

8 有害事象症例のトレースバック確認機構

^{15}O ガスPET検査では、3種の放射性ガスの製造と供給を行い、それと同時にPET撮像して得た画像から機能画像を計算する。実際には、画像撮像以外にも種々のデータ取得が必要であり、たとえば動脈血中放射能濃度の時間変化データや、シリンジ採血にて得た全血中および血漿中の放射能濃度数値、動脈血の酸素%saturationやHct値、Hb値などであった。診療保険の適用を受け、多くの検査が行われてきた中で、これらの計測はそれぞれのユーザーが独自に検査環境を整備しており、必ずしも標準化された手順(SOP)は存在しない。

また、PET装置が提供する画像を使って機能画像を計算するプロセスにおいても、多くの場合にPET装置では収集と画像再構成を行うのみで、その後の処理は別のワークステーションに搭載されるプログラムを使って行っている。この搭載された画像計算プログラムは単純な代数式に基づくsteady state法程度に限られており、本研究で適用した方法などDynamic撮像による画像計算のためには研究者が開発したか、あるいは研究用ツールとして提供されるものを利用するのが通常であった。多くの学術報告がなされる、入力関数のdelayやdispersionの補正などの重要な補正項目については、必ずしもガイドラインもない状況で検査実施者の自己責任において実施されてきた。施設毎にその方法・手順が異なり、その結果数値も異なっていた可能性がある(Itoh et al., EJNMMI, 2004)。また、フェースマスクの構造や吸入方式は、呼気中の二酸化炭素分圧を変化させる可能性があり、局所脳血流量や酸素摂取率に少なからず影響を与える。血中ヘモグロビン濃度やヘマトクリット値についても局所脳血流量やOEF値に影響を与えることは知られているが、これらの生理的要因を考慮せずに各施設が独自に整備した検査環境に依存した定量数値については、検査毎の不安定性についても言及されずに数値読影される状況もあった。

本研究で開発した統合化システムでは、毎回再現性良くフェースマスクに放射性ガスを供給することを目論んだ。また、フェースマスク内部を良く換気する機能を設置したことで、呼気中の二酸化炭素濃度、従って血中の二酸化炭素濃度の安定化が期待された。そのような場合であっても、検査中に変動があった場合には、PETの計数率、血中の放射能濃度の時間変化、フェースマスク中の放射能濃度、呼気回収チューブ内の放射能濃度、体内への供給量、などの情報を自動保存する機構を確認できるようにした。また、計算プロセスにおいて、ユーザーがどのような数値を入力したか、またその結果自己矛盾を生じていないかなど、確認できるようになった。検査の信頼性をサポートすると同時に、有害事象が発生した際に計算プロセスのプレイバックを可能にした。これらにより、採血のタイミングが遅れてしまったような場合、呼気中に十分な放射能を供給することができなかった場合、問題の所在の特定を可能にした。必ずしもすべての

事象において問題を解決できるわけではないが、どの程度問題の所在を確認できるか、どの程度検査手技の向上に貢献するか、ひいては結果数値の信頼性の向上にどのよう貢献するかについて検討した。

(倫理面への配慮)

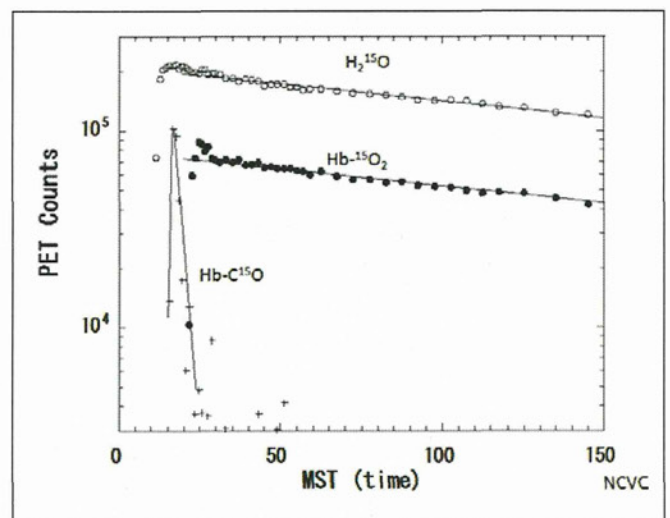
すべての動物実験については国立循環器病研究センター研究所動物実験倫理委員会の承認を得て行う。「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、研究計画書を作成し、国立循環器病研究センターでの倫理委員会の承認を得る。患者での検討に倫理面には十分な考慮を払い、同意能力があることを確認した上で文書によるインフォームドコンセントが得られた例について実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。

C. 研究結果

1 短時間(≤10分)かつ省力化された単回 ^{15}O -PET検査のみでCMRO₂, CBF, OEF, CBVを同時定量する解析理論の開発

1.1 $^{15}\text{O}_2$ の動態解析数理モデルの検証

カニクイザルの内頸動脈にボーラス投与した後に観察した代表的な実験における、放射能クリアランスの比較を第20図に示す。 $^{15}\text{O}_2$ ヘモグロビン投与と H_2^{15}O 生理食塩水を内頸動脈にボーラス投与した後のクリアランス率は、両者の間でよく一致しており、これ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て 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検出限界以下で、かつ $^{15}\text{O}_2$ が脳内での捕獲されるメカニズムも実質上存在しないことを示す。



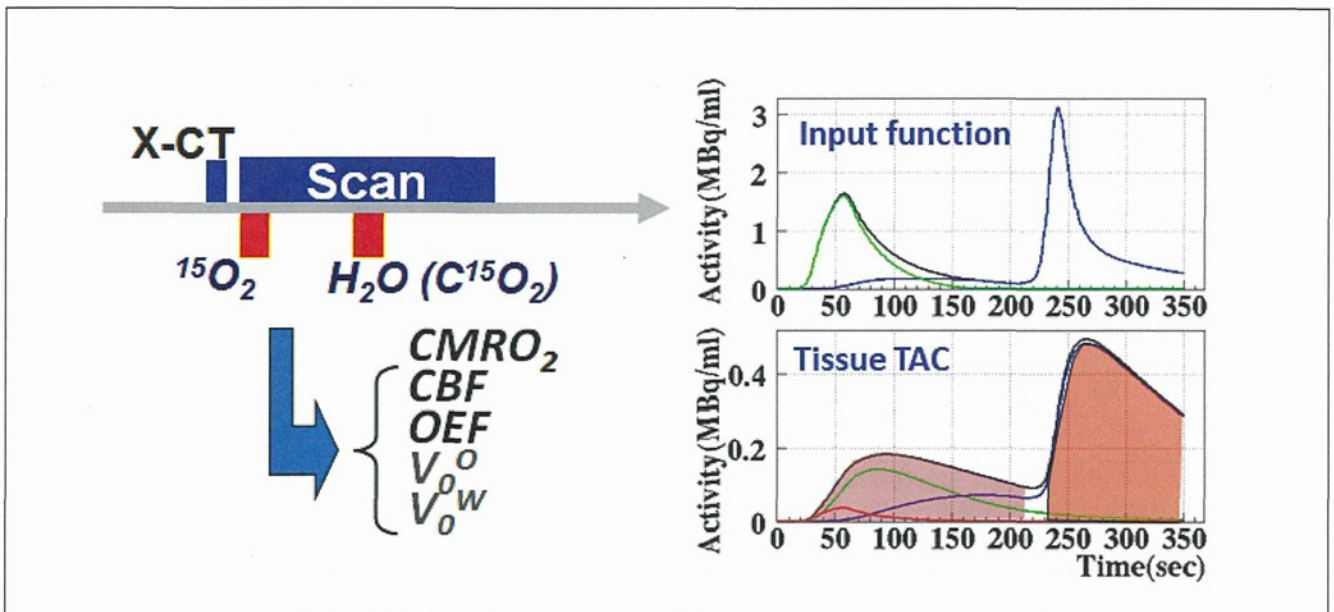
第20図 カニクイザルの内頸動脈にボーラス投与した後の放射能クリアランスの比較。 $^{15}\text{O}_2$ ヘモグロビン投与と H_2^{15}O 生理食塩水との間でよく一致していることは、脳組織に移行した酸素ガスが極めて短い時間で代謝され H_2^{15}O が生成され、 $^{15}\text{O}_2$ としての洗い出しの寄与は極めて小さいこと、さらに仮定している動態モデルの妥当性を示唆するものであった。

1.2 短時間（迅速）検査を可能にする $^{15}\text{O}_2$ 動態画像解析理論の構築

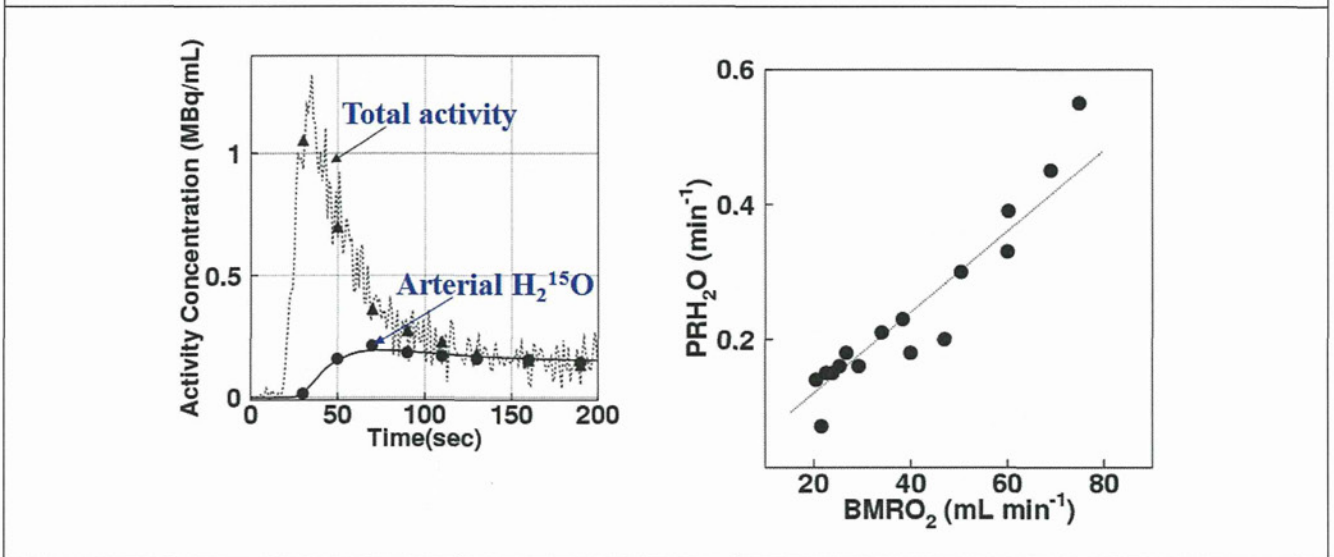
上記したDBFM法に基づく機能画像計算理論が適用できるような検査プロトコル（第21図）において、自動合成装置が異なる放射性ガスを供給する際に不純物の混入がないように、繰り返し投与間隔が4.5分とされた。

上述したように、動脈血全血中の放射能濃度は持続採血で得た動脈血中の放射線計測で求められるが、 $^{15}\text{O}_2$ と H_2^{15}O の成分をそれぞれ独立に求める必要があった。体内での H_2^{15}O 生成プロセスを数理モデル化して、血中の H_2^{15}O 成分を推定する手法（Kudomi et al JCBFM, 2009）を採用した結果、ヒト、カニクイザル、ブタ、ラットにおいて、 $^{15}\text{O}_2$ 吸入後の動脈全血中の $^{15}\text{O}_2$ 濃度から H_2^{15}O 生成量を定めることができ、推定

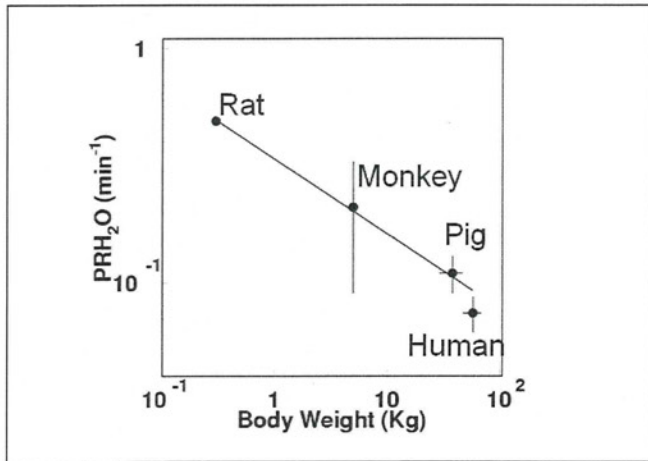
した血中 H_2^{15}O 濃度曲線が直接測定した結果と一致していた（第22図）。また、動物ごとに全身酸素消費量との関係を確認したところ、体重に逆比例して減少していること（第23図）、さらに、 H_2^{15}O 生成の速度定数は全身の酸素消費量に良く比例していることも確認でき（第24図）、代謝に基づく H_2^{15}O の生成推定モデルの妥当性が示唆された（Kudomi et al., JCBFM 2009）。当該プロトコルでは、 $^{15}\text{O}_2$ と C^{15}O_2 の短時間間隔投与中の入力関数を推定する必要があるが、 C^{15}O_2 投与に基づく成分と $^{15}\text{O}_2$ 吸入後に代謝生成された成分をそれぞれ独立に求めた上で、最後に合算させる手順についても、その妥当性が確認された（Kudomi et al., Phys Med Biol, 2007）。実際には、全血中の放射能濃度の時間変化曲線を視覚的に確認した上で、裾部分の曲線を外挿することで1回目の投与の効果を推定した。



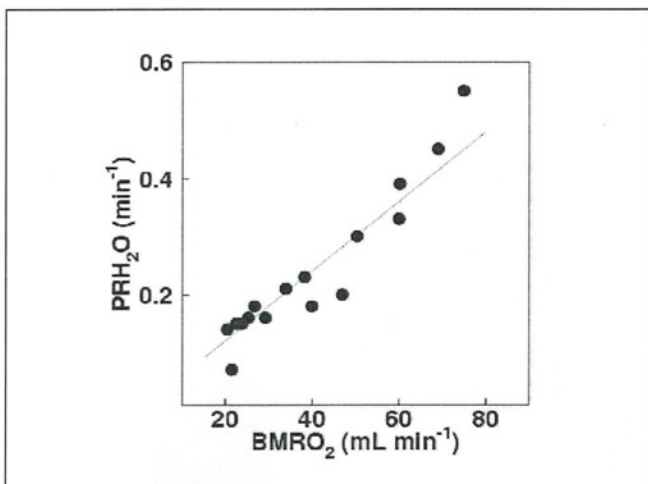
第21図 DBFMに基づくCBF, CMRO_2 , OEF, CBVの計算を可能にするよう検査プロトコルの模式図。X-CT撮影に続き1回のダイナミックPET撮像を行う。この間に $^{15}\text{O}_2$ と C^{15}O_2 を吸入する。投与間隔は4.5分としたが、これは繰り返し自動合成時における不純物混入ないことを担保するためである。



第22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）。



第23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)。

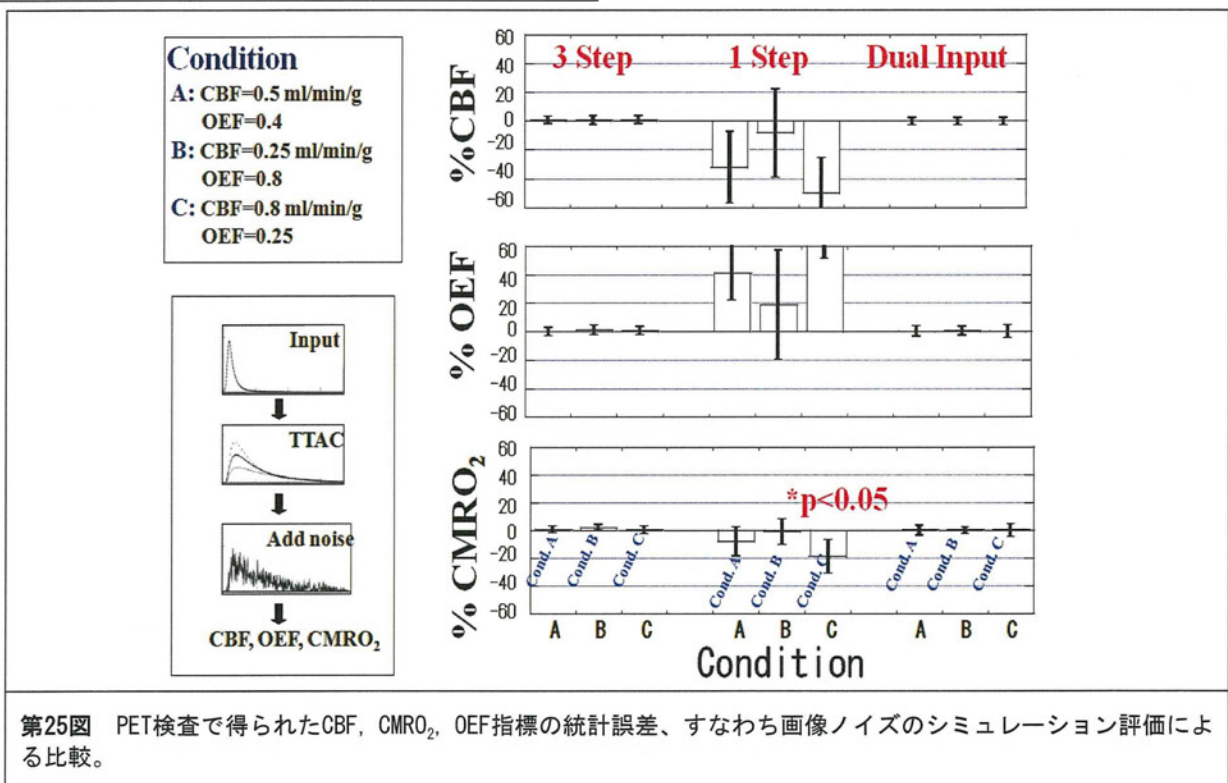


第24図 カニクイザルを対象にした動脈血液中の代謝水 ($H_2^{15}O$) の生成速度定数と全身酸素代謝量との関係。麻酔深度により変化させた。

1.3 誤差解析シミュレーション評価

与えられた $^{15}O_2$ 、 $H_2^{15}O$ および $C^{15}O$ の投与に対する入力関数、および CBF、 $CMRO_2$ 、CBV 値に対して、3-step autoradiography 法、1-step Ohta 法、および DBMF 法で想定するプロトコルに従って脳組織曲線を生じさせ、さらにそれぞれ実際の臨床検査で観察される程度の統計ノイズを付加した上で、非線形最小二乗法で CBF、OEF、 $CMRO_2$ 値を計算させた際、得られた数値の平均値の真値からの差、および偏差を第25図に比較した。

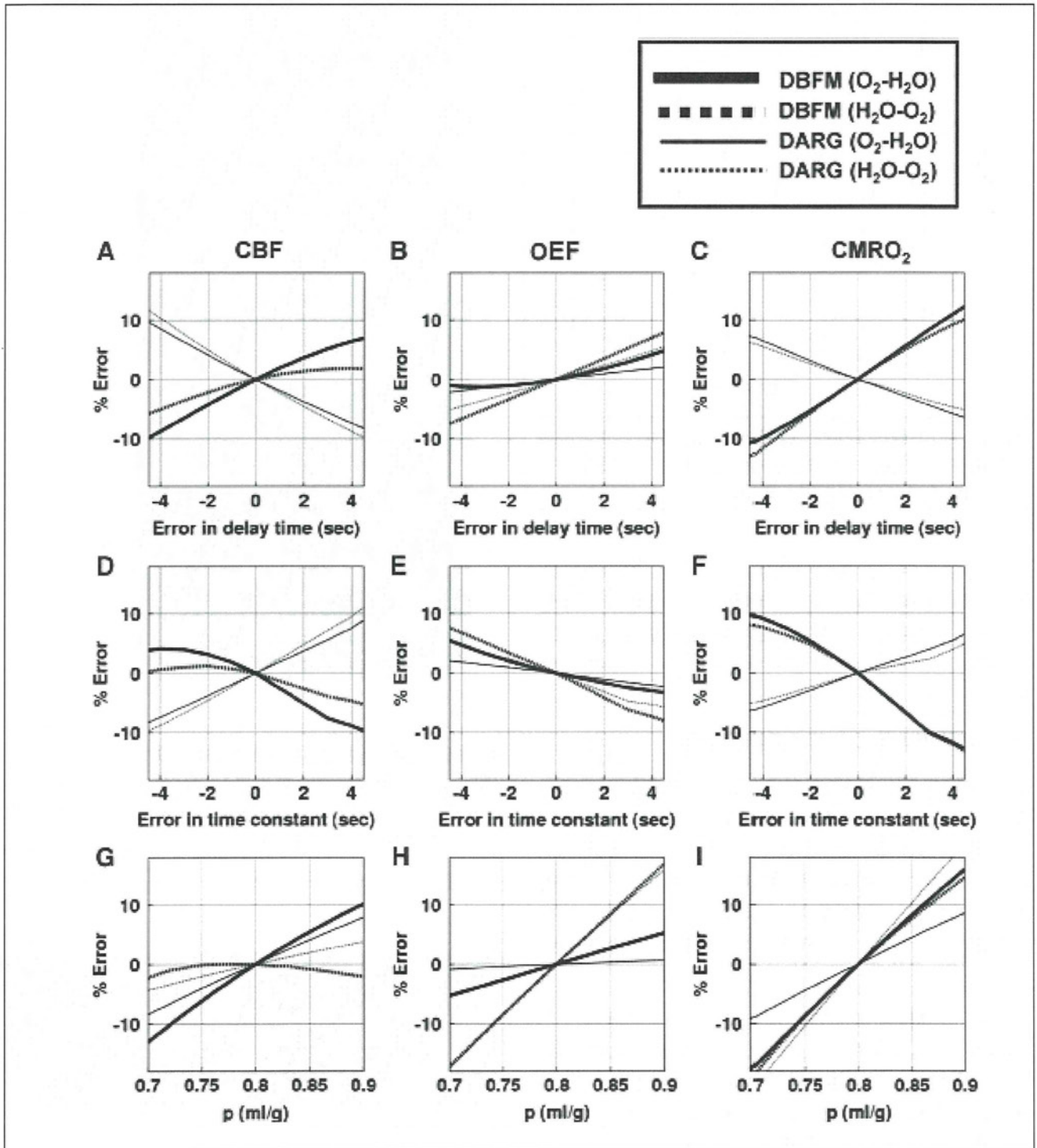
正常安静時 (A)、貧困灌流虚血時 (B)、贅沢灌流時 (C) の三つの状態に対して、いずれも $^{15}O_2$ 吸入のみの 1-step 撮像のみで得た結果値は、 $^{15}O_2$ 、 $H_2^{15}O$ および $C^{15}O$ の三つの薬剤を投与した 3-step よりも大きく変動し、正常および過灌流の状況で系統的な誤差を認めた。一方 $^{15}O_2$ と $H_2^{15}O$ を連続投与した Dual input の場合には、3-step 投与の結果との差を認めなかった。このことは、代謝生成物である $H_2^{15}O$ を別に投与することで、 $H_2^{15}O$ の動態を正確に決定でき、結果として $^{15}O_2$ に対する動態パラメータも正確に定めることができることを意味する。当該研究開発で採用した DBFM 理論は、機能画像を計算する1手法ではあるが、 $^{15}O_2$ と $H_2^{15}O$ (あるいは $C^{15}O_2$) を投与したことが安定した結果を提示する上において本質的であると考えられた。



第25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26図に、DARG法およびDBFM法における、入力関数のdelayとdispersion、および $H_2^{15}O$ の脳血液分配数値の誤差の伝搬を比較した。delayとdispersionにおける誤差に対して同程度の誤差伝搬であるが、両者に対してCBF値および $CMRO_2$ 値の誤差は逆極性で伝搬する。このことは両者方法の数値比較を行った際に、仮にdelay, dispersionの補正が正しくなされていない場合には、数値が乖離することを意味する。脳内におけるdelayは全く同一ではなく、部位に依存してdelay値は異なる。たとえば、過去の研究によると (Iida et al, JCBFM 1998)、側副血行路に依

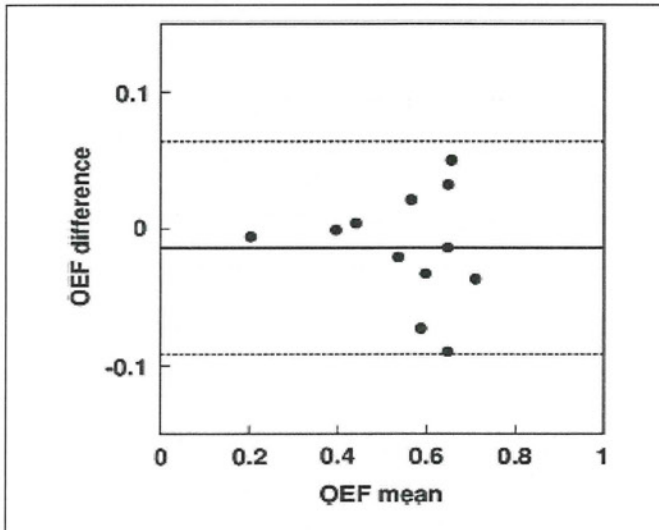
存した領域は概して放射性薬剤の到達が遅く、また仮に健常者であっても小脳領域への放射性薬剤の到達は大脳皮質と比べて3~4秒程度遅れる。このような場合には、最大10%程度の乖離を認めることになり、注意が必要である。いずれにせよ、3-step autoradiography法と同様の誤差伝搬を有するDARG法と比べて、DBFM法はCBV補正のための $C^{15}O$ 吸入検査を省略するが、統計ノイズの上昇を認めず、かつ想定される系統的な誤差要因に対する誤差伝搬も大差はない。検査時間は短縮化されたが、十分に精度高い、実用的な検査法であることが予想される。



第26図 DARG法およびDBFM法における、入力関数のdelay(上)、dispersion(中)、および $H_2^{15}O$ の脳血液分配数値の誤差の伝搬の比較。

1.4 カニクイザルを用いた妥当性評価

第27図に、健常なカニクイザル6頭を対象に $^{15}\text{O}_2$ および H_2^{15}O を3.5分間隔で投与し、その間のPETダイナミック画像にDBFM解析法を適用して得たOEF値を、PET撮像中の動脈血と脳静脈採血の酸素分圧の較差から推定した全脳OEF値との比較を示す。広い範囲で有意な差を認めず、PETとDBFM法解析法とで得た値の妥当性を示唆するものであった (Kudomi et al., JCBFM. 2013)。



第27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。ECAT7 ACCEL装置 (Siemens-Toshiba) にて得た結果。

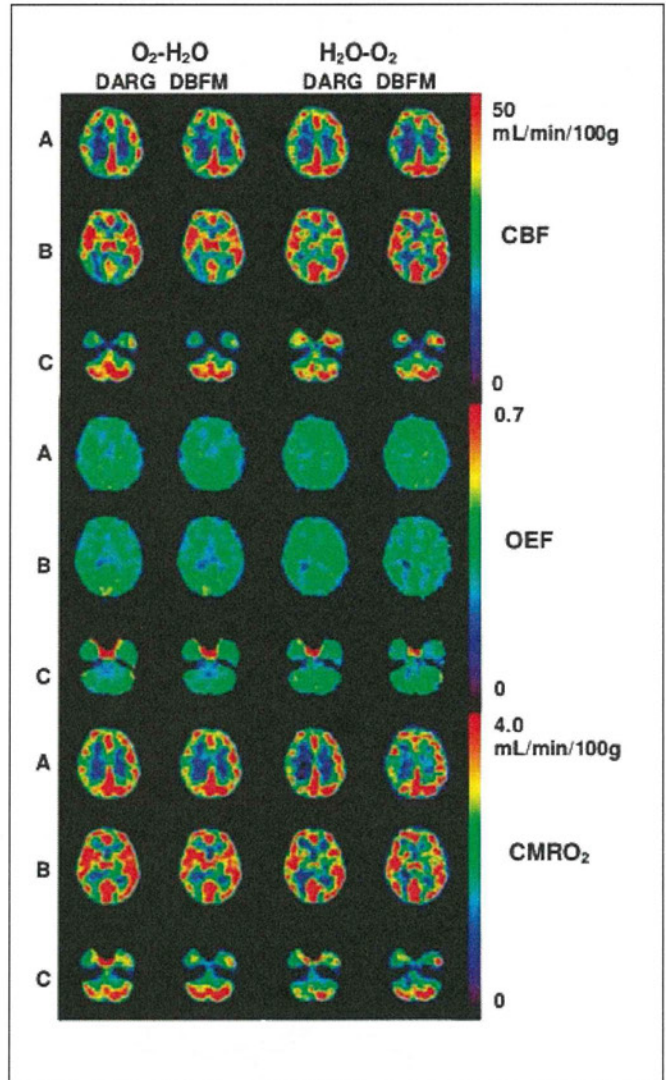
また、この時の真値から差の分散値は、 C^{15}O スキャンにより得たCBV画像を補正に利用するDARG法で得たものにほぼ一致し、当該DBFM法がDARG法と比べて大きな統計的変動を有するものではないことが示唆された。

1.5 健常者検査における妥当性評価

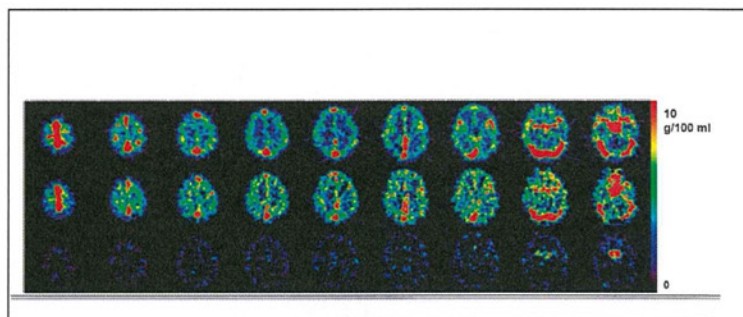
第28図に、20代健常者におけるDARG法とDBFM法で得たCBF、OEF、 CMRO_2 画像の比較を示す。共に $^{15}\text{O}_2\text{-H}_2^{15}\text{O}$ 、 $\text{H}_2^{15}\text{O}\text{-}^{15}\text{O}_2$ の順に投与して得た機能画像の結果を示す。ECAT47装置 (Siemens-CTI) にて得たものであり、第26図のシミュレーション結果から予想されたとおり、2つの解析方法で顕著な差を認めない。

また、第29図には C^{15}O 吸入により得たCBV画像と、DBFM法により得た V_0^O 、および V_0^W 画像の比較を示す。 C^{15}O 吸入により得たCBV画像は動脈と静脈の全体を含む血管体積であり、一方 V_0^O 、および V_0^W は、それぞれ定義により、動脈と静脈血管体積に(1-E)を乗じたものの和、および動脈血管体積のみ、に対応すると考えられる。実際に、 V_0^O では内径動脈血管

と脳静脈血管の輝度を下げた画像を足し合わせたものの、 V_0^W では内頸動脈血管のみが認められる。大脳領域のほとんどの領域で一様な血管体積は、 V_0^W では認められず、これらの血管が静脈血管であることを示唆する。



第28図 20代健常者におけるDARG法とDBFM法で得たCBF、OEF、 CMRO_2 画像の比較。共に $^{15}\text{O}_2\text{-H}_2^{15}\text{O}$ 、 $\text{H}_2^{15}\text{O}\text{-}^{15}\text{O}_2$ の投与プロトコルに対する結果を示す。ECAT7 ACCEL装置 (Siemens-Toshiba) にて得た。



第29図 C^{15}O 吸入により得たCBV画像 (上段) と、DBFM法により得た V_0^O (中段)、および V_0^W 画像 (下段) の比較

第4表 DARG法およびDBFM法に基づいて得た20代健常ボランティアにおけるCBF, CMRO₂, OEF値。ECAT7 ACCEL装置 (Siemens-Toshiba) にて得た。

	DARG		DBFM	
	H ¹⁵ O- ¹⁵ O ₂	¹⁵ O ₂ -H ¹⁵ O (C ¹⁵ O ₂)	H ¹⁵ O- ¹⁵ O ₂	¹⁵ O ₂ -H ¹⁵ O (C ¹⁵ O ₂)
CBF (mL per gram per minute)				
Cortical gray	0.530 ± 0.028	0.514 ± 0.064	0.536 ± 0.026	0.519 ± 0.041
Deep gray	0.522 ± 0.033	0.511 ± 0.038	0.522 ± 0.037	0.505 ± 0.035
Cerebellum	0.539 ± 0.040	0.528 ± 0.041	0.573 ± 0.048	0.535 ± 0.040
White matter	0.278 ± 0.042	0.279 ± 0.044	0.275 ± 0.044	0.289 ± 0.039
OEF				
Cortical gray	0.39 ± 0.05	0.41 ± 0.04	0.39 ± 0.06	0.39 ± 0.03
Deep gray	0.43 ± 0.05	0.43 ± 0.05	0.38 ± 0.05	0.40 ± 0.05
Cerebellum	0.39 ± 0.04	0.41 ± 0.07	0.40 ± 0.05	0.41 ± 0.06
White	0.38 ± 0.03	0.40 ± 0.03	0.38 ± 0.06	0.39 ± 0.03
CMRO₂ (mL per gram per minute)				
Cortical gray	0.0415 ± 0.0045	0.0420 ± 0.0041	0.0393 ± 0.0043	0.0399 ± 0.0044*
Deep gray	0.0478 ± 0.0070	0.0469 ± 0.0071	0.0450 ± 0.0075	0.0452 ± 0.0063*
Cerebellum	0.0406 ± 0.0039	0.0435 ± 0.0038	0.0447 ± 0.0039	0.0428 ± 0.0028*
White	0.0207 ± 0.0041	0.0212 ± 0.0036	0.0201 ± 0.0040	0.0208 ± 0.0044
CBV (g/mL)				
Cortical gray	0.0444 ± 0.0088		0.0410 ± 0.0078	0.0574 ± 0.0102*
Deep gray	0.0496 ± 0.0102		0.0444 ± 0.0113	0.0628 ± 0.0110*
Cerebellum	0.0644 ± 0.0038		0.0303 ± 0.0102*	0.0502 ± 0.0079*
White	0.0188 ± 0.0044		0.0224 ± 0.0080*	0.0336 ± 0.0038*

1.6 脳血液量寄与補正の妥当性

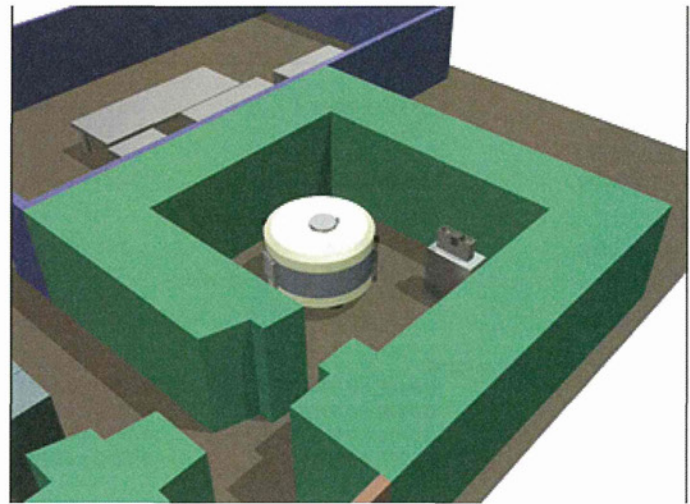
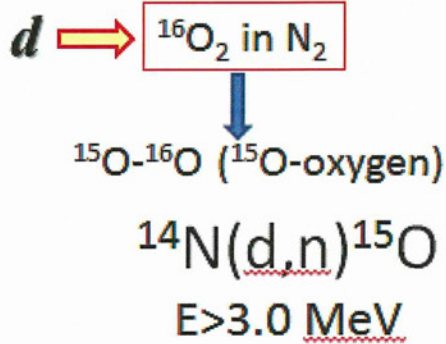
第4表には、DARG法およびDBFM法に基づいて得た20代健常ボランティアにおけるCBF, CMRO₂, OEF値の比較を示す。ECAT7 ACCEL装置 (Siemens-Toshiba) にて得たもので、DARG法とDBFM法でほぼ良く一致しており、標準偏差においても大きな差を認めない。現実的にDARG法とDBFM法は、CBV補正の手法が異なるなど、画像計算の手法は同一ではないものの、得られる結果に矛盾を認めないことが確認された。

2 ¹⁵O製造専用の超小型サイクロトロンの利用

当該研究で採用した¹⁵O-製造専用の超小型サイクロトロン設置状況を第28図に示す。PET製剤製造として典型的な重陽子加速エネルギー10 MeV,陽子加速エネルギー20 MeVの汎用サイクロトロンが設置される遮蔽領域の中に設置された(第30図)。同時に運転しても遮蔽は十分であり、¹¹Cや¹⁸F標識化合物の製造と同時に臨床検査実施が可能であった。また、第31図に示すように、50μAのビーム電流を連続して8時間以上照射することが可能であり、この時毎分3GBq以上の¹⁵Oを製造することができた。サイクロトロンを立ち上げた直後は温度変化に伴い、RF共振が完全に一定になるわけではなく、およそ20分間の暖気運転が望ましいとされる。しかし35μA程度であれば直ちに照射することが可能であり、毎分2.7GBq程度の¹⁵Oを供給については速やかに行うことができる。

3 ¹⁵O標識ガス製剤の合成～品質検定の自動化と、連続供給

当該研究では、迅速¹⁵O-ガスPET検査に対応できる、全自動の放射性ガス合成・供給装置を医療機器として開発することに成功した。¹⁵O標識ガスの合成装置と濃度安定化装置からなり(第32図)、それぞれ鉛遮蔽されている。後者においてはPET室に設置し、供給量最終確認用検出器と不純物検定機構をフェースマスク供給の手前に設置することで迅速検査におけるクオリティコントロールを担保している。検査開始時に吸入プロトコルを設定することで、すべての制御を全自動で行うことができる(第33図)。実際に第34図および第5表に示すように、毎分1.5GBqのC¹⁵Oを2分間、毎分2.8GBqの¹⁵O₂を1分間、さらに毎分2.0GBqの¹⁵O₂を1分間供給できた。それぞれの供給に先立ち、不純物の検定を行い、DBFM法における供給プロトコルにおいては4.5分の間隔で投与することが確認できた。実際には、供給した放射性ガスの一部のみが肺から吸収されている。



National Cerebral & Cardiovascular Center, Japan

Proton at 18 MeV Deuteron at 3.5 MeV
 Deuteron at 9 MeV

第30図 ^{15}O 核種製造専用の超小型サイクロトロンを設置。通常のPET用汎用サイクロトロンと同室に設置した。



青: 真空度
 赤: ビーム強度
 40 μA
 検査は40 μA で使用

・イオン源on後、
 50秒で40 μA
 に到達

第31図 今回利用する ^{15}O -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。

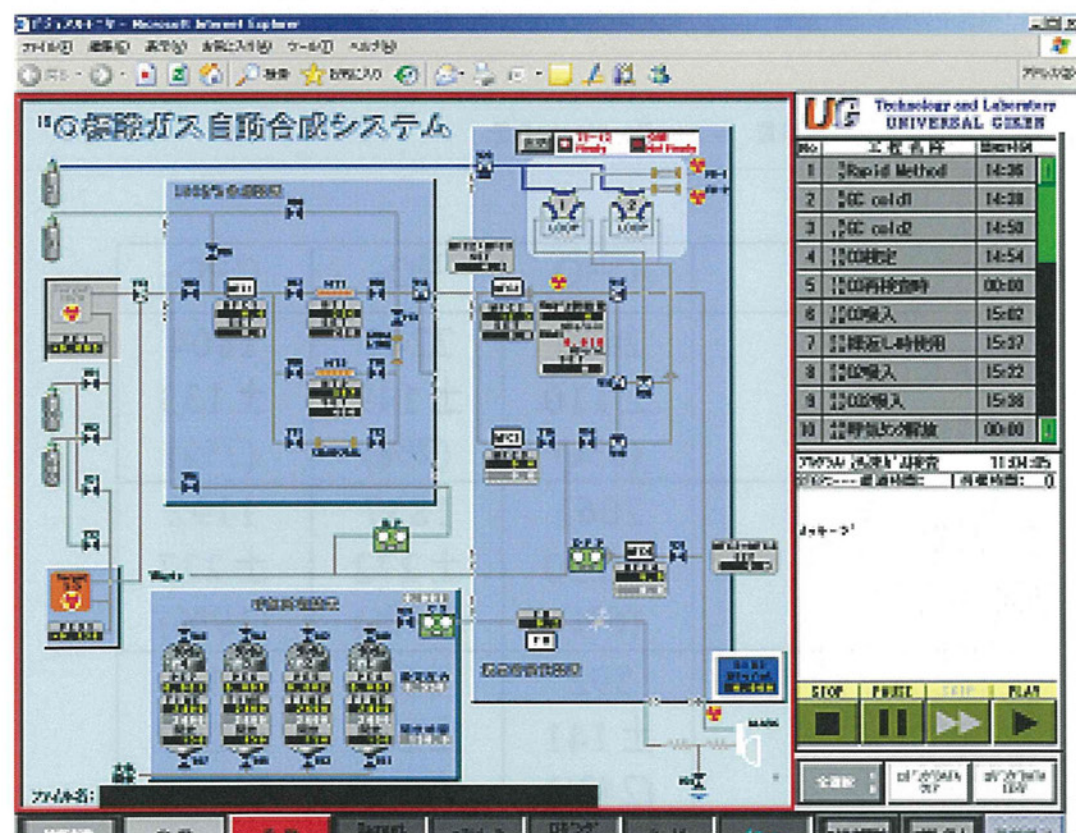
[¹⁵O]ガス合成装置



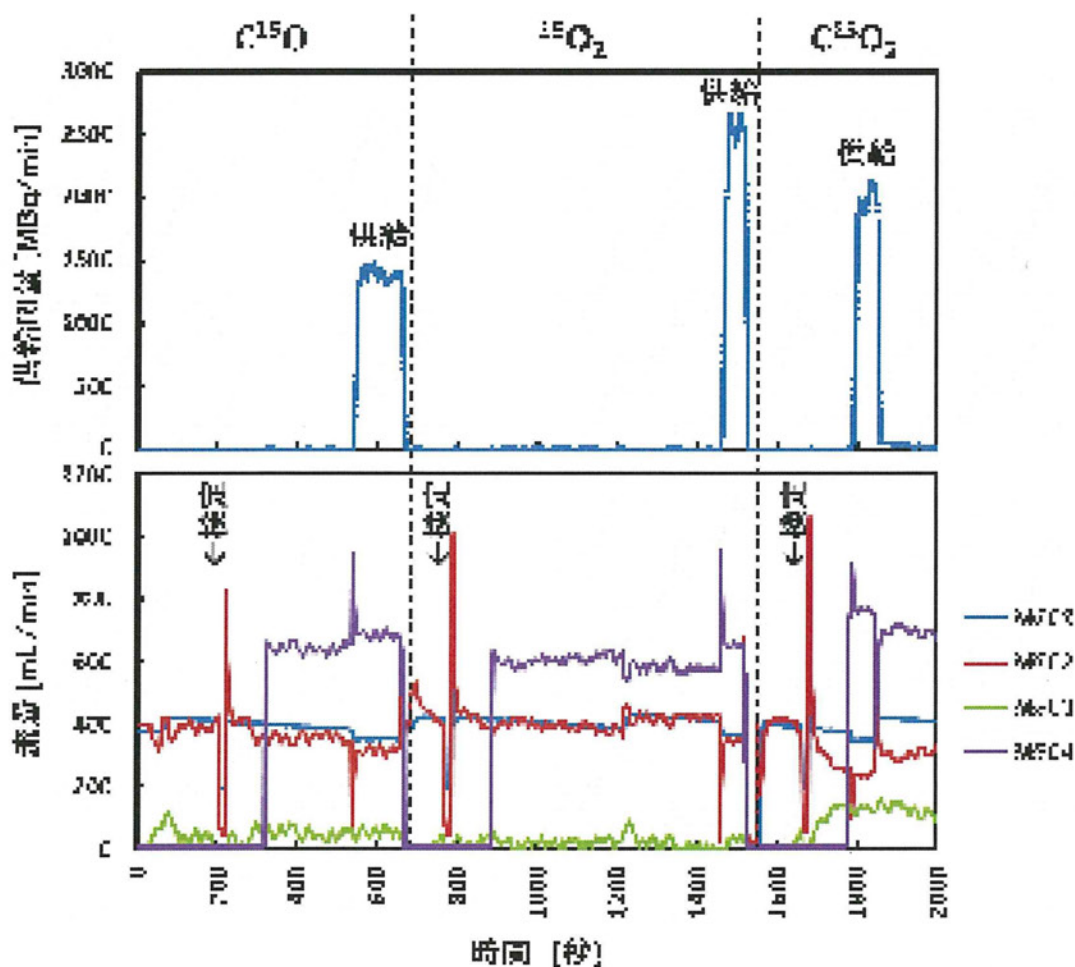
[¹⁵O]ガス濃度安定化装置



第32図 医療機器申請を前提に製造された迅速ガスPET対応型の¹⁵O-標識ガス自動合成・供給システムの外観。



第33図 ¹⁵Oガス自動合成・供給システムの制御画面



第34図 ^{15}O ガスPET検査中の供給放射能量（上図）および各モニタ箇所における流量と放射能濃度の変化

第5表 C^{15}O 、 $^{15}\text{O}_2$ 、 C^{15}O_2 における供給RI量、排気RI量、実効投与量。

	C^{15}O	$^{15}\text{O}_2$	C^{15}O_2
供給RI量 [MBq]	2653 ± 110 (4%)	2245 ± 149 (7%)	1804 ± 133 (7%)
排気RI量 [MBq]	2061 ± 130 (6%)	1857 ± 272 (15%)	1192 ± 227 (19%)
実効投与量 [MBq]	592 ± 141 (24%)	387 ± 217 (56%)	612 ± 219 (36%)
実効投与効率	22%	17%	34%

第6表には、本自動合成・供給装置で得られた3種のガスを日本アイソトープ協会のガイドラインに基づいて検定した結果の典型例を示す。共に合格が確認されており、検査を実施する日には毎日事前検定することが推奨

される。

本自動合成・供給装置は、医療機器として認証され保険診療に基づく検査にも利用可能である。

第6表 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の例。 ^{15}O 、 $^{15}\text{O}_2$ 、 C^{15}O_2 に対して、すべての項目で合格と判定された。

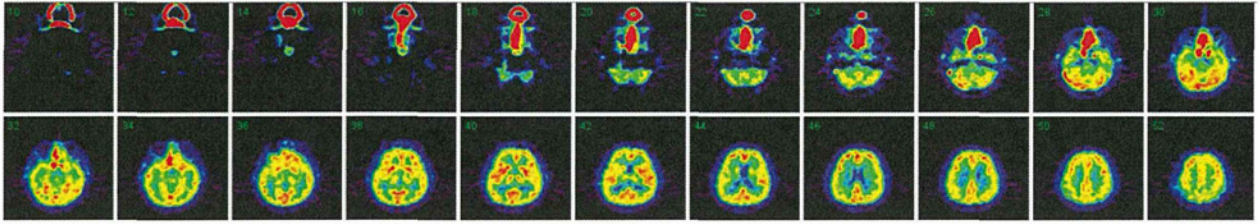
^{15}O ガスの種類	検定項目	結果	規格(%)	合否
^{15}O CO	γ線スペクトル	511 keV, 1022 keVピークを認める	511 keV, 1022 keVピークを認める	合格
	半減期	123秒	116-128秒	合格
	6分後の放射能残存率	13.70%	11-15%	合格
	放射化学的純度	100%	95%以上	合格
	異核種	511 keV, 1022 keV以外のピークは認められない	511 keV, 1022 keV以外のピークは認められない	合格
^{15}O O ₂	γ線スペクトル	511 keV, 1022 keVピークを認める	511 keV, 1022 keVピークを認める	合格
	半減期	124秒	116-128秒	合格
	6分後の放射能残存率	12.90%	11-15%	合格
	放射化学的純度	100%	95%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}O CO ₂	γ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	13.70%	11-15%	合格
	放射化学的純度	100%	95%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

4 高感度3D-PETにおける定量精度の向上

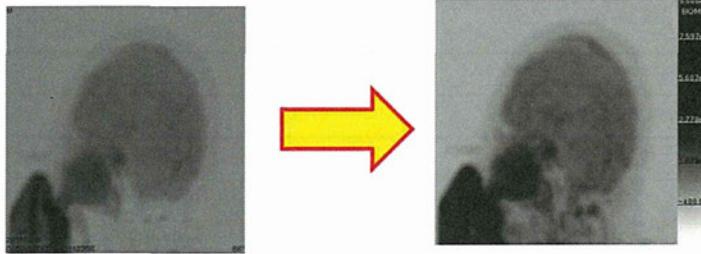
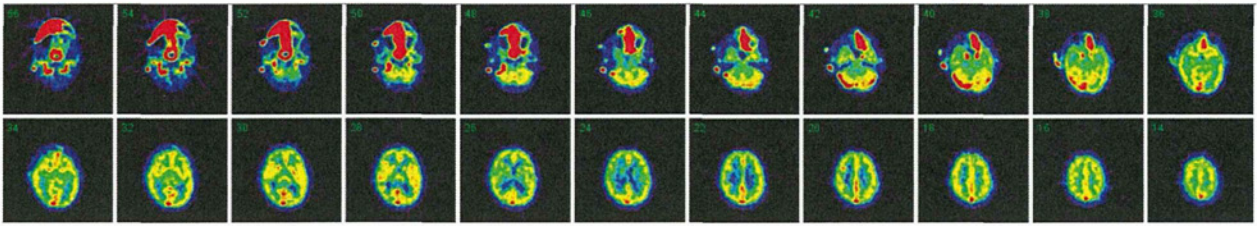
当該研究では、高感度化された3D PET収集法における定量精度の確保をめざし、限りなく正確にPET撮像を再現するモンテカルロシミュレーションプログラムを開発して、散乱線補正のためKlein-Nishininaの公式(光子散乱の断面積と角度分布の関係式)に基づくアルゴリズムの改良を試みた。種々のパラメータのうち、視野外の放射線源に由来した散乱線を除去するべくWatsonらが導入した方法が、 ^{15}O -ガス吸入検査には適用できず、深刻なアーチファクトの原因になっていることを突き止めた。さらに、これに対

する改良を行ったところ、アーチファクトを完全に除去できるようになり、放射性薬剤の分布を頭部全領域にわたって正確に再構成できるようになった。健常ボランティアを対象にした典型的な $^{15}\text{O}_2$ 吸入時の脳画像の比較を第35図に示す。フェースマスクと副鼻腔を含むスライス断面での画像アーチファクトは散乱線補正法の改良により解消されたことが確認できる。このことは、下段に示すMIP画像においても明らかで、内頸動脈領域の同定と血管内放射能濃度の計測精度の向上に貢献していることが明らかである。

Conventional scatter correction



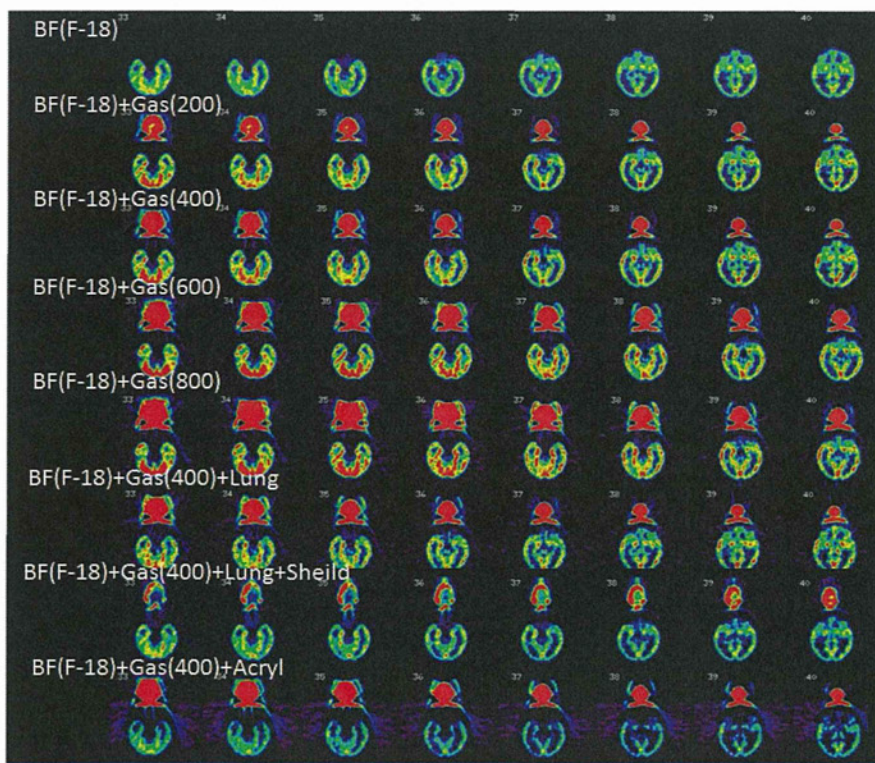
Modification which takes into account for low-density radioactivity



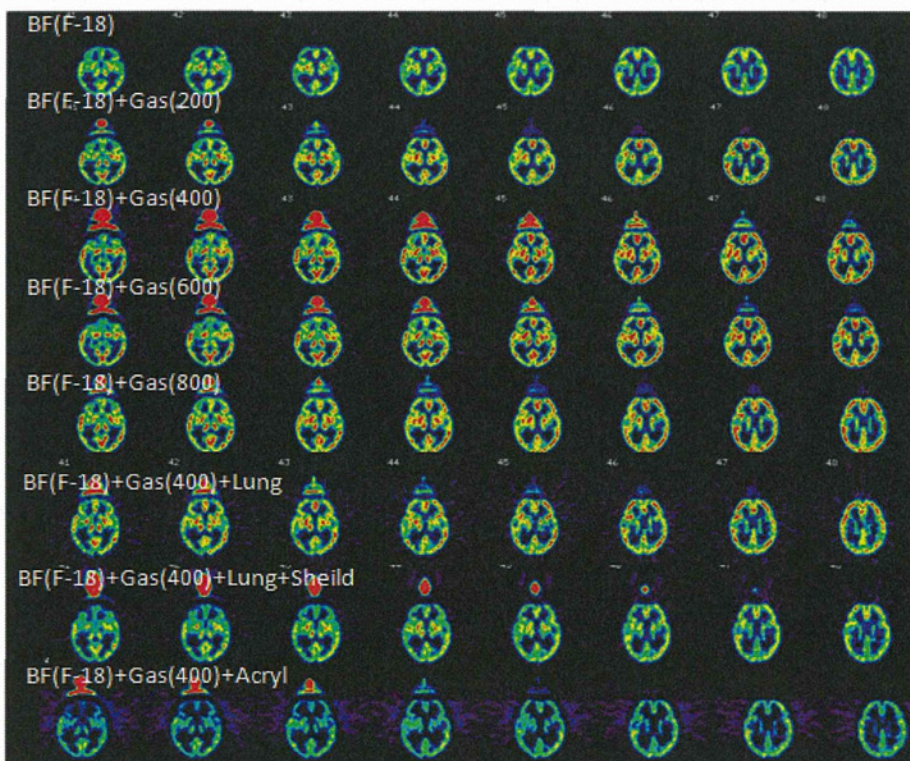
第35図 フェースマスク内の強い放射性ガスに依存した画像アーチファクトが存在するが、散乱線補正法の改良により完全に解消できたことが明確である。

第36図AおよびBには、 ^{18}F -溶液を含む脳ファントム実験の結果を示す。第10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画像（2～4段目）、肺野領域に円筒ファントムを設置し（5段目）、襟巻き状のシールドを設置して撮像した画像（6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（7段目）し、かつマスクを視野外にはずした設定で撮像した画像（最下段）を示す。フェースマスクに強い放射能がある場合でも、脳内の放射能濃度分布は殆ど変わらず、実際に関心領域を設定した解析でも画像の変化の割合は、脳内のすべての領域で2%以下であった。これは、使用したPET撮像装置の計数率特性が十分に高いこと、これを支援する電子回路技術が成熟していることに加えて、コンプトン散乱と光電効果に基づく吸収をソフト的に正確に補正できるようになったことが理由である。

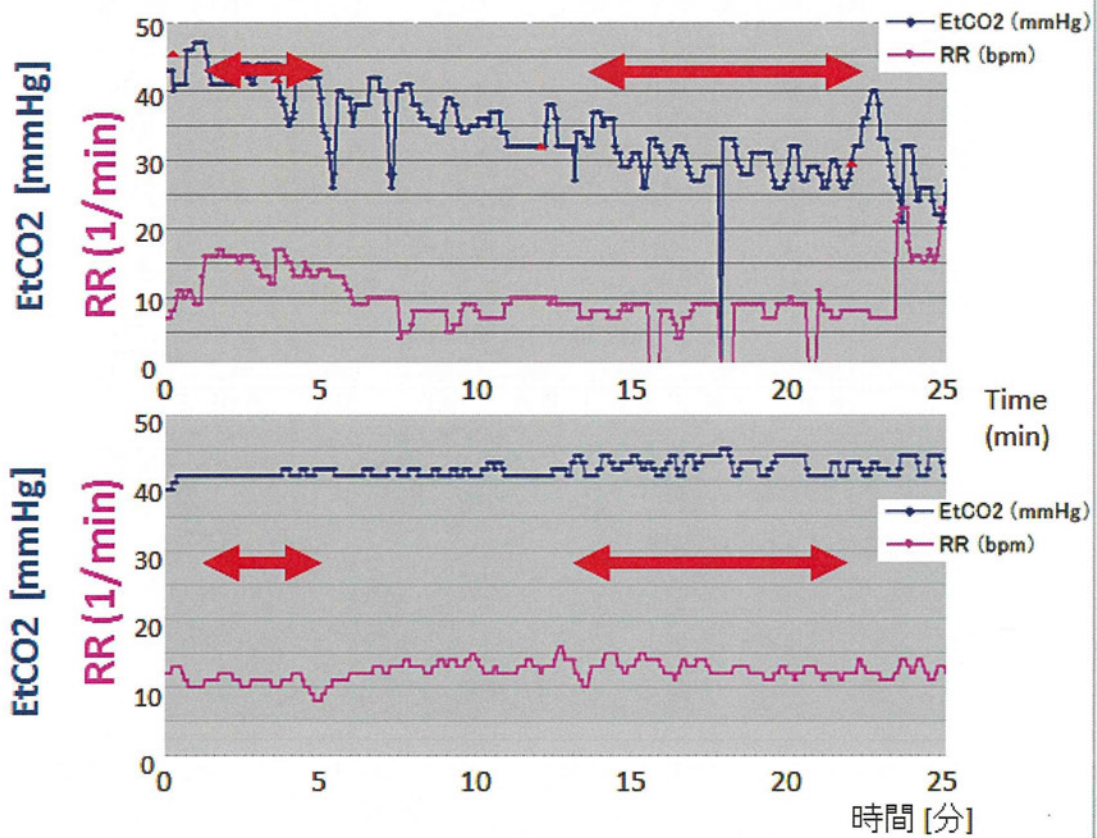
本研究では、さらに視野内のガス状の放射線量を軽減する機構として、2重構造のフェースマスクの開発を行った。供給した放射性ガスの一部は排気回路に流れ出てしまうが、常にフェースマスクの内部には新鮮な空気が流入することで被験者の呼吸を楽にする。実際に第37図に示すように、PET検査中の終末呼気二酸化炭素濃度が比較的一定で、これは従来のフェースマスクと比べると改善は明らかである。呼吸数においても比較的一定な状況が確保されていることがわかる。32例において比較した検討において、終末呼気中の二酸化炭素分圧の平均値は有意に減少し、検査中の変動率も4分の1程度減少した。定量的な脳循環代謝量の計測においては、本質的な改良であるといえる。



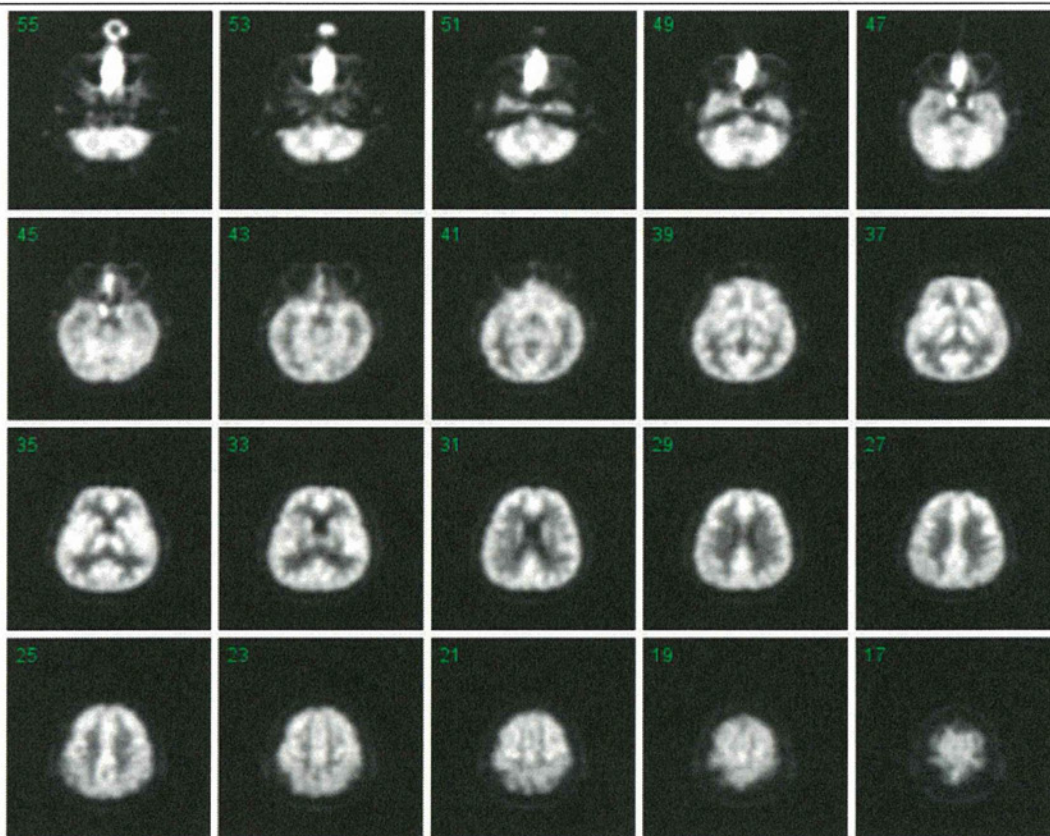
第36図A ^{18}F -溶液を含む脳ファントム実験の結果。第6図に示すプロトコルに従い、 ^{18}F -溶液のみの撮像に続き（1段目）、 ^{15}O -標識ガスを循環しながら濃度を変えて撮像した（2～4段目）。また肺野領域に円筒ファントムを設置し（5段目）、かつ襟巻き状のシールドを設置した（6段目）。さらに肺野領域のファントムとシールドを除去した後にベータ線遮断を目的としたアクリル遮蔽体を設置（7段目）し、かつマスクを視野外にはずした設定でも撮像した（最下段）。



第36図B ^{18}F -溶液を含む脳ファントム実験の結果。第34図Aと同様の実験に基づく上部領域の結果画像を示し、フェイスマスク内の放射性ガスと、肺野領域の強い放射能が存在する中で正確に定量画像が得られていることが明らかである。



第37図 第11図に示すようなフェースマスクの改良に基づく、終末呼気中二酸化炭素分圧と呼吸数に安定化の一例。



第38図 健常者男性 (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38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と比べてより鮮明である。

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には、アーチファクトや特記すべきノイズもなく、良好な画像を得ることができた。

5 作業項目の簡素化・自動処理化・連携化

^{15}O -標識ガスPET検査では、多岐分野にわたる作業が必要であるため、第7表に示すような項目について自動処理化システムを構築し、この有用性が確認された。項目毎に設置された独立PCは、入力関数の計測データ、井戸型放射線検出器のデータ、さらにPET画像データの収集と解析を担当し、集約化が問題なくなされた。秒の精度での時刻調整が必要な項目については、時刻管理するためのネットワークサーバーの設置と自動時刻調整プログラムの設置を試みたが、誤動作のリスクを有することが明らかになり、実用させるには至っていない。

また、それ以外にも作業項目が必要であり、動脈血液分析データ（ PaCO_2 , PaO_2 , PH, Hct, Hbなど）や、血圧や心拍数などの生理データ数値の入力については、手作業にて行った。画像計算の際に、入力した数値の作業ログへの自動記録と、一連の計算のリプレイ機能は入力データの確認に有用であり、本課題を遂行する上で生じたエラーの原因特定とその解決に貢献した。

6 動脈採血を省略する手法の開発と妥当性評価

本研究開発では、動脈採血を省略する手法として、第3表に示すような3つの方策について検討し、それぞれ以下のような結果が得られた。

① 脳内トレーサ動態から入力関数を再構成する方法

第1の方法については、久富らが ^{15}O -標識水を使ったPET検査に適用し、20症例中18の検査で持続動脈採血に基づく実測された入力関数に良く一致することを確認した。しかし、一方2例での不一致は顕著であり、局所脳血流量値において20%を超えた誤差を認めた。この原因は、入力関数が典型的な形状を示しておらず、本手法で仮定している入力関数の基本形状モデルでは必ずしも良く再現できないことが理由であると考えられた。当該研究で目指す ^{15}O -ガス迅速PET検査では、基本的にガス状の化合物を吸入投与する方策を目論んでいる。この

場合には、体内循環のみではなく肺でのガス交換機能や呼吸機能（呼吸数や呼吸深度など）の影響を受けると考えられる。このことから、本手法は理論的には優れているが、現実的な誤差が限界要因になることが示唆され、この検討については継続しないこととした。

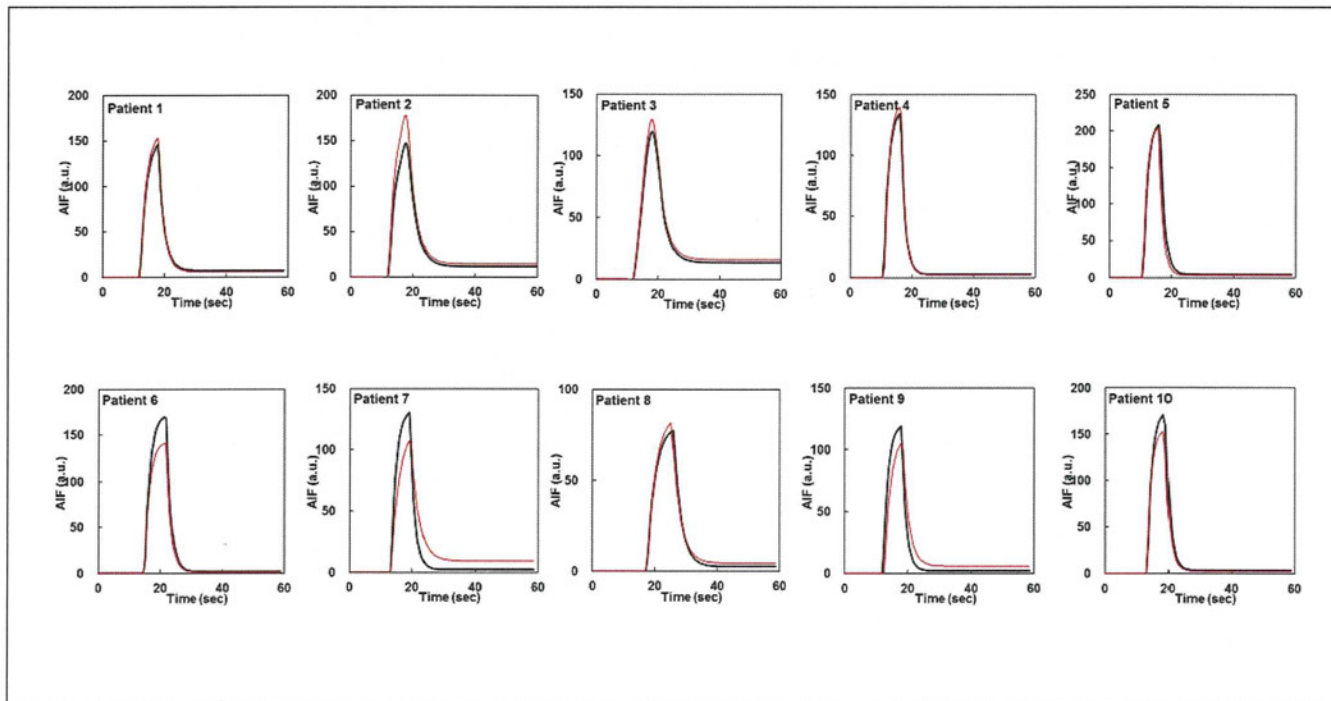
第7表 本研究で開発した ^{15}O -ガス迅速PET検査システムにおける自動処理の構成。*印は秒精度での時間管理が必要な項目を示す。

- 統括管理PC
- PET装置本体 (Biograph mCT, Siemens) *
 - PET収集管理用PC - ACS board
 - CT収集管理用PC
 - 画像再構成用PC
 - PETデータベース管理用PC
- 動脈血中放射能濃度持続モニタ管理用PC*
 - コインシデンス型電子回路ユニット - BeCON
 - フットスイッチ制御ボード
 - 壁置きタイマー (x2台) 制御用USBインターフェース
- 画像解析・データベース管理用ワークステーション
 - PET装置PCとGigabit接続
 - 開発用ワークステーションとの一方向ネットワーク接続
- 井戸型放射線検出器管理用PC*
 - 電子回路ユニット - BeWell
 - フットスイッチ (2個口) 制御ボード
 - 電子天秤制御用インターフェース
 - 収集制御スイッチ類制御インターフェース
- 終末呼気中二酸化炭素分圧モニター用PC*
 - 終末呼気中二酸化炭素分圧・呼吸数モニタ
- 迅速検査対応型自動合成装置制御用PC*
 - 全自動合成装置制御用シーケンサーボード
 - ◇ 合成装置シーケンサ
 - ◇ 呼気回収装置制御ユニット
 - ◇ 濃度安定化装置制御ユニット
 - ◇ 最終供給放射能測定検出器ユニット
- 呼気回収中部内放射線計測装置管理用PC*
 - 電子回路ユニット - BeCON

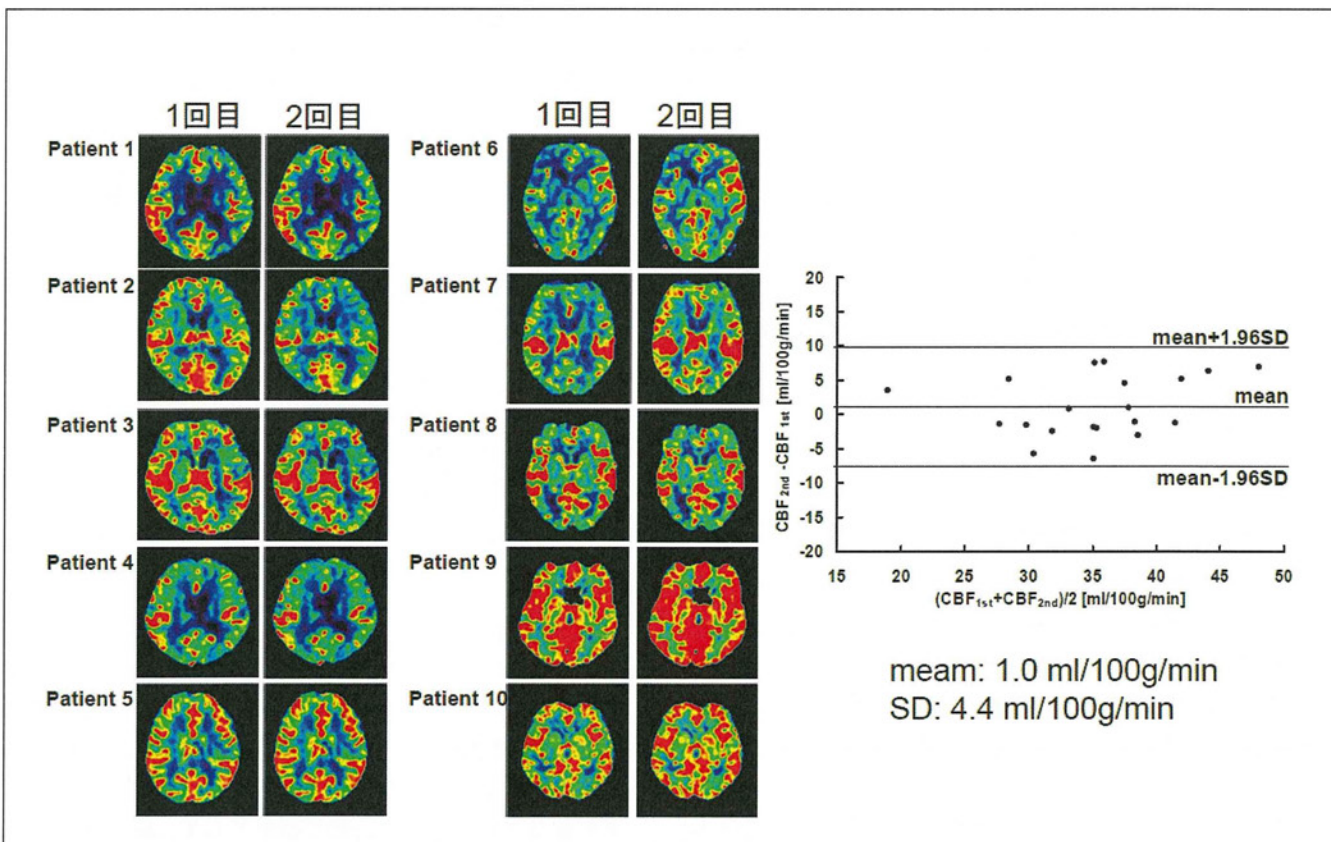
しかし分担研究者である圓見らの行った検討 (Enmi et al., *Phy Med Biol*, 2012) では、Gd-DTPA造影剤を使ったMRI脳灌流画像の定量評価において、この手法は有用であり、第39図に示すように通常のプロトコルに従って内頸動脈に関心領域を設定して得た入力関数を、よく再現することが示された。その結果として、局所脳血流量画像も良く再現した (第40図)。このことは、煩雑な内頸動脈領域の関心領域設定作業を排除できること、この手技に依存した定量値の変化を解消できること、さらに

内頸動脈の設定をMRI撮像に含めるような注意を必要とせずに、画像診断の目的のみで撮像スライス断面を選択できること、などの利点がある。近年のMRI装置を使

った機能画像の定量化技術の進歩とあわせて、今後有用かつ普遍的な解析手法になる可能性が示唆された。



第39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。

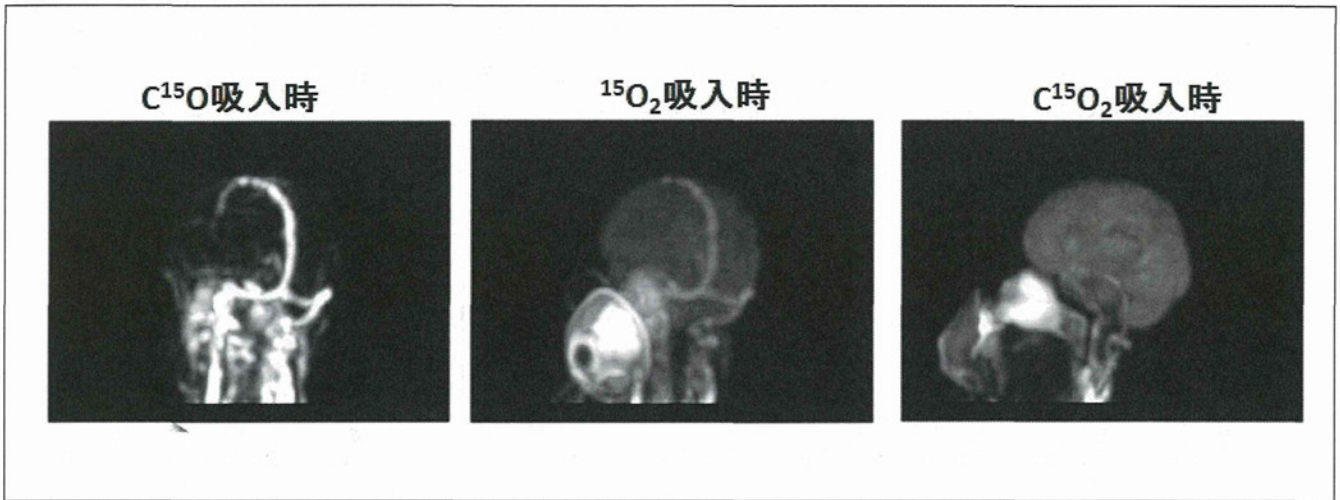


第40図 局所脳内トレーサ濃度曲線から脳血流量画像を計算する際の再現性の評価。脳内に20か所の関心領域を設定して血流量画像を計算したが、関心領域を無作為に異なる領域に設定して同一の計算処理を行った（左図）。10例の症例において良好な再現性を確認した（右図）。

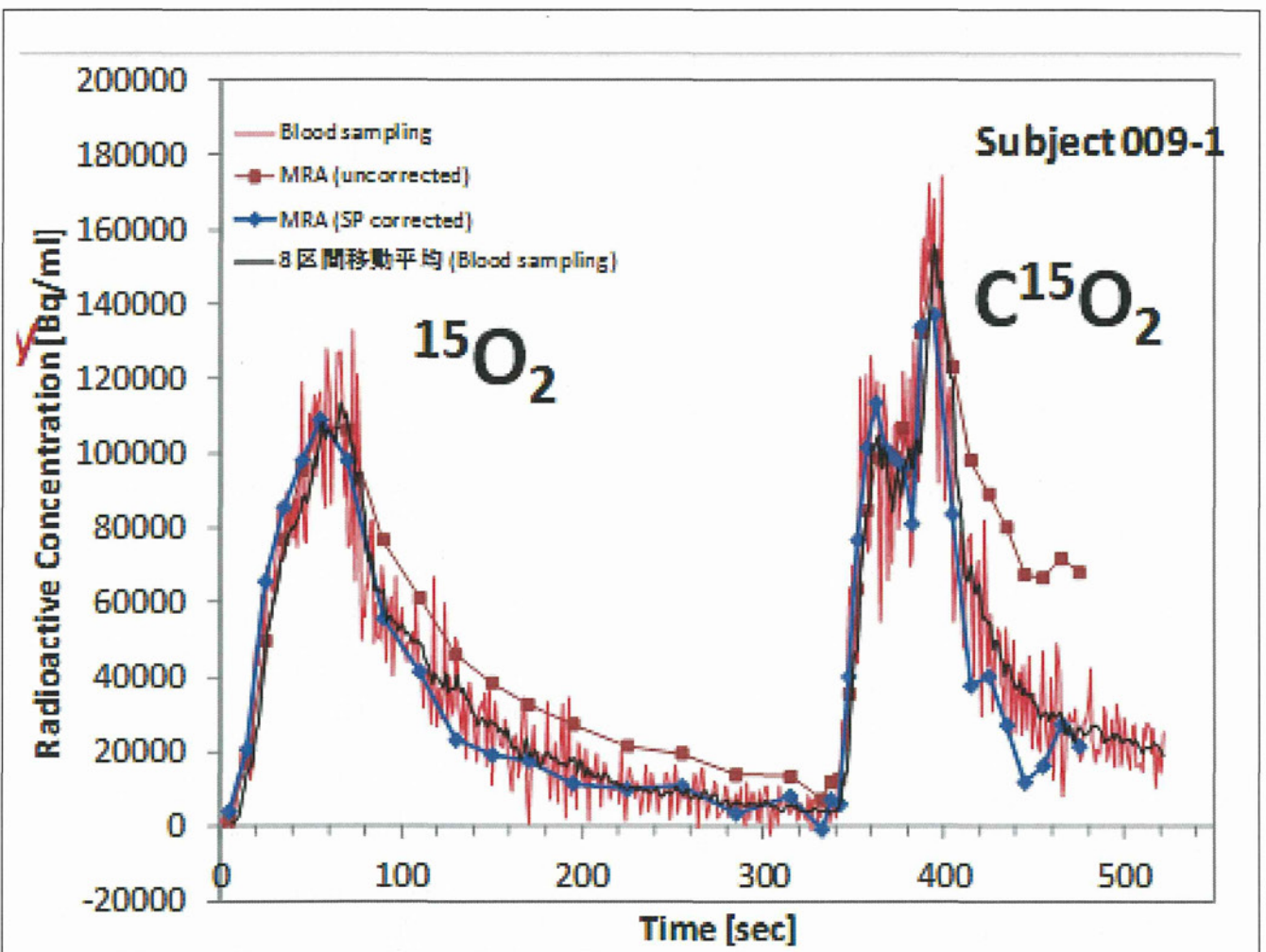
② 内頸動脈の放射能濃度を利用する方法

研究分担者の井口らによると、当該研究で整備した画像再構成法、特に散乱線補正法の改良は、 ^{15}O -ガス吸入中の画像精度を大きく高めた。第41図に示す通り3種の ^{15}O -ガスを吸入中でも、頸部および頭蓋下領域

の画像を高精細に観察することができる。さらに、内頸動脈錐体部領域に関心領域を設定することで、動脈血中放射能濃度を比較的正確に計測できることが確認された (Iguchi et al., Nucl Instr Meth 2012) (第42図)。



第41図 3種の ^{15}O -標識ガスをポース投与しながら約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。



第42図 若年男性健常者を対象にDARG法検査で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、本研究で開発した再構成技術の妥当性を示唆した。

血管内径がPETの空間解像度が不十分であることに起因する系統的な過小評価（部分容積効果）は重要な誤差要因であり、これに対する補正は本質的であった。MRAに基づく血管形態情報は、過小評価の程度だけでなく、周囲の組織からの漏れ込みに対する補正を可能にした。特に組織血流量トレーサの場合には顕著であった。この補正には、MRAだけでなく、血管形態画像より得られる血管径や、 $C^{15}O$ 画像で得られる回復係数の情報も有用であった。しかし、現実の臨床診断の中で利用するには、さらに再現性良く補正が行える普遍的な技術が必要であると考えられた。

③ 放射性ガス供給と呼吸回収チューブ内の放射能量を計測する方法

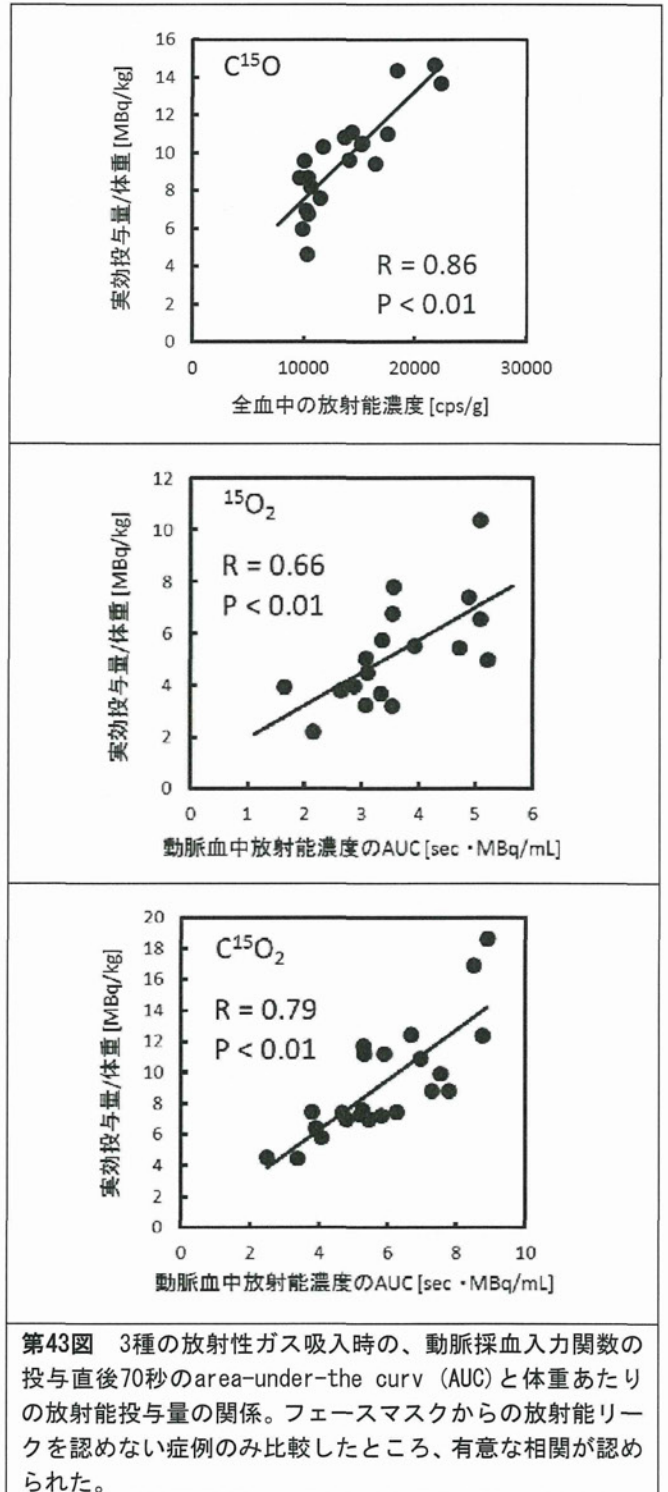
分担研究者の森口らの報告にあるように、当該研究で開発した吸入と排気の両方の放射能量を計測することで、実効的な投与量を第8表に示すように推定することができた。

	$C^{15}O$	$^{15}O_2$	$C^{15}O_2$
供給RI量 [MBq]	2653 ±110 -4%	2245 ±149 -7%	1804 ±133 -7%
排気RI量 [MBq]	2061 ±130 -6%	1857 ±272 -15%	1192 ±227 -19%
実効投与量 [MBq]	592 ±141 -24%	387 ±217 -56%	612 ±219 -36%
実効投与効率	22%	17%	34%

3種の放射性ガス吸入時の、動脈採血入力関数の投与直後70秒のarea-under-the curve (AUC)と体重あたりの放射能投与量の関係を第43図に示す。フェースマスクからの放射能リークを認めない症例のみ比較したところ、有意な相関が認められ、standard-uptake value (SUV)の指標に基づく定量化の妥当性が示唆された。実際の臨床検査への利用を行うにはさらに精度を向上させる必要があるものの、動脈採血に基づく検査データの妥当性を確認する目的には、現時点でも有用である。

放射性ガスの吸入が不安定だった一例における、供給放射能)に対する回収呼吸中の放射能、終末呼吸中二酸化炭素濃度と呼吸数、さらに同一症例における $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$ 吸入中の動脈血中放射能濃度曲線を第44図に

示す。回収呼吸中の放射能が不安定に振動していること、および終末呼吸中二酸化炭素濃度が不安定であることから、呼吸の不安定さを示唆する。このことは下図における入力関数が二つのピークを示していることと一致する。スキャン中に呼吸数が減少し、入力関数が一旦低下し、この影響による脳放射能濃度曲線の変化が認められる。このような症例においては単純なSUV指標をさらに最適化する必要がある。上で述べたような(1番目の方法)、標準的な入力関数の形状を境界条件として仮定する方法に限界があることを示唆する一例である。



第43図 3種の放射性ガス吸入時の、動脈採血入力関数の投与直後70秒のarea-under-the curve (AUC)と体重あたりの放射能投与量の関係。フェースマスクからの放射能リークを認めない症例のみ比較したところ、有意な相関が認められた。

検査日: 2013年 04月 23日

名前: 0192

-----CO吸入-----

開始時刻: 15時 01分 41秒

終了時刻: 15時 03分 41秒

供給R量: 2635 MBq

排気R量: 2440 MBq

投与R量: 395 MBq

-----O2吸入-----

開始時刻: 15時 16分 01秒

終了時刻: 15時 17分 01秒

供給R量: 2560 MBq

排気R量: 2336 MBq

投与R量: 224 MBq

-----CO2吸入-----

開始時刻: 15時 21分 31秒

終了時刻: 15時 22分 31秒

供給R量: 1924 MBq

排気R量: 1614 MBq

投与R量: 310 MBq

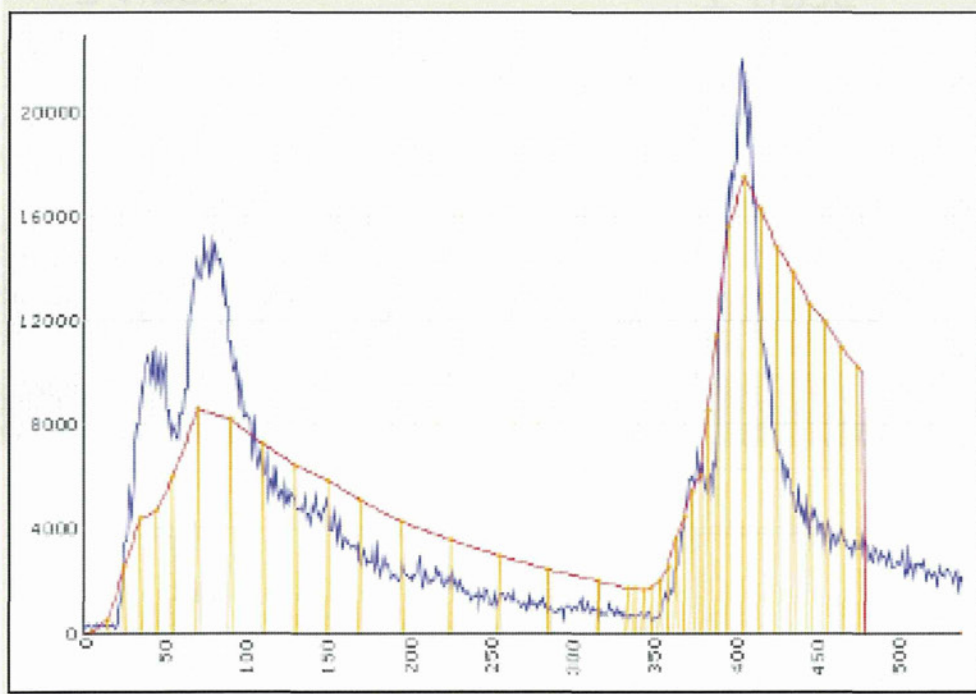
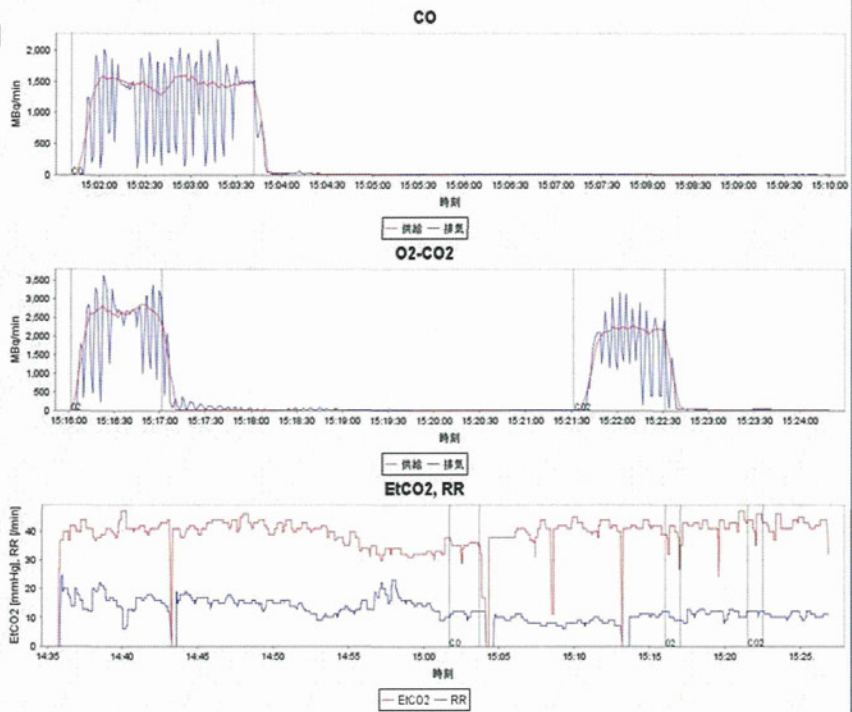
set_flg2: 21E-01 | img_end_swp: 20 | img_end_smi: 40

adm_flg_swp_co2: 1 | adm_flg_smi_co2: 8964

adm_flg_swp_o2: 2 | adm_flg_smi_o2: 9181

adm_flg_swp_co2: 1 | adm_flg_smi_co2: 9409

set Time: 2013-04-23 15:40:31 (Pic8.java)



第44図 上図:呼吸が不安定だった症例における吸気(赤線)および排気中(青線)の放射能濃度の時間変化、およびEtCO₂と呼吸数の時間変化。下図、同一症例の¹⁵O₂-C¹⁵O₂吸入スキャン中の動脈血中放射能濃度(青線)と脳内放射能濃度曲線(オレンジ線)の比較。吸入の不安定さ故に、入力関数が歪み、結果として生じる脳内放射能濃度曲線の特徴的変化が認められる。

7 病態機能情報を高速計算する画像解析ワークステーション

本研究で開発した画像解析プログラムにおいて、以下のような機能を持たせることができた。

1. ソフトウェア実行に必要な自動および手動で行われる入力値の事後確認機構

2. 入力された項目の視覚的確認機能。画像の積算範囲を脳放射能濃度曲線とあわせて表示する機能、入力関数の遅延補正の効果と精度、などを視覚的に確認できるなどの機能
3. PETに対する血液計測装置、持続採血放射線検出装置と血液計測装置の相対感度の安定性

を確認する機能

4. 手動入力作業の軽減化、および自動入力された数値データの視覚的確認機能
5. 作業項目の軽減と作業時間の短縮化、および作業ログの保存
6. 画像計算に直接必要な、周辺機器の提示するデータの一括保管機能
7. 被験者の生理的状況を事後理解できるような EtCO_2 や呼吸数、呼気排気中の放射能濃度の変化、などの一括保管機能

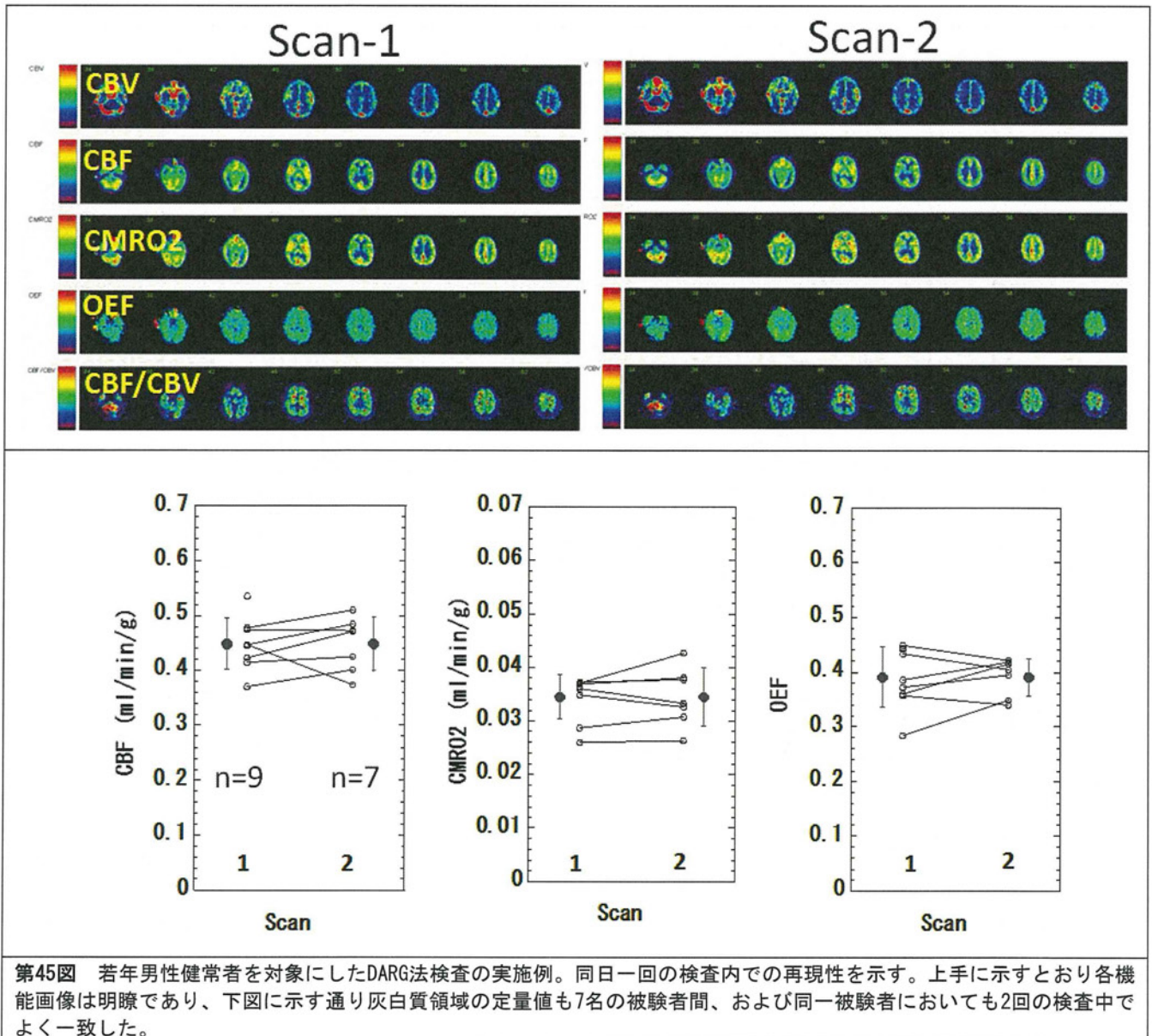
局所脳血流量などの機能画像は多くの生理的要因によっても変化し、生理的変動は検査結果にエラーを与えてしまう場合がある。人為的な要因に起因するエラーの事前回避策として、検査の不安定さに関係する要因を明示的に検査実施者に知らしめることは

重要であると考えられ、現在有害事象の把握と修正への貢献について調査が継続されている。

8 臨床診断および臨床研究への貢献

20代の健常者を対象に $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 吸入DBFMプロトコルで行った迅速PET検査では、その定量値の被験者間の安定性、および一回検査内のCBF, CMRO_2 , OEF値の再現性は、第45図に示す通りそれぞれ10%以下、および15%の程度であった。これは過去の報告値と比べて同等かそれ以下である。また、CBFも CMRO_2 の画像も良好であり、CBVの独立撮像を行わないDBFM解析法で局所の変化の検出が可能であると考えられた。

ただし、この方法で得られるCBV画像については、 C^{15}O 吸入に基づいて得られるCBV画像とはそもそもその定義が異なるが、臨床診断上の安定性については明確ではなかった。



第45図 若年男性健常者を対象にした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。