

## ■ 原著

## 心電図同期心筋血流 SPECT 正常症例における左室位相解析

Left ventricular phase analysis in patients with normal gated myocardial perfusion imaging

松尾信郎<sup>1</sup> 中嶋憲一<sup>1</sup> 小野口昌久<sup>2</sup> 奥田光一<sup>3</sup>  
若林大志<sup>1</sup> 飛坂 実<sup>4</sup> 絹谷清剛<sup>1</sup>Shinro Matsuo<sup>1</sup> Kenichi Nakajima<sup>1</sup> Masahisa Onoguchi<sup>2</sup>  
Koichi Okuda<sup>3</sup> Hiroshi Wakabayashi<sup>1</sup> Minoru Tobisaka<sup>4</sup> Seigo Kinuya<sup>1</sup>金沢大学医薬保健研究域医学系 核医学<sup>1</sup> 金沢大学医薬保健研究域保健学系 量子医療技術学講座<sup>2</sup>金沢医科大学 物理<sup>3</sup> 金沢大学附属病院 放射線部<sup>4</sup>Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University<sup>1</sup> Department of Quantum Medical Technology, Kanazawa University<sup>2</sup>Department of Physics, Kanazawa Medical University<sup>3</sup> Radiology Division, Kanazawa University Hospital<sup>4</sup>

## 和文抄録

**目的:** 定量的心電図同期心筋 SPECT (QGS) ソフトウェアで求められる位相解析指標には band width や phase SD (標準偏差)、entropy がある。SPECT 正常例での位相解析指標を決定し、その規定因子の検討を行うことを目的とした。**方法:** アデノシン負荷心筋血流検査を一日法で施行し、SPECT 正常であった 64 例 (平均年齢 72 ± 11 歳、女性/男性 = 18/46) を対象とした。QGS ソフトウェアを用いて位相解析を行った。**結果:** band width の安静時中央値は 26.3、10% と 90% 分位点はそれぞれ 12° と 42° であった。Phase SD の安静時中央値は 6.6°、10% と 90% 分位点は 2.6° と 13.5° であった。entropy の安静時中央値は 26.7%、10%、90% 分位点は 15.5% と 41% であった。負荷時と安静時の指標との間に有意差を認めなかった。多変量解析において band width は駆出分画 (EF) が有意な負の独立変数であり (p=0.00779)、phase SD では EF が有意な負の独立変数であった (p=0.0016)。entropy は EF (p<0.0001) と QRS 幅 (p=0.035) が独立変数であった。**結論:** SPECT 正常例での QGS での左室位相解析指標が決定された。位相解析指標の特性を理解しさまざまな病態における臨床的意義を解明していく必要がある。

## Abstract

**Objective:** Phase standard deviation (SD), band width and entropy are the phase analysis indices obtained using the quantitative gated SPECT (QGS) software. We aimed to investigate the determinants of phase analysis indices using QGS software in patients with normal myocardial perfusion imaging. **Methods:** The study include 64 subjects with normal stress myocardial perfusion imaging (average age was 72 ± 11, female / male = 18/46). The phase analysis indices were measured using QGS software ver. 2009. **Results:** Median values (10th and 90th quantiles) of band width, phase SD and entropy in resting state were 26.3° (12°, 42°), 6.6° (2.6°, 13.5°) and 26.7% (15.5%, 41%). Multivariate analysis revealed that ejection fraction (EF) was the independent variable of significant negative predictor of band width (p = 0.0078) and phase SD (p = 0.0016). EF (p < 0.0001) and QRS duration (p = 0.035) were independent predictors for entropy. **Conclusion:** Normal values of phase analysis indices were determined. Further study is needed to elucidate clinical significance of this method in various pathological conditions.

## Key words : dyssynchrony, QGS, band width, phase SD, entropy

左室収縮協調不全は心不全や心筋虚血の際に認められ、その臨床的意義が注目されている。左室収縮協調不全に関して位相を解析することで評価が可能である。位相とは波動などの周期的な現象における無次元量で通常は角度で表される。心臓核医学検査では左心室の収縮に伴ってカウントが上昇する際の心筋の壁厚の変化から位相解析を行うが、この方法は再現性が高いとされる。QGS をはじめとして複数のソフトウェアを用いて、近年、左室位相解析が始まった。位相解析法は 2005 年に Emory Cardiac Toolbox で解析され各指標の欧米人での臨床利用について報告された

(R-R8 分割)。QGS ソフトウェアを用いて左室収縮協調不全を解析する場合には band width や phase SD (標準偏差)、entropy 等の指標が提唱されている<sup>[1, 2]</sup>。Band width はヒストグラムで 95% の値が入る位相の幅を示し、phase SD は左室内の位相分布の標準偏差を示す<sup>[1, 2]</sup>。Entropy は QGS ソフトウェアに特有の指標である<sup>[3]</sup>。しかしながら QGS ソフトウェアを用いた正常値は検討されておらず、わが国での正常値の検討はない<sup>[4]</sup>。そこで負荷心筋血流イメージングを施行したなかで SPECT 所見が正常であった患者に関して band width や phase SD、entropy といった位相

解析指標を QGS ソフトウェアによって計測し、虚血や梗塞のない症例における QGS 左室位相解析指標の正常値を決定し、さらにこれらの指標の規定因子を検討することを目的とした。

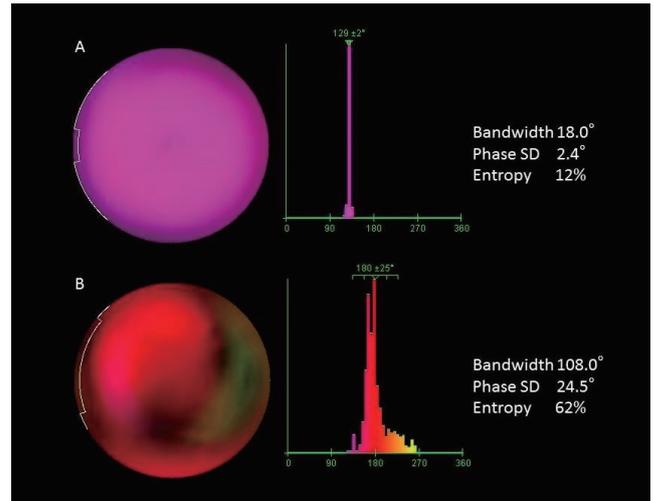
## 方法と対象

対象：金沢大学附属病院で心電図同期負荷心筋血流 single photon emission computed tomography (SPECT) を施行された正常例 64 例（平均年齢  $72 \pm 11$  歳、女性/男性 = 18/46）を対象とした。正常 SPECT は過去の大規模研究と同様に定義し、負荷時欠損スコアの合計 (SSS) が 3 以下かつ左室収縮末期容量 (ESV) が正常（男性  $\leq 67$  ml、女性  $\leq 40$  ml）、左室駆出分画 (EF) が正常（男性  $\geq 49\%$ 、女性  $\geq 55\%$ ）であることとした<sup>[5,6]</sup>。

撮像法：アデノシンを用いた薬剤負荷心筋血流検査を施行し、一日法（負荷・安静法）により検査を行った。アデノシンの 6 分間の持続投与を行い、3 分後に心筋血流製剤を投与した。<sup>99m</sup>Tc-sestamibi (MIBI) あるいは <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin を使用し、負荷時に 370MBq を投与し負荷 60 分後から撮影を行った。同日の安静時に再度 740MBq を静注し、注射 60 分以上後に撮影した。撮影装置は Symbia T6（シーメンス社）、コリメータは低エネルギー高分解能 (LEHR) を使用し、解析ソフトウェアとしては定量的心電図同期心筋 SPECT (QGS) および QPS (version 2009, Cedars Sinai Medical Center, USA) を用いた。収集条件は心電図 R-R 間隔の 16 分割を使用し、step and shoot 法で撮影した。

データ解析：QGS ソフトウェアの自動解析から EF、左室拡張末期容量 (EDV)、ESV、撮影時の心拍数 (HR) を求めた。SPECT 画像は 17 セグメントモデルを用いて視覚的評価を行い、summed stress score (SSS)、summed rest score (SRS) を算出した。

位相解析の指標は以下のように定義される。Peak phase は収縮時相の頻度が最も多い位相である。Phase SD はヒストグラムの標準偏差で、収縮位相の全体的なばらつきを示す。Band width はヒストグラムの 95% が含まれる位相の幅を示す。Entropy の定義は、 $E = -\sum f_i \log(f_i) / -\log_e(n)$ 、 $f_i$  はヒストグラム内のビン  $i$  内の度数、 $n$  はビン数、完全に単一



**Figure 1** Phase analysis of a 73 years-old normal subject (A) and an 82 years-old patient with ischemic heart disease (B). Left ventricular dyssynchrony was observed in a patient with ischemic heart disease. Band width was calculated as  $152^\circ$ , phase SD as  $19^\circ$  and entropy as 59%. All three dyssynchrony values were beyond normal range. Delayed contraction was observed in infero-lateral region of the left ventricle.

の一致した収縮であれば 0、無秩序な収縮であれば 1 になる (0 ~ 100% で表示する)。本研究では phase SD、band width、entropy について解析した。QGS ソフトウェアで位相解析評価を行った正常例と虚血患者の例を **Figure 1** に示す。

統計解析：データは平均  $\pm$  標準偏差で表示した。位相解析指標と臨床指標の関係についての Spearman の相関係数を計算した。相関係数  $R$  の検定は  $p < 0.05$  を有意と判定した。位相解析指標の規定因子を解析するために EF、HR、QRS 幅、年齢について比例ハザードモデルに基づく多変量解析を行った。統計解析は JMP ソフトウェア (version 9.02, SAS institute, Cary, NC, USA) を用いて行った。

## 結果

対象となった心筋 SPECT 正常者の臨床的特徴を **Table 1** に示す。データ収集中の心電図所見は全例洞調律であった。

負荷テクネチウム心筋血流検査の位相解析指標

負荷時および安静時の位相解析指標：band width、phase SD、entropy の負荷時と安静時の中央値と

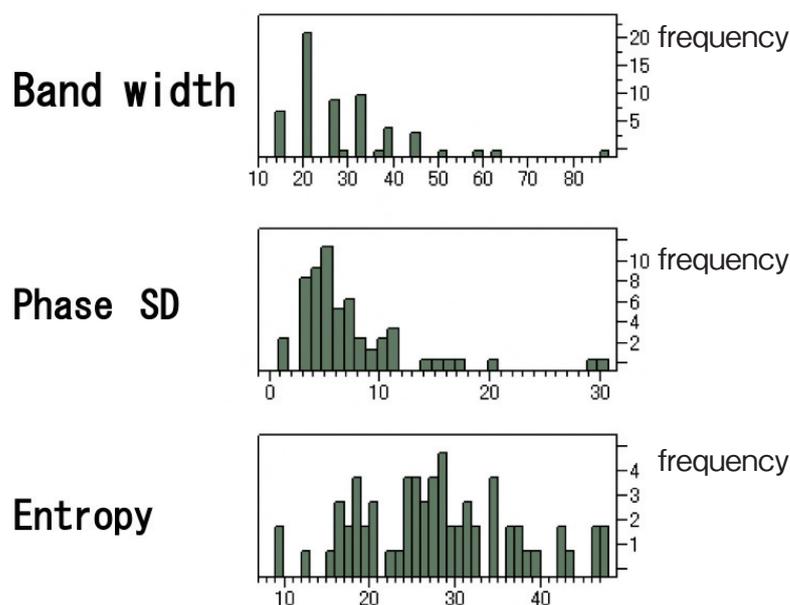
**Table1** Clinical characteristic of the subjects (n=64)

Variable	mean $\pm$ SD
Age (years)	72 $\pm$ 11
Sex (F/M)	18/46
QRS width (msec)	76.1 $\pm$ 21.0
HR (/min.)	66.9 $\pm$ 10.3
SSS	0.97 $\pm$ 1.1
SRS	0.23 $\pm$ 0.56
EDV (ml)	64.6 $\pm$ 19.5
ESV (ml)	19.0 $\pm$ 8.7
EF (%)	71.3 $\pm$ 8.1
Sinus rhythm (%)	64 (100%)

HR, heart rate; SSS, summed stress score; SRS, summed rest score; EDV, end-diastolic volume; ESV, end-systolic volume; EF, ejection fraction.

**Table2** Mean value and 10<sup>th</sup> and 90<sup>th</sup> quantiles of dyssynchrony indices

	Mean value	(10 <sup>th</sup> and 90 <sup>th</sup> quantiles)
Post-stress		
band width	25.7	(12, 42)
phase SD	6.7	(2.45, 14.1)
entropy	27.2	(15, 41)
Rest		
band width	26.3	(12, 42)
phase SD	6.6	(2.6, 13.5)
entropy	26.7	(15.5, 41)

**Figure2** Histogram of the distribution of band width, phase SD and entropy

10%、90%分位点を **Table2** に示す。負荷時と安静時の指標の検査を比較したところ、いずれの指標にも有意差を認めなかった (**Figure2**)。

#### 位相解析指標と臨床指標の関係

位相解析指標と臨床指標の相関関係を示す (**Figure3**)。 **Table3** に位相解析指標と臨床指標の関係についての Spearman の相関係数と p 値を示す。 Band width は EF ( $p=0.0013$ ) および QRS 幅 ( $p=0.008$ ) と有意な相関を認めた。 Phase SD は EF と有意な相関を認め ( $p<0.0001$ )、 entropy は EF ( $p=0.0001$ ) および QRS 幅 ( $p=0.006$ ) と有意な相関を認めた。

#### 多変量解析結果

位相解析指標を規定する因子を多変量解析した結果

を **Table4** に示す。 Band width を規定する因子としては EF が有意な負の独立変数であった ( $p=0.0078$ )。 Phase SD を規定する因子としては EF が有意な負の独立変数であり ( $p=0.0016$ )、 entropy については EF ( $p<0.0001$ ) と QRS 幅 ( $p=0.035$ ) が有意の変数であった。

#### 考察

位相とは波動などの周期的な現象の解析に利用されており通常は角度 (phase angle) で表される [4]。収縮に伴いカウントが上昇する心筋の壁厚の変化をプロットして、ピクセルごとのカウント変化を一次フーリエ変換によって近似した曲線は三角関数である  $y=A \cdot \cos(t - \phi)$  に表すことができ、 $\phi$  が位相値である。 QGS を用いた解析の例としては、これまでに心エコー

**Table3 Relation between dyssynchrony indices and clinical variables**

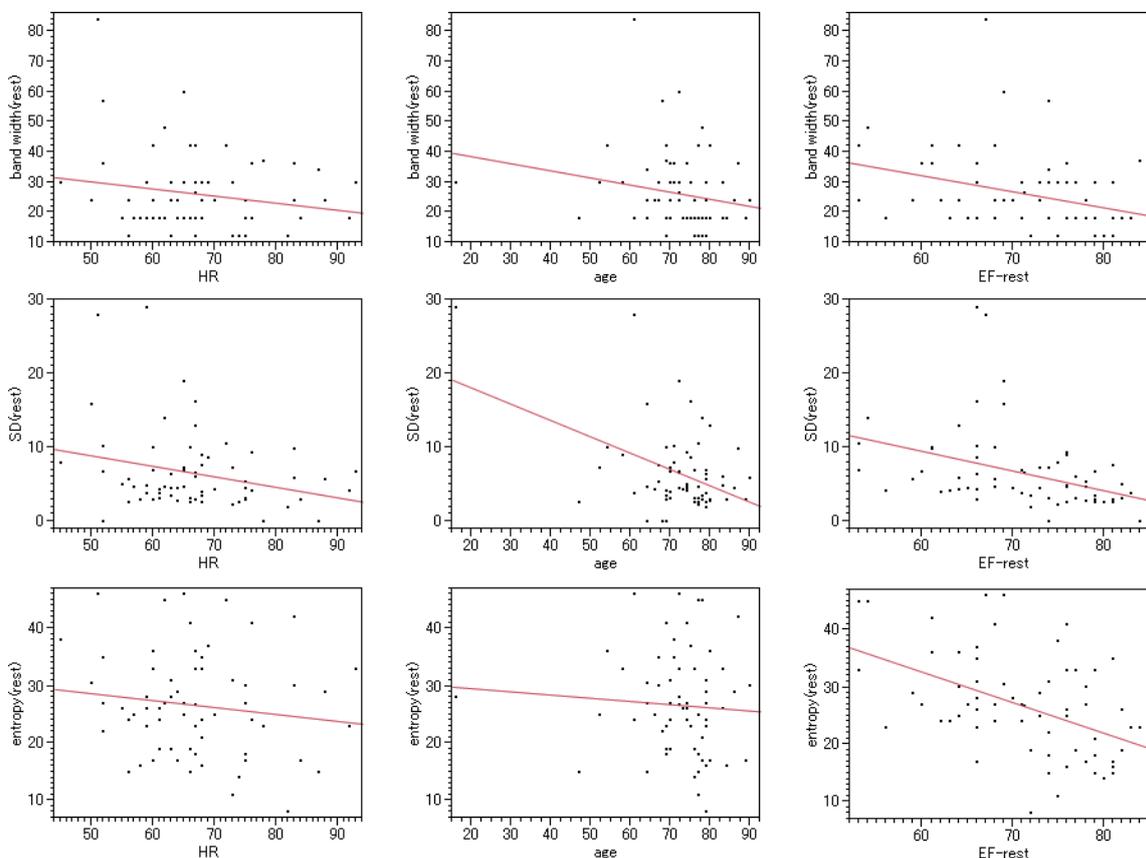
	EF	QRS width	HR	Age
band width	-0.394	0.329	-0.0787	-0.231
p	0.0013	0.008	0.536	0.008
phase SD	-0.494	0.242	-0.204	-0.156
p	<0.0001	0.054	0.11	0.22
entropy	-0.460	0.340	-0.1093	-0.127
p	0.0001	0.006	0.39	0.32

Spearman's correlation coefficient and p value are shown.  
EF, ejection fraction; HR, heart rate.

**Table4 Multivariate analysis for dyssynchrony indices**

indices	significant variables	F	p value	estimated value	p value
band width	EF	7.57	0.0078	0.53	0.0078
phase SD	EF	10.9	0.0016	-0.27	0.0016
entropy	QRS width	4.65	0.35	0.10	0.036
	EF	18.1	<0.0001	-0.52	<0.0001

EF, ejection fraction.



**Figure3 Relation between dyssynchrony indices and clinical variables**

での組織ドプラー法との比較が行われ心臓再同期療法 (CRT) の効果予測に関する報告がなされている [1]。心不全患者の心臓再同期療法の急性効果の評価に心電図同期 SPECT は有効とされ、位相解析評価により CRT の有効性が示されている。しかしながら、QGS を用いた位相解析指標のなかで band width や phase SD、entropy といった指標が正常例でどのような分布を示すか、また位相解析に影響する因子についての

十分な検討はなされていない [4]。

本研究では虚血や梗塞がなく、心機能が正常である患者、すなわち SPECT 正常とされる対象について左室位相解析指標を規定する因子を検討した。この条件を満たす患者群の冠動脈疾患のイベントリスクは年 1% 未満の低リスク群である [5, 6]。左室位相解析指標の分布をみると対象症例のなかでもばらつきがあることが示された。Table2 に示す正常値は虚血

性心疾患の疑い患者の検査値を解釈するうえで参考となると思われる。多変量解析を行った結果、band width、phase SD は EF に規定されることが判明した。entropy は EF、QGS 幅に規定される可能性があることが示された。Entropy は QGS などのソフトウェアで利用できる指標であるが、正常例でも比較的大きなばらつきが観察された。この指標の臨床的な意義に関してはそれぞれの病態ごとの検討は十分に行われていないため今後の検討が必要である。今回の検討では左室同期不全の指標は共通して EF に影響を受ける指標であるため、EF が低下すれば同期不全指標が悪化する。それぞれの指標を測定することで、今後は指標の臨床的意義を明らかにしていく必要がある。

QGS ソフトウェア以外にも左室位相解析ソフトウェアには複数のものがあり Emory Cardiac Toolbox Sync Tool (ECTb) (エモリー大学) や cardio GRAF (富士フイルム RI ファーマ社) や Heart function view (HFV) (日本メジフィジックス社)、そして cardioREPO (EXINI diagnostic, Sweden, 富士フイルム RI ファーマ社) などがわが国で使用できる。HFV を使用して同様の対象患者で位相解析指標の検討を行ったが QGS とは有意に異なる結果であった<sup>[7]</sup>。また、ECT で解析された値と QGS のそれとは異なる<sup>[2]</sup>。このため、ソフトウェアごとに正常値を決定する必要があると考えられる。pFAST に cardio GRAF (富士フイルム RI ファーマ) を統合した pFAST plus では dyssynchrony index を用いた機能的同期不全と心筋バイアビリティの評価が CRT の効果予測に有用である<sup>[8]</sup>。QGS では、dyssynchrony index や最大壁厚にいたるまでの時間 (Time to Max Thickening, TTMT) を評価して収縮不全を評価する試みも行われている<sup>[9, 10]</sup>。CRT の際の心臓核医学検査の臨床応用については 2013 年の ESC ガイドラインのなかに記載されているが、心臓核医学検査などの新しい技術はランダム試験によってさらに検討される必要があるとされており、多くの施設での今後の検討が期待される<sup>[11]</sup>。負荷心筋血流イメージングにみられる心筋虚血を有する患者に負荷後に左室同期不全が観察され、臨床応用が期待される<sup>[4, 12, 13]</sup>。

心電図同期心筋血流シンチグラフィを行う際に、虚血や梗塞評価に追加して位相解析を行うことができ

る。CRT の治療効果を予測し判定する場合や、虚血性心疾患の疑い患者において負荷試験で負荷後の左室同期不全を判定する際の基礎的なデータとなるであろう。そして今後は日本人の位相解析指標の標準化が進むことを期待する。

## 結論

SPECT 正常群において左室位相解析指標を検討し、指標の分布から SPECT 正常と判定される症例のなかでも左室位相解析指標にばらつきがあることが分かった。Band width、phase SD は EF に、entropy は EF、QGS 幅に規定される可能性があり、これらの指標の特性を理解しさまざまな病態における臨床的意義を解明していく必要がある。

## 謝辞

金沢大学附属病院核医学診療科のスタッフ、金沢大学保健学系の研究生、アイソトープ部の放射線技師、金沢大学循環器内科および心臓血管外科スタッフ、そして市立金沢病院放射線室の柏屋総一郎の臨床的および技術的貢献に感謝する。

利益相反 (conflicts of interest) 開示：

本論文内容に関連して特に申告なし

## 〈参考文献〉

- [1] Boogers MM, Van Krieking SD, Henneman MM, Ypenburg C, Van Bommel RJ, Boersma E et al. Quantitative gated SPECT-derived phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT detects left ventricular dyssynchrony and predicts response to cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med* 2009; 50: 718-25
- [2] Chen J, Garcia EV, Folks RD, Cooke CD, Faber TL, Tauxe EL et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: Development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 687-95
- [3] 中嶋憲一. フーリエ変換と位相の考え方. *心臓核医学* 2013; 15: 16-7
- [4] Matsuo S. Phase analysis using gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography imaging for evaluating cardiac dyssynchrony. *Circ J* 2012; 76: 1832-3

- [5] Matsuo S, Nakajima K, Horie M, Nakae I, Nishimura T. Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging in Japanese population: a study based on the J-ACCESS study. *Circ J* 2008; 72: 611-7
- [6] Matsuo S, Nakajima K, Yamasaki Y, Kashiwagi A, Nishimura T. Prognostic value of normal stress myocardial perfusion imaging and ventricular function in Japanese asymptomatic patients with type 2 diabetes: a study based on the J-ACCESS-2 database. *Circ J* 2010; 74: 1916-21
- [7] 柏屋総一郎, 松尾信郎, 東登志之, 上田隆之.  $^{201}\text{Tl}$ CI 心電図同期心筋血流 SPECT による位相解析の正常値の検討. *心臓核医学* 2013; 15: 67
- [8] Morishima I, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Uesugi M, Hayashi K. Demonstration of left ventricular dyssynchrony and resynchrony by ECG-gated SPECT with cardioGRAF in a patient with advanced heart failure and narrow QRS complex. *J Interv Card Electrophysiol* 2009; 24: 151-4
- [9] Matsuo S, Sato Y, Nakae I, Masuda D, Matsumoto N, Horie M. Evaluation of cardiac resynchronization therapy in drug-resistant dilated-phase hypertrophic cardiomyopathy by means of Tc-99m sestamibi ECG-gated SPECT. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 643-7
- [10] Kiso K, Imoto A, Nishimura Y, Kanzaki H, Noda T, Kamakura S et al. Novel algorithm for quantitative assessment of left ventricular dyssynchrony with ECG-gated myocardial perfusion SPECT: useful technique for management of cardiac resynchronization therapy. *Ann Nucl Med* 2011; 25: 768-76
- [11] 2013 ESC guideline on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2013; 34: 2281-329
- [12] Hida S, Chikamori T, Tanaka H, Igarashi Y, Shiba C, Usui Y et al. Diagnostic value of left ventricular dyssynchrony after exercise and at rest in the detection of multivessel coronary artery disease on single-photon emission computed tomography. *Circ J* 2012; 76: 1942-52
- [13] 柏屋総一郎, 松尾信郎.  $^{201}\text{Tl}$ CI 心電図同期心筋血流 SPECT の位相解析に関する検討. *心臓核医学* 2014; 16: 77