

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460728

研究課題名(和文) PET定量検査法における非侵襲化法のための非観血入力関数推定法の開発

研究課題名(英文) Development of methods for non-invasive input function from PET image

研究代表者

久富 信之(Nobuyuki, Kudomi)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：20552045

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：PET撮像による画像データのみから定量機能画像を計算するため入力関数を推定する方法開発を行った。このためPET検査データから得られる組織カーブおよび移行定数パラメータにより入力関数を数式表現し、表現した入力関数が脳領域によらず一致するという条件に基づき最適化法を適用して未知の移行定数パラメータを求め入力関数を得た。脳血流検査データおよび迅速脳血流検査データに適用し、入力関数は動脈採血による方法と妥当な範囲で一致が見られた。脳血流、酸素摂取率および酸素代謝量の差は10%以下であった。上より、本開発法によりPETによる脳血流・酸素代謝検査を非侵襲化する可能性がされた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to develop methods for estimating input function from a PET image. To do this, we performed mathematical refinement, namely, we expressed an input function using tissue curves from PET data and rate constants. We assume all inputs are same independent of brain regions, deriving optimization procedure. The method was applied clinical data and found that the methods facilitates well and differences in values of blood flow, oxygen extraction fraction and metabolic rate of oxygen were less than 10% between invasive and non-invasive methods. The results suggested the developed method is of use for clinical examination.

研究分野：核医学動態解析

キーワード：入力関数 脳血流 脳酸素代謝量 PET 非侵襲化

1. 研究開始当初の背景

脳梗塞や脳腫瘍は国内外で死因として大きな割合を占める疾患である。また認知症患者の増加も著しく重要な治療対象となっている。近年これらの疾患に対する治療法・治療薬が開発されており、また進歩している現状である。これらの治療に必要な情報を得る手法としてPETによる機能画像診断法が有力である。すなわち脳虚血に対して脳血流・酸素代謝量の定量評価があり、特に脳血流・酸素代謝検査は研究代表者らの研究開発により通常1時間を要する検査が15分の短時間検査で実施可能となった。脳腫瘍に対してはグルコース代謝、アミノ酸代謝や細胞増殖能画像をPETにより撮像することが可能である。また認知症に対して脳受容体結合能検査やアミロイド沈着画像検査により病態を検査診断している。

2. 研究の目的

これらのPETによる撮像検査データから定量機能画像を得るためには動脈血液入力関数を必要とする計算を行う。そのため通常この入力関数を測定して得る必要があるが、この測定のためには動脈採血を要し検査が侵襲的であるという問題がある。これに加えて、動脈を確保するためには術者の技量を要するという技術的な問題、動脈確保のため検査時間をより長く要し被験者の負担を増大するという実務上の問題も加わる。そのため、非侵襲的な方法で定量評価を可能とする方法、すなわち動脈採血を要せず入力関数をPET撮像画像から直接推定する非侵襲法の開発が望まれていた。本研究ではこの入力関数をPET撮像画像から推定する方法の開発を行い、その有効性を確認することを目的とした。

3. 研究の方法

本課題では、single tissue compartment modelに基づいて数式理論を構築した。本理論では、入力関数を組織カーブ、その微分項お

よび水と酸素の移行定数 (K_1^w and K_1^o) により表現した：

$$A_o(t) = \frac{1}{K_1^o} \frac{dC_o(t)}{dt} + pC_o(t)$$

$$A_w(t) = \frac{1}{K_1^w} \frac{dC_w(t)}{dt} + pC_w(t)$$

ただし、 $A_{o,w}(t)$ はそれぞれ酸素および水の入力関数、 $C_{o,w}(t)$ はそれぞれ酸素および水の入力関数組織カーブ、 p は分配定数で0.8 g/mlと一定値とした。

移行定数の推定のために、PET画像から複数の組織カーブを取り出し、組織カーブごとに表現された血液入力関数が同一となるような条件を課した、すなわち：

$$\arg \min_{K_1^x} \sum_{i,j} \sum_{t=1}^n \|A_i(t) - A_j(t)\|^2$$

ただし N と n は取り出した組織カーブの個数およびフレーム数である。この条件から評価した移行定数に基づき式(1)から入力関数を評価し、その平均を入力関数とした。

本方法の有効性を確認するため、脳虚血の疑いのある患者でPET検査を受けた症例データを用いた。本検討においては、血流測定のための標識水を投与したPET検査にたいして29例、迅速脳血流・酸素代謝検査にたいして24例を用いた。データにおいては、本方法により収集したPET画像から入力関数の推定を行い機能画像を計算し、その定量値と従来法である動脈採血に基づく入力関数を使用する方法による機能画像の定量値を比較した。定量値の比較のため、関心領域を脳の皮質部分および白質部分におき、この関心領域から定量値を得た。

4. 研究成果

本方法により推定した入力関数は動脈採血によるものとよく一致していた (Fig. 1および2)。脳血流の平均値は本非侵襲法および動脈採血に基づく方法で、それぞれ 0.46 ± 0.16 ml/min/g および 0.46 ± 0.16 ml/min/gであった。酸素摂取率は 0.46 ± 0.08 ml/min/gおよび

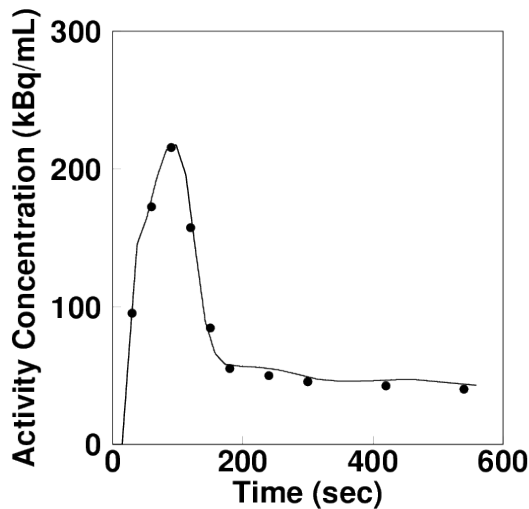


Fig. 1: Representative Estimated arterial input function (line) obtained from the PET images and their comparison to measured arterial (plot) input function.

0.44±0.08であった。脳酸素代謝量は0.037±0.014 ml/min/g および 0.035 ± 0.013 ml/min/gであった。脳血流、酸素摂取率および脳酸素代謝量の非侵襲法と動脈採血法での差は、それぞれ±7.1%、±6.7%および±8.3%であった。回帰分析の結果、計算した脳血流、酸素摂取率および脳酸素代謝量の定量値は、非侵襲法と動脈採血に基づく方法間で以下のように強い相関がみられた、すなわち： $y = 0.01 + 0.98x$, $r=0.97$ (血流), $y = 0.05 + 0.81x$, $r=0.93$ (酸素摂取率) および $y = 0.001 + 0.90x$, $r=0.97$ (酸素代謝量)。

以上の結果より入力関数が画像から推定できる可能性が示唆され、これによって脳血流、酸素摂取率および脳酸素代謝量が非侵襲的に評価できることが成果として見出された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1. N. Kudomi, Y. Maeda, H. Yamamoto, Y. Yamamoto T. Hatakeyama, Y. Nishiyama. Reconstruction of input functions from a dynamic PET image with sequential administration of $^{15}\text{O}_2$ and H_2^{15}O . J Cereb Blood Flow and Metab, (査読有) 2017: Accepted
2. N. Kudomi, Y. Maeda, Y. Yamamoto Y.

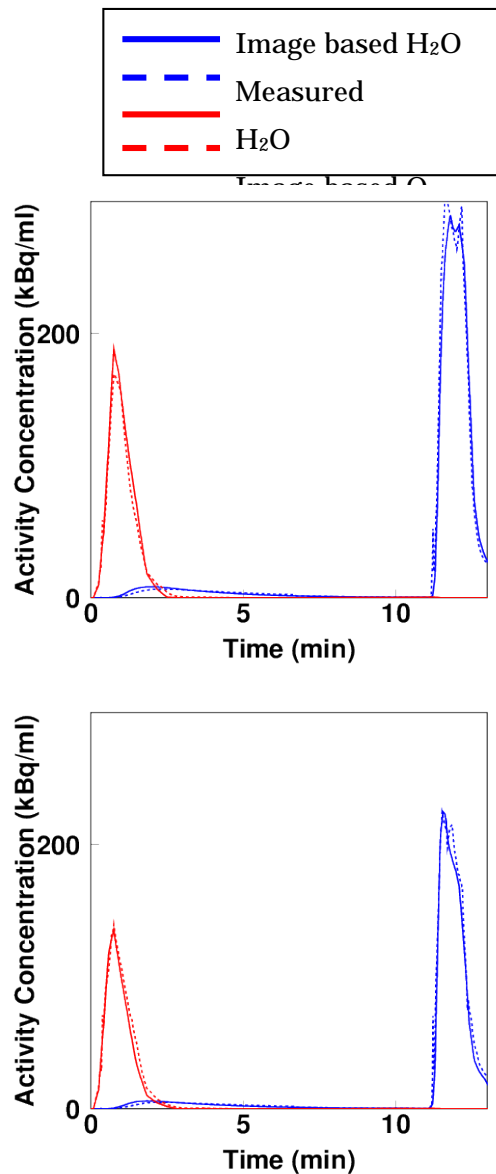


Fig 2: Representative sets of estimated input function (solid lines) for oxygen (red) and water (blue) for 8 subjects. Measured inputs are depicted with dashed lines. Decay was uncorrected.

Nishiyama. Reconstruction of an input function from a dynamic PET water image using multiple tissue curves. Physics of Med and Biology, (査読有) 2016: 61; 5755-67

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 久富信之, 前田幸人, 山本浩之, 山本由佳, 畠山哲宗, 西山佳宏, 迅速脳血流・酸素代謝検査法のための入力関数再構成法開発の試み, 第 55 回日本核医学会 (2016) 「名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市)」
2. N. Kudomi, Y. Maeda, H. Yamamoto, Y.

- Yamamoto, T. Hatakeyama, Y. Nishiyama,
Reconstruction of Input Function for
Rapid PET measurement of CBF, OEF, and
CMRO₂, EANM2016 「バルセロナ(スペイン)」
3. N. Kudomi, Y. Maeda, H. Yamamoto, Y. Yamamoto, T. Hatakeyama, Y. Nishiyama,
Reconstruction of Input Function for
Ultra Rapid PET CBF and CMRO₂
Examination, ChiangMai-Kagawa Univ.
Joint Symposium 2016 「香川大学(香
川県・高松市)」
4. N. Kudomi, Y. Maeda, H. Yamamoto, Y. Yamamoto, T. Hatakeyama, Y. Nishiyama,
Computation of cerebral blood volume
from single PET scan with sequential
administration of ¹⁵O₂ and H₂150,
EANM2014 「ヨーテボリ(スウェーデン)」

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

(2) 研究分担者

山本 由佳(YAMAMOTO, Yuka)
香川大学・医学部・准教授
研究者番号：30335872

西山 佳宏(NISHIYAMA, Yoshihiro)
香川大学・医学部・教授
研究者番号：50223900

(2) 連携研究者

飯田 秀博(IIDA, Hidehiro)
国立循環器病研究センター・研究所・部長
研究者番号：30233720