

ポジトロン CT による N-13 アンモニアの心筋への取り込みの検討：肥大型心筋症を中心に

Positron computed tomography for myocardial uptake of N-13 ammonia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: A preliminary study

吉田 勝哉  
氷見 寿治  
今井 均  
宿谷 正毅  
増田 善昭  
稲垣 義明  
山崎統四郎\*  
館野 之男\*

Katsuya YOSHIDA  
Toshiharu HIMI  
Hitoshi IMAI  
Masaki SHUKUYA  
Yoshiaki MASUDA  
Yoshiaki INAGAKI  
Toshiro YAMASAKI\*  
Yukio TATENO\*

**Summary**

In the present study, positron computed tomography (PCT) was used to evaluate the myocardial uptake of N-13 ammonia in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Eight subjects including two normal persons, four patients with HCM, and two with old myocardial infarction (OMI) were selected for the study. N-13 ammonia was administered intravenously as a bolus and, commencing with the tracer injection, serial 30-second PCT scans were performed.

The results were summarized as follows:

1. The first scan exhibiting cardiac blood pool images revealed a reduced left ventricular cavity in the HCM subjects.
2. After clearance of N-13 from the cardiopulmonary vasculature, the left ventricular myocardium was clearly visualized and an increased myocardial mass with characteristic morphology was demonstrated in the HCM subjects.
3. Detailed analysis of the time-activity curves of the blood pool and myocardium derived from these serial scan images disclosed two uptake phases in the uptake mode of N-13 ammonia. In the initial phase within three minutes, the myocardial uptake of N-13 was rapid in the normal and OMI sub-

千葉大学医学部 第三内科  
千葉市亥鼻 1-8-1 (〒280)  
\*放射線医学総合研究所臨床研究部

The Third Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine, Inohana 1-8-1, Chiba 280

\*The National Institute of Radiological Sciences

Received for publication August 24, 1984; accepted October 2, 1984 (Ref. No. 28-14)

jects, whereas its significant delay was observed in the HCM subjects. This may reflect an abnormal initial extraction of N-13 ammonia in the HCM patients compared with the other subjects.

4. Subsequently, in the second phase, which was characterized by a gradual increase of N-13 in the myocardium, the HCM subjects revealed higher uptake ratios than did the others. This may indicate an increased extraction of metabolites of N-13 ammonia during the second phase.

These preliminary results underscore the usefulness of dynamic PCT with N-13 ammonia for the assessment of HCM.

#### Key words

Positron computed tomography

N-13 ammonia

Hypertrophic cardiomyopathy

### はじめに

肥大型心筋症の病態にはまだ不明の点が多いが、現在、心エコー図法、心臓カテーテル検査、心筋生検法などにより、肥大の様式、血行動態、あるいは組織像などが明らかにされつつある。また成因についてはカテコールアミンとの関連、遺伝的背景についてもヒト白血球抗原の検索がそれぞれ注目されている<sup>1-3)</sup>。しかし、心筋の血流や代謝についての検討は、従来あまり行われていない。

ポジトロン核医学は、炭素 (<sup>11</sup>C)、窒素 (<sup>13</sup>N)、酸素 (<sup>15</sup>O) など、生体の主要構成元素の同位体が利用でき、しかも定量性の良い画像が得られるので、心筋の血流や代謝の非侵襲的な定量的評価が可能になると期待されている<sup>4)</sup>。我々は1982年以来、放射線医学総合研究所において、心筋血流をみる標識化合物とされている <sup>13</sup>N-アンモニア (<sup>13</sup>NH<sub>3</sub>) を使用した心臓のポジトロン CT イメージングを行っている<sup>5-7)</sup>。今回は肥大型心筋症を対象に、心筋への <sup>13</sup>NH<sub>3</sub> の取り込みを検討し、正常および心筋梗塞例と比較検討したので報告する。

### 対象と方法

対象は正常2例、慢性期心筋梗塞2例、肥大型心筋症4例である (Table 1)。慢性期心筋梗塞例 (症例3, 4) はともに典型的な臨床所見、心電図変化、酵素変化を示し、冠動脈造影にて前下行枝1枝に狭窄を有する前壁梗塞の症例である。肥大型

心筋症例のうち症例5, 6, 7は心機図、心エコー図、心臓カテーテル検査を、症例8は心機図、心エコー図検査を行った。これらの所見と理学所見や心電図所見を総合して、症例5, 6, 8は閉塞性肥大型心筋症、症例7は心尖部肥大型心筋症と診断した。また症例8はNYHA分類III<sup>o</sup>のうっ血性心不全を有し、他の7例はいずれも心不全を認めなかった。なお症例8はその後大動脈破裂にて死亡し、剖検にて診断を確定した。

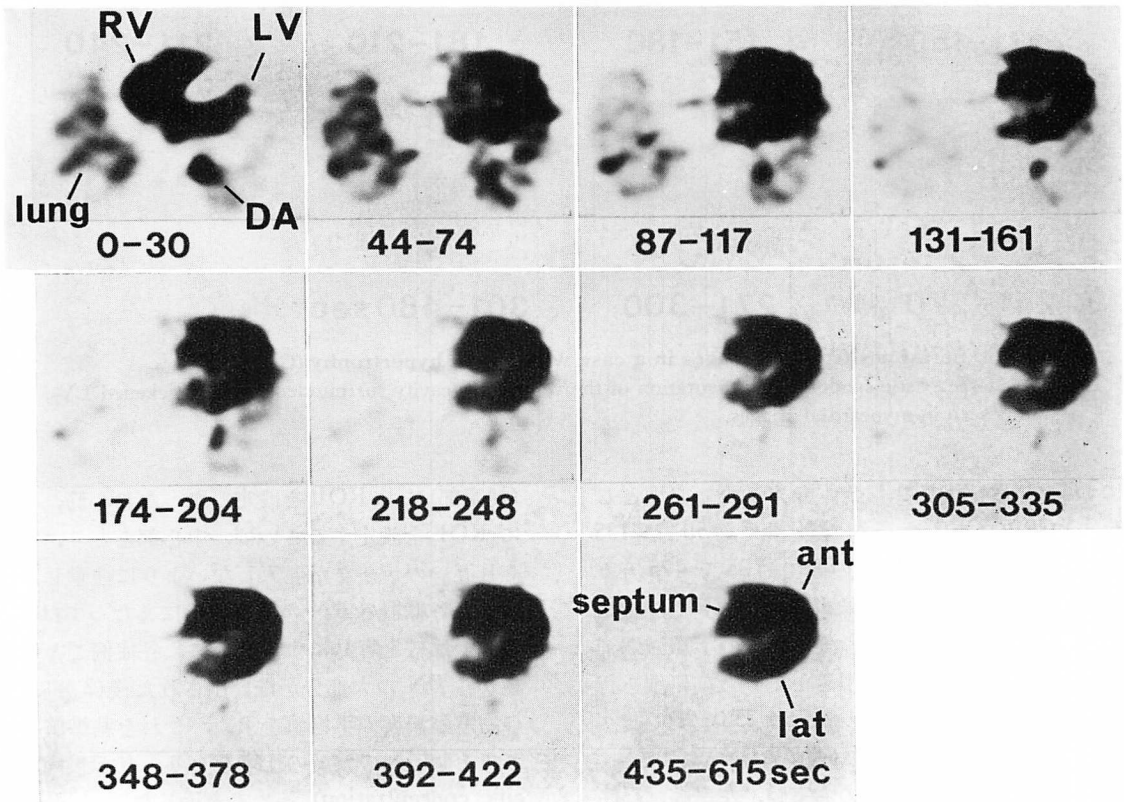
<sup>13</sup>NH<sub>3</sub>水溶液は放医研サイクロトロンと<sup>13</sup>NH<sub>3</sub>自動合成装置を使って生成した<sup>8)</sup>。また使用したポジトロンCT装置「POSITOLOGICA-II」は、直径85cmの円周上に160個のBGO検出器を配列したリング3層から成り、18mm間隔で5スライスの撮影を同時に行うことができる<sup>9)</sup>。空間分解能は、半値幅として視野中心および周辺部においてそれぞれ9.2mm, 12mmである。感度はリング内およびリング間スライスで28.4, 37.7kcps/ $\mu$ Ci/mlである。

撮影にあたって、<sup>13</sup>NH<sub>3</sub>平均16mCi (10~28mCi)を上腕正中静脈から約3秒以内で静注し、さらにその後生理食塩水約10mlでフラッシュして急速注入とした。症例2を除く7例は、静注開始と同時に30秒ずつ10回同一部位で連続データを収集した。なお1回のデータ収集につき13.5秒のデータ転送時間を要したので、全体で422秒を必要とした。症例3, 4, 6, 7, 8についてはさらに同一部位で180秒のデータ収集を追加した。症例2では、60秒ずつ5回データ収集を行った。このさい1回のデータ収集につきデータ転送

**Table 1. Clinical profiles of the subjects**

Case	Age (years.) Sex	Diagnosis	Left ventricular pressure gradient	Congestive heart failure
1	34 M	Normal		
2	50 M	Normal		
3	63 M	OMI (ant)	(-)	(-)
4	51 M	OMI (ant)	(-)	(-)
5	64 M	HOCM	(+) provocation	(-)
6	38 M	HOCM	(+) at rest	(-)
7	48 M	HCM (apical)	(-)	(-)
8	56 F	HOCM		(+)

OMI=old myocardial infarction; ant=anterior; H(O)CM=hypertrophic (obstructive) cardiomyopathy.



**Fig. 1. Serial positron CT images in a case with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (Case 5).**

The reduced left ventricular cavity is seen in a blood pool image and the remarkably thickened interventricular septum compared to the anterior and lateral walls is demonstrated in myocardial images.

RV or LV=right or left ventricle; DA=descending aorta; ant or lat=anterior or lateral wall of the ventricle; septum=interventricular septum.

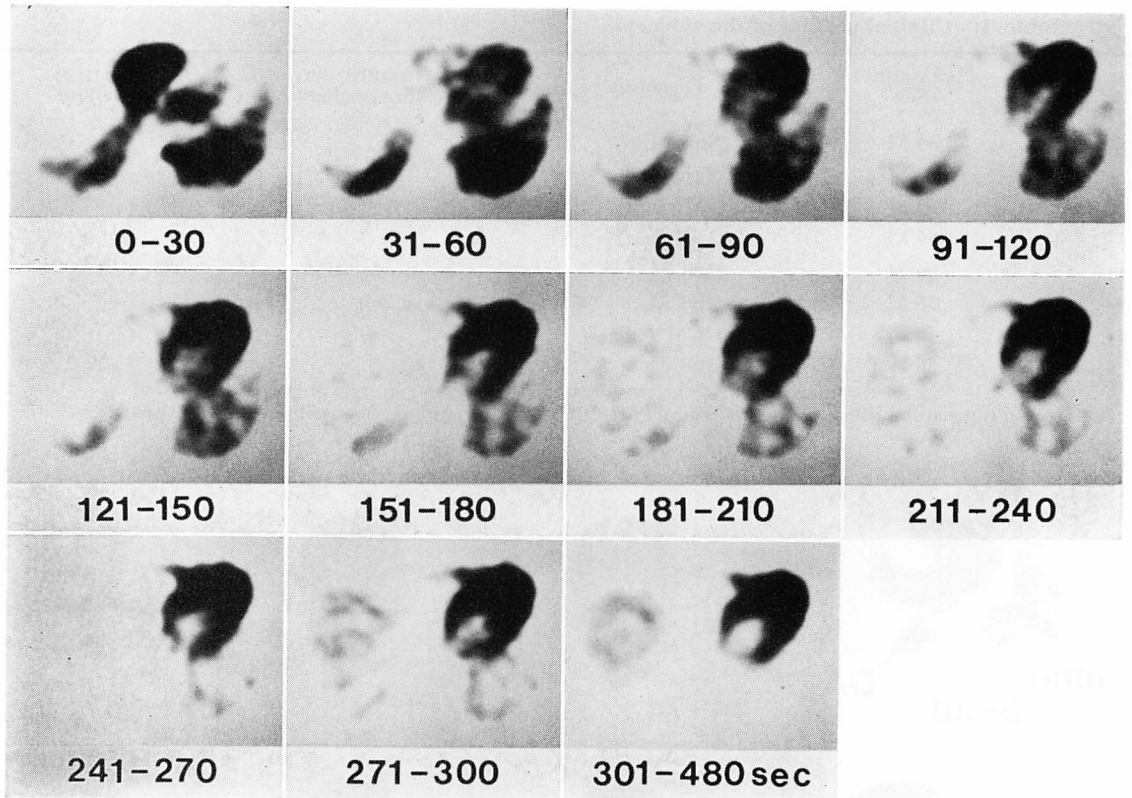


Fig. 2. Serial positron CT images in a case with apical hypertrophy (Case 7).

A characteristic spade-like configuration of the ventricular cavity surrounded by the thickened LV wall is seen in myocardial images.

に17秒を要したので、全体で368秒を必要とした。収集カウントは最初の30秒で約50万~135万カウント、392~422秒の間で約25万~75万カウントであった。また画像再構成にさいし、検出器の感度不均一補正、患者測定部位の $\gamma$ 線減弱補正、偶発同時計数の差し引きといった前処理を行った。復元画像のマトリックスは $256 \times 256$ 、ピクセルサイズは $2 \times 2$  mmである。

さらに得られた横断像の右室腔、左室腔、心筋に関心領域 (ROI) を設定して、1ピクセルあたりの $^{13}\text{N}$  の濃度を求め、減衰の補正を行って時間放射能曲線を作成した。症例3,4については、健常心筋として梗塞が存在しないと考えられる左室側壁を選んだ。また前壁の $^{13}\text{N}$  の低集積部位

(梗塞部)にもROIを設定した。なお心筋、心腔にROIを設定するさいは、中心部をとり、それぞれ互いのデータが混入しないように注意した。

また各臓器の $^{13}\text{N}$  の濃度表示にあたっては、症例間の比較を容易にするために、各症例ごとに心腔から $^{13}\text{N}$  の大部分が洗い出された後(2分以後)の右室腔濃度の平均値を求め、これを基準値1としてそれぞれの濃度の比率をとり、比濃度 (specific concentration) として表示した。

## 結 果

### 1. 画 像

$^{13}\text{NH}_3$  静注後最初に収集したデータから心プール像を得た。左室中央レベルでは、右室腔、左

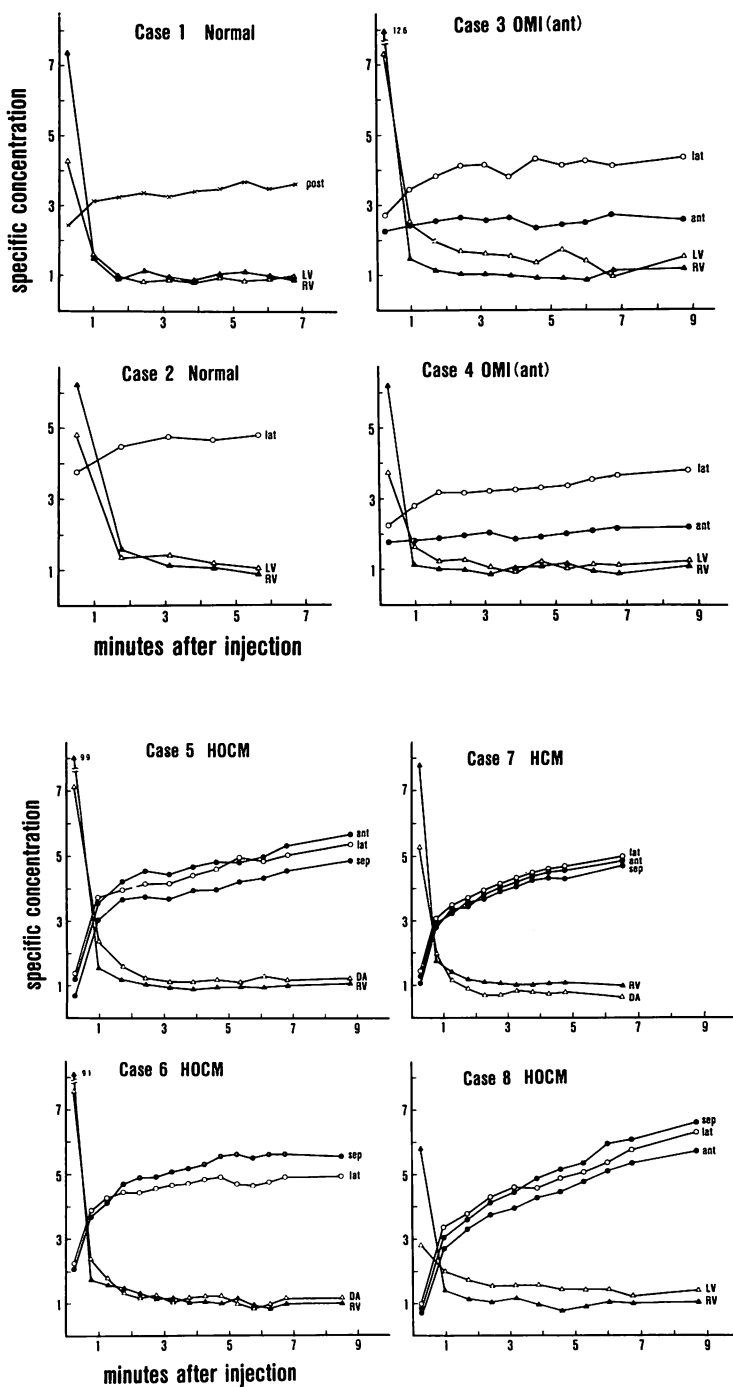


Fig. 3. Time-activity curves of the blood pool and myocardium.

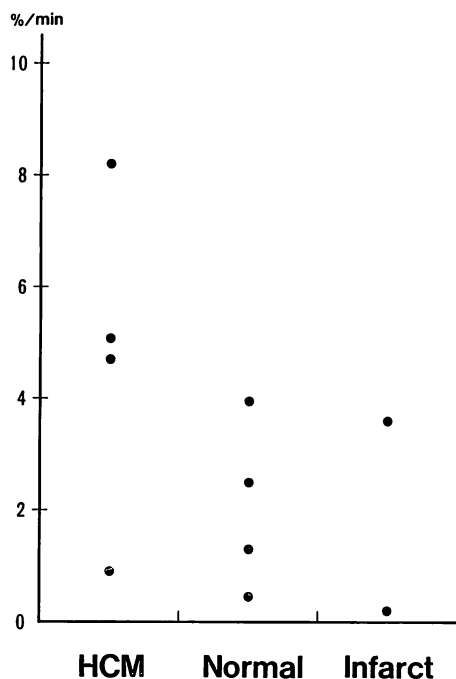


Fig. 4. Changes in myocardial N-13 activity (percent/min.) during phase II.

室腔, 下行大動脈が描出された (Figs. 1, 2). 閉塞性肥大型心筋症例では左室腔の狭小化が示された (Fig. 1). また肥大型心筋症例では左室および中隔の心筋部位が左室腔周囲の透亮像として示された (Figs. 1, 2). その後, 心腔からは速やかに, 肺からも除々に  $^{13}\text{N}$  が洗い出され, 心筋横断像が得られた. 正常例 (症例 1, 2) では, 左室および中隔心筋への  $^{13}\text{N}$  の集積は同様であった. 心筋梗塞例 (症例 3, 4) では, 梗塞部と考えられる前壁で  $^{13}\text{N}$  の集積が低下していた. 閉塞性肥大型心筋症例では中隔を中心に (Fig. 1), 心尖部肥大型心筋症例では心尖部を中心に (Fig. 2), それぞれ左室心筋が全体に著明に肥厚していた. 症例 7, 8 では, 右室壁も心前方に明瞭に描出された.

## 2. 時間放射能曲線 (Fig. 3)

### 1) 心 腔

右室腔, 左室腔とも最初  $^{13}\text{N}$  は高濃度を示し

た. 全例で右室腔の濃度は左室腔のそれより高かった. その後, 両心腔とも  $^{13}\text{N}$  は速やかに洗い出され, 2分以後にはほぼ一定の濃度を示した. うっ血性心不全を伴う症例 8 では, 左室腔からの  $^{13}\text{N}$  の洗い出しが, 他の 7例に比べて遅延していた.

### 2) 心 筋

心筋の時間放射能曲線は, 静注後約 3分までの心筋への取り込みの相 (第 1相) と, その後, 濃度が漸増傾向を示す第 2相に分けることができた.

第 1相において, 正常心筋と考えられる症例 1, 2の後壁および側壁心筋, 症例 3, 4の側壁心筋へは, いずれも  $^{13}\text{N}$  が速やかであった. 症例 3, 4で, 梗塞心筋と考えられる前壁への  $^{13}\text{N}$  の集積も, 正常心筋と同様, 速やかであったが,  $^{13}\text{N}$  の濃度は梗塞の存在しない側壁よりともに低下していた. 一方, 症例 5~8の肥大型心筋症例では, 関心領域を設定した全部位で, 症例 1~4の健常および梗塞心筋に比べ, 明らかに心筋への  $^{13}\text{N}$  の集積が遅延していた.

また静注 3分以後 (第 2相) の心筋の時間放射能曲線を一次曲線にあてはめ, 1分あたりの濃度増加率を検討した. 肥大型心筋症例では各症例とも部位による差がみられなかったため, それぞれ全部位での平均値を用いた. 全例で 3分以後も心筋の  $^{13}\text{N}$  濃度が漸増し, とくに肥大型心筋症の症例 5, 7, 8 では他症例に比べ, より増加する傾向を示した (Fig. 4).

## 考 接

我々は 1982年より,  $^{13}\text{NH}_3$  を用いて, 正常および心筋梗塞例を対象に, 心臓のポジトロン CT イメージングを行ってきた<sup>5-7)</sup>. その結果,  $^{13}\text{NH}_3$  静注と同時に同一部位の連続データを収集する dynamic study の方法を試みると, 最初に心プール像が得られ, その後, 心腔, 肺から  $^{13}\text{N}$  が洗い出されて心筋横断像が描出されることを報告した. これにより, 最初得られる心プール像では梗塞部位の表現として心室瘤の描出が, 次いで得

られる心筋横断像では低集積による心筋梗塞の部位診断が可能であった<sup>5,7)</sup>。

今回はこの方法を肥大型心筋症例に試みたが、最初得られる心プール像では、本症の特徴として左室内腔の狭小化が描出された。さらに心筋横断像では、閉塞性肥大型では心室中隔を中心に、心尖部肥大型では心尖部を中心に、左室心筋の肥厚が描出された。

さらに定量性が良く、感度が優れているポジトロン CT の特徴を生かし、dynamic study による連続横断像の心腔、心筋に関心領域を設定し、時間放射能曲線を作成して検討した。この方法により、まずうっ血性心不全を呈した症例では、左室腔からの  $^{13}\text{N}$  の洗い出しが遅延していることが示され、循環時間の延長を示唆するものと思われた。

さらに心筋について時間放射能曲線を見ると、静注後3分までの1相と、その後の2相に分けることができた。Lockwood らは、臨床例で  $^{13}\text{NH}_3$  静注後の動脈血を経時的に採取し、 $^{13}\text{N}$  の濃度に占める  $^{13}\text{NH}_3$  そのものと、その代謝産物の割合を検討した<sup>10)</sup>。それによると、すでに静注後3分で  $^{13}\text{N}$  の一部を代謝産物が占め、5分後には大部分が代謝産物に置き変っていた。彼らはこの理由を、 $^{13}\text{NH}_3$  は静注後数分以内に全身の臓器で代謝され、その代謝産物(おそらくグルタミンなど)が再び血中に流出して肝に集積するためと考えている。この考えに従えば、我々の示した1相での濃度増加は主として  $^{13}\text{NH}_3$  の心筋への取り込みにより、2相で濃度が漸増するのは  $^{13}\text{NH}_3$  の代謝産物、おそらくグルタミンなどの心筋への取り込みによると思われる。

肥大型心筋症では、1相で心筋への  $^{13}\text{N}$  の集積が正常心筋や梗塞心筋に比べ遅延する傾向を示した。この理由として、次の3者が考えられる。第1に肥大型心筋症のような病的な心筋では、 $^{13}\text{NH}_3$  の心筋への取り込みが必要であること、第2に心拍動や呼吸による動きの影響のため、心腔と心筋の  $^{13}\text{N}$  の濃度が画像上混じり合う可能性がある

こと、かつまた肥厚した心筋では心腔の影響を受けにくいので、最初の集積が遅延してみえること、第3に心不全による循環時間の延長という三つの理由である。

これらの理由のなかで我々がもっとも注目しているのは、第1の可能性である。 $^{13}\text{NH}_3$  の心筋への取り込みが異常であることは、肥大型心筋症のように心筋細胞の肥大、錯綜配列といった組織異常を示し、さらに経過が長くなると線維化も進行する<sup>11)</sup>病的な心筋では十分ありうると思われる。

しかし閉塞性肥大型心筋症の症例でも、病変がより強いと思われる中隔部で他部位と傾向に差がないことなどから、第2、第3の可能性も問題になる。心臓のポジトロン CT イメージングでは、心拍動や呼吸による動きの影響のために、心腔と心筋の  $^{13}\text{N}$  の濃度が画像上混じり合うことが問題になる<sup>12,13)</sup>。今回は心腔、心筋ともその中心部に関心領域を設定し、互いの影響を受けないように注意した。しかし厳密には、その影響について十分検討する必要がある、今後なんらかの補正法を試みる予定である。

心不全があり、循環時間が延長すれば、第1相で心筋への  $^{13}\text{N}$  の集積が遅延する。症例8は心不全状態であったが、症例5,6,7は臨床所見も心不全を認めず、左室腔からの  $^{13}\text{N}$  の洗い出しも速やかであった。したがって症例5,6,7については、循環時間の延長のみでは第1相の集積の遅延は説明できないと思われる。

これらの問題を解決し、今後さらに有効な情報を得るためには、dynamic study のさいの1回のデータ収集時間をさらに短縮して、心腔、心筋の時間放射能曲線から心筋内に想定したコンパートメントモデルを解析し、 $^{13}\text{NH}_3$  の心筋への取り込み率や、局所心筋血流の定量評価を試みることも一つの方法である。このためには、ポジトロン CT 装置の感度や高計数率特性、心腔と心筋の  $^{13}\text{N}$  濃度の画像上の混じり合いの補正、partial volume effect の補正などが問題になる。今後さらに検討を進めたい。

第2相では, 全例で  $^{13}\text{N}$  の濃度が漸増する傾向を示した. Schelbert らは,  $^{13}\text{NH}_3$  は一回循環で大部分が心筋に取り込まれ, その後ほぼ一定の濃度で留まると報告した<sup>14)</sup>. しかしこれはイヌの冠動脈に直接  $^{13}\text{NH}_3$  を注入した実験によるものである. 静注時は, 前述したように, 全身で代謝された  $^{13}\text{NH}_3$  の代謝産物が血中に流出する可能性がある. また肥大型心筋症のような病的な心筋を対照とした検討も行われていない. 彼らは静注後2~3分後に収集したデータから局所血流の評価を試みているが<sup>15)</sup>, 今回の我々の結果から  $^{13}\text{NH}_3$  の代謝産物が取り込まれる可能性もあるので, 第2相での局所血流の定量化には問題があると思われる.

肥大型心筋症例のうち症例5,7,8では, 他の症例に比べ, 第2相で濃度がより増加する傾向を示した. 肥大型心筋症における心筋代謝の検討は, 心筋生検時にいくつかの酵素活性の測定が試みられている<sup>16,17)</sup>以外, まだほとんど行われていない. 今回の結果は,  $^{13}\text{NH}_3$  の代謝産物, おそらくグルタミンなどが, 肥大型心筋症でより多く取り込まれることを示唆するものであり, この点に関しては今後さらに検討を進めたい.

## 要 約

肥大型心筋症4例に  $^{13}\text{NH}_3$  を用いたポジトロン CT イメージングを行い, 正常2例, 心筋梗塞2例と比較検討した. データ収集は  $^{13}\text{NH}_3$  静注と同時に30秒ずつ連続的にを行い, つぎの結論を得た.

1.  $^{13}\text{NH}_3$  静注と同時に収集したデータから心プール像が得られ, 肥大型心筋症例では左室内腔の狭小化が描出された.
2. その後得られる心筋横断像では, 肥大型心筋症例で左室心筋が肥厚している様子が描出された.
3. 心筋の時間放射能曲線は, 静注後3分までの第1相と, その後の第2相に分けることができた. 肥大型心筋症例では, 第1相で心筋への  $^{13}\text{N}$

の集積が, 正常および心筋梗塞例に比べ遅延していた. これは  $^{13}\text{NH}_3$  の心筋への取り込みが異常であることを示唆するものである.

4. 第2相では, 全例で心筋の  $^{13}\text{N}$  濃度が漸増する傾向を示した. とくに肥大型心筋症例でその傾向が強かった. これは  $^{13}\text{NH}_3$  の代謝産物, おそらくグルタミンなどが心筋に取り込まれることを示唆するものである.

以上の成績は,  $^{13}\text{NH}_3$  を用いたポジトロン CT イメージングが, 肥大型心筋症の病態解明に有用であることを示している.

## 文 献

- 1) Goodwin JF: The frontiers of cardiomyopathy. *Br Heart J* **48**: 1, 1982
- 2) 河合忠一: 心筋症の概念. *病理と臨床* **1**: 528, 1983
- 3) 戸嶋裕徳, 古賀義則, 板家守夫: 肥大型心筋症—最近の考え方. *呼吸と循環* **32**: 789, 1984
- 4) 吉田勝哉, 増田善昭, 山崎統四郎, 館野之男: ポジトロン CT の心血管系への応用. *呼吸と循環* **32**: 241, 1984
- 5) 吉田勝哉, 宇田毅彦, 山田善重, 諸岡信裕, 宿谷正毅, 増田善昭, 稲垣義明, 金子作蔵, 宍戸文男, 館野之男, 山崎統四郎: ポジトロン CT による心筋梗塞診断の試み. *J Cardiography* **13**: 797, 1983
- 6) 吉田勝哉, 今井 均, 宿谷正毅, 増田善昭, 稲垣義明, 宍戸文男, 田町誓一, 池平博夫, 山崎統四郎, 館野之男: ポジトロン CT による  $^{13}\text{NH}_3$  静注後の体内動態の研究: 正常および心筋梗塞例での検討. *呼吸と循環* **32**: 741, 1984
- 7) 宍戸文男, 館野之男, 吉田勝哉, 池平博夫, 山根昭子, 福田信男, 山崎統四郎, 鈴木和年, 玉手和彦, 中山 隆, 入江俊章, 福士 清, 井上 修, 増田善昭:  $^{13}\text{NH}_3$  による心筋ポジトロン CT イメージングの心筋梗塞診断への応用: *Positologica-II* による経時的イメージと多断層イメージ. *核医学* **21**: 799, 1984
- 8) Suzuki K, Tamate K: Automatic production of  $^{13}\text{NH}_3$  and L- $^{13}\text{N}$  glutamate ready for intravenous injection. *Int J Appl Radiat Isot* **35**: 771, 1984
- 9) Takami K, Ueda K, Okajima K, Tanaka E, Nohara N, Tomitani T, Yamamoto M, Murayama H, Shishido F, Ishimatsu K, Ohgushi A, Inoue S, Takakusa Y, Hayashi T, Nakase S: Performance study of whole-body, multislice positron computed tomograph: *POSITOLOGICA-II*. *IEEE Trans Nucl Sci* **NS-30**: 734, 1983



- 10) Lockwood AH, McDonald JM, Reiman RE, Gelbard AS, Laughlin JS, Duffy TE, Plum F: The dynamics of ammonia metabolism in man. *J Clin Invest* **63**: 449, 1979
- 11) Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC: Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* **43**: 1086, 1979
- 12) Ter-Pogossian MM, Bergmann SR, Sobel BE: Influence of cardiac and respiratory motion on tomographic reconstructions of the heart: Implications for quantitative nuclear cardiology. *J Comput Assist Tomogr* **6**: 1148, 1982
- 13) Henze E, Huang SC, Ratib O, Hoffman E, Phelps ME, Schelbert HR: Measurements of regional tissue and blood-pool radiotracer concentrations from serial tomographic images of the heart. *J Nucl Med* **24**: 987, 1983
- 14) Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, MacDonald NS, Hansen H, Selin CE, Kuhl DE: N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation* **63**: 1259, 1981
- 15) Schelbert HR, Wisenberg G, Phelps ME, Gould KL, Henze E, Hoffman EJ, Gomes A, Kuhl DE: Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacological coronary vasodilation: VI. Detection of coronary artery disease in human beings with intravenous N-13 ammonia and positron computed tomography. *Am J Cardiol* **49**: 1197, 1982
- 16) Peters TJ, Wells G, Oakley CM, Brooksby IAB, Jenkins BS, Webb-Peploe MM, Coltart DJ: Enzymatic analysis of endomyocardial biopsy specimens from patients with cardiomyopathies. *Br Heart J* **39**: 1333, 1977
- 17) 河村慧四郎, 今村喜久子, 山元章示, 中山 康, 北浦 泰: 心筋症における心筋の組織・細胞化学. *病理と臨床* **1**: 691, 1983