

博士論文

論文題目 分解能補正搭載型 Time-of-Flight PET
を用いたアミロイドイメージングの定量的
画像解析に関する研究

北田 孝幸

目 次

要 旨	1
第1章 序 論	5
1. PET 装置の原理	6
1.) 消滅放射線の発生	6
2.) 消滅放射線の検出	9
3.) 画像再構成	15
4.) 定量性向上のための補正法	19
5.) Time-of-Flight PET	27
6.) 空間分解能補正	30
2. PET を用いたアミロイドイメージング	32
第2章 PET 装置の性能評価	35
1. 目的	36
2. 方法	36
3. 結果	42
4. 考察	52
5. 結論	58
第3章 PET 画像の画質評価	59
1. 目的	60

2. 方法	60
3. 結果	64
4. 考察	81
5. 結論	85
第4章 脳イメージングの画質特性	86
1. 目的	87
2. 方法	87
3. 結果	93
4. 考察	106
5. 結論	109
第5章 アミロイド PET の画像解析	110
1. 目的	112
2. 方法	113
3. 結果	119
4. 考察	131
5. 結論	135
第6章 用語説明の一覧	137
第7章 謝辞	141
第8章 参考文献	142

要 旨

^{18}F -Florbetapir を用いたアミロイドイメージングは、脳内のアミロイド蓄積量を評価するための非侵襲的な方法として、アルツハイマー病の診断に重要な役割をもつと期待されている。画像の評価にあたっては、視覚読影による集積の有無の判定に加え、適切な定量的指標を用いた評価法の確立が重要となる。PET 画像は、再構成アルゴリズムによって画質に大きな影響をあたえることが知られており、イメージング用放射性薬剤の特性に応じて画像再構成法や評価法を最適化する必要がある。本研究は、新しい技術である、Time-of-Flight (TOF) 及び分解能補正 (PSF) 機能を組み込んだ画像再構成アルゴリズムを用いてアミロイドイメージングを評価する際の様々な問題点を明らかにし、アミロイドイメージングの新たな定量的評価法の確立を目指したものである。

1. ファントム実験による Time-of-Flight と分解能補正を用いた画質特性では、高放射能領域のコントラストリカバリー係数が、Time-of-Flight と分解能補正の相乗効果により最大で 40% 向上した。低放射能領域では、分解能補正による変化は乏しく、Time-of-Flight 効果により 10% 向上した。また、小さな集積物を観察する場合、Time-of-Flight は部分容積効果による過小評価を抑制することが示された。また、ホフマン型のファントムを用いた脳イメージングの画質特性と最適化の検討では、正規化平均二乗誤差法を用いて、大脳皮質と白質及び脳室とのコントラストの向上をさせることが示された。複

雑な形態と小さな構造を有する脳領域では、集積が一様でなく、Time-of-Flightと分解能補正を用いた画像再構成アルゴリズムが真の分布の評価を知るうえで重要であることが示された。

2. ヒトにおける ^{18}F -Florbetapir を用いたアミロイドイメージングを実施し、Time-of-Flight および分解能補正機能を用いた画像再構成法の画質への影響を検討した。Time-of-Flight 効果によりアミロイド蓄積陰性症例における大脳皮質と白質のコントラストが明瞭となることが示された。また、分解能補正効果により、画像全体のノイズの改善をもたらすとともに、陰性例において白質の構造がより明瞭に描出されることが確認された。Time-of-Flightと分解能補正は、熟練した核医学医師の視覚的読影結果には影響を及ぼさなかったものの、コントラストと均一性の向上により、脳回の細かな構造および白質と灰白質のコントラストの変化をより確実に捉えることができ、熟練していない読影者でも評価が容易となることが示唆された。

3. 次に、 ^{18}F -Florbetapir を用いたアミロイドイメージングにおける定量的評価法について検討をおこなった。全症例の PET 画像を 3 次元的に標準脳へ合わせこみ、標準脳に対して関心領域を配置した定量値と、症例ごとの CT 画像による関心領域からの定量値を比較した。視覚的評価にて陰性と判定した症例を正常コントロール群とした。小脳皮質を参照領域とした全脳皮質平均 SUVR と正常コントロール群による Z score とともに、標準脳での関

心領域を用いた場合、視覚的評価陽性群と陰性群の間にオーバーラップを認め、適切なカットオフ値を用いて両者を 100% 区別することはできなかった。一方、各症例の CT 画像での関心領域を用いた場合、両群のオーバーラップはなく、両群を 100% 明確に区別できた。標準脳への合わせこみは、全症例で同一の関心領域が使用できる利点を持つが、一部の症例では空間的な歪を生じるため、解剖学的位置との乖離を生じると推測され、定量的評価に影響をあたえることが示された。

4. 各症例の CT 画像を参照した ROI 設定によるアミロイドの定量的評価法について、SUV そのものを用いた大脳皮質平均 SUV と参照領域として(1)小脳全体(皮質+白質)、(2)小脳皮質のみ、(3)半卵円中心の各々3 か所を参照領域とした大脳皮質平均 SUVR と正常コントロール群との Z score について、TOF 機能のみ(+), PSF 機能のみ(+), TOF 機能(+)および PSF 機能(+), TOF 機能(-)および PSF 機能(-)の4種類の画像再構成で評価をおこなった。SUV のみでは陽性群と陰性群の区別は困難であった。大脳皮質平均 SUVR と Z score を用いた評価では、小脳、小脳皮質、半卵円中心、いずれの参照領域を用いた手法でも、画像再構成によらず、陽性例と陰性例を区別することが可能であった。本トレーサの場合は Z score を用いた少数例の検討だが、参照領域として半卵円中心を利用することは、小脳また小脳皮質を用いた方法より安定した評価につながる可能性があること

が示唆された。症例の CT 画像を参照した ROI 設定によるアミロイドの定量的評価法では、全脳皮質平均 SUVR とその Z score は、TOF 機能、PSF 機能など画像再構成法によらず、精度の高いアミロイドイメージングの定量的評価法として有用である可能性が示唆された。

第1章 序論

分子レベルでの形態あるいは動態の可視化を実現できる分子イメージング技術は、近年新規薬剤開発の分野で注目されている。分子イメージングは、PET (positron emission tomography), SPECT (single photon emission computed tomography), MRI (magnetic resonance imaging), 蛍光イメージング[1-6]を用いて、分子挙動の可視化を行う。

PET は、体内の放射性薬剤の位置と量を画像化し、その集積過程を精度よく捉えることができる。PET で用いられる薬剤は、生体構成元素である放射性同位体 (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F など) が多い。そのため、PET 薬剤は、生体内へ受け入れやすい長所を持つ。測定可能な物質質量に着目すると、PET と SPECT は 10^{-9} mol[7], 蛍光イメージングは 10^{-9} mol[8], MRI は 10^{-5} mol[7]との報告がある。X線 CT や超音波ではさらに大きな物質質量が対象となる。つまり、受容体やトランスポートの画像化は、唯一 PET と SPECT だけが実現可能と言える。このことは、投与量が微量であっても比放射能を上げることで、ナノオーダーでの観察を可能にする。多くの診断機器が存在する創薬分野において、PET は分子レベルの可視化、非侵襲性、高い定量性により、その存在意義を明確にしている。

しかし、PET では、さまざまな誤差要因により画質が劣化し、定量性に大きな影響を与える。定量性を維持するために、多くの補正を加えることで、誤差要因を排除している。また、画像再構成の計算アルゴリズムによる画質への影響も

無視することができない。そのため、イメージング用放射性薬剤により集積機序や集積パターンが異なることから、その特性に応じた画像再構成法の最適化が必要となる。最近では、新しい技術として Time-of-Flight や分解能補正機能を組み込んだ画像再構成アルゴリズムの利用が可能となった。これらの機能は、画質の向上に貢献することが知られている。

ここでは、PET 装置の検出原理、画像再構成アルゴリズム、定量性に関わる補正を中心に説明する。

1. PET 装置の原理

1.) 消滅放射線の発生

生体挙動の画像化を目的とした場合、生体内からの放射線が、体内において吸収や散乱の影響を受けないことを前提とする。その後、体外へ放出された放射線は、検出器で効率よく計測されなければならない。核医学分野では、このような透過性の強い放射線を利用し、計測された放射線を数えることで画像化を行う。PET 装置は、陽電子の消滅により発生する光子（消滅放射線）を計測する。陽電子は、陰電子と同じ質量をもち、正電荷を有する荷電粒子である。

β^+ 崩壊では、原子核内に陽電子と陰電子の対を作る。原子核内では、陽子と陰電子が結びつき、中性子を生じる。そして、陽電子とニュートリノは核外へ放出される。すなわち崩壊前後で陽子数が1つ減るため、娘核種は原子番号が

1 つ減少する。また、親核と娘核との質量差が電子 2 個分の静止エネルギー (1.022 MeV) 以上なければ、陽電子を放出することができない。放出された陽電子はエネルギー的に不安定なため、周囲にある陰電子と多重散乱を繰り返し、無秩序に方向を変える。その運動エネルギーが失われることで、陽電子は近傍

にある陰電子と電氣的な束縛状態 (positronium) を形成する。この状態が消滅することで、2 本の消滅放射線が対向方向 [9] に放出される (Fig 1)。この消滅放射線は、 180° 逆方向に放出される

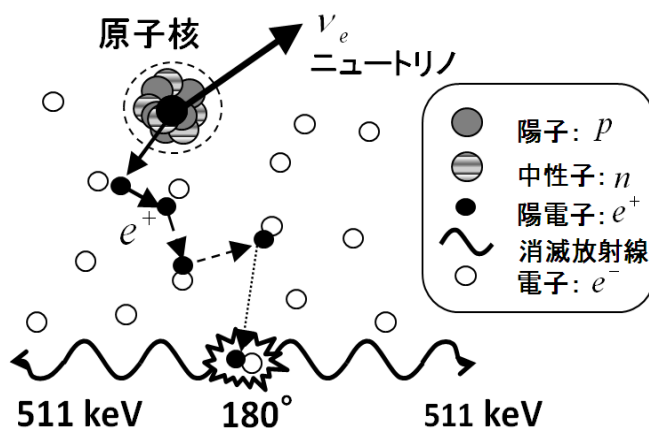


Fig 1 消滅放射線の発生

が、厳密には若干の角度揺動がある。また、陽電子が静止する位置

β^+ 崩壊による陽電子放出には、電子 2 個分の静止エネルギーを必要とする。消滅放射線は対向方向に放出される。

は予測が困難なため、この移動距離 (飛程) の分だけ核種の存在位置との相違が生まれる。位置情報の計測誤差は、放射性核種固有のものである。しかし、低原子番号の放射線核種では、その飛程が 1mm (半値幅) 前後であることから無視できる。PET は、消滅放射線が対向する 2 つの検出器へ同時計測された時に 1 カウントと計測する。その両検出器間を結ぶ直線を同時計数線 (LOR: line of response) と呼ぶ。放射線源の存在確率は、LOR 上へ一様に配置される。2 本の消滅放射線が同時に計測される確率 ϕ は、 $\phi = \phi_0 e^{-\mu(a+b)} = \phi_0 e^{-\mu \cdot D}$

で表すことができる (Fig 2). ここで, D は被験者の体厚, a 及び b は消滅放射線発生点と体表までの距離を表す. 同時計数による検出確率は, 体厚情報を取
得できれば, 消滅放射線の発生位置に関係なく, 算出することができる. このこ
とは, 定量性に優れる PET の強みと言える. 現実的には, 体内物質との吸収や
散乱により, すべての消滅放射線が検出器まで到達できるわけではない. このこ
とは, PET 画像の定量性に大きな影響を与える. これらを回避するために, 画像
再構成の計算過程で, さまざまな補正を行う.

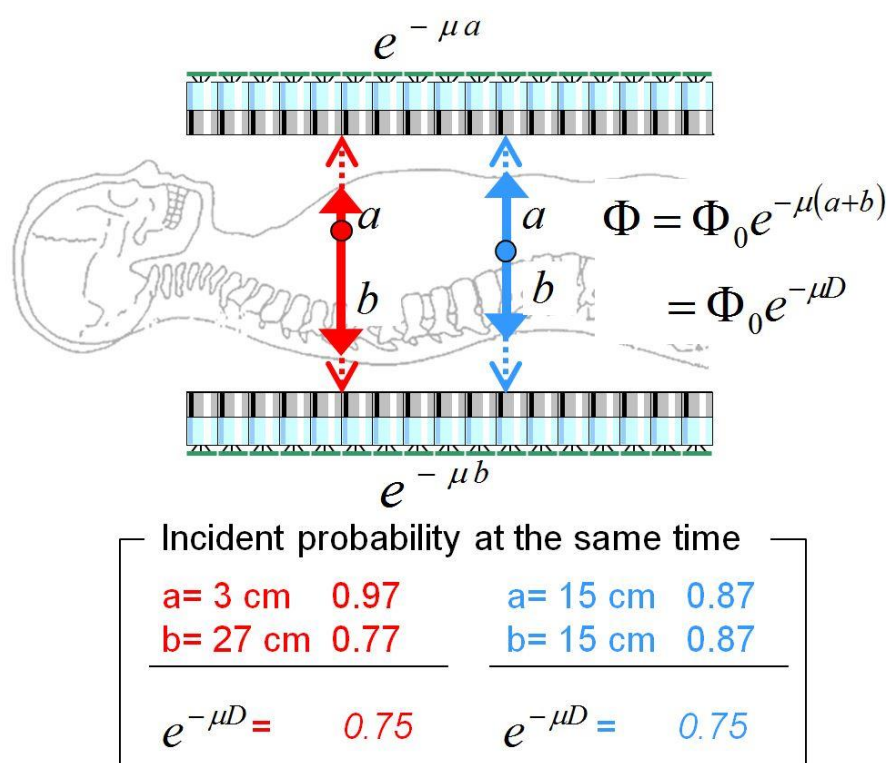


Fig 2 消滅放射線の検出確率

対向する消滅放射線が同時に検出される確率は, 発生位置に無関係で, 体を横切る距離 ($a+b$) にのみ依存する.

2.) 消滅放射線の検出

PET 装置内部は、シンチレータと呼ばれる蛍光物質の単結晶（クリスタル）を円周状に配置し、それらを並べた円筒状の構造を呈する。それぞれの列をリングと呼び、データ収集できる範囲に影響を与える。クリスタルの断面積の増大は、装置の感度上昇につながる。しかし、空間分解能は低下する。空間分解能の向上は、クリスタル断面積を小さくすることで実現できる。しかし、クリスタル間の光学的遮蔽材の占める面積が増加することで、逆に感度は低下する。感度と空間分解能は、トレードオフの関係にあり、両者を向上させることは難しい。

PET 装置は、2 次元 (2D) 収集と 3 次元 (3D) 収集 (Fig 3) によりデータ収集を行う。2D 収集は、対向する検出器以外の消滅放射線を遮蔽する目的で、セプタを利用する。セプタの効果は、余分

な散乱線成分を除去できるメリットがあり、分解能の向上に貢献する。PET におけるスライス面には、ダイレクトプレーンとクロスプレーンがある。ダイレクトプレーンは、セプタを用いることで

同一リング上の LOR から成る。クロスプレーンは、ダイレクトプレーンと隣り合うリング間の LOR から成る (Fig 3)。

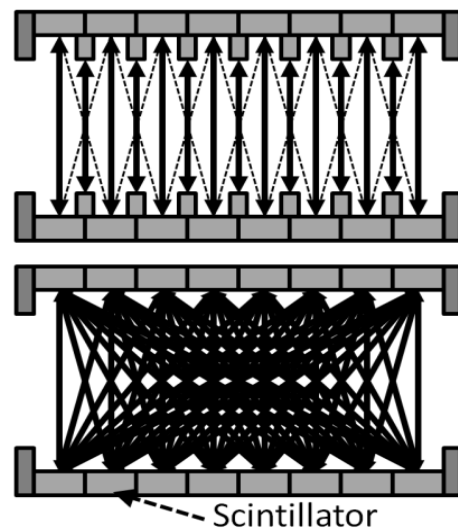


Fig 3 2D 収集(上段)と 3D 収集(下段)

2D 収集では、セプタを用いて対向する検出器間のみの同時計数を計測する。3D 収集では斜め方向の同時計数も計測するため、データ量は密となる。

また、得られるスライス数は、リング数を n とした場合、ダイレクトプレーンは n 、クロスプレーンは $n-1$ で表すことができる。よって、全スライス数は、 $2n-1$ となる。3次元(3D)収集[10]は、隣接する検出器間での LOR も含めて計測を行う(Fig 3)。最近では、セプタを装備していない 3D 収集専用機が主流である。3D 収集は、2D 収集に比べて LOR の数が圧倒的に増加する。そのため、高い感度が得られる一方、後述する偶発同時計数や散乱同時計数が増加する。計測範囲外(撮像視野外)からの消滅放射線もまた、偶発同時計数として定量値を低下させる。

PET で計測する消滅放射線は、 180° 対向に放射され、その方向は 4π 方向に及ぶ。多くの消滅放射線を捉えるために、検出器は円周状に配置される。検出器部分は、クリスタルと光電子増倍管で構成され、ライトガイドを用いて光学的に結合している。クリスタルと光電子増倍管との接合方式には、複数のクリスタルと光電子増倍管をユニット化したブロック式とクリスタル内の発光点からの光をライトガイド越しに、複数の光電子増倍管で計測するアンガー式がある。後者では、光電子増倍管が中心から放射状に配置される。そのため、計測された消滅放射線の LOR が光電子増倍管中心から外れることで、空間分解能が低下する。シンチレータ内では、入射光子の吸収エネルギーに比例した発光が起こる。さらに、光電子増倍管によって可視光から光電子に変換され、約 10^6 倍の電気信号に増大される。出力された電気信号は、A/D(analog to digital)変換

し演算回路に入力する。最近では、量子効率の高い APD (avalanche photodiode) の開発が進められている。この半導体は、その内部に強い電場勾配を持たせることで増幅機能を得ている。クリスタルへ到達する消滅放射線は 0.511 MeV と非常に高いエネルギーを持つ。そのため、クリスタルの素材は、高密度、高実効原子番号が理想である。これは、光子に対する高い阻止能力(検出感度)と大きな発光量、短い発光消失時間を意味する。時代の変遷の中で、さまざまな PET 用無機シンチレータが開発されている (Table 1)。

Scintillator	NaI:Tl	BGO ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$)	LSO ($\text{Lu}_2\text{SiO}_5\text{:Ce}$)	GSO ($\text{Gd}_2\text{SiO}_5\text{:Ce}$)	LYSO ($\text{LSO}+\text{Y}_2\text{SiO}_5\text{:Ce}$)	LuAP:Ce ($\text{LuAlO}_3\text{:Ce}$)	LaBr ₃
Density (g/cm ³)	3.7	7.1	7.4	6.7	7.1	8.3	5.3
Attenuation length (mm)	28.8	10.4	11.5	14.0	12.0	10.4	21.0
Light decay time (nsec)	230	300	< 40	60	< 40	17	35
Energy resolution (%)	7.8	> 13	< 11	< 10	< 10	7 ~ 9	3
Quantity of light : Relative NaI:Tl = 100	100	< 15	75	< 25	90	< 25	150
Time resolution (psec) : 2 crystals in coincidence	N/A	N/A	< 450	N/A	< 450	500	< 400

Table 1 PET 用無機シンチレーター一覧

シンチレータの素材とその特徴を示す。現在は、LSO, GSO, LYSO の利用が主流となる。LuAP:Ce や LaBr₃ は装置への実装を目的に、盛んに研究が進められている。

開発当初の検出器は、クリスタルに NaI:Tl が用いられていたが、消滅放射線に対する発光量は大きいものの、検出感度に欠けていた。また、潮解性により取扱が難しく、後述する BGO ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$) に取って変わった。BGO [11] は、発光量は少なく、発光消失時間もやや長めではあるものの密度が高いため、消滅放射線の検出感度に優れていた。NaI:Tl に比べて高分解能高感度が実現でき、加工のし易さもあって広く普及した。次に、GSO ($\text{Gd}_2\text{SiO}_5\text{:Ce}$) [11] や LSO

($\text{Lu}_2\text{SiO}_5:\text{Ce}$)[11]が開発された。これらは、高密度、高発光量で、発光消滅時間が短い。クリスタル内部で残光のパイルアップのしにくい GSO は、BGO に比べて高発光、短消失時間を有する。しかし、1 対の消滅放射線の到達時間差を測定できる時間分解能の向上は難しい。LSO もまた、非常に優れた性能を持つが、発光量に温度依存性があり、均一なクリスタルの製造が難しい。近年では、後述する Time-of-Flight (TOF) を目的に、LSO, LYSO ($\text{LSO}+\text{Y}_2\text{SiO}_5:\text{Ce}$)[11] が用いられる。

PET 装置では、消滅放射線による同時計数の測定を行う。さらに消滅放射線発生点の正確な位置情報を得るために、TOF 技術が開発された。これは、対向する検出器に到達する消滅放射線の時間差を計測する。装置に固有の同時計数時間窓が存在し、0.4 nsec オーダーの飛行時間差まで測定できるようになった。このことは、消滅放射線の発生位置を、半径にして約 6.5 cm 前後の限局した存在確率範囲まで絞り込むことを意味する。PET 画像は、他の診断装置に比べ、得られる信号量が少なく、また多くの統計雑音を含む。そのため、TOF の技術は、信号雑音比の向上に期待される。

PET では、体内を透過してきた真の同時計数だけを正確に測定できているわけではない。測定データには、消滅放射線の減弱や散乱などさまざまな要因が加わる。また、3 つ以上の消滅放射線が、同一時刻で同時計数となった場合には、計測されない。真の同時計数 (true coincidence) は、装置に固有な時間窓

の中で、消滅放射線が体内の構造物と相互作用を行うことなく、対向する一対の検出器に到達した場合にのみ計測される。しかし、時間窓には、有限の時間間隔が存在するため、この時間窓に入った全ての消滅放射線を計測してしまう。また、偶発同時計数 (random coincidence) や散乱同時計数 (scatter coincidence) が、ノイズ成分として真の同時計数 (true coincidence) に加算され、検出される (Fig 4)。このような同時計数を即発同時計数 (prompt coincidence) と呼ぶ。即発同時計数から偶発同時計数と散乱同時計数を差し引くことで真の同時計数となる。実際には真の同時計数には定量性を損なわせるいくつかの要因が含まれるため、さらにそれらを除去するような補正が必要となる。

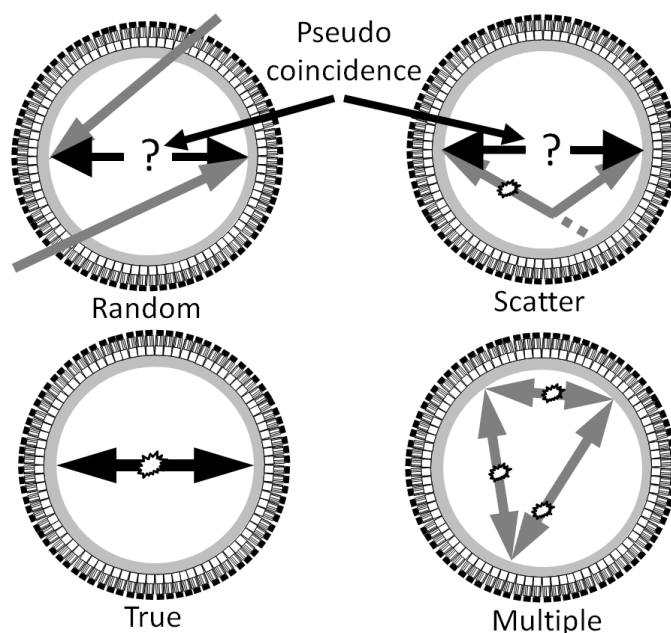


Fig 4 同時計数の概念

Random (偶発同時計数) や Scatter (散乱同時計数) は、間違った位置に LOR (同時計数線) を引いてしまうため、本来あるべき位置へ戻す必要がある。

偶発同時計数 (Fig 4) は、消滅放射線発生点から放射された一対の消滅放射線の片方が、異なる事象で発生した消滅放射線と偶然 2 つの検出器に到達した場合に発生する。別の陽電子消滅点から放射された単一光子が極めて近いタイミングで検出器に到達した場合、装置は誤った LOR 上に陽電子の消滅点があると認識してしまう。

散乱同時計数 (Fig 4) は、検出器に到達する前に、一方の消滅放射線が周囲の電子との相互作用により、進行方向が変化する。その結果、この 2 本の消滅放射線が同じタイミングで検出器に到達することで、誤った位置に LOR を位置付けてしまう。コンプトン散乱による散乱光子は、エネルギーを損失するため、本来あるべきエネルギー 0.511 MeV より低くなる。PET 装置では検出器でのエネルギー窓 (energy window) を、通常 $0.425 \sim 0.650 \text{ MeV}$ に設定する。このようなエネルギー弁別は、散乱成分の除去に有効である。エネルギー窓を 0.511 MeV 近傍に狭く設定することで散乱線除去効果は大きく向上する。しかし、真の同時計数であってもクリスタル内でのエネルギー損失は無視できないため、逆に除去されてしまう可能性がある。結果的には、感度の低下につながる。また、別々の散乱光子がほぼ同一時刻で計測される場合や検出器のエネルギー弁別での下限値設定が低い場合には、真の同時計数として計測され、偶発同時計数の場合と同様の問題が生じる。

真の同時計数は投与放射エネルギーに比例する。偶発同時計数は放射エネルギーの 2

乗に比例して増加するため、撮像時間の短縮を目的に放射エネルギーを上げると、画質の劣化が起こる。散乱同時計数は放射エネルギーに比例する。そのため、真の同時計数に対する散乱同時計数の割合は放射エネルギーに関係なく、ほぼ一定となる。しかし、散乱同時計数は、ノイズ成分として画質に大きな影響を与えるため最小限に抑える必要がある。

3.) 画像再構成

PET装置から得られる投影データは、撮像パラメータや装置性能、較正状態の影響を受ける。また、PET画像は、画像再構成アルゴリズムの計算過程によって、投影データから作製する。画像再構成方法は、解析的方法と統計学的方法に分類することができる。解析的方法では、多くの補正を実行した後の投影データに対して2次元フーリエ変換を行う。実空間から周波数空間に変換(forward projection)することで、ノイズ成分除去を目的にフィルター処理を行う。その後、再度実空間へ戻す(back projection)ことでPET画像を作製している。これをフィルター逆投影(FBP: filtered back projection)法[12]と呼ぶ。一般的に、PETからの投影データは、統計誤差を多く含んでいるため、平滑化処理が必要となる。また、FBP法では、計算時間は非常に短い、高周波数領域(高放射能領域)からのストリークアーチファクトの発生や、低カウント領域での信号雑音比の低下などデメリットを持つ。これらを解決するために、統計的推定論によるMLEM(最尤推定期待値最大: maximum likelihood expectation

maximization) 法 [12-13] やそれらをベースとした OSEM (サブセット化期待値最大: order subsets expectation maximization) 法 [14] が開発された (Fig 5)。

MLEM

$$\lambda_j^{k+1} = \frac{\lambda_j^k}{\sum_{i=1}^n C_{i,j}} \sum_{i=1}^n \frac{y_i}{\sum_{l=1}^m C_{i,l} \lambda_l^k} \cdot c_{ij}$$

OSEM

$$\lambda_j^{k+1} = \frac{\lambda_j^k}{\sum_{i=1}^n C_{i,j}} \sum_{i \in S} \frac{y_i}{\sum_{l=1}^m C_{i,l} \lambda_l^k} \cdot c_{ij}$$

λ_i : 画素 i の値
 i : 検出器
 y_i : 投影データ
 C_{ij} : 検出される確率

Fig 5 逐次近似による画像再構成

OSEM 法では、MLEM での更新の際に投影データに対して部分集合をとることで、収束時間の短縮を図る。

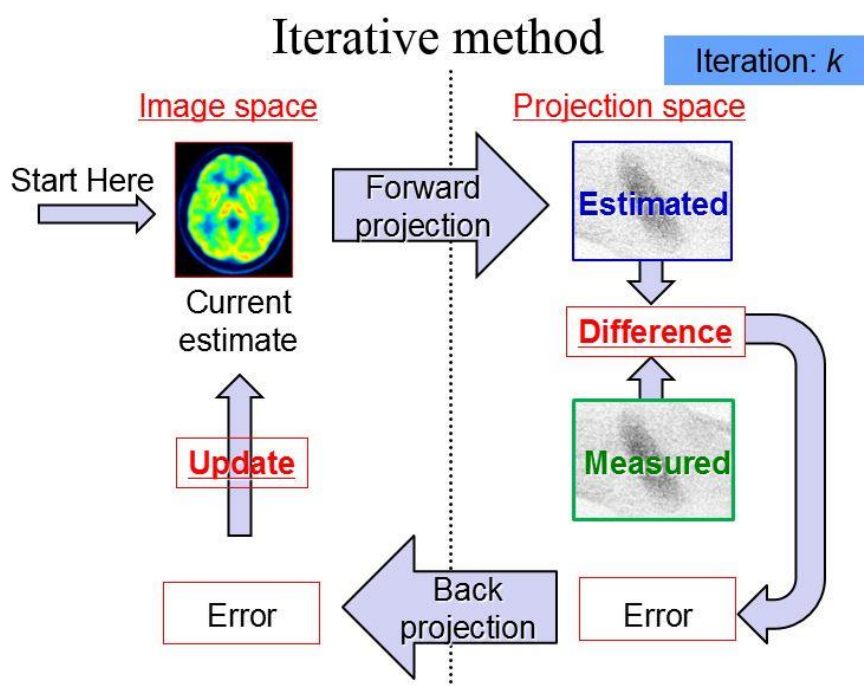


Fig 6 逐次近似によるデータの更新

更新回数は、部分集合の数とループの反復数の積となる。MLEM 法では、サブセットは 1 となる。更新回数の増加は、画質の劣化につながる。

MLEM法では、全投影データから最尤推定により尤度関数を最大化する。解を求めるために期待値最大化法によって、測定画像と比較しながら反復的に推定画像を更新する(Fig 6)。この方法では、反復回数(iteration)が多くなるため、長い計算時間が必要となる。そこで、計算時間短縮を目的に投影方向をいくつかの部分集合(subset)に分け、個々の集合ごとに推定画像を更新していくOSEM法が開発された。この方法では、サブセット数と反復回数の積(更新回数)で画質を制御することができる。短い計算時間(少ない更新回数)で、MLEM法と同等の画質を得ることが可能となる。しかし、これらの方法では、投影データの統計雑音が画質に対して支配的であり、大きな画質の改善には限界がある。また、サブセット数を増加させることで、次第にサブセットバランスが崩れ、推定解への収束性が低下する。OSEM法でのサブセット数を投影数と同一にしたアルゴリズムをRAMLA(row action maximum likelihood algorithm)法と呼ぶ[15]。サブセット数が最大に設定されているため統計雑音が大きくなるが、緩和係数(relaxation parameter)を導入することで、画像への収束性とリミットサイクルと呼ばれる振動解による統計雑音の増大を制御している。この方法では、投影方向ごとに画像が更新されるため緩和係数を小さくする必要がある。そのため、結果的に収束速度の短縮にはつながらない。最近では、ベイズ法による系統推定を用いて、事前確率として目的画像の統計雑音に対する先験情報を尤度関数に加え、事後確率の最大化を行うMAP(事後確率最大化: maximum a

posteriori) 法 [16-17] も利用される。この方法では、先験確率が一定の場合、MLEM 法と同じ解が得られる。統計雑音を抑制する事前確率には、いくつかの平滑化関数が存在する。画像の持つエネルギーをガウス関数と仮定し、画素周囲のメディアン値に対する相対誤差を利用する方法が用いられる。また、事前確率を決めるパラメータとして β 値 (超パラメータ: hyper parameter) によって、確率モデルの分布を決定する。計算には非常に時間がかかるものの、良好な画像が得られる。

従来の画像再構成では、補正を施行した後に画像再構成を実行してきた。消滅放射線の発生は独立事象であり、検出器で計測される計測値は、ポアソン分布に従う統計的な離散的変動値をとる。そのため、画像再構成の計算前に補正処理をした投影データは、ポアソン分布に従わない。結果的には、本来持つべき投影データの統計モデルを崩したデータで画像再構成計算をしていることになる [18]。統計学的アルゴリズムでは、補正処理 (測定モデル) を画像再構成の前ではなく、最尤推定の演算式に組み込みことが可能である。この問題を解決するために、各種補正情報も含めた画像再構成の反復計算課程が行われる。現在では、このようなポアソン分布を維持したまま、画像再構成を行う手法 (ordinary Poisson) が主流となっている (Fig 7)。

$$\lambda_j^{k+1} = \frac{\lambda_j^k}{\sum_{i=1}^n C_{i,j}} \sum_{i=1}^u \frac{A_i (N_i (Y_i - \bar{R}_i) - \bar{S}_i) * PSF}{\sum_{i=1}^m c_{i,l} \lambda_l^k} C_{i,j}$$

[

A_i : Attenuation correction

N_i : Normalization correction

R_i : Random correction

S_i : Scatter correction

PSF : Point spread function

]

Fig 7 Ordinary Poisson を用いた画像再構成

逐次近似法では、更新ごとに、各補正項を導入することで、ポアソン分布による確率密度関数を保持した画像再構成が可能となる。

4.) 定量性の向上のための補正法

生体内からの消滅放射線は、吸収過程によって検出器に到達する信号量が相対的に減少し、偶発や散乱同時計数の影響により統計雑音が増大する。このような雑音成分は、下式のように真の同時計数 T_{ab} に大きな影響を与える。

$$M_{ab} = N_{ab}(A_{ab} \cdot T_{ab} + S_{ab} + R_{ab}) \cdot DT \cdot DC$$

M_{ab} : 計測された同時計数 T_{ab} : 真の同時計数

N_{ab} : 検出器感度 A_{ab} : 光子の吸収

R_{ab} : 偶発同時計数 S_{ab} : 散乱同時計数

DT : 不感時間 DC : 放射能減衰

実際に計測される同時計数 M_{ab} からノイズとなる要因を取り除くために、適切な補正と画像再構成を行うことで、定量性のある真の同時計数 T_{ab} を得ることができる。ここでは、定量性向上を目的にした補正方法を説明する。

i.) Branching fraction correction: 分岐比補正

陽電子放出核種は、 β^+ 崩壊により陽電子を放出する。しかし、電子捕獲 (EC: electron capture) による陽電子を放出しない崩壊も競合して起こる。この競合現象は、核種固有の分岐比 (割合) に従って核崩壊を起こす。また、放射能は、単位時間に崩壊する原子核の数で定義する。そのため、PET に利用されない原子核崩壊は、補正をすることでその影響を最小限にしなければならない。 ^{18}F を例にあげると、 β^+ 崩壊が 97%、EC が 3% の分岐比で起こる。実際に、消滅放射線発生に寄与する核崩壊は、投与放射能の 97% となる。

ii.) Decay correction: 減衰補正

放射性薬剤は核種に固有な半減期に基づき、時間経過とともに放射能が減衰する。そのため、物理的な減衰 (物理的半減期) を補正することで、生物学的な減衰 (生物学的半減期) のみ評価する。静態撮像では、投与時刻もしくは収集開始時刻にさかのぼり計測データに対して減衰補正を行う。時間経過を必要とする動態撮像では、各時相の画像において投与時刻への減衰補正を行う。

iii.) Dead time correction: 不感時間補正

同時に多くの消滅放射線が検出器に到達した場合、クリスタル内での個々の発光消失が間に合わず計測が飽和する。また、電子回路の処理が追いつかないことが原因で、計測できない時間間隔が発生する。結果的には、消滅放射線の数え落としが発生し、実際の計数値より少なく見積もられる。そこで、数え落とし

分を割り戻す形で補正を行う。そのため、不感時間補正は、数え落とし補正とも呼ばれる。この現象は、高放射エネルギーが投与された場合に起こる。放射能と PET 装置で計測される計数率の間には線形性が維持されるはずだが、高放射能になるほど、その線形性は崩れる。そこで、事前にファントムを用いた放射能と計数率の関係を補正データとして取得することで、回避することができる。

iv.) Random correction: 偶発同時計数補正

偶発同時計数は、異なる事象からの消滅放射線の各々1本ずつが偶然同時に計測される現象である。同時計数時間窓で収集した計数値から偶発同時計数を除くために、遅延回路により偶発性の計数を除く方法と偶発同時計数の割合を想定して真の同時計数を算出する方法がある[19]。前者は、遅延同時計数回路によるサブ同時計数時間窓を本来の時間窓からずらした位置に設定する。そして、サブ時間窓の実測データを偶発同時計数とみなし、元データから減算される。また後者は、2つの検出器での同時計数をそれぞれ S_x , S_y とすると偶発同時計数 $R_{x, y}$ は、時間窓の長さ τ と単一光子の計数に比例する(1式)。

$$R_{x, y} = 2\tau \cdot S_x \cdot S_y \quad \dots (1)$$

現在では、遅延同時計数回路による偶発同時計数補正が主流となっている。

v.) Detector normalization: 検出器感度補正

検出器全体では、クリスタルごとに出力のばらつきが存在する。また、クリスタルは視野中心を向いて配列しているため、検出器が見込む消滅放射線とクリス

タルとの間で角度が異なる。この時、角度と検出器の感度にばらつきが発生する[20]。そこで、校正用放射線源を用いて光電子増倍管からの出力を均一に調整する。補正データの処理方法や使用環境（湿度、温度）、電気回路の調整状態によって変化するため、注意が必要である。視野中心に点線源があった場合、画像再構成ではすべての LOR 上で同じ数の消滅放射線が計測されなければならない。LOR は 2 つのクリスタル間を結ぶ線で、PET での計測の基本となる。この 2 つの検出器間で定義された同時計数時間窓に、各々 1 本ずつ消滅放射線を計測した場合に、信号として扱われる。各 LOR の検出感度は、2 つの検出器の感度を乗じたものになる。そこで、各検出器の感度のばらつきは、ある程度の範囲内に調整する必要がある。しかし、検出器ブロックの端では必ず感度が低下する。また、斜めの方向の LOR も検出対象であるが、幾何学的にはクリスタルの実効面積が小さくなることになり感度も低下する。よって、感度のばらつきは無視できなくなる。このことは、画質に大きな悪影響を及ぼす。この検出器感度の補正データは、定期的に取得しておくことが重要となる。

vi.) Scatter correction: 散乱同時計数補正

散乱同時計数は、1 つの事象で発生した消滅放射線の 1 本がコンプトン散乱により、対向する検出器とは異なる検出器で計測される。このように、散乱同時計数は、LOR の位置が変化してしまうことにより発生する。特に 3D 収集では散乱成分が全カウントの約 35%に達するため、定量性向上を目的に多くの補正方

法が開発されている。

被写体に対して放射能のプロファイルカーブを作製し、被写体外部を内挿することで散乱分布を得るテイルフィッティング法[21]がある。この方法は簡便ではあるが、正確な散乱成分を推定できていない。他に、点線源による散乱線の分布関数を重畳積分して求めるコンボリューションサブトラクション法やエネルギー窓を2つもしくは3つ用いることで散乱成分を除外するエネルギー時間窓法が存在する。現在では、シミュレーションベースで行う散乱線補正が主流となっている。発生した消滅放射線は、体内において散乱の95%以上は1回しかコンプトン散乱しないという前提のもと、クライン-仁科(Klein-Nishina)の式より単位立体角当たりのコンプトン微分断面積を用いて、ボクセルごとの散乱分布を推定している。この方法はシングルスキャッターシミュレーション(SSS)法[22]と呼ばれる。この方法では、初期値として体内物質の情報(体輪郭と線減弱係数)と放射性薬剤の体内分布情報が必要となる。この体内分布画像には、散乱線の成分が含まれる可能性もあり、過補正の原因になる場合がある。また、PET画像とX線CT画像との位置ずれは、正確な散乱成分の推定ができないのと同時に、アーチファクトの原因や推定計算の停止を引き起こす。散乱線分布の推定は非常に難しく、現在でも確立した方法は提案されていないのが現状である。

vii.) Attenuation correction: 吸収補正

体内で発生した消滅放射線の一部は、検出器に到達する前に体内物質との

相互作用により吸収される。この影響は、体内の深部で発生した消滅放射線ほど、吸収される確率は大きい。この吸収による影響を補正することを吸収補正と呼ぶ。ここで、1 対の消滅放射線の発生点と体内を横切る距離をそれぞれ a , b とする。すなわち、体厚 D は $a + b$ となる。両検出器に到達する確率 ϕ は、 $\phi = e^{-\mu a} \cdot e^{-\mu b}$ で表現できる。これは $e^{-\mu D}$ と等しいことになる。実際には、体内は均一物質ではないので、線減弱係数 μ は LOR 上の μ の線積分を取る (Beer's law) (Fig 8)。

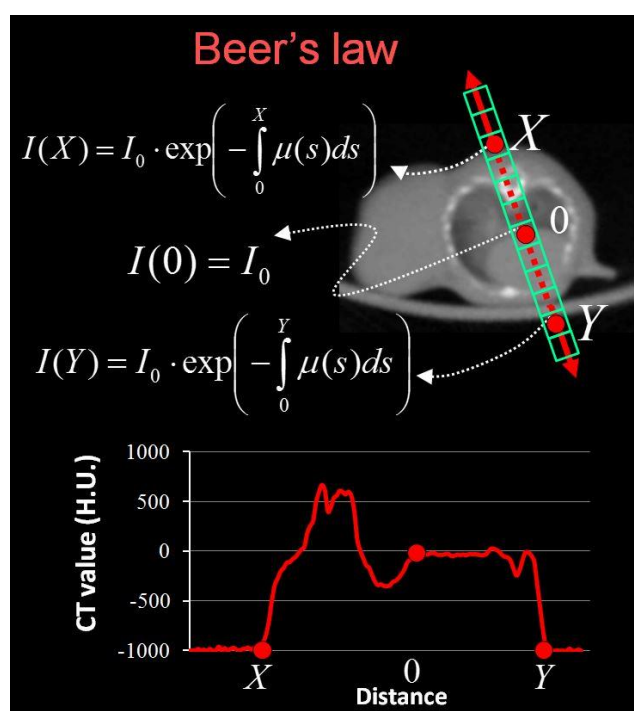


Fig 8 線減弱係数を用いた吸収補正

多方向からの線積分をとることで、体内情報を取得する

よって、体厚と体内の物質情報があれば、同時計数をとることで消滅放射線の発生位置に依存しない正確な吸収補正が可能となる。SPECT装置では同時計数を取らないため、PETのような正確な吸収補正 [23-25] は原理的に難しい。吸収補正法では、 $e^{-\mu D}$ を得るために、

外部線源を用いて被写体周囲を回転させながらデータ収集する外

部線源法と X 線 CT を用いる方法がある。外部線源を用いる場合には、 ^{137}Cs (0.662 MeV) や ^{68}Ge - ^{68}Ga (0.511 MeV) を用いて透過 (transmission) データを

取得する。また、撮像視野に何も無い状態での撮像 (blank scan)を行わないと正確な吸収補正は実現できない。X 線 CT を用いた場合には、使用される X 線エネルギーが 0.1 MeV 前後と低エネルギーなため、消滅放射線のエネルギーとは大きく異なる。そこで、変換式を用いて、ピクセルごとの CT 値から 0.511 MeV の線減弱係数を求めている。

viii.) Arc correction: 円弧補正

同一断面内において、ある一方向の LOR を考える。この場合、視野中心部から辺縁に向けて、LOR 同士の間隔が密になる。クリスタルサイズを Δd 、断面内視野中心からの距離を X_r 、断面視野半径 R とすると LOR の間隔 ΔX_r は、下記 (2) 式で表すことができる。

$$\Delta X_r = \Delta d \cdot \left(1 - \frac{X_r}{R}\right)^{0.5} \quad \dots (2)$$

その結果、視野の周辺部分に線源があった場合、形が歪む。そこで、LOR の間隔を等間隔に並べ替えること (補間) で、断面内の位置に関わらず同じ空間分解能を実現する。

ix.) PET 装置と放射能計測機器との相互校正

クリスタルの発光性能は温度に依存し、光電子増倍管も経時的変化等で出力が変化しやすい。そこで、PET 装置の計測値 (カウント値) をキューリーメータで校正することで、画像のボクセル値を放射能に変換する。これを、相互校正 (cross calibration) と呼び、定期的の実施することで定量性を維持する。

PET 画像のボクセル値（カウント値）は、前述した補正が的確に行われた場合、その放射能との線形関係が成り立つ。画像中のカウント値を放射能に変換するために、相互校正係数（CCF: cross calibration factor）が導入される。CCF を得るために、規定量の放射性核種を含む溶液をファントムに封入する。この時、ファントムの容積と封入した放射能から単位体積当たりの放射能（Bq/mL）がわかる。このファントムを PET 撮像することで、画像より単位ボクセルあたりの同時計数率（cps/mL）が得られる。ここで、CCF は単位体積中の放射能を単位体積中の同時計数率で割ることで算出される。CCF は画像上のカウント値との積をとることで、放射能への変換を可能にする。また、CCF は、SUV（standardized uptake value）の計算には必要不可欠である。SUV は、PET 画像上での組織の放射能濃度を、投与した放射能と被験者体重で除することで算出できる。全身に放射能が均等に分布した場合（SUV=1）を仮定し、腫瘍や組織の放射能濃度が、均等濃度に比べて何倍集積しているかを表す。一般的には、悪性度の高い腫瘍ほど高い SUV を示す傾向にある。

また、装置の QC/QA（品質の保証と管理）では、プールファントムを用いたデータから SUV の確認を行う。SUV= 1 で装置校正がされているため、経時的な変化や装置あるいは画質に対する異常をチェックする際にも用いられる。

5.) Time-of-Flight

Time-of-Flight(TOF)技術は 1960 年代から数々の試みがされてきた。しかし、技術的な問題から臨床用装置の完成を見なかった。しかし、様々な技術改善により、近年ようやく TOF 画像が作製できるに至った。シンチレータ部分に関しては消滅放射線をしっかり捕捉し、発光時間の極めて短いクリスタルが開発された。

また、光電子増倍管や同時計数回路、それに付随するコンピュータの処理能力は、極めてわずかな時間における信号を計測できるように改良が加えられた。画像再構成方法に関しても、TOF データに適したアルゴリズムが考案されている [26]。

消滅放射線の対向する検出器への到達時間は、厳密には同時ではなく、消滅点と検出器の間の距離によって異なる。この時間差を計測できれば、対向する検出器を結ぶ線 (LOR: Line of Response) 上のノイズ (散乱と偶発同時計数) をかき分けて、直ちに消滅放射線の発生点の位置を割り出すことができる。より正確な位置情報を取得することで、大幅にノイズの少ない画像情報が得ることができる。

TOF を搭載していない従来の conventional PET では、消滅放射線発生点の存在確率を LOR 上へ一様に配置していた。しかし、到達時間差による位置情報を加えることで、検出器全体での時間分解能をガウス関数とした。そして、広がりを持たせた確率分布を位置情報として割り振っている (Fig 9)。完全な飛行

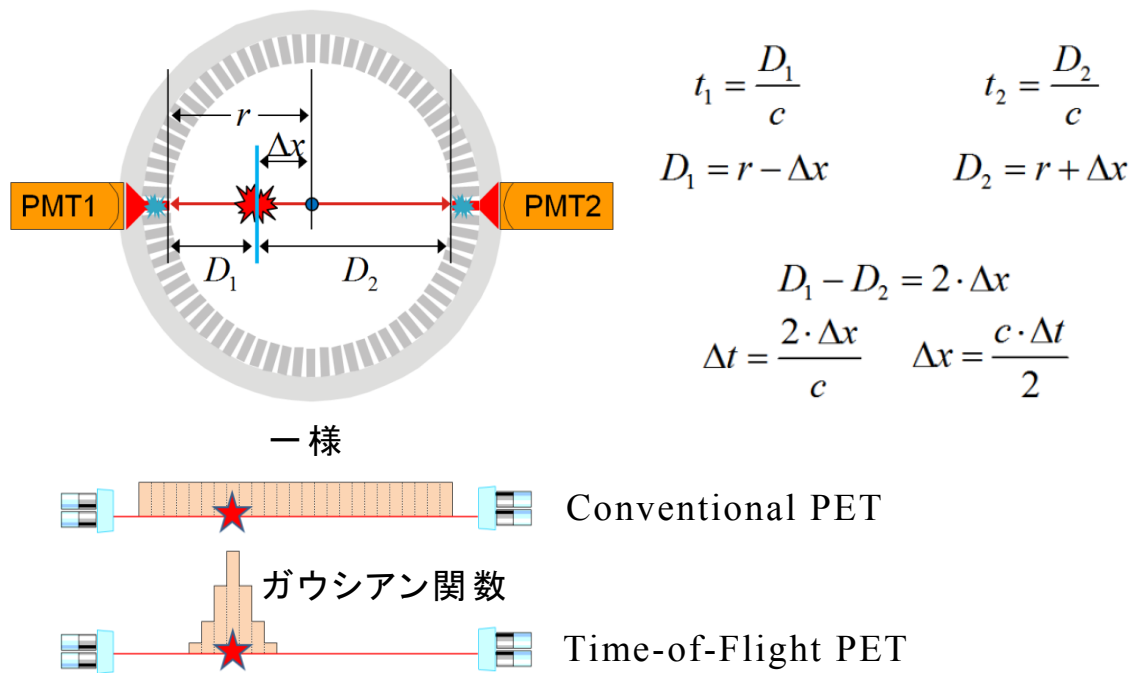


Fig 9 Time-of-Flight の原理

イベント発生点から両検出器までの距離の差は、時間窓 (Δt)、もしくは検出できる範囲 (Δx) で表現される。

時間差の測定が可能となれば、散乱線混入や偶発同時計数による影響はなくなる。そのため、従来のように多くの補正を必要とせず、簡素な画像再構成アルゴリズムで画像を作製できる可能性がある。

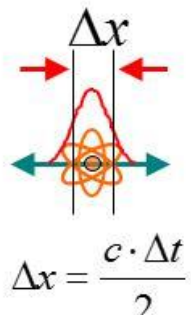
また、Budinger の理論[27]によると、信号雑音比 (SNR: signal-to-noise ratio) は、装置の持つ時間分解能と被写体 (線源) サイズに依存する。同時計数時間窓 500 psec を想定した場合、頭部サイズ (直径 20cm) では 1.6 倍、腹部領域 (直径 35 cm) では 2 倍の SNR 向上が期待できる (Fig 10)。

理想的な PET 装置は、高空間分解能、高感度、高 SNR であることが望ましい。しかし、トレードオフの関係性から、すべてを満足することは理論的に難しい。

$$SNR = k(n_c)^{-1/4}(n_t)^{1/2}$$

k is a factor for reconstruction filter
 n_c is number of resolution cell (voxel)
 n_t is the average number of detected events per resolution cell (voxel)
 D is Subject size (diameter)
 Δx is Time-of-Flight Positioning Accuracy

$(n_c)_{TOF} = \frac{\pi(\Delta x/2)^2}{d^2}$
 $(n_c)_{nTOF} = \frac{\pi(D/2)^2}{d^2}$



$$\Delta x = \frac{c \cdot \Delta t}{2}$$

$$\frac{SNR_{TOF}}{SNR_{nTOF}} = \frac{k \left(\pi \left(\frac{\Delta x}{2d} \right)^2 \right)^{-4} (n_t)^{1/2}}{k \left(\pi \left(\frac{D}{2d} \right)^2 \right)^{-4} (n_t)^{1/2}} = \left(\frac{\Delta x^2}{D^2} \right)^{-1/4} = \sqrt{\frac{D}{\Delta x}} \quad (\text{Sensitivity Gain})$$

Fig 10 Time-of-Flight による SNR への効果 (参考文献 [27]より引用)

TOF により, 信号雑音比は被写体サイズに比例し, TOF の位置精度に反比例する。また, この信号雑音比の変化を, 感度利得 (Sensitivity gain) と呼ぶ。

TOF-PET では, 消滅放射線による信号中のノイズが大幅に減少し, 高 SNR な画像を得ることができる。また, 部分容積効果 [28] のために, 従来はノイズに隠れている小さな集積は, 撮像時間を長くすることで描出していた。TOF の最大の恩恵は, 撮像時間の延長なしに小さい集積領域の画像化ができることである。また, 消滅放射線発生点周囲のみに LOR を限定できるため, 大きい体の患者でも高い画質が得られる。臨床 PET 検査では, 様々な体型や状態の被験者に対して, 一定水準の画質は担保しなければならない。しかし, SNR を向上させることは容易ではない。投与量を増加させれば, ノイズの混入が非線形に増大し,

目的としている真のカウントの取得にはつながらない。TOF 効果は、LOR の加算により限局した位置に固定されるためノイズの影響も少ない。そのため、特に低投与量や薬物動態での投与直後の低カウント領域で、TOF の威力が期待できる。

6.) 空間分解能補正

空間分解能は放射線の計測過程において、2つの点を視覚的に見極められる最小距離で表現される。空間分解能はそのプロファイルの半値幅を測定することで表現される。PETの画像再構成では、空間分解能に影響を与える因子が多く存在する。放射性核種固有の陽電子の飛程 (positron range)、消滅放射線発生時の角度揺動 (non co-linearity)、検出器間距離、クリスタル厚、クリスタルの阻止能、クリスタル内での深さ方向の光子の相互作用深度 (DOI: depth of interaction)、投影数、画像再構成パラメータが挙げられる。陽電子の飛程と消滅放射線の角度揺動は補正することが難しい。また、その他の要因は、検出器の構造によっても大きく異なる。

PETの分解能は、体軸方向と断面内方向に分けられる。消滅放射線がクリスタルに入射したとき、そのエネルギーが光に変換される前に、クリスタル内である程度の距離を進む。これは、クリスタル面に対して垂直に消滅放射線が入射した際には同一のクリスタル内でエネルギーの吸収が行われる。しかし、複数のクリスタルを横切るように消滅放射線が入射した場合、各クリスタルで入射エネ

ルギーの一部が吸収される。クリスタルに対する発光は、検出器サンプリング幅、クリスタル配列、視差などのパラメータによるクリスタルの空間的配置の相違によってボケを発生させる。この場合、複数のクリスタルでの発光は、LORの配置エラーにつながり、ボケとしてPET画像に影響を与える[29-31]。光子が、撮像視野の中心付近から入射する場合には、大きな問題にはならないが、予測されるクリスタル内でのレスポンスの広がりや測定位置が中心から離れることで、ボケは非対称に増大する(Fig 11)。このクリスタルのレスポンス関数(PSF: point spread function)を得るために、各空間座標上の点において、実測が必要不可欠となる。レスポンス関数の計測データは、サイノグラムの要素として全てのクリスタルへモデルとして配置される。最終的には、全投影データに対して、サイノグラムの列方向と体軸方向に、モデルとの重畳積分を行う。

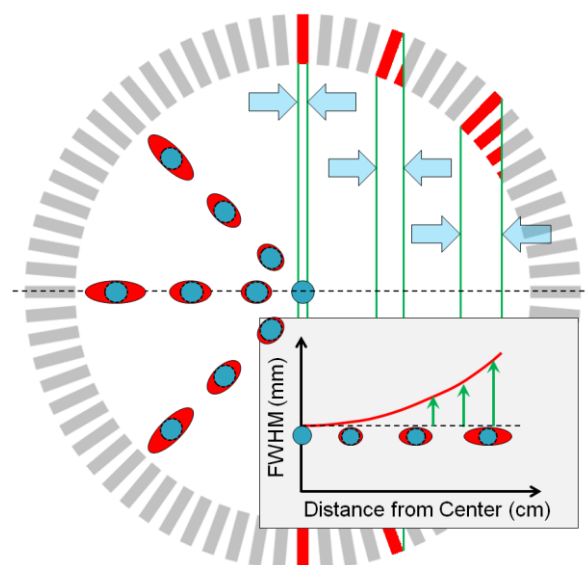


Fig 11 空間分解能の変化
視野周辺部でのボケを赤色で示す。理論上、
視野周辺ほど分解能補正による効果が期待できる。

PET検出器配列は、円筒形が最も適した形状であり、この幾何学的な要因を変更することはできない。そこで、数段クリスタルを重ねることで発光位置の実測を行う技術(DOI: depth of interaction)が開発された[32-33]。DOI技術は空間分解能に対して大きなメリットがあるものの、PET装置の製造コストが高額となり、研究用装置としての利用に留まっている(Fig 12)。

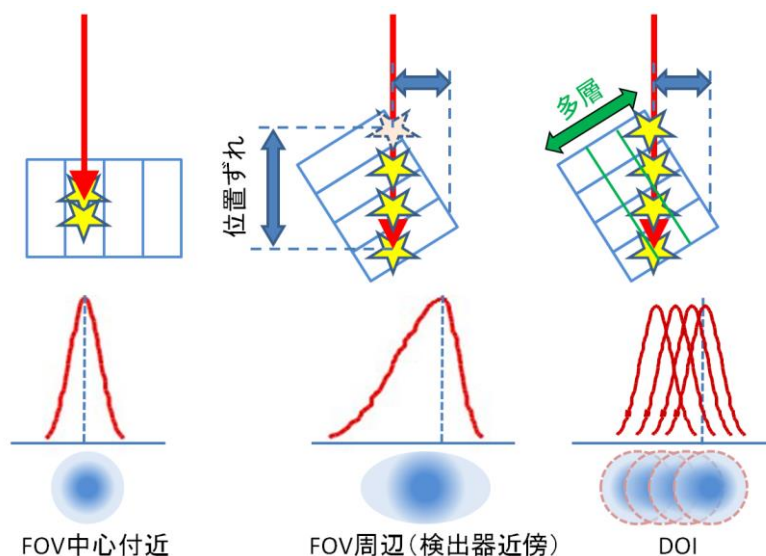


Fig 12 Depth of Interest の概念

斜めに入射する消滅放射線の位置精度が劣化することを防止するために、多層構造のクリスタルを採用する。クリスタル内での深さ方向の位置情報を取得する。

2. PET を用いたアミロイドイメージング

2010 年現在、全世界で 3650 万人が認知症と言われ、厚労省推計によると国内でも 208 万人、そして 20 年ごとにほぼ倍に増加すると試算されている。特に、高齢化が進むに日本においては、認知症への対策として、予防と治療法の開

発が急務となっている。認知症の中でもアルツハイマー型認知症(AD)が大半を占める。ADの特徴は、進行性の記憶喪失を有し、高齢化に伴う脳萎縮や遺伝的要因によって引き起こされる。また、神経病理学的特徴は、神経細胞外のアミロイド β 蛋白を構成成分とする老人斑と神経細胞内で過剰に蓄積するリン酸化タウ蛋白による神経原線維変化である。発症のメカニズムはいくつかの仮説が存在するものの、病因と病態の完全な解明まで至っていない。進行したAD脳と健常脳を比較すると、大脳皮質の前頭葉及び側頭葉の萎縮が確認されている。現在有望と考えられているものにA β 仮説[34-35]がある。これは、細胞外にA β が沈着し、細胞内にタウの蓄積が起こる。それから神経細胞脱落や神経原線維変化が生じ、認知機能障害の発生が、アルツハイマー病の発症となる。A β は、アミロイド前駆体蛋白(APP: amyloid precursor protein)が β セクレターゼと γ プロテアーゼに切断されることで生成される。しかし、病理学的には、発症の大分前よりA β の蓄積がすでに始まっている。そのため、症状の顕在化する以前の初期の軽度認知症障害(MCI)や軽度ADに対して、脳内アミロイド蓄積を可視化する技術として、PETの画像化技法が利用されている[36]。

初期のアミロイド製剤には、 ^{11}C -PiB(Pittsburgh compound-B)や ^{18}F -FDDNPが挙げられる。前者は、アミロイドプラーク蓄積の描出に優れ、前頭葉や頭頂葉を含めた大脳皮質領域で顕著な集積を認める。また、日本国内における臨床研究として、全国規模で行われているADNI(Alzheimer's disease

neuroimaging initiative) では、アミロイドイメージングの主力となっている。¹⁸F-FDDNP は、アミロイドプラークと神経原線維変化の両方に結合する性質を有する。また、最近では ¹⁸F-Florbetapir[37-38]、¹⁸F-Florbetaben[39-40]、¹⁸F-Flutemetamol[41]が臨床現場において使われようとしている。今後も診断薬や治療薬の開発は進められ、それらの評価は PET で行われることに間違いない。PET は、非侵襲的な検査が可能で、かつ分子レベルの物理量を対象とする高感度特性を有する。しかし、空間分解能が乏しい。分子レベルでの挙動をモニタリングすることは可能であるが、観察対象のサイズが小さければ、その分定量性も過小評価される。脳においては、解剖学的に複雑な構造を呈しており、用いられるイメージング薬剤の集積機序によって画質も異なるため、視覚読影や解析を難しくしている。新しい技術である TOF や PSF 補正機能は、画質に及ぼす影響も特徴的である。これらの技術がアミロイドイメージングにおいて、各脳領域への集積パターンや解析方法へどのような影響を与えるのか検討されていない。これらを説明することは、画質の最適化処理や定性あるいは定量評価による診断能の向上に貢献する。¹⁸F-Florbetapir は、その半減期の長さからデリバリーすることも可能である。そのため、病院の規模に限らず一般的な検査としてアミロイドイメージングが行われるかもしれない。PET 装置は、装置性能や補正法、画像再構成アルゴリズムなど、機種により異なる。そのため、今後は機種間での画質の標準化も重要となることが予想される。

第2章 PET 装置の性能評価

PET 装置は機種により、設計デザインも多種にわたる。PET 検出器では、クリスタルの材質が同一であっても、その形状によって装置性能が大きく変化する。画質に関しては、ハードウェアや画像再構成アルゴリズム、各種補正法等の影響を受ける。そのため、画質と定量性を維持するために、定期的な精度管理が必要となる。特に、PET 装置は他のモダリティに比べて日動変化が大きく、装置に対する較正項目も多い。また、精度管理に加えて、装置性能は、臨床検査の撮像の参考として用いられる。近年、治験や臨床研究では、その重要性も高まり、精度管理の記録や装置性能項目、画質の最適化等が実施される。PET 装置の性能評価法は、一般的に NEMA (National Electrical Manufacturers Association) 規格 (アメリカ電機工業会) [42] が用いられる。この規格では、ファントムの準備から撮像までの手順化、評価項目とその解析方法が確立している。また、評価で用いるファントムの形状も規格化されている。しかし、NEMA 規格の実施は、高度な技術と知識が要求されるため、全項目を各施設で日常的に行うことは困難を要する。得られたデータは、装置の状態やその時点での較正状態、室内環境などにより変化する。また、同一機種であっても同じような結果にはならず、装置固有の性能を有する。そのため、NEMA の試験結果は、その時点での装置性能にすぎない。NEMA に基づいた文献値も報告されているが、当院の PET 装置の性能とは乖離することが予想される。この規格の利用は、装

置性能の限界や経時変化の有無，画質評価を可能にする．装置性能の評価は，撮像条件や PET 画像の画質最適化には必要不可欠な情報となる．

1. 目的

NEMA NU-2007 規格基準による規格化された PET 装置の性能評価法を用いて，撮像条件や画質改善の指標となるシステム感度，雑音等価計数率，散乱フラクション，計数率特性を評価する．また，画像再構成アルゴリズムと更新回数に着目したコントラストリカバリー係数，バックグラウンド変動性，残存ノイズ，ラングエラー，リカバリー係数による画質特性を明らかにする．

2. 方法

PET 装置は GE 社製 Discovery690 Elite (D690)を用いて，下記項目の性能評価を行った．

a.) システム感度

PET 装置のシステム感度は，放射エネルギーに対する真の同時計数率で表現される．線源は，70cm のプラスチック製ラインチューブに封入され，その支持体として，その周囲を有効な材料で取り囲む．囲む材料は消滅放射線を減弱させることから，感度測定では減弱の影響を受けない方法で測定する．そこで，厚みの異なる既知の吸収体を支持体を使用し，減弱のないデータを減弱ありのデータから

外挿して取得する。この測定では、可能限り低線量率で測定を行う。これは、データ収集中の線量率変化の影響を最小限に抑えるためである。線源として、プラスチック製ラインチューブに ^{18}F 5MBq を封入した。厚みの異なる 5 つの吸収体（アルミニウム管）は、吸収体なしでのデータへ外挿するために用いた。また、次式にて放射性同位元素の減衰に対する計数率を補正した。

$$R_{\text{Corr}, i, j} = R_{i, j} \cdot 2^{(T_i - T_{\text{Cal}})/T_{1/2}}$$

各スライスから、 $R_{\text{Corr}, i, j}$ を加算することで、 $R_{\text{Corr}, i}$ を作製し、次式の回帰式が用いられる。

$$R_{\text{Corr}, i} = R_{\text{Corr}, 0} \cdot \exp(-\mu_M \cdot 2 \cdot X_i)$$

ここで、 $R_{\text{Corr}, i}$ と μ_M （吸収体の線減弱係数）は、未知数で、 X_i は、吸収体の厚みを表す。 $R_{\text{Corr}, 0}$ を求め、下記の式よりシステムの感度を算出する。

$$\text{Sensitivity}_{\text{Tot}} = \frac{R_{\text{Corr}, 0}}{\text{Activity}}$$

b.) 雑音等価計数率，散乱フラクション，計数率特性

放射能分布の定量測定をするために、PET 装置では不感時間による計数損失や偶発同時計数を補正する。これら補正方法の精度は、臨床での撮像条件において高い投与量（高計数率）を想定した場合、計測されたカウント値に影響を与える。まず初めに、広い放射能レンジで計数損失と偶発同時計数測定を実施する。散乱フラクション（SF: scatter fraction）は、PET 装置の散乱線に対する

感度，すなわち全ての同時計数に対する消滅放射線の散乱に起因する同時計数の割合を算出する．散乱フラクシオン測定では，不感時間による計数損失と偶発同時計数が無視できる低放射能領域において，時相ごとに性能評価が行われた．ここでは，高計数率での即発同時計数率，真の同時計数率，偶発同時計数率，散乱同時計数率，雑音等価計数率 (NECR: noise equivalent count rate) の評価を行う．

70cm のプラスチック製ラインチューブに ^{18}F 1.2GBq を封入し，Fig 13 のポリエチレン製円柱ファントムの断面中心より 4.5cm 下へ配置した．NEMA 規格では，真の計数損失が，1.0%以下かつ偶発同時計数率が真の同時計数率の 1.0%

未満になる時刻まで収集を行う．また，各

計数率の計測は，PET 画像ではなく，サイ

ノグラム上のプロファイルカーブで行われ

る．プロファイルカーブの最大値を示す位

置より $\pm 20\text{mm}$ の範囲で散乱線による計

数率を推定する．各時相 j' のスライス番

号 i に対する偶発 ($C_{r, i, j}$) 及び散乱 ($C_{s, i, j}$) 同時計数の和 $C_{r+s, i, j}$ と，総計

数 ($C_{\text{TOT}, i, j}$) より，次式で，散乱フラクシオンを算出する．

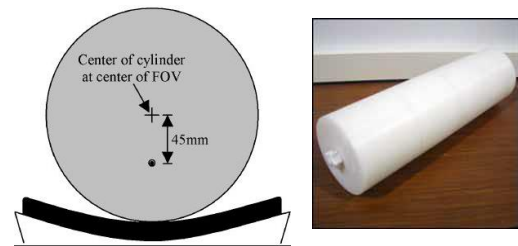


Fig 13 ファントムの構造

ライン線源は，円柱ファントムの中心より 4.5 cm 下側に挿入される．

(参考文献[42]より引用)

$$SF_i = \frac{\sum_{j'} C_{r+s, i, j'} - \sum_{j'} C_{r, i, j}}{\sum_{j'} C_{\text{TOT}, i, j'} - \sum_{j'} C_{r, i, j}}$$

また、時相 j のスライス i における、真の同時計数率 $R_{t, i, j}$ 、偶発同時計数率 $R_{r, i, j}$ 、散乱同時計数率 $R_{s, i, j}$ 及び全計数率 $R_{TOT, i, j}$ は、次式で求めることができる。

$$R_{TOT, i, j} = \frac{C_{TOT, i, j}}{T_{acq, j}}$$

$$R_{t, i, j} = \frac{(C_{TOT, i, j} - C_{r+s, i, j})}{T_{acq, j}}$$

$$R_{r, i, j} = R_{TOT, i, j} - \left(\frac{R_{t, i, j}}{1 - SF_i} \right)$$

$$R_{s, i, j} = \left(\frac{SF_i}{1 - SF_i} \right) \cdot R_{t, i, j}$$

偶発同時計数を直接減算しないアルゴリズムを用いる PET 装置では、システムの NECR を、次式で算出する。

$$R_{NEC, i, j} = \frac{R_{t, i, j}^2}{R_{TOT, i, j}}$$

c.) 画質：散乱補正と吸収補正の精度

PET 装置では、計測データをそのまま画像再構成しても、高画質、高定量性な PET 画像を得ることはできない。そのため、様々な補正項を計算過程に加える。また、画像再構成アルゴリズムのパラメータが画質に影響を与えることから、その最適化は重要である。NEMA 規格では、散乱補正及び吸収補正の妥当性を検討する。また、分解能補正搭載型 Time-of-Flight (TOF) PET の画像を解析することで、装置性能の評価を行う。

この規格では、人体を想定した体幹部ファントム(NEMA2007 NU-2 IEC ファントム)を用いて行う。ファントムは、異なる径の球体が 6 個と肺を想定した円柱状の Lung insert で構成する(Fig 14)。

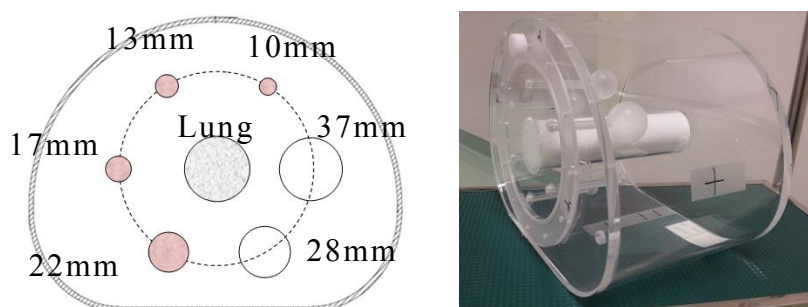


Fig 14 体幹部ファントム(NEMA IEC ファントム)の形状

NEMA 規格で指定されるファントムは、径の異なる 6 つの球とファントム中心に設置される肺を想定した円柱部分(Lung)の 7 つのパーツで構成される。

バックグラウンド(5.3 kBq/mL)に対して 4 倍の放射能濃度(21.2 kBq/mL)の ^{18}F を $\phi 10\text{mm}$, $\phi 13\text{mm}$, $\phi 17\text{mm}$, $\phi 22\text{mm}$ の球に封入し、蒸留水を $\phi 28\text{mm}$ と $\phi 37\text{mm}$ の球へ封入した。ファントム全体では、撮像開始時に 52 MBq になるように調整した。視野外からの散乱体は、70cm のライン線源に 120 MBq の ^{18}F を封入し調整した。撮像では、CT を用いた吸収補正と散乱線補正を行った。PET の撮像時間は、6 分 33 秒で行った。画像再構成パラメータは、臨床での撮像条件を用いて評価を行った。CT 撮影は、管電圧 120kV, 管電流 400mA, X 線管球のローテーションタイム 0.8sec, ピッチ 0.5625 で実施した。PET 画像は、撮像視野 40cm, マトリックスサイズ 256×256 でデータ収集が行われた。

本実験では、TOF と分解能(PSF)補正の効果を検証するために、これらを図

像再構成アルゴリズムに組み込んだ。画像再構成パラメータの項目である更新回数を変化させて、PET 画像を作製した。

評価項目は、ホット球のコントラストリカバリー係数 (CRC: contrast recovery coefficient) ($Q_{H, j}$)、コールド球のコントラストリカバリー係数 ($Q_{C, j}$)、バックグラウンド変動性 (N_j)、ラングエラー ($\Delta C_{lung, i}$)、スライス間の残存ノイズ、及びリカバリー係数 (RC: recovery coefficient) とした。

$$Q_{H, j} = \frac{\frac{C_{H, j}}{B_{B, j}} - 1}{\frac{a_H}{a_B} - 1} \quad Q_{C, j} = \left(1 - \frac{C_{C, j}}{C_{B, j}} \right)$$

$$N_j = \frac{SD_j}{C_{B, j}} \quad SD_j = \left(\sum_{k=1}^K \frac{(C_{B, j, k} - C_{B, j})^2}{K-1} \right)^{1/2}$$

$$\Delta C_{lung, i} = \frac{C_{lung, i}}{C_{B, i}}$$

コントラストリカバリー係数、バックグラウンド変動性及びラングエラーは、上式より求めた。 $C_{H, j}$ は球 j における関心領域 (ROI) 内の平均カウント、 $C_{B, j}$ は球 j におけるバックグラウンド ROI の平均カウント、 a_H はホット球内の放射能濃度、そして a_B はバックグラウンドの放射能濃度を表す。 $C_{C, j}$ は球 j における ROI 内の平均カウント、 $C_{B, j}$ は球 j におけるバックグラウンド ROI の平均カウント、そして N_j は、バックグラウンド変動性を表す。吸収補正と散乱補正の精度を解析するために、 $\Delta C_{lung, i}$ は、相対誤差を算出する。PET 画像におけるスライス間の残存誤差は、1 シリーズ 47 のスライス画像が存在するため、各スライスに ROI を作製した。そして、各スライスの平均カウントプロファイルを算出した。RC の評

価では、ホット球において各球径の最大カウント値を球径 22mm 球の最大カウント値で正規化した。

3. 結果

a.) システム感度

システム感度の測定結果を、Fig 16 に示す。この測定では、放射線源の周囲に厚さの異なる吸収体を用いた。外挿法により、吸収体のない状態の感度を算出した。Sensitivity fit のグラフより、吸収体厚と計数率の間に直線性が確認できた。感度の結果は、線源視野中心で 6.611cps/kBq、視野中心より 10cm 外側の位置では、6.899cps/kBq であった。

b.) 散乱フラクションと計数率特性

散乱フラクションの結果は、Fig 17 に示す。この測定では、12 時間のダイナミック収集を行い、偶発同時計数の影響を最小限にした。散乱フラクションは 37.12 %、雑音等価計数率は 127.5 keps (@31.1kBq/cc) であった。計数率特性では、1.05 GBq (@5cc) までの放射エネルギーに対して、放射能と計数率の直線性を認めた。しかし、撮像開始時の数フレームで、3%弱の数え落としを確認した。

c.) 画質：散乱補正と吸収補正の精度

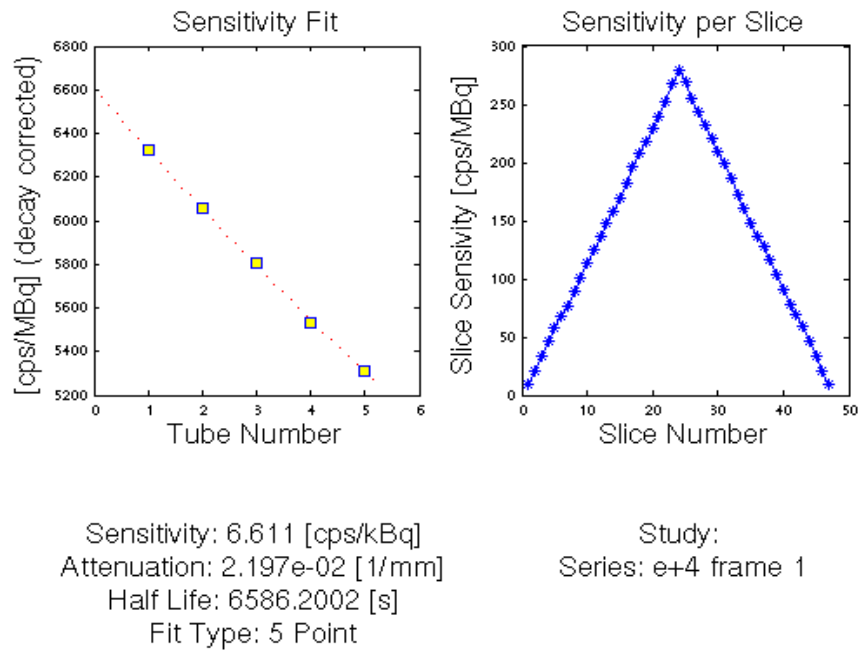
PET 画像の画質は、NEMA 規格による評価方法と、さらに TOF と PSF 補正を考慮した画像再構成アルゴリズムで評価した。コントラストリカバリー係数の結

果を Fig 18 に示す. 画像再構成アルゴリズムは, OSEM モデル(HD)をベースに, OSEM+PSF 補正モデル(HDS), OSEM+TOF モデル(FX), OSEM+TOF+PSF 補正モデル(FXS)の 4 種類を使用した. この 4 つの画像再構成アルゴリズムを用いて, 画像再構成時の更新回数とコントラストリカバリー係数の関係をグラフ化した. 従来法である HD に比べて, 球径の増大は TOF 効果によりコントラストリカバリー係数の上昇を認めた. 特に, 球径 28mm と 37mm において, 更新回数 50~100 でのコントラストリカバリー係数が 10~20% 上昇した. 球径 10mm のコントラストリカバリー係数において, FX は他の画像再構成アルゴリズムと比べて, 更新回数 50 以上で上昇した. 各球径に対するバックグラウンド変動性 (N_j) を Fig 19 に示す. PSF 補正の効果により, バックグラウンド変動性の変化を認めた. non PSF 補正画像のバックグラウンド変動性は低値を示すが, 球径が増大することで, 画像再構成アルゴリズムの差異は減少する. 球径 13mm の FX 画像のみが, 更新回数 70 付近よりバックグラウンド変動性が 0.06 でほぼ一定値となった. ラングエラー ($\Delta C_{lung,i}$) の結果を Fig 20 に示す. ここでは, 吸収補正と散乱補正の精度を確認するために, 残存ノイズの評価を行った. 更新回数が増加することで, 残存ノイズは指数関数的に減少する. non TOF 画像に比べて TOF 画像では, 約 10% の変動性の改善を認めた. 残存ノイズは, PSF 補正による差異は, 見られなかった. また, スライス間に対する残存ノイズ変化 (Fig 21) は, 撮像時の散乱体の影響で, 大きなスライス数で誤差が大きかった. すべての更新回

数において、TOF を利用した画像再構成アルゴリズムの方が、残存ノイズも減少することがわかった。また、更新回数が多くなるほど、残存ノイズが減少する傾向にあった。リカバリー係数は、球径 10～22mm のデータを用いて、更新回数をパラメータとした評価を行った (Fig 22)。TOF と PSF 補正の効果は、更新回数が上昇することで、PET 画像のピクセル値の回復を認めた。画像再構成において、HD と HDS の比較は、大きい球径での RC の差異も小さい。しかし、球径 10mm では更新回数が大きくなることで、リカバリー係数も上昇する。FX と FXS の比較では、HD 及び HDS と同一の傾向にある。小さな球径では、更新回数の増加とともにリカバリー係数の回復も大きい。

Fig 16 システム感度

◆ 撮像視野中心での感度



◆ 撮像視野中心より 10cm での感度

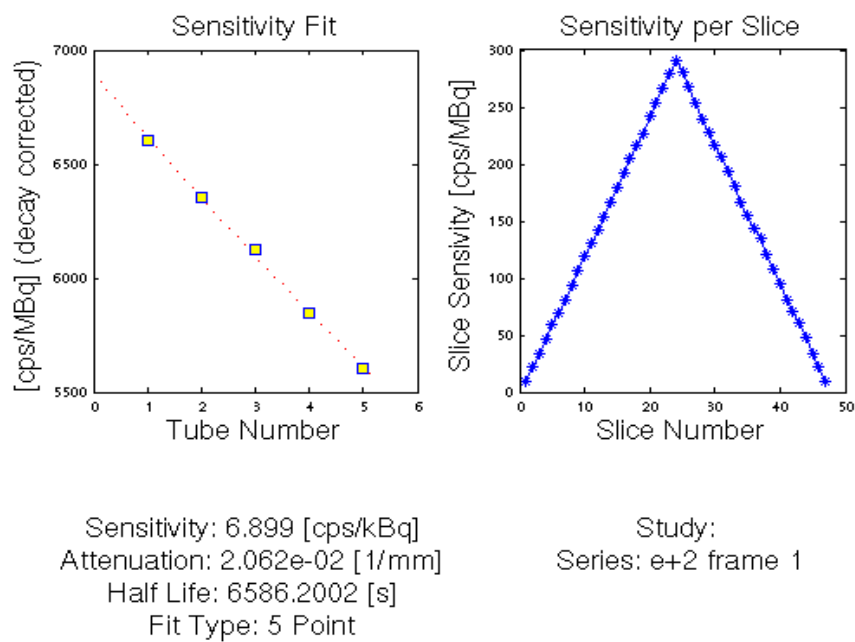


Fig 17 雑音等価計数率, 散乱フラクション, 計数率特性

雑音等価計数率 : 127.5 keps @31.1kBq/cc

散乱フラクション : 37.12%

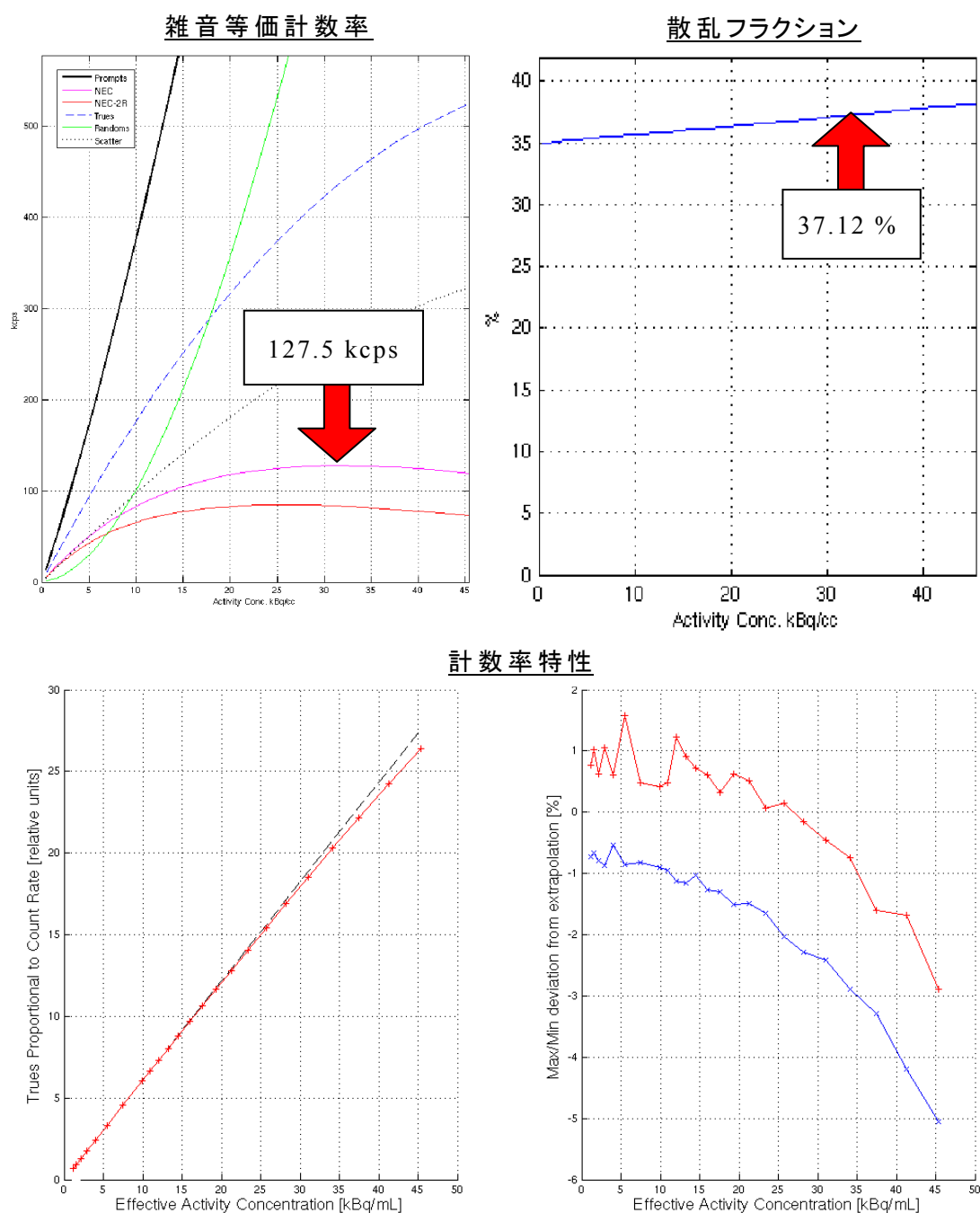


Image Dimensions: 128128
Number of Frames: 24
Number of Slices: 43
Tracer Half Life: 6.586200e+03 [s]

Activity, NECpeak: 127.50 [kBq/mL]
Max Absolute Error Below NECpeak: 5.06 [%]
Activity, First Frame Start: 1045.93 [MBq]
Deadtime Factors, Last Three Frames: 1.028 1.022 1.018

Fig 18 コントラストリカバリー係数 ($Q_{H,j}$)

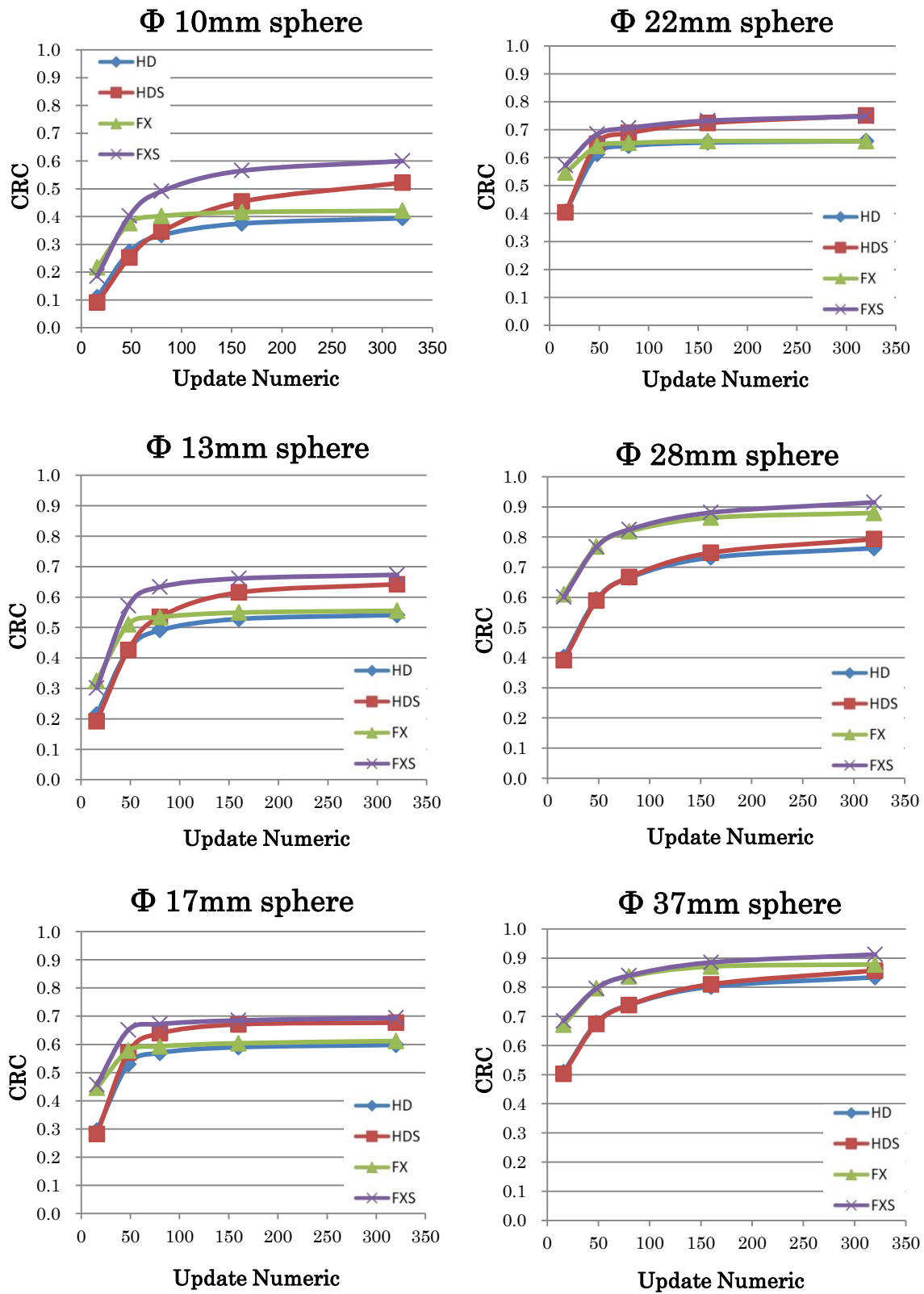


Fig 19 バックグラウンド変動性 (N_j)

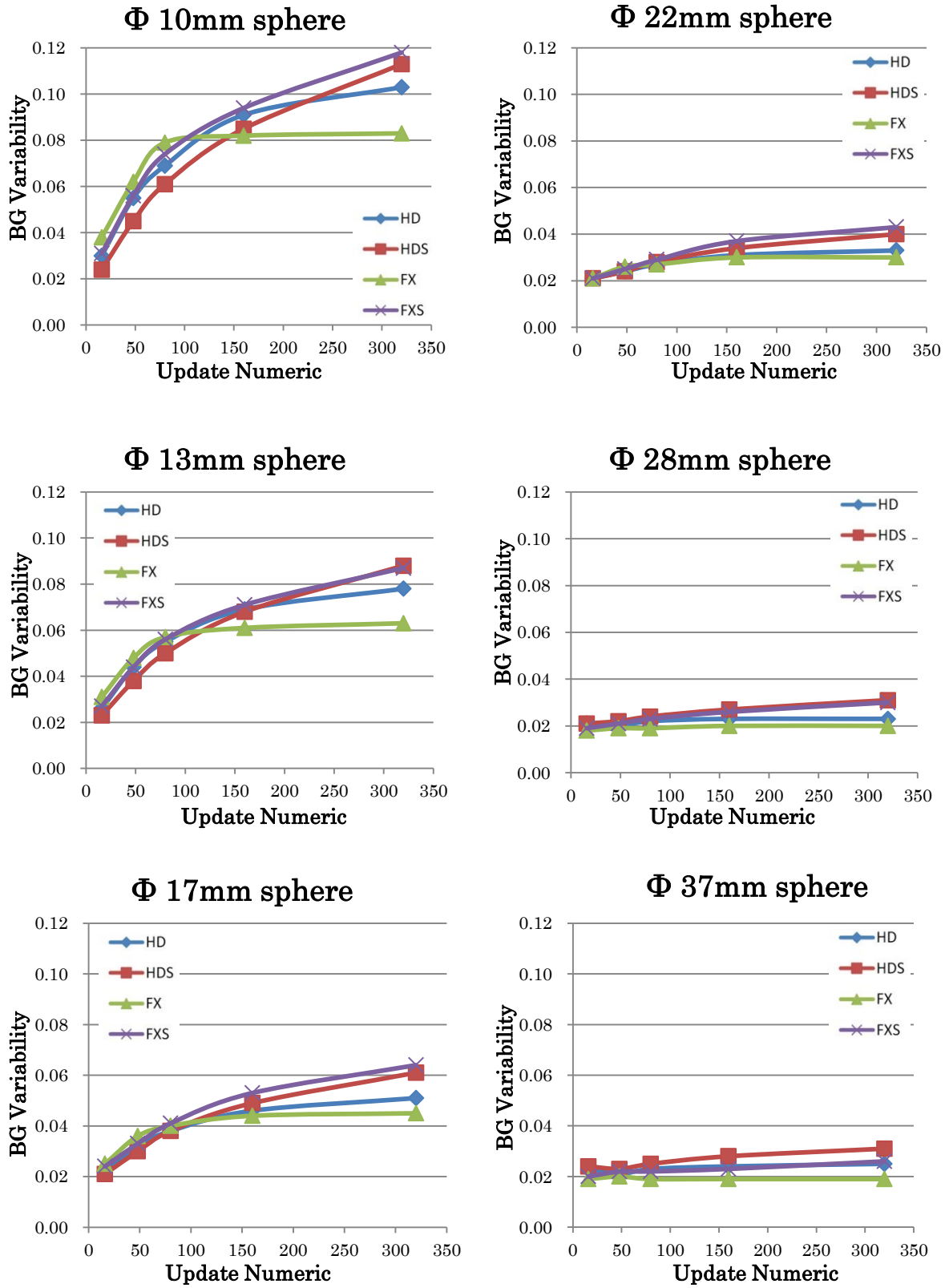


Fig 20 ラングエラー ($\Delta C_{lung,i}$)

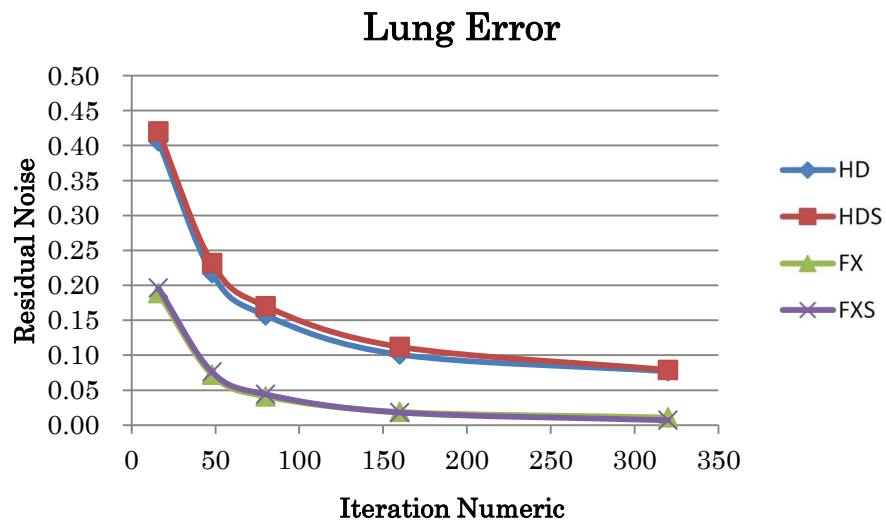
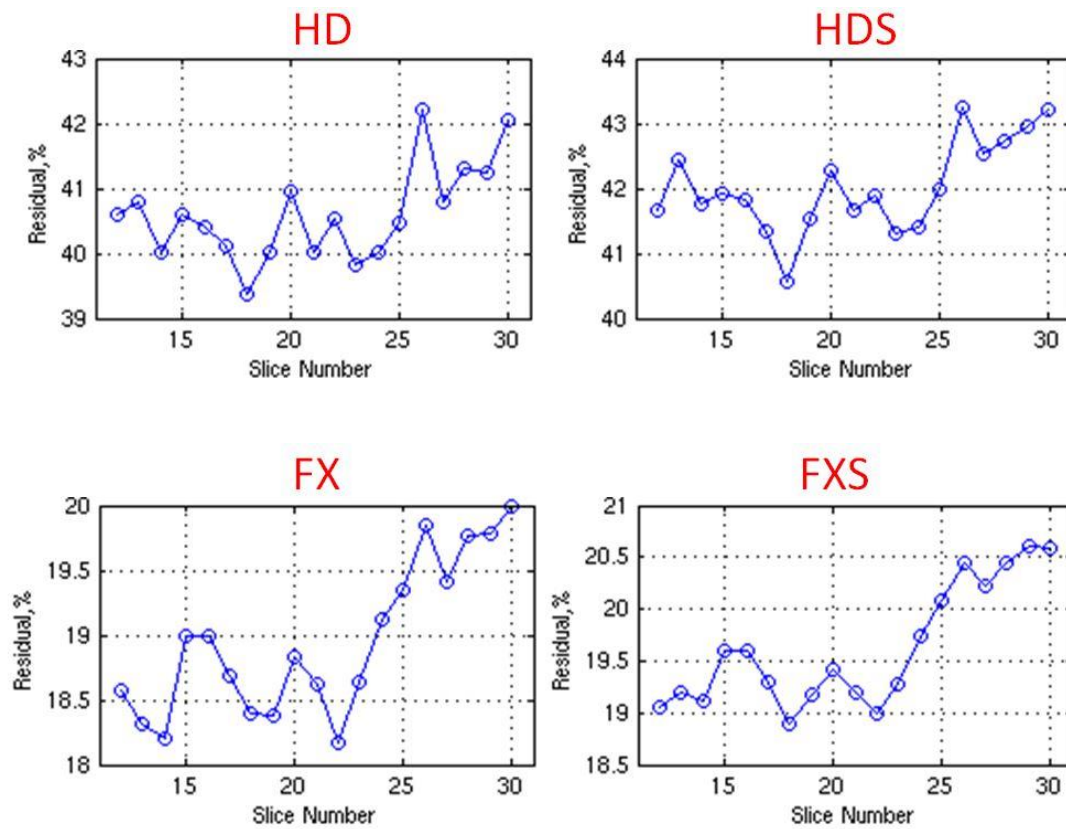
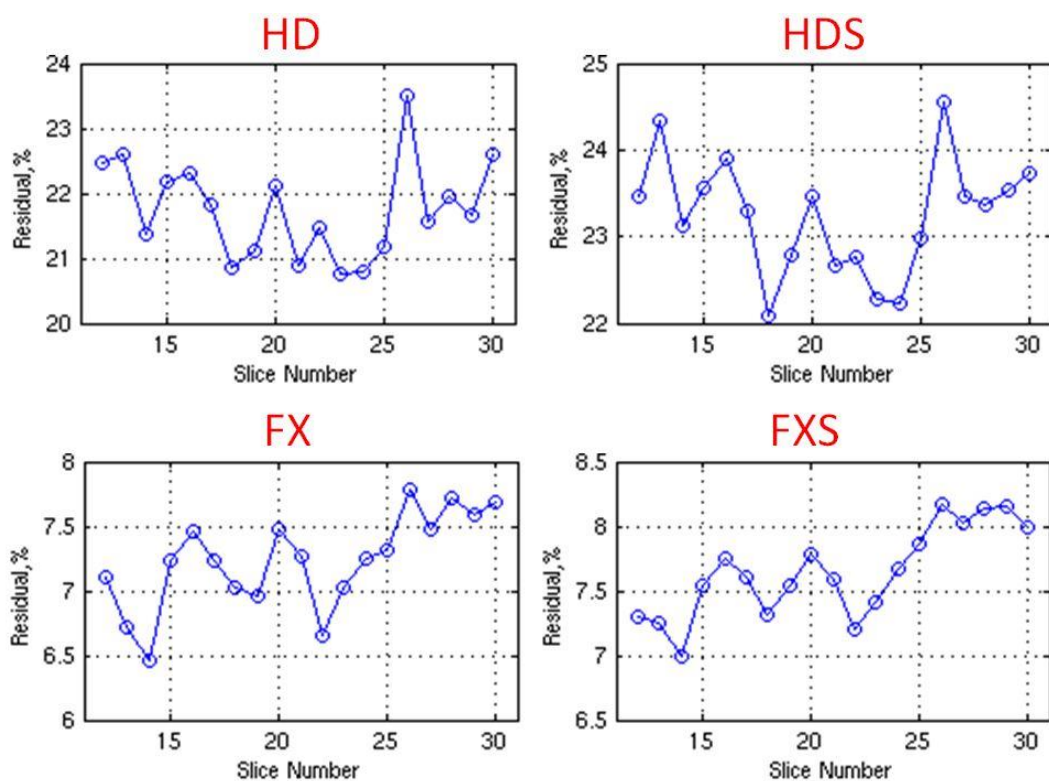


Fig 21 スライス間における残存ノイズの評価

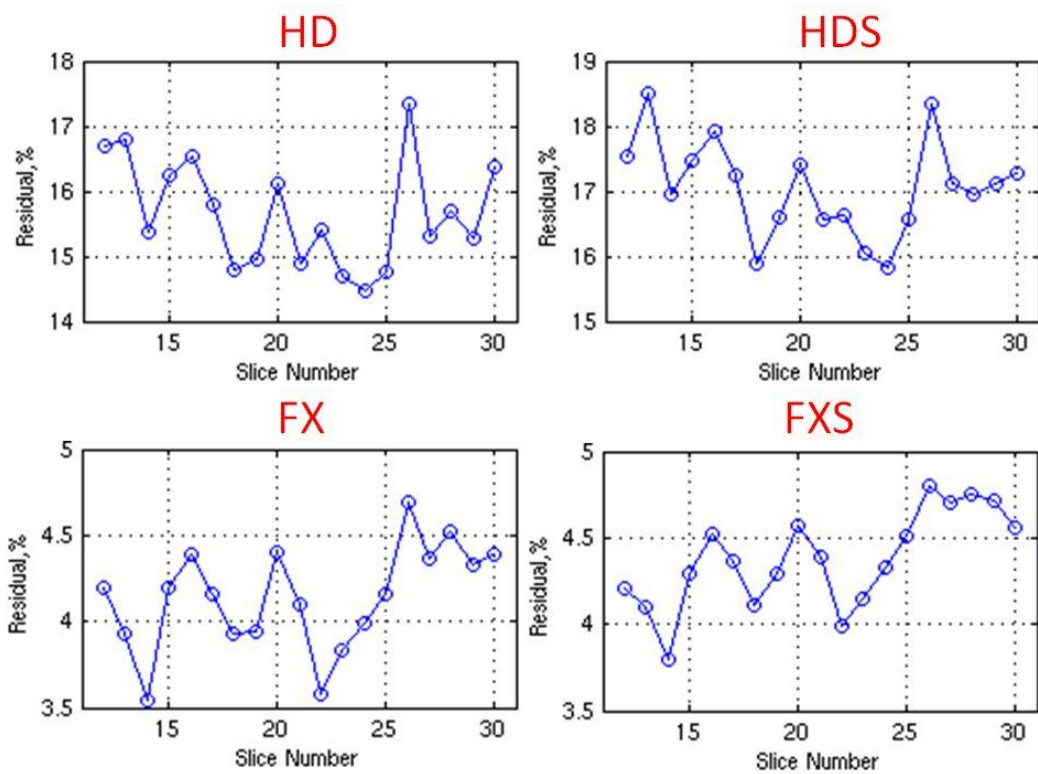
Update: 16



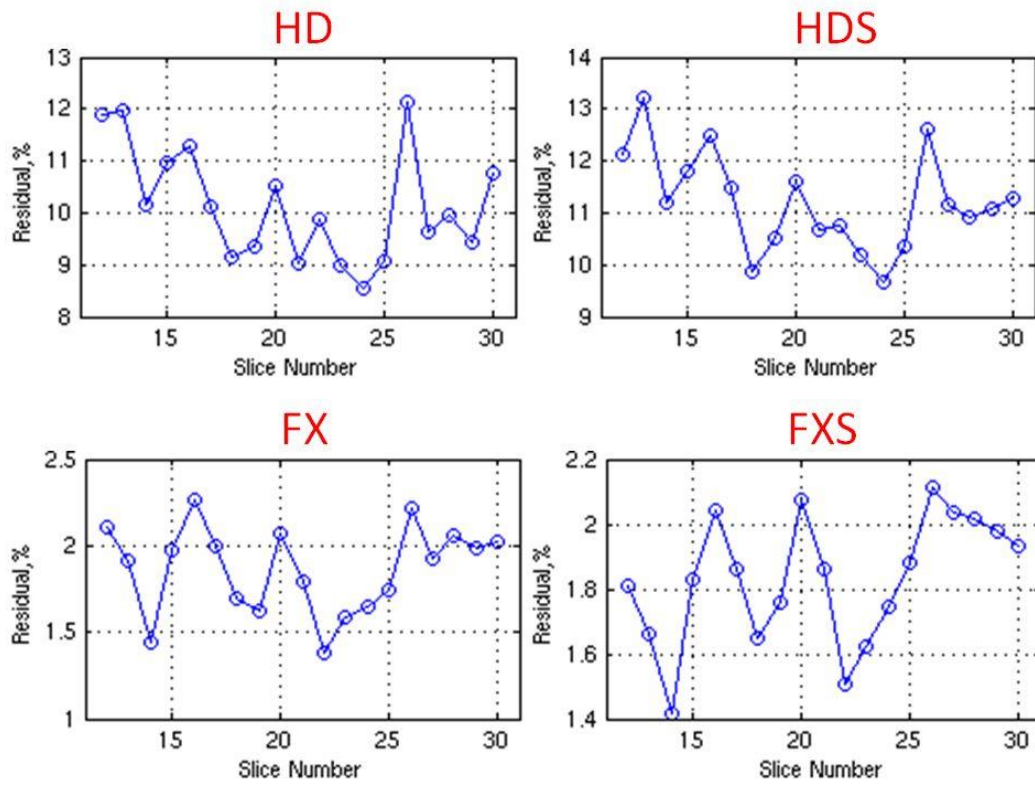
Update: 48



Update: 80



Update: 160



Update: 320

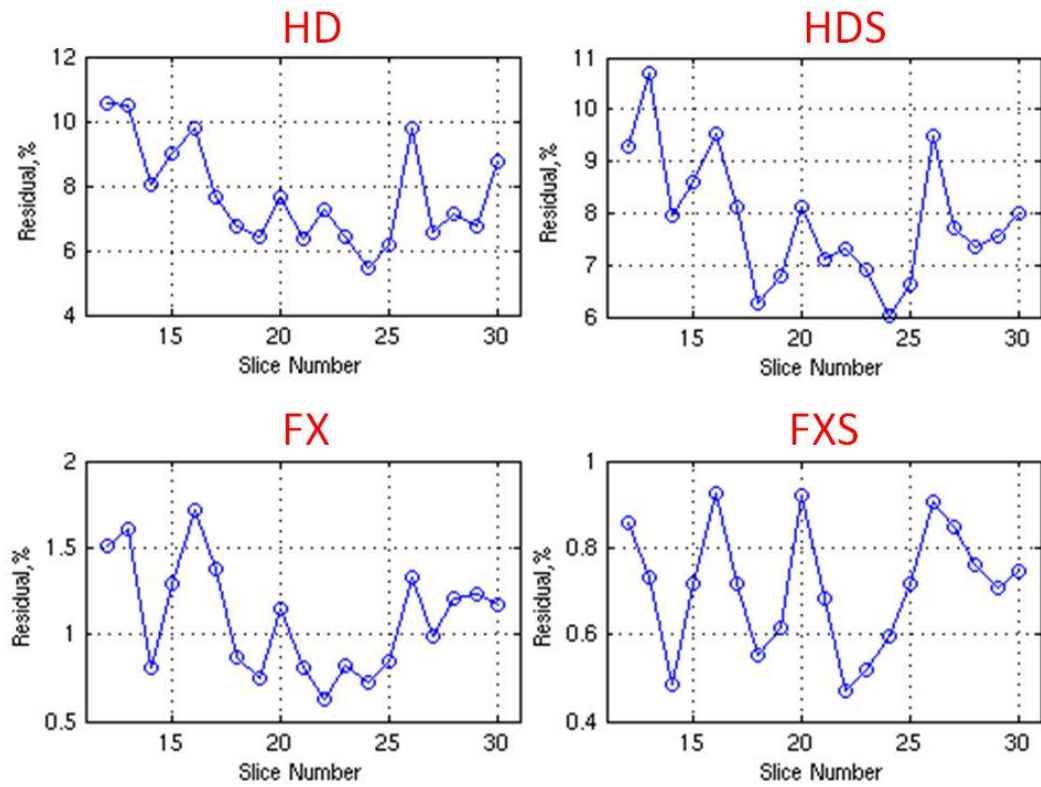
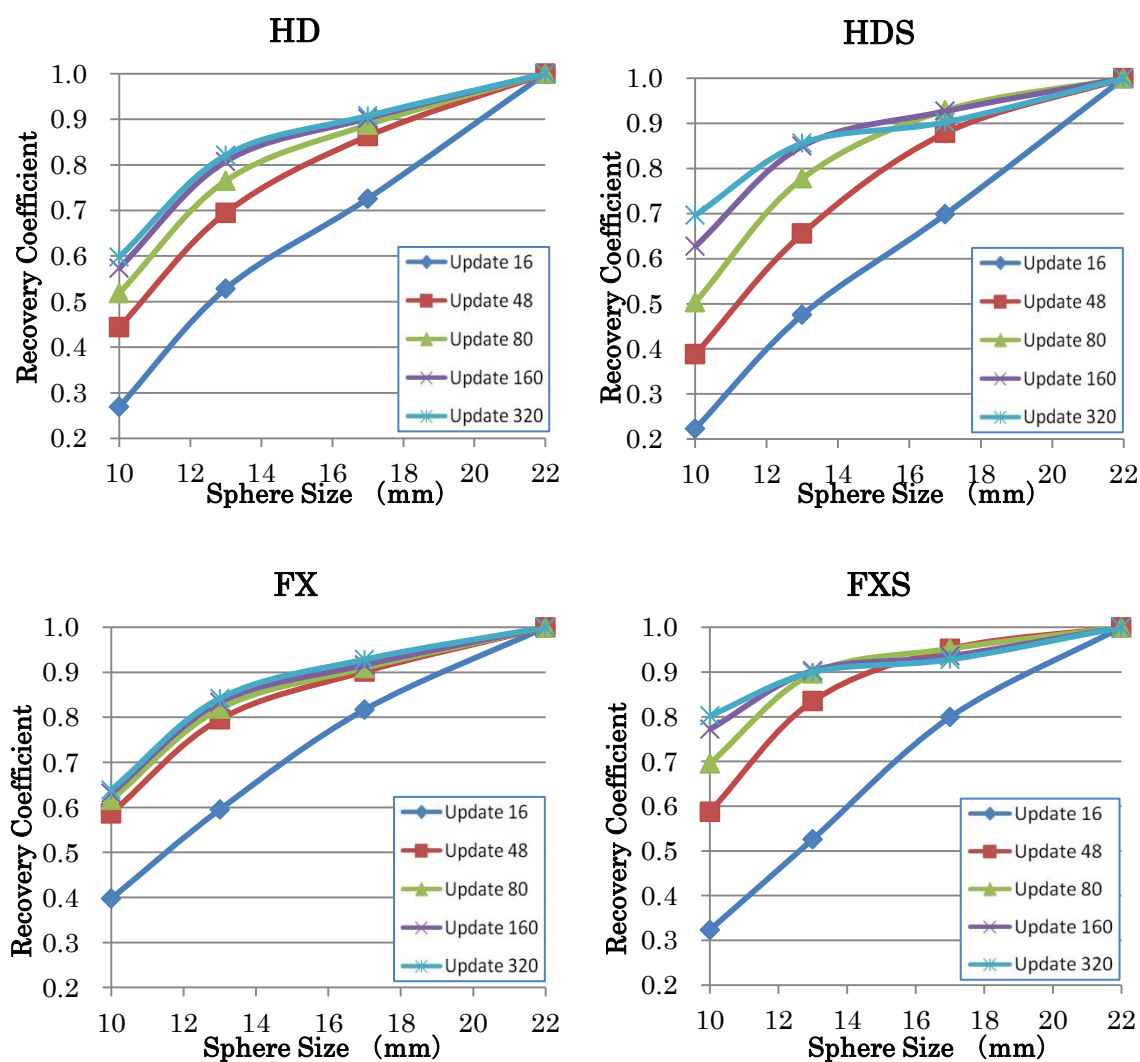


Fig 22 リカバリー係数の評価



4. 考察

NEMA 試験では装置の性能として、システム感度、散乱フラクション、計数率特性、画質の評価を行った。システム感度 (Fig 16) は、カウント情報の取得に係る評価項目であり、画質や撮像時間に影響を及ぼす。また、画質はクリスタルの組成、幾何学的効率や検出効率、エネルギー弁別、不感時間等に依存し

て変化する。機種依存が存在するが、D690 のシステム感度は 7.0 cps/kBq ～ 7.5 cps/kBq との報告がある[43]。当院のシステムでは、6.8 cps/kBq と若干低値を示した。また、LYSO ベースの Gemini TF[44]では、6.0 cps/kBq ～ 7.0 cps/kBq、LSO ベースの mCT [45]では、9.5cps/kBq の報告がある。各装置の

検出器構成を (Fig 23)

に示す。D690 では他の

2 機種に比べて、クリス

	D690	Gemini TF	mCT
Crystal	LYSO	LYSO	LSO
Crystal size (mm ³)	4.2×6.3×25	4.0×4.0×22	4.0×4.0×20
Number of Crystal	13,824	28,336	24,336
Transaxial FOV (mm)	700	676	780
Axial FOV (mm)	157	180	162
Low level Discriminator (keV)	425	460	435
TOF time window (psec)	544	495	550

タル容積も大きい。また、

Fig 23 検出器部分の構成

低エネルギー弁別の下限

代表的な Time-of-Flight PET 装置の特徴

範囲が、425keV と低い。そのため感度重視のデザインとなっている。クリスタルの性能と検出器間距離は、感度に大きな影響を与える。しかし、他の 2 機種に比べて、大きな感度変化は確認できなかった。TOF では、相対的な感度を上昇させることが可能である。しかし、システム感度を上昇することは難しい。

散乱フラクション、計数損失、偶発同時計数測定 (Fig 17) では、雑音等価計数率と散乱フラクション及び計数率と放射能との直線性を確認した。雑音等価計数率は、散乱や偶発同時計数が存在しない理想状態での計数率を表す。また、雑音等価計数率は信号雑音比に対して支配的である。D690 では、127.5kcps @31.1kBq/mL の雑音等価計数率を有する。臨床条件として、185MBq を 60kg の被験者へ投与することを想定すると、3.1kBq/mL となる。こ

の投与量では、25kcps (@3.1kBq/mL)となる。画像の信号雑音比は、雑音等価計数率と撮像時間の積の平方根で表すことができる。画質向上には、撮像時間を延ばすことが重要だが、被験者の負担も大きくなる。また、2 倍の信号雑音比を得るためには、雑音等価計数率と撮像時間の積を 4 倍にする必要がある。臨床上、信号雑音比を飛躍的に向上させることは、非常に難しい。散乱フラクションは、雑音等価計数率が最高値を示す放射能濃度での散乱線の含有率を表す。散乱線は、Fig 17 より放射能濃度に比例して散乱線計数率も増加する。また、雑音等価計数率や散乱フラクションは、ファントムを用いた試験に過ぎず、臨床検査でそのまま適応させることは難しい。散乱線は、投与量にも左右されるが、検出視野に対する被写体断面積の割合も大きく影響する。散乱フラクションは、37.1%@31.1kBq/mL で、3.1kBq/mL (60kg の被験者への 185MBq 投与を想定)では、35.7%となる。

計数率特性 (Fig 17) は、1045.9MBq を撮像開始時放射能として、ダイナミック収集を行った。全領域において、直線性を確認した。しかし、高放射能領域の 5 フレームで、2.8%までの数え落としを確認した。直線性は、23.13kBq/mL までの濃度で実証できた。このことは、理論上 60kg の被験体に対して、1.39GBq の放射能量まで直線性を保証する。このことは、脳イメージングの動態撮像を行う際の最大投与量の指標となる。

散乱補正と吸収補正の精度は、画質で評価した。ここでは、付加的に、TOF

の効果とPSF補正の影響を考慮して、NEMA規格の評価方法を採用した。コントラストリカバリー係数(Fig 18)は、径の異なる6種類の球体より求めた。基本のアルゴリズム(OSEM)画像(HD)をベースに、OSEM+PSF補正画像(HDS)、OSEM+TOF画像(FX)、OSEM+TOF+PSF画像(FXS)を作製した。最大球径では、HD、HDSに比べて、FXおよびFXSで高いコントラストリカバリー係数を認めた。このことは、TOFがコントラストリカバリー係数の上昇に貢献することを示唆する。更新回数が増加することで、その差も減少傾向にある。球径が小さくなるほど、non TOF画像とTOF画像とのコントラストリカバリー係数の差も小さくなる。逆にPSF補正の効果が顕著に表れる。小さな球径では部分容積効果の影響により、関心領域の面積に応じて、定量値が過小評価される。部分容積効果は、関心領域のサイズ、装置の空間分解能、収集時のマトリックスサイズに依存して発生する。理論的には、大きな集積サイズ、高空間分解能、最小ピクセルサイズの場合、定量性の過小評価も解消される。球径 $\Phi 10\text{mm}$ では、FXが更新回数50以降においてコントラストリカバリー係数0.4で飽和に達する。そして、徐々にHD画像のコントラストリカバリー係数に限りなく近づく。HDS画像は、更新回数120においてコントラストリカバリー係数が高値を示し、HD画像のコントラストリカバリー係数と逆転する。PSF補正では、装置そのものの空間分解能を向上されるわけではなく、視差によるLORの配置ミスを補正する。そのため、断面内撮像視野の周辺では、その効果も大きい。小さい集積サイズでは、TOF効

果よりPSF補正の効果が優位となり、定量性向上に貢献する。ある程度の集積サイズまで定量値をカバーするためには、FXS画像(OSEM+TOF+PSF)が有用であった。脳領域において、尾状核や線条体の小さな部位や脳回に沿った大脳皮質の評価を行う場合、FXS画像を用いることで、定量性向上が期待できる。

バックグラウンド変動性の結果を Fig 19 に示す。バックグラウンド変動性は、低値ほど均一性が向上することを意味する。Φ10mm のバックグラウンド変動性は、HD, HDS, FXS 画像において、更新回数とともに上昇する。しかし、FX 画像は、更新回数 80 付近より飽和に達した。PSF 補正は、検出器に起因する画像上のボケを補正するために用いられるため、バックグラウンド変動性に影響を与える。そのため、PSF 補正を適応した場合、バックグラウンド変動性が上昇する。また、HD 画像と FX 画像を比較した場合、TOF 効果によって、バックグラウンド

のカウントが低下し、相対的にノイズ成分のバラつきも抑えられる (Fig 24)。球径が増大することで、更新回数と画像再構成アルゴリズムの影響も小さくなる。臨床画像におけるバックグラウンド変動性は、6%程度を推奨値としている。球径の大きさを考慮した場合、更新回数は 50

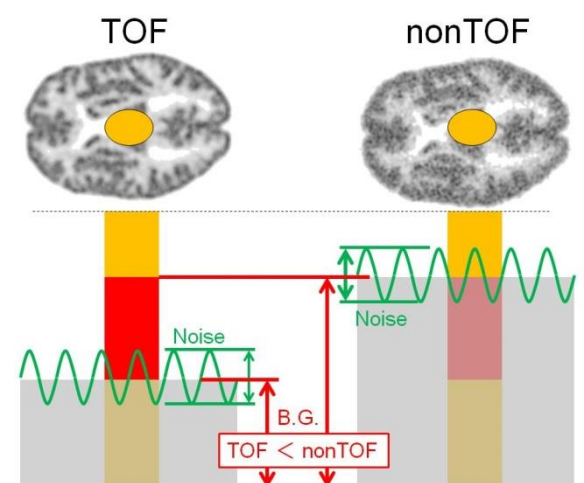


Fig 24 TOF による画質改善

TOF による位置情報の精度向上は、ノイズ成分の低減に効果をもたらす。

以下で TOF を利用する必要がある。このことは、脳実質内の集積が均一になることから、正確な視覚読影が可能になることを示唆する。

ラングエラーは、散乱補正と吸収補正の精度確認を目的に、ファントム中心にある直径 5.1cm の空気を封入した円柱と周囲に存在する線源の関係を残留ノイズとして評価した。空気層には線源がないため放射能はゼロであるが、周囲からの散乱線の影響によりゼロになることはない。Fig 20 のグラフより、画像再構成時の更新回数の増加にともない、残留ノイズが減少する。このことは、散乱補正と X 線 CT を用いた吸収補正の効果が適切に反映されていることを示唆する。また、PSF 補正に関わらず、TOF の効果が顕著であった。その効果も空気に対して、20%弱の改善が見込まれる。また、スライス間の残留ノイズ (Fig 21) は、ベッド側に散乱体として線源を置いているため、大きいスライス数では、残留ノイズの上昇が確認できる。同一の更新回数では、FX 及び FXS 画像で低値を示し、TOF の効果が顕著に表れている。更新回数が増加するほど、スライス間での残留ノイズの範囲は小さくなるが、小刻みな変動を大きくする。

リカバリー係数は、 ^{18}F の入った 4 種類の球径で評価された。22mm 球の ROI の最大値で正規化することでグラフ化した (Fig 22)。球径の増大により、部分容積効果が改善され、リカバリー係数値も大きくなる。FX 画像では更新回数 16 を除けばほぼ同一の傾向となった。また HD と FX の画像を比較した場合、 Φ 10mm 球で TOF の効果を認めた。また、10~15% の RC の回復効果が認められ

た. PSF 補正導入による効果は, HD と HDS の画像を比較した場合, 更新回数 160 以上で, 更にリカバリー係数が回復した. 同様に FX と FXS 画像の間では, 更新回数 48 以上で回復が見られた. PSF 補正は, 画像上のボケの改善により, 直接的に分解能を向上させる. また, TOF の効果はノイズ成分を減少させた. このことは, 脳内の小さな領域において, カウント値の過小評価を抑制できることを示唆する. 画像再構成パラメータの 1 つである更新回数は増加することで, コントラストリカバリー係数とラングエラーが向上する. 一方, バックグラウンド変動性は更新回数の増加によって, 断面内の均一性を著しく低下される. この両者はトレードオフの関係にあるため, 同時に向上させることは難しい.

5. 結論

分解能補正搭載型 TOF-PET の性能評価は, NEMA 規格を用いて行った. 当院 PET 装置の最大投与放射エネルギーの限界値がわかった. NECR から, 投与放射エネルギーに対する真の同時計数率の推定ができた. このことは, 画質改善の指標にできる. TOF と PSF 補正の効果は, 画質向上に大きく寄与することがわかった. 脳内における大脳皮質や小さな集積領域ほど, その恩恵も大きい. ここでは, 撮像条件や PET 画像の画質最適化に必要な情報が得られた.

第3章 PET 画像の画質評価

Time-of-Flight(TOF)の実現は、消滅放射線の検出から PET 画像の作製の様々な過程において最適化を行うことが重要となる。クリスタルの性能、検出器構造、光電子増倍管の性能、及びこれら動作の安定性、データのやり取りに関わる電子回路、各種補正を含めた画像再構成アルゴリズムなどが挙げられる。TOF 技術の利用は、ノイズ成分の減少による信号雑音比(SNR)の向上が期待できる。そのため、画質は TOF や分解能(PSF)補正を実装しない従来の PET に比べて飛躍的に改善することが予想される。PSF 補正は、断面内のどの位置においても、均一な空間分解能を提供する[46]。TOF-PET の登場により、TOF と PSF 補正の特徴を生かした PET 画像が読影に用いられる。そのため、従来の PET による読影方法から大きな修正が必要とされる。また、画質は、読影指針に影響を与えることから、PET 画質の特徴を理解することは、診断能の向上につながる。多施設治験や臨床研究では、機種間差による定量値の差異が、大きな問題となる。画質に影響を与える要因は多岐にわたり、画質の最適化と多施設での標準化が重要となる。これらを達成するためには、装置性能と PET 画像の特徴を捉えることが近道となるが、そのような情報の蓄積はされていない。TOF-PET の画質特性に関する報告はいくつかあるが、NEMA 規格に則った方法で行われている。そのため、PSF 補正も含めた TOF に関する体内における対象物のサイズやその周囲との放射能濃度差の評価を検討する必要がある。

1. 目的

ファントムを用いて体内を想定した集積サイズとその内部の放射エネルギーに対し、画像再構成アルゴリズムの画質に与える影響を検討した。また、分解能補正効果に着目した集積径の変化による定量値への影響を検討した。

2. 方法

PET 装置は、GE 社製 Discovery690 Elite (D690) を使用した。この装置の性能を Fig 25 に示す。画像再構成では、TOF と PSF 補正を利用しないことによる効果が画質に与える影響を検討した。そのため、リストモードデータ上で TOF の

同時計数時間窓の制限

を取り除くことで nonTOF

画像の計算を行った。

画像再構成アルゴリズム

は、OSEM モデル (HD)

Performance

Coinc. time window	: 544.3 ± 1.5 psec
Energy resolution	: 12.4 ± 0.02 %
Energy window limit	: 425 ~ 650 keV
Transaxial resolution	: 4.7 mm @1cm out of center
Axial resolution	: 5.9 mm @1cm out of center
Scatter fraction	: 37.1 %
System sensitivity	: 6.9 cps/Bq@center
Peak NECR	: 127.5 kcps@31.1kBq/cc
Linearity range	: ~1.05 GBq

Fig 25 Time-of-Flight PET の性能

をベースに、OSEM+PSF

補正モデル (HDS)、OSEM+TOF モデル (FX)、OSEM+TOF+PSF 補正モデル

(FXS) の 4 種類を使用した。吸収補正、散乱補正、減衰補正、偶発同時計数

補正は、画像再構成で実行した。平滑化フィルター (断面内) は、2 mm の半値

幅の ガウシアンフィルターを用いた。しかし、体軸方向の平滑化フィルターは用

いなかった。X 線 CT を用いたトランスミッションは、エミッションスキャンの前に収

集した。X 線 CT の撮像条件は次のパラメータで実行した。管電圧 120kV, 線量 10mAs, スライス厚 3.75 mm, そして CT 画像は, 撮像視野 700mm で再構成された。その後, CT 画像では, 画素ごとの CT 値を 511keV の線減弱係数へ変換し, 吸収補正用データを作製した。また, PET 画像と CT 画像の位置合わせのために, X 線 CT の撮像視野は 240 mm で再計算された。データ解析には, MATLAB(The MathWorks, Inc.)と PMOD3.4(PMOD Technologies Ltd.)を使用した。

a.) 集積サイズに対する画質特性

再構成アルゴリズムによる集積サイズに対する画質評価を行った。ここでは, NEMA 規格で用いた体幹部ファントム(糸井樹脂製作所製)を利用した。体幹部ファントムのすべての球に, 空気, 蒸留水, ^{18}F を各々封入したファントムを別々に作製した。また, ^{18}F の放射能濃度は, バックグラウンドに対する濃度比として, 0.125 倍, 0.25 倍, 4 倍, 8 倍の濃度になるように各々調製した。放射エネルギーはファントム全体において, 撮像開始時間で 55MBq になるように調製した。視野外放射能からの影響を除くために, 視野外散乱体の設置は行わなかった。撮像時間は, 6 分 33 秒で統一した。画像再構成では, 更新回数 1, 8, 16, 32, 48, 64, 80, 96, 160, 240 で PET 画像を再構成した。PET 画像の画素数は 256×256 で, 画素サイズ 1.56 mm, スライス厚 3.27 mm であった。PET 画像の撮像視野は, 400mm に設定した。

データ解析では、4 種類の再構成画像に対して、空気と蒸留水を各々封入にしたファントムによるスピロバー比 (SOR_{air} , SOR_{water} : spillover ratio) を次式にて算出した。バックグラウンドとの $|SNR|$ を次式にて算出した。 C_{sphere} , σ_{sphere} は各々、球の放射能濃度と標準偏差を表す。 C_{BG} , σ_{BG} は各々、バックグラウンドの放射能濃度と標準偏差を表す。

$$SOR = \frac{C_{sphere}}{C_{BG}} \quad |SNR| = \frac{\left| \frac{C_{sphere}}{C_{BG}} - 1 \right|}{\sqrt{\left(\frac{\sigma_{sphere}}{C_{sphere}} \right)^2 + \left(\frac{\sigma_{BG}}{C_{BG}} \right)^2}}$$

球に放射能を入れたファントムでは、コントラストリカバリー係数 (CRC: contrast recovery coefficient) と信号雑音比 (SNR: signal-to-noise ratio) を次式にて算出した。

$$CRC = \frac{\frac{C_{sphere}}{C_{BG}} - 1}{\frac{A_{sphere}}{A_{BG}} - 1} \quad SNR = \frac{\frac{C_{sphere}}{C_{BG}} - 1}{\sqrt{\left(\frac{\sigma_{sphere}}{C_{sphere}} \right)^2 + \left(\frac{\sigma_{BG}}{C_{BG}} \right)^2}}$$

b.) 分解能補正が与える画質特性

装置固有の画像上のぼけが発生することで、空間分解能は劣化する。PET 装置の構造によって、視野中心から放射状に離れるに従い、空間分解能も大きくなる。そのため、接線方向での空間分解能の劣化は起きにくい。円形の関心領域では視野の周辺部ほど、その形が歪む。そこで、この歪みの程度を把握

し、関心領域の輪郭に与える影響を評価した。評価には、分解能評価ファントム(デレンゾ ファントム)と頭部評価ファントムを用いた。デレンゾ ファントムは、Fig 26 のように蜂の巣状に規則的に空洞(ロッド)を開けた構造

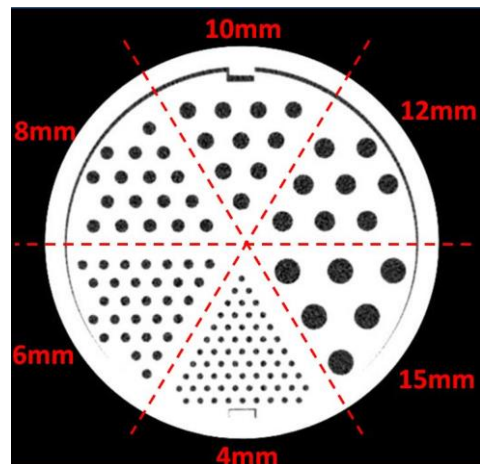


Fig 26 デレンゾ ファントム

をしている。そのロッドの直径は、各々4, 6, 8, 10, 12, 15mm を有する。113.9MBq の

6つの径の異なるロッドが存在し、分解能評価が行われる。

^{18}F を用いて 10 分間のリストモード収集を行った。4 種類の画像再構成アルゴリズムでは、更新回数 8, 16, 48, 80, 160 に変化させて PET 画像を作製した。また、PET 画像のピクセル値を被験者体重と投与放射エネルギーで割ることで、SUV (standardized uptake value) 画像に変換した。PET 画像の画素数は 256×256 で、画素サイズ 0.9375 mm, スライス厚 3.27 mm であった。PET 画像の撮像視野は、24cm に設定した。分解能補正効果を視覚的に評価するために、分解能補正前と補正後の間で差分画像を作製し、SUV 値によるプロファイルカーブを取得した。

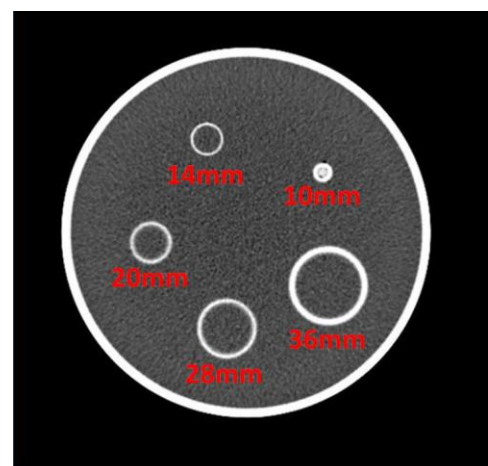


Fig 27 頭部評価ファントム

また、頭部評価ファントム(Fig27)を用いて、10mm 径と 36mm 径のロッドに

5つの径の異なる球で構成される。

対して断面内プロファイルを作製した. 129.2 MBq の ^{18}F を用いて, 60 分間のリストモード収集を行った. 4 種類の画像再構成では, 更新回数を 10, 18, 48, 72, 90, 240 に設定した. そして, 10mm 及び 36mm Φ のロッドで分解能補正の効果を検討した.

3. 結果

a.) 集積サイズに対する画質特性

集積の大きさに対する TOF 効果と PSF 補正, 画像再構成アルゴリズムが画質へ与える影響を検討した.

空気を封入した SOR_{air} の解析結果を Fig 28 に示す. すべての球径に対して, TOF 画像 (FX, FXS) は, nonTOF 画像 (HD, HDS) より低値を示した. 画像再構成の更新回数が増加することで低値を示し, 散乱補正と吸収補正の精度が維持されていることが示された. 小さい球径では, TOF 画像と nonTOF 画像との差も大きくなる. また, PSF 補正の影響は, 若干ではあるが SOR_{air} を上昇させる. $|\text{SNR}_{\text{air}}|$ の評価 (Fig 29) では, 球内部が非放射性であることから SNR の絶対値で評価した. 球径 22mm 以上では, 画像再構成による変化も乏しい. しかし, 球径 17mm 以下では FXS 画像で最大値が確認できる. また, $|\text{SNR}_{\text{air}}|$ は, $\Phi 17\text{mm}$ において最大値を示した.

蒸留水を封入した $\text{SOR}_{\text{water}}$ の結果を Fig 30 に示す. ここでは, 球径 10mm, 17mm, 37mm の 3 つの球に対して評価を行った. $\text{SOR}_{\text{water}}$ は, TOF 画像 (FX,

FXS)において低値を示し、バックグラウンドからの放射能の影響を抑制した。nonTOF 画像と比べると、その差は約 10%前後であった。球径が小さくなることで、 SOR_{water} の差も大きくなる。 $|SNR_{water}|$ の評価 (Fig 31) では、 $\Phi 10\text{mm}$ の球で、FXS が最大値を示した。また、TOF の効果が、 $|SNR_{water}|$ へ優位に働いている。球径が大きくなることで、画像再構成間による $|SNR_{water}|$ の差も減少する。

放射能を封入した球の評価は、 $\Phi 10\text{mm}$ 、 $\Phi 17\text{mm}$ 、 $\Phi 37\text{mm}$ の球径で行った。Fig 32 に、放射能濃度比 Sphere:BG = 0.125:1 での CRC と SNR を示す。TOF の効果による CRC の上昇が見られた。この濃度比では約 10%程度の CRC の回復が見込まれる。また、画像再構成の更新回数が増加することで、SNR は減少傾向にある。球径が小さい場合、FX 画像の SNR は高値を示す。放射能濃度比 Sphere:BG = 0.25:1 の結果を (Fig 33) に示す。放射能濃度比 0.125:1 と同様の傾向であるが、更新回数を若干増やさないと CRC は回復しない。放射能濃度比 Sphere:BG = 4:1 の結果を (Fig 34) に示す。球径が大きい場合、画像再構成に対する CRC の差異は小さい。また、CRC は TOF 効果より PSF 補正の影響で高値となる。 $\Phi 10\text{mm}$ と $\Phi 17\text{mm}$ の CRC を比較すると、 $\Phi 10\text{mm}$ の HDS 画像において回復が遅れていた。球径が大きいほど SNR は向上するが、その変化量も大きい。また、PSF 補正による効果が顕著に表れていた。さらに、放射能濃度比 Sphere:BG = 8:1 (Fig 35) では、球径 10mm の CRC が、non PSF 補正画像 (HD, FX) において、更新回数 40 付近から飽和に達する。特に、画像再構成

の段階で FX 画像が早く収束するため、他の濃度比に比べて顕著な変化を示した。SNR は、PSF 補正画像 (HDS, FXS) でピーク値を示すが、収束させるためには更新回数が必要となる。

b.) 分解能補正が与える画質特性

デレンゾファントムを用いた分解能補正効果は、更新回数 16, 48, 80, 160 で評価した。その結果を Fig 36 に示す。PSF 補正を適用した場合、特に大きな径を有するロッドにおいて、ピクセル値の回復が示唆された。また、ロッドの中の均一性も向上する。TOF と PSF 補正を組み合わせた再構成画像では、更新回数 80 以上からロッド中心部のみが低下する。差分画像 (Fig. 37) の比較では、PSF 補正で断面内の放射方向へ差分を認めた。HD-HDS 画像は、HD 画像から HDS 画像を差し引くことで作製した。また、FX-FXS も同様に、FX 画像と FXS 画像の差分画像をとった。プロファイルカーブの点線 (赤) は、CT 画像での各ロッドのプロファイルを表す。HD-HDS 画像、FX-FXS 画像ともに、ロッドの境界部分でピクセル値の顕著な上昇が見られる。その相違は、TOF を適応させた方が、より上昇する傾向にある。

頭部評価用ファントムを用いて、PSF 補正の評価を行った。球径 10mm での視覚的評価 (Fig 38) では、リング状の高集積部分は認められなかった。同一のサイノグラムデータを用いているが、HDS 及び FXS 画像では PSF 補正の有無によって、SUV 値が高値を示す。Φ36mm では、PSF 補正を行った画像上で、リン

グ状の高集積部分が確認できる(Fig 39). この現象は, 更新回数 48 以上で発生する. また, PSF 補正を行わない画像では, 球内の領域で均一性が維持される. 頭部評価用ファントムのプロフィルカーブを Fig 40 に示す. このファントムでは, 周囲のバックグラウンドに対して, 球内が $SUV=4$ に調製されている. 球径 10mm に着目すると, 更新回数が小さい場合, TOF の効果が優位に働く. 画像再構成の更新回数が 72 以上では, PSF 補正をした画像において, SUV が高値を示す. 球径 36mm に着目すると, 更新回数が増えることで, SUV は若干低値を示す. また, 球の境界部分で SUV の上昇が認められた.

Fig 28 空気包含球における SOR_{air}

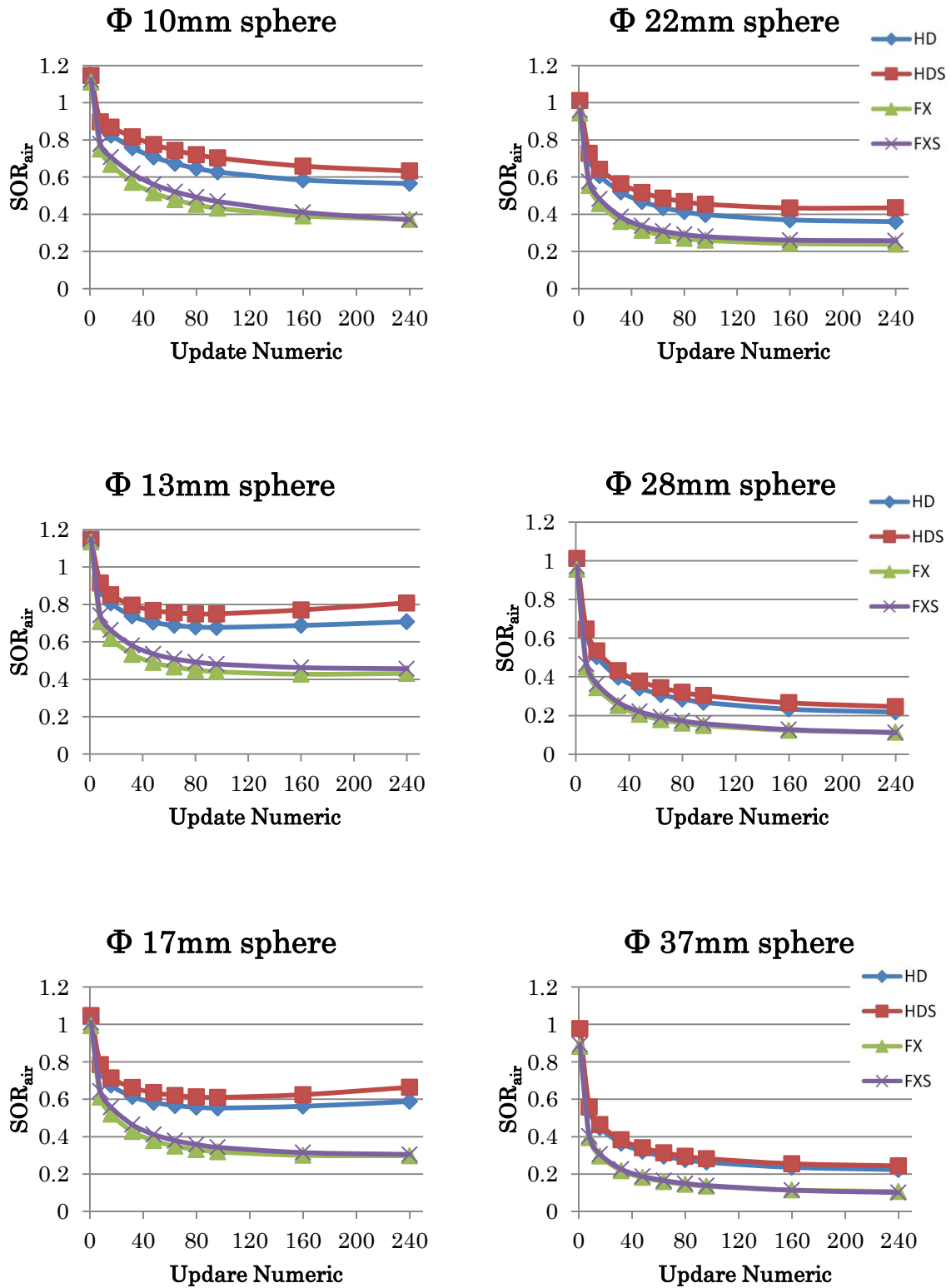


Fig 29 空気包含球における SNR_{air}

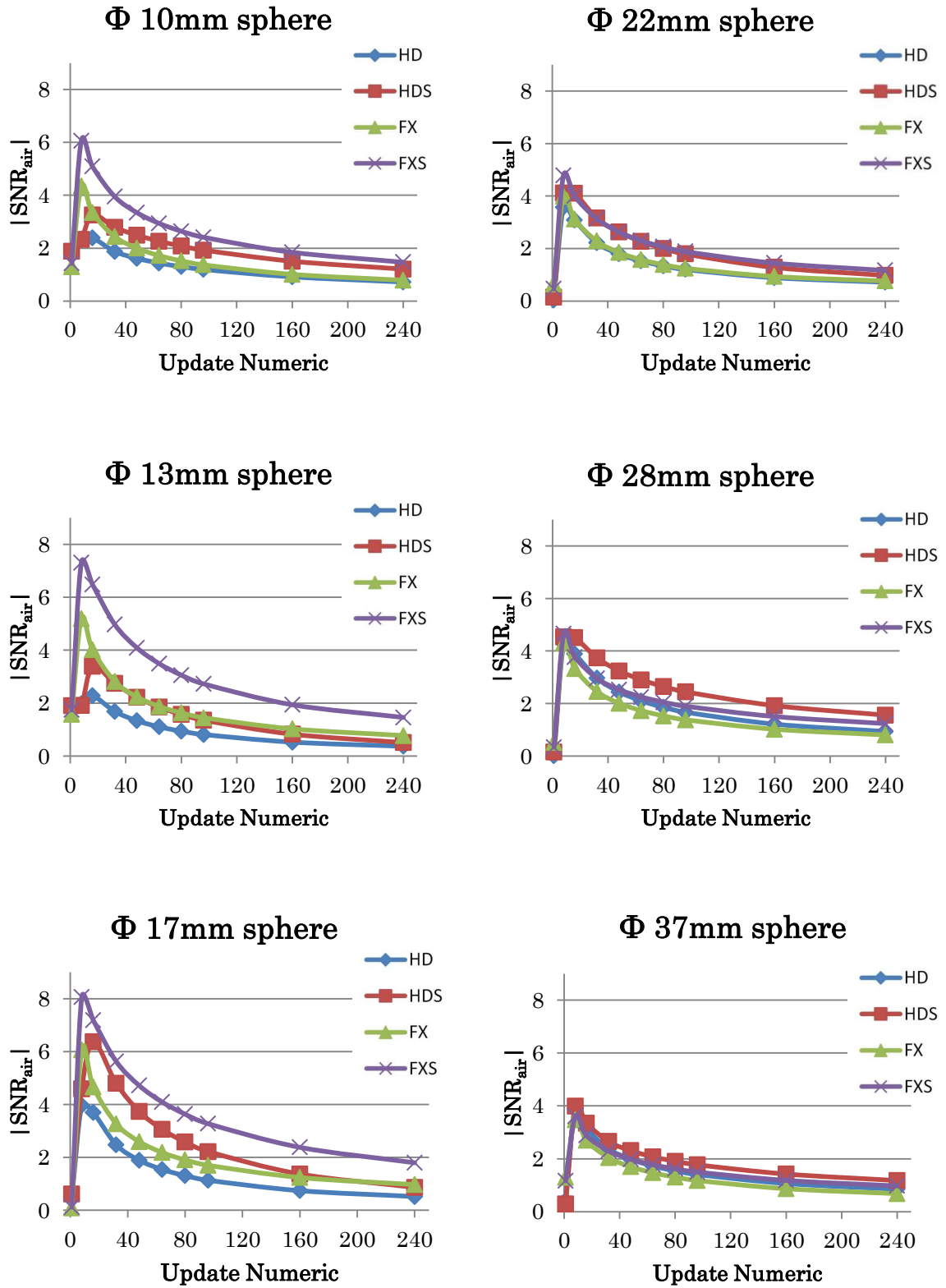


Fig 30 水包含球における SOR_{water}

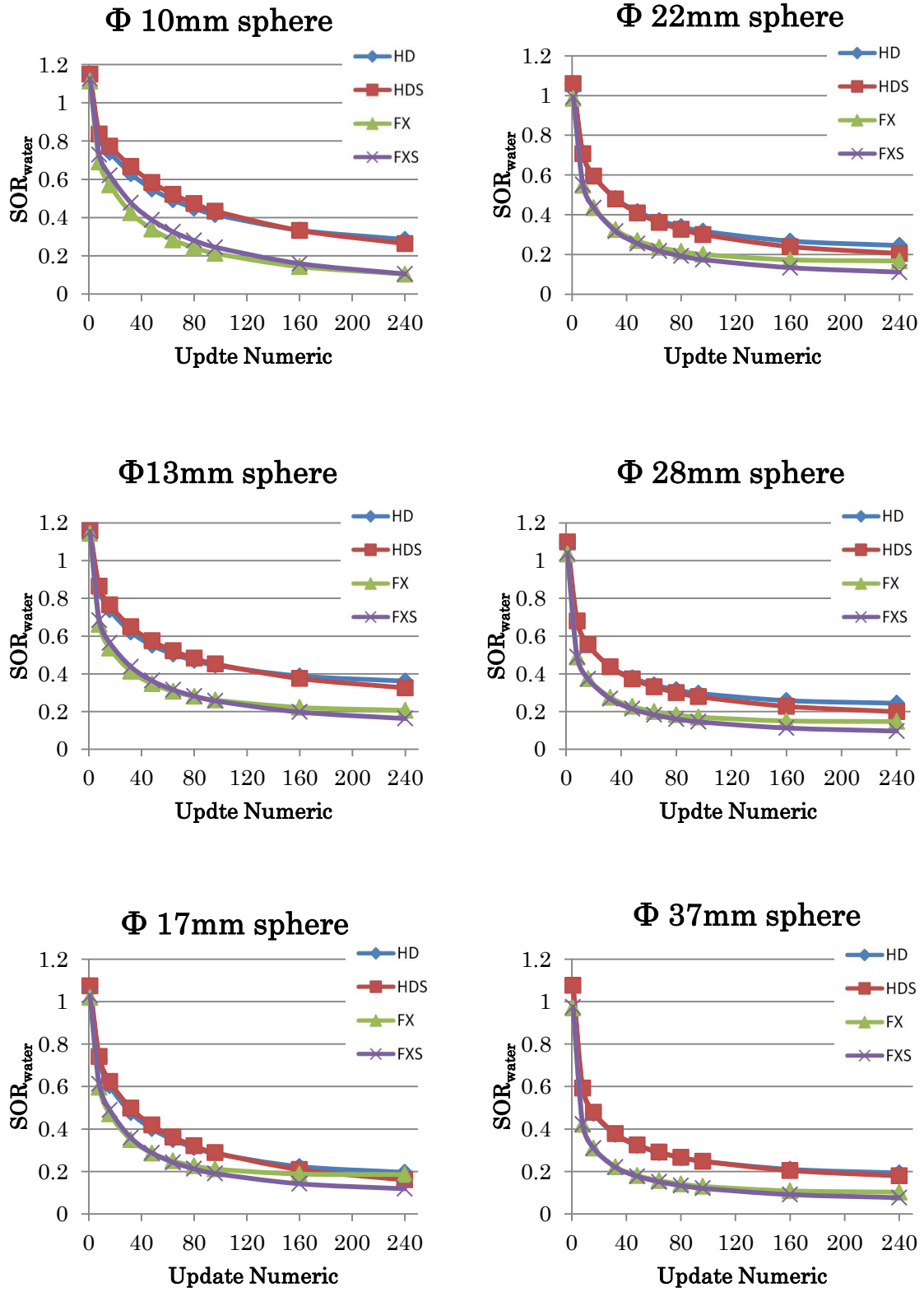


Fig 31 水包含球における $\text{SNR}_{\text{water}}$

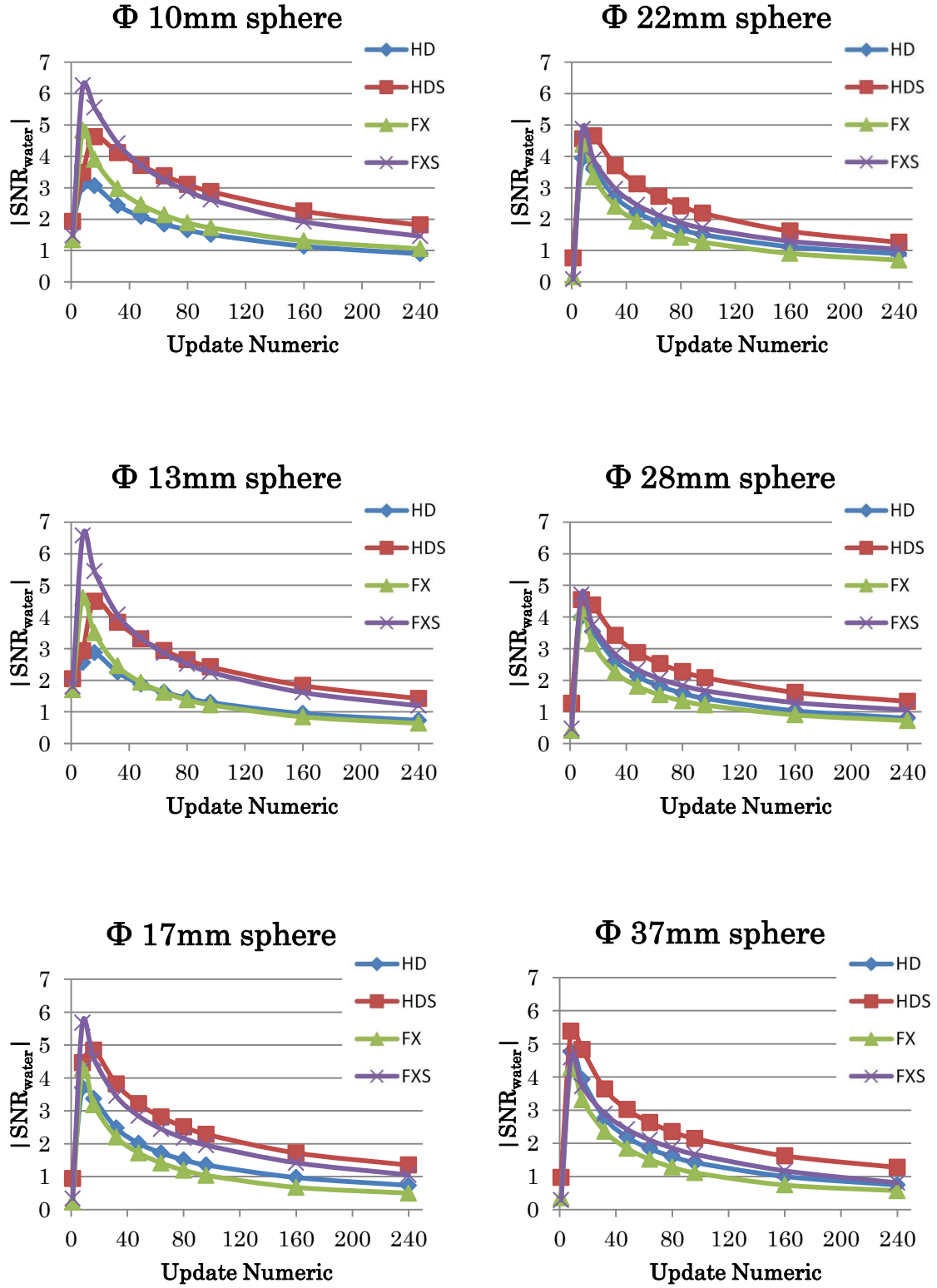


Fig 32 放射能濃度比 (Sphere:BG=0.125:1) での CRC (左列) と SNR (右列)

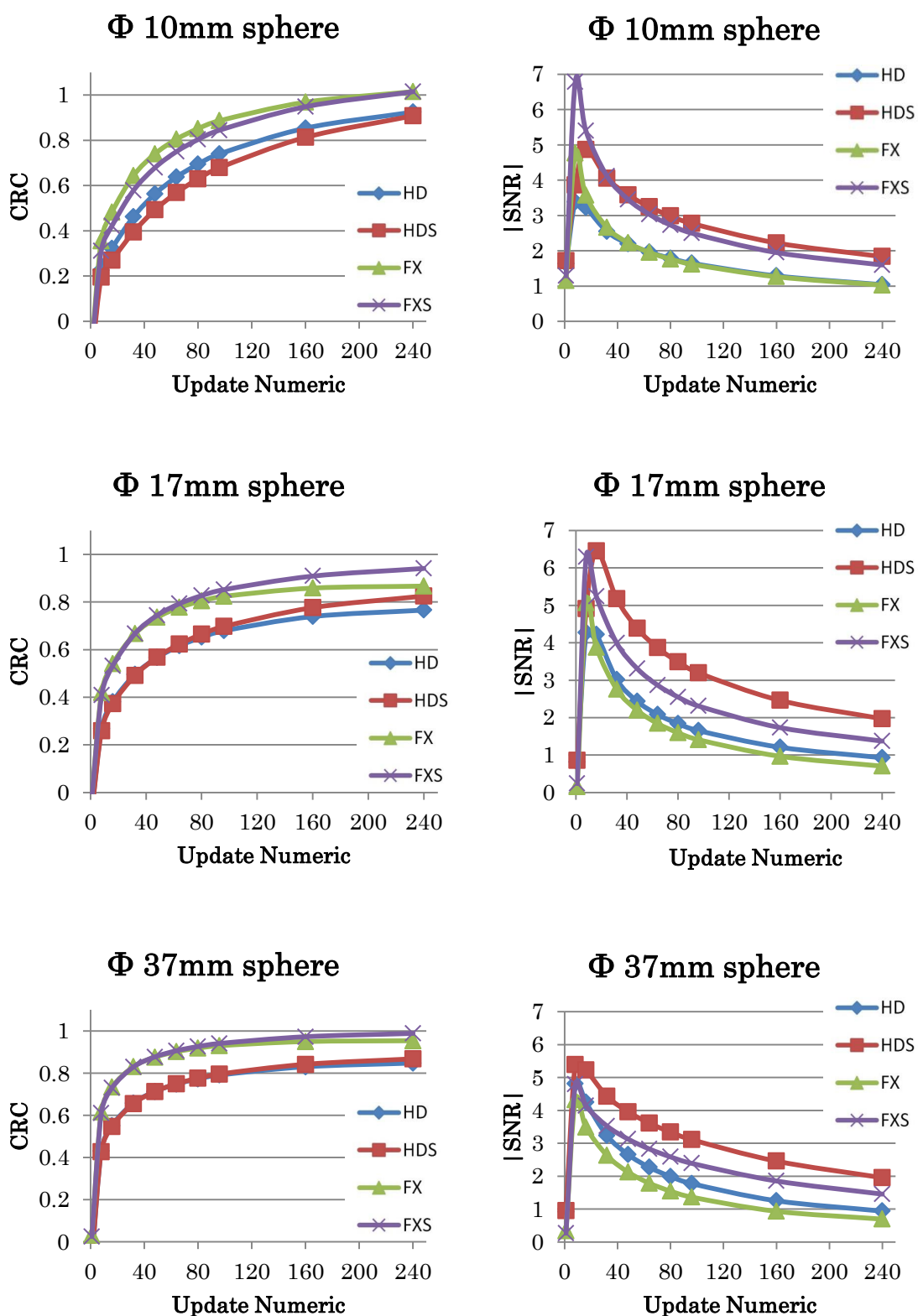


Fig 33 放射能濃度比 (Sphere:BG=0.25:1) での CRC (左列) と SNR (右列)

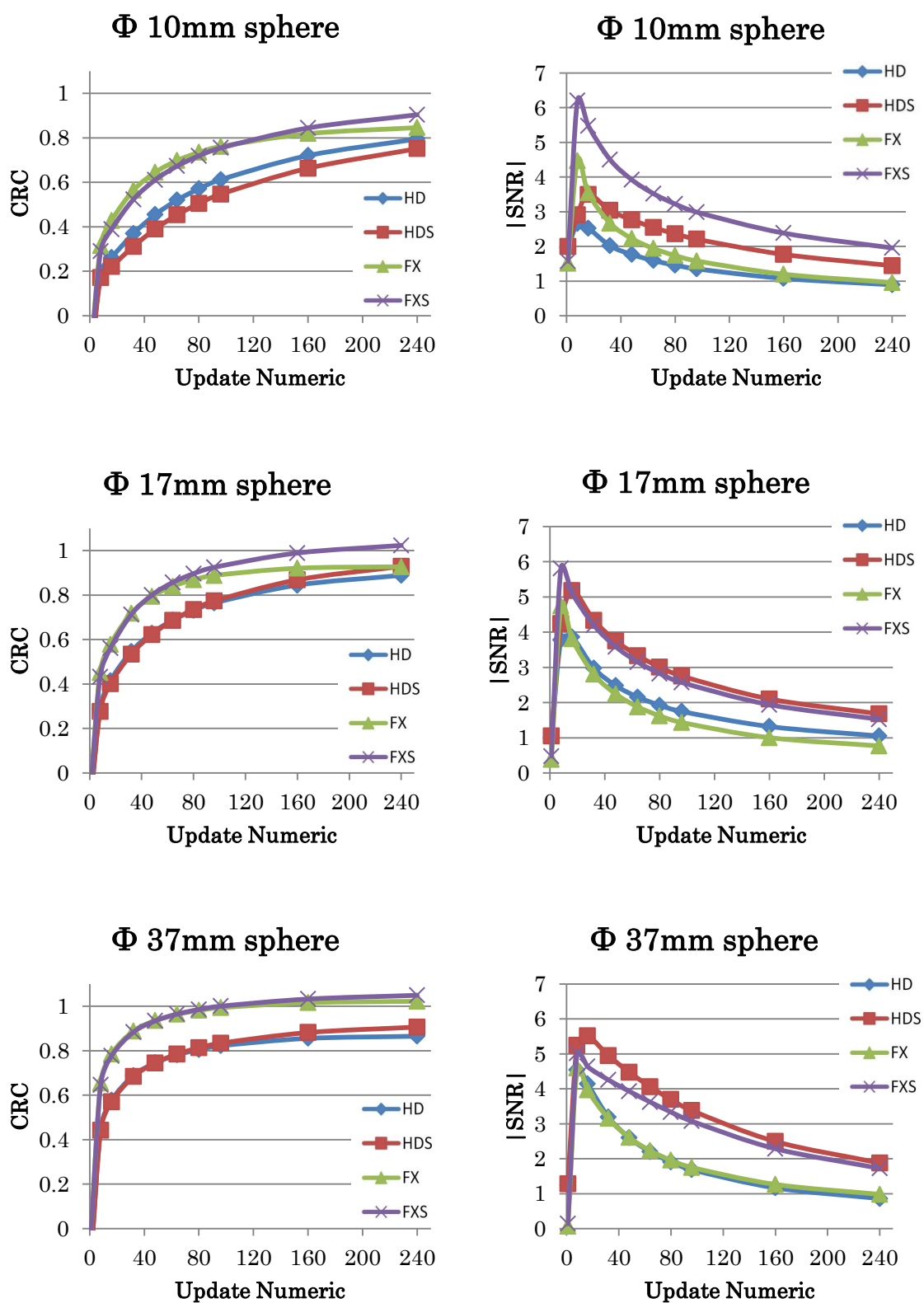


Fig 34 放射能濃度比 (Sphere:BG=4:1) での CRC (左列) と SNR (右列)

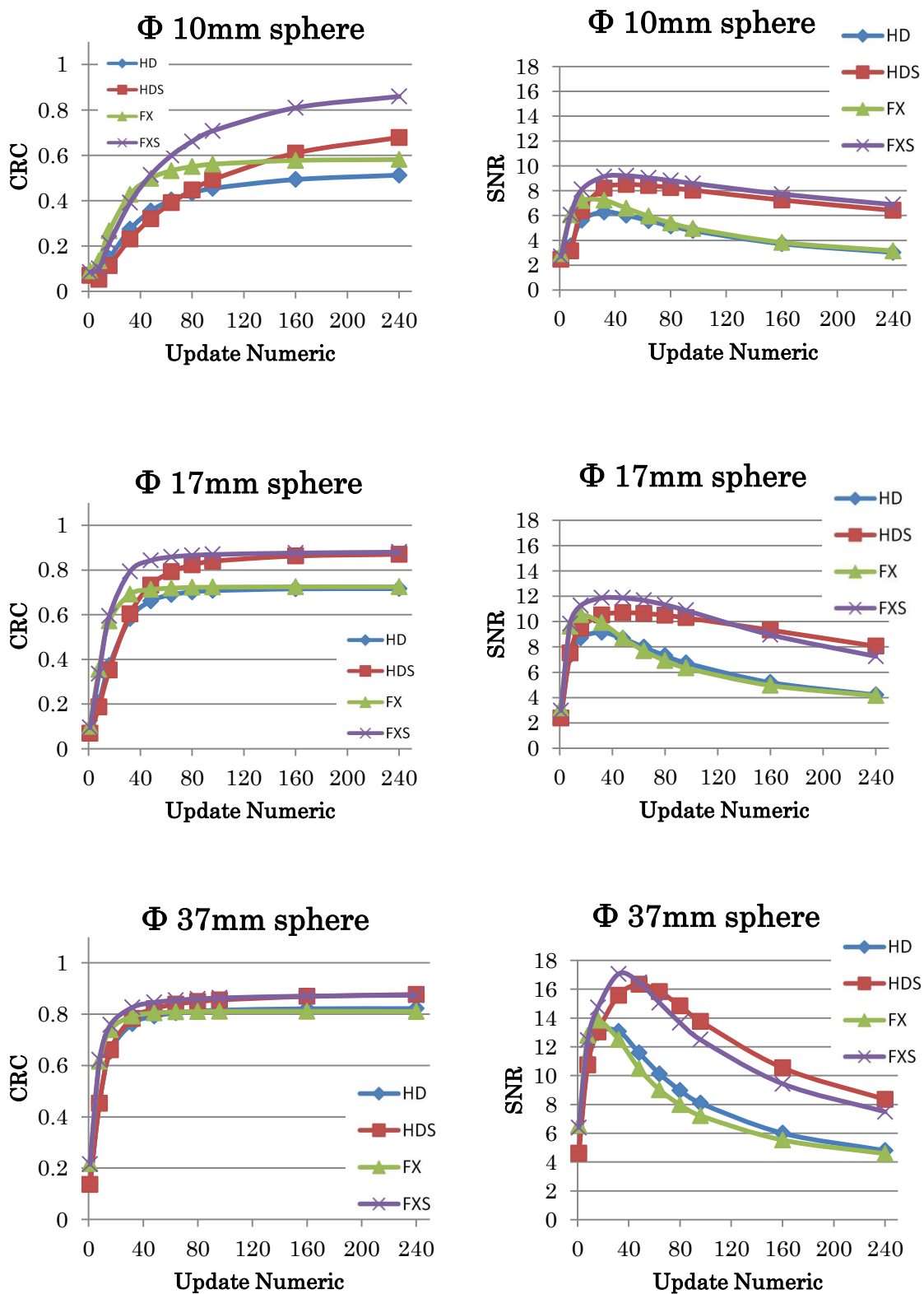


Fig 35 放射能濃度比 (Sphere:BG=8:1) での CRC (左列) と SNR (右列)

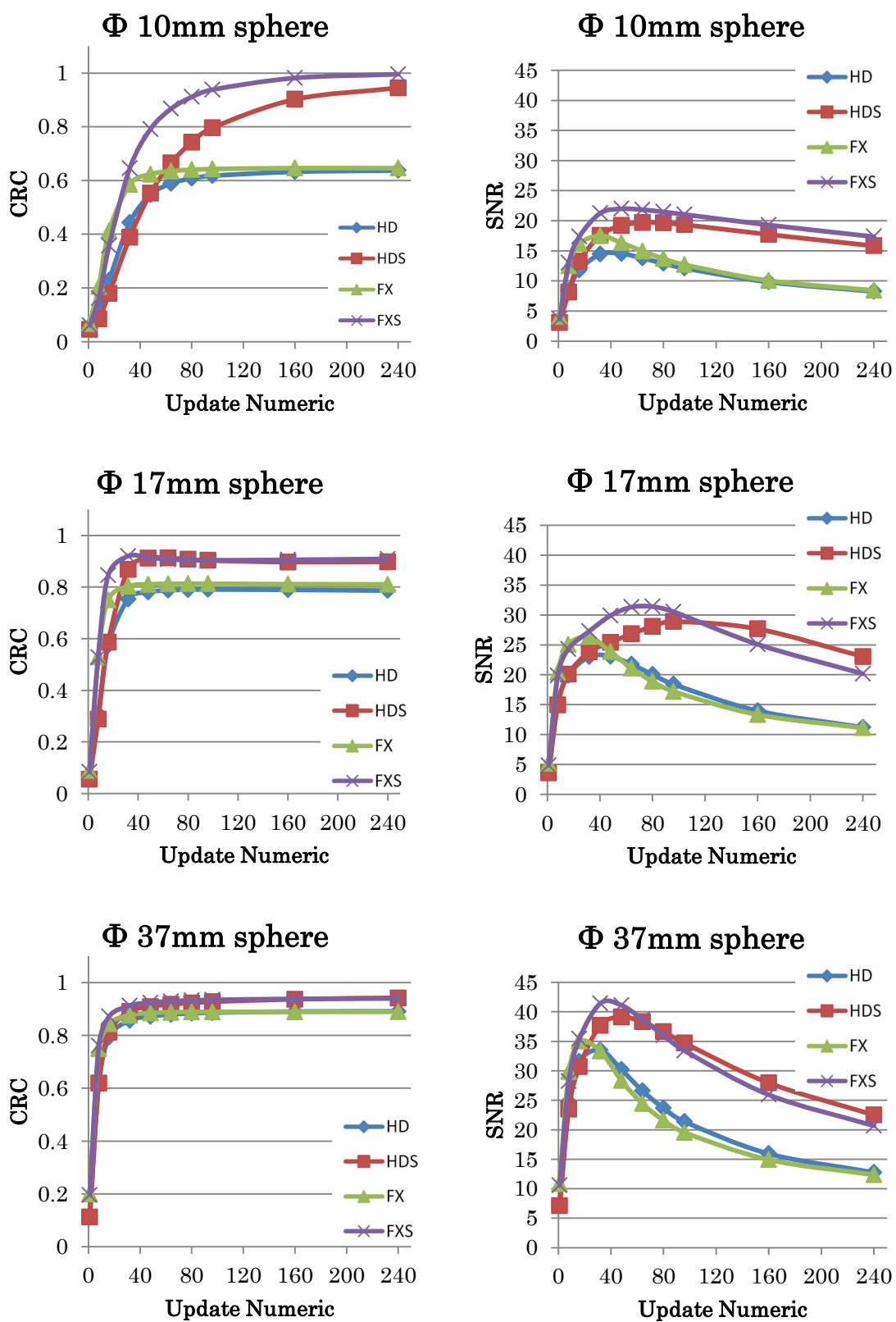


Fig 36 分解能ファントムを用いた視覚的評価 (fusion image)

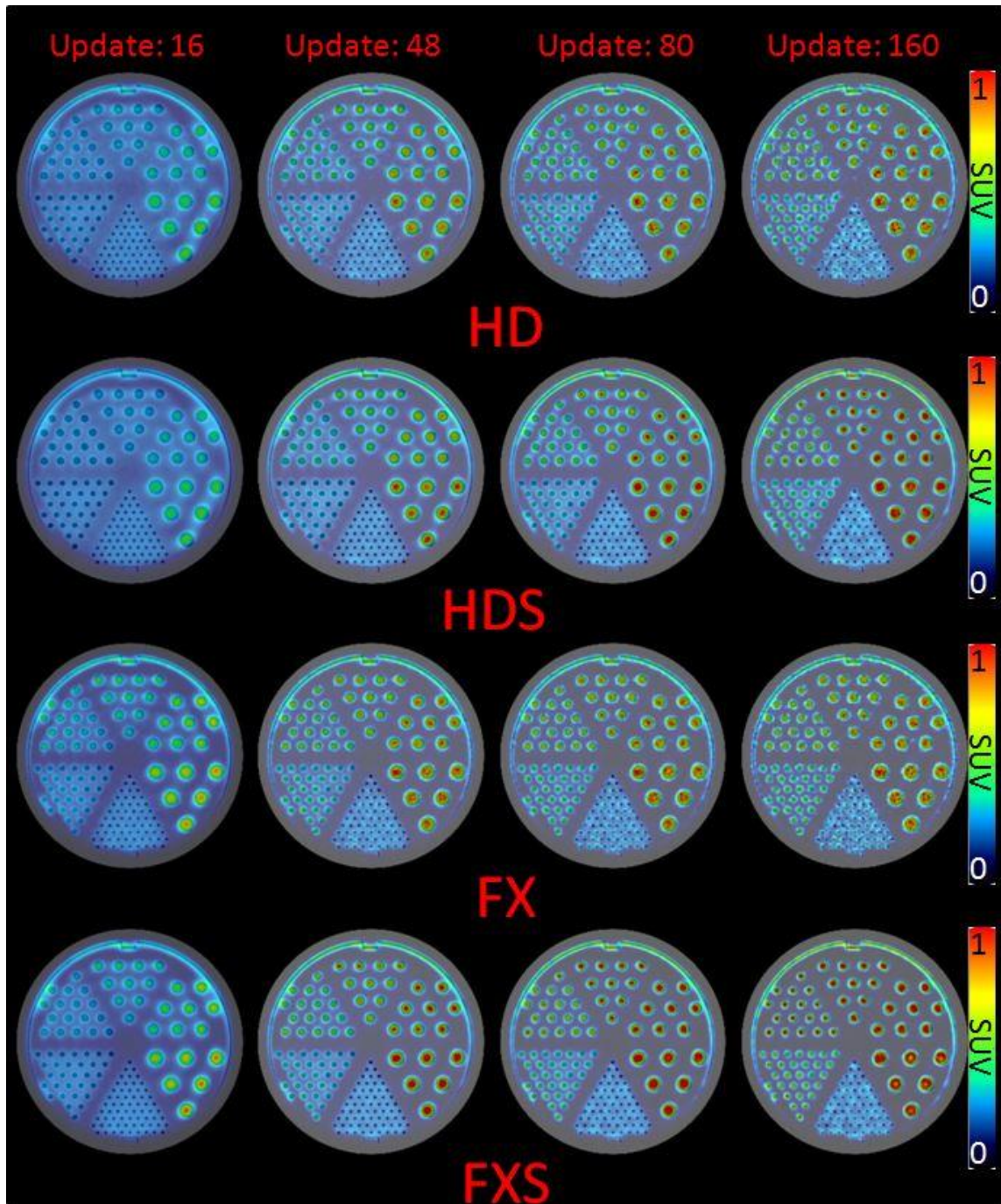


Fig 37 分解能ファントムを用いた差分画像による分解能補正効果

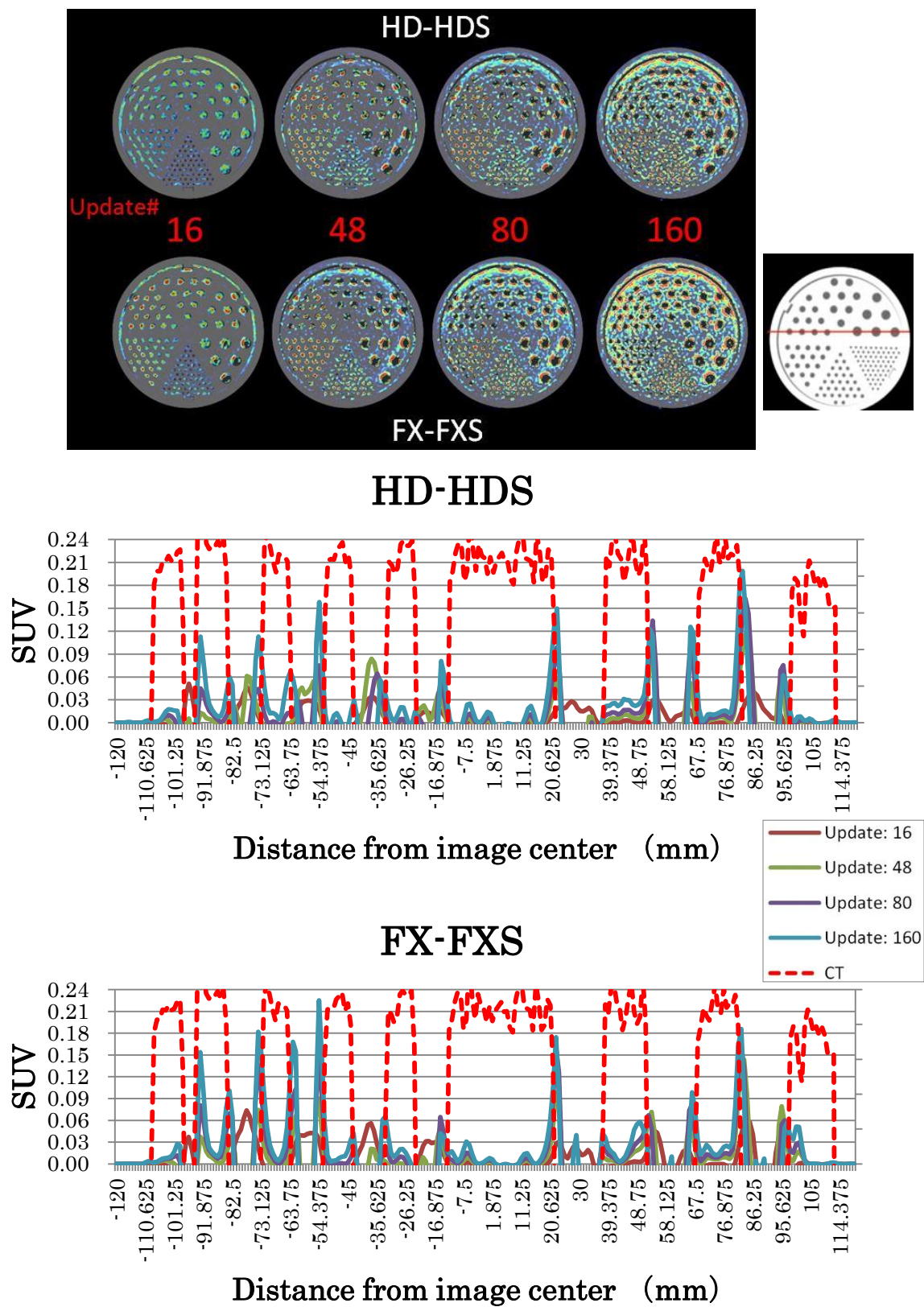


Fig 38 Φ 10mm 球に対する分解能補正の効果

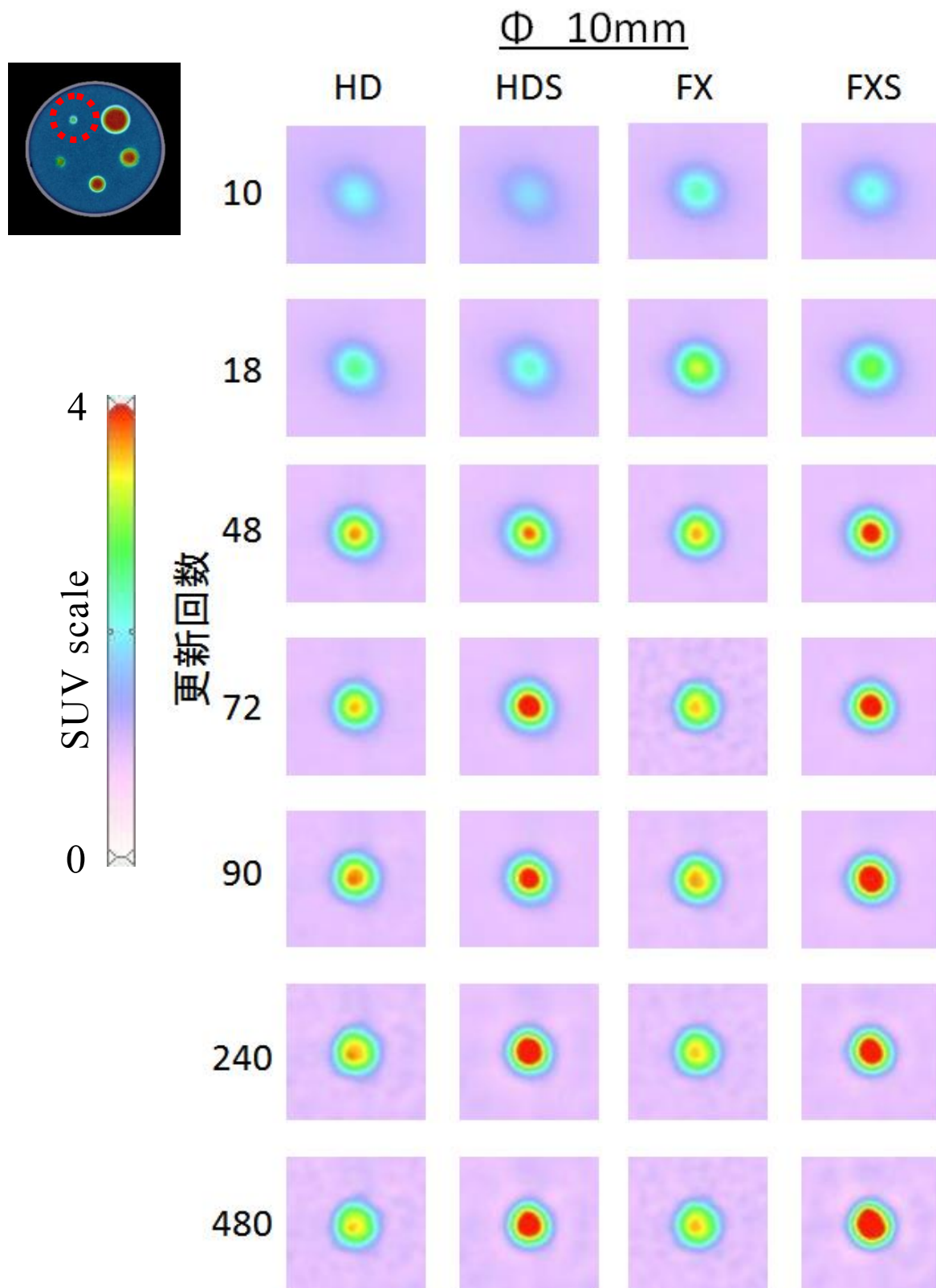


Fig 39 Φ 36mm 球に対する分解能補正の効果

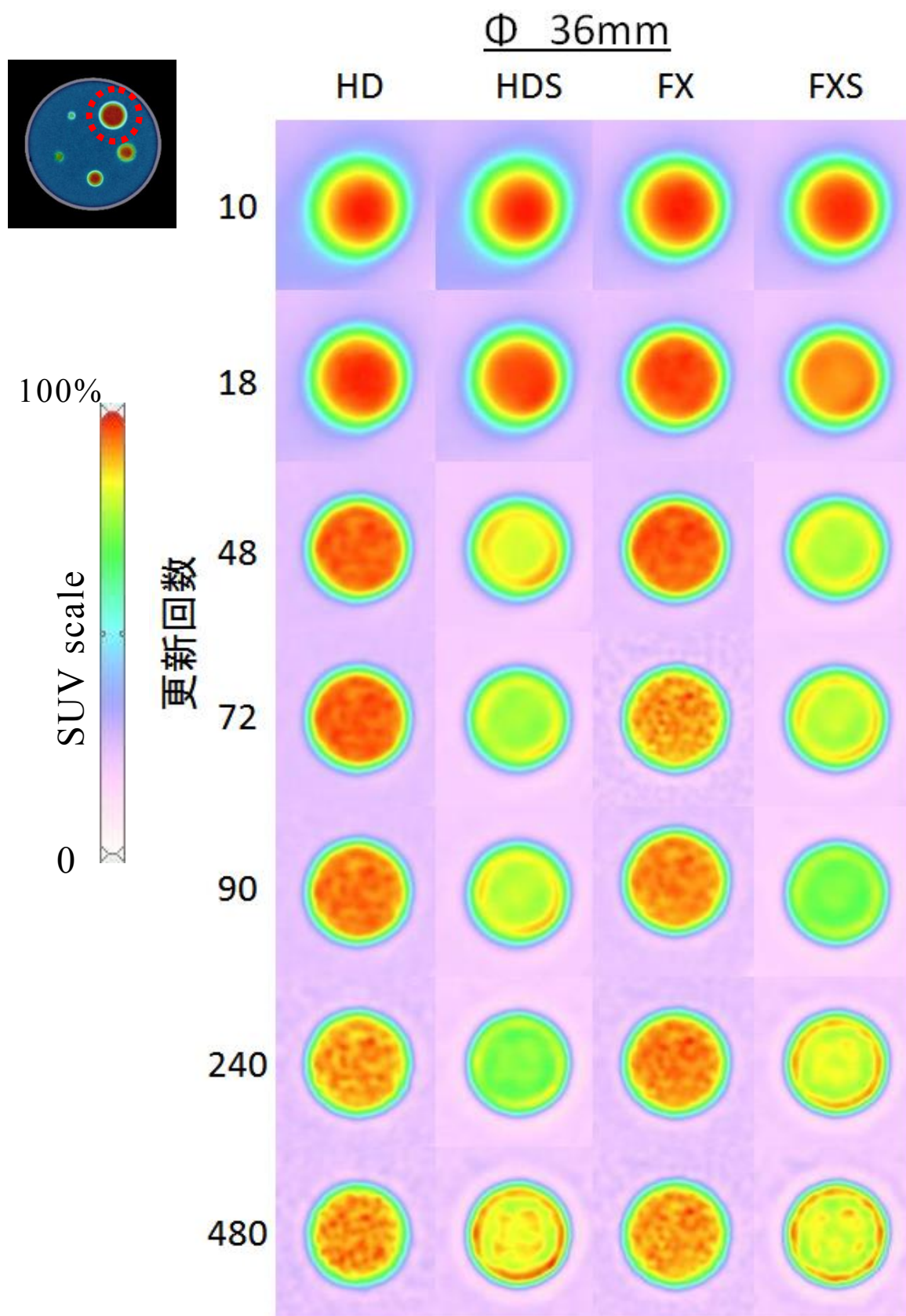
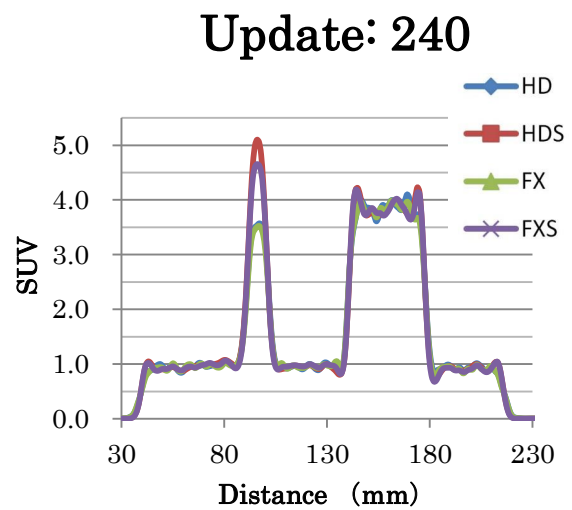
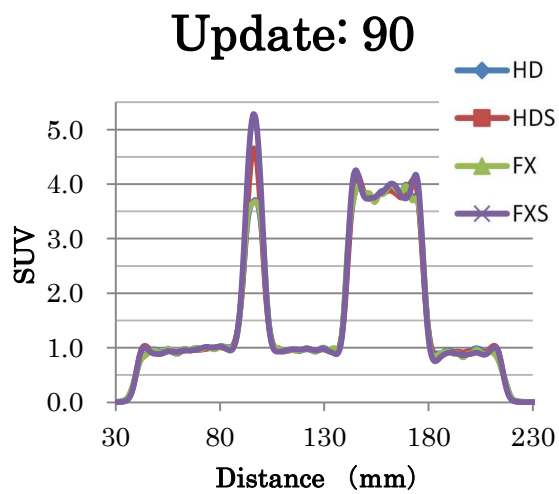
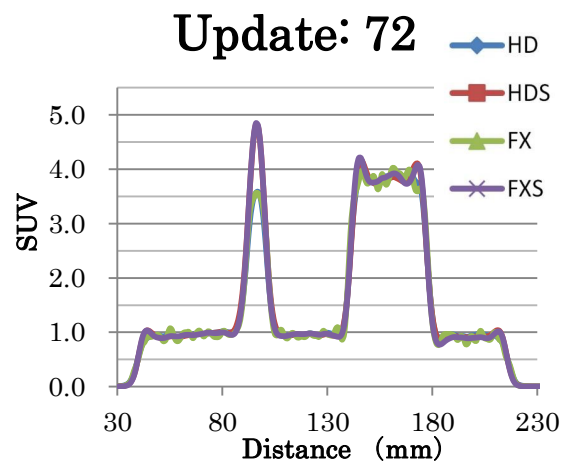
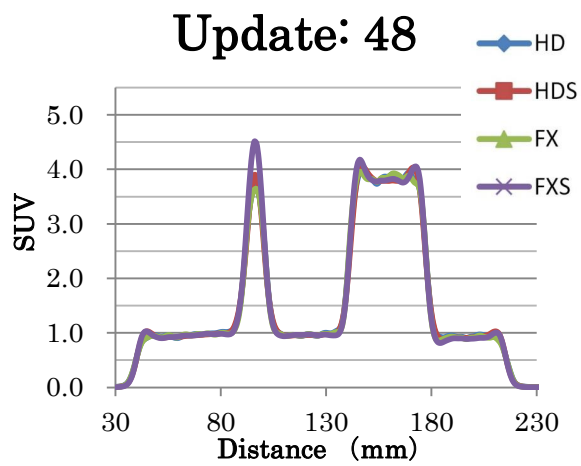
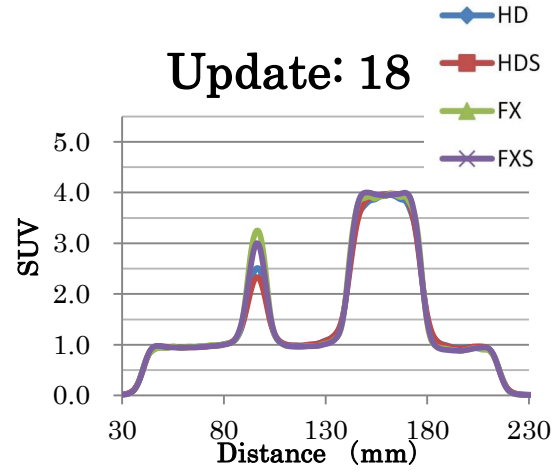
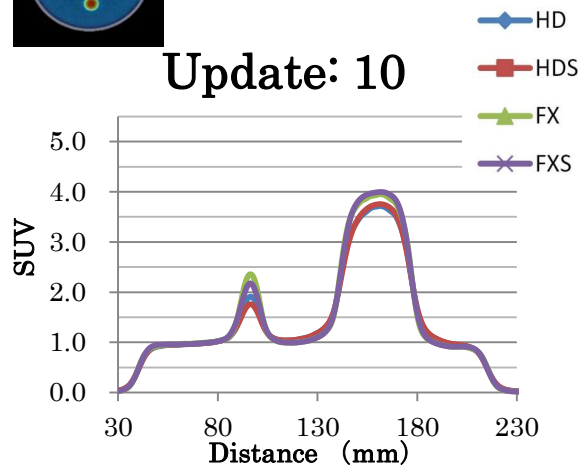
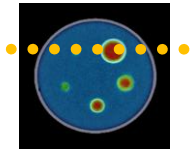


Fig 40 $\Phi 10\text{mm}$ 及び $\Phi 36\text{mm}$ 球に対するプロファイル



4. 考察

a.) 集積サイズに対する画質特性

TOF 効果と PSF 補正が、集積サイズに与える影響を評価した。径の異なる球に水、空気を満たした実験では、 SOR_{air} , SOR_{water} , とともに TOF 効果により低値を示した。特に、水に対する SOR の改善は、空気より著しい。放射線の散乱と吸収は、散乱体が存在することで推定を容易にする。また、空気では散乱成分の推定が難しいことを示唆する。これは、空気や水を包含した組織や腫瘍部分と周囲の集積領域を、明らかな「抜け」として読影することができる。逆に PSF 補正による SOR の差異は小さいが、その効果は高値を示す。大きい集積サイズに対する $|SNR_{air}|$, $|SNR_{water}|$ は、画像再構成アルゴリズムによる影響は少ない。しかし、FXS 画像では、小さい集積サイズに対してその効果を発揮する。PSF 補正は、 $|SNR|$ を向上させる。これは、関心領域内でのノイズ成分が PSF 補正により減少することを示唆する。TOF 及び PSF 補正は、画像化する上で、集積サイズの違いを明確に区別し、画質向上に大きく貢献する。

球内の放射能濃度比を変化させた実験では、CRC と SNR の評価を行った。放射能濃度比がバックグラウンドより低い場合、CRC において 10% 前後の TOF 効果を示した。この CRC の増加は、イベント発生位置の同定により、正確な計数値が得られたことを示唆する。SNR は、更新回数 8 で最小値をとり、更新回数とともに増大する。SNR の計算過程において、球内とバックグラウンド領域で

の放射能比に変化は少ない。しかし、両者において放射能のバラつきが大きくなり、SNR へ影響を与える。濃度比がバックグラウンドより高い場合、 $\Phi 37\text{mm}$ の CRC は、PSF 補正により若干高値を示す。しかし、画像再構成による CRC の変化は小さい。

球内が、放射能のない状態（無放射能）、バックグラウンドより放射能が低い（低放射能）あるいは高い（高放射能）、3つの状態を比較すると、 $\Phi 10\text{mm}$ の高放射能は更新回数が少ない領域において TOF 効果が優位となる。更新回数 50 付近より PSF 補正の効果が表れる。無放射能、または低放射能では、更新回数に関わらず、TOF 効果が優位に作用する。また、non PSF 補正画像（HD, FX）では、CRC が更新回数 40 付近から飽和に達する。CRC は、球とバックグラウンドに対する平均カウント比と実際の放射能濃度の比として算出される。放射能濃度比はファントムの調整時に固定されるため、平均カウント比が減少していることを示唆する。このことは、バックグラウンド以上の放射能が存在する場合、PSF 補正が CRC の回復の手助けとなる。SNR は、高放射能になるほど高値を示し、そのピークは、更新回数の多い方へシフトする。これは、PSF 補正が領域内の均一性向上に貢献することを示唆する。高放射能では、多くのカウント情報が得られるため、更新回数を増やした方が画質も向上することがわかった。

同一のファントムを用いたバックグラウンド領域での %SD を Fig 41 に示す。%SD は、断面内の均一性を表し、関心領域内の標準偏差を平均放射能量

で除することで求める。 %SD は、画像再構成の更新回数とともに増加する。再構成パラメータの最適化では、放射エネルギーによる CRC, SNR と %SD のバランスを考慮して設定さ

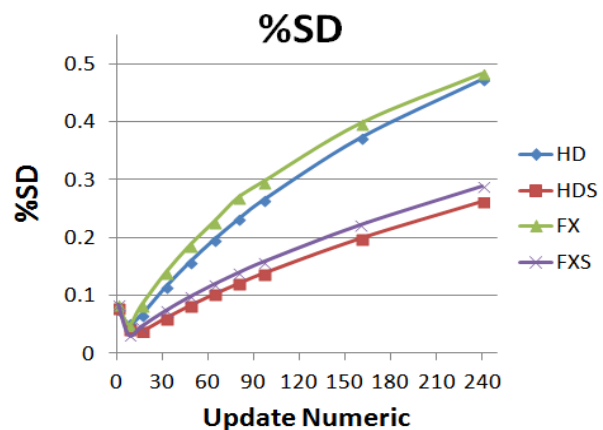


Fig41 BG 領域の均一性 (%SD)

れる。しかし、体内においては、集積の異なる領域が点在しており、収束条件は放射能濃度に大きく左右される。そのため、画像再構成パラメータの決定は容易に行うことができない。

b.) 分解能補正が与える画質特性

分解能評価用ファントム(デレンゾ ファントム)を用いて、CT と PET の融合画像 (fusion image) を作製した。その際、SUV=1 のカラースケールで視覚的評価を行った。更新回数の増加により、 $\Phi 4\text{mm}$ のロッドを識別できた。しかし、 $\Phi 15\text{mm}$ のロッドでは、SUV 値のバラつきが上昇する。これは、均一性と更新回数の関係に起因する。また、PSF 補正を用いることで、そのバラつきも抑制できるとがわかった。

差分画像の評価では、HD と HDS、および FX と FXS の間でボクセルごとに減算した。ファントム中心から放射状にプラスの差を認めた。HD-HDS もしくは FX-FXS では、その差が画像の中心に向かって歪みを起こす。また、ファントムの外側より内側方向に差が見られる。この歪みは、理論的にファントムの円周

方向へは起こらない。プロファイルカーブから、更新回数の増加により、その差も顕著に表れる。また、更新回数が少ない場合には、ロッドの中心付近で差を確認した。このことから、PSF 補正は、ロッド内のカウント情報を平坦にする効果が示唆された。

頭部評価ファントムを用いた視覚評価 (Fig 38) では、 $\Phi 10\text{mm}$ において画像再構成による差異を比較した。同一の更新回数では、FX 及び FXS 画像では、HD 及び HDS 画像に比べて、ピクセル値の収束が早い。PSF 補正は、小さな径において SUV を回復させる効果があることがわかった。また、 $\Phi 36\text{mm}$ では、PSF 補正画像においてリングアーチファクトが出現した (Fig 39)。プロファイルの結果 (Fig 40) からアーチファクトを確認した。ファントム外周に対しても小さなリングアーチファクトが確認できる。これは、ギブス効果により発生する。この効果は、デジタル画像には宿命的なものであり、データのサンプリングが有限な離散値であることに起因する。ギブス効果は、放射能濃度差の大きい境界付近で発生し、中心部の情報が減少するのではなく、境界周辺部でカウント情報が過大評価される。PSF 補正は球内の均一性を維持するが、再構成パラメータの設定でギブス効果が発生することがわかった。

本研究において、更新回数の増加は CRC を向上させる。一方、SNR は、%SD (均一性) に起因するノイズ成分の影響で更新回数とともに低下する。相反する特徴のため、どちらかを優先的に向上させるか、もしくは平均的に画質

を向上させるかを選択する必要がある。また、脳領域では、集積の有無の変化が大きい。本章の結果から、集積の領域ごとに最適なパラメータが存在する。画像再構成パラメータは画像全体へ一様に影響を与えるため、画質の最適化を難しくしている。また、ギブス効果による、境界領域での放射エネルギーの過大評価は、更新回数が増加するほど、リングアーチファクトの現れ方も顕著となる。この現象は、関心領域の面積や形状に大きく左右されるため、必ず体内で起こるとは言い難い。そのため、予測が難しい。

5. 結論

体幹部及び頭部ファントムを用いて、画像再構成アルゴリズム、放射能濃度による集積サイズへの画質評価を行った。TOFとPSF補正を用いた画質特性は、高放射能領域ではTOFとPSF機能の双方を実施することによりコントラストリカバリ係数が最大で約40%向上した。低放射能領域では、PSF機能による変化は乏しく、TOF効果により約10%の向上に留まった。また、小さな集積物における定量評価はリカバリ係数で行われた。TOFは、部分容積効果による過小評価を15%前後抑制することが示された。

これらは、大脳皮質のアミロイド集積を考えた場合、皮質と白質及び脳室とのコントラストが集積量と画像再構成アルゴリズムによって、画質に影響を及ぼすことを示唆する。

第4章 脳イメージングの画質特性

PET イメージングでは放射性薬剤の集積機序により、集積パターンが大きく異なる。癌領域では腫瘍に対する集積の鑑別診断が行われる。中枢神経系では脳実質全体を集積対象とするため、関心領域とその周囲の集積量を評価することで読影を行う。投与放射能量や投与後の撮像開始時間は、放射性薬剤の特性や解析内容によって決定される。そのため、放射性薬剤の集積パターンに応じた、画像再構成パラメータの最適化が必要となる。特に、多施設臨床研究では、機種異なる PET 装置を利用するため、基準値で最適化された施設固有の再構成パラメータを決定（標準化）する必要がある。

画質の最適化は、NEMA 規格の体幹部ファントムを用いて行われる。この方法では、画像全体ではなく、集積サイズに着目した画質を評価する。脳の集積では、大脳皮質と白質の広範囲に及ぶため、画像全体での評価が必要となる。脳イメージングにおいてもファントムを用いた最適化が必須である。しかし、明確な評価法が確立されていないため、視覚的な評価に頼っている。また、Time-of-Flight (TOF) や分解能 (PSF) 補正を用いた脳イメージングの画質評価も報告されていない。

脳イメージングでは、脳血流や酸素代謝、受容体占有率などの薬物動態にも用いられる。また、このような動態解析を行う場合、ダイナミック収集による時系列の画像データが必要となる。投与直後から撮像が開始されるため、高放射

エネルギーが短時間で脳内に到達する。前章の PET 装置の性能評価で、撮像限界放射エネルギー (1.04 GBq) が示されている。そのため、相当量の放射能まで取り扱うことができる。ダイナミック収集では、急激な放射エネルギーの変化を伴う。また、撮像時間も長いことから、その変化は、高範囲の放射エネルギーに及ぶ。そのため、画質の変化も非常に大きくなる。TOF や PSF 補正の効果は、広範囲の放射エネルギーに対応できることが示唆される。動態解析では、時間放射能曲線から定量値を算出する。そのため、時間放射能曲線の形状は、解析結果に大きな影響を与える。画像再構成アルゴリズムは、その形状に変化を与える可能性があるが報告がされていない。

1. 目的

脳ファントムを用いて、画像再構成アルゴリズムが各脳領域のコントラストに与える影響を検討した。正規化平均二乗誤差法を用いた客観的評価法を確立し、臨床画像との視覚評価によりその妥当性を検討するとともに、アミロイドイメージングの画質最適化を行った。また、臨床画像を用いて、画像再構成アルゴリズムが薬物動態解析の定量値に与える影響を検討する。

2. 方法

a.) 脳ファントム

脳内構造は、大脳皮質、白質、基底核領域に分類され、非常に複雑な構造を呈する。そこで、人体脳構造を忠実に再現したホフマンファントム(Data Spectrum Corporation 社)を利用し、画質評価を行った。このファントムは、皮質や白質に相当する部分を切り抜いたプラスチック板(6mm 厚)を 18 枚貼り合わせた構造を持つ。小脳部から頭頂部まで 18 枚の板を重ねることで、脳の形状を表現する。理論上、皮質・白質・脳室の放射能濃度比は 4:1:0 で分布する。

b.) 脳画像の定性評価

➤ 撮像方法

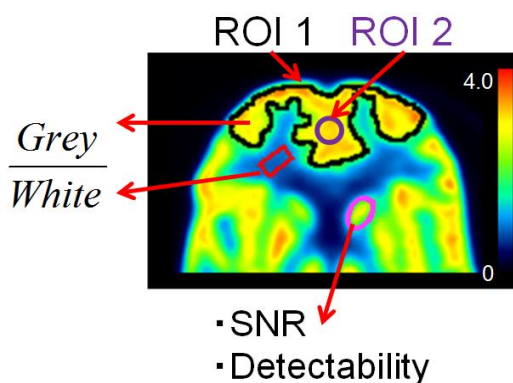
PET 装置は、GE 社製 Discovery690 Elite(D690)を使用した。53.4MBq の ^{18}F をホフマンファントムに封入し、10 分間のリストモード収集を行った。リストモードデータは、10 分間のサイノグラムとしてヒストグラム化した。X 線 CT の撮像条件は次のパラメータで実行した。管電圧 120kV、線量 10mAs、スライス 3.75 mm、そして CT 画像は、撮像視野 700mm で再構成した。その後、CT 画像では、画素ごとの CT 値を 511keV の線減弱係数へ変換し、吸収補正用データを作製した。また、PET 画像と CT 画像の位置合わせのために、X 線 CT の撮像視野は 240mm で再計算された。画像再構成アルゴリズムは、OSEM モデル(HD)をベースに、OSEM+PSF 補正モデル(HDS)、OSEM+TOF モデル(FX)、OSEM+TOF+PSF 補正モデル(FXS)の 4 種類を使用した。吸収補正、散乱補正、減衰補正、偶発同時計数補正は、画像再構成時に実行した。平滑化フィ

ルター(断面内)は、2 mm の半値幅の ガウシアンフィルターを用いた。体軸方向の平滑化処理は行わなかった。画像再構成では、データの更新回数を、1, 8, 16, 32, 48, 64, 80, 96, 160, 240としてPET 画像を作成した。PET 画像の画素数は 256×256, 画素サイズ 0.9375 mm, スライス厚 3.27 mm であった。PET 画像の撮像視野は、240mm に設定した。

➤ 画像解析

データ解析では、再構成画像を用いてファントム中の線状体領域が最も広く見えるスライスを選択した。皮質と白質との比 (G/W ratio)を求めるために、前頭葉領域と白質に ROI を配置した(Fig 42)。ROI 2 は、前頭葉領域内(ROI 1)の高集積部分に尾状核と同じ面積で ROI を作製した。

また、低放射能領域に対する病変検出能を評価するために、信号雑音比



(SNR: signal-to-noise ratio)と検出能

Fig 42 ROI の配置図

(detectability) (Fig 43)を求めた。検出能の算出では、non pre-whitening matched filter SNR (NPW-SNR)法を採用した。

$$NPWSNR = \frac{E(\lambda(g) | C_H) - E(\lambda(g) | C_{BG})}{\sqrt{\sigma^2(\lambda(g))}}$$

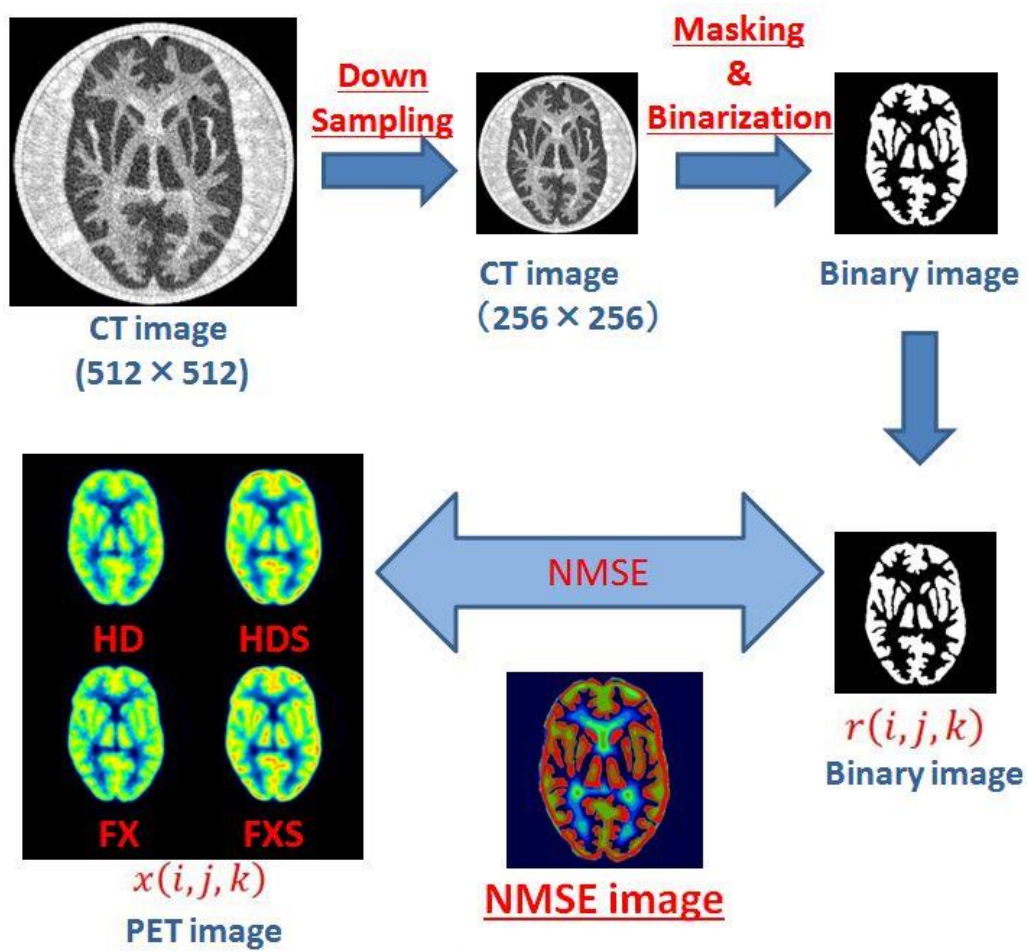
$E(\lambda(g)|C_H)$: 異常集積のあるという仮説が成立する条件化での平均ボクセル値

$E(\lambda(g)|C_{BG})$: 異常集積のないという仮説が成立する条件化での平均ボクセル値

$\sigma^2(\lambda(g))$: background 分布による放射能変化 (variance)

Fig 43 Non pre-whitening matched filter SNR

脳イメージングの画質最適化では、画像全体の画質を定量的に評価するために、基準画像と PET 画像との間の類似度を求めた。類似度の算出方法では、正規化平均二乗誤差 (NMSE: normalized mean square error) 法を用いた。この手法は、原画像と処理画像との間の客観的評価法で、2 次元画像で利用される。今回は新しい試みとして、3 次元に拡張した NMSE による画質評価を行った。吸収補正用 CT 画像は、マトリックス数を 512 から 256 へ補間した。その CT 画像にマスク処理を行い、2 値化画像を作成した。基準画像には、2 値画像を用いた。Fig 44 の式を用いてボクセル毎に、各 PET 画像との NMSE 画像を作製した。NMSE 画像の脳皮質 (脳全体、前頭葉、楔前部、脳白質) に関心領域を配置した。画像再構成の更新回数に対する NMSE 値の関係をグラフ化した。データ解析には、MATLAB (The MathWorks, Inc.) と PMOD3.4 (PMOD Technologies Ltd.) を使用した。臨床画像を用いた定性的評価を行うために、健常ボランティアによる FDG-PET 検査を施行した。TOF の効果と PSF 補正の意義について視覚評価を行った。



$$NMSE = \frac{\sum_{i=0}^{255} \sum_{j=0}^{255} \sum_{k=0}^{46} \{x(i, j, k) - r(i, j, k)\}^2}{\sum_{i=0}^{255} \sum_{j=0}^{255} \sum_{k=0}^{46} r(i, j, k)^2}$$

Fig 44 NMSE の解析フロー

c.) 薬物動態の定量評価

➤ 撮像方法

PET 装置は、GE 社製 Discovery690 Elite (D690)を使用した。健常ボランティアに対して、 ^{11}C -PiB を急速静注し、投与と同時に 70 分間のリストモード収集を行った。得られたリストモードデータは、10sec × 6frames, 20sec × 3frames, 60sec × 2frames, 180sec × 2frames, 300sec × 12frames にヒストグラム化した。画像再構成では、TOF と PSF 補正の組み合わせによる 4 種類のアルゴリズムを使用した。データの更新回数は前章の結果を考量して、48 回 (iteration:2, subsets: 24) で評価した。PET image 画素数は、128 × 128 で、画像サイズ 1.875 mm, スライス厚 3.27 mm であった。PET 画像の撮像視野は、240mm に設定した。平滑化処理として、断面内に 4mm (半値幅) のガウシアンフィルターを用いた。

➤ 画像解析

対象領域の時間放射能曲線を得るために、CT 画像上に ROI を設定した、その ROI 情報を PET 画像上にて重ね合わせることで、解剖学的情報による ROI 情報を取得した。対象領域として、小脳皮質、前頭葉、ローランド、頭頂葉、楔前部、側頭葉、後頭葉、線条体、視床、海馬を選択した。ROI 情報により、各対象領域の時間放射能曲線 (TAC: time activity curve) を算出した。また、全小脳及び小脳皮質において、ROI 内の時間放射能曲線と変動係数 (COV:

coefficient of variance)を評価した。

薬物動態解析では、入力関数となる動脈血漿放射能データが必要となる。

本撮像では非侵襲的に行うために動脈採血は行っていない。そこで、reference

model を用いるために、小脳

皮質の TAC を入力関数とし

た。また、コンパートメント解

析は、Logan reference 法を

用いて、分布容積比 (DVR:

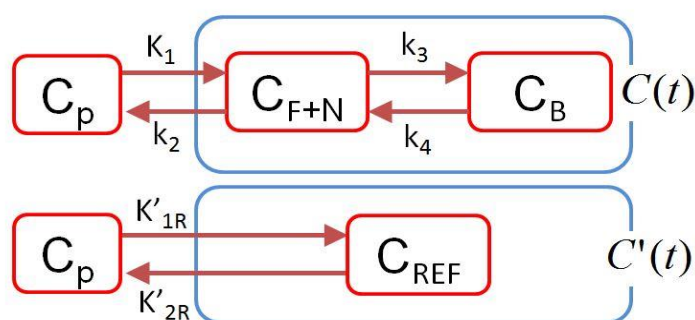
distribution volume ratio)を

算出した (Fig 45)。画像再

構成アルゴリズムによる定量

値への影響を検討した。データ

解析には、PMOD3.4 (PMOD Technologies Ltd.)を使用した。



$$\frac{\int_0^{\tau} C(t) dt}{C(T)} = DVR \cdot \left[\frac{\int_0^{\tau} C'(t) dt + \frac{C'(T)}{K'_{2R}}}{C(T)} \right] + int'$$

$C(t)$: Concentration for Target region

$C'(t)$: Concentration for Reference region

Fig 45 Logan reference model

3. 結果

i. 脳画像の定量評価

ホフマンファントムを用いて、大脳の G/W ratio と SNR, 検出能の評価を行っ

た。対象領域は、前頭葉の高範囲の部分 (ROI1) と、前頭葉の高集積が認めら

れた領域 (ROI2), そして尾状核を評価部位とした。G/W ratio の結果を Fig 46

に示す。ファントムの構造上、G/W ratio は 4 になる。しかし、ROI1 の G/W ratio は、PSF 補正画像では 3.4、non PSF 補正画像では、3.1 と低値を示した。ROI2 でも同様の傾向であった。しかし、FXS 画像では、飽和に達することなく、更新回数 60 をピークとして減少傾向にあった。ROI2 とほぼ同じ面積となる尾状核では、ROI1 と同様に PSF 補正画像が高値を示すが、G/W ratio は過小評価された。各領域に対する SNR (Fig 47) も、同様の傾向にあった。PSF 画像が、更新回数 80 前後で高値となった。NPW-SNR による検出能の評価 (Fig 47) は、ROI2 の PSF 補正画像で高くなる傾向にある。ROI1 では TOF と PSF 補正の違いによる大きな効果が得られなかった。また、尾状核でも近接した結果を得た。

Fig 46 脳ファントムを用いた Grey-to-White ratio

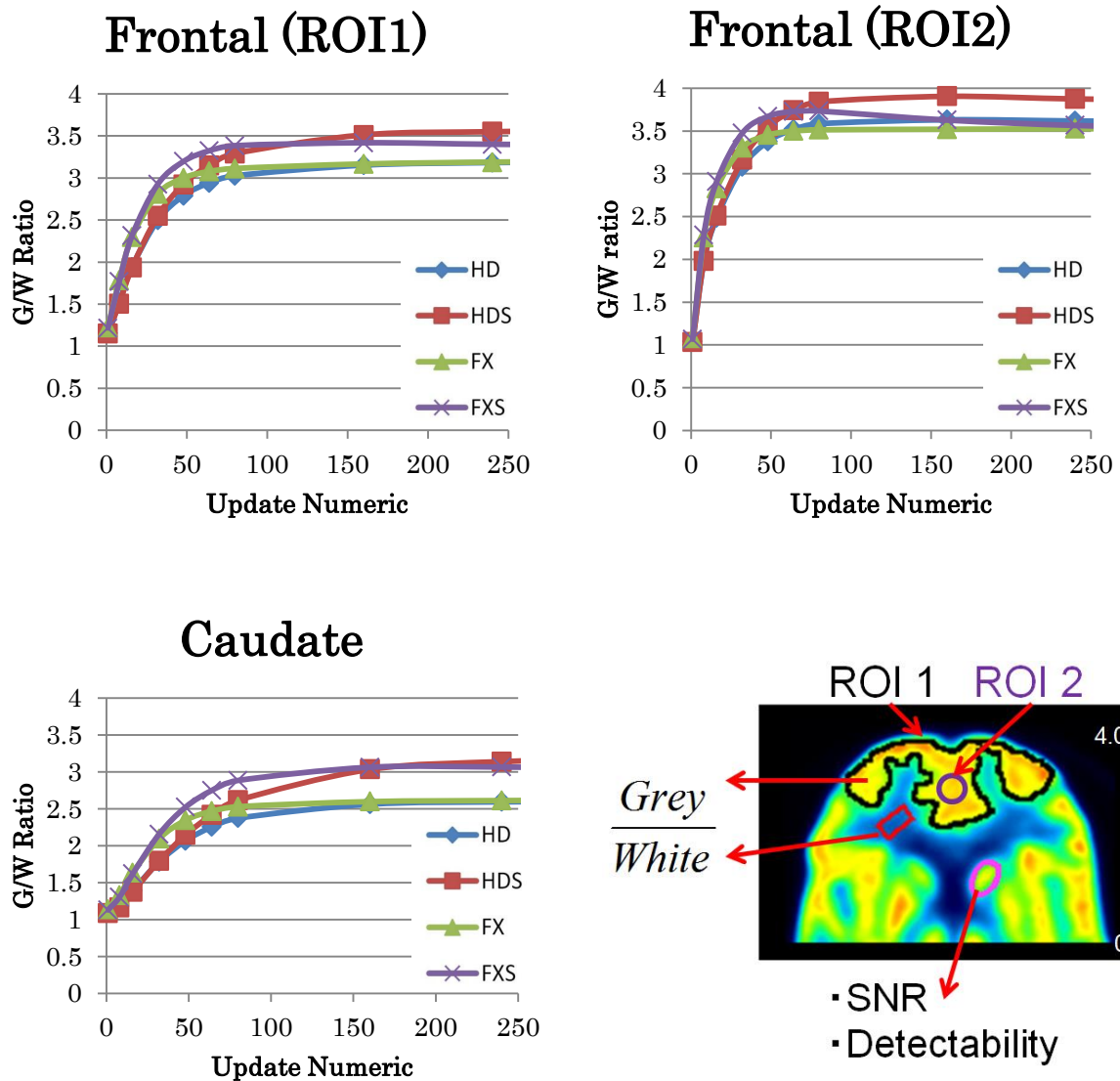
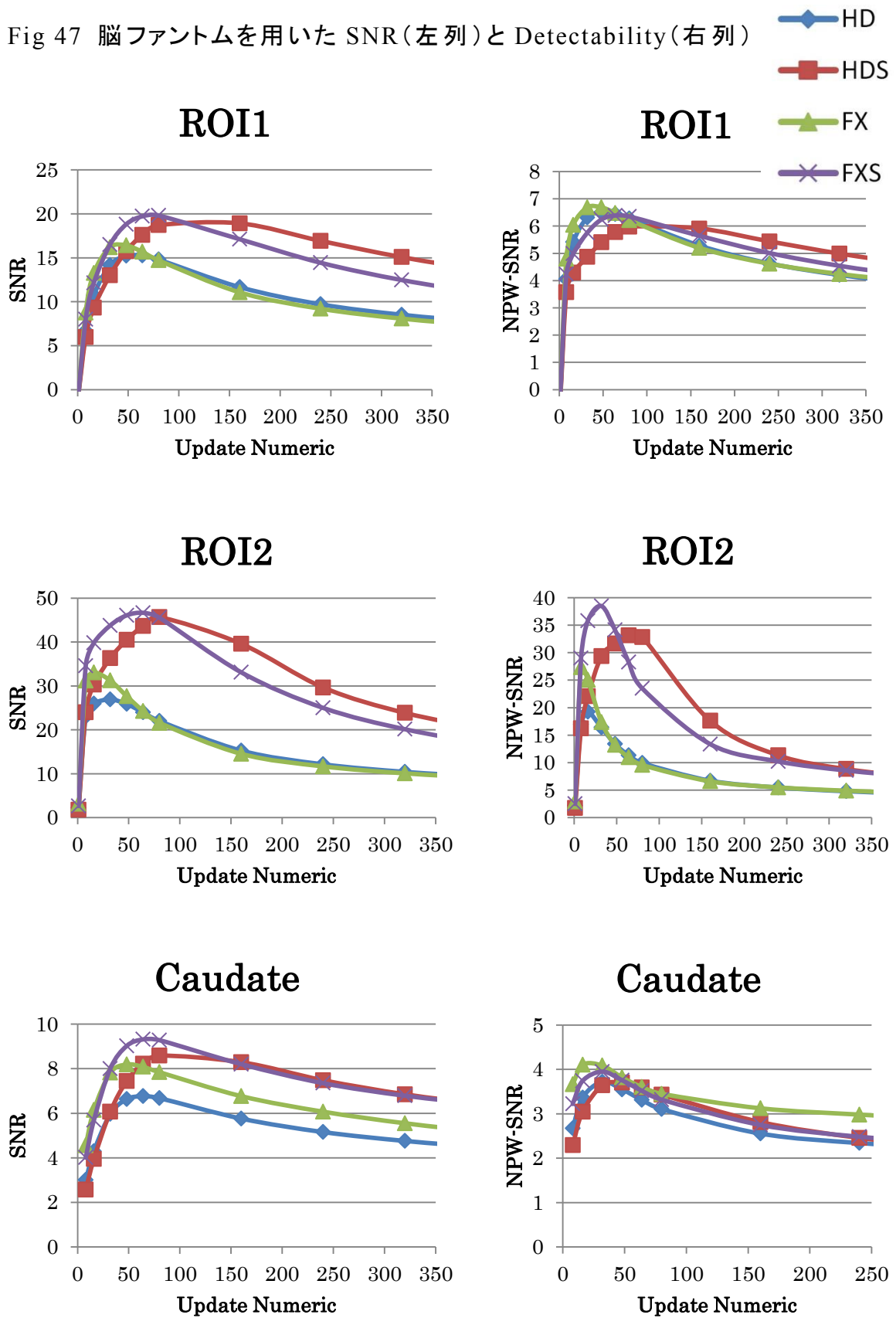


Fig 47 脳ファントムを用いた SNR (左列) と Detectability (右列)



NMSE 値を用いた解析結果を Fig 48 に示す。脳全体の基準画像と各 PET 画像の類似度を算出した。脳全体では、更新回数 8 をピークに回数増加とともに減少した。TOF 画像が nonTOF 画像に比べて若干低値となる。また、PSF 補正の効果は、更新回数 80 を変曲点として、傾きが大きくなる。前頭葉と楔前部においては、画像再構成による大きな変化は確認できなかった。大脳白質部分の NMSE 値は、画像再構成による差異はなかった。また、白質部分の均一性評価は、PSF 補正により、小さな変化で推移した。更新回数 80 付近に変曲点があり、特に nonPSF 補正画像では、均一性が急激に劣化する。視覚的評価を行うために NMSE 画像を作製した (Fig 49)。ここでは、赤のカラースケールになるほど基準画像との相違があることを意味する。更新回数が増加するほど、基準画像に似てくることがわかる。しかし、脳室に着目すると更新回数の増加で、NMSE 値も増加する。更新回数 48 以上で PSF 補正を行うことは、皮質のノイズを軽減し、均一な NMSE 値をとる。NMSE 法は、3 次元に拡張することで視野内全体の体積データに対して、評価を行うことができた。

被験者による ^{18}F FDG 脳 PET 画像を Fig 50 に示す。同一の更新回数で比較した場合、PSF 補正によって統計雑音が解消されたが、FDG 集積量に若干の変化が認められる。PSF 補正画像では領域 (右前頭葉や被殻など) によって SUV 値が高値を示した。

Fig 48 各領域における NMSE 値

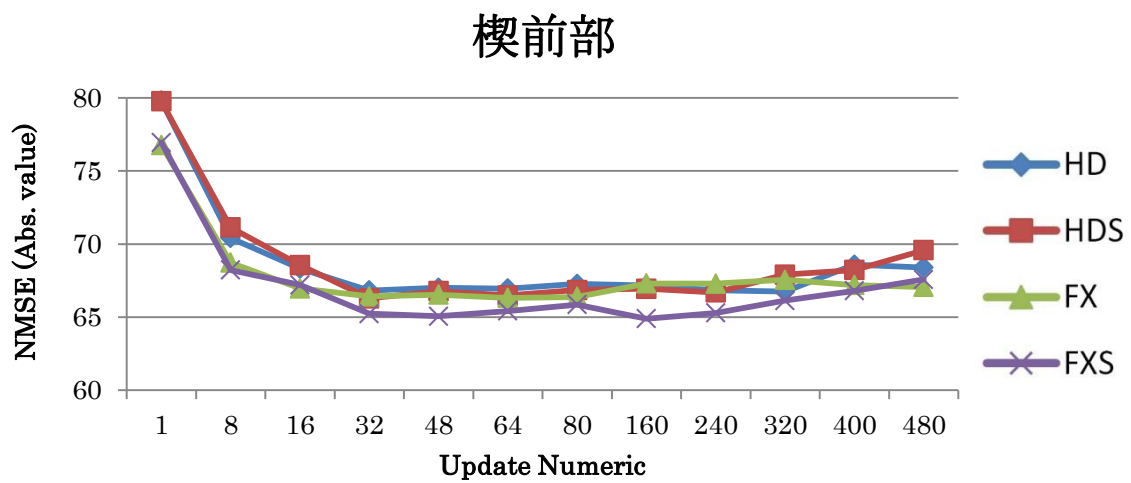
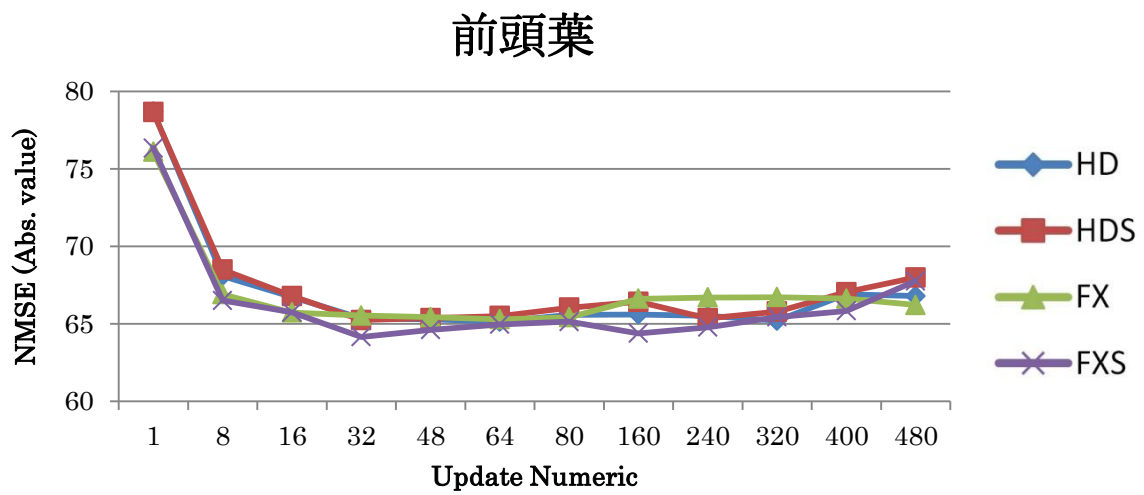
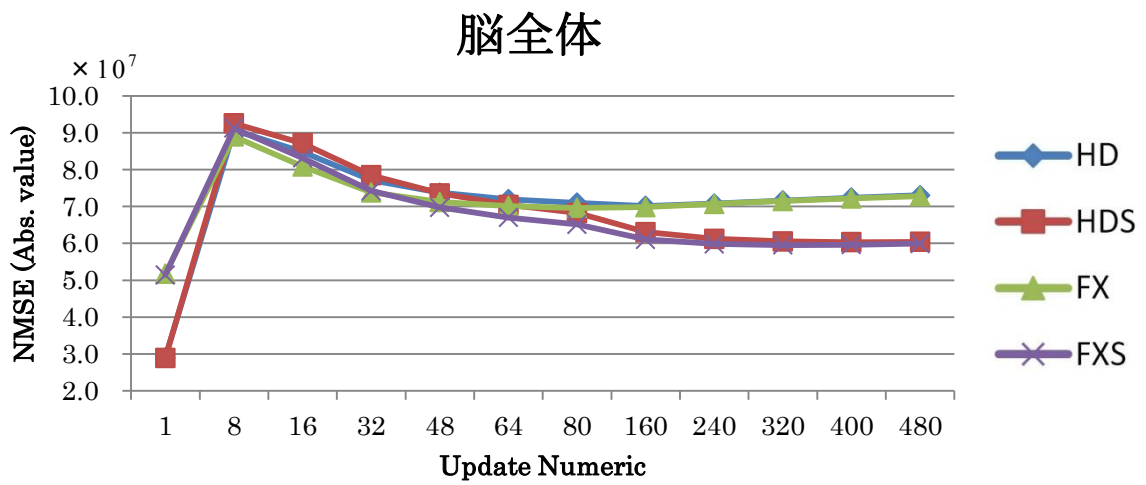


Fig 48 各領域における NMSE 値 (Cont'd)

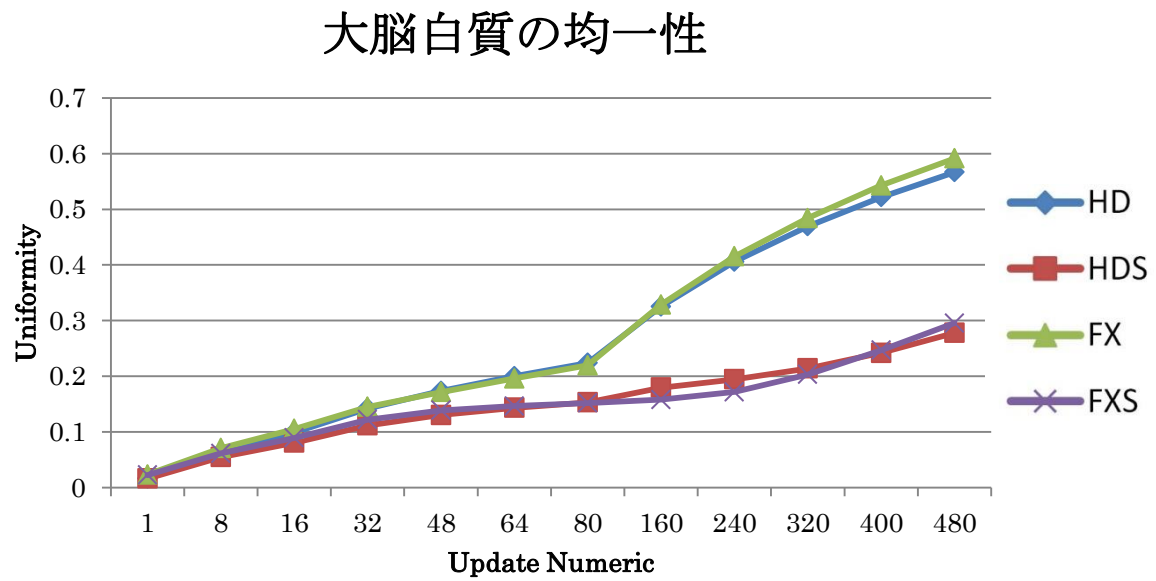
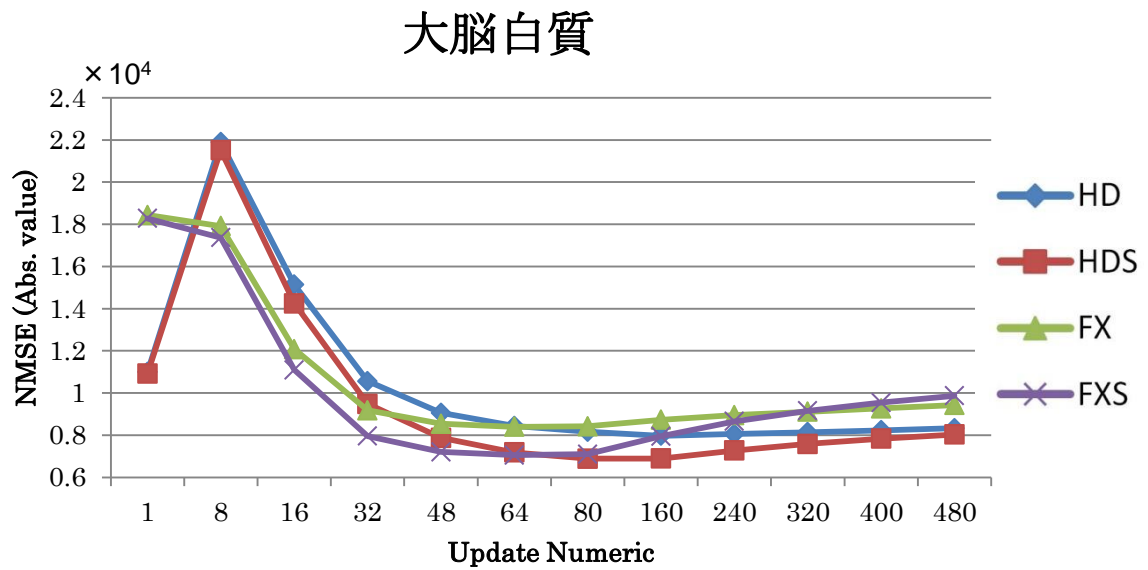


Fig 49 脳ファントムを用いた NMSE 画像

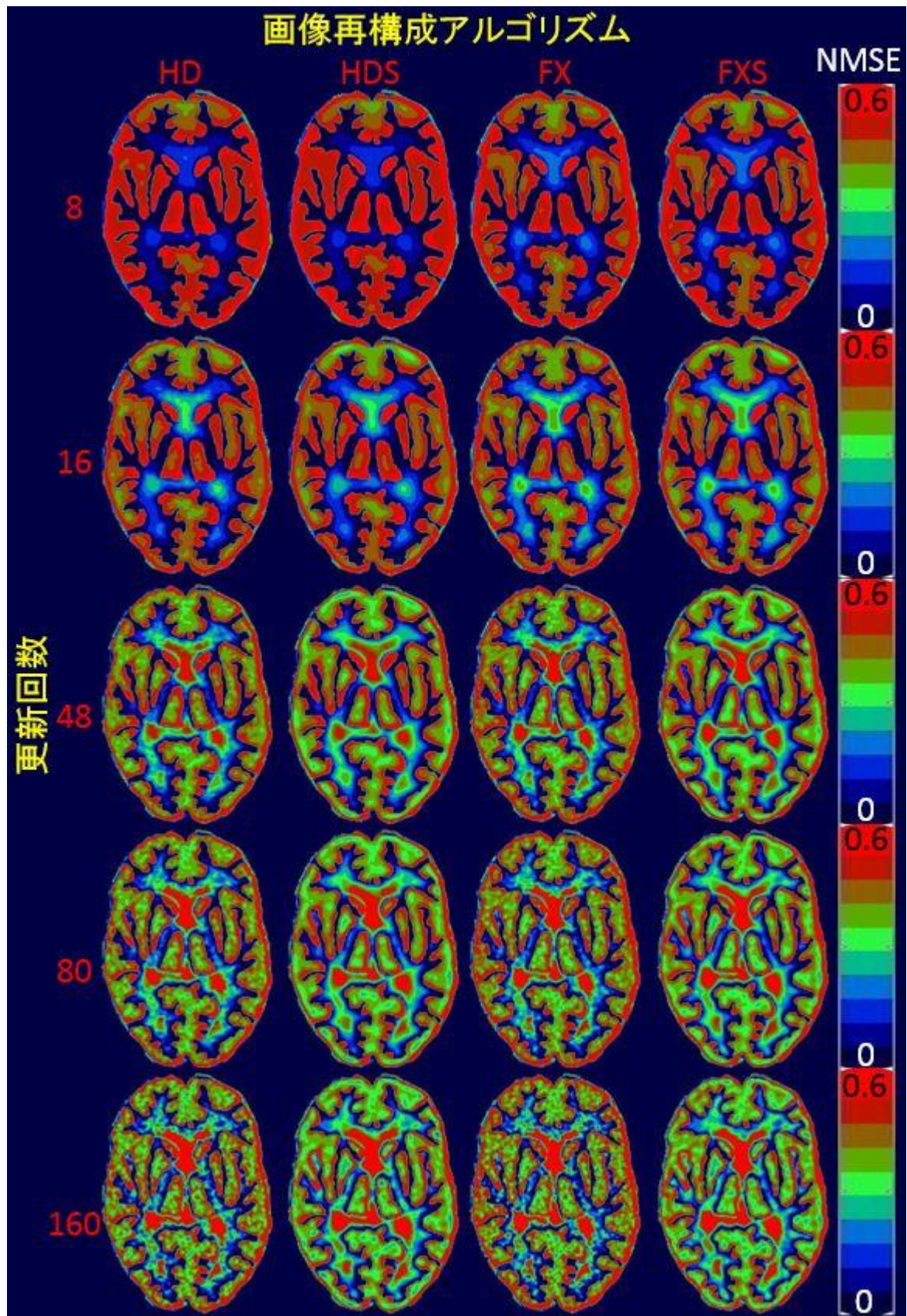
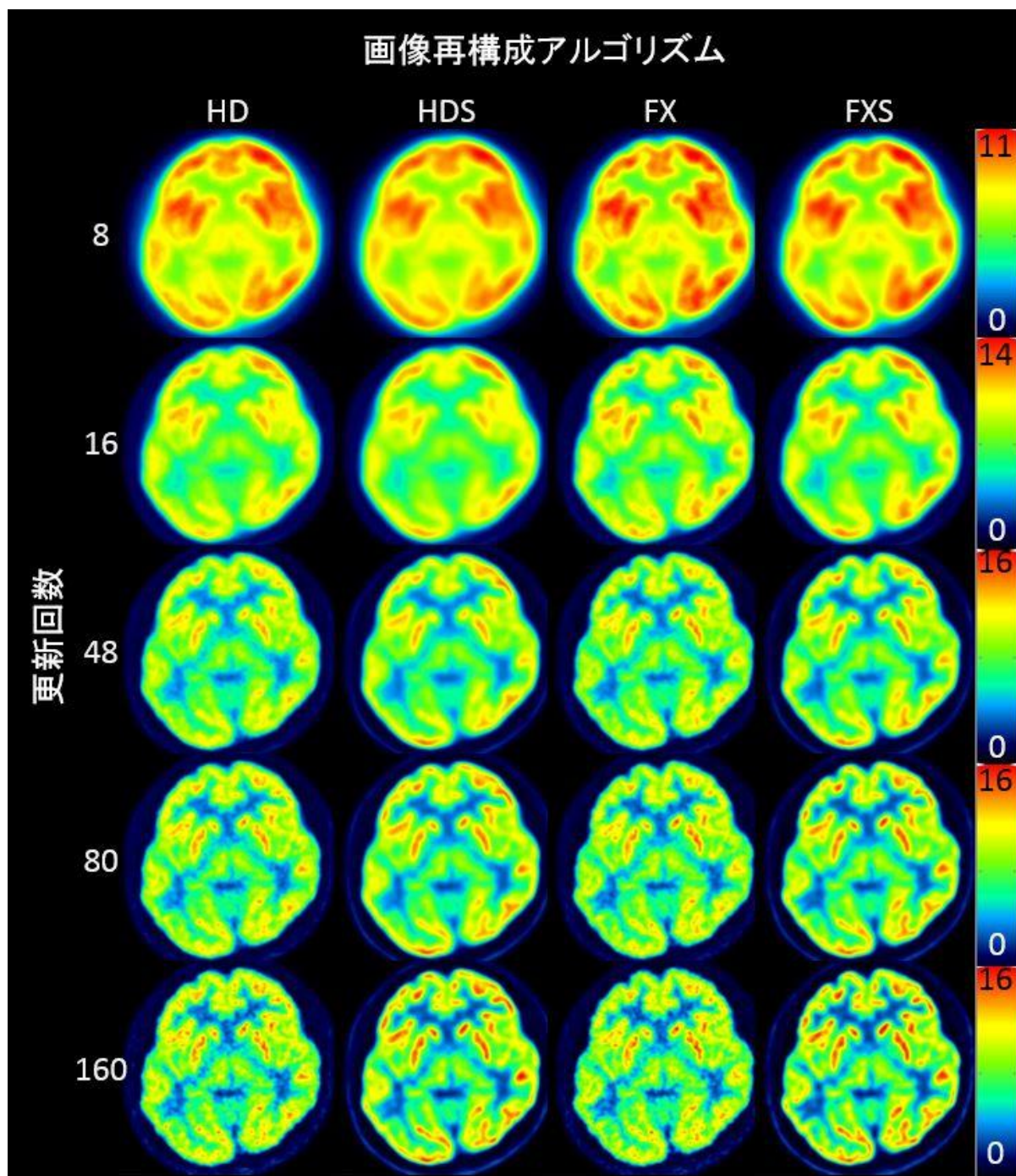


Fig 50 ボランティアによる ^{18}F FDG を用いた SUV 画像

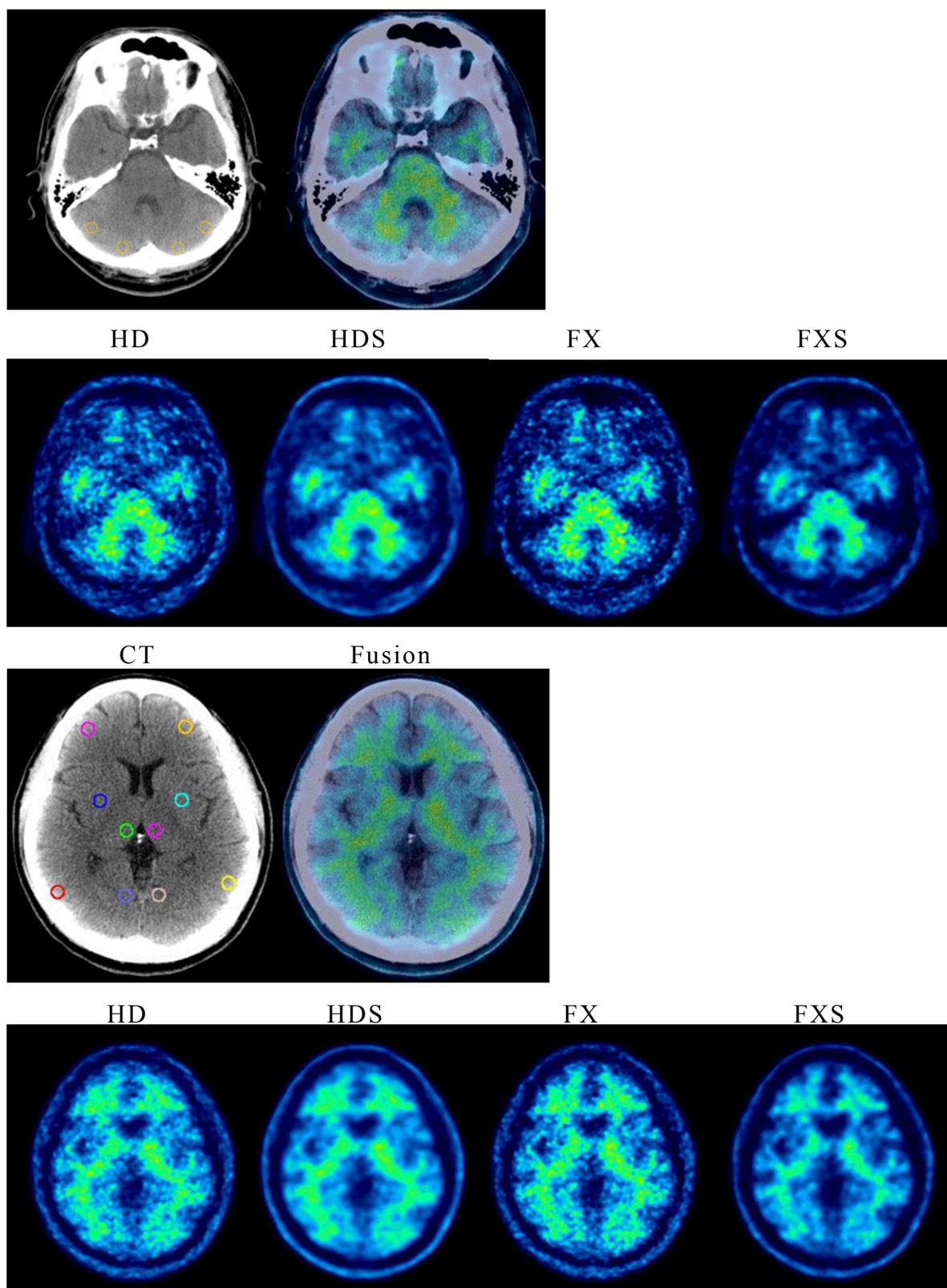


ii. 薬物動態の定量評価

ダイナミック画像を用いた定量評価を行うために、Logan reference 法による DVR を算出した。Logan reference 法では、小脳皮質を入力関数としてモデルとのフィッティングを行った。画像再構成による小脳皮質及び大脳画像 (Fig 51) を示す。視覚的評価では、TOF の効果により、皮質領域の境界が明瞭に確認できた。また、PSF 補正により画像全体のボケも改善されている。

入力関数の評価として、小脳皮質と全小脳に対する ROI を作製した。また、TAC と ROI 内の COV を算出し、経時的変化を取得した (Fig 52)。入力関数の評価では、小脳皮質の方が高い放射能濃度を検出した。特に投与後 270 秒までの撮像では、放射能のバラつきも大きい。全小脳に対する TAC では、放射能濃度が、17kBq/mL と小脳皮質より若干低値を示すし、そのバラつきも小さい。また、COV に着目すると、小脳皮質の方が低値を示し、そのバラつきも大きい。画像再構成による差異は、投与後 100 秒までの画像データで、PSF 補正による若干の COV の変化を示した。大脳皮質の各領域に対する DVR を Fig 53 に示す。画像再構成による DVR の大きな変化を確認できなかった。

Fig 51 ^{11}C -PiB における関心領域の配置と視覚的画質評価



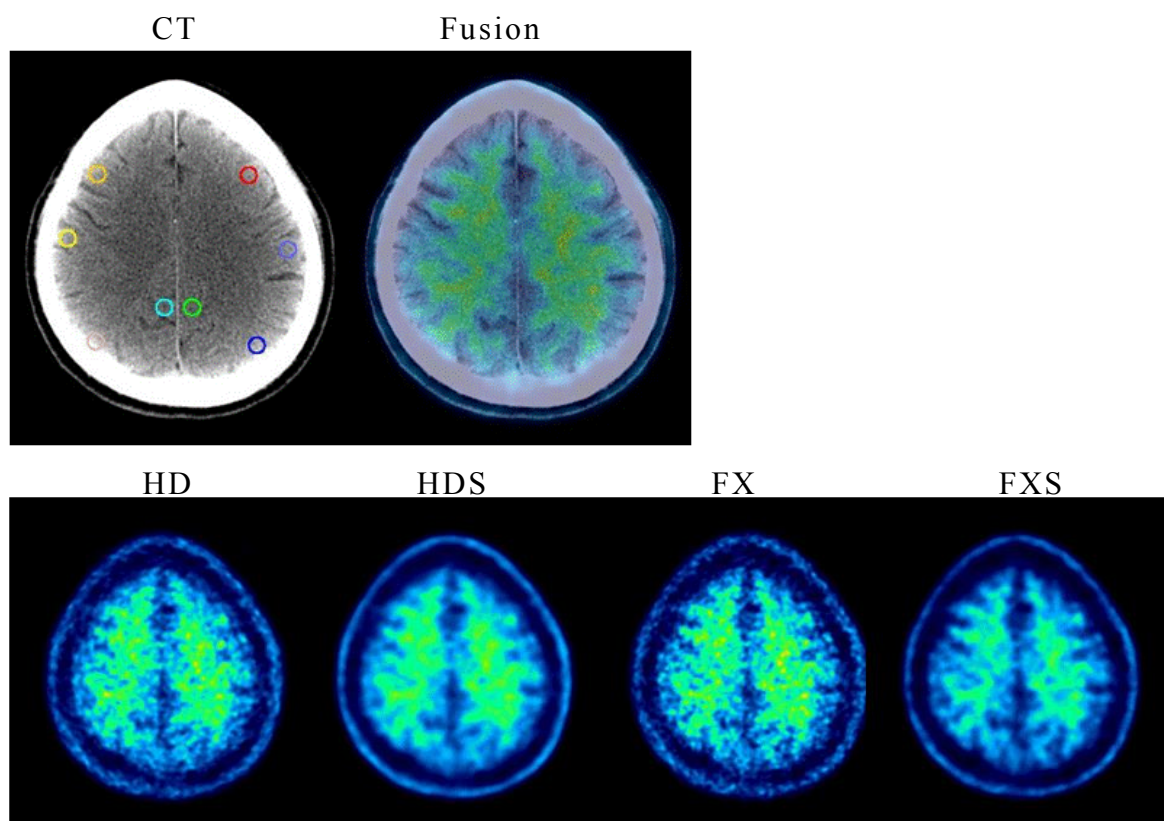


Fig 52 ^{11}C -PiB dynamic study による参照領域の

時間放射能曲線(上段)と COV(下段)

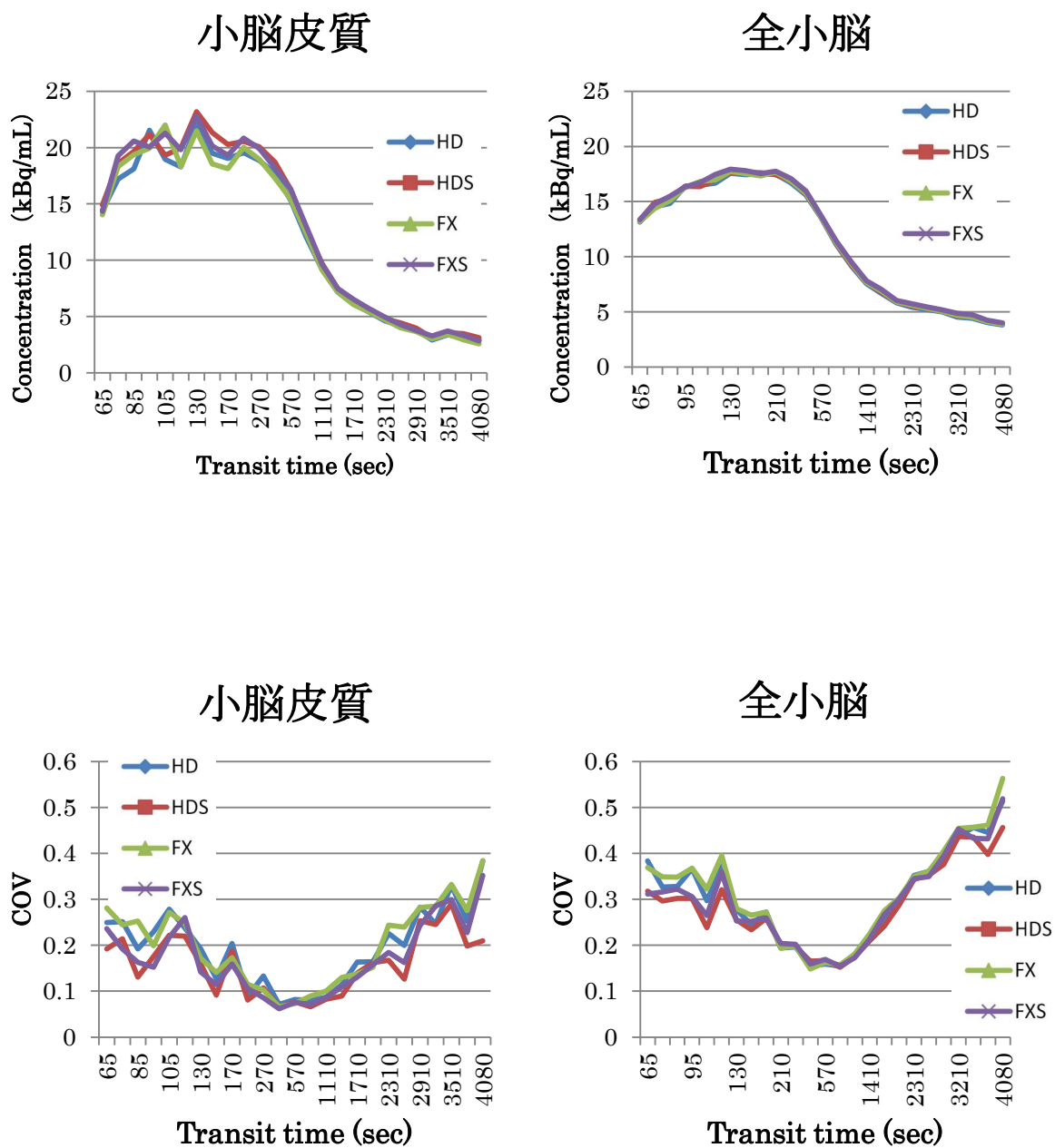
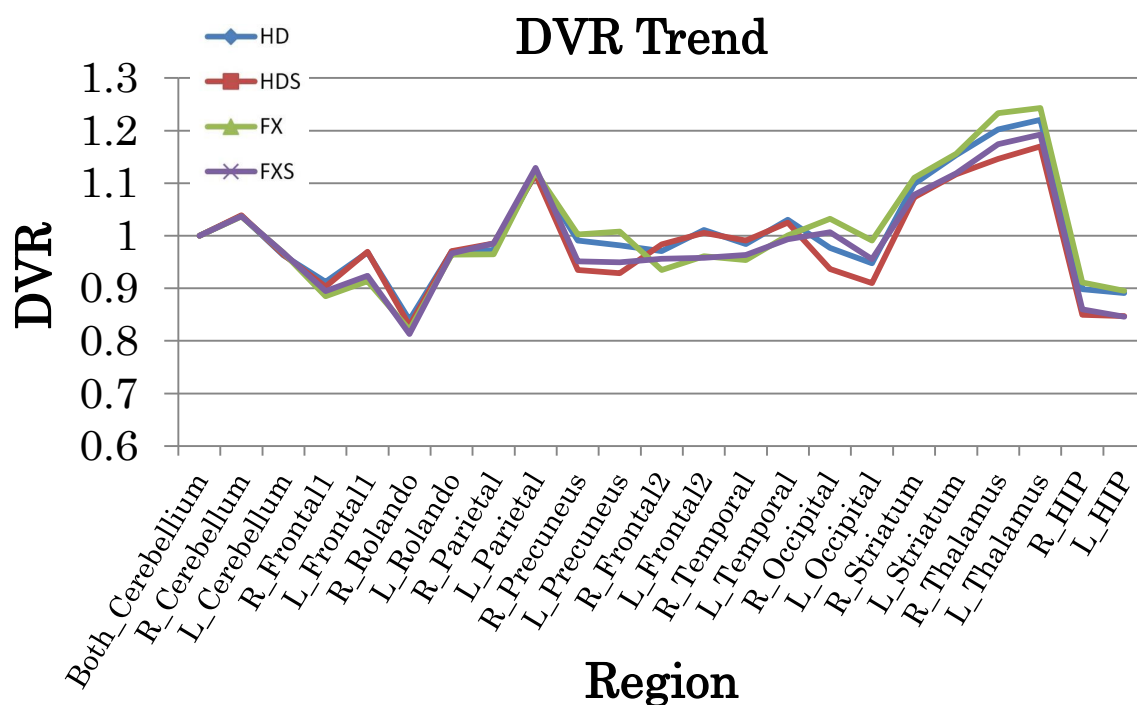


Fig 53 ^{11}C -PiB dynamic study の Logan reference による定量評価



4. 考察

i. 脳ファントムを用いた画質特性

G/W ratio の解析 (Fig 46) では, PSF 効果が優位に働いているが, 濃度差が 4 に近づけることは難しい. 前頭葉 (ROI1) とその中の高集積を示す領域 (ROI2) で, 形状と大きさに関する検討を行った. ROI2 の FXS 画像では, 更新回数が極端に大きくなると GWR が低下する. これは SNR の変動 (Fig 47) に原因があると思われる. SNR の変動は, ROI2 と白質内の平均カウント値とその標準偏差に左右される. ここでは, 白質領域の標準偏差が大きくなったことで, SNR が低下したことを示唆する. SNR 値もまた, PSF 補正効果を認めた. 検出

能の評価では、FXS 画像の濃度の高い ROI2 において、ピーク値を認めた。ROI1 と尾状核で、画像再構成による傾向が似たものとなった。ROI1 では面積が大きいこともあり、SUV 値が平均化された。関心領域の面積より、領域内のカウント値に大きく左右される。放射能濃度の高い領域では、その検出能も高まる。

標準画像との類似度を評価するために、ボクセルごとに NMSE 値を算出した (Fig 48)。前頭葉と楔前部、大脳白質に直径 8mm の円形 ROI 作成し、更新回数を変化させて NMSE 値を算出した。しかし、大きな変化は認められなかった。全大脳での NMSE 値の合算を比較すると、更新回数 8~48 までの間で TOF 効果が認められるが、それ以降では、PSF 補正により HDS と FXS 画像において、NMSE 値の低下を示した。更新回数 80 付近で、PSF 補正画像に対する変曲点を確認できた。これは、NEMA 試験で行った CRC の結果と類似する。大脳白質の COV 評価では、更新回数が増加することで、均一性は維持できなくなる。また、更新回数 80 に変曲点が存在し、COV の変化量も急激に大きくなる。そのため、画質を維持するためには、更新回数を制限する必要がある。NMSE 画像 (Fig 49) から、カウント値の回復できない更新回数 16 までは、大きな NMSE 値 (類似度が低い) が散在している。また、更新回数が増加することで、低放射能領域における均一性が低下する。これが原因で、脳室の NMSE 値が上昇する。PSF 補正画像と non PSF 補正画像の間で、大きな変化は見られない。しかし、

PSF 補正の有無による比較では、関心領域の内側で均一性の変化が見られた。PSF 補正の効果が画像全体に波及していること示唆した。¹⁸F-DG ボランティア撮像では、画像再構成に関する視覚評価を行った (Fig 50)。画質特性において、NMSE 画像と同様の傾向を示した。特に PSF 補正の有無は、画質に対してノイズ成分の存在を明確にしている。また、同一領域であっても PSF 補正画像は、高集積の領域で SUV 値の差異が生まれる。

NMSE 法は、基準画像との相違を数値化できることで、客観的評価を可能にする。しかし、どのような基準画像を用いるかによって、NMSE 値も大きく異なる。そのため、基準画像の画質最適化や NMSE 値の許容範囲を設定することは難しい。

ii. 薬物動態における定量値への影響

非侵襲的な Logan reference 法を用いて DVR を算出する場合、参照領域の時間放射能曲線は、定量値に大きな影響を与える。参照領域の取り方には、全小脳と小脳皮質が存在する。Fig 52 では、両者による比較を行った。小脳皮質では全小脳に比べ、投与早期での放射能の変動が大きく、高値を示した。COV もまた、小脳皮質の方が全時相において変動が大きい。また、全小脳より COV は低値を示した。小脳全域では領域内で平均化されることから、血流を反映していない可能性がある。そのため、DVR の作成には、参照領域として、小脳皮質を選択した。アミロイドの蓄積しない海馬では、PSF 補正により DVR 値

は低値を示した。コンパートメントモデル解析では、各領域の TAC を動態モデルへフィッティングした。そのため、微細なピクセル値の変化は、抑制されることが示唆された。先のファントム実験より、大脳皮質領域の各部位の大きさや形状、集積の程度によって、画像再構成による画質変化が現れる。しかし、 ^{11}C -PiB を用いた定量評価では、部位によって DVR の差異を認めた。しかし、大きな相違につながる傾向はつかめなかった。TOF 効果は、体格により SNR の向上が示されている。そのため、体幹部の動態解析では、その効果を発揮する可能性がある。

5. 結論

正規化平均二乗誤差法を用いて解析した結果、TOF と PSF 機能ともに大脳皮質と白質及び脳室とのコントラストを向上させることが確認された。また、白質領域の NMSE 値の変化が著しく、PSF 補正は大脳皮質の均一性を向上させることがわかった。複雑な形態と小さな構造を有する脳領域では、集積が一様でなく、TOF と PSF 補正を用いた画像再構成アルゴリズムが真の分布を知るうえで重要な役割を持つことが示された。今回用いられた撮像及び画像再構成による諸条件では、画質の最適化は更新回数 50～60 が妥当であることがわかった。脳の動態解析において、画像再構成アルゴリズムが定量値へ与えるインパクトは小さいことがわかった。

第5章 アミロイド PET の画像解析

Alzheimer's disease (AD)は、認知症の過半数を占める最大の疾患である。

そのため、早期診断法や治療方法の研究が活発に行われている。ADの特徴的病理学変化は、老人斑と引き続いて起こる神経原線維変化、神経細胞の脱落である。特にアミロイド β 蛋白($A\beta$)による老人斑は、初期症状の出現する十年以上前から沈着が始まる。そして、ADはア

ミロイド β 蛋白($A\beta$)の脳への沈着

が亢進し、神経原線維変化が加わり神経細胞の機能低下、認知機能障害へと進行して発症すると考えられる。ADの確定診断は、唯一死後の剖検脳でアミロイド蓄積から成る老人斑と神経原線維の変化を病理学的に確認することである。生前のADの臨床診断は、必ずしも容易ではなく、NINCDS-ADRDA(national institute of neurological and communicative disease and stroke-Alzheimer's disease and related disorders association)による臨床診断基準での正診率は、70~80%とされている[47]。一方、ピッツバーグ大学の Mathis らは、沈着した脳内 $A\beta$ を特異的に画像化できる ^{11}C -PiB(Pittsburgh Compound-B)を

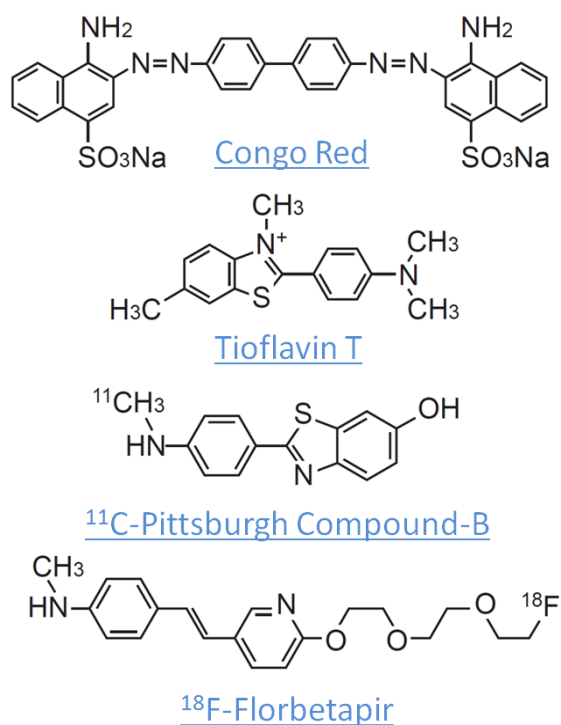


Fig 54 アミロイドイメージング製剤

開発した[48-49]. ^{11}C -PiB は現在, 国内の臨床研究でも標準的な診断薬として用いられ, 集積の有無を明確に判別できる薬剤と言える. アミロイドイメージング製剤の化学構造は, 細胞染色用蛍光標識試薬であるコンゴーレッドやチオフラビン T を起源とする類似化合物 (Fig 54) である. 高分子量と水溶性の性質を持つコンゴーレッド誘導体は, 血液脳関門による脳内への透過性が小さいため, アミロイドイメージングに利用することは難しい. チオフラビン T は, コンゴーレッドに比べて分子量が小さく, 脳内への透過性が高い. また, ^{11}C -PiB は, 剖検に頼ることなく, 生前の $\text{A}\beta$ 蓄積の確認が, 視覚的観察を容易にした. この薬剤は, 血液脳関門を比較的容易に透過し, 脳組織中で特異的に $\text{A}\beta$ と結合する脳組織内に比較的長く滞留する. 一方 $\text{A}\beta$ が存在しないところでは, 速やかに脳組織から流出する特性を有する. Klunk[49]によると, ^{11}C -PiB は正常コントロール群に比べて AD 被験者では取り込み量が 2 倍以上であることを示した. この報告では, 全小脳を参照領域とした新皮質領域の SUV ratio (SUVR) が報告されている. また, ^{18}F 標識の新規アミロイドイメージング製剤である ^{18}F -Florbetapir は, 脳への取り込みが速く, 非特異的結合部位から迅速に排出され, 投与 50 分後で平衡に達する. 5~10 分の PET 収集時間において, コントラストの高い画像が得られるなど優れた特徴を有する. アミロイドイメージングでは, 集積の有無を視覚的評価で行う. ^{18}F -Florbetapir では, 大脳皮質と白質との境界が不明瞭な場合, 陽性として判断する. また, 大脳皮質の委縮がある場合, 陽性陰性の

判別が難しくなる。そこで、 ^{18}F -Florbetapir の視覚評価では、読影者のトレーニングが必須となる。 ^{11}C -PiB の評価では一般的に、小脳皮質を参照領域とした大脳皮質 SUVR が用いられる。この方法を ^{18}F -Florbetapir の集積パターンに用いた場合、大脳皮質と白質との境界部分が不明瞭な症例では、SUVR 値の定量性が低下する。Camus[50]らは、小脳を参照領域とした SUV に対する大脳皮質 SUVR の評価を報告している。また、Wong[51]らは、半卵円中心に着目した SUVR の評価を報告している。このように、大脳皮質 SUVR を用いた評価が主流であるが、参照領域の取り方が確立されておらず、視覚評価や臨床所見との関係も検討されていない。また、いずれも標準脳に対して実際の PET 画像を、3 次元的に形状を歪めて合わせこむことで、すべての被験者を同一の ROI で解析している。この方法では、一度に多くの ROI 解析ができる利点があるが、歪みによる定量値へ与える影響が懸念される。また、画像再構成アルゴリズムでは、Time-of-Flight (TOF) と分解能 (PSF) 補正に適した定量的評価法も検討されていないため、これらの新しい技術を利用し画像を評価する場合、新しい基準作りが必要となる。

1. 目的

^{18}F -Florbetapir を用いたヒト脳アミロイドイメージングにおいて、TOF 機能および PSF 補正機能を加えた画像再構成アルゴリズムの観点から、画質の評価を行うとともに、大脳皮質平均 SUV と複数の候補参照領域による大脳皮質平均

SUVR, 正常コントロール群とのZ scoreを用いて, 視覚読影の補助となる脳内アミロイド蓄積量の定量的評価法の検討を行うことを目的とした.

2. 方法

i. 被験者

日本人 21例(男性 8例, 女性 13例, 平均年齢 73.86歳, SD: 5.87, 年齢範囲: 60-84歳)に対してPET撮像が行われた. 被験者は, 臨床的に診断された正常コントロール(HC:Healthy control)群 3 例, 軽度認知機能障害(MCI:Mild cognitive impairment) 群 9 例, AD群 9 例を用いた. 本研究は, 当院の治療審査委員会(IRB)により倫理審査が行われ, 承認を得て実施された[試験番号:2012027-11X]. すべての被験者に対し書面及び口頭による十分な説明を行い, 書面にて同意を得た.

PET 撮像

1) PET 装置

PET 撮像には, 16 列 CT を搭載した Discovery690 Elite PET/CT (GE Healthcare 社製)を使った. LYSO crystals (size: $4.25 \times 6.3 \times 25 \text{ mm}^3$) の検出器内配置は, 24 リングの構造をしており, 1 リングに 576 個のクリスタルが搭載されている. 断面内 と体軸方向の FOV は, 各々70.0cm, 15.3cm であった. TOF に関する時間分解能は, 544.3 psec であった. NEMA 規格 NU-2-2007 試

験の結果では、断面内での空間分解能 4.70 mm の報告があった。LYSO は、時間分解能に優れ、検出効率も高く、TOF 情報を得るために利用される。TOF 情報は、同時計数光子の間の到達時間差の情報を与える。このことは、LOR に沿って消滅放射線発生位置を限局した存在確率として求める。その結果、TOF 情報は、ノイズレベルの低減、コントラストリカバリー係数の向上などの恩恵を与える。

PET 装置は、円弧状にクリスタルを並べたリング形状の検出器から構成されている。そのため、LOR は、撮像視野中心から離れるほど、検出されるクリスタルの位置に不確さが生じる。これは、撮像視野周辺部のクリスタルでは、入射光子がクリスタルを透過して、近傍のクリスタルへ到達してしまうことが原因となる。この幾何学的な歪みは、放射方向に影響を与え、周辺部ほど空間分解能の低下が顕著であることが示されている。これらの補正を行うために、撮像視野の空間座標上の各位置に対する点応答関数 (PSF) を用いた。この各種補正を行うことで、信号雑音比やコントラストなどの画質特性の向上が報告されている。画像再構成は、標準的な画像再構成パラメータとして、3次元逐次近似アルゴリズムを利用した。

2) PET データ収集と画像再構成

^{18}F -Florbetapir は、GMP (Good manufacturing practice) に則り、院内合成された。21 例の被験者に対して 370 ± 37 MBq (10 ± 1 mCi) の ^{18}F -Florbetapir

が、肘静脈よりボース静注された。

X 線 CT を用いたトランスミッションスキャンは、エミッションスキャンの前に行った。全脳を含む領域を測定範囲とし、X 線 CT の撮影条件は次のパラメータで実行された。管電圧 120kV、線量 10mAs、スライス厚 3.75 mm、そして撮像視野は 500mm で計算された。CT 画像では、画素ごとの CT 値を 511keV の線減弱係数へ変換し、吸収補正マップを作製した。また、CT 画像の撮像視野は、240 mm で再計算した。

^{18}F -Florbetapir 投与後 50 分を経過した時点で、3 次元モードによる 10 分間のリストモード収集を行った。得られたデータは、10 分収集にヒストグラミングされ、画像再構成に用いた。

PET 画像には、OSEM モデル(HD)をベースに、OSEM+PSF 補正モデル(HDS)、OSEM+TOF モデル(FX)、OSEM+TOF+PSF 補正モデル(FXS)の 4 種類の画像再構成アルゴリズムを使用した。吸収補正、散乱補正、偶発同時計数補正、減衰補正を行った。画像再構成アルゴリズムのパラメータ設定は、第 3 章、第 4 章の結果を参考に、更新回数(iteration) 3、部分集合(subsets) 18 で統一した。平滑化処理は、断面内に対して、半値幅 2mm の ガウシアンフィルターを用いた。しかし、体軸方向には用いなかった。PET 画像の画素数は 256 × 256、画像サイズ は 0.938 mm、そしてスライス厚は 3.27 mm であった。

3) 関心領域(ROI)の作成

PET と CT 画像との融合画像は, PMOD version 3.4 (PMOD Technologies Ltd.)

を用いて実行した. 個々の PET 画像と融合した CT 画像上に, ROI を描いた.

大脳皮質領域(前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 楔前部, 後頭葉, 線条体)では直径 8 mm の円形 ROI を配置し, 大脳白質では直径 20 mm の円形 ROI を配置した.

大脳白質の ROI 位置は, 半卵円中心とした. 小脳領域に対する ROI は, 中小脳脚レベルのスライス上で, 第 4 脳室を回避した全小脳領域と白質を避けた小脳皮質の内側にそれぞれ配置した(Fig 55).

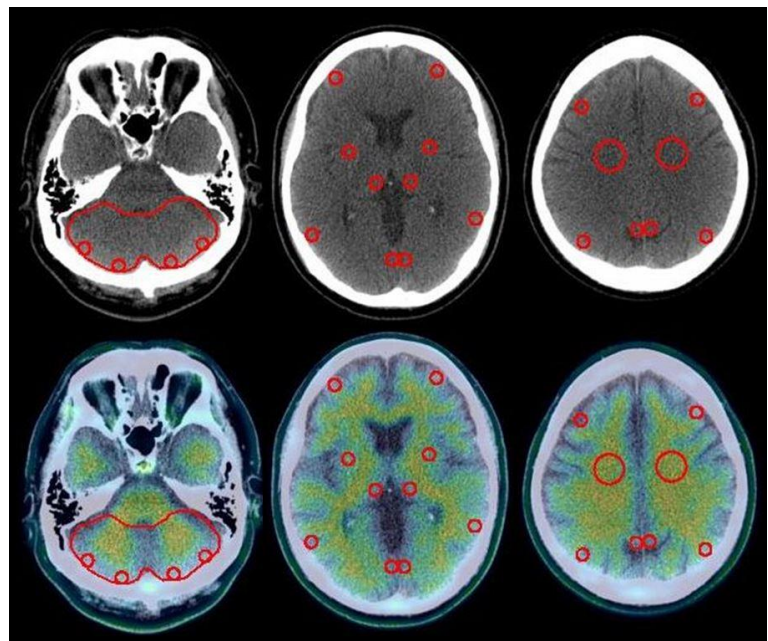


Fig 55 ROI の配置

4) 定量値の算出

- ① SUV 値の算出: PET 画像は, 被験者への投与放射エネルギーと被験者体重より次式にて SUV 画像を作成した. 前項「3) ROI の作成」に従い, ROI を作成することで, SUV 値を算出した.

$$\text{SUV 値} = \frac{\text{ピクセル値 (Bq/mL)}}{\frac{\text{投与放射エネルギー (Bq)}}{\text{被験者体重 (g)}}}$$

- ② SUV Ratio(SUVR)値の算出: SUVR 値は, SUV 画像の大脳皮質

領域に対して、全小脳領域、小脳皮質及び半卵円中心を参照領域として、各々の平均 SUV 値との比を求めることで算出した。

$$\text{大脳皮質平均 SUVR 値} = \frac{\text{大脳皮質領域の平均 SUV}}{\text{参照領域の SUV}}$$

- ③ Z score の算出： Z score は、視覚評価で確定した 21 例中、9 例の陰性症例の定量値を正常コントロールとし、その平均値と標準偏差より、次式で求めた。

$$Z = \frac{(V_n - \bar{V})}{\sigma}$$

Z は Z score を表し、被験者の定量値 V_n は、正常コントロール群の平均値 \bar{V} で差し引いた。そして、この差分を正常コントロール群の標準偏差 σ で除することで求めた。

5) 画像解析

① 視覚評価による ^{18}F -Florbetapir 集積の判定

PET 画像は、1 被験者に対して 4 種類の画像再構成アルゴリズムで作成した。読影では 21 被験者に対して全 84 シリーズの読影を行った。アミロイド集積の陽性とは、大脳皮質の集積が 2 つ以上の脳回に連続的に広がり、大脳白質より同等またはそれ以上の大脳皮質集積を認める。また、陰性とは、大脳白質に比べて低い大脳皮質の集積を認める。このような集積基準に基づき、2 名の核医学専門医が視覚的に集積を判断した。読影結果の不一致があった場合、2 名

の核医学専門医により再検討を行った。集積の鑑別で、明らかに陰性と判断された被験者は、9例であった。この被験者群を正常コントロール群とした。

② 標準脳と CT 画像を用いた ROI による定量値の比較

標準脳に対する ROI 配置では、SPM8(ロンドン神経学研究所)を用いたアフィン変換により、全症例の PET 画像を 3 次元的に標準脳への合わせこみを行った。標準脳に対して、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、楔前部、後頭葉、線条体及び小脳皮質に関心領域を配置した。ここでは、全症例にて同一の関心領域を使用した。

CT 画像に対する ROI 配置では、症例ごとに撮像された X 線 CT 画像上に、直径 8mm の円形 ROI を上記と同様の領域に配置した。

大脳皮質平均 SUV から小脳皮質を参照領域とした大脳皮質平均 SUVR を算出した。また、大脳皮質平均 SUVR に対して、Z score を算出し、標準脳と各被験者の CT 画像を用いた ROI による定量値の評価を行った。

③ 参照領域及び画像再構成法が解析結果に与える影響

・SUV での評価

SUV 画像と融合した各被験者の CT 画像上の小脳及び大脳皮質領域に ROI を作成した。ROI の情報から小脳及び小脳皮質、半卵円中心、大脳皮質平均 SUV を算出した。また、正常コントロール群からの大脳皮質平均 SUV に対する Z score を算出した。臨床所見と核医学専門医師による視覚評価をもと

に、参照領域と画像再構成アルゴリズムに対する大脳皮質平均 SUV とその Z score の検討を行った。

・SUVR での評価

SUV 画像より、全小脳領域、小脳皮質、大脳白質の半卵円中心を参照領域として大脳皮質平均 SUV から大脳皮質全脳平均 SUVR を算出した。

また、正常コントロール群からの大脳皮質平均 SUVR に対する Z score を算出した。臨床所見と視覚評価をもとに、参照領域と画像再構成アルゴリズムに対する大脳皮質平均 SUVR とその Z score の検討を行った。

3. 結果

核医学専門医による読影では、21被験者（臨床所見：Normal 3例、MCI 9例、AD 9例）に対して、ブラインド読影を行った。読影結果は、陽性症例 12例、陰性症例 9例であった。臨床区分による分類は、健常被験者では、陰性 2例、陽性 1例、MCI被験者では、陰性 5例、陽性 4例、AD被験者では、陰性 2例、陽性 7例となった。健常被験者、MCI被験者、そしてAD被験者での陽性陰性例のSUV画像をFig 56に示す。大脳皮質平均SUVRの参照領域を検討するために、Fig 57では、①小脳、②小脳皮質、③半卵円中心でのSUVを評価した。4つの画像再構成アルゴリズムを用いて、21被験者に対してTurkey法によるBox plot作成し、各被験者のSUV値をdot plotした。各画像再構成法による

SUVでは、視覚評価の陽性と陰性の間に有意差は認められなかった。3つの参照領域において、中央値の若干の変化が認められるが、画像再構成によるSUVの大きな変化は認められなかった。また、その時の平均SUV値とSDをTable 2に示す。HDの平均SUV値を基準とした場合、他の画像再構成アルゴリズムによる平均値は、高めにでる傾向にある。そして、最大で 2.34%の誤差を確認した。他の画像再構成アルゴリズムでもHDと同様の傾向を示した。

Fig 58では、標準脳と各被験者のCT画像を用いた大脳皮質平均SUV値の評価を行った。CT画像を用いたROIに比べて、標準脳のROIによる大脳皮質平均SUV値の変化は小さく、正の相関を示した。大脳皮質平均SUVと読影結果の関係を、Fig 59に示す。標準脳でのROIによる大脳皮質平均SUV値では、集積有無によるカットオフ値が確認できなかった。しかし、CT画像によるROIの利用では、大脳皮質平均SUV=1.27に明らかなカットオフ値を確認した。Z scoreの評価(Fig 60)でも同様の傾向となり、CT画像によるROIの結果は、集積有無でZ score=2.1以上で陽性と判断可能であることがわかった。

大脳皮質平均SUVとそのZ scoreをFig 61に示す。画像再構成による解析結果へ影響は認めなかった。大脳皮質平均SUVとZ scoreにおいて、陽性と陰性症例の重なる領域を確認した。

各参照領域による大脳皮質平均SUVをFig 62に示す。小脳参照による大脳皮質平均SUVは、HDで1.01, HDSで1.01, FXで1.01, FXSで0.99のカットオ

フ値となった。小脳皮質参照による大脳皮質平均SUVrは、HDで1.25, HDSで1.26, FXで1.28, FXSで1.28のカットオフ値となった。半卵円中心参照による大脳皮質平均SUVrは、HDで0.59, HDSで0.58, FXで0.58, FXSで0.57のカットオフ値となった。

大脳皮質平均SUVr値を指標としたZ scoreの結果をFig 63に示す。Z score = 2.28において、陽性陰性の判断が可能であった。また、画像再構成アルゴリズムによる大きな差異は認められなかった。小脳参照によるZ scoreは、HDで2.26, HDSで2.27, FXで2.28, FXSで2.26のカットオフ値となった。小脳皮質参照によるZ scoreは、HDで1.47, HDSで1.64, FXで1.96, FXSで2.11のカットオフ値となった。半卵円中心参照によるZ scoreは、HDで1.33, HDSで1.25, FXで1.36, FXSで1.28のカットオフ値となった。

Fig 56 各症例での画質の視覚的読影 (SUV画像)

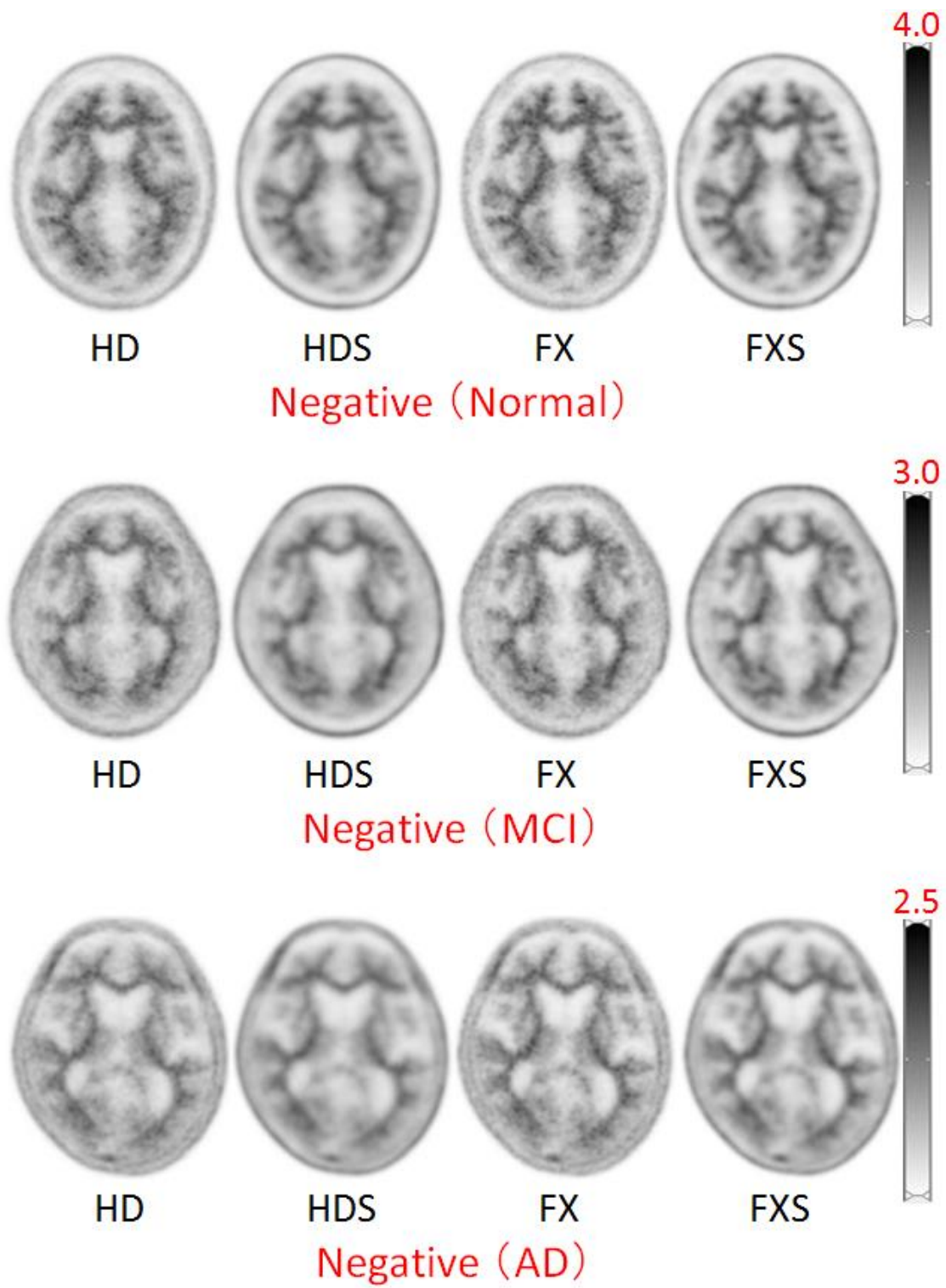


Fig 56 各症例での画質の視覚的読影 (Cont'd)

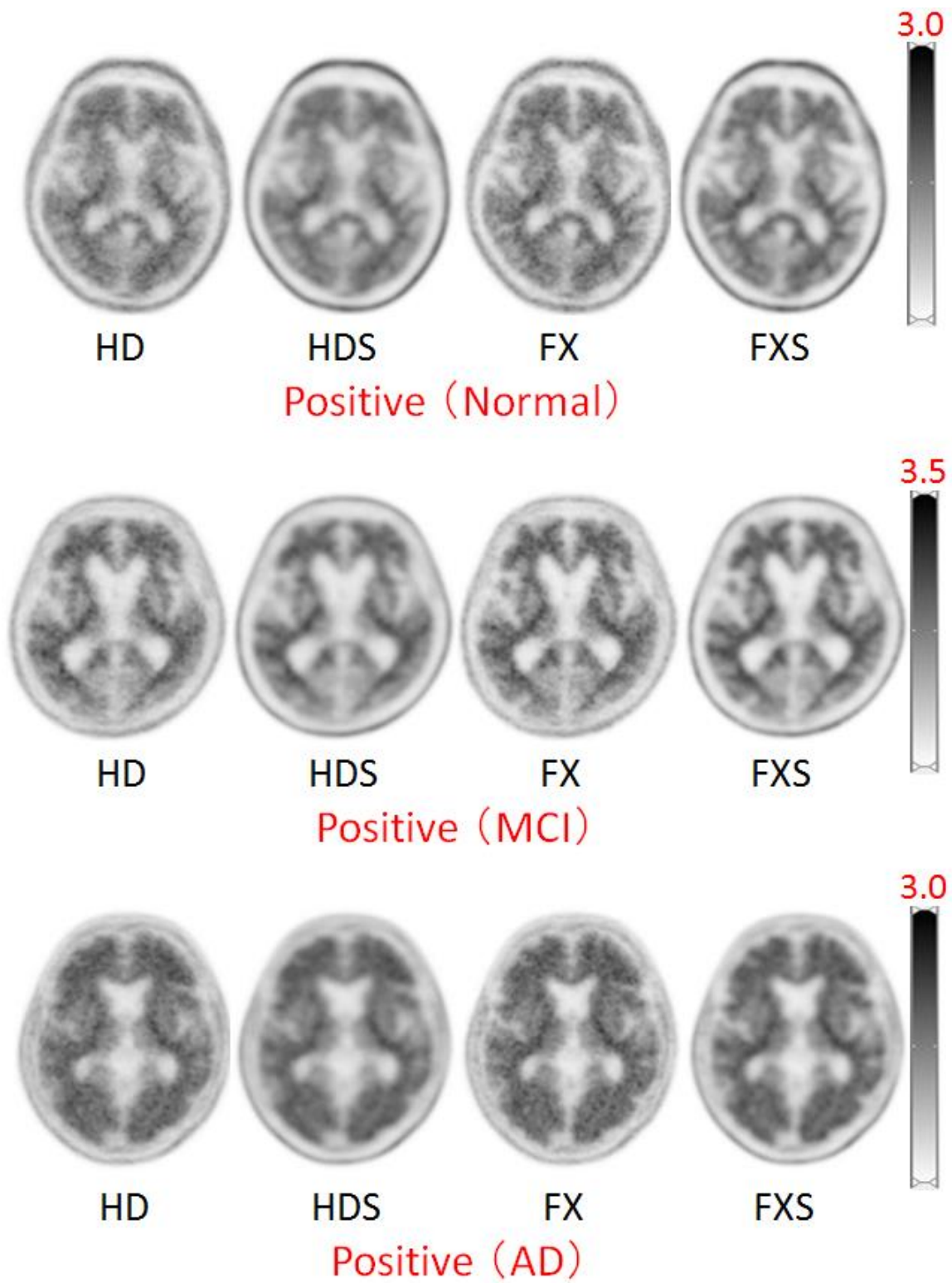


Fig 57 参照領域での画像再構成アルゴリズムによるSUVの変化

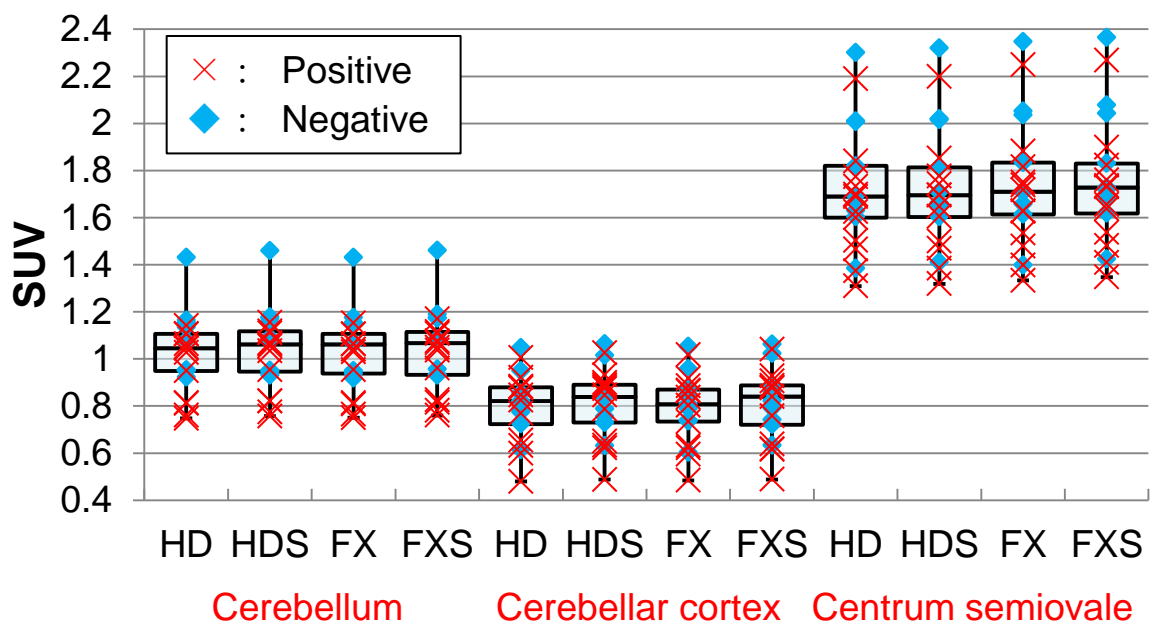


Table 2 参照領域におけるSUV値とSD

参照領域	HD (Mean±S.D.)	HDS (Mean±S.D.)	FX (Mean±S.D.)	FXS (Mean±S.D.)
小脳	1.02 ± 0.16	1.03 ± 0.16	1.02 ± 0.16	1.04 ± 0.16
小脳皮質	0.80 ± 0.14	0.81 ± 0.14	0.79 ± 0.14	0.81 ± 0.15
半卵円中心	1.71 ± 0.25	1.72 ± 0.25	1.74 ± 0.26	1.75 ± 0.26

Fig 58 標準脳とCT画像を用いたROI値からの大脳皮質平均SUVRの相関

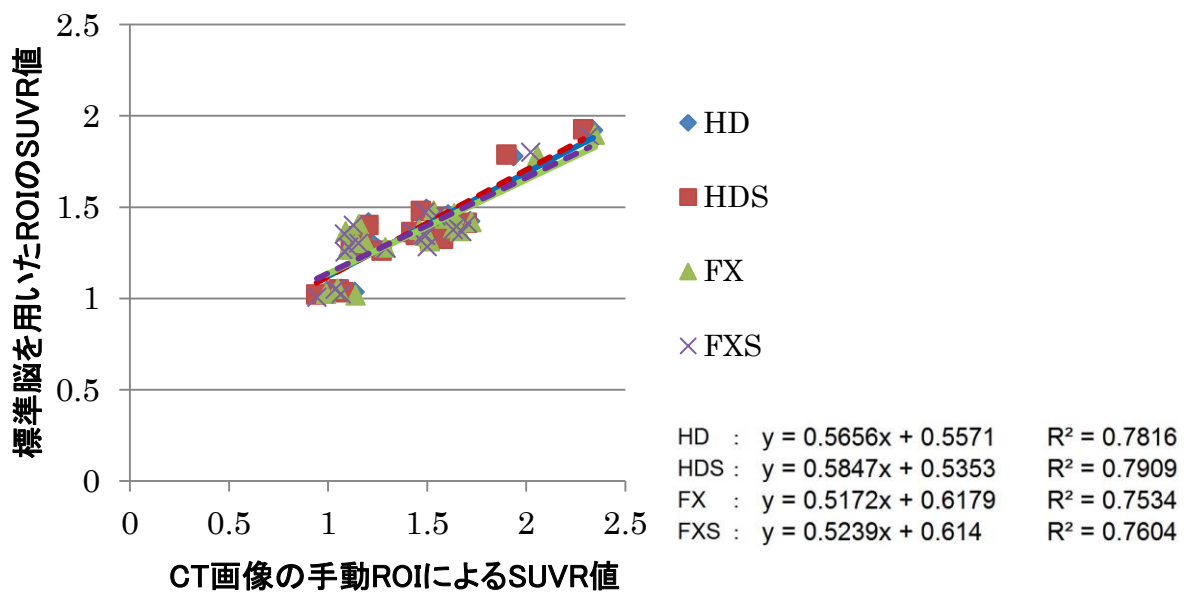
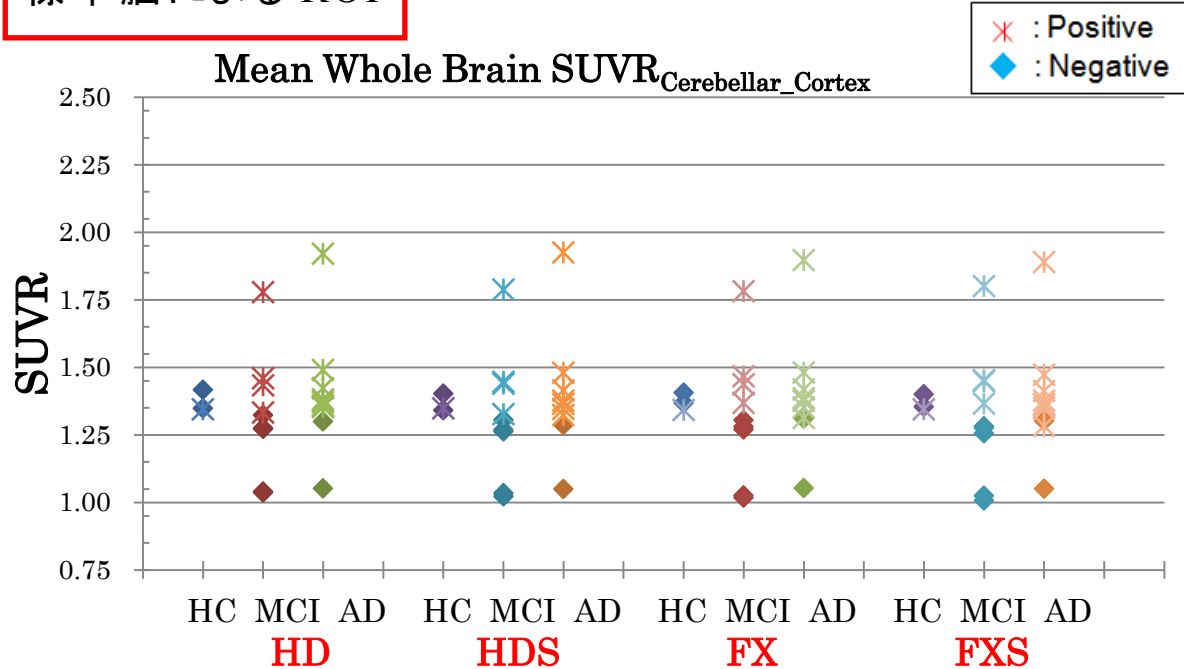


Fig 59 標準脳とCT画像を用いたROI値からの大脳皮質平均SUVRの比較

標準脳による ROI



CT 画像による ROI

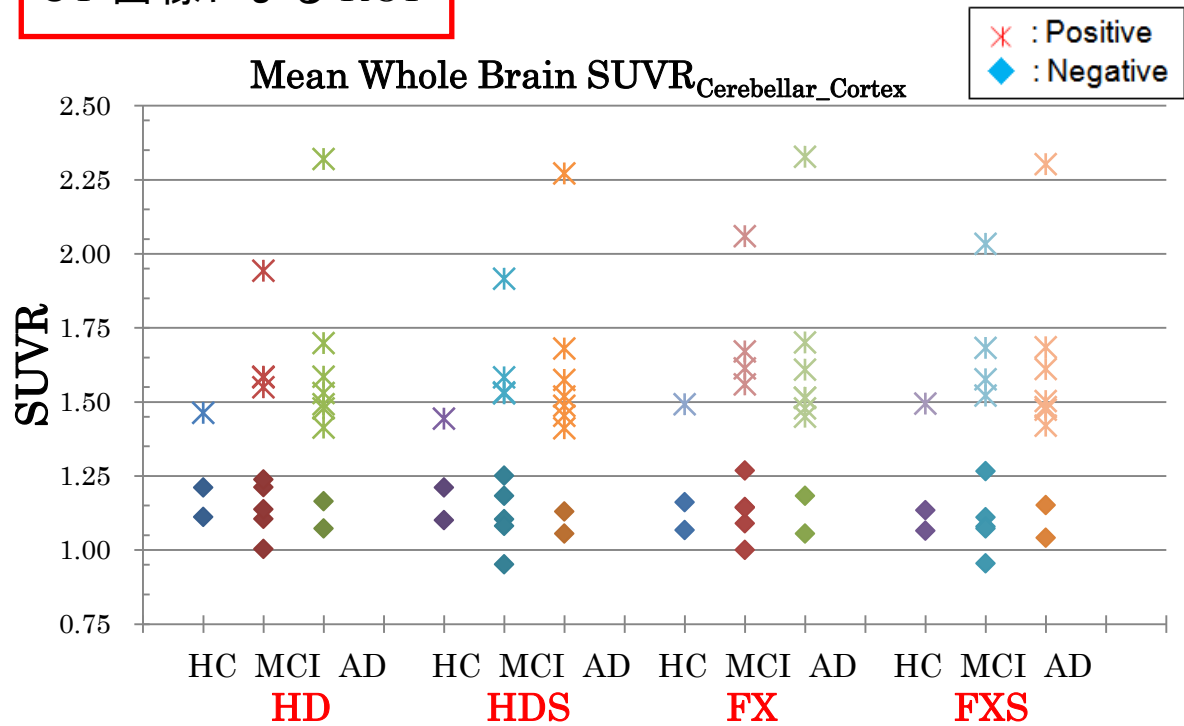
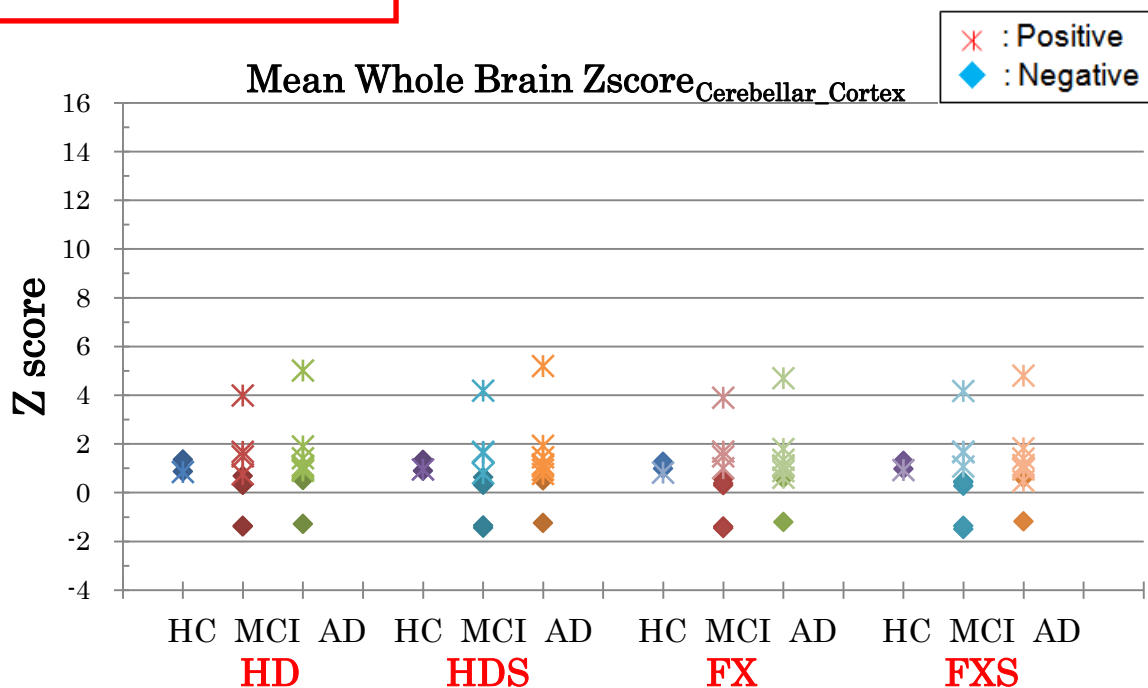


Fig 60 標準脳とCT画像を用いたROI値からのZ scoreの比較

標準脳による ROI



CT 画像による ROI

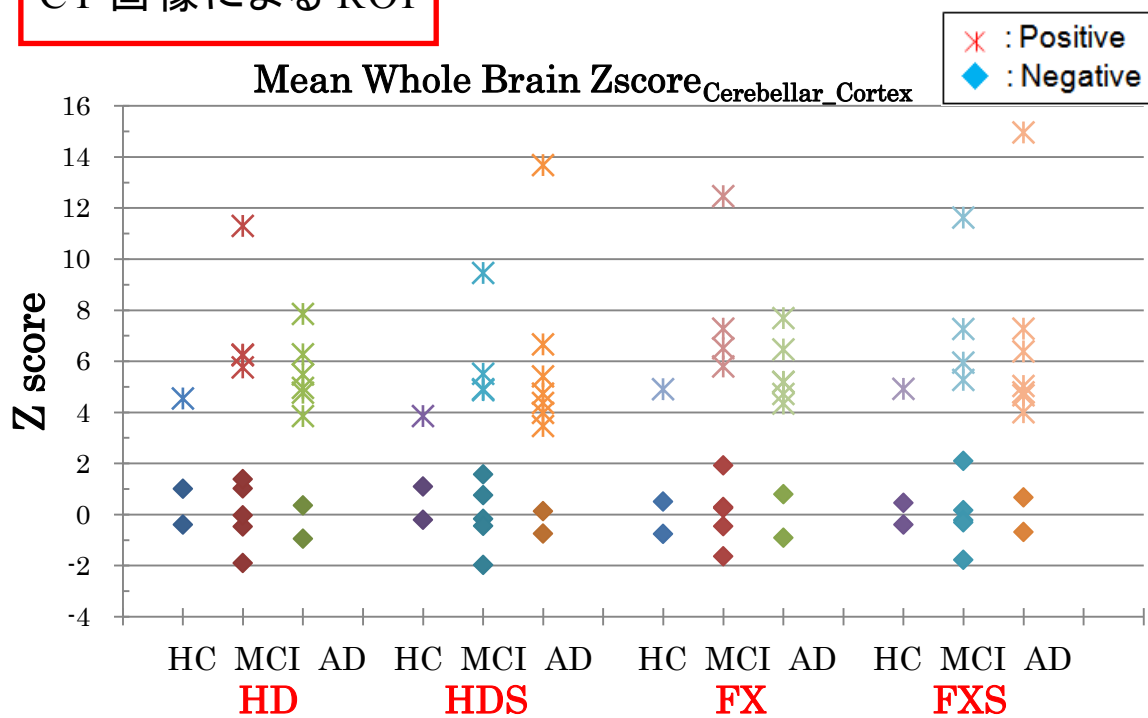


Fig 61 大脳皮質平均SUVとそのZ scoreの比較

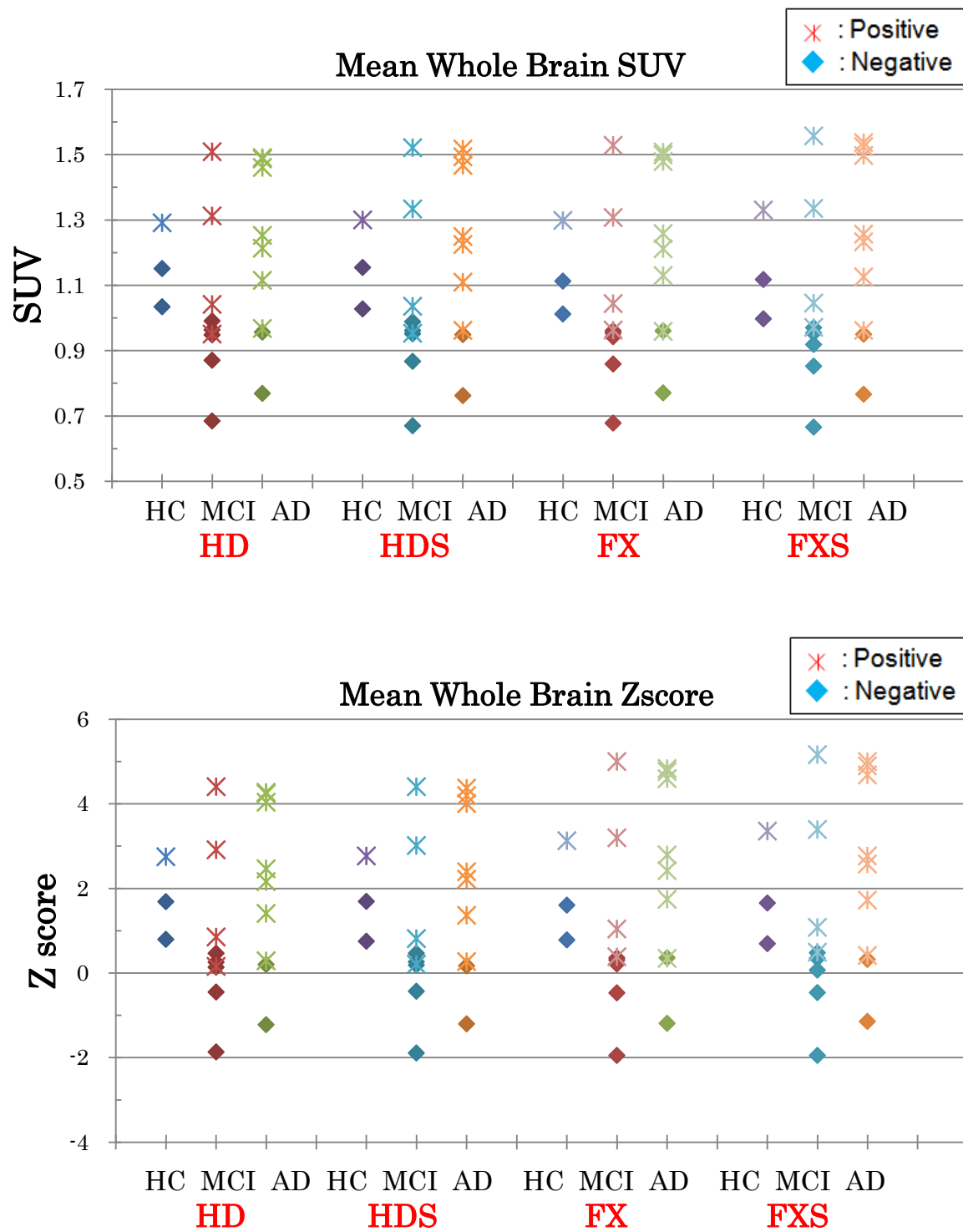


Fig 62 参照領域の違いによる大脳皮質平均SUVRの比較

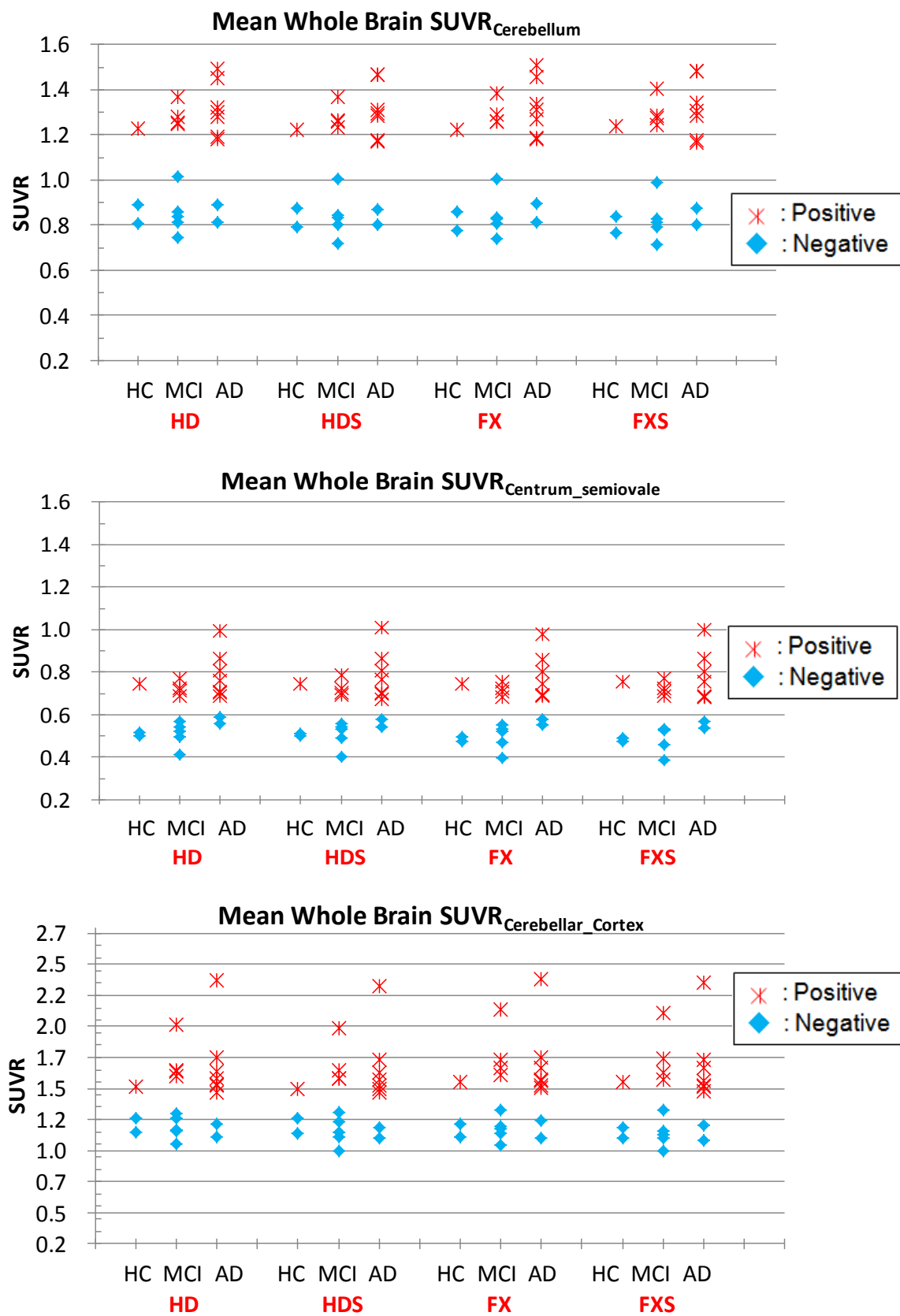
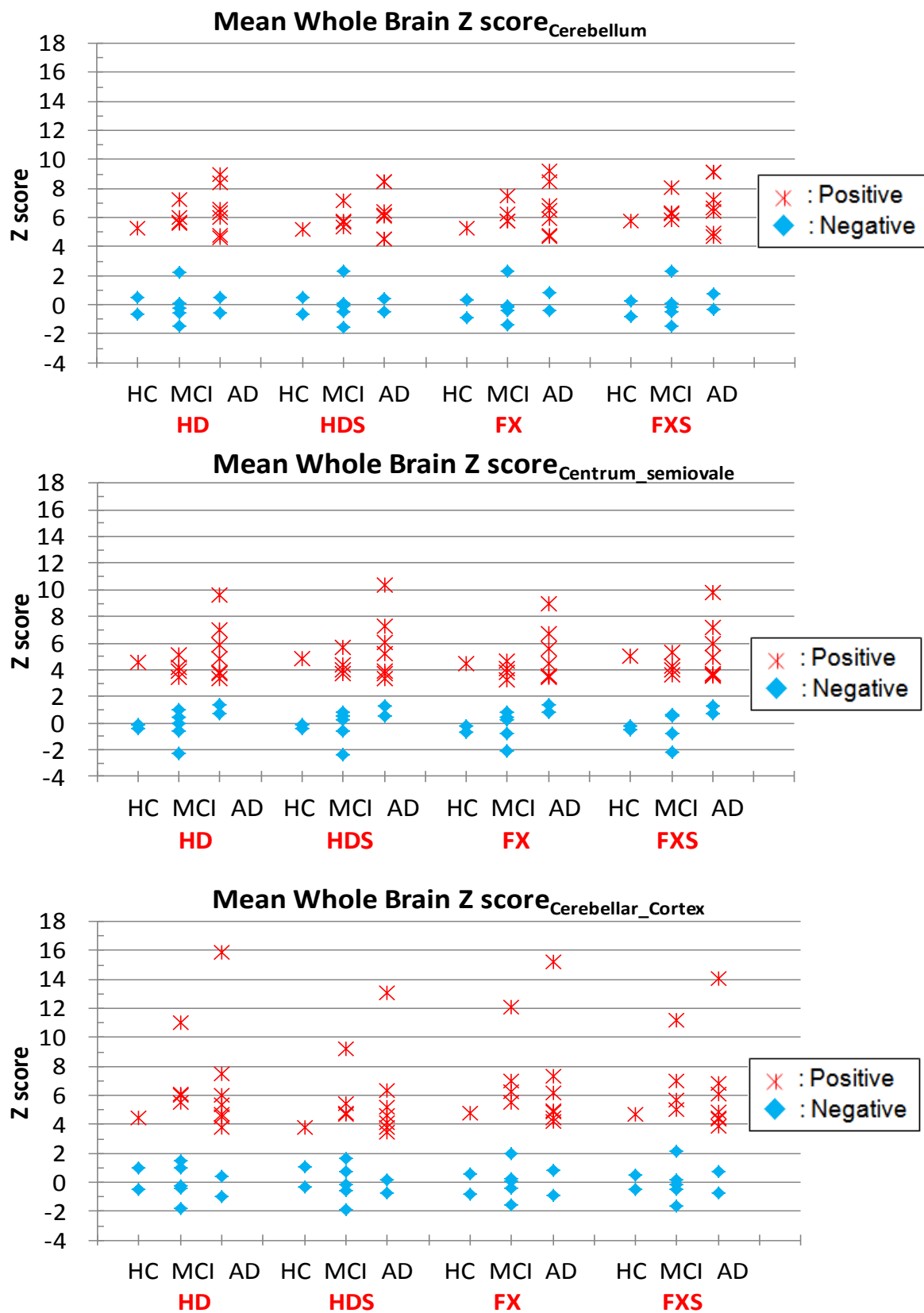


Fig 63 参照領域の違いによるZ scoreの比較



4. 考察

本研究では、画像再構成アルゴリズムが解析結果に与える影響を評価すると共に、アミロイドイメージングにおけるSUV値算出のための参照領域及び視覚評価の補助となる定量評価法を検討した。

視覚的評価 (Fig 56) では、4種類の画像再構成画像を作成し、21例に対して84の画像シリーズで、集積を評価した。臨床基準に基づきADと診断された9症例のうち、2症例で集積陰性と判断された。Knopmanらは、NINCDS-ADRDAを用いた診断基準での感度、特異度がprobable ADで各々81%と70%、possible ADで各々93%と48%と報告している[47]。臨床基準に基づき、ADと判断された9症例のうち2症例の被験者で陰性と判断された。ADの確定診断には、病理診断が必要であり、100%正確に臨床的に診断できるわけではない。従って、これらの症例では病理学的にADの可能性が低いと考える。また、臨床的に正常の3症例のうち1症例で集積が陽性と判断された。これまで ^{11}C -PiBを用いた研究から、認知機能の正常な健康高齢者群でもある一定の割合で、アミロイド蓄積陽性者が存在することが報告されている。また、陽性率は、60歳台で12%、70歳台で30%、80歳台で50%と年齢が増すにつれ増加することが明らかにされている[52]。これは、アミロイドの沈着が起きていても、ある程度進行しないと症状が見られないことを示唆している。従って、正常例にも関わらず陽性を判断されても矛盾しない。この患者群は現在、NIA-AA (National Institute for Aging-Alzheimer

Association)で提唱されているpreclinical AD(正常群の陽性症例)という、研究による診断区分に含まれる症例と考える。

画像解析アルゴリズムの違いによる画質を比較すると、TOFの利用により低集積領域とのコントラストが明瞭となった。そのため、脳回領域が区別され、特に集積陰性症例での大脳皮質の輪郭抽出には有用である。分解能補正の効果は、特に低集積領域のノイズが改善することがわかった。また、PET画像において、TOFやPSF補正を加えることで、画像再構成アルゴリズムによる読影結果に影響を及ぼさなかった。しかし、視覚的には、FXS画像を用いた方が、高いコントラストで脳回の細かな構造を捉えることができるため、熟練していない読影者でも評価が容易となる。

参照領域におけるSUV値の検討(Fig 57, Table 2)では、TOFとPSF補正を利用した画像再構成の違いは、認められなかった。TOFの効果は、SNR向上に貢献するが、相対的システム感度を稼ぐための被写体断面積が、頭部では小さく、限定的なため大きな効果は得られないことが想定される。全小脳に対するSUV値は、陽性群の方が、陰性群に比べて低くなる傾向にある。また、同領域においてSUVが1.4を超える陰性症例では、小脳領域全体の集積が非常に高かった。小脳皮質に対するSUV値は、本来¹⁸F-Florbetapirの集積も少ないことから画像再構成による変化も少ない。逆に、半卵円中心のような高集積領域では、集積が高いほど(SUV=2以上)で画像再構成によるSUV値の変動 ($HD < HDS <$

FX<FXS)が若干確認できる。また、ROI内のばらつきも大きくなる。

各被験者によるCT画像と標準脳を用いたROIによる大脳皮質平均SUVの検討(Fig 59)では、CT画像を用いた大脳皮質平均SUVでは、1.27にカットオフ値を確認した。標準脳による大脳皮質平均SUVにはカットオフを認めなかった。Z scoreの評価も同様に、CT画像を用いた場合、Z score=2.1で読影評価が可能であるが、標準脳では陽性陰性の判別が難しい(Fig 60)。画像再構成アルゴリズムによる定量値への影響は認めないが、CT画像に対する標準脳の大脳皮質平均SUVの関係(Fig 58)では、TOFを用いない方が、若干ではあるが相関係数が上昇する。

標準脳を用いた大脳皮質平均SUV値では、陽性判断の難しい皮質集積症例において、診断能に誤差を生じることがわかった。標準脳は、PET画像とのアフィン変換において、すべての被験者で満足いく、空間的な正規化ができないことが示唆された。そのため、ROIの位置と解剖学的位置の相違による影響が、反映されることがわかった。標準脳の利用は、解析者によるバイアス軽減、解析の再現性、簡便な視覚評価、各個人の脳形状の相違に対する安定性など、優位性を持つ。しかし、各被験者脳と標準脳との間のアフィン変換の問題もあり、すべての被験者において精度を維持できないことがわかった。

大脳皮質平均SUVとそのZ scoreの評価(Fig 61)では、画像再構成による解析結果へ大きな影響はなかった。SUVとZ scoreにおいて、陽性と陰性症例のカ

ットオフ値を確認できなかった。癌領域で用いられるSUVでの評価は、アミロイドイメージングの場合、難しいことがわかった。非特異的結合領域を参照領域としたSUVRを用いることで、投与放射エネルギーのばらつきなど、SUVに関連する因子による影響を最小限に抑えることができると考える。

大脳皮質平均SUVRの評価 (Fig 62) では、各診臨床所見において陽性と陰性像の間で明確なカットオフ値が得られた。Camus[50]は、 ^{18}F -Florbetapirを用いたAD、MCI、HCに対する小脳を参照領域としたSUVRのMeanとSDは、各々 1.26 ± 0.15 , 1.12 ± 0.05 , 1.07 ± 0.09 と報告している。本StudyでのAD、MCI、ADのSUVRは、 1.21 ± 0.22 , 1.05 ± 0.23 , 0.97 ± 0.18 とCamusらの結果に比べて低値を示した。このことは、装置そのものの機種間差や参照領域のROIサイズと位置、Camusらは標準脳によるROIを利用したことなどの要因が考えられる。また、異なるPET装置の利用では、その性能も異なることから、PET画像へも影響を与える。画像再構成の点でも、機種固有のパラメータが存在し、同一のパラメータ設定ができたとしても画質に違いが生じる。他施設試験でのPET画像の比較する場合、画質の標準化が必要不可欠となる。

小脳、小脳皮質、半卵円中心の各参照領域によるZ score (Fig 63) は、陽性と陰性の間で明らかなカットオフ値が認められた。画像再構成アルゴリズムの違いは、平均値より離れた大脳皮質平均SUVRをもつ被験者において、Z scoreに変化が出ている。

本研究では、TOFやPSF補正の画像再構成アルゴリズムが解析結果に影響は与えなかった。しかし、Fig 55の臨床画像では、視覚的に画質の大きな相違を確認できる。アミロイドの読影では、視覚評価が前提となる。そのため、この相違は、熟練度の低い読影者からの読影結果に影響を与える可能性がある。

今後、視覚読影の画像最適化に関して、さまざまなレベルの読影者による読影実験の検証が必要と思われる。

5. 結論

本研究では、 ^{18}F -Florbetapirを用いた視覚読影の補助となる定量的評価法を行うために、画像再構成アルゴリズムの観点から、大脳皮質平均SUVと参照領域による大脳皮質平均SUVR、正常コントロール群とのZ scoreを用いて検討を行った。標準脳を用いたROIによる解析結果は、一部の症例で大きな誤差を与えることが確認された。また、SUV値のみでの画像の判定は困難であることが示された。一方、各被験者のCT画像を用いたROI設定と適切な参照領域を用いたSUVRの評価法は、解析結果に高い精度をもたらすことがわかった。参照領域として選択した小脳全体、小脳皮質、半卵円中心の3領域による解析結果から、大脳皮質平均SUVRとZ scoreは、TOFとPSF補正を用いた画像再構成アルゴリズムの有無に関わらず、いずれの参照領域を用いた場合でも、熟練した核医学専門医による視覚的読影と同じ精度で、判別できることが示された。大

脳皮質平均SUV_R値とそのZ scoreを用いることで、精度の高いアミロイドイメージングの定量的評価が可能であり、視覚的診断の補助として有用であることが確認された。

第6章 用語説明の一覧（五十音順，アルファベット順）

1. アーチファクト：疑似像．定量性を低下させる．
2. イベント：PET の分野では，消滅放射線の発生過程をイベントと呼ぶ．
3. エネルギー時間窓：計測できる放射線のエネルギー範囲．
4. 感度（システム感度）：放射線の計数可能な限界値を表す．
5. 分解能（空間分解能）：2つの点を独立した2点として見極められる最小距離．
小さい距離ほど，分解能が良いことを意味する．
6. クラインイン・仁科の式：コンプトン散乱を起こす確率を表す．
7. クリスタル：単結晶を意味し，放射線が入射することで吸収されたエネルギーに比例した光を発する．
8. 光電子増倍管：クリスタルで吸収された放射線エネルギーからの発光を光電子に変換し，その信号強度を増幅させる．
9. コントラストリカバリー係数 recovery coefficient (RC)：PET 画像上のカウント値で求めたコントラストと実際の放射能濃度からのコントラストとの比を表す．
1に近づくほどコントラストが損なわれていないことを表す．
10. コンプトン散乱：放射線が体内を通過する際に，体内物質との相互作用により放射線の進行方向に変化が生じる．
11. サイノグラム：人体外周の各検出器位置における投影データを投影位置ごとに並べたもの．

12. 散乱フラクション scatter fraction(SF):全同時計数のうち,散乱同時計数が含まれる割合をいう.低値ほど,画質向上につながる.
13. 雑音等価計数率 noise equivalent count rate(NECR):雑音となる同時計数がない状態での,正味の同時計数率を表す.
14. 信号雑音比 signal-to-noise ratio(SNR):信号と雑音の比率を表す.高値ほど,信号と雑音の差も大きく,画質がよいことを意味する.
15. シンチレータ:放射線のエネルギーが吸収されることで,光(シンチレーション光)を発する物質をいう.
16. ストリークアーチファクト:画像上に極端に高い放射能領域がある場合,縞状の疑似像が発生する.
17. スピロバー比 spillover ratio(SOR):画像上で非放射能領域に対する周囲からの放射線の混入割合を表す.低値ほど,雑音となる放射線の混入が少ないため,画質は向上する.
18. 静態撮像:放射性薬剤の集積位置や大きさ,形状をある1時点で画像化する撮像方法.
19. セプタ:体軸に対して直角に,対向する検出器以外の同時計数を遮断する目的で用いられる.2D収集を行う場合に,利用される.
20. 電子捕獲:陽電子崩壊の代わりに,原子核が軌道電子を取り込み,核内の陽子と結合し中性子が作られる原子核崩壊をいう.

21. 投影データ:放射線が, ある方向から体内を通過する際の放射能濃度の分布.
22. 同時計数時間窓:同時計数の際の検出器への到達時間差の最小時間.
23. 動態撮像:目的臓器の血流や機能情報を得るために, 投与と同時に, 経時的に撮像を行う方法.
24. 半値幅:ピーク値を持つような波型関数において, ピークの半分となる高さの波型関数の幅で定義される. 分解能の評価に用いられる.
25. バックグラウンド変動性 background variability:均一な領域での放射能濃度のばらつきを表す. 低値ほど, ばらつきも少ないため, 画質は向上する.
26. ファントム:脳や体幹部など人体に似せたアクリル製の模型.
27. フーリエ変換:実空間から周波数領域へ投影データの情報を変換する.
28. 分解能補正 (PSF 補正):断面像では, 画像の中心から離れるほど, ボケにより分解能が低下する. これを防止するために, 画像の各座標において, ボケの程度を点広がり関数 (PSF: point spread function) として測定し, 画像再構成でボケの補正を行う.
29. ラングエラー:非放射能領域に対する周囲からの放射線の混入割合を表す. 低値ほど, 雑音となる同時計数の混入が少ない.
30. リカバリー係数 recovery coefficient (RC):集積サイズが小さい場合, PET 画像上では, 実際の放射能濃度より過小評価される. その低下の程度を真

値との割合で表す。高値ほど、真値に近づくため、定量性が向上する。

31. 陽電子崩壊：エネルギー過剰な原子核では、より安定な状態に遷移するために原子核崩壊を起こす。陽電子崩壊では、核内の陽子が、 β^+ 粒子を放出し、中性子を作ることで、安定化を行う。
32. 2D 収集：体軸に対して直角に、対向する検出器のみで同時計数を行う。
33. 3D 収集：体軸方向において、すべての検出器との同時計数も行う。
34. Back projection：投影データを周波数領域から実空間へ変換すること。
35. Forward projection：投影データを実空間から周波数領域へ変換すること。
36. LOR：対向する検出器を結ぶ線。線上のどこかで消滅放射線が発生する。
37. MRI：強い磁場を用いて、人体に豊富に存在する水素原子の体内分布を画像化する。
38. PET：対向する検出器で、 180° 対向方向に放出される体内からの消滅放射線を同時に計測する。
39. SPECT：体内に投与した放射性薬剤からの γ 線を計測することで、放射性薬剤の体内分布を断層像として画像化する。
40. Time-of-Flight：対向する検出器で消滅放射線の到達時間差を測定することで、消滅放射線の発生位置の同定を行う技術。

第7章 謝辞

本論文は、筆者が東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻医学博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものである。

東京大学医学部附属病院放射線科准教授 百瀬敏光先生には指導教官として本研究の実施の機会とその遂行にあたり、終始ご指導を頂いた。ここに、感謝の意を表する。また、東京大学医学部附属病院放射線科核医学部門 高橋美和子先生、古山桂太郎先生、荒井拓也先生、並びに中央放射線部核医学部門 関根芳晴先生、加藤誠二先生より、日々適切な助言、ご指導を頂いた。ここに感謝の意を表する。

第8章 参考文献

- [1] M. Benadiba, G. Luurtsema, L. Wichert-Ana, C. A. Buchpigel and G. B. Filho, "New molecular targets for PET and SPECT imaging in neurodegenerative diseases." *Rev. Bras. Psiquiatr.* 34(2):125-48, 2012.
- [2] J. Li, B. Tang, B. Yuan, L. Sun and X. Wang, " A review of optical imaging and therapy using nanosized graphene and graphene oxide." *Biomaterials* 34(37):9519-34, 2013.
- [3] M. F. Penet, D. Artemov, K. Farahani and Z. M. Bhujwalla, "MR - eyes for cancer: looking within an impenetrable disease." *NMR Biomed.* 26(7): 745-55, 2013.
- [4] F. F. Teng, X. Meng, X. D. Sun and J. M. Yu, "New strategy for monitoring targeted therapy: molecular imaging." *Int. J. Nanomedicine.* 8:3703-3713, 2013.
- [5] S. Thobois, S. Guillouet and E. Broussolle, "Contributions of PET and SPECT to the understanding of the pathophysiology of Parkinson's disease." *Neurophysiol. Clin.* 31(5):321-40, 2001.
- [6] H. Yang, M. Hua, H. Liu, C. Huang and K. Wei, "Potential of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery." *Nanotechnol. Sci Appl.* 5:73-86, 2012.

- [7] W. Semmler and M. Schwaiger, "Molecular imaging I. Preface." *Handb. Exp. Pharmacol.* pp. vii-ix, 2008.
- [8] J. Tseng, Y. Wang, P. Banerjee and A. L. Kung, "Incongruity of imaging using fluorescent 2-DG conjugates compared to ^{18}F -FDG in preclinical cancer models." *Mol. Imaging Biol.* 14(5):553-60, 2012.
- [9] H. Saito, K. Shibuya, "Time correction of two gamma rays resulting from positronium annihilation." *Phys. Rev. A* 85(4) 042111, 2012.
- [10] T.K. Lewellen, "The challenge of detector designs for PET." *AJR Am. J. Roentgenol.* 195(2):301-9, 2010.
- [11] R.A. Ramirez, W. Wong, S. Kim, H. Baghaei, H. Li, Y. Wang, Y. Zhang, Y. Zhang, S. Liu and J. Liu, "A comparison of BGO, GSO, MLS, LGSO, LYSO and LSO scintillation materials for high spatial resolution animal PET detectors." *IEEE Nucl. Sci. Symp. Conf. Rec.* 5:2835–2839, 2005.
- [12] H. Wieczorek, "The image quality of FBP and MLEM reconstruction." *Phys. Med. Biol.* 55(11):3161-76, 2010.
- [13] A. Gaitanis, G. Kontaxakis, G. Spyrou, G. Panayiotakis and G. Tzanakos, "PET image reconstruction: A stopping rule for the MLEM Algorithm

- based on properties of updating coefficients." *Comput. Med. Imaging Graph.* 34(2):131-141, 2010.
- [14] J. Dey and M. A. King, "Theoretical and Numerical Study of MLEM and OSEM Reconstruction Algorithms for Motion Correction in Emission Tomography." *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 56(5):2739-2749, 2009.
- [15] D. Groheux, A. Martineau, J. M. Vrigneaud, E. Hindie, G. Baillet and J. L. Moretti, "Effect of variation in relaxation parameter value on LOR-RAMLA reconstruction of 18F-FDG PET studies." *Nucl. Med. Commun.* 30(12):926-33, 2009.
- [16] J. C. Cheng, K. Shoghi and R. Laforest, "Quantitative accuracy of MAP reconstruction for dynamic PET imaging in small animals." *Med. Phys.* 39(2):1029-41, 2012.
- [17] Y. Teng and T. Zhang, "Three penalized EM-type algorithms for PET image reconstruction." *Comput. Biol. Med.* 42(6):714-723, 2012.
- [18] F. H. van Velden, R. W. Kloet, B. N. van Berckel, S. P. Wolfensberger, A. A. Lammertsma and R. Boellaard, "Comparison of 3D-OP-OSEM and 3D-FBP reconstruction algorithms for High-Resolution Research Tomograph studies: effects of randoms estimation methods." *Phys. Med. Biol.* 53(12):3217-30, 2008.

- [19] T. Chen, J. Chen, H. H. Lu and R. Liu, "MicroPET reconstruction with random coincidence correction via a joint Poisson model." *Med. Eng. Phys.* 30(6):680–686, 2008.
- [20] L. Theodorakis, G Loudos, V. Prassopoulos, C. Kappas, I. Tsougos and P. Georgoulas, " A review of PET normalization: striving for count rate uniformity." *Nucl. Med. Commun.* 34(11):1033-45, 2013.
- [21] M. Lubberink, T. Kosugi, H. Schneider, H. Ohba and M. Bergström, "Non-stationary convolution subtraction scatter correction with a dual-exponential scatter kernel for the Hamamatsu SHR-7700 animal PET scanner." *Phys. Med. Biol.* 49(5):833-42, 2004.
- [22] K. S. Kim and J. C. Ye, "Fully 3D iterative scatter-corrected OSEM for HRRT PET using a GPU." *Phys. Med. Biol.* 56(15):4991-5009, 2011.
- [23] T. Chang, R. H. Diab, J. W. Clark and O. R. Mawlawi, "Investigating the use of nonattenuation corrected PET images for the attenuation correction of PET data." *Med. Phys.* 40(8):082508, 2013.
- [24] S. H. Keller, C. Svarer and M. Sibomana, "Attenuation correction for the HRRT PET-scanner using transmission scatter correction and total variation regularization." *IEEE Trans. Med. Imaging* 32(9):1611-21, 2013.

- [25] C. M. Laymon and J. E. Bowsher, "Anomaly Detection and Artifact Recovery in PET Attenuation-Correction Images Using the Likelihood Function." *IEEE J. Sel. Top. Signal Process.* 7(1):137-146, 2013.
- [26] M. Conti, "Focus on time-of-flight PET: the benefits of improved time resolution." *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 38(6):1147-1157, 2011.
- [27] T. F. Budinger "Time-of-flight positron emission tomography: status relative to conventional PET." *J. Nucl. Med.* 24(1):73-8, 1983.
- [28] K. Erlandsson, I. Buvat, P. H. Pretorius, B. A. Thomas and B. F. Hutton, "A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology." *Phys. Med. Biol.* 57(21):119-159, 2012.
- [29] A. Rahmim, J. Qi and V. Sossi, "Resolution modeling in PET imaging: theory, practice, benefits, and pitfalls." *Med. Phys.* 40(6):064301, 2013.
- [30] E. Wallstén, J. Axelsson, T. Sundstrom, K. Riklund and A. Larsson, "Subcentimeter tumor lesion delineation for high-resolution ^{18}F -FDG PET images: optimizing correction for partial-volume effects." *J. Nucl. Med. Technol.* 41(2):85-91, 2013.
- [31] F. L. Andersen, T. L. Klausen, A. Loft, T. Beyer and S. Holm,

- "Clinical evaluation of PET image reconstruction using a spatial resolution model." *Eur. J. Radiol.* 82(5):862-9, 2013.
- [32] N. Y. Lee and Y. Choi, "Simulation studies on depth of interaction effect correction using a Monte Carlo computed system matrix for brain positron emission tomography." *Comput. Methods Programs Biomed.* 108(2):820-31, 2012.
- [33] S. Yamamoto, "Investigation of depth-of-interaction (DOI) effects in single- and dual-layer block detectors by the use of light sharing in scintillators." *Radiol. Phys. Technol.* 5(1):40-5, 2012.
- [34] M. Ono, "Molecular imaging of beta-amyloid plaques in the brain." *Brain Nerve.* 59(3):233-40, 2007.
- [35] R. Vandenberghe, K. Adamczuk, and K. Van Laere, "The interest of amyloid PET imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease." *Curr. Opin. Neurol.* 26(6):646-655, 2013.
- [36] I. Nasrallah and J. Dubroff, "An Overview of PET Neuroimaging." *Semin. Nucl. Med.* 43(6):449-61, 2013.
- [37] R. Vandenberghe, K. Adamczuk, P. Dupont, K. Van Laere and G. Chetelat, "Amyloid PET in clinical practice: Its place in the multidimensional space of Alzheimer's disease." *Neuroimage Clin.* 2:497-511,

2013.

- [38] A. S. Fleisher, K. Chen, X. Liu, A. Roontiva, P. Thiyyagura, N. Ayutyanont, A. D. Joshi, C. M. Clark, M. A. Mintum, M. J. Pontecorvo, P. Murali Doraiswamy, K. A. Johnson, D. M. Skovronsky, and E. M. Reiman, "Using Positron Emission Tomography and Florbetapir F 18 to Image Cortical Amyloid in Patients with Mild Cognitive Impairment or Dementia Due to Alzheimer Disease." *Arch. Neurol.* 68(11):1404-1411, 2011.
- [39] G.A. Becker, M. Ichise, H. Barthel, J. Luthardt, M. Patt, A. Seese, M. Schultze-Mosgau, B. Rohde, H. Gertz, C. Reininger and O. Sabri, "PET quantification of 18F-florbetaben binding to β -amyloid deposits in human brains." *J. Nucl. Med.* 54(5):723-31, 2013.
- [40] V. L. Villemagne, K. Ong, R. S. Mulligan, G. Holl, S. Pejoska, G. Jones, G. O'Keefe, U. Ackerman, H. Tochon-Danguy, J. G. Chan, C. B. Reininger, L. Fels, B. Putz, B. Rohde, C. L. Masters and C. C. Rowe, "Amyloid imaging with 18-F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias." *J. Nucl. Med.* 52(8):1210-7, 2011.
- [41] V. Leinonen, J. O. Rinne, K. A. Virtanen, O. Eskola, J. Rummukainen, J. Huttunen, M. von und zu Fraunberg, O. Nerg, A. M. Koivisto, J. Rinne, J.

- E. Jääskeläinen, C. Buckley, A. Smith, P. A. Jones, P. Sherwin, G. Farrar, R. McLain, M. Kailajärvi, K. Heurling and I. D. Grachev, "Positron emission tomography with [18F] flutemetamol and [11C] PiB for in vivo detection of cerebral cortical amyloid in normal pressure hydrocephalus patients." *Eur. J. Neurol.* 20(7):1043-52, 2013.
- [42] National Electrical Manufacturers Association, "NEMA Standards Publication NU2-2007: Performance Measurements of Positron Emission Tomography (National Electrical Manufacturers Association, Rosslyn, VA)." 2007.
- [43] V. Bettinardi, L. Presotto, E. Radpissarda, M. Picchio, L. Gianolli and M.C. Gilardi, "Physical performance of the new hybrid PET/CT Discovery-690." *Med. Phys.* 38(10):5394-411, 2011.
- [44] S. Surti, A. Kuhn, M. E. Werner, A. E. Perkins, J. Kolthammer and J. S. Karp, "Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities." *J. Nucl. Med.* 48(3):471-80, 2007.
- [45] B. W. Jakoby, Y. Bercier, M. Conti, M. E. Casey, B. Bendriem and D. W. Townsend, "Physical and clinical performance of the mCT time-of-flight PET/CT scanner." *Phys. Med. Biol.* 56(8):2375-89, 2011.

- [46] G. Akamatsu, K. Mitsumoto, T. Taniguchi, Y. Tsutsuji, S. Baba, M. Sasaki, "Influences of point-spread function and time-of-flight reconstructions on standardized uptake value of lymph node metastases in FDG-PET." *Eur. J. Radiol.* 83(1):226-230, 2013.
- [47] D. S. Knopman, S. T. DeKosky, J. L. Cummings, H. Chui, J. Corey-Bloom, N. Relkin, G. W. Small, B. Miller and J. C. Stevens, "Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology" *Neurology* 56(9):1143-1153, 2001.
- [48] C. A. Mathis, Y. Wang, D. P. Holt, G.F. Huang, M. L. Debnath and W. E. Klunk, "Synthesis and evaluation of ^{11}C -labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents." *J. Med. Chem.* 46(13):2740–2754, 2003.
- [49] W. E. Klunk, H. Engler, A. Nordberg, Y. Wang, G. Blomqvist, D. P. Holt, M. Bergstrom, I. Savitcheva, G. F. Huang, S. Estrada, B. Ausen, M. L. Debnath, J. Barletta, J. C. Price, J. Sandell, B. J. Lopresti, A. Wall, P. Koivisto, G. Antoni, C. A. Mathis and B. Langstrom, "Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B." *Ann.*

Neurol. 55(3):306-19, 2004.

- [50] V. Camus, P. Payoux, L. Barre, B. Desgranges, T. Voisin, C. Tauber, R. La Joie, M. Tafani, C. Hommet, G. Chetelat, K. Mondon, V. de La Sayette, J. P. Cottier, E. Beaufils, M. J. Ribeiro, V. Gissot, E. Vierron, J. Vercoillie, B. Vellas, F. Eustache and D. Guilloteau, "Using PET with ^{18}F -AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment" Eur J. Nucl. Med. Mol. Imaging 39:621–631, 2012.
- [51] D. F. Wong, P. B. Rosenberg, Y. Zhou¹, A. Kumar¹, V. Raymont, H. T. Ravert, R. F. Dannals, A. Nandi¹, J. R. Brasic, W. Ye, J. Hilton, C. Lyketsos, H. F. Kung, A. D. Joshi, D. M. Skovronsky and M. J. Pontecorvo, "In Vivo Imaging of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using the Radioligand ^{18}F -AV-45 (Flobetapir F 18)." J. Nucl. Med. 51(6):913-920, 2010.
- [52] C. C. Rowe and V. L. Villemagne, "Brain Amyloid Imaging." J. Nucl. Med. 52(11):1733-1740, 2011.