

### 骨領域の栓を閉める



骨領域の栓を閉める。エアーが抜けるように傾ける

### 骨領域のエアーを栓部に移動させる



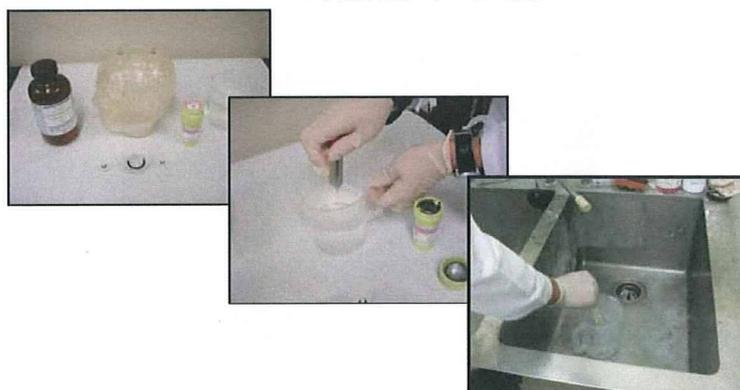
トントントンと叩きながら、  
エアーを上部栓に集める

## RI溶液の準備



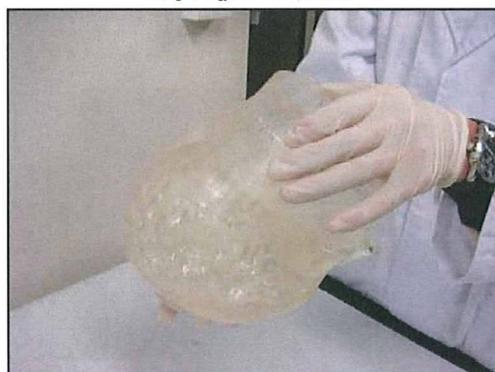
600mLの蒸留水に表面活性剤(洗剤)とクエン酸緩衝材を加えてよく攪拌する。

## RI溶液の準備



I-123RIを加えてよく攪拌する

## RI溶液の封入



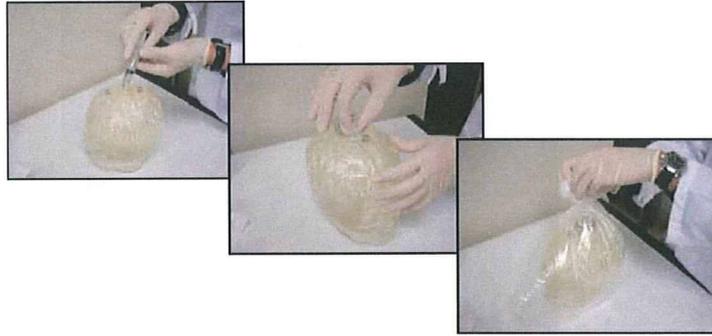
いったん中栓および小栓を閉める。ひっくり返しながらトントントンと叩いて、エアーを上栓領域に移動させる。なるべく表面を伝ってエアーを移動させるのがコツ。

## RI溶液の封入

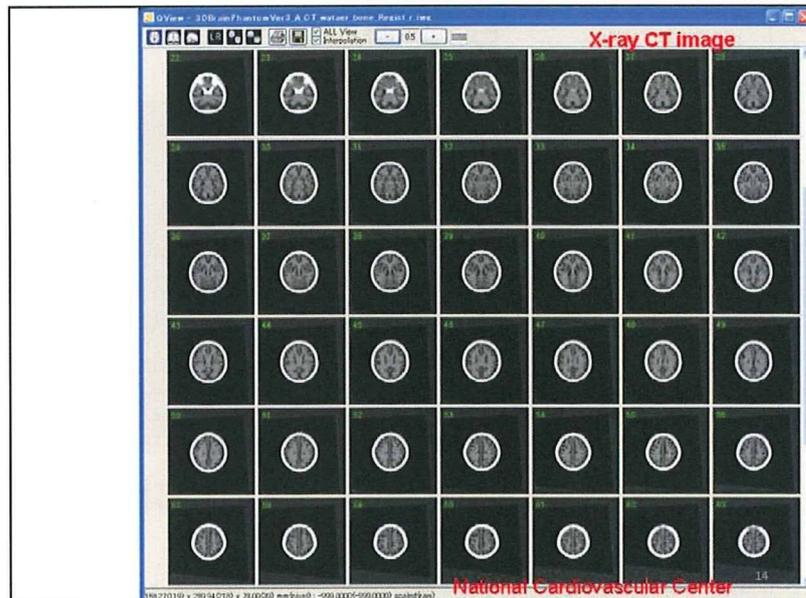


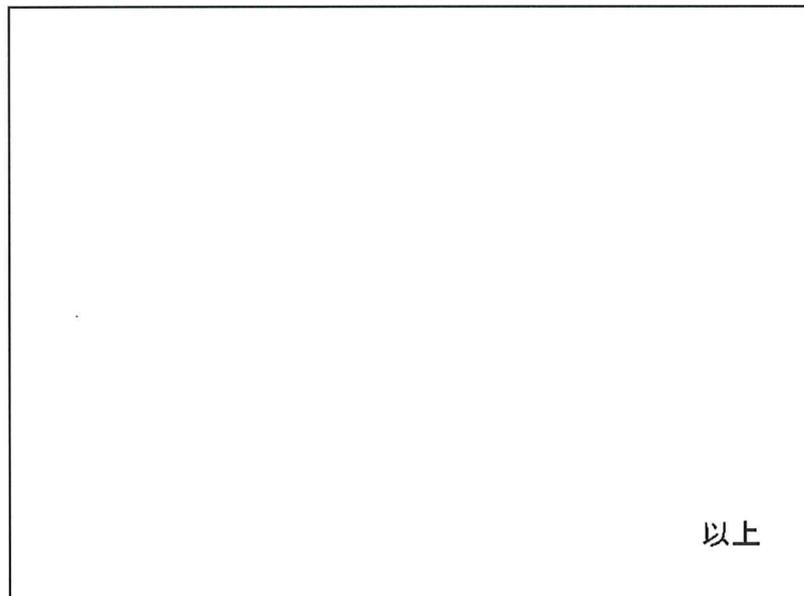
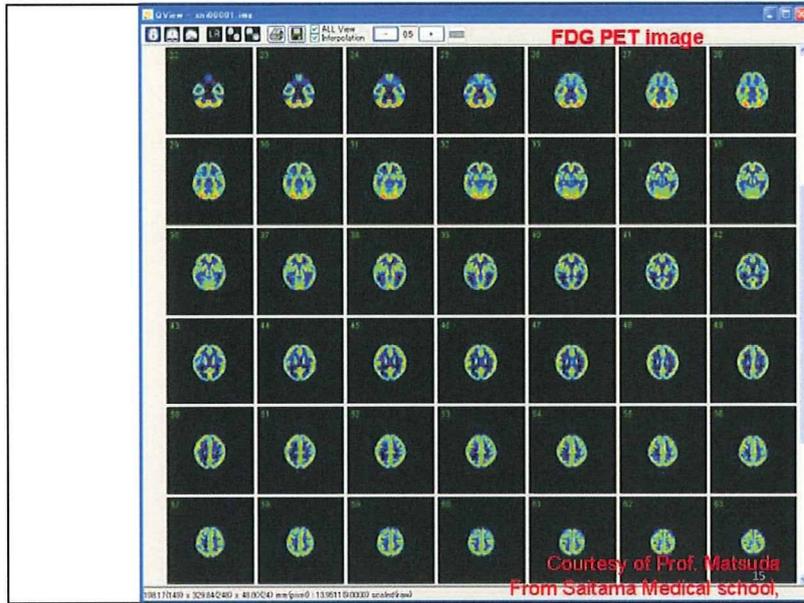
トントントンと叩きながらエアーを上部栓部に移動させる。2～3分程度の作業。

## RI溶液の封入



小栓を開け、中栓を開け、エアーやバブルを取り除きながらRI溶液を追加する。中栓を閉め、小さな穴からエアーを外に出す。溶液は少々こぼれることは覚悟するのがコツ。最後に小栓を閉める。





## 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 国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部長

### 研究要旨

本研究では、既存のSPECT装置を使って得たプロジェクションデータを使い、従来から補正が困難とされてきた吸収と散乱線に対する補正を行うことで正確な放射性薬剤の分布画像を再構成する。近年CTとSPECTが一体型の装置が普及するようになったので、CTより得られるミュー分布画像を使って胸部領域における定量評価を可能にする。得られた放射能分布画像に対してトレーサ動態解析理論を適用することで生理的・生化学的機能画像を計算する。特に $^{201}\text{Tl}$ を使った心筋検査において、組織血流量と血管反応性を定量評価する解析方法を開発する。さらに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。まず、従来から臨床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。 $^{201}\text{Tl}$ 静脈投与後の時系列画像（ダイナミック画像）を撮像し、これに対して適用できる数理動態モデルを開発する。さらに一回の撮像中に複数回 $^{201}\text{Tl}$ を静脈投与することで、安静時および生理的・生化学的負荷時の局所心筋血流量を定量評価する方法を確立し、その正当性を評価する。

#### A. 研究目的

従来から臨床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画像再構成アルゴリズムを整備する。 $^{201}\text{Tl}$ 静脈投与後の時系列画像（ダイナミック画像）を撮像し、これに対して適用できる数理動態モデルを開発する。さらに一回の撮像中に複数回 $^{201}\text{Tl}$ を静脈投与することで、安静時および生理的・生化学的負荷時の局所心筋血流量を定量評価する方法を確立し、その正当性を評価する。

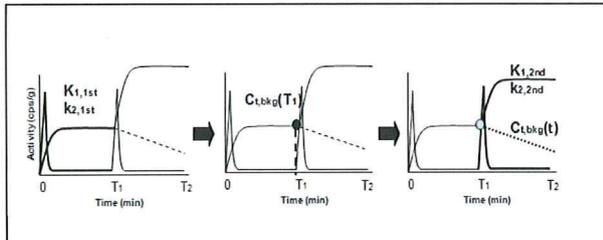
#### B. 研究方法

対象：動態解析モデルの最適化と妥当性を評価するために21頭のイヌ（F1種、体重 $20\pm 3\text{kg}$ ）を対象とした。一回の撮像中に2回の $^{201}\text{Tl}$ 静脈投与を行い、ダイナミック画像より局所心筋血流量を推定する解析手法の妥当性評価を行うために7頭の家畜ブタを対象とした。さらに、疾患に依存した血管反応性の低下が観察できることを確認するためのマイクロSPECTを使った実験においては12匹の健康ラットを対象とした。

SPECT撮像：使用したSPECT装置はイヌおよび家畜ブタにおいては汎用2ヘッドSPECT装置（東芝社、GCA7200）であり、LEHRフ

アンビームコリメータを装着した。ラットにおいては自家開発した専用のマイクロSPECT装置<sup>(1)</sup>を利用した。イヌを対象とした実験では $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 線源を用いたトランスミッションスキャンを行った後に、 $^{201}\text{Tl}$ タリウム静脈投与と同時にダイナミックSPECTを開始した。頻回の動脈採血を行って入力関数を得た。8頭が安静時、9頭においてはアデノシンの持続投与中、4等においてはベータブロッカ投与後であった。検査の前後に放射性マイクロスフェア（ $^{140}\text{Ce}$ 、および $^{51}\text{Cr}$ ）を用いた心筋血流量の絶対値計測を行った。

ブタおよびラットにおいては、等量の $^{201}\text{Tl}$ をおよそ30分間の時間間隔で2回静脈投与し、その間ダイナミックSPECT収集を行い、2回目の $^{201}\text{Tl}$ 投与の10分前にアデノシン $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体アゴニストCGS21680を投与した。ブタの検査においてはトランスミッションスキャンを実施し、動脈入力関数の実測はブタおよびラットにおいて行った。動態解析においては、一回目 $^{201}\text{Tl}$ 投与後のデータより得たパラメータ推定値を使って二回目投与時の放射能濃度を推定し、この寄与を以降の解析に組み込む手法<sup>(2)</sup>を採用した(第1図)。



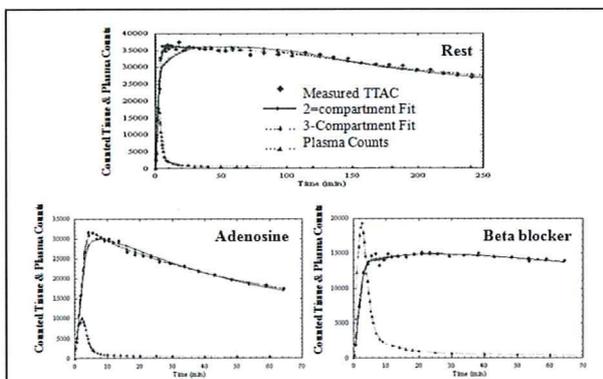
第1図 1回のSPECT撮像中に<sup>201</sup>Tlを2回投与して安静時と負荷後の局所組織血流量を推定する動態モデルの模式図。Kim他の方法 (Eur J Nucl Med Mol Imag, 2006) の応用である。

イヌの実験においては、得られた心筋の局所放射性濃度曲線を再現する最適なコンパートメントモデルの確認、およびSPECTデータより得られた局所心筋血流量値のマイクロスフェア実験の結果との一致について確認した。ブタを対象にした実験データにおいても、一回の検査で得られた安静時およびアデノシン負荷時の局所心筋血流量値とマイクロスフェア実験の結果との一致を確認した。ラットを対象とした実験データにおいては、得られた心筋血流量値とCGS21680の投与量に対する依存性を確認した。

### (倫理面への配慮)

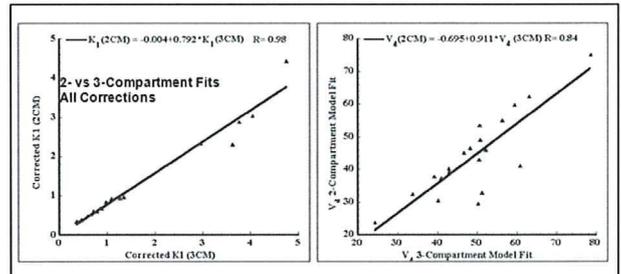
動物実験は、動物の保護及び管理に関する法律 (昭和48年10月1日法律第105号)、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」 (昭和55年3月27日総理府告示第6号) に基づき、当該施設の動物委員会で承認された方法で行う。国立循環器病センター実験動物管理施設の指針に従い、適切な麻酔剤を用い動物の苦痛の軽減に努める。また、実験計画を綿密に練ることにより、不必要な動物実験を避け必要最低限の頭数で目的を達成する。

## C. 研究結果



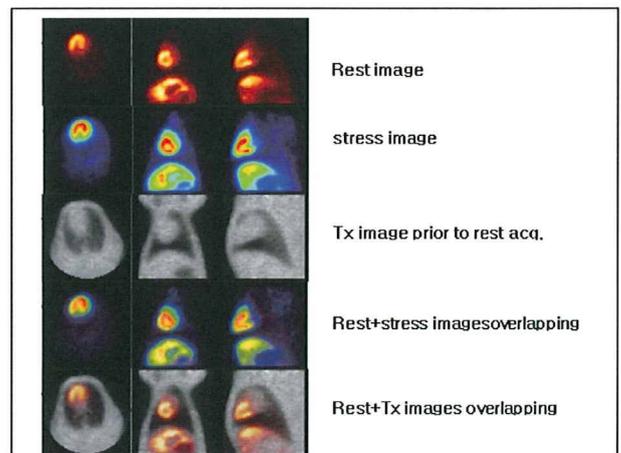
第2図 2-および3-コンパートメントモデルによるフィット

イヌのデータにおいて、局所放射能濃度の動態曲線の一致は2-コンパートメントモデルよりも3-コンパートメントモデルの方が良好であった (第2図)。しかし、得られた心筋血流量はほぼ等しい値を示した (第3図)。このことから2-コンパートメントモデルの採用が妥当であると考えられた。またこの比較において、Hctの補正、First-pass extraction fraction (EF)の補正、部分容積効果 (PVE) の補正がなされ、それぞれが重要な因子であることが確認された。

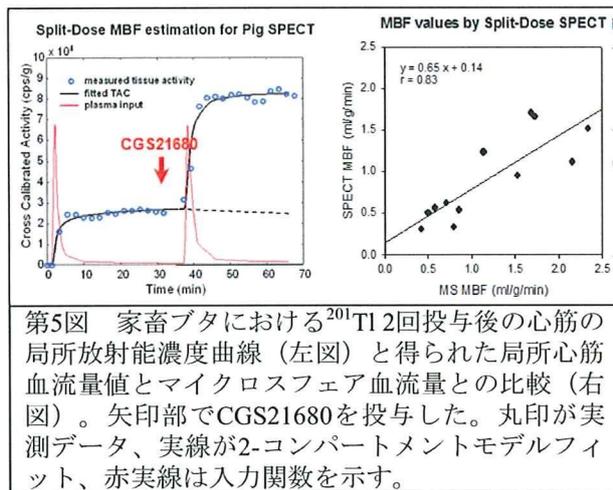


第3図 2-コンパートメントモデルで得た局所心筋血流量とマイクロスフェア実験との比較 (左) および3-コンパートメントモデル解析との比較 (右)。

ブタを対象とした実験においては、撮像に先立って行われたトランスミッションスキャンにより得た定量的 $\mu$ 画像は安静時の血流量画像によく一致したが、CGS21680投与後の画像においては若干の位置ずれを検出した (第4図)。吸収補正および散乱線補正には大きな誤差がないことを確認した上で、動態解析を施行した。心筋領域の局所放射能濃度曲線は<sup>201</sup>Tl投与によって段階的に上昇し若干の洗い出しを認めた (第5図)。CGS21680投与後の上昇率は高まっており、血流量上昇を示唆していた。



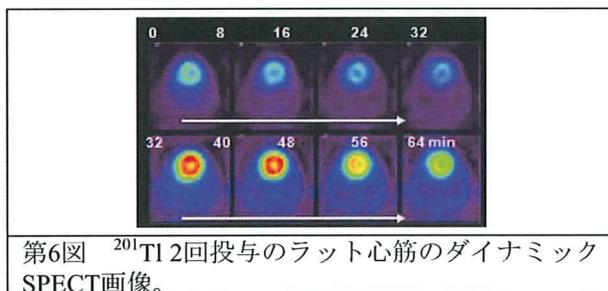
第4図 ブタを対象とした<sup>201</sup>Tlの安静時およびCGS21680負荷後の画像、トランスミッション画像 (Tx)、およびそれらの重ね合わせ。



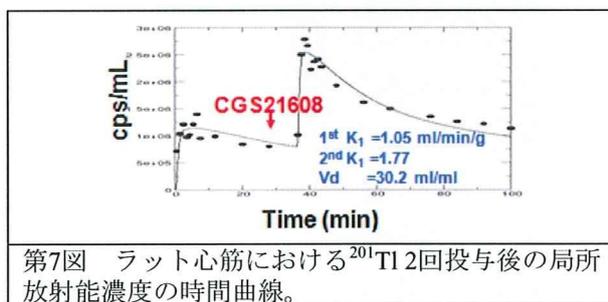
第5図 家畜ブタにおける<sup>201</sup>Tl 2回投与後の心筋の局所放射能濃度曲線（左図）と得られた局所心筋血流量値とマイクロスフェア血流量との比較（右図）。矢印部でCGS21680を投与した。丸印が実測データ、実線が2-コンパートメントモデルフィット、赤実線は入力関数を示す。

第1図に示す動態解析により得た局所心筋血流量値はマイクロスフェア法による結果とよく一致し、またこのときにはHctの補正、EFの補正、PVEの補正が重要であった。

ラットを対象とした実験において、<sup>201</sup>Tl投与後の鮮明な時系列画像が得られた（第6図）。心筋局所の放射能濃度曲線においても第7図に示すとおり、<sup>201</sup>Tl投与直後の蓄積と洗い出しが観察可能であった。安静時に比べてより大きな蓄積およびより早い洗い出しが認められ、血流量の変化が示唆されている。



第6図 <sup>201</sup>Tl 2回投与のラット心筋のダイナミックSPECT画像。



第7図 ラット心筋における<sup>201</sup>Tl 2回投与後の局所放射能濃度の時間曲線。

第1図に示すようなコンパートメントモデルを適用した結果、心筋血流量値はHct, EF, PVEの補正を行った結果、安静時において $2.99 \pm 0.2$  mL/min/mLであり、CGS21680投与後に有意に上昇（ $4.2 \pm 0.67$ ）していた。またこの上昇率（すなわち血管反応性）には、CGS21680の投与量はラット個体毎に1から20 $\mu$ g/kgまで変化

させたところ、投与量依存性が観察され、10 $\mu$ g/kg以上ではほぼ一定であった。

#### D. 考察

従来のSPECTにおいて本質的な誤差要因であった吸収と散乱線を正確に補正することで正確な定量画像が得られるようになったと考えられる。すでに過去の検討によってその妥当性は明らかである。一方、補正は基本的にソフト上で行うものであるため、本質的に装置幾何学に対する依存性は極めて少ない。これは立体PET（3D-PET）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に変化し、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りえない。当該ソフトの開発によって、装置および施設を超えた再現性が確保されたものと考えられる。

本研究では、<sup>201</sup>TlとSPECT装置を使った心筋血流量と血管反応性の定量評価法の正当性について検討した。解析は2-コンパートメントモデルに基づくことが最適であり、また解析法を発展させることで、一回の検査のみで安静時と薬理的負荷後の組織血流量を計測できることが確認できた。またラットにおいて行った検討では、アデノシンA2A選択的なアゴニストに対して容量依存的に心血管反応性が変化することが確認され、またまだ暫定的なデータではあるが心不全病態モデルにおいて有意に低下していた通り、微小循環の障害を無侵襲的に観察できることが確認できた。臨床診断法として極めて重要な情報を提供するものであり、今後循環器疾患患者における主幹動脈の狭窄症の重症度診断や、微小血管障害の定量評価などに応用が可能であり、病態理解や薬効評価に広く応用できることが示唆された。

#### 参考文献

1. Zeniya-T et al., *Use of a compact pixellated gamma camera for small animal pinhole SPECT imaging.* Ann Nucl Med. 6:409-416, 2006.
2. Kim, K.M., et al., *Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose <sup>123</sup>I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography.* Neuroimage, 33: 1126-1135, 2006.

## E. 結論

<sup>201</sup>Tlを用いたダイナミックSPECTによって局所心筋血流量および血管反応性の定量評価の妥当性が確認できた。

## 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 2件
  - 国際雑誌 15件
2. 学会発表
  - 国内学会 3件
  - 国際学会 19件

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

1. 脳画像化装置用頭部模型及びその製造技術  
(特願2009-96188)
2. 標識化合物供給システム  
(特願2009-190261)

### 2. 実用新案登録

1. 三次元光学式モーショントラッキング装置を用いた呼吸時相提示システム (予定)

### 3. その他

なし

## 画像情報の統計学的評価

分担研究者 松田 博史 埼玉医科大学国際医療センター核医学科

### 研究要旨

本研究は脳血流SPECT画像で観察される機種による分布の差異がQSPECTによる再構成画像にてどの程度観察されるかを検討し、QSPECT画像の精度の確認を行う。多施設で、QSPECT/DTARG法により脳血流SPECT検査を施行した。得られた画像をSPM2にて標準脳に変換したのち、平均画像、標準偏差画像、変動係数画像を各施設毎に作成し、視覚的比較を行った。またSPM2にて有意差の検定を行った。

### A. 研究目的

QSPECTにより再構成された脳血流SPECT画像を統計学的に検定することによって、施設間誤差の程度を確認し、SPECT検査の精度向上を評価する。

### B. 研究方法

研究参加施設のうち、山口大学、大阪大学、中村記念病院の3施設で撮像された健常者の脳血流SPECT画像の統計学的有意差の検討を行う。

撮像機種と対象：

中村記念病院は東芝9300Aにて撮像(低中エネルギー高分解能ファンビームコリメータ使用)、対象は24人(男10人、女14人)、平均年齢 $56.8 \pm 4.2$ 歳。大阪大学はシーメンスSymbiaT6にて撮像(低中エネルギー汎用平行孔コリメータ使用)、対象は5人(男1人、女4人)、平均年齢 $63.2 \pm 2.2$ 歳。山口大学は東芝9300Aにて撮像(低エネルギー高分解能平行孔コリメータ使用)、対象は4人(男2人、女2人)、平均年齢 $55.3 \pm 5.5$ 歳。

撮像方法：

各施設において、QSPECT/DTARG検査を施行した。 $^{123}\text{I}$ -iodoamphetamine(IMP)を111MBq静脈投与し安静時画像を撮像、撮像中にアセタゾラミド17mg/kg、最大1000mgを静脈投与し、引き続き $^{123}\text{I}$ -IMP111MBqを静脈投与し、負荷時の画像を撮像した。得られた画像はQSPECTにて再構成を行った。

画像解析： Statistical Parametric Mapping 2(SPM2:<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)により線形および非線形変換を行い各個人の画像を

標準脳へ変換した。変換は $^{123}\text{I}$ -IMPのテンプレートを使用。その後、xyz方向にそれぞれ12mmでの正規分布野への平滑化を行った。

各施設毎に定量および定性画像について平均画像と標準偏差画像、変動係数画像を作成し、視覚的比較を行った。

施設毎の有意差検定にはSPM2を用いた。共変量として年齢の影響を除き、安静時の定性画像についてt検定を行い、5%以上の有意差の見られた領域を検出した。

(倫理面への配慮)

研究計画は各施設の倫理委員会での承認による。

### C. 研究結果

3施設の定量画像にて平均脳血流量に有意差はみられなかった。各施設毎の負荷時と安静時の平均画像を図1に、平均脳血流量を図2に示す。

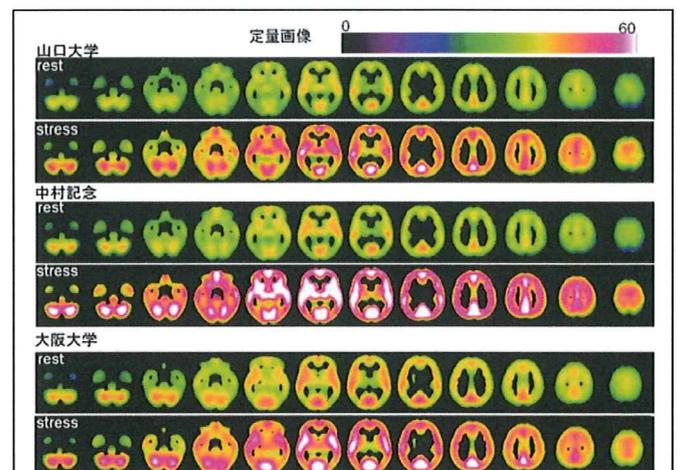


図1 各施設の定量画像の安静時と負荷時の平均画像

分布の差は視覚的には小さく、変動係数画像（図3）でも比較的均一な画像が得られていた。

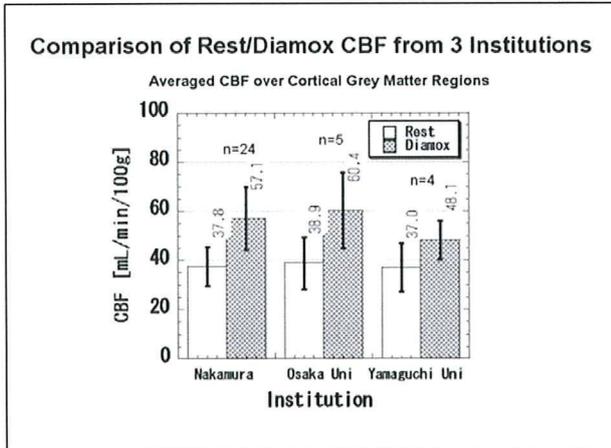


図2 各施設の平均脳血流量



図3 各施設の変動係数画像

各施設の画像に対して有意差検定を行った結果の画像を図4に示す。中村記念病院は中心部がやや高い、山口大学は後頭部～後頭蓋がやや低い、大阪大学は白質部がやや高いという傾向がみられた。

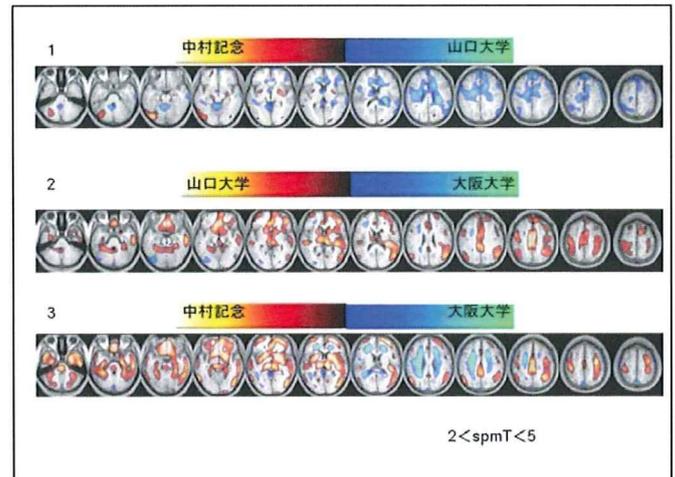


図4 相対的に有意差の見られた領域 ( $p < 0.05$ )  
 1は中村記念病院と山口大学との比較において中村記念病院の方が血流が相対的に高かった領域は暖色系、山口大学の方が高かった領域は寒色系で示されている。2は山口大学と大阪大学との比較において山口大学の方が血流が相対的に高かった領域は暖色系、大阪大学の方が高かった領域は寒色系で示されている。3は中村記念病院と大阪大学との比較において中村記念病院の方が血流が相対的に高かった領域は暖色系、大阪大学の方が高かった領域は寒色系で示されている。

#### D. 考察

異なる施設、撮像機種で撮像した脳血流 SPECT画像における、QSPECTによる画像再構成法の精度の確認を行った。

脳血流量に各施設有意差はなく（図1）、増加率（（負荷時血流量－安静時血流量）×100／安静時血流量）も平均値での算出では30-51%とDIAMOXによる血管反応性も検出されていた。

画像では各部位での変動係数は、通例従来の再構成法で確認される施設や機種による違いは少なく、施設や機種に大きくは依存しない、安定した画像が得られていると考えられた。

統計学的有意差の検討では各施設で有意差の見られた領域は小さかった。分布に着目すると中村記念病院と山口大学の差は主にコリメータの違いに起因すると推測され、エネルギーごとの感度の違いにより中心部と辺縁部での分布に差異がみられた可能性があると考えた。山口大学の方が中村記念病院よりも後方での集積が低い傾向にあった原因としては、ヘッドレストや頭部のポジショニングの違いなどが推察される。

大阪大学と他の2施設の差については機種の違いが主な要因と考えられる。他の2施設のいずれとも比し後方の集積が低いのはヘッドレストの形状の違いによると推察される。山口大学との間では目立たないものの、中村記念病院との間では認められる白質集積の差異については機種による散乱の影響が考えられる。

#### E. 結論

従来、脳血流PECT画像では施設および機種による集積の分布の大きな違いが指摘されており、補正を行わないデータベースの共有化は困難であった。

今回新しい画像再構成法であるQSPECTを用いた施設間および機種間での差の検討では、集積分布の差は小さく、定量性も保たれている結果が得られた。

今回は3施設と少数施設での検討であったが、今後より多くの施設で、ファントムデータもあわせて、従来の画像再構成法との直接的な比較によりQSPECTでの再構成データの方が施

設間誤差が少ないことがさらに証明されれば、QSPECT法では多施設でのデータベース共有化が容易となる。

#### 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

## 脳 SPECT 検査の精度評価

分担研究者 中川原 譲二 医療法人医仁会中村記念病院診療本部長

### 研究要旨

QSPECT/DTARG を用いて、健常成人 23 例（男性 9 例、女性 14 例）の安静時脳血流量(CBF)と脳循環予備能(VR)を測定し、血行力学的脳虚血の重症度評価の診断精度について検討した。Auto template ROI 法による中大脳動脈 (MCA) 領域の mCBF は、右  $37.5\pm 7.1$ 、左  $37.6\pm 7.0$  ml/100g/min、mVR は、右  $49.5\pm 29.3$ 、左  $49.1\pm 26.5\%$  と測定された。MCA 領域の mCBF - 1 S.D. は 80% CBF（有意な CBF 低下）、mVR - 2 S.D. は 0% VR（予備能の喪失）に相当し、JET 研究において登録・割付の対象となった Stage2（安静時 CBF < 各施設の健常者 CBF の 80%、かつ VR < 10%）の定義が妥当であったことが示された。本法により、血行力学的脳虚血の surrogate marker である Stage2 の診断精度が向上し、診断の標準化が進展すると考えられた。また、今後 VR を surrogate marker とする臨床研究の進展が期待される。

### A. 研究目的

脳血行再建術の脳梗塞の再発予防効果を検証した JET trial によって、血行力学的脳虚血 Stage2 に対する脳血行再建術の有効性が確認されて以降、わが国では脳血流 SPECT 検査による血行力学的脳虚血の定量的重症度評価は、脳血行再建術の適応を決定する際に、極めて重要な判定基準となっている。しかしながら、脳血流 SPECT 画像の信頼性、定量性、さらに施設を超えた再現性については十分に確立しているとはいえず、その標準化が課題となる。そこで、国立循環器病センター研究所で開発された新しい画像再構成・画像解析プログラムパッケージ (QSPECT) を用いて、安静時脳血流量(CBF)および脳循環予備能 (vascular reserve: VR) の正常値を測定し、血行力学的脳虚血の重症度評価の診断精度について検討した。

### B. 研究方法

23 例の健康成人（50 歳以上の男性 9 例、女性 14 例）を対象として、QSPECT を用いて等量の IMP (167MBq) と共通の動脈入力関数を用いる Dual Table ARG (DTARG) 法により、安静時 CBF 定量と acetazolamide 負荷時 CBF 定量が行われ

た。VR については、 $[(\text{Diamox 負荷時 CBF} - \text{安静時 CBF}) \div \text{安静時 CBF}] \times 100\%$  と定義した。定量測定精度を評価するために、中大脳動脈領域の平均 CBF を、断層画像上の標準 Auto template ROI (Flexer algorithm) による解析法を用いて測定した。そして、それぞれの平均値 (mCBF, mVR) と標準偏差 (S.D.) の範囲から、これまで用いられてきた血行力学的脳虚血の定量的重症度評価 (Stage 分類) における Stage2 の定義の妥当性について検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究は、被験者（健常成人）の自発的同意と協力によりおこない、いずれの段階においても同意の撤回が可能であり、拒否による不利益は生じないこととした。また、個人情報の秘密は守られることとし、得られた結果は、医学的な目的以外には用いないこととした。

### C. 研究結果

基底核部中央の断層画像に対する Auto template ROI 法による中大脳動脈 (MCA) 領域の mCBF  $\pm$  S.D. は、右  $37.5\pm 7.1$ 、左  $37.6\pm 7.0$  ml/100g/min、mVR  $\pm$  S.D. は、右  $49.5\pm 29.3$ 、左  $49.1\pm 26.5\%$  と測定された。両側前

大脳動脈 (ACA)、両側後大脳動脈 (PCA) についても同様の傾向であった (図 1)。

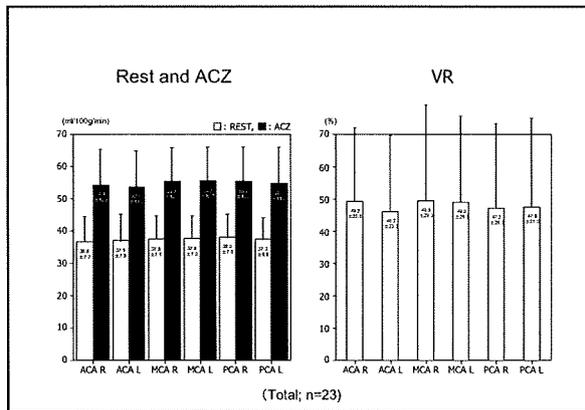


図 1

MCA領域のmCBFとmVRを、男女で比較すると、男性のmCBF±S.D. (右 34.9±6.8、左 34.9±6.8ml/100 g /min) は、女性 13 例のmCBF±S.D. (右 39.2±7.1、左 39.4±6.9 ml /100g/min) よりも13%低値となり (有意差はなし)、男性のmVR±S.D. (右 57.5±36.3、左 56.2±32.6%) は、女性のmVR±S.D. (右44.4±23.8、左44.4±21.9%) よりも28%高値となった (有意差はなし)。また、両側前大脳動脈 (ACA)、両側後大脳動脈 (PCA) についても同様の傾向であった (図 2, 3)。

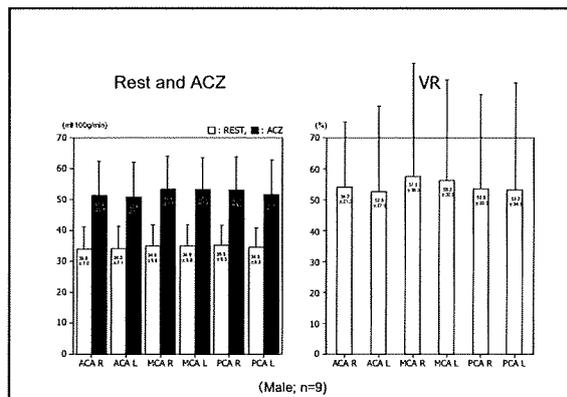


図 2

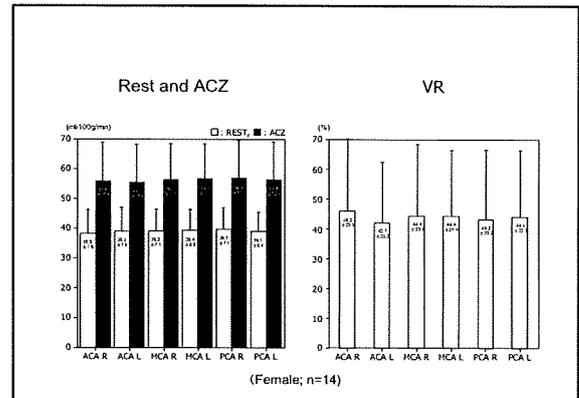


図 3

また、これまで脳血行再建術の適応となる血行力学的脳虚血Stage2は、JET trialにおいて、安静時CBFが健常者の平均CBFの80%以下、かつVRが10%以下と定義されてきたが、本研究における健常者の測定データと比較してみると、MCA領域のmCBF-1 S.D.が80%CBF (有意なCBF低下)、mVR-2S.D.が0%VR (予備能の喪失) にそれぞれ相当した。

#### D. 考察

脳血行再建術の脳梗塞再発抑制に関する有効性については、1985年の国際共同研究では否定的なエビデンスが得られた。しかし、1995年から循環器病委託研究費事業として行われたJET trial によってはじめて肯定的なエビデンスが得られた。JET trial では、主として脳血流 SPECT 検査による血行力学的脳虚血の定量的重症度評価によって、登録対象となった Stage2 (安静時 CBF<各施設の健常者 CBF の 80%、かつ VR<10%) の症例が選別され、脳血行再建術の有無が無作為化して割り付けられた。しかし、血行力学的脳虚血の定量的重症度評価の基礎となる安静時 CBF や VR の正常値は各施設の基準に任され、相対値をもって標準化された。JET trial ではこの点において血行力学的脳虚血の定量的重症度評価の quality control(QC)が未成熟であったといえる。しかし、本研究結果から MCA 領域の mCBF-1 S.D.は 80%CBF (有意な CBF 低下)、mVR-2S.D.は 0%VR (予備能の喪失) に相当し、JET trial での Stage2 の定義が妥当であったと考えられた。

今回の研究において、安静時 CBF や VR の正常値に、有意差はないものも男女差が見られたことについては、被験者数の不足に基づくデータの偏りの可能性を否定出来ないものの、今後性差についても検討が必要と考えられた。

QSPECT によって測定された健康成人の安静時 CBF および VR の平均値および S.D.は、各施設で共有可能な正常値として用いることが可能で、日常の臨床診断の標準化に役立つ。本法により、血行力学的脳虚血の surrogate marker である Stage2 の診断精度が向上すると考えられた。

脳卒中の再発を抑制する薬物治療に関する最近の研究によると、脳主幹動脈に閉塞や狭窄が見られない場合でも、VR の低下が生じていること、また低下した VR が薬物治療により改善すること、などが報告されており、今後 VR を surrogate maker とする臨床試験の展開が期待される。

QSPECT/ DTARG では、精度の高い VR の測定が可能であることから、本法の導入により、臨床研究における患者登録基準の標準化、エビデンスに基づく脳血管障害の有効な予防法・治療法の確立が達成されるものと考えられる。

## E. 結論

健康成人を対象として、QSPECT を用いた安静時脳血流量および脳循環予備能の正常値を測定した。健康成人の脳血流量と脳循環予備能のデータベースの構築により、血行力学的脳虚血の定量的重症度評価の標準化と、脳循環予備能を surrogate maker とする臨床研究の進展が期待される。

## F. 研究発表

中川原譲二:123I-IMZ SPECT の 3D-SSP 統計画像解析を用いた脳外傷後高次脳機能障害の診断  
第 38 回日本神経放射線学会  
平成 21 年 2 月 4 日～6 日 水戸

中川原譲二: SPECT 最前線～診療に役立つ機能画像 (モーニングセミナー)  
第 29 回日本脳神経外科コンgres 総会  
平成 21 年 5 月 15 日～17 日 大阪

Nakagawara J, Osato T, Kamiyama K, Nakamura H, Iida, Nakamura H: Standardization of CBF quantification using 123I-IMP SPECT AND dual table ARG methods

Brain'09 & BrainPET'09 XXIVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function & IXth International Conference on Quantification of Brain Function with PET

2009 年 6 月 29 日～7 月 3 日 シカゴ

中川原譲二: 脳血流量 SPECT 定量化と血行力学的脳虚血診断の標準化の意義 (シンポジウム)

第 49 回日本核医学会学術総会

平成 21 年 10 月 1 日～3 日 旭川

中川原譲二, 大里 俊明, 上山 憲司, 土方 保和, 木下 裕介, 山口 陽平, 荻野 達也, 高田 英和, 鷺見 佳泰, 堀田 隆史, 中村 博彦: もやもや病患者における高次脳機能障害の SPECT 診断

第 68 回日本脳神経外科学会 総会

平成 21 年 10 月 14 日～16 日 東京

中川原譲二、上山憲司、高橋正昭、中村博彦: 123I-IMZ SPECT を用いた脳外傷後高次脳機能障害の分子神経画像診断

第 21 回日本脳循環代謝学会

平成 21 年 11 月 19 日～20 日 大阪

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## SPECTによる脳血流量の定量的測定：正常データベースの構築

分担研究者 畑澤 順 大阪大学大学院医学系研究科核医学講座教授

### 研究要旨

健常人において、臨床的に広く普及しているSPECT IMP-ARG法による定量的脳血流測定を行った。4種類の画像再構成法を行い、各画像再構成法による定量的脳血流量値を得た。同一人においてPET H<sub>2</sub><sup>15</sup>Oによる脳血流測定を行い、これを4種類の画像再構成法によるSPECT脳血流量と比較した。すべてのSPECT画像再構成法によるSPECT脳血流量がPET脳血流量と良好に相関した。

### A. 研究目的

国内では、SPECTと<sup>123</sup>I-IMPによる定量的脳血流測定が普及し、虚血性脳血管障害の診療に用いられている。逐次近似法、CTによる吸収法製法など新たな画像再構成法が開発されたが、その精度は十分に検証されていない。もっとも信頼性の高いPET H<sub>2</sub><sup>15</sup>Oによる脳血流値と比較し、画像再構成の精度を検証した。

### B. 研究方法

PET H<sub>2</sub><sup>15</sup>Oは、各被験者で動脈血採血を行い、動脈血放射能濃度を入力関数とした。PET測定データは外部線源による透過データをもとに吸収補正を行った。Iidaらの方法に従って定量的脳血流量を測定した。

SPECT <sup>123</sup>I-IMP-ARG法は、1) 仮想吸収係数とフィルター補正逆投影法 (FBP)、2) 仮想吸収係数と逐次近似法 (OSEM)、3) CT吸収補正とFBP、4) CT吸収補正とOSEM、で画像再構成を行い、定量的脳血流量値を得た。

被験者は、頭部MRIを撮像しSPMテンプレートに形態学的標準化を行った。このパラメータを用いて、PETおよびSPECT脳血流画像を形態学的に標準化した。標準化画像上に関心領域を設定し、23領域の脳血流量を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会により承認され、書面による説明と同意が得られた被験者に対して行った。

### C. 研究結果

PETとSPECTの脳血流量は、1) ~ 4) いずれの画像再構成法でも有意に相関した。相関の

程度に有意な差はなかった。相関係数は0.80~1.01の範囲であった。

### D. 考察

SPECT脳血流測定において、OSEMによる画像再構成の定量性、仮想吸収係数の妥当性については証明されていなかったが、本研究はいずれの画像再構成法の組み合わせも診療上必要な測定精度を有していることを証明した。PET検査は、設備やスタッフを必要とすることから特定の医療機関でしか行われず、SPECTによる定量的脳血流検査は簡便であるため、全国1000以上の医療機関で日常的に行われ、慢性虚血性脳血管障害の治療方針を考慮する上で重要な役割を果たしている。本研究はその精度が優れていることを立証した。

### E. 結論

SPECT <sup>123</sup>I-IMP ARG法による定量的脳血流量測定は、いずれの画像再構成法を用いてもPETによる測定と同等の定量性を有している。

### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 渡部直史、下瀬川恵久、今泉昌男、加藤弘樹、畑澤順：Acetazolamide負荷時の盗血現象はOEF上昇を予測できるか？、第21日本脳循環代謝学会 2009年11月 豊中市

### 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を用いた脳血流SPECTの健常者データベースの作成

分担研究者 中島 孝 国立病院機構新潟病院

### 研究要旨

脳SPECT画像を早期診断と画像診断を治療介入の効果の評価（surrogate marker）として使う場合に、施設間格差を生じない方法での定量性を確立する必要がある。QSPECTプロジェクトにより、SPECT画像データが標準化されるためそのために必要な、正常画像データベースの構築が可能になる。臨床データを含む疾患単位の画像データベースも同時に可能になり、脳画像を使うあらゆる臨床研究に利用できる。今回、正常脳SPECTデータベースとして、55歳以上75歳未満の健常成人男女の $^{123}\text{I}$ -IMP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD および $^{123}\text{I}$ -IMZの脳SPECTをデータ収集し、QSPECTプロジェクトを使い分析検討する。

### A. 研究目的

脳神経疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病などを含む）の臨床試験（早期診断と治療介入）における定量的画像評価の方法を再検討する必要がある。

標準化した検査として、早期診断と治療介入に利用するために、症状・神経症候の画像化を行うものとして、FDG-PET、脳血流SPECTの統計画像があげられるが、多施設で臨床試験を行える定量方法は確立していない。神経細胞の変性の画像化としては受容体画像（ドパミントランスポータ画像、GABA<sub>A</sub>受容体画像）の定量があるが、ドパミントランスポータのリガンドは市販されていない上、同様の問題点がある。非侵襲的な病理画像に対応する脳の形態画像として、MRIの3D-T1WIで萎縮の程度を定量化し施設を越えて利用することができるが、アルツハイマー病の $\beta$ -amyloid蛋白の画像化においては定性的な画像診断と施設内における定量のみが可能であり、施設を越えた定量的研究をすすめることができない問題がある。今後、パーキンソン病で出現する $\alpha$ -synucleine蛋白、アルツハイマー病以外の認知症において重要なtau、運動ニューロン病で重要なTDP-43などの定量的画像化においても同様の問題がおきると考えられる。

脳SPECT画像を早期診断と画像診断を治療介入の効果の評価（surrogate marker）として使う場合に、施設間格差を生じない方法での定量性を確立する必要がある。

本研究では、まず、脳SPECT正常データベー

スについて、施設を越え使える方法の確立をおこなう。脳のperfusionを測定する $^{123}\text{I}$ -IMP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECTにおいて、QSPECTを用いてBq/mlでの計測をおこないそれに基づき、rCBFを定量する。これにより、治療の標準化を目指した多施設共同研究において共通の正常データベースを参照したり、各施設の正常データベースを比較したり、統合したりする事が可能になる。

また、この方法が確立すれば、疾患群についての判別分析モデルを作成する際、他の施設の症例も利用可能になるため、判別分析を多施設対応治療研究に利用することが可能となると思われる。今後、臨床試験デザインにおいて、判別分析から求められた判別式を用いた定量化“その病気持ちさ”の計量化と判別チャート（discriminant chart）を使った診断方法を多施設で利用可能になると思われる。

### B. 研究方法

正常データベースの作成：対象は55歳以上75歳未満の健常成人男女として、 $^{123}\text{I}$ -IMP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD および $^{123}\text{I}$ -IMZの脳SPECTをデータ収集・分析する。研究参加を説明・依頼し、文書で同意が得られた志願者で、正常としての組み入れ基準を満たした者とする。人数（収集目標例数）は一群15人、三群の合計45人で、各トレーサーでは30人となる。トレーサーおよび、投与量は $^{123}\text{I}$ -IMP(日本メジフィジックス) 222MBq iv、n=30、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD n=30、 $^{123}\text{I}$ -IMZ、n=30とする。 $^{123}\text{I}$ -IMPおよび $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD撮影を15名、 $^{123}\text{I}$ -IMPおよび $^{123}\text{I}$ -IMZを15名、

$^{99m}\text{Tc}$ -ECD撮影および $^{123}\text{I}$ -IMZ撮像を15名とする。装置はCT付きのSymbia Tを使い、コリメータはLEHR-paraを使う。撮像はcontinuous, 6 repeat, 2 cycle, 150 sec/cycleで、CTを同時に撮像し $\mu$ -mapをSymbia T上で作成する。診断用MRIと3D-T1WIを撮像する。Post-processingは定性画像として、FBPをつかい Butterworth filter, Chang補正をおこなう。また、ARG定量画像はQSPECTとSymbia T上の両者でおこなう。QSPECTを使用する場合、CTの $\mu$ -mapとemission dataから作成した $\mu$ -mapの両者を使い検討する。Symbia T上でのARGは、OSEM, Gaussian filter, CT吸収補正、散乱線補正をおこなう。3D-SSP, QSPECT, SPM用の正常DB作成をおこなう。作成された正常DBに対して、被検者をJack-knife検定をおこない、希望の被検者には情報を提供する。その際には必要ならば診療につなげる。

被検者の組み入れ基準：55歳以上75歳未満（同意取得日年齢）の者で、問診で脳梗塞、糖尿病、高血圧症の既往がないこと。文書による同意取得後、指定された期日に必要な検査が実施可能と判断できる者で、同意取得前後3ヶ月以内に実施された神経心理学的試験において問題がない者とする。同意取得前後3ヶ月以内に実施されたMRIおよびMRA検査画像が年齢相応で問題がない者、臨床的に年齢相応の萎縮ないしは小さなラクナ梗塞はあっても良いとする。

神経心理学的検査として、言語聴覚士または心理療法士または医師によりMMSEを行い認知症のレベルでないことを確認したもの。血液検査であきらかな貧血、著しい肝・腎機能障害、著しい高脂血症がなく、HbA1cが5.8以上でないことを確認したもの。頸動脈エコー検査でPSが10未満であることを確認したものとする。

除外基準は、妊婦、妊娠の可能性のある者、または授乳中の者、認知機能に影響する精神・神経疾患の既往を有する者、アルコール中毒の既往または治療中の者、てんかんの既往または治療中の者、抗うつ剤、向精神薬、長期にわたる催眠鎮静剤（抗不安薬を含む）の投与を受けている者、教育歴が6年以下の者、重篤な合併症（肝障害、腎障害、内分泌疾患など）を有する者、MRAで主要血管の信号消失を有する者、虚血性の白質病変を有する者、3mm以上のラクナ梗塞を有する者、cystを有する者、喫煙者（ただし1日20本以上の喫

煙を20年以上続けている者）

$^{123}\text{I}$ -IMZ投与1ヶ月以内に本剤の分布に影響を与える薬剤を服用しているもの、研究代表者、研究担当者もしくは研究協力者により、本研究の目的を達成するのに不相当と判断された者とする。

### C. 研究結果

国立病院機構新潟病院の倫理委員会にて討議して現在、医療連携相談室を介して、被検者の募集をおこなっている。QSPECTソフト処理における、当施設でのDICOMデータの整合性の問題を調整した。Symbia Tで作成された $\mu$ -mapを使用することを確認した。Symbia T上でARGなどの処理をおこなう設定をした。

Hoffman 3-D Brain Phantom<sup>TM</sup> Model BR/3D/P、3000ml水+32.4MBq  $^{123}\text{I}$  IMP (0.0108MBq/L) + クエン酸0.1mol/ml、900sec/cycleで180分の収集をおこない、各処理において、3D-SRT、VOI計測ソフトでHoffmanファントムのデジタルデータと計測データの比較分析を開始した。

### D. 考察

QSPECT上での脳SPECTの正常データベース作成方法が確立することで、多施設での統計画像解析が可能になる。また、同様の方法により疾患単位でのデータベースが作成できる。疾患単位の脳SPECT画像データベースを構築すると疾患の差を判別分析モデルで検定可能になり、Discriminant chartによる質的な診断や疾患らしさを計量する新たな統計画像処理を構築できる。

### E. 結論

QSPECTプロジェクトを利用することで、SPECT画像データが標準化されるため正常画像データベースの構築が可能になる。また、臨床データを含む疾患単位の画像データベースに発展することが可能であり、脳画像を使うあらゆる臨床研究に利用できる。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし