

高解像度¹³N-アンモニアPET画像のfeature-trackingによる右心室ストレインと心筋虚血との関連

河窪, 正照
九州大学大学院医学研究院保健学部門

長尾, 充展
東京女子医科大学画像診断学・核医学講座

山本, 篤志
東京女子医科大学画像診断学・核医学講座

中尾, 梨沙子
東京女子医科大学循環器内科

他

<https://hdl.handle.net/2324/6781058>

出版情報 : SHINZO KAKU IGAKU. 25 (1), pp.13-17, 2023. The Japanese Society of Nuclear Cardiology
バージョン :
権利関係 :



高解像 ^{13}N - アンモニア PET 画像の feature-tracking による 右心室ストレインと心筋虚血との関連

Right Ventricular Strain Derived from ^{13}N -ammonia PET and Myocardial Ischemia

河窪正照¹ 長尾充展² 山本篤志² 中尾梨沙子³ 松尾有香²
金子恒一郎² 渡邊絵里³ 坂井晶子³ 佐々木雅之¹ 坂井修二²
Masateru Kawakubo¹ Michinobu Nagao² Atsushi Yamamoto²
Risako Nakao³ Yuka Matsuo² Koichiro Kaneko² Eri Watanabe³
Akiko Sakai³ Masayuki Sasaki¹ and Shuji Sakai²

九州大学大学院医学研究院保健学部¹

東京女子医科大学画像診断学・核医学講座²

東京女子医科大学循環器内科³

Department of Health Sciences, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University¹

Department of Diagnostic Imaging & Nuclear Medicine, Tokyo Women's Medical University²

Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical University³

和文抄録

目的： ^{13}N - アンモニア PET から右室長軸ストレイン (RV-LS) 解析を開発し、心筋虚血と右室壁運動との関連を検討した。

方法：冠動脈病変もしくは冠動脈病変疑いで ^{13}N - アンモニア PET 検査が施行された 93 名を summed stress score (SSS) によって、SSS>12 の重症虚血群、4≤SSS≤12 の中等度群、SSS<4 の正常群に分けた。さらに、冠動脈狭窄と過去の梗塞歴のない患者を無作為に 10 名抽出して対照群とした。各群の負荷時と安静時の RV-LS を比較した。

結果：重症虚血群および中等度虚血群の負荷時の RV-LS の絶対値は、正常群および対照群よりも低かった。正常群および対照群において負荷時の RV-LS の絶対値は、安静時に対して増加した。

結論： ^{13}N - アンモニア PET ストレイン解析は心筋虚血に伴う右室壁運動低下を定量する新技術である。

Abstract

Objective: It is important to assess myocardial motion for not only left ventricle but also right ventricle. We developed a feature-tracking (FT) algorithm for use with electrocardiography-gated high-resolution ^{13}N -ammonia positron emission tomography (PET) imaging. Previously, we reported that the left ventricular strain value derived from PET-FT analysis can detect a decrease of ischemic myocardium motion. Further, the PET-derived left ventricular longitudinal strain (LS) value was validated referred to cardiac magnetic resonance. In the present research, we applied right ventricular (RV) strain analysis based on the FT algorithm to high-resolution ^{13}N -ammonia PET images, and investigated the association between myocardial ischemia and RV myocardial motion.

Methods: Ninety-three patients with coronary artery stenosis > 50%, diagnosed by coronary computed tomography angiography, and 10 controls were retrospectively analyzed. RV-LS in the free wall was measured by a FT technique on the resting and stressed ^{13}N -ammonia PET images of horizontal long-axis slices. The patients were sub-grouped according to summed stress score (SSS) values: SSS>12 as severe ischemia [n=13], 4≤SSS≤12 as moderate ischemia [n=29], and SSS<4 as normal [n=51]. Stress and resting RV-LS were compared in each of the four groups. Multiple comparisons of RV-LS among the four groups were performed in the stress and resting state.

Results: Decreased absolute RV-LS values at stress in the groups of severe and moderate ischemia were observed with respect to those in the groups of normal and control. Increased absolute RV-LS values at stress state in patients with normal and control were observed with respect to those at resting state.

Conclusion: We measured RV myocardial LS using FT in high-resolution cine imaging of ^{13}N -ammonia PET. The results of this study suggest that PET-derived RV-LS is useful for detecting reduced RV myocardial motion due to ischemia in the patients with coronary artery disease.

Key words: ^{13}N -ammonia PET, Feature-tracking, High-resolution cine imaging, Myocardial ischemia, Right ventricular strain

原稿受理日：2022 年 2 月 10 日、修正原稿受理日：2022 年 10 月 5 日、採択日：2022 年 10 月 12 日

1. 背景

心筋シンチグラフィは心筋の局所的な虚血を検出する有用な画像診断法であり、慢性冠動脈疾患における機能的虚血の診断においてはゴールドスタンダードと考えられている^[1]。また、虚血性心筋症では冠動脈の支配領域に応じて虚血心筋の運動性が低下することや、左心室の運動性の低下に関連して右心機能も障害されることが報告されている^[2]。したがって、心筋虚血では左心室の運動性だけでなく、右心室の運動性を評価することも重要である。¹³N-アンモニアを放射性医薬品とする positron emission tomography (PET) による心筋シンチグラフィは、従来の single photon emission tomography (SPECT) による心筋シンチグラフィよりも信号収集効率や検出器の性能が高く、空間分解能の高い画像が得られる。近年ではこの利点を、左心室の乳頭筋虚血の診断に活用した報告もある^[3]。さらにこの技術革新は、SPECT では困難であった PET 画像による右心室の描出を可能にした。われわれはこれまでに、cardiac magnetic resonance (CMR) で用いられている feature-tracking (FT) アルゴリズムに基づくストレイン解析手法を独自に開発し、さまざまな臨床研究に応用してきた^[4, 5]。さらには CMR-FT が、追加の画像収集を一切必要とせず、あらゆるデジタル画像に容易に応用できる後処理技術であるという利点に着目し、心筋 PET イメージングへの応用も報告してきた。これらの報告では、PET-FT 解析で得られた左心室のストレイン値が虚血心筋の運動機能の低下を検出できることや、冠動脈灌流域における局所の心筋血流予備能が低下した症例では PET 画像から計測した局所的な左室ストレインが低下していることを示した^[6]。また、PET-FT 解析による左室長軸ストレイン値が同一患者の CMR-FT から得られた左室長軸ストレイン値とよく一致することを報告した^[7]。さらにわれわれは、右冠動脈が左右の心筋を栄養することに着目し、右室心筋虚血症例では右室心筋運動が低下しているという仮説を立てた。したがって本研究では、FT アルゴリズムに基づく右心室のストレイン解析を高解像 ¹³N-アンモニア PET 画像に応用し、右室心筋虚血と右室心筋運動性との関連を調査した。

2. 方法

2.1 対象

本研究は東京女子医科大学および九州大学の倫理審査委員会の承認のうえで実施された後ろ向き研究である。既知の冠動脈病変もしくは冠動脈病変疑いで ¹³N-アンモニア PET 検査が施行された 263 名患者のうち、50 % 以上の冠動脈狭窄と診断された 95 名から、右心室の描出が良好であった 93 名（平均 68 歳）を対象とした。対象症例には右室肥大患者は含まれていなかった。さらに、冠動脈狭窄と過去の梗塞歴のない患者を無作為に 10 名抽出して対照群とした（平均 41 歳）。対象は summed stress score (SSS) によって、SSS>12 の重症虚血群、4≤SSS≤12 の中等度群、SSS<4 の正常群に分けられた。

2.2 ¹³N-アンモニア PET イメージング

PET 画像データは LSO 検出器 (4.0 × 4.0 × 20.0 mm crystals) 搭載の Biograph mCT (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) を用いて 3 次元リストモードで収集された。まず、減弱補正用の computed tomography スキャン (120 kV, 20 mAs, and 3-mm slice collimation) が実施され、¹³N-アンモニア (185 MBq, 5 mCi) を静脈投与後すぐに心電図同期の安静時 PET スキャン (16 frames/cardiac cycle) が実施された。その後、アデノシン負荷剤 (0.12 mg/kg/min) が投与された 3 分後に ¹³N-アンモニア (555 MBq, 15 mCi) を追加投与し、心電図同期の負荷時 PET スキャンが実施された。収集された画像データは syngo.via (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) を用いて、TrueX+TOF (ultraHD-PET)、iteration 2, subset 21、画像サイズ 200 mm、カーネルサイズ 6 ピクセルの Gaussian filter の条件で再構成された。さらに、再構成された心電図同期画像は、心中部の水平長軸 (HLA) 断面 (pixel size of the cine images was 3.2 × 3.2 mm, with a 3.0-mm slice thickness) の uptake 10–100% (グレースケール gamma = 1.3) で処理されて解析に用いられた。

2.3 右心室長軸ストレイン解析

すべての画像処理は、MATLAB2020a (version 9.8; Mathworks Inc., Natick, MA, USA) を用いて、安静時および負荷時の PET 画像に対して実装された。PET 画像による右室長軸ストレインの FT 解析のフ

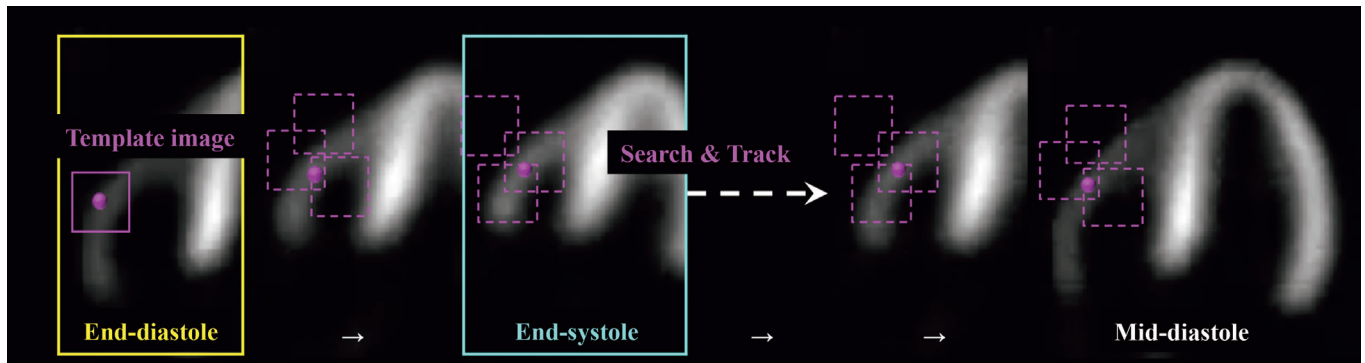


図1 Template matching based feature-tracking in cine imaging of positron emission tomography.

The points of endocardium are tracked with template matching for a cardiac cycle (yellow and blue squares). The template image centered on each point at end-diastole was tracked (magenta square).

ローを示す。まず、拡張末期の水平長軸画像において右心室の心内膜を手動線で定義した。手動線は過去の検討を参照して自動的に7つの点に置き換えられ、各点の座標を中心とするテンプレート画像（24 × 24 pixels）が自動的に作成された^[8]。テンプレートマッチング法（search pixel 32 × 32）による次のフレーム画像とのマッチングが全フレームで実施され各点は1心拍の16フレームにわたって自動的に追跡された（図1）。右心室内膜を代表する7点の座標は各フレームにおいて、7点をスプライン曲線で近似され、その曲線の長さから次式によって右心室長軸のストレイン（ ε ）を算出した。

$$\varepsilon [\%] = \frac{L_t - L_D}{L_D} \times 100$$

ここで、 L_t はあるフレームにおける心内膜長、 L_D は拡張末期における心内膜長である。最後に、1心拍16フレームにおける最小ストレイン値を右心室の収縮期長軸ストレイン（RV-LS）として定義した。RV-LSは負の値を取り、絶対値が高いほど心筋運動が大きく絶対値が低いほど心筋運動が小さいことを示す。

2.4 統計解析

すべての統計解析はGraphPad Prism（version 8.1.2 Mac, GraphPad Software, La Jolla, CA）を用いて実施され、有意水準は0.05とした。すべてのデータの正規性はShapiro-Wilk検定によって確認された。重症虚血群、中等度虚血群、正常群、および対照群の負荷時と安静時のRV-LSをone-way analysis of varianceとTukey post hoc analysisにより比較した。

また各群において、負荷時および安静時のRV-LSをpaired t-testによって比較した。

3. 結果

表1に対象患者の臨床背景と¹³N-アンモニア PET検査により得られたパラメータを示す。重症虚血群、中等度群、および正常群はそれぞれ13名、29名、および51名であり、右冠動脈が90%以上の狭窄と診断された患者は13名であった。

重症虚血群、中等度虚血群、正常群、および対照群における負荷時および安静時のRV-LSの比較を図2に示す。重症虚血群および中等度虚血群の、負荷時のRV-LSの絶対値は、正常群および対照群よりも低かった。また、中等度虚血群の安静時のRV-LSの絶対値は対照群よりも低かった。正常群および対照群において負荷時のRV-LSの絶対値は、安静時に対して増加した。

4. 考察

本研究で、右心室の描出不良によって画像解析が実施できなかったのは95例中3例（3%程度）であった。このことは、¹³N-アンモニア PET画像とfeature-tracking解析の高い親和性を示していると考ええる。また、PET-FTによるストレイン解析の解析者内および解析者間の再現性はCMR-FTと同等に優れることが報告されており^[6, 7]、PET-FTによるストレイン解析の高い臨床応用性が期待できる。

負荷時における重症および中等度虚血群のRV-LSの絶対値は、正常群および対照群のRV-LSよりも低下していた。また、本研究の重症および中等度虚血群42例のうち、右心室を栄養する右冠動脈病変を有したのは34例と約8割を占めていた。これらの結果は、虚血性心筋症の運動性が冠動脈の支配領域に応じて低

表 1 Baseline patient characteristics and ^{13}N -ammonia PET measurements

Characteristics	SSS>12	4≤SSS≤12	SSS<4	Control
Number	13	29	51	10
Age [year]	69 ± 12	68 ± 11	67 ± 10	41 ± 15
Male/Female	9/4	21/8	31/20	6/4
Cardiovascular risk factor				
Hypertension	8	20	39	0
Dyslipidemia	7	24	36	0
Diabetes mellitus	8	18	17	0
Smoking	6	13	24	0
Positive family history	3	8	11	0
Clinical history of CAD				
History of myocardial infarction	2	8	5	0
Previous PCI	5	9	7	0
Previous CABG	1	5	2	0
Ammonia PET measurements				
SSS	20 ± 6	7 ± 3	1 ± 1	2 ± 3
SRS	6 ± 6	2 ± 3	0 ± 1	1 ± 1
SDS	14 ± 8	5 ± 3	0 ± 1	1 ± 2
Stress MBF [mL/g/min]	1.51 ± 0.41	1.94 ± 0.51	2.30 ± 0.67	2.43 ± 1.00
Resting MBF [mL/g/min]	1.03 ± 0.21	0.94 ± 0.25	0.99 ± 0.26	1.06 ± 0.28
Global-MFR	1.5 ± 0.5	2.1 ± 0.5	2.4 ± 0.8	2.2 ± 0.6
Resting LVEDV [mL]	102 ± 35	88 ± 23	85 ± 29	71 ± 15
Resting LVESV [mL]	42 ± 28	31 ± 19	27 ± 21	17 ± 5
Resting LVEF [%]	62 ± 15	67 ± 13	73 ± 10	76 ± 5

Unless otherwise indicated, data are presented as the mean ± standard deviation. CAD: coronary artery disease, PCI: percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass grafting, PET: positron emission tomography, SSS: summed stress score, SRS: summed rest score, SDS: summed difference score, MBF: myocardial blood flow, MFR: myocardial flow reserve, LV: left ventricular, EDV: end-diastolic volume, ESV: end-systole volume, EF: ejection fraction.

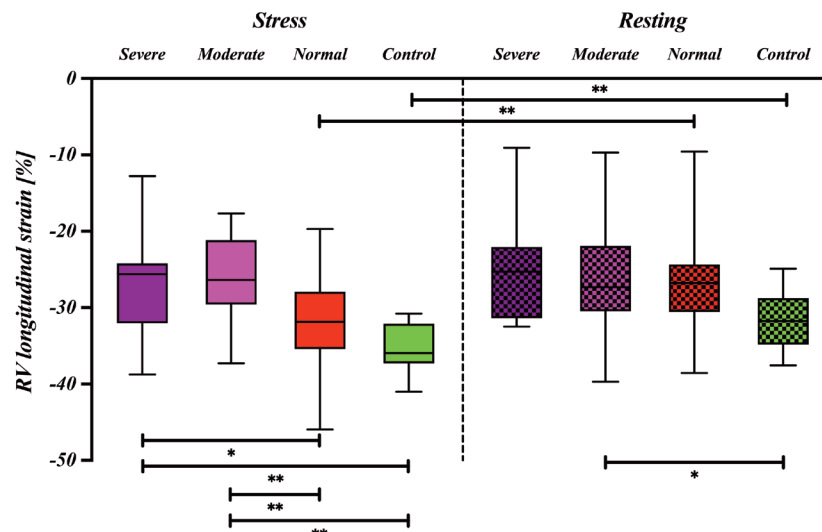


図 2 Systolic longitudinal strain values according to ischemic severity.

Right ventricular free-wall longitudinal strain values in patients with SSS>12 as severe (purple/dark purple), with 4≤SSS≤12 as moderate (pink/dark pink), with SSS<4 as normal (red/dark red), and control (green/dark green).

**P<0.01, *P<0.05. RV: right ventricular, SSS: summed stress score.

下することを示した過去の報告と一致する^[2]。以上から、本研究のRV-LSは心筋虚血による右心室の機能低下を示したと考える。また、PET-FTによる左室ストレインは左室心筋における負荷時の運動機能変化を反映することが報告されている^[6]。本研究において正常群および対照群で観察された、負荷時の安静時

に対するRV-LSの絶対値の増加は、運動負荷による一時的な心筋運動の増加を示唆していると考ええる。左室心筋の負荷および安静時の運動機能変化は超音波画像診断によって報告がなされているが^[9]、超音波画像診断は右心室の描出に限界があることが一般的に知られている。高解像PETイメージングは右心室を良

好に描出できるため、超音波画像の欠点を補い、右心室の負荷および安静時の運動機能の変化を明らかにできる可能性がある。また、現在では PET イメージングや半導体 SPECT イメージングの技術革新により、myocardial flow reserve (MFR) の算出も可能である。本研究では SSS に基づく虚血重症度と RV-LS との関連を検討したが、MFR は局所心筋の虚血を定量できることが大きな利点の 1 つであり、すでに MFR に基づく心筋の冠動脈支配領域の虚血と右室長軸ストレインとの関連も報告されている^[8]。右心室は虚血性心疾患だけでなく、肺動脈疾患や先天性心疾患といった右心負荷を伴う疾患においても大きな注目がなされており、PET イメージングは右室心筋の虚血と運動機能とを一度の検査で定量できる新たなイメージングとしても期待できる。

本検討で右室の描出が不十分であった 2 名は、右室が画像収集視野外に存在していた症例であった。PET 検査は画像収集視野が広く、多くの場合は右心室も描出可能である。しかし、現在の心筋虚血検査では SPECT 検査が広く用いられており、提案技術は SPECT イメージングへの応用可能性を検証できていない。しかしながら、SPECT 装置の性能の向上や画質改善は現在も進められており、近い将来に右室の描出性が向上することが期待される。本検討は、右室が描出された核医学画像データに対して右室のストレイン解析アルゴリズムが動作することは、少なくとも示すことができたと考える。したがって、1 度の SPECT 検査で安静時と負荷時の右室心筋の血流と運動性を評価する心臓核医学検査の将来性を示したと考える。

5. 結論

本研究の結果、¹³N- アンモニア PET ストレイン解析は心筋虚血に伴う右室壁運動の低下を定量できる技術であることを示すことができた。現在は SPECT 画像で右心室を明瞭に描出することは困難であるものの、今後のさらなる技術革新によって SPECT 画像の質の向上や PET 検査の普及が進むことが期待できる。本研究の独自の解析手法は、心臓核医学画像に新しい解析の可能性を提案する技術である。

謝辞 本論文内容の一部は、第 31 回日本心臓核医学会総会・学術大会にて発表し、第 10 回学会賞技術部門賞

を受賞しました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

利益相反 本論文内容について他者との利益相反はない。

カラー図表は J-STAGE 公開版を参照

〈参考文献〉

- [1] 日本循環器学会. 慢性冠動脈疾患診断ガイドライン (2018 年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_yamagishi_tamaki.pdf
- [2] Stathogiannis K, Mor-Avi V, Rashedi N, Lang RM, Patel AR. Regional myocardial strain by cardiac magnetic resonance feature tracking for detection of scar in ischemic heart disease. *Magn Reson Imaging* 2020; 68: 190-6.
- [3] Nakao R, Nagao M, Yamamoto A, Fukushima K, Watanabe E, Sakai S, et al. Papillary muscle ischemia on high-resolution cine imaging of nitrogen-13 ammonia positron emission tomography: Association with myocardial flow reserve and prognosis in coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2020; 29: 293-303.
- [4] Kawakubo M, Nagao M, Ishizaki U, Shiina Y, Inai K, Yamasaki Y, et al. Feature-tracking MRI fractal analysis of right ventricular remodeling in adults with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2019; 1: e190026.
- [5] Kawakubo M, Yamasaki Y, Kamitani T, Sagiya K, Matsuura Y, Hino T, et al. Clinical usefulness of right ventricular 3D area strain in the assessment of treatment effects of balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison with 2D feature-tracking MRI. *Eur Radiol* 2019; 29: 4583-92.
- [6] Kawakubo M, Nagao M, Yamamoto A, Nakao R, Matsuo Y, Fukushima K, et al. ¹³N-ammonia positron emission tomography-derived endocardial strain for the assessment of ischemia using feature-tracking in high-resolution cine imaging. *J Nucl Cardiol* 2022; 29: 2103-14.
- [7] Kawakubo M, Nagao M, Kikuchi N, Yamamoto A, Nakao R, Matsuo Y, et al. ¹³N-ammonia positron emission tomography-derived left-ventricular strain in patients after heart transplantation validated using cardiovascular magnetic resonance feature tracking as reference. *Ann Nucl Med* 2022; 36: 70-81.
- [8] Kawakubo M, Nagao M, Yamamoto A, Nakao R, Matsuo Y, Kaneko K, et al. ¹³N-ammonia PET-derived right ventricular longitudinal strain and myocardial flow reserve in right coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49: 1870-80.
- [9] Picano E, Pisanisi E, Venneri L, Agrusta M, Mottola G, Sicari R. Stress echocardiography. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2137-49.