

because of nonachievement of transient equilibrium had much effect on the graphical analysis as compared with BP_{ND} . Therefore, we estimated B_{max} and K_d by the graphical analysis with the relationship between BP_{ND} and B^{ref} .

In the simulations with various injected masses of [^{11}C]raclopride, it was shown that the relationship between BP_{ND} and B^{ref} became linear to some extent. However, BP_{ND} deviated from the linear relationship and approached a nonzero value when B^{ref} became larger (Figure 2). Therefore, in the B_{max} and K_d estimation by the graphical analysis with the reference TAC, points must be plotted within the range of the linear relation. As the relationship between BP_{ND} and B estimated from C_b using the plasma input function, without the reference TAC, remained linear even when B became large and the estimated BP_{ND} approached 0 (data not shown), this apparent saturation seemed to be owing to the reference region. Strictly speaking, the time course of free radioligand C_f is different from that of the reference region C_r (Figure 1) and C_f changes according to the specific binding that was affected by k_{on} , B_{max} , or administered mass of raclopride as pointed out by Ito *et al* (1998). Therefore, the time of the transient equilibrium estimated using C_b^{ref} was different from that estimated using C_b , and B^{ref} was often different as well. In addition, the value of BP_{ND} estimated by SRTM was lower than the BP_{ND} estimated from the two-tissue compartment model with the plasma input function.

This difference between the target and reference TAC affected the B_{max} and K_d estimates as well. In the simulated TACs with various B_{max} or K_d values, the B_{max} and K_d were overestimated compared with the true values even in the conventional three PET scan approach (Figure 3). On the other hand, the overestimation was not observed when B_{max} and K_d were estimated by the graphical analysis using C_f and C_b without the reference TAC (Figure 3), demonstrating that graphical analysis could determine B_{max} and K_d precisely if C_b were obtained correctly. However, the free and bound concentrations in the target region cannot be distinguished from the total concentration measured by PET scanning without arterial blood sampling, and in practical PET data, estimation of rate constants with the plasma input function is unstable and impractical. Therefore, in the usual graphical analysis, the TAC of reference region is used as the free radioligand concentration in the target region (Farde *et al*, 1989). The effect of the reference TAC on B_{max} and K_d estimates depends on the kinetics of the tracer in each region, which depends in turn on the particular tracers and species. In the simulated TACs of monkeys with [^{11}C]raclopride, there was a good correlation between true and estimated K_d or B_{max} , though estimates were biased. Therefore, we concluded the graphical analysis with reference TAC is practical for [^{11}C]raclopride studies, because it can detect the value of B_{max} or K_d in neurological or psychiatric disorders without arterial blood sampling.

Estimated Density and Affinity by the Multiple-Injection Approach

We applied the multiple-injection approach to the graphical analysis for B_{max} and K_d determination in an effort to shorten the total duration of the scanning protocol, and to obviate the need for several radiosyntheses for each animal. From the relationship between the BP_{ND} estimates and injected mass in the simulation study (Figure 2), the molar amounts of three injections were set as 1.5, 10, and 30 nmol/kg, so that the estimated BP_{ND} would be high, intermediate, and low within the range in which the linear correlation held. The injection interval was set to 50 mins, because it has been reported in monkey studies that 50 mins scan duration could provide reliable BP_{ND} estimates even for TACs with high and low BP_{ND} values (Ikoma *et al*, 2009). In our present studies on monkeys with this protocol, injected masses increased with each successive injection, but amounts of administered radioactivity remained fairly constant, i.e., 57, 60, and 31 MBq. Therefore, the signal to noise ratio of image quality did not change seriously for each injection.

In the usual graphical analysis by nonsequential multiple PET scans, the molar amount of administered [^{11}C]raclopride for each scan is adjusted by varying the specific activity of administered [^{11}C]raclopride. Several investigators have attempted to perform multiple injections of ligands with PET studies to obtain receptor density and affinity by changing specific activity with a detailed model equation (Delforge *et al*, 1995; Millet *et al*, 1995; Morris *et al*, 1996; Muzic *et al*, 1996; Christian *et al*, 2004; Gallezot *et al*, 2008). Meanwhile, our approach requires only one synthesis of [^{11}C]raclopride, which is split to three with different mass of raclopride with same specific activity. By keeping the specific activity throughout scan, we can directly interpret PET counts in pmol/mL unit.

In the simulations of B_{max} and K_d estimation with this single PET scan approach, B_{max} and K_d were overestimated compared with the true values, just as seen in the three PET scan approach. Furthermore, estimates of both parameters were higher than those in the three PET scan approach. In the single PET scan approach, the error because of assumptions of the reference tissue approach could be more severe than for the three PET scan approach, because the residual radioactivities at the times of the second and third injections could propagate to error of B^{ref} or BP_{ND} estimates. This was shown to be the case in the simulation study, in which the relationship between the BP_{ND} and B^{ref} in the third injection was a little different from that in the first injection (Figure 2). Furthermore, our approach assumes that BP_{ND} is promptly altered by the next injection, but this is in fact not exactly the case. We showed the bias of the estimated BP_{ND} related to this assumption (Ikoma *et al*, 2009), and the estimated B_{max} and K_d in this paper consequently could be biased. However, in the

simulations, B_{\max} and K_d estimated by the MI-GA changed according to the variation of the true values (Figure 3), demonstrating this approach could be applied to the quantitative evaluation of B_{\max} and K_d from a single session of PET scanning.

Monkey Studies

In the simulations, we demonstrated that the MI-GA could detect density and affinity of dopamine D_2 receptors. Furthermore, we demonstrated the validity of the proposed method using actual data from monkeys. As a result, the three BP_{ND} data points calculated from the single PET scan with three sequential injections of different administration masses were almost on a straight line, and estimated values of B_{\max} and K_d were very close to those previously obtained *in vitro* ($B_{\max} = 25.7$ pmol/g) (Madras *et al*, 1988) or *in vivo* by the conventional method in monkeys ($B_{\max} = 22$ pmol/mL, $K_d = 13.5$ nmol/L) (Doudet *et al*, 2003). The estimates by the single PET scan approach were slightly higher than those by the three PET scan approach, and this was consistent with the results from the current simulations.

Although we investigated only three monkeys in this study, the values of B_{\max} in the partially denervated striata was higher than in normal striatum, whereas the apparent affinity was unaffected by the MPTP lesions. Likewise Rinne *et al* (1995) reported a 35% increase in the D_2 B_{\max} in the putamen contralateral to the side of predominant motor symptoms, without any discernible effect on apparent affinity. In our monkey measurements, in the hemilesioned monkey, the B_{\max} was elevated by 31% on the denervated side. In the animal with bilateral MPTP lesion, the B_{\max} in both striata was higher than in the normal animal, or in the unlesioned side of the hemiparkinsonian animal, despite no significant changes in K_d values: the results were consistent with those of the previous report.

In addition to the results of ROI analysis, which disclosed bulk D_2 receptor characteristics in the whole striatum, parametric imaging of B_{\max} and K_d (as shown in Figure 5) suggested a potential significance in regional estimation of D_2 receptor characteristics. Although ROI analysis disclosed higher B_{\max} values in the MPTP-infused side of the striatum, the parametric imaging showed the increase of B_{\max} was more evident in the dorsal and posterior parts of the striatum. A similar finding of preferential lesion in dorsal and posterior parts of the striatum has been reported based on neurochemical and pathological assessments of MPTP-lesioned monkeys (Oiwa *et al*, 2003). As the current parametric imaging may have significant artifacts, such as those arising from low signal-to-noise ratio, partial volume effects, small number of points, the situation should be improved through the use of a higher resolution PET scanner.

Potential Limitations of the Multiple-Injection Graphical Analysis

The multiple-injection approach is able to assess the B_{\max} and K_d for receptor studies in a single PET scan with single radiosynthesis, and shortened study period as compared with a conventional approach. This approach might also be applicable to other PET ligands and receptor types, but with several caveats: First, it is necessary to evaluate whether the reference region can be used as the free TAC of the target region. The kinetics of the target and reference regions is affected by the value of each rate constant, i.e., K_1 , k_2 , B_{\max} , and K_d , that differ between species and radioligands. The difference between C_{ref} and C_f often causes an error in B^{ref} , and the estimated B_{\max} and K_d should be interpreted with caution when the reference region has considerably different kinetics. Second, the molar amounts of administered ligand need to be selected such that the resultant BP_{ND} will be within the range in which the linear relationship between BP_{ND} and B holds. In the case of regions with low BP_{ND} , and small extent of the necessary linear relationship, it may be difficult to determine B_{\max} and K_d reliably. Third, the interval of three injections should be determined so that the free ligand TAC has a transient equilibrium within the scan duration of each injection, especially when the injected mass is small, i.e., BP_{ND} is high. The radioligand [^{11}C]raclopride dissociates rapidly from the receptors, allowing equilibration of binding to be established *in vivo* within the time span of PET experiments (Farde *et al*, 1989; Ito *et al*, 1998). However, those ligands with slow kinetics, such as [^{18}F]fallypride require a longer scan duration such that the present graphical analysis may not be suitable in all instances. Despite these limitations, by optimizing the administered mass and the time interval between three injections of [^{11}C]raclopride, we have shown that the multiple-injection approach can determine B_{\max} and K_d values as effectively as an approach using three separate scans, but within a single scan time of 150 mins.

Moreover, the bias of B_{\max} and K_d estimated by the single scan approach with two injections was not larger than that by the single scan approach with three injections in the simulations (data not shown), and points of the second and third injections in MI-GA were almost on the same line in the monkey studies (Figure 6). Therefore, there is a possibility of reducing scan time and exposure further using only two injections, though the effect of statistical noise on estimates should be considered.

Conclusion

We developed the method for estimating B_{\max} and K_d values in a single session of PET scanning with multiple injections of [^{11}C]raclopride. Our simulations showed that the MI-GA could detect B_{\max} and K_d values by using the optimal injection protocol. We

also demonstrated in monkey studies that B_{max} and K_d values estimated by our proposed approach were proper compared with previous monkey studies or our studies by the conventional method. The proposed method made it possible to determine the dopamine D_2 receptor density and affinity by a 150 mins PET scan with three injections of [^{11}C]raclopride at 50 mins intervals.

Acknowledgements

We thank Dr Jun Takahashi (Kyoto University) for providing us animals for this study. This research was supported by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (MEXT) grant-in-aid for Young Scientists (B) (No. 20790839), grant-in-aid for Scientific Research (C) (No. 09019855) (TH), Kobe Cluster I and II, and the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (MHLW) Health Science Research Grant, H17-025 (TH, HI). We are grateful to members of Department of Investigative Radiology, National Cardiovascular Center Research Institute, for their support of PET experiment and for helpful suggestions.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Bankiewicz KS, Oldfield EH, Chiueh CC, Doppman JL, Jacobowitz DM, Kopin IJ (1986) Hemiparkinsonism in monkeys after unilateral internal carotid artery infusion of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP). *Life Sci* 39:7–16
- Christian BT, Narayanan T, Shi B, Morris ED, Mantil J, Mukherjee J (2004) Measuring the *in vivo* binding parameters of [^{18}F]fallypride in monkeys using a PET multiple-injection protocol. *J Cereb Blood Flow Metab* 24:309–22
- Cross AJ, Crow TJ, Owen F (1981) 3H -Flupenthixol binding in post-mortem brains of schizophrenics: evidence for a selective increase in dopamine D_2 receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 74:122–4
- Delforge J, Pappata S, Millet P, Samson Y, Bendriem B, Jobert A, Crouzel C, Syrota A (1995) Quantification of benzodiazepine receptors in human brain using PET, [^{11}C]flumazenil, and a single-experiment protocol. *J Cereb Blood Flow Metab* 15:284–300
- Doudet DJ, Holden JE (2003) Sequential versus non-sequential measurement of density and affinity of dopamine D_2 receptors with [^{11}C]raclopride: Effect of methamphetamine. *J Cereb Blood Flow Metab* 23:1489–94
- Doudet DJ, Jivan S, Holden JE (2003) *In vivo* measurement of receptor density and affinity: comparison of the routine sequential method with a nonsequential method in studies of dopamine D_2 receptors with [^{11}C]raclopride. *J Cereb Blood Flow Metab* 23:280–4
- Farde L, Ehrin E, Eriksson L, Greitz T, Hall H, Hedström CG, Litton JE, Sedvall G (1985) Substituted benzamides as ligands for visualization of dopamine receptor binding in the human brain by positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:3863–7
- Farde L, Eriksson L, Blomquist G, Halldin C (1989) Kinetic analysis of central [^{11}C]raclopride binding to D_2 -dopamine receptors studied by PET — A comparison to equilibrium analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 9:696–708
- Farde L, Hall H, Ehrin E, Sedvall G (1986) Quantitative analysis of D_2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science* 231:258–61
- Farde L, Wiesel FA, Hall H, Halldin C, Stone-Elander S, Sedvall G (1987) No D_2 receptor increase in PET study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44:671–2
- Farde L, Wiesel FA, Stone-Elander S, Halldin C, Nordström AL, Hall H, Sedvall G (1990) D_2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. A positron emission tomography study with [^{11}C]raclopride. *Arch Gen Psychiatry* 47:213–9
- Gallezot JD, Bottlaender MA, Delforge J, Valette H, Saba W, Dollé F, Coulon CM, Ottaviani MP, Hinnen F, Syrota A, Grégoire MC (2008) Quantification of cerebral nicotinic acetylcholine receptors by PET using 2- ^{18}F fluoro-A-85380 and the multiinjection approach. *J Cereb Blood Flow Metab* 28:172–89
- Gunn RN, Lammertsma AA, Hume SP, Cunningham VJ (1997) Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *Neuroimage* 6:279–87
- Guttman M, Seeman P (1985) L-dopa reverses the elevated density of D_2 dopamine receptors in Parkinson's diseased striatum. *J Neural Transm* 64:93–103
- Hall H, Köhler C, Gawell L, Farde L, Sedvall G (1988) Raclopride, a new selective ligand for the dopamine- D_2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 12:559–68
- Herzog H, Tellmann L, Hocke C, Pietrzyk U, Casey ME, Kuwert T (2004) NEMA NU2-2001 guided performance evaluation of four Siemens ECAT PET scanners. *IEEE Trans Nucl Science* 51:2662–9
- Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, Miyake Y, Teramoto N, Minato K, Iida H (2009) Quantitative evaluation of changes in binding potential with a simplified reference tissue model and multiple injections of [^{11}C]raclopride. *Neuroimage* 47:1639–48
- Ito H, Hietala J, Blomqvist G, Halldin C, Farde L (1998) Comparison of the transient equilibrium and continuous infusion method for quantitative PET analysis of [^{11}C]raclopride binding. *J Cereb Blood Flow Metab* 18:941–50
- Joyce JN, Lexow N, Bird E, Winokur A (1988) Organization of dopamine D_1 and D_2 receptors in human striatum: receptor autoradiographic studies in Huntington's disease and schizophrenia. *Synapse* 2:546–57
- Köhler C, Hall H, Ogren SO, Gawell L (1985) Specific *in vitro* and *in vivo* binding of 3H -raclopride. A potent substituted benzamide drug with high affinity for dopamine D_2 receptors in the rat brain. *Biochem Pharmacol* 34:2251–9
- Lammertsma AA, Hume SP (1996) Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* 4:153–8
- Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Ding YS, Alexoff DL (1996) Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J Cereb Blood Flow Metab* 16:834–40

Logan J, Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Fischman MW, Foltin RW, Abumard NN, Vitkun S, Gatley SJ, Pappas N, Hitzemann R, Shea CE (1997) Concentration and occupancy of dopamine transporters in cocaine abusers with [¹¹C]cocaine and PET. *Synapse* 27:347–56

Madras BK, Fahey MA, Canfield DR, Spealman RD (1988) D1 and D2 dopamine receptors in caudate-putamen of nonhuman primates (*macaca fascicularis*). *J Neurochem* 51:934–43

Millet P, Delforge J, Mauguere F, Pappata S, Cinotti L, Frouin V, Samson Y, Bendriem B, Syrota A (1995) Parameter and index images of benzodiazepine receptor concentration in the brain. *J Nucl Med* 36:1462–71

Mintun MA, Raichle ME, Kilbourn MR, Wooten GF, Welch MJ (1984) A Quantitative model for the *in vivo* assessment of drug binding sites with positron emission tomography. *Ann Neurol* 15:217–27

Morris ED, Babich JW, Alpert NM, Bonab AA, Livni E, Weise S, Hsu H, Christian BT, Madras BK, Fischman AJ (1996) Quantification of dopamine transporter density in monkeys by dynamic PET imaging of multiple injections of ¹¹C-CFT. *Synapse* 24:262–72

Muzic RR, Nelson AD, Saidel GM, Miraldi F (1996) Optimal experiment design for PET quantification of receptor concentration. *IEEE Trans Med Imaging* 15:2–12

Oiwa Y, Eberling JL, Nagy D, Pivrotto P, Emborg ME, Bankiewicz KS (2003) Overlesioned hemiparkinsonian non human primate model: correlation between clinical, neurochemical and histochemical changes. *Front Biosci* 8:155–66

Rinne JO, Laihininen A, Ruottinen H, Ruotsalainen U, Någren K, Lehtikoinen P, Oikonen V, Rinne UK (1995) Increased density of dopamine D₂ receptors in the putamen, but not in the caudate nucleus in early Parkinson's disease: a PET study with [¹¹C]raclopride. *J Neurol Sci* 132:156–61

Scatchard G (1949) The attractions of proteins for small molecules and ions. *Ann NY Acad Sci* 51:660–72

Seeman P, Bzowej NH, Guan HC, Bergeron C, Reynolds GP, Bird ED, Riederer P, Jellinger K, Tourtellotte WW (1987) Human brain D₁ and D₂ dopamine receptors in schizophrenia, Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neuropsychopharmacology* 1:5–15

Takagi Y, Takahashi J, Saiki H, Morizane A, Hayashi T, Kishi Y, Fukuda H, Okamoto Y, Koyanagi M, Ideguchi M, Hayashi H, Imazato T, Kawasaki H, Suemori H, Omachi S, Iida H, Itoh N, Nakatsuji N, Sasai Y, Hashimoto N (2005) Dopaminergic neurons generated from monkey embryonic stem cells function in a Parkinson primate model. *J Clin Invest* 115:102–9

Watabe H, Ohta Y, Teramoto N, Miyake Y, Kurokawa M, Yamamoto A, Ose Y, Hayashi T, Iida H (2006) A novel reference tissue approach for multiple injections of [¹¹C]Raclopride. *Neuroimage* 31:T73

Wong DF, Wagner Jr HN, Tune LE, Dannals RF, Pearson GD, Links JM, Tamminga CA, Broussolle EP, Ravert HT, Wilson AA, Toung JK, Malat J, Williams JA, O'Tuama LA, Snyder SH, Kuhar MJ, Gjedde A (1986) Positron emission tomography reveals elevated D₂ dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science* 234:1558–63

Appendix

The multiple-injection two-tissue four-parameter compartment model is based on the following differential equations:

$$\frac{dC_f}{dt} = K_1 C_p(t) - (k_2 + k_3) C_f(t) + k_4 C_b(t) \quad (A1)$$

$$\frac{dC_b}{dt} = k_3 C_f(t) - k_4 C_b(t) \quad (A2)$$

where C_p is the radioactivity concentration of metabolite-corrected plasma, C_f and C_b are the concentrations of radioactivity for free and specifically bound ligand in tissue, respectively.

Equations (A1) and (A2) are solved with the radioactivity concentration of C_f and C_b at the time of injection, that is $C_f(0)$ and $C_b(0)$, then $C_f(t)$, $C_b(t)$ and total radioactivity concentration in tissue $C_t(t)$ are expressed as following equations:

$$C_f(t) = \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \{ (k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 t} - (k_4 - \alpha_2) e^{-\alpha_2 t} \} \otimes C_p(t) + \frac{1}{\alpha_2 - \alpha_1} \{ (k_4 - \alpha_1) C_f(0) + k_4 C_b(0) \} e^{-\alpha_1 t} - \frac{1}{\alpha_2 - \alpha_1} \{ (k_4 - \alpha_2) C_f(0) + k_4 C_b(0) \} e^{-\alpha_2 t} \quad (A3)$$

$$C_b(t) = \frac{K_1 k_3}{\alpha_2 - \alpha_1} (e^{-\alpha_1 t} - e^{-\alpha_2 t}) \otimes C_p(t) + \frac{k_3}{\alpha_2 - \alpha_1} \left(C_f(0) + \frac{k_4}{k_4 - \alpha_1} C_b(0) \right) e^{-\alpha_1 t} - \frac{k_3}{\alpha_2 - \alpha_1} \left(C_f(0) + \frac{k_4}{k_4 - \alpha_2} C_b(0) \right) e^{-\alpha_2 t} + \left(\frac{k_3 k_4}{(k_4 - \alpha_1)(k_4 - \alpha_2)} + 1 \right) C_b(0) e^{-k_4 t} \quad (A4)$$

$$C_t(t) = \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \{ (k_3 + k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 t} - (k_3 + k_4 - \alpha_2) e^{-\alpha_2 t} \} \otimes C_p(t) + \frac{k_3 + k_4 - \alpha_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \left(C_f(0) + \frac{k_4}{k_4 - \alpha_1} C_b(0) \right) e^{-\alpha_1 t} - \frac{k_3 + k_4 - \alpha_2}{\alpha_2 - \alpha_1} \left(C_f(0) + \frac{k_4}{k_4 - \alpha_2} C_b(0) \right) e^{-\alpha_2 t} + \left(\frac{k_3 k_4}{(k_4 - \alpha_1)(k_4 - \alpha_2)} + 1 \right) C_b(0) e^{-k_4 t} \alpha_{1,2} = \frac{(k_2 + k_3 + k_4) \mp \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2 k_4}}{2} \quad (A5)$$

核医学的測定法の進歩

飯田秀博, 銭谷 勉, 越野一博, 平野祥之

IIDA Hidehiro, ZENIYA Tsutomu, KOSHINO Kazuhiro, HIRANO Yoshiyuki
国立循環器病センター研究所・先進工医学センター 放射線医学部

PET 装置は検出器の精細化で空間解像度の上昇が進み、立体撮像によって高感度化が実現した。SPECT においては吸収と散乱線を正確に補正する画像再構成プログラムの利用によって、定量化と標準化が可能になった。このようななかで、従来よりも一歩踏み込んだ脳神経核医学画像の定量評価が可能になる。複数モダリティイメージングに加えて、調節機能などの診断は今後の課題である。

Key Words

機能画像, マルチモダリティ, マルチトレーサ, 時間解像度

はじめに

PET が誕生してから 30 年以上の技術蓄積の結果、検出器の改良は空間解像度の一桁向上に、多断層化と立体計測技術の普及は感度の二桁上昇に貢献した。SPECT においては複数検出器やコリメータの進歩、さらに画像再構成理論の改善によって定量精度改善がなされた。複数モダリティの融合画像処理技術や、新しい画像再構成理論の整備と実用化も進み、神経画像の高精細化に貢献する。本稿では、新しい要素技術とその効果について概説する。

1 PET

PET 装置の空間解像度を決定するのはシンチレーション結晶の大きさであり、小型ブロック検出器の開発

が高解像度化に貢献してきた。深さ情報 (depth-of-interaction : DOI) を検出する検出器も実用化された。立体計測 (三次元, 3D) は完全に定着し測定感度は大きく改善し、1%を超えるに至った。臨床 PET 装置の空間解像度は概ね 4 mm 程度にまで向上した。画像再構成プログラムはさらに改良が進み、吸収補正や散乱線補正に加えて空間解像度の補正がなされるようになり、空間解像度は 2 mm 程度になったとされる。高性能な放射線検出シンチレータの実用化がなされ、また同時計測の時間分解能 (coincidence window) が短くなった。これは画質劣化の最大の要因であった偶発同時計数の減少に貢献する。一部のメーカーでは time-of-flight 処理 (同時計測信号の時間差より線源の場所を限局する機構) も搭載される。

現在の課題は、膨大な情報の高速処理技術の開発にあるといえる。PET では検出器総数の自乗に比例した計測線 (line-of-response : LOR) の信号を扱う。典型的には

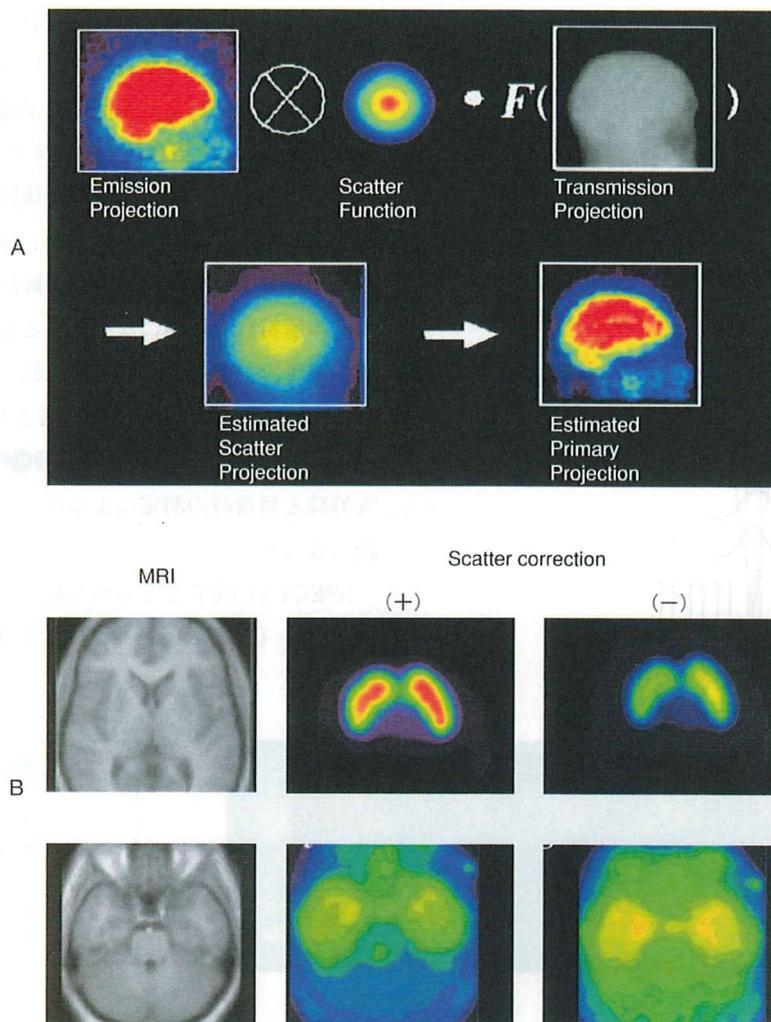


図1 定量的 SPECT 画像再構成における散乱線補正の効果

(A : Iida H *et al*, 1998²⁾, B : Fujita M *et al*, 2004⁴⁾より引用)

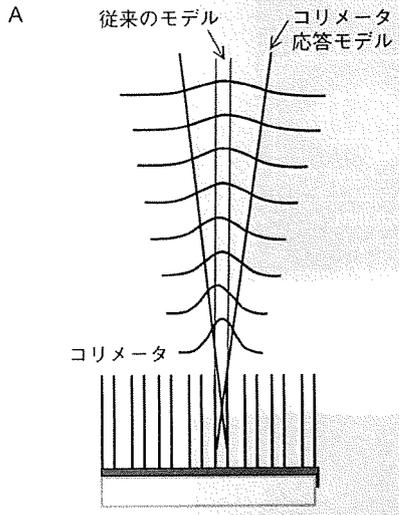
A : 散乱線補正法の例. 吸収減弱プロジェクトンを利用した方法はノイズの高揚がなく良好な画像を提示する. B : I-123 標識 epidepride の結合能画像における散乱線補正の効果. 散乱線補正は画像のコントラストを上昇させ, 定量解析には不可欠である.

10^8 にもなる LOR 信号を演算処理・保存するためには相当高速な電子回路を含む処理技術が必要である. また, 3D PET 計測における散乱線を補正する普遍的な方法も確立されなければいけない. 放射線分布と吸収減弱 (μ) 分布に物理公式 (Klein-Nishina の式など) を適用する方法が提案されているが, 視野外の放射能や散乱線発生の影響は意外に少ないことが当該研究グループ平野らによって明らかにされ, この方法の妥当性, また視野シールドの有効性が確認されたところである. いずれにせよ神経イメージングに向けた PET 計測技術は着実に進ん

でおり, さらに明瞭かつ高精度な画像の撮像が可能になる.

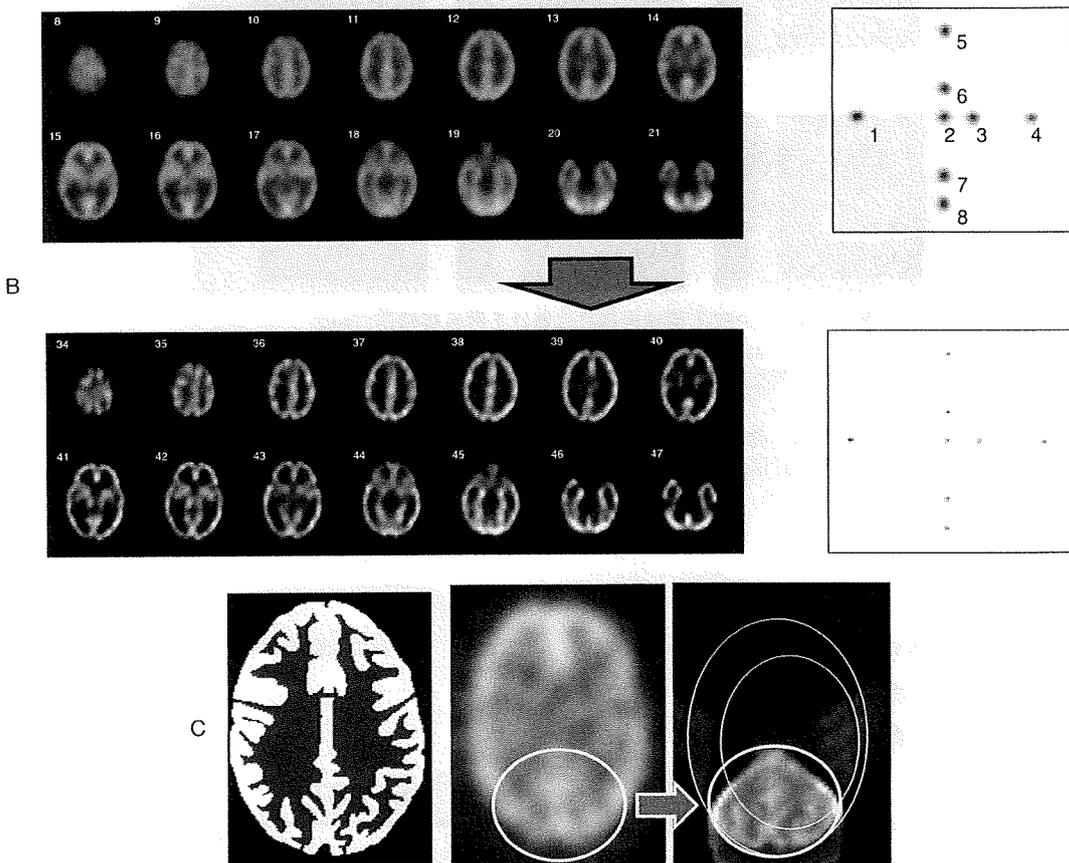
2 SPECT

SPECT 技術の最近の重要な進展は, 定量化と標準化に向けた活動であろう. SPECT 画像の定量精度の確保は困難とされてきたが, 吸収と散乱線を比較的正確に補正する実用的なプログラムの整備によって, メーカーや機種を超えた再現性が得られるようになった. これは施設を



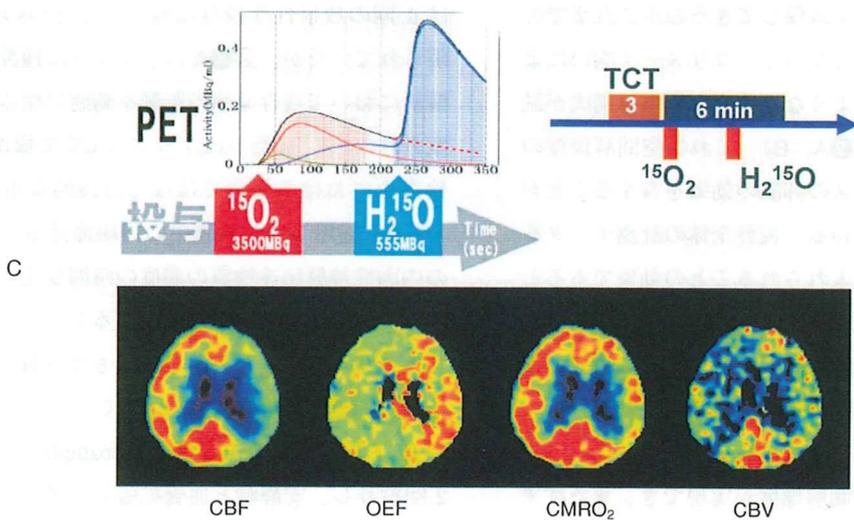
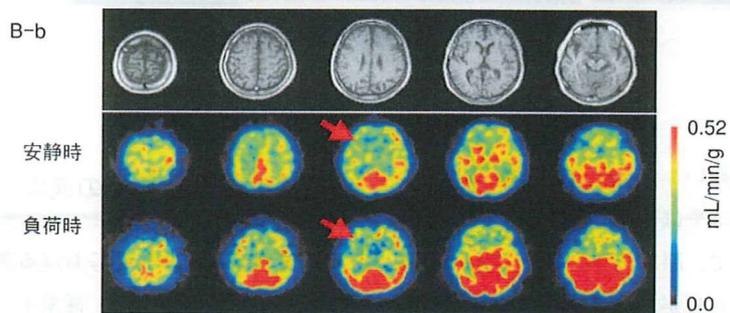
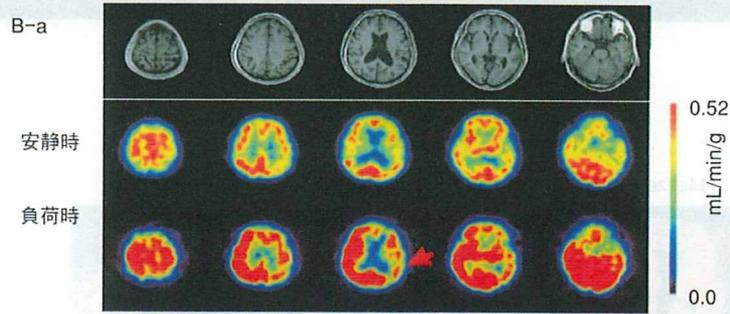
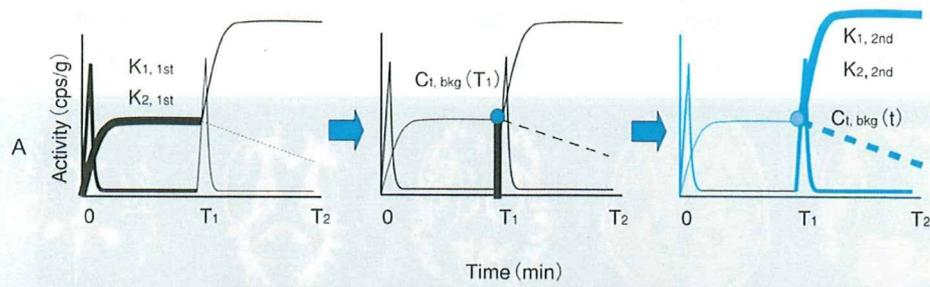
超えてデータが共有できる点においても、また既存の装置がそのまま利用できる点においても、PET に勝る重要な特長である。SPECT を使った多施設臨床研究は困難とされてきたが¹⁾、当該研究者らが中心となっておこなった施設を超えた画像の蓄積や大規模臨床研究において、集約解析の妥当性が支持された。また SPECT の定量精度の向上によって、高度な動態解析（コンパートメントモデル解析）が可能になったことも重要である。とくに散乱線は画像のコントラストを低下させていたが、**図①A**²⁾にみるようにこれがよく改善されたことで、脳神経受容体の結合能の定量評価^{3)~5)}(**図①B**) や、一回の撮像で安静時と負荷時の測定による血管反応性の診断などが可能になった。

SPECT の PET とくらべた最大の欠点は感度が低いことである（PET とくらべておよそ 10^{-3} ）。放射線計測の



図② SPECT 画像再構成における空間解像度の補正

A：コリメータ開口にもとづく空間解像度劣化のモデル。B：コリメータ開口の補正を組み込むことで、空間解像度は 9.0 mm から 5.0 mm 以下に改善し、また統計ノイズも軽減された。今後臨床診断での実用化が望まれる。C：局所領域にピンホールコリメータの焦点を設定して得た 3D Hoffman ファントムの Tc-99m 画像。従来の画像撮像よりも局所において空間解像度の上昇が確認される。



図③ 複数薬剤投与法の効果

A：複数トレーサ投与時の入力関数と脳内放射能濃度曲線を示す。バックグラウンド画像を推定し、さらに2回目投与後の脳内放射能濃度から機能画像を推定することが可能である。B：I-123 IMPの2回連続投与法にもとづく典型的な安静時とダイアモックス負荷後の局所脳血流量画像。症例aでは軽度血管狭窄を予測し、症例bでは高リスク血管狭窄を予測した。C：迅速 ^{15}O -ガスPET検査への利用。従来1時間以上を要していた一連の検査が、10分間以内のスキャンで可能になった。

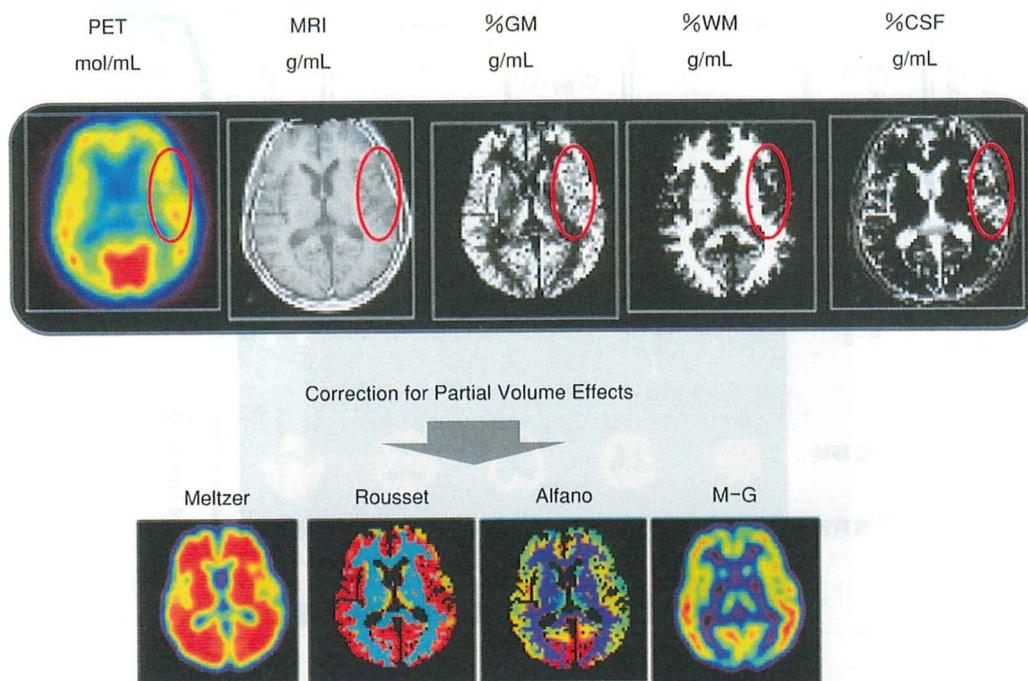


図4 MRI 形態画像の部分容積効果の補正への利用

一般におこなって感度の高いトレーサ計測技術ではあるが、精細な画像を得るにはやはり限界とされてきた。コリメータを工夫することで、原理的には限りなく高い空間解像度を得ることができるが、実際には空間解像度を犠牲にして現実的な感度を確保してきたのがこれまでの現況である。しかし近年になって、コリメータ開口による解像度劣化を補償するような立体的な画像再構成が試みられるようになり (図2A, B), これは空間解像度の向上だけでなく統計ノイズの抑制の効果を有することが明らかになり注目されている。視野全体の計測データを局所の画像再構成に組み入れられることの効果であると理解できる。空間解像度と画質の両方が同時に改善できることの意義は、実際の臨床診断ではきわめて重要である。多くの応用領域に貢献することが期待される。

実験小動物の SPECT イメージングではピンホールコリメータを使って高い空間解像度が実現でき、また従来から問題とされた空間解像度の不均一さは撮像軌道の工夫⁶⁾や、複数ホールコリメータの利用によってほぼ解決した。さらに、ヒトなど大きな対象においてもトランケーションによるアーチファクトを回避する理論が開発され、局所を高解像度撮像できることが示された (図2C), 更なる技術整備によって実用化が待たれる。

3 動態解析の進歩

核医学の動態解析における課題の一つは、動的な機能変化の検出であろう。従来から、核医学イメージングでは1回の放射性薬投与に対してひとつの機能をみるに限られていたが、図3Aに示すように複数投与した動態解析において残存薬剤の影響を動態に組み込む理論が提案された⁷⁾⁸⁾。また、PET や SPECT で撮像した画像は、検査中における平均ではなく過渡的な重みを有すること⁹⁾¹⁰⁾を応用して、検査中の組織血流量やシナプス間隙の内因性神経伝達物質の濃度の時間変化の画像化が試みられている。また、脳賦活によるドーパミンリリース変化のタイミングをとらえる試みもなされ、この遅れがある種の疾患の本質であるとしている¹¹⁾¹²⁾。図3Bには SPECT 検査中に I-123 標識 iodoamphetamine (IMP) を2回投与し、安静時と血管拡張薬 (ダイアモックス) 投与による血管反応性の検査結果の例を示す。明らかに脳虚血の程度や脳梗塞発症のリスクを診断できるとして期待されている。また図3Cには、短時間の間に¹⁵O-標識酸素ガスと¹⁵O-標識水を連続投与し、従来1時間以上要していた検査が全体で6~9分間のPET撮像のみから局所脳血流量 (CBF), 局所脳酸素代謝量 (CMRO₂), 酸

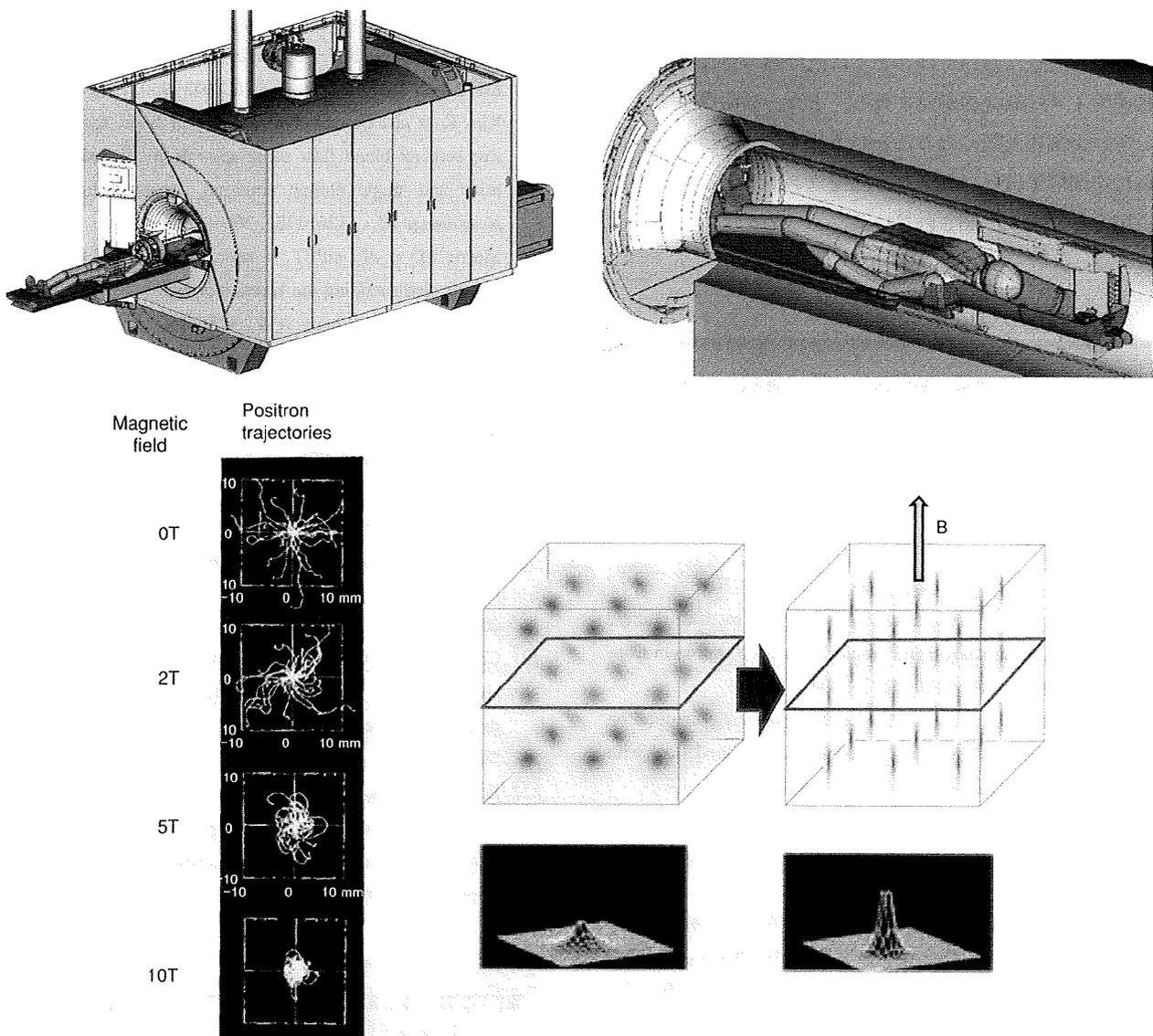


図5 MRIとPETの一体化

上段：ドイツで開発中の9.4テスラ全身MRI装置と高性能PET装置の一体化のシェーマ。
下段：高磁場中でPET撮像をおこなうとポジトロン飛程が減少する、これは空間解像度というよりも画像コントラストの向上に貢献するとされる。

素摂取率 (OEF)、局所脳血流量 (CBV) の画像を計算した例を示す。これを脳虚血の重症度診断に貢献する種々の脳神経イメージングにおいてこのような撮像法の応用が可能であり、これは生体機能の調節機能の解明に貢献すると考えられる。

4 マルチモダリティイメージング

核医学画像とMRIなどの形態画像との融合処理は、多くの自動化プログラムが開発され、脳委縮の評価や部分

容積効果の補正などに应用されている(図4)。また、CT/PETやCT/SPECT一体型装置につづいて、MRI/PET一体化装置の実用化が進んでいる。図5Aには、ドイツ国ユーリッヒ研究所で開発中の9.4テスラ全身MRIへの高解像度・高感度PET組み込みのシェーマを示す。MRI装置の外に磁気シールドを設置し、さらに外側のRFシールドとの間に血液分析システム一式を設置するなど、きわめて大がかりなシステムである。最新のPET動態解析手法を駆使することで、fMRIや神経連絡イメージングと同時にPET受容体賦活検査や、MRS、

PET 代謝イメージングなど多くの撮像が試みられる。このような検査においては、とくに上で述べたような複数核医学イメージングが望まれる。また、高磁場中ではポジトロン飛程が短くなることが予測され(図5B)¹³⁾、これは空間解像度というよりも画像コントラストの向上に貢献することが予測されている。

おわりに

PET, SPECT 機器, 動態解析技術の現状と将来への期待について述べた。撮像や画像解析にかかる地道な技術整備が必要であり、この分野における物理工学研究者の活躍を期待したい。

●文献●

- 1) Hapdey S *et al* : Quantification in SPECT : myth or reality? A multicentric study. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* **5** : 3170-3173, 2004
- 2) Iida 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
- 3) Fujita M *et al* : Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease. *Ann Neurol* **59** : 174-177, 2006
- 4) Fujita M *et al* : Effect of scatter correction on the compartmental measurement of striatal and extrastriatal dopamine D₂ receptors using [¹²³I] epidepride SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **31** : 644-654, 2004
- 5) Kim KM *et al* : Contribution of scatter and attenuation compensation to SPECT images of nonuniformly distributed brain activities. *J Nucl Med* **44** : 512-519, 2003
- 6) Zeniya T *et al* : A new reconstruction strategy for image improvement in pinhole SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **31** : 1166-1172, 2004
- 7) Nishizawa S *et al* : Validation of the dual-table autoradiographic method to quantify two sequential rCBFs in a single SPET session with *N*-isopropyl- [¹²³I] p-iodoamphetamine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **30** : 943-950, 2003
- 8) Kim K *et al* : Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose ¹²³I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage* **33** : 1126-1135, 2006
- 9) Morris ED *et al* : ntPET : a new application of PET imaging for characterizing the kinetics of endogenous neurotransmitter release. *Mol Imaging* **4** : 473-489, 2005
- 10) Iida H *et al* : Rapid measurement of cerebral blood flow with positron emission tomography. In : *Exploring the brain functional anatomy with positron tomography*. ed. by Chadwick DJ *et al*, John Wiley & Sons, Chichester, 1991, pp.23-42
- 11) Normandin MD *et al* : Temporal resolution of ntPET using either arterial or reference region-derived plasma input functions. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **1** : 2005-2008, 2006
- 12) Constantinescu CC *et al* : Nonparametric extraction of transient changes in neurotransmitter concentration from dynamic PET data. *IEEE Trans Med Imaging* **26** : 359-373, 2007
- 13) Iida H *et al* : A simulation study of a method to reduce positron annihilation spread distributions using a strong magnetic field in positron emission tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* **33** : 597-600, 1986

いいた・ひでひろ

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 放射線医学部部長

1956年、京都府宮津市生まれ。

1979年、筑波大学第一学群自然科学類卒業。1984年、同大学院博士課程物理学研究科(原子核物理実験)修了(理学博士)、秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部。1998年、東北大学医学部医学研究科(医学博士)。1999年より現職。専門は、核医学物理、画像処理、トレーサ解析。研究テーマは、PET、SPECTの方法論。趣味は、音楽、料理。

* 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_i 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} 網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, s 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 は検出器と線源との間の距離である. 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,

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

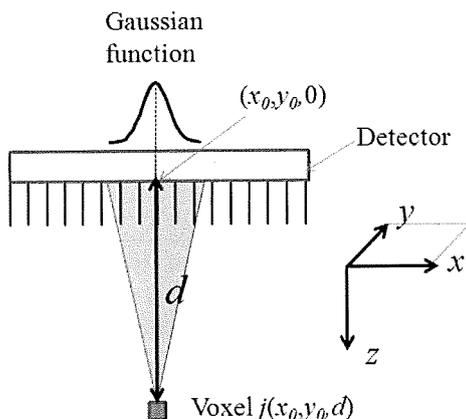


Fig. 1 Collimator-detector response function (CDRF).

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。

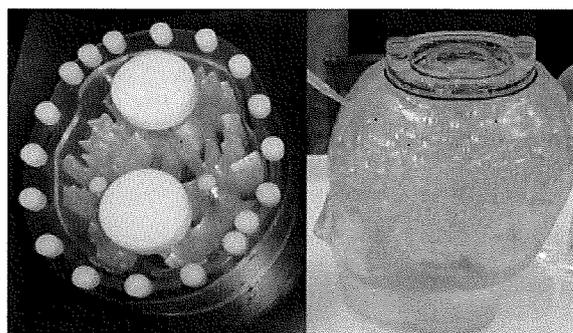


Fig. 2 Photographs of 2D brain phantom (left) and 3D brain phantom (right).

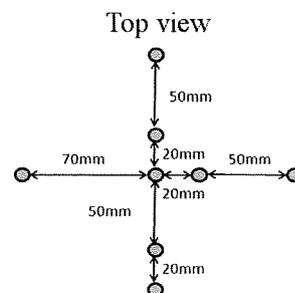


Fig. 3 Design of multi-line sources phantom.

(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 次元的に、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

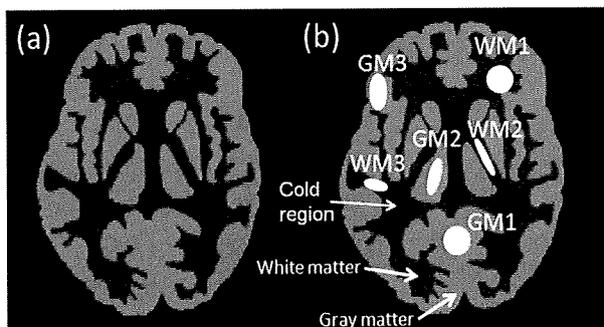


Fig. 4 Digital image of 2D brain phantom (a) and ROIs set on it (b). Radioactive ratio of gray-to-white matter in the 2D brain phantom was designed to 4:1.

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 / 無しで、コリメータ開口補正無しと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

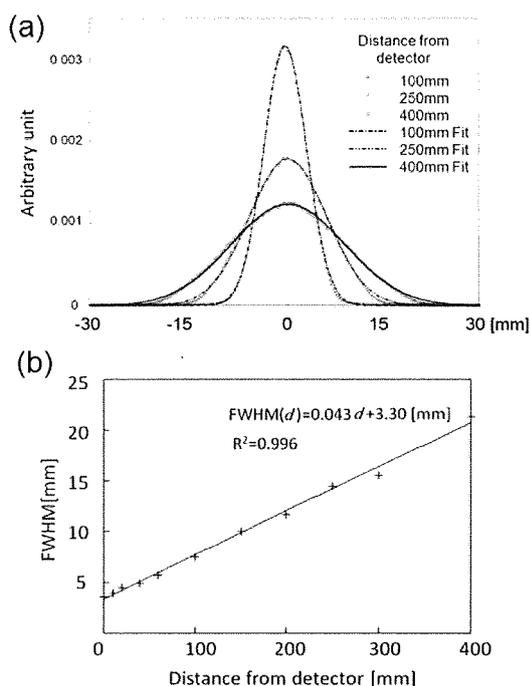


Fig. 5 Collimator response function for Toshiba GCA7200-A with LEHR collimator and ^{99m}Tc. (a) Full width at half maximum as a function of distance from the detector. (b) Collimator response functions at the locations 100 mm, 250 mm and 400 mm distant from detector.

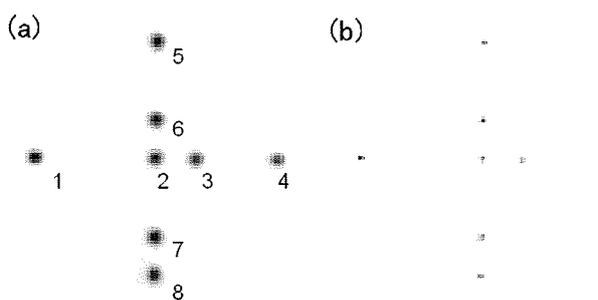


Fig. 6 Reconstructed images of multi-line sources phantom. (a) without CDRC, (b) with CDRC.

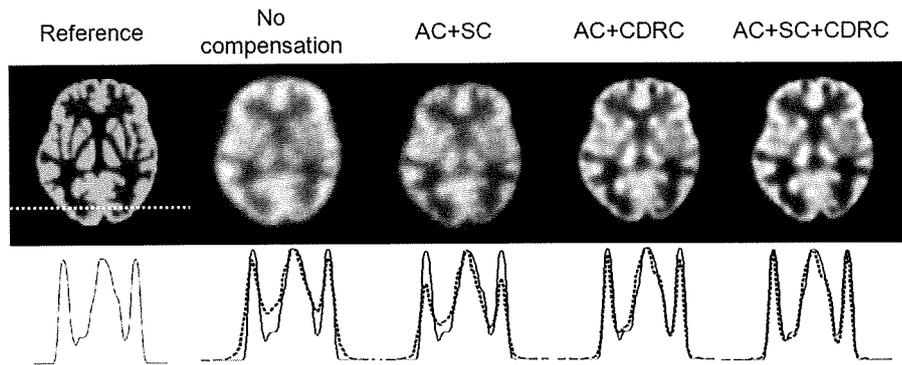
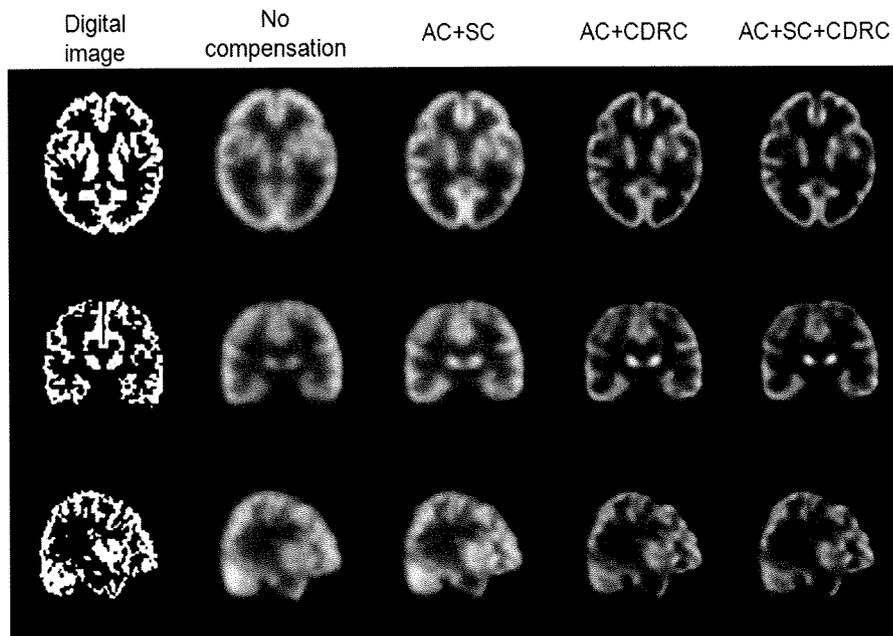
No. of source	Without CDRC	With CDRC
1	8.6	3.2
2	9.1	3.8
3	8.8	3.5
4	8.7	3.3
5	8.4	3.3
6	8.8	3.7
7	9.0	3.5
8	8.7	3.3
	8.8 ± 0.2	3.5 ± 0.2

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

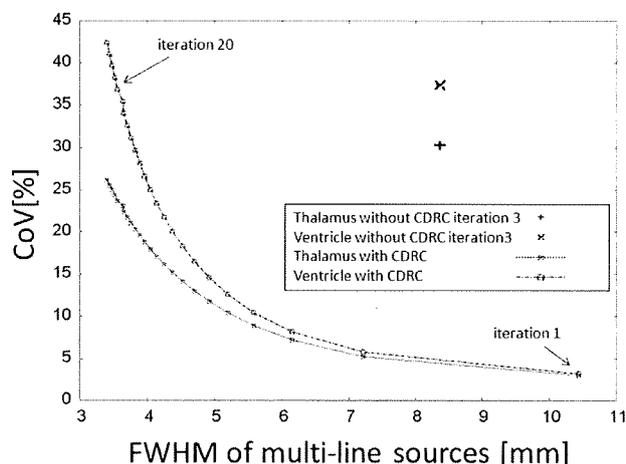


Fig. 9 CoV as a function of spatial resolution in the reconstruction with/without CDRC. The CoV and the FWHM of line source are indices of noise and spatial resolution, respectively. The CoVs in thalamus and ventricle regions on CoV images of 3D brain phantom and the FWHMs of line source images reconstructed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

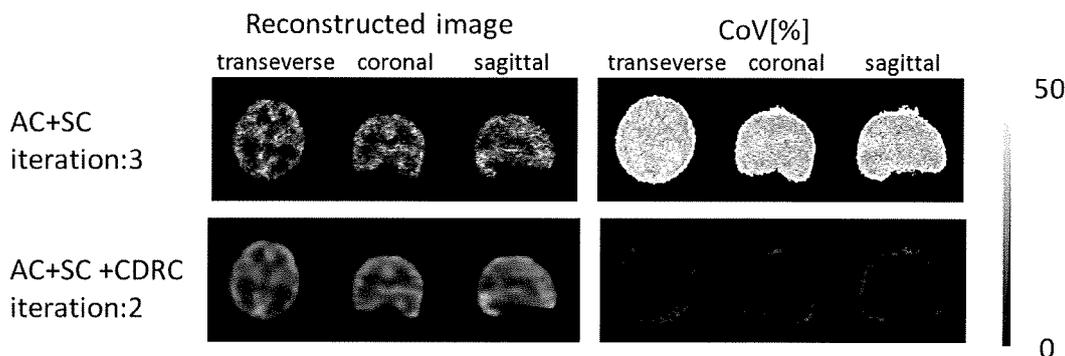


Fig. 10 Comparison of noise indices in the 3D brain phantom images reconstructed with/without CDRC. (left) Reconstructed images of first frame. (right) CoV images.

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、 coronal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] Kadrmaz 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] Muehllehner 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