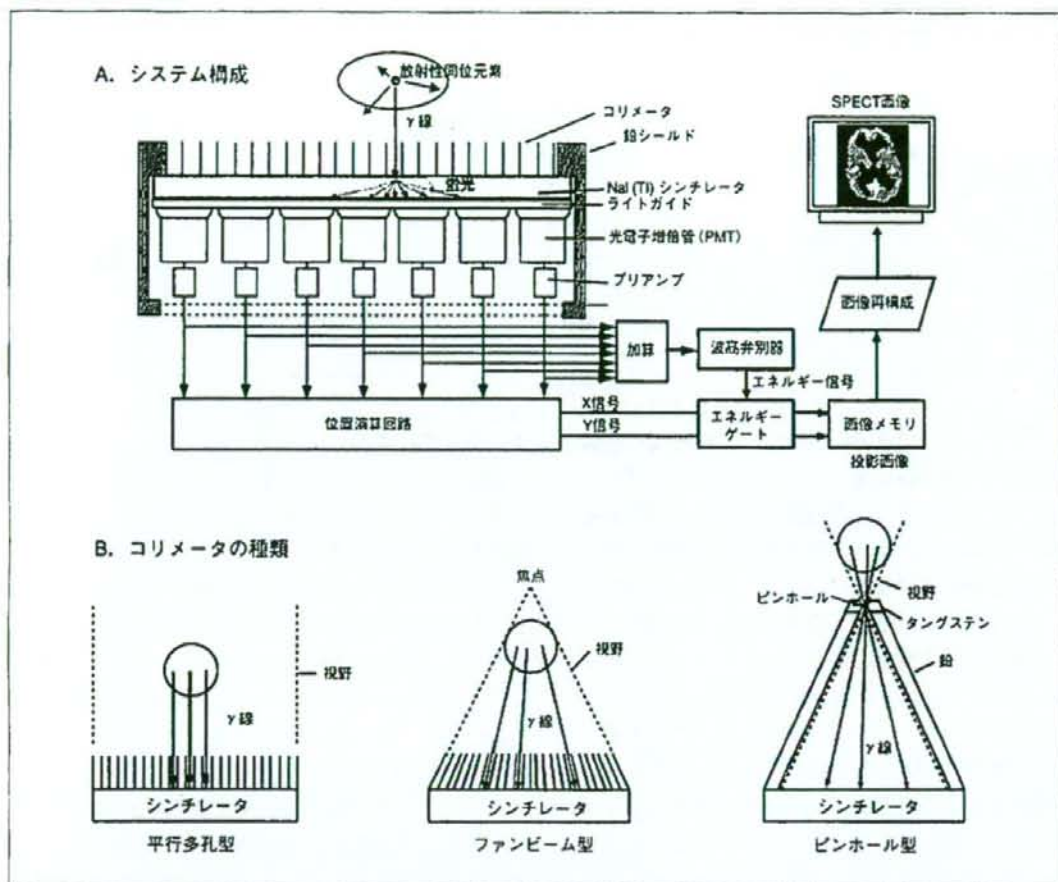


図2 SPECT装置



### 3. 画像再構成

収集された投影データは、画像再構成され SPECT 画像が得られる。現在の SPECT 画像再構成法は、解析的なフィルター補正逆投影法 (filtered back-projection: FBP) と統計学に基づく逐次近似手法の OSEM (ordered subset expectation maximization) 法に大別できる。OSEM 法<sup>2)</sup>はノイズ抑制効果があり、FBP 法でみられる線状アーチファクトが少ない。また、被写体内での吸収や散乱、解像度低下など画質を劣化させる物理現象や幾何学を画像再構成過程に容易に組み込むことができ、定量的に関わる補正が可能である。

### 4. 2核種同時収集

PET の場合、対象とする放射性薬剤はすべて 511keV の  $\gamma$  線を放出するので、複数の薬剤の弁別

を行うのは困難である。一方、表 1 のように SPECT では使用する核種によって特定のエネルギーの  $\gamma$  線をもつので、複数の核種を同時に投与して同時に複数の核種のデータ収集も可能である。例えば、 $^{201}\text{Tl}$  (70keV) と  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (140keV)、 $^{201}\text{Tl}$  (70keV) と  $^{125}\text{I}$  (159keV) などの組み合わせが可能である。

## II. 様々な SPECT 装置

前項では汎用的な SPECT 装置について述べたが、半導体検出器を利用したものや用途に特化した専用装置も開発されている。本項では、様々な SPECT 装置を紹介する。

### 1. 半導体検出器

半導体素子を用いた検出器は、エネルギー分解能、空間分解能、計数率特性に優れ、シンチレー

表① SPECT検査に使用される代表的な放射性核種

Isotope	Energy	Half life	Tracer	Application
<sup>99m</sup> Tc	140 keV	6.01 hr	MDP/HMDP	bone scan
			MIBI	myocardial perfusion
			tetrofosmin	myocardial perfusion
			TRODAT	dopamine transporter
<sup>201</sup> Tl	70 keV	72.9 hr	TlCl	myocardial perfusion
<sup>123</sup> I	159 keV	13.3 hr	BMIPP	beta-oxidation
			MIBG	sympathetic
			$\beta$ -CIT	dopamine transporter
			Iomazenil	benzodiazepine receptor
<sup>131</sup> I	364 keV	8.04 day		thyroid
<sup>67</sup> Ga	93, 185, 300 keV	3.26 day	citrate	tumor

タの代替として研究されてきたが、均一な半導体結晶を大量に製造することが難しかったため歩留まりが悪く、しかも高価であったためなかなか普及しなかった。近年、製造技術が向上し、均一性および生産性が改善され、製品として普及しつつある。半導体の材料としては、CdZnTe (CZT) や CdTe が使用されている。光電子増倍管を使用しないことと、付属の電子回路の集積化により、小型・軽量化が可能である。現在ではポータブル用や小動物用 SPECT として半導体検出器を用いたものが製品化されている。

## 2. モバイル型ガンマカメラ

Digirad 社は、光電子増倍管の代わりに半導体センサーのフォトダイオードを使用することによって、周辺のデッドスペースをなくした有効視野 20×20cm の小型軽量ガンマカメラを開発した。乳房腫瘍のセンチネルリンパ節などの近接撮像に有効である。キャスターでの移動が可能で、手術室などで使用できる。また、心臓検査用の回転椅子を組み合わせて心臓 SPECT 画像を得ることもできる。

## 3. 心臓専用 SPECT 装置

心臓検査専用の小型検出器を用いた SPECT 装置が開発されている。患者はリクライニングシートに座って、リラックスした状態で検査が受けられる。D-SPECT は縦長の CZT 検出器 10 個が胸囲を半周囲うように固定配置されて、個々が心臓を向くように独立に制御される。解像度は一般の SPECT 装置の 2 倍で、高感度ゆえ、心筋 SPECT 画像が約 3

分で収集可能である。

## 4. ハイブリッド装置

SPECT-CT 装置は、1つのガントリー内にガンマカメラと X 線 CT ユニットが搭載されており、1回の検査で SPECT 画像と X 線 CT 画像を得ることができる。2つの利点があり、1つは X 線 CT 画像からの吸収マップを用いて SPECT 画像の吸収補正ができること、もう1つは X 線 CT からの解剖学的画像を SPECT 画像に重ね合わせることで RI 集積部位の同定が容易にできることである。

また、比較的半減期が長く (109 分)、輸送が可能な <sup>18</sup>F-FDG による腫瘍イメージングの普及により、ポジトロン核種が撮像可能な SPECT/PET 兼用装置も開発されている。シンチレータは高エネルギー用に通常よりも厚いものが用いられている。<sup>99m</sup>Tc (140keV) と FDG (511keV) などの同時検査が可能である。

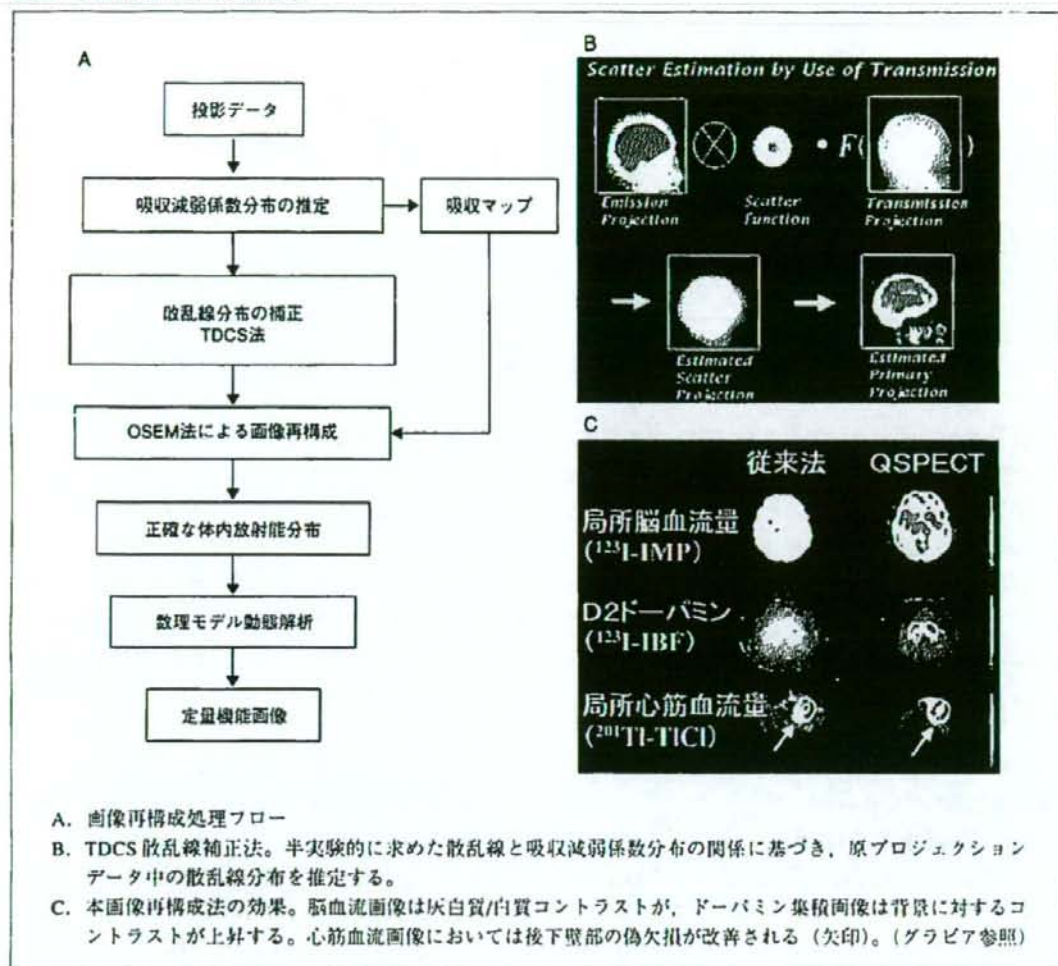
## III. 定量的 SPECT 画像再構成および解析技術

SPECT は装置構成が単純であり、機器の個体差はほぼ画像再構成ソフトウェアに依存する。したがって、画像再構成ソフトウェアさえ標準化できれば臨床画像の標準化は比較的容易である。SPECT 装置はすでに多くの施設 (国内だけで 1000 施設、2600 台) で稼働しており、定量化・標準化が実現できれば大規模な臨床試験が可能となる。

当研究グループでは、従来は困難とされていた SPECT 画像診断において PET 同様に脳・心筋の機



図3 定量的SPECT画像再構成



能画像の定量化に成功した。投影データの散乱線分布の補正を行い、これを吸収補正を組み込んだOSEM法で画像再構成することで、正確な体内放射能分布が得られる(図3A)。また、散乱線補正を図3Bに示す transmission-dependent convolution subtraction (TDCS) 法を用いることにより、散乱線補正を行わない従来法のSPECT画像再構成と比べて、画像の定量精度およびコントラストを顕著に改善することができる(図3C)。

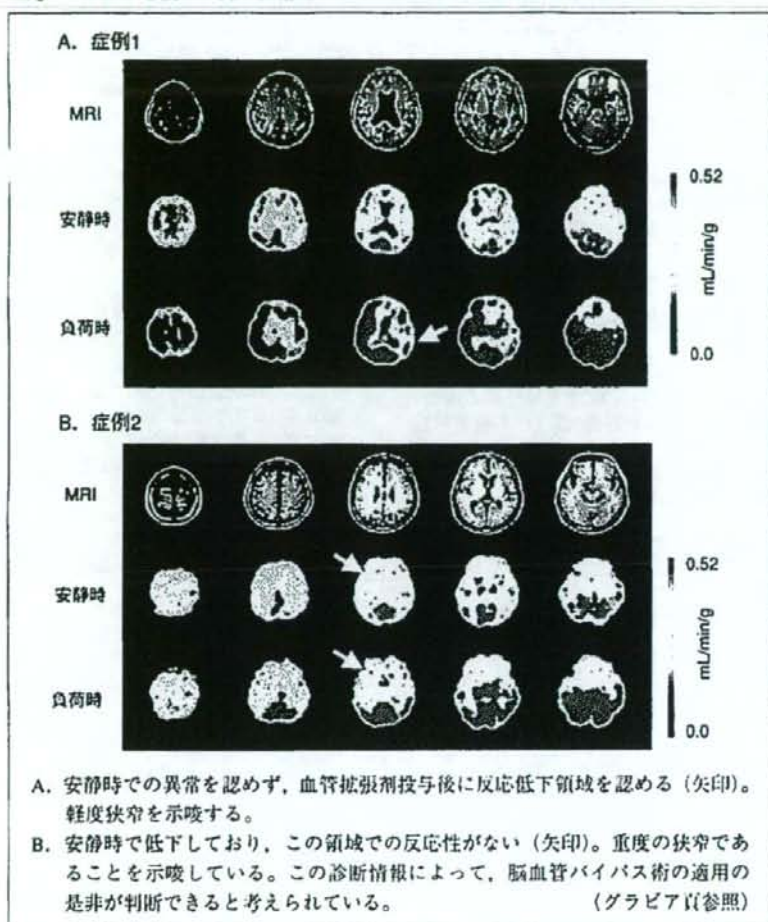
生理機能を定量的に評価するには、トレーサの挙動を数理モデル化して、その挙動を解析する必要がある。SPECT 製剤では、局所組織血流量、

脂肪酸代謝およびこれらの血管壁透過係数や種々の受容体結合能などの生理・生化学的パラメータが推定できる。

局所脳血流量定量では、 $^{133}\text{Xe}$ 、 $^{123}\text{I}$ -iodoamphetamine (IMP)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -bicisate (ECD) などがトレーサーとして使用される。なかでも、 $^{123}\text{I}$ -IMPを用いたARG法<sup>24)</sup>(IMPARG法)は脳からの緩やかな洗い出しをよく補正し、広い血流領域で定量が可能である<sup>25)</sup>。また、1点採血による簡便な検査が可能なることから多くの施設で利用されてきた。

脳血流や心筋血流だけでなく血管反応性は血管

図4  $^{125}\text{I}$ -IMPを使って得た安静時と血管拡張剤投与後の脳血流画像の例



病変の早期診断・早期治療につながる重要な指標であることから、このIMPARG法を利用した、1回の検査で安静時と血管拡張剤投与後の局所血流量および血管反応性を定量評価するDual Table ARG法が開発された<sup>7)</sup>。当研究グループが開発したQSPECTは、上記の定量的画像再構成法とDual Table ARG法を組み合わせたソフトウェアであり、施設や装置に依存しない絶対定量値が得られるため、施設を超えた多施設での新規治療法の臨床評価法として期待されている。図4は実施例である。

## おわりに

本稿で紹介したSPECT技術は小動物イメージングにも同様に利用できる。実験小動物から臨床まで統一的な核医学手法によって、血流などの生理的機能から種々の受容体、遺伝子発現、ペプチド・タンパクなどの疾患関連物質の体内動態までを観察できる分子イメージングの創薬・再生医療への貢献は、今後さらに高まることが期待される。

## 用語解説

1. ARG法: autoradiography法の略称。1回のSPECT撮影と1回の動脈採血によって局所脳血流量を求める方法。

## 参考文献

- Zeniya T, Watabe, et al : Eur J Nucl Med Mol Imaging 31, 1166-1172, 2004.
- 横井孝司: 日放線技会誌 57, 523-529, 2001.
- 森 一晃: 新医療3月号, 76-78, 2006.
- Fukuchi K, Sago M, et al : J Nucl Med 41, 919-925, 2000.
- Iida H, Narita Y, et al : J Nucl Med 39, 181-189, 1998.
- Iida H, Itoh H, et al : J Nucl Med 35, 2019-2030, 1994.
- Kim KM, Watabe H, et al : Neuroimage 33, 1126-1135, 2006.

## 著者紹介

- \*放射線技術学シリーズ核医学検査技術学, 日本放射線技術学会 監, 大西英雄, 松本政典 他, オーム社, 2002.
- \*放射線医療技術学叢書(19) SPECT画像技術の基礎, 日本放射線技術学会核医学分科会 編, 日本放射線技術学会, 2001.
- \*最新臨床核医学(改訂第3版), 久田欣一 監, 利波紀久, 久保敦司 編, 金原出版, 1999.

## 参考文献

- 放射線利用技術データベース  
<http://www.rada.or.jp/database/home4/normal/hi-docs/index.html>

## 銭谷 勉

- 1991年 山形大学工学部情報工学科卒業
- 1993年 山形大学大学院工学研究科情報工学専攻修士課程修了  
株式会社日立メディコ (~1999年)
- 2001年 日本学術振興会特別研究員 (~2002年)
- 2002年 山形大学大学院理工学研究科システム情報工学専攻博士後期課程修了  
国立循環器病センター研究所放射線医学部(医薬品機構派遣研究員)
- 2006年 国立循環器病センター研究所先進医工学センター放射線医学部特任研究員



## 特集／分子イメージング時代の画像解析・

## データ解析の新しい視点

—特集のねらい—

New Image Processing Technologies for Clinical and  
Pre-clinical Molecular Imaging

— Aim of Special Issue —

飯田 秀博\*

Hidehiro IIDA

分子イメージングの時代において臨床診断を支える画像処理の最近のトピックを紹介する目的で本特集を企画した。PETやSPECTは放射性同位元素で標識した種々の分子の動態を観察することができる。しかし生体で生命活動に関与する分子機能を正しく理解するためには、標識した化合物の体内動態を数理的に解析する必要がある。また入力関数などの計測も前提となる。体動や画像撮像にかかる多くの物理的誤差要因に対する補正が正しくなされることも前提条件である。本特集では、実際に臨床あるいは前臨床イメージング評価を行うのに本質的な新規かつ実用的な画像処理技術の概要とインパクトについて議論した上で、それぞれの分野における現在の課題を明らかにしたい。これらの活動をよく理解することで、今後さらに多くの医用画像工学研究者が最先端の分子イメージング研究に参加することを促したい。

以下のような内容で総説を依頼した。

◆光学的トラッキング法に基づく体動補正 - 越野一博 (国立循環器病センター研究所・先進医工学センター 放射線医学部) 光学的トラッキング法に基づく体動補正法の意義と特徴を概説する。従来から試みられてきた体動補正法のレビューの基に光学的トラッキング法の優位性を示す。またMRI画像など異なるコントラストを有する画像との重ね合わせの試みを紹介し、将来の可能性についても概説する。

◆SPECTの定量化と標準化 - 渡部浩司 (国立循環器病センター研究所・先進医工学センター

放射線医学部) 正確な吸収補正と散乱線補正を組み込んだSPECT画像再構成プログラム(QSPECT)の開発を行い、PETに匹敵する定量精度を確保した。施設誤差を最小にする試みに基づき、初回循環移行係数の高いIMP検査に数値モデル解析を適用することで、一回の検査で安静時と血管拡張後の局所脳血流量、血管反応性を定量評価する方法が可能になった。先行研究によって、施設を超えた再現性、施設内での再現性、PETとの一致が確認でき、今後血行力学的脳虚血の病態診断への利用が期待される。

◆小動物イメージングの定量評価 (マイクロSPECT) - 銭谷勉 (国立循環器病センター研究所・先進医工学センター 放射線医学部) 小動物イメージングにおける定量評価の意義。応用領域。入力関数の実測法などについて言及した上で、画像再構成の定量性について概論する。部分容積効果、散乱線や吸収に基づく定量性を劣化させる要因。その上でSPECTの完全性を保証する再構成について述べる。トランケーションの問題、局所を拡大する試み、ラット心筋血流量・血管反応性、マウス脳血流量の定量評価などの最新の成果を紹介する。

◆入力関数と非観血的定量化 - 久富信之 (フィンランドTurku大学PETセンター) 入力関数とは？なぜ必要か？を概説する。SUV法や単なる画像読影などの入力関数を推定しない診断の意義についても言及する。渡部法、Blind estimation法、入力関数の再構成法、Di Bella法、標準入力関数の利用、長縄法(Logan plot)など。標準入

\*国立循環器病センター研究所・先進医工学センター放射線医学部(〒565-8565大阪府吹田市藤白台5-7-1): Department of Investigative Radiology, Advanced Medical Engineering Center, National Cardiovascular Center Research Institute.  
e-mail: iida@ri.nccvc.go.jp

Key words: PET, SPECT, MRI, Quantitation

力関数については IMPARG/DTARG, FDG, IMZ, 小動物定量 (マイクロ SPECT) など, これらの臨床への貢献の実例紹介. 肝血流量計測などふたつの入力関数システムの定量評価法についても触れる.

◆ 受容体機能解析法 (Dual トレーサ) - 生駒洋子 (奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科・情報生命科学専攻 生命機能計測学講座, 国立循環器病センター研究所・先進医工学センター放射線医学部) 受容体イメージングにおける定量評価法を概論した上で,  $K_d/B_{max}$  の同時評価, VT の過渡的变化の検出の必要性を述べ, その上で一回の検査でこれを実現する試みの紹介を行う.

◆ MRI Perfusion 解析の進歩 - 園見純一郎 (国立循環器病センター研究所・先進医工学セン

ター放射線医学部) MRI を使って脳血流量を計測することのニーズ. 具体的な臨床応用範囲を述べた上で, 種々の誤差要因を紹介する. Delay, dispersion, sampling interval, 信号強度の非線形性の効果, 入力関数の spillover の問題とこれを補正する新規理論提案などを紹介する.



飯田秀博 (いいた ひでひろ)

1984 年筑波大学大学院博士課程物理学研究科修了. 理学博士. 秋田県立脳血管研究センター研究員, 主任研究員を経て 1999 年より国立循環器病センター研究所・放射線医学部部長. その間, 英国ハマスミス病院客員研究員, フィンランドトウルク大学研究員, デンマークコペンハーゲン大学王立リス病院・客員教授. 現在奈良先端科学技術大学院大学連携大学院教授・大阪大学医学部連携大学院招聘教授を併任. 専門は PET, SPECT イメージングの方法論の開発と臨床応用.

\* \* \*

## 神経画像法を用いた虚血性脳疾患の前臨床・臨床試験と病態把握

著者：林 拓也、武信洋平、久富信之、渡部浩司、寺本昇、越野博、岩西雄大、永沼雅基、森脇 博、横田千晶、成富博章、峰松一夫、飯田秀博

所属機関：国立循環器病センター研究所先進医工学センター放射線医学部

**Title:** Clinical and preclinical studies for assessing pathophysiology of brain ischemia using PET and MRI

**Authors:** Takuya Hayashi, MD., PhD., Yohei Takenobu, MD., Nobuyuki Kudomi, PhD., Hiroshi Watabe, PhD., Noboru Teramoto, Hiroshi Koshino, PhD., Kazuhiro Iwanishi, BS., Masaki Naganuma, MD., Hiroshi Moriwaki, MD, PhD., Chiaki Yokota, MD., PhD., Hiroaki Naritomi, MD, PhD., Kazuo Minematsu, PhD., MD., Hidehiro Iida, PhD.

**Institution:** Department of Investigative Radiology, National Cardiovascular Center, Research Institute, Advanced Medical Engineering Center

キーワード (Key words) :

脳血流 (cerebral blood flow), 酸素代謝(oxygen metabolism), PET, MRI, 定量(quantification), 標準化(standardization)



## I はじめに

脳卒中の治療法は多くの研究にもかかわらず未だに国際的に認められた薬剤は t-PA (組織プラスミノーゲンアクチベータ) 以外にない、tPA の厳密な適応条件を満たす症例自体非常に少なく 2%程度しかない。Astrup らがペナンブラ (penumbra) の概念を提唱し<sup>1</sup>、神経細胞死・保護のメカニズムの解明が進んで 30 年近く経つが、未だ国際的に認められた神経保護薬はない。最も研究が進んだのは NMDA 阻害剤で、グルタミン酸過剰による神経細胞死を抑制するものとして期待され実際に動物実験でも有効性を示したが臨床試験では否定された。同様にフリーラジカル捕捉剤 NXY-059 も齧歯類や霊長類の動物実験で有効性が示唆され第一期臨床試験(SAINT1)で投与後 90 日の有効性が示唆されたものの、より症例数を増やした SAINT2 ではその結果を再現しなかった。また t-PA に代わって神経細胞障害の少ない血栓溶解剤デスモテプララーゼも初期の臨床試験では (DIAS-I, DEDAS) 有効性が示唆されたものの<sup>2,3</sup>、症例数を増やした試験(DIAS-II)では再現しなかった<sup>4</sup>。その他にも多くの薬剤が、有効性だけでなく副作用やドラッグデリバリーの点で臨床試験が中止されており Astrup が提唱した“気絶脳”は救済できないのかという絶望感すら臨床医や研究者の間で漂っている。

## II. 臨床試験・前臨床実験における標準化画像評価法の必要性

悲観的状况ではあるが今までの臨床試験、動物実験それぞれに理由や問題点が考えられる。脳卒中臨床試験の一つの難しさは臨床試験で評価される endpoint(主評価項目)としての神経脱落症状の多彩さである。通常発症 90 日後の神経脱落症状が endpoint とされ、それ以外の項目は surrogate marker(代用評価項目)とされる。脳卒中における神経脱落症状は、(薬剤を使わない場合でも) 有意に自発的に回復する例も多く、責任血管の部位によっても神経症状が多彩、病変部位によって症状の自発回復度も均一でない。さらに神経症状の多彩さ以前に、血管の閉塞度や側副血行路の発達度によって脳循環不全の程度が多彩で自発的回復度や患者適応条件にも大きく影響を与える。これらの問題点に対し、脳循環不全のある症例を選択する方法として神経画像法の応用が叫ばれるようになった。近年の技術進歩により可能になった拡散強調磁気共鳴画像 (diffusion-weighted MRI, DWI) および灌流画像法 (perfusion-weighted MRI, PWI) を用いこれらの画像の異常部位の差分 (DWI/PWI mismatch) を持つ症例が、脳循環不全状態(misery perfusion)と考えられた。こうした仮説のもと、DWI/PWI mismatch の有無、患者選択に応用されたが上述のように有効性が示せなかったことから、この画像評価法自体の信頼性も疑問視され、さらに高い精度で生理学的な機能や病態を反映する画像法の必要性が高まっている。

一方、前臨床試験での動物実験にも幾つかの問題点が指摘されている<sup>5</sup>。動物の場合には神経脱落症状の評価が難しく臨床試験に近い定量的評価は困難である。動物モデルといえども再現性ある神経症状の病態モデルを作成することが難しく、剖検脳における脳梗塞の体積評価も死後変化等による変化は避けられない。また動物実験ではラットやマウスなど齧歯類を対象とすることが多く効果・安全性に種差がある可能性が考えられる。また(臨床試験のように)動物実験を無作為・盲目的に行うことは単一実験室レベルでは少ない。画像法を用いた評価の客観化や無作為化・盲目性高い前臨床研究の必要性が叫ばれている。

このように脳卒中の臨床試験、前臨床試験ともに神経画像法を活用し、患者適応選択法や surrogate marker として使えないかが期待されている。そのためには、病態・生理機能を定量できる画像作りや画像法の標準化、surrogate marker としての画像応用法の開発、新しい病態を見る画像法の開発が必要である。

### III. PET による迅速脳血流酸素代謝測定法

虚血による組織障害の本質は酸素供給低下による組織酸素代謝の低下である<sup>6</sup>。そのため組織の酸素代謝の測定は虚血度を見る方法として重要視されてきた。従来、脳酸素代謝測定は、PET でのみ可能で長時間(1時間~2時間程度)かけて測定するため慢性期疾患のみに限られてきた。当部ではより短時間で血流・酸素代謝の測定ができる方法の開発を進め、診断用薬剤投与方法および解析手法の工夫によって短時間で脳血流・酸素代謝測定法が可能であることを示した<sup>7</sup>。実際に全脳酸素摂取率の測定法として確立している動静脈較差法と比較しても十分な精度で測定できることも確認した<sup>7</sup>(図1)。

この迅速な画像法開発には工学的な技術とソフトウェア・プログラミング技術に依存している。脳の血流を測定するには診断薬剤として  $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ 、脳酸素代謝を測定するためには  $^{15}\text{O}\text{-O}_2$  を使い、いずれも非常に短い半減期約 2 分と非常に短い放射能標識薬剤である。しかし一つの薬剤を生体に投与し PET 撮像を終了した後、別の薬剤を投与するには最初に使用した薬剤の放射能濃度が無視できる程度に減衰するのを待つ(通常 10~15 分程度)必要があった。この待ち時間に注目し、前の薬剤の放射能が残留しても次の薬剤を投与できるよう工学的工夫により可能になったのである。

現在検査時間は(PET 撮像だけで)約 20 分以内で行うことが可能で、実際に国立循環器病センター病院でも臨床検査が行われ急性期脳卒中の病態診断の有用性も検討されている(図2)。こうした技術開発の応用には、PET 装置だけでは不足で、薬剤投与後の動脈中の放射性薬剤濃度測定、臓器での薬物動態モデルを仮定し生理量(脳血流や酸素代謝)の産出、等の過程を含み、測定装置それぞれの放射能測定の校正や装置間の校正作業等が必要で工学者の支援も必要である。煩雑な作業自体が昨今の医療環境で行うこと自体しばしば困難で定量測定法の汎用化を妨げているのも確かで今後複数の測定装置の精度維持管理を簡略化・自動化する方策も必要である。

### IV. 画像による新たな病態把握

脳虚血時の脳酸素代謝画像からどういう情報が得られるか?より病態に直結する情報を得ることで診断精度の向上が可能と考えられる。虚血の本態が血流の途絶による酸素供給の低下である<sup>6</sup>。組織への酸素供給量は血流量と血液から組織への酸素の取込み効率で決まる。これは酸素が組織・細胞内への酸素移行がトランスポーターなどの担体蛋白など無しに、あくまで酸素分圧の高低差に依存して取り込まれるためである。動脈血中の酸素分圧は約 100mmHg、脳組織内の酸素分圧は 0.5mmHg 程度と非常に低いことからこの分圧勾配に従って血液中(毛細血管)から酸素が拡散し組織内に分散する。流入した酸素のほとんどはミトコンドリア内に存在するチトクローム C 蛋白と強力に結合し酸化・還元反応が進む。脳組織は非常にエネルギー代謝が速く脳内に酸素を貯留するシステムもほとんど無いため流入した酸素は直ぐにエネルギー産生に使用される。脳梗塞が起きると血管の閉塞などにより脳血流が低下



し、脳内の酸素貯留はほとんどないため血流低下により酸素供給が低下は即エネルギー代謝維持不能に陥る可能性は高い。しかし低酸素症と異なり脳虚血の場合、血液の酸素化は保たれているため脳の毛細血管の拡張・動員やヘモグロビンの毛細血管内での酸素親和性の変化により組織酸素移行度が上昇する可能性が古くから指摘されてきた。我々はこの毛細血管レベルの酸素移行機能を一括したものととして画像化し<sup>8</sup>、従来の血流や酸素代謝画像法だけでは解釈できない虚血病態の存在を観察した(図2)。今後さらに虚血時の病態把握への応用が期待される。

もう一つ近年注目されている画像法はMRIを用いた拡散テンソル画像(DTI)である。これは虚血診断用の拡散強調画像(DWI)と違って拡散運動の方向依存性を詳細に観察するため傾斜磁場の方向解像度をあげた撮像法である。神経線維の走行方向に依存した拡散運動の特性が変化するため神経線維連絡性の変化を観察する手法として期待されている。当部では空間的に均等な81方向の拡散テンソル画像収集法や解析法を開発し脳卒中や限局性脳損傷での病態把握研究を進めている(図3)。過去のサル脳での電気生理学のおよび解剖学的検討では、限局性の運動野皮質梗塞によってその脱落機能を再現するため、周囲の皮質(前運動野など)の機能的活動が賦活すること<sup>9</sup>や、また周囲の皮質間の神経線維連絡(前運動野と感覚野間など)の再生<sup>10</sup>などが観察されており機能の代償や可塑性のメカニズムも少しずつわかってきている。近年ロボットを用いた運動機能補助技術やBrain-Machine interface(BMI)による脳神経活動情報収集技術<sup>11</sup>等の工学分野の研究・技術革新が進んでおり、こうした可塑性のメカニズムの解明を併せて進めることで脳損傷慢性期患者の機能補助治療の進歩が期待される。

## V. 画像による脳梗塞予後推定能・リスク評価

さて急性期脳卒中中の画像が得られたとしても虚血に関わる情報をどのように抽出するか簡単そうであるが難しい問題である。PETで得られる画像は脳血流、酸素代謝、酸素摂取率、血液量など幾つかの変量を得られるがそれぞれの変量がどう変化しているかは判っても、それがどの程度予後を推定できるかという点で定量的な解析はされてこなかった。過去の動物実験やPET研究から脳血流値として脳梗塞に至る閾値は8-10mL/100g/min以下、ペナンプラ領域として15-20mL/100g/min以下と考えられてきたが実際には血流低下後の組織の転帰は脳血流閾値で明確に二分できず生物現象として確率的に梗塞転化が起こると考えられる。また脳血流だけでなく酸素代謝、摂取率、血液量が測定できたときそれぞれの測定変量がどの程度梗塞転化を予測できるか、という点で実際の解析が乏しかった。

複数の測定変量がある場合にそれらと関連する事象が確率的に生じる場合、先の測定変量からその事象の発生確率を数学的に予測することが可能である。多重ロジスティック解析と呼ばれる解析法で医療界ではフラミンガムスタディ(Framingham study)で初めて使用され危険因子や危険率という概念が導入された。これを応用することで複数の脳機能測定値を用いて、その後に発生する脳梗塞の予測し、それぞれの変量の変化量に対する(梗塞になる)危険率を評価できる。すなわち急性期に得た脳血流・酸素代謝画像(脳血流、脳酸素代謝、酸素摂取率、脳血液量)を使って慢性期に得る脳梗塞の分布(例えばT2強調画像)を解析することで各PET測定項目の変化がどの程度脳梗塞の転化を予測できるかその危険率をオッズ比として評価できる(図4)。この手法を応用することで新しい薬剤が有効であったかどうかを、梗塞転化の危険率が下がったか、を調べることで検討できると考えられる。また学習題材として既に急性期虚血時画像と慢性期脳梗塞分布画像があれば、それらに基づいた梗塞予測確率マップを



作製することも可能で、患者選択法として応用できる可能性もある。

## VI. 脳卒中治療開発と前臨床試験と画像法

脳卒中治療法の開発段階で多くの動物実験が行われる。細胞レベルや齧歯類動物を用いた基礎的検討は必ず行われるがその知見をそのままヒトの脳に応用できるか疑問は大きい。動物種の違いによって虚血や脳機能再生の病態が異なること<sup>5</sup>、特にラット、マウス、マーモセットのような無皺脳とヒト脳のような有皺脳では血管構築等の違いから虚血病態の違いが生じる可能性<sup>6</sup>等も指摘されており、ヒトに近い脳構造を持つ高等霊長類動物での研究が望ましいと考えられている。ヒヒ属やマカク属サルなど高等霊長類動物の脳虚血動物モデルは1970年代から行われ、多くは中大脳動脈第1部(M1)を標的として人工塞栓術、経眼窩的結紮術、クリッピング、バルーンカテーテルによる閉塞術等で作製されたが、梗塞巣の発現率が低く致死例も存在し薬効評価に耐える安定したモデルに至っていない。これはモデル作製法が侵襲的であることや、M1部分の閉塞ではそれ以遠の血管閉塞度や皮質枝間側腹血行路の程度により虚血度に個体差が生じるためと考えられる。また外科的手法による血管閉塞では臨床病態と異なるため血栓溶解剤を含めた薬効評価に使用できない。

そうした中、Kitoらは予め内頸動脈に留置したカテーテル経由で自家血血栓を注入する方法でより非侵襲的に、より臨床に近い病態の脳梗塞モデルを作製した<sup>12</sup>。このモデルは病態が臨床に酷似するが梗塞巣の分布はバラつき神経症状も多彩である。我々は超選択的カテーテルを用いて血栓を目的とする部位に注入することで再現性高い大きさ・分布の梗塞巣を形成し、梗塞部位に対応した神経脱落症状を呈するモデルを作製し<sup>13</sup>、今後薬効評価に応用可能と考えている。再現性高く血管を閉塞したとしても側副血行路による代償血流は個体毎に異なるため、画像法を導入して前節に述べた解析を用いることで個体差を考慮した有効性判定が可能と考えられる。

## VII. 画像法・解析法の標準化と臨床試験

さて定量的画像化が可能になっても脳梗塞の新規薬剤の開発に直結するだろうか？臨床試験の場合には多施設多症例の試験が必要で、測定や解析が高度になるほど施設間・測定装置間を越えた高いレベルの標準化の整備も重要な課題である。前述のように急性期のperfusion CT, MRIやdiffusion MRIについて標準化が重視され、撮像パラメータや解析法の標準化、撮像データの中央集約化が現在進行中である<sup>14,15</sup>。古くから脳血流診断法として一般病院でも行われてきたシングルフォトンエミッショントモグラフィ(SPECT)装置も標準化の動きがあり、標準化された放射能校正、画像収集、画像再構成、吸収補正等を一括したソフトウェアパッケージが使われるようになった。これにより装置間や施設間差を最小としたSPECT画像の標準化が進み、従来不可能であった物理量としての放射能分布の定量画像自体が得られるようになってきた<sup>16</sup>。この意義は大きく、今後多施設・多症例検討が必要な臨床研究での画像診断法として期待が大きい。生理機能画像の定量化にはそれ以外にも検査者の手技・検査実施法の標準化(薬剤の投与方法など)や、ハード面での標準化(複数の測定間の均一性、安定性や精度校正等)も重要で今後これらの簡略化、自動化等のため製造機器メーカー側の協力・開発も必要である。

## VIII. まとめ

近い将来の新しい脳卒中治療法として、神経保護薬や脳・血管再生医療等にかかる期待は大きい。安全帯域が狭いことの多い脳卒中急性期治療の試験では、これからも患者選択法としての画像法利用が進むと思われるが、その際には①病態・生理機能を定量できる画像作り、②画像法の標準化、という課題の克服が鍵となっている。一方、surrogate marker としての画像応用は未開発領域で、予後推定法等個体差を考慮した画像評価法の構築が望まれ、前臨床、臨床試験を含めた応用研究が必要である。また一度脱落した脳機能を回復させる慢性期の脳卒中治療法が全くない中で、非侵襲画像法を用いた可塑性に関わる病態解明と BMI 等の医工学技術と組み合わせることで機能補助医療の進歩が期待される。

## 参考文献

1. Astrup J, Symon L, Branston NM, et al. Cortical evoked potential and extracellular K<sup>+</sup> and H<sup>+</sup> at critical levels of brain ischemia. *Stroke*. 1977;8(1):51-57.
2. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, et al. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (dedas): Evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*. 2006;37(5):1227-1231
3. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (dias): A phase ii mri-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*. 2005;36(1):66-73
4. Lo EH. A new penumbra: Transitioning from injury into repair after stroke. *Nat Med*. 2008;14(5):497-500
5. Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke*. 1999;30(12):2752-2758
6. Siesjo BK. *Brain energy metabolism*. Wiley, New York; 1978.
7. Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, et al. Rapid measurement of CMRO<sub>2</sub> and CBF with the dual administration of <sup>15</sup>O-labeled oxygen and water during a single pet scan - a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25(9):1209-1224
8. Hayashi T, Watabe H, Kudomi N, et al. A theoretical model of oxygen delivery and metabolism for physiological interpretation of quantitative CBF and CMRO<sub>2</sub>. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23:1314-1323
9. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, et al. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*. 1996;272(5269):1791-1794
10. Dancause N, Barbay S, Frost SB, et al. Extensive cortical rewiring after brain injury. *J Neurosci*. 2005;25(44):10167-10179
11. Lebedev MA, Nicolelis MA. Brain-machine interfaces: Past, present and future. *Trends Neurosci*. 2006;29(9):536-546
12. Kito G, Nishimura A, Susumu T, et al. Experimental thromboembolic stroke in cynomolgus monkey. *J Neurosci Methods*. 2001;105(1):45-53
13. Piao R, Hayashi T, Teramoto N, et al. Acute embolic stroke model in cynomolgus monkeys using autologous blood clot. *23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function*. 2007
14. Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, et al. Acute stroke imaging research roadmap. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(5):e23-30
15. Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, et al. Acute stroke imaging research roadmap. *Stroke*. 2008;39(5):1621-1628

16. Kim KM, Watabe H, Hayashi T, et al. Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose  $^{123}\text{I}$ -iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage*. 2006;33(4):1126-1135
17. Smith SM, Johansen-Berg H, Jenkinson M, et al. Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics. *Nat Protoc*. 2007;2(3):499-503



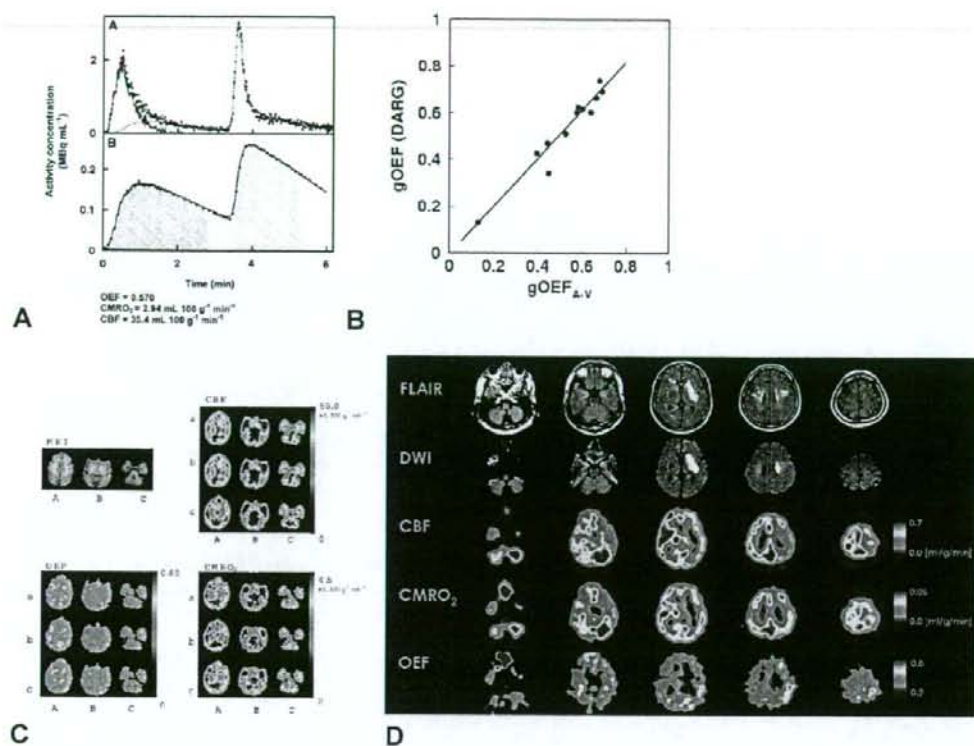


図 1. PET を用いた迅速脳血流酸素代謝測定 DARG 法

- A) PET 撮像中に 2 種類の放射性トレーサ: <sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O と <sup>15</sup>O<sub>2</sub> を投与した際の血液中 (上段)、脳組織内 (下段) の放射能濃度時間変化。1 回目の薬剤の放射能の残っている状態で 2 回目のトレーサを注入している。残存する放射能を含めて動態解析することでそれぞれのトレーサから得る生理機能(脳血流、脳酸素代謝)を定量的に評価する。
- B) 脳動脈較差法による全脳酸素摂取率と PET の DARG 法により求めた全脳酸素摂取率との関係。有意な相関を示し酸素摂取率の正確な評価ができていていることを示唆する。
- C) 過去の方法(ARG 法)との比較し、DARG 法の画像は画質の点でも遜色はない。
- D) 臨床例において行った PET 迅速脳血流酸素代謝測定。急性期拡散強調画像にて左基底核に高信号域を認める症例。同時期に行った PET により同部の酸素代謝の低下、およびその周囲の血流低下や酸素摂取率上昇が観察された。

図 2

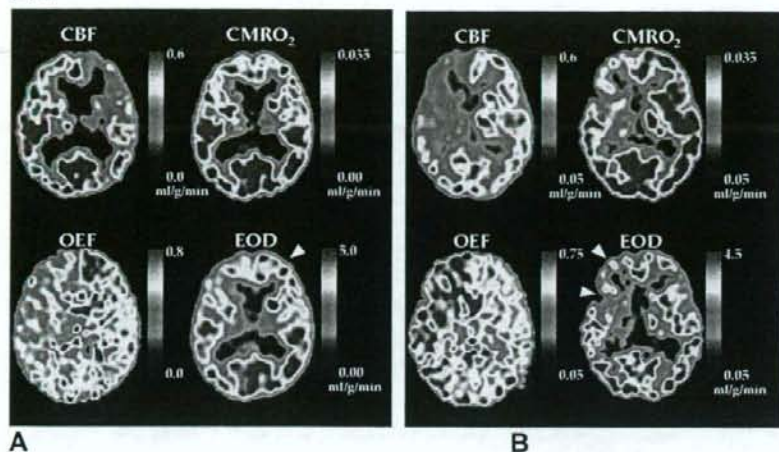


図 2. 毛細血管機能を調べる画像評価法：有効酸素拡散能(EOD)。

同程度に虚血度の高い症例(A), (B)において、脳血流(CBF)の低下、酸素摂取率(OEF)の上昇が観察されるが、症例(A)では有効酸素拡散能がやや上昇し、酸素代謝は保たれるが、症例(B)ではEODが低下し酸素代謝も低下している。有効酸素拡散能は、毛細血管レベルの機能的変化(毛細血管床の増減やヘモグロビンの酸素解離能の変化)に左右され、毛細血管機能の面から血流と代謝の関係を観察する方法と考えられている。

図 3.

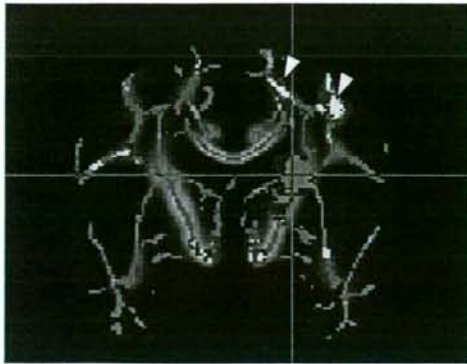


図 3. DTI 画像法による皮質下脳梗塞慢性期の病態把握

Pure motor hemiparesis (片側運動麻痺) を呈した皮質下脳梗塞症例群に生じた白質微細構造上の変化。皮質下梗塞は側脳室レベルの半卵円中心に最も頻度高く分布 (青部)。拡散テンソル画像から得られる拡散異方性の指標 (FA 値) は、脳梗塞慢性期に (急性期に比して) 皮質下梗塞と同側の運動野皮質直下白質において低下し (赤—黄部、矢頭)、神経線維の逆行性もしくは順行性の変性を示唆する。個体間の脳白質の形の違いを標準化して解析するため白質の骨格部 (緑の部分) への投影を行ったあと画素毎に FA 値を比較したもの (Tract Based Spatial Statistics, TBSS 法<sup>17)</sup>。



図 4

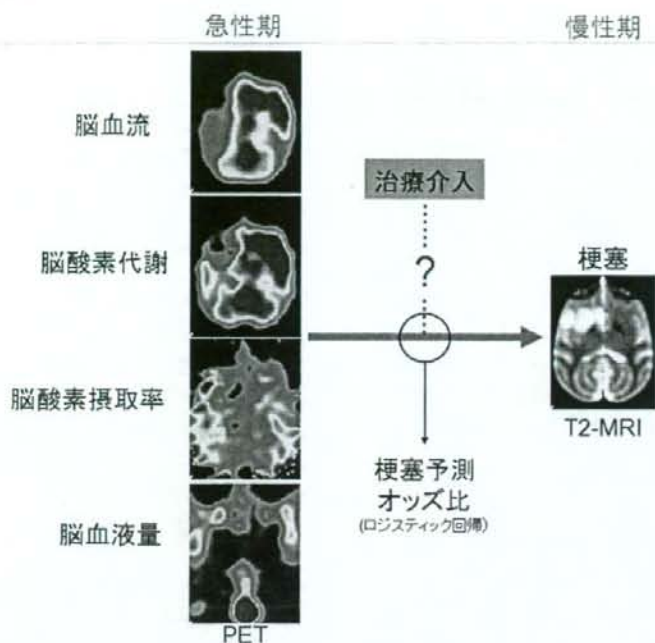


図 4. 急性期 PET 画像と慢性期梗塞分布画像(T2 強調画像)から判定する梗塞危険率の評価  
 病変部位の多彩な脳梗塞では部位に対応する脱落症状も多彩で、症状の観察のみでは多数例での観察が避けられない。前臨床段階でも多数例の実験や症状定量的評価は困難で、surrogate marker としての画像評価法への期待は大きい。急性期 PET 画像（左列、脳血流、酸素代謝、酸素摂取率、脳血液量）と慢性期梗塞分布画像（右、T2 強調画像）を用いて多重ロジスティック解析を行うことで、梗塞転化の危険率（オッズ比）を評価できる。治療の介入の際は、対象群と比して梗塞危険率が低値を呈するか検定することで治療効果が調べられる。神経保護薬や血栓溶解剤の試験に有用と考えられる。

## **Which Factors Predict the Recovery of Natural Heart Function After Insertion of a Left Ventricular Assist System?**

*A. Mano, MD, PhD, T. Nakatani, MD, PhD, N. Oda, MD, T. Kato, MD, PhD,  
K. Niwaya, MD, PhD, O. Tagusari, MD, PhD, H. Nakajima, MD, PhD,  
T. Funatsu, MD, PhD, S. Hashimoto, K. Komamura, MD, PhD,  
A. Hanatani, MD, PhD, I. H. Ueda, MD, PhD, M. Kitakaze, MD, PhD,  
J. Kobayashi, MD, PhD, T. Yagihara, MD, PhD, and S. Kitamura, MD, PhD*

Reprinted from  
JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION  
Vol. 27, No. 8, 2008

# Which Factors Predict the Recovery of Natural Heart Function After Insertion of a Left Ventricular Assist System?

A. Mano, MD, PhD,<sup>a</sup> T. Nakatani, MD, PhD,<sup>a</sup> N. Oda, MD,<sup>a</sup> T. Kato, MD, PhD,<sup>a</sup> K. Niwaya, MD, PhD,<sup>a</sup> O. Tagusari, MD, PhD,<sup>b</sup> H. Nakajima, MD, PhD,<sup>b</sup> T. Funatsu, MD, PhD,<sup>b</sup> S. Hashimoto,<sup>c</sup> K. Komamura, MD, PhD,<sup>d</sup> A. Hanatani, MD, PhD,<sup>a</sup> I. H. Ueda, MD, PhD,<sup>c</sup> M. Kitakaze, MD, PhD,<sup>d</sup> J. Kobayashi, MD, PhD,<sup>b</sup> T. Yagihara, MD, PhD,<sup>b</sup> and S. Kitamura, MD, PhD<sup>b</sup>

**Background:** Recent reports have demonstrated that use of a left ventricular assist system (LVAS) can initiate recovery of cardiac function, and subsequent weaning from the LVAS has attracted considerable interest. In this study we investigated reliable predictors of LVAS weaning.

**Methods:** Eighty-two patients underwent LVAS implantation between April 1994 and July 2006 at our institution. Cardiac function was restored in 8 patients, who were weaned from LVAS after a mean of 5 months (Group R). Thirty-three patients remained on LVAS support for >1 year (Group N) because natural heart function did not show adequate improvement. We retrospectively evaluated the differences between these two groups. Group R was younger, and had a shorter duration of heart failure than Group N (23.4 vs 36.7 years and 13.3 vs 56.1 months,  $p < 0.01$ , respectively). Pathologic findings showed that the interstitial fibrosis score was lower in Group R ( $p < 0.01$ ). Three months after LVAS insertion, B-type natriuretic peptide (BNP) and fractional shortening (FS) were more favorable ( $66.6 \pm 46$  vs  $264.5 \pm 170$  pg/ml,  $p < 0.01$ , and  $23 \pm 17.1$  vs  $12 \pm 9.1\%$ ,  $p < 0.05$ , respectively) in Group R. Furthermore, Group R received a higher dose of  $\beta$ -blocker ( $15.4 \pm 8.4$  vs  $5.8 \pm 3.9$  mg,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** Younger age, shorter history of heart failure, and less interstitial fibrosis were effective predictors of weaning from LVAS. Restoration of natural heart function was more rapid and more persistent in candidates for LVAS explantation, and presence of  $\beta$ -blocker played a prominent role in improving cardiac function after LVAS implantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:869-74. Copyright © 2008 by the International Society for Heart and Lung Transplantation.

The left ventricular assist system (LVAS) is a powerful tool for saving patients with end-stage heart failure. The primary objective of this device is to provide sufficient circulation, to help patients recover from secondary organ dysfunction, and to stabilize them until their own heart function recovers or suitable donor organs are found. However, relatively few patients receive the benefit of heart transplantation, especially in Japan, due to a shortage of donor organs. In a previous study, we have described the possibility of natural heart recovery after profound heart failure using long-term LVAS support.<sup>1</sup> Several recent reports have demonstrated the restoration

of native cardiac function during LVAS support, and weaning from LVAS is recognized as a desirable option. Several factors are associated with improvement of natural heart function after LVAS implantation. Levin et al reported reverse remodeling with a decreased LV mass in LVAS-supported patients.<sup>2</sup> Reduced cellular edema,<sup>3</sup> improved myocardial metabolism,<sup>4</sup> reversal of neurohumoral stimulation<sup>5</sup> and decreased apoptosis<sup>6</sup> have also been suggested. Assessment of myocardial recovery during LVAS support is also an area of interest.<sup>7</sup> However, it remains unclear which patients are appropriate candidates for LVAS explantation. In this study we investigated the factors that could predict weaning from LVAS.

From the Departments of <sup>a</sup>Organ Transplantation, <sup>b</sup>Cardiovascular Surgery, <sup>c</sup>Physiology, <sup>d</sup>Cardiology and <sup>e</sup>Pathology, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan.

Submitted January 17, 2008; revised May 2, 2008; accepted May 2, 2008.

Reprint requests: Akiko Mano, MD, Department of Organ Transplantation, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan. Telephone: +81-6-6833-5012. Fax: +81-6-6872-8160. E-mail: mano@hsp.ncvc.go.jp

Copyright © 2008 by the International Society for Heart and Lung Transplantation. 1053-2498/08/\$-see front matter. doi:10.1016/j.healun.2008.05.007

## METHODS

### Patient Population

Between April 1994 and July 2006, 82 patients except post-cardiotomy cases underwent LVAS implantation for end-stage heart failure at our institution. All patients had New York Heart Association Class IV status and were supported by intravenous inotropic agents and/or percutaneous mechanical support. Among these patients, natural heart function was restored and general condition was sufficiently stable in 8 patients (ages 17