《原　著》

動脈血中分配係数と Well 計測装置のクロスキャリブレーションによる入力関数推定の有効性

―非侵襲的 IMP 脳血流測定法 (QSPECT-DTARG 法，ARG 法) への応用―

飯田　秀博*1　中川原譲二*2　畑澤　順*3　鈴木　倫保*4
高橋　正昭*2　下瀬川恵久*3　白尾　敏之*4　村上　翔太*1
福田　健治*5

要旨　IMP を使った局所脳血流量検査において標準入力関数を体重当たりの投与量で規格化する手法の精度を，国内の 3 施設で得られた 39 例の健常者データベースを対象に検証した．単位体積当たりの放射能 (Bq/m*l*) を呈示する QSPECT で得た画像に対する Well 装置のクロスキャリブレーション (CCF) 値を算出し，全身平均に対する動脈血中放射能濃度の分配定数を求めた．実測した血液 Well 計数率は CCF 値，投与検定量，投与時間，体重に依存したが，これらを考慮して求めた分配定数値 (全症例平均：343.8±65.0) は 3 施設間で有意な差を認めなかった．無採血推定した血液 Well 計数実測値とは約±20% の誤差で一致し，これは過去の単一施設の報告と同程度であった．新規プログラムの利用によって，動脈採血が得られなかった症例，あるいはエラーが疑われた症例の妥当性を確認するために有用であると考えられた．

(核医学 **49**: 49–58, 2012)

はじめに

^{123}I-iodoamphetamine (IMP) は脳血流量測定による核医学診断に広く利用される放射性診断薬である[1]．初回循環率が高いことにより，安静時だけでなく血管拡張時においても局所脳血流量の変化をよく反映して[2]，かつ比較的長く保持されることは，臨床的定量評価に適した特性である．緩やかな洗い出しが認められるが，これは IMP の脳組織への保持を定数としたコンパートメントモデルによってよく説明される[1,3,4]．この動態に基づき，脳虚血性疾患の病態把握を目的にした局所脳血流量の定量化法が提案され[5〜8]，臨床研究に利用されてきた[9〜12]．

これらの方法では，IMP の脳内組織に対する入力関数を推定することが必要であった．入力関数は個々の検査で頻回の動脈採血を行い，脂溶性分画それぞれの放射能濃度の時間変化を計測することで得ることができる[1]．しかしこれらの手順は煩雑であり，かつ手技上の誤差要因となるため臨床利用では望ましくない．Iida らは，IMP の入力関数の形状の個人差があまり大きくないことに注目し，被験者群毎に標準化した形状をデータベース化しておき，一点採血で得た全血放射能濃度で規格化する手法を提案した[5]．この手技の妥当性

*1 国立循環器病研究センター研究所　画像診断医学部
*2 医療法人医仁会 中村記念病院　脳神経外科
*3 大阪大学大学院医学系研究科　核医学講座
*4 山口大学医学部附属病院　脳神経外科
*5 国立循環器病研究センター　脳血管外科
受付：23 年 10 月 13 日
最終稿受付：24 年 1 月 16 日
別刷請求先：吹田市藤白台 5–7–1　(〒 565–8565)
国立循環器病研究センター研究所
画像診断医学部
飯　田　秀　博

は，IMP 投与後に 2 回の SPECT 撮像を行い CBF 値と分布体積 (distribution volume, V_d) 値の両方を算出する IMP-Table-look-up (IMPTLU) 法[5]，1 回の撮像データにおいて V_d 値を仮定して CBF 値を得る IMPARG 法，IMP をおよそ 30 分間隔で 2 回投与しつつ，2 つの SPECT 撮像画像から安静時と血管拡張後の CBF 画像を計算する Dual-Table ARG 法[13] に応用され，それぞれの手法の妥当性が確認された．入力関数の個人差の影響を最小化するべく規格化の時刻と SPECT 撮像時刻の最適化を行うことで，安静時 CBF 値においてはおよそ±10% 以下の偏差で定量評価できることが示されている[14]．Population 毎に入力関数を設定して最小の採血データで規格化する方法は他の SPECT 検査[15] や FDG を使った PET 検査[16,17] にも応用され，その妥当性と有効性が示されている．

小倉らは[18]，IMP の入力関数を 50 例の症例で実測して詳細を検討したところ，入力関数の形状においては個人差がきわめて少なく，一点採血で規格化した入力関数を用いて IMPARG 法および DTARG 法により計算した CBF 値は，喫煙の有無，心疾患の有無，肺疾患の有無，体重，投与量などにかかわらず，実測した入力関数を用いて計算した値によく一致することが示された．栗栖らも，この手技を 2 回投与プロトコルに応用することの妥当性を確認している[18,19]．また，これらの研究では入力関数の絶対値は投与量に比例して上昇し，体重にほぼ反比例して減少していたことから，体重当たりの投与量で標準入力関数を規格化する可能性についても検討された．しかし，一点採血に基づく手法では±10% 程度の精度で CBF 定量評価が行える一方，体重当たりの投与量を利用する方法ではおよそ±20% 程度の精度限界があった．しかし，1 回とはいえ動脈採血を行わずにある程度の定量診断が可能である点は臨床検査実施のなかで大きな利点である．しかし，この換算係数は SPECT 装置や Well カウンタに依存するためそのままでは汎用化できない．同一の換算係数を施設を超えて利用するための理論整備と検証が必要である．

近年 Iida らのグループは，既存の SPECT 装置を使って定量機能画像の定量化を行うプログラムパッケージ (QSPECT DTARG 法パッケージ) の開発に成功した．従来から誤差要因とされてきた吸収と散乱を補正する方法のプログラム化を行うことで，真の放射能濃度を正確に再現する画像が得られる[20〜22]．今までに，局所脳血流量[23] や血管反応性[7,13]，種々の神経受容体結合能[24〜26] や心筋血流量[20,27〜29] などの機能画像の定量化に貢献し，かつ施設や装置を超えた再現性が得られていることを確認した[13,30]．またこのプログラムパッケージでは，得られる画像の単位が Bq/m*l* に換算されている点が今までの SPECT にはなかった進歩である[13]．Well カウンターで計測した血中濃度放射能カウント値も cross-calibration factor (CCF) 値を使って Bq/m*l* の単位に換算できることを意味する．すなわち QSPECT の利用によって，複数の施設で得られた血液カウント値を直接比較することができるようになった．

本研究の目的は，予め得られた標準入力関数を体重当たりの投与量で規格化する手法を実用化し，異なる SPECT 撮像環境の中でも矛盾しない結果を提示することを確認することである．体重当たりの投与量から推定した全血放射能濃度が一点採血で得た値とどの程度一致するかを確認することも本研究の課題である．これにより，IMPARG 法および IMP DTARG 法の無採血化を図った場合の問題と限界を明らかにすることを目論んだ．

理　論

検査に利用する IMP シリンジは検査日の正午に検定量に一致するように供給される．静脈投与する IMP の放射能量 (Bq) は検定時刻からの放射線減衰を考慮して以下の式で計算される：

IMP 投与放射能量 (Bq)

$$= \text{検定 Bq 数} \cdot \exp\left[-\frac{\text{検定時刻からの経過時間}}{(0.693147/13.2\ \text{時間})}\right] \quad ①$$

SPECT 画像に対する Well カウンタの計数効率，CCF 値は，一様円筒ファントムを SPECT 撮像し，その画像から，減衰の影響を考慮しつつ以下の式で得られる．

$$\mathrm{CCF} = \frac{\text{Well カウンタで計測した試料の計数率}}{\text{SPECT 画像画素値}} \quad ②$$

ここで両者の計数値は SPECT 撮像開始時刻に減衰補正がなされている．また QSPECT プログラムでは Becquerel Calibration Factor (BCF)[13] の手順によって画像画素値は Bq/m*l* の単位を有するので，CCF 値は Well カウンタ装置の絶対感度，すなわち単一放射性崩壊の検出確率を示す．したがって IMP 検査において得られる動脈血中放射能計数率 (単位：cps/g) を CCF で除し，血液密度を考慮すると血液中の放射能濃度 (Bq/m*l*) が得られる．

放射能の検定量 (Bq 数) に減衰を考慮し，これを体重 M (kg) の被験者に投与すると全身体重当たりの放射能量平均値は以下のように表せる：

全身体重当たりの平均放射能濃度 (Bq/kg)

$$= \frac{\text{検定 Bq 数} \cdot \exp\left[-\dfrac{\text{検定時刻からの経過時間}}{(0.693147/13.2\ \text{時間})}\right]}{\text{体重 kg}} \quad ③$$

IMP 投与後の血液中の放射能濃度は全身体重当たりの平均値よりも高く，この比例定数を分配定数 (A) とすると，A 値は次式で表される．

$$\mathrm{A} = \frac{\text{血液中の放射能濃度 (Bq/m}l\text{)}}{\text{計算された全身体重当たりの放射能濃度 (Bq/kg)}} \quad ④$$

ここで血液中の放射能濃度 (Bq/m*l*) は，血液密度 (およそ 1.06 g/m*l*)を考慮しつつ Well で計測された計数率濃度 (cps/g) を CCF 値で除して得ることができる．分配定数 A 値は SPECT 装置，Well 装置，などに依存せずに一定であると予想される．代表的な A 値を算出しておけば各施設で体重当たりの投与量から動脈血中放射能濃度 (Bq/m*l*) を概算することが可能であり，さらに血液の密度を考慮し，かつ CCF 値で除することで動脈採血の手順を排除しつつ，Well カウンタによる血中放射能計数率 (cps/g) を推定することができる：

Well カウンタによる血中放射能濃度 (cps/g)

$$= \frac{\mathrm{A} \times \text{計算された全身体重当たりの放射能濃度 (Bq/kg)}}{\mathrm{CCF}}$$

対象と方法

対象

医療法人医仁会中村記念病院，大阪大学医学部附属病院，および山口大学医学部附属病院の 3 施設において，Dual-Table ARG 法の健常者データベースを作成することを目的に施行して得られた SPECT 検査データを対象にした．検査は QSPECT

Table 1　Study conditions at three institutions

Institution	SPECT camera	Collimator	1)Becquerel Calibration Factor (BCF)	2)Well/SPECT Cross-Calibration Factor (CCF)	# of subjects	3)Age (year old)	Weight (kg)	4)Administration dose of acetazolamide (mg/kg)	$PaCO_2$ (mmHg)	Hct (%)
N	TOSHIBA GCA9300	LMEHR fanbeam (N2)	72281	0.614	N＝20 (M＝7, F＝13)	56.4±4.4	61.1±10.6	15.0	38.6±5.9	37.5±4.6
O	SIEMENS Symbia	LMEGP parallel beam	87956	0.799	N＝9 (M＝4, F＝5)	63.9±2.5	57.4±7.8	17.8±2.4 (fixed at 1000 mg)	38.5±3.7	39.7±1.2
Y	TOSHIBA GCA9300	LESHR fanbeam (N1)	112419	0.995	N＝5 (M＝2, F＝3)	54.2±7.3	58.4±7.5	17.0	36.3±0.8	37.9±1.6
total	–	–	–	–	N＝34 (M＝13, F＝21)	58.0±5.8	59.7±9.7	16.0±1.8	38.3±5.2	38.7±3.7

Dual-Table ARG 法プロトコルに基づき，合計 39 名の被験者を対象に行われた．検査は各施設の倫理委員会の承認されたプロトコルに従って実施され，全例インフォームドコンセントは同意文書をもって行われた．また集約解析は各施設の同意を得て，かつ国立循環器病研究センター倫理委員会の承認のもとに行われた．全例，虚血性脳疾患の履歴を有さず，血液検査・生化学検査にて異常を認めない．また脳 MRI 撮像を行いラクナ梗塞を含む脳梗塞の所見がないことを確認した．年齢，体重，動脈血中二酸化炭素分圧 ($PaCO_2$) 値，ヘマトクリット (Hct) 値に有意差はなかった (Table 1).

検査に利用した SPECT 装置は 2 社，2 機種であり，3 施設ではすべて異なるコリメータを利用した．使用した装置，コリメータ，BCF 値，CCF 値を Table 1 に示す．高解像度コリメータを利用した施設 C では，検出感度の逆数に比例する BCF が高値を示した．Well カウンタはすべての施設で NaI 井戸型装置であり，CCF 値はほぼ一定の値であった．

ファントム実験 (BCF 値，CCF 値の計測)

臨床検査に先立ち，予め定められたプロトコルに基づいて Becquerel calibration factor (BCF) 値と cross-calibration factor (CCF) 値を実測するファントム実験を行った．臨床検査用の 111 MBq 検定量の IMP 注射筒 (パーヒューザミン ㊟, Nihon Medi Physics, Tokyo, Japan) を使った．この放射能量のロット間の再現性は 5% 以下であるとされる (Private communication, Nihon Medi Physics, Tokyo, Japan). 一連の SPECT 撮像を，実効的な放射能量が 25 MBq 以下になり SPECT 装置の数え落としの影響が無視できるようにするため[31]，検定日の翌日の午後に行った．

注射筒を発泡スチロールの中に固定し，およそ 10 分間の SPECT 撮像を行った．画像再構成を行い，再構成画像上で注射筒全体を囲む関心領域を設定し，真の放射能量との比から BCF 値を得た．BCF 値を QSPECT 画像再構成に組み込むことによって SPECT 再構成画像の画素値は Bq/m*l* に換算した．収集時間で規格化されるのみならず，収集プロジェクション数，マトリックスサイズ，計測時間，ズームファクタ，などに依存しないことはすでに確認されている[13]．検定時刻からの減衰によって推定した放射能量を有する注射筒を SPECT 撮像し，再構成画像において注射筒を含む関心領域全体の計数率を放射能量で除した較正ファクタが BCF 値である．この較正計数を再構成画像に乗ずることで，画素値が SPECT 装置，コリメータに依存しない Bq/m*l* の単位を有するような画像を得た．

CCF 値は，上記 BCF 測定で利用した注射筒中の放射能全量を内径 16 cm，高さ 15 cm，内容積 3,016 m*l* の一様の円筒ファントムに封入して攪拌し，これを SPECT 撮像して得た．すなわちファントムを 28 分間 SPECT 撮像し，その後に内溶液を採取し Well カウンタで計測し，SPECT 撮像開始時に減衰補正を行った後に，第 ② 式に基づいて CCF 値を得た．

動脈血中放射能濃度の計測

各施設において，健常者を対象に DTARG プロトコルに基づく検査が行われた．IMP 投与のおよそ 10 分後に動脈採血を行い，その全血中放射能濃度を計測した．一方，実効的な IMP 投与放射能量を第 ① 式に基づき計算し，また被験者の体重で除して体重当たりの実効放射能投与量，すなわち放射能量の全身平均を第 ③ 式に基づいて計算した．一方，実測された動脈血中放射能計測値 (cps/g) を CCF 値で除して，血中放射能濃度 (Bq/m*l*) を計算した．これを第 ④ 式に代入して IMP 放射能の血液―全身分配定数，すなわち A 値を得た．

データ解析

IMP 放射能の血液―全身分配定数すなわち A 値について，施設毎に平均値を計算し，施設間の有意差の有無を検定した．得られた A 値の全症例平均値を計算し，この値を第 ③ 式により得られる体重当たりの放射能量に乗じて動脈血中放射能濃度 (Bq/m*l*) を計算した．この値にさらに CCF 値を乗じて，動脈血 Well 計測値 (cps/g) を算出し，

Table 2
Results of A values (the arterial blood-to-the whole body partition coefficient of radioactivity concentration for ^{123}I-iodoamphetamine) defined by the equation 4 in the text. The results indicated that the arterial blood concentration at approximately 10 min after IMP administration is approximately 340 times higher than the whole-body average, with a standard deviation of approximately 20%. Of the note is that no significant difference was observed among the three institutions despite different system configurations including SPECT and well counter devices.

Institution	Partition Coefficient (A)
N	333.1±70.4
O	360.2±53.3
Y	365.4±54.9
Total	343.8±65.0

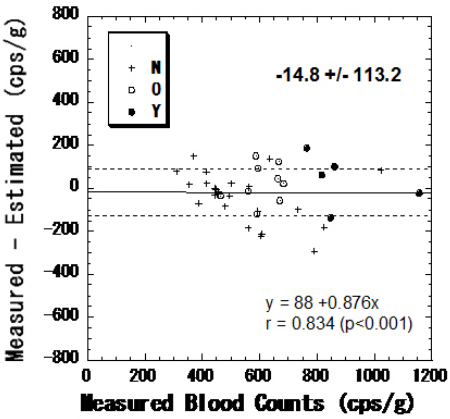

Fig. 1 Bland-Altman plot showing the difference versus measured the arterial blood radioactivity concentration obtained with the well counter installed at each institution. No significant bias was detector between the measured and estimated blood concentrations, namely averaged difference; −14.8 cps/g, standard deviation; 113.2 cps/g. Pearson's regression analysis demonstrated significant correlation between the measured and estimated blood concentrations ($p<0.001$).

Figure 2A

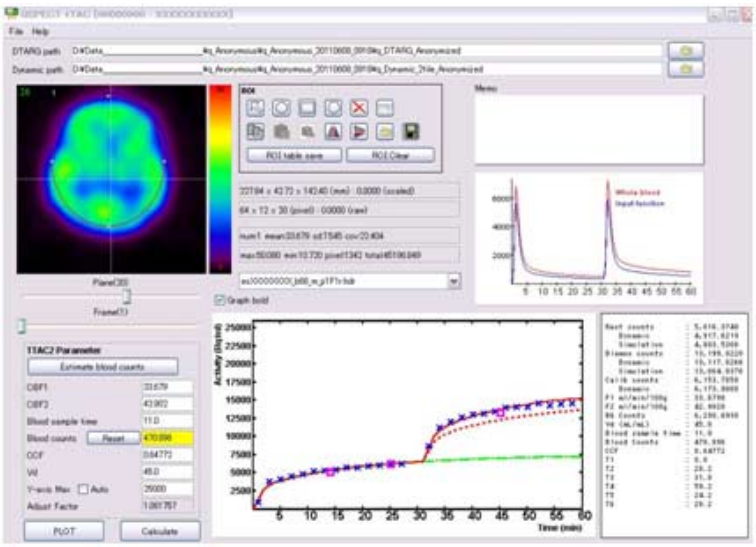

Figure 2B

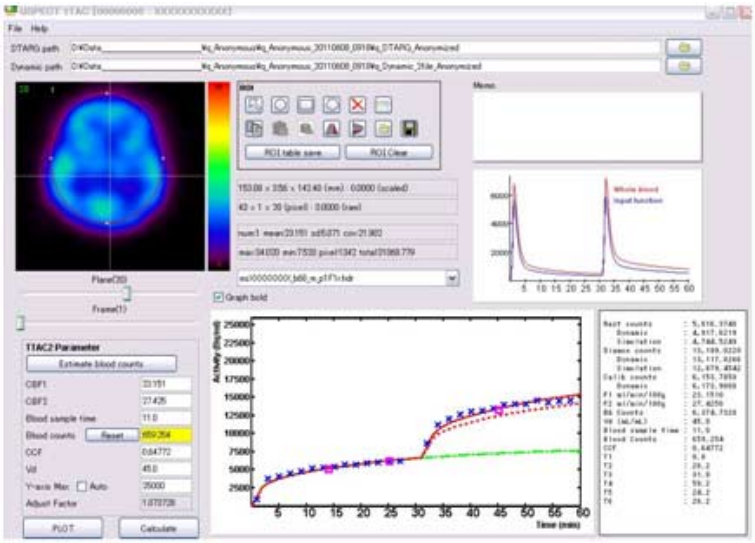

Figure 2C

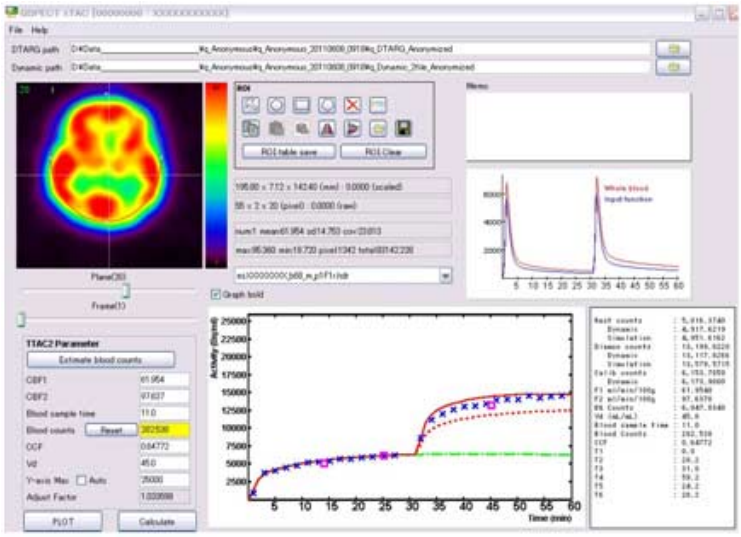

Fig. 2 Figure 2A: An example of a newly developed user interface to confirm the adequacy of a non-invasively estimated arterial input function in the Dual-Table ARG protocol for rest- and acetazolamide-CBF assessment. First, rest- and acetazolamide-CBF images are calculated using the parameters defined from the effective administration dose divided by the body weight (kg). Second, a time-activity curve (TAC) is generated for a given region-of-interest (ROI), and is superimposed with the measured TAC, in which three TACs are simulated, by assuming (a) only single injection with constant CBF at rest, (b) dual administration but with constant CBF at rest, and (c) rest- and acetazolamide-CBFs with dual administration. In case of error in the scaling factor of ＋40% and －40%, disagreement of TAC is visible as shown in the Figure 2B and 2C, respectively.

実測した Well 計数値と比較した．

臨床応用として Dual-Table ARG 法の応用例を示す．統計量は平均値と標準偏差値で記載した．群間比較には Student-t 検定を使い，対あるいは非対を適宜仮定し，かつパラメトリック検定を採用した．危険率 $p<0.05$ を有意な差の境界値とした．2 群間の比較には Bland-Altman plot を利用し，かつ 2 変量の相関の有無には Pearson の検定を利用した．

結　　果

動脈血液―全身 IMP 放射能分配定数，A 値の施設間比較，および総平均の結果を Table 2 に示す．施設間で有意な差を認めず，全体で 343.8±65.0 であった．

ここで得た A 値 (343.8) をもとに，体重当たりの実効投与量と CCF 値を使って計算した Well 計測の推定値との比較 (Bland Altman plot) を Fig. 1 に示す．Well 計測の推定値はそれぞれの施設で実測値と一致していた．また，ほぼ同等の揺らぎを有し，値依存性はなく，かつ有意 ($p<0.001$) に相関した．

この結果をもとに作成した Dual-Table ARG 法解析プログラムのユーザーインターフェースと解析の一例を Fig. 2 に示す．体重当たりの投与量で入力関数を規格化し，Dual-Table ARG 法で安静時および Diamox 負荷後の局所脳血流量画像を計算した．動脈血液カウント値を±40% 変動させた結果と比べると，局所放射能濃度曲線がよりよく再現していることが明らかである．ユーザーインターフェースでは関心領域を設定し，その領域の安静時および負荷後の局所脳血流量値から局所脳放射能濃度曲線を発生させ，実測曲線との一致を確認することで当該手法の妥当性を確認するものである．採血計数値が大きく外れると画像解析に矛盾が生じるため局所放射能濃度曲線に不一致が確認できる．

考　　察

本検討の目的は，体重当たりの投与量から血液カウント数値を推定することであり，施設と装置環境に依存しないことを確認することであった．各施設の Well 検出器の絶対感度を仮定する必要があるが，QSPECT 再構成で画像を得ると SPECT 画像は Bq/m*l* の単位に精度よく規格化されているので，改めてこの計測を行わなくとも SPECT 画素値に対する Well カウントの相対換算係数，すなわち CCF 値を利用することが可能であった．この結果 A＝343.8 の換算係数が得られた．三つの施設間でこの換算係数には有意な差が認められずこの施設間での矛盾はない．推定された血液カウント値の平均値は過去の報告と同様におよそ 20% の揺らぎで実測値に一致し，かつ施設間の有意な差を認めなかった．

IMPARG 法，IMPTLU 法，IMP Dual-Table ARG 法で採用している一点動脈採血血液中の放射能濃度を用いて標準 (population-based) 入力関数を規格化する手法において，この血中放射能濃度を無採血で推定する手法は臨床診断法としては魅力的である．しかしおよそ 20% の偏差は，一点採血で規格化する際の誤差 (およそ 7%) と比べると有意に大である．さらに局所脳血流量を計算する際にはさらに誤差が拡大する．過去の検討によると 20% の偏差は，IMPARG 法で計算された脳血流量定量値の±30–40% 程度の誤差に匹敵し，これは日常の診療には受け入れがたい程度である．しかし採血手技やカウント計測において手技上のエラーのために定量解析ができなくなったような場合に本換算式にておおよその血液カウント値のおよその値を推定することが可能である．また大きなエラーがないことを確認するためにも本換算式は有用である可能性がある．日常の臨床にこの手法を利用するためには，個人間の誤差をよく説明できる数理モデルの開発が望まれる．たとえば初回循環時に肺に蓄積される分画や，腎からの排泄や肝への蓄積などの個人差を組み込むことで精度が向上する可能性も期待できる．一方，Fig. 2 に示したように脳放射能濃度曲線の一致から，入力関数の校正におけるある程度の誤差は修正できる可能性も示唆されている．これらの可能性と限界

について，さらに慎重な検討が必要である．

すでに過去の検討[5,6,14,18,19] で明確に示した通り，入力関数の形状は喫煙，心疾患，肺疾患に依存せず，最適化された一点採血と SPECT 撮像のプロトコルにおいては，これらの因子を考慮しても当該手法の誤差の改善は期待できない．しかし IMP の体内動態のうち吸収，排泄，の個人差に依存して，入力関数の絶対値には差が認められる可能性がある．今後 QSPECT プログラムと，今回開発したユーザーインターフェースを利用して，そのような系統的な誤差があり得るのか否かを検証することが望まれる．

推定した全血当たりの採血放射能カウント値の一致において施設間再現性を確認した．これは QSPECT 画像再構成プログラムが提供する画像が機種やコリメータなどに依存せず正確に放射能濃度 (Bq/m*l*) を呈示していることに基づくもので，プログラムが採用している輪郭抽出吸収補正法[32]，Transmission-dependent convolution subtraction 散乱線補正法[33] の妥当性を示す．またデータ収集時間，プロジェクション数，マトリックス数，ズームファクタ，検出器の数など定量値に影響を与える因子をよく補正していることも示す．

本検討で記載した第 ③ 式は体重当たりの平均 Bq 数を示す．すなわち Bq/kg を与えるこれに対して換算係数 (A 値) は，全身の中で血液に分配される分画に，さらに m*l* 当たりに換算する定数を乗じたものである．よって A の単位は無次元である．

IMP は SPECT 製剤の中でも真の局所脳血流量によく比例して脳に蓄積し，定量化に適した放射性診断薬剤とされる．すでに脳虚血性疾患をはじめとした種々疾患の病態生理の研究だけでなく，脳虚血の重症度診断，特に予後予測や血流再開治療の適用診断など，日常の臨床診断にも利用されている．IMPARG 法および Dual-Table ARG 法は，十分な再現性と定量精度を確保しつつ，最小限の手順で安静時および血管拡張時の局所脳血流量の定量診断を実現することを目的として開発された．すでに施設内での再現性が良好であること，装置や施設を超えて一定した値が得られること，また PET ともよく一致する結果が得られることなどが複数の研究によって確認されている．この画像再構成プログラムと IMPARG 法および IMP DTARG 法を組み合わせた汎用プログラムパッケージは，2011 年 12 月までに 170 の臨床施設で臨床利用され，合計 3 万件を超える臨床診断に貢献してきた．無採血定量化への期待は大きく，当該報告で検討した手法の精度向上に向けて，小倉らの行った検討以上の大規模なデータベースの構築が必要である．本研究で新規に開発したユーザーインターフェースソフトを利用して，施設を超えた大規模な検討と，このデータに基づいて，上で述べたような個人間の誤差を最小化する手法開発と検証が望まれる．

結　論

体重当たりの実効投与量で標準入力関数を規格化する手法は，過去の報告と同様に誤差が大きく (約 20%) さらなる検討が必要とされた．しかし動脈採血が得られなかった症例，あるいはエラーが疑われた症例の定量精度の妥当性を確認する目的には有用であると示唆された．また，施設を超えた再現性の確保が確認され，今後大規模なデータベース構築に基づく無採血定量に向けた手法の改良が可能である．

文　献

1) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[^{123}I]iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* 1982; 23: 196–203.
2) Iida H, Akutsu T, Endo K, et al: A multicenter validation of regional cerebral blood flow quantitation using [^{123}I]iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 781–793.
3) Yokoi T, Iida H, Itoh H, Kanno I: A new graphic plot analysis for cerebral blood flow and partition coefficient with iodine-123-iodoamphetamine and dynamic SPECT validation studies using oxygen-15-water and PET. *J Nucl Med* 1993; 34: 498–505.
4) Yokoi T, Iida H, Kanno I: A comparative study of three fast algorithms to estimate cerebral blood flow and dis-

tribution volume using N-isopropyl-p-[^{123}I]iodoamphetamine and two SPECT scans. *Phys Med Biol* 1995; 40: 1499–1515.
5) Iida H, Itoh H, Munaka M, et al: A method to quantitate cerebral blood flow using a rotating gamma camera and iodine-123 iodoamphetamine with one blood sampling. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 1072–1084.
6) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 1994; 35: 2019–2030.
7) Kim K, Watabe H, Hayashi T, et al: Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose ^{123}I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage* 2006; 46: 689–696.
8) Nishizawa S, Iida H, Tsuchida T, Ito H, Konishi J, Yonekura Y: Validation of the dual-table autoradiographic method to quantify two sequential rCBFs in a single SPET session with N-isopropyl-[^{123}I]p-iodoamphetamine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 943–950.
9) Hatazawa J, Iida H, Shimosegawa E, Sato T, Murakami M, Miura Y: Regional cerebral blood flow measurement with iodine-123-IMP autoradiography: normal values, reproducibility and sensitivity to hypoperfusion. *J Nucl Med* 1997; 38: 1102–1108.
10) Hayashida K, Fukuchi K, Hasegawa Y, Kume N, Cho IH, Nishimura T: Viable tissue in an area of severely reduced perfusion demonstrated with I-123 iomazenil brain SPECT imaging of benzodiazepine receptors. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 576–578.
11) Hayashida K, Tanaka Y, Hirose Y, et al: Vasoreactive effect of acetazolamide as a function of time with sequential PET ^{15}O-water measurement. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 1047–1051.
12) Ogasawara K, Ito H, Sasoh M, et al: Quantitative measurement of regional cerebrovascular reactivity to acetazolamide using ^{123}I-N-isopropyl-p-iodoamphetamine autoradiography with SPECT: validation study using $H_2{}^{15}O$ with PET. *J Nucl Med* 2003; 44: 520–525.
13) Iida H, Nakagawara J, Hayashida K, et al: Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose ^{123}I-iodoamphetamine. *J Nucl Med* 2010; 51: 1624–1631.
14) 飯田秀博，中澤真弓，上村和夫: ^{123}I-IMP を用いた SPECT 1 回スキャンと 1 回採血による局所脳血流量の測定——統計的誤差要因の解析と最適な SPECT スキャン中心時刻に関する検討——[Quantitation of regional cerebral blood flow using ^{123}I-IMP from a single SPECT scan and a single blood sampling—analysis on statistical error source and optimal scan time]．核医学 1995; 32: 263–270.
15) Onishi Y, Yonekura Y, Nishizawa S, et al: Noninvasive quantification of iodine-123-iomazenil SPECT. *J Nucl Med* 1996; 37: 374–378.
16) Eberl S, Anayat AR, Fulton RR, Hooper PK, Fulham MJ: Evaluation of two population-based input functions for quantitative neurological FDG PET studies. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 299–304.
17) Takikawa S, Dhawan V, Spetsieris P, et al: Noninvasive quantitative fluorodeoxyglucose PET studies with an estimated input function derived from a population-based arterial blood curve. *Radiology* 1993; 188: 131–136.
18) 小倉利幸，瀧川修吾，斉藤久寿，中澤真弓，志田原美保，飯田秀博: N-isopropyl-p[^{123}I]iodoamphetamine 脳血流量定量検査における標準入力関数利用の妥当性と規格化法の最適化について[Validation and optimization of the use of standardized arterial input function in N-isopropyl-p[^{123}I]iodoamphetamine cerebral blood flow SPECT]．核医学 1999; 36: 879–890.
19) 栗栖　麗，小倉利行，瀧川修吾，斉藤久寿，中澤真弓，飯田秀博: ^{123}I-IMP を用いた Split-Dose 法における標準入力関数の推定とキャリブレーションの最適化．核医学 2002; 39: 13–20.
20) Iida H, Shoji Y, Sugawara S, et al: Design and experimental validation of a quantitative myocardial ^{201}Tl SPECT system. *IEEE Trans Nucl Sci* 1999; 46: 720–726.
21) Narita Y, Eberl S, Iida H, et al: Monte Carlo and experimental evaluation of accuracy and noise properties of two scatter correction methods for SPECT. *Phys Med Biol* 1996; 41: 2481–2496.
22) Narita Y, Iida H, Eberl S, Nakamura T: Monte Carlo evaluation of accuracy and noise properties of two scatter correction methods for ^{201}Tl cardiac SPECT. *IEEE Trans Nucl Sci* 1997; 44: 2465–2472.
23) Iida H, Narita Y, Kado H, et al: Effects of scatter and attenuation correction on quantitative assessment of regional cerebral blood flow with SPECT. *J Nucl Med* 1998; 39: 181–189.
24) Fujita M, Ichise M, Zoghbi SS, et al: Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 174–177.
25) Fujita M, Varrone A, Kim KM, et al: Effect of scatter correction on the compartmental measurement of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptors using [^{123}I]epidepride SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 644–654.
26) Kim KM, Varrone A, Watabe H, et al: Contribution of scatter and attenuation compensation to SPECT images of nonuniformly distributed brain activities. *J Nucl*

Med 2003; 44: 512–519.
27) Iida H, Eberl S: Quantitative assessment of regional myocardial blood flow with thallium-201 and SPECT. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 313–331.
28) Iida H, Eberl S, Kim KM, et al: Absolute quantitation of myocardial blood flow with (201)Tl and dynamic SPECT in canine: optimisation and validation of kinetic modelling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 896–905.
29) Iida H, Hayashi T, Eberl S, Saji H: Quantification in SPECT cardiac imaging. *J Nucl Med* 2003; 44: 40–42.
30) 飯田秀博，中川原譲二，松田博史，他: SPECT 画像再構成・画像処理の標準化とその評価に関する研究．核医学 2009; 46: 109–111.
31) 松本政典，古嶋昭博，勝田　昇，他: ガンマカメライメージングにおける数え落としの発生に関する研究．医学物理学 2000; 20: 316–319.
32) Hudson HM, Larkin RS: Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging* 1994; 13: 601–609.
33) Meikle SR, Hutton BF, Bailey DL: A transmission-dependent method for scatter correction in SPECT. *J Nucl Med* 1994; 35: 360–367.

Summary

Estimation of the Arterial Blood Radioactivity Concentration Using the Whole Body-to-Arterial Blood Partition Coefficients and the Cross-Calibration Factor in ^{123}I-Iodoamphetamine SPECT —Towards a Noninvasive Clinical Protocol with the QSPECT-DTARG Method

Hidehiro Iida[1], Jyoji Nakagawara[2], Jun Hatazawa[3], Michiyasu Suzuki[4], Masaaki Takahashi[2], Eku Shimosegawa[3], Toshiyuki Shirao[4], Shouta Murakami[1] and Kenji Fukuda[5]

[1] *Department of Investigative Radiology, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute*
[2] *Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital*
[3] *Department of Nuclear Medicine and Tracer Kinetics, Osaka University Graduate School of Medicine*
[4] *Department of Neurosurgery and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University School of Medicine*
[5] *Department of Cerebrovascular Surgery, National Cerebral and Cardiovascular Center*

The aim of this study is to develop a non-invasive procedure for quantitative assessment of regional cerebral blood flow using IMP and SPECT. A technique to utilize a population-based standardized arterial input function has been evaluated for the normal data base obtained from 3 institutions, which employed different SPECT device configurations. In total, data from 39 subjects were analyzed. Due to the unique feature of the QSPECT reconstruction software program, images are quantitative providing units of Bq/m*l*. Thus, the well counter values can be converted to absolute radioactivity concentration. The blood-to-whole-body average partition coefficient was 343.8±65.0 and did not show significant difference among the three institutions. The estimated blood counts agreed with those assessed by the well counter in all institutions, thus the arterial input function can be estimated with the unique conversion factor for all institutions. This feature may allow a large scale multi-center investigation, which may contribute to improve the non-invasive protocol.

Key words: Regional cerebral blood flow, non-invasive technique, SPECT, Quantitation, Arterial input function.

Table 1 Study conditions at three institutions.

Institu- SPECT camera Collimator 1)Becquerel Calibration Factor (BCF) 2)Well/SPECT Cross-Calibration Factor (CCF) # of subjects 3)Age (year old) Weight (kg) 4)Administration dose of acetazolamide (mg/kg) $PaCO_2$ (mmHg) Hct (%)
tion
N TOSHIBA GCA9300 LMEHR fanbeam (N2) 72281 0.614 N=20 (M=7, F=13) 56.4±4.4 61.1±10.6 15.0 38.6±5.9 37.5±4.6
O SIEMENS Symbia LMEGP parallel beam 87956 0.799 N=9 (M=4, F=5) 63.9±2.5 57.4±7.8 17.8 ±2.4 (fixed at 1000 mg) 38.5±3.7 39.7±1.2
Y TOSHIBA GCA9300 LESHR fanbeam (N1) 112419 0.995 N=5 (M=2, F=3) 54.2±7.3 58.4±7.5 17.0 36.3±0.8 37.9±1.6
total - - - - N=34 (M=13, F=21) 58.0±5.8 59.7±9.7 16.0±1.8 38.3±5.2 38.7±3.7

Table 2

Results of A values (the arterial blood-to-the whole body partition coefficient of radioactivity concentration for 123I-iodoamphetamine) defined by the equation 4 in the text. The results indicated that the arterial blood concentration at approximately 10 min after IMP administration is approximately 340 times higher than the whole-body average, with a standard deviation of approximately 20%. Of the note is that no significant difference was observed among the three institutions despite different system configurations including SPECT and well counter devices.

Institution Partition Coefficient (A)
N 333.1±70.4
O 360.2±53.3
Y 365.4±54.9
Total 343.8±65.0