

2008/2038A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

高磁場MRIと核医学・分子イメージングに基づく  
動脈硬化の高感度かつ定量的な診断と  
新しい予防戦略の構築

平成20年度 総括研究報告書

主任研究者 飯田 秀博  
平成21(2009)年 4月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

高磁場MRIと核医学・分子イメージングに基づく  
動脈硬化の高感度かつ定量的な診断と  
新しい予防戦略の構築

平成20年度 総括研究報告書

主任研究者 飯田 秀博

平成21(2009)年 4月

# 目 次

## I. 総括研究報告

研究総括

＜高磁場MRIと核医学・分子イメージングに基づく

動脈硬化の高感度かつ定量的な診断と新しい予防戦略の構築＞

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 飯田秀博

(資料1) 3T-MRI頸動脈撮像 健常ボランティアへの説明書	1
(資料2) 3T-MRI頸動脈撮像 健常ボランティアへの同意書	9
	13

## II. 分担研究報告

1. 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 飯田秀博	17
2. 国立循環器病センター 心臓血管内科 野々木宏	21
3. 国立循環器病センター 心臓血管内科 野口輝夫	23
4. 国立循環器病センター 放射線診療部 内藤博昭	26
5. 国立循環器病センター 放射線診療部 石田良雄	28
6. 国立循環器病センター 放射線診療部 山田直明	30
7. 国立循環器病センター 放射線診療部 福島和人	32
8. 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科 宮本恵宏	34
9. 国立循環器病センター 脳血管外科 飯原弘二	35
10. 国立循環器病センター 病理部 植田初江	37
11. 東北大学加齢医学研究所 機能画像医学研究分野 古本祥三	39
12. 国立循環器病センター研究所 先進医工学センター 先進診断機器開発室 佐藤博司	46

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	51
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	59
-----------------	----

# I. 総括研究報告

高磁場MRIと核医学・分子イメージングに基づく動脈硬化の高感度かつ定量的な  
診断と新しい予防戦略の構築

主任研究者 飯田秀博 国立循環器病センター研究所 放射線医学部 部長

研究要旨

不安定プラーク進展の各過程において特徴的な分子病的・構造的変化をイメージングするために、主任研究施設において開発された高磁場MRIとPETの新規技術を基に、3テスラMRI装置による血管壁の高精細画像を目的とした撮像シーケンスの最適化を行った。その結果、従来描出不可能であった頭蓋内脳底動脈の血腫、血栓、動脈解離を明瞭に描出することに成功した。また、分担研究施設において、不安定プラークのバイオマーカーとしてマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）や低酸素のイメージング剤（FMISO）などの分子プローブの合成に成功し有効性評価を行った。さらに、分担研究施設の臨床部門において汎用1.5テスラMRI装置を用いたヒト冠動脈と頸動脈の不安定プラークの描出に成功し、不安定プラークの低侵襲かつ超早期診断システムの構築の基盤整備を行った。さらに、頸動脈狭窄患者および冠動脈疾患患者を登録する動脈硬化性疾患コホートの作成を開始した。今後、基礎部門は分子イメージング、および高磁場MRIを用いて不安定プラークの進展過程における分子動態、および構造的変化を明らかにする。具体的には、新たな分子プローブの開発と本年度に開発した分子プローブを不安定プラーク誘発ブタモデルなど動脈硬化モデル動物に使用してプラーク進展に関与する分子の可視化をめざす。また、臨床部門は動脈硬化性疾患コホートを作成しながら、臨床利用されている汎用1.5テスラMRI装置とFDG-PETを用いた高感度かつ定量的な頸動脈不安定プラークの描出および、汎用1.5テスラMRI装置と冠動脈多列CTを用いた冠動脈不安定プラーク描出技術の向上をめざす予定である。

分担研究者

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 室 長	内藤博昭	国立循環器病センター 放射線診療部 部長
寺本 昇	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 室 員	石田良雄	国立循環器病センター 放射線診療部 核医学（RI）検査部 主任医長
佐藤博司	国立循環器病センター研究所 先進 医工学センター、先進診断機器開発 室MR工学 室長	山田直明	国立循環器病センター 放射線診療部 医長
野々木宏	国立循環器病センター 心臓血管内科 部長	福島和人	国立循環器病センター 放射線診療部 医員
		植田初江	国立循環器病センター 循環器病理学 医長

飯原弘二 国立循環器病センター  
脳血管外科 医長

野口輝夫 国立循環器病センター  
心臓血管内科 医長

宮本恵宏 国立循環器病センター  
動脈硬化代謝内科 医長

古本祥三 東北大学 加齢医学研究所  
機能画像医学研究分野 助教

## A. 研究目的

不安定プラークの構造的かつ分子機能的な特徴を総合評価する臨床診断法の開発は、脳梗塞や心筋梗塞の発症予測だけでなく新規治療薬の薬効評価に不可欠である。しかし、現在までプラークの成長と破綻に関与する分子プロセスの系統的なイメージング（分子イメージング法）の評価はまだなされていない。また、汎用MRI装置を使った不安定プラークのイメージングは試みられているが、プラークの成長過程における分子プロセスを踏まえた評価には未だ至っていない。よって、不安定プラークの分子機能的特徴を可視化するための分子イメージングと高精細画像診断が可能なMRI装置を総合的に使用する非侵襲的画像診断技術の開発が強く望まれている。

本研究の目的は、主任研究者が開発したPET/SPECT画像との高精度重ね合わせ技術や、高解像度・高感度MRI撮像を可能にするハードウェアと撮像シーケンスプログラムなどの新規技術、さらには分担研究者が有する分子プローブ合成技術を基にして、不安定プラークの形成過程における構造的かつ分子機能的プロセスの変化を明らかにする。さらに、これらを応用した病態診断と抗動脈硬化治療薬の評価法を確立することである。

## B. 研究方法

上記の目的を達成するため、初年度（平成20年度）は、主任、分担研究者（渡部、佐藤、寺本、古本）において、3テスラMRI装置を使い、独自に開発した専用コイルや最適化したシーケンス群を用いて動脈血管壁の微細構造の撮像法を開発した。また、プラークの脆弱化に関与している細胞外基質分解酵素のマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）、およびプラークの不安定化機序の原因因子として働いている低酸素状態を可視化する分子プローブの合成、有効性評価を行った。一方、

分担研究者（野々木、内藤、石田、野口、飯原、宮本、山田、植田、福島）は、1.5テスラ汎用MRI装置および冠動脈CTを用いてヒト冠動脈不安定プラークの画像上の特徴を評価した。また、虚血性脳血管イベントの再発を1.5テスラMRI検査の拡散強調画像（DWI）および頸動脈エコーを用いて多角的にプラークを評価することで頸動脈内膜剥離術（CEA）の至適時期の検討を行った。さらに、動脈硬化性疾患群（冠動脈疾患・脳血管障害を有する患者）を登録し、動脈硬化性疾患コホートの作成を開始した。

1. プラークの進展過程における構造的・質的变化を可視化する高磁場MRI撮像技術の開発

磁場強度3テスラMRI装置（GE Healthcare社製 SIGNA HD）を使用し、これまでに開発してきた食道部Phased Arrayコイルを頸動脈、中大脳動脈領域のプラーク検出に応用した。シーケンスは微小プラークをターゲットとするため高分解能化を目指し、かつ臨床的な撮像時間を越えない条件で最適化を行った。健常ボランティアにおいて基本的な最適化を行い、最終的にプラークの疑われる患者において評価を行った。基本的な縦緩和時間強調像、横緩和時間強調像の両方を撮像しコントラストを比較した。

2. MMP可視化分子プローブ、低酸素可視化分子プローブの開発

プラーク皮膜の物理的不安定性の指標となる線維性コラーゲン分解作用を有するマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）について、<sup>18</sup>F-標識MMP阻害剤[<sup>18</sup>F]SAV47Mによる可視化評価実験をMMP高発現ヒト腫瘍細胞HT1080を皮下移植して作製した担癌マウスを用いて行った。放射能取り込み率(%Injected Dose/g of tissue; %ID/g)を計測し、同MMP発現モデル動

物についてPET撮像を実施して放射能の全身分布の経時変化を調べた。さらに、生体内の脱フッ素代謝を回避するために改良型プローブ<sup>[18F]SAV49M</sup>の開発を行った。

低酸素可視化プローブとして<sup>[18F]FMISO</sup>を利用し、従来のラセミ体ではなく、R体およびS体を立体構造選択的にそれぞれ合成し、生物学的評価によってより好ましい性質を示す光学異性体を選別するため、R体およびS体の<sup>[18F]FMISO</sup>標識合成に必要なそれぞれの前駆体化合物を合成し、実際に<sup>18F</sup>標識実験を行った。また、<sup>[18F]FMISO</sup>の脂溶性(ClogP値)が低くなるようなFMISO構造類似体の<sup>18F</sup>-標識化合物の分子設計を行い、その標識前駆体およびそれを用いた標識合成を行った。

### 3. 1.5テスラ汎用MRI装置を用いた冠動脈不安定プラークの同定、および頸動脈内膜剥離術の至適時期の決定

冠動脈MRI（非造影T1強調画像）で高輝度プラークを認めた狭心症患者37人に対して、冠動脈多列CT（MDCT）および冠動脈形成術時に血管内超音波（IVUS）を行い、MRIで認められた高輝度プラークの組織性状をMDCTおよびIVUS画像で評価した。

頸動脈内膜剥離術（CEA）を施行した症候性頸動脈狭窄患者82例を、薬物治療抵抗性で早期のCEAが必要であった群（早期群：35例）と、症状が安定し待機的にCEAを施行した群（待機群：47例）に分けた。各群における術前の1.5テスラMRI（T1強調画像、MPRAGE法）で認められた高輝度プラーク、頸動脈エコーによって得られたプラークの可動性の指標（mobile plaque）、および拡散強調画像（DWI）における術前新規脳虚血巣の増加所見と比較検討した。

### 4. 動脈硬化性疾患コホートの作成

動脈硬化性疾患群（冠動脈疾患・脳血管障害を有する患者、およびメタボリック症候群、高血圧、脂質異常症、糖尿病などの危険因子を有する患者）のコホートを作成するため、頸動脈狭窄患者の登録データベースの作成を開始した。登録した患者は登録時と半年から1年の治療経過の後、頸動脈のMRI画像を撮影

し、頸動脈不安定プラークの構成成分を評価する。また、虚血性心疾患の既往のある患者を対象に冠動脈MRIを行い、冠動脈不安定プラークの時間的・構造的変化について、登録時と1年の治療経過の後とを比較検討する。

## C. 研究結果

### 1. プラークの進展過程における構造的・質的变化を可視化する高磁場MRI撮像技術の開発

磁場強度3テスラの臨床用MRI装置において、4チャンネルPhased Arrayコイルをプラーク描出に応用し、健常ボランティアを対象としてマルチコントラスト撮像シーケンスを最適化した。得られた結果を脳血管疾患患者で評価し、脳底部動脈における血腫、血栓、動脈解離を明瞭に描出することに成功した。また頭蓋内中大脳動脈においては穿通枝起始部狭窄も明瞭に描出することに成功した。

### 2. MMP可視化分子プローブ、低酸素可視化分子プローブの開発

体内分布法による<sup>[18F]SAV47M</sup>投与時の腫瘍集積性は、2.2%ID/gとなり、一般的に画像化指標として用いられる腫瘍/筋肉比は約2.6となった。一方、代謝排泄系の臓器（肝臓、小腸）に非常に高い集積性を示すとともに、生体内で脱フッ素代謝が進行し、大腿部骨に関しては、生じたフッ素陰イオンが骨に集積したものと考えられる非常に高い放射能集積性(27%ID/g)を示した。このような代謝を受けやすい性質の改善を目的として、生体内では脱フッ素反応が起きにくいとして知られる2-フロロピリジン骨格を取り入れた新規MMP阻害剤<sup>[18F]SAV49</sup>の合成を行い、生体内において脱フッ素代謝に対して安定であることを確認した。

<sup>[18F]FMISO</sup> R体及びS体の標識前駆体を収率良く合成することに成功した。さらに、この前駆体を用いて<sup>[18F]KF/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Kryptofix222</sup>によるフッ素化を行い、酸による脱保護反応を経て目的とする<sup>[18F]FMISO</sup>の合成を行った。放射化学的収率は50-60%と良好であり、十分生物学的評価実験に使用できる量が合成できた。一方、FMISOよりも水溶性の高い低酸素可視化プローブの非標識体についても合成に成功

した。そしてその標識前駆体の合成を行うとともに、それを用いて実際に標識合成も行い、目的とする新規低酸素可視化プローブ標識体の合成に成功した。

### 3. 1.5テスラ汎用MRI装置を用いた冠動脈不安定プラークの同定、および頸動脈内膜剥離術の至適時期の決定

分担研究者は、T1強調画像で高輝度に描出された冠動脈プラークは、MDCTおよびIVUSによる評価で次のような特徴を持つことを世界で初めて報告した。すなわちMRI上の高輝度プラークは、Positive remodeling化した冠動脈で、attenuation Plaqueを持ち、CT値の低いプラークであった。このPositive remodeling、attenuation Plaque、CT値の低いプラークは、冠動脈不安定プラークを構成する重要な要素であることから、本研究の非造影T1強調画像によって高輝度に描出された冠動脈プラークは、不安定プラークの存在を鋭敏に反映していることが判明した。

頸動脈剥離術前の頸動脈プラークの評価では、頸動脈エコーによるmobile plaqueをCEA早期群で55%、待機群では9.8%に認めた ( $p<0.0001$ )。T1強調画像 (MPRAGE) による高輝度プラークは、早期群で81%、待機群では69%に認めた ( $p=0.03$ )。さらに、mobile plaqueは高齢者に多く ( $p=0.04$ )、mobile plaqueが存在する場合は進行性の脳卒中 (progressive stroke) となる比率が有意に高かった ( $p=0.02$ )。MPRAGEによる高輝度プラークは、拡散強調画像 (DWI) 上、病巣の増加と相関を認めなかった。

### 4. 動脈硬化性疾患コホートの作成

本年度は、①虚血性心疾患患者に対する冠動脈MRIおよび冠動脈CTを行い、冠動脈不安定プラークに対する前向き観察研究と、②虚血性心疾患の既往があり、かつ頸動脈プラークを有する患者に対する頸動脈MRI、およびFDG-PETを施行する臨床研究を循環器病センターの倫理委員会にて承認をうけ、登録データベースの作成を開始した。

## D. 考察

不安定プラークの構造的かつ分子機能的な特徴を総合評価する臨床診断法の開発のために、基礎部門はプラーク皮膚の物理的不安定性の指標となる線維性コラーゲン分解作用を有するMMPについて、F-18標識MMP阻害剤 ( $[^{18}\text{F}]\text{MMPI}$ )によるイメージングの開発と有効性評価を行った。さらに、プラーク内低酸素状態を画像化できる可能性を持っている低酸素のイメージング剤である $^{18}\text{F}$ -ミソニダゾル ( $[^{18}\text{F}]\text{FMISO}$ )の開発を行った。また、高分解能を持つ3テスラMRI装置を用いて、ヒト頸動脈プラークおよび脳内動脈のプラークを明瞭に描出するシーケンスの最適化を行った。上記新規技術の開発は、プラークの成長と破綻に関与する分子プロセスの系統的なイメージング (分子イメージング法) の臨床応用に道を開く大きな進歩となった。

一方、臨床部門は、1.5テスラの汎用MRI装置を用いた臨床研究で、MRIによるヒト冠動脈プラークの画像的な特徴を血管内超音波検査 (IVUS) および冠動脈CT (MDCT) と対比・検討することで、MRI画像でのヒト冠動脈不安定プラークの特徴を世界で初めて明らかにした (J Am Coll Cardiol-imaging, 2008 in press)。さらに、この成果を基にして、虚血性心疾患患者を対象にプラーク安定化作用を有する薬物介入によって、1.5テスラ汎用MRI装置を用いた冠動脈不安定プラークの安定化プロセスを非侵襲的に評価する技術の確立、および新規薬剤の治療効果をMRIで非侵襲的に画像診断するシステムの構築を目的とした新たな臨床研究を開始する基盤が整った。さらに、動脈硬化疾患患者のコホート作成とともに、前向き臨床研究として汎用MRI装置、冠動脈MDCT、頸動脈FDG-PETを用いた冠動脈および頸動脈不安定プラークの画像診断を行う予定である。今後、基礎部門の成果を動脈硬化疾患患者コホートに応用可能にするため、不安定プラークの構造的かつ分子機能的な特徴を評価できる臨床診断法の開発をめざす予定である。

## E. 結論

不安定プラークの構造的かつ分子機能的な特徴を評価できる分子プローブの開発および高磁場MRIシーケンスの最適化を行った。ま



た、汎用MRI装置を用いて冠動脈、頸動脈の不安定プラークの画像上の特徴を明らかにした。本研究の今後の成果は、虚血性心疾患や脳卒中患者の二次予防のみならず、メタボリック症候群の患者を含めた虚血性心疾患や脳卒中発症の一次予防に役立つ画期的な診断法につながることを期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

国外論文 17件

国内論文 6件

##### 2. 学会発表

国内学会 7件

国際学会 4件

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

特許出願予定

名称：「生体内低酸素可視化化合物」

発明者：古本祥三、石川洋一、岩田錬

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

# 資料

- (1) 3T-MRI 頸動脈撮像 健常ボランティアへの説明書
- (2) 3T-MRI 頸動脈撮像 健常ボランティアへの同意書

## 「頸部MRI撮像による頸動脈プラークの質的評価」の説明文書

## 【研究への協力の任意性と撤回の自由】

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。本研究への参加を強制するものではありませんし、あなたが同意されない場合もあなた自身の不利益になることはありません。

また一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができます。その場合はあなたの検査結果などの情報は廃棄され、診療記録などもそれ以後は研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消したときすでに研究結果が論文などで公表されていた場合などのように、調査結果などを廃棄することが出来ない場合があります。

## 【研究目的及び内容】

これまで一般に利用されてきたMRI装置に比べ2倍の磁場強度を持つ3テスラMRI装置を使用し、高解像度、高画質の頸動脈プラークを形状および質的变化を評価することによって、より正確な発症リスク度の判定法が期待される。磁場強度3TのMR装置は徐々に臨床で使われてきているが、いまだ頸部領域での画像収集法は確立していない。本研究は磁場強度3Tにおける頸部受信コイルの最適化および撮像法（シーケンス）の調整によるコントラストの最適化を行うことを目的に、正常被験者を対象にした研究を行う（得られた成果を元に今後、疾病患者における研究に応用する予定である）。本研究におけるMRI装置は研究用として運用されており、病院用機器として臨床検査用機器として認可された装置ではありません。そのため通常の臨床検査ではなく研究を目的としたMRI撮像検査のために使用されています。ただし本装置は既に国内で臨床機器として承認された装置と同等の性能のもので人体への安全性に関して既に評価されているものです。撮像も安全性を満たした条件のみを使用して行います。MR撮像を受けるための条件を満たす方（下記参照）であれば、高いレベルで安全に検査を受けられます。また本装置は研究用の装置のため人だけでなく動物を対象として研究も行われていますが、人畜共通感染症などの感染等を防ぐ特別な処置を行い管理されています。

下記に該当する方は本装置を用いた検査を受けることができません。

- (1) 心臓ペースメーカーを装着している人
- (2) 人工心臓弁を保有する人
- (3) 非磁性であることを確認できない金属を体内に保有する（可能性を否定できない）人
  - 眼内異物の迷入の既往があり、金属である可能性が否定できない場合（摘出処置の有無にかかわらず）
  - 白内障レンズ等で磁性体混入の可能性が否定できない場合
  - 体内金属留置の可能性のある手術歴を有し、非磁性体であることが確認できない場合
  - 「MR対応」とされている非磁性金属装置であっても脂動脈瘤クリップおよびステント等の血管に直接装着されている金属器具が有る場合
  - 磁性義歯（磁石で固定された義歯）および歯列矯正中で矯正具を外せない場合
  - 永久的眉墨・アイライン、刺青、置き鍼などを施している場合
  - また職業歴で眼内に金属が入りやすい作業（旋盤、溶接などの金属加工業等）に従事したことがあり、作業中金属片に対する十分な防御処置がとられていなかった場合
- (4) コミュニケーションに支障がある人。

但し研究の目的・性格上、被験者の判断能力や被験者からの安全性に関する情報提供に問

題があると考えられる場合（例えば痴呆患者など）は、家族もしくは法的代理人となりうる人物が同席の上で情報収集する。

さらに、以下のいずれかの項目に該当する方は、特別な注意が必要でありますので申し出て下さい。

- てんかん発作の既往のある人
- 閉所恐怖反応を起こした経験のある人
- 体温調節が不調の人。

安全性につき徹底をはかるために予め MR 研究に先立って本説明文書と別にチェックリストにより体内金属の有無について確認します。また撮像時には MR 撮像用の検査着に着替えて頂きます。

また本装置の運用・操作には国立循環器病センター先進医工学センター付属 MR 装置運用委員会により指定された専任の操作者のみが行い危険性・安全性につきチェックし、安全な検査を行うように配慮しています。また本装置製造会社から臨床検査用撮像法として提供されたものではない特別な撮像法を行う場合には追ってその危険性・安全性につき具体的な数値を基に説明いたします。

#### 【研究計画書等の開示】

あなたが希望される場合、この研究の研究計画の内容を見ることが出来ます。MR 画像に関する資料も必要な場合ご用意いたします。

#### 【予測される危険性及びその対応】

MR 検査は現在臨床検査として行われているもので、基本的には安全な検査です。しかし MR 検査では高い磁場の中で撮像を行うことによる誘導電流による傷害（やけどなど）、を伴う可能性があります。非常にまれでまず起こらないと考えられます。万が一やけどが発生した場合は、医師により迅速な手当てを行います。

その他の考えられる危険を以下に示します。

##### 1) 電磁波 (RF 波) によるもの

MRI 装置は電磁波を用いて画像化しています。そのため体内に熱を生じる可能性があります。しかし安全基準範囲内の条件で撮像することでその強度が一定値を越えないようにしています。

##### 2) 磁場の変化によるもの

検査中に磁場を急速に変化させます。この磁場の変化により体内に電流が誘導されて末梢神経（錯感覚）や筋肉（不随意収縮）が刺激され光視やビリビリ感が生じたことがあるという報告があります。しかし安全基準範囲内の撮像条件で検査を行うことでこれらの現象を避けることができます。万が一不快な刺激を感じた場合は検査を中止します。

##### 3) 磁場強度によるもの

MRI 装置は 3T の磁場強度を持っており、非常に強い磁場を用いて画像化することができます。金属を身に付けたまま MR 室に入るとこの金属が強い磁場に引っ張られて飛ばされたりして危険です。また金属が脳内、眼窩内、脊髄内、血管周囲などに存在する場合、身体に重大な損傷を引き起こす可能性がありますから検査を受けることができません。ペースメーカー、除細動器、深部脳刺激器やインスリンポンプなどを装着した方も検査を受けられません。

#### 4) 騒音によるもの

撮像中磁場を発生させるコイルが作動する際に大きな音がします。稀に聴覚異常を引き起こすことがあります。耳栓やヘッドフォンの使用で防ぐことができます。

#### 5) クエンチング現象

MR 装置は高い磁場を発生するため液体ヘリウムを用いています。この液体ヘリウムが装置の真空度低下などの問題により超伝導状態が失われ常伝導状態に戻ってしまう現象(クエンチ)が生じ急激にヘリウムが気化し酸素濃度の低下が生じることがあります。MR 撮像室内酸素濃度の確認のため、酸素濃度計を設置しモニターしていますが、万一酸素濃度が低下した場合、窒息の恐れがあるため、スキナ室からのすべての個人の緊急待避が必要です。その場合には操作者が適切な対処をいたしますのでそれに従ってください。

6) 妊娠：報告されている限り、胎児に対する MR の明らかな悪影響は知られていません。しかしながら、安全性が確立しているわけではないため、妊娠中の被験者や妊娠が否定できない被験者の撮像は差し控えております。

7) 閉所恐怖症を持つ方の場合、狭いトンネル状の環境で撮像するため不快感を生じることがありますので、予め研究担当者、撮像担当者に申し出てください。

8) また本 MR 装置は研究用として運用されており、人だけでなく動物を対象とした実験も行っています。動物の感染症が人に伝染したり(特に人畜共通感染症等)、動物の体毛等によるアレルギー反応が生じないよう特別な処置を講じています。具体的には予め抗体・抗原検査等を済まし人畜共通感染症に罹患していない動物のみ使用すること、飼育後に感染性に罹患した(可能性のある)動物を MR 実験に用いないこと、動物実験の際には専用の防汚シートにより MR 室床面、MR 用ベッド、MR コイルを覆うこと、動物実験直後にアルコール消毒によりベッド・コイル・床面の消毒を行うこと、また動物実験終了後人の研究の実験までに最低 1 日空けることです。

#### 【費用負担に関すること】

本研究協力者に対する謝金、交通費等は支給されません。

#### 【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

この研究の成果があなたにもたらす直接的利益は少ない。ただし、この検査の結果、偶然に重大な病気が見つかることがあります。このときはあなたはその結果を知ることが有益であると判断できる場合に限り、診療を担当する医師に、その結果の説明について照会されることがあります。この場合でもあなたの承諾なしに結果を開示することはありません。研究の成果は今後の医学の発展に寄与します。

不利益としては、磁場内での撮像を行うことによる誘導電流による傷害などの合併症が起こる可能性がある点ですが、起こらないような万全の管理体制を組織し、仮に起こったとしても適切な対処をいたします。

#### 【知的財産権に関すること】

この研究の成果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権などに関して経済的利益が生じる可能性があります。あなたはこれらについても権利がありません。

【倫理的配慮】

この研究は、国立循環器病センター倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否などについて、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮を致します。

【個人情報の保護に関すること】

本研究結果は解析され研究目的により公表されることがあります。いかなる場合にも個人データは厳重に管理され、個人情報保護法の下、個人を特定できる形で公開されることはありません。

平成 年 月 日

(説明者)

所属 先進医工学センター 先進診断機器開発室

氏名 佐藤博司 印

(署名または記名・押印)

お問い合わせ先：

飯田秀博

国立循環器病センター研究所 放射線医学部

吹田市藤白台 5-7-1 TEL(06)6833-5012 (内線 2559)

「頸部MRI撮像による頸動脈プラークの質的評価」への協力に関する同意書

国立循環器病センター 研究所長殿

私は、当該研究の目的、内容、安全性及び危険性等について、説明文書に基づき説明しました。

平成 年 月 日  
(説明者)

所属 先進医工学センター 先進診断機器開発室  
氏名 佐藤博司 (印)

私は「頸部MRI撮像による頸動脈プラークの質的評価」(主任研究者 飯田秀博)に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。

また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによってなんら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力を同意します。

- 研究への協力と任意性と撤回の自由
- 研究目的及び内容
- 研究計画書等の開示
- 予測される危険性及びその対応
- 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- 費用負担に関する事
- 知的所有権に関する事
- 倫理的配慮
- 個人情報の保護に関する事
- MRによる危険性

平成 年 月 日

氏名 \_\_\_\_\_  
(署名または記名・押印)

住所 \_\_\_\_\_

電話番号 ( ) \_\_\_\_\_

## II. 分担研究報告



### 3D-PETにおける視野外放射能の影響

分担研究者 飯田秀博 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  
研究協力者 平野祥之 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

#### 研究要旨

現在高感度化された3D-PETが臨床検査や研究に広く普及するようになった。しかし3D-PETは散乱線および偶発同時計数の影響を強く受けると考えられており、特に視野外の放射能に起因する散乱線や偶発同時計数についてはよく調べられておらず、これらを考慮した散乱線補正の理論等の整備もなされていない。本研究では、まず視野外の放射能が定量的な画像診断にどの程度影響を与えるか調べ、散乱線、偶発同時計数の物理プロセスの理解を目指している。当研究所に設置されているECAT-Accelと円柱ファントムのいくつかの幾何学構成において評価を行った。(1)視野内におさまった円柱ファントム、(2)視野外にまで広がった長円柱ファントム、(3)(2)と同じだが、視野外の放射線を遮蔽するために鉛シールドを置いた場合、である。これらの実験によって視野外放射能の影響を調べる。また実験値を再現することを確認したモンテカルロシミュレーションの結果から、散乱線が発生するプロセス等を調べ、視野外放射線の影響を明らかにする。さらに、数値人体モデルを用いることで、より現実に近い系で同様のシミュレーションを行った。散乱線や偶発同時計数の影響は、トレーサーやどのような臨床検査かによって厳密には異なるが、本研究の結果からこれらの影響を明らかにすることで、各研究、臨床検査における3D-PETの有用性を検討することができる。

#### A. 研究目的

これまで2D-PETと3D-PETの比較を行った研究成果がいくつか発表されており、ほとんどが3Dでも2Dと同等な画像が得られると報告されている。しかし3Dでは偶発同時計数や散乱線の影響のため正確な画像を得ることができず、視野外放射線を遮蔽するためのシールドの必要性を述べた報告もある。そこで、本研究により視野外放射線の影響を明らかにすることで、3D-PETの有用性の有無を検討する判断材料となり、各臨床検査のデザインをすることを目指している。まずファントム実験によって、視野外放射能の影響を調べ、3D-PETにおいても定量性が得られるかを確認する。またファントム実験を忠実に再現したシミュレーション、さらに数値人体モデルを用いてより現実に近い系で行うシミュレーションによって、散乱イベントの発生過程を理解し、視野外放射能の影響を明らかにする。

#### B. 研究方法

##### 1. ファントム実験



図1 ファントム実験の概念図

図1に示すように、視野外のファントムにも放射能を持たせた系で実験を行った。Case1は視野内に直径20cm、長さ20cmの円柱ファントム視野内に置いた場合。Case2は同程度の大きさを持った円柱ファントムを視野内ファントムの上下に2つずつ、計4つファントムを置いた場合である。Case3,4は視野外放射線を遮蔽するための鉛シールドを、視野外ファントムの下側だけに置いた場合（Case3）、さらに上側にも置いた場合

(Case4)である。またそれぞれのファントムには陽電子放出核としてC-11を10mCiずつ投与した。C-11の半減期は短い(20分)ため、放射能が非常に高い状態から低い状態まで、短時間で測定できる。また中心のファントムは散乱線の影響を調べるために、放射能がない領域(Cold)をもったファントムを置いている。もし散乱線の影響がある場合、再構成画像において、本来放射能がないこの領域においても、放射能がある画像が得られる。また散乱線補正を行った場合とそうでない場合を比較することで、3Dにおける散乱線補正が、視野外に放射能がある場合でも有用であるかを確認することができる。これらの4つのケースにおいて、定量性や均一性を調べることで視野外放射線の影響とシールドの効果調べた。

## 2. シミュレーションによるファントム実験

図1の実験を模擬した系において、モンテカルロシミュレーションコード(Geant4)を用いてシミュレーションを行った。はじめに、シミュレーションが実験結果を再現していることを確認した後、散乱Trueイベントの発生過程を調べた。シミュレーションにより、実験では知ることができない、どこで散乱したか、どこで発生した放射線が散乱線となったかを知ることができ、これらを調べることで、視野外放射線の影響を明らかにすることができる。図2はシミュレーションの様子を示しており、緑の線がガンマ線を表している。モンテカルロシミュレーションは、各ケース100万回試行した。



図2 モンテカルロシミュレーション。リング状(ピンク)に配置されているのがシンチレータである。

## 3. 数値人体モデルを用いたシミュレーション

本研究で行ったファントム実験は、実際の臨床検査等とは、放射線の発生源や散乱体の分布が厳密には異なる。そこで情報通信研究機構(NICT)が開発した数値人体モデルを用い、2と同様にシミュレーションを行った。ガンマ線のシミュレーションには、各組織・臓器の線減弱係数( $\mu$ 値)を

知る必要があるが、それらの値は、米国核医学会内部放射線量委員会(MIRD)や米オークリッジ国立研究所(OLNA)で公表されている値を用いた。この数値人体モデルは、58種類の組織・臓器を特定できるため、どの組織・臓器でよく散乱するか、どの臓器が散乱線の発生源となるかを知ることができる。多くの臓器は同程度の $\mu$ 値を持っているが、骨は約1.4倍の $\mu$ 値を持っているため、数値人体モデルを用いることでこれらの影響も考慮することができ、より現実に近い系でシミュレーションすることができる。またこのシミュレーションでは、心筋血流等の測定を想定したもので、心臓が視野内に入るように位置を決めている。実際はトレーサーの種類や、投与からの時間等で放射能分布は異なるが、本研究では体全体で一様として行った。

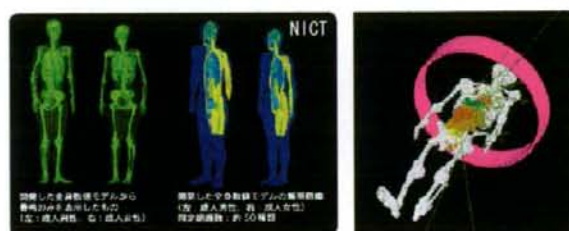


図3 情報通信研究機構が開発した数値人体モデル(左)。数値人体モデルを用いたモンテカルロシミュレーション。骨といくつかの臓器のみ表示している(右)。

## C. 研究結果

### 1. ファントム実験の結果

本研究で行った3D-PETの実験のように、視野外にも強い放射能がある場合には、PETのデータ取得処理能力を超えてしまい、定量性が得られないことがある。本実験においても、本来真の同時係数率(True)は放射能とともに増加するが、不感時間補正がうまくいっておらず一定となっている様子が確認できた(図4)。しかし不感時間補正がうまく機能している領域(4mCi以下)では、どのケースも同程度の定量性が得られ、約3mCiで最もよい均一性(COV)が得られた(図5)。次に各ケースの散乱線補正をした場合としなかった場合における視野中心でのスライス再構成画像を図6に示す。また中心におけるX軸(横)方向のプロファイルを図7に示す。どのケースにおいても散乱線補正をしない場合は、本来放射能がない領域にも放射能があるように見える。しかし散乱線補正をすることで、最も視野外の影響が大きいCase2においてもうまく補正されていることが分かる。これらの図から、視野の中心付近であれば、視野外に強

い放射能があったとしてもこれまでの散乱線補正が有用であると考えられる。

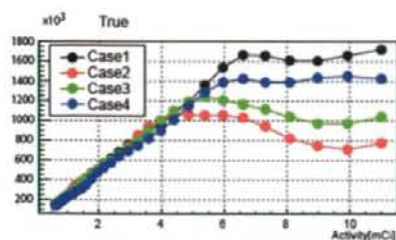


図4 中心ファントムの放射能とTrueの関係。約6mCi以上ではどのケースも不感補正がうまくいっていない。

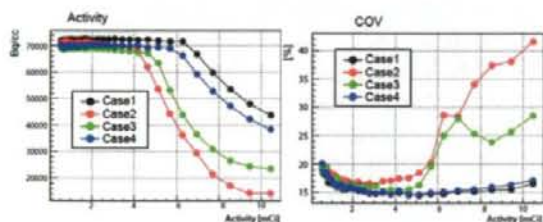


図5 図6に示すROI値の定量値(左) またその領域の均一性(変動係数:COV)

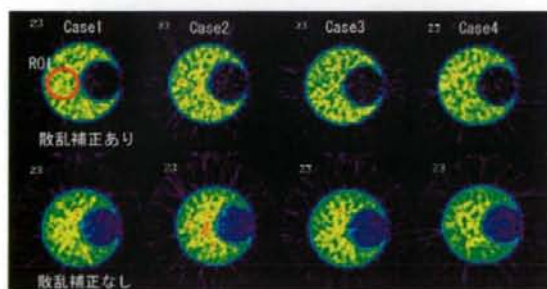


図6 再構成画像。散乱補正あり(上)散乱補正なし(下)

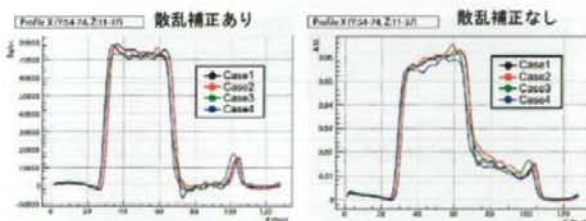


図7 X方向のプロファイル。散乱補正あり(左)散乱補正なし(右)

## 2. シミュレーションによる散乱線の発生過程

シミュレーションを行うことにより、どのよ

うに散乱Trueイベントが発生したかを下記の項目について調べた。(1)視野内で発生して視野内で散乱し、Trueイベントとなった場合、同様に(2)視野内で発生→視野外で散乱→True、(3)視野外で発生→視野内で散乱→True、(4)視野外で発生→視野外で散乱→True、の場合である。まず全Trueイベントに対して、散乱Trueイベント(散乱したがTrueになったイベント)は、Case2で最も大きい52%、Case1で最も小さい40%が得られた。この散乱Trueイベントに対して、これらの項目が占める割合を表1に示す。表1から視野外放射能の影響としては、視野外で発生して視野内で散乱したイベントはほとんど影響がないが、視野外で発生して視野外で散乱したイベントは、最大でCase2の42%であった。しかしシールドを導入することで、これらを約半分に落とすことができる。Case3(27%)とCase4(23%)では同程度の値が得られたが、これは、消滅ガンマ線は2つのガンマ線が正反対方向に放出されるため、どちらかを遮蔽すれば散乱イベントを減らすことができるためと考えられる。

表1 散乱Trueイベントの発生過程

散乱Trueイベントに対する割合	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
視野内で発生→視野内で散乱	82% (1484)	51% (511)	65% (476)	70% (434)
視野内で発生→視野外で散乱	8.5% (155)	7.3% (73)	8.8% (64)	6.9% (43)
視野外で発生→視野内で散乱	0.61% (11)	0.70% (7)	0.41% (3)	0.65% (4)
視野外で発生→視野外で散乱	10% (182)	42% (420)	27% (196)	23% (140)

## 4. 数値人体モデルを用いたシミュレーション

数値人体モデルを用いてシミュレーションの結果を図8に示す。このシミュレーションでは、放射能は体全体で一様と仮定して行った。また心臓が視野の中心に配置されるようにした。図7(上)は散乱Trueイベントとなった発生源を示し、図7(下)は偶発同時計数となったイベントの発生源を示している。散乱Trueイベントは、一つの発生源から片方あるいは両方のガンマ線が散乱されて同時計数されたものであるため、その一つの発生源をプロットしている。一方、偶発同時計数は、異なる2つ以上の発生源から同時計数されたものであるため、これらすべて発生源をプロットしている。また図中の2つの線は視野を示している。図8に示すように、散乱Trueイベントの発生源のほとんど(87%)が視野内であることが分かる。偶発同時計数の発生源は散乱Trueイベントに比べると視野外にも広がっており約42%が視野内で発生している。

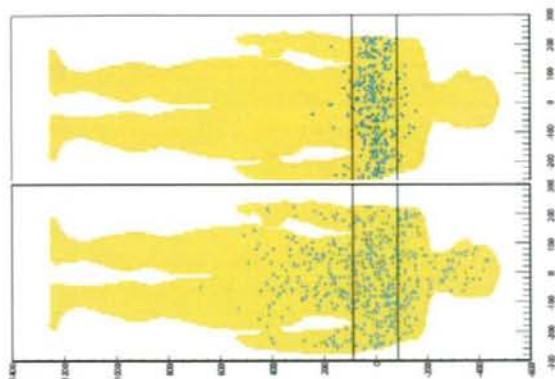


図8 散乱Trueイベントの発生源(上) 偶発同時計数の発生源(下) 縦の2つの線は視野を示している。

#### D. 考察

本研究では、ファントム実験とモンテカルロシミュレーションから視野外放射線の影響を調べた。両方の結果から、特に視野外放射線による散乱線の影響は小さく、これまでの散乱補正も有用であると考えられ、3D-PETの定量性は信頼できると考えられる。しかし本研究の結果は、視野の中心付近であり、外側付近での定量性やこの領域でもこれまでの散乱線補正が有用であるか等を検討する必要がある。また放射能が強い場合は、PETのデータ処理能力を超えてしまい、正しい定量値等が得られなかった。さらに数値人体シミュレーションの結果から、偶発同時計数の約半分は視野外放射線の影響であったため、放射能が強い場合は、視野外放射線の影

響も無視できない可能性がある。さらにトレーサーによって放射線の強度分布等は異なるが、本研究では体全体で一様と仮定して行っている。よって、投与量やトレーサーの種類等を考慮して、視野外放射線の対策をするべきかを検討する必要があると考えられる。

#### E. 結論

本研究で行った実験系においては、視野外放射線の影響は小さいことが分かり、3D-PETにおいても定量性等が得られることが分かった。特に散乱線の影響は小さく、これまでの散乱補正も有用であると考えられる。しかし、本研究で行ったファントム実験、およびシミュレーションの体系は、実際の臨床検査等と比べてトレーサーや投与量、散乱体の分布等は厳密には異なる。よって実際の臨床検査等に特化した体系で改めて検討することが今後の課題であると考えている。その際に本研究で行った実験およびシミュレーション手法が有用になると考えている。

#### F. 研究発表

##### 1. 学会発表

平野祥之 他、PETにおける散乱線および偶発同時計数による心筋血流の定量評価への影響  
日本核医学学会 幕張メッセ 2008年10月24日

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし