

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 真鍋 治

### 学位論文題名

Development of the Imaging Method for Quantitative Myocardial Blood Flow Measurements using  $^{82}\text{Rb}$  Dynamic Positron Emission Tomography

ルビジウム-82 ポジトロン断層撮影法を用いた定量的心筋血流イメージング法の開発

#### 【背景】

人口の高齢化に伴い冠動脈疾患は急激に増加しつつあり、精度が高くかつ普及可能な診断法の開発が望まれている。 $^{82}\text{Rb}$ は冠動脈疾患の診断目的に用いられる Positron Emission Tomography (PET)用の心筋血流放射性医薬品である。米国で保険承認され広く臨床応用されており、良好な虚血性心疾患診断精度および予後予測の有用性が示されている。 $^{82}\text{Rb}$ の半減期は76秒と現在汎用されている Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)用放射線医薬品である  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  標識心筋血流製剤 (半減期6時間)や  $^{201}\text{Tl}$  (半減期73時間)と比較し非常に半減期が短く、他PET血流製剤  $^{15}\text{O}$ -標識水 (半減期2分)や  $^{13}\text{N-NH}_3$  (半減期10分)と比較しても短いため、安静・負荷の検査を短時間で行うことができるという利点がある。また、他のPET用血流製剤がサイクロトロンで産生されるのに対し、 $^{82}\text{Rb}$ はジェネレータから産生されるためサイクロトロンのないPET施設でも利用可能で多くの患者の診断に応用できる可能性がある。

心筋血流量 (Myocardial Blood Flow ; MBF)の測定は、虚血性心疾患の定量的判定や種々の心疾患の治療効果判定への応用が期待されている。また氷水による寒冷刺激検査を行うことで血管内皮機能を測定することが可能である。血管内皮機能異常は動脈硬化の最も初期の段階で出現する異常と言われており、喫煙者では非喫煙者と比較し血管反応性が低下することが知られている。PETによるMBF定量化は  $^{15}\text{O}$ -標識水や  $^{13}\text{N-NH}_3$ を用いて行われているが、サイクロトロンのない施設では利用できないため、一般病院への普及が困難である。一方、現在北米を中心に  $^{82}\text{Rb}$  PETを用いた視覚評価による相対的心筋血流イメージングが広く臨床利用されているが、 $^{82}\text{Rb}$  PETを用いたMBFを定量評価する報告は限られている。

#### 【目的】

$^{82}\text{Rb}$  PETを用いたMBFの定量法を確立するため、まずPETの標準的データ収集法である2次元収集で安静時及び薬剤負荷時の再現性の検討を行った。次に安静時MBF及び寒冷刺激試験による血管反応性を心筋血流量の標準的計測法である  $^{15}\text{O}$ -標識水 PETと比較し、得られた結果の妥当性を評価し、新たな計測法の確立を目指した。

#### 【対象と方法】

one-compartment modelを応用して左室全体のMBFを算出した。まず15人の健常者を対象として、安静及びAdenosine triphosphate (ATP)薬剤負荷検査を行い、短時間の間隔において再検査をすることで得られたMBFの再現性を評価した。次に10人の喫煙者と9人の非喫煙健常者を対象とし  $^{82}\text{Rb}$  PETを用いて安静時及び寒冷負荷時MBFの定量を行い、同時期に行われた  $^{15}\text{O}$ -標識水 PETで得られた結果と比較検討を行った。

### 【結果-1 再現性の確認】

血圧、心拍数、Rate Pressure Product (RPP)は安静時・負荷時ともに1回目と2回目では有意差を認めず、同等の条件での検査を行うことができた。安静時心拍数は1回目  $57.7 \pm 11.2$  bpm、2回目  $58.3 \pm 11.6$  bpm であり、薬剤負荷時はそれぞれ  $85.5 \pm 17.7$  bpm、 $91.0 \pm 15.1$  bpm と負荷後有意に上昇を認めた。安静時の RPP はそれぞれ  $6389 \pm 1617$  bpm・mmHg、 $6758 \pm 1932$  bpm・mmHg であった。負荷後の RPP はそれぞれ  $9419 \pm 2577$  bpm・mmHg、 $10409 \pm 2337$  bpm・mmHg と2回とも安静時に比し有意に上昇を認め ( $P < 0.05$ )、十分な負荷検査を行うことができた。

安静時 MBF は1回目  $0.77 \pm 0.25$  ml/min/g、2回目  $0.82 \pm 0.25$  ml/min/g であり有意差を認めなかった ( $P = 0.31$ 、mean difference =  $6.2 \pm 12.2$  (%))。ATP 負荷による検討では、MBF はそれぞれ  $3.35 \pm 1.37$  ml/min/g、 $3.39 \pm 1.37$  ml/min/g であり、こちらも有意差を認めず、高い再現性を示した ( $P = 0.81$ 、mean difference =  $1.2 \pm 13.6$  (%))。

### 【結果-2 血管内皮機能計測法の開発 ( $^{15}\text{O}$ -標識水 PET との比較)】

$^{82}\text{Rb}$  で測定した安静時 MBF は喫煙者  $0.83 \pm 0.23$  ml/min/g で、非喫煙者  $0.62 \pm 0.20$  ml/min/g と有意差を認めなかった。一方で、氷水負荷による寒冷刺激試験では冠動脈の血流増加反応性は喫煙者では  $1.02 \pm 0.28$  であり、喫煙者の  $1.70 \pm 0.52$  と比較し有意に低い結果となった ( $P < 0.001$ )。同時期に行った  $^{15}\text{O}$ -標識水 PET で定量した安静時 MBF (喫煙者 ;  $0.86 \pm 0.18$  ml/min/g、非喫煙者 ;  $0.70 \pm 0.13$  ml/min/g) 及び寒冷刺激負荷の反応性(喫煙者 ;  $1.03 \pm 0.21$ 、非喫煙者 ;  $1.42 \pm 0.29$ )と同様の結果が認められた。

### 【考察】

one-compartment model を用いた  $^{82}\text{Rb}$  PET による MBF の測定値は、 $^{15}\text{O}$ -標識水や  $^{13}\text{N-NH}_3$  PET を用いた過去の報告と同様に安静時・負荷時ともに高い再現性を示した。また、氷水負荷による寒冷刺激試験では非喫煙者に比し喫煙者で血流増加反応性が有意に低下していた。心筋血流量の標準的計測法である  $^{15}\text{O}$ -標識水 PET の反応と同様の挙動を示した。よって  $^{82}\text{Rb}$  PET においても冠動脈の血管内皮機能を計測することが可能であり、新たな診断法を開発することが出来たものと考えられる。これらの結果から  $^{82}\text{Rb}$  PET による心筋血流量の計測法として妥当な方法であることが示唆され、更に普及可能な新たな冠動脈の血管内皮機能計測法になりうるということが示唆された。

### 【結論】

$^{82}\text{Rb}$  PET による短時間の間隔による MBF の再現性は良好であり、寒冷刺激試験では  $^{15}\text{O}$ -標識水 PET と同様の挙動を示した。よってサイクロトロンのない PET 施設においても  $^{82}\text{Rb}$  を用いることで心筋血流量の計測が可能であり、冠動脈疾患患者の診断・ケアや早期の動脈硬化指標である血管内皮機能の測定・危険因子の定量化に今後大きく貢献できることが示唆された。