

群馬県立県民健康科学大学 大学院
診療放射線学研究科診療放射線学専攻
放射線画像検査学分野

博士論文

小児脳血流 SPECT の非侵襲的測定法に関する研究

Study on non-invasive quantitative method of
pediatric cerebral blood flow SPECT

2022 年 3 月

若林 康治

WAKABAYASHI Yasuharu

概 要

核医学検査はその歴史も長く、様々な検査手技や方法は確立しており、日常診療に多く用いられている。しかしながら、対象が小児の場合では、症例数が希少であること、また健常症例を得ることが難しいためノーマルデータベースを確立できていないこと、さらには、投与量を含めた被ばくの問題に加えて、検査時における体動への対応や鎮静を使用した場合の影響など、成人とは明らかに異なる状況下における特殊な検査と言える。したがって、その手技や方法論に対する諸検討や収集データの評価、解析に関する研究は少なく、エビデンスは確立されていない。小児核医学検査を診療に役立てるためには、内部被ばくが伴うことを十分に考慮して、収集可能であったデータ内において、結果を最大限に得ることを目指さなければならない。小児核医学検査の投与量は、コンセンサスに基づくガイドラインが策定されているが、成人に比較して相対的に少ない投与量で、診断に耐えうる必要なデータ収集を行わなくてはならない。また、普及されている核医学装置は、小児用に特化されているわけではなく、検出器やコリメータ、寝台に至るまで主に成人対象を前提としている。鎮静や検査時間、被ばく等の制約が加わり、撮像や処理プロトコールも標準化されていない現状下で、可能な検査手技を、患児の状況に応じた柔軟な対応で、検査を実施しなくてはならない。

定量評価で最も多く行われる脳血流シンチグラフィは、動脈採血を伴った侵襲的測定法の定量性が高いが、対象が小児（新生児～児童期）の場合、動脈穿刺時の覚醒と啼泣に伴う体動により、採血困難な状況が多く生じる。そのため、小児を対象とした脳血流測定には、体動による穿刺部位障害の危険を伴う持続採血法を用いるよりも、1点採血法である Autoradiography（ARG法）による脳血流測定法がより選択される。しかし、その1点採血法を用いても、激しい体動や血管検索不能で採血を断念する症例もある。採血できたとしても規定時間（通常投与10分後）内で採血ができない場合や、静脈血の混入による測定誤差を生じることも多い。体動によって採血が不可能となり、脳血流測定を断念する症例もある。その結果として、定性画像のみによる診断に至ってしまう。

放射性医薬品による被ばくを被った上に、目的とする脳血流測定値に大きな誤差を有する、あるいは脳血流測定値が得られないような事態は特に小児では避けなければならない。一方で、動脈採血を行わない非侵襲的脳血流測定法は、その測定値の精度が動脈採血法より劣ることから、現状ではあまり積極的に用いられなくなってきた。しかし、採血に伴う様々な誤差要因を含まない結果が得られ、何より簡便に行える。小児にとっては侵襲度という点では有用な方法といえる。

本研究では、ARG法と併用可能な小児脳血流検査の非侵襲的脳血流測定法である easy-noninvasive microsphere method (e-NIMS法) を考案し、ARG法の脳血流測定値と比較することで、その有用性の検討を行った。

患児115名に対してe-NIMS法を実施し、算出されたmCBFをARG法と比較した。結果は、両者のmCBF間に強い相関関係を認めた ($r = 0.799$)。本法は簡便かつ、ARG法と併用が可能であり、侵襲的方法の採血失敗に伴うmCBF値の誤差や不成功を補完することができる。また、他の非侵襲的脳血流測定法で必要とするCO推定のための肺動脈へのROI設定が不要である。撮像時間の延長や $^{123}\text{I-IMP}$ の一定量持続投与手技が必要無いことから、体動が激しく動脈採血が難しい小児を対象とした脳血流定量法としての有用性が示唆された。

論文リスト

1. Yasuharu Wakabayashi, Mayuki Uchiyama, Hiromitsu Daisaki, Makoto Matsumoto, Hirofumi Sakamoto, Kenichi Kashikura. Investigation of the new non-invasive semi-quantitative method of $^{123}\text{I-IMP}$ pediatric cerebral perfusion SPECT. PLoS ONE. 15 (11), e0241987 (2020).

第2章 新たな非侵襲的脳血流定量法 (e-NIMS法) の考案とARG法との比較

目次

序論.....	1
1 本研究の背景.....	1
2 本研究の目的.....	1
3 本研究の構成.....	2
第1章 脳血流シンチグラフィと脳血流測定法.....	3
1-1 小児における脳血流シンチグラフィと脳血流測定法.....	3
1-2 侵襲的脳血流測定法におけるクロスキャリブレーション.....	4
1-3 侵襲的脳血流測定法（MS法とARG法）.....	5
1-4 非侵襲的脳血流測定法（FU法とNIMS法）.....	8
1-5 小児における脳血流シンチグラフィおよび脳血流測定法の課題.....	13
第2章 新たな非侵襲的脳血流測定法（e-NIMS法）の考案とARG法との比較.....	16
2-1 本論文に関わる倫理的配慮.....	16
2-2 e-NIMS法の開発と小児における検討.....	17
2-2-1 e-NIMS法の原理とその方法.....	17
2-2-2 小児におけるe-NIMS法の有用性の検討.....	22
2-2-3 使用機器及びSPECT撮像、画像処理.....	26
2-2-4 ARG法による脳血流測定.....	26
2-2-5 データ解析.....	27
2-2-6 結果.....	27

2-2-7	考察.....	34
2-2-8	今後の展望.....	38
2-2-9	結論.....	39
第3章	総括.....	40
	参考文献.....	41
	謝辞.....	44
	研究業績.....	45

序論

1 本研究の背景

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) はインビボ検査と呼ばれ、1980年代頃のガンマカメラの開発普及と同時に、今日まで核医学検査の主体として行われてきた。SPECT装置は、他の放射線診断機器と比較すると、形態的な評価よりも定量的評価に優れることから、臓器の「機能的」な診断情報が得られ、脳血流をはじめとする定量評価には欠くことができない診断モダリティとなっている。

成人に対する核医学検査はその歴史も長く、様々な検査手技や方法は確立しており、日常診療に多く用いられている。しかしながら、対象が小児の場合では、症例数が希少であること、また健常症例を得ることが難しいためノーマルデータベースを確立できていないこと、さらには、投与量を含めた被ばくの問題に加えて、検査時における体動への対応や鎮静を使用した場合の影響など、成人とは明らかに異なる状況下における特殊な検査と言える。したがって、その手技や方法論に対する諸検討や収集データの評価、解析に関する研究は少なく、エビデンスは確立されていない。小児核医学検査を診療に役立てるためには、内部被ばくが伴うことを十分に考慮して、収集可能であったデータ内において、結果を最大限に得ることを目指さなければならない。

小児核医学検査の投与量は、コンセンサスに基づくガイドラインが策定されているが、成人に比較して相対的に少ない投与量で、診断に耐えうる必要なデータ収集を行わなくてはならない。また、普及されている核医学装置は、小児用に特化されているわけではなく、検出器やコリメータ、寝台に至るまで主に成人対象を前提としている。鎮静や検査時間、被ばく等の制約が加わり、撮像や処理プロトコールも標準化されていない現状下で、可能な検査手技を、患児の状況に応じた柔軟な対応で、検査を実施しなくてはならない。

2 本研究の目的

定量評価で最も多く行われる脳血流シンチグラフィは、動脈採血を伴った侵襲的測定法の定量性が高いが、対象が小児（新生児～児童期）の場合、動脈穿刺時の覚醒と啼泣に伴う体動により、採血困難な状況が多く生じる。そのため、小児を対象とした脳血流測定には、体動による穿刺部位障害の危険を伴う持続採血法を用いるよりも、1点採血法である（Autoradiography: ARG）による脳血流測定法がより選択される。しかし、その1点採血法を用いても、激しい体動や血管検索不能で採血を断念する症例もある。採血できたとして

も規定時間（通常投与 10 分後）内で採血ができない場合や、静脈血の混入による測定誤差を生じることも多い。体動によって採血が不可能となり、脳血流測定を断念する症例もある。その結果として、定性画像のみによる診断に至ってしまう。放射性医薬品による被ばくを被った上に、目的とする脳血流測定値に大きな誤差を有する、あるいは脳血流測定値が得られないような事態は特に小児では避けなければならない。

一方で、動脈採血を行わない非侵襲的脳血流測定法は、その測定値の精度が動脈採血法より劣ることから、現状ではあまり積極的に用いられなくなってきた。しかし、採血に伴う様々な誤差要因を含まない結果が得られ、何より簡便に行える。小児にとっては侵襲度という点では有用な方法といえる。

本研究では、ARG 法と併用可能な小児脳血流検査の非侵襲的脳血流測定法を考案し、ARG 法の脳血流測定値と比較することで、その有用性の検討を行った。

3 本研究の構成

本論文は、「第 1 章 脳血流シンチグラフィと脳血流測定法」、「第 2 章 新たな非侵襲的脳血流測定法（e-NIMS 法）の考案と ARG 法との比較」、「第 3 章 総括」より構成される。

第 1 章では、脳血流シンチグラフィに関して概説し、続いて今までに開発された脳血流測定法に関して概説した。最後に、脳血流測定法を小児に適用する際の課題について述べた。

第 2 章では、本研究における倫理的配慮を述べた後、ARG 法に併用可能な新たな非侵襲的脳血流測定法（e-NIMS 法）を提案した。さらに、e-NIMS 法と ARG 法を比較し、脳血流測定法における有用性について述べた。

第 3 章では、小児核医学、特に脳血流定量測定法の現状や展望を総括としてまとめた。

第1章 脳血流シンチグラフィと脳血流測定法

1-1 小児における脳血流シンチグラフィと脳血流測定法

脳血流シンチグラフィは、急性脳炎、脳症の診断、脳血管障害による血流動態異常の検出や負荷検査による脳循環予備能評価、てんかんを代表とする精神神経疾患の病態把握など様々な脳内血流分布評価に用いられている。 ^{123}I -*N*-isopropyl-4-iodoamphetamine (^{123}I -IMP) は、中性の脂溶性物質であり、その薬物動態は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を用いた他の脳血流製剤に比較すると、初回循環における摂取率が約 90% と高く、血流と集積放射能の直線性が良いとされる。 ^{123}I -IMP は、投与後いったん肺にトラップされた後、動脈中に放出されて脳内に取り込まれ、脳組織に留まる。投与後 15～30 分で集積はピークに達し、以降緩やかに脳内から洗い出される [1]。

脳血流測定法は、動脈採血を用いる侵襲的方法で定量性が高いとされる。すなわち、脳内に取り込まれる ^{123}I -IMP の量（入力関数）を求めるために持続もしくは経時的採血を必要とする手法の定量性が高い。一方、投与前シンジ測定や Dynamic Planar 収集など [2, 3] の手技により入力関数を求める非侵襲的方法は定量性に劣るが、手技的には簡便である。しかしながら、検査時間の延長や算出理論の複雑さがある。

臨床では、それぞれの脳血流測定法について「測定精度をどこまで求めるのか」「現実的な検査可能時間であるか」「動脈採血の手技的問題や測定機器など物質的に可能であるか」などを考慮して選択されているのが実情である。

非侵襲的脳血流測定法は上述のとおり、定量性が採血法より劣り、精度向上を目指す近年においては、積極的に用いることは少なくなった。しかし、動脈採血による侵襲的行為が無く、採血に伴う様々な誤差要因を含まない結果が得られること、また、なによりも簡便に行えるという利点は大きい。

1-2 侵襲的脳血流測定法におけるクロスキャリブレーション

動脈採血を伴う侵襲的脳血流測定を行う際に、実施する必要がある手技として、相互校正係数 *cross calibration factor* (*CCF*) の取得がある。*CCF* は、カウント単位の収集画像から撮像対象の放射能濃度を知るための係数である。*CCF* は、以下の (1) 式より算出される。

$$CCF = \frac{SPECT\ counts}{WC} \quad (1)$$

SPECT counts: SPECT 画像のカウント値 (count/voxel)

WC: ウェルシンチレーションカウンタで測定した 1 ml あたりのカウント (cpm)

図 1 の直径 160 mm、容量 3016 ml の円柱ファントム (Molecular Imaging Labo 社製) 内に、¹²³I-IMP を脳血流 SPECT 撮像時の脳内放射能濃度である約 7.4 kBq/ml になるようファントム内に注入し、水と均等に混和するようによく攪拌する。混和された溶液をピペットで 1 ml 取り出し、放射能をウェルシンチレーションカウンタで測定する。続いて円柱ファントムの SPECT 撮像を臨床と同条件にて実施する。撮像後、臨床条件で SPECT 画像再構成を行い、ファントム中心付近の短軸像にて円形 ROI を作成し、1 ボクセル当たりのカウントを求めて、上記の (1) 式により *CCF* を算出する。



図 1 CCF 測定に用いる円柱ファントムの外観

1-3 侵襲的脳血流測定法 (MS 法と ARG 法)

動脈採血などを伴う侵襲的脳血流測定法はこれまでに様々な方法が開発されてきた。Microsphere (MS) 法は脳血流測定のための最初の考え方となる [1, 4]。 ^{123}I -IMP 投与直後からの持続採血とカウント収集により、入力関数を求めて局所脳血流量 (regional cerebral blood flow: $rCBF$) を測定する。図 2 に MS 法のプロトコールを示す。

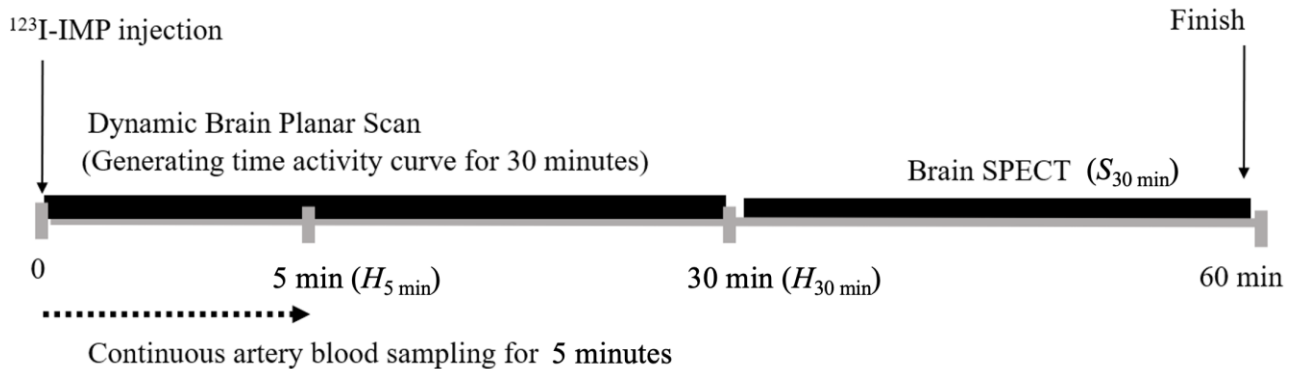


図 2 MS 法の検査プロトコール

MS 法において、求める脳血流値を F (ml/100g/min) とすると、

$$F = \frac{R \times Cb}{(N \times A)} \quad (2)$$

R : 持続採血速度 (ml/min)

Cb : SPECT で得られた脳組織の放射能濃度 (kBq/100 g)

N : 5 分間採血した全動脈血中の代謝産物を除いた ^{123}I -IMP の割合

A : 5 分間採血した全動脈血中の放射能 (kBq)

で表される。

ここで、 Cb は予めウェルシンチレーションカウンタおよび円柱ファントムを用いて、1-3 項に記載した方法にて、クロスキャリブレーションファクタ (CCF) を算出し、カウントから放射能に単位変換しておく必要がある。30 分以後に得られた SPECT 画像の放射能濃度を $S_{30 \text{ min}}$ とし、約 5 分後の SPECT 画像の放射能濃度を $S_{5 \text{ min}}$ とすると、以下の (3) 式から $S_{5 \text{ min}}$ が推測できる。

$$S_{5 \text{ min}} = S_{30 \text{ min}} \times \left(\frac{H_{5 \text{ min}}}{H_{30 \text{ min}}} \right) \quad (3)$$

$H_{5 \text{ min}}$: 全脳の時間放射能曲線より算出した約 5 分後の Planar 画像のカウント

$H_{30 \text{ min}}$: 全脳の時間放射能曲線より算出した約 30 分後の Planar 画像のカウント

(2) 式と (3) 式より, MS 法の脳血流 F は (4) 式で求めることができる.

$$F = \frac{R \times S_{5 \text{ min}}}{(N \times A)} \quad (4)$$

MS 法では, 一旦脳内に取り込まれた $^{123}\text{I-IMP}$ は, 脳からの洗い出しがないと仮定されているため, $^{123}\text{I-IMP}$ における本法の適応は, その点で誤差が生じている可能性がある. 加えて自動ポンプなどを用いて, 動脈に留置されたルートから持続的に, 一定量動脈採血 (1.2~1.9 ml/min) を行う必要があるなど, 侵襲度が大きく, 手技も繁雑であり, 検査時間も長いため, 小児の実臨床で行うのは難しい.

ARG 法は, MS 法と同じく, 動脈採血を行う侵襲的な脳血流測定法であるが, 1 点動脈採血のみで可能である. 比較的容易に行えるため, 現在では広く臨床に用いられている. $^{123}\text{I-IMP}$ の脳内への挙動を 2-compartment model と仮定し, 脳からの洗い出しが考慮される. 図 3 に ARG 法のプロトコール例を示す.

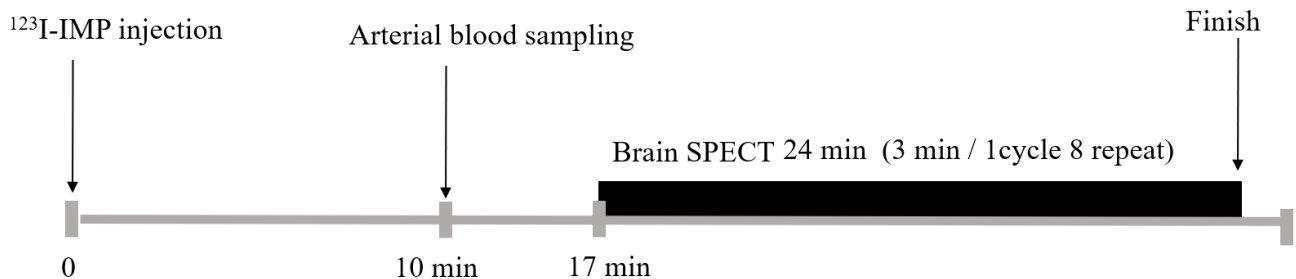


図 3 ARG 法の検査プロトコール

時刻 T における脳内微小関心領域中の放射能濃度を C_T とすると

$$\begin{aligned}
C_T &= K_1 \times \int_0^T Ca(s) e^{-k_2(t-s)} ds \\
&= K_1 \times Ca(t) \otimes e^{-k_2(t)}
\end{aligned}
\tag{5}$$

K_1 : $^{123}\text{I-IMP}$ の取り込み率 (ml/min/ml)

k_2 : 洗い出し率 (l/min)

$Ca(t)$: 入力関数

で表される。ここで、 \otimes は畳み込み積分を表す。

ここで、 $rCBF$ を f とすると、 $k_2 = f / Vd$ となる。ここで、 Vd は脳血液分配係数 (volume of distribution: Vd) である。

ゆえに、(5) 式は

$$C_T = fCa(t) \otimes e^{-\frac{f}{Vd}t}
\tag{6}$$

で表される。

$^{123}\text{I-IMP}$ の投与 10 分後に動脈血 1 ml の採血を行い、ウェルシンチレーションカウンタで測定し、標準入力関数 $Ca(t)$ を較正することで入力関数を得る。得られた入力関数と Vd 値をもとに、あらかじめ $rCBF$ と SPECT カウントの関係をテーブルにしておくと、テーブルルックアップにて $rCBF$ が求められる [5-7]。ARG 法の問題点としては、採血時間が 10 分より遅れた場合や SPECT の収集開始時間が 17 分から遅れた場合、すなわち、何らかの影響により設定した検査プロトコールから逸脱してしまうと誤差が生じる点が挙げられる。また、疾患や体循環の違いによる標準入力関数や Vd 値が変わることなども、誤差の要因として挙げられる [7, 8]。

1-4 非侵襲的脳血流測定法 (FU 法と NIMS 法)

非侵襲的脳血流測定法は、定量性が採血法より劣ることから、近年では積極的に用いられてはいない。しかし、侵襲的脳血流測定法で行われている動脈採血による侵襲性が無く、また、採血に伴う様々な誤差要因を含まない結果が得られるという利点は大きい。

$^{123}\text{I-IMP}$ の入力、すなわち投与量と脳内への $^{123}\text{I-IMP}$ 摂取率を、肺、全身、脳への集積から求めたものが Fractional Uptake (FU) 法である [9]。FU 法は、投与直後の $^{123}\text{I-IMP}$ の脳における挙動をマイクロスフェアモデルに従うと考え、投与初期での再循環を無視できると仮定して、体循環中に送り出されたトレーサ量に対する脳摂取率を、心拍出量 (Cardiac Output: CO) に対する脳血液量の比に近似できることを利用している。ここで、マイクロスフェアモデルとは、一旦、脳組織に入った放射能が再び血中には戻らない動態を表すモデルである。図 4 に FU 法のプロトコールを示す。

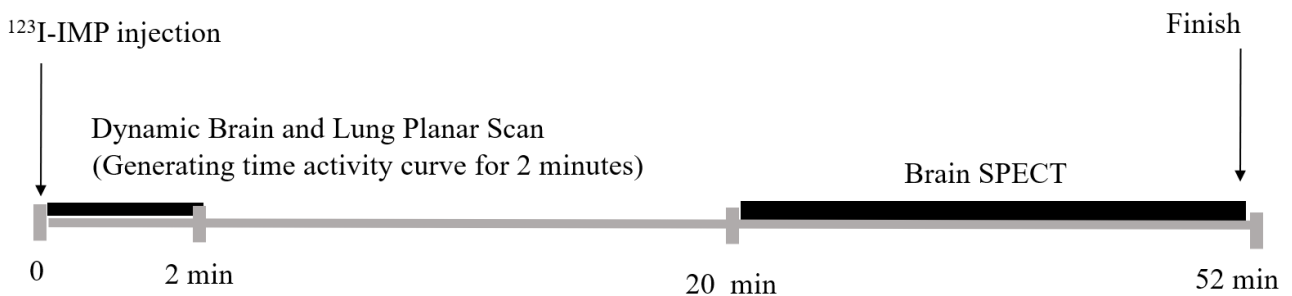


図 4 FU 法の検査プロトコール

投与直後より 2 分間、大視野のガンマカメラを用いて頭部から全肺を含めた Dynamic Planar 収集を行う。投与 20 分後からは SPECT を収集し、約 1 時間の検査となる。

$^{123}\text{I-IMP}$ の脳内における挙動は、マイクロスフェアモデルに従うと仮定し、全肺のピークカウントを Q_{peak} (投与量に相当)、ある経過時間 (t) における全肺のカウントを L_t とすると、その時間までに全身に送り込まれたトレーサ量は、 $Q_{peak} - L_t$ と考えられる。その時の全脳のカウントを Cb_t とすると、 $^{123}\text{I-IMP}$ の全脳への摂取率 FU は、

$$FU = \frac{Cb_t}{Q_{peak} - L_t} \quad (7)$$

ここで、肺から CO (ml/min) によって全身に送り出された $^{123}\text{I-IMP}$ が脳血流量に応じて

脳に取り込まれたものと考えられる。その時、全脳血流量 $tCBF$ (ml/min) は以下の (8) 式で算出できる。

$$tCBF = FU \times CO \quad (8)$$

さらに、局所脳血流量 $rCBF$ (ml/100 g/min) は、以下の (9) 式から求められる [3]。

$$rCBF = tCBF \times \frac{q_i}{\sum_i q_i \times V} \times \frac{100}{1.04} \quad (9)$$

q_i : SPECT の各画素値

V : 1 ボクセルの体積 (ml)

ここで、1.04 は脳組織の密度 (g/ml) [9] である。

FU 法は、 CO を体表面積と標準的な心係数 (3.5 l/min/m^2) から算出していることから、精度に問題があると報告されている [10]。そこで、宮崎らは初回循環時の右心時間放射能曲線から求めた心拍出量指標 (cardiac output index: COI) と Stewart-Hamilton 法との回帰曲線から、精度良く CO を算出する方法を考案し、FU 法に導入して精度を向上させた改良 FU 法を開発した [10]。しかしながら、臨床には用いられることは少なかった。

NIMS 法 (noninvasive microsphere: NIMS) は、米倉らによって開発された [2]。その後、中野らが、SPECT 終了後に Planar scan を追加する NIMS 法を考案し、NIMS 法で測定された $rCBF$ が持続採血法の $rCBF$ と極めて高い相関を有することを報告した [3]。以後、本論文では文献 [3] に基づいた NIMS 法を述べる。図 5 に NIMS 法のプロトコールを示す。

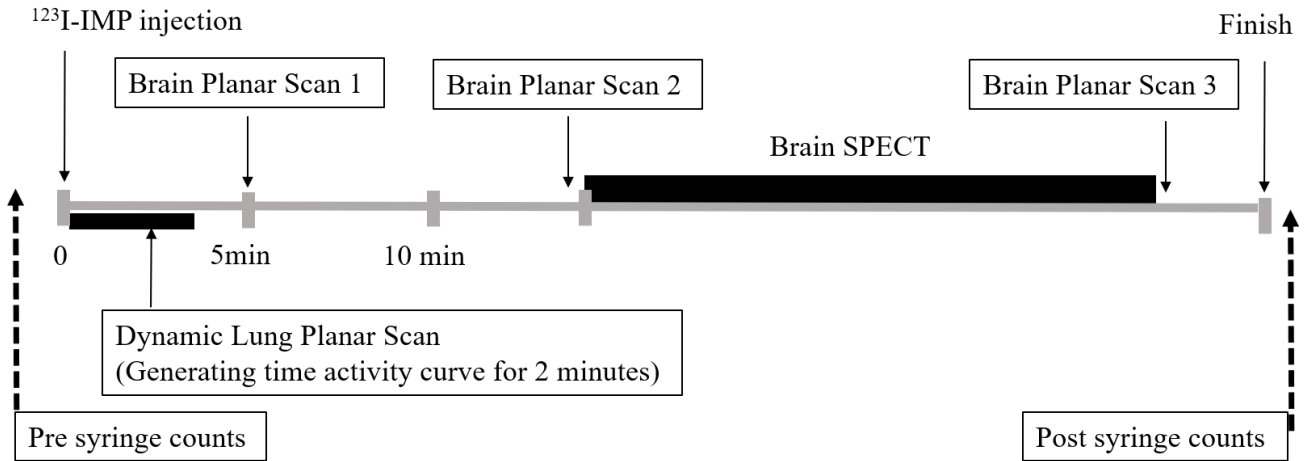


図5 NIMS法の検査プロトコール

NIMS法では、静注後 T 分における脳組織 1 mlあたりの放射能濃度を Cb_T (Bq/ml)、動脈血 1 mlあたりの真のトレーサ放射能濃度を $Ca(t)$ (Bq/ml) とすると、脳組織 1 mlあたりの局所脳血流 F (ml/min/ml) は、(11) 式となる [3].

$$Cb_T = F \times \int_0^T Ca(t) dt \quad (10)$$

$$F = \frac{Cb_T}{\int_0^T Ca(t) dt} \quad (11)$$

肺からの洗い出し分が全身に回った放射能となるので、

$$CO \times \int_0^T Ca(t) dt = L_{peak} - L_T \quad (12)$$

L_{peak} : 肺の最大放射能 (Bq)

L_T : 時間 T における肺の放射能 (Bq)

CO : 心拍出量 (ml/min)

$$\int_0^T Ca(t) dt = \frac{L_{peak} - L_T}{CO} \quad (13)$$

(11) 式と (13) 式より,

$$F = \frac{Cb_T \times CO}{L_{peak} - L_T} \quad (14)$$

次に、円柱ファントムを用いた実験により、SPECT カウント (counts/voxel) を Planar カウント (counts/voxel) に換算するためのクロスキャリブレーションファクタである CCF_{NIMS} (voxel/ml/min) を (15) 式で算出する.

$$CCF_{NIMS} = \frac{D2}{Sv \times phantom\ volume} \quad (15)$$

$D2$: $^{123}\text{I-IMP}$ シリンジを 60 秒間、コリメータ面から 10 cm の位置においてガンマカメラで測定し、投与シリンジカウント $D1$ (cpm) を得る. その後、 $^{123}\text{I-IMP}$ への脳摂取率を勘案した一部 (約 20 %程度) の $^{123}\text{I-IMP}$ をファントム内に封入し、残った $^{123}\text{I-IMP}$ シリンジを 60 秒間ガンマカメラで測定して差分することで、ファントム内への封入カウント $D2$ (cpm) を算出する.

Sv : 円柱ファントムを臨床の条件で SPECT 撮像・再構成し、中心スライスのボクセル平均カウント Sv (counts/voxel)

$phantom\ volume$: ファントムの容量 (ml)

(14) 式の Cb_T を脳 SPECT 像のカウント Cb_{SPECT} とし、 CCF_{NIMS} をかけて Planar カウントに換算する. そして、それを $B_{5\ min}$ および SPECT 撮像開始前の頭部前面像のカウント B_{T1} と SPECT 撮像終了後の頭部前面像のカウント B_{T2} の平均の比を用いて投与後 5 分値に換算する. さらに、肺カウントは投与シリンジカウント $D1$ に 2 分後と 3 分後の肺の放射能から算出した (16) 式で算出される肺カウントの減少率 W をかけた $D3$ を算出し、(14) 式に導入すると脳組織 1 ml あたりの局所脳血流 F (ml/min/ml) は (17) 式になる.

$$W = \frac{L_{peak} - (3 \times L_{3\ min} - 2 \times L_{2\ min})}{L_{peak}} \quad (16)$$

$L_{2\text{ min}}$: 2分後の肺の放射能 (Bq)

$L_{3\text{ min}}$: 3分後の肺の放射能 (Bq)

$$F = Cb_{SPECT} \times CCF_{NIMS} \times \left(\frac{2 \times B_{5\text{ min}}}{B_{T1} + B_{T2}} \right) \times \frac{CO}{D3} \quad (17)$$

Cb_{SPECT} : 脳 SPECT 像の 1 voxel 当たりのカウント (counts/voxel)

CCF_{NIMS} : SPECT カウントを Planar カウントに換算するキャリブレーションファクタ (voxel/ml/min)

$B_{5\text{ min}}$: 投与 5 分後の頭部前面像のカウント (count)

B_{T1} : SPECT 撮像開始前の頭部前面像における全脳のカウント (count)

B_{T2} : SPECT 撮像終了後の頭部前面像における全脳のカウント (count)

CO : 胸部 Planar の時間放射能曲線から, 文献 [10] によって実験的に決定する心拍出量 (ml/min)

$D3$: 投与シリンジカウント $D1$ に, 2分後 $L_{2\text{ min}}$ と 3分後 $L_{3\text{ min}}$ の肺の Planar カウントから算出した (15) 式で算出される肺カウントの減少率 W を乗じたカウント (cpm)

また, 脳組織 100 g あたりの局所脳血流量 $rCBF$ (ml/ 100g/min) は (18) 式で表される.

$$rCBF = Cb_{SPECT} \times CCF_{NIMS} \times \left(\frac{2 \times B_{5\text{ min}}}{B_{T1} + B_{T2}} \right) \times \frac{CO}{D3} \times \frac{100}{1.04} \quad (18)$$

ここで, 1.04 は脳組織の密度 (g/ml) [9] である.

このように NIMS 法は, SPECT 撮像に加えて複数回の Planar 収集が必要であることから検査時間が長くなる. さらに, 投与前後のシリンジの測定, 投与直後の胸部 Dynamic データを用いた Time Activity Curve の生成と 5 分後の肺からの洗い出しカウント $D3$ の算出, CO を求めるための右室 ROI 設定や $^{123}\text{I-IMP}$ 一定量持続投与など, 小児への臨床適用に関してはその過程の複雑さも克服する必要があった.

1-5 小児における脳血流シンチグラフィおよび脳血流測定法の課題

脳血流シンチグラフィは、これまでの歴史による豊富な症例数とそのデータの蓄積，検討によって，十分なエビデンスが成人対象において得られている．しかしながら，小児における脳血流シンチグラフィは，検査数が少なく，倫理的観点において正常症例も得にくいことから，正常と異常の所見の判断ができない場合が多い．特に脳血流の定量評価においては，成長過程毎の標準値が存在しないため，その判断がより難しい．図6に， ^{123}I -IMP 脳血流シンチグラフィを用いた小児各期の正常と診断された SPECT 像を示す．成長過程により脳血流分布が変遷していることが分かる．

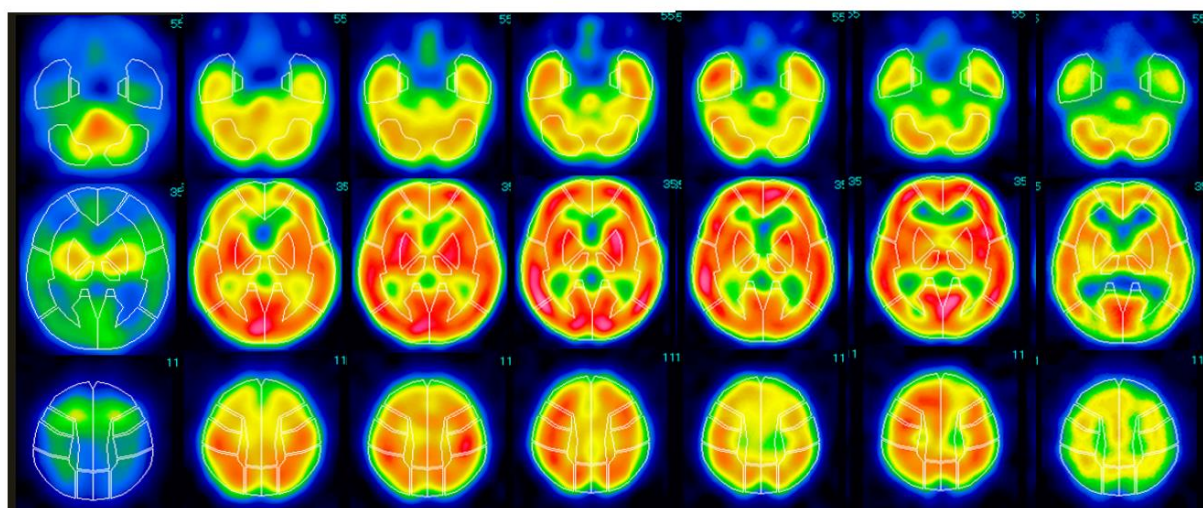


図6 小児期における脳血流の変化

(左から生後14日，5カ月，8カ月，1歳，5歳，8歳，14歳)

小児に対する，すべての放射線を用いる手技においては，その手技の厳密な正当化の重要性が強調されており [11]，リスクとベネフィットを最大限考慮した上で検査を実施することを求めている．いわゆる防護の最適化（As Low As Reasonably Achievable: ALARA の原則）に沿って，それを実行することは重要である．小児は，成人と比較して高い放射線感受性を有するため，特に内部（臓器）被ばくが多く伴う脳血流シンチグラフィにおいても，その点はより考慮されなければならない．日本核医学会からは，小児核医学検査適正施行のコンセンサスガイドライン（以下，コンセンサスガイドライン）が出されている

[12, 13]. これは、欧州のガイドラインを参考に、画像の診断評価を主眼に置き設定されているもので、検討や改訂が加えられている。あくまでガイダンスであり、記載されているこの投与量を堅守しなければいけない「決まり」ではないが、これを目標にすることは大切である。しかしながら、脳血流シンチグラフィに限らず全ての放射線検査においては、診断画像を提供する前の必要な技術、「撮像」がある。検査対象が成人である場合は、撮像時は「静止していること」が「通常」の状態である。すなわち、投与量は撮像される対象物が「静止した理想状態」を保てる時間を元に設定されている。対して小児では、「体動がある状態」が前提となる。これは、実際にその場（検査室）に立ち会っていないと、なかなか理解されないものである。たとえ極短時間であっても、静止している状況を保つというのは、覚醒下の乳幼児ではほぼ不可能なことである。静止の指示を理解できるようになる幼児期を過ぎた小学校低学年程度であっても、検査における数十分の静止は苦痛であり、無意識であっても動くものである。したがって、脳血流シンチグラフィに必要な時間、静止できない対象患児には、基本的には「鎮静処置」が必要となる [14]。また、覚醒による検査が可能な年代であっても、成人と同等の検査時間が最大限度であることは明らかであり、小児における投与量の減量を優先させた結果の検査時間のさらなる延長は、現実的ではない。また、コンセンサスガイドラインで設定されている投与量において、脳血流の定量評価に与える影響は検討されていない。脳血流シンチグラフィのように、定量評価が主となる検査においては、定量方法、解析方法を適宜選択し、定量評価に努めるよう論じられているが、限界があることが示唆されている。小児における脳血流シンチグラフィの投与量は、脳血流の定量値に与える影響や、患児への被ばく以外の身体的負担、小児特有の様々な臨床上の制約などを考慮したうえで、現実的に検査が実施可能となるように設定されることが望ましいが、今までに脳血流の定量値の精度に関して検討した十分なエビデンスは存在しない。このように、撮像技術に特殊性を要する小児核医学検査は、広い年齢幅への対応と鎮静固定法、撮像プロトコール、画像処理、解析方法など、成人検査とは異なる工夫や方法が必要である。投与量とこれら一連の検査手順のすべてが、診断可能となる画質と定量評価へと関連づけられたコンセンサスガイドラインへの改定が望ましい。

小児（新生児～児童期）対象で、侵襲的脳血流測定を行う場合、穿刺時の覚醒、啼泣により体動が生じ、採血が困難な場合が多い。したがって、持続的な採血による方法 [4, 15] では、体動を起因とする穿刺部障害の危険性が極めて高い。そのため、1点採血法である

ARG法 [5, 16] を用いる方が妥当である。しかし、1点採血法であっても、疼痛や啼泣による激しい体動が伴うことによる血管検索が不能であったなどの理由で、定量目的の採血が不可能である場合は多い。採血できたとしても、血管検索に時間がかかってしまった結果として、規定時間の採血ではない場合、あるいは、体動が原因で静脈血が混入している可能性があるなど、脳血流値に大きな誤差が生じることもある。さらには、規定時間を大幅に超過しても血管検索が出来ず、結果的に採血なしで定量評価を断念する例もある。その場合、定性画像のみの結果提供であり、脳血流測定が不可能となる。

第2章 新たな非侵襲的脳血流測定法（e-NIMS 法）の考案と ARG 法との比較

2-1 本論文に関わる倫理的配慮

本研究および論文に関しては、臨床データを取り扱うことから、ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）、個人情報保護法に準拠したうえで、埼玉県立小児医療センター倫理審査委員会に倫理申請を行い、承認を得ており、内容は以下のとおりである。

本研究では、後方視的に過去の匿名化された画像データを対象としているが、埼玉県立小児医療センターのホームページにおいて研究の目的、方法、研究期間、研究に用いる情報の種類、外部への資料・情報の提供・研究成果の公表、研究責任者、および包括同意に基づく問い合わせやオプトアウトの対応などを明示し、研究対象となる患児の権利周知と意思表示、異議申し立てに応じている。検査内容と疾患名および年齢把握は、小児の特性から必要であるため、情報として記録しているが、それ以外の情報については匿名化され、画像を含めた全ての情報は外部に漏れることがないように、万全の体制で管理を行い、使用後は速やかに媒体から消去することとする。研究の資金源の調達や利益相反はない。

2017-99-002 脳血流、機能画像によるデータベース作成と定量値向上に向けた検討

2017-99-003 ^{123}I -MIBG シンチグラフィにおける定量性評価の可能性に関する研究

(2017年7月13日)

2019-06-004 小児核医学検査の概要及び脳血流機能評価における SPECT 定量測定法とその有用性（学位論文）

(2020年3月12日)

2-2 e-NIMS法の開発と小児における検討

これまでに述べてきたFU法やNIMS法は、CO算出のためインジェクターなどを用いて $^{123}\text{I-IMP}$ を一定速度で投与する必要があった。ところが、小児では放射性医薬品の投与量が少ないということと同時に、低年齢であるほど心拍数も高いため、動脈血の流速も早い[17]。さらに動脈径も細いため、COを算出するために成人と同様に肺動脈を検出してROI設定を行う手技は極めて困難であった[2]。NIMS法のように、複数回のSPECTやPlanar収集の追加を行うプロトコールは、検査時間が長くなり、その結果鎮静時間も長くなってしまう。すなわち、この2法の脳血流測定法は、小児では実用性が乏しかった。

これらの背景から、小児脳血流SPECTにおいて、実施可能である侵襲的脳血流測定法を用いながら、従来よりもさらに簡便な非侵襲的脳血流測定法を併用することができないかを考えた。そこで、従来のFU法およびNIMS法を参考にして、ARG法のプロトコールに投与5分後のWhole body収集を加え、NIMS法で必要であった複数のPlanar撮像を省略できないか考えた。NIMS法の(17)式の D_3 (肺から全身に送り出される薬物量)を、Whole body収集で得られる5分後の全身カウント $Q_{5\text{ min}}$ 及び肺カウント $L_{5\text{ min}}$ から求める $Q_{5\text{ min}} - L_{5\text{ min}}$ で置き換え、さらに、FU法で用いられている、COを体表面積(Body Surface Area: BSA)から簡易的に計算で推定する方法の導入を考えた。これらの処理によって、非侵襲で半定量的に $mCBF$ を求める方法をeasy-noninvasive microsphere method (e-NIMS法)と呼ぶことにする。

2-2-1 e-NIMS法の原理とその方法

NIMS法とFU法を参考にし、さらに簡便に脳血流測定を行うため、ARG法を併用可能とするe-NIMS法を以下のように考案した。図7にe-NIMS法の検査プロトコールを示す。

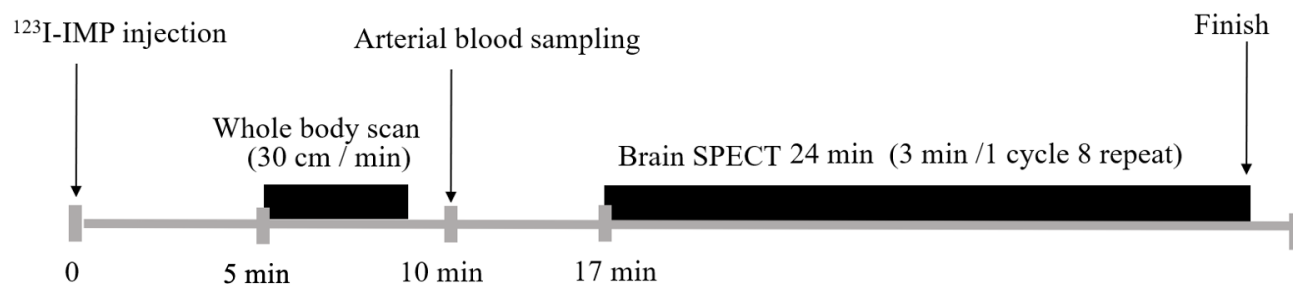
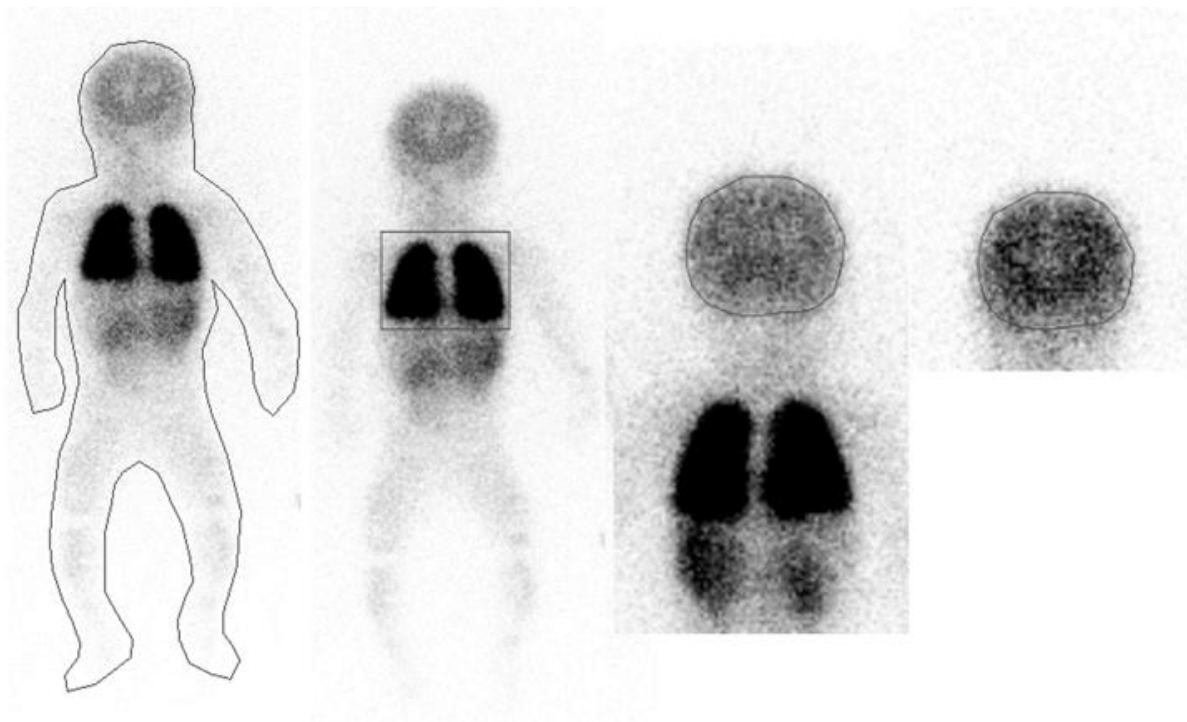


図7 e-NIMS法における収集プロトコール

NIMS法で行われる投与直後からの Dynamic 収集と 5 分後の脳 Planar 収集の代わりに、あらかじめ留置確保した静脈ルートから ^{123}I -IMP を通常投与で行い、その 5 分後に、e-NIMS 法で用いる Foot first による Whole body 撮像を行う。Whole body 撮像は、Whole body 撮像に引き続いて行う SPECT 撮像に近い時間で脳のカウントが収集できるように、Foot first にて寝台速度 30 cm/min で足部から頭部方向に continuous 収集を行う。投与 10 分後に、ARG 法に伴う動脈採血を行い、その後、スキャン中心時間 (Mid Scan Time: MST) が 30 分になるように投与 17 分後から SPECT を収集開始した。Whole body 撮像データの全身正面、肺、全脳にそれぞれ ROI を設定し、さらに SPECT 投影データ上に全脳 ROI を設定し、全脳容量 (ml) と 1 ml 当たりのカウントを測定した。ここで、5 分後 Whole body 撮像データの全身 (図 8①)、肺 (図 8②)、全脳 (図 8③) の各 ROI、および SPECT 投影データの全脳 ROI (図 8④) は用手的に描画した。さらに、SPECT 画像上に Cb_{SPECT} を算出するために閾値 45% を用いて自動描出された ROI (図 8⑤) を設定し、全脳容量及びカウント値を算出した (1 スライス ROI のみ供覧)。これらの ROI 解析は Syngo MI VA10D (シーメンスヘルスケア株式会社) を用いて実施した。

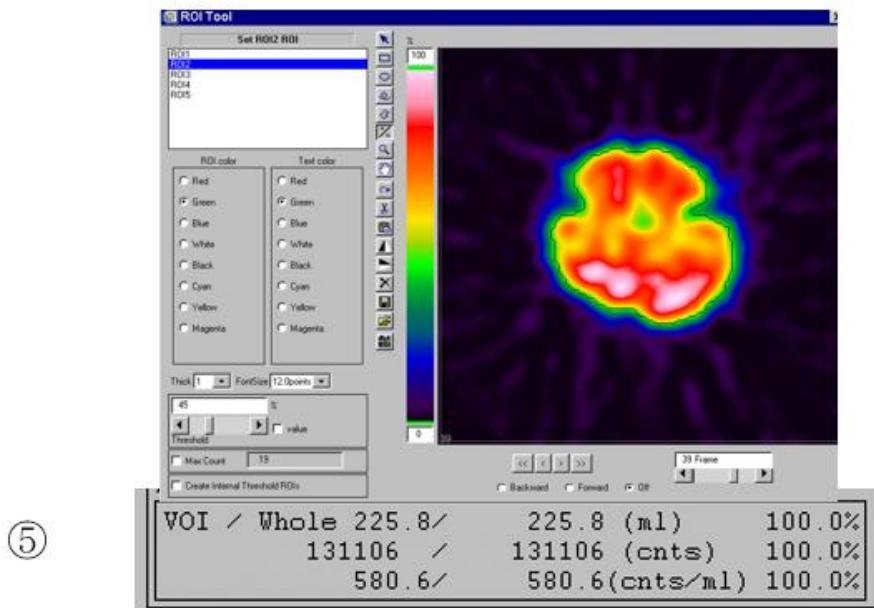


①

②

③

④



Wakabayashi Y, et al. PLoS ONE 15(11), e0241987 (2020) より引用し一部改変
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241987.g002>

図 8 集積カウントおよび全脳体積算出のための ROI 設定

e-NIMS 法では、脳組織 1 ml あたりの脳血流量 F (ml/min/ml) は次式で求められる。

$$F = \frac{Ct_{SPECT}}{V} \times CCF_{e-NIMS} \times \frac{B_{5 \text{ min}}}{B_{SPECT}} \times PCF \times \frac{CO}{Q_{5 \text{ min}} - L_{5 \text{ min}}} \quad (19)$$

Ct_{SPECT} : 脳 SPECT 像の全脳カウント (counts) (図 8 ⑤)

V : 全脳容量 (ml) (図 8 ⑤)

CCF_{e-NIMS} : 円柱ファントムを用いて、SPECT カウントを Whole body 収集のカウントに換算するためのキャリブレーションファクタを、(20) 式で算出した。本研究で研究開始前の CCF_{e-NIMS} は 0.011 であった。

$$CCF_{e-NIMS} = \frac{\text{Planar counts in wholebody scan}}{\text{phantom volume} \times \text{mean phantom counts per volume}} \quad (20)$$

Planar counts in wholebody scan: ファントムを wholebody 撮像し、ファントム画像全体が含まれるように ROI を設定し測定したカウント (count)

mean phantom counts per volume: ファントムを SPECT 撮像後に再構成し、SPECT 短軸画像上で ROI を設定し測定した 1 ml あたりのカウント (count/ml)

phantom volume: ファントムの容量 (ml)

$B_{5 \text{ min}}$: 投与 5 分後の全脳 ROI カウント (図 8 ③)

B_{SPECT} : SPECT 撮像時の正面 Projection 画像を用いて算出した全脳 ROI カウント (図 8 ④)

PCF : Projection conversion factor の略。SPECT 撮像の Projection カウントを Planar カウントに変換するための係数で、あらかじめ撮像しておき、以下の (21) 式より求めた。本研究の研究開始前の PCF は 1.575 であった。

$$PCF = \frac{\text{phantom wholebody counts}}{\text{phantom volume} \times \text{mean phantom projection counts per volume}} \quad (21)$$

phantom wholebody counts: Whole body 収集で得られたファントム画像全体が含まれるように ROI を設定し測定したカウント
(count)

mean phantom projection counts per volume: ファントムの SPECT 撮像データの projection データ (正面像) における 1 ml あたりのカウント
(count/ml)

phantom volume: ファントムの容量 (ml)

CO: 心拍出量 (ml/min) は, (22) 式と (23) 式から算出した [18, 19, 20].

$$CO = CI \times BSA \times 1000 \quad (22)$$

BSA (m²) は, 藤本式 [21] を用いて以下の式から算出した.

$$BSA = Weight^{0.444} \times Height^{0.663} \times 88.83 \div 10000 \quad (23)$$

Weight: 体重 (kg)

Height: 身長 (cm)

CI: 心係数 (Cardiac Index)

ここで, *CI* は標準値 3.5 (l/min/m²) とした [20, 22].

$Q_{5 \text{ min}}$: 投与 5 分後の Whole body 収集の全身カウント (図 20 ①)

$L_{5 \text{ min}}$: 投与 5 分後の Whole body 収集の全肺カウント (図 20 ②)

以上の (19) ~ (23) 式より, 全脳平均血流量 $mCBF$ (ml/100 g/min) を (24) 式から算出した.

$$mCBF = F \times \frac{100}{1.04} \quad (24)$$

ここで, 1.04 は脳組織の密度 (g/ml) [9] である.

また, 局所脳血流量 $rCBF$ (ml/100 g/min) は (25) 式から算出できる.

$$rCBF = mCBF \times \frac{q_i}{\sum_i q_i \times V} \quad (25)$$

q_i : SPECT の各画素値

V : 1 ボクセルの体積 (ml)

2-2-2 小児における e-NIMS 法の有用性の検討

e-NIMS 法の臨床における有用性を以下の症例を対象に検討した。対象期間の 2016 年 1 月から 2017 年 12 月までに ^{123}I -IMP (富士フィルム富山化学株式会社) を用いて脳血流シンチグラフィ検査を施行した件数は 149 例であった (表 1)。そのうち、動脈採血が可能だった男子 65 名女子 50 名の、延べ 115 症例を対象とした。対象患児の月齢は 1~182 ヶ月 (平均 40.7 ヶ月)、身長は 50.0~165.2 cm (平均 87.4 cm)、体重は 3.3~58.6 kg (平均 13.7 kg)、体表面積は 0.202~1.600 m² (平均 0.547 m²) であった。 ^{123}I -IMP の投与量は年齢を Y (歳) とすると $(Y+1) / (Y+7)$ で算出される係数を成人投与量に乗ずる年齢法 [13, 23] により決定した。本研究の対象患児では、57.3 MBq~188.9 MBq (平均 109.8 MBq) であった。対象患児の月齢、身長、体重、体表面積、投与量のヒストグラム分布をそれぞれ図 9, 図 10, 図 11, 図 12, 図 13 に示す。対象となった患児の疾患の内訳を表 2 に示す。甲状腺ブロックとして、コンセンサスガイドライン [13] を参考に、白糖に混ぜたヨウ化カリウム散剤を、 ^{123}I -IMP 投与前日より 3 日間投与を行った。

表 1 対象期間における脳血流シンチグラフィ実施件数

	男子	女子	合計
採血成功	65	50	115
採血不成功	19	15	34
合計	84	65	149

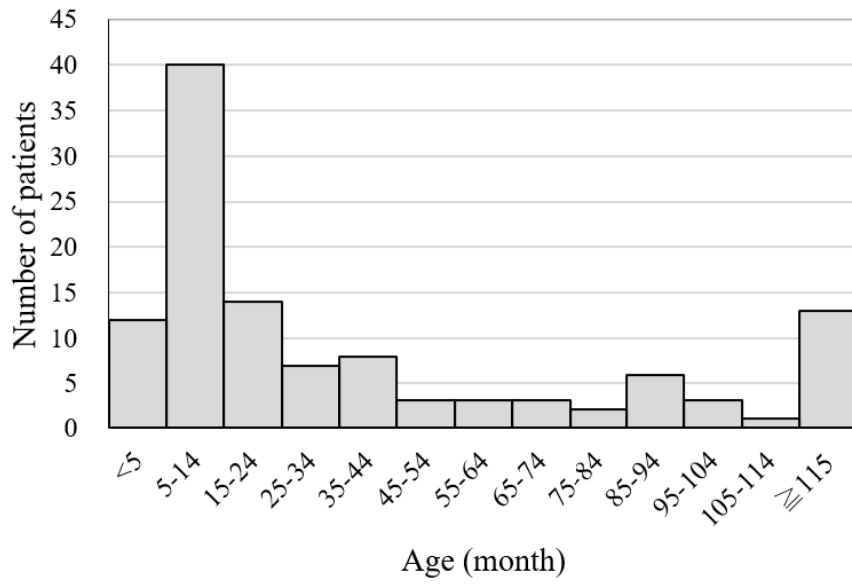


図 9 対象患児の月齢のヒストグラム分布

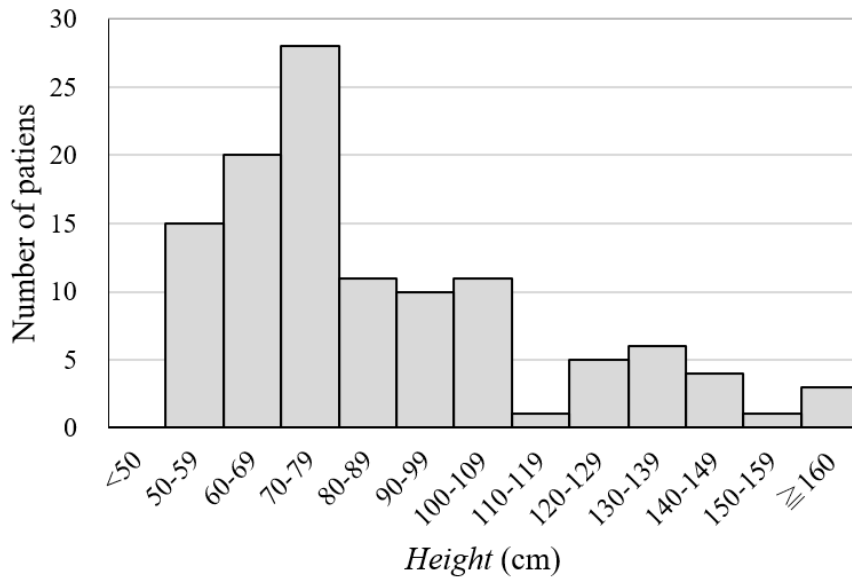


図 10 対象患児の身長ヒストグラム分布

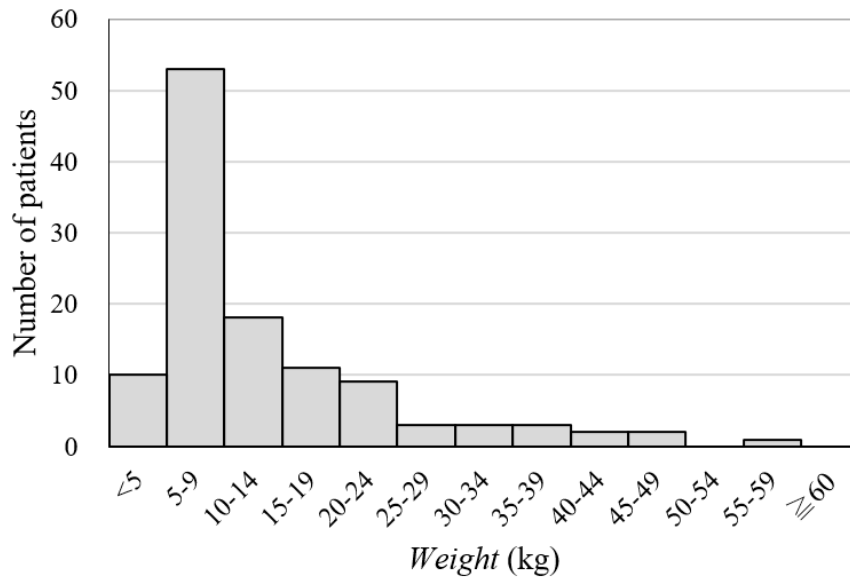


図 11 対象患児の体重のヒストグラム分布

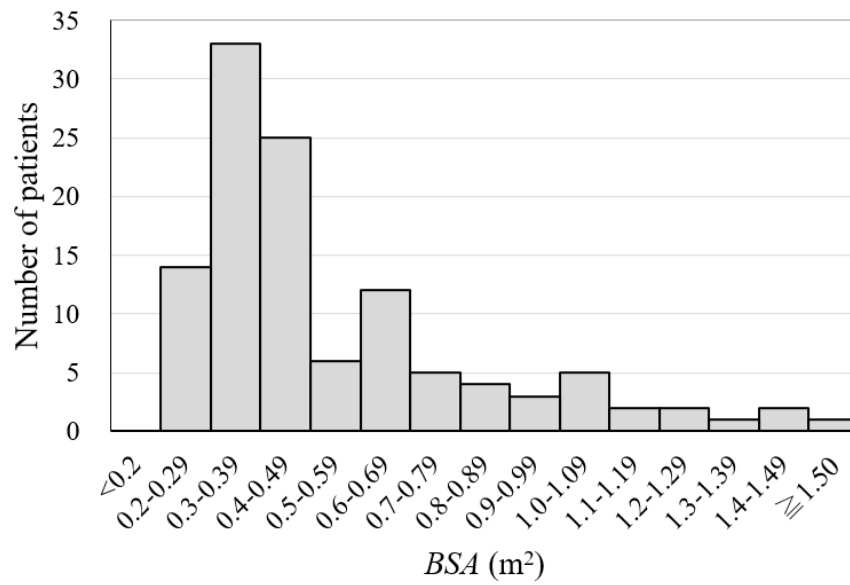


図 12 対象患児の体表面積のヒストグラム分布

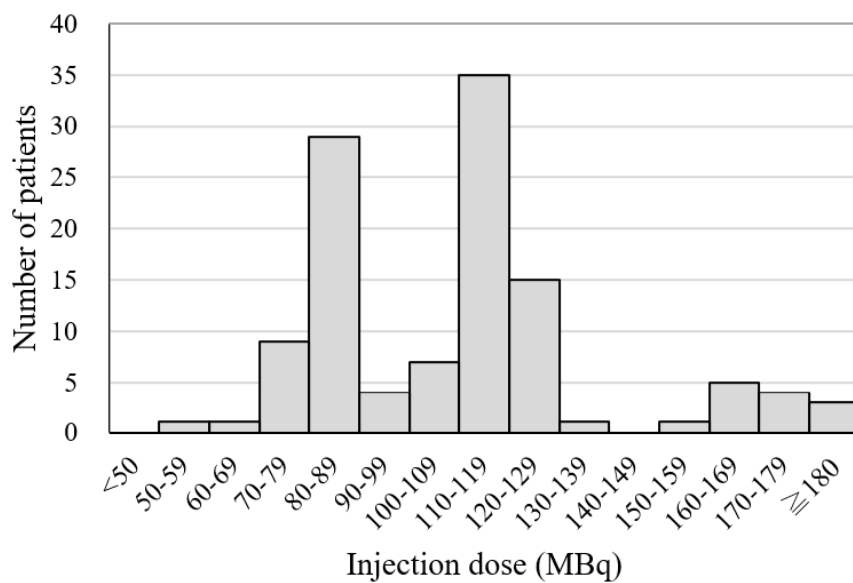


図 13 対象患児の投与量のヒストグラム分布

表 2 対象患児の疾患内訳

Diagnostic category	Number of cases
Epilepsy	58
West syndrome	18
Dravet syndrome	3
BECT	2
Acute encephalitis	7
Limbic encephalitis	5
SLE	2
Other	20
Total	115

BECT: benign childhood epilepsy, SLE: systemic lupus erythematosus

Wakabayashi Y, et al. PLoS ONE 15 (11), e0241987 (2020) より引用し一部改変

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241987.t001>

2-2-3 使用機器及び SPECT 撮像, 画像処理

SPECT 装置は, 低中エネルギー汎用型コリメータ (low-medium energy general purpose: LMEGP) を装着した 2 検出器型ガンマカメラ Symbia E (シーメンスヘルスケア株式会社) を使用した. 画像解析処理は Syngo MI VA10D (シーメンスヘルスケア株式会社) と 3DSRT ソフト (富士フィルム富山化学株式会社) を用いた [24]. ドーズキャリブレーションは ATOMLAB 100+ (Biodex メディカルシステムズ), ウェルシンチレーションカウンタは TDC-521 (株式会社日立製作所ヘルスケア) を使用した. 両測定装置は, 品質保証を担保するため, 本研究開始前にガンマカメラとウェルシンチレーションカウンタのクロスキャリブレーションを実施し, CCF を算出した (詳細は 1-2 項参照). 半径 14 cm の円軌道で 1 回転当たり 3 分間かけて 8 回繰り返し, 合計 24 分間の 180° 連続収集を行った. マトリックスは 128×128 で拡大率 2.0, ピクセルサイズは 2.40 mm, エネルギーウインドウは 159 keV ± 15% に設定した. 散乱補正により散乱線カウントが減少することで, 補正後の画像のノイズ特性の悪化を避けるため, 散乱補正は実施しなかった. 画像再構成は Filtered Back Projection (FBP) 法を用い, 再構成フィルタには Ramp を用いた. 減弱補正は Semi-auto threshold による輪郭抽出を用いた Chang 法で実施した. 減弱係数の設定は 0.08 cm⁻¹ で, ノイズ除去フィルタとして cutoff 0.25 cycle/cm, order 8 の Butterworth filter を用いた.

2-2-4 ARG 法による脳血流測定

侵襲的脳血流測定法には 1 点動脈採血法である ARG 法を用いた (1-3 項参照). ¹²³I-IMP 投与 10 分後に動脈血 1 ml を採血し, ウェルシンチレーションカウンタで 5 分間測定する. 本研究では, Syngo MI VA10D に搭載されている秋田県立脳血管研究センターで提唱された標準入力関数を使用し, *V_d* 値を 45 ml/ml とした [6, 8, 9]. ARG 法では, 1-2 項で説明したクロスキャリブレーションを定期的 to 実施する必要がある. 本研究では研究開始前および, 以後は約 6 ヶ月間隔で実施した (最大でも 9 ヶ月を超えない). 本研究期間内の CCF は, 平均 132.2 ± 2.6 であった (表 3).

表 3 本研究期間内における *CCF* の変動

<i>CCF</i> 実施年月	<i>CCF</i>
2016年 1月	130.8
2016年 10月	129.8
2017年 4月	131.5
2017年 10月	136.5

2-2-5 データ解析

すべてのデータは、平均±標準偏差として表した。相関分析を用いて、e-NIMS法とARG法で各々算出された *mCBF* 間のピアソンの相関係数を求めた。本研究では、相関係数の有意性について *p* 値が 0.05 未満を有意であると評価した。相関関係は、表 4 に基づき評価した [25]。統計解析には EZR (Easy R version 1.38. 自治医科大学さいたま医療センター) ソフトウェアを使用した。

表 4 相関係数の大きさ と 解釈 (複合同順)

相関係数	相関の強さ
0.00～±0.20	ほとんど相関がない
±0.20～±0.40	やや相関がある
±0.40～±0.70	かなり相関がある
±0.70～±1.00	強い相関がある

2-2-6 結果

各身体的計測値と e-NIMS法、ARG法によって算出された *mCBF* 値の関係を表 5 に示す。また、e-NIMS法とARG法によって算出された *mCBF* 値と身長、体重、年齢の散布図を、それぞれ図 14、図 15、図 16 に示す。e-NIMS法、ARG法の各々で算出された *mCBF* と年齢の関係について、先行研究 [26] が示している同様のグラフにて、そのデータ分布を視覚的に比較すると類似していることが確認された。

表5 身長・体重・月齢・体表面積と各 *mCBF*

Patient No.	身長 (cm)	体重 (kg)	月齢 (month)	体表面積 (m ²)	投与量 (MBq)	<i>mCBF</i> (ml/100 g/min)	
						ARG 法	e-NIMS 法
1	79.7	8.7	15	0.422	115.7	45.0	46.7
2	74.0	6.8	18	0.361	111.7	36.3	41.2
3	86.0	11.1	24	0.495	118.3	29.5	27.0
4	79.7	8.9	14	0.427	118.4	33.9	40.5
5	89.0	13.3	28	0.550	113.0	43.3	46.4
6	82.8	10.8	23	0.478	106.4	40.6	38.9
7	139.0	31.2	142	1.078	118.7	23.4	34.0
8	62.0	7.2	5	0.329	85.4	30.8	30.1
9	123.8	24.9	97	0.904	113.5	42.4	42.6
10	86.8	13.2	27	0.539	117.0	37.2	36.0
11	82.3	8.8	14	0.433	112.4	53.9	42.9
12	70.8	8.6	10	0.390	84.5	37.9	28.1
13	106.2	14.9	85	0.650	115.0	46.3	54.5
14	59.7	6.5	3	0.307	85.2	33.8	32.0
15	93.0	13.0	46	0.560	116.7	49.9	40.5
16	62.2	5.9	5	0.301	81.9	48.7	38.8
17	80.4	8.6	13	0.424	88.6	40.8	47.7
18	97.0	14.5	44	0.605	115.8	36.8	34.0
19	63.5	6.4	5	0.317	81.6	31.7	30.3
20	74.6	8.6	14	0.403	114.6	39.2	38.0
21	72.7	8.2	14	0.388	122.4	35.9	38.8
22	70.0	7.7	12	0.368	113.4	15.2	26.0
23	69.3	7.0	14	0.351	105.7	46.3	41.7
24	57.0	4.2	2	0.246	88.6	14.4	17.7
25	66.0	6.0	8	0.317	81.5	37.0	35.6
26	97.0	15.5	43	0.623	114.6	35.2	35.8
27	125.7	23.3	92	0.886	112.4	47.9	35.9
28	80.0	10.8	21	0.467	110.7	27.2	34.9
29	75.5	8.2	13	0.398	57.3	37.2	35.3
30	75.6	8.4	13	0.402	119.0	47.3	47.4

表5 身長・体重・月齢・体表面積と各 *mCBF* (続き)

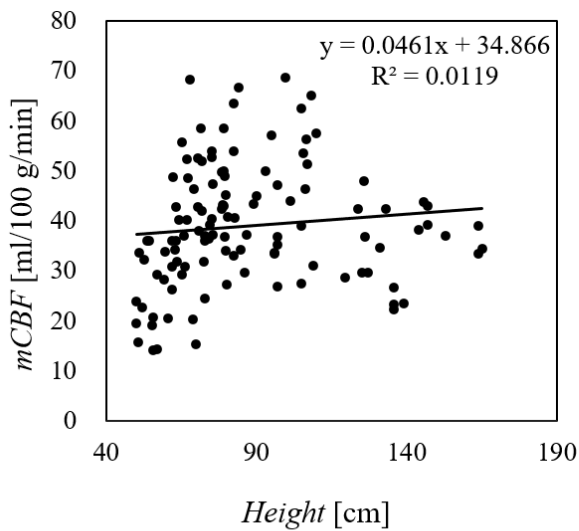
Patient No.	身長 (cm)	体重 (kg)	月齢 (month)	体表面積 (m ²)	投与量 (MBq)	<i>mCBF</i> (ml/100 g/min)	
						ARG 法	e-NIMS 法
31	65.3	9.3	7	0.382	77.8	29.2	34.2
32	68.9	7.1	10	0.352	85.8	20.3	30.0
33	82.5	10.0	27	0.460	113.8	33.0	30.5
34	105.5	15.3	73	0.655	121.7	53.5	42.1
35	109.8	19.3	80	0.745	112.6	57.5	52.7
36	126.2	23.7	91	0.895	121.4	36.8	39.0
37	101.3	15.2	65	0.635	116.6	44.0	59.0
38	96.0	13.5	37	0.582	112.0	33.5	49.9
39	165.2	58.6	182	1.600	171.3	34.4	38.7
40	64.3	6.5	8	0.897	81.4	40.2	36.7
41	55.5	5.3	4	0.268	95.7	14.0	19.2
42	61.8	6.6	6	0.315	84.2	35.9	37.6
43	75.3	9.2	19	0.418	111.8	40.4	35.2
44	55.2	5.5	6	0.271	89.0	19.1	28.1
45	78.5	9.5	16	0.436	123.2	42.3	38.6
46	84.8	10.9	42	0.487	123.2	34.2	51.4
47	147.1	37.8	146	1.219	171.9	39.2	44.2
48	153.1	47.2	158	1.382	180.6	36.9	38.1
49	79.3	9.8	18	0.445	121.4	48.9	41.5
50	52.0	3.7	2	0.217	85.0	22.6	31.7
51	79.0	10.8	19	0.463	118.6	50.0	44.9
52	75.0	11.0	27	0.451	119.5	53.8	39.9
53	51.0	4.8	4	0.242	80.0	33.6	38.0
54	78.3	10.7	18	0.458	114.1	49.7	40.9
55	131.0	36.2	99	1.108	173.0	34.6	43.5
56	105.0	15.3	86	0.653	119.5	38.9	39.3
57	79.2	9.1	27	0.430	113.4	58.4	45.5
58	70.6	9.0	7	0.396	81.8	52.5	53.7
59	70.4	8.2	12	0.380	85.5	42.8	39.6
60	66.3	8.2	5	0.365	89.0	30.8	36.5

表5 身長・体重・月齢・体表面積と各 *mCBF* (続き)

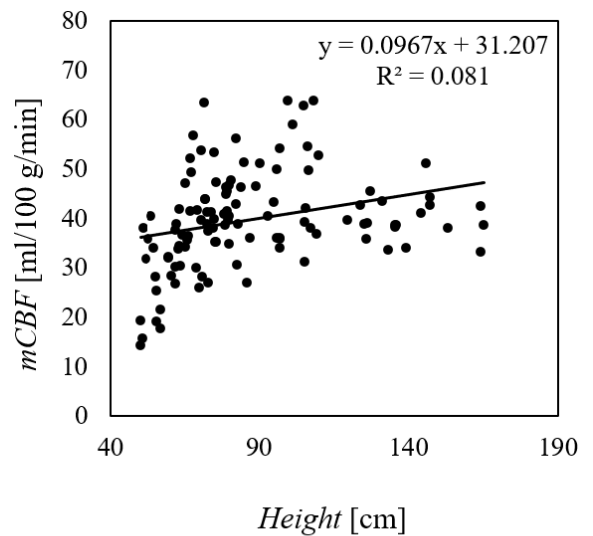
Patient No.	身長 (cm)	体重 (kg)	月齢 (month)	体表面積 (m ²)	投与量 (MBq)	<i>mCBF</i> (ml/100 g/min)	
						ARG 法	e-NIMS 法
61	133.0	26.0	100	0.966	115.9	42.3	33.7
62	72.6	8.8	16	0.399	121.4	31.8	41.3
63	50.0	3.4	1	0.205	73.0	23.8	19.3
64	105.0	14.4	87	0.635	120.1	27.4	31.2
65	72.0	9.9	9	0.419	92.0	42.0	43.9
66	127.0	24.9	106	0.919	161.7	29.6	45.4
67	75.0	8.1	14	0.394	112.2	52.8	53.4
68	107.0	21.9	48	0.775	124.3	51.3	38.1
69	144.0	30.2	138	1.088	167.5	38.2	41.0
70	55.5	4.0	3	0.235	70.5	20.8	25.3
71	145.7	43.0	139	1.283	161.6	43.8	51.2
72	104.8	21.9	61	0.764	114.3	62.5	62.8
73	57.0	4.9	5	0.262	85.4	29.3	21.6
74	90.2	6.4	92	0.401	119.5	45.0	51.1
75	84.0	12.3	33	0.511	123.5	66.5	46.3
76	73.0	8.6	9	0.397	79.3	24.4	26.9
77	54.4	5.0	3	0.257	77.4	36.0	34.0
78	135.8	28.5	126	1.020	126.6	23.2	38.7
79	99.5	16.5	50	0.651	118.2	68.6	63.9
80	66.8	8.7	9	0.376	87.4	40.1	41.4
81	95.0	13.0	36	0.568	130.0	57.1	43.2
82	62.0	6.1	7	0.306	81.5	26.3	26.8
83	164.0	45.0	160	1.416	178.6	33.3	33.3
84	79.0	9.1	11	0.429	84.3	43.0	46.3
85	53.5	4.7	3	0.248	124.7	36.0	40.5
86	135.6	30.4	139	1.048	168.5	26.6	38.7
87	164.0	44.1	161	1.403	188.8	39.0	42.4
88	73.0	9.0	10	0.404	78.7	37.0	37.4
89	97.0	15.4	36	0.621	108.1	47.1	54.1
90	60.5	6.2	10	0.303	80.3	20.5	28.3

表5 身長・体重・月齢・体表面積と各 *mCBF* (続き)

Patient No.	身長 (cm)	体重 (kg)	月齢 (month)	体表面積 (m ²)	投与量 (MBq)	<i>mCBF</i> (ml/100 g/min)	
						ARG 法	e-NIMS 法
91	66.8	9.7	11	0.395	98.9	52.3	52.2
92	109.0	22.7	64	0.797	123.0	30.9	36.9
93	125.2	23.3	118	0.884	188.9	29.5	38.8
94	63.3	5.7	5	0.301	84.6	42.8	41.9
95	65.1	8.2	6	0.360	85.5	55.7	47.1
96	50.0	3.8	2	0.214	81.1	19.4	14.3
97	108.3	17.9	66	0.714	121.9	65.0	63.9
98	68.0	7.9	12	0.365	87.3	68.3	56.8
99	50.5	3.3	2	0.202	82.0	15.7	15.7
100	62.8	6.5	6	0.317	91.4	34.1	33.9
101	67.2	6.2	9	0.324	86.7	48.5	49.4
102	135.6	28.6	131	1.021	166.6	22.2	38.2
103	106.5	16.8	57	0.687	105.0	56.2	49.7
104	119.5	20.4	80	0.808	119.4	28.6	39.7
105	97.0	15.9	39	0.630	124.4	26.7	36.1
106	79.6	8.2	26	0.412	119.3	36.8	39.7
107	78.9	7.9	20	0.402	78.2	43.0	41.0
108	72.0	8.5	9	0.391	68.3	51.8	43.8
109	82.3	10.9	24	0.477	107.0	63.4	56.1
110	71.6	6.4	22	0.344	101.5	58.5	63.4
111	52.7	3.7	2	0.219	75.5	32.2	35.9
112	59.4	5.9	5	0.294	75.0	28.2	32.2
113	63.1	5.8	8	0.302	80.2	36.1	34.4
114	147.0	35.8	133	1.190	155.9	42.9	42.6
115	96.0	17.8	41	0.658	105.0	33.3	36.0



ARG method

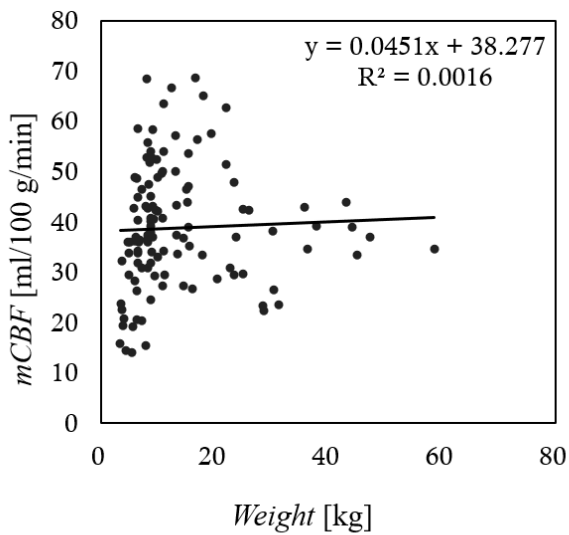


e-NIMS method

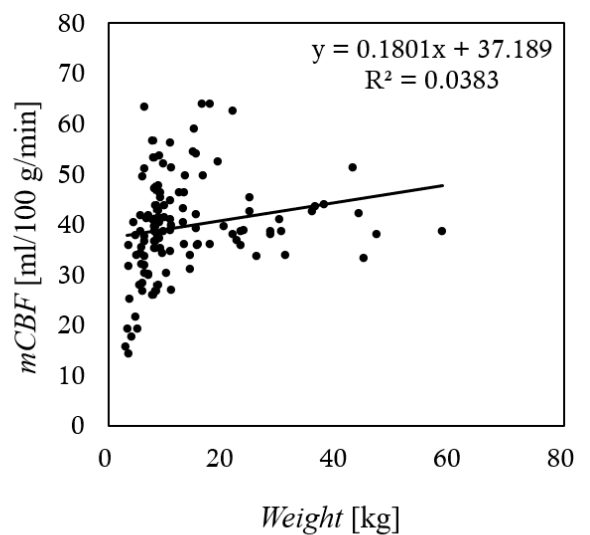
Wakabayashi Y, et al. PLoS ONE 15 (11), e0241987 (2020) より引用し一部改変

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241987.g003>

図 14 ARG 法と e-NIMS 法の $mCBF$ と身長の関係



ARG method

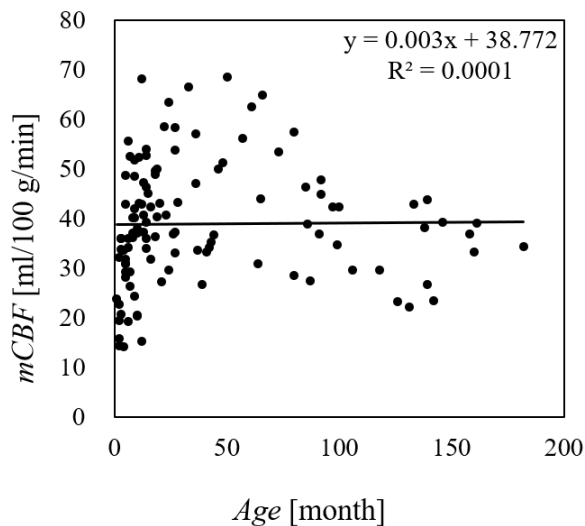


e-NIMS method

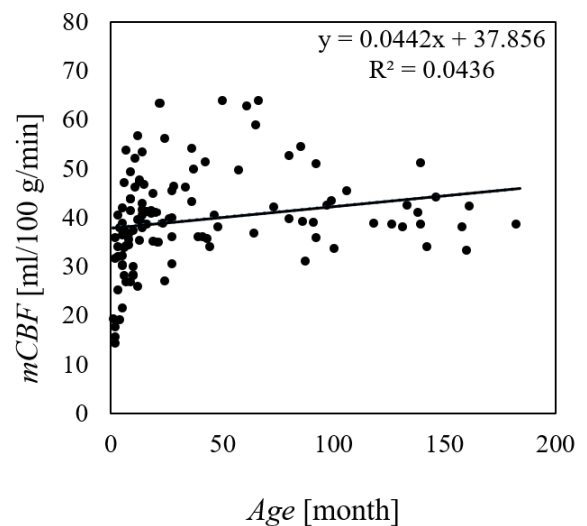
Wakabayashi Y, et al. PLoS ONE 15 (11), e0241987 (2020) より引用し一部改変

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241987.g003>

図 15 ARG 法と e-NIMS 法の $mCBF$ と体重の関係



ARG method

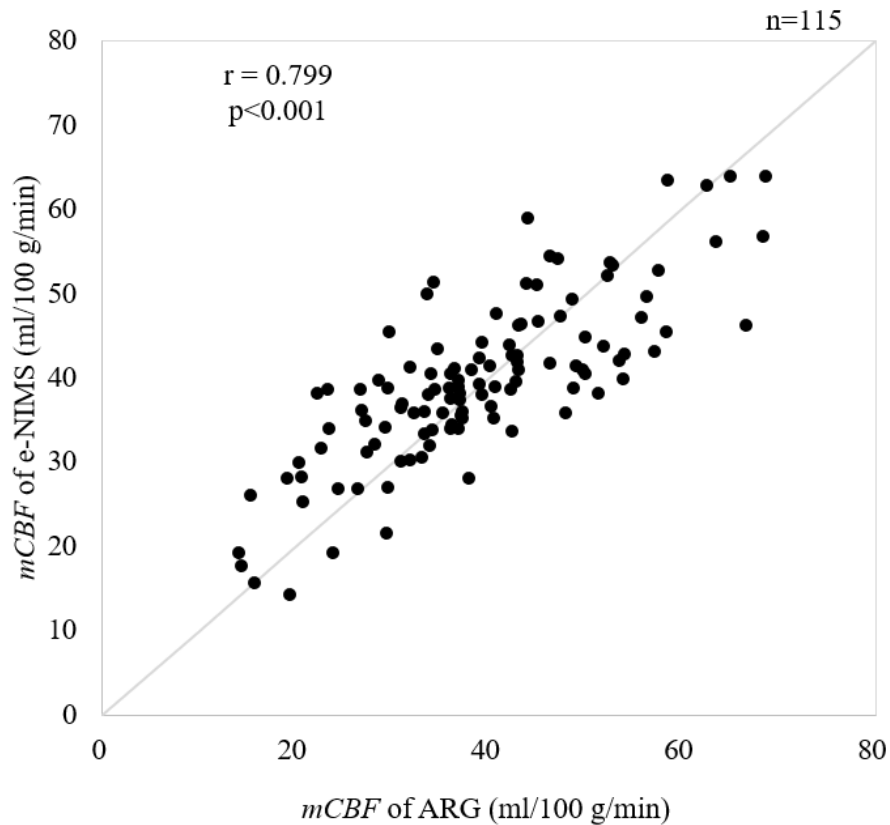


e-NIMS method

Wakabayashi Y, et al. PLoS ONE 15 (11), e0241987 (2020) より引用し一部改変
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241987.g003>

図 16 ARG 法と e-NIMS 法の *mCBF* と年齢の関係

表 5 に示した e-NIMS 法, ARG 法の各々の *mCBF* から 115 例の平均値と標準偏差を算出すると, ARG 法の *mCBF* は 38.9 ± 12.2 ml/100 g/min, e-NIMS の *mCBF* では 39.7 ± 9.8 ml/100 g/min であった. e-NIMS 法, ARG 法により得られた *mCBF* の相関を示す散布図を図 17 に示す. e-NIMS 法, ARG 法により得られた *mCBF* 間には, 相関係数 $r=0.799$ ($p<0.001$) の強い相関を認めた.



Wakabayashi Y, et al. PLoS ONE 15 (11), e0241987 (2020) より引用し一部改変
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241987.g004>

図 17 ARG 法と e-NIMS 法による *mCBF* の散布図

2-2-7 考察

これまで、本邦において小児における脳血流値を詳細に述べた論文は存在しない。その要因としては、脳血流測定法としての正確性と根拠を保証することの困難さに加えて、年齢や体重、脳の発達など、考慮すべき複数の要素の存在があると考えられる。過去に脳の実質量と血流量は、新生児期（生後 28 日まで）と乳児期（生後 28 日以上 1 年未満）の僅かな間だけでも劇的に変化することが Chiron らによって報告されている [26]。また、健常データを得ることが倫理的観点から難しいため、成人で多く使用されているノーマルデータベースを作成することが小児では困難である。したがって、厳密な脳血流測定法と手技を駆使して、患児の脳血流値を算出しても、正常な範囲であるか異常な範囲にあるかは、本邦

において未だエビデンスが存在しておらず困難である。しかし、定期的なフォローアップなどにおいて、前回の脳血流値と比較するなど、標準的な脳血流値が存在しないという点を理解した上で診断に用いられているのが実情である。対して成人では、さまざまな侵襲的脳血流測定法が開発され、臨床応用されることでエビデンスが蓄積されつつある。しかしながら、提唱されるどの侵襲的方法を用いても、適切な動脈採血を実行することができなかった場合、成人であっても正確な脳血流値を算出することができない。今回の研究対象期間内で、 $^{123}\text{I-IMP}$ による脳血流シンチグラフィを行った症例は149例であり、そのうちARG法の解析が出来なかった症例は動脈採血の失敗による34例であった。つまり、ARG法で脳血流値の算出が不可能となった患児の割合は約23%存在し、これらの症例に対して、より成功率の高い脳血流測定法を考案する必要があると考えられた。

近年、成人を対象とした非侵襲的脳血流測定法が新たに提案された。肺動脈にROIを設定して入力関数を取得するgraph plot法は、既に臨床で広く普及しており、今日の代表的な非侵襲的脳血流測定法となっている[27-29]。しかし、graph plot法は、投与開始時から2分間のDynamic Planar収集が必要であるため、NIMS法同様に撮像時間が長い脳血流測定法である。小児を対象としたgraph plot法の実施は、ガイドライン遵守における低投与量下では、細い肺動脈の特定やROI設定が困難である。低年齢であるほど心拍数は高いため、肺動脈の特定はさらに難しくなり、侵襲的方法と同様に脳血流値を求めることが不可能となる。

ARG法において採血が可能であった場合でも、その採血に伴う誤差要因が、いくつか含まれる。ARG法では(1)不完全なCCFの設定、(2)注射後の動脈採血(サンプリング)時間の遅れ、および(3)動脈採血の失敗、などが挙げられる。本研究においては、研究開始直前にクロスキャリブレーションを実施した。研究対象となる患児のエントリーは、約2年間にわたって行われた。CCFの測定間隔に明確な基準は存在しないが、本研究期間内では、研究実施直前と、以後6ヶ月間隔(最大で9ヶ月)でCCFの取得を行った(表3)。齋藤らは、CCFを13ヶ月5回にわたって実施した際の変動が2.2%であったと報告している[30]。本研究の21ヶ月での変動は齋藤らと同一方法(標準偏差 $\times 2 \div$ 平均 $\times 100\%$)で算出すると3.9%であった。脳血流測定において、定期的なCCFの取得は重要であると考えられた。本研究における動脈血のサンプリング時の目標時間からのずれは、目標時間である注入後10分から逸脱した症例(目標時間の10分に採血した例を除く)の内で、 $-1 \sim +26$ 分間となった。これは小児では、血管確保が難しいがゆえにどうしても採血時間が目標時

間の10分より遅延してしまうことを意味する。採血時間が遅れるとMSTがずれ、算出された定量値に誤差をもたらす。また、サンプリングされた血液内には、穿刺時の患児体動に起因する動脈近傍の静脈への誤穿刺や貫通など、静脈血が混入する場合があります。定量値の誤差要因となりえる。動脈採血に伴う誤差要因をできるだけ取り除くためには、早めの血管確保の実施、体動が少なく危険性がないと思われる患児に対しては、予め動脈ラインを確保しておくなど、余裕をもった手技を実施することが重要である。

以上のように、採血不成功による検査失敗や採血に伴う誤差要因が含まれるARG法と比較すると、e-NIMS法は ^{123}I -IMP投与5分後のWhole body収集と投与17分後のSPECT収集データのみを用いたROI解析によりmCBFが得られ、侵襲的な動脈採血に伴う誤差も含まないという点で、安定性の高い脳血流測定法である。また、e-NIMS法はNIMS法と検査時間に大差がないが、NIMS法やgraph plot法のようにCO算出のためのROI設定が不要であることから、高心拍症例および低投与量条件下で生じるROI設定の困難さに起因したCO算出不能による脳血流値の測定不可症例が生じない利点がある。しかし、e-NIMS法もwholebody画像のROI解析は必要であることから、wholebodyデータ収集時に患児が大きな体動を生じた際には、脳血流測定の誤差が生じる点に注意を要する。

一方で、本法は従来の非侵襲的脳血流測定法であるFU法の理論をもとにして、BSAとCIからCOを算出する方法を用いた。NIMS法などのように患児個々のPlanar画像を用いてCOを推定する場合に比して、簡素化されているため、実際のCOの値から乖離する可能性がある。COは年齢や症例によっても変化する。本研究では0歳から15歳までの幅広い対象であった。これらの問題は、小児期におけるBSAとCO、さらに年齢とCOそれぞれの関係を、ゴールドスタンダードとされるFick法や熱希釈法[31]で得られたCOとの比較検討を実施することにより、本法におけるCO算出による誤差の把握が可能となり精度向上へつなげられる可能性がある。また、CIも年齢や心機能により変化する。本研究ではCIをこれまでの文献から平均値の3.5 (l/min/m²) に設定したが、ARG法のmCBFとの良好な相関を得られた。CO算出のためのCIを年齢幅と体循環構造が劇的に変化する小児という特有な対象に対して、一定値を用いることの妥当性に明確なエビデンスがない点について、今後も核医学のみならず、循環器学、生理学における研究動向に注視する必要があると考える。小児においてPlanar画像を用いずにCOを算出することの是非は症例と検査件数の積み上げによる検証が必須と考えている。

e-NIMS法の比較対照として侵襲的脳血流測定法であるARG法を用いたが、これはARG

法を比較対照とした過去の研究を参考にしたものである。Kaminagaらは、NIMS法とARG法の間には有意な相関を示したことを報告している [32]。Abeらは、ARG法によって得られた $mCBF$ と $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ 陽電子放出断層撮影法を使用して得られた $mCBF$ 間に有意な相関が認められたことを報告している [33]。本研究でARG法をe-NIMS法の比較対照としたことは、これらの過去の研究結果と、 ^{133}Xe ガスを用いた脳血流測定法が頭部リング型や3検出器型SPECT装置を必要とすること、また ^{133}Xe ガスが販売中止に至っている現在において、国内で実施されていない状況を加味すると妥当であると考えられる。本来であれば、e-NIMS法の $mCBF$ は $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ 陽電子放出断層撮影法や ^{133}Xe ガスによる $mCBF$ との相関関係を評価することが望ましい。しかしながら、小児において現在標準的に実施されているARG法の $mCBF$ とe-NIMS法の $mCBF$ 間で強い相関関係が認められたことは、小児におけるe-NIMS法の脳血流測定法としての一定の妥当性が示されたものと考えられる。

侵襲的脳血流測定法であるARG法においては、採血に伴う誤差要因が含まれることをいくつか前述したが、小児に対するARG法の適用には、さらにいくつかの誤差要因と制限が存在する。今回、ARG法で使用した標準入力関数および V_d 値は、成人を対象とした場合の値である [5, 7]。ARG法では、 V_d 値を一定値に固定する必要がある。 V_d 値の固定は、高血流域では有意な誤差の要因となり、臨床で問題となる低血流領域では V_d 値の変動の脳血流量には影響が少ないとされる。標準的な V_d 値は35~45 ml/ml程度とされており、本研究では臨床で使用している45 ml/mlと設定した。小児を対象とした V_d 値や標準入力関数は存在していない。また、成人を対象とした標準入力関数や V_d 値を小児に適用して、脳血流値を算出することの妥当性に関する報告も無い。小児で正常症例を取得することの困難さがこれらの背景にある。そのような制限があるなかでも、小児を対象としたARG法による脳血流測定は、今日の臨床で日々実施されている。つまり、成人対象の脳血流測定法を適用して得られた脳血流値が小児においても臨床利用されている実態がある。そこで算出された脳血流値は、各患児における病態の経過や参考値として、臨床診断に用いられている。小児を対象とした標準入力関数や年齢による V_d 値の設定については、成人同様に健康症例から得ることは難しいが、小児脳血流シンチグラフィが多い小児病院が主導となり、共同研究実施によって希少な小児データの収集と蓄積を行うことで、実現可能であると考えられる。

BSAの計算方法には、DuboisやHaycockの式なども存在する [34, 35]。本研究では、日本の小児病院において汎用されている藤本式を用いた。本法で、藤本式を用いることによ

り得られた $mCBF$ には、ARG 法と強い相関関係を認めた。藤本式は日本人の症例を対象としているため、欧米データよりも誤差は少ないと考える。

本研究では、 CO 算出に関わる誤差要因や制限として、成長による身体的要因の差（年齢や身長）や疾患による体循環の違いが本法に与える影響を挙げた。また、Whole body 収集においては、身長の違いによる開始と終了のタイミング、鎮静の深さによる静止状態と覚醒時の体動の程度なども計測カウントに影響を及ぼす要因になりうる。肺の ROI カウントは、患児それぞれの年齢と心肺機能で内部循環の違いがあるため、 ^{123}I -IMP の肺への集積の仕方が各症例で異なる [36]。これらは、本法で用いる全身スキャンで計測された各 ROI のカウントの誤差要因となり、算出される脳血流値の真の値との乖離につながると考えられる。

動脈採血が必要な侵襲的脳血流測定法は、対象が小児である場合、採血の手技が難しく、体動が原因による穿刺時の血管損傷などのリスクも高い。したがって、侵襲的脳血流測定法を置き換える、あるいはそれを補完できる非侵襲的な脳血流測定法の開発が必要であった。そこで、従来から行われてきた、侵襲的脳血流測定法である ARG 法のプロトコール内に、 ^{123}I -IMP 注入 5 分後の Whole body 収集を加えるのみで、ARG 法を補完可能とする非侵襲的脳血流測定法の e-NIMS 法を考案した。e-NIMS 法は、侵襲的脳血流測定法と同時に実施することが可能である。

2-2-8 今後の展望

e-NIMS 法により、(25) 式から $rCBF$ 測定が可能であることを示した。しかし、今回は $rCBF$ についての検討を実施していない。ARG 法は、正確な動脈採血が実施できれば、精度の良い $rCBF$ が得られる。対して脳血流測定における e-NIMS 法の位置づけは、成人における FU 法や NIMS 法の位置づけと同様となる。つまり、現時点では小児においても ARG 法が $rCBF$ 、 $mCBF$ 測定の標準的方法であるのが実情であり、e-NIMS 法は小児において成人に比して低い成功率であるという ARG 法の問題点を解消するための補完的方法という位置づけである。また、FU 法や NIMS 法をさらに簡略化した非侵襲的脳血流測定法であるため、参考とするべき標準値が無く、真の $rCBF$ 値との誤差を有することが推測されることから、現時点で小児における病態や年齢で変遷する脳血流量を局所で評価することは難しいと考える。e-NIMS 法は ARG 法と併用可能なため、 $rCBF$ は ARG 法によっても算出でき、成人に対しても、理論的には適用可能である。今後は、確立された標準値のある成人

を対象として、多くの施設によって e-NIMS 法による検討を重ねることで、e-NIMS 法によって算出された $rCBF$ の精度を ARG 法の $rCBF$ と検討した上で、小児に応用する段階的な手順が必要と考える。

ハードやソフト面が定量値に与える影響は、本研究をさらにより発展させたテーマではあるが、考慮しておきたい点である。全身スキャンや SPECT の画像処理、散乱や減弱、分解能補正などは、算出される定量値への影響を与える因子である。空間分解能補正は再構成アルゴリズムの中に組み込まれており、装置や核種でそれぞれ異なる。本研究においては、空間分解能補正を適用しなかった。将来的には、分解能補正等を用いた SPECT 装置による各種補正が、算出される定量値に及ぼす影響について、今後詳細に検討する必要がある。特にハイブリッド SPECT 装置の普及が進めば、CT または MRI ベースによる減弱や散乱、空間分解能補正が容易になり、定量性の向上に寄与すると考えられる [37]。しかし対象が小児の場合では、補正用の追加の撮像は、検査時間延長に起因した体動を生じて、結果的に空間分解能を劣化させる場合もある。また、CT による補正は被ばく量増加を招くため体動・被ばく（リスク）と定量性向上（ベネフィット）のバランスを考慮することが大切である。

MRI では、動脈スピラベリング（Artery Spin Labeling: ASL）を使用した脳血流測定法が、臨床的に行われるようになった [38-40]。ASL による脳血流測定は、SPECT と比較すると、被ばくが無い場合ため侵襲性が低く、小児には有用であるように考えられる。しかし実際には、共鳴音対策として核医学検査よりも強力な鎮静を実施している。体内磁性体が存在する場合の対応や、小脳（椎骨動脈）の評価が困難であることなど、ASL では問題点もいくつか存在する。SPECT による脳血流測定は、それらの制約がないことから、ASL と SPECT それぞれの利点が活かされる形で、小児の臨床現場において脳血流測定法を選択することが望ましいと考える。

2-2-9 結論

^{123}I -IMP を使用した脳血流 SPECT の新しい非侵襲的脳血流測定法として、e-NIMS 法を開発した。患児 115 名に対して e-NIMS 法を実施し、算出された $mCBF$ を ARG 法と比較したところ、相関係数 $r = 0.799$ ($p < 0.001$) の強い相関関係を認めた。

本法は簡便かつ、ARG 法と併用が可能であり、侵襲的方法の採血失敗に伴う $mCBF$ 値の誤差や不成功を補完することができる。また、他の非侵襲的脳血流測定法で必要とする

CO 推定のための肺動脈への ROI 設定が不要である。撮像時間の延長や $^{123}\text{I-IMP}$ の一定量持続投与手技が必要無いことから、体動が激しく動脈採血が難しい小児を対象とした脳血流測定法としての有用性が示唆された。

第3章 総括

小児における脳血流シンチグラフィは、少ない投与量で短い検査時間が理想という、二律背反の関係で、多くの情報（カウント）を得る工夫が必要である。さらに、体動という要素も加わる。成人と異なったさまざまな変化が起こる状況で、ミスなく診断に耐えうる画像や情報を提供するためには、検査時の臨機応変な知識と対応能力が要求される。脳血流測定は、核医学検査の中でも実施件数が多く、診断に有用な検査ではあるが、手技の難しさや体動が原因で、小児では失敗してしまうことも多かった。

脳血流測定法は、より精度向上を目指す流れで進んでいるが、本研究で提案した e-NIMS 法は、数十年前に考案された非侵襲的脳血流測定法（FU 法や NIMS 法）を小児に適用可能となるよう改善を加え、さらに現在、標準的な脳血流測定法として広く行われている侵襲的脳血流測定法である ARG 法と併用することを可能とした。e-NIMS 法は、1 検査で侵襲的、非侵襲的な脳血流測定値を得ることが可能であり、手技も容易な脳血流測定法である。今後、新たな標準的脳血流測定法として臨床に導入されることを期待する。

正確な値を算出する手段の開発も必要ではあるが、古いものを温め直していくことで気が付き、改善できることもある。常に広い視点で追及すれば、何が最良であるかを必ず発見できると確信する。

参考文献

- [1] Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann RF, Lear JL, et al. Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-P-[¹²³I] iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med.* 23, 196-203 (1982).
- [2] 米倉義晴, 杉原秀樹, 谷口義光, 他. 非侵襲的マイクロスフィア法による IMP 脳血流 SPECT の定量化. *核医学.* 34 (10), 901-908 (1997) .
- [3] 中野正剛. ¹²³I-IMP を用いた非侵襲的マイクロスフィア法による局所脳血流測定 - Fractional Uptake 法と持続動脈採血法との比較. *核医学.* 35 (4), 209-218 (1998).
- [4] 松田博史, 関宏恭, 石田博子, 他. N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine とガンマカメラ回転型 ECT による局所脳血流測定. *核医学.* 22 (1), 9-18 (1985) .
- [5] Iida H, Itoh H, Bloomfield PM, Munaka M, Higono S, Murakami M, et al. A method to quantitate cerebral blood flow using a rotating gamma camera and iodine-123 iodoamphetamine with one blood sampling. *Eur J Nucl Med.* 21 (10), 1072-84 (1994).
- [6] Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, et al. Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med.* 35, 2019-2130 (1994).
- [7] 飯田秀博, 中澤真弓, 上村和夫. ¹²³I-IMP を用いた SPECT1 回スキャンと 1 回採血による局所脳血流量の測定—統計的誤差要因の解析と最適な SPECT スキャン中心時刻に関する検討—. *核医学.* 32 (3), 263-270 (1995) .
- [8] 長町茂樹, 陣内正史, 西井隆一, 他. Autoradiography 法を応用した ¹²³I-IMP 分割投与によるアセタゾラミド負荷脳循環予備脳定量一日法の考案. *核医学.* 40 (2), 155-162 (2003) .
- [9] 米倉義晴, 岩崎康, 藤田透, 他. 大視野ガンマカメラを用いた N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine による脳血流 SPECT の簡便な定量法. *核医学.* 27 (11), 1311-1316 (1990) .
- [10] 宮崎義春, 橋本正明, 絹谷清剛, 他. ¹²³I-IMP による Fractional Uptake 法の改良. *核医学.* 33 (3), 285-291 (1996) .
- [11] Khong P-L, Ringertz H, Donoghue V. Radiological protection in pediatric diagnostic and interventional radiology. *ICRP Publication 121. Ann ICRP.* 42 (2), (2013).
- [12] 小児核医学検査適正施行検討委員会. 小児核医学検査適正施行のコンセンサスガイドライン 2013. 日本核医学会.

- [13] 小児核医学検査適正施行検討委員会. 小児核医学検査適正施行のコンセンサスガイドライン 2020. 日本核医学会.
- [14] 日本小児科学会, 日本小児麻酔学会, 日本小児放射線学会. MRI 検査時の鎮静に関する共同提言. 日小児会誌. 124 (4), 771-805 (2020).
- [15] Kim KM, Watabe H, Hayashi T, Hayashida K, Katafuchi T, Enomoto N, et al. Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose ^{123}I -iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage*. 33, 1126-1135 (2006).
- [16] 伊藤浩, 飯田秀博, 村上松太郎, 他. N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine (^{123}I -IMP) および SPECT による簡便な局所脳血流量測定法の開発. 核医学. 29 (10), 1193-1200 (1992).
- [17] Massin M, von B G. Normal ranges of heart rate variability during infancy and childhood. *Pediatr Cardiol*. 18 (4), 297-302 (1997).
- [18] 宮崎吉春, 絹谷清剛, 利波紀久. 心 RI アンギオグラフィにおける初回循環時データによる心拍出量の簡便な推定法. 核医学. 31 (12), 539-545 (1994).
- [19] 大久保真樹, 小田野行男, 高橋直也, 他. ^{123}I -IMP SPECT を用いた microsphere model に基づく局所脳血流量測定法 (簡便法) の精度の検討. 核医学. 32 (12), 1323-1331 (1995).
- [20] 香取瞭, 石川銀司, 林健郎, 他. 正常人の心拍出量, その年齢別正常値と normalization の問題. 日内会誌. 68 (4), 17-26 (1979).
- [21] 渡部哲也, 元田憲, 加藤紀久. 正常人の心拍出量と循環時間. 心臓. 5 (8), 1053-1081 (1973).
- [22] 藤本薫喜, 渡辺孟, 坂本淳, 他. 日本人の体表面積に関する研究第 18 篇 三期にまとめた算出式. 日衛誌. 23 (5), 443-450 (1968).
- [23] 日本アイソトープ協会医学・薬学部核医学イメージング規格化専門委員会. 核医学イメージングのための小児への放射性医薬品投与量に関する勧告. *RADIOISOTOPES*. 37, 627-632 (1988).
- [24] Takeuchi R, Yonekura Y, Matsuda H, et al. Usefulness of three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardized $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPET. *Eur J Nucl Med*. 29, 331-341 (2002).
- [25] 川瀬雅也 (2009) : 生物学のための統計学入門, 90, 化学同人, 東京.
- [26] Chiron C, Raynaud C, Mazière B, et al. Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *J Nucl Med*. 33, 696-703 (1992).

- [27] Okamoto K, Ushijima Y, Okuyama C, et al. Measurement of cerebral blood flow using graph plot analysis and I-123 iodoamphetamine. *Clin Nucl Med.* 27, 191-196 (2002).
- [28] Ofuji A, Mimura H, Yamashita K, et al. Development of a simple non-invasive microsphere quantification method for cerebral blood flow using I-123-IMP. *Ann Nucl Med.* 30, 242-249 (2016).
- [29] Kameyama M, Watanabe K. A new non-invasive graphical method for quantification of cerebral blood flow with I-123-IMP. *Ann Nucl Med.* 32, 620-626 (2018).
- [30] 齋藤京子, 村田啓, 丸野広大, 他. ^{123}I -IMP と SPECT を用いた Autoradiography (ARG) 法による安静時局所脳血流定量の再現性. *核医学.* 34 (5) , 343-348 (1997) .
- [31] 門間和夫, 西原重剛. 小児心拍出量測定法 (Fick 法と熱希釈法) の検討. *心臓.* 12 (7) , 725-731 (1980) .
- [32] Kaminaga T, Kunimatsu N, Chikamatsu T, et al. Validation of CBF measurement with non-invasive microsphere method (NIMS) compared with autoradiography method (ARG). *Ann Nucl Med.* 15, 61-64 (2001).
- [33] Abe S, Kato K, Takahashi Y, et al. Estimation of ^{123}I -IMP arterial blood activity using ^{123}I -IMP acquisition data from the lungs and brain without any blood sampling. *Clin Nucl Med.* 37 (3), 258-263 (2012).
- [34] DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 17, 861-71 (1916).
- [35] Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: A height-weight formula validated in infants, children and adults. *J Pediatr.* 93, 62-66 (1978).
- [36] Suga K, Ariyoshi I, Nakanishi T, et al. Clinical and experimental studies on the mechanism of abnormal accumulation in lung scanning with ^{123}I -IMP. *Nucl Med Commun.* 13 (1), 33-40 (1992).
- [37] Peter K, Daniela K, Gunnar K, et al. Comparison of advanced iterative reconstruction methods for SPECT/CT. *Medizinische Physik.* 22 (1), 58-69 (2012).
- [38] David C. A, John A. D. Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling. *Radiology.* 208, 410-416 (1998).
- [39] Laura B, Arturo A, Maria C.B, et al. Age dependence of cerebral perfusion assessed by magnetic resonance continuous arterial spin labeling. *J Magn Reson Imaging.* 25, 696-702 (2007).
- [40] Feng L, Yunsuo D, Bradley S.P, et al. Resting state cerebral blood flow with arterial spin labeling MRI in developing human brains. *Euro J Ped Neuro.* 4, 582-583 (2018).

謝辞

本論文は、筆者が群馬県立県民健康科学大学大学院診療放射線学研究科博士後期課程に在学中、並びに2021年度まで奉職させていただいた埼玉県立小児医療センター放射線技術部在職中の、臨床経験と研究内容をまとめたものである。

大学院入学当初から、講義をはじめ、研究の進め方、論文のまとめに至るまで多大なるご指導と懇切丁寧なご助言を賜りました柏倉健一学長に、深甚の謝意を表します。

研究や論文作成を進めていくにあたり、熱心なご指導を賜りました下瀬川正幸教授に、厚く御礼申し上げます。

日頃から研究内容について議論、検討をしていただき、本研究論文に関して多くのご指導を賜りました大崎洋充准教授に、深く感謝申し上げます。

本研究の実施にあたり、貴重なご助言、御指導いただいた、東京慈恵医科大学放射線医学講座、内山眞幸教授に、厚く御礼申し上げます。

本研究のデータ収集や執筆作業に大変ご協力いただいた埼玉県立小児医療センター放射線科および神経科の諸先生、放射線技術部核医学担当技師諸兄に、深く感謝申し上げます。

心身ともに支えてくれました、家族に心から感謝いたします。

研究業績

論文

- I. Yasuharu Wakabayashi, Mayuki Uchiyama, Hiromitsu Daisaki, Makoto Matsumoto, Hirofumi Sakamoto, Kenichi Kashikura. Investigation of the new non-invasive semi-quantitative method of ^{123}I -IMP pediatric cerebral perfusion SPECT. PLoS ONE. 15 (11), e0241987 (2020).

学会，研究会

- I. 若林康治. 小児核医学検査の実際. 第 69 回群馬県核医学研究会. 2021 年 6 月, 前橋
- II. 若林康治. 神経芽腫を対象にした ^{123}I -MIBG による小児標準 H/M 比算出の可能性. 第 46 回日本放射線技術学会秋季学術大会. 2018 年 10 月, 仙台.
- III. 若林康治. 神経芽腫にて ^{123}I -MIBG を施行した小児心縦郭カウント比(H/M)の検討. 第 18 回小児核医学研究会. 2018 年 7 月, 神田.