

平成 23 年度 学位申請論文

Estimation of ^{123}I -IMP arterial blood activity using ^{123}I -IMP
acquisition data from the lungs and brain without any blood
sampling: Validation of its usefulness for quantification of
regional cerebral blood flow

(非採血による肺及び脳からの ^{123}I -IMP 収集データ
を用いる動脈血中 ^{123}I -IMP 放射エネルギーの推定：本法の局
所脳血流定量への有用性の実証)

名古屋大学大学院医学系研究科

医療技術学専攻 医用量子科学分野

(指導：加藤克彦教授)

阿部 真治

名古屋大学図書



11786139

目次

第一章	序論	4
第一節	脳循環代謝と脳血流について	4
第二節	脳血流定量の意義	4
第三節	従来 of 脳血流定量法	5
1	^{15}O - H_2O PET autoradiography (ARG)法	5
2	^{123}I -IMP による脳血流 SPECT	7
第二章	非採血による肺および脳からの ^{123}I -IMP 収集データを用いる動脈血中 ^{123}I -IMP 放射エネルギーの推定	10
第一節	本研究の目的	10
第二節	方法	12
1	被験者	12
2	^{15}O - H_2O PET ARG 法による rCBF 定量	14
3	ガンマカメラによる ^{123}I -IMP のデータ収集	15
4	ROI の設定と三次元自動 ROI 解析ソフトウェア	16
5	統計解析	18
第三節	結果	19
1	収集画像と説明変数のカウント	19
2	重回帰分析による 10 分時動脈血放射能濃度(Ca10)推定	22
3	推定 Ca10 と実測 Ca10 を用いて IMP-ARG 法にて計算した mCBF 値の比較	22
4	推定 Ca10 と実測 Ca10 を用いた ^{123}I -IMP ARG 法で求めた mCBF 値と ^{15}O - H_2O PET ARG 法で求めた mCBF 値の比較	26
第四節	考察	27
第五節	結論	30

第三章 SPECT および PET の定量性の改善に関する考察	31
第一節 PET および SPECT のデータ収集法の特徴	31
1 はじめに	31
2 SPECT のデータ収集法と画質劣化	31
3 PET のデータ収集法	31
第二節 ¹²³ I-IMP 脳血流 SPECT の定量性の改善	32
1 はじめに	32
2 ヨードの性質とコリメータの選択	32
3 初回循環摂取率	32
4 ¹²³ I-IMP の脂溶性成分の抽出	33
5 クロスキャリブレーション	33
6 散乱補正の効果	33
7 吸収補正の効果	33
8 コリメータの開口補正	34
第三節 PET の定量性の改善	34
1 PET スキャナと β 線検出器の数え落としの問題	34
2 動脈血中放射能濃度曲線の測定精度の問題	35
3 ブランク補正	35
4 吸収補正	35
5 偶発同時計数補正	35
第四節 定量性の改善に関するまとめ	36
第四章 脳血流定量の将来	37
第一節 脳血流定量の将来性と臨床的意義	37
第二節 本研究の今後の発展について	38
参考文献	39

付録 主論文の主な内容を構成する論文	43
FIGURE LEGENDS/TENDS	67
図表文の図表	68
謝辞.....	72
研究業績	73

第一章 序論

第一節 脳循環代謝と脳血流について

脳は生物の生命活動を支配する神経系の中樞である。ヒトの脳は 140 億前後といわれる神経細胞 (ニューロン) から構成される。活動しているニューロンはブドウ糖と酸素を多量に必要とする。そのために、脳は活動の盛んなニューロンに血液を送り、ブドウ糖や酸素を十分に供給するようになっている。脳に対して血液は絶え間なく流れている。

局所脳血流量 (regional cerebral blood flow: rCBF) は、脳組織単位重量あたりの毎分流量 (ml/100g/min) で表される。健常成人では、1 分間に脳組織 100g あたりおよそ 50~60ml の血液が流れるといわれている。脳の重量は 1200~1300g であり、これは体重の約 2.5% である。脳血流を全脳血流量に換算すると、1 分間に約 700ml の血流量となる。脳血流は脳灌流圧と脳血管抵抗によって規定される。脳血管抵抗に影響を及ぼすのは血管口径である。灌流圧の変動に対する脳血管口径は、その収縮・拡張によって制御され、そこには筋原性因子、神経性因子、化学因子などさまざまな因子が関与する。また、脳血流は生理的諸量の変化、あるいは病態で変動する。変動する因子としては動脈血ガス分圧、血圧、ヘマトクリット、年齢、脳機能などが挙げられる。正常生体において、脳血流は生理的範囲の圧変化では変化しないという自動調節機能をもつ。血圧が正常の場合、脳灌流圧について血圧が変動しても脳血流はほぼ一定に保たれる。

他の脳循環を表すパラメータには、脳血液量 (cerebral blood volume: CBV)、血管内平均通過時間 (mean transit time: MTT) などがある。脳血液量は脳組織単位重量あたりの血管容積 (ml/100g)、平均通過時間は秒で表現される[1]。

第二節 脳血流量定量の意義

脳血流量の測定は、脳血管障害、認知症、脳腫瘍、頭部外傷、水頭症、精神疾患など、さまざまな脳疾患の診断、病態解明や治療方針の決定、治療効果や予後の判定に有用である。脳血管障害では流入動脈に狭窄病変を生じると、脳灌流圧は低下し、自動調節下限域を下回る灌流圧では脳血流を正常に保てない。脳血流は低下し、脳乏血状態となる。さらに灌流圧が低下すると、血管拡張能は限界を超えてしまい、脳血流はさらに減少し脳虚血となる。認知症は、後天的な脳の器質的障害により、いったん正常に発達した知能が低下した状態をいう。認知症の原因は、アルツハイマー型認知症、脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症の 4 つが多い。脳血管性認知症以外の認知症は、

症状で診断がつかない初期でも病態に関連した局所脳の血流低下がみられる。

脳血流定量は、神経活動と密接に関連するエネルギー源の運搬経路である血流を三次元レベルにて定量するものである。局所脳血流量は、脳のエネルギー代謝に関する要素の一つであり、正常状態では神経活動と一定の比(coupling)になっている。

1945年、米国のKetyとSchmidtらが、はじめてヒト脳の血流量についての報告を行った。1960年代には、放射性希ガスの ^{85}Kr あるいは ^{133}Xe を用いた動注あるいは吸入測定法が臨床導入された。1980年代に入ると、positron emission tomography (PET)あるいはsingle photon emission computed tomography (SPECT)による測定法が開発された。PET、SPECTは脳深部を含む三次元的な脳局所血流測定へと発展した[2]。現在における脳血流定量測定法には、様々な方法がある。列挙すると、technetium-99m ethyl cysteinate dimer ($^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$)、technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime ($^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$)、N-isopropyl-p-[^{123}I]iodoamphetamine ($^{123}\text{I-IMP}$)をトレーサとして用いた脳血流 SPECT、 CO_2 、 H_2O をトレーサとして用いる脳血流 PET、Xe-CT、perfusion CT、perfusion MRI などである。主なものについて、次に述べる。

第三節 従来の脳血流定量法

1 $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ PET autoradiography (ARG)法

ポジトロン(陽電子: positron)核医学検査は、サイクロトロンで生産されたポジトロン放出核種を用いて、人体に標識化合物を投与し、同時計数法を用いてその体内分布を断層像として撮像する検査である。陽子 (proton)または重陽子 (deuteron)を高速に加速して、ターゲット物質にぶつけ、そのときの核反応により、短寿命のポジトロン放出核種を産生する。検査に用いるポジトロン放出核種は半減期が短いため、ポジトロン核医学検査を行うためには、サイクロトロンとその付属装置、標識合成およびその物質の検定を行うための各種装置、分析機器、PET スキャナが検査を行う施設内に必要となる。

サイクロトロンにて製造されたポジトロン放出核種において、陽電子は物質中の電子と衝突して消滅する。このとき 511keV の 2本の消滅放射線を 180° 反対方向に放出する。この消滅放射線を同時計数することで、検出器断面を結ぶ線上の陽電子の放出位置を知る。PET スキャナはリング上に検出器を配し、同時計数により線源の位置を知り断層像を得る。また、消滅放射線を同時計数することで放射線の吸収補正が容易にできる。あらかじめ外部線源を測定して吸収補正值を実測する。上記の理由より、PET 検査は単光子による SPECT 測定に比べ感度、解像力および定量性の点で優れている[3]。

本研究において用いたポジトロン放出核種である ^{15}O は半減期が 2 分である。その産生には、窒素ガスをターゲットにして、 $^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})\ ^{15}\text{O}$ の反応で製造する方法を用いる。製造された $^{15}\text{O}_2$ を水に溶けこませて H_2^{15}O として使用する。本研究での ^{15}O 標識水を用いた脳血流量量は、飯田らによる $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{OPET}$ bolus 静注 ARG 法に従った[4-7]。 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ を使った血流量測定のための数学モデルは、以下の条件を仮定するとしている[7]。1.トレーサは拡散性であり、トレーサの組織中での分布は瞬時に平衡に達する。2.トレーサは不活性で、その分布は血流以外の影響を受けない。また、すべての組織中の水がトレーサ($^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$)と瞬時に交換可能である。3.関心領域は 100%組織で満たされており、その組織の血流量は均一である。4.血流量は測定中一定である。5.分配定数 p (トレーサの組織および血液への溶解度の比)は関心領域内で一様である。

これらの条件を満たすとして、 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET ARG 法は、単一コンパートメントモデルを採用している。脳組織の小区域(質量 $W\text{g}$)に、動脈および静脈からそれぞれ、流量 F ml/min の流入および流出があったとすると、動脈血と静脈血のトレーサ濃度を、それぞれ、 $C_a(t)$ 、 $C_v(t)$ とすれば、そこでのトレーサ量 $Q(t)$ の時間変化 $dQ(t)/dt$ は、 ^{15}O の放射性崩壊減衰(崩壊定数 λ)を考慮すれば、これを時刻 $t=0$ に放射能減衰補正した式で書くと、

$$\frac{dQ(t)^*}{dt} = E \times F \times C_a^*(t) - E \times F \times C_v^*(t)$$

が成り立つ。ここで*印は時刻 $t=0$ に減衰補正した量、 E は毛細血管から組織への extraction fraction (トレーサが毛細血管を 1 回通過する際に血管壁を通過する確率)を示す。上で述べた条件を仮定すると、静脈血中濃度 $C_v(t)$ と組織濃度 $C_i(t)$ は分配定数を介して

$$C_v(t) = C_i(t)/p$$

の関係が成り立つので、 $dQ(t)/dt$ を表す式の両辺を脳小区域の組織重量 W で除すと

$$\frac{dC_i^*(t)}{dt} = E \times f \times C_a^*(t) - E \times f/p \times C_i^*(t)$$

を得る。ここで f (ml/min/g)が単位組織重量あたりの血流量である。

この式を解くと、トレーサ静注 t 秒後の脳組織トレーサ濃度 $C_i(t)$ が以下のように

に得られる。

$$C_i^*(t) = C_a^*(t) \blacksquare p \cdot k \cdot \exp(-kt)$$

ここで \blacksquare は重畳積分を表す記号であり、 $k=E \cdot f/p$ とおいた。PET ではある瞬間の脳内放射能濃度は測定できず、時間 (t_1, t_2) における積算

$$\int_{t_1}^{t_2} C_i^*(t) dt = \int_{t_1}^{t_2} C_a(t) dt \blacksquare p k \cdot \exp(-kt) dt$$

が PET 測定値に対応する量である。そこで、連続採血により得た動脈血中濃度曲線 $C_a(t)$ を用いて、右辺を、与えられた PET スキャン時間、仮定した分配定数 p 値のもとに、いくつかの k 値(すなわち血流量 f 値)に対して計算し、左辺と f 値の関係をあらかじめ求め、テーブルとしておく、後に実測で得られた PET 計数値から前に求めておいたテーブルを参照してその領域の $rCBF$ 値を決定する [6,7]。

2 ^{123}I -IMP による脳血流 SPECT

① ガンマカメラと ^{123}I -IMP 脳血流 SPECT 検査の概要

^{99m}Tc や ^{123}I などは、単光子放出核種で、検査において目的とする臓器から放出された γ 線は、ガンマカメラを用いて検出する。ガンマカメラの検出部は、コリメータ、 NaI(Tl) シンチレータ、光電子増倍管、位置計算回路などから構成される。コリメータを通過したガンマ線は、 NaI(Tl) 結晶内で相互作用を起こし、失ったエネルギー量に比例して、閃光(scintillation)を発する。これらは光電子増倍管により検出され、位置計算回路によりその位置を計算する。位置情報はデジタル化を行い、データ処理装置に送る。SPECT は、被写体の周りに 360° ガンマカメラの検出部を精度良く回転させることにより投影像を得る。画像再構成により横断断面の RI 体内分布を得る。

^{123}I -IMP は中性の脂溶性物質である。IMP は静注後、ほとんどが肺に取り込まれる。その後、動脈血中に速やかに放出され、この放出は静注数時間続く。脳血管内の IMP は、血液脳関門を通過し、最初の循環でほぼ 100%脳組織内に取り込まれる。加えて、IMP は長時間脳内に停滞する。標識核種の ^{123}I は、159keV の γ 線を放出するのでガンマカメラによるイメージングに適する [8-10]。

② ^{123}I -IMP マイクロスフェア法

1982 年に Kuhl らは、 ^{123}I -IMP による最初の脳血流定量測定法を提案した。IMP

の脳内挙動をマイクロスフェアと仮定すると、 $^{123}\text{I-IMP}$ を投与後、時間 T の脳 SPECT から求めた組織の放射能($C_b(t)$ Bq/ml)と動脈血の入力関数($C_a(t)$ Bq/ml)から局所脳血流量($r\text{CBF}$ ml/100g/min)が次式で求められるとした[9]。

$$r\text{CBF} = \frac{C_b(t)}{\int_0^T C_a(t) dt}$$

この考えを進めて Matsuda らは、定量測定には静注直後の動態収集を行い、静注後 20~30 分前後から定性的な SPECT 収集を行う方法を考案した[11]。この方法では 5 分後と 20 分後の頭部前面像を用いて全脳のカウント $B(5)$ と $B(20)$ を測定し、20 分後から撮像された SPECT の局所における値($C_{b(\text{SPECT})}$)から 5 分後の脳の放射能を推定する。

$$C_b(5) = C_{b(\text{SPECT})} \cdot \frac{B(5)}{B(20)}$$

③ $^{123}\text{I-IMP ARG}$ 法

$^{123}\text{I-IMP ARG}$ 法は 1994 年、飯田らの開発した簡便かつ定量性に優れた脳血流定量法である[8,12-17]。この方法は IMP の脳からの洗い出しを考慮した 2 コンパートメントモデルに従う。さらに、分配定数(V_d)値を仮定して、洗い出しの影響を補正する。入力関数はあらかじめ標準入力関数を用意して、一回の動脈採血でその全血中の放射能濃度から個人の入力に校正する。このモデルによると、局所放射能濃度の時間変分は

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = f \cdot C_a(t) - \frac{f}{V_d} \cdot C_t$$

と書けるので、時刻 t における局所放射能濃度は

$$\int_{MST-\Delta T/2}^{MST+\Delta T/2} C_t(t) dt = f \cdot \int_{MST-\Delta T/2}^{MST+\Delta T/2} C_a(t) \blacksquare e^{-\frac{f \cdot t}{V_d}} dt$$

で表される。ここで、 $C_t(t)$ は SPECT で測定される局所脳放射能濃度、 $C_a(t)$ が入力関数、 V_d は脳血液分配定数、 f は CBF、そして \blacksquare は重畳積分を表す。SPECT スキャンは、 ΔT 時間行うので、放射能濃度の時間積分値が測定される。

SPECT 画像から CBF 値を計算するには、入力関数 $C_a(t)$ と V_d 値を与えて、あ

あらかじめ CBF 値と SPECT 画像のピクセルカウント値の関係を計算しておく。その表をもとに SPECT 画像から CBF 値を計算する。¹²³I-IMP ARG 法では、IMP の脳血液分配定数(Vd 値)を一定に仮定する。一般に Vd 値は、35~45ml/ml 程度である。

標準入力関数は 12 名の被験者を対象に、IMP 静注後、動脈採血を繰り返し、全血中の放射能濃度の時間変化と各血液のオクタノール抽出率を求め、これらに乗じたものを入力関数としている。採血を行う時刻は静注後から 1 時間までの採血時刻において、標準入力関数と各測定で得られた入力関数値の比を計算し、この比を標準入力関数に乗算する。それぞれの入力関数を 40 分まで積分し、この積分値の 2 つの入力関数間の差の二乗平均が最も小さくなる静注 10 分後を、キャリブレーションに最適な時刻としている。

第二章 非採血による肺および脳からの ^{123}I -IMP 収集データを用いる動脈血中 ^{123}I -IMP 放射エネルギーの推定

第一節 本研究の目的

局所脳血流定量は、脳疾患の診断において脳循環の評価に用いられる。トレーサとしては ^{123}I -IMP が SPECT による脳血流シンチグラフィに広く用いられる。定量測定において ^{123}I -IMP は初回循環抽出率が高く、代謝の影響を受けにくい。そして脳の放射能分布における濃度直線性が高い。2008 年に日本核医学会より勧告された、核医学診断ガイドライン 2008 では、脳血流定量には ^{133}Xe または ^{123}I -IMP が適していると提言されている[18]。

本研究の目的は、現在、脳の核医学的評価法として臨床で最も汎用されている ^{123}I -IMP による脳血流 SPECT 検査において、非採血による非侵襲的な脳血流の定量解析法を確立することである。核医学検査は脳の画像診断の側面と脳の機能イメージングとしての側面を合わせ持つ。脳血流 SPECT は放射性医薬品の静脈注射と画像収集による簡便な手法で脳血流の分布情報を取得する方法である。この方法は古くから日常診療に用いられており、脳血管障害、認知症、精神疾患などの診断に用いられる。定量解析により、脳血流の循環動態についての診断情報を追加提供する。簡便で侵襲性の少ない定量方法が開発されれば、多くの施設で数多くの被験者に実施可能となり、その意義は大きい。

本研究では脳血流量の推定に統計学的な手法を用いる。因子分析やリスク分析の手法を応用し、トレーサの動きを観察することにより脳血流の推定が可能か検証する。これまでの脳血流の定量法の考案は、薬物の集積機序や動態から数学モデルを構築した。今回は数学モデルにとらわれず、 ^{123}I -IMP の薬物動態についてガンマカメラを用いて観察し、得られるデータから脳血流量が推定可能か調べるものである。本研究により非採血脳血流定量法に関する新しい知見が得られ、今後さらなる研究によって本研究で提案する手法が、多くの施設で採用される定量法になるよう改善する。脳血流の定量解析について、本研究が脳血管障害、認知症のより良い診断に寄与し、医療資源の節減、患者の負担軽減といった点から将来の医療に役立つものになることを目指すものである。

^{123}I -IMP を用いた定量解析として、これまでに多くの脳血流定量モデルが考案されている。解析モデルを用いて、定性の脳内放射能濃度分布は定量的な局所脳血流量へ変換される。代表的なモデルは ^{123}I -IMP を化学的なマイクロスフェアとみなすマイクロスフェアモデル[9,11]、さらに脳組織からの洗い出しを考慮する 2 コンパートメントモデルなどである[12-16]。これらの解析モデルでは、

いずれも動脈から脳への¹²³I-IMPの供給(動脈血中の時間-IMP濃度曲線：入力関数)を推定することが必要である。最も精度の高い方法は持続動脈血サンプリングであるが、被験者は苦痛を伴う。この入力関数は簡便で侵襲性の少ない方法で推定することが望ましい。

¹²³I-IMP ARG法は飯田らの開発した簡便かつ定量性に優れた脳血流定量法である[8,15-17]。この方法はIMPの脳からの洗い出しを考慮した2コンパートメントモデルに従う。この方法では有限な分配定数(Vd)値を仮定して、血流量に依存して変化している洗い出しの影響を補正する。入力関数はあらかじめ標準的な形状を与えておき、一回の動脈採血でその全血中の放射能濃度から個人の入力に校正する。

¹²³I-IMPを用いたより簡便で非侵襲的な定量法として、採血を省略して定量を行う報告も数多く存在する。マイクロスフェアを基本とした方法では、肺野の動態像と推定したcardiac outputを用いて入力関数を計算する[19,20]。また、その他には肺動脈に関心領域を設定し入力を推定するもの[21]、肺野動態像から肺野におけるIMPの洗い出しを求め、単回帰分析により持続動脈血積分値を推定するもの[22]などが報告されている。¹²³I-IMP ARG法を簡便に行う方法も、動脈採血の代わりに静脈血を入力関数の校正に用いるものが提案されている[23]。しかし、これまでの非採血法では、その評価として同じ¹²³I-IMPを用いた定量法をリファレンスとしている[18,20-26]。われわれの知る限り、¹²³I-IMPを用いて非採血で得られた脳血流量を、¹⁵O-H₂O PET ARG法で得られたものと比較した報告はない。¹⁵O-H₂Oは¹²³I-IMPに比較して体内で代謝されず抽出率が高いため脳血流定量に優れている[4-7]。しかし、¹⁵O-H₂O PET測定には施設内にサイクロトロンが必要であり、手技も煩雑で精度管理に多くの労力が必要であり、現在施行している施設は少ない。

本研究でわれわれは、従来の¹²³I-IMP ARG法に非侵襲的な方法を加えてデータを取得し、重回帰分析を用いて入力関数の校正に用いる¹²³I-IMP投与10分後の動脈血放射能濃度(Ca10)の推定式を求めた。この推定には因子分析の手法を用いた。本研究計画は、血中¹²³I-IMPのactivityは肺から放出される¹²³I-IMPを反映し[20,22]、血中¹²³I-IMPのactivityと脳への集積は比例することを基礎としている[27]。われわれは、動脈血中の放射能濃度が、肺からの洗い出しと脳への集積から推定可能であると考えた。重回帰分析によりCa10を肺野の洗い出しと脳への集積量から回帰関数で表した。

次に、われわれの提案した方法は簡便であることから、その定量値が従来法に比べ、どの程度の誤差を含むか評価した。推定Ca10を用いて得られたrCBF値と実際の動脈血サンプルから求めた実測Ca10を用いて計算したrCBF値を比較した。

さらに、二つの方法で得られた rCBF 値を同一日に施行した $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET ARG 法による rCBF 値と比較した。推定 Ca10、実測 Ca10 を用いて $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ ARG 法で計算した rCBF 値についてそれぞれ PET で実測した rCBF 値と比較することで、誤差の評価を行った。

第二節 方法

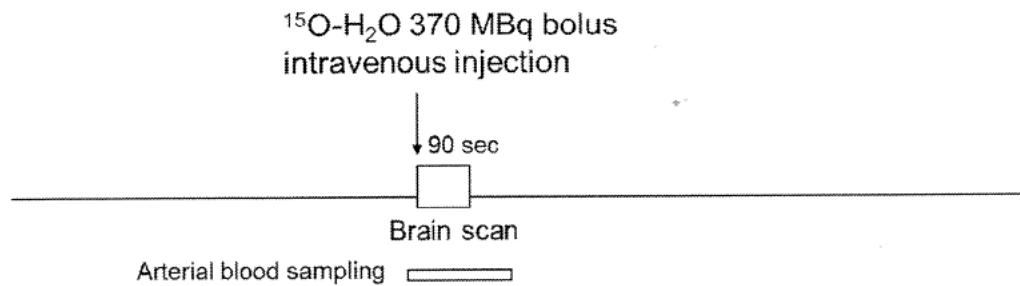
1 被験者

対象は、2009年1月から2010年11月までに、同一日に $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET と $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ SPECT 検査を行った連続 24 症例 (年齢 25-77 歳、男性 9 名、女性 15 名、平均年齢 53.0、標準偏差 16.9) である。表 1 に被験者の身体情報をまとめた。被験者の疾患の内訳はパーキンソン病が 2 名、症候性てんかんが 1 名、髄膜腫が 1 名、脳血管障害が疑われた被験者 20 名である。すべての被験者について重篤な心疾患、肺疾患の既往はなかった。喫煙歴のある被験者は 12 名だった。すべての被験者は SPECT 検査と同日に PET 検査を IMP 投与の約 1 時間前に施行した。1 症例は静注後のトレーサの移動に異常が見られたため、定量解析から除外した。PET 検査では 3 症例で動脈血サンプリングに失敗したため、 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET のデータを取得できたのは 20 例だった。研究は名古屋大学医学部生命倫理委員会保健学部の承認(承認番号 9-302)に基づき行われ、すべての被験者に対して検査の前にインフォームド・コンセントを行った。

表 1 本研究で検査を行った被験者の身体情報、喫煙歴、心肺疾患の既往の有無

被験者 番号	性別	身長	体重	喫煙歴	心疾患の 既往	肺疾患の 既往	Disease	備考
1	M	171	76	(+)	無し	無し	CVD susp.	PET動脈採血データ無し
2	M	174	83	(+)	無し	無し	CVD susp.	
3	M	171	63	(+)	無し	無し	CVD susp.	
4	M	164	83	(+)	無し	無し	CVD susp.	
5	M	176	78	(-)	無し	無し	CVD susp.	
6	F	160	52	(-)	無し	無し	CVD susp.	
7	F	164	53	(-)	無し	無し	CVD susp.	
8	F	150	50	(-)	無し	無し	meningioma	
9	F	151	39	(-)	無し	無し	Perkinson	
10	F	155	52	(+)	無し	無し	CVD susp.	
11	M	174	60	(+)	無し	無し	Epilepsy	PET動脈採血データ無し
12	F	152	53	(+)	無し	無し	CVD susp.	
13	F	149	49	(-)	無し	無し	Perkinson	
14	F	149	47	(+)	無し	無し	CVD susp.	
15	F	153	48	(-)	無し	無し	CVD susp.	
16	M	165	55	(+)	無し	無し	CVD susp.	
17	M	168	69	(+)	無し	無し	CVD susp.	
18	F	155	55	(+)	無し	無し	CVD susp.	
19	F	150	50	(-)	無し	無し	CVD susp.	
20	M	170	73	(+)	無し	無し	CVD susp.	
21	F	151	55	(-)	無し	無し	CVD susp.	PET動脈採血データ無し
22	F	152	44	(-)	無し	無し	CVD susp.	
23	F	-	-	(-)	無し	無し	CVD susp.	SPECT,PET動脈採血データ無し
24	F	148	46	(-)	無し	無し	CVD susp.	

$^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET Scan



$^{123}\text{I}\text{-IMP}$ data acquisition with gamma camera

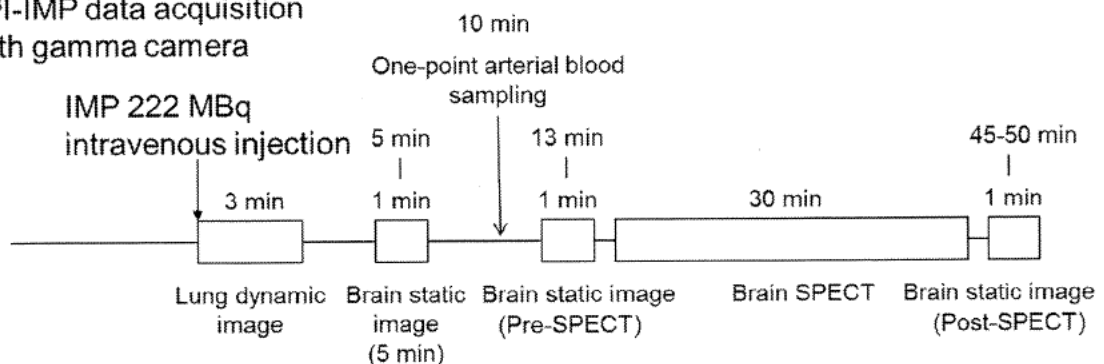


図1 PET(上段)と、ガンマカメラ(下段)による収集プロトコル

2 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET ARG 法による rCBF 定量

図1にデータ収集のプロトコルを示す。PETによるrCBF測定は、菅野らによる $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET ARG法に従い施行した[6-7]。 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ ガス産生には、ベビーサイクロトロンCYPRIS HM-18 (Sumitomo Heavy Industries, Ltd., Tokyo, Japan)を用いた。PETスキャナはSET2400 (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan)を用いた。それぞれの被験者は閉眼、仰臥位でPETの寝台に寝かせた。最初に吸収補正のためのトランスミッションスキャンを行った。持続動脈採血を行うためにカテーテルを橈骨動脈に挿し入れた。そして延長チューブを β 線検出器経由でハーバードポンプに接続した。次に静脈ルートを反対側の肘静脈に確保して、 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ 自動注入器に接続した。ベビーサイクロトロンにてデューテロンを $\text{N}_2 + \text{H}_2$ (0.4%)に照射した後、ターゲットガスを N_2 ガスによって洗い出した。ガスはサイクロトロン室からチューブを通してPET室に運んだ。 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ ガスはPET室にある自動注入器の生理食塩水のバイアルにバブリングによって捕集された。捕集された $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ を遠隔操作にて注射器に吸い上げ、肘静脈から $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ のボラス注射を行った。投与と同時にエミッションスキャンを開始した。動脈血の放射能濃度は投与と同時にベータ線検出器を用いて連続的に測定した。エ

ミッション収集は 90 秒間行い、動脈採血は 210 秒間行った。被験者のデータ収集後、 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 自動注入装置に残った $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ をチューブに通して検査と同じ配置で β 線検出器に接続した。同じ溶液を試験管に分注し、血中 RI 濃度測定システムにて溶液の重量と放射能濃度を測定し、クロスキャリブレーション収集を行った。得られた投影データは OSEM 法を用いて画像再構成した。定量解析は血液データと再構成画像を用いて $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ PET ARG 法により行った[6-7]。

3 ガンマカメラによる ^{123}I -IMP のデータ収集

^{123}I -IMP の収集は、二検出型ガンマカメラの E.CAM と三検出器型ガンマカメラの GCA9300A/UI (Toshiba Medical systems company respectively, Nasu, Japan)の二つの装置を使用した。E.CAM による動態と静態収集は低中エネルギー用汎用コリメータを装着して行った。SPECT 収集は GCA9300A/UI にて低エネルギー用高分解能ファンビームコリメータを装着して行った。PET 検査後、被験者は動静脈のルートを確保したまま検査室を移動し、E.CAM の寝台に閉眼で横になった。検出器を胸郭に近づけ、 ^{123}I -IMP 222MBq (Fuji Film RI Farma Co., Ltd., Tokyo, Japan)を 1 分間の定速で肘静脈より注入した。注入と同時に一検出器にて胸部の動態平面像をマトリクスサイズ 128×128 、収集拡大率 1.45 で 3 分間 (1sec/frame, 10sec/frame)収集し、その後、寝台を移動させ、頭部に位置合わせを行った。10sec/frame の動態収集は 15 分まで続け、同時に頭部の静態平面像の収集を、マトリクスサイズ 256×256 、収集拡大率 1.45 で静注後 4.5 分、12.5 分に 1 分間行った。その間、静注 10 分後に動脈血サンプリングを行った。動態・静態像収集後、被験者を別の SPECT 検査室に移動させ GCA9300A/UI の寝台に寝かせた。SPECT 収集はマトリクスサイズ 128×128 、サンプリング角度 4 度、2 分間で 360 度収集を行い、15 回分を加算した。エネルギーウィンドウは 159keV を中心に 20%でセットし、その両端に 7%の散乱ウィンドウを設けた。SPECT 収集後、再び被験者を E.CAM の寝台に移動させ、3 回目の頭部静態像収集を 1 分間行った。SPECT と前後の静態収集とのインターバルの時間が同じになるよう調節を行った。得られた投影データは triple energy window (TEW)法を用いて散乱光子の補正を行った後、バターワースフィルタ(cutoff frequency: 0.65cycles/cm)を用いて高周波ノイズの除去を行った。画像再構成は、フィルター逆投影法(filtered back projection: FBP)法にて行った。吸収補正は投影データのサイノグラムにスレッシュホールド法にて頭部表面を体輪郭として抽出し、Chang 法を用いて行った。 ^{123}I の線減弱係数として 0.146/cm の値を用いた。血液サンプルは約 0.5ml ずつ 3 本に分注した。分注されたサンプルはオートウェルカウンタ(Aloka AccuFLEX γ 7000)にてバックグラウンドのカウントを減算した後、3 分間測定を行い、全血液中の放射能濃度(実測 Ca10)を求めた。rCBF 値は飯田らによる

^{123}I -IMP ARG 法によって求めた[15,16]。ARG 解析における Vd は 45ml/ml 固定とした。収集中心時刻は 32~35 分だった。標準入力関数は北海道大学で作成されたものを使用した。

4 ROI の設定と三次元自動 ROI 解析ソフトウェア

^{123}I -IMP の肺野への集積量とクリアランス量を知るために、われわれは図 2 に示す肺の動態像に手動で region of interest (ROI) を設定した。ROI のカウントより肺野の時間—放射能曲線を求めた(図 3)。肺の放射能濃度は ^{123}I -IMP の静注後、約 30 から 40 秒後にピークに達した。その後、約 3 分まで徐々に減っていった。肺野の時間—放射能曲線のピークカウント(L(peak))と IMP 静注後 3 分時におけるカウント(L(3))の差分を IMP の肺からの洗い出しカウント(lung washout count at 3 min after injection [LW3]:L (peak) - L (3))と定義した。時系列の頭部静態像に同じく手動で ROI を設定し、静注後、5 分と SPECT 収集前後の頭部静態像の放射能濃度[counts per sec (cps)] をそれぞれ brain count at 5 min (Cb5)、brain count before SPECT(Cbpre-SPECT)、brain count after SPECT (Cbpost-SPECT)と定義した。PET、SPECT すべての再構成画像は三次元 ROI 解析ソフトウェア、3D-SRT (made by Fuji Film RI Farma Co. Ltd, Tokyo, Japan)を用いて解析を行った[28-29]。

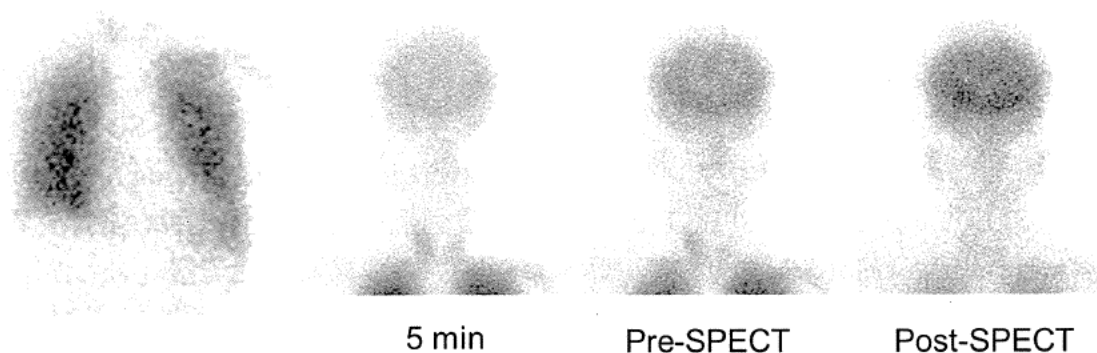


図 2 ^{123}I -IMP 静注直後の肺野像と時系列の頭部静態像

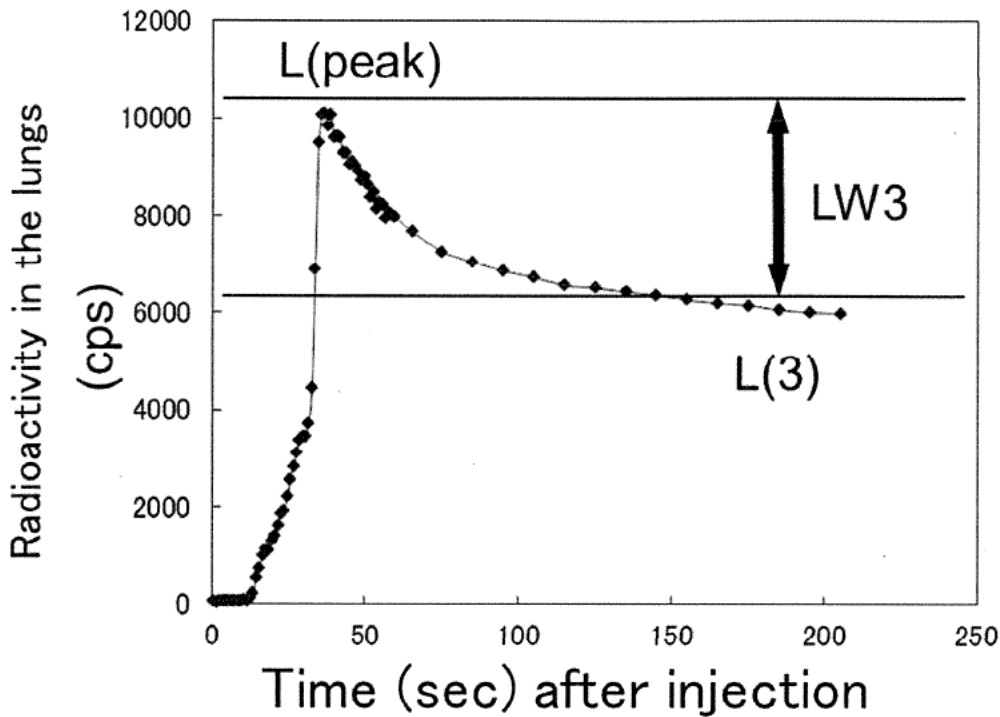


図3 肺野動態像の時間放射能曲線

3D-SRT は個々の再構成画像に解剖学的標準化を行ったあと、左右に12ヶ所ずつ (anterior, precentral, central, parietal, angular, temporal, occipital, pericallosal, lenticular nucleus, thalamus, hippocampus, and cerebellum)にテンプレートを設定し、三次元の局所カウントを得る(図4)。SPECT 平均カウントは、3D-SRT で得られた各セグメントの局所カウントの平均値 (average brain count during SPECT (CbSPECTav))とした。SPECT と PET の定量画像における全脳平均脳血流量 (mean cerebral blood flow (mCBF))は各セグメントの局所脳血流量 (regional cerebral blood flow (rCBF))を平均したものと定義した(表2)。

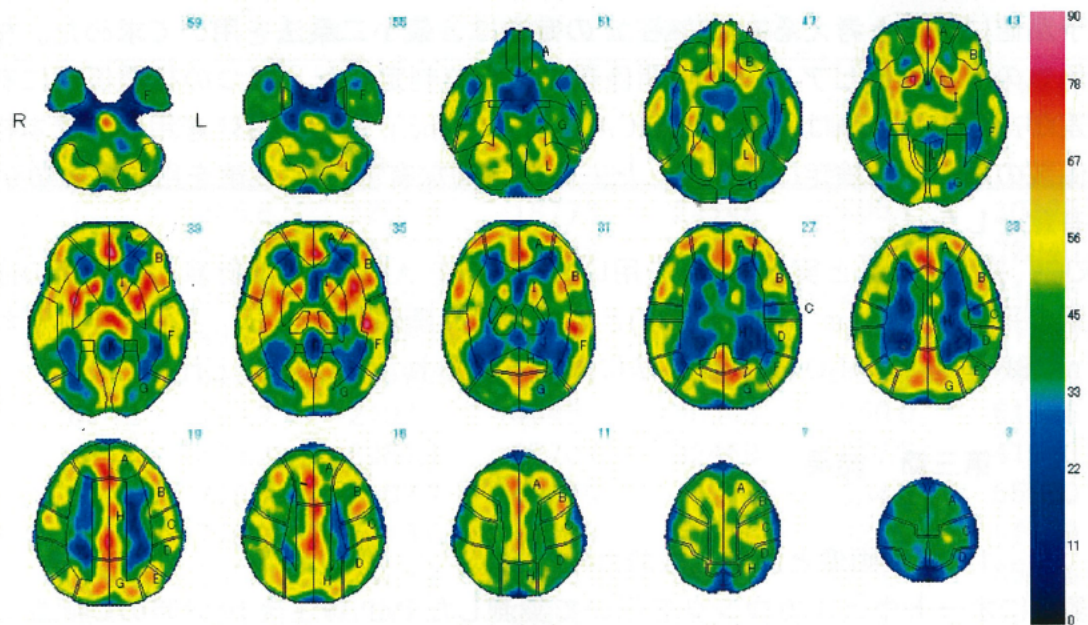


図4 三次元自動ROI解析ソフトのテンプレートROI

表2 被験者の3D-SRT脳血流解析結果。単位は[ml/100g/min]

Segment	Right	Left	Segment	Right	Left
A:脳梁辺縁	50.94	49.36	G:後大脳	46.22	45.84
B:中心前	50.08	49.11	H:脳梁周囲	52.54	52.51
C:中心	42.78	42.43	I:レンズ核	55.83	57.68
D:頭頂	43.42	41.82	J:視床	54.34	51.71
E:角回	50.73	52.76	K:海馬	49.40	42.43
F:側頭頂	45.55	43.98	L:小脳半球	49.79	47.32

5 統計解析

重回帰分析を行う統計解析ソフトには STATCEL 2 (OMS publishing Inc, Saitama, Japan)を用いた[30]。目的変数を Ca10 として、LW3、Cb5、Cbpre-SPECT、Cbpost-SPECT、CbSPECTav の5つのパラメータを説明変数とした。目的変数と説明変数のデータは、最初に χ 二乗適合度検定により正規性の検定を行った。Ca10 と5つのパラメータの関係は重回帰分析を用いて回帰関数と定数によって表すことができる。

$$Ca10 = A \cdot LW3 + B \cdot Cb5 + C \cdot Cbpre-SPECT + D \cdot CbSPECTav + E \cdot Cbpost-SPECT + F$$

A から E は回帰式における定数である。重回帰分析では、それぞれの説明変数を A から E の定数で掛けたものを足して、さらに定数 F を足すと、目的変数

の予測値になると考える。A から F の定数は、最小二乗法を用いて求めた。相関係数の有意性はピアソンの相関係数の検定で判定した。二つの相関係数に有意差があるかどうかは、STATISTICA (StatSoft, Inc.), version 03J を用いて標本相関係数の同等性の検定にて判定した。統計学的な有意差は P 値を用いて $p < 0.01$ を有意とした。

次に、推定 Ca10 と実測 Ca10 を用いて ^{123}I -IMP ARG 法にて計算した局所の血流量の平均値を mean CBF (mCBF) として両者の関係を調べた。さらにそれぞれの mCBF 値を ^{15}O - H_2O PET ARG 法によって得られた mCBF 値と比較した。

第三節 結果

1 収集画像と説明変数のカウント

表 3 にオートウェルカウンタを用いて実測した IMP 静注後 10 分時の動脈血の放射能濃度(Ca10)と定義した説明変数の一覧を示す。被験者 23 は静脈注射したトレーサが静脈弁の異常と思われる動態を示したため、本解析から除外した。図 5 に ^{15}O - H_2O PET ARG 法の定量解析結果画像を示す。図 6 は ^{123}I -IMP による脳血流 SPECT 画像の定性画像である。これを ^{123}I -IMP ARG 法で解析した定量画像が図 7 である。

表 3 被験者の Ca10 と説明変数の結果

被験者番号	Ca10[cps /g]	LW3 [cps]	Cb 5 [cps]	Cbpre- SPECT [cps]	Cb SPECT av [cps]	Cbpost- SPECT [cps]
1	465.6	1208.1	18773	24744	205.1	30125
2	517.4	2237.5	17738	23214	129.0	32840
3	665.5	4259.6	28016	34694	275.7	41496
4	490.9	1969.2	26881	33126	194.8	41628
5	615.5	2919.6	41447	50263	306.4	58825
6	769.9	2107.7	40451	50048	350.0	61986
7	695.2	3987.1	27704	32469	377.5	41143
8	719.5	4102.7	40926	48069	354.3	55050
9	779.9	5743.6	43339	45486	385.7	51679
10	805.3	3497.2	42496	56177	419.1	65306
11	739.4	1542.1	20340	23929	265.5	43795
12	647.7	1262.8	27977	35072	288.8	57283
13	914.4	3193.6	37128	46379	400.3	58404
14	764.9	3060.5	37605	49083	374.4	69564
15	684.7	3594.2	49993	57117	426.9	62623
16	688.3	3577.0	30613	42272	330.0	56392
17	599.5	3393.7	28247	35814	293.9	42966
18	606.7	2725.3	26355	33145	265.6	42718
19	897.3	2868.8	40341	50294	372.9	69981
20	573.5	3617.3	31345	42481	306.8	46493
21	901.5	3334.6	39885	52105	423.4	66092
22	778.6	4099.5	63126	78501	426.7	82244
23	-	-	-	-	-	-
24	880.9	4749.2	36890	49349	454.4	60563

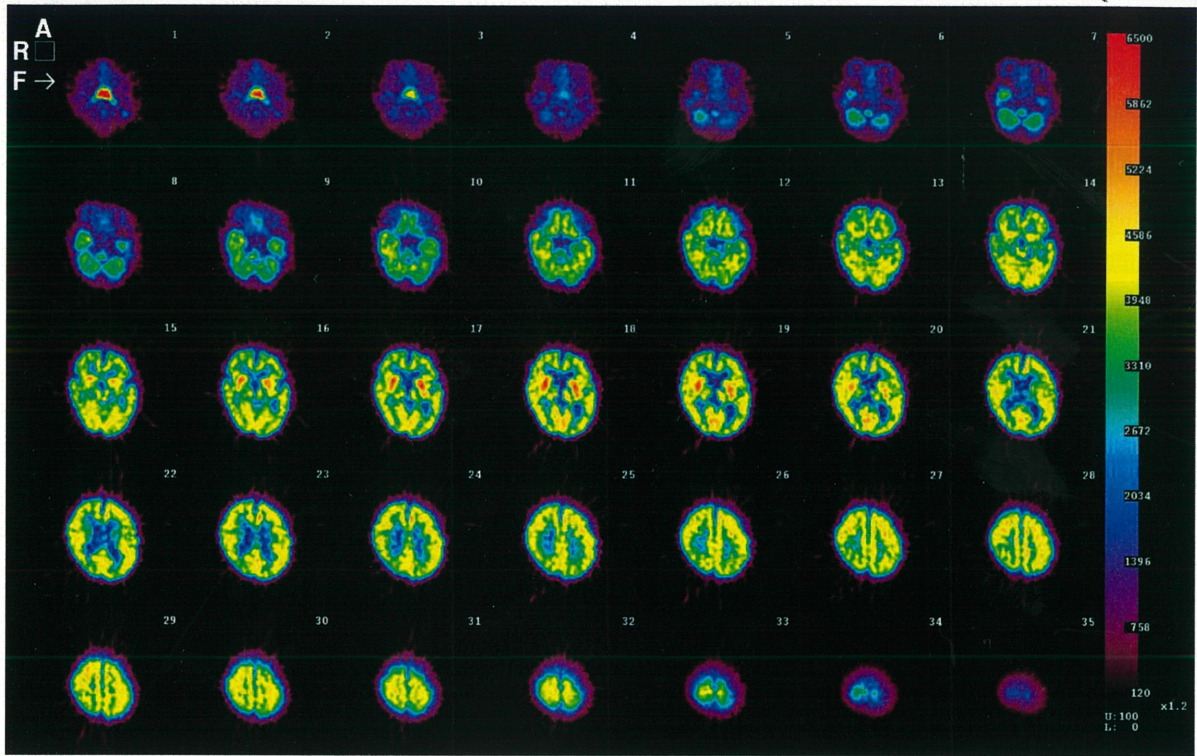


図5 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET ARG 法の定量結果画像

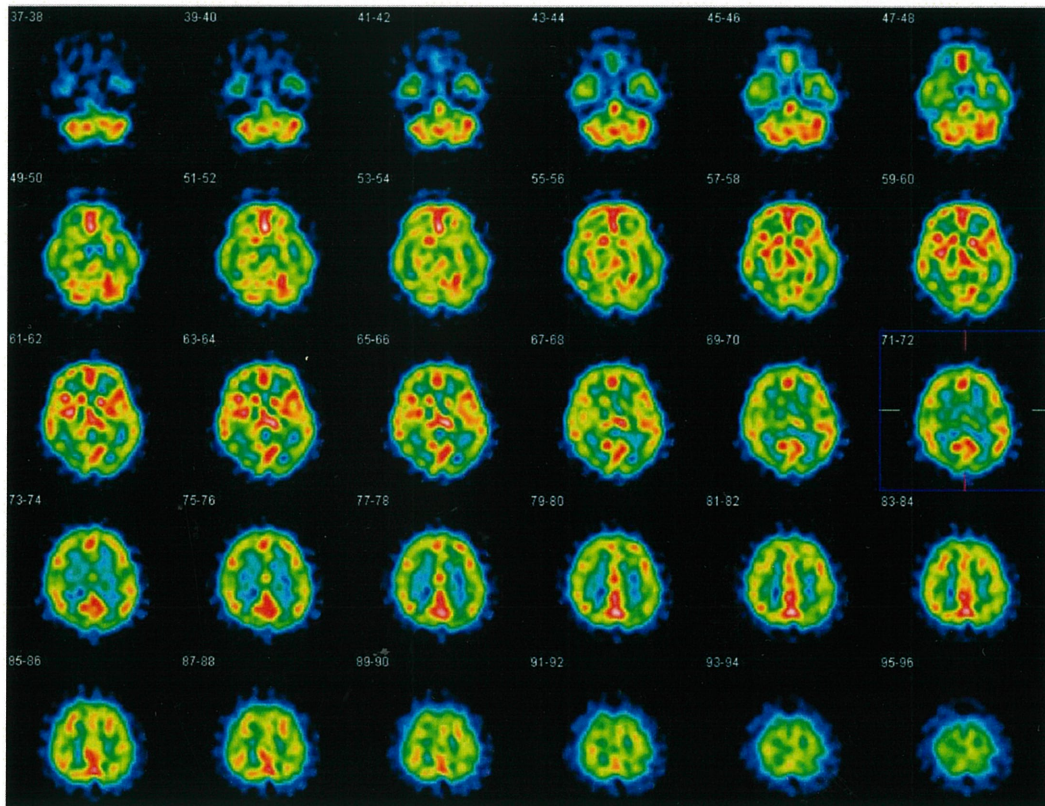


図6 $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ の SPECT 画像(定性画像)

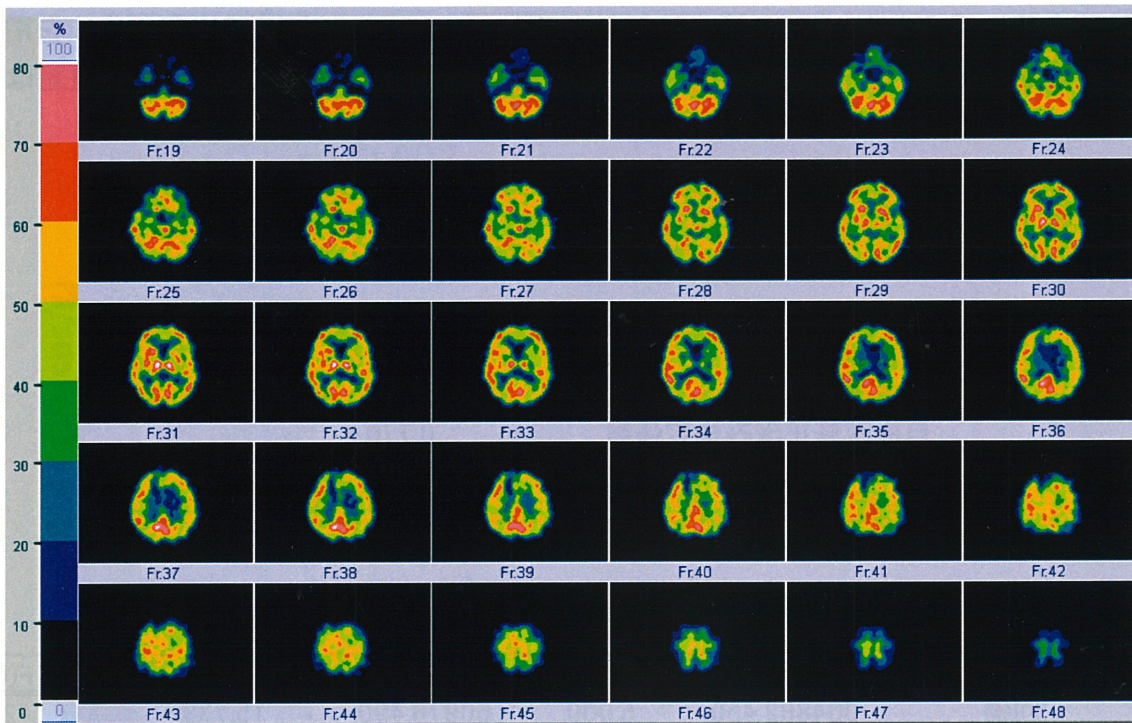


図7 ^{123}I -IMPARG法の定量結果画像。局所の脳血流量 [ml/100g/min] が左のカラースケールにより色分けされている。

2 重回帰分析による10分時動脈血放射能濃度(Ca10)推定

5つの説明変数から、実測したCa10を目的変数として計算した重回帰分析の結果を示す(表4-6)。重相関係数0.907、決定係数は0.822、危険率pは0.01以下で、説明変数は目的変数の予測に役立っていると判定された。ダービンワトソン比は2.676だった。得られた推定Ca10と実測Ca10を比較した散布図を図8に示す。実測Ca10と推定値の残差の分布を図9に、推定Ca10と実測値の残差の分布を図10に示す。それぞれのグラフにて残差は+130から-90に分布し、残差に相関は見られなかった。回帰関数は以下の式となった。

Estimated Ca10

$$\begin{aligned}
 &= (2.09 \times 10^{-2} \cdot \text{LW3}) - (2.29 \times 10^{-4} \cdot \text{Cb5}) - (9.87 \times 10^{-3} \\
 &\quad \cdot \text{Cbpre} - \text{SPECT}) + (1.06 \cdot \text{CbSPECTav}) + (1.03 \times 10^{-2} \cdot \text{Cbpost} \\
 &\quad - \text{SPECT}) + 165
 \end{aligned}$$

3 推定Ca10と実測Ca10を用いてIMP-ARG法にて計算したmCBF値の比較

個々の被験者について、上の回帰式を用いて計算した推定Ca10の値を用いて ^{123}I -IMPARG法による解析を行い得られたmCBF値と、実測Ca10を用いて同じ

処理を行い得られた mCBF 値を比較した(図 11)。mCBF において推定 Ca10 を用いた場合と実測 Ca10 を用いた場合での差は最大で 8.56mL、差の標準偏差は 3.51mL となった。相関係数は 0.818 となった。

表 4 重回帰分析の結果

データ数	23
重相関係数R	0.907
決定係数R ²	0.822
自由度修正済み決定係数	0.770
Y評価値の標準誤差	62.246
ダービン・ワトソン比	2.676

表 5 分散分析表

要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
回帰	304882.450	5.000	60976.490	15.738	0.000	2.810
残差	65867.878	17.000	3874.581			
計	370750.328	22.000				

表 6 回帰係数の有意性の検定

	回帰係数	標準誤差	標準回帰係数	偏相関係数	t値	F値	P値
定数項	164.557	68.033	164.557		2.419	5.851	0.027
LW3	2.091E-02	0.019	0.180	0.253	1.080	1.166	0.295
Cb 5	-2.286E-04	0.006	-0.019	-0.009	-0.038	0.001	0.971
Cb pre-SPECT	-9.866E-03	0.006	-0.968	-0.372	-1.652	2.729	0.117
Cb SPECT av	1.059E+00	0.343	0.686	0.599	3.084	9.509	0.007
Cb post-SPECT	1.033E-02	0.003	1.034	0.608	3.159	9.977	0.006

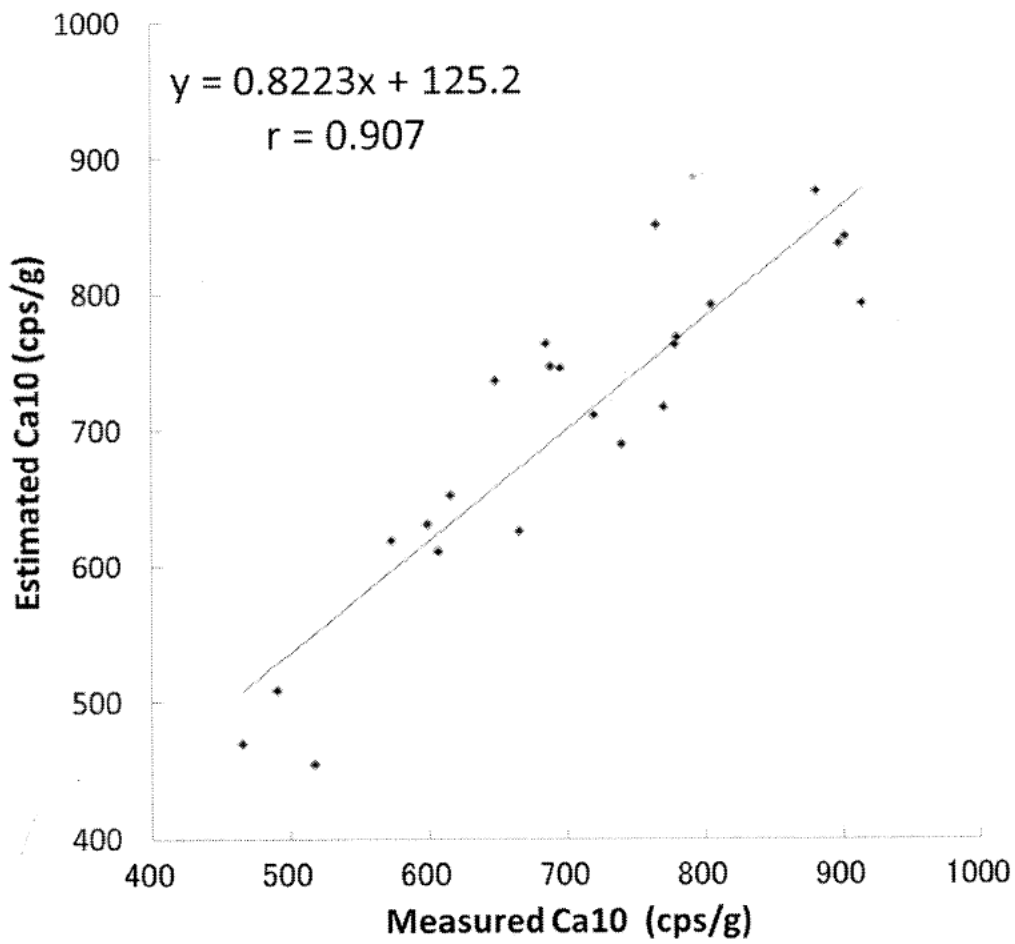


図8 実測 Ca10 と推定 Ca10 の散布図

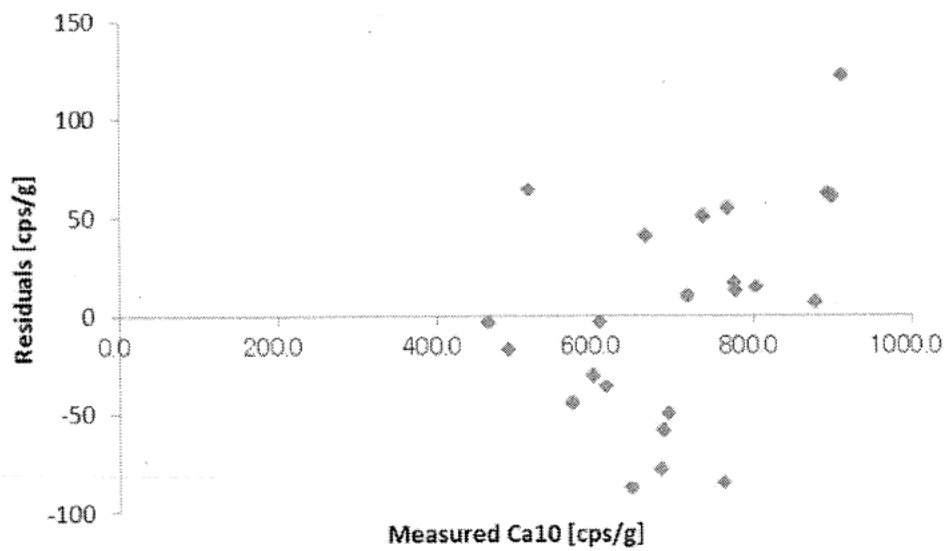


図9 実測 Ca10 と残差の分布

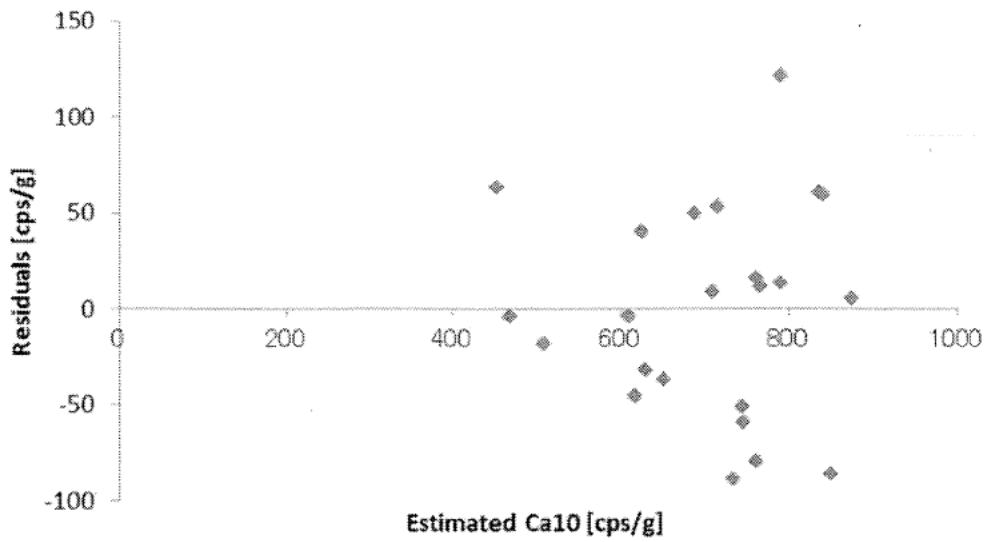


図 10 推定 Ca10 と残差の分布

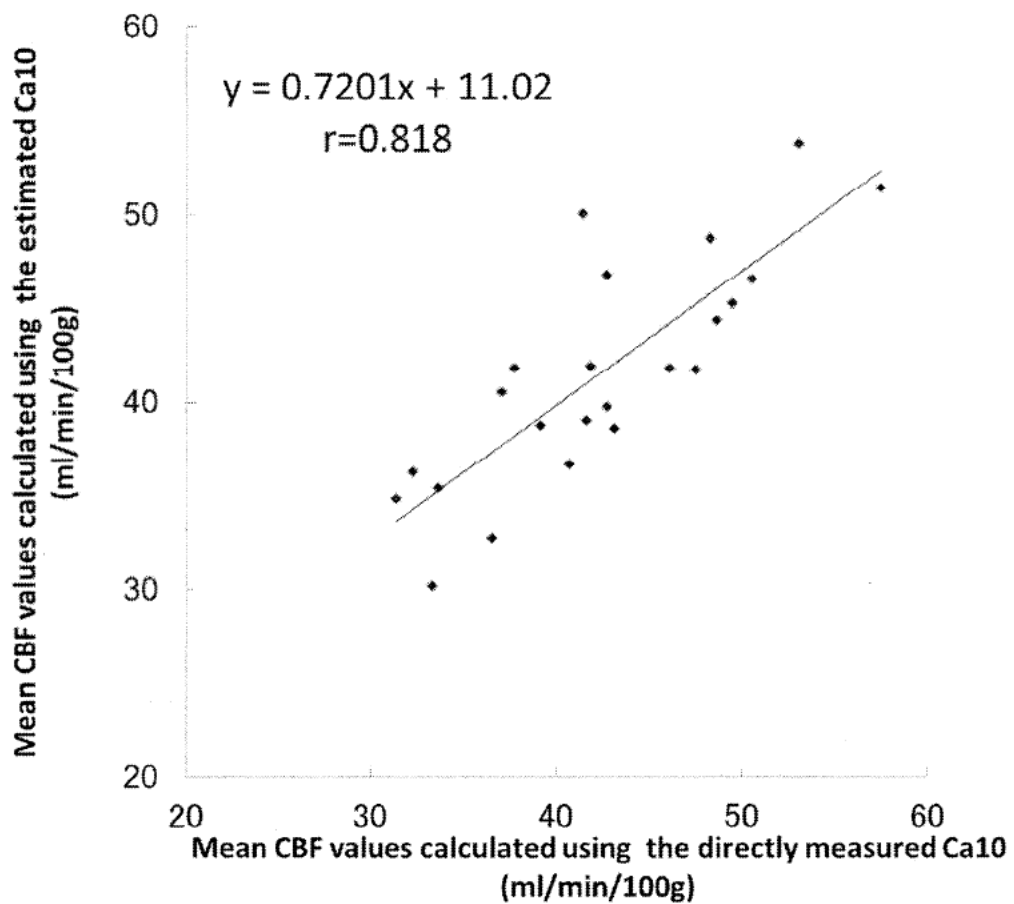


図 11 実測した Ca10 を用いて ^{123}I -IMPARG 法で解析した全脳平均脳血流量と推定 Ca10 を用いて ^{123}I -IMPARG 法で解析した全脳平均脳血流量の散布図

4 推定 Ca10 と実測 Ca10 を用いた ^{123}I -IMP ARG 法で求めた mCBF 値と ^{15}O -H₂O PET ARG 法で求めた mCBF 値の比較

本研究の 24 症例のうち、20 症例について ^{123}I -IMP ARG 法に加えて同一日に ^{15}O -H₂O PET ARG 法による mCBF 値を取得した。実測 Ca10 を用いた ^{123}I -IMP ARG 法で求めた mCBF 値と ^{15}O -H₂O PET ARG 法で求めた mCBF 値の比較を示す(図 12)。実測の Ca10 を用いた ^{123}I -IMP ARG 法と ^{15}O -H₂O PET ARG 法の相関は 0.698 ($p < 0.01$)であった。

図 13 は推定 Ca10 を用いた ^{123}I -IMP ARG 法で求めた mCBF 値と ^{15}O -H₂O PET ARG 法で求めた mCBF 値の比較を示す。両者間の相関係数は 0.590 ($p < 0.01$)となった。 ^{123}I -IMP ARG 法で計算した mCBF 値と ^{15}O -H₂O PET ARG 法で求めた mCBF 値の相関の程度は、実測 Ca10 を用いた場合より推定 Ca10 を用いた場合のほうが少し低くなった($r = 0.590$ vs. 0.698)。しかし、この二つの相関係数の間には統計学的な有意差は見られなかった。

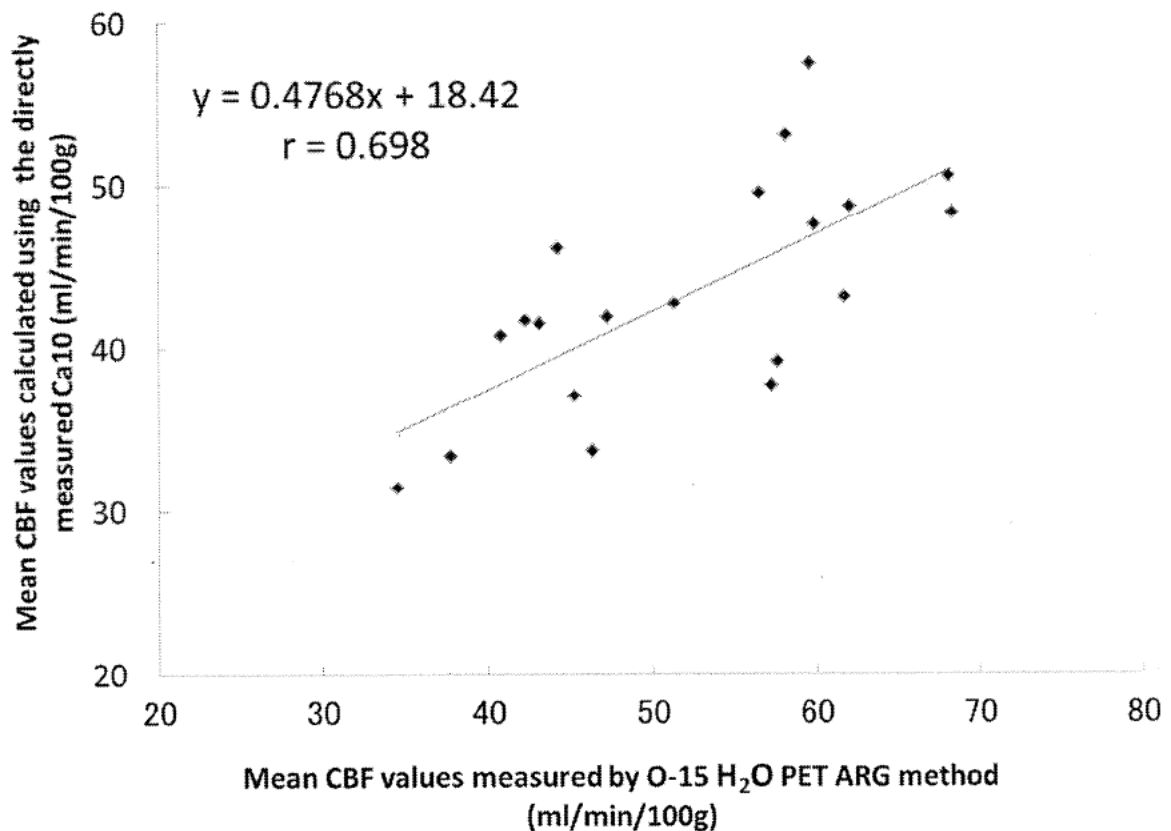


図 12 ^{15}O -H₂O PET ARG 法で測定した mCBF 値と従来の ^{123}I -IMP ARG 法にて求めた mCBF 値の散布図

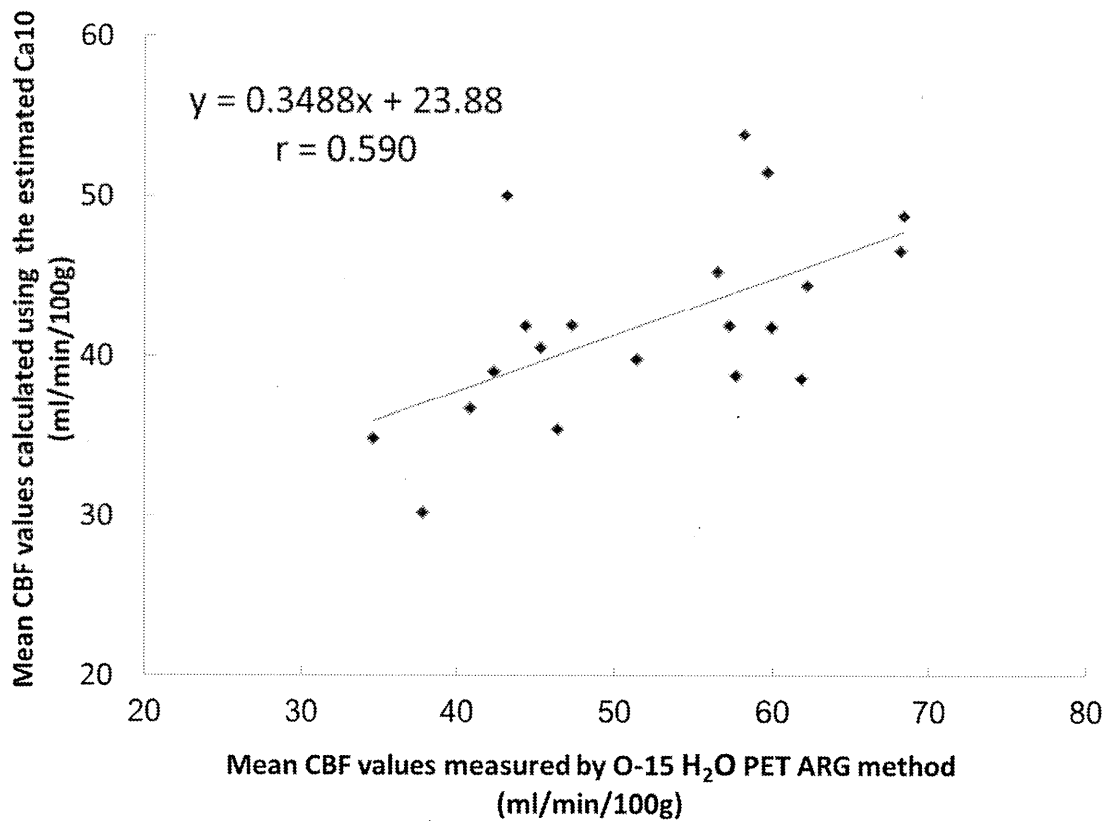


図 13 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET ARG 法で測定した mCBF 値と推定 Ca10 を用いた $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ ARG 法により求めた mCBF 値の散布図

第四節 考察

本研究にて、われわれは $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ ARG 法による脳血流定量解析において、従来法に $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ の静注直後の肺野動態像と脳の時系列画像を追加することで、 $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ ARG 法での標準入力関数の校正に用いる Ca10 を推定した。 $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ の静注後、動脈血中の $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ の放射能濃度は肺から放出される $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ を反映する[20,22]。また、血中 $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ の放射能濃度と脳への集積は比例する[27]。われわれは $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ の肺野からの洗い出しと脳への集積から 5 つのパラメータを決め、血中 $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ の放射能濃度を推定する単純なモデルを考えた。5 つのパラメータは重回帰分析の説明変数として用いた。われわれが重回帰分析に用いた説明変数は一般的な $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ の検査で収集可能なものである。われわれの単純なデータ収集法の中には、薬物動態の個人差も含まれている。また、動静脈採血や測定に関連する誤差は無い。これらの簡便なデータ収集と解析から、血中 $^{123}\text{I}\text{-IMP}$ の放射能濃度を重相関係数 0.907 という高い精度で推定した。本研究で

確立された方法は他の施設においても適用することは可能である。その場合、それぞれの施設において得られたパラメータを用いて重回帰分析を行い、回帰式を求める必要がある。

本研究において、Ca10 の推定には、肺野の動態像と脳の静態像と SPECT 像から 5 つの説明変数を定めた。重回帰分析の一般的な目的は、いくつかの説明変数と目的変数の間の関係を知ることにある。重回帰分析には、データがそれぞれ正規分布していることが前提である。一般的に生理機能のデータは正規分布を示すことが知られている。今回収集したデータもそれぞれ被験者間で正規分布していることが確認され、重回帰分析の使用は妥当であると考えられた。本研究で Ca10 の推定に用いた 5 つの説明変数よりもさらに精度良く Ca10 を推定するパラメータの組み合わせが存在する可能性はある。現時点において、われわれは他の説明変数に関する手がかりは持っていない。

脳血流の定量解析における入力関数とは、局所脳へ供給される $^{123}\text{I-IMP}$ 実質の時間濃度曲線である。一般には全血放射能濃度に $^{123}\text{I-IMP}$ 実質の分画率を乗じて求める[9,11,12]。入力関数は頻回の動脈採血とオクタノール抽出分画を実測することが最も精度が高い[8]。これらの作業は一般の臨床においては煩雑である。標準入力関数を 1 点動脈採血で補正する $^{123}\text{I-IMP}$ ARG 法[15,16]は精度と簡便さを兼ね備え、広く普及した。

しかし、この方法では、肺野における $^{123}\text{I-IMP}$ の滞留に個人差が存在し、中心循環系からの送り出しに個体間のバラつきが発生することが知られている[27]。重篤な心疾患、肺疾患、ヘビースモーカー等では実際の入力関数が標準曲線とは系統的に異なる可能性が考えられる[15-17]。本研究を行った 24 症例のうち、喫煙歴のある被験者は 12 例であった。心、肺に既往のある被験者はいなかった。 $^{123}\text{I-IMP}$ 静注後の肺野像を収集することは被験者個人の $^{123}\text{I-IMP}$ の薬物動態の把握に役立つ。われわれは肘静脈か

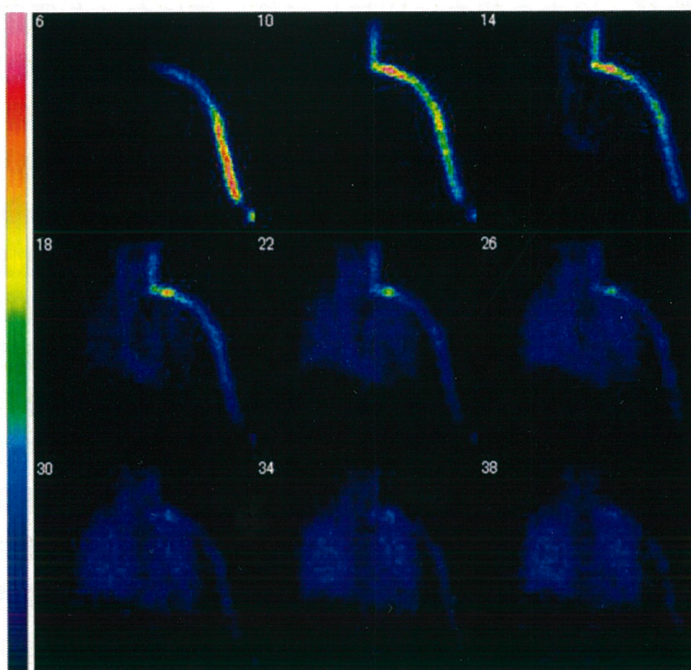


図 14 静注した $^{123}\text{I-IMP}$ が頭部方向に流れていった症例。左上のフレームから順に静注直後の胸部動態像を示す。フレーム 14,18 の画像で IMP が頭部方向に進んでいる。

ら投与した ^{123}I -IMP が内頸静脈を経由して直接頭部に流れていった特異な症例を経験した(図 14)。この症例はおそらく静脈弁に異常があるものと考えられたが、このような症例は ^{123}I -IMP ARG 法の標準入力関数の使用は適さず、本研究の適用でもない。従来の ^{123}I -IMP ARG 法ではこの症例の動態の異常は検知できない。静注直後の肺野動態収集は標準入力関数の適応決定に役立つ。心疾患、肺疾患の重症度と本法の精度への影響については不明であり、今後さらなる研究が必要である。

本研究で得られた推定値の評価は、 ^{123}I -IMP ARG 法で求めた mCBF 値について ^{15}O - H_2O PET ARG 法の結果をリファレンスとして比較することで行った。従来の実測 Ca10 を用いた ^{123}I -IMP ARG 法とリファレンスとの相関は、mCBF 値で 0.698 と強い相関が得られ、過去の報告とほぼ同等の結果か、または少し低い結果となった[12,17]。表 7 に本研究で得られた相関係数と過去に報告された ^{123}I -IMP ARG 法と ^{15}O - H_2O PET ARG 法との相関係数をまとめた[17]。過去の報告ではいずれも被験者の数が 4~8 名と本研究と比較して少ない。本研究では被験者の数が 20 名である。さらに使用した自動 ROI 解析ソフトでは局所の範囲を比較的広く設定する。そのため結果に血流量の極端に低い値や高い値が含まれていないことなどが、本研究の ^{123}I -IMP ARG 法と ^{15}O - H_2O PET ARG 法の相関係数が、過去の報告に比較して低い値になった原因と考えられた。また、 ^{123}I -IMP は ^{15}O H_2O に比較して高血流領域の血流値を過小評価する[14-16,31]。そのため、回帰式の傾きが 0.477 と 1 より低い値となるものと考えられた。

推定 Ca10 を用いた ^{123}I -IMP ARG 法と ^{15}O - H_2O PET ARG 法との相関は、mCBF で 0.590 となった。本研究で提案した方法で得られた mCBF 値と ^{15}O - H_2O PET ARG 法の mCBF 値の相関が悪い原因は、 ^{123}I -IMP の初回循環抽出率の限界にあると考えられた。他の系統的な mCBF 値の過小評価の理由としては、PET と比較した SPECT の低い空間分解能、コンプトン散乱、吸収補正の際の誤差、自動 ROI 解析ソフトを用いたことによる ROI の部分容積効果などが考えられた[32]。

今回の解析で SPECT 画像と PET 画像の rCBF 値の取得には自動 ROI 解析ソフトを用いた。SPECT 画像と PET 画像の ROI を手動で一致させることには限界がある。自動 ROI 解析ソフトは解剖学的に標準化された全脳に対して自動で ROI をセットする。そのため関連するエリアを一致させる時間を減らし、恣意的ではない高い信頼性を持つ数値データを得ることが可能である。過去の定量解析では ROI は基底核レベルのスライスにセットされ、ROI のピクセルカウントを平均して求めている。それ故に特定の ROI カウントを全脳に適用する際に誤差が生じると考えられた[15-17]。

表 7 過去の IMP-ARG 法と $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ PET ARG 法の相関係数、被験者数、散乱線・吸収補正の方法

	相関係数	n	散乱線補正	吸収補正(μ)
Nagoya 2011	0.698	23	(+)TEW	Chang(0.146)
Iida et al 1994	0.860	5		(+)
Iida et al 1998	0.752	6	(-)	0.07
Iida et al 1998	0.912	6	(+)TDCS	0.167
他施設共同研究1996				
Akita	0.67+-0.14	5	(+)	Sorenson
Tokyo	0.70+-0.06	4	(-)	None
Kyushu	0.86+-0.09	8	(-)	Chang

第五節 結論

^{123}I -IMP ARG 法において、従来の SPECT 収集に IMP 投与直後に肺野の動態像と頭部の時系列静態像を追加収集することで rCBF 定量に必要な Ca_{10} を算出する推定式が得られた。推定 Ca_{10} と実測 Ca_{10} は極めて強い相関を示した。推定 Ca_{10} と実測 Ca_{10} を用いて ^{123}I -IMP ARG 法により算出したそれぞれの mCBF 値の間にも強い相関が認められた。推定 Ca_{10} を用いた ^{123}I -IMP ARG 法による mCBF 値は実測 mCBF 値に対し平均誤差 3.51mL で推定された。推定 Ca_{10} を用いて ^{123}I -IMP ARG 法で算出した mCBF 値と実測 Ca_{10} を用いて算出した mCBF 値はともに、同一日に行った $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ PET ARG 法により実測した mCBF 値と有意に相関し、本法の妥当性が明らかにされた。これらの結果により、局所脳血流定量において、 ^{123}I -IMP の動脈血放射能濃度を非採血により推定する方法が、従来の動脈採血を必要とする方法の有用な代替法になり得ると考えられた。

第三章 SPECT および PET の定量性の改善に関する考察

第一節 PET および SPECT のデータ収集法の特徴

1 はじめに

核医学は、優れた特徴を持つ放射性医薬品とその薬物動態を的確に捉える理工学技術、そしてそこから得られる情報を臨床応用する三つの要素から成り立つ。脳血流の定量もこの3つの要素の特徴を充分にいかしてこれまで発展してきた。しかし、定量解析の精度向上の点においては、未だ解決すべき問題は多い。この章では、脳血流定量検査を施行するに当たり、PET、SPECTの定量性を損なう原因について考察する。特に脳血流定量検査では、診療放射線技師が画像収集、画像再構成、血液サンプリングの測定などさまざまな作業に携わる。個々の作業で熟知すべき事柄、注意すべき誤差要因について述べる。

2 SPECT のデータ収集法と画質劣化

SPECT で用いられる放射性同位元素は1個のガンマ線を放出して壊変する単光子放出核種である。この場合、ガンマ線はあらゆる方向にランダムに放出される。SPECTの画質劣化は被験者に起因するものと検出器系に起因するものとに大別される。被験者側に起因する問題は、ガンマ線の吸収と散乱である。検出器系における問題はコリメータの開口による画質劣化がある。装置に起因するものは、基本的性能不良である均一性不良、直線性歪み、回転中心ずれなどがある。われわれは週に一度、ガンマカメラのエネルギピークの調整、光電子増倍管の感度微調整を行っている。装置に起因する問題は、ユーザーの quality check により回避可能である。

3 PET のデータ収集法

PET 検査では、陽電子 β^+ を放出するポジトロン放出核種を用いる。ポジトロン放出核種は、放出された陽電子が短い時間で物質中の自由電子と結合し、2つの消滅ガンマ線が正反対の方向に放出される。PET スキャナでは検出器を被験者の周りにリング上に配置し、相対する2個の検出器で同時計数を行う。この場合、電気的なコリメーションにより相対する検出器の線上に放射線源が存在するという情報を得る。PETは生体内のRI標識トレーサの分布を非侵襲的に最も正確に測定できる方法である。トレーサの生理学的・生化学的な挙動を数学モデルで記述することにより、脳の循環代謝量を最も精度よく定量し、画像として表示する。

第二節 ^{123}I -IMP 脳血流 SPECT の定量性の改善

1 はじめに

SPECT による局所脳血流の定量測定精度は PET には及ばない。計測された SPECT 計数値をトレーサ分布として忠実に反映させるために種々の補正を行う。補正で重要なものは、散乱線除去と γ 線の吸収減弱に対する補正である。散乱や吸収が補正されていない SPECT 計数値では、比放射能の低い領域を過大評価し、比放射能の高い領域を過小評価する。

脳血流 SPECT 画像の画質劣化は被験者に由来するものも多くある。生理的刺激により脳血流分布は変化する。検査を施行する際、被験者は静注 5 分前ほどより検査寝台上で仰臥位安静とし、検査室内も静寂を保つ。事前に被験者に対して検査内容をよく説明して、検査中の体動が無いよう気を付ける。

2 ヨードの性質とコリメータの選択

ヨードはハロゲン族に属する原子番号 53 の元素である。 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I などの I 核種が標識され臨床に用いられる。脳血流 SPECT に用いる ^{123}I は、半減期が 13.2 時間でありサイクロトロンで製造される。光子のエネルギーは 159keV が主であり、ガンマカメラでのデータ収集に適しているが、その他に 529keV のピークも存在する。特に 529keV の γ 線は、放出割合は少ないものの非常にエネルギーが高いため、隔壁の薄いコリメータでは隔壁を通過してシンチレータに到達し画質を損なう。近年ではこの高いピークを考慮した隔壁の厚い ^{123}I 用のコリメータが考案され実用化されている。本研究の二検出器型ガンマカメラを用いた平面像収集においては、この高エネルギーピークからの散乱線除去を考慮した低中エネルギー用コリメータを使用した。コリメータの種類を変えると、肺野や頭部静態像のカウントに影響を与え推定式に影響を与えることが考えられる。

3 初回循環摂取率

初回循環摂取率 (Extraction fraction : EF) は、トレーサの脳組織血流内へ到達したもののうち血流脳関門を通過し、脳組織へ流入する割合のことである。EF に影響する因子として、局所脳血流量、脳血管関門の通過しやすさ (permeability surface product : PS product) や、トレーサの血液に対する脳組織の親和性の程度 (分配係数) などが関与する。いったん脳組織に流入したトレーサの一部は血中に再び拡散する。蓄積型トレーサの初回循環摂取率については、PS model による補正も提案されているが、現時点では ^{123}I -IMP については EF=1.0 として局所脳血流の定量が行われている [8]。

4 ^{123}I -IMP の脂溶性成分の抽出

トレーサが脳循環から脳組織に移行するためには、血液脳関門を通過する必要がある。 ^{123}I -IMP は脂溶性である。脂溶性物質は血液脳関門を通過しやすい。 ^{123}I -IMP は静注後の血中放射能に、本来のトレーサ以外に血液脳関門を通過しない水溶性代謝物の放射能が含まれている。血中放射能から真のトレーサ放射能を分離測定するには、オクタノール抽出が使われる。 ^{123}I -IMP では、全血に対してオクタノールを混ぜ、攪拌した後に遠心分離を行い、脂溶性血液成分の放射能濃度を測定する。肝などの代謝機能がオクタノール抽出率に影響を与える[8]。本研究においても、被験者ごとに脂溶性血液成分の放射能を補正することで、定量解析の精度が改善すると考えられる。

5 クロスキャリブレーション

^{123}I -IMP ARG 法において SPECT で得られる画像のカウント値と、ウェル型シンチレーションカウンタで測定される値は計数効率が異なる。SPECT とウェル型シンチレーションカウンタ間の計数効率の違いの補正をクロスキャリブレーションという。計数効率は安定ではないため、定期的に補正を行う。SPECT の情報は count/voxel であるため、クロスキャリブレーションにより $\mu\text{Ci/g}$ の単位に変換する。この変換係数 (cross calibration factor : CCF) を求めるためには、 ^{123}I 溶液で満たした円柱ファントムを SPECT 収集し、検査と同じ条件にて画像再構成を行う。得られた画像の中心部に円形の ROI を設定し 1 画素あたりの放射能 count/voxel を得る。円柱ファントムに入れた溶液の一部を採取し、重さを測定してウェル型シンチレーションカウンタにて計測する(count/g)。両者の比を取ることで CCF が得られる。

6 散乱補正の効果

本研究の SPECT データ収集では、triple energy window (TEW) 法を用いて散乱線に対する補正を行った。TEW 法では、 γ 線のエネルギーピークに対し、メインウインドウとサブウインドウからなる 3 つの収集ウインドウを設定する。データ収集後、サブウインドウの計数値から近似的に散乱成分を推定する。この近似的散乱成分をピクセルごとにメインウインドウから除去することにより散乱補正画像を得る。TEW 法では、あらかじめ散乱成分が除去された計数値が得られる点で、定量精度の改善に貢献する。

7 吸収補正の効果

本研究で得られた ^{123}I -IMP SPECT 投影像の画像再構成における γ 線の吸収補正については、Chang 法を用いた。これは、被写体全体の線減弱係数を一様

(0.146/cm)と仮定して、同一の RI 濃度であっても中央部で低下する計数値を辺縁部と同程度に引き上げる。図 6 の ^{123}I -IMP SPECT 定性画像で見られるように、実際には ^{123}I の減弱の物理定数を用いると過補正になる場合が多い。また、脳血流 SPECT の場合、脳室や部位によって厚さの異なる頭蓋骨があるため、 γ 線の吸収が不均一である。SPECT では頭蓋骨による γ 線の吸収が予想以上に大きく、脳血流の値が全般的に低値となる。近年では SPECT/CT により、X 線 CT 画像の CT 値をガンマ線の線減弱係数に変換することで CT 画像から減弱マップを作成することが普及しつつある。この方法を用いれば、頭部表面が正確に抽出され、不均一吸収体についての正確な補正が可能となる。

8 コリメータの開口補正

ガンマカメラで光子の検出に用いるコリメータにはある大きさの孔を持つ。孔の開口による画質劣化は、SPECT 再構成画像に空間分解能の低下をもたらす。この画質劣化の影響は、コリメータ面からの距離に依存する。近年の逐次近似型の画像再構成プログラムでは、このコリメータの開口径の大きさや配置による画質劣化量を考慮して補正するアルゴリズムが含まれている。本研究の画像再構成に用いた FBP 法では、コリメータ開口補正については考慮していない。逐次近似再構成法とコリメータの開口補正アルゴリズムは使用しなかった。その理由は、逐次近似型の再構成法は定量測定に用いる画像への使用についてその検証が不十分であると考えたからである。今後、開口補正アルゴリズムの定量性への検証を進めば、その使用により定量精度の改善が期待される。

第三節 PET の定量性の改善

1 PET スキャナと β 線検出器の数え落としの問題

^{15}O - H_2O PET ARG 法では、 ^{15}O - H_2O のボーラス静注直後の計数率が高いときに測定を行うため PET スキャナの数え落としが発生する。この対策には高計数率特性の PET 装置やソフト的な数え落としの補正が必要である[7]。また、サイクロトロンによる ^{15}O の製造において、各測定時における ^{15}O の製造量はある程度の幅を持つ。必要以上に投与量が多くなった場合は、PET スキャナあるいは β 線検出器の数え落としが発生する [33]。実際の測定では、投与直前の ^{15}O ガスの放射エネルギーを計測し、投与した ^{15}O の動脈血をリアルタイムにモニタリングすることで投与量の確認をしているが、必要以上に投与量が多くなった場合は数え落としが発生している可能性があり、その場合は測定をやり直すなどの注意が必要である。

2 動脈血中放射能濃度曲線の測定精度の問題

$^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET ARG 法において脳への入力関数 $\text{Ca}(t)$ は、撓骨動脈からの持続採血で求めている。その際の血液濃度曲線は、体内の動脈および体外の検出器へ導く途中のチューブ等によって真の入力関数よりもぼやけて観測されている。この入力関数のボケ(dispersion)は $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET ARG 法で血流量値を計算するときの大きな誤差源になる[7,34]。今後、 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ PET ARG 法で精度良く血流量を得るためにはこの dispersion の程度をあらかじめ求めておいて、血流量を計算するときこの dispersion に対する補正を行う必要がある。本研究においては dispersion に対する評価は行われておらず、今後の検討が必要である。

3 ブランク補正

ブランク補正は PET スキャナにおける検出器の感度や検出効率の補正を行うものである。本研究で用いた PET スキャナはリング型検出器であり、同時計数線が複数存在する。この場合、それぞれの検出器の幾何学的関係によって感度が異なったり、サンプリング密度が異なったりするのでブランク補正が必要となる[33]。これはトランスミッションデータの補正に用いる空気の吸収係数を得るための基礎データとなる。今回使用した PET スキャナにおいて、ブランクキャンはトランスミッション用線源を使って定期的に行われている。

4 吸収補正

PET の場合、同時計数線上のどの位置に線源があってもその同時計数確率は変化しない。このため、外部線源を用いたトランスミッションデータを用いて直接、吸収補正を行う[33]。本研究のトランスミッションデータ計測用の外部線源は、 ^{68}Ge のロッド線源を用いた。これを PET スキャナのガントリの内側に回転させてデータの計測を行った。外部線源を用いた PET の吸収補正においてはトランスミッション収集とエミッション収集に時間差があるため、その間の被験者の体動による位置ずれに注意が必要である。

5 偶発同時計数補正

偶発同時計数 (accidental coincidence) は発生源が異なる 2 つの消滅放射線が、たまたま同時に計測されたために、同時計数としてカウントされる問題である。これは真の同時計数にノイズとして加わる。偶発同時計数を低減するためには、検出器に高い時間分解能をもたせる。通常、同時計数回路では 1 つの光子が計測された後、数 nsec 以内に光子が計測されたとき同時計数とみなされ、同時計数線上のカウントを増加させる。この偶発同時計数は低周波歪みとして画像を劣化させる。この補正には遅延同時計数回路を用意して、偶発同時計数を測定

する。計測された遅延同時計数を、最後に遅延していない同時計数回路で計測された数から差し引くことによって補正する[33]。

第四節 定量性の改善に関するまとめ

^{123}I -IMP 脳血流 SPECT においては、 ^{123}I のエネルギー分布の特性や、被験者への投与量を $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO に比較して増やせないことによる収集データ量の不足など、定量性の改善に向けて解決すべき点はまだまだ多い。これまで述べた定量性を損なう原因については、SPECT/CT 装置を用いた吸収補正法の改善や逐次近似型のアルゴリズムによる分解能の補正が期待される。ユーザーはこれら新しい手法を活用し、定量性の改善に役立つものになるか個々に評価を行うことが重要である。

一方、現在臨床現場における PET 検査は、 ^{18}F -FDG を用いた腫瘍検索目的の検査が大部分を占める。今回の研究に用いた ^{15}O - H_2O を用いた脳血流量測定検査は保険適応とはなっていない。そのためごく限られた施設でしか行われていない。さらに測定には多くのマンパワーが必要である。サイクロトロンで短時間に薬剤を製造し、被験者に投与する。持続動脈ラインの確保には手間がかかり熟練を要す。PET スキャナによるデータ収集、画像再構成、血液サンプリングの計測にもさまざまな精度管理が必要である。誤差の要因に関しては被験者に起因するものもある。検査中に頭を動かすと画像が歪んだものになり定量値に影響する。これら定量値に与えるさまざまな誤差の要因を取り除くには、検査に関わる診療放射線技師も重要な役割を持つ。

第四章 脳血流定量の将来

第一節 脳血流定量の将来性と臨床的意義

脳血流 SPECT は脳外科をはじめ、神経内科、老年科、精神科などさまざまな診療科から検査を依頼される。依頼医の脳血流量の定量値への関心も非常に高い。脳血管バイパス術の治療効果について、高いエビデンスを求めるための、日本発の多施設共同研究では、脳血流 SPECT の定量測定がプロトコルに加えられている[36]。しかし、現状における脳血流の定量値は、測定において誤差が生じやすく、また、正確に測定できたとしても生理的要因で変動しやすい。最も大きな問題は個々の検査にて定量値が求められたとしても、その真の値が確かめられないことである。SPECT、PET による脳血流量測定は、種々の誤差要因を持つ。脳血流トレーサとしての放射性薬剤の限界としては、初回循環摂取率が有限なこと、組織からの洗い出しが存在すること、代謝の影響が考えられることなどが挙げられる[8]。また、放射能濃度分布測定の限界としては、部分容積効果、吸収補正、散乱線補正などが完全ではないことが挙げられる。さらに、放射能濃度から脳血流量を算出するための数学モデルの限界も考えられる。ガンマカメラや PET スキャナの空間分解能に依存する部分容積効果の影響もある。脳血流の正常値は、トレーサ、装置、モデルにより異なる点に注意する必要がある。

脳血流量がより正確に測定されれば、治療の前後で脳血流量を測定することでその効果判定が可能となる。また、認知症の経過観察においても定期的に正確な脳血流量を測定することで病気の進行の把握が可能となる。また局所の脳血流量が求めれば障害部位の病期判定、治療効果判定にも有用となる。定量値の有効活用には、現在行われている定量解析法について、その測定誤差について十分に検討を行い、精度よく定量が行われているか評価を行うことが重要である。脳血流定量値の精度管理には、検査に関わる診療放射線技師が重要な役割を持つと考えられる。

PET については現在主流となっている三次元収集のみの PET スキャナでの定量解析の評価が必要である。三次元収集は従来の二次元収集の PET に比較して隔壁を除くことによる大幅な感度の改善が行われた。同時に散乱線も増加するが、適切な散乱線補正により定性画像では感度増加の効果が大きいため、画質上の問題はない。しかし、定量測定を行う際の散乱線の影響についてはまだ充分検討する必要がある[35]。

SPECT では今後 SPECT/CT が普及し、吸収補正は現在より正確に行われることが期待される。また、心臓収集用の高感度型コリメータが開発され、心筋シ

ンチが4倍の感度で収集可能となった。今後、この技術を脳血流 SPECT に応用することにより、短時間収集の脳血流 SPECT が可能となれば、 ^{123}I -IMP 静注直後の洗い出しのない早期の SPECT 収集画像が得られ、新しい解析方法も考えられる。

第二節 本研究の今後の発展について

本研究では、従来の ^{123}I -IMP ARG 法に提案法を加えることで、非採血による定量解析法が確立された。また、標準入力関数の使用に適さない症例が事前に把握することが可能となった。今後、今回提案した方法を用いて多くの施設で追実験を行い、われわれが提案する方法の有用性を実証し、不具合について今後の改善項目とするものである。さらに現在 ^{123}I -IMP の非採血による収集データを用いて ^{123}I -IMP SPECT の局所カウントを ^{15}O - H_2O PET ARG 法にて実測した rCBF 値に変換する関数を推定することによる定量法の構築も検討中である。

SPECT、PET には今後解決すべきさまざまな誤差要因が存在する。それらの要因に対して、新しいモダリティである SPECT/CT による CT データを用いた減弱補正や、逐次近似型アルゴリズムによるコリメータ開口径補正、PET の散乱線補正など、新しい手法を用いて定量性の改善を行うことで、今回提案した定量法がより精度よく推定されることが期待される。

参考文献

1. 藤島正敏 脳循環とその異常. 循環器科学 204-221 放送大学教育振興会 2000
2. 畑澤順 脳血流正常値と定量値の読み方. Brain function imaging conference 記録集 16.1-4,2001
3. 久田欣一, 古舘正従, 佐々木康人 最新臨床核医学 第二版. 金原出版株式会社,1991
4. 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; 24:782-789
5. Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P. Brain blood flow measured with intravenous $H_2^{15}O$. II .Implementation and Validation. J Nucl Med 1983; 24:790-798
6. Kanno I, Iida H, Miura S, 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; 7:143-153.
7. 飯田秀博, 上村和夫, 菅野巖 ポジトロンエミッショントモグラフィ(PET)による脳循環測定法とその誤差要因の解析. 中外医薬 39(9) 別冊,1986
8. 西村恒彦 SPECT 機能画像 定量化の基礎と臨床. メディカルビュー社 1998
9. Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al. Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p [I-123] iodoamphetamine (IMP) tomography. J Nucl Med 1982; 23:196-203.
10. Lassen NA, Henriksen L, Holm S, Barry DI, Paulson OB, Vorstrup S, Rapin J, le Poncin-Lafitte M, Moretti JL, Askienazy S, Raynaud C. Cerebral blood-flow tomography: xenon-133 compared with isopropyl-amphetamine-iodine-123: concise communication. J Nucl Med. 1983;24:17-21.

11. Matsuda H, Seki H, Sumiya H, et al. Quantitative local cerebral blood flow by N-isopropyl- (iodine 123) p-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography with rotating gamma camera. *Am J Physiol Imaging* 1986; 1: 186-194.
12. Yokoi T, Iida H, Itoh H, et al. 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.
13. Munaka M, Iida H, Murakami M. Quantification of regional cerebral blood flow (rCBF) measurement with one point sampling by ¹²³I-IMP SPECT. *Jpn J Nucl Med* 1992; 29:263-267.
14. Munaka M, Iida H. New quantification of regional cerebral blood flow measurements by ¹²³I-IMP SPECT with the rotating gamma camera. -Theory and validation of the look-up table method. *Jpn J Nucl Med* 1992; 29:385-389.
15. Iida H, Itoh H, Uemura K, et al. Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 1994; 35:2019-2030.
16. Iida H, Itoh H, Bloomfield P, 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.
17. Iida H, Akutsu T, Endo K, et al. Multicenter validation of regional cerebral blood flow quantification using [123I] Iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16:781-793.
18. 日本核医学会核医学イメージングガイドライン作成委員会 核医学診断ガイドライン 2008 核医学診断に関する核医学専門医による提言・勧告. 日本核医学会 2008
19. Yonekura Y, Sugihara H, Taniguchi Y, et al. Quantification of brain perfusion SPECT with N-isopropyl-p-iodoamphetamine using noninvasive microsphere method: estimation of arterial input by dynamic imaging. *Jpn J Nucl Med* 1997; 34:901-908.
20. Nishizawa S, Shiozaki T, Ueno M, et al. A new method to estimate rCBF using IMP

and SPECT without any blood sampling. *Ann Nucl Med* 2000;14:433-440.

21. Okamoto K, Ushijima Y, Okuyama C, et al. Measurement of cerebral blood flow using graph plot analysis and I-123 iodoamphetamine. *Clin Nucl Med* 2002; 27:191-196.

22. Tomiguchi S, Tashiro K, Shiraishi S, et al. Estimation of ¹²³I-IMP arterial blood activity from dynamic planar imaging of the chest using a graph plot method for the quantification of regional cerebral blood flow. *Ann Nucl Med* 2010;24:387-393.

23. Mimura H, Sone T, Takahashi Y, et al. Measurement of regional blood flow with ¹²³I-IMP using one-point venous blood sampling and causality analysis: Evaluation by comparison with conventional continuous arterial blood sampling. *Ann Nucl Med* 2006; 20:589-595.

24. Kaminaga T, Kunimatsu N, Chikamatsu T, et al. Validation of CBF measurement with non-invasive microsphere method (NIMS) compared with autoradiography method (ARG). *Ann Nucl Med* 2001;15:61-64.

25. 小口和浩, 春日敏夫, 中西文子他 ¹²³I-IMP を用いた非侵襲的脳血流定量法 —第一報— 入力関数測定法の検討. *日本医放会誌*:51(10),1991

26. 伊勢谷修, 三原恒径, 鈴木健之他 入力関数に肺微分曲線を用いた ¹²³I-IMP-Patlak Plot 法の検討 —NIMS 法による脳血流量との比較. *核医学* 40: 163-174, 2003

27. Yonekura Y, Fujita T, Nishizawa S, et al. Temporal changes in accumulation of N-isopropyl-p-iodoamphetamine in human brain : relation to lung clearance. *J Nucl Med* 1989; 30:1977-1981.

28. Takeuchi R, Matsuda H, Yoshioka K, et al. Cerebral blood flow SPET in transient global amnesia with automated ROI analysis by 3DSRT. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2004; 31:578-589

29. Takeuchi R, Yonekura Y, Matsuda H, et al. Usefulness of a three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardised ^{99m}Tc-ECD SPET. *Eur J Nucl*

Mol Imaging 2002;29:331-341

30. 柳井久江 4Steps エクセル統計. オーエムエス出版,2004

31. Hatazawa J, Iida H, Shimosegawa E, et al. Regional cerebral blood flow measurement with Iodine-123-IMP autoradiography: normal values, reproducibility and sensitivity to hypoperfusion. J Nucl Med 1997; 38:1102-1108.

32. 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.

33. 久田欣一, 利波紀久, 久保敦司 最新臨床核医学第三版. 金原出版株式会社,1999

34. Iida H, Kanno I, Miura S, et al. 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;6:536-545.

35. 茨木正信 ^{15}O -PETによる脳循環酸素代謝測定. 2Dから3D-PET定量測定へ. MEDICAL NOW 64.28-31,2008

36. JET Study Group Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) . Study design と中間解析結果. 脳卒中の外科 30:97-100,2002

付録 主論文の主な内容を構成する論文

Estimation of I-123 IMP arterial blood activity using I-123 IMP acquisition data from the lungs and brain without any blood sampling: Validation of its usefulness for quantification of regional cerebral blood flow

Shinji Abe^{1,2}, Katsuhiko Kato^{1,3}, Yoshitake Takahashi⁴, Naotoshi Fujita², Masato Yamashita², Masaki Shinoda², Mitsuru Ikeda³, Naotoshi Ohta⁵, Yasukazu Kajita⁶, Shinji Naganawa⁵.

(Clin Nucl Med 2012;37: 258-263)

1 Department of Radiological Technology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

2 Department of Radiological Technology, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

3 Department of Radiological Technology, Nagoya University School of Health Sciences, Nagoya, Japan

4 Department of Medical Engineering, Division of Allied Health Sciences, Osaka University Medical School, Osaka, Japan

5 Department of Radiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

6 Department of Neurosurgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

For correspondence or reprints contact: Katsuhiko Kato, M.D., Ph D., Department of Radiological Technology, Nagoya University School of Health Sciences, 1-20, Daikominami 1-chome, Higashi-ku, Nagoya 461-8673, Japan

Phone +81-52-719-1590

Fax +81-52-719-1589

E-mail katokt@med.nagoya-u.ac.jp

Abstract

Purpose: The conventional methods for the estimation of regional cerebral blood flow (rCBF) using I-123-labeled N-isopropyl-p-iodoamphetamine (I-123 IMP) autoradiography (ARG) require continuous or one-point arterial blood sampling. Patients who need rCBF quantification benefit from the avoidance of arterial puncture. In this study, we attempted to develop a method without any blood sampling to estimate I-123 IMP activity in the arterial blood sample at 10 min after injection of I-123 IMP (Ca10) for the purpose of rCBF quantification. For the evaluation of validity of this method, the mean of rCBFs in various regions of the brain (mean CBF) calculated by I-123 IMP ARG method using the estimated Ca10 was compared with that calculated using the Ca10 directly measured with the actual arterial blood sample. Both groups of the mean CBF values were also compared with those measured by O-15 H₂O PET ARG method.

Materials and Methods: I-123 IMP ARG study was applied to 23 patients and O-15 H₂O PET ARG was applied to 20 patients of them. Dynamic images of the lungs, time series of static images of the brain, and brain SPECT images were acquired after injection of I-123 IMP. Arterial blood sampling was done 10 min after injection of I-123 IMP. Multiple regression analysis was employed to estimate Ca10 using 5 parameters from the lung washout counts, time series of brain counts, and brain SPECT average counts as the explanatory variables and the Ca10 directly measured with the actual arterial blood sample as the objective variable, and the regression equation was calculated.

Results: The regression equation was calculated by multiple regression analysis as follows.

$$\text{Estimated Ca10} = (2.09 \times 10^{-2} \cdot \text{LW3}) + (2.28 \times 10^{-4} \cdot \text{Cb5}) + (9.87 \times 10^{-3} \cdot \text{Cbpre-SPECT}) + (1.06 \cdot \text{CbSPECTav}) + (1.03 \times 10^{-2} \cdot \text{Cbpost-SPECT}) + (1.65 \times 10^2) \text{ (counts/sec/g)},$$

where LW3: lung washout count at 3 min after injection, Cb5: brain count at 5 min, Cb pre-SPECT: brain count before

SPECT, Cb SPECT av: average brain count during SPECT, and Cb post-SPECT: SPECT brain count

after SPECT. The estimated Ca10 values closely correlated with the directly measured Ca10 values

($r=0.907$, $p<0.01$). The mean CBF values (ml/min/100g) calculated by I-123 IMP ARG method

using the estimated Ca10 also closely correlated with those calculated using the directly measured

Ca10 ($r=0.818$, $p<0.01$). The mean CBF values calculated by the I-123 IMP ARG method using

either the directly measured or the estimated Ca10 significantly correlated ($r=0.698$ and 0.590 ,

respectively; $p<0.01$) with those measured by O-15 H₂O PET ARG method. **Conclusions:** The I-123

IMP arterial blood activity can be estimated reliably without any blood sampling using the I-123

IMP acquisition data from the lungs and brain. This method can serve for a convenient and

noninvasive rCBF quantification technique instead of the conventional methods requiring arterial

blood sampling.

Key Words: cerebral blood flow, I-123 IMP, O-15 H₂O, SPECT, PET.

Introduction

The measurement of regional cerebral blood flow (rCBF) is necessary for evaluation of the cerebral circulation in the diagnosis of pathological changes of the brain. N-isopropyl-p [I-123] iodoamphetamin (I-123 IMP) has been widely used as a tracer for the measurement of rCBF by SPECT. I-123 IMP has a higher first-pass extraction fraction into the cerebral tissue and negligible back diffusion from there within an early time after injection (1,2).

These characteristics of I-123 IMP bring about a good linear correlation between its accumulation into the cerebral tissue and rCBF. Moreover, I-123 IMP is one of the most suitable SPECT tracers used for the measurement of rCBF because it excels in the contrast between normal and defective cerebral areas.

In the past few decades, many studies were conducted for rCBF quantification using I-123 IMP. Quantification of rCBF using I-123 IMP and SPECT based on the microsphere model was performed by Kurl et al. (1,3). In addition, there were several studies for rCBF quantification using I-123 IMP based on the two-compartment model, the arterial blood as one compartment and the cerebral tissue as the other compartment (4-8). These quantification methods for rCBF so far reported require continuous or one-point arterial blood sampling by arterial puncture which is invasive for patients. A simple and reliable

quantification method for rCBF using I-123 IMP SPECT has been developed by Iida et al. (I-123 IMP ARG method) (7,8). In this method, continuous arterial blood sampling and measurement of the lipophilic fraction in the blood samples were avoided, but one-point arterial blood sample is still necessary for determination of the arterial input function for each subject.

Recent studies indicated that rCBF could be calculated using I-123 IMP and SPECT with venous blood sampling (13) or without any blood sampling (10-12). The methods without any blood sampling were based on the microsphere model, and calculated the input function by using dynamic lung images and estimated cardiac output (10,11). In another study (12), the input function was estimated by setting region of interest (ROI) on the pulmonary artery, and the integral of arterial input function was estimated using dynamic lung images by single regression analysis instead of continuous arterial blood sampling. A more simplified I-123 IMP ARG method was also developed using dynamic SPECT and venous blood sampling (14). In these less invasive rCBF quantification methods, the results were compared with those obtained by the method using I-123 IMP as the reference (10-15). However, there were no reports in which the rCBF values estimated using I-123 IMP without any blood sampling were compared with those obtained by O-15 H₂O PET ARG method. O-15 H₂O is considered to be more suitable for

the measurement of rCBF than I-123 IMP because O-15 H₂O is not metabolized inside of the body and the extraction fraction is comparatively high (0.85-0.95) (16,17).

In the present study, we attempted first to develop a method without any blood sampling for the estimation of I-123 IMP arterial blood activity from parameters related to the I-123 IMP ARG acquisition data from the lungs and brain using multiple regression analysis. The study plan was essentially based on the findings that the arterial input function correlates well with the total radioactivity cleared from the lungs (11, 13) and also with its accumulation into the brain (18) after injection of I-123 IMP. Secondly, for the evaluation of validity of this method, we performed comparative determination of the rCBF values obtained using the estimated arterial blood activity and those obtained using the directly measured activity with the actual arterial blood sample. Thirdly, we compared these two groups of the rCBF values with those obtained by O-15 H₂O PET ARG method.

Materials and methods

Subjects

Consecutive 23 patients (age: 25-77, mean \pm SD: 53 \pm 16.9, male/female: 9/14) underwent PET and SPECT studies. The study patients consisted of 2 with Parkinson

disease, 1 with symptomatic epilepsy, 1 with meningioma, and 19 with suspected cerebrovascular disease. In the 23 study patients, 12 patients were smokers or had an experience of smoking in the past. All the study patients had no serious deficits in the cardiopulmonary functions. Both PET and SPECT studies for each patient were performed on the same day. In PET studies of 3 patients, we failed to acquire the data because of a difficulty of performing continuous arterial blood sampling. The study was performed according to the approval of the Ethics Committee of Medicine at Nagoya University for Human Studies, and informed consent was obtained from all patients before the study.

Image Acquisitions by PET and Gamma Camera

Outlines of the procedures of O-15 H₂O PET ARG and I-123 IMP ARG data acquisition by gamma camera are shown in Figure 1.

O-15 H₂O PET ARG Method

The measurement of rCBF using O-15 H₂O was performed according to the O-15 H₂O PET ARG method described by Kanno et al. (19,20). PET scanner SET2400 (Shimadzu Corp.) was used. Each patient was laid in PET with their eyes closed and

then transmission scan was performed for the attenuation correction. The catheter was inserted into the radial artery to acquire continuous arterial blood samples, and the extension tube was connected with the Harvard pump via the beta ray detector. Next, a vein route was secured for the antecubital vein on the other side, and connected with the O-15 water automatic injection device. Baby cyclotron CYPRIS HM-18 (Sumitomo Heavy Industries, Ltd.) was used to produce O-15 H₂O gas. Following bombardment of deuterium to N₂ + H₂ (0.4%), the target gas was swept out by N₂ gas. The gas was transferred from the cyclotron room to the PET room through a tube. O-15 H₂O gas was trapped by bubbling in a saline-filled vial set in the O-15 H₂O automatic injection device installed in the PET room. The emission scan was initiated after a bolus injection of 370 MBq O-15 H₂O. The concentration of radioactivity in the arterial blood samples was measured continuously using a beta-ray detector. The emission scan of the brain was continued for 90 sec, and the arterial blood sampling was continued for 210 sec. The projection data was reconstructed by OSEM method, and the quantification analysis for rCBF was done with the arterial blood data and the reconstructed images (19,20).

I-123 IMP ARG Data Acquisition with Gamma Camera

Two gamma cameras E.CAM for two-detector type and GCA9300A/UI for three-detector type (Toshiba Medical Systems Co.) were used. Acquisitions of dynamic and static images were made by E.CAM equipped with a low medium general-purpose collimator. SPECT data acquisitions were made by GCA9300A/UI equipped with a low energy high-resolution fan beam collimator. After PET study, each patient was laid in the E.CAM with their eyes closed and the detector was turned to the thorax. 222 MBq of I-123 IMP (FUJIFILM RI Pharma Co., Ltd.) was infused into the antecubital vein at a constant rate for 1 min. Each patient underwent a dynamic planar scan of the lungs with one of the detectors for 3 min after injection of I-123 IMP (1 sec/frame for 60 seconds and 10 sec/frame for 120 sec), followed by static scan of the brain (1 min/frame). Data acquisitions for the brain were made 4.5 and 12.5 min after injection. Arterial blood sampling was done 10 min after injection of I-123 IMP. After dynamic and static image acquisitions, the patient was moved to another SPECT room, and laid in the GCA9300A/UI. SPECT data acquisitions were performed around 360 degrees with matrix size 128×128 and in sampling angle 4 every 2 min, and the data acquisitions were made 15 times. Finally, the patient was moved to E.CAM again after SPECT data acquisitions, and the third brain static images were acquired for 1 min. An interval between the static and SPECT data acquisitions were adjusted to be the same time. The obtained projection data were

corrected for scattered photons and the images were reconstructed by filtered back projection with a Butterworth filter (cutoff frequency: 0.65 cycles/cm). Attenuation corrections were performed using the Chang method with the outline extracted from the head surface by the threshold on sinogram of the projection data. To determine the concentration of radioactivity in the arterial blood taken at 10 min after injection (Ca10), the arterial blood samples were dispensed in triplicate as 0.5 ml aliquots into tubes. After subtracting the background count, the tubes were measured for 3 min using an Auto-well gamma system ARC-370 (Aloka). The rCBF value was calculated using Ca10 and I-123 IMP SPECT according to the method described by Iida et al. (I-123 IMP ARG method) (7,8).

Data Analysis

A region of interest (ROI) covering both lung fields was set to obtain a clearance of I-123 IMP from the lungs. A lung time-activity curve was made (Figure 2). The radioactivity of the lungs usually reached the peak at 30-40 sec after intravenous injection of I-123 IMP and declined thereafter until about 3 min. The lung washout count at 3 min after injection of I-123 IMP (LW3) was calculated from the peak radioactivity of the lungs (Lpeak) and the radioactivity of the lungs at 3 min (L3) as follows: $LW3=L_{peak}-L3$.

ROI of the brain was set on the time series of brain static images, and the radioactivity of the brain [counts per sec (cps)] at 5 min after injection (Cb5), before SPECT (Cbpre-SPECT), after SPECT (Cbpost-SPECT), and an average count during SPECT (CbSPECTav) (Figure 2) were calculated. All reconstructed image data from both PET and SPECT studies were applied to the three-dimensional automatic ROI analysis software 3D-SRT (Fuji Film RI Farma Co., Ltd.) (21,22). PET and SPECT images were anatomically standardized using SPM99, followed by quantification of tracer accumulation in 12 segments (anterior, precentral, central, parietal, angular, temporal, occipital, pericallosal, lenticular nucleus, thalamus, hippocampus, and cerebellum) in both semispheres of the brain.

The relationship between Ca10 (cps/g) as the objective variable and 5 parameters (LW3, Cb5, Cbpre-SPECT, CbSPECTav, and Cbpost-SPECT) as the explanatory variables was examined by multiple regression analysis as follows:

Estimated

$$\text{Ca10} = A \cdot \text{LW3} + B \cdot \text{Cb5} + C \cdot \text{Cbpre-SPECT} + D \cdot \text{CbSPECTav} + E \cdot \text{Cbpost-SPECT} + F,$$

where A to F are the coefficients of the multiple regression formula. The estimated Ca10 calculated from this regression formula was compared with the Ca10 directly measured with the actual arterial blood sample. Then we examined the relationship between the mean of rCBFs in various regions of the brain (mean CBF) (ml/min/100g) calculated

using the estimated Ca and that calculated using the directly measured Ca10 value. Both groups of the mean CBF were compared with that obtained by O-15 H₂O PET ARG method.

Statistical Methods

All data were statistically analyzed using the STATCEL 2 (OMS Publishing Inc.). In multiple regression analysis, the regression equation was calculated using the least squares method. The acquisition data for the explanatory variables and the objective variable were confirmed to follow a normal distribution using Chi-square test. Pearson correlation coefficient test was applied to the level of significance of the correlation coefficient. The significance of the difference between the two correlation coefficients was determined by the test of equivalence of the correlation coefficients using STATISTICA version 03 (StatSoft, Inc.). Statistical significance was established for p-values of less than 0.01.

Results

Multiple Regression Analysis for the Estimation of Ca10

Examples of lung and brain images and a lung washout curve for a study patient

are shown in Figure 2. A regression equation for the estimation of Ca10 was derived by multiple regression analysis using 5 parameters as the explanatory variables (LW3, Cb5, Cbpre-SPECT, CbSPECTav, and Cbpost-SPECT) as follows.

$$\text{Estimated Ca10} = (2.09 \times 10^{-2} \cdot \text{LW3}) - (2.29 \times 10^{-4} \cdot \text{Cb5}) - (9.87 \times 10^{-3} \cdot \text{Cbpre-SPECT}) + (1.06 \cdot \text{CbSPECTav}) + (1.03 \times 10^{-2} \cdot \text{Cbpost-SPECT}) + (1.65 \times 10^2) \text{ (cps/g)}.$$

Comparison between the Estimated Ca10 and That Directly Measured with the Actual Arterial Blood Sample (Measured Ca10)

Figure 3 shows the correlation between the estimated Ca10 and the measured Ca10 (cps/g) in 23 study patients. There is a close correlation between the estimated Ca10 and the measured Ca10 ($r=0.907$, $p<0.01$).

Comparison between the Mean CBF Values calculated by I-123 IMP ARG Method Using the Estimated Ca10 and Those Calculated Using the Measured Ca10

Figure 4 shows the correlation between the mean CBF values (ml/min/100g) calculated by I-123 IMP ARG method using the estimated Ca10 and those calculated using the measured Ca10. There is also a close correlation between both groups of the mean CBF values obtained by these two

methods ($r=0.818$, $p<0.001$). The maximal and mean \pm SD differences between them were 8.56 and 3.51 ± 1.96 ml/min/100g, respectively.

Comparison between the Mean CBF Values Calculated by I-123 IMP ARG Method Using the Measured or Estimated Ca10 and those Measured by O-15 H₂O PET ARG Method

Twenty of 23 study patients underwent the measurement of the mean CBF values (ml/min/100g) by O-15 H₂O PET ARG method in addition to the measurement by I-123 IMP ARG method. Figure 5 shows the correlation between the mean CBF values calculated by I-123 IMP ARG method using the measured Ca10 and those measured by O-15 H₂O PET ARG method. There is a significant correlation between the mean CBF values obtained by these two methods ($r=0.698$, $p<0.01$).

Figure 6 shows the correlation between the mean CBF values calculated by I-123 IMP ARG method using the estimated Ca10 and those measured by O-15 H₂O PET ARG method. There is also a significant correlation between the mean CBF values obtained by these two methods ($r=0.590$, $p<0.01$). Degree of the correlation between the mean CBF values calculated by I-123 IMP ARG method and those measured by O-15 H₂O PET ARG seemed to be a little less in using the estimated Ca than in using the measured Ca ($r=0.590$ vs. 0.698). However, the difference between these is not statistically significant.

Examples of rCBF Images Obtained by I-123 IMP SPECT and O-15 H₂O PET ARG Method

Figure 7 shows functional rCBF images obtained by I-123 IMP SPECT, and O-15 H₂O PET ARG, and the SPECT images treated with 3D-SRT in a patient with no pathological findings in the brain and a patient with right frontal lobe meningioma.

Discussion

In the present study, we estimated I-123 IMP arterial blood activity using the I-123 IMP initial circulation images of the lungs, time series of static images of the brain, and brain SPECT images. After intravenous injection of I-123 IMP, the concentration of I-123 IMP in the arterial blood reflects the amounts of I-123 IMP released from the lungs (11, 13) and is proportional to its accumulation into the brain (18). The method developed in this study was based on these findings and designed to estimate I-123 IMP arterial blood activity at 10 min (Ca10) after intravenous injection using 5 parameters relevant to the lung washout counts and the brain accumulation counts of I-123 IMP. The parameters were used as the explanatory variables in the multiple regression analysis. Despite a simple data collection method, the results of this study showed that it could estimate accurately I-123 IMP arterial blood activity. For the evaluation of validity of this study, it

was demonstrated that the mean CBF values calculated by I-123 IMP method using the estimated Ca10 closely correlated with those calculated using the measured Ca10, and that both groups of the mean CBF values significantly correlated with those measured by O-15 H₂O PET ARG method. This method developed in the present study can be applied to a clinical use in other institutions. For this purpose, it will be necessary to calculate the regression equation using the parameters obtained in respective institutions.

The standard for the input function in the conventional methods using I-123 IMP for the estimation of rCBF were mostly obtained by frequent or continuous arterial blood sampling and the measurement of the octanol extraction fraction of the blood (1,3,4). These tasks are invasive and somewhat complicated in the clinical setting. I-123 IMP ARG method developed by Iida et al. (7,8) requires only one-point arterial blood sample and, therefore, has been widely used as a convenient clinical examination. However, it has been known that in the method there are diversities among individuals in retention of I-123 IMP in the lungs and in its release from the systemic circulation into the brain tissue(18). Furthermore, in severe cardiac diseases, pulmonary diseases, and heavy smokers, the standard curve for the input function may differ as suggested previously (7-9). In the 23 study patients examined in the present study, there were 12 patients who smoked in the present or past, but no patients with severe cardiac or pulmonary diseases. We experienced a peculiar case in whom I-123 IMP injected into the antecubital vein flowed into the brain directly through the

internal jugular vein probably due to an abnormality of the venous valves (data not shown). Such a case is not suitable for the application of the method developed in this study. Influence of severe cardiac or pulmonary diseases on the applicability of this method is still unknown and must await further studies.

In this study, 5 parameters such as the lung washout counts, time series of brain static counts, obtained at 5 min, before and after SPECT, and brain SPECT average counts were used as the explanatory variables for the estimation of Ca_{10} as the objective variable by the multiple regression analysis and the regression equation for this purpose was calculated. I-123 IMP is known to accumulate in the lungs after intravenous injection and is gradually released from the lungs into the systemic circulation (11). IMP permeates into the brain and is retained without significant loss from the brain for several minutes after injection (18). The general purpose of the multiple regression analysis is to determine the relationship between several explanatory variables and an objective variable. In the multiple regression analysis, data have to be normally distributed. The I-123 IMP acquisition data used in this study were confirmed to show normal distribution among the study patients. Therefore, the use of multiple regression analysis is considered to be reasonable. In the other hand, there might be parameters other than the 5 parameters used in this study which can be used for the estimation of Ca_{10} . At the present stage of our studies, we do not have any clues to the other parameters.

The mean CBF values calculated by I-123 IMP ARG method using the directly measured Ca significantly correlated with those measured by O-15 H₂O PET ARG method ($r=0.698$). This result is comparable to the results of the previous reports (4, 9), although in the other reports the degree of the correlation observed in this study was a little lower as compared with the previous results (6-8). The rCBF values measured by I-123 IMP ARG method in high-flow regions tended to underestimate the values by the PET measurement. The lower correlation might be caused by the limited first-pass extraction fraction of I-123 IMP (6-8). Another possible reason for the underestimation of rCBF values by I-123 IMP ARG method in high-flow regions may be the lower SPECT spatial resolution than that of PET, Compton scattering, an error in absorption correction (23), or the partial volume effect by using automated ROI analysis software. Further studies with a large number of patients are needed to increase the accuracy and usefulness of this method in the clinical setting.

Conclusion

In the present study, we developed a method without any blood sampling for the estimation of I-123 IMP arterial blood activity at 10 min after injection of I-123 IMP (Ca10) using the initial I-123 IMP circulation images of the lungs, time series of static images of the brain, and brain SPECT. The mean CBF values calculated by I-123 IMP

ARG method using the estimated Ca10 closely correlated with those calculated using the Ca10 directly measured with the actual arterial blood sample. The mean CBF values calculated by I-123 IMP ARG method using either the directly measured Ca10 or the estimated Ca10 significantly correlated with those obtained by O-15 H₂O PET ARG method. These results suggest that this noninvasive method of estimating I-123 IMP arterial blood activity for quantification of rCBF can be a convenient alternative to the conventional methods requiring arterial blood sampling.

REFERENCES

1. Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p [I-123] iodoamphetamin (IMP) tomography. J Nucl Med. 1982; 23:196-203.
2. Lassen NA, Henriksen L, Holm S, et al: Cerebral blood-flow tomography: xenon-133 compared with isopropyl-amphetamine-iodine-123: concise communication. J Nucl Med. 1983; 24:17-21.
3. Matsuda H, Seki H, Sumiya H, et al: Quantitative local cerebral blood flow by N-isopropyl- (iodine 123) p-iodoamphetamine and single photon emission

- computed tomography with rotating gamma camera. *Am J Physiol Imaging*. 1986; 1: 186-194.
4. Yokoi T, Iida H, Itoh H, et al: 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.
 5. Munaka M, Iida H, Murakami M: Quantification of regional cerebral blood flow (rCBF) measurement with one point sampling by I-123 IMP SPECT. *Jpn J Nucl Med*. 1992; 29:263-267.
 6. Munaka M, Iida H: New quantification of regional cerebral blood flow measurements by I-123 IMP SPECT with the rotating gamma camera. –Theory and validation of the look-up table method. *Jpn J Nucl Med*. 1992; 29:385-389.
 7. Iida H, Itoh H, Uemura K, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med*. 1994; 35:2019-2030.
 8. Iida H, Itoh H, Bloomfield P, 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.
 9. Iida H, Akutsu T, Endo K, et al: Multicenter validation of regional cerebral blood flow quantification using [I-123] iodoamphetamine and single photon emission

computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996; 16:781-793.

10. Yonekura Y, Sugihara H, Taniguchi Y, et al: Quantification of brain perfusion SPECT with N-isopropyl-p-iodoamphetamine using noninvasive microsphere method: estimation of arterial input by dynamic imaging. *Jpn J Nucl Med.* 1997; 34:901-908.
11. Nishizawa S, Shiozaki T, Ueno M, et al: A new method to estimate rCBF using IMP and SPECT without any blood sampling. *Ann Nucl Med.* 2000;14:433-440.
12. Okamoto K, Ushijima Y, Okuyama C, et al: Measurement of cerebral blood flow using graph plot analysis and I-123 iodoamphetamine. *Clin Nucl Med.* 2002; 27:191-196.
13. Tomiguchi S, Tashiro K, Shiraishi S, et al: Estimation of I-123 IMP arterial blood activity from dynamic planar imaging of the chest using a graph plot method for the quantification of regional cerebral blood flow. *Ann Nucl Med.* 2010;24:387-393.
14. Mimura H, Sone T, Takahashi Y, et al: Measurement of regional blood flow with I-123 IMP using one-point venous blood sampling and causality analysis: Evaluation by comparison with conventional continuous arterial blood sampling. *Ann Nucl Med.* 2006; 20:589-595.

15. Kaminaga T, Kunimatsu N, Chikamatsu T, et al: Validation of CBF measurement with non-invasive microsphere method (NIMS) compared with autoradiography method (ARG). *Ann Nucl Med.* 2001;15:61-64.
16. Herscovitch P, Markham J, Raichle ME: Brain blood flow measured with intravenous H₂O-15. I Theory and error analysis. *J Nucl Med.* 1983; 24:782-789
17. Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P: Brain blood flow measured with intravenous H₂O-15. II .Implementation and validation. *J Nucl Med.* 1983; 24:790-798
18. Yonekura Y, Fujita T, Nishizawa S, et al: Temporal changes in accumulation of N-isopropyl-p-iodoamphetamine in human brain : relation to lung clearance. *J Nucl Med.* 1989; 30:1977-1981.
19. Kanno I, Iida H, Miura S, et al: A system for cerebral blood flow measurement using an H₂O-15 autoradiographic method and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1987; 7:143-153.
20. Iida H, kanno I, Miura S, et al: Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using H₂O-15 autoradiography and positron emission tomography: with respect to the dispersion of the input function. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1986;6:536-545.

21. Takeuchi R, Matsuda H, Yoshioka K, et al: Cerebral blood flow SPET in transient global amnesia with automated ROI analysis by 3DSRT. *Eur J Nucl Mol Imaging*. 2004; 31:578-589
22. Takeuchi R, Yonekura Y, Matsuda H, et al: Usefulness of a three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardised Tc-99m ECD SPET. *Eur J Nucl Mol Imaging*. 2002;29:331-341
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.

FIGURE LEGENDS

FIGURE 1. Outlines of the procedure of O-15 H₂O PET ARG method and I-123 IMP data acquisition with gamma camera.

FIGURE 2. Data acquired after intravenous injection of I-123 IMP. (A) Lung planar image taken at 3 min after injection. (B) Time course of radioactivity of the lungs after injection. (C) Brain static images at 5 min, 13 min (pre-SPECT) and 45-50 min (post-SPECT) after injection.

FIGURE 3. Comparison between the estimated Ca10 and the directly measured Ca.

FIGURE 4. Comparison between the mean CBF values calculated using the estimated Ca10 and those calculated using the directly measured Ca10.

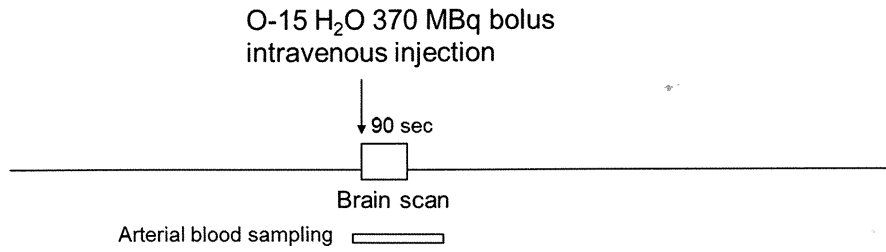
FIGURE 5. Comparison between the mean CBF values calculated by I-123 IMP ARG method using the measured Ca10 and those measured by O-15 H₂O PET ARG method.

FIGURE 6. Comparison between the mean CBF values calculated by I-123 IMP ARG method using the estimated Ca10 and those measured by O-15 H₂O PET ARG method.

FIGURE 7. rCBF images obtained by O-15 H₂O PET ARG method (A,D) and by I-123 IMP SPECT (B,E), and the SPECT images treated with 3D-SRT (C,F) in a patient with no pathological findings of the brain (A,B,C) and a patient with right frontal lobe meningioma (D,E,F). Arrows indicate the site of meningioma.

図表 文の図表

O-15 H₂O PET Scan



I-123 IMP data acquisition with gamma camera

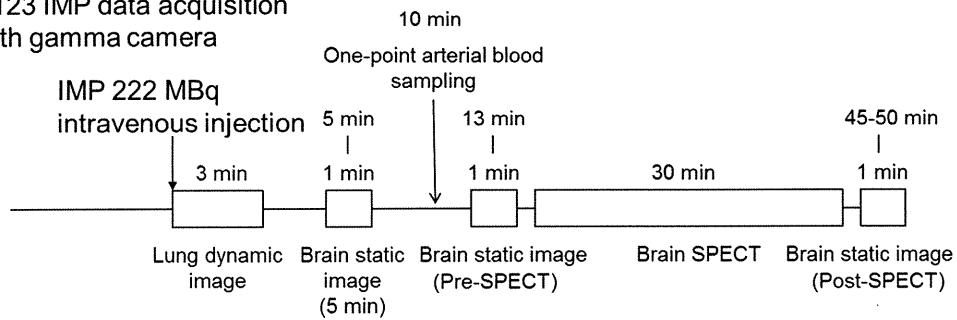


FIGURE 1

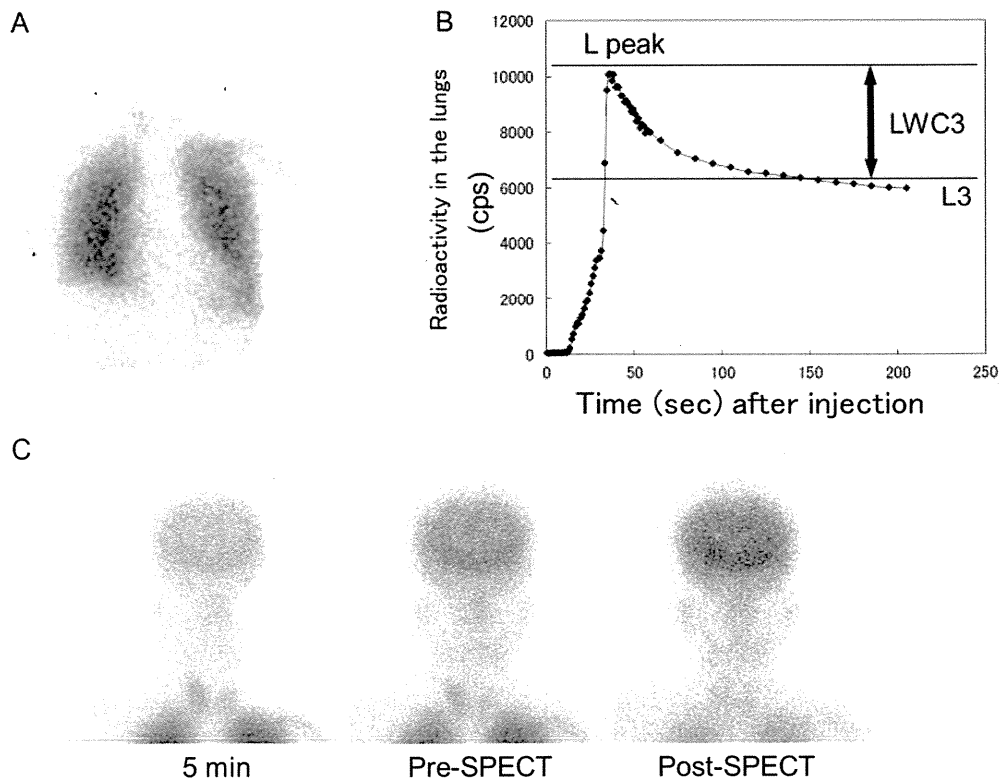


FIGURE 2

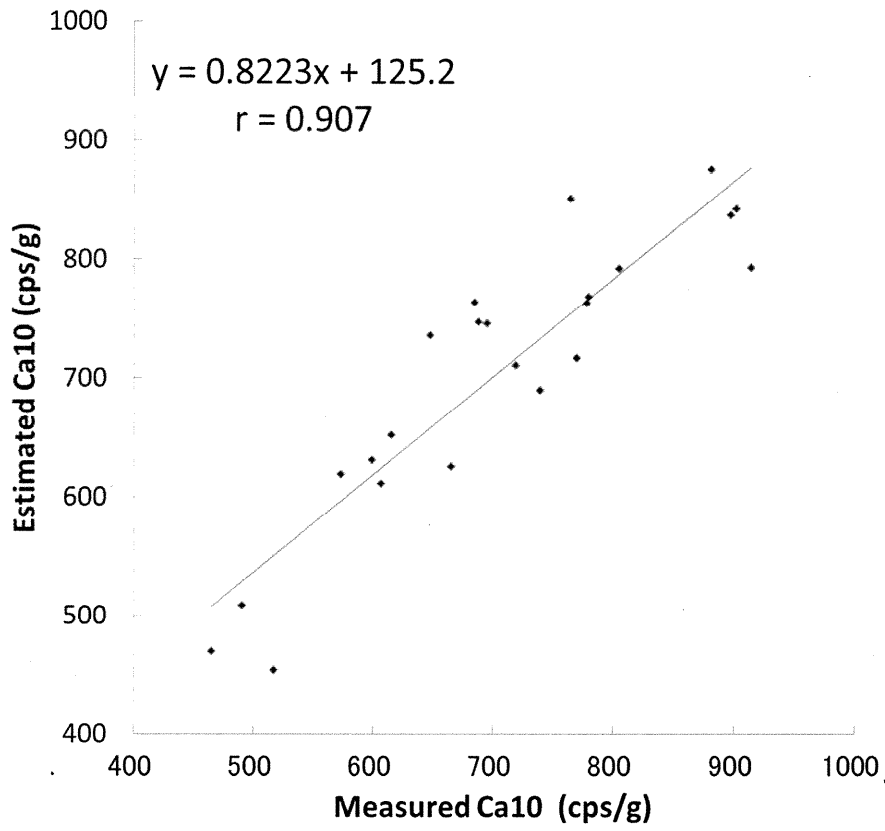


FIGURE 3

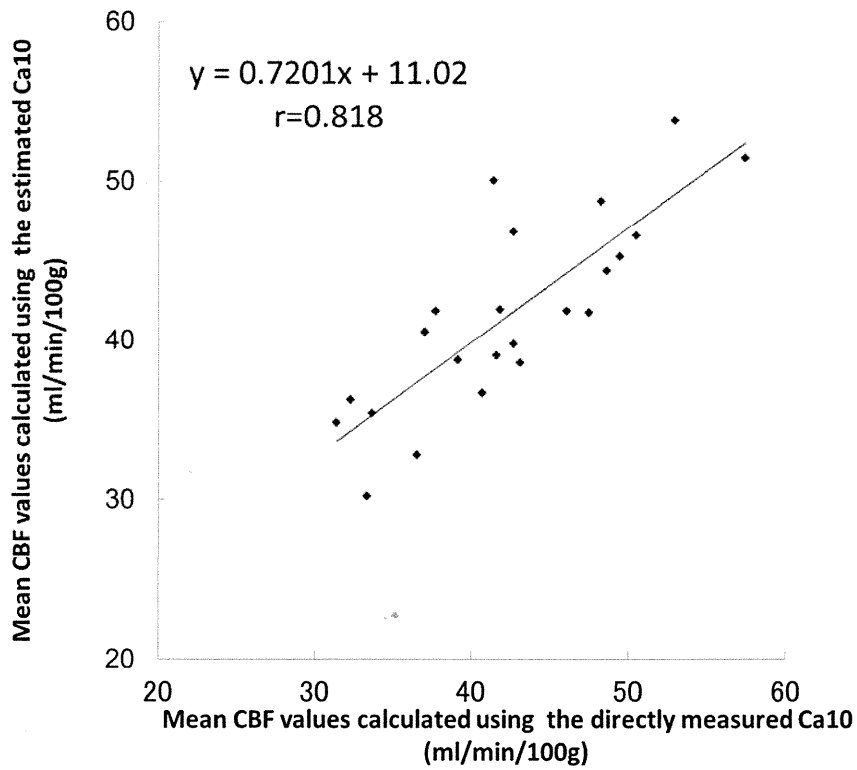


FIGURE 4

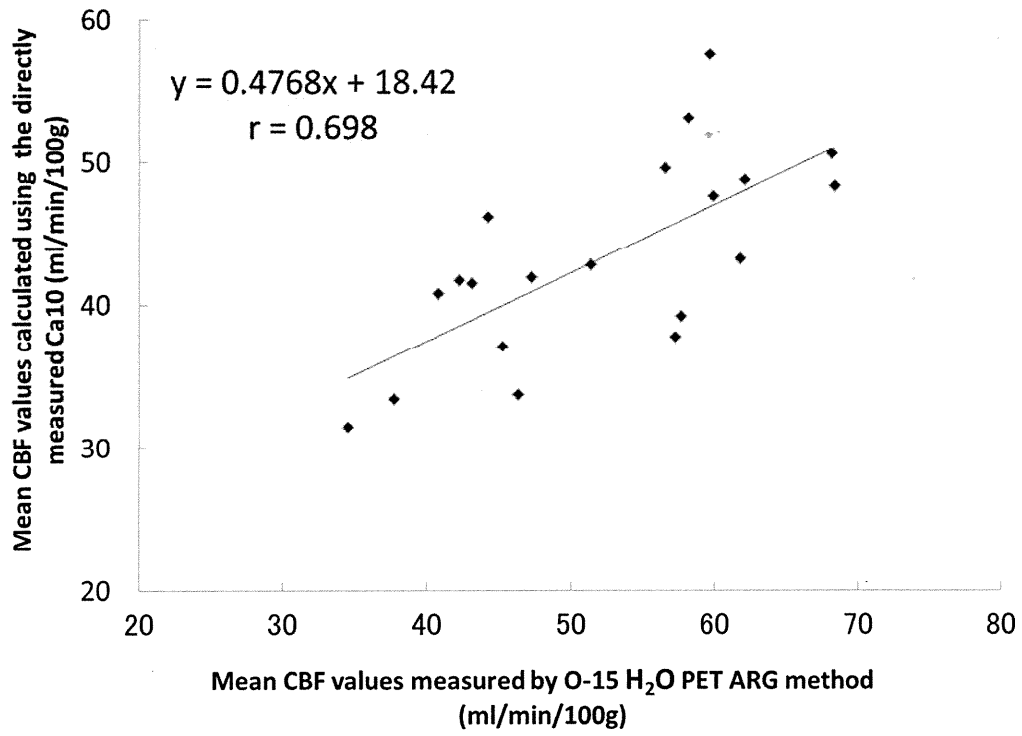


FIGURE 5

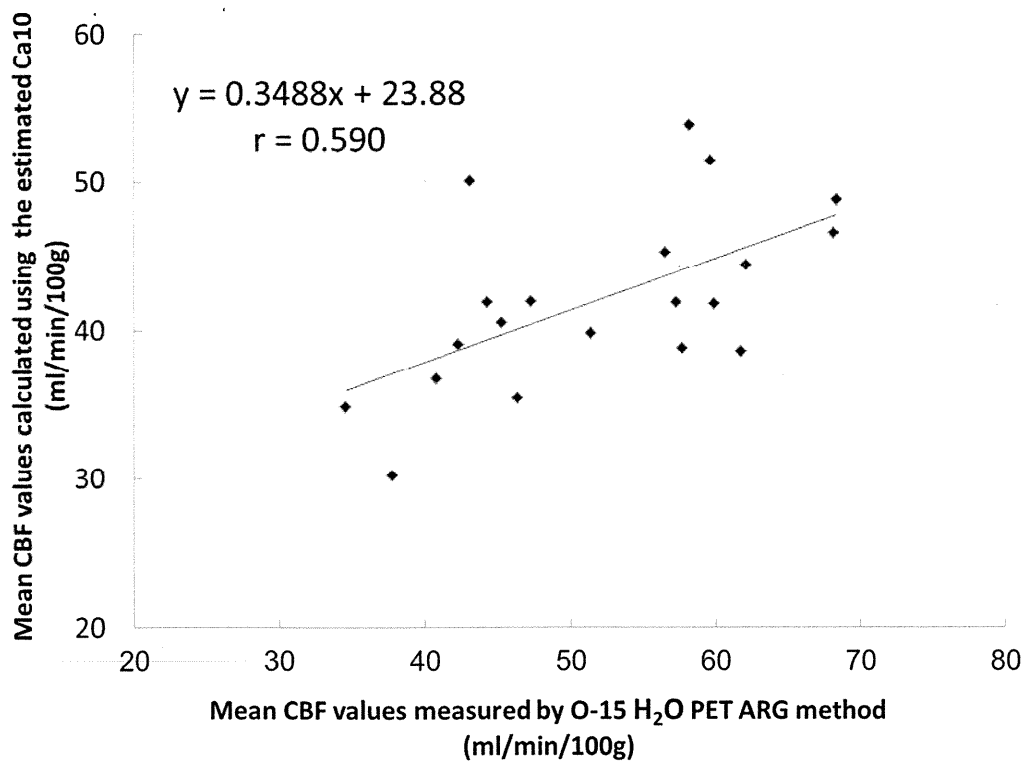


FIGURE 6

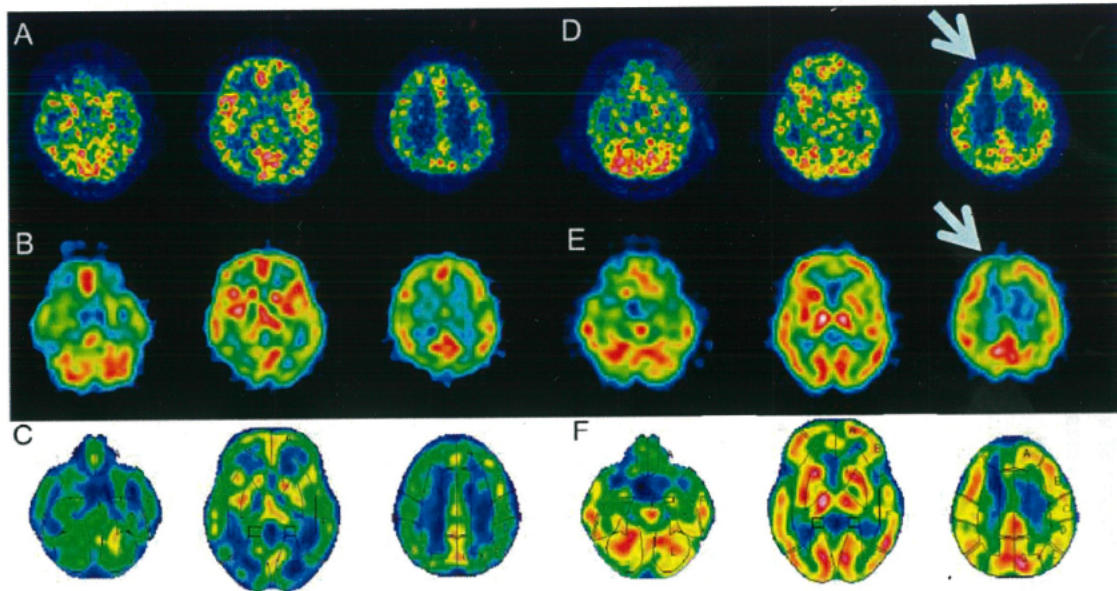


FIGURE 7

謝辞

本研究を遂行するに当たって、始終懇切なるご指導とご校閲の労を賜った名古屋大学大学院医学系研究科教授 加藤克彦教授に心からお礼申し上げます。

本論文をまとめるにあたって数々の有益なご教示および激励をいただいた名古屋大学大学院医学系研究科教授 池田 充教授ならびに医療技術学専攻の諸先生方に深く感謝致します。

富士フィルムRIファーマ株式会社高橋由武氏、高柳典正氏のお二人には、本研究の手がかりを与えていただき、解析のアドバイスをいただいたことに深く感謝致します。

本研究のデータ収集に際して協力をいただいた、名古屋大学医学部附属病院放射線科太田尚寿先生、医療技術部山下雅人氏、藤田尚利氏、前名古屋大学医学部附属病院医療技術部西野正成氏、住重加速器サービス株式会社篠田正樹氏に深く感謝致します。

最後に、大学院進学を際して応援をいただいた、名古屋大学医学部附属病院医療技術部放射線部門の皆様に深く感謝致します。

研究業績

[原著論文]

阿部真治, 外山和男, 桜井康雄, 山口 宏
10MVX 線の偏心照射時における OCR の測定と治療計画装置による計算値との比較
日本放射線技術学会誌 48(7) : 963-968,1992

阿部真治, 西野正成, 山下雅人, 山口 宏
emission/transmission 同時収集法における相互混在の PET 値への影響
日本放射線技術学会誌 57(5) : 565-572,2001

阿部真治, 西野正成, 山下雅人, 山口 宏
Emission/Transmission 同時収集法における局所集積の Standardized Uptake Value に関する基礎的検討
日本放射線技術学会誌 59(5) : 632-639,2003

[科研費等]

放射線管理区域内における核医学検査実習を支援する画像データベース構築に関する研究
平成 13 年度科学研究費補助金奨励研究(B),2001

グループウェアとデータベース解析による大学病院放射線部門における情報マネジメントシステムの構築に関する研究
平成 20 年度第 1 回名古屋大学学術振興基金,2008

[一般演題発表]

阿部真治, 外山和男, 桜井康雄, 山口 宏
偏心照射時の OCR の比較
第 7 回日本放射線技術学会東海支部会,1991.7 (大垣)

阿部真治, 西野正成, 山下雅人, 山口 宏
Emission/Transmission 同時収集法における収集時間の PET 値への影響と Transmission 線源の検討
第 55 回日本放射線技術学会総会学術大会, 1999.4 (東京)

阿部真治, 西野正成, 外山和男, 植村武司, 中野 智, 山口 宏
OS-EM 法と FBP 法における濃度直線性と定量性の比較
第 56 回日本放射線技術学会総会学術大会, 2000.4 (横浜)

阿部真治, 西野正成, 山下雅人, 山口 宏, 川浦稚代
Emission/Transmission 同時収集法における局所集積の PET 値と SUV に関する基礎的検討
第 57 回日本放射線技術学会総会学術大会, 2001.4 (神戸)

阿部真治, 西野正成, 山口 宏
自動画像重ね合わせソフトウェアを用いた頭部の吸収補正における頭蓋骨の影響の検討
第 58 回日本放射線技術学会総会学術大会, 2002.4 (神戸)

阿部真治, 西野正成, 中野 智, 水野千陽子
eZIS における機種間差補正の基礎的検討
第 26 回日本脳神経 CI 学会総会, 2003.2 (名古屋)

阿部真治
包括医療の現状 (話題提供)
第 142 回日本核医学技術学会東海地方会, 2004.2 (名古屋)

阿部真治, 細田千夏
当院におけるオーダリングシステムの紹介
第 7 回 E.CAM カンファレンス, 2004.7 (名古屋)

阿部真治, 西野正成, 中野 智, 細田千夏, 新浪令子
eZIS における機種間差補正の基礎的検討
国立大学放射線技師会オータムセミナー, 2004.10 (弘前)

阿部真治, 中野 智, 杉浦有紀, 西野正成, 米田和夫, 成田憲彦
SPECT 再構成におけるコリメータ開口径補正の基礎的検討
第 35 回日本放射線技術学会秋季学術大会, 2007.10 (名古屋)

阿部真治, 中野 智, 杉浦有紀, 桜木庸博, 西野正成, 成田憲彦
コリメータ開口径補正を用いた SPECT 画像の局所集積に関する基礎的検討

第 64 回日本放射線技術学会総会学術大会, 2008.4 (横浜)

阿部真治

名古屋大学医学部附属病院における心筋シンチの概要

第 5 回岐阜県心臓核医学イメージング勉強会, 2009.7 (岐阜)

阿部真治

異なる輪郭抽出法によって吸収補正を行った SPECT 画像の局所脳血流量の比較

第 29 回日本核医学技術学会総会学術大会, 2009.10 (旭川)

阿部真治, 西野正成, 亀山裕司, 山下雅人, 中野 智, 杉浦有紀, 櫻木庸博,
成田憲彦

H₂O-15 PET と ¹²³I-IMP ARG 法による脳血流 SPECT 定量値の比較と SPECT 吸収
補正法の検討

第 37 回日本放射線技術学会秋季学術大会, 2009.10 (岡山)

阿部真治

当院におけるセンチネルリンパ節シンチの手技

第 77 回東海核医学セミナー, 2009.12 (名古屋)

阿部真治, 山下雅人, 中野 智, 杉浦有紀, 西野正成, 成田憲彦

時系列 IMP 収集データによる動脈血積分値のモンテカルロシミュレーション推
定

第 66 回日本放射線技術学会総会学術大会, 2010.4 (横浜)

Shinji Abe, Katsuhiko Kato, Yoshitake Takahashi, Naotoshi Ohta, Shinji Naganawa

Estimation of the arterial blood sample activity using multiple regression analysis
(Monte Carlo simulation) with time series of ¹²³I-IMP acquisition data

EANM'10 Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2010.10
(Austria Vienna)

Shinji Abe, Katsuhiko Kato, Yoshitake Takahashi, Masato Yamashita, Naotoshi Fujita,
Naotoshi Ohta, Yasukazu Kajita, Shinji Naganawa

Noninvasive estimation of regional cerebral blood flow using ¹²³I-IMP acquisition data

2010 Nagoya-Yonsei University Research Exchange Meetings on Health Sciences,
2010.10 (Nagoya, Japan)

阿部真治, 山下雅人, 藤田尚利, 加藤克彦

^{123}I -IMP ARG 法における非採血による動脈血推定値と実測動脈採血値より求めた脳血流量の比較

第 30 回日本核医学技術学会総会学術大会, 2010.11 (大宮)

Shinji Abe, Katsuhiko Kato, Yoshitake Takahashi, Masato Yamashita, Naotoshi Fujita, Naotoshi Ohta, Shinji Naganawa

Estimation of cerebral blood flow using ^{123}I -IMP acquisition data without any blood sampling

SNM 2011 Annual Meeting, 2011.6 (San Antonio, Texas)

Shinji Abe, Katsuhiko Kato, Yoshitake Takahashi, Masato Yamashita, Naotoshi Fujita, Naotoshi Ohta, Shinji Naganawa

Estimation of regional cerebral blood flow using ^{123}I -IMP without any blood sampling:

A new method that can be the substitution of ^{15}O -water PET autoradiography method

EANM'11 Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2011.10 (Birmingham, UK)

阿部真治, 加藤克彦, 高橋由武, 山下雅人, 藤田尚利

^{123}I -IMP 非採血収集データによる ^{15}O -water オートラジオグラフィ法で得られる脳血流量の推定

第 31 回日本核医学技術学会総会学術大会, 2011.10 (つくば)