

【研究紹介】

マルチスライス CT を用いた実験動物の体表面積計測

三好雅史

帯広畜産大学動物医療センター／臨床獣医学研究部門（〒080-8555 帯広市稲田町西2線11番地）

背景と目的

体表面積は体の総表面積であり、基礎代謝率、血液量、心拍出量および薬物動態学的性質と良く相関すると報告されている。医薬品開発において、ヒトでの薬効発現量を推定する方法としては、実験動物における薬効発現量を基に体表面積換算する方法が一般的である。マウスやラットなどの実験動物は、安全性試験や薬効薬理試験などで多用されているが、これらの動物の体表面積に関する利用可能なデータは限られている。

体表面積は体重や身長などと異なり、実測困難であることから、算出式から推定されることが多い。動物では Meeh (1879) の式、体表面積 (cm^2) = $k \times \text{体重 (g)}^{2/3}$ が広く活用されている。k は体形によって異なる定数であり、動物種別に報告されている。同一種でも、体形は品種、系統、性別、年齢、栄養状態および疾患の有無などによって異なる。したがって、これらの項目別に k を定めれば、従来よりも正確に体表面積を推定できる。k は体表面積と体重を計測し、Meeh の式に代入することによって求められる。

ヒトの体表面積計測法としては、テープを直接体表面に貼付し、その被覆に要したテープの面積を計測する方法が代表的である。このような方法を、豊富な被毛で覆われた小動物に応用するのは難しい。動物の体表面積計測法としては、皮膚を剥ぎ取って平面に伸ばし、その面積を計測する方法が一般的である。この方法は動物を殺す必要がある上に、多大な労力と時間を要する。また、皮膚の伸展具合で計測結果が大きく左右されるため、正確性ならびに再現性に乏しい。したがって、その計測結果に基づいて作成された体表面積算出式も妥当性を欠いている。

マルチスライス CT はシングルスライス CT と異なり、短時間で広範囲の高精度なボリュームデータを取得可能である。著者は、これを動物の体表面積計測に応用できないかという着想の下、マルチスライス CT 法を考案し

た。本法を用いれば動物を殺すことなく、また被毛の影響を受けることなく、体表面積を容易かつ精度良く計測可能である。これまでにマルチスライス CT を用いてヒトまたは動物の体表面積を計測したという報告はない。

本研究の目的は、新たな動物の体表面積計測法としてマルチスライス CT 法を提案するとともに、本法を各種実験動物に応用して、系統別、性別および年齢別に体表面積の基準値を定め、妥当性の高い体表面積算出式を作成することにより、創薬をはじめとする生命科学研究の進展に寄与することである。

マルチスライス CT 法の概要

麻酔下の動物を腹臥位に保定し、全身の CT 撮像を行う。得られたボリュームデータを画像解析ソフトウェアにて解析し、体表面積を計測する。この計測原理は、マーチングキューブ法に基づいている。マーチングキューブ法は、Lorenzen ならびに Cline によって1987年に開発された等値面化アルゴリズムの一つである。この方法は、極めて精度の高いポリゴンメッシュを生成し、ボクセルを表示する際に生じる単位格子の凹凸を滑らかに表現する (図1、2)。マーチングキューブ法では、ボリュームデータから等値面を含む立方体を取り出し、その立方体に含まれる等値面を三角形面で近似する。したがって、対象物の表面は多数の微小な三角形で覆われることになり、その表面積は各三角形の面積を積算して求めることができる。

期待される成果

体表面積に関する研究において、計測法は最も根本的かつ重要な課題である。各種動物の体表面積に関する研究は100年以上前から行われているが、用いられた計測法の精度が低いため、そこから得られたデータや結果の信頼性は乏しい。したがって、マルチスライス CT 法を用いて再調査することによって、これまでの動物の体表面積に関する研究成果が覆される可能性がある。また、



図1 マーチングキューブ法によって表現されたマウスの体表面

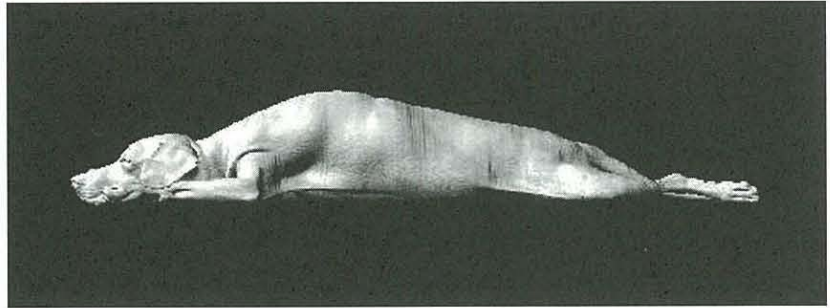


図2 マーチングキューブ法によって表現されたイヌの体表面

今後の研究において、計測法としてマルチスライス CT 法を採用することにより、新たな知見が得られることが期待できる。

本研究により、各種実験動物の系統別、性別および週齢別の体表面積基準値ならびに体表面積算出式 (Meeh の式における k) が明らかとなる。動物は同体重であっても同体形とは限らない。 k は体形の客観的な指標となり、特に実験動物生産施設において、品質管理に有用なデータとなる。マルチスライス CT 法は、従来法と違って動物を殺す必要がないことから、実験動物のみならず、伴侶動物や野生動物などに対しても応用できる。また、同一個体で繰り返し実施できるため、同一個体の体表面積を経時的に計測する研究が進み、体表面積に関する成長曲線、栄養状態や健康状態の変化に伴う体表面積の変化などが明らかとなる。これらのデータや研究結果は、生命科学分野の研究進展に貢献し得るものである。

現在、臨床試験における薬効発現量の推定法としては、

実験動物における薬効発現量を基に体表面積換算することにより、ヒトでの薬効発現量を推定する方法が一般的に採用されている。体表面積換算は、米国食品医薬品庁の初回投与量設定法のガイダンス (2005) ならびに探索的 IND (Exploratory Investigational New Drug) 研究に関するガイダンス (2006) において用いられている。また、欧州医薬品庁のマイクロドーズ臨床試験に関する政策文書 (2004) において、限界用量の設定のための拡張型単回毒性試験結果をヒトへ外挿する方法としては、体表面積を考慮することとされている。このように、実験動物の体表面積は医薬品開発において重要な役割を担っている。特にマウスならびにラットは非臨床試験で汎用されているため、これら 2 種の動物の体表面積に関する詳細なデータは、医薬品開発に携わる研究者にとって有用な資料となり、創薬を通じて医療ならびに獣医療に貢献することが期待される。