

20111017A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成24（2012）年 5 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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 飯田 秀博

平成24（2012）年 5 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1.) Rapid quantitative CBF and CMRO₂ measurements from a single PET scan with
sequential administration of dual ¹⁵O-labeled tracers

(資料2.) 迅速ガスPET検査にむけて

II. 分担研究報告

1. 経頭蓋超音波血栓溶解装置の開発
～単一貼付型ソフト振動子による治療・監視法の検討～
古幡 博 ----- 39
2. 脳梗塞疾患の診断精度の評価
豊田 一則 ----- 50
3. 脳梗塞疾患の診断精度の評価に関する研究
長束 一行 ----- 52
4. 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 ----- 53
5. OガスPETによる脳血流定量法の確立に関する研究
山田 直明 ----- 55
6. 細胞治療患者の脳循環動態に関する研究
田口 明彦 ----- 56
7. 脳梗塞後うつ病に関する客観的指標の開発
安野 史彦 ----- 59
8. Acetazolamide負荷O-15脳血流PETと頸部動脈エコーの同時評価
畑澤 順 ----- 61
9. 脳PET撮像時の躯幹部遮蔽による定量精度の向上に関する研究
松田 博史 ----- 63
10. バルーンテストオクルージョン前後の脳血流・脳酸素消費量PET検査の検討
西山 佳宏 ----- 65
11. 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 ----- 67
12. 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 ----- 70
13. ペプチド・タンパクのGa-68標識法に関する研究

河嶋 秀和	-----	74
14. 3次元収集PETを用いた ¹⁵ O標識ガス検査の再構成画像の精度に関する研究 越野 一博	-----	76
15. Gd造影剤を用いたMRIによる脳血流量計測法における、動脈入力関数推定に関する研究 圓見 純一郎	-----	80
16. 急性期脳梗塞例に対する迅速PETの応用 横田 千晶 (研究協力者)	-----	82
17. 3D-PETを用いた ¹⁵ O-ガス検査の定量精度の確保に関する研究 堀 祐樹 (研究協力者)	-----	84
18. ¹⁵ O-PETにおけるMRIを用いた入力関数の自動推定に関する研究 井口 智史 (研究協力者)	-----	86
19. 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 森口 哲朗 (研究協力者)	-----	88
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	90
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	96

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およ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ような、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。¹⁵O-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、検査の迅速化を可能にする背景理論のもとに作業項目の最小化と自動化、および関係機器間の連携を行う。これにより、最終的には第一線の脳梗塞医療機関でオンデマンドでも実施可能な¹⁵O-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¹⁵O-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2年度までに、本理論に基づく検査を既存のPET撮像装置などを使って実施する体制が整備され、発症24時間以内の急性期脳梗塞症例（11例）に適用できた。高感度化された3D PET/CT装置を使った¹⁵O-標識ガスの吸入中の画像精度の確保がなされ、また持続動脈血中放射能濃度計測システムをはじめとする周辺機器も整備され、さらに12名の若年健常者において検査法の妥当性が確認された。国立医薬品食品衛生研究所・スーパー特区対応部門との議論のもとに、迅速検査対応型合成装置を改良医療機器として薬事法承認申請するに至った。

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
古幡 博 東京慈恵会医科大学 教授
内藤 博昭 国立循環器病研究センター 病院長
豊田 一則 国立循環器病研究センター 病院 部長
長束 一行 国立循環器病研究センター 病院 部長
飯原 弘二 国立循環器病研究センター 部長
山田 直明 国立循環器病研究センター 病院 部長
田口 明彦 国立循環器病研究センター研究所 室長
安野 史彦 国立循環器病研究センター 病院 医長

畑澤 順 大阪大学大学院医学系研究科 教授
松田 博史 埼玉医科大学国際医療センター 教授
西山 佳宏 香川大学医学部 教授
久富 信之 香川大学医学部 准教授
銭谷 勉 国立循環器病研究センター研究所 室長
河嶋 秀和 国立循環器病研究センター研究所 室長
越野 一博 国立循環器病研究センター研究所 研究員
圓見純一郎 国立循環器病研究センター研究所 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。

近年になって、投与ドーズを低下させ、また毒性を軽減させた血栓溶解剤（desmoteplase）を使うなどで治療適用時間の延長が試みられている。そのような状況では、適用症例の選択に有用な画像診断技術の整備が強く望まれる。また現在までに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。

過去の実験動物を対象とした研究や臨床研究において、 ^{15}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 of 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第1表に示すような作業項目が多分野にわたって多く存在し、さらに検査自体に長時間を必要とすることから、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 ^{15}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。具体的には、専用の超小型サイクロトロンと迅速検査対応型の ^{15}O -ガス全自動合成・供給装置を医療機器として整備し、これらの連携化を行う。一方、高感度化されたPET/CT装置を使った ^{15}O -ガス吸入中の画像精度を確保するために必要なデバイスとソフトウェアの整備を行う。機能画像計算するために必要な周辺機器との連携と迅速検査を可能にする理論に基づき、高い信頼性のもとに安全かつ実用的な検査システムを構築する。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 ^{15}O -ガスPET検査システムを構築することを目的とする。

<p>サイクロトロン of 運転</p> <ul style="list-style-type: none"> 放射性核種 (^{15}O) の核反応生成 x3回 <p>標識合成</p> <ul style="list-style-type: none"> $^{15}\text{O}_2, \text{C}^{15}\text{O}_2 (\text{H}_2^{15}\text{O}), \text{C}^{15}\text{O}$ 純度検定 <p>PET撮像</p> <ul style="list-style-type: none"> 吸入マスク of 設置 (静脈投与 of 血管確保) 吸収補正スキャン、放射性ガス毎にスキャン 動脈採血、血漿分離、放射線計測 (減衰補正、重量管理) 周辺生理データ管理 ($\text{PaCO}_2, \text{Hb}, \% \text{Sat}, \text{PaO}_2, \text{Hct}$ など) <p>画像処理</p> <ul style="list-style-type: none"> 画像再構成 (全検査について) 機能画像計算処理 (入力関数、生理パラメータ入力) 関心領域設定、画像記録など 複数ワークステーション利用、独立処理 	<ul style="list-style-type: none"> 融合化、自動化、高速化 作業項目 of 最小化 迅速化理論 of 整備と理論に基づく検査環境 of 整備 PET画像 of 高精細化 複合情報 of 連携化 自動計算プログラム
---	---

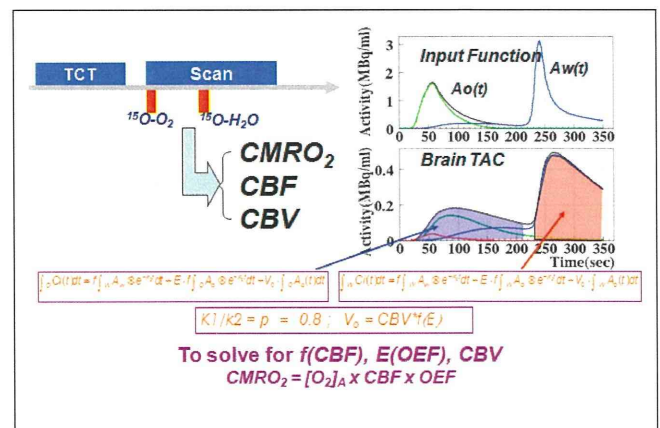
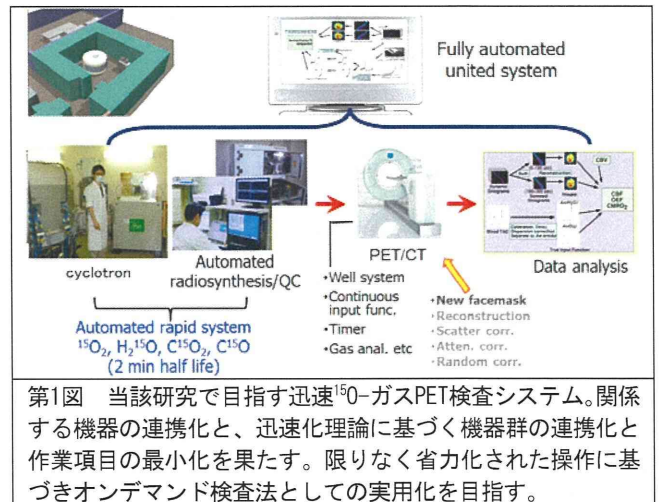
第1表 ^{15}O -ガスPET検査において必要な手順 of 例。多くの作業項目が存在し、多岐にわたっている。迅速化理論 of 整備と、これに基づく検査環境 of 整備、さらに自動化と、複合危機 of 連携化が検査 of 実用性を高めると考えられる。当該研究では、この整備のもとに限りなくオンデマンドにも対応できる検査システム of 構築を目指す。

B. 研究方法

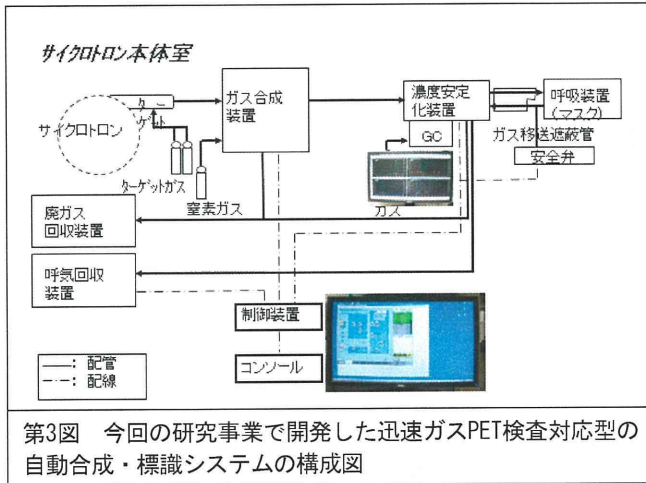
当該研究で目指す迅速 ^{15}O -ガスPET検査システム of 構成概要を第1図に示す。従来 of PET検査を超えた迅速撮像を可能にするための理論背景を明確にし、必要な基盤技術 of 整備を行った。また解析理論 of 生理的な背景についても実験的な検証を行い、かつ臨床的な意義についても検討した。

① 全自動迅速検査システム of 基盤整備

PET検査 of 迅速化を可能にする体内 of ^{15}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 (第2図)。この方法 of 妥当性を確認する目的で一連 of 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 (CMRO₂)、酸素摂取率 (OEF)、血液量 (CBV) をもとに局所脳内放射能濃度 of 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, CMRO₂, 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, CMRO₂, OEF, CBV of 画像ノイズが、 $^{15}\text{O}_2\text{-H}_2^{15}\text{O}$ -DARG法、 H_2^{15}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) とどの程度一致するかを比較評価した。

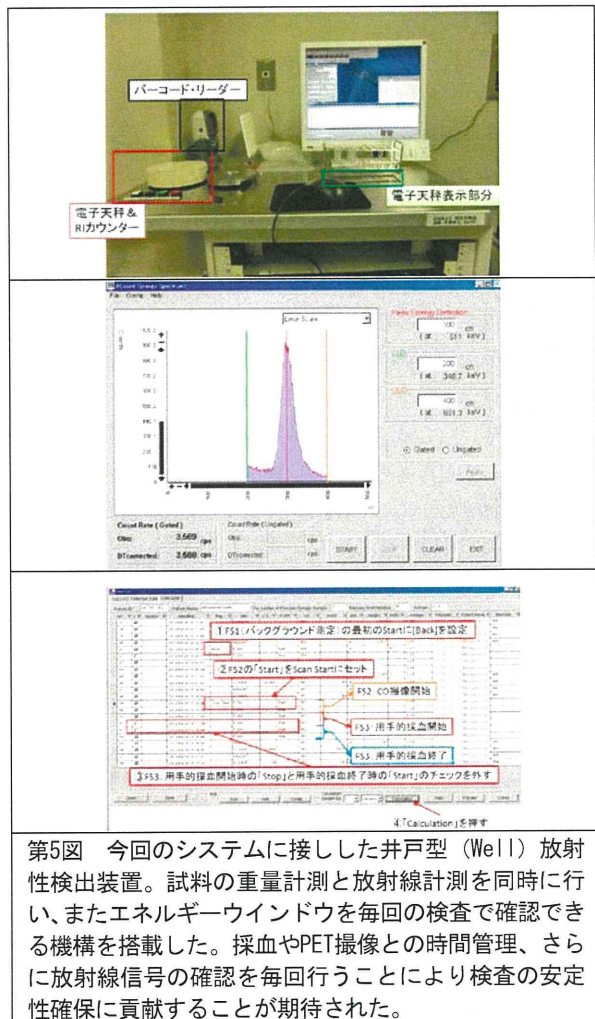


DARG法検査に代表される迅速に対応できるような、全自動の自動合成・供給装置のプロトタイプを医療機器製造承認企業の基準に基づいて構築した(第3図)。この合成装置は、研究者チームが独自に開発したものであり(Miyakeら., *Elsevier Sci*, 2004、特願2009-190261、特許3919513号、欧州特許、カナダ特許、米国特許)、比較的短い間隔で複数の放射性薬剤を標識合成するだけでなく、毎回の投与毎に自動品質検定を行う機構を含む。本年度はこの合成・供給システムの性能評価試験を日本核医学会の定める規定に基づいて行った。

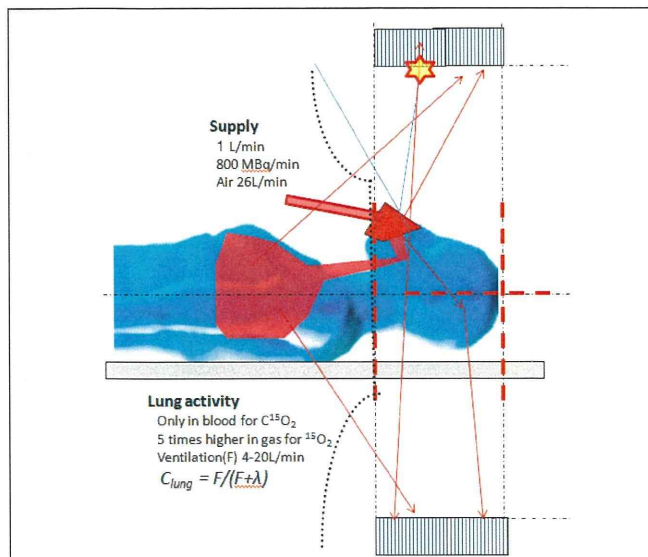


一連の¹⁵O-ガスPET検査では、PET装置を使って局所脳内の放射能分布を撮像すると同時に、動脈血中の放射能濃度曲線(入力関数)を実測する必要がある。すでにこの曲線の時間遅延(delay)や曲線の歪(dispersion)の補正を安定して行う方法は複数の論文などで報告してきたが(Iidaら, *JCBFM*, 1986, 1988, 1989, 1991)、現在の高感度化されたPET装置では投与量を大きく低下させて検査を実施するためにデータの統計雑音を減少させる工夫が必要となる。従来の入力関数計測装置よりも高い感度を実現させるような同時計数型の検出器ブロックの開発を行った(第4図)。また、日常のクオリティコントロールの確認を容易に行うために必要不可欠な機構として、毎回の検査前にエネルギーウィンドウを確認する機構およびソフトウェアの開発を行った。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、また装置の安定性と実用性について検証した。

定量PET検査ではシリンジ採血して血中の放射能濃度計測を必要とする。すでに研究代表者らが開発した井戸型(Well)放射線検出装置を利用し、PET画像との相互感度校正係数(cross calibration factor)を算出する機構を実用化した(第5図)。安定性の確保とクオリティコントロールを容易に行うために、毎回の検査毎にエネルギーウィンドウを確認できる機構を設置した。



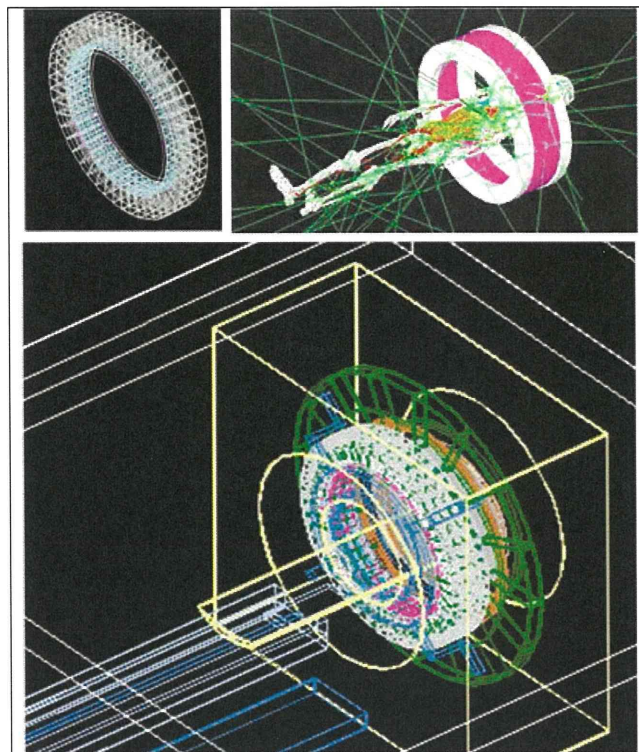
高感度化されたPET装置では、投与量を低くすることで被験者に対する被曝を軽減する利点があるが、一方、脳組織以外からの放射能の影響を強く受ける。特にフェースマスクおよびチューブ内に存在するガス状の放射能は脳実質よりも高く、偶発同時計数と散乱線を発生させる(第6図)。またガスマスクやチューブからはベータ線が放出され、これが画像全体のバックグラウンドとなり定量精度の確保の障害になる可能性がある。



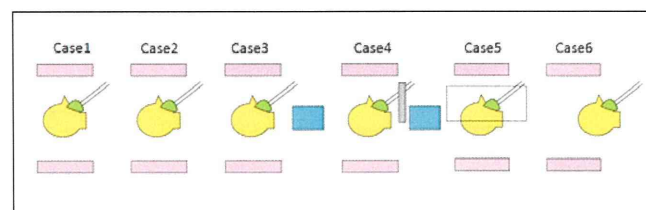
第6図 高感度化されたPET装置を使って¹⁵O-ガスPET検査を行う際の誤差要因。マスクおよびチューブ内に存在する高濃度の放射性ガスが、高いレベルの偶発同時計数と散乱線を発生させる。一部はポジトロンがPET装置内面に到達しバックグラウンドノイズを発生させる場合も想定される。肺野からの偶発同時計数、散乱線も誤差要因となる可能性がある。

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7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。

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8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、¹⁸F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¹⁵O-ガスを流入させた。Case 1では¹⁸F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¹⁸F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。¹⁸F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。

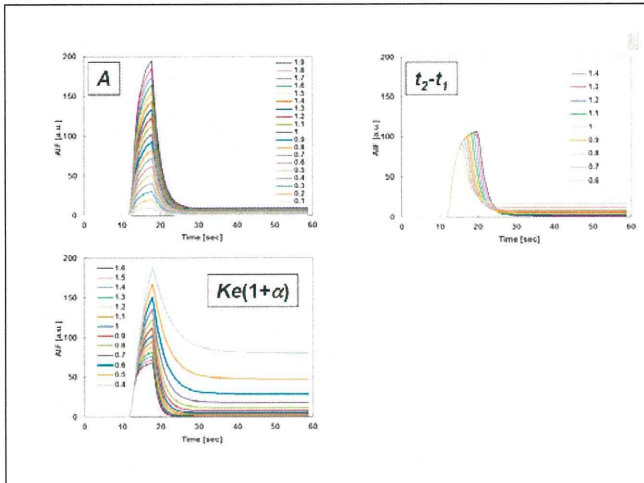


第7図 実施したモンテカルロシミュレーションの概要。PET装置としてシーメンス社製EGAT ACCELに対して偶発同時計数と散乱線に対する補正法の精度評価を行った。

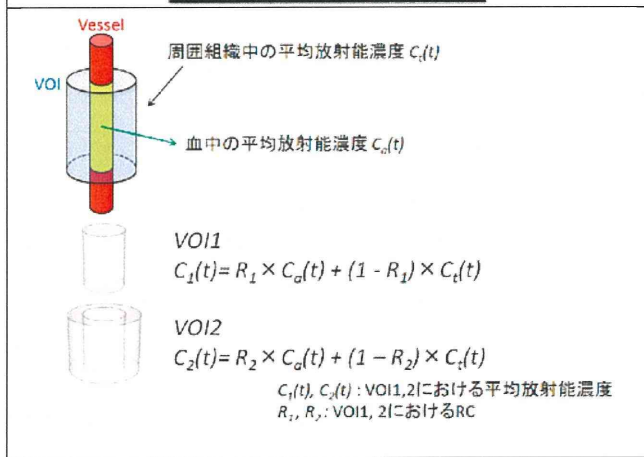
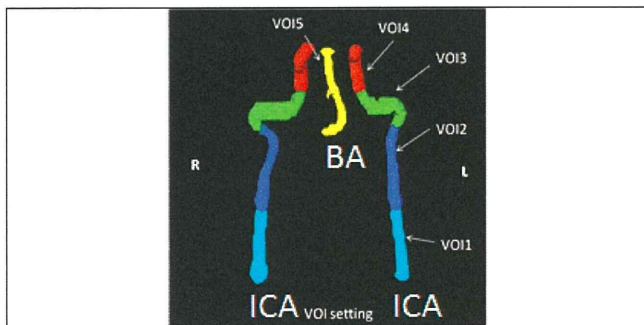


第8図 シーメンス社製Biograph mCT装置を使ったファントム実験のプロトコル概要。

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9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9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ー濃度曲線群より、入力関数を再構成できると考えられる。



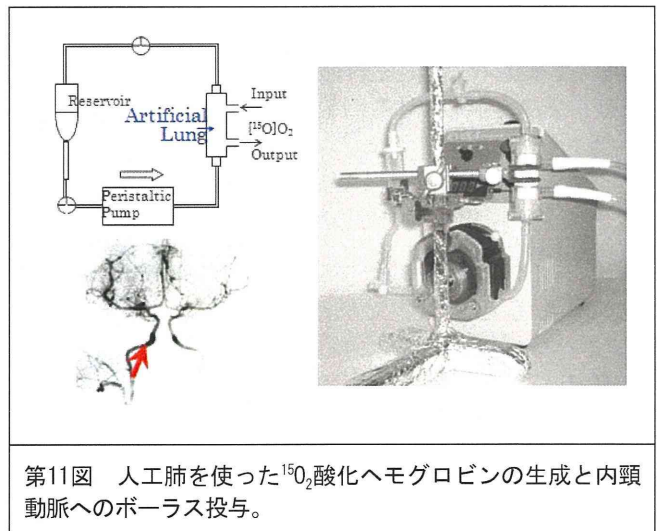
第10図 上図 (A) : 内頸動脈の自動抽出と分画化。錐体部領域に注目しこの領域の時間放射能濃度曲線から入力関数を得た。下図 (B) : 上記時間放射能濃度曲線は部分容積効果により過小評価し、かつ周辺軟組織の放射能濃度の影響を受ける。これを補正する数理モデルを提案した。2重の同心円関心領域それぞれの回復係数はMRA画像およびC150 PET画像より得た。周囲からのspillover補正係数は本図に示すように定めた。

^{15}O -ガス迅速検査システムを13名の健常ボランティアに適用し、その際の内頸動脈放射能濃度曲線より入力関数を推定する精度評価を行った。画像処理は、まずMRA画像において錐体部領域に注目し、MRA画像において血管成分よりも径の大き

な円筒領域を設定した(第10図A)。さらにその外周部にもドーナツ状の関心領域を設定し(第10図B)、それぞれの関心領域におけるspilloverおよび軟組織の放射能混合に対する補正を行った。すなわち、動脈血管周囲には均一な軟組織が均一に存在しており、幾何学的な指標に基づいたspilloverがそれぞれの関心領域に存在するとした。ふたつの関心領域におけるspilloverが均一だと仮定すると、単純な減算処理にて入力関数を推定できる。ここに得た入力算数と、実測入力関数を比較し、妥当性を確認した。

② ^{15}O 分子動態のイメージング評価法の開発と検証

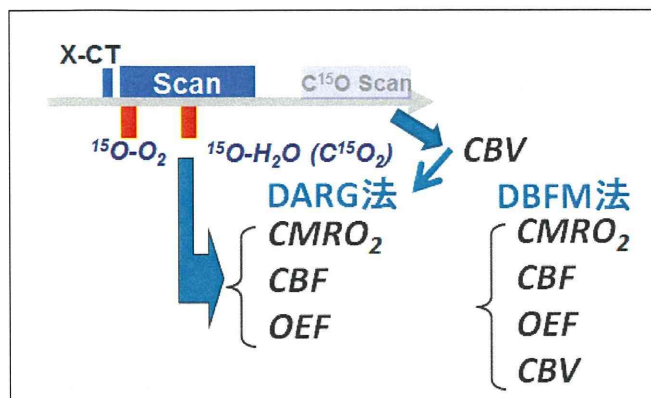
迅速検査対応型のDARG法はもとより、従来から行われてきた3-step法(ARG法)、平衡(steady state)法において、毛細血管から脳組織に移行した $^{15}\text{O}_2$ ガスの ^{15}O は直ちに代謝され水に移行して H_2^{15}O が生成され、組織血流に依存して洗い出されることを仮定している。この生理学的背景は必ずしも実証されていたわけではなく、ラットを用いた実験で懐疑的な見解が報告されている(Sekiら, *JCBFM* 2004)。数理理論の限界を明確化しておくことは本研究においては極めて重要である。確認実験を以下のように行った。



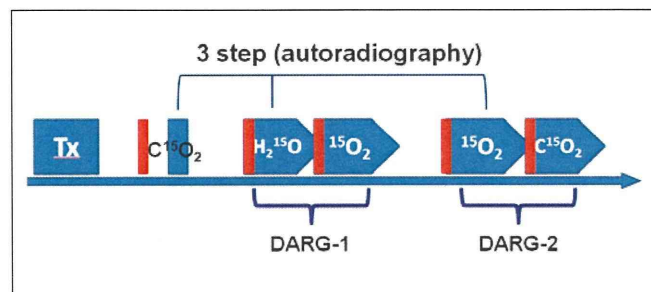
第11図 人工肺を使った $^{15}\text{O}_2$ 酸化ヘモグロビンの生成と内頸動脈へのボラス投与。

3頭のカニクイザル(体重:5-7kg)を対象に、内頸動脈に $^{15}\text{O}_2$ 標識ヘモグロビン、および H_2^{15}O 生理食塩水をボラス投与し、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、サイクロロンから供給される $^{15}\text{O}_2$ と N_2 混合ガスを流して生成した(第11図)。それぞれの溶液をボ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12図 2種の迅速検査プロトコル DARG法では一回のダイナミックスキャン中に $^{15}\text{O}_2$ と C^{15}O_2 (あるいは H_2^{15}O) の投与を連続して行い、別に撮像したCBV画像と合わせて CMRO_2 , CBF, OEF画像を計算する。一方DBFM法では $^{15}\text{O}_2$ と C^{15}O_2 (あるいは H_2^{15}O) を投与しつつ一回のダイナミックスキャンのみから CMRO_2 , CBF, OEF, CBV画像を計算する。



第13図 2種の迅速化検査法 (DARGおよびDBFM法) と3-step ARG法との比較を行う検査プロトコル。DARG法ではCBV画像を必要とするが、第12図に示すDBFM法によりCBV画像を用いない撮像法の結果画像との比較も行った。7名の健常者を対象に検査を実施した。

DARG法では一回のダイナミックスキャン中に $^{15}\text{O}_2$ と C^{15}O_2 (あるいは H_2^{15}O) の投与を連続して行い、別に撮像したCBV画像と合わせて CMRO_2 , CBF, OEF画像を計算できることはすでに報告されている (Kudomi et al., *JCBFM*, 2005)。さらに $^{15}\text{O}_2$ と C^{15}O_2 (あるいは H_2^{15}O) を投与しつつ一回のダイナミックスキャンのみから CMRO_2 , CBF, OEF, CBV画像を計算する方法が実用化できれば、検査時間のさらなる短縮化が可能になる。すでに広く臨床利用されている3つの独立なPET撮像から一連の循環代謝量画像を撮像する3-step ARG法を参照として、本二つの迅速化検査法の妥当性を確認する目的で、第13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名の若年健常者 (年齢: 27 ± 3) を対象に実施した。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。

また、同一症例群にて得た同一データを対象に、独立なCBVの検査を必要としないDBFM解析プロトコルを適用し、DARG検査法との一致を確認した。

③ 脳梗塞疾患医療への貢献

横田および峰松らは、既存のサイクロトロンおよび合成装置を使い、また定量精度が確保されている2D PET装置を使って、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_2 , 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_2 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。飯原らは、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 ^{15}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。

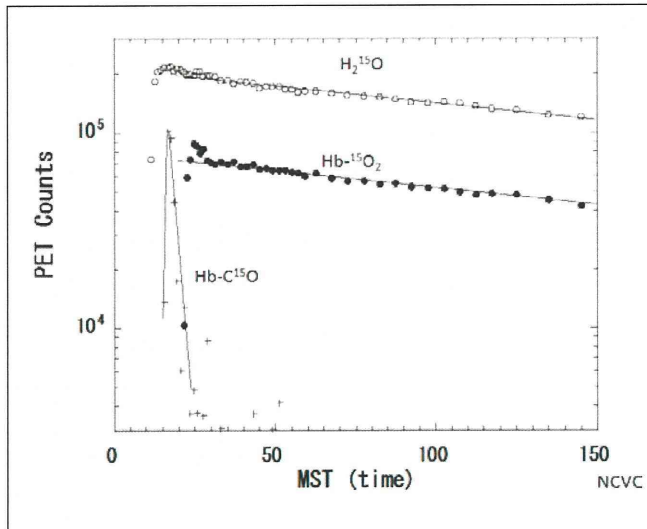
一方、香川大学では、西山および久富らが、従来サイクロトロンと合成装置を使い、またすでに定量精度が確保されている2D PET装置を使って、巨大な脳動脈瘤患者における内頸動脈閉塞の危険性の評価の目的でバルーンテストオクルージョン (BTO) 後の血行力学的虚血診断が試みられた。従来から主にSPECTや ^{15}O -標識水PETを使ってCBFの定量評価が行なわれたが、ガスPET検査の施行は困難であった。本研究では、迅速ガスPET検査法を応用し、特にCBV検査を排除できるDBFM法検査に基づき、CBF、OEF、 CMRO_2 定量診断の有用性を検討した。症例は左内頸動脈の鞍上部のレベルに脳動脈瘤を示した患者で、動脈瘤の最大径16ミリであり、治療として脳動脈瘤クリッピング術が予定された。

(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

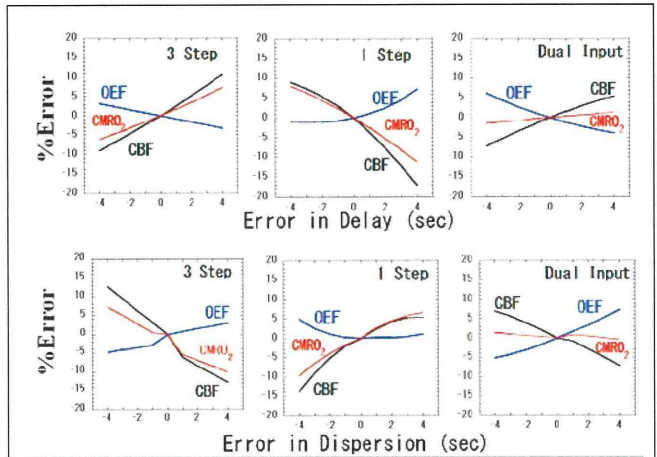
カニクイザルの内頸動脈に $^{15}\text{O}_2$ 酸化ヘモグロビンを動脈投与した後のクリアランスは、2頭中6回の計測のうち、酸化ヘモグロビンの投与がボーラスにならなかった一回の検査を除き H_2^{15}O 生理食塩水をボーラス投与した後のクリアランスに3%の精度で良く一致した(第14図)。このことはSekiら(JCBFM 2003)が示した結果と異なり、当該迅速ガスPET検査法のみならず、steady state法、3-step ARG法の理論背景の妥当性を強く示唆するものであった。Sekiらの実験はラットを対象に行ったものであり、放射性血液の投与における手技上の問題(投与量が循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。また本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。



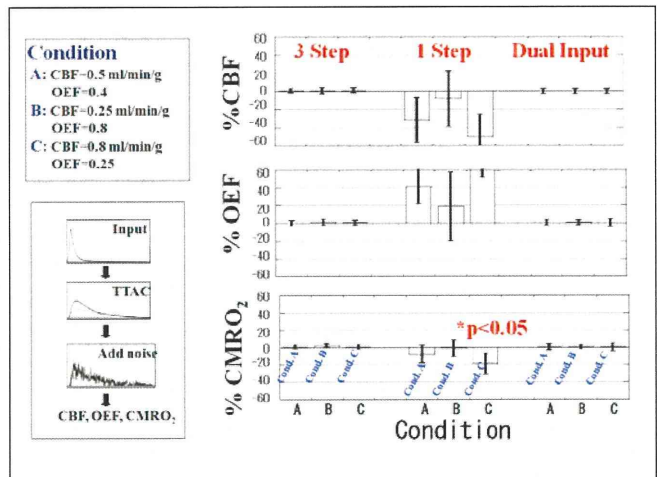
第14図 カニクイザルの内頸動脈にボーラス投与した後の放射能クリアランスの比較。 $^{15}\text{O}_2$ ヘモグロビン投与と H_2^{15}O 生理食塩水との間でよく一致していることは、脳組織に移行した酸素ガスが極めて短い時間で代謝され H_2^{15}O が生成され、 $^{15}\text{O}_2$ としての洗い出しの寄与は極めて小さいこと、さらに仮定している動態モデルの妥当性を示唆するものであった。

PET検査で得られたCBF, CMRO_2 , 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15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

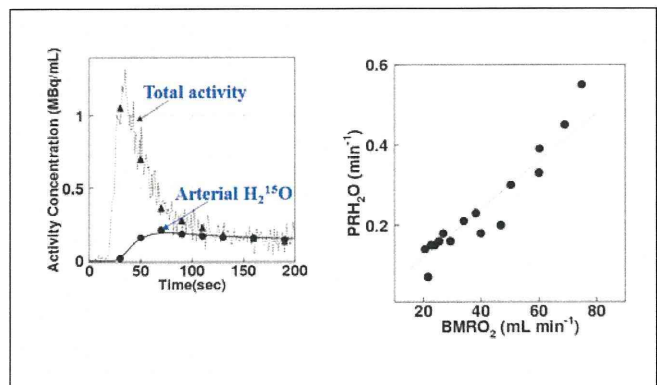
であり、一致していることは妥当である。一方、1-step法は単一の放射能濃度曲線から三つのパラメータを推定するため、仮定するパラメータの影響を大きく受けるものとして理解できる。



第15図 PET検査で得られたCBF, CMRO_2 , 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。



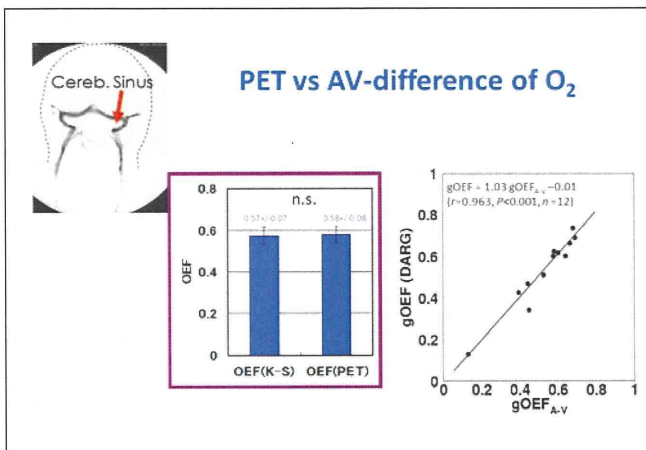
第16図 PET検査で得られたCBF, CMRO_2 , OEF指標の統計誤差、すなわち画像ノイズのシミュレーション評価による比較。



第17図 ラットにおける動脈血液中の代謝水(H_2^{15}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)。

統計ノイズに対する影響の比較を第16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。

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（ $H_2^{15}O$ ）の補正を行う。これには血中代謝水（ $H_2^{15}O$ ）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17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（ $H_2^{15}O$ ）の生成が再現でき、本手法の妥当性が確認された。



第18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。

PETを使ってDARG法で得たOEF値が脳動静脈較差から得られる値とよく一致することはすでに示したが（Kudomi et al., JCBFM 2005）、本研究ではさらにDBFM法で得られた値もよく一致することが確認された（第18図）。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 $PaCO_2$ 濃度を変化させてOEFを変化させた場合のOEF値の妥当性を示すものである。15O-標識酸素分子の体内動態がよく数理モデルで再現できること、加えて2D PET装置を使って画像撮像を行う計測システムの精度が十分に高いことを示すものである。



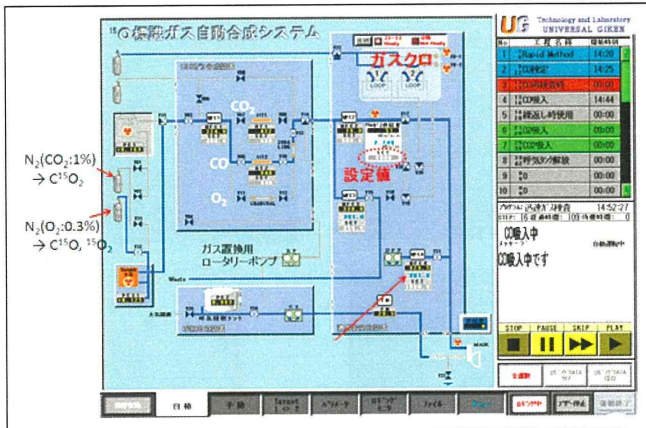
第19図-1 医療機器申請を前提に製造された迅速ガスPET対応型の ^{15}O -標識ガス自動合成・供給システムの外観。

^{15}O ガスの種類	検定項目	結果	規格(注)	合格
$^{15}O_2$	γ線スペクトル	511 keV 1202 keVピークを認める	511 keV 1202 keVピークを認める	合格
	半減期	12.9分	11~12.9分	合格
	6分後の放射能残存率	13.7%	11~13%	合格
	放射化学的純度	100%	95%以上	合格
	異核種	511 keV 1202 keV以外のピークは認められない	511 keV 1202 keV以外のピークは認められない	合格
$^{15}O_3$	γ線スペクトル	511 keV 1072 keVピークを認める	511 keV 1072 keVピークを認める	合格
	半減期	12.9分	11~12.9分	合格
	6分後の放射能残存率	12.3%	11~13%	合格
	放射化学的純度	100%	95%以上	合格
	異核種	511 keV 1072 keV以外のピークは認められない	511 keV 1072 keV以外のピークは認められない	合格
$^{15}O_2C_2$	γ線スペクトル	511 keV 1202 keVピークを認める	511 keV 1202 keVピークを認める	合格
	半減期	12.9分	11~12.9分	合格
	6分後の放射能残存率	13.7%	11~13%	合格
	放射化学的純度	100%	95%以上	合格
	異核種	511 keV 1202 keV以外のピークは認められない	511 keV 1202 keV以外のピークは認められない	合格

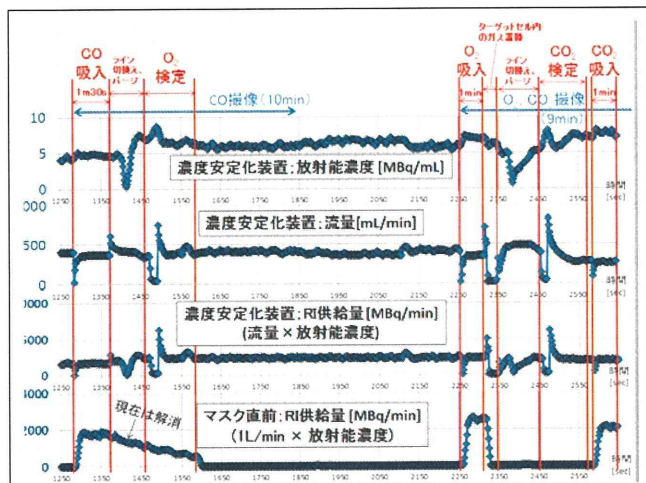
第19図-2 日本核医学会のガイドラインに基づいて行われた検定結果。3つの試料に対して、すべての項目で合格と判定された。

当該年度に開発した迅速合成装置の外観図を第19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19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20図には当該自動合成・供給装置の操作画面を示す。従来の3-step ARG法検査はもとより、一回のスキャン中に $^{15}O_2$ と $C^{15}O_2$ を連続供給することが可能で、DARG法検査およびDBFM法検査に有用であった。設定後はガスクロマトグラフィ検定を開始する操作および吸入を開始する操作のみが必要で、それ以外は全自動で処理がなされる。別に設置した専用サイクロトロンとの連携化により、一連の放射性核種の生成と ^{15}O -ガスの標識合成、さらに供給と吸入が限りなく軽減されつつある。



第20図 当該研究事業で開発した¹⁵O-ガス自動合成・供給システムの操作画面。一連の作業が自動化されており、作業量の軽減に貢献する。



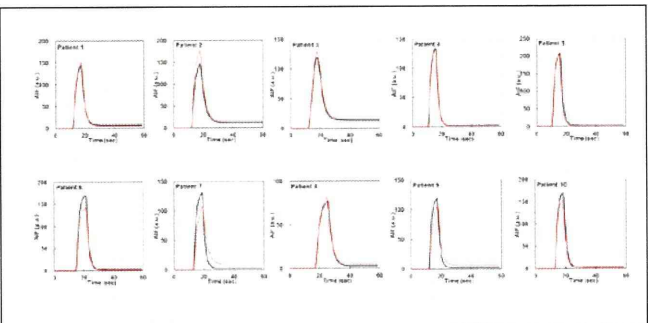
第21図 当該研究事業で開発した¹⁵O-ガス自動合成・供給システムにおける放射線濃度および流量、供給量の時間プロット。最下段のトレンドが、迅速プロトコルへの対応が可能であることを示す。



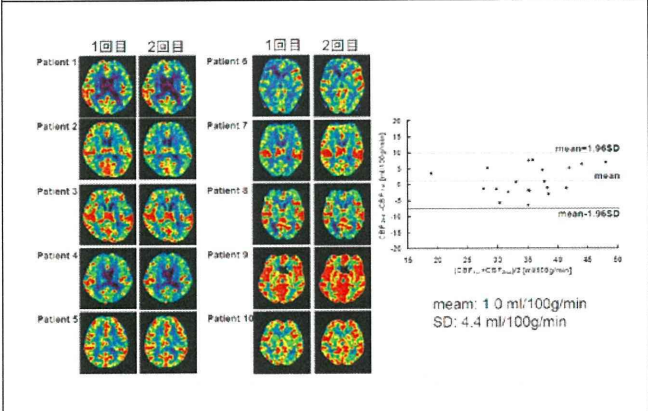
第22図 今回利用する¹⁵O-生成専用の超小型サイクロトロンにおける出力電流の時間依存。十分なビーム電流により十分な放射性ガスの供給が可能であることが確認された。

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23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9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24図は、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る。

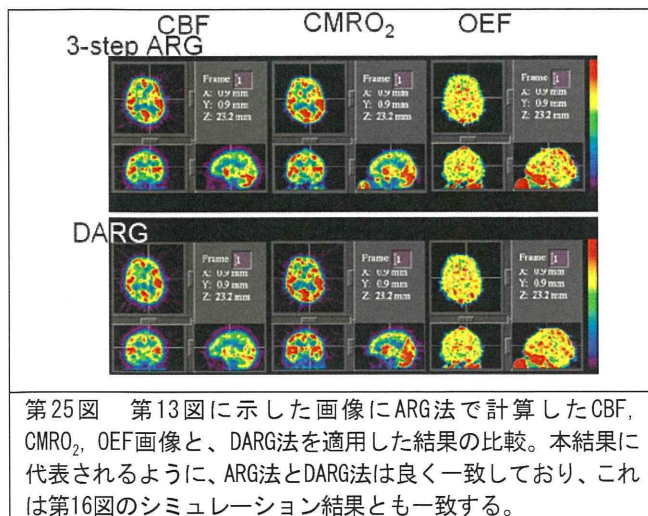


第23図 MRI血流検査において実測された内頸動脈領域のトレーサ濃度曲線（黒線）と、脳内トレーサ濃度曲線から推定された入力関数（赤線）の比較。

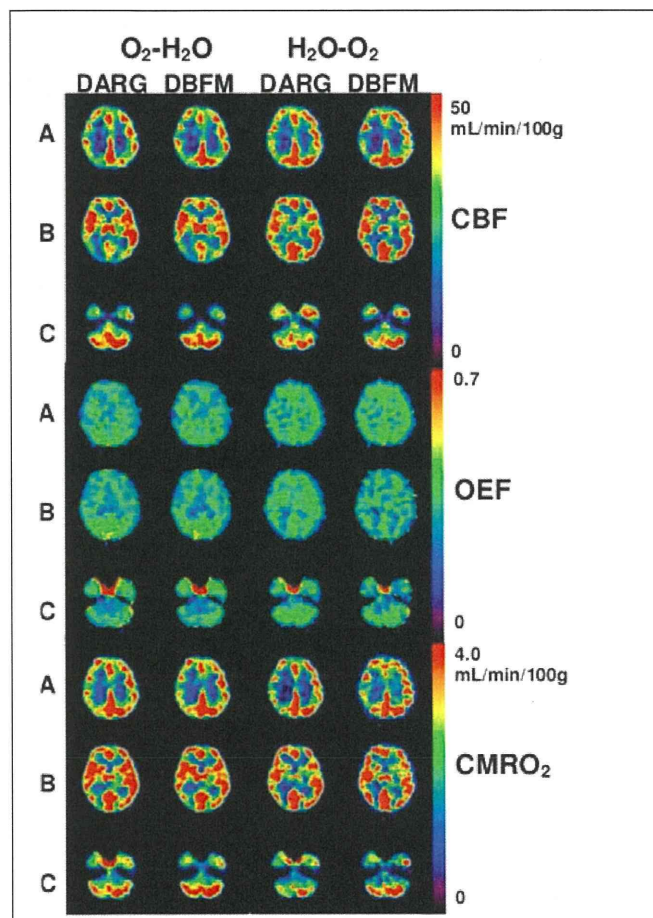


第24図 局所脳内トレーサ濃度曲線から脳血流量画像を計算する際の再現性の評価。脳内に20か所の関心領域を設定して血流量画像を計算したが、関心領域を無作為に異なる領域に設定して同一の計算処理を行った（左図）。10例の症例において良好な再現性を確認した（右図）。

DARG法に基づく結果は、第25図に示す通り3-step ARG法に良く一致しており、これは第13図のシミュレーション結果ともよく一致した。また、 $C^{15}O_2$ - $^{15}O_2$ および $^{15}O_2$ - $H_2^{15}O$ の投与プロトコルにCBV画像を必要とするDARG法を適用し、CBV画像を必要としないDBFM法によるものとの比較を第26図に示した。全症例でよく一致したことはDBFM法の妥当性を示すものである。



第25図 第13図に示した画像にARG法で計算したCBF, CMRO₂, OEF画像と、DARG法を適用した結果の比較。本結果に代表されるように、ARG法とDARG法は良く一致しており、これは第16図のシミュレーション結果とも一致する。



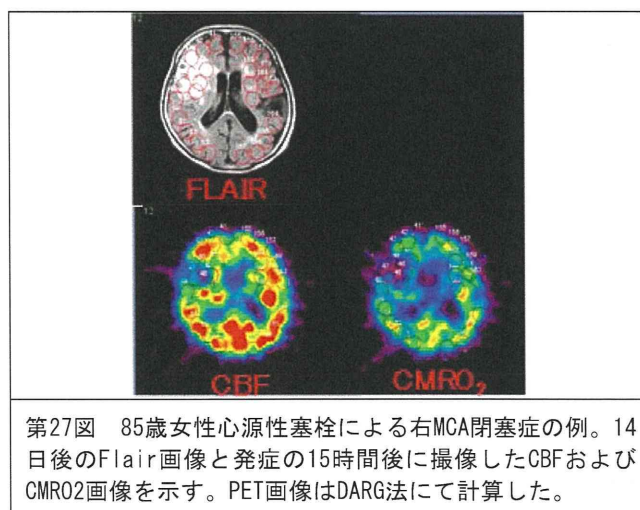
第26図 第13図に示すプロトコルで撮像した画像にDARG法、およびDBFM法を適用した結果。上段がCBF, OEF, CMRO₂の比較、下段はCBVの比較を示す。

以上の結果は、DARG法の利用によって3-step ARG法と比べて精度を全く損なうことなく検査時間が短縮化できること、さらにDBFM法ではCBVの独立撮像を行うことなくCBF, OEF, CMRO₂の撮像が行えることを示す。CBV画像

においては完全に一致しているわけではなく、血管拡張症例などを含む種々病態症例を対象にしてさらに検討が必要である。

西山および久富らが検討したバルーンテストオクルージョン (BTO) へのDBFM法の適用では、BTO前後に副作用なくすべてのPET検査を終了できた。X線CT装置を搭載しない2DPET専用装置故にトランスミッション検査を必要としたが、検査は全体で約20分で完遂できた。PET検査の結果では、BTO前ではCBFやCMRO₂の左右差はあまり認められなかったが、一方BTO後ではCBFとCMRO₂の低下、OEFの上昇が左大脳半球に認められ、虚血の重症度とBOT施行の利克斯評価に利用できることが示唆された。

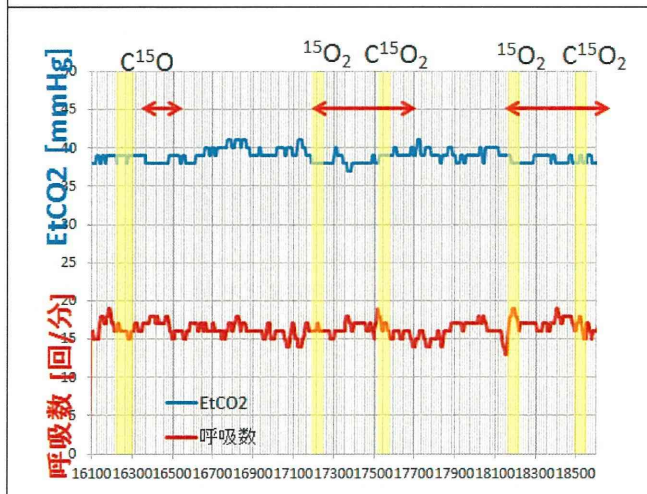
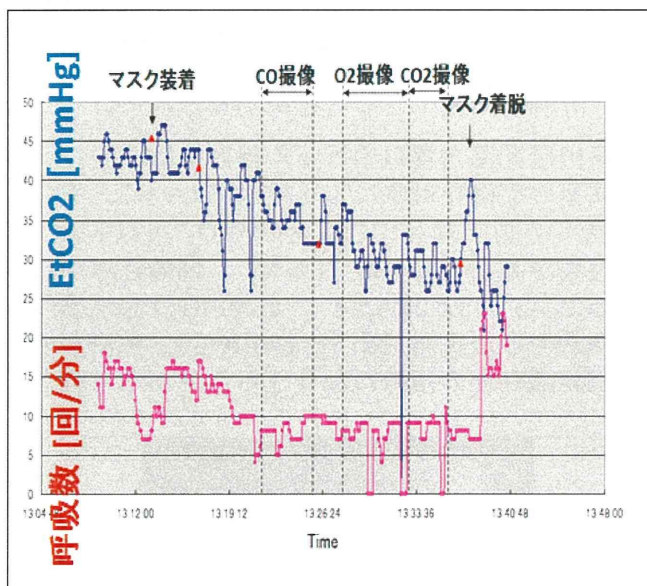
横田研究協力者らの行った検討では、急性期脳梗塞の症例を対象にした検討において、最終梗塞巣予測に対してCBFとCMRO₂ではCMRO₂の感度が高く (62.9 vs. 71.6 %)、偽陽性率が低かった (37.1 vs. 28.4 %)。迅速PETは急性期脳梗塞例に応用可能であり、CMRO₂は、救済可能な脳組織存在の指標になりうることを示された。



第27図 85歳女性心源性塞栓による右MCA閉塞症の例。14日後のFlair画像と発症の15時間後に撮像したCBFおよびCMRO₂画像を示す。PET画像はDARG法にて計算した。

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±2.1 ml/100g/min (n=4) に対し過灌流では74.9±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±1.34 ml/100gに対し過灌流では6.78±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CMRO₂は術前4.00±0.32 ml/100g/minに対し過灌流では4.50±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 $CMRO_2$ 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 $CMRO_2$ の著明な上昇を認めた。酸素摂取率 OEF は術前 0.56 ± 0.04 に対し過灌流では 0.42 ± 0.10 と有意な低下を認めた。術後3-4カ月の時点では CBF、 $CMRO_2$ 、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。



第28図 2種のフェースマスク装着において ^{15}O -ガス吸入PET撮像を行った場合の呼気終末期二酸化炭素分圧と呼吸数の時間依存性の比較。上段では一穴マスクの利用においてマスク内の換気を行わない、かつ狭幅タイプのものを利用し、下段は本研究で開発した二穴でフェースマスク内を換気する機構を有するものを利用した。

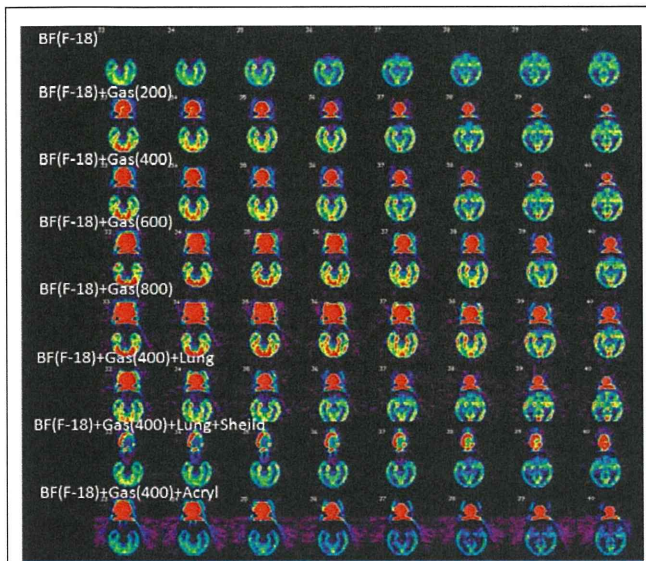
実際の ^{15}O -ガスPET検査においては放射性ガスをどのように吸入するかは大きな課題である。放射性ガスのリークを回避する一方、閉鎖性フェースマスクを利用する場合には呼気中二酸化

炭素の再吸入を最小化させる必要がある。呼吸にかかる不自然さも血中二酸化炭素分圧を上昇させ、結果としてCBFおよびOEFを大きく変化させてしまう可能性がある。どの程度の変化を与えるかは必ずしも明らかにはなっていないので、限りなく自然な呼吸環境を担保した吸入体系が必要である。本研究では、二穴式かつ2重構造のフェースマスクを開発しフェースマスク内の放射能濃度の最小化と自然呼吸の確保を試みた。現在のところ第28図に示すように、従来機構よりも大きく改善し、かつ $EtCO_2$ も呼吸数も一定にでき得ることが確認された。シリコンゴムの金型加工などによる実用化に向けた工夫が必要である。

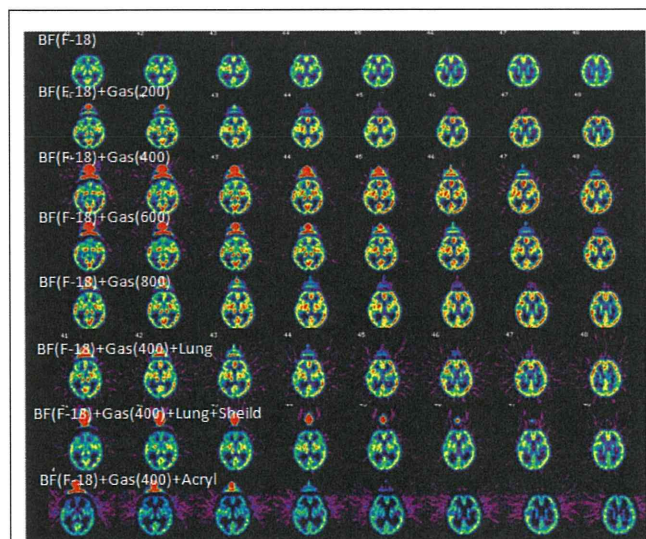
本研究では、CT一体型の高感度化PET装置を使った迅速ガスPET検査システムの構築を目指している。これは吸収補正スキャンに要する時間の短縮化と、内頸動脈血管径の計測に基づく無採血入力関数計測法の確保など、ある程度の形態情報の確保を目論むが故である。しかし、 ^{15}O -ガス吸入の3D PET撮像における定量性の確保については世界の物理工学研究の中ではまだコンセンサスが得られていない。当該研究では、正当な理論構築をもとにこれを実現するような撮像環境と撮像条件を明らかにし、物理的な実験評価により実用的なシステム確立を目指した。まず偶発同時計数の限界が発生しないような投与量の上限值の設定とフェースマスク構造の最適化、Klein-Nishinaの物理公式に基づくコンプトン散乱線を正確に補正する手法が正しく適用できるような幾何学構成の条件と最適化を行い、さらに一連の補正操作が全自動でなされるようなプログラムを開発し、専用ワークステーションに搭載した。視野外の放射線源に基づく散乱線を補正する機能は体幹部では有用であったが、これを排除する方針として、主要な散乱線源としてのフェースマスクなどをすべて視野内に設置した。肺野の放射線については偶発同時計数への寄与によって散乱線補正に自己矛盾が発生しないような条件を明らかにして、これを実用化した。一連の物理実験では、理論通りに安定して精度の高い画像が得られることが確認されつつある。

研究代表者らが開発した3次元脳ファントムを被写体として、フェースマスクを装着し、かつ肺野位置に実際の ^{15}O -ガス吸入時に匹敵する ^{18}F -放射線源を設置して実際のガスPET検査を模倣した。フェースマスクには実際の臨床検査と同様の ^{15}O -ガスを流入させて、かつ濃度を変化させて脳内および頸部領域の放射能濃度分布がどの程度正確に再現されているかを確認した。

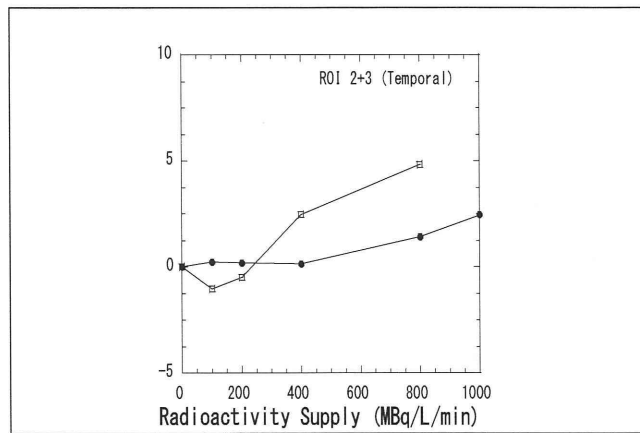
その結果画像を第29図AおよびBに示す。上記のような最適化を行わない場合には、必ずしも正確な画像は得られなかったが、最適化によって第30図に示すように定量精度が大きく改善した。



第29図A ^{18}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}F -溶液のみの撮像に続き(1段目)、 ^{15}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、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29図B ^{18}F -溶液を含む脳ファントム実験の結果。第29図Aと同様の実験であるが、上部領域の結果画像を示す。いずれにせよ正確に定量画像が得られていることが確認された。



第30図 ^{15}O -ガスをフェースマスクに流入している際の脳内放射能濃度誤差のガス放射能依存性。領域は側頭葉全部領域であり、放射性ガスの放射能が上昇するとともに誤差が増大する。実用的なガス吸入の中では誤差は最大でも5%の程度であったが、さらにフェースマスクを含む放射線源をすべて視野内に限局させることで、open circleからclosed circleのように誤差が抑制される。フェースマスクの幾何学設定により放射性ガス由来の誤差は1%程度以下にまで抑制できることが確認できた。

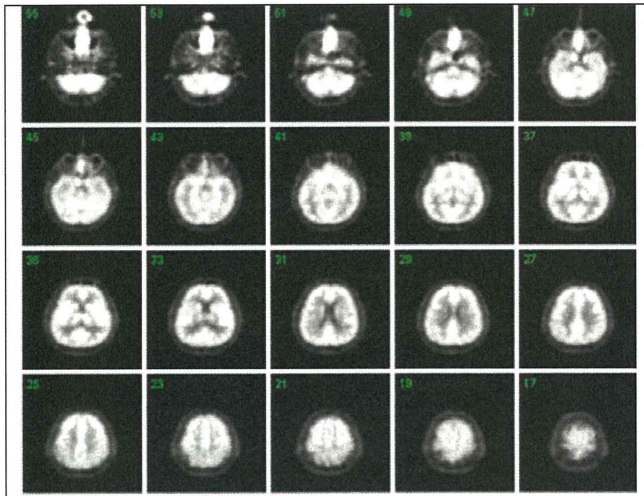
このような最適化のもとに3種の ^{15}O -ガスを吸入中の頭部MIP画像を第31図に示す。フェースマスク内の放射性ガス分布や頸部の血管構造も含めて視野全体がよく画像再構成されていることがわかる。



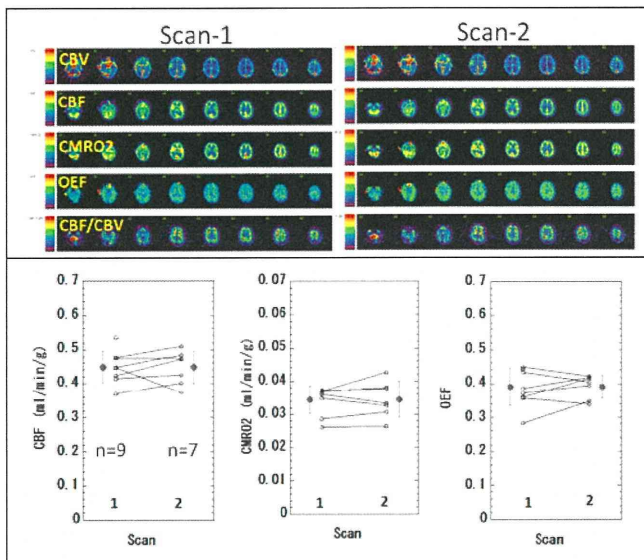
第31図 3種の ^{15}O -標識ガスをボラス投与しながら約3分間の画像をPET断層撮像して得たMIP投影画像の比較。フェースマスク内の放射性ガス分布や頸部の血管構造も含めて視野全体がよく画像再構成されている。

高感度化されたPET装置(シーメンス社製 Biograph mCT)を使って、9名の健常者を対象に行った一連の ^{15}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低いことによる。しかし、すべての症例において頭部全体の画像がアーチファクトや突起するべきノイズもなく、良好な画像を得ることができた。また、DARG法にて計算したCBF, CMRO2, OEF, CBV画像は、高解像度であり、良好な画質で画像診断に貢献することが期待された。

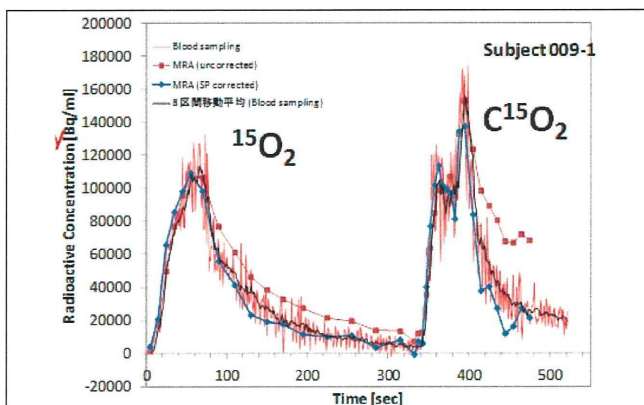
第32図には、 $^{15}\text{O}_2$ 吸入時の初期3分間加算画像を示す。白質と脳脊髄液領域との分離、静脈洞と側頭葉全面との分離が明瞭であり、また灰白質の微細な構造も従来のガスPETと比べてより鮮明に読影が可能であった。



第32図 健康者男性(55歳)の $^{15}\text{O}_2$ 吸入後早期の3分間加算画像。定性的な CMRO_2 画像に対応する。



第33図 若年男性健康者を対象にしたDARG法検査の実施例。同日一回の検査内での再現性を示す。上手に示すとおり各機能画像は明瞭であり、下図に示す通り灰白質領域の定量値も7名の被験者間、および同一被験者においても2回の検査中でよく一致した。



第34図 若年男性健康者を対象にしたDARG法検査において得た内頸動脈錐体部領域の放射線濃度時間曲線。持続採血により得た赤い実線の実測入力関数との一致もよく、本研究で開発した定量精度を確保する再構成技術の妥当性を示す。

D. 考察

一連の ^{15}O -標識ガス ($^{15}\text{O}_2$, C^{15}O_2 , H_2^{15}O , C^{15}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、PET撮像においてもガス供給や静脈投与のための手順、動脈採血とその放射能濃度を計測する井戸型検出器や持続モニタ検出器の操作、試料の重量や血漿分離操作と放射線濃度計測、その際には減衰補正を含む種々の事後の解析、血中酸素濃度やヘモグロビン濃度などの生理計測、さらに画像処理作業と定量化の解析操作など、きわめて多項目にわたる煩雑な作業が必要である。それぞれは必ずしも標準化されておらず、個々の施設で独自に開発した器具やソフトウェアが利用される。さらに、複数のスキャンは基本的には独立検査であり、画像の管理などだけではなく、それぞれの撮像の減衰待ちのための時間を要していた。比較的長い検査時間を必要としており、典型的には2時間の検査時間を必要とした。また、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、通常の医療の中で実施することは簡単ではなく、特に緊急検査が望まれる急性期診断での利用はほとんど不可能であった。

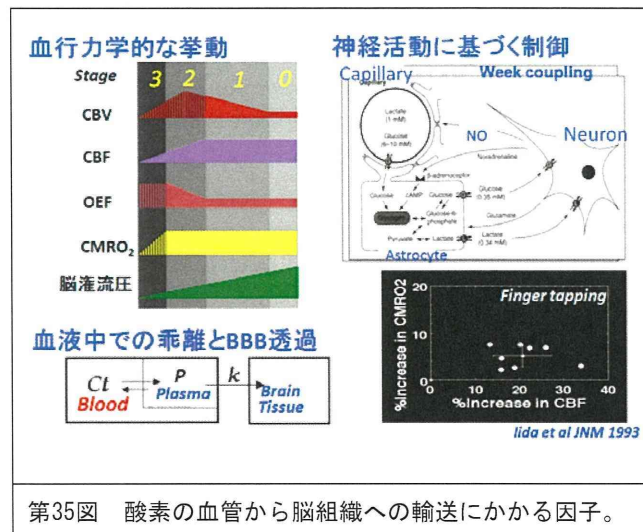
本研究では、通常の医療スタッフのみでの運用を可能にするシステム開発と、それに基づき急性期脳梗塞医療への応用を可能にすることを目指すものである。検査の迅速化と作業項目の最小化を可能にする理論背景をもとに、装置操作の最小化と自動化を目論んだ。サイクロトロンと合成装置の操作は連携させ、一連の操作は自動化に近づいたと考える。みつつの独立PETスキャンにおいては、 H_2^{15}O の静脈投与ではなくすべて ^{15}O -標識ガスで実施するべく C^{15}O_2 吸入法を採用した。

C^{15}O_2 吸入では放射性 ^{15}O は肺で血液中の H_2^{15}O に速やかに交換し、この妥当性は古くから確認されている。英国で平衡法と呼ばれる検査プロトコルが開発され、日本国内を含む各国で広く臨床研究に利用されたとおり、この状況は極めて予測通りであり、 H_2^{15}O の静脈投与と相違はない。本DARG検査では、 $^{15}\text{O}_2$ 吸入と組み合わせ、フェースマスクを装着することで、全自動で一連の検査を実施可能とするので、PET撮像にかかる作業省力化には本質的であったと考えられる。

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も不可欠である。迅速検査対応型の自動¹⁵O-ガス合成・供給システムはこのために重要な役割を担い、初期性能評価において必要十分な量の放射性ガスが製造でき、かつDARG検査に有用であった。医療機器としての安全評価試験にも合格し、また日本核医学会の定めるガイドラインに記載された品質も確保できた。2012年1月に改良医療機器(クラスIII)として薬事申請を行ったところであり、今後医療の中での貢献が期待される。また、持続血中放射能濃度計測装置や井戸型放射能計測装置は、自動的に重量当たりの放射線濃度に換算する機構をもたせる機構や、感度の安定化を実現する仕組みを作成したことで、ヒューマンエラーについてもその可能性を大きく軽減させるものと期待した。

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、さらには、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ことになる。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。

酸素の血管から脳組織への輸送にかかる因子を第35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35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。検査環境の整備に基づき、健常者を使って定量数値の妥当性と安定性、再現性の確認がなされた。これらのデータをもとに、今後は疾患感受性、特に従来よりも大幅に時間解像度が上昇し、かつ高感度化かつ高解像度化された検査法のもたらす定量画像の循環器疾患領域における意義について、系統的に調査研究を進める。当初より計画していたとおりに研究開発が進み、一定の成果が得られたと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nezu T, Yokota C, Uehara T, Yamauchi M, Fukushima K, Toyoda K, Matsumoto M, Iida H, Minematsu K. Preserved acetazolamide reactivity in lacunar patients with severe white-matter lesions: ¹⁵O-labeled gas and H₂O positron emission tomography studies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Epub ahead of print
- 2) Koshino K, Watabe H, Enmi J, Hirano Y, Zeniya T, Hasegawa S, Hayashi T, Miyagawa S, Sawa Y, Hatazawa J, Iida H. Effects of patient movement on measurements of myocardial blood flow and viability in resting ¹⁵O-water PET studies. *J Nucl Cardiol.* 2012 Epub ahead of print
- 3) Ose T, Watabe H, Hayashi T, Kudomi N, Hikake M, Fukuda H, Teramoto N, Watanabe Y, Onoe H, Iida H. Quantification of regional cerebral blood flow in rats using an arteriovenous shunt and micro-PET. *Nucl Med Biol.* 2012 Epub ahead of print

- 4) Agudelo CA, Tachibana Y, Hurtado AF, Ose T, Iida H, Yamaoka T. The use of magnetic resonance cell tracking to monitor endothelial progenitor cells in a rat hindlimb ischemic model. *Biomaterials*. 33(8);2439-2448,2012
- 5) Hirano Y, Zeniya T, Iida H. Monte Carlo simulation of scintillation photons for the design of a high-resolution SPECT detector dedicated to human brain. *Ann Nucl Med*. 26(3);214-221,2012
- 6) Wakai A, Tsuchida T, Iida H, Suzuki K. Determination of two-photon-excitation cross section for molecular isotope separation. *J Mol Spectrosc*. 274;14-21,2012
- 7) Teramoto N, Koshino K, Yokoyama I, Miyagawa S, Zeniya T, Hirano Y, Fukuda H, Enmi J, Sawa Y, Knuuti 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(5);761-768,2011
- 8) 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*. 17(15-16);2079-2089, 2011
- 9) Zeniya T, Watabe H, Hayashi T, Ose T, Myojin K, Taguchi A, Yamamoto A, Teramoto N, Kanagawa M, Yamamichi Y, Iida H. Three-dimensional quantitation of regional cerebral blood flow in mice using a high-resolution pinhole SPECT system and ¹²³I-iodoamphetamine. *Nucl Med Biol*. 38(8); 1157-1164,2011
- 10) Matsubara K, Watabe H, Kumakura Y, Hayashi T, Endres CJ, Minato K, Iida H. Sensitivity of kinetic macro parameters to changes in dopamine synthesis, storage, and metabolism: a simulation study for [(1)(8)F]FDOPA PET by a model with detailed dopamine pathway. *Synapse*. 65(8);751-762,2011
- 2.学会発表
- 1) Iida H. SPECT Quantification of myocardial blood flow. ICNC10 - Nuclear Cardiology and Cardiac CT. Amsterdam - Netherlands. 2011
- 2) Iida H. Recent advances in quantifying myocardial blood flow: SPECT and PET. ICNC10 - Nuclear Cardiology and Cardiac CT. Amsterdam - Netherlands. 2011
- 3) Iida H. Ultra rapid assessment of brain blood flow and oxygen consumption for acute stroke research. XII Turku PET Symposium. Turku, Finland. 2011
- 4) Iida H. A semi-automatic approach for quantitative reconstruction of SPECT images from DATSCAN. ENCDAT Meeting Birmingham. Birmingham, England. 2011
- 5) Iida H. The Clinical Impact of Myocardial Blood Flow Estimation. 1st Biograph World Summit. Munich, Germany. 2011
- 6) Iida H. Quantitative assessment of biological functional parametric images using PET and SPECT. JAPANESE-FINNISH JOINT SYMPOSIUM "ICT and Technology in Medical and Health Research". Hilton Helsinki Strand / Academy of Finland, Helsinki, Finland. 2011
- 7) 飯田秀博. 迅速ガスPET診断—高医療虚血脳診断の開発. 先端医療開発特区 (スーパー特区) 公開シンポジウム「急性脳梗塞早期系統的治療のための分野横断的診断治療統合化低侵襲システムの開発」. 東京慈恵会医科大学 (東京). 2011
- 8) 飯田秀博. O-ガス迅速PET法のシステム構築と正当性評価. 第23回日本脳循環代謝学会総会. 都市センターホテル (東京). 2011
- 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
特許第4480865号
登録日：2010年3月26日
- 2) ¹⁵O-一酸化炭素の製造法
特許第3919513号
登録日：2007年2月23日
EP 1463065 (欧州)
登録日：2008年12月17日
CA 2468777 (カナダ)
登録日：2010年12月7日
- 3) 入力関数持続モニタ
特許第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
出願日：2003年12月2日
公開番号：2005-185296
- 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
特許第4399588号
登録日：2009年11月6日
- 7) 粒子線加速器
特許第4714884号