

Table 2. Cerebral blood flow ($\text{mL}\cdot\text{minute}^{-1}\cdot[100 \text{ gram of perfusable tissue}]^{-1}$), myocardial blood flow ($\text{mL}\cdot\text{minute}^{-1}\cdot[100 \text{ gram of perfusable tissue}]^{-1}$), and normalized myocardial blood flow ($100\text{mL}\cdot\text{mmHg}^{-1}\cdot[\text{heart-beat}]^{-1}\cdot[\text{gram of perfusable tissue}]^{-1}$)

	Rest	Hypocapnea	Hypercapnea
Cerebral blood flow	39.8 \pm 5.3	27.0 \pm 6.3 \dagger	48.4 \pm 10.4*
Myocardial blood flow	78.2 \pm 12.6	55.1 \pm 14.6 \dagger	88.7 \pm 22.4
Normalized myocardial blood flow	93.4 \pm 16.6	64.5 \pm 18.3 \dagger	90.5 \pm 14.3

Significance of changes compared with the three groups: *P < 0.05, \dagger P < 0.01



越野一博, 寺本 昇, 合瀬恭幸, 福田 肇,
樋掛正明, 渡部浩司, 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

イメージング技術の1つであるPETの特徴と、代表的な心筋PET検査の ^{18}F -FDG心筋糖代謝検査および ^{13}N -アンモニア心筋血流量検査、そして心筋血流量および心筋バイアビリティの定量化が可能な ^{15}O -標識水PET検査について紹介する。

PET(positron emission tomography)を用いた心筋検査では、心筋の画像化による虚血・梗塞領域の同定や壁厚の評価だけでなく、酸素・脂肪酸・糖代謝の定量化による心筋バイアビリティ評価や、心筋血流量・冠動脈予備能の定量評価を低侵襲的に行うことが可能である。循環器病疾患の理解や早期診断、冠動脈病変の重症度判定による治療戦略の構築、血行再建術などの治療効果判定などにおいて、心筋PET検査は重要な役割を果たしている。

ポイント 近年、心臓イメージングにおいては、CT angiography(CTA)を用いた冠動脈病変に関する報告が多数なされている。しかしながらCTAでは、高輝度信号として観測される石灰化ブランクなどにおいて、その信号が本来の大きさを超えて近傍領域に広がって観測されるため、狭窄重症度を過大評価することや、CTAによる形態情報に基づく予測と、PETやSPECTなど生理学的情報による心筋虚血診断との乖離が指摘されている¹⁾。PET装置とCT装置を一体化したPET/CT装置が普及してきており、PETによる機能画像とCTによる高空間分解能の血管形態画像の重ね合わせが容易に可能となってきた。Knuutiら²⁾は、CTモダリティの高空間分解能という利点を生かした血管形態画像と、 ^{15}O -標識水PETによる心筋灌流像を三次元的

に融合し、その有用性を報告している。CTAによる血管内病変の観察と同時に、微小循環障害、動脈硬化進行などのリスク因子との関係、血行再建術や治療薬投与の効果判定などをPETにより定量的に評価することが重要と考える。

本稿では、モダリティとしてのPETの特徴について述べた後、臨床検査で広く使用されている ^{18}F -FDGや ^{13}N -アンモニア(^{13}N -NH₃)心筋PET検査、そして ^{15}O -標識水を用いた心筋血流量PET検査について紹介する。

モダリティとしてのPETの特徴

PET検査では、陽電子を放出する核種を標識したトレーサー(放射性薬剤)を被検者に投与する。陽電子が電子と対消滅して発生する2本の γ 線を同時に体外で検出することで、トレーサーの体内での三次元位置を測定する。発生した γ 線は体内でエネルギーの減弱を受けるが、外部線源を用いて体内の組織密度分布を得るためのトランスミッション撮像を行うことで、エネルギーの減弱を補正することが可能である(吸収補正)。標識に使用する主な核種は、生体構成元素の炭素、窒素、酸素やフッ素の放射性同位体(^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F)

表1 心筋PET検査において使用される主なトレーサー

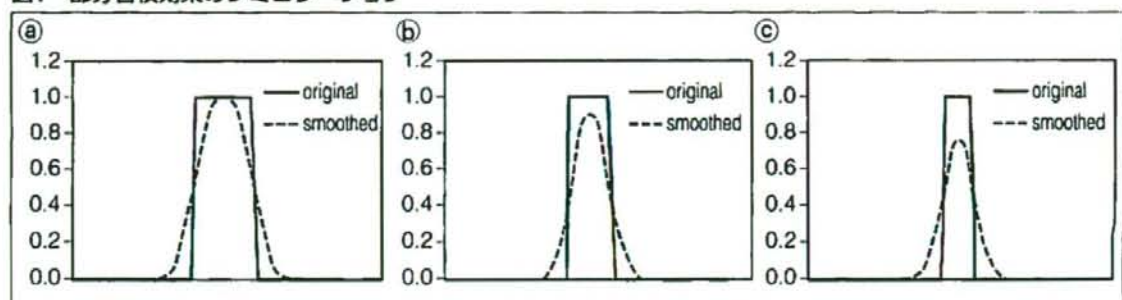
検査対象	トレーサー
心筋血流量	$^{13}\text{N-NH}_3$, $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$, $^{62}\text{Cu-PTSM}$, ^{82}Rb
心プール	$^{15}\text{O-CO}$
心筋酸素代謝	$^{11}\text{C-酢酸}$, $^{15}\text{O-O}_2$
心筋脂肪酸代謝	$^{11}\text{C-バルチミン酸}$, $^{11}\text{C-octanoate}$, $^{18}\text{F-FTHA}$
心筋ブドウ糖代謝	$^{18}\text{F-FDG}$

表2 心筋PET検査に用いられる主な放射性核種とその半減期

放射性核種	半減期(分)
^{11}C	20.334
^{13}N	9.965
^{15}O	2.04
^{18}F	109.77
^{62}Cu	9.67
^{82}Rb	1.273

(文献3より)

図1 部分容積効果のシミュレーション



心壁厚を10mm(a)、7mm(b)、5mm(c)と変えた場合、それぞれ2%(a)、10%(b)、23%(c)のトレーサー集積の過小評価が生じた。

である。表1に代表的な心筋PET検査用トレーサーを、表2に心筋PET検査で用いられる主な放射性核種とその半減期を示した。トレーサーの種類を変えることで、心筋血流量や脂肪酸・ブドウ糖・酸素代謝の測定や、画像解析による左室駆出率や拍出量の定量化が可能である。PET検査で使用されるトレーサーの利点は、SPECT用トレーサーと比べて半減期が短い、1回の検査時間が短く被検者への精神的・身体的負担が少ない、冠動脈予備能評価のための負荷検査を短時間で行える、などがあげられる。PET用トレーサーは通常、粒子加速器(サイクロトロン)を用いて合成される。PETの感度としては、 $10^{-11} \sim 10^{-12}$ (mol/l)のトレーサーを測定可能であり、SPECTの $10^{-10} \sim 10^{-11}$ (mol/l)に比べて高い。また定量性が高いため、動態解析や再現性の評価が可能である。

一般に、臨床用PET装置の空間解像度は5~10mm程度であり、心壁厚や壁運動の大きさに比べて、十分な空間解像度をもたない。このため、トレーサーの心筋への集積が見かけ上変化する。この現象は部分容積効果とよばれる^{11,10)}。図1は部分容積効果の概念図である。空間分解能を

5mmと仮定し、心壁厚を変化させたときに、トレーサー集積がどの程度過小評価されるかを一次元プロファイルとGaussianフィルタを用いてシミュレーションした。同一の集積でも、壁厚が薄くなるほど、PETで観測される集積量は過小評価される。梗塞巣を含む領域においては、残存組織の分画に比例してトレーサーの集積が低下すると考えられるため、 $^{13}\text{N-NH}_3$ や $^{18}\text{F-FDG}$ を用いたPET検査では、トレーサーの心筋組織への取り込み量が診断指標として用いられることが多い。この際、部分容積効果による見かけ上の集積低下を補正することにより、正確な定量診断が行える。

心筋PETイメージング

① $^{18}\text{F-FDG}$ 心筋PET

$^{18}\text{F-FDG}$ を用いた心筋糖代謝イメージングでは、虚血部位の同定や心筋バイアビリティの評価を行うことが可能である。虚血部位の同定は、空腹時PET検査によって行われる。これは、

- ①空腹時の健常心筋では脂肪酸代謝が主であり、糖代謝が抑制されているため、一般的に

は ^{18}F -FDGが健常心筋に取り込まれない。

- ②空腹時の虚血心筋では嫌気性糖代謝が亢進しており ^{18}F -FDGが集積する。

ことによる。

心筋バイアビリティの評価は糖負荷時PET検査によって行われる。これは、

- ①糖負荷時においては、健常心筋または虚血心筋は ^{18}F -FDGを取り込む。

- ②壊死した心筋領域は代謝が著しく低下しているため、 ^{18}F -FDGはほとんど取り込まれない。

ことによる。 ^{18}F -FDG-PETによる診断では、心筋組織へのFDGの取り込み量を患者の体重とトレーサーの投与量で標準化したSUV (standard uptake value) が用いられることが多い。その他に、コンパートメントモデル解析法による定量化が可能である。FDGとグルコースの心筋への取り込み率の違いを補正する係数 (lumped constant) を組み込んだコンパートメントモデル解析法も提案されている¹¹⁾。

図2は、ブタを対象とした糖負荷状態における ^{18}F -FDG-PETの例で、 ^{18}F -FDG投与開始後30~60分間の心尖部short-axis像である。健常ブタ(図2a)では、心筋全体にわたって、 ^{18}F -FDGの高い集積

が認められた。一方、慢性期心筋梗塞モデルブタ(図2b)では、心筋への ^{18}F -FDGの集積が低く、心プールやバックグラウンドに対するコントラストも低下していた。前壁の領域が特に集積が低く、心筋の壊死または線維化領域である可能性が示唆された。同一個体に対する ^{15}O -水PETの定量解析結果(後述)と矛盾しない結果が得られた。

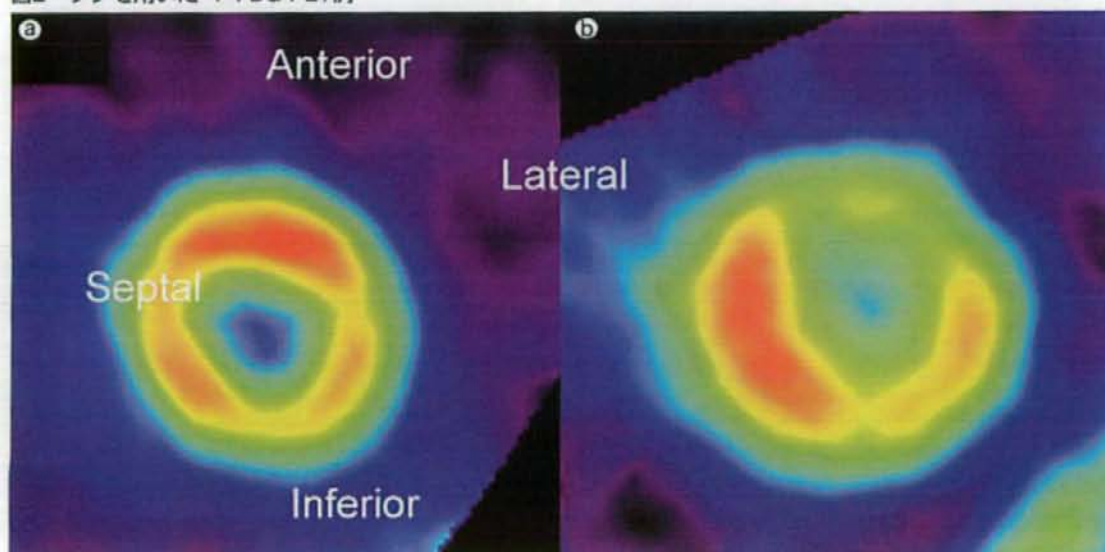
■ ^{13}N -アンモニア心筋PET

^{13}N -アンモニアは、心筋細胞への取り込み量が心筋血流量に依存するため、血流量の定量化が可能である。放射性同位体 ^{13}N の半減期は約10分であり、1~2時間以内で繰り返し検査が行える。安静時と薬剤負荷時の血流量を定量化し、冠動脈予備能を求めることができ、治療効果判定、冠動脈疾患の診断に用いられている。

^{13}N -アンモニアPETの特徴としては、 ^{18}F -FDG-PETと同様にトレーサーが心筋に代謝的に取り込まれるため、心筋と周囲(心プールを含む)とのコントラストが高く、心筋領域を容易に特定できる。 ^{13}N -アンモニアは代謝を受け、その大部分はグルタミンの形で心筋細胞にトラップされる。

心筋血流量評価法としては、心筋欠損部分の

図2 ブタを用いた ^{18}F -FDG-PET例



a: 健常ブタ, b: 慢性期心筋梗塞モデルブタ

特定などによる画像の定性的評価，同一画像内での心筋領域における ^{13}N -アンモニア集積を相対的に比較する半定量的評価，Patlak plot法やコンパートメントモデル解析法を用いた定量評価法がある¹²⁾。コンパートメントモデル解析では，左室心プールの時間放射能曲線を入力関数として用い，心筋の時間放射能曲線から血流量を定量化する。動脈血(入力関数)における ^{13}N -アンモニアの割合は，代謝によって時間とともに減少する。ヒトの場合，投与後5分において， ^{13}N -アンモニアの割合は約50%に低下することが報告されている¹³⁾。したがって，入力関数に対する代謝産物の補正を行わない場合，心筋血流量を過小評価する可能性がある。

図3は，ラット心臓の ^{13}N -アンモニアPETである。図3aは健常ラットの例であり，左室心筋のみが明瞭に描出されている。一方，図3bは，右室心肥大モデル・ラットの例であり，左室心筋だけでなく，右室心筋も描出されている。これは，健常モデルでは部分容積効果によって ^{13}N -アンモニアの集積量が過小評価された右室心壁が，壁厚の肥大によって，部分容積効果の影響を受けにくくなったためであると考えられる。部分容積効果

の補正なしで心筋血流量の評価を行う場合，この例で示したように，病態によっては健常心筋よりも ^{13}N -アンモニアの集積が見かけ上，高くなる場合があるため注意が必要である。

■ ^{15}O -水心筋PET検査

心筋血流量PET検査^{14,15)}において， ^{15}O -水をトレーサーとして用いる利点として，

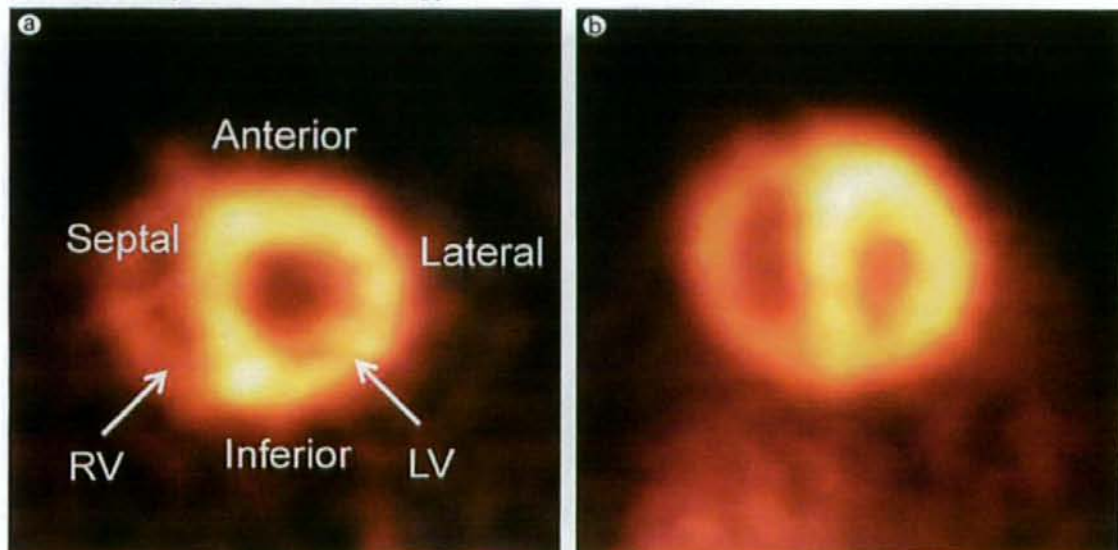
- ① ^{15}O の半減期が約2分と短いため，繰り返し検査が可能。
- ②高い拡散性を有しており代謝の影響を受けないため，正確な血流の測定が可能。
- ③検査時間が短いため，被検者への負担が少ない。
- ④血流量とともに，心筋バイアビリティの指標となるPTI(perfusible tissue index)の定量化が可能。

という点があげられる。

^{15}O -水PETによる心筋血流検査では，トランスミッション撮像と， ^{15}O -水エミッション撮像のほかに ^{15}O -COガス・エミッション撮像の計3種類の撮像を行う。 ^{15}O -COガス・エミッション撮像を行う目的は，

- ① ^{15}O -水エミッション撮像によって得られる画

図3 ラットを用いた ^{13}N -アンモニアPET例



a: 健常ラット, b: 右室心肥大モデル
RV: right ventricle, LV: left ventricle

像は、心筋と心プールなどの血液成分とのコントラストが低く、心筋画像を得るためには、¹⁶O-水エミッション画像から心プールなどの血液成分をサブトラクションする必要がある。

②全血中の放射能集積濃度から、左心室の放射能集積濃度を補正して、定量精度を向上させることである。

すでに述べたように、PETによる心筋血流量測定では、部分容積効果が血流量の正確な定量を阻む要因であった。Iidaら¹⁶⁾は関心領域(region of interest; ROI)に含まれる体積V(ml)と心筋組織質量W(g)の比 $\alpha = W/V$ (g/ml)を導入して、部分容積効果を考慮したモデルを提唱した。Yamamotoら¹⁷⁾はtissue fraction α を、ある体積内において水が灌流可能な組織量として、PTF(perfusible tissue fraction)と再定義した。

さらに、PTFの概念を拡張したPTIという量が、Iidaら¹⁸⁾、およびYamamotoら¹⁷⁾によって心筋血流量測定に導入された。この量は組織中の水が灌流可能な心筋組織の割合を示しており、心筋組織のバイアビリティの指標と捉えることができる。

PTIはPTFとATF(anatomical tissue fraction)¹⁹⁾の比として、 $PTI = PTF/ATF$ と定義される。ATFは血液外組織量ともよばれ、viableかnon-viableを問わない心筋の組織量を表す。PTFとATFはともに部分容積効果を含んだ量であるが、それらの比であるPTIは部分容積効果だけでなくROIの大きさに依存しない。

正常心筋の場合、ROI内の心筋組織はすべて水が灌流可能な組織と考えられるため、理論上は $PTF = ATF$ となり、したがって $PTI = 1$ である。一方、梗塞領域の心筋に関しては、水が灌流可能な領域が組織全体に対して減少するため、PTIは正常心筋の値よりも低値となる。健常被検者のPTIに関しては、Iidaら¹⁸⁾により前壁、側壁および中隔部でそれぞれ 1.14 ± 0.13 、 1.14 ± 0.10 、および 1.40 ± 0.19 と報告されている。PTIが理論値より高いのは、心筋組織内の静脈血が分離できない影響によるものと考えられている。また、心筋梗塞例のPTIに関しては、Iidaら¹⁸⁾によって 0.71 ± 0.26 、Yamamotoら¹⁷⁾によって 0.69 ± 0.19 という報告がそれぞれされている。

表3 症例報告におけるPTI値

報告者	症例	群	例数	PTI
Yamamotoら ¹⁷⁾	陳旧性心筋梗塞	viable group*	9	0.75 ± 0.14
		non-viable group*	6	0.53 ± 0.12 $p < 0.05$
de Silvaら ²⁰⁾	陳旧性心筋梗塞	control region ^{*2}	26	1.10 ± 0.15
		recovery segment ^{*3}	26	0.99 ± 0.15 $p = 0.013$ (vs. control)
		non-recovery segment ^{*3}	7	0.62 ± 0.06 $p < 0.02$ (vs. control and recovery)
Yamamotoら ¹⁷⁾	急性心筋梗塞	recovery segment ^{*4}	7	0.88 ± 0.10
		non-recovery segment ^{*4}	5	0.53 ± 0.11 $p = 0.017$
Knaapenら ²¹⁾	拡張型心筋症	健常被検者 (age = 28 ± 2)	11	1.12 ± 0.10
		拡張型心筋症例 (age = 54 ± 10)	15	0.91 ± 0.12 $p < 0.01$

* : metabolic-flow mismatchを認める領域と認めない領域から分類。

*2 : 術前に壁運動異常を認めなかった領域。

*3 : 血管再開通術後。

*4 : 不全が認められた領域に対する治療後のフォローアップ検査による分類。

PTIを用いたバイアビリティの予測に関する報告を表3に要約した。Yamamotoら¹⁷⁾とde Silvaら²⁰⁾が示したように、PTI=0.7をカットオフとして、viableとnon-viableな組織の判別が行える可能性が考えられている。

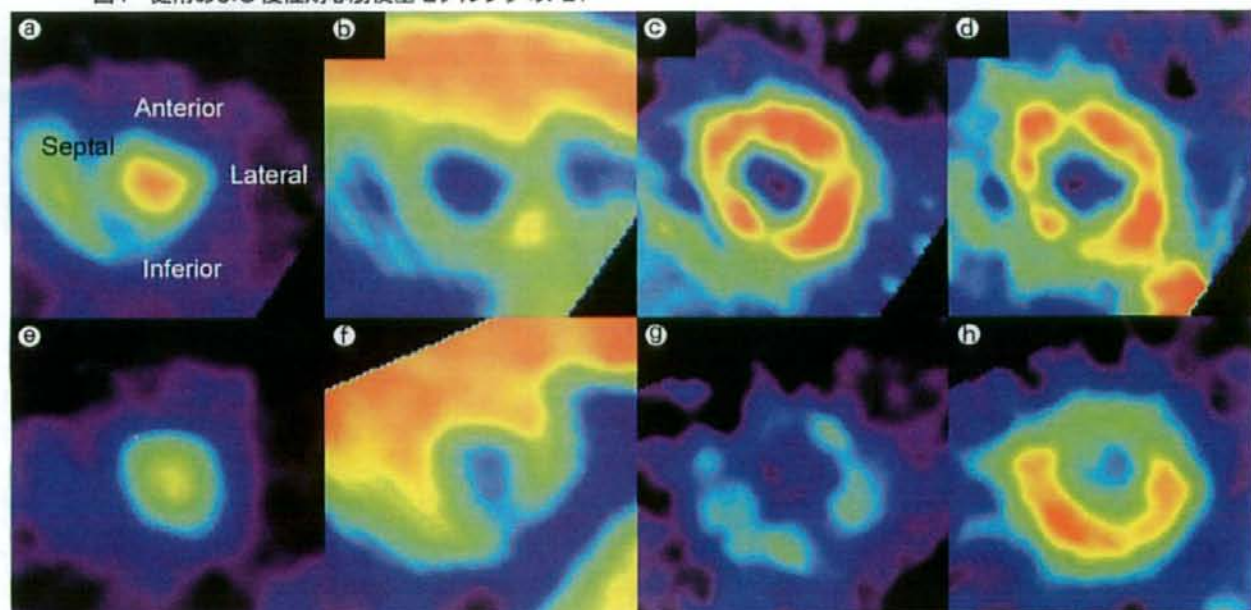
¹⁵O-水心筋PETによる血流量およびバイアビリティ定量化の具体例として、家畜ブタの正常群(n=7)と慢性期心筋梗塞モデル(n=7)を対象としたPETおよび定量解析の結果をそれぞれ図4および図5に示した。慢性期心筋梗塞モデルは、前下行枝一枝の閉塞により作成された。図4の上段および下段はそれぞれ、健常ブタおよび慢性期心筋梗塞モデルブタのPET画像である。図4aおよび図4eは心プール画像、図4bおよび図4fは血管外組織画像、図4cおよび図4gは血流画像、図4dおよび図4hは灌流組織分画画像である。これらの画像は、図2の¹⁸F-FDG画像と同一個体および同一位置での心筋画像を示している。

図4に示した4種類の機能画像の特徴を表4にまとめた。心プール画像は、心プールにおける血流分布を表す画像である。血管外組織画像は、動脈血を除いた後の組織密度分布を表す画像である

が、心筋の正常部位と梗塞などによって線維化した部位との判別は、現在のPETの空間分解能では困難である。図4で示した血流画像は、半定量的画像であり、画素値が血流の絶対値を表すものではないが、心筋領域の血流の分布を視覚的に確認することが可能である。灌流組織分画画像は、水が灌流可能な組織の分布を視覚的に把握することが可能であり、血流画像同様に半定量的画像である。慢性期心筋梗塞モデルブタでは、血流画像(図4g)、および灌流組織分画画像(図4h)において、前壁部分の欠損(画素値の低下)が認められ、図5(後述)に示したように定量解析による結果においても、心筋血流量およびPTI値の有意な低下が認められた。

図5は、健常および慢性期心筋梗塞モデル(それぞれ7例)の心尖部前壁の心筋血流量とPTI値の比較である。定量化には、部分容積効果の補正、動脈血ボリュームからの寄与および左心室からのspilloverに関する補正が可能であるIidaらの解析モデル¹⁸⁾を使用した。この解析モデルで得られる心筋血流量は、ROI内に含まれる生存心筋組織に関する値である。したがって、正常心筋を含む虚

図4 健常および慢性期心筋梗塞モデルブタのPET



a~d: 健常ブタ, e~h: 慢性期心筋梗塞モデルブタ
aおよびeは心プール画像, bおよびfは血管外組織画像, cおよびgは血流画像, dおよびhは灌流組織分画画像。

表4 ^{15}O -水心筋PET検査で得られる機能画像

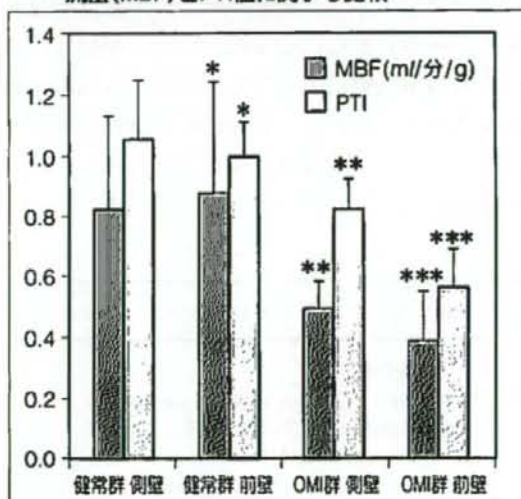
画像	特徴	計算方法
心プール画像	心プール内の血液分布	^{15}O -COガス・エミッション画像のPETカウントを全血中の放射能集積濃度と血液密度によってノーマライズ
血管外組織画像	動脈血を除いた組織密度分布	心プール領域の放射能集積濃度と血液密度によってノーマライズしたトランスミッション画像から、心プール画像をサブトラクション
血流画像	心筋組織における血流分布(半定量的)	^{15}O -水が心筋組織に入り込んでいくフェーズ(buildup phase)を加算した ^{15}O -水エミッション画像から、心プール画像をサブトラクション
灌流組織分画画像	水が灌流可能な心筋組織の分布(半定量的)	^{15}O -水が心筋組織から洗い出されるフェーズ(washout phase)を加算した ^{15}O -水エミッション画像から、心プール画像をサブトラクション

血・梗塞領域では、血流量が過大評価される可能性がある。図5においては、健常群側壁の値(心筋血流量=0.88±0.37, PTI=1.01±0.11)に対して、心筋梗塞部(前壁)では心筋血流量(0.39±0.17), PTI値(0.57±0.13)とも有意な低下が認められた。さらに側壁部においても心筋血流量(0.50±0.08), およびPTI値(0.83±0.10)の有意な低下が認められた。健側壁におけるPTI値の有意な低下は線維化変性を示唆しており、心筋梗塞の発症に伴って、リモデリングが発現したと考えられる。

おわりに

臨床において代表的な心筋PET検査である ^{18}F -FDGや ^{15}N -アンモニアPET検査の特徴、そして ^{15}O -標識水心筋PETによる心筋血流量と心筋バイオリティの定量化の理論的背景について概説

図5 健常および慢性期心筋梗塞モデルブタの心筋血流量(MBF)とPTI値に関する比較



健常群 側壁の値に対して。
* : N.S., ** : p < 0.05, *** : p < 0.01

BLACKBOARD

PET検査における医学と他分野との連携

PETを用いた臨床検査に至るまでには、多岐にわたる分野、かつ最先端の基礎技術が研究・開発されている。主だったものだけでも、病態の生理状態を反映するトレーサーの開発、ヒトに近い動物病態モデルの開発、感度や空間分解能向上のための検出器開発、検査の迅速化や簡略化のための撮像方法の開発、トレーサーや検出器、撮像方法に対応した定置解析手法の研究、があげられる。前臨床での検証や臨床検査において生じた問題は、それら基礎技術を開発した他分野の研究者と共有し、密接に連携して、解決していくことが、患者のための正確な診断や検査法の普及のために重要なことだと考える。また、使用するトレーサーや定置解析法の妥当性や限界を考慮したうえで、画像や定置値を診断基準の1つとすることが重要だと思われる。

し、ブタ慢性期心筋梗塞モデルの結果を例示した。その低侵襲性と高い定量性から、心筋PET検査は、臨床における病態診断、新規治療法の開発や治療効果判定において、今後さらに重要な役割を果たすと考えられる。当グループでは、主流となりつつある三次元収集PET装置での画質や定量精度向上のため、撮像装置の改良や投与量の最適化、定量法に関する研究を行っている。PETとほかのモダリティで得られた画像との融合を利用した新しい検査法や定量診断法の開発も重要なテーマであると思われる。創薬についても、体内動態の評価、毒性・薬効評価などの分野で、分子イメージングという形で貢献がはじまっている。また、心筋細胞シート移植に代表される再生医療においても、基礎、前臨床、臨床研究の広い範囲で、形態的な再生過程の観察だけでなく生理的機能評価を行うために、心筋PET検査が果たす役割は大きいと考える。

●文献

- 1) Di Carli MF, et al : New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation*, 115 : 1464-1480, 2007.
- 2) Knuuti J, et al : Positron emission tomography and molecular imaging. *Heart*, 94 : 360-367, 2008.
- 3) Nuclear Structure and Decay Database. <http://www.nndc.bnl.gov/>, National Nuclear Data Center, Brookhaven National Laboratory.
- 4) Wisenberg G, et al : *In vivo* quantitation of regional myocardial blood flow by positron-emission computed tomography. *Circulation*, 63 : 1248-1258, 1981.
- 5) Henze E, et al : Measurement of regional tissue and blood radiotracer concentrations from serial tomographic images of the heart. *J Nucl Med*, 24 : 987-996, 1983.
- 6) Wilson RA, et al : Validation of quantitation of regional myocardial blood flow *in vivo* with ^{11}C -labeled human albumin microspheres and positron emission tomography. *Circulation*, 70 : 717-723, 1984.
- 7) Bergmann SR, et al : Quantification of regional myocardial blood flow *in vivo* with H_2^{18}O . *Circulation*, 70 : 724-

- 733, 1984.
- 8) Huang SC, et al : Quantitative measurement of myocardial blood flow with oxygen-15 water and positron computed tomography : an assessment of potential and problems. *J Nucl Med*, 26 : 616-625, 1985.
- 9) Knabb RM, et al : Characterization of the functional significance of subcritical coronary stenoses with H_2^{18}O and positron-emission tomography. *Circulation*, 71 : 1271-1278, 1985.
- 10) Knaapen D, et al : The perfusable tissue index : A marker of myocardial viability. *J Nucl Med*, 45 : 1299-1304, 2004.
- 11) Botker HE, et al : Measurement of myocardial glucose uptake in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Med*, 40 : 1186-1196, 1999.
- 12) Choi Y, et al : Quantification of myocardial blood flow using ^{13}N -ammonia and PET : comparison of tracer models. *J Nucl Med*, 40 : 1045-1055, 1999.
- 13) Rosenspire KC, et al : Metabolic fate of ^{13}N ammonia in human and canine blood. *J Nucl Med*, 31 : 163-167, 1990.
- 14) 小田洋平ほか : H_2^{18}O 静注法PET, C^{15}O_2 ガス持続吸入PET—局所心筋血流量, 組織残存率の評価—。冠動脈の臨床。日本臨床, 52 : 614-621, 1994.
- 15) 小田洋平ほか : H_2^{18}O dynamic PETによる心筋viabilityの評価。冠動脈の臨床。日本臨床, 52 : 877-884, 1994.
- 16) Iida H, et al : Measurement of absolute myocardial blood flow with H_2^{18}O and dynamic positron-emission tomography. Strategy for quantification in relation to the partial-volume effect. *Circulation*, 78 : 104-105, 1988.
- 17) Yamamoto Y, et al : A new strategy for the assessment of viable myocardium and regional myocardial blood flow using ^{16}O -water and dynamic positron emission tomography. *Circulation*, 86 : 167-178, 1992.
- 18) Iida H, et al : Myocardial tissue fraction correction for partial volume effects and measure of tissue viability. *J Nucl Med*, 32 : 169-175, 1991.
- 19) Rhodes CG, et al : Quantitative measurement of regional extravascular lung density using positron emission and transmission tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 5 : 783-791, 1981.
- 20) de Silva R, et al : Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation*, 86 : 1738-1742, 1992.
- 21) Knaapen P, et al : Perfusible tissue index as a potential marker of fibrosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med*, 45 : 1299-1304, 2004.

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検査に数理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.ncvc.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, 英国ハー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

林 拓也*, 武信洋平*², 久富信之*, 渡部浩司*, 寺本 昇*, 佐藤博司*, 越野一博*, 岩西雄大*, 永沼雅基*², 森脇 博*², 横田千晶*², 成富博章*², 峰松一夫*², 飯田秀博*

はじめに

多くの研究にもかかわらず、脳卒中の治療法で国際的に認められた薬剤は未だに t-PA (組織プラスミノゲンアクチベータ) 以外にない。t-PA の厳密な適応条件を満たす症例も 2% 程度しかない。Astrup らがペナブラ (penumbra) の概念を提唱し¹⁾、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アスモチン プラザーゼも、初期の臨床試験 (DIAS-I, DEDAS) で有効性が示唆されたものの^{2,3)}、症例数を増やした試験 (DIAS-II) では再現しなかった⁴⁾。そのほかにも多くの薬剤が、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。

Key word

cerebral blood flow
oxygen metabolism
PET
MRI
quantification
standardization

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

*Takuya Hayashi, Nobuyuki Kudomi, Hiroshi Watabe,

Noboru Teramoto, Hiroshi Sato, Kazuhiro Koshino,

Katsuhiro Iwanishi, Hidehiro Iida :

Department of Investigative Radiology,

Advanced Medical Engineering Center,

National Cardiovascular Center Research Institute

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

*Yohei Takenobu, Masaki Naganuma,

Hiroshi Moriwaki, Chiaki Yokota, Hiroaki Naritomi,

Kazuo Minematsu :

Cerebrovascular Division, Department of Medicine,

National Cardiovascular Center

国立循環器病センター 脳血管内科

I. 臨床試験・前臨床試験における標準化画像評価法の必要性

こうした悲観的状況は今までの臨床試験、動物実験それぞれに理由や問題点が考えられる。脳卒中臨床試験の難しさの 1 つは、endpoint (主評価項目) としての神経脱落症状の多彩さにある。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

が多彩で、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も多彩で、自発的回復度に影響を与える。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手段として、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) 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 DIAS では DWI/PWI mismatch の有無が患者選択に応用されたものの、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、いくつかの問題点が指摘されている³⁾。動物の場合には臨床試験に近い神経脱落症状の定量的評価は困難である。また動物モデルと言えども、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は避けられない。加えて動物実験では、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・安全性にヒトとの間に種差がある可能性が考えられる。さらに、(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。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。

II. 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⁶⁾。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、脳酸素代謝測定はポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) でのみ可能で、長時間 (1~2 時間程度) かけて測定するため慢性期疾患のみに適応が限られてきた。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、診断用薬剤の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・酸素代謝測定が可能であることを示した⁷⁾。実際に、全脳酸素摂取率の測定法として確立している脳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 (図 1A~C)。⁷⁾

この画像法開発は、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 $^{15}\text{O}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 、脳酸素代謝を測定するためには $^{15}\text{O}\cdot\text{O}_2$ を用い、いずれも半減期が約 2 分と、半減期の非常に短い放射能標識薬剤である。しかし、1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 1D)。こうした技術開発の応用には PET 装置だけでは不十分で、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

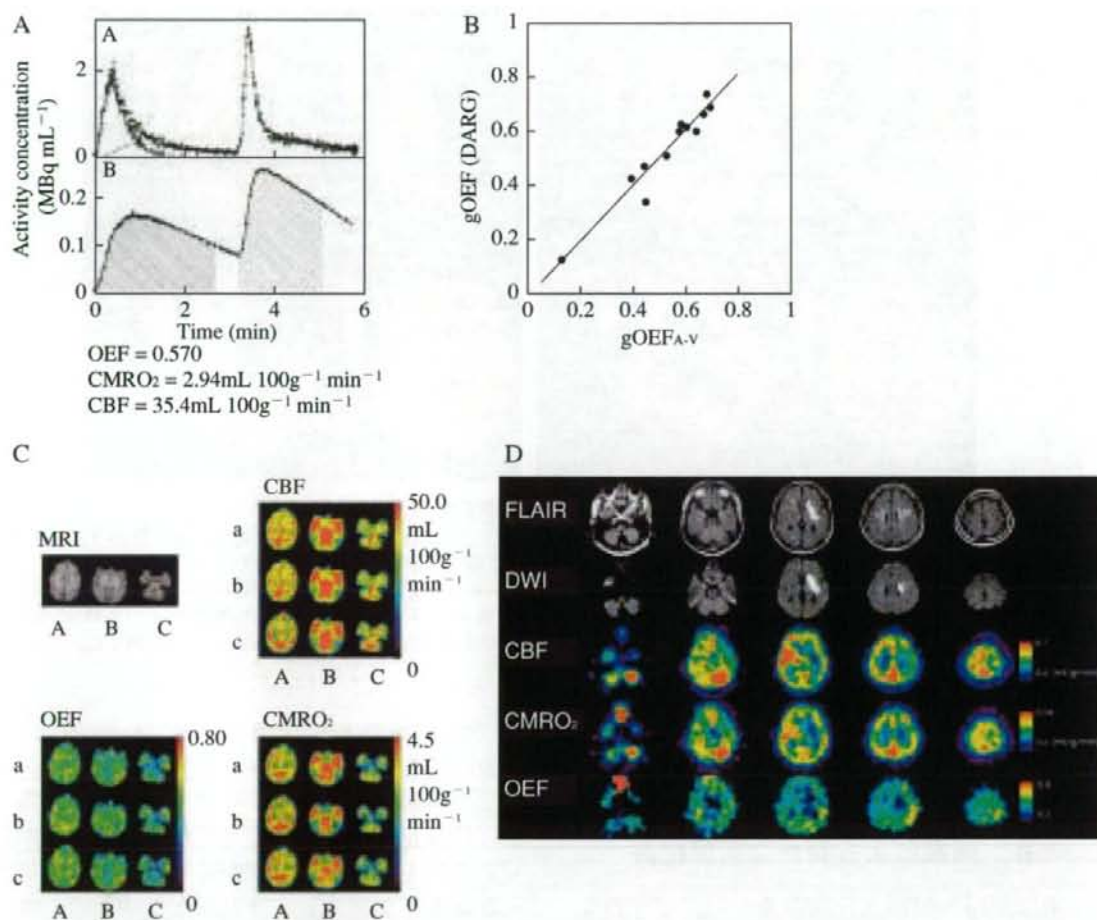


図1. PETを用いた迅速脳血流酸素代謝測定DARG法⁷⁾

- A: PET撮像中に2種類の放射性トレーサ: $^{15}\text{O}\text{H}_2\text{O}$ と $^{15}\text{O}\text{O}_2$ 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が残っている状態で, 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, 酸素代謝)を定量的に評価する。
- B: 脳動静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ることを示唆する。
- C: 過去の方法(ARG法)と比較し, 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(DWI)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(CMRO_2)の低下, およびその周囲の血流(CBF)低下や酸素摂取率(OEF)上昇が観察された。

態モデルを仮定し生理量(脳血流や酸素代謝)の産出などの過程を含み, 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など

が必要で, 工学者の支援も必要である。煩雑な作業を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

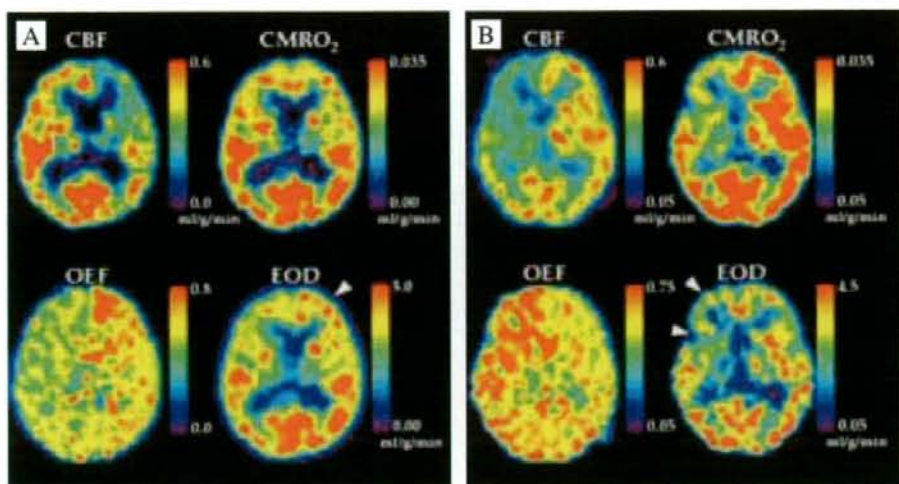


図2. 毛細血管機能を調べる画像評価法：有効酸素拡散能 (EOD)

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 (EOD) がやや上昇し, 酸素代謝 ($CMRO_2$) 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親和性の変化) 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⁸⁾.

るのも確かで, 今後さらに簡略化・自動化する方策も必要である。

Ⅲ. 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, どのような情報が得られるか? 病態に, より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。虚血の本態は血流の途絶による酸素供給の低下である⁹⁾。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り込み効率で決まる。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なしに, 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ないため, 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の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酸素親和性の変化により, 実質的な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して画像化し⁸⁾, 従来の血流や酸素代謝画像では評価できない虚血病態の

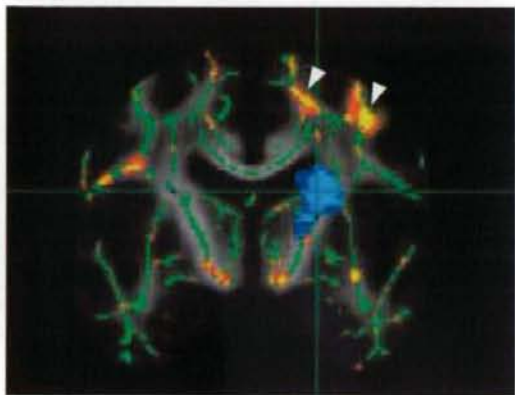


図3. 拡散テンソル画像法 (DTI) による皮質下脳梗塞慢性期の病態把握

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。視床前部を通る冠状断を示す。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ごとに FA 値を比較した (Tract Based Spatial Statistics: TBSS 法¹⁷⁾)。

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1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、拡散強調傾斜磁場の方向解像度を上げた撮像法である。神経線維の走行方向に依存し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¹⁸⁾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¹⁹⁾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分かっている。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²⁰⁾などの工学分野の研究・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研究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。

Ⅳ. 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、虚血度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、血液量などいくつかの変量が得られるが、それぞれの変量がどのように変化しているかは分かっても、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ればと考えられる。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

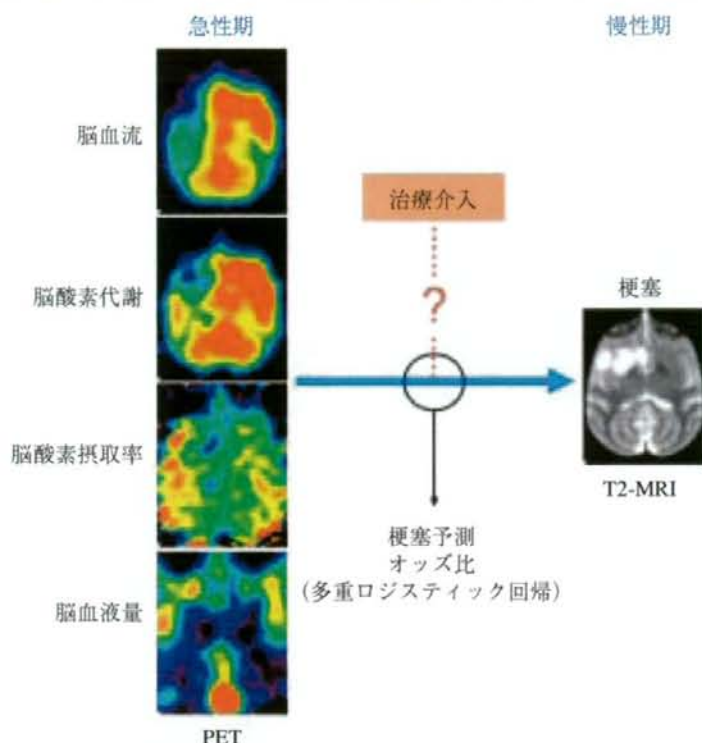


図4. 急性期PET画像と慢性期梗塞分布画像(T2強調画像)から判定する梗塞危険率の評価

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回帰を行うことで、梗塞転化の危険率(オッズ比)を評価できる。治療的介入の際は、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。

することが可能である。多重ロジスティック回帰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を予測し、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。

V. 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⁹⁾、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などの違いから虚血病態が違う可能性¹⁰⁾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年代から使われ、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などで作製されたが、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。

そうしたなか、Kitoらはあらかじめ内頸動脈に留置したカテーテル経路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¹²⁾。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¹³⁾、今後の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、側副血行による代償機構は個体ごとに異なるため、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。

VI. 画像法・解析法の標準化と臨床試験

さて、定量的病態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・測定装置間を超えた高いレベルの標準化の整備も重要な課題である。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^{14,15)}。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、吸収補正など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が得られるようになってきた¹⁶⁾。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、安定性や精度校正など)も重要で、今後これらの簡略化、自動化など機器メーカー側の協力・開

発も必要である。

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・血管再生医療など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、これからも患者選別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、予後推定法など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なかで、非侵襲画像法を用いた可塑性に関わる病態解明とBMI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⁺ and H⁺ 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 CMRO₂ and CBF with the dual administration of ¹⁵O-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 CMRO₂. *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 ¹²⁵I-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.

A physiologic model for recirculation water correction in CMRO₂ assessment with ¹⁵O₂ inhalation PET

Nobuyuki Kudomi, Takuya Hayashi, Hiroshi Watabe, Noboru Teramoto, Rishu Piao, Takayuki Ose, Kazuhiro Koshino, Youichirou Ohta and Hidehiro Iida

Department of Investigative Radiology, Advanced Medical-Engineering Center, National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

Cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) can be assessed quantitatively using ¹⁵O₂ and positron emission tomography. Determining the arterial input function is considered critical with regards to the separation of the metabolic product of ¹⁵O₂ (RW) from a measured whole blood. A mathematical formula based on physiologic model has been proposed to predict RW. This study was intended to verify the adequacy of that model and a simplified procedure applying that model for wide range of species and physiologic conditions. The formula consists of four parameters, including of a production rate of RW (*k*) corresponding to the total body oxidative metabolism (BMRO₂). Experiments were performed on 6 monkeys, 3 pigs, 12 rats, and 231 clinical patients, among which the monkeys were studied at varied physiologic conditions. The formula reproduced the observed RW. Greater *k* values were observed in smaller animals, whereas other parameters did not differ amongst species. The simulation showed CMRO₂ sensitive only to *k*, but not to others, suggesting that validity of determination of only *k* from a single blood sample. Also, *k* was correlated with BMRO₂, suggesting that *k* can be determined from BMRO₂. The present model and simplified procedure can be used to assess CMRO₂ for a wide range of conditions and species.

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism advance online publication, 5 November 2008; doi:10.1038/jcbfm.2008.132

Keywords: arterial input; CMRO₂; mathematical modeling; recirculation water; PET

Introduction

Cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) can be quantitatively assessed using ¹⁵O-labeled oxygen (¹⁵O₂) and positron emission tomography (PET). This technique is based on an estimation of influx rate of ¹⁵O₂ to the cerebral tissue from arterial blood. Using information of cerebral blood flow (CBF) that may be obtained either from a separate scan with ¹⁵O-labeled water (H₂¹⁵O) or from the clearance rate ¹⁵O₂ of tissue,

the oxygen extraction fraction (OEF) can also be calculated. The arterial input function must be determined before beginning this calculation. More specifically, a metabolic product of ¹⁵O₂ in the arterial blood, as a form of ¹⁵O-labeled water (i.e., recirculating ¹⁵O-water or RW) needs to be accurately estimated.

The arterial whole blood radioactivity curve can be obtained by measuring the radioactivity concentration of continuously withdrawn whole blood using a monitoring device (Eriksson *et al*, 1988; Eriksson and Kanno, 1991; Votaw and Shulman, 1998; Kudomi *et al*, 2003). Assessment of a time-dependent RW curve may be achieved by separating the plasma from the whole blood samples. This, however, requires labor-intensive procedures of frequent, manual arterial blood samplings, the centrifugation of all collected blood samples, and radioactivity measurements for both whole blood and plasma (Holden *et al*, 1988).

Ohta *et al* (1992) proposed to neglect the component of RW from the arterial input function. This technique fits three parameters of CMRO₂, CBF, and

Correspondence: Dr H Iida, Department of Investigative Radiology, Advanced Medical-Engineering Center, National Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1, Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan.

E-mail: iida@ri.ncvc.go.jp

This study was supported by the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Science of the Organization for Pharmaceutical Safety and Research of Japan, a Grant for Research on Advanced Medical Technology from the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), Japan, and by Nakatani Electronic Measuring Technology Association of Japan (NK).

Received 2 May 2005; revised 6 October 2008; accepted 11 October 2008