

【原 著】

¹⁵O-ガス PET 検査における小脳参照領域法による非観血的動脈入力関数の推定と精度評価

林 絵美^{1,2}飯田 秀博^{1,3,4}福田 哲也¹飯田 昭彦²

要旨：①目的 ¹⁵O-ガス PET 検査で絶対的な定量値を得るために必要とされている動脈採血を行わずに、PET 画像のみから動脈入力関数(arterial input function: AIF)を得る方法を開発し、精度検証を行った。②方法 井口らの報告した方法(Iguchi, et al. 2013)から参照領域を利用する方法に拡張し、これに小脳を適応することで非観血的に脳循環代謝量の定量画像を計算した。動脈採血と画像から得た AIF、大脳全体の定量値、対小脳比である相対値をそれぞれ比較した。③結果 AIF 形状はよく一致した。推定定量値の誤差範囲は±20%程度であった。推定定量値の相対分布画像はよく一致し、相対値の誤差範囲は3%以内で一致した。④結論 本法による AIF は再現性よく描出可能であった。推定定量値は、参照領域の仮定値と絶対定量値の乖離に依存して変動した。しかし、相対画像は動脈採血法と無採血法の両者でよく一致し、過去に行われた大規模臨床試験に利用された無採血画像評価と比べると、大きな改善が期待できると考えられた。

キーワード：¹⁵O-ガス PET, 動脈入力関数, 無採血定量, 脳循環代謝

核医学 58:19-32, 2021

■ 序 文

¹⁵O-ガスを用いたポジトロン断層撮影(positron emission tomography: PET)検査では、脳循環代謝の定量測定が可能であり、脳血流量(cerebral blood flow: CBF) [mL/min/100 g], 酸素消費量(cerebral metabolic rate of oxygen: CMRO₂) [mL/min/100 g], 酸素摂取率(oxygen extraction fraction: OEF) [%], 脳血液量(cerebral blood volume: CBV) [mL/100 g]などの脳循環代謝量パラメータが得られる^{1,2)}。この検査は主に動脈硬化、もやもや病などによって生じた高度血管狭窄や閉塞に対する脳循

環障害の診断に用いられ、本邦においては Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study)によって血管反応性が低下している症例を対象とした頭蓋外-頭蓋内バイパス術(extracranial-intracranial: EC-IC バイパス術)の適応が確立されている³⁻⁶⁾。また、手術後の過灌流の把握や治療前後の病態理解のために複数回の検査が行われる場合もある⁷⁾。

本検査を実施するには、¹⁵O核種が製造可能なサイクロトロン、合成装置、放射能濃度安定化装置、ガス吸入・回収装置、動脈血放射能濃度測定装置などの装置環境が必要⁸⁾で、かつ実際の検査現場においては、それらを扱う多くの人材および熟練した技術が求められる。また、定量画像解析においては、PET 画像、血中放射能濃度、動脈血ガス情報、クロスキャリブレーションファクターなどの複数のデータを用いるが、定量計算を行うための解析ソフトウェアが未成熟であるがゆえに複雑であり、労働集約的な作業を必要とする。それに加えて、絶対的な定量値を得るために動脈採血を行う入力関数の測定が必要であるため、動脈穿刺に伴う感染や出血等のリスクや前腕を固定するための身体拘束が行われ、侵襲性がある検査と認識されている⁹⁾。このような多大な煩雑さと検査手順に求められる正確さや侵襲性はデメリットとなり、有意義な情報が得られる検査でありながらも日常臨床のルーチン検査としては積極的に選択されていないのが現状である。一方で、2002年から2010年にかけて米国で行われた The Carotid Occlusion Surgery Study Randomized Trial (COSS)研究¹⁰⁾では、EC-IC バイパス術

¹ 国立研究開発法人国立循環器病研究センター病院放射線部

² 社会福祉法人名古屋市総合リハビリテーション事業団名古屋市総合リハビリテーションセンター附属病院放射線診断部

³ 国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学システム情報学分野

⁴ Turku 大学 Turku PET センター

受付日：2021年1月4日

採択日：2021年3月16日

連絡先：〒467-8622 名古屋市瑞穂区彌富町字密柑山1番地の2

社会福祉法人名古屋市総合リハビリテーション事業団名古屋市総合リハビリテーションセンター附属病院放射線診断部 林絵美 emilin0305@gmail.com

©2021 Japanese Society of Nuclear Medicine



の適用症例の選択基準として、 $H_2^{15}O$ と $^{15}O_2$ ガスPET検査が用いられたが、動脈採血を行わずに単純な加算画像、およびそれらの比の画像である相対画像のみが利用されている。これは、絶対的な定量値を得ずに左右差や局所的な変化を視覚的に判断するのみでも十分に有用と考えられているためである。しかし、相対画像は絶対定量値が得られないだけでなく、動脈採血による定量画像と比べてコントラストが過小評価となる¹¹⁾ことから、COSS研究の適応症例の選択が妥当であったかどうか検討の余地があるとされる¹²⁾。COSS研究ではEC-ICバイパス術の有効性を否定するものであったが、治療行為の有効性を示す指標に用いるエンドポイントの設定に限界があった可能性も考えられる¹³⁾。

本検査を煩雑にさせる動脈採血をなくして、非観血的に推定定量値を得る方法は、従来から様々な提案がなされているが^{14,15)}、いまだ臨床利用される技術として確立されるには至っていない。近年のPET/CT装置で得られる画像の高精度化・高精細化によって、従来よりも詳細な病態が観察できるだけでなく、PET画像から非観血的に動脈入力関数(arterial input function: AIF)を得る可能性が広がった^{16,17)}。しかし、PET画像の空間分解能には限界があるため、画像から計測した血中濃度は過小評価され、同時に周辺組織の放射能が混ざりこむ(spillover)影響も受ける。この2つの影響を適切に補正する方法として、Iguchiらは、spilloverを含む部分容積効果を補正する一般的な補正式を見出し、補正には磁気共鳴血管撮影(magnetic resonance angiography: MRA)画像、高精細 T_2 画像、 $C^{15}O$ 画像を用いる3つの方法について比較検討した¹⁸⁾。いずれの方法も、動脈採血による入力関数の形状をよく再現したことから重要な前進であったと考えられる。しかし、磁気共鳴撮影(magnetic resonance imaging: MRI)を用いる方法は、MRI検査が禁忌の場合には適応できず、さらにPET検査に追加して内頸動脈領域のみのMRI検査を実施することは実用的ではない。また、 $C^{15}O$ 画像を用いた方法はPET画像のみで入力関数が得られる優れた方法であるが、キャリブレーションのための採血が必要であり、静脈血でも解析可能とはいうものの、採血処置と血中放射能濃度の計測が依然必要であることゆえに、理想的とはいえない。

本論文では、 $^{15}O_2$ と $C^{15}O_2$ の連続吸入中のPET画像のみから一連の脳循環代謝量パラメータ画像を計算するDual-tracer Basis Function Method (DBFM)法¹⁹⁾において、Iguchiらが示した部分容積効果を補正する手法をさらに発展させ、内頸動脈錐体部領域に設定した2つの関心領域(volume of interest: VOI)の時間放射能濃度曲線と、さらに、参照領域の時間放射能濃度曲線を利用して非観血的にAIFを得る方法を開発した。ここで参照放射能濃度曲線として小脳領域を利用することで妥当性評価を試みた。無採血定量解析法(無採血法)により得られたAIFの精度検証、および動脈採血を伴って実測した定量値をゴールドスタンダードとして、無採血法による推定定量

値の精度限界を明らかにし、本法の意義について検討を行うことを目的とした。

■ 方法

1. 理論

PET画像から内頸動脈内の全血中放射能濃度曲線を求めるために、Iguchiらの報告¹⁸⁾に倣い、以下のモデルを仮定した。すなわち、動脈血管上に血管を含む領域、および隣接する外部のドーナツ形状の関心領域(VOI1, VOI2)を設定した(Fig. 1)。それぞれのVOI内の放射能濃度($C_1(t)$ および $C_2(t)$)は次のように記載した。

$$C_1(t) = R_1 C_a(t) + (1 - R_1) C_i(t) \quad \dots \text{式 1(a)}$$

$$C_2(t) = R_2 C_a(t) + (1 - R_2) C_i(t) \quad \dots \text{式 1(b)}$$

ここで $C_a(t)$ および $C_i(t)$ は、それぞれ動脈血管内の全血中、およびバックグラウンド組織中の放射能濃度であり、 R_1 および R_2 は $C_1(t)$ および $C_2(t)$ の $C_a(t)$ に対する回復係数(recovery coefficient: RC)である。 $C_1(t)$ に対するRCを $(1 - R_1)$ としたのは、設定した2つのVOIにおいて共通した $C_a(t)$ および $C_i(t)$ の寄与しかないという仮定に基づく。この時、式1(a)および式1(b)は、時間放射能濃度曲線においてすべての各時刻(t)において成立するものである。 R_1 および R_2 が与えられれば、両式により各時刻における $C_a(t)$ および $C_i(t)$ の値が定まり、全血中放射能濃度曲線が得られ、これが動脈穿刺したカテーテルより持続的に計測して得られる持続動脈血中放射能濃度曲線に匹敵するデータに一致することが期待される。さらに、代謝生成物として全血中に含まれる代謝水成分を分離抽出する手法^{20,21)}を適用し、放射性診断薬が脳に到達するよりも末梢動脈血管への到達が遅延することにより生じる遅延(delay)やなまり(dispersion)に対する補正^{22,23)}を行うことで $^{15}O_2$ 吸入、 $C^{15}O_2$ 吸入に対するAIFを正確に求めることが可能になる。

本論文では、内頸動脈上の2つのVOIに加えて、さらに小脳を参照領域として設定し、この領域の局所時間

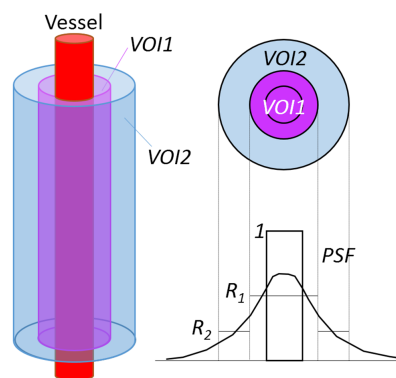


Fig. 1 Model for estimating input function from the carotid arterial regions on PET images, as originally proposed by Iguchi et al¹⁸⁾.

放射能濃度曲線(reference time activity curves: Ref-TAC)を利用した。参照領域のCBF値, OEF値, CBV値は, 以下に述べる手順(4. データ処理2)を参照)で求め, 内頸動脈から測定した $C_1(t)$, $C_2(t)$ における R_1 値と R_2 値を変化させてRef-TACを最もよく再現するような R_1 値と R_2 値を定めた。手順をFig. 2に示す。

2. 対象

名古屋市総合リハビリテーションセンターで, ^{15}O -ガスPET検査を実施した30名の収集データを用いた。対象は, 参照領域の脳循環代謝パラメータ値を決定する代表値決定群と無採血法の精度評価群に分けた。代表値決定群は10例で, 健常者(男性3名, 女性2名), 患者(男性5名(血管狭窄・閉塞4名, 外傷性高次脳機能障

害1名)), 平均年齢51.9(± 16.6)歳であった。精度評価群は20名の患者で, 男性8名, 女性12名, 血管狭窄・閉塞症14名, もやもや病3名, 外傷性高次脳機能障害3名, 平均年齢56.2(± 16.5)歳であった。いずれの症例も, 橈骨動脈から持続採血した動脈血中放射能濃度データ, およびDBFM法¹⁹⁾より算出したCBF, CMRO_2 , OEF, CBVの各定量画像が得られている。当該研究は「脳循環代謝定量測定法(^{15}O)GAS-PETにおける完全無採血定量法の導入に関する基礎的検討(課題番号2018014)」として, 名古屋市総合リハビリテーション事業団附属病院倫理審査委員会の承認を得て実施した。代表値決定群に含まれる健常者5例は「脳循環代謝測定法の違いによる定量値の相違の検討(課題番号(2017008), UMIN000029191)」として得た情報を用いた。本研究は, 既存の情報のみを用いて実施する後ろ向き観察研究であり, 対象者に対する侵襲性はない。本研究の被検者に対する説明と同意はオプトアウト方式により得た。

3. PET/CT 撮像

PET/CT装置はBiograph mCT(40) TrueV(SIEMENS社製)を用いた。Three-dimensional(3D)収集専用のPET検出部には, $4 \times 4 \times 20$ mmのlutetium-oxorthosilicate(LSO)結晶を用いている。体軸方向視野は216 mmを有し, スライス厚2.0 mmで109枚の画像が得られる。装置固有の空間分解能は断面方向において4.4 mm/4.8 mm(1 cm/10 cm), 軸方向において4.7 mm/5.8 mm(1 cm/10 cm)である。

被検者に対して, 放射性ガスを吸入するカニューラおよびインナーマスクを装着し, 先行研究¹⁶⁻¹⁸⁾で使用したものと同様のガス検査専用の呼吸回収器具を顔面に密着させて検査を行った。Fig. 3に示すように, カニューラにより供給される放射性ガスはインナーマスク内に一時的に滞留し, 鼻腔および口腔より効率よく吸入される。重ねて密着させた回収器具で排気するため, マスク内は常に新鮮な空気が流入・換気され, 被検者の自由な呼吸を妨げない構造である。吸入と回収器具の構造により, 検査中の終末呼気二酸化炭素濃度の変動は小さく, 極めて安定して呼吸できることが報告されている²⁴⁾。また, マスフローコントローラを用いて換気流量を正確に制御することで, 投与経路および回収経路の放射能濃度計測

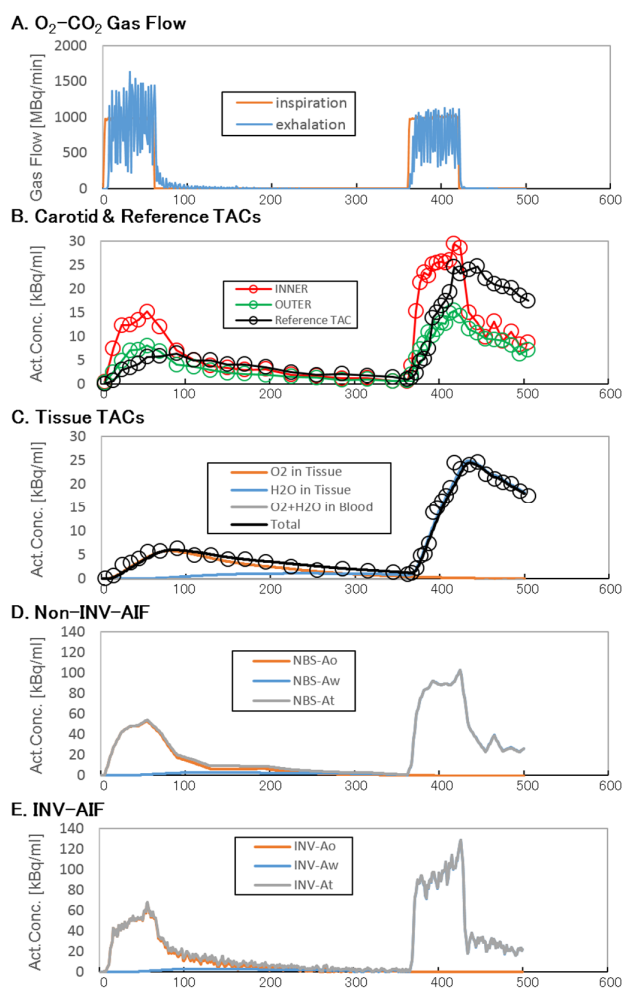


Fig. 2 An example procedure of estimating the PET image-derived arterial input function, implemented in this study. **A:** Comparison of the radioactivity supplied to the facemask (red line) and the scavenged from the facemask measured using a pair of radio detectors (blue line). **B:** Three time-activity curves from the inner (red) and outer (green) regions-of-interest on the petrous part of the internal carotid artery and the cerebellum region (black). **C:** Fit results of the cerebellum time-activity curve. **D:** Estimated PET image-derived arterial input function. **E:** The arterial input function determined with the invasive continuous blood sampling procedures, as the reference.

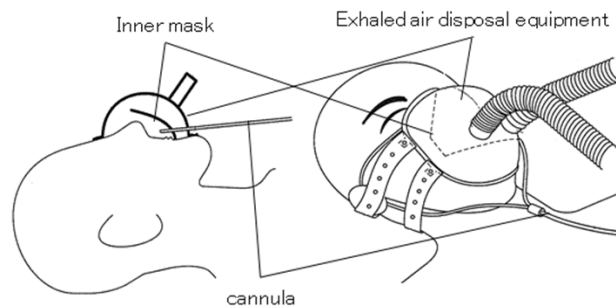


Fig. 3 Illustration of the radio gas inhalation and retrieval device. See Iguchi et al.²⁴⁾

値から、被検者に実際に投与された実効投与量の計算が可能である²⁴⁾。

動脈血中放射能濃度の計測は、橈骨動脈にカテーテルを留置して動脈ルートを確認し、一定流速(動脈ルート確保から $C^{15}O$ 検査終了まで1.5 mL/minで約10分間, $^{15}O_2-C^{15}O_2$ 連続吸入中3.5 mL/minで約10分間)で持続採血しながら、血中放射能濃度連続計測システム(BeCON Model 01, Molecular Imaging Labo, Osaka, Japan)^{25, 26)}を使用して全血液中の放射能濃度曲線を計測した。

減弱補正用CTの撮像後、 $C^{15}O$ 吸入によるCBV測定を実施し、続けて $^{15}O_2$ と $C^{15}O_2$ の連続吸入を行い、CBF, CMRO₂, OEF測定を行った。DBFM法¹⁹⁾に基づく計算を確実に行うために、一連の放射性ガスの製造と供給、吸入は、定められた時間スケジュールに従って厳密に実施したが、当センターでは一部の工程において手動操作が含まれるため、 $^{15}O_2-C^{15}O_2$ 投与の間隔は先行研究^{18, 24)}より30秒延長して5分間とした。 $C^{15}O$ ガス供給は1.8 GBq/minで2分間吸入し、 $^{15}O_2$ と $C^{15}O_2$ は1.8 GBq/minでそれぞれ1分間吸入した。PET撮像は吸入と同時に開始し、 $C^{15}O$ は7.5分間、 $^{15}O_2-C^{15}O_2$ は8.5分間収集を行った。

4. データ処理

PET画像再構成法はordered subsets expectation maximization(OSEM)法にtime of flight(ToF)を加え、ポストフィルタとして半値幅4 mmのGaussian filterを用いた。散乱補正法はModel-based, Absolute scatter correction法を用いた¹⁷⁾。再構成条件はiterations: 4, subsets: 21を用い、マトリクスサイズは128×128, ピクセルサイズは3.18×3.18 mm, スライス厚は3 mmを用いた。

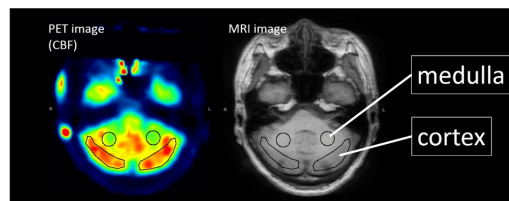
1) 再構成したPET画像はPC(Windows 7)に転送し、DBFM定量計算プログラムを使って画像計算を行った。実測した動脈血中濃度曲線、および血中ヘモグロビン濃度(tHgb)、動脈血ガス情報(O₂% Saturation)、さらに、血中放射能濃度計測システムのキャリブレーションファクターを入力し、定量解析を行った。CBVは、吸入停止した90秒後から4分間の $C^{15}O$ 画像を作成し、収集中に測定した動脈血放射能濃度を用いてCBV定量画像を作成した。一連の $^{15}O_2-C^{15}O_2$ 投与に係る動脈血中濃度曲線は、delay, dispersion^{22, 23)}、動脈代謝生成物(H₂¹⁵O)の寄与に対する補正^{20, 21)}を施し、動脈入力関数(Invasive Arterial Input Function: Inv-AIF)を得た²⁵⁾。Delay補正時間は、動脈血中濃度曲線と大脳平均放射能濃度曲線を用いて最小二乗法により最適化したdelay補正時間を検査ごとに算出し、delayの程度が他の症例と大きく変わらないことを踏まえて、dispersion補正係数 τ ²²⁾は一律に5.0秒とした。DBFM法に基づく計算を用いてCBF, OEF, CMRO₂定量画像を得た。

2) 小脳参照領域における脳循環代謝パラメータ代表値

を、以下の手順で得た。無採血定量解析で使用する小脳の仮定値は、代表値決定群10例のPET定量画像より実測して算出した。初めにMRI画像とPET画像を重ね合わせ、MRI画像上に小脳皮質(cortex)と小脳髄質(medulla)に手作業でVOIを設定し、それぞれ脳循環代謝パラメータ値を計測した。VOIの設定例をFig. 4Aに示した。CBF画像, OEF画像, CBV画像における小脳皮質と小脳髄質の平均定量値, 標準偏差を求めた(Table 1)。また, PET検査時年齢と各定量値の散布図をFig. 4Bに示した。小脳皮質と小脳髄質のパラメータ値を比べて、小脳髄質は標準偏差が小さく、数値の安定性が高かった。一般的に参照領域に用いる部位は年齢や疾患にかかわらず、ほぼ一定の値が得られる部位を用いることが望ましいことより、本研究では小脳髄質を参照領域として用いた。参照領域の代表値(Reference_value)は、症例群の一部の平均値としてCBFが41[mL/min/100g], OEFが40[%], CBVが1.8[mL/100g]を使用した。また、動脈血の血中ヘモグロビン値(tHgb)を14[hem/100 mL], 酸素飽和度(O₂% Saturation)を96[%]と仮定した。

3) 無採血法による推定定量計算は無採血(non-blood sampling)に対応したDBFMプログラム(DBFM-NBS)を用いて行った。計算過程で使用する内頸動脈(錐体部)領域と小脳髄質領域の設定例をFig. 5に示した。内頸動脈領域とは、内頸動脈の内側と外側の境界線として1本の線を表示している。内頸動脈内側は境界線内の領域全体、内頸動脈外側は境界線より外側に2~3画素分拡張した領域である。Fig. 5A

A. Example of ROIs on the cerebellum for Reference Value



B. Scatter diagrams for Reference Value

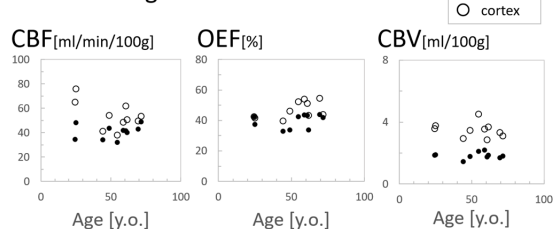


Fig. 4 Example of regions-of-interest selected on the cerebellar medulla and cerebellar cortex regions as the reference (A). B represents quantitative CBF, OEF, and CBV values obtained with the arterial blood sampling method in the subject group, which was used to determine reference functional parametric values. Of the note is that the cerebellar medulla region demonstrated smaller age-related variations as compared with the cortex region.

Table 1 Functional quantitative values in the cerebellar cortex and cerebellar medulla

	CBF [mL/min/100 g]	OEF [%]	CBV [mL/100 g]
cerebellar cortex	53.9 ± 11.3	46.9 ± 5.6	3.48 ± 0.5
cerebellar medulla	40.8 ± 5.7	39.6 ± 4.5	1.84 ± 0.2

CBF: cerebral blood flow
OEF: oxygen extraction fraction
CBV: cerebral blood volume

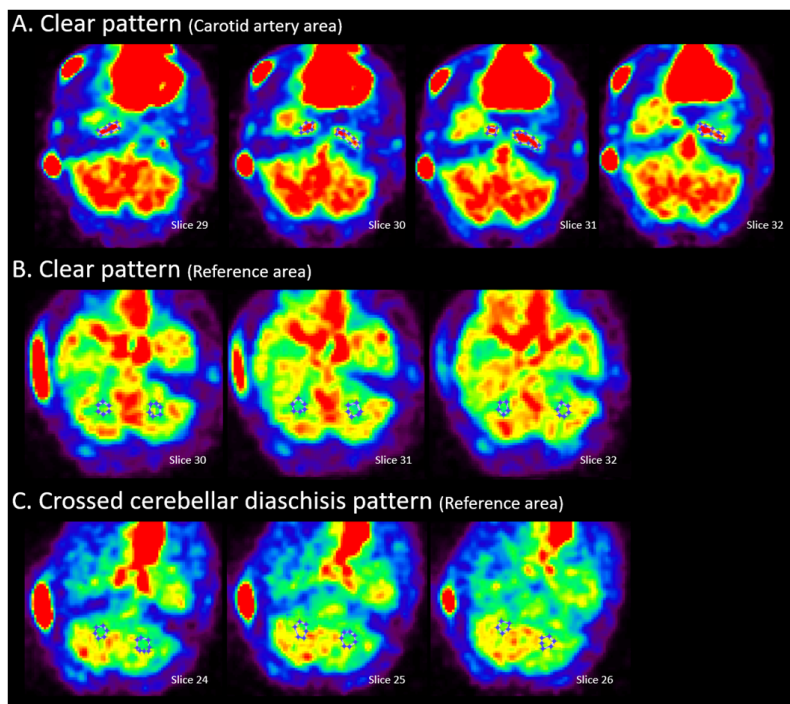


Fig. 5 Example of regions of interest selected on the internal carotid artery and on the cerebellum region as a reference in this study. **A** shows an example of regions-of-interest selected on the petrous part of the internal carotid artery, which generated $C_1(t)$ and $C_2(t)$ in eq.1. The software displays a single line as a border between the inner and outer regions-of-interest, from which the inner covers the whole region inside the border and the outer covers an outside region of the line with 2–3 pixels. **B** represents an example of regions of interest on the cerebellum region as the reference. **C** shows another example of regions of interest selected on the medulla part of the cerebellum in a patient who demonstrated the crossed cerebellar diaschisis.

は内頸動脈が明瞭な例, **Fig. 5B** は小脳髄質が明瞭な例, **Fig. 5C** は中大脳動脈領域の脳梗塞により小脳の血流が低下する crossed-cerebellar diaschisis (CCD) を呈している例を示す。すべての症例において左右の両方に設置し, かつ可能な限り3断面以上にわたって領域を設定した。DBFM-NBSは上記理論に基づきPET画像のみから動脈入力関数(non-invasive arterial input function: Non-Inv-AIF)を計算し, さらにDBFM法により非侵襲的にCBV, CBF, OEF, CMRO₂推定定量画像を算出した。

5. 解析

解析 A (AIF の精度)

Inv-AIF と Non-Inv-AIF の一致の程度を視覚的に評価し, AIF の曲線下面積 (area under the curve: AUC) の再現性, および AIF 形状の類似度を検討した。AUC 測定範囲は, AIF ピーク面積 (AUC_{peak}) として, ¹⁵O₂ は投与開始

から 90 秒間, ¹⁵O₂ は 70 秒間, AIF 全体領域 ($AUC_{overall}$) として, ¹⁵O₂ は投与開始から 360 秒間, ¹⁵O₂ は 140 秒間を用いた。Non-Inv-AIF の AUC を Inv-AIF の AUC で除算した比で表し, これを AUC の再現性 (AUC ratio) として用いた (式 2)。AIF 形状の類似度は AUC_{peak} の $AUC_{overall}$ に対する割合を算出し, 式 3 で示した計算式により類似度 (similarity index: S.I.) を求めた。Fig. 6 に AUC 測定範囲を示した。

$$AUC\ ratio = \frac{AUC\ of\ Non-Inv-AIF}{AUC\ of\ Inv-AIF} \quad \cdots \text{式 2}$$

$$Similarity\ Index = \frac{AUC_{peak}/AUC_{overall}\ of\ Non-Inv-AIF}{AUC_{peak}/AUC_{overall}\ of\ Inv-AIF} \quad \cdots \text{式 3}$$

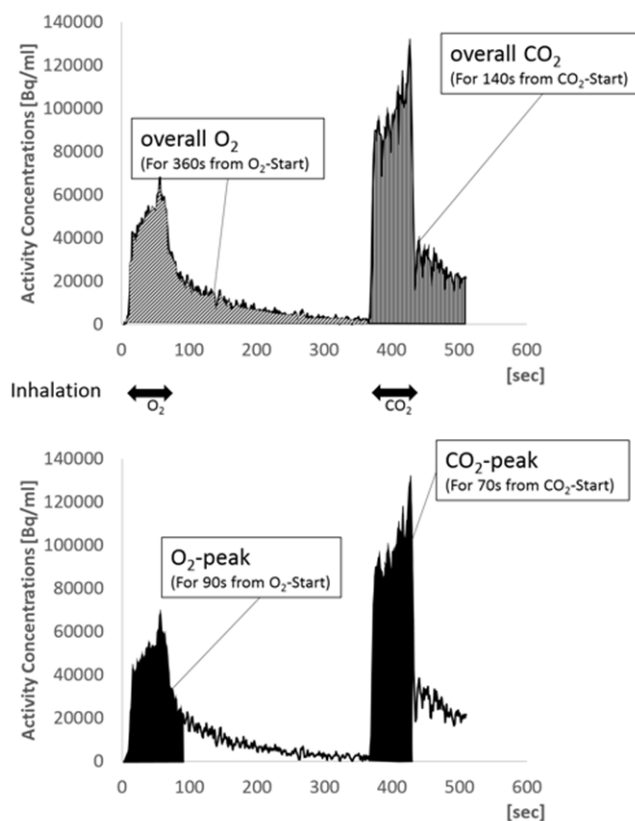


Fig. 6 Two ways of defining the areas under the curve for evaluating the accuracy of the PET image-derived arterial input functions as compared with the invasive blood sampling-based method.

解析 B (定量値の精度)

動脈採血法と無採血法の2法で得た定量画像に対して自動的に脳の解剖学的区分を行い、大脳および小脳にVOIを設定した。画像解析ソフトウェアPmod 3.5 (PMOD社製)を利用し、Fig. 7に示すようにVOIを設定した。大脳におけるCBF, CMRO₂, CBV, OEFの定量値 (absolute functional values) を計測し、動脈採血法による定量値を絶対定量値、無採血法で得た定量値を推定定量値とした。さらに、これから小脳の値で正規化した相対値 (relative functional values) を算出した。動脈採血法と無採血法の2法で得られた数値の誤差 (Difference) [%] を式4により算出した。縦軸にDifference, 横軸に2法の数値の平均値を用いたBland-Altmanプロットを作成した。式4におけるValue_{Inv}は動脈採血法での数値, Value_{Non-Inv}は無採血法での数値を入力した。

$$\text{Difference} = \frac{(\text{Value}_{\text{Non-Inv}} - \text{Value}_{\text{Inv}})}{\text{Value}_{\text{Inv}}} \times 100 \quad \dots \text{式 4}$$

20症例におけるDifferenceの平均値(バイアス)とばらつき (standard deviation: S.D.) を求め、動脈採血法と無採血法の2群の差の検定として、対応のあるT検定 (paired t-test) またはウィルコクソンの符号順位検定 (Wilcoxon signed-rank test) を行った。また、動脈採血法と無採血法の数値に対してピアソンの積率相関 (Pearson correlation

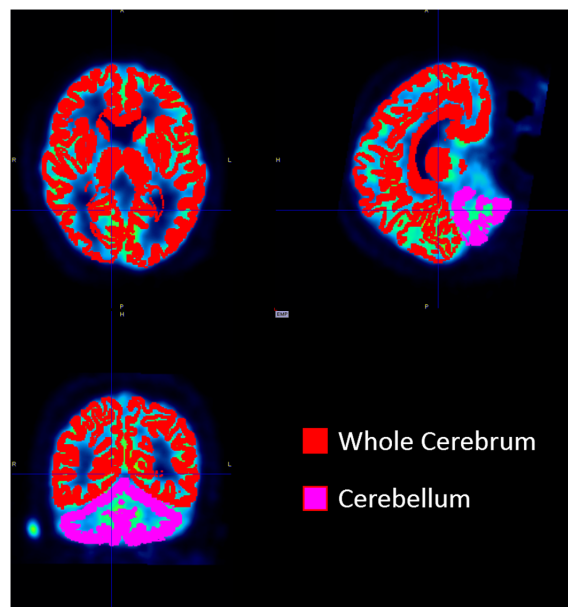


Fig. 7 Example of regions-of-interest on the whole cerebral region and on the cerebellum region.

coefficient) またはスピアマンの順位相関係数 (Spearman's rank correlation coefficient) を用いて相関 (correlation) の有無を調べた。有意水準は5%を用いた。

解析 C (参照領域仮定値の乖離と大脳定量値の誤差の程度)

動脈採血法で得た絶対定量画像上に、Fig. 4A で示し

た小脳髄質のVOIを設定し、CBF、OEF、CBVの絶対定量値を求めた。検査時年齢と小脳髄質絶対定量値の散布図を作成した。式5を用いて小脳髄質の絶対定量値とReference_valueとの乖離(Reference error)を算出した。式5におけるReference_valueは参照領域の各脳循環代謝パラメータの代表値を入力した。Reference errorとDifferenceの散布図を作成し、ピアソンの積率相関係数(有意水準5%)を用いて相関(correlation)の有無を調べた。

$$Reference\ error = \frac{(Value_{mv} - Reference_value)}{Reference_value} \times 100$$

……式5

解析D(貧困灌流を呈した個別症例における検討)

本研究対象のうち、片側の脳血管狭窄による貧困灌流(misery perfusion)を呈している症例(症例 sub.5)を用いて、無採血法による定量解析の精度を個別に検討した。本症例は、発作的に右側の上下肢脱力が生じる症例で、Fig. 8に対象患者のMRI画像を示した。MRAにて左中大脳動脈(M1以降)の脳血管描出が不良で、拡散強調画像(diffusion weighted image: DWI)にて微小な脳梗塞が認

められ、精密検査として脳循環代謝PET検査を行ったものである。

本症例における動脈採血法と無採血法で得た定量画像、単純な加算画像(count base method)を視覚的に評価した。単純加算画像は、Iwanishiらの報告¹¹⁾で最も定量画像に近い数値が得られるとされた加算時間(C¹⁵O₂が100秒間、¹⁵O₂が180秒間)を用いた。加えて、これらの比の画像(count-based OEF)を作成した。

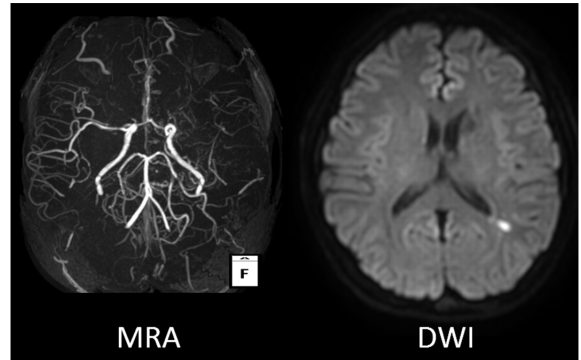


Fig. 8 Example of MRI images in a patient who demonstrated the misery perfusion.

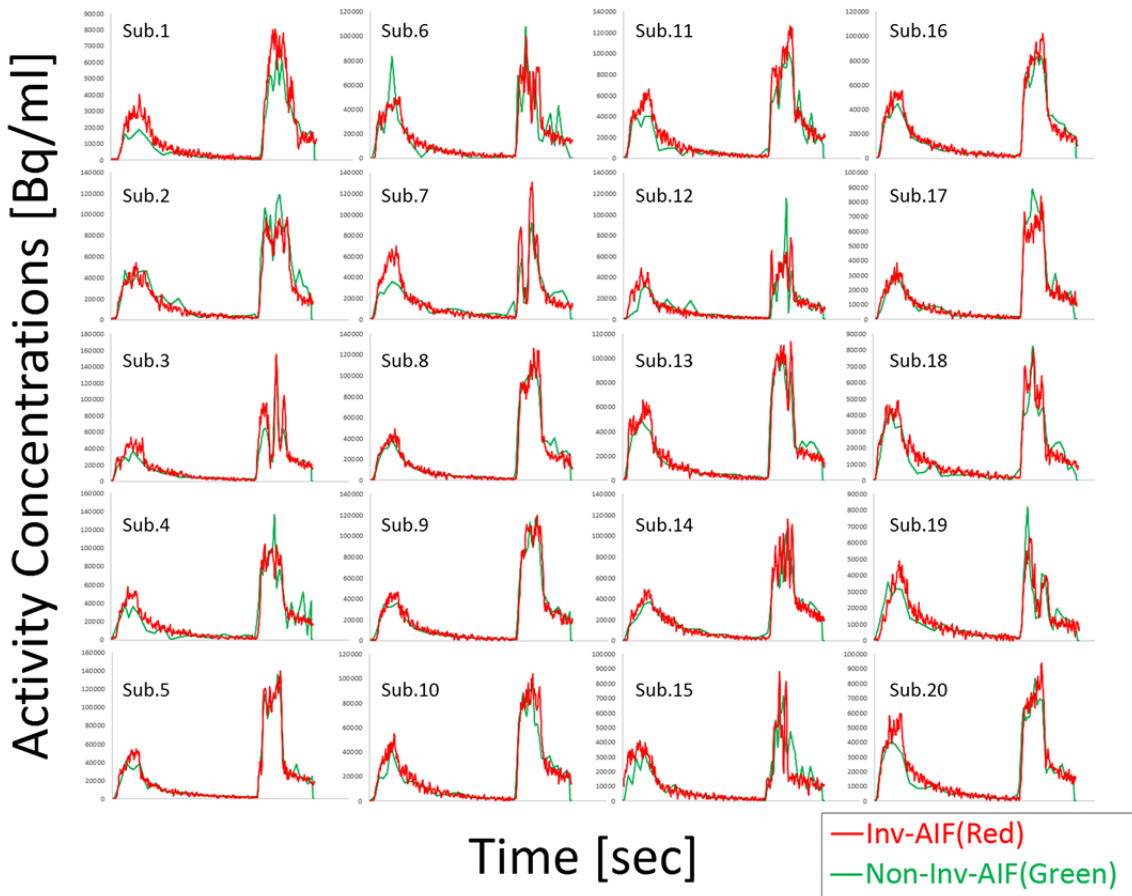


Fig. 9 Visual comparison of the arterial input function (AIF) between two techniques, one with the non-invasively estimated PET image-derived AIF (green) and another with the invasive continuous arterial blood sampling (red). Data are presented for 20 representative cases.

Table 2 Result of accuracy of PET image-derived arterial input function

	AUC ratio of O ₂		Similarity index of O ₂	AUC ratio of CO ₂		Similarity index of CO ₂
	Peak	Overall		Peak	Overall	
Sub.1	0.60	0.59	1.01	0.77	0.82	0.93
Sub.2	1.03	1.14	0.90	1.19	1.24	0.96
Sub.3	0.72	0.77	0.94	0.85	0.87	0.98
Sub.4	0.75	0.74	1.01	1.05	1.08	0.98
Sub.5	0.84	0.91	0.91	0.98	1.01	0.97
Sub.6	1.05	0.91	1.16	0.92	0.98	0.94
Sub.7	0.65	0.84	0.77	0.79	0.95	0.83
Sub.8	0.87	0.92	0.95	1.00	1.07	0.93
Sub.9	0.93	0.89	1.04	0.97	0.98	0.99
Sub.10	0.76	0.82	0.93	0.93	0.97	0.96
Sub.11	0.73	0.73	1.00	0.83	0.89	0.93
Sub.12	0.65	0.93	0.69	0.87	0.93	0.94
Sub.13	0.84	0.90	0.93	0.97	1.02	0.94
Sub.14	0.85	0.98	0.87	0.96	1.00	0.96
Sub.15	0.70	0.81	0.86	1.07	1.14	0.93
Sub.16	0.84	0.86	0.98	0.89	0.97	0.91
Sub.17	0.89	0.92	0.96	1.15	1.14	1.01
Sub.18	0.86	0.76	1.14	0.90	0.96	0.93
Sub.19	0.96	0.93	1.03	1.00	1.03	0.97
Sub.20	0.80	0.78	1.02	0.97	0.96	1.01
Average	0.82	0.86	0.96	0.95	1.00	0.95
S.D.	0.12	0.12	0.11	0.11	0.10	0.04

AUC: area under the curve

S.D.: standard deviation

■ 結果

1. AIFの精度

Fig. 9に動脈採血により得られたInv-AIF(赤線)と無採血法により得られたNon-Inv-AIF(緑線)を示す。**Table 2**に、ピーク部AUC ratio, 全体AUC ratioおよびS.I.を示す。¹⁵O₂のAUC ratioはピーク部および全体において、 0.82 ± 0.12 , 0.86 ± 0.12 を示し、¹⁵O₂では 0.95 ± 0.11 , 1.00 ± 0.10 であった。S.I.は¹⁵O₂が 0.96 ± 0.11 , ¹⁵O₂が 0.95 ± 0.04 で、共に高値を示し、S.D.も0.15未満で小さかった。

2. 定量値の精度

Fig. 10Aに定量値のBland-Altmanプロットを示す。これは、20例の被検者における、動脈採血法で得た絶対定量値と無採血法で得た推定定量値の誤差を示す。実線は20例の誤差平均値(バイアス)、点線は誤差のばらつき(S.D.)を示し、CBFが $2.7\% \pm 18\%$ 、CBVが $-4.3\% \pm 18\%$ 、CMRO₂が $5.7\% \pm 19\%$ 、OEFが $-6.6\% \pm 11\%$ であった(**Table 3**)。Paired t-testでは、OEFのみ動脈採血法と無採血法の2群間に有意な差($p < 0.01$)を認めた。2群間における相関関係は、CBFとCMRO₂において有意な相関関係($p < 0.001$)を認めた。

Fig. 10Bには小脳で正規化した相対値のBland-Altman

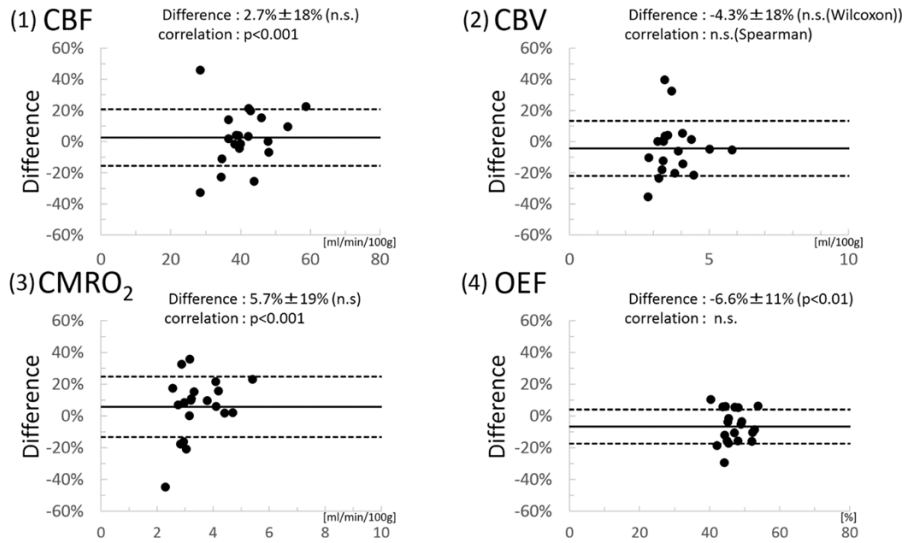
プロットを示す。4つの脳循環代謝量パラメータのすべてにおいて、誤差のバイアスは2.0%未満、S.D.は3.0%以下であった(**Table 3**)。Paired t-testでは、CBFのみ動脈採血法と無採血法の2群間に有意な差($p < 0.05$)を認めた。2群間における相関関係は、4つのパラメータのすべてにおいて有意な相関関係($p < 0.001$)を認めた。

3. 参照領域仮定値の乖離と大脳定量値の誤差の程度

Fig. 11に小脳血流仮定値[mL/min/g]を0.4から0.6に変化させた場合のNon-Inv-AIFを示す。血流仮定値が低い場合にAIFの高さが大きく、血流仮定値が高い場合にAIFの高さが小さく変化した。

Fig. 12Aに本研究で使用した被検者20名における小脳髄質の絶対定量値を散布図で示す。被検者20例のうち、放射線診断医によりCCD症例と判断された6例を×印で示し、その他を●印で示した。20例の平均小脳髄質定量値は、CBFにおいて 41.2 ± 7.7 [mL/min/100 g]、OEFにおいて 42.1 ± 5.4 [%]、CBVにおいて 1.94 ± 0.28 [mL/100 g]であった。**Fig. 12B**に、被検者20例の小脳髄質の絶対定量値と仮定値との乖離(Reference error)に対する、大脳定量値の誤差(Difference)を散布図で示した。Reference errorとDifferenceの数値はピアソンの積率相関においてCBF、OEF、CBVともに有意な相関関係($p < 0.05$)を認めた。

A. Difference in absolute functional value (n=20)



B. Difference in relative functional values(n=20)

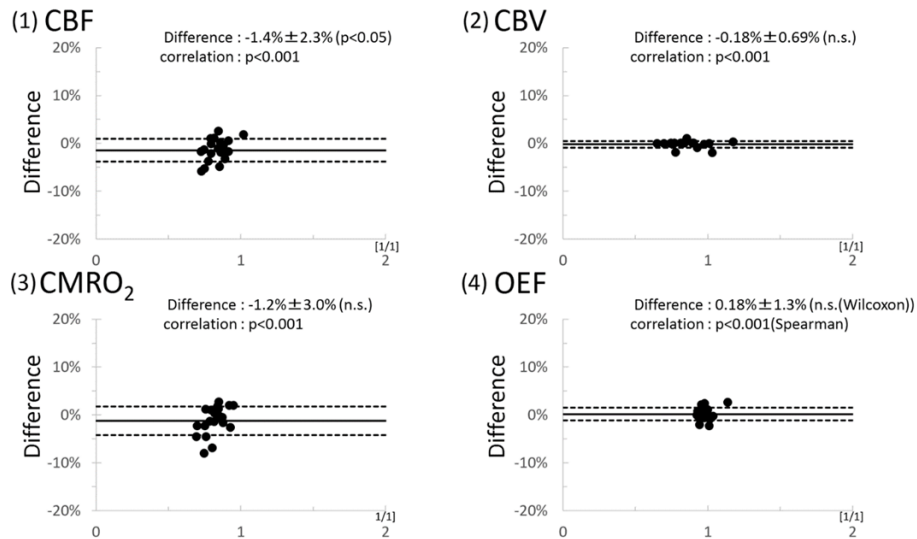


Fig.10 Bland–Altman diagrams of absolute and relative functional parametric values of (1) CBF, (2) CBV, (3) CMRO₂ and (4) OEF obtained from 20 subjects for regions-of-interest shown in Fig. 7. In Fig. 10A, results are shown for the absolute quantitative values, and in Fig. 10B, results are presented for the relative values in which the cerebellum region was used as a standardization in each plot.

Table 3 Summary result of the accuracy of absolute and relative values of CBF, CBV, CMRO₂ and OEF, for the whole cerebral region, estimated using the PET image-derived arterial input function

	Absolute functional values		Relative functional values	
	Bias	S.D.	Bias	S.D.
CBF	2.7%	18%	-1.4%	2.3%
CBV	-4.3%	18%	-0.2%	0.7%
CMRO ₂	5.7%	19%	-1.2%	3.0%
OEF	-6.6%	11%	0.2%	1.3%

CBF: cerebral blood flow
 CBV: cerebral blood volume
 CMRO₂: cerebral metabolic rate of oxygen
 OEF: oxygen extraction fraction
 S.D.: standard deviation

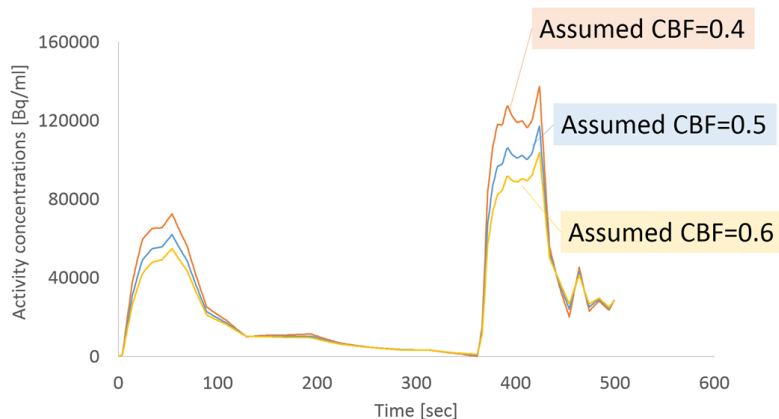
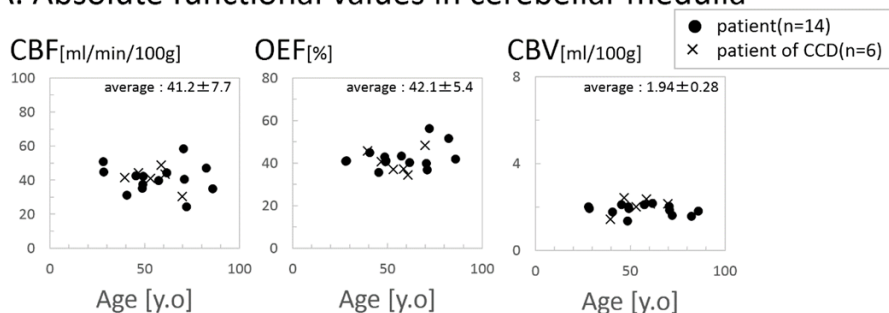


Fig.11 Estimated PET image-derived arterial input function for different CBF values assumed as CBF=0.4, 0.5 and 0.6 mL/min/g in the model formulation.

A. Absolute functional values in cerebellar medulla



B. Error propagation of reference errors

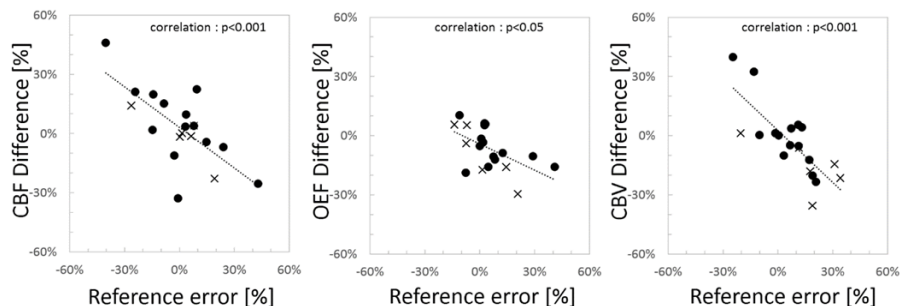


Fig.12 In **A**, CBF, OEF and CBV values in the cerebellar medulla region in the 20 subjects as a function of the age, both in the control lateral and the crossed-cerebellar diaschisis side. The quantitative values in the cerebellar medulla varied between individuals, with crossed-cerebellar diaschisis case falling within the range of variation of the other cases. The individual variation over the individuals was greater than the difference between the two groups. **B** shows error propagation of errors in the assumed functional values of CBF, OEF and CBV on the estimated CBF, OEF and CBV values.

4. 個別症例における検討

貧困灌流(misery perfusion)を呈している症例において、得られたPET画像を**Fig. 13**に示す。**Fig. 13A**は動脈採血による定量画像(invasive method), **Fig. 13B**は無採血法による定量画像(non-invasive method), **Fig. 13C**は単純な加算画像(count base method)を示す。本症例は、患側の左中大脳動脈領域のCBFが低下し、CBVとOEFの上昇が認められた。**Fig. 13A**と**Fig. 13B**では、灰白質・白質のコントラストおよび患側・健側のコントラストが視覚的に同等である。一方、**Fig. 13C**では視覚的

に灰白質・白質のコントラストの低下、さらにCBFやCMRO₂定量画像とは濃度分布が異なっていた。Count-based OEFと定量的なOEFを対比すると、患側のOEF上昇は同様に認められるが、脳血管成分に含まれるトレーサーの影響を受け、OEF定量画像とは異なっていた。

■ 考 察

小脳を参照した放射能濃度情報に基づく無採血定量解析法で得られた入力関数、すなわち Non-Inv-AIFは、動

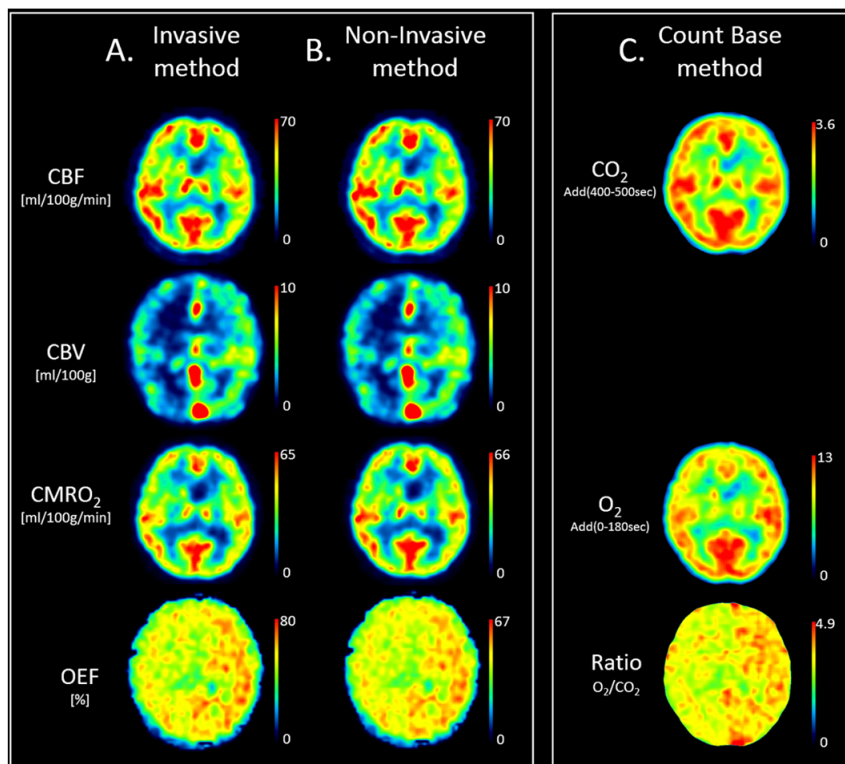


Fig. 13 Typical comparison of functional CBF, CMRO₂ and OEF images obtained with the invasive-arterial input function (A), PET image-derived arterial input function (B), and count-based techniques (C) in a patient with the misery perfusion. See text for details.

脈採血による入力関数 Inv-AIF をおおむねよく再現できた。Non-Inv-AIF で作成した CBF, CBV, OEF, CMRO₂ 画像から、大脳領域における各推定定量値を求め、動脈採血による絶対定量値をゴールドスタンダードとして比較した。無採血法による推定定量値の誤差は、被検者ごとにばらつきが大きく、誤差の標準偏差は $\pm 10\sim 20\%$ を示した。これは、無採血法で得られる推定定量値の絶対値としての信頼性の程度を示す。この誤差の要因は、被検者の個人差に由来するもので、参照領域にあらかじめ設定した仮定値の妥当性に依存して生じた誤差であると考えられる。しかしながら、小脳値を用いて正規化を施した相対値においては、動脈採血による数値と、無採血法による数値は同等であった。このことより、無採血法で得られる脳循環代謝量パラメータ値の絶対的数値には誤差が大きく含まれるが、対小脳比画像などの相対画像においては、動脈採血による定量画像と誤差の小さい同等画像が得られることが明らかとなった。無採血定量画像による臨床画像診断の可能性については、さらなる検討が必要であるが、動脈採血の侵襲性により今まで検査対象とならなかった症例や、動脈確保が困難な症例において、無採血法が用いられる可能性が示唆された。

本研究では、非観血的に PET 画像のみから得られる AIF の精度を、AIF 形状の視覚的な比較、および絶対値面積の一致に基づき評価した。Fig. 9 に示したとおり、視覚的には 20 例の全例でよく再現しており、特に、吸

入開始と同時に TAC が高濃度となる立ち上がり部分のタイミングや、吸入停止から急峻に濃度が低下するピーク形状、および AIF 全体の形状がよく再現している。例えば subject.19 のように C¹⁵O₂ ガス吸入中における呼吸の安定性が悪く、ピークが多峰性を示す症例においても、その傾向は Non-Inv-AIF にも同様に認められ、得られた AIF の形状に顕著な矛盾を認めなかった。Non-Inv-AIF の描出精度において、形状は両ガスともに高い類似度で一致し、AUC の面積値が動脈採血法で得た値に近い値を示していることを確認した。ただし、C¹⁵O₂ 吸入に対しては、AIF の面積比が 1.0 に近い良好な値を示したのに対して、¹⁵O₂ 吸入の際には若干低い値を示した。これは、血管周囲に存在する組織の放射能濃度分布が、C¹⁵O₂ 吸入時と ¹⁵O₂ 吸入時で異なる²⁷⁾ことが原因の一つであると考えられる。

PET 画像上の内頸動脈領域に二重の VOI を設定し、小脳を参照した放射能濃度情報(Ref-TAC)に基づいて AIF を推定する方法では、仮定した CBF 値に合致して Ref-TAC を最もよく再現する AIF が作成された(Fig. 2)。したがって、Fig. 11 に示したとおり仮定した CBF 値に応じて AIF の大きさが変化し、Non-Inv-AIF の描出精度に誤差が生じる。AIF の誤差は、定量画像の脳循環代謝量パラメータ値に直接影響し、真の値との乖離が起こる。本研究における無採血定量解析法では、1 つの代表値からなる仮定値に基づいて Non-Inv-AIF を作成するた

め、個人間におけるばらつきが、最終的な定量値の誤差となり、数値精度の限界となる。

本研究では、精度評価群(20名)の小脳髄質の絶対定量値においても、**Fig. 12A**に示したとおり、個人間のばらつきが認められた。解析に用いた代表値(CBF 41[mL/min/100 g], OEF 40[%], CBV 1.8[mL/100 g])と、各個人の絶対定量値との乖離(Reference error)に相関して、大脳推定定量値の誤差(Difference)が認められた(**Fig. 12B**)。したがって、個人差による絶対定量値のばらつきがより小さい参照領域を用いることや、代表値の最適化を行うことをさらに検討し、無採血法による定量値推定精度の向上を目指す研究が望まれる。

精度評価群のうち6例はCCD症例であった。CCD症例は中大脳動脈領域の脳梗塞によって対側小脳の血流が低下するため、小脳参照法による定量値の推定が困難であると予想されたが、本研究で用いたCCD症例においては小脳髄質の血流値はその他の症例と比べて大きな変化はなかった(**Fig. 12A, B**)。これは、小脳皮質に比べて定量値の変動が小さい小脳髄質に参照領域を設定し、かつ左右で平均化されたことより、CCD症例においても他の症例と同程度の誤差範囲に収まっていると考えられる。今後、症例数を増加させ、CCD症例群とその他の症例群との比較検討を重ね、CCD症例に対する無採血法の適応の可能性を明らかにしたい。また、本研究では脳底動脈系の血管障害により小脳血流が大きく低下する症例や、小脳が特異的に萎縮する変性疾患は含まれていない。あらかじめ設定した小脳仮定値から大幅に乖離する場合は、無採血画像の定量値推定精度は低下することに注意が必要である。本論文の無採血定量解析は、もやもや病や内頸動脈閉塞などの血管障害により、PET画像上に内頸動脈錐体部が認識不可能の場合においても、より上流の動脈血管を用いてNon-Inv-AIFを作成し、無採血定量画像を得ることは可能であると考えられるが、その妥当性評価は今後の課題である。

上記のように、動脈採血による絶対定量値と無採血法で得た推定定量値の2群間において、CBF, CBV, CMRO₂は有意な差は認められないが、誤差範囲は±20%であり(**Fig. 10A**)、日常の診療で絶対値を提示することが妥当であるとは言い難い。特に、OEFは2群間において有意な差を認め誤差の平均値は-6.6%±11%であった。

一方、小脳で正規化した相対値は誤差のバイアスが2%未満、誤差のS.D.は3%以内であり、相対値は同等の値を示したといえる(**Fig. 10B**)。動脈採血法と無採血法の2群間で比較した結果、相対CBF値は-1.4%±2.3%で有意な差が認められたものの、その差は極めて小さかった。また、相対CBV, 相対CMRO₂, 相対OEFは動脈採血法と無採血法で有意差はなく、その誤差範囲は3%以内であった。このことより、小脳比、左右比、患側・健側比などの相対値では動脈採血法と一致した直線性のある数値が得られ、視覚的にも同等コントラスト

の画像が得られることが明らかとなった。**Fig. 13B**に示したとおり、患側における脳血流低下と酸素摂取率の亢進および血管拡張などの画像所見が、無採血画像においても動脈採血画像と同様に得られる可能性が示された。

過去に実施されたCOSS研究では、H₂¹⁵Oと¹⁵O₂画像の短い時間の加算画像による画像評価が用いられたが、Iwanishiらの報告¹¹⁾では、加算に用いる加算タイミングおよび期間によって、OEF画像の統計誤差とコントラストが変化するとされており、C¹⁵O₂が100秒間、¹⁵O₂が180秒間の加算時間が最適だとされた。また、単純な加算画像による評価では、診断結果が異なる可能性が考えられると報告された。**Fig. 13C**に示したとおり、単純加算画像は、単にトレーサー分布を示し、C¹⁵O₂加算画像とCBF, ¹⁵O₂加算画像とCMRO₂を対比すると、灰白質・白質の描出が異なり、画像のコントラストが劣化していることが視覚的に明らかである。したがって、単純加算画像からは、CBFやCMRO₂, OEFといった脳循環代謝量パラメータ画像と同等の画像コントラストは得られず、動脈採血による定量画像と描出が異なる点に注意が必要である。そのほかに、非観血的に定量値を得る方法として、あらかじめ実測したAIFの平均値を用いたpopulation baseのAIFを利用した方法もあり得るが、個々の症例でAIFを直接計測する本方法が、より正確な画像コントラストが得られると考えられる。特に、検査の途中で呼吸が変化し、結果として入力関数が他の症例とは大きく異なる場合もしばしば経験するため、常に実測できる方法が望ましいと考えられる。

今回開発した無採血定量解析法では、上記のような精度の限界を認めるものの、動脈採血を行わずにPET画像のみから動脈入力関数を作成し、CBV, CBF, OEF, CMRO₂の脳循環代謝量パラメータ画像が得られた。一方で、動脈採血に基づく方法においても、脳循環代謝機能を定量的に計測できるといわれながら、数値の正常値は論文ごとに異なり²⁸⁾、対象群の差や吸入法などに依存した誤差もあるが、絶対定量値にどの程度の正当性があるのかが不明である。Itoらは国内11施設における70名の脳循環代謝量値の変動調査研究を行い、健常人のCBF, CBV, OEF, CMRO₂定量値のばらつきが15%程度存在し、有意な施設間変動を報告した²⁹⁾。また、CBFは動脈血二酸化炭素分圧(PaCO₂)の変化に相関し変化する³⁰⁾ため、例えば閉鎖式と開放式のフェースマスクの違いによってマスク内の換気環境が異なり、患者の呼吸状態の変化が絶対定量値へ影響している可能性も報告²⁸⁾されている。覚醒時と睡眠時においてもCBF, CMRO₂において有意な差がある³¹⁾とされる。このように、手技上の誤差だけでなく、生理的な変動も反映している絶対定量値に頼った診断には、おのずと限界があると考えられる。今後さらに検討することが求められる。

本論文における無採血定量解析は、その絶対的な数値精度は参照領域に設定した仮定値の妥当性に依存するものであるが、多くのデータベースを基に適切な標準値を

提供することで精度が向上し、臨床的に有用な手法に成長する可能性が考えられた。また、無採血定量解析法で得た脳循環代謝量パラメータ画像は、動脈採血を伴ったゴールドスタンダードの絶対定量画像と視覚的に同等のコントラストが得られ、相対画像はよく一致し、過去に行われた無採血による画像評価と比べると大きな改善が確認された。本研究により、無採血定量画像の臨床利用への可能性が広がると考えられ、動脈採血を困難とする小児や複数回に及ぶ精密な¹⁵O-ガスPET検査の状況下において、特に本法を用いることの意義は大きいと考えられる。

■ 結 語

小脳参照法における非観血的動脈入力関数は、動脈採血による動脈入力関数と矛盾なく再現可能であり、得られた定量値は±20%程度の誤差精度であったが、これは被検者個人間のばらつきで説明された。本法で使用する仮定値を最適化することで、無採血法による定量画像のさらなる改善が期待される。正規化による相対画像においては、ほぼ同一のコントラストで各脳循環代謝量パラメータ画像が作成された。¹⁵O-ガスの単純な加算画像とそれらの比の画像と比べると、真の画像との線形性の面で改善が確認できた。無採血定量画像は、ゴールドスタンダードである動脈採血による定量画像との直線性が確保され、臨床的なPET画像診断利用の可能性やその影響など、さらなる評価が期待される。また、動脈採血の侵襲性により今まで適応対象とならなかった症例での脳循環代謝検査実施の可能性が示唆された。

■ 謝 辞

国立循環器病研究センター放射線部(後に放射線医学総合研究所)の井口智史氏は、本論文投稿前にお亡くなりになりましたが、本研究において多大なる貢献をいただいたことを心より感謝申し上げます。

■ 利益相反の開示

なし

文 献

- 1) Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ¹⁵O and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4: 727-736.
- 2) Mintun MA, Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P: Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med* 1984; 25: 177-187.
- 3) 日向野修一, 上村和夫, 宍戸文男, 犬上篤, 戸村則昭, 藤田英明, 他: 内頸動脈系の慢性閉塞性疾患の脳循環代謝—外頸動脈—内頸動脈吻合術の適応についての検討一. *核医学* 1987; 24: 809-815.
- 4) JET Study Group: Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study)

- 中間解析結果(第二報). *脳卒中の外* 2002; 30: 434-437.
- 5) 木下俊文, 茨木正信: 画像診断PET. *日臨* 2014; 72: 562-567.
 - 6) 岡沢秀彦: 脳血管障害のPET, SPECT. *医のあゆみ* 2019; 270: 714-719.
 - 7) Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, Kamei M, Kidoguchi K, Koyama J, et al: Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke* 2001; 32: 1567-1573.
 - 8) 井戸達雄, 浅利正敏: Vケミカルブラックボックス. 田坂皓ほか編, 放射線医学大系(特別巻6)ポジトロンCT. 中山書店, 東京, 1989: 80-82.
 - 9) Hall R: Vascular injuries resulting from arterial puncture of catheterization. *Br J Surg* 1971; 58: 513-516.
 - 10) Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, Videen TO, Adams HP Jr, Derdeyn CP, et al: Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia. *JAMA* 2011; 306: 1983-1992.
 - 11) Iwanishi K, Watabe H, Fujisaki H, Hayashi T, Miyake Y, Minato K, et al: Evaluation of utility of asymmetric index for count-based oxygen extraction fraction on dual-tracer autoradiographic method for chronic unilateral brain infarction. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 533-539.
 - 12) Carlson AP, Yonas H, Chang YF, Nemoto EM: Failure of cerebral hemodynamic selection in general or of specific positron emission tomography methodology? Carotid Occlusion Surgery Study (COSS). *Stroke* 2011; 42: 3637-3639.
 - 13) 小川彰: 脳卒中の外科におけるEBM: JET studyを中心に. *脳神外ジャーナル* 2001; 10: 596-603.
 - 14) Zanotti-Fregonara P, Chen K, Liow JS, Fujita M, Innis RB: Image-derived input function for brain PET studies: many challenges and few opportunities. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 1986-1998.
 - 15) 久富信之: 入力関数と非観血的定量化. *Med Img Tech* 2008; 26: 21-25.
 - 16) 井口智史, 森口哲朗, 堀祐樹, 越野一博, 山本明秀, 森田奈緒美, 他: O-15 ガスPETにおける動脈採血を排除した入力関数推定法の妥当性. *脳循環代謝* 2013; 24: 33-37.
 - 17) Hori Y, Hirano Y, Koshino K, Moriguchi T, Iguchi S, Yamamoto A, et al: Validity of using a 3-dimensional PET scanner during inhalation of ¹⁵O-labeled oxygen for quantitative assessment of regional metabolic rate of oxygen in man. *Phys Med Biol* 2014; 59: 5593-5609.
 - 18) Iguchi S, Hori Y, Moriguchi T, Morita N, Yamamoto A, Koshino K, et al: Verification of a semi-automated MRI-guided technique for non-invasive determination of the arterial input function in ¹⁵O-labeled gaseous PET. *Nucl Instrum Methods Phys Res A* 2013; 702: 111-113.
 - 19) Kudomi N, Hirano Y, Koshino K, Hayashi T, Watabe H, Fukushima K, et al: Rapid quantitative CBF and CMRO₂ measurements from a single PET scan with sequential administration of dual ¹⁵O-labeled tracers. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013; 33: 440-448.
 - 20) Kudomi N, Hayashi T, Watabe H, Teramoto N, Piao R, Ose T, et al: A physiologic model for recirculation water correction in CMRO₂ assessment with ¹⁵O₂ inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29: 355-364.
 - 21) Iida H, Jones T, Miura S: Modeling approach to eliminate the need to separate arterial plasma in oxygen-15 inhalation positron emission tomography. *J Nucl Med* 1993; 34: 1333-1340.

- 22) Iida H, Kanno I, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Uemura K: Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using $H_2^{15}O$ autoradiography and positron emission tomography with respect to the dispersion of the input function. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6: 536–545.
- 23) Iida H, Kanno I, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Uemura K: A determination of the regional brain/blood partition coefficient of water using dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9: 874–885.
- 24) Iguchi S, Moriguchi T, Yamazaki M, Hori Y, Koshino K, Toyoda K, et al: System evaluation of automated production and inhalation of ^{15}O -labeled gaseous radiopharmaceuticals for the rapid ^{15}O -oxygen PET examinations. *EJNMMI Phys* 2018; 5: 37.
- 25) Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Iida H: Separation of input function for rapid measurement of quantitative $CMRO_2$ and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method. *Phys Med Biol* 2007; 52: 1893–1908.
- 26) Kudomi N, Choi E, Yamamoto S, Watabe H, Kim KM, Shidahara M, et al: Development of a GSO detector assembly for a continuous blood sampling system. *IEEE Trans Nucl Sci* 2003; 50: 70–73.
- 27) 菅野巖, 上村和夫: I 局所脳循環と脳代謝のマッピング. 田坂皓ほか編, 放射線医学大系(特別巻6)ポジトロンCT. 中山書店, 東京, 1989: 158–160.
- 28) 飯田秀博, 久富信之, 三宅義徳, 山田直明, 森田奈緒美: ペナンブラを画像化する(2)迅速ガスPET検査にむけて. 脳と循環 2012; 17: 119–126.
- 29) Ito H, Kanno I, Kato C, Sasaki T, Ishii K, Ouchi Y, et al: Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with ^{15}O -labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 635–643.
- 30) Grubb RL, Raichle ME, Eichling JO, Ter-Pogossian MM: The effects of changes in $PaCO_2$ on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. *Stroke* 1974; 5: 630–639.
- 31) 高橋健: ヒト睡眠時の脳血流量および脳酸素代謝. 脳と神経 1989; 41: 919–925.

Accuracy of Non-invasive Arterial Input Functions and Error in Quantitative Images in the Cerebellar Reference Method

Emi Hayashi,^{1,2} Hidehiro Iida,^{1,3,4} Tetsuya Fukuda,¹ Akihiko Iida²

¹ Department of Radiology, National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital

² Department of Diagnostic Radiology, Nagoya City Rehabilitation and Sports Center

³ Department of Information Science, Nara Institute of Science and Technology Graduated School

⁴ Turku PET Center, University of Turku

Purpose: We developed and validated the accuracy of a method to calculate the arterial input function (AIF) from PET images only, without the need for the arterial blood sampling, in the absolute quantitation of functional parametric values in ^{15}O - gas PET examinations. **Methods:** We extended the method reported by Iguchi et al. (2013) to derive the arterial input function, thus absolute quantitative functional parametric images of cerebral perfusion and oxygen metabolism by a reference tissue approach. We compared shapes of the AIF and reproducibility of the absolute functional values. Existing test data that were carried out with the continuous arterial blood sampling were used for this study. **Results:** The estimated AIF shapes agreed well with those estimated from the continuous arterial blood sampling. The error range of the absolute quantitative values was approximately $\pm 20\%$, with a fairly well reproducibility in the relative values being less than 3%. **Conclusion:** The AIFs by this method were reproducible. Although the absolute quantitative values varied depending on the assumed functional values in the reference region in individual cases, the relative images showed fairly good agreement with the results from the standard technique that employed the arterial blood sampling. The present technique may provide significant contribution to clinical examination.

Key words: ^{15}O -labeled gas PET, arterial input function, non-invasive quantification, cerebrum oxygen metabolism