

巖, 圓見 純一郎, 山本 明秀, 飯田 秀博. 小型高信号雑音化8ch Phased Array Coilの開発. 第35回日本磁気共鳴医学大会, 神戸ポートピアホテル, 2007 27-29 Sep 2007

12. 越野 一博, 渡部 浩司, 寺本 昇, 合瀬 恭幸, 山本 明秀, 樋掛 正明, 福田 肇, 大田 洋一郎, 佐藤 博司, 林 拓也, 飯田 秀博. 光学式マルチモダリティ画像位置合わせシステムの動物実験における有効性. 第47回日本核医学会学術総会, 仙台国際センター, 2007 4-6 Nov
13. 岩西 雄大, 渡部 浩司, 林 拓也, 湊 小太郎, 飯田 秀博. DARG法における残存<sup>15</sup>O-CO放射能の影響評価と検査時間短縮に関する研究. 第47回日本核医学会学術総会, 仙台国際センター, 2007 4-6 Nov
14. 銭谷 勉, 渡部 浩司, 林 拓也, 合瀬 恭幸, 明神 和紀, 田口 明彦, 寺本 昇, 猪股 亨, 山道 芳弘, 飯田 秀博. ピンホールSPECTと<sup>123</sup>I-IMPを用いたマウス局所脳血流定量測定. 第47回日本核医学会学術総会, 仙台国際センター, 2007 4-6 Nov
15. 林 拓也. PET研究の実際-神経科学・病態把握から治療開発まで. 理研分子イメージングセミナー, 神戸, 2007 19-Dec

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)

分担研究報告書

ドーパミン機能の多面的評価と線条体機能病態の把握

分担研究者

渡部浩司 国立循環器病センター研究所放射線医学部、室長

要旨:パーキンソン病、統合失調症などドーパミン機能が病態に深く関わっている線条体疾患は多い。ドーパミン機能を非侵襲的に定量化できる技術が整うことでこうした線条体疾患の病態解明が進むと考えられる。たとえば受容体過敏は、パーキンソン病における薬剤誘発性ジスキネジア、on-and-off、wearing-off 現象などの合併症への関与が示唆されてきたが、従来それを調べる方法はなかった。本研究課題では従来、in vitro のレセプター機能評価法としてしか行われてこなかったレセプターの親和性と受容体密度の評価法を、PET を用いて非侵襲的に行う方法を開発することで受容体の感受性過敏や減少を捉え病態把握や診断、治療最適化への貢献をはかることである。そのため放射性薬剤の調整・合成法の安定化を進め、基礎的データに基づいたシミュレーションによって最適な薬剤投与方法とデータ収集法の開発を進め、受容体密度と親和性の評価が生体においても十分可能であることがわかった。今後の研究で動物の合併症パーキンソン病モデル(例:薬剤誘発性ジスキネジアモデル)で受容体の評価を行い侵襲的方法と比較することで本法の妥当性の検証をさらに進める必要がある。

研究協力者:

生駒洋子(国立循環器病センター研究所放射線医学部・研究員)、林 拓也(国立循環器病センター研究所放射線医学部・室長)

#### A. 研究目的

本研究では線条体疾患において定量的な画像評価法を開発することで病態の理解や治療法の開発を進めることを主眼としている。今年度の本分担課題では特にPETを用いた脳内レセプターやトランスポーターの定量法の解析を進めることで従来にない多面的な機能評価の方法の開発、病態との関連性の確認を行うことを目的とした。

非侵襲なドーパミン機能測定法はPETを用いた動態解析により可能になると期待されている。既存の測定法では未だ見るべき機能を見ているか、という点において実証が乏しく従来法との比較や実際の病態生理の整合性ある説明が必要であると考えられる。本分担課題では、従来のin vitro 測定法でしか出来なかったレセプター機能の評価法(スキッチャードプロット)をin vitro での評価法に応用することで、ドーパミンレセプター密度(Bmax)あるいは親和性(Kd)を定量することを目標とした。

実際に投与する放射性薬剤のモル濃度を変えてPET撮像を複数回行い、そのときの結合量の変化をスキッチャードプロット法等で解析する必要がある。この場合、1回のPET撮像には通常1時間以上かかる上、モル濃度を変えた2回

目以降のPET撮像は1回目の投与薬剤の放射能の十分な減衰を待って行われるため、検査が煩雑で測定時間も長く、被検者の負担が大きい、複数回の撮像間で被検者の生理条件を保つのが難しいといった問題もあった。また、測定プロトコル、定量解析法の検討も十分行われておらず、定量精度が低かった。そのため、臨床疾患研究に応用するには、簡便で精度の高いBmax、Kdの測定法の開発が必要であった。そこで本研究では、1回のPET撮像で放射性薬剤を連続的に複数回投与する新しい連続投与測定法を提案し、それに応じた定量解析理論を構築して、Bmax、Kdの短時間同時定量法の開発を試みた。

#### B. 研究方法

まず、1回のPET撮像で放射性薬剤を連続投与して結合量の変化を測定し、グラフプロットによりグラフの傾きと切片からBmax、Kdを求める定量解析法を構築した(図1)。

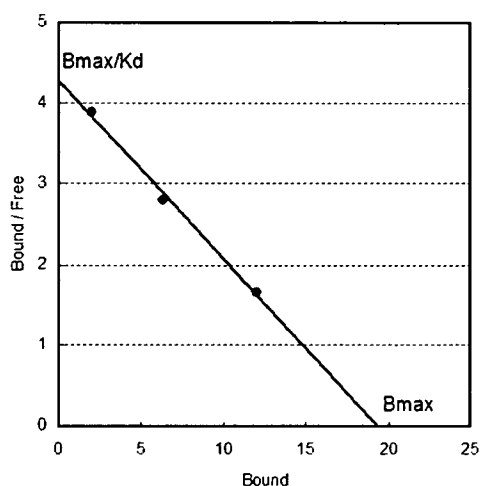


図1: グラフプロットによるBmax、Kd

次に、コンピュータシミュレーションを行い、提案手法の妥当性を評価した。血漿時間放射能曲線のサンプル測定データを基に、比放射能を変えた放射性薬剤を30分間隔で3回連続投与した場合を想定した入力関数を作成し(図2)、Bmax、Kdの真値を与え、モデル式から脳組織内の時間放射能曲線のシミュレーションデータを作成した(図3)。

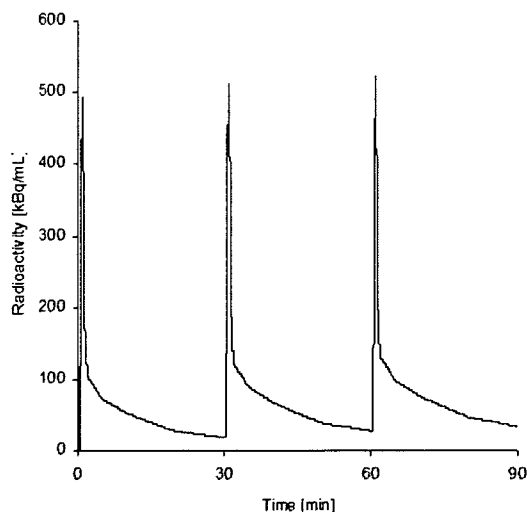


図2: シミュレーションに用いた血漿時間放射能曲線

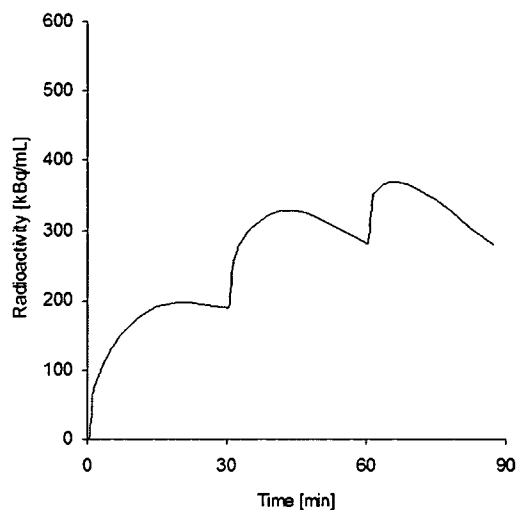


図3: 血漿時間放射能曲線とモデル式から作成された脳組織時間放射能曲線

次に、このシミュレーションデータにおいて、提案手法を用いて Bmax、Kd を推定し、真値と比較検討した。このシミュレーションを様々な Bmax、Kd に対して行い、Bmax、Kd の推定値と真値との関係を調べた。また、入力関数の振幅を変えることで投与薬剤の比放射能を変え、比放射能と Bmax、Kd の推定精度の関係を調べた。

### C. 研究結果

比放射能を 2000、1000、500mCi/umol と変え 3 回連続投与した場合のシミュレーションでは、Bmax および Kd の推定値は真値と良い相関を示し(図4)、提案手法で脳内ドーパミンレセプターの Bmax および Kd が推定できることを確認した。一方、比放射能を 2000、200、20mCi/umol と変化させた場合は、グラフプロット法では Bmax、Kd を推定することができなかった。

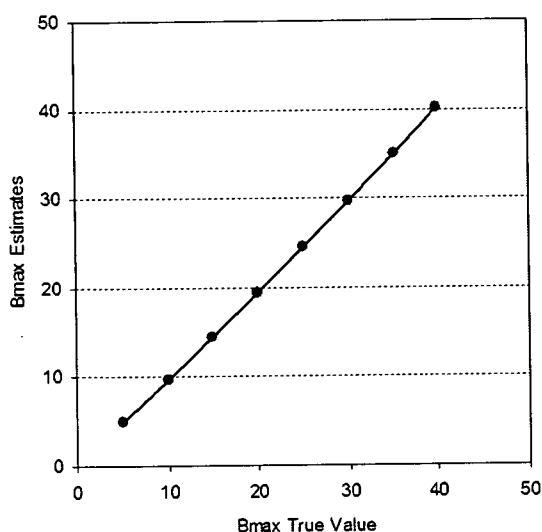


図4: シミュレーションにおけるBmax推定値と真値との関係

#### D. 考察:

シミュレーションより、適切な測定プロトコルを用い、1回のPET撮像で比放射能を3段階に変えて放射性薬剤を連続投与することで、Bmax、Kdの短時間、高精度定量が可能であることが分かった。今後、想定される統計誤差の定量値に与える影響についてのシミュレーション解析や生理的変動(特に血流など)による誤差等の検討、またパーキンソン病モデル動物における侵襲法との比較などにより妥当性と応用性を検討する必要がある。

#### E. 結論

最適な比放射能に変化させて薬剤を複数回投与することでKd、Bmaxの推定が可能であることがわかった。今後、誤差伝播の解析と侵襲法との比較検討を進める必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文、総説

1. Kudomi N, **Watabe H**, Hayashi T, Iida H. Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO<sub>2</sub> and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method. *Phys Med Biol* 52(7):1893-1908, 2007

2. 飯田 秀博, **渡部 浩司**, 赤松 哲哉, 中澤 真弓, 松原 圭亮, 竹内 朝子, 岩田 倫明, 林 拓也, 横田 千晶, 福島 和人, 福本 真司. SPECTを使った脳機能画像の定量化と標準化. *脳神経外科ジャーナル* 16(10):742-752, 2007
3. Iida H, Eberl S, Kim K, Tamura Y, Ono Y, Nakazawa M, Sohlberg A, Zeniya T, Hayashi T, **Watabe H**. Absolute quantitation of myocardial blood flow with 201Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, 2008

##### 2. 書籍 なし

##### 3. 学会発表

1. Koshino K, **Watabe H**, Yamamoto A, Sato H, Ose T, Hikake M, Teramoto N, Hayashi T, Iida H. Application of hardware-based multimodal registration system to fusion of PET and MRI images. *Brain07/BrainPET07*, Osaka, Japan., 2007 20-24 May
2. **Watabe H**, Hayashi T, Ohta Y, Teramoto N, Miyake Y, Kurokawa M, Yamamoto A, Ose Y, Ikoma Y, Iida H. DEVELOPMENT OF REFERENCE TISSUE METHOD FOR MULTIPLE INJECTIONS OF [C-11]RACLOPRIDE. *Brain and BrainPET'07*, Osaka., 2007
3. Zeniya T, **Watabe H**, Ose T, Hayashi T, Teramoto N, Myojin K, Taguchi A, Sato H, Yamamoto A, Sohlberg A, Inomata T, Iida H. Absolute quantitation of regional cerebral blood flow in mouse using 123I-iodoamphetamine and pinhole SPECT. *Brain'07 & BrainPET'07*, Osaka., 2007 20-24 May
4. 銭谷 勉, **渡部 浩司**, 猪股 亨, 青井 利行, キム キョンミン, 寺本 昇, 合瀬 恭幸, Sohlberg Antti, 久保 敦子, 林 拓也, 工藤 博幸, 増野 博幸, 山本 誠一, 中澤 真弓, 山道 芳彦, 飯田 秀博. ピンホールSPECTを用いた小動物イメージング. *ジョイントセミナー, 国立循環器病センター研究所新館講堂*, 2007 10 July

5. 飯田 秀博, 林 拓也, 渡部 浩司, 三宅 義徳, 寺本 昇, 永沼 雅基, 横田 千晶, 上原 敏志, 森脇 博, 武信 洋平, 成富 博章, 峰松 一夫. 15Oガスをを用いた迅速PET定量法. 第23回BFIC, 神戸ポートピアホテル, 2007 22 Sep
6. 越野 一博, 渡部 浩司, 寺本 昇, 合瀬 恭幸, 山本 明秀, 樋掛 正明, 福田 肇, 大田 洋一郎, 佐藤 博司, 林 拓也, 飯田 秀博. 光学式マルチモダリティ画像位置合わせシステムの動物実験における有効性. 第47回日本核医学会学術総会, 仙台国際センター, 2007 4-6 Nov
7. 岩西 雄大, 渡部 浩司, 林 拓也, 湊 小太郎, 飯田 秀博. DARG法における残存15O-CO放射能の影響評価と検査時間短縮に関する研究. 第47回日本核医学会学術総会, 仙台国際センター, 2007 4-6 Nov
8. 銭谷 勉, 渡部 浩司, 林 拓也, 合瀬 恭幸, 明神 和紀, 田口 明彦, 寺本 昇, 猪股 亨, 山道 芳弘, 飯田 秀博. ピンホールSPECTと123I-IMPを用いたマウス局所脳血流量定量測定. 第47回日本核医学会学術総会, 仙台国際センター, 2007 4-6 Nov
9. 岩西 雄大, 渡部 浩司, 林 拓也, 湊 小太郎, 飯田 秀博 (2008) 15O-ガスPETとdual tracer administration法を用いたcount-based OEFの非対称性指数の評価. In: 第3回日本分子イメージング学会総会・学術大会, 22-23 May 2008, 大宮

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)

分担研究報告書

MRIを用いた脳機能の解明

分担研究者

佐藤 博司 国立循環器病センター研究所先進診断機器開発室室長

要旨: 音楽は聴いたり演奏したりすることで感情や意欲に作用する媒体で、リズム、テンポ、メロディ、調性など様々な要素を含んでいる。しかしそれらが脳内でどのように処理されているか理解されていない。メロディは様々な高さの音の時間的配列、すなわち周波数と時間の二次元上の「輪郭」として表され楽譜はこれらをアイコン化したものである。我々は変調された曲や輪唱曲でもメロディを同定することができることから、相対的なメロディの輪郭を、多くの音楽要素の中から抽出する能力があることを示す。本研究では脳機能磁気共鳴画像(fMRI)法を用い、メロディ認知に関わる脳部位を同定し、この認知を阻害する調性変化を加えた際にメロディを抽出する脳内機構を調べた。8音から成るメロディの違いを判別する課題を作成し、実際に調性の変化が有る際に正答率が低下することを確認し、fMRI法によって、判別を行う時に右前頭前野下部が最も強く活動することおよび正解率が低下するほど右頭頂葉の活動が低下することを見出した。さらに調性変化のある課題でメロディ判別を行う際には右前頭葉下部と右頭頂葉間の相関性が低下することも見出した。これら結果は、右頭頂葉がメロディの輪郭の選択的抽出に、右前頭前野下部が抽出メロディと既知メロディの比較対照に関わることを示し、メロディ認知が従来想定されてきた一次レベルの聴覚野ではなく、視覚空間認知に相当する高次連合野で処理されていることを示唆する。

研究協力者:

山内美穂(国立循環器病センター研究所放射線医学部・研究員)、林 拓也(国立循環器病センター研究所放射線医学部・室長)

A. 研究目的

音楽は聴いたり演奏したりすることで感情や意欲に作用する媒体と考えられるがどのように脳内で処理されているかまだ理解されていない。音楽には時間(リズム、テンポ)、音の高さ(ピッチ)、構成(ハーモニー)など複数の要素が構成されそれらを要素毎に認知できる脳内の処理過程があると考えられている(Fujioka, 2005)。特にメロディは、調性、構成、音色やテンポが異なっても既知のメロディであるか認知できる。これは特殊な能力ではなく音楽の訓練を受けていない一般成人 (Bartlett, 1981; Schellenbergら, 2003)や幼児(Trehubら, 2003)にも備わる。

メロディは、時間(リズム、テンポ)と周波数(音の高さ)等の特性を併せもつが、そのうちでも「様々な周波数の音の時系列配列」(メロディの「輪郭」)が重要な要素と考えられる。これは調性が変わっても同じメロディと判断ができることに表れている。

既に音楽の脳内処理機構に関する研究は多く、メロディの脳内処理は、側頭葉と前頭前野、補足運動野、視床の関与(Halpern & Zatorre, 1999; Mirz et al., 1999; Platel et al., 1997; Zatorre, Halpern, Perry, Meyer, & Evans, 1996)、両側半球の関与

(Peretz & Herbert, 2000; Patel & Peretz, 1997; Zatorre, 1984; Zatorre et al., 1996)が示唆されている。特に言語処理を担う左前頭葉下部と対称的部位の右前頭葉下部が注目されている(Liegeois-Chauvelら, 1998, Hydeら, 2006)。しかしメロディの認知の中核にある輪郭抽出の認知に焦点をおいた研究はなくその中核となる脳内機構は分かっていない。

本研究では、音楽経験のない健常成人を対象にメロディの輪郭抽出に関わる認知脳内処理機構を調べるため、その認知を乱す操作(distractor)を加えることでメロディ抽出に関わる脳部位を機能的磁気共鳴画像(fMRI)法により検出した。

B. 研究方法

被験者

被験者は、正常聴力を有する右利きの健常成人12名(平均年齢22.4歳±2.07歳;男性11名、女性1名)だった。彼らは学校教育以外の音楽教育を一切受けたことがなく、書面でのインフォームドコンセントに同意後、実験に参加した。尚、この研究は国立循環器病センター研究所倫理委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言に則って実施された。

メロディ同異判別課題

本fMRI実験のためにメロディ同異判断課題を作成した。同異判断課題は、西洋音楽の音階に基づいた音シーケンス(標的シーケンス)を聴取した後、にそれと同じか後述する2条件により変化させたシ

ーケンス(判別シーケンス)を聴取したあと、標的と判別シーケンスとの間に「メロディの輪郭」の同異を判断し回答させるよう作成した。

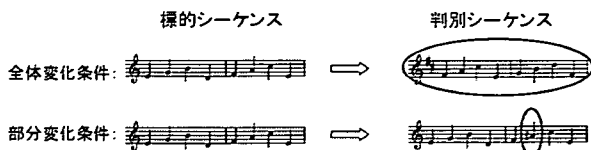


図1. メロディ同異判別課題。標的シーケンス(左)と判別シーケンス(右)。判別シーケンスは、標的シーケンスの全ての音を変化(全音高くもしくは低く)させる(全体変化条件)、または標的シーケンスの第6音のみ半音変化させる(部分変化)ことにより作成した。また両者の条件を組み合わせた判別シーケンスも作成した。被験者に部分的な変化が有るか無いか(全体変化の有無に関わらず)を判断させることをメロディ同異判断とした。

判別シーケンスの以下の2条件で作成した、すなわち標的シーケンスの音すべてのピッチを全て平行に変化させる(全体変化条件)もしくは、標的シーケンスの音群のうち一部のみ変化させる(部分変化条件)ことで作成し、被験者には部分的変化が有る場合には(全体変化の有無に関わらず)メロディの変化がありと回答するように指示し、全体変化のみではメロディ変化ありとしないよう求めた。

1つのシーケンスは1音あたり600msの長さの異なる周波数のサイン波8音から構成し4種類のメロディを作成した。全体変化条件では、標的シーケンスの全ての音が全音変化(高くまたは低くの2種類)するよう作成した。部分変化条件の判別シーケンスは標的シーケンスの第6音を半音変化(高くまたは低くの2種類)させ作成した。また全体変化条件と部分変化条件の両条件を適用した判別シーケンスも作成した。この場合には全体変化させた後のシーケンスに対して第6音の部分変化条件を適用した。また各ペアが開始するに手がかり音のベル音を挿入した。よって判別シーケンスは標的シーケンスに全体変化条件を適用する・しないと部分変化条件を適用する・しないにより4種類作成したことになる。また全体変化、部分変化条件の変化量(それぞれ全音と半音)は、予め音楽未経験者を対象として調査を行い正答率が偶然性を越える75%程度になるように決定した。

同異判断課題は、後述するfMRI撮像時間に合わせ約6分間の間に16の標的・判別シーケンスペアによって構成した。比較課題とした単純運動課題を行い同異判断課題と同じ音刺激を使用しメロディの判別に注意を向けず2シーケンス目終了後に速やかに反応するよう指示した。課題の作成にはFinale2005とLogic Platinum 5.5.0を用いた。

## MRI 撮影

被験者はfMRI実験の前に予めメロディ同異判断課題の説明を受けたあと十分な練習を行った。その後音刺激呈示用のMR用非磁性ヘッドフォン(Hitachi advanced systems)を装着しMRI装置に仰向けとなった。fMRI撮像には3T MRI(GE Signa LX3T)を用いエコープラナー(EPI)法により全脳の撮像を行なった(TR=1.6sec、TE=24ms、FA=76°FOV=24mm、matrix size=64x64、32slices、slice thickness: 5mm)。fMRI撮像は約3分間の連続撮像を3シリーズ行った。うち2シリーズでは同異判断課題を、1シリーズで単純運動課題を行った。同異判断課題のなかのシーケンスペア呈示の順番は被験者間でランダム化した。被験者は各シーケンスペアの聴取後に第2指と3指を用いてスイッチを押すことで同異判断結果を回答した。

単純運動課題では、同異判断課題で用いた音刺激と同じものを使用し各シーケンスペアの2番目が終わった後速やかに反応するよう指示した。

## 行動学的統計

課題遂行の成績を解析するため、fMRI中の各被験者の同異判断課題結果はすべてコンピュータに記録し、被験者毎の平均正答率、および各被験者の各課題条件(全体条件または部分条件)毎の平均正答率を算出した。また課題条件の正答率への影響を見るため、課題条件を要因とする一元配置分散分析を行った。統計処理にはSPSS 12.0を用いた。

## fMRI 統計

被験者毎に、剛体モデルに基づく頭部の動き補正と非線形アルゴリズムによる標準脳(MNI152)への形態的標準化を行った。被験者毎に状況効果もしくは後述する心理生理交互作用について画素毎にMRI信号値の統計解析を行った後、階層的に被験者間の検討を行った。

状況効果は、予め標的シーケンス聴取時信号、判別シーケンス聴取時信号についてそれぞれのブロックを作成し、さらに後者から前者を減算したコントラスト(判別-標的コントラスト)を作成することで、(標的課題聴取時に比し)判別シーケンス聴取時に高い脳賦活部位を検索した。また上記コントラストでは判別課題遂行中における同異認知だけでなく、単純運動反応に関わる脳内機構も同定されるため、これを除外するために各ペアの2番目シーケンス(同異判断課題の判別シーケンス)のブロックについて同異判断課題から単純運動課題遂行中のプロ

ックを減算したコントラスト(同異判断-単純運動コントラスト)も得た。

さらに課題の成績と脳賦活との関係を見るため、判別-標的コントラストを4種類の課題条件(全体条件変化 2×部分条件変化 2)毎に作成し、同異判断課題正答率を予測子とした回帰分析を行った。判別-標的コントラストでの統計値  $p=0.001$  以下の部位内で検索した。

心理生理相互作用法は、心理学的状況と、ある特定の関心領域の脳活動と相関活動を示す別の部位の脳生理活動との間に相互作用があるかどうかを検出するものである。こうして得た部位は関心領域と相互作用し脳内機能的連絡性として心理学的状況の違いを説明する。関心領域として上記のブロックデザインにより特定された最大脳賦活部位(右下前頭回  $x=38, y=30, z=4$ )について関心領域を設定しその部位の時系列の信号値を得て予測子とし、心理学的状況(メロディ同異判断 vs 単純運動課題)との相互作用を示す部位を検出した。

fMRI のデータ解析には SPM5 を用いた。

### C. 研究結果

#### 行動学的結果

同異判断課題での被験者の平均正答率(±標準偏差)は 79.9(±21.1)%だった。一元配置分散分析の結果、正答率は課題条件によって影響を受けた。全体変化条件では変化が有るとき 72.9%、変化の無いとき 87.0%( $T_{23}=1.26, p=0.220$ )と変化がある時の正答率が低い傾向にあった。また部分変化条件においては、変化のあるとき 76.6%、変化のない場合 83.9%で( $T_{23}=2.91, p=0.008$ )、変化があるときに有意に正答率が低下した。また2つの条件間の正答率に対する相互作用は認められなかった。(Fig1)

#### fMRI 解析結果

##### 状況効果

同異判断-単純運動コントラストでは両側の下前頭回・島、前頭前野内側、右下頭頂葉に賦活が見られ( $P<0.001$ )、最大賦活部位は MNI152 空間の  $x=34, y=26, z=0$  に存在し右前頭弁蓋から吻側等皮質のクラスターに位置した(図2)。

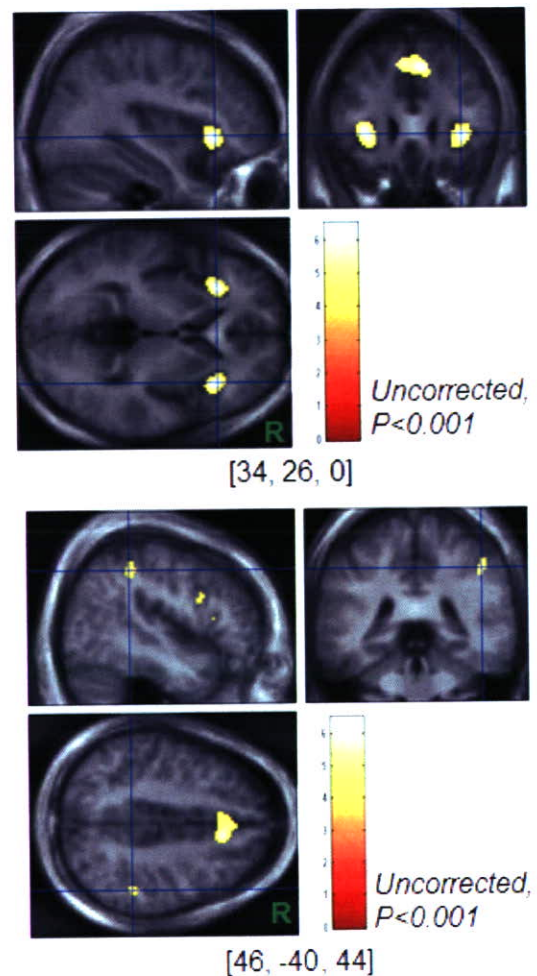
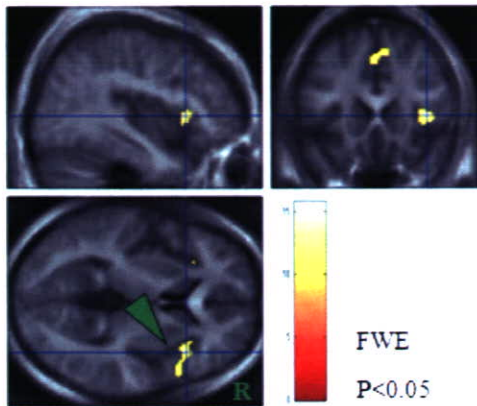


図2. メロディ判別に関わる脳賦活部位:同異判断-単純運動コントラスト。右前頭弁蓋部( $x=34, y=26, z=0$ )に最大賦活を認めた(上)。また右下頭頂葉( $x=46, y=-40, z=44$ )にも賦活を認めた(下)。Uncorrected,  $P<0.001$

また判別-標的コントラストでは、右側下前頭回・島皮質、前頭前野内側、頭頂葉、左運動野で賦活が見られた(FWE-corrected  $P<0.05$ , 図3)最大の賦活部位は  $x=38, y=20, z=4$  に存在し、右下前頭弁蓋部から吻側島皮質にまたがるクラスター内に位置した。



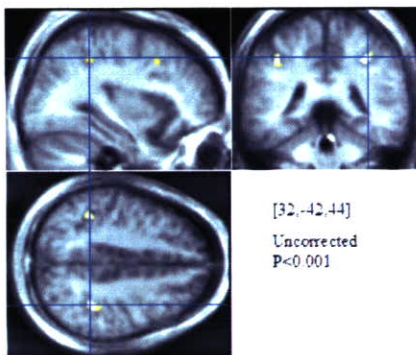


[38, 20, 40]

図3. メロディ判別に関わる脳賦活部位: 判別一標的コントラスト。右前頭弁蓋部(x=38, y=20, z=4)に最大賦活を認めた。FWE-corrected P<0.05

#### 課題正答率と脳活動の回帰分析

課題条件別の正答率と判別一標的コントラストと間の回帰分析では、右頭頂小葉(頭頂間溝)で最大の有意性を示した(uncorrected P=0.007、図4)。また正答率と同異判断一単純運動コントラストの回帰分析では、島皮質が有意であった(図なし)。



[32, -42, 44]  
Uncorrected  
P<0.001

図4. 課題正答率と脳賦活との回帰分析結果: 課題条件別の正答率と判別一標的コントラストとの間の回帰分析結果を示す。右頭頂小葉(x=32, y=-42, z=44)で最大の有意性が見られた(Uncorrected P=0.000)

#### 心理生理学的交互作用解析

状況効果で最も高い有意差を認めた右下前頭回弁蓋部(x=38, y=30, z=4mm)との相関活動と認知攪乱因子(全体変化)の交互作用は右頭頂葉で有意性が見られた(図4)。また同部位との相関活動と課題遂行(同異判断 vs 単純運動)の交互作用は、状況効果で見られたのと同様に前頭前野内側と対側(左)下前頭回に有意性を認めた(図なし)。

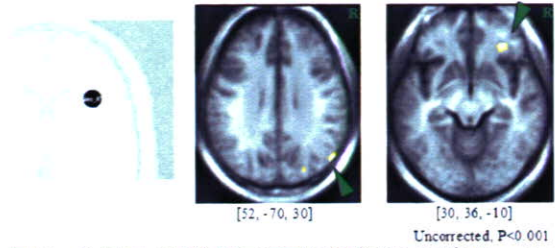


図5. 心理生理学的交互作用解析の結果。メロディ認知阻害条件下においてより右前頭葉下部(左)の活動と相関性が低い部位が右頭頂葉(中)、前頭極腹側(右)に見られた。

#### D. 考察

本研究では、メロディの特徴である「輪郭」に注目しその認知を阻害する操作を加えることで輪郭の抽出に関連する脳部位を特定した。その阻害因子であるメロディ全体の音程を変化させることで実際に正答率が低下した。メロディ認知には右前頭葉下部を最大賦活として、前頭葉内側、対側前頭葉下部の賦活を認めたが、正答率が低いときほど右頭頂葉の賦活が見られた。また認知阻害が有る状態では右前頭葉下部と右頭頂葉間の相関性が高いこともわかった。これらより、右前頭葉下部と右頭頂葉皮質の連関活動がメロディの輪郭抽出に関わる認知機構に最も重要であると考えた。

本実験の課題メロディでは、リズムや音色など、可能な限り音楽の他の要素を取り除いたタスクを作成することで、より実験条件に則した認知が観察できたと考えられる。fMRI 実験では、MRI 装置の騒音により聴覚刺激課題に困難さはあるが、今回、専用のヘッドフォン適切な対照課題を作成することで、騒音による脳活動への影響を最小限にした観察ができたと考えられる。

本実験の同異判断課題は、西洋音楽の音階に基づいた音シーケンスで構成されており、予備実験により目標とする難易度が最適化(正答率 75%)されていた。被験者の平均正答率は 79.9%であり、目標とした難易度を再現した。このことから想定されていた fMRI による脳賦活度と正答率との関連性を感度高く調べる事が出来たと考えられ、相対的な音高変化に特化した脳部位が特定できると考えられた。ただ、本実験での課題の音シーケンスは3度音程を含むメロディであったため、相対的な音の高さの認知判断が、純粹にカンターではなく、全く和音構成による影響がなかったとは言い切れない。しかし本実験の音シーケンスは課題全体の聴取域を考慮し、一定法則に基づいて構成され、適したメロディであったと考えられる。またこれはより実際の音楽に近く、対象を全く音楽的素養のない被験者とするこ

とで、この音程による影響は最小限にできたと考えられた。

同異判断課題において、メロディ全体の音の高さの変化(全体変化・カンター条件)と、メロディの一部の相対的音の高さの変化(部分変化・ピッチ条件)の2種類を検討したが、いずれの場合も、特性が変化した場合のほうが、変化しなかった場合に比べて難易度が上昇し、被験者の正答率は低下した。2種類の特性の違いによる正答率に対する影響には相互作用がなかったことから、全体的な音の高さの認知と相対的な音の高さの認知は、独立した認知処理過程で行われていることを示唆する。

fMRIの実験結果は、下前頭回が最も音の高さの認知に関与していることを示す。これは同異判断課題の正答率と下前頭回の脳活動の間に相関が見られたことから支持される。また左よりも右の下前頭回での賦活が高く示されたが、右下前頭回にROIを採り、PPI分析を行ったところ、左下前頭回との関連が示された。これは左右の大脳半球が相同して働くという説を支持する。

右下前頭回について、Zatorreら(1994)は、ひとつのメロディタスク内で最初の音と最後の音の同異判断を行ったときには右下前頭回が賦活することを示している。またHydeら(2006)は先天的失音楽症者(相対的な音の高さを正しく認知困難な人)は、失音楽症者でない人と比べて、右下前頭回の白質が減少していることを報告しており、特に右下前頭回皮質は、ピッチの認知、相対的な音の高さの関係の認知に関わる重要な部分であると考えられる。

また(右下)頭頂小葉についての賦活が、第2シーケンス聴取時に見られた。Stewart(2003)らは、非音楽家に対して読譜演奏の訓練後、両側の上頭頂皮質に賦活が見られたことを示している。この視空間に関する翻訳要素が、音楽技術とは独立している可能性を示唆しているが、特にプロのピアニストで右上頭頂皮質に賦活が見られたことは、この部分がメロディのカンターの視覚的判断に関与することを示唆するものと考えられる。我々は実験後、被験者にどのようにして同異判断課題を行ったかをインタビューしたが、彼らは視覚イメージ化をして記憶・再認を行ったと報告している。我々の研究結果で、課題の結果成績(正答率)との相関がこの(右下)頭頂小葉に示されたことから、この箇所がカンターの認知に関与していると考えられる。

なお同異判断時に、前頭前野内側面での活動増加が観察されたが、これはメロディ認知そのものではなく、注意や意識化に関わる部分と考えられた。第2シーケンス聴取の特性の変化間で前

頭前野内側面の賦活に差が見られなかったこともこれを支持する。実際、前頭前野内側は多くの認知課題研究において意識・注意に関与する部位と考えられている。

本研究で、我々はより一般的な人々のメロディ認知を研究するために、学校教育以外に全く音楽教育を受けたことのない非音楽家を選んだ。しかしこの条件はかなり厳しかった。なぜなら日本では幼い頃に音楽(特に鍵盤楽器)を習わせることが多く、その傾向は男子よりも女子に、また都心部出身の大学生ほど見られるからである。その結果、本実験の被験者に女性を集めることは困難だった。しかし今回の結果、同異判断の正答率と脳の賦活とに関連が見られたことで、今後の実験での被験者募集は条件が緩和できるため、男女差の問題は解消されると考えられる。

## E. 結論

メロディの認知に特に重要な、輪郭の認知に右前頭葉下部の働きが重要であること、また他の音楽要素からその輪郭を抽出する作業に右前頭葉下部と頭頂葉の連関活動が重要であることがわかった。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文、総説

1. 佐藤 博司, 稲垣 正司, 林 拓也, 飯田 秀博. 目でみるページ・検査-diffusion MRI-. *CARDIAC PRACTICE*:201-204, 2007
2. Sato H, Enmi J, Teramoto N, Hayashi T, Yamamoto A, Tsuji T, Naito H, Iida H (2008) Comparison of Gd-DTPA-induced signal enhancements in rat brain C6 glioma among different pulse sequences in 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Acta Radiol*, 49 (2). pp. 172-9. ISSN 1600-0455

### 2. 書籍

なし

### 3. 学会発表

1. Koshino K, Watabe H, Yamamoto A, **Sato H**, Ose T, Hikake M, Teramoto N, Hayashi T, Iida H. APPLICATION OF HARDWARE-BASED MULTIMODAL REGISTRATION SYSTEM TO FUSION OF PET AND MRI IMAGES. *Brain07/BrainPET07*, Osaka, Japan., 2007 20-24 May
2. Zeniya T, Watabe H, Ose T, Hayashi T, Teramoto N, Myojin K, Taguchi A, **Sato H**, Yamamoto A, Sohlberg A, Inomata T, Iida H. Absolute quantitation of regional cerebral blood flow in mouse using 123I-iodoamphetamine and pinhole SPECT. *Brain'07 & BrainPET'07*, Osaka., 2007 20-24 May
3. Yamauchi M, Hayashi T, Yamamoto A, **Sato H**, Iida H. Neural mechanism of melody perception: An fMRI study. *13th Annual Meeting of Human Brain Mapping*, Chicago, USA, 2007 10-14 Jun
4. **佐藤 博司**, 林 拓也, 川畑 義彦, 中島 巖, 圓見 純一郎, 山本 明秀, 飯田 秀博. 小型高信号雑音化8ch Phased Array Coilの開発. 第35回日本磁気共鳴医学大会, 神戸ポートピアホテル, 2007 27-29 Sep 2007
5. 越野 一博, 渡部 浩司, 寺本 昇, 合瀬 恭幸, 山本 明秀, 樋掛 正明, 福田 肇, 大田 洋一郎, **佐藤 博司**, 林 拓也, 飯田 秀博. 光学式マルチモダリティ画像位置合わせシステムの動物実験における有効性. 第47回日本核医学会学術総会, 仙台国際センター, 2007 4-6 Nov

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 別紙4

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Iida H	Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO2 and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method	<i>Phys Med Biol</i>	52(7)	1893-1908	2007
Shimamura M, Sato N, Sata M, Kurinami H, Takeuchi D, Wakayama K, Hayashi T, Iida H, Morishita R	Delayed Postischemic Treatment With Fluvastatin Improved Cognitive Impairment After Stroke in Rats	<i>Stroke</i>	38(12)	3251-3258	2007
佐藤 博司, 稲垣 正司, 林 拓也, 飯田 秀博	Diffusion MRI	<i>CARDIAC PRACTICE</i>		201-204	2007
飯田秀博, 渡部浩司, 赤松哲哉, 中澤真弓, 松原圭亮, 竹内朝子, 岩田倫明, 林拓也, 横田千晶, 福島和人, 福本真司	SPECTを使った脳機能画像の定量化と標準化	脳神経外科ジャーナル	16 (10)	742-752	2007
林 拓也	ヒトの大脳皮質基底核連絡線維	<i>Clinical Neuroscience</i>	25 (1)	28-33	2007
林 拓也	大脳基底核と皮質の神経線維結合—拡散強調画像による検討	臨床神経学	47(11)	838-840	2007
生駒 洋子	PETを用いた脳内神経受容体の定量評価	<i>Medical Imaging Technology</i>	26 (1)	26-31	2007
圓見 純一郎	MR Perfusion 解析の進歩	<i>Medical Imaging Technology</i>	26 (1)	32-38	2007
Saito N, Kudo K, Sasaki T, Uesugi M, Koshino K, Miyamoto M, Suzuki S	Realization of reliable cerebral-blood-flow maps from low-dose CT perfusion images by statistical noise reduction using nonlinear diffusion filtering	<i>Radiological Physics and Technology</i>	1 (1)	62-74	2008
Yokoyama I, Inoue Y, Kinoshita T, Itoh H, Kanno I, Iida H	Heart and Brain Circulation and CO2 in Healthy Men.	<i>Acta Physiol (Oxf)</i>	49 (2)	1748-1716	2008

Sato H, Enmi J, Teramoto N, Hayashi T, Yamamoto A, Tsuji T, Naito H, Iida H	Comparison of Gd-DTPA-induced signal enhancements in rat brain C6 glioma among different pulse sequences in 3-Tesla magnetic resonance imaging.	<i>Acta Radiol</i>	49 (2)	172-9	2008
Iida H, Eberl S, Kim KM, Tamura Y, Ono Y, Nakazawa M, Sohlberg A, Zeniya T, Hayashi T, Watabe H.	Absolute quantitation of myocardial blood flow with <sup>201</sup> Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling	<i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i>	in press		2007
Mori T, Ohnishi T, Hashimoto R, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H	Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging	<i>Psychiatry Research: Neuroimaging</i>	154(2):	133-45	2007
Moriguchi Y, Ohnishi T, Mori T, Matsuda H, Komaki G	Changes of brain activity in the neural substrates for theory of mind during childhood and adolescence.	<i>Psychiatry Clin Neurosci.</i>	61(4)	355-63	2007
Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S, Hattori S, Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A	Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia.	<i>Mol Psychiatry.</i>	12(11)	1026-32	2007
Moriguchi Y, Decety J, Ohnishi T, Maeda M, Mori T, Nemoto K, Matsuda H, Komaki G	Empathy and judging other's pain: an fMRI study of alexithymia.	<i>Cereb Cortex</i>	17(9)	2223-34	2007

## SPECT を使った脳機能画像の定量化と標準化

飯田 秀博\*<sup>1</sup> 渡部 浩司\*<sup>1</sup> 赤松 哲哉\*<sup>1</sup> 中澤 真弓\*<sup>1</sup>  
 松原 佳亮\*<sup>1</sup> 竹内 朝子\*<sup>1</sup> 岩田 倫明\*<sup>1</sup> 林 拓也\*<sup>1</sup>  
 横田 千晶\*<sup>2</sup> 福島 和人\*<sup>3</sup> 福本 真司\*<sup>3</sup>

The Validity and Value of a Quantitative SPECT Reconstruction Package (QSPECT)  
 for evaluating Multi-center Clinical Trials

by

Hidehiro Iida, D.Sc., Ph.D. \*<sup>1</sup>, Hiroshi Watabe, Ph.D. \*<sup>1</sup>, Tetsuya Akamatsu, B.Sc. \*<sup>1</sup>,  
 Mayumi Nakazawa, M.Sc. \*<sup>1</sup>, Keisuke Matsubara, M.Sc. \*<sup>1</sup>, Asako Takeuchi, M.Sc. \*<sup>1</sup>,  
 Michiaki Iwata, M.Sc. \*<sup>1</sup>, Takuya Hayashi, M.D., Ph.D. \*<sup>1</sup>, Chiaki Yokota, M.D., Ph.D. \*<sup>2</sup>,  
 Kazuto Fukushima, M.D., Ph.D. \*<sup>3</sup>, and Shinji Fukumoto, B.Sc. \*<sup>3</sup>

from

\*<sup>1</sup>Department of Investigative Radiology, National Cardiovascular Center Research Institute,

\*<sup>2</sup>Department of Cerebrovascular Medicine, National Cardiovascular Center Hospital, and

\*<sup>3</sup>Department of Radiology, National Cardiovascular Center Hospital

SPECT has the potential to provide parametric functional images, in a "quantitative" manner, for several radio-tracers *in vivo*, as has been widely done with PET. Due to the ready availability of SPECT, in addition to the well-established delivery/transportation of various radio-ligands, SPECT has an advantage for large-scale clinical evaluation. It has, however, been considered that the accuracy and inter-institutional reproducibility of SPECT are not well verified, which is largely attributed to a lack of general consensus of reconstruction procedures (attenuation/scatter correction). We have recently developed a novel method to reconstruct SPECT images from existing projection data including appropriate corrections for scatter and attenuation in the object. We have demonstrated that this program is capable of providing accurate radio-distribution in the brain and thorax regions, and also rest-Diamox CBF using split-dose <sup>123</sup>I amphetamine (IMP). Various phantom experiments also supported the validity of inter-institutional reproducibility. These data suggested that QSPECT could be a useful tool for quantitative mapping in clinical research, allowing for large scale clinical evaluations even when using SPECT cameras from different manufacturers.

(Received July 7, 2007; accepted July 11, 2007)

**Key words** : SPECT, cerebral infarction, cerebral blood flow reserve, quantitative  
 Jpn J Neurosurg (Tokyo) 16 : 742-752, 2007

## はじめに

SPECT は、PET と同様に種々の生体機能をイメージ

ングすることができ、循環器系疾患の診断を中心に、臨床医学において重要な役割を担ってきた。組織血流、基質代謝、神経受容体のイメージング、さらに近年では遺

\*<sup>1</sup>国立循環器病センター研究所先進医学センター放射線医学部 / 〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 (連絡先: 飯田秀博)

Address reprint requests to: Hidehiro Iida, D.Sc., Ph.D. Department of Investigative Radiology, National Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita-shi, Osaka 565-8565, Japan

\*<sup>2</sup>国立循環器病センター病院脳血管内科, \*<sup>3</sup>国立循環器病センター病院放射線診療部

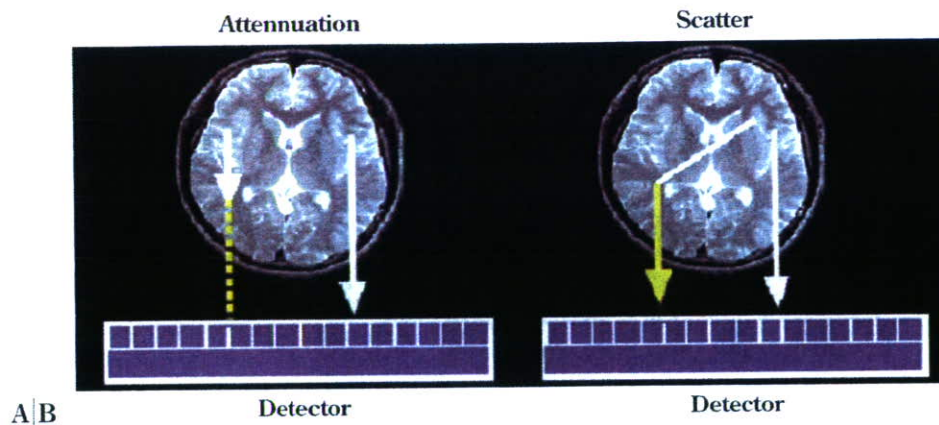


Fig. 1 Two important source of errors, namely the photon attenuation (A) and the Compton scatter (B).

伝子発現や、蛋白やペプチドの動態イメージングも可能になりつつある。臨床施設における SPECT の汎用性は高く、また多くの診断放射性薬剤の流通が確立していることから、多くの臨床研究にも応用されている。PET を使った創薬支援が議論される中、大規模な臨床評価試験での SPECT の貢献が期待される。しかし現時点では SPECT 画像の定量性は必ずしも保障されておらず、施設を超えた再現性は確保できていないとされる<sup>4)</sup>。これは、機器ごとに画像を再構成する手法や散乱線や吸収補正を行う手技が統一化されておらず、現実には操作者の技術に依存すること、加えて装置のクオリティコントロール (QC) が未成熟であり、機器メーカー間で異なることが原因であった。

定量的な SPECT 画像再構成においては多くの数学的手法が提案され、また散乱線を補正する方法についても多くの論文報告がなされてきた。最新の技術を用いると、上記 2 つの補正は十分に正確に行うことができ、PET に匹敵する精度での画像提示が可能であると考えられている。われわれは、これらの技術を結集して汎用的な SPECT 画像再構成パッケージ (QSPECT) の開発に着手し、Windows コンピュータで実行できるプログラム群を開発した。これに基づいて SPECT 診断の精度向上、検査と解析にかかるプロトコルの最適化と標準化を目指すものである。SPECT 装置を使った機能画像診断における施設間誤差を最小限にすることで、今までにない生体機能イメージングの客観的評価基準の確立が可能であると考え<sup>8)9)11)</sup>。また、このような定量計測で得られた SPECT 画像に対してコンパートメント数理モデル解析を適用することで、1 回の検査で安静時および血管拡張時の複数の局所脳血流量の画像撮像も可能になった<sup>13)</sup>。この方法に基づき、血行力学的脳虚血診断検査への応用

が可能になった。

本稿では、QSPECT 画像再構成と血行力学的脳虚血診断検査のそれぞれの理論背景、撮像と画像解析にかかる基盤技術を概説し、機能画像の定量解析の意義と妥当性について議論する。施設を超えた再現性を確保するための課題についても述べる。

### 定量的な SPECT 画像再構成法

一般的な臨床脳 SPECT 検査では、60~80% の光子が体内で吸収を受け、30~40% の光子が散乱によって偽りの信号を与えている (Fig. 1)。脳 SPECT 検査では、ほぼすべての装置で吸収補正がなされるようになっている。しかし頭部輪郭抽出法などの補正における詳細な手技は必ずしも統一化されておらず、例えば頭蓋の輪郭抽出の方法や精度、また吸収減弱係数は、ユーザーが任意な数値を設定するような仕様が通常である。散乱線補正については、手法そのものが機種ごとに異なり、装置によっては補正を行わない場合もある。この場合には、吸収減弱係数としては理論的な数値に固定するのではなく、ユーザーが任意な数値を設定することでアーチファクトの除去あるいは軽減を推奨している。したがって画像再構成に必要なパラメータ数値の選択は、各機関の技師などの判断に基づいて行われ、本来は画質改善や補正の精度向上を目的とするものであるが、しかし施設間誤差の要因になっていることは明らかである。結果として画像のコントラストは装置メーカーや機種によって異なり、またさらに機種ごとに異なる画像の表示法 (カラースケールなど) も、装置を超えた再現性を確保することを難しくしている。近年、欧州にてなされた多施設評価研究では、SPECT 画像の施設間誤差は予想以上に大き

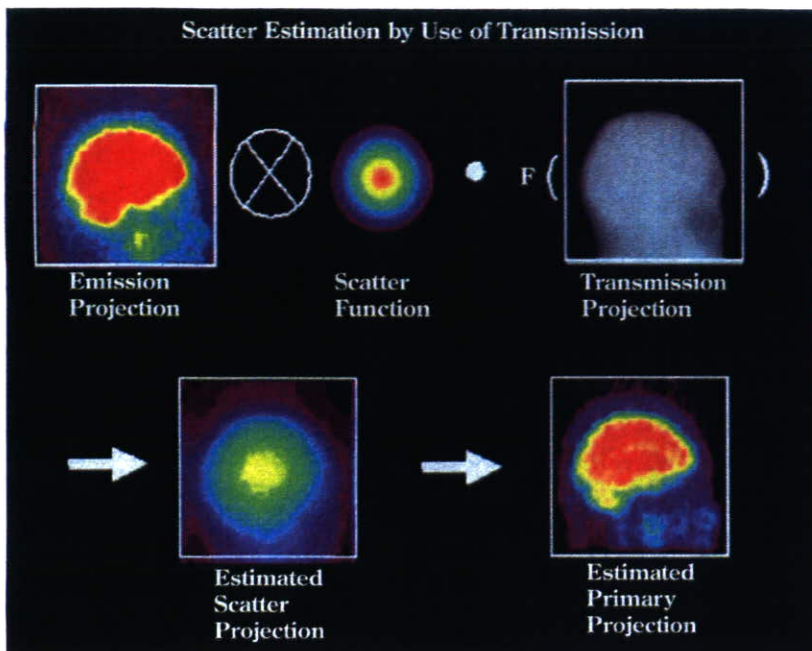


Fig. 2 Schematic diagram of the transmission-dependent convolution subtraction (TDCS) method implemented in the QSPECT program for scatter correction. Geometric means of emission projections were first convolved with an empirically determined scatter function, and were scaled pixel-by-pixel using an empirically defined relation between the scatter fraction and attenuation factor. Transmission projections were generated from a constant  $\mu$  map in the object. The inverse of the transmission projection is displayed in the figure.

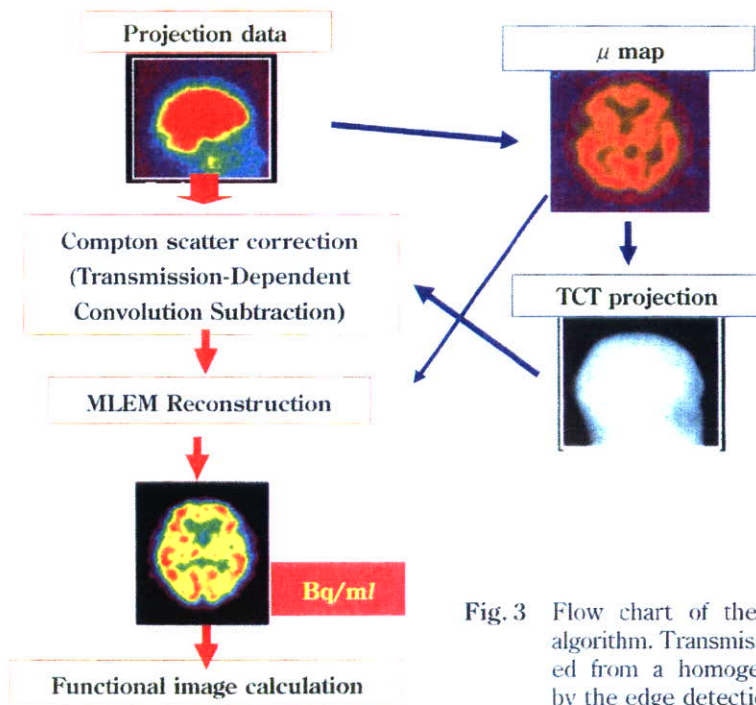


Fig. 3 Flow chart of the QSPECT reconstruction algorithm. Transmission projection was generated from a homogeneous  $\mu$  map generated by the edge detection procedures.

く、多施設臨床研究は困難（神話）であるとの見解が報告された<sup>24</sup>。具体的には、数値的に計算された共通のプロジェクションデータを、フランス国内の6つの施設において12の異なる画像再構成プログラムによって画像計算し、画像の絶対値およびコントラストが比較された。結果は、施設および装置、また画像処理プログラムに依

存して大きく異なっており、施設を超えた再現性を確保するためには、標準化に向けた本質的な技術開発の必要があることが確認されたところである。

SPECTにおける光子の吸収は重要な補正要素であるにもかかわらず、厳密（解析的）な補正法はまだ発見されていない。このためにSPECTを使った定量は不可能



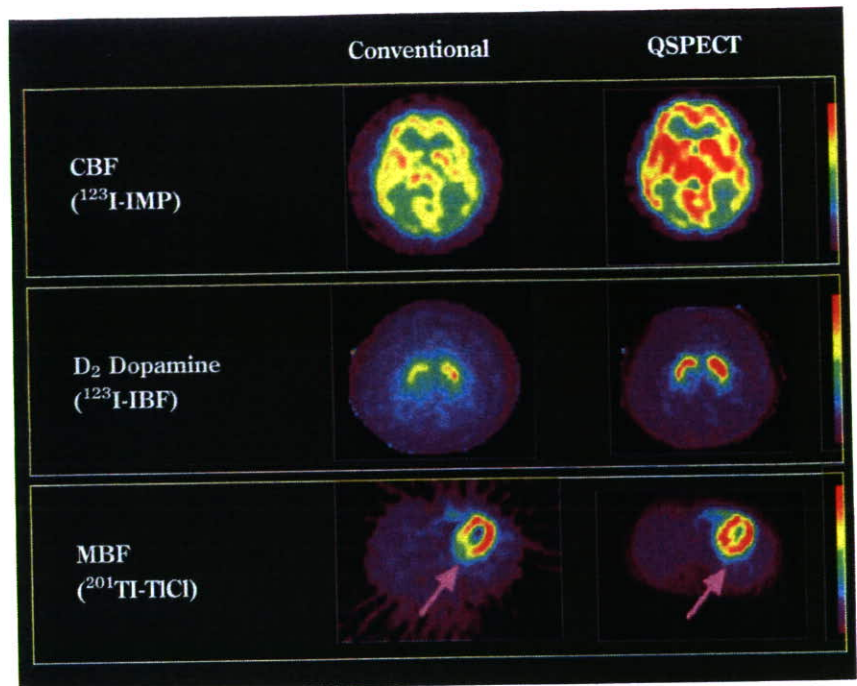


Fig. 4 Comparison of SPECT images obtained from typical clinical studies. Left images were calculated by conventional programs without scatter correction for the brain, and without scatter or attenuation correction for the myocardium.

であるとの極論もあった。PET の場合には外部線源などで得たデータを使って単純な処理で正確に補正できるが、この手法は SPECT には適用できない。これは放射線信号の受ける吸収が深さに依存して変化するためである。数値的な逐次近似に基づく再構成法において、吸収減弱のプロセスを計算に組み込むことで必要十分な精度での補正が可能となった。仮想した画像分布から吸収減弱を含むプロジェクションデータを推定し、最尤法 (MLEM 法) と呼ばれる統計学に基づくアルゴリズムで逐次、真の画像に収束させていくものである。SPECT を使った定量診断にとってはきわめて重要な進歩であり、このアルゴリズムの登場によって SPECT での定量評価が初めて確実なものになった。MLEM 法における逐次近似の収束性は理論的に保証されており、かつ正確に吸収補正された画像が得られる。またさらに収束速度の高速化法も確立し、結果として従来の方と比べてほぼ同程度の計算時間で正確な画像が得られるようになった。QSPECT においてもこの方法を採用している。

もう一つの誤差要因である散乱線については、多くの方法が提案されてきたにもかかわらず、臨床データに適用された事例はきわめて少ない。吸収補正法が十分に確立されていなかったがために散乱線補正法の厳密な評価ができなかったこと、加えて補正による統計ノイズの上昇 (画質の劣化) が大きくて実用に耐えられなかったことが主な理由である。QSPECT プログラムでは、吸収補正に利用するための吸収減弱データを使って散乱線分布

を推定・補正する transmission-dependent convolution subtraction (TDCS 法)<sup>10)18)~20)</sup> と呼ばれる方法を採用している。補正に必要なパラメータは、系統的かつ理論的・実験的な検討によって最適化したことで十分に高い精度が確保でき<sup>10)18)~20)</sup>、また画質の劣化がほとんどないことも確認できたので、既存の散乱線補正法としては最も実用的かつ精度の高いものとなった<sup>8)9)13) 99mTc, 123I, 201Tl</sup> などすべての SPECT 製剤に利用できる利点もある。Fig.2 に示すように、<sup>123</sup>I-IMP の臨床においても、画像ノイズをほとんど上昇させずに散乱線補正を行うことができる<sup>8)10)19)20)</sup>。脳 SPECT 検査においては、頭部の吸収減弱分布はエミッションのプロジェクションデータの輪郭抽出によって計算することができる。QSPECT における画像再構成アルゴリズムは、脳だけでなく心筋などの体幹部の検査にも応用でき、現存する実用的な SPECT 画像再構成プログラムの中で最も実用的かつ精度の高いプログラムであると考えられる。このプログラムの流れを Fig.3 に示す。

Fig.4 には、QSPECT 画像再構成の結果と、散乱線補正を行わない従来法によるものとの比較を示す。IMP を使った脳血流量の定量診断においては、散乱線補正によって画像のコントラストが上昇する。また今までの研究では、散乱線の影響は脳内部位によって異なり、脳血流量値は、脳皮質領域では 20% 程度の上昇、小脳では 30% 程度の上昇、深部灰白質領域では 5~10% 程度の上昇、半卵円中心領域では逆に 30% 程度の減少することが

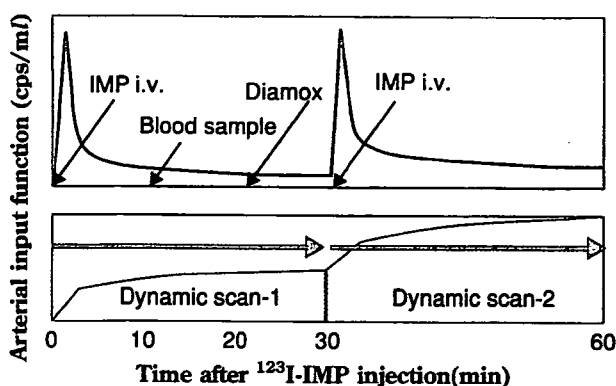


Fig. 5 Schematic diagram of the dual-table ARG protocol for assessing two regional CBF images, at rest and after acetazolamide. IMP is intravenously injected twice, once at the time of SPECT scan ( $t=0$  min) and again at approximately 30 min. Arterial blood is sampled at approximately 10 min, for calibrating the standardized arterial input function. Acetazolamide is administered at approximately 10 min before the second IMP administration.

報告されている<sup>8)</sup>。D<sub>2</sub>ドーパミン受容体リガンドである<sup>123</sup>I標識 IBF の画像においても、散乱線補正は画像のコントラスト上昇に寄与しており、線状体領域での集積率の上昇、参照領域である小脳～後頭葉での低下（散乱線成分の除去）が明白である。心筋<sup>201</sup>Tl においては、従来法では散乱線のみならず吸収補正も行っていないため、放射性薬剤の集積は不均一である。特に後壁における欠損が認められる。吸収補正および散乱線補正を含む QSPECT 画像再構成ではほぼ一樣な集積画像を得ることができたとおり、当該研究グループだけでない多くの検討によって正確な画像提示の妥当性が確認されている<sup>1)~3)8)10)14)~17)</sup>。

## 局所脳血流量と血流予備能の計測理論と必要条件

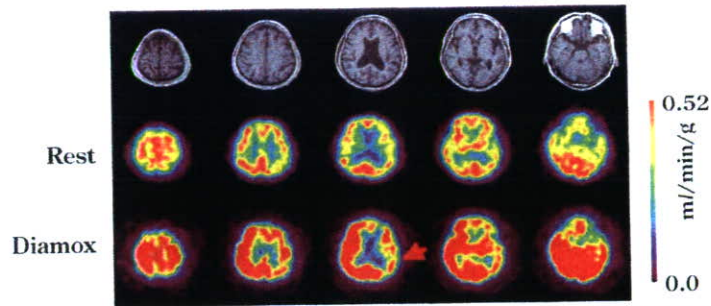
脳内の放射性薬剤の分布が正確に計測できることは、PET で広く行われているようなコンパートメントモデルに代表される数理モデル解析と機能画像の定量評価が可能になったことを意味する。脳血流製剤の複数回投与をして行う SPECT 検査に、数理動態モデルを適用することで、1回の検査のみで安静時と血管反応性の診断評価をすることが可能になった<sup>8)</sup> (Fig. 5)。Dual-table ARG 法と呼ばれる方法では、2回目の IMP 投与に同期させて2度のダイナミック SPECT スキャンを行う。2回目 IMP

投与のおよそ10分前に血管拡張薬 (acetazolamide) を投与することで、2度目のスキャン画像から血管拡張時の局所脳血流量画像が得られる。安静時および血管拡張時の一連の画像データに対してコンパートメントモデルを適用し、安静時と血管拡張時の局所脳血流量の定量画像を計算する。この方法では、被験者が SPECT 装置内で横になっている間に得られるすべての放射線信号を解析に利用する。また単純な減算処理を行わず、一連の画像に動態解析理論を適用することで画像ノイズの上昇を抑制しているのが最善の画質が得られる。高精度で、安静時および負荷後の局所脳血流量画像を得ることができる方法は、血行力学的な脳虚血の重症度診断に有効である。Fig. 6には本方法で得た典型的な2つの症例の結果を示す。ともに内頸動脈閉塞症であるが顕著な脳梗塞は認めない症例であり、上図では安静時において左右差がないが血管反応性の低下を認め、軽度のリスクを有することを示唆する。一方、下図では安静時に低下かつ血管反応性が消失しており、高度のリスクを有することを示唆する。また Fig. 7に示すような PET との比較検討においても、安静時および血管拡張時の局所脳血流量画像は、絶対値および画像コントラストは PET に一致する診断情報となっていることが確認されている<sup>8)</sup>。このような血行力学的脳虚血の診断情報は、頭蓋内血管バイパス術を含む血行再建術の適応を判定するなど有効利用されることが期待される。

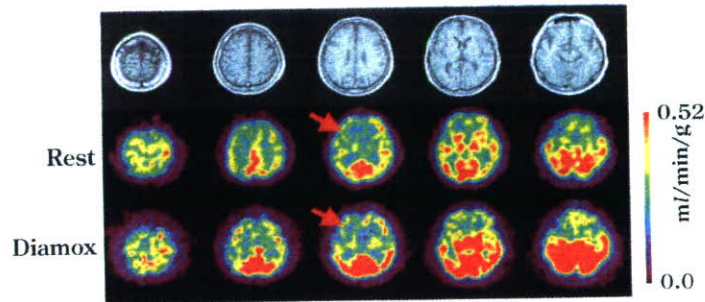
このような血管拡張能の画像診断においては、高い血流量領域まで定量計測できる診断薬剤を利用することが重要である。<sup>123</sup>I 標識ヨードアンフェタミン (IMP) は脳内への取り込み率が高く<sup>7)</sup>、実際に<sup>15</sup>O 標識水に匹敵する初回循環移行率を有するので、血管拡張薬を投与した後の局所血流量および血管反応性（あるいは血流予備能）の検査に利用することができる。SPECT 検査用の脳血流量製剤としては<sup>99m</sup>Tc 標識薬剤もあるが、高血流量領域では集積率が飽和する傾向にあることが知られており、したがって血管反応性の定量評価には適していないと考えられる。慎重な検討が望まれる<sup>12)</sup>。

1回の検査において局所脳血流量画像を複数計測するためには、検査途中で血流量を変化させる必要がある。これは従来の数理モデル解析における大前提とされている「生理パラメータは計測中に普遍である」という仮定に矛盾するものである。当該研究グループでは、過渡的な重み関数の概念を導入してこれが問題にならないことを突き止めた。すなわち、第1スキャン中の後半に局所脳血流量が変化しても、1回目のスキャンから計測される脳血流量値はほぼ初期の数分間の平均値を示すもので

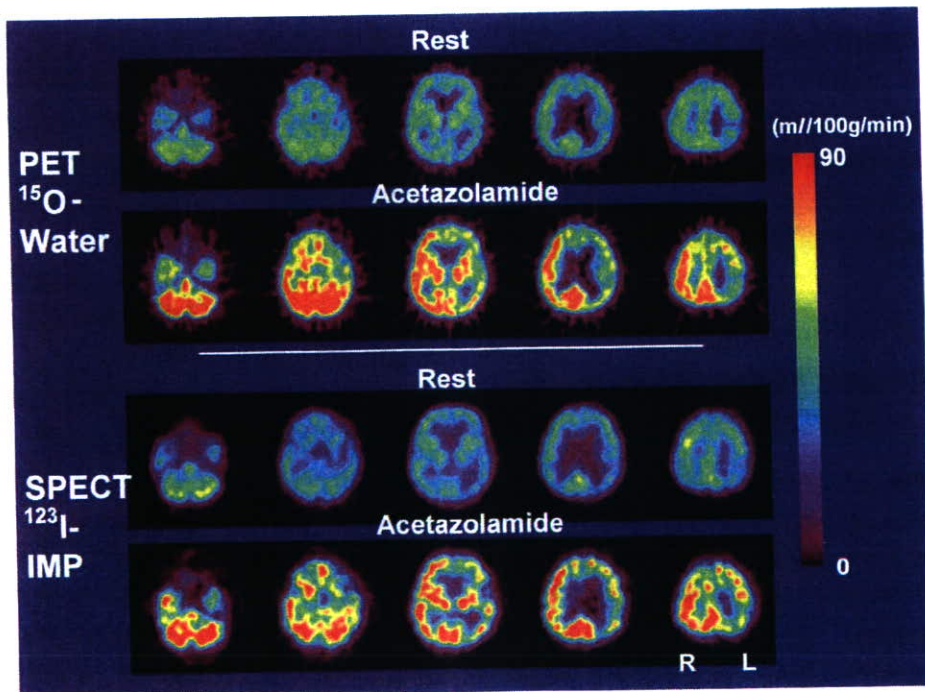
Rest-Diamox CBF images in pt with moderate risk



Rest-Diamox CBF images in pt with high risk



**Fig. 6** Typical examples of CBF images at rest and after acetazolamide by the dual-table ARG method with the QSPECT reconstruction. Two patients had MCA occlusion. The upper case indicated reduced flow reactivity after acetazolamide, but normal CBF at rest. The Lower case indicated reduced CBF at rest, and reduced CBF reactivity after acetazolamide.



**Fig. 7** Comparison of CBF images at rest and after acetazolamide administration obtained with dual-table ARG and QSPECT programs with those obtained with  $^{15}\text{O}$  PET. Good agreement in image contrast and absolute values are visible.

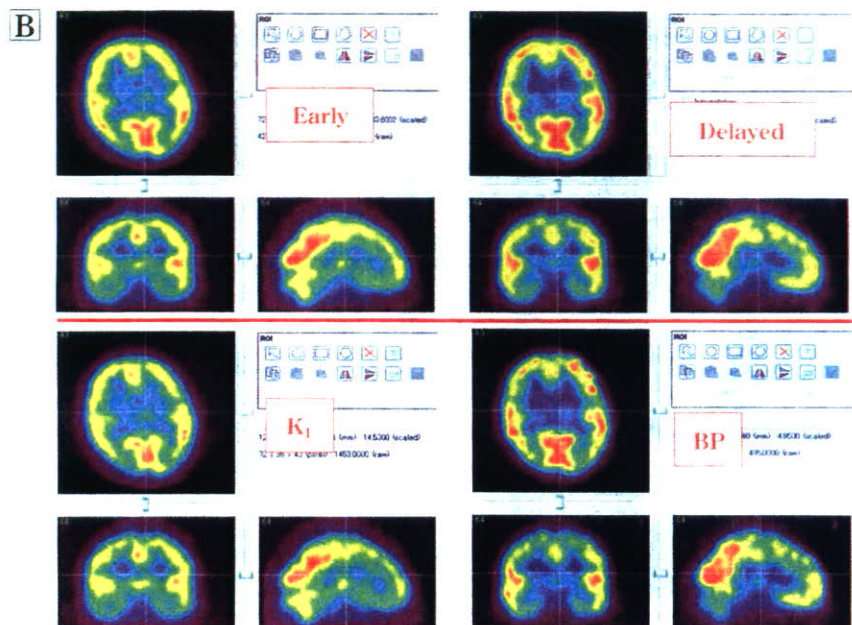
**A**

$$C_p \xrightleftharpoons[k_2]{K_1} C_{ND} (= C_{FT} + C_{NS}) \xrightleftharpoons[k_4]{k_3} C_S \quad \begin{matrix} BP_S \propto k_3/k_4 \\ f_{ND} = C_{FT}/C_{ND} \end{matrix}$$


---


$$C_p \xrightleftharpoons[k_2]{K_1} C_T (= C_{ND} + C_S)$$

$$V_T = K_1/k_2$$



**Fig. 8 A:** A compartment model for the benzodiazepine ligand, I-123 Iomazenil (IMZ). See text for details.

**B:** Example images of IMZ obtained from a healthy volunteer. Original early and delayed images and functional  $K_1$  and Binding-Potential (BP) images calculated by assuming the model in Fig. 8A are shown.

あり、後半の変化の影響は無視できるほど小さい。また第2回目のスキャンが提示する脳血流量画像も、2回目のIMP投与の前に血流量が変化しているかぎり正確に2回目投与後数分間の脳血流量値を反映する。2回目のスキャン中の血流が変化してもこの影響は反映されないことが明らかになった。詳細はわれわれの過去の論文を参照されたい<sup>5)</sup>。

### ベンゾジアゼピン受容体結合能のイメージング

定量的な SPECT 画像が得られるようになって、種々の神経受容体の機能画像の定量評価も可能になる。<sup>125</sup>I 標識イオマゼニル (IMZ) は脳の抑制系と密接に関連する中枢性ベンゾジアゼピン受容体と選択的に結合し、その脳内分布は神経細胞の残存に深く関係している。脳虚血性疾患の画像診断においては、血流が低下している部位の神経細胞の残存の程度を評価することができることが示唆されており、上記血行力学的脳虚血のより詳細な病態診断への期待が高まっている。IMZ は高い割合で

脳内に集積するので初期画像は比較的脳血流量画像に一致する分布を示すが、時間とともに神経細胞の残存に比例した分布を示すようになる。十分時間が経過すると(3時間程度)画像は基本的に神経残存を示すものである。ただし血流量が低下している領域では脳への集積率が低く、神経残存を過小評価する傾向にある。定量的な画像が得られることで、コンパートメントモデルを適用することが可能になるので、イオマゼニル薬剤の受容体への結合能 (binding potential; BP) を数理的に計算することができる。

IMZ の脳内動態を表すコンパートメントモデルを Fig. 8A に示す。同図上では、血漿中の IMZ は毛細血管移行速度定数 ( $K_1$ ) に比例して脳内に移行し、組織中の自由 ( $C_{FT}$ ) および非特異的結合している ( $C_{ND}$ ) 分画は逆の速度定数 ( $k_2$ ) に比例して洗い出されるモデルが示される。特異的に結合している分画との移行速度定数の比 ( $k_3/k_4$ ) が結合能を示すとされる。このモデルはさらに単純化することができ、同図下に示すように血漿中の濃度 ( $C_p$ ) と組織中の濃度 ( $C_T$ ) との相互移行で記述する。この場合には平行時のトレーサ濃度比により分布体積