

## 経時的に変化する動態デジタルファントムの 作成とモデル解析への応用

生駒 洋子\*      外山比南子\*\*      山田 貴光\*      上村 幸司\*  
木村 裕一\*\*\*      千田 道雄\*\*      内山 明彦\*

**要旨** コンパートメントモデル解析におけるノイズとパラメータの精度の関係を評価するために、MRI から抽出した大脳皮質、白質、脳室、および小脳の各領域を用いて実際の脳の形状に則した動態デジタルファントムを作成する方法を開発し、各ピクセルの組織時間放射能曲線に0~20%のノイズを付加した  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -flumazenil (FMZ) の脳の動態デジタルファントムを作成した。ノイズの割合はFDG では投与後早期に高く、FMZ では時間とともに増加した。

このファントムと修正 Marquardt 法を用いて付加ノイズの大きさと算出したパラメータの信頼度について検討した結果、ノイズの増加とともに真値との差が大きくなった。フィット誤差から臨床データのノイズを推定するとFDG で10~20%、FMZ で20~40% となり、その時の精度はFDG のK-complexで20%、FMZ の分布容積(DV)で2%であった。

(核医学 35: 293-303, 1998)

### I. 緒 言

PET 動態計測によって得られたデータをモデルを用いて数学的解析を行うことにより、生体臓器の生理学的、生化学的情報を定量的に得ることができる。モデルには通常コンパートメントモデルが用いられ、コンパートメント間の移行速度定数であるパラメータはそれぞれ異なる意味をもち、病態による値の違いを調べて病態の解明に役立てることが期待されている。この場合、対象とする臓器と放射性薬剤によってモデルを仮定し、主に

非線形最小二乗法によって解析を行う。しかし、実際に臨床データの解析を行う際にはノイズなどの影響を受け、必ずしも正しい値が求められるわけではない。また、解析に用いるモデルや検査時のデータ収集時間によっても算出値の精度は異なってくる。そのため、シミュレーションを行って算出値の真値からのずれを調べその精度を評価するとともに、より優れた検査法、モデル解析法について検討することが必要となる。

Li ら<sup>1)</sup> は、FDG の4パラメータモデルにおいて、データ量の削減および解析時間の短縮のためにフレーム数を少なくすることを検討し、臨床データ同様のサンプリング間隔の場合と計算により求めた最適なサンプリング間隔を用いた場合についてパラメータの精度を比較した。Mazoyer ら<sup>2)</sup> も同様に、データ収集方式の最適化を検討した。また木村ら<sup>3)</sup> は、FDG の3パラメータモデルにおいてノイズと評価関数の分布の関係をシミュレーションにより検討し、ノイズが増大する

\* 早稲田大学理工学部

\*\* 東京都老人総合研究所ボジロン医学研究部門

\*\*\* 東京医科歯科大学医用器材研究所

受付：10年1月23日

最終稿受付：10年4月16日

別刷請求先：板橋区仲町 1-1 (☎ 173-0022)

東京都老人総合研究所

ボジロン医学研究施設内

生駒 洋子

に伴い極小点群が増加し、真値が埋没することを示した。

従来、分解能や部分容積効果等を評価するためのデジタル脳ファントム<sup>4,5)</sup>が提案され使用されているが、動態解析用のデジタルファントムは少ない。しかし、パラメトリック画像におけるパラメータの精度やノイズの評価を行うには、実際の画像に類似したデジタルファントムが有用であると考えられる。そこで、コンパートメントモデルに基づいて、経時的に放射能濃度が変化するデジタルファントムを開発することを考えた。そしてこのファントムに、サンプリング方式やカメラの感度、放射能投与量に依存したノイズを付加することにより、各部位の組織中放射能濃度やノイズの時間変化を知り、パラメータの算出精度とノイズの関係を調べることが期待できる。

本研究では、このようにノイズが付加された動態デジタルファントムを作成し、モデル解析を行って得られたパラメータ値と真値とを比較することにより、パラメータの精度とノイズの関係を評価することを目的とする。

## II. 対象と方法

### 1. 動態デジタルファントムの作成

まず、実際の脳に近いファントムの形状を与える。次に、対象とする薬剤とコンパートメントモデルを設定する。そして、このモデルに基づいたパラメータの値(速度定数)を真値として与え、モデル式に従い各時刻の脳の放射能濃度を求めて、組織中放射能濃度の分布が時間とともに変化する動態デジタルファントムを作成する。装置には、ワークステーション (Indy: Silicon Graphics Cray Inc., Mountain View, CA, USA) と医用画像解析システム Dr.View (旭化成情報システム, 東京) を使用した。

#### 1) 形状の選択法

デジタルファントムの形状は、MRI, PET などの画像上に選択した 3 次元の関心領域 ROI を用いて決定する。脳の場合放射性薬剤の性質に応じて、線条体、小脳など任意に作成できる。今回

は  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -flumazenil の 2 種類の放射性薬剤を用いた脳検査を対象とし、MRI 画像 (256×256 ピクセル) から FDG を対象とした場合には灰白質、白質、脳室を、flumazenil を対象とした場合には灰白質、白質、脳室、小脳の各領域を 4 スライスにわたって手動で選択したものをを用いた。

#### 2) 入力関数

入力関数である血漿中放射能濃度  $C_p(t)$  には実測で得られた動脈血中血漿放射能曲線 (pTAC) を用いた。FDG の場合は正常者に 100 MBq 投与して得られた血漿放射能時間曲線を用いた。データサンプリングは静注直後から 64 分間、16 点 (15 秒, 30 秒, 45 秒, 60 秒, 75 秒, 90 秒, 2 分, 3 分, 5 分, 7 分, 10 分, 15 分, 20 分, 30 分, 40 分, 64 分) で行った。flumazenil の場合は正常者に 430 MBq 投与して得られた血漿放射能時間曲線に代謝補正を行った曲線を用いた。データサンプリングは静注直後から 62 分間、22 点 (20 秒, 30 秒, 40 秒, 50 秒, 60 秒, 75 秒, 80 秒, 90 秒, 100 秒, 110 秒, 120 秒, 135 秒, 150 秒, 3 分, 5 分, 7 分, 10 分, 15 分, 20 分, 30 分, 45 分, 62 分) で行った。

#### 3) モデル

FDG は 2-tissue コンパートメント 3 パラメータモデルを仮定し<sup>6)</sup>、速度定数は灰白質が  $K_1 = 0.102$  (ml/g/min),  $k_2 = 0.130$  ( $\text{min}^{-1}$ ),  $k_3 = 0.062$  ( $\text{min}^{-1}$ ), 白質  $K_1 = 0.054$  (ml/g/min),  $k_2 = 0.109$  ( $\text{min}^{-1}$ ),  $k_3 = 0.045$  ( $\text{min}^{-1}$ )<sup>6)</sup>、データ収集方式は臨床データと同様に 30 秒×2, 60 秒×4, 120 秒×4, 240 秒×8 の計 45 分間とした。一方、flumazenil の場合は 1-tissue コンパートメント 2 パラメータモデルを仮定<sup>7)</sup>、速度定数は灰白質が  $K_1 = 0.39$  (ml/g/min),  $k_2 = 0.097$  ( $\text{min}^{-1}$ ), 白質が  $K_1 = 0.22$  (ml/g/min),  $k_2 = 0.11$  ( $\text{min}^{-1}$ ), 小脳が  $K_1 = 0.24$  (ml/g/min),  $k_2 = 0.17$  ( $\text{min}^{-1}$ )、データ収集方式はこれも臨床データと同様に 30 秒×12, 60 秒×4, 120 秒×24 の計約 60 分間とした。

#### 4) ノイズの生成

上記のモデルと  $k$  値および入力関数から求めた減衰を考慮しない組織中トレーサ濃度  $C_t(t)$ ,

データ収集時間  $t_d$ , 放射能の半減期  $T$ , 測定系の感度 factor を考慮すると, カウント  $N(t)$  は

$$N(t) = \text{factor} \cdot \int_{t-t_d/2}^{t+t_d/2} Ct(t') \cdot e^{-\frac{\log e^2}{T} t'} dt' \quad (1)$$

と表される.

放射性崩壊においてノイズの標準偏差はカウントの平方根とみなすことができるので, ノイズの割合 Noise (%) は

$$\text{Noise} (\%) = \frac{\sqrt{N(t)}}{N(t)} \times 100 = \frac{1}{\sqrt{N(t)}} \times 100 \quad (2)$$

と表せる<sup>8)</sup>. この式から各データ収集時点におけるノイズの割合を求め, これに基づいたノイズをガウス分布を仮定した乱数で発生させて, 各組織の放射能曲線に付加した.

## 2. 付加ノイズの大きさとパラメータの信頼度の検討

灰白質において FDG の場合最終フレーム 45 分, flumazenil の場合最終フレーム 60 分でのノイズの割合が 1, 3, 5, 7, 10, 20% となるように factor を決めてデジタルファントムを作成した. 各ピクセルごとに修正 Marquardt 法<sup>9)</sup>を用いて速度定数  $k$  および  $K\text{-complex} = \frac{K_1 \cdot k_1}{k_2 + k_1}$  (FDG の場合),  $DV = \frac{K_1}{k_2}$  (flumazenil の場合) を算出し, それぞれのパラメトリック画像を作成した. 各パラメトリック画像の計算値と真値との差および標準偏差を式 (3), (4) から求めた. なお, FDG では  $0.0 < K_1 < 0.5$ ,  $0.0 < k_2 < 0.5$ ,  $0.0 < k_3 < 0.16$ , flumazenil では  $0.0 < K_1 < 1.0$ ,  $0.0 < k_2 < 1.0$  を満たす場合のみパラメータ値として採用した.

真値からのずれの平均値 (%) は

$$\frac{\sum |k_{\text{calc},i} - k_{\text{true}}|}{N} \cdot 100 / k_{\text{true}} \quad (3)$$

標準偏差 (%) は

$$\sqrt{\frac{\sum (k_{\text{calc},i} - k_{\text{mean}})^2}{N}} \cdot 100 / k_{\text{mean}} \quad (4)$$

より求めた.

ここで  $k_{\text{calc},i}$  は計算で得られたピクセル  $i$  の  $k$

値,  $k_{\text{true}}$  は真の  $k$  値,  $k_{\text{mean}}$  は計算で得られた  $k$  の平均値,  $N$  は条件を満たして  $k$  値が算出されたピクセルの数である.

## 3. データ収集時間の検討

動態デジタルファントムの作成において, FDG の場合臨床計測では 30 秒×2, 60 秒×4, 120 秒×4, 240 秒×8 であるが, ノイズはデータ収集時間に大きく左右されるのでノイズを低減するため最初の 30 秒を 60 秒に変えて 60 秒×5, 120 秒×4, 240 秒×8 とし, 同様にモデル解析を行いノイズ特性および  $k$  値の信頼度を比較した. また, 30 秒×2, 120 秒×6, 240 秒×8 とした場合についても比較した. また, flumazenil では時間とともにノイズが増加するため, 40 分以後のデータ収集時間を 120 秒から 60 秒, 180 秒, 240 秒に変えた場合についてノイズ特性および  $k$  値の信頼度を比較した.

## 4. 臨床データとの比較

### 1) 臨床データのノイズ推定

ノイズの割合が分かっている動態デジタルファントムによって得られた組織時間放射能曲線 (tTAC) と臨床データを比較して, 臨床データのノイズを推定した.

放射性薬剤の投与量が変わるとノイズの割合も変化することから, それぞれ投与量の異なる臨床データを 2 例ずつ選び, ノイズの大きさを比較した. データとして FDG は投与量が 86 MBq と 223 MBq, flumazenil は 174 MBq と 707 MBq のものを用いた. それぞれの臨床データの tTAC から修正 Marquardt 法によって  $k$  値を求め, これを真値と仮定して, それぞれの pTAC を用いてデジタルファントムを作成した. そして, このデジタルファントムから  $k$  値を算出する際の最小二乗法の残差が, 臨床データから  $k$  値を算出する際の残差とほぼ等しくなるように factor を調節し, ノイズを付加した. そのときのノイズの割合を, それに対応する臨床データのノイズの割合として推定した.

臨床データは, PET カメラ HEADTOME IV (島津, 京都) を用いて収集した<sup>10,11)</sup>.



## 2) パラメトリックイメージの作成

0~20% のノイズを付加した  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -flumazenil をモデルとした 2 種類の動態デジタルファントムおよび正常例で実測した  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -flumazenil におけるパラメトリックイメージを作成した。

## III. 結 果

### 1. 動態デジタルファントム

#### 1) 形 状

MRI 画像から ROI を抽出し作成したデジタルファントムを Fig. 1 に示す。上段に示した FDG モデルでは、時間とともに薬剤が脳へ集積している。また、ノイズが増加するにしたがってザラザラした画像となっている。下段に示した flumazenil モデルでは、5 分近くで計数が最も高くなり、その後減少している。

#### 2) 動態デジタルファントムによる各収集時刻のノイズ特性の検討

最終フレームでの灰白質のノイズの割合が 1%, 5%, 10% となるように (1) 式の factor を調節した場合の  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -flumazenil の各収集時刻におけるノイズの割合を Fig. 2 に示す。図中縦軸はノイズの割合 (noise (%)) を、横軸は静注後の測定時間 (min) を示している。このときの factor の値は、FDG ではノイズ 1% で  $3.5 \times 10^{-3}$ , 5% で  $1.4 \times 10^{-4}$ , 10% で  $3.4 \times 10^{-5}$ , flumazenil ではノイズ 1% で  $4.00 \times 10^{-2}$ , 5% で  $1.45 \times 10^{-3}$ , 10% で  $3.70 \times 10^{-4}$  であった。FDG の場合は最初にピークがあり、その後減少しやがてほぼ一定となった。それに対し flumazenil の場合は、最初高くその後減少するが、時間が経つにつれて減衰の影響をうけて徐々に増加し 60 分後にはかなり高い割合となった。収集時間が変わるところでは、ノイズも階段状に変化した。ノイズ特性には組織中放射能濃度の時間変化、トレーサの半減期に加えデータ収集時間が影響する。

#### 2. 付加ノイズの大きさと k 値の信頼度の検討

FDG におけるノイズの大きさと各パラメータの真値からのずれの関係は、田口ら<sup>9)</sup>の結果とよ

く一致した。Fig. 3 に FDG 動態デジタルファントムにおける灰白質および白質の各パラメータの真値からのずれとその変動を示す。図中、図左は縦軸に算出値と真値との差の絶対値の平均を真値に対する % で示し、横軸にノイズの割合を示す。図右は縦軸に算出値の標準偏差を平均値に対する % で示し、横軸にノイズの割合を示す。真値からのずれ、標準偏差ともに  $k_2$ ,  $k_3$ ,  $K_1$ ,  $K$ -complex の順に大きかった。特に  $k_2$ ,  $k_3$  の真値からのずれ、標準偏差が大きく、ノイズ 10% では、真値からのずれは 50%, 35% であった。このときの  $K$ -complex,  $K_1$  の真値からのずれは約半分で 20% 程度であった。灰白質に比べて、値の小さい白質の方が、各パラメータの精度が悪かった。

同様に、Fig. 4 に flumazenil の灰白質および小脳の、算出値の真値との差の絶対値の平均を真値に対する %、標準偏差を平均値に対する % で示す。真値からのずれ、標準偏差ともに  $k_2$ ,  $K_1$ ,  $DV$  の順に大きかった。付加したノイズが大きくなるほど真値からのずれ、標準偏差も大きくなるが、ノイズ 20% レベルでもその値はかなり小さく比較的信頼度が高い。特に  $DV$  は 2% 以下であった。値が小さい小脳の各パラメータの精度は、灰白質の 1.5 倍以上となり、悪くなった。

#### 3. factor を一定にしてデータ収集方式を変えた場合の影響

FDG の場合最初のデータ収集時間を 30 秒から 60 秒に変えると、ノイズは約 1/4 に減少した。しかし、パラメータ値の真値との差はあまり変化しなかった。また、60 秒を 120 秒に変えた場合も変化はほとんどなかった。また、flumazenil の場合は最終のデータ収集時間 120 秒を 180 秒、240 秒に変えるとノイズの割合が 10% からそれぞれ 7.8%, 7.2% に減少し、逆に 60 秒にすると 14.1% に増加した。これらの場合  $DV$  の真値からのずれは 60 秒の場合 0.54%, 120 秒の場合 0.61%, 180 秒の場合 0.61%, 240 秒の場合 0.62%, また標準偏差はそれぞれ 0.68%, 0.76%, 0.77%, 0.78% とあまり差はなかった。 $K_1$ ,  $k_2$  に関して

も DV 同様にデータ収集時間による相違はほとんどなかった。

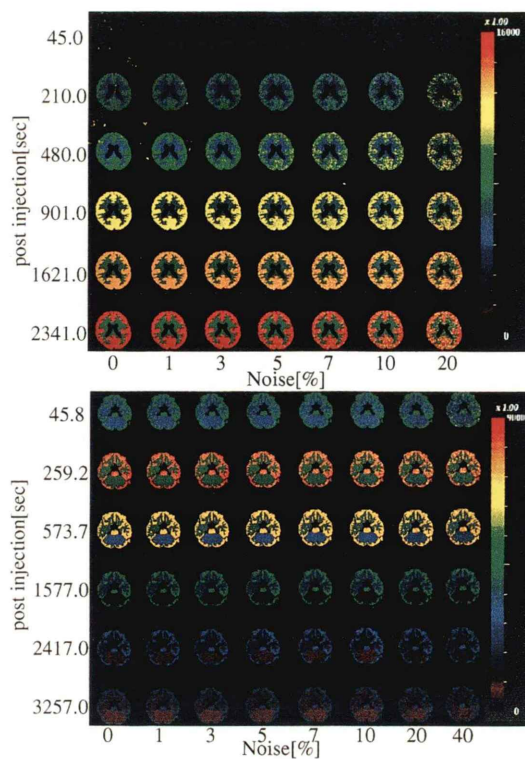
#### 4. 臨床データとの比較

##### 1) 臨床データのノイズ

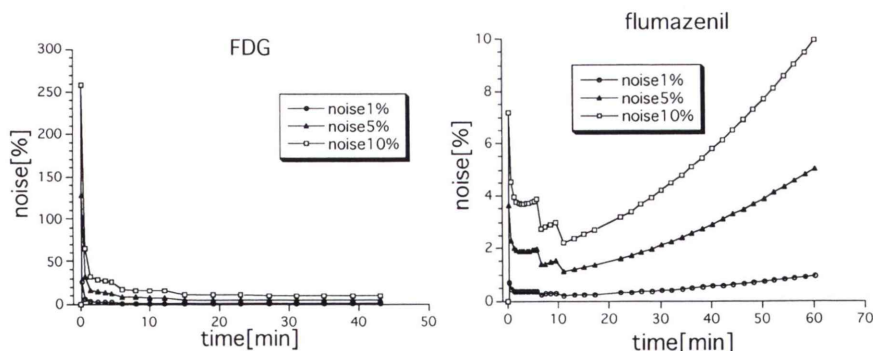
Fig. 5 に投与量の異なる 2 例の臨床データ, およびデジタルファントムの大脳皮質のひとつのピクセルにおける tTAC を示す. 左側に示した臨床データから k 値を算出する際の残差とはほぼ等しくなるようなノイズを付加したデジタルファントムを作成した. その結果, 図右に示すように両者は視覚的にもよく一致し, FDG では投与量が 86 MBq の場合最終フレームでのノイズが約 17%, 223 MBq の場合は約 11% と推定された. このときの factor は, それぞれ  $1.2 \times 10^{-5}$ ,  $3.0 \times 10^{-5}$  であった. flumazenil では投与量が 174 MBq の場合約 37%, 707 MBq の場合は約 21% と推定され, そのときの factor は  $2.3 \times 10^{-5}$ ,  $9.0 \times 10^{-5}$  であった.

##### 2) パラメトリックイメージ

各ノイズにおけるパラメトリックイメージを Fig. 6 に示す. それぞれのパラメトリックイメージを見ると, ノイズが大きくなるにつれて画質が劣化していくのがよく分かる. 特に FDG では, 最終フレームでのノイズが 3% 程度でも特に k2 でノイズの影響がかなり現れている. 5% になると, k2, k3 に関しては灰白質と白質の境界が全



**Fig. 1** Dynamic digital phantoms of the brain without noise and six noise levels of 1%, 3%, 5%, 7%, 10% and 20%, respectively. Three-parameter model was used in  $^{18}\text{F}$ -FDG (upper), and two-parameter model was used in  $^{11}\text{C}$ -flumazenil (bottom).



**Fig. 2** Percent noise at each sampling time for  $^{18}\text{F}$ -FDG data (left),  $^{11}\text{C}$ -flumazenil data (right) with noise level of 1%, 5%, 10%. The noise level is defined at the last sampling.

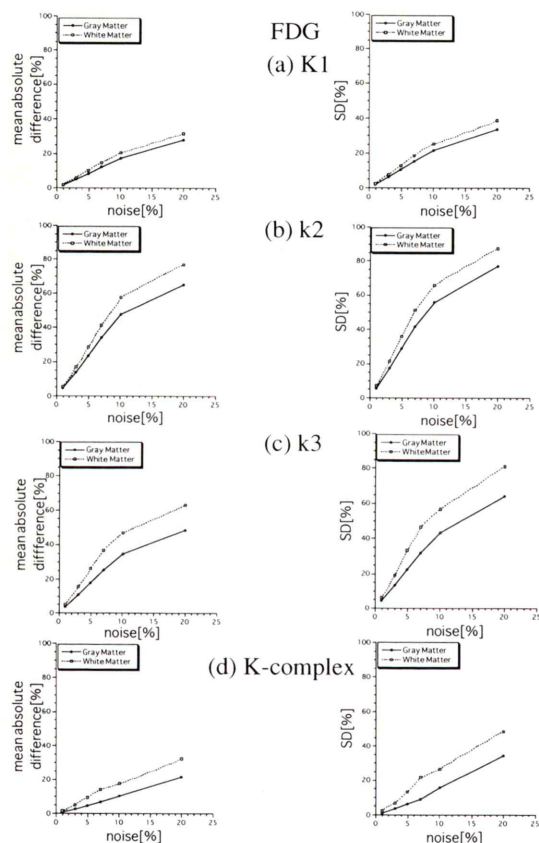
く分からなくなる。臨床データの FDG パラメトリックイメージ (Fig. 7 投与量 100 MBq (FDG), 430 MBq (flumazenil)) を見ても各部位の区別がつかないことから、ノイズの影響をかなり受けている。このことは臨床データのノイズが 10~20% と推定されることと一致している。これに対して flumazenil では、60 分後のノイズの割合が 40% 程度でもデジタルファントムより作成したパラメト

リックイメージにノイズの影響はそれほどなく、Fig. 7 下段に示したように実際の臨床データでも比較的质量の良い画像が得られている。

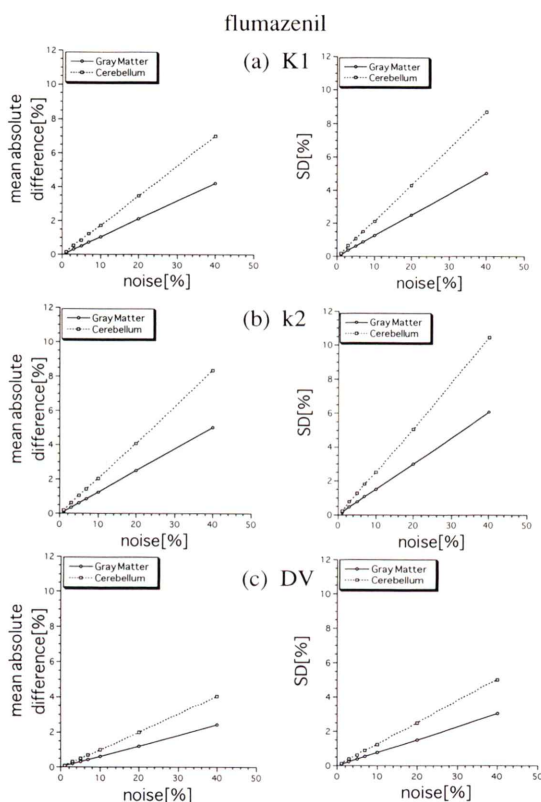
#### IV. 考 察

##### 1. 動態デジタルファントムの有用性

ここで開発した動態デジタルファントムの特徴としては、次のことがあげられる。画像上に選択

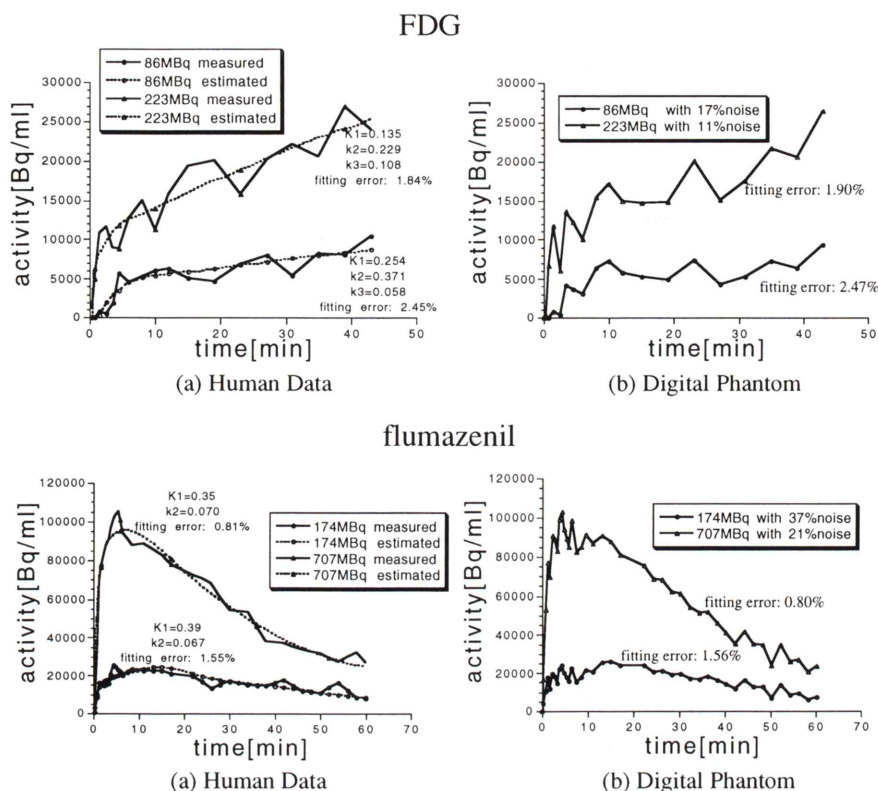


**Fig. 3** Mean absolute differences between true and estimated values (left) and standard deviations of the estimates of K1 (a), k2 (b), k3 (c), K-complex (d) (right) obtained from the tissue data with various noise levels by using 3-parameter model in  $^{18}\text{F}$ -FDG digital phantom of the brain. Solid line represents gray matter and broken line represents white matter. At each noise level, the true values of gray matter were K1=0.102, k2=0.13, k3=0.062, white matter were K1=0.054, k2=0.109, k3=0.045.



**Fig. 4** Mean absolute differences between true and estimated values (left) and standard deviations of the estimates of K1 (a), k2 (b), DV (c) (right) obtained from the tissue data with various noise levels by using 2-parameter model in  $^{11}\text{C}$ -flumazenil digital phantom of the brain. Solid line represents gray matter and broken line represents cerebellum. At each noise level, the true values of gray matter were K1=0.39, k2=0.097, cerebellum were K1=0.24, k2=0.17.





**Fig. 5** Tissue time activity curves of the human data (left) and the digital phantom (right) with different administered dose. In the human data, solid line represents measured value and broken line represents estimated value with modified Marquardt method.

したROIを用いることで実際の画像に近いデジタルファントムを作成することができる。ROIごとに異なる組織中放射能濃度を与えることにより、部位による相違を再現できる。データ収集方式と測定系の感度に則したノイズを付加することができる。また、臨床データと比較することによって臨床データのノイズを推定できる。今回はFDGとflumazenilを用いた脳のデジタルファントムを作成したが、放射性薬剤や臓器に応じたファントムの形状、パラメータを用いることにより脳だけでなく他の臓器にも応用することができる。また、動態デジタルファントムを用いてパラメータの精度を算出し、モデル、データ収集時間、放射性薬剤の投与量、PETカメラの感度などによる比較もできる。さらにパラメータ推定法として、今

回は修正Marquardt法を用いたが、反復改良アルゴリズムとしてSimplex法を用いた場合、あるいは入力関数を指数関数を用いて近似した場合などに、パラメータの精度を求めて、数学的方法の比較も可能である<sup>9)</sup>。また、今回は検討しなかったが、分解能によるボケやスムージングがパラメトリック画像に与える影響も視覚的に評価できる。

## 2. ノイズの大きさとfactorの関係

データ収集方式を一定にしてfactorを変化させることにより、最終フレームのノイズを決定した。factorは、臓器内に取り込まれた放射能濃度とカメラ(測定系)の感度の積に対応するもので、同じカメラで同じ薬剤について比較する場合には、薬剤投与量にほぼ比例すると見なすことができる。たとえば、FDG臨床データでは投与量が

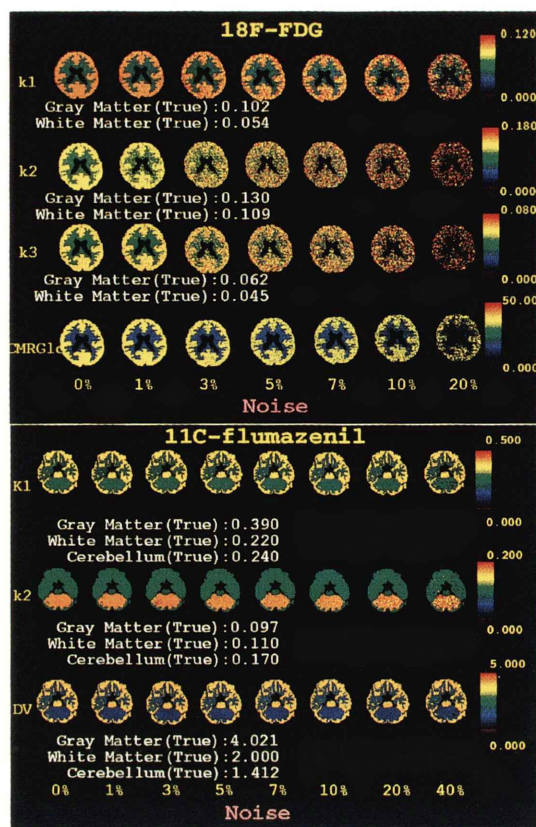


Fig. 6 Parametric images of the brain digital phantom with various noise levels for  $^{18}\text{F}$ -FDG (upper) and  $^{11}\text{C}$ -flumazenil (bottom).

86 MBq の場合ノイズが約 17%, 223 MBq の場合は約 11% と推定され, この場合 factor はそれぞれ  $1.2 \times 10^{-5}$ ,  $3.0 \times 10^{-5}$  となり, 投与量の比だけ異なった. また flumazenil 臨床データでは, 投与量が 174 MBq の場合ノイズが約 37%, 707 MBq の場合約 21% と推定され, factor はそれぞれ  $2.3 \times 10^{-5}$ ,  $9.0 \times 10^{-5}$  であった. これより感度が同じであると考え, FDG でノイズを 3% (factor =  $3.8 \times 10^{-4}$ ) にするためには, 223 MBq 投与した場合のノイズ 11%, factor  $3.0 \times 10^{-5}$  から推定すると, 投与量が 12 倍 2,700 MBq となる. 同じように flumazenil でノイズを 10% するためには, 投与量を 174 MBq の 16 倍 2,800 MBq にしなくてはならない. ノイズの観点から考えれば

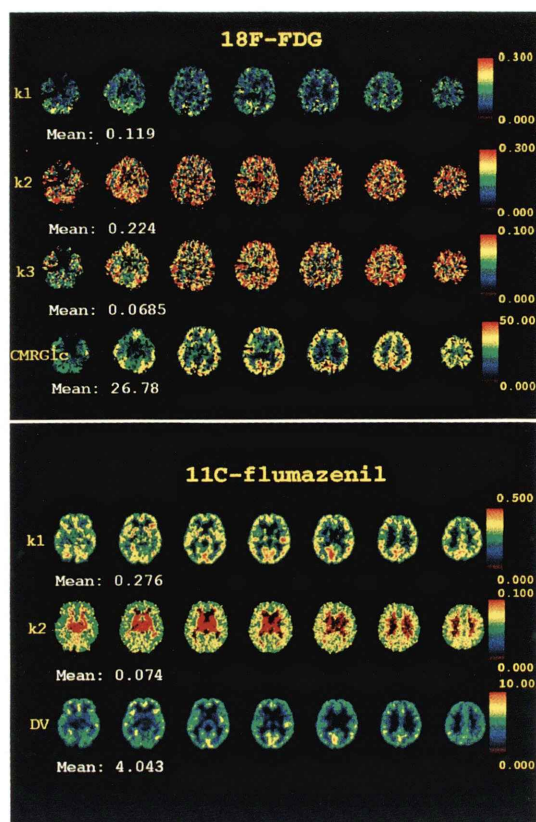


Fig. 7 Parametric images of the brain in a normal volunteer with  $^{18}\text{F}$ -FDG (upper) and  $^{11}\text{C}$ -flumazenil (bottom). Administration dose was 100 MBq in FDG, 430 MBq in flumazenil.

投与量は多いほどよいことになるが, 投与量には制限があり, カメラの数えおとしや偶発同時計数の増加によるノイズも増大する. そこで, 感度が高くしかも定量性に優れるカメラを設計してノイズを減らすことが望まれる. たとえば, 3D-PET を用いて定量性を保ちつつ感度を 5 倍にあげることができれば, 投与量を 2 倍にして, ノイズを 4 分の 1 から 2 分の 1 に減少できる.

### 3. ノイズの大きさとデータ収集方式

FDG と flumazenil について何通りか試してみたデータ収集方式では, データ収集時間を変えノイズを減少させても, factor が同じであればパラメータの精度に大差はなかった. かえってデータ



収集時間を短くすると、ノイズの割合が増えるにもかかわらず、ごく僅かではあるが真値からのずれが小さくなる場合もあり、ノイズの影響よりも時間分解能の影響が考えられる<sup>2)</sup>。このように、収集方式を変えてノイズを低減したからといって必ずしもパラメータの精度が上がるとは言えず、データ収集方式に関してはノイズと時間分解能の双方の影響を考慮しなければならない。しかし、すべての測定点でノイズの割合を同じにしたり、ある特定の時間帯でノイズを減少させたいような場合に、このデジタルファントムを使って、データ収集方式を決めることができる。

#### 4. パラメータの精度とノイズの関係

臨床データのノイズ推定は、PET 画像のように放射能濃度画像として見る場合、計測時の総計数の情報が失われているために、簡単には行えない。また、ノイズがポアソン分布に従うという仮定も投影データでは成り立つが、再構成画像では吸収、偶発、散乱などの影響も含まれる。Carson<sup>12)</sup>は、再構成画像における ROI 値の分散について、ピクセル間の相関も考慮した近似式を導出し、評価している。しかし本論文では、パラメータの値を与えて作成したモデル曲線にポアソン分布に準ずるノイズを付加し、そのノイズによってパラメータ推定値が真値とどれだけずれて推定されるかを検討した。このときノイズはランダムに付加されるので、同じ割合のノイズでも異なる曲線が得られる。そこでここでは、例えば灰白質を例にしたパラメータの組み合わせでは、灰白質に対応する領域のピクセル数 1466 だけ曲線を作成しパラメータを推定して、真値からのずれの平均値を求めた。

Fig. 3 および Fig. 4 の付加ノイズの大きさとパラメータの精度の関係より、FDG では灰白質よりも白質の方が、flumazenil では灰白質よりも小脳の方が、カウントが少ないためパラメータの精度が悪い。

また各パラメータについて比較すると、K-complex (FDG) と DV (flumazenil) は他のパラメータに比べ精度が良い。これは各 k 値と K-complex

の推定精度に関する報告と一致する<sup>9)</sup>。FDG, flumazenil とともに k2 の精度が最も悪く、特に FDG では K1, K-complex に比べてかなり真値からのずれが大きい。例えば、FDG の最終フレーム 45 分におけるノイズの割合が 10% のとき、K-complex の算出精度は 10% となるが、K1, k2, k3 の精度はそれぞれ 15%, 50%, 35% となる。

また Fig. 6 に示したように、パラメトリックイメージにおいて灰白質と白質が区別できるためには、ノイズの割合を 3% 以下にしないといけない。このノイズでは、K1, k2, k3, K-complex の精度はそれぞれ 5%, 15%, 10%, 3% となる。しかし、実際の臨床データでは FDG の投与量が 200 MBq で 10% と推定され、3% 以下のデータを収集するには factor を 10 倍にする必要がある。

一方 flumazenil では、最終フレーム 60 分におけるノイズレベルが 10% の場合、K1, k2, DV の精度は 1.0%, 1.2%, 0.6% となり、FDG に比べてかなりよい精度となる。約 200 MBq を投与して得られた臨床データでは、ノイズレベルが 40% と高くなるにもかかわらず、K1, k2, DV の精度は 4, 5, 2% と低い値が得られ、パラメトリックイメージも満足のいくものが得られる。60 分でのノイズレベルが 20% 程度以下のとき、DV が 1% の精度で得られる。しかし、このためには、factor を 4 倍近くあげなくてはならない。

FDG と flumazenil を比較すると、投与量やノイズの変化の仕方が異なることもあって、FDG よりも flumazenil の方がノイズの影響が少ない。FDG は 3 パラメータモデル、flumazenil は 2 パラメータモデルを仮定しているので、モデルの違いも影響している。パラメータ数の多い FDG の方がノイズに弱くなり、パラメータの精度が低くなるものと思われる。

#### 5. 臨床データのノイズ推定

臨床データのノイズは、モデル解析時の最小二乗残差が等しくなるようなノイズをもつデジタルファントムを作成して、推定した。これはモデルが正しいことを前提としているが、放射能曲線、

パラメトリック画像両者において視覚的な評価とも一致しており、臨床データのノイズの推定法としては妥当な方法である。このときのデジタルファントムとデータの放射能曲線は、投与量が多い場合にも少ない場合にもよく一致し、両者の比も妥当であった。またこのようにして推定したノイズから、デジタルファントムで得られたノイズとパラメータ推定精度の関係をj用いて、臨床データにおける各パラメータの精度を推定することもできた。

前述したように、臨床データのノイズ推定は、本論文で検討したような計数によるノイズのみでは充分ではないが、臨床データから得られる結果と本研究で推定した結果が視覚的にもよく合うことから、本法によりパラメータの精度が推定できると考えられる。

## V. 結 語

今回対象とした FDG, flumazenil の動態デジタルファントムのノイズ特性より、FDG では最初にノイズのピークがあり、その後徐々に減少しやがてほぼ一定となるが、flumazenil では徐々に増加し、60 分後にはかなり高いノイズレベルとなることが分かった。データ収集時間を変化させノイズの低減を試みた場合のパラメータの精度についても調べたが、factor が同じであればデータ収集方式のみを変えてもパラメータの精度に大差は見られなかった。また付加ノイズとパラメータの精度の関係より、ノイズが大きくなるとパラメータの真値からのずれ、変動も大きくなり、パラメトリックイメージの質も劣化した。このように作成したデジタルファントムと臨床データを比較した結果、臨床データの各ピクセルにおけるノイズの割合は FDG の場合 10~20%, flumazenil の場合 20~40% となり、それぞれ K-complex, DV の精度は 10~20%, 1~2.5% とみなされた。

今回作成した動態デジタルファントムを用いてモデル、数学的方法の検討が可能である。また、より精度の高い検査法、解析法を検討して、実際の臨床検査に役立てることができる。

本研究は、文部省科学研究補助費基盤研究 (c) (2) “ポジトロン CT による生体脳の多重機能マッピングに関する基礎的研究” (09670681) の助成を受けた。

## 文 献

- 1) Li X, Feng D, Chen K: Optimal Image Sampling Schedule: A New Effective Way to Reduce Dynamic Image Storage Space and Functional Image Processing Time. *IEEE Trans Med Image* **15**: 710-719, 1996
- 2) Mazoyer BM, Husman RH, Budinger TF, Knittel BL: Dynamic PET Data Analysis. *J Computer Assisted Tomography* **10**: 645-653, 1986
- 3) 木村裕一, 外山比南子, 千田道雄: FDG 動態解析における速度定数推定値の分布とノイズの関係に関する基礎的検討. *核医学* **33**: 107-114, 1996
- 4) Zubal G, Harrell C, Smith E, Rattner Z, Gindi G, Hoffer P: Computerized three-dimensional segmented human anatomy. *Med Phys* **21** (2): 299-302, 1994
- 5) Shepp LA, Logan BF: The Fourier reconstruction of a head section. *IEEE Trans* **21**: 21-43, 1974
- 6) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Validation of Method. *Ann Neurol* **6**: 371-388, 1979
- 7) Koeppe RA, Holthoff VA, Frey KA, Kilbourn MR, Kuhl DE: Compartmental Analysis of [<sup>11</sup>C]Flumazenil Kinetics for the Estimation of Ligand Transport Rate and Receptor Distribution Using Positron Emission Tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **11**: 735-744, 1991
- 8) 飯田博美, 河村正一, 江藤久美, 河野宗治, 石川友清: 放射線概論, 石川友清編, 通商産業研究所, 東京, 1990, pp. 335-337
- 9) 田口 篤, 外山比南子, 木村裕一, 千田道雄, 内山明彦: 脳における <sup>18</sup>F-FDG コンパートメント解析の基礎的検討. *核医学* **34**: 25-33, 1997
- 10) 菅野 巖, 飯田秀博, 三浦修一, 山本誠一, 天野昌治, 上村和夫, 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
- 11) Iida H, Miura S, Kanno I, Murakami M, Takahashi K, Uemura K: Design and evaluation of HEADTOME-IV, a whole-body positron emission tomograph. *IEEE Trans Nucl Sci* **36**: 1006-1010, 1989
- 12) Carson RE, Yan Y, Daube-Witherspoon ME, Freedman N, Bacharach SL, Herscovitch P: An Approximation Formula for the Variance of PET Region-of-Interest Values. *IEEE Trans Med Image* **12**: 240-250, 1993

## Summary

### Creation of a Dynamic Digital Phantom and Its Application to a Kinetic Analysis

Yoko IKOMA\*, Hinako TOYAMA\*\*, Takamitsu YAMADA\*, Koji UEMURA\*,  
Yuichi KIMURA\*\*\*, Michio SENDA\*\* and Akihiko UCHIYAMA\*

*\*The School of Science and Technology, Waseda University*

*\*\*Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology*

*\*\*\*Institute for Medical and Dental Engineering, Tokyo Medical and Dental University*

A dynamic digital brain phantom was created from the MRI to evaluate visually the relationship between the noise and the error in the parameter estimates in the PET kinetic analysis. This phantom incorporates the noise level depending on administration dose, camera efficiency and the data acquisition schedule. We simulated a serial dynamic scan with  $^{18}\text{F}$ -FDG or  $^{11}\text{C}$ -flumazenil, assuming 2-tissue 3-parameter model and 1-tissue 2-parameter model, respectively, and the sampling schedule was determined according to the clinical examination.

The noise in the tissue time activity curve in FDG had a peak in the first minute and decreased thereafter, whereas the noise increased gradually in the flumazenil study after the initial peak due to radioactivity decay. We examined the relationship between

the noise level and the error in the parameter estimates. Both mean absolute differences between true and estimated values and standard deviation became large, and the quality of the parametric images became poor with increasing noise level. This simulation was compared with human tissue time activity curves and parametric images, which were obtained with 100 MBq administration dose in FDG study and 430 MBq in flumazenil study. We inferred that the noise level in the human study was 10–20% in FDG, and 20–40% in flumazenil, and the error in the estimated parameter of K-complex in FDG study was about 20%, that of DV in flumazenil study was 2%.

**Key words:** Compartment model, Digital phantom, Modified Marquardt method,  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -flumazenil.