

## ① PET/SPECTの原理

PETおよびSPECTを用いた核医学診断の基本は、放射線を放出する放射性薬剤を被検者に投与し、その薬剤から出てくる放射線を体外にある放射線検出器で検出し、薬剤の体内分布を画像化することである。PETとSPECTは、見ている放射線が異なる。

### 1) PET/SPECTで用いられる放射線

PETで用いる陽電子 (positron) は正の電荷をもつ電子で、電子と結合し、電子対消滅を起こす。この際に、2本の511 keVの $\gamma$ 線が反対の方向に放出される。この2本の $\gamma$ 線を同時計測することにより、放射性薬剤がどの線上に存在するかを決める (図1 A)。一方、SPECTでは、鉛などの $\gamma$ 線の透過率が低い金属をスリット上に並べたコリメータを通して放射線を検出することにより、 $\gamma$ 線が飛んできた方向を同定する (図1 B)。

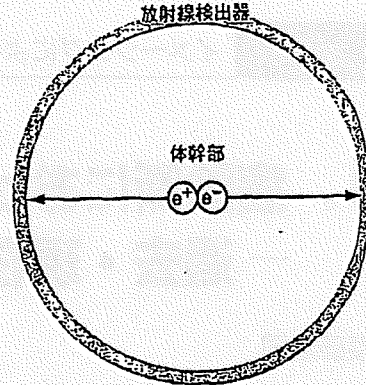
### 2) PET/SPECTにおける放射線検出

この図に示すように、多くのPET装置は、円環状に放射線検出器を並べており、SPECT装置では、板状の放射線検出器を体幹部周辺で回転させる機構をもつ。PETはSPECTのような物理的コリメータを必要とせず、感度の点でSPECTに比べ優位である。PET/SPECTで用いられる放射線検出器は、主にシンチレータが用いられる。シンチレータは $\gamma$ 線のエネルギーを蛍光に変換し、それを増幅させて放射線計測を行う。PET/SPECTとも、X線CTと同様の方法で、投影データを逆投影することにより体内の薬剤分布を示す断層像を得る。その際、 $\gamma$ 線の体内における吸収や散乱などの補正も行うことが、定量性の高い画像を得るためには重要である。

### 3) PET/SPECTで用いられる放射性核種

放射性核種を特定の薬剤にラベルすることにより、その薬剤特有の体内分布、体内動態を見ることができ。PETで用いる核種は主に $^{11}\text{C}$  (半減期20.4分)、 $^{18}\text{F}$  (半減期110分)、 $^{13}\text{N}$  (半減期9.7分)、 $^{15}\text{O}$  (半減期2分)の4種類であるが、通常はサイクロトロンとよばれる粒子加速器を用いて生成される。半減期が短いため、PET施設は、サイクロトロンおよび薬剤合成をするための施設が必要となる。一方、SPECT検査で用いられる核種は、 $^{67}\text{Ga}$  (半減期3.26日)、 $^{123}\text{I}$  (半減期13.2時間)、 $^{111}\text{In}$  (半減期2.81日)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (半減期

A) PET



B) SPECT

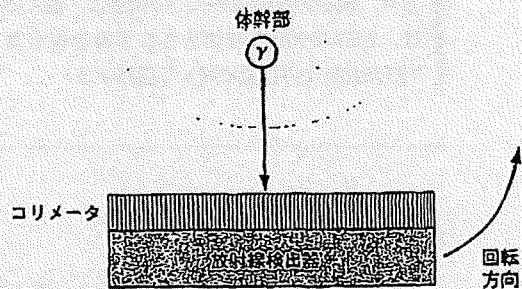


図1 A) PETおよびB) SPECTの原理

PETでは、陽電子 ( $e^+$ ) が電子 ( $e^-$ ) と結合して対向する2本の $\gamma$ 線を放出する。それを円環上の放射線検出器で同時計測することにより、放射性薬剤がどの線上にあるかを決める。SPECTでは、コリメータにより、検出した $\gamma$ 線の方向が決められる。

6.01時間)、 $^{201}\text{Tl}$  (半減期3.04日)などが用いられている。半減期は比較的長く、製薬会社から購入して用いる。PETで測定する $\gamma$ 線は511 keVに限られるが、SPECTでは、さまざまなエネルギーの $\gamma$ 線を放出する放射性核種を用いることができる。

### 4) 放射性腫瘍マーカー

$^{18}\text{F}$ -FDGに代表される腫瘍マーカーとよばれる放射性薬剤は、正常組織に比べ、腫瘍に非常に高濃度に取り込まれる特性をもっており、この特性を利用してPET/SPECT画像で高カウントの部位を特定することにより、腫瘍の検索を行える。表1にPET/SPECTで用いられる腫瘍マーカーの例を示す。原理上、X線

表1 PET/SPECT で用いられる腫瘍マーカーの例

	薬剤	備考
PET	$^{18}\text{F}$ -FDG	PET 用腫瘍マーカーで唯一国内で保険適用
	$^{11}\text{C}$ -メチオニン	アミノ酸, 脳腫瘍
	$^{18}\text{F}$ -FLT	核酸, 脳腫瘍
	$^{11}\text{C}$ -コリン	脂質代謝, 脳腫瘍
	$^{18}\text{F}$ -FMISO	低酸素細胞イメージング
SPECT	$^{67}\text{Ga}$ -クエン酸	乳癌, 肺癌, 悪性リンパ腫, 炎症
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TcO $_4^-$	脳腫瘍
	$^{201}\text{Tl}$ -塩化タリウム	脳, 甲状腺, 肺, 骨, 軟部, 縦隔腫瘍
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI	腫瘍増殖イメージング, 副甲状腺腫瘍
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -スズコロイド	肝腫瘍, 肝臓癌, 脾腫
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA	腎腫瘍
	$^{125}\text{I}$ -MIBG	褐色細胞腫

CT画像やMRI画像に比べ、空間分解能、時間分解能は劣るものの、X線CT画像が形態画像とよばれるのに対し、PET/SPECT画像が機能画像とよばれるように、腫瘍による組織の形態学的変化の前に起こる質的变化を捉えることができる。

現在、PETで最も使われている薬剤である $^{18}\text{F}$ -FDGは体内で、グルコーストランスポーターを介して細胞内に取り込まれる。細胞内では、グルコースと同様にリン酸化されるが、それ以降の代謝を受けず、細胞内に留まるため、 $^{18}\text{F}$ -FDGをイメージングすることにより、糖代謝の盛んな腫瘍の同定に有効である。

## 2 PET/SPECTの歴史

### 1) 装置の開発

PETやSPECTとも1960年代ごろから、その原型となる装置はできていたが、画像再構成法はまだ未完成であった。1971年にHounsfieldがX線CTの原理を発表したが、これに端を発して、1970年代前半には、現在のPET/SPECTと原理を同じくする装置が開発された。1977年には最初の全身撮像用のPETカメラが市場に投入され、現在のPETカメラ同様に全身の放射性薬剤の分布が観測できるようになった。

### i) シンチレータ

SPECT用のシンチレータとして、昔から現在までNaI (Tl) 結晶がもっとも一般的である。一方、PET用のシンチレータは、SPECTよりも高いエネルギーの $\gamma$ 線を補足しなければならず、それに合わせた結晶の開発が続けられてきている。BGO ( $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ ) は、NaI (Tl) よりも密度が高く、高いエネルギーの $\gamma$ 線に対する感度が高いため、1980年以降のPETでは主流となった。1990年代後半に入り、LSO ( $\text{Lu}_2(\text{SiO}_4)\text{O}$ ) を用いた商用PETカメラが出現した。LSOはBGOよりも発光量が高く、時間分解能に優れた結晶である<sup>1)</sup>。図2にはBGOを用いたECAT HRカメラとLSOを用いたMicroPETカメラによる同一サルの頭部 $^{18}\text{F}$ -FDG画像を示す。日本の日立化成はLSO同様の高いパフォーマンスをもつGSO ( $\text{Gd}_2(\text{SiO}_4)\text{O}$ ) 結晶を開発し、GSOを搭載したPETカメラも現在、広く普及している<sup>2)</sup>。

### ii) 撮像用カメラ

FDG-PETによる癌診断では、全身の撮像を行い、腫瘍の有無、癌の転移の有無を診断するのが通常である。しかし、全身撮像用といっても、PETカメラの体軸方向の厚さはせいぜい30 cmほどであり、全身を撮像するためには、カメラあるいはベットを移動させて、複数回に分けて撮像しなければならない。そのため、感度が高く、一位置における撮像時間が短くてすむようなカメラが望まれる。

1990年代前半のPET装置は、セプタとよばれる検出器リング間のしきいがあり、画像再構成も二次元的に行われてきたが、英国ハマスミス病院のグループが、このセプタを取り外した3D-PETカメラを開発した<sup>3)</sup>。この3D-PETにより、大幅な感度の上昇が図れた(図3)、現在、市販されているPETカメラは、この三次元収集が可能となっている。さらに、島津製作所のPETカメラは連続的にベットを動かし、撮像時間の短縮化を図っている<sup>4)</sup>。

### iii) PET/CT装置へ

今日の世界的なFDG-PET検査の普及は、PETとX線CT装置を組合わせたPET/CT装置によるところが大きい。PET/SPECT画像は、解剖学的情報に乏しい。一方、X線CT画像は高い空間分解能で解剖学的情報を提供する。この2つの画像を重ね合わせ表示することにより、病変部の解剖学的な位置や正常組織

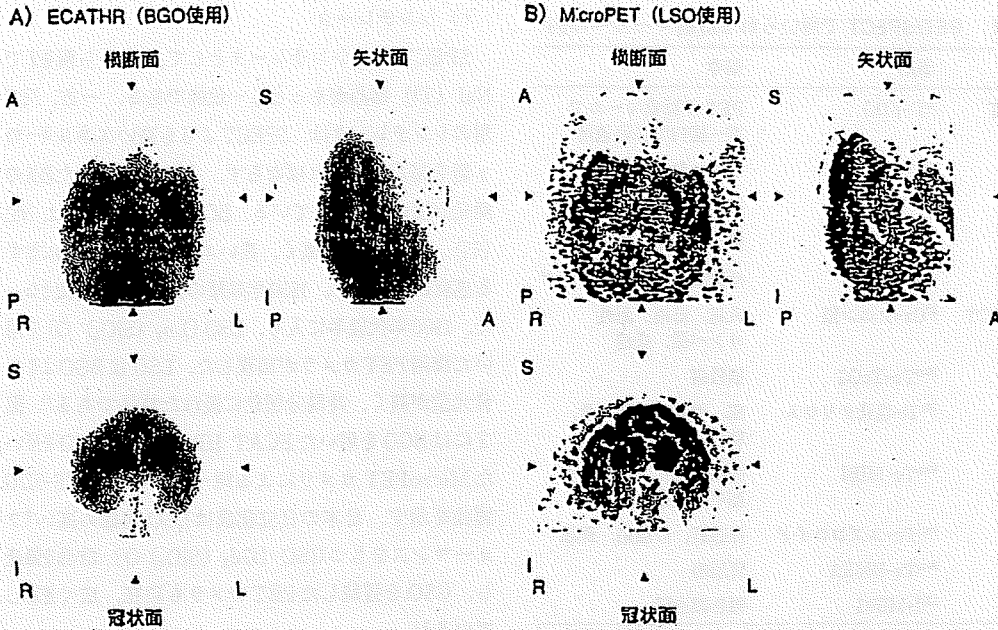


図2 A) ECAT HRとB) MicroPETによる同一サルの頭部<sup>18</sup>F-FDG画像  
三断面(横断面, 矢状面, 冠状面)を提示。図中, L, R, A, P, S, Iはそれぞれleft (左), right (右), anterior (前), posterior (後), superior (上), inferior (下)を示す

との境界を特定することが可能となる。さらに、X線CT画像は、 $\gamma$ 線の体内における吸収の割合を推定するのに利用できるため、PET単体装置で行っていた、吸収補正のための外部線源を用いたトランスマッション撮像を必要としなくなり、検査のスループットの向上が図れる。

1990年代最初にはSPECTとX線3CTを組合わせたハイブリット装置が報告されている<sup>5)</sup>。そして、現在のPET/CT装置のプロトタイプが2000年に報告された<sup>6)</sup>。その後、医療機器各社がPET/CT装置を発表し、現在の普及に至っている。

## 2) ソフトウェアの開発

PET/SPECT画像の画像再構成法として、X線CT同様、FBP法が一般に使われてきたが、FBP法で画像再構成した画像には、ストリークアーチファクトとよばれる放射状のアーチファクトが画像上に現れるという問題がある。これを改善したのが、OSEM法<sup>7)</sup>とよばれる、統計モデルに基づいた画像再構成法である<sup>7)</sup>。OSEM法では、繰り返し計算を行うため、FBP法に比べて、計算時間が多くかかるが、近年の

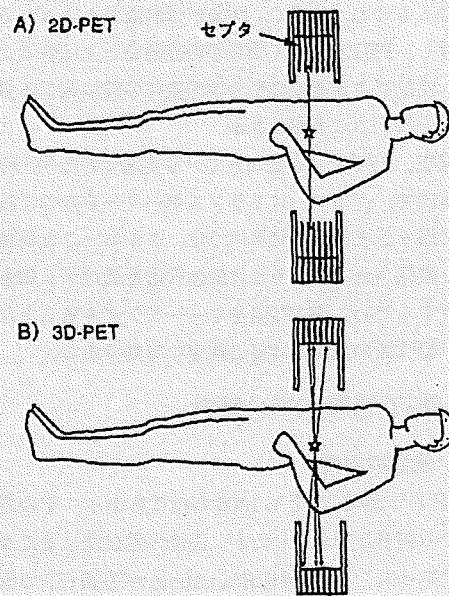


図3 A) 2D-PETとB) 3D-PETの違いを示す概念図  
3D-PETでは、セプタが存在せず、斜めに入射してくる $\gamma$ 線も検出する

コンピュータの進歩により、OSEM法がルーチンで使われるようになった。PETの3D化に伴い、データ量も飛躍的に増えたが、FORE法<sup>8)</sup> <sup>9)</sup>により、三次元データの二次元化に成功し、実用に耐える処理速度となった。

### 3) 腫瘍マーカーの開発

<sup>18</sup>F-FDGの合成法は1978年にブルックヘブン研究所の井戸らのグループによって初めて報告された。同じくブルックヘブンで<sup>18</sup>F-FDGの腫瘍への取り込みが示唆され<sup>9)</sup>、FDG-PET検査の先駆けとなった。現在では<sup>18</sup>F-FDGの自動合成装置が商用化され、広く普及している。さらに、日本国内では、2005年に<sup>18</sup>F-FDGの商用供給がはじまり、今までPET施設で必須であったサイクロトロン・薬剤合成施設がなくともPET検査ができるようになった。<sup>18</sup>F-FDGは多くの腫瘍に対して、取り込みの上昇がみられるが、腫瘍の中には<sup>18</sup>F-FDGの取り込みがみられないものもあり、さらに、炎症部位、脳、心臓など、腫瘍以外の部位の集積もあり、読影の際には注意が必要である。

また、<sup>18</sup>F-FDGは尿排泄されるため、腎臓など膀胱に近い臓器は検出が難しい。<sup>11</sup>Cメチオニンはアミノ酸トランスポートにより腫瘍に集積し、<sup>18</sup>F-FDG同様古くから利用されている。脳への取り込みが低いため、脳腫瘍への適用が多く報告されている<sup>10)</sup>。その他にも、<sup>11</sup>Cコリン、<sup>18</sup>F-FLTなど、多くの腫瘍マーカーがポストFDGとして開発されているが<sup>11)</sup>、画質の高さ、適用範囲の広さ、合成の簡便さなどFDGの優位性は高く、一般化までには至っていない。

## 3 今後のPET/SPECTにかかわる技術開発

### 1) 装置の開発

シンチレータの開発は、現在でも着力的に行われている。特に、LaBr<sub>3</sub>などCeを添加したクリスタルが高いエネルギー分解能と時間分解能で注目を集めており、多くの研究者によって研究が進められている。さらに、最近では、シンチレータの代わりに半導体検出器を用いたPET/SPECTも開発されつつあり<sup>12)</sup>、大幅な装置の小型化が期待される。時間分解能が高いクリスタルを用いることによって、TOF (time-of-flight) PETとよばれる、2本の511 keVのγ線の到達時間の差から、場所を特定する技術が、注目を集めてい

る。TOFPETを用いることにより、画質の向上が期待される<sup>13)</sup>。現在のPET/SPECTによる癌診断は全身を撮ることを前提にしているが、高性能の放射線検出器を用いて、非常に高い分解能で特定の癌を捉える装置(例えば、乳癌専用機<sup>14)</sup>)が研究開発されてきており、いずれ市場に登場する可能性もある。現在、ドイツを中心にPETとMRI装置を組合わせた臨床用ハイブリット装置の研究開発が進んでいる。この装置により、X線CT装置が苦手としている軟組織の描出に威力を発すると期待される。

### 2) ソフトウェアの開発

PET/CT装置により、PET画像とX線CT画像の重ね合わせが容易になり、診断能の向上に大きく貢献している。しかし、PETの撮像時間は数分のオーダーであるのに対し、X線CTの撮像時間は数秒で終了する。このため、特に、呼吸による胸部の動きのために、画像の重ね合わせがうまくいかない場合がある。このため、ソフトウェアを用いた非線形の位置合わせの研究が続けられている<sup>15)</sup>。

PET/CTの出現により、PETによる診断方法は大きく変わった。今後も、PETの高空間分解能化、X線CTのさらなるマルチスライス化で、画像量は大幅に増えていくであろう。これにより、逆に心配なのは、読影医の負担が増えることによる見落としである。そこで、コンピュータによる自動診断(CAD)が徐々にではあるが、現実のものとなりつつある<sup>16)</sup>。

### 3) 腫瘍マーカーの開発

*in vitro*と臨床をつなげる技術として“分子イメージング”という分野が最近注目を集めており<sup>17)</sup>、生体内の分子を見るさまざまなプローブが開発されてきている。PET/SPECTでは、特定の遺伝子の発現をモ

#### ※1 OSEM法

統計学的画像再構成法の1つ。最尤推定期待値最大化法において、データをサブセットすることにより、計算を高速化した方法。ノイズの少ない再構成画像が高速にできることにより、多くのPET/SPECT装置で実装されている。

#### ※2 FORE法

PETの三次元データを二次元データに変換する手法の1つ。対向する検出器でないデータをフーリエ空間における“周波数と距離の関係”を用いて対向する検出器のデータに近似することにより実現している。大幅なデータ圧縮、計算速度の向上が図れる。

ニターできるレポーター遺伝子プローブの開発が世界的に行われている。このプローブにより、遺伝子治療のモニタリングが可能となり、今後の癌診断に新たな扉を開く可能性をもつ。

### おわりに

以上、見てきたようにPET/SPECT技術は、さまざまな分野の複合領域であり、分野の異なる基礎研究者の地道な研究が技術の礎になって、ゆっくりと発展してきた。しかし、近年、PET癌検診の一般化に伴い、今までの地道な研究とは異なる潮流ができてきた。この流れが、基礎研究の活性化を促し、臨床へのより速やかな応用につながることを願う。

### 文献

- 1) Wienhard, K. et al. : IEEE Trans. Nucl. Sci., 49 : 104-110, 2002
- 2) Surti, S. & Karp, J. : J. Nucl. Med., 45 : 1040-1049, 2004
- 3) Townsend, D. et al. : IEEE Trans. Nucl. Sci., 36 : 1056-1065, 1989
- 4) Kitamura, K. et al. : Phys. Med. Biol., 47 : 2705-2712, 2002
- 5) Lang, T. et al. : J. Nucl. Med., 33 : 1881-1887, 1992
- 6) Beyer, T. et al. : J. Nucl. Med., 41 : 1369-1379, 2000
- 7) Hudson, H. & Larkin, R. : IEEE Trans. Med. Imaging : 100-108, 1994
- 8) Defrise, M. et al. : IEEE Trans. Med. Imaging, 16 : 145-158, 1997
- 9) Som, P. et al. : J. Nucl. Med., 21 : 670-675, 1980
- 10) Kubota, K. : Ann. Nucl. Med., 15 : 471-486, 2001
- 11) Oriuchi, N. et al. : Cancer Sci., 97 : 1291-1297, 2006
- 12) Ishii, K. et al. : Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., 576 : 435-440, 2007
- 13) Surti, S. et al. : J. Nucl. Med., 48 : 471-480, 2007
- 14) Brzymialkiewicz, C. et al. : IEEE Trans. Med. Imaging, 24 : 868-877, 2005
- 15) Dawood, M. et al. : IEEE Trans. Med. Imaging, 25 : 476-485, 2006
- 16) Nie, Y. et al. : J. Nucl. Med., 47 : 1075-1080, 2006
- 17) Weissleder, R. : Science, 312 : 1168-1171, 2006

### <著者プロフィール>

波部浩司：1995年東北大学大学院工学科卒業，博士（工学）。'93年英国ハマースミス病院MRCサイクロトロンユニット，'97～'99年米国NIHPET部門に留学。'95年より国立循環器病センター研究所勤務。トレーサー動態解析，画像処理などPET/SPECTにかかわる研究を続けてきた。2004年より国立循環器病センター研究所内に先進医工学センターが設立，分子イメージング関連の研究に従事する。

## 小動物イメージングの最近の動向

渡部浩司\* 寺本 昇\* 合瀬恭幸\* 銭谷 勉\*

### はじめに

昨今、ガンや心臓病、神経疾患などのさまざまな疾患にかかわる創薬や治療の分野で、前臨床研究として小動物モデルを用いた *in vivo* イメージング、いわゆる“分子イメージング”が大きく注目を集めている。特に、PET (positron emission tomography) や SPECT (single photon emission computed tomography) 装置は高い感度を持ち、分子イメージングの装置として大きな役割をはたしている。本稿では、分子イメージングのツールとして脚光を浴びている PET や SPECT 装置を中心に、小動物イメージングの概説を行い、最近の小動物イメージングの動向に関して述べたい。

### 1. 分子イメージング

21 世紀に入り、ヒトゲノム解析が完了したのを受けて、ライフサイエンスでは、ポスト・ゲノム科学という新しい潮流が生まれた。その一つの流れとして発生したのが“分子イメージング”という概念である。生体内の分子の分布、挙動を画像化することにより、試験管内の実験と実際の生体内に起こっていることを橋渡しする役割を担う。分子イメージングにより、創薬の迅速化・低コスト化や、テーラメード医療、遺伝子治療、再生医療などに代表される新しい病気の診断・治療法の開発に大きく貢献するといわれている。2002 年、2 つ

の関連学会 (Society for Molecular Imaging, The Academy of Molecular Imaging) が設立し、日本においても 2006 年に日本分子イメージング学会が設立されるなど、非常に新しい分野といえるが、PET や SPECT などの核医学イメージングでは、ターゲットとなる分子を放射性薬剤でラベルすることにより、生体内の分子をイメージングしてきたわけで、それ自体は非常に歴史が古い。近年、小動物用 PET, SPECT の進歩、MRI、光学イメージングの急速な発展、新しいプローブの開発などがあいまって、それらの複合技術的な概念として分子イメージングという分野が発展してきたといえる。

通常、遺伝子改変や病態モデル動物はマウスやラットなどの小動物に対して行われおり、生きたまま、小動物内の分子をイメージングする技術は、分子イメージングにおいて、大きな骨格をなす。表 1 に、さまざまな分子イメージング装置の特徴を示すが、それぞれの長所短所があり、それぞれの特徴に合わせた利用を行うことが重要である。光学イメージングは、近年、発展がめざましく、小動物イメージングにおいても、今後主軸となる技術となるであろう。ただし、光の特性上、生体深部のイメージングはむずかしく小動物に限られた技術といえる。一方、PET や SPECT 装置のような核医学装置は、小動物イメージングでも、臨床イメージングでも、原理的にはまったく等しく、分子イメージングの最終的なゴールは、あくまでもヒトであることを考えると、分

\* H. Watabe, N. Teramoto, Y. Ose, T. Zeniya 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 (索引用語: 小動物イメージング)

表1 さまざまな分子イメージング装置の特徴

装置	空間分解能	時間分解能	三次元	感度	定量性
PET	△	△	○	◎	◎
SPECT	○	△	○	○	○
MRI	◎	○	○	△	△
光	△	◎	△	◎	△

子イメージングにおける核医学装置の役割は大きい。

## 2. 小動物イメージング

上に述べたように、小動物用核医学装置も、臨床用核医学装置とは原理的にまったく同じであるが、小動物を撮像する故に考慮しなければならない点は、臨床装置と異なる。

### 1) 空間分解能

マウスで体重が数十グラム、ラットで数百グラムと、ヒトに比べて1/100～1/1,000以下の小さなものを撮像する必要がある。そのため、高い空間分解能が要求される。例えば、臨床で利用されているPETは、6mm程度の空間分解能(FWHM)を持つが、この装置で得られた画像と同等の空間分解能でラットを撮像したければ1/10以下の空間分解能、つまり0.6mm以下の空間分解能が必要となる。核医学装置は、定量性が高いとしばしばいわれるが、部分容積効果(装置の空間分解能よりも小さい対象物を撮像することにより発生する測定値の過小評価)の影響は小動物イメージングにおいて、ヒトよりも大きな問題となり、定量をする際には考慮する必要がある。

### 2) 感度

小動物用装置の場合、検出器と対象物との距離は臨床装置よりも、近づけることができるため、感度の観点では優位に働く。一方、上に述べたように、空間分解能を臨床装置よりも一桁以上向上させるがため、再構成画像の一画素の体積は小さくなり、感度は下がる方向に働く。ある程度の感度を担保しつつ、空間分解能を高める技術が分子イメージングでは重要である。

感度の良し悪しは、画質に効いてくる。投与放射線量を増やすことにより、画質の向上を計ることは可能であるが、投与量(放射能および体積)に注意を払う必要がある。ヒトにおいては、わずかな量でも、ラット

やマウスに換算すると多量ということになる。投与放射線量が多ければ、放射性障害の可能性もありうるし、投与体積によって、生理状態が大きく変化する(図1)。

### 3) 定量解析

PETやSPECTデータから、血流量、結合能などの定量的なパラメータを得るためには、コンパートメント解析やグラフ解析など、トレーサーの動態解析を行う必要がある<sup>1)</sup>。ただし、PETやSPECTデータが適切に補正されていることが前提となっている。光子の減衰、散乱の影響は、対象物が小さいため、ヒトの場合に比べて小さいが、放射能の絶対量を求めるためには、臨床装置同様、クロスキャリブレーションを行う必要がある。

一般に、トレーサーの動態解析を行う場合、入力関数と呼ばれる、動脈中の放射能濃度の投与時からの時間変化が必要となる。ヒトの場合、通常、腕の動脈に穿刺し、PET/SPECT撮像中にマニュアルで頻回採血やポンプを用いた連続採血を行って入力関数を得る<sup>2)</sup>。ラットやマウスの血液量は、体重同様、ヒトと比べて、少量のため、採血量が多くなると、貧血を起し、生理状態も大きく変化する。そのため、最低限の採血量に抑える必要がある。そのため、動脈と静脈を短絡させるAVシャント術を施し、そこから入力関数を得る方法(図2)やβマイクロプローブを用いる方法<sup>3)</sup>などが提案されている。心筋機能の定量では、撮像された左心室から入力関数を得る方法が用いられる<sup>4)</sup>。しかし、これらの方法で得られる入力関数はあくまでも全血の放射能濃度であり、放射性薬剤が体内で代謝される場合、代謝産物の定量も行う必要がある。微量の血液中の代謝産物の定量は非常に困難である。このため、あらかじめ、複数の同一動物で測定した平均入力関数を用いる方法や、入力関数の代わりにリファレンス領域<sup>5)</sup>を用いる方法がしばしば使われる。

得られたパラメータの解釈をする際には、ヒトとの違

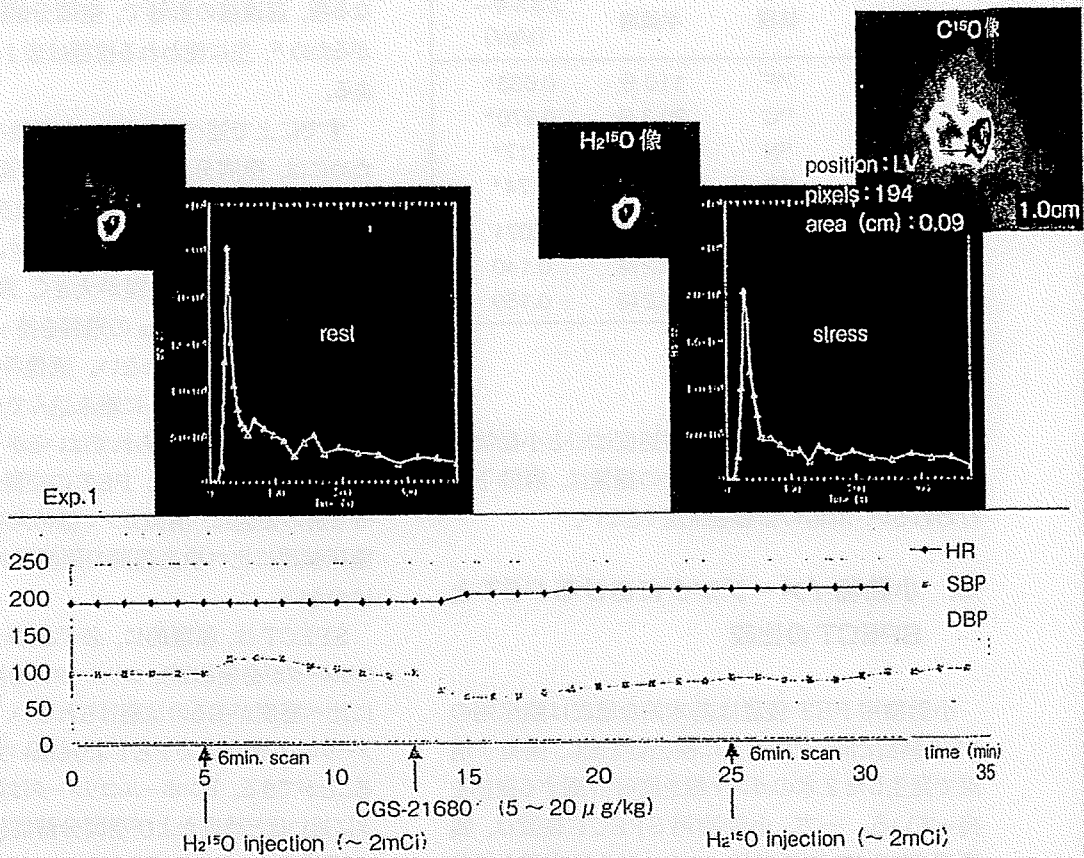


図1 microPETを用いた心筋血流量の測定  
<sup>15</sup>O 水を投与することにより、血圧が大きく変化する。

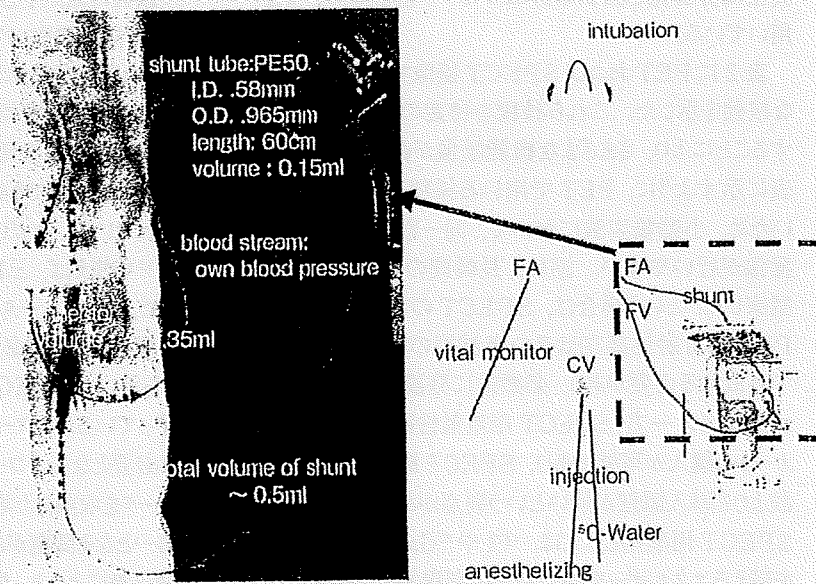


図2 AV シャントのラインから入力関数を得る



表2 PET および SPECT で用いられる主な核種

装置	核種	半減期	エネルギー (MeV)
PET	$^{18}\text{F}$	110 分	0.633*
	$^{11}\text{C}$	20.3 分	0.970*
	$^{13}\text{N}$	9.97 分	1.17*
	$^{15}\text{O}$	123 秒	1.74*
SPECT	$^{201}\text{Tl}$	3.04 日	0.071
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6.02 時	0.140
	$^{123}\text{I}$	13.2 時	0.159

\*: 最大エネルギーを示す。

いを考慮する必要がある。代謝速度はヒトと小動物では大きく異なる。通常、小動物の撮像は、麻酔下で行われるが、麻酔の影響も無視できない。

### 3. 小動物イメージングにおける PET と SPECT の比較

小動物用 PET 装置は基本的な構成は臨床用の PET 装置と同じリング上に検出器を配し、陽電子消滅で発生した 2 本のガンマ線を同時計測する機構を持っている。一方、小動物用 SPECT 装置は、臨床用 SPECT 装置同様、フラット型の検出器を対象物の周りで回転させ、体内から発生するガンマ線をコリメータを通してとらえる方式がほとんどである。しかし、高空間分解能を図るためにピンホール型のコリメータを用いている。

表 2 に PET および SPECT 撮像で用いられる主な核種を示した。これら核種を特定の薬剤にラベルすることにより、さまざまな機能画像が得られる。この表に示すように、PET で用いる核種は半減期が短いため、小動物実験において、同一個体の繰り返し撮像が行いやすい。逆に、長時間の薬剤の動態を観察したいという場合は、SPECT の方が適している。PET 用放射性薬剤はその半減期の短さから、自前で合成する必要があり、必然的に施設全体の規模が大きくなる。一方、SPECT 用放射性薬剤は製薬メーカーから購入が可能であり、SPECT 施設は PET 施設よりも導入障壁が低いという利点がある。臨床用の SPECT 用薬剤としては、 $^{131}\text{I}$  や  $^{67}\text{Ga}$  など、300keV を越えるエネルギーを持つ核種も利用されているが、ピ

ンホールコリメータの場合、ガンマ線のエネルギーが高くなる程、透過線の影響で、空間分解能の悪化につながるため<sup>6)</sup>、主に使われる核種は表 2 にあげた核種である。

すでに上で述べたように、小動物のイメージングのためには、空間分解能をできるだけ高くする必要があるが、PET の原理上、陽電子の飛程があるため、空間分解能に限界がある。表 2 に示すようにエネルギーが大きいほど、この飛程が大きくなり、例えば、 $^{15}\text{O}$  の場合、水中で最大 2.5mm の飛程を持っており、空間分解能の劣化は避けられない。画像再構成時に、この陽電子の飛程をモデルに組み込んで、空間分解能の向上を図る試みも進められてはいるが<sup>7)</sup>、まだ、実用レベルには達していない。PET の空間分解能を悪化させる別の要因に、消滅ガンマ線の角度揺動があるが、臨床装置に比べ検出器間の距離が小さいため、影響は少ない。

SPECT は、原理的に、必ずなにかしらの物理的なコリメータが必要となり、コリメータの必要としない PET に比べ感度が劣るのは避けられない。その反面、コリメータの工夫次第で PET よりも高い空間分解能を得ることができる。ピンホールコリメータは対象物がコリメータに近いほど感度および空間分解能を高くできるので、小動物イメージングに適したコリメータといえる。感度が低いという問題は、複数のコリメータを利用することにより克服する試みが行われている。

以前の臨床 PET 装置はセプタと呼ばれる検出器リングと検出器リングの間に置かれた遮蔽体を持ち、斜めから入射するガンマ線を無視した二次元データの収集を行うことが可能であったが、最近の装置は、このセプタがなく、三次元収集が当然となっている。小動物用 PET 装置でも感度の点で有利な三次元収集が行われている。ただし、FORE (fourier rebinning) 技術<sup>8)</sup>を使えば、三次元データを容易に二次元化できるため、コンピュータ資源が大量に必要な三次元画像再構成法を使う必要はない。一方、ピンホールコリメータを用いた SPECT 装置は原理上、三次元収集を行っているが、コーンビーム型の三次元画像再構成法が必要となる。コーンビーム型データで単一の軌道でデータを収集した場合、体軸方向の空間分解能が不均一となる問題があるが、ヘリカル軌道による収集や 2 軸収集により<sup>9)</sup>、体軸方向に均一な空間分解能を得

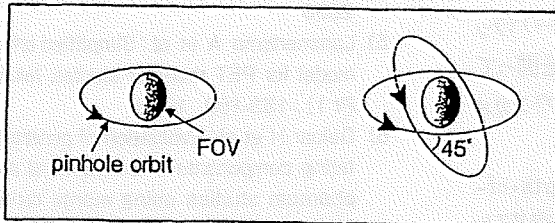


図3 ピンホール SPECT 画像再構成  
2軸収集により、体軸方向に均一な空間分解能を得ることができる(図3)。

#### 4. 最近の小動物用 PET 装置および小動物用 SPECT 装置

臨床用の PET および SPECT 装置は日本国内では島津製作所の PET 装置が普及しているものの、世界的にみると、GE 社、Siemens 社、Philips 社の三社の寡占状態である。しかし、小動物イメージングに目を向けると、多くの大学で研究が続けられており、さまざまなメーカーが装置を販売している(表3)。

上に述べたように、小動物イメージングでは、感度を維持しつつ、空間分解能をできるだけ小さくする必

要があり、そのための工夫が多くの装置で行われている。PET 用の検出器クリスタルとして、以前は BGO がほとんどであったが、発光量が小さく、発光減衰時間が長いという問題があった。小動物用 PET 装置としては、これらの問題を改善する LSO, GSO など、BGO 以外の検出クリスタルを用いる装置がほとんどである。最近では、LaBr<sub>3</sub> などに Ce をドーパしたクリスタルが高いエネルギー分解能で注目を集めており、多くの研究者によって研究が進められている。さらに、エネルギー分解能が高い、半導体検出器を用いた装置が実用化段階になってきた<sup>10)</sup>。SPECT においても、CZT 半導体を用いた装置が実用化されており、その高エネルギー分解能から SPECT のメリットである異核種同時投与を実現できる。浜松ホトニクス製の位置検出型光電子増倍管 (PS-PMT) の進歩も高空間分解能に寄与している。また、APD (avalanche photodiode)<sup>11)</sup> は、小型化が可能で、高空間分解能が図れることで近年、注目されている。

ピンホール型の SPECT の感度を上げるための工夫として、複数のピンホールを持ったコリメータを利用する方法がいくつかの研究グループで研究されてお

表3 市販されている主な小動物用核医学装置

モダリティ	メーカー	機種名	特長
PET	Advanced Molecular Imaging	labPET	avalanche photodiode, 1.1mm spatial resolution
	Gamma Medica-Ideas	X-PET	10% sensivity, 11.8cm axial, field of view
	GE Healthcare	Explore Vista	DOI (GSO/LYSO)
	Oxfors Positron Systems	quad-HIDAC	Multiwire propotional chamber
	Philips Medical	MOSAIC	GSO detector, Continuous ring
	Siemens Medical Solutions	microPET	LSO detector
SPECT	Bioscan-Ideas	NanoSPECT/CT	multiple pinhole (overlapped), helical scan
	Gamma Medica-Ideas	X-SPECT	CZT detector
	Molecular Imaging Laboratories	U-SPECT	stationary detector, 0.35 mm spational resolution
	NeuroPhysics Corporation	MollyQ	10042 tapered-hole collimators
PET/SPECT/CT	Gamma Medica-Ideas Siemens Medical Solutions	FLEX Triumph Inveon	

り、実際に実用化もされている。Schrammらの方法は<sup>12)</sup>、複数のピンホールコリメータの視野のオーバーラップを許容することにより、さらなる感度の向上を図っている。物理的なコリメータを必要としないコンプトンカメラ技術<sup>13)</sup>を利用した装置も実現しつつある。

PETで用いられる技術として、DOI (depth-of-interaction) 技術は、深さ方向の位置情報を得ることにより、近接撮像をしても、空間分解能の劣化を防ぐことができるため小動物イメージングとして都合がよい。GE社の小動物用PET装置が商用機として実用化されており、日本国内では、4層のDOI技術を用いたjPET-RDの研究が進められている<sup>14)</sup>。

PETとX線CTを組み合わせた臨床装置は、すでに臨床PET装置では、主流となっているが、小動物イメージングにおいても、PET、SPECT、X線CTを組み合わせた装置が商用化している。現在は、まだ研究段階であるが、強磁場においても放射線検出が可能な半導体検出器やAPDを用いて、MRIとPETを組み合わせた装置の開発が進められており、いずれ商品化するであろう。

## おわりに

小動物イメージング装置は、投資規模が臨床装置よりも小さいため、最先端の研究結果が、そのまま商業装置として世に出るケースが多い。そのため、今後も斬新なアイデアを持つ装置が多く出現するであろう。その一方で、本稿で概説したように、小動物イメージングのための核医学装置は、すでに多く存在している。今後は、小動物イメージングの開発のフェーズから、これら既存装置を用いて、どのように応用領域を広げていくかが、装置開発者および利用者に求められている。

## 文献

- 1) Watabe H et al: PET kinetic analysis-compartmental model. *Ann Nucl Med* 20: 583-589, 2006
- 2) Kudomi N et al: Development of a GSO detector assembly for a continuous blood sampling system. *IEEE Trans Nucl Sci* 50: 70-73, 2003
- 3) Pain F et al: Arterial input function measurement without blood sampling using a beta-microprobe in rats. *J Nucl Med* 45: 1577-1582, 2004
- 4) Herrero P et al: Assessment of myocardial blood flow using <sup>15</sup>O-water and 1-<sup>11</sup>C-acetate in rats

- with small-animal PET. *J Nucl Med* 47: 477-485, 2006
- 5) Lammertsma A et al: Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* 4 (3 Pt 1): 153-158, 1996
- 6) Deloar H et al: Evaluation of penetration and scattering components in conventional pinhole spect: phantom studies using monte carlo simulation. *Phys Med Biol* 48: 995-1008, 2003
- 7) Bai B et al: Evaluation of MAP image reconstruction with positron range modeling for 3D PET. *IEEE Nucl Sci Symp Med Imag Conf* 5: 2686-2689, 2005
- 8) Defrise M et al: Exact and approximate rebinning algorithms for 3-d PET data. *IEEE Trans Med Imaging* 16: 145-158, 1997
- 9) Zeniya T et al: A new reconstruction strategy for image improvement in pinhole SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31: 1166-1172, 2004
- 10) Ishii K et al: First achievement of less than 1 mm FWHM resolution in practical semiconductor animal PET scanner. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 576: 435-440, 2007
- 11) Ziegler S et al: A prototype high-resolution animal positron tomograph with avalanche photodiode arrays and LSO crystals. *Eur J Nucl Med* 28: 136-143, 2001
- 12) Schramm N et al: High-resolution SPECT using multipinhole collimation. *IEEE Trans Nucl Sci* 50: 315-320, 2003
- 13) Meier D et al: Silicon detector for a Compton camera in nuclear medical imaging. *IEEE Trans Nucl Sci* 49: 812-816, 2002
- 14) Tsuda T et al: Performance evaluation of a subset of a four-layer LSO detector for a small animal DOI PET scanner: jPET-RD. *IEEE Trans Nucl Sci* 53: 35-39, 2006

## Summary

PET and SPECT for small animal imaging

Small animal imaging using PET and SPECT is a unique methodology for a bridge between molecular biology and clinical medicine. In this review, we briefly overview the principles of PET and SPECT for small animal imaging and discuss recent advances in nuclear medicine for small animal imaging.

Hiroshi Watabe et al

Department of Investigative Radiology

Advanced Medical Engineering Center

National Cardiovascular Center Research Institute

## SPECT を使った脳機能画像の定量化と標準化

飯田 秀博\*<sup>1</sup> 渡部 浩司\*<sup>1</sup> 赤松 哲哉\*<sup>1</sup> 中澤 真弓\*<sup>1</sup>  
 松原 佳亮\*<sup>1</sup> 竹内 朝子\*<sup>1</sup> 岩田 倫明\*<sup>1</sup> 林 拓也\*<sup>1</sup>  
 横田 千晶\*<sup>2</sup> 福島 和人\*<sup>3</sup> 福本 真司\*<sup>3</sup>

The Validity and Value of a Quantitative SPECT Reconstruction Package (QSPECT)  
 for evaluating Multi-center Clinical Trials

by

Hidehiro Iida, D.Sc., Ph.D. \*<sup>1</sup>, Hiroshi Watabe, Ph.D. \*<sup>1</sup>, Tetsuya Akamatsu, B.Sc. \*<sup>1</sup>,  
 Mayumi Nakazawa, M.Sc. \*<sup>1</sup>, Keisuke Matsubara, M.Sc. \*<sup>1</sup>, Asako Takeuchi, M.Sc. \*<sup>1</sup>,  
 Michiaki Iwata, M.Sc. \*<sup>1</sup>, Takuya Hayashi, M.D., Ph.D. \*<sup>1</sup>, Chiaki Yokota, M.D., Ph.D. \*<sup>2</sup>,  
 Kazuto Fukushima, M.D., Ph.D. \*<sup>3</sup>, and Shinji Fukumoto, B.Sc. \*<sup>3</sup>

from

\*<sup>1</sup>Department of Investigative Radiology, National Cardiovascular Center Research Institute,

\*<sup>2</sup>Department of Cerebrovascular Medicine, National Cardiovascular Center Hospital, and

\*<sup>3</sup>Department of Radiology, National Cardiovascular Center Hospital

SPECT has the potential to provide parametric functional images, in a "quantitative" manner, for several radio-tracers *in vivo*, as has been widely done with PET. Due to the ready availability of SPECT, in addition to the well-established delivery/transportation of various radio-ligands, SPECT has an advantage for large-scale clinical evaluation. It has, however, been considered that the accuracy and inter-institutional reproducibility of SPECT are not well verified, which is largely attributed to a lack of general consensus of reconstruction procedures (attenuation/scatter correction). We have recently developed a novel method to reconstruct SPECT images from existing projection data including appropriate corrections for scatter and attenuation in the object. We have demonstrated that this program is capable of providing accurate radio-distribution in the brain and thorax regions, and also rest-Diamox CBF using split-dose <sup>123</sup>I amphetamine (IMP). Various phantom experiments also supported the validity of inter-institutional reproducibility. These data suggested that QSPECT could be a useful tool for quantitative mapping in clinical research, allowing for large scale clinical evaluations even when using SPECT cameras from different manufacturers.

(Received July 7, 2007; accepted July 11, 2007)

**Key words** : SPECT, cerebral infarction, cerebral blood flow reserve, quantitative  
 Jpn J Neurosurg (Tokyo) 16 : 742-752, 2007

## はじめに

SPECT は、PET と同様に種々の生体機能をイメージ

ングすることができ、循環器系疾患の診断を中心に、臨床医学において重要な役割を担ってきた。組織血流、基質代謝、神経受容体のイメージング、さらに近年では遺

\*<sup>1</sup>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 吹田市藤白台 5-7-1 (連絡先: 飯田秀博)

Address reprint requests to: Hidehiro Iida, D.Sc., Ph.D. Department of Investigative Radiology, National Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita-shi, Osaka 565-8565, Japan

\*<sup>2</sup>国立循環器病センター病院脳血管内科, \*<sup>3</sup>国立循環器病センター病院放射線診療部

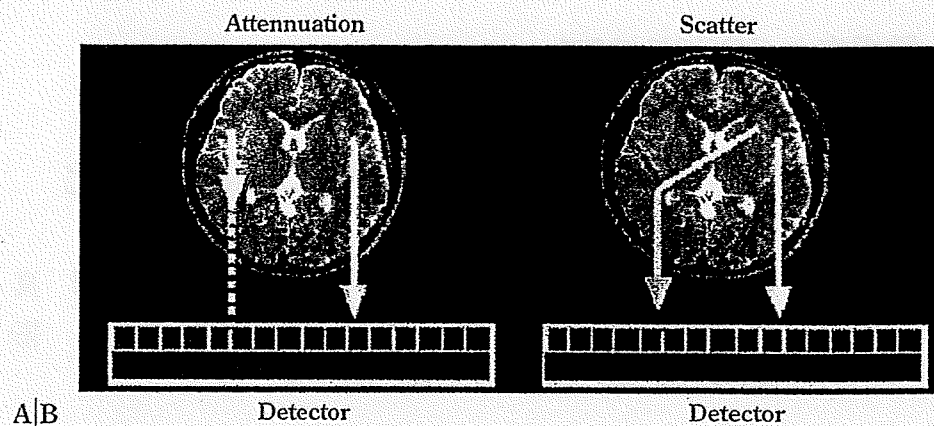


Fig. 1 Two important source of errors, namely the photon attenuation (A) and the Compton scatter (B).

伝子発現や、蛋白やペプチドの動態イメージングも可能になりつつある。臨床施設における SPECT の汎用性は高く、また多くの診断放射性薬剤の流通が確立していることから、多くの臨床研究にも応用されている。PET を使った創薬支援が議論される中、大規模な臨床評価試験での SPECT の貢献が期待される。しかし現時点では SPECT 画像の定量性は必ずしも保障されておらず、施設を超えた再現性は確保できていないとされる<sup>4)</sup>。これは、機器ごとに画像を再構成する手法や散乱線や吸収補正を行う手法が統一化されておらず、現実には操作者の技術に依存すること、加えて装置のクオリティコントロール (QC) が未成熟であり、機器メーカー間で異なることが原因であった。

定量的な SPECT 画像再構成においては多くの数学的手法が提案され、また散乱線を補正する方法についても多くの論文報告がなされてきた。最新の技術を用いると、上記 2 つの補正は十分に正確に行うことができ、PET に匹敵する精度での画像提示が可能であると考えられている。われわれは、これらの技術を結集して汎用的な SPECT 画像再構成パッケージ (QSPECT) の開発に着手し、Windows コンピュータで実行できるプログラム群を開発した。これに基づいて SPECT 診断の精度向上、検査と解析にかかるプロトコルの最適化と標準化を目指すものである。SPECT 装置を使った機能画像診断における施設間誤差を最小限にすることで、今までにない生体機能イメージングの客観的評価基準の確立が可能であると考えられる<sup>8)9)11)</sup>。また、このような定量計測で得られた SPECT 画像に対してコンパートメント数理モデル解析を適用することで、1 回の検査で安静時および血管拡張時の複数の局所脳血流量の画像撮像も可能になった<sup>13)</sup>。この方法に基づき、血行力学的脳虚血診断検査への応用

が可能になった。

本稿では、QSPECT 画像再構成と血行力学的脳虚血診断検査のそれぞれの理論背景、撮像と画像解析にかかる基礎技術を概説し、機能画像の定量解析の意義と妥当性について議論する。施設を超えた再現性を確保するための課題についても述べる。

### 定量的な SPECT 画像再構成法

一般的な臨床脳 SPECT 検査では、60~80% の光子が体内で吸収を受け、30~40% の光子が散乱によって偽りの信号を与えている (Fig. 1)。脳 SPECT 検査では、ほぼすべての装置で吸収補正がなされるようになっている。しかし頭部輪郭抽出法などの補正における詳細な手法は必ずしも統一化されておらず、例えば頭蓋の輪郭抽出の方法や精度、また吸収減弱係数は、ユーザーが任意な数値を設定するような仕様が通常である。散乱線補正については、手法そのものが機種ごとに異なり、装置によっては補正を行わない場合もある。この場合には、吸収減弱係数としては理論的な数値に固定するのではなく、ユーザーが任意な数値を設定することでアーチファクトの除去あるいは軽減を推奨している。したがって画像再構成に必要なパラメータ数値の選択は、各機関の技師などの判断に基づいて行われ、本来は画質改善や補正の精度向上を目的にするものであるが、しかし施設間誤差の要因になっていることは明らかである。結果として画像のコントラストは装置メーカーや機種によって異なり、またさらに機種ごとに異なる画像の表示法 (カラースケールなど) も、装置を超えた再現性を確保することを難しくしている。近年、欧州にてなされた多施設評価研究では、SPECT 画像の施設間誤差は予想以上に大き

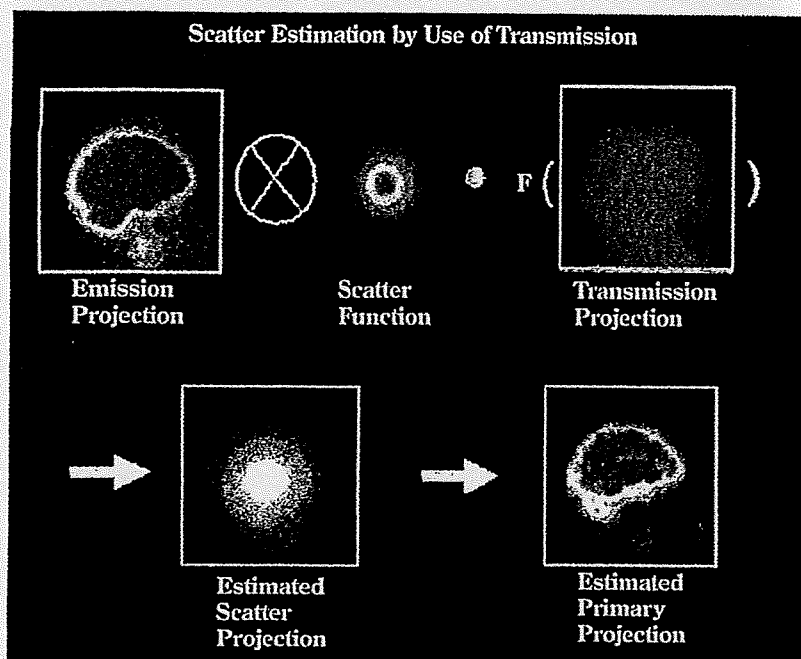


Fig. 2 Schematic diagram of the transmission-dependent convolution subtraction (TDCS) method implemented in the QSPECT program for scatter correction. Geometric means of emission projections were first convolved with an empirically determined scatter function, and were scaled pixel-by-pixel using an empirically defined relation between the scatter fraction and attenuation factor. Transmission projections were generated from a constant  $\mu$  map in the object. The inverse of the transmission projection is displayed in the figure.

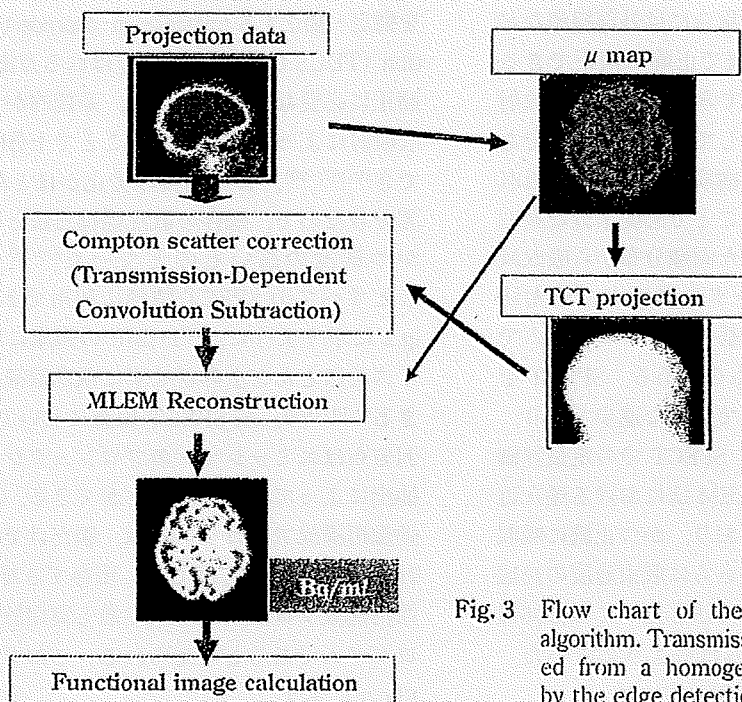


Fig. 3 Flow chart of the QSPECT reconstruction algorithm. Transmission projection was generated from a homogeneous  $\mu$  map generated by the edge detection procedures.

く、多施設臨床研究は困難（神話）であるとの見解が報告された<sup>1)</sup>。具体的には、数値的に計算された共通のプロジェクトンデータを、フランス国内の6つの施設において12の異なる画像再構成プログラムによって画像計算し、画像の絶対値およびコントラストが比較された。結果は、施設および装置、また画像処理プログラムに依

存して大きく異なっており、施設を超えた再現性を確保するためには、標準化に向けた本質的な技術開発の必要があることが確認されたところである。

SPECTにおける光子の吸収は重要な補正要素であるにもかかわらず、厳密（解析的）な補正法はまだ発見されていない。このためにSPECTを使った定量は不可能

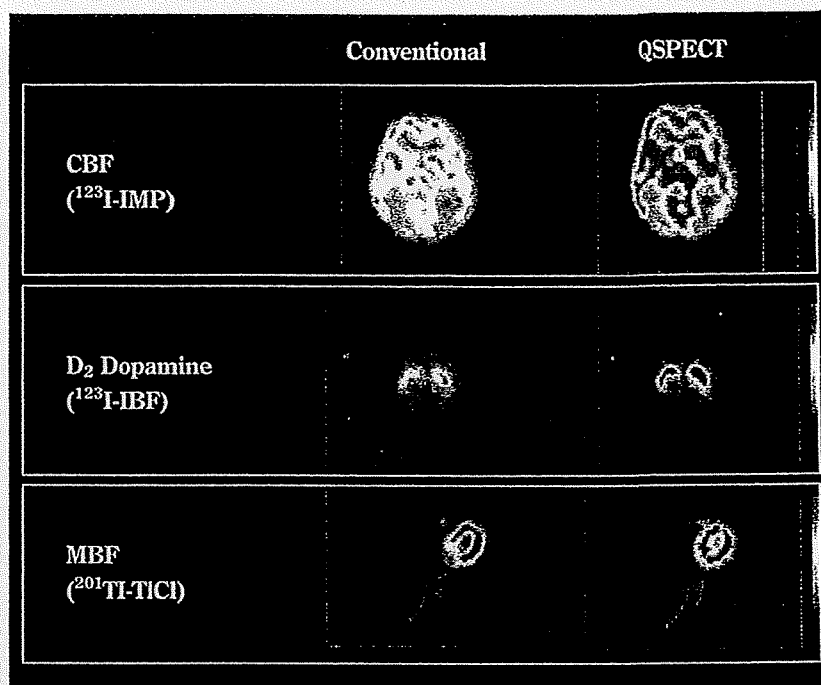


Fig. 4 Comparison of SPECT images obtained from typical clinical studies. Left images were calculated by conventional programs without scatter correction for the brain, and without scatter or attenuation correction for the myocardium.

であるとの極論もあった。PET の場合には外部線源などで得たデータを使って単純な処理で正確に補正できるが、この手法は SPECT には適用できない。これは放射線信号の受ける吸収が深さに依存して変化するためである。数値的な逐次近似に基づく再構成法において、吸収減弱のプロセスを計算に組み込むことで必要十分な精度での補正が可能となった。仮想した画像分布から吸収減弱を含むプロジェクションデータを推定し、最尤法 (MLEM 法) と呼ばれる統計学に基づくアルゴリズムで逐次、真の画像に収束させていくものである。SPECT を使った定量診断にとってはきわめて重要な進歩であり、このアルゴリズムの登場によって SPECT での定量評価が初めて確実なものになった。MLEM 法における逐次近似の収束性は理論的に保証されており、かつ正確に吸収補正された画像が得られる。またさらに収束速度の高速化法も確立し、結果として従来の方と比べてほぼ同程度の計算時間で正確な画像が得られるようになった。QSPECT においてもこの方法を採用している。

もう一つの誤差要因である散乱線については、多くの方法が提案されてきたにもかかわらず、臨床データに適用された事例はきわめて少ない。吸収補正法が十分に確立されていなかったがために散乱線補正法の厳密な評価ができなかったこと、加えて補正による統計ノイズの上昇 (画質の劣化) が大きくて実用に耐えられなかったことが主な理由である。QSPECT プログラムでは、吸収補正に利用するための吸収減弱データを使って散乱線分布

を推定・補正する transmission-dependent convolution subtraction (TDCS 法)<sup>10)18)~20)</sup> と呼ばれる方法を採用している。補正に必要なパラメータは、系統的かつ理論的・実験的な検討によって最適化したことで十分に高い精度が確保でき<sup>10)18)~20)</sup>、また画質の劣化がほとんどないことも確認できたので、既存の散乱線補正法としては最も実用的かつ精度の高いものとなった<sup>8)9)13)</sup>。<sup>99m</sup>Tc, <sup>123</sup>I, <sup>201</sup>Tl などすべての SPECT 製剤に利用できる利点もある。Fig. 2 に示すように、<sup>123</sup>I-IMP の臨床においても、画像ノイズをほとんど上昇させずに散乱線補正を行うことができる<sup>8)10)19)20)</sup>。脳 SPECT 検査においては、頭部の吸収減弱分布はエミッションのプロジェクションデータの輪郭抽出によって計算することができる。QSPECT における画像再構成アルゴリズムは、脳だけでなく心筋などの体幹部の検査にも応用でき、現存する実用的な SPECT 画像再構成プログラムの中で最も実用的かつ精度の高いプログラムであると考えられる。このプログラムの流れを Fig. 3 に示す。

Fig. 4 には、QSPECT 画像再構成の結果と、散乱線補正を行わない従来法によるものとの比較を示す。IMP を使った脳血流量の定量診断においては、散乱線補正によって画像のコントラストが上昇する。また今までの研究では、散乱線の影響は脳内部位によって異なり、脳血流量値は、脳皮質領域では 20% 程度の上昇、小脳では 30% 程度の上昇、深部灰白質領域では 5~10% 程度の上昇、半卵円中心領域では逆に 30% 程度の減少することが

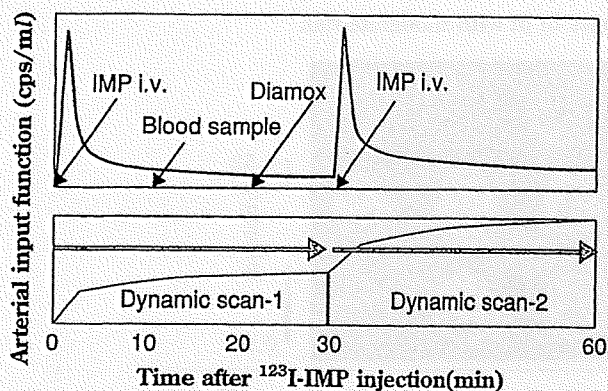


Fig. 5 Schematic diagram of the dual-table ARG protocol for assessing two regional CBF images, at rest and after acetazolamide. IMP is intravenously injected twice, once at the time of SPECT scan ( $t=0$  min) and again at approximately 30 min. Arterial blood is sampled at approximately 10 min, for calibrating the standardized arterial input function. Acetazolamide is administered at approximately 10 min before the second IMP administration.

報告されている<sup>8)</sup>。D<sub>2</sub>ドーパミン受容体リガンドである<sup>123</sup>I標識 IBF の画像においても、散乱線補正は画像のコントラスト上昇に寄与しており、線状体領域での集積率の上昇、参照領域である小脳～後頭葉での低下（散乱線成分の除去）が明白である。心筋<sup>201</sup>Tlにおいては、従来法では散乱線のみならず吸収補正も行っていないため、放射性薬剤の集積は不均一である。特に後壁における欠損が認められる。吸収補正および散乱線補正を含む QSPECT 画像再構成ではほぼ一様な集積画像を得ることができたとおり、当該研究グループだけでない多くの検討によって正確な画像提示の妥当性が確認されている<sup>1)~3)8)10)14)~17)</sup>。

## 局所脳血流量と血流予備能の計測理論と必要条件

脳内の放射性薬剤の分布が正確に計測できることは、PET で広く行われているようなコンパートメントモデルに代表される数理モデル解析と機能画像の定量評価が可能になったことを意味する。脳血流製剤の複数回投与をして行う SPECT 検査に、数理動態モデルを適用することで、1回の検査のみで安静時と血管反応性の診断評価をすることが可能になった<sup>8)</sup>(Fig. 5)。Dual-table ARG 法と呼ばれる方法では、2回目の IMP 投与に同期させて2度のダイナミック SPECT スキャンを行う。2回目 IMP

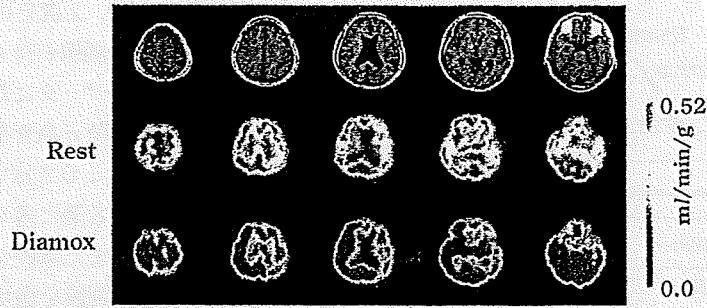
投与のおよそ10分前に血管拡張薬 (acetazolamide) を投与することで、2度目のスキャン画像から血管拡張時の局所脳血流量画像が得られる。安静時および血管拡張時の一連の画像データに対してコンパートメントモデルを適用し、安静時と血管拡張時の局所脳血流量の定量画像を計算する。この方法では、被験者が SPECT 装置内で横になっている間に得られるすべての放射線信号を解析に利用する。また単純な減算処理を行わず、一連の画像に動態解析理論を適用することで画像ノイズの上昇を抑制しているのが最善の画質が得られる。高い精度で、安静時および負荷後の局所脳血流量画像を得ることができるとは、血行力学的な脳虚血の重症度診断に有効である。Fig. 6には本方法で得た典型的な2つの症例の結果を示す。ともに内頸動脈閉塞症であるが顕著な脳梗塞は認めない症例であり、上図では安静時において左右差がないが血管反応性の低下を認め、軽度のリスクを有することを示唆する。一方、下図では安静時に低下かつ血管反応性が消失しており、高度のリスクを有することを示唆する。また Fig. 7に示すような PET との比較検討においても、安静時および血管拡張時の局所脳血流量画像は、絶対値および画像コントラストは PET に一致する診断情報となっていることが確認されている<sup>9)</sup>。このような血行力学的脳虚血の診断情報は、頭蓋内血管バイパス術を含む血行再建術の適応を判定するなど有効利用できると期待される。

このような血管拡張能の画像診断においては、高い血流量領域まで定量計測できる診断薬剤を利用することが重要である。<sup>123</sup>I標識ヨードアンフェタミン (IMP) は脳内への取り込み率が高く<sup>7)</sup>、実際に<sup>15</sup>O標識水に匹敵する初回循環移行率を有するので、血管拡張薬を投与した後の局所血流量および血管反応性（あるいは血流予備能）の検査に利用することができる。SPECT 検査用の脳血流製剤としては<sup>99m</sup>Tc標識薬剤もあるが、高血流量領域では集積率が飽和する傾向にあることが知られており、したがって血管反応性の定量評価には適していないと考えられる。慎重な検討が望まれる<sup>12)</sup>。

1回の検査において局所脳血流量画像を複数計測するためには、検査途中で血流量を変化させる必要がある。これは従来の数理モデル解析における大前提とされている「生理パラメータは計測中に普遍である」という仮定に矛盾するものである。当該研究グループでは、過渡的な重み関数の概念を導入してこれが問題にならないことを突き止めた。すなわち、第1スキャン中の後半に局所脳血流量が変化しても、1回目のスキャンから計測される脳血流量値はほぼ初期の数分間の平均値を示すもので



Rest-Diamox CBF images in pt with moderate risk



Rest-Diamox CBF images in pt with high risk

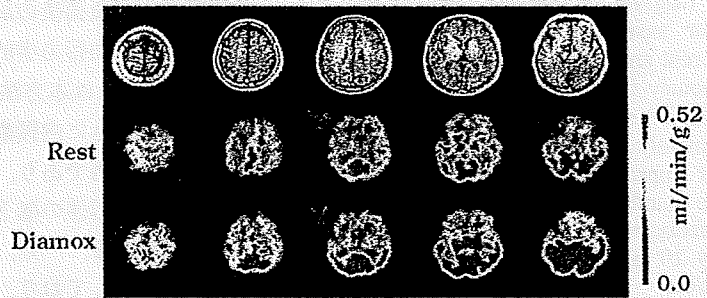


Fig. 6 Typical examples of CBF images at rest and after acetazolamide by the dual-table ARG method with the QSPECT reconstruction. Two patients had MCA occlusion. The upper case indicated reduced flow reactivity after acetazolamide, but normal CBF at rest. The Lower case indicated reduced CBF at rest, and reduced CBF reactivity after acetazolamide.

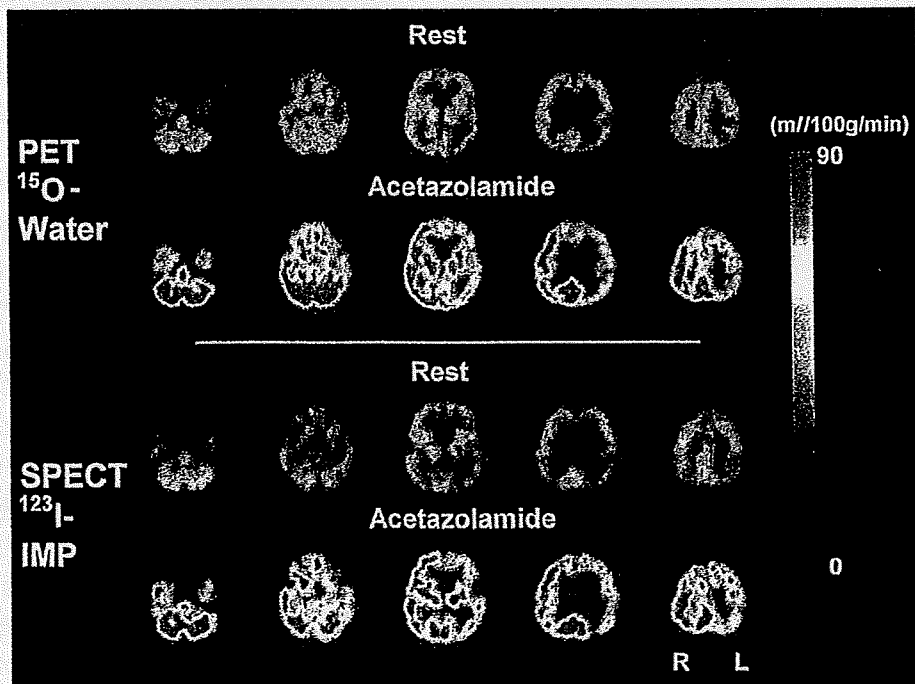


Fig. 7 Comparison of CBF images at rest and after acetazolamide administration obtained with dual-table ARG and QSPECT programs with those obtained with  $^{15}\text{O}$  PET. Good agreement in image contrast and absolute values are visible.

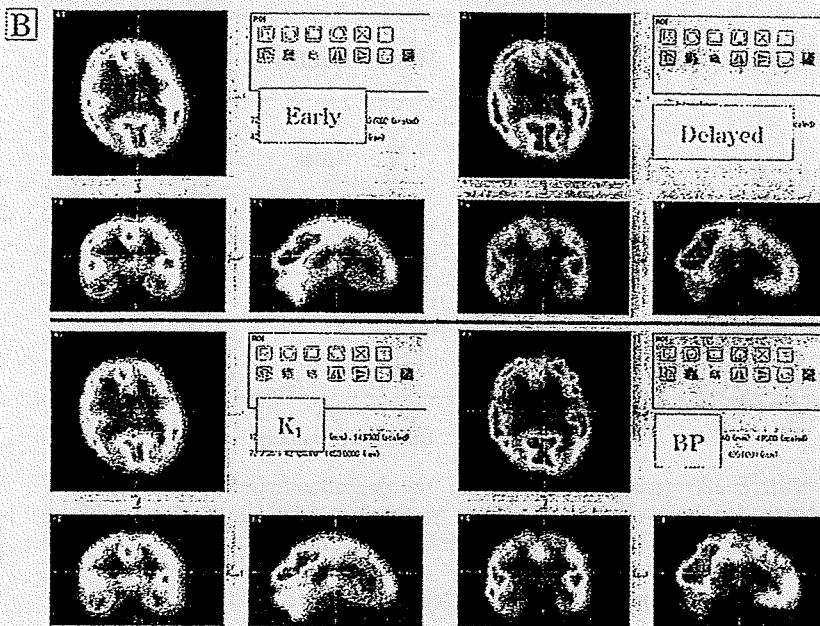
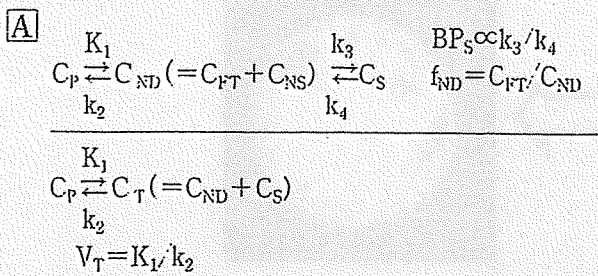


Fig. 8 A: A compartment model for the benzodiazepine ligand, I-123 Iomazenil (IMZ). See text for details.

B: Example images of IMZ obtained from a healthy volunteer. Original early and delayed images and functional  $K_1$  and Binding-Potential (BP) images calculated by assuming the model in Fig. 8A are shown.

あり、後半の変化の影響は無視できるほど小さい。また第2回目のスキャンが提示する脳血流量画像も、2回目のIMP投与の前に血流量が変化しているかぎり正確に2回目投与後数分間の脳血流量値を反映する。2回目のスキャン中の血流が変化してもこの影響は反映されないことが明らかになった。詳細はわれわれの過去の論文を参照されたい<sup>5)</sup>。

### ベンゾジアゼピン受容体結合能のイメージング

定量的なSPECT画像が得られるようになって、種々の神経受容体の機能画像の定量評価も可能になる。<sup>123</sup>I 標識イオマゼニル (IMZ) は脳の抑制系と密接に関連する中枢性ベンゾジアゼピン受容体と選択的に結合し、その脳内分布は神経細胞の残存に深く関係している。脳虚血性疾患の画像診断においては、血流が低下している部位の神経細胞の残存の程度を評価することができることが示唆されており、上記血行力学的脳虚血のより詳細な病態診断への期待が高まっている。IMZは高い割合で

脳内に集積するので初期画像は比較的脳血流量画像に一致する分布を示すが、時間とともに神経細胞の残存に比例した分布を示すようになる。十分時間が経過すると(3時間程度)画像は基本的に神経残存を示すものである。ただし血流量が低下している領域では脳への集積率が低く、神経残存を過小評価する傾向にある。定量的な画像が得られることで、コンパートメントモデルを適用することが可能になるので、イオマゼニル薬剤の受容体への結合能 (binding potential; BP) を数理的に計算することができる。

IMZの脳内動態を表すコンパートメントモデルをFig. 8Aに示す。同図上では、血漿中のIMZは毛細血管移行速度定数 ( $K_1$ ) に比例して脳内に移行し、組織中の自由 ( $C_{FT}$ ) および非特異的結合している ( $C_{NS}$ ) 分画は逆の速度定数 ( $k_2$ ) に比例して洗い出されるモデルが示される。特異的に結合している分画との移行速度定数の比 ( $k_3/k_4$ ) が結合能を示すとされる。このモデルはさらに単純化することができ、同図下に示すように血漿中の濃度 ( $C_p$ ) と組織中の濃度 ( $C_T$ ) との相互移行で記述する。この場合には平行時のトレーサ濃度比により分布体積

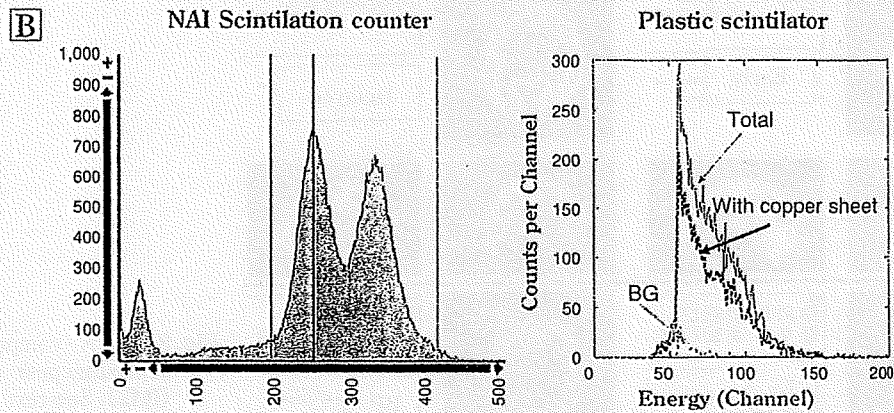
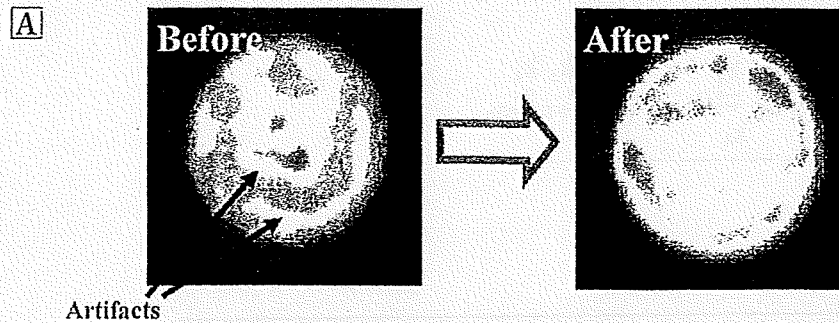


Fig. 9 A : Filled with I-123 solution. Images can be degraded when homogeneity correction is insufficient as shown on the left. This can be fixed after applying quality control. One way to confirm the quality control is to view these phantom images.  
 B : Energy spectra obtained from two typical detector systems. NaI detector normally display two peaks, for which energy windows to cover both peaks are recommended. In case of a plastic scintillator, peaks are not visible, and thus careful attention is needed.

(VT) が定義でき、これと結合能との関係は次式で表せる。

$$V_T = f_p \left( \frac{1}{f_{ND}} + \frac{B_{avail}}{K_d} \right) \quad (1)$$

よって IMZ の実行的な結合能 BP (すなわち  $B_{avail}/K_d$ ) はおよそ

$$BP \cong V_T - 1 \quad (2)$$

で求めることができる。つまり十分に  $V_T$  が大きいときには BP はほぼ  $V_T$  に一致する。

また、Fig. 8A 下図のようなコンパートメントモデルに対しては、early スキャン、delayed スキャンそれぞれの時刻において次式が成り立つ。

$$\begin{aligned} C_i(t_e) &= K_1 C_p(t_e) \otimes e^{-k_2 t_e} \\ C_i(t_d) &= K_1 C_p(t_d) \otimes e^{-k_2 t_d} \end{aligned} \quad (3)$$

両辺を除すと

$$\frac{C_i(t_e)}{C_i(t_d)} = \frac{C_p(t_e) \otimes e^{-k_2 t_e}}{C_p(t_d) \otimes e^{-k_2 t_d}} \quad (4)$$

を得る。この式により、early 画像と delayed 画像のそれぞれの画素値の比が、 $K_1$  には無関係となり、 $k_2$  のみの関数として記述できることがわかる。すなわち、あらかじめ (4) 式により 2 つの画像の画素値の比を  $k_2$  を変化させて表として計算しておけば、実際の画像の画素値の比から一意に  $k_2$  の画像を計算することができる<sup>6)</sup>。いったん  $k_2$  値が得られれば、画素ごとに

$$K_1 = \frac{C_i(t_e)}{C_p(t_e) \otimes e^{-k_2 t_e}} \quad (5)$$

により  $K_1$  値を、すなわち  $K_1$  画像を計算することができる。これらの画像から  $V_T$  画像を  $k_2/K_1$  として、および BP 画像を (2) 式に基づいて計算することができる。

健康者における IMZ の early 画像と delayed 画像、および本計算法で得た  $K_1$  画像と BP 画像の例を Fig. 8B に

示す。健常者の画像であるので delayed 画像と BP 画像は類似しているが、今後虚血性疾患における検討、特に血流量が低下している領域での診断が期待される。

従来は安静時の脳血流イメージだけであった SPECT において、1 回の検査のみで血管反応性の定量評価ができるようになり、さらに神経受容体イメージに基づく残存神経細胞の空間的広がりや結合能に関して定量的な情報が得られるようになった。すでにてんかんなどへの臨床診断に利用されているが、さらに虚血性疾患への貢献について高い期待が寄せられる。

## QC の標準化について

当該研究グループでは、すでに本定量的 SPECT 画像再構成および機能画像解析プログラムを複数の施設に提供し、施設間の一致、施設内の再現性、さらに PET との一致について検討してきた。機器メーカーを超えた機能画像の一致を確認する一方で、機器の日常管理の重要性が再認識されてきている。具体的な注意事項として以下が挙げられる。

- 1) コリメータおよび検出器感度の均一性補正にかか  
る QC
- 2) 撮像パラメータの確認
- 3) 検査実施プロトコルの詳細管理
- 4) 採血カウントを計測する井戸型検出器の日常管理
- 5) その他

特に均一性補正は日常の SPECT 撮像を行う際に最も基本的な確認事項であり、これが保証されないと正確な画像を撮像することができない。機器メーカーの提示する種々の補正パラメータによって不均一な誤差は確認しにくい場合もあるが、例えば定期的に一様円筒ファントムにおける一様性の目視によって確認することができ (Fig. 9A)。また、血液放射能濃度の計測においては、Fig. 9B に示すようにエネルギーウィンドウ設定を毎回確認することが望ましい。NaI シンチレータの場合とプラスチックシンチレータの場合で状況は異なるが、前者の場合には 2 つのピークの両方を含むのが理想である。プラスチックシンチレータの場合には、カウントの閾値の設定によって絶対感度が大きく変化することを認識しておくべきである。

## 今後の課題

本稿で述べた血行動態力学的な脳虚血の定量的診断法は、今後多くの新規治療プロトコルの客観的評価などに

貢献することが期待されている。適切な QC の下であれば、当該研究グループが開発したプログラムパッケージを利用することによって、正確な放射性薬剤の分布画像を撮像することができ、さらに数理モデル解析プログラムを適用することで種々の生理・生化学的機能画像の定量評価が行える。当該プログラムは臨床研究を目的に開発されたものであり、当該研究機関との共同研究によって無償利用が可能である。利用にあたっては、まず QC を確認するための必要最小限のファントム実験が推奨され、万一結果に不備がある場合には機器メーカーのサービスを受けるなどの調整作業が不可欠である。さらに、安定した結果を得るためには、当該研究グループの提示する検査プロトコルに厳密に従うことも推奨される。

現在のところ IMP を使った安静時および血管拡張時の局所脳血流量画像の定量診断の際には 1 点の動脈血採血を必要としている。これは予め求めてある標準入力関数を較正するためである。しかし、分布体積を固定する本法においては、採血を行わなくても絶対値の定量が行えることが確認できている。より詳細な精度評価を行うことで、無採血定量診断プロトコルの構築が今後の課題である。IMZ についても同様に、採血を行わずに標準入力関数のスケールを任意としても、相対的な VT 画像、すなわち相対的な BP 画像が定量評価できることが示されている。相対的な欠損の診断評価のためには無採血診断は可能である。スキャンのタイミングを含めた誤差評価が必要である。

このような 1 回の検査で血管拡張能を定量的に評価できる SPECT 診断法は、糖尿病や高脂血症、高血圧、喫煙などの、循環器疾患のリスク因子に基づく潜在的な病態進行の検出に利用できる可能性が考えられる。過去の PET を使った研究によると、リスク因子の数は冠血流予備能と相関し、また糖尿病患者における造影上正常な冠動脈における血流予備能の低下とアセチルコリン反応性の低下、高血圧非合併糖尿病患者における血流予備能の低下、無自覚無症状の糖尿病患者における血流予備能の低下、血糖コントロールの過去数年間の平均値と血流予備能が逆相関することなどが報告されている。多くの臨床機関に設置されている既存の SPECT 装置を用いて、脳・心の血管反応性や血流予備能の定量評価が実施可能になると、PET ではできない大規模な臨床試験が実施可能になり、病態の調査研究や新規治療薬の効率的な開発推進に貢献する可能性が期待される。糖尿病や高脂血症、高血圧、喫煙などの血管病変のリスクを抱える疾患予備軍において、潜在的に進行している動脈硬化の早期発見に貢献し、また治療薬有効性の客観的評価が可能