13}N 標識アンモニアを投与し、心筋血流イメージを撮像することで、虚血性心疾患の診断が可能であり、その診断能は高いことが示されている(表1)。Yonekuraらは、症例単位の解析にて、負荷 ^{13}N 標識アンモニア PET の虚血性心

表 1 虚血性心疾患における ¹³N 標識アンモニア PET の診断能

報告 (文献 No.)		Yonekura (15)	Tamaki (16)	Laubenbacher (17)
症例数		40 例	51 例	52 例
負荷方法		運動負荷	運動負荷	薬剤負荷
評価方法		Circumferential analysis	Circumferential analysis	Automated 3-D analysis
PET 症例解析	感度	97% (37/38)	98% (47/48)	
	特異度	100% (20/20)		
	正診率	98% (57/58)		
PET 領域解析	感度	89% (67/75)	88% (80/91)	93%
	特異度		90% (56/62)	80%
	正診率		89% (136/153)	85%
²⁰¹ Tl SPECT 領域解析	感度		81% (74/91)	
	特異度		94% (58/62)	
	正診率		86% (132/153)	

表 2 虚血性心疾患の ¹³N アンモニア PET による診断精度に関する報告のまとめ

報告 (文献 No.)	症例数	症例解析 (> 50% 狭窄病変)		領域解析 (> 50% 狭窄病変)	
		感度	特異度	全体	非梗塞症例のみ
Yonekura (15)	50	37/38 (98%)	12/12 (100%)	67/75 (89%)	42/49 (86%)
Tamaki (16)	51	47/48 (98%)	3/3 (100%)	80/91 (88%)	35/45 (78%)
Loubenbacher (17)	52	11/16 (69%)	19/23 (83%)	19/25 (76%)	19/25 (76%)
全体	153	95/102 (93%)	34/38 (89%)	166/191 (87%)	96/119 (81%)

疾患診断の感度，特異度および正診率は，97%，100%，98% と高いことを報告し，領域解析における感度も 89% と報告している¹⁵⁾。さらに，Tamaki らは，領域解析を詳細に行い冠動脈病変診断の感度，特異度および正診率は，88%，90%，89% と報告している¹⁶⁾。これらの解析は，左室心筋断層像の Circumferential profile analysis を用いて評価している。Laubenbacher らは，左室心筋集積を 3 次元的に自動解析するプログラムを作成し，¹³N 標識アンモニア PET の冠動脈病変診断能を評価している¹⁷⁾。薬剤負荷および安静時血流イメージをこのソフトウェアを用いて解析することで，感度，特異度および正診率は，93%，80%，85% と高い診断精度が得られることを報告している。さらに，病変検出能は，冠動脈領域による差がないことも示されている。

表 2 に虚血性心疾患の ¹³N 標識アンモニア PET 検査による診断精度に関する 3 つの報告をまとめ

た。冠動脈造影を行い，50% 以上の狭窄を有する 102 例のうち，PET 検査で血流の異常を呈したのは 95 例に達した。逆に虚血性心疾患の可能性の少ない 38 例では，PET 検査で血流が正常であったのは 34 例であった。症例ごとの感度は 93%，特異度は 89% となった。領域ごとの検討では，50% 以上の狭窄のある 191 の冠動脈領域のうち，PET 検査で血流の異常を呈したのは 166 区域 (87%) であった。また心筋梗塞の既往のある症例を除外して検討しても，81% の狭窄領域で血流異常を呈しており，高い診断精度を示すことが確認できた。

心筋バイアビリティの評価

表 3 に虚血性心疾患における ¹³N 標識アンモニア PET の心筋バイアビリティ検出能を示す。Tamaki らは，運動負荷および安静時の心筋アンモニア集積状態から，一過性集積低下 (transient defect, TD) と固定性欠損 (persistent defect, PD) に

表3 虚血性心疾患における¹³N 標識アンモニア PET の心筋バイアビリティ検出能

報告(文献 No.)		Tamaki (18)	Kitsiou (19)
症例数		31 例	26 例
負荷方法		運動負荷	負荷なし
評価方法		Circumferential analysis	心筋集積(% uptake)
PET		TD または PD	
Postoperative perfusion improvement	感度	90% (56/60)	
	特異度	68% (27/40)	
	正診率	83% (83/100)	
		TD または PD	安静時 % uptake
Postoperative wall motion improvement	感度	87% (34/39)	70%
	特異度	61% (22/36)	75%
	正診率	75% (56/75)	
負荷 ²⁰¹ Tl SPECT		TD または PD	
Postoperative wall motion improvement	感度	51% (15/29)	
	特異度	70% (19/27)	
	正診率	61% (34/56)	

TD: transient defect, PD: persistent defect

分類して、冠血行再建術後の心筋血流状態と心筋機能回復を詳細に検討している¹⁸⁾。この報告によると、治療後の心筋血流の改善効果予測の感度、特異度および正診率は、90%、68%、83%であり、壁運動の改善予測能は、それぞれ 87%、61%、75% と高いことが示されている(表3)。Kitsiou らは、¹³N 標識アンモニア投与直後の安静時心筋血流の定量測定値と投与後 10-15 分の集積状態から、心筋機能回復の診断能を解析している¹⁹⁾。心筋血流量(MBF)と心筋アンモニア集積(% uptake)は、いずれも心筋バイアビリティ評価に有用であるが、ROC 解析にて、MBF よりも % uptake の方が、心筋バイアビリティ評価により有用であることが示されている⁵⁾。Lancellotti らは、急性心筋梗塞症例において、アンモニアの % uptake が機能回復の予測指標として重要であることを報告している²⁰⁾。アンモニアの % uptake と慢性期の左心機能回復の程度には、有意な相関が示されている($r=0.66$)。% uptake が 63% より大きい部位の機能回復は、72% であるのに対して、% uptake が 50% 未満の領域では、機能回復が 26% にしか認められないことが報告されている。さらに、% uptake が 50% 未満の領域では、機能回復が得られないことの予測能は、54% とされている。

SPECT との比較

虚血性心疾患において、¹³N 標識アンモニア PET と心筋血流 SPECT の比較検討も行われている。Tamaki らは、冠動脈病変の診断における運動負荷アンモニア PET と ²⁰¹Tl SPECT の診断能はほぼ同様と報告している(表1)¹⁶⁾。冠動脈狭窄領域の診断能についても、差異はないことが示されている。一方、心筋バイアビリティ評価については、²⁰¹Tl SPECT の感度はアンモニア PET に比して低く(51% vs. 87%)、²⁰¹Tl SPECT は心筋バイアビリティを過小評価している可能性が示されている(表3)¹⁸⁾。

2) 心筋疾患

心筋症

肥大型心筋症において、¹³N 標識アンモニア PET を用いて MBF を計測し、心筋血流予備能(MFR)の評価が行われている。Tadamura らは、成人および小児の肥大型心筋症例に、¹³N 標識アンモニア PET にて、安静時と薬剤負荷時の MBF を測定し、心筋局所の MFR について詳細に検討している²¹⁾。心筋肥厚部位の MFR は、健常者に比して有意に低下していることが示されている。成人の肥大型心筋症では、中隔の肥大部分の MFR と肥大の認められない側壁に有意差は認め

られなかったが、小児例では、中隔の肥厚部の MFR は、肥厚のない側壁に比して有意に低下していることが報告されている。肥大型心筋症にて、成人例と小児例での病態の差異が示唆されている。 ^{13}N 標識アンモニア PET を用いて MFR を測定することは、肥大型心筋症の病態評価への応用が期待される。さらに、肥大型心筋症や拡張型心筋症において、 ^{13}N 標識アンモニア PET を用いて計測した心筋血流動態、特に薬剤負荷時 MBF や MFR は、予後評価に有用であることが示されている^{22,23)}。

心筋サルコイドーシス

心筋サルコイドーシスの診断に、 ^{13}N 標識アンモニア PET は用いられている。心筋サルコイドーシス病変は、 ^{13}N 標識アンモニア PET にて集積低下として認められ、特に、心基部よりの前壁中隔部に集積低下が高頻度に認められることが報告されている²⁴⁾。 ^{18}F -FDG PET と併用することで、心サルコイドーシスの診断能が向上することが期待されている。心筋血流状態の評価には、心筋血流 SPECT も利用されているが PET の高解像度のイメージを活用し、 ^{18}F -FDG 集積状態との詳細な対比が可能となり、病態解明や治療効果の評価への応用が期待されている。

3) 治療効果の評価：

心筋血流予備能を用いた評価

治療効果に ^{13}N 標識アンモニア PET を用いて MBF と MFR を測定することで、定量的かつ客観的な評価が可能である。Masuda らは、enhanced external counterpulsation の効果を、 ^{13}N 標識アンモニア PET を用いて評価している²⁵⁾。治療後には、治療前に比して、安静時および最大血管拡張時の MBF の増加が認められ、その改善効果は、冠動脈狭窄病変部位の心筋にて認められることが報告されている。 ^{13}N 標識アンモニア PET を用いた MBF 測定は、enhanced external counterpulsation による治療効果を定量的に評価でき、その治療効果の機序の解明にも有用な情報を提供する可能性がある。さらに、MBF の測定は、薬剤の心筋血流動態への効果も評価することが可能であり、

Yoshioka らは、エストロゲン投与による心筋血流の変化について検討している²⁶⁾。この報告によると、エストロゲン投与により、安静時 MBF を増加させ、その効果は心筋の部位により差があることが示されている。これらの結果は、MBF を測定することで、薬剤やさまざまな治療法の効果を客観的かつ定量的に評価できる可能性を示唆し、病態の解明に有用な情報を提供することが期待される。

4) ^{13}N 標識アンモニア PET のデータ収集方法および解析方法

心電図同期収集方法と心機能の定量評価

^{13}N 標識アンモニア PET では、心電図同期データ収集が可能であり、心筋血流と左心機能の同時評価が可能である。Okazawa らは、心電図同期アンモニア PET データ収集を行い、 ^{15}O 標識 CO ガスの心プールと比較を行っている²⁷⁾。心電図同期法を用いることで、 ^{13}N 標識アンモニア PET で MBF 測定に加え、左心機能指標の測定が可能であることが示されている。Yamashita らは、心電図同期収集アンモニア PET 画像において、心筋局所カウント増加率を算出して、MRI を用いた壁厚変化率と良好な相関を示し、虚血性心疾患における壁運動の評価に有用であることを報告している²⁸⁾。Hickey らは、心電図同期 ^{13}N 標識アンモニア PET から算出した左室駆出率 (LVEF) を心プール、エコー、左室造影の LVEF と比較し、良好な相関が得られたことを報告している²⁹⁾。さらに、 ^{13}N 標識アンモニア投与直後からのダイナミックデータを用いることで、心拍出量の計測も可能であることが示されている³⁰⁾。

心筋血流定量解析時の入力関数の関心領域設定方法

MBF の定量評価を行うためには、血液中の放射能を測定して入力関数を求めることが必要である。この入力関数は、心臓内腔に関心領域を設定して求める。Hove らは、左室と左房に関心領域を設定し、MBF への影響について検討している³¹⁾。安静時 MBF には両者で差は認めなかったが、心筋血流が増加した場合は、左室の入力関数

を用いると左房の入力関数に比して、MBFを過小評価することを報告している。これは、左室心筋からの左室内腔への spillover が影響している可能性が示唆されている。

心室中隔の MBF 測定時の右室内腔からの spillover の影響

MBF 測定時には、左室心筋の正確な放射能の測定が必要である。左室内腔の血液からの spillover の補正は必須であり、さらに心室中隔の MBF 測定時には、右室からの spillover の補正が必要となる。Hove らは、中隔の MBF 測定時には、右室内腔からの spillover 補正が必要であり、補正をしないと中隔の MBF は過小評価されることを報告している³²⁾。

これらの、MBF 定量評価時には、上記のような補正を行うことで、より精度の高い定量計測が可能となることが期待される。また、心電図同期収集を行うことで、心筋血流と同時に左心機能指標の評価が可能となり、疾患の診断や病態の評価に有用な情報が提供されることが期待される。

5. ^{13}N 標識アンモニア PET の安全性

今回検討した文献には、 ^{13}N 標識アンモニア投与による副作用を疑わせる所見についての記載は認めなかった。さらに、PubMed にて、ammonia, heart, PET, safety をキーワードにて文献検索を行うと、3 文献があり、いずれも薬剤負荷によると思われる症状についての記載であった。したがって、 ^{13}N 標識アンモニアによる副作用の発生の可能性はきわめて低いと考えられる。薬剤負荷による副作用については、日本循環器学会の心臓核医学検査ガイドラインに記載されている³³⁾。

6. ^{13}N 標識アンモニア PET の有効性のまとめ

^{13}N 標識アンモニア PET は、虚血性心疾患の診断と心筋バイアビリティ評価における有用性が認められ、心筋血流 SPECT に比して、同等かそれ以上の有用性が認められる。特に、 ^{13}N 標識アンモニア PET では鮮明な心筋血流分布を画像化でき、放射線の吸収が補正できる利点がある。虚血

性心疾患では高い診断精度が得られることが確認できた。また心筋バイアビリティ評価については、心筋血流 SPECT にて過小評価されることが報告されているが、 ^{13}N 標識アンモニア PET を用いることで心筋バイアビリティ評価能の向上が期待される。心筋症においては、 ^{13}N 標識アンモニア PET を用いた心筋血流動態の計測は、予後評価に有用であることが示されているが、虚血性心疾患の予後評価における ^{13}N 標識アンモニア PET の有用性については、現時点では十分なデータはない。しかしながら、心筋血流 SPECT に比して ^{13}N 標識アンモニア PET は鮮明かつ精度の高い心筋血流イメージングを可能とすることから、心筋血流 SPECT と同等あるいはそれ以上の予後評価における有用性が期待される。さらに、心筋疾患、肥大型心筋症や心サルコイドーシスの診断や病態の評価に有用な情報が提供されると考えられる。さらに、 ^{13}N 標識アンモニア PET では、解像度の高い心筋血流イメージのみでなく、MBF の定量測定が可能であり、MBF や MFR を測定することで、さらなる病態の解明における有用性が期待され、薬効などの治療効果の定量的かつ客観的な評価が可能となる。

7. 本邦における ^{13}N 標識アンモニア PET の現状と今後の展望

米国では、 ^{13}N 標識アンモニア PET は、FDA に認可され、日常診療に用いられているが、本邦では、 ^{13}N 標識アンモニア PET は、研究的な使用が主体である。一部の検診施設では、 ^{13}N 標識アンモニア PET の優れた解像度を活用し、虚血性心疾患の早期病変の検出に用いられている。しかしながら、本邦では ^{13}N 標識アンモニア合成装置の薬事承認が得られていない状況にあり、その利用はごく限られた施設での研究的利用に留まっている。文献で紹介したように、1980 年代に行われた ^{13}N 標識アンモニア PET を用いた本邦での先駆的研究があり、その成果に基づいて米国では FDA に認可され、日常診療に用いられているのに対して、本邦ではいまだ臨床応用できない現状

は残念である。今後早期に ^{13}N 標識アンモニア合成装置を用いた PET 検査が本邦でも臨床応用されることを心から願っている。

文 献

- 1) Machac J, Bacharach SL, Bateman TM, Bax JJ, Beanlands R, Bengel F, et al: Positron emission tomography myocardial perfusion and glucose metabolism imaging. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: e121-151.
- 2) Beller GA, Bergmann SR: Myocardial perfusion imaging agents: SPECT and PET. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 71-86.
- 3) Rimoldi OE, Camici PG: Positron emission tomography for quantitation of myocardial perfusion. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 482-490.
- 4) Kaufmann PA, Camici PG: Myocardial blood flow measurement by PET: technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med* 2005; 46: 75-88.
- 5) 日本アイソトープ協会医学・薬学会サイクロトロン核医学利用専門委員会: サイクロトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準と臨床使用の指針 (1999 年改訂). *RADIOISOTOPES* 1999; 48: 65-90.
- 6) Bergmann SR, Hack S, Tewson T, Welch MJ, Sobel BE: The dependence of accumulation of $^{13}\text{NH}_3$ by myocardium on metabolic factors and its implications for quantitative assessment of perfusion. *Circulation* 1980; 61: 34-43.
- 7) Bellina CR, Parodi O, Camici P, Salvadori PA, Taddei L, Fusani L, et al: Simultaneous *in vitro* and *in vivo* validation of nitrogen-13-ammonia for the assessment of regional myocardial blood flow. *J Nucl Med* 1990; 31: 1335-1343.
- 8) Schelbert HR, Phelps ME, Hoffman EJ, Huang SC, Selin CE, Kuhl DE: Regional myocardial perfusion assessed with N-13 labeled ammonia and positron emission computerized axial tomography. *Am J Cardiol* 1979; 43: 209-218.
- 9) Shah A, Schelbert HR, Schwaiger M, Henze E, Hansen H, Selin C, et al: Measurement of regional myocardial blood flow with N-13 ammonia and positron-emission tomography in intact dogs. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 92-100.
- 10) Krivokapich J, Smith GT, Huang SC, Hoffman EJ, Ratib O, Phelps ME, et al: ^{13}N ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers. Quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography. *Circulation* 1989; 80: 1328-1337.
- 11) Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, Krivokapich J, Schelbert H, Kuhl DE: Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1032-1042.
- 12) Gould KL: Clinical cardiac positron emission tomography: state of the art. *Circulation* 1991; 84: I22-36.
- 13) Di Carli M, Czemin J, Hoh CK, Gerbaudo VH, Brunken RC, Huang SC, et al: Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 91: 1944-1951.
- 14) Camici PG, Gropler RJ, Jones T, L'Abbate A, Maseri A, Melin JA, et al: The impact of myocardial blood flow quantitation with PET on the understanding of cardiac diseases. *Eur Heart J* 1996; 17: 25-34.
- 15) Yonekura Y, Tamaki N, Senda M, Nohara R, Kambara H, Konishi Y, et al: Detection of coronary artery disease with ^{13}N -ammonia and high-resolution positron-emission computed tomography. *Am Heart J* 1987; 113: 645-654.
- 16) Tamaki N, Yonekura Y, Senda M, Yamashita K, Koide H, Saji H, et al: Value and limitation of stress thallium-201 single photon emission computed tomography: comparison with nitrogen-13 ammonia positron tomography. *J Nucl Med* 1988; 29: 1181-1188.
- 17) Laubenbacher C, Rothley J, Sitomer J, Beanlands R, Sawada S, Sutor R, et al: An automated analysis program for the evaluation of cardiac PET studies: initial results in the detection and localization of coronary artery disease using nitrogen-13-ammonia. *J Nucl Med* 1993; 34: 968-978.
- 18) Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Senda M, Saji H, Konishi Y, et al: Value of rest-stress myocardial positron tomography using nitrogen-13 ammonia for the preoperative prediction of reversible asynergy. *J Nucl Med* 1989; 30: 1302-1310.
- 19) Kitsiou AN, Bacharach SL, Bartlett ML, Srinivasan G, Summers RM, Quyyumi AA, et al: ^{13}N -ammonia myocardial blood flow and uptake: relation to functional outcome of asynergic regions after revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 678-686.
- 20) Lancellotti P, Melon PG, de Landsheere CM, Degueldre C, Kulbertus HE, Pierard LA: The role of early measurement of nitrogen-13 ammonia uptake for predicting contractile recovery after acute myocardial infarction. *Int J Card Imaging* 1998; 14: 261-267.
- 21) Tadamura E, Yoshibayashi M, Yonemura T, Kudoh T, Kubo S, Motooka M, et al: Significant regional heterogeneity of coronary flow reserve in paediatric hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1340-1348.
- 22) Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG: Coronary microvascular dysfunction

- and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 1027–1035.
- 23) Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, et al: Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 186–193.
 - 24) Yamagishi H, Akioka K, Hirata K, Sakanoue Y, Toda I, Yoshiyama M, et al: A reverse flow-metabolism mismatch pattern: a new marker of viable myocardium with greater contractility during dobutamine stress than myocardium with a flow-metabolism mismatch pattern. *Jpn Circ J* 2000; 64: 659–666.
 - 25) Masuda D, Nohara R, Hirai T, Kataoka K, Chen LG, Hosokawa R, et al: Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina; evaluation by (13)N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J* 2001; 22: 1451–1458.
 - 26) Yoshioka J, Hasegawa S, Node K, Nakatani D, Kitakaze M, Hori M, et al: Oestrogen increases myocardial blood flow in men: assessment by ¹³N-ammonia positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 557–562.
 - 27) Okazawa H, Takahashi M, Hata T, Sugimoto K, Kishibe Y, Tsuji T: Quantitative evaluation of myocardial blood flow and ejection fraction with a single dose of ¹³NH₃ and Gated PET. *J Nucl Med* 2002; 43: 999–1005.
 - 28) Yamashita K, Tamaki N, Yonekura Y, Ohtani H, Saji H, Mukai T, et al: Quantitative analysis of regional wall motion by gated myocardial positron emission tomography: validation and comparison with left ventriculography. *J Nucl Med* 1989; 30: 1775–1786.
 - 29) Hickey KT, Sciacca RR, Bokhari S, Rodriguez O, Chou RL, Faber TL, et al: Assessment of cardiac wall motion and ejection fraction with gated PET using N-13 ammonia. *Clin Nucl Med* 2004; 29: 243–248.
 - 30) Hove JD, Kofoed KF, Wu HM, Holm S, Friberg L, Meyer C, et al: Simultaneous cardiac output and regional myocardial perfusion determination with PET and nitrogen 13 ammonia. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 28–33.
 - 31) Hove JD, Iida H, Kofoed KF, Freiberg J, Holm S, Kelbaek H: Left atrial versus left ventricular input function for quantification of the myocardial blood flow with nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 71–76.
 - 32) Hove JD, Gambhir SS, Kofoed KF, Freiberg J, Kelbaek H: Quantitation of the regional blood flow in the interventricular septum using positron emission tomography and nitrogen-13 ammonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 109–116.
 - 33) 玉木長良, 日下部きよ子, 久保敦司, 隈崎達夫, 島本和明, 千田彰一, 他: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2003–2004年度合同研究班報告): 心臓核医学検査ガイドライン. *Circ J* 2005; 69: 1125–1207.

Summary

Clinical Value of ¹³N-Ammonia PET in Assessment of Cardiac Disease: Meta-analysis

Koichi MORITA, Tetsuya INOUE, Shozo OKAMOTO, Kenji HIRATA and Nagara TAMAKI

Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine

The clinical value of ¹³N-ammonia PET is reviewed by using previously published articles with significant evidence level. This meta-analysis indicated that due to excellent myocardial blood flow images, ¹³N-ammonia PET permits better diagnostic accuracy of ischemic heart disease and viability assessment than myocardial perfusion SPECT. Furthermore, quantitative assessment of myocardial blood flow (MBF) in

absolute units can be performed using ¹³N-ammonia PET. MBF measurement is a useful tool to evaluate cardiac pathophysiology and monitor therapeutic effects of cardiac disease and cardiovascular risk factors.

Key words: ¹³N-labeled ammonia, Positron emission tomography, Myocardial blood flow, Cardiac disease.