

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 9 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590675

研究課題名(和文)迅速脳酸素代謝検査法における動静脈血管容積画像計算法の確立

研究課題名(英文) Cerebral blood volume computation using single PET scan data with sequentially administered 15O2 and H215O

研究代表者

久富 信之 (Kudomi, Nobuyuki)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：20552045

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：脳血流(CBF)、酸素摂取率(OEF)、酸素代謝量(CMRO2)および脳血液量(CBV)画像は脳血管病変に対し重要な診断情報である。これらの定量画像を約10分の迅速検査により得ることができる。しかし、標識一酸化炭素投与による脳血液量(CBV)検査を省略するため、迅速法からCBVの推定法を開発した。本法の有効性を病変無の43名、有の45名を対象とした検討を行った。CBV値は従来法と同等、回帰分析より本法および従来法で強い相関が見られた。CBV画像は従来法と同等であった。以上の結果から本方法によりCBF、OEF、CMRO2に加えCBVが得られることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：PET with 15O-labeled tracers is capable of providing crucial information in patients with cerebro-vascular disorders. DBFM method, allowing an extremely shortened examination period of <10 min scan time, was developed for CBF, OEF and CMRO2. The method misses CBV due to elimination of C15O scan. This study was intended to develop an improved technique for CBV. Validity was tested by comparing CBV values in normal (n=43) and patient subjects (n=45). The obtained CBV values in normal subject was 0.041±0.023 and in patient was 0.036±0.014, those were not significantly different to the conventional method. Regional contrast showed tight correlation, i.e., r=0.90 for normal and r=0.91 for patient. The obtained images were similar between the methods. The present method is of use to assess CBV.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：脳虚血 脳血管容積 脳血流 脳酸素代謝量 脳酸素摂取率 PET検査

1. 研究開始当初の背景

脳梗塞は日本国内での死因3位の脳血管障害のうち6割を占める。また非致死であっても後遺症は重篤である。近年この疾患に対する治療法・治療薬も急速に進歩している現状であるが、早期治療、特に急性期においては発症後3時間以内の治療が望まれている。また慢性期においても、長時間検査はその病態のため患者の負担が大きくなる。そのため、この病態に対する治療を支援する迅速病態診断法が望まれている。脳血管障害の病態診断において、 ^{15}O -標識化合物を複数用いた Positron Emission Tomography (PET)による脳血流・脳酸素摂取率・酸素代謝量(CBF, OEF, CMRO₂)検査が有効であることが示されている(Powers et al JCBFM1985)。すなわち、この検査によって得られる定量画像から脳神経残存や脳虚血の重症度を正確に診断することができ、的確な治療に貢献することが知られている(Powers et al JCBFM1985)。また、近年の研究でも MRI 拡散強調画像など他のモダリティよりも PET による診断精度が優れていることが示された。

この PET による CBF, OEF, CMRO₂ 検査が普及に至らない問題点の一つは、一連の検査が長時間(1~2時間)を要することにある。これに対し申請者らは、2種の標識酸素と標識水(または標識二酸化炭素)を3~6分という短時間内に投与する検査法(連続投与方法)を開発し、検査時間を10分程度と迅速検査を可能にした(Kudomi et al JCBFM25, 2005 pp1209, JCBFM25 2005 ppS672)。

2. 研究の目的

従来法と比較して、迅速検査法の特徴は、標識酸素($^{15}\text{O}_2$)と標識水(H_2^{15}O)を連続的に投与すること、従来行われていた標識一酸化炭素(C^{15}O)を投与する脳血管成分量(CBV)検査を不要としたことにある。これらのことから、診断に於いて主な判断材料となる CBF, OEF, CMRO₂ 画像を短時間検査で得ることは可能となった。他方、CBV 画像のない診断を要している。CBV は血管容積を反映した量で、病態把握のため特に脳血管障害の初期の段階で重要な判断要素となりうる(Powers et al JCBFM1985)。そのため、迅速検査法に於いて検査時間を長時間化することなく CBV 画像を得る方法の開発が必要となる。連続投与方法の画像計算では、従来は CBV データから補正していた血管容積成分を、数理論と最適化法で推定している、すなわち、最適化のプロセスに於いて CBV の計算は行われているが、その正確さと有効性については確認されておらず、とくに病変部における誤差が大きいことが示唆されている(Kim et al Intern Cong Series 2004)。

本研究課題では、連続投与方法データから CBV 計算の際に正確さに問題を与える誤差要因について検討し、定量的 CBV 画像計算を可能とする計算法を開発することを目的

とした。この計算法の有効性の確認のため、本課題の方法による CBV 画像を、従来の C^{15}O を投与した検査による CBV 画像と比較した。これらより、10分以内の短時間検査による連続投与データから CBV 画像計算を可能とし、診断の精度を高めることを研究課題とした。

3. 研究の方法

3-1. 対象と PET 撮像方法: 本方法の開発に当たっては、健常者(15名)に対する迅速脳血流・酸素代謝量検査データを使用した。また、脳血管疾患のある可能性のある患者に対し検査を実施し、疾患の見られなかった症例43名、CBVの上昇があったか CBFの低下が見られなかった症例17例、および CBF 低下の見られた症例28例に対し、PET 迅速脳血流・酸素代謝検査データを使用した。PET 撮像はトランスミッション撮像後(Kudomi et al ANM 2010)、2000MBq の C^{15}O 吸入による CBV 検査、2200 MBq の $^{15}\text{O}_2$ と 370 MBq の H_2^{15}O (または 1500 MBq の C^{15}O_2) を連続投与した PET 撮像を行った。

3-2. データ処理: 得られた CBF 画像上で頭頂葉、側頭葉、前頭葉、後頭葉、白質、小脳に半径6mmの円形の関心領域をおいた。また病変の見られた画像データでは健常領域と病変領域に関心領域をとった。それぞれの領域での時系列曲線の立ち上がり時間を検討した結果、病変部位では、その領域を支配する動脈の狭窄・閉塞、および側副血行路の影響で遅延時間が生じ CBV 計算値に誤差を与えることが判明したためその補正法、すなわち Appearance Time of Blood(ATB)を評価する方法を開発した(Kudomi et al EJNMMI Res, 2013)。

連続投与データを使いそれぞれの対象に対して CBV 画像を計算した。データ処理に当たっては画像データにフィルター処理を行ったもの。行わないものそれぞれを使用し、その効果について評価した。

3-3. シミュレーションによる検討: 以下の3項目について検討した。(1) 遅延時間となまりの影響 血液入力関数の遅延およびなまりという誤差要因の程度とそこから CBV 値へ伝搬する誤差について定量的に評価した。(2) ノイズの影響 シミュレーションによりノイズを加えた組織カーブを生成させ、連続投与データ画像上のノイズの大きさの程度と CBV 値へ伝搬するバイアスと揺らぎについて評価した。(3) CBV に特化した計算法 CBV 値を正確に計算するため時系列データへの最適な重みづけ法を検討した。

4. 研究成果

ATB に関して正確に評価しうることをシミュレーションにより確認した(図1) すなわ

ち、ATB に差を与えた組織カーブに対して、本方法で ATB を正確に推定できるとがわかった (図中 BFMAT 法)。

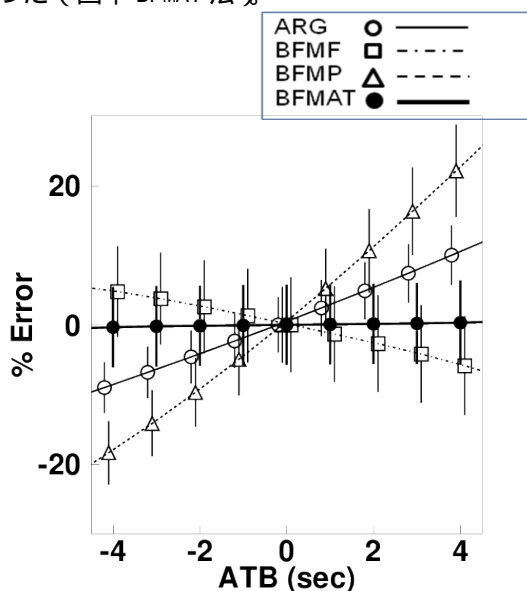


図 1 : ATB のずれに対する評価 ATB への伝搬誤差。

ATB 推定法に基づき、その補正後 CBV 画像を計算した。計算に当たっては、同時に CBF, OEF, CMRO₂ および ATB 画像も計算している (図 2)。

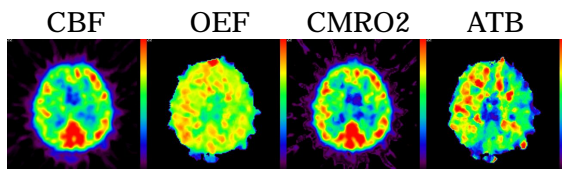


図 2 : ATB 補正後の CBF, OEF, CMRO₂ 画像、および評価した ATB 画像。

図 3 に評価した ATB 補正前後の CBV 画像、および CO 投与による CBV 画像を示す。

右側領域 (画像上で左側) で CBF 低下、OEF 上昇が見られ、同領域で ATB の遅れが分かる。同領域において CO 投与による CBV 画像上で CBV の上昇がみられ、同様な傾向が本方法による CBV 画像においても見ることができる。

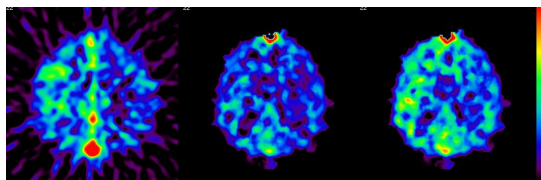


図 3 : CO 投与による CBV 画像 (左)、評価した ATB 補正前 (中央) 後 (右) の CBV 画像

CO 投与および本方法により計算した CBV 画像の灰白質上の関心領域値は: 0.038 ± 0.014 および 0.041 ± 0.023 ml/g (有意差なし(NS))であった。病変有りの患者に対する値はそれぞれ: 0.038 ± 0.012 および 0.036 ± 0.014 ml/g (N.S.)であった。CO 投与による CBV 画像と本方法による CBV 画像上の関心領域値を回帰分析によ

り比較した結果、病変なし群のデータで: $y = 0.010 + 0.98x$ ($r = 0.89$)、CBV 上昇の患者群データで: $y = -0.00 + 1.03x$ ($r = 0.89$)、および、CBF が低下した患者群データで $y = 0.010 + 0.98x$ ($r = 0.89$)、CBV 上昇の患者群データで: $y = 0.01 + 0.88x$ ($r = 0.91$)であった。

以上から、本方法により CBV 画像を迅速検査法データから計算でき、臨床検査に適用できることが分かった。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1. Kawai N, Kawanishi M, Shindou A, Kudomi N, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. Cerebral Blood Flow and Metabolism Measurement Using Positron Emission Tomography before and during Internal Carotid Artery Test Occlusions: Feasibility of Rapid Quantitative Measurement of CBF and OEF/CMRO₂. Interv Neuroradiol. 2012; 18: 264-74.

2. 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. 2012; 57: 7873-92

3. Kudomi N, Y Hirano, K Koshino, T Hayashi, H Watabe, K Fukushima, H Moriwaki, N Teramoto, K Iihara, and H Iida. Rapid quantitative CBF and CMRO₂ measurements from a single PET scan with sequential administration of dual ¹⁵O-labeled tracers J Cereb Blood Flow Metab. 2013; 33: 440-8

4. Nobuyuki Kudomi, Yukito Maeda, Yasuhiro Sasakawa, Toshihide Monden, Yuka Yamamoto, Nobuyuki Kawai, Hidehiro Iida, Yoshihiro Nishiyama, Imaging of appearance time of cerebral blood using [¹⁵O]H₂O PET for computation of correct CBF, EJNMMI Research, 2013; 3; 41

5. Kawai N, Hatakeyama T, Okauchi M, Kawanishi M, Shindo A, Kudomi N, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. Cerebral Blood Flow and Oxygen Metabolism Measurements Using Positron Emission Tomography on the First Day after Carotid Artery Stenting. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014; 23: e55-64

[学会発表] (計 5 件)

1. 久富信之 香川大学での PET/SPECT 動態解析の現状 - 迅速酸素代謝検査など- 第 2 回核医学画像解析研究会 2012 年 11 月 9 日 吹田

2. Nobuyuki Kudomi Computation of cerebral blood volume from single PET scan with sequential administration of $^{15}\text{O}_2$ and H_2^{15}O , EANM'13 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (October 19 - 23, 2013 in Lyon/France)

3. N. Kudomi, Rapid CBF, OEF, CMRO_2 and Blood volume measurement from a single PET scan with $^{15}\text{O}_2$ and H_2^{15}O administration, CJK 2013 (November 15-17, Jeju/Korea)

4. N. Kudomi, Imaging of Multi-organ perfusion and metabolism, in Brain, Heart, Kidney and Liver, Japan-Finland 合同シンポジウム, Aug08-05, Turku/Finland

5. 久富信之, 迅速脳血流・酸素代謝検査法における CBV 推定法の検討, 第 53 回日本核医学会学術総会, 2013/11/09 博多

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久富 信之 (香川大学・医学部・准教授)

研究者番号: 20552045

(2) 研究分担者

西山 佳宏 (香川大学・医学部・教授)

研究者番号: 50263900

山本 由佳 (香川大学・医学部付属病院・講師)

研究者番号: 30335872

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・先進医工学センター画像診断医学部・部長)

研究者番号: 30322720