The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	PETおよびMRIにおける無採血入力関数推定法を用いた定量的脳機能評価
Author(s)	井口, 智史
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34327
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

〔　題　　名　〕PET および MRI における無採血入力関数推定法を用いた定量的脳機能評価

学位申請者　　井　口　智　史

各種トレーサーを用いた PET (positron emission tomography)検査において、動態解析を用いて生理機能を定量化するためには通常、入力関数を必要とする。しかし、入力関数を測定するための持続動脈採血は侵襲的であり患者への負担が大きく、さらには、手技も煩雑であるため検査施行の妨げとなっている。そのため定量的機能検査の普及のためには、採血を排除し、検査を非侵襲化させることが重要な課題である。

O-15 標識ガスを用いた PET 検査は、脳血流量（cerebral blood flow: CBF)、酸素摂取率(oxygen extraction fraction: OEF）、脳酸素消費量（cerebral metabolic rate of oxygen: CMRO2)、脳血液量（cerebral blood volume: CBV）といった脳循環代謝量の定量が可能であり、虚血性脳疾患の病態を理解するために重要である。定量的機能計測のための採血が排除可能であれば、検査の拡大が期待できる。本論文では、検査の無採血化のために PET ダイナミック画像の頸動脈領域から入力関数を推定する手法を開発し、その妥当性や実用性に関して論ずる。

入力関数推定に誤差が生まれる要因として、部分容積効果（partial volume effect: PVE）による動脈血中放射能濃度の過小評価、および、血管周囲組織からの放射能に起因するスピルオーバー効果が大きく影響する事が知られており、未だ確立された補正法が無く課題とされている。それらの補正係数を算出するために以下の 3 つの手法を考案した。1) MRA 画像および PET 空間分解能から算出する手法、2) C15O 画像と血中放射能カウントの比から算出する手法、3）小脳をリファレンス領域とし仮定した脳機能パラメーターから算出する手法。また、入力関数推定精度の画像再構成法に対する依存性を検討するために、FBP 法、OSEM 法、PSF および TOF 情報を利用した OSEM 法を用い、それぞれの画像に対する誤差の検証を行った。

持続動脈採血により入力関数を実測した健常ボランティアデータ（若年者、高齢者)、または、代表脳疾患症例の患者データに対して 3 手法による入力関数推定を行った。検査は、高精度化された 3D PET 装置を用い、C15O、15O2、C15O2 を短い時間間隔で吸入させる

dual-tracer autoradiography (DARG) 法、または、C15O を排除した Dual-tracer basis function (DBFM) 法を基に行われた。入力関数推定を行った結果、3 手法とも実測データに近い入力関数推定を可能にした。また、推定入力関数を用いて CBF、OEF、CMRO2 の脳機能画像の算出を行ったところ、再現性の高い脳機能画像が得られた。数例の患者データでは血管狭窄等により頸動脈領域が不明瞭であることから入力関数推定が困難であったが、PSF 情報、TOF 情報を用いた画像再構成により頸動脈の描出能が改善し入力関数推定精度の向上が見られた。

また、本論文では、MRI にて Gd 造影剤を用いて CBF を定量する dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI (DSC-MRI)の動脈信号を利用しない入力関数推定法の検討を行った。DSC-MRI では、通常、動脈または動脈近傍のボクセルのトレーサー濃度-時間曲線(TCC)を入力関数として計算がおこなわれる。この方法では、撮像の際にスライス面内に中大脳動脈等が含まれるように留意しなくてはならず、その為にスライスの位置が制限される。更に、検査間でスライスの位置が変化する事により動脈の見え方が異なり入力関数の再現性が悪くなること、体動による入力関数の歪みなども懸念される。この様な誤差要因を回避するために、脳組織の TCC のみから入力関数を推定する手法を開発し、その妥当性について評価した。

脳組織のインパルス応答関数を指数関数と仮定し、脳組織の TCC の関数形はこの指数関数と入力関数のモデル関数によって表わされると仮定した。入力関数のモデル関数に含まれるパラメーターの値は、正常皮質灰白質領域に設定した 20 個の ROI の TCC を再現するように最小二乗計算により決定した。O-15 PET 検査と DSC-MRI を施行した慢性期脳梗塞の症例 5 例にて、手動で動脈に ROI を設定して ROI 内のボクセルの TCC を入力関数とする従来法と、本法にて得られた 2 種類の入力関数を用いて CBF マップを作製した。両者の定量値と PET による定量値の比較、および、両者間の定量値の比較を Bland-Altman 解析にて行った。本法及び従来法と PET による定量値の差(mean±1.96SD)はそれぞれ、-3.1±22.9、-0.8±18.6 ml/100g/min であり、従来法と本法の差は 2.4±5.3ml/100g/min であった。本法と従来法の定量値に有意な差は見られなかった。ただし、入力関数のモデル関数のパラメーターを決定する際に ROI の CBV の値を仮定（正常灰白質の値）していること、灰白質に設定した ROI に白質が混入していること（部分容積効果）などが誤差要因として考えられた。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　井口智史　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主査	教授	飯田秀博
	副査	教授	福地一樹
	副査	教授	小泉雅彦

論文審査の結果の要旨

PETでは種々の放射性薬剤を投与した後のイメージングを行うことで、多様な生理的・生化学的な機能を反映した画像を得ることができる。このような画像をもとに機能画像の定量化も可能ではあるが、この場合、検査ごとに組織へのトレーサの供給の程度すなわち入力関数を実測する必要がある。入力関数の測定には、通常は動脈採血を連続して行い、かつこれらの全血中の放射能濃度と未代謝分画を繰り返し行うことが必要である。侵襲性が高く被験者に対する負担が大きいだけでなく、検査実施者においても煩雑な手順が強いられる。このため、真の意味での機能画像の定量化検査は、限られた場合で実施されてきた。当該研究は、^{15}O ガス吸入に基づくPET検査機能画像の定量化において、不可欠な動脈採血の手順を完全に排除する実用的な方法の確立を目指したものである。PETの物理的特性を踏まえた上で画像再構成における重要な補正法を改良し、また入力関数を推定する動態解析技術を開発し、その上で健常者および患者群を対象として、有用性と妥当性を確認している。当該技術の実用性は高く、かつ大きなインパクトが予測できる。価値の高い論文であると認められる。

^{15}O ガス吸入PET検査は、1980年代より長年にわたり脳血管障害の病態生理の理解に貢献してきた。我が国においては1996年に保険診療の中で実施できるようになり、現在の脳卒中治療ガイドラインにも本検査の利用が推奨されている。しかし、検査時間が極めて長く、多くの煩雑な手順が必要であったことに加えて、動脈採血を必要としていたことが限界要因であったため、ごく限られた施設で頭蓋内バイパス術の事前検査などの限られた症例において利用されてきた。本論文に記載された背景技術として記載されている、検査時間を8分間にまで短縮化した検査プロトコルの確立、専用の超小型サイクロトロンと連携した迅速検査対応型の全自動放射性薬剤合成・供給装置の医療機器としての実用化、PET画像の高感度化と高精細化、画像処理ワークステーションの構築と周辺機器のネットワーク統合管理、がすでに行われていることは重要であり、これらの背景技術の整備は本研究の意義をさらに高めるものである。

本論文では、まず高感度化された立体PET撮像技術（3D PET撮像法）で得られた画像の定量精度が示されている。最新の画像再構成技術として、フーリエリビニング法に2次元Filtered Back Projection法を組み合わせた最も広く利用されている方法を参照しつつ、最尤法を立体画像再構成にて発展させた技術（3D-OSEM法）、さらに検出器の空間解像度が位置に依存して変化することを補償する技術（point-spread function, PSF法）、およびポジトロンから放出されるふたつの光子信号の時間差を利用して画質を改善する技術（Time-of-flight、TOF法）の効果を明らかにした。定量精度はすでにFBP法で確保されており、このことは他のPET装置を利用した場合にも電子回路や検出器技術の性能が十分である限り、標準的な画像再構成プログラムを使って定量評価が可能であり、本アプローチが適用できることを示す。その上で、より高度な画像再構成技術は段階的に画質改善に寄与していた。空間解像度や偶発同時計数率および数え落とし率などの影響は装置により異なるが、装置固有のソフトウエアを使って補償することが可能であることを予想させる。画質の繊細化、特に統計ノイズの抑制効果は、内頸動脈血管に疾患を有するような症例においても内頸動脈血管の同定を可能にした。PSFやTOFなどの最新の画像再構成ソフトウエアに対してこのように系統的に評価がなされた報告はまだなく、有用な知見といえる。

PET画像における内頸動脈血管領域の放射能濃度から入力関数を推定する方法は、すでに多く論文報告されている。本論文の優位性は、PET画像の空間解像度が有限であることに基づく画素値の過小評価の程度と、さらに周囲の組織中の放射能濃度の影響とを、MRAおよびT2W MRI画像を使って定量的に補正する技術を確立した点にある。C^{15}Oガス吸入PET画像を使ってそれらの妥当性を確認したことも重要である。また、参照領域の局所脳血流量値、局所脳酸素消費量値、および局所酸素摂取率を仮定することで上記の補正を実現させた点も独創的である。^{15}O-ガス吸入検査では血液体積が大きく上昇したような症例において、血液量の補正精度が損なわれることは広く知られているが、新しく採用した画像計算理論ではこの問題を良く軽減し、その代表例として動静脈奇形の領域において、残存組織の機能画像を良く描出したことは、十分に説得力がある。^{15}O-ガス吸入検査の適用を大きく広げることを意味し、脳血管障害や変性疾患だけでなく、全身の悪性腫瘍など、多くの疾患にも適用できる可能性を示唆する。多くの病態理解に貢献するなどのインパクトが期待される。

MRIとGd造影剤を使った脳血流量検査法については、脳内局所のトレーサ濃度の時間変化曲線を複数抽出し、これから入力関数を逆計算する手法について議論している。造影剤投与後のMRI撮像においては、トレーサ濃度と真のトレーサ濃度とMRI信号強度との線形性を補償することは困難である。特に太い内頸動脈血管中の信号強度と局所組織のそれとは、それぞれ真のトレーサ濃度に対する感度比率が異なると予想されるため、有用であった。この方法はすでに肝血流量の定量評価に利用された経緯はあるものの、まだ脳領域のPET定量評価への貢献は評価されておらず、今後引き続き検討する必要があると思われる。いずれにせよ、重要な技術の方向性が示唆された点で、重要な研究成果であると評価される。