

## 《研究速報》

# ダイナミック PET と $H_2^{15}O$ による局所脳血流量と 分配定数の高速演算法の開発：時間積分した Kety-Schmidt の式に基づく重み付け積分法の試み

横井 孝司\*† 菅野 巖\* 飯田 秀博\* 三浦 修一\*  
上村 和夫\*

**要旨** われわれは局所脳血流量  $f$  と分配定数  $p$  を高速に演算する新しい試みとして、時間積分した Kety-Schmidt の式に基づく重み付け積分法を開発した。本方法は従来の重み付け積分法に比べて、2つの理由で統計ノイズの影響を受けにくい。すなわち脳内のトレーサ濃度が低くなった、スキャン終了時の低 S/N 画像が必要でないことと、重み関数を掛ける前に PET 測定値を積分することによって、統計ノイズが最小化してあることによる。本方法をシミュレーションと  $H_2^{15}O$  ボーラス静注法の実測データに適用して、局所脳血流量と分配定数の演算に与える統計誤差の影響を評価した。その結果、シミュレーションでは局所脳血流量が約 1%，分配定数が 1～10%，本方法の方が良い精度であること、また実測データに適用した臨床画像でも S/N の向上が確認できた。

## I. はじめに

ポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) による局所脳血流測定は、さまざまな方法が提案されている。なかでも Huang ら<sup>1,2)</sup>によって開発され、後に Carson ら<sup>3)</sup>によって一般化された重み付け積分法 (Weighted Integration; WI 法) は、局所脳血流量と同時に分配定数をピクセルごとに、しかも高速に求めることができる唯一の方法である。しかし、従来の WI 法は統計ノイズに影響されやすい。われわれは統計ノイズに影響されにくい、時間積分した Kety-Schmidt の式に基づく重み付け積分法 (本文では“積分重み付け法 (Integral

Weighted; IW 法)”と呼ぶ)を開発し、シミュレーションと  $H_2^{15}O$  ボーラス静注法に適用して、従来の WI 法との比較検討を行った。

## II. 方 法

### 1. 理 論

脳での  $H_2^{15}O$  の挙動は Kety-Schmidt<sup>4)</sup>の単一コンパートメントモデルが成立し、次の微分方程式に従う。

$$\frac{dCi(t)}{dt} = fCa(t) - \left( \frac{f}{p} + \lambda \right) Ci(t) \quad (1)$$

ここで、 $f$  は局所脳血流量 (ml/g/min),  $p$  は分配定数 (ml/g),  $Ci(t)$  は脳組織トレーサ濃度 ( $\mu Ci/g$ ),  $Ca(t)$  は動脈血中トレーサ濃度 ( $\mu Ci/ml$ ),  $\lambda$  は  $^{15}O$  の放射能減衰定数 ( $min^{-1}$ ) である。(1) 式には2つの未知数  $f, p$  を含むので、 $Ci(t), Ca(t)$  を測定しただけでは、これらを同時に解析的に求めることはできない。従来の WI 法は互いに独立な2つの重み関数  $W_1(t), W_2(t)$  を (1) 式にかけ、スキャン開始から終了まで積分した2つの式

\* 秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部

† 島津製作所医用第二技術部

受付：元年12月6日

最終稿受付：元年12月6日

別刷請求先：秋田市千秋久保田町 6-10 (☎ 010)

秋田県立脳血管研究センター

放射線医学研究部

菅野 巖

$$\int_0^T W_n(t) \frac{dCi(t)}{dt} dt = f \int_0^T W_n(t) Ca(t) dt - k \int_0^T W_n(t) Ci(t) dt \quad (n=1, 2) \quad (2)$$

より  $f, p$  を求めることができる。  $T$  は総測定時間、  $k$  はクリアランス定数で  $k=f/p+\lambda$  である。  $t=0$  で  $Ci(t)=0$  の条件を使って (2) 式の左辺を部分積分で置き換えて、連立させれば未知数  $f$  と  $k$  が

$$f = \frac{\left( W_2(T)Ci(T) - \int_0^T \frac{dW_2(t)}{dt} Ci(t) dt \right) \int_0^T W_1(t)Ci(t)dt - \left( W_1(T)Ci(T) - \int_0^T \frac{dW_1(t)}{dt} Ci(t) dt \right) \int_0^T W_2(t)Ci(t)dt}{\int_0^T W_2(t)Ca(t)dt \int_0^T W_1(t)Ci(t)dt - \int_0^T W_1(t)Ca(t)dt \int_0^T W_2(t)Ci(t)dt}$$

$$k = \frac{\left( W_2(T)Ci(T) - \int_0^T \frac{dW_2(t)}{dt} Ci(t) dt \right) \int_0^T W_1(t)Ca(t)dt - \left( W_1(T)Ci(T) - \int_0^T \frac{dW_1(t)}{dt} Ci(t) dt \right) \int_0^T W_2(t)Ca(t)dt}{\int_0^T W_2(t)Ca(t)dt \int_0^T W_1(t)Ci(t)dt - \int_0^T W_1(t)Ca(t)dt \int_0^T W_2(t)Ci(t)dt} \quad (3)$$

のように求められる。(3) 式中の各積分の項はすべて測定データから求められる。 $Ci(T)$  はスキャン終了時点のその瞬間の PET 測定値で、通常はスキャン終了の前後数分間の測定値を用いる。分配定数  $p$  は、 $p=f/(k-\lambda)$  より求める。

今回新たに開発した IW 法は、まず Kety-Schmidt の式 ((1) 式) を時間積分する。

$$Ci(t) = f \int_0^t Ca(s) ds - k \int_0^t Ci(s) ds \quad (4)$$

(4) 式に重み関数  $W_1(t), W_2(t)$  をかけ、スキャン開始から終了まで積分した 2 つの式

$$\int_0^T W_n(t) Ci(t) dt = f \int_0^T W_n(t) \int_0^t Ca(s) ds dt - k \int_0^T W_n(t) \int_0^t Ci(s) ds dt \quad (n=1, 2) \quad (5)$$

を得る。(5) 式を連立させれば未知数  $f$  と  $k$  が

$$f = \frac{\int_0^T W_2(t)Ci(t)dt \int_0^T W_1(t) \int_0^t Ci(s)dsdt - \int_0^T W_1(t)Ci(t)dt \int_0^T W_2(t) \int_0^t Ci(s)dsdt}{\int_0^T W_2(t) \int_0^t Ca(s)dsdt \int_0^T W_1(t) \int_0^t Ci(s)dsdt - \int_0^T W_1(t) \int_0^t Ca(s)dsdt \int_0^T W_2(t) \int_0^t Ci(s)dsdt}$$

$$k = \frac{\int_0^T W_2(t)Ci(t)dt \int_0^T W_1(t) \int_0^t Ca(s)dsdt - \int_0^T W_1(t)Ci(t)dt \int_0^T W_2(t) \int_0^t Ca(s)dsdt}{\int_0^T W_2(t) \int_0^t Ca(s)dsdt \int_0^T W_1(t) \int_0^t Ci(s)dsdt - \int_0^T W_1(t) \int_0^t Ca(s)dsdt \int_0^T W_2(t) \int_0^t Ci(s)dsdt} \quad (6)$$

のように求められる。(3) 式と異なり  $Ci(T)$  が必要ではない。

## 2. シミュレーション

脳組織カーブ  $Ci(t)$  の統計ノイズが  $f, p$  に与える誤差評価を行った。画像再構成の影響は考えずに (1) 式の解

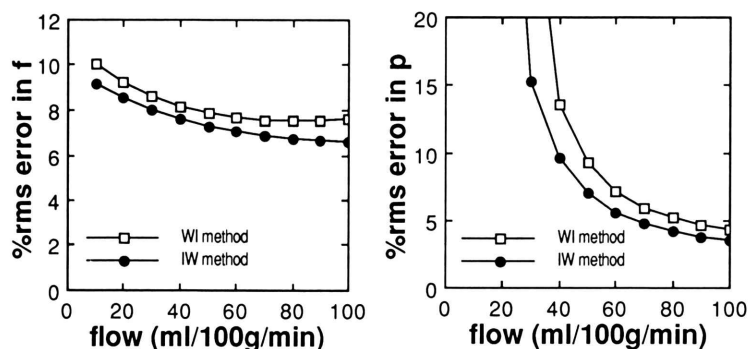
$$Ci(t) = f \int_0^t Ca(s) e^{-k(t-s)} ds \quad (7)$$

に  $f, p$  を仮定して  $Ci(t)$  を作り、統計ノイズを加え WI 法および IW 法で  $f, p$  を求め、標準偏差

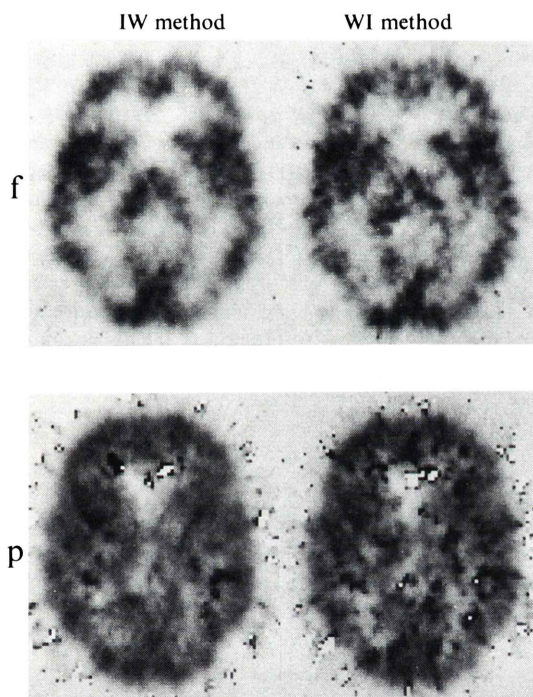
(%rms) を計算した。統計ノイズは中心極限定理によってガウス分布を作ってノイズとした。血液カーブ  $Ca(t)$  は、 $H_2^{15}O$  ボーラス静注法の持続採血で得られた代表的な測定データを用いた。重み関数は  $W_1(t)=1, W_2(t)=t$  を用いて 1 秒間隔で計算し、200 回のシミュレーションを独立に行った。

## 3. 実測データによる $f, p$ 画像の算出

安静状態の正常人に対して  $H_2^{15}O$  ボーラス静注法によるダイナミック PET 測定を行った。PET は HEADTOME IV<sup>6,7)</sup> を用い、 $H_2^{15}O$  (1.3 MBq



**Fig. 1** Percent root mean square error in  $f$  and  $p$  due to statistical noise in local tissue tracer concentration versus flow. Total scan time was 285 sec and  $p$  was assumed to 1.0 ml/g.



**Fig. 2** Functional images of LCBF (Top images) and partition coefficient (Bottom images). Left images calculated by the new IW method and right images calculated by the conventional WI method.

(35 mCi) を投与直後より 5 秒スキャンを 12 回, 15 秒スキャンを 5 回, 60 秒スキャンを 3 回, 計 315 秒の測定を行った。血液カーブ  $Ca(t)$  は、橋

**Table 1** LCBF and partition coefficient in normal human comparison of two techniques.

	IW method		WI method	
	LCBF (ml/100 g/min)	$p$ (ml/g)	LCBF (ml/100 g/min)	$p$ (ml/g)
Gray matter	57.7	0.86	55.4	0.90
White matter	21.7	0.76	22.2	0.72
Whole brain	42.9	0.81	42.7	0.83

骨動脈から 10 ml/min で持続採血して、 $\beta^+$  検出器<sup>5)</sup> によって 1 秒ごとに測定した。

ダイナミック画像から得られる  $Ci(t)$  は、各スキャンの中心時間で、血液カーブ  $Ca(t)$  はサンプリング間隔ごとに重み付けし、台形近似で積分する。WI 法 ((3) 式) では  $Ci(T)$  が必要なので、最後の 60 秒スキャンの測定値を用いた。つまり総測定時間  $T$  を 285 秒とし、その前後 30 秒を  $Ci(T)$  の測定とした。 $Ci(T)$  と  $Ca(t)$  の時間軸を一致させた後 (3), (6) 式で  $f$  および  $k$  (つまり  $p$ ) の計算を行った。

### III. 結 果

Figure 1 に脳血流量  $f$  を変化させた時の、統計ノイズによる  $f$  と  $p$  の標準偏差 (%rms) のシミュレーション結果を示す。 $f$  は約 1%,  $p$  は 1~10% ほど本方法の方が誤差が少ないことがわかる。Fig. 2 は 2 つの方法で得られた  $f$  および  $p$  の画像である。シミュレーションで得られた結果同様、

本方法で計算した画像のほうがノイズが少なくなっている。Table 1 は計算より得た、灰白質、白質および全脳の  $f$ ,  $p$  の比較を示す。両者に系統的な差異はみられない。

#### IV. 考察および結論

シミュレーションおよび臨床画像から、本方法が統計ノイズに影響されにくいことが示された。これは WI 法のように、脳内のトレーサ濃度が低くなった時の画像  $C_i(t)$  を用いて、血流量  $f$  と分配定数  $p$  を求める必要がないためである。また、Kety-Schmidt の式に重み関数を掛ける前に積分することによって、 $C_i(t)$  および  $C_a(t)$  の統計ノイズの影響が最小化されることも  $S/N$  の向上に寄与している。今回は重み関数として  $(1, t)$  を用いたが、Carson ら<sup>3)</sup> によって統計ノイズに対する重み関数の最適化の方法が提案されており、今後の課題である。さらに統計ノイズのほかに、組織混在効果、脳組織カーブと血液カーブの時間軸のずれ、血液カーブのなまり<sup>8)</sup> などの系統的な誤差の影響も考えた。重み関数の最適化が必要である。

#### 文 献

- 1) Huang S-C, Carson RE, Phelps ME: Measurement of local blood flow and distribution volume with short-lived isotopes: A general input technique. *J Cereb Blood Flow & Metabol* 2: 99-108, 1982
- 2) Huang S-C, Carson RE, Hoffman EJ, et al: Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron computed tomography and  $^{15}\text{O}$ -water. *J Cereb Blood Flow & Metabol* 3: 141-153, 1983
- 3) Carson RE, Huang S-C, Green MV: Weighted integration method for local cerebral blood flow measurements with positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow & Metabol* 6: 245-258, 1986
- 4) Kety SS: The theory and application of the exchange of inert gas at the lung and tissue. *Pharmacol Rev* 3: 1-41, 1951
- 5) 飯田秀博, 菅野 巖, 犬上 篤, 他: Positron emission tomography における動脈血中  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  濃度持続モニター検出器システムの作成とその臨床利用のための dispersion 補正法および時間軸調整法の開発. *核医学* 24: 1587-1594, 1987
- 6) 菅野 巖, 飯田秀博, 三浦修一, 他: 静止測定型全身用高分解能 PET 装置 HEADTOME IV の基本設計と初期性能. *核医学* 26: 477-485, 1989
- 7) Iida H, Miura S, Kanno I, et al: Design and evaluation of HEADTOME-IV, A whole-body positron emission tomograph. *IEEE Trans Nucl Sci* NS-36: 1006-1010, 1989
- 8) Iida H, Kanno I, Miura S, et al: Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  autoradiography and positron emission tomography, with respect to the dispersion of the input function. *J Cereb Blood Flow & Metabol* 6: 536-545, 1986

## Summary

### **A Fast Technique to Estimate Local Cerebral Blood Flow and Partition Coefficient Using Dynamic PET of $H_2^{15}O$ : A New Approach to Weighted Integration Method Based on Time Integration of Kety-Schmidt Equation**

Takashi YOKOI,\*† Iwao KANNO,\* Hidehiro IIDA,\*  
Shuichi MIURA\* and Kazuo UEMURA\*

*\*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute  
for Brain and Blood Vessels-AKITA, Akita 010, Japan*

*†Department of Engineering for Medical Systems, Shimadzu Corporation, Kyoto 604, Japan*

We developed a new technique for fast estimation of local cerebral blood flow and partition coefficient based on time integration of Kety-Schmidt equation. This technique have two advantages concerning statistical noise. Firstly, it dose not need a  $Ci(T)$  image which contains high statistical noise because of low activity in brain. Secondly, statistical noise is minimized by time integration of Kety-Schmidt equation before multiplied by weighting function. The error analyses in flow and partition coefficient caused by

statistical noise were performed using computer simulation, and dynamic PET human study using  $H_2^{15}O$  bolus injection. Both simulation and PET study indicated that uncertainties of flow and partition coefficient were confirmed to be lower in this technique than in the original weighted integration method.

**Key words:** Positron emission tomography (PET), Weighted integration method, Local cerebral blood flow (LCBF), Partition coefficient,  $H_2^{15}O$ .