

Table 1
Patient characteristics by quartiles of plasma sRAGE levels.

Characteristic	sRAGE (pg/ml)				p
	Q1 (<705) n = 121	Q2 (705–1020) n = 120	Q3 (1021–1470) n = 121	Q4 (>1470) n = 120	
Age (years)	71 ± 11	71 ± 11	70 ± 12	71 ± 12	0.810
Male, n	79 (65)	77 (64)	89 (74)	73 (61)	0.194
Smoking habit, n					
None	50 (41)	52 (43)	44 (36)	75 (63)	
Past	28 (23)	35 (29)	39 (32)	26 (22)	
Current	43 (36)	33 (28)	38 (31)	19 (16)	0.001
Ischemic heart disease, n	13 (11)	17 (14)	11 (9)	10 (8)	0.471
Past history of stroke, n	38 (31)	44 (37)	43 (36)	39 (33)	0.810
Hypertension, n	101 (83)	103 (86)	93 (77)	93 (78)	0.205
Hyperlipidemia, n	48 (40)	47 (39)	41 (34)	36 (30)	0.343
Diabetes mellitus, n	41 (34)	30 (25)	30 (25)	30 (25)	0.299
Atrial fibrillation, n	26 (21)	24 (20)	27 (22)	45 (38)	0.007
Metabolic syndrome, n	45 (37)	47 (39)	51 (42)	40 (33)	0.553
Albuminuria, n	48 (40)	46 (38)	42 (35)	51 (43)	0.634
Estimated GFR, n					
15–59 ml/min	27 (22)	28 (23)	30 (25)	39 (33)	
60–89 ml/min	62 (52)	56 (47)	70 (58)	66 (55)	
≥90 ml/min	32 (26)	36 (30)	21 (17)	15 (12)	0.017
Systolic BP (mm Hg)	164 ± 29	168 ± 28	168 ± 28	163 ± 32	0.463
Diastolic BP (mm Hg)	88 ± 17	86 ± 19	89 ± 19	88 ± 18	0.740
Triglyceride (mmol/L)	1.29 ± 0.60	1.32 ± 0.62	1.28 ± 0.47	1.26 ± 0.59	0.887
LDL cholesterol (mmol/L)	2.86 ± 0.89	2.81 ± 0.90	2.89 ± 0.81	2.79 ± 0.81	0.829
HDL cholesterol (mmol/L)	1.06 ± 0.30	1.04 ± 0.26	1.01 ± 0.29	1.14 ± 0.35	0.011
FPG (mmol/L)	6.13 ± 1.62	5.93 ± 1.77	5.73 ± 1.39	5.69 ± 1.63	0.118
NIHSS score on admission	7	5	5	4	0.093
PICH	38 (31)	33 (27)	33 (27)	19 (16)	0.036

Age and laboratory data are means ± SD, NIHSS scores are median values, values in parentheses are percentages of the number of patients in the given quartile, FPG: fasting plasma glucose, PICH: primary intracerebral hemorrhage.

chronic disorders. The administration of sRAGE reduced functional recovery and regeneration in mice with acutely injured peripheral nerves [19], and Rong et al. suggested that RAGE signaling in inflammatory cells and peripheral neurons plays an important role in the plasticity of the peripheral nervous system [20]. On the other hand, the activation of RAGE is known to sustain inflammation and tissue injury in chronic diseases such as diabetes and Alzheimer's disease [7–9,21], and the circulating levels of sRAGE are reduced in patients with Alzheimer disease [22]. The low level of sRAGE seen in patients with chronic diseases suggests that low levels of sRAGE may result from the sRAGE capture of high levels of circulating AGEs, which act via AGE-RAGE signaling pathways in harmful roles in chronic disorders. In the present study, a high NIHSS score on admission and severe leukoaraiosis were correlated with a low level of sRAGE. More than 90% of patients with PICH (115/123 patients) in the present study had lesions in the basal ganglia, thalamus, cerebellum, or pons, indicating etiologies related to chronic hypertension. Median levels of sRAGE in patients with LI and PICH, both of which have a common underlying vascular pathology of chronic hypertension, were low compared with these in the other stroke subtypes. Lower levels of sRAGE in the patients with essential hypertension [23] as well as in patients with LI and ABI [24], were also reported previously. We hypothesize that most patients with chronic conditions of severe hypertensive angiopathy in the brain were in the low quartiles of sRAGE levels. Geroldi et al. [23] have suggested that sRAGE may play a role in arterial stiffening and its

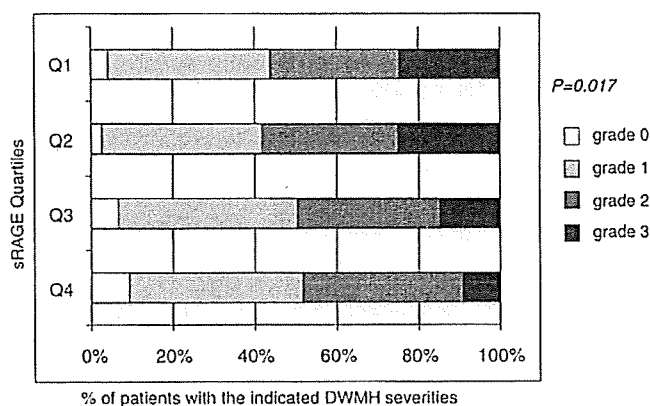


Fig. 2. There were significant differences in severities of subcortical deep white matter hyperintensities (DWMH) on MRI among the quartiles of sRAGE levels ($p = 0.017$). Severity of DWMH was graded as none (grade 0), punctate (grade 1), early confluence (grade 2), and confluent lesions (grade 3). Frequencies of severe DWMH in the lower quartiles of sRAGE were high compared with those in the higher quartiles.

complications. Activation of RAGE signaling evoked by the stroke onset in patients with these conditions may have delayed tissue restoration after ischemic or hemorrhagic injuries, and resulted in high NIHSS scores on admission.

The activation of RAGE by proinflammatory ligands may be chronically modulated by traditional cardiovascular drugs such as thiazolidinediones, angiotensin converting enzyme-inhibitor, angiotensin II type I receptor blocker, and statins. Thiazolidinediones were reported to reduce endothelial expression of RAGE, which limits cellular susceptibility to the proinflammatory effects of AGE [25]. Yoshida et al. [26] suggested that telmisartan, an angiotensin II type I receptor blocker, acts as an anti-inflammatory agent against AGE by suppressing RAGE expression via peptidylprolyl isomerase-1 activation. Statins and the angiotensin II type I receptor blocker were reported to attenuate atherosclerosis via their effects on advanced glycation, oxidative stress, and inflammation in an animal model [27]. Acute modulation by these cardiovascular agents in patients with acute stroke has not been clarified.

Cigarette smoking was one of the risk factors associated with low levels of plasma sRAGE in the present study. Cigarette smoking was reported to be a source of toxic reactive glycation products, which can rapidly react with protein to form AGEs [28]. Because AGEs are positive regulators of the cellular expression of RAGE [29,30], plasma sRAGE levels may reflect tissue RAGE expression. Reduced plasma sRAGE levels in smokers in the present study may be attributable to its capture and elimination of circulating AGEs by working as a decoy receptor for RAGE. There were no significant differences in frequencies of smokers among the five stroke subtypes.

Although no hemodialysis patients were included in the present study, plasma sRAGE levels were higher in patients with renal dysfunction, which is consistent with previous findings [31]. Kalousova

Table 2
Multiple linear regression analysis by quartiles of plasma sRAGE levels.

Characteristic	B	SE	p
Smoking habit	−0.223	0.064	0.001
Atrial fibrillation	0.116	0.136	0.392
eGFR	−0.252	0.078	0.001
Log HDL cholesterol	0.157	0.440	0.722
Log NIHSS score	−0.360	0.144	0.013
PICH	−0.081	0.128	0.527
Log grade of DWMH	0.676	0.285	0.018

Smoking habits were categorized as none, past, and current smokers. eGFR rates were categorized as 15–59 ml/min, 60–89 ml/min, and ≥90 ml/min, PICH: primary intracerebral hemorrhage, DWMH: deep white matter hyperintensity.

et al. demonstrated that kidney transplantation resulted in significant decreases in plasma sRAGE levels [32], indicating that the kidneys played a role in sRAGE removal.

One limitation of our study is that it was impossible to distinguish whether low levels of sRAGE reflected low levels of circulating AGEs and tissue RAGE expression, or resulted from the sRAGE capture of high levels of circulating AGEs while acting as a decoy receptor for RAGE. We speculate that, in this study, the latter was the case, based on the high levels of circulating AGEs found under the mainly chronic inflammatory process of microvascular damage. A second limitation is that the ELISA assay for sRAGE used in the present study measures all soluble forms, including soluble RAGE cleaved from cell surface RAGE by molecules such as matrix metalloproteinase 10 [33], endogenous secretory RAGE, and novel splice variants of RAGE [11]. However, the mechanisms underlying RAGE and endogenous secretory RAGE regulation have not been clarified. A third limitation is the time point of blood and urine samples obtained, on average two weeks after stroke onset. This time point was chosen to avoid contamination by the acute effects of stroke, however, changes in sRAGE levels from acute to chronic stages are needed to clarify the contribution of sRAGE in the pathogenesis of stroke.

In conclusion, the low levels of plasma sRAGE, which were associated with a high grade of DWMH, may reflect the chronic condition of hypertensive angiopathy. Cigarette smoking, a source of toxic reactive glycation products, was also associated with low levels of sRAGE. Kidneys would play the role of removal of sRAGE. The AGEs-RAGE system may contribute to a worsening of neuronal damage under severe microvascular injury in acute stroke patients.

Acknowledgments

This study was supported in part by a grant from the Mitsubishi Pharma Research Foundation, by a grant from the Takeda Medical Research Foundation, by Research Grants for Cardiovascular Diseases (20C-1, 19C-3, 21A-4) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan and by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science.

References

- [1] Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res* 2004;53:131–42.
- [2] Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004;63:582–92.
- [3] Kanauchi M, Tsujimoto N, Hashimoto T. Advanced glycation end products in nondiabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care* 2001;24:1620–3.
- [4] Falcone C, Campo I, Emanuele E, et al. Relationship between the -374 T/A RAGE gene polymorphism and angiographic coronary artery disease. *Int J Mol Med* 2004;14:1061–4.
- [5] Schmidt AM, Vlienna M, Gerlach M, et al. Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem* 1992;267:14987–97.
- [6] Neeper M, Schmidt AM, Brett J, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem* 1992;267:14998–5004.
- [7] Cipollone F, Iezzi A, Fazio M, et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control. *Circulation* 2003;108:1070–7.
- [8] Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res* 1999;84:489–97.
- [9] Stern D, Yan SD, Yan SF, et al. Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1615–25.
- [10] Malherbe P, Richards JC, Gaillard H, et al. cDNA cloning of a novel secreted isoform of the human receptor for advanced glycation end products and characterization of cells co-expressing cell-surface scavenger receptors and Swedish mutant amyloid precursor protein. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;71:159–70.
- [11] Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, et al. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J* 2003;370:1097–109.
- [12] Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A, et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1032–7.
- [13] Yokota C, Minematsu K, Ito A, et al. Albuminuria, but not metabolic syndrome, is a significant predictor of stroke recurrence in ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2009;277:50–3.
- [14] Yokota C, Minematsu K, Hasegawa Y, et al. Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first ever stroke: a hospital-based study over a 20-year period. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:111–6.
- [15] Matsuo S, Imai E, Horio Y, et al. On behalf of the collaborators for developing Japanese equation for estimating GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53:982–92.
- [16] Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143–421.
- [17] Matsuzawa Y. Metabolic syndrome—definition and diagnostic criteria in Japan. *J Jpn Soc Int Med* 2005;94:199–203.
- [18] Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, et al. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* 1993;43:1683–9.
- [19] Rong LL, Trojaborg W, Qu W, et al. Antagonism of RAGE suppresses peripheral nerve regeneration. *FASEB J* 2004;18:1812–7.
- [20] Rong LL, Yan SF, Wendt T, et al. RAGE modulates peripheral nerve regeneration via recruitment of both inflammatory and axonal outgrowth pathways. *FASEB J* 2004;18:1818–25.
- [21] Yan SD, Chen X, Fu J, et al. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996;382:685–91.
- [22] Emanuele E, D'Angelo A, Tomalino C, et al. Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end products in Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2005;62:1734–6.
- [23] Geroldi D, Falcone C, Emanuele E, et al. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2005;23:1725–9.
- [24] Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke* 2008;39:2280–7.
- [25] Marx N, Walcher D, Ivanova N, et al. Thiazolidinediones reduce endothelial expression of receptors for advanced glycation end products. *Diabetes* 2004;53:2662–8.
- [26] Yoshida T, Yamagishi S, Nakamura K, et al. Telmisartan inhibits age-induced c-reactive protein production through downregulation of the receptor for age via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation. *Diabetologia* 2006;49:3094–9.
- [27] Calkin AC, Giunti S, Sheehy KJ, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin and the angiotensin receptor antagonist candesartan attenuate atherosclerosis in an apolipoprotein E-deficient mouse model of diabetes via effects on advanced glycation, oxidative stress and inflammation. *Diabetologia* 2008;51:1731–40.
- [28] Cerami C, Founds H, Nicholl I, et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:13915–20.
- [29] Park L, Raman KC, Lee KJ, et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nat Med* 1998;4:1025–31.
- [30] Tanaka N, Yonekura H, Yamagishi S, et al. The receptor for advanced glycation end products is induced by the glycation products themselves and tumor necrosis factor-alpha through nuclear factor-kappa B, and by 17beta-estradiol through SP-1 in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2000;275:25781–90.
- [31] Kalousova M, Hodkova M, Kazderova M, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products in patients with decreased renal function. *Am J Kidney Dis* 2006;47:406–11.
- [32] Kalousova M, Bartosova K, Zima T, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and soluble receptor for advanced glycation end products after kidney transplantation. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:31–7.
- [33] Raucci A, Cugusi S, Antonelli A, et al. A soluble form of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is produced by proteolytic cleavage of the membrane-bound form by the sheddase a disintegrin and metalloprotease 10 (ADAM10). *FASEB J* 2008;22:3716–27.

* 研究論文 *

頭部 SPECT におけるコリメータ開口補正および モンテカルロ法に基づく散乱線補正を用いた 画像再構成法の定量精度評価

崎本 智則^{*1} 銭谷 勉^{*2} 石田 健二^{*3} 渡部 浩司^{*2}
平野 祥之^{*2} Antti SOHLBERG^{*2} 湊 小太郎^{*1} 飯田 秀博^{*2}

要 旨

近年、我々はコリメータ開口補正による解像度補正、吸収補正、モンテカルロ法に基づいた散乱線補正機構を搭載した画像再構成法を開発し、シミュレーション評価によりその有効性を明らかにしてきた。だが、実際の実験による検証は今まで行われてこなかった。本研究では、一連のファントム実験を行い、本画像再構成法の定量精度を検証した。東芝製 SPECT 装置 GCA7200A を用いて、線源ファントムによる空間解像度の検証、濃度一様プールファントムによる一様性の検証、脳ファントムによる画像コントラストおよび放射能濃度に対する比例性の評価を行った。実験の結果、本再構成法によって、補正無しで 8.8 mm 程度だった解像度は 3.5 mm 程度に改善し、濃度一様ファントムの画素値の変動は 13% から 10% 以下に改善した。放射能濃度の比例性の誤差も 35% から 12% まで改善され、それに伴い、画像コントラストも大きく改善した。本検証実験によって、本手法の吸収補正と散乱線補正の妥当性が確認でき、解像度補正の効果が大きな利点と考えられた。この結果より、本手法が局所脳機能画像定量 SPECT に貢献することが期待される。

キーワード：SPECT、定量性、散乱線補正、モンテカルロ法、コリメータ開口補正
Med Imag Tech 28(2): 135-144, 2010

1. はじめに

SPECT (single photon emission computed tomography) では、コリメータの開口によって空間解像度が低下する。また、被写体内でのガンマ線の吸収および散乱によって、定量性が低下する。

これまでに、コリメータ開口補正 (collimator-detector response compensation; CDRC)、吸収補正 (attenuation compensation; AC)、散乱線補正 (scatter compensation; SC) を含む SPECT 画像再構成法が開発されてきたが、ほとんどが心臓 SPECT を対象に評価されてきた [1~4]。

我々も、吸収補正、コリメータ開口補正 [5]、モンテカルロ法に基づく散乱線補正 (Monte

Carlo-based scatter compensation; MCSC) を組み込んだ画像再構成法を開発し、シミュレーションによりその有効性を明らかにしてきた [6]。本研究では、我々が開発した画像再構成法の頭部 SPECT における実用化を目指し、一連の物理ファントム実験を行い、定量精度を検証した。

2. 方法

1) 画像再構成法

本手法では、OS-EM (ordered subset expectation maximization) [7] 法を画像再構成に用い、順投影部分に散乱線分布を加えることにより散乱線補正を行った。順投影部分に散乱線分布を加えた OS-EM 法の漸化式は、式(1)のように表わされる。

$$\lambda_j^{n+1} = \frac{\lambda_j^n}{\sum_{i \in S_n} a_{ij}} \sum_{i \in S_n} \frac{a_{ij} y_i}{\sum_k a_{ik} \lambda_k^n + s_i} \quad (1)$$

ここで j および k は再構成画素の通し番号、 i は検出器画素の通し番号、 a_{ij} は画素 j から放出されたガンマ線が検出器 i で検出される確率、 y は

*1 奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科 [〒630-0192 奈良県生駒市高山町 8916-5]

*2 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
e-mail: tomonori-s@is.naist.jp

*3 (株)モレキュラーイメージング ラボ
投稿受付：2009年5月15日
最終稿受付：2009年12月11日
採用決定日：2010年1月18日

計測により得た投影データ, λ は再構成画像, s は散乱線投影分布, S_n は n 番目のサブセットである. OS-EM 法では, 一回の反復で, サブセットの数と同じ回数だけ画像が更新される. 吸収補正およびコリメータ開口補正は, 以下に述べるように, 検出確率 a_{ij} に吸収およびコリメータ応答のモデルを組み込むことにより実装された. また本手法では, 吸収, 散乱, コリメータ開口の各補正を簡単に実装するために, 画像マトリクスを回転してから順投影および逆投影を行う Rotation-based 法 [8] を用いた.

2) コリメータ開口補正

SPECT ガンマカメラの分解能は検出器の固有分解能およびコリメータ特性により決定される. 一般にパラレルホールコリメータにおけるコリメータ応答関数 (collimator-detector response function; CDRF) は二次元のガウシアン関数とみなすことができる. また, コリメータ応答関数の半値幅 (full width at half maximum; FWHM) は, 検出器と線源との間の距離に比例して直線的に大きくなると仮定できるので,

$$FWHM(d) = \alpha d + \beta \quad (2)$$

で表わすことができる [9]. ここで d は検出器と線源の間の距離である. α と β の値を実験的に求めることにより, コリメータ応答関数は線源と検出器の距離に依存した線形モデルとして表すことができる.

Fig. 1 で示すように変数を定義したとき, コリメータ応答関数は,

$$h(x, y, d) = \frac{1}{2\pi\sigma^2(d)} \exp\left(-\frac{r^2}{2\sigma^2(d)}\right) \quad (3)$$

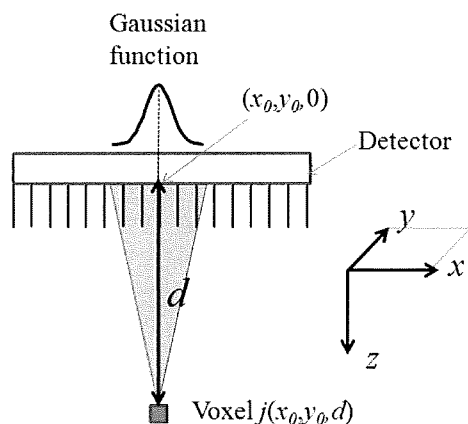


Fig. 1 Collimator-detector response function (CDRF).

と表される. ここで σ はガウシアン関数の標準偏差で, ガウシアン関数の半値幅の約 0.425 倍となる. r は線源から最短距離にある検出器面上の点 $(x_0, y_0, 0)$ と, 検出器面上のある点 $(x, y, 0)$ との間の距離, d は線源と検出器面との間の直線距離 (点 (x_0, y_0, d) と点 $(x_0, y_0, 0)$ の距離) である.

コリメータ応答関数を考慮したとき, 画素 $j(x_0, y_0, d)$ から放出されたガンマ線が, 検出器 $i(x, y)$ に検出される確率は,

$$a_{ij} = \frac{h(x, y, d)}{\sum_{i \in I} h(x, y, d)} \quad (4)$$

となる. ここで I は, 検出器面に存在するすべての検出器である. 検出確率を (4) 式により導出し, 画像再構成において検出確率として用いることにより, コリメータ開口補正を実装できる [10, 11].

3) 吸収補正

式 (5) に示すように吸収の影響を検出確率に組み込むことにより, 吸収補正を行う.

$$a_{ij_AC+} = a_{ij_AC-} \cdot \exp\left(-\sum_{k \in L} \mu_k l\right) \quad (5)$$

ここで a_{ij_AC+} は吸収の影響を考慮した検出確率, a_{ij_AC-} は吸収の影響を考慮しない検出確率, L はガンマ線が放出された画素 j と検出器 i の間の経路, μ_k は画素 k における吸収係数 [cm^{-1}], l は, 経路 L において, 画素 k を通った距離である.

頭部は吸収係数分布の点から考えると, 軟部組織と頭蓋骨の2つから成る単純な構造である. したがって, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ のエネルギーピーク 140keV においては, 2つの領域を考慮した均一な吸収係数 0.167 cm^{-1} を頭部の輪郭内に設定したものを吸収係数マップとして画像再構成の検出確率に組み込むことで補正できる [12]. 輪郭抽出は, しばしば SPECT 投影データをフィルタ補正逆投影法 (Filtered Back-Projection: FBP) で再構成した画像に対して, 閾値処理して行われるが, 本研究では大きさが既知のファントムを利用したので, 閾値処理した輪郭の大きさがファントムと同じになるように, 対話的に閾値を調整した. また, 輪郭の多少のずれは再構成結果にあまり影響しない [13].

4) モンテカルロ法に基づく散乱線補正

散乱線推定は, 画像再構成により得た推定像

と吸収係数マップをモンテカルロ法における散乱体として利用する。吸収係数マップは上述の吸収補正で使用するものと同様のものを使用する。

我々の開発した手法では, delta scattering algorithm [14, 15], convolution-based forced detection (CFD) [16] を用いたモンテカルロ法により散乱線を推定している。また散乱線分布は低周波な画像であるという前提のもと, coarse grid [17] および intermittent scatter modeling [17] を利用して, 散乱線推定の計算時間を短縮した。coarse grid とは, 再構成画像および吸収係数マップをダウンサンプリングした画像を用いて散乱線推定を行い, 推定後に線形補間により元のサイズの画像に戻す手法である。また, intermittent scatter modeling とは, 逐次近似画像再構成において, 散乱線推定を最初の数回の反復でのみ行い, その後の反復では定数として扱う手法である。

本研究では $128 \times 128 \times 128$ の原画像を $64 \times 64 \times 64$ にダウンサンプリングして散乱線推定を行い, 2 回の反復で推定を打ち切った。また, モンテカルロ法のイベント数は, 1 投影あたり 1,000,000 回とした。

OS-EM 画像再構成の条件としては, サブセット数を 8 とし, 反復回数はコリメータ開口補正を行わない場合は 3 回, コリメータ開口補正を行う場合は 20 回とした。これは, コリメータ開口補正を行うことにより収束までに必要な反復回数が増加するためである。

3. 実験

東芝製 SPECT 装置 GCA 7200-A および低エネルギー高解像度用パラレルホールコリメータ LEHR を用いて, コリメータ応答関数の測定とファントム撮像を行った。本研究では放射性核種に ^{99m}Tc を用い, 収集エネルギーウィンドウは $140\text{keV} \pm 10\%$ とした。

1) コリメータ応答関数の測定

内径 0.9 mm, 長さ 160 mm のガラス管を ^{99m}Tc 溶液で満たした線線源を用いて, 検出器と線源の距離を 0, 10, 20, 40, 60, 100, 150, 200, 250, 300, 400mm の 11 箇所, 画像サイズ 1024×1024 pixels, ピクセルサイズ $0.27 \times 0.27 \text{ mm}^2$ のプラナー像を収集し, 画像プロファイルをガウシアン関数でフィッティングさせることによりコリメータ応

答関数を求めた。本実験では, コリメータ応答関数が, 検出器面上の横方向と縦方向で同じであると仮定し, 得られた応答関数を縦方向および横方向の解像度補正処理に利用した。収集時間は 1 プラナー像あたり 10 分間で, 放射能は 34 MBq であった。

2) ファントム実験

本画像再構成法の妥当性を評価するために線線源ファントム, 濃度一様プールファントム, 2D および 3D 脳ファントム [18] (Fig. 2) を撮像した。画像サイズ 128×128 pixels, ピクセルサイズ $2.15 \times 2.15 \text{ mm}^2$, 投影データは 360 度に対して 120 投影で収集された。

2D および 3D 脳ファントムには, 頭蓋骨部分に吸収係数が骨とほぼ等しいリン酸水素カリウム溶液を封入した。

(i) 複数線線源ファントム

コリメータ開口補正による解像度の改善を評価するために, 内径 0.9mm, 長さ 160mm のプラスチックチューブ 8 本を 340MBq の ^{99m}Tc で満たした線線源を, 回転半径 130mm で 30 分間撮像した。Fig. 3 に線線源の配置を示す。再構成画像上で線線源のプロファイルに対して, ガウシアン関数でフィッティングし, その半値幅により解像度を評価した。

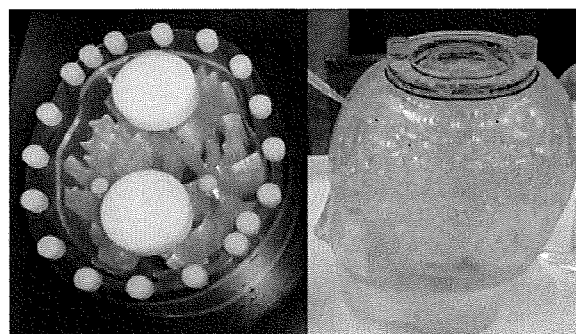


Fig. 2 Photographs of 2D brain phantom (left) and 3D brain phantom (right).

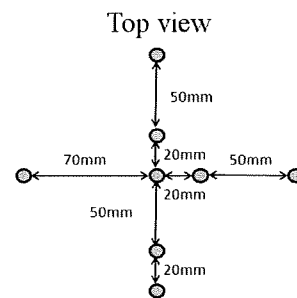


Fig. 3 Design of multi-line sources phantom.

(ii) 濃度一様プールファントム

定量画像の前提である濃度一様の対象が再構成画像にて一様に描出されるかを確認するために、直径 160 mm、高さ 150mm の濃度一様プールファントムを撮像した。155 MBq の ^{99m}Tc で満たしたファントムを回転半径 130mm で、6 時間データ収集した。吸収補正のための吸収係数マップは水の吸収係数 0.154cm^{-1} を輪郭内に設定し、作成された。再構成画像上でファントムの大きさに対して 75% の円形の関心領域 (Region of interest: ROI) を設定し、その ROI の CoV (Coefficient of variance : $100 \times (\text{標準偏差} / \text{平均値}) [\%]$) により評価した。

(iii) 2D 脳ファントム

2D 脳ファントムは灰白質領域と白質領域の放射能濃度の比が 4:1 になるように設計されている。310MBq の ^{99m}Tc で満たしたファントムを回転半径 130mm で 1 時間データ収集した。画像コントラスト改善および画像定量化の可能性を評価するため、再構成画像において、灰白質と白質の局所間のカウント比、および、灰白質領域全体と白質領域全体のカウントの平均の比を求め、実際の放射線濃度と画像カウントの比例性を調べた。Fig. 4 に、放射線濃度と画像カウントの比例性を調べるのに用いた ROI を示す。

(iv) 3D 脳ファントム

灰白質領域を 1.4GBq の ^{99m}Tc で満たした 3D 脳ファントムを、回転半径 130 mm で 6 時間撮像した。再構成画像の画質改善効果を 3 次的に、視覚的に評価した。

また、コリメータ開口補正による統計雑音抑制効果を評価するため、26.7MBq の ^{99m}Tc で灰白質領域を満たし、回転半径 130mm で 1 フレーム

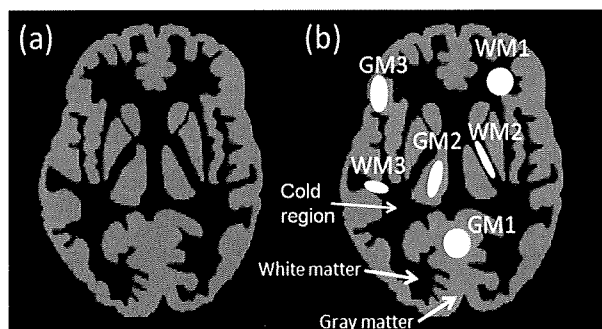


Fig. 4 Digital image of 2D brain phantom (a) and ROIs set on it (b). Radioactive ratio of gray-to-white matter in the 2D brain phantom was designed to 4:1.

ム 10 分間、 360° に対して 90 投影で、12 フレームのデータを収集した。12 フレームそれぞれに対し、コリメータ開口補正有り / 無しで OS-EM 画像再構成 (5 サブセット) を行い、フレーム間の画素値の CoV (CoV 画像) を求めた。コリメータ開口補正を行わない場合は反復回数を 3 回とし、コリメータ開口補正を行った場合は反復回数を変化させて画像再構成し、各反復回数での CoV 画像を得た。また、同じ条件で複数線線源ファントムのデータを収集し、コリメータ開口補正を行わない場合は反復回数を 3 回とし、コリメータ開口補正を行った場合は反復回数を変化させて画像再構成し、各反復回数での線線源の FWHM を得て解像度の指標とした。これらから、コリメータ開口補正有り / 無しにおける解像度と CoV の関係を調べた。CoV は 3D 脳ファントムの CoV 画像において視床および脳室に ROI をとり、その平均値をプロットした。さらに、コリメータ開口補正有りで、コリメータ開口補正無しの解像度と同程度の解像度となる反復回数を調べ、コリメータ開口補正有り / 無しにおいて 3D 脳ファントム画像および CoV 画像を比較した。

4. 結果

1) コリメータ応答関数

Fig. 5 に、コリメータ応答関数の測定結果を示す。ガウシアン関数でフィッティングを行ったところ、すべての検出器と線源との距離において、フィッティングした結果と実測値の自乗誤差の総和の平方根は、実測値のカウントの総和の 1.2% 以下であった。また、すべての距離のすべての点において、残差は実測値のカウントの総和の $\pm 0.3\%$ 以下であった。視覚的にも、実測値のプロットがほぼフィッティングしたガウシアン関数上にあることが確認でき、コリメータ応答関数をガウシアン関数とみなすことができる。また、コリメータ応答関数の半値幅が、検出器と線源との間の距離に比例して直線的に大きくなることが確認できた。

距離に対して半値幅をプロットした結果から、東芝 GCA7200-A に LEHR パラレルホールコリメータを装着した状態での ^{99m}Tc に対するコリメータ応答関数は、

$$FWHM(d) = 0.043d + 3.30[\text{mm}] \quad (6)$$

であった。また、相関係数が 0.996 と、距離と半値幅の間には高い直線関係があることを確認できた。

2) ファントム実験

Fig. 6 に、コリメータ開口補正を行わなかった場合と行った場合の複数線源ファントムの再構成画像を、Table 1 に線源の半値幅を示す。コリメータ開口補正によって、コリメータ開口補正を行わなかった場合 8.8mm だった解像度が 3.5mm に改善した。また、視野内での変動は 0.2 mm であった。

Table 2 に、濃度一様プールファントムの再構成画像の CoV を示す。吸収補正・散乱線補正による CoV の向上が確認できた。10% 程度の範囲で画像カウントが一様であった。

Fig. 7 に、2D 脳ファントム再構成画像およびラ

インプロファイルを示す。また、Table 3 に、灰白質と白質の局所間カウント比および全灰白質領域と全白質領域のカウント比を示す。灰白質と白質の局所間カウント比では、GM1/WM1 のような構造の大きい領域において、AC+SC の効果はみられたが、構造の小さい領域においては、AC+SC の効果はみられなかった。解像度補正を加えた AC+SC+CDRC によって構造の小さい領域でも改善が見られ、比較的構造の大きい領域では、真の比率である 4 に近い値となった。全灰白質領域と全白質領域のカウント比は、補正なしでは 2.6, AC+SC で 2.7, AC+CDRC で 3.1, AC+SC+CDRC で 3.5 となった。本手法によって放射能濃度の比例性は大きく改善され、真の比率 4 にもっとも近く、その誤差は 12% 程度であった。このことは画像コントラストが改善したこ

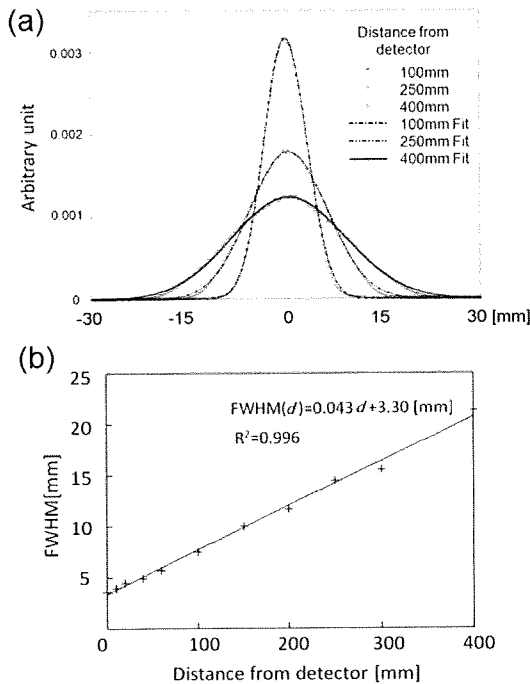


Fig. 5 Collimator response function for Toshiba GCA7200-A with LEHR collimator and ^{99m}Tc. (a) Full width at half maximum as a function of distance from the detector. (b) Collimator response functions at the locations 100 mm, 250 mm and 400 mm distant from detector.

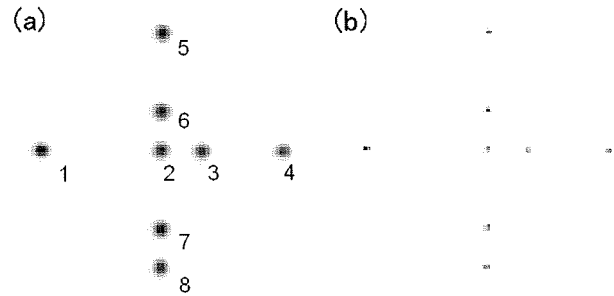


Fig. 6 Reconstructed images of multi-line sources phantom. (a) without CDRC, (b) with CDRC.

Table 1 FWHMs of reconstructed image [mm].

No. of source	Without CDRC	With CDRC
1	8.6	3.2
2	9.1	3.8
3	8.8	3.5
4	8.7	3.3
5	8.4	3.3
6	8.8	3.7
7	9.0	3.5
8	8.7	3.3
	8.8 ± 0.2	3.5 ± 0.2

Table 2 CoVs of the reconstructed images of the uniform cylindrical phantom.

	No compensation	AC	AC+SC	AC+CDRC	AC+SC+CDRC
CoV[%]	13.3	10.5	9.9	10.2	9.7

Table 3 Count ratio of gray-to-white matter on the reconstructed image of 2D brain phantom.

	True	No compensation	AC+SC	AC+CDRC	AC+SC+CDRC
GM1/WM1		2.4	2.9	3.1	4.0
GM1/WM2		1.8	1.7	1.8	1.9
GM1/WM3		1.6	1.7	1.8	2.4
GM2/WM1		2.0	1.8	3.3	4.3
GM2/WM2		1.4	1.1	1.9	2.1
GM2/WM3	4.0	1.3	1.1	1.9	2.6
GM3/WM1		2.5	2.5	2.6	4.1
GM3/WM2		1.9	1.4	1.6	1.9
GM3/WM3		1.7	1.4	1.6	2.5
Whole GM/WM	4.0	2.6	2.7	3.1	3.5

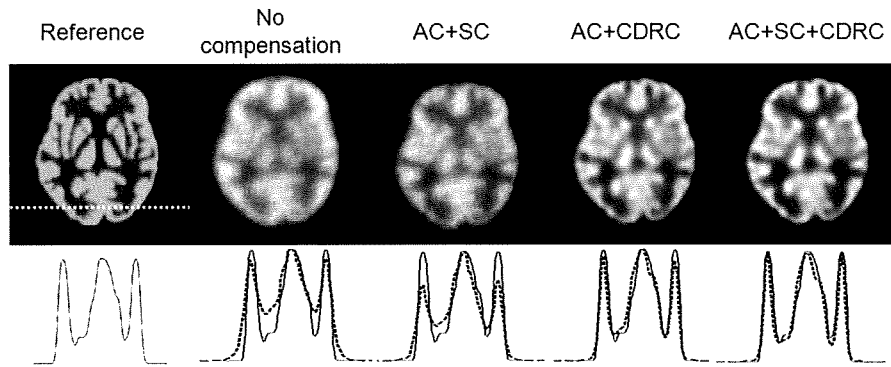


Fig. 7 Reconstructed images (top row) and horizontal profiles across each with reference profile (bottom row) of 2D brain phantom. Reference is digital image blurred by 3.5mm FWHM Gaussian filter.

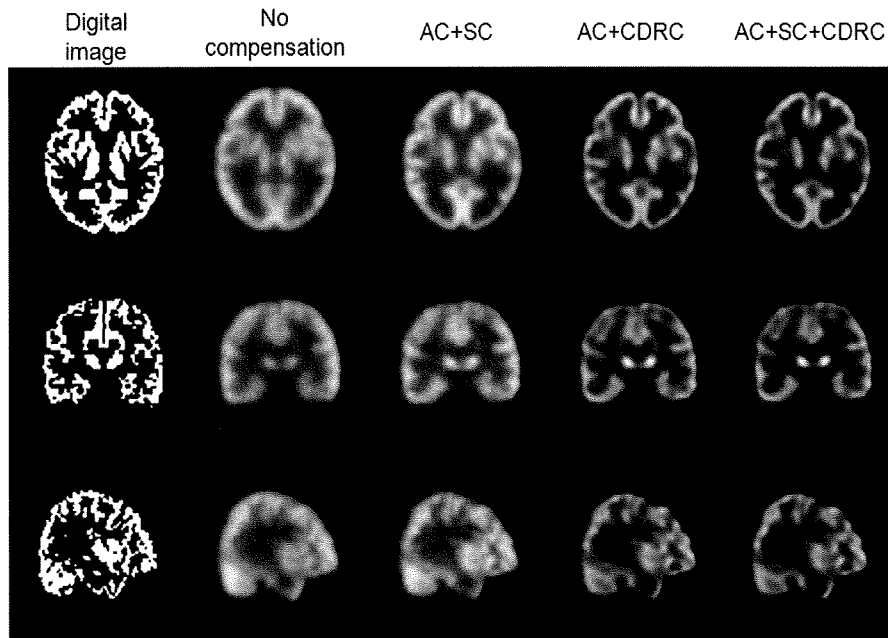


Fig. 8 Reconstructed images of 3D brain phantom. (top row) Transverse. (middle row) Coronal. (bottom row) Sagittal.

とも意味する。また、**Fig. 7**の再構成画像のプロファイル比較で、本手法によるプロファイルが真のプロファイルにきわめてよく一致していることが確認できた。

Fig. 8に、3D脳ファントム再構成画像を示す。コリメータ開口補正および散乱線補正による、解像度およびコントラストが3次元的に改善されていることが確認できた。

Fig. 9 に、コリメータ開口補正を行わなかった場合と、コリメータ開口補正を行った場合で画像再構成の反復回数を変えたときの線線源の解像度と 3D 脳ファントムの CoV との関係を示す。コリメータ開口補正を行って解像度 3.5mm 同程度の場合、CoV はコリメータ開口補正を行わない場合と同程度あるいはそれ以下であった。一方、コリメータ開口補正を行った場合の解像度をコリメータ開口補正無しの場合と同程度にすると、CoV はコリメータ開口補正を行わなかった場合よりも大きく低下していた。

Fig. 10 に、コリメータ開口補正を行わなかった場合および行った場合の 1 フレームの画像再構成とフレーム間の CoV 画像を示す。CoV 画像

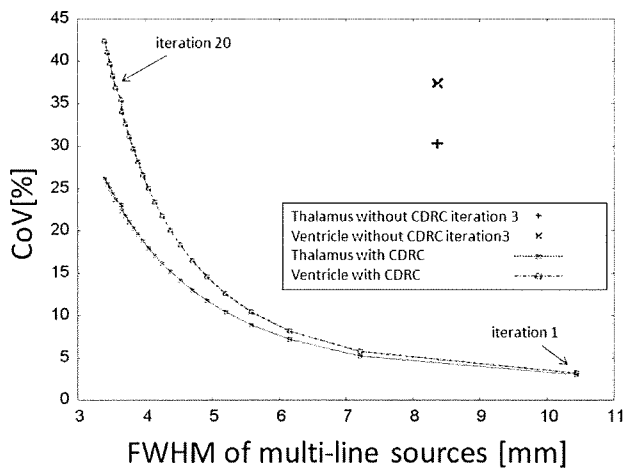


Fig. 9 CoV as a function of spatial resolution in the reconstruction with/without CDRC. The CoV and the FWHM of line source are indices of noise and spatial resolution, respectively. The CoVs in thalamus and ventricle regions on CoV images of 3D brain phantom and the FWHMs of line source images reconstructed were examined for each number of iterations.

は見やすくするために、3D 脳ファントムの領域外の値は 0 とした。コリメータ開口補正を行った場合の再構成画像と CoV 画像は、コリメータ開口補正無しの解像度 8.1mm と同程度の 7.2mm となる反復回数 2 回のものを示した。コリメータ開口補正を行った場合の CoV は、行わなかった場合に比べて、大きく低下し、視床、脳室ともに 21% 程度の値まで改善した。この結果からコリメータ開口補正は、解像度改善効果があるだけでなく、雑音抑制効果もあるといえる。

5. 考察

本画像再構成法のコリメータ開口補正によって、コリメータ開口補正を行わなかった場合 8.8 mm だった解像度が 3.5 mm と大きく改善した。解像度の改善は脳ファントムの再構成画像からも明らかであった。定量評価の前提となる、濃度一様ファントムの再構成画像の一様性に関しても、10% 程度の範囲で一様であることが確認できた。

画像コントラストでもある放射能濃度比率の再現性に関しては、吸収・散乱補正で改善され、コリメータ開口補正を加えることでさらに改善された。ただし、構造の小さい局所領域では吸収・散乱補正だけではほとんど改善されていなかった。これはコリメータ開口補正が解像度の改善だけでなく、部分容積効果の影響を改善する効果もあり、とくに構造の小さい局所領域での定量解析に有効であるといえる。比較的大きな構造の領域では真の比率が再現できており、全灰白質と全白質との放射能濃度の比例性でも、部分容積効果の影響はあるものの、誤差は 12% 程度まで改善され、高い精度で定量性が確

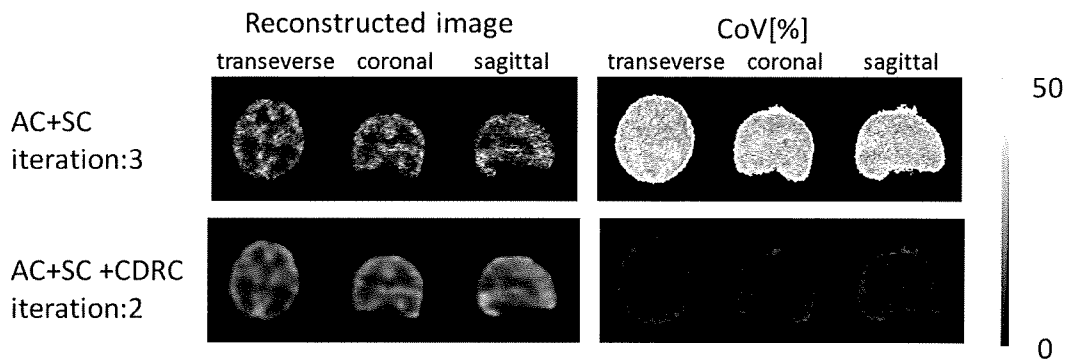


Fig. 10 Comparison of noise indices in the 3D brain phantom images reconstructed with/without CDRC. (left) Reconstructed images of first frame. (right) CoV images.

保されることが示唆された。これは、画像コントラストが大きく改善されたことも意味する。

Fig. 8において、コリメータ開口補正を行った場合、コロナル像において線条体部分が他の領域に比べて高カウントとなっていた。これは線条体部分が他の領域に比べて大きいため、部分容積効果に対する補正効果が他の小さい領域に比べ大きいためであると考えられる。2D脳ファントムにおいても、比較的大きな構造の領域では真の比率が再現できているのに対し、構造の小さい領域では、大きな領域よりも部分容積効果の影響を受けている。

また、コリメータ開口補正を行った場合、コリメータ開口補正を行わなかった場合よりも高解像度で、かつ低雑音な画像が得られることが確認できた。コリメータ開口補正なしの場合と同程度の解像度が得られる反復回数で画像再構成した場合、大きく雑音が抑制され、同程度の雑音となる反復回数で画像再構成した場合、解像度が高くなることが確認できた。この結果から、OS-EMのような逐次近似画像再構成に正確なコリメータぼけモデルを組み込んだ場合、解像度の改善だけでなく、信号対雑音比 (signal-to-noise ratio; SNR) も向上する〔10〕ことが本研究でも確認できた。

本研究ではエミッション画像から輪郭を抽出し、輪郭内に均一な吸収係数をあてはめることにより吸収マップを作成し、ACおよびMCSCに用いた。これは頭部 SPECT 検査での実用性を評価するためであった。均一な吸収マップを用いることにより、頭蓋骨部分での吸収・散乱を正確にモデリングできない。そのことが、画質や定量性に対して大きな劣化をもたらしたことは確認できなかったが、今後、トランスミッション CT を用いた場合と比較するなどして、その影響を調べる。

また、実際の臨床 SPECT 検査では、脳血流量診断や種々の神経受容体イメージング、さらには心筋領域においても交換神経機能のイメージング評価などを中心に、 ^{99m}Tc 標識薬剤だけでなく、 ^{123}I 標識薬剤が広く利用されている。とくに体内動態を数理解析することで生理機能を定量する分野では、 ^{123}I に対しても正確で定量的な再構成画像を提供する必要がある。一方 ^{123}I は 159 keV のメインピークガンマ線の他に高エネルギー

ガンマ線も放出し、これがコリメータを突き抜けて画質を劣化させることが知られている〔19〕。今後、この septal penetration の影響を評価し、かつ補正法について検討していく。この septal penetration の影響が大きい場合の補正方法としては、コリメータ応答関数に septal penetration の成分を組み込む手法〔20〕や、septal penetration の成分をモンテカルロ法により推定する方法が挙げられる〔21〕。

6. おわりに

新しい SPECT 画像再構成法の頭部撮像に対する吸収補正と散乱線補正の妥当性が確認でき、空間解像度の補正の効果が大きな利点と考えられた。本手法は局所領域の定量評価などに有用であると考えられ、臨床 SPECT 検査の診断精度向上への貢献が期待される。

文 献

- 〔1〕 Zeng GL, Gullberg GT, Bai C et al: Iterative reconstruction of fluorine-18 SPECT using geometric point response correction. *J Nucl Med* **39**: 124-130, 1998
- 〔2〕 Fakhri GE, Buvat I, Benali H et al: Relative impact of scatter, collimator response, attenuation, and finite spatial resolution corrections in cardiac SPECT. *J Nucl Med* **41**: 1400-1408, 2000
- 〔3〕 Xiao J, de Wit TC, Staelens SG et al: Evaluation of 3D Monte Carlo-based scatter correction for ^{99m}Tc cardiac perfusion SPECT. *J Nucl Med* **47**: 1662-1669, 2006
- 〔4〕 Xiao J, de Wit TC, Zbijewski W et al: Evaluation of 3D Monte Carlo-based scatter correction for ^{201}Tl cardiac perfusion SPECT. *J Nucl Med* **48**: 637-644, 2007
- 〔5〕 Sohlberg A, Watabe H, Shidahara M et al: Body-contour versus circular orbit acquisition in cardiac SPECT: Assessment of defect detectability with channelized hotelling observer. *Nucl Med Comm* **28**: 937-942, 2007
- 〔6〕 Sohlberg A, Watabe H, Iida H: Acceleration of Monte Carlo-based scatter compensation for cardiac SPECT. *Phys Med Biol* **53**: 277-285, 2008
- 〔7〕 Hudson H, Larkin R: Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imag* **13**: 100-108, 1994
- 〔8〕 Di Bella EVR, Barclay AB, Eisner RL et al: A comparison of rotation-based methods for iterative reconstruction algorithms. *IEEE Trans Nucl Sci* **43**: 3370-3376, 1996
- 〔9〕 Metz CE, Atkins FB, Beck RN: The geometric transfer function component for scintillation camera collimators with straight parallel holes. *Phys Med Biol* **25**: 1059-1070, 1980
- 〔10〕 Zeng GL, Gullberg GT, Tsui BMW et al: 3-dimensional iterative reconstruction algorithms with attenuation and geometric point response correction. *IEEE Trans Nucl Sci* **38**: 693-702, 1991

- [11] Yokoi T, Shinohara H, Onishi H: Performance evaluation of OSEM reconstruction algorithm incorporating three-dimensional distance-dependant resolution compensation for brain SPECT: A simulation study. *Ann Nucl Med* **16**: 11-18, 2002
- [12] 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* **39**: 181-189, 1998
- [13] Shidahara M, Watabe H, Kim K et al: Impact of attenuation and scatter correction in SPECT for quantification of cerebral blood flow using ^{99m}Tc -Ethyl cystenate dimer. *IEEE Trans Nucl Sci* **49**: 5-11, 2002
- [14] Woodcock E, Murphy T, Hemmings P et al: Techniques used in the GEM code for Monte Carlo neutronics calculations in reactors and other systems with complex geometry. *Proc Conf. for applications of computing methods to reactor problems*: 557, 1965
- [15] Ljungberg M, Larsson A, Johansson L: A new collimator simulation in SIMIND based on the Delta-Scattering technique. *IEEE Trans Nucl Sci* **52**: 1370-1375, 2005
- [16] de Jong HWAM, Slijpen ETP, Beekman FJ: Acceleration of Monte Carlo SPECT simulation using convolution-based forced detection. *IEEE Trans Nucl Sci* **48**: 58-64, 2001
- [17] Kadrmas D, Frey E, Karimi S et al: Fast implementation of reconstruction-based scatter compensation in fully 3D SPECT image reconstruction. *Phys Med Biol* **43**: 857-873, 1998
- [18] 飯田秀博, 石田健二, 今林悦子, 他: 灰白質領域の構造を模倣する立体ファントムの製作と評価. *核医学* **46**(3): 284, 2009
- [19] Muchllehner G, Luig H: Septal penetration in scintillation camera collimators. *Phys Med Biol* **18**: 855-862, 1973
- [20] Chen J, Garcia EV, Galt JR et al: Improved quantification in ^{123}I cardiac SPECT imaging with deconvolution of septal penetration. *Nucl Med Comm* **27**: 551-558, 2006
- [21] Staelens S, de Wit T, Beekman F: Fast hybrid SPECT simulation including efficient septal penetration modeling (SP-PSF). *Phys Med Biol* **52**: 3027-3043, 2007

Evaluation of the Quantitative Accuracy of a Novel Image Reconstruction Method with Monte Carlo-Based Scatter Compensation and Collimator Blurring Compensation for Brain SPECT

Tomonori SAKIMOTO^{*1}, Tsutomu ZENIYA^{*2}, Kenji ISHIDA^{*3}, Hiroshi WATABE^{*2},
Yoshiyuki HIRANO^{*2}, Antti SOHLBERG^{*2}, Kotaro MINATO^{*1}, Hidehiro IIDA^{*2}

^{*1} Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology

^{*2} Department of Investigative Radiology, Advanced Medical Engineering Center,
National Cardiovascular Center Research Institute

^{*3} Molecular Imaging Labo Inc.

The quality of SPECT images is degraded by collimator blurring, attenuation, and scatter. We have developed a new reconstruction method that includes attenuation compensation (AC), collimator-detector response compensation (CDRC), and Monte Carlo-based scatter compensation (MCSC). The aim of this study was to quantitatively evaluate our reconstruction method for brain SPECT in phantom experiments. We performed the following experiments using a SPECT gamma camera with an LEHR parallel-hole collimator (GCA-7200A, Toshiba, Japan): (1) measurement of spatial resolution using line sources, (2) measurement of uniformity in the reconstructed image of a cylindrical phantom filled with a uniform concentration of radioactivity, and (3) quantification of the concentration of radioactivity in a brain phantom. Resolution recovery significantly improved the resolution from 8.8 mm to 3.5 mm. The coefficient of variance (CoV) of the reconstructed image of the uniform cylindrical phantom was approximately 10%. The accuracy of quantification of the concentration of radioactivity was approximately 12%. These results suggest that our reconstruction algorithm with AC, MCSC, and CDRC is a valid method for improving resolution and quantitation in brain SPECT.

Key words: SPECT, Quantification, Scatter compensation, Monte Carlo, Collimator blurring compensation
Med Imag Tech **28**(2): 135-144, 2010



崎本智則 (さきもと とものり)

2008年新潟大学工学部福祉人間工学科卒業。同年、奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科入学。医用画像工学、生体計測に関する研究に従事。日本医用画像工学会、日本核医学会会員。



平野祥之 (ひらの よしゆき)

2008年大阪大学理学研究科卒業、博士(理学)。2008年国立循環器病センター研究所放射線医学部流動研究員として勤務。おもにPET, SPECTの定量化に関する研究に従事。



銭谷 勉 (ぜにや つとむ)

1991年山形大学工学部情報工学科卒業。1993年山形大学大学院工学研究科情報工学専攻修士課程修了。1993~1999年日立メディコ勤務。2002年山形大学大学院理工学研究科システム情報工学専攻博士後期課程修了。博士(工学)。2001~2002年日本学術振興会特別研究員。2002年より国立循環器病センター研究所放射線医学部研究員。2008年奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科特任准教授。2009年より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心血管撮影室室長。専門は医用画像工学。現在はSPECTイメージングの研究開発に従事。1998年日本医用画像工学会論文賞、2005年日本核医学会研究奨励賞、2008年米国核医学会若手研究者賞など受賞。



Antti Sohlberg (アンティ ソルベルグ)

2004年フィンランドクオピオ大学博士課程修了 Ph. D.. 2005~2007年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日本学術振興会外国人特別研究員、SPECT画像再構成の研究に従事。現在、スウェーデン Hermes Medical Solutions に勤務。



石田健二 (いしだ けんじ)

2006年新潟大学工学部福祉人間工学科卒業。2008年奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科修士課程修了。2008年(株)モレキュラーイメージングラボ入社。現在に至る。国立循環器病センター研究所放射線医学部の研修生として、SPECT画像定量化に関する研究に従事。



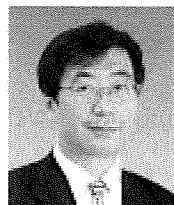
湊 小太郎 (みなと ことろう)

1970年京都大学工学部電気系学科卒業。1977年同大学院工学研究科(博)単位取得退学。1983年同大医学部附属病院放射線部助手。1983年同医療情報部助教授。1998年奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科(生命機能計測学講座)教授。現在に至る。京大工博。医療情報学、医用画像工学、生体計測などに関する研究に従事。日本医用画像工学会、日本生体医工学会、日本医療情報学会、電子情報通信学会、日本核医学会、IEEE、などの会員。



渡部浩司 (わたべ ひろし)

1995年東北大学大学院工学科卒業、博士(工学)。1993年英国ハマスミス病院。1997~1999年米国 NIH PET 部門に留学。1995~2009年国立循環器病センター研究所勤務。現在は、大阪大学大学院医学系研究科医薬分子イメージング学寄附講座准教授。専門は、PET/SPECTに関連したトレーサー動態解析、画像処理。



飯田秀博 (いいた ひでひろ)

1984年筑波大学大学院博士課程物理学研究科修了。理学博士。秋田県立脳血管研究センター研究員、主任研究員を経て1999年より国立循環器病センター研究所・放射線医学部部長。その間、英国ハマスミス病院客員研究員、フィンランドトウルク大学研究員、デンマークコペンハーゲン大学王立リス病院・客員教授。現在、奈良先端科学技術大学院大学連携大学院教授・大阪大学医学部連携大学院招聘教授を併任。専門はPET, SPECTイメージングの方法論の開発と臨床応用。

* * *

コリメータ開口補正およびモンテカルロ法に基づく 散乱線補正を用いた SPECT 画像再構成の定量精度評価

崎本 智則^{†a)} 銭谷 勉[‡] 渡部 浩司^{‡*} Antti Sohlberg[‡] 石田 健二[‡]

平野 祥之[‡] 湊 小太郎[†] 飯田 秀博[‡]

[†] 奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科 〒630-0193 奈良県生駒市高山町 8395-5

[‡] 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 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

*大阪大学大学院医学系研究科 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

a)E-mail: tomonori-s@is.naist.jp

あらまし 近年、我々はコリメータ開口補正による解像度補正、吸収補正、モンテカルロ法に基づいた散乱線補正機構を搭載した画像再構成法を開発してきた。本研究では、^{99m}Tc 溶液で満たされた一連のファントム実験を行い、本画像再構成法の定量精度を検証した。東芝製 SPECT 装置 GCA7200A を用いて、線線源ファントムによる空間解像度の評価、ピラミッドファントム、偏心リングファントムおよび脳ファントムによる定量性の評価を行った。実験の結果、本手法の吸収補正と散乱線補正の妥当性が確認できた。また、コリメータ開口補正は解像度を大きく改善しただけでなく、部分容積効果改善および統計雑音抑制効果もあり、大きな利点と考えられた。本手法は局所機能画像定量 SPECT に貢献することが期待される。

キーワード SPECT, 画像再構成, 定量性, 散乱線補正, モンテカルロ法, コリメータ開口補正

Evaluation of Quantitative Accuracy of a Novel Image Reconstruction of SPECT with Monte Carlo-Based Scatter Compensation and Collimator Blurring Compensation

Tomonori SAKIMOTO^{†a)} Tsutomu ZENIYA[‡] Hiroshi WATABE^{‡*} Antti SOHLBERG[‡]

Kenji ISHIDA[‡] Yoshiyuki HIRANO[‡] Kotaro MINATO[†] and Hidehiro IIDA[‡]

[†] Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology 8395-5 Takayama-cho, Ikoma-shi, Nara, 630-0193 Japan

[‡] Department of Investigative Radiology, Advanced Medical Engineering Center, National Cardiovascular Center Research Institute 5-7-1 Fujishirodai, Suita-shi, Osaka, 565-8565 Japan

*Graduate School of Medicine, Osaka University 2-2 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka, 565-0871 Japan

a)E-mail: tomonori-s@is.naist.jp

Abstract Recently we developed a novel SPECT image reconstruction method that includes attenuation compensation (AC), collimator-detector response compensation (CDRC) and Monte Carlo-based scatter compensation (MCSC). The aim of this study was to quantitatively evaluate our reconstruction method for brain SPECT by phantom experiments with ^{99m}Tc. We performed the following experiments using a SPECT camera with LEHR parallel-hole collimator (GCA-7200A, Toshiba, Japan): (1) measurement of spatial resolution with line sources, (2) evaluation of quantitation with pyramid phantom, eccentric ring phantom, 2D brain phantom and 3D phantom. These results suggested that our reconstruction algorithm with AC, MCSC and CDRC was valid to improve resolution and quantitation in brain SPECT.

Keyword SPECT, image reconstruction, quantitation, scatter compensation, Monte Carlo, collimator-detector response compensation

1. はじめに

SPECT(single photon emission computed tomography)では、コリメータの開口によって空間解像度が低下する。また、被写体内でのガンマ線の吸収および散乱によって、定量性が低下する。

我々は、吸収補正(attenuation compensation; AC), コリメータ開口補正(collimator-detector response compensation; CDRC), モンテカルロ法に基づく散乱線補正(Monte Carlo-based scatter compensation; MCSC)を組み込んだ画像再構成法を開発した[1]。本研究では、我々が開発した画像再構成法の実用化を目指し、一連の物理ファントム実験を行い、定量精度を検証した。

2. 方法

1) 画像再構成

本手法では、OS-EM(ordered subset expectation maximization)法[2]を画像再構成に用い、順投影部分に散乱線分布を加えることにより散乱線補正を行った。順投影部分に散乱線分布を加えた OS-EM 法の漸化式は、式(1)のように表わされる。

$$\lambda_j^{new} = \frac{\lambda_j^{old}}{\sum_{i \in S_n} a_{ij}} \sum_{i \in S_n} \frac{a_{ij} y_i}{\sum_k a_{ik} \lambda_k^{old} + s_i} \quad (1)$$

ここで j および k は再構成画素の通し番号, i は検出器画素の通し番号, a_{ij} は画素 j から放出されたガンマ線が検出器 i で検出される確率, y は計測により得た投影データ, λ は再構成画像, s は散乱線投影分布である。吸収補正およびコリメータ開口補正は、以下に述べるように、検出確率 a_{ij} に吸収およびコリメータ応答のモデルを組み込むことにより実装された。また本手法では、吸収、散乱、コリメータ開口の各補正を簡単に実装するために、画像マトリクスを回転してから順投影および逆投影を行う Rotation-based 法[3]を用いた。

2) コリメータ開口補正

SPECT ガンマカメラの分解能は検出器の固有分解能およびコリメータ特性により決定される。一般に、パラレルホールコリメータにおけるコリメータ応答関数(collimator-detector response function: CDRF)は二次元のガウシアン関数とみなすことができる。また、コリメータ応答関数の半値幅(full width at half maximum: FWHM)は、検出器と線源との間の距離に比例して直線的に大きくなると仮定できるので、

$$FWHM(d) = \alpha d + \beta \quad (2)$$

で表わすことができる[4]。ここで d は検出器と線源の間の距離である。 α と β の値を実験的に求めることに

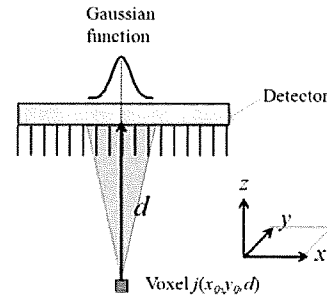


Fig.1 コリメータ応答関数

より、コリメータ応答関数は線源と検出器の距離に依存した線形モデルとして表すことができる。

Fig.1 で示すように変数を定義したとき、コリメータ応答関数は、

$$h(x, y, d) = \frac{1}{2\pi\sigma^2(d)} \exp\left(-\frac{r^2}{2\sigma^2(d)}\right) \quad (3)$$

と表される。ここで σ はガウシアン関数の標準偏差で、ガウシアン関数の半値幅の約 0.425 倍となる。 r は (x_0, y_0) と (x, y) との間の距離である。

コリメータ応答関数を考慮したとき、画素 $j(x_0, y_0, d)$ から放出されたガンマ線が検出器 $i(x, y)$ に検出される確率は、

$$a_{ij} = \frac{h(x, y, d)}{\sum_r h(x, y, d)} \quad (4)$$

となる。検出確率を式(4)により導出し、画像再構成において検出確率として用いることにより、コリメータ開口補正を実装できる[5,6]。

3) 吸収補正

式(5)に示すように吸収の影響を検出確率に組み込むことにより、吸収補正を行う。

$$a_{ij_AC+} = a_{ij_AC-} \cdot \exp\left(-\sum_{k \in L} \mu_k l\right) \quad (5)$$

ここで a_{ij_ac+} は吸収の影響を考慮した検出確率, a_{ij_ac-} は吸収の影響を考慮しない検出確率, L はガンマ線が放出された画素 j と検出器 i の間の経路, μ_k は画素 k における吸収係数 [cm^{-1}], l は、経路 L において、画素 k を通った距離である。

頭部は吸収係数分布の点から考えると、軟部組織と頭蓋骨の2つから成る単純な構造である。したがって、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ のエネルギーピーク 140keV においては、2つの領域を考慮した均一な吸収係数 0.167 cm^{-1} を頭部の輪郭内に設定したものを吸収係数マップとして画像再構

成の検出確率に組み込むことで補正できる[7]. 輪郭抽出は、しばしば SPECT 投影データをフィルタ補正逆投影法(Filtered Back-Projection: FBP)で再構成した画像に対して、閾値処理して行われるが、本研究では大きさが既知のファントムを利用したので、閾値処理した輪郭の大きさがファントムと同じになるように、対話的に閾値を調整した。また、輪郭の多少のずれは再構成結果にあまり影響しない[8].

4) モンテカルロ法に基づく散乱線補正

散乱線推定は、画像再構成により得た推定像と吸収係数マップをモンテカルロ法における散乱体として利用する。吸収係数マップは上述の吸収補正で使用するものと同様のものを使用する。我々の開発した手法では、delta scattering algorithm[9,10], convolution-based forced detection (CFD)[11]を用いたモンテカルロ法により散乱線を推定している。また散乱線分布は低周波な画像であるという前提のもと、coarse grid[12]および intermittent scatter modeling[12]を利用して、散乱線推定の計算時間を短縮した。coarse gridとは、再構成画像および吸収係数マップをダウンサンプリングした画像を用いて散乱線推定を行い、推定後に線形補間により元のサイズの画像に戻す手法である。また、intermittent scatter modelingとは、逐次近似画像再構成において、散乱線推定を最初の数回の反復でのみ行い、その後の反復では定数として扱う手法である。

本研究では $128 \times 128 \times 128$ の原画像を $64 \times 64 \times 64$ にダウンサンプリングして散乱線推定を行い、2回の反復で推定を打ち切った。また、モンテカルロ法のイベント数は、1投影あたり 10,000,000 回とした。

3. 実験

開発した画像再構成法を検証するために、東芝製 SPECT 装置 GCA 7200-A および低エネルギー高解像度用パラレルホールコリメータ LEHR を用いて、一連のファントム(複数線源ファントム, ピラミッドファントム, 偏心リングファントム, 2D 脳ファントム, 3D 脳ファントム)の撮像を行った。2D 脳ファントムおよび 3D 脳ファントムの頭蓋骨部分には、吸収係数が骨とほぼ等しいリン酸水素カリウム溶液を封入した。Fig.2 に、本研究で用いたファントムおよび撮像時間、線源の放射能を示す。本研究では核種に ^{99m}Tc を用い、収集エネルギーウィンドウは $140\text{keV} \pm 10\%$ とした。ファントムは、画像サイズ 128×128 pixels, ピクセルサイズ $2.15 \times 2.15\text{mm}^2$, 回転半径 130mm, 投影データは 360 度に対して 90 投影で収集された。OS-EM 画像再構成の条件としては、サブセット数を 5 とし、反復回数はコリメータ開口補正を行わない場合は 5 回、コリメータ

開口補正を行う場合は 24 回とした。これは、コリメータ開口補正を行うことにより収束までに必要な反復回数が増加するためである。

1) 複数線源ファントム

CDRC による解像度の改善を評価するために、内径 0.9mm, 長さ 160mm のプラスチックチューブを ^{99m}Tc で満たした線源で構成された複数線源ファントム(Fig.2(a))を撮像した。再構成画像上でそれぞれの線源に対して、二次元ガウシアン関数でフィッティングし、その半値幅により各線源の解像度を評価した。

2) ピラミッドファントム

濃度一様の対象が、物体の大きさに関わらず再構成画像において一様に描出されるかを確認するために、Fig.2(b)に示す直径の異なる円柱から構成されたピラミッドファントムを撮像した。あらかじめ測定したキャリブレーションファクター(再構成画像のボクセル値と放射能の間の比例定数)を再構成画像に乗じることにより、放射能濃度分布画像を得た。半径 25mm の円形の ROI(Region of Interest:関心領域)を各スライスにとり、直径サイズに関わらず真の放射能濃度に近い値となるか、また、濃度一様な画像が得られるかを評価した。

3) 偏心リングファントム

濃度一様の対象が、偏った分布をしていても再構成画像において一様に描出されるかを確認するために、Fig.2(c)に示す偏心リングファントムを撮像した。再構成画像のリング上に、短軸 6mm, 長軸 30mm, 厚さ 120mm の楕円柱状の ROI を 4 か所とり、位置に依存せず一様なカウントが得られるかを評価した。

4) 2D 脳ファントム

2D 脳ファントム(Fig.2(d))は白質領域と灰白質領域の放射能濃度比が 1:4 となるように設計されている。画像再構成法の定量精度を評価するため、再構成画像の白質領域と灰白質領域に複数の ROI をとり(Fig.3), 白質領域と灰白質領域の放射能濃度比を求め、真の濃度比 1:4 と比較し、定量精度を評価した。

5) 3D 脳ファントム

コリメータ開口補正モデルはガンマ線が検出器に真つすぐに入射する従来モデルと比べて、解像度の改善だけでなく、統計雑音抑制効果もあると言われる[5]。そこで、本画像再構成法による統計雑音抑制効果を評価するため、灰白質領域を ^{99m}Tc で満たした 3D 脳ファントム(Fig.2(e))を、1フレーム 10 分間で、12 フレー

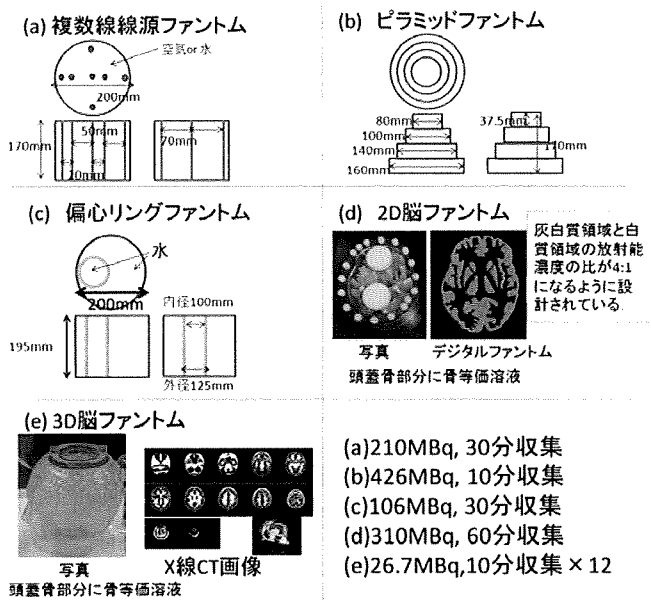


Fig.2 本研究で用いたファントム

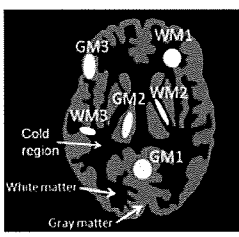


Fig.3 2D 脳ファントムに設定した ROI

ムを収集し、12フレームそれぞれに対して、コリメータ開口補正有り/無しで OS-EM 画像再構成を行い、フレーム間の画素値の CoV(Coefficient of Variance; 100×標準偏差/平均[%]) を求め、CoV 画像を作成した。コリメータ開口補正を行わない場合は反復回数を 5 回とし、コリメータ開口補正を行った場合は反復回数を変化させて画像再構成し、各反復回数での CoV 画像を得た。また、複数線源ファントム(水中)における、中央の線源の FWHM を解像度の指標とし、これらから、コリメータ開口補正有り/無しにおける解像度と CoV の関係を調べた。CoV は 3D 脳ファントムの CoV 画像において視床および脳室に ROI をとり、その平均値をプロットした。さらに、コリメータ開口補正有り/無しで、コリメータ開口補正無しの場合と同程度の解像度となる反復回数を調べ、コリメータ開口補正有り/無しにおいて 3D 脳ファントム画像および CoV 画像を比較した。

4. 結果と考察

1) 解像度の評価

Fig.4 に、複数線源ファントムの再構成画像および

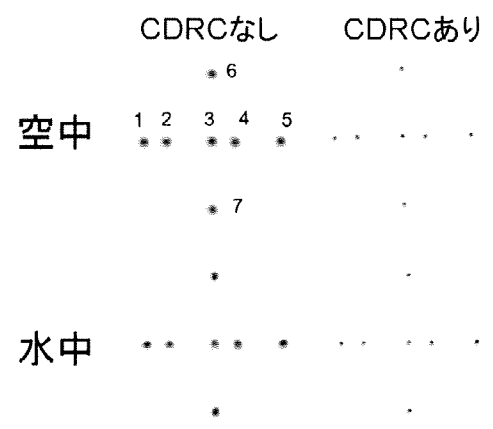


Fig.4 複数線源ファントムの再構成画像

Table 1 複数線源再構成画像の FWHM[mm]

線源番号	空中		水中	
	CDRCなし	CDRCあり	CDRCなし	CDRCあり
1	9.1	4.5	8.8	4.6
2	9.2	4.5	8.6	4.6
3	9.2	4.4	8.9	5.4
4	9.2	4.4	8.7	4.9
5	9.0	4.3	8.8	4.5
6	9.3	4.5	8.8	4.7
7	9.3	4.5	8.9	4.6

線源番号を示す。空中では AC と SC は無し、水中では AC と SC は有りとした。Table 1 に、複数線源ファントムの再構成画像における線源の FWHM を示す。空中、水中ともに、すべての線源において、解像度が 4~5mm 程度改善した。

2) ピラミッドファントムと偏心リングファントムによる濃度一様性と定量性の評価

Fig.5 に、ピラミッドファントムのスライス毎の ROI 平均値のプロファイルを示す。AC,SC なしで再構成した場合、全体的に過小評価となり、特に円の径が大きいスライスで大きく過小評価となった。吸収の影響が大きかったと考えられる。AC のみ行って再構成した場合、全体的に過大評価となり、特に円の径が大きいスライスで大きく過大評価となった。散乱線の影響によると考えられる。AC と SC を行った場合、CDRC 有り無しともに、真値に近く、円の径に依存せず、ほぼ一様な値に再構成された。但し、CDRC を行った場合、エッジ付近で Gibbs-like artifact[13]が見られた。

Fig.6 に、偏心リングファントムの各 ROI における平均カウントの比を示す。カウントは、全 ROI 領域のピクセル値の平均により正規化した。Triple energy window (TEW)法により散乱線補正を行い、FBP で画像再構成し、Chang の方法で吸収補正をした場合、カウントが最大の領域と最少の領域の差が 26.5%程度あっ

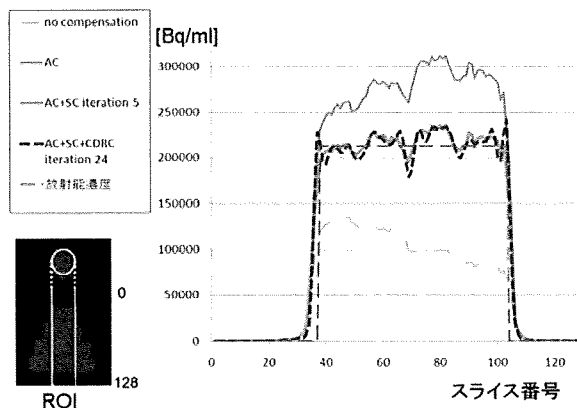


Fig.5 ピラミッドファントム ROI プロファイル

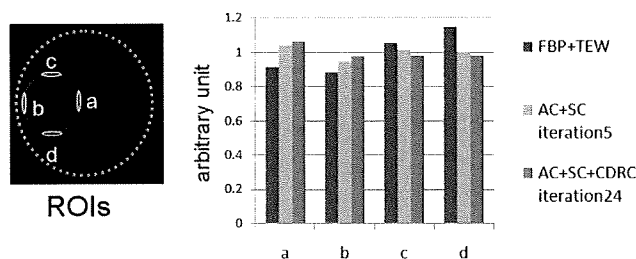


Fig.6 偏心リングファントム

たが、AC,SCを行った場合 9.6%, AC,SC,CDRC すべて行った場合 8.9%となり、線源が偏って分布した場合でも、つまり、位置に依存しない高い濃度一様性が確認できた。

3) 2D 脳ファントムによる定量精度の評価

Table 2 に、灰白質と白質の局所間カウント比および全灰白質領域と全白質領域のカウント比を示す。灰白質と白質の局所間カウント比は、解像度補正を加えた AC+SC+CDRC によって、比較的構造の大きい領域では、真の比率である 4 に近い値となり、比較的構造の小さい領域でも値が向上し、部分容積効果の改善が見られた。全灰白質領域と全白質領域のカウント比は、AC+SC で 2.7, AC+SC+CDRC で 3.5 となり、CDRC による部分容積効果の改善が確認できた。

4) 3D 脳ファントムによる統計雑音の評価

CDRC を行って複数線源(水中)を再構成した場合、中央の線源の解像度は、反復回数 3 回で、CDRC を行わなかった場合の反復回数 5 回の 8.9mm と同程度の 8.3mm となった。

Fig.7 に、CDRC を行わなかった場合と、CDRC を行った場合で、画像再構成の反復回数を変えたときの線源の解像度と、3D 脳ファントムの CoV との関係を示す。CDRC を行い、CDRC を行わない場合と同程度

Table 2. 2D 脳ファントムにおける白質と灰白質のカウント比

	True	AC+SC	AC+SC+CDRC
GM1/WM1		2.9	4.0
GM1/WM2		1.7	1.9
GM1/WM3		1.7	2.4
GM2/WM1		1.8	4.3
GM2/WM2	4.0	1.1	2.1
GM2/WM3		1.1	2.6
GM3/WM1		2.5	4.1
GM3/WM2		1.4	1.9
GM3/WM3		1.4	2.5
Whole GM/WM	4.0	2.7	3.5

の解像度としたとき、CoV は視床で 17%, 脳室で 15% 程度まで大きく改善した。この結果から CDRC は、解像度改善効果があるだけでなく、雑音抑制効果もあるといえる。また、CDRC を行い、解像度を 5.4mm 程度とした場合にも、CDRC を行わなかったときより低い CoV となった。

Fig.8 に 3D 脳ファントムの 1 フレームの再構成画像を示す。CDRC を行った場合、反復回数を 3 回としたとき、雑音抑制された画像が得られ、反復回数を 24 回としたとき、高解像度で高コントラストの画像が得られた。

Fig.9 に、CDRC を行わなかった場合と行った場合の CoV 画像を示す。CoV 画像は見やすくするために、3D 脳ファントムの領域外の値は 0 とした。CDRC を行い、CDRC を行わない場合と同程度の解像度となるように反復回数を 3 回としたとき、CoV が大きく低下しており、雑音抑制効果が定量的に確認できた。

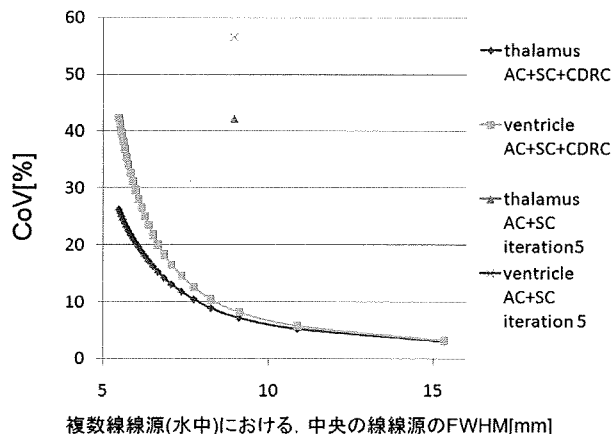


Fig.7 空間解像度と CoV の関係

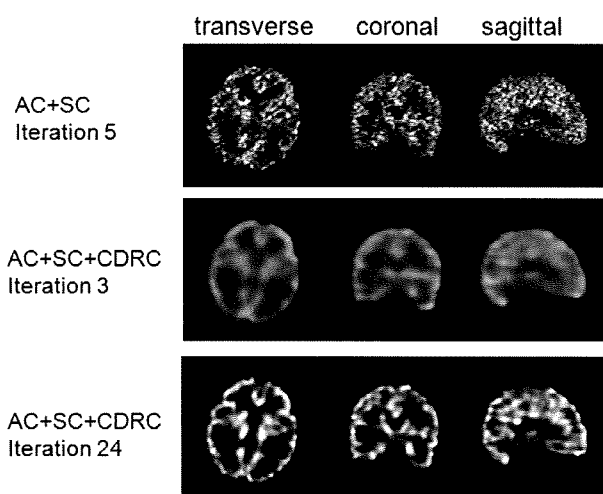


Fig.8 3D脳ファントム再構成画像

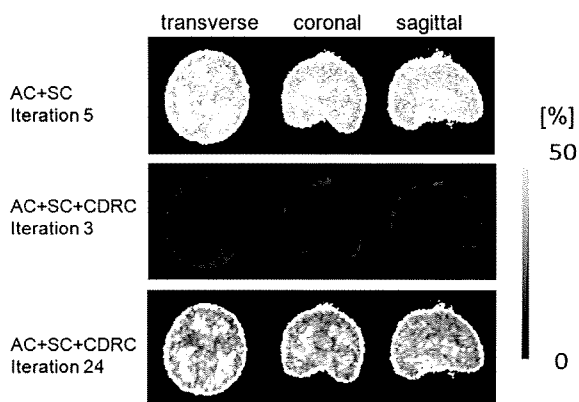


Fig.9 3D脳ファントム各フレーム間の CoV 画像

5. おわりに

新しい SPECT 画像再構成法の吸収補正と散乱線補正の妥当性が確認できた。コリメータ開口補正により、画像のエッジ部分での Gibbs-like artifact が確認されたものの、解像度は大きく改善した。その結果、部分容積効果の改善することが確認できた。また、コリメータ開口補正は統計雑音抑制効果が有ることも確認できた。これらの結果から、本手法は局所領域の定量評価などに有用であると考えられ、臨床 SPECT 検査の診断精度向上への貢献が期待される。

文 献

- [1] A. Sohlberg, H. Watabe and H. Iida, Acceleration of Monte Carlo-based scatter compensation for cardiac SPECT. *Phys. Med. Biol.* vol.53, no.14, pp.277-285, July 2008.
- [2] H. Hudson, R. Larkin, Accelerated image reconstruction using ordered subsets projection data. *IEEE Trans. Med. Img.* vol.13, Issue.4, pp.100-108, Dec. 1994.
- [3] E.V.R. Di Bella, A.B. Barclay, R.L. Einster and R.W. Schafer, A comparison of rotation-based methods for

iterative reconstruction algorithms. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* Vol.43, Issue.6, pp.3370-3376, Dec. 1996.

- [4] C.E. Metz, F.B. Atkins, R.N. Beck, The geometric transfer function component for scintillation camera collimators with straight parallel holes. *Phys. Med. Biol.* Vol.25, No.6, pp.1059-1070, Nov. 1980.
- [5] G.L. Zeng, G.T. Gullberg, B.M.W. Tsui *et al*, Three-dimensional iterative reconstruction algorithms with attenuation and geometric point response correction. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* Vol.38, Issue.2, pp.693-702, Apr. 1991.
- [6] T. Yokoi, H. Shinohara, H. Onishi, Performance evaluation of OSEM reconstruction algorithm incorporating three-dimensional distance-dependant resolution compensation for brain SPECT: A simulation study. *Ann. Nucl. Med.* Vol.16, No.1, pp.11-18, Feb. 2002.
- [7] H. Iida, Y. Narita, H. Kado *et al*, Effects of scatter and attenuation correction on quantitative assessment of regional cerebral blood flow with SPECT. *J. Nucl. Med.* Vol.39, No.1, pp.191-189, Jan. 1998.
- [8] M. Shidahara, H. Watabe, K. Kim *et al*, Impact of attenuation and scatter correction in SPECT for quantification of cerebral blood flow using ^{99m}Tc-Ethyl cystenate dimer. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* Vol.49, Issue.1, pp.5-11, Feb. 2002.
- [9] E. Woodcock, T. Murphy, P. Hemmings *et al*, Techniques used in the GEM code for Monte Carlo neutronics calculations in reactors and other systems with complex geometry. *Proc Conf. for applications of computing methods to reactor problems*, p.557, 1965.
- [10] M. Ljungberg, A. Larsson, L. Johansson: A new collimator simulation in SIMIND based on the Delta-Scattering technique. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* No.52, Issue.5, pp.1370-1375, Oct. 2005.
- [11] H.W.A.M. de Jong, E.T.P. Slijpen, F.J. Beekman, Acceleration of Monte Carlo SPECT simulation using convolution-based forced detection. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* Vol.48, Issue.1, pp.58-64, Feb. 2001.
- [12] D.J. Kadrmas, E.C. Frey, S.S. Karimi *et al*, Fast implementation of reconstruction-based scatter compensation in fully 3D SPECT image reconstruction. *Phys. Med. Biol.* Vol.43, No.4, pp.857-873, Apr. 1998.
- [13] E.C. Frey, B.M.W. Tsui, "Collimator-detector response compensation in SPECT," *Quantitative analysis in nuclear medicine imaging*, H. Zaidi, pp.141-166, Springer Science+Business Media, New York, 2005.

**Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide CBF assessment
using quantitative SPECT reconstruction program and split-dose ¹²³I-IMP**

Hidehiro Iida^{1,2}, Jyoji Nakagawara^{1,3}, Kohei Hayashida^{1,4}, Kazuhito Fukushima^{1,5}, Hiroshi Watabe^{1,2},
Kazuhiro Koshino^{1,2}, Tsutomu Zeniya^{1,2}, and Stefan Eberl^{1,6}

¹Dual-Table Autoradiography SPECT Research Group in Japan

²National Cerebral and Cardiovascular Center - Research Institute, Osaka, Japan

³Nakamura Memorial Hospital, Sapporo City; Japan

⁴Takeda Hospital, Kyoto City, Japan

⁵National Cerebral and Cardiovascular Center - Hospital, Osaka, Japan

⁶Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia

Address corresponding to

Professor Hidehiro Iida, PhD, DSc

Department of Investigative Radiology,

National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

5-7-1 Suita City, Osaka 565-8565, JAPAN

Tel: +81 6 6833 5012 Fax: +81 6 6835 5429

Email: iida@ri.ncvc.go.jp

The authors gratefully acknowledge staff of each institution participated in this project for their invaluable help with supporting the SPECT studies. The present study was supported in part by the Japan Cardiovascular Research Foundation, and in part by a Grant for Translational Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), Japan.

Abstract

SPECT can potentially provide valuable diagnostic and treatment response information in large-scale multicenter clinical trials, but has been limited in providing consistent quantitative functional parametric values across the centers. This is largely attributed to lack of standardized procedures to correct for attenuation and scatter occurring in the object. Recently, a novel software package has been developed, to reconstruct quantitative SPECT images from existing projection data and to assess CBF at rest and after acetazolamide challenges from a single session of SPECT scanning. This study was aimed at validating this technique in different institutions with a variety of SPECT devices and imaging protocols.

Twelve institutions participated in this project and carried out a series of SPECT scans on physical phantoms and on clinical patients. The phantom experiments included assessment of septal penetration for each collimator used, as well as the accuracy of the reconstructed images. Clinical studies were divided into 3 protocols, including intra-institutional reproducibility, a comparison with PET, and rest-rest study consistency. The results from 46 successful studies were analyzed.

Activity concentration estimation (Bq/mL) in the reconstructed SPECT images of the uniform cylindrical phantom showed an inter-institution variation of $\pm 5.1\%$, with a systematic underestimation of concentration by 12.5%. CBF values were reproducible both at rest and after acetazolamide based on repeat studies in the same patient (mean \pm sd difference: -0.4 ± 5.2 mL/min/100g, $n=44$). CBF values were also consistent with those by PET (-6.1 ± 5.1 mL/min/100g, $n=6$). This study demonstrates that SPECT can quantitatively provide physiologic functional images of rest and acetazolamide challenge CBF, using a quantitative reconstruction software package. **(261 words)**

Key Words

¹²³I-iodoamphetamine, cerebral blood flow, acetazolamide, SPECT, vascular reactivity, quantitation