

《技術報告》

サイノグラムと吸収マップを用いた $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ -PET 検査における 入力関数遅れ時間の推定法の開発

渡部 浩司* 松本 圭一** 坂本 攝** 千田 道雄**
飯田 秀博*

要旨 オートラジオグラフィ法を用いた $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ -PET による局所脳血流量の定量には、正確な動脈血入力関数を得る必要がある。特に、放射能が脳へ到達する時間と動脈血中の放射能をモニタする外部の放射線検出器に到着する時間の差(遅れ)の補正は、定量性に大きく影響し、正確に行う必要がある。検査の簡便さから $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ の代わりに、 $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ を短時間吸入する PET 検査が行われるが、PET 撮像中、 $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ がマスクや鼻腔中に存在するために、これらがバックグラウンドとなり、従来の方法では遅れの推定が正確に行えない。そこで、本研究では、サイノグラムと吸収マップを利用した遅れ推定法を開発した。10人の健常被検者のデータを用いて本方法を検証した。この方法を用いることにより、脳外のガスの影響を除去でき、再構成画像から推定した遅れとほぼ一致した結果となった。本方法を用いることにより、遅れを正確に、かつ高速に推定することが可能である。

(核医学 41: 17-23, 2004)

I. はじめに

PET (Positron Emission Tomography) を用いることにより、定量的な局所脳血流量 (rCBF) を測定することができる。定量方法の一つであるオートラジオグラフィ (ARG) 法は、定量性の高さ、短い検査時間などの長所を持ち、広く利用されている¹⁻³⁾。ARG 法を用いた場合、正確に動脈血の入力関数を求めることが定量性に大きく影響する。入力関数は外部の放射線検出器⁴⁻⁶⁾を用いて、検査開始から、連続的に動脈血を採取し動脈血中の

時間放射能曲線 (ATAC) を得、採血ライン内を通る間に生じる ATAC の歪み (以下、鈍り) と、放射能が脳へ到達する時間と外部の放射線検出器に到達する時間の差 (以下、遅れ) を補正することにより得られる^{7,8)}。特に、遅れは、検査間にばらつきがあり、ARG 法による定量性を維持するためには検査毎に決定する必要がある。一般に、全脳の時間放射能曲線 (TTAC) と ATAC を比較することにより、遅れの推定を行う⁷⁾。TTAC を求めるためには、撮像開始から、短いフレーム時間でダイナミックに撮像を行い、それぞれのフレームのデータを画像再構成して求める必要がある⁹⁾。Shidahara らは計算時間を短縮するために、ダイナミック画像を再構成することなく、ダイナミックなサイノグラムの全画素の平均値から組織時間放射能曲線 (TTAC) を求め、この TTAC と ATAC を比べることにより、遅れを推定している³⁾。

Shidahara らは rCBF の測定のために、 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ を用いており、 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ は静脈投与しているた

* 国立循環器病センター研究所放射線医学部

** 先端医療センター映像医療研究部

受付: 15年9月8日

最終稿受付: 15年10月6日

別刷請求先: 吹田市藤白台 5-7-1 (☎565-8565)

国立循環器病センター研究所
放射線医学部

渡部 浩司

E-mail: watabe@ri.ncvc.go.jp

め, PET のサイノグラム上における, 脳外からの放射線の寄与は無視できる. このためサイノグラムから求めた遅れは, 画像から求めた遅れの推定値とほぼ等しい結果が得られた.

一方, $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ を静脈投与する代わりに, $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ を短時間吸入して, 脳血流量の測定を行う場合がある ($[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ ポーラス吸入法¹⁰⁾). $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ は $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ に比べ, 入力関数が被検者の呼吸に依存する, 被曝量が多いなどのデメリットがあるものの, 品質検定の容易さ, 静脈ラインを取る必要がないなど, 特に $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$ 検査と組み合わせた場合に, $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ を用いた検査に比べ迅速な検査が可能である. $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ の場合, ガスマスクから放射能を供給するために, 撮像開始から数秒は, $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ を供給するマスクや鼻腔内の放射能がサイノグラムに影響を及ぼし, それがサイノグラムから得られた TTAC 上のアーチファクトとなり, サイノグラムによる遅れの推定が不正確になる可能性がある.

本稿では, $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ ポーラス吸入法を用いた検査において, 精度よく遅れを推定する方法を提案する.

II. 方 法

1. PET 検査

10 人の正常被検者 (男性・年齢 52.1 ± 5.9 歳) に対して $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ ポーラス吸入法を用いた PET 撮像を行った. PET カメラは先端医療センターにあるシーメンス社の ECAT HR+ を用いた. ECAT HR+ は 32 BGO 検出器リングを持ち, スライス間隔 2.4 mm で 63 スライスの画像収集が可能である. 体軸方向の有効視野は 15.5 cm で, 中心における空間分解能は 4.3 mm である¹¹⁾.

$[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ の撮像の前に, ^{68}Ge , ^{68}Ga のロード線源を用いた 10 分間のトランスミッション撮像を行い, 吸収マップを作成した. 被検者は $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ 供給のためのマスク (解放式, 二重マスク) をし, 2 GBq/min で 1.5 分, $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ を供給した. $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ 供給と同時に, 5 秒 \times 12, 15 秒 \times 10, 計 3.5 分のダイナミック撮像を行った. 撮像はす

べて 2D モードである. 動脈血は被検者の橈骨動脈あるいは上腕動脈から採血を行い, BGO シンチレータ型同時計数検出器 (PICO 検出器)⁶⁾ で測定を行った.

2. 解 析

2.1 鈍り補正

遅れの推定をするためには, 入力関数の鈍りを補正しておく必要がある. PICO 検出器で測定された ATAC $A_m(t)$ と鈍り補正を行った ATAC $A(t)$ は鈍り定数 τ を用いて以下の関係で表せる⁸⁾.

$$A_m(t) = A(t) \otimes \frac{1}{\tau} e^{-t/\tau} \quad (1)$$

ここで, \otimes は重畳積分を意味する. $A_m(t)$ を式 (1) と定数 τ を用いて, 数値的に逆重畳積分をすることにより, $A(t)$ を求める. 本研究では $\tau = 8.0$ 秒とした.

2.2 遅れの推定

遅れの推定は Iida ら⁷⁾ による方法を用いた. 時間 t の関数である TTAC $C(t)$ と鈍り補正を行った

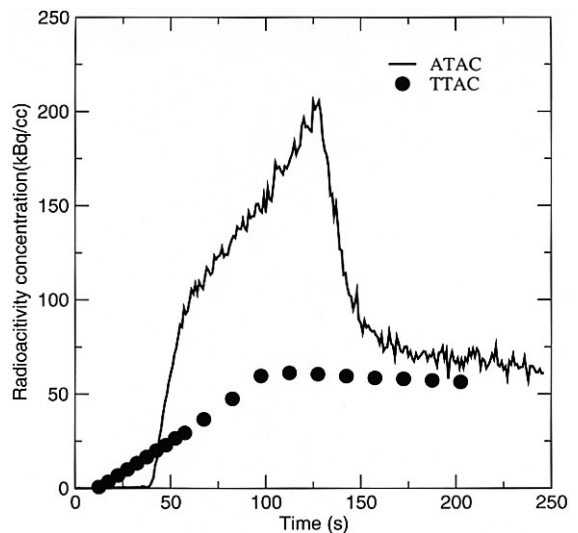


Fig. 1 A typical examples of ATAC (arterial time activity curve) (solid line) from PICO counter and TTAC (issue time activity curve) (filled circles) from whole brain ROI (region of interest) on reconstructed image. There is discrepancy of the time that curve starts to rise between ATAC and TTAC and we must adjust this difference.

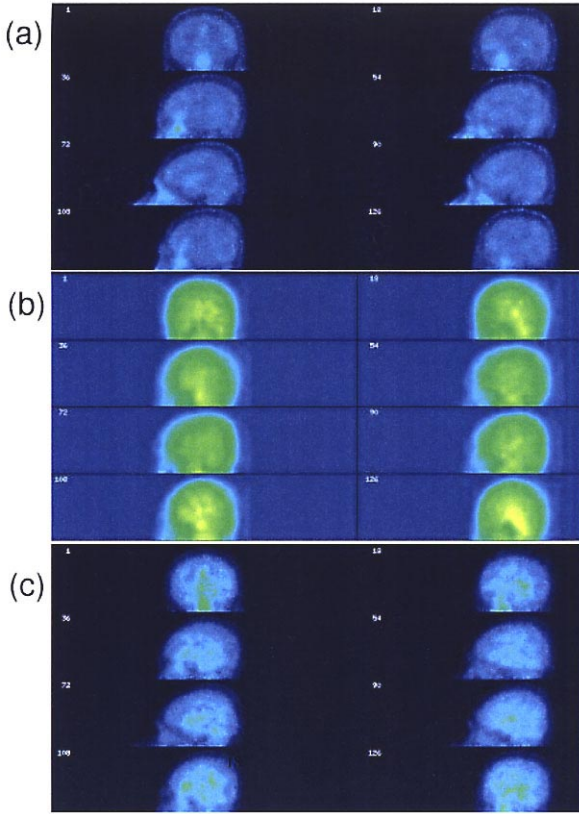


Fig. 2 (a) Projection image of a sinogram data. The radioactivity from the nasal cavity and the gas mask is observed. (b) Attenuation map for the corresponding sinogram data. (c) Projection image of the sinogram data after multiplication of the attenuation map. The radioactivity from the nasal cavity and the gas mask is suppressed.

ATAC $A(t)$ を用いて、以下の単一コンパートメントモデルの式より、非線形最小自乗法で遅れ Δt を求める。

$$C(t) = K_1 \cdot A(t + \Delta t) \otimes \exp(-k_2 \cdot t) \quad (2)$$

ここで、 K_1, k_2 も非線形最小自乗法で求めるパラメータである。

2.3 TTAC の取得

以下の3つの方法でTTACを求めた。

再構成画像法 すべてのフレームを画像再構成し、再構成画像上の脳内にROI (region-of-interest)

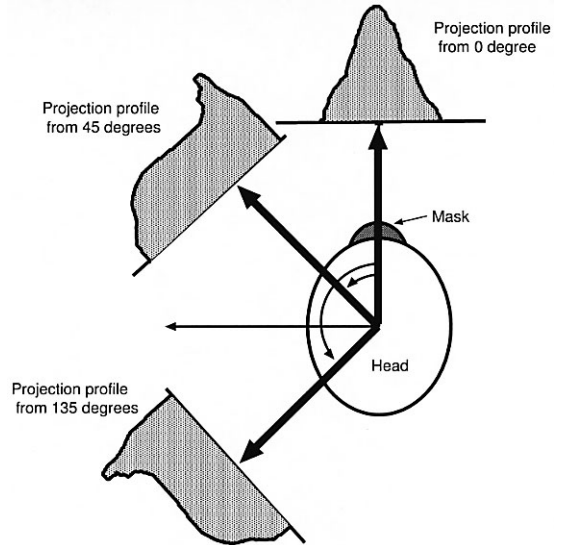


Fig. 3 Schematic diagram of the sinogram data considered in the present method. In the present method, from 45 degrees to 135 degrees of sinogram data were employed. As shown in this figure, the radioactivity from the mask can be clearly seen in the projection profiles of 45 degrees and 135 degrees, and the component of the radioactivity from the mask can not be distinguished in the projection profile from 0 degree.

を描き、そのROI中の放射能を求めることにより、TTACを求める方法である⁹⁾。この方法は脳外のガスの影響を受けないので、この方法で得られた遅れを基準値とした。ダイナミック画像の各フレームを再構成し(DIFT法、ガウシフィルタ7mm)、全脳を囲むようにROIを置き、TTACを生成した(Fig. 1)。

サイノグラム法 Shidaharaらが提唱した方法である³⁾。各フレームのサイノグラム(スライス1-30)が含むすべての画素の和を求めることにより、TTACを計算する。この際、サイノグラムはあらかじめ、検出器の効率および数え落としの補正(ノーマライズ)を行ってある。

提案手法 - 吸収重み付きサイノグラム法 遅れ推定の際に、脳外にあるガスの影響を除去するために、吸収マップ(A Map)を用いる方法を考案し

た．サイノグラムに A Map を乗算(実際は，重み $\exp(A \text{ Map}) - \exp(1)$ を乗算した) することにより，マスクや外気からの放射能の影響をおさえることができると思われる (Fig. 2 を参照)．さらに，頭部を側部から見るように，サイノグラムの $45^\circ \sim 135^\circ$ のみのデータを用い (被検者は PET のガントリ内で仰臥しているとし， 0° のデータは頭部前面の方向である)，マスクからの放射能と頭部からの放射能を弁別しやすくした (Fig. 3 を参照)．また，サイノグラムデータから，あらかじめ散乱線を除去した．以下に，計算のプロセスを示す．

1. 得られたダイナミック・サイノグラムをノーマライズする¹²⁾．
2. ノーマライズしたサイノグラムに対して，畳み込み積分法を用いた散乱線補正を行う¹³⁾．
3. 各フレームのサイノグラムのうち， $45^\circ \sim 135^\circ$ のデータのみを取り出し，各画素に重み $\exp(A \text{ MAP}) - \exp(1)$ を乗じる．
4. 各フレームで，得られた画素値の和を求め，TTAC を求める．

2.4 脳血流量の計算

上記三つの方法で求めた TTAC から，式 (2) より遅れ Δt を推定し，遅れを補正した ATAC $A(t)$

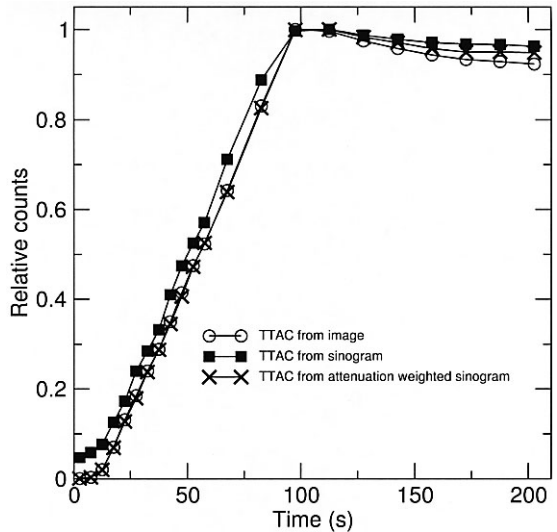


Fig. 4 TTACs from image method, sinogram method and attenuation weighted sinogram base method. TTAC from the sinogram method is different from the others in the rising time of the curve due to the high background of the radioactivity outside of the brain.

Table 1 Estimated delay time Δt and average rCBF(f) value for 10 normal subjects by three different delay time estimation methods, namely, the image method, the sinogram method and the attenuation weighted sinogram method. The numbers in parenthesis are the percent differences against value by the image method

Subject	image method		sinogram method		attenuation weighted sinogram method	
	Δt (sec)	f (ml/dl/min)	Δt	f	Δt	f
1	13.5	39.3	26.3	34.5 (- 12.1)	13.7	39.3 (0.0)
2	19.4	43.9	32.6	37.4 (- 14.9)	19.7	43.4 (- 1.3)
3	16.8	37.2	33.4	31.7 (- 14.8)	17.4	37.2 (0.0)
4	14.3	40.8	16.6	39.4 (- 3.5)	14.3	40.8 (0.0)
5	8.7	33.9	12.3	32.8 (- 3.3)	8.6	33.9 (0.0)
6	14.3	37.3	16.7	36.0 (- 3.4)	14.3	37.3 (0.0)
7	12.3	37.8	15.5	36.5 (- 3.4)	12.3	37.8 (0.0)
8	11.5	35.9	29.6	30.1 (- 16.2)	13.4	35.5 (- 1.1)
9	10.4	40.4	17.8	36.4 (- 9.9)	10.4	39.9 (- 1.2)
10	21.3	42.0	23.6	40.6 (- 3.3)	21.3	42.0 (0.0)
mean	14.2	38.8	22.4	35.5 (- 8.5)	14.5	38.7 (- 0.4)
sd	3.9	3.0	7.7	3.3 (5.7)	3.9	2.9 (0.6)

を求めた。また、ダイナミックなサイノグラムを 0 から 3.5 分間加算し、加算サイノグラムを DIFT 法 (7 mm ガウスフィルター) で画像再構成した。再構成した画像は $128 \times 128 \times 63$ のマトリックスサイズ、 $1.8 \text{ mm} \times 1.8 \text{ mm} \times 2.4 \text{ mm}$ のボクセルサイズである。再構成された加算画像と $A(t)$ を用いて、ARG 法により rCBF 画像を作成した。全脳を含む ROI のテンプレート (平均 $1.09 \pm 0.15 \times 10^5$ ボクセル) から、それぞれの rCBF 画像の平均 rCBF 値を求めた。

III. 結 果

Fig. 4 には再構成画像法によって生成された TTAC とサイノグラム法によって生成された TTAC の一例を示す。この図に示すように、脳外からの放射性ガスの影響で、サイノグラムから得られた TTAC は画像から得られた TTAC に比べ立ち上がり早いことがわかる。この結果、推定される遅れは、過大評価される。

Table 1 に、3 つの方法で得られた遅れおよび全脳の平均 rCBF 値を示す。この表に見られるように、サイノグラム法は、再構成画像法に比べ、2.3 ~ 18.1 秒の遅れの違いが見られ、よって rCBF 値も 5% 以上の過小評価をしていることがわかる。一方、提案手法である吸収重み付きサイノグラム法を用いた場合、最大でも 1.3% の rCBF の誤差におさえることができた。

IV. 考 察

ARG 法は Steady State 法に比べ、検査時間が短くすみ、定量性に優れているが、動脈血中の放射能濃度を精度よく求める必要がある。特に、遅れは、採血ラインの形状、採血ラインの長さ、採血するポイント、被検者の体型、被検者の疾患などによって変化する。このため、ARG 法の定量性を維持するためには、各検査ごとに推定する必要がある。実際、今回用いた 10 人の被検者のデータでも、採血箇所、採血ラインの長さ、採血ポンプの速度などの影響で、個人間で 8.7 秒から 21.3 秒まで遅れに差が見られ (Table 1)、遅れを正確に求

める重要性がうかがえる。 $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ は $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ に比べ、合成の簡便さ、クオリティコントロールのしやすさから好まれるが、脳外の放射能の影響が無視できない。Kanno らは²⁾、PET カメラで検出された全同時計数率カーブ (ガントリ・ログ) を TTAC として使うことを提唱している。しかし、この方法では、脳外の放射能の影響は除去できない。またガントリ・ログは、一般に不感時間の補正をしておらず、Shidahara らは³⁾、不感時間の補正を行わないと、正確に遅れの推定ができないと報告している。

Fig. 4 に見られるように、再構成画像法と吸収重み付きサイノグラム法では、TTAC の形が後半部分で異なっている。また、再構成画像法で得られる TTAC は Bq/cc という単位で得られるのに対し、吸収重み付きサイノグラム法では、任意の単位となる。しかし、このカーブの違いは式 (2) において、 K_1 と k_2 で吸収され、遅れの推定には影響しない。

今回提案した手法では、重みとして $\exp(A \text{ MAP}) - \exp(1)$ 、視野として $45^\circ \sim 135^\circ$ を用いている。この設定では、被検者が仰臥位であることを前提としている。もし、被検者が仰臥位以外の位置で撮像されている場合はこの設定を変える必要がある。また、視野をさらに狭めることにより、マスクや鼻腔中の放射能からの影響を軽減することは可能であるが、統計ノイズが上昇する。 $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ がマスクから大気中に漏洩した場合、大気中の放射能がサイノグラムに一樣に影響を及ぼし、本法では、うまく脳外の放射能の影響を除去できない可能性がある。最適な重み、最適な視野に関してはさらなる研究が必要であろう。

吸収重み付きサイノグラム法の大きな長所は、再構成画像法に比べて、短時間で計算が行えることである。Shidahara らによると再構成画像法に比べ、サイノグラム法は 2.7 倍以上計算時間が短縮できた³⁾。提案手法は、吸収マップを乗算している、散乱線補正をしているという二点で、計算時間はサイノグラム法に比して、長くなっているが、最も時間のかかる画像再構成の部分を省ける

ために、再構成画像法に比べると大幅な時間短縮となっている。実際、Sun Microsystems 製 UNIX ワークステーション (Sparc Ultra 60 2 CPU 1 G Byte Memory) 上で再構成画像法では一撮像データあたり、18.3 分を要したのに対し、提案手法では 12.4 分 (48% の速度向上) を要した。また、再構成画像法のように、脳内に ROI を描くという、人為的な操作がなく、再現性に優れている。

吸収重み付きサイノグラム法は、 $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ ボーラス吸入法において検証されたが、 $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$ ガスを用いた脳内酸素代謝の定量にも応用可能であろう。

V. 結 語

本稿では、 $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ ボーラス吸入法を用いた PET 脳血流検査において、動脈中入力関数の遅れを推定する新しい方法を提案した。本法を用いることにより、精度よく遅れを推定でき、短時間に定量性の高い局所脳血流画像を計算できる。

謝辞：この研究は医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構より助成を受けた。

文 献

- Herscovitch P, Markham J, Raichle ME: Brain blood flow measured with intravenous H_2^{15}O . I. theory and error analysis. *J Nucl Med* 1983; 24 (9): 782-789.
- Kanno I, Iida H, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Sasaki H, et al: A system for cerebral blood flow measurement using an H_2^{15}O autoradiographic method and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7 (2):143-153.
- Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Oka H, Sago M, Hayashi T, et al: Evaluation of a commercial PET tomograph-based system for the quantitative assessment of rCBF, rOEF and rCMRO₂ by using sequential administration of ^{15}O -labeled compounds. *Ann Nucl Med* 2002; 16 (5): 317-327.
- Yamamoto S, Tarutani K, Suga M, Minato K, Watabe H, Iida H: Development of a Phoswich detector for a continuous blood-sampling system. *IEEE Trans Nucl Sci* 2001; 48 (4): 1408-1411.
- Kudomi N, Choi E, Yamamoto S, Watabe H, Kim KM, Shidahara M, et al: Development of a GSO detector assembly for a continuous blood sampling system. *IEEE Trans Nucl Sci* 2003; 50 (1): 70-73.
- 松本圭一, 篠田正樹, 山本誠一, 垂谷一正, 湊小太郎, 坂本 攝, 他: PET 用持続動脈血中濃度測定器の物理学的性能 Phoswich 型, 同時計数型およびプラスチックシンチレータ型の比較. 核医学 2002; 39 (4): 527-534.
- Iida H, Higano S, Tomura N, Shishido F, Kanno I, Miura S, et al: Evaluation of regional differences of tracer appearance time in cerebral tissues using $[^{15}\text{O}]$ water and dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988; 8 (2): 285-288.
- Iida H, Kanno I, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Uemura K: Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using H_2^{15}O autoradiography and positron emission tomography, with respect to the dispersion of the input function. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6 (5): 536-545.
- Bol A, Vanmelckenbeke P, Michel C, Cogneau M, Goffinet AM: Measurement of cerebral blood flow with a bolus of oxygen-15-labelled water: Comparison of dynamic and integral methods. *Eur J Nucl Med* 1990; 17 (5): 234-241.
- Kanno I, Lammertsma AA, Heather JD, Gibbs JM, Rhodes CG, Clark JC, et al: Measurement of cerebral blood flow using bolus inhalation of C^{15}O_2 and positron emission tomography: Description of the method and its comparison with the C^{15}O_2 continuous inhalation method. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; 4 (2): 224-234.
- Brix G, Zaers J, Adam LE, Bellemann ME, Ostertag H, Trojan H, et al: Performance evaluation of a whole-body PET scanner using the NEMA protocol national electrical manufacturers association. *J Nucl Med* 1997; 38 (10): 1614-1623.
- Casey ME, Gadagkar H, Newport DA: component based method for normalization in volume PET. *International Meeting on Fully Three-dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine* 1995; 67.
- Bergstrom M, Eriksson L, Bohm C, Blomqvist G, Litton J: Correction for scattered radiation in a ring detector positron camera by integral transformation of the projections. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7 (1): 42-50.

Summary

Development of Method to Estimate Delay Time for Arterial Input Function with [^{15}O]CO $_2$ -PET Study Using Sinogram Data and Attenuation Map

Hiroshi WATABE*, Keiichi MATSUMOTO**, Setsu SAKAMOTO**,
Michio SENDA** and Hidehiro IIDA*

**Department of Investigative Radiology, National Cardiovascular Center Research Institute*

***Department of Image-based Medicine, Institute of Biomedical Research and Innovation*

The difference in tracer arrival times between the external radiation detector and the brain following administration of radioactivity (delay time) must be estimated correctly in order to quantitatively measure regional cerebral blood flow (rCBF) with positron emission tomography and [^{15}O]H $_2\text{O}$ by autoradiographic method. Instead of interavenous injection of [^{15}O]H $_2\text{O}$, bolus inhalation of [^{15}O]CO $_2$ gas is sometimes used to simplify the measurement of rCBF. In the case of [^{15}O]CO $_2$, radioactive gas in mask and nasal cavity contributes large artifact on the sinogram data and it is difficult to estimate delay time from the sinogram data. In this paper, we proposed a new method to estimate the delay time using the sinogram data and the attenuation map (attenuation weighted sinogram method). In the present method, the attenuation map was used to eliminate the effect of the gas outside the brain region from the sinogram data. For the validation of the present method, PET data with

[^{15}O]CO $_2$ (n = 10) were analyzed. Three methods, namely the image method, the sinogram method and the attenuation weighted sinogram method were used to estimate the delay time. The estimated delay times and calculated rCBF images by three methods were compared. Due to the radioactivity outside of the brain, the sinogram method significantly overestimated the delay time and thus underestimated the rCBF value compared with the image base method. On the other hand, there were good agreements between the delay times estimated by the attenuation weighted sinogram method and the image method. The present method can eliminate the effect of the radioactivity outside of the brain on the sinogram data and estimate the delay time accurately and fast enough for clinical use.

Key words: Positron emission tomography, Regional cerebral blood flow, Delay time.