

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 16 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22780286

研究課題名（和文）イヌの加齢性疾患に対する PET・SPECT 検査法の確立

研究課題名（英文）PET & SPECT Imaging for Canine Age-related Diseases

研究代表者

柿崎 竹彦（KAKIZAKI TAKEHIKO）

北里大学・獣医学部・助教

研究者番号：10453515

研究成果の概要（和文）：

イヌやネコの飼育環境の改善や予防獣医学の発達により、伴侶動物の平均寿命は延長し、臨床領域でがんや心不全といった加齢性疾患が大幅に増加している。これらの病勢をより詳細に把握するため、CT や MRI などの高度画像診断技術に加え、核医学検査、特に陽電子断層撮影（PET）や単一光子放射断層撮影（SPECT）検査といった核医学断層撮影法による機能検査の必要性が高まることが考えられる。しかし、PET や SPECT の獣医臨床例は世界的にも例が少なく、検査法が確立されているとは言えない。そこで本研究では、高齢犬を対象とした PET がん検査と、 $Tc-99m$ を用いた心筋 SPECT 検査に適した撮影条件および麻酔法を含む手技、被ばく防護法を確立し、今後いっそう受診数の増加が予想される伴侶動物の核医学検査の標準的手法として広く提供することを目的とした。

本研究により、Fluoro-deoxy-D-glucose(FDG)-PET 検査の手法ならびに評価法がほぼ確立でき、胸腔ならびに腹腔内の主要な臓器の正常な腫瘍-組織放射能比（SUV）を求めることができた。心筋 SPECT についても、これまでの間に 10kg 前後の犬であれば、画像の構築ならびに心筋活性の評価が可能となった。一方で、10kg 未満の犬に関しては、腹腔内に医療用炭酸ガスを注入し、気腹を行うことで劇的に心筋の解像度が向上させることに成功した。

研究成果の概要（英文）：

Because of improvement of rearing environment in animals and development of preventive veterinary medicine, a lifetime of companion animals is prolonged and incidence rates of age-related disease, such as a cancer and heart failure, are increasing in clinics. For comprehending these diseases in detail, nuclear medical tomography methods, notably positron-emission-tomography (PET) and single-photon-emission-computed-tomography (SPECT), are more required now for functional imaging. However these nuclear medical tomography methods have not been established completely in veterinary medicine, PET and SPECT clinical cases in veterinary medicine had been reported in quite a few cases. This study objected established PET-cancer imaging and myocardial-SPECT methods in veterinary medicine including evaluations of image acquisition conditions, anesthesia methods, animal preparations and protection of exposure, and produced standard nuclear medicine protocols for the companion animals which was expected increasing consultation.

This study completely established a fluoro-deoxy-D-glucose (FDG)-PET cancer imaging and could present normal standardized uptake values (SUV) of major organs in thorax and abdomen. Cardiac-SPECT of over 10 kg dogs was reconstructed enough for analysis in viability of cardiac muscles. In less than 10 kg dogs, pneumoperitoneum with a small amount of medical carbon dioxide could improve the spacial resolution greatly.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学

キーワード：診断、核医学

1. 研究開始当初の背景

予防獣医学や高度画像診断の導入、治療法の向上に伴い、伴侶動物の平均寿命が延長し、ヒトと同様にがんや心機能不全といった加齢性疾患を呈する動物の獣医診療件数が増加している。これらの加齢性疾患の早期発見、早期治療にヒト医療では、核医学検査が多用され、診療効果を上げている。一方、獣医療では、2009年に獣医療法施行規則が改正され、ようやく核医学検査の獣医臨床応用が可能となった。

欧米での獣医核医学検査は、X線検査と同様に単純シンチグラフィによる平面像が診断の主体である。単純シンチグラフィは、麻酔を必ずしも必要とせず、用手による保定で簡便に行え、必要最低限の臓器機能情報が得られる点で大変有効とされている。しかし、X線を用いた検査でも、より高度な治療を病初期から行うために、フィルム撮影による2次元的な診断から、CTによる断層撮影法での3次元的な組織状態の把握の必要性が増している。また、単純シンチグラフィでは、臓器・組織機能の病態を全体的に把握できても、組織内の異常部位を3次元的にとらえることは難しく、PET（陽電子断層撮影）やSPECT（単一光子放射断層撮影）検査による核医学断層撮影法が、伴侶動物に対する高度先進獣医療を求める飼い主の増加とともに、社会的な必要性が増していくことは明白である。しかしながら、伴侶動物に対する、麻酔を用いたPETやSPECTといった核医学断層撮影法が実施されている例は世界的にも少ない。さらに、PETやSPECT検査を獣医療に広く応用するにも、①臓器機能ごとの診断基準、②循環血液量などの臓器機能が正常時に比べ変化の小さくなる麻酔法を含めた撮像手技、③個体ごとで体格が大きく異なる伴侶動物の個体ごとに適した画像再構成法、④作業に従事する獣医師と飼い主を含む公衆への被ばく評価、といった情報が極めて欠如して

いるため、安全かつ診断精度の高いPET、SPECT検査を行うには、まだ多くの研究が必要であった。

2. 研究の目的

国内で最も多く飼育されている伴侶動物のイヌにおいて、加齢性疾患のなかでも罹患率が高く、早期発見・早期治療により寿命の延長を図ることができるがんおよび心機能不全の2点に着目し、PETがん検査ならびに心筋SPECT検査時の麻酔を含む撮像法から画像再構築法までの確立と、診療に従事する獣医師の被ばく評価を行い、正確な診断と獣医師被ばくの低減による安全な診断作業の実施のためにすべき事項を提唱することを目的とした。

3. 研究の方法

ア) PETがん検査の撮像法確立と、麻酔に関連した薬剤投与による影響および診断基準を求めるため、核医学検査に使用する薬剤は、獣医療で唯一臨床応用が認可されているF-18標識グルコース（FDG）を用いた。

使用する麻酔薬は同一のものとし、グルコースを含まない一般的な輸液剤である生理食塩水、リンゲル液、乳酸あるいは酢酸加リンゲル液等の補液を行い、輸液剤の違いによるFDGの組織取り込み量を測定した。

検査前に鎮静を行ったり、同様の体格であっても収容ケージの大きさを変化させたりし、検査前の運動制限法について検討した。

投与からの撮像開始時間を変化させ、正常組織ごとの集積量を測定した。最終的に本研究機関附属動物病院に来院したイヌに協力を募り、一般的な健康診断とともに腫瘍マーカーの測定を行い、検査値が異常を呈したイヌに関してPETがん検査を行った。

イ) 引き続き、10 kg以下の小型犬の心筋SPECT検査法について検証した。使用する薬

剤は生存心筋細胞への特異的集積を認める^{99m}Tc-テトロホスミンを用いた。

心臓超音波検査により、心筋壁厚、室腔内径を求め、必要な画素数や分解能を計測した。

撮像の直前に静止画を撮像し、心筋への薬剤集積量を求め、画像を構築するのに必要十分な計数値が得られる撮像時間を決定した。

仰臥、伏臥、横臥といった体位を変化させたり、心臓と近接する組織を鉛あるいはタンクステンシートで覆ったり、腹腔内へ炭酸ガスを注入して腹腔内臓器と心臓の物理的距離を離したり、あるいは胆のう収縮作用のあるセクレチン等の薬剤を投与するなどの工夫を行い、SPECTによる心臓の描出を試みた。

4. 研究成果

ア) 犬の FDG-PET がん検査法の確立

担がん動物で FDG を用いて実施するに当たり、正常動物の種々の臓器の糖代謝を評価する必要があった。また、獣医臨床では麻酔を必須とするため、その際に循環機能の保全を目的として用いる輸液による FDG 集積への影響についても懸念が生じていた。

もっとも日本国内の飼育数や動物病院への来院患者数が多い犬では、腎臓と膀胱で SUV が 2 を超える以外、他のすべての腹腔内臓器で 1.6 を下回ることが判明した。脳については、初期に 2 を超えるが、時間経過とともに低下してきた。

輸液による影響であるが、一般的に術中に用いられる生理食塩水、乳酸加リンゲル液、酢酸加リンゲル液のうち、担がん動物のうち特に肝臓がん（原発、転移を含む）の動物では、高乳酸血症を誘発する恐れがあり、研究では生理食塩水と酢酸加リンゲル液とで比較した。その結果として、有意な SUV の差は認められず、状態に応じて生理食塩水と酢酸加リンゲル液を使い分けることができることが判明した。

正常犬における種々の組織は、麻酔前の活発な行動により、FDG すなわちグルコースを投与した時点で筋肉での糖要求量が多くなるためか、リンパ節を始めとする組織の SUV は全体的に低値を示し、視覚的に明らかに転移が生じていても SUV は 2 以下と、医学における悪性度の指標よりも低値を示す可能性が生じた。(図 1) このような情報の元で、SUV が低値でも視覚的に転移あるいは原発が認められたとして、抗がん剤の治療を行った結果、異常集積が消失した症例も経験した。

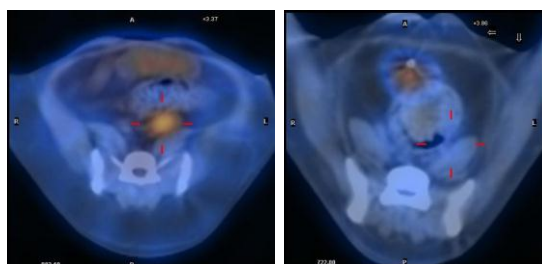


図 1. 左：左内側腸骨リンパ節への転移を疑うが SUV が 2 以下 (1.5)、右：正常な犬の内側腸骨リンパ節領域であり、SUV は 0.6。

現在では、FDG-PET がん検査を始めた結果、犬で 15 例検査を行ったところ、5 例で肺野以外の転移を発見し、1 例では良性腫瘍の確定診断ができ、早期の抗がん剤治療の提示とその必要性について言及することが可能となった。

イ) 10kg 以下の心筋 SPECT 画像再構築法について

心筋 SPECT 検査に用いる^{99m}Tc-テトロホスミンは胆汁排泄により代謝を受け、さらに犬では心臓と胆嚢の距離が人に比べて相対的に近接しているため、胆汁中の高集積像が心筋画像へ影響を及ぼすことが分かった。

そのため、胆汁排泄を促進させる種々の薬剤を用いたが、動物個体によってアレルギー反応を呈する個体があり、また鉛を有効視野内に置くことで CT による吸収補正を用いた画質が依然方が困難になることが分かった。最終的には、炭酸ガスの気腹により物理的に心臓と胆嚢の距離を離すことで、格段に心筋の再構成画像が改善され、定量解析に十分な画質を得ることができた (図 2)。

また、医学で虚血性変化を評価するのに汎用される極座標表示による解析も可能となり、生前の犬の心筋バイアビリティ検査を視覚的にも定量的にも可能とする結果が得られた。(図 3)

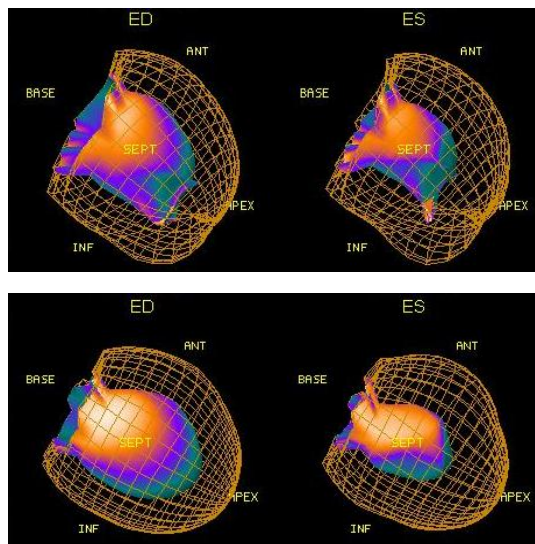


図 2. 上：10kg の犬（ビーグル）における単純な心筋活性の 3D 画像表示。下部に凸のメッシュが形成され、タライ型の陰影となっている。下：同一犬で、気腹を行った後に撮像して、上図と同様の画像構築を行った結果。心室内腔ならびに心筋の陰影を綺麗な壺状

に表現することができた。

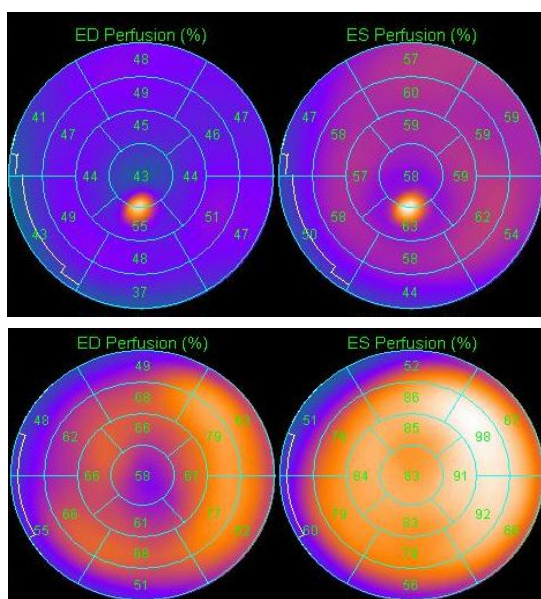


図 3. 上：図 2 の上図において極座標表示を行った結果。一点のみの集積が認められ、胆嚢による影響が強く生じている。下：図 2 の下図において極座標表示を行った結果。心筋の活性がほぼ均一に表示されるようになり、心筋を横軸方向に輪切りにした場合の、活動性（収縮率）の違いを描出することができた。

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）

〔学会発表〕（計 11 件）

1. 柿崎竹彦、和田成一、岡野昇三、嶋本良則、伊藤伸彦 ハイブリッド SPECT-CT による獣医核医学診断の実践に関する考察 第 32 回動物臨床医学会（大阪） 2011. 11. 19.
2. 三浦綾乃、上田俊平、藤本鉄兵、森香澄、柿崎竹彦、和田成一、伊藤伸彦 犬の心電図同期心筋 SPECT の画質向上に向けた撮像方法の検討 第 152 回日本獣医学会（大阪） 2011. 9. 19.
3. 森香澄、上田俊平、藤本鉄兵、三浦綾乃、柿崎竹彦、和田成一、伊藤伸彦 イヌにおける脳 SPECT の撮像条件の検討 第 152 回日本獣医学会（大阪） 2011. 9. 20.
4. 柿崎竹彦、山本崇史、和田成一、伊藤伸彦 犬の心電図同期心筋 SPECT における撮像条件の最適化に関する研究 平成 22 年度日本獣医師会獣医学術学会年次大会（岐阜） 2011. 2. 12
5. 柿崎竹彦、大島毅、和田成一、岡野昇三、

嶋本良則、村岡登、伊藤伸彦 腎シンチグラフィの GFR 測定法の比較 第 31 回動物臨床医学会年次大会（大阪） 2010. 11. 20.

6. 山本崇史、城取宏治、三浦綾乃、大島毅、佐久間悠、橋裕之、上田俊平、藤本鉄兵、森香澄、和田成一、柿崎竹彦、伊藤伸彦 犬における心電図同期心筋 SPECT 撮像法の最適化 第 150 回日本獣医学会学術集会（帯広） 2010. 9. 16.
7. 大島毅、藤本鉄兵、佐久間悠、橋裕之、山本崇史、上田俊平、三浦綾乃、森香澄、和田成一、柿崎竹彦、伊藤伸彦 腎シンチグラフィ解析への Patlak plot 法の適用 第 150 回日本獣医学会学術集会（帯広） 2010. 9. 16.
8. 橋裕之、森香澄、大島毅、佐久間悠、山本崇史、上田俊平、藤本鉄兵、三浦綾乃、和田成一、柿崎竹彦、伊藤伸彦 移行上皮癌を発症した犬の 18F-FDG を用いた PET がん転移検査の有用性 第 150 回日本獣医学会学術集会（帯広） 2010. 9. 16.
9. 柿崎竹彦 犬の移行上皮癌における 18FDG-PET がん検診の有用性 第 12 回メープル小動物臨床検討会（仙台） 2010. 10. 17.
10. 柿崎竹彦 ミニチュアダックスフンドの種々の疾患の画像診断 第 12 回メープル小動物臨床検討会（仙台） 2010. 10. 16.
11. 柿崎竹彦、和田成一、岡野昇三、伊藤伸彦 複合型 SPECT/PET-CT を用いた犬の FDG-PET がん検査 第 47 回獣医画像診断学会（大宮） 2010. 8. 1.

〔図書〕（計 1 件）

柿崎竹彦. 獣医療の核医学検査活用法—ペットの PET がん検診— J-VET. インターズー. 2010.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.vmas.kitasato-u.ac.jp/hospital/site2/orc.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柿崎竹彦 (TAKEHIKO KAKIZAKI)

北里大学・獣医学部・助教

研究者番号：10453515