

200917015A

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

脳保護薬のDDS評価を可能にする  
超高解像度SPECT技術の開発に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成22 (2010) 年 4月

厚生労働科学研究費補助金  
医療技術実用化総合研究事業

脳保護薬のDDS評価を可能にする  
超高解像度SPECT技術の開発に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成22（2010）年 4月

## 目 次

<b>I. 総括研究報告</b>	
脳保護薬のDDS評価を可能にする超高解像度SPECT技術の開発に関する研究 飯田秀博	1
<b>II. 分担研究報告</b>	
1. 画像の高解像度化と機器の設計・性能評価に関する研究 銭谷勉	11
2. 治療薬の選択と評価実験の設計に関する研究 古幡博	17
3. MRI画像評価に関する研究 横山昌幸	21
4. 脳血行再建治療の最適化に関する研究 飯原弘二	26
5. トランケーション投影データからのCT/SPECT画像再構成理論の構築に関する研究 工藤博幸	28
6. PETを用いたDDS評価との比較および調査に関する研究 菅野巖	36
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	39
<b>IV. 研究成果の刊行物・別刷</b>	47

# I . 総括研究報告

## 脳保護薬のDDS評価を可能にする超高解像度SPECT技術の開発に関する研究

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

本研究事業では、脳保護薬や治療薬の疾患領域への到達(DDS)と血液脳関門の透過性を評価するために、高解像度かつ高感度で、定量的な画像診断の確立を目指し、放射性同位元素を用いた超高解像度SPECTを開発する。また、神経細胞の残存や組織血流量、血管反応性などの生理機能の定量画像に基づき、新規治療法の有効性を総合的に評価する。本年度は、DDS評価体系の構築を目指し、経頭蓋超音波照射による薬物投与の基板技術を整備し、高分子ミセル型MRI造影剤の脳梗塞撮像への有効性を確認できた。また、超高解像度定量SPECT撮像システムの開発として、トランケーション投影データからの画像再構成理論を確立し、また、吸収・散乱線・コリメータ開口特性に関する補正を組み込んだ画像再構成法の基礎的な評価を行い、補正効果を確認できた。さらには、脳血流SPECTやPETの脳循環代謝の生理機能の定量画像とMRIによる形態画像を重ね合わせることで、術後の過灌流についての詳細な評価が可能であり、治療法の評価に有効であることが示唆された。DDS薬剤のBBB透過率の検討に有効であるラット脳微小血管構築の計測データも得られた。以上、次年度の研究開発へ向けて、基盤整備ができた。

### 分担研究者

銭谷 勉 国立循環器病研究センター研究所 室長  
古幡 博 東京慈恵会医科大学 教授  
横山昌幸 東京慈恵会医科大学 准教授  
飯原弘二 国立循環器病研究センター 部長

吉田洋一 (株)モレキュラーイメージングラボ 代表取締役  
鷺野弘明 日本メジフィジックス(株) 理事  
工藤博幸 筑波大学大学院システム情報工学研究科 教授  
菅野 巖 放射線医学総合研究所分子イメージングセンター長

### A. 研究目的

急性脳梗塞治療特区では、脳梗塞急性期の血栓溶解治療に基づく神経細胞の生存と、難溶性の脳保護治療薬の疾患領域への選択的輸送（DDSと血液脳関門透過性）に関する基本技術の開発を行う。本研究事業では、脳保護薬や治療薬の疾患領域への到達と血液脳関門の透過性を評価するために、高解像度かつ高感度で、定量的な画像診断の確立を目指し、放射性同位元素を用いた超高解像度SPECTを開発する。また、治療候補薬物の脳内への集積と、神経細胞の残存や組織血流量、血管反応性などの指標に基づき、新規治療法の有効性を総合的に評価する。

本年度は、まず、DDS評価体系を構築する。古幡は、経頭蓋超音波照射によって、薬物を虚血領域内及びその周囲の脳組織に効率よく、かつ安全に到達させることを目的として、小動物用経頭蓋超音波照射システムの整備、同システムの音響出力がBBB破壊を招来し得るレベルの確認、ラット脳梗塞モデル状態のMRI画像（9.4T）による確認を行った。横山は、高分子ミセルMRI造影剤が脳梗塞画像診断造影剤として十分な性能を有するか確認するため、高

分子ミセルキャリアのABC(Accelerated Blood Clearance)現象の解析、および微小領域解像度の定量を行った。

また、超高解像度定量SPECT撮像のための画像再構成法を検討する。工藤は、局所領域を高解像度定量撮像するために、トランケーション投影データ（欠損データ）からのCT/SPECT画像再構成理論を構築し、その理論を確認するためにシミュレーションおよびCT実データを用いた実験を行った。銭谷は、定量画像化のために、吸収補正、散乱線補正、コリメータ開口補正を組み込んだ画像再構成法を、本年度は中視野検出器SPECTに適用し、一連のファントム実験を行い、補正効果を確認した。

さらに、組織血流量などの生理機能を定量する手法、およびMRI画像との重ね合わせ手法を検討する。飯原は、脳血流SPECTおよび脳循環代謝PETに、MRI画像を重ね合わせ、過灌流状態を詳細に評価し、臨床の有効性を確認した。

最後に、菅野はPETを用いたDDS評価との比較および調査を目的として、脳微小血管の構築をラットで計測した。

## B. 研究方法

古幡は、急性脳梗塞の対象動物をラットまたはマウスに定めた場合に、その頭部に曝露可能な超音波照射条件を検討し得る超音波振動子駆動系を図1のように構成した。周波数可変範囲は50 kHz~2 MHz、音響強度は最大 $10 \text{ W/cm}^2$  Ispta、波形はパルス波、バースト波、連続波、周波数変調に対応する。この振動子の出力特性を調べた。また、導入した9.4T MRI装置でラット虚血脳に対する画像能力を調べた。さらに、造影剤を用いて、血管壁の状態の評価も施行した。

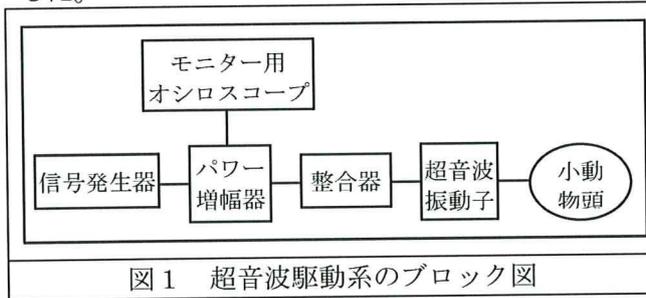
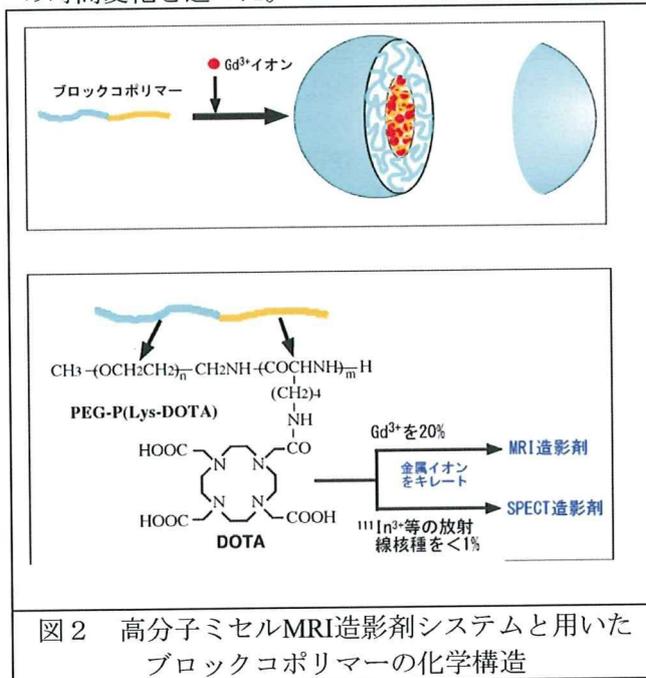
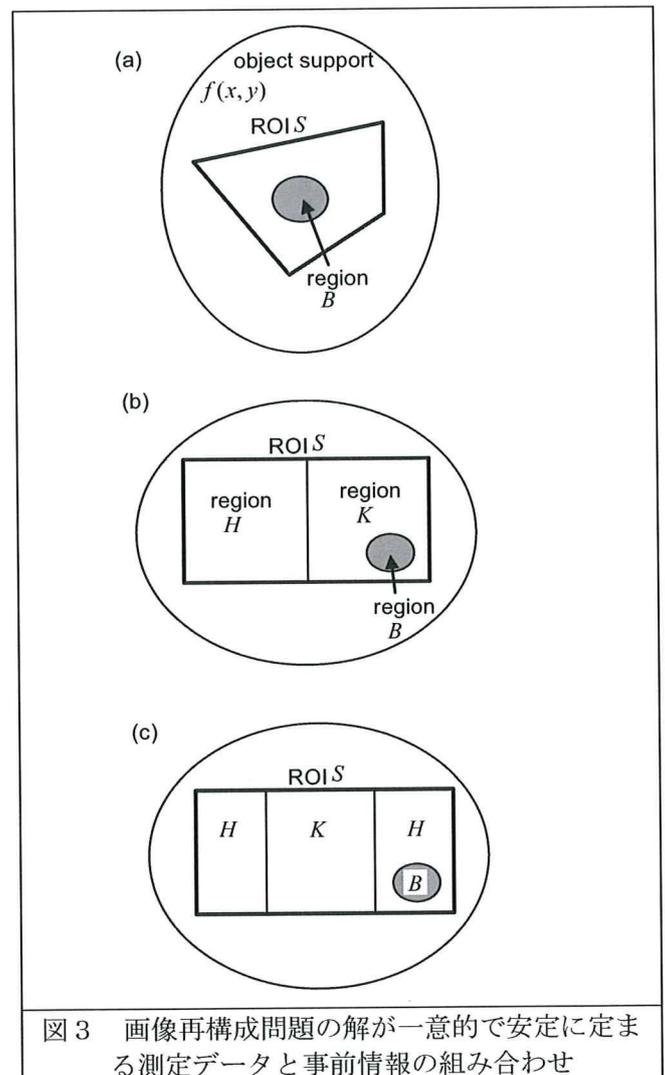


図1 超音波駆動系のブロック図

横山は、高分子ミセルMRI造影剤(図2)のABC現象の解析を行った。ABC現象を引き起こすことがわかっている、PEG-修飾リポソームをポジティブコントロールとして用い、1週間の投与間隔を置いて、2回投与し、2回目投与後6時間後の血中・肝臓・脾臓濃度を測定した。また、微小領域解像度を定量するために、がん種はマウス由来大腸がん(Colon26)細胞をマウス皮下に移植し、腫瘍サイズが直径2~3 mm程度の大きさで実験を行った。高分子ミセルMRI造影剤を $0.05 \text{ mmolGd/kg}$ の投与量でマウス尾静脈より投与し、固形がんのMRIを測定し、画像強度の時間変化を追った。



工藤は、トランケーション投影データからの画像再構成法として、図3に示すように関心領域ROIの内部にある任意の小さい領域Bにおいて物体 $f(x,y)$ の値が既知であるという設定でInterior問題を厳密に解くことを試み、解の一意性と安定性を証明し具体的な画像再構成法を開発し、どのような場合に解の一意性と安定性が成立するかをまとめた。また、計算機シミュレーションと頭部CT実データを用いた実験を行い、事前情報と利用できる場合と事前情報が利用できない場合で、画像再構成結果を比較した。CT実データを用いた実験では、事前情報としてFBP法で再構成された画像を利用した。本画像再構成法は、物体の境界が事前に既知であることが前提となっているが、実際には、トランケーションされた投影データでは正確に分からない場合が多い。そこで、物体の境界情報の精度と再構成画像のアーチファクトの関係を評価し、さらに、画像再構成の過程において物体境界を自動推定しアーチファクトを低減する新しい画像再構成法を開発した。



銭谷は、吸収補正、散乱線補正、コリメータ開口補正が組み込まれた画像再構成法を中視野検出器搭載頭部用SPECT装置に適用した。吸収補正は輪郭内を一様な吸収係数で埋めた吸収係数マップを、コリメータ開口補正ではコリメータ開口特性をOSEM画像再構成法のシステム行列に組み込んだ。散乱線補正は、モンテカルロ法に基づいた手法により推定された散乱線投影分布を推定投影モデルに組み込んだ。一連のファントム実験を行い、これらの補正が組み込まれた画像再構成法の効果を評価した。線源線源ファントムでは解像度を測定した。濃度一様円柱ファントムでは、再構成画像の一様性によって吸収補正、散乱線補正の効果を評価した。3D脳ファントムでは、臨床SPECT装置で同様に撮像し、再構成画像の画質を比較した。

飯原は、成人もやもや病の症例を対象に、脳血行再建治療の前後で再構成・解析パッケージ (QSPECT) をもとにした脳血流量と<sup>15</sup>O-Gas PETを用いた脳循環代謝の定量を施行した。同時期にMRI画像も撮像した。脳血流SPECTとPETを用いた脳循環代謝の定量画像と、MRIによる形態画像を重ね合わせ、脳血行再建治療前後の脳循環代謝を評価した。また、過灌流を呈した部位では経時的な変化を追跡した。

菅野は、二光子顕微鏡を用いて開頭したイソフラン麻酔下ラットの大脳皮質血管の分岐と分岐点間の血管長、および赤血球の速度を測定した。

#### (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あるいは動物実験倫理規定に基づき実施した。ヒトを対象とした研究に関しては、国立循環器病研究センター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

古幡は、図4のように経頭蓋超音波駆動システムを完成させた。小動物頭部用適用可能な口径5 mmのPZT(Piezo Zirconium Titan)振動子を製作し、最大10 W/cm<sup>2</sup>以上の出力強度が得られることを確認した。9.4T MRIを用いて急性脳梗塞モデルラットのT2, DWI, MRAの画像を得ることができた(図5左)。また、MRI造影剤を尾静注したMRI画像も得ることができた(図5右)。

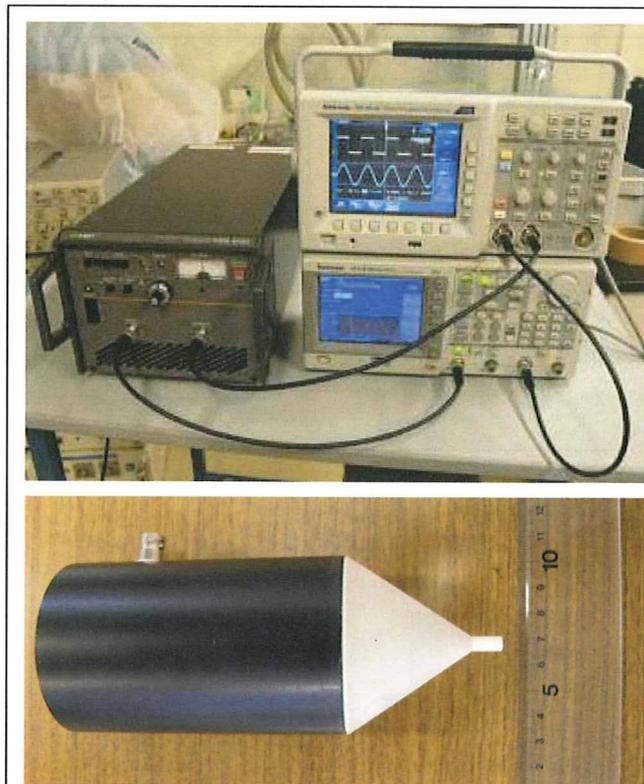


図4 超音波振動子駆動システムと振動子

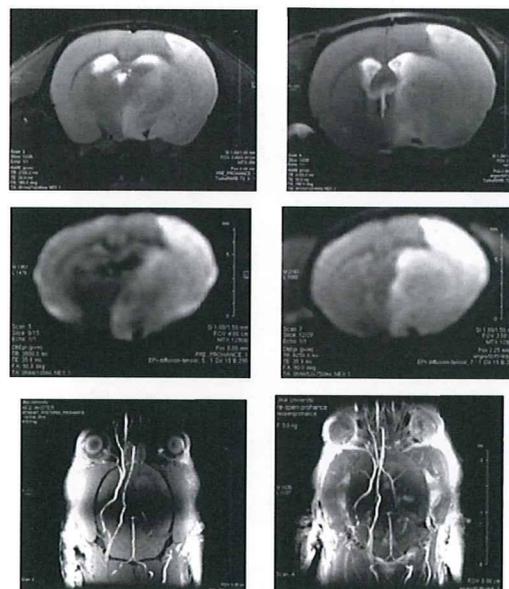


図5 ラット急性脳虚血モデルの9.4T MRI画像  
左：造影剤無し、右：造影剤有り  
上：T2、中：DWI、下：MRA

横山は、PEG-修飾リポソームをポジティブコントロールとして用いて高分子ミセルキャリアのABC現象を解析した。図6に示すように、高分子ミセルはABC現象を誘発しないことがわかった。また、広い投与量範囲でも血中濃度は変化することなく、高分

子ミセルMRI造影剤はABC現象を起こさないことがわかった。さらに、投与間隔にも依存せず、ABC現象は起こさなかった。

図7は、マウス大腸がん(Colon26)を移植したマウスに対して、静脈投与の24時間後に撮像したMRI画像である。腫瘍サイズは $50\text{ mm}^3$ 以下である。癌の周辺部位の矢印の部分に、造影剤の分布に基づく強い画像コントラスト増加が明確に確認された。高分子ミセル造影剤を用いることで、直径 $3\text{ mm}$ の固形がんの微細構造がMRI画像で十分に解析できることがわかった。

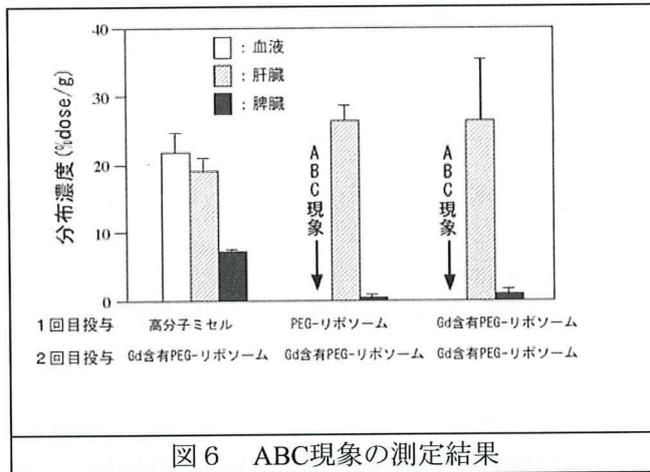


図6 ABC現象の測定結果

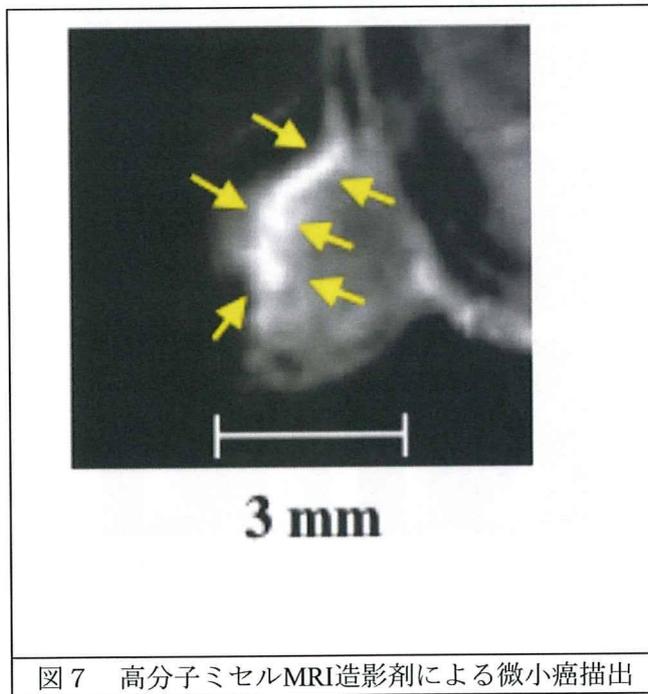


図7 高分子ミセルMRI造影剤による微小癌描出

工藤の行った画像再構成シミュレーションでは、事前情報が利用できる場合は正しい再構成が行われているが、事前情報がない場合は再構成画像に大きな直流成分のずれと低周波アーチファクトが生じた

(図8)。図9は、CTスキャナで測定した頭部CT実投影データの再構成した結果であるが、事前情報を利用した場合に正しく再構成された。しかも、小さな事前情報が画質を劇的に改善し、事前情報はだまかで良いことが分かる。図10は、物体境界が未知の場合と推定した場合での再構成結果の比較であるが、物体境界が未知の場合は再構成画像に大きな直流成分のずれと低周波アーチファクトが生じているが、境界推定手法ではROIの全体でほぼ正しく再構成された。

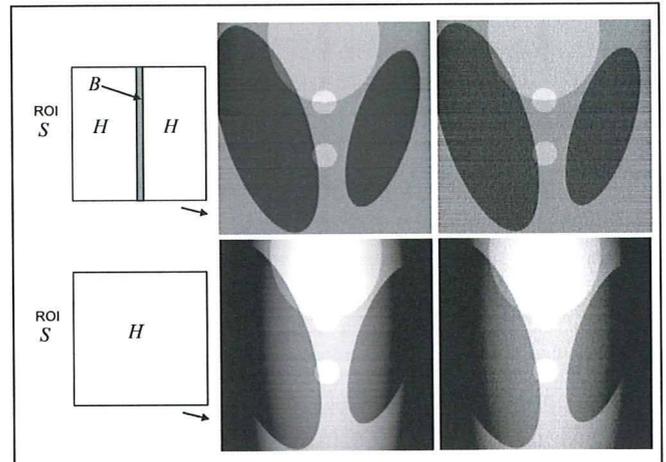


図8 計算機シミュレーションの結果  
1列目：実験の設定、2列目：雑音を含まない投影データからの再構成画像、3列目：雑音を含む投影データからの再構成画像。

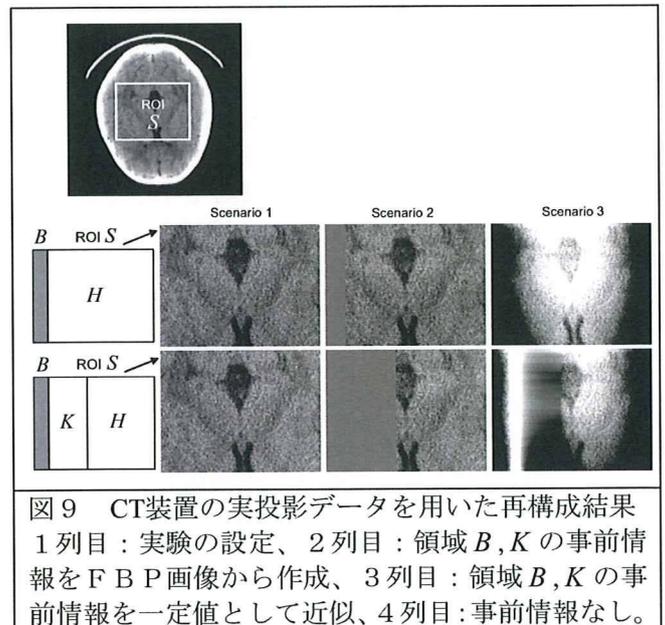


図9 CT装置の実投影データを用いた再構成結果  
1列目：実験の設定、2列目：領域B, Kの事前情報をFBP画像から作成、3列目：領域B, Kの事前情報を一定値として近似、4列目：事前情報なし。

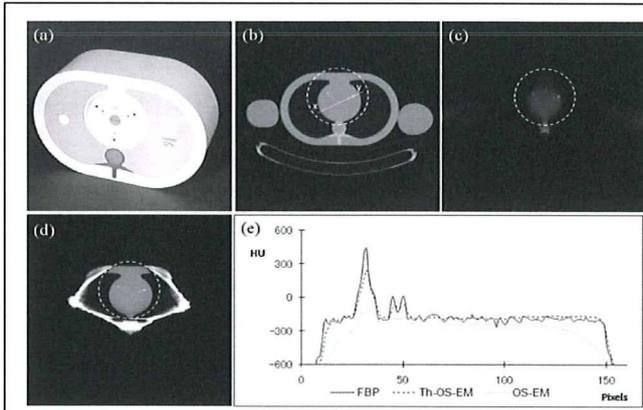


図10 再構成画像における物体境界情報精度の影響

(a) 人体胸部を模擬した物理ファントム、(b) トランケーションのない投影データからの再構成画像、(c) 物体supportが未知の場合の再構成画像、(d) 提案手法により物体supportの推定を行った場合の再構成画像、(e) 再構成画像のROI内部のプロファイル(実線: (b)、薄い点線: (c)、濃い点線: (d))。

銭谷は、吸収補正、散乱線補正、コリメータ開口補正を組み込んだ画像再構成法を中視野検出器搭載SPECT装置に適用し、一連のファントム実験を行った。線線源ファントムから得られた解像度は3~4mmであった(図11)。濃度一様円柱ファントムは図12に示されたようにほぼ一様に再構成され、COVは10%程度であった。3D脳ファントムを用いた臨床SPECTとの比較では、図13に示されたように、解像度およびコントラストが改善されていた。

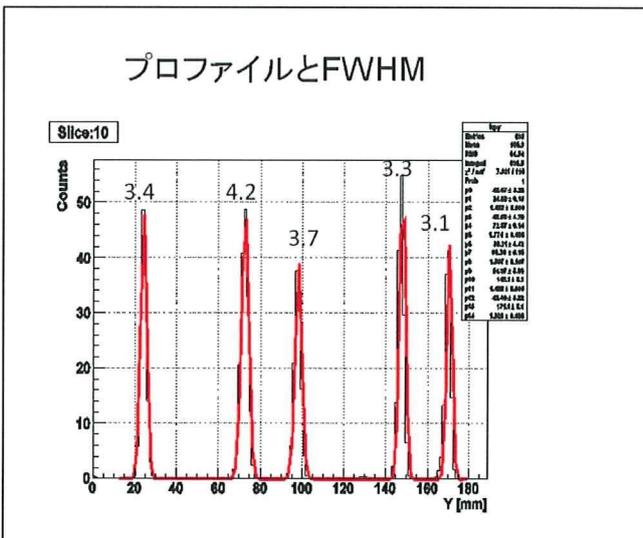


図11 複数線源ファントムの再構成画像プロファイルと半値幅(FWHM)

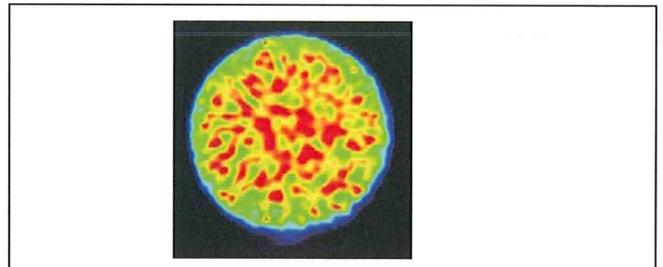


図12 濃度一様円柱ファントムの再構成画像の横断面

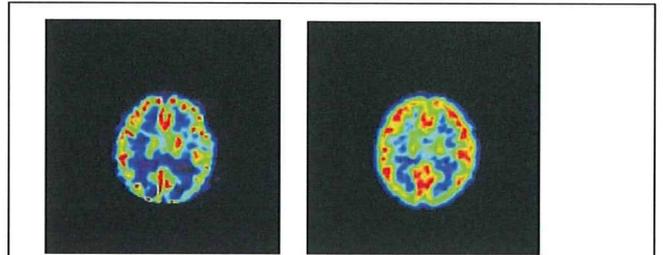


図13 3D脳ファントムの再構成画像  
左: 開発したSPECT装置で吸収補正、散乱線補正、コリメータ開口補正組み込みOSEM画像再構成、  
右: 臨床用SPECT装置で補正なしFBP画像再構成

飯原による、もやもや病に対して脳血行再建治療を行った例では、治療前の病側視床の脳血流量と酸素代謝量はともに亢進しており、治療後にそれらは正常化していた。治療後の脳血流SPECTで過灌流を呈した部位は、MRI-FLAIR画像で高信号を呈し、拡散強調画像では低信号となり、ADC mapでは高信号を呈する血管原性浮腫の所見を認めた。同部位にPETの定量画像を重ね合わせると、脳酸素摂取率が低下している例が多かった。

菅野は、二光子顕微鏡を用いて計測したラット大脳皮質血管を計測した(図14)。動脈から静脈までをトレースした結果、平均7回の分岐を繰り返し、血管管腔の全長は約1mmであった。深さ0-0.3mmでの赤血球速度は $0.4 \pm 0.4$ mm/secであった。

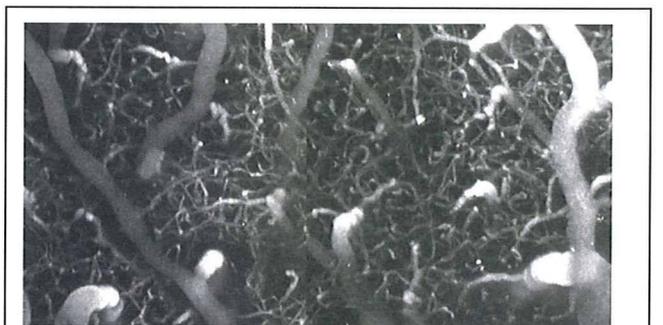


図14 二光子顕微鏡によるラット大脳皮質血管画像

## D. 考察

経頭蓋超音波薬物投与のための基礎実験用のシステムを組み立て、その実際の超音波出力性能を動物用の超音波振動子を用いて確認した。すなわち、動物実験によるBBB透過性実験に供する基本設備を整えることができた。また、同システムを用いたBBB透過実験の評価法として、新規設置された9.4TのMRIによる画像診断可能性を検討し、虚血脳における薬物のBBB透過の評価には、新MRI画像を含めた評価の可能性を確認した。以上、次年度に向け、経頭蓋超音波DDSの研究を推進するための基盤を整えることができた。

高分子ミセルMRI造影剤に関する研究では、ABC現象を引き起こさないことが確認され、この事実は、高分子ミセルMRI造影剤が脳梗塞の画像診断に応用される上での問題はないことが確認されたことを意味する。また、高分子ミセル造影剤を用いることで、直径3mmの固形がんの微細構造がMRI画像で解析できることがわかった。この結果から、脳梗塞虚血部位の血管がこのがんモデルと同様な血管透過性を有していれば、この高分子ミセル造影剤による脳梗塞画像診断が可能となる。

超高解像度定量SPECT撮像システムの開発に関して、CT装置やSPECT装置において、関心領域(ROI)のみを細かくサンプリングするように測定したトランケーション投影データから、高精度の画像再構成を行う理論を構築した。本理論により、測定データと事前情報の組み合わせがどのような条件を満足すれば解の一意性が成立し高精度の画像再構成が可能になるかが解明され、実際に装置で使用する画像再構成法を開発することができた。即ち、本研究事業で開発する小視野を拡大して超高分解能で撮影する新しい方式のSPECT装置に適用する準備は整ったと考えられる。次年度以降、実データによる実験や装置への組み込みを進める。

画像の高解像度化および定量化のために開発した吸収補正、散乱線補正、コリメータ開口補正が、本高解像度SPECT装置に搭載される中視野検出器で収集されたSPECTデータに対して、正しく機能していることが確認できた。今後、小視野高解像度検出器で収集されるデータに対して、吸収補正、散乱線補正およびコリメータ開口補正を検討する。

もやもや病の脳血行再建治療後、脳SPECTで過灌流の部位は、MR-FLAIR画像画像で吻合部近傍の皮質に高信号(血管原性浮腫)を呈し、またPET定量画像では脳血流量の増加と酸素摂取率の低下を認めた。逆にMRI-FLAIR画像の高信号領域の局在は過灌流の部位に、多くの例でほぼ一致していた。今後の

解析課題であるが、MRI画像の組み合わせにより過灌流を推測できる可能性は十分にある。一方、過灌流を呈した部位の経時的な変化(選択的神経細胞脱落など)さらなる追跡が必要である。

ラットの大脳皮質実質部の微小血管最短長は動脈から静脈まで約1mmであり、赤血球の毛細管での流速は0.4mmであった。血管構築はこれまでの報告と同様であるが、流速は報告に比べ低かった。麻酔条件などの検討が必要である。今後、これらのデータをもとにDDSでの目的とする薬剤のBBB透過率を検討する必要がある。

## E. 結論

本年度は、DDS評価体系の構築として、経頭蓋超音波照射による薬物投与の基板技術を整備することができた。また、高分子ミセル型MRI造影剤が脳梗塞部位のMRI造影剤として十分な性能を持っていることが確認できた。次に、超高解像度定量SPECT撮像システムの開発として、トランケーション投影データからの画像再構成理論を確立し、また、吸収・散乱線・コリメータ開口特性に関する補正を組み込んだ画像再構成法の基礎的な評価を行い、補正効果を確認できた。また、脳血流SPECTやPETの脳循環代謝の生理機能の定量画像とMRIによる形態画像を重ね合わせることで、術後の過灌流についての詳細な評価が可能であり、治療法評価として有効であることが示唆された。DDS薬剤のBBB透過率の検討に有効となるラット脳微小血管構築の計測データも得られた。以上、次年度の研究開発へ向けて、基盤整備ができた。

## F. 健康危険情報

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  $^{15}\text{O-O}_2$ . *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) 崎本智則, 銭谷勉, 石田健二, 渡部浩司, 平野祥之, Antti Sohlberg, 湊小太郎, 飯田秀博. 頭部 SPECTにおけるコリメータ開口補正およびモンテカルロ法に基づく散乱線補正を用いた画像再構成法の定量精度評価. *Med Imag Tech*;28:135-144, 2010
  - 6) 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
  - 7) 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 CMRO<sub>2</sub> assessment with <sup>15</sup>O<sub>2</sub> inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab.*;29:355-64, 2009
  - 8) 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
  - 9) 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 [<sup>11</sup>C]raclopride. *Neuroimage*;47:1639-48, 2009
  - 10) 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
  - 11) 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 [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O and PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*;36:683-91, 2009
  - 12) 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
  - 13) 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
  - 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) Hirano Y, Zeniya T, Watabe H, Iida H. Performance estimation of high resolution SPECT for the human brain by Monte Carlo simulation of scintillation lights. *2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*:3602-3605, 2009
  - 16) 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
  - 17) 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
  - 18) 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 [<sup>18</sup>F]FDG PET images using tissue-derived input functions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009
- ## 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, May 10-13, 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, May 10-13, 2009
  - 3) 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, June 13-17, 2009

- 4) 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, June 13-17, 2009
- 5) Iida H. Three-dimensional Realistic brain phantom containing bone and gray matter structures for evaluating PET/SPECT imaging techniques BRAIN09. Chicago, USA, June 29-July 3, 2009
- 6) 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年10月3日
- 7) 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学会大会シンポジウム5. 大阪国際会議場, 2009年10月9-10日
- 8) 飯田秀博. 脳血管障害における画像診断の進歩: SPECTの定量化と標準化への道のり 第25回 Brain Function Imaging Conference. 東京, 2009年9月12日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
  - 1) 名称: 脳画像化装置用頭部模型及びその製造技術  
出願番号: 2009-96188  
出願日: 平成21年4月10日
  - 2) 名称: 標識化合物供給システム  
出願番号: 2009-190261  
出願日: 平成21年8月19日
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## II. 分担研究報告

## 画像の高解像度化と機器の設計・性能評価に関する研究

研究分担者 銭谷 勉 国立循環器病研究センター研究所 画像診断医学部 室長

### 研究要旨

本研究事業では、DDS評価を可能にする超高解像度局所拡大撮像SPECT装置を開発しているが、高い定量性と高解像度を実現するためには、画像再構成プログラムに吸収補正、散乱線補正、コリメータ開口補正を組み込む必要がある。本SPECT装置は、頭部全体を撮像する中視野検出器と局所領域を高解像度撮像する小視野検出器が搭載されている。本年度は、パラレルコリメータが装着された中視野検出器で得られたデータに対して、吸収補正・モンテカルロ法に基づいた散乱線補正・コリメータ開口補正が組み込まれた画像再構成法を適用した。一連のファントム実験を行い、これらの補正効果を確認することができ、高解像度かつ定量性の高い画像が得られることが示唆された。

### A. 研究目的

DDS評価を可能にする超高解像度局所拡大撮像SPECT装置において、高い定量性と高解像度を実現するために、画像再構成プログラムに吸収補正、散乱線補正、コリメータ開口補正を組み込む必要がある。開発中のSPECT装置は、頭部全体を撮像する中視野検出器と局所領域を高解像度撮像する小視野検出器が搭載されている。本年度は、パラレルコリメータが装着された中視野検出器で得られたデータに対して、吸収補正・散乱線補正・コリメータ開口補正が組み込まれた画像再構成法を適用する。ファントム実験を行い、補正効果を評価する。

### B. 研究方法

#### 1. 吸収補正・散乱線補正・コリメータ開口補正組み込み画像再構成

本手法では、OS-EM(ordered subset expectation maximization)法を画像再構成に用い、順投影部分に散乱線分布を加えることにより散乱線補正を行った。順投影部分に散乱線分布を加えたOS-EM法の漸化式は、式(1)のように表わされる。

$$\lambda_j^{n+1} = \frac{\lambda_j^n}{\sum_{i \in S_n} a_{ij}} \sum_{i \in S_n} \frac{a_{ij} y_i}{\sum_k a_{ik} \lambda_k^n + s_i} \quad (1)$$

ここで $j$  および $k$  は再構成画素の通し番号、 $i$  は検出器画素の通し番号、 $a_{ij}$  は画素 $j$  から放出されたガンマ線が検出器 $i$  で検出される確率、 $y$  は計測により得た投影データ、 $\lambda$ は再構成画像、 $s$ は散乱線投影分布、 $S_n$  は $n$  番目のサブセットである。OS-EM法では、一回の反復で、サブセットの数と同じ回数だけ画像が更新される。吸収補正およびコリメータ開口補正は、以下に述べるように、検出確率 $a_{ij}$  に吸収お

よびコリメータ応答のモデルを組み込むことにより実装された。

また本手法では、吸収、散乱線、コリメータ開口特性の各補正を簡単に実装するために、画像マトリクスを回転してから順投影および逆投影を行うRotation-based法を用いた。

#### 1.1 コリメータ開口補正

SPECTガンマカメラの分解能は検出器の固有分解能およびコリメータ特性により決定される。一般にパラレルホールコリメータにおけるコリメータ応答関数(collimator-detector response function; CDRF)は二次元のガウシアン関数とみなすことができる。また、コリメータ応答関数の半値幅(full width at half maximum; FWHM)は、検出器と線源との間の距離に比例して直線的に大きくなると仮定できるので、 $FWHM(d) = \alpha d + \beta$  (2)

で表わすことができる。ここで $d$  は検出器と線源の間の距離である。 $\alpha$ と $\beta$ の値を実験的に求めることにより、コリメータ応答関数は線源と検出器の距離に依存した線形モデルとして表すことができる。

図1で示すように変数を定義したとき、コリメータ応答関数は、

$$h(x, y, d) = \frac{1}{2\pi\sigma^2(d)} \exp\left(-\frac{r^2}{2\sigma^2(d)}\right) \quad (3)$$

と表される。ここで $\sigma$  はガウシアン関数の標準偏差で、ガウシアン関数の半値幅の約0.425倍となる。 $r$  は線源から最短距離にある検出器面上の点 $(x_0, y_0, 0)$ と、検出器面上のある点 $(x, y, 0)$ との間の距離、 $d$  は線源と検出器面との間の直線距離(点 $(x_0, y_0, d)$ と点 $(x_0, y_0, 0)$ の距離)である。

コリメータ応答関数を考慮したとき、画素 $j(x_0, y_0, d)$

から放出されたガンマ線が、検出器 $i(x,y)$ に検出される確率は、

$$a_{ij} = \frac{h(x,y,d)}{\sum_{i \in I} h(x,y,d)} \quad (4)$$

となる。ここで $I$ は、検出器面に存在するすべての検出器である。検出確率を式(4)により導出し、画像再構成において検出確率として用いることにより、コリメータ開口補正を実装できる。

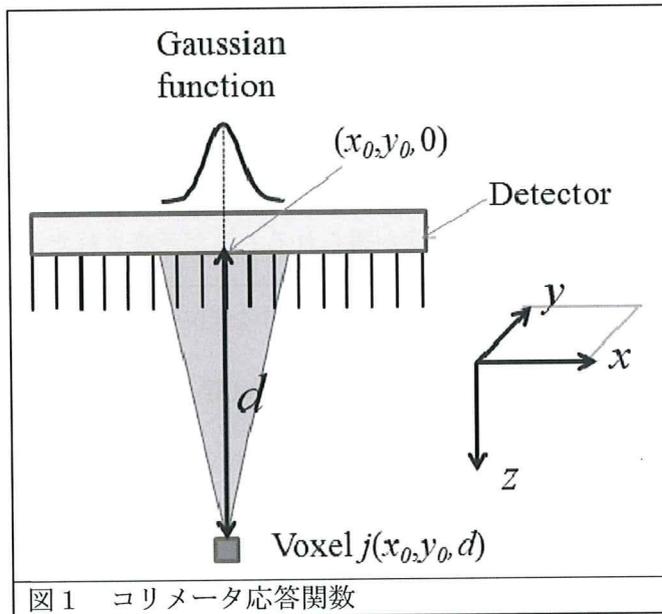


図1 コリメータ応答関数

### 1.2 吸収補正

式(5)に示すように吸収の影響を検出確率に組み込むことにより、吸収補正を行う。

$$a_{ij\_AC+} = a_{ij\_AC-} \cdot \exp\left(-\sum_{k \in L} \mu_k l\right) \quad (5)$$

ここで $a_{ij\_AC+}$ は吸収の影響を考慮した検出確率、 $a_{ij\_AC-}$ は吸収の影響を考慮しない検出確率、 $L$ はガンマ線が放出された画素 $j$ と検出器 $i$ の間の経路、 $\mu_k$ は画素 $k$ における吸収係数 $[\text{cm}^{-1}]$ 、 $l$ は、経路 $L$ において、画素 $k$ を通った距離である。

頭部は吸収係数分布の点から考えると、軟部組織と頭蓋骨の2つから成る単純な構造である。したがって、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ のエネルギーピーク140keVにおいては、2つの領域を考慮した均一な吸収係数  $0.167 \text{ cm}^{-1}$ を頭部の輪郭内に設定したものを吸収係数マップとして画像再構成の検出確率に組み込むことで補正できる。輪郭抽出は、しばしばSPECT 投影データをフィルタ補正逆投影法 (Filtered Back-Projection: FBP) で再構成した画像に対して、閾値処理して行われるが、本研究では大きさが既知のファントムを利用したので、閾値処理した輪郭の大きさがファントムと同じになるように、対話的に閾値を調整した。また、輪郭の多少のずれは再構成結果にあまり影響しない。

### 1.3 モンテカルロ法に基づく散乱線補正

散乱線推定は、画像再構成により得た推定像と吸収係数マップをモンテカルロ法における散乱体として利用する。吸収係数マップは上述の吸収補正で使用するものと同様のものを使用する。

モンテカルロ法では、図1に示すように光子ひとつひとつが完全に消滅するまで光子の追跡を行う。しかし、モンテカルロ法は精度が良い反面、長い計算時間を要する。そこで、Delta-scattering methodや Convolution-based forced detectionを用いて高速化した。さらに、散乱線分布は低周波画像であるという前提のもと、Coarse gridや Intermittent scatter modelingを利用し、高速化を図った。Intermittent scatter modelingでは、OSEMのような逐次近似画像再構成法において、散乱線推定を最初の数回の反復のみを行い、その後の反復では定数として扱う。本研究では、2回の反復回数で散乱線推定を打ち切った。

### 2. 中視野検出器搭載頭部用SPECT装置

図2は中視野検出器を搭載した頭部用SPECT装置である。中視野検出器は250mm×150mm×6.4mmのNaIシンチレータと51mm×51mmの8×8マルチアノード光電子増倍管(PMT)15個が光学結合された構成である。前面には鉛製平行ホールコリメータ (穴径1.22mm、壁厚0.18mm、長さ30mm)が装着されている。これが、直径300mmのガントリーを回転し、SPECT画像用投影データ収集する。



図2 中視野検出器搭載頭部用SPECT装置

### 3. ファントム実験

一連のファントム実験を行い、本SPECT装置における吸収・散乱線・コリメータ開口特性に対する補正効果を評価した。

#### 3.1 コリメータ応答関数の測定

Tc-99m溶液で満たされたガラス管を線源とし

て用いて、検出器と線源の距離を0から250mmの範囲で変化させ、複数の距離でプランナー像を収集し、画像プロフィールをガウシアン関数でフィッティングさせることによりコリメータ応答関数を求めた。本実験では、コリメータ応答関数が、検出器面上の横方向と縦方向で同じであると仮定し、得られた応答関数を縦方向および横方向のコリメータ開口補正処理に利用した。

### 3.2 複数線源ファントムによる解像度測定

解像度を評価するために、Tc-99m溶液で満たされた内径0.9mm、長さ160mmのプラスチックチューブ8本の線源が図3のように配置された線源ファントムをSPECT収集した。再構成画像上で線源のプロファイルに対して、ガウシアン関数でフィッティングし、その半値幅により解像度を評価した。

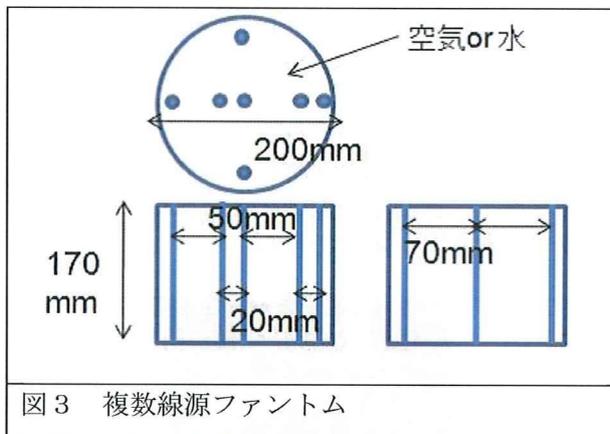


図3 複数線源ファントム

### 3.3 濃度一様円柱ファントムによる一様性評価

定量画像の前提である、濃度一様の対象が再構成画像にて一様に描出されるかを確認するために、図4に示した直径160mm、高さ150mmの濃度一様円柱ファントムをTc-99m溶液で満たし、SPECT撮像した。吸収補正のための吸収係数マップは水の吸収係数  $0.154\text{cm}^{-1}$  を輪郭内に設定し、作成された。再構成画像上でファントムの大きさに対して75%の円形の関心領域 (Region of interest: ROI) を設定し、そのROIのCoV (Coefficient of variance :  $100 \times (\text{標準偏差} / \text{平均値})$  [%])により評価した。

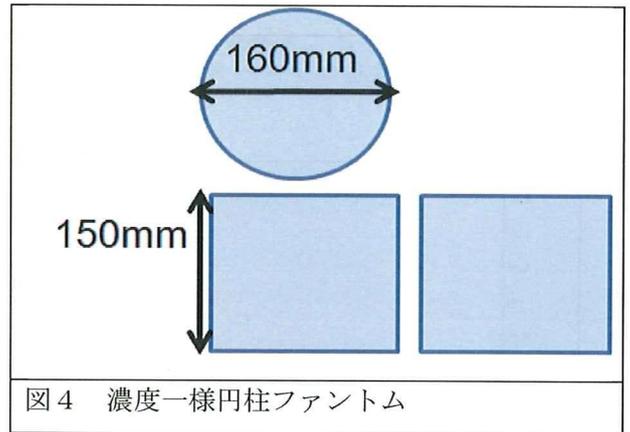


図4 濃度一様円柱ファントム

### 3.4 3D脳ファントムによる臨床SPECTとの比較

ヒト脳を模倣した3D脳ファントムを用いて撮像実験を行った。ファントムは図5に示されたように詳細な構造を持っており、頭蓋骨部分には骨等価溶液が満たされるように作られている。370MBqのTc-99m溶液で満たされた。また、比較のために、同じ条件にて臨床用SPECT装置でも3D脳ファントムを撮像した。臨床用SPECT装置に付随のFBP法で画像再構成し、吸収補正、散乱線補正、コリメータ開口補正はなしである。

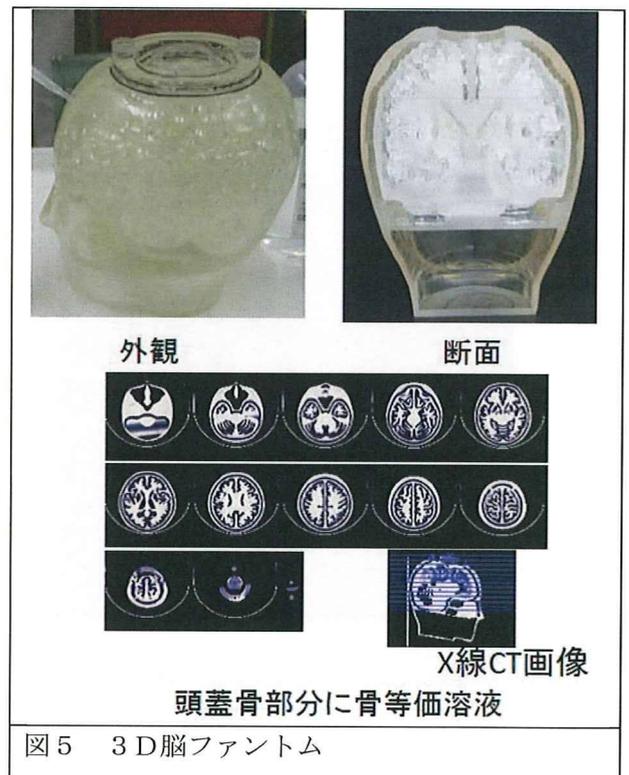


図5 3D脳ファントム

## C. 研究結果

図6は、コリメータと線源の距離を変えて得られた、距離と半値幅 (ボケ) の関係であり、相関の高い直線が得られた。コリメータ応答関数は、 $FWHM(d) = 0.0367d + 0.2876$  (6)

であった。このコリメータ応答関数を使って、SPECT画像再構成におけるコリメータ開口補正がなされた。

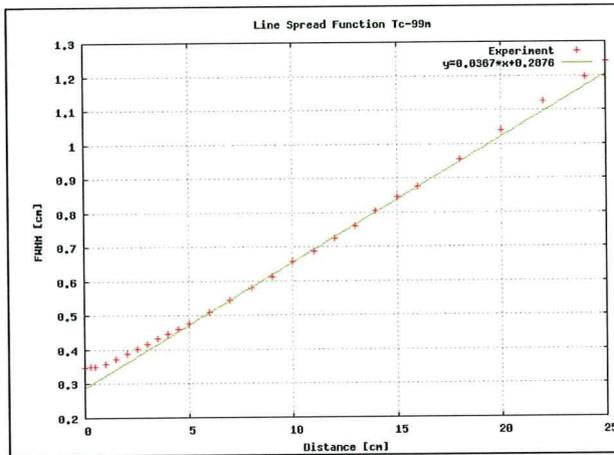


図6 コリメータ応答関数

図7は複数線源ファントムの再構成画像である。赤枠で囲まれた線源群のプロファイル図8に示し、半値幅を求めた。解像度の指標となる半値幅は3~4mm程度であり、従来の臨床用SPECT装置の8~12mmに比べて大きく改善した。

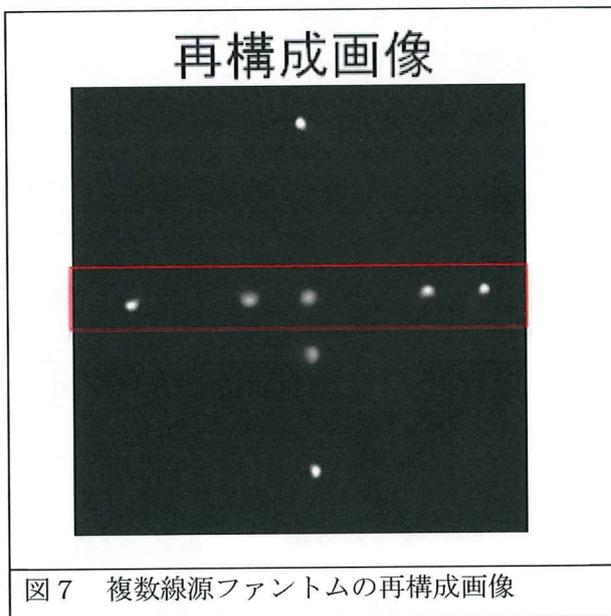


図7 複数線源ファントムの再構成画像

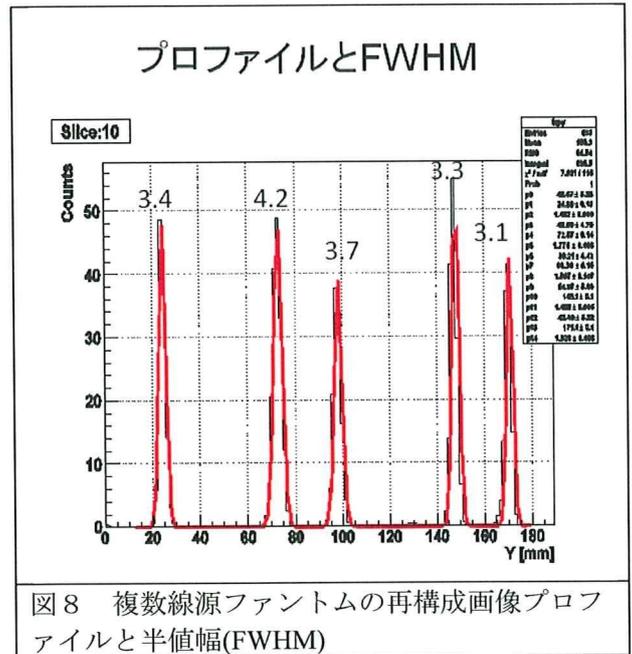


図8 複数線源ファントムの再構成画像プロファイルと半値幅(FWHM)

図9は濃度一様円柱ファントムの再構成画像の横断である。視覚的にほぼ一様に見え、COVも10%であった。一様濃度分布の対象はほぼ一様に画像再構成できることが確認できた。

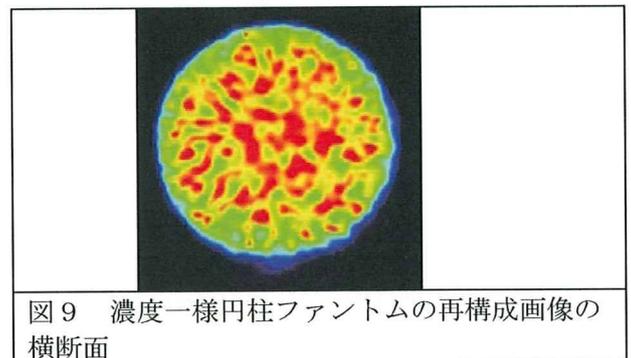


図10は3D脳ファントムの再構成画像であるが、開発した中視野検出器搭載SPECT装置で撮像したデータを再構成して得られた画像(上)と、臨床用SPECTで撮像したデータを再構成した画像である。臨床用SPECT装置で得られた画像よりも高解像度画像であることが明らかである。

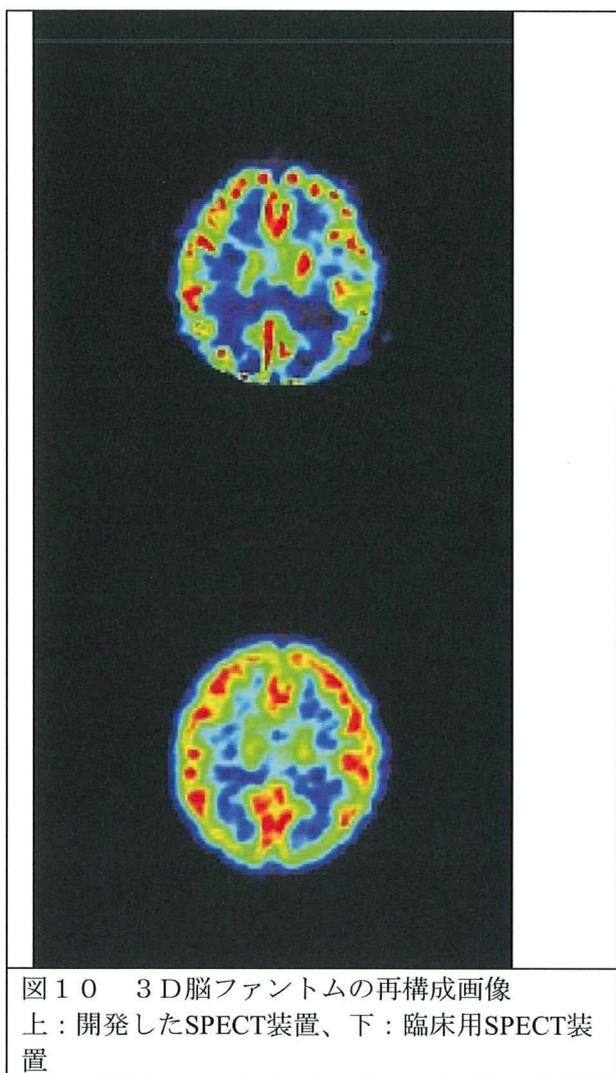


図 10 3D脳ファントムの再構成画像  
上：開発したSPECT装置、下：臨床用SPECT装置

#### D. 考察

中視野検出器のコリメータ開口のボケを測定し、検出器からの距離の関数として高い直線性が得られ、コリメータ応答関数として、コリメータ開口補正に利用することができた。複数線源ファントム撮像実験で測定された解像度は3~4 mmであり、コリメータ補正効果が確認できた。また、濃度一様円柱ファントムの再構成画像はほぼ一様な濃度分布であり、吸収補正および散乱線補正が妥当であることを示唆する。また、3D脳ファントムのような詳細な構造のファントムにおいて、従来の臨床用SPECT装置の再構成画像と比較して、高い解像度で描出されることが確認できた。これは、コリメータ開口補正の効果を表している。以上、開発した吸収補正、散乱線補正、コリメータ開口補正が、本高解像度SPECT装置に搭載される中視野検出器で収集されたSPECTデータに対して、正しく機能していることが確認できた。今後、小視野高解像度検出器で収集されるデータに対して、吸収補正、散乱線補正およびコリメータ開口補正を検討していく。

#### E. 結論

パラレルコリメータが装着された中視野検出器で得られたデータに対して、吸収補正・散乱線補正・コリメータ開口補正が組み込まれた画像再構成法を適用できた。ファントム実験を行い、補正効果を確認できた。

#### F. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) 崎本智則, 銭谷 勉, 石田健二, 渡部浩司, 平野祥之, Antti Sohlberg, 湊小太郎, 飯田秀博. 頭部 SPECT におけるコリメータ開口補正およびモンテカルロ法に基づく散乱線補正を用いた画像再構成法の定量精度評価. *Med Imag Tech*, vol. 28, no. 2, pp. 135-144 (2010)
- 2) 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*, vol. 9, no. 1, pp. 44-50 (2010)
- 3) 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*, pp. 3484-3486 (2009)
- 4) Hirano Y, Zeniya T, Watabe H, Iida H. Performance estimation of high resolution SPECT for the human brain by Monte Carlo simulation of scintillation lights. *2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, pp. 3602-3605 (2009)
- 5) Huang Q, Zeniya T, Kudo H, Iida H, Gullberg GT. Interior SPECT reconstruction problem with tiny a priori knowledge – An application for high resolution pinhole brain imaging, *2009 Proceedings of 10th International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine*, pp. 358-361 (2009)

##### 2.学会発表

- 1) 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), June 13-17, 2009
- 2) Huang Q, Zeniya T, Kudo H, Iida H, Gullberg GT. 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), September 5-10, 2009

- 3) 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 and Medical Imaging Conference (Orlando, USA), October 25 - 31, 2009
- 4) Hirano Y, Zeniya T, Watabe H, Iida H. Performance estimation of high resolution SPECT for the human brain by Monte Carlo simulation of scintillation lights. 2009 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (Orlando, USA), October 25 - 31, 2009
- 5) 銭谷 勉, 平野祥之, 崎本智則, 石田健二, 渡部浩司, 寺本 昇, 湊小太郎, 飯田秀博. RI 分子標的診断を可能にする高解像度SPECT撮像装置の開発. 第48回日本生体医工学会大会 (東京), 2009年4月23-25日
- 6) 崎本智則, 銭谷 勉, 石田健二, 渡部浩司, 平野祥之, Antti Sohlberg, 湊小太郎, 飯田秀博. 頭部SPECTにおけるコリメータ開口補正およびモンテカルロ法に基づく散乱線補正を用いた画像再構成法の開発. 第28回日本医用画像工学会大会 (名古屋), 2009年8月4-5日
- 7) 銭谷 勉, 平野祥之, 崎本智則, 石田健二, 渡部浩司, 寺本 昇, 工藤博幸, 湊小太郎, 畑澤順, 飯田秀博. 頭部用局所高解像度定量 SPECT 装置の開発. 第 49 回日本核医学会学術総会 (旭川), 2009 年 10 月 1-3 日
- 8) 平野祥之, 銭谷 勉, 飯田秀博. 頭部用高解像度 SPECT の性能評価. 第 49 回日本核医学会学術総会 (旭川), 2009 年 10 月 1-3 日
- 9) 平野祥之, 銭谷 勉, 飯田秀博. シンチレーション光のシミュレーションによる高解像度 SPECT 用検出器としての LaBr<sub>3</sub>(Ce)シンチレータの検討. 第 49 回日本核医学会学術総会 (旭川), 2009 年 10 月 1-3 日
- 10) 崎本智則, 銭谷 勉, 石田健二, 平野祥之, Antti Sohlberg, 渡部浩司, 湊小太郎, 飯田秀博. 解像度補正および吸収・散乱補正SPECT定量画像再構成法の開発と頭部撮像のための評価. 第 49回日本核医学会学術総会 (旭川), 2009年10月1-3日
- 11) 銭谷 勉. 脳SPECTの定量画像化に向けた工学的アプローチ. 第49回日本核医学会学術総会

(旭川), 2009年10月1-3日

- 12) 崎本智則, 銭谷 勉, 渡部浩司, Antti Sohlberg, 石田健二, 平野祥之, 湊小太郎, 飯田秀博. コリメータ開口補正およびモンテカルロ法に基づく散乱線補正を用いたSPECT画像再構成の定量精度評価. 電子情報通信学会医用画像研究会 (沖縄), 2010年1月28-29日

G. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

## 治療薬の選択と評価実験の設計に関する研究

研究分担者 古幡 博 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 医用エンジニアリング研究室 教授

### 研究要旨

経頭蓋的超音波照射によって、薬物を虚血領域内及びその周囲の脳組織に効率よく、かつ安全に到達させることを目的とする。そのためには、超音波の血液脳関門（BBB）透過特性の改善、目的組織への標的性、組織膜の透過作用力、細胞内組成への作用活性等の超音波に関する音響生物学的基礎情報が不可欠である。このような脳組織音響特性条件を探索するために、広範囲に変えられる超音波振動子駆動系（電気回路システム）の基本構成を整えた。これにより、周波数、波形（パルス波、バースト波、連続波、及び各種変調波）、音響強度の三条件を変化させた種々の超音波をラット等のin vitro/in vivo動物実験に供し得ることとなった。超音波振動子は周波数に固有なものとなるので、中周波数500kHzの振動子を用いて、音響学的出力特性を確認した。なお、使用した振動子は、口径5mmで経頭蓋的にラット等の小動物の脳の一部に限局的超音波曝露することが可能な円形の形状とした。今後、周波数毎の振動子を用意することで、超音波諸条件を変えた実験展開を可能とした。なお、この実験系を用い、急性脳梗塞モデル実験を行い、評価法と用いるMRI画像診断を試みた。このMRI評価実験は初期段階ではあるが、今後最適化を図ることにより、虚血領域内外における薬物透過の評価を行う基礎システムとして、有用なものとなることを確認した。

以上により、経頭蓋超音波照射による薬物投与効率の向上に資する評価実験系を整えた。

### A. 研究目的

急性虚血性脳卒中（Acute Ischemic Stroke:AIS）の第一治療選択は血栓溶解剤（recombinant tissue Plasminogen Activator:rt-PA）の静注療法IVrt-PAである。しかし、IVrt-PAの臨床適用率は数%程度と低い。その原因は、発症3時間以内という極めて短いtherapeutic windowであること、また患者が高血圧や高齢であること等によるものとされている。そのため、多くのAIS患者は超急性期（発症3時間以内）の適切な治療が受けられず、その後の神経保護（今日ではエダラボンのみ）や再開塞を回避する二次予防薬の薬物治療を受ける場合が殆どである。しかし、その効果は必ずしも高くなく、エダラボン以外の新たな神経保護薬の臨床適用が待たれている。今日まで、極めて多数の神経保護薬がin vitro/in vivo実験を通じて提案されてきたが、臨床薬として完成されたものは無い。そのため、臨床適用可能な新DDS法が検討されている。我々は血液脳関門（Blood Brain Barrier）を通過し得る新神経保護薬が開発されることを前提にそのBBB透過効率を高める目的で、経頭蓋的超音波DDS法の開発を推進中である。

21年度の具体的目標を以下の3点に定めた。

- (1)小動物用経頭蓋超音波照射システムの整備
- (2)同システムの音響出力がBBB破壊を招来し得るレベルの確認
- (3)ラット脳梗塞モデル状態のMRI画像（9.4T）による確認

(1)はラット用の小口径・中口径の超音波振動子駆動系の完備であり、各種の超音波条件を満足させるものとする。(2)はBBBの薬物透過性を検証する際、BBB破壊を招くことは勿論許容されないが、そのレベルまで十分な音響出力が出せなければ、安全性の限界も見定められないからである。(3)は本年度新規導入した9.4T MRIシステムによって、脳梗塞状態を無侵襲的に画像診断し得るかどうかが、次年度以降の研究手段として活用できるかどうか判定するための検討である。

### B. 研究方法

#### (1)超音波照射システムの完備

急性脳梗塞の対象動物をラットまたはマウスに定めた場合に、その頭部に曝露可能な超音波（US）条件を検討し得るUS振動子駆動系を次の様なスペックとした。

①周波数可変範囲：50kHz～2MHz

②音響強度：最大10W/cm<sup>2</sup> Ispta

③波形：

- ・バースト波（Burst Wave:BW）対応として  
duty cycle 0.1% - 100%  
(Pulse Wave) (Continuous Wave)
- ・周波数変調、雑音変調には  
信号発生器（SG）の外部入力を利用