

認知症における統計学的脳機能画像解析に用い  
る脳血流 single photon emission computed  
tomography (SPECT) 画像の新たな補正技術に  
関する研究

県立広島大学大学院

総合学術研究科

生命システム科学専攻

博士論文

平成 29 年 3 月

(2017 年)

矢田 伸広



# 論文目次

|      |   |
|------|---|
| 論文概要 | 7 |
|------|---|

## 第1章 緒論

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 1.1 認知症の診断                  | 11 |
| 1.1.1 認知症の現状                | 11 |
| 1.1.2 認知症の鑑別診断と核医学検査        | 13 |
| 1.2 核医学検査の役割                | 14 |
| 1.2.1 認知症を対象とした脳血流 SPECT 検査 | 14 |
| 1.2.2 認知症診断への適用             | 14 |

## 第2章 核医学検査法

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 2.1 放射性医薬品                       | 17 |
| 2.2 SPECT 装置                     | 19 |
| 2.2.1 シンチレーションカメラ装置の構成           | 19 |
| 2.2.2 SPECT 装置および SPECT/CT 装置の構成 | 20 |
| 2.3 SPECT 画像の撮像                  | 23 |
| 2.3.1 SPECT データの収集               | 23 |
| 2.3.2 SPECT データの画像再構成            | 24 |
| 2.3.2.1 逐次近似法                    | 24 |
| 2.4 各種補正法                        | 27 |
| 2.4.1 散乱線補正法                     | 27 |
| 2.4.1.1 DEW 法                    | 28 |
| 2.4.1.2 TEW 法                    | 28 |
| 2.4.2 減弱補正法                      | 30 |
| 2.4.2.1 Chang 法                  | 30 |
| 2.4.2.2 CTAC 法                   | 31 |
| 2.4.3 位置分解能補正                    | 35 |
| 2.5 統計学的脳機能画像解析法                 | 36 |
| 2.5.1 3D-SSP                     | 36 |
| 2.6 脳血流検査                        | 39 |
| 2.6.1 脳血流 SPECT 検査法              | 39 |

|         |                   |    |
|---------|-------------------|----|
| 2.6.2   | 定量解析法             | 41 |
| 2.6.2.1 | Microsphere 法     | 43 |
| 2.6.2.2 | Autoradiography 法 | 43 |
| 2.6.2.3 | IMP-Graph Plot 法  | 44 |

### 第3章 CTAC 法における減弱係数への変換精度

|         |                                 |    |
|---------|---------------------------------|----|
| 3.1     | はじめに                            | 49 |
| 3.2     | 方法                              | 50 |
| 3.2.1   | 研究デザイン                          | 50 |
| 3.2.2   | 使用機器                            | 50 |
| 3.2.3   | 組織等価ファントム                       | 50 |
| 3.2.4   | データ収集・画像処理                      | 53 |
| 3.2.5   | 評価方法                            | 53 |
| 3.2.5.1 | 異なる実効エネルギーにおける CT 値の変化          | 53 |
| 3.2.5.2 | 異なる X 線 CT 装置における CT 値と $\mu$ 値 | 55 |
| 3.3     | 結果                              | 56 |
| 3.3.1   | CT 値と X 線 CT 装置の実効エネルギー         | 56 |
| 3.3.2   | 異なる X 線 CT 装置における CT 値と $\mu$ 値 | 56 |
| 3.4     | 考察                              | 64 |
| 3.5     | 小括                              | 65 |

### 第4章 脳血流 SPECT 画像における位置分解能補正の効果

|         |                                      |    |
|---------|--------------------------------------|----|
| 4.1     | はじめに                                 | 68 |
| 4.2     | 方法                                   | 69 |
| 4.2.1   | 研究デザイン                               | 69 |
| 4.2.2   | 使用装置・画像収集再構成条件                       | 69 |
| 4.2.3   | ファントムデータ処理                           | 70 |
| 4.2.4   | 健常者脳血流 SPECT データ処理                   | 70 |
| 4.2.5   | 評価方法                                 | 72 |
| 4.2.5.1 | コントラスト                               | 72 |
| 4.2.5.2 | 平均カウント, Normalized mean square error | 72 |
| 4.2.5.3 | 局所脳放射能量                              | 75 |
| 4.3     | 結果                                   | 76 |
| 4.3.1   | コントラスト                               | 76 |

|       |                                      |    |
|-------|--------------------------------------|----|
| 4.3.2 | 平均カウント, Normalized mean square error | 86 |
| 4.3.3 | 局所脳放射エネルギー                           | 86 |
| 4.4   | 考察                                   | 92 |
| 4.5   | 小括                                   | 94 |

## 第 5 章 CTAC 法および位置分解能補正を適用した統計学的脳機能

### 画像解析の精度

|         |   |     |
|---------|---|-----|
| 5.1     | はじめに  | 96  |
| 5.2     | 方法  | 97  |
| 5.2.1   | 研究デザイン  | 97  |
| 5.2.2   | 健常者ボランティアデータ                                    | 97  |
| 5.2.3   | 症例データ   | 97  |
| 5.2.4   | SPECT データ収集                                     | 98  |
| 5.2.5   | 画像処理  | 98  |
| 5.2.6   | 健常者脳血流データベース                                    | 98  |
| 5.2.7   | シミュレーションデータ                                     | 99  |
| 5.2.8   | データ解析   | 99  |
| 5.2.9   | 評価方法  | 99  |
| 5.2.9.1 | SD 分布   | 99  |
| 5.2.9.2 | Z score, Extent score, Error score – シミュレーション検討 | 99  |
| 5.2.9.3 | Z score, Extent score – 臨床検討                    | 100 |
| 5.2.10  | 統計解析  | 100 |
| 5.3     | 結果  | 102 |
| 5.3.1   | SD 分布   | 102 |
| 5.3.2   | Z score, Extent score, Error score              | 102 |
| 5.3.2.1 | シミュレーション検討                                      | 102 |
| 5.3.2.2 | 臨床検討  | 102 |
| 5.4     | 考察  | 109 |
| 5.5     | 小括  | 110 |

## 第 6 章 総括

|           |     |
|-----------|-----|
| 謝辭.....   | 115 |
| 研究業績..... | 116 |
| 参考文献..... | 117 |

## 論文概要

認知症者数は、2025年には700万人前後になり、65歳以上高齢者に対する割合は、5人に1人に増加すると予測されている。核医学技術を用いた脳血流 Single photon emission computed tomography (SPECT) 検査は、認知症状が発現する以前に認知症の早期鑑別診断が可能であり、非常に有用な検査法として確立している。

核医学検査は、薬物動態が明確な血流、機能、および代謝情報を画像化することにより、臨床および研究データとして信頼性の高い情報を得ることが出来る。特に、脳血流 SPECT 検査は、認知症に対して早期に鑑別診断を実施できる可能性があり、その臨床的有用性は高い。そのために、臨床現場において私は、統計学的な手法で認知症の脳血流量を評価している。

SPECT 検査は、PET 検査と比較して、分解能、感度、および雑音特性が劣るために、各種補正法（散乱線、減弱、位置分解能）を適用し、脳血流 SPECT 画像の画質を改善させることで、診断能の向上に努める必要がある。特に、認知症例を対象とした脳血流 SPECT 検査は、わずかな脳血流量の低下を統計学的に検出する必要があるために、種々の補正法などの新しい技術を適用した SPECT 画像の画像処理法の検証により臨床的有用性を向上させることが出来る。

本研究は、脳血流 SPECT 検査における統計学的脳機能画像解析法の定量性を向上させることを目的に、自施設で散乱線補正、CTAC 法による減弱補正、および位置分解能補正を適用した NDB を構築し、ファントムによる基礎研究および臨床研究をもとに、統計指標を評価した。

近年、SPECT 画像の画質は、Computed tomography-based attenuation correction (CTAC) 法による減弱補正および位置分解能補正の適用により向上を図ることが可能である、という物理評価による基礎的な報告がされている。CTAC 法は、Bilinear scaling 法を用いて X 線 CT 画像から減弱係数マップへ変換することで、不均一な被写体に対して減弱補正をすることが出来る。

私は、組成が既知である物理評価用ファントムを用いて、Bilinear scaling 法により実測した減弱係数と理論値を用いて、脳実質を含む各人体組織での CTAC 法の適応の精度を検討した。放射線と物質との相互作用は、物質の実効原子番号、密度、および X 線 CT 装置の実効エネルギーによって影響を受ける。また、実効エネルギーは、X 線 CT 装置によって変化するために、減弱係数は、使用する X 線 CT 装置および構成する組織によって異なる。私は、脳血流検査において、Bilinear scaling 法を用いた CTAC 法の適応の妥当性および精度を評価するた

めに、異なる 4 機種 of X 線 CT 装置により得られた減弱係数と、理論式によって算出した減弱係数とを比較検討した。

また、核医学画像は、距離に依存した位置分解能の劣化（画像のボケ）が生じる。位置分解能補正は、SPECT 装置におけるコリメータ開口幅および検出器間距離等の情報を用いて、位置分解能および雑音特性の向上を図ることが可能である。しかし、特に、N-Isopropyl-p-[<sup>123</sup>I] Iodoamphetamine (<sup>123</sup>I-IMP) を用いた脳血流 SPECT 検査において、高いエネルギー光子（529 keV ガンマ線）からの散乱線の影響が定量値に影響することが懸念される。私は、位置分解能補正の効果を検証するために、CTAC 法と位置分解能補正の両者を加えた新たな脳血流 SPECT 画像を作成し、異なるコリメータにおける位置分解能補正効果を明らかにすることで局所脳領域での補正効果を検討した。

最後に私は、統計学的脳機能画像解析において、CTAC 法と位置分解能補正による臨床における認知症の検出評価に適用するために、認知症例を対象とした統計学的脳機能画像解析の検討を行った。

統計学的脳機能画像解析は、認知症患者の脳血流量と健常者脳血流データベース（normal databases : NDB）とを比較し、統計指標である Z score で評価する手法を用いている。その診断精度は、NDB の質に依存しており、NDB に各種補正法を適用することで、統計学的脳機能画像解析の定量性は向上すると考えられる。しかし、従来の NDB は、CTAC 法および位置分解能補正は両方適用されていない場合が少なくない。

私は、新たな補正法により画質が向上した健常者脳血流 SPECT 画像を用いて、新しい NDB を構築し、私は、統計学的脳機能画像解析に新しい NDB の適用することで、解析精度が向上し、認知症の早期発見に寄与すると仮説を立てた。この仮説を検証するために、私は、散乱線補正、CTAC 法、および位置分解能補正を適用した脳血流 SPECT データにより構築された新しい NDB を用いて、統計学的指標を評価した。加えて、同一装置および画像再構成法を用いて構築された従来の NDB と新しい NDB とを比較した。

私が研究を行った新たな補正技術を用いた脳血流 SPECT 画像は、従来法と比較して画質および定量性の向上が明らかとなり、統計学的脳機能画像解析において、血流低下の診断精度向上に寄与するばかりでなく、早期の血流低下の検出能が一段と向上し、認知症の治療成績にも貢献できるという新たな知見を得た。

本論文は、全 6 章で構成されている。第 2 章において、本研究で用いる脳血流 SPECT 画像について、特に核医学検査法、画像再構成、および統計学的脳機能画像解析に関して述べた。第 3 章は、脳血流 SPECT 画像において、CTAC 法の適応の妥当性を評価するために、Bilinear scaling 法を用いた CTAC 法における

減弱係数への変換精度を明らかにした。第 4 章は、CTAC 法と位置分解能補正を適用した新たな脳血流 SPECT 画像を作成し、シミュレーション検討において局所脳領域の位置分解能補正効果を明らかにした。第 5 章は、第 3 章および第 4 章での知見をもとに、臨床検討において CTAC 法および位置分解能補正を適用した統計学的脳機能画像解析の精度を評価した。最後に総括として第 6 章は、新たに作成した脳血流 SPECT 画像が、従来法と比較して画質、定量性、および統計学的脳機能画像解析の精度が向上し、認知症の診断精度向上に貢献できることをまとめた。

なお、本研究は、島根大学倫理委員会の承認（承認番号：第 1367 号 平成 25 年 9 月 3 日）を得て実施した。

# 第 1 章

## 緒論

## 1.1 認知症の診断

### 1.1.1 認知症の現状

わが国における高齢化率（65歳以上人口割合）の増加は、世界的に突出しており、2015年で26.8%、2035年には33.4%に達すると推計されている（平成25年版高齢社会白書（内閣府））。認知症者は、高齢者の15%（439万人）と推計され、軽度認知障害（mild cognitive impairment: MCI）の高齢者13%と合わせると800万人以上（平成22年）におよび、今後さらに増加すると予測されている（Fig. 1-1）。認知症は、根治的な治療法が確立していないために、治療の目標は、早期に発見し症状の進行を抑制することで、認知症者の生活の質（quality of life: QOL）を維持させることを目標に掲げている。認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）は、早期診断および早期対応のための体制整備および認知症の予防、治療のための研究開発を主な戦略の一つとして挙げ、認知症高齢者等の社会的な環境整備を実施している<sup>1,2)</sup>。

認知症は、脳の後天的な機能障害により精神および行動に障害を認め、その中核症状は、認知障害、記憶障害、感情障害、計算力低下、異常行動などが挙げられる。また、認知症の特徴的な症状は、妄想、幻覚、徘徊、うつ、およびパーキンソンズなどが挙げられる。臨床診断は、神経学的所見に加え、認知機能テストおよび画像検査結果から評価されている。認知症の基礎疾患の約9割は、アルツハイマー型認知症（Alzheimer's disease: AD）、脳血管性認知症（Vascular dementia: VaD）およびレビー小体型認知症（Dementia with Lewy bodies: DLB）であり、特にADは、認知症全体の2/3を占める。認知症の治療法は、認知症治療薬を用いた薬物療法により、症状の進行を抑制させることを目標としている。認知症の治療薬は、長期に服用する必要がある、また治療薬の種類および投与量は、疾患で異なる。確実な早期の鑑別診断は、治療成績の向上、予後の改善および治療費抑制のために重要である<sup>3)</sup>。

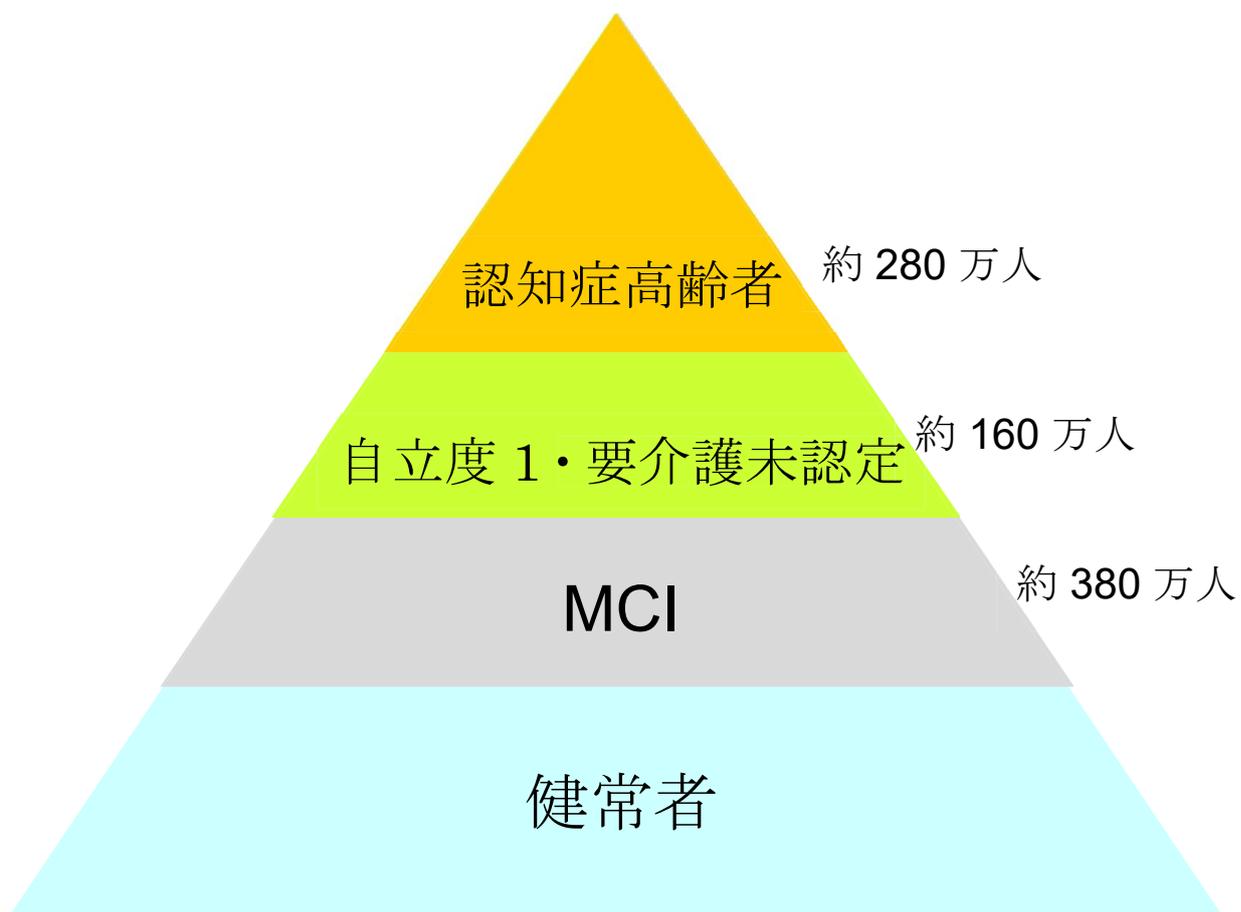


Fig. 1-1

認知症高齢者の推計

([http://mhlw.go.jp/houdou\\_kouhou/kaiken\\_shiryou](http://mhlw.go.jp/houdou_kouhou/kaiken_shiryou))

### 1.1.2 認知症の鑑別診断と核医学検査

認知症の診断は、問診および認知、知的および記憶機能等の神経心理学的検査により、各疾患の診断基準に則って実施されている。画像検査は、臨床所見を客観的に評価することに優れており、問診で取得した所見を補う役割がある。

認知症の基礎疾患は、AD、VaD および DLB 以外に前頭側頭型認知症、混合型認知症、認知症伴うパーキンソン病およびアルコール関連認知症などが挙げられる。前述したとおり、認知症の約 9 割は、AD、VaD および DLB であり、臨床において、特に AD と DLB の鑑別診断が重要である。AD の臨床症状は、たんぱく質（アミロイド  $\beta$  およびタウ）が脳に沈着することで神経細胞が死滅し、脳血流量の低下および脳萎縮により脳機能が低下するとされている<sup>4,5)</sup>。AD は、特に多くの場合、側頭葉内側の海馬が障害されることで記憶障害を生じる。また、見当識障害、判断能力の低下および妄想、徘徊などを認める。DLB は、たんぱく質（レビー小体）が前頭葉および後頭葉に沈着し、脳の神経細胞を破壊するために、脳の機能障害を呈する。DLB の診断基準は、中心的特徴として認知機能障害が必須条件であり、加えて、中核的特徴（認知機能の変動、幻視およびパーキンソニズム）および示唆的特徴（レム睡眠行動障害、抗精神病薬への過敏性およびドパミントランスポータ取り込み低下）が挙げられる。VaD は、脳血管障害に起因する認知症で、脳塞栓が大血管、小血管および記憶に重要な領域に生じることで機能障害をきたす。臨床において鑑別診断は、これらの症状を問診および神経心理学的検査を通じて実施する。

認知症施策推進総合戦略において、認知症の速やかな鑑別診断は、早期に適切な医療を提供することが可能であり、形態・機能画像検査として Magnetic resonance imaging (MRI) および核医学検査の一つである Single photon emission computed tomography (SPECT) 検査を活用することが求められている。

画像検査の利点は、上述した認知症状が現れる前に脳の形態異常、たんぱく質異常、神経細胞数の減少、および脳血流量低下などを画像で評価することにより、早期に鑑別診断が可能である<sup>6~12)</sup>。MRI 検査は、脳実質の形態情報を取得することで、特に、海馬の委縮により AD の鑑別診断に有用である。また、核医学検査の一つである Positron emission tomography (PET) 検査は、アミロイド  $\beta$  およびタウを認知症発症前に診断することが可能である。しかし、PET 装置および検査薬剤は高価であり、かつ、該当検査は保険適用でないために普及していないのが現状である。一方、SPECT 検査は、脳血流検査において、脳血流低下部位や統計学的手法を用い、局所脳領域の血流量を健常者と比較することで、脳血流量の低下を判断することが可能である。認知症者は、脳の特異的な領域で脳血流量が低下し、特異的に、AD において後部帯状回、楔前部および頭頂葉、DLB において後頭葉で血流量低下を認めるために、早期診断および鑑

別診断に有用である。

## 1.2 核医学検査の役割

### 1.2.1 認知症を対象とした脳血流 SPECT 検査

認知症者における大脳皮質の変化は、形態変化よりも代謝および脳血流量低下が早期に発生することが報告されている<sup>10)</sup>。脳血流量の低下は、疾患ごとに局在性を認め、特に、AD で後部帯状回、楔前部、頭頂側頭連合野および海馬、また、DLB は AD と比較して後頭葉で特異的な脳血流量の低下を示す。

脳血流 SPECT 検査は、 $\gamma$  線放出核種に脳内に取り込まれる医薬品を標識させた放射性医薬品を投与することで、SPECT 装置を用いて体外から脳血流量を評価する検査である。臨床において、脳血流 SPECT 検査は、放射性医薬品の脳内分布が長時間変化せず、また、脳内から放出される  $\gamma$  線を各種補正法で画像処理することにより、精度よく脳血流量を得ることが可能である。加えて、1995 年に Minoshima ら<sup>11)</sup>は、特異的な脳血流低下部位を評価するために、統計学的な脳機能画像解析法である **three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP)** を考案し、認知症の鑑別診断への有用性を報告した。3D-SSP は、認知症者および健常者群の両者の脳血流量を統計学的に比較することで、画像および数値を用いて客観的に認知症者の脳血流低下領域を評価する手法である。臨床において、3D-SSP を用いた脳血流検査は、認知症の鑑別診断における補助的な診断解析法として確立している<sup>12~18)</sup>。

### 1.2.2 認知症診断への適用

認知症の診断において、画像検査は、早期発見のために必要不可欠な検査であり、形態評価と機能評価とに大別される。MRI 検査を用いた形態評価は、大脳萎縮および治療効果判定に有用な方法であり、核医学検査による機能評価は、鑑別診断および予後予測などに重要な情報を提供する。

認知症に対する脳血流 SPECT 検査は、臨床的に早期の段階 (**mid cognitive impairment: MCI**) で検出されることを求められている。Kuhl ら<sup>19)</sup>が <sup>123</sup>I-IMP 脳血流 SPECT 検査の臨床的有用性を報告したのち、脳血流量を指標として、脳卒中および MCI の評価がされてきた。

脳血流 SPECT 検査において、核医学検査の技術は、脳血流量低下の検出率を向上させるために、各種補正法 (散乱線、減弱、および位置分解能) を適用して脳血流画像の画質向上を図る必要がある。散乱線補正は、補正技術が確立し、その有用性が報告されている<sup>20~24)</sup>。近年、減弱補正および位置分解能補正は、新たな技術が臨床適用されつつある<sup>25~32)</sup>。

一方、わずかな脳血流量の低下は、定量値および視覚的評価で判断すること

は困難である。Minoshima ら<sup>14)</sup>は、3D-SSP を用いて、統計学的に AD の特異的脳血流低下領域（後部帯状回）を明らかにし、臨床的有用性を報告した。Matsuda ら<sup>33)</sup>は、統計学的脳機能画像解析を用いて、AD の早期で後部帯状回、楔前部、および頭頂葉の連合野皮質に血流低下を認めることを報告した。Kubota ら<sup>34)</sup>は、3D-SSP による後部帯状回および後方連合野皮質の血流評価は、MRI 検査および SPECT 検査での脳血流評価よりも診断能が高いと報告している。このように、統計学的脳機能画像解析は、従来および他の検査法よりも認知症の鑑別診断に有用であることが示され、認知症の補助的な鑑別検査法として確立している。しかし、前述した報告は、新たな補正技術が開発される前の報告であり、新たな補正技術を適用した統計学的脳機能画像解析は、臨床検討により認知症診断への適応を明らかにすることで、認知症の検出精度を向上させることに寄与できると考えられる。

## 第 2 章

### 核医学検査法

核医学検査は、体内における放射性医薬品の薬物動態が明らかであるために、信頼性の高い臨床情報を取得することが可能であり、根拠のある有益な研究成果が報告されている。

脳血流 SPECT 検査は、脳循環を評価することで、脳機能の状態を把握し、また、血行力学的脳虚血の観点から代謝能および予備能を評価することが可能である。脳循環の評価指標である脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) は、脳組織単位重量当たりの流量 (ml/100 g/min) として絶対値で示され、局所脳血流量 (regional CBF: rCBF) の変化は、脳機能の状態を反映し、統計学的脳機能画像解析結果と併せて、脳疾患の鑑別診断に多用されている。

一方、SPECT 検査は、体内から放出される  $\gamma$  線を体外から検出するために、 $\gamma$  線が体内から検出器に到達するまでに発生する散乱線、減弱、および到達距離によるボケなどの影響により、得られる  $\gamma$  線分布の信頼性が低下する。加えて、脳血流 SPECT 検査は、使用する放射性医薬品により、検査方法、データ収集方法、および画像再構成法などが異なるために、検査の目的に合わせて各種の条件を検討する必要がある。そのために、前述した画像に関与する影響を物理評価により各種補正技術を評価および確立し、臨床検討により、その有用性を検証する必要がある。

## 2.1 放射性医薬品

脳血流 SPECT 検査は、 $^{133}\text{Xe}$  ガスによる拡散型脳血流トレーサや、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  および  $^{123}\text{I}$  による蓄積型脳血流トレーサを用いて脳血流 SPECT データを得る手法がある。本研究は、蓄積型脳血流トレーサを用いた脳血流 SPECT 検査を対象とする。

蓄積型脳血流トレーサは、化学的に比較的安定であり、速やかに脳組織に取り込まれ、脳内分布は長時間変化せず、脳血流量に比例することで精度の高い SPECT データが取得できる。現在、臨床において使用されている蓄積型脳血流トレーサは、N - isopropyl - p - [ $^{123}\text{I}$ ]iodoamphetamine ( $^{123}\text{I}$ -IMP),  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  - hexamethyl - propylene amine oxime ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) および  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  - ethyl cysteinate dimer ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD) などが使用され、標識率、脳内分布、投与量および利便性などに特徴がある (Table 2-1)。

すべての蓄積型トレーサにおいて、脳内挙動は、血液中から血液脳関門を通過し、脳組織、特に灰白質に長く分布し、経時的に脳内から体循環へ洗い出される。投与量に対する実際の放射性医薬品の集積率は、 $^{123}\text{I}$ -IMP で 8%と最も取り込まれ ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO; 5%,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD; 6%), 初回循環における集積率は、 $^{123}\text{I}$ -IMP でほぼ 100%に対して、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO で 75~90%,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD で 60~80% であり、 $^{123}\text{I}$ -IMP は、脳血流情報を得るために効率性の高い放射性医薬品である。

さらに、高血流量領域において、 $^{123}\text{I}$ -IMP で得られた CBF は、他の放射性医薬品での CBF と比較して、PET 検査である  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  での CBF と直線性が維持され<sup>11, 35)</sup>、脳血流量に比例した SPECT データの取得が可能である。

一方、 $^{123}\text{I}$ -IMP は、標識核種に  $^{123}\text{I}$  を用いているために、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  と比較して、放出  $\gamma$  線のエネルギーピークおよび半減期に特徴がある (Table 2-1)。 $^{123}\text{I}$  の代表的な光子エネルギーとその放出割合は、159 keV (83.3%)および 529 keV (1.4%)で、 $^{123}\text{I}$ -IMP の SPECT 画像は、高い光子エネルギー529 keV による散乱線の影響により画質が低下する。

また、 $^{123}\text{I}$ -IMP は、半減期が  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  よりも長いために、被ばくの観点から投与量が少ないために、 $^{123}\text{I}$ -IMP 脳血流 SPECT 検査は、撮像時間が長く、空間分解能およびコントラストが低下する画像が得られる。したがって、SPECT データの画像収集・処理条件は、標識核種の物理的性質に合わせて最適化する必要がある<sup>36~38)</sup>。

Table 2-1 放射性医薬品の特徴

|                       | $^{123}\text{I}$ -IMP   | $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO | $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 核種                    | $^{123}\text{I}$        | $^{99\text{m}}\text{Tc}$        | $^{99\text{m}}\text{Tc}$      |
| 半減期 [hour]            | 13.27                   | 6.01                            | 6.01                          |
| $\gamma$ 線エネルギー [keV] | 159 (83.3%), 529 (1.4%) | 140 (89.1%)                     | 140 (89.1%)                   |
| 投与量 [MBq]             | 111 - 222               | 370 - 600                       | 370 - 600                     |
| 標識率                   | ほぼ 100%                 | 約 90%                           | 約 98%                         |
| 脳内分布                  | 経時的に緩徐に洗い出し             | 速やかに分布後、固定                      | 速やかに分布後、わずかに洗い出し              |
| 脳内代謝                  | 脂溶性                     | 水溶性                             | 水溶性                           |

## 2.2 SPECT 装置

### 2.2.1 シンチレーションカメラ装置の構成

シンチレーションカメラは、体内から放出される  $\gamma$  線を体外から計測し、画像化する装置である (Fig. 2-1)。 $\gamma$  線は、検出器へ斜入射されないようにコリメータで指向性を持たされた後、NaI (TI) シンチレータに入射し、物質との相互作用により吸収、蛍光を生じる。その蛍光は、出力信号として位置およびエネルギー選別がされる。波高分析器において、出力信号は、標識核種の光電ピークのみを選別され、これに位置情報を加えられる。その後データは、補正回路において、感度不均一性を補正されることにより、体内における放射性医薬品の分布画像が作成される (Fig. 2-2)。

核医学のデータは、特に使用するコリメータに依存するために、使用する放出核種に適したコリメータを使用することが重要である。Table 2-2 に、標識核種の種類とコリメータとの関係を示す。一般的にコリメータは、鉛製で円形、正方形および六角形等からなる無数の孔で構成されている。検出器は、孔へ垂直に入射する  $\gamma$  線のみを検出することで、画像の位置分解能を向上させる。

コリメータの高さ  $A$ 、孔径  $d$ 、壁厚  $t$  において、位置空間分解能  $R$  と感度  $S$  は、それぞれ式 (2-1)、式 (2-2) で示される。

$$R = \frac{d(b + c + (A - 2/\mu))}{(A - 2/\mu)} \quad (2-1)$$

$$S = \left( \frac{Kd^2}{(A - 2/\mu)(d + t)} \right)^2 \quad (2-2)$$

ここで、 $b$  は、線源—コリメータ間距離、 $c$  は、シンチレータの平均検出距離、 $\mu$  は、減弱係数、 $K$  は係数を示す。

式 (2-1)、式 (2-2) から、位置分解能および感度は、コリメータの孔に依存し、孔の隔壁が厚いほど、コリメータは、斜入射する高エネルギー  $\gamma$  線を遮蔽することが可能である。また、孔の直径が長いほど、感度は、入射する  $\gamma$  線が増加するために高くなる。孔の隔壁は、対象エネルギーが高くなるほど遮へい能力を高くするために、厚くなる傾向にある。標識核種が  $^{123}\text{I}$  において、光子エネルギーに対して適切なコリメータは、低中エネルギー用または中エネルギー用であり、一方で、感度は、隔壁が厚くなるために低下する。また、コリメータは、エネルギーだけでなく感度および位置分解能の観点から、感度を重視した

高感度型，位置分解能を重視した高分解能型，および汎用型に分類される。一般的に，使用するコリメータは，対象エネルギーおよび使用目的に沿って選択する<sup>39-41)</sup>。

Table 2-2 対象エネルギーからみたコリメータ分類

| コリメータの種類          | 対象エネルギー   |
|-------------------|-----------|
| low energy        | ～ 140 keV |
| low-medium energy | ～ 190 keV |
| medium energy     | ～ 300 keV |
| high energy       | ～ 450 keV |

### 2.2.2 SPECT 装置および SPECT/CT 装置の構成

SPECT は，体内から放出された  $\gamma$  線分布を断層像として収集することで，3次元情報を得ることが出来るために，核医学検査において重要な検査法として確立している<sup>42)</sup>。

SPECT 検査は，シンチレーションカメラに装着されている検出器を1検出器，または2，3検出器を用いて，被写体の周辺を回転収集することで投影データから3次元情報を得ることが出来る。近年，脳血流 SPECT 検査において，SPECT 装置は，180°対向させた2検出器または3検出器を頭部の周りを回転するようなデータ収集法が主流である。

SPECT/CT 装置は，シンチレーションカメラ装置に X 線 computed tomography (CT) 装置を搭載した装置を示す。一般的に，SPECT/CT 装置は，寝台を移動させるだけで SPECT データと X 線 CT データを取得するために，身体の移動がなく両者のデータに位置ずれが生じない。X 線 CT 画像は，解剖学的な情報を持ち，X 線 CT 画像自体が減弱係数を数値，画像化したものであり，SPECT 画像との融合画像および減弱補正のために取得される。

SPECT 画像は，投影データから重畳積分逆投影法および逐次近似法に代表される画像再構成法を用い，再構成することで作成される。投影データは，被写体からの  $\gamma$  線を検出器で検出した分布画像であるため，被写体による散乱，減弱および被写体—検出器間距離に依存した幾何学的ボケなど，多大なる影響を受けている。SPECT 検査は，各種補正法を用いることで，SPECT 画像の画質および精度を向上させている (Fig. 2-3)。



Fig. 2-1  
SPECT/CT 装置の外観

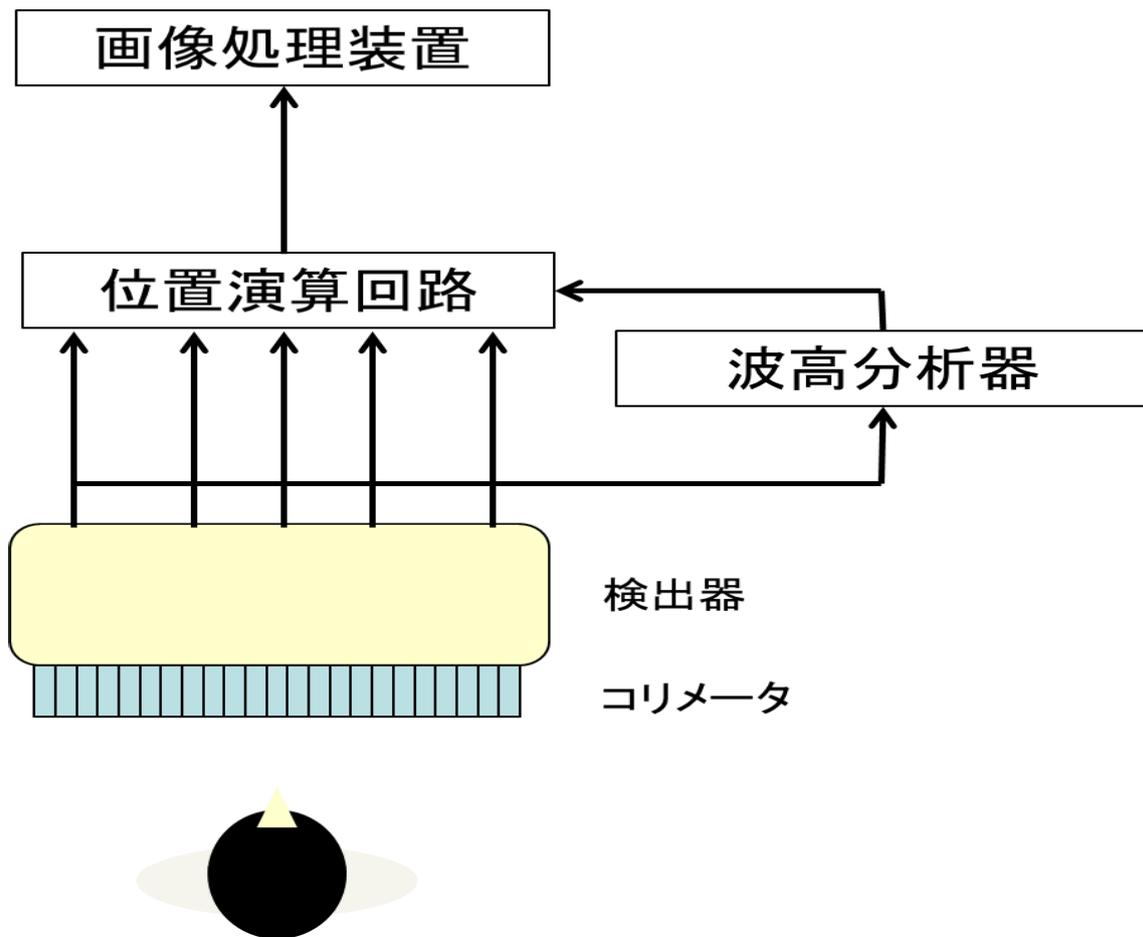


Fig. 2-2  
SPECT 装置の基本構成

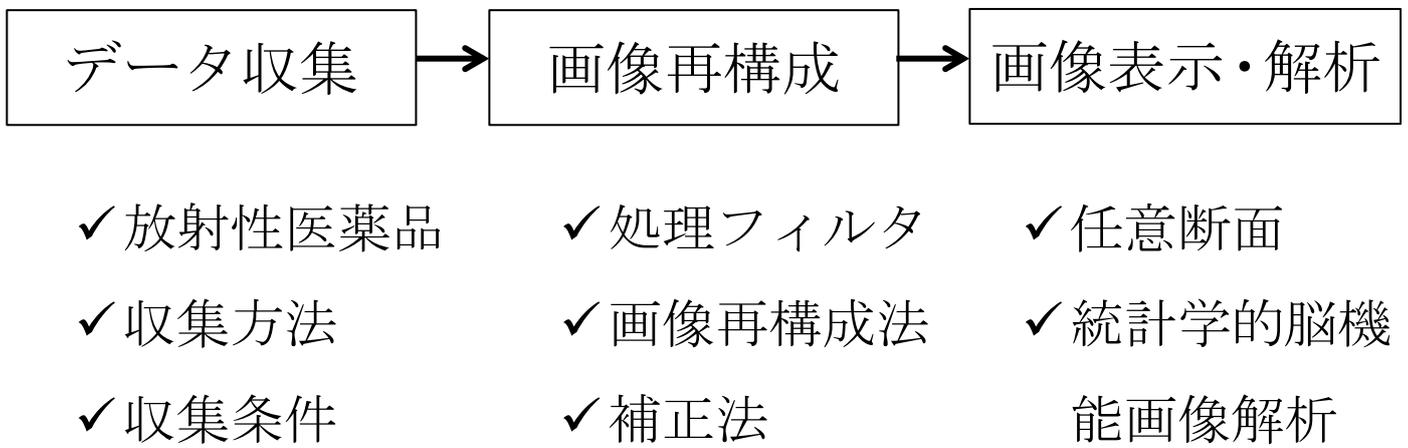
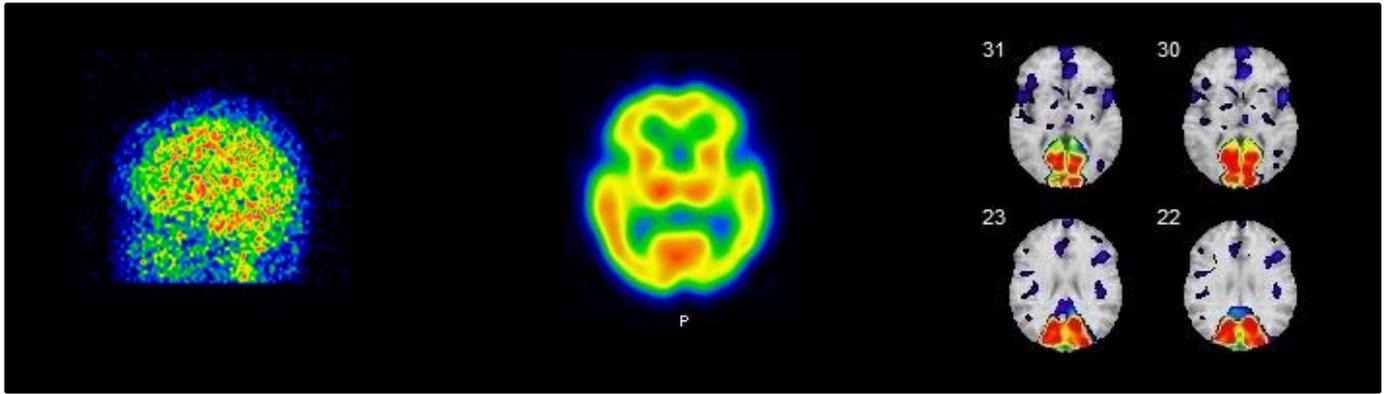


Fig. 2-3  
脳血流検査における SPECT 画像作成までの流れ

## 2.3 SPECT 画像の撮像

### 2.3.1 SPECT データの収集

Fig. 2-2 に示したように、核医学画像の特徴は、位置演算回路および波高分析器を用いて、身体から放出された  $\gamma$  線の位置情報およびエネルギー分析を行い、ガンマ線分布の情報を画像化することが可能である<sup>36)</sup>。

一方で、放出  $\gamma$  線は、検出器に入射するまでに分解能の劣化および雑音の増加により、核医学画像は、他の検査画像と比較して空間分解能および雑音特性は劣っている。核医学画像の作成において、最も重要なことは、画像化に必要なガンマ線の計数値を維持することである。

SPECT データの収集において、核医学画像に影響を与える因子は、位置分解能、エネルギー分解能、計数値、および散乱・減弱による雑音特性が挙げられる。

ここで、一般的に用いられる空間分解能は、シンチレーションカメラを構成する全装置に依存して決定される分解能とし、位置分解能は、検出器に依存して決定される分解能と定義する。

位置分解能は、画像の解像力を示し、画像上で信号が分離できる最小間隔で評価することが出来る。位置分解能に最も影響を与える因子は、線源—コリメータ間距離とピクセルサイズが挙げられる。位置分解能特性は、コリメータに最近接することで最も優れており、線源—コリメータ間距離が離れるほど劣化する<sup>43-45)</sup>。また、ピクセルサイズは、ナイキスト周波数を考慮した、最小のピクセルサイズで位置分解能が向上する。一方で、画素あたりの計数値は減少するために、統計雑音が増加することにより画像劣化が生じる。したがって、ピクセルサイズは、必要な位置分解能と計数値とを総合的に評価する必要がある。

核医学データは、放射性核種から放出される特定のガンマ線エネルギーのみ収集することが理想的であるが、実際は、 $\gamma$  線と物質（人体や寝台など）との相互作用により、散乱線が発生する。エネルギー分解能は、エネルギーピークの半値幅（full width at half maximum: FWHM） $\Delta E$  とエネルギーピーク  $E$  との比  $\Delta E/E(\%)$  で定義され、入射  $\gamma$  線のエネルギーが高いほど、また、吸収・散乱による散乱線の割合を低くすることで向上する。

収集するガンマ線は、エネルギーウィンドウを狭くすることで散乱線の影響を低減させることが出来る。一方、必要な計数値を維持するために、エネルギー分解能と適切なエネルギーウィンドウとの関係性を評価する必要がある。

### 2.3.2 SPECT データの画像再構成法

SPECT 画像は、シンチレーションカメラを体の周りを回転させることで、体内から放出された  $\gamma$  線を回転方向から検出し、この得られた  $\gamma$  線分布である投影データを画像再構成法で作成された 2 次元画像である。投影データは、データの雑音除去のためにフィルタ処理をされ、画像再構成法を用いて作成される。

画像再構成法は、フィルタ付き逆投影法 (FBP) および逐次近似法に大別されるが<sup>46-49)</sup>、本研究では主に逐次近似法について論述する。

#### 2.3.2.1 逐次近似法

逐次近似法は、予め初期値を与え任意の画像を仮定し、推定される投影データと実測の投影データとを比較し、両者の差が小さくなるよう逐次的に修正していく方法である。

代表的な逐次近似法は、最尤推定－期待値最大化アルゴリズム (maximum likelihood-expectation maximization: ML-EM) 法と、ML-EM 法の更新回数を早く収束させることにより計算速度の高速化を図った ordered subsets expectation maximization (OS-EM) 法が挙げられる<sup>36)</sup>。

##### 2.3.2.1.1 ML-EM 法

ML-EM 法は、再構成画像の画素  $j$ 、検出器の画像  $i$ 、 $\lambda_j$  は、画素  $j$  の放射性医薬品濃度、 $y_i$  は、検出器  $i$  の投影データ、および画素  $j$  から放出された  $\gamma$  線が検出器に入射する割合 (検出確率) を  $C_{ij}$  とすると、式 (2-3) で表される。

$$\lambda_j^{(k+1)} = \frac{\lambda_j^{(k)}}{\sum_{i=0}^n C_{ij}} \sum_{i=0}^n \frac{y_i C_{ij}}{\sum_{j'=1}^m C_{ij'} \lambda_{j'}^{(k)}} \quad (2-3)$$

ここで、繰り返し回数を  $k$ 、再構成画像の画素数は、1 から  $m$  番、検出器の画素におけるデータ数は、1 から  $n$  番である。

ML-EM 法は、FBP 法と比較して、初期値が正の値であるため、再構成画像の画素値に負の値を持たず、低カウント領域で信号雑音比が高く、ストリークアーチファクトがほとんど生じない。また、原理的に、検出確率  $C_{ij}$  に各種補正法 (散乱・減弱, 位置分解能) での物理的補正効果を組み込むことが可能である。

一方、計算の繰り返し回数を打ち切る必要があるために、画像は繰り返し回数に依存し、信号雑音比が変化する。また、繰り返し近似計算に長時間を必要とする。

#### 2.3.2.1.2 OS-EM 法

OS-EM 法は、収束速度の高速化を図る目的に、投影データを組に分割し（サブセット）、サブセットごとに ML-EM 法で述べたような投影、初期値との比を計算、逆投影、比較、更新を繰り返し計算する方法である。

OS-EM 法は、分割した投影データごとに繰り返し計算するために、1 回あたりの計算時間は ML-EM 法と同じである。しかし、画像は、サブセット数に応じて更新されるために、ML-EM 法よりも早く収束させることが出来る (Fig. 2-4)。この画像の更新回数はサブセットと繰り返し回数の積で表すことができ、積は画質および定量性に依存する。このとき、サブセット 1 は、全投影データを用いて計算するために、ML-EM 法と一致する。

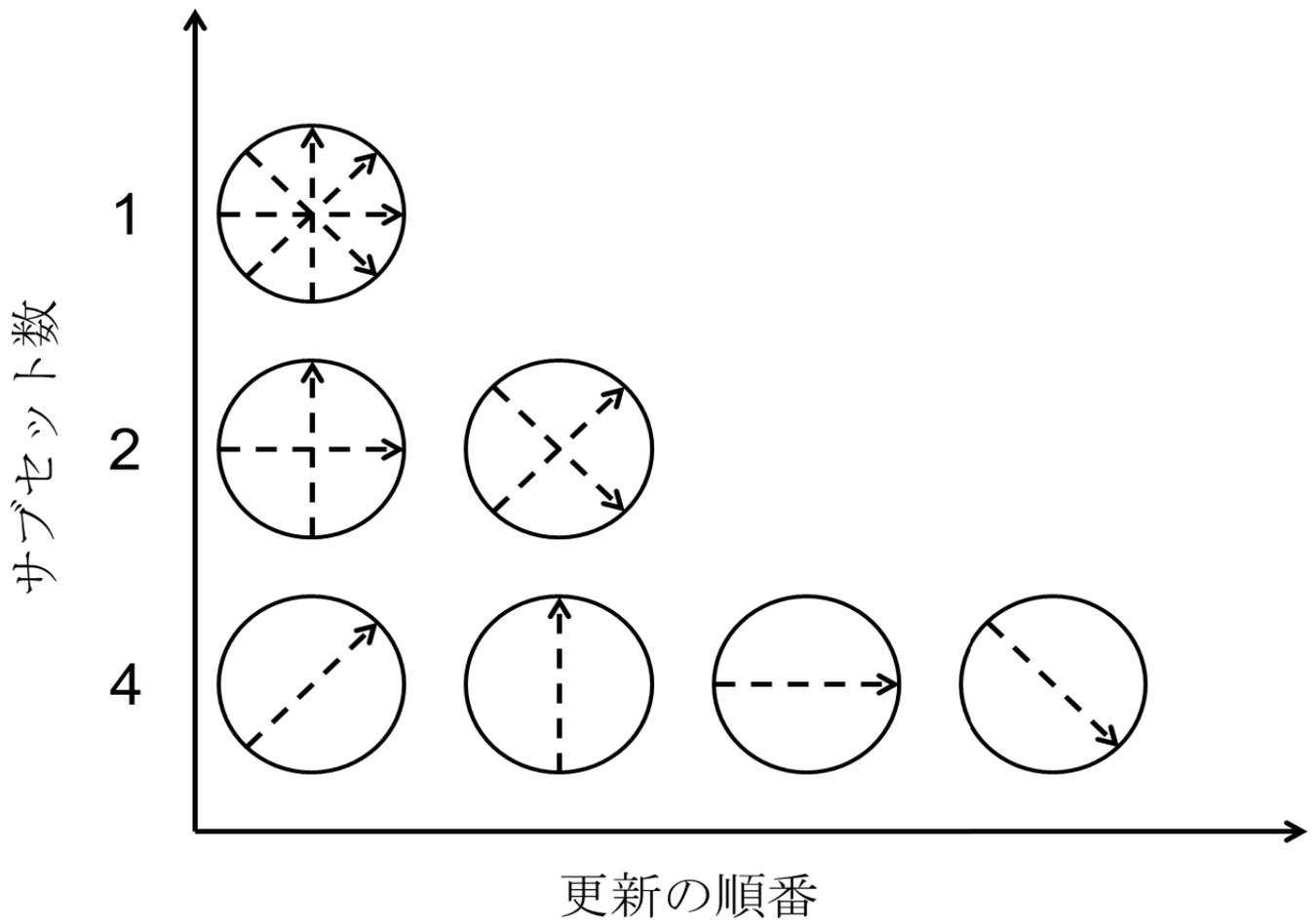


Fig. 2-4  
 逐次近似法におけるサブセットの分割例 (4 投影データの場合)

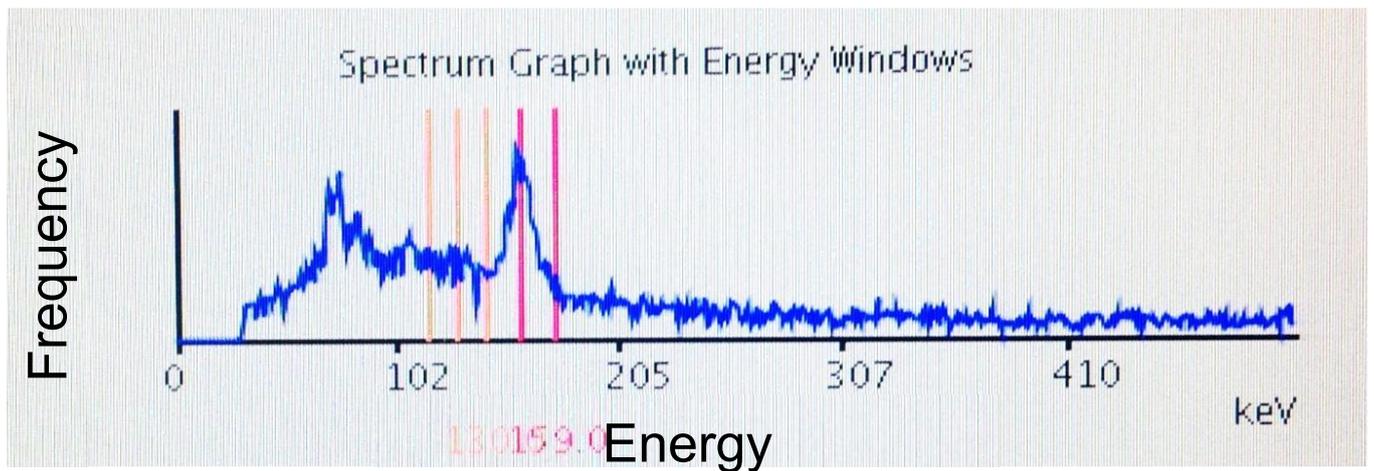


Fig. 2-5  
 $^{123}\text{I}$  のエネルギースペクトル

## 2.4 各種補正法

核医学検査は、体内から放出された  $\gamma$  線を体外から計測するために、検出される  $\gamma$  線は、体内の物質との相互作用および被写体—検出器間距離に依存した幾何学的ボケの影響を含んでいる。

核医学 SPECT 検査において、 $\gamma$  線の光子エネルギーは、50～300 keV であり、体内での  $\gamma$  線の相互作用は、コンプトン散乱および光電効果が支配的に生じる。また、 $\gamma$  線は、コリメータの孔が有限であるために検出器へ斜入射し、その結果、被写体—検出器間距離に依存して空間分解能が低下する。したがって、核医学検査は、定量性および画質向上のために、散乱線、減弱および位置分解能補正を適用し、画像再構成を行う。

### 2.4.1 散乱線補正法

$\gamma$  線は、電子との衝突により、クライン—仁科の公式に従い散乱  $\gamma$  線を放出する。散乱分布は、散乱現象が確率的に発生するために、数学的に導出することは困難である。したがって、散乱線成分は、近似的に推定された手法を用いて補正される。

Fig. 2-5 に、 $^{123}\text{I}$  のエネルギースペクトラムを示す。 $\gamma$  線は、標識核種固有の光電ピークを有し、例えば  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  では 140 keV、 $^{123}\text{I}$  では 159 keV および 529 keV であり、投影データは、信号を取得するために各光電ピークにメインウインドを、また、散乱成分を推定するためにサブウインドを設定し取得される。メインウインド内のデータは、核医学検査において、SPECT 装置のエネルギー分解能が 10%程度で、メインウインド幅が 20%程度であるために散乱線が多く含まれる。したがって、投影データは、サブウインドで収集した散乱線成分のデータを用いて散乱線補正を実施することで、より正確な分布画像となる。

散乱線補正法は、いくつか報告されているが、私は、臨床現場で実際に利用されている dual energy window subtraction (DEW) 法および triple energy window (TEW) 法について述べる<sup>36-38, 50</sup>。

#### 2.4.1.1 DEW 法

DEW 法は、サブウインドをコンプトン領域に設定し (Fig. 2-6), 式 (2-4) に示す, 係数  $k$  の大きさに依存してメインウインド内の投影データから減算することで散乱線補正を実施する。

$$p(r, \theta) = p_1(r, \theta) - k \cdot p_2(r, \theta) \quad (2-4)$$

ここで,  $p(r, \theta)$  は, 座標  $(r, \theta)$  における散乱補正後の投影データ,  $p_1(r, \theta)$  は, メインウインド内での投影データ, および  $p_2(r, \theta)$  は, サブウインド内の投影データを示す。なお,  $p_2(r, \theta)$  の散乱線分布は,  $p_1(r, \theta)$  での散乱線分布と同等で, その割合が係数  $k$  だけ異なると仮定している。

係数  $k$  は, 投影データから散乱線成分を精度よく除去するために, 適切に設定する必要がある。係数  $k$  は, 適切に設定しない場合, 散乱成分が含まれたデータだけでなく, 過大に計数値を除去する可能性もある。散乱線分布は, 核種, コリメータおよび画像再構成条件で異なるために, 係数  $k$  は, ファントムを用いて条件ごとに検証する必要がある。

#### 2.4.1.2 TEW 法

TEW 法は, サブウインドがメインウインドを挟むように高低エネルギー側に設定され (Fig. 2-7), 散乱線分布を台形の面積で近似して算出し, メインウインド内の投影データから減算することで散乱線補正を実施する ((式 2-5))。

$$p(r, \theta) = p_1(r, \theta) - \left[ \frac{p_2(r, \theta)}{W_2} + \frac{p_3(r, \theta)}{W_3} \right] \cdot \frac{W_1}{2} \quad (2-5)$$

ここで,  $p(r, \theta)$  は, 散乱線補正後の投影データ,  $p_1(r, \theta)$  および  $W_1$  は, メインウインド内の投影データおよびウインド幅を,  $p_2(r, \theta)$ ,  $p_3(r, \theta)$  および  $W_2$ ,  $W_3$  は, 低および高エネルギー側サブウインド内の投影データおよびウインド幅を表す。

散乱線の光子エネルギーは, 体内での相互作用により, 光電ピークよりも低値を示す。 $^{123}\text{I}$  は, メインピークを 159 keV と設定して収集データを取得するが, 光電ピーク 529 keV による散乱線成分がメインウインド内の投影データに影響を与える。TEW 法は, メインウインドの高エネルギー側にサブウインドを設定することで, 理論的に, サブウインドへ 529 keV からの推定される散乱線成分を含み散乱線補正が実施される。

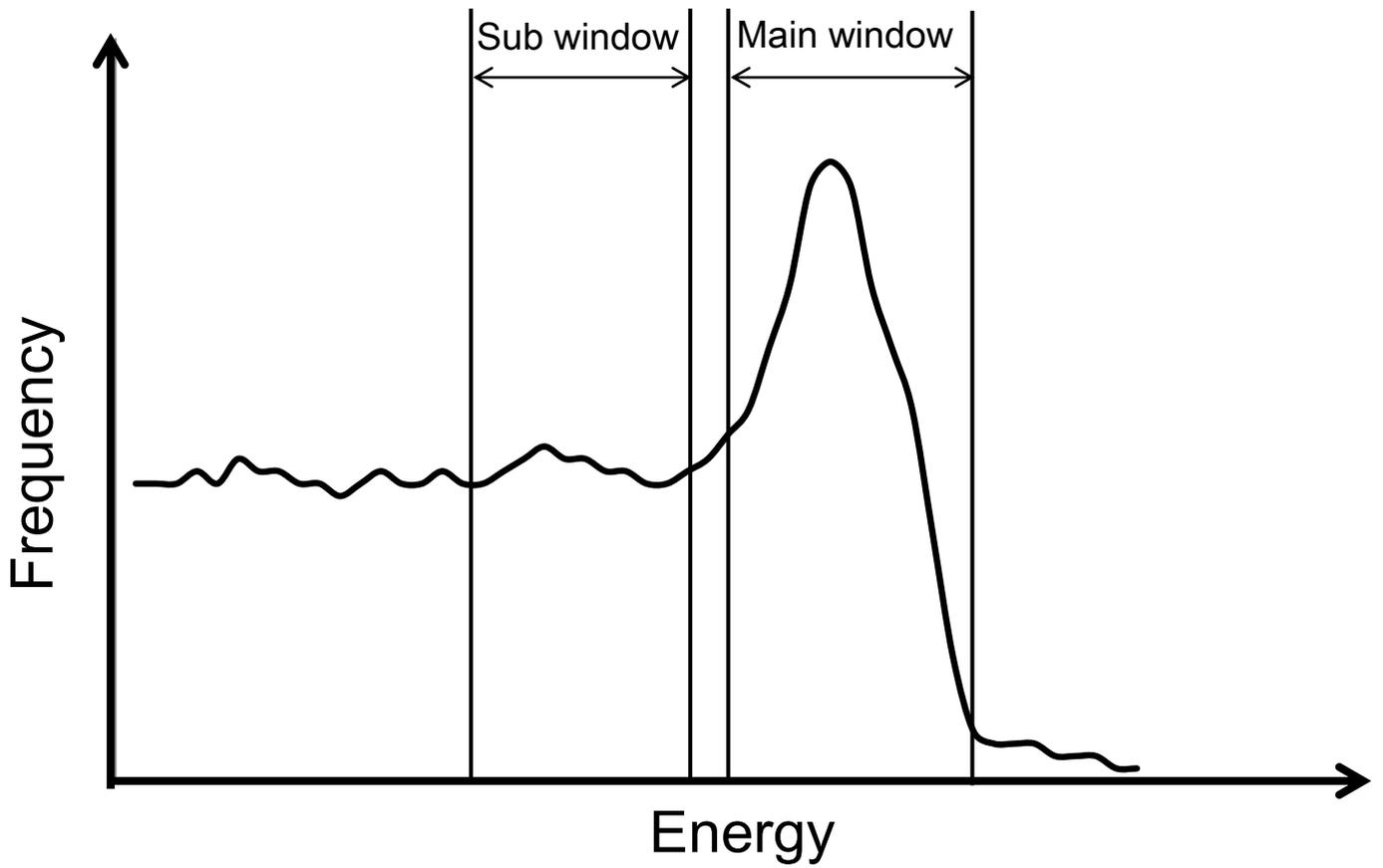


Fig. 2-6  
DEW 法におけるメインウインドとサブウインドの設定方法

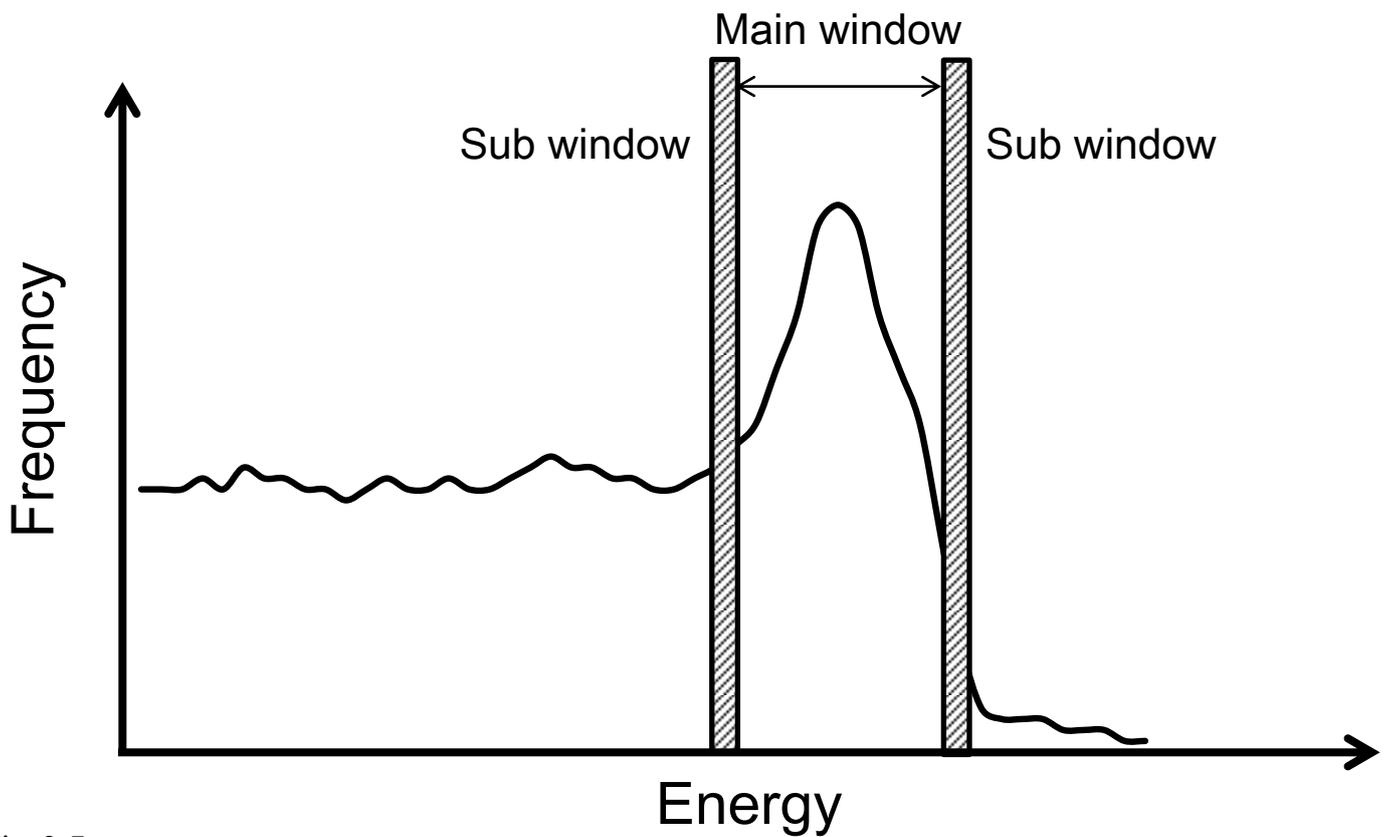


Fig. 2-7  
TEW 法におけるメインウインドとサブウインドの設定方法

## 2.4.2 減弱補正法

$\gamma$  線が物質を透過する場合、透過前後の  $\gamma$  線は、式 (2-6) のように表される。

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad (2-6)$$

ここで、 $I$  は、透過後の  $\gamma$  線投影データ、 $I_0$  は、透過前の  $\gamma$  線投影データ、 $\mu$  は、線減弱係数、および  $x$  は、吸収体の厚さを表す。

$-\mu x$  は、物質での減弱を示し、 $\gamma$  線が物質と吸収および散乱する現象を表す。したがって、 $\gamma$  線の減弱がない場合、 $\gamma$  線投影データは、 $\mu = 0$  であり、透過前後で同等となる。しかし、 $\gamma$  線は、必ず体内で減弱するために、体内の深部ほど  $\gamma$  線が低下する。したがって、減弱補正は、本来取得されるべき信号を回復させるために用いられる。

減弱補正法は、 $\gamma$  線の吸収が均一と仮定した補正法と、体内のように不均一な吸収体に対する補正法の 2 種類に大別される。前者は、Sorenson 法、Chang 法、逐次 Chang 法があり、後者は、外部線源を用いた外部線源法および X 線 CT 画像による Computed tomography-based attenuation correction (CTAC) 法がある。私は、臨床で、一般的に用いられている Chang 法および CTAC 法について述べる (36, 51-53)。

### 2.4.2.1 Chang 法

Chang 法は、減弱体の輪郭および核種を考慮した減弱補正係数マップを作成し、減弱の影響がないと仮定した再構成画像に対して、ピクセルごとに補正係数を乗じることで減弱補正を実施する (Fig. 2-8)。体内のある点での線源分布  $\rho(\vec{r})$  において、投影データ  $P_\theta$  は、式 (2-6) を参考に、以下の式 (2-7) で表される。

$$P_\theta = \rho(\vec{r}) e^{-\mu l(\theta, \vec{r})} \quad (2-7)$$

ここで、 $\mu$  は、線減弱係数、 $l(\theta, \vec{r})$  は、体内のある点  $\vec{r}$  から輪郭までの距離を示す。SPECT 収集により、360 度の投影データを用いて逆投影を行った場合、ある点  $\vec{r}$  を含む線源分布  $\rho_P(\vec{r})$  は、以下のように示される (式 (2-8))。

$$\rho_P(\vec{r}) = \rho(\vec{r}) \cdot \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} e^{-\mu l(\theta, \vec{r})} d\theta \quad (2-8)$$

$$\rho(\vec{r}) = \rho_P(\vec{r}) / \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} e^{-\mu l(\theta, \vec{r})} d\theta \quad (2-9)$$

水の線減弱係数は、核種で固有であり、例えば  $^{99m}\text{Tc}$  (140 keV) において  $0.15 \text{ cm}^{-1}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  (81 keV) において  $0.19 \text{ cm}^{-1}$ , 式 (2-9) から、補正係数は、輪郭からの距離および線減弱係数により算出された  $\gamma$  線透過率の逆数で表される。

臨床検査において、線減弱係数は、SPECT 収集条件、散乱線補正有無により変化するために、実際の脳血流 SPECT 検査と同様の収集・画像再構成条件で線減弱係数を評価する必要がある。また、Chang 法は、吸収体を均一と仮定しているために、頭部領域でのみ適用され、さらに、脳内の吸収体と分布は正確に一致しない。

#### 2.4.2.2 CTAC 法

CTAC 法は、不均一な吸収体に対して、X 線 CT 画像を用いて補正を実施する減弱補正法で、個々に合わせて補正することが可能である (Fig. 2-9)。X 線 CT 画像は、放射線の一種である X 線を、目的とする部位に照射し、得られた投影データから再構成した断層像である。X 線 CT 画像は、式 (2-10) で計算される CT 値 (Hounsfield Unit: HU) を画像化しているために、CT 値により人体組織の減弱係数を評価することが出来る。

$$\text{CT value [HU]} = \frac{\mu_t - \mu_w}{\mu_w} \times 1000 \quad (2-10)$$

ここで、 $\mu_t$  は、目的組織の線減弱係数 ( $\text{cm}^{-1}$ ),  $\mu_w$  は、水の線減弱係数 ( $\text{cm}^{-1}$ ) を表す。

SPECT/CT 装置を用いた核医学検査において、SPECT 画像と X 線 CT 画像は、同じ座標でデータを取得することが可能であるために、CTAC 法は、SPECT 画像に対して、X 線 CT 画像をもとにピクセルごと補正することが可能である<sup>53~56</sup>。

しかし、核医学領域で用いられる核種の光子エネルギーに対して、X 線 CT 装置の実効エネルギーは、管電圧 120 kV で 50 - 65 keV と低いことが現実である。したがって、両者の線減弱係数は、核医学検査と X 線 CT 検査とで物質との相互作用が異なるために、単純に比較することが出来ない。そのために CT 値は、対象とする核種の光子エネルギーでの線減弱係数に変換する必要がある。その変換法に Bilinear scaling 法<sup>57,58</sup>がある。

Bilinear scaling 法を用いた変換は、SPECT/CT 検査で一般的に用いられ、核種ごとに変換テーブルを作成することで、吸収体が不均一な人体に対して、簡便に精度よく減弱補正が実施できる。Fig. 2-10 に、Bilinear scaling 法で用いる変換テーブルを示す。2 本の異なる補正線を用いる Bilinear scaling 法は、特に CT 値

0 HU 以上で、X 線 CT 装置の実効エネルギーを用いて線減弱係数を算出するために、理論的に、いかなる撮影条件の X 線 CT 画像からでも CTAC 法が実施できる (式 2-11, 2-12)。

$$\mu_m = \mu_{\text{water}} + \frac{CT \text{ number} \cdot \mu_{\text{water},x} \cdot (\mu_{\text{bone}} - \mu_{\text{water}})}{1000 \cdot (\mu_{\text{bone},x} - \mu_{\text{water},x})} \quad (CT \text{ number} > 0) \quad (2-11)$$

$$\mu_m = \frac{(CT \text{ number} + 1000) \cdot \mu_{\text{water}}}{1000} \quad (CT \text{ number} \leq 0) \quad (2-12)$$

ここで、 $\mu_m$  は、変換後の線減弱係数 ( $\text{cm}^{-1}$ )、 $\mu_{\text{water}}$  および  $\mu_{\text{bone}}$  は、 $\gamma$  線の光子エネルギーにおける、水および骨組織の線減弱係数 ( $\text{cm}^{-1}$ )、 $\mu_{\text{water},x}$  および  $\mu_{\text{bone},x}$  は、X 線 CT 装置の実効エネルギーにおける、水および骨組織の線減弱係数 ( $\text{cm}^{-1}$ ) を表す。

一般的に、全ての線減弱係数は、National Institute of Standards and Technology (NIST) のデータベース<sup>59)</sup>を用いて、 $\gamma$  線エネルギーおよび物質ごとに CT 値から変換される。

一方、CTAC 法は、核医学検査に加えて X 線 CT 画像を取得する必要があるために、X 線 CT 検査による被検者の被ばくを可能な限り低減させる必要がある。近年、X 線 CT 画像の雑音低減を目的とした、逐次近似応用再構成法である Adaptive statistical iterative reconstruction (ASIR) の臨床利用が可能となった<sup>60,61)</sup>。

ASIR は、逐次近似法を用いて X 線 CT 画像に含まれる雑音成分を推定し、FBP 法で画像再構成された X 線 CT 画像の雑音を低減させることが可能である<sup>62,63)</sup>。

Fig. 2-11 に、ASIR を適用し、照射線量を低減させた場合に得られた  $\mu$  値、X 線 CT 画像および  $\mu \text{ map}$  (線減弱分布) を示す。 $\mu$  値は、照射線量 10 mAs で ASIR 100%を適用させた時、照射線量 400 mAs と同等の値を示す。また、ASIR100%の X 線 CT 画像は、照射線量 400 mAs と比較して、視覚的に空間分解能が劣化した画質となる。

しかし、 $\mu \text{ map}$  は、平滑化処理して作成されるために、CT 値が変化しない限り画質の劣化は問題ないと判断できる。自施設での検討であるが、被ばく線量は、ASIR を適用することで、従来と比較して 30%低減できる。

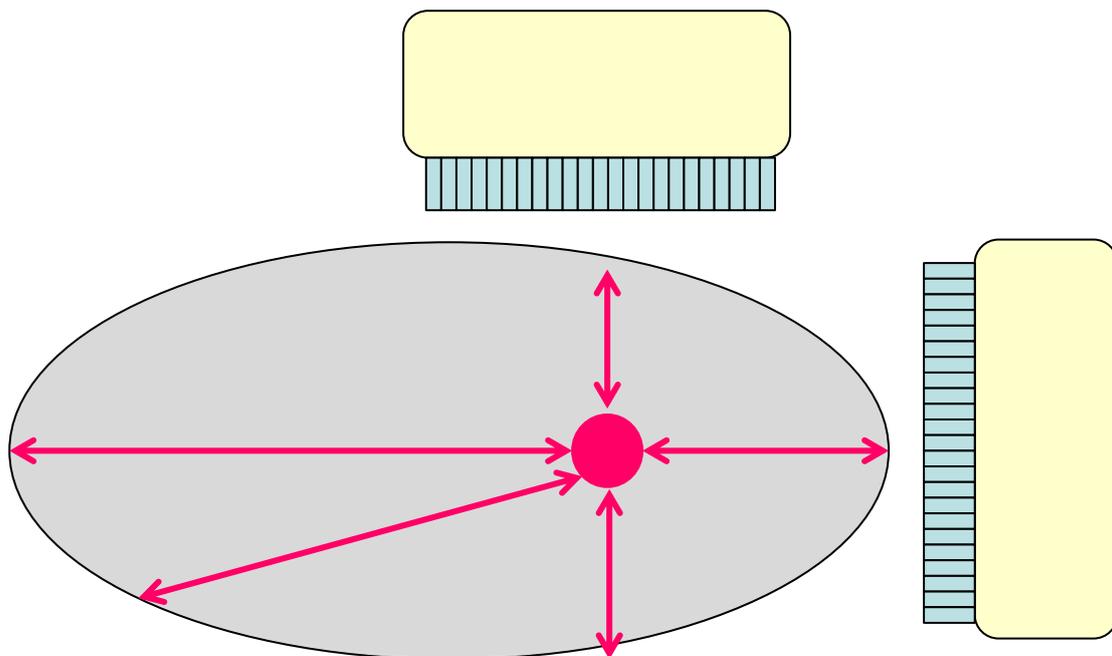


Fig. 2-8  
Chang 法における線源-検出器間距離と減弱係数の関係

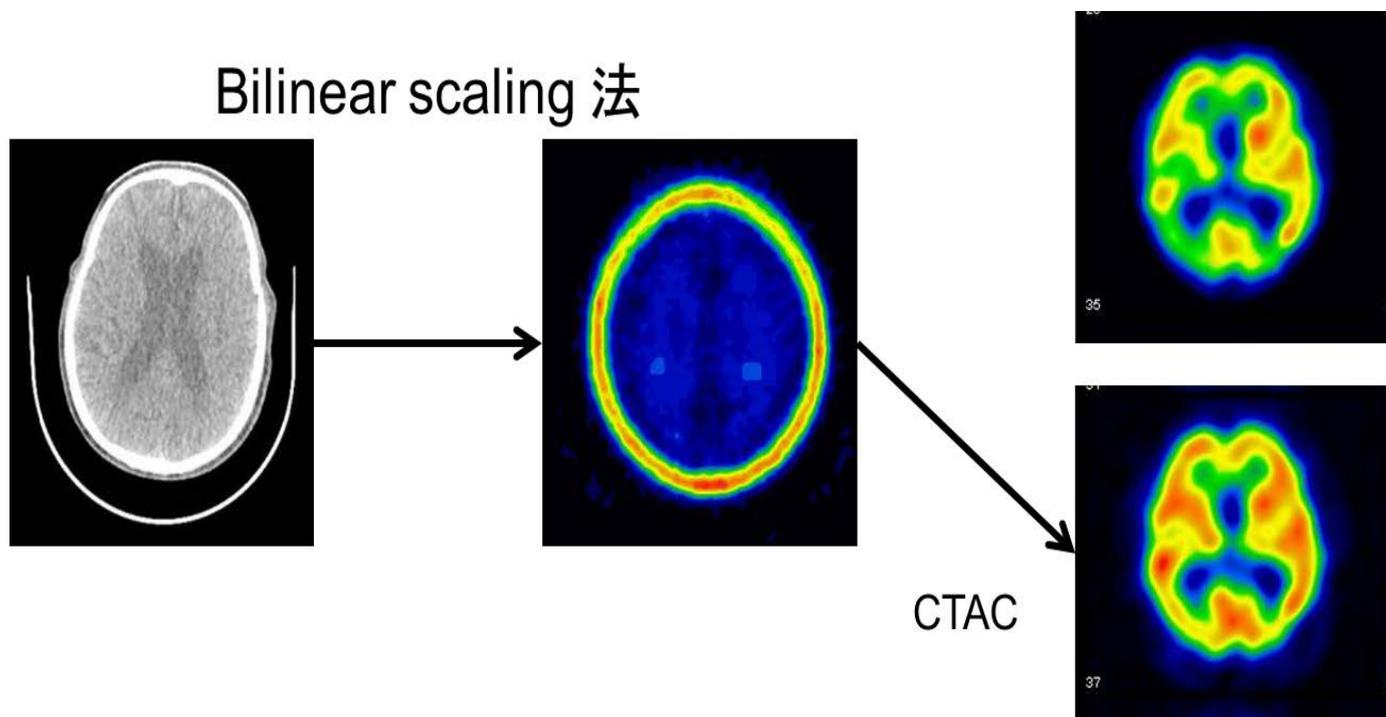


Fig. 2-9  
X 線 CT 画像（左側）から Bilinear scaling 法を用いて変換した  $\mu$  map（中央）による減弱補正法

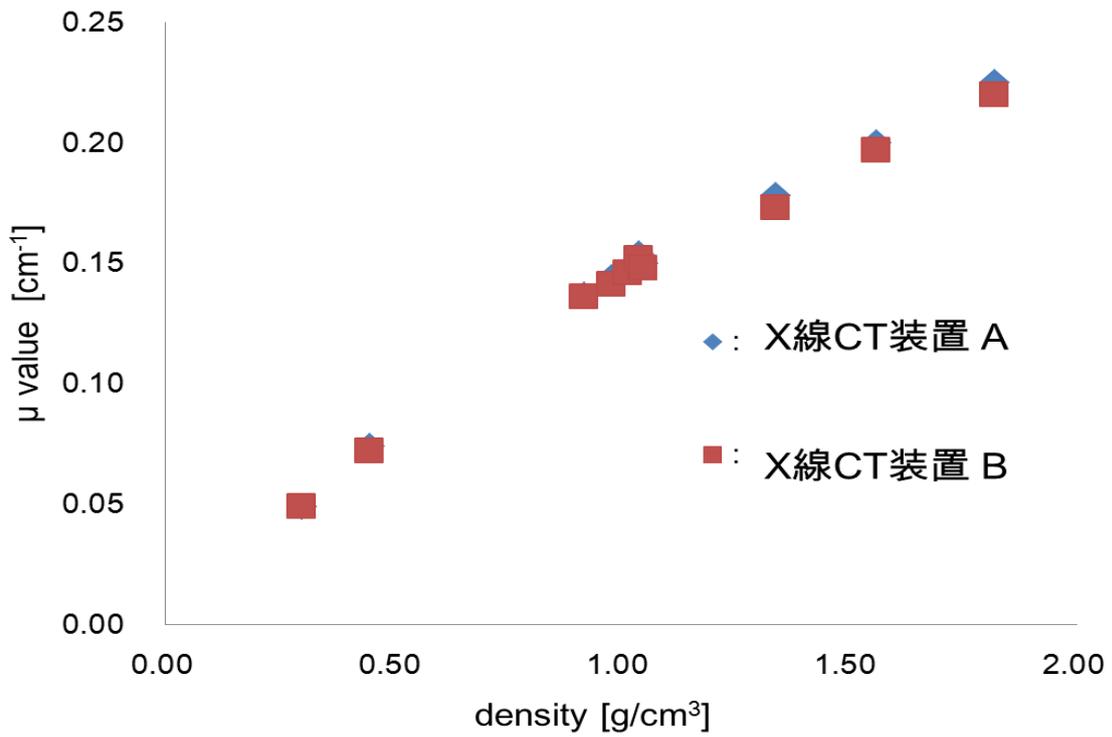


Fig. 2-10  
X線CT装置の違いによる $\mu$ 値の変化

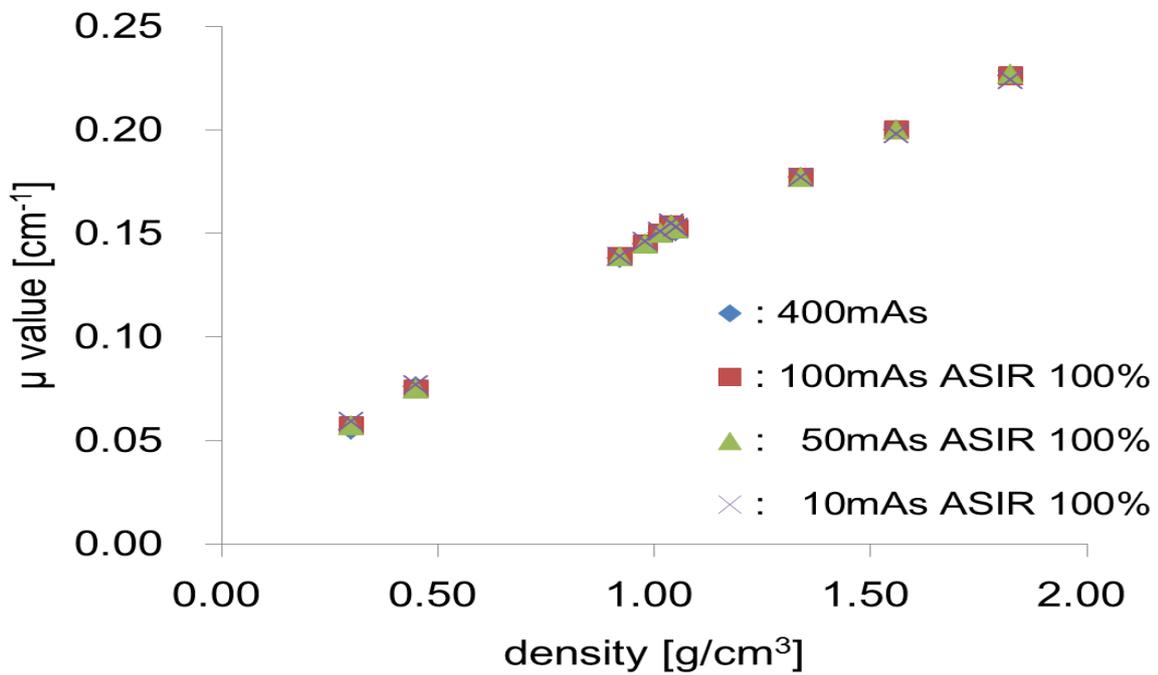


Fig. 2-11  
照射線量を低減させた場合の adaptive statistical iterative reconstruction (ASIR)を適用した X線CT画像で得られる $\mu$ 値の比較

### 2.4.3 位置分解能補正

位置分解能補正は、 $\gamma$ 線がコリメータ孔に対して斜入射することで生じる距離に依存した空間分解能劣化の回復を目的に適用される。

SPECT 検査において、位置分解能は、放出  $\gamma$  線と検出器との距離が離れるほど点広がり関数の幅が広がるために、再構成画像の位置分解能が劣化する。位置分解能の劣化で生じたボケの影響により、SPECT 画像は、周辺部で画像が歪み、中心部で  $\gamma$  線の信号が低下する。したがって、位置分解能補正は、分解能の向上により部分容器効果を軽減させることで、画質、コントラストの向上、および定量性を担保するために、画像再構成時で実施することが一般的である<sup>36)</sup>。

位置分解能の劣化は、上述の通り、被写体—検出器間距離に依存したボケが画像上に加わるために生じ、SPECT 原画像にボケを表す関数（応答関数）が重畳積分された結果と考えられる。ある座標  $(x, y)$  での深さ方向を含めた 3 次元の応答関数  $h(x, y, l)$  は、以下のような式 (2-13) で表される。

$$h(x, y, l) = \frac{1}{2\pi\sigma^2(l)} e^{-r^2/2\sigma^2(l)} \quad (2-13)$$

ここで、 $l$  は、 $\gamma$  線入射位置および線源との距離、 $r$  は、 $\gamma$  線入射位置および検出器との距離、 $\sigma(l)$  は、ガウス関数の分散を表す。画像上の分解能を示す半値幅 (full width at half maximum: FWHM) は、距離に比例して劣化するために、式 (2-14) のように表され、収集条件ごとに傾き  $a$ 、切片  $b$  を求めることで、応答関数をモデル化できる。

$$\text{FWHM} = a \cdot l + b \quad (2-14)$$

代表的な位置分解能補正は、Edholm が提唱した、周波数領域で距離ごとにボケを相殺するように逆フィルタを施す frequency-distance relation (FDR) と逐次近似画像再構成法の画像処理過程に組み込む手法が挙げられる。前者は、SPECT 収集の回転半径を一定とする必要があり、汎用性に乏しい。臨床検査において、一般的には、後者の手法で位置分解能補正を実施している。

逐次近似画像再構成法は、散乱線、減弱、および位置分解能補正を組み込んで画像作成することが可能である。一般的に、位置分解能補正は、各コリメータを装着した状態で、実測した点広がり関数を OSEM 法に組み込んで、線源—検出器間の距離に応じて補正を実施している。

## 2.5 統計学的脳機能画像解析法

脳血流 SPECT 検査は、1.3 で述べた通り、局所脳血流量を評価することで、脳血管障害だけでなく、認知症関連疾患に対する鑑別診断の補助的な診断検査法の役割を担っている。認知症に対する核医学検査の利点は、特異的なわずかな局所脳血流量の低下を評価することで、認知症状が発症する前に異常を発見できることである。しかし、健常者に対する認知症者の脳血流量変化は、定量値および視覚的に判断することが困難である。

局所脳血流量異常領域の客観的な代表的な評価法として、Firston ら<sup>64, 65)</sup>が、statistical parametric mapping (SPM), Matsuda ら<sup>66)</sup>は、SPM をベースとした easy Z score imaging system (eZIS), および Minoshima ら<sup>14)</sup>が、three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) をそれぞれ開発した。

SPM は、脳機能解析のために開発された、世界的に最も普及している高性能フリーソフトウェアで、脳血流 SPECT 検査のみならず、MRI 検査および PET 検査で脳機能を評価することが出来る。

eZIS および 3D-SSP は、脳血流 SPECT 画像を用いた脳機能統計解析を目的として開発されたソフトウェアで、開発の経緯により eZIS は、<sup>99m</sup>Tc-ECD 脳血流検査、3D-SSP は、<sup>123</sup>I-IMP 脳血流検査で主に用いられる。

両者における基本的な解析法は、ほぼ同じで、認知症者の脳血流量と同年代の健常者脳血流量とを局所脳領域で統計学的に比較することで、認知症者の脳血流量が健常者群とどの程度隔たり (standard deviation: SD) があるかを Z スコアで評価する。本稿は、<sup>123</sup>I-IMP 脳血流検査を対象としているために、3D-SSP について報告する。

### 2.5.1 3D-SSP

3D-SSP を用いた脳機能画像解析は、はじめに、同一の放射性医薬品、SPECT 装置、および収集、画像再構成条件で健常者の脳血流 SPECT 検査を実施し、健常者脳血流データを取得する。個々の健常者脳血流データは、画像再構成後に Talairach 標準脳テンプレートを用いて解剖学的標準化され、平滑化处理により統計学的な揺らぎが除去される。この時、解剖学的標準化の精度を担保するために、個人の脳血流 SPECT 画像は、脳の傾きを補正し、同定された全交連—後交連線を用いて Talairach 標準脳の基準線と一致させる。その後、画像は線形および非線形変換により、より詳細に解剖学的標準化される。これらのデータは、健常者データ分を平均加算し、ピクセルごとに正規化した計数値の平均値および標準偏差値を算出することで、健常者データベース (normal database: NDB) が構築される<sup>67, 68)</sup>。

認知症の統計学的脳機能画像解析は、NDB と同一の条件で脳血流 SPECT 検査

を実施し、上記と同様に標準化および平滑化処理が行われる。3D-SSP は、解析結果への大脳萎縮の影響を軽減させるために、大脳皮質の機能情報を脳表面に投射し、NDB とピクセルごとに比較される。

3D-SSP は、認知症者の局所脳血流低下領域を Z score および Extent score で評価している。Z score は、式 (2-15) で算出され、認知症者の局所脳血流量が NDB と比較して統計学的にどの程度隔たりがあるか、定量的に比較、検討することが可能である。

$$Z \text{ score} = \{ (\text{NDB の平均値}) - (\text{認知症者の平均値}) \} / \text{NDB の標準偏差} \quad (2-15)$$

Z score は、認知症者における局所脳領域の平均値が低下するほど高値を示し、より正常分布からかい離していることを表す。Z score により、私は、統計学的手法を用いて客観的に脳血流量異常領域を評価することが出来る。一般的に、認知症の鑑別補助診断は、Z score の閾値を 2 で設定し、局所脳血流量低下の判断を行っている<sup>69~71)</sup>。

Extent score は、局所脳領域において、Z score が 0 以上である領域の範囲 (%) を示している。Matsuda ら<sup>33)</sup>や Ishii ら<sup>17)</sup>は、AD と非認知症者は、Extent score が 14.2%を境界に鑑別診断が可能であると報告している。

シミュレーションデータを用いた 3D-SSP による統計学的脳機能画像解析結果を示す (Figs. 2-12, 2-13)。解析結果は、閾値を Z score < 0 とし、Z score が高値を示すほど暖色系で表示している。

3D-SSP は、Z score が高値である領域を、視覚的に判断でき、また座標ごとに Z score を計測することが出来る。また、Extent score は、局所脳領域において Z score が高値の範囲が増加するほど暖色系で示されている。

認知症の鑑別診断は、脳血流 SPECT 画像を用いて脳血流量低下部位の領域を検出および評価することである。加えて、視覚的に検出し難い症例において、3D-SSP による鑑別補助診断は、診断精度向上のために必要な検査である。

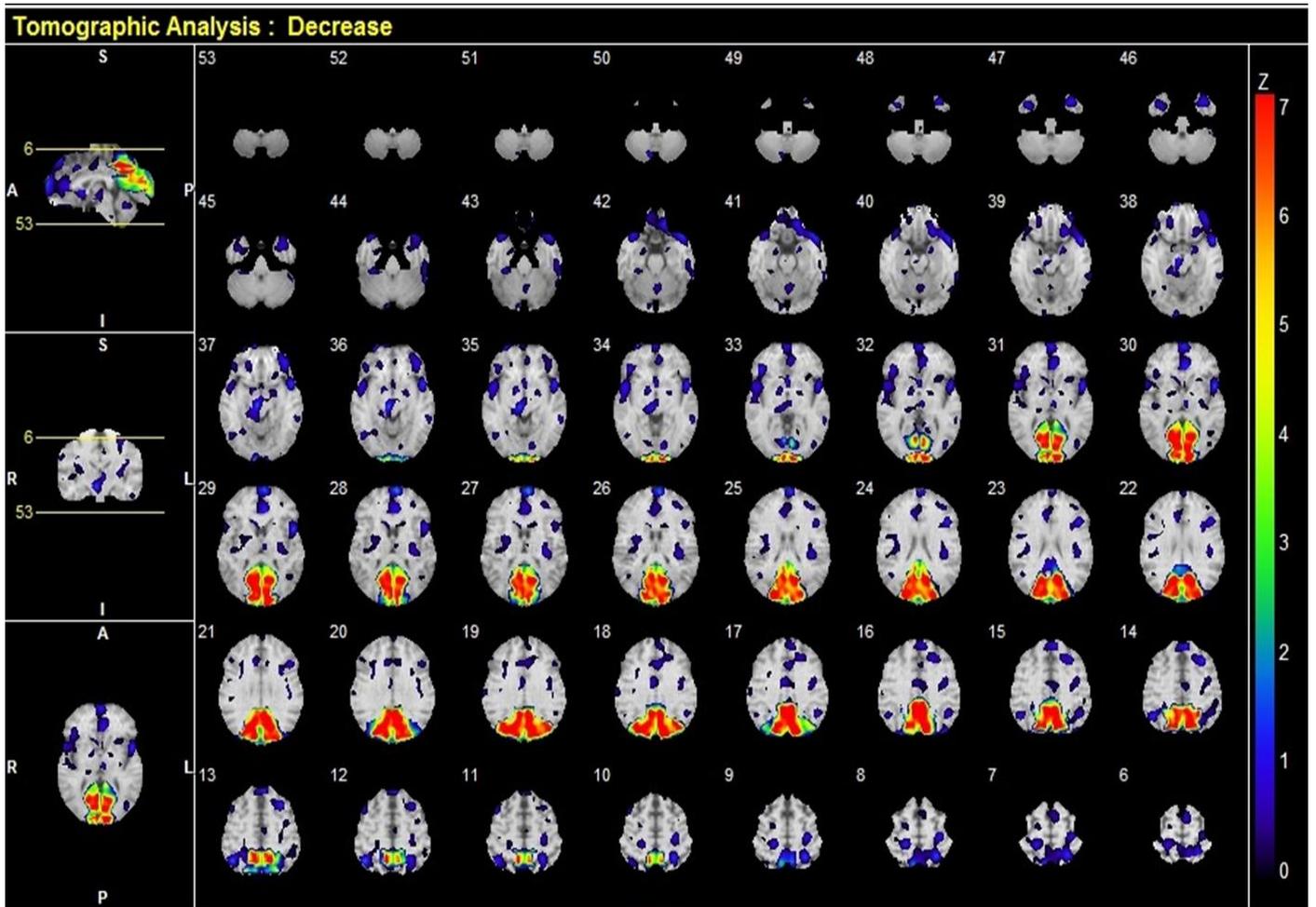


Fig. 2-12  
3D-SSP による Z score マップ (閾値 Z score < 0)

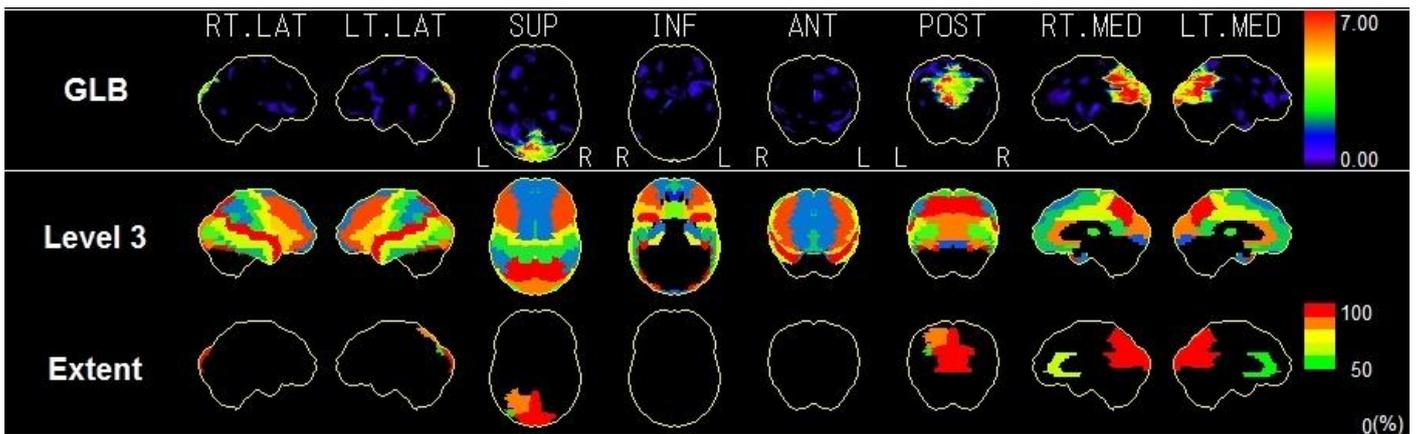


Fig. 2-13  
3D-SSP による Extent score

## 2.6 脳血流 SPECT 検査

### 2.6.1 脳血流 SPECT 検査法

脳血流 SPECT 検査の目的は、低侵襲下で定量的に脳血流量を評価することにより、脳の虚血および過灌流領域を検出し、脳循環機能評価および治療効果判定を行うことである。加えて、脳血流 SPECT 検査は、脳の器質的変化以前に脳血流量の低下を検出することが出来るために、認知症の早期鑑別診断に有用である<sup>36,37)</sup>。

核医学検査で計測される脳血流量は、2-1 に示した放射性医薬品の脳内挙動が明らかであるために、信頼性の高い情報を得ることが出来る。しかし、放射性医薬品は、それぞれ特色があるために、適切な脳血流 SPECT 画像、脳血流量、および統計学的脳機能画像解析の作成、解析は、それぞれに適した収集・画像再構成法および定量解析法を適用する必要がある。

<sup>123</sup>I-IMP 脳血流 SPECT 検査の 1 例をフローチャートに示す (Fig. 2-14)。後述する脳血流量の定量値解析のために、<sup>123</sup>I-IMP 投与直後から、肺動脈および脳内の dynamic data (動態情報) を収集する。<sup>123</sup>I-IMP は、投与後 15 分から脳内放射能分布が一定となり、時間とともに緩徐に洗い出される。したがって、SPECT データは、投与後 15 分から 30 分間で収集した後、CTAC 法用の X 線 CT データを撮影した。

脳血流 SPECT データは、脳血流分布の画像化、脳血流量の計測、および統計学的脳機能画像解析のために、画像再構成法、処理フィルタ、および各種補正法を用いて画像化される。Fig. 2-15 に、健常者脳血流 SPECT データを用いて画像化した <sup>123</sup>I-IMP 脳血流 SPECT 画像 (横断像) を示す。診断画像は、一般的に白黒とカラーで、横断像、冠状断像、および矢状断像で提供される。

脳血流 SPECT 検査は、脳梗塞、脳出血、もやもや病などの脳血管障害をはじめ、認知症、てんかん、脳炎、脳腫瘍、変性疾患、および精神疾患など、多岐に渡って適応されている。脳血管障害において、脳血流 SPECT 検査は、虚血や過灌流の診断および治療効果判定を行う。認知症例は、特定の局所脳血流量が低下することが明らかとなっているために、脳血流 SPECT 画像および統計学的脳機能画像解析を用いて、早期鑑別診断の補助検査として有益である。また、てんかん、脳炎、脳腫瘍などは、病変部位の脳血流量が増加するために、診断および病変部位の特定に有用である。

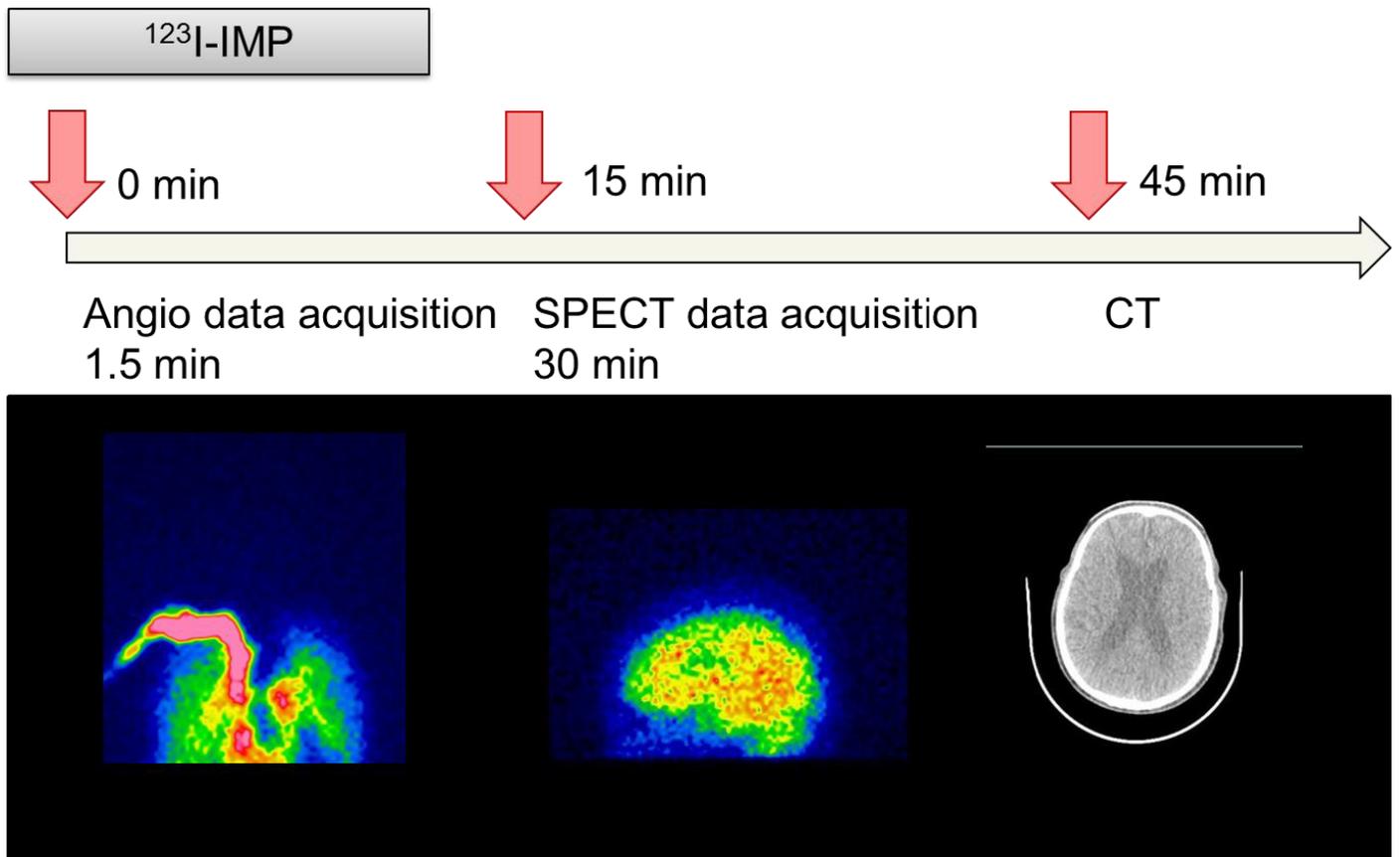


Fig. 2-14  
<sup>123</sup>I-IMP 脳血流 SPECT 検査のフローチャート (graph plot 法)

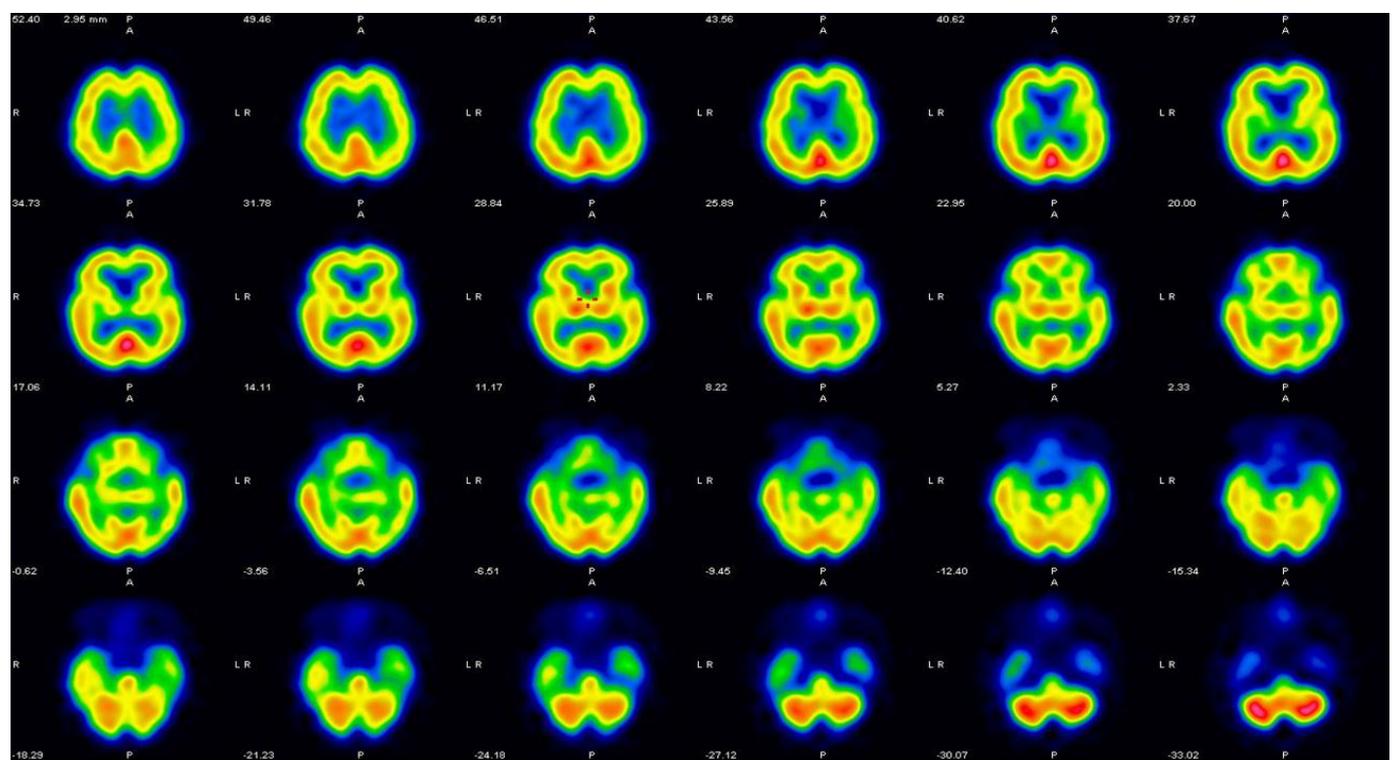


Fig. 2-15  
 健常者脳血流データによる <sup>123</sup>I-IMP 脳血流 SPECT 画像 (最大計数值を 100%とした定性画像)

## 2.6.2 定量解析法

脳血流 SPECT 検査において脳血流量は、定量解析法を用いて、脳内に取り込まれる放射性医薬品を投与して取得された SPECT データから絶対値で計測される。私は、SPECT データに対して、画像再構成法を用いて再構成された SPECT 画像を定性画像と定義し、最大 SPECT 値を 100%とする相対値で表示される。また、定量解析法を用いて、定性画像から脳血流量を計測し、絶対値で表示された SPECT 画像は、定量画像と定義される。

定量解析法は、主に動脈採血を必要とする *microsphere* 法および *autoradiography* (ARG) 法と、動脈採血を必要としない *Graph plot* 法<sup>35)</sup>が提案されている<sup>37)</sup>。脳血流量の計測において、動態解析は、コンパートメント解析を用いて式(2-16) Fick の法則で表され、脳組織での放射性医薬品の変化量は、動脈および静脈中の濃度の差であることを示している (Fig. 2-16)。

$$\frac{dM(t)}{dt} = Q(C_a(t) - C_v(t)) \quad (2-16)$$

ここで、M は放射性医薬品の量、Q は血流量、 $C_a(t)$ および $C_v(t)$ は、動脈および静脈中の放射性医薬品濃度を示す。

蓄積型トレーサの脳内挙動は、血液中から血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) を通過し、脳組織に長時間分布した後、緩徐に洗い出される。したがって、脳内の薬物動態は、2 コンパートメントモデルで解析され、以下の式 (2-17) で表される (Fig. 2-17)。

$$\frac{dC_b(t)}{dt} = K_1 C_a(t) - K_2 C_v(t) \quad (2-17)$$

ここで、 $C_b$  は、脳組織内の放射性医薬品濃度、 $K_1$  は、血液中から脳組織への移行速度定数 (脳血流量)、および  $K_2$  は、脳組織から血液への洗い出しの速度定数を示す。

式 (2-17) は、脳組織に放射性医薬品が分布していない ( $C_b=0, t=0$ ) 条件で、両辺を積分することで式 (2-18) のように示される。

$$C_b(t) = K_1 \int_0^t C_a(t) dt - K_2 \int_0^t C_v(t) dt \quad (2-18)$$

## Fickの法則

$$\frac{dM(t)}{dt} = Q(C_a(t) - C_v(t))$$

- M: 投与量 MBq,  $C_a$ : 動脈の薬物濃度,  $C_v$ : 静脈の薬物濃度, Q: 血流量

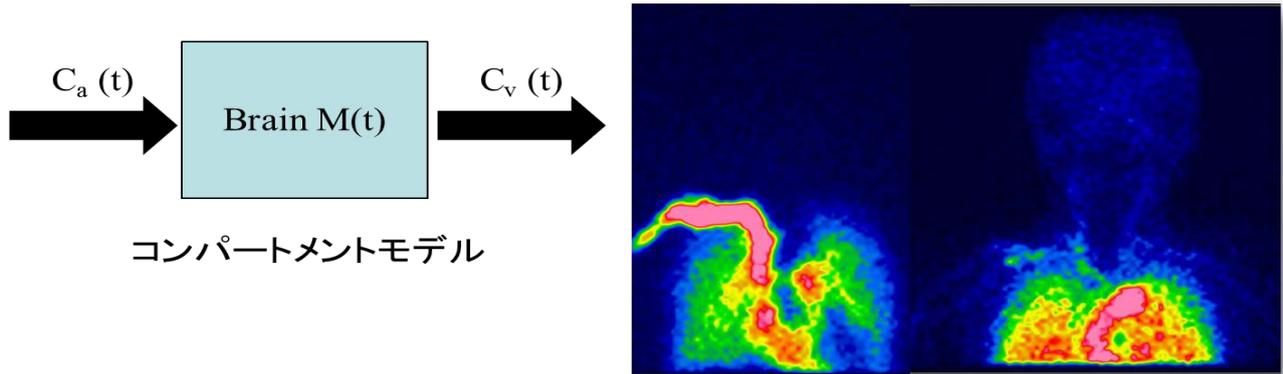


Fig. 2-16

脳血流定量解析に適用されているコンパートメントモデル

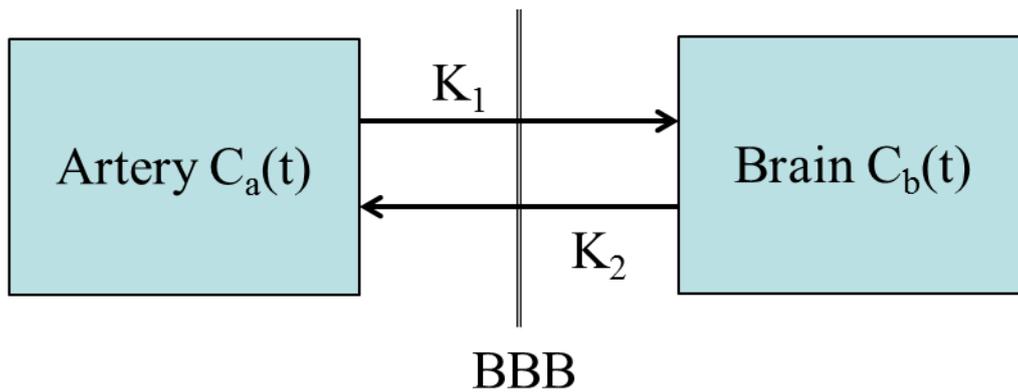


Fig. 2-17

脳内動態を反映した2コンパートメントモデル

### 2.6.2.1 Microsphere 法

microsphere 法は、 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$  および  $^{99m}\text{Tc-ECD}$  と比較して、初回循環がよく放射性医薬品の多くが脳組織に停滞する  $^{123}\text{I-IMP}$  において、動態解析に適用される。

microsphere 法は、脳内放射能濃度である  $C_b$  を計測するために、 $^{123}\text{I-IMP}$  投与直後から 5 分間持続動脈採血を行い、入力関数である動脈中における  $^{123}\text{I-IMP}$  の積分値を取得する。これは、 $^{123}\text{I-IMP}$  が脳組織に長時間分布し、時間  $t$  が十分に早期であれば、式 (2-18) は式 (2-19) (Kuhl の式) のように近似できるためである。

$$C_b(t) = K_1 \int_0^t C_a(t) dt \quad (2-19)$$

したがって、脳血流量  $K_1$  は、式 (2-20) を用いて算出可能であり、 $^{123}\text{I-IMP}$  脳血流 SPECT 検査において、分子は SPECT データで、分母は持続動脈採血でそれぞれ取得する。microsphere 法は、持続動脈採血により入力関数を精度よく求めることが出来るために、信頼性の高い脳血流量を算出される。

$$K_1 = \frac{C_b(t)}{\int_0^t C_a(t) dt} \quad (2-20)$$

しかし、持続動脈採血は、動脈血の管理および計測が煩雑であり、複雑な手技により多くの人手および計測機器が必要である。また、 $^{123}\text{I-IMP}$  は、経時的に脳組織から緩徐に洗い出されるために、臨床において式 (2-19) は、成立しないために、計測精度の低下が懸念される。

### 2.6.2.2 Autoradiography 法

Iida らは、脳組織からの洗い出しを考慮した 2 コンパートメントモデルを採用し、持続動脈採血の代わりに、投与 10 分後の 1 点動脈採血のみに簡便化した、ARG 法を提唱した。

ARG 法は、 $^{123}\text{I-IMP}$  がすべて脳組織に集積・拡散し、洗い出しが脳組織内の放射性医薬品濃度  $C_b$  に比例するとき、静脈中の放射性医薬品濃度  $C_v$  は、以下の式 (2-21) で表される。

$$C_v(t) = \frac{C_b(t)}{V_d} \quad (2-21)$$

ここで、 $V_d$  は、 $K_1/K_2$  であり、血液分配定数と定義し、コンパートメント間における  $^{123}\text{I-IMP}$  の移動速度の関係を表す。したがって、ARG 法における脳組織内放射性医薬品濃度  $C_b(t)$  は、式 (2-22) のように表される。

$$C_b(t) = K_1 C_a(t) * e^{-K_2 t} \quad (2-22)$$

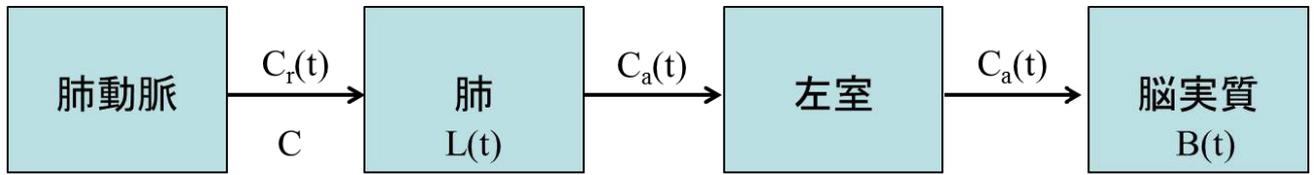
ここで、脳組織から静脈への移行速度定数  $K_2$  は、 $K_1/V_d$  である。

式 (2-22) において、 $K_1$  および  $K_2$  は、ある時間  $t$  で 1 点動脈採血により  $C_a(t)$  を計測し、異なる時間で 2 回の SPECT 検査を実施し  $C_b(t)$  を測定することで取得される。ARG 法は、 $V_d$  を SPECT 装置ごとに算出し、一定と仮定することで、1 回の SPECT 検査で脳血流量を計測する定量解析法である。

上記した定量解析法は、実際の動脈血を計測し入力関数を求めるために、脳血流量を精度よく計測することが可能である。

### 2.6.2.3 IMP-Graph Plot 法

脳血流 SPECT 検査は、正しい脳血流量を得るために、動脈採血により精度の高い入力関数値を計測し、正確な脳血流分布を取得する必要がある。しかし、動脈採血は、人体に対する侵襲度が高く、また、動脈血の管理および計測が専門的な知識および環境を必要とするために、容易に実施できない。Okamoto ら<sup>35)</sup>は、動脈採血を必要としない簡便化した脳血流解析法である、IMP-Graph Plot 法を提唱した。IMP-Graph Plot 法は、 $^{123}\text{I-IMP}$  における定量解析法で最も精度の高い ARG 法で得られた平均脳血流量 (mean CBF: mCBF) と後述する IMP-Graph Plot 法の脳血流量指標 (standardized of Z by region of interest: SFR) との相関式から、非動脈採血で簡便的に mCBF を解析する手法である。IMP-Graph Plot 法は、Fig. 2-18 に示すような肺動脈から脳組織までのコンパートメントモデルによる定量解析法である。



$$B(t) = F \cdot \int C_a(t) dt$$

$$L(t) = C \cdot \int [C_r(t) - C_a(t)] dt$$

$$\frac{B(t)}{C_r(t)} = F \cdot \left[ \int \frac{C_r(t) dt}{C_r(t)} \right] - F \cdot \frac{L(t)}{C \cdot C_r(t)}$$

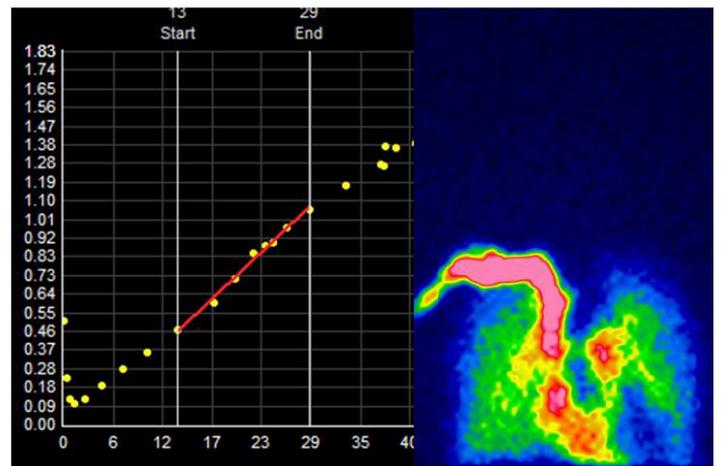


Fig. 2-18

IMP Graph plot 法におけるコンパートメントモデル

$^{123}\text{I-IMP}$  は、肺組織で全量が摂取された後、緩徐に脳組織へ洗い出され、脳組織内の IMP 蓄積放射能量は、投与後 30 分程度で一定値を示す。IMP-Graph Plot 法は、血液中から脳組織への移行を **microsphere model** と仮定しているために、脳組織内の放射性医薬品濃度  $C_b(t)$  は、全脳血流量を  $F$  とすると、以下の式 (2-23) で表される。

$$C_b(t) = F \int_0^t C_a(t) dt \quad (2-23)$$

また、肺動脈内放射性医薬品濃度を  $C_r(t)$ 、肺動脈内血流を  $C$  とすると、肺組織内の放射性医薬品濃度  $L(t)$  は、式 (2-24) で示される。

$$L(t) = C \cdot \left[ \int_0^t C_r(t) dt - \int_0^t C_a(t) dt \right] \quad (2-24)$$

式 (2-9) を動脈中の放射性医薬品濃度  $C_a(t)$  でまとめると、式 (2-25) となり、式 (2-8) に代入すると、式 (2-26) のような傾き  $F$  の関数で表される。

$$L(t) = C \cdot \int_0^t [C_r(t) - C_a(t)] dt$$

$$dL(t)/dt = C \cdot [C_r(t) - C_a(t)]$$

$$C_a(t) = C_r(t) - (1/C)(dL(t)/dt) \quad (2-25)$$

(2-8) 式から、

$$C_b(t) = F \cdot \int_0^t [C_r(t) - (1/C)(dL(t)/dt)] dt$$

$$= F \cdot \int_0^t C_r(t) dt - F \cdot L_t/C$$

$$\frac{B(t)}{C_r(t)} = F \cdot \left[ \int_0^t \frac{C_r(t) dt}{C_r(t)} \right] - F \cdot \frac{L(t)}{C \cdot C_r(t)} \quad (2-26)$$

肺動脈から脳組織への移行定数  $F$  は、 $^{123}\text{I-IMP}$  を静脈から投与し、経時的に脳組織内放射性医薬品濃度  $B(t)$  および動脈血内放射性医薬品濃度  $C_r(t)$  をデータ収集

することで算出することが出来る。具体的に、式 (2-26) の左辺は、経時的に取得した頭部および肺動脈の核医学画像上に関心領域 (region of interest; ROI) を設定し、計測した値を Y 軸に、式 (2-26) 第 1 項  $\int C_r(t)dt/C_r(t)$  を X 軸としてグラフ化したとき、傾き F は、IMP-Graph Plot 法で得られた脳血流量を表す指標 (脳血流指標) となる。脳血流指標は、ROI に依存し、また、PET 脳血流検査や動脈採血法で得られた精度の高い脳血流値との相関関係を評価し、換算する必要がある。IMP-Graph Plot 法による脳血流量は、脳血流指標を ROI サイズで正規化した SFR と ARG 法で算出した mCBF との相関式を用いて算出される。局所脳血流量は、mCBF を局所脳領域の ROI でのカウントに従って分配することで算出される。

## 第3章

### CTAC法における減弱係数への変換精度

### 3.1 はじめに

核医学検査は、体内から放出される  $\gamma$  線を、検出器を用いて体外から収集するために、身体および寝台における  $\gamma$  線の減弱を補正する必要がある。脳血流 SPECT 検査は、減弱補正法として Chang 法および Computed tomography-based attenuation correction (CTAC) 法を適用することが出来る。

脳血流検査において、減弱補正法として従来から用いられている Chang 法は、減弱体を均一であると仮定し、線源と検出器間距離から一義的に減弱補正を行う。しかし、人体は不均一な吸収体であり、CTAC 法は、Chang 法と比較して身体および寝台における  $\gamma$  線の減弱を反映させて、個々の患者に対して減弱係数分布 ( $\mu$  map) を構築することが可能である。Ishii ら<sup>31)</sup>は、精度のよい局所脳血流量を得るために CTAC 法を用いることを推奨している。さらに、先行研究にて、CTAC 法を用いた心筋血流画像は、 $180^\circ$ および  $360^\circ$ 収集にて、均一な放射能分布が得られると報告している<sup>72)</sup>。CTAC 法は、頭部領域に関わらず、いかなる検査に対しても適用可能な減弱補正法である。

CTAC 法は、X 線 CT 画像から  $\mu$  map へ変換した後、取得した  $\mu$  map を用いて SPECT 画像に対して減弱補正を実施する。CTAC 法は、ピクセルごとに減弱係数 ( $\mu$  値) に対応して減弱補正がされるために、Chang 法と比較して、より減弱体の影響を反映した減弱補正が可能である。しかし、X 線 CT の光子エネルギーと物質との相互作用は、SPECT 検査と比較して、 $\gamma$  線の単一光子エネルギーよりも低いために、光電効果とコンプトン散乱の影響の程度が変化する。したがって、X 線 CT 画像から変換された  $\mu$  map は、 $\gamma$  線エネルギーでの  $\mu$  map と異なることが考えられる。そのために、CTAC 法は、X 線 CT の光子エネルギーで得られる  $\mu$  値を SPECT 検査で使用する放射性核種の  $\gamma$  線エネルギーで得られる  $\mu$  値に補正して変換する必要がある。

その変換手法は、一般的に Bilinear scaling 法が適用される<sup>57)</sup>。Bilinear scaling 法は、CT 値が 0 HU を境界とした 2 本の補正直線で定義し、CT 値に対応した  $\mu$  値を用いて減弱補正を実施可能であり、核医学検査において広範に用いられている。先行研究において、Ay ら<sup>58)</sup>は、6 種類の変換手法を比較し、Bilinear scaling 法が、PET/CT 検査において精度よく  $\mu$  map を取得可能であると報告している。

Bilinear scaling 法は、骨組織のような高原子番号の領域において、 $\mu$  map を正確に取得することを目的として、PET 検査だけでなく SPECT 検査でも適用されている。放射線と物質との相互作用は、物質の実効原子番号、密度、および X 線 CT 装置の実効エネルギーによって大きく影響を受ける。X 線 CT 装置の実効エネルギーは、たとえ同じ管電圧を用いたとしても、装置によって変化することが考えられる<sup>73)</sup>。したがって、 $\mu$  値は、異なる X 線 CT 装置および構成する組織によって異なる<sup>74)</sup>と考える。

私は、脳血流検査において、**Bilinear scaling** 法を用いた CTAC 法の適応の妥当性および精度を評価した。本章は、**Bilinear scaling** 法による CTAC 法の変換精度を検証することを目的に、RMI467 組織等価ファントム (RMI467 ファントム) を用いて、CT 値、実効原子番号、および密度で減弱係数を比較・検討した。加えて、私は、異なる 4 機種 of X 線 CT 装置により得られた  $\mu$  値と、理論式によって算出した  $\mu$  値とを比較検討し、変換精度も検証した。

## 3.2 方法

### 3.2.1 研究デザイン

本章は、**Bilinear scaling** 法を用いて、異なる 4 機種 of X 線 CT 装置から取得した減弱係数 ( $\mu_m$  値) と理論式によって算出した減弱係数 ( $\mu_t$  値) とを、組成が既知の物理評価用ファントムを用いて定量的に評価した。私は、各 X 線 CT 装置から取得した  $\mu_m$  値を評価するために、X 線 CT 画像から  $\mu$  map を作成した。 $\mu$  map は、画像処理装置を用いて X 線 CT 値分布から減弱係数分布に変換し、取得した。

### 3.2.2 使用機器

使用した X 線 CT 装置は、Discovery NM/CT 670 pro scanner Brightspeed16 (G-CT) (GE Healthcare, WI, USA), Aquillion ONE (T-CT) (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan), Brilliance CT 64 (P-CT) (Philips Healthcare, Cleveland, OH, USA), SOMATOM Sensation Open ICT (S-CT) (Siemens, Erlangen, Germany) の 4 機種を用いた。私は、画像処理装置 Xeleris 3.0 (GE Healthcare, WI, USA) に各 X 線 CT 画像を転送し、 $\mu$  map を作成した。

X 線 CT 装置の実効エネルギーを算出するために、照射線量は、ACCU-DOSE model 2186, 10×6-3CT ionization chamber dosimeter (Radcal Corporation, Monrovia, CA, USA)を用いて計測した。

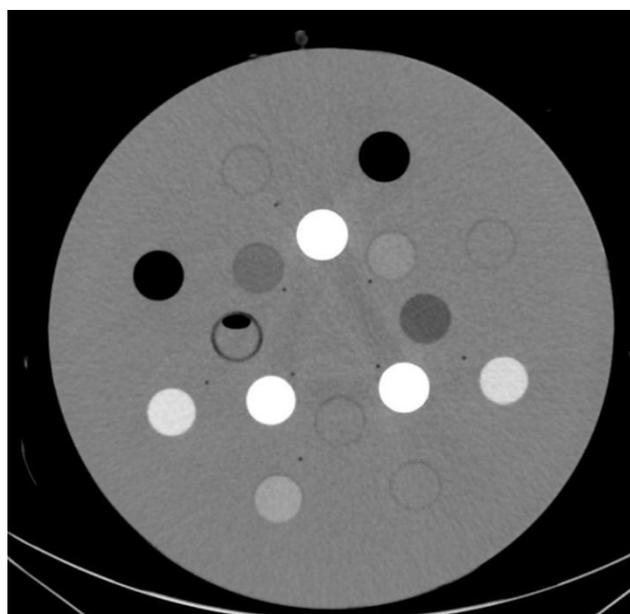
### 3.2.3 組織等価ファントム

使用した RMI467 組織等価ファントム (RMI467 ファントム) は、水等価物質 (330 mm 径) に肺、軟部、および骨組織を模擬したロッドを挿入して、各 X 線 CT 装置で撮影した (Fig. 3-1)。Table 3-1 に各ロッドの組成を示す。RMI467 ファントムの内部は、密度  $1.02 \text{ g/cm}^3$  の水等価物質で構成されており、RMI467 ファントム内の人体と組織等価である 10 本の円形ロッド (肺組織:  $0.28 - 0.45 \text{ g/cm}^3$ , 軟部組織:  $0.94 - 1.05 \text{ g/cm}^3$ , 骨組織:  $1.34 - 1.82 \text{ g/cm}^3$ ) は、ストリークアーチファクトの影響が少なくなるように配置した。なお、RMI467 ファントムの組成、密度、および電子密度は、Texas Medical Center によって公開されているデータ

に基づいて算出した<sup>75)</sup>。



(a)



(b)

Fig. 3-1  
RMI 467 組織等価ファントムの外観(a)と X 線 CT 画像(b)

Table 3-1

## RMI 467 ファントムの組成

| Rod No | Material                    | Weight Percentage |      |     |      |      |     |     |      |
|--------|-----------------------------|-------------------|------|-----|------|------|-----|-----|------|
|        |                             | H                 | C    | N   | O    | Mg   | Si  | Cl  | Ca   |
| 1      | Lung - LN300                | 8.5               | 59.3 | 2.0 | 18.1 | 11.2 | 0.8 | 0.1 | 0.0  |
| 2      | Lung - LN450                | 8.5               | 59.5 | 2.0 | 18.1 | 11.2 | 0.6 | 0.1 | 0.0  |
| 3      | AP6 Adipose                 | 9.1               | 72.2 | 2.3 | 16.3 | 0.0  | 0.0 | 0.1 | 0.0  |
| 4      | BR12 Breast                 | 8.7               | 70.0 | 2.4 | 17.9 | 0.0  | 0.0 | 0.1 | 1.0  |
| 5      | CT Solid Water              | 8.1               | 67.2 | 2.4 | 19.8 | 0.0  | 0.0 | 0.1 | 2.3  |
| 6      | LV1 Liver                   | 11.0              | 67.0 | 2.5 | 20.0 | 0.0  | 0.0 | 0.1 | 2.3  |
| 7      | SR2 Brain                   | 10.8              | 72.5 | 1.7 | 14.9 | 0.0  | 0.0 | 0.1 | 0.0  |
| 8      | CB2 - 30% CaCO <sub>3</sub> | 6.7               | 55.6 | 2.1 | 25.6 | 0.0  | 0.0 | 0.1 | 12.0 |
| 9      | CB2 - 50% CaCO <sub>3</sub> | 4.8               | 41.6 | 1.5 | 32.0 | 0.0  | 0.0 | 0.1 | 20.0 |
| 10     | SB3 Bone Cortical           | 3.4               | 31.4 | 1.8 | 36.5 | 0.0  | 0.0 | 0.0 | 26.8 |

### 3.2.4 データ収集・画像処理

X線CTデータは、4機種 of X線CT装置を用いて、撮像条件を管電圧：140 kV, 120 kV, 100 kV, および 80 kV, 管電流時間積：400 mAs, Field of view：500 mm に設定した。各 X線CT データは、Filtered backprojection (FBP) 法を用いて、512×512 matrix, スライス厚：5 mm, 各画像再構成関数を SOFT (G-CT), FC11 (T-CT), Standard A (P-CT), B20s (S-CT) のそれぞれの条件にて画像再構成処理を行った。また、それぞれの  $\mu$  map は、各 X線CT 装置で実測した実効エネルギーを用いて、X線CT 画像から変換した。なお、SPECT 画像のマトリックスサイズに合わせるために、X線CT 画像は、512×512 matrix から 128×128 matrix に変換し、各 CT 値は、Xeleris 3.0 上で National Institute of Standards and Technology (NIST) データに基づいて  $\mu$  値に変換した<sup>59)</sup>。

CT 値と  $\mu$  値は、画像上で 10 本のロッドに関心領域 (region of interest: ROI) を設定して計測した。

### 3.2.5 評価方法

私は、RMI467 ファントムを用いて、肺、軟部、および骨組織における CT 値、実効原子番号、および密度で  $\mu_m$  値と  $\mu_t$  値とを比較検討した。私は、G-CT を用いて、実効エネルギーと  $\mu$  値との関係性を評価した。次に、4 機種 of X線CT 装置から得られる  $\mu_m$  値と  $\mu_t$  値から、変換精度の検証を行った。

各 X線CT 装置の実効エネルギーは、事前にアルミニウム半価層測定<sup>76)</sup>によって算出し、 $\mu$  値の変換に用いた。

#### 3.2.5.1 異なる実効エネルギーにおける CT 値の変化

Table 2 に、各 X線CT 装置の実効エネルギーを示す。私は、G-CT を用いて、実効エネルギーを 64 keV (X線管電圧：140 kV), 58 keV (120 kV), 53 keV (100 kV), 47 keV (80 kV) と可変させて、各実効エネルギーにおける CT 値と、実効原子番号および密度との関係性を評価した。

平均 CT 値は、関心領域 (regions of interest: ROI) (直径の 80%, 600 pixel) を各ロッド上に設定し、計測した。実効原子番号 ( $Z_{eff}$ ) は、式 (3-1) を用いて算出した<sup>77)</sup>。

$$Z_{eff} = \sqrt[2.94]{\sum_i f_i \times (Z_i)^{2.94}} \quad (3-1)$$

ここで、 $f_i$  は、電子数の比率、 $Z_i$  は、原子番号を示す。

Table 3-2

各 X 線 CT 装置の実効エネルギー及び線減弱係数

|                                     | T-CT<br>(120 kV) | S-CT<br>(120 kV) | G-CT<br>(140 kV/ 120 kV/ 100 kV/ 80 kV) | P-CT<br>(120 kV) |
|-------------------------------------|------------------|------------------|---|------------------|
| Effective energy (keV)              | 52.0             | 57.6             | 64.1 / 58.1 / 53.3 / 47.0               | 65.6             |
| $\mu_{water,x}$ (cm <sup>-1</sup> ) | 0.222            | 0.210            | 0.201 / 0.210 / 0.220 / 0.238           | 0.198            |
| $\mu_{bone,x}$ (cm <sup>-1</sup> )  | 0.764            | 0.639            | 0.559 / 0.639 / 0.740 / 0.923           | 0.539            |

Table 3-3

各ロッドの物理データ

| Rod No | Material                    | Effective Atomic Number | Physical Density (g/cm <sup>3</sup> ) | Electron Density Relative to Water | Liner Attenuation Coefficient (cm <sup>-1</sup> ) |
|--------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|---|
| 1      | Lung - LN300                | 7.62                    | 0.28                                  | 0.28                               | 0.040   |
| 2      | Lung - LN450                | 7.60                    | 0.45                                  | 0.40                               | 0.060   |
| 3      | AP6 Adipose                 | 6.32                    | 0.94                                  | 0.90                               | 0.138   |
| 4      | BR12 Breast                 | 6.90                    | 0.98                                  | 0.96                               | 0.145   |
| 5      | CT Solid Water              | 7.60                    | 1.02                                  | 0.99                               | 0.148   |
| 6      | LV1 Liver                   | 7.60                    | 1.09                                  | 1.07                               | 0.151   |
| 7      | SR2 Brain                   | 6.23                    | 1.05                                  | 1.05                               | 0.160   |
| 8      | CB2 - 30% CaCO <sub>3</sub> | 10.6                    | 1.34                                  | 1.28                               | 0.175   |
| 9      | CB2 - 50% CaCO <sub>3</sub> | 12.22                   | 1.56                                  | 1.47                               | 0.183   |
| 10     | SB3 Bone Cortical           | 13.30                   | 1.82                                  | 1.69                               | 0.193   |

### 3.2.5.2 異なる X 線 CT 装置における CT 値と $\mu$ 値

Table 3 に、NIST データの質量減弱係数に基づいて算出した各ロッドにおける  $\mu_t$  値を示す。本検討において、計算によって求められた  $\mu_t$  値を理論値と定義した。質量減弱係数と反応断面積の関係は、式 (3-2) で定義される。

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{\sigma \times N_A}{A} \quad (3-2)$$

ここで、 $\rho$  は密度、 $\sigma$  は反応断面積、 $N_A$  はアボガドロ定数、 $A$  は質量数を示す。

ロッド番号 7 の構成元素は、H (10.8%)、C (72.5%)、N (1.7%)、O (14.9%)、および Cl (0.1%) で、 $\gamma$  線エネルギー 140 keV における反応断面積は、それぞれ 0.270、0.138、0.138、0.139 および 0.155 cm<sup>2</sup>/g を示す。したがって、140 keV におけるロッド番号 7 の  $\mu_t$  値は、0.160 cm<sup>-1</sup> を示す。同様に、140 keV における各ロッドの  $\mu_t$  値を算出した。

Bilinear scaling 法によって取得される  $\mu_m$  値は、式 (3-3) と式 (3-4) から Xeleris 3.0 を用いて算出した。

$$\mu_m = \mu_{water} + \frac{CT \text{ number} \cdot \mu_{water,x} \cdot (\mu_{bone} - \mu_{water})}{1000 \cdot (\mu_{bone,x} - \mu_{water,x})} \quad (CT \text{ number} > 0) \quad (3-3)$$

$$\mu_m = \frac{(CT \text{ number} + 1000) \cdot \mu_{water}}{1000} \quad (CT \text{ number} \leq 0) \quad (3-4)$$

ここで、 $\mu_{water}$  と  $\mu_{bone}$  は、 $\gamma$  線エネルギーにおける水と骨の線減弱係数、 $\mu_{water,x}$  と  $\mu_{bone,x}$  は、X 線 CT 装置の実効エネルギーにおける水と骨の線減弱係数を示す。 $\mu_m$  値と  $\mu_t$  値は、各 X 線 CT 装置で管電圧 120 kV における CT 値、実効原子番号、および密度を用いて統計学的に評価した (Steel-Dwass test  $p < 0.05$ )。

ここで、 $\mu_m$  値は、 $\mu$  map 上でロッドに円形の ROI (ロッドの直径 80%, 60 pixel) を用いて計測した。

### 3.3 結果

#### 3.3.1 CT値とX線CT装置の実効エネルギー

Fig. 3-2 に、実効エネルギーを可変させた時に得られた各ロッドの平均 CT 値を示す。平均 CT 値は、密度が  $1.34 \text{ g/cm}^3$  以下において実効エネルギーが低くなるにつれて増加した (Fig. 3-2a)。平均 CT 値は、 $64 \text{ keV}$  と比較して  $47 \text{ keV}$  で増加し、平均 CT 値の差は、 $0.28 \text{ g/cm}^3$ 、 $1.56 \text{ g/cm}^3$ 、および  $1.82 \text{ g/cm}^3$  で、それぞれ 1.1%、44.2%、および 45.1%を示した。肺組織において、実効原子番号と CT 値との関係は、直線性を示さなかった (Fig. 3-2b)。

#### 3.3.2 異なる X 線 CT 装置における CT 値と $\mu$ 値

Fig. 3-3, Table 3-4 に、実効エネルギー、実効原子番号、および密度における各ロッドの  $\mu_m$  値を示す。 $\mu_m$  値は、密度が増加するにつれて増加した (Fig. 3-3a)。 $\mu_m$  値は、 $47 \text{ keV}$  と比較して  $64 \text{ keV}$  において、 $0.28 \text{ g/cm}^3$ 、 $1.56 \text{ g/cm}^3$ 、および  $1.82 \text{ g/cm}^3$  で、それぞれ 7.4%、5.9%、および 9.5%有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。軟部組織において、 $\mu_m$  値は、 $47 \text{ keV}$  と  $64 \text{ keV}$  で同等の値を示した。 $47 \text{ keV}$  と  $64 \text{ keV}$  で  $\mu_m$  値の差は、1.5%以下を示した。 $\mu_m$  値の差は、 $58 \text{ keV}$  で軟部組織において 11%、骨組織において 21%を示した。

Fig. 3-4 に、各 X 線 CT 装置の CT 値から変換された  $\mu_m$  値を示す。CT 値が 0 HU 以下における回帰直線の傾きは、各 X 線 CT 装置でほぼ同等を示した。一方、CT 値が 0 HU 以上で、回帰直線の傾きは、P-CT, G-CT, S-CT, および T-CT で、それぞれ  $7.4 \times 10^{-5}$ 、 $6.6 \times 10^{-5}$ 、 $6.6 \times 10^{-5}$ 、および  $5.5 \times 10^{-5}$  を示した。

Fig. 3-5 に、各 X 線 CT 装置のロッドの平均 CT 値を示す。高原子番号において、T-CT の平均 CT 値は、他装置よりも高値を示した。T-CT と S-CT における平均 CT 値の差は、0.28、1.09、および  $1.82 \text{ g/cm}^3$  にてそれぞれ 2.8%、1.9%、および 17.5%を示した。

軟部組織において  $\mu_m$  値は、 $\mu_t$  値と同等を示したが、骨組織において有意に誤差を生じた (Fig. 3-6, Table 3-5)。P-CT で得られた  $\mu_m$  値は、 $1.56 \text{ g/cm}^3$  と  $1.82 \text{ g/cm}^3$  において  $0.21 \text{ cm}^{-1}$  と  $0.23 \text{ cm}^{-1}$  を示し、それぞれの誤差は、14.0%と 21.5%を示した。肺組織において、実効原子番号 7.60 で、P-CT の  $\mu_m$  値は、 $0.28 \text{ g/cm}^3$  と  $0.45 \text{ g/cm}^3$  でそれぞれ  $0.05 \text{ cm}^{-1}$  と  $0.07 \text{ cm}^{-1}$  を示し、 $\mu_t$  値との誤差は、25.4%と 23.5%を示した。

X 線 CT 装置の実効エネルギーが高くなるにつれて  $\mu_m$  値は、有意に増加し、T-CT と P-CT における  $\mu_m$  値の差は、 $0.28 \text{ g/cm}^3$ 、 $1.09 \text{ g/cm}^3$ 、および  $1.82 \text{ g/cm}^3$  でそれぞれ 2.0%、4.1%、および 6.0%を示した ( $p < 0.05$ )。

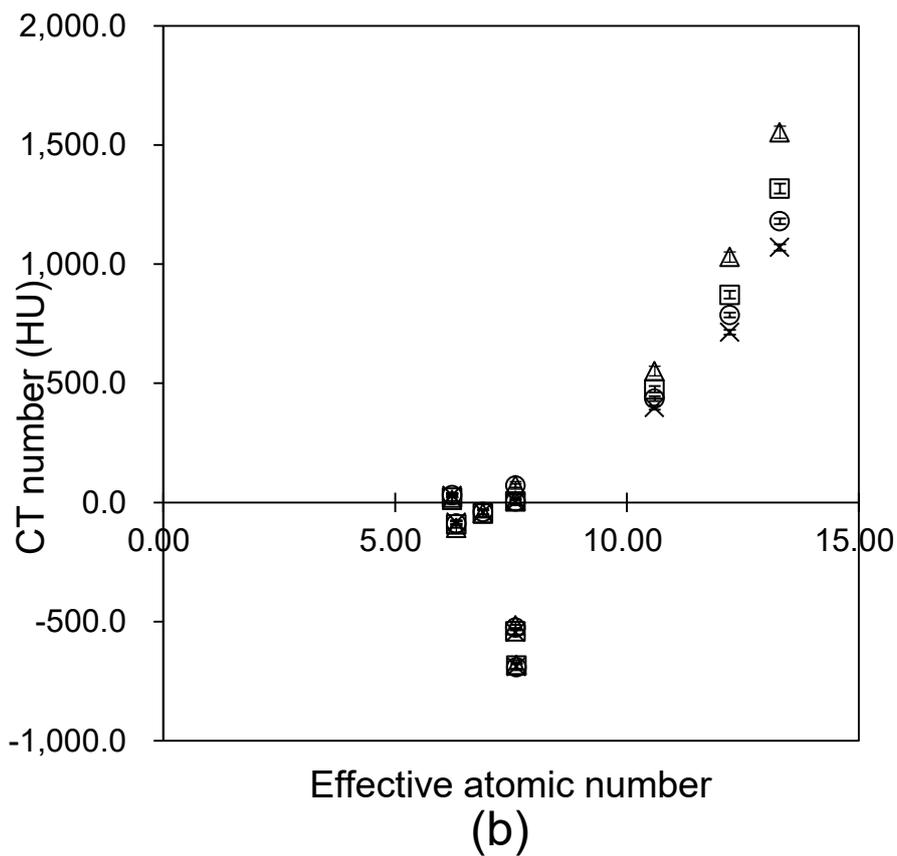
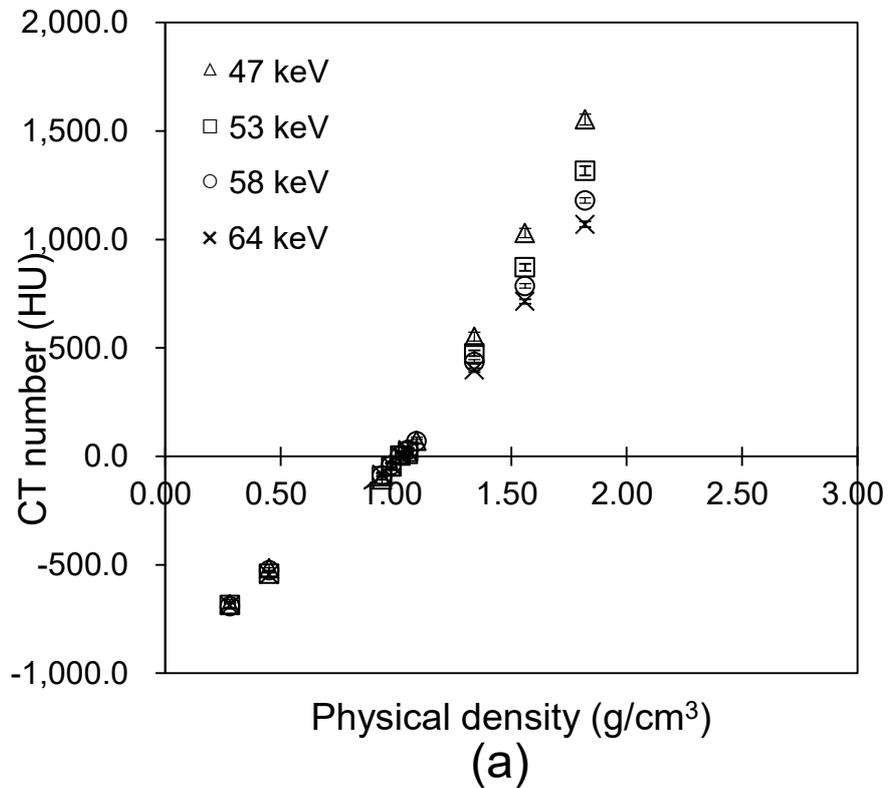


Fig. 3-2

各ロッドの密度(a)と実効原子番号(b)の違いと平均CT値の関係 (△47 keV, □53 keV, ○58 keV, ×64 keV). 関心領域は、X線CT画像上で設定し、平均CT値を計測した。

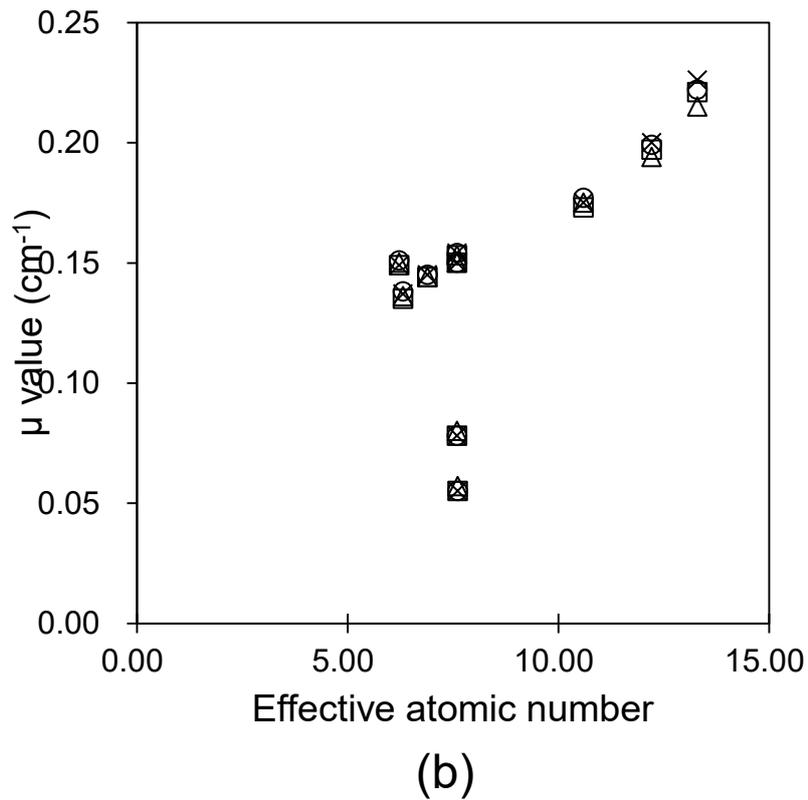
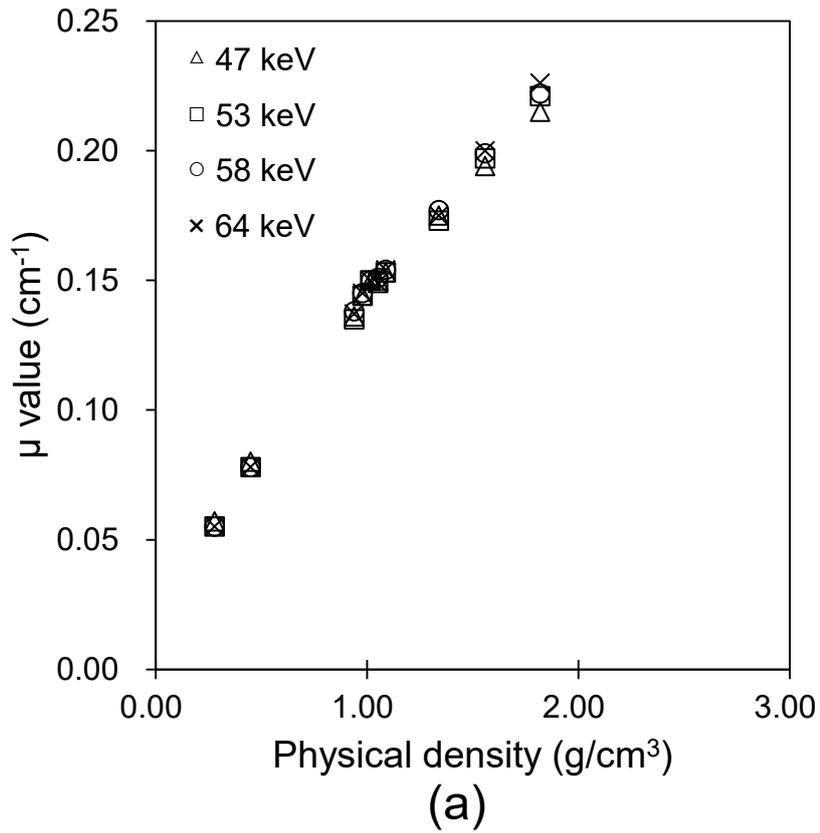


Fig. 3-3

各ロッドの密度(a)と実効原子番号(b)の違いと線減弱係数の関係(△47 keV, □53 keV, ○58 keV, ×64 keV)

Table 3-4

G-CTにおける実効エネルギーの違いによる線減弱係数

| Rod No | Material                    | 64 keV vs | 64 keV vs | 64 keV vs | 58 keV vs | 58 keV vs | 53 keV vs |
|--------|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|        |                             | 58 keV    | 53 keV    | 47 keV    | 53 keV    | 47 keV    | 47 keV    |
| 1      | Lung - LN300                | n.s.      | n.s.      | *         | n.s.      | *         | *         |
| 2      | Lung - LN450                | n.s.      | n.s.      | *         | n.s.      | *         | *         |
| 3      | AP6 Adipose                 | n.s.      | *         | n.s.      | *         | *         | n.s.      |
| 4      | BR12 Breast                 | n.s.      | n.s.      | n.s.      | n.s.      | n.s.      | n.s.      |
| 5      | CT Solid Water              | n.s.      | n.s.      | n.s.      | n.s.      | n.s.      | n.s.      |
| 6      | LV1 Liver                   | n.s.      | n.s.      | n.s.      | n.s.      | n.s.      | n.s.      |
| 7      | SR2 Brain                   | *         | n.s.      | n.s.      | *         | n.s.      | n.s.      |
| 8      | CB2 - 30% CaCO <sub>3</sub> | *         | *         | *         | *         | *         | *         |
| 9      | CB2 - 50% CaCO <sub>3</sub> | *         | *         | *         | *         | *         | *         |
| 10     | SB3 Bone Cortical           | *         | *         | *         | *         | *         | *         |

Steel-Dwass test \*:  $p < .05$ , n.s.: not significant. 64 keV (140 kV), 58 keV (120 kV), 53 keV (100 kV), 47 keV (80 kV).

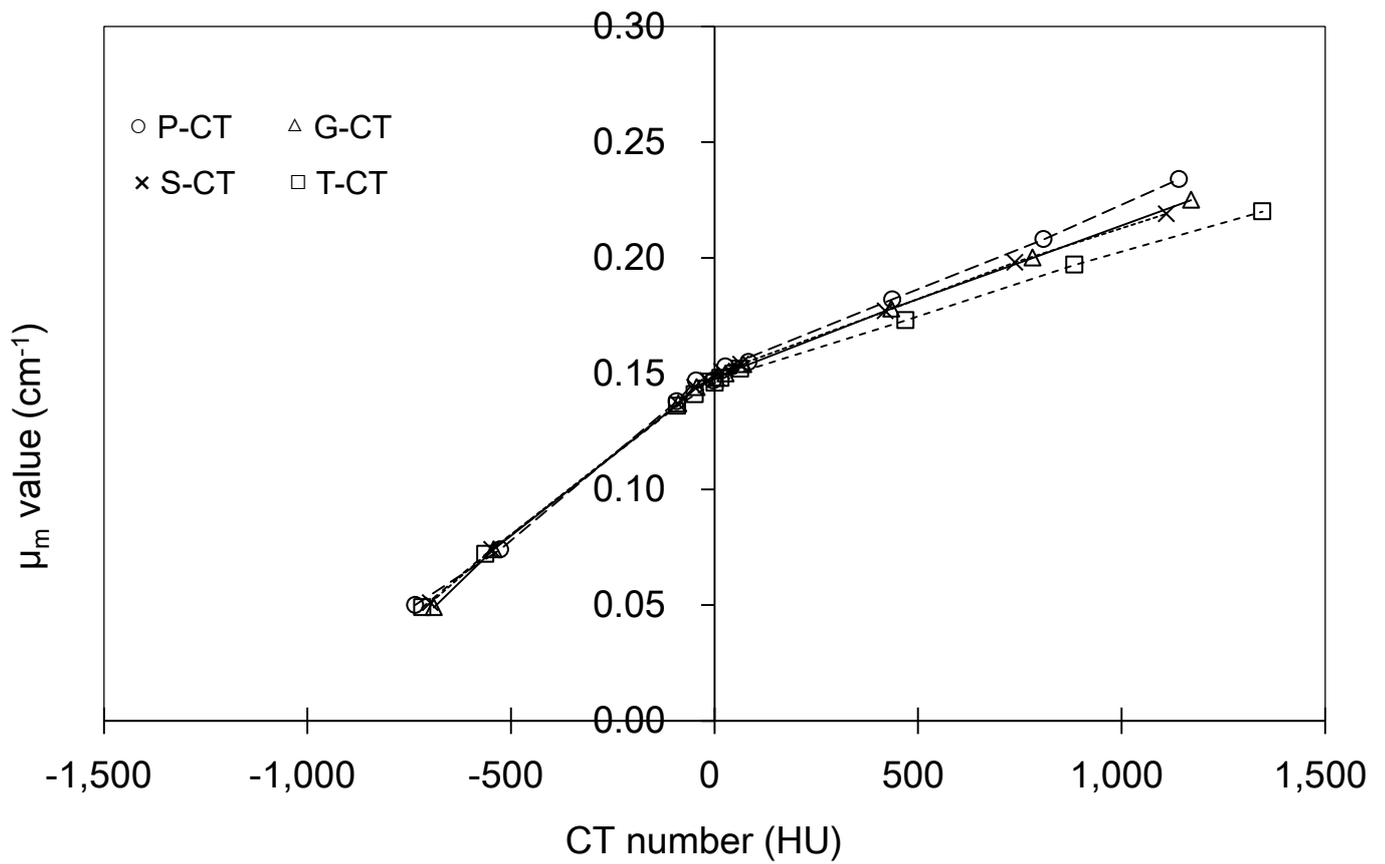


Fig. 3-4

各 X 線 CT 装置における CT 値と減弱係数との関係 (○P-CT, △G-CT, ×S-CT, □T-CT)

CT 値 0 HU 以上における近似直線の傾き  $y=7.4 \times 10^{-5}x+0.149$  [○P-CT],  $y=6.6 \times 10^{-5}x+0.149$  [△G-CT],  $y=6.6 \times 10^{-5}x+0.149$  [×S-CT], and  $y=5.5 \times 10^{-5}x+0.147$  [□T-CT].

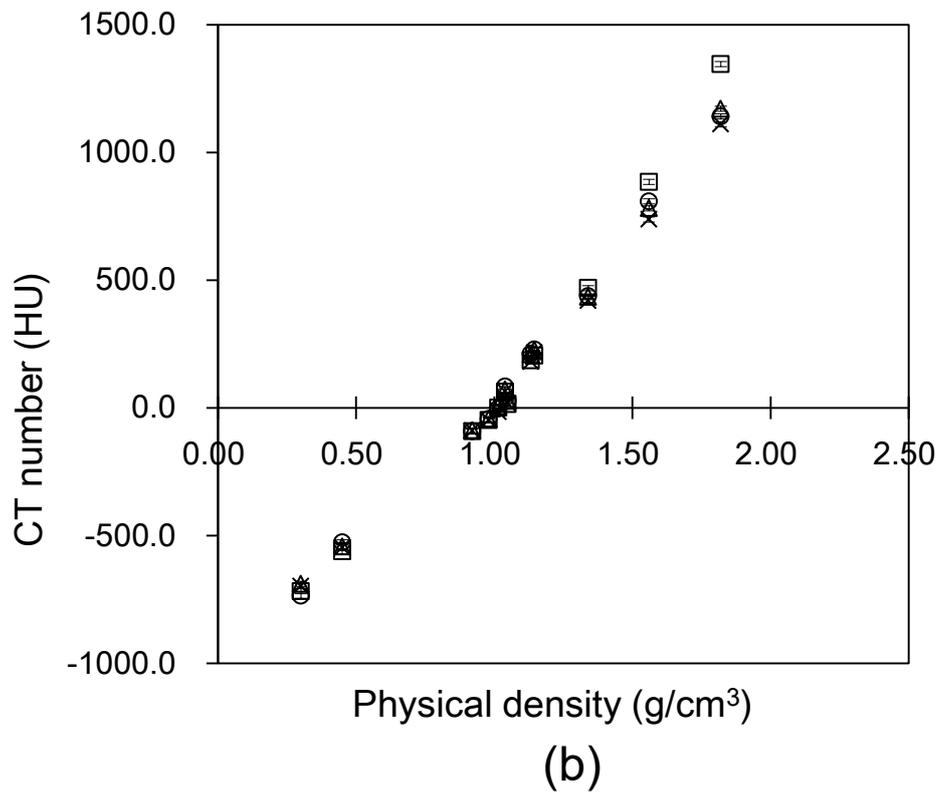
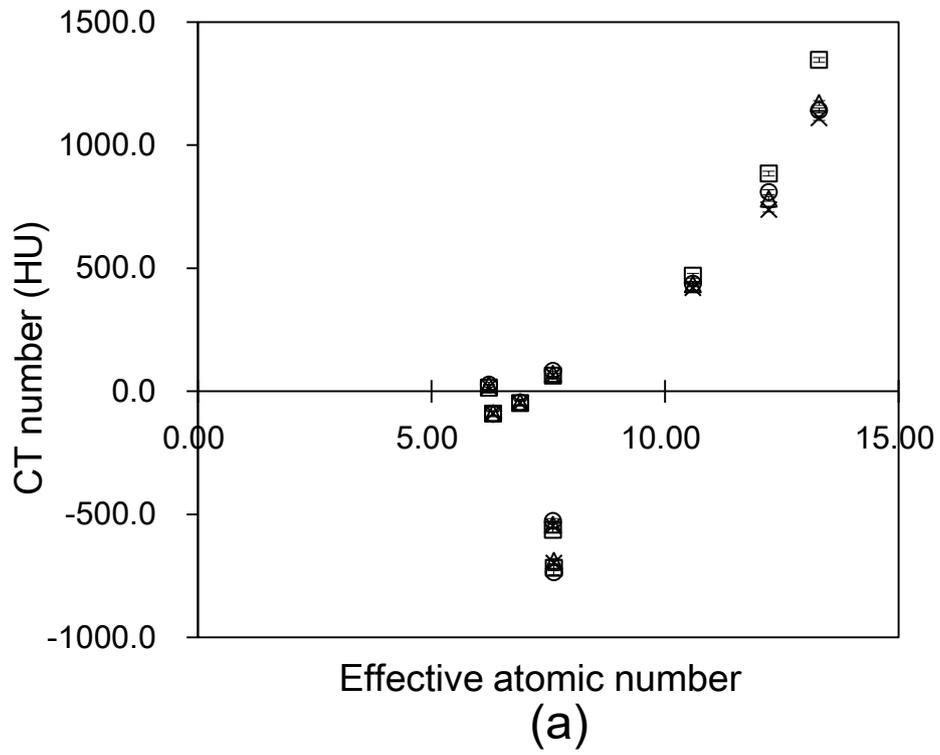
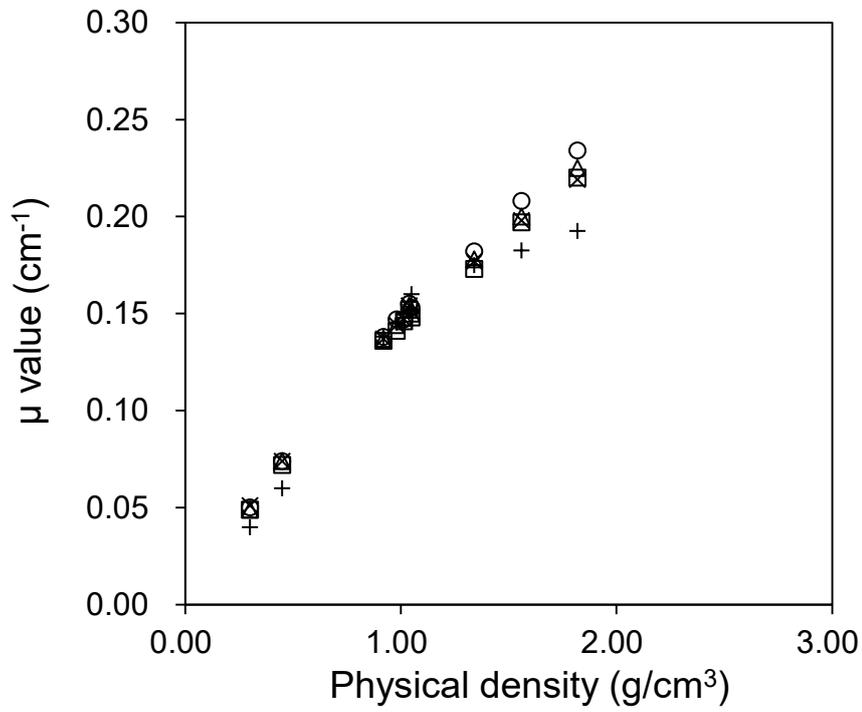
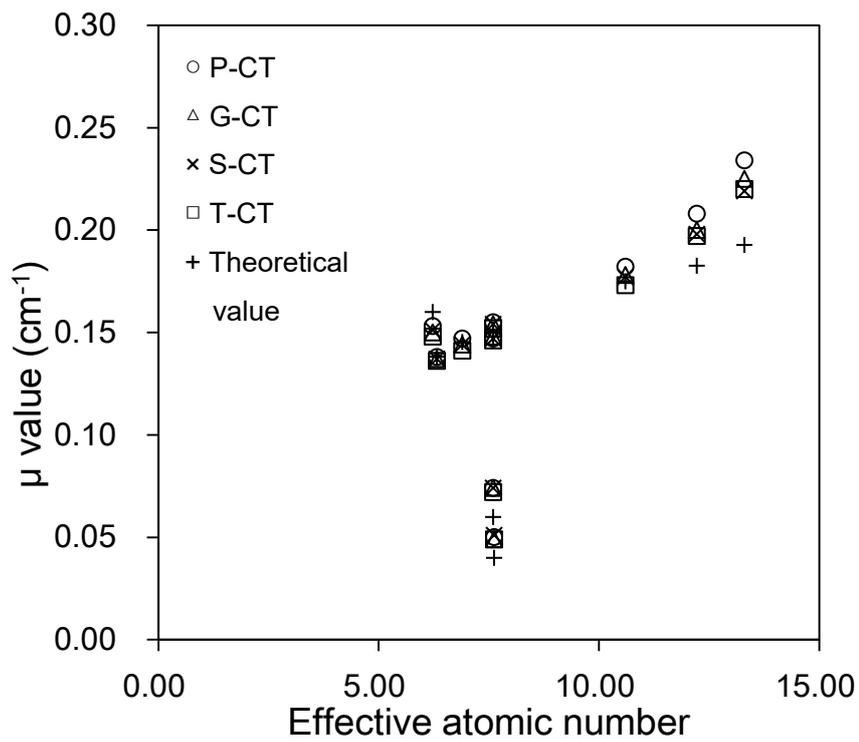


Fig. 3-5

各ロッドの実効エネルギー(a), 密度と平均 CT 値との関係(b) (○P-CT, ΔG-CT, ×S-CT, □T-CT).



(a)



(b)

Fig. 3-6

各ロッドの実効エネルギー(a), 密度と減弱係数との関係(b) (○P-CT, △G-CT, ×S-CT, □T-CT, +theoretical value)

理論値は, 実効エネルギーが 140 keV での線減弱係数を示す。

Table 3-5

各 X 線 CT 装置における減弱係数の比較

| Rod No | Material                    | G-CT vs T-CT | G-CT vs P-CT | G-CT vs S-CT | T-CT vs P-CT | T-CT vs S-CT | P-CT vs S-CT |
|--------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 1      | Lung - LN300                | n.s.         | n.s.         | n.s.         | *            | *            | n.s.         |
| 2      | Lung - LN450                | *            | n.s.         | n.s.         | *            | *            | n.s.         |
| 3      | AP6 Adipose                 | n.s.         | n.s.         | n.s.         | *            | n.s.         | n.s.         |
| 4      | BR12 Breast                 | *            | *            | n.s.         | *            | *            | *            |
| 5      | CT Solid Water              | *            | n.s.         | n.s.         | n.s.         | n.s.         | n.s.         |
| 6      | LV1 Liver                   | *            | n.s.         | n.s.         | *            | *            | n.s.         |
| 7      | SR2 Brain                   | *            | *            | *            | *            | *            | *            |
| 8      | CB2 - 30% CaCO <sub>3</sub> | *            | *            | *            | *            | *            | *            |
| 9      | CB2 - 50% CaCO <sub>3</sub> | *            | *            | *            | *            | *            | *            |
| 10     | SB3 Bone Cortical           | *            | *            | *            | *            | *            | *            |

Steel-Dwass test \*:  $p < .05$ , n.s.: not significant.

### 3.4 考察

SPECT/CT 検査において、Bilinear scaling 法を用いた CTAC 法は、使用する X 線 CT 装置に関係なく、 $\mu_{\text{map}}$  を構築することが出来る。CTAC 法の臨床的有用性は、先行研究で報告されている<sup>31,72)</sup>。本章において、私は、4 機種 of X 線 CT 装置を用いて、組成が既知である物理評価用 RMI467 ファントムを用いて、CT 値から減弱係数への変換精度を検証した。

X 線 CT 検査において、 $\gamma$  線の減弱は、光電効果とコンプトン散乱による影響を受ける。したがって、骨組織のような高い CT 値は、低い実効エネルギーと高原子番号でより減弱の影響がある。

平均 CT 値は、実効エネルギー 47 keV で、密度と実効原子番号が増加するにつれて高値を示し、特に、実効原子番号が 10.0 ( $> 1.34 \text{ g/cm}^3$ ) 以上において、他の実効エネルギーと比較して顕著に増加した (Fig. 3-2)。これらの結果から減弱は、実効原子番号が増加し、実効エネルギーが低くなるほど光電効果による影響が支配的であることを示している。骨組織の平均 CT 値は、肺および軟部組織と比較して、X 線 CT 装置の実効エネルギーの影響がより顕著に現れた。本検討が 3 つの組織 (肺, 軟部, 骨組織) で検討する必要性があることが示された。

軟部組織における  $\mu_{\text{m}}$  値の差は、実効原子番号の変化率が軟部組織と骨組織とで、それぞれ 18% と 20% とほぼ同等にも関わらず、骨組織と比較して認められなかった (Fig. 3-3b, Table 3-3)。これらの結果は、X 線 CT 装置の実効エネルギーによる違いは、低実効原子番号 (軟部組織) で  $\mu_{\text{m}}$  値にほとんど影響を及ぼさないことを示している。

骨組織において、P-CT の平均 CT 値は、G-CT および S-CT と比較して有意に変化しないにもかかわらず (Fig. 3-5)、 $\mu_{\text{m}}$  値は、密度  $1.82 \text{ g/cm}^3$  で、他装置と比較して 6% 増加した (Fig. 3-6)。これらの結果から、 $\mu_{\text{m}}$  値は、CT 値よりも  $\mu_{\text{water,x}}$  と  $\mu_{\text{bone,x}}$  による影響が大きいことが明らかとなった。

$\mu_{\text{m}}$  値は、実効エネルギーが高値になるほど増加し、 $\mu_{\text{t}}$  値よりも高値を示した。X 線 CT と物質との相互作用は、軟部組織においてコンプトン散乱、骨組織において光電効果が支配的である。 $\gamma$  線の単一光子エネルギー 140 keV で、骨組織において物質との相互作用は、コンプトン散乱が支配的である。したがって、骨組織での変換精度は、物質との相互作用の違いにより低下したと考えられる。

本検討において、肺組織における  $\mu_{\text{m}}$  値と  $\mu_{\text{t}}$  値との差は、22.9% ( $0.28 \text{ g/cm}^3$ ) を示した。肺組織の密度は、空気を含んでいるために、軟部と骨組織よりも低値を示す。一方、肺組織の実効原子番号は、軟部組織とほぼ同等であった。軟部組織において、光電効果は、 $\gamma$  線の単一光子エネルギー 140 keV よりも X 線 CT の実効エネルギー領域で減弱係数に対する影響が顕著である。したがって、肺組織の  $\mu_{\text{m}}$  値は、 $\mu_{\text{t}}$  値と比較して増加した。

平均 CT 値と減弱係数との関係は、それぞれの組織で X 線 CT 装置の実効エネルギーと線減弱係数との関係が変化することが知られている。LaCroix ら<sup>54)</sup>は、CT 画像から  $\mu$  map へ変換するために、Bilinear scaling が必要であると報告している<sup>55,56)</sup>。私は、組織によって減弱係数が変化するために、CT 値が 0 HU 以上において、異なるスケールファクタを用いて  $\mu$  値へ変換する必要があると考えた。しかし、本検討において、骨組織および肺組織において  $\mu_m$  値は、 $\mu_t$  値と比較して増加し、変換精度が低いことが明らかとなった。その時、高原子番号における計測値と理論値との差は、Ay ら<sup>58)</sup>が PET/CT 検査で生じた差よりも大きくなった。

$\gamma$  線の単一光子エネルギーと実効エネルギーとが異なっている T-CT の  $\mu_m$  値は、他装置よりも  $\mu_t$  値に近い結果となった (Fig. 3-6)。50-60 keV の範囲において、軟部および骨組織の CT 値は、実効エネルギーと実効原子番号により、光電効果とコンプトン散乱の割合が変化するために、変換が困難であると考えられる。私は、軟部組織において、精度のよい CTAC 法が適用できることを明らかにした。一方、実効原子番号が 10 以上において CTAC 法は、X 線 CT 装置の実効エネルギーの違いを考慮する手法を用いて、精度を向上させる必要があることが示唆された。

最後に、CT 値は、実効エネルギーと線質硬化現象により変化する。線質硬化補正の適用は、CT 画像の画質を改善させることが可能であり、CT 値の変化はわずかである。本検討において、G-CT と S-CT の  $\mu$  値は、たとえ平均 CT 値が変化したとしても、実効エネルギーが同じであるために、ほとんど変化しなかった。したがって、私は、線質硬化補正は、 $\mu$  値にほとんど影響しないと考えている。

### 3.5 小括

本章は、脳血流検査において、Bilinear scaling 法を用いた CTAC 法の適応の妥当性および精度を評価した。

脳実質を含む軟部組織において、CT 値から減弱係数への変換誤差は、3%以下であり、脳血流 SPECT 検査への適用の妥当性が明らかとなった。しかし、肺組織と骨組織において、CT 値から減弱係数への変換精度は、25.4%~21.5%と低下した。骨組織のような高原子番号での誤差は、物質との相互作用の違いによって生じたことが示唆された。

CTAC 法は、軟部領域で精度よく減弱補正できるために、脳血流 SPECT 画像の画質改善に有用であることが明らかとなった。一方で、臨床の脳血流 SPECT 画像は、減弱による画質低下だけでなく、距離に依存したボケによる画像劣化を生じている。

投稿論文

Yada N, Onishi H. Validation of computed tomography-based attenuation correction of deviation between theoretical and actual values for four computed tomography scanners. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine & Biology*. 2016; 4(2): 81-9.

## 第4章

### 脳血流 SPECT 画像における位置分解能補正の効果

#### 4.1 はじめに

第3章において、私は、脳領域における CTAC 法の補正精度が誤差 3%以下であることを明らかにした。一方で、臨床脳血流 SPECT 画像は、減弱による画質低下だけでなく、距離に依存したボケによる画像劣化を生じているのが現状である。

臨床現場において、脳血流 single photon emission computed tomography (SPECT) および positron emission tomography (PET) 検査で計測される局所脳血流量 (regional cerebral blood flow: rCBF) は、局所脳領域の血流分布を定量的に評価できる。また、脳血流 SPECT 画像は、統計学的脳機能画像解析法を用いて、健常者に対する血流変化を Z-score や Extent-score などによる定量評価が可能である<sup>9, 10, 14, 78)</sup>。それゆえに、脳血流 SPECT 検査は、虚血領域および過灌流領域の評価だけでなく、アルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症などに代表される脳の器質的な状態や認知症疾患における鑑別診断に有用とされている<sup>8)</sup>。

脳血流 SPECT 画像の画質向上は、rCBF 評価および統計学的脳機能画像解析精度が必要不可欠な要件である<sup>20)</sup>。しかし、SPECT 画像は、PET 画像と比較して空間分解能、感度および雑音特性に劣っている。近年、脳血流 SPECT 画像の画質および rCBF は、減弱補正法、散乱線補正法および位置分解能補正 (resolution recovery: RR) を用いることで改善することが報告されている<sup>11, 29, 31, 43, 79~81)</sup>。位置分解能補正は、SPECT 装置におけるコリメータ開口幅および検出器間距離等の情報を用いて、位置分解能および雑音特性の向上を図ることが可能である。特に、位置分解能補正効果による深部領域におけるカウントの増加は、rCBF の定量性および統計学的脳機能画像解析の精度を向上させる可能性がある<sup>82)</sup>。一方で、Onishi ら<sup>45, 83)</sup>の報告にあるように、位置分解能補正の物理特性は、使用する SPECT 装置および画像処理ソフトウェアによって異なり、またその処理法、正確さ、および効果の検証は十分ではない。位置分解能補正は、コリメータの幾何学的な情報を含む補正法であるために、使用するコリメータによらず結果画像は、同じになることが理想的である。しかし、特に、N-Isopropyl-p-[<sup>123</sup>I] Iodoamphetamine (<sup>123</sup>I-IMP) を用いた脳血流 SPECT 検査において、高いエネルギー光子 (529 keV ガンマ線) からのペネトレーションの影響が定量値に影響することが懸念される。

本章の目的は、位置分解能補正の効果を検証することであり、異なるコリメータにおける位置分解能補正効果を 3 次元脳ファントム (以下ファントム)<sup>84)</sup> を用いて SPECT データの物理特性を評価した。また、ファントムデータおよび健常者脳血流 SPECT データにおいて、コリメータおよび画像再構成条件の違いによる局所脳領域の影響も比較した。

## 4.2 方法

### 4.2.1 研究デザイン

本検討は、コリメータの違いによる位置分解能補正効果の有無（補正有り：+RR, 補正なし：-RR）を評価するために、2種類のコリメータでファントムおよび健常者脳血流 SPECT データを用いて、コントラスト、平均カウントおよび normalized mean square error (NMSE) による物理的評価および局所脳放射エネルギーで評価した。

なお、局所脳放射エネルギーは、自作プログラム<sup>85)</sup>を用いて計測した局所脳領域のカウントから算出した局所放射エネルギーと実際に封入した放射エネルギーとの差による評価も加えた。

### 4.2.2 使用装置・画像収集再構成条件

使用した SPECT/CT 装置は、Discovery NM/CT 670 pro (GE Healthcare 社製) を用い、コリメータは、<sup>123</sup>I 対応の拡張低エネルギー汎用コリメータ (extended low-energy general purpose: ELEGP) および中エネルギー汎用コリメータ (medium-energy general purpose: MEGP) を使用した。収集に用いたコリメータは、空気中で回転中心 10 cm において full width at half maximum (FWHM) が 10.3 mm (ELEGP コリメータ) および 9.4 mm (MEGP コリメータ) の性能を有す。また、cross calibration factor (CCF) 算出のために放射能測定装置 CRC-55tW (CAPINTEC) を使用した。

画像処理装置は、Xeleris 3.1 (GE Healthcare) を用いて画像処理を行い、画像再構成は、3D-ordered subset expectation maximization (3D-OSEM) 法 (GE Healthcare) を用いた。前処理フィルタに Butterworth フィルタを用い、散乱線補正は、dual energy window (DEW) 法、減弱補正は、computed-tomography attenuation correction (CTAC) 法をそれぞれ適用した。位置分解能補正 (Evolution for bone<sup>TM</sup>) は、散乱補正法および減弱補正法とともに、3D-OSEM 法に組み込んで適用された。なお、DEW 法は、事前に散乱補正が適切に実施される係数 (ELEGP: 1.0, MEGP: 0.8) を評価し、その係数を用いた。なお、SPECT 値のバイアスを避けるために私は、位置分解能補正を適用した場合、スケールファクタがプロジェクションデータに対して適用されることを確認している。

収集条件は、128×128 マトリクス (2.95 mm/pixel)、連続回転収集にて、ファントムで 300 min (4 度/step, 90 view, 5 min/rot)、健常者ボランティア収集で 30 min (4 度/step, 90 view, 5 min/rot)、検出器一回転中心間距離を 150 mm に設定した。減弱補正用 CT データは、撮影条件が 120 kV, 10 mAs で、filtered backprojection (FBP) 法を用い、画像再構成フィルタに SOFT を使用し、画像雑音の低減を目的とした adaptive statistical iterative reconstruction (ASIR) を 40% の

割合で適用し画像再構成を行った。

NMSE の算出は、Prominence Processor Ver. 3.1 for Windows (核医学画像処理技術カンファレンス) を使用し、コントラストは、Image J (米国国立衛生研究所) を用いて算出した。局所脳領域のカウントは、MATLAB R2012a (MathWorks 社) 上でフリーソフトウェア statistical parametric mapping 8 (SPM8) を用いて、voxel based Stereotactic Extraction Estimation (vbSEE) Ver. 1.2 に搭載されている vbSEE Talirach Atlas Level 2 (富士フイルム RI ファーマ株式会社)、および自作プログラムを用いて計測した。また、局所脳放射エネルギーは、算出された局所脳カウントから CCF を用いて、放射エネルギーに変換して算出した。

#### 4.2.3 ファントムデータ処理

使用したファントム (株式会社モレキュラーイメージングラボ社製) は、灰白質領域に  $^{123}\text{I}$ -IMP (51.2 kBq/ml) (日本メジフィジックス株式会社)、骨領域に骨等価溶液  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  をそれぞれ封入してデータ収集を行った (Fig. 4-1)。

ファントムデータの画像再構成条件は、3D-OSEM 法を用いて、散乱線 (DEW 法)、減弱補正 (CTAC 法) および位置分解能補正を適用して再構成処理を行った。更新回数は、subset を 10 に固定し、繰り返し回数 (iteration) を、10 - 300 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 30) の範囲で変化させた。Butterworth フィルタの遮断周波数 (cut-off frequency:  $F_c$ ) は、0.40, 0.45, 0.50, 0.55, 0.60, 0.65, 0.70 cycles/cm の 7 種類に変化させて再構成画像に対してフィルタ処理を行い、ファントム画像を作成した。

#### 4.2.4 健常者脳血流 SPECT データ処理

健常者ボランティアデータ (25 名, 年齢 58-78 歳  $64.7 \pm 5.8$  歳) は、2 種類のコリメータで同一の SPECT/CT 装置を用いて収集した。対象とした健常者ボランティアは、神経内科および放射線科医により神経心理学的検査および同日実施の MR 検査で異常所見が認められず、書面による説明および同意を得た健常者とした。

データは、安静閉眼、仰臥位にて  $^{123}\text{I}$ -IMP (222 MBq) を投与後 15 分 (ELEGP コリメータ) および 55 分 (MEGP コリメータ) からそれぞれ 30 分間収集したデータを使用した。なお、投与後 85 分における SPECT データの全脳および局所放射エネルギーの変化は、投与後 15 分と比較して低値 (< 5%) を示した。なお、更新回数は、subset と iteration の積と定義した。

健常者ボランティアの SPECT の再構成条件は、3D-OSEM 法でファントム検討にて決定した更新回数および Butterworth フィルタの遮断周波数を用いて画像再構成を行った。各種補正法は、ファントムデータと同様に散乱線 (DEW 法)、

減弱補正（CTAC 法）および位置分解能補正を適用した。また，CT 減弱分布データは，コリメータの種類に問わず同一のデータとした。

なお，本研究は，島根大学倫理委員会の承認（承認番号：第 1367 号 平成 25 年 9 月 3 日）を得て実施した。

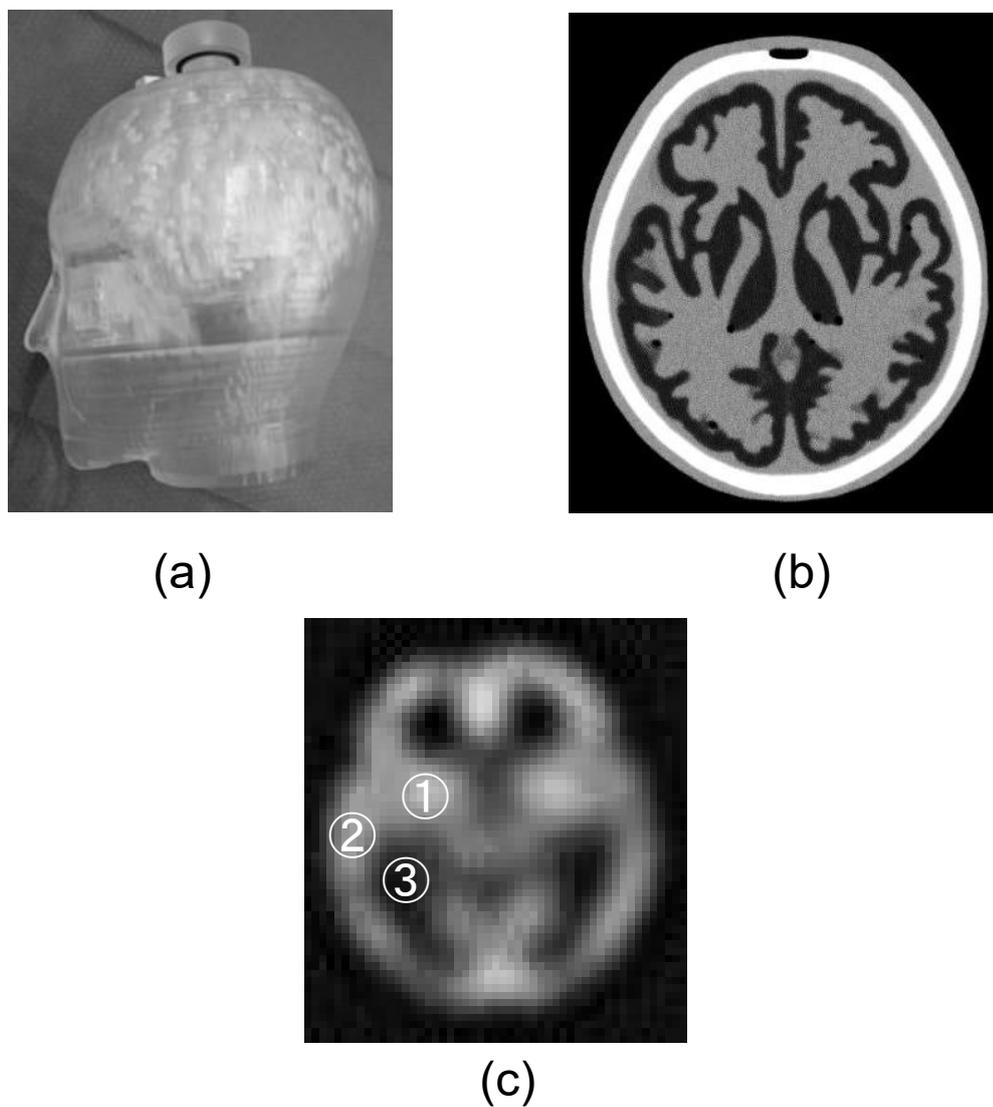


Fig. 4-1

3 次元脳ファントムを用いたコントラスト値，平均カウント，及び normalized mean square error の計測

(a) ファントム外観

(b) 視床レベルの X 線 CT 画像

(c) SPECT 画像（関心領域： ①中心領域， ②辺縁領域， ③白質）

## 4.2.5 評価方法

### 4.2.5.1 コントラスト

コントラストは、ファントムデータと画像処理フィルタの影響を評価するために、更新回数を 100 回 (subset = 10, iteration = 10) に固定し、Butterworth フィルタの遮断周波数を 7 種類に変化させて画像再構成したファントム画像を用いて、中心領域および辺縁領域における式 4-1 を用いて算出した。プロファイルカーブは、Image J を用いて小脳、視床、および頭頂葉レベルの横断画像上に描出した (Fig. 4-2a)。

$$\text{contrast} = \frac{C_{\max} - C_{\min}}{C_{\max}} \quad (4-1)$$

ここで、 $C_{\max}$  および  $C_{\min}$  は、プロファイルカーブから取得したカウントの最大値および最小値を示す (Fig. 4-2b)。

### 4.2.5.2 平均カウント, Normalized mean square error

Fig. 4-1c に示すように、平均カウントは、更新回数を変化させたファントム画像内に関心領域を設定し、関心領域内の平均カウントを計測して画像再構成条件の違いを比較した。

ファントムデータは、全収集時間が 300 min のデータから抽出した収集開始 30 min のデータを用いて、各種補正法 (散乱線, 減弱, 位置分解能補正) を適用し、更新回数は、subset を 10 に固定し、繰り返し回数 (iteration) を、10 - 300 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 30) の範囲で変化させた。Butterworth フィルタは、遮断周波数を 0.5 cycles/cm に設定した。関心領域 (円形: 20 pixels) は、視床レベルで、白質 (White matter), 中心 (center) および辺縁領域 (out) に設定し、平均カウントを評価した。

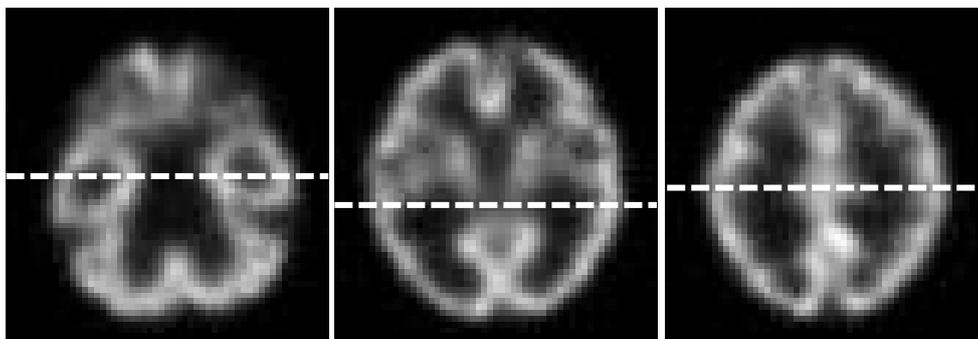
NMSE 値は、各コリメータにおける最適な画像再構成条件を評価するために、画像再構成条件を変化させた基準画像と評価画像とを用いて NMSE 値を算出した。式 4-2 に、NMSE 値の算出に用いた式を示す。

$$NMSE = \frac{\sum_{i=1}^z \sum_{j=1}^x \sum_{k=1}^y (R(i,j,k) - T(i,j,k))^2}{\sum_{i=1}^z \sum_{j=1}^x \sum_{k=1}^y R(i,j,k)^2} \quad (4-2)$$

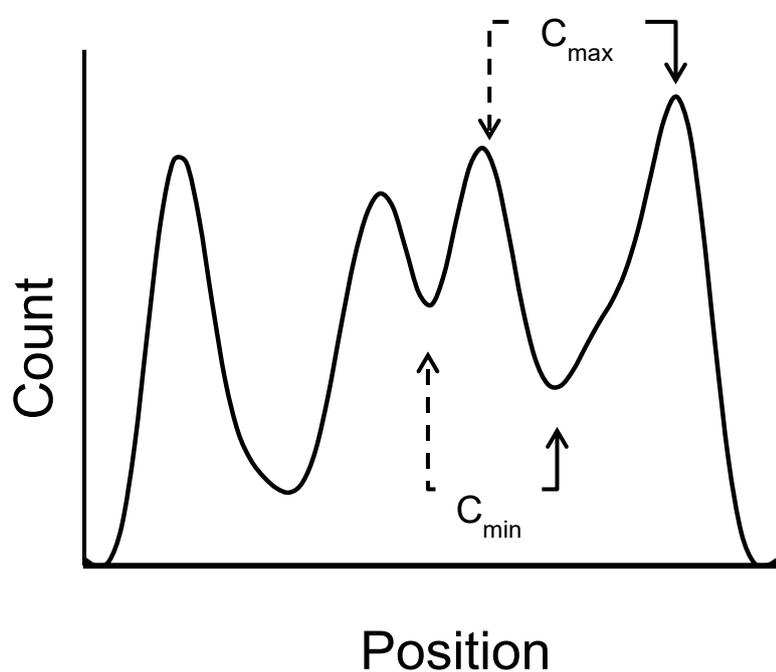
ここで、 $x$ =マトリクスサイズ ( $x$ ),  $y$ =マトリクスサイズ ( $y$ ),  $z$ =スライス数,  $R(i,j,k)$ は、基準画像, そして  $T(i,j,k)$ は、評価画像を示す。

基準画像は、全収集時間が 300 min のファントムデータを用いて、位置分解能補正を適用した 3D-OSEM 法 (処理フィルタなし) で更新回数が 100 回に設定した。評価画像は、全収集時間が 300 min のデータから抽出した収集開始 30 min のデータを用いて、各種補正法を適用し、Butterworth フィルタの遮断周波数を

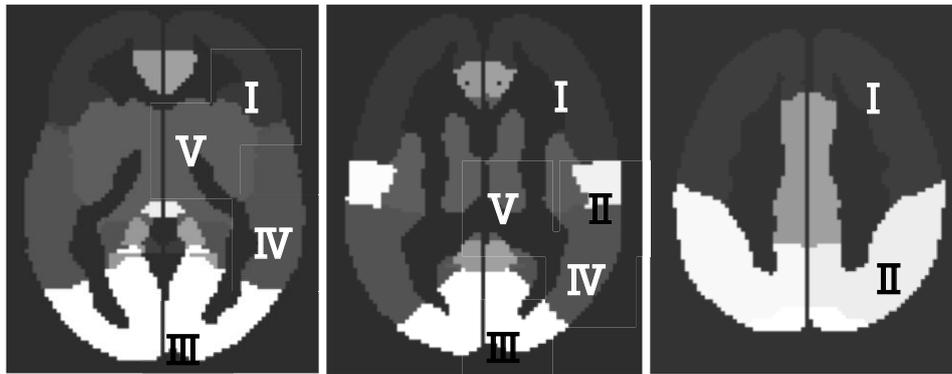
変化させて作成した。私は、最小の NMSE 値となる画像再構成条件を最適な画像再構成条件に設定した。



(a)



(b)



(c)

Fig. 4-2

3次元脳ファントム画像(a), プロファイル曲線(b), 及び Talirach テンプレート

(a) SPECT 画像において, 脳底, 視床, 及び頭頂葉レベルでプロファイル曲線を取得

(b) コントラスト値は, 中心(⇔)と辺縁領域(→)において, 最大値及び最小値にて算出.

(c) I:前頭葉, II: 頭頂葉, III:後頭葉, IV:側頭葉, V: sub-lobar

#### 4.2.5.3 局所脳放射能量

2 種類のコリメータにおける位置分解能補正と局所脳領域の影響を評価するために、私は、最適な更新回数および Butterworth フィルタの遮断周波数で処理されたファントム画像および健常者 SPECT 画像を用いて局所脳カウントを計測し、CCF を用いて局所脳放射能量を算出した。

局所脳カウントは、MATLAB R2012a 上で処理される自作プログラムを使用して、vbSEE Talairach Atlas (Level 2, 12 領域) テンプレートで区分された 5 領域 (前頭葉, 頭頂葉, 後頭葉, 側頭葉, sub-lobar) 内のカウントを全て抽出し、その平均値を計測した (Fig. 4-2c)。

局所脳放射能量は、前述した 5 領域の局所脳カウントから CCF ( $\text{Bq} \cdot \text{pixel} \cdot \text{count}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) を用いて算出した (Table)。

CCF は、 $^{123}\text{I}$  の単位量当たりの放射能量 ( $\text{Bq/ml}$ ) と、本検討と同一の画像収集・再構成条件で取得した円柱ファントム (160 mm 径) の再構成画像における単位ピクセルあたりのカウント ( $\text{count/pixel}$ ) との比から算出した。

Table

クロスキャリブレーションファクタ

|   | ELEGP collimator |       | MEGP collimator |       |
|---|------------------|-------|-----------------|-------|
|   | - RR             | + RR  | - RR            | + RR  |
| CCF<br>( $\text{kBq} \cdot \text{pixel}/\text{count}/\text{ml}$ ) | 0.314            | 0.065 | 0.613           | 0.126 |

## 4.3 結果

### 4.3.1 コントラスト

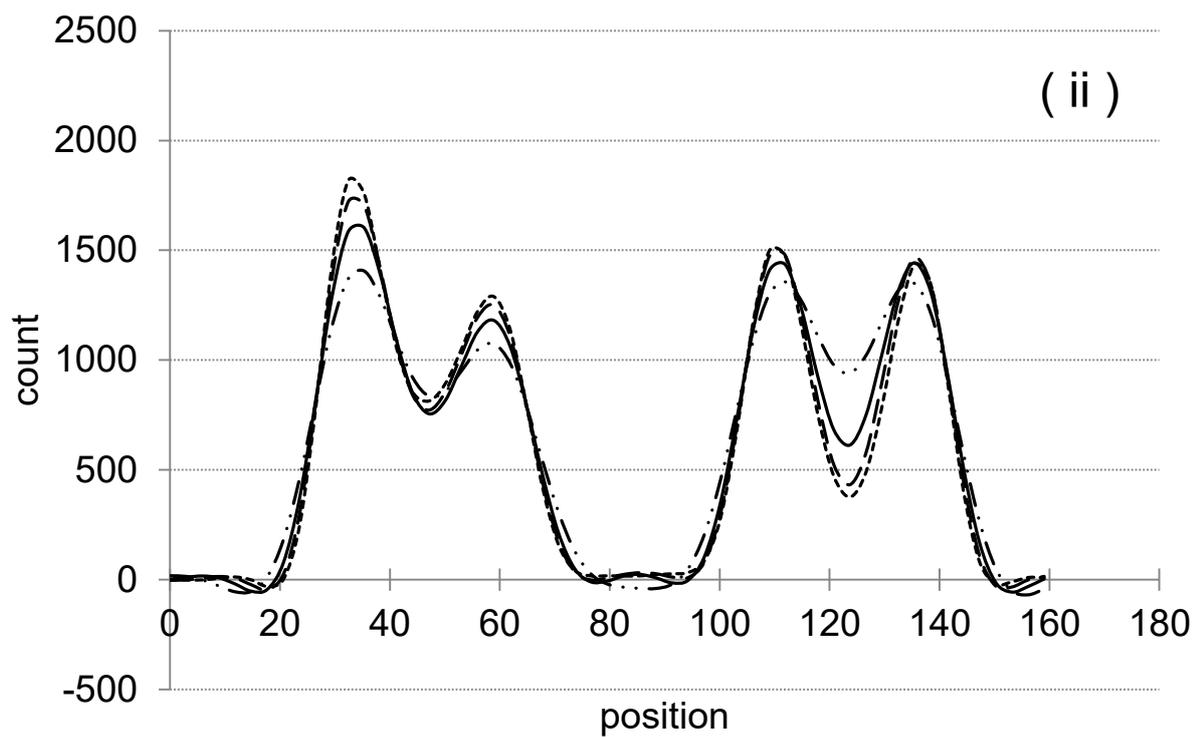
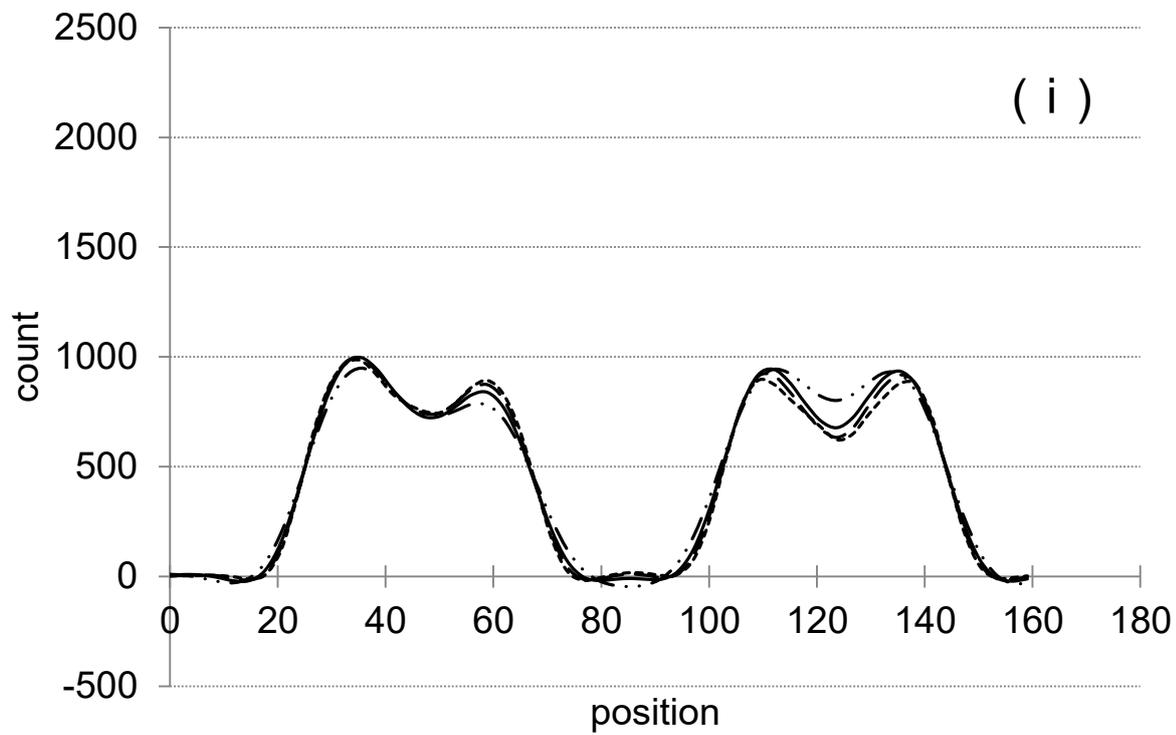
ファントム画像における各スライスレベルのプロファイルカーブを Fig. 4-3 に、プロファイルカーブから算出したコントラスト値を Fig. 4-4 に示す。ELEGP と MEGP のコリメータにおけるプロファイルカーブは、小脳レベルにおいて、-RR と比較して+RR で遮断周波数の依存性を認め、その影響は辺縁領域でより顕著に示した (Fig. 4-3a)。

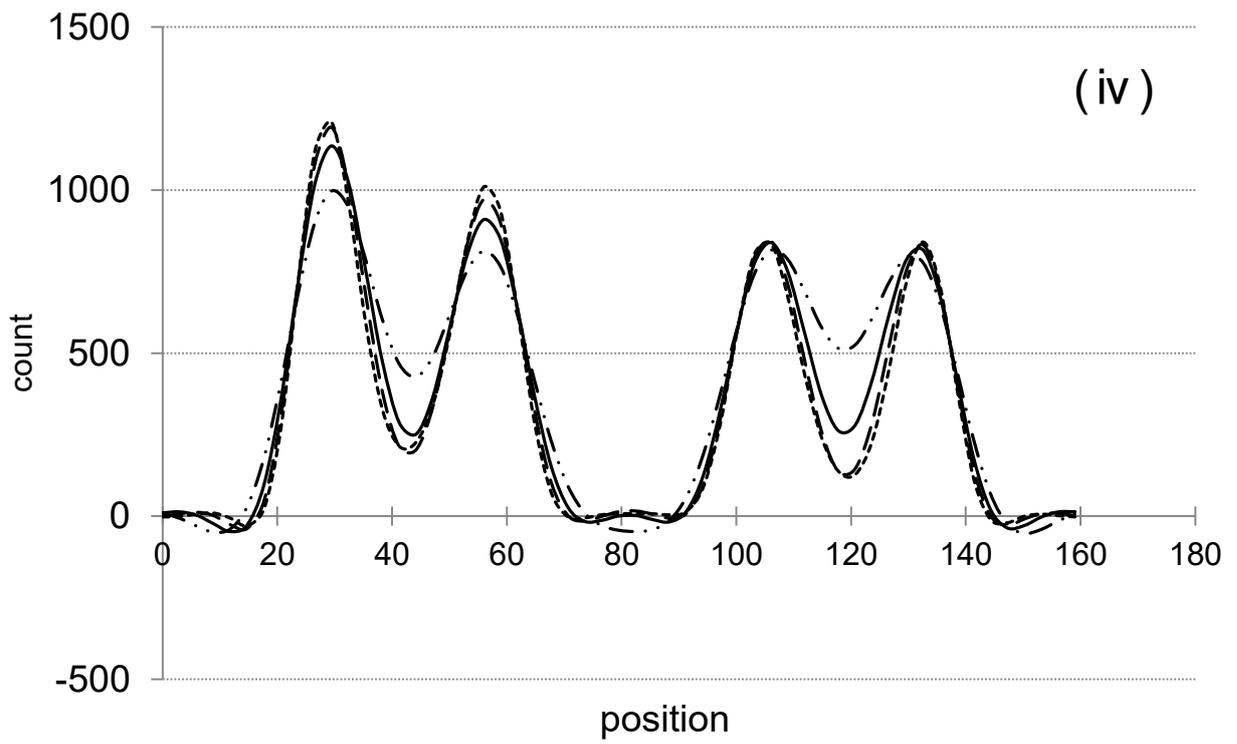
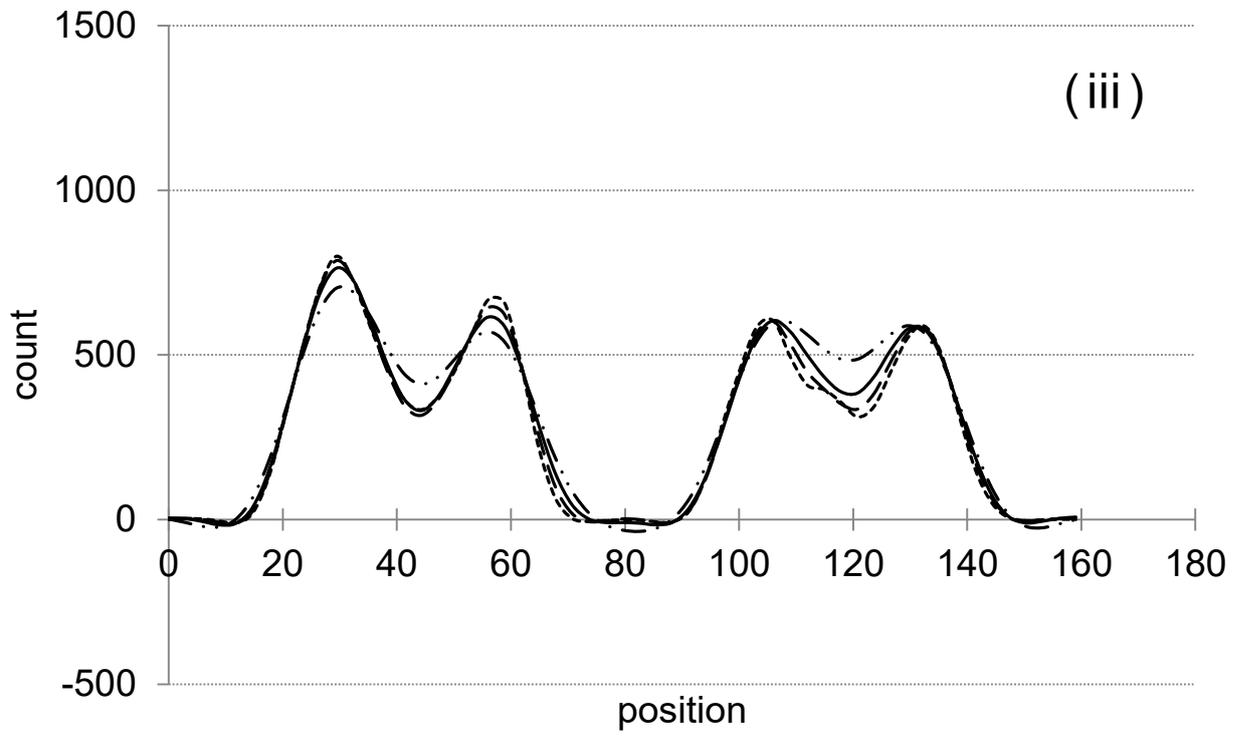
視床レベルにおいて、+RR で  $F_c = 0.5 \text{ cycles/cm}$  の場合、中心領域のカウントは、辺縁領域と比較して、11.4%低値 (ELEGP) および 11.5% (MEGP) 高値を示した (Fig. 4-3b)。頭頂葉レベルのプロファイルカーブは、遮断周波数の依存性を認めなかった (Fig. 4-3c)。

小脳レベルにおいて、コントラスト値は、+RR で-RR と比較して辺縁領域で増加した。+RR で両者のコリメータにおける辺縁領域のコントラスト値は、-RR と比較して  $F_c = 0.5 \text{ cycles/cm}$  で約 2 倍高値を示した (Fig. 4-4a)。

視床レベルにおいて、コントラスト値は、+RR で-RR と比較して中心領域で減少し、辺縁領域で増加した。中心領域のコントラスト値は、28% (ELEGP) および 6% (MEGP) 低下した (Fig. 4-4b)。また、+RR で両者のコリメータにおける辺縁領域のコントラスト値は、-RR と比較して  $F_c = 0.5 \text{ cycles/cm}$  で 20% 高値を示した。

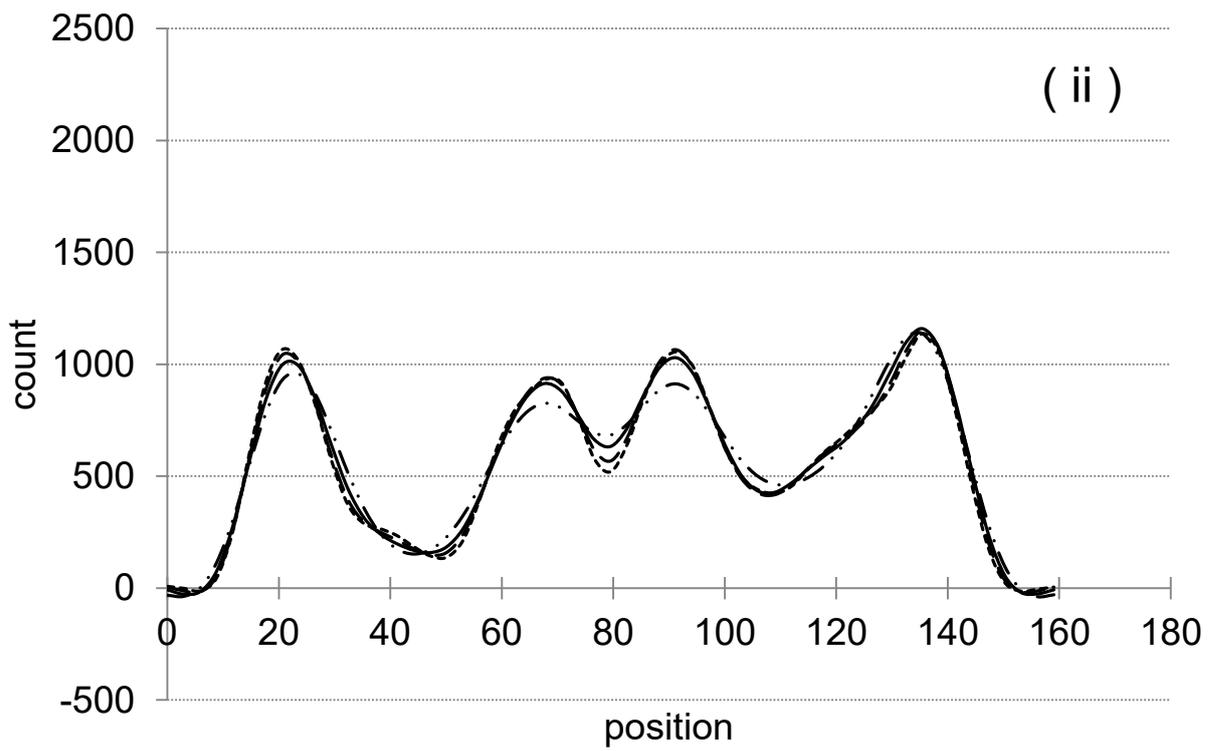
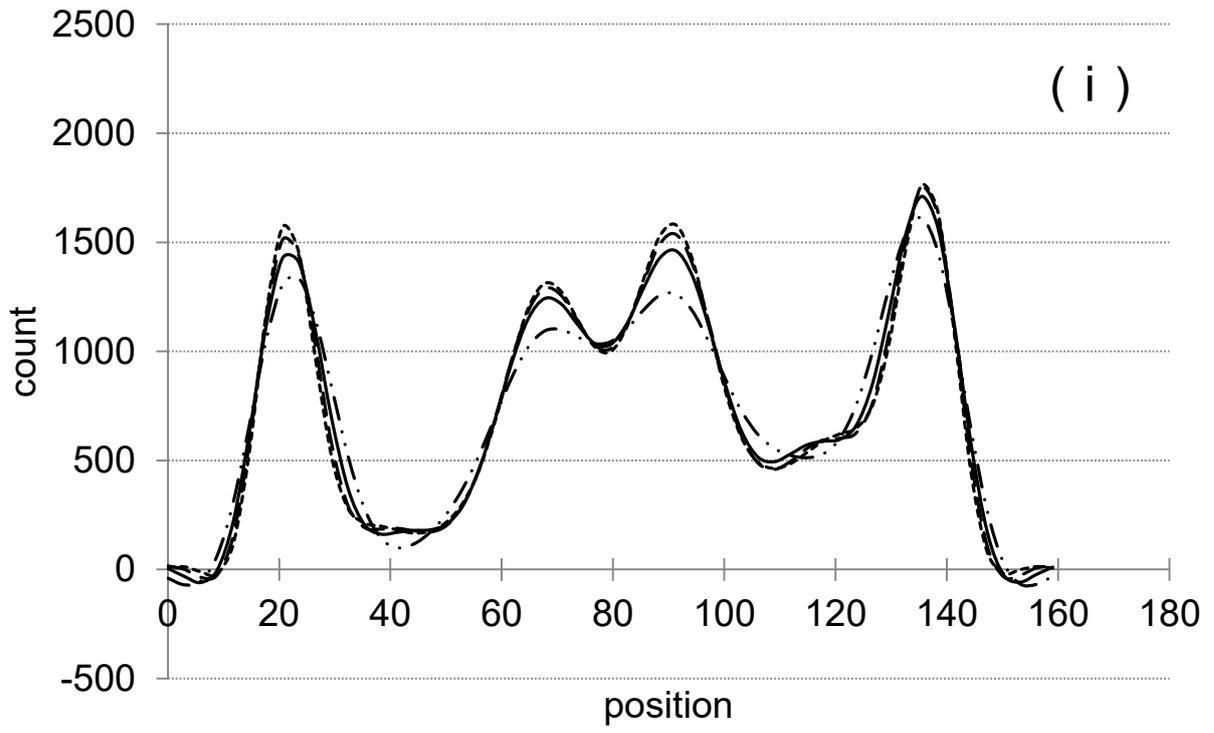
頭頂葉レベルにおいて、両者のコリメータでのコントラスト値は、+RR で-RR と比較して高値を示し (中心領域 : 6-7%, 辺縁領域 : 3-5%), 周波数依存性を認めなかった (Fig. 4-4c)。

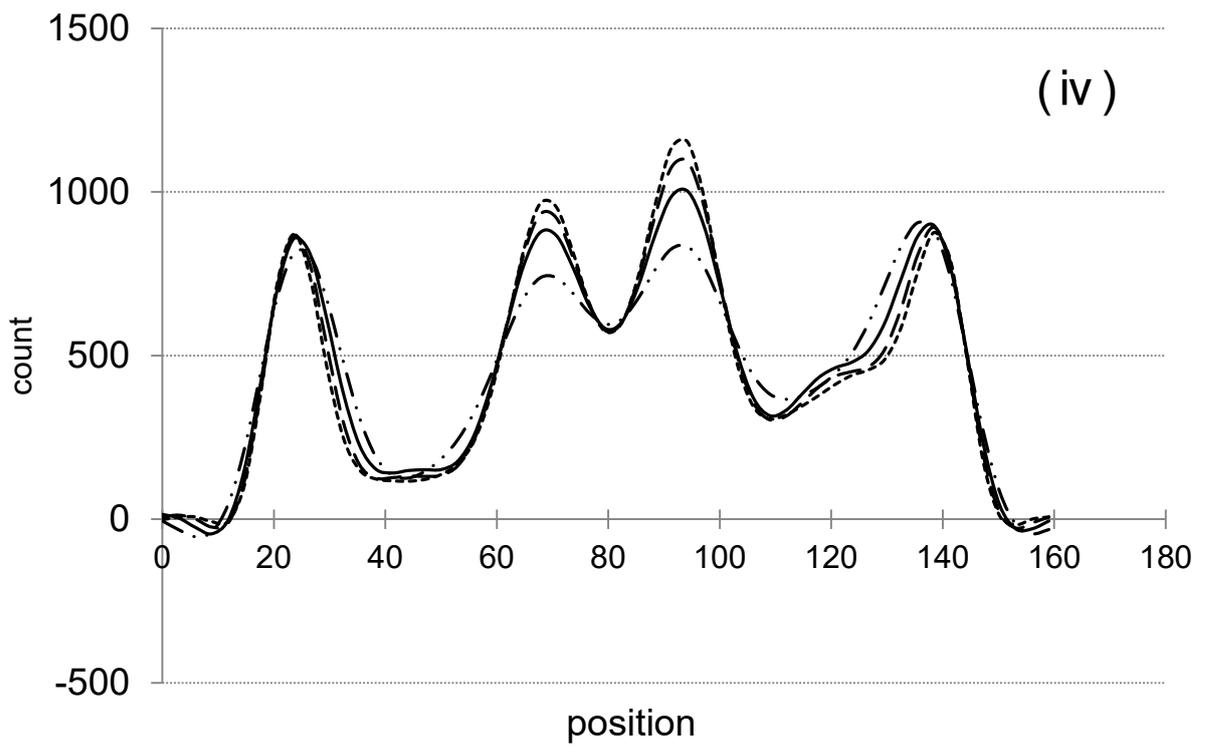
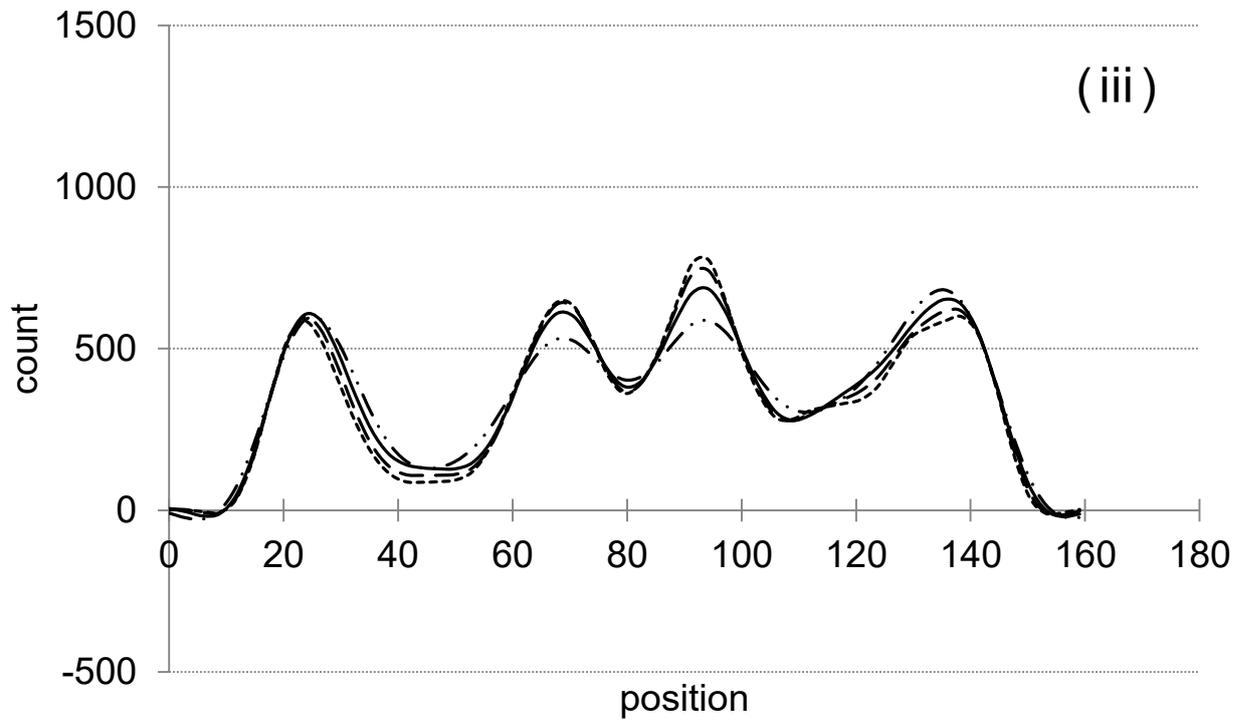




0.40
  0.50
  0.60
  0.70 (cycles/cm)

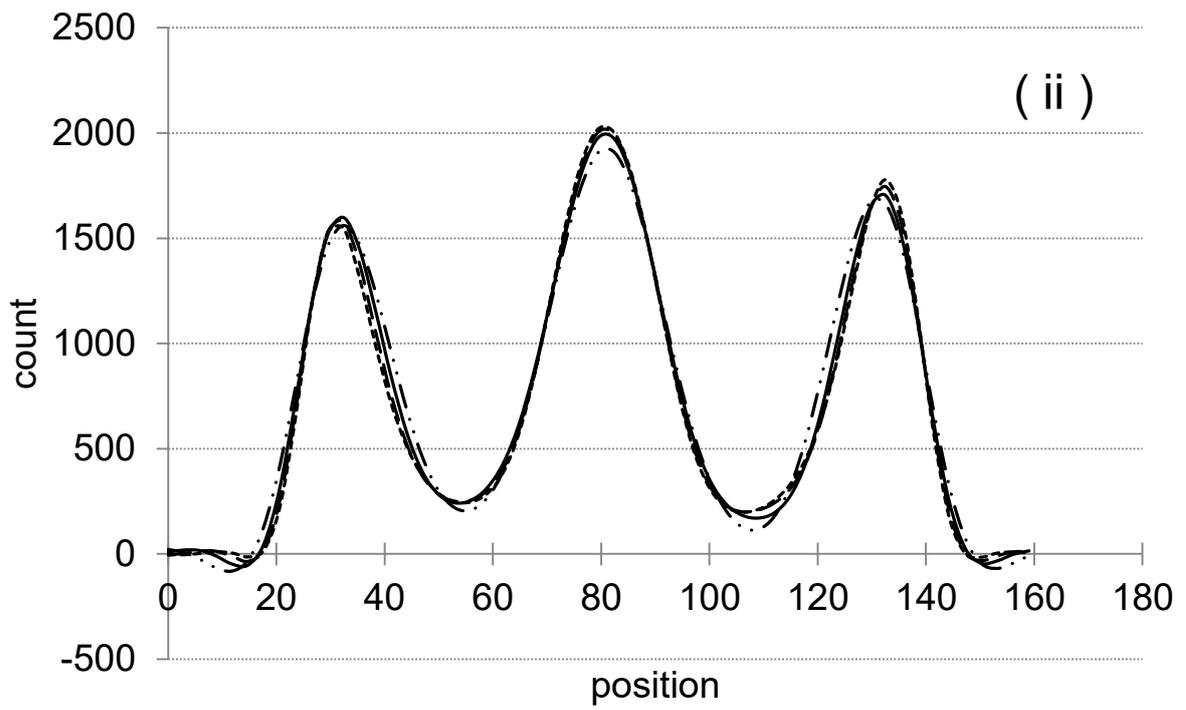
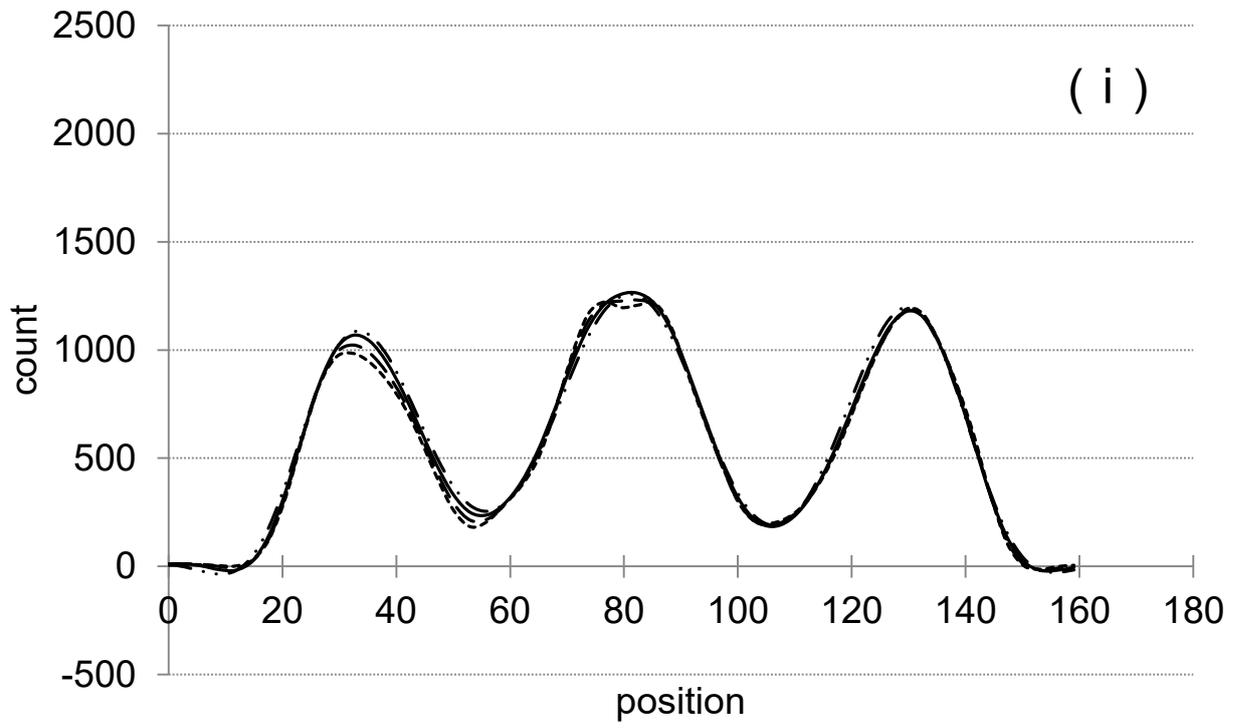
(a)

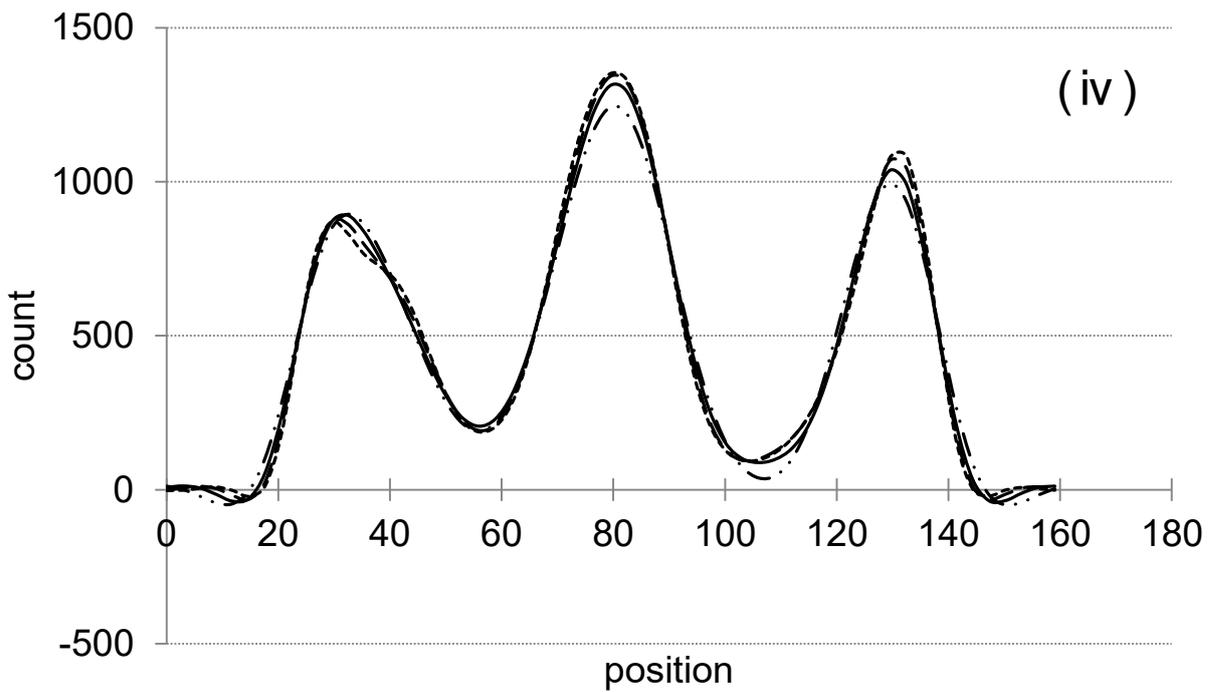
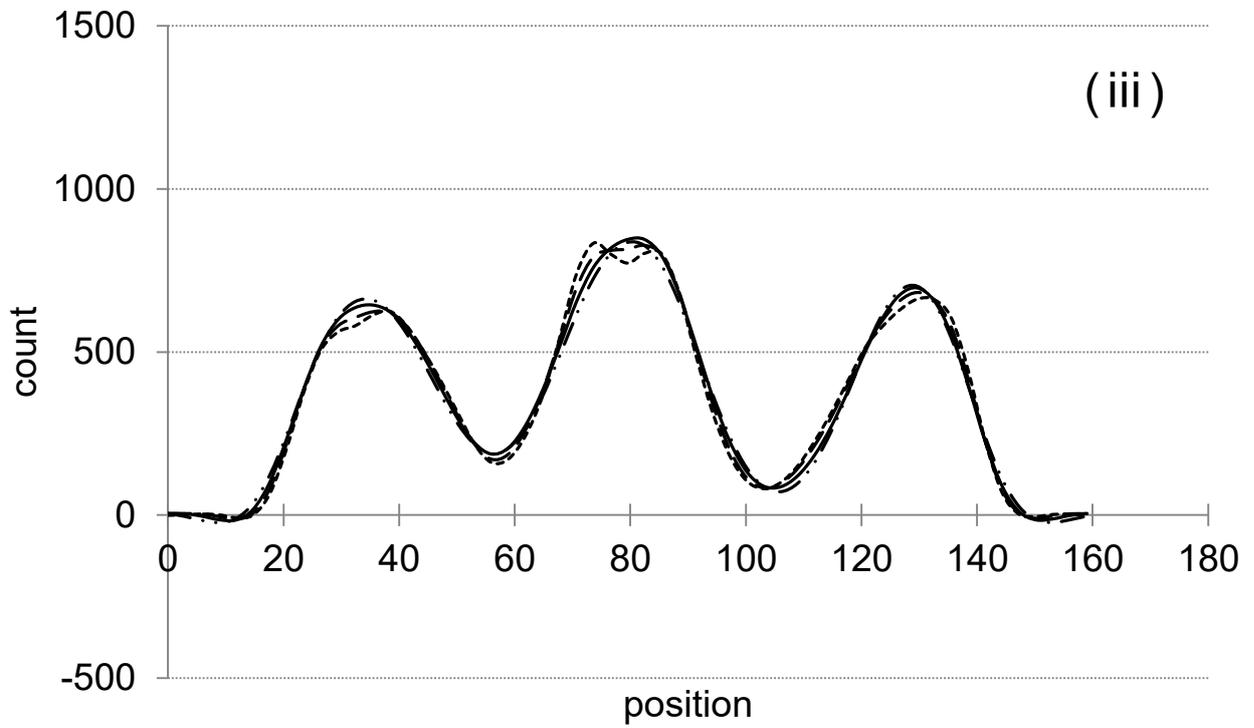




0.40   
  0.50   
  0.60   
  0.70 (cycles/cm)

(b)





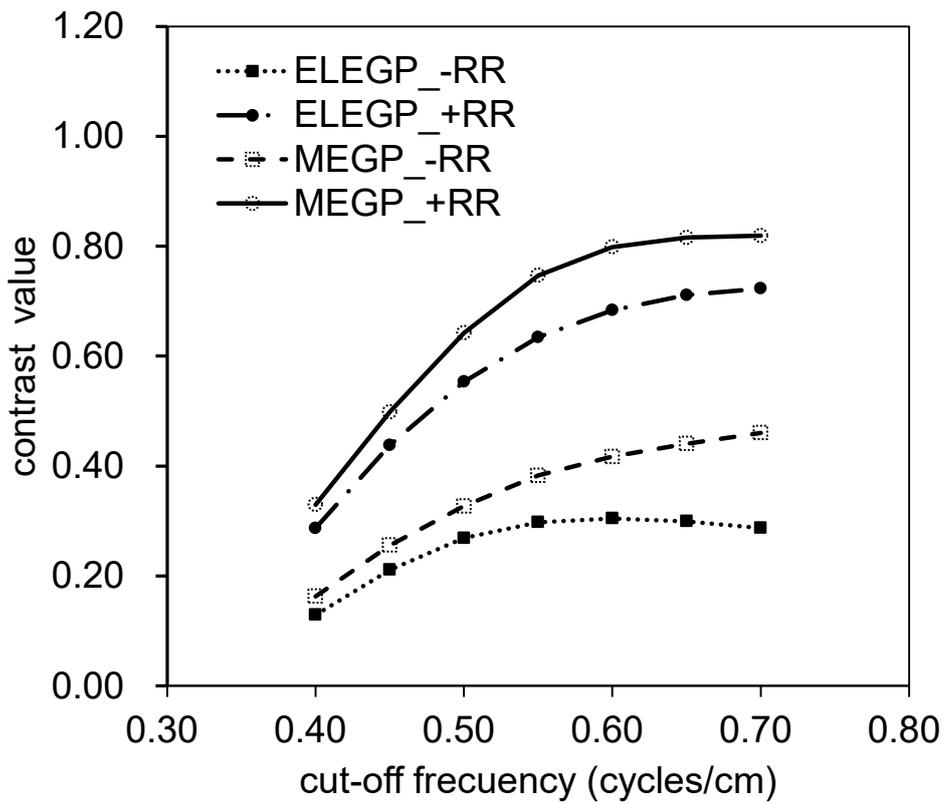
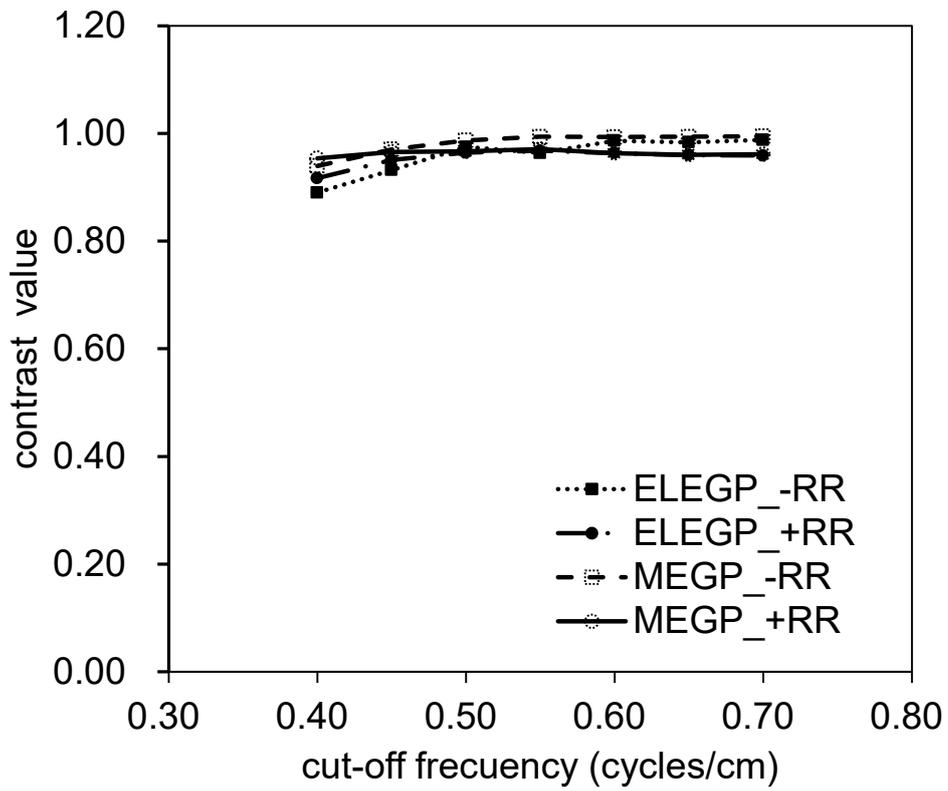
— · — 0.40    — 0.50    - - - 0.60    ..... 0.70 (cycles/cm)

(c)

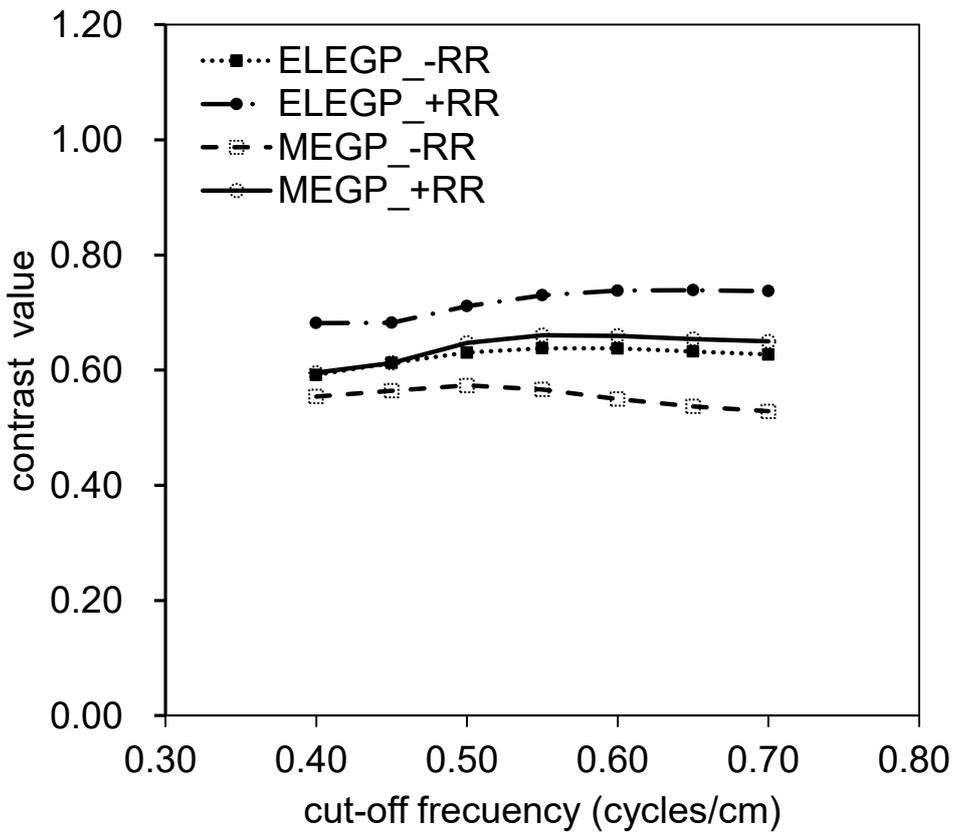
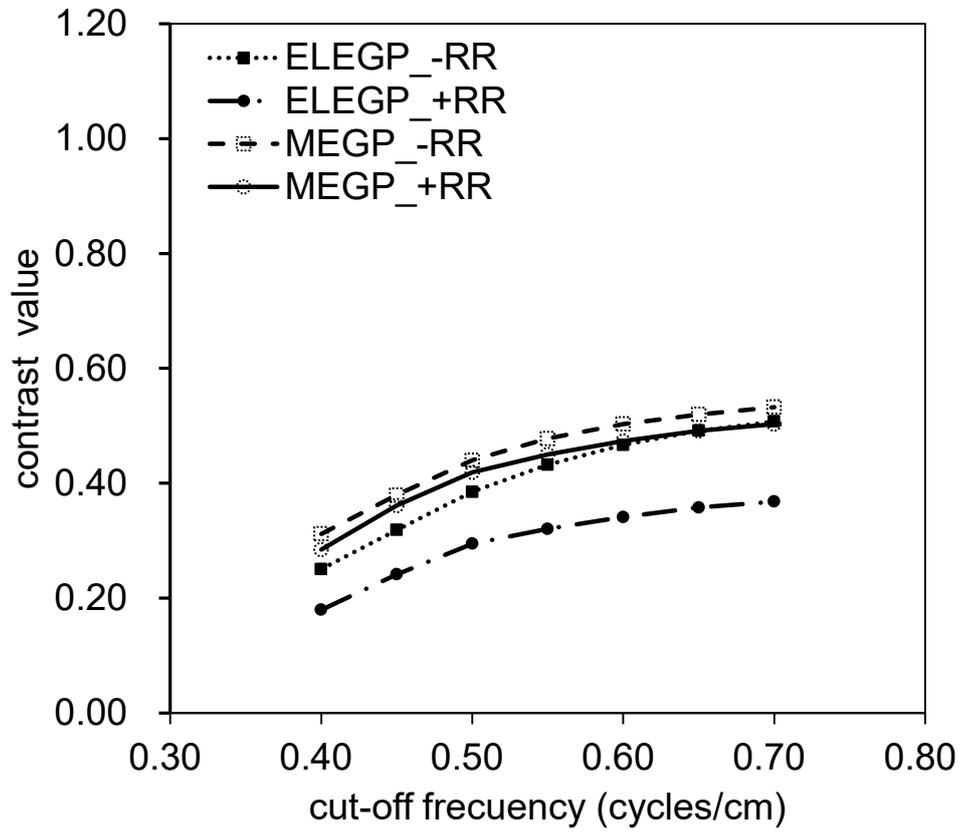
Fig. 4-3

脳底(a), 視床(b), 及び頭頂葉(c)レベルにおけるプロファイル曲線

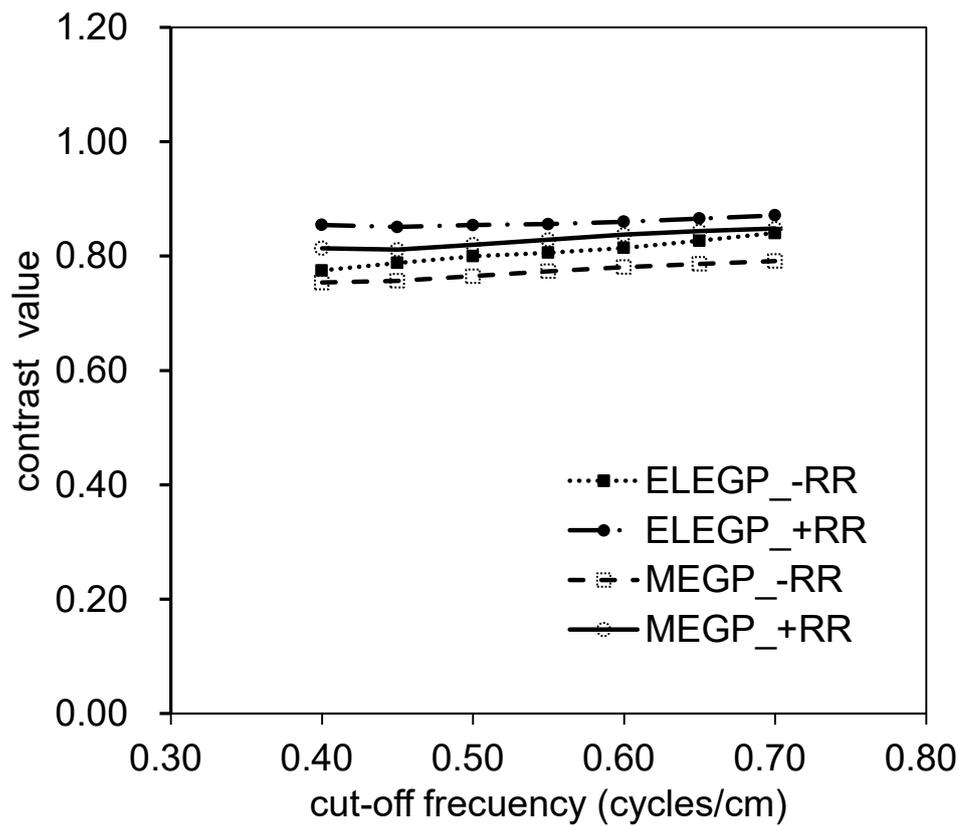
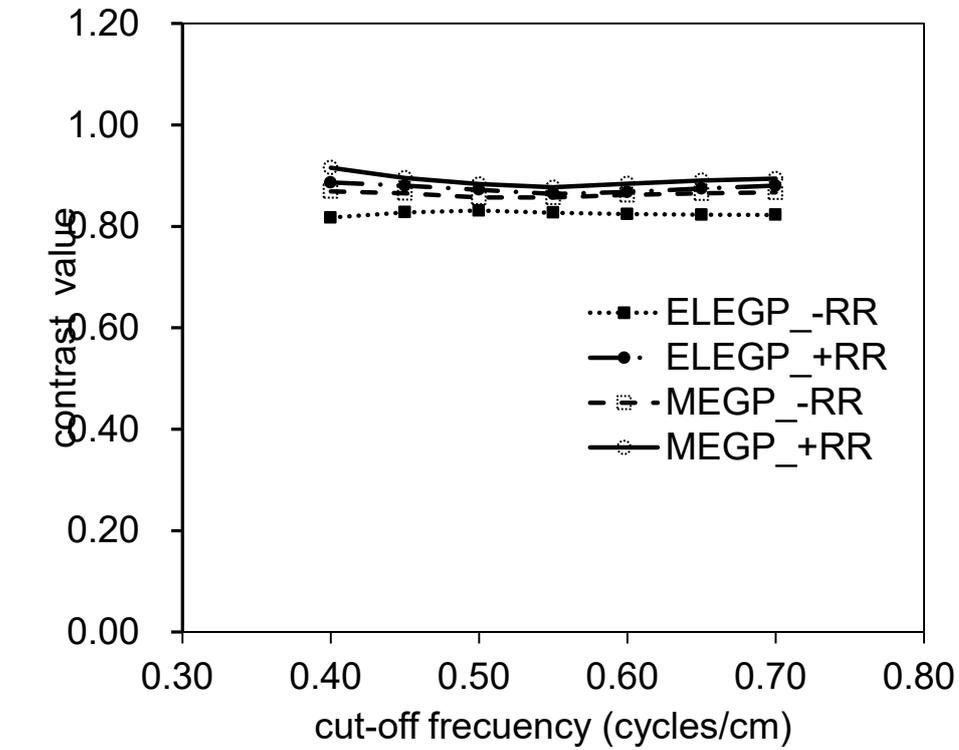
中心領域 : 90 - 120 (脳底), 80 - 100 (視床), 60 - 110 (頭頂葉). 辺縁領域 : 130 - 150 (脳底), 110 - 140 (視床), 120 - 150 (頭頂葉). (i) - RR, ELEGP, (ii) + RR, ELEGP, (iii) - RR, MEGP, (iv) + RR, MEGP



(a)



(b)



(c)

Fig. 4-4

脳底(a), 視床(b), 及び頭頂葉(c)レベルにおける中心 (上段) と辺縁 (下段) 領域のコントラスト値

### 4.3.2 平均カウント, Normalized mean square error

Fig. 4-5 に, 両者のコリメータにおける更新回数を変化させた場合の平均カウントを示す。中心 (center) および辺縁領域 (out) の平均カウントは, 両者のコリメータにおいて+RR で SI > 100, -RR で SI > 50 にてプラトーを示した。白質領域 (White matter) の平均カウントは, +RR で SI > 150, -RR で SI > 60 にてプラトーを示した。なお, 皮質領域の評価を目的として, 以後のデータ処理は, 両者のコリメータにおける更新回数が, +RR で SI = 100, -RR で SI = 50 に設定して評価を行った。

中心および辺縁領域の平均カウントは, 両者のコリメータで-RR と比較して+RR で高値を示し, 白質領域の平均カウントは, 更新回数が増加するにつれて+RR で低値を示した。ELEGP コリメータで辺縁領域の平均カウントは, RR によらず更新回数 100 回において中心領域よりも 10%高値を示した (Fig. 4-5a)。MEGP コリメータで平均カウント値は, 辺縁領域と比較して中心領域で高値となり, 更新回数 100 回において, -RR で 4%, +RR で 9%高値を示した (Fig. 4-5b)。

Fig. 4-6, 4-7 に, 最適な更新回数で Butterworth フィルタの遮断周波数を変化させた場合の SPECT 画像および NMSE 値と遮断周波数との関係を示す。すべての画像再構成条件において, NMSE 値は  $F_c = 0.50$  cycles/cm で最小値を示した。

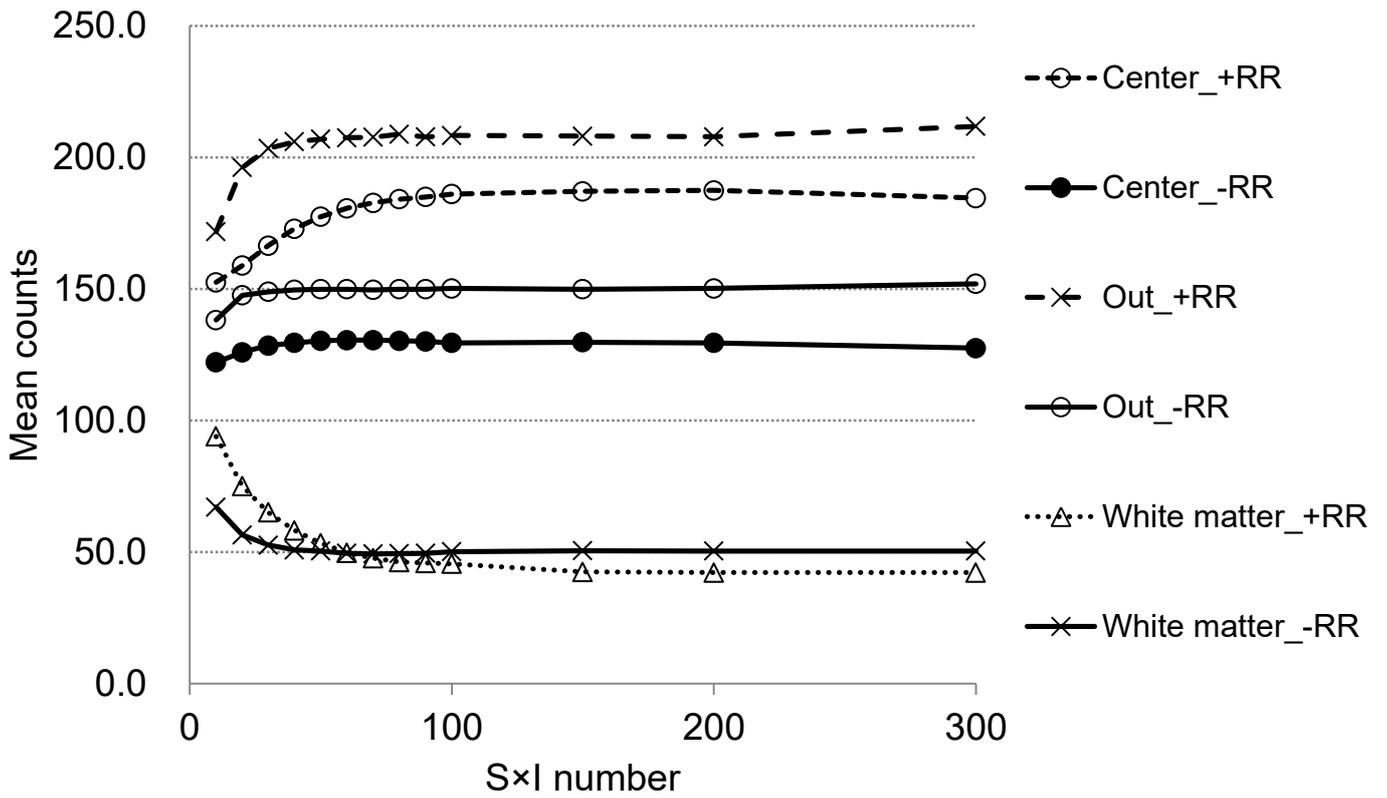
### 4.3.3 局所脳放射エネルギー

Fig. 4-8, 4-9 は, 両者のコリメータで位置分解能補正の有無によるファントムデータおよび健常者脳血流 SPECT データの局所脳放射エネルギーを示す。

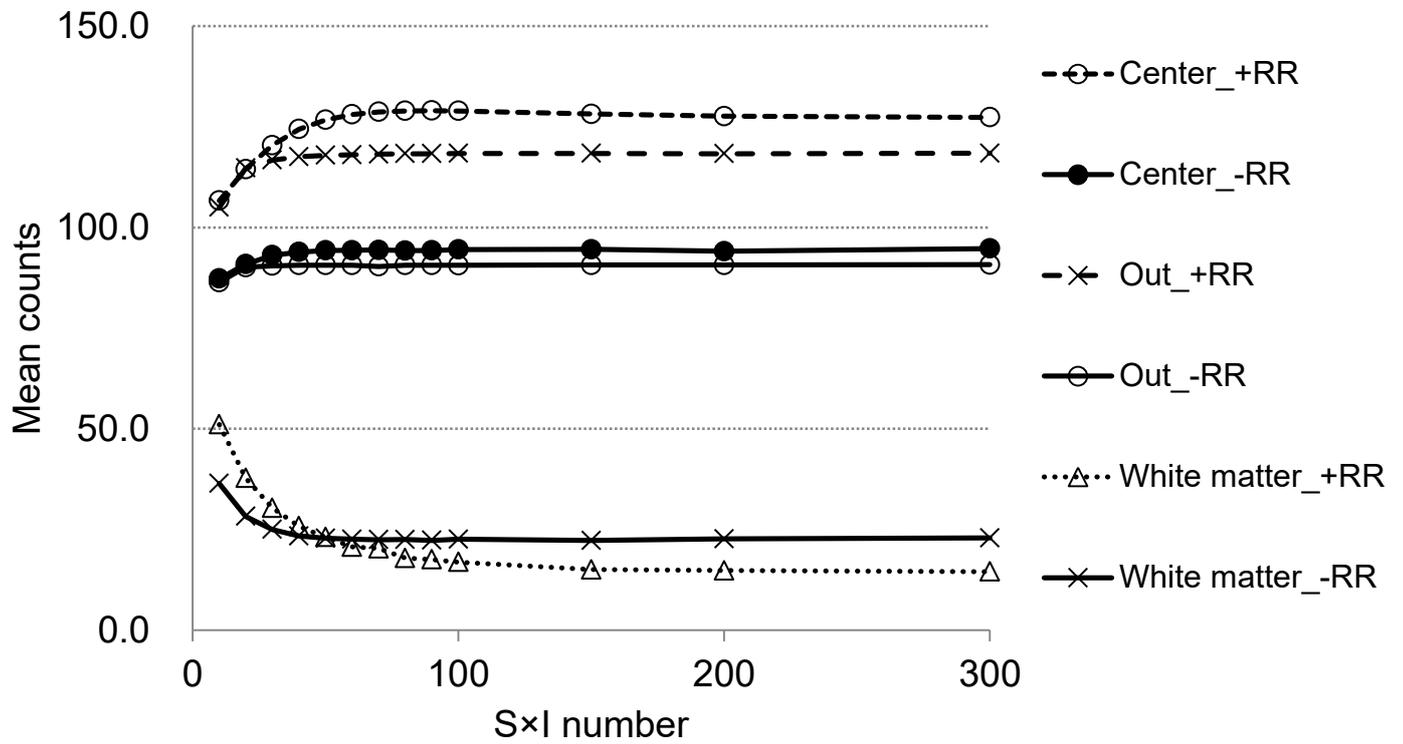
ファントムデータの局所脳放射エネルギーは, +RR が-RR と比較して増加し, ELEGP コリメータで 5-7%, MEGP コリメータで 5%増加した。

局所脳放射エネルギーの真値 (85 kBq/ml) からの誤差は, ELEGP コリメータで増加した。後頭葉および頭頂葉の領域で ELEGP コリメータでの誤差は, -RR で 21%, +RR で 17%と, 差が認められた。MEGP コリメータにおいて, +RR で最も真値に近づき, 誤差は, 後頭葉, 頭頂葉および側頭葉で 5%以下を示した。また, 特に Sub-lobar の誤差は, 両者のコリメータで他の 4 領域と比較して顕著に増加し, ELEGP コリメータの誤差は, 29% (-RR) および 27% (+RR), MEGP コリメータの誤差は, 15% (-RR) および 10% (+RR) を示した (Fig. 4-8)。

健常者ボランティアの局所脳放射エネルギーは, ファントムデータと同じ傾向を示し, -RR と比較して+RR で両者のコリメータにて同程度に増加した (Fig. 4-9)。特に, +RR の放射エネルギーは, 前頭葉, 後頭葉, 頭頂葉および側頭葉で, -RR と比較して 6-8%増加を示した。また, +RR で sub-lobar の放射エネルギーは, -RR と比較して 3%高値を示した。



(a)



(b)

Fig. 4-5

ELEGP (a)及び MEGP (b) コリメータでの平均カウント(Butterworth filter,  $F_c = 0.50$  cycles/cm)

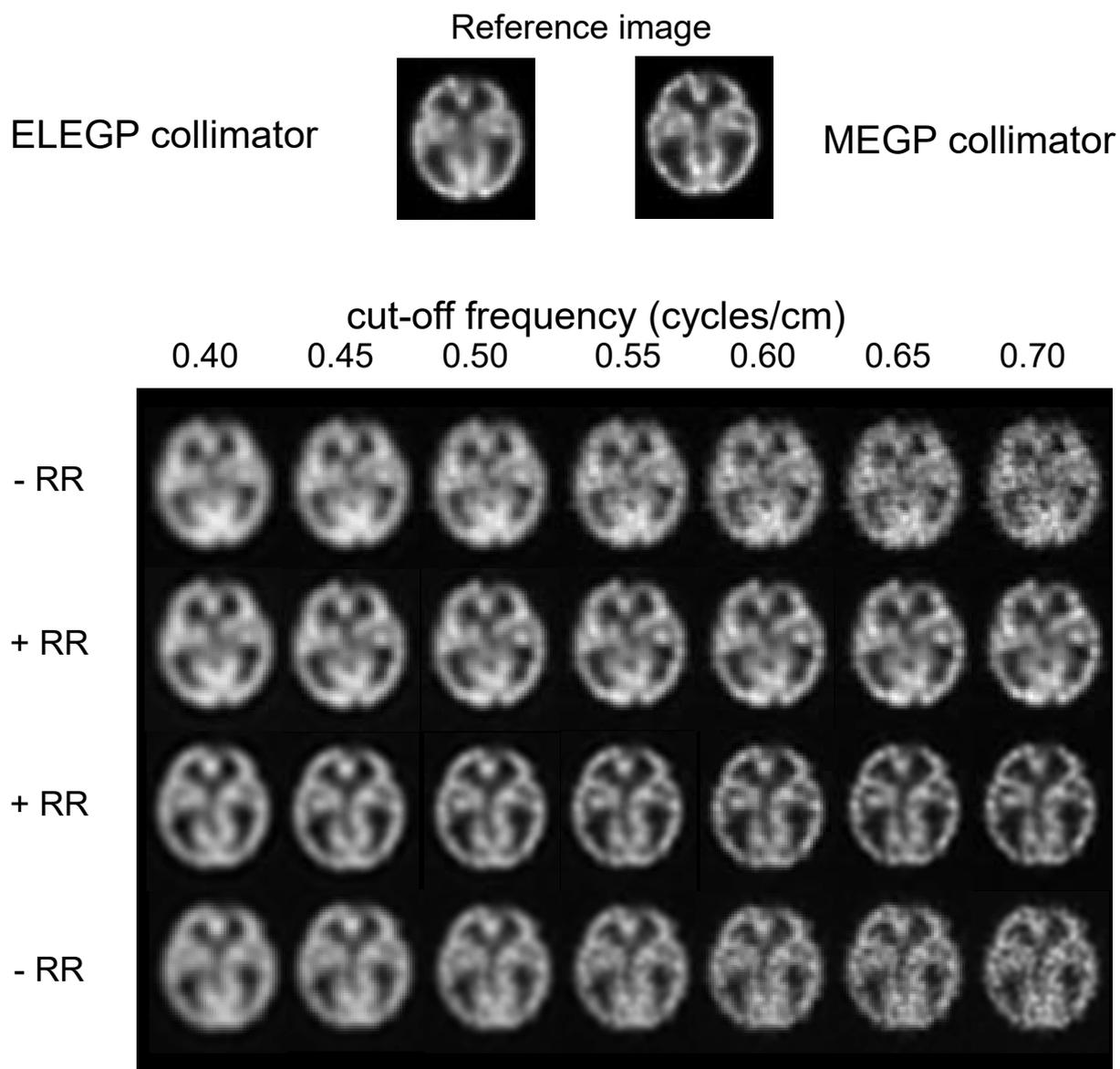
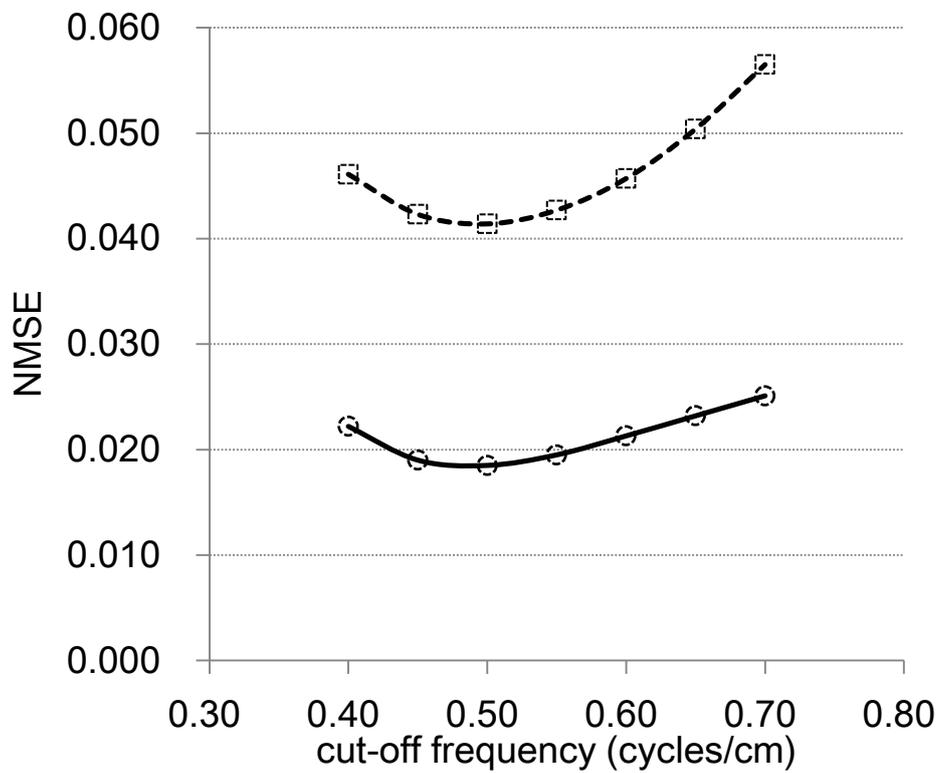


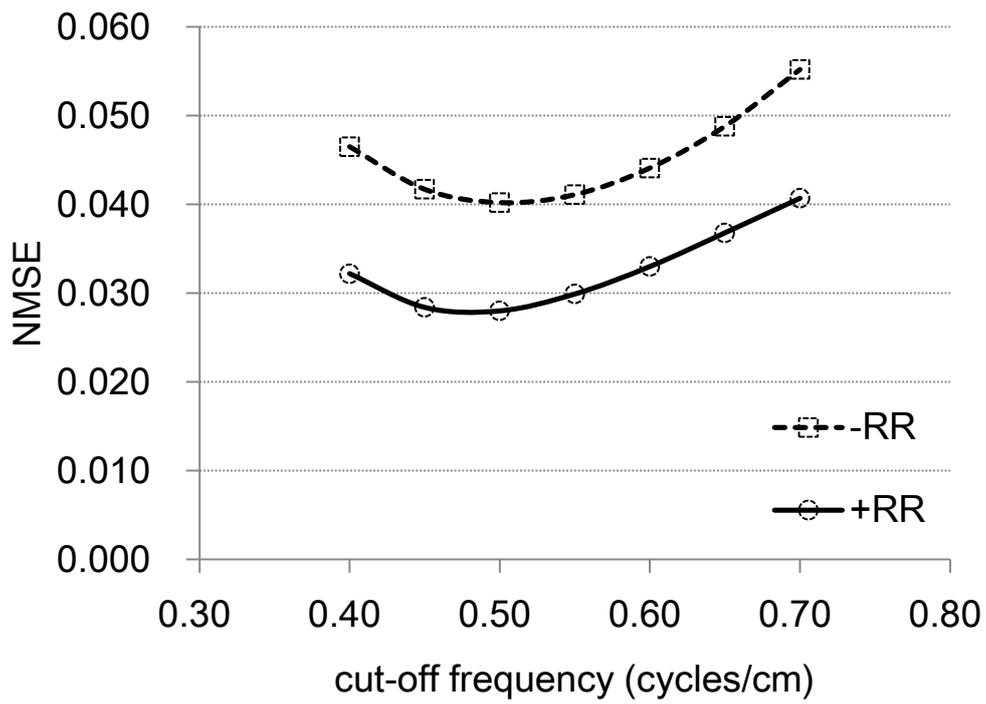
Fig. 4-6

位置分解能補正有無における異なる遮断周波数の SPECT 画像

上段：3D-OSEM method (SI = 50) without RR (ELEGP), 中上段：3D-OSEM method (SI = 100) with RR (ELEGP), 中下段：3D-OSEM method (SI = 100) with RR (MEGP), 下段：3D-OSEM method (SI = 50) without RR (MEGP)



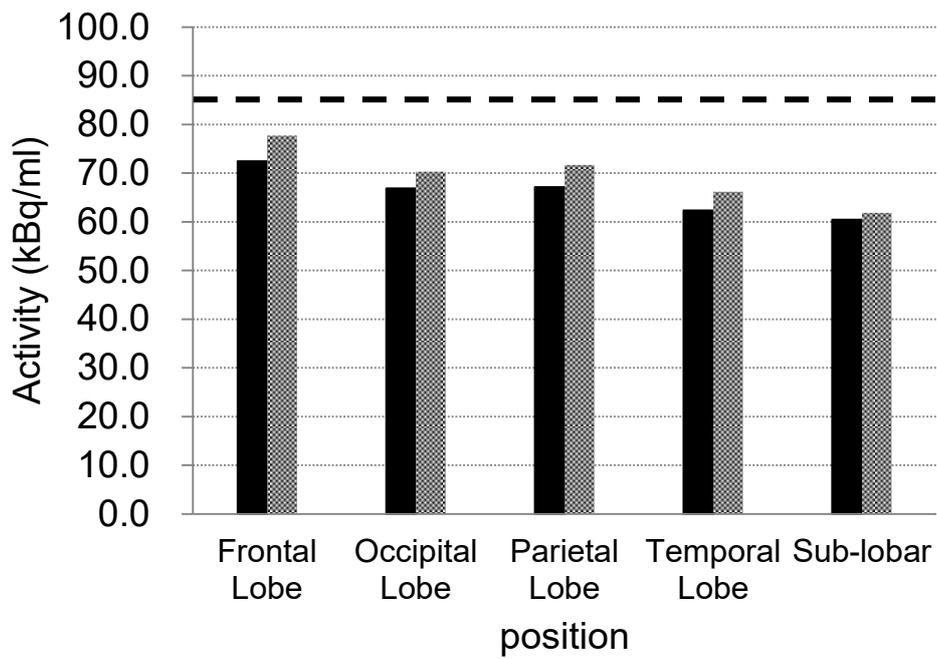
(a)



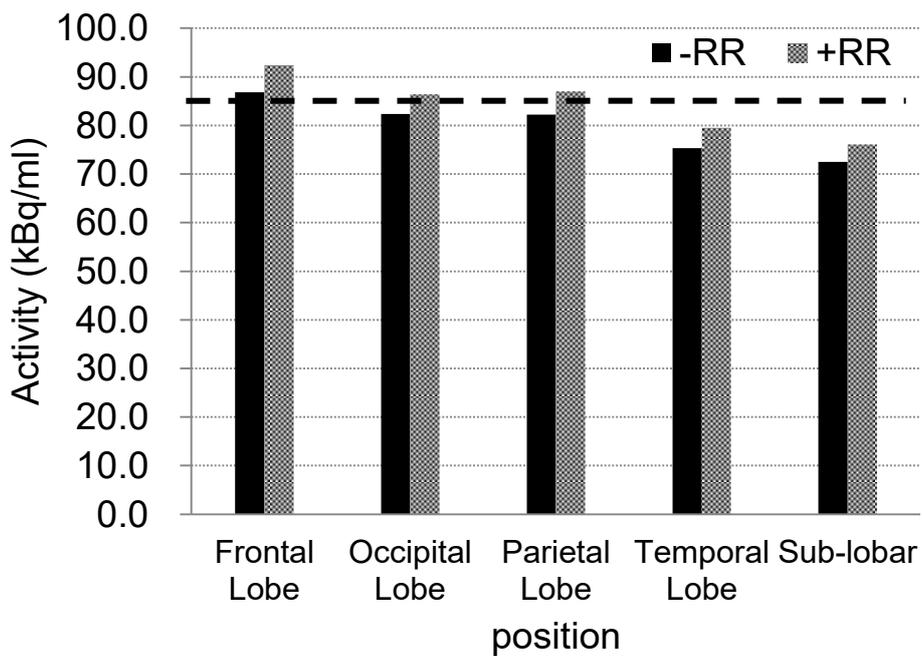
(b)

Fig. 4-7

Butterworth フィルタの遮断周波数と NMSE (ELEGP コリメータ(a), MEGP コリメータ(b))



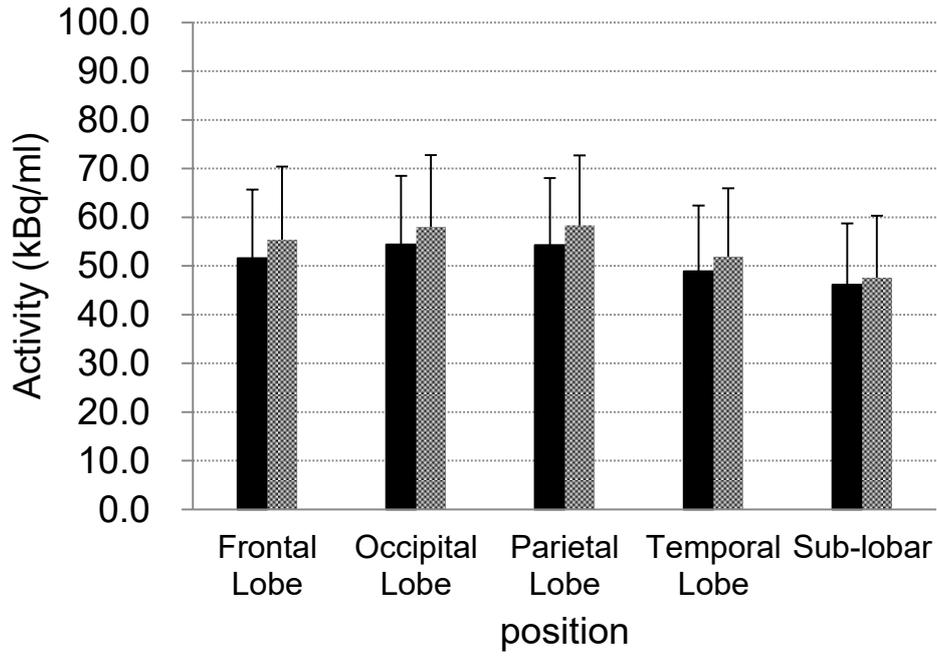
(a)



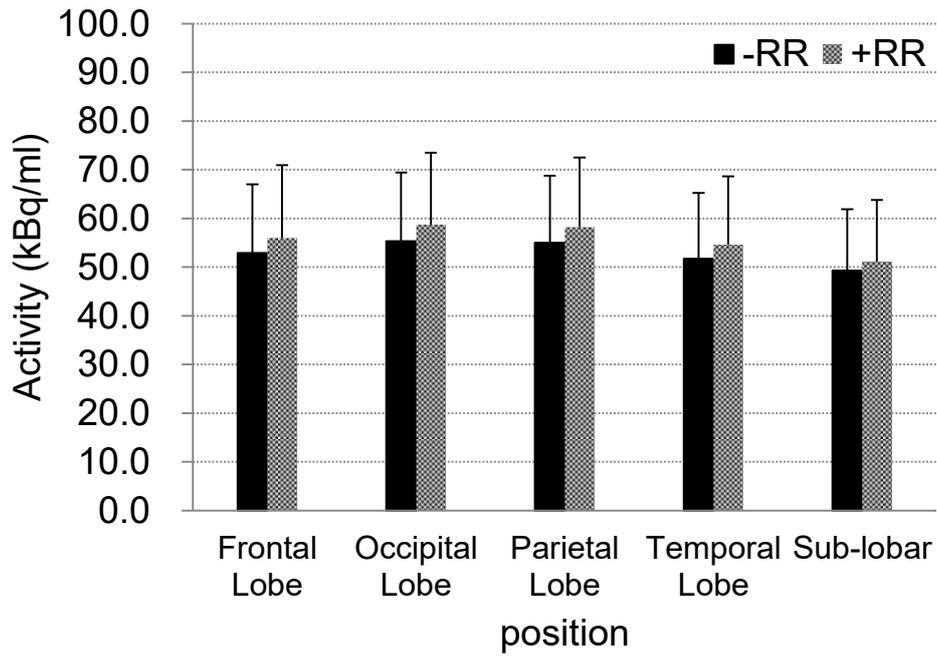
(b)

Fig. 4-8

局所脳放射能量と位置分解能補正効果 (ELEGP (a), MEGP (b))



(a)



(b)

Fig. 4-9

位置分解能補正有無による健常者脳放射エネルギーの比較 (ELEGP (a), MEGP (b))

#### 4.4 考察

脳血流 SPECT データにおける位置分解能補正の適用は、位置分解能の向上により従来の FBP 法と比較して中心領域における画質の改善が可能であり、また、統計学的脳機能画像解析の精度向上が期待される。しかし、位置分解能補正の特性は、処理ソフトウェアにより異なることが報告され<sup>45)</sup>、再構成画像および定量値に影響を与えることが懸念される。

加えて、位置分解能補正は、コリメータ等の幾何学的な情報を用いる補正法であり、コリメータの違いによる位置分解能補正効果を検討する必要がある。私は、<sup>123</sup>I 対応の ELEGP および MEGP コリメータにおける位置分解能補正効果の違いを、ファントムおよび健常者脳血流 SPECT データを用いてコントラスト、平均カウント、NMSE、および局所脳放射エネルギーを定量的に評価した。

コントラストの評価において、位置分解能補正は、全スライスレベルの辺縁領域でコントラスト値の増加を示した (Fig. 4-4)。Onishi ら<sup>83)</sup>および Arosio ら<sup>86)</sup>の報告において、コントラストは、位置分解能補正を適用することで向上することが示されている。

小脳レベルにおいて、他のスライスレベルと比較して顕著な周波数依存性を示した原因は、 $F_c = 0.5 \text{ cycles/cm}$  以上で空間分解能が向上し、辺縁領域が隣接する構造体と分離されたためであると考えられる (Fig. 4-3a)。しかし、中心領域のコントラスト値は、特に ELEGP コリメータにおいて、視床レベルで低値を示した (Fig. 4-4b)。私は、中心領域のコントラスト値は、辺縁領域と比較して、線源-コリメータ間距離に起因するボケによる補正効果の低下により、低値を示したと考えた。大西ら<sup>45)</sup>は、位置分解能補正による位置分解能の改善は、位置分解能補正なしと比較して、中心部でわずかであると報告している。本検討において、さらに ELEGP コリメータでコントラスト値は、ペネトレーションの影響を正確に補正出来ていないために、位置分解能補正なしと比較して低下したと考えられる。

一般的に、位置分解能補正は、線源と検出器間距離で変化する分解能低下を、点広がり関数を用いてコリメータごとに補正を行っている。そのため、位置分解能補正は、個々のコリメータの特性を考慮して適用している。その特徴は、位置分解能の向上による部分容積効果の改善およびコントラストの向上である。MEGP コリメータにおいて、中心および辺縁領域のコントラスト値は、その領域による差はあるが、全体的に向上が認められた。また、MEGP コリメータにおける中心領域のコントラスト値は、ELEGP コリメータと比較して遮断周波数が高くなるにつれて増加し、遮断周波数依存性を認めた。一方、ELEGP コリメータのコントラスト値は、位置分解能補正を適用した場合、視床レベルで顕著な低値を示した。MEGP コリメータの隔壁は、ELEGP コリメータと比較して厚

いために、ペネトレーションの影響が軽減されたと考えられる。詳細な位置分解能補正の処理過程は、メーカーから明らかにされていないが、私は、中心領域で補正効果による空間分解能の改善が小さく、かつ、ペネトレーションの影響により、ELEGP コリメータで位置分解能補正が正しく機能していないと考えている。

平均カウントの評価において、位置分解能補正ありの平均カウントは、位置分解能補正なしと比較して両者のコリメータで中心および辺縁領域で高値、白質領域で低値を示すことから、脳血流定量評価において、脳血流差はより顕著であることを示唆している。また、白質領域でカウントの収束は、両者のコリメータで遅くなり、大西ら<sup>45)</sup>および岡田ら<sup>82)</sup>の報告と一致した。これは、更新回数の増加により、劣化した画像の近似的精度を向上させていると考えられる。位置分解能補正のアルゴリズムは、コリメータによる相違がなく、また、位置分解能補正による再構成画像上の雑音の増加が示唆された。

中心と辺縁領域とのカウント差は、位置分解能補正を適用した場合、MEGP コリメータで増加し、中心領域の補正効果を認めた (Fig. 4-5b)。しかし、ELEGP コリメータでカウント差は、位置分解能補正の有無で相違は認められず、また、平均カウントは、辺縁領域と比較して中心領域で低値を示した (Fig. 4-5a)。この結果は、視床レベルのコントラストと同様の傾向を示し (Fig. 4-3b, 4-4b)、ELEGP コリメータにおいて、MEGP コリメータと比較して分解能が低下し、かつ、補正効果がわずかであるために、中心領域の平均カウントは、辺縁領域と比較して低値を示した。

ファントムにおける局所脳放射エネルギーは、位置分解能補正を適用した場合、全5領域においてMEGP コリメータで5%増加したが、ELEGP コリメータでsub-lobar領域の放射エネルギーは、補正効果が認められないために増加しなかった (Fig. 4-8)。また、局所脳領域の補正効果は、特にMEGP コリメータで側頭葉およびsub-lobarの局所脳放射エネルギーが理論値に対して10%以内の誤差を示し、ELEGP コリメータ(22-29%)と比較して改善した。ELEGP コリメータにおいて、局所脳領域の定量性は、ペネトレーションの影響により低下した。加えて、側頭葉およびsub-lobarにおいて、位置分解能補正効果は低く、位置分解能の改善およびカウントの回復が十分でないことが原因と推測される (Fig. 4-8a)。

健常者脳血流 SPECT データにおいて、<sup>123</sup>I-IMP の脳内分布は、経時的に変化するためにファントムによる評価と単純に比較することは出来ないが、補正効果は同様の結果を示した (Fig. 4-9)。これらの結果は、MEGP コリメータによる脳血流 SPECT データの収集が、ELEGP コリメータと比較してペネトレーションの影響の少ない信号を取得可能であり、位置分解能の向上による中心領域での定量性の改善を示唆するものである。一方、位置分解能補正は、Gibb's 振動で平

均カウントが変動することが報告され<sup>45, 83)</sup>、その影響は脳表領域で顕在化すると考えられる。本検討は、平均カウントの大幅な変動を認めなかったが、Gibb's振動の影響は、画像収集・再構成条件および集積の程度で異なる可能性があり、更なる検討が必要である。

#### 4.5 小括

位置分解能補正を適用した脳血流画像を用いて、位置分解能補正効果の局所脳領域への影響を検証した。本章において、位置分解能補正効果は、位置分解能向上により画質および定量性が向上した。その補正効果は、局所脳領域で異なることが明らかとなり、早期認知症の評価を行う上で、局所脳領域を評価する統計学的脳機能画像解析における、検出精度に影響することが示唆された。

#### 投稿論文

矢田伸広, 大西英雄, 宮井将宏, 小笹健太郎, 原元益夫, 山本泰司, 山口修平, 北垣一. 脳血流画像における異なるコリメータでの位置分解能補正の評価. 日放技学誌. 2016; 72(10): 978-88.

## 第 5 章

CTAC 法および位置分解能補正を適用した統計学的脳機能  
画像解析の精度

## 5.1 はじめに

私は、第3, 4章において、従来と比較してファントムを用いた物理評価で新しい補正技術により、脳血流 SPECT 画像の画質および定量性が向上することを明らかとした。したがって、新しく作成した脳血流 SPECT 画像が統計学的脳機能画像解析の検出精度向上を実現できると考えた。私は、認知症の診断において、新たな補正技術による認知症の検出評価に適用するために、認知症例を対象とした臨床検討を行った。

Single photon emission computed tomography (SPECT) および positron emission tomography (PET) を用いた脳血流画像は、局所脳血流量を取得できるため、虚血及び過還流領域を定量的に評価することが可能である<sup>19, 87-90</sup>。臨床において、認知症に対する脳血流 SPECT 検査は、虚血領域を数値および画像として検出するために有用である<sup>8, 9, 12</sup>。加えて、three dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) のような統計学的脳機能画像解析は、統計学的にわずかな虚血領域を検出することが出来るために、認知症の臨床診断に有用である<sup>14, 17, 33</sup>。

3D-SSP は、統計指標である Z score および Extent score を用いて虚血領域の評価をしている。Z score は、局所脳領域内の血流低下領域を統計学的に示し、Extent score は、局所脳領域において、血流低下領域の割合を示している。

3D-SSP の精度は、健常者脳血流 SPECT 画像を用いて構築される normal database (NDB) に依存しており、特に、SPECT データの収集条件および画像再構成法は、解析結果に影響することが報告されている<sup>20, 43</sup>。したがって、臨床脳血流 SPECT 画像と同じ条件下で取得した脳血流画像で NDB を構築することが重要である。

SPECT 画像は、PET 画像と比較して空間分解能、感度、及び雑音特性が劣るとされている。しかし、近年の報告で、脳血流 SPECT 検査において、脳血流画像の画質は、computed tomography-based attenuation correction (CTAC) 法、散乱線補正 (scatter correction: SC)、および位置分解能補正 (resolution recovery: RR) で改善することが明らかとなってきた<sup>11, 29, 35, 79-83, 91-93</sup>。SPECT 画像の空間分解能は、線源-検出器間距離が増加することで劣化する。画像の劣化は、RR による three dimensional ordered subset expectation maximization (3D-OSEM) 法により補正することが可能である<sup>43</sup>。加えて、CTAC 法を用いた減弱補正は、Chang 法と比較して脳血流 SPECT 画像を精度よく画像再構成を実施することが可能である<sup>31</sup>。

私は、RR を適用した NDB を用いて統計学的脳機能画像解析により、脳血流低下領域の検出精度が向上すると考えた。しかし、統計学的脳機能画像解析の精度は、NDB および画像再構成条件に依存すると以前に報告されている<sup>20, 91</sup>が、RR を適用した NDB の定量評価は検証されていない。

本章の目的は、CTAC 法、散乱線補正および RR で補正された脳血流 SPECT データから構築された新しい NDB を用いて統計学的指標を評価した。加えて、同一装置および画像再構成法を用いて構築された従来の NDB と新しい NDB とを比較した。

## 5.2 方法

この研究は、島根大学倫理委員会の承認を得て（承認番号：1367）、ヘルシンキ宣言に則って実施した。私は、全ての健常者ボランティアに対して研究の説明を行い書面にて同意を得た。

### 5.2.1 研究デザイン

この研究は、散乱線補正、CTAC 法、および位置分解能補正を適用した新しい NDB を構築するために、SPECT/CT 装置を用いて健常者脳血流 SPECT データを取得した。

私は、3D-SSP を用いて、新しい NDB と従来の NDB とを Z score, Extent score, および Error score で比較検討した。新旧の NDB は、自施設で健常者ボランティアを対象に取得したデータから自施設で構築した。私は、はじめに、各 NDB における平均脳血流量の分布を標準偏差分布（standard deviation：SD）を用いて検証した。

統計学的脳機能画像解析の精度は、各 NDB において、既知の血流欠損領域を模擬したシミュレーションデータを用いて Z score, Extent score, および Error score で評価した。また、私は、臨床研究にて、認知症症例を対象に Z score と Extent score を用いて、臨床評価を実施した。

### 5.2.2 健常者ボランティアデータ

新しい NDB は、自施設で健常者ボランティア 28 名（年齢 58-78 歳 平均 64.7±5.6 歳、女性 40%）の脳血流 SPECT データを用いて構築した。全ての健常者ボランティアは、書面にて同意を得て、診断基準<sup>91)</sup>に則って、病歴、神経心理学的検査および MRI 検査によりスクリーニングした。

健常者ボランティアデータは、自動注入器を用いて、*N*-isopropyl-*p*-[123I] iodoamphetamine (<sup>123</sup>I-IMP)を 222 MBq 投与して取得した。SPECT データは、投与 15 分後から、安静・閉眼状態で 30 分間収集した。

### 5.2.3 症例データ

私は、脳血管疾患がないアルツハイマー型認知症が疑われた 31 症例（年齢 60-80 歳 平均 75.4±6.5 歳 女性 53%, Mini-Mental State Examination: 平均 22 点）

を対象に、認知症検査として頭部 magnetic resonance image (MRI) 検査および脳血流 SPECT 検査を実施した。このとき、両者の検査は、1 週間以内に実施した。SPECT データは、健常者ボランティアデータと同様に、安静・閉眼状態で  $^{123}\text{I}$ -IMP 222 MBq 投与 15 分後から 30 分間収集した。

#### 5.2.4 SPECT データ収集

SPECT データは、extended low-energy general purpose (ELEGP) コリメータ (距離 10 cm での full width at half maximum (FWHM): 10.3 mm) を装着した Discovery NM/CT 670 pro (GE Healthcare) を用いて収集した。

データ収集条件は、連続回転収集で、 $128 \times 128$  matrix (ピクセルサイズ: 2.95 mm), 4 step  $360^\circ$  収集, 5 min/rot 30 min として収集した (回転半径: 150 mm)。ガンマ線は、メインピークの中心エネルギーを 159 keV (ウインドウ幅:  $\pm 20\%$ )、散乱線補正用データは、中心エネルギー 130 keV (ウインドウ幅:  $\pm 20\%$ ) としてデータを収集した。

#### 5.2.5 画像処理

全てのプロジェクションデータは、平滑化処理のために Butterworth フィルタ (遮断周波数: 0.50 cycles/cm) で Filtered backprojection (FBP) 法と 3D-OSEM 法を用いて、それぞれ画像再構成した。

3D-OSEM 法において、画像再構成条件の subset は、10 固定として、iteration は、5 (位置分解能補正なし: -RR) と 10 (位置分解能補正あり: +RR) に設定して、画像再構成を実施した。散乱線補正は、dual-energy-window (DEW) 法を適用した。減弱補正は、FBP 法において Chang 法 (減弱係数  $\mu=0.13 \text{ cm}^{-1}$ )、3D-OSEM 法において CTAC 法で実施した。CTAC 法において、減弱係数マップ ( $\mu$  map) は、画像処理装置 Xeleris 3.1 上で bilinear scaling 法を用いて作成した。

$\mu$  map は、X 線 CT 画像 (管電圧: 120 kV, 管電流時間積: 10 mAs) から減弱係数値へ変換して構築した。X 線 CT 画像 ( $512 \times 512$  matrix, スライス厚: 5 mm) は、40% adaptive statistical iterative reconstruction (40% ASIR) および画像再構成関数 soft を適用した FBP 法にて画像再構成した。位置分解能補正は、散乱線補正と CTAC 法とともに 3D-OSEM 法に組み込んで適用した。

#### 5.2.6 健常者脳血流データベース

NDB は、画像処理ソフト DBuilder (日本メジフィジックス株式会社) を用いて構築した。私は、個々の脳血流 SPECT 画像を標準化した後、画像処理ソフト 3D-SSP (日本メジフィジックス株式会社) を用いて、各画像再構成条件における NDB の平均画像および SD 画像を作成した。本検討において、NDB は、健常

者ボランティア 28 名の SPECT 画像から計算された平均画像および SD 画像から構成されている。

新しい NDB (ASDB と ASRDB) は, Table 5-1 に示す再構成条件で画像再構成した SPECT 画像を用いて構築した。ASDB は, 後処理フィルタとして Butterworth フィルタ (遮断周波数 0.5 cycles/cm) を用い, 散乱線補正として DEW 法, 減弱補正として CTAC 法を適用して構築した。ASRDB は, ASDB と同じ条件下で, さらに位置分解能補正を適用して構築した。

従来の NDB (conventional NDB : CODB) は, FBP 法を用いて画像再構成した SPECT 画像で構築した。Butterworth フィルタ (遮断周波数 0.5 cycles/cm) は, 前処理フィルタとして用い, 減弱補正は, Chang 法 ( $\mu=0.13 \text{ cm}^{-1}$ ) を適用した。また, 散乱線補正は, DEW 法を適用した。

### 5.2.7 シミュレーションデータ

シミュレーションデータは, 健常者ボランティアデータの中で脳血流量が最も均一であった 1 例を用いて, 局所脳カウントが 30%低下した領域を模擬して作成した。カウント低下領域は, 画像処理ソフト stereotactic extraction estimation (SEE) 上で, 右側の楔前部 (210 pixels), 楔部 (350 pixels), および後部帯状回 (110 pixels) と設定した (Fig. 5-1)。

### 5.2.8 データ解析

私は, 脳血流 SPECT データに対して, FALCON ソフトウェアパッケージ (日本メジフィジックス株式会社) に含まれている 3D-SSP, VOI classic および SEE プログラムを用いて, Z score, Extent score, および Error score を計測, 評価した。

Z score map は, SEE プログラムを用いて, 表示スケールを 4.0 - 0.0 として表示し, Z score, Extent score, および Error score を評価した。

### 5.2.9 評価方法

#### 5.2.9.1 SD 分布

私は, 各 NDB が統計指標に与える影響を評価するために, ASDB, ASRDB, および CODB において, SD 画像の各ピクセルから算出された SD ヒストグラムを作成した。SD 分布は, 画像再構成条件の違いを比較検討するために用いた。

#### 5.2.9.2 Z score, Extent score, Error score – シミュレーション検討-

私は, 各 NDB において, 楔前部, 楔部, および後部帯状回の脳血流量を 30% 低下させたシミュレーション画像を用いて, 脳血流低下領域における Z score, Extent score, および Error score を比較検討した。

Z score は、閾値を 0 以上として、脳血流低下領域における Z score の平均値から算出した (式 5-1)。

$$Z \text{ score} = \frac{NDB \text{ mean} - \text{individual mean}}{NDB \text{ SD}} \quad (5 - 1)$$

Extent score は、局所脳領域の全ピクセル数に対する脳血流低下領域のピクセル数の比と定義した。各 NDB において、Z score と Extent score は、SEE を用いて表示した。

Error score は、シミュレーションデータを用いて、既知の脳血流低下領域以外の全脳領域における Extent score の比として定義した (式 5-2)。

$$\text{Error score} = \frac{(\text{whole brain region} - \text{areas of simulated defect region}) (\text{pixel})}{\text{whole brain region} (\text{pixel})} \times 100(\%) \quad (5 - 2)$$

### 5.2.9.3 Z score, Extent score – 臨床検討–

私は、認知症症例から取得した Z score と Extent score を用いて臨床検討を実施した。位置分解能補正効果は、ASDB と ASRDB を用いて、楔前部、楔部、および後部帯状回の領域における、Z score および Extent score で評価した。私はまた、ASDB, ASRDB と CODB とを比較検討した。

### 5.2.10 統計解析

臨床検討において、臨床脳血流量値に正規性を認めなかったために、Z score および Extent score は、中央値で評価した。そのとき、全データの統計学解析は、ウィルコクソン準位和検定 ( $p < 0.05$ ) を用いた。

Table 5-1 画像再構成条件

| NDB name | Data sets | Reconstruction method | Matrix size | Pixel size (mm) | Corrections    |
|----------|-----------|-----------------------|-------------|-----------------|----------------|
| ASDB     | 28        | 3D-OSEM               | 128 × 128   | 2.95            | CTAC + SC      |
| ASRDB    | 28        | 3D-OSEM               | 128 × 128   | 2.95            | CTAC + SC + RR |
| CODB     | 28        | FBP                   | 128 × 128   | 2.95            | Chang_AC + SC  |

NDB: normal database, CTAC: computed tomography-based attenuation correction, Chang\_AC: Chang method ( $\mu = 0.13 \text{ cm}^{-1}$ ), SC: dual-energy-window (DEW) method, RR: resolution recovery.

ASDB: DB constructed with 3D-OSEM\_CTAC + SC, ASRDB: DB constructed with 3D-OSEM\_CTAC + SC + RR, CODB: conventionally constructed DB (FBP\_Chang\_AC + SC).

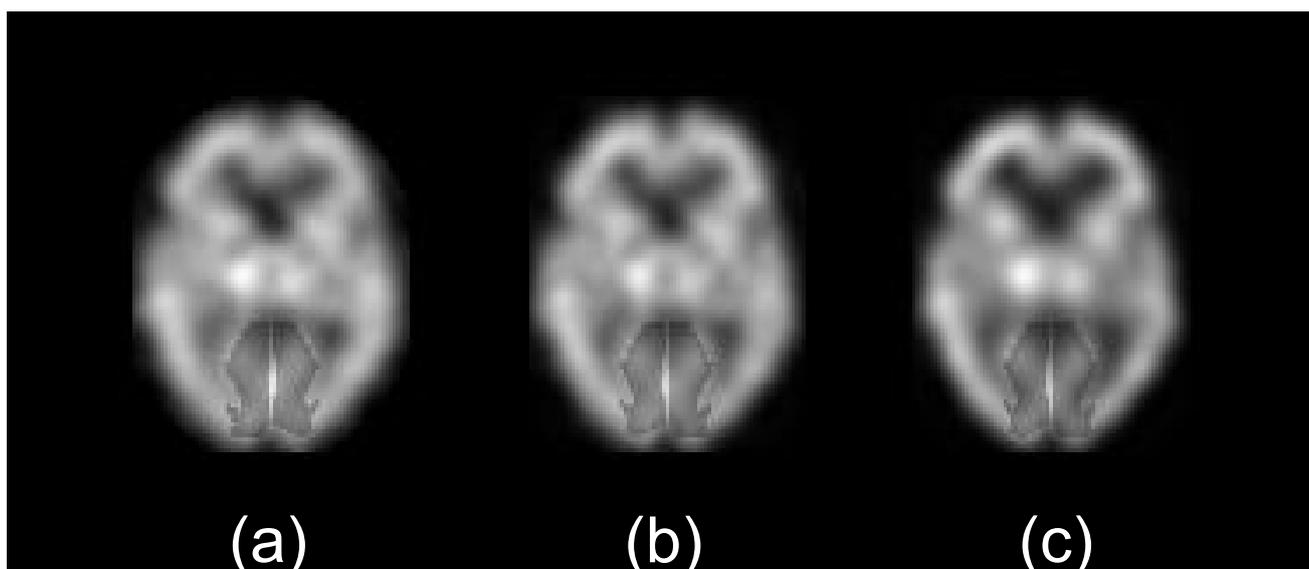


Fig. 5-1

シミュレーション画像

画像再構成条件 : FBP\_Chang\_AC + SC (a), 3D-OSEM\_CTAC + SC (b), and 3D-OSEM\_CTAC + SC + RR (c).

Chang\_AC: Chang method ( $\mu = 0.13 \text{ cm}^{-1}$ ), CTAC: computed tomography-based attenuation correction, SC: dual-energy-window (DEW) method, RR: resolution recovery.

## 5.3 結果

### 5.3.1 SD 分布

Fig. 5-2 は、各 NDB から得られた SD ヒストグラムを示す。平均 SD 値は、それぞれ CODB と ASDB で 0.09, ASRDB で 0.10 を示し、ASRDB の平均 SD 値は CODB よりも高値を示した。

### 5.3.2 Z score, Extent score, Error score

#### 5.3.2.1 シミュレーション検討

Fig. 5-3 は、シミュレーションデータにおける 3 つの NDB で得られた Z score map を示す。欠損領域は、高 Z score として検出され、他の領域は低 Z score で示された。ASRDB の Z score は、他の NDB と比較して減少する傾向にあり、ASDB において、Z score は、他の NDB と比較して増加した (Table 5-2)。Extent score は、特に CODB において、右後部帯状回で減少した。CODB の Error score は、ASDB 及び ASRDB 双方と比較して約 15% 高値を示した。CODB において、Z score, Extent score, および Error score のすべてにおいて、他の NDB と比較して有意な利点は認められなかった。

#### 5.3.2.2 臨床検討

Fig. 5-4, 5-5 は、臨床検討で得られた Z score と Extent score を示す。ASRDB の Z score は、ASDB と CODB と比較して、楔前部において減少する傾向を示した (Table 5-3)。ASRDB の Extent score は、CODB と比較して楔部で有意に増加した ( $p=0.05$ )。加えて、ASDB の Extent score は、楔前部において ASRDB と比較して有意に増加した ( $p=0.02$ ) (Table 5-4)。

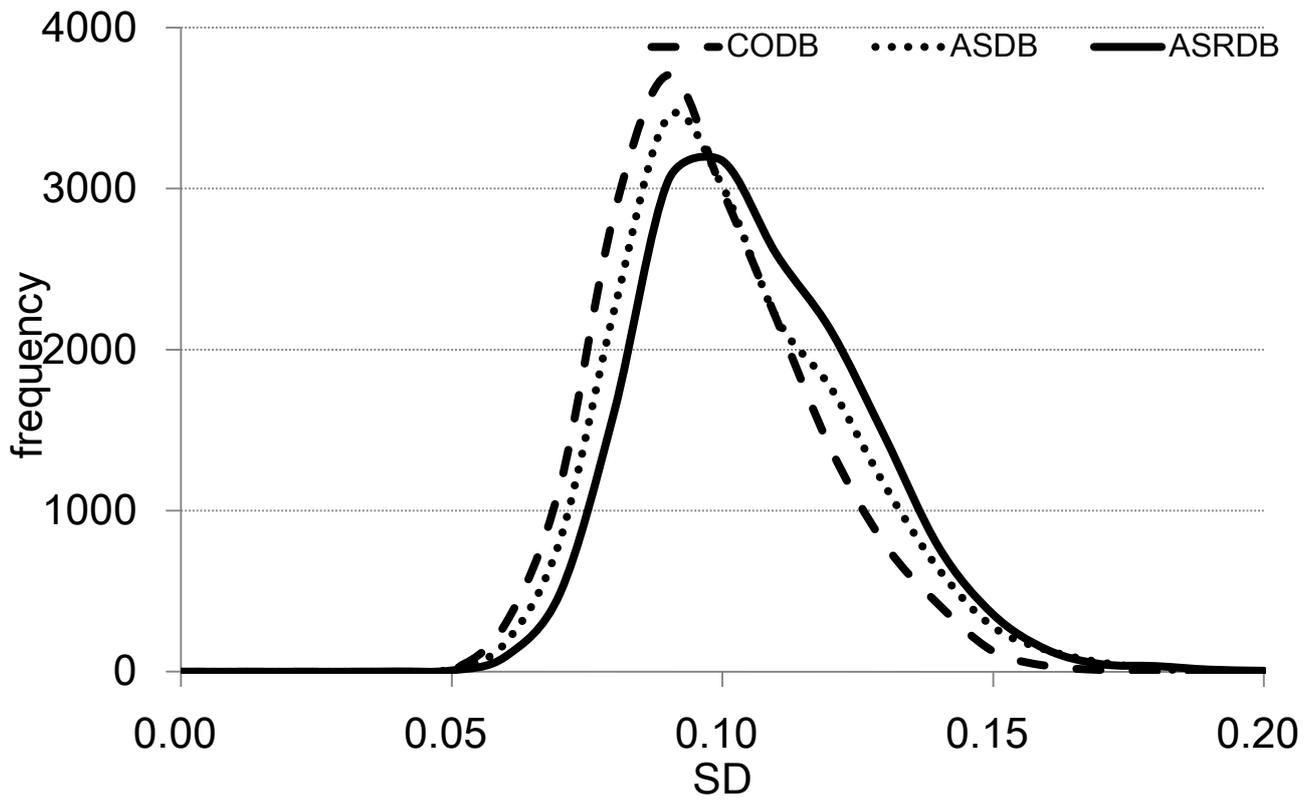


Fig. 5-2  
新しいNDB と従来の NDB における SD ヒストグラム

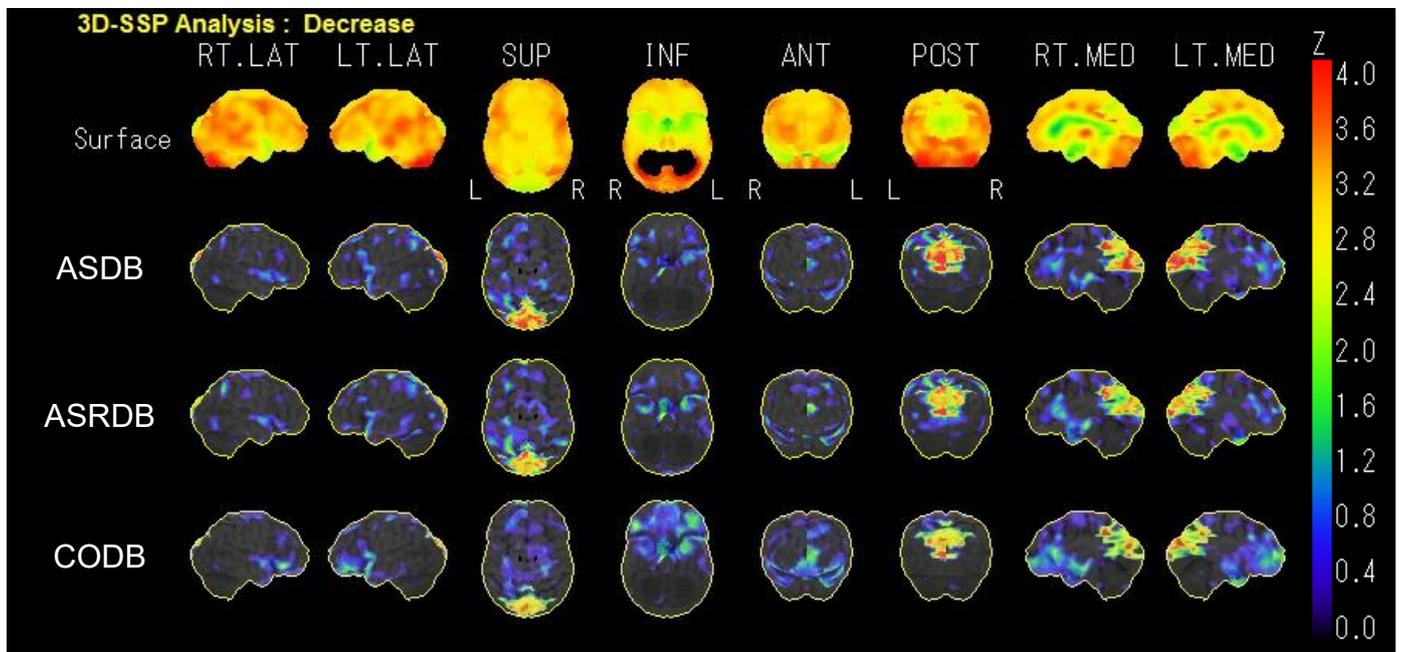


Fig. 5-3  
新しいNDB と従来の NDB における Z score マップ  
RT.LAT: right lateral, LT.LAT: left lateral, SUP: superior, INF: inferior, ANT: anterior, POST: posterior, RT.MED: right medial, LT.MED: left medial.

Table 5-2 シミュレーションデータにおける Z, extent, 及び error score

| NDB name | Right precuneus |                   | Right cuneus |                   | Right posterior cingulate |                   |                  |
|----------|-----------------|-------------------|--------------|-------------------|---------------------------|-------------------|------------------|
|          | Z scores        | Extent scores (%) | Z scores     | Extent scores (%) | Z scores                  | Extent scores (%) | Error scores (%) |
| ASDB     | 2.43            | 98.1              | 2.83         | 97.4              | 2.13                      | 85.5              | 22.8             |
| ASRDB    | 2.10            | 99.0              | 2.33         | 98.6              | 1.35                      | 91.8              | 25.7             |
| CODB     | 2.10            | 93.3              | 2.15         | 82.3              | 1.59                      | 76.4              | 39.4             |

NDB: normal database, ASDB: DB constructed with 3D-OSEM\_CTAC + SC, ASRDB: DB constructed with 3D-OSEM\_CTAC + SC + RR, CODB: conventionally constructed DB (FBP\_Chang\_AC + SC).

3D-OSEM: three-dimensional ordered subset expectation maximization, CTAC: computed tomography-based attenuation correction, Chang\_AC: Chang method ( $\mu = 0.13 \text{ cm}^{-1}$ ), SC: dual-energy-window (DEW) method, RR: resolution recovery

Table 5-3 ASRDB, ASDB, 及び CODB における Z score の比較

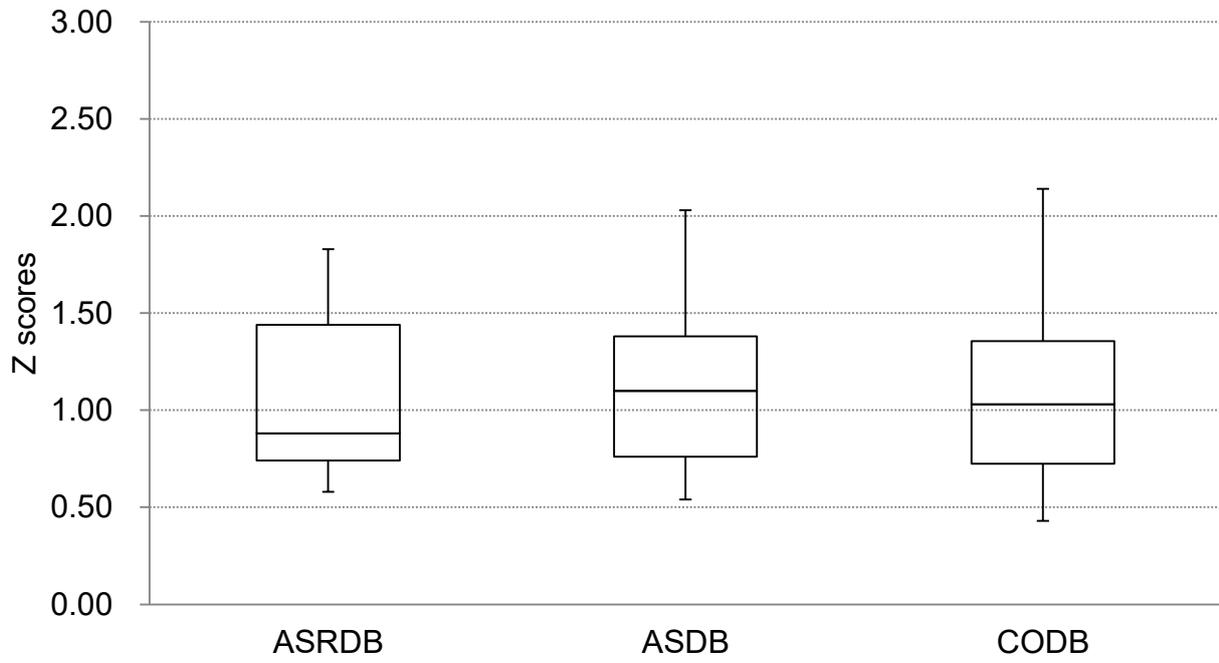
|                     | ASRDB vs ASDB<br>P value | ASRDB vs CODB<br>P value |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| precuneus           | n.s.                     | 0.05                     |
| cuneus              | n.s.                     | n.s.                     |
| posterior cingulate | n.s.                     | n.s.                     |

Wilcoxon signed-rank test ( $p < 0.05$ )

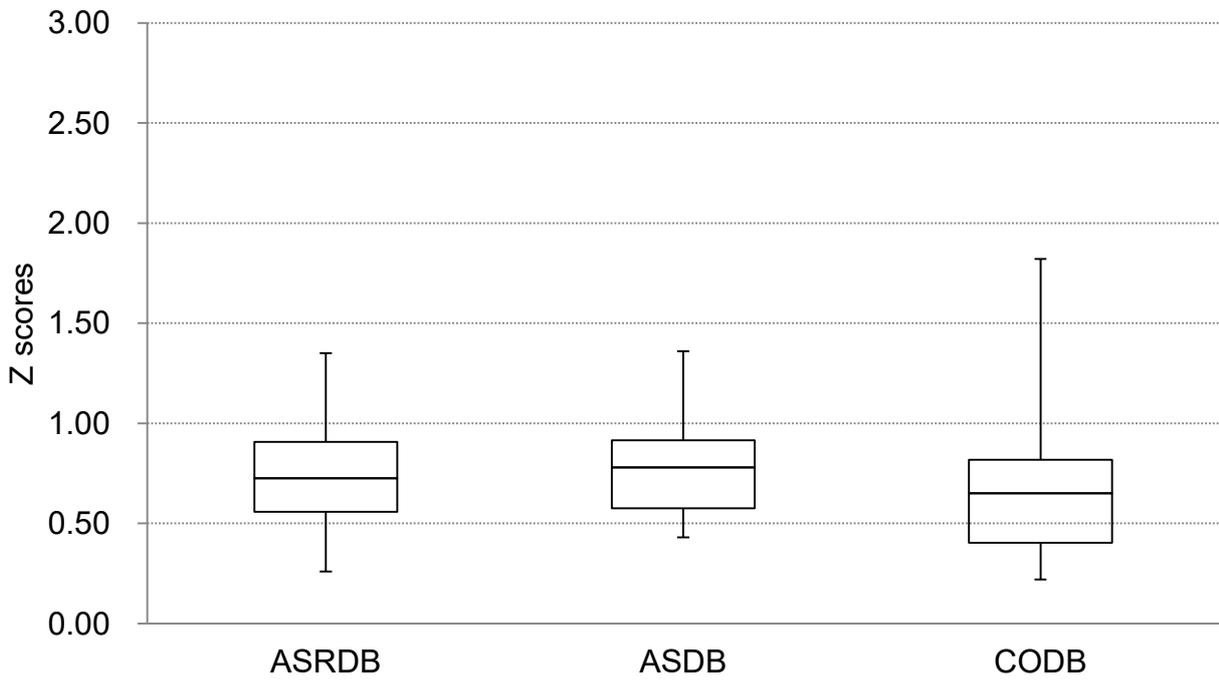
Table 5-4 ASRDB, ASDB, 及び CODB における extent score の比較

|                     | ASRDB vs ASDB<br>P value | ASRDB vs CODB<br>P value |
|---------------------|--------------------------|--------------------------|
| precuneus           | 0.02                     | n.s.                     |
| cuneus              | n.s.                     | 0.05                     |
| posterior cingulate | 0.06                     | n.s.                     |

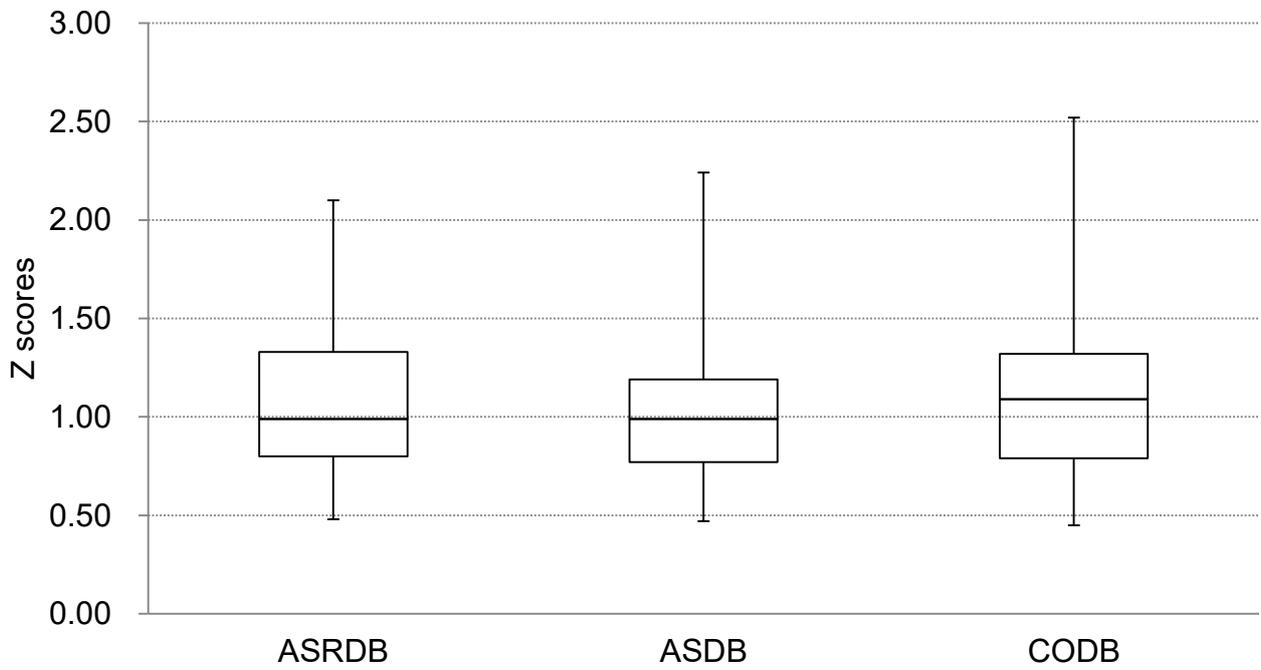
Wilcoxon signed-rank test ( $p < 0.05$ )



(a)



(b)



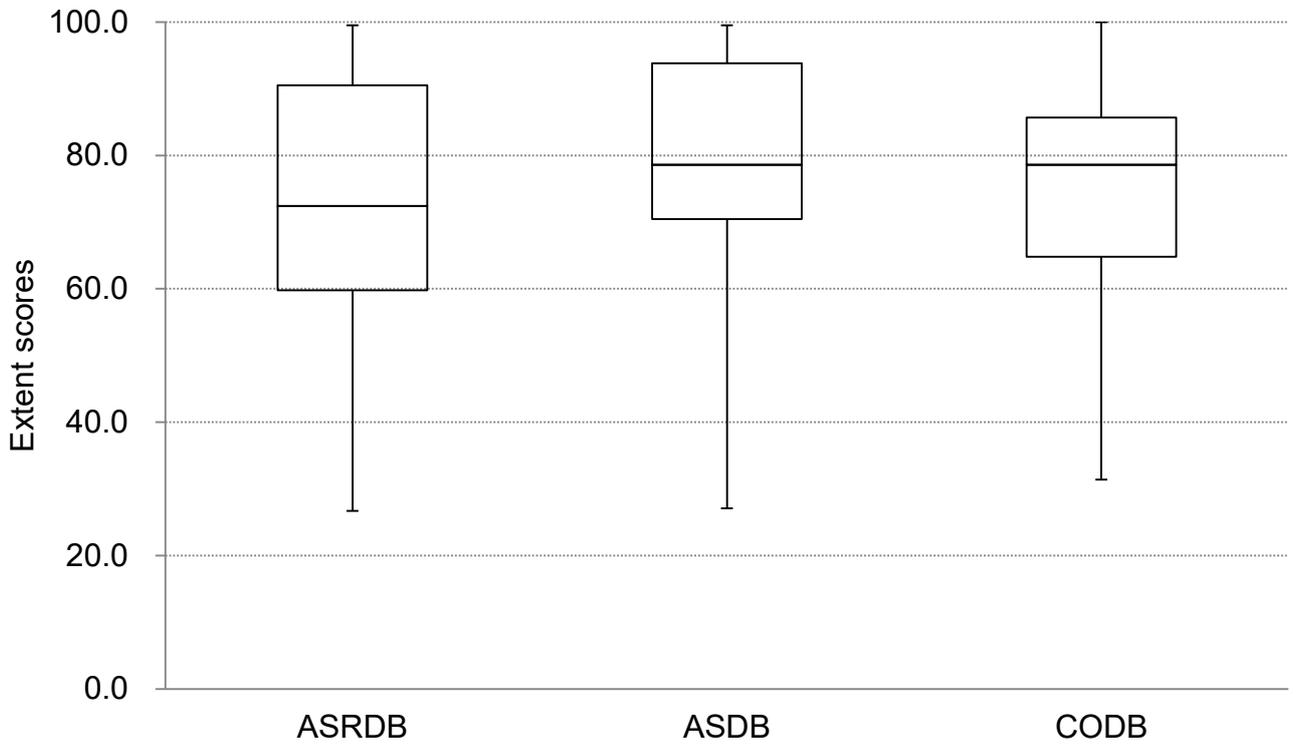
(c)

Fig. 5-4

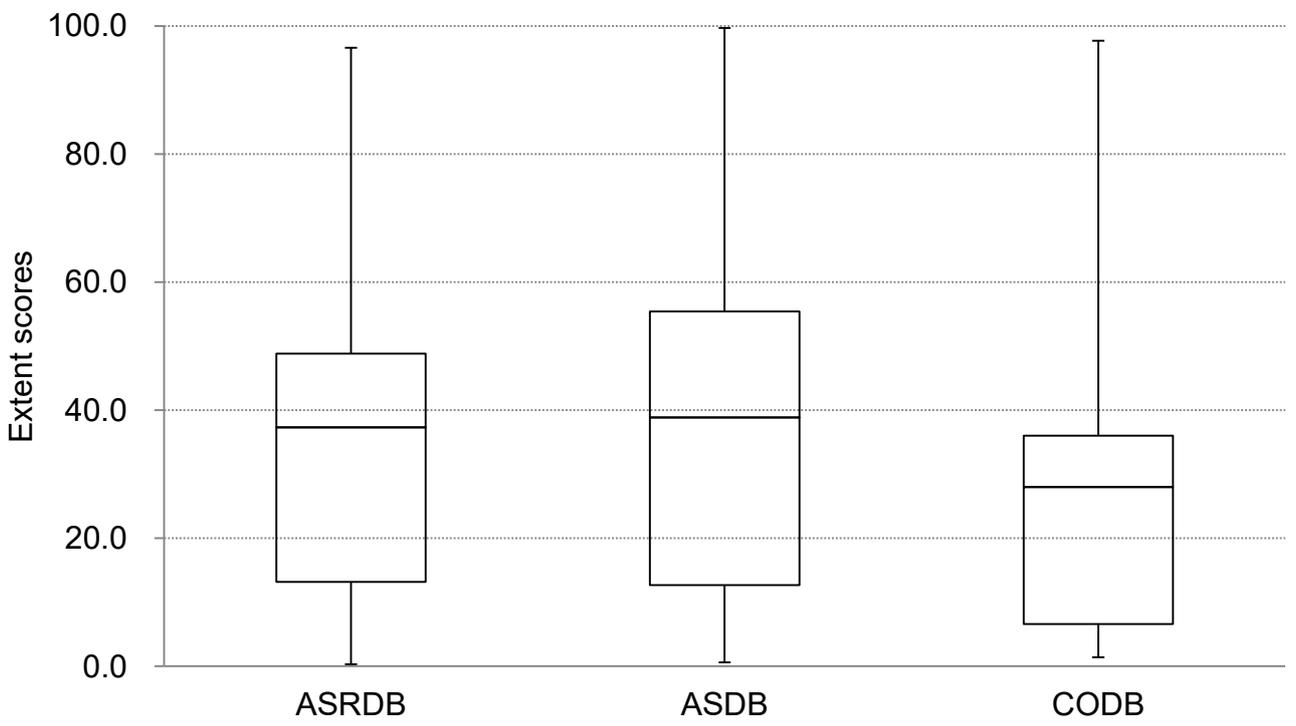
臨床データにおける楔前部(a), 楔部(b), 及び後部帯状回(c)の Z score

データ : 最大値, 75 パーセンタイル, 中央値, 25 パーセンタイル, 最小値

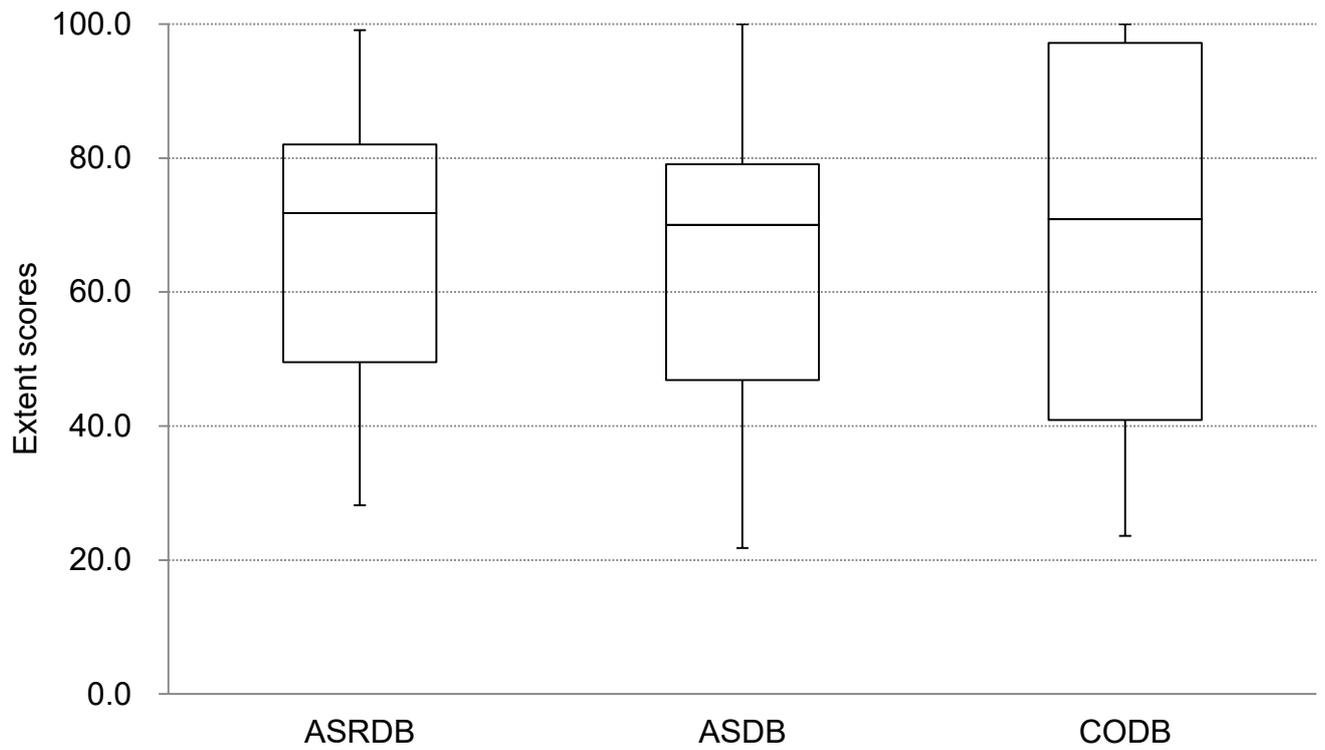
ASRDB: DB constructed with 3D-OSEM\_CTAC + SC + RR, ASDB: DB constructed with 3D-OSEM\_CTAC + SC, CODB: conventionally constructed DB (FBP\_Chang\_AC + SC).



(a)



(b)



(c)

Fig. 5-5

臨床データにおける楔前部(a), 楔部(b), 及び後部帯状回(c)の extent score

データ : 最大値, 75 パーセンタイル, 中央値, 25 パーセンタイル, 最小値

ASRDB: DB constructed with 3D-OSEM\_CTAC + SC + RR, ASDB: DB constructed with 3D-OSEM\_CTAC + SC, CODB: conventionally constructed DB (FBP\_Chang\_AC + SC)

#### 5.4 考察

脳血流 SPECT 検査において、位置分解能補正の適用は、脳血流量の定量性向上と画質向上が期待できる<sup>11,82)</sup>。Onishi ら<sup>20,91,92)</sup>は、3D-SSP の精度は、散乱線と減弱補正を適用した SPECT 画像によって改善されると報告している。本研究において、私は、新しい NDB を用いて定量的に位置分解能補正効果を評価した。

新しい NDB の SD 値は、位置分解能補正を適用することで増加した (Fig. 5-2)。平均 SD 値は、ASRDB で増加するために、他の NDB と比較して Z score は減少すると示唆された。

私は、ASRDB の平均 SD 値は、位置分解能補正を適用することによって増加した SPECT 画像の SD 値増加の影響で増加したと考えた。位置分解能補正は、subset と iteration を増加させることによって分解能を改善させることが可能で、位置分解能補正を適用しない場合と比較して、SPECT カウントはより高値を示す。Onishi ら<sup>83)</sup>は、位置分解能補正は、コントラストと均一性を改善させると報告している。しかし、平均 SD 値は、SPECT カウントに依存しており、位置分解能補正を適用することで改善しない。

3種類の NDB において、シミュレーションデータの Z score マップは、Z score, Extent score, および Error score を用いて評価した。位置分解能補正効果は、シミュレーションによる脳血流低下領域で認められた。ASDB は、他の NDB と比較して、最も高い Z score で、精度の高い Extent score, そして Error score は非常に低値を示した。

ASRDB の Z score は、位置分解能補正を適用することで平均 SD 値が増加したために、他の NDB と比較して減少した。しかし、位置分解能補正は、ASDB と比較して、後部帯状回で Extent score が 6.3%改善した。CTAC 法は、精度の良い補正を新しい NDB に与えたが、Chang 法を適用した NDB は、頭蓋骨およびヘッドホルダによる影響を受けたと示唆された<sup>31)</sup>。

臨床検討において、位置分解能補正を適用した場合、Z score は、ASDB と CODB と比較して減少する傾向にあった (Fig. 5-4)。3D-SSP の適用は、一般的に Z score の閾値が 2 で脳血流 SPECT 検査の臨床的有用性を向上させることが可能であり、すでにアルツハイマー型認知症において、Z score は低値を示すことが報告されている<sup>94-97)</sup>。近年、酒井ら<sup>94)</sup>は、頭頂葉において Z score の最適な閾値は、1.25 と報告している。Hanyu ら<sup>96)</sup>は、カットオフ値は、健常者、アルツハイマー型認知症疑い、およびレビー小体型認知症間で Z score=0.85 と設定している。本結果において、CODB と ASDB の Z score は、おおよそ 1.00 であり (Fig. 5-4)、CODB と ASDB は、おそらく非アルツハイマー型認知症とアルツハイマー型認知症の鑑別診断をすることが出来ると考えられる。しかし、位置分解能補正を適用した場合、ASRDB の Z score は減少した。したがって、3D-SSP において、Z score

の閾値は、位置分解能補正を適用した場合、臨床データを用いて検証する必要がある。

ASRDB の Extent score は、ASDB と比較して有意に減少する (Fig. 5-5, 5-4)。臨床検討において、位置分解能補正は、線源 - 検出器間距離の違いによるボケにより、SPECT 画像を精度よく補正していないと判断した。Matsuda ら<sup>33)</sup>と Ishii ら<sup>17)</sup>は、Extent score は、閾値が 14.2%と設定することにより、アルツハイマー型認知症と非認知症との鑑別が可能であると報告している。本検討において、Extent score の閾値は、位置分解能補正により変化することが明らかとなった。

後部帯状回の Extent score は、位置分解能補正を適用した NDB を用いることにより、Z score は減少するが、アルツハイマー型認知症の臨床診断が容易になる可能性が示された。しかし、3D-SSP を代表とする統計学的手法は、すでに早期アルツハイマー型認知症の検出のために適用されている。脳血流量の変化の早期発見は、位置分解能補正を適用することで Z score が減少するために、低下することが示唆された。

いくつかの報告<sup>31, 91)</sup>は、精度の良い脳血流 SPECT 画像を取得するために、CTAC 法を適用することを推奨している。シミュレーション検討において、脳血流低下領域の Extent score は、先行研究と比較して改善した<sup>91)</sup>。しかし、偽陽性を回避するために、私は、Error score で正常領域における NDB の精度を評価した。ASDB において、Error score は、CTAC 法を適用することで頭蓋骨とヘッドホルダの影響なしに SPECT 画像を取得することが出来たために、従来と比較して 15%減少した。私は、3D-SSP において、ASDB を用いることで精度良く脳血流低下領域を検出できると結論付けた。しかし、位置分解能補正効果は、使用する SPECT 装置、画像処理装置、およびコリメータ等によって変化する。今後、臨床検討において、複数の SPECT 装置を用いた 3D-SSP の検証が必要である。

## 5.5 小括

統計学的脳機能画像解析の検出精度は、CTAC 法を適用することで、従来と比較して向上した。一方、Z score は、位置分解能補正を適用することにより減少した。位置分解能補正を適用した新しい健常者脳血流データベースは、他のデータベースと比較して、後部帯状回で低下した。本検討において、統計学的脳機能画像解析を用いた早期アルツハイマー型認知症の検出のために、Z score の閾値は、臨床検討で検証する必要がある。

## 第6章

### 総括

日本の認知症高齢者は、高齢化率の増加により、今後さらに増加することが予測されており、認知症の早期診断および予防は、症状の進行抑制および QOL を維持するために重要である。核医学検査は、放射性医薬品の薬物動態が明確であるために、信頼性の高い血流、機能、および代謝情報を取得することが可能である。特に、脳血流 SPECT 検査は、画像および統計学的脳機能画像解析を用いて、臨床症状が現れる前に認知症の早期鑑別診断が可能とされているために、非常に有用な検査法として臨床利用されている。

核医学検査において、脳血流量の低下は、疾患ごとに脳の局在性を認め、特に、アルツハイマー型認知症で後部帯状回、楔前部、頭頂側頭連合野および海馬で特異的な脳血流量の低下を示す。3D-SSP に代表される統計学的脳機能画像解析は、統計指標である Z score を用いて、わずかな局所脳血流量低下を検出することで認知症の早期鑑別診断が期待されており、補助的な鑑別検査法として確立している。

一方、SPECT 検査は、体内から放出される  $\gamma$  線を体外から検出するために、 $\gamma$  線が体内から検出器に到達するまでに発生する散乱線、減弱、および到達距離によるボケなどの影響により、得られる  $\gamma$  線分布の信頼性が低下する。近年、X 線 CT 減弱補正 (CTAC) 法および位置分解能補正による新しい補正技術は、脳血流 SPECT 画像の画質改善が期待できることが報告されており、統計学的脳機能画像解析の定量性が向上することが考えられる。

本研究は、脳血流 SPECT 検査における統計学的脳機能画像解析法の定量性を向上させることを目的に、自施設で散乱線補正、CTAC 法による減弱補正、および位置分解能補正を適用した正常脳血流データベース (NDB) を構築し、統計学的指標を評価した。

本検討は、シミュレーション検討において、物理評価用ファントムを用いて減弱補正法や位置分解能補正法などの精度の検証を行い、そこで得た知見に基づき、臨床検討により統計学的脳機能画像解析の精度向上を行う方法論と新たな処理方法の知見を得た。

第 3 章において、私は、脳領域での **Bilinear scaling** 法を用いた CTAC 法の適応の精度を評価するために、RMI467 組織等価ファントムを用いて X 線 CT 画像から減弱係数分布への変換精度を検討した。

脳実質を含む軟部組織において、CT 値から減弱係数への変換誤差は、3%以下であり、脳血流 SPECT 検査への適用の妥当性が明らかとなった。しかし、肺組織と骨組織において、変換精度は、25.4% ~ 21.5%と低下した。骨組織のような高原子番号での誤差は、物質との相互作用の違いによって生じたことが示唆された。肺野および骨組織における減弱係数の変換精度は、物質との相互作用の違いにより誤差が 20%以上生じたが、脳領域の誤差は、3%以下であり **Bilinear**

scaling 法の変換精度の有用性を明らかにした。

第 4 章において、私は、脳局所領域の位置分解能補正効果を検証するために、3 次元脳ファントムを用いて、ELEGP コリメータと MEGP コリメータでの SPECT データの物理特性を評価した。

位置分解能補正効果は、脳を中心領域と辺縁領域とで異なり、位置分解能補正を適用することで、辺縁領域のコントラスト値が 20%高値を示し、画質向上が認められた。一方、ELEGP コリメータにおいて、脳を中心領域のコントラスト値は、位置分解能補正なしと比較して、補正ありで低下を示した。また、局所脳放射エネルギーは、位置分解能補正を適用した場合、脳の辺縁領域で誤差 10%以下を示したが、中心領域で誤差 29%~27%と顕著に増加した。私は、中心領域で補正効果による空間分解能の改善が小さく、かつ、 $\gamma$ 線とコリメータとの相互作用の影響により、ELEGP コリメータで位置分解能補正が正しく機能していないと考えている。

健常者脳血流データを用いて CTAC 法と位置分解能補正を適用した新しい脳血流 SPECT 画像を作成し、局所脳領域の位置分解能補正効果を検討した。ファントム検討と同様に、新たな補正技術を用いた健常者脳血流 SPECT 画像は、局所脳領域で補正効果が異なり、従来法と比較して脳の辺縁領域で画質（コントラスト値が 20%高値）および定量性（誤差 10%以下）の向上が明らかとなった。

位置分解能補正効果は、位置分解能向上により画質および定量性が向上し、その補正効果は、局所脳領域で異なることが明らかとなり、早期認知症の評価を行う上で、局所脳領域を評価する統計学的脳機能画像解析における、検出精度に影響することが示唆された。

第 5 章において、第 3, 4 章の知見をもとに、新たな補正技術による臨床における認知症の検出評価に適用するために、認知症例を対象に統計学的脳機能画像解析の検討を行った。

私は、散乱線補正、CTAC 法、および位置分解能補正をそれぞれ適用した脳血流 SPECT データから構築された新しい NDB と従来の NDB とを、統計学的指標を用いて比較、検証した。

本検討は、シミュレーション検討において、3D-SSP を用いて、模擬された血流低下領域の検出精度を Z score, Extent score, および Error score で検証し、得られた知見をもとに、臨床検討により、認知症の早期鑑別診断を目的とした検出評価への適用を評価した。

シミュレーション検討において、CTAC 法を適用した NDB は、最も高い Z score, および Extent score を示し、Error score が従来の NDB と比較して良好な結果を示した。CTAC 法の適用により、従来法と比較して、Error score が 15%低値を示し、正常領域での偽陽性が 15%改善した。加えて、CTAC 法と位置分解能補正を適用

した NDB は、認知症の診断で重要である後部帯状回での脳血流量低下の検出精度が従来の NDB と比較して、Extent score で 13% 高値を示し、画像診断の精度が向上した。

認知症例を対象とした臨床検討において、Z score, Extent score は、シミュレーション検討と同様の傾向を示し、新しい補正技術の適用が脳血流低下領域の検出精度向上に寄与することが明らかとなった。一方、Z score は、シミュレーションおよび臨床検討においても、CTAC 法と位置分解能補正を適用することで減少する傾向を示した。したがって、3D-SSP による早期認知症の検出評価において、位置分解能補正を適用する場合、Z score の閾値は臨床データで検証する必要がある。

本検討において、統計学的脳機能画像解析を用いた認知症の早期鑑別診断は、従来の NDB よりも CTAC 法を適用した NDB で精度が向上することが示唆された。加えて、CTAC 法と位置分解能補正の双方を適用した NDB は、脳血流低下領域の検出精度が向上するが、Z score の閾値を検証する必要があることが明らかとなった。これらの知見は、作成した新しい脳血流 SPECT 画像が、認知症特有の後部帯状回で血流低下の診断精度向上に寄与するばかりでなく、早期の血流低下の検出能が一段と向上し、認知症の治療成績にも貢献できるという新たな知見を得た。

## 謝辞

本博士論文を閉じるにあたり，県立広島大学大学院総合学術研究科生命システム科学専攻博士後期課程において，大西英雄教授に指導教員として終始，ご指導を戴きました。ここに，深く感謝の意を表します。また，ご指導，ご助言を戴きました同専攻堀内俊孝教授，加藤一生教授，並びに，原田俊英教授に心から感謝いたします。また，デジタル画像評価研究会（広島県三原市）の各位には，研究活動を遂行するにあたり，日頃よりご助言を戴き，誠にありがとうございました。最後に，惜しめない援助，協力を戴きました島根大学医学部附属病院放射線部の諸氏に感謝いたします。

## 研究業績

### 学術論文

Yada N, Onishi H. Validation of computed tomography-based attenuation correction of deviation between theoretical and actual values for four computed tomography scanners. *Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine & Biology*. 2016; 4(2): 81-9.

矢田伸広, 大西英雄, 宮井将宏, その他. 脳血流画像における異なるコリメータでの位置分解能補正の評価. *日本放射線技術学会雑誌*. 2016, 72(10): 978-88.

### 学術発表

Yada N, Iijima J, Miyai M, et al. Evaluation of the conversion accuracy of the attenuation correction using different computed tomography scanners: the 70th annual scientific congress of the JSRT Japanese Society of Radiological Technology, 2014, p.142, Yokohama.

Yada N, Onishi H, Yamamoto Y, et al. Effect of resolution recovery for regional brain radioactivity in the SPECT image: the 71th annual scientific congress of the JSRT Japanese Society of Radiological Technology, 2015, p.270, Yokohama.

矢田伸広, 大西英雄, 宮井将宏, その他. Impact of attenuation correction using modified beam hardening effects of bilinear scaling method in SPECT/CT images. 第10回中四国放射線医療技術フォーラム, 2014, p.65, 岡山.

矢田伸広, 山本泰司, 内部拓, その他. 骨 SPECT 画像における定量性の検証. 第35回日本核医学技術学会総会学術大会, 2015, p. 349, 東京.

矢田伸広, 大西英雄, 飯島順, その他. 実測値および理論値の違いによる CTAC の検証—4 機種 of CT 装置による検討—. 日本核医学技術学会第 28 回中国四国地方会, 2016, 今治.

## 参考文献

- 1) 山田正仁. 神経原線維変化型老年期認知症 —診断と治療の展開—. 老年精神医学会雑誌 2016, 27, 73-9.
- 2) 秋口一郎. 認知症の早期診断と治療の展開. 環境と健康 2016, 29(1), 8-17.
- 3) 藤城弘樹. レビー小体型認知症とアルツハイマー病／血管性認知症との鑑別診断. 老年精神医学雑誌 2016, 27. 96-102.
- 4) 今林悦子, Jaroslav Rokicki, 加藤孝一, 他. アルツハイマー型認知症における 18F-THK-5351 によるタウ PET イメージングの初期的検討. 臨床核医学 2016, 49(1), 5-9.
- 5) 丹羽文俊, 島田斉. 認知症診断におけるタウ PET の意義. MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY 2016, 34(1), 22-5.
- 6) 松田博史. 認知症診断における脳血流イメージング—脳血流 SPECT/MRI-ASL—. MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY 2016, 34(1), 8-12.
- 7) Ishii K, Minoshima S. PET is better than perfusion SPECT for early diagnosis of Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 32: 2005.
- 8) Staffen W, Schonauer U, Zauner H, et al. Brain perfusion SPECT in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: comparison of a semiquantitative and a visual evaluation. J Neural Transm 2006; 113(2): 195-203.
- 9) Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. J Nucl Med 2000; 41(7): 1155-62.
- 10) Ito H, Inoue K, Goto R, et al. Database of normal human cerebral blood flow measured by SPECT: I. Comparison between I-123-IMP, Tc-99m-HMPAO, and Tc-99m-ECD as referred with O-15 labeled water PET and voxel-based morphometry. Ann Nucl Med 2006; 20(2): 131-8.
- 11) Shimosegawa E, Fujino K, Kato H, Hatazawa J. Quantitative CBF measurement using an integrated SPECT/CT system: validation of three-dimensional ordered-subset expectation maximization and CT-based attenuation correction by comparing with O-15 water PET. Ann Nucl Med 2013; 27:822-33.
- 12) Imamura T, Ishii K, Sasaki M, et al. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a comparative study using positron emission tomography. Neurosci Lett 1997; 235:49-52.
- 13) Jack CR Jr, Knopman DS, Jaquist WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol 2010; 9(1): 119-28.

- 14) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995; 36:1238-48.
- 15) Ishii K, Kono AK, Sasaki H, et al. Fully automatic diagnostic system for early- and late-onset mild Alzheimer's disease using FDG PET and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(5): 575-83.
- 16) Uemura T, Ishii K, Miyamoto N, et al. Computer-assisted system for diagnosis of Alzheimer disease using data base-independent estimation and fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography and 3D-stereotactic surface projection. *AJNR Am Neuroradiol* 2011; 32(3): 556-9.
- 17) Ishii S, Shishido F, Miyajima M, et al. Comparison of Alzheimer's disease with vascular dementia and non-dementia using specific voxel-based Z score maps. *Ann Nucl Med* 2009; 23:25-31.
- 18) Mizumura S, Kumita S. Stereotactic statistical imaging analysis of the brain using the easy Z-score imaging system for sharing a normal database. *Radiat Med* 2006; 24(7): 545-52.
- 19) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al. Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[123I] iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* 1982; 23:196-203.
- 20) Onishi H, Matsutake Y, Matsutomo M, et al. Effect of prefiltering cutoff frequency and scatter and attenuation corrections during normal database creation for statistical imaging analysis of the brain. *J Nucl Med Technol* 2011; 39(3): 231-236.
- 21) 本村信篤, 市原隆, 高山卓三, 他. 123I イメージングにおける高エネルギーガンマ線による散乱成分の除去方法. *核医学* 1999; 36(9): 997-1005.
- 22) 尾川浩一, 小野時成, 篠原広行, 他. SPECT 画像の散乱, 吸収補正法についての比較: シミュレーションによる検討. *核医学* 2000; 37(2): 131-142.
- 23) Shiga T, Kubo N, Takano A, et al: The effect of scatter correction on 123I-IMP brain perfusion SPET with the triple energy window method in normal subjects using SPM analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(3): 342-5.
- 24) Liunqberg M, Strand SE. Scatter and attenuation correction in SPECT using density maps and Monte Carlo simulated scatter functions. *J Nucl Med* 1990; 31(9): 1560-7.
- 25) 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* 1998; 39(1): 181-9.
- 26) Licho R, Glick SJ, Xia W, et al. Attenuation compensation in 99mTc SPECT brain

- imaging: a comparison of the use of attenuation maps derived from transmission versus emission data in normal scans. *J Nucl Med* 1999; 40(3): 456-63.
- 27) Kauppinen T, Koskinen MO, Alenius S, et al. Improvement of brain perfusion SPET using iterative reconstruction with scatter and non-uniform attenuation correction. *Eur J Nucl Med* 2000; 27(9): 1380-6.
  - 28) Van Laere K, Koole M, Versijpt J, et al. Non-uniform versus uniform attenuation correction in brain perfusion SPET of healthy volunteers. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(1): 90-8.
  - 29) Hayashi M, Deguchi J, Utsunomiya K, et al. Comparison of methods of attenuation and scatter correction in brain perfusion SPECT. *J Nucl Med Technol* 2005; 33(4): 224-229.
  - 30) Farid K, Habert MO, Martineau A, et al. CT nonuniform attenuation and TEW scatter corrections in brain Tc-99m ECD SPECT. *Clin Nucl Med* 2011; 36(8): 665-8.
  - 31) Ishii K, Hanaoka K, Okada M, et al. Impact of CT attenuation correction by SPECT/CT in brain perfusion images. *Ann Nucl Med* 2012; 26(3): 241-247.
  - 32) Ghoorun S, Baete K, Nuyts J, et al. The influence of attenuation correction and reconstruction techniques on the detection of hypo-perfused lesions in brain SPECT images. *Nucl Med Commun* 2006; 27(10): 765-72.
  - 33) Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, et al. Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:731-6.
  - 34) Kubota T, Ushijima Y, Yamada K, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT and MR imaging: which modality achieves better diagnostic accuracy? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(4): 414-21.
  - 35) Okamoto K, Ushijima Y, Okuyama C, et al. Measurement of cerebral blood flow using graph plot analysis and I-123 iodoamphetamine. *Clin Nucl Med* 2002; 27:191-6.
  - 36) 大西英雄. 放射線技術学シリーズ 核医学検査技術学 (改訂 3 版) オーム社 2016.
  - 37) 利波紀久, 久保敦司. 最新臨床核医学 金原出版株式会社 1986.
  - 38) 橋本雄幸, 横井孝司, 篠原広行. SPECT 画像再構成の基礎 株式会社 医療科学社 2006.
  - 39) 藤林靖久, 田口正俊, 天野昌治. 核医学イメージング 株式会社コロナ社 2001.

- 40) 福喜多博義. 核医学技術総論 特定非営利活動法人日本核医学技術学会 山代印刷株式会社 2008.
- 41) 福喜多博義. 核医学画像処理 特定非営利活動法人日本核医学技術学会 山代印刷株式会社 2010.
- 42) Seo Y, Mari C, Hasegawa BH. Technological development and advances in single-photon emission computed tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med* 2008; 38(3): 177-98.
- 43) Yokoi T, Shinohara H, Onishi H. Performance evaluation of OSEM reconstruction algorithm incorporating three-dimensional distance-dependent resolution compensation for brain SPECT: a simulation study. *Ann Nucl Med* 2002; 16:11-8.
- 44) 篠原広行, 国安芳夫, 橋本雄幸. SPECTの分解能補正の紹介(特集 核医学診療の最前線). *映像情報* 1997; 29(22): 1361-7.
- 45) 大西英雄, 本村信篤, 藤埜浩一, 他. 数値ファントムを用いた最新鋭 SPECT の位置分解能補正の基礎的検討. *日放技学誌* 2012; 68(6): 686-96.
- 46) Dey J, King MA. Theoretical and Numerical Study of MLEM and OSEM Reconstruction Algorithms for Motion Correction in Emission Tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 2009; 56(5): 2739-49.
- 47) Leong LK, Kruger RL, O'Connor MK. A comparison of the uniformity requirements for SPECT image reconstruction using FBP and OSEM techniques. *J Nucl Med Technol* 2001; 29(2): 79-83.
- 48) Brambilla M, Cannillo B, Dominietto M, et al. Characterization of ordered-subsets expectation maximization with 3D post-reconstruction Gauss filtering and comparison with filtered backprojection in 99mTc SPECT. *Ann Nucl Med* 2005; 19(2): 75-82.
- 49) Seret A, Forthomme J. Comparison of different types of commercial filtered backprojection and ordered-subset expectation maximization SPECT reconstruction software. *J Nucl Med Technol* 2009; 37(3): 179-87.
- 50) 高山卓三, 市原隆, 本村信篤, 他. Triple Energy Window 散乱線補正法における収集エネルギーウィンドウ設定方法の一般化. *核医学* 1998;35(2): 51-9.
- 51) Soleymani, E, Soleymani, A, Ahmadi, et al. Comparative assessment of different energy mapping methods in CT-based attenuation correction in PET/CT systems using whole body XCAT phantom. *procedia technology* 2013; 11: 962-973.
- 52) Abella M, Alessio AM, Mankoff DA, et al. Accuracy of CT-based attenuation correction in PET/CT bone imaging. *Phys Med Biol* 2012; 57(9): 2477-90.
- 53) Burger C, Goerres G, Schoenes S, et al. PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV

- attenuation coefficients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(7): 922-7.
- 54) LaCroix KJ, Tsui BMW, Hasegawa BH, et al. Investigation of the use of X-ray CT images for attenuation compensation in SPECT. *IEEE Trans Nucl Sci* 1994; 41(6): 2793-2799.
  - 55) Blankespoor SC, Xu X, Kalki K, et al. Attenuation correction of SPECT using X-ray CT on an emission transmission CT system: myocardial perfusion assessment. *IEEE Trans Nucl Sci* 1996; 43(4): 2263-2274.
  - 56) Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T. X ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med* 2003; 33(3):166-179.
  - 57) Patton JA, Turkington TG. SPECT/CT physical principles and attenuation correction. *J Nucl Med Technol* 2008; 36(1): 1-10.
  - 58) Ay MR, Shirmohammad M, Sarkar S, et al. Comparative assessment of energy-mapping approaches in CT-based attenuation correction for PET. *Mol Imaging Biol* 2011; 13(1): 187-198.
  - 59) National Institute of Standards and Technology. Physical Measurement Laboratory. XCOM: Photon Cross Sections Database. <http://www.nist.gov/pml/data/xcom/> (accessed 2014).
  - 60) Mieville FA, Gudinchet F, Brunelle F, et al. Iterative reconstruction methods in two different MDCT scanners: physical metrics and 4-alternative forced-choice detectability experiments--a phantom approach. *Phys Med* 2013; 29(1): 99-110.
  - 61) 幸村吉博, 磯谷圭介, 宇戸朋之, 他. 逐次近似法を応用した画像再構成法による画像の特徴. *日放技学誌* 2012; 68(11): 1508-18.
  - 62) Kilic K, Erbas G, Guryildirim M, et al. Lowering the dose in head CT using adaptive statistical iterative reconstruction. *AJNR Am Neuroradiol* 2011; 32(9): 1578-82.
  - 63) Mieville FA, Gudinchet F, Rizzo E, et al. Paediatric cardiac CT examinations: impact of the iterative reconstruction method ASIR on image quality--preliminary findings. *Pediatr Radiol* 2011; 41(9): 1154-64.
  - 64) Friston KJ. Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15(3): 361-70.
  - 65) Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RS, et al Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum Brain Mapp* 1994; 1(3): 210-20.
  - 66) Matsuda H. Role of neuroimaging in Alzheimer's disease with emphasis on brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2007; 48:1289-300.
  - 67) 内田佳孝, 久山順平, 伊東久夫, 他. 3D-SSP の基礎と実際. *核医学技術* 2001;

- 21: 263-268.
- 68) 渡邊清貴, 三木秀哉. 核医学脳機能統計画像解析: 3D-SSP およびその読影補助解析ソフト: ZSAM (ジーサム) について. 核医学技術 2013; 33: 196-201.
  - 69) Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED, et al. A comparison of (99m) Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:615-22.
  - 70) Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, et al. Comparative value of brain perfusion SPECT and [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:248-53.
  - 71) Inui Y, Toyama H, Manabe Y, et al. Comparison of (123)I-MIBG myocardial scintigraphy, brain perfusion SPECT, and voxel-based MRI morphometry for distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2014; 28:796-804.
  - 72) Apostolopoulos DJ, Spyridonidis T, Skouras T, et al. Comparison between 180 degrees and 360 degrees acquisition arcs with and without correction by CT-based attenuation maps in normal hearts at rest. *Nucl Med Commun* 2008; 29(2): 110-119.
  - 73) 飯田泰治, 能登公也, 三井歩, 他. 銅製パイプ型吸収体を用いた新しい実効エネルギー測定法. 日放技学誌 2011; 67(9): 1183-1191.
  - 74) Kan WC, Wiley AL Jr, Wirtanen GW, et al. High Z elements in human sarcomata: assessment by multienergy CT and neutron activation analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1980, 135(1): 123-129.
  - 75) Yang M. Dual energy computed tomography for proton therapy treatment planning. *UT GSBS Dissertations and Theses (Open Access)*; 2011. p. 167.
  - 76) 小山修司. 叢書(25)医療被ばく測定テキスト, 日本放射線技術学会 2006. p.53.
  - 77) Singh VP, Badiger NM. Effective atomic numbers of some tissue substitutes by different methods: A comparative study. *J Med Phys* 2014; 39(1): 24-31.
  - 78) 松竹裕紀, 大西英雄. 統計学的脳機能画像解析における平滑化処理が解析結果に及ぼす影響. 日放技学誌 2008; 64(4): 426-433.
  - 79) Zeintl J, Vija AH, Yahil A, et al. Quantitative accuracy of clinical 99mTc SPECT/CT using ordered-subset expectation maximization with 3-dimensional resolution recovery, attenuation, and scatter correction. *J Nucl Med* 2010; 51(6): 921-928.
  - 80) Knoll P, Kotalova D, Kochle G, et al. Comparison of advanced iterative reconstruction methods for SPECT/CT. *Z Med Phys* 2012; 22(1): 58-69.

- 81) Venero CV, Heller GV, Bateman TM, et al. A multicenter evaluation of a new post-processing method with depth-dependent collimator resolution applied to full-time and half-time acquisitions without and with simultaneously acquired attenuation correction. *J Nucl Cardiol* 2009; 16(5): 714-725.
- 82) 岡田真美, 林万寿夫, 辻久志, 他. コリメータ開口補正 OSEM 再構成法の局所脳血流定量への応用. *日放技学誌* 2012; 68(5): 573-583.
- 83) Onishi H, Motomura N, Fujino K, et al. Quantitative performance of advanced resolution recovery strategies on SPECT images: evaluation with use of digital phantom models. *Radiol Phys Technol* 2013; 6(1): 42-53.
- 84) Iida H, Hori Y, Ishida K, et al. Three-dimensional brain phantom containing bone and grey matter structures with a realistic head contour. *Ann Nucl Med* 2013; 27(1): 25-36.
- 85) Yamamoto Y, Onoguchi M, Kawakami K, et al. Evaluation of the difference-correction effect of the gamma camera systems used by easy Z-score Imaging System (eZIS) analysis. *Ann Nucl Med* 2014; 28:263-75.
- 86) Arosio M, Pasquali C, Crivellaro C, et al. Performance of a SPECT collimator-detector response reconstruction algorithm: phantom studies and validation in inflammation clinical studies. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 55:671-9.
- 87) Derdeyn CP, Yundt KD, Videen TO, et al. Increased oxygen extraction fraction is associated with prior ischemic events in patients with carotid occlusion. *Stroke* 1998; 29: 754-8.
- 88) Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementia. *J Nucl Med* 2008; 49:390-8.
- 89) Chida K, Ogasawara K, Kuroda H, et al. Central benzodiazepine receptor binding potential and CBF images on SPECT correlate with oxygen extraction fraction images on PET in the cerebral cortex with unilateral major cerebral artery occlusive disease. *J Nucl Med* 2011; 52:511-8.
- 90) Kaku Y, Iihara K, Nakajima N, et al. Cerebral blood flow and metabolism of hyperperfusion after cerebral revascularization in patients with moyamoya disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32:2066-75.
- 91) Onishi H, Matsutomo N, Kai Y, et al. Evaluation of a novel normal database with matched SPECT systems and optimal pre-filter parameters for 3D-SSP. *Ann Nucl Med* 2012; 26:16-25.
- 92) 大西英雄, 畑澤順, 中川原譲二, 他. 3D-SSP 法における SPECT 装置別のノ

ーマルデータベースの有用性. 日放技学誌 2012; 68(12):1608-16.

- 93) Ishii K, Uemura T, Miyamoto N, et al. Regional cerebral blood flow in healthy volunteers measured by the graph plot method with iodoamphetamine SPECT. *Ann Nucl Med* 2011; 25:255-60.
- 94) 酒井崇行, 大西英雄, 宮副浩司. 統計学的脳画像解析における最適しきい値の検討. 日放技学誌 2015; 71(4): 325-31.
- 95) Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED, et al. A comparison of (99m) Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:615-22.
- 96) Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, et al. Comparative value of brain perfusion SPECT and [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:248-53.
- 97) Inui Y, Toyama H, Manabe Y, et al. Comparison of (123)I-MIBG myocardial scintigraphy, brain perfusion SPECT, and voxel-based MRI morphometry for distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2014; 28:796-804.