

核医学検査とは

核医学検査とは、放射線を放出する放射性同位元素（アイソトープ）を含んだ薬剤を患者に投与して、体内の病変や臓器の機能を調べる検査である。ハンガリーの科学者ヘベシーが開発し、1943年にノーベル賞を受賞した。

γ線などの放射線を放出する放射性医薬品を、極めて少量だけ体内に投与し（主に静脈注射）、検査用のベッドに数分から數十分の間、静かに横になっている間に、放射線を検出するカメラで体内の放射性医薬品の分布画像を得る検査である。

投与する放射性医薬品は極めて微量なので、その薬剤による薬理作用は出現しない。そのためCTなどで使用する造影剤とは異なり、核医学で使用する薬剤による副作用は出現しない。

放射性同位元素を体内に投与すると聞くと、とても危険なことをしているような印象があるかもしれない。しかし我々人間を含め、すべての生物の体内には自然の放射性同位元素が多く存在する。たとえば細胞内を充たす細胞内液の主成分であるカリウムは生体内に多量に存在する。多くは放射線を出さない安定した³⁹Kであるが、0.012%、つまり約1万に1個は放射線を出す放射性同位元素⁴⁰Kが含まれており、自然界の生物は常に体内から放射線を出し、自ら被ばく（内部被ばく）を受けている。

放射性同位元素を含む薬剤自体には副作用はないが、核医学検査は、心筋や脳の血流を増加させたり、排尿を促したりする負荷薬を投与して行う場合が多くあり（臓器に負荷をかけながら撮像し、臓器機能評価を正確にできる核医学検査の特徴ともいえる）、その負荷薬による副作用が検査中または検査後に出現する場合はある（動悸、めまいなど）。

体内に放射性薬剤を投与する検査を *in vivo* 検査という。核医学検査の中には、直接に患者へ放射性薬剤を投与しない *in vitro* 検査もある。患者から採取した血液を試験管内で放射性薬剤と混合して、抗原抗体反応を放射性薬剤に応用して、極めて微量な腫瘍抗原やホルモンを定量する検査である。これを放射免疫分析法（RIA；Radio immunoassay）とよび、アメリカの科学者バーソンとヤローが開発し、1977年にノーベル賞を受賞した。

採血だけで肺癌（特に扁平上皮癌）の診断が可能な RIA 検査がある。シフラ®と呼ばれるサイトケラチン19フラグメント精密測定検査で、肺癌患者に検出される極めて微量な腫瘍マーカーを¹²⁵Iを用いたRIA法で定量する。1.5ml の採血で診断可能である。

放射線 radiation

放射線とは、物質を電離するエネルギーを持つ粒子または電磁波である。放射能とは、放射線を出す能力で、放射性同位元素が崩壊を起こして別の元素に変化する際に放射線の放出を伴う性質をいう。放射性物質とは、放射能をもつ物質を指す。

放射線は、電磁波と粒子線の2種類がある。

X線やガンマ線(γ 線)と呼ばれる、波長がナノメートル($10^{-9}m$)からピコメートル($10^{-12}m$)程度の非常に波長が短い電磁波は(波長が短いほど電磁波エネルギーは高くなる)、波動としての性質よりも粒子としての性質が強く、質量が0の粒子である光子(photon)とも呼ばれる。

X線と γ 線の違いは、原子核外の軌道電子の遷移で生じる電磁波をX線、原子核内部で崩壊によって放出される電磁波を γ 線という。

粒子線は、質量をもつ粒子で、 α 線、 β 線、 β^+ 線、電子線、陽子線、中性子線、重粒子線がある。



電磁波とは電場と磁場の相互振動と説明されるが、空間の振動エネルギーである。マクスウェルは電磁波の真空中での速度cを $c = 1/\sqrt{\mu_0 \epsilon_0}$ と導いた。この値は秒速約30万kmとなる。

μ_0 は真空の透磁率(磁場の生じやすさ)、 ϵ_0 は真空の誘電率(電場の生じやすさ)である。真空つまり空間に何らかの物理的構造が無ければ μ_0 や ϵ_0 は0のはずであり、マクスウェルの式にその値を入れると電磁波速度cは無限大になり、事実と矛盾する。

空間には誘電率と透磁率をもつ何らかの物理的構造があり、その構造の振動が電磁波と考える。空間の存在するところを宇宙、宇宙空間という。近年では、空間は10次元以上の構造であるとも報告されており、今後の物理学者や天文学者の研究に期待したい。



光子 photon とは、質量が0の空間中のエネルギーの塊と解釈される。光などの電磁波エネルギーの粒子性は、アインシュタインやコンプトンによって確かめられた。日常的にも、何万光年も離れた星が夜空で見える現象は、光の粒子性つまり光子の存在を認めなければ説明ができない。光が単なる波動であれば、星から出た光の波動は何万年も宇宙空間で広がりながら進み、地球に届く光のエネルギーは著しく弱くなり、我々には遠くの星は見えないはずである。

放射能 radioactivity

放射能とは、放射性同位元素が崩壊を起こして別の元素に変化する能力のこととで、崩壊に際して放射線の放出を伴う。放射性同位元素の原子核は物理的に不安定な構造であり、1秒間あたりに一定の確率で原子核が崩壊する。これを崩壊定数といい、放射性同位元素により固有の一定値をもつ。放射能の強さは、1秒間に崩壊する放射性同位元素の個数（＝放射性同位元素の個数と崩壊定数の積）で算出され、単位はベクレル（Bq）である。

放射性同位元素
個数 N

崩壊定数 λ

放射能 A
 $A = \lambda N$

1秒間に変化する放射性同位元素の個数は dN/dt である。

崩壊定数 λ は 1秒間に崩壊する元素の割合を示し、

放射能 A は 1秒間に崩壊する放射性同位元素の個数を示すので、

$$A = \lambda N = -dN/dt$$

この式を積分すると（時間 t が 0 での放射性同位元素の個数を N_0 とする）

$$N = N_0 e^{-\lambda t}$$

【放射線の種類】

電磁波 X 線（原子核外の軌道電子の遷移で生じる）

γ 線（原子核内から出る）

消滅放射線（電子と陽電子の対消滅で生じる）

粒子線 α 線（原子核崩壊で出るヘリウム原子核）

β 線（原子核崩壊で出る電子）

β^+ 線（原子核崩壊で出る陽電子）

電子線（加速器で発生する電子）

陽子線（加速器で発生する陽子）

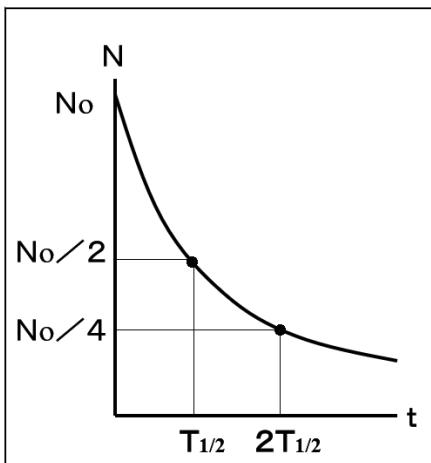
その他 中性子線、重粒子線など

半減期 half life

放射性同位元素が崩壊に際して放出する放射線の数は、時間経過とともに減衰する。ある時刻 t から放射能が物理的に半減する時間を物理的半減期 $T_{1/2}$ という。この値は放射性同位元素ごとに固有の時間であり、原子核外部の環境（温度など）の影響を受けない。

物理的半減期が $T_{1/2}$ の放射性同位元素の数が時刻 $t = 0$ で N_0 の場合、任意の時刻 t における放射性動元素の数 N （時刻 t における放射能は λN ）は、下記の式で導かれる。

$$N = N_0 \times (1/2)^{(t / T_{1/2})}$$



崩壊定数 λ

1秒間に原子核が崩壊する割合

$$dN/dt = -\lambda N$$

$$N = N_0 e^{-\lambda t}$$

$$N_0/2 = N_0 e^{-\lambda T_{1/2}}$$

$$1/2 = e^{-\lambda T_{1/2}}$$

$$\log(1/2) = \log(e^{-\lambda T_{1/2}})$$

$$\log 2 = 0.693 = \lambda T_{1/2}$$

本当に $N = N_0 \times (1/2)^{(t / T_{1/2})}$ の式が半減期と放射能の関係を正しく表しているか、確かめる方法は簡単である。 t に $T_{1/2}$ を代入してみると、暗算で簡単に右辺は $(1/2)N_0$ になることが確認できる。さらに t に $2T_{1/2}$ を代入してみても、右辺は $(1/4)N_0$ になることが簡単に確認でき、上図で示す減衰曲線上の点を示していることがわかる。

$\lambda T_{1/2} = \log 2$ の式も重要な公式で、崩壊定数と半減期は反比例することを示す。崩壊定数が大きい（すぐ壊れるもの）ほど半減期が短い（早く減衰する）、崩壊定数が小さい（壊れにくいもの）ほど半減期が長い（遅く減衰する）と解釈すれば、崩壊定数と半減期が反比例するのは当然であると理解できる。

核医学検査等で使用される放射性同位元素の半減期を示す。

ガンマ線 (γ 線) 放出核種	^{99m}Tc	6 時間
	^{81m}Kr	13 秒

X線 (KX線) 放出核種	^{67}Ga	78 時間
	^{201}Tl	73 時間
	^{123}I	13 時間
	^{125}I	60 日

ベータ線 (β 線) 放出核種	^3H	12 年
	^{14}C	5730 年
	^{99}Mo	66 時間
	^{32}P	14 日
	^{131}I	8 日

アルファ線 (α 線) 崩壊核種	^{223}Ra	11 日
--------------------------	-------------------	------

陽電子線 (β^+ 線) 放出核種	^{18}F	110 分
	^{11}C	20 分
	^{13}N	10 分
	^{15}O	2 分

KX線放出核種

不安定な原子核がK殻（原子核に最も近い電子軌道）の電子を取り込んで崩壊する。この現象を軌道電子捕獲 (EC; Electron Capture) という。核内で陽子が電子を取り込んで中性子に変化しニュートリノを放出する。空いたK殻に外側 (L殻) の電子が落ちる。K殻電子の方がエネルギーが低いので、L殻電子が移動の際にX線（特性X線、KX線）を放出する。エネルギーが一定の特殊なX線である。

準安定状態

^{99}Mo から β 崩壊した ^{99m}Tc の原子核は不安定な状態（準安定状態 metastable）になっているので、 γ 線を放出して、ほとんど安定な ^{99}Tc になる。

この ^{99m}Tc と ^{99}Tc のような関係を核異性体といいう。半減期が短い方の核種の質量数にmetastableを示すmを付けて区別し表記する。

^{99m}Tc のような準安定状態の原子核が γ 線を放出して安定化する現象を、核異性体転移 (IT; Isomeric Transition) といいう。

有効半減期 effective half life

核医学検査は、放射性同位元素を標識した薬物を体内に投与する。人体がその放射性薬物を代謝して尿、便や呼気などで体外へ放出するために要する時間が、核医学検査を受けた患者の被ばく量に関与する。体内で放射性薬剤が半減する時間を生物学的半減期 (T_b) という。

物理的半減期が T_p の放射性同位元素を標識した薬物の生物学的半減を T_b とする。患者体内のその放射性薬剤の総合的な半減期を有効半減期 (T_{eff}) は、以下の式で算出される。

物理的半減期 T_p physical half life

生物的半減期 T_b biological half life

有効（実効）半減期 T_{eff} effective half life

T_{eff} は生物が摂取した核種の放射能が半減する時間。

$$1 / T_{eff} = 1 / T_p + 1 / T_b$$

上の式は、 $\lambda_{T_{1/2}} = \log 2$ の式から導かれている。

物理的崩壊定数 λ_p (生物が摂取した核種が1秒間で物理的に崩壊する割合)、生物的崩壊定数 λ_b (生物が摂取した核種が1秒間で排泄される割合)、

有効崩壊定数 λ_{eff} (生物が摂取した核種が1秒間で減衰する割合)とすると、

$\lambda_{eff} = \lambda_p + \lambda_b$ この式に、崩壊定数と半減期が反比例することから導かれる。

臨床的には、心筋血流や悪性腫瘍を調べる検査用薬剤のタリウム201

(^{201}TI) が有効半減期の長い検査薬で、患者の被ばく量が多い(20mSv以上)。

^{201}TI は、カリウムと類似の体内分布をするので細胞内液に取込まれ、尿や便へ排泄されず、生物的半減期が約4日と長い。さらに物理的半減期も約3日と長いので、有効半減期の長い放射性薬剤である。

反対に、有効半減期が長いことを利用したヨード131 (^{131}I) による核医学治療がある。物理的半減期は8日だが、甲状腺組織内の生物的半減期は120日と長く、高いエネルギーのベータ線を放出するので、バセドウ病や甲状腺癌転移病変の治療に利用される。甲状腺組織以外の内臓には、ほとんど集積しないので、他臓器への影響は少ない。

被ばくの用語と単位

吸収線量 Absorption dose

1 kgの物質に 1 J (ジュール) のエネルギーが吸収される線量を、吸収線量という。単位は Gy (グレイ) 、 Gy の次元は J/kg。

線量等量 Dose equivalent

線量当量は、吸収線量×線質係数Qで表される。線量当量の単位は Sv (シーベルト)。同じエネルギーの線量を受けても人体への影響は放射線の種類で異なり、その違いを線質係数で補正している。線質係数Qの値は、X線やγ線、電子線は 1 、陽子線や中性子線は 10 、 α 線および重粒子線は 20 である。

等価線量 Equivalent dose

各組織の被曝線量を表す。線量当量の単位は Sv (シーベルト)。組織や臓器が同じ線量を受けても影響は被ばくした放射線の種類で異なり、その違いを放射線加重係数をかけて補正している。各組織の局所的な被ばく量を表す。等価線量 = 組織の平均吸収線量 × 放射線加重係数

放射線加重係数 W_R 線質係数 Q

放射線の種類とエネルギー範囲	放射線加重係数 W_R	線質係数 Q
光子、すべてのエネルギー	1	1
電子およびμ粒子、すべてのエネルギー	1	1
中性子エネルギー : En		10
En < 1 MeV	$2.5 + 18.2e^{-[\ln(En)]^2/6}$	10
1 MeV ≤ En ≤ 50 MeV	$5.0 + 17.0e^{-[\ln(2En)]^2/6}$	10
En > 50 MeV	$2.5 + 3.25e^{-[\ln(0.04En)]^2/6}$	10
陽子および荷電バイオノン、すべてのエネルギー	2	10
α粒子、核分裂片、重原子核	20	20

実効線量 Effective dose

被ばくによる人体の確率的影響 (発がん、遺伝的影響) のリスク程度を表す線量。各臓器の受けた放射線の等価線量に各臓器の組織加重係数を掛けた値の総和量として定義される。単位は Sv (シーベルト)。

被ばくした個人の各組織が受けた生物学的リスクの合計を示す尺度となる。

$$\text{実効線量} = \sum (\text{等価線量} \times \text{組織加重係数 } W_T)$$

組織荷重係数 tissue weighting factor

組織・臓器	組織荷重係数 W_T
乳房	0.12
骨髄(赤色)	0.12
結腸	0.12
肺	0.12
胃	0.08
生殖腺	0.08
甲状腺	0.04
食道	0.04
肝臓	0.04
膀胱	0.04
骨表面	0.01
皮膚	0.01
脳	0.01
唾液腺	0.01
残りの組織・臓器	0.12

被ばく (exposure) の種類は3種類ある。

1. 職業被ばく Occupational exposure

放射線業務従事者または放射線診療従事者が、業務の過程で受ける被曝。職業被曝に対する防護の責任は、事業者と作業者自身にあり、職業被曝をする人々は被曝管理、健康管理、定期的な教育・訓練を受けることなどが義務づけられている。被曝線量に対しては、法令で線量限度が決められており、放射線業務従事者はガラスバッジ、サーベイメーターなどを装着し、線量限度を超えないように業務中は測定を継続しなければならない。

職業被曝の線量限度 Dose limit

実効線量限度 Effective Dose limit

男性 100 mSv/5年 (50 mSv/年)

女性 5 mSv/3月 (出産が可能な女性に限る)

妊婦 内部被曝 1 mSv/出産まで

等価線量限度 Equivalent Dose limit

水晶体 150 mSv/年 (緊急 300) (今後 20mSv/年に改正予定)

皮膚 500 mSv/年 (緊急 1000)

妊婦腹部表面 2 mSv/出産まで

男性の実効線量限度が100 mSv/5年と、出産可能女性の実効線量限度が5 mSv/3月というのは、年平均ではともに20mSv/年であり、同じではないかと思われるが、これは、出産可能女性の外部被ばく線量は、3か月ごとに確認し、台帳に測定結果を3か月ごとに集計する義務があることを意味する。

事業所は妊婦の被ばく台帳を作成する義務があるので、女性の放射線業務従事者は妊娠が判明した場合には、速やかに所属する部署の放射線取扱主任者に報告する義務がある。

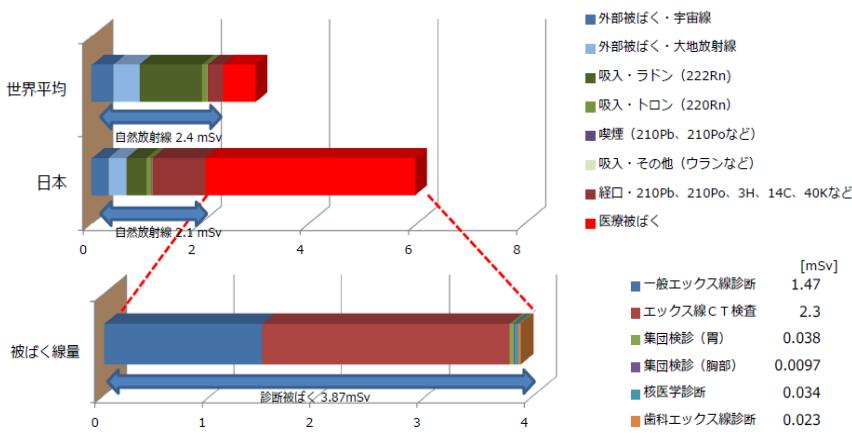
放射線技師国家試などで、航空機のパイロットや宇宙飛行士など、医療従事者ではないが放射線被ばくの多い職業の被ばくは職業被ばくか、と問われる問題が出るが、これも職業被ばくである。

2. 医療被ばく Medical exposure

医療現場における、患者の病気の診断や治療を目的とした意図的な放射線照射による被ばく。患者の介護者の（意図的な）被ばくも医療被ばくである。健常ボランティアの（意図的な）被ばくも医療被曝であるが、1検査で5mSv以下が勧告されている。医療被ばくには、線量限度は存在しない。法律で規制される被ばく限度には、医療被ばくによるものは含まれない。

日本の医療被ばくの現状

- 日本の医療被ばくの線量は、世界的に見て高い。



出典：国連科学委員会（UNSCEAR）2008年報告書、原子力安全研究協会 新版 生活環境放射線

!

日本の医療被ばくは多く、特にX線によるCTなどの撮影が多い。そこで放射線診断における医療被ばくに関連する学会、行政、産業界から構成される医療被ばく研究情報ネットワーク（J-RIME）をつくり、放射線治療を除く医療被ばくの線量指標を示した診断参考レベル DRLs 2015（Diagnostic Reference Levels 2015）を公表した。

DRLs 2015は、医療被ばくの線量指標を示した診断参考レベルで、正当化された検査を ALARA（As Low As Reasonably Achievable）の原則により最適化する。防護の最適化は線量の最小化ではない。（線量を下げすぎて不十分な画質の検査を実施すれば無駄な被ばくを増やすことになる。）それぞれの検査や診断に必要十分な画質が最適であり、最高の画質は求めないという考え方である。

3. 公衆被ばく Public exposure

一般の人々が受ける医療被ばくおよび自然被ばく以外の放射線被ばく。病院など放射線を取扱う事業所は、その事業所境界において年間1mSvを超える被ばくを一般人に与えてはいけない。



放射線技師国家試験で、妊娠している放射線業務従事者の胎児の被ばくは公衆被ばくか、という問題が出た。胎児は放射線業務従事者ではなく一般人なので、これは公衆被ばくである。

また、妊娠している患者への放射線を用いた診断または治療による胎児の被ばくは医療被ばくか、という問題が出た。これは医療被ばくと解釈せざるを得ない。妊婦に核医学検査などを実施した場合、胎児が1mSv以上の被ばくを受ける可能性があるので、これを公衆被ばくとすると、検査が法律違反になってしまう。

作業室

放射線業務従事者が常時立に入る場所

線量限度は 1mSv / 週

(従事者が年間50mSv被曝しないように)

管理区域 1.3mSv / 3月 をこえるおそれ

病室の線量限度 1.3mSv / 3月

事業所の境界

線量限度は $250 \mu \text{Sv} / 3\text{月}$

(部外者が年間1mSv 被曝しないように)



病院など放射線管理区域をもつ事業所の境界の線量限度は、1mSv/年ではなく、 $250 \mu \text{Sv}/3\text{月}$ である。これは事業所境界の放射線量を3か月ごとに測定し、3か月ごとに台帳に記録し集計する義務があることを意味する。

核医学検査における被ばく量は、半減期の長い核種を用いた検査で多い。

PET検査に使用する陽電子放出核種は半減期が短いので、PET検査の被ばく量は少ない。

²⁰¹Tl心筋シンチグラフィ（半減期 73時間） 被ばく 26mSv（腎 60mSv、胎児 6mSv）

⁶⁷Ga腫瘍シンチグラフィ（半減期78時間） 被ばく 9mSv（大腸 15mSv、胎児 6mSv）

^{99m}Tc-MDP骨シンチグラフィ（半減期6時間） 被ばく 6mSv（骨 47mSv、胎児5mSv）

¹⁸F-FDG PET/CT（半減期 110分） 被ばく PET 4mSv、CT 3mSv（膀胱 20mSv、胎児3mSv）

参考に、一般のCTの被ばくは、7～50mSv、血管造影 10mSv（1分で皮膚0.5）、胃腸バリウム造影 3mSv、単純X線撮影 0.1mSv（胸部）、0.2mSv（骨盤部）。

250mSv以上の被ばくで、1～2週間後にリンパ球減少（3か月以内に回復）が生じる。

それ以下の被ばくでは、被ばくによる直接的な影響（確定的影響）は出ないが、確率的影响（発がん、遺伝的影响）は低線量被ばくでも生じ得ることから、できる限り被ばくの少ない検査の施行に努める必要がある（年齢や体重に応じて放射性薬剤投与量を必要最小限に調整する、患者に排尿や排便を促すなど）。

医療機器メーカーも、少ない被ばく量で良好な核医学画像が得られる機器の開発を盛んに行っている。

胎児の被ばくの影響は、着床から妊娠10日目までは100mSvで致死、妊娠3週目から8週目まで（器官形成期）は、100mSvで先天性異常のおそれ、妊娠8週目から15周目まで（脳神経系形成期）は、200mSv以上で精神発達遅延が生じると言われているが、原爆被爆した妊婦から生まれた子供に有意な奇形や発がん等の増加は認められていない。以前は、胎児が100mSvの被ばくをした場合、中絶が検討されたが、現在ではそのような場合でも中絶の判断はしない。

国際放射線防護委員会（ICRP; International Commission on Radiological Protection）2007年勧告にて、胎児への確定的影響を考慮すべき閾値は100mSvとしている。

！ 妊婦の核医学検査は相対禁忌である。

ほとんど危険性はないが、臨床的な重要性が極めて高い場合を除き、妊婦には核医学検査を実施しないほうが良い。

放射線を用いた検査をしていない妊婦にも約1%の異常出産がある。仮に核医学検査を実施した妊婦に異常出産があった場合、核医学検査の施行が原因と指摘されることがないとは限らない。

核医学検査における医療従事者の被ばく対策は、CT検査や血管造影検査等とは異なる注意が必要である。患者から放射線が出ていることに注意を払う。

患者を装置の検査ベッドへ案内する前に、核医学検査室のトイレで排尿をお願いする。放射性薬剤の多くは尿中に代謝排泄されるので（特に^{99m}Tc-MDP骨シンチグラフィ、¹⁸F-FDG PETなど）、膀胱内に充満した放射性物質の排泄は、患者自身の被ばく低減と医療従事者の被ばく低減および撮像する画像の改善に寄与する。さらに核医学検査は数十分間の静止を患者にお願いするので、検査中に尿意があると患者の体動が大きくなり、画質低下や撮像失敗の原因になる。撮像のやり直しは医療従事者の被ばくを増やす。

患者の撮像ベッドへの固定に際しては、患者の体表には直接触れない。導尿を行っている患者に対しては、蓄尿バッグ中の尿から放射線が出ていることに留意し、蓄尿バッグや導尿チューブが撮像の邪魔にならない位置に置く。

患者が検査中に尿や便を失禁する場合がある。尿や便から放射線が出る。清掃処理には細心の注意が必要である。汚染物は放射性廃棄物として扱う。

核医学検査室は放射線障害を防止する法律の規定により、出入り口が1か所で、遮蔽壁による迷いやすい設計の施設が多い。そのため検査終了後には患者を速やかに出口へ誘導する接遇も医療従事者の被ばく低減に寄与する。

PET検査を行う施設では、患者に¹⁸F-FDGを静脈注射する作業で医療従事者（看護師が担当する施設が多い）が被ばくする。¹⁸F-FDG投与直後の患者から511keVの強い放射線が多く出る。鉛4mmの遮蔽で半減する強さであり、X線検査室で使用する鉛エプロン（鉛厚0.5mm）では効果がないので、PET検査室用の鉛ガラスや鉛遮蔽衝立等の遮蔽器具を装備する。注射漏れ、穿刺部位からの出血処置等に手間取ると被ばくが増加する。患者血液に触れないよう注意する。

投与直後の患者は、速やかに待機室（陽電子待機室）へ移動させる。

1. ¹⁸F-FDGを静脈注射する業務における看護師の被ばく量を算出する方法

¹⁸F の実効線量率定数（0.14 μSv m²/MBq/h）を用いる。

例えば、200MBqの¹⁸F-FDG静脈注射を毎回3分間、1日20回（=1日1時間）患者との距離を1mとして、3か月間で70日勤務した場合の被ばく量は、

$$0.14(\mu\text{Sv m}^2/\text{MBq/h}) \times 200(\text{MBq}) \times 70(\text{h}) / 1(\text{m}^2) = 1.96 \text{ mSv}$$

女性の職業被曝の線量限度 5 mSv/3月を超えていないと算出できる。

【放射平衡 Radiative equilibrium】

放射性同位元素（親核種）が崩壊を起こして別の放射性同位元素（娘核種）に変化する場合がある。親核種の数をN1、崩壊定数を λ_1 、娘核種の数をN2、崩壊定数を λ_2 とする。 λ_2 が λ_1 より大きい場合（娘核種の半減期が親核種より短い場合）、過渡平衡（Transient equilibrium）という状態になり、放射性同位元素のジェネレータになる。原子炉や加速器などを使わずに半減期の短い放射性同位元素を容易に得ることが出来る。

臨床で良く使われるのは、 ^{99}Mo （モリブデン）- ^{99m}Tc （テクネチウム）の過渡平衡を利用したジェネレータである。

親核種
N 1

崩壊定数
 λ_1

娘核種
N 2

崩壊定数
 λ_2

$$N_1 = N_0 e^{-\lambda_1 t}, \quad dN_1 / dt = -\lambda_1 N_1, \quad dN_2 / dt = \lambda_1 N_1 - \lambda_2 N_2$$

$$\text{これらの式をまとめると、} dN_2 / dt + \lambda_2 N_2 = \lambda_1 N_0 e^{-\lambda_1 t}$$

$$\text{この式を解くと、} N_2 = N_1 \cdot \lambda_1 / (\lambda_2 - \lambda_1) \quad (\lambda_1 \text{ が } \lambda_2 \text{ より小さい場合})$$

! $dN_2 / dt + \lambda_2 N_2 = \lambda_1 N_0 e^{-\lambda_1 t}$ の式を解く方法

定数係数 1 階線形微分方程式の公式を利用する。

工学の分野で広く利用される便利な式である。

$$dy / dx + ay = f(x) \text{ の解は、} y = e^{-ax} \left(\int e^{-ax} f(x) dx + C \right)$$

定数係数 1 階線形微分方程式

$$dy / dx + a y = f(x)$$

$$e^{ax} dy / dx + a e^{ax} y = e^{ax} f(x) \quad \text{両辺に } e^{ax} \text{ をかける。}$$

$$e^{ax} (dy / dx) + (d e^{ax} / dx) y = e^{ax} f(x) \quad 2\text{個の関数の積の微分公式}$$

$$d(e^{ax} y) / dx = e^{ax} f(x) \quad (fg)' = f'g + fg' \text{ を利用。}$$

$$e^{ax} y = \int e^{ax} f(x) dx + C$$

$$y = e^{-ax} \left(\int e^{ax} f(x) dx + C \right) \quad C \text{ は積分定数。}$$

y に N_2 、 x に t 、 a に λ_2 を代入し、 $f(t)$ を $\lambda_1 \text{ No } e^{-\lambda_1 t}$ とすると、

$$\frac{dy}{dx} + a y = f(x) \text{ は、 } \frac{dN_2}{dt} + \lambda_2 N_2 = \lambda_1 \text{ No } e^{-\lambda_1 t}$$

$y = e^{-at} (\int e^{at} f(x) dt + C)$ は以下の式に置き換わる (Cは0とする)。

$$\begin{aligned} N_2 &= e^{-\lambda_2 t} \int e^{\lambda_2 t} \lambda_1 \text{ No } e^{-\lambda_1 t} dt \\ &= e^{-\lambda_2 t} \int \lambda_1 \text{ No } e^{(\lambda_2 - \lambda_1)t} dt \\ &= e^{-\lambda_2 t} (\text{No } \lambda_1 / (\lambda_2 - \lambda_1) e^{(\lambda_2 - \lambda_1)t} - e^{-\lambda_2 t} (\text{No } \lambda_1 / (\lambda_2 - \lambda_1) e^0)) \\ &= (\text{No } \lambda_1 / (\lambda_2 - \lambda_1) e^{-\lambda_1 t}) - e^{-\lambda_2 t} (\text{No } \lambda_1 / (\lambda_2 - \lambda_1) e^0) \\ &= \lambda_1 \text{ No } / (\lambda_2 - \lambda_1) e^{-\lambda_1 t} - \lambda_1 \text{ No } / (\lambda_2 - \lambda_1) e^{-\lambda_2 t} \end{aligned}$$

過渡平衡の場合、親核種の λ_1 が娘核種の λ_2 より小さいので $e^{-\lambda_2 t}$ は $e^{-\lambda_1 t}$ より十分小さくなり、 $e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t} = e^{-\lambda_1 t}$ とする。

$$\begin{aligned} N_2 &= \lambda_1 \text{ No } / (\lambda_2 - \lambda_1) (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) \\ &= \lambda_1 \text{ No } / (\lambda_2 - \lambda_1) (e^{-\lambda_1 t}) \\ &= \lambda_1 / (\lambda_2 - \lambda_1) (\text{No } e^{-\lambda_1 t}) \\ &= \lambda_1 / (\lambda_2 - \lambda_1) N_1 \end{aligned}$$

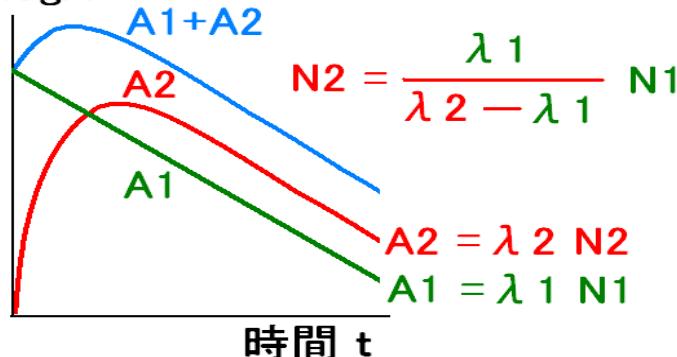
過渡平衡の例 $^{99}\text{Mo} - ^{99m}\text{Tc} - ^{99}\text{Tc}$

^{99}Mo (モリブデン) の半減期は 66 時間。

^{99m}Tc (テクネチウム) の半減期は 6 時間。

放射能 A(対数目盛)

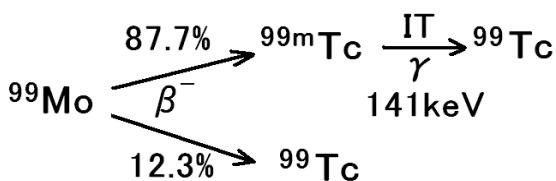
$\log A$



^{99m}Tc から γ 線が放出された後に残る ^{99}Tc も放射性同位元素である。

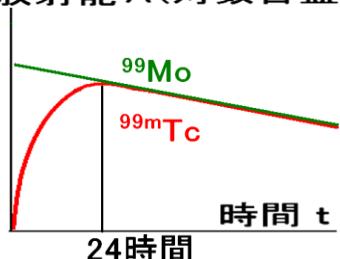
β 線放出核種であるが、半減期が 21 万年と非常に長く、崩壊定数も非常に小さいので、放射能は極めて弱い。

^{99}Mo の分岐比：87.7% が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ に β^- 崩壊し、残りは直接 ^{99}Tc に β^- 崩壊する。



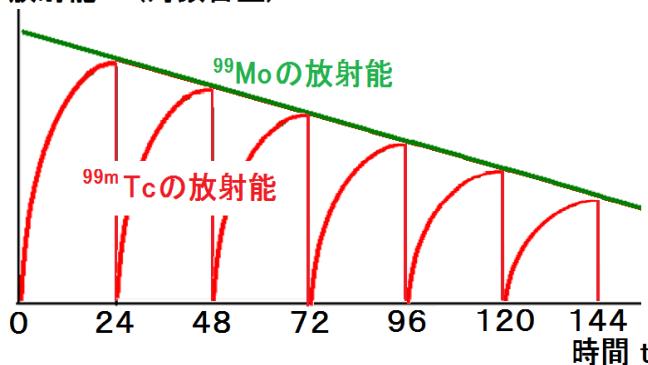
^{99}Mo から $^{99\text{m}}\text{Tc}$ に β^- 崩壊する割合（分岐比）を考慮すると、実際には $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の放射能は理論値よりも下がり（87.7%になる）、 ^{99}Mo の放射能を超えない。

放射能 A(対数目盛)



$^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$ 過渡平衡状態のカラムは、24時間後（正確には22.9時間後）に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 放射能が最大になるので、毎日24時間おきに $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を抽出できる。これを乳牛の搾乳に例えてミルキングという。

放射能 A(対数目盛)



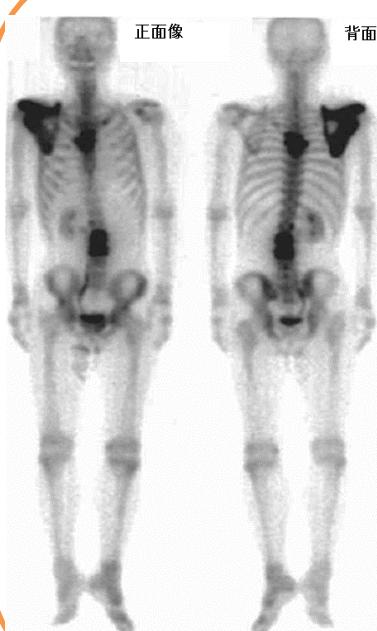
^{99}Mo から β^- 崩壊した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の原子核は不安定な状態（準安定状態 metastable）になっているので、 γ 線を放出して、ほとんど安定な ^{99}Tc になる。

この $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と ^{99}Tc の関係を核異性体という。半減期が短い方の核種の質量数に metastable を示す m を付けて区別し表記する。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ のような準安定状態の原子核が γ 線を放出して安定化する現象を、核異性体転移 (IT; Isomeric Transition) という。

ガンマカメラ

γ線またはKX線を放出する放射性同位元素で標識された薬剤を投与した患者の体内薬剤分布を撮像する装置。カメラを2台装備した製品が普及している。患者をベッドに固定し、数分間の撮像でプラナー像を得る。カメラと患者体表との距離は近いほど画質が良好になる。全身像を撮る場合はベッドを毎分10cm程度で移動させ正面像と背面像の全身プラナー像を同時に撮像する。断層画像(SPECT)を撮像する場合は、2台のカメラが同時に10~20分間で180度回転し、3~6度ごとの投影像(プロジェクション像)を全方向から撮像し断層画像を出力する。(心筋の断層撮影では、2台のカメラを直角に並べ、90度回転で180度方向からの投影像を撮る。)

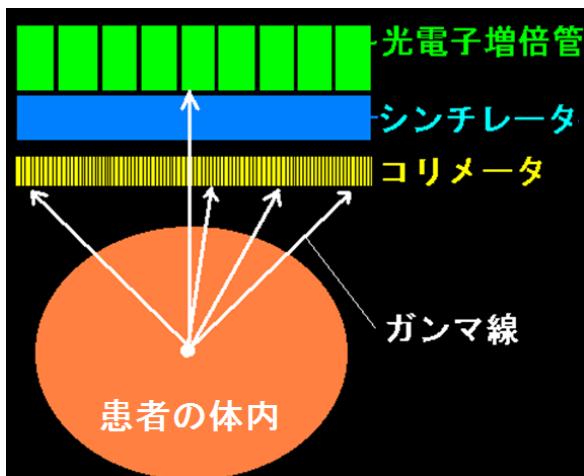


ガンマカメラで撮像した骨シンチグラフィ
(全身プラナー像)

骨転移を伴う癌患者の ^{99m}Tc -MDP骨シンチグラフィ像である。正面と背面のカメラで撮った画像は、かなり異なる。その理由は、人体がγ線を吸収、散乱させているため、体表から深い部位ほど描画が薄くなる。

診断に用いる放射線は被ばく低減のため弱いエネルギーであり、比重1程度の人体の中でも1cmを通過すると10~20%程度が減弱してしまう(線減弱係数という)。

背面像で明瞭に描出される仙腸関節が、正面像では淡く描出される。これは正面側の体表から仙腸関節までの人体組織の厚さが10cm程度あるので、線減弱係数を考慮すると、かなり減弱しているためである。



ガンマカメラの構造は、患者体内から放出された γ 線のうちカメラ面に垂直入射するものだけを通過させる孔が多数あいた鉛板（コリメータ）、 γ 線が入射すると発光する結晶の板（シンチレータ）、その背面に、シンチレータの発光エネルギーと発光位置を検出する複数の光電子増倍管で構成されている。



ガンマカメラと患者との距離はできるだけ近づける。

コリメータを装着したカメラは被写体が遠いと画質が劣化する。患者位置がガンマカメラから遠いとコリメータの孔を通過できる γ 線の分布が広くなり、撮像される画像の分解能が悪くなり、画像がぼける。

ガンマカメラの総合分解能

コリメータを装着した状態でのガンマカメラの分解能を総合分解能という。コリメータを装着しない状態のガンマカメラの分解能を固有分解能という。総合分解能を R_s 、固有分解能を R_i 、コリメータの分解能を R_g とすると、

$$\text{ガンマカメラの総合分解能 } R_s = \sqrt{R_i^2 + R_g^2}$$

これは、誤差の伝搬法則と同様の考え方をする。

誤差を含む値 $(A \pm a)$ と $(B \pm b)$ の和は、 $(A + B) \pm \sqrt{a^2 + b^2}$

カメラの総合分解能（システム分解能） R_s は、コリメータの分解能（幾何学分解能） R_g と、カメラの固有分解能 R_i との関数である。

分解能とは、物体の真の位置と、撮像された位置とのずれ（=誤差）とも解釈できる。従って、誤差の伝搬法則と同じく、 R_s は R_g と R_i の2乗和の平方根になる。



平行多孔型



コンバージング型

鉛板の穴の並び方によるコリメータの分類

臨床検査でよく使用されるものは、一般的な平行多孔型（パラレルホール型）とコンバージング型である。平行多孔型は患者の画像が実際の大きさ（リアルサイズ）で撮像される。コンバージング型は拡大された像が撮像され、脳の断層撮像に使用される（断層面方向ではコンバージング、体軸方向では平行多孔型のファンビームコリメータが使用される）。

使用核種のエネルギーによるコリメータの分類

検査で使用される放射性同位元素の γ 線エネルギーの強さによって、コリメータを選択する。低エネルギー（160 keV 未満）核種では、鉛厚が薄く小さい穴が多数ある低エネルギー高分解能型（LEHR; Low Energy High Resolution）が使用される。高エネルギー（300 keV 以上）核種では、鉛が厚く大きい穴の高エネルギー汎用型（HEGP; High Energy General Purpose）が使用される。中間のエネルギー（160 以上 300 keV 未満）では、その中間の構造の中エネルギー汎用型（MEGP; Middle Energy General Purpose）を使用する。近年は、159 keV の ^{123}I を用いた放射性薬剤が増えているので、低エネルギー型と中エネルギー型の中間の構造をした ^{123}I 専用コリメータも臨床でよく用いる。



低エネルギー
高分解能型
LEHR



中エネルギー
汎用型
MEGP



高エネルギー
汎用型
HEGP

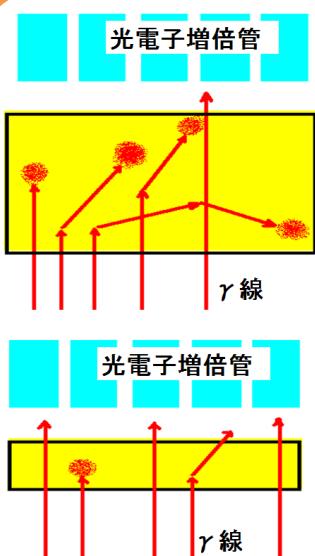


核医学検査で使用される主な放射性同位元素の γ 線またはKX線エネルギーを示す。

低エネルギー	^{201}Tl	71 keV
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	141 keV
	^{123}I	159 keV
中エネルギー	^{67}Ga	93、185、300 keV
	^{111}In	171 keV
高エネルギー	^{131}I	365 keV

ガンマカメラのシンチレータには、微量のタリウム (Tl) を含むヨウ化ナトリウム (NaI) の結晶が使用されている。現在のガンマカメラは一辺が50~60cm程度の大きなNaIシンチレータを備えたアンガー型カメラとよばれる構造になっている。

NaI(Tl)の結晶に γ 線が入射すると光電子効果やコンプトン散乱によって2次電子がNaI(Tl)結晶を励起し、励起状態が定常状態に戻る際にシンチレーションと呼ばれる閃光を発生する。この光を捕え、光電子増倍管と組み合せて、入射した γ 線のエネルギーと入射位置を計測する。



シンチレータには、適切な厚さがある。

シンチレータが厚いと、発光量が多くなり感度は良くなる（1秒間に計測されるカウント数は多くなる）が、コンプトン散乱線による発光も捕えやすくなりカメラの固有分解能の低下を招く。コンプトン散乱線はエネルギーが低くなるので、低エネルギーの発光のカウントを除去する装置（波高分析器）がガンマカメラに備えられている。

シンチレータが薄いと、分解能は良くなるが、シンチレータと相互作用を起こさず発光しないで透過する γ 線の数が増えるので感度は低下する。

一般的なガンマカメラのNaI(Tl)シンチレータの厚さは3/8インチ（約9mm）である。

NaI(Tl)シンチレータは、100~300 keV程度の γ 線に対しては効率よく発光する密度（3.7 g/cm³）だが、それ以上のエネルギーの γ 線に対しては密度が軽すぎて、PETには使用できない。NaI(Tl)は、エネルギー分解能が良く（8%）、コンプトン散乱線の除去や、2核種同時撮影に有効であるが、発光した後の光の減衰時間 τ が230 nsecと長いので、計数率直線性が良くない。通常の核医学検査ではあまり問題にはならないが、カウント数の多いPETには向かない。

放射能が多すぎると測定器の計数率（カウント数）が低下する理由

NaIシンチレータに γ 線が1個入射すると230 nsec発光する。その間に別の γ 線が同じ部位に入射しても、既に発光している部位で新たな発光は計測されない。この発光時間を不感時間 τ （分解時間）という。

真の放射能（1秒間の入射 γ 線数）をN₀、測定された放射能をN、測定時間を1秒、不感時間を τ 秒とすると（ $\tau < 1$ 秒）、測定器は1秒間あたりN₀ τ 秒間、測定をしていないので

$$N = N_0 \cdot (1 + N_0\tau) \quad N = N_0 / (1 + N_0\tau)$$

$$N = N_0 / (1 - N\tau) \quad (\text{測定器の数え落し補正式})$$

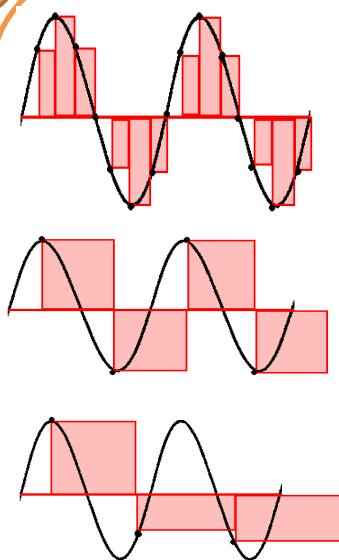
ガンマカメラの総合分解能が半値幅4mmのとき、収集マトリクスサイズは（収集画像の1画素の1辺の長さ）何mmに設定するのが適切か。正解は2mmであるが、これはデジタルデータのサンプリング定理に基づき求められる。

総合分解能の半分以下の画素長で撮像しないと、せっかく細かい収集をしたのに画像をぼかして記録することになり、カメラの性能が無駄になる。

デジタル画像に含まれる最高周波数の波は、1周期分が2画素で表される。つまり1画素には $1/2$ 個の最高周波数の波が入っており、その最高周波数をナイキスト（Nyquist）周波数という。

サンプリング定理だけを考慮すると、さらに小さい画素長で収集すればよいのではと考えるが、画素が細かすぎると1画素内のカウントが減り、統計雑音が増加して画像の信号/雑音比（S/N比）が悪くなる。

したがってカメラの総合分解能のちょうど半分の長さが、最も適切な収集マトリクスサイズになる。



ナイキスト周波数の理論は、アナログデータをデジタル変換（AD変換）する際のサンプリング間隔を考えると理解しやすい。

1波長を8分割（信号の8倍の周波数でサンプリング）した場合は、かなりアナログ波形の形状を保ったサンプリング（標本化）が出来ている。

では、1波長を2分割したサンプリング（信号の2倍の周波数でサンプリング）ではアナログデータの波長と振幅の値は、ぎりぎりでデジタルデータに記録されている。

ところが、アナログデータの半波長を少しでも超えたサンプリング（信号の周波数の2倍より低い周波数でサンプリング）では、アナログデータの波長も振幅もわからない標本化が行われている。

つまり、データの最高周波数（ナイキスト周波数）をデジタルデータに記録（標本化）するためには、その2倍の周波数で標本化する必要がある。

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

統計雑音（ホワイトノイズ）の式

N カウントの画素値に含まれる統計雑音は \sqrt{N} である。これは正規分布の公式から導かれる式である。一般的に核医学画像の統計雑音は10%以下が良い。そのためには最低でも画素値が100カウント必要である（ $\sqrt{100} = 10$ ）。カウントが多いほどS/N比は良くなる。



SPECT (Single Photon Emission CT)

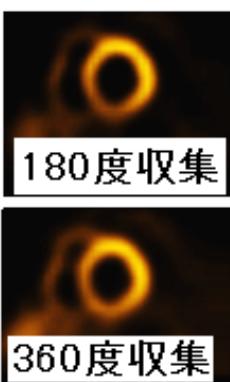
ガンマカメラを回転させて断層画像（SPECT）を撮像する場合、一般的には2台のカメラが同時に10～30分間で180度回転し、3～6度ごとの投影像（プロジェクション像）を全方向から撮像し断層画像を出力する。脳のSPECT撮影では、3台のカメラが正三角形状に並び、120度回転で360度方向からの投影像を撮る装置もある（左図）。

SPECTデータの回転収集方法には、ステップ回転収集と連続回転収集がある。

ステップ回転収集（step and shoot）は、ガンマカメラが3～6度ごとに静止し30～60秒程度のプロジェクション画像収集を行い、次の角度の収集ごとにカメラが患者の周りを回転して移動する方法である。ガンマカメラは鉛の容器で覆われた重い装置なので急な動きはできない。そのため各角度ごとのカメラの移動はゆっくりで時間がかかる。検査時間中で約半分の時間が撮像を行っていないカメラ移動に占められるので時間効率が良くない。

ステップ収集の欠点を克服する方法で、連続回転収集（continuous rotation）がある。検査時間中ずっとガンマカメラを等角速度回転運動させて画像収集を行う。しかし、3～6度ごとの投影像は、動いているカメラから撮像されるので、各プロジェクション像はカメラの回転方向にぶれる。作成された断層画像の歪みや分解能低下は避けられないが、SPECT画像の分解能よりも感度を優先したい場合（ダイナミック（動態）SPECTを得たい場合など）には有効な検査方法である。

!

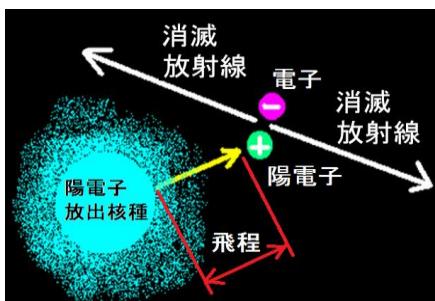


心筋の断層撮影では、2台のカメラを直角に並べ、90度回転で180度方向からの投影像を撮る場合が多い。

180度収集プロジェクション像で得た心筋SPECTは、下壁の描画が薄くなる欠点があるが、撮像時間が半分になる利点は大きい。心筋SPECT検査は、左右上肢を拳上した状態で数十分の静止を患者にお願いするが、これは大変な苦痛である。360度収集を実施すると、撮像時間が倍増し苦痛に伴う体動による画質悪化が懸念される。

陽電子 (Positron)

PET検査は、陽電子放出核種で標識された薬剤を患者に投与し、陽電子と電子が対消滅する際に放出される1対の消滅放射線を測定することにより、従来のガンマカメラよりも高感度かつ高分解能な断層像が得られる検査法である。現在のPET装置は、X線CTを備えたPET/CT装置が普及しており、CT画像から被検者の体内密度分布像を収集できるので、正確な吸収補正を行い、定量性に優れた薬剤分布画像が得られる。



電子対消滅 (annihilation)

陽電子放出核種から陽電子が出ると、数mmの飛程を経て電子と衝突して消滅し、1対の511 keVの消滅放射線が反対方向に放出される。陽電子と電子は同じ質量で、それが消滅する際に $E=mC^2$ の式に電子質量を代入すると得られる値 511 keV の光子（消滅放射線）を出す。

原子核内から生じる電磁波をγ線、原子核外軌道電子の遷移で生じる電磁波をX線というが、消滅放射線はどちらにも該当しない電磁波である。

陽電子は電子の反粒子で、正電荷とマイナスのエネルギーを持つ。エネルギーと電荷が正負反対の電子と陽電子が出会うと消滅し、消えた質量と等価の電磁波エネルギーに換わる。電磁波に質量はないがエネルギーを持つので運動量を持つ。運動量保存則から、発生した電磁波は反対方向に飛ぶ。この現象の正確な理解には量子力学と相対性理論の知識が必要である。

PETに用いる主な陽電子放出核種

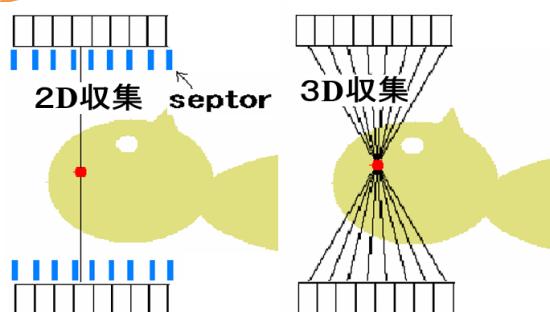
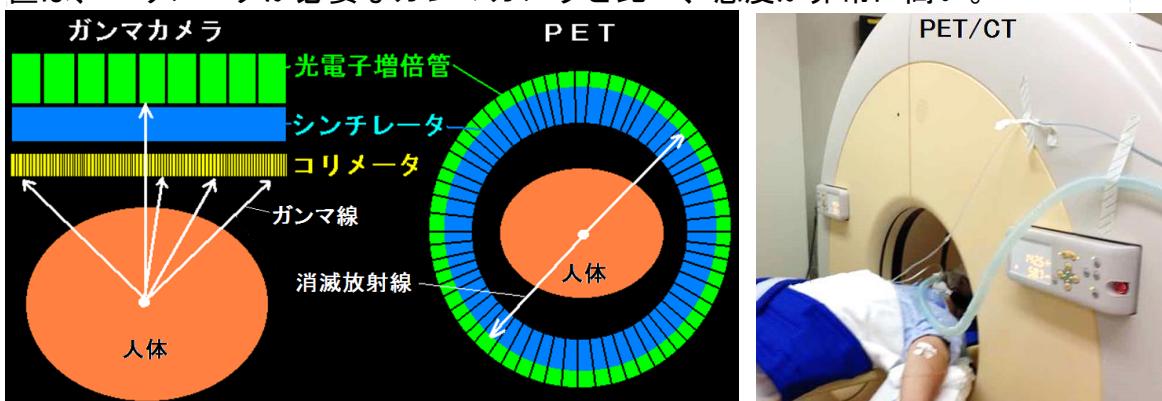
	半減期	β^+ エネルギー	平均水中飛程
^{18}F	110分	0.63 MeV	0.6 mm
^{11}C	20分	0.96 MeV	1.1 mm
^{13}N	10分	1.20 MeV	1.5 mm
^{15}O	2分	1.72 MeV	2.5 mm
^{82}Rb	75秒	3.40 MeV	5.9 mm

陽電子放出核種から放出される陽電子線のエネルギーは核種によって異なるため、原子核から電子対消滅が生じる位置までの距離（飛程）も異なる。消滅放射線が生じた位置を正確に測定できても、核種の位置はそこを中心とした半径が飛程長の球面上のどこかである。つまりPET装置の空間分解能が優っていても、飛程の距離に比例して半値幅（分解能）が悪化する。

PET (Positron Emission Tomography)

PET装置を、従来のガンマカメラと比較する。患者からは全方向に γ 線が出る。ガンマカメラはシンチレータに垂直入射する γ 線だけを通すコリメータを装着しているが、コリメータは感度を低くする（1秒間に計測するカウント数が低下する）。しかしコリメータが無いと患者体内から多方向に向いた γ 線を測定してしまい、明瞭な画像が得られない。

PET装置にはコリメータが無い。小型のシンチレータと光電子増倍管（または半導体検出器）で構成された検出器が、患者周囲を囲むように円形状に配置されている。非常に短い時間間隔で（ナノ秒～数百ピコ秒のシャッタースピードで）1対の消滅放射線を1対の検出器が測定すると、その検出器を結ぶ直線上から放射線が来たと判断できる。つまりコリメータが無くとも、患者体内の、どの方向から来た放射線なのかが判り、明瞭な画像を得られる。そのためPET装置は、コリメータが必要なガンマカメラと比べ、感度が非常に高い。



現在のPETは3次元（3D）収集を行う装置が主流である。2次元（2D）収集に比べ感度は5倍になり、検査時間の短縮と放射性薬剤投与量の減量（患者の被ばく低減）に寄与する。しかし散乱線の混入は2D収集より5倍多く、定量性の精度は2D収集の方が良い。

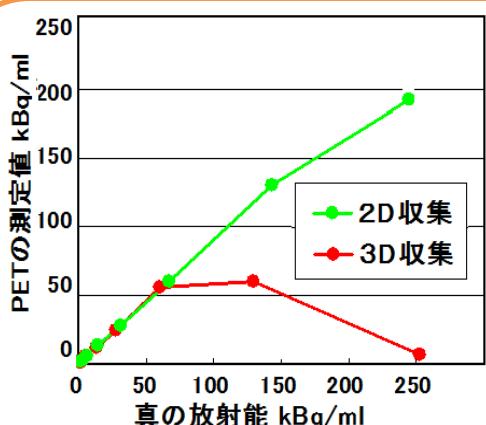
！ ガンマカメラは、患者体表との距離を近づけると画質が良くなるが、PETはCTと同様に円形のガントリーの中に患者を入れて撮像するので、できるだけ患者の体軸中心とPETカメラの撮像視野中心を合わせることに注意を払う。PETの断層画像は、SPECT画像とは異なり、画像中心部ほど画質、分解能が良い。中心部から外れた位置から出た消滅放射線は検出器に対して斜めに入射するので隣接する複数の検出器で計測されたり、検出エネルギーが低下するのでコンプトン散乱線と判断されて計数されない場合もあり、中心部より収集カウントが減る。

PETに用いるシンチレータは、ガンマカメラのNaIとは異なる特性を持つ。

シンチレータ	BGO	LSO	GSO	NaI
密度 (g/cm ³)	7.1	7.4	6.7	3.7
線減弱係数 (cm ⁻¹)	0.92	0.87	0.66	0.34
発光量 (相対値)	10	75	18	100
光の減衰時間 (ナノ秒)	300	40	30~60	230
エネルギー分解能 (%)	18	12	8	8

PETのシンチレータに必要な物理特性は、511 keV の高エネルギーの消滅放射線を透過せず相互作用を生じさせる高い密度と大きな線減弱係数である。ガンマカメラに用いるNaIと比べ、PETのシンチレータBGO、LSO、GSOの密度と線減弱係数は2倍ほどある。

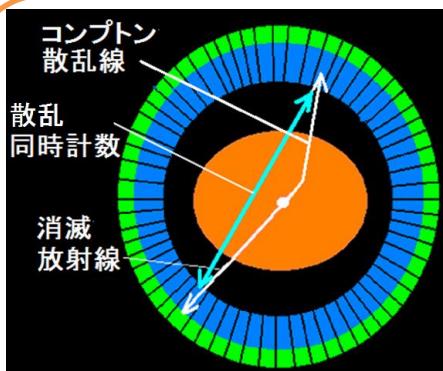
初期のPETに用いられたBGOは光の減衰時間が長く、エネルギー分解能が良くないが、2D収集が主流であった頃では、1秒間に計数されるカウント数や混入するコンプトン散乱線も、3D収集より少なく、その欠点はあまり大きな問題にならなかったが、3D収集が主流になるとLSOやGSOなどの、光の減衰時間が短く、エネルギー分解能が良いシンチレータを用いることで、高い計数率による数え落し（計数率直線性）の抑制と、多量に混入するコンプトン散乱線の除去に対応している。



2D収集と3D収集が可能なBGOシンチレータのPETで行った計数率直線性の測定データである。2D収集では高い放射能でも比較的計数率直線性の良い測定が可能であったが、3D収集に切替えると、1秒間に計数されるカウント数が5倍に増加し、BGOの光減衰時間の長さが悪影響を及ぼし、非常に計数率直線性の悪い測定結果を得た。

TOF PET (Time of Flight PET)

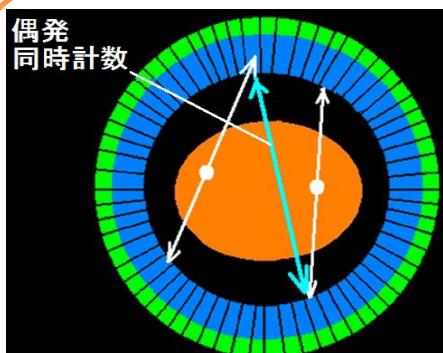
計数時間（シャッタースピード）が極めて短い（300ピコ秒以下）PETがある。電磁波の速度は秒速30万kmで、30万km/秒 × 300ピコ秒 = 9cm 以内の距離の中の光子を特定できる。1対の光子が1対の検出器へ反対方向に向かうので、その半分の4cm程度の範囲で、消滅放射線が来た方向だけでなく、電子対消滅の発生位置も測定できる。その位置情報を断層画像再構成の計算に加えて、さらに分解能の良い画像を得るTOF PETが実現している。



散乱同時計数 (Scatter Coincidence count)

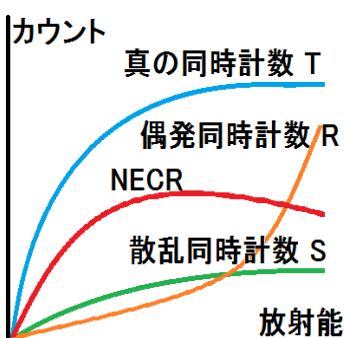
511 keV の消滅放射線も人体の中でコンプトン散乱を起こすことがある。散乱線が偶然に対向する放射線と同時に計数されると誤った位置のデータが収集される。この計数を散乱同時計数という。

散乱同時計数を抑制するためには、エネルギー分解能の高いシンチレータを使用して低エネルギー放射線を計数しないようにする。



偶発同時計数 (Random Coincidence count)

偶然に異なる電子対消滅が同時に生じて、異なる対の消滅放射線が 2 つの検出器に同時に入射すると、誤った位置のデータが收取される。この計数を偶発同時計数という。偶発同時計数を抑制するためには、放射能の投与量を減らす。偶発同時計数は、放射能投与量の2乗に比例して増加する。

雑音等価計数率 NECR
(Noise Equivalent Count Rate)

検出される同時計数は、真の同時計数 (T) 、散乱同時計数 (S) 、偶発同時計数 (R) の総和で、プロンプト同時計数 (P) という。

散乱同時計数や偶発同時計数がない場合と画像の S/N 比が同じになるカウントを雑音等価計数率 NECR という。

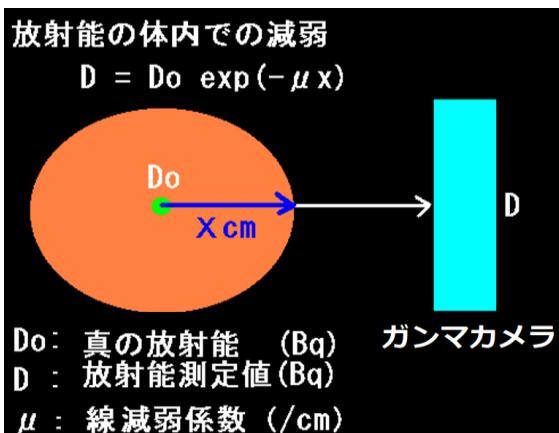
偶発同時計数が、放射能投与量の2乗に比例して増加するので、放射能が増加すると NECR は低下傾向を示す。

NECR と画像の S/N 比は、以下の式で示される。

$$\text{NECR} = T^2 / (T+S+R) = T^2 / P$$

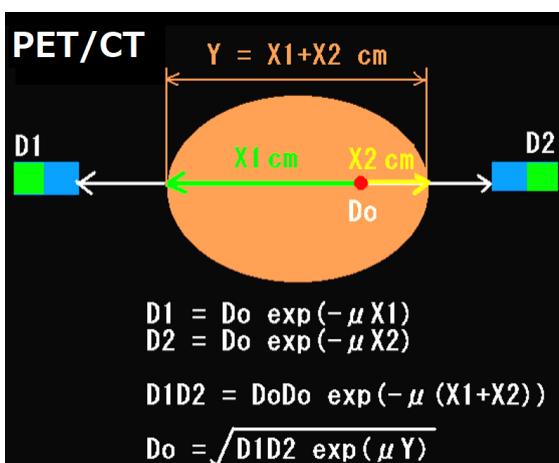
$$S/N \text{ 比} = \sqrt{\text{NECR} \times \text{収集時間}}$$

ガンマカメラによる撮像



患者体表から x cm の部位に D_0 (Bq) の放射性薬剤が存在し、ガンマカメラがそれを D と測定すると、 D_0 と D の関係は左図のように、人体による減弱が生じる（ここでは人体内部の密度は一定で、線減弱係数は一定値 μ と簡略化している）。

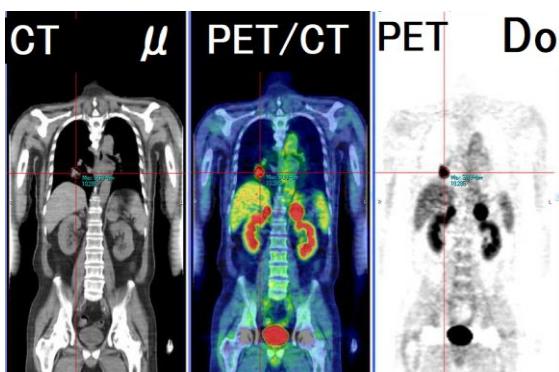
一般的なプランナー画像は D の2次元分布像であり、 D_0 の値は知ることができない。近年ではSPECT/CT装置によってSPECT像にCT像を用い減弱補正を行うことができる。



PET/CTによる撮像

患者体表から x_1, x_2 cm の部位に D_0 (Bq) の放射性薬剤が存在し、PETの1対の検出器がそれを D_1, D_2 と測定すると、 D_0 と D_1, D_2 の関係は左図のように、人体による減弱の補正ができる（ここでは人体内部の密度は一定で、線減弱係数は一定値 μ と簡略化している）。

実際には、人体内部の μ は一定ではなく、 μ は3次元行列であり、CT画像が μ である。したがってPET/CT装置は、CT画像 μ から正確な減衰補正を行い、定量性の良いPET画像 D_0 を算出できる。



実際のPET/CT検査では、PET画像とCT画像の位置ずれや、金属によるアーチファクトが、吸収補正の際に問題になる。呼吸による横隔膜近くの臓器の位置ずれ、心拍動による心臓、大血管周囲の位置ずれは、呼吸同期や心電図同期でPETデータ収集を行えば改善されるが検査時間が長くなる。収集されたデータ（リストモードのサイノグラム）からCTと位置がずれている成分だけを除くなどの技術が開発中である。



SUV (Standardized Uptake Value 標準化集積量)

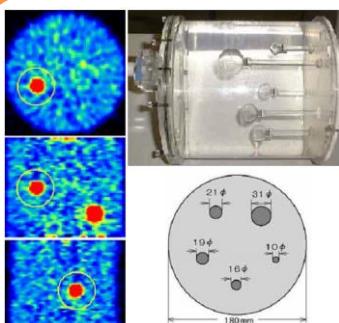
PET画像で患者体内に病変を疑う局所的薬剤集積を認めたたら、その最大集積部位を含むように関心領域（ROI）を設定する。ROI内の最大値が病変の放射能濃度（Bq/ml）となるが、病変の放射能だけでは病変の活動性を正確に示す値にならない。薬剤投与量と患者の体格を考慮した補正值が必要である。

そこで体内平均放射能濃度（Bq/ml）を算出する。投与した放射能が仮に患者体内で一様に分布したら（たとえば体重が50kgの患者ならば薬剤を50Lの水で薄めたら）放射能はどれくらいの濃度（Bq/ml）に希釈されるかを計算する。人体の比重を1g/mlとみなして、正常組織内の放射能濃度の概算値を推定した値と解釈できる。

SUVは、 $SUV = \text{病変の放射能濃度 (Bq/ml)} / \text{体内平均放射能濃度 (Bq/ml)}$

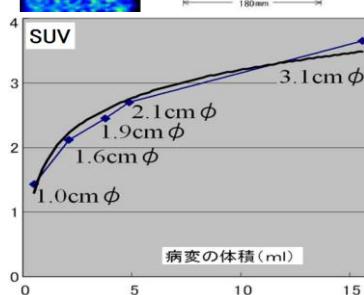
という式で求められる。分子、分母ともに次元は Bq/ml なので、SUV は次元のない値で、病変の放射能濃度が体内平均の何倍かを示す半定量値である。

病変内の最大放射能から算出する SUV_{max} が一般的なSUVとして使われているが、最大放射能の値は、PET装置の空間分解能や画像再構成の方法によってかなり変動する点に注意を要する。同じ症例でも施設によってSUVは異なることを承知の上でSUVの値を扱うことが重要である。一般的には FDG PET では、SUVが2.5から3を超える部位は病的かもしれないと解釈する。



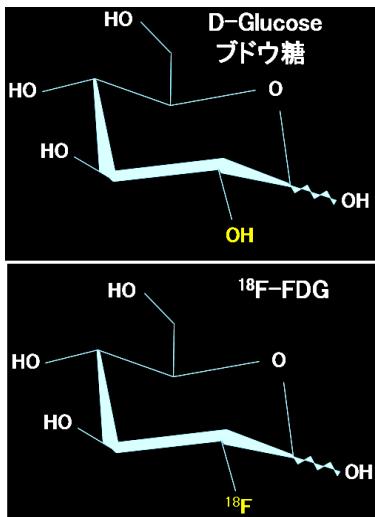
小さい病変のSUVは、部分容積効果に注意

一般的なPET装置の空間分解能は5mm程度である。直径が1cm程度の球状病変が存在する場合は、PET画像では本当の放射能の半分程度の値しか得られない。直径1cmのリンパ節のSUVが2を示した場合、本当のSUVは4以上かもしれない。



各施設で腫瘍ファントムを使った実験を行い、通常検査で実施しているプロトコルと同じ処理で、病変の直径とSUVの関係をグラフで表した部分容積効果曲線を作成する必要がある。

診断医も、その部分容積効果曲線を理解して正確な診断のために役立てる必要がある。



最も実施されているPET検査は、全身¹⁸F-FDG PETである。¹⁸F-FDGは、ブドウ糖（グルコース）の類似物質で、ブドウ糖と同様に組織に摂取されるが代謝されないので組織内に長く停滞し、脳や腫瘍、炎症病変などのブドウ糖定量画像収集に適した薬剤である。

一般的に、体内組織はエネルギー源として脂肪酸を摂取し、ミトコンドリア内のベータ酸化回路で脂肪酸からATP（アデノシン三リン酸）を产生する。ベータ酸化回路はATP産生は多いが、酸素を多量に要求する。

癌や炎症などの病的組織は、一般的に細胞の密度が高く、免疫細胞や炎症細胞も多く集まり、酸素が不足するなどの理由で、酸素をあまり要求しない解糖系でATPを产生する。

解糖系はATP産生量が少ないので、普通の組織ではあまり稼働しない。そのためPET検査で、ブドウ糖と類似物質の¹⁸F-FDGを使うと、腫瘍や炎症病変に集積し、さらに代謝されないので病変組織内に長く停滞し、病変の画像化が可能となる。

!
¹⁸F-FDGでは、絶食の前処置が重要である。¹⁸F-FDG投与時に血糖値が高いと、病変にブドウ糖が既に充分集積してしまい、病変への¹⁸F-FDG摂取量が減少する（競合が生じる）。病変のSUVも低下し、診断が困難になる。

!
肝細胞は¹⁸F-FDGを摂取しない。肝細胞はブドウ糖を集める仕事を担っているので、高性能なブドウ糖の選別機能を持ち、¹⁸F-FDGを選別し排出する。そのため肝細胞癌（特に高分化型）およびその転移巣にも集積が高くなない。

18F-FDG PET の保険適用疾患

1. てんかん（難治性、手術適応例）
2. 虚血性心疾患（viabilityの診断）、心サルコイドーシス（致死性不整脈）
3. 悪性腫瘍（早期胃癌を除く）
 - （病理診断で悪性病変と確定した症例）
 - （他の画像で悪性腫瘍と判断される症例）
 - （悪性リンパ腫の治療効果判定）
 - （他の腫瘍で再発転移が確定の症例）
4. 大動脈炎（高安動脈炎、巨細胞性動脈炎）

核医学装置にもX線CTが装備された機器が増えつつあり、CT値（HU : Hounsfield Unit）についての知識を確認しておきたい。CT値は、組織の密度に比例する値である。

CT断層像の画素値の基になる値は、体内の各組織の線減弱係数 μ_t だが、透過するX線のエネルギーによって変化する。その変化を抑制し、さらに臨床的な理解度を容易にするために μ_t に比例した値が下記の式で算出され、CTの画素値に使われる。

$$\text{CT値} = 1000 \times (\mu_t - \mu_w) / \mu_w$$

μ_w : 水のX線吸収係数（線減弱係数）

μ_t : 組織のX線吸収係数（線減弱係数）

理解が困難そうな式だが、具体的な数値を代入してみると非常にわかりやすい。

空気のCT値は -1000

$$1000 \times (\mu_{\text{air}} - \mu_w) / \mu_w = -1000 \text{ (HU)}$$

厳密には空気には質量があり線減弱係数 μ_{air} は0ではないが、水や人体組織と比べると極めて小さい値なので、CT値を計算する場合は $\mu_{\text{air}} = 0$ とする。

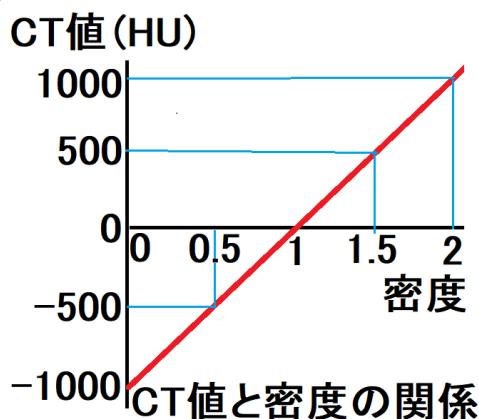
水のCT値は0（比重1が0 HU）

$$1000 \times (\mu_w - \mu_w) / \mu_w = 0 \text{ (HU)}$$

水の2倍の密度のCT値は1000（比重2が1000 HU）

$$1000 \times (2\mu_w - \mu_w) / \mu_w = 1000 \text{ (HU)}$$

人体の中では歯が最も高密度で、歯の密度は約2でCT値は約1000である。



CT値は体内の密度（比重）を表す数値である。

肺野のCT値が約-800で、密度は0.2、肺気腫の症例では、肺野が黒っぽく見えるが、CT値が約-900で、密度が0.1程度に低下していることを示す。

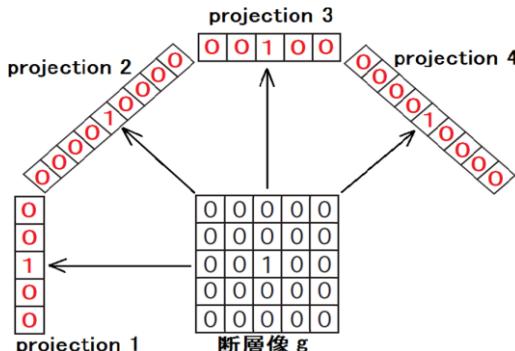
血液のCT値は約60だが、これは密度（比重）が1.06であることを示す。

造影剤で白く見える血液のCT値は、約100から200を示すが、造影剤によって血液の密度が1.1から1.2程度に重くなっていることを示す。

フィルタ重畠逆投影法 (FBP; Filtered Back Projection)

CTやSPECT、PETなどの人体断層画像を得るために基本的な計算法はフィルタ重畠逆投影法である。

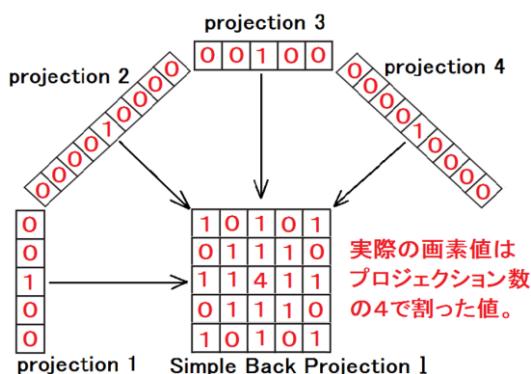
- ① 断層像 g の 4 方向からの投影データ(projection)を求める。



例として、 5×5 画素の断層像 g を得るために45度おきに4方向から透視(投影)データを収集したとする。断層像 g の正解は、中心に画素値 1 があるだけで周囲の画素値は全て 0 とする。

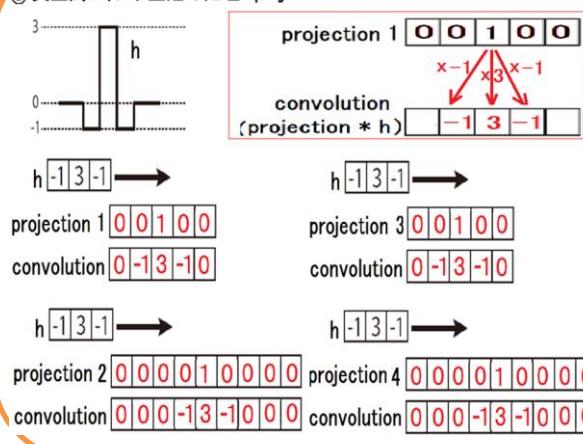
断層像 g を4方向から投影して得るデータを求めるに左図①のようにプロジェクションデータ 1 から 4 が収集される。

- ② 単純重ね合わせ Simple Back Projection

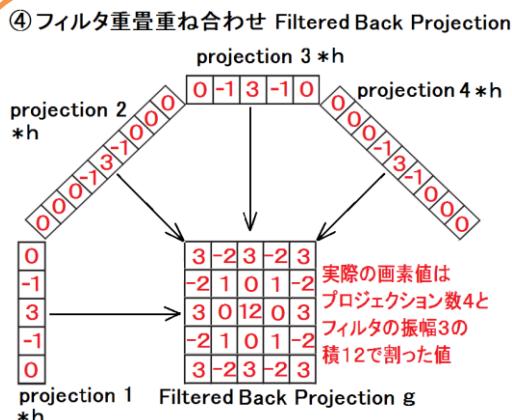


収集されたプロジェクションデータから断層像 g を得るために、まず単純に4方向から得た投影データを左図②のように 5×5 画素の行列内に逆投影する。断層像は、中心に最大の画素値を得るが、その周囲にも 0 ではない画素値が分布する。これが単純重ね合わせ (Simple Back Projection) で、本当は中心に画素値 1 があるだけなのに、周囲にも画素値が発生して点像がぼけている。

- ③ 実空間フィルタ畠込み処理 $\text{projection} * h$



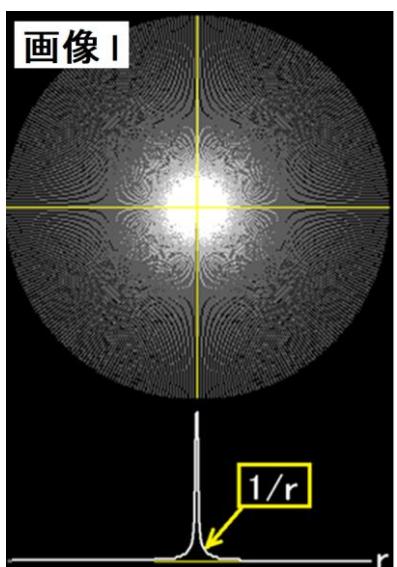
単純重ね合わせでは点が点像に戻らない。それを補正するため投影データにフィルタ h をかける。ここでは簡単に要素数3個の行列 $(-1, 3, -1)$ を h とする。投影データの値に行列 h をかける。このようにスカラー値に行列を畠込むように掛ける演算を畠込み、重畠 (convolution) という。行列 h を畠込まれた各プロジェクションを左図③に示す。これらを4方向から 5×5 画素の行列内に逆投影する。これをフィルタ重畠逆投影 (FBP ; Filtered Back Projection) という。



行列 h を置込まれた4方向の投影データ（演算記号 $*$ は置込みを表す）を、左図④のように 5×5 画素の行列内に逆投影すると、単純重ね合わせよりも、最大値を示す中心画素の近傍の画素値が低く抑えられ明瞭な点像が得られ、本来の断層像 g に近い画像になる。つまりフィルタ重畳逆投影法は、点像をぼかさずに点像に戻す事ができるので、横方向からの投影データから正しい断層画像を算出できる。



画像中心の1画素だけ値が1で、他は全て0の 256×256 画素の画像を作成し、これを画像 g とする。その像を1度毎に 180 度方向から投影した投影像 P_θ を作成する。左図では 5 度毎の P_θ を表示。



180枚の投影像 P_θ から単純重ね合わせ像を作ると、画像中心の1画素が最大値を示し、その近傍に中心からの距離 r に反比例する値が示される。つまり1点の画素値が $1/r$ の関数に広がっている。この単純重ね合わせ像を画像 I とする。

$1/r$ とは、1点の画素を、画素からの距離 r に反比例した値の分布に変換する関数と解釈すると、画像 g に関数 $1/r$ を置込んだ像が I である。

式で表現すると $I = g * (1/r)$ となる。

I 、 g 、 $1/r$ のフーリエ変換を L 、 G 、 $F(1/r)$ と表現すると、畳み込みの定理より $L = G * F(1/r)$ となる。

ここで $1/r$ のフーリエ変換を計算すると、 $F(1/r) = 1/fr$ となる。
(fr はフーリエ空間での周波数を表す。)

したがって、 $L = G / fr$ 、 $G = L * fr$

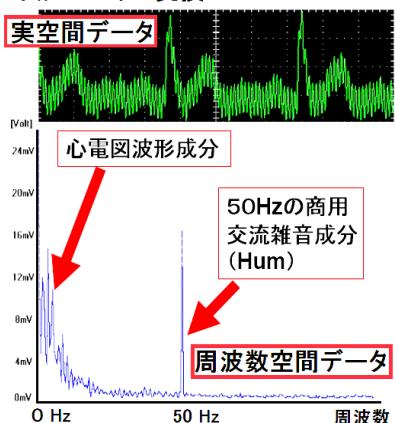
フーリエ空間（周波数空間）で、画像 I のフーリエ変換像 L にフィルタ fr をかけると、画像 g のフーリエ変換 G が得られる。

この周波数空間での計算は、以下の式を用いて実空間で済ませられる。



$$g = I * h \quad (* \text{ は置込み演算}) \quad (h \text{ は } fr \text{ の逆フーリエ変換})$$

商用交流雑音を伴う心電図の
1次元フーリエ変換



フーリエ変換 Fourier transform

実空間の曲線や画像データなどを周波数空間のデータに変換する演算。実空間データに含まれる \cos 成分と \sin 成分を各周波数ごとに算出する。オイラーの公式 $\exp(j\theta) = \cos\theta + j\sin\theta$ を用いて、以下の式で示される。

曲線 $g(t)$ の周波数分布を $G(f)$ とすると、

$$G(f) = \int g(t) \exp(-j \cdot 2\pi ft) dt \quad (j \text{ は虚数単位})$$

逆フーリエ変換も類似した式で表される。

$$g(t) = \int G(f) \exp(j \cdot 2\pi ft) df$$

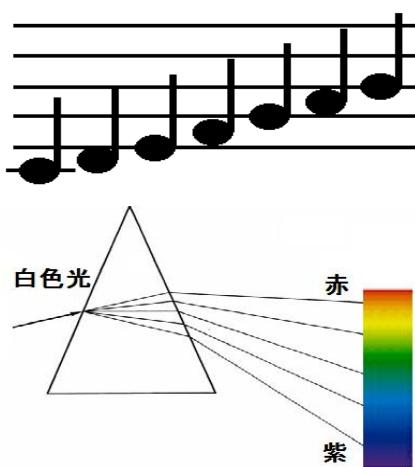
高速フーリエ変換 FFT Fast Fourier Transform

フーリエ変換、逆フーリエを行なう際に使用されるアルゴリズム、プログラム。フーリエ変換の公式は、波形データが連続曲線と想定して $\exp(-j \cdot 2\pi ft)$ という三角関数のオイラー式表記をしているが、実際に扱う数値はデジタルデータであり離散的なので、 $\exp(-j \cdot 2\pi ft)$ の項を W^{nk} のように変形して高速に計算できる巧みなアルゴリズムである。

1/r のフーリエ変換が 1/fr になる理由

2次元フーリエ変換の公式の極座標表現を用いると

(r と θ は実空間の原点からの距離と偏角、 fr は周波数空間の原点からの距離)
 関数 $g(r)$ のフーリエ変換は $\iint g(r) \exp(-j \cdot 2\pi r fr) r dr d\theta$ (ヤコビアンに注意)
 $g(r) = 1/r$ とすると $\iint (1/r) \exp(-j \cdot 2\pi r fr) r dr d\theta = \iint \exp(-j \cdot 2\pi r fr) dr d\theta = 1/fr$



周波数空間を理解することは難しい印象を持つが、周波数空間や周波数分布を表現しているものは一般にも結構ある。

たとえば楽譜は、音楽の周波数分布、曲のフーリエ変換とも解釈できる。五線譜の下側の音符は低音、低周波数成分を表し、上側の音符は高音、高周波成分を示している。

虹は白色光に含まれる色の周波数分布を示している。雨粒中で屈折しやすい高周波の紫色成分から、屈折しにくい低周波の赤色成分まで、周波数の順序で色が並んでいる。

畳込みの定理

実空間での畳込み演算は、周波数空間では掛け算になる、という定理である。

$I(x)$ に $h(x)$ を畳込んで $g(x)$ を算出する式は、

$$g(x) = \int I(n) h(x-n) dn \quad \text{これを } g = I * h \text{ と表し、畳込み (convolution) という。}$$

$h(x-n)$ のフーリエ変換を $H(f)$ とすると、

$$h(x-n) = \int H(f) \exp(j \cdot 2\pi f(x-n)) df \quad (\text{逆フーリエ変換の公式を利用})$$

これを、畳込みの式 $g(x) = \int I(n) h(x-n) dn$ に代入し（つまり $g = I * h$ である）

$$I(f) = \int I(n) \exp(-j \cdot 2\pi fn) dn \quad (\text{フーリエ変換の公式})$$

$$g(x) = \int G(f) \exp(j \cdot 2\pi fx) df \quad (\text{逆フーリエ変換の公式}) \text{ を利用すると、}$$

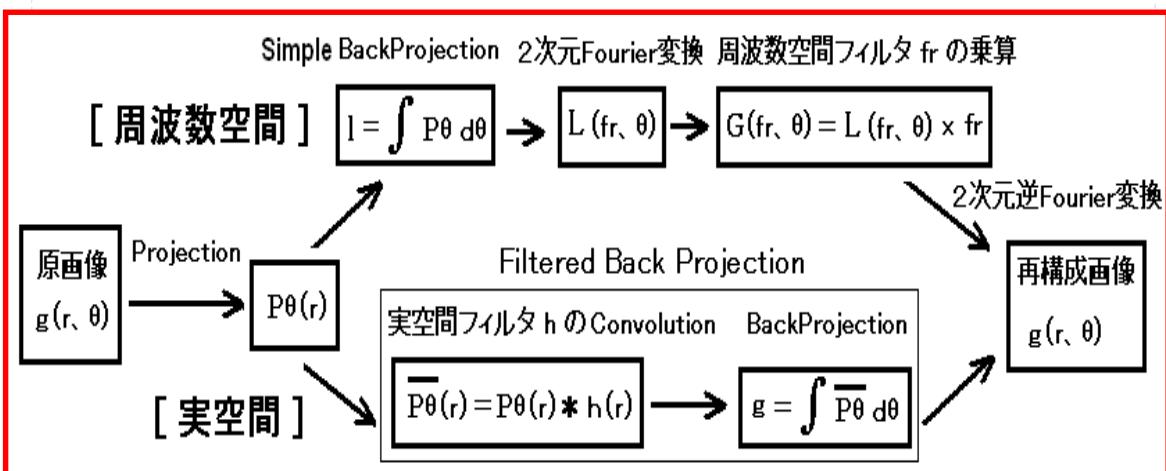
$$\begin{aligned} g(x) &= \int I(n) \int H(f) \exp(j \cdot 2\pi f(x-n)) df dn \\ &= \int I(n) \int H(f) \exp(j \cdot 2\pi fx) \exp(-j \cdot 2\pi fn) df dn \\ &= \int \{ \int I(n) \exp(-j \cdot 2\pi fn) dn \} H(f) \exp(j \cdot 2\pi fx) df \\ &= \int L(f) H(f) \exp(j \cdot 2\pi fx) df \\ &= \int G(f) \exp(j \cdot 2\pi fx) df \end{aligned} \quad \text{これより } G(f) = L(f) H(f) \text{ である。}$$

したがって $g = I * h$ であれば、 $G(f) = L(f) H(f)$ である。

投影像 P_θ を単純重ね合わせした画像 I を 2 次元フーリエ変換し、周波数空間でフィルタ fr を乗算したデータを 2 次元逆フーリエ変換すると、正確な断層画像 g が得られる。

畳込みの定理を使うと、これらの周波数空間での処理が実空間で簡略化される。

投影像 P_θ にフィルタ h （ fr の 1 次元逆フーリエ変換）を畳込み、それを重ね合わせると正確な断層画像 g が得られる。



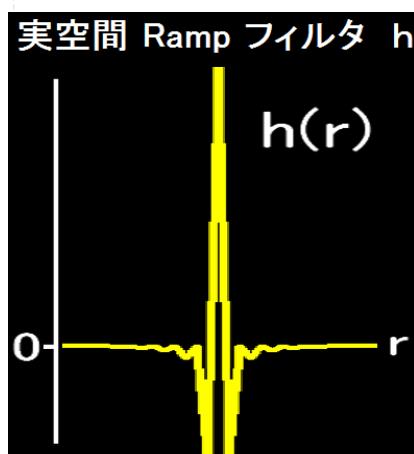


周波数空間でのフィルタ fr とは、どのような形をしているのか。1次元周波数空間の縦軸の周波数成分が fr の値を持つフィルタであるが、横軸が周波数軸すなわち fr である。つまり周波数空間で、正比例のような形状になる。

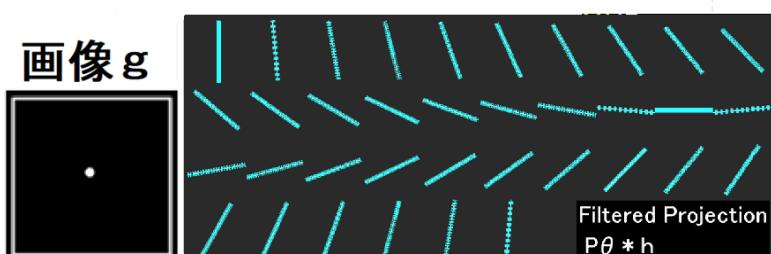
周波数にはマイナスの値は無いが、高速フーリエ変換（FFT）のアルゴリズムの都合で見かけ上、マイナスの周波数データが存在する。縦軸の周波数成分にはマイナスは無いので、周波数がマイナス側の成分は絶対値となり、原点を中心左右対称な絶対値 $|fr|$ の関数として表現される。

さらにサンプリング定理によって、ナイキスト周波数（0.5 cycle / pixel）以上の高周波成分はノイズなので除去する。

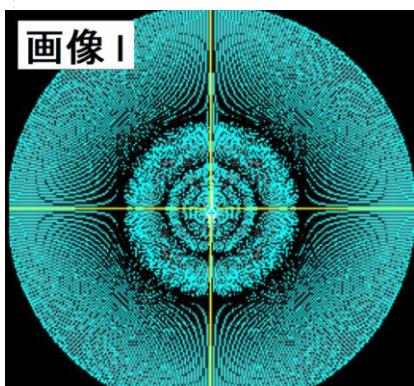
よって、このフィルタは上図のようになり、これをRampフィルタという。



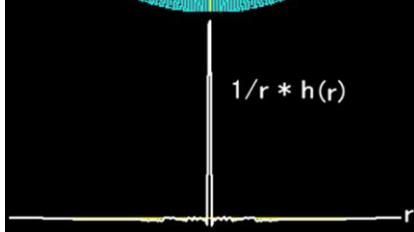
周波数空間の Ramp フィルタを H と表現する。
 H を 1 次元逆フーリエ変換すると、実空間での Ramp フィルタ h が左図のように算出される。



画像中心の 1 画素だけ値が 1 で、他は全て 0 の 256x256 画素の画像 g を 1 度毎に 180 度方向から透過投影した投影像 $P\theta$ を作成する。次に全ての $P\theta$ に Ramp フィルタ h を畳込む（式で表すと $P\theta * h$ ）（全ての $P\theta * h$ の断面が h と同じ形状をしている）。さらに、全ての $P\theta * h$ を重ね合わせて画像 I を算出する。式で表すと $I = \int (P\theta * h) d\theta$

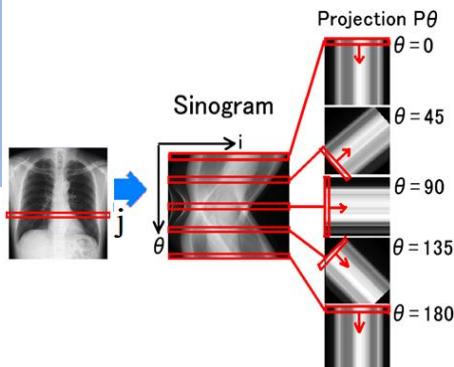


画像 I は中心の 1 画素だけ値が 1 で、周囲は殆ど 0 に近い値を示し、ほぼ画像 g に戻っている。



$P\theta$ の単純重ね合わせ像では、画像中心の 1 画素が最大値を示し、その近傍に中心からの距離 r に反比例する $1/r$ の関数に画素値が広がっていたが、Ramp フィルタ h を畳込むと、その広がりが補正されて元の画像が再現される。この Ramp フィルタ h の機能によって断層画像を算出することができる。

画像再構成フィルタ



CT装置が収集した各々の角度における投影画像($P\theta$)から断層画像を再構成する方法を考える。

スライス j でのサイノグラムが求められたとする。サイノグラムの各スライスの1次元配列は、各々の角度から収集された投影データである。

サイノグラムの各スライスの1次元配列から、各々の角度に傾いた2次元投影画像 $P\theta$ を作成する。2次元投影画像 $P\theta$ は、サイノグラムの各 θ の1次元データを2次元に引き伸ばした像である。

$P\theta$ を単純に重ね合わせた画像を I とすると

$$I = \int P\theta d\theta \quad (\text{Simple back projection})$$

画像 I は、回転中心部ほど重ね合せ回数が多くなり、中心から距離が遠いほど値の低い像になる。

フィルタ重疊逆投影法 (FBP)

回転中心からの距離 r に反比例した濃度に補正するフィルタ $1/r$ を正確な断層像 g に畳み込んだ像が I である。式で表現すると $I = g * (1/r)$ となる。

I 、 g 、 $1/r$ のフーリエ変換を L 、 G 、 $F(1/r)$ と表現すると、畳み込みの定理より $L = G * F(1/r)$ となる。ここで $F(1/r) = 1/fr$ なので $L = G/fr$ $G = L * fr$ この式を逆フーリエ変換して $g = I * h$

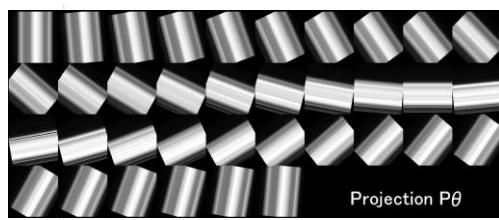
この式に、 $I = \int P\theta d\theta$ を代入すると、 $g = \int P\theta d\theta * h$ 、 $g = \int (P\theta * h) d\theta$ (h は θ と独立した関数なので交換可)

$$g = \int \bar{P}\theta d\theta \quad (\bar{P}\theta = P\theta * h) \quad \text{FBPの式}$$

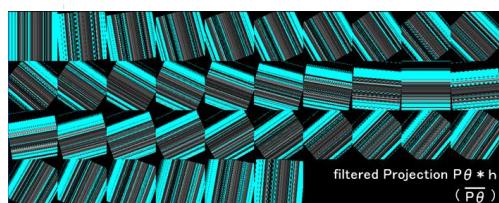
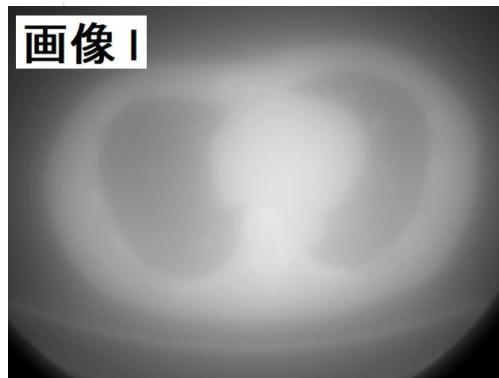
$P\theta$ に実空間フィルタ h (= fr の逆フーリエ変換) を畳めば、重ね合せると正確な断層像 g になる2次元投影画像 $\bar{P}\theta$ を算出できる。

これを Filtered Back Projection (FBP) という。

Ramp フィルタ h を 画像再構成フィルタ という。



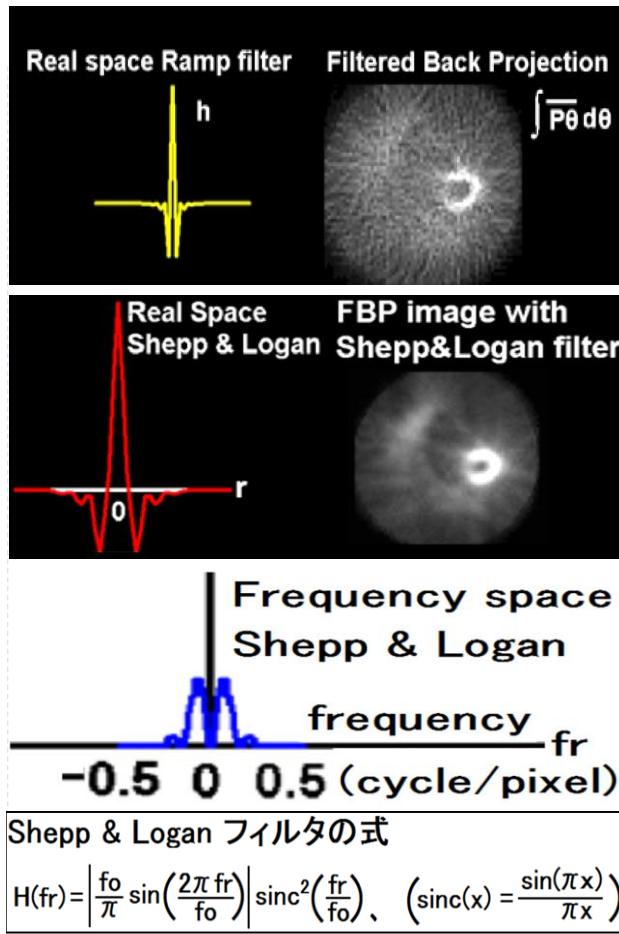
画像 I



画像 g



Shepp & Logan フィルタ、 プレフィルタ

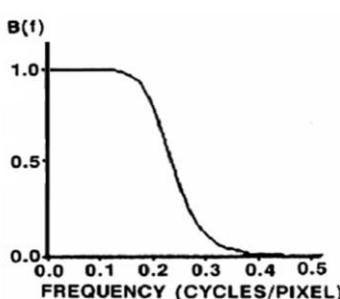


Ramp フィルタは理論的には正確な再構成フィルタで、X線CTやPETなど投影データの画質が良好な場合は適切な断層画像を算出する。しかしSPECTなど投影データのカウントが低く統計雑音が多い場合は、高周波成分のS/N比の悪さが影響して、左図の心筋SPECTのように放射状アーチファクトが目立つ断層画像を再構成する。

そこで、SPECT画像再構成には、S/N比の良くない高周波成分を抑制する効果を加えたShepp & Logan フィルタという画像再構成フィルタが用いられる。

周波数空間でナイキスト周波数に近い高周波成分の増幅を抑えることで、高周波雑音を低減させ、放射状アーチファクトが少ない断層像を再構成する。

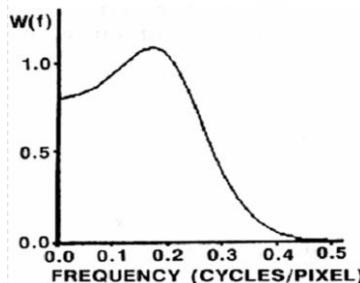
Butterworth filter



S/N比の良くないSPECT投影（プロジェクション）画像の高周波成分を抑制する方法として、再構成を行う前に、投影画像に高周波成分抑制フィルタをかける方法がある。これを前処理フィルタ、プレフィルタという。

良く使用される前処理フィルタは、バターワースフィルタ（Butterworth）である。ナイキスト周波数から中間周波数成分を左図のような連続関数で除去する。遮断周波数を決めるだけで使い易いフィルタである。

Wiener filter



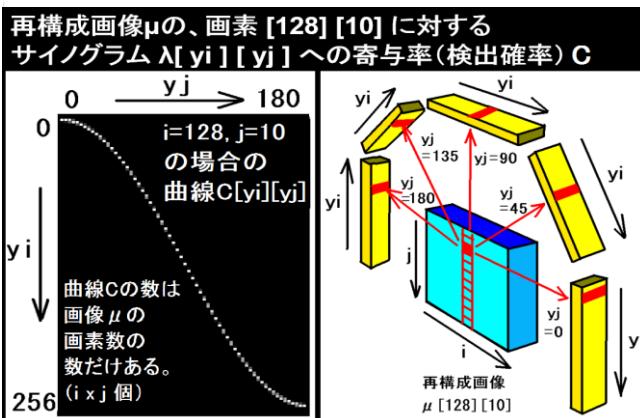
凝った前処理フィルタとして、ウィナーフィルタ（Wiener）がある。通信技術にも使われているフィルタで、理論的に正確な雑音除去フィルタである。画像情報を多く含む中間周波数成分を増幅しながら、低周波成分の抑制と、ナイキスト周波数近くの高周波成分も抑制する効果をもつが、パラメータが多くて各症例に適切なウィナーフィルタを設定するのは臨床的にはかなり困難である。

逐次近似再構成法 Iterative Reconstruction

PETやSPECT装置が収集した各々の角度における投影画像（ $P\theta$ ）から断層画像を再構成する別の方法として確率的手法を用いた逐次近似画像再構成法がある。

フィルタ重畳逆投影法と比較し、投影データのカウントが少なくても放射状アーチファクトが少なく、画質の良好な断層画像を算出できる再構成だが、短所として、計算時間が長い、繰り返し回数を決める理論がない（何回繰り返し計算をするか主観的に決める場合が多い）。したがって、再構成画像の定量性もフィルタ重畳逆投影法と比較し、不確かである。

MLEM（Maximum Likelihood Expectation Maximization）という方法が基本的な逐次近似再構成法であるが、計算量が多く時間がかかるので、これを改良したOSEM（Ordered Subsets Expectation Maximization）という計算時間を短縮できる方法が使用されている。



角度 y_j における座標 y_i の投影データ（サイノグラム）を $\lambda[y_i][y_j]$ と示す。

サイノグラムから再構成される断層画像を $\mu[i][j]$ とする。

逐次近似画像再構成法は、これらの4個の変数 y_i 、 y_j 、 i 、 j による4次元の繰り返し演算である。

再構成画像 μ の、画素 $[i][j]$ に対するサイノグラム $\lambda[y_i][y_j]$ への寄与率 C （検出確率）は4次元配列 $C[i][j][y_i][y_j]$ となる。

$$\lambda = \sum_{i,j} C \mu \quad (\text{サイノグラム} = \sum_{i,j} (\text{検出確率} \times \text{再構成画像}))$$

正確に記述すると $\lambda[y_i][y_j] = \sum_{i,j} C[i][j][y_i][y_j] \mu_k[i][j]$

（ $\mu_k[i][j]$ は、 k 番目の繰り返し計算後の画像）

測定したサイノグラム λ と再構成画像 μ （初期値は全画素値1）について $\lambda / (\sum C \mu)$ を求める。

$$\lambda / (\sum C \mu) = \text{真のサイノグラム} / \text{画像}\mu \text{から推定されるサイノグラム}$$

推定画像 μ の画素値が、真の値より大きすぎると $\lambda / (\sum C \mu)$ は1未満になる。
推定画像 μ の画素値が、真の値より小さすぎると $\lambda / (\sum C \mu)$ は1以上になる。

撮像した全方向について $\lambda / (\Sigma C \mu)$ の平均（検出確率 C をかけた加重平均）を求める。式で表すと、

$\Sigma C (\lambda / (\Sigma C \mu)) / \Sigma C$ この式の値は要素数が $i \times j$ の配列なので正確に記述すると、

$$\frac{\sum_{y_i y_j} (\lambda[y_i][y_j] / (\sum_{i j} C[i][j][y_i][y_j] \mu_k[i][j]))}{\sum_{i j} C[i][j][y_i][y_j]}$$

k 番目の再構成画像 μ_k の各画素ごとに $\Sigma C (\lambda / (\Sigma C \mu)) / \Sigma C$ の値をかけて、次の推定画像 μ_{k+1} の画素値を算出する。式で表すと、

$$\mu_{k+1} / \mu_k = \Sigma C (\lambda / (\Sigma C \mu)) / \Sigma C \quad \text{逐次近似再構成法 MLEM の式}$$

正確に記述すると

$$\frac{\sum_{y_i y_j} (\lambda[y_i][y_j] / (\sum_{i j} C[i][j][y_i][y_j] \mu_k[i][j]))}{\sum_{i j} C[i][j][y_i][y_j]}$$

OSEM は、 y_j (サイノグラムの角度成分) の計算ループを間引いて $C (\lambda / (\Sigma C \mu)) / \Sigma C$ の値を求めて、次の推定画像 μ の画素値を算出する。

例えば、 y_j が 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 の 9 方向で、 **subsets** を 3 に設定すれば、まず、 $y_j = 0, 3, 6$ の値で μ_k を計算する。

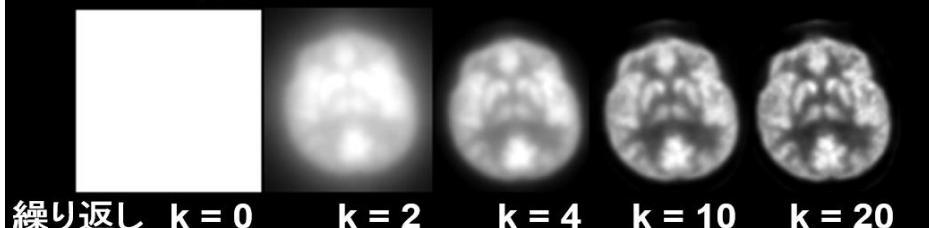
次に、 $y_j = 1, 4, 7$ の値で μ_k を基に μ_{k+1} を計算する。

更に、 $y_j = 2, 5, 8$ の値で μ_{k+1} を基に μ_{k+2} を計算する。

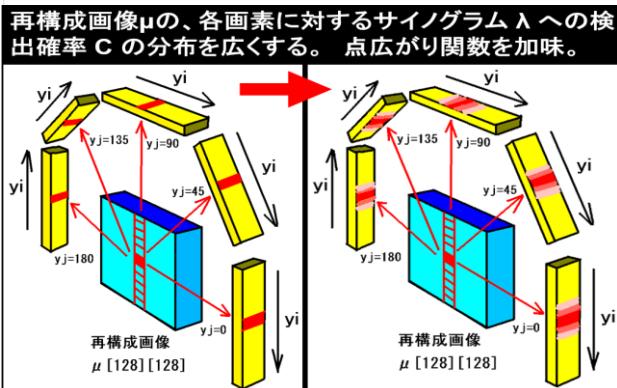
計算量は MLEM の 1 回繰り返しと同量だが、 MLEM を 3 回繰り返した場合とほぼ同等の画像を得られるので、 OSEM では計算量、計算時間が 1/3 になる。

OSEM は、サイノグラムを全部使わないで断層画像を推定していくが、逐次異なる角度からのサイノグラムを使うのでプロジェクションデータは全部有効に利用している上で、計算の分量が減らせるアルゴリズムである。

OSEM 計算結果 繰り返し回数を多くするほど画像が鮮明化。

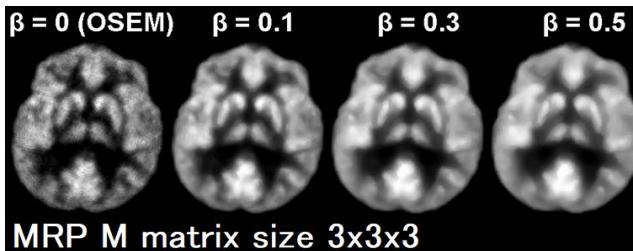
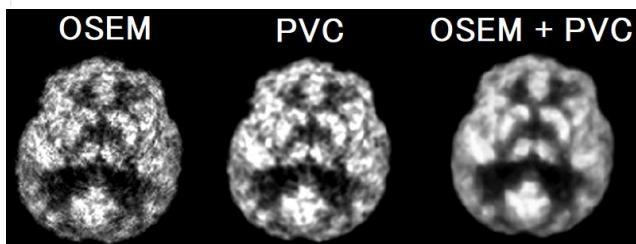


逐次近似画像再構成法は、プログラムの中に再構成画像の画質を改善するために、様々な分布関数やアルゴリズムを加えられる長所がある。



PVC (Partial Volume Correction)

検出確率 C の分布に点広がり関数（ガウス分布）を加味すると、サイノグラム上で広がった分布が再構成画像上で 1 点に収束するので分解能が向上しノイズが抑制される。



MRP (Median Root Prior)

画像再構成 MRP 再構成法は、画像輪郭を保ちながら 統計ノイズを抑制する。

画像の定量解析、統計解析に適する画質を導出する。ベイズ (Bayes) 画像再構成法のひとつ。再構成式の中に条件式 (先駆確率 Prior) を加える。

$$\mu^{k+1} / \mu^k = \sum C(\lambda / \sum C \mu) / (\sum C + \text{Prior})$$

Prior は、着目する画素値 μ^k と周辺画素の中央値 M (median) の差が小さくなるように μ^{k+1} を修正する。

$$\text{Median Root Prior} = \beta (\mu^k - M) / M$$

M は、周辺画素 (3x3画素など) の中央値 (median)。β は効果を調整するパラメータ ($0 < \beta < 1$)。（β が 0 の場合は一般の OSEM と同じ。）メディアンフィルタの効果を加えながら、サイノグラム (横から投影した全方向からのプロジェクションデータ) から、断層画像を逐次推定していく。

核医学検査におけるコンパートメントモデル解析について

コンパートメントモデル解析を論じた書籍や論文等は、モデルを解析する式が導出される過程が詳細に記述されていないものが多く、理解が困難である。コンパートメントモデルの式を解く方法は、2種類ある。

1. ラプラス変換の公式を用いてコンパートメントモデルの微分方程式を解く。
2. 積分法を用いてコンパートメントモデルの微分方程式を漸化式に変換して近似解を算出する。

ラプラス変換とは、電気回路の解析などに用いられる演算法である。

電気回路学の書籍をみると、電気回路の解析式は、コンパートメントモデル解析の式と同じ型をしているものが多くある。



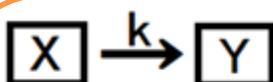
関数 $f(t)$ のラプラス変換 $L(f(t))$ を $F(s)$ とする。ここで t は時間、 s は複素数で、複素平面上の点を表す。

$$L(f(t)) = F(s) = \int f(t) \exp(-st) dt \quad (\text{ラプラス変換の公式})$$

ラプラス変換はフーリエ変換に類似している。畠込みの定理も成り立つ。微分や指数関数を四則演算に変換できる。

畠込みの定理	$L(f)L(g) = L(f * g)$	微分	$L(f') = sL(f) - f(0)$
指数関数	$L(\exp(at)) = 1 / (s - a)$	定数関数	$L(C) = C / s$

ラプラス変換を用いて、シングルコンパートメントモデルの式を導出してみる。



$X(0) = D \quad \text{Single compartment model}$

$Y(0) = 0$

$$\boxed{dX/dt = -kX}$$

$$L(X') = -kL(X)$$

$$sL(X) - X(0) = -kL(X)$$

($x = L(X)$ とする)

$$(s+k)x = D$$

$$x = D/(s+k)$$

$$X = L^{-1}(x) = D L^{-1}(1/(s+k))$$

$$\boxed{X = D \exp(-kt)}$$

$$\boxed{dY/dt = kX}$$

$$L(Y') = kX$$

$$sL(Y) - Y(0) = kL(X)$$

$$sy - 0 = kx$$

($y = L(Y)$ とする)

$$y = (k/s)x = (k/s)(D/(s+k))$$

$$Y = L^{-1}(y) = D(L^{-1}(1/s) - L^{-1}(1/(s+k)))$$

$$\boxed{Y = D(1 - \exp(-kt))}$$

抵抗とコンデンサの結合回路の式と同じである。

ラプラス変換

$$L(f(t)) = \int_0^{\infty} f(t) e^{-st} dt = F(s)$$

微分のラプラス変換

$$L(f') = sL(f) - f(0)$$

$$\begin{aligned} \int_0^{\infty} f'(t) e^{-st} dt &= [f(t) e^{-st}]_0^{\infty} - \int_0^{\infty} f(t) (e^{-st})' dt \\ &= f(\infty) e^{-\infty} - f(0) e^0 + s \int_0^{\infty} f(t) e^{-st} dt \\ &= sL(f) - f(0) \quad (f(\infty) < \infty) \end{aligned}$$

指数関数のラプラス変換

$$L(e^{at}) = \frac{1}{s-a}$$

$$\begin{aligned} \int_0^{\infty} e^{at} e^{-st} dt &= \int_0^{\infty} e^{(a-s)t} dt = \left[\frac{e^{(a-s)t}}{a-s} \right]_0^{\infty} \\ &= \frac{e^{(a-s)\infty}}{a-s} - \frac{1}{a-s} \\ &= \frac{1}{s-a} \quad (a < s) \end{aligned}$$

定数関数のラプラス変換

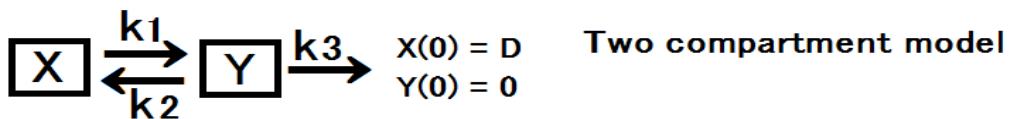
$$L(C) = \frac{C}{s} \quad (C: \text{const.})$$

$$\int_0^{\infty} C e^{-st} dt$$

$$= C \left[\frac{e^{-st}}{-s} \right]_0^{\infty} = C \left(0 - \frac{1}{-s} \right) = \frac{C}{s}$$

2コンパートメントモデル

ラプラス変換を用いて、2コンパートメントモデルの式を導出する。



$$\frac{dX}{dt} = -k_1 X + k_2 Y$$

$$L(X') = -k_1 L(X) + k_2 L(Y)$$

$$sL(X) - X(0) = -k_1 L(X) + k_2 L(Y)$$

$$sx - D = -k_1 x + k_2 y$$

$$(x = L(X), y = L(Y))$$

$$(s+k_1)x - k_2 y = D$$

$$\frac{dY}{dt} = k_1 X - (k_2 + k_3)Y$$

$$L(Y') = k_1 L(X) - (k_2 + k_3)L(Y)$$

$$sL(Y) - Y(0) = k_1 L(X) - (k_2 + k_3)L(Y)$$

$$sy - 0 = k_1 x - (k_2 + k_3)y$$

$$-k_1 x + (s+k_2+k_3)y = 0$$

$$x = D(s+k_2+k_3)/((s+\alpha)(s+\beta))$$

$$(\alpha + \beta) = k_1 + k_2 + k_3, (\alpha \beta) = k_1 k_3 \text{ とする)}$$

$$x = D(s+k_2+k_3)/((s+\alpha)(s+\beta)) = P/(s+\alpha) + Q/(s+\beta)$$

$$x(s+\alpha) = D(s+k_2+k_3)/(s+\beta) = P + Q(s+\alpha)/(s+\beta)$$

$$s = -\alpha \rightarrow D(s+k_2+k_3)/(\beta - \alpha) = P$$

$$x(s+\beta) = D(s+k_2+k_3)/(s+\beta) = P(s+\beta)/(s+\alpha) + Q$$

$$s = -\beta \rightarrow D(-\beta + k_2 + k_3)/(\alpha - \beta) = Q$$

$$X = L^{-1}(x) = P \exp(-\alpha t) + Q \exp(-\beta t)$$

$$X = D((- \alpha + k_2 + k_3)/(\beta - \alpha)) \exp(-\alpha t) + D((- \beta + k_2 + k_3)/(\alpha - \beta)) \exp(-\beta t)$$

$$X(0) = (D/(\beta - \alpha))(-\alpha + k_2 + k_3 + \beta - k_2 - k_3) = D$$

$$Y = L^{-1}(y) = P \exp(-\alpha t) + Q \exp(-\beta t)$$

$$Y = D(k_1/(\beta - \alpha)) \exp(-\alpha t) + D(k_1/(\alpha - \beta)) \exp(-\beta t)$$

$$Y(0) = 0$$

測定された時間放射能曲線 $Cx = A \exp(-\alpha t) + B \exp(-\beta t)$
 $(A, B, \alpha, \beta, D$ は既知とする)

X の分布容積を V_x とする。 V_x 中の濃度は Cx なので $Cx = X/V_x$

$$A = D(-\alpha * k_2 + k_3)/(V_x(\beta - \alpha)), B = D(-\beta + k_2 + k_3)/(V_x(\alpha - \beta))$$

$$A+B = D/V_x, V_x = D/(A+B)$$

$$B = (A+B)((-\beta + k_2 + k_3)/(\alpha - \beta)) \quad (\alpha + \beta = k_1 + k_2 + k_3)$$

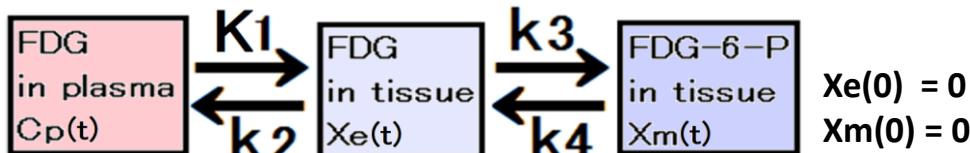
$$B = (A+B)(\alpha - k_1)/(\alpha - \beta) \quad (A+B = D/V_x)$$

$$k_1 = (A\alpha + B\beta)/(A+B), k_2 = \alpha + \beta - k_1 - k_3, k_3 = \alpha\beta/k_1$$

X から Y への流量は $V_x k_1$

3コンパートメントモデル

ラプラス変換を用いて、FDGの3コンパートメントモデルの式を導出する。



$$Xe' = K1 \cdot Cp - (k2+k3) \cdot Xe + k4 \cdot Xm$$

$$Xm' = k3 \cdot Xe - k4 \cdot Xm$$

$$s \cdot L(Xe) = K1 \cdot L(Cp) - (k2+k3) \cdot L(Xe) + k4 \cdot L(Xm)$$

$$\dots \quad (1) \quad (L(f') = sL(f) - f(0))$$

$$s \cdot L(Xm) = k3 \cdot L(Xe) - k4 \cdot L(Xm)$$

$$\dots \quad (2)$$

$$(2) \rightarrow L(Xm) = (k3/(s+k4)) \cdot L(Xe)$$

$$\dots \quad (3)$$

$$(1)(3) \rightarrow (s+k2+k3-k3k4/(s+k4)) \cdot L(Xe) = K1 \cdot L(Cp)$$

$$L(Xe) = ((s+k4) / (s^2+(k2+k3+k4)s+k3k4)) \cdot K1 \cdot L(Cp)$$

$$= K1 \cdot ((s+k4)/((s+\alpha1)(s+\alpha2))) \cdot L(Cp) \quad \dots \quad (4)$$

$$(4) \rightarrow (s+k4)/((s+\alpha1)(s+\alpha2)) = P/(s+\alpha1) + Q/(s+\alpha2) \quad \dots \quad (5)$$

$$(5)x(s+\alpha1) \rightarrow (s+k4)/(s+\alpha2) = P + Q \quad (s+\alpha1)/(s+\alpha2)$$

$$s = -\alpha1 \rightarrow (-\alpha1+k4)/(-\alpha1+\alpha2) = P \quad \dots \quad (6)$$

$$(5)x(s+\alpha2) \rightarrow (s+k4)/(s+\alpha1) = P \quad (s+\alpha2)/(s+\alpha1) + Q$$

$$s = -\alpha2 \rightarrow (-\alpha2+k4)/(-\alpha2+\alpha1) = Q \quad \dots \quad (7)$$

$$(4)(5)(6)(7) \rightarrow L(Xe) = K1 \cdot (P/(s+\alpha1) + Q/(s+\alpha2)) \cdot L(Cp)$$

$$L(Xe) = (K1/(\alpha2-\alpha1)) \cdot ((k4-\alpha1)(1/(s+\alpha1)+(s+\alpha2-k4)(1/(s+\alpha2))) \cdot L(Cp))$$

$$= (K1/(\alpha2-\alpha1)) \cdot ((k4-\alpha1)L(exp(-\alpha1t))+(s+\alpha2-k4)L(exp(-\alpha2t))) \cdot L(Cp)$$

$$Xe = (K1/(\alpha2-\alpha1)) \cdot ((k4-\alpha1)exp(-\alpha1t)+(s+\alpha2-k4)exp(-\alpha2t)) * Cp \quad (* \text{ convolution})$$

$$(2) \rightarrow L(Xm) = (k3/(s+k4)) \cdot L(Xe)$$

$$= (k3/(s+k4)) \cdot K1 \cdot ((s+k4)/((s+\alpha1)(s+\alpha2))) \cdot L(Cp)$$

$$= K1k3 \cdot (1/((s+\alpha1)(s+\alpha2))) \cdot L(Cp) \quad \dots \quad (8)$$

$$1/((s+\alpha1)(s+\alpha2)) = P/(s+\alpha1) + Q/(s+\alpha2) \quad \dots \quad (9)$$

$$(9)x(s+\alpha2) \rightarrow 1/(s+\alpha1) = P \quad (s+\alpha2)/(s+\alpha1) + Q$$

$$s = -\alpha2 \rightarrow 1/(-\alpha2+\alpha1) = Q \quad \dots \quad (10)$$

$$(9)x(s+\alpha1) \rightarrow 1/(s+\alpha2) = P + Q \quad (s+\alpha1)/(s+\alpha2)$$

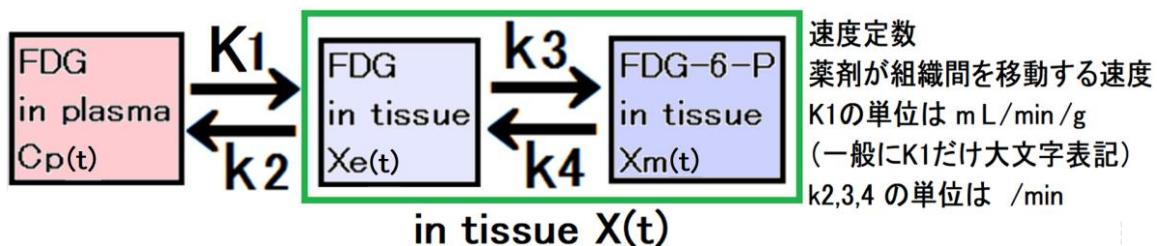
$$s = -\alpha1 \rightarrow 1/(-\alpha1+\alpha2) = P \quad \dots \quad (11)$$

$$(8)(9)(10)(11) \rightarrow L(Xm) = K1k3 \cdot (1/(\alpha2-\alpha1)) \cdot (1/(s+\alpha1) - 1/(s+\alpha2)) \cdot L(Cp)$$

$$= (K1k3/(\alpha2-\alpha1)) \cdot (L(exp(-\alpha1t)) - L(exp(-\alpha2t))) \cdot L(Cp)$$

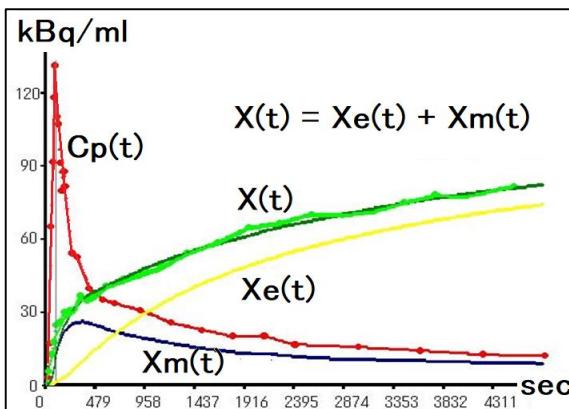
$$Xm = (K1k3/(\alpha2-\alpha1)) \cdot (exp(-\alpha1t) - exp(-\alpha2t)) * Cp$$

$$(* \text{ convolution})$$



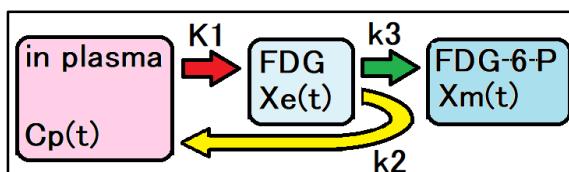
$$X(t) = Xe(t) + Xm(t) \\ = (K1/(\alpha_2 - \alpha_1)) ((K1+k4-\alpha_1) \exp(-\alpha_1 t) + (-k3-k4-\alpha_2) \exp(-\alpha_2 t)) * Cp(t)$$

組織の時間放射能曲線 = 組織の応答関数 * 動脈血漿の時間放射能曲線
(脳のFDGに対する応答関数は、Bi-exponential曲線になる。)

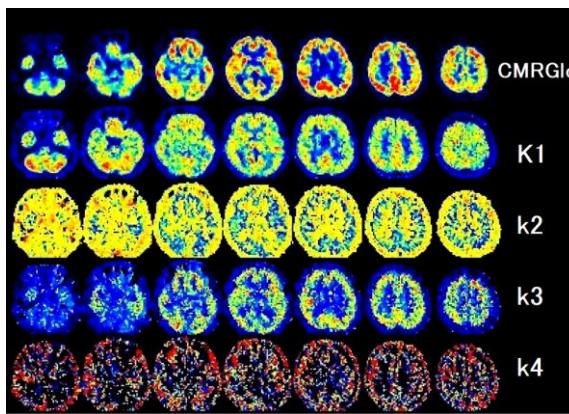


FDGダイナミック脳PET検査で測定されるデータは、採血による動脈血漿中時間放射能曲線 $Cp(t)$ とPET画像から得られる脳内の任意の部位における組織時間放射能曲線 $X(t)$ である。

ラプラス変換から算出された式に測定をされた曲線を入力して脳内の速度定数 $K1, k2, k3, k4$ の分布画像が得られる。



$K1$ の速度で Xe に流入するが、FDGを欲しがらない組織が速度 $k2$ で Cp に戻る。そのため Xe から Xm へ移動する割合が $k3/(k2+k3)$ になるので Cp から Xm への速度定数は、 $K1 \times k3/(k2+k3)$ となる。



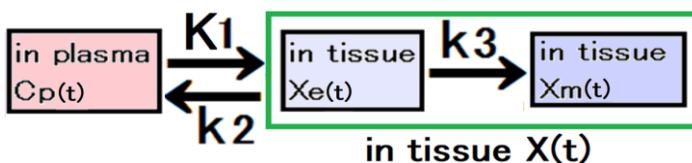
左図でも頭蓋骨や頭皮等の組織はブドウ糖を欲しがっていないので（脂肪酸で生きている） $k2$ 値が高いことが示されている。

Xm はブドウ糖を必要とする組織を示す。脳組織100gが1分間で何molのブドウ糖を摂取するか (CMRGlc; Cerebral Metabolic Rate of Glucose) を以下の式で定量計算ができる。

$$\text{CMRGlc} = \text{血糖値} \times K1 \times k3 / (k2 + k3) / (\text{Lumped constant})$$

Lumped constant は、ブドウ糖よりもFDGのほうが取込みが低下する比率で、脳組織では42%程度とされており、その値でFDGから算出した摂取率を補正している。

Patlak解析は、3コンパートメントモデルを簡易的に解く方法である。
3コンパートメントモデルで算出される速度定数の中で、 k_4 の値は非常に小さい場合が多く、 k_4 を0と設定したモデルで簡易的な解法を求める。



$$Xe' = K1 \cdot Cp - (k2+k3) \cdot Xe \quad \dots \text{①}$$

$$Xm' = k3 \cdot Xe \quad \dots \text{②}$$

$$X = Xe + Xm \quad \dots \text{③}$$

$$sL(Xe) = K1 \cdot L(Cp) - (k2+k3) \cdot L(Xe)$$

$$(s+(k2+k3)) \cdot L(Xe) = K1 \cdot L(Cp)$$

$$Xe(t) = K1 \cdot Cp(t) * \exp(- (k2+k3)t) \quad (* \text{ convolution})$$

$$Xe \doteq K1 \cdot Cp \int \exp(-(k2+k3)t) dt = (K1/(k2+k3)) \cdot Cp \quad (t \rightarrow \infty \text{ の場合 } Cp \doteq \text{const})$$

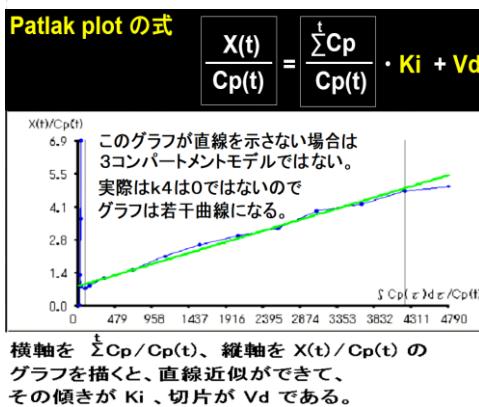
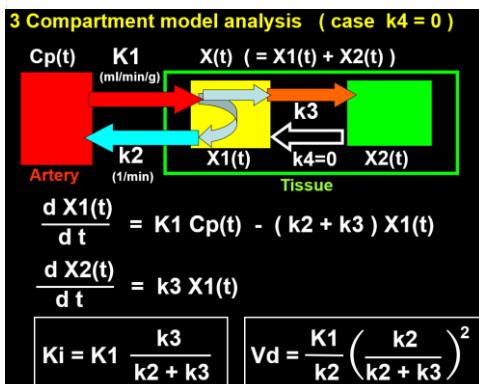
$$\text{①} \rightarrow (k2+k3)Xe = K1Cp - Xe'$$

$$\text{②} \rightarrow Xm' = k3/(k2+k3)(K1 C p - X e ')$$

$$= (K1k3/(k2+k3)) \cdot Cp - (k3/(k2+k3)) \cdot Xe'$$

$$Xm(t) = (K1k3/(k2+k3)) \int Cp(\tau) d\tau - (k3/(k2+k3))Xe(t)$$

$$\begin{aligned} \text{③} \rightarrow X(t) &= Xe(t) + Xm(t) = (1 - k3/(k2+k3)) \cdot Xe(t) * (K1k3/(k2+k3)) \int Cp(\tau) d\tau \\ &= (K1k2/(k2+k3)^2) \cdot Cp(t) + (K1k3/(k2+k3)) \int Cp(\tau) d\tau \end{aligned}$$



ここで、 Vd (分布容積) = $(K1k2/(k2+k3)^2)$ 、

Ki (総合速度定数) = $(K1k3/(k2+k3))$

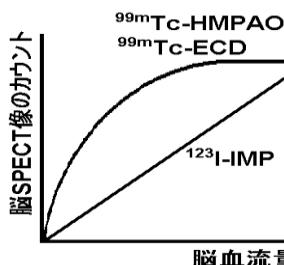
とすると、 $X(t) / Cp = Vd + (Ki / Cp) \int Cp(\tau) d\tau$

$^{18}\text{F}-\text{FDG}$ 脳PETなどでは、精度の良いダイナミック断層画像が得られるので、連立微分方程式をそのまま解いて定量画像を算出するが、

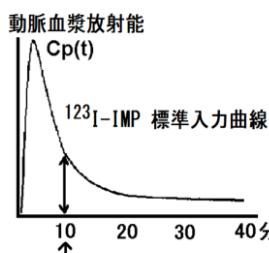
$^{99}\text{m}\text{Tc}-\text{ECD}$ などのSPECT薬剤では画像の精度が悪いので計算誤差を生じにくい簡便法 (Patlak plot 法) を用いる。

Ki (薬剤動態の速度定数 $K1, k2, k3$ から求められる値で、薬剤を能動的に取り込む組織への集積速度) および Vd ($K1, k2, k3$ から求められる値で、薬剤の体内の分布容積 Distribution Volume を意味する) を用いて、3コンパートメントモデルの式を変形すると、左図に示すPatlak plot の式が得られる。

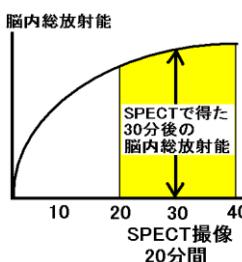
123I-IMPによる脳血流定量



123I-IMPは、脳SPECTに使用される薬剤で、脳組織への集積量が脳血流量に良く比例することから、脳血流検査に適する。^{99m}Tc-ECDや^{99m}Tc-HMPAOなどは、緊急検査には適し投与量も多くできるので脳SPECT像の画質は良いが、左図のように軽度の脳血流低下部位のカウントはあまり低下しないため、認知症などの検査には¹²³I-IMPで脳血流を定量すべきである。

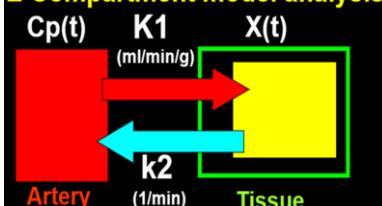


123I-IMPは、脳血流定量のためにシリンジポンプを使い正確に1分間で静脈投与する。¹²³I-IMPは、肺組織に摂取されながら動脈系に入る。そのため他の薬剤と異なり、投与20分後程度まで動脈血中濃度が高い。その特徴を利用して、投与10分後に桡骨動脈などから1点動脈採血を行う。複数例の連続動脈採血検査から得られた標準動脈血漿放射能曲線があるので、1点動脈採血をオクタノール抽出補正した血漿放射能で、各症例の動脈血漿放射能曲線 Cp(t) を導出する。



¹²³I-IMPは脂溶性だが、検査中、肝などで代謝されて3割ほどが水溶性の放射性薬剤に変化する。水溶性の放射性薬剤は脳組織には入らないので、その放射能を入力関数から除外したい。そのため脂溶性成分だけが溶け込むオクタノールに血漿を入れて正確に¹²³I-IMPだけの放射能を測定する。

2 Compartment model analysis



$$\frac{dX(t)}{dt} = K_1 C_p(t) - k_2 X(t)$$

$k_2=0$ とみなし、上の式を積分すると

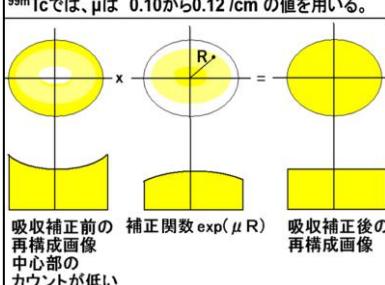
$$X(T) = K_1 \int_0^T C_p(t) dt$$

$$K_1 \div CBF = X(T) / \int_0^T C_p(t) dt \quad (T=30\text{min})$$

Chang法 再構成画像の幾何学的吸収補正

人体の密度分布 μ が一定値と仮定して補正。

^{99m}Tcでは、 μ は 0.10から0.12/cm の値を用いる。



SPECT撮像は投与20分後から20分間実施する。

得られた 脳SPECT像は、30分後の像と解釈する。

¹²³I-IMPは、2コンパートメントモデルに従うが、 k_2 は小さいとみなし、下記の式による概算値が脳血流定量に使用される。この¹²³I-IMPによる脳血流定量法を、オートラジオグラフィ法 (ARG法) という。

脳血流量 CBF (Cerebral Blood Flow)

CBF (mL/100g/min)

$$= \frac{\text{脳SPECT (30分後像)による脳組織放射能 (Bq/100g)}}{\text{動脈血漿放射能曲線の30分間の積分値 (min·Bq/mL)}}$$

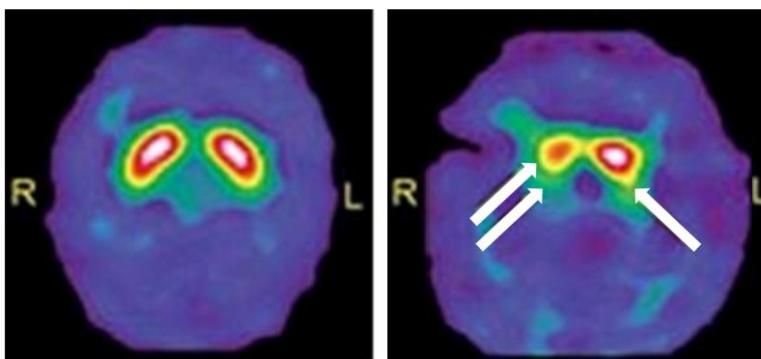
SPECT画像の画素値はカウントなので、放射能濃度が判っている¹²³I水溶液を入れたファントムをSPECT装置で20分間撮像し、さらにSPECT画像を吸収補正し (Chang補正)、SPECTカウント値 (count) と放射能 (Bq/ml) の関係を測定しておく必要がある (クロスキャリブレーション)。

大脳基底核の機能測定

認知症の検査には¹²³I-IMP脳SPECTが有効だが、脳血流分布だけでは鑑別が困難な場合がある。例えば、アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症は、どちらも左右頭頂葉あたりに血流低下を示し、他の薬剤による鑑別が望まれていた。

¹²³I-イオフルパン (Dat scan®) は、ドーパミン受容体に集積する薬剤で、投与3時間後に30分間SPECT撮像する。正常例では、基底核のドーパミン受容体に集積する。正常集積は、基底核/バックグラウンド（小脳など）比が6以上。パーキンソン病やレビー小体型認知症では、集積低下を示す。

基底核機能低下なし レビー小体型認知症



¹²³I-イオフルパン
SPECT画像

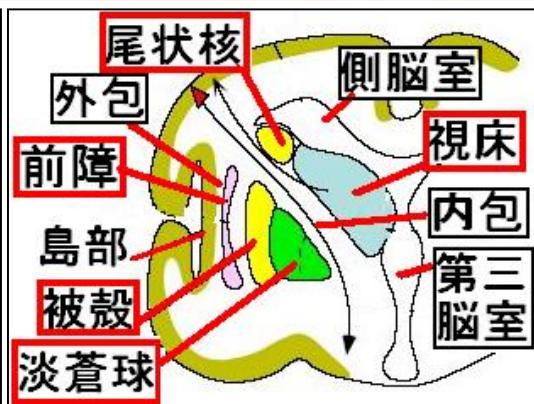
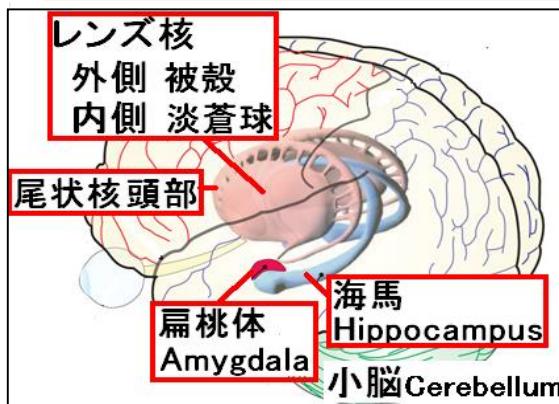
大脳基底核 Basal ganglia

大脳基底核という部位は、解剖学的構造や、機能的な内容も理解が困難である。

概要は、大脳皮質の脳神経細胞の下に白質があり、その奥にある細胞核集団。線条体（被殼と尾状核）、淡蒼球、黒質、視床下核の総称。

視床や大脳皮質、小脳へ情報を送り、円滑な運動を調整する。
周囲の大脳辺縁系（海馬、扁桃体）は、記憶や自律神経を調整する。

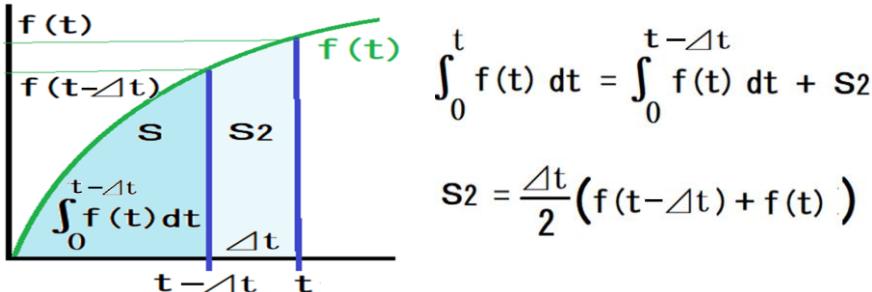
基底核障害があると、パーキンソン病、チック（突発的な瞬動や発声）を生じる。



積分法、台形公式

コンパートメントモデルを解析する場合、式の中に補正したいパラメータを追加することがある。そのような場合にはラプラス変換で解けない式が出現する。その場合には、積分法を用いて数学的に解けない式の解を導出できる。

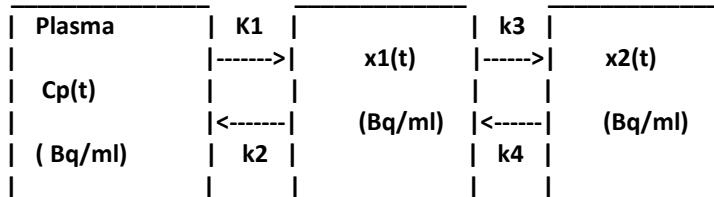
コンパートメントモデルの式は微分方程式が連立することが多いが、これらをラプラス変換しないで、下記に示す台形公式を連立微分方程式に加えて積分し、漸化式の型にして解析する方法である。



以下に示す3コンパートメントモデルの式(1),(2),(3)は、連立微分方程式で表されている。式(4),(5),(6)で、それぞれの微分方程式を積分形に変換し、さらに上図に示した台形公式を使い、式(7),(8)を作成している。

3 compartment model analysis

$$\text{issue } x(t) = x_1(t) + x_2(t)$$



$$\frac{dCp}{dt} = k2 x_1(t) - K1 Cp(t) \quad \cdots(1)$$

$$\frac{dx_1}{dt} = K1 Cp(t) + k4 x_2(t) - (k2+k3) x_1(t) \quad \cdots(2)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = k3 x_1(t) - k4 x_2(t) \quad \cdots(3)$$

$$(1) \rightarrow Cp(i) = k2 Sx1(i) - K1 SCp(i) \quad \cdots(4)$$

$$(2) \rightarrow x1(i) = K1 SCp(i) + k4 Sx2(i) - (k2+k3) Sx1(i) \quad \cdots(5)$$

$$(3) \rightarrow x2(i) = k3 Sx1(i) - k4 Sx2(i) \quad \cdots(6)$$

(i : データ測定時間)

(SCp(i), Sx1(i), Sx2(i) : Cp(i), x1(i), x2(i) の時間0からiまでの積分値)

$$Sx1(i) = Sx1(i-1) + (x1(i-1)+x1(i)) * d \quad \cdots(7)$$

$$Sx2(i) = Sx2(i-1) + (x2(i-1)+x2(i)) * d \quad \cdots(8)$$

(d: データ測定時間間隔 / 2)

以下に示す式の変形で、式(13)から $x_1(i)$ が実測された採血データ $Cp(i)$ と漸化式で算出できることがわかる。 $x_1(i)$ の初期値は 0 として、帰納法の考え方から $x_1(0)$ から $x_1(i-1)$ は $x_1(i)$ を算出する際には既知なので $x_1(i)$ は式(13)から計算できる。さらに式(10)から、 $x_2(i)$ も既知データ $Cp(i)$ と $x_2(i-1)$ と既知になった $x(i)$ を用いて計算できる。PETから得た脳などの時間放射能曲線 $x(i)$ は、 $x_1(i) + x_2(i)$ と同じ曲線になるはずなので、その曲線間の差が最小になるように、4個の速度定数 k_1, k_2, k_3, k_4 を非線形最小二乗法のプログラムを用いて導出する。

$$(5)(6) \rightarrow x_1(i) + x_2(i) = K_1 SCp(i) - k_2 Sx_1(i) \quad \text{---(9)}$$

$$(7)(9) \rightarrow x_1(i) + x_2(i) = K_1 SCp(i) - k_2 Sx_1(i-1) - k_2 d x_1(i-1) - k_2 d x_1(i) \quad \text{---(10)}$$

$$x_2(i) = K_1 SCp(i) - k_2 Sx_1(i-1) - k_2 d x_1(i-1) - (1+k_2d) x_1(i) \quad \text{---(10)}$$

$$(5)(7)(8) \rightarrow x_1(i) = K_1 SCp(i) + k_4 Sx_2(i-1) + k_4 d x_2(i-1) + k_4 d x_2(i) \\ - (k_2+k_3)Sx_1(i-1) - (k_2+k_3)d x_1(i-1) - (k_2+k_3)d x_1(i) \quad \text{---(11)}$$

$$(1+(k_2+k_3)d) x_1(i) = K_1 SCp(i) + k_4 Sx_2(i-1) + k_4 d x_2(i-1) + k_4 d x_2(i) \\ - (k_2+k_3)Sx_1(i-1) - (k_2+k_3)d x_1(i-1) \quad \text{---(11)}$$

$$(6)(7)(8) \rightarrow$$

$$x_2(i) = k_3 Sx_1(i-1) + k_3 d x_1(i-1) + k_3 d x_1(i) - k_4 Sx_2(i-1) - k_4 d x_2(i-1) - k_4 d x_2(i) \quad \text{---(12)}$$

$$(11)(12) \rightarrow$$

$$(1+(k_2+k_3)d) x_1(i) = K_1 SCp(i) + k_4 Sx_2(i-1) + k_4 d x_2(i-1) - (k_2+k_3)Sx_1(i-1) - (k_2+k_3)x_1(i-1) \\ + k_4 d (k_3 Sx_1(i-1) + k_3 d x_1(i-1) + k_3 d x_1(i) - k_4 Sx_2(i-1) - k_4 d x_2(i-1)) / (1+k_4 d)$$

$$(1+(k_2+k_3)d)(1+k_4d) x_1(i) = K_1(1+k_4d)SCp(i) + k_4(1+k_4d)Sx_2(i-1) + k_4d(1+k_4d)x_2(i-1) \\ - (1+k_4d)(k_2+k_3)Sx_1(i-1) - (1+k_4d)(k_2+k_3)x_1(i-1) \\ + k_3k_4d Sx_1(i-1) + k_3k_4dd x_1(i-1) + k_3k_4dd x_1(i) \\ - k_4k_4d Sx_2(i-1) - k_4k_4dd x_2(i-1)$$

$$(1+(k_2+k_3+k_4)d+k_2k_4dd)x_1(i) = K_1(1+k_4d)SCp(i) - (k_2+k_3+k_2k_4d)(Sx_1(i-1)+dx_1(i-1)) \\ + k_4((Sx_2(i-1)+dx_2(i-1)))$$

$$x_1(i) = (K_1(1+k_4d)SCp(i) - (k_2+k_3+k_2k_4d)(Sx_1(i-1)+dx_1(i-1)) + k_4((Sx_2(i-1)+dx_2(i-1))) \\ / (1+(k_2+k_3+k_4)d+k_2k_4dd) \quad \text{---(13)}$$

(13) ---> 曲線 $x_1(i)$ は、 $SCp(i), Sx_1(i-1), x_1(i-1), Sx_2(i-1), x_2(i-1)$ から算出される。

(10) ---> 曲線 $x_2(i)$ は、 $SCp(i), Sx_1(i-1), x_1(i-1), x_1(i)$ から算出される。

PETで得た組織時間放射能曲線 $x(i)$ と曲線 $(x_1(i) + x_2(i))$ の誤差二乗和を最小にする K_1, k_2, k_3, k_4 の値を、非線形最小二乗法(Powell法)で求める。

積分法、非線形最小二乗法

積分法による3コンパートメントモデル解析の具体的なC言語プログラムを示す。関数 func_3comp は、与えられた速度定数 k1,k2,k3,k4 から得る曲線 $x1(i)+x2(i)$ と、測定された組織放射能曲線 $x(i)$ との誤差二乗和 error を出力する。

main関数では、error を最小にする k1,k2,k3,k4 の数値を算出する関数 Powell を用意する。Powell法は、複数の変数を持つ関数が最小値になるときの変数の値を推定する非線形最小二乗法で、多くの書籍にプログラムが掲載されている。

```
#include <stdio.h>    #include <Powell.h>           /* 関数 Powell の設定 */
double cp[3600], x[3600], x1[3600], x2[3600] ;      /* 曲線を入れる配列の設定 */
double K[5] ;                                         /* 速度定数を入れる配列の設定 */
double interval = 1.0 ;                            /* 放射能曲線の測定間隔の設定 */

double func_3comp( double *k ) /* 3-compartment model analysis to calculate k1,k2,k3,k4 */
{
    int i;    double k1, k2, k3, k4, scp, sx1, sx2, d, error;      /* 変数の設定 */
    d = interval / 2.0;                                         /* 積分法の計算間隔設定 */
    k1 = k[1]; k2 = k[2]; k3 = k[3]; k4 = k[4];                  /* 速度定数の取得 */
    x1[0]=0.0; x2[0] = 0.0; scp = cp[0]; sx1 = 0.0; sx2=0.0;      /* 初期値の設定 */

    for( i=1 ; i<3600 ; i++ ){ /* この例では1時間(1秒から3600秒まで)の曲線データを解析 */

        scp = scp + ( cp[i-1] + cp[i] )*d; /* 台形公式 */
        x1[i] = ( k1*(1+k4*d)*scp - (k2+k3+k2*k4*d)*(sx1+x1[i-1]*d) + k4*(sx2+x2[i-1]*d) )
            / (1.0 + (k2+k3+k4)*d + k2*k4*d*d ); /* 式(13) */

        x2[i] = k1*scp - k2*sx1 - k2*d*x1[i-1] - (1+k2*d)*x1[i]; /* 式(10) */

        sx1 = sx1 + ( x1[i-1] + x1[i] )*d; sx2 = sx2 + ( x2[i-1] + x2[i] )*d; /* 台形公式 */
    }

    error =0.0; /* 曲線 (x1[i]+x2[i]) と曲線 x[i] の誤差二乗和の算出 */
    for( i=0 ; i<3600 ; i++ ){ error = error + ( x1[i]+x2[i] - x[i] ) * ( x1[i]+x2[i] - x[i] ); }
    return error; /* 誤差二乗和 error の出力 */
}

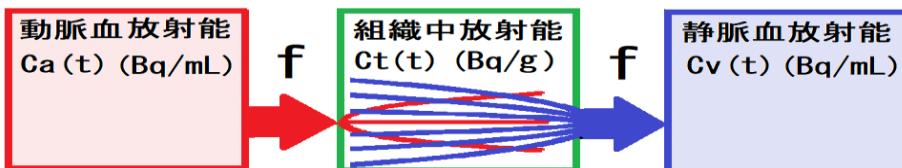
void main(void)
{
    int i; char f[100]; double data; FILE *fp; /* 変数の設定 */
    f = "血漿放射能曲線 Cp"; fp = fopen( f,"rb"); /* 血漿放射能曲線 Cp の入力 */
    for( i=0 ; i<3600 ; i++ ){ fread( &data, sizeof(double), 1, fp ); cp[i]=data; } fclose(fp);

    f = "組織放射能曲線 X"; fp = fopen( f,"rb"); /* 組織放射能曲線 X の入力 */
    for( i=0 ; i<3600 ; i++ ){ fread( &data, sizeof(double), 1, fp ); x[i]=data; } fclose(fp);

    K[1] = 0.1; K[2] = 0.1; K[3] = 0.1; K[4]=0.01; /* 速度定数の初期値設定 */
    Powell( K, 4, func_3comp ); /* func_3comp が最小値になる 4 個の速度定数を算出 */

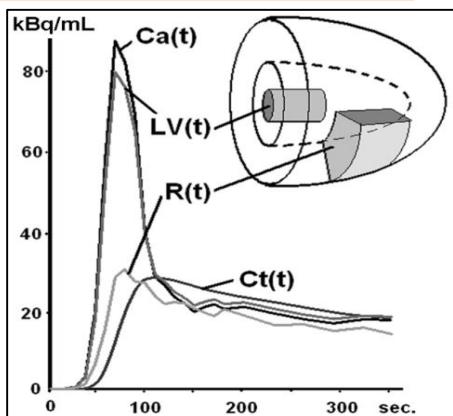
    printf(" K1, k2, k3, k4 = %lf, %lf, %lf, %lf ", K[1], K[2], K[3], K[4] ); /* 速度定数の表示 */
}
```

¹⁵O-H₂O を用いてダイナミックPETを実施すると、心筋などの組織血流量を Fick の原理から理論上正確に測定できる。Fickの原理とは、単位時間に微小組織が摂取した量を dCt/dt 、動脈血中濃度を Ca 、静脈血中濃度を Cv とし、微小組織内では流入する動脈血流量と流出する静脈血流量は等しく、それを f とみなすと、 $dCt/dt = f(Ca - Cv)$ となる。



¹⁵O-H₂O ダイナミックPETから、心筋組織への水の流入速度定数を算出すれば、その値は心筋への動脈血流量に等しい。¹³N-NH₃や⁸²Rbなどを用いたPETによる心筋血流測定は、心筋組織への流入速度定数 K_1 は心筋血流量とは比例せず、Renkin-Croneの式による曲線関係を示すので、その補正式を導いて心筋血流量を計算する必要がある。

¹⁵O-H₂Oを用いればFickの式から心筋血流量を算出できるが、心筋静脈血放射能 Cv を測定することは不可能である。そこで、組織中の血管は静脈の方が多く内径も広いので、組織中放射能 Ct は、静脈血放射能 Cv と比例すると考える。静脈血放射能に対する組織中放射能の比率を分配係数 p (partition coefficient) と定義し（心筋では $p = 0.91 \text{ (mL/g)}$ ）、 $p = Ct / Cv$ の式をFickの式に代入すると、 $dCt(t) / dt = f Ca(t) - (f / p) Ct(t)$ の式が導かれる。



左室心筋は当然、拍動している組織なので、PET画像で左室内腔や心筋壁に閑心領域を設定しても正確な動脈血や心筋組織の時間放射能曲線にはならない。

そこで、左室内腔、心筋に設定した閑心領域の時間放射能曲線を、 $LV(t)$ 、 $R(t)$ とする。求めたい動脈血と心筋の時間放射能曲線を、 $Ca(t)$ 、 $Ct(t)$ とする。

これらの曲線の関係は以下の式で示される。

$$R(t) = PTF Ct(t) + va Ca(t)$$

$$LV(t) = b Ca(t) + (1-b)m Ct(t)$$

心筋壁放射能 $R(t)$ は、眞の心筋組織放射能 $Ct(t)$ の割合が PTF で、左室内腔の動脈血放射能混入の割合が va となる。PTF (perfusionable tissue fraction) は、心筋閑心領域内1mL中での灌流のある組織が占める割合 (g/mL) である。PTF と va は未知の変数で、コンパートメントモデル解析によって算出される。

左室内腔放射能 $LV(t)$ は、動脈血放射能 $Ca(t)$ の割合が b で、心筋組織放射能 $Ct(t)$ の割合が $(1-b)$ とする。 b の値は 0.85 になるように左室内腔の閑心領域設定プログラムを作成する（領域内平均値が領域内最大値の 85% になるように閑心領域の位置を設定する）。 $Ct(t)$ に m (myocardial tissue density = 1.04 g/mL) が掛かるのは、 $Ct(t)$ の単位 (Bq/g) を $mCt(t)$ (Bq/mL) に変換するためである。

$^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ PETによる心筋血流測定

$^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ ダイナミック心筋PETで得る測定値は、心筋ROI放射能曲線 $R(t)$ 、左室内腔ROI放射能曲線 $LV(t)$ である。さらに、心筋組織分配係数 $p (= 0.91 \text{ (mL/g)})$ 、心筋組織密度 $m (= 1.04 \text{ (g/mL)})$ 、左室内腔ROIの放射能リカバリー係数 $b (= 0.85)$ も既知である。

未知データは、心筋組織放射能曲線 $Ct(t)$ 、動脈血放射能曲線 $Ca(t)$ 、PTF、 va 、そして心筋血流量 f の値である。

これらの既知データと未知データの区別に注意しながら、積分法と台形公式を用いて、未知データを導出できる漸化式を、下記の式(1), (2), (3)から作成する。

$R[i] = PTF * Ct[i] + va * Ca[i]$	---(1)	(i ; 測定時間 (sec))
		(PTF ; 心筋ROI内の灌流組織量 (g/mL))
		(va ; 心筋ROI内への動脈血放射能混入率)
$LV[i] = b * Ca[i] + (1-b) * m * Ct[i]$	---(2)	(m ; 心筋組織密度 = 1.04 (g/mL))
		(b ; LV ROI の放射能リカバリー係数 = 0.85)
$d Ct[i]/dt = f * Ca[i] - (f/p) * Ct[i]$	---(3)	(Fick の原理)
		(p ; 心筋組織分配係数 = 0.91 (mL/g))

$$(3) \rightarrow Ct[i] = f * SCa[i] - (f/p) * SCt[i] \quad ---(3)' \\ (\text{SCa}[i], \text{SCt}[i]; \text{Ca}[i], \text{Ct}[i] \text{ の } 0 \text{ から } i \text{ 秒までの積分})$$

$$SCa[i] = SCa[i-1] + (Ca[i-1] + Ca[i]) * d \quad ---(4) \quad (\text{台形公式}) \quad (d; \text{測定時間間隔} / 2)$$

$$SCt[i] = SCt[i-1] + (Ct[i-1] + Ct[i]) * d \quad ---(5)$$

(3)'(4)(5) --->

$$Ct[i] = f * SCa[i-1] + f * d * Ca[i-1] + f * d * Ca[i] - (f/p) * SCt[i-1] - (f/p) * d * Ct[i-1] - (f/p) * d * Ct[i] \quad ---(6)$$

$$(2)(6) \rightarrow (1 + (f/p) * d + f * d * m * (1-b) / b) * Ct[i] \\ = f * SCa[i-1] + f * d * Ca[i-1] - (f/p) * SCt[i-1] - (f/p) * d * Ct[i-1] + (f/b) * d * LV[i] \quad ---(6)'$$

$$(6)' \rightarrow Ct[i] = (f * SCa[i-1] + f * d * Ca[i-1] - (f/p) * SCt[i-1] - (f/p) * d * Ct[i-1] + (f/b) * d * LV[i]) \\ / (1 + (f/p) * d + f * d * m * (1-b) / b) \quad ---(7)$$

$$(2) \rightarrow Ca[i] = (LV[i] - (1-b) * m * Ct[i]) / b \quad ---(8)$$



漸化式(4)(5)(7)(8)から曲線 $Ct[i]$, $Ca[i]$ が算出される。

- (1) --> 曲線 ($PTF * Ct[i] + va * Ca[i]$) と曲線 $R[i]$ の誤差二乗和が最小になる f , PTF, va の値を、非線形最小二乗法 (Powell法) で算出する。

Fickの原理に基づくシングルコンパートメントモデル解析の積分法によるC言語プログラムを示す。関数 func_MBF は、与えられた変数 f, va, PTF から得る曲線 $PTF \cdot Ct(i) + va \cdot Ca(i)$ と、心筋ROI放射能曲線 R(i) との誤差二乗和 error を出力する。main関数では、error を最小にする3個の変数 f, va, PTF の値を算出する関数 Powell を用意する。

```
#include <stdio.h>    #include <Powell.h>           /* 関数 Powell の設定 */
double R[360], LV[360], Ct[360], Ca[360];          /* 曲線を入れる配列の設定 */
double K[4];                                         /* 変数を入れる配列の設定 */
double interval = 1.0;                                /* 放射能曲線の測定間隔の設定 */

double func_MBF( double *k ) /* 1-compartment model analysis to calculate MBF */ {
{
    int i;  double f, va, PTF, SCA, SCT, d, z, error, p=0.91, b=0.85, m=1.04; /* 変数の設定 */
    f = k[1]; va = k[2]; PTF = k[3];                                         /* 変数 f, va, PTF の取得 */
    Ct[0] = 0.0; Ca[0] = 0.0; SCT = Ct[0]; SCA = Ca[0];                      /* 初期値の設定 */
    d = interval / 2.0;                                                       /* 積分法の計算間隔設定 */

    for( i=1 ; i<360 ; i++ ){ /* この例では6分間(1秒から360秒まで)の曲線データを解析 */
        z = (1.0+f*d/p+f*d*m*(1.0-b)/b); if(z<1.0e-20)z=1.0e-20; /* 0での割算防止 */
        Ct[i] = ( f*SCA+f*d*Ca[i-1]-SCT*f/p-Ct[i-1]*f*d/p+LV[i]*f*d/b ) / z; /* 式(7) */
        Ca[i] = ( LV[i]-m*(1.0-b)*Ct[i] ) / b;                                /* 式(8) */
    }

    SCA = SCA + ( Ca[i-1] + Ca[i] ) *d;                                       /* 式(4) */
    SCT = SCT + ( Ct[i-1] + Ct[i] ) *d;                                       /* 式(5) */
}

error=0.0; /* 曲線 ( PTF*Ct[i]+va*Ca[i] ) と曲線 R[i] の誤差二乗和の算出 */
for( i=0 ; i<360 ; i++ ){ error = error + ( PTF*Ct[i]+va*Ca[i] - R[i] ) * ( PTF*Ct[i]+va*Ca[i] - R[i] ) ; }
return error; /* 誤差二乗和 error の出力 */
}

void main(void)
{
    int i; char f[100]; double data; FILE *fp; /* 変数の設定 */
    f = "心筋ROI放射能曲線 R"; fp = fopen( f,"rb"); /* 心筋ROI放射能曲線 R の入力 */
    for( i=0 ; i<360 ; i++ ){ fread( &data, sizeof(double), 1, fp ); R[i]=data; } fclose(fp);

    f = "左室内腔放射能曲線 LV"; fp = fopen( f,"rb"); /* 左室内腔放射能曲線 LV の入力 */
    for( i=0 ; i<360 ; i++ ){ fread( &data, sizeof(double), 1, fp ); LV[i]=data; } fclose(fp);

    K[1] = 1.0; K[2] = 0.3; K[3] = 0.8; /* 変数 f, va, PTF の初期値設定 */
    Powell( K, 3, func_MBF ); /* func_MBF が最小値になる3個の変数を算出 */

    printf(" MBF , va , PTF = %lf, %lf, %lf ", K[1], K[2], K[3] ); /* 変数 f, va, PTF の表示 */
}
```

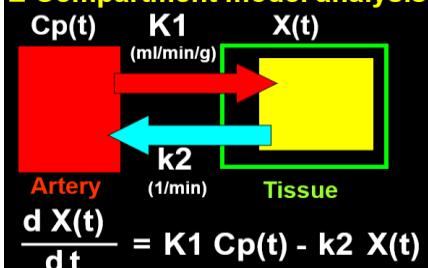
心筋血流定量

放射性アンモニア $^{13}\text{NH}_3$ は、初回循環で心筋への取込率が80%と高く、心筋細胞内でグルタミンのアミノ基に代謝固定される。正確には2コンパートメントモデルに従うが、取込率が高いので、2分間のダイナミックPET画像を用いてマイクロスフェアモデルで簡便に以下の式で心筋血流量を算出できる。

心筋血流量 MBF (mL/g/min)

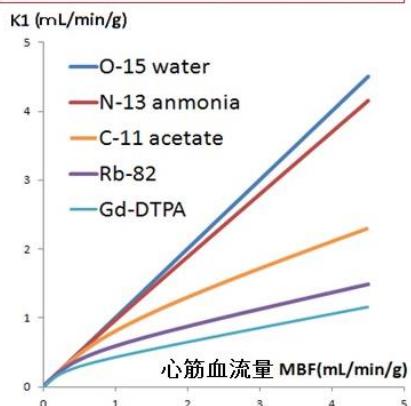
$$= \frac{\text{2分後のPET画像による心筋組織放射能 (Bq/mL) / 心筋密度 (1.04 g/mL)}}{\text{左心内腔動脈血放射能の2分間積分値 (min} \cdot \text{Bq/mL}) \cdot \text{取込率 (80\%)}}$$

2 Compartment model analysis

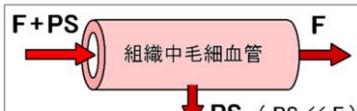


Renkin – Crone model

$$K_1 = MBF (1 - \alpha \exp(\beta / MBF))$$



分布定数モデル (Renkin – Crone model)



$$\begin{aligned} \text{取込率 } E &= \frac{PS}{F + PS} = 1 - \frac{F}{F + PS} = 1 - \frac{1}{1 + \frac{PS}{F}} \\ &\approx 1 - \frac{1}{\exp(\frac{PS}{F})} = 1 - \exp(-\frac{PS}{F}) \end{aligned}$$

$$K_1 = \text{取込率 } E \times \text{血流量 } F$$

$$\text{テーラーの定理 } \exp(x) = \sum \frac{x^n}{n!} \approx 1 + x \quad (x \ll 1)$$

^{11}C -acetateや ^{82}Rb は、心筋への取込率が高くなないので、左図のように2コンパートメントモデルで、動脈から心筋組織への流入速度定数K1を算出し、心筋血流量MBFをRenkin-Croneの式から導く。

我々の施設で $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ PETから求めたMBFと20分間ダイナミック収集した ^{11}C -acetateのPETから算出したK1の関係式は、

$$K_1 = MBF (1 - 0.764 \exp(-1.001 / MBF))$$

また、 $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ PETから求めたMBFと8分間ダイナミック収集した ^{82}Rb PETから算出したK1の関係式は以下の式であった⁽²⁾。

$$K_1 = MBF (1 - 0.860 \exp(-0.543 / MBF))$$

これらのRenkin-Croneの式にK1の値を代入してもMBFは単純には算出できないので、Powell法やsimplex法などを用いて、非線形最小二乗法を利用したプログラムを作成してMBFを求める必要がある。

(1) Improved spillover correction model to quantify myocardial blood flow by ^{11}C -acetate PET: comparison with $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ PET.

Mori Y, Manabe O, Naya M, Tomiyama Y, Yoshinaga K, Magota K, Oyama-Manabe N, Hirata K, Tsutsui H, Tamaki N, Katoh C. Ann Nucl Med. 2015 Jan;29(1):15-20.

(2) Quantification of regional myocardial blood flow estimation with three-dimensional dynamic rubidium-82 PET and modified spillover correction model.

Katoh C, Yoshinaga K, Klein R, Kasai K, Tomiyama Y, Manabe O, Naya M, Sakakibara M, Tsutsui H, deKemp RA, Tamaki N. J Nucl Cardiol. 2012 Aug;19(4):763-74.

2コンパートメントモデルによる心筋血流測定

^{11}C -acetateや ^{82}Rb ダイナミック心筋PETで得る測定値は、心筋ROI放射能曲線 $R(t)$ 、左室内腔ROI放射能曲線 $LV(t)$ である。心筋組織密度 $m (= 1.04 \text{ (g/mL)})$ 、左室内腔ROIの放射能リカバリー係数 $b (= 0.85)$ は既知である。

未知データは、心筋組織放射能曲線 $Ct(t)$ 、動脈血放射能曲線 $Ca(t)$ 、PTF、va、そして心筋への流入速度定数 $K1$ と流出速度定数 $k2$ の値である。

これらの既知データと未知データの区別に注意しながら、積分法と台形公式を用いて、未知データを導出できる漸化式を、下記の式(1), (2), (3)から作成する。

$R[i] = PTF * Ct[i] + va * Ca[i]$	---(1)	(i ; 測定時間 (sec))
		(PTF ; 心筋ROI内の灌流組織量 (g/mL))
		(va ; 心筋ROI内への動脈血放射能混入率)
$LV[i] = b * Ca[i] + (1-b) * m * Ct[i]$	---(2)	(m ; 心筋組織密度 = 1.04 (g/mL))
		(b ; LV ROI の放射能リカバリー係数 = 0.85)
$d Ct[i]/dt = K1 * Ca[i] - k2 * Ct[i]$	---(3)	(2 compartment model)

$$(3) \rightarrow Ct[i] = K1 * SCa[i] - k2 * SCt[i] \quad ---(3)' \\ (SCa[i], SCt[i]; Ca[i], Ct[i] の 0 から i 秒までの積分)$$

$$SCa[i] = SCa[i-1] + (Ca[i-1]+Ca[i]) * d \quad ---(4) \quad (\text{台形公式}) (d; \text{測定時間間隔} / 2)$$

$$SCt[i] = SCt[i-1] + (Ct[i-1]+Ct[i]) * d \quad ---(5)$$

(3)'(4)(5) --->

$$Ct[i] = f * SCa[i-1] + f * d * Ca[i-1] + f * d * Ca[i] - (f/p) * SCt[i-1] - (f/p) * d * Ct[i-1] - (f/p) * d * Ct[i] \quad ---(6)$$

$$(2)(6) \rightarrow (1+k2*d+K1*d*m*(1-b)/b)*Ct[i] \\ = K1 * SCa[i-1] + K1 * d * Ca[i-1] - k2 * SCt[i-1] - k2 * d * Ct[i-1] + (K1/b) * d * LV[i] \quad ---(6)'$$

$$(6)' \rightarrow Ct[i] = (K1 * SCa[i-1] + K1 * d * Ca[i-1] - k2 * SCt[i-1] - k2 * d * Ct[i-1] + (K1/b) * d * LV[i]) \\ / (1+k2*d+K1*d*m*(1-b)/b) \quad ---(7)$$

$$(2) \rightarrow Ca[i] = (LV[i] - (1-b) * m * Ct[i]) / b \quad ---(8)$$

漸化式(4)(5)(7)(8)から曲線 $Ct[i]$, $Ca[i]$ が算出される。

- (1) --> 曲線 ($PTF * Ct[i] + va * Ca[i]$) と曲線 $R[i]$ の誤差二乗和が最小になる $K1$, $k2$, PTF, va の値を、非線形最小二乗法 (Powell法) で算出する。

積分法による2コンパートメントモデル心筋血流量算出

基礎

2コンパートメントモデル解析の積分法によるC言語プログラムを示す。関数 func_2comp は、与えられた変数 K1, k2, va, PTF から得る曲線 $PTF \cdot Ct(i) + va \cdot Ca(i)$ と、心筋ROI放射能曲線 R(i) との誤差二乗和 error を出力する。

main関数では、error を最小にする3個の変数 K1, k2, va, PTF の値を算出する関数 Powell を用意する。

```
#include <stdio.h>    #include <Powell.h>          /* 関数 Powell の設定 */  
double R[1200], LV[1200], Ct[1200], Ca[1200] ;      /* 曲線を入れる配列の設定 */  
double K[4] ;                                         /* 変数を入れる配列の設定 */  
double interval = 1.0 ;                                /* 放射能曲線の測定間隔の設定 */  
  
double func_comp2( double *k ) /* 2-compartment model analysis to calculate K1 */  
{  
    int i;  double K1, k2, va, PTF, SCa, Sct, d, z, error, b=0.85, m=1.04; /* 変数の設定 */  
    K1 = K[1]; k2 = K[2]; va = K[3]; PTF = K[4]; /* 変数 K1,k2, va, PTF の取得 */  
    Ct[0] = 0.0; Ca[0] = 0.0; Sct = Ct[0]; SCa = Ca[0]; /* 初期値の設定 */  
    d = interval / 2.0; /* 積分法の計算間隔設定 */  
  
    for( i=1 ; i<1200 ; i++ ){ /* この例では20分間(1秒から1200秒まで)の曲線データを解析 */  
        z = (1.0+k2*d+K1*d*m*(1.0-b)/b); if(z<1.0e-20)z=1.0e-20; /* 0での割算防止 */  
        Ct[i] = ( K1*SCa+K1*d*Ca[i-1]-k2*Sct-k2*d*Ct[i-1]+K1*(d/b)*LV[i] ) / z; /* 式 (7) */  
        Ca[i] = ( LV[i]-m*(1.0-b)*Ct[i] ) / b; /* 式 (8) */  
        SCa = Sca + ( Ca[i-1] + Ca[i] )*d; /* 式 (4) */  
        Sct = Sct + ( Ct[i-1] + Ct[i] )*d; /* 式 (5) */  
    }  
  
    error =0.0; /* 曲線 ( PTF*Ct[i]+va*Ca[i] ) と曲線 R[i] の誤差二乗和の算出 */  
    for( i=0 ; i<1200 ; i++ ){ error = error + ( PTF*Ct[i]+va*Ca[i] - R[i] ) * ( PTF*Ct[i]+va*Ca[i] - R[i] ) ; }  
    return error; /* 誤差二乗和 error の出力 */  
}  
  
void main(void)  
{  
    int i; char f[100]; double data; FILE *fp; /* 変数の設定 */  
    f = "心筋ROI放射能曲線 R"; fp = fopen( f, "rb" ); /* 心筋ROI放射能曲線 R の入力 */  
    for( i=0 ; i<1200 ; i++ ){ fread( &data, sizeof(double), 1, fp ); R[i]=data; } fclose(fp);  
  
    f = "左室内腔放射能曲線 LV"; fp = fopen( f, "rb" ); /* 左室内腔放射能曲線 LV の入力 */  
    for( i=0 ; i<1200 ; i++ ){ fread( &data, sizeof(double), 1, fp ); LV[i]=data; } fclose(fp);  
  
    K[1] = 1.0; K[2] = 0.1; K[3] = 0.2; K = 0.8; /* 変数 K1, k2, va, PTF の初期値設定 */  
  
    Powell( K, 4, func_comp2 ); /* func_comp2 が最小値になる4個の変数を算出 */  
  
    printf(" K1 , k2, va , PTF = %lf, %lf, %lf, %lf ", K[1], K[2], K[3], K[4] ); /* 変数 K1, k2, va, PTF の表示 */  
}
```

Renkin-Crone 式の解法

2コンパートメントモデル解析から心筋への薬剤流入速度K1が得られたら、Renkin-Crone の式で心筋血流量MBFを算出するが、 $K1 = MBF \left(1 - \alpha \exp(-\beta / MBF) \right)$ という形式なので直接MBFを算出できない。そこで、解けない式の近似解を導く方法として、Powell法などの最小二乗法を、ここでも利用する。

```
#include <stdio.h>
#include <Powell.h> /* 関数 Powell の設定 */

double K[2], K1; /* 変数を入れる配列, 変数の設定 */

double Renkin-Crone( double *K ) /* Renkin-Crone to calculate MBF from K1 */
{
    double a, b, MBF, error; /* 変数の設定 */
    MBF = K[1]; /* MBF値の受取り */

    a = 0.764; b = -1.001; /* 変数 α, β の設定 (ここでは11C-acetate PET の変数を設定) */

    error = K1 - MBF * ( 1.0 - a * exp( b / MBF ) );

    return error * error;
}

void main(void)
{
    double MBF; /* 変数の設定 */
    printf(" Input K1 value = "); scanf("%lf", &K1); /* K1 値の入力 */

    K[1] = 1.0; /* MBF値が渡される変数 K[1] の初期値設定 */

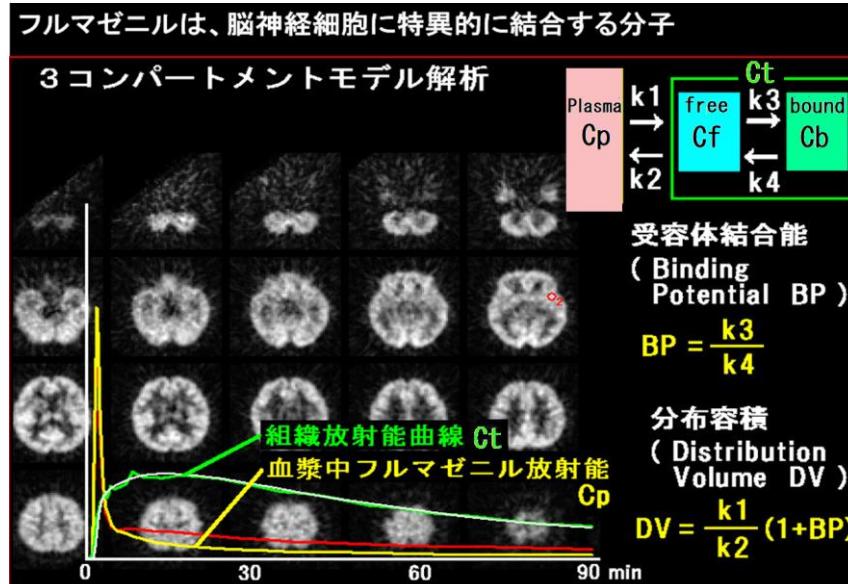
    Powell( K, 1, Renkin-Crone ); /* Renkin-Crone が最小値になる変数 MBF を算出 */

    MBF = K[1]; /* Renkin-Crone が最小値になる変数 MBF を受取る */
    printf(" MBF = %lf ", MBF); /* 変数 MBF の表示 */
}
```

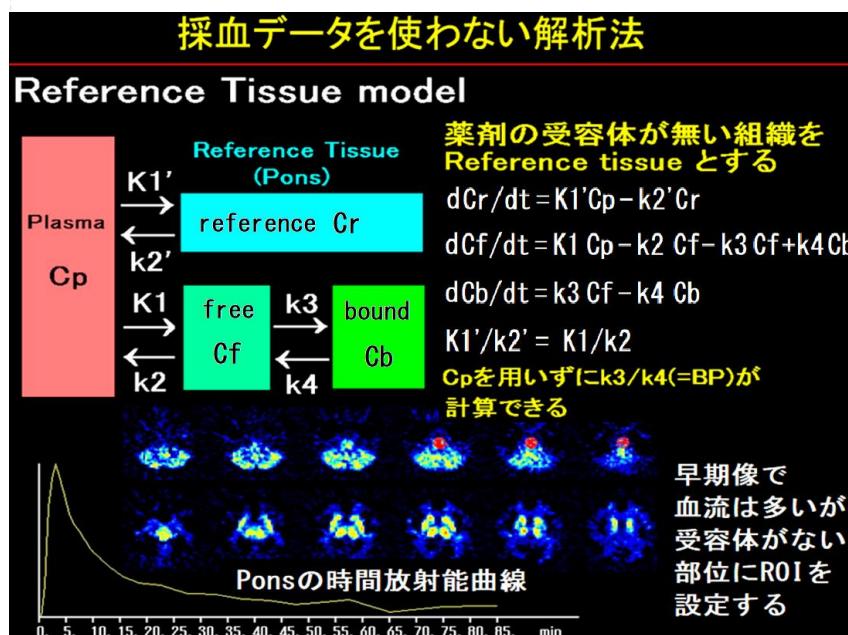
Reference tissue model

¹¹C-フルマゼニルは、大脳皮質脳神経細胞のベンゾジアゼピン受容体に特異的に結合する薬剤で、定量したい値は大脳皮質ベンゾジアゼピン受容体結合能である。このように特定の受容体に結合する薬剤のPET検査では、受容体結合能BP (Binding Potential) が定量できればよい場合がある。そのような検査では、動脈採血が不要な便利な解析法があり、Reference tissue model という。

ただし、分布容積 DV (distribution volume) の定量には動脈採血が必要である。



¹¹C-フルマゼニルでは、受容体がない組織 (Reference tissue) として脳幹部の橋 pons に関する領域を設定し、Reference tissue 曲線を入力関数として使用する。ただし単純に動脈血放射能曲線として代用できないので、Reference tissue 曲線を入力関数にすることができる式を下図のように作成する。



Reference tissue model を、積分法を用いて解析する方法を示す。

既知曲線データ（ダイナミックPET画像から得る放射能曲線）

$Ct(t)$; ($= Cf(t) + Cb(t)$) 組織放射能曲線

$Cr(t)$; reference tissue の放射能曲線

未知曲線データ（漸化式から算出する曲線）

$Cf(t)$; 組織内の free tissue (受容体のない組織) の放射能曲線

$Cb(t)$; 組織内の bound tissue (受容体のある組織) の放射能曲線

未知変数

測定対象組織の3コンパートメントモデル速度定数 $K1, k2, k3, k4$

Reference組織の2コンパートメントモデル速度定数 $K1', k2'$

$K1 / K1'$ 比 $R1$ ($R1 = K1 / K1'$)

$$dCr(t)/dt = K1'Cr(t) - k2'Cr(t) \quad \dots(1)$$

$$dCf(t)/dt = K1 Cr(t) - k2 Cf(t) - k3 Cf(t) + k4 Cb(t) \quad \dots(2)$$

$$dCb(t)/dt = k3 Cf(t) - k4 Cb(t) \quad \dots(3)$$

$$R1 = K1/K1' \quad \dots(4) \quad K1'/k2' = K1/k2 \quad \dots(5) \quad (4)(5) \rightarrow k2' = k2/R1 \quad \dots(6)$$

式(1)から(6)から、曲線 $Cf(t), Cb(t)$ を算出する以下の漸化式が導かれる。

式(7), (8), (9), (10), (11)の順序で解いていけば、左辺が未知数で、右辺が既知数で構成された式になっている。

また、漸化式の中に動脈血漿曲線 $Cp(t)$ が表れていないことに注目する。
つまり、動脈採血が不要な漸化式になっている。

$$SCr = SCr + (Cr(t-1)+Cr(t))*d; \quad \dots(7) \quad (\text{台形公式}) (d; \text{測定時間間隔}/2) \\ (SCr; Cr(t) \text{の } 0 \text{ から } t \text{ 秒までの積分値})$$

$$Cf(t) = (1.0+k4*d)*(R1*Cr(t)+k2*SCr)-(k2+k3+k2*k4*d)*SCf+Cf(t-1)*d)+k4*(SCb+Cb(t-1)*d) \\ / (1.0+(k2+k3+k4+k2*k4*d)*d); \quad \dots(8)$$

$$Cb(t) = R1*Cr(t)+k2*SCr-k2*SCf-k2*d*Cf(t-1)-(1.0+k2*d)*Cf(t); \quad \dots(9)$$

$$SCf = SCf + (Cf(t-1) + Cf(t))*d; \quad \dots(10) \quad (SCf; Cf(t) \text{の } 0 \text{ から } t \text{ 秒までの積分値})$$

$$SCb = SCb + (Cb(t-1) + Cb(t))*d; \quad \dots(11) \quad (SCb; Cb(t) \text{の } 0 \text{ から } t \text{ 秒までの積分値})$$

漸化式(7), (8), (9), (10), (11)から、曲線 $Cf(t), Cb(t)$ が算出される。

曲線 ($Cf(t) + Cb(t)$) と曲線 $Ct(t)$ の誤差二乗和が最小になる $R1, k2, k3, k4$ の値を、非線形最小二乗法 (Powell法) で算出する。

受容体結合能 BP は、 $BP = k3/k4$ から算出される。

Reference tissue model は、 $K1$ は算出されず、動脈血流量や分布容積は測定できない。

積分法による Reference tissue model 解析の具体的なC言語プログラムを示す。

Reference tissue model for D1,D2 receptor, dopamine transporter, FMZ

```
#include <stdio.h>    #include <Powell.h>      /* 関数 Powell の設定 */
double Ct[5400], Cf[5400], Cb[5400], Cr[5400] ;   /* 曲線を入れる配列の設定 */
double K[5] ;                                         /* 速度定数を入れる配列の設定 */
double interval = 1.0 ;                             /* 放射能曲線の測定間隔の設定 */

double func_Reference( double *k ) /* Reference tissue model to calculate R1,k2,k3,k4 */
{
    int i;    double R1, k2, k3, k4, SCr, SCf, SCb, d, error;      /* 変数の設定 */
    R1 = k[1]; k2 = k[2]; k3 = k[3]; k4 = k[4];                      /* 速度定数の取得 */
    Cf[0]=0.0; Cb[0] = 0.0; SCf = Cf[0]; SCb = Cb[0]; SCr = Cr[0]; /* 初期値の設定 */
    d = interval / 2.0;                                              /* 積分法の計算間隔設定 */

for( i=1; i<5400; i++ ){ /* この例では90分間(1秒から5400秒まで)の曲線データを解析 */

    SCr = SCr + ( Cr[i-1]+Cr[i] )*d;

    Cf[i] = (1.0+k4*d)*(R1*Cr[i]+k2*CSr)-(k2+k3+k2*k4*d)*SCf+Cf[i-1]*d)+k4*(SCb+Cb[i-1]*d)
           / ( 1.0+(k2+k3+k4+k2*k4*d)*d );

    Cb[i] = R1*Cr[i]+k2*SCr-k2*SCf-k2*d*Cf[i-1]-(1.0+k2*d)*Cf[i] ;

    SCf = SCf + ( Cf[i-1]+Cf[i] )*d;
    SCb = SCb + ( Cb[i-1]+Cb[i] )*d;
}

error =0.0; /* 曲線 (Cf[i]+Cb[i]) と曲線 Ct[i] の誤差二乗和の算出 */
for( i=0 ; i<5400 ; i++ ){ error = error + ( Cf[i]+Cb[i] -Ct[i] ) * ( Cf[i]+Cb[i] - Ct[i] ) ; }
return error; /* 誤差二乗和 error の出力 */
}

void main(void)
{
    int i; char f[100]; double data; FILE *fp;      /* 変数の設定 */
    f = "組織放射能曲線 Ct" ; fp = fopen( f,"rb"); /* 組織放射能曲線 Ct の入力 */
    for( i=0 ; i<5400 ; i++ ){ fread( &data, sizeof(double), 1, fp ); Ct[i]=data; } fclose(fp);

    f = "Reference放射能曲線 Cr" ; fp = fopen( f,"rb"); /* Reference組織放射能曲線 Cr の入力 */
    for( i=0 ; i<5400 ; i++ ){ fread( &data, sizeof(double), 1, fp ); Cr[i]=data; } fclose(fp);

    K[1] = 1.0; K[2] = 0.1; K[3] = 0.1; K[4]=0.01;      /* 速度定数の初期値設定 */
    Powell( K, 4, func_Reference ) ; /* func_Reference が最小値になる 4 個の速度定数を算出 */

    printf(" R1, k2, k3, k4 = %lf, %lf, %lf, %lf ", K[1], K[2], K[3], K[4] ) ; /* 速度定数の表示 */
}

! printf(" Binding Potential BP = %lf ", K[3] / K[4] ) ; /* BP (= k3/k4) の表示 */
}
```