

## 《原 著》

 $^{15}\text{O}$  標識ガス steady state 法における局所脳血流量測定  
の誤差の解析

三浦 修一\*    菅野 巖\*    飯田 秀博\*    村上松太郎\*  
高橋 和広\*    宍戸 文男\*    上村 和夫\*

**要旨** 局所脳血流量 (rCBF) は  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  ガスの持続吸入とポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) を使った steady state 法により定量的に測定できる。しかし本法においては、PET の測定値である脳組織内  $^{15}\text{O}$  濃度と rCBF 値が非直線的な関係にあるため、rCBF 値には PET 測定値の統計誤差が増幅されて含まれる。この rCBF 値の誤差を簡単なファントム実験結果と動脈血中  $^{15}\text{O}$  濃度値を用いて算出する方法とその結果を述べた。また rCBF 画像の解析のときに各脳組織に設定される関心領域 (ROI) の大きさと、得られる rCBF 値の精度との関係を求めた。その結果、7,600 cps/g の平均動脈血中  $^{15}\text{O}$  濃度で、rCBF が 20 から 60 ml/100 ml 脳組織/min の範囲に対し、ROI 内の絵素数が 300 個以上のときその誤差率は 1% 以内であった。

## I. はじめに

$^{15}\text{O}$  標識ガスの持続吸入と、ポジトロンエミッショントモグラフィ (positron emission tomography: PET) を用いて、局所脳血流量 (regional cerebral blood flow: rCBF), 局所脳酸素摂取率 (regional oxygen extraction fraction: rOEF), 局所脳酸素消費量 (regional cerebral oxygen utilization: rCMRO<sub>2</sub>) を定量的に測定できる<sup>1,2)</sup>。この測定法は一般に  $^{15}\text{O}$  標識ガス steady state 法と呼ばれ、現在多くの PET 施設で臨床応用に用いられている。本法では  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  ガス吸入時に求める rCBF 測定が他のパラメータの基準となるが、PET で測定できる脳組織内  $^{15}\text{O}$  濃度 (Ct) と、生理学的パラメータである rCBF 値との関係が非直線的である。そのため、PET 測定値、Ct における統計誤差が rCBF 計算過程で増幅され、最終的な rCBF 画

像は PET 測定 of the 生の画像より大きな誤差を含んだものになる。 $^{15}\text{O}$  標識ガス steady state 法においては、この誤差量を正確に把握することが rCBF 値の精度を知る上で重要である。

Jones SC, et al はシュミレーションから理論的に<sup>3)</sup>、あるいは Lammertsma AA, et al はファントム実験を用いそのファントムの総計数値と臨床測定の総計数値を対比させて<sup>4)</sup>、 $^{15}\text{O}$  標識ガス steady state 法による rCBF の誤差を評価している。ここでは簡単なファントム実験により、動脈血中  $^{15}\text{O}$  濃度から rCBF の誤差量を算出する方法とその結果について述べる。この方法は実際の臨床で容易に、rCBF 画像から直接その誤差を算出することに適用できる。さらにその結果を用いて、rCBF 画像解析の際の関心領域 (region of interest: ROI) の大きさと rCBF 値の精度との関係についても述べる。なお、PET 装置は HEADTOME III<sup>5)</sup> を使用した。

## II. 方 法

## 1. rCBF 値の誤差算出

$^{15}\text{O}$  標識ガス steady state 法における rCBF は

\* 秋田県脳血管研究センター放射線科

受付: 60年 4月15日

最終稿受付: 60年 4月15日

別刷請求先: 秋田市千秋久保町 6-10 (☎ 010)

秋田県脳血管研究センター放射線科

三 浦 修 一

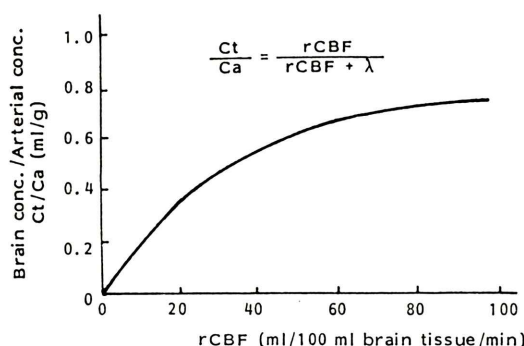


Fig. 1 The relationship between rCBF and the ratio of brain  $^{15}\text{O}$  concentration, Ct, to arterial concentration of  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ , Ca. The relation is non-linear.

$\text{C}^{15}\text{O}_2$  持続吸入時に得られる値より次式で与えられる。

$$\text{rCBF} = \frac{\lambda}{\text{Ca}/\text{Ct} - 1} \quad \text{.....(1)}$$

ここで Ca は被験者から採血される動脈血中  $^{15}\text{O}$  濃度の well カウンターでの測定値 (cps/g) であり, Ct は脳組織内  $^{15}\text{O}$  濃度の PET 測定値で, HEADTOME III の絵素値 (cps/ml) で表わされる。Ca と Ct は well カウンターにより相互に 1 対 1 に対応するように較正されている<sup>6,7)</sup>。λ は  $^{15}\text{O}$  の崩壊定数 ( $0.338 \text{ min}^{-1}$ ) である。(1) 式から明らかなように, rCBF と Ct/Ca の関係は Fig. 1 のごとく非直線的である。そのため Ct/Ca の少しの誤差が rCBF ではより大きな誤差となる。実際の臨床測定では,  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  吸入が定常に行われれば Ca の値も定常態であり, しかも Ca は well カウンターで十分な統計精度で測定可能であるから, rCBF の誤差,  $\Delta\text{rCBF}/\text{rCBF}$  は Ct における統計誤差,  $\Delta\text{Ct}/\text{Ct}$  に由来するものと考えられる。そこで (1) 式を Ct について微分して整理することにより,  $\Delta\text{rCBF}/\text{rCBF}$  は次式で表わすことができる。

$$\Delta\text{rCBF}/\text{rCBF} = \left(1 + \frac{\text{rCBF}}{\lambda}\right) \Delta\text{Ct}/\text{Ct} \quad \text{.....(2)}$$

(2) 式の右辺のうち  $\Delta\text{Ct}/\text{Ct}$  についてはファントム実験から求めることが可能であり, 次式で表わせる。

$$\Delta\text{Ct}/\text{Ct} = g(\text{Ct}) \quad \text{.....(3)}$$

また, Ct は (1) 式から次式で与えられる。

$$\text{Ct} = \frac{\text{rCBF}}{\text{rCBF} + \lambda} \cdot \text{Ca} \quad \text{.....(4)}$$

(2), (3) および (4) 式を整理すれば rCBF の誤差は次式で表わすことができる。

$$\Delta\text{rCBF}/\text{rCBF} = \left(1 + \frac{\text{rCBF}}{\lambda}\right) \cdot g \left( \frac{\text{rCBF}}{\text{rCBF} + \lambda} \cdot \text{Ca} \right) \quad \text{.....(5)}$$

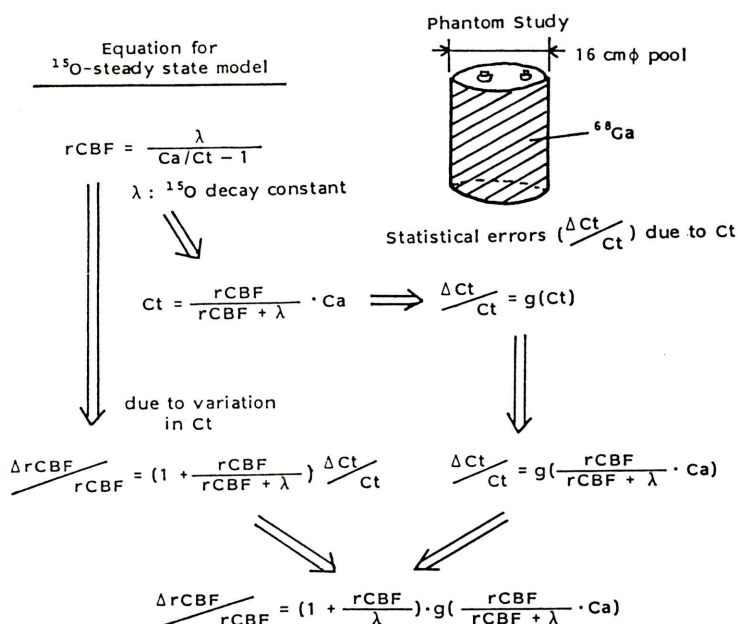
(5) 式を用いると, 臨床測定で得られる Ca 値および rCBF 画像を用いて rCBF 値の誤差量を算出することが可能となる。この算出方法の scheme を Fig. 2 に示した。

## 2. ファントム実験

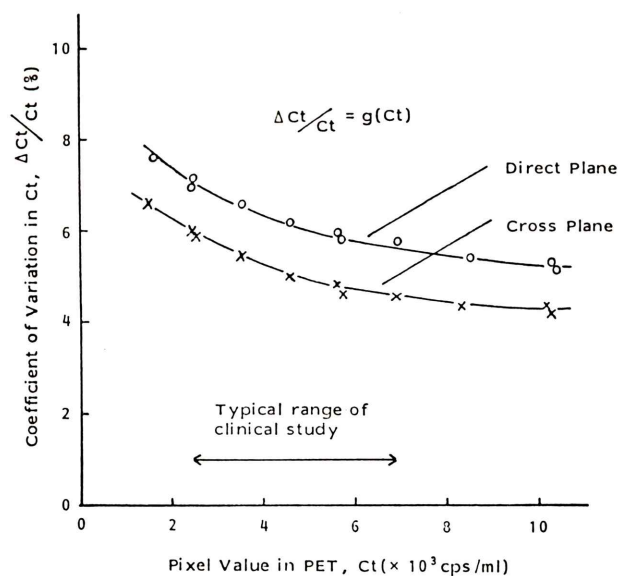
PET 測定値, Ct とその統計誤差,  $\Delta\text{Ct}/\text{Ct}$  の関係をファントム実験より求めた。使用したファントムは人間の頭部と同じ程度の寸法で, 内径 160 mm, 外径 170 mm のアクリル製円筒ファントムである。トランスミッションスキャン, エミッションスキャンの測定時間はいずれも臨床測定と同様に 360 秒とした。トランスミッションスキャンは直径 30 cm の  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$  リング線源 ( $160 \mu\text{Ci}/\text{ml}$ ) の内側に水を満たしたファントムを置いて測定した。エミッションスキャンは, PET 測定値, Ct の当施設での臨床測定の範囲である  $1 \times 10^3$  から  $10 \times 10^3 \text{ cps/ml}$  の間で変化するように  $^{68}\text{Ga}$  溶液の濃度をいろいろ変えて測定した。

画像再構成は臨床と同じ条件で行った。測定されたデータは Ramp フィルターに Butterworth フィルターを乗じた重畳積分フィルターを使って画像再構成された。通常の臨床測定と同様に, ファントム実験に用いた Butterworth フィルターの遮断周波数は  $8 \text{ mm}^{-1}$ , 次数は 2 とした。このとき HEADTOME III の空間分解能は, 実験結果から 9.8 mm (FWHM) であった。また再構成画像のマトリックスは  $128 \times 128$  で, 1 絵素の寸法は  $2 \times 2 \text{ mm}$  の正方形である。

ファントム画像での PET 測定値, Ct はファントム中心から半径 60 mm 以内の全絵素 (2,826)



**Fig. 2** A scheme of estimation method for statistical errors of rCBF in the  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  gas steady state model. The statistical errors of rCBF can be calculated by Eq. (5) based on the results of phantom study. The value of rCBF and arterial concentration of  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ , Ca, in Eq. (5) can be obtained in clinical study.



**Fig. 3** Coefficient of variation in attenuation corrected emission scan image of phantom study as function of pixel value, Ct, in HEADTOME III. The scan conditions of phantom studies were performed as same as clinical study.



の平均値を用いた。統計誤差、 $\Delta Ct/Ct$  は各画像ごとに  $16 \times 16$  絵素の ROI を 21 個設定し、それぞれの ROI 内の絵素値の標準偏差を求め、その平均値とした。ROI の寸法は臨床測定の処理に通常用いる大きさである。ROI は PET の直接面 (direct plane) および交叉面 (cross plane) とともに同じ位置に設定した。なお全ての画像処理は VAX-11/750 (日本 DEC) および DeAnza 装置で構成され、当施設でソフトウェアを開発した画像処理装置を用いて行った。

### 3. rCBF 値の精度と ROI の大きさ

臨床測定において各脳組織の rCBF 値を求める場合、絵素ごとに計算された rCBF 画像上に ROI を設定し、その ROI 内の全絵素の平均値をその組織の rCBF 値として用いるが、ROI 内の絵素数とその平均値 (rCBF') の関係を知ることは実際の画像処理に不可欠である。各脳組織内に N 個の絵素を含む ROI を設定したとき、その脳組織内の rCBF が均等であれば、rCBF' の誤差率、 $\Delta rCBF'/rCBF'$  は一般に次式で表わされる。

$$\Delta rCBF'/rCBF' = \frac{1}{\sqrt{N}} \frac{\Delta rCBF}{rCBF} \dots \dots \dots (6)$$

(6) 式を用いて rCBF 画像での ROI 内の絵素数

と rCBF' および  $\Delta rCBF'/rCBF'$  との関係を求めた。

## III. 結 果

### 1. PET 測定値 Ct と統計誤差

ファントム実験より得られた PET 測定値、Ct とその統計誤差、 $\Delta Ct/Ct$  の関係を直接面、交叉面それぞれについて Fig. 3 に示した。横軸が Ct で、縦軸にそのときの統計誤差を百分率で表わした。Ct の増加につれ、 $\Delta Ct/Ct$  はゆるやかに減少した。当施設の臨床測定において、各脳組織の Ct 値の範囲はほぼ  $2.5 \times 10^3$  から  $6.9 \times 10^3$  cps/ml の間にあるが、このとき  $\Delta Ct/Ct$  は直接面でそれぞれ 6.7% から 5.8%、交叉面で 5.5% から 4.6% に減少した。

### 2. rCBF 値とその誤差

Figure 3 の実験結果および (5) 式に示した算出方法に基づき、HEADTOME III による  $^{15}O$  標識ガス steady state 法での rCBF 値とその誤差、 $\Delta rCBF/rCBF$  および動脈血中  $^{15}O$  濃度、Ca との関係、PET の直接面および交叉面についてそれぞれ Fig. 4 に示した。当施設での臨床測定における半卵円中心、前頭葉、基底核、小脳の各脳

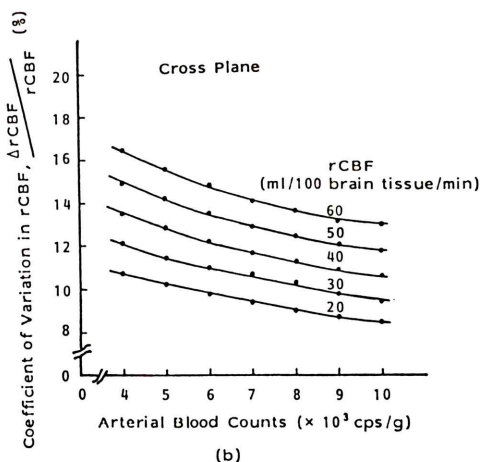
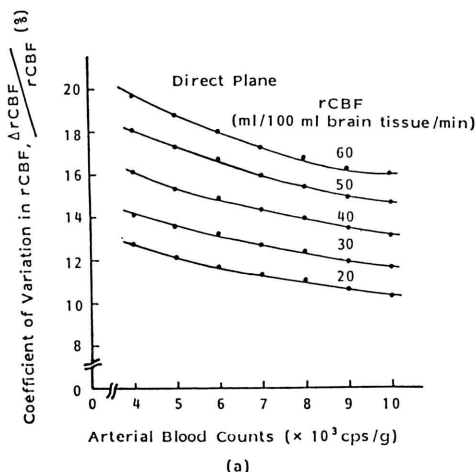
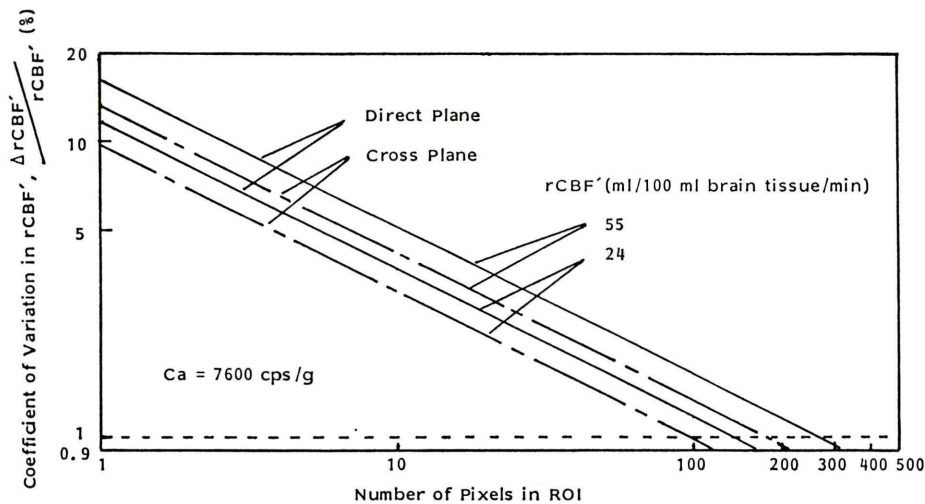
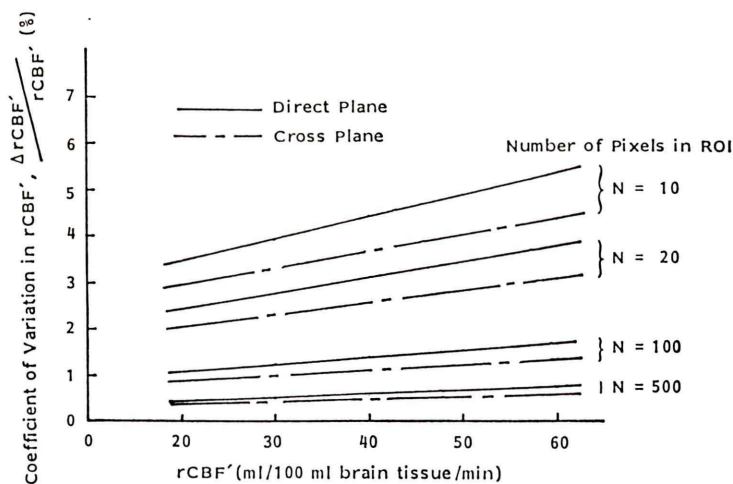


Fig. 4 Statistical errors for rCBF of 20 to 60 ml/100 ml brain tissue/min were derived by using Eq. (5) and results of phantom studies. Coefficient of variation in rCBF of direct (a) and cross (b) plane of HEADTOME III is shown as function of arterial concentration of  $H_2^{15}O$ , Ca.



**Fig. 5** Coefficient of variation (COV) of mean value,  $rCBF'$  in region of interest (ROI) of  $rCBF$  image as function of the number of pixels in ROI with arterial concentration of 7,600 cps/g. The values of  $rCBF'$  of 24 and 55 ml/100 ml brain tissue/min are mean  $rCBF$  of the centrum semiovale and the cerebellum of normal volunteers in our clinical study, respectively.



**Fig. 6** Coefficient of variation (COV) of mean value,  $rCBF'$  in ROI on  $rCBF$  image as function of  $rCBF'$  of the range of 20 to 60 ml/100 ml brain tissue/min are plotted at each number of pixels of 10, 20, 100, 500.

組織での  $rCBF$  の正常値はそれぞれ24, 40, 50, 55 ml/100 ml 脳組織/min で,  $Ca$  の平均値は約 7,600 cps/g であるが, このとき上記の  $rCBF$  値に含まれる誤差は直接面でそれぞれ 11.6%, 13.9%, 15.5%, 16.3%, 交叉面で 9.7%, 11.5%, 12.5%, 13.1%

であった。また直接面での誤差は交叉面に比べて 2～3% 程大きかった。

### 3. $rCBF$ 値の精度と ROI の大きさ

Figure 4 の結果を用いて,  $rCBF$  画像上の ROI 内の絵素数 ( $N$ ) とその平均値 ( $rCBF'$ ) の精度と

の関係を、半卵円中心と小脳(それぞれ  $rCBF' = 24, 55 \text{ ml}/100 \text{ ml 脳組織}/\text{min}$ )について Fig. 5 に示した。Ca は当施設での臨床測定での平均値  $7,600 \text{ cps/g}$  を用いた。その結果から、上記の  $rCBF'$  の誤差率、 $\Delta rCBF'/rCBF'$  が1%以内になるためには、直接面でそれぞれ135個、273個以上、交叉面で95個、180個以上の絵素が必要であると言える。また、 $rCBF'$  と  $\Delta rCBF'/rCBF'$  の関係を ROI 内の絵素数が  $N=10, 20, 100, 500$  個の場合について Fig. 6 に示した。その結果、 $rCBF'$  が20から  $60 \text{ ml}/100 \text{ ml 脳組織}/\text{min}$  の範囲で2%以下の誤差率になるためには100個、1%以下になるためには500個の絵素を必要とした。また、絵素数が多くなるにつれ、直接面と交叉面での  $rCBF'$  の誤差率の差が減少すると言える。

#### IV. 考 案

$^{15}\text{O}$  標識ガス steady state 法は広く臨床に用いられており、とくにその  $rCBF$  測定は本法の基準となるものであるが、その方法論上、最終的な  $rCBF$  画像には PET 測定値での統計誤差を増幅した誤差が含まれる。このため、その  $rCBF$  値の精度を正しく把握することは臨床測定の解析にとって重要となる。本文では高分解能 PET 装置 HEADTOME III を用いた  $^{15}\text{O}$  標識ガス steady state 法における  $rCBF$  の誤差について、個々の臨床に実際適用できる算出方法およびその結果を述べた。

Figure 3 における PET 測定値、 $C_t$  とその統計誤差、 $\Delta C_t/C_t$  の関係は、均等な濃度線源のファントムを用いて求めた。これは臨床測定における各脳組織の統計誤差もその平均値 ( $C_t$ ) により唯一に定まるとの仮定のもとで行った。Fig. 4 に示した動脈血中  $^{15}\text{O}$  濃度、Ca と  $rCBF$  における誤差の関係は、 $rCBF$  画像に対応した誤差の mapping 画像を可能にし、臨床測定の解析の際に有用になるものと考えられる。

臨床測定で各脳組織の  $rCBF$  値を求める場合、 $rCBF$  画像上に ROI を設定し、その ROI 内の平

均値を  $rCBF$  値として求めている。しかし、 $rCBF$  画像の各絵素は Fig. 4 に示されるようにそれぞれ8%以上の誤差を含んでおり、とくに  $rCBF$  が高くなるにつれ誤差率も大きくなる。そのため、その平均値の精度と ROI の大きさの関係を把握することは、 $rCBF$  画像の解析にとって重要である。Fig. 6 に示した結果から、 $rCBF$  が20から  $60 \text{ ml}/100 \text{ ml 脳組織}/\text{min}$  の範囲にわたって、ROI 内の平均値の誤差率が直接面、交叉面ともに1%以内であるためには約300個以上の絵素が必要であると言える。当施設での臨床測定においては、通常  $rCBF$  画像上の各脳組織内に  $16 \times 16$  絵素の ROI を設定し、その ROI 内の平均値を用いているが、この場合誤差率1%前後の精度で  $rCBF$  値が得られているものと考えられる。

#### V. ま と め

高分解能 PET 装置 HEADTOME III を用いた  $^{15}\text{O}$  標識ガス steady state 法での  $rCBF$  値の誤差を、簡単なファントム実験を用いて実際の臨床測定  $rCBF$  画像から直接算出する方法を述べた。さらにその結果を用いて、 $rCBF$  画像の解析の際に設定される関心領域の大きさと、 $rCBF$  値の精度との関係を示し、 $rCBF$  値の正確な算出の必要性を述べた。

#### 文 献

- 1) Jones T, Chesler DA, Ter-Pogossian MM, et al: The continuous inhalation of Oxygen-15 for assessing regional oxygen extraction in the brain of man. *Br J Radiol* 49: 339-343, 1976
- 2) Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, et al: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man, using  $^{15}\text{O}$  and positron emission tomography. *J. Comput Assist Tomogr* 4: 727-736, 1980
- 3) Jones SC, Greenberg JH, Reivich M, et al: Error analysis for the determination of cerebral blood flow with the continuous inhalation of  $^{15}\text{O}$ -labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 6: 116-124, 1982
- 4) Lammertsma AA, Heather JD, Jones T, et al: A statistical study of the steady state technique for



measuring regional cerebral blood flow and oxygen utilization using  $^{15}\text{O}$ . J Comput Assist Tomogr 6: 556-573, 1982

- 5) 菅野 巖, 三浦修一, 村上松太郎, 他: 高性能ポジトロンエミッショントモグラフィ: HEADTOME III. 核医学 21: 921-932, 1984
- 6) 菅野 巖, 村上松太郎, 三浦修一, 他: ポジトロン

核医学システムの設計と運営——秋田脳研ポジトロン核医学施設の基本構想——. 核医学 22: 119-127, 1985

- 7) 庄司安明, 菅野 巖, 三浦修一, 他: 秋田脳研におけるポジトロンエミッショントモグラフィシステムの定量性維持のための基本測定. 核医学 22: 1515-1519, 1985

## Summary

### Analysis of Statistical Accuracy in Regional Cerebral Blood Flow Measurement by Steady State Method

Shuichi MIURA, Iwao KANNO, Hidehiro IIDA, Matsutaro MURAKAMI,  
Kazuhiro TAKAHASHI, Fumio SHISHIDO and Kazuo UEMURA

*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita*

Regional cerebral blood flow (rCBF) can be measured using the continuous inhalation of  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  and positron emission tomography (PET). However, the determination of rCBF in the technique (steady state method) amplifies the statistical errors inherent in the transmission and emission scan of PET study. This is based on the nonlinear relation between the measured data in PET and rCBF to be calculated in the steady state model. This paper presents the method to estimate the propagation errors in rCBF using simple phantom measurements and the results obtained using the above estimation method. This estimation method makes it possible to easily apply to each cases in clinical study because of obtaining

the propagation errors in rCBF with the measured value of arterial concentration of  $^{15}\text{O}$  of a patient. The relation between the number of pixels within region of interest (ROI) on rCBF image and the accuracy of rCBF, which is mean pixel value within the ROI, has been also examined. As the results, the errors in rCBF at arterial concentration of 7,600 cps/g (mean value of our clinical studies) became less than 1% (coefficient of variation) with more than 300 pixels within ROI over the range of 20 to 60 ml/100 ml brain tissue/min.

**Key words:** Cerebral blood flow, Steady state method, Positron emission tomography, Statistical accuracy.