

201011022A

厚生労働科学研究費補助金  
医療機器開発推進研究事業

脳梗塞急性期における局所酸素輸送と組織内酸素分圧の  
画像診断法の開発と血栓溶解治療の最適化に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成23（2011）年 4月

厚生労働科学研究費補助金  
医療機器開発推進研究事業

脳梗塞急性期における局所酸素輸送と組織内酸素分圧の  
画像診断法の開発と血栓溶解治療の最適化に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成23（2011）年 4月

## 目 次

I. 総括研究報告	
脳梗塞急性期における局所酸素輸送と組織内酸素分圧の画像診断法の開発と 血栓溶解治療の最適化に関する研究	
飯田秀博	1
(資料) ガスPET検査の背景	
II. 分担研究報告	
1. 「脳血栓溶解装置の臨床試験及び高速頭部画像診断システムの臨床試験・研究」に関する研究	
峰松 一夫	18
2. 細胞治療患者の脳循環動態に関する研究	
田口 明彦	20
3. 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	24
4. 経頭蓋超音波脳血栓溶解法の有効性の実験的検討 ～最小有効超音波 波強の検討 (in vitro実験)～に関する研究	
古幡 博	29
5. 成人もやもや病術後の過灌流現象における脳循環代謝解析に関する研究	
飯原弘二	36
6. 脳循環の局所灌流圧の指標の解析に関する研究	
畑澤 順	38
7. ガスPET撮像時の定量精度の向上に関する研究	
松田 博史	39
8. 脳酸素消費量PET検査におけるC <sup>15</sup> O撮像検査省略法についての検討に関する研究	
西山 佳宏	42
9. 普及型迅速ガスPET解析理論の開発と評価に関する研究	
久富 信之	44
10. タンパクのTc-99m標識法に関する研究	
河嶋 秀和	48
11. 脳虚血性疾患例を対象とした迅速ガスPET検査における体動の影響に関する研究	
越野 一博	50
12. 迅速ガスPET検査対応型O-15ガス供給システムの実用化に関する研究	
三宅 義徳	54
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	59
IV. 研究成果の刊行物・別刷	65

# I . 総括研究報告

## 脳梗塞急性期における局所酸素輸送と組織内酸素分圧の画像診断法の開発と 血栓溶解治療の最適化に関する研究

研究代表者 飯田秀博 独立行政法人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

急性期脳梗塞の病態において、酸素輸送と神経細胞の酸素消費及び組織中の酸素分圧の診断を実際の医療の中で実施可能にする、実用的な迅速PET及びMRI機能画像システムの開発を目標とする。<sup>15</sup>O-ガスPETが提供する局所脳酸素代謝量は、脳梗塞領域の可逆性を最も正確に診断できることが示されている。しかし、長い検査時間と動脈採血やサイクロトロン運転、複数放射性ガスの合成及び検定などの技術的煩雑さが実用化を阻害してきた。本研究ではそれぞれの問題を克服するべく、当該研究チームの技術資産をもとに核医学技術開発実績を有する複数の企業と連携して、最終的には第一線の脳梗塞医療機関で実施可能な<sup>15</sup>O-ガスPET検査システムを構築する。MRI診断法の限界と課題を<sup>15</sup>O-ガスPET検査と対比しながら明らかにし、撮像法と画像処理法の改良と最適化を行う。研究事業の初年度においては、今までに研究代表者、研究分担者らが開発してきた基盤技術の整備を行い、また合成装置と撮像周辺機器のプロトタイプを作成し、さらに画像化プログラムの整備が行われた。

### 研究分担者

峰松一夫	国立循環器病研究センター 副病院長	畑澤 順	大阪大学大学院医学系研究科 教授
田口明彦	国立循環器病研究センター研究所 室長	松田博史	埼玉医科大学国際医療センター 教授
銭谷 勉	国立循環器病研究センター研究所 室長	西山佳宏	香川大学医学部 教授
古幡 博	東京慈恵会医科大学 教授	久富信之	香川大学医学部 准教授
飯原弘二	国立循環器病研究センター 部長	河嶋秀和	国立循環器病研究センター研究所 室長
内藤博昭	国立循環器病研究センター 病院長	越野一博	国立循環器病研究センター研究所 室員
福島和人	国立循環器病研究センター 医師	平野祥之	国立循環器病研究センター研究所 流動研究員

### A. 研究目的

脳梗塞急性期においては多様な病態が混在し、迅速かつ正確な診断に基づく戦略的な治療が不可欠である。酸素不足による局所ATP枯渇、修復酵素活性の過剰発現による酸素不足の拡大、遅延的な細胞死などの中で、血流再開は酸素分圧を極限以上に増大させ障害の悪化を来たすリスクを有する。一方、血行再建治療は脳梗塞疾患の本質的な治療でありながら、重篤な出血などの致命的な副作用を来たすリスクを有するため諸刃の剣といえる。特に急性期脳梗塞の症例では、重篤な出血などの致命的な副作用を回避するためにrt-PAを使った血流再開治療は発症の極早期（3時間以内）に限られてきた。現在までにMRIを使った組織の不可逆性の診断が試みられたが、必ずしも的確な情報を提示しているわけではない。適切な治療方針の決定に貢献するような新しい画像診断技術の開発が強く望まれる。

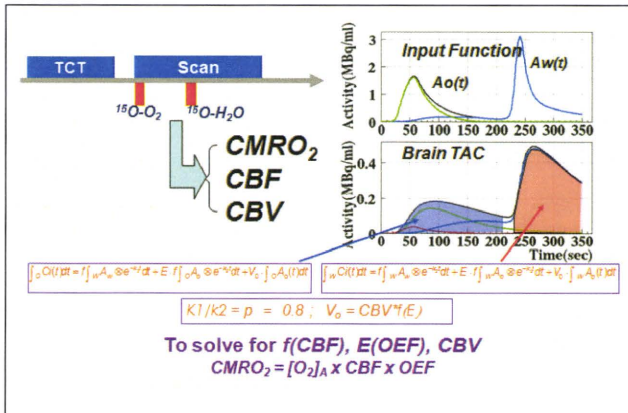
過去の実験動物を対象とした研究や臨床研究において、<sup>15</sup>O-ガスPETによる局所脳酸素代謝量が脳梗塞領域の可逆性を示すことが示されている（Heissら *Stroke* 2004, Sakohら *J Neurosurg.* 2001, Shimosegawaら *Ann Neurol* 2005）。一方、この検査にはサイクロトロンの運転、放射性薬剤の合成と検定、検査の実施にかかる複数の医療スタッフが必要である。検査の実際においても技術的煩雑さに加えて長時間を必要とするが故に、医療の中での実用化を阻害してきた。本研究では、申請者らが開発してきた<sup>15</sup>O-標識トレーサの動態解析理論を整理し、技術整備を行うことで、迅速かつ限りなく省力化された臨床診断法として実用化することを目指す。核医学分野の国内有数の研究者および企業群と連携して、最終的には急性期脳梗塞医療の中で実施可能な<sup>15</sup>O-ガスPET検査システムを構築することを目的とする。

## B. 研究方法

従来のPET検査を超えた迅速撮像の理論背景を明確にし、必要な基盤技術の整備を行った。また解析理論の生理的な背景についても実験的な検証を行い、かつ臨床的な意義についても検討した。

### ① 全自動迅速検査システムの基盤整備

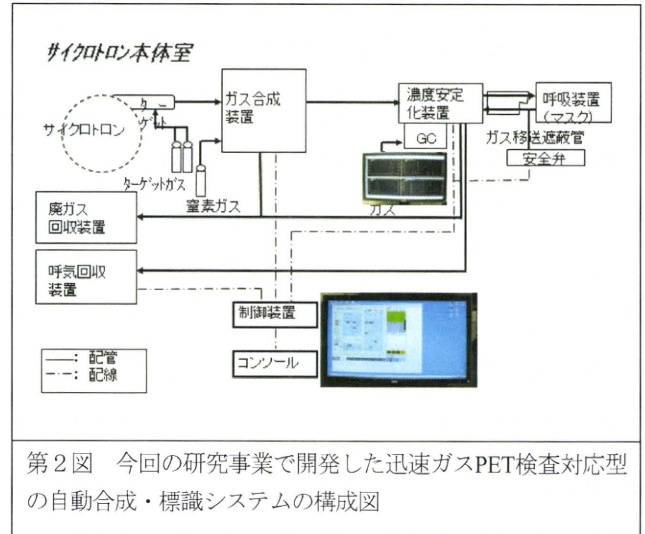
PET検査の迅速化を可能にする体内の $^{15}\text{O}$ -標識酸素分子 ( $^{15}\text{O}_2$ ) の動態解析理論に基づく機能画像計算プログラム (DARGおよびDBFM) を開発した。この方法の妥当性を確認する目的で一連のシミュレーション評価を行った。数理理論に基づき、与えられた局所脳血流量 (CBF)、局所脳酸素代謝量 (CMRO<sub>2</sub>)、酸素摂取率 (OEF)、血液量 (CBV) をもとに局所脳内放射能濃度の時間変化曲線を発生させ、想定される誤差要因を付加した後に、CBF, CMRO<sub>2</sub>, OEF, CBV値を計算し、推定誤差に与える影響を評価した。また、実際の臨床PET検査における画像ノイズをもとに局所脳放射能濃度時間変化を発生させ、これからCVF, CMRO<sub>2</sub>, OEF, CBVの画像ノイズが、 $^{15}\text{O}_2\text{-H}_2^{15}\text{O}$ -DARG法、 $\text{H}_2^{15}\text{O}$ - $^{15}\text{O}_2$ -DARG法、3つの独立ステップからなるARG法、さらに別の研究グループが提唱する迅速検査法 (1-step法、Ohtaら) とでどの程度一致するかを比較評価した。



第1図 迅速ガスPET検査を可能にする動態画像解析理論の概要図。 $^{15}\text{O}_2$ を投与した後に代謝生成物として生成される $\text{H}_2^{15}\text{O}$ の影響を補正する必要があるが、 $\text{H}_2^{15}\text{O}$ は同時に脳血流量を計測するトレーサである。従来から利用されるsteady state法、3-Step (ARG) 法は3種の放射性薬剤を別に投与しながら独立検査してCBF, CMRO<sub>2</sub>, CBVを計算する。迅速DARG法検査ではこれを時間差で投与することで同様の精度で生理学的指標画像を計算するものである。

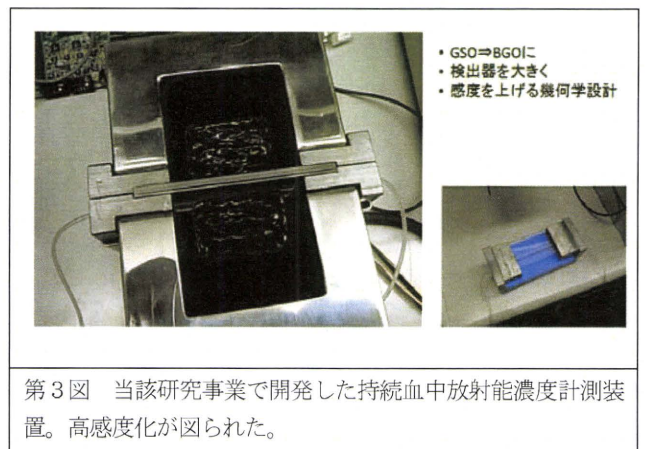
DARG法検査に代表される迅速に対応できるような、全自動の自動合成・供給装置のプロトタイプを医療機器製造承認企業の基準に基づいて構築した (第2図)。この合成装置は、研究者チームが独自に開発したものであり (Miyakeら., Elsevier

Sci, 2004、特願2009-190261、特許3919513号、欧州特、カナダ、米国特許)、比較的短い間隔で複数の放射性薬剤を標識合成するだけでなく、毎回の投与毎に自動品質検定を行う機構を含む。本年度はこの合成・供給システムの性能評価試験を日本核医学会の定める規定に基づいて行った。



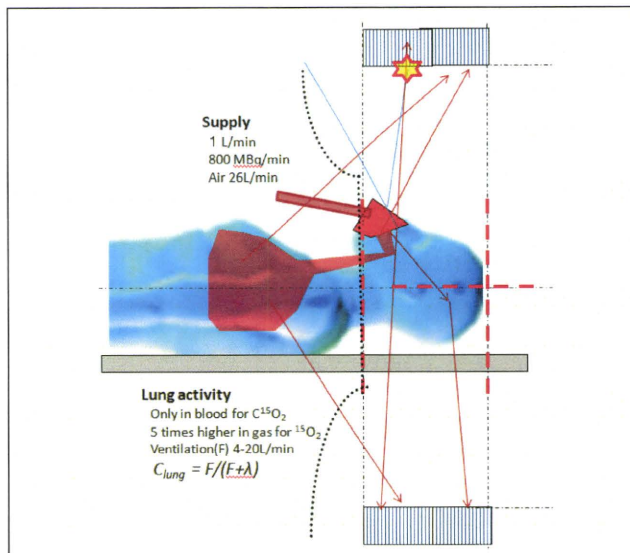
第2図 今回の研究事業で開発した迅速ガスPET検査対応型の自動合成・標識システムの構成図

一連の $^{15}\text{O}$ -ガスPET検査では、PET装置を使って局所脳内の放射能分布を撮像すると同時に、動脈血中の放射能濃度曲線 (入力関数) を実測する必要がある。すでにこの曲線の時間遅延(delay)や曲線の歪 (dispersion) の補正を安定して行う方法は複数の論文などで報告してきたが (Iidaら, JCBFM, 1986, 1988, 1989, 1991)、現在の高感度化されたPET装置では投与量をほぼ5分の1にまで低下させて検査を実施するためにデータの統計雑音を減少させる工夫が必要となる。従来の入力関数計測装置よりも高い感度を実現させるような同時計数型の検出器ブロックの開発を行った (第3図)。本検出器において、計数率特性はじめ、感度、遅延の効果などの基本的な性能評価を行い実用性について検証した。



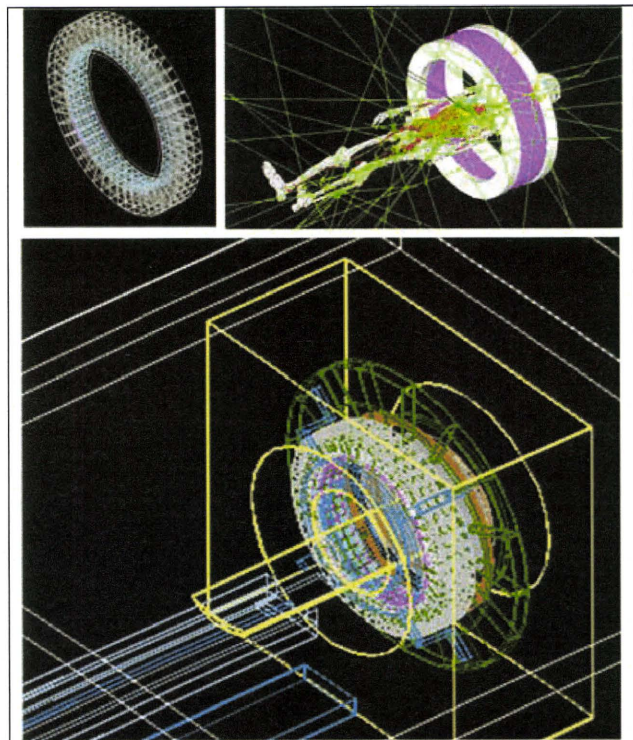
第3図 当該研究事業で開発した持続血中放射能濃度計測装置。高感度化が図られた。

高感度化されたPET装置では、投与量を低くすることで被験者に対する被曝を軽減する利点があるが、一方、脳組織以外からの放射能の影響を強く受ける。特にマスクおよびチューブ内に存在するガス状の放射能は脳実質よりも高く、偶発同時計数と散乱線を発生させる（第4図）。またガスマスクやチューブからはベータ線が放出され、これが画像全体のバックグラウンドになる。



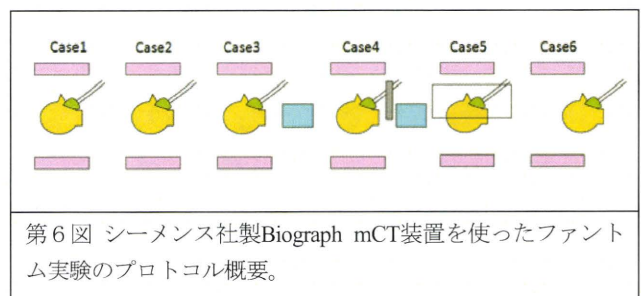
第4図 高感度化されたPET装置を使って<sup>15</sup>O-ガスPET検査を行う際の誤差要因。マスクおよびチューブ内に存在する高濃度の放射性ガスが、高いレベルの偶発同時計数と散乱線を発生させる。一部はポジトロンがPET装置内面に到達しバックグラウンドノイズを発生させる場合も想定される。肺野からの偶発同時計数、散乱線も誤差要因となる可能性がある。

まず視野外に存在する肺野由来の偶発同時計数と散乱線のPET定量画像に与える影響を評価するためのモンテカルロシミュレーションを行った（第5図）。シミュレーションをより実際の計測に一致させるために、PET装置内の検出器、検出器シールド、ベッド、ガントリの各構成要素をモデルに組み込み、体内からの放射線発生に対してPET計測を再現させた。臨床装置に組み込まれる画像再構成プログラムにて、散乱線補正、偶発同時計数補正を行い、仮定した放射能分布からの一致と誤差の程度を評価した。



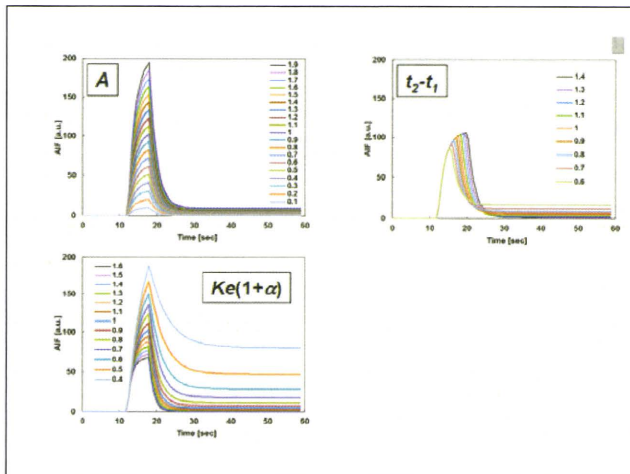
第5図 実施したモンテカルロシミュレーションの概要。PET装置としてシーメンス社製ECAT ACCELに対して偶発同時計数と散乱線に対する補正法の精度評価を行った。

マスクおよびチューブ中の放射能がどの程度画像に影響を与えるかを理解するために、第6図に示すようなプロトコルで実験を行った。シーメンス社製Biograph mCT装置の中に、<sup>18</sup>F溶液を封入した脳ファントムを設置し、ガスマスクに一定の流量で<sup>15</sup>O-ガスを流入させた。Case 1では<sup>18</sup>F溶液のみ、Case 2でガスを流し込み、このときの放射能量を200, 400, 600, 800 MBq/mLとした。さらにCase 3で肺野領域に1110MBqの<sup>18</sup>F溶液を含む円筒ファントムを設置し、Case 4では鉛シールド装置を設置した。Case 5ではベータ線を停止させるアクリルドームを設置し、Case 6ではガスマスクを視野外にはずして撮像した。<sup>18</sup>Fの半減期にて減衰補正し、脳内の放射能濃度のCase 1の場合との一致を評価した。



第6図 シーメンス社製Biograph mCT装置を使ったファントム実験のプロトコル概要。

局所脳内放射能濃度曲線のみから入力関数を推定する方法を確立することは、動脈採血が不要になることを意味し検査の実用性を大きく高める。無採血定量化法の開発により、検査の汎用化と急性期医療への応用が可能になる。本年度の研究では、脳内トレーサ濃度の時間変化から入力関数を推定する理論の開発を行い、Gd-DTPA造影剤を使ったMRI検査データにおいて、その妥当性と可能性について検討を行った。この手法では、入力関数は未知ではあるが唯一であり、かつ少数の関数パラメータで記述されるとした(第7図)。またすべてのROIにおける脳組織内トレーサ濃度の時間変化は数理モデルでよく記述でき、その主要なパラメータが局所脳血流量(CBF)であるとした。本手法を10例の臨床検査データに適用し、従来から行われているような内頸動脈領域に関心領域(ROI)を設定して入力関数を得る方法と比較した。



第7図 入力関数の形状のモデル化を行った。主に三つのパラメータで、臨床検査で観察される典型的な形状が再現できることが示唆された。この境界条件のもとに、複数関心領域より得られた脳組織内トレーサ濃度曲線群より、入力関数を再構成できると考えられる。

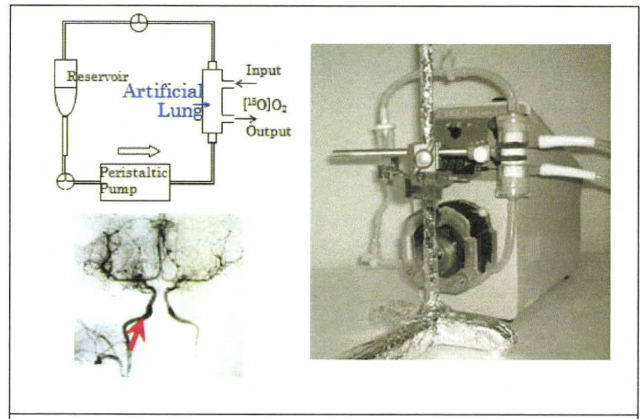
さらに、迅速検査対応型の $^{15}\text{O}$ -ガス自動合成装置とPET検査システムとの連携と統合システムとしての実用化、および必要な画像解析システムの整備により真に有用な検査システムを構築するために必要な技術的要素を整理した。

## ② $^{15}\text{O}_2$ 分子動態のイメージング評価法の開発と病態生理学的検証

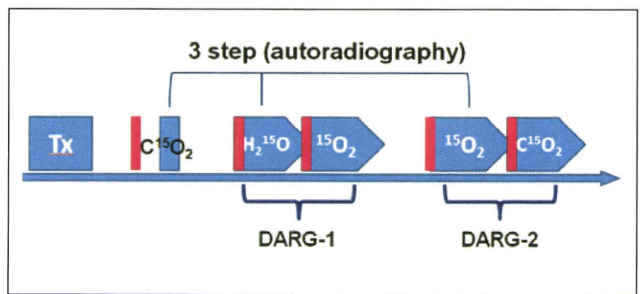
迅速検査対応型のDARG法はもとより、従来から行われてきた3-step法(ARG法)、平衡(steady state)法において、毛細血管から脳組織に移行した $^{15}\text{O}_2$ ガスの $^{15}\text{O}$ は直ちに代謝され水に移行して $\text{H}_2^{15}\text{O}$ が生成され、組織血流に依存して洗い出されることを仮定している。この生理学的背景は必ずしも実

証されていたわけではなく、ラットを用いた実験で懐疑的な見解が報告されている(Sekiら, JCBFM 2004)。数理理論の限界を明確化しておくことは本研究においては極めて重要である。確認実験を以下のように行った。

2頭のカニクイザル(体重:5kg)を対象に、内頸動脈に $^{15}\text{O}_2$ 標識ヘモグロビン、および $\text{H}_2^{15}\text{O}$ 生理食塩水をボーラス投与し、その直後からのPET断層画像の時間変化を連続撮像した。 $^{15}\text{O}_2$ 標識ヘモグロビンは、Magataら(JCBFM. 2003)に記載されたとおり、ラット用の人工肺にラットから採取した静脈血液をおよそ20mL循環し、サイクロトロンから供給される $^{15}\text{O}_2$ と $\text{N}_2$ 混合ガスを流して生成した。それぞれの溶液をボーラス投与した直後から中大脳動脈支配領域の局所脳放射能濃度の時間減衰を計測し、その減衰率からそれぞれの投与に対するクリアランス時定数を計測した。実験はそれぞれのサルに対して3回行った。



第8図 人工肺を使った $^{15}\text{O}_2$ 酸化ヘモグロビンの生成と内頸動脈へのボーラス投与。



第9図 2種のDARG法と3-step ARG法との比較を行う検査プロトコル。7名の健康者を対象に検査を実施した。

第9図に示すようなプロトコルで $^{15}\text{O}_2$ - $\text{H}_2^{15}\text{O}$  DARG法、 $\text{H}_2^{15}\text{O}$ - $^{15}\text{O}_2$ -DARG法を7名の若年健康者(年齢:27±3)を対象に実施し、これらの解析手法の結果を比較し、また同臨床データそれぞれの第1スキャンデータから得られるARG法解析の結果との一致を確認した。



### ③ 脳梗塞疾患医療への貢献

既存のサイクロトロンおよび合成装置を使い、あらかじめ待機している時間帯で迅速検査プロトコルを施行可能であった、発症24時間以内の主幹脳動脈高度狭窄/閉塞を合併した虚血性脳卒中6例（男/女 4/2例、78±6歳）を対象に、PETパラメータ(CMRO<sub>2</sub>, CBF)を定量的に算出した。また発症10-14日後、頭部MRI (FLAIR)を施行し最終梗塞巣を判定した上で、CMRO<sub>2</sub>指標が救済可能な脳組織存在の指標になりうるかを検討した。

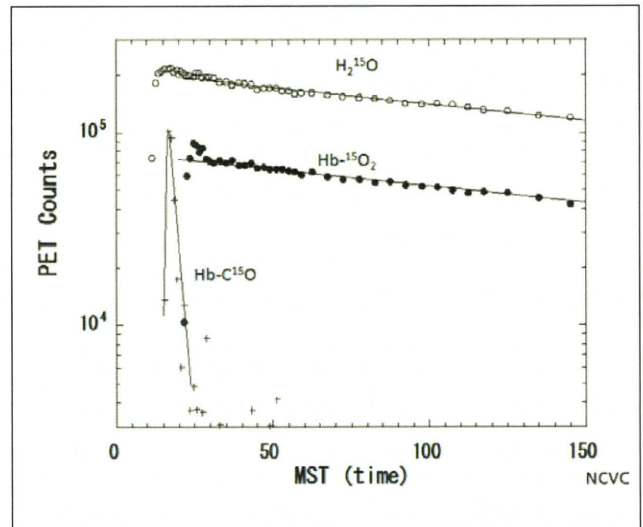
血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術後の合併症として、局所的過灌流障害が生じることが報告されている。成人もやもや病の症例を対象に、脳血行再建治療前後に迅速<sup>15</sup>O-Gas PET検査を施行し、脳血行再建治療前後に過灌流を呈した部位でのその後の経時的な変化を追跡した。

#### (倫理面への配慮)

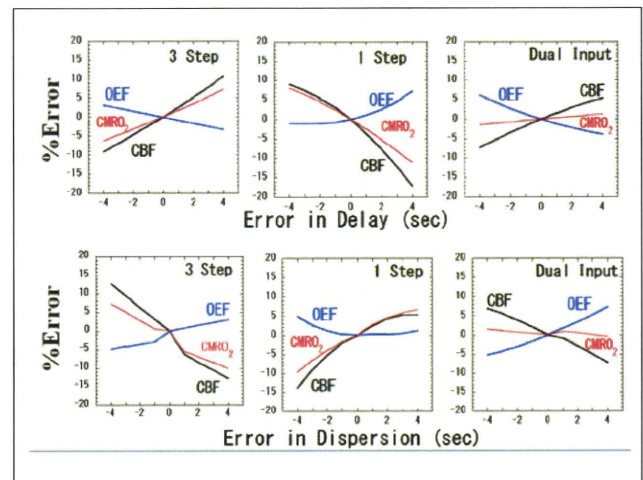
すべての動物実験については国立循環器病研究センター研究所動物実験倫理委員会の承認を得て行う。「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、研究計画書を作成し、国立循環器病研究センターでの倫理委員会の承認を得る。患者での検討に倫理面には十分な考慮を払い、同意能力があることを確認した上で文書によるインフォームドコンセントが得られた例について実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。

### C. 研究結果

カニクイザルの内頸動脈に<sup>15</sup>O<sub>2</sub>酸化ヘモグロビンを動脈投与した後のクリアランスは、2頭中6回の計測のうち、酸化ヘモグロビンの投与がボーラスにならなかった一回の検査を除きH<sub>2</sub><sup>15</sup>O生理食塩水をボーラス投与した後のクリアランスに3%の精度で良く一致した（第10図）。このことはSekiら（JCBFM 2003）が示した結果と異なり、当該迅速ガスPET検査法のみならず、steady state法、3-step ARG法の理論背景の妥当性を強く示唆するものであった。Sekiらの実験はラットを対象に行ったものであり、放射性血液の投与における手技上の問題（投与量が循環量と比べて大であったこと、投与部位から別血管に逆流していた可能性など）も示唆される。また当研究では断層画像を再構成しており、まさに局所脳内のクリアランスが計測されているが、Sekiらの実験では平板プラスチック検出器を使っており脳以外からのバックグラウンドの影響を受けていた可能性も否定できない。いずれこの基礎データは、PET動態解析理論の妥当性を強く裏付けるものとなった。



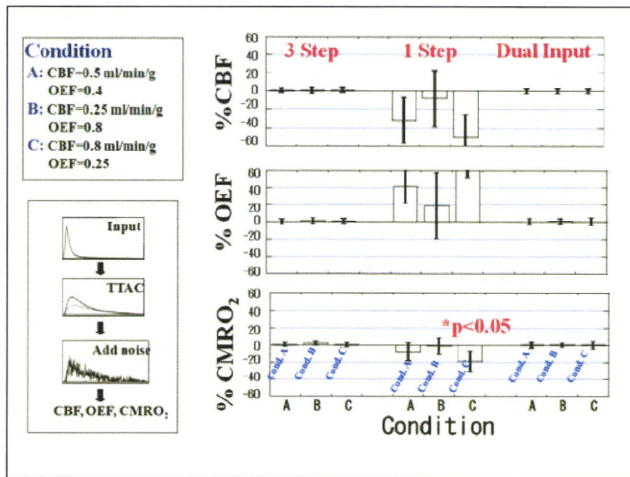
第10図 カニクイザルの内頸動脈にボーラス投与した後の放射能クリアランスの比較。<sup>15</sup>O<sub>2</sub>ヘモグロビン投与とH<sub>2</sub><sup>15</sup>O生理食塩水との間でよく一致していることは、脳組織に移行した酸素ガスが極めて短い時間で代謝されH<sub>2</sub><sup>15</sup>Oが生成され、<sup>15</sup>O<sub>2</sub>としての洗い出しの寄与は極めて小さいこと、さらに仮定している動態モデルの妥当性を示唆するものであった。



第11図 PET検査で得られたCBF, CMRO<sub>2</sub>, OEF指標の入力関数遅延 (delay) と歪み (dispersion) に対する誤差伝搬のシミュレーション評価。

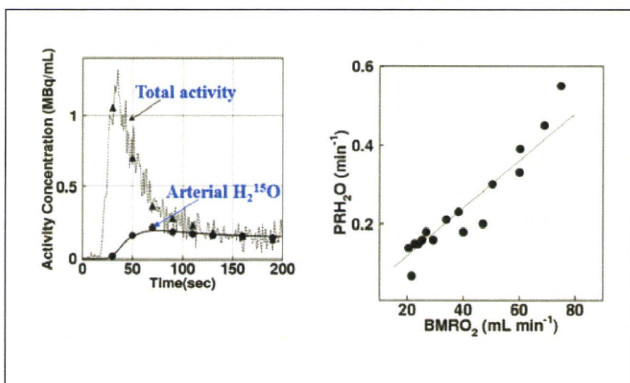
PET検査で得られたCBF, CMRO<sub>2</sub>, OEF指標の入力関数遅延 (delay) と歪み (dispersion) に対する誤差伝搬のシミュレーション結果を第11図に示す。従来の3-step ARG法とDARG法はほぼ同程度であったが、一方Ohtaらの1-step法は比較的大であった。DARG法は基本的にARG法と同様のモデル式を同様の手順で逆問題処理するものであり、一致していることは妥当である。一方、1-step法は単一の放射能濃度曲線から三つのパラメータを推定するため、仮定するパラメータの影響を大きく受けるものとして理解できる。

統計ノイズに対する影響の比較を第12図に示す。3-step ARG法はDual-inputに基づくDARG法と同様に得られたパラメータにほとんどバイアスを与えず、誤差の程度も同程度に小であった。一方1-step法では統計ノイズが大であるだけでなく系統的なバイアスを含み、特にCBFとOEFで大であった。また代謝水の影響を考慮しない場合にはバイアスがさらに大となるため計測時間（脳内局所放射能濃度曲線の時間）を短くする必要があり、その場合にはさらに統計ノイズと系統誤差が上昇する問題があった。



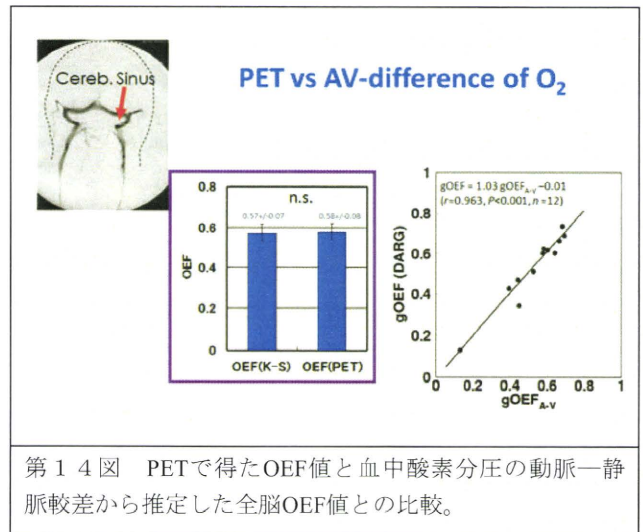
第12図 PET検査で得られたCBF, CMRO<sub>2</sub>, OEF指標の統計誤差、すなわち画像ノイズのシミュレーション評価による比較。

当該研究で実用化する迅速ガスPET検査では動脈血中で時間に依存して変化する代謝水 (H<sub>2</sub><sup>15</sup>O) の補正を行う。これには血中代謝水 (H<sub>2</sub><sup>15</sup>O) の出現が全身の酸素代謝量に基づくものとしたコンパートメントモデル (Kudomi et al., 2009) を採用した。第13図に示すようにラット、カニクイザル、ブタ、ヒトを対象に、広い範囲で血中代謝水 (H<sub>2</sub><sup>15</sup>O) の生成が再現でき、本手法の妥当性が確認された。



第13図 ラットにおける動脈血液中の代謝水 (H<sub>2</sub><sup>15</sup>O) の生成 (左図)、およびラット、ブタ、カニクイザルを対象にした生成速度定数と全身酸素代謝量との関係 (右図)。

DARG法に基づく迅速ガスPET検査で得た全脳の酸素摂取率の妥当性を第14図に示す。図はカニクイザルを対象に動脈—静脈の酸素分圧差から計算した酸素摂取率 (OEF) 値であり、安静時のOEF値がPETで得た値と一致し (中図)、血中のPaCO<sub>2</sub>濃度を变化させてOEFを変化させた場合のOEF値の妥当性を示すものである。このような正当性評価は、本一連の研究で開発してきた迅速検査法が開発できて初めて可能になったものと言える。



第14図 PETで得たOEF値と血中酸素分圧の動脈—静脈較差から推定した全脳OEF値との比較。

当該年度に開発した迅速合成装置の外観図を第15図—1に、核医学会ガイドラインに従って行われた検証実験の結果概要を第15図—2に示す。医療機器承認を前提として製造され、今後医療機器申請を行う準備が開始されたところである。

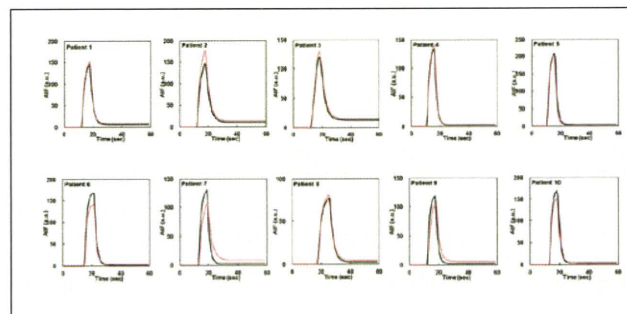


第15図—1 医療機器申請を前提に製造された迅速ガスPET対応型の<sup>15</sup>O-標識ガス自動合成・供給システムの外観。

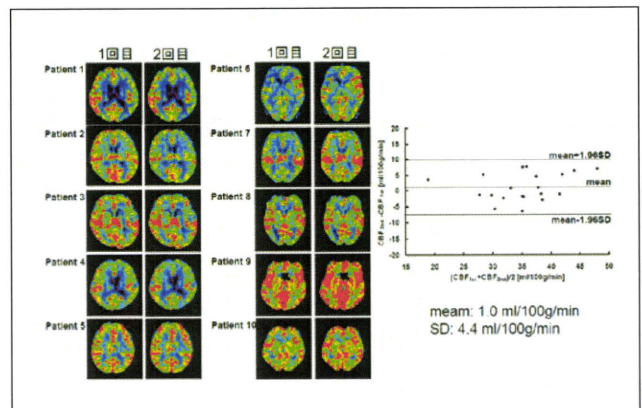
$^{15}\text{O}$ ガスの種類	検定項目	結果	規格 (N)	合否
$^{15}\text{O}$ DO	×線スペクトル	511 keV, 1022 keVピークを認める	511 keV, 1022 keVピークを認める	合格
	半減期	129秒	110-128秒	合格
	6分後の放射能残存率	13.7%	11-15%	合格
	放射化学的純度	100%	90%以上	合格
	異核種	511 keV, 1022 keV以外のピークは認められない	511 keV, 1022 keV以外のピークは認められない	合格
$^{15}\text{O}$ DI	×線スペクトル	511 keV, 1022 keVピークを認める	511 keV, 1022 keVピークを認める	合格
	半減期	129秒	116-128秒	合格
	6分後の放射能残存率	12.9%	11-15%	合格
	放射化学的純度	100%	90%以上	合格
	異核種	511 keV, 1022 keV以外のピークは認められない	511 keV, 1022 keV以外のピークは認められない	合格
$^{15}\text{O}$ DO	×線スペクトル	511 keV, 1022 keVピークを認める	511 keV, 1022 keVピークを認める	合格
	半減期	122秒	116-128秒	合格
	6分後の放射能残存率	13.7%	11-15%	合格
	放射化学的純度	100%	90%以上	合格
	異核種	511 keV, 1022 keV以外のピークは認められない	511 keV, 1022 keV以外のピークは認められない	合格

第15図-2 日本核医学会のガイドラインに基づいて行われた検定結果。3つの試料に対して、すべての項目で合格と判定された。

MRI脳血流検査において、脳局所トレーサ濃度から入力関数を推定した結果を第16図に示す。この例では脳内に20か所の関心領域を設定した。第7図に示すとおり、入力関数の形状の範囲を境界条件として逆問題処理を行ったところ、10症例全例において内頸動脈領域のトレーサ濃度曲線（入力関数）によく一致した。症例数に限界はあるものの、当該無採血定量化理論の妥当性が示唆されたと考えられる。また第17図に示す通り、脳内のトレーサ濃度曲線を別の20の関心領域に設定し、入力関数を設定して得たCBF画像の比較を示す。ほぼ全例で良い一致を確認した。この手法では動脈血管の領域を高信号として描出する問題があり、これは別の研究者らが改善する方法を開発中であるが、現時点では入力関数を安定して推定できること、したがって撮像に内頸動脈領域を含むような制約がなくなる点が少なからず利点といえる。ただし、さらに症例を増やしかつ実際のPETデータにおいて検証を行う必要がある。同様の手法はPETにおける血流、酸素代謝量の定量撮像にも応用できることが期待でき、第2年度以降に検討を行うこととする。

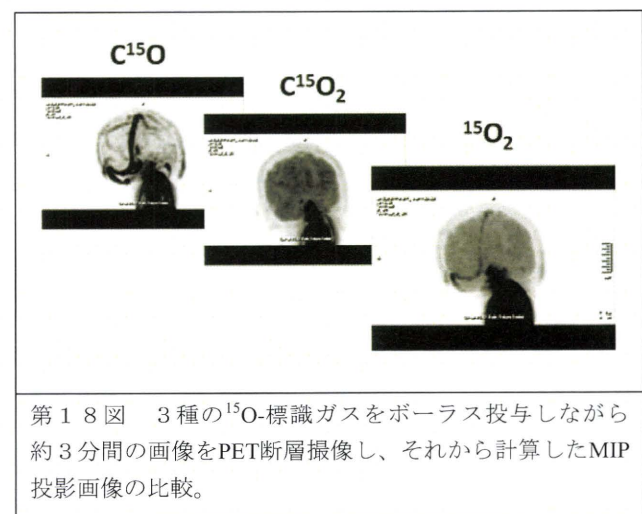


第16図 MRI血流検査において実測された内頸動脈領域のトレーサ濃度曲線（黒線）と、脳内トレーサ濃度曲線から推定された入力関数（赤線）の比較。

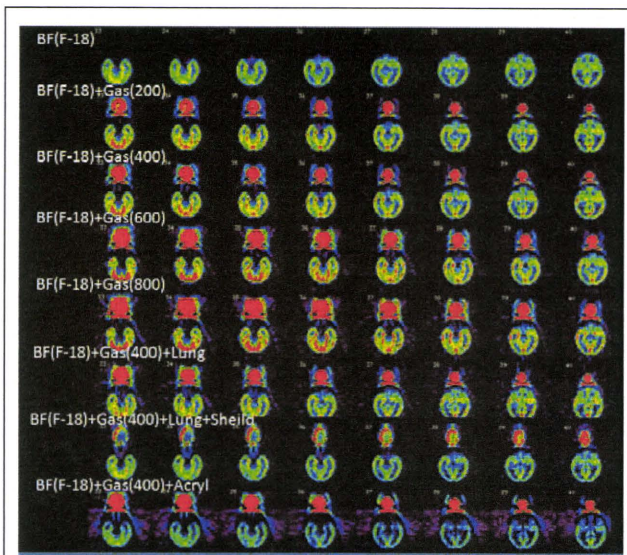


第17図 局所脳内トレーサ濃度曲線から脳血流量画像を計算する際の再現性の評価。脳内に20か所の関心領域を設定して血流量画像を計算したが、関心領域を無作為に異なる領域に設定して同一の計算処理を行った（左図）。10例の症例において良好な再現性を確認した（右図）。

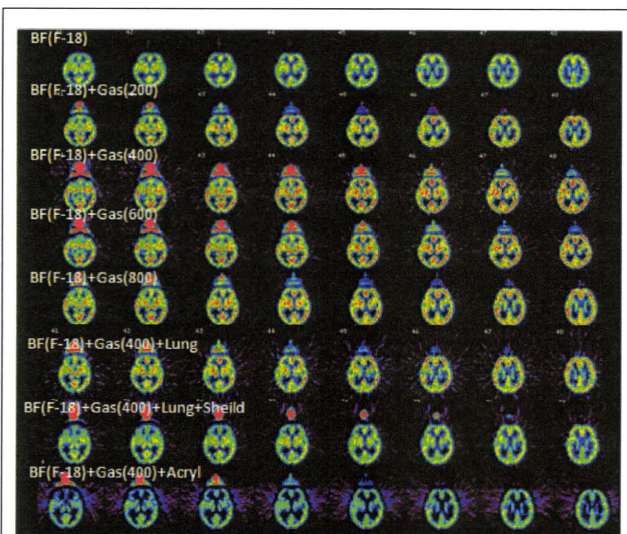
高感度化されたPET装置（シーメンス社製 biograph mCT）を使って、1名の健常者を対象に行った一連の $^{15}\text{O}$ -ガス吸入中のPET撮像においては、 $^{15}\text{O}_2$ 吸入の際にマスクの影響が最も大であった。これは肺での交換効率が最も低いことによる。



第18図 3種の $^{15}\text{O}$ -標識ガスをボラス投与しながら約3分間の画像をPET断層撮像し、それから計算したMIP投影画像の比較。



第19図A  $^{18}\text{F}$ -溶液を含む脳ファントム実験の結果。第6図に示すプロトコルに従い、 $^{18}\text{F}$ -溶液のみの撮像に続き（1段目）、 $^{15}\text{O}$ -標識ガスを循環しながら濃度を変えて撮像した（2～5段目）。また肺野領域に円筒ファントムを設置し（6段目）、かつ襟巻き状のシールドを設置した（7段目）。さらに肺野領域のファントムとシールドを除去した後にベータ線遮断を目的としたアクリル遮蔽体を設置（8段目）し、かつマスクを視野外にはずした設定でも撮像した（最下段）。



第19図B  $^{18}\text{F}$ -溶液を含む脳ファントム実験の結果。第19図Aと同様の実験であるが上部領域の結果画像を示す。

第19図AおよびBには脳ファントムに $^{18}\text{F}$ -溶液を封入し、その際マスクに放射ガスを連続供給した際の平衡時の画像を示す。供給放射エネルギーを上昇させるに従い脳内の放射能濃度が上昇しているが、散乱線の上昇あるいは数え落としに対する過補正を示唆している。シールドを装着することで脳内放射能が減少しているが、これ

は肺野からの放射線を遮断するというよりは、視野外に存在するガス供給チューブからの放射能を遮蔽していることに由来すると理解される。まだ未確認事項も多いが、少なくともガスマスクおよび供給チューブ内の気体状の放射能を限りなく低くするために体積を小さくする、視野外の気体部分をできる限り遮蔽することが定量性確保に本質的であると考えられた。今後は被験者に対して、呼吸が自然に行えて、かつ気体状放射能の影響を限りなく小さくできるようなガス供給システム（マスク含む）の設計を行う必要がある。

峰松および豊田研究分担者らの行った検討では、急性期脳梗塞の症例を対象にした検討において、最終梗塞巣予測に対してCBFと $\text{CMRO}_2$ では $\text{CMRO}_2$ の感度が高く（62.9 vs. 71.6%）、偽陽性率が低かった（37.1 vs. 28.4%）。迅速PETは急性期脳梗塞例に応用可能であり、 $\text{CMRO}_2$ は、救済可能な脳組織存在の指標になりうることを示された。

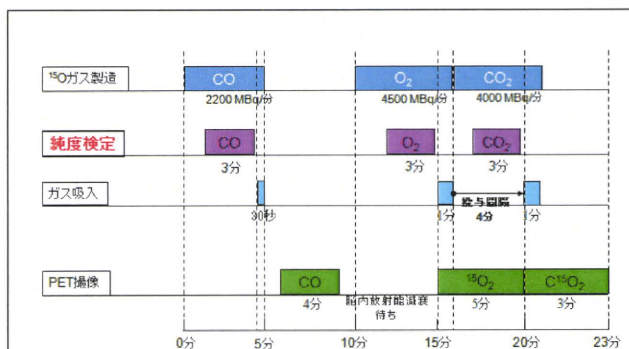
飯原研究分担者らの行ったモヤモヤ病における血行再建術後の過灌流症例の検討においては、17例（25半球）に対して脳血行再建術を施行し、そのうち術後過灌流を5例6半球（24%）に認めた。症状は術翌日から術後2週間目までの期間に認められたが、いずれも3-4カ月後の予後は良好であった。PETのパラメータの変化について、脳血流量CBFは術前値 $40.8 \pm 2.1$  ml/100g/min (n=4) に対し過灌流では $74.9 \pm 12.3$  ml/100g/min (n=6)と著明な上昇を認めた。脳血液量CBVは術前値 $6.55 \pm 1.34$  ml/100gに対し過灌流では $6.78 \pm 1.94$  ml/100gと術前と同様に高値で正常値+2SD (4.12 ml/100g)であった。一方、脳酸素代謝 $\text{CMRO}_2$ は術前 $4.00 \pm 0.32$  ml/100g/minに対し過灌流では $4.50 \pm 1.13$  ml/100g/minと増加を認めたが有意差はなかった。しかし、67% (4/6例)の $\text{CMRO}_2$ は正常範囲内であったが、過灌流時にけいれんを呈した2例は $\text{CMRO}_2$ の著明な上昇を認めた。酸素摂取率OEFは術前  $0.56 \pm 0.04$  に対し過灌流では  $0.42 \pm 0.10$  と有意な低下を認めた。術後3-4カ月の時点ではCBF、 $\text{CMRO}_2$ 、OEFは正常値となり、CBVは術前値に比べ改善した。これらのことから、脳梗塞急性期における局所酸素輸送と組織内酸素分圧の画像診断法の開発につながると考えられた。

その他、 $^{15}\text{O}$ -ガスPET検査の臨床評価の環境整備がなされ、2年度以降に計画されている課題が滞りなく達成できると予想された。

## D. 考察

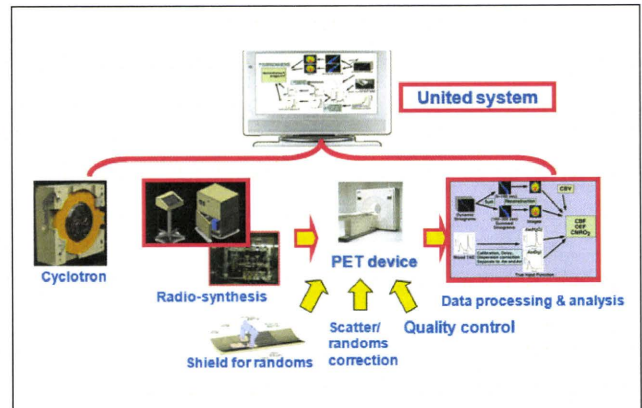
一連の $^{15}\text{O}$ -標識ガス ( $^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}$ ) を使ったPET検査は、組織への酸素輸送プロセスの直接画像化を可能にする重要な役目を果たすことが、PET黎明期から期待されてきた。国内でも脳梗塞の診断に有用な情報を提示するとしていち早く臨床検査に利用されている。しかし、複数の放射性ガスの合成と純度検定、およびそれぞれの撮像の減衰待ちのための時間を要するため、典型的には2時間の検査時間を必要とした。また、動脈の持続採血と頻繁な血漿分離作業に加えて、サイクロトロンと合成装置それぞれの運転スタッフも必要であり、通常の医療の中でも急性期診断での利用は困難であった。本研究では、通常の医療スタッフのみでの運用を可能にするシステム開発と、それに基づき急性期脳梗塞医療への応用を可能にすることを目指す。新しい血栓溶解治療薬の評価と発症3時間を超えて治療適用する症例の検出、および超音波血栓溶解治療法の有効性と安全性評価、さらに急性期に行われる脳保護治療薬の有効性評価での利用が当面の目標である。広く利用されてはいるが診断が安定しないMRI診断法を超えて、新しい標準化された指標が提供できれば、急性期脳梗塞の医療に広く貢献する。我が国の死因第3位かつ最大の要介護者を有する脳梗塞疾患において、当該センターの患者への貢献に加え、我が国全体への新しい診断と治療が一体となった指針の提示につながる。

迅速ガスPET検査を実用化するには、画像撮像だけでなく種々の周辺機器およびソフトウェアの整備が不可欠である。本年度はまず迅速検査対応型の自動 $^{15}\text{O}$ -ガス合成・供給システムのプロトタイプ装置を構築し、この基本的性能評価と安全評価、品質検定を行ったところである。第20図に示すように、3種のガス合成の後に投与直前に品質検討を行う必要があるが、ガイドラインにより2種の検定を並列で行う。実際の臨床利用の中からさらに操作性の高い装置への改良がなされるべきである。



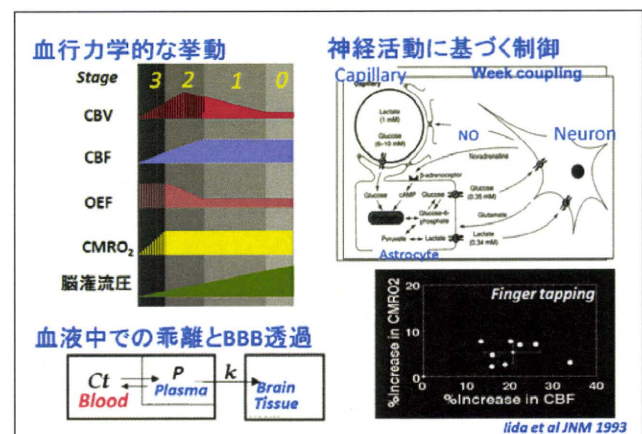
第20図 迅速ガスPET検査における、自動合成装置の行う作業項目。

また、合成装置だけでなくサイクロトロンの操作、PET撮像、画像解析を一連の流れの中で作業できるような操作性の高い作業環境の実用化が不可欠である。多くのコンピュータが並ぶPET操作室において、全体を統合管理しつつ複数機器を制御するようなインフラ整備が本質的な課題であると言える(第21図)。



第21図 統合化された全自動迅速ガスPET検査システムの概念図。サイクロトロンと合成装置、撮像、事後の解析が容易に操作できることが不可欠である。

酸素の血管から脳組織への輸送にかかる因子を第22図に示す。血行力学的な挙動は灌流圧の低下にともない受動的に変化する。また、血液中の組成や生理的条件に依存してヘモグロビンからの乖離定数が変化し、結果として脳組織への移行が変化する。一方、神経学的な因子に基づいて微小血管の拡張作用が機能し血流量の変化を来すが、この程度は必ずしもダイレクトにカップルしているわけではない。脳虚血の病態を理解するために、これらの因子を総合的に把握しておく必要があるかもしれない。このような基礎研究においても迅速ガスPETは今後大きく貢献すると期待される。ただし無採血下で定量検査が行えるための理論構築と技術整備が不可欠であろう。



第22図 酸素の血管から脳組織への輸送にかかる因子。

## E. 結論

急性期脳梗塞の診断にも応用可能な迅速ガスPET検査システムの構築を目指して、迅速検査解析理論の構築とプログラム整備、迅速検査対応型の自動合成・供給装置、サイクロトロンを設置を行い、個々の性能評価を行ってきた。研究事業の2年度以降に健常者を使って定量数値の妥当性と安定性、再現性、疾患感受性などを評価する環境が整った。これらのデータをもとにさらにシステムの整備を進める必要があるが、初年度において計画していた課題はほぼ完了し、一定の成果が得られたと考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Teramoto N, Koshino K, Yokoyama I, Miyagawa S, Zeniya T, Hirano Y, Fukuda H, Enmi J, Sawa Y, Knutti J, Iida H: Experimental Pig Model of Old Myocardial Infarction with Long Survival Leading to Chronic Left Ventricular Dysfunction and Remodeling as Evaluated by PET. *J Nucl Med*; 52: 761-768, 2011
- 2) Agudelo CA, Tachibana Y, Teramoto N, Iida H, Yamaoka T: Long-Term In Vivo Magnetic Resonance Imaging Tracking of Endothelial Progenitor Cells Transplanted in Rat Ischemic Limbs and Their Angiogenic Potential. *Tissue Eng Part A*, in press
- 3) 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 Injectible  $^{15}\text{O-O}_2$ . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*; 37: 377-385, 2010
- 4) 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*; 112: 1254-1259, 2010
- 5) 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: 663-673, 2010
- 6) 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*; 92: 156-160, 2010
- 7) 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
- 8) Miyagawa S, Saito A, Sakaguchi T, Yoshikawa Y, Yamauchi T, Imanishi Y, Kawaguchi N, Teramoto N, Matsuura N, Iida H, Shimizu T, Okano T, Sawa Y: Impaired Myocardium Regeneration With Skeletal Cell Sheets-A Preclinical Trial for Tissue-Engineered Regeneration Therapy. *Transplantation*; 90: 364-372, 2010
- 9) Wakao S, Hayashi T, Kitada M, Kohama M, Matsue D, Teramoto N, Ose T, Itokazu Y, Koshino K, Watabe H, Iida H, Takamoto T, Tabata Y, Dezawa M: Long-term observation of auto-cell transplantation in non-human primate reveals safety and efficiency of bone marrow stromal cell-derived Schwann cells in peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol*; 223: 537-547, 2010
- 10) Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Oka H, Miyake Y, Iida H: Optimization of transmission scan duration for  $^{15}\text{O}$  PET study with sequential dual tracer administration using N-index. *Ann Nucl Med*; 24: 413-420, 2010
- 11) Iida H, Nakagawara J, Hayashida K, Fukushima K, Watabe H, Koshino K, Zeniya T, Eberl S: Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose  $^{123}\text{I}$ -iodoamphetamine. *J Nucl Med*; 51: 1624-1631, 2010
- 12) Tachibana Y, Enmi J, Mahara A, Iida H, Yamaoka T: Design and characterization of a polymeric MRI contrast agent based on PVA for in vivo living-cell tracking. *Contrast Media Mol Imaging*; 5: 309-317, 2010
- 13) 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
- 14) 崎本智則, 銭谷勉, 石田健二, 渡部浩司, 平野祥之, SohlbergAntti, 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 [Evaluation of the Quantitative Accuracy of a Novel Image Reconstruction Method with Monte Carlo-Based Scatter Compensation and Collimator Blurring Compensation for Brain SPECT]. *Med Imag Tech*; 28: 135-143, 2010
- 15) 崎本智則, 銭谷勉, 渡部浩司, SohlbergAntti, 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 [Evaluation of Quantitative Accuracy of a Novel Image Reconstruction of

SPECT with Monte Carlo-Based Scatter Compensation and Collimator Blurring Compensation]. 電子情報通信学会技術報告, 109: 13-18, 2010

- 16) 飯田秀博, 銭谷勉, 越野一博, 平野祥之: PET/SPECT 機器・解析技術の進歩 [Recent Development in PET/SPECT Equipments and Data Analysis]. 生体医工学, 48: 459-463, 2010
- 17) 平野祥之, 飯田秀博: 医薬品開発に資する分子イメージングの基礎技術 分子イメージング臨床用PET装置. 遺伝子医学MOOK; 18: 92-98, 2010

## 2.学会発表

- 1) Kaku et al., Analysis of hyperperfusion assessed with positron emission tomography after superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis in patients with moyamoya disease. XXVth Int Symp CBF&Func (Brain11), May 25-28, 2011
- 2) Iida H: Practical and Reliable Assessment of Myocardial Blood Flow. 2010 World Molecular Imaging Congress; Kyoto, Japan at the International Conference Center 2010.
- 3) Iida H: Three-dimensional realistic brain phantom containing bone and detailed grey matter structures for evaluating inter-institutional reproducibility of PET/SPECT images. 2010 World Molecular Imaging Congress; Kyoto, Japan at the International Conference Center 2010.
- 4) Iida H: Use of PET and SPECT for clinical diagnosis. World Forum on CBF&M; Kyoto, Japan, 2010.
- 5) Iida H: PET/SPECT with improved temporal resolution. 29th International Congress on High-Speed Imaging and Photonics (ICH SIP-29); Iwate Medical University, Morioka, Japan, 2010.

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1.特許取得

1. シンチレーション検出器  
特許番号：第4480865号  
登録日：2010年3月26日
2. <sup>15</sup>O-一酸化炭素の製造法  
特許番号：第3919513号（日本）  
EP1463065（欧州）  
CA2468777（カナダ）  
登録日：2007年2月23日（日本）  
2008年12月17日（欧州）  
2010年12月7日（カナダ）
3. 入力関数持続モニタ  
特許番号：第4375978号

登録日：2009年9月18日

4. 単一光子エミッションコンピュータ断層撮影のための装置と方法  
特許番号：第4424911号  
登録日：平成21年12月18日
  5. 磁気共鳴撮像法によるデータ収集方法及びプログラム  
公開番号：2005-185296  
出願日：2003年12月2日
  6. 放射性薬剤のための放射線重量測定装置と濃度モニター統合装置  
特許番号：第4399588号  
登録日：2009年11月6日
  7. 粒子線加速器  
特許番号：7888891（米国）  
登録日：2011年2月15日
  8. PET撮像による画像定量化法  
出願番号：2004-307455  
出願日：2004年10月21日
  9. 断層撮影装置のキャリブレーション方法及び断層撮影画像の重ね合わせ方法（体動補正と画像重ね合わせの方法）  
出願番号：2005-281567  
出願日：2005年9月28日
  10. 断層撮影装置、断層撮影方法ならびに断層撮影プログラムおよびこれを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体  
公開番号：2007-033370  
出願日：2005年7月29日
  11. 覚醒下画像診断のための小動物用保定装置  
出願番号：2007-184143  
出願日：2007年4月24日
  12. 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：2009年4月10日
  13. 標識化合物供給システム  
公開番号：2011-43356  
出願日：2009年8月19日
- ### 2.実用新案登録
- なし
- ### 3.その他
- なし

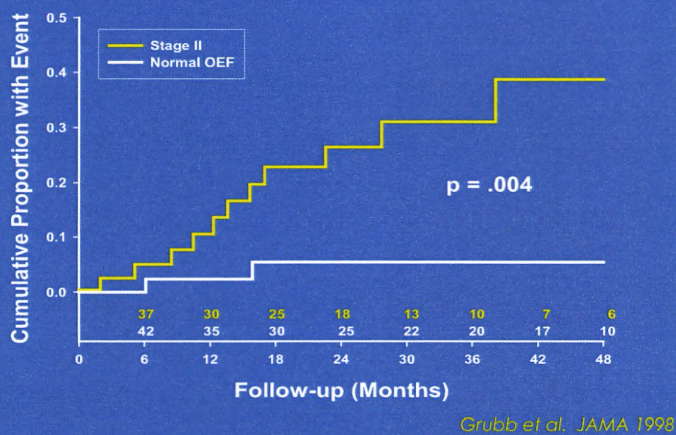
# ガスPET検査の背景

2011年4月20日  
飯田秀博

## 慢性脳主幹動脈閉塞症における画像診断

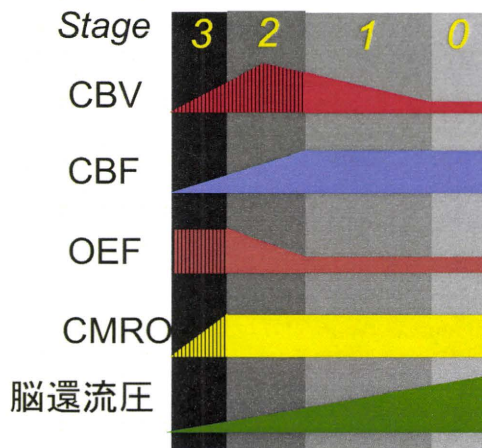


### St. Louis Carotid Occlusion Study IPSI LATERAL STROKE



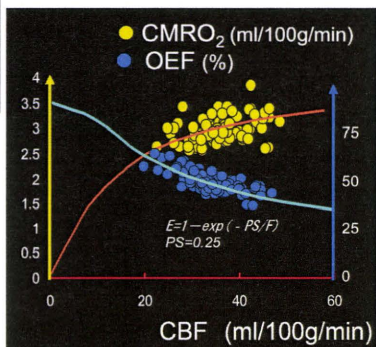
### OEF and Staging

Powers WL et al, Ann Intern Med, 1987



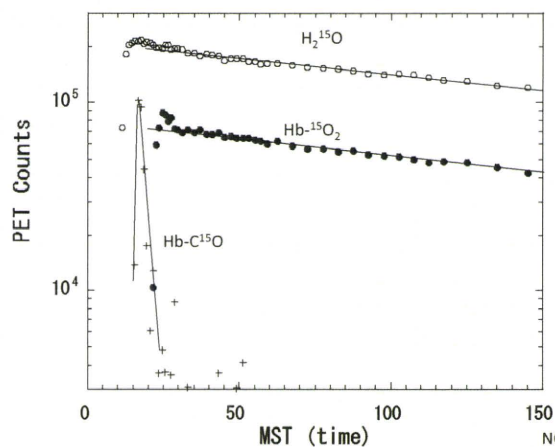
### Coupling between CMRO<sub>2</sub> and CBF

#### Tight coupling



Passiveな酸素の透過率は血流に若干以上する (direct coupling)

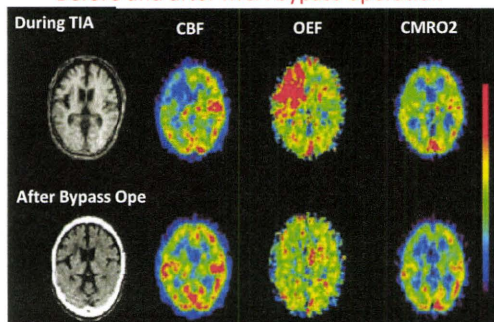
### H<sub>2</sub><sup>15</sup>Oおよび<sup>15</sup>O<sub>2</sub>内頸動脈ポース投与後の脳からのクリアランス





# <sup>15</sup>O-PET for clinical diagnosis of stroke

Before and after MCA bypass operation

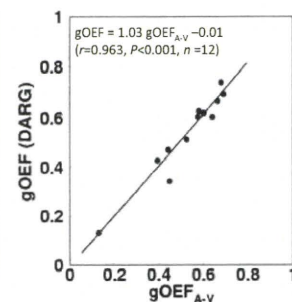
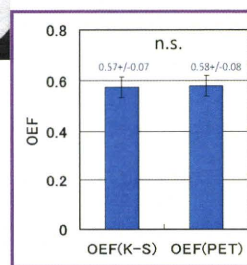
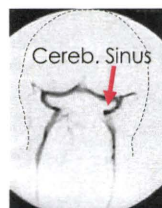


- Cerebral blood flow (CBF) for ischemic status
- Cerebral metabolic rate of Oxygen (CMRO<sub>2</sub>) for neuron survival
- Study consists of CO<sub>2</sub> (H<sub>2</sub><sup>15</sup>O), <sup>15</sup>O<sub>2</sub> and C<sup>15</sup>O inhalation PET scanings
- Short half life of <sup>15</sup>O (approx. 2 min) requires highly advanced logistics

秋田脳研データ

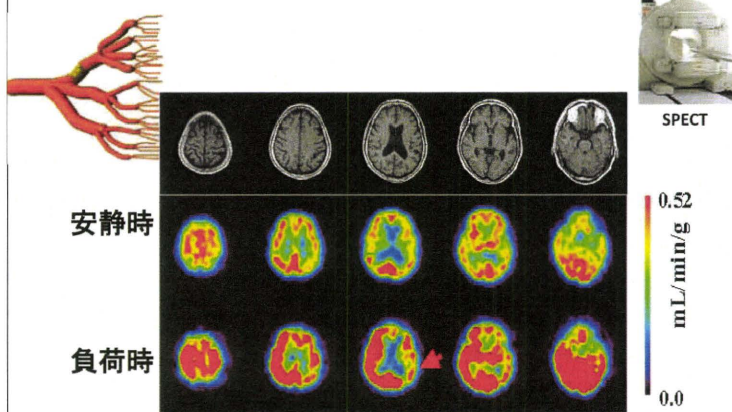
# Validation of Rapid CMRO<sub>2</sub>/OEF

PET vs AV-difference of O<sub>2</sub>



Kudomi et al., JCBFM 2005

# 血管反応性による脳虚血診断の例



# QSPECTパッケージDual Table ARG法バージョン

QSPECT Reconstruction

正確な吸収補正(OSEM)

正確な散乱線補正(TDCS)

- 吸収と散乱線を正確に補正
- 現存する中では最も(唯一)正確
- 施設・機種を超えた再現性が確保
- 一回の検査で安静時・Diamox CBF
- 神経受容体結合能 (CBR, DAT etc)



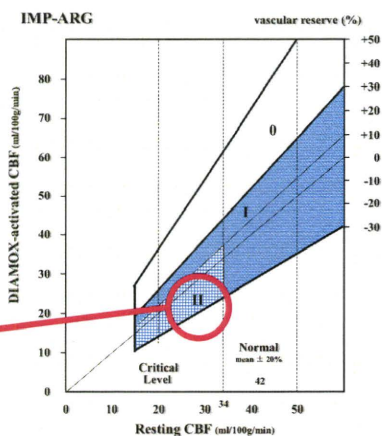
脳虚血のリスク診断  
 血行再建術の適用  
 診断  
 144施設が臨床利用  
 Jan 2010  
 企業と協力して多施設標準化の検証

# 安静時CBFと血管反応性による血行力学的分類

## JET studyの stage 分類

- Stage 0 : 脳循環予備能 (rVR) ≥ 30%
- Stage I : 安静時CBF > 34ml/100g/min  
または 30% ≥ rVR > 10%
- Stage II : 安静時CBF ≤ 34ml/100g/min  
かつ rVR ≤ 10%

手術適応あり



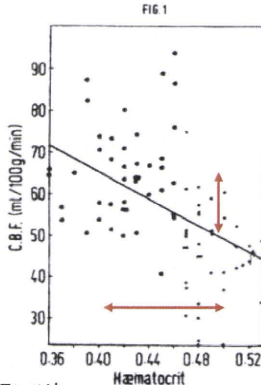
# 血液の物理的特性が血流量に与える影響

$$F = \frac{\Delta P \cdot \pi r^4}{8 \eta l}$$

- F : 脳血流量
- ΔP : 灌流圧
- η : 血液粘稠度 (イータ) → ヘマトクリット値に依存
- l : 血管の長さ
- r : 血管半径 → 動脈血中CO<sub>2</sub>に依存

生理学的パラメーターに伴う脳血流量の変動

# ヘマトクリット値が脳血流量に及ぼす影響



Htが10変化すると  
CBFは15 ml/100g/min変化する

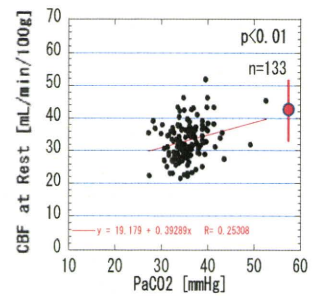
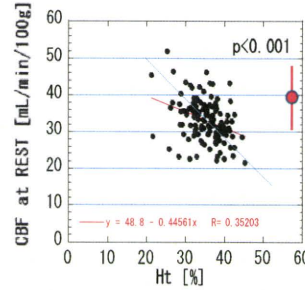
DJ Thomas et. al. Lancet 1977

<sup>133</sup>Xe クリアランス法

# ヘマトクリット値が脳血流量に及ぼす影響

健常側MCA領域の安静時CBFとHct値  
主幹動脈閉塞症例(n=133)

健常側MCA領域の安静時CBFとPaCO<sub>2</sub>値  
主幹動脈閉塞症例(n=133)



厚生科研医療技術実用化事業『SPECTの定量化と標準化』報告書より

Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism  
20:1264-1270 © 2000 The International Society for Cerebral Blood Flow and Metabolism  
Published by Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia

## Regional Differences in Cerebral Vascular Response to P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> Changes in Humans Measured by Positron Emission Tomography

\*Hiroshi Ito, \*Ikuro Yokoyama, \*Hidehiko Iida, \*Toshitama Kinoshita, \*Jun Hatayama, \*Eiko Shimomura, \*Tomoko Okadera, and \*Taro Kazuo  
\*Department of Radiology and \*Neuro Science, Niimi Research Institute of Brain and Blood Vessels, Niimi, and \*Department of Cerebral Metabolism, University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

TABLE 1. P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>, P<sub>t</sub>CO<sub>2</sub>, pH, blood pressure, and heart rate for each H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET scan

Condition	P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> (mm Hg)	P <sub>t</sub> CO <sub>2</sub> (mm Hg)	pH	BP (systolic/diastolic) (mm Hg)	HR (beats/min)
Rest	39.9 ± 2.6	81.6 ± 9.1	7.419 ± 0.011	143 ± 22/82 ± 11	60 ± 8
Hypocapnia	42.8 ± 2.3*	105.2 ± 7.5*	7.391 ± 0.013*	156 ± 20/84 ± 11	62 ± 9
Hypocapnia + Dipyridamole	28.8 ± 2.4*	109.2 ± 8.8*	7.520 ± 0.036*	142 ± 20/76 ± 13†	62 ± 8

Values are shown as mean ± SD. BP, blood pressure; HR, heart rate. Significance of difference from rest studies (paired t-test): \*P < 0.001; †P < 0.01.

TABLE 2. CBF values under rest, hypocapnia, and hypocapnia conditions and the vascular response to changes in P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>

Region	CBF (ml/100 mL · min)			Vascular response (%/mm Hg)		
	Rest	Hypocapnia	Hypocapnia + Dipyridamole	Hypocapnia	Hypocapnia + Dipyridamole	Hypocapnia
Pons	42.4 ± 10.4	51.0 ± 10.2†	25.2 ± 5.3†	11.4 ± 14.9	-1.5 ± 1.3	
Cerebellum	47.6 ± 10.8	61.0 ± 14.3†	32.6 ± 5.4†	17.5 ± 21.9	-2.8 ± 0.9	
Thalamus	59.0 ± 15.6	70.7 ± 13.8†	37.7 ± 5.6†	14.2 ± 21.2	-3.1 ± 0.6	
Pituitary	57.1 ± 11.8	70.1 ± 16.2†	36.2 ± 5.2†	12.2 ± 14.9	-1.6 ± 1.9	
Frontal cortex	43.5 ± 8.8	50.9 ± 10.8†	28.4 ± 3.5†	9.3 ± 8.8	-3.1 ± 0.9	
Temporal cortex	50.1 ± 6.0	56.4 ± 8.2†	31.6 ± 4.4†	5.1 ± 7.0	-1.4 ± 0.6	
Occipital cortex	49.2 ± 7.2	54.1 ± 9.2†	31.5 ± 3.9†	3.7 ± 4.0	-1.3 ± 1.2	
Parietal cortex	44.5 ± 6.3	51.8 ± 9.2†	30.0 ± 3.0†	9.8 ± 11.9	-2.9 ± 0.7	
Cerebral cortex*	46.8 ± 6.3	53.3 ± 9.0†	30.4 ± 3.2†	6.7 ± 5.8	-1.2 ± 0.7	
Cerebral vasculature	22.7 ± 4.0	26.2 ± 5.1†	14.4 ± 2.7†	6.7 ± 7.5	-3.3 ± 1.1	

Values are shown as mean ± SD. CBF, cerebral blood flow. \*Average of frontal, temporal, occipital, and parietal cortices. Significance of difference from rest studies (paired t-test): †P < 0.001; ‡P < 0.01.

# Stroke American Stroke Association

## Effect of Intravenous Dipyridamole on Cerebral Blood Flow in Humans: A PET Study

Hiroshi Ito, Toshitama Kinoshita, Yoshikazu Tamura, Ikuro Yokoyama and Hidehiko Iida  
Stroke 1999;30:1616-1620

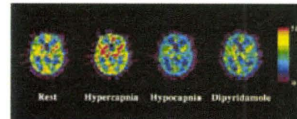


Figure 2. Typical transverse CBF maps at the level of the basal ganglia for the rest, hypocapnia, hypocapnia, and dipyridamole stress conditions. The subject's age is 56 years. Scale measurement and correction values are 15 and 0.2 ml/100 mL/min, respectively.

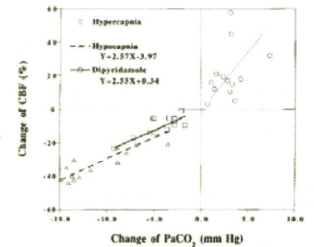


Figure 1. Percent change in CBF for hypocapnia, hypocapnia, and dipyridamole stress relative to the rest condition are plotted versus the absolute change in PaCO<sub>2</sub> for all subjects. There are no significant differences in the slopes and intercepts of the regression lines between the dipyridamole stress and the hypocapnia studies.

末梢動脈血と脳局所のPaCO<sub>2</sub>とは必ずしも一致しない? Hyperventilationによる自動調節もあるも脳局所のPaCO<sub>2</sub>が上昇していると予想される

# Blood flow and oxygen delivery to human brain during functional activity: Theoretical modeling and experimental data

Mark A. Mintun\*, Brian N. Lundstrom, Abraham Z. Snyder, Andrei G. Vlassenko, Gordon L. Shulman, and Marcus E. Raichle

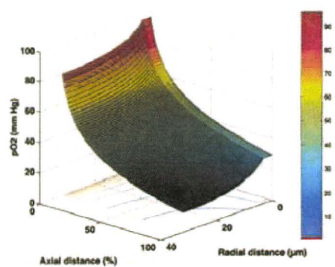


Fig. 1. Simulation results for pO<sub>2</sub> distribution at baseline levels of CBF and CMRO<sub>2</sub> (see Table 1). Oxygen tension decreases proceeding along the capillary and moving out radially from the capillary. In this model, the site of lowest oxygen tension, or "lethal corner," is found in the brain tissue farthest from the capillary and at the level of the capillary exit. The figure shows that more than adequate oxygen levels exist for the entire brain volume.

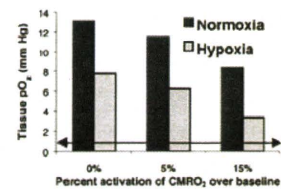


Fig. 2. Brain tissue oxygen levels in "lethal corner," using model stimulation of hypoxia and neuronal activation. Hypoxia was superimposed in all three conditions, assuming an arterial pO<sub>2</sub> of 45 mmHg. In all simulations, CBF was held fixed at baseline values to determine whether tissue pO<sub>2</sub> would decrease below viable levels. The data show that, for all conditions, the brain maintains adequate levels of oxygen without need for raising CBF.

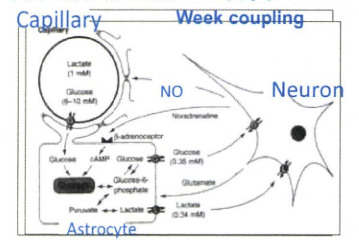
脳血流量低下は酸素供給の低下を介して脳虚血を来す。しかし定常的にはhypoxiaといえど十分以上の酸素分圧がある

# 酸素代謝量と脳血流量にかかる因子

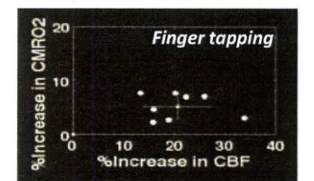
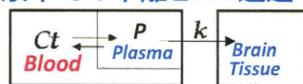
## 血行力学的な挙動



## 神経活動に基づく制御



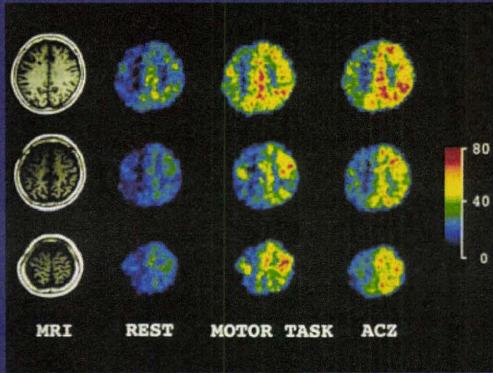
## 血液中での乖離とBBB透過



Iida et al JNM 1993

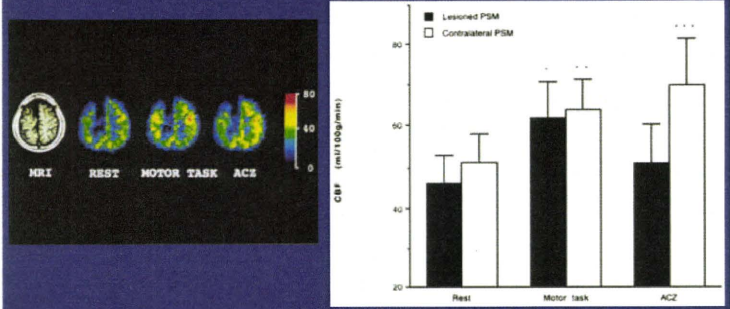
# Neural Activation of the Brain With Hemodynamic Insufficiency

Masanari Nishino, Nobuhiko Mizutani, Koichi Terada, Masahiko Bundo, Hiroji Kuchiwaki and Jun Yoshida



# Neural Activation of the Brain With Hemodynamic Insufficiency

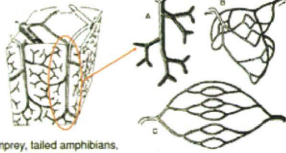
Masanari Nishino, Nobuhiko Mizutani, Koichi Terada, Masahiko Bundo, Hiroji Kuchiwaki and Jun Yoshida



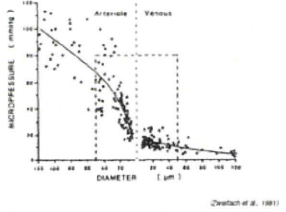
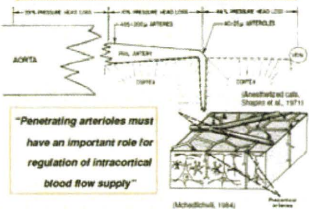
### Vascular networks in the cerebral cortex



### Vascular networks in the cerebral cortex

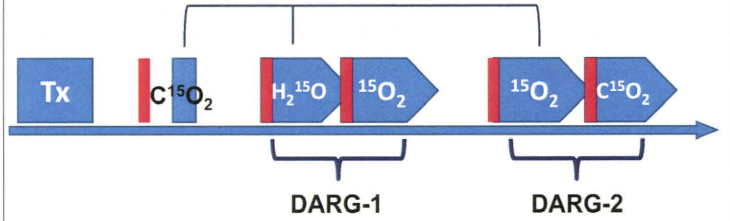


### Vascular system in the mammalian brain



## Protocol for Validating DARG in reference to ARG

### 3 step (autoradiography)



Young normal volunteers  
n = 7 (male, age: 27 +/- 3)  
ECAT7 (NCVC-hospital)

HUMAN FRONTIER



SCIENCE PROGRAM

WORKSHOP XI

### NEUROENERGETICS:

relevance for functional brain imaging

EDITORS  
Richard S. J. Frackowiak • Patrick J. Maguire • Robert G. Shulman  
Jean-Marie S. Albert • Maria Adams

CO-EDITORS  
Naohiro Kodaka • Falko W. Wenzel • Luc Pelletier • Nicole Elie

CONTRIBUTORS  
Michel Colucci • Gregor E. Miller • Eleanor A. Maguire  
Miyong Park • Inga Rippe • Sergio Melchiorri  
Richard S. J. Frackowiak • Martin Lauritzen • Marcus E. Raichle  
Matthew P. Frazzini • Simon R. Laughlin • Douglas L. Saperstein  
Albert Grassie • Pierre J. Maguire • Louis Sokoloff  
Shuhua Li



## II. 分担研究報告