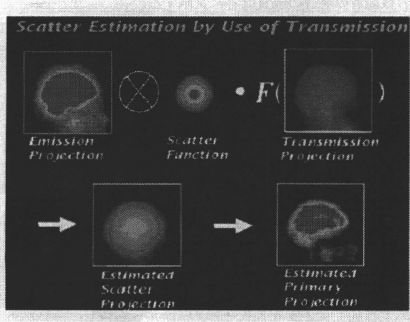
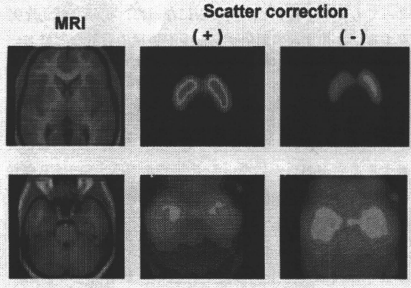
PETに勝る重要な特長である．SPECTを使った多施設臨床研究は困難とされてきたが[1]，実際に，近年の我々が行った多施設研究でも，施設を超えた画像の蓄積や大規模臨床研究における集約解析の妥当性が支持された．またSPECTの定量精度の向上によって，高度な動態解析（コンパートメントモデル解析）が可能になったことも重要である．特に散乱線は画像のコントラストを低下させていたが，図1Aにみるようにこれが良く改善されたことで，脳神経受容体の結合能の定量評価[2-4]（図1B）や，一回の撮像で安静時と負荷時の測定による血管反応性の診断などが可能になった．

SPECTのPETと比べた最大の欠点は感度が低いことである（PETと比べておよそ10^{-3}）．放射線計測の一般に行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．コリメータの工夫することで，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，現実的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今までの現実である．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．すなわち立体的な画素情報を得るために，従来の画像再構成では極薄いスライスデータのみが利用されたが，新しい再構成理論では検出器全体の情報が反映されるために統計的なパワーが大きく上昇する．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極めて重要である．多くの応用領域に貢献することが期待

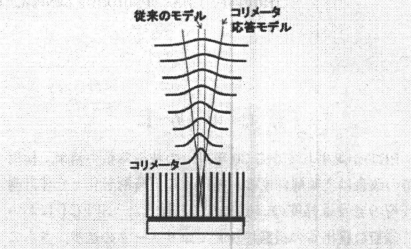


A

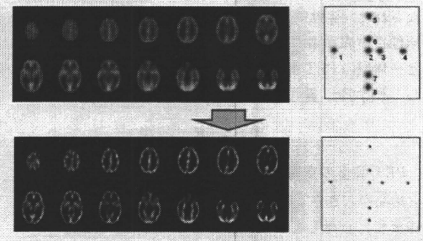


B

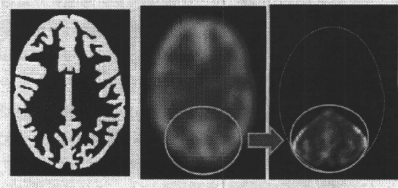
図1　定量的SPECT画像再構成における散乱線補正の効果．（A）散乱線補正法の例．吸収減弱プロジェクションを利用した方法はノイズの高揚がなく良好な画像を提示する．（B）I-123標識epidepridoの結合能画像における散乱線補正の効果．散乱線補正は画像のコントラストを上昇させ，定量解析には不可欠である．



A



B



C

図2　SPECT画像再構成における空間解像度の補正．（A）コリメータ開口に基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-99 m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．

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[5]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）．さらなる技術整備によって実用化が待たれる．

4. 動態解析の進歩

核医学の動態解析における課題のひとつは，動的な機能変化の検出である．従来から一回の検査ではひとつの機能情報が得られるのみで，負荷に対する変化や，状況変化させた際の機能画像の定量化はひとつに限られていた．一方，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[6, 7]．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[8, 9]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[10, 11]．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（Diamox）投与による血管反応性の検査結果の例を示す．また図 3C には，短時間の間に ^{15}O-標識酸素ガスと ^{15}O-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（$CMRO_2$），酸素摂取率（OEF），局所脳血液量（CBV）の画像を計算した例を示す．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．

5. 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応用されている（図 4）．また，CT/PET や CT/SPECT 一体型装置に続いて，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 9.7 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，極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情報から病態研究が試みられる．このような検査においては，特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）[12]，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．実際に，シンチレーション結晶から磁場外の光電子増倍管まで長いライトガイドを装着したり，光

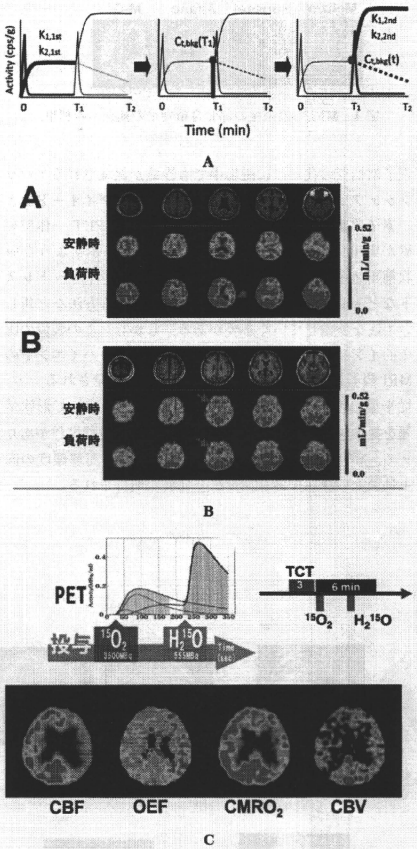


図 3　複数薬剤投与法の効果．（A）複数トレーサ投与時の入力関数と脳内放射能濃度曲線を示す．バックグランド画像を推定し，さらに 2 回目投与後の脳内放射能濃度から機能画像を推定することが可能である．（B）I-123 IMP の 2 回連続投与法に基づく典型的な安静時と Diamox 負荷後の局所脳血流量画像．症例 A では軽度血管狭窄を予測し，症例 B では高リスク血管狭窄を予測した．（C）迅速 ^{15}O-ガス PET 検査への利用．従来 1 時間以上を要していた一連の検査が，10 分間以内のスキャンで可能になった．

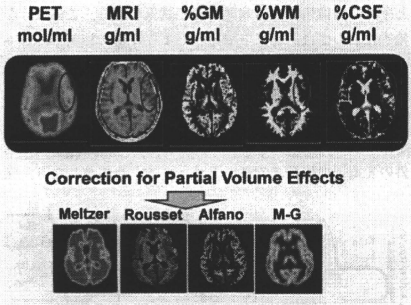
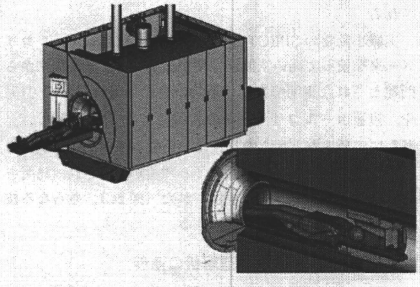
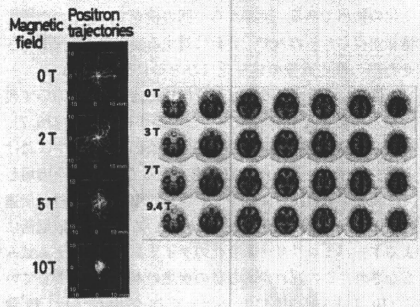


図4　MRI形態画像の部分容積効果の補正への利用.

電子増倍管の代わりに磁場中でも性能が保証されるアバランシェフォトダイオードやシリコンフォトダイオードなどの素子に置き換えることで，具体的なMR-PET一体型装置が実用化されている．現実には，図6に示すような吸収補正スキャンを行うだけでも，RFコイルやヘッドレストなどMRIで撮像できない構造を推定する方法など新しい手法を整備していく必要がある．しかし，この装置の臨床的インパクトは相当大きいと予想される．ハイエンドのMRI装置にPETを装着するシステムが開発される一方，従来型のPETにローコストMRI装置を付加して形態情報を提供するような装置など，いくつかの設計思想がありえる．いずれにせよ，PET計測における時間解像度の向上は至上の課題であり，今後の発展が期待される．



A



B

図5　MRIとPETの一体化．(A) ドイツで開発中の9.4 T全身MRI装置と高性能PET装置の一体化のシェーマ．(B) 高磁場中でPET撮像を行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．過去に行われたモンテカルロシミュレーションだけでなく3D脳ファントムを使った検討（I-120を利用）でもその効果が実証されつつある．

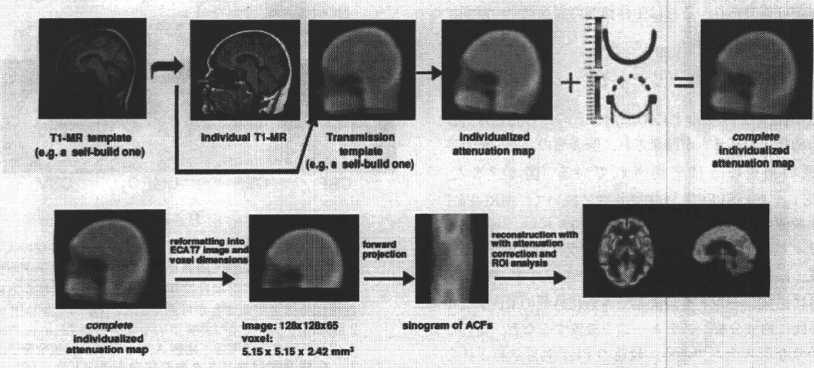


図6　MRI-PET一体型装置におけるMRIデータを使った吸収補正法の一例．予めデータベース化したトランスミッションデータを，MRI撮像データをもとに個々の症例に非線形に一致させる．これにヘッドレストやRFコイルなどの吸収を発生させる構造を付加させる．

6. 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, Soret M, Ferrer L, Koulibaly PM, Henriques J, Bardiès M, Darcourt J, Gardin I, Buvat I: Quantification in SPECT: myth or reality? A multicentric study. IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. **5** (3): 3170-3173, 2004.
2. Fujita M, Ichise M, Zoghbi SS, Liow JS, Ghose S, Vines DC, Sangare J, Lu JQ, Cropley VL, Iida H, Kim KM, Cohen RM, Bara-Jimenez W, Ravina B, Innis RB: Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease. Ann Neurol. **59** (1): 174-177, 2006.
3. Fujita M, Varrone A, Kim KM, Watabe H, Zoghbi SS, Seneca N, Tipre D, Seibyl JP, Innis RB, Iida H: 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** (5): 644-654, 2004.
4. Kim KM, Varrone A, Watabe H, Shidahara M, Fujita M, Innis RB, Iida H: Contribution of scatter and attenuation compensation to SPECT images of nonuniformly distributed brain activities. J Nucl Med. **44** (4): 512-519, 2003.
5. Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kim KM, Teramoto N, Hayashi T, Sohlberg A, Kudo H, Iida H: A new reconstruction strategy for image improvement in pinhole SPECT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. **31** (8): 1166-1172, 2004.
6. Nishizawa S, Iida H, Tsuchida T, Ito H, Konishi J, Yonekura Y: 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** (7): 943-950, 2003.
7. Kim K, Watabe H, Hayashi T, Hayashida K, Katabuchi T, Enomoto N, Ogura T, Shidahara M, Takikawa S, Eberl S, Nakazawa N, Iida H: Quantitative mapping of basal and vasareactive cerebral blood flow using split-dose ^{123}I-Idoamphetamine and single photon emission computed tomography. Neuroimage. **33** (4): 1126-1135, 2006.
8. Morris ED, Yoder KK, Wang C, Normandin MD, Zheng QH, Mock B, Muzic RF, Jr, Froehlich JC: ntPET: a new application of PET imaging for characterizing the kinetics of endogenous neurotransmitter release. Mol Imaging. **4** (4): 473-489, 2005.
9. Iida H, Kanno I, MS, eds. Rapid measurement of cerebral blood flow with positron emission tomography. Exploring the brain functional anatomy with positron tomography, ed. D. J. Chadwick and J. Whelan. 1991, John Wiley & Sons: Chichester. 23-42.
10. Normandin MD, Morris ED: 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.
11. Constantinescu CC, Bouman C, Morris ED: Nonparametric extraction of transient changes in neurotransmitter concentration from dynamic PET data. IEEE Trans Med Imaging. **26** (3): 359-373, 2007.
12. Iida H, Kanno I, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Uemura K: 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.

飯田　秀博（イイダ　ヒデヒロ）

昭和 59 年筑波大学博士課程物理学修了．理博，医博．秋田脳研研究員を経て国立循環器病センター研究所の現職へ．その間英国ハマースミス病院客員研究員，フィンランドトゥルク大学研究員，デンマークコペンハーゲン大学客員教授，奈良先端科技大学院大学客員教授，大阪大学招聘教授を併任．PET，SPECT の技術開発と臨床応用が専門．英文原著 167 編．日本核医学会賞など．

IOP，PMB，ISCBFM の理事，JNM，および EJNMMI の編集委員など．

銭谷　勉（ゼニヤ　ツトム）

平成 5 年山形大学大学院修士課程修了．同年，（株）日立メディコ入社．平成 14 年山形大学大学院博士後期課程修了．博士（工学）．日本学術振興会特別研究員，国立循環器病センター研究所研究員，奈良先端科学技術大学院大学特任准教授を経て，現在，国立循環器病研究センター研究所画像診断医学部先進診断機器開発研究室室長．奈良先端科学技術大学院大学客員准教授，大阪大学招聘准教授を併任．SPECT イメージングの研究開発に従事．日本医用画像工学会論文賞，日本核医学会研究奨励賞，米国核医学会若手研究者賞など受賞．

越野　一博（コシノ　カズヒロ）

1993 年北見工業大学大学院博士後期課程システム工学専攻修了．現在，国立循環器病研究センター研究所画像診断医学部研究員．医用画像処理の研究に従事．

平野　祥之（ヒラノ　ヨシユキ）

2008 年大阪大学理学研究科博士課程修了．博士（理学）．2008 年国立循環器病研究センター画像診断医学部，流動研究員として着任．主に PET や SPECT の定量技術に関する研究に従事．また高解像度 SPECT 装置の開発も行っている．

10. 分子イメージング臨床用 PET 装置

平野祥之・飯田秀博

臨床用 PET（positron emission tomography）は，主として癌の診断に利用されているが，国立循環器病研究センターでは虚血性疾患の診断に用いている。本稿では脳循環代謝測定において，どのように脳血流などの診断パラメータが計算されるかを紹介する。さらに解析で用いられるコンパートメントモデルの基礎を述べた後，国立循環器病研究センターで開発された DARG（dual-tracer autoradiographic）法について紹介する。DARG 法により検査時間が 30 分程度に短縮された。またマルチモダリティとして，すでに臨床応用されている PET/CT と現在開発が進んでいる MR/PET の問題点や有用性について述べる。

はじめに

PET（positron emission tomography）は，陽電子放出核種を標識した薬剤を投与し，その動態を解析することで病態の理解や診断に用いられている。日本で PET は約 300 施設に設置されており，臨床検査や研究に用いられている。臨床用 PET の主要用途は癌検査であるが，国立循環器病研究センターでは虚血性疾患などの診断に用いている。本稿では，PET の原理を述べた後，国立循環器病研究センターにおいて，臨床検査として主に行われている脳循環代謝測定における解析手法を紹介する。さらにマルチモダリティとして，その有用性が示されている PET/CT や，現在開発が進んでいる MR/PET について述べる。

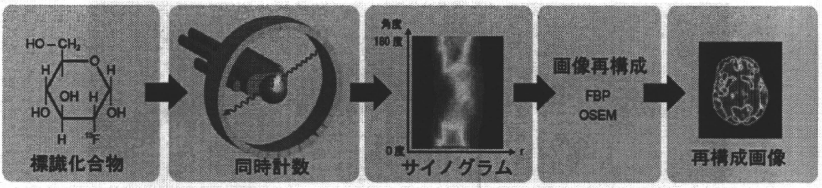
I. PET

PET は，陽電子放出核種が標識された薬剤（トレーサー）を投与し，その動態を解析することで病態の理解や診断に用いられている。すなわち PET で得られる画像は CT や MRI で得られるような形態画像ではなく，その生体分子の分布や機能を画像化した機能画像である。画像が得られるまでのプロセスを述べると，トレーサーから放出される陽電子は近くの電子と反応し（対消滅），2 本のガンマ線（511keV）を互いに 180 度の方向に放出する。それらをリング状に配置されたシンチレータで検出する。同時に検出（同時計数）したという条件を加えることで，多くのノイズを落とすことができる。ここでわかることは 2 ヵ所の検出位置の対角線上のどこかにトレーサーがあるということである。この対角線のことを LOR（line of response）と呼ぶ。よって角度ごと（0～180 度）にこれらを投影し，この投影画像を画像再構成という数学的なプロセスを経ることで画像ができる（図❶）。画像再構成理論としては FBP（filtered back projection）や OSEM（ordered subsets-expectation maximization）などがある。

癌検査の場合，トレーサーが ^{18}F を標識した FDG（フルオロデオキシグルコース）であり，癌細胞は糖代謝が亢進しているため，FDG 集積箇所が癌の場所と考えられる。また，PET で得ら

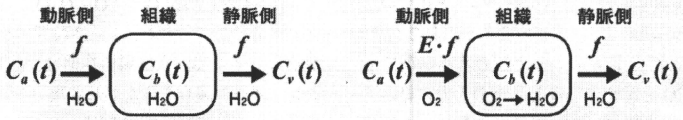
key words
定量測定，DARG 法，コンパートメントモデル，PET/CT，MR/PET，脳循環代謝測定，心筋血流量，モンテカルロシミュレーション，PET の原理

図❶ PET において画像ができるまでの様子



トレーサーから放出される陽電子は近くの電子と反応し（対消滅），2 本のガンマ線（511keV）を互いに 180 度の方向に放出する。それらをリング状に配置されたシンチレータで検出する。ここでわかることは 2 ヵ所の検出位置の対角線上のどこかにトレーサーがあるということである。そして角度ごとにこれらを投影し，投影画像を画像再構成という数学的なプロセスを経ることで画像ができる。

図❷ H_2O，O_2 の動態モデル



A. H_2O の動態モデル　　B. O_2 の動態モデル

H_2O は生体内での挙動が単純で，組織へほぼ 100％取り込まれ，血流量の定量に適している。一方，O_2 は酸素摂取率，血流量に依存して組織に取り込まれ，H_2O に代謝された後，洗い出される。

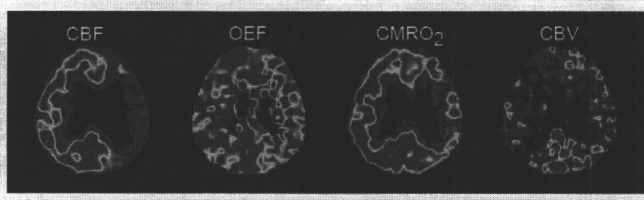
れる関心領域の値は組織放射能濃度［Bq/mL］であり，SUV〔standard uptake value ＝腫瘍や臓器の放射能濃度 /（放射能投与量÷体重）〕という定量値も診断の指標として用いられている。

Ⅱ．臨床検査における脳循環代謝測定

国立循環器病研究センターでは，トレーサーとして ^{15}O を用いて，脳循環代謝量を定量的に測定している。これらの診断結果は，病態把握，血行再建術や血管内治療などの治療法の選択，経過観察に利用されている。脳循環代謝量として，脳血流（CBF : cerebral blood flow），酸素代謝率（$CMRO_2$: cerebral metabolic rate of oxygen），酸素摂取率（OEF : oxygen extraction fraction），脳血液量（CBV : cerebral blood volume）を測定しているが，これらの量はコンパートメントモデルと呼ばれる数学モデルを用いて計算される。ここでコンパートメントモデルによる脳血流の計算方法を簡単に紹介する。脳血流測定に用いられるトレーサーは ^{15}O 標識水（$H_2{}^{15}O$）である。$H_2{}^{15}O$ を静注することもあるが，$C^{15}O_2$ ガスを吸入させ，肺での酵素の働きによって $C^{15}O_2$ は $H_2{}^{15}O$ に変換される。よって $H_2{}^{15}O$ を静注したことと同じになる。$H_2{}^{15}O$ はほぼ 100％脳組織に拡散され，洗い出される。この様子を 1 組織 2 コンパートメントモデルと呼ばれる動態モデルで考える（図❷A）。組織，動脈，静脈の放射能濃度をそれぞれ $C_b(t)$，$C_a(t)$，$C_v(t)$ とする。$C_b(t)$ は PET で得られる画像の関心領域の値から，$C_a(t)$ は入力関数（投与した放射能濃度の時間変化を測定したもの）からわかるが，$C_v(t)$ は知ることができない。そこで脳組織と静脈とのトレーサー濃度は平衡状態にあると仮定し，比例定数を p とすると $C_b(t) = p \cdot C_v(t)$ とかける。よって $C_b(t)$ の時間変化は

$$\frac{dC_b(t)}{dt} = f \cdot C_a(t) - \frac{f}{p} C_b(t) \qquad (1)$$

図❸　脳循環代謝測定による各機能画像



左から脳血流量（CBF），酸素摂取率（OEF），酸素代謝率（$CMRO_2$），脳血液量（CBV）
（グラビア頁参照）

となる。ここでf（mL/g/min）は局所脳血流量（rCBF），pは脳血液分配定数（mL/mL）である。式（1）は，組織中のトレーサー量の時間変化が，組織中に入ってくる量（右辺第一項）と出ていく量（左辺第二項）の差に等しいことを表しており，これはコンパートメントモデルの基本法則でもある。$H_2{}^{15}O$を瞬時に静注し，その入力の経時的変化をPETで測定して血流量を計算する方法はオートラジオグラフィック（ARG法）と呼ばれ，（1）を初期条件t＝0において$C_b(0)=0$で解くと，組織中の放射能濃度は，

$$C_b(t) = f \cdot C_a(t) \otimes e^{-\left(\frac{f}{p}\right)\cdot t} \qquad (2)$$

となる。⊗は畳み込み積分を表す。よってpが既知であれば血流量fが推定できる。式（2）の直観的な解釈を述べると，組織中のトレーサーは時々刻々と$f \cdot C_a(t)$で流入し，同時に$\exp(-f/p \cdot t)$で流出しており，この状態は⊗で表すことができる。流出を$\exp(-f/p \cdot t)$とかけるのは，組織中トレーサー濃度の減少率は$dC_b(t)/dt = f \cdot C_v(t)$でかけるが，仮定$C_b(t) = p \cdot C_v(t)$により$dC_b(t)/dt = (f/p) \cdot C_b(t)$となる。これは変数分離形の微分方程式で，その解は～$\exp(-f/p \cdot t)$となるからである。

このようにトレーサーとして$C^{15}O_2$（実質上$H_2{}^{15}O$）を用いると，脳血流量が求まり，$^{15}O_2$ガスを用いると酸素代謝率，酸素摂取率が計算できる。$^{15}O_2$は血液中のヘモグロビンと結合し，酸素摂取率に応じて脳組織に取り込まれる。さらに脳組織内で代謝され，代謝水として洗い流される（図❷B）。また，$C^{15}O$ガスを用いると，$C^{15}O$はヘモグロビンと強く結合し，全身に分布する。PETで組織放射能量を測定し，動脈血中$C^{15}O$濃度を測定すれば，組織中の血液量が測定できる。このように，$C^{15}O_2$（$H_2{}^{15}O$），$^{15}O_2$，$C^{15}O$の3検査はワンセットとして行われ，1～2時間の検査時間がかかる。そこで国立循環器病研究センターでは，トレーサーの減衰を待たずして次のトレーサーを投与することで時間短縮を図ったdual tracer ARG法（DARG法）を開発した[1)2)]。ある時間に2つのトレーサーがあってもよいということである。よって，式（2）と同様に組織中の放射能濃度は，

$$C_b(t) = f \cdot F_w \otimes e^{-\left(\frac{f}{p}\right)\cdot t} + E \cdot f \cdot F_o \otimes e^{-\left(\frac{f}{p}\right)\cdot t} + V_B \cdot R_{Hct}(1-F_v \cdot E)F_o(t) \qquad (3)$$

と書ける。第一項は組織中の$H_2{}^{15}O$からの寄与，第二項は^{15}Oからの寄与，第三項は血管中の^{15}Oを表している。ここで$F_w(t)$，$F_o(t)$はそれぞれ動脈血中の$H_2{}^{15}O$，$^{15}O_2$の放射能濃度（入力関数），EはOEF，V_BはCBV，R_{Hct}は小血管と大血管のヘマトクリット比，F_Vはeffective venous fractionである。これをそれぞれのPETのスキャン時間で積分すると，

$$\int_w C_b(t)dt = \int_w \left(f \cdot F_w \otimes e^{-\left(\frac{f}{p}\right)\cdot t} + E \cdot f \cdot F_0 \otimes e^{-\left(\frac{f}{p}\right)\cdot t} + V_B \cdot R_{Hct}(1-F_v \cdot E)F_o(t)\right)dt \qquad (4)$$

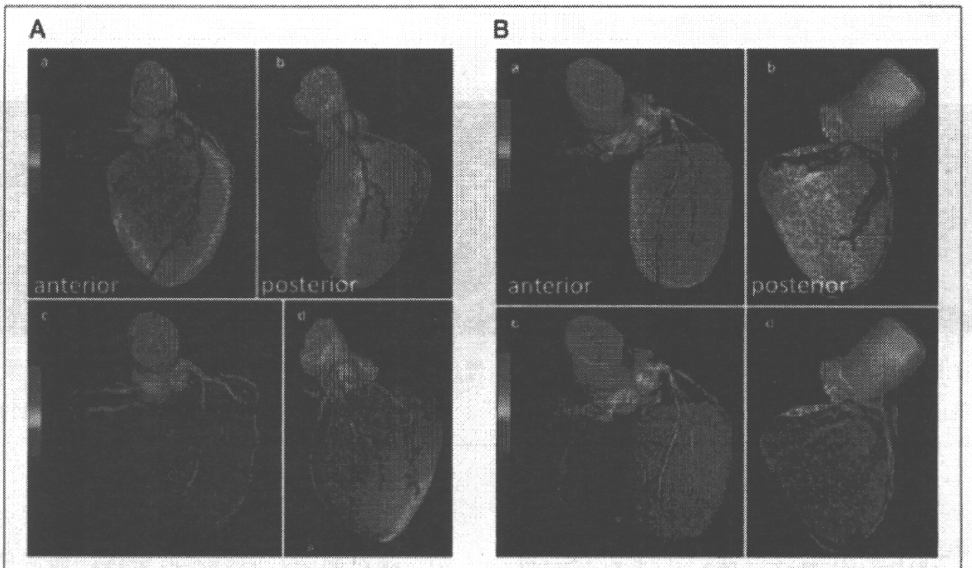
$$\int_o C_b(t)dt = \int_o \left(f \cdot F_w \otimes e^{-\left(\frac{f}{p}\right)\cdot t} + E \cdot f \cdot F_o \otimes e^{-\left(\frac{f}{p}\right)\cdot t} + V_B \cdot R_{Hct}(1-F_v \cdot E)F_o(t)\right)dt \qquad (5)$$

となる。さらに（5）を変形すると，

$$E = \frac{\int_o \left(C_t(t)dt - f \cdot F_w \otimes e^{-\left(\frac{f}{p}\right)\cdot t} - V_B \cdot R_{Hct} \cdot F_o(t)\right)dt}{\int_o \left(E \cdot f \cdot F_o \otimes e^{-\left(\frac{f}{p}\right)\cdot t} - V_B \cdot R_{Hct} \cdot F_v \cdot F_o(t)\right)dt} \qquad (6)$$

となり，これを式（4）に代入すると，

図❹ PET/CT で得られた ^{15}O による心筋血流分布



CT 画像をボリュームレンダリングし，PET 画像をマッピングしたもの[3]。左右とも冠動脈疾患患者の血流分布で，それぞれ a,b（上 2 つ）は相対画像，c,d（下 2 つ）は絶対画像である。正確な定量測定により，感度・特異度の向上が期待できる。（グラビア頁参照）

$$\int_w C_b(t)dt=\int_w\left(f\cdot F_w\otimes e^{-\left(\frac{f}{p}\right)\cdot t}+V_B\cdot R_{Hct}\cdot F_b\right)dt+\int_w\left(f\cdot F_o\otimes e^{-\left(\frac{f}{p}\right)\cdot t}-V_B\cdot R_{Hct}\cdot F_v\cdot F_o(t)\right)dt \times\frac{\int_o\left(C_i(t)dt-f\cdot F_w\otimes e^{-\left(\frac{f}{p}\right)\cdot t}-V_B\cdot R_{Hct}\cdot F_o(t)\right)dt}{\int_o\left(E\cdot f\cdot F_o\otimes e^{-\left(\frac{f}{p}\right)\cdot t}-V_B\cdot R_{Hct}\cdot F_v\cdot F_o(t)\right)dt} \quad (7)$$

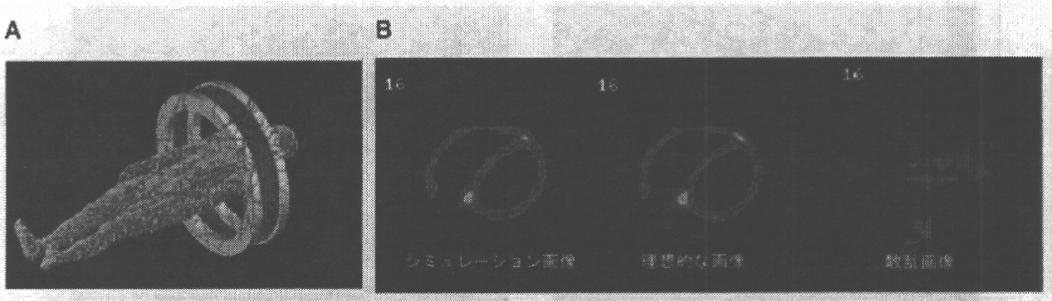
が得られる。これを 2 つのトレーサーを分離した入力関数を用いて，f を参照法（look-up table 法）で推定することができる。さらに式（6）を用いて E（OEF）が計算できる（図❸）。このように国立循環器病研究センターでは，$C^{15}O$ スキャン 6 分，$^{15}O_2$-$H_2{}^{15}O$ 連続スキャン 9 分で，全体として 30 分程度で検査が終了する。この DARG 法に用いられているトレーサーの連続複数投与は，他の臨床および前臨床検査にも応用できる。検査時間の短縮は，患者や実験動物への負担軽減の観点からも望まれる。

ここでは，脳血流代謝測定を例にしてコンパートメントモデルを用いた PET の臨床応用例を紹介した。このコンパートメントは複数あってもよく，コンパートメント間の速度定数が生理学的機能パラメータとなる。このように PET を用いることで，単にトレーサーの分布を知るだけでなく，モデルを工夫することで様々な生理学的機能を評価することができる。

Ⅲ. PET/CT

PET/CT はその名のとおり PET と CT を一体化したもので，明瞭な CT 画像に PET 画像を重ね合わせることで，集積部位の特定が容易になった。これまでもマーカーなどを用いることで異なるモダリティ間の重ね合わせの試みはされているが，やはり同一ベッドで撮像される一体型のほうが重ね合わせのずれは少なく，検査時間の短縮もできる。しかし，PET 画像と CT 画像が完全に一致するわけではなく，秒オーダーの CT 撮像に対して，PET は数分オーダーの撮像時間が必要なため，呼吸や被検者の体動によってずれが生じる。吸収マップに関しては，通常の PET では，$^{68}Ge/^{68}Ga$ のロッドソースによる 10 分程度のトランスミッションスキャンにより吸収マップが作成されるが，PET/CT では CT によって作成されるため，検査時間が短縮される。CT の X 線のエネルギー（40 ～ 100keV）は，511keV に比べて低いが，非線形に外挿することで 511keV の吸収マップが作成できる。しかし，（特に腕を下ろした場合の胸部撮像の場合）CT の視野と PET の視野が異なるため，CT による吸収マップでは補正しきれない

図❺　数値人体モデルを GEANT4 に組み込んだところ（A）とシミュレーションによって得られた心筋画像の例（B）



シミュレーションなので，散乱線を除去したもの（理想的な画像）と散乱線のみで再構成した画像が得られる。　（グラビア頁参照）

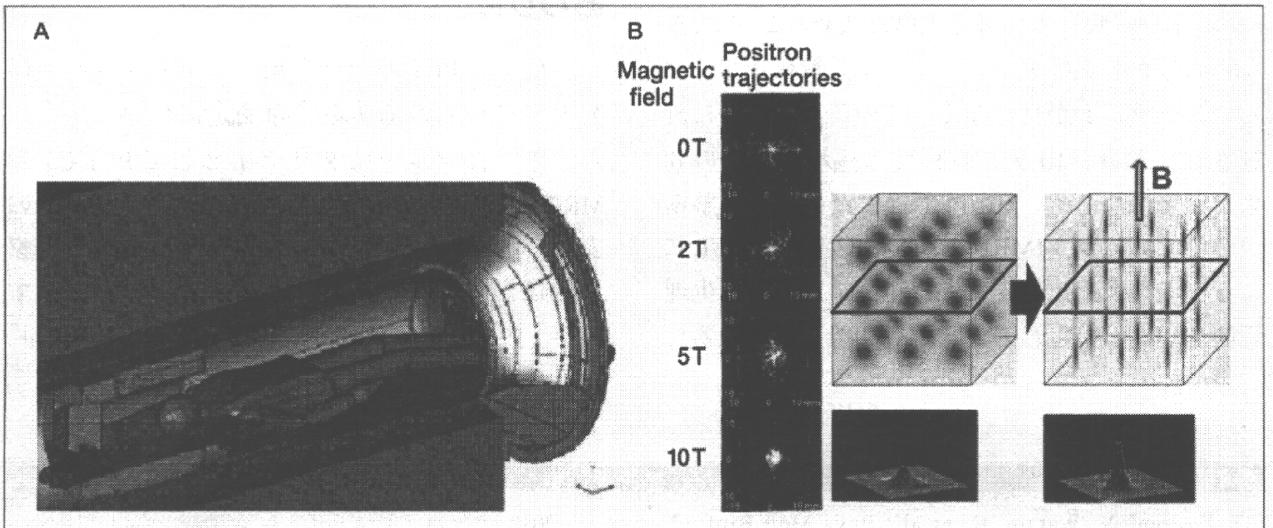
こともある。

PET/CT は 2001 年頃から急速に広まった。日本においても 2003 年には PET/CT の検査数はほぼゼロであったが，2007 年には PET の検査数と並び，2009 年にはほぼ 2 倍になった（日本アイソトープ協会 PET 検査件数に関するアンケート調査報告書のデータから）。今後も TOF（time-of-fright）や DOI（depth-of-interaction）などの技術を導入することで，より高い分解能をもつ PET/CT が開発されるだろう。

図❹に ^{15}O ガスを用いた PET/CT の心筋血流診断画像を示す[3]。これは CT 画像をもとにボリュームレンダリングした 3D 画像に PET の画像をマッピングしたものである。これまでは心筋血流量分布を示すのに，心尖部を中心に円状に心筋を展開したブルズアイ（極座標表示）を用いてきたが，この図は患者にもわかりやすい診断画像といえる。このように PET/CT は癌検査だけでなく，心臓検査においてもその有用性が期待されており，例えば CT によるカルシウムスコアと PET による冠血流予備能の結果を合わせることで，早期冠動脈疾患のリスク評価などがある[4]。

さて，図❹ A は労作性狭心症の患者の心筋血流分布であるが，上 2 つは相対画像で，下 2 つは絶対画像（定量画像）である[3]。相対画像においては前壁に大きな血流欠損がみられるが，絶対画像を見ると，側壁にも欠損が確認でき，下側壁のみ正常だといえる。また，図❹ B の上 2 つも同様に相対画像，下 2 つは絶対画像であるが，相対画像においては下側壁に血流欠損の疑いがあるが，絶対画像においては全体に血流値が落ちていることがわかる。5 ～ 10％の患者がこのように全体的に血流値が落ちているといわれている。このように血流値などを定量することで，感度（患者が病気にかかっている場合に検査結果が陽性になる確率），特異度（患者が病気にかかっていない場合に検査結果が陰性になる確率）の向上が期待できる。しかし，この定量性を妨げる要因の 1 つとして散乱同時計数がある。これは一方あるいは両方のガンマ線が散乱したのち，同時計数され，間違った LOR が得られることである。この散乱線を補正する手法は様々提案されているが，視野外に強い放射能がある場合においても正確に補正できるかは，あまり調べられていない。特に ^{15}O 心筋血流測定の場合，視野外に位置する肝臓の集積が大きく，ある時間には心臓の約 1.5 倍になることもある。国立循環器病研究センター画像診断医学部では，このような場合でも散乱線補正が有効であるか調べるために，非常にリアルな系でモンテカルロシミュレーションを行い，特に視野外起源の放射能による散乱線の影響を調べている。図❺に示すように，情報通信研究機構が開発した数値人体モデル[5]をシミュレーションライブラリー GEANT4 に組み込んで詳細なシミュレーションを行っている。これにより，シミュレーションにおける画像への散乱線の寄与が明確となり，定量値への影響を調べることができる。

図❻ ユーリッヒ研究所における開発中 MR/PET の概念図（文献 6 より）



10 テスラ程度の磁場をかけることで陽電子の飛程が短くなり，画像のコントラストが良くなることを示している[7]。

Ⅳ. MR/PET

PET/CT に続いて，MR/PET の開発が進められている。MR は特に柔組織のコントラストに優れており，放射線の被曝低減からもその臨床応用が期待されている。また，MR 画像を用いた部分容積効果の補正にも使用できる。ヒト用臨床機としては市場に出ていないが，研究用として MRI のボア内側に PET を挿入するタイプ（Siemens BrainPET System）や，数 m 離れたところに PET，MRI がそれぞれ設置され，同一のベッドで移動するタイプ（Philips Gemini TF PET/MR System）がある。しかし MR/PET の場合には，技術的な問題がいくつか挙げられている。

PET に必要な検出器や回路などが磁場を乱したり，反対に MRI に必要な装置（コイルやマグネット）がガンマ線の吸収や散乱に影響を与え，アーチファクトが生じる可能性がある。また PET においてガンマ線の検出は，ガンマ線と相互作用して発光するシンチレータと，そのシンチレーション光を検出する PMT で構成されているが，PMT は磁場の影響を受けやすく，磁場存在下では使用できない。そこで，シンチレーション光を光ファイバーで磁場の影響が少ない場所まで伝送し，PMT を用いるという策が講じられているが，この場合，光ファイバーの接続部などにおける光漏れのため，エネルギー分解能が低下してしまう。よって光センサーとしては，磁場の影響を受けにくく，コンパクトなアバランシェフォトダイオード（APD）や SiPMT（Silicon photomultiplier）の使用が検討されている。他にも，PET における定量測定には動脈採血などが必要であるが，これらにも磁場対策が必要である。

さらに，PET を MR のボアに挿入するタイプの場合，^{68}Ge/^{68}Ga のロッドソースによるトランスミッションを行うスペースがない。そこで新たな吸収マップの作成法が提案されている。1 つは，MRI 画像からセグメンテーションを行い，柔組織，空気，骨などに分け，それぞれの吸収係数を与えて作成するというものである。もう 1 つは MR からテンプレート画像を作成し，それを基にして個人の吸収マップを作る方法がある[6]。図❻は開発中のユーリッヒ研究所（ドイツ）にある 9.4 テスラ全身用 MR/PET の概念図である。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情報から病態研究が試みられる。さらに，このような高い磁場をかけることで画像のコントラストが向上することが期待きる。トレーサーから放出される陽電子は，組織内で数 mm 程度移動してから対消滅が起きる。よって，たとえ PET

が究極の分解能をもったとしてもこの飛程があるため，トレーサーの位置を正確に決めることはできない。しかし磁場をかけることで，飛程が短くなりコントラストが良くなる。このことはすでに計算されており，10テスラ程度の磁場で，この効果が顕著になる[7]。MR/PETはまだ技術的な整備が必要であるが，fMRIによる機能画像とPETによる機能画像を比較することで，より多くの生理学的な知見が得られることでも期待されている。

おわりに

本稿ではPETの原理を述べ，国立循環器病研究センターでの脳循環代謝測定について紹介した。さらにマルチモダリティとしてPET/CTやMR/PETの現在の状況を簡単に述べた。文献8の表現を借りると，Nuclear Medicineはその不明瞭な画像から"Unclear" Medicineと言われたりするが，PET/CTやMR/PETの出現で"New-Clear" Medicineと呼ばれるであろう。

参考文献

1) Kudomi N, Watabe H, et al : Phys Med Biol 52, 1893-1908, 2007.
2) Kudomi N, Hayashi T, et al : J Cereb Blood Flow Metab, 1-16, 2005.
3) Knuuti J, Kajander S, et al : J Nucl Cardiol 16, 497-506, 2009.
4) Schwaiger M, Ziegler SI, et al : Eur J Radiol 73, 494-503, 2010.
5) Nagaoka T, et al : Phys Med Biol 49, 1-15, 2004.
6) Herzog H, Pietrzyk U, et al : Neuroimage 49, 2072-2082, 2010.
7) Iida H, Kanno I, et al : IEEE Trans Nucl Sci 33, 597-600, 1986.
8) Lonsdale MN, Beyer T : Eur J Radiol 73, 452-460, 2010.

平野祥之

2008年　大阪大学理学研究科博士課程修了，博士（理学）

2008年　国立循環器病研究センター画像診断医学部流動研究員

主にPETやSPECTの定量技術に関する研究に従事。また高解像度SPECT装置の開発も行っている。

＊研究論文＊

コンピュータオブザーバを用いた Anatomical-MAP 画像再構成法の病変検出能評価

小林 哲哉[*1] 工藤 博幸[*1]

要 旨

本研究では，放射型 CT における形態情報を利用した Anatomical-MAP 画像再構成法の病変検出能を，コンピュータオブザーバと呼ばれる数値計算による観測者モデルを用いて評価する．病変検出のタスクに対する従来の Anatomical-MAP 法の問題点は，形態情報として利用する CT／MR 画像に写っていない病変のコントラストを保存したまま，滑らかな濃度変化をもつ背景の雑音を抑制する効果がないことである．これに対して，筆者らは放射能分布画像を滑らかな背景画像と疎なスポット画像の和として表現する Spots-on-smooth モデルに基づく Anatomical-MAP 再構成法（SOS-MAP）を提案し [8, 9]，病変のコントラストを保存したまま背景の雑音を抑制することを可能にした．本論文では，これまで明らかでなかった SOS-MAP 法の病変検出能をコンピュータオブザーバによって評価し，従来手法と比較して優れた病変検出能をもつことを示す．

キーワード：放射型 CT，画像再構成，形態情報，病変検出，コンピュータオブザーバ
Med Imag Tech **28**(4): 214-222, 2010

1. はじめに

PET や SPECT などの放射型 CT（Emission CT, ECT）では最尤推定（Maximum Likelihood, ML）に基づく統計的画像再構成法［1, 2］の導入により画質が改善した．しかし，ここでの画質改善とはフィルタ補正逆投影法などの解析的手法と比較した場合の相対的なものであり，空間分解能や信号対雑音比などの絶対的な画像性能は依然として低い．そこで，さらなる画質改善を目的に，ML の自然な拡張として最大事後確率推定（Maximum A *Posteriori*; MAP）に基づく画像再構成［2 - 4］が古くから研究されてきた．MAP 再構成とは，対象画像が普遍的にもつ性質（先験情報）を事前確率として定式化し，ベイズの定理から得られる事後確率の最大化解として画像を得る手法である．既存の MAP 再構成法の多くは，統計雑音を抑制するために，対象画像の局所的な濃度変化が小さいことを先験情報として利用している．ただし，この手法には濃度変化の大きなエッジを保存できない欠点がある．この欠点を補うため Anatomical-MAP（A-MAP）再構成［5, 6］と呼ばれる手法が提案された．A-MAP 法は ECT 画像に現れる機能的な境界と生体内の解剖学的境界がほぼ一致すると仮定し，同一対象の高分解能な形態画像（CT/ MR）がもつ境界情報を事前確率に反映させてエッジ保存性を高める手法である．しかし，腫瘍などの機能的な異常は形態画像に写らない場合が多く，病変検出を目的とした撮影において従来の A-MAP 法を利用する効果は非常に小さいとされている［7］．

これに対して，筆者らは腫瘍などのスポット状の異常集積の検出に特化した巧妙な MAP 再構成法を提案した［8, 9］．本手法では放射能分布画像 **x** を，正常部位を表す背景画像 **b** と病変を表すスポット画像 **s** の和 **b**＋**s** として表現する Spots-on-smooth（SOS）モデル［10］に基づき（**Fig. 1**），背景画像とスポット画像を独立な画像として分離して再構成する．本論文ではこの手法を SOS-MAP 法と呼ぶ．SOS-MAP 法の特徴は，背景画像は滑らかで，スポット画像は疎（スパース）である（ほとんどの画素値がゼロである）という仮定を設け，その先験情報を MAP 再構成に組み込むことで正常画像と病変画像を高精度に推定しようとする点にある．また，SOS-MAP 法

*1 筑波大学大学院システム情報工学研究科コンピュータサイエンス専攻〔〒305-8573 つくば市天王台 1-1-1〕
e-mail: kobayashi@imagelab.cs.tsukuba.ac.jp
投稿受付：2010 年 5 月 14 日
最終稿受付：2010 年 8 月 24 日
採用決定日：2010 年 8 月 25 日

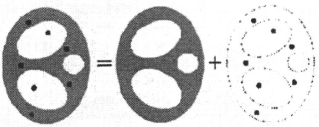


Fig. 1 Spots-on-smooth image model[10].

は病変部位を含まない背景画像の推定に形態情報を利用するため，従来の A-MAP 法と異なり，形態画像に写っていない病変をもつ画像に対しても画質改善効果がある．さらに，SOS-MAP 法は病変候補となるスポット状の異常集積を周囲の正常領域から分離して再構成するため，画像再構成と病変検出を統合する ECT の新しいイメージング概念を示すものである．

筆者らは，先行研究［9］において SOS-MAP 法の物理的な画像性能（コントラスト対雑音特性）を評価し，従来の A-MAP 法に対する優位性を示した．一方で，人間の主観的な判断による病変の検出しやすさ，すなわち病変検出能という観点での画質評価も重要である．そこで，本研究では，コンピュータオブザーバと呼ばれる数値計算による観測者モデルを用いてSOS-MAP 法の病変検出能を評価し，従来の A-MAP 法と性能を比較する．

本論文の構成は以下に示すとおりである．2. では，4. で述べる病変検出能評価実験の準備として，SOS-MAP 法と従来の A-MAP 法について説明する．3. ではコンピュータオブザーバについて説明する．4. ではコンピュータオブザーバを用いた病変検出能評価実験の方法および結果を示す．5. では考察を述べ，6. でまとめとする．

2. Anatomical-MAP 再構成

1) SOS-MAP 法［8, 9］

まず，SOS-MAP 法による画像再構成を定式化する．対象画像を $\mathbf{x} \in \mathrm{R}^N$，背景画像を $\mathbf{b} \in \mathrm{R}^N$，スポット画像を $\mathbf{s} \in \mathrm{R}^N$ で表し，$\mathbf{x} = \mathbf{b} + \mathbf{s}$ とする．また，投影データを $\mathbf{y} \in \mathrm{R}^M$，投影演算を $M \times N$ 行列 $A=\{a_{ij}\}$ で表す．SOS-MAP 法では，以下の最小化問題として画像再構成を定式化する．

$$\begin{aligned} &\text{minimize } F(\mathbf{b},\mathbf{s}) \\ &\text{subject to } \mathbf{b} \geq 0, \mathbf{b}+\mathbf{s} \geq 0 \\ &F(\mathbf{b},\mathbf{s}) = L(\mathbf{b},\mathbf{s}) + \beta_1 U_1(\mathbf{b}) + \beta_2 U_2(\mathbf{s}) + \gamma D(\mathbf{s}) \end{aligned} \tag{1}$$

ここで，$L(\mathbf{b},\mathbf{s})$ は測定データの対数尤度，$U_1(\mathbf{b})$, $U_2(\mathbf{s})$ はおのおの背景画像とスポット画像の平滑化関数，$D(\mathbf{s})$ はスポット画像のスパース性を評価する関数である．β_1, β_2, γ は対応するペナルティ関数の重みパラメータである．対数尤度および 3 つのペナルティ関数は，以下のように定義される．

$$\begin{aligned} L(\mathbf{b},\mathbf{s}) &= \sum_{i=1}^{M} [\underline{y}_i(\mathbf{b}+\mathbf{s}) - y_i \log \underline{y}_i(\mathbf{b}+\mathbf{s})] \\ U_1(\mathbf{b}) &= \sum_{j=1}^{N} (b_j - m_j(\mathbf{b}))^2 / 2 \\ U_2(\mathbf{s}) &= \sum_{j=1}^{N} \sum_{l \in S_j} \varphi(s_j - s_l) / d_{jl} \\ D(\mathbf{s}) &= \sum_{j=1}^{N} l_0(s_j) \end{aligned} \tag{2}$$

ただし，S_j はスポット画像の画素 j の近傍画素集合，d_{jl} は画素 j と画素 l のユークリッド距離である．本研究では，クリークポテンシャル $\varphi(r)$ として，一般的な 2 次ポテンシャル $\varphi(r) = r^2/2$ を用いる．また，式 (2) において $\underline{y}_i(\cdot)$, $m_j(\mathbf{b})$, $l_0(s_j)$ は以下のように定義される．

$$\begin{aligned} \underline{y}_i(\mathbf{x}) &= \sum_{j=1}^{N} a_{ij} x_j \\ m_j(\mathbf{b}) &= \arg\min_{m} \sum_{l \in B_j} w_{jl} |m - b_l| \\ l_0(s_j) &= \lim_{p \to +0} |s_j|^p \quad \text{(L0 norm)} \end{aligned} \tag{3}$$

ここで，$m_j(\mathbf{b})$ は背景画像の画素 j の近傍画素集合 B_j に属する画素値の加重中央値である．w_{jl} は画素対 (j,l) の相関を表す係数であり，今回は CT 画像 $\mu \in \mathrm{R}^N$ を利用して次式により定義する．

$$w_{jl} = \frac{\exp[-(\mu_j - \mu_l)^2/\sigma^2]}{\sum_{k \in B_j} \exp[-(\mu_j - \mu_k)^2/\sigma^2]} \tag{4}$$

ただし，$\sigma > 0$ は CT 画像中のエッジを背景画像にどの程度シャープに再現するかを調節するパラメータである．

次に，式 (1) の最小化問題を解く逐次近似法について説明する．評価関数 $F(\mathbf{b},\mathbf{s})$ は背景画像 $\mathbf{b}$ とスポット画像 $\mathbf{s}$ を変数にもつが，両者を同時に最適化することは困難である．そこで，SOS-MAP 法では交互最小化法を用いる．具体的には，$\mathbf{s}$ を現在の近似解に固定して $\mathbf{b}$ を更新する [Step 1]，$\mathbf{b}$ を現在の近似解に固定して $\mathbf{s}$ を更新する [Step 2]，という 2 ステップからなる計算を交互に繰り返す構造をもつ（**Fig. 2**）．背景画像とスポット画

像の更新ステップ [Step 1], [Step 2] において最小化する関数は，以下のように簡単になる．

$$\begin{aligned}&[\text{Step 1}]\ F_b(\mathbf{b};\underline{\mathbf{s}}) = L(\mathbf{b},\underline{\mathbf{s}}) + \beta_1 U_1(\mathbf{b})\\ &[\text{Step 2}]\ F_s(\mathbf{s};\underline{\mathbf{b}}) = L(\underline{\mathbf{b}},\mathbf{s}) + \beta_2 U_2(\mathbf{s}) + \gamma D(\mathbf{s})\end{aligned} \tag{5}$$

ただし，$\underline{\mathbf{b}}$, $\underline{\mathbf{s}}$ は $\mathbf{b}$, $\mathbf{s}$ の現在の近似解を表す．$F_b(\mathbf{b};\underline{\mathbf{s}})$ の最小化は式 (6)，$F_s(\mathbf{s};\underline{\mathbf{b}})$ の最小化は式 (7) の反復計算により行う．

$$\begin{aligned}&\hat{b}_j^{(k,p)} = b_j^{(k,p)} - \frac{\left(\frac{\partial L}{\partial b_j} + \beta_1 \frac{\partial U_1}{\partial b_j}\right)\Big|_{\mathbf{b}=\mathbf{b}^{(k,p)},\,\mathbf{s}=\underline{\mathbf{s}}}}{\sum_{i=1}^{M} a_{ij} \Big/ \left(b_j^{(k,p)} + \underline{s}_j\right) + 2\beta_1}\\ &b_j^{(k,p+1)} = \max\left(\hat{b}_j^{(k,p)}, \max(0, -\underline{s}_j)\right)\end{aligned} \tag{6}$$

$$\begin{aligned}&\hat{s}_j^{(k,q)} = s_j^{(k,q)} - \frac{\left(\frac{\partial L}{\partial s_j} + \beta_2 \frac{\partial U_2}{\partial s_j}\right)\Big|_{\mathbf{s}=\mathbf{s}^{(k,q)},\,\mathbf{b}=\underline{\mathbf{b}}}}{\sum_{i=1}^{M} a_{ij} \Big/ \left(\underline{b}_j + s_j^{(k,q)}\right)}\\ &t_j = \sum_{i=1}^{M} a_{ij} \Big/ \left[2\gamma\left(\underline{b}_j + s_j^{(k,q)}\right)\right]\\ &s_j^{(k,q+1)} = \begin{cases}\max(\hat{s}_j^{(k,q)}, -\underline{b}_j) & (|\hat{s}_j^{(k,q)}| < \sqrt{1/t_j})\\ 0 & (|\hat{s}_j^{(k,q)}| \geq \sqrt{1/t_j})\end{cases}\end{aligned} \tag{7}$$

ただし，p, q はおのおの [Step 1] と [Step 2] の内部反復回数，k は全体の反復回数である．式 (6),(7) の説明や導出は文献〔9, 10, 15〕を参照されたい．

SOS-MAP 法では，背景画像の近傍画素集合 B_j を，検出するスポット状の異常集積の大きさよりも十分大きく設定し，平滑化関数 $U_1(\mathbf{b})$ の重み β_1 を大きな値に設定することにより，異常集積を意図的に背景画像から除去し，滑らかな濃度変化をもつ背景画像を推定する．一方，背景画像から除去された異常集積は正常領域の値から大きく外れた値であり，スポット画像の L0 ノルム $D(\mathbf{s})$ を評価関数に加えたことから生じる式(7) の閾値処理（外れ値検出）によりスポット画像上に高いコントラストで復元する．これらのことから，SOS- MAP 法では，3 つの正則化パラメータ β_1, β_2, γ の設定が重要である．β_1 は背景画像の平滑化の強さを決めるパラメータ，β_2 はスポット画像の平滑化の強さを決めるパラメータ，γ はスポット画像に病変を検出する際の閾値パラメータである．4. でこれらの正則化パラメータの画質への影響を考察する．

2）従来の A-MAP 法

従来の A-MAP 法では，以下の最小化問題として画像再構成を定式化する．

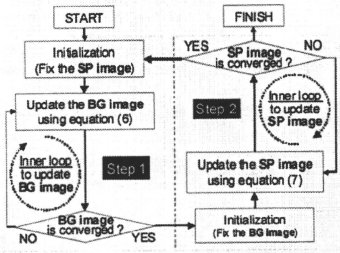


Fig. 2 The flowchart of the SOS-MAP reconstruction method. The abbreviations BG and SP represent background and spot, respectively.

$$\begin{aligned}&\text{minimize}\ \ F(\mathbf{x}) = L(\mathbf{x}) + \beta U(\mathbf{x})\\ &\text{subject to}\ \ \mathbf{x} \geq 0\\ &L(\mathbf{x}) = \sum_{i=1}^{M}\left[\underline{y}_i(\mathbf{x}) - y_i \log \underline{y}_i(\mathbf{x})\right]\\ &U(\mathbf{x}) = \sum_{j=1}^{N}\sum_{l \in N_j} w_{jl}\,\varphi(x_j - x_l)\end{aligned} \tag{8}$$

ただし，$L(\mathbf{x})$ は測定データの対数尤度，$U(\mathbf{x})$ は平滑化関数，β は $U(\mathbf{x})$ の重みを調節するパラメータである．N_j は画素 j の近傍画素集合，w_{jl} は画素対 (j,l) の相関を表す係数であり，今回は式 (4) の w_{jl} と同一とする．本研究では，具体的なポテンシャル関数 $\varphi(r)$ の形として 2 次ポテンシャルと次式のエッジ保存型ポテンシャルを用いる．

$$\varphi(r) = \delta^2\left[|r/\delta| - \log(1 + |r/\delta|)\right] \tag{9}$$

ただし，$\delta > 0$ は定性的には隣接画素間の平滑化を行うか行わないかを決定する閾値である．$F(\mathbf{x})$ の最小化は，以下の反復計算により行う．

$$x_j^{(k+1)} = \left[x_j^{(k)} - \frac{\left(\frac{\partial L}{\partial x_j} + \beta \frac{\partial U}{\partial x_j}\right)\Big|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}^{(k)}}}{\sum_{i=1}^{M} a_{ij} \Big/ x_j^{(k)} + 2\beta}\right]^{+} \tag{10}$$

ただし，$[\cdot]^{+}$ は負の値をゼロに置換する演算，k は反復回数を表す．式 (10) において $\beta = 0$ とすると MLEM 法〔1〕の反復式が得られる．式 (10) の導出は文献〔15〕を参照されたい．

3. コンピュータオブザーバ

病変検出能評価は人間による主観評価実験に基づいて行うことが理想的であるが，さまざまな撮影条件下で主観評価実験を繰り返し行うことは困難な場合が多い．そこで，人間による識

別をモデル化し，数値計算により病変検出能を評価するコンピュータオブザーバ（Computer Observer; COB）という考え方が提案された[12]．COB を用いた病変検出能評価は，一般に病変あり画像群と病変なし画像群の 2 群を仮定する．COB の病変検出能とは，2 つの画像群の空間的な重なりの小ささを 2 群の分離能として数値化したものである．

1）Channelized Hotelling Observer

本論文では，SKE-BKE(Signal known exactly, Background known exactly) という仮定のもとで病変検出能を評価する CHO (Channelized Hotelling Observer) [13] と呼ばれる COB を用いる．まず，SKE-BKE モデルとは，信号の背景成分（病変なし画像）の統計的性質（平均や共分散）が既知であり，さらに信号（病変）の位置も既知であると仮定するモデルである．これは雑音が多い画像を見て，所定の位置に病変が有るか無いかを判断するタスクを想定している．実際の病変検出では信号位置を特定するタスクも同時に行う必要があるが，その場合，評価実験や病変検出能の数学的取扱いが複雑になるため，COB を用いた評価実験の多くが SKE-BKE モデルを採用している．CHO はデータ群の平均と共分散を情報に信号の有無を判断する Hotelling observer の一種である．Channelized とは，画像信号にバンドパスフィルタ（BP フィルタ）を通して得られる帯域信号を直接の観測データとすることを意味している．CHO がもつフィルタリング機構は，人間の視覚システムが周波数応答特性の異なる複数のチャンネルによって物体を認識するという仮説に由来する．CHO の病変検出能指標 d_{CHO} の計算手順を以下に示す．

(a) 同一の測定および再構成条件において生成された病変あり画像と病変なし画像をおのおの P 枚準備する．

(b) 各画像群のすべての画像を N_c 種類の BP フィルタに通して N_c 次元の帯域信号に変換する．病変あり画像，なし画像の帯域信号をおのおの $\mathbf{f}_p^i, \mathbf{f}_a^i\ (i=1,2,\cdots,P)$ とおく．

(c) 各データ群の平均ベクトル $\underline{\mathbf{f}}_p, \underline{\mathbf{f}}_a$ と共分散行列 Σ_p, Σ_a を求める．

(d) 各データ群の全標本に対して，次式で定義される検定統計量 $\lambda_p(i), \lambda_a(i)\ (i=1,2,\cdots,P)$ を計算する．検定統計量は信号に対する観測者の応答を数値化したものである．

$$\lambda_h(i) = (\underline{\mathbf{f}}_p - \underline{\mathbf{f}}_a)\Sigma^{-1}\mathbf{f}_h^i \quad (h = p, a) \tag{11}$$

ここで，行列 Σ は各データ群の共分散行列 Σ_p, Σ_a を平均した行列を表す．

(e) 各群の検定統計量の平均 $\underline{\lambda}_p, \underline{\lambda}_a$ および分散 σ_p^2, σ_a^2 を計算し，次式で定義される病変検出能指標 d_{CHO} を算出する．

$$d_{CHO} = \left|\underline{\lambda}_p - \underline{\lambda}_a\right| \Big/ \sqrt{\tfrac{1}{2}(\sigma_p^2 + \sigma_a^2)} \tag{12}$$

2）周波数応答モデル

周波数応答特性をもつ COB では，Square, Difference-of-Gaussian, Laguerre-Gauss などの周波数応答モデルが用いられる．本研究では，もっとも一般的な Square (SQR) モデル [13] を用いる．SQR モデルに対応する BP フィルタ $h_c(x,y)$ ($c=1,2,\cdots,N_c$) は周波数空間において次式で定義される．

$$H_c(u,v) = \begin{cases} 1 & (\rho_0 2^{c-1} \le \sqrt{u^2+v^2} \le \rho_0 2^c) \\ 0 & (\text{otherwise}) \end{cases} \tag{13}$$

ただし，ρ_0 [pixel^{-1}] はカットオフ周波数である．$H_c(u,v)$ をフーリエ逆変換すると，実空間の BP フィルタ $h_c(x,y)$ が以下のように求められる．

$$h_c(x,y) = \begin{cases} \left[bJ_1(2\pi br) - aJ_1(2\pi ar)\right]/r & (r \ne 0) \\ \pi(b^2 - a^2) & (r = 0) \end{cases} \tag{14}$$

$$(r = \sqrt{x^2+y^2},\ a = \rho_0 2^{c-1},\ b = \rho_0 2^c)$$

ただし，$J_1(x)$ は第 1 種ベッセル関数である．本論文の評価実験で使用した SQR モデルの BP フィルタを **Fig. 3** に示す．

4. 病変検出能評価実験

本研究における病変検出能評価実験の目的は，(1) SOS-MAP 法がもつ正則化パラメータ β_1, β_2, γ の値と病変検出能の関係を調べること，(2) SOS-MAP 法と従来の A-MAP 法の病変検出能の比較，の 2 つである．

1）実験方法

2 次元 PET の画像再構成を想定して，病変検出能評価に用いる 2 つの画像群データを生成した．投影データの生成に用いた数値ファントム [11] およびエッジ情報として再構成に用いた CT 画像を **Fig. 4** に示す．ファントム画像のサイズは 384×384 (1.35 [mm/pixel]) であり，FDG-PET 検査における胸部の放射能分布を模擬している．検

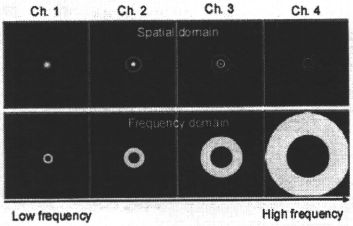


Fig. 3 Spatial and frequency response functions of the square channel model used in this paper (ρ_0=0.03125, N_c = 4).

出対象とする病変は直径 13.5[mm] の 2 つの腫瘍 (Tumor 1, Tumor 2) である．ファントムは同一領域内で滑らかな濃度変化をもち，肺，肺を囲む体幹部，腫瘍の放射能濃度比は約 1:2:3 とした．投影データのサイズは 128×128 (検出器のピン幅 4.05[mm]) である．投影データは物体による γ線光子の吸収を考慮した上で，検出器特性はガウシアン応答モデル（半値幅 6.075[mm]）を用いて計算し，全計数値 1M カウントに相当するポアソン雑音を加えた．吸収補正は投影データ計算時に仮定した γ線吸収を画像再構成の際にシステム行列 A に含めることで行った．再構成画像のサイズは 128×128 (4.05 [mm/pixel]) とし，画像再構成の反復計算終了後に半値幅 6.075[mm]（1.5 画素）のガウシアンフィルタによる平滑化を行った．

SOS-MAP 法と従来の A-MAP 法のすべての再構成パラメータの値を **Table 1** に示す．SOS-MAP 法では β_1, β_2, γ の値をおのおの 4 つ準備し，すべての組み合わせ（64 通り）で再構成を行った．SOS-MAP 法と従来の A-MAP 法において CT 画像のエッジ再現性を調節するパラメータ σ の値が異なるが，それらの値は予備的な実験に基づき決定した．また，形態情報を利用しない場合として，ECT の標準的な再構成法である Post-smoothed ML-EM（100 反復，サブセット数 4）による再構成も行った．病変あり画像と病変なし画像はおのおの 100 枚準備した (P=100)．CHO のチャンネル数は N_c = 4，カットオフ周波数は ρ_0 = 0.03125 [pixel^{-1}] とした．これらの値は文献 [14] で用いられた値である．本実験では，2 つの腫瘍の検出能を個別に評価するため，おのお

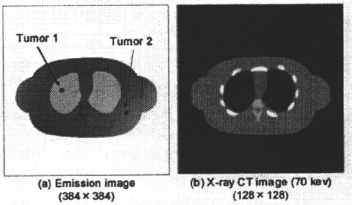


Fig. 4 (a) The emission image used in the simulation study. (b) The X-ray CT image used as edge information in the reconstruction.

Table 1 Parameter settings of the SOS-MAP method and the conventional A-MAP methods with two different potential functions.

SOS-MAP	
β_1	4, 8, 16, 32
β_2 ×0.01	4, 8, 16, 32
γ ×0.001	4, 8, 12, 16
B_j	Circular region of 7 pixels in diameter
S_j	3×3
σ	0.02 [mm^{-1}]
# of local iterations in Step 1	Terminated when $\|\|b^{(k,p+1)} - b^{(k,p)}\|\|_1 / \|\|b^{(k,p)}\|\|_1$ < 0.006 is satisfied.
# of local iterations in Step 2	100
# of global iterations	5

A-MAP with the quadratic potential	
β ×0.01	2^p (p=2,3,…,12)
N_j	3×3
σ	0.04 [mm^{-1}]
# of iterations	100 (4 subsets)

A-MAP with the edge-preserving potential	
β ×0.01	2^p (p=6,7,…,13), $2^{11.5}$, $2^{12.5}$
δ	0.01
N_j	3×3
σ	0.04 [mm^{-1}]
# of iterations	100 (4 subsets)

のの腫瘍を中心とした 63×63 の領域を CHO の入力画像とした．

2）実験結果

まず，各再構成法によって得られた病変あり

画像の1例を **Fig. 5** に示す．表示グレースケールはすべての画像で同一にしてある．次に，SOS-MAP 法による Tumor 1 の病変検出能を γ の値に対してプロットしたグラフを **Fig. 6** に示す．Tumor 2 の病変検出能も **Fig. 6** と同様な傾向を示したので，ここでは割愛する．最後に，腫瘍のコントラストに相当する Tumor-to-Background (T/B) 比に対して病変検出能をプロットしたグラフを **Fig. 7** に示す．ただし，T/B 比は次式で定義される．

$$\text{T/B ratio} = \frac{\left\langle x_j^p(i) \right\rangle_{i\in[1,P],j\in R_s}}{\left\langle x_j^a(i) \right\rangle_{i\in[1,P],j\in R_s}} \tag{15}$$

ここで，$x_j^p(i), x_j^a(i)$ はおのおの病変あり画像と病変なし画像の画素値を表し，j は画素番号，i は各画像群に属するサンプルの番号を表す．R_s は腫瘍を中心とした 3×3 [pixels] の領域である．**Fig. 7** では1つの β_1 の値をもつ SOS-MAP 法に対して同じ線種のグラフが 4 本存在するが，おのおの β_2 の値が異なる場合を表している．具体的には，図中の矢印の方向（T/B 比が減る方向）に β_2 の値が増加する．また，観測データの統計雑音が大きい場合として，全計数値が 0.5M の場合の結果を **Fig. 7**(b) に示す．1M の場合は全計数値に対して約 10%，0.5M の場合は約 15% の統計雑音が含まれており，両設定ともに臨床条件に則した設定となっている．

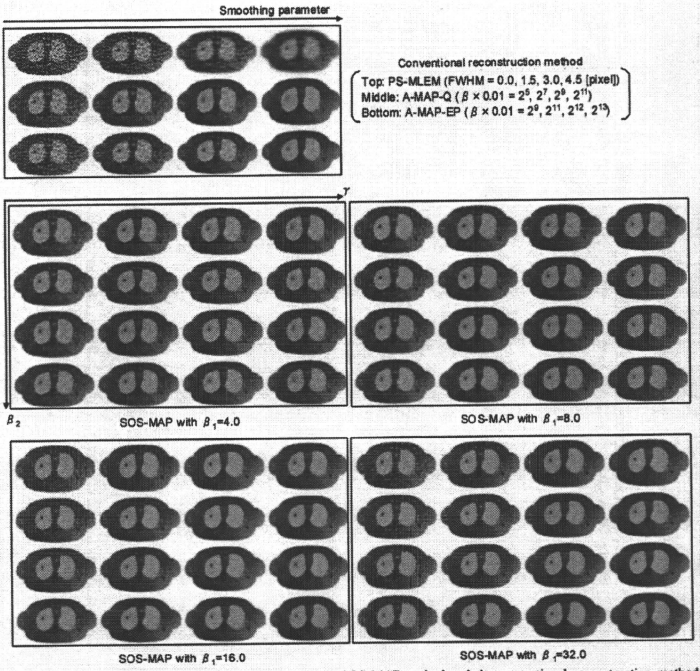


Fig. 5 The reconstructed images of the 1M counts data by the SOS-MAP method and the conventional reconstruction methods with different reconstruction/smoothing parameters. PS-MLEM, A-MAP-Q and A-MAP-EP are short for the post-smoothed MLEM, the A-MAP methods with the quadratic and edge-preserving potential functions, respectively.

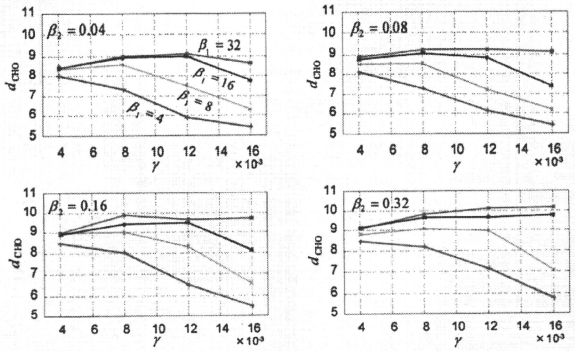


Fig. 6 CHO detectability of the SOS-MAP method with different hyper-parameters (β_1, β_2, γ). The detectability of the tumor 1 in the reconstruction of 1M counts data is shown here.

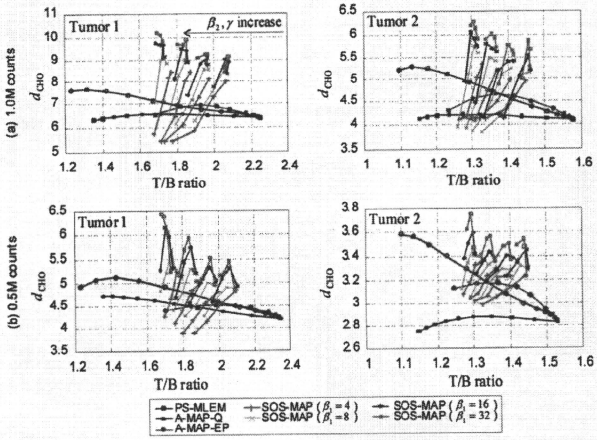


Fig. 7 Plots of CHO detectability versus T/B ratio of all the reconstruction methods in this study.

5. 考 察

まず，SOS-MAP 法の病変検出能について考察する．**Fig. 6** より，SOS-MAP 法の病変検出能は背景画像の滑らかさを決める β_1 の値とスポット検出の閾値を決める γ の値の組み合わせに大きく依存することがわかる．β_1 の値が小さい場合，γ の値が大きくなるにしたがって病変検出能は単調に低下する．これは以下の理由のためである．SOS-MAP 法では β_1 の値が小さすぎると背景画像からスポット領域を十分に除去することができず，背景画像上に中途半端に残ってしまう．その結果，スポット画像の推定は定性的には対象画像 **x** と背景画像 **b** の差分計算であるから，背景画像の精度低下がスポット画像の精度低下を

引き起こす．実際に，**Fig. 5** において β_1=4 と β_1=32 の再構成画像を比較すると，β_1=4 の画像では γ の値が大きくなるにしたがって，腫瘍部位の大きさが小さくなり識別しにくくなっている．この傾向は β_2 の値が小さいときにより顕著にみられる．一方，β_1=32 の画像では，γ の値が大きくなっても腫瘍の大きさやコントラストは比較的保たれており，さらに正常領域が非常に滑らかであるため，腫瘍部位を識別しやすくなってる．**Fig. 6** の 4 つのグラフは上述の傾向を反映している．

次に，SOS-MAP 法と従来の A-MAP 法の病変検出能を比較する．まず，**Fig. 7** において，従来の A-MAP 法では平滑化パラメータである β の値（PS-MLEM 法ではガウシアンフィルタの半値幅）が大きくなると腫瘍のコントラスト（T/B 比）は低下するが，その代わりに統計雑音が抑制され，病変検出能自体は改善されている．ただし，β や半値幅の値がある程度大きくなると腫瘍のコントラスト低下の影響が病変検出に対して支配的になり，病変検出能は低下に転じる．この平滑化パラメータとコントラスト／病変検出能のトレードオフ関係はSOS-MAP法においても同様に観測され，スポット画像の平滑化パラメータである β_2 の値を大きくすると，腫瘍のコントラストが低下して病変検出能は向上するという現象が起きている（**Fig. 7** を参照）．以上の傾向を踏まえて，SOS-MAP 法と従来の A-MAP 法の病変検出能を考察する．まず，SOS-MAP 法と従来の A-MAP 法の病変検出能の優劣はおのおのの再構成パラメータの値によって逆転する．**Fig. 6** が示すように SOS-MAP 法の病変検出能は β_1 の値が大きい場合に安定するので，β_1=16, 32 の SOS-MAP 法を従来手法との比較対象と考える．このとき，**Fig. 7** が示すように SOS-MAP 法は今回検証したパラメータ β_1, β_2, γ の組み合わせの多くにおいて，従来の A-MAP 法や PS-MLEM 法よりも高い病変検出能を実現している．また，T/B 比と病変検出能の両立という観点においても，SOS-MAP 法の性能は従来手法よりも優れていることがわかる．ただし，β_1=16 の場合は β_2 の値が小さくかつ γ の値が大きいと，つまりスポット画像の平滑化が弱く，スポット検出の閾値が大きいと，病変検出能が低下し従来手法の性能を下回ることがある．この現象は Tumor 2 において顕著であるが，これは Tumor 2 のコントラスト（T/B 比）が Tumor 1 よりも低く，検出が本質的に難しいことに起因する．また，**Fig. 7(a)** と (b) の比較から，全計数値が減少すると，SOS-MAP 法と従来手法の病変検出能の差が小さくなることがわかる．これは，SOS-MAP 法が従来手法よりも統計雑音の影響を受けやすいためであり，実際に，全計数値を半減させたことによる検出能の低下率は腫瘍のコントラストや正則化パラメータの設定により若干異なっているが，それらを平均すると従来手法では約 30%，SOS-MAP 法では約 40% であった．

今回の実験結果をまとめると，本実験の測定条件において，SOS-MAP 法の病変検出能は，β_1>16, 0.008<γ< 0.016 というパラメータ値の範囲であれば β_2 の値にかかわらず安定しており，T/B 比や病変の見やすさの視覚評価とのバランスも保たれている．

6. まとめ

本研究では，ECT における Anatomical-MAP 再構成法の病変検出能をコンピュータオブザーバによって評価し，筆者らが提案した SOS-MAP 法が従来の A-MAP 法と比較して優れた病変検出能をもつことを示した．また，SOS-MAP 法の再構成パラメータ β_1, β_2, γ と病変検出能の関係を実験データに基づいて考察し，それらのパラメータの組み合わせが重要であることを示した．この結果は，SOS-MAP 法をうまく動作させるためのパラメータ設定の指標となり，有用な知見であると考えられる．具体的には，以下の 2 つのことが明らかになった．(1) SOS-MAP 法をうまく動作させるには，背景画像の平滑化パラメータ β_1 をスポットが背景に残らないようにある程度大きな値に設定し，スポット画像の閾値パラメータ γ をスポットの誤検出や誤消失が極端に発生しない範囲に設定することが重要である．(2) (1) のように適切にパラメータ設定した SOS-MAP 法の病変検出能は従来の A-MAP 法と比較して優れており，形態画像に写っていない病変についても検出能を改善できる．

謝　辞

本研究の一部は平成 20・21・22 年度科学研究費補助金（特別研究員奨励費，課題番号：208222）の助成を受けた．

文　献

[1] Shepp LA, Vardi Y: Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. IEEE Trans Med Imag **1**: 113-122, 1982

[2] Qi J, Leahy RM: Iterative reconstruction techniques in emission computed tomography. Phys Med Biol **51**: 541-578, 2006

[3] Hebert T, Leahy RM: A generalized EM algorithm for 3-D Bayesian reconstruction from Poisson data using Gibbs priors. IEEE Trans Med Imag **8**: 194-202, 1989

[4] Green PJ: Bayesian reconstruction from emission tomography data using a modified EM algorithm. IEEE Trans Med Imag **9**: 84-93, 1990

[5] Leahy RM, Yan X: Incorporation of anatomical MR data for improved functional imaging with PET. Lect Notes Comput Sci **511**: 105-120, 1991

[6] Gindi G, Lee M, Rangarajan A et al: Bayesian reconstruction of functional images using anatomical information as priors. IEEE Trans Med Imag **12**: 670-680, 1993

[7] Kulkarni K, Khurd P, Hsiao I et al: A channelized Hotelling observer study of lesion detection in SPECT MAP reconstruction using anatomical priors. Phys Med Biol **52**: 3601-3617, 2007

[8] 小林哲哉，工藤博幸：PET/SPECTにおける画像再構成と病変検出の統合．Med Imag Tech **26**: 233-239, 2008

[9] Kobayashi T, Kudo H: Fusion of image reconstruction and lesion detection using a Bayesian framework for PET/SPECT. 2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record: 3617-3624, 2008

[10] Mameuda Y, Kudo H: New anatomical-prior-based image reconstruction method for PET/SPECT. 2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record **6**: 4142-4148, 2007

[11] Segars WP: Development and application of the new dynamic NURBS-based cardiac-torso (NCAT) phantom, Ph.D. Dissertation, The University of North Carolina, 2001

[12] Barrett HH, Yao J, Rolland J et al: Model observers for assessment of image quality. Proc Natl Acad Sci **90**: 9758-9765, 1993

[13] Meyers KJ, Barrett HH: Addition of a channel mechanism to the ideal-observer model. J Opt Soc Am A **4**: 2447-2457, 1987

[14] Wollenweber SD, Tsui BM, Lalush DS et al: Comparison of Hotelling observer models and human observers in defect detection from myocardial SPECT imaging. IEEE Trans Nucl Sci **46**: 2098-2103, 1999

[15] Nuyts J, Bequé D, Dupont P et al: A concave prior penalizing relative differences for maximum-a-posteriori reconstruction in emission tomography. IEEE Tran Nucl Sci **49**: 56-60, 2000

Evaluation of Lesion Detection Capabilities of Anatomically Based MAP Image Reconstruction Methods Using the Computer Observer Model

Tetsuya KOBAYASHI[*1], Hiroyuki KUDO[*1]

[*1] *University of Tsukuba*

This study was conducted to evaluate the lesion detection capabilities of anatomically based maximum a posteriori (MAP) image reconstruction methods in emission computed tomography using the computer observer model. In lesion detection tasks, conventional anatomically based MAP reconstruction methods cannot preserve lesions not present in the anatomical image with high contrast and at the same time suppress noise in the background regions. We previously proposed a new anatomically based MAP reconstruction method called the SOS-MAP method, which is based on the spots-on-smooth image model in which the image is modeled by the sum of the smooth background image and the sparse spot image, and showed that the SOS-MAP method can overcome the above-mentioned drawback of conventional anatomically based MAP methods. However, the lesion detection capabilities of the SOS-MAP method remained to be clarified. In the present study, the computer observer model was used to evaluate the lesion detection capabilities of the SOS-MAP method, and it was found that the SOS-MAP method is superior to conventional anatomically based MAP methods for the detection of lesions.

Key words: Emission computed tomography, Image reconstruction, Anatomical information, Lesion detection, Computer observer

Med Imag Tech **28** (4): 214-222, 2010

小林哲哉（こばやし　てつや）

2006年千葉大・工・情画卒．2008年同大大学院・自然科学・修士課程了．現在，筑波大大学院・システム情報・博士後期課程在学中．日本学術振興会・特別研究員（DC1）．2007年・2008年に日本医用画像工学会大会奨励賞，2008年日本医用画像工学会論文賞を受賞．核医学診断装置のイメージングに関する研究に従事．日本核医学会，日本医学物理学会の各会員．

工藤博幸（くどう　ひろゆき）

1985年東北大・工・通信卒．1990年同大大学院博士課程了．現在，筑波大・システム情報・准教授．1990年電子情報通信学会論文賞，1991年・2001年・2006年日本医用画像工学会論文賞，2006年国際雑誌『Inverse Problems』High Lights受賞．工博．CTとPETを中心とした医用イメージング，画像処理の研究に従事．IEEE，電子情報通信学会の各会員．