

flow responsiveness to hypercapnea. For future studies, it is of interest to test the effect of normalization with both cardiac workload and arterial carbon dioxide tension changes on the studies of myocardial blood flow.

Conclusion

In normal elderly men, hypocapnea produces similar vasoconstriction in both heart and brain. Mild hypercapnea increased cerebral blood flow but did not have an additional effect to dilate coronary arteries beyond the expected range in response to an increase in cardiac workload.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by grants from the Research Institute of Brain and Blood Vessels, Akita, Japan. We are grateful to Dr. T. Komaru (Tohoku University) for helpful discussions. The technical assistance for the PET experiments by the members of the Research Institute of Brain and Blood Vessels, Akita, Japan, is also gratefully acknowledged.

Conflict of interest

No conflict of interest exists in connection with this article.

References

- Case, RB. & Greenberg, H. 1976. The response of canine coronary vascular resistance to local alterations in coronary arterial P CO₂. *Circ Res* **39**, 558-66.
- Feinberg, H., Gerola, A. & Katz, LN. 1960. Effect of changes in blood CO₂ level on coronary flow and myocardial O₂ consumption. *Am J Physiol* **199**, 349-354.
- Iida, H., Kanno, I., Takahashi, A., Miura, S., Murakami, M., Takahashi, K., Ono, Y., Shishido, F., Inugami, A., Tamura, N., & Tomura, N. 1988. Measurement of absolute myocardial blood flow with H₂¹⁵O and dynamic positron-emission tomography. Strategy for quantification in relation to the partial-volume effect. *Circulation* **78**,104-115.
- Iida, H., Miura, S., Shoji, Y., Ogawa, T., Kado, H., Narita, Y., Hatazawa, J., Eberl, S., Kanno, I. & Uemura, K. 1998. Non-invasive quantitation of CBF using oxygen-15-water and a dual-PET system. *J Nucl Med* **39**, 1789-1798.
- Iida, H., Rhodes, CG, de Silva, R., Araujo, LI., Bloomfield, PM., Lammertsma, AA., & Jones, T. 1992. Use of the left ventricular time-activity curve as a noninvasive input function in dynamic oxygen-15-water positron emission tomography. *J Nucl Med* **33**,1669-1677.
- Ito, H., Kinoshita, T., Tamura, Y., Yokoyama, I. & Iida, H. 2000. Effect of intravenous dipyridamole on cerebral blood flow in humans. A PET Study. *Stroke* **30**, 1616-1620.
- Ito, H., Yokoyama, I., Iida, H., Kinoshita, T., Hatazawa, J., Shimosegawa, E., Okudera, T. & Kanno, I. 2000. Regional differences in cerebral vascular response to PaCO₂ changes in humans measured by PET. *J Cerebral Blood Flow and Metab* **20**, 1264-1270.
- Ito, H., Yokoyama, I., Tamura, Y., Kinoshita, T., Hatazawa, J., Kawashima, R. & Iida, H. 2002. Regional changes in human cerebral blood flow during dipyridamole stress: Neural activation in the thalamus and prefrontal cortex. *Neuroimage* **16**, 788-793.
- Kazmaier, S., Weyland, A., Buhre, W., Stephan, H., Rieke, H., Filoda, K. & Sonntag, H. Effects of respiratory alkalosis and acidosis on myocardial blood flow and metabolism in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* **89**, 831-837.
- Kety, SS. & Schmidt, CF. 1948. The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J Clin Invest* **27**, 484-492.

- Kuwabara, Y., Ichiya, Y., Sasaki, M., Yoshida, T., Masuda, K., Matsushima, T. & Fukui, M. 1997. Response to hypercapnia in moyamoya disease. Cerebrovascular response to hypercapnia in pediatric and adult patients with moyamoya disease. *Stroke* **28**, 701-707.
- Love, WD., Tyler, MD., Abraham, RE. & Munford, RS. 1965. Effects of O₂, CO₂, and drugs on estimating coronary blood flow from Rb86 clearance. *Am J Physiol* **208**, 1206-1210.
- Neill, WA. & Hattenhauer, M. 1975. Impairment of myocardial O₂ supply due to hyperventilation. *Circulation* **52**, 854-858.
- Powers, ER., Bannerman, KS., Fitz-James, I., & Cannon, PJ. 1986. Effect of elevations of coronary artery partial pressure of carbon dioxide (PCO₂) on coronary blood flow. *J Am Coll Cardiol* **8**, 1175-1181.
- Raichle, ME., Martin, WRW., Herscovitch, P., Mintun, MA., & Markham, J. 1983. Brain blood flow measured with intravenous H₂(¹⁵O). II. Implementation and validation. *J Nucl Med* **24**, 790-798.
- Rowe, GG., Castillo, CA. & Crumpton, CW. 1962. Effects of hyperventilation on systemic and coronary hemodynamics. *Am Heart J* **63**, 67-77.
- Shimosegawa, E., Kanno, I., Hatazawa, J., Fujita, H., Iida, H., Miura, S., Murakami, M., Inugami, A., Ogawa, T., Itoh, H., Okudera, T. & Umemura, K. 1995. Photic stimulation study of changing the arterial partial pressure level of carbon dioxide. *J Cereb Blood Flow Metab* **15**, 111-114.
- van den Bos, GC., Drake, AJ. & Noble, MI. 1979. The effect of carbon dioxide upon myocardial contractile performance, blood flow and oxygen consumption. *J Physiol* **287**, 149-162.
- Wilson, JR., Goldberg, S., Hirshfeld, JW. & Harken, AH. 1981. Effects of respiratory alkalosis on coronary vascular dynamics and myocardial energetics in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* **102**, 202-205.

Table 1. Hemodynamics, arterial carbon dioxide tension and pH during H₂¹⁵O PET studies

	Rest	Hypercapnea	Hypocapnea
Systolic blood pressure (mmHg)	146.5 ±20.9	159.8 ±25.4	144.8 ±26.7
Diastolic blood pressure (mmHg)	82.8 ±12.0	85.3 ±10.7	78.5 ±13.2
Heart rate (beat / minute)	58.4 ±7.8	61.6 ±8.7	60.7 ±7.8
Rate pressure product	8472 ±1146	9758 ±1609	8717 ±1677
Arterial carbon dioxide tension	40.2 ±2.4	43.1 ±2.7* \$	29.2 ±3.4† \$
pH	7.417 ±0.013	7.385 ±0.019 \$	7.505 ±0.039 \$

Data are presented as mean ± standard deviation.

Significance of changes compared with the three groups: *P<0.05, †P<0.01 by Fisher PLSD,

Significance of changes compared with the resting condition: P<0.05, \$ P < 0.01 by

Wilcoxon signed rank test

Table 2. Cerebral blood flow ($\text{mL} \cdot \text{minute}^{-1} \cdot [100 \text{ gram of perfusable tissue}]^{-1}$), myocardial blood flow ($\text{mL} \cdot \text{minute}^{-1} \cdot [100 \text{ gram of perfusable tissue}]^{-1}$), and normalized myocardial blood flow ($100\text{mL} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot [\text{heart-beat}]^{-1} \cdot [\text{gram of perfusable tissue}]^{-1}$)

	Rest	Hypocapnea	Hypercapnea
Cerebral blood flow	39.8 ± 5.3	$27.0 \pm 6.3 \dagger$	$48.4 \pm 10.4^*$
Myocardial blood flow	78.2 ± 12.6	$55.1 \pm 14.6 \dagger$	88.7 ± 22.4
Normalized myocardial blood flow	93.4 ± 16.6	$64.5 \pm 18.3 \dagger$	90.5 ± 14.3

Significance of changes compared with the three groups: * $P < 0.05$, $\dagger P < 0.01$

Clinical Usability of a Compact High Resolution Detector for High Resolution and Quantitative SPECT Imaging in a Selected Small ROI

Tsutomu Zeniya, Hiroshi Watabe, *Member, IEEE*, Hiroyuki Kudo, *Member, IEEE*, Yoshiyuki Hirano, Kotaro Minato, *Member, IEEE*, and Hidehiro Iida, *Member, IEEE*

Abstract— SPECT using compact high resolution detector or pinhole collimator allows to image physiological functions with high spatial resolution. However, when field-of-view (FOV) is smaller than the object, the projection data are truncated by radioisotope outside FOV. The truncation causes artifact and overestimation, which decreases quantitative accuracy. Recently Defrise et al proposed a new truncation-compensated reconstruction method, that is, the truncated data can be successfully reconstructed by fulfilling following conditions. First, FOV contains zero or background counts outside the object as known value. Second, reconstructed image space is large enough to contain the whole support of the object. They demonstrated their theory by 2D X-ray CT simulation. This study was aimed at evaluating clinical-SPECT usability of a reconstructed image of a selected small region-of-interest (ROI) with the above Defrise's method. This evaluation was performed by computer simulation with a numerical human brain phantom and a detector with 2-mm resolution, 48-mm FOV and a parallel collimator. The projection data were acquired including the area outside the brain. After adding Gaussian noise, the projection data were reconstructed by maximum likelihood expectation maximization (MLEM) method on the reconstruction matrix large enough to contain the whole support of the brain. This simulation showed that the truncation compensated reconstruction method could provide the image with high resolution and the counts almost equivalent to that of original image in the selected small ROI without the effect of truncation for human brain. In conclusion, this result suggests that a compact high resolution detector can be used for quantitatively reconstructing a selected small ROI with clinical SPECT camera. This technique can also use the pinhole collimator instead of the compact high resolution detector.

I. INTRODUCTION

SPECT using compact high resolution detector or pinhole collimator allows to image physiological functions with high spatial resolution [1]. However, when such a small field-of-view (FOV) detector is applied for a large object like

Manuscript received November 14, 2008. This work was supported in part by the Grant-in-Aid for Scientific Research (B) of the Ministry of Education, Culture, Sports and Technology (20500435), Japan, and the Grant for Translational Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), Japan.

T. Zeniya, H. Watabe, Y. Hirano and H. Iida are with the Department of Investigative Radiology, Advanced Medical Engineering Center, National Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565 Japan (e-mail: zeniya@ri.ncvc.go.jp).

T. Zeniya and K. Minato are with the Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology, Japan.

H. Kudo is with the Department of Computer Science, Graduate School of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba, Japan.

human, the projection data are truncated by radioisotope outside the FOV. The truncation causes artifact and overestimation, which decreases quantitative accuracy. Recently Defrise et al proposed a new truncation-compensated reconstruction method [2]. They demonstrated their theory by 2D X-ray CT simulation. The aim of this study was to evaluate clinical-SPECT usability of a reconstructed image of a selected small region-of-interest (ROI) with the above Defrise's method. This evaluation was performed by 2D computer simulation with a numerical human brain phantom.

II. MATERIALS AND METHODS

A. Defrise's truncation-compensated reconstruction theory

Defrise's theory compensates the artifact and overestimation due to truncation and exactly reconstructs for FOV, by fulfilling the conditions as shown in Fig. 1. Projection data must be acquired under first condition. And then, the projection data must be reconstructed by iterative reconstruction method such as maximum likelihood expectation maximization (MLEM) method [3] under second condition.

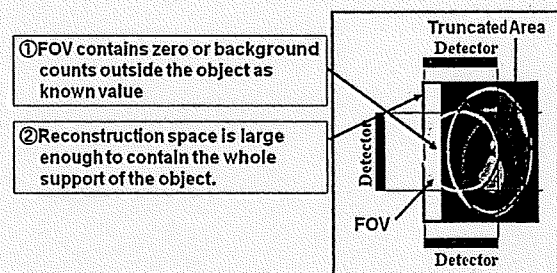


Fig. 1. Conditions to compensated artifact and overestimation due to truncation in Defrise's theory.

B. Computer Simulation

Figure 2 shows the numerical human brain phantom used in this simulation. Image matrix is 90 pixel \times 110 pixel. Assuming pixel size of 2 mm, the image size is 180 mm \times 220 mm. Pixel values are 1 or 0.

A compact high resolution detector is with 2-mm resolution, 48-mm FOV, 24 bins and a parallel-hole collimator. Projection data for ROI shown by red circle in Fig. 2 were acquired by a circular orbit shown by green line, over 180°,

with 3° step and 60 views. This ROI included the area outside the brain. After adding Gaussian noise, the projection data reconstructed by MLEM method, on the reconstruction matrix of 90 pixel × 110 pixel large enough to contain the whole support of the brain to satisfy the condition of Defrise's theory. To compare with conventional reconstruction method using small reconstruction matrix, projection data with 24 bin were also reconstructed on the reconstruction matrix of 24 pixel × 24 pixel. The number of iteration in MLEM reconstruction was 24 for each method.

To compare with conventional clinical SPECT, untruncated projection data including the whole of the brain were acquired by a 220-mm large FOV (22 bin) detector with low resolution of 10 mm, over 360°, with 3° step and 120 views. After adding Gaussian noise, the projection data were reconstructed by ordered subsets expectation maximization (OSEM) method [4] which is an accelerated MLEM. The OSEM parameters were 8 subsets and 3 iterations.

As reference image, untruncated projection data including the whole of the brain were acquired by a 220-mm large FOV (110 bin) detector with high resolution of 2 mm, over 360°, with 3° step and 120 views. After adding Gaussian noise, the projection data were reconstructed by OSEM method with 8 subsets and 3 iterations. However, this detector is impractical because it is too expensive if manufactured.

The images obtained in this simulation were visually compared, and also the profiles of the images were obtained on line shown by yellow in Fig. 2 to compare quantitatively.

In this simulation, the effects of attenuation, scatter and blurring by collimator were not considered because this simulation was aimed at evaluating truncation-compensated method.

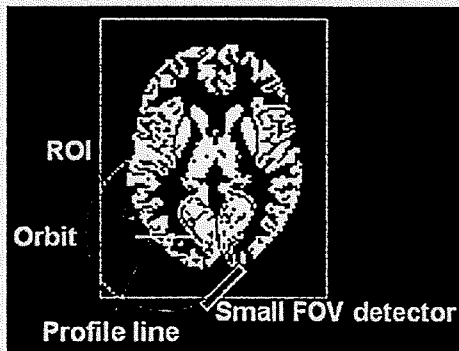


Fig. 2. The numerical human brain phantom used in this simulation. The green line is circular orbit of the small FOV detector over 180°. The red circle is ROI. The yellow line is the position of profiles shown Fig. 4. Pixel values are 1 or 0.

III. RESULTS AND DISCUSSION

Figure 3(a) shows the image reconstructed from untruncated projection data using the small FOV detector with low resolution. The obtained image had low resolution. The detail of brain structure was not observed.

Figure 3(b) shows the image reconstructed from untruncated projection data using the large FOV detector with high resolution. The image with high resolution was obtained and the fine structure was observed. However, such a high resolution and large FOV detector is impractical because it is too expensive if manufactured.

Figure 3(c) shows the image reconstructed from truncated projection data obtained using the small FOV detector with high resolution. The projection data were reconstructed on the small reconstruction matrix as conventional reconstruction method. The reconstructed image had artifact and the pixel counts were significantly overestimated.

Figure 3(d) shows the image reconstructed from truncated projection data using the small FOV detector with high resolution. The projection data were reconstructed on the large reconstruction matrix as proposed reconstruction method. The obtained image was with high resolution and the pixel counts almost equivalent to that of original image without the effect of truncation in the selected small ROI.

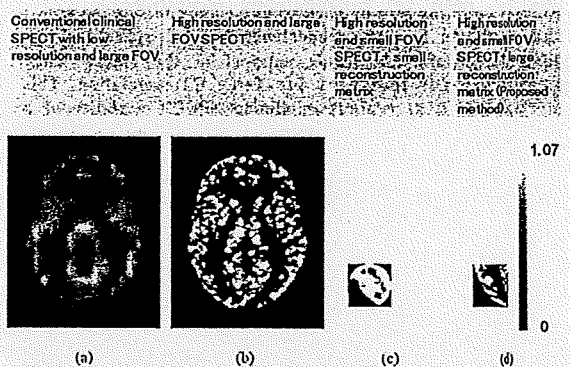


Fig. 3. The reconstructed images obtained in this simulation. All images were displayed with the range of same gray scale [0-1.07] (a) The image obtained from the untruncated projection data of large FOV detector with low resolution as conventional clinical SPECT. (b) The image obtained from the untruncated projection data of large FOV detector with high resolution as the reference image. (c) The image reconstructed from the truncated projection data of small FOV detector with high resolution, on the small reconstruction matrix as conventional reconstruction method. (d) The image reconstructed from the truncated projection data of small FOV detector with high resolution, by the large reconstruction matrix as proposed reconstruction method.

Figure 4 shows the line profiles in a small ROI on the images obtained from the high-resolution detectors. When the truncated projection data from small FOV detector were reconstructed on the small reconstruction matrix, the obtained image had extremely high counts on the edge of and the pixel counts were wholly overestimated. On the other hand, when the truncated projection data from small FOV detector were reconstructed on the large reconstruction matrix, the profile of the image had good agreement with that of the image from the untruncated projection data.

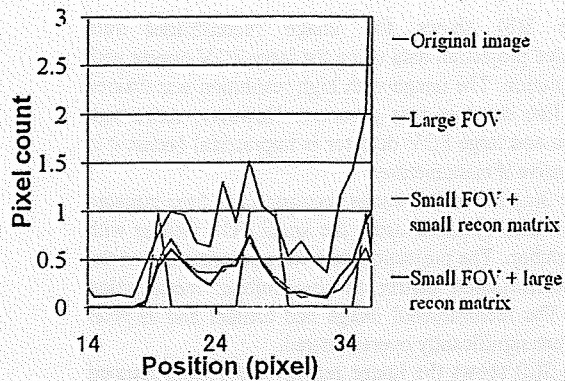


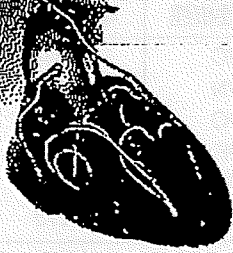
Fig. 4. In a small ROI, the line profiles on the image obtained by reconstructing data from high-resolution detector by each method.

IV. CONCLUSION

These results suggest that a compact high resolution detector can be used for quantitatively reconstructing a selected small ROI with clinical SPECT camera. This technique can also use the pinhole collimator instead of the compact high resolution detector.

REFERENCES

- [1] S. R. Meikle, P. Kench, M. Kassiou, and R. B. Banati, "Small animal SPECT and its place in the matrix of molecular imaging technologies," *Phys. Med. Biol.*, vol. 50, no. 22, pp. R45-R61, 2005.
- [2] M. Defrise, F. Noo, R. Clackdoyle, and H. Kudo, "Truncated Hilbert transform and image reconstruction from limited tomographic data," *Inverse Problems*, vol. 22, no. 3, pp. 1037-1053, 2006.
- [3] L. A. Shepp and Y. Vardi, "Maximum likelihood reconstruction for emission tomography," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 1, no. 2, pp. 113-122, 1982.
- [4] H. M. Hudson and R. S. Larkin, "Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 13, no. 4, pp. 601-609, 1994.



越野一博, 寺本 昇, 合瀬恭幸, 福田 肇,
樋掛正明, 渡部浩司, 飯田秀博

国立循環器病センター研究所先進医工学センター放射線医学部

イメージング技術の一つであるPETの特徴と、代表的な心筋PET検査の ^{18}F -FDG心筋糖代謝検査および ^{13}N -アンモニア心筋血流量検査、そして心筋血流量および心筋バイアビリテイの定量化が可能な ^{15}O -標識水PET検査について紹介する。

PET(positron emission tomography)を用いた心筋検査では、心筋の画像化による虚血・梗塞領域の同定や壁厚の評価だけでなく、酸素・脂肪酸・糖代謝の定量化による心筋バイアビリテイ評価や、心筋血流量・冠動脈予備能の定量評価を低侵襲的に行うことが可能である。循環器病疾患の理解や早期診断、冠動脈病変の重症度判定による治療戦略の構築、血行再建術などの治療効果判定などにおいて、心筋PET検査は重要な役割を果たしている。

ポイント 近年、心臓イメージングにおいては、CT angiography(CTA)を用いた冠動脈病変に関する報告が多数なされている。しかしながらCTAでは、高輝度信号として観測される石灰化プラークなどにおいて、その信号が本来の大きさを超えて近傍領域に広がって観測されるため、狭窄重症度を過大評価することや、CTAによる形態情報に基づく予測と、PETやSPECTなど生理学的情報による心筋虚血診断との乖離が指摘されている¹⁾。PET装置とCT装置を一体化したPET/CT装置が普及してきており、PETによる機能画像とCTによる高空間分解能の血管形態画像の重ね合わせが可能となってきた。Knuutiら²⁾は、CTモダリティの高空間分解能という利点を生かした血管形態画像と、 ^{15}O -標識水PETによる心筋灌流像を三次元的

に融合し、その有用性を報告している。CTAによる血管内病変の観察と同時に、微小循環障害、動脈硬化進行などのリスク因子との関係、血行再建術や治療薬投与の効果判定などをPETにより定量的に評価することが重要と考える。

本稿では、モダリティとしてのPETの特徴について述べた後、臨床検査で広く使用されている ^{18}F -FDGや ^{13}N -アンモニア(^{13}N -NH₃)心筋PET検査、そして ^{15}O -標識水を用いた心筋血流量PET検査について紹介する。

モダリティとしてのPETの特徴

PET検査では、陽電子を放出する核種を標識したトレーサー(放射性薬剤)を被検者に投与する。陽電子が電子と対消滅して発生する2本の γ 線を同時に体外で検出することで、トレーサーの体内での三次元位置を測定する。発生した γ 線は体内でエネルギーの減弱を受けるが、外部線源を用いて体内の組織密度分布を得るためのトランスミッション撮像を行うことで、エネルギーの減弱を補正することが可能である(吸収補正)。標識に使用する主な核種は、生体構成元素の炭素、窒素、酸素やフッ素の放射性同位体(^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F)

表1 心筋PET検査において使用される主なトレーサー

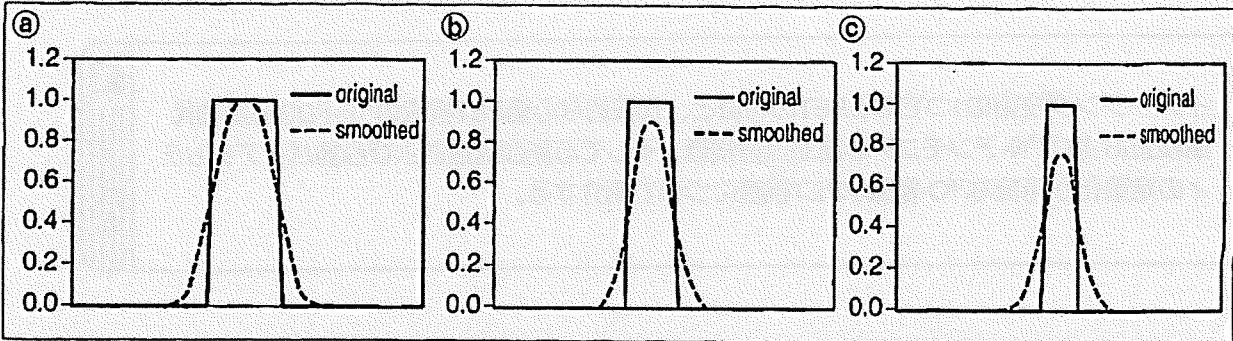
検査対象	トレーサー
心筋血流量	$^{13}\text{N-NH}_3$, $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$, $^{62}\text{Cu-PTSM}$, ^{82}Rb
心プール	$^{15}\text{O-CO}$
心筋酸素代謝	$^{11}\text{C-酢酸}$, $^{15}\text{O-O}_2$
心筋脂肪酸代謝	$^{11}\text{C-パルチミン酸}$, $^{11}\text{C-octanoate}$, $^{18}\text{F-FTHA}$
心筋ブドウ糖代謝	$^{18}\text{F-FDG}$

表2 心筋PET検査に用いられる主な放射性核種とその半減期

放射性核種	半減期(分)
^{11}C	20.334
^{13}N	9.965
^{15}O	2.04
^{18}F	109.77
^{62}Cu	9.67
^{82}Rb	1.273

(文献3より)

図1 部分容積効果のシミュレーション



心壁厚を10mm(a), 7mm(b), 5mm(c)と変えた場合, それぞれ2%(a), 10%(b), 23%(c)のトレーサー集積の過小評価が生じた。

である。表1に代表的な心筋PET検査用トレーサーを、表2に心筋PET検査で用いられる主な放射性核種とその半減期を示した。トレーサーの種類を変えることで、心筋血流量や脂肪酸・ブドウ糖・酸素代謝の測定や、画像解析による左室駆出率や拍出量の定量化が可能である。PET検査で使用されるトレーサーの利点は、SPECT用トレーサーと比べて半減期が短い、1回の検査時間が短く被検者への精神的・身体的負担が少ない、冠動脈予備能評価のための負荷検査を短時間で行える、などがあげられる。PET用トレーサーは通常、粒子加速器(サイクロトロン)を用いて合成される。PETの感度としては、 $10^{-11} \sim 10^{-12}$ (mol/l)のトレーサーを測定可能であり、SPECTの $10^{-10} \sim 10^{-11}$ (mol/l)に比べて高い。また定量性が高いため、動態解析や再現性の評価が可能である。

一般に、臨床用PET装置の空間解像度は5~10mm程度であり、心壁厚や壁運動の大きさに比べて、十分な空間解像度をもたない。このため、トレーサーの心筋への集積が見かけ上変化する。この現象は部分容積効果とよばれる⁴⁻¹⁰⁾。図1は部分容積効果の概念図である。空間分解能を

5mmと仮定し、心壁厚を変化させたときに、トレーサー集積がどの程度過小評価されるかを一次元プロファイルとGaussianフィルタを用いてシミュレーションした。同一の集積でも、壁厚が薄くなるほど、PETで観測される集積量は過小評価される。梗塞巣を含む領域においては、残存組織の分画に比例してトレーサーの集積が低下すると考えられるため、 $^{13}\text{N-NH}_3$ や $^{18}\text{F-FDG}$ を用いたPET検査では、トレーサーの心筋組織への取り込み量が診断指標として用いられることが多い。この際、部分容積効果による見かけ上の集積低下を補正することにより、正確な定量診断が行える。

心筋PETイメージング

① $^{18}\text{F-FDG}$ 心筋PET

$^{18}\text{F-FDG}$ を用いた心筋糖代謝イメージングでは、虚血部位の同定や心筋バイアビリティの評価を行うことが可能である。虚血部位の同定は、空腹時PET検査によって行われる。これは、

- ①空腹時の健常心筋では脂肪酸代謝が主であり、糖代謝が抑制されているため、一般的に

は ^{18}F -FDGが健常心筋に取り込まれない。

②空腹時の虚血心筋では嫌気性糖代謝が亢進しており ^{18}F -FDGが集積する。

ことによる。

心筋バイアビリティの評価は糖負荷時PET検査によって行われる。これは、

①糖負荷時には、健常心筋または虚血心筋は ^{18}F -FDGを取り込む。

②壊死した心筋領域は代謝が著しく低下しているため、 ^{18}F -FDGはほとんど取り込まれない。

ことによる。 ^{18}F -FDG-PETによる診断では、心筋組織へのFDGの取り込み量を患者の体重とトレーサーの投与量で標準化したSUV (standard uptake value) が用いられることが多い。その他に、コンパートメントモデル解析法による定量化が可能である。FDGとグルコースの心筋への取り込み率の違いを補正する係数 (lumped constant) を組み込んだコンパートメントモデル解析法も提案されている¹¹⁾。

図2は、ブタを対象とした糖負荷状態における ^{18}F -FDG-PETの例で、 ^{18}F -FDG投与開始後30~60分間の心尖部short-axis像である。健常ブタ(図2a)では、心筋全体にわたって、 ^{18}F -FDGの高い集積

が認められた。一方、慢性期心筋梗塞モデルブタ(図2b)では、心筋への ^{18}F -FDGの集積が低く、心プールやバックグラウンドに対するコントラストも低下していた。前壁の領域が特に集積が低く、心筋の壊死または線維化領域である可能性が示唆された。同一個体に対する ^{15}O -水PETの定量解析結果(後述)と矛盾しない結果が得られた。

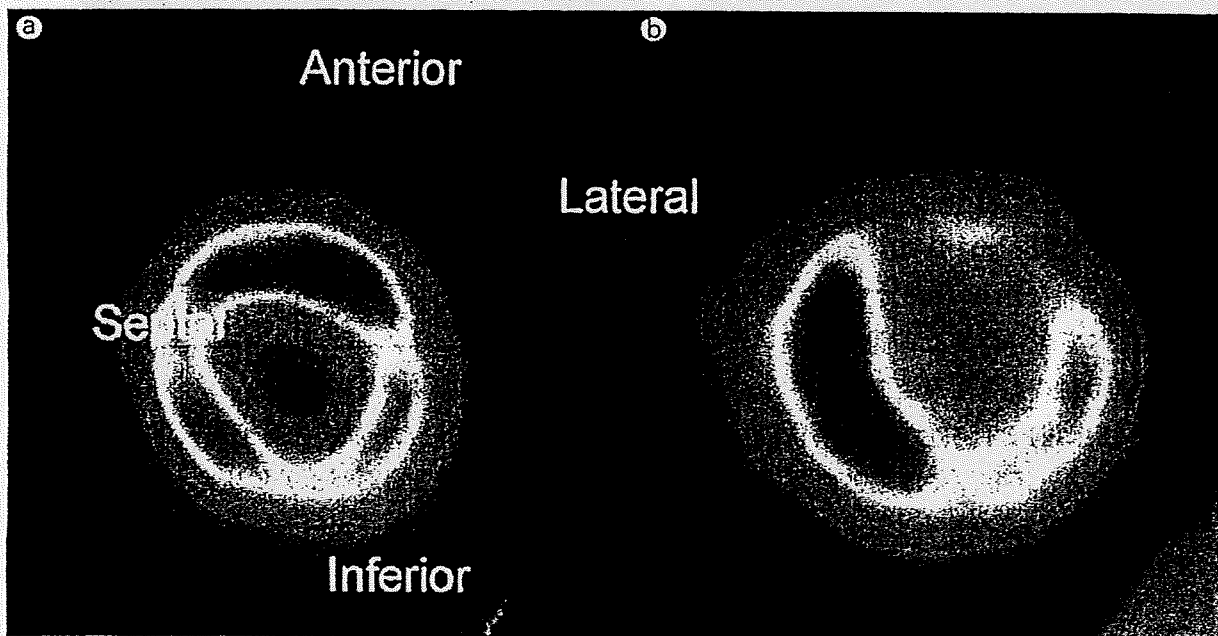
④ ^{13}N -アンモニア心筋PET

^{13}N -アンモニアは、心筋細胞への取り込み量が心筋血流量に依存するため、血流量の定量化が可能である。放射性同位体 ^{13}N の半減期は約10分であり、1~2時間以内で繰り返し検査が行える。安静時と薬剤負荷時の血流量を定量化し、冠動脈予備能を求めることができ、治療効果判定、冠動脈疾患の診断に用いられている。

^{13}N -アンモニアPETの特徴としては、 ^{18}F -FDG-PETと同様にトレーサーが心筋に代謝的に取り込まれるため、心筋と周囲(心プールを含む)とのコントラストが高く、心筋領域を容易に特定できる。 ^{13}N -アンモニアは代謝を受け、その大部分はグルタミンの形で心筋細胞にトラップされる。

心筋血流量評価法としては、心筋欠損部分の

図2 ブタを用いた ^{18}F -FDG-PET例



a: 健常ブタ, b: 慢性期心筋梗塞モデルブタ

特定などによる画像の定性的評価、同一画像内での心筋領域における ^{15}N -アンモニア集積を相対的に比較する半定量的評価、Patlak plot法やコンパートメントモデル解析法を用いた定量評価法がある¹²⁾。コンパートメントモデル解析では、左室心ブールの時間放射能曲線を入力関数として用い、心筋の時間放射能曲線から血流量を定量化する。動脈血(入力関数)における ^{15}N -アンモニアの割合は、代謝によって時間とともに減少する。ヒトの場合、投与後5分において、 ^{15}N -アンモニアの割合は約50%に低下することが報告されている¹³⁾。したがって、入力関数に対する代謝産物の補正を行わない場合、心筋血流量を過小評価する可能性がある。

図3は、ラット心臓の ^{15}N -アンモニアPETである。図3aは健常ラットの例であり、左室心筋のみが明瞭に描出されている。一方、図3bは、右室心肥大モデル・ラットの例であり、左室心筋だけでなく、右室心筋も描出されている。これは、健常モデルでは部分容積効果によって ^{15}N -アンモニアの集積量が過小評価された右室心壁が、壁厚の肥大によって、部分容積効果の影響を受けにくくなったためであると考えられる。部分容積効果

の補正なしで心筋血流量の評価を行う場合、この例で示したように、病態によっては健常心筋よりも ^{15}N -アンモニアの集積が見かけ上、高くなる場合があるため注意が必要である。

■ ^{15}O -水心筋PET検査

心筋血流量PET検査^{14,15)}において、 ^{15}O -水をトレーサーとして用いる利点として、

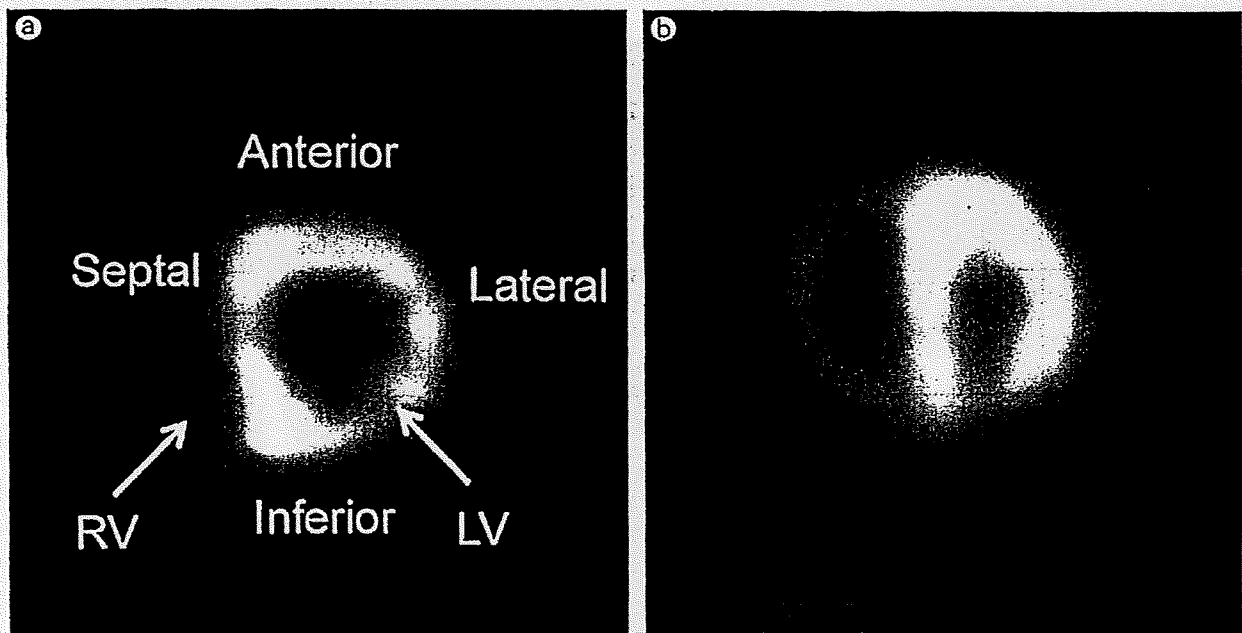
- ① ^{15}O の半減期が約2分と短いため、繰り返し検査が可能。
- ②高い拡散性を有しており代謝の影響を受けないため、正確な血流の測定が可能。
- ③検査時間が短いため、被検者への負担が少ない。
- ④血流量とともに、心筋バイアビリティの指標となるPTI(perfusible tissue index)の定量化が可能。

という点があげられる。

^{15}O -水PETによる心筋血流検査では、トランスミッション撮像と、 ^{15}O -水エミッション撮像のほかに ^{15}O -COガス・エミッション撮像の計3種類の撮像を行う。 ^{15}O -COガス・エミッション撮像を行う目的は、

- ① ^{15}O -水エミッション撮像によって得られる画

図3 ラットを用いた ^{15}N -アンモニアPET例



a: 健常ラット, b: 右室心肥大モデル
RV: right ventricle, LV: left ventricle

像は、心筋と心プールなどの血液成分とのコントラストが低く、心筋画像を得るためには、¹⁵O-水エミッション画像から心プールなどの血液成分をサブトラクションする必要がある。

②全血中の放射能集積濃度から、左心室の放射能集積濃度を補正して、定量精度を向上させることである。

すでに述べたように、PETによる心筋血流量測定では、部分容積効果が血流量の正確な定量を阻む要因であった。Iidaら¹⁶⁾は関心領域(region of interest; ROI)に含まれる体積V(ml)と心筋組織質量W(g)の比 $\alpha = W/V(g/ml)$ を導入して、部分容積効果を考慮したモデルを提唱した。Yamamotoら¹⁷⁾はtissue fraction α を、ある体積内において水が灌流可能な組織量として、PTF(perfusible tissue fraction)と再定義した。

さらに、PTFの概念を拡張したPTIという量が、Iidaら¹⁶⁾、およびYamamotoら¹⁷⁾によって心筋血流量測定に導入された。この量は組織中の水が灌流可能な心筋組織の割合を示しており、心筋組織のバイアピリティの指標と捉えることができる。

PTIはPTFとATF(anatomical tissue fraction)¹⁸⁾の比として、 $PTI = PTF/ATF$ と定義される。ATFは血液外組織量ともよばれ、viableかnon-viableを問わない心筋の組織量を表す。PTFとATFはともに部分容積効果を含んだ量であるが、それらの比であるPTIは部分容積効果だけでなくROIの大きさに依存しない。

正常心筋の場合、ROI内の心筋組織はすべて水が灌流可能な組織と考えられるため、理論上は $PTF = ATF$ となり、したがって $PTI = 1$ である。一方、梗塞領域の心筋に関しては、水が灌流可能な領域が組織全体に対して減少するため、PTIは正常心筋の値よりも低値となる。健常被検者のPTIに関しては、Iidaら¹⁶⁾により前壁、側壁および中隔部でそれぞれ 1.14 ± 0.13 、 1.14 ± 0.10 、および 1.40 ± 0.19 と報告されている。PTIが理論値より高いのは、心筋組織内の静脈血が分離できない影響によるものと考えられている。また、心筋梗塞例のPTIに関しては、Iidaら¹⁶⁾によって 0.71 ± 0.26 、Yamamotoら¹⁷⁾によって 0.69 ± 0.19 という報告がそれぞれされている。

表3 症例報告におけるPTI値

報告者	症例	群	例数	PTI
Yamamotoら ¹⁷⁾	陳旧性心筋梗塞	viable group*	9	0.75 ± 0.14
		non-viable group*	6	0.53 ± 0.12 $p < 0.05$
de Silvaら ²⁰⁾	陳旧性心筋梗塞	control region* ²⁾	26	1.10 ± 0.15
		recovery segment* ³⁾	26	0.99 ± 0.15 $p = 0.013$ (vs. control)
		non-recovery segment* ³⁾	7	0.62 ± 0.06 $p < 0.02$ (vs. control and recovery)
Yamamotoら ¹⁷⁾	急性心筋梗塞	recovery segment* ⁴⁾	7	0.88 ± 0.10
		non-recovery segment* ⁴⁾	5	0.53 ± 0.11 $p = 0.017$
Knaapenら ²¹⁾	拡張型心筋症	健常被検者 (age = 28 ± 2)	11	1.12 ± 0.10
		拡張型心筋症例 (age = 54 ± 10)	15	0.91 ± 0.12 $p < 0.01$

* : metabolic-flow mismatchを認める領域と認めない領域から分類。

*2 : 術前に壁運動異常を認めなかった領域。

*3 : 血管再開通術後。

*4 : 不全が認められた領域に対する治療後のフォローアップ検査による分類。

PTIを用いたバイアビリティの評価に関する報告を表3に要約した。Yamamotoら¹⁷とde Silvaら¹⁸が示したように、PTI=0.7をカットオフとして、viableとnon-viableな組織の判別が行える可能性が考えられている。

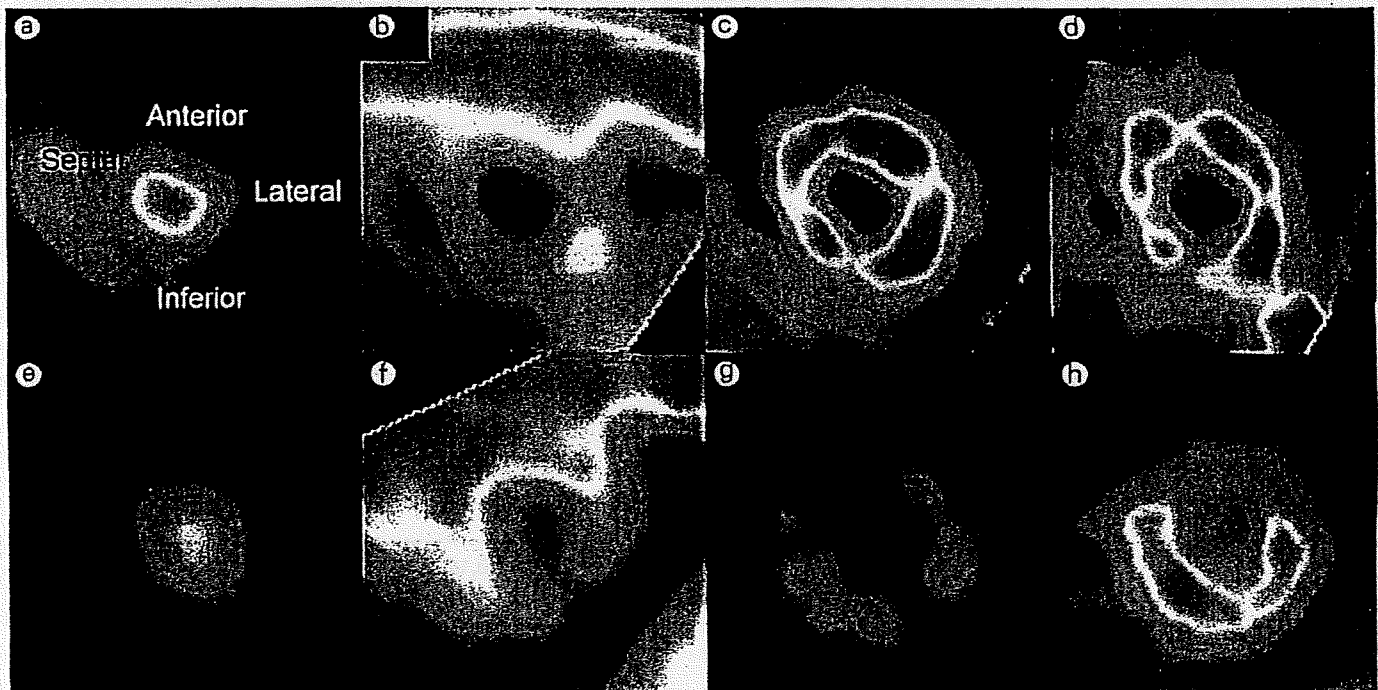
¹⁵O-水心筋PETによる血流量およびバイアビリティ定量化の具体例として、家畜ブタの正常群(n=7)と慢性期心筋梗塞モデル(n=7)を対象としたPETおよび定量解析の結果をそれぞれ図4および図5に示した。慢性期心筋梗塞モデルは、前下行枝一枝の閉塞により作成された。図4の上段および下段はそれぞれ、健常ブタおよび慢性期心筋梗塞モデルブタのPET画像である。図4aおよび図4eは心プール画像、図4bおよび図4fは血管外組織画像、図4cおよび図4gは血流画像、図4dおよび図4hは灌流組織分画画像である。これらの画像は、図2の¹⁸F-FDG画像と同一個体および同一位置での心筋画像を示している。

図4に示した4種類の機能画像の特徴を表4にまとめた。心プール画像は、心プールにおける血液分布を表す画像である。血管外組織画像は、動脈血を除いた後の組織密度分布を表す画像である

が、心筋の正常部位と梗塞などによって線維化した部位との判別は、現在のPETの空間分解能では困難である。図4で示した血流画像は、半定量的画像であり、画素値が血流の絶対値を表すものではないが、心筋領域の血流の分布を視覚的に確認することが可能である。灌流組織分画画像は、水が灌流可能な組織の分布を視覚的に把握することが可能であり、血流画像同様に半定量的画像である。慢性期心筋梗塞モデルブタでは、血流画像(図4g)、および灌流組織分画画像(図4h)において、前壁部分の欠損(画素値の低下)が認められ、図5(後述)に示したように定量解析による結果においても、心筋血流量およびPTI値の有意な低下が認められた。

図5は、健常および慢性期心筋梗塞モデル(それぞれ7例)の心尖部前壁の心筋血流量とPTI値の比較である。定量化には、部分容積効果の補正、動脈血ボリュームからの寄与および左心室からのspilloverに関する補正が可能であるIidaらの解析モデル¹⁹を使用した。この解析モデルで得られる心筋血流量は、ROI内に含まれる生存心筋組織に関する値である。したがって、正常心筋を含む虚

図4 健常および慢性期心筋梗塞モデルブタのPET



a~d: 健常ブタ, e~h: 慢性期心筋梗塞モデルブタ
aおよびeは心プール画像, bおよびfは血管外組織画像, cおよびgは血流画像, dおよびhは灌流組織分画画像。

表4 ^{15}O -水心筋PET検査で得られる機能画像

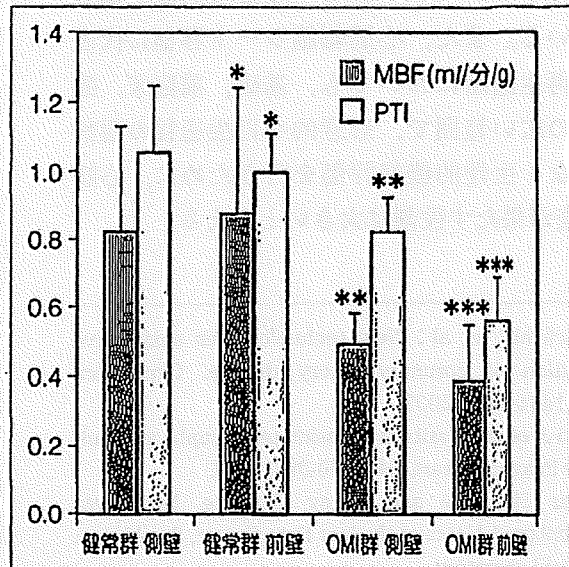
画像	特徴	計算方法
心プール画像	心プール内の血液分布	^{15}O -COガス・エミッション画像のPETカウントを全血中の放射能集積濃度と血液密度によってノーマライズ
血管外組織画像	動脈血を除いた組織密度分布	心プール領域の放射能集積濃度と血液密度によってノーマライズしたトランスミッション画像から、心プール画像をサブトラクション
血流画像	心筋組織における血流分布(半定量的)	^{15}O -水が心筋組織に入り込んでいくフェーズ(buildup phase)を加算した ^{15}O -水エミッション画像から、心プール画像をサブトラクション
灌流組織分画画像	水が灌流可能な心筋組織の分布(半定量的)	^{15}O -水が心筋組織から洗い出されるフェーズ(washout phase)を加算した ^{15}O -水エミッション画像から、心プール画像をサブトラクション

血・梗塞領域では、血流量が過大評価される可能性がある。図5においては、健常群側壁の値(心筋血流量 $=0.88\pm 0.37$, PTI $=1.01\pm 0.11$)に対して、心筋梗塞部(前壁)では心筋血流量(0.39 ± 0.17), PTI値(0.57 ± 0.13)とも有意な低下が認められた。さらに側壁部においても心筋血流量(0.50 ± 0.08), およびPTI値(0.83 ± 0.10)の有意な低下が認められた。健側壁におけるPTI値の有意な低下は線維化変性を示唆しており、心筋梗塞の発症に伴って、リモデリングが発現したと考えられる。

おわりに

臨床において代表的な心筋PET検査である ^{18}F -FDGや ^{13}N -アンモニアPET検査の特徴、そして ^{15}O -標識水心筋PETによる心筋血流量と心筋バイアビリティの定量化の理論的背景について概説

図5 健常および慢性期心筋梗塞モデルブタの心筋血流量(MBF)とPTI値に関する比較



健常群側壁の値に対して、
* : N.S., ** : $p < 0.05$, *** : $p < 0.01$

BLACKBOARD

PET検査における医学と他分野との連携

PETを用いた臨床検査に至るまでには、多岐にわたる分野、かつ最先端の基礎技術が研究・開発されている。主だったものだけでも、病態の生理状態を反映するトレーサーの開発、ヒトに近い動物病態モデルの開発、感度や空間分解能向上のための検出器開発、検査の迅速化や簡略化のための撮像方法の開発、トレーサーや検出器、撮像方法に対応した定置解析手法の研究、があげられる。前臨床での検証や臨床検査において生じた問題は、それら基礎技術を開発した他分野の研究者と共有し、密接に連携して、解決していくことが、患者のための正確な診断や検査法の普及のために重要なことだと考える。また、使用するトレーサーや定置解析法の妥当性や限界を考慮したうえで、画像や定置値を診断基準の1つとすることが重要だと思われる。

し、ブタ慢性期心筋梗塞モデルの結果を例示した。その低侵襲性と高い定量性から、心筋PET検査は、臨床における病態診断、新規治療法の開発や治療効果判定において、今後さらに重要な役割を果たすと考えられる。当グループでは、主流となりつつある三次元収集PET装置での画質や定量精度向上のため、撮像装置の改良や投与量の最適化、定量法に関する研究を行っている。PETとほかのモダリティで得られた画像との融合を利用した新しい検査法や定量診断法の開発も重要なテーマであると思われる。創薬についても、体内動態の評価、毒性・薬効評価などの分野で、分子イメージングという形で貢献がはじまっている。また、心筋細胞シート移植に代表される再生医療においても、基礎、前臨床、臨床研究の広い範囲で、形態的な再生過程の観察だけでなく生理的機能評価を行うために、心筋PET検査が果たす役割は大きいと考える。

●文献

- 1) Di Carli MF, et al : New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease. *Circulation*, 115 : 1464-1480, 2007.
- 2) Knuuti J, et al : Positron emission tomography and molecular imaging. *Heart*, 94 : 360-367, 2008.
- 3) Nuclear Structure and Decay Database. <http://www.nndc.bnl.gov/>, National Nuclear Data Center, Brookhaven National Laboratory.
- 4) Wisenberg G, et al : *In vivo* quantitation of regional myocardial blood flow by positron-emission computed tomography. *Circulation*, 63 : 1248-1258, 1981.
- 5) Henze E, et al : Measurement of regional tissue and blood radiotracer concentrations from serial tomographic images of the heart. *J Nucl Med*, 24 : 987-996, 1983.
- 6) Wilson RA, et al : Validation of quantitation of regional myocardial blood flow *in vivo* with ^{11}C -labeled human albumin microspheres and positron emission tomography. *Circulation*, 70 : 717-723, 1984.
- 7) Bergmann SR, et al : Quantification of regional myocardial blood flow *in vivo* with H_2^{16}O . *Circulation*, 70 : 724-733, 1984.
- 8) Huang SC, et al : Quantitative measurement of myocardial blood flow with oxygen-15 water and positron computed tomography : an assessment of potential and problems. *J Nucl Med*, 26 : 616-625, 1985.
- 9) Knabb RM, et al : Characterization of the functional significance of subcritical coronary stenoses with H_2^{15}O and positron-emission tomography. *Circulation*, 71 : 1271-1278, 1985.
- 10) Knaapen D, et al : The perfusable tissue index : A marker of myocardial viability. *J Nucl Med*, 45 : 1299-1304, 2004.
- 11) Bøtker HE, et al : Measurement of myocardial glucose uptake in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Med*, 40 : 1186-1196, 1999.
- 12) Choi Y, et al : Quantification of myocardial blood flow using ^{13}N -ammonia and PET : comparison of tracer models. *J Nucl Med*, 40 : 1045-1055, 1999.
- 13) Rosenspire KC, et al : Metabolic fate of [^{13}N] ammonia in human and canine blood. *J Nucl Med*, 31 : 163-167, 1990.
- 14) 小田洋平ほか : H_2^{16}O 静注法PET, C^{15}O_2 ガス持続吸入PET—局所心筋血流量, 組織残存率の評価—。冠動脈の臨床。日本臨床, 52 : 614-621, 1994.
- 15) 小田洋平ほか : H_2^{16}O dynamic PETによる心筋viabilityの評価。冠動脈の臨床。日本臨床, 52 : 877-884, 1994.
- 16) Iida H, et al : Measurement of absolute myocardial blood flow with H_2^{16}O and dynamic positron-emission tomography. Strategy for quantification in relation to the partial-volume effect. *Circulation*, 78 : 104-105, 1988.
- 17) Yanamoto Y, et al : A new strategy for the assessment of viable myocardium and regional myocardial blood flow using ^{16}O -water and dynamic positron emission tomography. *Circulation*, 86 : 167-178, 1992.
- 18) Iida H, et al : Myocardial tissue fraction correction for partial volume effects and measure of tissue viability. *J Nucl Med*, 32 : 169-175, 1991.
- 19) Rhodes CG, et al : Quantitative measurement of regional extravascular lung density using positron emission and transmission tomography. *J Comput Assist Tomogr*, 5 : 783-791, 1981.
- 20) de Silva R, et al : Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation*, 86 : 1738-1742, 1992.
- 21) Knaapen P, et al : Perfusible tissue index as a potential marker of fibrosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med*, 45 : 1299-1304, 2004.

高解像度定量ピンホールSPECTイメージング —小動物から臨床へ—

奈良先端科学技術大学院大学 情報科学研究科*1・国立循環器病センター研究所 先進医工学センター
放射線医学部*2 筑波大学大学院 システム情報工学研究科*3

銭谷 勉*1,2 / 渡部浩司*2 / 工藤博幸*3 / 飯田秀博*2

はじめに

創薬や新規治療法の評価を目的とした前臨床研究において、ラットやマウスなどの小動物モデルを利用した*in vivo* イメージングは必要不可欠である。さらに近年の分子イメージング分野の発展に伴い、小動物専用イメージング装置がさかんに開発、製品化されている。その中でもPET (Positron Emission Tomography) やSPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) といった放射性同位元素を用いる核医学的検査手法は高い感度を有し、トレーサの集積に対して正確に比例した信号強度を提示するため、病態生理や病態生化学的な変化を定量的に評価することができることから、重要な役割を担っている。

臨床用SPECT装置の解像度は10mm程度であり、小動物の撮像には不十分である。ピンホールコリメータを利用すると小視野領域の像が拡大され、1mm以下の高解像度で小動物のイメージングが可能となる¹⁾。このため、現在実用化されている小動物用SPECT装置は、ほとんどピンホールコリメータを採用している²⁾。ピンホールコリメータで撮像した場合、体軸方向の画像歪とデータ欠損(トランケーション)という2つの定量性を劣化させる問題がある。われわれはこれらの問題に対して、2軸収集法およびトランケーションを許す撮像・画像再構成法を開発した。

本稿では、ピンホールSPECTによる高解像度イメージング技術を簡単に述べた上で、ピンホールSPECTにおいて定量画像を得るためにわれわれが開発した、画像歪とトランケーションの問題を改善するための撮像・画像再構成技術を概説する。また、これらの技術を応用した小動物SPECT装置についても述べたいと思う。

最近われわれは、ピンホールSPECTのヒトのような大きな被写体を対象とする局所高解像度定量イメージングへの利用を考えている。このためのトランケーションを許す画像再構成法に関しても、最後に述べる。

ピンホールコリメータによる 高解像度SPECT

SPECT装置は、原理的に放射性同位元素から放出されるガンマ線の飛来方向を特定するためのコリメータを必要とする。臨床用のSPECT装置では、一般的にパラレルホールコリメータが用いられており、解像度は10mm程度である。小動物イメージングでは対象臓器も小さいため、それに伴って高解像度が要求される。ピンホールコリメータは撮像対象がコリメータに近いほど像をより拡大できるため、空間解像度および感度を高くできる(図1)。1mm以下の解像度も比較的容易に実現できるため、小動物のイメージングに適している。

ピンホールSPECTにおける画像歪の改善

ピンホールコリメータを用いたSPECT装置では、原理上3次元のデータ収集を行っているが、コンビーム型CTの3次元画像再構成法が必要となる。従来のピンホールSPECTでは、単一の円軌道で投影データを収集し、解析的なFiltered Back-Projection (FBP) 法によって画像再構成していた。この画像再構成法によると、図2(上)のように再構成された画像は体軸方向に歪み、視野内の解像度が不均一となるため定量評価が困難であり、研究の域を脱しなかった。FBP法に代えてOSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization) などの統計学に基づいた逐次近似画像再構成法を適用することで、画像の中央付近では歪みが大幅に改善された³⁾。しかし、視野の周辺では依然として解像度の劣化は残っている。

われわれは、この原因を投影データの不完全性に起因するものと仮説を立て、Tuyが導出したコンビームCTで、3次元画像再構成に必要な完全データを収集するための条件「被写体と交わるすべての平面が焦点(ピンホール)軌道と交わる」⁴⁾を満たすように撮像軌道を図2(下)のような複数回転軸軌道とし、

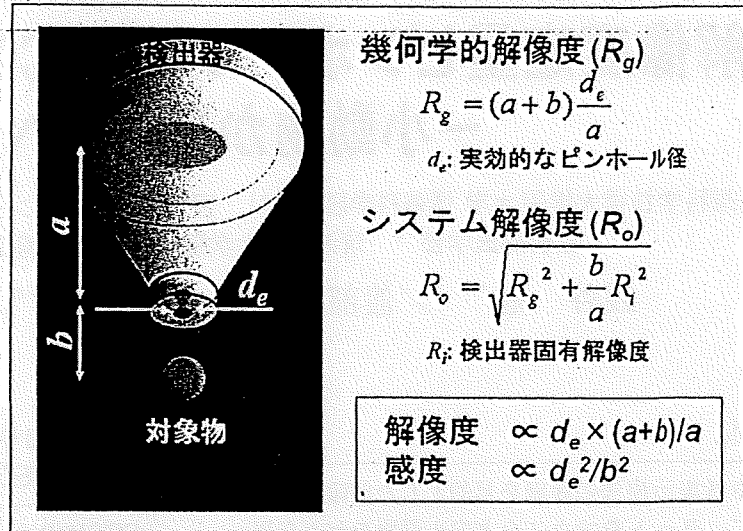


図1 ピンホールSPECTによる拡大撮像
撮像対象をコリメータに近づけるほど解像度や
感度が改善される。

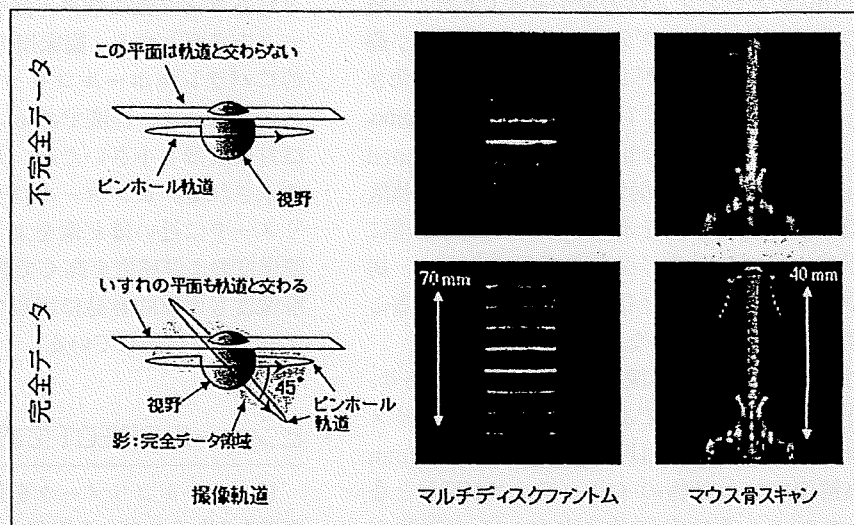


図2 従来の単一円軌道からの
不完全データ (上) と開発した2
軸収集軌道からの完全データ
(下) による再構成画像の比較
マルチディスクファントム実験とマ
ウス骨スキャン。従来法では画像中
央断面以外は大きく歪み、完全デー
タから再構成した画像では歪がなく
、視野全体で均一な解像度が得ら
れている。0.5mmの肋骨も鮮明に
描出されている。

これに対応した3次元OSEM画像再構成法を開発した⁷⁾。これによって、歪みのない視野全体で均一な解像度を有する3次元画像を得ることに成功した。その結果、ピンホールSPECTにおいても定量評価が可能になった。同様の試みとして、Metzlerらはヘリカル軌道によって完全データ収集し、画像歪を改善することを示した⁸⁾。また、Beekmanらは多数のピンホールで被写体を囲むことで、検出器を静止した状態で近似的な完全データを得ている⁷⁾。

トランケーションを許す画像再構成法

ピンホールコリメータは、撮像対象がコリメータ

に近いほど感度および解像度を高くできるのが特長であるが、極端に近づけるとトランケーションが生じる。その結果、再構成画像の視野の周辺で極端にカウントが高くなるアーチファクトが生じ、画像全域でもカウントが過大評価されるので、定量評価の妨げとなる。

小動物を撮像する場合は、通常、被写体が視野からはずれないように、被写体からコリメータをある程度遠ざけて撮像する。ただし、これは解像度と感度について妥協することになる。われわれは、Defriseらが2次元X線CTを対象として提案したトランケーションを許す画像再構成理論⁹⁾を基に、これをピンホールSPECTに拡張した3次元画像再構成法TC-

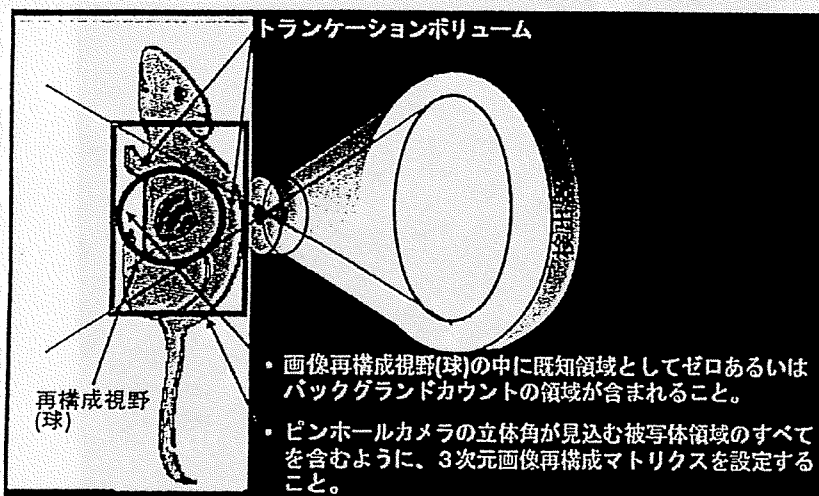


図3 ピンホールSPECTの3次元画像再構成において、トランケーションがあっても視野内は正確な画像を得るための再構成条件




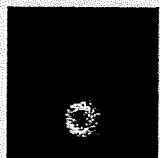
トランケーション	小	大	Counts/ min/ voxel
従来法	5.2 	5.6 	
TC-3DOSEM	4.7 	4.7 	0

図4 TC-3DOSEMと従来法によって再構成されたラット心筋画像と心筋カウント数は心筋上のROIの平均カウント。実験データからトランケーション量の異なるデータを生成した。TC-3DOSEMではアーチファクトおよび過大評価が抑制され、またトランケーション量に依存しない定量画像が得られる。

3DOSEM (Truncation Compensated 3DOSEM) を開発した⁹⁾。本画像再構成理論では、図3に示すように、①画像再構成視野(球)の中に既知領域として被写体の外側のゼロあるいはバックグラウンドカウントのボリュームが含まれること、および②ピンホールカメラの立体角が見込む被写体領域をすべて含むように3次元画像再構成マトリクスを設定すること、この2つの条件下において、OSEMなどの逐次近似画像再構成法によって視野内は正確な値に収束する。本手法によって、トランケーションがあっても視野内においては定量性が確保される(図4)。

小動物用SPECT装置

われわれは、ラットの心筋血流量定量などを目的とした、小型で可搬性のある小動物専用SPECT装置を開発した。装置を小型化するために導入した小型高解像度検出器は、シンチレータが臨床用SPECT装置で使用されているような平板のNaIに代えて15mmピッチのピクセル型NaIを使用し、光電子増倍管(Photomultiplier Tube: PMT)も、従来の3インチの大型PMTによる配列に代えて5cmのフラット位置感応型PMTで構成されている。小型高解像度検出器とピンホールコリメータの拡大撮像技術を組み合わせ¹⁰⁾、コ