

機関番号：16201

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21890171

研究課題名（和文） 迅速PET脳血流・酸素代謝検査における非侵襲化のための非観血法の確立

研究課題名（英文） Non-invasive estimation of input function in ultra-rapid CBF/CMRO₂ measurement

研究代表者

久富 信之（KUDOMI NOBUYUKI）

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：20552045

研究成果の概要（和文）：PET脳酸素代謝検査において、撮像した画像データから入力関数を推定し検査を非侵襲化することを目的とした。本方法ではモデル関数を導入し、水と酸素を短時間投与したPET検査で得た画像データから複数の脳組織曲線を抽出し、これらの脳組織曲線を同時にフィットし入力関数を推定した。脳血流と酸素代謝量を計算し、13%の推定が可能であることが示唆された。また、シミュレーションにより脳血流と酸素代謝量の再現性は10%であることが分かった。以上から本方法により非侵襲検査が可能であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The Purpose of the present study is to develop a non-invasive method for obtaining cerebral blood flow (CBF) and oxygen metabolism (CMRO₂) in rapid PET measurement. In the present approach, a model function was introduced to express a shape and scale of input function, and then tissue response curves for water and oxygen, respectively, was calculated, i. e., model tissue curves were obtained. The model tissue curves were fitted to the measured multiple brain tissue curves and obtained parameters for the model function reconstructed the input functions. In the measured data, the accuracy of CBF and CMRO₂ were 13% using the non-invasive procedure. Also, simulation showed that the accuracy for the present method is around 10%. All these findings supported that the present method would of use for CBF and CMRO₂ PET examination.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,050,000	315,000	1,365,000
2010年度	950,000	285,000	1,235,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：核医学動態解析、医用画像工学、原子核物理学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：脳酸素代謝、脳血流、PET、入力関数、動態解析

1. 研究開始当初の背景

脳梗塞は世界で年間約 800 万人の死因となっている疾患であり、この疾患に対する治療法・治療薬も急速に進歩している。しかし、発症後 3 時間以内の治療が望まれている中で短時間画像診断検査法が確立していない。すなわち具体的な診断法として ^{15}O で標識した水と酸素を投与した PET 検査が CT や MRI 検査を超えた定量脳血流・酸素代謝画像を提供しうる方法であるが、これまでの検査法は 1 時間程度以上を要していた。これに対して本研究代表者らの研究開発により、PET による脳血流および酸素代謝検査の検査時間は 10 分程度と短時間化した、更に数理理論を駆使することで 10 分程度まで検査時間を迅速化することが可能である事が示されている。

この検査法で残っている問題点は侵襲性の高い動脈採血の必要性である。定量脳血流・酸素代謝の画像計算の為には入力関数が必要であるが、入力関数を得るために動脈採血を行い血中放射能濃度を測定する必要がある、そのため検査が侵襲的であるということが問題である。また動脈を確保するためには術者の技量を要すること、この動脈の確保のため検査時間をより長くするという問題もある。そのため、定量評価を可能とする非侵襲的な方法で、すなわち動脈採血を要せずして入力関数を得る方法の開発が望まれている。

2. 研究の目的

本研究では、PET 撮像で得られる脳およびその周辺の血管部分の画像から入力関数を直接推定する方法を開発することを目的とした。また推定した入力関数の有効性の確認のため従来法である動脈採血により入力関数を測定し、これら二通りの方法による入力関数から脳血流および酸素代謝量を測定し比較することを目的とした。

3. 研究の方法

研究代表者がこれまで肝臓血流およびグルコース代謝の定量評価のために開発した (Kudomi et al Eur. J Nucl. Med 36: 683-91 (2009); Kudomi, et al Eur J Nucl Med Mol Imaging Accepted) 方法を適用した。この方法は生理的背景のもとに投与した標識薬剤が全身へ拡散するモデルのもとに関数を構築した (図 1)。

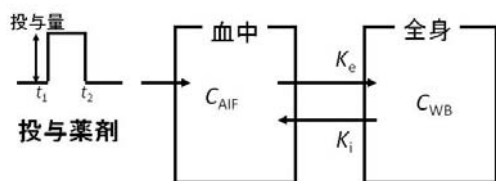


図 1

このモデルでは、標識薬剤は図 1 の左端のように、矩形の形状で時刻 t_1 に投与され、 t_2 に全量の投与が終了することを仮定している、さらに血中にはいった標識薬剤は循環器系を介して全身に K_e の割合で拡散に、また一旦拡散した薬剤は、 K_i の割合で血中に還ってくることを仮定している。

このモデルをもとに構築したモデル関数は次式で与えられる：

$$\begin{aligned}
 C_x(t) &= 0, & (t < t_1) \\
 &= A \left[\frac{1 - \exp(-bt)}{b} \right. \\
 &\quad + \frac{a(1 - \exp(-bt))}{a(1-a)b} \\
 &\quad \left. - \frac{a(\exp(K_E(1-a)(t-t_2)) - \exp(-bt))}{a(1-a)g} \right] \\
 & & (t_1 < t < t_2) \\
 &= A \left[\frac{\exp(-b(t_2-t)) - \exp(-bt)}{b} \right. \\
 &\quad + \frac{a(1 - \exp(-b(t_2-t)))}{a(1-a)b} \\
 &\quad + \frac{a(\exp(K_E b(t_2-t)) - \exp(-b(t_2-t)))}{a(1-a)g} \\
 &\quad + \frac{a(\exp(K_E(1-a)t_2) - \exp(-gt_2 - bt))}{a(1-a)g} \\
 &\quad \left. + \frac{a(-\exp(K_E(1-a)t_1))(\exp(K_E(1-a)t))}{a(1-a)g} \right] \\
 & & (t > t_2)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 a &= K_i / K_E, \\
 b &= K_E + K_i / a, \\
 g &= aK_E + K_i / a, \\
 a &= (a - 1 + K_M / K_E) / 2 \\
 &\quad + \sqrt{a + (a - 1 + K_M / K_E)^2 / 4}
 \end{aligned}$$

但し、 A はモ入力関数のスケールを、 $f=W$, または 0 で W は水、0 は酸素を示す。本研究では水および酸素の各々の成分に対してそれぞれ同じモデル関数を用いた。モデル関数のもとに、水および酸素に対する脳組織カーブ関数を計算した。水に対する組織カーブは：

$$C_i(t) = f \bar{C}_w(t) \exp^{-\frac{t}{T}}$$

但し、 f は血流、 p は分配乗数を示す。酸素に対する組織カーブは：

$$C_i(t) = E f \bar{C}_o(t) \exp^{-\frac{t}{T}}$$

但し、 E は酸素摂取率を示す。

PET 検査で得られた脳組織画像から複数の時系列曲線を抽出し、これらの複数のカーブを同時にフィットして入力関数を推定した。入力関数の推定は健常者 (6 名) および脳血管障害の疑われる患者データ (6 名) から行

った。

画像からの推定および測定によって得られた入力関数を使い、脳血流・酸素代謝量定量画像を計算した。計算した画像から脳皮質領域および白質領域に関心領域上の定量値を取り出し両者で回帰分析法により比較した。

これら実データを基にした有効性の確認に加えて、シミュレーションにより次の2点について本方法の有効性について検討した。すなわち、(1) 画像データ上のノイズに対する再現性：PET で測定される組織曲線は常にノイズを伴う。特に本研究で用いた酸素はPET 検査で使われるアイソトープとしては半減期が2分程度と短く、一回の薬剤投与に対してPET 検査撮像時間は3分程度と短時間となるため、データ上のノイズは比較的大きい。そのため、ノイズに対する評価制度の影響を評価する必要がある。シミュレーションによりこの評価を行った。(2) 本方法では仮定に基づいた入力関数の推定が行われた。具体的には、水を投与した際の脳組織での取り込みと洗い出しの割合を一定と仮定した。この仮定については健常者やいくつかの脳疾患に対して有効性が確認されているが、すべての疾患に対する有効性は未知である。そのため、この仮定から伝播する誤差について検討の必要があったため、この誤差について計算した。

4. 研究成果

推定した入力関数を図2に示す、左側が健常者撮像からの推定、右側は患者撮像からの推定、青色の実線が推定した入力関数、赤色のプロットは測定により得た入力関数を示す。良い一致を示している。

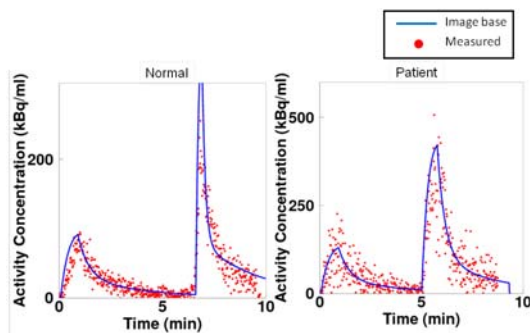


図2

図3(a)に健常者検査データにおける脳血流(CBF) (右) および酸素代謝量(CMRO2) (左) を測定 (横軸) および推定した入力関数 (縦軸) で計算した比較を示す。図中の式は回帰直線を示す。測定 (横軸) および推定した入力関数を使用した定量値の差は、脳血流で： $1.3 \pm 7.7 \%$ 、脳酸素代謝量で： $3.7 \pm 8.3 \%$

であった。

図3(b)に患者検査データにおける脳血流(CBF) (右) および酸素代謝量(CMRO2) (左) を測定 (横軸) および推定した入力関数 (縦軸) で計算した比較を示す。赤色のプロットは病変側での比較、黒色のプロットは反対側の比較を示す、図中の式は回帰直線を示す。測定 (横軸) および推定した入力関数を使用した定量値の差は、脳血流で： $2.1 \pm 6.7 \%$ 、

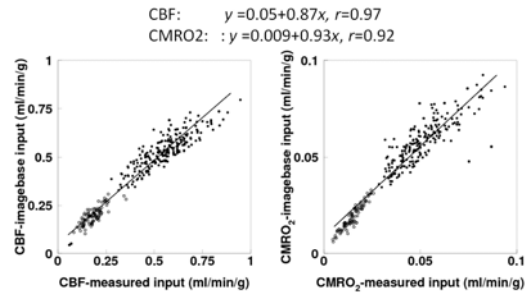


図3(a)

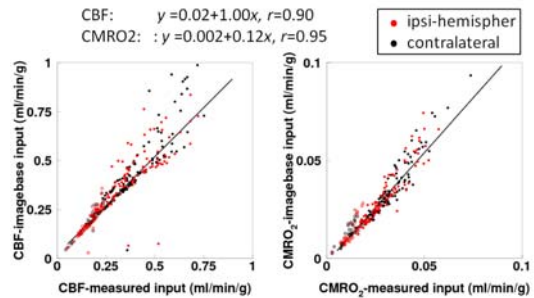


図3(b)

脳酸素代謝量で： $4.2 \pm 8.7 \%$ であった。病変側と反対側で脳血流・脳酸素代謝量の差について大きな差はなかった。

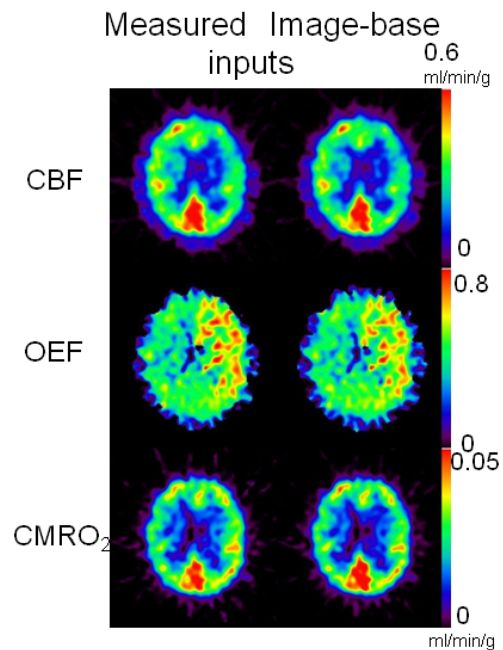


図4

図4に測定により得られた入力関数を使って計算した、患者の検査から脳血流(CBF)、酸素摂取率(OEF)および酸素代謝量(CMR02)を左列に、今回の方法で画像から推定した入力関数を使って計算した、それらの画像をそれぞれ右列示す。図から左片側(図では右側)で血流の低下、酸素摂取率の上昇が見られる。画像による診断は左列、右列のいずれの組み合わせでも同じで有ることが期待され、すなわち、非侵襲法の有効性が示されたことになる。

シミュレーションにより得られた再現性についての検討では、組織曲線上のノイズの影響は、10パーセントであることが分かった。また本計算で水の分配定数(血液と水に含まれる水の割合)を0.8 ml/gと仮定している影響は、この値10パーセントの変動に対して10パーセントの影響であることが分かった。

以上から本方法は臨床検査に適用し検査を非侵襲化することが可能であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

- ① Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Oka H, Miyake Y, Iida H. Optimization of transmission scan duration for 150 PET study with sequential dual tracer administration using N-index. Ann Nucl Med. 2010; 24: 413-420. 査読有.
- ② Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Sasakawa Y, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Iida H. Non-invasive estimation of input function for rapid CBF-CMR02 measurement using PET with DARG, Eur J Nucl Med Mol Imaging 37(Suppl) 2010 S338. 査読無.

[学会発表] (計2件)

- ① 久富信之, M. Bucci, V. Oikonen, A. Roivainen, ラットにおける FDG PET 画像からの入力関数の推定第50回日本核医学会2010年11月11日埼玉県大宮市(大宮ソニックシティ)
- ② Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Sasakawa Y, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Iida H. Non-invasive estimation of input function for rapid CBF-CMR02 measurement using PET with DARG, EANM'10 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2010

年 10 月 10 日 オーストリア ウイーン
(オーストリアセンターウィーン)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久富信之 (KUDOMI NOBUYUKI)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：20552045