

《原 著》

シングルフォトンエミッショントモグラフ (SPECT) を用いた 局所脳血流量の定量測定における誤差要因の評価 ——部分容積効果の影響と有限な初回循環透過率の影響——

飯田 秀博* 成田雄一郎* Babak A. ARDEKANI* 畑澤 順*
中澤 真弓** 菅野 巍* 上村 和夫*

要旨 2種の数値脳ファントムを用い、局所脳血流量測定における、SPECTの有限な空間分解能に起因する部分容積効果および使用するトレーサの有限な初回循環透過率に関する誤差解析を行った。部分容積効果に関しては、(1)マイクロスフェアモデル、(2)内頸動脈瞬時投与クリアランス法、(3)¹²³I-IMP 静注一回スキャン一回採血法 (IMP-ARG 法)、(4)¹³³Xe 静注 Kanno-Lassen 法の4つのトレーサ解析モデルに対して行った。有限な空間分解能により、灰白質領域の放射能濃度は過小評価し、一方白質および脳髄液領域の放射能濃度は過大評価した。初回循環透過率が有限なトレーサを使用した血流量測定では、虚血周辺域でのコントラストが低下し、血流量低下領域を過小評価することが示された。使用するトレーサおよび解析モデルにより血流量値に含まれる誤差は大きく異なるため注意を要する。

(核医学 32: 155-162, 1995)

I. はじめに

シングルフォトンエミッション CT (SPECT) は、体内の放射能濃度分布を断層画像として描出し、種々の生理的機能画像を得ることができる。¹³³Xe, N-isopropyl-p-[¹²³I]-iodoamphetamine (¹²³I-IMP), ^{99m}Tc-hexamethyl-propyleneamine oxime (^{99m}Tc-HMPAO), ^{99m}Tc-biscate (^{99m}Tc-ECD) 等は、局所脳血流量画像の測定に広く使われている。これらの薬剤を投与して得た放射能濃度分布画像に対して、数学的モデルに基づいた解析を行うこと

で、局所脳血流量の定量画像を計算することも可能である¹⁻⁶。ただし、使用する薬剤の性質の違い故に、それぞれ適切なモデルが選択される。

本研究では、上記4つの薬剤を用いた局所脳血流量の定量において、SPECTの有限な空間分解能の与える影響 (部分容積効果) を評価した。それぞれのトレーサ解析モデルにおいて血流量値の誤差がどのようにモデルに依存するか検討した。さらに、使用する薬剤は1回循環すべて脳組織に捕獲されることが理想であるが (初回循環透過率)，一般にはこれは成り立たない。この有限な初回循環透過率の影響も評価した。

II. 方 法

局所脳血流量画像の計算

本研究では、以下の4つの血流計算モデルに対して、評価を行った。すなわち、マイクロスフェアモデル^{7,8)}、¹³³Xe 内頸動脈瞬時注入クリアラン

* 秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部

** 日本メジフィジックス株式会社学術部

受付：6年9月12日

最終稿受付：6年11月30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

飯 田 秀 博

スモデル¹⁾, ^{133}Xe 早期画像(Kanno-Lassen)法²⁾, さらに ^{123}I -IMP静注1回スキャン(IMP-ARG法)³⁾である。マイクロスフェア法に関しては、トレーサーが完全に脳組織に捕獲され、組織からの洗いだしがないとし、局所脳血流量、 f 、を次式で得た。

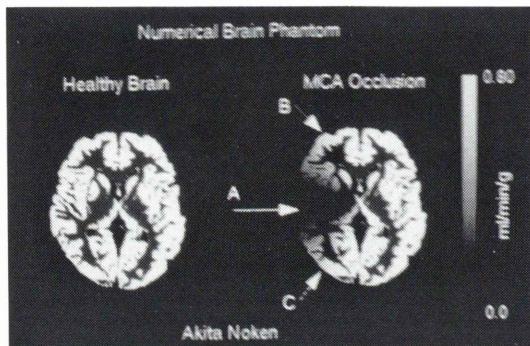


Fig. 1 Two numerical brain phantoms which were used in the simulation study. The left phantom simulates the normal brain, and the right the diseased brain with middle-carotid-artery (MCA) occlusion. In the normal brain phantom, regional blood flow was assumed to be constant in each of the gray matter and white matter components. In the MCA occlusion phantom, regional blood flow decreases linearly from B to A (shown by arrows), and increases linearly from A to C.

$$f = \frac{C_i(t)}{\int_0^t C_a(s) \cdot ds} \quad (1)$$

ここで、 $C_i(t)$ は時刻 t における局所脳放射能濃度、 $C_a(s)$ は入力関数である。

^{133}Xe 内頸動脈瞬時注入クリアランス法においては、時刻 t に、トレーサーの供給があったとし、その後のクリアランス曲線を次式でフィットした。

$$C_i(t) = C_i(0) \cdot e^{-\frac{t}{p}} \quad (2)$$

ここで、 $C_i(0)$ は時刻ゼロにおける局所脳放射能濃度(初期値)、 p は ^{133}Xe の脳/血液分配定数である。フィットにより、 f/p 値が求められるので、 p 値を一定値に仮定することにより、 f 値を得た。

^{133}Xe 静注早期画像法(Kanno-Lassen法)については、Kanno らの文献²⁾に従った。この方法では、原法に従い、域値を与えることで、頭蓋外の放射能濃度(したがって脳血流量値)を強制的にゼロにした。

^{123}I -IMP静注1回スキャン1回採血法(IMP-ARG法)に関しては、時刻 t の局所脳放射能濃度を2コンパートメントモデルで記述し、 ^{123}I -IMPの局所分布体積(V_d 値)を仮定することで、テーブルルックアップの手続きで局所放射能濃度を求めた⁶⁾。

Table 1 Summary of effects of limited spatial resolution of SPECT scanner on calculated quantitative cerebral blood flow images for 4 tracer kinetic models; microsphere, ^{133}Xe -clearance, Kanno-Lassen, and IMP-ARG techniques

	Microsphere	Clearance	Kanno-Lassen (early picture)	IMP-ARG
Gray matter CBF	↓	→	↑	↓ (almost same magnitude as microsphere)
White matter CBF	↑	↑↑	↑↑	↑ (almost same magnitude as microsphere)
Size of gray matter	↓	↑↑	↑	↓
Size of white matter	→	↓	↓	→

Fig. 2 Effects of limited spatial resolution on the calculated rCBF images for various tracer kinetic models which are often used for quantitative measurement of regional cerebral blood flow with use of SPECT. Functional rCBF images are displayed for full-width at half maximum (FWHM) of 4, 7, 12 and 20 mm. MS denotes the conventional microsphere model, Clearance corresponds to the intra-carotid bolus injection technique, K-L the Kanno-Lassen technique, and IMP-ARG the method to quantitate the regional CBF from a single SPECT scan (IMP-autoradiography). It can be seen that the calculated rCBF images are dependent on the tracer kinetic model.

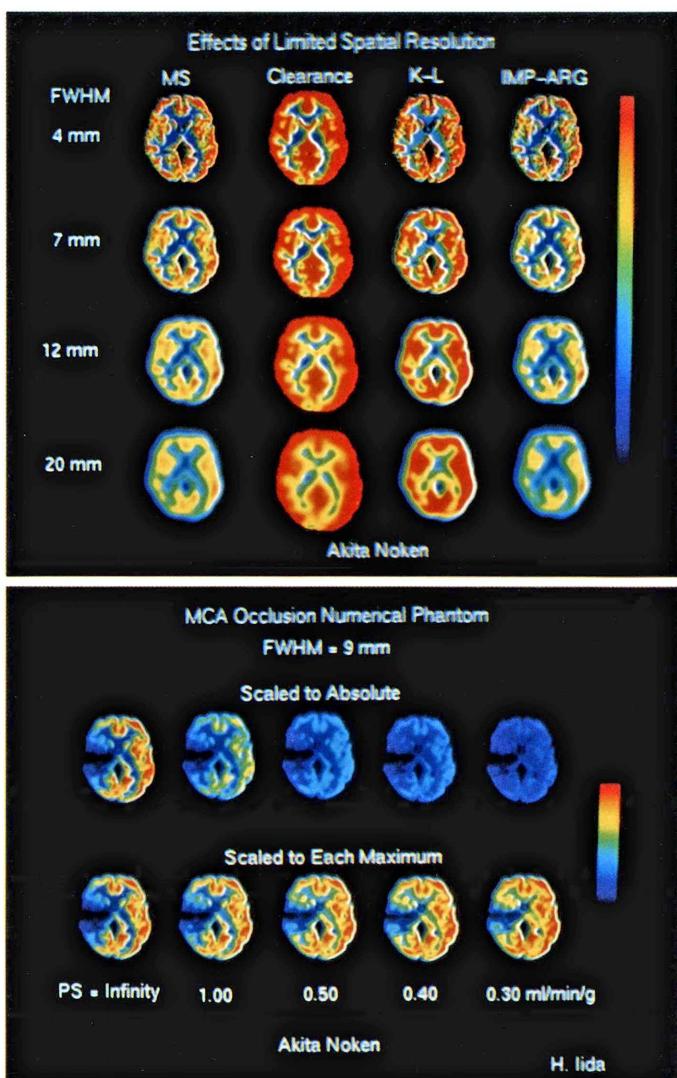


Fig. 3 Comparison of calculated rCBF values obtained from the region-of-interest (ROI) analysis. Values of rCBF obtained by the Clearance (open circles), Kanno-Lassen (closed triangles), and IMP-ARG methods (open squares) are compared with those calculated by the conventional microsphere model. The Clearance and the Kanno-Lassen technique provide significantly larger rCBF values compared with the microsphere method. In contrast, IMP-ARG method provided slightly smaller values than the microsphere method, by a factor of approximately 10%.

Fig. 4 Calculated rCBF images of the MCA occlusion numerical phantom for various permeability-surface (PS) product values of infinity, 1.00, 0.50, 0.40 and 0.30 ml/min/g. The original radioactivity distribution images were smoothed by a Gaussian function with the full-width at half maximum of 9 mm, and the microsphere model was employed to calculate the rCBF images in this simulation. Upper images are displayed with the absolute scale of rCBF (the peak value corresponds to 0.80 ml/min/g). Lower images were normalized by the maximum value in each image. It can be seen that the decrease in the PS product value causes not only the reduction of the absolute rCBF values but also the reduction of the relative contrast. With a small PS product, physical dimension of the defect in the rCBF image is decreased.

数値ファントムの制作

MRI画像より、脳解剖数値ファントム画像を2種作成した。健常人における3種類のMRI画像(T1強調、T2強調、および陽子密度)に対して、K-nearest means法^{9,10)}に基づき、灰白質、白質、脳髄液、骨、頭皮、バックグラウンドの6成分を抽出した。このうち灰白質および白質の血流量値をそれぞれ0.8 ml/min/gおよび0.2 ml/min/gとし、それ以外の血流量値を(したがって放射能濃度を)ゼロとする画像を制作した。また、¹³³Xeおよび¹²³I-IMPに対しては、血液脳分配定数を、それぞれ1.0 ml/mlおよび30 ml/mlとした。本ファントムの断面は、AC-PC断面に平行かつ6 mm上である。

上記の健常脳数値ファントムに加えて、中大脳動脈(MCA)閉塞脳をシミュレートする脳数値ファントムを制作した。上で作成した数値ファントムの片半球において、曲座標表示の100度から180度まで、血流量値を線形的にゼロまで減少させ、さらに180度から240度まで線形的に上昇させた(Fig. 1)。

放射能濃度分布画像の平滑化

作成した健常脳数値ファントムにおいて、上記4つのトレーサモデルに従う局所脳放射能濃度画像(クリアランスモデルに関してはダイナミック画像)を作成した。さらに、これらの放射能濃度画像に対し、半値幅(FWHM)4, 7, 12, および20 mmの2次元ガウス型関数を重畳積分し、スムージングした画像を作成した。この画像に対して、上に記した4つのトレーサ動態解析モデルに基づき、局所脳血流量画像を作成した(Fig. 2)。

1回循環透過率の評価

MCA閉塞脳数値ファントムを用いて、有限な1回循環透過率の影響を調べた。MCA閉塞脳数値ファントムに対して、Renkin-Croneのモデルに従い^{11,12)}、観測される局所脳血流量、 f_{observed} 、の画像を次のように計算した。

$$f_{\text{observed}} = f \times \left(1 - e^{-\frac{PS}{f}}\right) \quad (3)$$

ここで、PSはトレーサのpermeabilityと毛細血管の単位体積表面積の積(ml/min/g)である。PS

として、 ∞ 、1.00, 0.50, 0.40、および0.30 ml/min/gを仮定した(Fig. 4)。

関心領域の設定

画像上の皮質、深部白質、深部灰白質に直径24 mmの円形関心領域(ROI)を設定した。これらのROIを計算した血流画像に投影し、局所脳血流量値を計算した。

III. 結 果

作成した、2種の脳数値ファントムをFig. 1に示す。灰白質および白質正常域の局所脳血流量は、それぞれ0.80 ml/min/g, 0.20 ml/min/gである。灰白質および白質領域の断面積は、それぞれ116.6 cm²および64.9 cm²であり、それらの比は1.8:1.0であった。

正常脳数値ファントムにおける、局所脳血流量画像のトレーサ解析モデル依存性をFig. 2およびTable 1に示す。画像平滑化を行うに従い、血流量の定量値が変化している。マイクロスフェアモデル(MS)においては、平滑化に従い灰白質領域の血流量が低下し、白質および脳髄液領域の血流量が上昇している。一方、クリアランス法(Clearance)においては、灰白質領域の血流量のピーク値にはほとんど変化が見られないが、高血流量域(灰白質)の構造が増大している。Kanno-Lassen法(K-L)においても、クリアランス法同様に、高血流量域の大きさが増大している。かつ、灰白質血流量値(血流量の最大値)の顕著な上昇も認められた(FWHMが12 mmの時、FWHM 4 mmに比べて約40%上昇)。Clearance法およびK-L法とともに、画像平滑化を行ったとき、白質および脳脊髄液領域の血流量値の上昇が甚だしい。IMP-ARG法においては、ほぼマイクロスフェア法と同様の傾向を示すが、画像平滑化を行うに従い、血流量はマイクロスフェア法に比べて若干低値を示した。

局所脳血流量画像(FWHM=12 mm)に対する関心領域解析の結果をFig. 3に示す。マイクロスフェアモデルをレファレンスに表示してある。灰白質領域の血流量値は、仮定した値(0.80 ml/min/g)

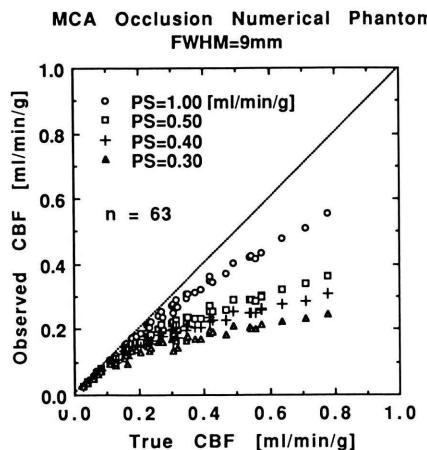


Fig. 5 Comparison of calculated rCBF values obtained by the region-of-interest (ROI) analysis for the MCA occlusion numerical phantom. As the permeability-surface area (PS) product decreases, calculated rCBF values decrease particularly at a high rCBF range. With the PS product less than 0.50 ml/min/g, observed rCBF values are found to be insensitive to the true rCBF values at a rCBF range > 0.40 ml/min/g.

よりも有意に低く、マイクロスフェアモデルにおいては、ピーク値で、0.65 ml/min/g 程度であった。Clearance 法の結果は、マイクロスフェアモデルの結果に比べて、常に過大評価であり、特に灰白質の周辺域で、0.70 ml/min/g 程度の一定値を与える傾向にあった。Kanno-Lassen 法においても、マイクロスフェア法と比べると過大評価を示した。0.80 ml/min/g(灰白質領域の仮定値)より大きな値を与える領域も存在した。IMP-ARG 法においては、マイクロスフェアモデルに比べて、系統的に約 10% の過小評価を示した。

Fig. 4 には、PS が ∞ 、1.00、0.50、0.40 および 0.30 ml/min/g としたときの MCA 閉塞数値ファントム画像 (FWHM=9 mm の 2 次元ガウス関数で平滑化してある) を示す。PS 値が減少するに伴い、高血流量域での過小評価が認められる。それぞれの画像の最大値で規格した表示 (Fig. 4 下段) では、低血流量域における血流量値が相対的に上昇しており、結果として、血流量の低下領域のサイズが減少した。

Fig. 5 には、MCA 閉塞数値ファントムに対する関心領域解析の結果を示す。画像平滑化をしない原画像に対する値を横軸にプロットしてある。PS の減少とともに、局所脳血流量値を過小評価していた。また、過小評価の程度は、高血流量ほど大きかった。

IV. 考 察

現時点で広く用いられている局所脳血流量計算のモデルには、いくつかの共通した限界がある。最も重要な誤差要因のひとつは、SPECT の有限な空間分解能に起因する、部分容積効果である。通常のモデルでは、与えられた脳の微小領域は、密に組織で満たされ、かつ血流量が一様であることを前提としている。しかし、設定された関心領域には(断層画像の画素においても)、血流量値がゼロの脳脊髄、灰白質および白質などの血流量が異なる組織が混在する。通常の局所脳血流量の計算モデルは、計測された放射能濃度に対して非線形なので、この組織混合の影響は、非線形かつ系統的な誤差を与える。また、この誤差は、使用するトレーサおよびモデルに依存する。Rezai ら¹³⁾は、¹³³Xe Kanno-Lassen 法でサルの局所脳血流量を測定し、これが in vitro のマイクロスフェア法で得た血流量値に比べて大きく過大評価していることを示した(皮質領域において、マイクロスフェア法で 0.20 ml/min/g に対し、¹³³Xe Kanno-Lassen 法では 0.60 ml/min/g)。この両者の食い違いは、部分容積効果に対する誤差が、使用するモデルにより異なるためである、としている。実際、本研究においても、クリアランスモデルはマイクロスフェア法に比べて血流量値を過大評価することが示された。特に、Kanno-Lassen 法では、仮定した灰白質の局所脳血流量値(0.80 ml/min/g)より高い値を算出することが示された。

Fig. 3 に示したように、マイクロスフェア法による局所脳血流量は、真の血流量値が、0.80 ml/min/g(灰白質)と 0.20 ml/min/g(白質)の 2 成分のみであるにも関わらず、観測された血流量値は、0.20 ml/min/g と 0.80 ml/min/g の間を連続的に分

布する。すなわち、SPECTで得られる画像は、基本的には解剖学的構造(特に構造物のサイズ)の影響を大きく受ける。本研究は、この解剖学的構造の局所脳血流量値に与える影響が、使用するモデルによって大きく異なることを示している。例えば、クリアランス法では、灰白質領域に設定した関心領域において、ほぼ、灰白質実質あたりの血流量値を与える。しかし白質等の低血流量域に設定した関心領域においては、系統的な(20から50%程度)過大評価を与える。Kanno-Lassen法は、基本的にはこのクリアランス法と同様であると予想される。ただし、仮定した灰白質の血流量値(0.80 ml/min/g)よりも高い値を示すものの、マイクロスフェア法とよい相関(直線関係)を示した。これは、頭蓋外領域の血流量値を強制的にゼロに仮定したためと考えられる。本研究では、関心領域の大きさを直径24 mmの円形に固定した。結果として、灰白質(すなわち高血流量領域)の分画の小さい領域ほど、局所脳血流量は減少し、マイクロスフェア法によるものと同様の傾向を示した。すなわち、関心領域中に含まれる組織の分画が小さいほど血流量値は小さくなる。関心領域の設定の手続きを変えれば、異なった傾向を示すことが予想される。

IMP-ARG法では、マイクロスフェア法に比べて、有意に過小評価をした。これは、¹²³I-IMPの脳からの洗いだしによって生じる脳放射能濃度と血流量値の非線形性(高血流量域ほど飽和傾向にある)、および空間分解能が有限であるために生じる組織混合の影響によるものとして理解できる。¹⁵O-標識水とポジトロンCT(PET)を使って局所脳血流量を定量する際、PETの空間分解能が有限のために生じる組織混合の影響は、常に血流量の過小評価につながることが示されている¹⁴⁾。これと同様の理由によると考えられる。ただし、約10%程度の過小評価(かつ広い血流量域ではほぼ一定)は、実用上問題とはならない。

1回循環透過率は、トレーサーが組織(毛細血管)を1回循環するときに、毛細血管から脳組織を移行する分画である。脳血流量を定量するために

は、1回循環透過率は1.0であることが理想的である。しかし、通常核医学で使用される(¹³³Xe以外の)トレーサーでは、1回循環透過率は1.0より低い。第3式に示したように、1回循環透過率はPS積と血流量値に依存し、PS積値が減少するほど、かつ血流量値が上昇するほど減少し、したがって血流量値を過小評価する。本研究では、この1回循環透過率の限界の画像に与える影響を評価した(Fig. 4)。

MCA閉塞数値ファントム画像で示したように(Fig. 4)、PSの減少とともに、特に高血流量域で血流量値を過小評価する。また、それぞれの画像の最大値で規格化したような表示においては、低血流量域で血流量値の過大評価をもたらし、結果として相対的なコントラストの低下を示した。以前の研究により、臨床SPECTで通常用いられる各トレーサーのPS値は、必ずしも十分高くないことが示されている^{3,4,15,16)}。村瀬ら¹⁷⁾は、¹²³I-IMP、^{99m}Tc-HMPAO、^{99m}Tc-ECDのPS値はそれぞれ、0.93 ml/min/g、0.52 ml/min/g、0.42 ml/min/gとしている。これらすべてのトレーサーにおいては、多かれ少なかれ、有限なPS値の影響を受けている。PS値が小さいほど、軽い小さな虚血病巣を見落とすことが予想される。

文 献

- 1) Hoedt-Rasmussen, Sveinsdottir E, Lassen NA: Regional Cerebral Blood Flow in Man Determined by Intra-arterial Injection of Radioactive Inert Gas. Circulation Res **18**: 237-247, 1966
- 2) Kanno I, Lassen NA: Two Methods for Calculating Regional Cerebral Blood Flow from Emission Computed Tomography of Inert Gas Concentrations. J Comput Assist Tomogr **3** (1): 71-76, 1979
- 3) Lassen NA, Andersen AR, Friberg L, Paulson OB: The Retention of [^{99m}Tc]-d,L-HM-PAO in the Human Brain after Intracarotid Bolus Injection: A Kinetic Analysis. J Cereb Blood Flow Metab **8**: S13-S22, 1988
- 4) Pupi A, Cristofaro MTRD, Passeri A, Castagnoli A, Santoro GM, Antonucci D, et al: Quantitation of Brain Perfusion with ^{99m}Tc-Bicisate and Single SPECT Scan: Comparison with Microsphere Measurements. J Cereb Blood Flow Metab **14** (Suppl 1): S4-S11, 1994
- 5) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann

- RF, Lear JL, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **23**: 196–203, 1982
- 6) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using [¹²³I] N-isopropyl-p-iodoamphetamine (IMP) and single photon emission tomography. *J Nucl Med* (in press)
- 7) Bassingthwaite JB, Holloway GA: Estimation of Blood Flow With Radioactive Tracers. *Semin Nucl Med* **6**: 141–161, 1976
- 8) Heymann MA, Payne BD, Hoffman J, Rudolph A: Blood Flow Measurement With Radionuclide-labeled Particles. *Prog in CardioVasc Dis* **XX**: 55–79, 1977
- 9) Charles WT: K-means algorithm. Decision estimation and classification. pp. 218–219
- 10) Therrien CW: Decision estimation and classification, an introduction to pattern recognition and related topics. John Wiley & Sons, New York, 1989
- 11) Renkin E: Transport of potassium-42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscles. *Am J Physiol* **197**: 1205–1210, 1959
- 12) Crone C: The permeability of capillaries in various organs determined by use of the indicator diffusion method. *Acta Physiol Scand* **58**: 292–305, 1963
- 13) Rezai K, Kirchner PT, Armstrong C, Ehrhardt JC, Heistad D: Validation Studies for Brain Blood Flow Assessment by Radi xenon Tomography. *J Nucl Med* **29**: 348–355, 1988
- 14) 成田雄一郎, 飯田秀博, Ardekani BA, 畠澤 順, 菅野 巍, 中村尚司, 他: PET を用いた局所脳血流量の定量測定における部分容積効果の評価. *核医学* **32**: 163–172, 1995
- 15) Winchell HS, Horst WD, Braun L, Oldendorf WH, Hattner R, Parker H: N-isopropyl[¹²³I]p-iodoamphetamine: Single-pass brain uptake and washout; binding to brain synaptosomes; and localization in dog and monkey brain. *J Nucl Med* **21**: 947–952, 1980
- 16) Yonekura Y, Tsuchida T, Sadato N, Nishizawa S, Iwasaki Y, Mukai T, et al: Brain perfusion SPECT with ^{99m}Tc-bicisate: Comparison with PET measurement and linearization based on permeability-surface area product model. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S58–S65, 1994
- 17) Murase K, Tanada S, Inoue T, Ochi K, Fujita H, Sasaki S, et al: Measurement of the blood-brain-barrier permeability of I-123 IMP, Tc-99m HMPAO and Tc-99m ECD in the human brain using compartment model analysis and dynamic SPECT. *J Nucl Med* **32**: 911, 1991

Summary

Evaluation of Partial Volume Effect in Quantitative Measurement of Regional Cerebral Blood Flow in Single Photon Emission Computed Tomography —Effects of Limited Spatial Resolution and First-Pass Extraction Fraction—

Hidehiro IIDA*, Yuichiro NARITA*, Babak A. ARDEKANI*, Jun HATAZAWA*,
Mayumi NAKAZAWA**, Iwao KANNO* and Kazuo UEMURA*

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

**Nihon Medi-Physics, Tokyo

Two numerical brain phantoms were generated in order to investigate errors which might be included in the quantitative measurement of regional CBF with use of single photon emission computed tomography (SPECT). The first phantom simulated the normal brain, and effects of the limited spatial resolution of the SPECT scanner were evaluated for 4 tracer kinetic models of the conventional microsphere model, the intra-carotid bolus injection technique of ^{133}Xe , ^{133}Xe Kanno-Lassen method, and the IMP-autoradiography (IMP-ARG) method. The second phantom simulated the diseased brain with middle-carotid artery (MCA) occlusion, and effects of the limited first-pass extraction fraction were investigated for the microsphere model with various permeability-surface area products. The limited spatial resolution caused systematic underestimation of the radioactivity concentration in the gray matter regions, and systematic overestimation

in the low CBF regions. These errors in the original radioactivity distribution were found to cause further systematic errors in the calculated regional CBF images. It was also found that these errors were highly dependent on the tracer kinetic model employed, e.g., regional CBF values were overestimated in the clearance and the Kanno-Lassen methods compared with the conventional microsphere method, whereas values were underestimated in the IMP-ARG method. It was also shown in this study that the limited first-pass extraction fraction caused significant underestimation in the calculated rCBF values. In addition, regional contrast can be reduced when using a tracer with small PS product. This suggested a possibility of an oversight of a small ischemia.

Key words: Regional cerebral blood flow, Partial volume effect, Single photon emission computed tomography, First-pass extraction fraction.