

《原 著》

N-13 アンモニアダイナミックポジトロン CT を用いた 局所心筋血流量の計測—理論と方法

遠藤 真広* 吉田 勝哉** 氷見 寿治** 加賀谷秋彦**
 福田 寛*** 飯沼 武*** 山崎統四郎*** 館野 之男***
 増田 善昭** 稲垣 義明**

要旨 N-13 アンモニアダイナミックポジトロン CT を施行した際の心筋および左心房の時間放射能曲線を用いて、局所心筋血流量 (RMBF) を非侵襲的に計測する方法を開発し、初回循環法と名付けた。本方法の妥当性を検討するため心筋の著明に肥厚した肥大型心筋症 5 例に対し、本方法とコンパートメント解析による RMBF を比較した。ここで、心筋の厚い症例を対象とした理由は、部分容積効果や放射能の混じりを最小とするためである。生理的範囲の血流量 (50~100 ml/min/100 g) では両者の RMBF はほぼ一致し、本方法により肥大型心筋症の生理的範囲の血流量は測定可能であることがいえた。より大きい血流量やより薄い心筋厚に対して本方法を拡張する方針についても考察した。

I. はじめに

局所心筋血流量 (RMBF) が非侵襲的かつ定量的に測定できれば、その臨床的意義は大きい。ポジトロン CT はすぐれた時間分解能と画像の定量性のため、この目的にかなった方法といえる。最近、Iida ら¹⁾ は $H_2^{15}O$ の心筋における動態から、RMBF を定量的に測定する方法を提案している。彼らの方法は、部位容積効果も同時に補正できるという点で優れているが、 $C^{15}O$ により血液量を補正する必要があり、また、減算の結果、得られる心筋像の画質はあまり良くない。

一方、N-13 アンモニアは放射性マイクロスフェアに良く似た性質を持つトレーサであり、ポジトロン CT による心筋像の画質は十分に画像診断

に耐える。また、それを用いて RMBF を計測する可能性が示唆されて以来、多くの研究が主として動物を用いて行われてきた^{2,3)}。しかし、現実の臨床例で N-13 アンモニアを用いて RMBF を非侵襲的に計測するには、なおいくつかの困難がある。

その第一は、現在のポジトロン CT 装置の解像度が心臓の定量的画像を得るには不十分なため、部分容積効果が無視できないことである。第二は N-13 アンモニアの組織摂取率は 100% ではなく、また血流量に依存して変化するため、それによる誤差が生ずることである。第三は、侵襲度の高い動脈血の連続採血が必要なことである。

ここでは、第一の困難を取りあえず回避するため、部分容積効果が問題とならない、心筋の著明に肥厚した肥大型心筋症を対象として選択した。そして、組織取り込みの問題に焦点を絞り検討し、動脈入力関数をもとに組織からの洗い出しの割合を最少とするような時相を個々の症例で選択し、その時相までの心筋の取り込みにより局所心筋血流量を求める方法を開発した^{4,5)}。また、第三の困難に対しては、左心房の時間放射能曲線を動脈

* 放射線医学総合研究所・医用重粒子線研究部

** 千葉大学医学部・第三内科

*** 放射線医学総合研究所・臨床研究部

受付：2 年 2 月 23 日

最終稿受付：2 年 6 月 19 日

別刷請求先：千葉市穴川 4-9-1 (☎ 260)

放射線医学総合研究所医用重粒子線研究部

遠藤 真広

入力関数として用いることを試みた。これらの結果はいずれも満足すべきものであり、少なくとも肥大型心筋症の生理的範囲の RMBF を定量的かつ非侵襲的に計測する方法を確立しえたといえる。

II. 理 論

1) 初回循環法 (first-pass flow method)

経静脈的に投与された N-13 アンモニアは心筋の毛細血管を循環する際、一時的には細胞中にはほぼ 100% 取り込まれ、大部分はそこで代謝固定され、一部は血管中に洗い出される²⁾。

いま、N-13 アンモニア投与後の時刻 t における心筋の単位重量あたりの放射能を $Q(t)$ 、動脈血中の放射能濃度を $Ca(t)$ 、N-13 の組織滞留の割合を $E(t)$ 、RMBF を F と書くと、時刻 $t=T$ における放射能 $Q(T)$ は

$$Q(T) = E(T) \times F \int_0^T Ca(t) dt \quad (1)$$

これから

$$F = \frac{Q(T)}{E(T) \int_0^T Ca(t) dt} \quad (2)$$

ここで、一般には $E(T) \leq 1$ であるが、N-13 アンモニアは一時的には組織中にはほぼ 100% 滞留することから、 T を適当に選べば $E(T) \approx 1$ が成り立つと予想される。この場合、積分時間 T をどのように選ぶかが重要なポイントとなるが、われわれは T として投与された N-13 アンモニアのピークが通りすぎた時点 (N-13 アンモニアの初回循環が終了した時点) を選択した (Fig. 2 の矢印)。言い換えればこのような T に対して $E(T) = 1$ が成り立つと仮定したのである。この仮定が成り立つならば式 (2) は

$$F = \frac{Q(T)}{\int_0^T Ca(t) dt} \quad (3)$$

となる

また、 $Ca(t)$ は末梢血の連続採血により求める代わりに左心房の時間放射能曲線を用いることにした。左心房を用いる理由は、解剖学上、十分に大きな容積を持ち、心筋のまじりの少ない ROI

を容易に設定できるからである。以上をまとめると、われわれの開発した方法とは、ダイナミックポジトロン CT を用いて $Q(t)$ および $Ca(t)$ を心筋と左心房の時間放射能曲線から求め式 (3) により F を計算するものであり、これを初回循環法 (first-pass flow method) と呼ぶことにした。

2) コンパートメント解析

前節で述べた初回循環法は原理的には簡明であり、また血液の採取が原則として不要という、患者の負担の少ない優れた方法である。しかし、次の 2 つの仮定にもとづいているため、その仮定の妥当性を吟味せねばならない。すなわち、

(1) 初回循環の終了時点まで N-13 アンモニアの組織からの洗い出しが無く、 $E(T) \approx 1$ と考えられる。

(2) 左心房の時間放射能曲線により、心筋の動脈入力関数を表現できる。

(1) の仮定の吟味のため、心筋における N-13 アンモニアの動態についてコンパートメントモデルをたて、その解析結果から RMBF を求め、初回循環法の結果と比較した。また、RMBF の計算結果の T -依存性を検討した。(2) については左心房に設定した ROI の放射能と末梢動脈中の放射能を比較し満足できる結果を得たが⁶⁾、その詳細は別に報告されるため、ここでは触れない。本報ではコンパートメント解析と初回循環法の結果の比較および RMBF の T -依存性について述べる。Fig. 1 は解析に用いたコンパートメントモデルを示したものである⁷⁾。第一のコンパートメントは自由な N-13 よりなり、これには血液、間質、細胞中の代謝されていない N-13 アンモニア ($^{13}\text{NH}_3$) や N-13 アンモニウムイオン ($^{13}\text{NH}_4^+$) が含まれる。また、第二のコンパートメントは代謝固定された N-13 よりなる。これらのコンパートメントの単位重量あたりの放射能を Q_1 、 Q_2 とすると、この間には

$$\left. \begin{aligned} \frac{dQ_1}{dt} &= F \cdot Ca - kQ_1 - F \frac{Q_1}{V_d} \\ \frac{dQ_2}{dt} &= kQ_1 \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

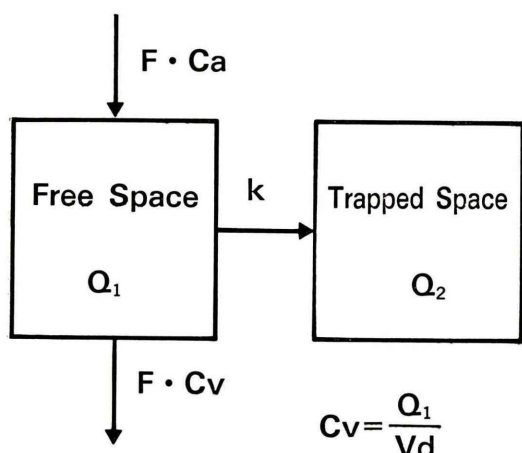


Fig. 1 Two-compartment model for N-13 ammonia kinetics in myocardium. F is regional myocardial blood flow (RMBF), $Ca(t)$ arterial concentration of N-13 ammonia, $Cv(t)$ venous concentration of N-13 ammonia. Q_1 and Q_2 are amounts of N-13 ammonia in the free and trapped compartments for a unit volume of tissue, respectively. $Cv(t)$ is approximated by Q_1/V_d , where V_d is a distribution volume of N-13 ammonia in the free compartment.

の関係が成立する。ここで、 F はRMBF、 k はコンパートメント1から2への移行率であり、 V_d はコンパートメント1におけるN-13のdistribution volumeである。コンパートメント2から1への移行は非常に遅いためFig. 1では無視している。

式(4)を解くと心筋の放射能 $Q(t)$ は

$$Q(t) = Q_1(t) + Q_2(t) \\ = (Ae^{-\alpha t} + B) \otimes Ca(t) \quad (5)$$

ここで、 \otimes は重畳積分を示す。また

$$\left. \begin{aligned} A &= F \frac{F/V_d}{k + F/V_d} \\ B &= F \frac{k}{k + F/V_d} \end{aligned} \right\} \quad (6)$$

式(6)よりRMBF F は

$$F = A + B \quad (7)$$

したがって、実測した $Q(t)$ と $Ca(t)$ に式(5)をあてはめることで A 、 B を求めるならば、式(7)により F を求めることができる。

なお、曲線あてはめの際には、文献⁷⁾の方法で

心腔からの放射能の混りを補正した。

III. 方 法

1) ポジトロン CT の施行

使用したポジトロン CT 装置は POSITOLÓGICA II である⁸⁾。被験者は検査台上に仰臥位とし、N-13 アンモニア水溶液を約 370 MBq (10 mCi)、上腕正中静脈から急速静注した。静注と同時に 5.5 秒ずつ連続20フレームのデータ収集を行った。画像データはピクセル・サイズ 2.4 mm、マトリックス・サイズ 128×128 でデータ収集され再構成された。この条件における装置の空間分解能は 13 mm FWHM であり、またスライス厚は 13 mm (in plane), 10 mm (cross plane) である。したがって、通常の壁厚 (約 10 mm) の心筋に対しては部分容積効果が無視できない。われわれは結果の定量性を保障するため、壁厚が 25 mm 以上の肥大型心筋症を対象として選んだが、この場合、部分容積効果は高々 5% 以内となる⁹⁾。対象として選んだ症例は 5 例であり、そのうちの 2 例はシビリダモール負荷により RMBF を増加させた¹⁰⁾。

2) RMBF の計算

上記症例のポジトロン CT 画像において、心筋上に ROI を設定し、心筋の時間放射能曲線 $Q(t)$ を求めた。ROI の大きさは、 $9.6 \times 9.6 \text{ mm}^2$ であり、使用した心筋の領域は全患者合計で30であった。また、ROI を左心房に設定することで、動脈入力関数 $Ca(t)$ を求めた。このデータをもとに式(3)から初回循環法により RMBF を計算した。計算に用いた時刻 T は、それぞれの動脈入力関数から求めたが 27.5 秒 (5 フレーム終了時)～38.5 秒 (7 フレーム終了時) の間にあった。統計精度の良い $Q(t)$ については、 T を変化させて式(3)より計算される F と T の関係を求めた。また、同じ $Ca(t)$ と $Q(t)$ について、式(5)の曲線あてはめを行い得られるパラメータ A 、 B をもとに式(5)から RMBF を求め、初回循環法と比較した。

IV. 結 果

Figure 2 は心筋と左心房の時間放射能曲線を示したものである。図の矢印はこの $Ca(t)$ に対して、RMBF の計算に用いた積分時間 T の位置を示す。この曲線に対して、 T を変化させて RMBF を計算し、両者の関係を見たものを Fig. 3 に示す。また、Fig. 4 は初回循環法とコンパートメント解析の結果得られる RMBF を比較したものである。

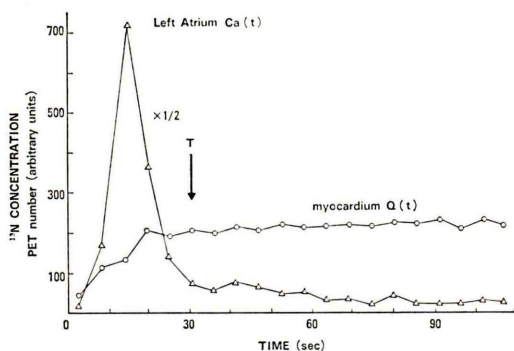


Fig. 2 Myocardial and left atrial time-activity curves in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. The arrow indicates an integration time T used in the calculation of RMBF.

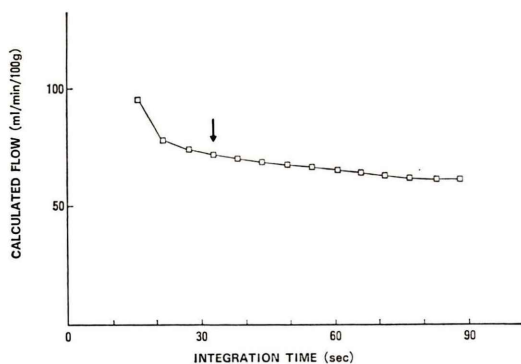


Fig. 3 Flow vs. integration time curve of Fig. 2. The arrow indicates the same integration time shown in Fig. 2. The flow value before the arrow was extremely high mainly due to the spillover of activity from the left ventricular blood pool. After the arrow, the flow value decreased gradually as the tracer began to leave the myocardium.

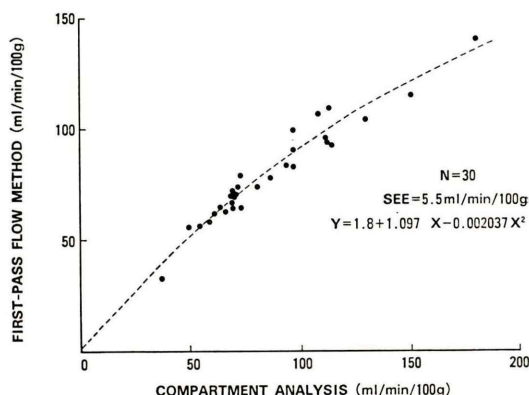


Fig. 4 Relationship of RMBF determined with the compartment analysis and the first-pass flow method for 30 ROIs of 5 patients with hypertrophic cardiomyopathy. SEE: Standard error of estimates.

両者は生理的範囲の血流値 (~ 70 ml/min/100 g) で良く一致しているが、値が大きくなるにつれて次第に比例関係が成立しなくなる。

V. 考 察

本報告では、局所心筋血流 (RMBF) を求める方法として、初回循環法を提案し、その妥当性を吟味した。初回循環法により得られる RMBF が妥当であるためには、前にも述べたように積分時間 T の間の組織からの洗い出しが無視できなければならない。

Figure 3 は、 T とその T に対して計算される RMBF の関係 (Time-Flow 曲線) をみたものである。図に示すように積分時間 T を大きくすると、計算される RMBF は 2 相性に減少する。Fig. 2 と Fig. 3 をあわせて考えるならば、最初の急激な減少は、心腔の放射能が心筋にわずかにもれこんでいるための $Q(T)$ の過大評価が、 T が大きくなると急激に減少することによって理解できる。一方、引き続くゆるやかな減少は、心筋組織からの洗い出しによるものと解釈される、したがって、洗い出しの影響を少なくするには、 T をできるだけ小さくする必要がある。しかし、 T を小さくし過ぎると心腔の放射能がもれこんでいる領域に入り、

RMBF の過大評価を招く。両者の誤差のバランスを考えるならば、われわれの提案している初回循環終了時 (Fig. 2, Fig. 3 に矢印で示している) に T を選ぶのが適当であろう。T を上記のように選んだ場合、若干の洗い出しが存在し、その割合は RMBF の増大とともに増加すると考えられる。Fig. 4 はコンパートメント解析による RMBF (x) と初回循環法の RMBF (y) を比較したものであり、RMBF の小さいとき両者の一致は良いが、値が大きくなるにつれてコンパートメント解析による RMBF の方が大きくなっていく。これは、まさに初回循環法の洗い出しの RMBF 依存性を示したものと考えられる。両者の間に 2 次関数をあてはめるならば

$$y = 1.8 + 1.097x - 0.002037x^2 \quad (8)$$

の関係が得られる。いま、x のいくつかの値に対して y/x を求めてみると Table 1 のようになり、生理的血流量である $x = 50 \sim 100 \text{ ml/min/100 g}$ における両者の相違は高々 10% 以内である。コンパートメント解析の値が正しい RMBF を示しているという確実な保障は無いのであるが、RMBF を過小評価しているとは考えにくい。動物実験の結果などから判断しても、初回循環法の値と正しい RMBF との差は、ほぼ Table 1 に示したものの以内に入ると考えられる。

以上のことから、われわれは本報において、少なくとも肥大型心筋症の生理的範囲内の RMBF を、定量的かつ非侵襲的に計測する方法を確立しえたといえる。次の問題は第一に負荷時に増大した RMBF を求めることであり、第二に壁厚が正

常または薄い症例に対して本方法を適用することである。いずれの場合も、本方法をそのまま適用すると、RMBF は正しい値よりも低めに評価される。

第一の課題に対しては、Fig. 4 のごときコンパートメント解析による RMBF との換算曲線を用いることにより、少なくともコンパートメント解析による RMBF をより容易に求めることはできる。後者の値が正しい RMBF であるという確実な保障は無いのだが、動物実験の結果などから判断して、少なくとも負荷時についてはより正しい値を示しているものと考えられる。しかし、この点の詳細はさらに検討する必要がある。

第二の課題に対しては、われわれは因子分析を用いて心筋と心腔の放射能の混じりを補正する方法¹¹⁾を提案していて、十分に信頼できる結果を得ているが、これについては別に報告されよう。

謝辞 稿を終えるにあたり、ラジオアイソトープを生産し供給していただいた放射線医学総合研究所技術部サイクロトロン管理課鈴木和年、玉手と彦両氏に深い感謝の意を表します。

文 献

- 1) Iida H, Kanno I, Takahashi A, et al: Measurement of absolute myocardial blood flow with H_2^{15}O and dynamic positron-emission Tomography. Strategy for quantification in relation to the partial volume effect. *Circulation* 78: 104-115, 1988
- 2) Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, et al: N-13 ammonia as indicator of myocardial blood flow. *Circulation* 63: 1259-1272, 1981
- 3) Shah A, Schelbert HR, Schwaiger, et al: Measurement of regional myocardial blood flow with N-13 ammonia and positron-emission tomography in intact dogs. *J Am Coll Cardiol* 5: 92-100, 1985
- 4) 吉田勝哉, 遠藤真広, 氷見寿治, 他: ^{13}N -アンモニアポジトロンCTによる局所心筋血流量測定——肥大型心筋症を対象に——. *核医学* 23: 403-407, 1986
- 5) Yoshida K, Endo M, Himi T, et al: Measurement of myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy: application of the first-pass flow model using ^{13}N ammonia and PET. *American J Physiologic Imaging* 4: 97-104, 1989
- 6) Yoshida K, Endo M, Fukuda H, et al: Measurement of arterial activity concentrations in cardiac

Table 1 Comparison between the first-pass flow method and compartment analysis

x	y/x
ml/min/100 g	
50	1.03
70	0.98
100	0.91
150	0.80
200	0.70

x: RMBF by the compartment analysis.

y: RMBF by the first-pass flow method.

- PET studies. (Abstr) J Nucl Med 29: 866, 1986
- 7) Endo M, Yoshida K, Iinuma T, et al: Noninvasive quantification of regional myocardial blood flow and ammonia extraction fraction using nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. Annals Nucl Med 1: 1-6, 1987
 - 8) Tanaka E, Nohara N, Tomitani T, et al: A whole body positron tomograph, POSITOLOGICA II-Design and performance evaluation. In Raynoud C (ed): "Proceedings of Third World Congress on Nuclear Medicine and Biology, August September 1982", Vol 1, Paris, Pergamon Press, PP 535-538, 1982
 - 9) Hoffman EJ, Huang SC, Phelps ME: Quantification in positron emission tomographs: 1. Effects of object size. J Comput Assist Tomogr 3: 299-308 1979
 - 10) 氷見寿治, 遠藤真広, 加賀谷秋彦, 他: ポジトロン CT による局所心筋血流量の測定——ジピリダモール負荷についての検討——. 核医学 25: 451-454, 1988
 - 11) Endo M, Yoshida K, Iinuma T, et al: Correction of activity cross-contamination between myocardium and cardiac cavity in quantitative PET using factor analysis (Abstr). J Nucl Med 29: 866, 1988

Summary

Measurement of Myocardial Blood Flow Using N-13 Ammonia Dynamic PET-Theory and Methodology

Masahiro ENDO*, Katsuya YOSHIDA**, Toshiharu HIMI**, Akihiko KAGAYA**,
Hiroshi FUKUDA***, Takeshi IINUMA***, Toshiro YAMASAKI***,
Yukio TATENO***, Yoshiaki MASUDA** and Yoshiaki INAGAKI**

*Division of Accelerator Research, National Institute of Radiological Sciences, Chiba

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

***Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, Chiba

Positron emission tomography (PET) offers the potential capability of noninvasive measurement of regional myocardial blood flow (RMBF) in man. Because N-13 ammonia exhibits properties which to some extent resemble those of the radioactive microsphere, we developed a first-pass flow method for noninvasive measurement of RMBF. In the present method, RMBF was determined by dividing myocardial activity at time T by arterial input integrated from the injection start to that time, where time T is the endpoint of first circulation of N-13 ammonia. Also in the present method a time-activity curve of left atrium was used as the arterial input function to make the procedure totally noninvasive. To validate the present method, we compared it with the compartment analysis. 5 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and with a considerably thickened ventricular wall, were selected for the com-

parison between the first-pass flow method and the compartment analysis. The relationship of RMBFs by the two methods was $y = 1.8 + 1.097x - 0.002037x^2$ ($n=30$, $SEE=5.5$), where x (ml/min/100 g) was obtained by the compartment analysis, while y (ml/min/100 g) by the first-pass flow method. The result indicated that both were almost identical in physiological flow range (<100 ml/min/100 g), but that the first-pass flow method underestimated RMBF in the higher flow range due to venous leakage of N-13 ammonia. As the conclusion, we could at least measure RMBF of HCM patient in the physiological flow range by the present method. The future extension of the method was discussed.

Key words: Regional myocardial blood flow, First-pass flow model, N-13 ammonia, Dynamic positron emission tomography.