

2009 (17001B)

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19～21年度 総合研究報告書

主任研究者 飯田 秀博

平成22 (2010) 年 5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19～21年度 総合研究報告書

主任研究者 飯田 秀博

平成22（2010）年 5月

# 目 次

## I. 総合研究報告

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

国立循環器病研究センター研究所画像診断医学部長 飯田秀博 ----- 3

(資料1) 臨床研究用ソフトウェア (QSPECT Dual-Table ARG法バージョン) について

(資料1-1) 臨床研究用ソフトウェアの提供にあたって

(資料1-1-1) 提供について (説明文書) ----- 22

(資料1-1-2) 利用にあたって (同意書) ----- 23

(資料1-2) 出版物

(資料1-2-1) QSPECT Dual Table ARG法 パンフレット ----- 25

(資料1-2-2) QSPECT Dual Table ARG法 検査の実際 ----- 29

(資料1-2-3) QSPECT Dual Table ARG法 Q&A ----- 30

(資料2) 「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

研究計画書・被験者への説明/同意書・試料取扱い依頼書 ----- 31

(資料3) 「CT/SPECT心筋検査におけるCTデータ利用による精度の向上」について

研究計画書・被験者への説明/同意書・試料取扱い依頼書 ----- 41

(資料4) QSPECTの心筋領域での利用について ----- 57

(資料5) 患者情報匿名化サーバーの運用について ----- 75

(資料6) 匿名化プログラム ----- 78

(資料7) JET-3 study データの解析状況のご説明 ----- 83

(資料8) JET-3 study 症例登録・解析状況 Web公開システムのご連絡 ----- 98

(資料9) 3D脳ファントム 説明資料 ----- 102

【付録】 日本核医学会展示ブース 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」 ---- 105

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 118

# I. 総合研究報告

## 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

研究代表者 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

既存のSPECT装置を使った診断において、機能画像の定量化と標準化を実現し、施設間誤差をなくす一貫した撮像・解析体系の構築を目指した。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、汎用コンピュータにて動作する解析パッケージを開発した。脳においては血行力学的脳虚血診断法および脳神経受容体結合能の定量評価の方法を確立し、装置を超えて標準化されていることを確認した。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、その妥当性が示された。虚血重症度の指標に基づく薬効評価研究においては、医療に反映させる体系がほぼ完成し、一方多施設臨床研究にも利用が開始された。このソフトを使った診断と解析のガイドラインが構築され、定量的な機能画像イメージング診断法の運用と企画を支援する人材と企業体が育成できた。

### 分担研究者

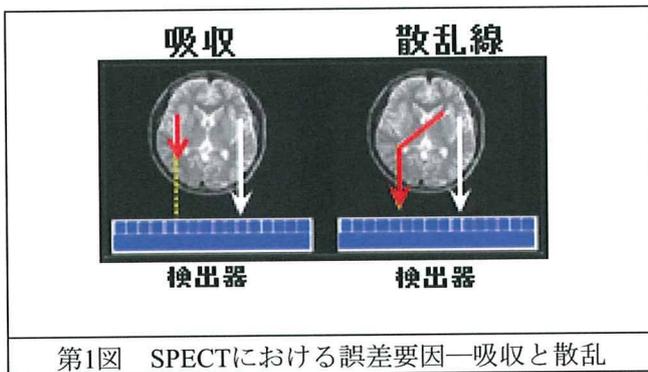
中川原譲二 医療法人医仁会 中村記念病院 診療本部長	横田千晶 国立循環器病研究センター 医長
山田章吾 東北大学病院 教授	福島和人 国立循環器病研究センター 医員
松田博史 埼玉医科大学核医学科 教授	石田良雄 国立循環器病研究センター 主任医長
中島 孝 国立病院機構 新潟病院 副院長	成富博章 国立循環器病研究センター 部長
丸野廣大 虎の門病院 放射線科医長	岡山 明 国立循環器病研究センター 部長
畑澤 順 大阪大学医学部 教授	斯波真理子 国立循環器病研究センター研究所 室長
橋川一雄 大阪南医療センター 循環器疾患研究室長	銭谷 勉 国立循環器病研究センター研究所 室長
鈴木倫保 山口大学医学部 教授	渡部浩司 国立循環器病研究センター研究所 室長
山田章吾 東北大学病院 教授	林 拓也 国立循環器病研究センター研究所 室長
金田朋洋 東北大学病院 助手	越野一博 国立循環器病研究センター研究所 室員
野口輝夫 国立循環器病研究センター 医長	平野祥之 国立循環器病研究センター研究所 流動研究員
森脇 博 国立循環器病研究センター 医長	

### A. 研究目的

近年、PETを使って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になり、動脈硬化の病態を表し、かつ治療薬有効性評価の指標と位置づけられるようになった。また、脳神経受容体のイメージング研究においても、治療薬および治療候補薬剤の標的への特異性集積や最適な投与量の決定などにPETイメージングが有用であることが利用されてきている。機能画像イメージング技術は循環器疾患を含む多くの医療領域で、新規治療薬の開発に貢献することが期待されている。SPECTもPETと同様な循環代謝や種々の生理機能画像、さらに治療薬の体内動態のイメージングが可能であり、長く日常の臨床に貢献してきた背景がある。しかし、吸収と散乱という二つの物理的誤差要因のために正確な

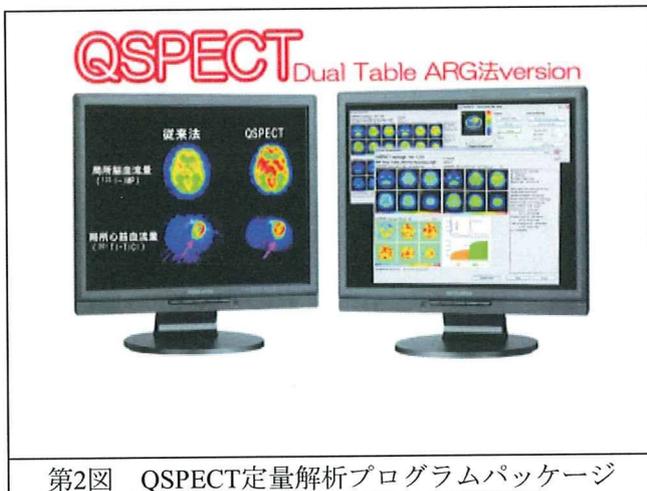
画像が得られず、視覚的な診断評価に用いられるのが通常であった。一方、多くの臨床機関にて稼働している状況は施設を超えた臨床研究には適しており、定量精度の確保が望まれてきた。一方、主任研究者らは、上記二つの誤差要因を正確に補正するための基盤技術の整備を行ってきた。現在、脳はもとより胸部領域においてもほとんどの核種で正確な画像が得られることが明らかである。さらに、二つの誤差要因(吸収、散乱)は本来被写体内で発生するものであり、装置には依存しない(第1図)。この事実は、これらの誤差要因に対する補正を組み込んだ画像再構成ソフトウェアが確立すれば、装置に依存しない定量的な画像が得られることを意味する。すなわち多くの臨床施設にて、施設間誤差のない種々病態のSPECT機能画像評価が可能になると期待できる。

本研究では、既存のSPECT装置を使った診断において、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、汎用Windowsコンピュータにて動作する解析パッケージを実装した。これをもとにSPECTを使った臨床診断法の定量化と標準化を実現するものである。画像精度の大幅な向上と施設間誤差をなくす一貫した撮像・解析体系を構築し、これに基づき脳においては一回の検査のみから安静時と血管拡張後の局所脳血流量画像を評価する方法、ベンゾジアゼピン神経受容体結合能イメージング法の開発、さらにこれらの施設を超えた再現性の実証を試みた。心筋検査においても、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について調査を行った。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した。



第1図 SPECTにおける誤差要因—吸収と散乱

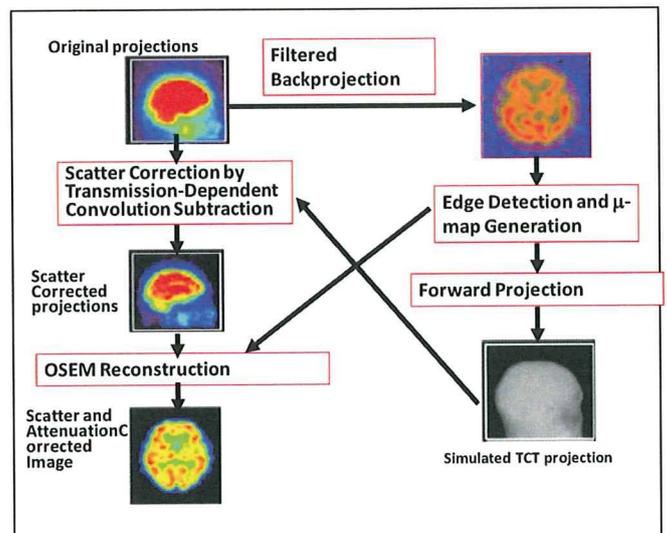
また、当該研究事業で実用化したソフトパッケージを使った診断と解析、多施設臨床研究における画像データの運用と管理、さらに標準化された解析を支援する人材の育成を目指した。特にクオリティ確保のためのガイドラインの構築を目指した。



第2図 QSPECT定量解析プログラムパッケージ

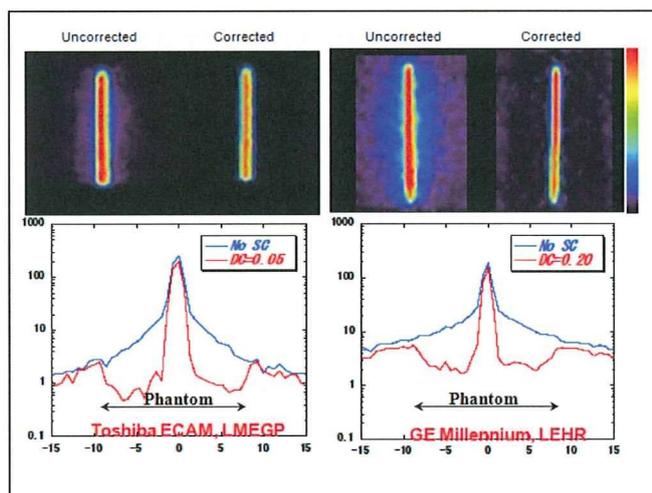
## B. 研究方法

申請者らがすでに開発したSPECT定量解析理論に基づき、プログラムパッケージ(QSPECT)を整備した(第2図)。本パッケージには、①各メーカーが提供するフォーマットのプロジェクトンデータの入出力、②輪郭抽出に基づく吸収減弱係数マップの作製、③TDCS散乱線補正を行い吸収減弱補正を組みこみながら画像再構成を行う、④ダイナミックスキャンにおいてはスキャン間の体動の補正、などの基本的な画像再構成機能だけでなく、さらに⑤一回の検査中に2回のI-123 iodoamphetamine注射液を静脈投与して安静時とDiamox負荷後の局所脳血流量の計算プログラム、⑥I-123 iomazenilを投与した後に早期および後期の二つの撮像画像から脳移行速度定数(K1)と結合能(binding potential, BP)の機能画像の計算プログラム、⑦解析のログ記録、⑧結果ファイルのデータベース管理、の機能を搭載した。第3図に当該パッケージの中の画像再構成プログラムの流れ図を示す。国立循環器病センターの倫理委員会の承認、および共同研究企業の法務承認の基に一般の臨床機関への提供を行った。有害事象の報告について書面にて同意を得られた場合にのみ実施を許諾することとした。主任研究者のもとに事務局を設置し、標準化された診断プロトコルの提供、検査結果の不備などの有害事象への対応、および当該検査プログラムを利用する多施設臨床研究における画像データの保管と一連の解析処理において、統一化された手順で実施する体制を整備した。



第3図 当該QSPECTプログラムにおける頭部検査データの画像再構成の流れ図 各装置において均一補正など処理されたプロジェクトンデータを読み込み、輪郭を抽出し、これから散乱線補正、吸収補正を含む画像再構成が行われる。

プログラムを提供した施設においても、臨床検査実施前にSPECT画像データのクオリティ確認を目的として一連のファントム実験を実施した。確認項目は、放射エネルギーが既知の線源による装置システム感度の測定、I-123検査に特有な高エネルギー光子由来のバックグラウンド（penetration）レベルの計測（第4図）、一様円筒ファントムを用いた再構成画像の一様性評価、画質および定量精度、さらに血液カウント計測用のWell型検出器とSPECT画素値との相対感度比（CCF値）の計測とした。I-123の高エネルギー光子由来のpenetrationの計測においては、16cm径の一様プールファントムに水を満たし、その中心にI-123線源を置き、プロジェクション上のプロファイルを計測した（第4図）。当該QSPECT再構成プログラムで採用しているTDCS法にpenetration成分を組み込み、QSPECT実施前に利用する全ての装置およびコリメータにて減算処理できることを確認した。

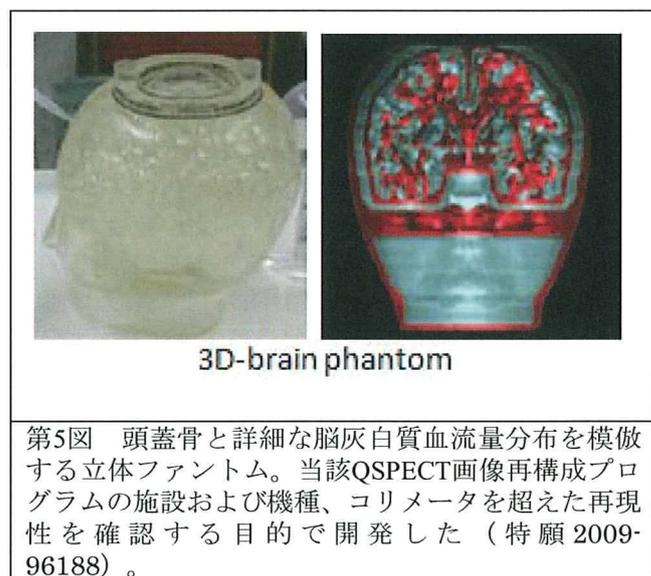


第4図 I-123検査に特有な高エネルギー光子由来のバックグラウンドレベルの計測

分担研究者の銭谷らは、解像度を改善した定量画像を得るために、コリメータ開口補正、吸収補正、モンテカルロ法散乱線補正を組み込んだ新規高解像度定量画像再構成法を開発した。さらにI-123に対応するためseptal penetrationの補正法も開発した。脳SPECTへの応用を想定して、開発した画像再構成法を評価するため、Tc-99m, I-123のそれぞれの溶液を用いて、複数線源にもとづく空間解像度の評価、ピラミッド型のファントムに基づく一様性の評価、脳ファントムを用いた画像の妥当性評価を行った。

日常の臨床診断における頭蓋輪郭抽出の精度を確認するために頭蓋骨と詳細な脳灰白質血流量分布を模倣する立体ファントム(第5図)を作製

した。頭蓋骨部には骨と等価な吸収減弱係数を有する溶液 ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) を封入し、また脳灰白質領域には放射性溶液を封入できる構造とした。共に空気の排除が容易になるように内部構造が最適化されている。研究協力者の中村記念病院の高橋らは、放射線技術学会との協力のもとに、本ファントムの脳灰白質領域にI-123溶液を封入し、異なるSPECT装置とコリメータを設置する5施設にてSPECT撮像し、当該ファントムをクオリティコントロールの指標として利用することの是非について検討した。各施設が従来から行ってきた脳画像再構成手法を適用し画像再構成し、一方同一データを当該QSPECTパッケージにより画像再構成を行い、それぞれの画像の一致、およびそれぞれ画像の施設間の偏差を計測した。



第5図 頭蓋骨と詳細な脳灰白質血流量分布を模倣する立体ファントム。当該QSPECT画像再構成プログラムの施設および機種、コリメータを超えた再現性を確認する目的で開発した（特願2009-96188）。

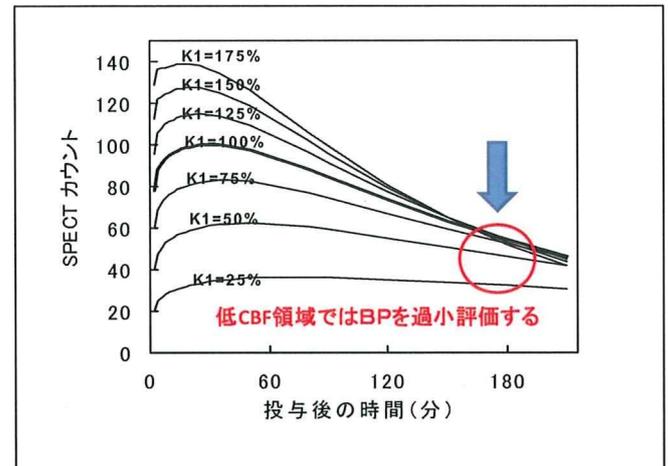
分担研究者の橋川らは、大阪南医療センターに設置されているシーメンス社製2検出器装置（ECAM）を用いて、機器メーカーが提供する画像再構成ソフトと当該QSPECT再構成プログラムの提示する画像の差異について評価した。検討項目は、ピラミッドファントムおよび一様円筒ファントムによる一様性評価であるが、特にヘッドレストの影響、頭蓋輪郭抽出の精度比較、さらに脳ファントムを用いた画像妥当性の評価であった。

主任研究者らは、当該プログラムパッケージの中に一回の検査で安静時局所脳血流量（CBF）と血管拡張薬(acetazolamide)投与後の反応性（CVR）画像を定量評価するプログラム（QSPECT-DTARG法version 2）を搭載した。これを用いて、国立循環器病研究センター森脇らは、32例を対象に当該DTARG検査の前後6日間

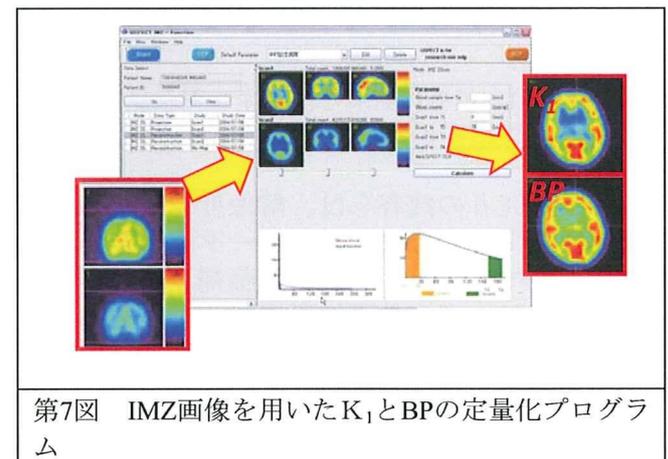
以内に施行したPET検査の結果との一致について系統的な所見比較を行った。安静時およびDiamox投与後の局所脳血流量値の一致に加え、PETで得た酸素摂取率(OEF)との関係についても調査を行った。また国立循環器病研究センター横田らは、ラクナ梗塞の症例を対象に当該検査を施行し、深部白質領域の血管反応性の低下が検出できるのか否かについて検討を行った。中村記念病院 中川原ら、大阪大学 畑澤ら、山口大学 鈴木らは、それぞれ厳密に定義された健常者を対象に、かつそれぞれの施設のSPECT装置を利用して当該検査を施行し、其々の施設の健常者データベースの構築を行った。埼玉医科大学の松田らはこれらのデータを集約解析することで、施設間の差があるか、機種間の差がどの程度あるのかについて解析を行った。また、畑澤らは、一回の検査で安静時あるいは負荷後の局所脳血流量のどちらかを診断する検査(ARG法)を施行した症例において、PET検査による局所脳血流量定量値との比較を行った。機器メーカーから提供される画像再構成プログラムで得た画像から定量した際のPETとの一致を評価した。新潟病院の中島らは、変性疾患領域での脳血流量画像の利用に向けての検査プロトコルの整備を行った。主任らは7施設の協力の基に、繰り返し検査がなされた42の症例を対象に安静時およびDiamox負荷後の局所脳血流量画像の施設内再現性を評価した。一施設においてはPETとの一致を評価した。山口大学の鈴木らは、同様に、17例の症例を対象に施設内再現性を評価し、またさらに異なるメーカー装置を有する関連施設を跨って検査を受診した5例の症例を対象に安静時およびDiamox負荷後の局所脳血流量画像の再現性を評価した。

主任研究者らは、正確な画像再構成のもとにI-123 iomazenil (IMZ) 画像から中枢性ベンゾジアゼピン受容体の結合能(BP)とinflux速度定数( $K_1$ )の機能画像を定量計算するプログラム(IMZTLU)を開発した。従来はIMZ投与のおよそ3時間後に撮像したSPECT画像から中枢性ベンゾジアゼピン受容体BPとして診断評価を行っていたが、虚血領域においてBPを過小評価する可能性が指摘されている(第6図)。2コンパートメントモデルを仮定し、過去に報告された標準入力関数を用いて、かつTable-look-up法に基づき $K_1$ 画像とBP画像を計算するプログラム(第7図)を開発し、一連のパッケージに組み込んだ。なおこのプログラムでは入力関数の規格化を行わないこととした。したがってBPの相対的な画像のみが得られ、かつ動脈採血が不要である。このプログラムで得たBP画像の妥当性

を確認する目的で、中川原らは、11名の健常者を対象に得た早期および後期画像を撮像し、 $K_1$ 画像、BP画像を計算した。標準形態脳に画像規格化处理し、平均値と分散画像を計算した。また、従来の画像再構成法によっても同様の計算を行い、両者を比較した。また11例のモヤモヤ病患者のIMZ早期および後期画像を撮像し、かつIMPを用いた安静時局所脳血流量画像を撮像し、IMZの早期画像と $K_1$ 画像および脳血流量画像との一致、後期画像とBP画像との一致について評価を行った。



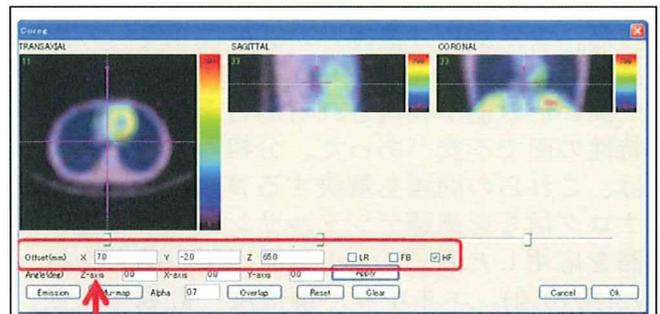
第6図 IMZの局所放射能濃度曲線の $K_1$ 値に対する依存性。およそ3時間後の画像は脳血流量値および $K_1$ 値に依存しないとされるが、実際には低い血流領域でBP値を過小評価する。コンパートメントモデルに基づいた解析プログラムでこの問題が解決できる。



第7図 IMZ画像を用いた $K_1$ とBPの定量化プログラム

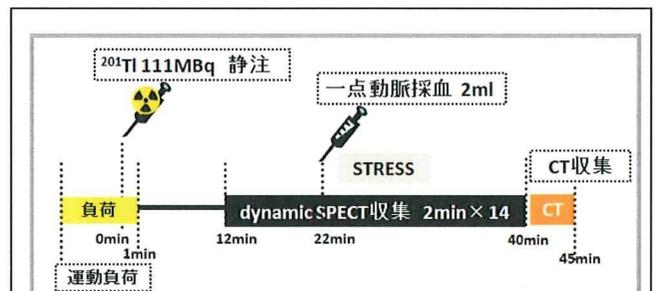
主任研究者らは、定量的な画像再構成を心筋領域に適用するための基盤技術の整備を行った。まず、一回の検査のみで局所心筋血流量とアデノシンなどの血管拡張薬投与後の組織血流量（あるいは血管反応性）を定量評価する検査プロトコルと解析プログラムを整備した。血流量診断トレーサとしてTI-201を利用し、その際にコンパートメント動態モデルを適用することの妥当性を評価した。解析に必要な任意パラメータの最適化を行い、一連の手技の妥当性を確認する目的で、21頭の犬を対象にダイナミックSPECT撮像を行った。また、一回の検査中に2回TI-201を投与し、検査中に血管拡張薬を投与しながら安静時局所心筋血流量と血管反応性（予備能）を定量評価するプロトコルと解析プログラムを整備した。また、その妥当性を検証するためにブタを対象とした検査を施行した。2回目投与の前にアデノシンA2A受容体拮抗薬（CGS21680）を投与した。また覚醒下のラットを対象にダイナミックマイクロSPECTを施行し、その間にTI-201を2回静注、2回目のTI-201静注前にCGS21680を投与して健常ラットにおける血流上昇の有無、かつDahl疾患モデルラットにおける安静時血流量値、および上昇率の変化が検出できるか否かを確認した。

また主任研究者らは、胸部領域の臨床検査において正確なSPECT画像再構成を実現するために、外部線源やX線CT画像から得られる吸収減弱分布（ $\mu$ マップ）を利用するプログラムを開発した。これに基づき分担研究者の越野らは、同様に臨床検査におけるX線CT検査中の呼吸深度を定量的にモニターできる光学トラッキング装置を開発し、被験者が中期呼吸フェーズをよく認識した上で再現性よく停止することを可能にした。またCT $\mu$ マップ画像とTI-201などの心筋への集積がよく確認でき、体動などによる位置ずれの補正が可能なユーザーインターフェースを開発した(第8図)。国立循環器病研究センター病院の福島らは、この機能の臨床上的評価を行うために、14名の健常ボランティアにTI-201ダイナミックSPECTを施行し、従来からゴールドスタンダードとされたトランスミッションスキャン法との一致を確認した。組織放射能濃度の時間変化をコンパートメントモデルにフィットし、局所心筋血流量値を算出した。従来からPETにより得られている値との一致を確認した。さらに、簡便な臨床検査を可能にするために、予め標準入力関数を基に、これを一点採血のみで校正することの是非について検討した。検査の実際、特に負荷とTI-201投与のタイミング、さらにSPECT撮像の時間管理について検討した。



第8図 X線CT画像から得られる $\mu$ マップとエミッション画像との位置合わせ確認のためのユーザーインターフェース

一方虎の門病院の丸野らは、心筋虚血無症候の被験者を対象にX線CT検査に続き運動負荷中にTI-201を投与、その後ダイナミックSPECT検査を施行した(第9図)。局所心筋血流量を求め、最大運動負荷時の心拍数との関係を見た。

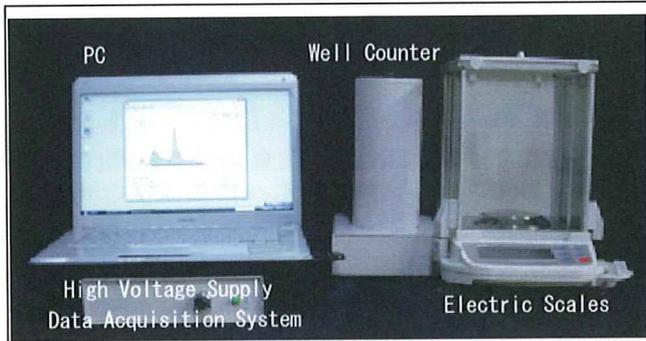


第9図 丸野らの開発したQSPECTプログラムを利用した運動負荷中の局所心筋血流量検査プロトコル

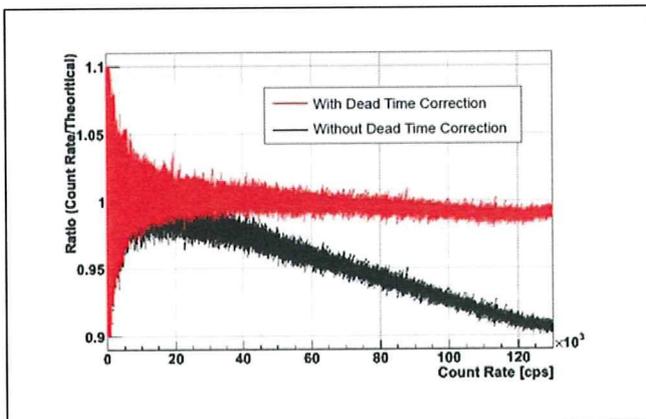
東北大学の山田らは、4種の異なるSPECT装置にて数種の胸部領域を模倣するファントムを用いてSPECT画像を撮像した。それぞれの機種に搭載される画像再構成プログラムにて再構成を行い、系統的に機種間、画像再構成プログラム間の差異について評価を行った。

SPECTやPETを用いた機能画像の定量診断においては、脳や心筋の臓器のイメージングだけではなく、動脈血液中の放射能濃度を計測することが必要になる場合がある。たとえば、主任研究者らが開発してきたARG法やDTARG法に基づく局所脳血流量や血管反応性の検査では、一回の動脈採血を行い、この放射能濃度の計測が必要である。これを行うためにしばしば井戸型（well型）放射能検出器が利用されるが、一般に提供されている装置ではエネルギーウィンドウが毎回モニターできないことや、検出器にプラスチックシンチレータが用いられているなど、必ずしも臨床SPECT検査には適していなか

った。またSPECT装置との感度校正を行うために行われるcross calibration scanにおいては比較的高い放射能が利用される場合があり、計数率特性の面で不安があった。分担研究者の平野らは、これらの問題を解決する目的で、放射線アナログ信号を高速デジタルサンプルする電子回路を応用した新型のwell型検出器の開発を行った(第10図)。エネルギー解像度、計数率特性、安定性、についての評価を行った(第11図)。



第10図 高速電子回路を有する井戸型放射線検出器システム (BeWell-QS02装置) の外観

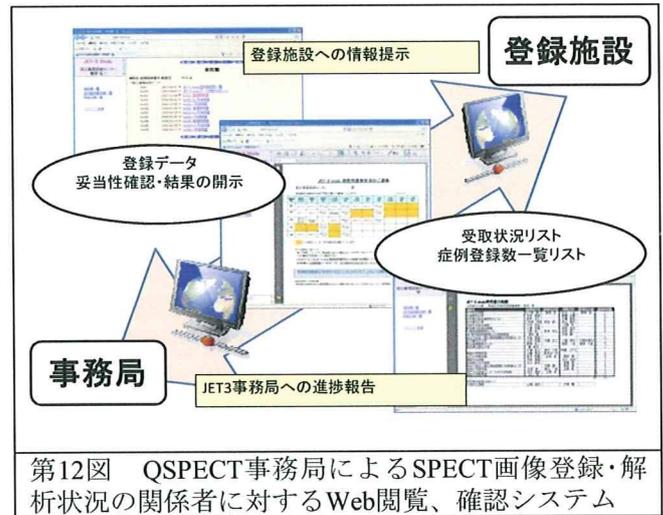


第11図 主任研究者らが開発した井戸型検出器システム (BeWell-QS02) の高計数率特性の結果。100kcpsを超える領域まで計測が可能であった。平野らの報告。

当該事業では結果画像を集約的に解析するために事務局を設置し、SPECT画像を用いた多施設臨床研究を支援する体制を整備した。脳血流量および血管反応性の検査を用いた多施設研究においては、処理ワークフローを構築し、体動や、採血、Wellカウント計測の誤差を確認するためのフローチャートを整備した。フォローアップ検査におけるCBF画像、MRI形態画像を初回SPECT検査時に位置合わせ処理し、一括解析する環境を構築した。

各施設から集められた画像は、必要に応じて解析結果を研究関係者にWeb上で閲覧可能(第12図)にするとともに未登録データの確認と督

促(第13図)、さらに画像データの不備問い合わせ等、多施設研究における円滑な情報交換環境を整備した。



第12図 QSPECT事務局によるSPECT画像登録・解析状況の関係者に対するWeb閲覧、確認システム

貴施設の進捗状況を下記の通りご連絡いたします。 2010.4.12

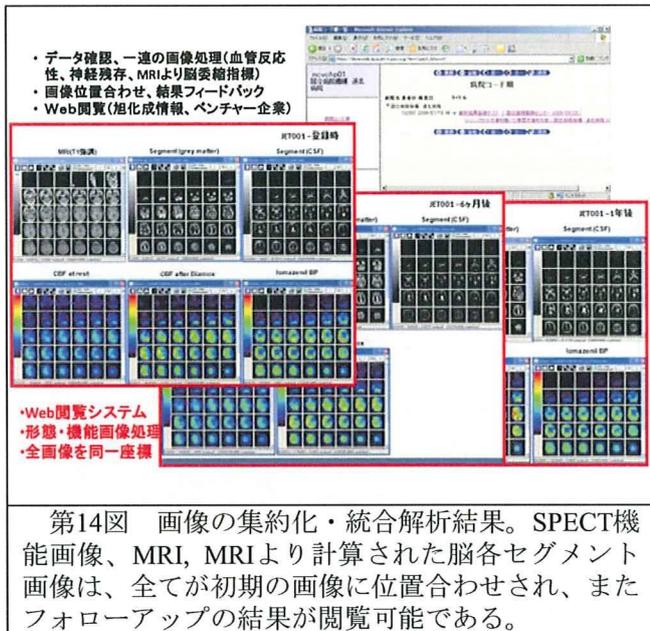
症例番号	登録日時 DTARS	登録日時 BAZ	登録日時 MRE	1号機 DTARS	1号機 BAZ	1号機 MRE	2号機 DTARS	2号機 BAZ	2号機 MRE
013	2008.9.12	2008.9.22	2008.10.14 TAP2	CL	CL	2009.10.20	2009.10.28	2009.10.27 T2star	
014	2008.11.21	2008.12.22	2008.10.21 TAP2	2008.12.5	2008.10.6 TAP2	2008.9.15	2008.9.17	2008.10.16 TAP2	
015	2008.4.5	2008.4.16	2008.10.13 TAP2	2008.10.7	2008.10.17 TAP2	2008.4.14	2008.4.20	2008.04.10 TAP2	
022	2008.9.28	2008.9.28	2008.10.28 TAP2	2008.9.18	2008.10.18 TAP2	2008.11.4	2008.11.9	2008.11.10 T1	
023	2008.10.18	2008.9.17	2008.10.17 TAP2	2008.9.12	2008.10.10 TAP2	2008.10.28	2008.10.20	2008.10.29 TAP2	
028	2008.1.14	2008.2.20	2008.10.14 TAP2	2008.9.14	2008.10.14 TAP2	2010.2.9	2010.2.10	2010.10.12	
030									
032	2008.9.12	2008.9.21	2008.10.11 TAP2	2010.2.17	2010.10.13 T1				
038	2010.2.18	2010.2.24	2010.10.23 T1						
044	2008.1.29	2008.1.17	2008.10.13 TAP2	2008.10.28					
045	2008.10.12	2008.10.2	2008.10.16 TAP2						
046	2008.10.2	2008.10.7	2008.10.19 TAP2						
047	2008.10.14	2008.11.13	2008.11.21 TAP2						
048	2008.9.29	2008.9.1	2008.9.21		2010.01.22 TAP2				

■ つきまして、データの提出をお願いいたします。

データ提出にあたって  
 - 個人情報については、貴施設において匿名化したものをご送付ください。  
 - CDを書籍宛先へお送りください。  
 - CDのラベルには、JET-3 study登録症例番号および検査日を明記して下さい。  
 - MRI画像は別途送付につきましては、直接貴施設のCD-ROMエクスポートをご送付をお願いいたします。

第13図 Web閲覧、確認システムにおける施設別進捗状況の確認画面

QSPECT多施設研究支援事務局では、EU多施設研究にて開発されたPVELabパッケージを採用し、MRI画像から脳灰白質、白質、脳脊髄液領域などにセグメンテーション化し、部分容積効果の補正を行う。また全ての画像は個々の症例の初期画像に位置合わせされ(第14図)、画像の詳細な変化の検出を可能にし、一方系統的な解析の支援に貢献する。この体系は別の研究事業にて実施されている多施設臨床研究『標準化された脳血流量および神経細胞密度測定に基づくバイパス術の効果判定に関する多施設共同研究』に応用され、13施設における46の症例を対象に追跡調査が行われている。



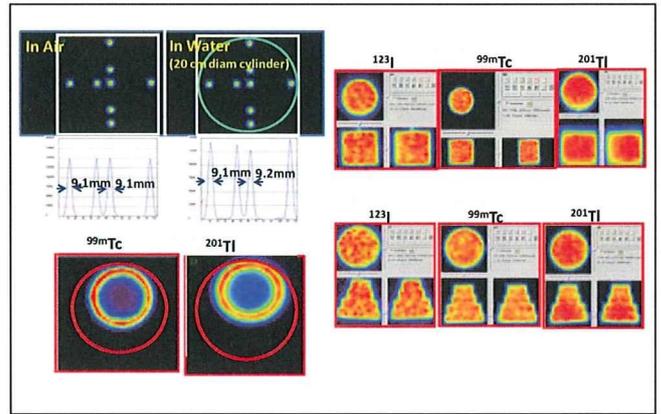
(倫理面への配慮)

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った。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、インフォームドコンセントは書面により行った。

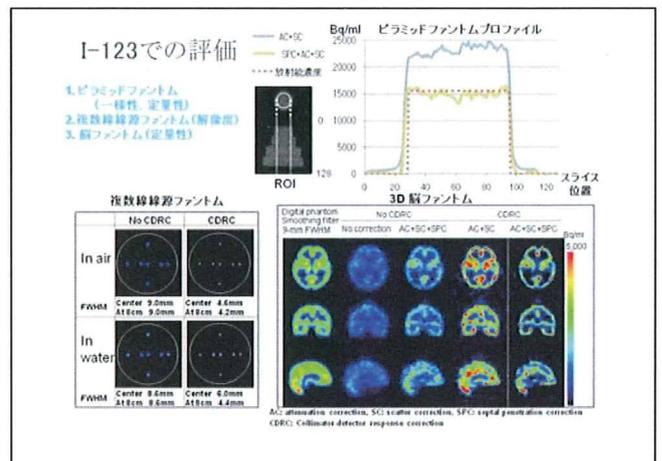
C. 研究結果

銭谷らが行った検討では、当該QSPECTプログラムの提供する再構成画像において、線線源により見積もられた空間解像度は吸収体のあるなしにかかわらず一様であった。また一様な円筒ファントム、ピラミッドファントムにおいては3種類の核種において一様な画像が得られている(第15図)。

銭谷らが開発した新規高解像度定量画像再構成法のファントム実験による評価結果では、Tc-99m、I-123ともに再構成画像の解像度は5 mm程度まで改善した。様々な直径を有する一様濃度ピラミッドファントムにおいても、再構成画像の濃度一様であり、これは吸収補正と散乱線補正の妥当性を示すものである。また、再構成画像の濃度は、真の放射能濃度と5%程度の精度で一致しており、定量計測の必要条件を満たしていることが確認できた。脳ファントムの再構成画像においても、解像度が改善しており、画像濃度が真値と良く一致していた。第16図はI-123を用いた実験結果を示している。脳SPECTでの本画像再構成法による高解像度定量画像の可能性が示唆された。

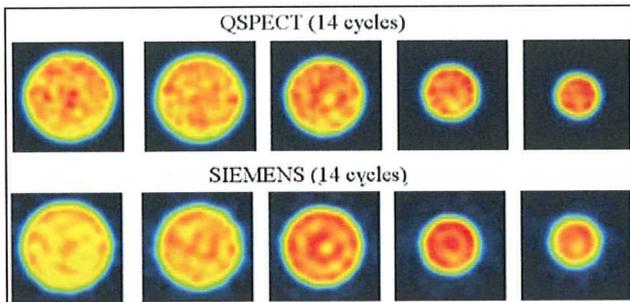


第15図 QSPECT画像再構成に基づく3種のファントムの画像比較。一様な空間解像度、一様な画像が認められる。



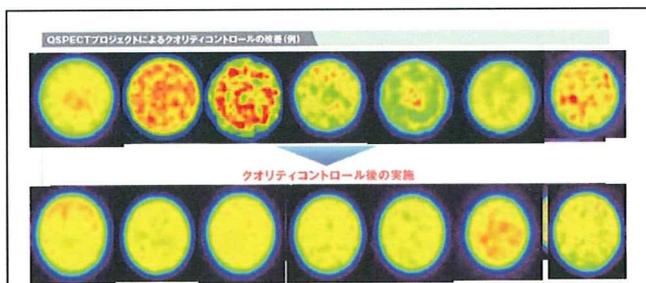
第16図 I-123を用いた新規高解像度定量画像再構成法の評価結果。解像度は5 mm程度に改善した。ピラミッドファントムでは高い一様性が確認できた。ピラミッドファントム、脳ファントムともに画像濃度は真値に良く一致していた。

橋川らは、シーメンス社装置が提供する画像再構成プログラムと比較した結果、ヘッドレストの影響は両者存在するものの、QSPECTプログラムの方が軽微であること、小脳など後頭蓋領域の個人間偏差がメーカープログラムの方がやや大であることを示した(第17図)。ただし、脳主幹動脈疾患患者や、アルツハイマー病患者の視覚的診断においては、メーカーの提供する画像再構成であってもQSPECTと大きな差がないことを確認した。



第17図 ピラミッド型（軸方向に直径の異なる短い円筒を積み上げた構造）ファントムを用いたQSPECT画像再構成とシーメンス社装置によるFBP型画像再構成の比較。メーカー画像再構成では被写体径に依存した定量値の変化が認められる。分担研究者 橋川らによる。

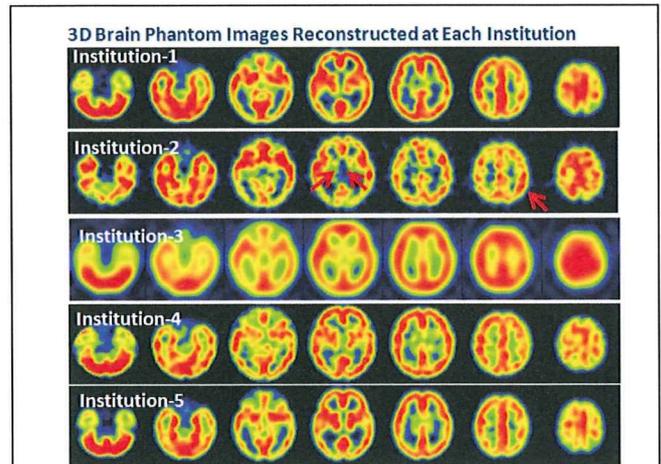
QSPECTパッケージを配布した施設においては、臨床検査に先立ち行った一様円筒プールファントムの画像は必ずしも良好ではなくクオリティコントロール（QC）の不整備が指摘された施設があった（第18図）。施設や装置を超えた比較がなされたことで調整不足があることが多くの施設で認識された。主には検出器の均一性補正の不備が主な理由であったが、一部の施設においては検査中のパラメータ設定（エネルギーウィンドウ設定）の誤りや、一方コリメータの不備が原因である施設も認められた。いずれにせよQCの調整不備が重要な誤差要因であることは明らかになった。調整の後には、円筒プールファントムの画像はほぼ均一であり、ほぼ同程度の画質を呈示した。（第18図）。



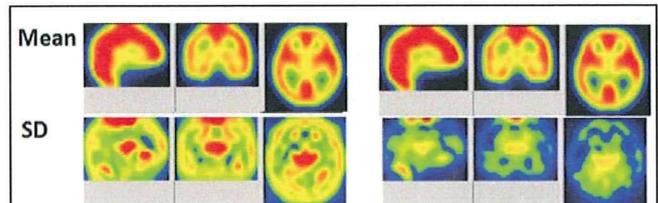
第18図 一様円筒ファントムの画質と均一性補正に基づく改善

5施設において得られた3D脳ファントムの再構成画像を第19図に示す。および施設間の平均画像と分散解析結果を第20図に示す。空間解像度、輪郭の定義の施設間差が顕著であった。また、ひとつの施設においては深部構造、小脳の欠損、また左後頭葉領域の過剰集積が認められるが、この原因は不明であるが、過渡的な均一性や回転中心補正の問題が疑われる。均一なフ

ァントムだけではなく、実際の脳構造に近いファントムを使うことで問題をより正確に認識できる可能性が示唆された。

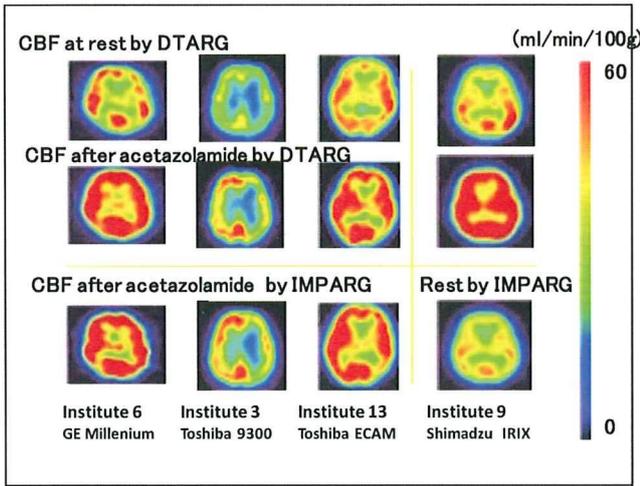


第19図 5施設において得られた3D脳ファントムの画像。それぞれの施設に設置されたメーカー機種種の画像再構成プログラムで再構成された。空間解像度、輪郭の定義の施設間差が顕著である。またひとつの施設においては深部構造、小脳の欠損、また左後頭葉領域の過剰集積が認められる。



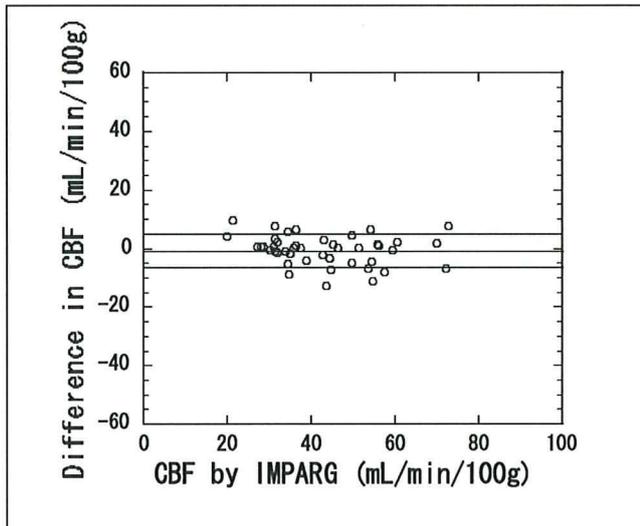
第20図 5施設で撮像された脳ファントム画像の平均および分散画像の比較。各施設で再構成された画像（左図）はQSPECT再構成（右図）の結果と比べて平均値は一致するものの、分散値は各メーカーソフトにおいてより大である。

またDTARG理論は<sup>123</sup>I-iodoamphetamineの2回投与法によく適用され、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。主任らが7つの施設の協力の基に行った、同一被験者を異なる日に2回検査を施行して行ったCBF値の再現性調査では、安静時および血管拡張時でよく一致した。異なる装置を有する4つの施設で得られた典型的な比較例を第21図に示す。DTARG検査にて得られた安静時およびDiamox負荷後の局所脳血流量画像と、別日に行われたDiamox負荷後の血流量画像（一番右は安静時）を示す。一回の検査で二つの脳血流量画像を定量するが、画質の劣化が見られないことに加えて、よい再現性が認められた。主幹動脈疾患による血流量欠損のパターンもよく再現している。ただし空間解像度の装置間の差は顕著であった。



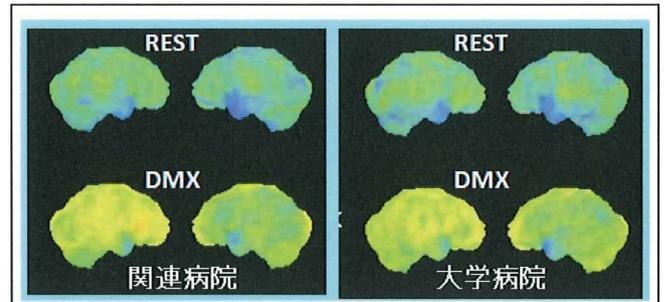
第21図 異なる装置におけるCBF画像の再現性

第22図には7施設において行われた42の症例における再現性の結果を示す。±5 mL/min/100g以下の偏差で、有意な差がなくよく再現していることがわかる。



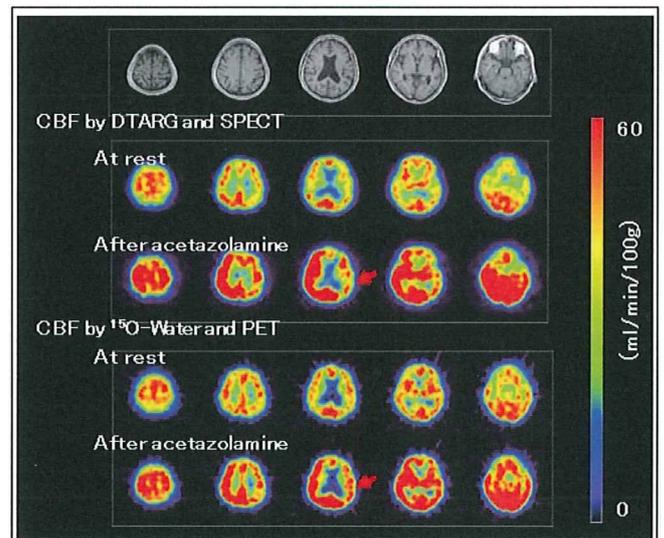
第22図 異なる装置におけるCBF値の再現性 (SPECT)

山口大学の鈴木らが行った検討においても、よく標準化された検査プロトコルにて撮像されたデータにおいては、関連病院を跨った検査で良い再現性が確認された。代表的な例を第23図に示す。重要なことは、異なるメーカーの異なるタイプの機種、コリメータにて撮像されていることである。関連病院ではシーメンス社製2検出器装置に平行ビームコリメータを使用、大学病院では東芝製の3検出器装置にファンビームコリメータを使用している。このような中でも高い再現性が得られたことの意義は大きい。

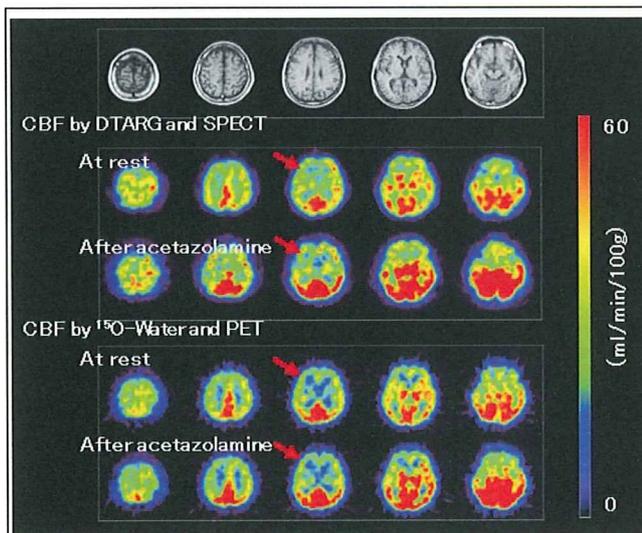


第23図 同一被験者の安静時およびDiamox負荷後の局所脳血流量画像。異なる施設で再検査を行った際の再現性を示す。関連病院はシーメンス社製2検出器装置 (ECAM) にLMEGPパラレルコリメータを装着し、大学病院では東芝性3検出器装置(9300A)にN1-ファンビームコリメータを装着して撮像した。標準化されたプロトコルによって装置を超えた再現性があることが確認される。

主任らの行った研究では、当該QSPECT-DTARG法で得られた安静時およびDiamox負荷後の局所脳血流量画像がPETの結果とも一致していることが確認された(第24図、第25図)。血管反応性の低下領域と低下の程度は典型的な2症例において良く一致している(第24図、第25図)。

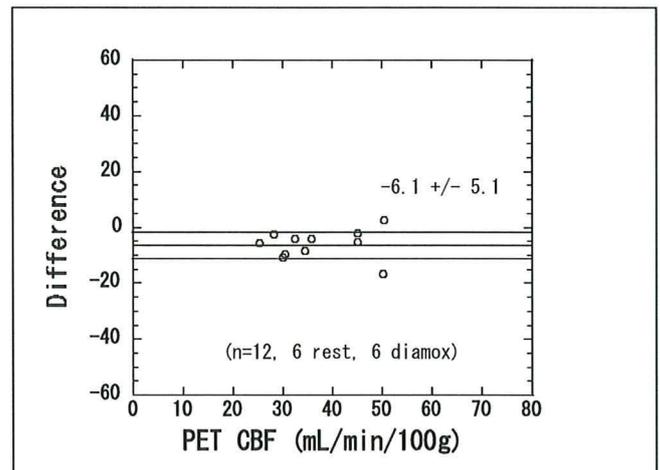


第24図 軽度リスクを認める症例の安静時およびDiamox負荷後の局所脳血流量画像の比較。上段：T1強調MRI画像、中段：QSPECT-DTARG法による安静時およびDiamox負荷後の局所血流量画像、下段：O-15水PETによる安静時およびDiamox負荷後の局所血流量画像

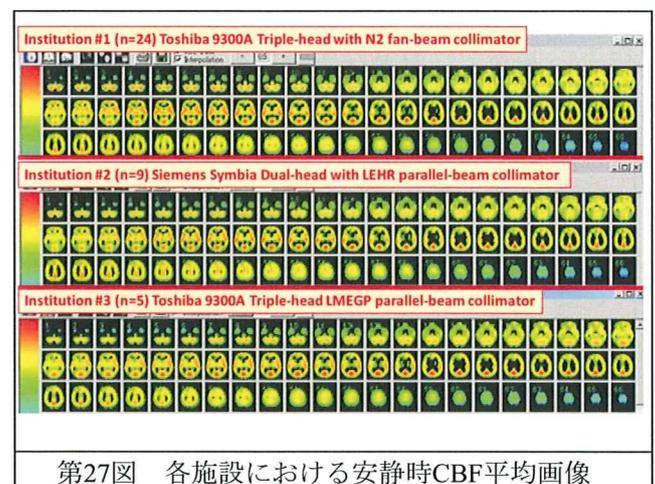


第25図 重度リスクを認める症例の安静時およびDiamox負荷後の局所脳血流量画像の比較。第22図と同様。

6例において行われたPETの比較検査のまとめは、第26図に示すとおり、QSPECT-DTARG法検査の方が優位に過小評価するものよく相関していた。森脇らが別に行った32症例を対象とした検討でも、QSPECT-DTARG検査にて得られた安静時およびDiamox負荷後の局所脳血流量はPETで得られた結果と有意な強い正相関を示した ( $R=0.643$ ,  $P<0.0001$ )。回帰直線は  $Q\text{-SPECT}(CBF) = PET(CBF) \times 0.537 + 11.9$  で、PETでの脳血流量が  $40\text{mL}/100\text{gr}/\text{min}$  以上の高血流域ではQ-SPECTで脳血流量を過小評価する傾向がみられた。Q-SPECT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 ( $R=0.370$ ,  $P<0.0001$ )。Q-SPECT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。

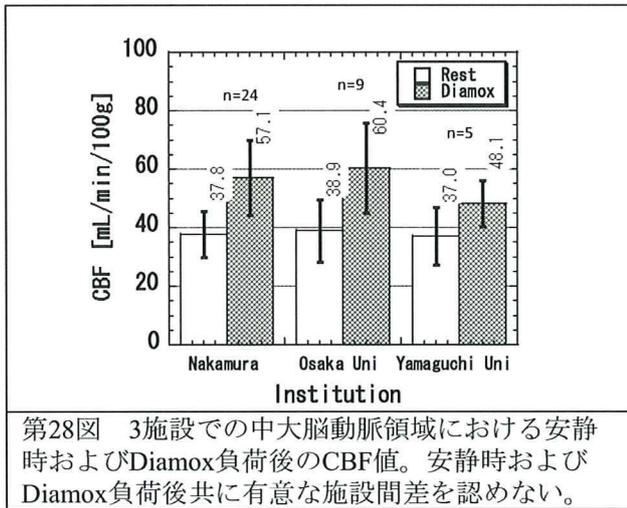


第26図 異なる装置におけるCBF値の再現性 (PET)

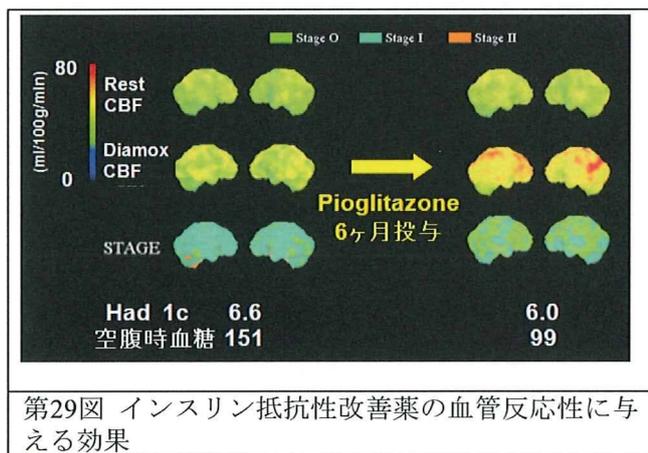


第27図 各施設における安静時CBF平均画像

中川原ら、畑澤ら、鈴木らが3施設にて得た健常者群における安静時および血管拡張時の脳血流量画像は、松田らによって集約解析された。各施設において得られた安静時の局所脳血流量画像を標準脳に変形重ね合わせて得た平均画像の比較を第27図に示す。施設の間で顕著な差を認めない。また中大脳動脈領域始め脳内各部位での定量値にも有意な差が認められなかった (第28図)。

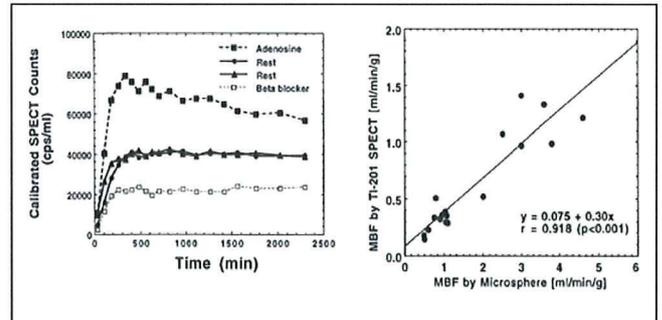


山口大学の鈴木ら、中村記念病院の中川原らは、QSPECT-DTARG法に基づく安静時局所脳血流量および血管反応性が再現性よく測定できることから、脳梗塞の2次予防治療薬の指標として利用できる可能性を示唆した。既存の循環器疾患領域の治療薬の『多面的効果』に基づく脳梗塞発症の2次予防効果に関連した、血管内皮機能の改善の検出を試みるものである。第29図には、II型糖尿病を有する脳梗塞発症患者を対象に耐糖能改善治療薬（Pioglitazone）投与に基づく血管反応性の改善の有無の観察を試みた結果の1症例を示す。症例数も少なく、また複雑な背景病態の中で、必ずしも明確な傾向は得られなかったものの、今後当該標準化された血管反応性検査法の応用領域はあり得ると考えられた。さらに系統的な検討が必要である。

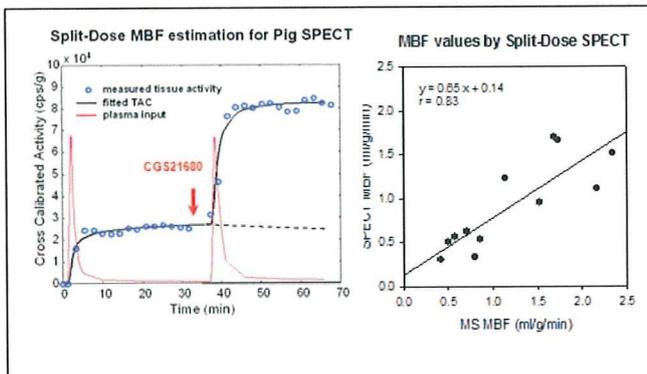


心筋組織の局所血流量計測におけるTI-201の利用については、まずイヌを用いたダイナミックSPECT計測において3コンパートメントモデルがよく適用できること、ただし簡便化した2コンパートメントモデルにおいても十分に精度が保証できることが示された。一連の検討は、臨床プロトコルの策定に重要な基礎情報となっ

た。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局所放射能濃度曲線はよく変化した。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（第30図）。

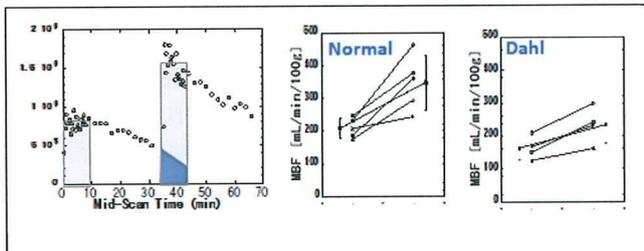


ブタを対象に行ったダイナミックSPECT計測では、TI-201をおよそ30分間隔で投与した後の局所心筋放射能濃度の時間曲線を得た。第31図に示す通り2回目のTI-201投与後に立ち上がるが、その直前に投与した血管拡張薬の効果により1回目の立ち上がりよりも大である。これは局所心筋血流量が血管拡張薬投与後に増加したことを示し、かつTI-201の体内動態が血流量の変化を反映していることを示す。またこのような生理的な変化を正確に捉える定量SPECT画像再構成の環境が整備できていることも示唆される。実際に、コンパートメントモデル解析の結果、安静時および血管拡張時の心筋血流量がマイクロスフェアにて計測した結果とよく一致した。



第31図 家畜ブタを対象にしたダイナミックSPECT実験の結果。30分間隔でTI-201を2回投与し、2回目のTI-201投与前に血管拡張薬 (CGS21680) を投与した際の局所心筋放射能濃度の時間変化 (左図)、およびコンパートメントモデル解析により得た局所心筋血流量値とマイクロスフェアによるものとの比較を示す (右図)。

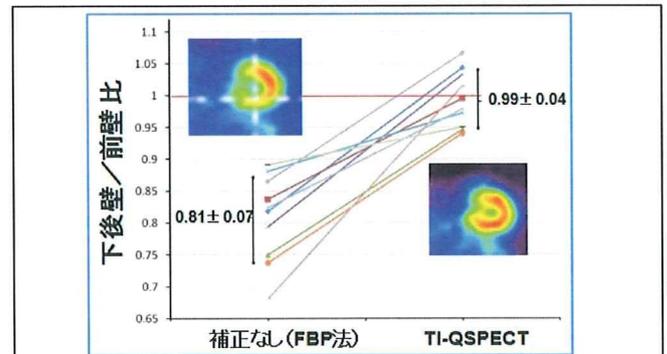
ラットの局所心筋血流量においても覚醒下にて固定され、安定した状態でTI-201ダイナミックSPECTが施行可能であった。30分間隔で2度尾静脈に投与した際の2度の投与後の局所心筋放射能濃度は、より高く上昇し、かつ早い洗い出しを認めた (第32図左)。これは局所血流量の上昇を示唆する。コンパートメントモデルの結果、健常ラットでの局所心筋血流量の上昇はおよそ60%上昇した。Dahl疾患モデルラットにおいては健常ラットよりも上昇率が低い (第32図)。



第32図 覚醒下ラットに繰り返しTI-201を静注した際の局所放射能濃度曲線 (左)、健常ラットの局所心筋血流量の安静時から血管拡張薬投与後の変化 (中)、同様にDahl疾患モデルラットの血流量変化 (右)

丸野らの行った解析によると、QSPECT画像再構成は今までにファントムで評価してきたのと同様に、心筋全体に一樣な放射能分布を認めた。第33図に示すように、QSPECT画像再構成の結果は、前壁と後壁とでほぼ同様なカウントを提示し、吸収補正、散乱線補正を含まないFBP再構成法よりも一樣な画像を呈した。これにコンパートメントモデルに基づく計算理論 (ARG法) を適用することで局所心筋血流量を計算できる。第34図に示す通り、安静時に比べると運

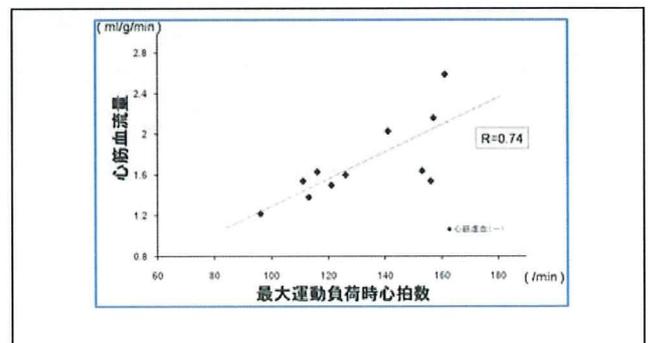
動負荷時の局所血流量は有意に上昇していた。また第35図に示す通り、最大運動負荷時の心拍数 (および心拍血圧積) との有意な相関が認められた。このことは、得られた血流量数値の妥当性を示唆するものと考えられた。



第33図 吸収補正と散乱線補正を含まないFBP画像再構成とQSPECT画像再構成による相対的な心筋カウント値の比較。QSPECT画像再構成によってほぼ一樣なカウントが再現できた。



第34図 CT/SPECT一体装置を使って求めた動負荷時と安静時の局所心筋血流量の比較。組織血流量が運動で上昇していることが明確である。QSPECT画像再構成、および主任研究者らが開発したコンパートメントモデルに基づく解析法により得た。



第35図 最大運動負荷時MBFと心拍数の関係

山田らの行った解析では、4種のSPECT装置で撮像した心筋ファントムの画像は、装置に依存して大きく異なっていた。また、心筋の後下壁を大きく過小評価しており、一樣なはずの心

筋領域の放射性薬剤集積を再現しておらず、系統的な欠損をみとめた。このことは、機器に依存して、また被験体にも依存して、心筋の放射能集積が異なって観察されることを意味する。正確な吸収補正と散乱線補正をすることで正確な画像が得られるようになり、今後定性的な診断領域においても本QSPECT画像再構成プログラムの貢献が期待された。

#### D. 考察

本研究では、SPECT検査において本質的な誤差要因である吸収と散乱線を正確に補正すれば施設間や装置間の再現性がよく保障されることが示された。これは最近の立体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が変化し、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QSPECTプログラムは過去の研究によって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、さらに本研究によって、既存のSPECT装置を使っても装置やコリメータ幾何学に依存しないことが確認できた。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することができた。また、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は明らかである。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る。

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。従来では別日にて再検査を必要としていたが、診断精度を向上させるだけでなく被験者への負担が大きく軽減できる。また、日常の診療の中でも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と考えられる。糖尿病や高脂血症などによる潜在的な動脈硬化を有すると予測される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。第29図に示したとおり、インスリン抵抗性改善治療薬(pioglitazone)の血管反応性に与える効果を検討した結果からも分かるように、脳梗塞発症の二次予防や、脳血流改善にかかる治療薬の有効性評価に貢献する期待がある。

Tl-201は小動物の心筋においても薬理効果を反映した心筋局所血流量の観察が可能であること、さらに病態を反映した変化が観察できるこ

とが示唆された。この実験においては、無麻酔下のラットを安定に固定するための固定具(特許出願)、および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GSOシンチレーション結晶にて持続的にモニターする手技が開発された。限りなく無侵襲的に入力関数を得て、かつ動物に限りなく負担を軽減して生理的な状態で薬理作用の検査ができるようになった。臨床検査と等価な手技によって、種々の薬効評価、病態評価が観察できるようになったと言える。

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今後の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、脳梗塞2次予防に向けた利用など、今後さらに検討が必要である。

SPECT装置は多くの臨床機関に設置され日常の診療に利用されているが、局所脳血流量や血管反応性、種々神経受容体の結合能、さらに局所心筋血流量などの機能画像の定量には、撮像や採血を含む周辺プロトコルの厳密な標準化が不可欠である。また得られた画像を集約した上で、普遍的な結果を導くためには系統的な画像処理技術に習熟している必要もある。当該研究事業ではこのような労務を支援する事務局を構築した。すでに内頸動脈閉塞症における頭蓋内バイパス術や、血管内皮機能の改善を期待する内科治療薬の有効性評価の多施設臨床研究に貢献している。厳密な精度管理のもとに、精度の高い解析が可能になり、少ない症例にて高い統計精度で有効性の確認評価に貢献することが期待される。

本事業は、多くの企業の協力のもとに行われた。関係する機器メーカーはもとより、放射性薬剤製造企業、ソフトハウスなどの関係者に心から謝辞の意を示す。

#### 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

1. Temma T, Iida H, Hayashi T, Teramoto N, Ohta Y, Kudomi N, Watabe H, Saji H, Magata Y. Quantification of Regional Myocardial Oxygen Metabolism in Normal Pigs using Positron Emission Tomography with Injectable  $^{15}\text{O}$ - $\text{O}_2$ . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. ;37:377-85, 2010
2. Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Teramoto N, Minato K, Iida H. Measurement of Density and Affinity for Dopamine  $\text{D}_2$  Receptors by a Single PET Scan with Multiple Injections of [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride. *J Cereb Blood Flow Metab*.;30:663-73, 2010
3. Koshino K, Watabe H, Hasegawa S, Hayashi T, Hatazawa J, Iida H. Development of motion correction technique for cardiac  $^{15}\text{O}$ -water PET study using an optical motion tracking system. *Ann Nucl Med*;24:1-11, 2010
4. 飯田秀博, 銭谷勉, 越野一博, 平野祥之. 核医学的測定法の進歩. *分子脳血管病*;9:44-50, 2010
5. 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*;2:13-21, 2009
6. 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  $\text{CMRO}_2$  assessment with  $^{15}\text{O}_2$  inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab*.;29:355-64, 2009
7. Iwanishi K, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Minato K, Iida H. Influence of residual oxygen-15-labeled carbon monoxide radioactivity on cerebral blood flow and oxygen extraction fraction in a dual-tracer autoradiographic method. *Ann Nucl Med*;23:363-71, 2009
8. Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Teramoto N, Minato K, Iida H. Quantitative evaluation of changes in binding potential with a simplified reference tissue model and multiple injections of [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride. *Neuroimage*;47:1639-48, 2009
9. Iwanishi K, Watabe H, Fujisaki H, Hayashi T, Miyake Y, Minato K, Naganuma M, Uehara T, Yokota C, Moriwaki H, Kajimoto K, Fukushima K, Minematsu K, Iida H. Evaluation of utility of asymmetric index for count-based oxygen extraction fraction on dual-tracer autoradiographic method for chronic unilateral brain infarction. *Ann Nucl Med*;23:533-9, 2009
10. Kudomi N, Koivuviita N, Liukko KE, Oikonen VJ, Tolvanen T, Iida H, Tertti R, Metsarinne K, Iozzo P, Nuutila P. Parametric renal blood flow imaging using [ $^{15}\text{O}$ ]H $_2$ O and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*;36:683-91, 2009
11. Iihara K, Okawa M, Hishikawa T, Yamada N, Fukushima K, Iida H, Miyamoto S. Slowly progressive neuronal death associated with postischemic hyperperfusion in cortical laminar necrosis after high flow bypass for carotid intracavernous aneurysm. *J Neurosurg*. :In Press, 2009
12. Yamanami M, Yamamoto A, Iida H, Watanabe T, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y. 3-Tesla magnetic resonance angiographic assessment of a tissue-engineered small-caliber vascular graft implanted in a rat. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*;92B:156-160, 2009
13. 飯田秀博, 中川原譲二, 松田博史, 中島孝, 石田良雄, 宮本享, 銭谷勉, 黒川徹, 赤松哲哉, 山田章吾, 丸野廣大, 畑澤順, 福島和人, 橋川一雄, 鈴木倫保, 中澤真弓, 石田健二. SPECT画像構成・画像処理の標準化とその評価に関する研究. *核医学*;46:109-111, 2009
14. Zeniya T, Hirano Y, Sakimoto T, Ishida K, Watabe H, Teramoto N, Kudo H, Minato K, Hatazawa J, Iida H. Conceptual design of high resolution and quantitative SPECT system for imaging a selected small ROI of human brain. *2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*:3484-3486, 2009
15. Huang Q, Zeniya T, Kudo H, Iida H, Gullberg G. Interior SPECT reconstruction problem with tiny a priori knowledge -An application for high resolution pinhole brain imaging. *Proceedings of 10th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine*:358-361, 2009
16. de Jong HW, Lubberink M, Watabe H, Iida H, Lammertsma AA. A method to measure PET scatter fractions for daily quality control. *Med Phys*; 36:4609-15, 2009
17. Kudomi N, Jarvisalo MJ, Kiss J, Borra R, Viljanen A, Viljanen T, Savunen T, Knuuti J, Iida H, Nuutila P, Iozzo P. Non-invasive estimation of hepatic glucose uptake from [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET images using tissue-derived input functions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009
18. Zeniya T, Watabe H, Kudo H, Hirano Y, Minato K, Iida H. Clinical usability of a compact high resolution detector for high resolution and

- quantitative SPECT imaging in a selected small ROI. *IEEE 2008 Nuclear Science Symposium Conference Record*; 4257-59, 2008
19. 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
  20. 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  $^{201}\text{Tl}$  and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* ; 35:896-905, 2008
  21. 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. 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* ; 48:79-86, 2008
  22. 銭谷 勉, 渡部 浩司, 工藤 博幸, 飯田 秀博. 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*; 40:1210-15, 2008
  23. Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Acceleration of Monte Carlo-based scatter compensation for cardiac SPECT. *Phys Med Biol.*;53:277-85, 2008
  24. Sohlberg A, Watabe H, Iida H. Three-dimensional SPECT reconstruction with transmission-dependent scatter correction. *Ann Nucl Med.*;22:549-56, 2008
  25. Shidahara M., Watabe H., Kim K. M., Kudomi N., Ito H., Iida H. 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.*;22:667-75, 2008
  26. Kudomi N., Hayashi T., Watabe H., Teramoto N., Piao R., Ose T., Koshino K., Ohta Y., Iida H. A physiologic model for recirculation water correction in CMRO<sub>2</sub> assessment with  $^{15}\text{O}_2$  inhalation PET. *JCBFM* ;29:355-64, 2008
  27. 銭谷 勉, 渡部 浩司, 飯田 秀博. SPECT イメージング. *遺伝子医学MOOK9 号「分子イメージング技術」* ;75-81, 2008
  28. 越野 一博, 寺本 昇, 合瀬 恭幸, 福田 肇, 樋掛 正明, 渡部 浩司, 飯田 秀博. 心筋 PET 検査の有用性. *臨床画像* ;24:157-64, 2008
  29. 飯田 秀博. 特集/分子イメージング時代の画像解析・データ解析の新しい視点-特集のねらい-New Image Processing Technologies for Clinical and Pre-clinical Molecular Imaging. *Med Imag Tech.*;26: 1-2, 2008
  30. Yokoyama I, Inoue Y, Kinoshita T, Itoh H, Kanno I, Iida H. Heart and Brain Circulation and CO<sub>2</sub> in Healthy Men. *Acta Physiol (Oxf)*;193: 303-8, 2008
  31. Sato H, Enmi J, Teramoto N, Hayashi T, Yamamoto A, Tsuji T, Naito H, Iida H. Comparison of Gd-DTPA-induced signal enhancements in rat brain C6 glioma among different pulse sequences in 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.*;22: 667-75, 2008
  32. Kudomi N, Slimani L, Jarvisalo M, Kiss J, Lautamaki R, Naum G, Savunen T, Knuuti J, Iida H, Nuutila P, Iozzo P. Non-invasive estimation of hepatic blood perfusion from H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET images using tissue-derived arterial and portal input functions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*;35:1899-911, 2008
  33. Yokoyama I, Inoue Y, Kinoshita T, Itoh H, Kanno I, Iida H. Heart and Brain Circulation and CO<sub>2</sub> in Healthy Men. *Acta Physiologica* ;193(3): 303-8, 2008
  34. 飯田 秀博. PET・SPECT 機器・解析技術の展望. *日本分子イメージング学会機関紙*; 1:5-6, 2008
  35. Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Iida H. Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO<sub>2</sub> and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method. *Phys Med Biol*; 52(7): 1893-1908, 2007
  36. Shimamura M, Sato N, Sata M, Kurinami H, Takeuchi D, Wakayama K, Hayashi T, Iida H, Morishita R. Delayed Postischemic Treatment With Fluvastatin Improved Cognitive Impairment After Stroke in Rats. *Stroke*; 38(12): 3251-3258 , 2007
  37. 飯田 秀博. 癌診断における PET/SPECT 技術—過去・現在・未来. *実験医学増刊号(分子レベルから迫る癌診断研究)*; 25(17): 188-193, 2007
  38. 飯田 秀博. 小動物イメージング最近の動向. *臨床放射線*, 52 (9): 1108-1113, 2007
  39. 飯田 秀博, 渡部 浩司, 赤松 哲哉, 中澤 真弓, 松原 圭亮, 竹内 朝子, 岩田 倫明, 林 拓也, 横田 千晶, 福島 和人, 福本 真司. SPECT を使った脳機能画像の定量化と標準化. *脳神経外科ジャーナル*; 16 (10): 742-752 , 2007
  40. Zeniya T, Watabe H, Sohlberg A, Inomata T, Kudo H, Iida H. 3D-OSEM reconstruction from truncated data in pinhole SPECT. *2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*; 4205-4207 , 2007

41. Zeniya T, Watabe H, Sohlberg A, Iida H. Accelerated 3D-OSEM image reconstruction using a Beowulf PC cluster for pinhole SPECT. *Ann Nucl Med*; 21 (9): 537-543 , 2007
  42. Sohlberg A, Watabe H, Shidahara M, Iida H. Body-contour versus circular orbit acquisition in cardiac SPECT: Assessment of defect detectability with channelized Hotelling observer. *Nucl Med Commun*; 28 (12): 937-942 , 2007
2. 学会発表
1. Iida H, Teramoto N, Zeniya T, Watabe H, Koshino K, Ose T. Quantitative regional myocardial blood flow and coronary flow reserve in conscious rats assessed using split-dose 201Tl and a dedicated dynamic Micro-SPECT system ICNC 9. Barcelona, Spain, 2009
  2. Iida H, Teramoto N, Koshino K, Ose T, Yokoyama T, Zeniya T, Miyagawa S, Sawa Y. A new experimental pig model of myocardial infarction, with high survival rate, showed cardiac remodeling, reduced myocardial vasodilatation and preserved [F-18]-FDG uptake in non-infarcted myocardium ICNC 9. Barcelona, Spain, 2009
  3. Koshino K, Teramoto N, Watabe H, Miyagawa S, Saito A, Sawa Y, Iida H. Usefulness of cardiac PET and 15O-labeled tracers for autologous myoblast sheets transplantation therapy ICNC 9. Barcelona, Spain, 2009
  4. Zeniya T, Sakimoto T, Ishida K, Watabe H, Hirano Y, Sohlberg A, Minato K, Iida H. Evaluation of collimator blurring, attenuation, and scatter corrections for brain SPECT Society of Nuclear Medicine's 56th Annual Meeting. Toronto, Canada, 2009
  5. Iida H, Zeniya T, Imabayashi E, Maruno H, Matsuda H, Ishida K, Nakazawa M. Three-dimensional realistic brain phantoms containing detailed grey matter and bone structures for nuclear medicine imaging SNM 56th Annual Meeting. Toronto, Canada, 2009
  6. Iida H, Zeniya T, Maruno H, Imabayashi E, Matsuda H, Ishida K, Nakazawa M, Watabe H, Akamatsu T. Physical Performance Evaluation of Quantitative SPECT Reconstruction Package - QSPECT SNM 56th Annual Meeting. Toronto, Canada, 2009
  7. Watabe H, Hayashi T, Akamatsu T, Iida H. QBASE: Image Database System for Multicenter Clinical Studies with QSPECT Package Brain09. Chicago, 2009
  8. Yamamoto A. VOLUMETRIC ASSESSMENT FOR MORPHOLOGICAL STRUCTURES OF MOUSE BRAIN LATERAL VENTRICLE USING ANATOMICAL MRI IMAGES BASED ON A RANDOM-SAMPLING THEOREM Brain09. Chicago, 2009
  9. Yamamoto A. EVALUATION OF AUTOMATED-PARTIAL-VOLUME-CORRECTION SOFTWARE (PVEOUT) BY MEANS OF UN-BIASED RANDOM SAMPLING-BASED OLUMETRIC ASSESSMENT FOR TWO SETS OF CLINICAL MRI DATA BRAIN09. CHICAGO, 2009
  10. Iida H. THREE-DIMENSIONAL REALISTIC BRAIN PHANTOM CONTAINING BONE AND GREY MATTER STRUCTURES FOR EVALUATING PET/SPECT IMAGING TECHNIQUES BRAIN09. CHICAGO, 2009
  11. Matsubara K, Watabe H, Ikoma Y, Hayashi T, Minato K, Iida H. Evaluation of sensitivity of kinetic macro-parameters to changes in [18F]fluorodopamine storage and metabolism in the striatum Brain PET 2009. Chicago, IL, USA, 2009
  12. Iwata M, Watabe H, Koshino K, Yamamoto A, Minato K, Iida H. Development of multimodal image registration system with USB cameras World Congress 2009 - 11th International Congress of the IUPESM. Munich, Germany, 2009
  13. Huang Q, Zeniya T, Kudo H, Iida H, GT G. Interior SPECT reconstruction problem with tiny a priori knowledge – An application for high resolution pinhole brain imaging 10th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine. Beijing, China, 2009
  14. Iwata M, Watabe H, Koshino K, Minato K, Iida H. Multimodality Registration System for Ultrasound with Hardware-based Registration 9th Asia-Oceania Congress of Medical Physice(AOCMP) & 7th South-East Asian Congress of Medical Physics (SEACOMP). Chiang Mai, Thailand, 2009
  15. 飯田秀博. 脳神経核医学画像における部分容積効果の影響と補正のあり方について 第10回日本脳神経核医学研究会 シンポジウム. 旭川市, 2009
  16. 飯田秀博. 新たな画像診断システム：脳梗塞治療特区から 第12回日本栓子検出と治療