

NUCLEAR MEDICINE IN CLINIC

臨床核医学

2016

Vol. 49 No. 4

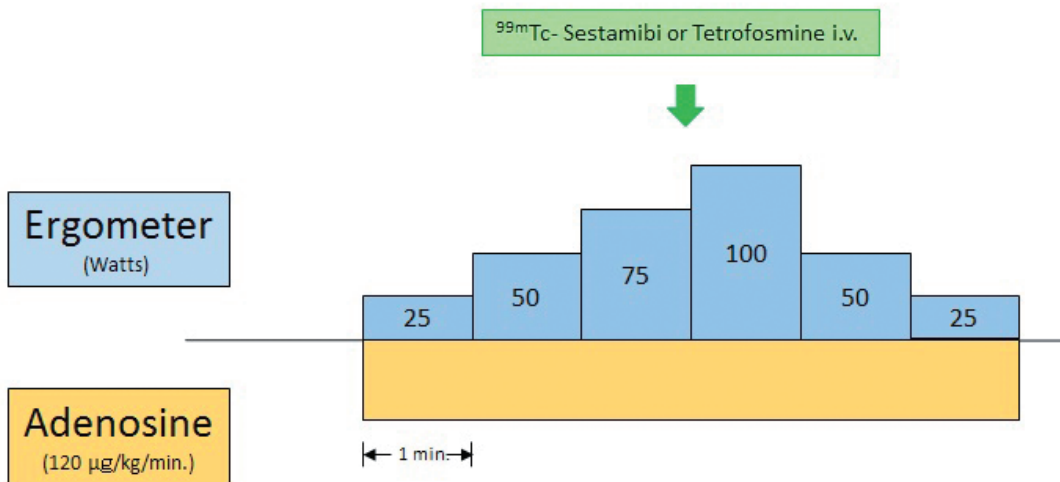
7月号 49~64頁

放射線診療研究会

1968年創刊通算232号(奇数月刊行)

<http://www.meteo-intergate.com>(本誌論文検索用)

Adenosine + Ergometer Protocol



See Page 50

「臨床核医学」ホームページ www.rinshokaku.com

[講演] 心筋SPECTの診断精度向上へのアプローチ ~ 負荷に伴う諸問題の解決法 ~ 50
 笠井 督雄

[TOPICS from ANM] ^{123}I -IMPを用いる簡便な非侵襲的脳血流量定量法の開発 56
 大藤 亜里 他

[海外留学・研究報告] ドイツ・ヴェルツブルク通信(その3) 59
 早川 延幸

講演

心筋SPECTの診断精度向上へのアプローチ ～ 負荷に伴う諸問題の解決法 ～

An Approach to Improve Diagnostic Yields of Myocardial Perfusion SPECT ～ Solutions for Problems with Stress Testing ～

笠井 督雄 KASAI Tokuo

Key words : 心筋SPECT, アデノシン, 診断精度

《はじめに》

負荷心筋SPECTには豊富なエビデンスがあるが、多くは海外からの報告である。海外では運動負荷のエンドポイントとして症候限界性を原則とし、薬剤負荷でアデノシンを用いる場合には、 $140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の6分間投与で行われている。負荷検査であるから負荷が不十分であれば診断感度は低下する。我が国では運動負荷の場合、年齢別予想最大心拍数の85%到達をもって負荷十分としていることが多く、薬剤負荷ではアデノシン $120\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の6分間投与が原則である。しかしこれらはいずれも負荷が十分でない可能性が高い。負荷不十分で得られた欠損スコアを基にリスクや予後を推定した場合、過小評価に陥る危険性がある。

本報告では、負荷不十分に伴う診断精度の低下や問題点を確認し、その解決法をいくつか紹介する。

《負荷法と放射線核種、血流予備量比との関係》

まず生理的な冠血流について確認しておきたい。冠血流は安静時に比べ負荷時には最大4～5倍増加する。しかし冠動脈に狭窄があると、その程度に応じて最大血流量は低下する。負荷時に安静時の何倍血流が増えるかを表したものが冠血流予備量比である。負荷心筋SPECTでは、冠血流予備量比が良好な健常部と比べ、有意狭窄部では低下しているため、血流トレーサーが相対的に少なく心筋に取り込まれる。トレーサーの濃度分布の違いがそこから放出される γ 線の密度の違いとして

画像上の濃淡として現われてくる。従って、虚血は健常部と血流予備量比の差が大きいほど検出しやすくなる。負荷による血流増加量は負荷法によって差があるため、血流予備量比も異なってくる。一般に運動では2～3倍、アデノシンでは3～5倍である¹⁾。従って健常部と虚血部のトレーサーの取込み濃度差が大きくなるのは運動よりアデノシン負荷であり、血流SPECTの負荷法としてはアデノシン負荷の方が理論上診断感度が高いことになる。実際、症候限界性の運動負荷とアデノシン負荷($140\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の6分間投与)を同一症例で比較した試験では、アデノシン負荷の方が有意に血流欠損サイズが大きかった(15.3% vs. 12.6%; $p<0.01$)²⁾。

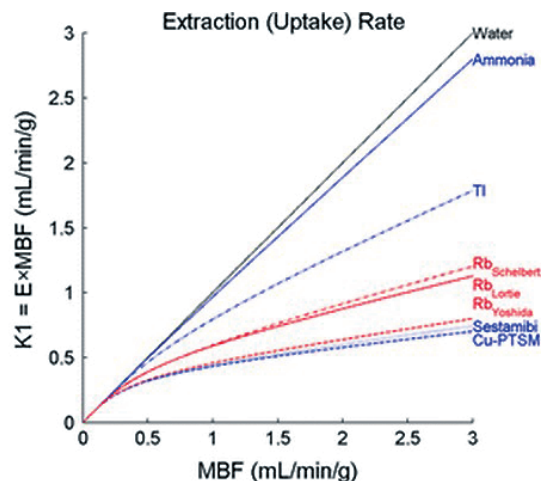


図1 心筋血流トレーサーの心筋抽出率
水やアンモニアは高血流領域でも抽出率が保たれており血流トレーサーとして理想的であるが、Sestamibi等のTc-99m製剤は心筋抽出率が低く、血流追従性があまりよくない。[1]

虚血の検出感度は核種の影響も受ける。心筋へのトレーサー取り込み量は冠血流の増加に伴って増加するが、核種によって心筋抽出率が異なるため差が出る。水やアンモニアは高血流領域でも抽出率が保たれており血流トレーサーとして理想的である。Tl-201は血流追随性が良い方だが、Sestamibi等のTc-99m製剤は心筋抽出率が低く、血流追随性があまりよくない。従って低血流状態の安静時と高血流状態の負荷時で、トレーサーの心筋摂取量に差がつきにくく、Tc-99m製剤はTl-201に比べて虚血検出感度が低くなりやすい(図1)³⁾。

このように負荷法や核種の違いにより虚血検出の感度に差が生じる可能性があることをまず理解しておく必要がある。

《運動負荷終了点と負荷陽性頻度》

虚血の診断として負荷心電図は低侵襲で簡便な検査法として確立している。運動終了点は症候限界性を原則とするが感度は50%程度とあまり高くない⁴⁾。心筋SPECTの負荷法としても症候限界性に行うことが推奨されているが⁵⁾、トレーサー静注後1分以上運動を継続する必要がある。しかし運動終点を症候限界に一致させることは難しく、実際には年齢別予想最大心拍数の85%を超える時点(target HR)を負荷終了点としていることが多い。しかし、このtarget HRを運動終了とした場合、症候限界で終了とした場合より虚血性ST低下の出現頻度が低くST低下の程度も少ないため、虚血感度低下や過小評価が危惧される(図2)⁶⁾。運動負荷終了点に関して、最高血圧と最高心拍数の積であるDouble Product > 25,000をもって負荷十分とされていたことがある。Double Productは中心血圧を用いた場合心仕事量とよく相関するが、年齢、動脈硬化等による末梢からの反射波の影響が中心血圧と上腕動脈の血圧とで異なる。したがって上腕動脈血圧から求めたDouble Productは中心血圧から求めた場合より心仕事量との相関性が低い。現在運動負荷検査において、Double Productを運動終了点の基準として推奨しているガイドラインはない。Target HRも運動終点の指標として推奨されておらず⁵⁾、海外からのエビデンスは症候限界性の運動負荷に伴う結果であるため、Target HRを運動終点として得られた虚血重症度は、虚血の程度だけでなく、エ

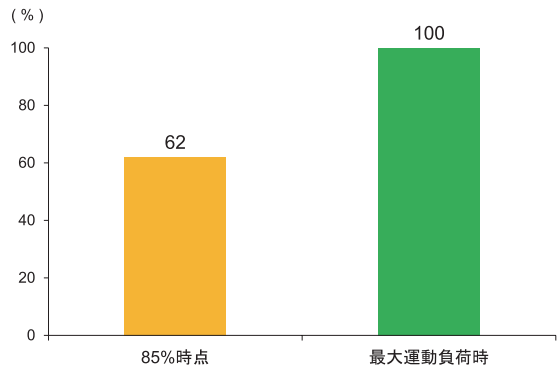


図2 Target HRは虚血を過小評価する
症候限界性に運動負荷心筋シンチを行い、虚血性ST低下と可逆性欠損を認められた232例での検討。Target HRの時点では有意なST低下は62%でしか認めておらず、この時点で運動を終了すると虚血を過小評価することが危惧される。[6]

ビデンスに基づいた予後予測においても過小評価が危惧される。

《気管支喘息の活動性評価とアデノシン負荷》

気管支喘息患者は既往も含めて日本の添付文書上、アデノシンは禁忌となっている。しかし欧米では活動性がないと判断した場合にはアデノシン負荷が行われている。ガイドラインでも、負荷当日喘鳴を聴取した場合と有意な反応性気道疾患がある場合のみ禁忌とされている⁵⁾。実際、筆者が留学していたNew YorkのSt. Luke'sの病院でも運動が十分に行えない気管支喘息患者のほとんどがアデノシンまたはジピリダモールで負荷を行っていたが、活動性がないことを確認した上で行っていたので喘息発作が誘発されることは皆無であった。

上記を踏まえ、当院では2013年より活動性がないことを確認した上で気管支喘息例に対して積極的にアデノシン負荷を行っている。2011-2012年の期間ではアデノシン負荷は行われておらず、その分運動やドブタミン負荷が多く行われている。負荷不十分をtarget HRに達しなかった場合とするとこの期間の負荷不十分は31.6%と高率であった。一方2013-2014年の期間ではアデノシン負荷が積極的に行われ、負荷不十分は7.9%と有意に減少した(p=0.008, 図3)。活動性の確認には図4の質問票を用い、最終発作が2週間以内であった場合と、検査室で喘鳴を聴取した場合を活動性ありと判断し、アデノシン負荷は行わないようにしている。副作用は軽度の喘鳴が1例にのみ認められたが呼吸困難感は軽度であり、アミノフィリンの

	2011-2012	2013-2014	p-値
気管支喘息例 n, (%)	19 (1.8)	60 (4.8)	< 0.001
年齢	70±12	69±12	n.s.
男性 n, (%)	12 (63.2)	34 (54.0)	n.s.
負荷法 n, (%)			
Ergometer	10 (52.6)	8 (13.3)	< 0.001
Adenosine	0 (0)	44 (73.3)	< 0.001
Dobutamine	7 (36.8)	8 (13.3)	0.116
安静のみ	2 (0.2)	0 (0)	n.s.
負荷不十分	6 (31.6)	5 (7.9)	0.008

図3 当院の気管支喘息例における負荷法の実際と負荷不十分の割合

2011-2012の期間ではアデノシン負荷は行われていない。その分運動やドブタミン負荷が多く行われているが、負荷不十分が31.6%と高率であった。一方2013-2014の期間ではアデノシン負荷が積極的に行われ、負荷不十分は7.9%と有意に減少した。

気管支喘息に関する質問票	
1. 気管支喘息で治療中である	はい / いいえ
2. 最近2週間以内に発作を起こした。	はい / いいえ
3. 気管支喘息の発作を2回以上起こしたことがある	はい / いいえ
4. 気管支喘息で入院したことがある	はい / いいえ
5. 気管支喘息で点滴のために連日通院したことがある	はい / いいえ
6. 気管支喘息で内服または吸入薬を常用したことがある	はい / いいえ
7. 小児喘息だったが現在は治っている	はい / いいえ
8. 気管支喘息と医師から言われたことがある	はい / いいえ
9. 気管支喘息の家族歴がある	はい / いいえ
10. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) といわれている	はい / いいえ
11. 肺気腫といわれている	はい / いいえ
12. 慢性気管支炎といわれている	はい / いいえ

ご協力ありがとうございました。
東京医科大学八王子医療センター放射線部核医学科・循環器内科

図4 気管支喘息に関する質問票

2週間以内に発作を起こしているか、当日喘鳴を聴取した場合“活動性”と判断する。2回以上の発作や点滴のための連日の通院、入院の既往は真の気管支喘息の可能性を示唆するが、活動性とはあまり関係しない。COPDや肺気腫、慢性気管支は喘息の合併がなければアデノシン負荷可能。喘息合併例は喘息の活動性を同じ様に評価する。

投与も不要で負荷は6分間完遂できた。2013年11月1日から2014年10月31日までの1年間に当院で行われた負荷心筋SPECTは1,252件で、問診上気管支喘息および既往患者は60例(4.8%)であった。その内“活動性”と判定されたのは4例(7%)のみであり、気管支喘息患者の93%はアデノシン負荷が可能であったと考えられる。

《薬剤(アデノシン)負荷の負荷不十分とその対処法》

アデノシン負荷における世界標準の投与法は140μg/kg/minの6分間持続投与である。一方、

日本での推奨投与法は120μg/kg/minの6分間持続投与である。この投与法が決まった背景として、90%以上の1枝病変が確認されている38例に140μg/kg/minと120μg/kg/minをクロスオーバー法で投与して診断精度や副作用が検討された。結果として、140μg/kg/minでは副作用(主に血圧低下)発現率が高く、120μg/kg/minでも診断感度は同等であったため120μg/kg/minが推奨された⁷⁾。しかし、虚血の評価が存在診断にとどまっておらず、extentやseverityは考慮されていない。一方、米国で行われたアデノシン負荷と運動負荷の直接比較ではアデノシン負荷の方が運動負荷よりトレーサーの心筋集積率が大きく⁸⁾、血流欠損サイズが有意に大きかった(15.3% vs 12.6%, p<0.01)⁹⁾。これはアデノシンの方が運動より血流予備量比を増加させることと一致している¹⁾。日本でも同様に直接比較されたが、血流欠損サイズには差がなかった(13.1 vs 14.4, n.s.)¹⁰⁾。同一症例での検討においては、負荷が十分であれば理論上アデノシン負荷の方が欠損サイズが大きくなるはずであり、米国の検討ではこの理論に一致した結果が得られた。しかし日本の検討ではむしろ運動負荷の方が欠損サイズが大きめであった。これは120μg/kg/minという用量設定がそもそも最大充血誘発には足りない可能性を示唆している。

アデノシン負荷で120μg/kg/minが用量不足で負荷不十分になってしまうとしたらどうすればよいのか。我々が考案したのは中強度の運動負荷の併用である。運動をすると心仕事量が増加するため心筋代謝が亢進する。これに伴い心筋酸素分圧

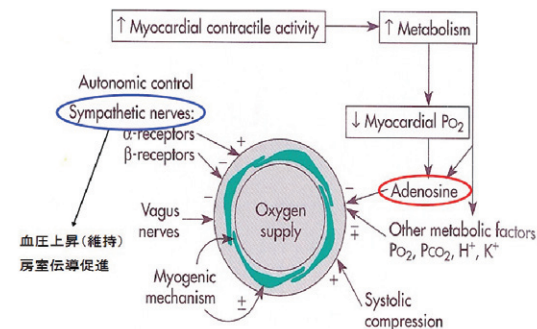


図5 運動に伴う内因性アデノシンの導入
運動をすると心仕事量が増加するため心筋代謝が亢進する。これに伴い心筋酸素分圧が低下し、これがtriggerとなって内因性アデノシンが増加して微小循環を拡張し、低下した酸素分圧を補う一連の反応が起こる。運動により交感神経活性も亢進するため、アデノシンの副作用である房室伝導障害や血圧低下を相殺して副作用発現の減少が期待できる。

Adenosine + Ergometer Protocol

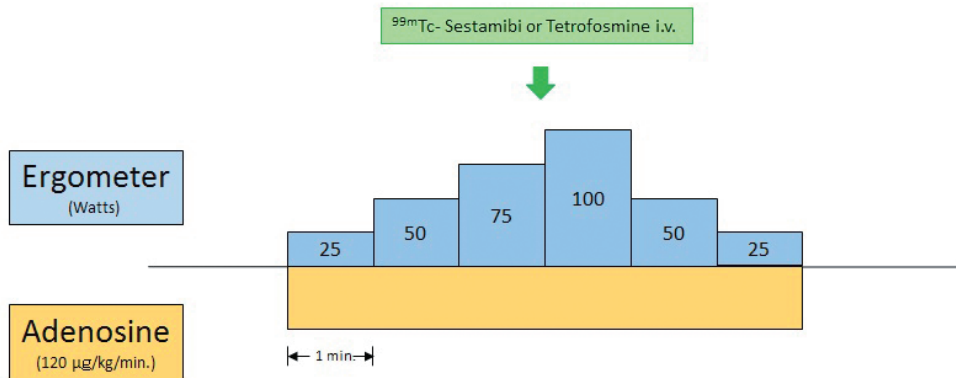


図6 Adenosine + Ergometer Protocol
運動はアデノシン投与と同時に開始し、25Wから100Wまで漸増して漸減して終了する。100Wまで漕げない例ではできるレベルまでで行う。

Sensitivity

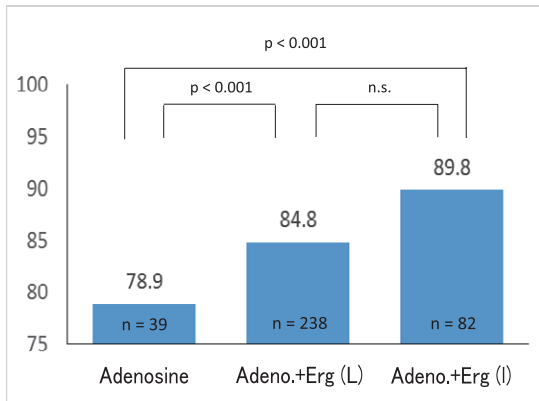


図7 中強度運動負荷併用による診断感度向上
負荷心筋SPECTと冠動脈造影を3か月以内に施行し得た連続359例での検討では、アデノシン単独負荷と比べ、中等度運動負荷併用で大きく診断感度が改善した。Erg: Ergometer, (L): 低用量(≤25W); (I): 中強度(>50W)。

Summed Difference Score

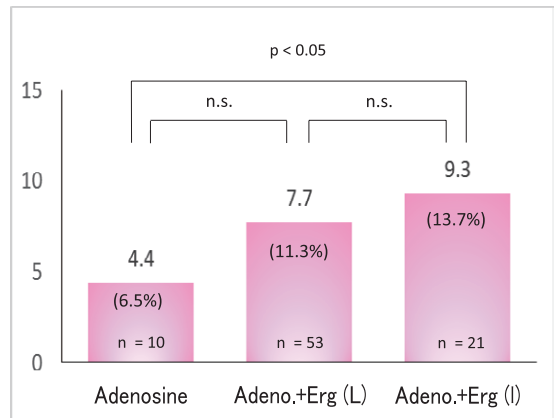


図8 中強度運動負荷併用による多枝病変例の虚血検出
多枝病変84例での検討。アデノシン単独では多枝病変でも虚血が10%を下まわり、軽症虚血と判定されてしまったが、中強度運動負荷併用により13.7%の高度虚血が誘発されており、多枝病変における過小評価を軽減する効果が期待できる。

が低下し、これが trigger となって内因性アデノシンが増加して微小循環を拡張し、低下した酸素分圧を補う一連の反応が起こる(図5)。アデノシンは通常通り120µg/kg/minで6分間投与し、運動はアデノシン投与と同時に開始して25Wから100Wまで漸増し、漸減して終了する(図6)。100Wまで漕げない例ではできるレベルまでで行う。このプロトコルにより外から投与するアデノシンと運動により動員される内因性アデノシンが相まって、負荷不十分を補えると仮定した。負荷心筋SPECTと冠動脈造影を3か月以内に施行し得た連続359例での検討では、アデノシン単独負

荷と比べ、中等度運動負荷(平均約80W)併用で大きく診断感度が改善した(78.9% vs. 89.8%, p < 0.001; 図7)。負荷心筋SPECTで過小評価しがちな多枝病変84例の検討では、アデノシン単独では虚血が10%を下まわり、軽症虚血と判定されてしまう。しかし中強度運動負荷併用により13.7%の高度虚血が誘発されており、多枝病変における過小評価を軽減する効果が期待できる(p < 0.05; 図8)。

《ドパミン負荷の不十分とその対処法》

ドパミン負荷は運動が十分でできず、気管支喘

Dobutamine + Ergometer Protocol

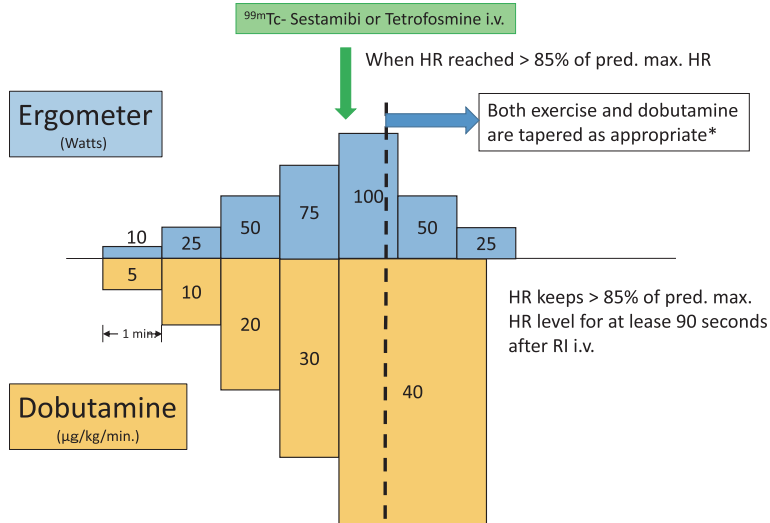


図9 Dobutamine + Ergometer Protocol

ドブタミンは1分ごとに、 $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量する。運動は10Wから1分ごとに100Wまで強度を上げる。Target HRを超えたらトレーサーを静注し、運動もドブタミンも90秒以上target HRを超えているように調整しながら減量し終了する。

息がある場合などに選択される第三の負荷法である。診断精度はジピリダモールやアデノシンと同等とみなされているが¹¹⁾、Tc-99m製剤では感度がやや低下すると報告されている¹²⁾。当院では運動が十分にできない患者が、活動性のある気管支喘息やカフェインを摂取してきてしまった場合にドブタミン負荷が選択されている。2010-2012の期間にドブタミン負荷心筋SPECTが行われたのは18例で、target HRに達しなかった負荷不十分例が14例(77.8%)に上った。これでは過小評価が避けられないと判断し、2013-2014には100Wまでの中強度の運動負荷を併用した(図9)。その結果、負荷不十分は1例もなかった。最高心拍数、ダブルプロダクトは2010-2012と比べ優位に増加した(117.5 vs. 140.5, $p < 0.001$; 19,971 vs. 27,641, $p < 0.001$)。ドブタミン負荷では終了後高心拍が長時間継続し、患者に不快感を与えがちであるが、本プロトコルでは回復期2分の時点での心拍数がドブタミン単独負荷と比べて有意に減少しており(2.7% vs 24.2%, $p < 0.001$)、患者もより快適に検査を受けることができると考えられる。負荷に要する時間と負荷室占拠時間も有意に短く(700.3秒 vs. 362.8秒, $p < 0.001$; 1,240.5秒 vs. 586秒, $p < 0.001$)、検査のスループット向上にも貢献できる方法と考えられた。近年高齢患者が多く、心不全

や冠動脈疾患等で β 遮断剤を服用している患者も少なくない。 β 遮断剤は長時間作動タイプのものが処方されていることが多く、検査当日を控えただけでは運動負荷においてもドブタミン負荷においてもtarget HRに達しないことが多い。このような場合においても中強度運動負荷併用のプロトコルは有用である。

《まとめ》

運動負荷においても薬剤負荷においても従来から踏襲されている負荷法を継続している施設が多いと思われるが、一度自施設の診断精度を算出してみていただきたい。感度、特異度が80~90%程度にならない場合には何かしら原因が存在するはずである。とくにTl-201からTc-99m製剤に切り替えた場合、心筋抽出率の違い等から同じ負荷法では診断感度が低下する可能性がある。

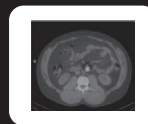
現在我が国で広く行われている負荷法は、運動負荷であっても薬剤負荷であっても負荷不十分になる可能性が高い。このことを踏まえて画像の解釈を行う必要があり、可能であれば負荷不十分を減らす工夫を取り入れることをお勧めする。本稿が負荷心筋SPECTの画像解釈と負荷法の再考にお役に立てれば幸いである。

《参考文献》

- 1) Leppo JA. Comparison of pharmacologic stress agents. J Nucl Cardiol 1996;3:S22-S26.
- 2) Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, et al. Equivalence between adenosine and exercise thallium-201 myocardial tomography: a multicenter, prospective, crossover trial. J Am Coll Cardiol 1992;20:265-75.
- 3) Klein R, Beanlands RSB, deKemp RA. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve: Technical aspects. J Nucl Cardiol 2010;17:555-70.
- 4) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013;34:2949-3003.
- 5) ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. J Nucl Cardiol. 2016. doi:10.1007/s12350-015-0387-x.
- 6) Jain M, Nkonde C, Lin BA, Walker A, Wackers FJ. 85% of maximal age-predicted heart rate is not a valid endpoint for exercise treadmill testing. J Nucl Cardiol. 2011;18:1026-35.
- 7) 坂田, 西村恒, 山崎, 西村重, 梶谷, 児玉他. SUNY4001(アデノシン)負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィの虚血検出に関する検討. 核医学 2004;41:123-32.
- 8) Pennell DJ, Ell PJ. Whole-body imaging of thallium- 201 after six different stress regimens. J Nucl Med. 1994;35:425-8.
- 9) Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, Verani MS. Equivalence between adenosine and exercise thallium-201 myocardial tomography: a multicenter, prospective, crossover trial. J Am Coll Cardiol. 1992;20:265-75.
- 10) 西村重, 西村恒, 山崎, 土井, 小西, 岩崎他. ²⁰¹Tl心筋シンチグラフィにおけるSUNY4001負荷法の臨床第Ⅲ相試験. 核医学 2004;41:143-54.
- 11) Travain MI, Wexler JP. Pharmacological stress testing. Semin Nucl Med. 1999;29:298-318.
- 12) Wu JC, Yun JJ, Heller EN, Dione DP, DeMan P, Liu YH. Limitations of dobutamine for enhancing flow heterogeneity in the presence of single coronary stenosis: implications for technetium-99m-sestamibi imaging. J Nucl Med. 1998;39:417-25.

GE Healthcare

From
Late
Disease
to
Early
Health



GEはEarly Health実現に向けてMolecular Imagingを使って世界の医療における変革を推進し、疾患が進行してからの医療(Late Disease)から早期診断・早期治療(Early Health)の確立を目指します。



GE imagination at work

販売名称：X線CT組合せ型PET/CT装置 Optima PET/CT500, Discovery PET/CT 600
 薬事承認番号：221AC8ZK00029000
 販売名称：核医学診断用装置 Discovery NM/CT 670
 薬事承認番号：222AC8ZK00088000
 販売名称：放射性医薬品合成設備 FASTab
 薬事承認番号：223008ZK00445000

DOC1215724

^{123}I -IMPを用いる簡便な非侵襲的脳血流定量法の開発**Development of a simple non-invasive microsphere quantification method for cerebral blood flow using ^{123}I -IMP****Ann Nucl Med 30(3): 242-249, 2016**大藤 亜里¹⁾ OFUJI Asato 三村 浩朗²⁾ MIMURA Hiroaki 山下 康輔¹⁾ YAMASHITA Kosuke
曾根 照喜²⁾ SONE Teruki 高木 昭浩³⁾ TAKAKI Akihiro 伊藤 茂樹⁴⁾ ITO Shigeki

《背景・研究目的》

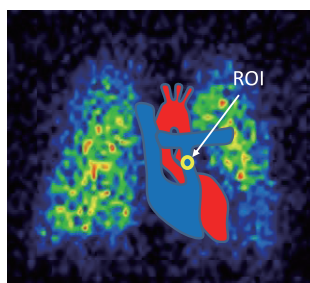
^{123}I -IMP, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECTを用いる非侵襲的脳血流定量法が提案されている。これらの薬剤を用いる非侵襲的脳血流定量法は画像解析により入力関数を得るため、その再現性および精度は侵襲的脳血流定量法より劣る。しかしながら、非侵襲的脳血流定量法では動脈採血を行わないため、他の侵襲的定量法に比べ、検査手技が簡便であり、患者の痛みが少ないという大きな利点がある。

したがって、非侵襲的脳血流定量法の再現性及び測定精度を改善することにより、その有用性は高まると考えられる。このため、臨床における再

現性および測定精度を保証するために、非採血の単純な入力関数決定法に基づいた新たな非侵襲的脳血流定量法が必要である。

^{123}I -IMPは静注後、初回循環時に極めて高率に肺に取り込まれ、その後徐々に動脈血中へ放出され脳内へ集積する。このため、肺への流入と肺からの洗い出しは動脈血中の ^{123}I -IMPの放射能濃度を反映するはずである。

本研究の目的は、Microsphere model (MS法)に基づいた簡便な入力関数決定法による、非侵襲的脳血流定量法(SIMS法)を開発し、この方法の臨床有用性を確認することである。



PA ROI setting

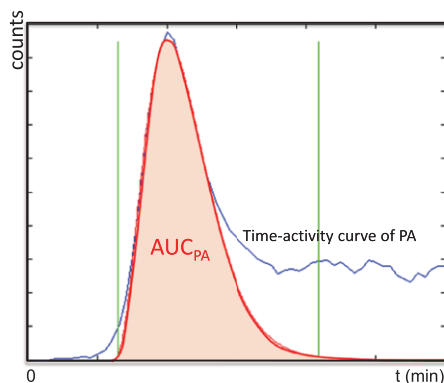


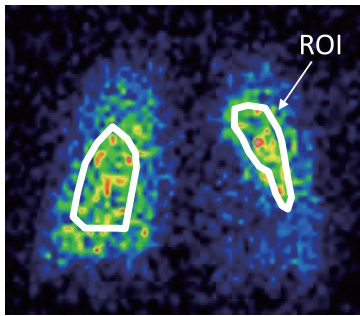
図1 肺動脈のtime-activity curveの典型例
TACの最初のピークからarea under the count-time activity curve(AUC)を求めた。
(Ann Nucl Med 30(3): 242-249, 2016)

1) 熊本大学大学院保健学教育部 〒860-8555 熊本市中央区黒髪2丁目40番1号
TEL : 096-342-2146 FAX : 096-345-1954 E-mail : asiato996@lemon.plala.or.jp
Kumamoto University, Graduate School of Health Science

2) 川崎医科大学

3) 富士フィルムRIファーマ株式会社

4) 熊本大学大学院生命科学研究所



Lung ROI setting

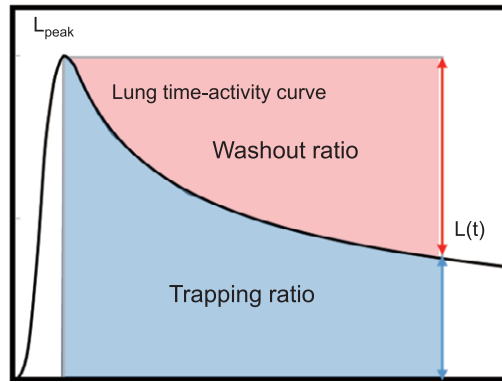


図2 肺の time-activity curve の典型例

肺の washout ratio は TAC 解析から求めた。肺のピーク放射能 (L_{peak})、肺の最大計数時間 (T)、および時間 t における肺の放射能 ($L(t)$) から、trapping ratio (TR) を求めた。肺の ROI は鎖骨下静脈、上大静脈と重ならない位置とした。(Ann Nucl Med 30(3): 242-249, 2016)

《対象・研究方法》

原理

MS 法では、rCBF 値は以下のように表される。

$$rCBF = C_b(t) / \int_0^t C_a(\tau) d\tau \quad (1)$$

$C_b(t)$ が ^{123}I -IMP 注射後の時間 t における脳内の放射能濃度で、 $C_a(\tau)$ が入力関数である。

胸部の RI-angiography 上で、肺動脈 (PA) および肺の時間放射能曲線 (TAC) を分析することにより肺への流入量および Washout ratio をそれぞれ求めた。 ^{123}I -IMP は静注後、初回循環時に極めて高率に肺野に取り込まれ、その後徐々に動脈血中へ放出され、血液脳関門を通過し脳へ集積する。したがって ^{123}I -IMP 投与直後からの胸部 RI-angiography による TAC を解析することによって、Washout ratio (WR) が算出可能になる。

PA の TAC と AUC の関係を図 1 に示す。肺への流入量は、PA の TAC 下の面積 (AUC) をその指標とした。

図 2 は肺の TAC と WR の関係である。肺のピーク放射能 (L_{peak})、肺の最大計数時間 (T)、および時間 t における肺の放射能 ($L(t)$) から、WR は以下のように定義した。

$$WR = 1 - \int_T^t L(t) dt / L_{peak} * (t - T) \quad (2)$$

入力関数が ^{123}I -IMP の肺への流入と肺からの洗い出しを反映すると仮定すると、入力関数は次の方程式から線形回帰により推定できる。

$$rCBF = C_b(t) / (a * AUC * WR + b) \quad (3)$$

定数 a 、 b は線形回帰分析によって求めることが

可能である。動脈採血値が胸部の RI-angiography から推定できるならば、入力関数 $\int C_a(\tau) dt$ は推定した入力関数と入れ替えることが可能である。

対象は、川崎医科大学附属病院および熊本大学附属病院において、 ^{123}I -IMP MS 法および ^{123}I -IMP RI-angiography が同時期に施行された 68 例および 9 例とした。

入力関数決定法のために川崎医科大学附属病院の 27 例を対象とし MS 法の入力関数と SIMS 法の入力関数を比較し回帰式を得た。その後、川崎医科大学附属病院の 41 例と熊本大学附属病院の 9 例において CBF を算出しそれぞれを比較した。

《結果》

図 3 は AUC と Washout ratio の積 (SIMS index) とオクタノール抽出カウントの関係である。SIMS index とオクタノール抽出カウントの間に良い相関が得られた ($r = 0.94$, $p < 0.01$, $n = 27$)。この回帰式を用いて、入力関数の指標からオクタノール抽出カウントを推定することが可能である。本法で入力関数を得るための回帰式は次のように得られた。

$$\int_0^t C_a(\tau) dt = 26.2 * AUC * WR + 836 \quad (4)$$

川崎医科大学附属病院の 41 例において MS 法と本法によって得られた rCBF 値の関係は、 $y = 0.92x + 4.0$, $r = 0.83$, $p < 0.01$, $n = 41$ であった。また、熊本大学附属病院で 9 例においては $y = 0.95x - 4.9$, $r = 0.97$, $p < 0.01$, $n = 9$ であった。

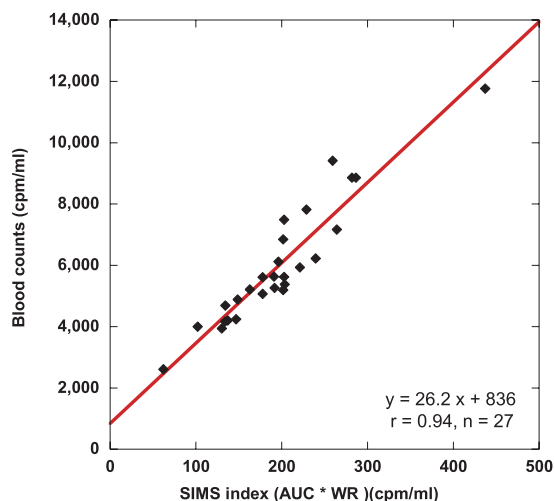


図3 血液カウントとSIMS indexの関係
rCBF算出のための回帰式は $y = 26.2x + 836$ ($r=0.94$, $p<0.01$)であった。
(Ann Nucl Med 30(3): 242-249, 2016)

《考 察》

本研究では、 ^{123}I -IMPの胸部RI-angiographyの肺動脈および肺野のTAC解析により入力関数を決定し、Microsphere modelに基づいた新たな非侵襲的脳血流定量法(SIMS法)を開発した。

本法は、肺への流入量と肺からのWashout ratioが動脈中の ^{123}I -IMPの放射能濃度を反映すると仮定し、これらの積を入力関数の指標とし、オクタノール抽出カウントとの回帰式から、入力関

数を推定する。この推定した入力関数を用いて、脳血流SPECT画像上でrCBF値を算出する簡便な非侵襲的脳血流定量法である。

^{123}I -IMP投与後の持続動脈採血によって得られたオクタノール抽出カウントと肺への流入量(AUC)および肺からのWRの積(SIMS index)の関係を比較した。両者には、非常に高い相関がみられた(図3)ことから、採血なしで入力関数を推定することが可能である。つまり、得られた両者の関係式を用いて、オクタノール抽出カウントを推定することで非採血の脳血流定量が可能である。

上述の入力関数決定方法を用いることでMicrosphere modelに基づいて得られたrCBF値はMS法によって得られたrCBF値と非常に高い相関が得られた。このことから、本法はMS法と同等に脳血流を評価することが可能であることが示唆された。

《結 論》

Microsphere modelに基づいた単純な入力関数決定法による、非侵襲的脳血流定量法(SIMS法)を開発した。SIMS法によって得られるrCBF値は、MS法と同等にrCBF値を評価可能である。このことから、SIMS法は、臨床的有用性が高いことが示唆された。

海外留学・研究報告

ドイツ・ヴュルツブルク通信(その3)

早川 延幸 HAYAKAWA Nobuyuki

《はじめに》

私は2015年5月から京都大学教育研究振興財団の助成金を受けドイツのヴュルツブルク大学病院核医学科・Comprehensive Heart Failure Center (CHFC)の樋口隆弘教授の元に留学しております。今回はヴュルツブルク通信の第3回ということで、こちらで行っている実験を中心にご紹介したいと思います。

《実験について》

動物実験は我々のデスクがある、大学病院核医学科の存在する建物からは5分ぐらい坂を下ったところにある、Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM)の一階、放射線管理区域内の実験室で行っています(図1)。この実験室には小動物用PET撮像装置(Siemens社製, Inveon)1台があり、ラットを中心とした小動物のPETスキャンを行っております(図2)。管理区域内にはPET撮像装置の他に、眞矢氏に第1回のヴュルツブルク通信で報告して頂いた標識設備や、クライオトーム、オートラジオグラフィに用いるイメージアナライザー、動物飼育用ラックなどの設備があります。実験動物はZEMMの地下2階にある飼育施設(ウサギは別棟にある動物舎)で飼育されており、管理区域内での飼育は1週間以内と決められています。放射性トレー



図1 Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM)

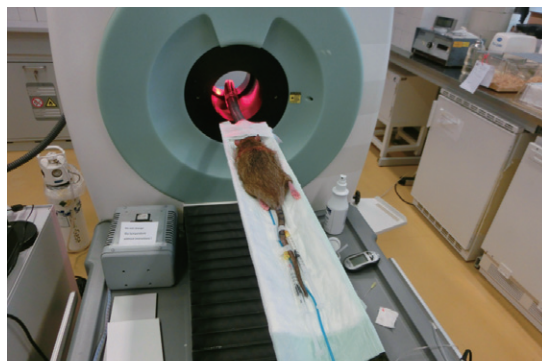


図2 小動物用PETを用いた実験中の様子

サーを製造している大学病院からZEMMの実験室まで、トレーサーを(遮蔽のため)数十kgある台車で運搬しなければならず少々大変です。新しいCHFCが現在建設中で今年完成予定であり、イメージングを含む動物実験を今後こちらで行う予定となっております。

私がヴュルツブルク大学での留学を始めた2015年5月からの1年間で、正常および各種疾病モデル(急性心筋炎、拡張型心筋症、糖尿病など)のラットやウサギを用いて、 ^{18}F -FDG、2-deoxy-2- ^{18}F -fluorosorbitol (^{18}F -FDS)、 ^{11}C -methionine、 ^{11}C -hydroxyephedrine (^{11}C -HED)、 ^{18}F -fluorobenzyltriphenyl phosphonium (^{18}F -FBnTP)、 ^{18}F -LMI1195といった各種PETトレーサーを用いたイメージングを行ってきました。動物実験に携わるのは初めてでしたが、ここで使用できるPETトレーサーの種類の多さに驚かされました。実験のある日は朝から夕方まで休まず実験を行うことも多く、緊張感も伴うため、実験が終わる頃にはくたくたになることもしばしばです。多い時では一日に20匹以上のラットにPETスキャンを行ったこともあり、長い時には夜中まで実験が続くこともありました。PET撮像後に目的臓器の切片の作成や放射能測定をすることもあり、スムーズに実験が進むよう分担作業を行っております。得られた切片にはオートラジオグラ

Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Würzburg

Oberdürrbacher Straße 6, 97080 Würzburg, Germany

TEL : +49 931 201 44904 FAX : +49 931 201 6 444 00 E-mail : nobhaya@kuhp.kyoto-u.ac.jp

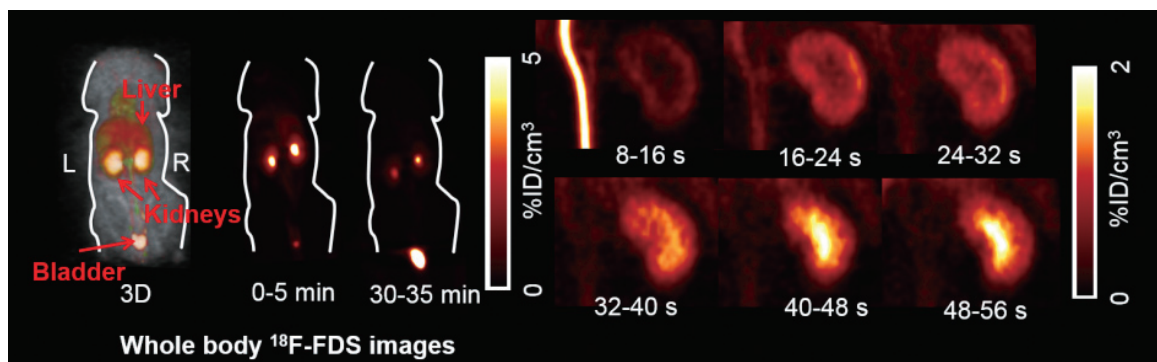


図3 正常ラットの ^{18}F -FDS PET画像

フィヤ染色を行い、時にはマイクロオトラジオグラフィが行われます。実験により得られたデータを元に解析を行い、樋口教授とディスカッションをして適宜解析を追加し、さらに練り上げて結果を出していきます。最初の頃は動物実験のいろはも分からない状態でしたが、不慣れであった実験機器、実験動物や解析ソフトの扱い方も1年も経つと慣れて参りました。

我々の研究内容の1例として、 ^{18}F -FDSを用いた腎動態イメージングについて少しご紹介させていただきます。 ^{18}F -FDSは甘味料などとして用いられるソルビトールの類似化合物で、 ^{18}F -FDGを還元することで比較的容易に合成が可能です。ソルビトールは糸球体で濾過される一方尿細管からの分泌が乏しく、この類似体である ^{18}F -FDSは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAと同様に糸球体濾過量の推定に有用と考えました。 ^{18}F -FDSは静注後、急速に腎臓から排泄され、他臓器への集積は低く、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAと類似した体内分布を示しました(図3)。また、生体内での安定性や極めて低い蛋白結合率も確認されました。その合成のしやすさと ^{18}F 標識化合物であることも相まって、有望な腎動態イメージングのPETトレーサーであると考えております¹⁾。

さて、ドイツでは日本に比べて動物実験に対する規制が厳しく、個人が動物実験を行うためには1週間にわたる講義を受け、ライセンスを取得する必要があります。また実験計画も日本のように自施設の動物実験委員会の承認を受けなければならないだけでなく、管轄する行政機関による許可が必要となります。実験動物の健康状態も日々チェックして記録しており、使用した実験動物の記録の提出も求められます。時に適切な動物管理ができていないかチェックするための査察も入ります。法に違反する場合は罰則もあります。動物実験に対する倫理的・法的規制に関する日本とドイツの大きな違いを感じました。

動物実験の他に、我々のグループではラジオアイソトープを用いた細胞実験も精力的に行っており、こちらも参加させて頂いたのは貴重な経験となりました。

《終わりに》

ドイツに来た当初(というより今でもですが)、日本とは言語も文化も異なる環境に置かれストレスを感じるが多かったですが、家族とともに過ごしたドイツでの日々は大変貴重なものであり、この一年の写真を見返すとこみ上げてくるものがあります。早朝の尿管結石で救急病院を受診することになったのはさすがに辛かったですが、これも今となっては良い思い出です。ドイツでは基本的に日曜日は店が閉まり買い物が出来ませんが、その代わり美しい自然の中をドライブして知らない街を訪れてみたり、子供と公園で遊んだりして家族とゆっくりすごすのがまた楽しいです。アウトバーンは無料で基本的に速度制限が無いのは有名ですが、一般道でも郊外では基本的に制限速度が100km/hなので、少々遠くても気軽に日帰り旅行が可能です。仕事の面ではこれまで経験の乏しかった動物実験に携わる事ができたこと、また、ここに来ることがなければ絶対に知り合うことが出来なかったであろう、背景、専門分野が異なる人々と出会い、一緒に仕事を出来ることが何事にも代えがたい財産であると思います。留学生活はもう少し続きますが、知識と経験を吸収すべく引き続き頑張っていきたいと思います。

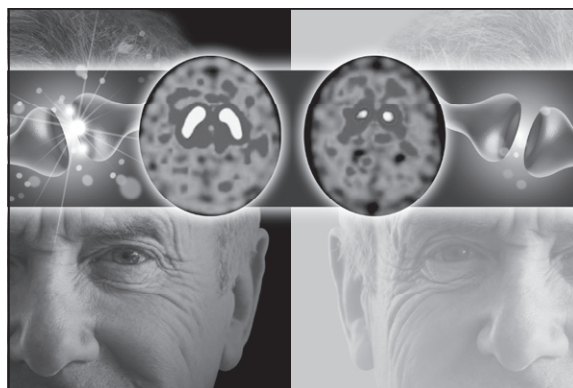
《参考文献》

- 1) Wakabayashi H, Werner RA, Hayakawa N, et al Initial Preclinical Evaluation of ^{18}F -fluorodeoxysorbitol PET as a Novel Functional Renal Imaging Agent J Nucl Med. 2016 Mar 24. [Epub ahead of print]

編集後記

前号で本誌 website 開設のお知らせをして2ヶ月経ちました。紙面ではお知らせしたものの、まだ広く利用されるには至っていないものと思います。コンテンツについては今月号発行と同時に改定され、新たな情報が追加されますので一度サイトを訪れてみてください。少しずつ情報を充実させ、核医学に関する新旧の情報を幅広く提供できるようにしたいと思いますので今後ご支援をお願い致します。

さて、今月号では東京医大の笠井先生に心筋シンチの負荷法に関する知見と現状への注意喚起を記事にしてもらいました。心筋虚血を正確に診断するための正しい検査法が詳細に述べられており、検査に関与する先生や医療スタッフ必読の書です。本誌を定期購読されていない関係の方にも是非、掲載されているwebのご紹介をいただければ幸いです。(編集委員長)



(症例提供: 順天堂大学医学部附属順天堂医院)

資料請求先
 **日本メジフィジックス株式会社**
 〒136-0075 東京都江東区新砂3丁目4番10号
 製品に関するお問い合わせ先 ☎ 0120-07-6941

nihon
medi+physics

処方箋医薬品^注
 放射性医薬品・脳疾患診断薬

薬価基準収載

ダットスキャン[®] 静注

放射性医薬品基準イオフルパン (123I) 注射液

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

®:登録商標

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

弊社ホームページの“医療関係者専用情報”サイトでSPECT検査について紹介しています。

<http://www.nmp.co.jp>

2015年1月作成

核医学装置QC用線源

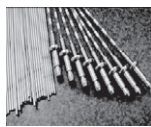
装置のデータ精度に心配ありませんか？

ガンマカメラ検出器
 精度管理用線源



⁵⁷Co 370MBq

PET検出器用校正線源



⁶⁸Ge

ドーズキャリブレーション用
 チェック線源



⁶⁸Ge 37MBq

お問合せ・ご注文は

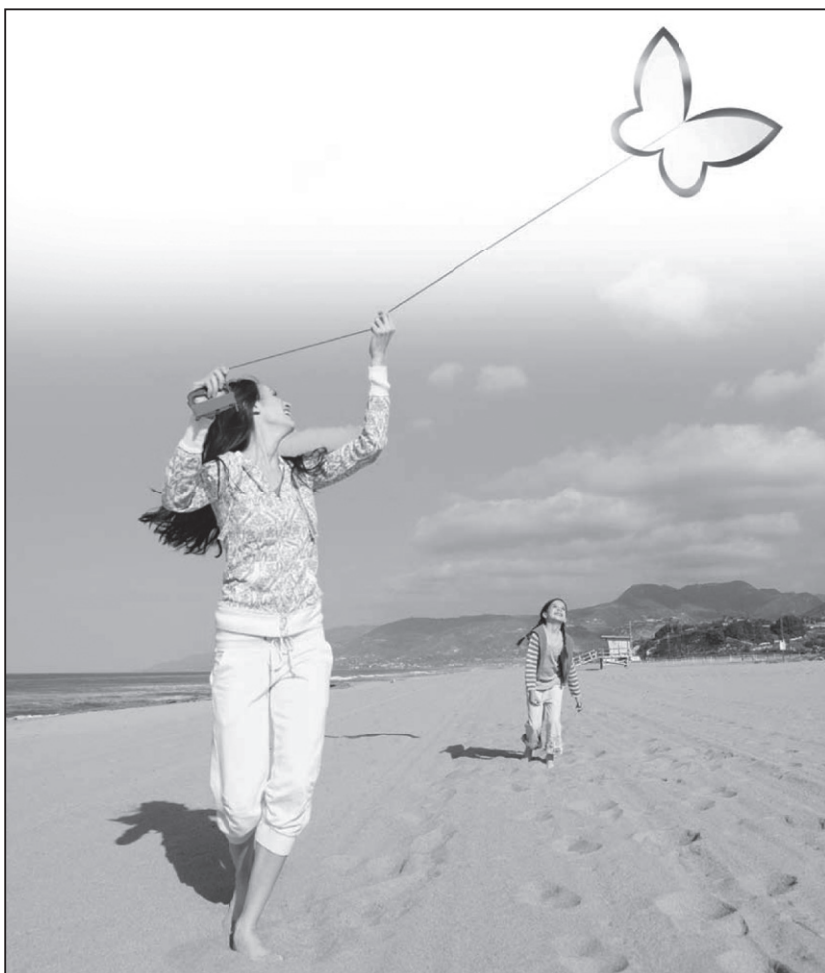
公益社団法人
 **日本アイソトープ協会**
 Japan Radiokotope Association
 医薬品・アイソトープ部 放射線源課

〒113-8941
 東京都文京区本駒込2-28-45
 TEL: 03-5395-8031 FAX: 03-5395-8054

製品輸入元

株式会社 千代田テクノル 

〒113-8681
 東京都千代田区湯島1-7-12 千代田御茶の水ビル
 TEL: 03-3816-2271 FAX: 03-5803-7085
 URL: <http://www.c-technol.co.jp>



遺伝子組換えヒト型甲状腺刺激ホルモン製剤 薬価基準収載

タイロゲン[®] 筋注用0.9mg

ヒトチロトロピン アルファ(遺伝子組換え)筋注用凍結乾燥製剤
生物由来製品/処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、
添付文書をご参照ください。

 **Thyrogen[®]**
thyrotropin alfa for injection

SANOFI GENZYME 

製造販売元
サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
<http://www.sanofi.co.jp>

資料請求先
コールセンター くすり相談室
フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03) 6301-3010

2016年7月作成
GZJP.THYR.16.05.0362

FUJIFILM

Value from Innovation



放射性医薬品・神経内分泌腫瘍診断薬

処方箋医薬品※ 薬価基準収載

オクトレオスキャン® 静注用セット

Octreoscan® Injection

インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) 注射液 調製用

※注意—医師等の処方箋により使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能又は効果】

神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

神経内分泌腫瘍(NET)であってもソマトスタチン受容体(SSTR)を発現していない場合は検出できないことに留意すること。また、インスリンノーマについてはSSTRの発現が他のNETに比べて少ないため、本剤により検出できない場合があることに留意すること。

【用法及び用量】

1. インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)注射液の調製

バイアルAの全量をバイアルBに加えて振り混ぜた後、常温で30分間放置する。

2. ソマトスタチン受容体シンチグラフィ

通常、成人には本品111MBqを静脈内投与し、4時間後及び24時間後にガンマカメラを用いてシンチグラムを得る。必要に応じて、48時間後にもシンチグラムを得る。投与量は、患者の状態により適宜増減する。

必要に応じて、断層像を追加する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

腎機能障害を有する患者(本剤は主に尿中に排泄されるため、被曝線量が増加する可能性がある。)

2. 重要な基本的注意

(1) 診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限度にとどめること。

(2) オクトレオチド酢酸塩等のソマトスタチンアナログによる治療が行われている患者においては、本剤の腫瘍への集積が抑制され、診断能に影響を及ぼす可能性が考えられるため、オクトレオチド酢酸塩等の休薬を検討することが望ましい。なお、休薬することにより離脱症状が発現する可能性があるため、休薬の要否及び休薬期間は、患者の状態及び使用製剤を考慮して決めること。休薬する場合は、患者の症状の変化に十分注意すること。

3. 副作用

承認前の臨床試験における安全性評価対象症例(国内第Ⅲ相試験+国内追加第Ⅲ相試験)63例中、副作用は7例(11.1%)8件に認められ、主な副作用は、潮紅2件(3.2%)、ほてり2件(3.2%)であった。

また、海外で行われた臨床試験における安全性評価対象症例365例中、副作用は1例(0.3%)に潮紅、頭痛、各1件が認められた。

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

		0.1～5%
精神・神経系	頭痛	
血管障害	潮紅、ほてり	
その他	熱感、ALT増加、AST増加	

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

※その他の使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

製造販売元

富士フイルム RIFAーマ株式会社

資料請求先: 〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

TEL03(5250)2620

ホームページ: <http://fri.fujifilm.co.jp>

輸入先: Mallinckrodt Medical B.V.(オランダ)

2015年12月作成

TOSHIBA

Leading Innovation >>>

TOSHIBA

Celesteion

より鮮やか

TOF

450ps以下の
TOF時間分解能

反対方向に放出される2つのガンマ線を検出するPET装置。
この2つのガンマ線が入射する時間差を測定する技術がTOFです。
CelesteionのTOFは時間分解能450ピコ秒以下を達成。
より鮮やかなPET画像を生み出します。

より広い

Large Bore

ガントリ開口径900mm(CT)
最大FOV700mm

CT部900mm、PET部880mmの開口は広々とした
快適な検査環境を実現するだけでなく、
固定具を利用できるなど検査の幅を広げます。
また、700mmのFOVは上肢を下げた体位、
大柄な被検者の検査にも十分対応できます。

より低被ばく

AIDR 3D

最大50%ノイズ低減、
75%の被ばく低減効果

AIDR 3Dは収集された投影データ上で、
統計学的ノイズモデル、スキャナーモデルを
用いてノイズを低減します。
さらに、アナトミカルモデルを用い、画像再構成の中で
ノイズ成分のみを抽出して繰り返し除去します。

求められるPET-CTを、ここに。

本当に医療の現場で必要とされるPET-CT装置とは何か…。
東芝は、世界初のガントリ移動方式PET-CT装置を世に送り出して以来、これを常に模索し
続けてきました。そしていま、TOFとLarge Boreを採用することで、より鮮明に、より快適に、
より広範囲を正確に検査できるPET-CTが誕生しました。
Celesteion —— ベストフィットを追求したPET-CTを、ここに。

Large Bore PET-CTシステム

CelesteionTM

東芝メディカルシステムズ株式会社

本社 〒324-8550 栃木県大田原市下石上1385番地
<http://www.toshiba-medical.co.jp>

東芝スキャナ Celesteion PCA-9000A
認証番号:226ADBZX00032000

放射線診療研究会会長 橋本 順
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143 東海大学医学部専門診療学系画像診断学
臨床核医学編集委員長 百瀬 満 (発行者、投稿先)
〒162-8666 新宿区河田町8-1 東京女子医科大学 画像診断学・核医学講座
TEL. 03-3353-8111 FAX. 03-5269-9247 E-mail: momose.mitsuru@twmu.ac.jp
臨床核医学編集委員 井上優介, 波田伸一郎, 小泉 潔, 戸川貴史, 橋本 順, 本田憲業, 百瀬敏光

2016年7月20日発行