

Positron emission tomography (PET) による
川崎病既往児における心血管後遺症の検討
1. O-15標識水を用いて測定した安静時心筋血流と
冠動脈病変との対比

京都府立医科大学附属小児疾患研究施設・内科部門（主任教授：尾内善四郎）

大 持 寛

Positron emission tomography (PET) による 川崎病既往児における心血管後遺症の検討

1. O-15標識水を用いて測定した安静時心筋血流と 冠動脈病変との対比

京都府立医科大学附属小児疾患研究施設・内科部門 (主任教授: 尾内善四郎)

大 持 寛

キーワード: 川崎病, Positron Emission Tomography, O-15標識水, 局所心筋血流量, 組織含有率

要 旨

遠隔期川崎病既往児25例を選別的冠動脈達造所見より, 3群 (正常群, 拡大群, 狭窄群) に分類し, PET (O-15標準水) を用い安静時局所心筋血流量 (rMBF) と組織含有率 (pTF) を測定し, 3群間の比較検討を行った。

左室壁を分けた関心領域間で, rMBF 及び pTF に有意差を認めなかった。正常冠動脈群の安静時平均 rMBF は $0.91 \pm 0.19 \text{ ml/min/g}$ であった。年齢との関係は, 一次回帰曲線で $Y = -0.0234X + 1.286$ ($p < 0.01$), $r = -0.374$ であった。これは冠静脈カテーテル法により測定した冠静脈洞血流量と年齢との関係に類似し, 単位心筋あたりの心筋血流量は, 10歳以上では加齢による差は認めなかった。安静時の rMBF は, 3群間で有意差を認めなかった。また, pTF も各群間に差はなく, 狭窄性病変群でも心筋組織の重篤な障害が認められなかった。

本方法により心筋血流量や心筋含有率が非観血的かつ定量的に測定可能となり, 川崎病の心血管後遺症の病態が更に明らかにされると思われた。

緒 言

川崎病既往児の冠動脈後遺症に関しては正常冠動脈のもの, 急性期に形成された冠動脈瘤がそのままの形を維持するもの, 消退し正常の冠動脈形態になるもの, さらに狭窄性変化として局所性狭窄, 閉塞し再疎通したり冠側副血行路を形成してくるものとさまざまである。

これら冠動脈の変化は未だ不明な点が多く, 経過についても一様ではない, とくに狭窄性変化における病態, 殊にその進展が虚血変化をもたらすかどうか臨床的に重要で, 長期間管理上で大きな意味を持ってい

る。

心血管後遺症の核医学的診断として, $^{201}\text{Thallium}$ -Single Photon Emission Computed Tomography (以下 ^{201}Tl -SPECT と略す) が臨床上有用な検査法として汎用されているが, 定量的評価に限界があるのが実情である¹⁾。

最近出現した Positron Emission Tomography (以下 PET と略す) は, すぐれた時間分解能と画像の定量化を有し, 臨床的にも各分野で応用されつつある。われわれも, 既に川崎病既往児について検討し報告してきた²⁾³⁾。

今回 PET により血流トレーサとして O-15標識水を用いて測定した局所心筋血流量及び組織含有率を冠動脈病変と対比検討し, 若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

(a) 対象 (表 1): 選別的冠動脈造影を行った遠隔

(平成 5 年 2 月 24 日受付) (平成 5 年 10 月 25 日受理)

別刷請求先: (〒602) 京都市上京区河原町広小路上ル
梶井町465

京都府立医科大学附属小児疾患研究施設
設・内科部門 大持 寛

表1 対象

分類	症例数	年齢(y)(年齢範囲)	領域数
正常冠動脈群	11	16.2±2.5(14-23)	55
拡大性冠動脈群	7	18.5±2.6(15-21)	19
狭窄性冠動脈群	7	14.7±3.6(11-18)	16
	25	17.2±2.7(11-23)	90

期川崎病既往児25名を研究対象とした。平均年齢は17.2±2.7歳(年齢範囲:11歳から23歳)であった。川崎病発症時年齢は3.0±2.6歳で、性別は男22名と女3名であった。

対象を冠動脈造影所見より、(a)正常冠動脈群11名、(b)拡大性冠動脈群7名:右冠動脈2名(拡大2名)と左冠動脈5名(拡大3名、巨大瘤2名)、(c)狭窄性冠動脈群7名:右冠動脈2名(セグメント狭窄2名)と左右冠動脈5名(右冠動脈セグメント狭窄+左冠動脈局所性狭窄(90%, 90%, 85%)3名、左右冠動脈セグメント狭窄2名)の3群に分類した。尚、狭窄群の内3例は、過去に心電図異常Q波が一過性に認められた症例である²⁾。これら各群の関心領域数は、各々55, 19, 16で、計90領域を分析した。

(b) 方法

すでに私達が報告しているプロトコールに従って検査を行った²⁾。まず、O-15標識COガスを吸入して心プールイメージングを得た。その後O-15標識水15~20mCiを肘静脈より静注して直後からダイナミックスキャンを行った。用いた装置は島津製PET装置HEADTOME-IIIであった。心筋血流イメージはO-15標識水の静注によって得られたイメージより、心プールイメージを差し引いて求めた。

解析:①関心領域は、心筋血流のイメージのテレビモニター上に得られた3断面(15mm間隔)の体軸横断像を各々3区分し、中隔、前壁、側壁、心尖、後下壁の5区域に分けた。②局所心筋血流量(regional Myocardial Blood Flow;以下rMBFと略す)は、Iidaらのmodified single compartment modelで得た³⁾。rMBFの単位はml/min/gで表わした。さらに、同時に算出する組織含有率(perfusable Tissue Fraction;以下pTFと略す)を求めた。これは一定関心領域内のO-15標識水により灌流される組織量を示し;単位はg/mlで表わした。

検討項目

1) 正常冠動脈群について

a) rMBFとpTFについて関心領域間の比較検討を行った。

b) 正常小児の左室心筋重量あたりの冠静脈洞血流量は、10歳以上では成人と同等の値に達するとの報告⁶⁾に基づき、対象年齢を10歳以上に限定した。核種O-15標識水で計測した正常冠動脈群の安静時rMBFと

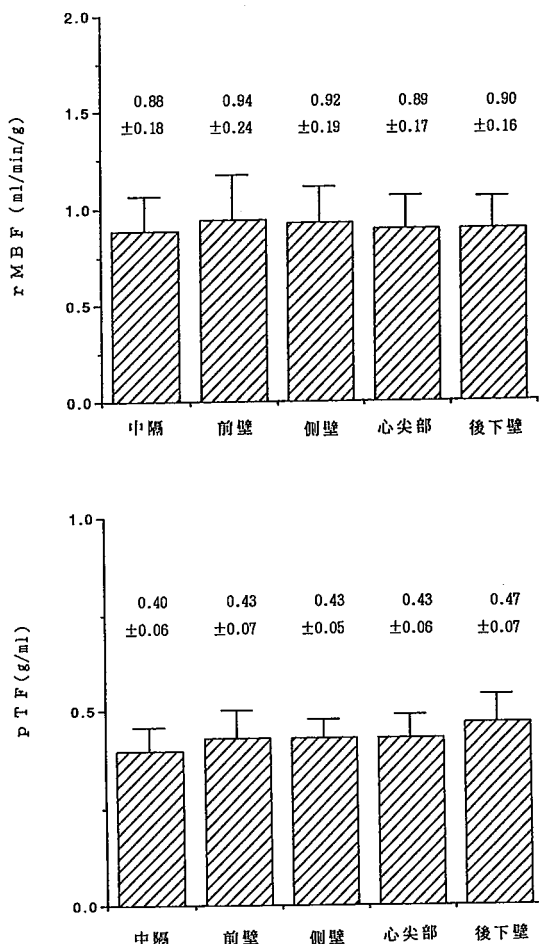


図1 rMBFおよびpTFの関心領域間比較。心室中隔、前壁、側壁、心尖部、後下壁における平均rMBF(図1:上段)は、各々0.88±0.18ml/min/g, 0.94±0.24ml/min/g, 0.92±0.19ml/min/g, 0.89±0.17ml/min/g, 0.90±0.16ml/min/gであった。pTF(図1:下段)は各々0.40±0.06g/ml, 0.43±0.07g/ml, 0.43±0.05g/ml, 0.43±0.06g/ml, 0.47±0.07g/mlであった。rMBFおよびpTFは共に、関心領域間で統計学的な有意差を認めなかった。rMBF: regional Myocardial Blood Flow=局所心筋血流量(ml/min/g), pTF: perfusable Tissue Fraction=組織含有率(g/ml)

年齢との関係を求めた。

2) 3群間における安静時の rMBF の比較を行った。

3) 3群間における pTF の比較を行った。

尚、統計学的解析として、年齢と rMBF の関係には一次回帰曲線と相関係数を求め、各群間の比較には Student's t-test を、また、分散の差のあるものについては Aspin-Welch 法を用いた。有意水準は $\alpha=0.05$ とした。

結 果

1) 正常冠動脈について

a) rMBF および pTF に関する関心領域間の比較

心室中隔、前壁、側壁、心尖部、後下壁における平均 rMBF (図1:上) は、各々 $0.88 \pm 0.18 \text{ ml/min/g}$, $0.94 \pm 0.24 \text{ ml/min/g}$, $0.92 \pm 0.19 \text{ ml/min/g}$, $0.89 \pm 0.17 \text{ ml/min/g}$, $0.90 \pm 0.16 \text{ ml/min/g}$ であった。pTF (図1:下) は各々 $0.40 \pm 0.06 \text{ g/ml}$, $0.43 \pm 0.07 \text{ g/ml}$, $0.43 \pm 0.05 \text{ g/ml}$, $0.47 \pm 0.06 \text{ g/ml}$, $0.47 \pm 0.07 \text{ g/ml}$ であった。rMBF および pTF は共に、関心領域間において統計学的に有意な差を認めなかった。

b) 正常冠動脈群における rMBF と年齢との対比

10歳以上に限定した年齢と rMBF との関係は、一次回帰曲線で $Y = -0.0234X + 1.286$ ($p < 0.01$) となり、

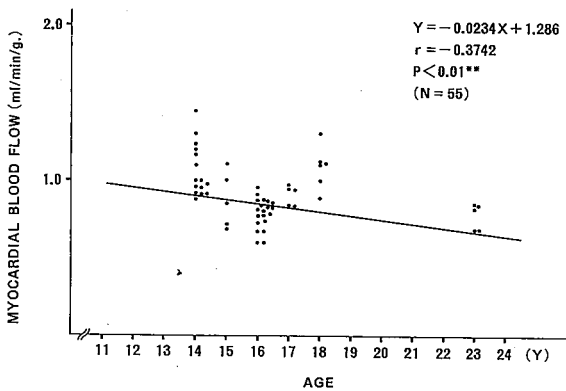


図2 正常冠動脈群の rMBF と年齢の関係。PET(O-15標識水)法:縦軸に rMBF と横軸に年齢をとり、個々の症例をプロットした。一次回帰直線は $Y = -0.0234X + 1.286$ ($p < 0.01$) で、相関係数は $r = -0.374$ を示した。心筋血流量は10歳以上では、加齢に伴う差は少なかった。
rMBF: regional Myocardial Blood Flow = 局所心筋血流量 (ml/min/g)

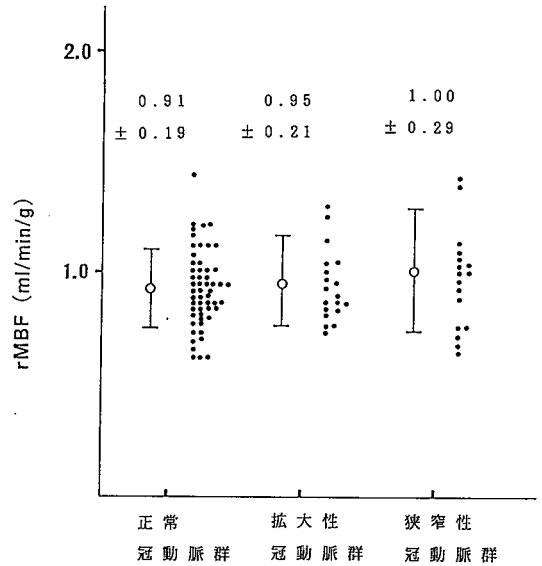


図3 各群間における rMBF の比較。正常冠動脈群、拡大性冠動脈群および狭窄性冠動脈の平均 rMBF は、各々 $0.91 \pm 0.19 \text{ ml/min/g}$, $0.95 \pm 0.21 \text{ ml/min/g}$, $1.00 \pm 0.29 \text{ ml/min/g}$ で有意差を認めなかった。
rMBF: regional Myocardial Blood Flow = 局所心筋血流量 (ml/min/g)

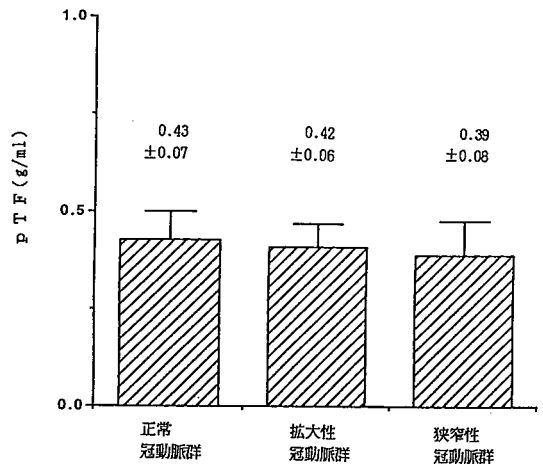


図4 各群間における pTF の比較。正常冠動脈群、拡大性冠動脈群および狭窄性冠動脈群の平均 pTF は、各々 $0.43 \pm 0.07 \text{ g/ml}$, $0.42 \pm 0.06 \text{ g/ml}$, $0.39 \pm 0.08 \text{ g/ml}$ であり、狭窄性冠動脈群は低い傾向を認めるが統計学的に有意差はなかった。
pTF: perfusable Tissue Fraction = 組織含有率 (g/ml)

相関係数は -0.374 であった(図2)。

即ち単位心筋あたりの心筋血流量は、10歳以上であれば年齢との相関が低く、一定とみなし得る。

2) 各群におけるrMBFについて(図3)

正常冠動脈群は $0.91 \pm 0.19 \text{ ml/min/g}$ 、拡大性冠動脈群は $0.95 \pm 0.21 \text{ ml/min/g}$ 、狭窄性冠動脈群は $1.00 \pm 0.29 \text{ ml/min/g}$ で、3群間に有意差を認めなかった。

3) 各群におけるpTFについて(図4)

正常冠動脈群は $0.43 \pm 0.07 \text{ g/ml}$ 、拡大性冠動脈群は $0.42 \pm 0.06 \text{ g/ml}$ 、狭窄性冠動脈群は $0.39 \pm 0.08 \text{ g/ml}$ であった。狭窄性冠動脈群がもっとも低い平均値を示すものの、統計学的には3群間で有意差を認めなかった。

症例呈示

次に冠動脈狭窄群の1例を呈示する。患児は生後2歳に川崎病に罹患した16歳の男児である。最終の第4回目の冠動脈造影上、右冠動脈はセグメント狭窄を呈し、左冠動脈では前下行枝(セグメント6)に、90%の局所性狭窄を認めた(図5)。この局所性狭窄部に対して、Percutaneous transluminal Coronary Angioplasty(=PTCA)を施行したが改善しなかった⁷⁾。安静時²⁰¹Tl-SPECTでは灌流低下はなく、運動負荷²⁰¹Tl-SPECTでは前壁の灌流低下を認め、再分布を伴っていた。トレッドミル心電図はII, III, aV_F, V₄-V₆でST-Tの低下を示した。PETによりO-15標識水の心筋血流イメージングは、冠血流の灌流低下を示す領域はなかった(図6, 上段)。測定したrMBFは、心室中

隔 0.91 ml/min/g 、前壁 1.07 ml/min/g 、側壁 1.17 ml/min/g 、心尖部 1.06 ml/min/g 、後下壁 1.06 ml/min/g であり、明らかな低下領域はなかった。pTFは各々 0.46 g/ml 、 0.53 g/ml 、 0.54 g/ml 、 0.49 g/ml 、 0.49 g/ml であった。一方、同時に施行したF-18Fluorodeoxyglucose(以下¹⁸FDGと略す)によるイメージング(図6, 下段)は集積の低下部位はなく、心筋糖代謝の明らかな異常部位を認めなかった。このように、運動負荷検査で異常が出現する一方、心筋のバイアビリティが保たれていることより、最近バイパス手術を施行した。

このように、患児は安静時PETでの冠血行には障害はなかったが、本症例の冠血行障害が心筋酸素需要増加時に出現する様式であることより、さらに負荷PETが必要と考えられた。

考 察

川崎病既往児における最重要課題は、冠動脈変化による虚血の出現である。過去に心筋梗塞を併発し、虚血が持続していると推察される川崎病既往児において、心機能が軽度の低下を示すのみであったり、しばしばその改善が認められる⁴⁾。また、冠動脈狭窄が重度でも心筋血症状の出現しにくいことがよく経験され、小児の冠循環、心筋代謝の特殊性が想定される。

これらの問題の解明に、従来、心電図、心エコー図⁸⁾、²⁰¹Tl-SPECTなどが用いられてきたが、いずれも間接的検査法であったり、定性的検査法であるため、詳細な検討には限界があった。そこで、われわれは

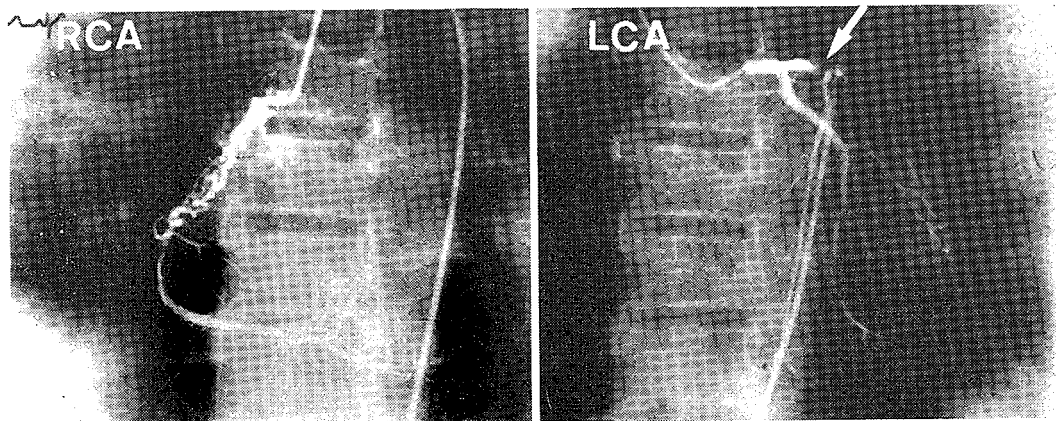


図5 選択的冠動脈造影所見(狭窄性冠動脈群の一例)。右冠動脈造影所見(左図)はセグメント狭窄像を示した。左冠動脈造影所見(右図)は左前下行枝(Segment 6)に90%狭窄(矢印の部分)を認める。

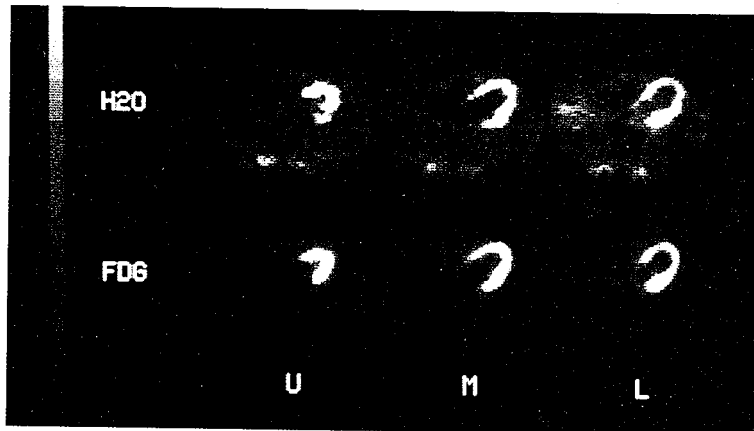


図6 PET イメージング (狭窄性冠動脈群の一例)

上段 (O-15標識水) : 画面上あきらかな灌流低下領域はない, つぎに測定値を列挙する.

	rMBF (ml/min/g)	pTF (g/ml)
心室中隔;	0.91	0.46
前壁;	1.07	0.53
側壁;	1.17	0.54
心尖;	1.06	0.49
後下壁;	1.06	0.49

下段 (^{18}F FDG) : 同時に施行し得たイメージングではあるが, あきらかな集積低下領域はない.

U; Upper, M; Middle, L; Lower, rMBF; regional Myocardial Blood Flow = 局所心筋血流量 (ml/min/g), pTF; perfusable Tissue Fraction = 組織含有率 (g/ml), ^{18}F FDG; F-18Fluorodeoxyglucose

Webster 社製カテーテルを基に特別にデザインして, 川崎病既往児の冠静脈洞血流量と心筋代謝の研究を行ってきた⁹⁾. しかし, その検査法の性質から, また, 小児故に冠静脈血の分別採取が困難なため, 一定の限界を認めた.

近年核医学の分野では PET が発達し, 非観血的かつ定量的に局所心筋血流や心筋代謝を評価できるようになってきた. われわれも, 川崎病既往児の病態分析に使用し, すでに報告してきた²⁾³⁾.

今回, O-15標識水をトレーサーとして用いて測定した rMBF および pTF に関し, まず正常値を求め, 次に冠動脈病変群の検討を行った.

10歳以上と限定すると, 対象年齢と心筋血流量との関係は, 冠静脈洞血流量と年齢との関係に類似し, 単位心筋あたり正常心筋血流量は加齢に伴う変動は少なく, $0.91 \pm 0.19 \text{ ml/min/g}$ であった. また, Iida⁹⁾, 小田⁹⁾等によれば, 正常な冠動脈を有する成人例対し同核種同解析法で算出した MBF 値は, それぞれ $0.95 \pm$

0.09 ml/min/g , $0.92 \pm 0.37 \text{ ml/min/g}$ であることより, 10歳以上の単位心筋あたりの冠血流量は成人と同じとみなされる.

拡大性冠動脈病変の冠血行に関して, 殊に巨大瘤では造影剤の瘤内渦流の観察からも run off の低下が考えられ, また, 連珠状動脈瘤の血流低下が実験的にも証明されている¹⁰⁾. しかし, 巨大瘤を含む拡大性冠動脈群の安静時 rMBF が正常であった今回の研究結果は, 臨床上虚血症状を経験することがないことと合致する.

実験的¹¹⁾に75%以上の内腔狭窄を作成した冠動脈の最大血流量は著明に低下し, 運動負荷などにより心筋虚血を生じてくる. さらに85%以上の内腔狭窄により, 初めて安静時においても冠血流が低下すると考えられている. また, 冠血流量は狭窄度のみならず罹病期間の長さの影響も受けると述べられている.

しかし, 今回われわれは川崎病既往児において安静時の心筋血流量は, 冠動脈病変の有無による差がない

ことを定量的に証明した。85%以上の狭窄性冠動脈群でも冠血流量に低下をきたさない理由として、1) 狭窄があっても冠動脈循環における自動調節機能の働きにより一定の血流を保つため¹²⁾、2) 冠循環の防御機構として重要である冠側副血行路の形成が、成人に比較して良好であるため¹³⁾などが考えられる。

川崎病既往児の冠血行の評価には、安静時のみでなく薬物などの負荷や、さらに心筋糖代謝を直接評価できる¹⁸FDGの定量的評価や、血流と糖代謝のミスマッチ¹⁴⁾の検討も併せて行う必要があると考えられた。

今回の研究により心筋含有率として算出される組織量でも、3群間に有意差のないことが示された。心筋組織の障害を有する可能性があり、また、過去に異常Q波を認めた症例を含んだ狭窄性冠動脈群も低下を示さなかったことは、成人における心筋梗塞のような重篤な貫通性の障害が存在しないためと思われた。しかし、心筋組織の障害の判定には、代謝面からの機能評価も含め、慎重に検討する必要があると思われた。

本方法により心筋血流量や心筋含有率が非観血的かつ定量的に測定可能となり、川崎病の心血管後遺症の病態が更に明らかにされると思われた。

結 語

(1) 遠隔期川崎病児における冠動脈病変とO-15標識水使用により測定した局所心筋血流量と組織含有率について比較検討を行った。

(2) 単位心筋あたりの心筋血流量は、10歳以上であれば加齢に伴う影響は少ないと思われた。正常冠動脈群の局所心筋血流量と組織含有率は統計学的に、左室壁上の関心領域間に有意差を認めなかった。さらに、正常冠動脈群の安静時平均局所心筋血流量は $0.91 \pm 0.19 \text{ ml/min/g}$ であった。

(3) 安静時局所心筋血流量は冠動脈病変の有無による差を認めなかった。また、組織含有率で表わされる組織量に関しても、正常冠動脈群、拡大性冠動脈病変群、狭窄性冠動脈病変群の3群間に差はなかった。このことは、狭窄性冠動脈群でも重篤な心筋組織の障害を必ずしも認めないことを示す。

(4) 本方法により心筋血流量や心筋含有率が非観血的かつ定量的に測定可能となり、川崎病の心血管後遺症の病態が更に明らかにされると思われた。

本稿の要旨は、第29回日本小児循環器学会(1993, 横浜)で発表した。

本稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師、尾内善四郎教授に深謝し、併せて本研究を終始直接御指導していただきました京都府立医科大学第一内科小田洋平先生に感謝します。

文 献

- 1) 玉木長良, 米倉治晴. 13N-アンモニウム心筋ポジトロンCTによる虚血性心疾患の評価. 心臓, 1985; 17: 91-98
- 2) 大持 寛, 浜岡建城, 尾内善四郎. 川崎病既往児における微小循環障害. 日児誌, 1993; 97: 752-760
- 3) 大持 寛, 白石 公, 中川由美, 他. PETによる冠側副血行路を有する川崎病既往児例の検討. Prog Med, 1993; 13: 1337-1342
- 4) Shiraiishi I, Onouchi Z, Hayano T, et al. Asymptomatic myocardial infarction in Kawasaki disease. Pediatr Cardiol, 1991; 12: 78-82
- 5) Iida H, Takahashi A, Kanno I, 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, 1988; 78: 104-115
- 6) 浜岡建城, 坂田耕一, 松村淳子, 他. 小児における冠循環動態および心筋代謝動態検討のため経大静脈性冠静脈カテーテル法. 呼吸と循環, 1989; 37: 1309-1314
- 7) Nishimura H, Sawada T, Azuma A, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in a patient with Kawasaki disease. J H J, 1992; 33: 869-873
- 8) 神谷康隆. 運動負荷断層心エコー法による小児の左室局所収縮動態の定量的解析(第2報) - 冠動脈狭窄性病変を有する川崎病既往児19例の検討. 京都府立医科大学雑誌, 1991; 99: 477-488
- 9) 小田洋平. 虚血性心疾患における局所心筋血流と心筋血流予備能. Jofcardology; 23: 128
- 10) 吉川哲夫, 須磨幸蔵, 菅原基晃. 数球状動脈瘤の流体力学的検討 - 川崎病冠状動脈病変類似の動脈瘤について - 呼吸と循環, 1980; 28: 395-399
- 11) Gould KL, Lipcomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Am J Cardiol, 1974; 33: 87-94
- 12) 浜岡建城, 神谷康隆, 坂田耕一, 他. 経大静脈カテーテル法による川崎病既往児の冠血流量の測定と冠予備能の検討. 心臓, 1991; 121: 423-435
- 13) Onouchi Z, Hamaoka K, Kamiya Y, et al. Transformation from coronary artery aneurysm into the obstructive lesions and myocardial perfusion in patients with Kawasaki disease. JACC, 1993; 21: 158-162
- 14) Yoshibayashi M, Tamaki M, Nishioka K, et al. Regional myocardial perfusion and metabolism assessed by positron emission tomography in children with Kawasaki disease and significance of abnormal Q wave and their disappearance. Am J Cardiol, 1991; 68: 1638-1645

A Positron Emission Tomography Study of Cardiac Sequelae in Children with Kawasaki Disease
I: Quantitative Assessment of Regional Myocardial Perfusion in Children with Coronary Sequelae of
Kawasaki Disease Using Positron Emission Tomography and $H_2^{15}O$

Yutaka Ohmochi

Division of Pediatrics, Children's Research Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine
(Prof. Zenshiro Onouchi)

This study quantitatively measured regional myocardial blood flow (MBF) and perfusable tissue fraction (pTF) in 25 children (mean age: 17.2 ± 2.7) with Kawasaki disease using positron emission tomography and $H_2^{15}O$.

Patients were divided into three groups based on coronary angiographic findings. Group 1 consisted of 11 patients with normal coronary angiograms; Group 2, 7 patients with stenotic coronary lesions.

1) There were no significant differences in MBF and pTF among 5 divided regions on the left ventricular wall. Average MBF at rest in Group 1 was 0.91 ± 0.19 ml/min/g. There was a poor correlation between MBF estimated by positron emission tomography and patient's age in Group 1. ($r = -0.374$, $Y = -0.0234X + 1.254$; $p < 0.01$). This finding suggests that there is no significant change in MBF in patients over 10 year of age. There were no significant differences in regional MBF and pTF on the left ventricle.

2) Regional MBF was not significantly different between the three groups at rest, suggesting that even Group 3 did not develop myocardial ischemia at rest.

3) The pTF was not significantly different among the three groups, suggesting that the data did not reveal severe myocardial damage, even in Group 3.

4) Thus MBF may be measured quantitatively and noninvasively using positron emission tomography with $H_2^{15}O$, to determine the functional capacity of coronary artery lesions and myocardial damage in children with Kawasaki disease.
