

博士論文概要

診療放射線学研究科診療放射線学専攻 2016 年度入学

氏名 若林 康治

研究課題名

小児脳血流 SPECT の非侵襲的測定法に関する研究

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}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。

最終試験の結果の要旨

令和4年2月18日

研究審査委員会委員長 原 孝光
審査委員 上原 真澄
審査委員 寺下 貴美
外部審査委員 篠原 広行

研究課題名 「小児脳血流 SPECT の非侵襲的測定法に関する研究」

所属・氏名 診療放射線学研究科診療放射線学専攻 博士後期課程 若林 康治

本人のプレゼンテーション及び審査委員による質疑応答の結果、本研究論文に関して以下の事実を確認することができた。

小児における脳血流シンチグラフィは、成人に比較し少ない投与量で且つ短い検査時間が理想という二律背反の関係の中で、多くの情報を得る工夫が必要であり、さらに急速な脳組織の発育変化や体動という要素も存在し、成人とは全く異なった検査方法である。

その様な状況下で、脳血流値の定量性を担保しつつ検査の実施を確立する方法として、e-NIMS 法を開発した。小児脳血流検査で従来から行われてきた ARG 法は、1 回の採血と SPECT 画像から脳血流値を定量する事が出来る簡便な検査方法であったが、小児においては採血を失敗することが 2 割の確率で存在し、その為に定量値が得られず、検査を確立する事が出来ない問題があった。この採血の問題を解決するには非侵襲的脳血流測定法（FU 法や NIMS 法）を採用することが考えられる。しかし、非侵襲的脳血流測定法では必須となる dynamic データ収集、planar 画像の追加取得等の検査方法が煩雑となる問題が存在する。また、データ処理において心拍出量を求めるために肺動脈に ROI を設定する必要がある。しかし、小児においては心拍数が成人より高い事および体格が成人より小さい事から正確な ROI 設定することが困難で現実的ではない。何より定量性が非侵襲的脳血流測定法は ARG 法より劣るので、ARG 法の定量性を担保する観点からも解決策として最適とはいえなかった。そこで本研究では、非侵襲的脳血流測定法における採血することなく脳血流値を算出できる利点と ARG 法の定量性を両立する為に、ARG 法を実施中に whole body scan を加えるだけで、ARG 法の採血が失敗しても脳血流値を算出可能な、e-NIMS 法を開発した。

e-NIMS 法の利点は 2 つ挙げる事が出来る。1 点目は他の非侵襲的脳血流測定法と異なり、ARG 法に組み込むことが可能であることである。2 点目は whole body 画像と SPECT 画像のみから脳血流値を算出できる簡便性である。

e-NIMS 法による脳血流値の算出原理は whole body 画像から全身、肺、全脳にそれぞれ ROI を設定し、さらに SPECT 画像の全脳に ROI を設定し、そのカウント値から投与された薬剤が全身をめぐり、脳へ移行した割合を求め、脳血流量値を算出している。

e-NIMS 法で得られた脳血流値と同時に施行した ARG 法の脳血流値は相関係数が 0.8 と強い相関を示し、e-NIMS 法の計算値の信頼性が高いことを示している。また、e-NIMS 法で求めた小児の幅広い年齢層（0-15 歳）にわたる平均脳血流値の分布は、Chiron らの先行研究（J Nucl Med. 1992）である正常小児における各年齢層の平均脳血流の分布と同様の分布を示しており、本法信頼度の堅牢性を証明している。

本研究で開発された e-NIMS 法は、これまで開発されている非侵襲的脳血流測定法のどれにも当てはまらない、新たな脳血流定量法であり、新規性がある。さらに、この新法により測定され、本論文で提示された 115 例の小児脳血流値データは、これまで存在せず希少性も高く貴重なデータでもある。

e-NIMS 法が開発されるまでは、小児の脳血流検査において、採血の失敗や ROI の設定不可能により、定量値が得られず検査を確立することが出来ない場合があったが、本法の開発により、その可能性は著しく低減された。したがって本研究の小児核医学検査への貢献度が高い。また本法は汎用性も高く、小児以外の成人でも適応が可能であり、臨床への有効性が大きい。

以上の事を質疑応答により確認した結果、本研究は信頼性、新規性、有用性ともに持ち合わせており、審査委員 4 名の個別判定がいずれも合格であったことから、最終試験を合格と判定した。

今後は、本研究で開発された e-NIMS 法は簡便且つ信頼性の高いデータを取得することが可能であるので小児検査だけではなく成人検査においても適応し、より本法の汎用性と信頼性を実証いただきたい。そして、成人データから得られた知見を小児データにフィードバックすることで小児検査における局所脳血流定量の安全性を評価できるように研究を進めてもらいたい。