

II. 分担研究報告

方法論の開発と精度評価に関する研究

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部長

研究要旨

PETやSPECTなどの放射性診断薬剤を使った画像診断では、種々の脳機能イメージングが可能である。しかし従来から問題となっていた二つの物理的誤差要因（光子の吸収およびコンプトン散乱）に基づく誤差が存在し、これらを正確に補正する手法は確立していなかった。結果として得られる画像は必ずしも装置間で一致してはいない。当該研究では、この二つの誤差を高い精度で補正する理論とプログラムの実用化に成功し、この実証を行ってきた。局所脳組織血流量および血管反応性の定量診断画像が、同一施設内および施設を超えて再現することが確認されつつあるが、物理的構造体（ファントム）を用いたより詳細な比較検討が必要と考えられる。本分担研究においては、ヒトの脳灰白質構造、骨構造、頭表形態、鼻腔構造、脳脊髄液領域を正確に模倣する樹脂構造体（ファントム）を製作し、この精度評価、およびSPECT標準化における貢献を評価した。健常者の脳MRI画像をもとに脳灰白質および白質領域をデジタルデータとして抽出し、この領域に放射能溶液を注入するようにした樹脂製の構造物である。各施設における機器で同一条件で撮像し、装置間および施設間の差の有無を確認できる。また画像をデータベースにプールし、個々施設における臨床画像に対する補正を乗じるアルゴリズムおよびこれを実現するプログラムの開発が望まれた。

A. 研究目的

QSPECT画像解析プログラムパッケージを利用して、既存のSPECT装置を使った診断精度の大幅な向上と標準化を実現する。検査の精度評価、特に施設や機器を超えた再現性を確認するために、限りなくヒトの頭部を模倣する樹脂構造体（ファントム）を作成する。

B. 研究方法

1. ヒト頭部MRI画像のデジタル化

健常ボランティア男性に3テスラMRIを施行、T1強調画像を撮像した。この画像をマニュアル作業にてトレースして脳灰白質構造を抽出した。3.6mm間隔で得た灰白質構造が体軸方向に連続するよう視覚的修正を加えた。またマネキンの頭表デジタルモデルの内部に収納できるような変形処理、および脳構造の視覚的な左右対称性を考慮した修正を加えた。脳灰白質領域、頭蓋骨領域、鼻腔領域をそれぞれ独立な空洞とし、灰白質および骨領域には外部から液体が流入でき、かつ閉栓できるようにした。CADデータによって液体領域の連続性を確認した。

2. 骨等価溶液

リン酸水素カルシウムと水が骨の主成分である。しかし水に溶解せず樹脂体の中に封入するのは水溶液であることが望ましい。そこでリン酸水素カリウム塩を利用することにした。カリウムはカルシウムよりもひとつ原子番号が低いのみなので放射線減弱特性は両者で極めて近い。また無色透明の溶液であるので容易に流入が可能である。骨等価の吸収減弱を有するべくリン酸水素二カリウム100gに対して水67gを混ぜることにした。

3. 光造形加工

デジタルデータより光造形加工により樹脂構造体の制作を行った。ABS樹脂の中でも密度1.04g/mlの白色透明のものを利用した。完成したファントムには頭頂領域に樹脂製の栓をとりつけた。



第1図 製作した3D脳ファントムの外観(左)と内部の溝構造

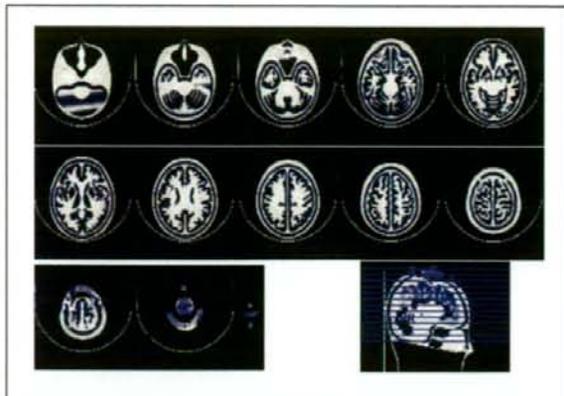
4. 作成したファントムの骨および脳灰白質領域にリン酸水素カリウム溶液および水を封入し、高解像度X線CT画像を撮像した。これにより構造体内部の液体への空気混入の有無を確認した。また、デジタルデータをCT画像に重ね合わせ処理して、構造体の精度を確認した。

5. 脳灰白質領域にTc-99m溶液を封入してSPECT撮像を行った。使用した装置は、3社メーカーのもので合計5つのコリメータを装着した。一種のコリメータにおいてはI-123溶液においてもSPECT撮像を行った。得られた再構成画像はデジタルデータと重ね合わせ、当該SPECT画像再構成の精度と真の分布との一致を確認した。さらに、デジタルデータをもとに脳委縮を補正するプログラムを適用し、その精度評価を行った。

C. 研究結果

1. ファントムの基本性能

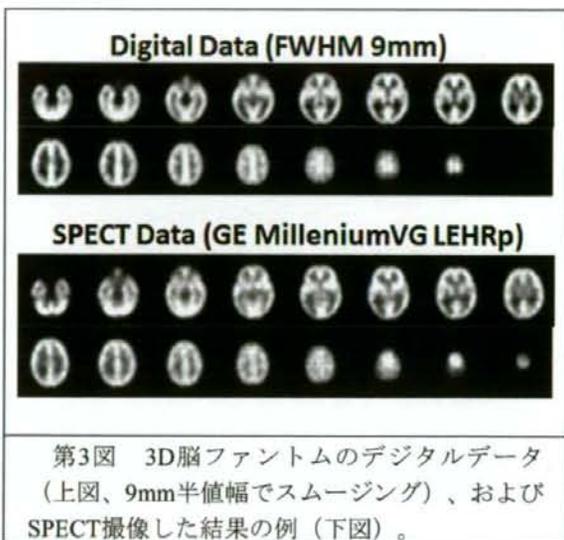
今回作成したファントムはこれまでのファントムにはなく十分に精細に灰白質および骨構造を含むものであった。X線CT画像においても、視覚的には限りなくヒトの画像を模倣するものであると確認された。また溶液混入の際に空気を除去することは容易であった。結果としてほとんど空気混入のない物理ファントム実験が可能になった。



第2図 製作した3D脳ファントムのX線CT画像。骨および脳灰白質領域に水を封入して撮像した。空気混入のないことが確認できる。

2. SPECT画像の再現性

得られたSPECT画像は装置およびコリメータの間でよく一致した。空間解像度の違いは認められ、高感度コリメータほどスムージングがかかった画像が得られた。いずれもデジタルデータによく一致した。またI-123溶液を封入した際の再構成画像においても、デジタル画像に一致し、かつTc-99m画像にほぼ一致した。すなわち当該研究事業で提供している画像再構成プログラムの妥当性が確認できた。



第3図 3D脳ファントムのデジタルデータ(上図、9mm半値幅でスムージング)、およびSPECT撮像した結果の例(下図)。

D. 考察

ここで作成したファントムは脳灰白質構造をよく再現し、加えて骨と鼻腔領域を模倣し、

核医学診断装置の性能評価を目的とする上では、実用上十分に正確に頭蓋を模倣していると考えられた。また、X線CTで得た画像で確認できるように空気混入は極めて少ない。封入作業も容易であったことから、実用的な性能評価ファントムとして、多施設検討に利用できると考えられる。今後さらに、白質領域を含む、他の個々領域の放射性薬剤集積を考慮したファントム構造の開発がなされる予定である。また、各種疾患や放射性薬剤の特徴を表す個々の構造も模倣する必要がある。また、このファントムを使った装置間誤差を補正するような手法の開発、画質を比較するための指標づくり、などに貢献すると考えられた。

E. 結論

今回開発した脳樹脂構造体ファントムは標準化されたSPECT画像再構成の検証を行うのに有用であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Iida H, Eberl S, Kim KM, Tamura Y, Ono Y, Nakazawa M, Sohlberg A, Zeniya T, Hayashi T, Watabe H. Absolute quantitation of myocardial blood flow with ^{201}Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 35:896-905, 2008

2) Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Three-dimensional SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter correction. *Ann Nucl Med*. 22:549-56, 2008

3) Yamamoto A, Sato H, Enmi J, Ishida K, Ose T, Kimura A, Fujiwara H, Watabe H, Hayashi T, Iida H. Use of clinical MRI scanner for pre-clinical research on rats. *Radiological Physics and Technology*. 2008

4) Yokoyama I, Inoue Y, Kinoshita T, Itoh H, Kanno I, Iida H. Heart and Brain Circulation and CO₂ in Healthy Men. *Acta Physiol (Oxf)*. 193:303-8, 2008

5) Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, Teramoto N, Piao R, Ose T, Koshino K, Ohta Y, Iida H. A physiological model for recirculation water correction in CMRO₂ assessment with 15O₂ inhalation PET. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. in press, 2008

2. 学会発表

1) 飯田秀博, 石田健二, 福島和人, 中澤真弓, SPECTの定量化に基づく局所脳内放射能濃度時間曲線の解析, 第20回日本脳循環代謝学会総会, 6-7 Nov 2008, 東京ドーム

2) 銭谷勉, 渡部浩司, 工藤博幸, 平野祥之, 湊小太郎, 飯田秀博, 小視野検出器を利用した臨床用局所高解像度定量SPECTの検討, 第48回日本核医学会学術総会, 24-26 Oct 2008, 幕張メッセ

3) 銭谷勉, 渡部浩司, 工藤博幸, 平野祥之, 湊小太郎, 飯田秀博, 小視野高解像度検出器と大視野低解像度検出器を組み合わせた局所高解像度定量SPECTの検討, 第48回日本核医学会学術総会, 24-26 Oct 2008, 幕張メッセ

4) 渡部浩司, 石田健二, 赤松哲哉, 中澤真弓, 飯田秀博, QSPECTを用いた多施設臨床評価のためのデータベース構築, 第48回日本核医学会学術総会, 24-26 Oct 2008, 幕張メッセ

5) 榎本直之, 福本真司, 西原隆生, 清水彰英, 井元晃, 飯田秀博, QSPECT(脳血流量解析ソフト)と散乱・減弱補正SPECT-CTによる脳ファントムにおける小脳比の検討, 第48回日本核医学会学術総会, 24-26 Oct 2008, 幕張メッセ

6) 石田健二, 渡部浩司, 飯田秀博, [123I]-IMP DTARG法におけるダイナミックデータを用いたグラフプロット法解析の検討, 第48回日本核医学会学術総会, 24-26 Oct 2008, 幕張メッセ

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得

脳構造を模倣する樹脂構造体

(特許出願準備中、職務発明委員会の認定)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

①展示ブース

- ・日本核医学会ワーキンググループ
「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」, 24-26 Oct, 幕張メッセ

②講演会

- 1)第2回QSPECT研修会 17 May 2008,
国立循環器病センター

- 2)日本核医学会ワーキンググループ,
24 Oct 2008, 幕張メッセ

- 3)Saturday Afternoon Physics2008最先端の
物理を高校生に, 8 Nov, 2008, 大阪大学

- 4)分子イメージング研究シンポジウム2008,
15 Dec 2008, 神戸国際会館メインホール

画像解析とプログラムの整備に関する研究

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

研究要旨

当該研究において開発を行っているQSPECTパッケージは、正確な吸収補正と散乱線補正を行うことにより、SPECTカメラの機種依存性、施設依存性を排除でき、QSPECTパッケージを用いた、SPECTによる定量的な多施設臨床評価が可能である。多施設臨床評価のためには、多施設からSPECTデータを集約し、一括管理するデータベースが重要となる。本研究では、QSPECTパッケージを用いた多施設データの集約化のためのデータベースシステムを構築することを目的とする。データベースに集約されたデータの統計的な解析を行うために、個々の脳血流画像を標準化し、複数の領域における脳血流量および血管反応性を自動的に算出できるようにした。本データベースシステムを用いることにより、QSPECTパッケージを用いた多施設臨床研究を行うことが可能である。

A. 研究目的

当該研究事業では、当該分担研究者らが開発するSPECT定量化解析プログラム（以下、QSPECTパッケージ）を用いて、多施設臨床評価を行うことを目的としている。そのような目的のために、多施設からSPECTデータを集約し、一括管理するデータベースおよびサーバソフトウェア（以下、データベースシステム）が重要となる。

昨年度、QSPECTパッケージを用いた多施設臨床試験の支援のためのデータベースシステム“QBASE”の基本構築に関して報告した。本年度は、さらにQBASEを発展させ、統計解析のための脳画像標準化を本データベースシステムに取り入れた。QBASEに登録された脳血流(cerebral blood flow, CBF)画像は、さまざまなSPECTカメラで得られた画像であり、個人個人の脳の大きさが異なることに加えて、各病院により、その画像サイズ、画素サイズはまちまちである。そのため、脳のある領域の局所脳血流量値を得るためには、個々のCBF画像に対して、マニュアルで関心領域 (region of interest, ROI) を設定しなければならなかった。

そこで、本研究では、QBASE上で、自動的に、個々のCBF画像を標準脳画像に変換し、標準脳画像上にある複数のROIテンプレート中の平均

血流量を算出することを目的とする。これにより、主観的なマニュアル操作を排除し、速やかに、統計解析が行えることが期待される。

B. 研究方法

標準脳として、ある健常データのI-123 IMP検査によって得られたCBF画像(S)を選択した。また、脳アトラスソフトウェアであるVOXELMAN/Brain(<http://www.voxel-man.de>)より、MRIデータ(M)および血管の支配領域ごとのROIテンプレートVを用意した。Vとして用意したのは以下の領域である。

- Terminal Branch of Right Posterior Cerebral Artery
- Terminal Branch of Left Posterior Cerebral Artery
- Terminal Branch of Right Middle Cerebral Artery
- Terminal Branch of Left Middle Cerebral Artery
- Terminal Branch of Right Anterior Cerebral Artery
- Terminal Branch of Left Anterior Cerebral Artery
- Central Branch of Right Posterior Cerebral Artery
- Central Branch of Left Posterior Cerebral Artery
- Central Branch of Left Middle Cerebral Artery
- Central Branch of Right Middle Cerebral Artery
- Central Branch of Left Anterior Cerebral Artery
- Central Branch of Right Anterior Cerebral Artery

画像Mを画像Sに位置合わせした。この際、12パラメータのAffine変換を利用し、評価関数と

して画像の差分が最小となる評価関数を用いた。それによって得られた位置合わせ情報をもとにROIテンプレートVを画像Sにリスライスした。また、画像S上に、全脳のROIと小脳のROIを追加ROIテンプレートとして用意した。

QBASEに登録されたある検査データには、通常、安静時のCBF画像(Rest CBF)、Acetazolamide負荷後のCBF画像(Diamox CBF)、血管反応性画像(FR)の3つの定量画像がある。まずは、Rest CBF画像を画像Sに12パラメータのAffine変換を用いた自動位置合わせを行う。そして、得られた位置合わせパラメータをDiamox CBF画像及びFR画像にも適用し、ROIテンプレート中の平均値を求める。得られたCBF値は、QBASE上で閲覧できるようにし、また、CSV形式で、任意の検査によって得られたCBF値の結果を保存できるようにした。

C. 研究結果

図1に標準脳画像(S)と、ROIテンプレートを示す。また、図2には、ある症例において、QBASE上で標準化した結果を示す。この症例は、右側に大きな梗塞領域があり、CBF値が大きく低下しているが、視覚的に標準脳への変換は良好である。表1には、この症例において、QBASEで得られたROIテンプレート内の平均CBF値を示す。右側のMCA、PCA領域が左側のMCA、PCA領域よりも大きく血流値が下がっており、血管反応性も不良であることが示されている。図3には、本手法によって得られた全脳の平均血流量と被検者の年齢との関係をプロットした。データとしては、非常にばらけているが、年齢が上がるにつれて、脳血流量が下がっている傾向が見られた。

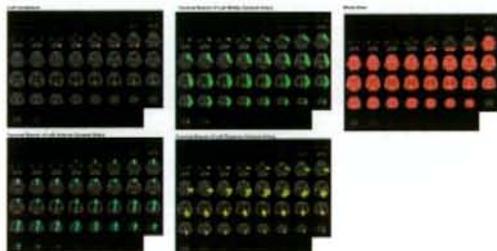


図1: 標準脳のROIテンプレート

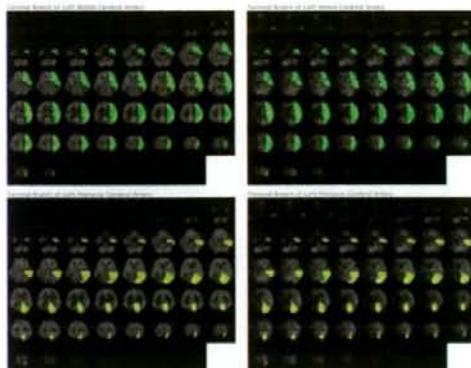


図2: スタンダード画像と標準化後のある症例

表1: ある症例における ROIテンプレート内の平均脳

Region	血流量		
	Rest CBF (ml/100g/min)	DIAMOX CBF (ml/100g/min)	Flow Reserve (%)
Terminal Branch of Left MCA	25.3	31.0	13.9
Terminal Branch of Left PCA	27.3	32.4	27.2
Terminal Branch of Right MCA	16.9	15.8	-3.86
Terminal Branch of Right PCA	18.1	19.5	0.519

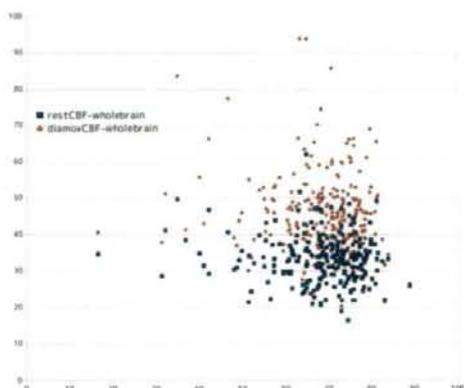


図3: QBASEによって得られた年齢と全脳平均値との

関係

D. 考察

本研究では、QBASE上で、個人の脳血流画像を標準化し、関心領域内の平均脳血流量を算出するソフトウェアを整備した。脳画像の標準化の手法は、すでに、さまざまな方法が提案されており、SPMなどの解析パッケージにおける脳標準化は、非線形変換を含む非常に精度の高いものとなっている。一方、本研究で用いた手法は、線形変換のみの変換となっており、局所において位置合わせの不一致が起こる可能性がある。QBASEは、通常のWebブラウザから閲覧できる形態をとっており、この場合、計算結果が速やかに表示されることが重要である。線形変換のみの位置合わせでは、高速計算が可能であり、ユーザーにストレスを与えることなく結果を提示できる。また、QBASEに登録されているCBF画像の多くは、脳疾患による著しい血流低下を持っており、このようなケースでは、非線形変換よりも、より自由度の少ない線形変換の方が良好に働く可能性がある。さらに、本研究で対象となる脳血管障害を持つ被検者の画像解析では、MCA領域など、比較的大きな領域内のCBF値が重要となる。このような場合、線形変換による位置ずれが大きな誤差にはならないことが期待される。

E. 結論

QSPECTを用いた多施設臨床研究を可能とするデータベースシステムを構築し、そのシステム上で稼動する、脳の自動標準化ソフトウェアを実装した。これにより、今後のQSPECTパッケージを用いた多施設臨床試験への寄与が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Kudomi Nobuyuki, Hayashi Takuya, Watabe Hiroshi, Teramoto Noboru, Piao Rishu, Ose Takayuki, Koshino Kazuhiro, Ohta Youichirou, Iida Hidehiro (2008) A physiological model for recirculation water correction in CMRO2 assessment with 15O2 inhalation PET. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*.
- Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Kudomi N, Ito H, Iida H (2008) Optimal scan time of

oxygen-15-labeled gas inhalation autoradiographic method for measurement of cerebral oxygen extraction fraction and cerebral oxygen metabolic rate. *Ann Nucl Med*, 22 (8). pp. 667-75

- Sohlberg A, Watabe H, Iida H (2008) Three dimensional SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter correction. *Ann Nucl Med*, 22 (7). pp. 549-56. ISSN 0914-7187
- Sohlberg A, Watabe H, Iida H (2008) Acceleration of Monte Carlo-based scatter compensation for cardiac SPECT. *Phys Med Biol*, 53 (14)
- 銭谷勉, 渡部浩司, 工藤博幸, 飯田秀博 (2008)高解像度定量ピンホール SPECTイメージング—小動物から臨床へ— .*映像情報 Medical*, 40 (13). pp. 1210-1215
- 林拓也, 武信洋平, 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, 森脇博, 横田千晶, 成富博章, 峰松一夫, 飯田秀博 (2008)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 .*循環器病研究の進歩*, 49. pp. 79-86

2. 学会発表

- Iwanishi Katsuhiko, Watabe Hiroshi, Fujisaki Hiroshi, Hayashi Takuya, Miyake Yoshinori, Minato Kotaro, Iida Hidehiro (2008) Count-based OEF image in 15O gas PET study with 15O2C15O2 dual tracer administration method. In: 8th ASIA OCEANIA CONGRESS OF MEDICAL PHYSICS & 6th SOUTH-EAST ASIAN CONGRESS OF MEDICAL PHYSICS, 30-31 Oct 2008, Choray Hospital, HOCHIMINH city, VIETNAM
- Zeniya T, Watabe H, Kudo H, Hirano Y, Minato K, Iida H (2008) Clinical usability of a compact high resolution detector for high resolution and quantitative SPECT imaging in a selected small ROI. In: 2008 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 19-25 Oct 2008, Dresden, Germany.

- Zeniya T, Watabe H, Kudo H, Hirano Y, Minato K, Iida H (2008) Combination of a high resolution detector with small FOV and a low resolution detector with large FOV for high resolution and quantitative SPECT. In: 2008 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 19-25 Oct 2008, Dresden, Germany.
- Zeniya T, Watabe H, Kudo H, Sohlberg A, Inomata T, Iida H (2008) Truncation compensated 3D-OSEM reconstruction in pinhole SPECT. In: Society of Nuclear Medicine's 55th Annual Meeting, 14-18 Jun 2008, New Orleans.
- 渡部浩司, 石田健二, 赤松哲哉, 中澤真弓, 飯田秀博 (2008) QSPECTを用いた多施設研究のためのデータベースの構築. In: 第48回日本核医学会学術総会, 24-26 Oct 2008, 幕張メッセ

G. 知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし

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
—心筋画像撮像法の最適化に関する研究—

分担研究者 石田 良雄 国立循環器病センター病院 放射線診療部医長

研究要旨

ルビドネフリンのトレーサであるI-123 MIBG標識 metaiodobenzylguanidine (MIBG)は、その心臓クリアランスの解析によって心臓交感神経活動状態を評価できる。昨年度の研究では、トレーサ静注後15分と3-4時間後の2回の撮像から求める従来からの「%washout rate (WR)」は施設間誤差が大きいのを示し、我々が提唱する「静注後からのゲイミック撮像に基づく直接的なクリアランス計測 (%clearance rate, CR)」の方が原理に忠実でより客観性が高いことを示した。本年度は、このCRを心不全のbeta遮断薬治療に適用し、その効果予測ならびに効果判定における有用性を明らかにした。

A. 研究目的

MIBG静注後3分から30分まで3分/フレームで心臓正面像のゲイミック収集を行い、心臓部の放射能時系列曲線に対して初期値を100%として相対化し、その直線近似に基づいて心臓MIBGクリアランス速度 (CR) を、%/hrとして求める方法を、昨年度に確立した。そこで、本年度は、同法を心不全のbeta遮断薬治療に臨床応用し、その効果予測ならびに効果判定における有用性を明らかにした。

B. 研究方法

拡張型心筋症 (DCM) 22例 (46±10才、男性19例・女性3例、NYHA心機能分類Ⅱ度16例・Ⅲ度6例、左室駆出率23±8%)を対象に、beta受容体遮断薬 (carvedilol) 治療直前と治療後治療後3-6か月目に、Tc-99m MIBIを用いた心電図同期心筋血流SPECT検査、I-123 MIBGを用いた心臓部正面ゲイミックイメージング検査を実施した (図1)。

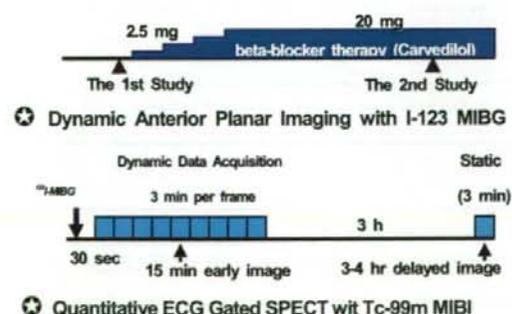


図1 Study Protocol

心電図同期心筋SPECTからは、左室容積ならびに左

室駆出率(LVEF)を計測し、I-123 MIBGイメージングからは、昨年報告した心臓クリアランス速度(CR, %/hr)を計測した。

C. 研究結果

(1) beta遮断薬治療前後の変化

Carvedilol治療前後のLVEFとMIBG-CRの変化を検討したところ、図2のような結果が得られた。治療によって、LVEFは全例において上昇した。MIBG-CRも1例を除いて低下 (正常化) した。また、治療前にCR値が高度上昇を示した症例ほどLVEFの改善率は低い傾向が認められ、むしろ軽度から中等度の上昇例の方がLVEF改善効果は大きかった。

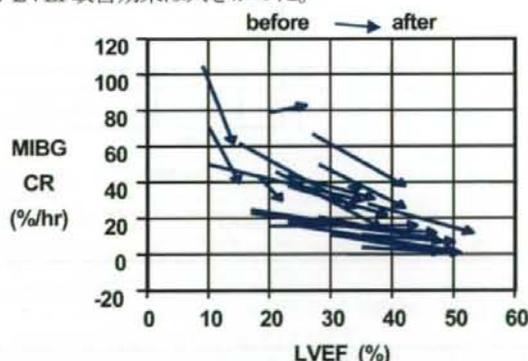


図2 Carvedilol治療前後のLVEFとMIBG-CRの変化

(2) beta遮断薬治療効果の事前予測指標としての意義

以上の結果から、治療によるLVEF改善効果を予測するうえで、治療前のMIBG-CR値が有用と考えられたため、対象をLVEF増加 $\geq 15\%$ の "good responder" (n=14) と $< 15\%$ の "poor responder" (n=8) の二群

に分類して検討した。LVEFの変化率は、“good responder”群が $21 \pm 5\%$ に対して、“poor responder”群は $8 \pm 6\%$ であった。治療効果の事前予測指標についての検討では、年齢ならびにLVEF ($24 \pm 8\%$ vs. $21 \pm 5\%$)には両群に差がなかった。また、従来方法 (15分初期像と3-4時間後期像) から求めたMIBG指標 (心臓/上縦隔集積比、H/M; %洗い出し率、WR) には、両群間で差が認められなかった (図3)。

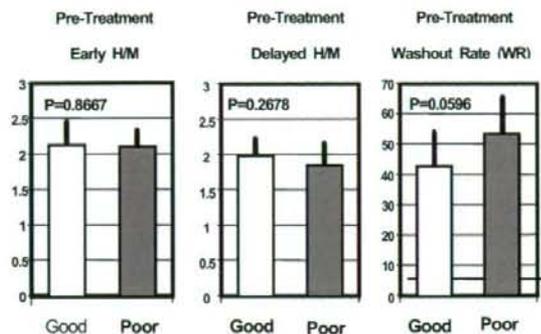


図3 従来のMIBG指標の治療効果の予測性

しかし、今回新規採用したdynamic収集からクリアランス速度(CR)を求める方法を利用すると、両群間に明らかな差が観察され、治療効果の事前予測性に役立つ指標と考えられた (図4)。

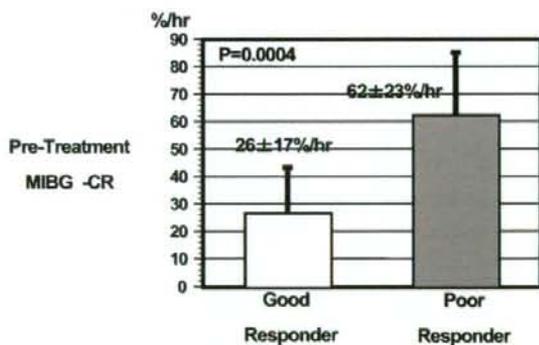


図4 今回の新しいMIBGクリアランス指標(CR, %/hr)の治療効果の予測性

D. 考察

MIBGは、心臓交感神経終末におけるノルエピネフリン(NE)動態を知るのに有効なイメージング剤である。静脈投与後の交感神経終末への摂取 (uptake-1を介する) に続くクリアランスのプロセスは、NEの血中へのspilloverを反映し、その定量化によって交感神経活動指標を抽出することができる。従来方法では、初期像 (静脈投与後15分) と後期像 (同3-4時間) の二回の撮像から求めた心臓部のMIBG集積の減少率(%washout rate, WR)が利用されてきた。しかし、同法は、急速なwashoutを示す重症心不全のケースでは個人間比較が困難であり、

また撮像タイミングの影響を受けやすく施設間でのデータ比較に支障があった。我々が提唱する、「dynamic収集による心臓のMIBGクリアランス速度(CR)の計測法」は、WRの問題点の解消に効果的な方法であることを、昨年度の検討で明らかにした。

本年度は、CRの心不全診療における臨床的意義を明らかにすべく、拡張型心筋症に対するbeta遮断薬治療に適用した。その結果、治療前のCR値によって治療効果に差がある傾向が認められた (図2)。統計的な解析によると、LVEFが15%以上の改善を示した“good responder”群に比べ、LVEFの上昇が15%未満に留まった“poor responder”群では治療前CRは極めて高値を示した (図4)。心不全に対するbeta遮断薬治療は、交感神経活動亢進の心筋への影響をブロックすることで心機能を改善すると考えられているが、CRが異常高値を示すケース、すなわち過度の交感神経活動亢進状態にあるケースにおいてはその効果が弱いことを、今回の成績は示唆した。診療的には、同治療薬の心機能改善効果を事前予測するのは一般に困難とされているが、今回の成績によるとCRに優れた予測性があるということになる。さらに多数の症例での検討を行う予定である。

E. 結論

我々が考案・開発した「心臓のMIBGクリアランス速度 (CR) の計測法」の臨床的意義として、心不全患者に対するbeta遮断薬治療に適用した結果、同治療の心機能改善効果を事前予測する指標として有望であることが認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1)石田良雄、木曾啓祐: 心疾患の分子イメージング* 遺伝子医学MOOK9「分子イメージング*技術」メディカルウ 2008年

(2) 石田良雄: 全身疾患に合併する心血管疾患. 日本医師会雑誌 第137巻「心血管疾患診療のエクセレンス」 2008年

2. 学会発表

(1)Yoshio Ishida: Molecular Imaging of Cardiovascular Disease. Symposium “Recent Progress on Molecular Imaging”第72回日本循環器学会 2008年

(2)Keisuke Kiso, et al: Quantitative Assessment of LV Regional Dyssynchrony by ECG-Gated Myocardial perfusion SPECT for the Management of Cardiac Resynchronization Therapy. 第55回米国核医学会 2008年

G. 知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

心筋血管反応性データのPETとの比較に関する研究

分担研究者 野口 輝夫 国立循環器病センター 心臓血管内科医長
分担研究者 宮本 恵宏 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科医長

研究要旨

研究の目的は薬物負荷 13N-ammonia PETによる心筋血流予備能(MFR)による心筋の血管反応性とSPECT-CT検査による血管反応性との比較を行い、SPECT-CT検査の有用性を検証することを目的とする。昨年度は糖尿病の患者を対象に行われたジピリダモール負荷 13N-ammonia PETのデータをデータベース化し、臨床データとの相関を検討した。2型糖尿病患者においてMFRはHbA1cとは相関を示さず総コレステロール値と有意な相関を示した。本年度はさらにデータベースを充実するとともに虚血性心疾患患者を対象に心筋虚血の評価におけるQSPECTの有用性についての検討を開始した。

A. 研究目的

本研究の目的はジピリダモール負荷PETによる心筋血流予備能(MFR)による心筋の血管反応性とSPECT-CT検査による血管反応性との比較を行いSPECT-CT検査の有用性を検証することを目的とする。

冠動脈狭窄を有する場合はもちろん、冠動脈の有意狭窄を有していない糖尿病患者においても必要時の心筋の血流量が低下していることが知られており、ジピリダモール負荷 13N-ammonia PETによる心筋血流予備能(myocardial flow reserve; MFR)も低下している。

本研究ではSPECT-CT検査による心筋の血管の反応性の評価をすることを目的としているが、その標準検査としては薬物負荷PETによるMFR能検査が最適であると考えられる。そこで昨年度は、当施設でジピリダモール負荷 13N-ammonia PETを施行された糖尿病患者のデータベースを作成し病態との関連を検討した。

本年度は虚血性心疾患患者を対象に心筋虚血の評価におけるQSPECTの有用性について検討した。

B. 研究方法

冠動脈CTおよび冠動脈造影検査で冠動脈に有意狭窄を認めた虚血性心疾患患者40名を対象にQSPECTによる冠動脈血流予備能診断の妥当性と有用性を検討する前向き観察研究を

開始した。

QSPECTを使用する薬物負荷SPECT-CT検査と、標準検査である心筋血流PETは独立におこなわれ、QSPECTと心筋血流PET検査の診断は盲検的に国立循環器病センター研究所・放射線医学部で解析される。具体的には以下の患者群を対象に検討を行う。尚、SPECT-CT検査時に冠動脈血流量の定量のために動脈採血を1回行うこととした。

まず、1) 冠動脈形成術予定の虚血性心疾患患者に対して、当該冠動脈領域の虚血評価法として通常臨床として行われる薬物負荷心筋SPECT-CTを施行しQSPECTを用いて解析を行う。さらに標準検査である心筋血流PET検査を撮像する。

さらに、2) 上記対象患者を糖尿病・非糖尿病患者に分けて層別化し糖尿病を交絡因子として解析する。

C. 研究結果

本年度は、研究計画を作成し、倫理委員会での承認を得た。さらに、心筋血流に対するQSPECTの実施体制を整備し、エントリーを開始した。

D. 考察

SPECTは循環器疾患の臨床診断はじめ一線の医療機関で広く使われ、重要な役割を担って

いる。しかし、現在のところ、画像の精度はPETには劣り、またメーカー毎あるいは施設ごとに異なるのが現状である。この施設間誤差、機種に依存した画像の違いは、二つの重要な補正に関する理論整備が未成熟であること、およびソフトの標準化がなされていないことが理由と考えられる。近年共同担当者の飯田らは、吸収補正と散乱線補正の両方を正確に行う理論を整備し、SPECTの定量計測精度の向上に成功した。これにより一部の検査ではPETのような精度で臨床診断が可能になったと考えられる。またこの再構成技術のもとに、一回の検査で心筋組織の安静時と生理・薬理的負荷後の組織血流量の定量診断を行うことが可能になった。昨年報告したように、当センターにおける先行研究によって、PETに匹敵する精度で定量撮像が行えることを確認している。

E. 結論

本研究では虚血性心疾患患者を対象に心筋虚

血の評価におけるQSPECTの妥当性・有用性を糖尿病の有無を含め検討することができる。

F. 研究発表

1.論文発表
なし

2.学会発表
なし

G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

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

分担研究者 横田 千晶 国立循環器病センター内科脳血管部門 医長

研究要旨

主幹脳動脈に高度狭窄性病変を有しないラクナ梗塞例を対象に、脳および末梢血管反応性の定量化を行い、白質病変の重症度別（軽症Fazekas 0または1、重症Fazekas 2または3）に危険因子（糖尿病、高血圧症、脂質異常症、虚血性心疾患の既往）、血液検査（糖代謝、脂質代謝、終末糖化産物受容体濃度）、24時間自由行動下血圧測定、認知機能（Mini Mental State Examination, Frontal Assessment Battery）、脳血管反応性の関連について検討した。脳血管反応性評価には、Dual Table ARG法によるQSPECTを用いた。現在までに18例が登録された。LDLコレステロール値、中性脂肪値が重症白質病変群で低値の傾向が見られ、対同側小脳比でみた大脳皮質の脳血管反応性は、重症白質病変群で低値であった。他の因子に群間差はなかった。今後、症例登録を進め、萎縮による補正、脳循環代謝、再発を含めた検討を行う予定である。

A. 研究目的

脳細小血管障害を主病態とするラクナ梗塞は、長期的に再発を繰り返し、日常生活自立度や認知機能低下が見られる例がある。われわれは、白質病変が軽微もしくは見られない例に比較して、重症白質病変例では脳および末梢血管反応性が障害され、長期的に認知機能低下や脳卒中再発リスクが高いと考えた。本研究目的は、主幹動脈に高度狭窄性病変を有しないラクナ梗塞例で、白質病変が軽症（Fazekas 0または1）もしくは重症（Fazekas 2または3）を対象に、脳および末梢血管反応性の定量化を行い、認知機能、危険因子と再発予後との関連を両群間で比較することである。

B. 研究方法

対象は、頭蓋内外の主幹動脈に高度狭窄性病変（MRAまたは脳血管造影にて狭窄度50%以上）を有しない発症1ヶ月以上5年以内のラクナ梗塞で、頭部MRI（FLAIR）画像にて白質病変が軽症（Fazekas 0または1）もしくは重症（Fazekas 2または3）例である。軽度および重症白質病変群間の危険因子、認知機能、脳血管反応性を比較検討した。危険因子として、性別、年齢、喫煙、虚血性心疾患の既往、高血圧症、糖尿病、

脂質異常症を検討した。採血項目として、血中アディポネクチン、ホモシステイン、終末糖化産物受容体濃度を測定した。認知機能評価にMini Mental State Examination（MMSE）、Frontal Assessment Battery（FAB）を用い、血圧評価には24時間自由行動下血圧測定を行った。脳血管反応性評価には、Dual Table ARG法によるQSPECTを用いた。本研究の施行は、当施設の倫理委員会で承認されており、対象例には全例、文書による同意を取得した。

C. 研究結果

現在までに18例（男14例、73±5歳）が登録された。軽度白質病変群（6例）と重症白質病変群（12例）を比較した。患者背景は、軽度白質病変群と重症白質病変群の2群間で年齢（71±5 / 75±5歳）、糖尿病（33 / 42%）、高血圧（100 / 83%）、脂質異常症（50 / 50%）、既往虚血性心疾患（0 / 8%）の頻度に有意差は見られなかった。採血項目は、LDLコレステロール値（中央値（範囲））が軽症 / 重症白質病変群で135（104 - 148） / 102（79 - 163）mg/dl、中性脂肪値が164（77 - 274） / 95（47 - 201）mg/dlであり、重症白質病変群で低値の傾向が見られた（ $p=0.051 / 0.051$ ）。総コレステロール値（201（175 - 227） / 173（139 - 241）

mg/ml)、HDLコレステロール値 (47 (36 - 57) / 47 (28 - 59) mg/ml)、空腹時血糖値 (120 (98 - 173) / 119 (94 - 210) mg/ml)、CRP (0.14 (0.05 - 0.32) / 0.14 (0.01 - 6.12) mg/dl)、HbA1c (5.5 (5.0 - 6.6) / 5.7 (4.8 - 7.6) %)、終末糖化産物受容体値 (802 (465 - 2340) / 1070 (349 - 1710) pg/ml) は、いずれも両群間に有意差は見られなかった。認知機能評価は、軽度白質病変群と重症白質病変群では、MMSEが27 (23 - 30) / 26 (12 - 30)、FABが16 (11 - 17) / 14 (2 - 16) であり、いずれも両群間に有意差は見られなかった。24時間自由行動下血圧測定値は、24時間収縮期血圧平均値が130±13 / 135±18 mmHg、24時間拡張期血圧平均値が74±4 / 78±9 mmHg、昼間収縮期血圧平均値が136±14 / 139±19 mmHg、昼間拡張期血圧平均値が78±6 / 80±9 mmHg、夜間収縮期血圧平均値が120±10 / 128±19 mmHg、夜間拡張期血圧平均値が68±6 / 75±10 mmHgであり、いずれも両群間に有意差は見られなかった。血圧日内変動についても、両群間に有意差は見られなかった。脳血流評価は、軽度白質病変群と重症白質病変群では、安静時血流量 (大脳皮質、深部白質、大脳基底核: 平均値±SD、31.3±7.8 / 30.4±5.0、32.0±10.6 / 29.6±4.1、41.1±13.7 / 35.8±4.9 ml/min/100g)、脳血管反応性 (1.49±0.12 / 1.52±0.20、1.48±0.13 / 1.52±0.24、1.52±0.16 / 1.62±0.23) であり、両群間に有意差は見られなかった。対同側小脳比でみた脳血管反応性は、軽度白質病変群と重症白質病変群では、前頭葉が1.08±0.06 / 1.02±0.05、頭頂葉が1.06±0.03 / 0.97±0.06、側頭葉が1.07±0.07 / 1.01±0.05であり、いずれも重症白質病変群で低値であった (p=0.049 / 0.007 / 0.049)。

D. 考察

対同側小脳比でみた脳血管反応性が、重症白質病変例では軽症白質病変例と比較して、低下していた。Binswanger病を対象にPETを用いた検討では、大脳白質病変のみならず、CTまたはMRIで異常を指摘できない皮質においても、脳血流量と酸素消費量は低下していたとの報告がある (Yao H. et al.; Stroke 1990;21:1694-1699)。重症白質病変例では、皮質への神経投射路の切断が生じ、脳血流低下、酸素消費量の低下を生じる可能性がある。今回

見られた重症白質病変における脳血管反応性の低下に関しては、今後、QSPECTにおける関心領域設定方法の検討、萎縮による補正、PETとのvalidation studyが必要と考えられる。

E. 結論

本研究より、重症白質病変例では軽度白質病変例と比較して、LDLコレステロール値と中性脂肪値が低い傾向にあり、対同側小脳比でみた脳血管反応性が低かった。

現在、ひき続き積極的に登録を進めている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yokota C, Minematsu K, Ito A, Toyoda K, Nagasawa H, Yamaguchi T Albuminuria, but not metabolic syndrome, is a significant predictor of stroke recurrence in ischemic stroke. J Neurol Sci. 277, pp50-53, 2009

Nagasawa H, Tomii Y, Yokota C, Toyoda K, Matsuoka H, Suzuki R, Minematsu K, Acute Morphological Change in an Extracranial Carotid Artery Dissection on Transcranial Doppler Ultrasonography Circulation., 118, pp1064-1065, 2008

永沢光、横田千晶、峰松一夫 血清アディポネクチン濃度の脳卒中病型による差異、脳卒中、30 (1), pp33-37, 2008

横田千晶 脳血管疾患患者における心血管疾患、心血管疾患診療のエクセレンス、日本医師会雑誌、137・特別号 (1), pp177-178, 2008

2. 学会発表

Shono Y, Kuge Y, Yokota C, Harada A, Kido S, Kokame K, Inoue H, Hotta M, Saji H, Minematsu K, Decrease in brain derived neurotrophic factor expression is associated with functional recovery in an enriched environment after experimental stroke, International Stroke Conference 2008, New Orleans, Louisiana, Feb 20-22, 2008

Yokota C, Minematsu K, Tomii Y, Naganuma M, Ito A, Nagasawa H, Yamaguchi T, Low levels of plasma soluble receptor for advanced glycation end products are associated with severe

neurological deficits at admission in acute stroke.
The 4th Korean-Japanese Joint Stroke
Conference, Fukuoka Japan, Nov 21-23, 2008

横田千晶、富井康宏、河野浩之、伊藤敦史、
峰松一夫、急性期脳卒中例における可溶性終
末糖化産物受容体(sRAGE)測定の意義、第20
回日本脳循環代謝学会総会、東京ドームホテ
ル 東京都、2008年11月6-7日

生野雄二、横田千晶、久下裕司、井上裕康、
小亀浩一、木戸慎介、原田晃名、堀田真理子、
佐治英郎、峰松一夫、Brain derived neurotrophic
factor (BDNF) の発現低下は脳虚血後の環境
刺激による神経機能回復に関係する、第20回
日本脳循環代謝学会総会、東京ドームホテル
東京都、2008年11月6-7日

富井康宏、横田千晶、福島和人、飯田秀博、
峰松一夫、ラクナ梗塞における大脳白質病変
の血圧日内変動、脳血管反応性に及ぼす影響、

第20回日本脳循環代謝学会総会 東京ドーム
ホテル 東京都、2008年11月6-7日

永沼雅基、横田千晶、林拓也、渡部浩司、
上原敏志、森脇博、武信洋平、三宅義徳、成
富博章、飯田秀博、峰松一夫、迅速PET脳血
流・酸素代謝測定法による超急性期脳梗塞の
病態把握—脳梗塞病巣およびその周辺の代謝
病態—、第20回日本脳循環代謝学会総会、東
京ドームホテル 東京都、2008年11月6-7日

G. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

QSPECT と O-15 ガス吸入法 PET との対比：
脳血流量、脳酸素代謝量、脳酸素摂取率、脳循環予備能に関して

分担研究者 森脇 博 国立循環器病センター 内科脳血管部門医長

研究要旨

慢性期の内頸動脈系の主幹動脈閉塞性病変例15例に対して、QSPECT検査とO-15ガス吸入法PET検査をほぼ同時期（検査間隔の平均2.1日）に行ない、3D-SRT法を用いて両検査を対比した。QSPECTとPETの安静時脳血流量は良好な正の相関（ $R=0.643$ 、 $P<0.0001$ ）を示したが、QSPECTは高血流域の脳血流量を過小評価する傾向がみられた。PETでのOEFが0.6以上と著明に上昇している部位は、QSPECTでの脳循環予備能が+10%以下と高度に低下している場合が多かった。ただし3D-SRT法ではPETでの脳血液量の評価が困難な例もあり、今後は症例を詰み重ねるとともに、解析方法を工夫し、両検査の臨床的意義を検討する予定である。

A. 研究目的

O-15ガス吸入法PET検査は脳循環代謝測定のgolden standardとされ、脳主幹動脈閉塞症においてmisery perfusionを示す例は、血行力学的機序により虚血性脳卒中を引き起こす可能性が高く、血行再建術の重要な指標とされている。しかし、サイクロトロンをはじめ大規模な専用装置が必要なPET検査が施行可能な施設は限られており、また一施設で検査可能な症例数も限定される。一方、SPECTを用いて安静時脳血流量とアセタゾラミド負荷時の脳循環予備能の両者を定量測定可能なQSPECT検査は、PET検査に比べ汎用性に優れ、外来での経過観察にも有用である。本研究の目的は、慢性期脳主幹動脈閉塞症でQSPECT検査とO-15ガス吸入法PET検査をほぼ同時期に行なった症例を対象に、両者の診断能を比較検討し、その臨床的意義を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は、最終発作より1ヶ月以上経過した慢性期内頸動脈系の脳主幹動脈閉塞性病変例15例である。内頸動脈または中大脳動脈の完全閉塞または70%以上の高度狭窄例で、うちわけは男性11例、女性4例、平均年齢は 66.7 ± 7.6 才である。

SPECT装置は、シーメンス社製のe.camを用い、コリメータは高分解能低エネルギー用を用い、収集マトリックスは 64×64 で行なった。I-123 IMPを用いたDual Table ARG法で、安静時とアセタゾラミド（ACZ）負荷時のSPECT収集を行ない、得られたデータをQSPECTで定量解析を行なった（ACZは17mg/kgを使用）。この結果を3D-SRTを用いて設定された関心領域のうち、小脳レベル、基底核レベルと側脳室レベルについて脳表付近のみを抽出し評価を行なった。小脳半球に左右1カ所、MCA領域の皮質領域に左右各5カ所の関心領域を設定した。PET装置は、シーメンス社製のECAT、EXACT47を用い、O-15標識ガス定常吸入法で脳血流量、脳酸素代謝量、脳酸素摂取率、脳血液量を測定した。PETの各画像を3D-SRTを用いて関心領域を設定し、SPECTと同部位の評価を行なった。QSPECTとPETの検査の間隔は6日以内（平均2.1日）で、この間に新たに虚血発作を生じた例は認めなかった。

（倫理面への配慮）

これらの検査の実施に際して、施行前に患者または患者家族に対して十分な説明を行い、いつでも同検査を拒否できること、検査を拒否しても何ら不利益を蒙らないこと、などを理解してもらおう。個人に関する情報は一

切公開公表しない。

C. 研究結果

QSPECTを用いた15症例の脳表平均血流量は、 29.5 ± 6.6 (ml/100gr/min)、ACZ負荷による脳血流量増加率（脳循環予備能）は $31.7 \pm 22.4\%$ であった。一方、PETで求めた同部位の脳血流量は 32.8 ± 7.9 (ml/100gr/min)、脳酸素代謝量は 2.89 ± 0.57 (ml/100gr/min)、脳酸素摂取率(OEF)は 0.483 ± 0.059 であった。脳血流量は 3.59 ± 1.17 (ml/100gr)であったが、脳表の静脈洞などの血管床の影響を強く受けるため、3D-SRTではノイズが大きい例や、位置のずれが大きく解析困難な例が少なからず認められた。

QSPECTで求めた脳血流量とPETで求めた脳血流量との対比では、両者は有意な強い正相関を示した ($R=0.643$, $P<0.0001$)。回帰直線は $QSPECT(CBF) = PET(CBF) \times 0.537 + 11.9$ で、PETでの脳血流量が40ml/100gr/min以上の高血流域ではQSPECTで脳血流量を過小評価する傾向がみられた。

PETで求めたパラメーター間の対比では、脳酸素代謝量は脳血流量と正相関を示し ($R=0.796$, $P<0.0001$)、OEFは脳血流量と負相関を示した (対数関数で近似、 $R=0.435$, $P<0.0001$)。

QSPECTでの安静時脳血流量とPET-OEFは、全体としては対数関数で近似される負の相関を示した ($R=0.370$, $P<0.0001$)。QSPECTでの脳循環予備能とPET-OEFとは、全体としては有意な関係は示さなかったが、OEFが0.6以上と著明に上昇している部位は、脳循環予備能が+10%以下と高度に低下していることが多くみられた。一方、OEFが0.52~0.6の中等度上昇例では、脳循環予備能にばらつきがみられた。

D. 考察

今回は、3D-SRTを用いて、QSPECTとPETでの脳循環代謝諸量との対比を行なった。QSPECTとPETの安静時脳血流量は良好な正の相関を示したが、高血流領域ではQSPECTで脳血流量を過小評価する傾向がみられた。また一般に脳灌流圧が低下した際に、最も鋭

敏に変化するPETでの脳血液量を、今回用いた3D-SRT法では評価困難な例がみられ、関心領域の設定も含めた解析法の工夫が必要と思われた。異なる装置で別の日に行なうQSPECTとPET検査の結果を詳細に対比するためには、MRIとの重ね合わせを含めて、位置合わせや脳萎縮の補正を行なう必要があると考えられた。

また臨床面からは、QSPECT検査やPET検査で得られるパラメーターの中で、脳梗塞の再発や認知機能の低下など、予後予測に有用なマーカーを見極めることが大切である。その上で、1) 内頸動脈内膜剥離術やバイパス手術などの外科的治療、2) スタチンやある種の降圧剤など脳保護作用を有する薬剤投与や危険因子の管理などの内科的治療、によって改善する治療可能な因子を抽出する必要がある。

今後は症例を積み重ねて、QSPECTで得られる安静時脳血流量と脳循環予備能から、脳循環代謝測定のgolden standardとされるPETでの脳血流量、脳酸素代謝量、脳血液量、脳酸素摂取率(OEF)をどこまで推定可能か検討し、QSPECTでの脳血流量と脳循環予備能の定量測定の意義を明らかにする予定である。

E. 結論

慢性期の内頸動脈系の主幹動脈閉塞症に対して、QSPECT検査とO-15ガス吸入法PET検査をほぼ同時期（検査間隔の平均2.1日）に施行した15例を対象に、3D-SRT法を用いて両検査を比較検討した。QSPECTは脳血流量および脳循環予備能の定量的測定法として有用であることが示唆された。ただし3D-SRT法では脳血液量の評価が困難な例もあり、解析方法の工夫が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし