

200817004A

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

SPECT検査の精度向上と施設間誤差のない  
標準的画像診断法の確立に関する研究

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  
医療技術実用化総合研究事業

SPECT検査の精度向上と施設間誤差のない  
標準的画像診断法の確立に関する研究

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

SPECT検査の精度向上と施設間誤差のない標準的画像診断法の確立に関する研究

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	1
(資料1) 臨床研究用ソフトウェア[QSPECT Dual-Table ARG法バージョン Ver2.4.0]の提供について	7
(資料2) QSPECT Dual-Table ARG法バージョンの利用にあたっての同意書	9
(資料3) 「SPECTの定量化と標準化を目的とする多施設臨床研究」について 患者様へのご説明	11
(資料4) 国立循環器病センター高度先駆的医療・研究審査申請書および説明文	13
(資料5) QSPECT英文マニュアル(2008年度改訂版)	27

## II. 分担研究報告

1. 方法論の開発と精度評価に関する研究 飯田秀博	43
2. 画像解析とプログラムの整備に関する研究 渡部浩司	47
3. 心筋画像撮像法の最適化に関する研究 石田良雄	51
4. 心筋血管反応性データのPETとの比較に関する研究 宮本恵宏	54
5. 細小血管障害例における血管反応性に基づく予後予測に関する研究 横田千晶	56
6. QSPECTと0-15ガス吸入法PETとの対比に関する研究 森脇博	59
7. 脳血流SPECT定量画像解析における測定精度評価と標準化に関する研究 中川原譲二	62

8. CT/SPECT一体装置を使った精度評価に関する研究 山田章吾	-----	65
9. CT/SPECT一体装置を使った胸部検査の精度評価に関する研究 丸野廣大	-----	66
10. 高血圧における降圧が脳循環におよぼす影響に関する研究 橋川一雄	-----	68
11. 糖尿病症例における脳血管反応性に関する研究 鈴木倫保	-----	71
12. 脳循環測定におけるQSPECTと <sup>15</sup> OガスPETの比較に関する研究 松田博史	-----	73
13. 脳組織への酸素拡散能を評価する新たな指標の確立に関する研究 畑澤順	-----	75
14. DTARG法による脳血流測定における脳血液分配定数の最適化に関する研究 福島和人	-----	77
15. 次世代SPECT装置-超高解像度化システムの開発に関する研究 錢谷勉	-----	80
16. SPECTの定量化と標準化にかかる工学的要素技術の開発と評価 寺田泰陽	-----	84
17. 健常データベースの構築-QSPECTおよびCTSPECTの利用に関する研究 中島孝	-----	98
18. 付録 日本核医学会ワーキンググループ ポスター資料 「SPECT画像再構成・画像処理の標準化とその評価に関する研究」	-----	101
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	115
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	125

# I. 総括研究報告

## SPECT検査の精度向上と施設間誤差のない標準的画像診断法の確立に関する研究

主任研究者 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部長

### 研究要旨

本研究では、既存のSPECT装置を使った診断において、その画像精度の大幅な向上を実現し、施設間誤差をなくする一貫した撮像・解析体系を構築する。脳においては種々の神経受容体機能イメージングの定量評価法の定量精度の向上と施設および装置を超えた標準化を行う。心筋検査においては、組織血流量と血管反応性を定量評価する診断システムを構築し、その妥当性と動脈硬化の進行を評価する指標としての意義を検証する。SPECT画像情報をエビデンスとして治療効果を客観的に評価し、医療の実践に反映させる体系の定着を目指す。従来からSPECT定量診断の限界要因とされてきた吸収と散乱線を正確に補正する手法を実用化し、これをもとに汎用Windowsコンピュータにて動作する解析パッケージを開発する。このソフトを使った診断と解析のガイドラインを構築する一方、定量的な機能画像イメージング診断法の運用と企画にかかる人材を育成する。

### A. 研究目的

動脈硬化治療薬開発の前臨床研究において、摘出血管の張力計測は治療薬の効果指標として広く利用されてきた。一方、近年のPETを使った臨床研究では、血管拡張薬投与に基づく組織血流量の変化率すなわち血管反応性あるいは血流予備能の算出が可能であり、動脈硬化の指標と位置づけられるようになった。このように生理的機能画像診断技術は循環器疾患領域の新規治療薬の客観的評価に有効であると考えられるようになってきている。脳神経受容体のイメージング研究においても、新規治療薬および治療候補薬剤の薬効評価、標的への特異性評価、さらに最適投与量の決定などの分野にPETが利用されてきている。

本研究では、既存のSPECT装置を使った診断において、その画像精度の大幅な向上を実現し、PETに匹敵する定量評価診断法の確立を目指す。特に、施設間誤差をなくする一貫した撮像・解析体系を構築する。これに基づき脳においては種々の神経受容体機能イメージングの定量評価法の定量精度の向上と施設および装置を超えた標準化を行う。心筋検査においては、組織血流量と血管反応性を定量評価する診断システムを構築し、その妥当性と動脈硬化の進行を評価する指標としての意義を検証する。SPECT画像情報をエビデンスとして治療効果を客観的に

に評価し、医療の実践に反映させる体系の定着を目指す。

従来からSPECT定量診断の限界要因とされてきた吸収と散乱線を正確に補正する手法を実用化し、これをもとに汎用Windowsコンピュータにて動作する解析パッケージを開発する。このソフトを使った診断と解析のガイドラインを構築する一方、定量的な機能画像イメージング診断法の運用と企画にかかる人材を育成する。

### B. 研究方法

申請者がすでに開発したSPECT定量解析理論とプログラムパッケージ（QSPECT）に基づき、一般の臨床機関で利用されている既存のデータを入力し解析するための環境を整備する。まず画像精度の大幅な向上を実現する。各施設におけるクオリティコントロール（QC）と種々の補正法の標準化を図る目的で、放射能濃度が標準化された注射筒サンプルにて各装置の絶対感度を校正した上で形状既知のファントムを撮像し、一様性および画質の計測を行う。この手順により、画像再構成から画像解析までを統一化された手順で実施する体系を構築する。一連の整備と系統的な評価実験を行うことにより、機器メーカーの協力に基づき施設および機種を超えた普遍的な大規模評価のプロトコルを作成する。

脳においては輪郭抽出法、およびこれに基づく吸収補正と散乱線補正が機種やコリメータに依存しないことを確認する。頭蓋骨を模倣するファントムを作成し、装置を超えて一定の輪郭が抽出できること、および正確かつ装置間誤差のない定量値が得られることを確認する。一方体幹部・心筋領域の定量精度の確認も行う。一様なリング状の放射性用溶液が一様な円筒フルファントム内で偏心して存在する際の画像の一様性、またピラミッド形状のファントムにおける画像の一様性を確認する。これらの計測は個々の機種およびコリメータ毎に計測し、当該画像再構成プログラムにより得られる定量画像が、確かに機種およびコリメータに依存せず標準的な画像が得られることを確認する。また、X線CT装置一体型のSPECT装置においては、呼吸動に基づくSPECT画像とのズレの影響を最小限にする手法を開発し、位置ずれの影響がないとされるトランスミッションスキャン法との比較を行う。局所心筋血流量を定量評価し、この妥当性、PETなど別の手法との一致を確認する。

組織血流量および血管反応性、さらに神経受容体の機能画像の定量評価を行うために、トレーサの動態を解析するプログラムの整備を行う。比較的動態の遅い放射性薬剤を選択し、投与後比較的早期の画像と数時間経過後の遅延画像の二つから神経受容体の結合能 (BP) およびinflux速度定数 ( $K_1$ ) 画像を定量評価する手法を確立し解析プログラムを整備する。また、一回の検査中に脳血流量製剤を複数回投与し、安静時および種々の生理的・薬理的負荷後の脳（および心筋などの各臓器）組織血流量を定量評価する解析理論とプログラム開発を行う。これらの手法の妥当性は前臨床実験によって確認する。

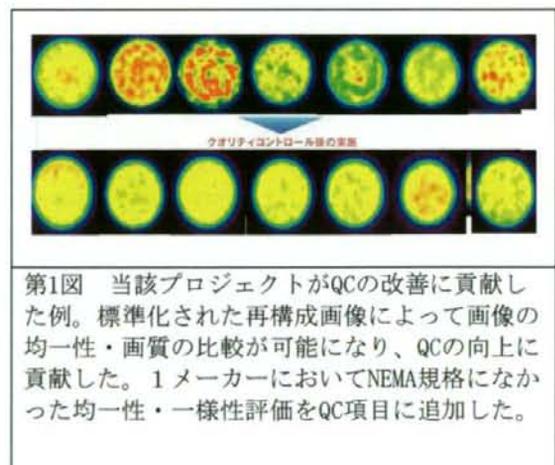
動脈硬化の危険因子に基づき心筋血流量および血管反応性が低下することがPETで観察されてきたが、これを定量SPECTでも観察できることを検証する。脳血管反応性においても主幹動脈閉塞・狭窄以外の因子にて低下するか否かについて検討する。さらに、心筋および脳組織の血管反応性の低下が、有効な治療によって改善することを観察できるか否かを確認する。臨床検査と並行して、マイクロSPECTを用いたラットの心筋血流量および血管反応性の定量イメージング評価するシステムを構築し、種々の疾患モデルおよび治療薬に依存して変化することを確認する前臨床評価システムを構築する。

### (倫理面への配慮)

動物実験は、動物の保護及び管理に関する法律（昭和48年10月1日法律第105号）、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」（昭和55年3月27日総理府告示第6号）に基づき、当該施設の動物委員会で承認された方法で行う。国立循環器病センター実験動物管理施設の指針に従い、適切な麻酔剤を用い動物の苦痛の軽減に努める。また、実験計画を綿密に練ることにより、不必要な動物実験を避け必要最低限の頭数で目的を達成する。ヒトを対象とした研究に関しては、国立循環器病センターおよびそれぞれの施設における倫理委員会の承認を受け、健常ボランティアおよび患者に対するインフォームドコンセントは書面により行う。

### C. 研究結果

QSPECTパッケージを配布した施設においては、臨床検査に先立ち行った一様な円筒フルファントムの画像は必ずしも良好ではなくQCの不整備が指摘された施設があった。施設や装置を超えた比較がなされたことで明らかな調整不足があると認識された（第1図）。多くの施設においては検出器の均一性補正の不備が主な理由であったが、一部の施設においては装置におけるパラメータ設定（エネルギーウィンドウ設定）の誤りが原因であった。画質（画像の統計ノイズ）は、理論上は装置の感度のみ起因しており、感度と解像度の高いファンビームコリメータの画像が優れるはずであったが、実際にはそうではなくQCの調整不備が大きな原因と考えられた。



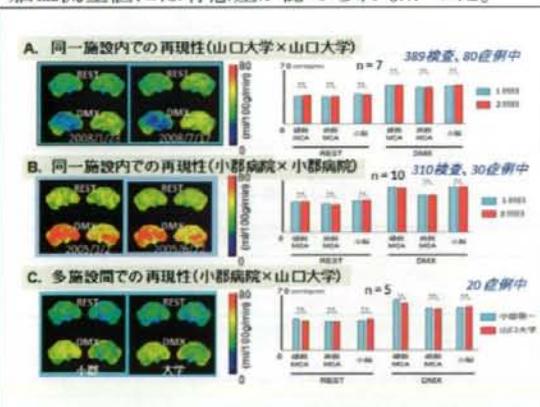
第1図 当該プロジェクトがQCの改善に貢献した例。標準化された再構成画像によって画像の均一性・画質の比較が可能になり、QCの向上に貢献した。1メーカーにおいてNEMA規格になかった均一性・一様性評価をQC項目に追加した。

均一補正データの調整を行い、かつ設定を確認した後は、すべての施設において円筒ブ

ールファントムの画像はほぼ均一であり、ほぼ同程度（±9%）の範囲で一致した定量値

(Bq/mL)を呈示した。本ソフトで得た再構成画像はカメラ数収集時間、回転ステップ数、機種に依存せず、正確に放射能濃度を定量評価するように設計されているが、これが実験的に確認された。頭蓋の輪郭抽出法については最終的には視覚的に確認する仕様であったが、それぞれのコリメータや機種に依存しない一定の定量値が得られた。

またDTARG理論は<sup>123</sup>I-iodoamphetamineの2回投与方法によく適用され、安静時および血管拡張時の局所脳血流量の定量評価がなされた。6例の症例ではPETと一致し、また異なる日に計測した結果全脳平均の脳血流量値は、安静時および血管拡張時でプラスマイナス10%の程度で一致した。代表的な検証が山口大学のネットワークにおいて行われた(第2図)。同大学では389例の検査がなされた中80例が複数回検査を受診した。このうち投薬および患者症状に変化の認められなかった7例において検討がなされたところ、画像上および脳内各領域の定量値においても変化は求められなかった。同様に異なるメーカー装置を有する関連病院においても310症例中の30例で複数回検査がなされ、10例において変化を予想しない症例を経験した。実際脳血流量画像は安静時および負荷後もよく一致した。さらにふたつの病院間で紹介された20症例中の5例が症状変化などなかったが、実際の脳血流量画像はよく一致した。また3施設における健常者群における安静時および血管拡張時の脳血流量値には有意差が認められなかった。



第2図 当該プロジェクトがQCの改善に貢献した例。標準化された再構成画像によって画像の均一性・画質の比較が可能になり、QCの向上に貢献した。1メーカーにおいてNEMA規格になかった均一性・一様性評価をQC項目に追加した。

心筋組織の局所血流量計測には<sup>201</sup>Tlの利用が検討され、まず臨床画像において従来画像再構成法で問題となる後下壁の偽欠損アーチファクトは完全に除去できることが示された(第3図)。イヌを用いたダイナミックSPECT計測において2コンパートメントモデルがよく適用できることが示された。さらにこのモデルに基づいて計算された局所血流量は、安静時、アデノシン負荷、ベータブロッカ負荷の条件下にて放射性マイクロスフェアにて計測した局所心筋血流量とよく一致することが確認できた。さらにブタを対象に行ったダイナミックSPECT計測では、<sup>201</sup>Tlをおよそ30分間隔で投与して得た安静時および血管拡張時の心筋血流量がマイクロスフェアにて計測した結果とよく一致した。

ラットの局所心筋血流量においても覚醒下にて固定され、安定した状態で<sup>201</sup>Tlを30分間隔で2度尾静脈に投与した際の局所心筋血流量は、血管拡張薬投与量に依存して上昇していることが確認された。この実験においては、大腿動脈と大腿静脈をカテーテルにてシャントし、動脈血圧にて自然に流れるチューブ内の動脈血液中放射能濃度をGS0シンチレーション結晶にて持続的にモニターする手法が開発され、限りなく無侵襲的に入力関数を得る方法が確立された。高血圧性心不全症のラットにおいても同様の計測を行い、病態依存性が確認された。



第3図 当該プロジェクトがQCの改善に貢献した例。標準化された再構成画像によって画像の均一性・画質の比較が可能になり、QCの向上に貢献した。1メーカーにおいてNEMA規格になかった均一性・一様性評価をQC項目に追加した。

#### D. 考察

本来SPECTは、本質的な誤差要因である吸収と散乱線を正確に補正さえすれば装置幾何学に対する依存性は極めて少ないことが予想される。これは最近の立体PET(3DPET)と大きく異なる点である。すなわちPETでは検出器リングの直径や視野、あるいはガントリ前後のシールド幾何学設計に依存して散乱線量が増加し、また偶発同時計数による画質劣化があるが、SPECTではこれらの影響が理論上起こ

あるが、SPECTではこれらの影響が理論上起こりえない。当該QSPECTプログラムはすでに過去の研究によって十分に高い精度で定量評価を可能にすることが示されてきたが、本研究によって装置やコリメータ幾何学などに依存しないことが確認されつつある。従来からSPECTは定量性を得ることは困難とされてきたが、当該ソフトを使うことでこの問題を解決させるだけでなく、多施設評価臨床研究においてはPET以上に有用な診断手法であることが示唆された。ただしQC、特に検出器の均一補正においては十分な配慮が必要であり、画質はひとえにこの調整次第といっても過言ではない。この調整に不備があっても、従来の再構成法では機種ごとに異なる画像再構成ソフト、未整備な補正ソフト、などによって発見が容易ではなかった。今回の検討では同一ソフトによって、同一ファントム、同一計数値にて画像と画質を評価することが可能になり、これによって客観的な問題の評価が可能になったと言える。いくつかの臨床施設においては、エネルギーウィンドウの設定に誤りがあり、この発見によって一般の臨床診断においても改善の効果があつた。標準化した方法の一つの貢献分野であると考えられた。

IMP-DTARG法は一回の検査で安静時とDiamox投与後の血管反応性を定量的に評価することを可能にする。従来の方法では別日にて再検査を必要としていたが、これに比べると被験者への負担が大きく改善できたと考えられる。また、それぞれの検査間の生理的な変動は大きな誤差要因であったが、この問題は大きく改善した。この結果、多数の症例にて安定して血管反応性の評価、およびこれに基づく主幹動脈閉塞・狭窄症例の脳虚血グレーディング診断が可能になった。またさらに、主幹動脈閉塞・狭窄症以外にも血管反応性に寄与する因子が明らかになった。安静時脳血流量に大きく影響を与える因子としてPaCO<sub>2</sub>は古くから知られているが、さらにHbおよびHct依存性も確認された。また糖尿病などによる潜在的な動脈硬化を有すると予測された症例においても血管反応性が低下していたことは重要な発見である。今後さらに、脳出血発症などとの関係、いくつかの糖尿病治療薬投与に基づく変化などの検討がなされるべきである。

当該研究では、脳以外の臓器として心筋領域での定量評価も目指している。犬やブタ

などにおいて組織血流量や血流予備能の定量評価が可能であることを明らかにした。解析に最適なコンパートメントモデルも示された。患者を対象とした評価検討が望まれる。これには胸部の吸収減弱計数分布を計測することが可能なCT/SPECT一体型装置の利用が期待される。当該研究事業にて装置の設置がなされたところであり、健常者および疾患患者における評価が計画されている。

循環器疾患に対する治療薬の大規模臨床評価試験を実施する体系の構築が当該研究事業の大きな目標である。糖尿病、高脂血症、高血圧、喫煙などの血管病変リスク因子と、本検査で得られる脳および心筋などの血管反応性との関係調査、および各因子に対する治療薬投与に基づく変化を系統的に調査する環境整備を行っていきたい。

## E. 結論

本定量SPECT画像再構成パッケージは実際に臨床装置で得た画像に対応可能であり、応用研究が可能になった。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

国内雑誌	1件
国際雑誌	12件

### 2. 学会発表

国内学会	6件
国際学会	3件

### 3. その他

展示ブース

日本核医学会 幕張メッセ、  
2008年10月24日-26日

講演会

日本核医学会 幕張メッセ 2008年  
10月24日12時30分~14時  
QSPECT研修会 2008年05月17日  
国立循環器病センター

## H. 知的財産権の出願・登録状況

ヒト脳を模倣する樹脂構造体  
特許出願準備中

# 資料

- (1) 臨床研究用ソフトウェア(QSPECT Dual-Table ARG 法バージョン、Ver 2.4.0) の提供について
- (2) QSPECT Dual-Table ARG 法バージョンの利用にあたっての同意書
- (3) 「SPECT の定量化と標準化を目的とする多施設臨床研究」について患者様へのご説明
- (4) 国立循環器病センター高度先駆的医療・研究審査申請書および説明文
- (5) QSPECT 英文マニュアル (2008 年度改訂版)

## 臨床研究用ソフトウェア (QSPECT Dual-Table ARG法バージョン、Ver2.4.0) の提供について

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 部長 飯田秀博

臨床研究用ソフトウェア (QSPECT Dual-Table ARG法バージョン、Ver2.4.0) の提供につき、以下の  
ような規定を定めます。

### 1. 提供の目的

上記ソフトウェアは、国立循環器病センターがSPECT核医学検査の定量化と標準化を目指すために  
に開発したものである。当該ソフトウェアに基づく核医学診断への貢献を調査研究するために、  
共同研究施設の研究者、研究協力機関に無償提供するものである。

### 2. 提供規定

#### 2. 1 免責の原則

ユーザーによる上記ソフトウェアの利用に伴い不利益が生じた場合には、全て使用者の責に  
よるものとし、国立循環器病センターおよびプログラム開発者はいかなる責任もこれを負わな  
い。

#### 2. 2 提供の原則

本ソフトウェアはSPECT核医学診断の精度向上を目指す研究の支援を目的として提供されるも  
のである。ユーザーは研究用の配布であることをよく認識し、別途定めるソフトウェアの受領  
書、同意書に使用者の署名・判印する。全てのソフトはライセンス管理するものとし、MACアド  
レスを参照してライセンスを発行する。ライセンスと使用者はデータベース管理を行うものと  
する。

#### 2. 3 有害事象の報告義務

ソフトウェアの利用において発見された問題点、他のソフトとの食い違いなどはプログラム  
開発者に報告する。この報告は文書によって行うものとする。

#### 2. 4 ソフトウェアバージョンの管理

ソフトウェアのバージョン管理を行う。開発者はユーザーが使用しているバージョンを一元  
管理する。

#### 2. 5 ソフトウェア使用中止と回収

本ソフトウェア利用上の『重要な問題』が明らかになった場合には、速やかにソフトウェア  
の使用中止と回収を実施するか、または、それに代わる適切な措置を講じる。また、コンパ  
イル時期から2年の後に自動的に実行できなくなる措置を講じる。

#### 2. 6 研究支援ソフトウェアであることを明示

本ソフトウェアによる解析結果画面には臨床研究支援ソフトでの解析結果であることを明示  
するために、『Research Uses』の文字を認識しやすい場所に追加する。

## QSPECT Dual-Table ARG法バージョンの利用にあたっての同意書

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 部長 飯田秀博

臨床研究用ソフトウェア (QSPECT Dual-Table ARG法バージョン、Ver2.4.0) の使用にあたっては、下記の注意・確認事項に同意の上、記入欄に記入頂きますようお願いいたします。

### 記

#### 【著作権等について】

- 本ソフトウェアに関する著作権は、国立循環器病センター総長に帰属していますので、コピーはご遠慮ください。

#### 【使用許諾について】

- SPECT の定量化と標準化を目的とする国立循環器病センターにおける研究に同意いただいた上で利用を許諾しています。ソフトウェアの利用において発見された問題点、他のソフトとの食い違いなどはプログラム開発者に文書によって報告してください。使用装置に不具合があるなどの場合にはクオリティコントロールにつき機器メーカーとよく相談の上対応をお願いします。またソフトの維持管理に必要なデータについては提供をお願いいたします。

#### 【利用制限について】

- 本ソフトウェアは SPECT 核医学診断の精度向上を目指す臨床研究の支援を目的として提供されるものです。この研究以外での利用を禁じます。

#### 【免責について】

- ユーザーによる上記ソフトウェアの利用に伴い不利益が生じた場合には、全て使用者の責によるものとし、国立循環器病センターおよびプログラム開発者はいかなる責任もこれを負わないことをご了承ください。

#### 【注意事項】

- 本ソフトウェアの使用に際しては、患者情報の保護に十分ご注意ください。
- 本ソフトウェアおよびオペレーションガイド (操作マニュアル) は、予告なく変更される場合がありますのでご了承ください。

#### 【確認事項】

- QSPECT、IMPARG、ARG 法は国立循環器病センターと(株)日本メジフィジックス社の登録商標です。
- Dual-Table ARG、DTARG は国立循環器病センターの登録商標です。

平成 年 月 日  
 施設名：  
 所属： (電話： )  
 利用者氏名： (e-mail： )

印

ご記入いただきました個人情報につきましては、当センターにて下記の目的で利用させていただきます。予めご了承ください。

1. 本ソフトウェアに関する情報などの提供
2. 本ソフトウェアに関する利用者への連絡

## 「SPECTの定量化と標準化を目的とする多施設臨床研究」

### について患者様へのご説明

#### 1. 研究への協力の任意性と撤回の自由

この研究参加において、被験者の協力は被験者本人の同意のもとに、自由意思によって決められます。強制はいたしません。同意しなくても被験者の不利益になるようなことはありません。また、一旦同意した場合でも、被験者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。その場合は採取した血液や検査結果などは破棄され、その後の研究で使用することはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合や、診療に伴って採取された場合の診療記録などにおいては、調査結果などを破棄することができません。

本研究の対象となるデータは、診療目的にすでに撮像されたもの、および研究目的として新規に撮像するデータです。

#### 2. この研究の目的および内容

##### 研究の目的

これまでの脳血流シンチ検査では、脳血流量（血のめぐり）と脳循環予備能（脳血流がどれだけふえるか）が検査でき、また心筋シンチ検査では、心臓の筋肉の組織血流量や障害を受けていない組織の様子を観察することができました。この検査は広く行われているのですが、得られる画像は装置や撮像条件などによって変化することが知られており、実際の診断にはこれらのクセをよく理解した専門の医師が注意深く読影する必要があります。国立循環器病センターでは、このような機械のクセや、考えられる誤差要因を排除するソフトウェアを開発することに成功しました。これを用いて今までよりも診断精度を高めた画像解析システムを実現させたいと考えています。すでに先行して行った研究では、極少数の症例ではあるものの、我々の方策の妥当性と有効性が確認されました。しかし、さらに確かなものにするためには、より多くの施設で、多くの装置を対象に検証することが必要です。本研究では、私たちのソフトウェアを研究協力施設に配布して、実際の検査データを使った解析を実施していただきます。従来からPETで一般的だった動態機能解析と呼ばれる方法を適用することで、今までできなかった診断が可能になることも確認する予定です。得られたデータを国立循環器病センター研究所・先進医工学センターに集約し、総合的な解析することで、この方法の妥当性と効果について評価を行います。多くのデータを集約することで、施設間の誤差や機械に依存した変化がどの程度まで軽減されたかを確認し、新しい診断基準を構築することを目指します。ただし、本研究は診断を目的にしているものではなく、ソフトウェアに関する研究を目的としています。

##### 研究の内容

協力施設には、国立循環器病センター研究所・先進医工学センター 放射線医学部が開発したQSPECTプログラムパッケージを無償配布します。このパッケージを使って、すでに存在する臨床診断SPECTデータの解析を行います。診療外検査データを必要とする場合には、新たに検査を、臨床研究として行います。複数の施設で実施していただいた検査結果を国立循環器病センターに集約して統計的な解析を行います。これによってどの程度施設差が少なくなるか、および診断精度がどの程度改善するかを評価します。集約するデータは、SPECT装置で撮像した画像、同一患者のMRI画像、X線CT画像、罹病歴、治療歴、およびSPECT検査中の血液データ・血圧・心拍数・酸素分圧データなどで、最大2000症例のデータを蓄積します。匿名化された状態で解析が行われます。

なお、本プログラムの実施に先立ち、簡単な、装置のクオリティコントロールの確認実験がなされます。万一均一性補正などに不備がある場合には機器メーカーと調整の上、機器の調整がなされます。

実際のSPECT検査の手順は以下のとおりで、脳あるいは心臓のどちらかについて行われます。

- ① お薬を注射するために、患者さんの肘の静脈に静脈ラインを留置します。
- ② SPECT カメラの台に寝ていただき、検査のためのお薬を静脈ラインから注射すると同時に撮影を開始します。
- ③ 検査の内容によっては検査開始後に1回、動脈から採血をおこないます。さらに約20分後より組織血流を増やすお薬を静脈ラインから注射します。脳検査の場合には、脳血流量を測るヨードアンフェタミンの他に、神経細胞の分布を観察するイオマゼニールというお薬を投与する場合があります。心臓の検査の場合にはタリウムというお薬が使われます。

- ④ 検査開始の30分後に一回目の撮像が終わりますが、引き続き2回目の撮像を行います。検査開始から終了まで約1時間かかります。

\*脳検査の場合に脳血流を増やすお薬を投与した場合には、尿を増やす作用があるため、検査の途中で尿意をもよおす場合があります。検査直前にもう一度排尿していただくようお願いします。また心筋血流量を増やすお薬を投与した際には胸がむかついたり、顔が熱くなるなど感じる場合があります。

### 3. 研究計画書等の開示

被験者が希望される場合、被験者はこの研究計画の内容（研究計画書）を見ることができます。また、脳血流シンチ検査や心筋シンチに関する資料が必要な場合も開示いたします。

### 4. 予測される危険性及びその対応

被験者としては放射線の被ばくが考えられます。ただし検査で患者さんが受ける被曝量は一般人が1年間に自然界から受ける放射線の量とほぼ同じで約2mSv（ミリシーベルト）、あるいはその倍の程度です。胃の透視（バリウム）検査の平均的な放射線被ばく10mSvよりも低いとされます。

### 5. 研究協力者にもたらされる利益及び不利益

#### 利益

研究を目的に診療外で検査を実施される場合には、脳血流シンチ検査で脳組織の虚血状態が発見される可能性があります。既存の診療目的の検査データを利用する場合には、被験者の利益は特にありません。

#### 不利益

本研究を行うことにより約2mSv（ミリシーベルト）の放射線被ばくが増加しますが、今回の被ばく量は通常の医療行為の範囲内であり、健康上の不利益は考えられません。1時間程度の検査中に動かないよう協力をお願いしていますが、この間に苦痛を感じる場合があります。

### 6. 費用の負担に関する事

画像データの保管ディスクの購入と運用管理、必要な消耗品購入、また診療外で検査を実施する際のお薬の経費については下記の研究費により支払われます。

- ① 厚生労働科学研究・医療技術実用化総合研究事業（H19-トランスー一般-001）『SPECT検査の精度向上と施設間誤差のない標準的画像診断法の確立』
- ② 平成19年度厚生労働省・循環器病研究委託費事業（19公-3）『SPECTを用いた脳血管病変診断法の標準化と臨床的評価』

装置の利用などについては各検査施設が負担いたします。診療目的に撮像された画像データを利用する場合には、検査の経費は患者さんご自身の負担となります。

### 7. 知的所有権に関する事

当該研究により発生した知的財産権は、国立循環器病センターおよび担当の研究者に帰属し、被験者には属しません。また、その特許権に関して経済的利益が生じる可能性があります。被験者はこれらについても権利はありません。

### 8. 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いたします。個人情報保護法に基づき、検査の結果は患者様に説明をいたします。臨床研究の成果の公表に際しては、被験者を特定できないよう十分な配慮をいたします。

### 9. 個人情報の保護に関する事

この研究で利用される個人情報は、行政機関個人情報保護法に基づき適正に管理し、研究に利用させて頂く被験者の個人情報も厳重に管理致します。

被験者からの質問うけつけます。個々の研究課題ごとの苦情についても受け付けています。本研究全体についての問い合わせは下記にご連絡いただきますようお願いいたします。

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  
TEL(06)6833-5012 内線2559  
部長 飯田秀博

## 国立循環器病センター高度先駆的医療・研究審査申請書および説明文

(様式1)

## 国立循環器病センター高度先駆的医療・研究審査申請書

平成 20年 12月 8日

国立循環器病センター  
高度先駆的医療・研究専門委員会委員長 殿

申請者名 飯田 秀博  
所 属 放射線医学部  
職 名 部長 印

国立循環器病センター高度先駆的医療・研究専門委員会規程による審査を申請します。

1. 課題名 CT/SPECT心筋検査におけるCTデータ利用による精度の向上			
2. 代表者名	飯田秀博	所属	放射線医学部
		職名	部長
3. 共同担当者名		所属	職名
石田良雄		放射線診療部RI部門	主任医長
木曾啓祐		放射線診療部RI部門	医員
福島和人		放射線診療部RI部門	医員
福本真司		放射線診療部RI部門	主任技師
野口輝夫		心臓血管内科	医長
宮本恵宏		動脈硬化代謝内科	医長
渡部浩司		研究所放射線医学部	室長
寺本昇		研究所放射線医学部	室員
越野一博		研究所放射線医学部	特任研究員
平野祥之		研究所放射線医学部	流動研究員
石田健二		研究所放射線医学部	任意研究研修生
4. 概要 (具体的に記載すること)			
(1) 目的			
シーメンス社製CT/SPECT一体型装置 (Symbia T6、薬事承認) を使った日常の診療において、X線CTが提示する吸収減弱補正データを使った画像再構成の妥当性を確認するものである。国立循環器病センター研究所がシーメンス旭メディテック社と共同で研究開発した外部トランスミッション線源機構を使って吸収減弱データを撮像し、X線CTデータより得た吸収減弱データとの比較を行う。定量的画像の一致と画質を評価し、さらにX線CTデータの撮像中の呼吸フェーズ (深さ) をモニターし、呼吸動に依存したアーチファクトを発生させないような最適な撮像プロトコルを定める。診療を目的に検査を受けた患者殿において、どの程度診断精度が向上するかを確認する。健常ボランティアを対象に同様の検査を実施し、正確な再構成画像に基づく健常者データベースを構築する。			

## (2) 対象及び方法

### 対象

臨床診断を目的に心筋SPECT検査を施行する患者のうち、当該研究の協力が得られることの意味確認が得られた者を最大で20名を対象とする。また、あらかじめ十分な説明をもとに検査参加の同意が確認された健康志願者を最大20名も対象とする。担当医師が同意取得時に以下のいずれかの条件に抵触すると判断した患者は本試験の対象から除外する。

- ①腎機能障害（血清Cr $\geq$ 1.5mg/dL、またはCer $<$ 30mL/min/1.73m<sup>3</sup>）の患者
- ②ワルファリン服用患者
- ③とう骨動脈および上腕動脈の触知が困難な患者
- ④妊娠中または妊娠の可能性のある患者
- ⑤その他担当医師が不適当と判断した患者

### 方法

検査は横臥位にて行う。両腕は視野外にはいらないようにする。患者群および健康者群ともにトランスミッションスキャン検査に続き、SPECT撮像と低線量X線CT撮像を行う。X線CT検査は呼吸深度モニターを観察しながら呼吸終末期、呼吸中期、吸気終末期のみつつのフェーズで約10秒間の息止め中に行う。

#### 1. トランスミッション撮像

CT/SPECT検査の開始に先立ち、シーメンス旭メディテック社と共同開発したトランスミッション機構に基づく<sup>99m</sup>Tcトランスミッションスキャンを実施する。<sup>99m</sup>Tcは放射性診断薬として購入されたものであるが、このアイソトープを照射線源として利用する。トランスミッション機構には、接触するとSPECT装置のタッチセンサーを刺激してSPECTの旋回を止める機構が装着してあり安全性が確保されている。このスキャンには約10分間を要する。

#### 2. SPECT撮像

トランスミッションスキャンの後に放射性薬剤の静脈投与しSPECT撮像を行う。核種は<sup>201</sup>Tl塩化タリウム、<sup>99m</sup>Tc心筋血流量製剤（MIBI、Tetrofosmineなど）、<sup>123</sup>I-心筋製剤、および<sup>67</sup>Gaガリウムのいずれかとする。<sup>201</sup>Tl検査の際には、組織血流量の定量評価のために必要な一点の動脈採血を行う。動脈採血は<sup>123</sup>I-アンフェタミン（メジフィジックス社製パフェザミン注）を使った臨床診断脳血流量定量法と同様のプロトコルに基づき、薬剤投与の10～20分後に約1cc採血し、全血および血漿中の放射能濃度を計測する。さらに、通常の臨床プロトコル（シーメンス社製ワークフロー）に従って低線量X線CT撮像を行う。この際、呼吸期、吸気期、中間期のみつつの撮像を行い、トランスミッションで得た吸収減弱係数マップと比較する。トランスミッションスキャンとあわせた全検査時間は1時間以内である

### 検討項目

1. X線CTより得た吸収減弱係数マップの呼吸フェーズ依存性
2. それぞれのマップとトランスミッションスキャンより得たマップとの整合性
3. 各核種の再構成画像において、X線CTデータとトランスミッションスキャンデータを使って吸収補正および散乱線補正を行った際の画像の向上評価
4. X線CTデータとトランスミッションスキャンデータを使って吸収補正および散乱線補正を行った際の画像の比較、特に視覚的一致と心筋血流量定量値の比較

## (3) 実施場所及び実施期間

### 実施場所

トランスミッションスキャンおよびCT/SPECT撮像は国立循環器病センター病院放射線診療部RI部門2階のCT/SPECT装置室にて実施する。CT/SPECT装置は、シーメンス社製のSymbia T6である。画像解析は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にて行う。

## 実施期間

国立循環器病センター倫理委員会承認後2年間とする。

## 研究経費の取り扱い

CT/SPECT装置は、厚生労働科学研究・医療技術実用化総合研究事業（H19-トランス一般-001）『SPECT検査の精度向上と施設間誤差のない標準的画像診断法の確立』（主任研究者：飯田秀博）280,000千円によりリース利用している。患者群におけるCT/SPECT撮像は診療の範囲で行われる。健常者においては診断薬経費、被験者への謝金が上記研究事業により支払われる。トランスミッションスキャンの実施に必要な経費についても上記研究事業により支払われる。

## 審査を希望する理由

1. 臨床患者殿にトランスミッション追加検査を依頼し承諾をえるプロセスの妥当性について審査いただきたい
2. トランスミッションスキャンを追加実施することで自然放射能以外の被ばくを受ける（0.1mSv以下）ことの倫理的妥当性について審査いただきたい。
3. 本来は診断薬剤として購入した $^{99\text{Mo}}$ - $^{99\text{mTc}}$ ジェネレータから抽出される $^{99\text{mTc}}$ 線源を、外部照射線源として利用することの妥当性について審査いただきたい。
4.  $^{201\text{Tl}}$ とSPECTを使った心筋血流量の定量診断を行うためには現在定量脳血流量の臨床診断で行っているのと同様に動脈採血が必要であり、少なからず痛みを感じる。血種などの合併症のリスクもある。定量検査では必要な項目であるが、従来の心筋SPECT検査ではこの処置を行ってこなかったため、このことの倫理的妥当性について審査いただきたい。
5. 健常ボランティアを対象に検査を実施すること、説明と同意を得るための手続きの倫理的妥当性につき審査いただきたい。

## 5. 人間を直接対象とした医学研究及び医療行為における倫理的配慮について

### (1) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権の擁護

被験者としての権利は最大限に厳守される。すべての被験者は実験遂行にあたって、宗教、人種、生活習慣、年齢など被験者の条件以外の事項による如何なる事情によっても差別なく対等に接し、1人1人の被験者の人権を最大限に擁護・尊重する。被験者は如何なる理由に置いても研究の遂行を拒否・中断することができ、その場合においても実験者は被験者に如何なる不利益も生じないよう配慮する。万が一プライバシーにかかわるデータが含まれている場合には、この保護について十分に配慮し、対象者を特定できる資料についてはその一切を公表しない。

### (2) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

患者群においては、通常よりも正確とされるCTデータを使った画像処理がなされ、診断精度が向上する可能性がある。健常者群においては特に利益はない。ただし、偶然に重大な病気が見つかることがあり、その場合被験者が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を受けることができる。研究の成果は今後の医学の発展、特に広く普及しているSPECT画像診断の精度向上に寄与すると考えられる。

不利益としては、放射線被曝が少なからず有る。特に、健常者の場合CT/SPECT検査で3mSv程度であり、年間当たり自然放射能（2.4mSv）を超える。トランスミッションスキャンにおける被ばくはほぼ検出限界以下（下記文献4）であるが、CT撮像の場合には0.1mSv程度の被ばくが予想される。また、SPECT撮像の際の動脈採血に基づく出血などの合併症および痛みがあげられる。これについては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するものとする。

### (3) 医学的貢献度

本申請に基づく検証により、高速X線CT撮像に基づくCT/SPECT画像再構成の最適なプロトコルが見出される。現在の臨床核医学で大きな課題となっているCTを使った吸収補正の最適化が確立することで、日常診療の精度向上に貢献する。これは国際標準の樹立にも貢献すると考える。また新規治療薬、再生医療などの多施設臨床試験実施の環境整備が行える。

### (4) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

研究を始める前にインフォームド・コンセントを得る。被験者には説明文書を基に口頭で十分に説明し、被験者の自由意思による同意を文書で得る。説明事項として目的、方法、採取試料名、研究費の出所、起こり得る利害の衝突(研究成果に対する特許権の発生など)、期待される利益と被験者に対する不利益、起こり得る危険および必然的に伴う不快な状態、いつでも不利益なしに研究への参加を取りやめる権利および参加の同意を撤回する権利を有すること、個人情報保護、試料の取扱い、研究成果の被験者への開示と公表(学会発表など)および同意書の作成・保存などである。

### 6. その他の参考事項(本課題に関連した国内外の事情、文献など)

SPECTは循環器疾患の臨床診断を中心に利用され、一線の医療機関で重要な役割を担ってきた。最近、X線CTと一体型のCT/SPECT装置が誕生し、疾患領域の形態と機能の位置合わせが正確に行えるようになった。また、CT装置によって得られる体内の吸収減弱係数マップを使えば、従来から重要な誤差要因とされてきた吸収と散乱線に基づく誤差(アーチファクト)を正確に補正できることが期待されている。

しかし、胸部での利用においては心拍に加えて呼吸に基づく動き故に、位置合わせのための特殊なソフトウェアの利用が必要になる場合があるとされ、現在のところ心筋のSPECT検査の定量化画像再構成に、X線CTの利用は一般ではない。外部線源( $^{99m}\text{Tc}$ 、 $^{153}\text{Gd}$ 、 $^{241}\text{Am}$ など)を使ったトランスミッションスキャンが最も正確であるとはされているが、検査時間が長く(10分以上)、かつアイソトープの維持経費が高額であるために普及していない。検査時間が短く、患者負担も少ないX線CTの提供するデータの利用法の確立が待たれている。

心筋血流量を測定する際に、PETを用いた血流量測定が最も信頼されているが、サイクロトロンによる検査薬剤の合成やPET装置の設置台数に限りがあることなどから一般化された検査ではない。CT/SPECT一体型装置において吸収と散乱の二つの物理的誤差要因が正しく補正できるようになれば、PETに匹敵する精度での診断が可能になると考えられている。このための方法論的道筋は当該申請者らのグループは必要十分な基盤技術を有している。本研究によってCT/SPECTを用いた正確な画像の提供手法が確立できれば、PETに匹敵する信頼度が確保され、日常の診療における診断精度の向上に貢献する。

以下の文献に本研究の背景と必要性について議論されている。

1. Iida H et al., Absolute quantitation of myocardial blood flow with  $^{201}\text{Tl}$  and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:896-905, 2008.
2. Iida H, et al. Quantification in SPECT cardiac imaging. *J Nucl Med*; 44:40-42, 2003.
3. Iida H, et al. Quantitative assessment of regional myocardial blood flow with thallium-201 and SPECT. *J Nucl Cardiol*; 5:313-331, 1998.
4. Iida H, Shoji Y, Sugawara S, Kinoshita T, Tamura Y, Narita Y, Eberl S. Design and Experimental validation of a Quantitative myocardial  $^{201}\text{Tl}$  SPECT System. *IEEE Trans Nucl Sci.* 46:720-26, 1999.

(注意事項) ○研究の概要書(計画書) ○患者説明文書・同意書は必ず添付すること。

## 高度先駆的医療・研究専門委員会に係る留意事項について

高度先駆的医療・研究専門委員会の審査を希望する場合は、以下の点について十分留意すること。

### 1. 提出書類の記載事項等

- 1) 高度先駆的医療・研究専門委員会の提出書類については、提出前に必ず、所属部長が内容を確認すること。
- 2) ヒトを対象とする研究については、当センターガイドライン、平成17年4月1日施行の「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」および、平成16年12月24日付「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」および関係する国の倫理指針を遵守すること。
- 3) 研究計画書の記載事項については、別紙1を参照の上、必要事項を全て網羅すること。
- 4) 説明書、同意書については別紙2～3を参照の上、研究対象となる個人の医学的知識を勘案した解りやすい表現とすること。
- 5) 同意書の宛先は、病院が行う研究については「病院長」、研究所が行う研究については「研究所長」とすること。(また、試料の取扱いに関して被験者から依頼があった場合は、その都度「試料等の取扱い(破棄・変更)依頼書」(別紙4)を提示し、取得すること。)
- 6) 被験者名欄の記載方法について、十分留意すること。
- 7) 提出時に、別添チェックシートを用い内容の点検を行って、そのチェックシートを共に提出すること。

### 2. 提出期限の厳守

高度先駆的医療・研究専門委員会への申請書等の提出期限は毎月10日までとし、審査は翌月となる。研究計画の変更についても基本的に同様とする。

委員会前に評価コメントを依頼し、必要があれば申請者において修正することから、提出期限以降の書類は次の審査となる。

### 3. 高度先駆的医療・研究専門委員会当日の対応

- 1) 所属部長の同席  
高度先駆的医療・研究専門委員会における説明にあたっては、原則として所属部長が同席すること。
- 2) 簡潔明瞭な説明  
高度先駆的医療・研究専門委員会での説明は、原則としてスライド等を使用し、簡潔でわかり易い説明を行うこと。説明時間は、5分程度とすること。なお、パソコンによるプレゼンテーションを行う場合は、高度先駆的医療・研究専門委員会前日までに運営局担当者にファイルを渡すこと。  
なお、プレゼンテーションの内容は、申請書をそのまま読み上げるのではなく、研究計画の概要・意義・目的・方法を分かりやすくまとめたものとする。

### 4. 条件付承認となった場合等

条件付承認となった場合は、速やかにその条件に沿って指摘事項を修正すること。引き続いて倫理委員会に諮る課題については、高度先駆的医療・研究専門委員長が修正の確認を行った後に行うものとする。

また、承認の条件ではないが、報告を求められたものについても同様とすること。

## 5. 研究計画の変更

研究計画の変更については、変更箇所にアンダーラインを付した申請書等を高度先駆的医療・研究専門委員会に申請すること。この場合も10日までとする。

また、高度先駆的医療・研究専門委員会において、研究計画等の説明と変更箇所についての説明を行うこと。

承認された課題の、研究者の増減や研究期間の延長など簡易なものであって、高度先駆的医療・研究専門委員長が認めたものについては高度先駆的医療・研究専門委員会の審議を行わず、直接倫理委員会で審議することが出来る。