

第46図には高感度PET/CT装置（Biograph mCT, Siemens社）を使って健常ボランティアを対象に行った ^{15}O -標識ガスPET検査の例を示す。 $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ の連続吸入中のPET撮像に加えて独立な C^{15}O 吸入撮像を行うDARG法と、 $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ の連続吸入中に行う一回の撮像のみから計算するDBFM法の結果は、CBF, CMRO_2 , OEF画像の絶対値も画質もそれぞれ良く一致した。一方、CBV画像においては違いが明瞭であった。DBFM法で得られた V_0^{O} 画像は、動脈血管と大脳静脈血管の両方を描出するも、 V_0^{W} 画像では静脈血管の描出は認められなかった（赤矢印）。また V_0^{O} 画像における大脳静脈血管は C^{15}O 吸入で得たCBV画像のものよりも低値を示した。また、 C^{15}O 吸入を伴わないDBFM法では、DARG法では顕著であったフェースマスクや副鼻腔内の放射性ガスによるアーチファクトが軽減されていた。

本検査における、放射性ガス自動合成装置のログと、呼吸吸入ガスおよび呼気回収ガス中の放射エネルギーの計測データを第47図に示す。安定した放射性ガスの供給と、呼吸、さらに安定した入力関数の計測が確認される。

分担研究者の森田らは、脳血管障害患者に対する種々の症例において、今回開発した ^{15}O -ガス迅速PET検査システムを使って実施した検査データが有用で

あることを明らかにした。機能画像が安定して得られることに加えて、従来よりも短時間検査になったこと、さらに高空間解像度かつ高精度の画質であることが特長であった。

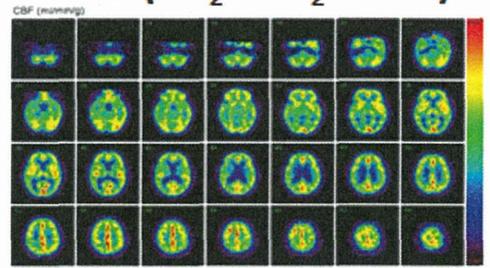
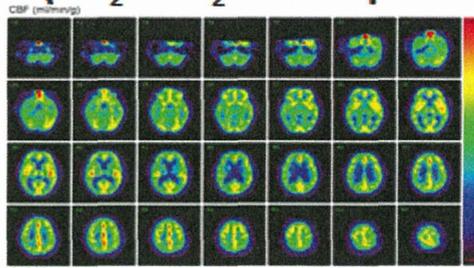
第48図に示す症例では、左前頭葉の脳梗塞を呈した領域は再開通により血流低下がわずかであるのに対して代謝は明瞭に低下しているのが認められる。左基底核に一致したCBFの明瞭な上昇あり、代謝の上昇は伴っておらず、ぜいたく灌流の所見と考えられる。Crossed-cerebellar diaschisisを認め、CBVも左前頭葉で上昇している様子が認められた。基底核領域における上昇が明瞭に指摘できる点から、高い空間解像度を有することが特記すべき利点とされた。

第49図には、モヤモヤ病症例であるがPET撮像の直前から過呼吸状態となり、撮像中に脳虚血発作を提示した一連の画像を提示する。CBF値が右後頭葉領域で大きく低下し、 CMRO_2 値も低下しているがOEFが極限值まで上昇していることがわかる。この発作は短時間で軽快し、フォローアップデータでは重篤な脳梗塞の発症から回避されたことが認められる。急性期の疾患において、過渡的に変化する病態をとらえるに十分な時間解像度を有しており、当該迅速PET検査システムの利点を確認された。

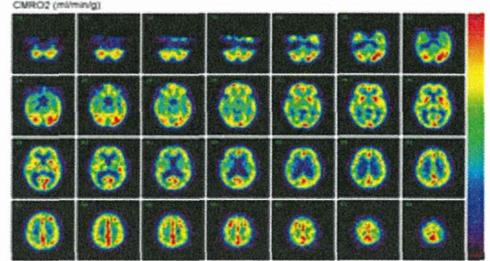
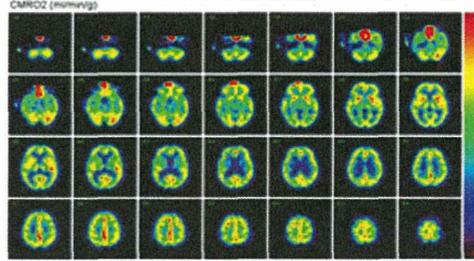
DARG ($^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ with separate C^{15}O)

DBFM ($^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ alone)

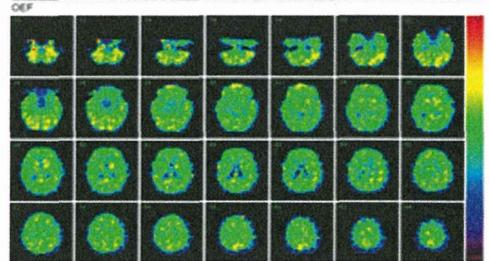
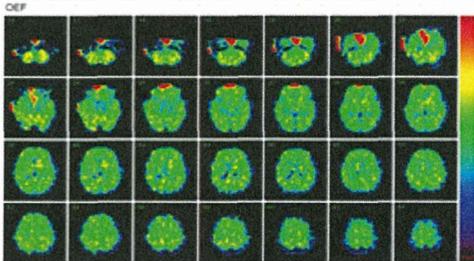
CBF
ml/min/g



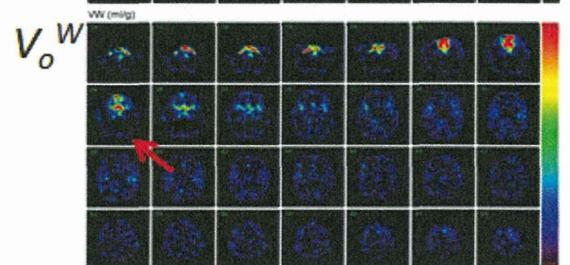
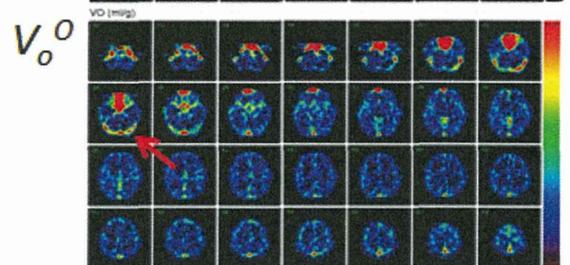
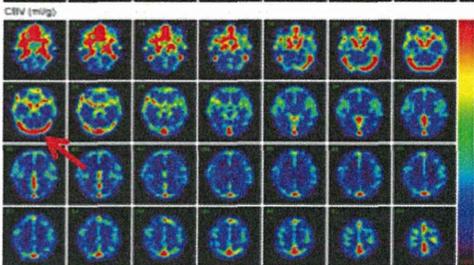
CMRO₂
ml/min/g



OEF

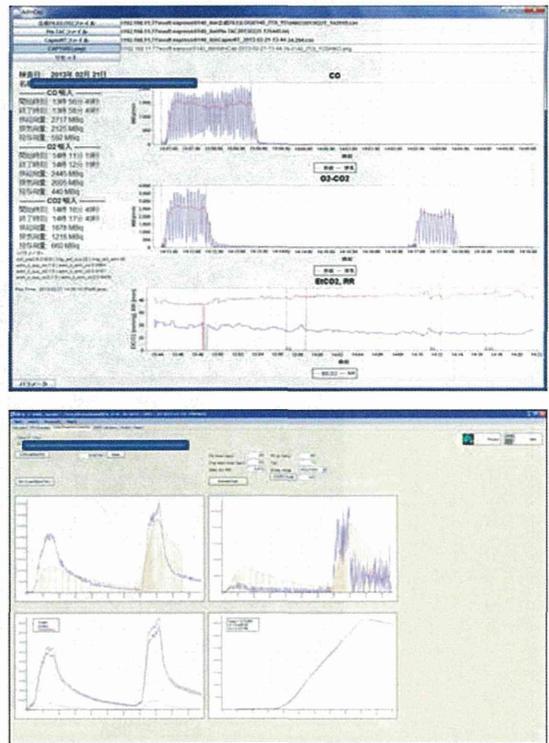
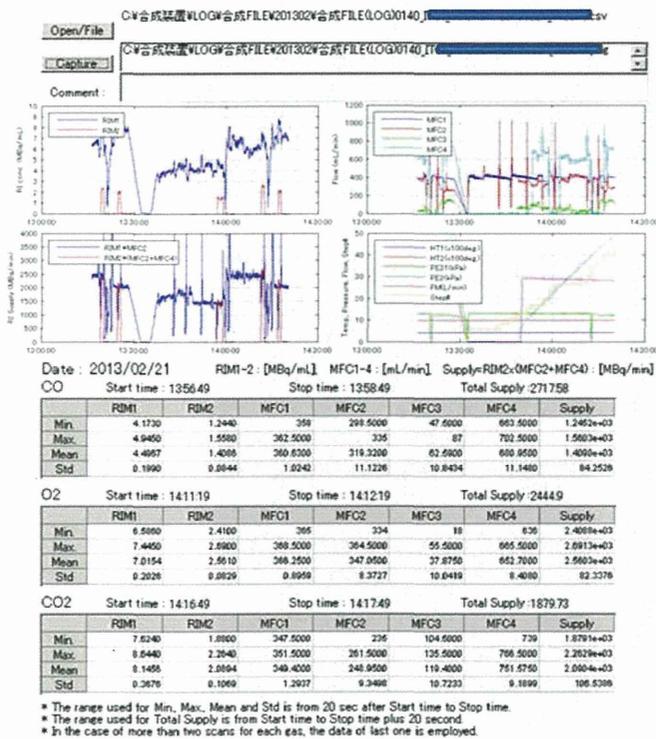


CBV
ml/g

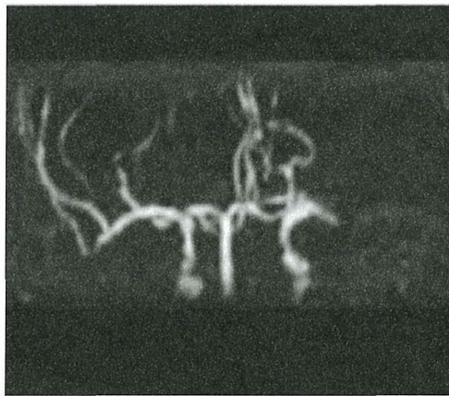


59F healthy volunteer
70 kg, 164cm
PaCO₂: 43.4 mmHg
Hct: 39.3%

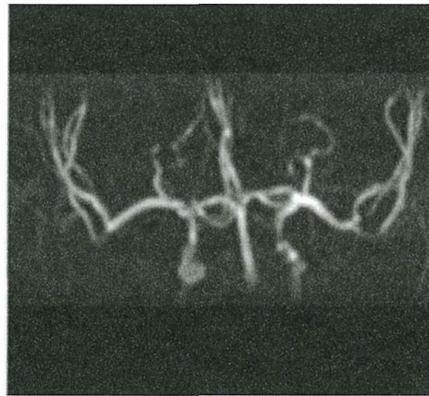
第46図 高感度PET/CT装置 (Biograph mCT, Siemens社) を使って健常ボランティアを対象に行った ^{15}O -標識ガスPET検査の例。 $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ の連続吸入中のPET撮像に加えて独立な C^{15}O 吸入撮像を行うDARG法と、 $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ の連続吸入中に行う一回の撮像のみから計算するDBFM法による結果の比較。



第47図 放射性ガス自動合成装置のログと、呼吸吸入ガスおよび呼気回収ガス中の放射エネルギーの計測データ。毎回の検査において、このようなログを集約管理することでデータのクオリティの確認が可能である。



発症時MRA



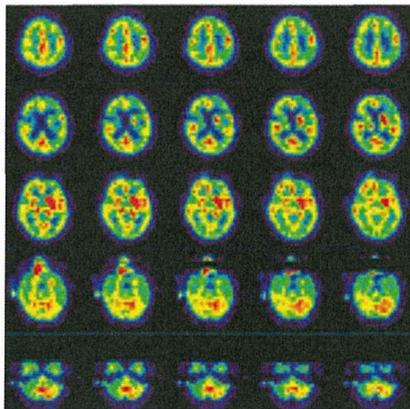
治療後翌日MRA



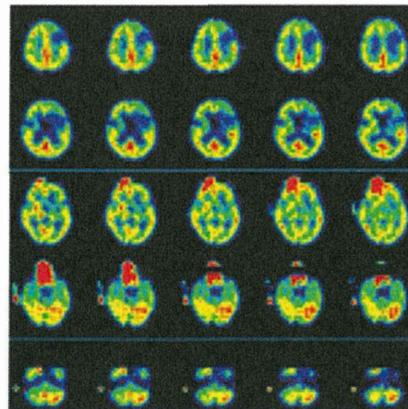
発症時MRI



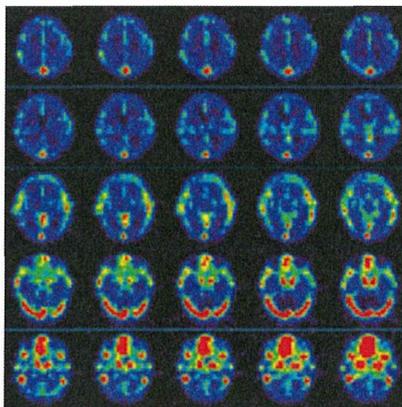
治療後翌日MRI検査



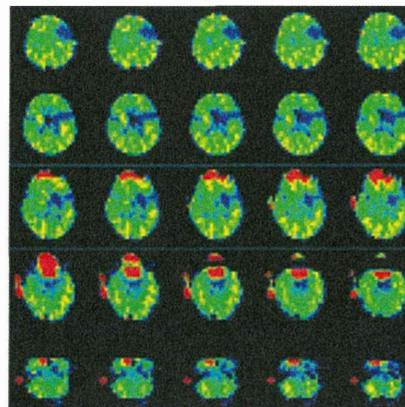
CBF



CMRO₂

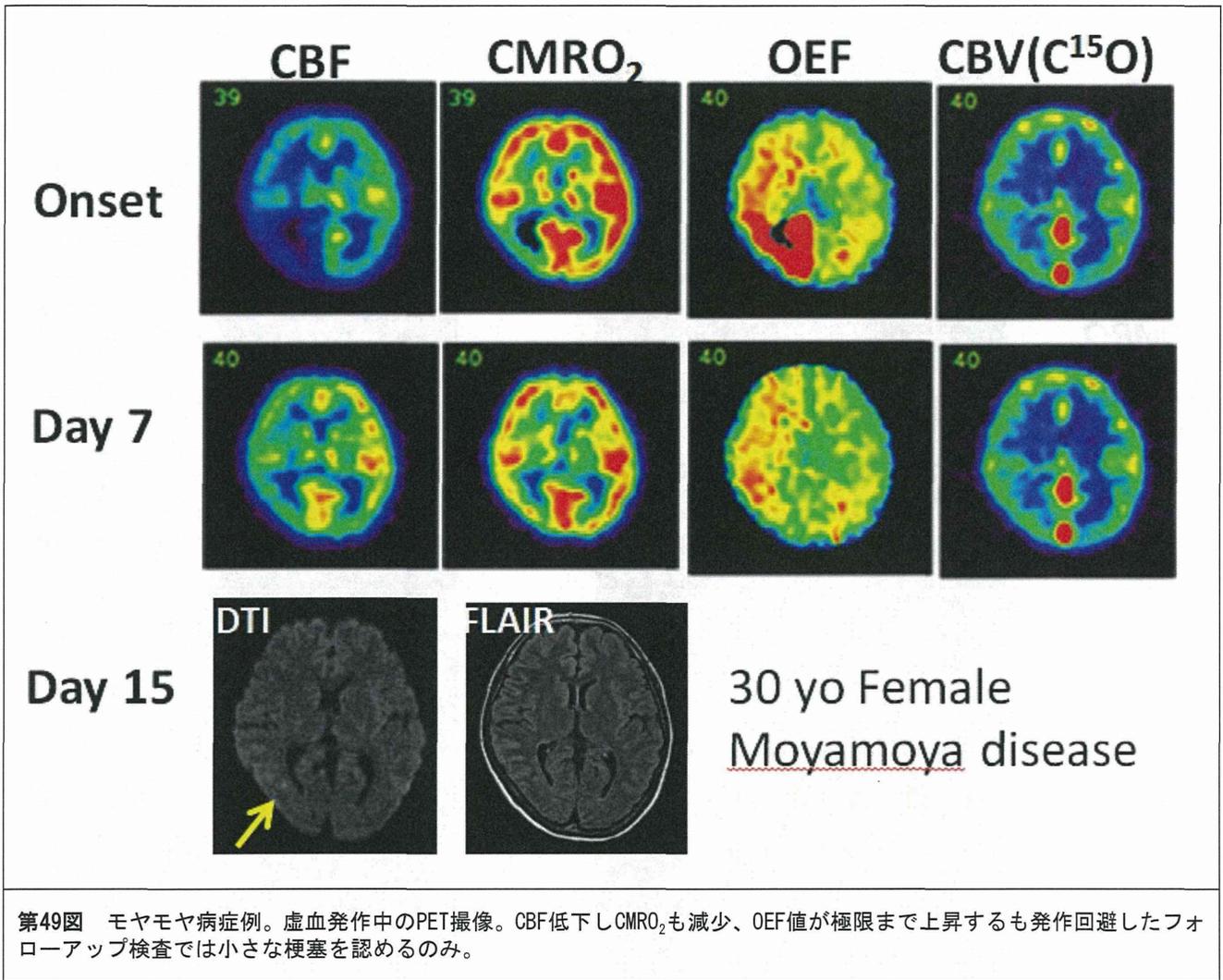


CBV



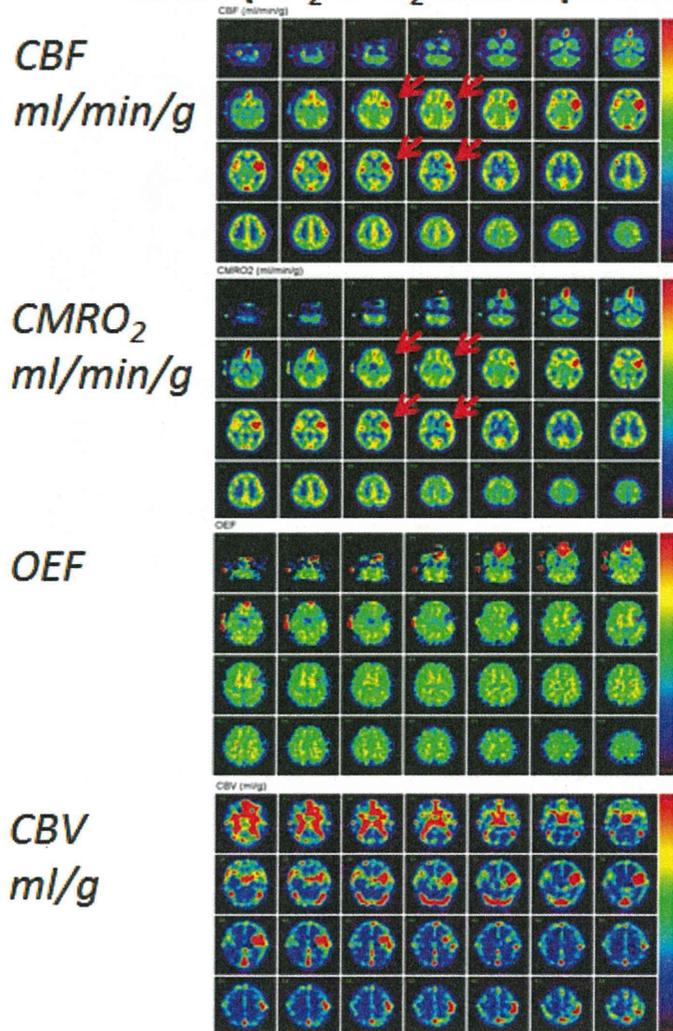
OEF

第48図 左MCA閉塞あり、rt-PA+血管内治療を行い部分再開通を得たが、動揺性の失語ありPET検査を実施した症例。64歳男性。

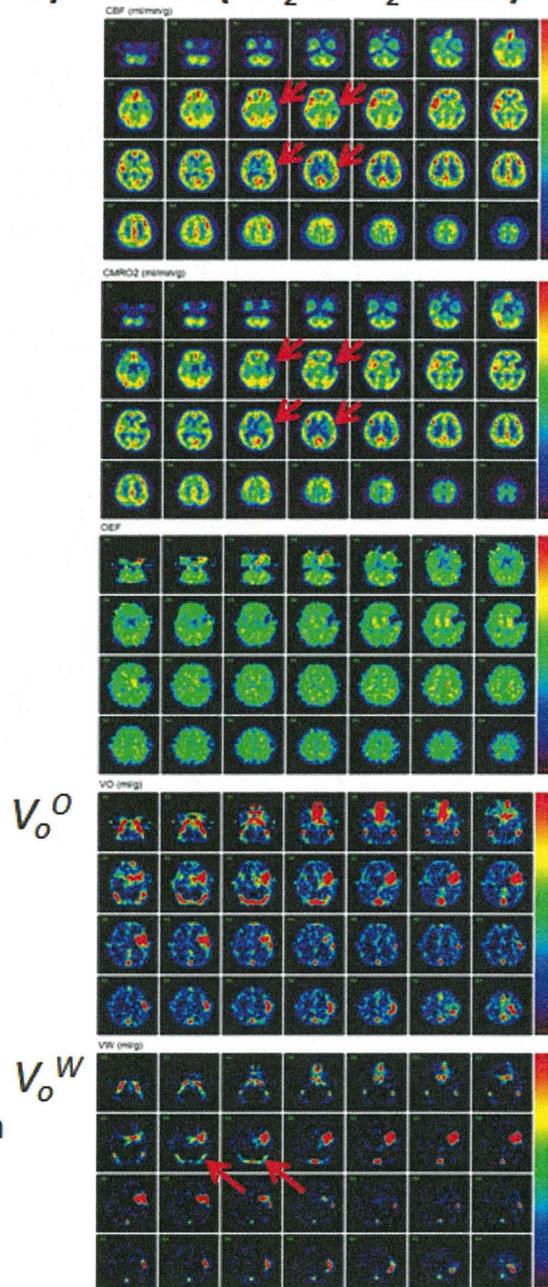


第49図 モヤモヤ病症例。虚血発作中のPET撮像。CBF低下しCMRO₂も減少、OEF値が極限まで上昇するも発作回避したフォローアップ検査では小さな梗塞を認めるのみ。

DARG ($^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ with separate C^{15}O)



DBFM ($^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ alone)



24M
 Brain arterio-venous malformation
 64 kg, 165cm
 PaCO₂: 41.2 mmHg
Hct: 41.3%

第50図 脳動静脈奇形の症例における ^{15}O -標識ガスPET検査の結果画像。高感度PET/CT装置 (Biograph mCT, Siemens社) を使って行った、 $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ の連続吸入中のPET撮像に加えて独立な C^{15}O 吸入撮像を行うDARG法と、 $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ の連続吸入中に行う一回の撮像のみから計算するDBFM法による結果の比較。 C^{15}O 吸入画像を使って補正を行うDARG法では血管体積の大きな領域でCBF, CMRO₂が共に血液量の影響を受けている。一方 C^{15}O 吸入画像を使わないで $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ の連続吸入中のPET撮像のみからCBV補正を行うDBFM法では、この領域のCBF, CMRO₂画像にアーチファクトを認めない。大静脈血管においてもH2150に対する血液量の指標であるVOW画像が高値を示しており、シャントによる動脈血液成分の混入を示唆している。第32図の健常者画像と対比のこと。

第50図は、代表的な動静脈奇形を提示する症例における¹⁵O-ガスPET検査の結果を示す。第46図と同様に、DARG法とDBFM法による計算結果は基本的に良く一致している。しかし血管体積が上昇している領域では大きく異なり、DARG法により得たCBF画像、CMRO₂画像は共に高値を示し、組織診断はできない。一方DBFM法ではこの領域の組織機能がよく診断できる。血管体積が上昇している領域の周囲において、一部の領域のCMRO₂値はDARG法で保たれているがDBFM法では低下していた。また別の領域ではCMRO₂が保たれているなど、大きく異なる診断結果を提供する可能性が考えられる。この検査の同疾患における有用性については、さらに検討が必要であると考えられた。

当該研究事業では、上で述べた統合化されたオンデマンド対応型迅速PET検査システムだけでなく、従来から存在するPET検査体系を使って迅速検査が実施され、臨床研究が行われた。

香川大学においても、2D PET装置 (ECATHR+、Siemens社) と従来型のサイクロトロンと合成装置を使って迅速検査法を適用し臨床研究が実施された。西山分担研究者および久富分担研究者らが、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¹⁵O-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、CMRO₂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。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施行のリスク評価に利用できることが示唆された。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分以内に完遂でき、治療方針の決定に有用な診断情報が得られる実用的な検査であることが確認できた。

国立循環器病研究センターにおいても2D PET装置 (ECAT7 ACCEL、Siemens社) と従来型のサイクロトロンと合成装置を使って臨床研究が実施された。

横田分担研究者らは、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(CMRO₂、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、CMRO₂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。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。

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±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CMRO₂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CMRO₂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、CMRO₂、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。

D. 考察

本研究では、¹⁵O-標識酸素ガスを使った局所脳酸素消費量の定量画像を診断する新しい手法の開発を行い、さらに局所脳血流量と血液量の定量画像とあわせて画像診断できる、脳虚血性疾患の診療に貢献するような検査体系が整備された。また、その有用性と医療技術としての安定性が200例を超える臨床検査の実施の中で確認された。

ここに確立した検査技術は、以下の点について特記すべきである。

1. 検査時間が短く、8分間のPET撮像のみで検査を完了でき、これは従来の検査プロトコルと比べると大きく短縮されている。X線CT撮像

の時間、血管確保や被験者の固定などを含めても15~20分以内に完結できる。

2. サイクロトロン、自動合成・標識装置、PET撮像装置に連結させた専用ワークステーションの実装とこれによる自動画像解析、多くの周辺機器の統合化に基づく、作業の簡素化と安定化、などに基づく作業量の軽減化(省力化)と結果データの信頼性の確保に貢献した。
3. CBVの補正精度が向上したことで、適応症例が拡大される。特に、血管が発達してCBVが上昇しているようなモヤモヤ病症例ではより正確な定量評価に貢献し、また動静脈奇形に代表される血管体積が大きく上昇している疾患部位および周囲の定量精度が確保された。

従来から問題とされた、長い検査時間と、作業項目の多さ、多人数のスタッフを必要とする状況を大きく軽減できたことで、被験者への負担だけでなく、検査実施側にとっても負担軽減に貢献したと考えられる。検査プロトコルは、 $^{15}\text{O}_2$ と C^{15}O_2 を短時間間隔で供給しながらPET撮像を行う方法を採用し、別に C^{15}O 撮像を利用するDARG法と、 C^{15}O 撮像を必要とせずCBV補正を行うDBFM法のふたつの方法について、それらの妥当性が確認された。DARG法の妥当性については当該研究グループのKudomiら(JCBFM, 2005)が2005年に報告しているが、今回開発したDBFM法においてもそれと同程度の信頼性を有することが、カニクイザルを対象にした検討で確認された。具体的には、PETで得たOEF値が動静脈較差から得た値に生理的に広い範囲で一致していた。また、背景とした $^{15}\text{O}_2$ の脳内動態解析モデルについても、その妥当性が確認された。すなわち、一連の ^{15}O -標識ガスを吸入した後のPET画像からCBF, CMRO_2 , OEFなどの機能画像の定量化を行うためには、 ^{15}O 標識化合物($^{15}\text{O}_2$ および H_2^{15}O)の動態数理モデルが精度高く成立する必要があるが、 $^{15}\text{O}_2$ は脳内で直ちに代謝され実質的には全て H_2^{15}O としてCBFにのみ依存して脳から洗い出される、というモデルに基づいた数式で記述できる。すなわち迅速PET検査における動態画像解析理論の生理学的妥当性が、高い精度で成立することが確認されたことを意味する。

最新の高感度化された3D PET撮像法の画像精度の改良がなされ、高い精度での診断が可能になったことも重要である。フェースマスク内と肺野に存在する強い放射能による偶発同時計数は、最新のPETでは時間解像度が減少したことで大きな問題にはならないことが確認できた。しかし、気体として存在するフェースマスク内の放射能は有意な散乱線の要因と

なっている。散乱線の補正法については大きく進歩し、これが最近の装置に搭載されてはいるが、気体であることが想定されておらず、既存のままでは致命的な誤差要因となっていた。この問題は、まず実際の計測を限りなく正確に再現するようなモンテカルロシミュレーションコードを開発し、問題の所在を特定した。PET装置にとっては、気体状の放射線は視野外で発生している散乱線と区別することができず、さらに偶発同時計数の推定において自己矛盾を発生させていたことが原因であった。この問題に対処する処置を施した上で、実際の画像再構成に組み入れることに成功した。この効果は、本研究報告書(第33図)に記載している通りである。この補正がなされた後は、脳を模倣するファントムにフェースマスクや肺野領域の放射能を追加した幾何学構造で、1%以下の精度で画像が得られることが明らかになり、これは従来のPET定量計測を大きく前進させるものであった。3D収集故に高感度かつ高精細になっただけでなく、高い精度での定量検査は、臨床応用した森田らの報告にも記載されているとおり、線条体領域における微細な『ぜいたく灌流』の検出にも貢献している。今後さらに多くの症例で、この効果が明らかになっていくものと思われる。

サイクロトロンと本迅速検査に対応できるような全自動の放射性ガス自動合成・供給装置については、医療機器としての実用化にも成功し、薬事法に基づく医療機器クラスIIIとしての承認を得た。これにより、自動化された当該研究で開発された検査システムは、保険診療の中でも利用が可能である。機能画像の計算に必要な血中放射能濃度測定装置や井戸型検出器、さらに回収呼吸中の放射能から実効体内投与量を推定するシステムなどの周辺の装置においても、全体を統合化し、医療機器メーカーへの技術移転を行った。これにより、今後は機器メーカーからのサポートを受けながら検査実施を行うことが可能である。作業効率は大きく向上し、すでに少人数の技術スタッフのみで運用が可能になったことで、当該研究が目指した『オンデマンド検査』の実施を可能にするシステムが計画通りに完成したと考えられる。

当該研究センターおよび香川大学の2施設においては、従来型の2D PET装置と、従来型のサイクロトロンおよび自動合成装置を使って、本検査を利用した臨床研究がなされた。急性期脳梗塞への適用や、モヤモヤ病を含む脳循環疾患の病態診断法として、また巨大動脈瘤症例における脳血管閉塞治療の術前検査法としての有用性が確認されたことは重要である。

本検査法は、その開発の主たる目的としたとおり急性期脳梗塞医療において有用であると期待される。すでに過去の多くの文献により、急性期虚血の症例で、脳組織（神経細胞）の可逆性を正確に診断できる。広くMRIを使った診断法（DTI, PWPIなど）は広く利用されているが、実際の臨床検討の中では必ずしも施設間で再現性の良い結果を提示していない可能性が指摘されている。これは、MRI撮像法の有する本質的な限界に関係する可能性があると同時に、別のゴールドスタンダードを指標にした客観的な較正によって大きく改善することも期待される。近年になってMRIとPETとを一体化した装置も実用化されているが、当該研究事業で開発した技術の導入により、MRI撮像法の最適化を助けるゴールドスタンダード診断法としての利用とが期待される。また、検査時間が大きく短縮されたことで、脳梗塞疾患に特化した専門病院においてもその応用は広い。脳血液量の検査は従来から $C^{15}O$ 吸入による検査が利用されていたが、補正のためだけであればこのデータ撮像は不要である。補正精度が向上したことで、血管拡張しているなどの症例で、計測精度が向上していることが期待できる。

しかし一方で、入力関数の実測のためには動脈採血を必要としている。侵襲性が高く、本検査の限界要因と言える。多くの無採血定量を目論む方法が提案され、多くの報告があり、SPECT製剤のひとつである ^{123}I -iodoamphetamine (IMP) を使った検査では、一点採血法が日常の臨床検査に利用されている (Iida et al., JNM 1994, 1998, 2012)。ただし ^{15}O -標識酸素ガスを使ったPET検査ではまだ確立しておらず、本研究でも3つの方法を試みたが、定量精度を落とさずに完全に動脈採血に移行できるには至っていない。臨床的な指標としての検査プロトコルの開発とその妥当性評価などの検討が必要である。

また、 ^{15}O -標識酸素は全身各組織の酸素消費量を計測する唯一かつ最善の診断化合物であり、脳領域で言うと変性疾患や脳腫瘍などの症例でも本来利用が可能である。心筋や全身各臓器の酸素消費量の計測にかかる多くの臨床研究はあるが臨床診断法としての貢献はまだ確立していない。全身各臓器における悪性腫瘍についても血管体積の問題で ^{15}O -標識酸素の利用については懐疑的な見解が主であったが、DBFM法に基づく解析法の登場によって再検討の余地があると考えられる。一方、心筋領域や、腹部などの大血管が視野に含まれるような場合には、すでに無採血定量化が確立している。エネルギー消費にかかる根本的な生理指標としての酸素消費量、および酸素輸送の担い手である組織血流量を極めて正確

に定量評価できる本システムが、真に貢献するか否かについて、今後の検討が望まれる。

本開発研究では、機能画像解析プログラムを中心に、専用のワークステーションを新規開発した。機器メーカーの協力の基に、医療機器としての安全規準を順守しつつ、かつ海外医療機器メーカーの運用規準の基に整備した。種々の補正を含む画像再構成から、機能画像の計算、規準断面への自動的リスライス処理、あらかじめ定められた標準的関心領域の設定と、それぞれの領域における機能数値の表計算、さらに依頼科配信用の画像ログの出力まで、ほぼ全自動で実行することができる。実際の作業時間は5分程度、これは仮に連続検査が実施されたような場合でも、次の検査の実施中に計算を完了でき得ることを意味する。また、学術的にその妥当性が確認された画像解析理論に基づいてソフトウェアの骨格部分を設計し、さらにユーザーインターフェースの全体仕様と、個々のサブルーチンの構成をチームとして行った。その上で本ソフトウェアの開発にかかる責任分担を明確化し、さらにリスク分析と、その対策について協議しつつ開発を行った。研究用ツールとしてのソフトウェアではあるが、今後のバージョンアップや技術移転も可能である。

さらに本ワークステーションには、血中放射能濃度計測装置や自動合成供給装置の作業ログ、生理データの記録、手作業で入力した項目を明示的に提示することで、人為的エラーや関連装置のトラブルに起因した有害事象発生リスクを回避する対策が施された。たとえば、血液採血のタイミングが遅れたような場合、放射性ガスの吸入が遅れた場合、数値パラメータの入力にミスがあった場合、などの手技上のエラーの発見と解消に貢献した実績がある。

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。すでに200例を超える症例を対象に検査が実施され、当該システムの妥当性と安定性にかかる評価がなされた。従来のシステムを使った研究用システムの利用も含めて、急性期脳梗塞の症例にも安定して利用できることが確認できた。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。

今後は、さらに急性期脳梗塞の病態を、MRI撮像

(T2WI, ADC, FAなど)の結果と融合しつつ観察していく必要がある。その他にも、モヤモヤ病および動脈奇形における重度虚血領域のリスク評価の精度を確保し、治療方針の最適化への貢献を明らかにしていく。さらに、脳以外の全身の臓器においても当該撮像法の応用領域について検討していく。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。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Iguchi S, Hori Y, Moriguchi T, Morita N, Yamamoto A, Koshino K, Kawashima H, Zeniya T, Enmi J, Iida H. Verification of a semi-automated MRI-guided technique for non-invasive determination of the arterial input function in ¹⁵O-labeled gaseous PET. *Nucl Instrum Methods Phys Res A*. 702;111-113,2013
- 2) Iida H, Hori Y, Ishida K, Imabayashi E, Matsuda H, Takahashi M, Maruno H, Yamamoto A, Koshino K, Enmi J, Iguchi S, Moriguchi T, Kawashima H, Zeniya T. Three-dimensional brain phantom containing bone and grey matter structures with a realistic head contour. *Ann Nucl Med*. 27(1);25-36,2013
- 3) Yamanami M, Ishibashi-Ueda H, Yamamoto A, Iida H, Watanabe T, Kanda K, Yaku H, Nakayama Y. Implantation study of small-caliber "biotube" vascular grafts in a rat model. *J Artif Organs*. 16(1);59-65,2013
- 4) Shah NJ, Oros-Peusquens AM, Arrubla J, Zhang K, Warbrick T, Mauler J, Vahedipour K, Romanzetti S, Felder J, Celik A, Rota-Kops E, Iida H, Langen KJ, Herzog H, Neuner I. Advances in multimodal neuroimaging: Hybrid MR-PET and MR-PET-EEG at 3T and 9.4T. *J Magn Reson*. 229;101-115,2013
- 5) Kudomi N, Hirano Y, Koshino K, Hayashi T, Watabe H, Fukushima K, Moriwaki H, Teramoto N, Iihara K, Iida H. Rapid quantitative CBF and CMRO₂ measurements from a single PET scan with sequential administration of dual ¹⁵O-labeled tracers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 33(3);440-448,2013
- 6) 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*. 32(5);844-850,2012
- 7) 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
- 8) 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*. 19(3);524-533,2012
- 9) 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*. 39(5);730-741,2012
- 10) 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
- 11) 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
- 12) de Haan S, Harms HJ, Lubberink M, Allaart CP, Danad I, Chen WJ, Diamant M, van Rossum AC, Iida H, Lammertsma AA, Knaapen P. Parametric imaging of myocardial viability using ¹⁵O-labelled water and PET/CT: comparison with late gadolinium-enhanced CMR. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 39(8);1240-1245,2012
- 13) Iida H, Ruotsalainen U, Maki M, Haaparnata M, Bergman J, Voipio-Pulkki LM, Nuutila P, Koshino K, Knutti J. F-18 fluorodeoxyglucose uptake and water-perfusible tissue fraction in assessment of myocardial viability. *Ann Nucl Med*. 26(8);644-655,2012
- 14) Koshino K, Fukushima K, Fukumoto M, Sasaki K, Moriguchi T, Hori Y, Zeniya T, Nishimura Y, Kiso K, Iida H. Breath-hold CT attenuation correction for quantitative cardiac SPECT. *EJNMMI Res*. 2(1);33,2012
- 15) Hirano Y, Koshino K, Watabe H, Fukushima K, Iida H. Monte Carlo estimation of scatter effects on quantitative myocardial blood flow and perfusable tissue fraction using 3D-PET and ¹⁵O-water. *Phys Med Biol*. 57(22);7481-7492,2012
- 16) Enmi J, Kudomi N, Hayashi T, Yamamoto A, Iguchi S, Moriguchi T, Hori Y, Koshino K, Zeniya T, Jon Shah N, Yamada N, Iida H. Quantitative assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI, without the need for arterial blood signals. *Phys Med Biol*. 57(23);7873-7892,2012
- 17) Kaku Y, Iihara K, Nakajima N, Kataoka H, Fukuda K, Masuoka J, Fukushima K, Iida H, Hashimoto N. Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 32(11);2066-2075,2012
- 18) Yoneda H, Shirao S, Koizumi H, Oka F, Ishihara H, Ichiro K, Kitahara T, Iida H, Suzuki M. Reproducibility of cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose ¹²³I-iodoamphetamine in institutions with different gamma-cameras and collimators. *J Cereb Blood Flow Metab*. 32(9);1757-1764,2012

2.学会発表

- 1) Iida H, Morita N, Miyake Y, Hori Y, Moriguchi T, Koshino K, Zeniya T, Kawashima H, Iguchi S, Kudo mi N. Integrated PET system for rapid and quantitative assessment of CMRO₂/CBF/CBV using an automated system for production of a series of ¹⁵O-labeled gaseous tracers. . SNM 2012 Annual Meeting. Miami Beach, Florida. 2012
- 2) Iida H. Integrated PET system for ultra-rapid and quantitative assessment of CMRO₂/CBF/CBV using ¹⁵O-labeled gaseous tracers. The 8th Hangzhou International Molecular Imaging Conference (HIMIC). Hangzhou, China. 2012
- 3) Iida H. Use of MRI Information for Non-Invasive Determination of Arterial Input Function in Quantitative PET. The 11th Annual General Meeting of the ARC CNM. Seoul, Korea. 2012
- 4) 飯田秀博, 森田奈緒美, 堀祐樹, 森口哲朗, 井口智史, 越野一博, 銭谷勉, 河嶋秀和, 圓見 純一郎, 久富信之, 豊田一則, 一夫 峰. 迅速¹⁵O-ガスPETシステムの実用化に向けての試みと状況. 第37回日本脳卒中学会総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス. 2012
- 5) 飯田秀博, 井口智史, 森口哲朗, 堀祐樹, 越野一博, 山本明秀, 圓見純一郎, 河嶋秀和, 銭谷勉. ¹⁵O-標識酸素分子動態モデルの妥当性. 第7回日本分子イメージング学会学術集会. アクトシティ浜松. 2012
- 6) 飯田秀博, 森田奈緒美, 堀祐樹, 森口哲朗, 井口智史, 河嶋秀和, 越野一博, 銭谷勉, 圓見純一郎. 高感度化されたCT/PET装置 (mCT) を使った¹⁵O-ガスPET検査一若年者正常値の算出と迅速検査に向けた試み. 第45回日本核医学会近畿地方会. メルパルク京都. 2012
- 7) 飯田秀博. O-15ガス吸入DBFM法による局所血液量の推定とCBF,CMRO₂,OEF定量化の妥当性. 第24回日本脳循環代謝学会総会. リーガロイヤルホテル広島. 2012

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
登録日：2011年4月8日
US 7888891 (米国)
登録日：2011年2月15日
- 8) PET撮像による画像定量化装置、方法、プログラム及び該画像定量化プログラムを記録したコンピュータ読み出し可能な記録媒体
特許第4701406号
登録日：2011年3月18日
- 9) 断層撮影画像の重ね合わせ方法及び断層撮影画像を重ね合わせて表示するためのコンピュータプログラム
特許第5140810号
登録日：2012年11月30日
- 10) 断層撮影装置
特許第4929448号
登録日：2012年2月24日
- 11) 実験動物固定装置
出願日：2007年4月24日
公開番号：2009-213373
- 12) 脳画像化装置用頭部模型及びその製造技術
出願日：2009年4月10日
出願番号：2009-96188
PCT：2010年4月6日出願/JP2010/056196
- 13) 標識化合物供給システム
出願日：2009年8月19日
公開番号：2011-043356
- 14) 断層画像の輪郭抽出方法、プログラム、および装置
出願日：2012年5月29日
出願番号：2012-134231
- 15) SPECT画像の画像変換装置、画像変換プログラム、および画像変換方法
出願日：2012年5月29日
出願番号：2012-134230
- 16) 測定精度評価装置
出願日：2012年3月21日
出願番号：2012-063375
- 17) フェースマスク機構及びこのフェースマスク機構を用いたPET検査方法
出願日：2012年10月1日
出願番号：2012-219083

2.実用新案登録
なし

3.その他
なし

II. 分担研究報告

白質病変の病態理解に関する研究

研究分担者 豊田 一則 国立循環器病研究センター 脳血管内科部長
研究協力者 横田 千晶 国立循環器病研究センター 脳血管内科医長

研究要旨

大脳白質病変の進展に関連した脳循環代謝病態は不明である。頭蓋内外主幹脳動脈に50%以上の狭窄性病変を有さない慢性期のラクナ梗塞18例を対象に、白質病変重症度とPET（迅速法）を用いた脳循環代謝諸量およびアセタゾラミド（ACZ）負荷脳血管反応性との関連を比較した。白質病変重症群（9例, 75±3歳）は軽症群（9例, 74±4歳）に比べて半卵円中心での脳血流量（20.6±4.4 vs. 29.9±8.2ml/100g/min, p=0.008）、酸素代謝量（1.95±0.41 vs. 2.44±0.42ml/100g/min, p=0.025）が低く、酸素摂取率が高かった（55.2±7.4 vs. 46.7±5.3%, p=0.013）。ACZ負荷脳血管反応性は白質病変の重症度と無関係であり（ $R^2=0.06$, p=0.316）、酸素摂取率とアセタゾラミド負荷脳血管反応性に関連性は認めなかった（ $R^2=0.04$, p=0.422）。白質病変の進展には、慢性脳低灌流が関与していると考えられ、重症白質病変例であってもACZ脳血管反応性は保たれていた。

A. 研究目的

大脳白質病変は加齢、高血圧、糖尿病に関連し、高次脳機能障害を伴う場合が多い。白質病変の進展には、慢性脳低灌流や血行力学的不全が関連すると考えられているが、白質病変の脳循環代謝病態は不明である。白質病変の重症度と脳血管反応性に関しても、重症白質病変例では血管反応性が低下していたという報告がある一方、白質病変と血管反応性は関連がなかったという報告も散見される。本研究では慢性期のラクナ梗塞患者を対象に、脳循環代謝評価方法としてpositron emission tomography (PET) を用い、大脳白質病変の重症度別に、高次脳機能、大脳白質、皮質の脳循環代謝と脳血管反応性を比較検討した。

B. 研究方法

頭蓋内外主幹脳動脈に50%以上の狭窄性病変を有さない発症3カ月以上経過したラクナ梗塞18例（男14例、平均74歳）を対象とした。危険因子（脳卒中の既往、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常）の有無を調べた。全例に1.5テスラMRI（MAGNETOM Vision または MAGNETOM Sonata, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany）を撮像し、白質病変の重症度を、FLAIR画像を用いてFazekas分類で評価した。Fazekas 0,1を軽症群、Fazekas 2,3を重症群とし、両群の性、年齢は一致させた。白質体積は、Dr.View/Linuxソフトウェアを用いてマニュアルで計測しLog変換を行

った。高次脳機能検査としては、Mini Mental State Examination (MMSE)、Frontal Assessment Battery (FAB)、日本語版Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-J cog)、Clinical Dementia Rating (CDR)を行った。

脳循環代謝評価は、rapid dual autoradiography method、いわゆる迅速PETを用いたガスPETによるCBF、脳血液量（CBV）、酸素摂取率（OEF）、酸素代謝量（CMRO₂）の測定と、¹⁵O標識の水を用いたアセタゾラミド（ACZ）負荷PETによるACZ脳血管反応性を評価した。ACZ脳血管反応性はACZ負荷前後のCBFの差を負荷前のCBFで除したものとした。脳循環代謝諸量の平均値は、MRI画像とPET画像をSPM5ソフトウェアで重ね合わせを行い、FLAIR画像をもとに前頭葉、頭頂葉、後頭葉、基底核、半卵円中心に直径10mmの円形の関心領域をマニュアルで置き、各領域にて算出した。

（倫理面への配慮）

本研究は当院倫理委員会にて承認を受け（M21-6）、同意取得は、本人もしくは、代諾者への文書による説明を行い、同意文書により同意を得た。

C. 研究結果

重症白質病変群と軽症白質病変群は性、年齢、心血管リスクファクター、脳卒中既往の有無に差はなかった。前頭葉機能バッテリーであるFABが重症群で低値であったが（10.7±4.2 vs. 15.7±1.9, p=0.005）、

その他の高次脳検査では両群間で差はなかった。O-15 gas PETの脳循環代謝諸量に関しては、前頭葉、頭頂葉、後頭葉の皮質、基底核のCBF、CBV、OEF、CMRO₂は両群間に有意差はなく、半卵円中心では重症群でCBF (20.6 ± 4.4 vs. 29.9 ± 8.2ml/100g/min, p=0.008)、CMRO₂ (1.95 ± 0.41 vs. 2.44 ± 0.42ml/100g/min, p=0.025)が低く、OEFが高かった(55.2 ± 7.4 vs. 46.7 ± 5.3%, p=0.013)。更に、半卵円中心ではCBFとCMRO₂は白質病変体積と負に相関し(R²=0.49, p=0.001, R²=0.37, p=0.005)、OEFは正に相関した(R²=0.37, p=0.007)。一方、ACZ脳血管反応性はいずれの部位でも両群間で差を認めず、白質病変体積との関連はなかった(R²=0.06, p=0.316)。OEFとACZ脳血管反応性にも関連は見られなかった(R²=0.04, p=0.422)

D. 考察

主幹脳動脈病変を有さない例における白質病変の脳循環代謝諸量に関し、Hatazawaら¹は、心血管リスクを合併した無症候性白質病変例では白質病変を有さない対照例と比較して、白質と基底核でCBFが低くOEFが上昇していたと報告している。我々の研究では、穿通枝と皮質枝の終末領域であり、もともと灌流圧低下を生じやすい半卵円中心において、重症白質病変例でCBF低下、OEF上昇、CMRO₂低下が観察された。白質病変例は高齢者や高血圧患者に多いという疫学的調査や、重症白質病変例における深部白質での脳虚血変化に関する病理学的な検討もあり、白質病変の進展には長年にわたる慢性脳低灌流が関連していると考えられる。

主幹脳動脈病変例においては、single photon emission tomography (SPECT)におけるACZ脳血管反応性低下はPETにおけるOEF上昇と関連することが知られている。PETを用いた研究より、主幹脳動脈病変を合併したラクナ梗塞例ではOEFの上昇と白質病変重症度が関連したが、ラクナ梗塞のない例では両者の関連は見られなかったという²。一方、主幹脳動脈病変のない例では、ACZ脳血管反応性と白質病変重症度との関連には一定した見解はない。この原因の一つに、脳血管反応性の評価がSPECTやtrans-cranial Doppler (TCD) など方法が様々であること、脳血管反応性の定義が異なることが考えられる。

本検討より、主幹脳動脈病変を合併しないラクナ梗塞例では、最も脳灌流圧が低下する終末領域にお

いてOEFの上昇がみられたことから、白質病変の進展には、慢性脳低灌流が関与していると考えられた。主幹脳動脈病変を有しない白質病変の進展は、細小血管障害による局所のCBF低下とCBF低下に伴う神経脱落によるCMRO₂低下が並行して慢性的に進行した結果なのかもしれない。白質病変の病態の適切な評価方法の確立は、白質病変の治療に新たな方向性を示す可能性があり、今後さらなる研究が期待される。

E. 結論

主幹脳動脈高度狭窄・閉塞のないラクナ梗塞例を対象とし、迅速法で行ったPETを用いて、性、年齢を一致させた白質病変の重症度と高次脳機能、脳循環代謝諸量およびACZ脳血管反応性との関連を調べた。高次脳機能に関して、重症白質病変群ではFABが有意に低かった。脳循環代謝諸量に関しては、半卵円中心において白質病変の重症度とCBF低下、OEF上昇、CMRO₂低下が関連したが、いずれの部位においてもACZ脳血管反応性とは関連がなかった³。

1. Hatazawa J, et al. *Stroke*. 1997;28:1944-1947.
2. Yamauchi H, et al. *Neurology*. 1999;53:1833-1838.
3. Nezu, T, Yokota C, et al. *J Cereb Blood Flow Metab* 32:844-850,2012

F. 研究発表

1.論文発表

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* 32:844-850,2012

2.学会発表

Nezu T, Yokota C, Fukushima K, Uehara T, Toyoda K, Iida H, Minematsu K: Acetazolamide reactivity and oxygen metabolism in lacunar patients with white matter lesions. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function & Xth International . Conference. Barcelona, Spain. May 24-28, 2011.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

細胞治療患者の脳循環動態に関する研究

研究分担者 長束 一行 国立循環器病研究センター 脳神経内科部長

研究要旨

迅速¹⁵⁰ガスPET脳梗塞診断システムは短時間でかつ安定して脳循環代謝動態の定量評価を可能とする画像診断法として開発されている。局所脳血流量、酸素代謝量の評価は脳卒中領域の可逆性を正確に予測する客観的評価指標であることが示されているが、本分担研究結果により、脳梗塞に対する細胞治療患者での迅速¹⁵⁰ガスPET検査の客観的評価指標としての有用性が示唆され、今後の脳卒中急性期症例での病態評価やさらには新しい治療法開発に直結する画像診断法になりうることを期待される。

A. 研究目的

安全域が狭いことが多い脳卒中急性期治療では、患者選択法、治療効果の評価法として、病態・生理機能を短時間でかつ安定して定量評価できる画像診断法の開発が極めて大切である。本分担研究では、新しい脳梗塞治療法である細胞治療（急性期心原性脳塞栓症患者に対する自己骨髄単核球静脈内投与による臨床研究）の客観的評価指標として、本研究主任研究者である飯田らが開発した迅速¹⁵⁰ガスPET脳梗塞診断システムにより局所脳循環動態パラメーターの測定を行い、脳梗塞細胞治療での本診断システムの有用性を検討することを目的とする。

B. 研究方法

自己骨髄単核球静脈内投与による臨床研究に参加した心原性脳塞栓症患者において、細胞治療30日後、180日後に迅速¹⁵⁰ガスPET検査を行い、定量的局所脳血流量、局所酸素代謝量の測定を行った。
（倫理面への配慮）

臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号）に従い、当施設倫理規定を遵守したうえで、被験者に研究説明を行い同意を得た上で、倫理面に十分配慮を行った上で研究を行った。

C. 研究結果

対象は、細胞治療を受けた心原性脳塞栓症患者12症例（男性11例、平均年齢67.5才）。細胞治療30日後（平均29.6日）には12症例全例で、180日後（平均219.8日）には5症例で、迅速¹⁵⁰ガスPET脳梗塞診断システムを用いた局所脳血流量・酸素代謝量の測定を行うことができた。細胞治療30日後の梗塞辺縁部の脳血流量は比較的保たれるものの、酸素代謝量の低下の程度が強い症例が多く見られ、同部位の脳血流は180日

後のPET検査では低下していた。また、30日後の梗塞巣周囲の酸素代謝量の低下が比較的軽度であった一部の症例では、180日後に同部位の酸素代謝量の改善が見られることが明らかになった。

D. 考察

脳梗塞に対する自己骨髄単核球を用いた細胞治療は、血管新生を元に内因性神経幹細胞の定着を促すことで、神経機能の改善を目指す治療法である。同治療効果の客観的評価には、定量的な局所脳血流量、酸素代謝量の測定を行うことが重要であるが、迅速¹⁵⁰ガスPET脳梗塞診断システムにより、短時間でかつ安定して評価可能であることが示された。また、細胞治療後に脳血流量、酸素代謝量の改善を認める例が存在し、血管新生を介した細胞治療の有効性を示唆する所見が確認された。

脳卒中急性期患者では、病状が不安定であることが多く、従来¹⁵⁰ガスPET検査を施行することは困難であったが、今回開発された迅速システムが、超急性期症例にも施行できる可能性が期待される。

E. 結論

迅速¹⁵⁰ガスPET検査は脳梗塞細胞治療患者で施行可能であった。迅速¹⁵⁰ガスPET検査による脳血流、酸素代謝の評価により、脳梗塞細胞治療の治療効果判定が一定の範囲で可能であり、今後、脳卒中急性期症例で迅速¹⁵⁰ガスPET脳梗塞診断システムを積極的に導入することにより、新しい治療法の開発に貢献するものと思われる。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

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

研究分担者 飯原 弘二 国立循環器病研究センター 脳神経外科 部長

研究要旨

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が、その病態については不明な点が多い。術後急性期の過灌流状態の脳循環代謝を¹⁵O-Gas PETを用いて評価を行うことによって、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げる。

A. 研究目的

Japan EC-IC bypass Trail (JET) studyによって中等度以上の血行力学的脳虚血における脳血行再建治療の有効性が証明された。近年、脳血行再建術後の急性期合併症として局所的過灌流障害が報告されている。しかし、過灌流状態での脳循環代謝についての詳細な報告はなく、過灌流の病態については不明な点が多い。PETを用いて過灌流状態を詳細に評価することを目的とする。

B. 研究方法

成人もやもや病の症例を対象に、脳血行再建治療後のSPECTにて吻合部に明らかな血流増加をきたし、かつ神経症状を呈した症例を症候性過灌流と定義し、¹⁵O-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。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動態を評価した。また、過灌流を呈した部位では経時的な変化を追跡した。尚、本研究においてはインフォームド・コンセントを取得した。

C. 研究結果

これまでに34例42半球に対して脳血行再建術を施行した。術後の症候性過灌流を5例7半球（16.7%）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 34.1 ± 8.2 ml/100g/min に対し過灌流では 74.3 ± 12.8 ml/100g/minと著明な上昇を認め($p < 0.01$)、正常値+2SDを上回っていた。脳血液量CBVは術前値 5.77 ± 1.67 ml/100gに対し過灌流では 7.01 ± 1.44 ml/100gと術前と同様に高値が持続していた。酸素摂取率OEFは術前 0.61 ± 0.09 に対し過灌流では 0.40 ± 0.08 と有意な低

下を認めた($p < 0.01$)。一方、脳酸素代謝 $CMRO_2$ は術前 3.48 ± 0.51 ml/100g/minに対し過灌流では 4.22 ± 0.95 ml/100g/minと増加を認めたが有意差はなかった。しかし、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。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。術前のPETパラメータのうち、OEF上昇のみが症候性過灌流の危険因子であった($p < 0.05$)。

D. 考察

本研究において、もやもや病に対する脳血行再建治療後の症候性過灌流群では術前と比較して100%以上のCBF上昇を認め、CBV上昇の持続を伴っていた。過灌流でのCBV高値持続は、脳血管の自動調節能の障害を反映した結果と推測され、過灌流の重要なメカニズムと考えられた。過灌流の状態ではCBFが上昇し脳灌流圧が上昇しているにもかかわらずCBVが低下しないのは、細動脈が術後早期には収縮せず、自動調節能の障害によるvasoparalysisの状態が持続するためと推測される。本研究においては有意差は認めなかったものの、症候性過灌流群では非過灌流群よりも術前のCBVが高い傾向にあり、OEF上昇にCBV上昇を伴う群はCBV上昇を伴わない群よりも症候性過灌流のリスクが高い可能性が示唆された。また、過灌流時にけいれんを呈した2例はCBFとともに $CMRO_2$ も著明に増加していた。けいれん発作は脳酸素代謝量の過剰な上昇を来す異常な生理的状态であり、けいれん発作中は $CMRO_2$ の増加に応じてCBFは増加する。症候性過灌流群での $CMRO_2$ とCBFとをRenkin-Crone modelに基づいて検討すると、 $CMRO_2$ はCBFの増加に対して対数関数的に増加するため、けいれん発作をきたした2例を除くとCBFと $CMRO_2$ はミスマッチの状態ではなかった。過灌流の脳循環

動態は脳組織のデマンドに対しての過剰な脳血流の増加と考えられてきたが、本研究の結果からは必ずしもそうではないようである。頸動脈ステント留置術後の症候性過灌流において、けいれん発作を伴わなくても酸素代謝が亢進していたとする報告もあり、本研究で見られたけいれん発作とCMRO2上昇との因果関係については明らかではない。今後さらなる研究が必要である。

E. 結論

血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術後急性期での局所的過灌流障害の脳循環代謝の評価を行った。症候性過灌流の脳循環代謝の本態は、脳血流の著明な増加と脳血液量の高値持続であった。術前のPETパラメータのうち、OEF上昇は症候性過灌流についての有意な危険因子であった。

この結果をもとに、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る。

班 友

賀来 泰之	済生会熊本病院脳神経外科
森田 健一	国立循環器病研究センター脳神経外科
福島 和人	国立循環器病研究センター放射線科
山田 直明	国立循環器病研究センター放射線科
丸山 大輔	国立循環器病研究センター脳神経外科

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Kaku Y, Iihara K, et al. Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease. J Cereb Blood Flow Metab. 2012 Nov; 32(11):2066-75.
- 2) Kaku Y, Iihara K, et al. The leptomeningeal ivy sign on fluid-attenuated inversion recovery images in moyamoya disease: positron emission tomography study. Cerebrovasc Dis 2013 in press

2.学会発表

- 濱野栄佳、飯原弘二ら「もやもや病周術期脳梗塞症例における血行動態の検討」第37回日本脳卒中学会総会、2012年4月26-28日
- 濱野栄佳、飯原弘二ら「もやもや病周術期脳梗塞症例における血行動態の検討」第71回日本脳神経外科学会学術総会、2012年10月17-19日

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

細胞治療患者の脳循環動態に関する研究

研究分担者 田口 明彦 先端医療センター再生医療研究部 部長
研究協力者 辻 雅弘 国立循環器病研究センター 研究所 再生医療部 室長

研究要旨

国立循環器病研究センターおよび先端医療センターでは、自己骨髄幹細胞移植による脳梗塞治療の臨床試験を行っており、その治療効果を客観的に定量評価するため、細胞移植患者においてPET等を用いた脳循環代謝解析を細胞治療1か月後および6か月後に国立循環器病研究センターで実施している。重症心原性脳塞栓症患者を対象にした低用量治療群6例においては、循環動態の解析が終了し昨年度に報告を行った。高用量治療群6例においては、全例細胞治療と治療1か月後のPET撮像が終了している。治療6か月後の撮像まで終了した症例は一部のみである。現時点での中途解析では、PETによる循環動態と長期的神経機能との相関は弱い、全例解析終了後の検討が必要である。脳虚血モデルラットを用いたMRI・PET研究により、脳虚血性疾患の多角的な病態生理の経時的観察が可能なが示唆された。

A. 研究目的

わが国は高齢化社会を迎えており、それに伴う身体障害者の急激な増加は深刻な社会問題となっている。平成20年度の厚生労働白書によると、要介護3以上のほぼ全介助が必要な患者数は全国に169万人であり、そのうちの約1/3に相当する55万人は脳血管障害が原因疾患とされている。しかし、脳梗塞に対する確立された治療法は、現状では発症3時間以内における血栓溶解療法のみであり、治療可能期間（Therapeutic Time Window）の長い新規治療法の開発が切望されている。このような状況に対処するため、我々は自己造血・血管系幹細胞移植による脳梗塞治療の臨床試験を行っており、その治療効果を客観的に定量評価するため、細胞移植患者においてPET等を用いた脳循環代謝解析を国立循環器病研究センターで実施している。

上記の臨床検討と共に、本研究課題において新規開発した画像診断法が、的確に病態を反映しているかどうかをモデル動物を用いて検討する。

B. 研究方法

<臨床研究> 分担研究者らは、厚生労働省「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」による認可を受けた後、国立循環器病研究センターおよび先端医療センターにおいて自己骨髄細胞を用いた脳梗塞治療に関する臨床試験（Phase1/2a相）を平成21年より開始している。細胞治療1か月後および6か月後に、細胞治療患者における脳循環代謝の解析をPET

を用いて行った。

（倫理面への配慮）

分担研究者が現在推進している脳梗塞患者に対する細胞治療プロトコールはヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針や臨床研究に関する倫理指針等、全ての厚生労働省の指針に準拠しており、国立循環器病研究センターおよび先端医療センター倫理委員会およびヒト幹指針に基づく厚生科学審議会の承認を経て実施している（臨床研究登録UMIN000001133）。エントリー患者は、臨床試験の必要性やその内容、予想される合併症および健康被害などに関する十分な説明に基づいた本人（あるいは代諾者）の意思で決定してもらっており、被験者はいつでもこの臨床研究への参加を拒否でき、拒否によっても一切不利益を生じない。また、個人識別情報は厳重に管理し、プライバシーの保護に努めている。本試験に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」、および「臨床研究に関する倫理指針」、「行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律」、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン」に従っている。

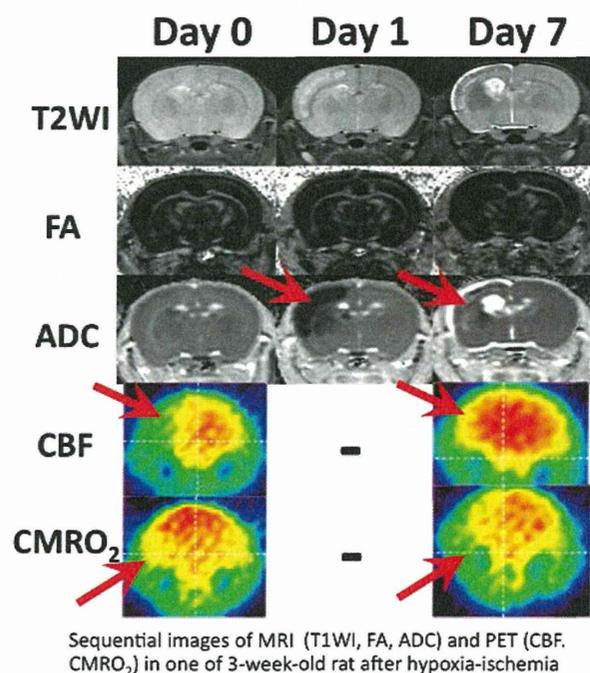
<モデル動物を用いた研究> 左総頸動脈を結紮して低酸素性虚血負荷処置を施した若年ラット2匹を対象に、負荷終了後当日（1-6時間後）、1日後、7日後に撮影を繰り返し行った。まずマイクロPET撮像でCMRO₂、CBF、OEFを計測し、引き続きMRIにてT2強調画像、FA及びADC、MRAを撮影した。

C. 研究結果

＜臨床研究＞ 低用量群(骨髄細胞採取25ml)6症例および高用量群(骨髄細胞採取50ml)の6症例においては、細胞採取および投与に伴う有害事象は観察されていない。

PET検査が細胞治療1カ月後および6カ月後可能であった症例は低用量群6症例中、3症例であった。これらの症例に関しては前年の報告書で報告を行っている。高用量群6症例全ての細胞治療と治療1カ月PET検査が終了したが、6カ月後検査まで終了した症例は一部のみである。現時点での中途解析では、PETによる循環動態と長期的神経機能との相関は弱い、つまり梗塞後早期においてPET検査での脳循環動態が、最終的な治療効果を予測する良い指標とは成り難い、という結果であるが、全例解析終了後の検討が必要である。

＜モデル動物を用いた研究＞ 本研究のために新規開発した保定具を使用してPETとMRI撮影を短時間間隔で行うことが出来た。正常ラットのCBFは 1.0 ± 0.25 mL/min/g、OEFは 0.45 ± 0.12 であり、本 ^{15}O 標識ガスPETシステムの妥当性が示唆された。低酸素性虚血負荷当日のMRIでは異常所見は無かったが左大脳領域のCBFが低下していた。その後、CBFは回復したがFA、ADC、T2強調画像において異常所見を認め、梗塞への移行が示唆され、PETによる $CMRO_2$ の低下がそれを支持した。



D. 考察

臨床研究においては、今回エントリーした患者群は、脳梗塞領域が非常に広範囲にわたる超重症の脳梗塞患者でかつ半数の患者が全失語であったため、体動や不穩のためPET検査に困難を伴った。今後も本

研究においてより患者の負荷が少なく、かつ撮像時間が短くなる手法の開発が重要であると考えられた。

モデル動物を使用した研究においては、 ^{15}O 標識ガス吸入を伴う高磁場MRI-PETのハイブリッドイメージングには種々技術的課題が存在したが、本吸入システムと保定具の開発により脳虚血性疾患の多角的な病態生理の観察が可能になったと考えられる。

E. 結論

脳血管障害に対する新規治療法の開発には客観的画像評価指標が必要不可欠であり、今後も継続的な画像技術開発が必要不可欠であると考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakagomi T, Molnar Z, Taguchi A, Nakano-Doi A, Lu S, Kasahara Y, Nakagomi N, Matsuyama T. Leptomeningeal-derived doublecortin-expressing cells in poststroke brain. *Stem Cells Dev.* 21(13);2350-2354,2012
- 2) Kikuchi-Taura A, Taguchi A, Kanda T, Inoue T, Kasahara Y, Hirose H, Sato I, Matsuyama T, Nakagomi T, Yamahara K, Stern D, Ogawa H, Soma T. Human umbilical cord provides a significant source of unexpanded mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy.* 14(4);441-450,2012
- 3) Hirose H, Kato H, Kikuchi-Taura A, Soma T, Taguchi A. Mouse ES cells maintained in different pluripotency-promoting conditions differ in their neural differentiation propensity. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 48(3);143-148,2012
- 4) Kasahara Y, Nakagomi T, Matsuyama T, Taguchi A. Neurogenesis in the Cerebral Cortex after Stroke. *Stem Cells and Cancer Stem Cells*, in press
- 5) Kasahara Y, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Matsuyama T, Taguchi A. The therapeutic potential of neural stem cells in cerebral ischemia. *Current Signal Transduction Therapy*, in press
- 6) Tanaka H, Takafuji K, Taguchi A, Wiriyaermskul P, Ohgaki R, Nagamori S, Suh PG, Kanai Y. Linkage of N-cadherin to multiple cytoskeletal elements revealed by a proteomic approach in hippocampal neurons. *Neurochem Int.* 61(2);240-250,2012
- 7) Takata M, Nakagomi T, Kashiwamura S, Nakano-Doi A, Saino O, Nakagomi N, Okamura H, Mimura O, Taguchi A, Matsuyama T. Glucocorticoid-induced TNF receptor-triggered T cells are key modulators for survival/death of neural stem/progenitor cells induced by ischemic stroke. *Cell Death Differ.* 19(5);756-767,2012
- 8) Ohshima M, Tsuji M, Taguchi A, Kasahara Y, Ikeda T. Cerebral blood flow during reperfusion predicts later brain damage in a mouse and a r

at model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Exp Neurol.* 233(1);481-489,2012

- 9) Uemura M, Kasahara Y, Nagatsuka K, Taguchi A. Cell-based therapy to promote angiogenesis in the brain following ischemic damage. *Curr Vasc Pharmacol.* 10(3);285-288,2012
- 10) Kasahara Y, Nakagomi T, Matsuyama T, Stern D, Taguchi A. Cilostazol reduces the risk of hemorrhagic infarction after administration of tissue-type plasminogen activator in a murine stroke model. *Stroke.* 43(2);499-506,2012
- 11) Tsuji M, Taguchi A, Ohshima M, Kasahara Y, Ikeda T. Progesterone and allopregnanolone exacerbate hypoxic-ischemic brain injury in immature rats. *Exp Neurol.* 233(1);214-220,2012

2.学会発表

- 1) The international Conference on HEART&BRAIN. Cell based therapy for patients with cardiogenic cerebral embolism. Taguchi A, Kasahara Y, Matsuyama T, Nagatsuka K. Paris, France, 2012.3.1-3.
- 2) The international Conference on HEART&BRAIN. Antiplatelet agents did not increase the risk of tissue-type plasminogen activator induced cerebral hemorrhage in a murine stroke model. Kasahara Y, Taguchi A, Matsuyama T. Paris, France, 2012.3.1-3. HEART&BRAIN.
- 3) hypoxic-ischemic brain injury. Tsuji M, Ohshima Y, Kasahara Y, Taguchi A. Paris, France, 2012.3.1-3.

- 4) The 8th Hershey Conference on Developmental Brain Injury. Intravenous administration of human CD34+ cord blood cells after neonatal stroke ameliorates brain damage in a mouse model. Tsuji M, Taguchi A, Kasahara Y, Ohshima M, Yamahara K, Matsuyama T, Ikeda T. London, UK, 2012.6.5-8.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1.特許取得

- 1) 「神経幹細胞の調製法」
特許第4905719号, 2012年 発明者: 松山知弘、田口明彦、芳川浩男
- 2) 「脳梗塞後うつ病モデル動物及びその使用並びにうつ状態に対する被検薬物及び移植細胞の有効性のスクリーニング方法」
特願2012-053456, 2012年 発明者: 松山知弘、土江伸誉、田口明彦
- 3) 「脳梗塞後運動機能障害モデル動物及びその使用並びに運動機能回復に対する新規治療法の有効性のスクリーニング方法」
特願2012-040102, 2012年 発明者: 田口明彦、笠原由紀子、松山知弘

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし