

博士論文

Dual-tracer autoradiographic プロトコルを用いた  
 $^{15}\text{O}$  ガス PET 検査の短時間化及び簡便化  
に関する研究

岩西 雄大

2009 年 8 月 19 日

奈良先端科学技術大学院大学  
情報科学研究科 情報生命科学専攻

本論文は奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科に  
博士（工学）授与の要件として提出した博士論文である。

岩西 雄大

審査委員：

湊 小太郎	教授	(主指導教員)
金谷 重彦	教授	(副指導教員)
杉浦 忠男	准教授	(副指導教員)
飯田 秀博	教授	(副指導教員)
渡部 浩司	准教授	(副指導教員)

# Dual-tracer autoradiographicプロトコルを用いた $^{15}\text{O}$ ガスPET

## 検査の短時間化及び簡便化に関する研究

岩西 雄大

### 内容梗概

臨床検査の短時間化及び簡便化は患者および検査に関係する医療関係者の心身的負担が軽減される重要な課題である。 $^{15}\text{O}$ ガスを用いた陽電子放出断層撮像法 (PET) 検査は、局所脳血流量、酸素代謝量、脳血液量などの生理量を定量でき、脳血管障害疾患に対する診断の指標として重要な役割を担っている。しかし、PET検査は、CT検査やMRI検査に比べ、長い検査時間が必要である。Kudomiらが開発したDual-tracer autoradiographic法 (DARG法) と $^{15}\text{O}_2$ と $\text{C}^{15}\text{O}$ を連続的に投与する検査プロトコル (DARGプロトコル) を利用することにより、大幅に検査時間が短縮されたが、1回の検査におけるPET撮像に25~30分を要する。またDARG法では動脈から経時的に採血を行う必要があるが、動脈採血による患者への負担は大きい。さらに検査前に準備等でさらなる時間を必要であり、実際の患者及び医療関係者の拘束時間は30~60分になる。そのため、より短時間かつ簡便な検査が切望されている。

本研究ではDARG法およびそのプロトコルを利用した定量画像計算法であるDARG法を利用してさらなる検査の短時間化及び簡便化を目的に以下に記した2つの研究をおこなった。

#### 1. DARGプロトコルにおける残留 $\text{C}^{15}\text{O}$ 放射能の定量値に対する影響とその除去法の開発

DARGプロトコルにおいて、 $\text{C}^{15}\text{O}$ を用いたPET撮像が、 $^{15}\text{O}_2$ と $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の連続投与撮像 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 撮像) の前に行われる。通常、脳内の $\text{C}^{15}\text{O}$ の放射能が十分低くなった状況で、 $^{15}\text{O}_2$ ガスの供給を開始するが、 $\text{C}^{15}\text{O}$ は脳内からの洗い出しが遅く、 $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 撮像の前に、 $\text{C}^{15}\text{O}$ の放射能が十分低くなるまでの待ち時間を要した。これは検査時間の延長につながる。本研究では、DARG法によって計算される定量値に対して、残存する $\text{C}^{15}\text{O}$ の放射能がどのように影響するかをコンピュータシミュレーションにより明らかにした。そして、残留 $\text{C}^{15}\text{O}$ 放射能の影響を排除し、待ち時間をできるだけ短縮化する手法の開発を行った。

## 2. DARGプロトコルにおけるcount-based OEF (cbOEF)の有用性の検討と検査時間短縮の試み

DARG法で定量値を求めるためには、PET撮像中、経時的に動脈中の血液を採取し、動脈血中の放射能を得る必要がある。本研究では、動脈血の採取を必要とせず、 $^{15}\text{O}_2$ と $\text{C}^{15}\text{O}_2$ のPET値間における比から相対的な酸素摂取率(oxygen extraction fraction, OEF)を求める方法 (count-based法) が、DARGプロトコルにおいて応用できるかを実際の臨床データを利用して検討した。count-based法自体は、すでに従来のPETプロトコルで試みられおり、有効な診断情報が得られることがわかっている。しかしDARGプロトコルでの試みは、本研究において初めて行われた。また、コンピュータシミュレーションを行い、count-based法がどこまで短時間のDARGプロトコルに耐えうるかを検証した。

研究1ではCO放射能により脳機能を表す脳血流量、酸素摂取率が真値より過小評価されることが分かった。過小評価の大きさは $^{15}\text{O}_2$ 、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ のPET撮像に残存する $\text{C}^{15}\text{O}$ 放射能の大きさに依存していた。また残存する $\text{C}^{15}\text{O}$ 放射能を補正することにより真値とほぼ同じ値が得られた。研究2ではDARGプロトコルにおいてcount-based法によりOEF様画像を作成することができることが分かった。しかし定量画像に比べコントラストが小さい画像であった。また $^{15}\text{O}_2$ ガスと $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ガスの投与間隔を短くすることで検査時間の短縮を試みた結果、検査時間を約120秒短縮できる可能性があることが分かった。

本研究により、DARGプロトコルのさらなる短時間化、簡便化が図れることがわかった。この結果により、DARGプロトコルを用いた臨床検査の普及が期待される。

## キーワード

$^{15}\text{O}$ ガスPET検査, dual-tracer autoradiographic法, count-based法, 脳血流量, 酸素摂取率

\*奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科情報生命科学専攻学位論文, NAIST-IS-DD0661202, 2009年8月19日.

# Shortening and simplification of $^{15}\text{O}$ PET study with dual-tracer autoradiographic protocol

Katsuhiko Iwanishi

## Abstract

Shortening and simplification for clinical examination, which reduces burden of patients and medical staff, are highly demanded. Positron emission tomography (PET) with oxygen-15 ( $^{15}\text{O}$ ) compounds can quantitatively compute the brain functional images of cerebral blood flow (CBF), oxygen extraction fraction (OEF), cerebral metabolic rate of oxygen ( $\text{CMRO}_2$ ), and cerebral blood volume (CBV). These physiological parameters are the most reliable parameters for diagnosing cerebrovascular diseases. Conventional PET study takes 60-90 minutes. Dual-tracer autoradiographic (DARG) method and DARG protocol developed by Kudomi et al. significantly shortened PET scan time. In DARG protocol,  $^{15}\text{O}_2$  and  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  gases are sequentially inhaled at short interval, and the PET study finished around 30 minutes. Although DARG protocol shortens time for PET study, the study takes longer than CT or MRI studies. Moreover, DARG method needs radioactivity in arterial blood which is continuously withdrawn from patient. The blood sampling is large burden for patients and medical staff. The aim of my research was to further shorten PET study period and simplify PET study. To achieve this aim, following two studies were conducted.

1. Influence of residual  $^{15}\text{O}$ -labeled carbon monoxide radioactivity on cerebral blood flow and oxygen extraction fraction in a dual-tracer autoradiographic method and developing a method to eliminate the influence

The PET scan with  $\text{C}^{15}\text{O}$  gas is performed before the single scan administrated  $^{15}\text{O}_2$  and  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  gases sequentially in DARG protocol. It is required to wait the radioactivity of  $\text{C}^{15}\text{O}$  gas is vanished before the  $^{15}\text{O}_2$  and  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  gases supplies in order to avoid contamination of  $\text{C}^{15}\text{O}$  radioactivity in PET data. In this study, we investigated influence of residual  $\text{C}^{15}\text{O}$  radioactivity on the quantitative values by DARG method using computer simulation. Moreover, we developed the method for eliminating the radioactivity of  $\text{C}^{15}\text{O}$  and shortening the waiting time.

2. Feasibility study of asymmetric index for count-based oxygen extraction fraction on with DARG protocol in diagnosing chronic brain infarction and trial of shortening  $^{15}\text{O}$  PET study

In this study, we investigated feasibility of count-based OEF (cbOEF) obtained by the DARG protocol. For computing cbOEF, no arterial blood sampling is necessary. I compared cbOEF and quantitative OEF (qOEF) from actual PET data. Although, in general, ratio image of  $^{15}\text{O}_2$  counts and  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  counts is known to be proportional to qOEF image, the ratio image on the DARG protocol is special due to contamination of residual radioactivity of  $^{15}\text{O}_2$  gas after inhalation of  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  gas. I investigated the optimized range of summation time for  $^{15}\text{O}_2$  counts and  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  counts, and inhalation interval between  $^{15}\text{O}_2$  and  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  gases in order to obtain the ratio image proportional to qOEF image.

By Study 1, I found that the quantitative values were underestimated for true values. The size of underestimation depended on the residual volume of  $\text{C}^{15}\text{O}$  radioactivity in  $^{15}\text{O}_2$  or  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  scan. By the method to eliminate the influence of  $\text{C}^{15}\text{O}$  radioactivity, calculated values were significantly close to true values.

By Study 2, I found cbOEF image with DARG protocol can be computed close to qOEF image by choosing the optimal summation time and I found that PET scan time might be more shortened approximately 120 sec than the conventional DARG protocol.

My research revealed shorter and simpler DARG protocol can be accomplished. By applying the results of my research, DARG protocol will be more widely available in clinical examination.

**Keywords:**

$^{15}\text{O}$  gas PET study, dual-tracer autoradiographic method, count-based method, cerebral blood flow, oxygen extraction fraction

\*Doctoral Dissertation, Department of Bioinformatics and Genomics, Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology, NAIST-IS-DD0661202, Aug 19, 2009.

# 目次

1	序論	13
2	<b>Dual-tracer autoradiographic (DARG) プロトコルにおける<sup>15</sup>OガスPET検査 (DARG-PET検査) の技術原理</b>	16
2-1	PETの計測原理	16
2-2	陽電子放出放射性同位元素	17
2-3	O <sub>2</sub> とH <sub>2</sub> Oの解析モデル	19
2-4	DARG法	21
2-5	DARG法における動脈採血	24
3	<b>DARGプロトコルにおける残留C<sup>15</sup>O放射能の定量値に対する影響とその除去法の開発</b>	27
3-1	研究背景	27
3-2	方法とデータ	27
3-3	結果	33
3-4	考察	38
4	<b>DARGプロトコルにおけるcount-based OEF (cbOEF)の有用性の検討と検査時間短縮の試み</b>	41
4-1	研究背景	41
4-2	従来のDARG-PET検査プロトコルにおけるcbOEFに対する有用性の検討	42
4-2-1	方法とデータ	42
4-2-2	結果	45
4-3	Count-based法を用いたDARG-PET検査短縮化の試み	49
4-3-1	方法とデータ	49
4-3-2	結果	51
4-4	考察	55
5	総括	58
6	謝辞	59
7	参考文献	60

## 目次

1	PET 装置における計測原理図	16
2	PET 装置の全体像と内部構造	17
3	サイクロトロンの原理	18
4	酸素と水の動態モデル図	20
5	DARG 法を用いた $^{15}\text{O}$ ガス PET 撮像プロトコル	22
6	動脈採血	25
7	持続動脈採血より得られる動脈血における時間-放射能曲線 .....	26
8	国立循環器病センターの $^{15}\text{O}$ ガス PET 検査における DARG-PET 撮像プロトコル	29
9	残存 $\text{C}^{15}\text{O}$ 放射能を含む入力関数と tTAC	31
10	$^{15}\text{O}_2$ と $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の入力関数に分離した $^{15}\text{O}_2$ - $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 撮像における 入力関数	32
11	DARG-PET プロトコルにおける count-based 法での cbOEF 画像 作成手順	42
12	qOEF 画像と cbOEF 画像	44
13	qOEF 画像における AI と cbOEF 画像における AI の相関図 .....	46
14	検討 1 における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関図	52
15	検討 2 における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関図	53
16	検討 3 における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関図	54



## 表目次

1	各 RI 検出器に用いられるシンチレータとその特徴	24
2	健常モデルにおける残存 $C^{15}O$ 放射能を除去しなかった機能値推定結果	34
3	虚血モデルにおける残存 $C^{15}O$ 放射能を除去しなかった機能値推定結果	35
4	健常モデルにおける残存 $C^{15}O$ 放射能を除去した機能値推定結果	36
5	虚血モデルにおける残存 $C^{15}O$ 放射能を除去した機能値推定結果	37
6	回帰式 $Y = aX + b$ を用いた回帰分析結果	47
7	回帰式 $Y - 1 = a(X - 1)$ を用いた回帰分析結果	48

## 付録

A	$^{15}O_2-C^{15}O_2$ 投与間隔=60 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値	64
B	$^{15}O_2-C^{15}O_2$ 投与間隔=120 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値	65
C-1	$^{15}O_2-C^{15}O_2$ 投与間隔=180 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 1 : 1)	66
C-2	$^{15}O_2-C^{15}O_2$ 投与間隔=180 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 1 : 2)	67
C-3	$^{15}O_2-C^{15}O_2$ 投与間隔=180 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 2 : 1)	68
D-1	$^{15}O_2-C^{15}O_2$ 投与間隔=240 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 1 : 1)	69
D-2	$^{15}O_2-C^{15}O_2$ 投与間隔=240 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 1 : 2)	70
D-3	$^{15}O_2-C^{15}O_2$ 投与間隔=240 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 2 : 1)	71
E-1	$^{15}O_2-C^{15}O_2$ 投与間隔=300 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 1 : 1)	72
E-2	$^{15}O_2-C^{15}O_2$ 投与間隔=300 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 1 : 2)	73

E-3	$^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=300 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 2 : 1) . . . . .	74
F	CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式推定値 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=60 秒) . . . . .	75
G-1	CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式推定値 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=120 秒(ガス投与量比 1 : 1) . . . . .	76
G-2	CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=120 秒(ガス投与量比 1 : 2) . . . . .	77
G-3	CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=120 秒(ガス投与量比 2 : 1) . . . . .	78
H-1	CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=180 秒(ガス投与量比 1 : 1) . . . . .	79
H-2	CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=180 秒(ガス投与量比 1 : 2) . . . . .	80
H-3	CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=180 秒(ガス投与量比 2 : 1) . . . . .	81
I-1	CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=240 秒(ガス投与量比 1 : 1) . . . . .	82
I-2	CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=240 秒(ガス投与量比 1 : 2) . . . . .	84
I-3	CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=240 秒(ガス投与量比 2 : 1) . . . . .	86
J-1	CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=300 秒(ガス投与量比 1 : 1) . . . . .	88

J-2	CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与 間隔=300 秒(ガス投与量比 1 : 2) . . . . .	90
J-3	CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与 間隔=300 秒(ガス投与量比 2 : 1) . . . . .	92
K	DARG法における右辺第3項考慮の有無によるqOEF-AIと cbOEF-AI間の相関係数及び回帰式に対する推定結果 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=60秒) . . . . .	94
L	DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=120 秒) . . . . .	96
M-1	DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=180 秒 (ガス投与量比 1 : 1) . . . . .	97
M-2	DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=180 秒 (ガス投与量比 1 : 2) . . . . .	98
M-3	DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=180 秒 (ガス投与量比 2 : 1) . . . . .	99
N-1	DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=240 秒 (ガス投与量比 1 : 1) . . . . .	100
N-2	DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=240 秒 (ガス投与量比 1 : 2) . . . . .	102
N-3	DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=240 秒 (ガス投与量比 2 : 1) . . . . .	104
O-1	DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=300 秒 (ガス投与量比 1 : 1) . . . . .	106
O-2	DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=300 秒 (ガス投与量比 1 : 2) . . . . .	108

O-3 DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と  
cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果  
( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=300 秒 (ガス投与量比 2 : 1) . . . . 110

## 1. 序論

PET (Positron Emission Tomography; 陽電子放出断層撮影法) とは核医学診断法のひとつで、陽電子放出核種で標識した放射性薬剤を被検者に投与し、体内から放出される消滅放射線を体外計測して、薬剤の濃度分布を断層像として得るものである。生体内における放射性薬剤の分布およびその時間的变化から、臓器組織の局所的な生理学的機能情報が、無侵襲で定量的に得られる。たとえば、局所血流量、酸素消費量、グルコース消費量、神経伝達物質受容体分布等の測定が可能であり、脳疾患、心疾患、腫瘍の診断等に有効に応用されている。放射性薬剤の集積の時間変化を測定するPET 動態計測では、得られた組織放射能濃度の時系列データに対し、モデルを用いて数学的解析を行うことにより、生体臓器の生理学的、生化学的情報を定量的に得ることができる。中でも<sup>15</sup>Oで標識した一酸化炭素 (carbone monoxide, CO) や酸素 (oxygen, O<sub>2</sub>)、二酸化炭素 (carbone dioxide, CO<sub>2</sub>) もしくは水を用いるとCBFやOEF、酸素代謝量 (Cerebral Metabolic Rate of Oxygen, CMRO<sub>2</sub>)、脳血液量 (Cerebral Blood Volume, CBV) を定量的に計測することができる。これらの定量値は、脳血管障害の病態把握、予後予測、手術計画などに利用されており、<sup>15</sup>Oガスを利用したPET検査は、画像診断を行なう方法の中で信頼性の高い検査法の1つと考えられている。しかしPET検査は、X線CTやMRIを用いた検査に比べ、検査時間が非常に長いという問題がある。また、<sup>15</sup>Oガスを用いたPET検査 (<sup>15</sup>OガスPET検査) において定量値を得るためには検査の間、投与した放射性薬剤の動脈血液中の放射能濃度を測定している。このために、動脈にカテーテルを刺し経時的に採血を行う必要があるが、動脈の血管は基本的に体の深部を走行しているため円滑に採血を行うには熟練した技術が必要であり、動脈確保にしばしば時間を要する。さらに、動脈に穿刺することにより感染症を引き起こす危険性もあり、患者および検査者の負担となっている。したがって、<sup>15</sup>OガスPET検査の短時間化、簡便化が望まれてきた。

<sup>15</sup>OガスPET検査においてCBF、CMRO<sub>2</sub>などの生理量を定量している [1-4]。このPET検査ではsteady-state法(SS法) [5-9] がしばしば用いられる。本法は<sup>15</sup>Oガスが生体内における血液と組織との間で平衡状態になった後にPET撮像を開始するため、検査時間が60から90分と長い。また撮像中、<sup>15</sup>Oガスを供給し続けるため被検者の被曝量が多くなる。一方、Mintunらによって提唱されたAutoradiography法(ARG法)は、<sup>15</sup>O<sub>2</sub>ガスおよびC<sup>15</sup>O<sub>2</sub>を短時間、供給し、脳内での放射能の経時的变化をPETで測定することにより脳機能を定量する [10-13]。この方法はSS法に比して、<sup>15</sup>Oガス供給時間が短くなり、検査時間が短縮できる。さらに国立循環器病センター研究所 放射線医学部のKudomiらが、このARG法を発展させ、<sup>15</sup>O<sub>2</sub>ガスとC<sup>15</sup>O<sub>2</sub>ガスを連続的に供給し脳機能を定量する方法、Dual-tracer autoradiography法 (DARG法)

[14]を開発した。DARG法により、検査時間を大幅に短縮することができた。しかしDARG法においても、SS法やARG法と同様に $C^{15}O$ ガスを用いたPET撮像は必須であり、またDARG法で計算するためには、動脈中の放射能を経時的に測定する必要があり、動脈確保のための準備に時間を要する。そのため、通常DARG法を用いた検査では、30分から60分の間、被検者を拘束しなければならず、さらなる短時間化が望まれる。

一般に $^{15}O$ ガスPET検査ではCBF、OEF、 $CMRO_2$ 、CBVの定量画像を得るために動脈採血が必要であるが、臨床において動脈採血が常にできるとは限らない。そこで $^{15}O$ ガスPET検査を非観血的に実施するために多くの先行研究が行われてきた。しかし動脈血中放射能濃度の推定精度が低く、個人差に十分な対応できない[15]などの問題があり、これまで臨床において普及した非観血的方法はない。またDARG法では $^{15}O_2$ ガスの放射線減衰を待たずに $C^{15}O_2$ ガスの吸入を開始しているため、 $C^{15}O_2$ ガスの吸入に残存している $^{15}O_2$ ガス由来の動脈血中放射能濃度を推定する過程があり、定量値計算を複雑にしている。動脈採血を必要とするという制約は、 $^{15}O$ ガスPET検査の普及の妨げる1つの要因になっており、簡便な検査法が望まれる。本研究の目的は、SS法やARG法より短時間でCBFやOEF、 $CMRO_2$ の定量画像を得ることができるDARG法を応用し、早期に臨床へ適用可能な簡便かつより検査時間が短い簡便な非観血的PET検査法の開発することである。このために、本研究では以下の2つのことを行った。

- ① 残留 $C^{15}O$ 放射能によるDARG法を用いたPET検査結果に対する影響を調べ、 $C^{15}O$ ガスPET撮像と $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$ PET撮像との待ち時間を可能な限り短くする
- ② DARG法を用いたPETプロトコル(以下、DARGプロトコル)において、非観血的にOEF様画像が得られるcount-based OEF (cbOEF)法の有用性を検討し、DARGプロトコルのさらなる時間短縮を試みる

本論文の構成は以下の通りである。

1. 本研究の位置づけや目的を述べる。
2. PET検査およびDARG法に関連する技術、原理を述べる。
3. 残留CO放射能によるDARG法を用いたPET検査結果に対する影響  $C^{15}O$ 、 $^{15}O_2$ 、 $C^{15}O_2$ の順にPET撮像を行うDARG- PET検査の短時間化において $C^{15}O$ と $^{15}O_2$ 間のPET撮像間隔を短縮した場合における脳機能を表すパタメータ値への影響に関してコンピュータシミュレーションを行い、 $C^{15}O$ - $^{15}O_2$ 撮像間隔の短縮化を検討、その結果及び考察を述べる。
4. DARG法を用いたPET検査におけるcount-based OEF (cbOEF) に対する有用性の検討と検査時間短縮の試み 第1に $^{15}O_2$ と $C^{15}O_2$ の積算画像からOEF様画像を

非観血的に作成することができるcount-based 法がDARG-PET検査プロトコルにも用いることができるか非対称性指数 (asymmetric index, AI) より検討し、その結果及び考察について述べる。第2にDARG- PET検査プロトコルにおける $^{15}\text{O}_2$ ガスと $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ガスの投与間隔 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔) を短縮した場合にcbOEFに対するAIに及ぼす影響を調査し、 $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔短縮の検討、その結果及び考察を述べる。

5. 本論文を結ぶ。本研究を通して得られた知見を総括し、今後の展開及び可能性を述べる。

## 2. Dual-tracer autoradiographic (DARG) プロトコルにおける $^{15}\text{O}$ ガスPET検査 (DARG-PET検査) の技術原理

### 2-1 PETの計測原理

PET(Positron Emission Tomography)は生体における陽電子放出放射性同位元素から放出される消滅 $\gamma$ 線を検出する。図1のような多数の検出器をリング状に配置したものをを用いる。線上における2個の検出器に同時に検出されたとき消滅 $\gamma$ 線の検出回数をカウントする(同時計数)。検出された2個の検出器を直線で結んだ上のどこかに陽電子放出放射性同位元素が存在し、様々な方向からこのイベントのデータを収集することで投影データを作成し、逆投影法などを用いて収集したデータから画像データを作成する。図2はPET装置の実物写真であり、左図はPET装置の全体像、右図はPET装置における消滅 $\gamma$ 線計測箇所内部構造(実物)である。

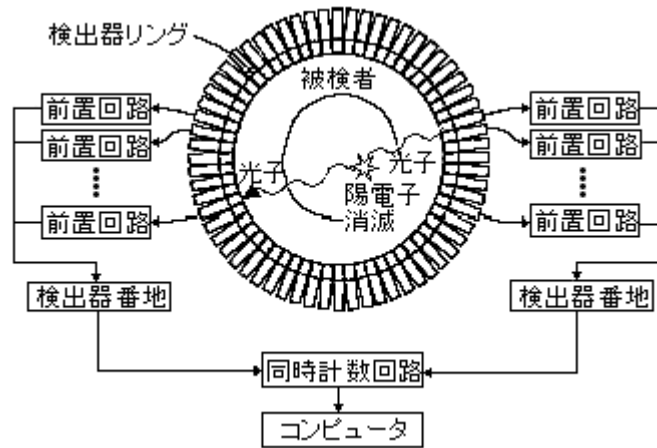


図1 PET装置における計測原理図 [16]

図中における被検者は計測対象である。本研究の場合、人の頭部である。被検者の中の星印は陽電子の崩壊を表しており、星印から180度方向に伸びている波線は陽電子の崩壊によって放出された消滅 $\gamma$ 線を表す。図中の同時計数回路で対角線上の検出器において同時に消滅 $\gamma$ 線が検出されたか確認し、同時に検出された場合、検出回数をカウントする。図中のコンピュータでは検出器番地と検出回数のデータが作成、保存される。



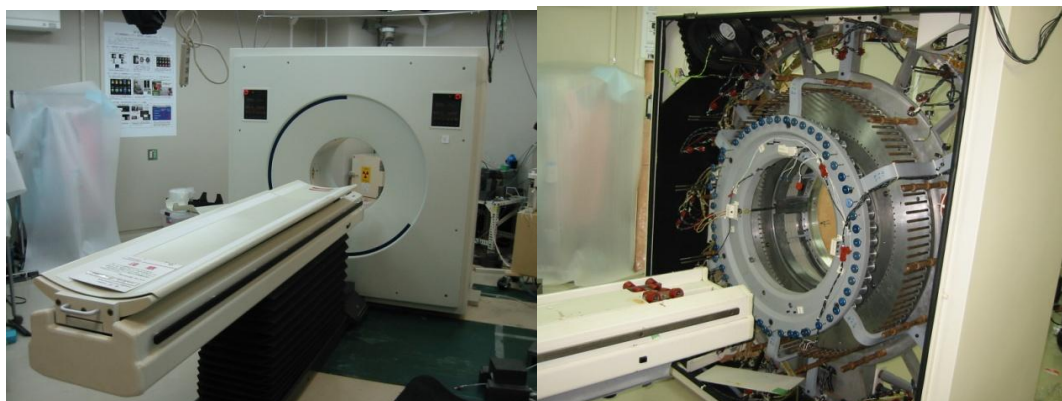


図2 PET装置の全体像と内部構造

左図はPET装置の全体像。右図は図1で示したPET装置の消滅 $\gamma$ 線計測部。右図はPET装置のベッド側のカバーを外した内部構造を示しており、リング状に並んでいる検出器の中央にベッドを体軸方向に移動させて、測定対象を入れ、測定対象から放出される消滅 $\gamma$ 線を検出する。

## 2-2 陽電子放出放射性同位元素

PETにおいて用いられる陽電子放出放射性同位元素はフッ素 ( $^{18}\text{F}$ )、酸素 ( $^{15}\text{O}$ )、炭素 ( $^{11}\text{C}$ )、窒素 ( $^{13}\text{N}$ ) といった生体を構成する元素であり、生体活性物質などに標識することが容易である。ただし、これらは数分から数時間で壊変する短寿命の元素であるため、放射性薬剤を短時間で製造する自動合成装置を施設内に所有する必要がある。これらの元素より放出される陽電子は体内ですぐに止まってしまうため検出が困難であるが、近くの電子と結合し消滅する前に電子の静止質量分のエネルギー (511keV (キロエレクトロンボルト)) に相当する光子を2つ放出する。これら光子は消滅 $\gamma$ 線 (消滅放射線) と呼ばれ、互いに反対方向 (180度) に飛び去る。PETではこの $\gamma$ 線を計測する。

### 放射性同位元素 $^{15}\text{O}$ ガスの特徴

$^{15}\text{O}$ は陽電子放出放射性同位元素の1つであり、その放射能の物理的半減期は約2分と短い。他の放射性同位元素 ( $^{11}\text{C}$  (半減期: 約20分)、 $^{13}\text{N}$  (半減期: 約10分)、 $^{18}\text{F}$  (半減期: 約120分)) に比べ短時間の間に繰り返し $^{15}\text{O}$ 標識薬剤を投与し、PET検査を行うことができる特徴を持つ。DARG法では一酸化炭素 ( $\text{CO}$ )、酸素 ( $\text{O}_2$ )、二酸化炭素 ( $\text{CO}_2$ ) を用いる。これらのガスは上述したように半減期が非常に短い $^{15}\text{O}$ を標識して使用するため、サイクロトロンと呼ばれる荷電粒子加速器を用いて施設内で製造・供給する。サイクロトロンとは、磁場を用いて荷電粒子に円形の軌道を描かせて加速する荷電粒子加速器の中で、磁場が経時変化しない加速器のことである (図3)。

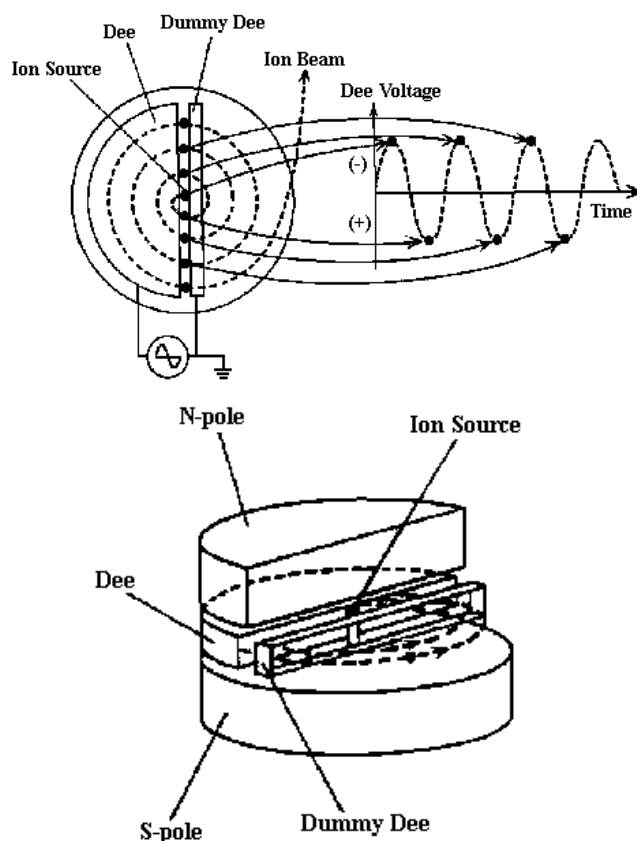


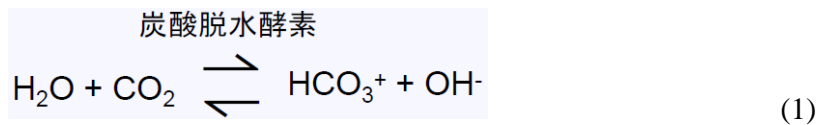
図3 サイクロトロン の原理 [17]

サイクロトロンは中心付近にあるイオン源で作られた荷電粒子は一様な磁場の中で加速電極によって荷電粒子は加速され粒子がもつエネルギーが増大する。粒子のエネルギー増大に伴い、上図上段の点線のように円を内から外に向かって円を描くようにイオン源を中心に回転し、粒子のエネルギーが最大になった時、静電的に粒子を軌道から外して、外部へ放出する。上図下段は上段の図を上斜め横からみた図であり、点線の矢印は荷電粒子の軌道を表す。

- ① CO : COとは常温・常圧において無色・無臭・可燃性の気体である。O<sub>2</sub>やCO<sub>2</sub>に比べ、ヘモグロビンに対する結合能が非常に大きく、肺から体内に取り込まれたCOはヘモグロビンに結合し、組織へほとんど移行しない。この特徴を利用し、COのPET画像から脳組織中の血液成分の割合であるcerebral blood volume (CBV) 画像を作成する。
- ② O<sub>2</sub> : O<sub>2</sub>は常温・常圧において無色・無臭・助燃性の気体である。肺から体内へ取り込まれたO<sub>2</sub>はヘモグロビンに結合し、各組織へ送られる。組織へ取り込まれたO<sub>2</sub>は、ミトコンドリアの水素伝達系において水に代謝され、組織から血液中へ移行する。O<sub>2</sub>の代謝は全身の細胞内で行われており、時間の経過と共に代謝された水の全身を循環(再循環水)する量が増加する。

$^{15}\text{O}_2$ のPET撮像においてOEF及び $\text{CMRO}_2$ を定量するが、算出する際に再循環水を考慮しなければならないため、計算を複雑化している。ここで、OEFは酸素が血液から組織へ取り込まれる割合、 $\text{CMRO}_2$ は組織中の酸素の単位時間当たりの代謝量を表す。

- ③  $\text{CO}_2$  :  $\text{CO}_2$ は常温・常圧において無色・無臭の気体である。肺から生体内へ取り込まれる際、肺の炭酸脱水酵素によって血液中の水と反応し、炭酸イオンと水素イオンに変換される。この反応は可逆的反応であり、これらイオンが $\text{CO}_2$ と水に戻る際、 $\text{CO}_2$ に標識していた $^{15}\text{O}$ が水の酸素原子に移り、 $^{15}\text{O}$ を標識した水 ( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ) となる(式1)。この現象を利用して $\text{CO}_2$ ガスを投与することにより、非侵襲的に $\text{H}_2^{15}\text{O}$ を生体内へ投与することができる。 $\text{H}_2^{15}\text{O}$ の動態をPETで観測することにより、CBFを求めることができる。ここで、CBFとは $\text{H}_2^{15}\text{O}$ が単位時間当たりに血液から組織へ取り込まれる量 [mL/g tissue/分]を表す。



### 2-3 $\text{O}_2$ と $\text{H}_2\text{O}$ の解析モデル

PETで得られたデータを解析するために、動脈血と、機能別に区分した臓器組織をそれぞれ独立したコンパートメントとみなしたコンパートメントモデルが一般的に用いられる。このモデルは生体内に投与された物質の体内動態を忠実にモデル化したものではなく、その体内動態を数式化するため単純なモデルにして表していることが特徴である。コンパートメントモデル解析では、生体全体を1つの箱とみなし、もし生体に投与した物質が生体と平衡になるまでの時間がかかる臓器があれば、必要な分だけ箱の数を増やす。 $\text{O}_2$ 及び $\text{H}_2\text{O}$ のモデルは2コンパートメントモデルや1組織2コンパートメントモデルと呼ばれ、2つの箱の間をある速度で行き来する動態で現わされる。通常、動脈血液における時間放射能曲線を入力、対象臓器の時間放射能曲線を出力とみなし、パラメータである箱と箱との間における速度定数を、最小二乗法や参照表 (Look-up table) 法を用いて推定する。この速度定数はモデルに応じてそれぞれ異なる意味を持ち、これらを調べることによって様々な病態の解明に役立てることが期待されている。

PETでは $^{15}\text{O}_2$ はOEF、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ や $\text{H}_2^{15}\text{O}$ を用いることによりCBFの測定することができる。これらの数値を求める際、Mintunが提案した1組織2コンパートメントモデルが用いられる[4]。図4は $\text{O}_2$ 及び $\text{H}_2\text{O}$ のコンパートメントモデルであり、式2と3は $\text{O}_2$ と $\text{H}_2\text{O}$ の体内動態を数式化したものである。 $\text{CO}_2$ は肺において上述したように式1

の化学変化をするので、一般的にCO<sub>2</sub>の解析モデルは体内ではH<sub>2</sub>Oのコンパートメントモデルが適用される。

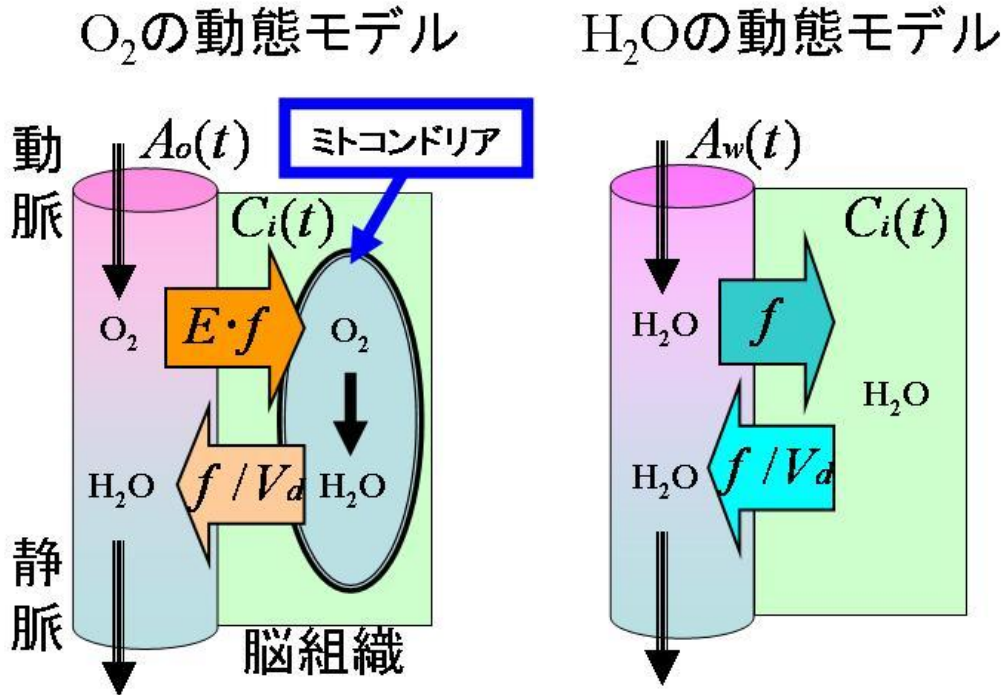


図4 酸素と水の動態モデル図

左図はO<sub>2</sub>の動態モデル、右図はH<sub>2</sub>Oの動態モデルである。図中におけるA<sub>o</sub>(t)は動脈血液中の<sup>15</sup>O<sub>2</sub>放射能濃度、A<sub>w</sub>(t)は動脈血液中のH<sub>2</sub><sup>15</sup>O放射能濃度、C<sub>i</sub>(t)は脳組織における放射能濃度、fは脳血流量、Eは酸素摂取率、V<sub>d</sub>は分配係数(=0.8)を表す。H<sub>2</sub>Oは、ほぼ100%脳組織に取り込まれるので、血液から脳組織への流入は脳血流量のみに依存する。しかしO<sub>2</sub>はH<sub>2</sub>Oに比べ、血液から脳組織へ取り込まれる割合が低いため、O<sub>2</sub>の脳組織流入量は血流量と酸素摂取率に依存する。O<sub>2</sub>は脳組織のミトコンドリアにおいてH<sub>2</sub>Oへ代謝され、脳組織から血液へ洗い流される特徴がある。

$$C_i(t) = E \cdot f \cdot A_o(t) \otimes e^{-\frac{f}{V_d}t} \quad (2)$$

O<sub>2</sub>の血液から組織への移行は1回の循環における血管透過率と血流量に依存すると仮定され、O<sub>2</sub>の血液から組織への速度定数はCBFとOEFの積で現される。そして組織に取り込まれ、ミトコンドリアで代謝されたO<sub>2</sub>はH<sub>2</sub>Oとなり、血液へ戻る。そ

の速度定数はCBFと分配係数の商で現される。分配係数とは飽和状態において生体に投与された物質の組織中濃度を血液中濃度で割った比である。 $f$  はCBF [mL/g tissue/分]、 $E$  はOEF、 $t$ は時間 [分]、 $Ci(t)$  は時間  $t$  におけるPETカウント [Bq/mL]、 $Ao(t)$  は時間  $t$  における動脈血液中における $^{15}\text{O}_2$ の放射能濃度 [Bq/mL]、 $Vd$  は分配係数(distribution volume)、 $\otimes$  は畳み込み積分を表す。分配係数は投与された放射性物質の血液と組織における放射能濃度の比を表わしており、以下に述べるDARG法では0.8に固定した[18]。

$$Ci(t) = f \cdot A_w(t) \otimes e^{-\frac{f}{Vd}t} \quad (3)$$

式3は $\text{H}_2\text{O}$ のコンパートメントモデルを数式化したものである。 $\text{H}_2\text{O}$ の場合、1回の循環において血管をほぼ100%透過し、血液から組織への $\text{H}_2\text{O}$ の移行は血流量のみに依存すると仮定されている。組織から血液への移行は $\text{O}_2$ と同様CBFと分配係数の比で現わされる。 $A_w(t)$ は時間  $t$  における $\text{H}_2^{15}\text{O}$ の動脈血液中における放射能濃度 [Bq/mL] を表す。また先述したように $\text{H}_2\text{O}$ は $\text{O}_2$ と異なり、1回の循環においてほぼ全量組織へ移行するため、一般的に摂取率は1として計算されているので式上では省略されている。

実際の $^{15}\text{O}_2$ を投与後にPETで得られるデータは、組織中に取り込まれた $\text{O}_2$ からの信号、 $\text{O}_2$ の再循環で生成され組織に取り込まれた $\text{H}_2\text{O}$ からの信号、そして血液中の $\text{O}_2$ の信号が混合したものとなり、以下の式で表される。

$$Ci(t) = f \cdot A_w(t) \otimes e^{-\frac{f}{Vd}t} + E \cdot f \cdot A_o \otimes e^{-\frac{f}{Vd}t} + R_{Hct} \cdot V_b (1 - F_v \cdot E) A_o(t) \quad (4)$$

左辺 $Ci(t)$  はPETで計測されたPETカウント [Bq/mL]、右辺第1項は組織中の $\text{H}_2^{15}\text{O}$ のPETカウント[Bq/mL]、第2項は組織中の $^{15}\text{O}_2$ のPETカウント [Bq/mL]、そして第3項は血管内における $^{15}\text{O}_2$ のPETカウント [Bq/mL] を表す。 $A_w(t)$ 、 $A_o(t)$ は時間  $t$  における $\text{H}_2^{15}\text{O}$ 、 $^{15}\text{O}_2$ の動脈血液中における放射能濃度 [Bq/mL]、 $f$  はCBF [mL/g tissue/分]、 $E$  はOEF、 $Vd$  は分配係数、 $R_{Hct}$  は小血管と大血管とヘマトクリット値の比、 $V_b$  はCBV [mL/mL] であり、そして $F_v$  はeffective venous fractionを表す。CBVは以下の式で求められる。

$$V_b = \frac{C_{co}}{R_{Hct} \cdot \rho_{brain} \cdot RI_{CO} \cdot \rho_{blood}} \quad (5)$$

$C_{co}$  は $\text{C}^{15}\text{O}$ 投与で得られたPETデータ、 $\rho_{brain}$  と  $\rho_{blood}$  は、それぞれ血液の密度 (= 1.06 g/mL) と 脳組織の密度 (= 1.04 g/mL) である。 $RI_{CO}$  [Bq/mL] は1点採血より得た動脈血液中における $\text{C}^{15}\text{O}$ の放射能濃度 [Bq/mL] である。

## 2-4 DARG法

国立循環器病センター研究所放射線医学部のKudomiらが開発した $^{15}\text{O}_2$ ガスと $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ガスを生体に連続投与し、CBF、OEF、 $\text{CMRO}_2$ の定量値を短時間で求める計算方法である [14]。従来CBF、OEF、 $\text{CMRO}_2$ の定量画像を得るには、 $^{15}\text{O}_2$ または $\text{C}^{15}\text{O}_2$ のPET撮像時にもう一方の投与された放射性物質由来の放射線が存在しないよう、撮像間に放射線の減衰を待っていたため、検査時間が長くなっていた(例：SS法の検査時間 90~120分)。DARG法では $^{15}\text{O}_2$ または $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の放射能の減衰を待たず、もう一方の放射性物質を投与、PET撮像を行なう。 $^{15}\text{O}_2$ ガス供給開始から同時にPET撮像を開始し、 $^{15}\text{O}_2$ と $\text{C}^{15}\text{O}_2$ のPET撮像にを連続して行うことにより8分間でCBF、OEF、 $\text{CMRO}_2$ の定量画像を得られ、検査時間が大幅に短縮された(図5)。

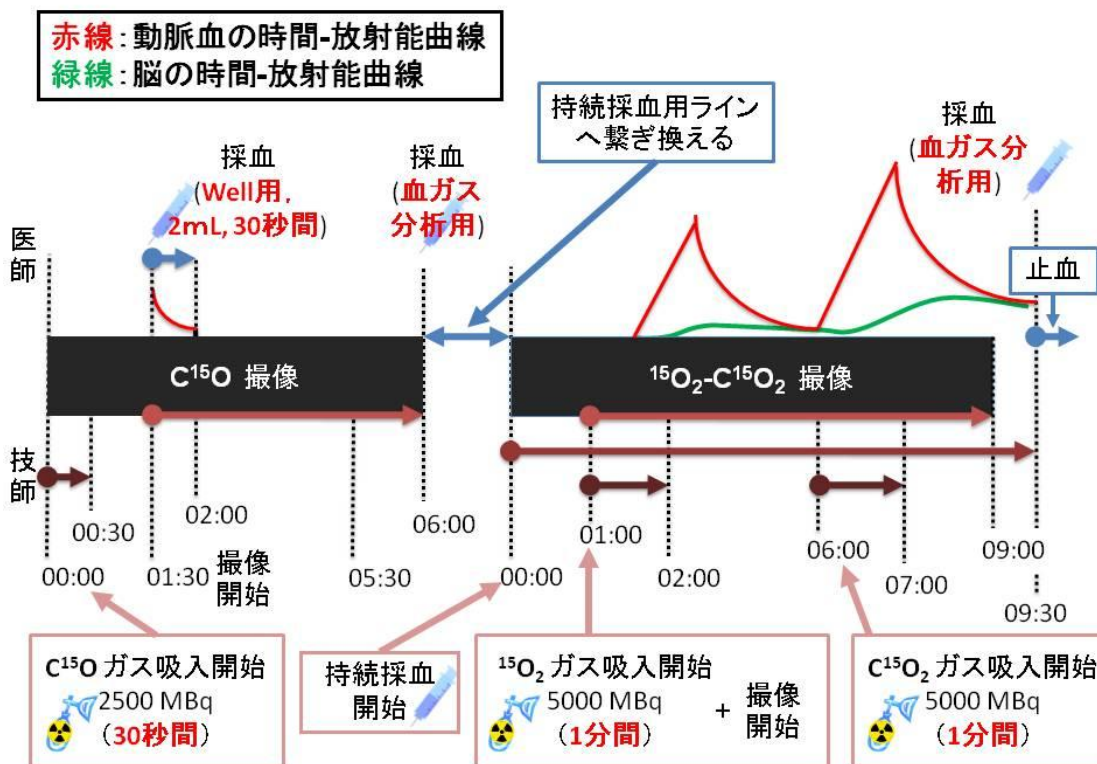


図5 DARG法を用いた $^{15}\text{O}$ ガスPET撮像プロトコル

赤線は動脈血液中の時間-放射能曲線、緑線は脳におけるPETカウントの時間-放射能曲線を表す。始点が●の矢印は各作業の時間帯を表す。各撮像の時間帯を表す黒棒の上段は本PET検査において医師が行う作業、下段は放射線技師が行う作業を表している。各撮像の最後に行っている採血は動脈血液中の酸素飽和度やヘモグロビン値を測定用である。

DARG法では、式(4)を以下のように、 $^{15}\text{O}_2$ 投与時と $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 投与時とに分けて、積分値を計算し、それよりOEF, CBFを計算する。

$$\int_w C_i(t) dt = f \int_w A_w(t) \otimes e^{-\frac{f}{Vd}t} dt + E \cdot f \int_w A_o(t) \otimes e^{-\frac{f}{Vd}t} dt + R_{Hct} \cdot V_b (1 - F_v \cdot E) \int_w A_o(t) dt \quad (6)$$

$$\int_o C_i(t) dt = f \int_o A_w(t) \otimes e^{-\frac{f}{Vd}t} dt + E \cdot f \int_o A_o(t) \otimes e^{-\frac{f}{Vd}t} dt + R_{Hct} \cdot V_b (1 - F_v \cdot E) \int_o A_o(t) dt \quad (7)$$

式6及び7は $\text{O}_2$ または $\text{H}_2\text{O}$ のPETカウントを積分した値を示している。 $\int_o$  は $\text{O}_2$ のPET

画像を作成時における積算時間、 $\int_w$  は $\text{H}_2\text{O}$ のPET画像を作成時における積算時間を

表す。国立循環器病センターでのPET検査では、 $\int_o$  は $\text{O}_2$ のPET撮像開始から240秒

間、 $\int_w$  は $\text{CO}_2$ 撮像開始後40秒から140秒のPET撮像データを積算し、各PET画像を

作成している。

$$E = \frac{\int_o C_i(t) dt - f \int_w A_w(t) \otimes e^{-\frac{f}{Vd}t} dt - V_b \cdot R_{Hct} \int_o A_o(t) dt}{f \int_o A_o(t) \otimes e^{-\frac{f}{Vd}t} dt - V_b \cdot R_{Hct} \cdot F_v \int_o A_o(t) dt} \quad (8)$$

式8は式7のOEFを左辺に移行してまとめた式である。

$$\int_w C_i(t) dt = f \int_w A_w(t) \otimes e^{-\frac{f}{Vd}t} dt + V_b \cdot R_{Hct} \int_w A_o(t) dt + \left( f \int_w A_o(t) \otimes e^{-\frac{f}{Vd}t} dt - V_b \cdot R_{Hct} \cdot F_v \int_w A_o(t) dt \right)$$

$$\times \frac{\int_o C_i(t) dt - f \int_w A_w(t) \otimes e^{-\frac{f}{Vd}t} dt - V_b \cdot R_{Hct} \int_o A_o(t) dt}{f \int_o A_o(t) \otimes e^{-\frac{f}{Vd}t} dt - V_b \cdot R_{Hct} \cdot F_v \int_o A_o(t) dt} \quad (9)$$

式9は式6のOEFに式8を代入した式である。DARG法では式9を用いてCBFと $\text{H}_2^{15}\text{O}$ のPETカウントとのlook-up tableを作成し、実測したPETカウントの積分値と作成したlook-up tableからCBFを推定する。

## 2-5 DARG 法における入力関数

DARG法では通常、PET撮像中、動脈より採血を行い、経時的に放射能濃度を放射線検出器で計測したデータ（時間-放射能濃度曲線（arterial input function, AIF））を得ており、これは、DARG法における入力関数として用いる。放射線検出器として、本研究ではGSO検出器を用いた[19]。これは、1対のCe添加Gd<sub>2</sub>SiO<sub>5</sub>単結晶（GSO結晶）を用いており、これまでしばしば用いられてきたNaI(Tl)結晶より密度が大きく、蛍光減衰時間が短いため、高速かつ高精度に放射線の検出ができる（表1）。

表1 各RI検出器に用いられるシンチレータとその特徴

シンチレータ	GSO	BGO	LSO	NaI
密度 [g/cm <sup>3</sup> ]	6.71	7.13	7.4	3.67
蛍光減衰時間 [nsec]	30 ~ 60	300	40	230
蛍光出力 (相対値)	20	7 ~ 12	40	100
耐放射線強度 [Gy]	10 <sup>6</sup>	10 <sup>2~3</sup>	10 <sup>5</sup>	10
吸湿潮解性	no	no	no	Strong
融点 (°C)	1950	1050	2050	651

吸湿潮解性におけるnoは空気中の水分を吸い取り潮解しない結晶であることを示す。BGOはBi<sub>12</sub>GeO<sub>20</sub>、LSOはCe(Lu<sub>2</sub>(SiO<sub>4</sub>))を表す。

そして動脈採血用チューブがこの結晶の間を通るように設置し、採血した動脈血から放出された放射線が1対の結晶に同時計測された時のみ、検出回数をカウントする。これにより、バックグラウンドの放射線を除去できる。<sup>15</sup>OガスPET検査において動脈採血はしばしば手首にある橈骨(とうこつ)動脈から行われる。橈骨動脈から採血される理由として、カテーテルを穿刺した個所に狭窄や閉塞が起こったとしても尺骨動脈から抹消への動脈血の供給が可能であり、身体に対するリスクが小さい(図6)。さらに橈骨動脈は簡単に脈をとることができるほど身体の表層にあるので、カテーテルを挿入しやすい。しかし採血位置が心臓から脳までの距離より遠位での採血であるため、本来の時間-放射能曲線より全体に丸みを帯びた（この現象を「なまる」という）曲線になってしまい、式10と式11を用いたなまり補正 [20] が必要となり、なまりの影響が結果に誤差となって現れる（図7）。



$$d(t) = \frac{1}{\tau} e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (10)$$

$$Ca(t) = I(t) \otimes d(t) \quad (11)$$

式10はなまり関数と呼ばれる単一指数関数である。 $\tau$  はなまりの程度を表す時定数 [秒]、 $t$  は時間 [秒]、 $Ca(t)$ 、 $I(t)$  は時間  $t$  における計測されたAIFと真の入力関数である。

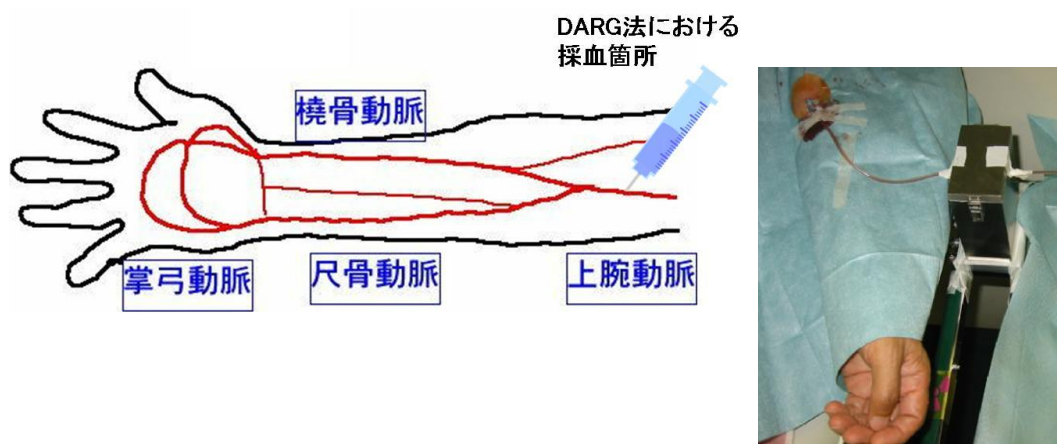


図6 動脈採血

左図は国立循環器病センターの $^{15}\text{O}$ ガスPET検査時の動脈採血に用いる上腕動脈の解剖学的位置を表す。シリンジの針の位置は動脈採血時にカテーテルを挿入する位置である。カテーテル挿入前に被検者の精神的負担を軽減するため局所麻酔を行っている。右図は検査で左腕の上腕動脈へ実際にカテーテルを挿入し、動脈採血用ラインを確保した後の写真である。

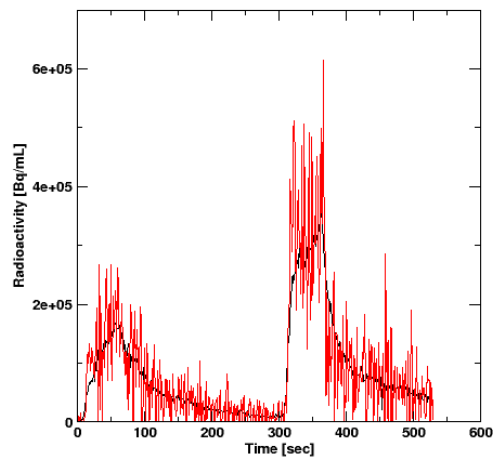


図7 持続動脈採血より得られる動脈血における時間-放射能曲線 (入力関数)  
 黒線はなまり補正をしていない入力関数。赤線はなまり補正( $\tau=10$ 秒)をした入力関数。

国立循環器病センターでは上腕動脈から採血を行っている。上腕動脈は橈骨動脈に比べ深部にある上腕の体幹側を走行する1本の太い動脈血管である。この血管に狭窄などの障害が起きると肘より末梢側の血行に大きく影響が出るリスクを有するが、採血位置が心臓に近く、なまりの影響を出来る限り小さくすることができ、誤差の少ない結果を得ることができる。また動脈採血の放射線検出箇所が脳より遠いため、動脈血における放射線出現が脳よりも10~15秒遅い。時系列に実測したAIFとPETカウント曲線を用いて、AIFの遅れを推定して、この遅れの補正を行っている。

### 3. 残留 $C^{15}O$ 放射能によるDARG-PET検査結果に対する影響

#### 3-1 研究背景

前章で述べた DARG 法は  $^{15}O_2$  と  $C^{15}O_2$  の撮像を短時間の間に連続投与することで、 $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$  撮像をまとめて 1 回の撮像で行なうことができるようになり、 $^{15}O_2$  と  $C^{15}O_2$  との間における放射能減衰を待つ必要がなくなった。しかし各機能値の定量値を求めるためには CBV に対する補正が必要であり、CBV を得るため  $C^{15}O$  撮像を  $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$  撮像の前に行なっている（前節図 5 参照）。DARG 法は AIF や PET データに  $^{15}O_2$ 、 $C^{15}O_2$  以外の放射線がないことが前提で成立する方法であるため、 $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$  撮像は  $C^{15}O$  の放射能減衰を待つ必要がある。また CO はヘモグロビンとの親和性が高く、生物学的半減期が長い。 $C^{15}O$  の放射能減衰の待ち時間は厳密に決まっておらず、また少量の  $C^{15}O$  の残留放射能による CBF、OEF、 $CMRO_2$  への影響はわかっていない。また実臨床ではこの  $C^{15}O$  の減衰の待ち時間短縮が望まれている。本章ではこの減衰待ち時間を変化させ、DARG-PET 検査において  $C^{15}O$  の残留放射能が CBF と OEF に及ぼす影響をシミュレーションした。さらに  $C^{15}O$  の残留放射能の影響を除去する手法を提案し、その手法の評価を行った。

#### 3-2 方法とデータ

##### ・研究手順

以下に示す手順で研究を行った。

1. 典型的な AIF と、設定した病態モデルにおける CBF、OEF 値を用いて、脳組織における PET カウントの時間-放射能濃度曲（tissue time-activity curve (tTAC)）を作成
2. 1 で作成した AIF 及び tTAC に、 $C^{15}O$  の投与間隔、投与量を変化させて AIF と tTAC における残存  $C^{15}O$  放射能の時間-放射能曲線を作成、AIF、tTAC に加えた。この際、RI 検出器及び PET 装置の測定誤差を考慮して、AIF と tTAC における残存  $C^{15}O$  放射能の時間-放射能曲線にすべて異なるノイズを付加した残存  $C^{15}O$  放射能を含む AIF と tTAC を 100 例ずつ作成した
3. 2 で作成した残存  $C^{15}O$  放射能を含む AIF と tTAC を用いて、DARG 法により CBF と OEF を求める
4. 後述する残存  $C^{15}O$  放射能除去法を用いて、2 で得られた AIF、tTAC から残存  $C^{15}O$  放射能を除去した AIF と tTAC を推定し、それより、DARG 法により CBF と OEF を求める
5. 3 と 4 で求めた CBF 及び OEF を真値と比較し、各数値のバラツキや残存  $C^{15}O$  放射能の有無による差異を評価する

### ・機能値の計算

CBFとOEFの数値は $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 撮像時のtTAC、 $C_i(t)$ とAIFから酸素と水に対する1組織2コンパートメントモデルに基づいて算出される[9]。Kudomiらが開発した方法を用いて、AIFは $^{15}\text{O}_2(A_o(t))$ と $\text{H}_2^{15}\text{O}(A_w(t))$ に分離した(本研究では $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ガスを用いたが、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ は肺から生体内に入る時炭酸脱水酵素によって $\text{H}_2^{15}\text{O}$ へ瞬時に変換されるので、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ のデータは $\text{H}_2^{15}\text{O}$ として扱った)。これらのガス投与後における組織中の放射能濃度は式12のように現される。

$$C_i(t) = f \cdot A_w(t) \otimes \exp^{-\frac{f}{V_d}t} + E \cdot f \cdot A_o(t) \otimes \exp^{-\frac{f}{V_d}t} + V_b \cdot R_{Hct} (1 - F_v \cdot E) A_o(t) \quad (12)$$

そしてCBF及びOEFは2. Dual-tracer autoradiographic (DARG) プロトコルにおける $^{15}\text{O}$ ガスPET検査(DARG-PET検査)の技術原理において述べたように式8、9を用いて求めた。

### ・DARG法を用いた $^{15}\text{O}$ ガスPET検査プロトコル

図8は国立循環器病センターで実際に採用されている $^{15}\text{O}$ ガスPET検査プロトコルを表す。PET装置はECAT EXACT47 (CTI Inc, Knoxville, USA)を用いた。最初に全脳における $\gamma$ 線吸収補正用マップを作成するためトランスミッション撮像を10分間行なった。続いてCBV画像を得るため、2500MBqの $\text{C}^{15}\text{O}$ ガスを30秒間投与した。投与を開始してから90秒後にエミッション撮像を4分間行なった。そして $^{15}\text{O}_2$ ガスと $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ガスを短時間間に連続投与し、ダイナミック撮像を1回行なった。 $^{15}\text{O}_2$ ガス及び $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ガスともに投与時間は1分間であった。

動脈採血を行なうため、被検者の上腕動脈にカテーテルを挿入した。クロスキャリブレーションファクター推定用に $\text{C}^{15}\text{O}$ 撮像開始からの30秒間とAIFデータを取得するために $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 撮像の間、動脈採血を行った。 $\text{C}^{15}\text{O}$ 撮像時に採血した動脈血液はWELLカウンタシステム(Shimadzu Corporation, Kyoto, JAPAN)を用いて血液中の放射能濃度を測定した。動脈採血時における血液中放射能濃度の測定は内径2mm、カテーテル針からRI検出器までの長さ20から25cmのチューブを用いて3.5mL/minの速さで動脈血をひき、GSO-RI検出器[19]を用いて行った。

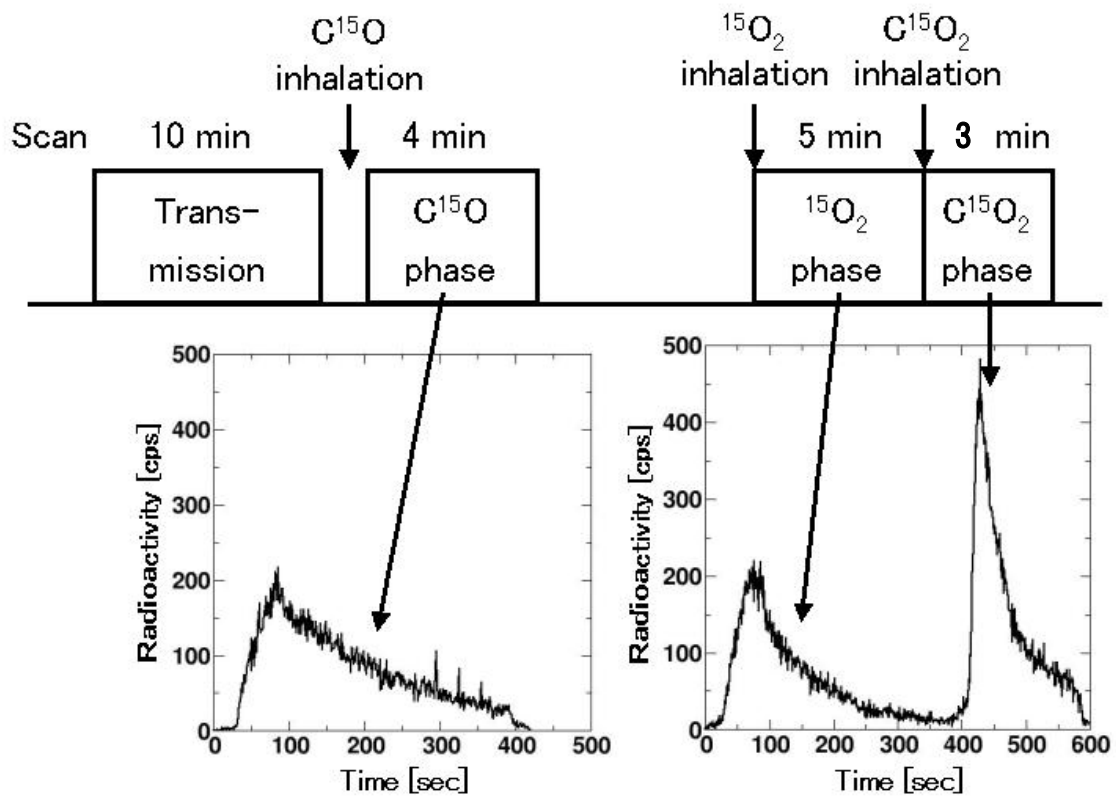


図8 国立循環器病センターの $^{15}\text{O}$ ガスPET検査における  
DARG-PET撮像プロトコル

上段はPET撮像の時間と $^{15}\text{O}$ ガス投与開始時間を表し、下段の左図は $\text{C}^{15}\text{O}$ 撮像、下段の右図は $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 撮像における入力関数である。下段の各プロットにおける時間0は撮像開始時間であり、各データに対して放射能減衰補正及びCCFによるスケール補正を行っていない。

#### ・残存 $\text{C}^{15}\text{O}$ 放射能

先述したように、DARG-PET検査で得られたAIFとPETカウントには残存 $\text{C}^{15}\text{O}$ の放射能が混在している可能性がある。 $\text{C}^{15}\text{O}$ の物理的減衰を考慮して、 $^{15}\text{O}_2\text{-}^{15}\text{O}_2$ 撮像時における $\text{C}^{15}\text{O}$ の残存放射能( $R_{CO}$  [Bq/mL])は、式13により推測した。

$$R_{CO}(t) = A_{CO}(t) \cdot e^{-\lambda t} \quad (13)$$

$A_{CO}$  [Bq/mL] はWELLカウンタの測定値、 $\lambda$ は $^{15}\text{O}$ の物理的半減期を表す( $0.005670 \text{ s}^{-1}$ )。残存 $\text{C}^{15}\text{O}$ のPETカウントは式14と $R_{CO}(t)$ から算出した。

$$C_{CO}(t) = R_{CO}(t) \cdot \rho_{\text{blood}} \cdot \rho_{\text{brain}} \cdot R_{\text{Hct}} \cdot V_b \quad (14)$$

上式は、CBVの計算式(前節式5)より導出した。

### ・残存 C<sup>15</sup>O 放射能除去法

本論文では <sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 撮像における AIF 及び PET カウントの残存 C<sup>15</sup>O 放射能の影響を除去する残存 C<sup>15</sup>O 放射能除去法を提案する。<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 撮像における時間  $t$  の真の AIF ( $A_{True}$ ) は式 15 のように測定された全放射能から  $R_{CO}(t)$  を引くことにより表すことができる。

$$A_{True}(t) = A_{Whole}(t) - R_{CO}(t) \quad (15)$$

$A_{True}(t)$  と  $A_{Whole}(t)$  は <sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 撮像開始を時間 0 として減衰補正を行なった。そして残存 C<sup>15</sup>O 放射能のない <sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 撮像における PET カウントは式 16 のように測定した全 PET カウントから式 14 で推定した  $C_{CO}(t)$  を引くことにより求めることができる。

$$C_{True}(t) = C_i(t) - C_{CO}(t) \quad (16)$$

$A_{True}(t)$  と  $C_{True}(t)$  を用いて、DARG 法の手順に従い CBF と OEF を求めた。

### ・シミュレーション

式 12 に示すように、DARG 法の計算は残存 C<sup>15</sup>O 放射能を含んでいない。しかしながら実際は PET カウント及び入力関数( $A_o$  と  $A_w$ ) とともに C<sup>15</sup>O 放射能を含んでいるため、DARG 法で算出した CBF と OEF には残存 C<sup>15</sup>O 放射能の影響による誤差が存在する。今回のシミュレーションでは健常モデルと虚血モデルにおける残存 C<sup>15</sup>O 放射能による CBF と OEF の推定に対する影響を調べ、残存 C<sup>15</sup>O 放射能除去法の評価を行なった。典型的な入力関数と式 12 を用いて <sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 撮像における tTAC に対してシミュレーションを行なった。本シミュレーションでは健常モデルと虚血モデルを以下のように定義した。

#### ●健常モデル

$$CBF = 0.5 \text{ mL/g/min}, OEF=0.4, CBV=0.04, \text{ mL/g}, p=0.8 \text{ mL/g}, Fv=0.835, R_{Hct}=0.85$$

#### ●虚血モデル

$$CBF=0.2 \text{ mL/g/min}, OEF=0.7, CBV=0.04 \text{ mL/g}, p=0.8 \text{ mL/g}, Fv=0.835, R_{Hct}=0.85$$

ここでの虚血モデルとは脳血管が狭窄もしくは閉塞し、著しく脳血流量が低下してしまい、脳組織が生き残るため、生命維持に必要な酸素の摂取率が顕著に大きくなった状態である。シミュレーションは PyBLD [21] 環境の PC (CPU: Intel® Pentium®4 2.80GHz, OS: Linux Fedora Core 7) を用いた。

・シミュレーションに用いた残存  $C^{15}O$  放射能を含む入力関数および tTAC

シミュレーションには実測した典型的な入力関数を用いた。この入力関数と式 13 を用いて  $C^{15}O$  放射能を含む入力関数 (combined input function, CIF) を作成し、さらに以下に示す条件で、 $C^{15}O$  ガスの投与量 (式 13 における  $A_{co}(t)$ ) および  $C^{15}O$  撮像と  $^{15}O_2-C^{15}O_2$  撮像時間 ( $T$ ) の間隔を変えて、残存  $C^{15}O$  放射能の量が異なる CIF を作成した。

- $C^{15}O$  ガスの投与量:  $^{15}O_2$  ガス投与量の 25% (case '25%') もしくは 100% (case '100%')
- $C^{15}O$  撮像と  $^{15}O_2-C^{15}O_2$  撮像の間隔: 60 秒、100 秒、200 秒、400 秒、800 秒

$C^{15}O$  の AIF にのせたノイズが異なるシミュレーションデータを各条件において 100 セットずつ作成した。ノイズは入力関数 (式 13) および PET カウント (式 14) に加えた。入力関数のノイズは、 $C^{15}O$  放射能の平方根を標準偏差とするガウス分布として与えた。また、PET カウント上のノイズは、典型的な検査で得られる  $C^{15}O$  撮像時の PET データの NEC (noise equivalent counts) と PET 画像中のノイズとの関係を求め [22]、それより推定した。

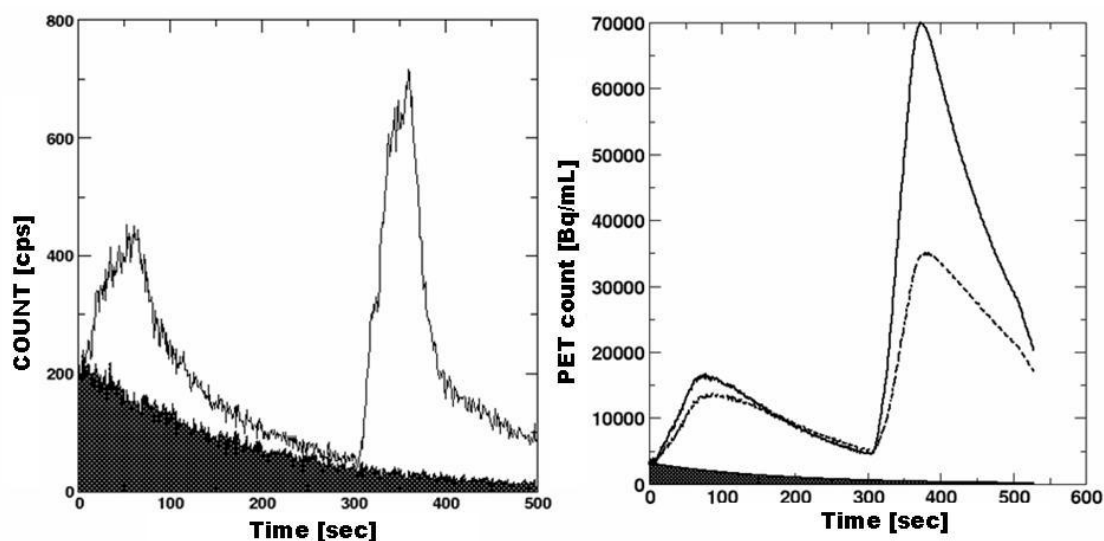


図9 残存  $C^{15}O$  放射能を含む入力関数と tTAC

左図は入力関数の CIF、右図は残存  $C^{15}O$  放射能が存在する tTAC である。 $C^{15}O$  撮像と  $^{15}O_2-C^{15}O_2$  撮像の間隔は 60 秒時の case '100%' におけるデータであり、黒く塗りつぶした領域は各 TAC での残存  $C^{15}O$  放射能を示す。右図における実線は健常モデルの tTAC、点線は虚血モデルの tTAC である。これらの TAC は放射能減衰補正を行っていない。 $^{15}O_2-C^{15}O_2$  撮像開始時間を時間 0 とした。

図9(左)は $C^{15}O$ 撮像と $^{15}O_2-C^{15}O_2$ 撮像の間隔が60秒時の $^{15}O_2$ ガス投与後におけるCIFである。ただしこれらのTACに対して放射能減衰補正は行なっていない。式15における $A_{True}(t)$ は残存 $C^{15}O$ 放射能除去法を用いて作成したCIFから求めた。図9(右)は $C^{15}O$ 撮像と $^{15}O_2-C^{15}O_2$ 撮像の間隔が60秒、case '100%'におけるシミュレーションに用いたtTACである。式16における $C_{True}(t)$ は残存 $C^{15}O$ 放射能除去法を用いて求めた。

$$COV = \frac{\text{標準偏差}}{\text{算術平均値}} \quad (17)$$

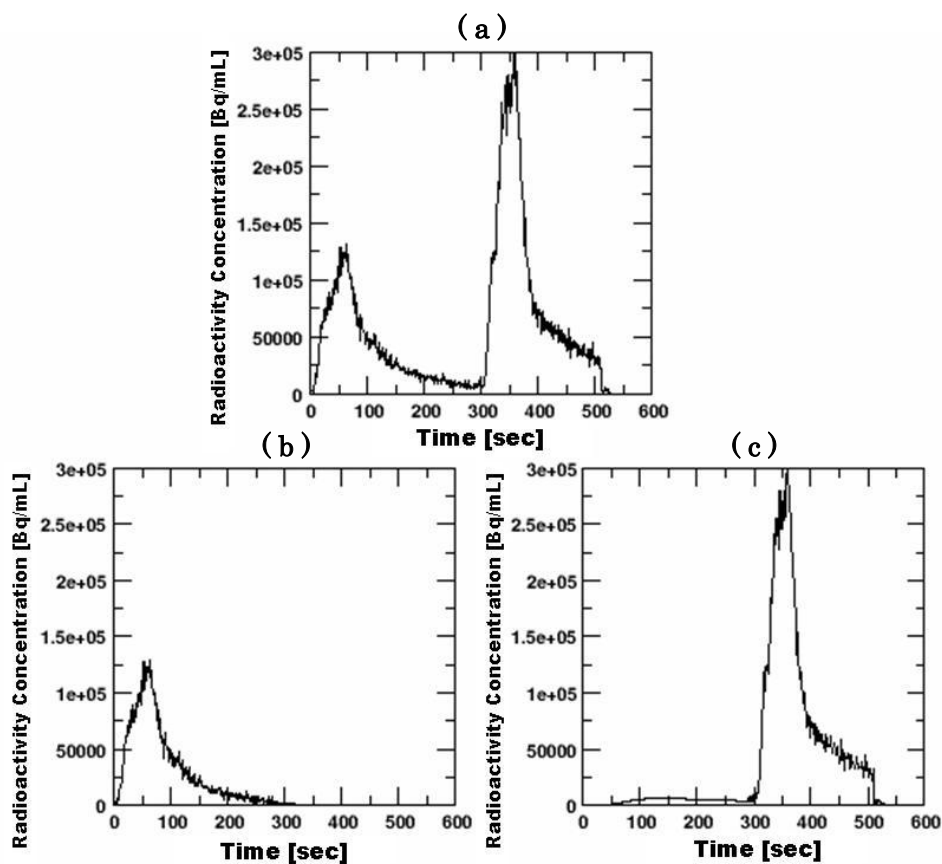


図10  $^{15}O_2$ と $C^{15}O_2$ の入力関数に分離した $^{15}O_2-C^{15}O_2$ 撮像における入力関数 (a)は分離前の $^{15}O_2-C^{15}O_2$ 撮像における入力関数、下段のプロットは分離した後の $^{15}O_2$  (b)と $C^{15}O_2$ の入力関数(c)を表す。ただしプロット(c)における300秒より前の放射能は酸素が代謝されて生成した再循環水由来の放射能である。これらプロットに対して放射能減衰補正を行なっていない。また $^{15}O_2-C^{15}O_2$ 撮像開始時間を時間0とした。



### ・CBF 及び OEF の計算と評価

AIFは Kudomiらが提案した分離法を用いて $\text{H}_2^{15}\text{O}$ 成分 ( $A_w$ ) と  $^{15}\text{O}_2$ 成分 ( $A_o$ ) に分けた[23]。図 10 が AIFを各成分に分けた結果である。CBFと OEFは  $A_w$  と  $A_o$ 、tTAC、式 8 と 9 を用いて求めた。求めた CBF と OEF の誤差は真の CBF と OEF と比較し、バイアスと変動係数 (coefficient of variation、COV)の形で表した。COVとは CBF または OEF の標準偏差を算術平均値で割ることにより算出される値であり、相対的なバラツキを表す。

### 3-3 結果

次頁以降に掲載した表 2 と表 3 は健常モデルと虚血モデルにおいて  $^{15}\text{O}_2$  と  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  の入力関数及び tTAC に残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能が存在している状態におけるシミュレーションを行った結果である。これらの表に示したように残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能によってもとめられた CBF と OEF が真値より過小評価されていた。例えば健常モデルで  $\text{C}^{15}\text{O}$  撮像と  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  撮像の間隔が 60 秒であるとき、OEF は case ‘25%’ では 25%、case ‘100%’ では 61% 過小評価された。 $\text{C}^{15}\text{O}$  撮像と  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  撮像の間隔が短いほど過小評価される程度が大きくなり、OEF は CBF よりも残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能による影響を受けやすかった。一方、CBF は虚血モデルより健常モデルの方が過小評価される程度が小さかった。健常モデルにおける OEF は虚血モデルで得られた OEF に比べて過小評価される程度が大きかった。CBF 及び OEF の推定に対するバラツキを表す COV は常に虚血モデルより健常モデルの方が大きかった。

表 4 と表 5 は残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能除去法を用いたときの CBF 及び OEF の推定値、COV を示している。これらの表からわかるようにすべてのケースにおいて、残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能を除去していないケースに比べて過小評価がほとんど見られず、COV は小さく、1 以下であった。

表2 健常モデルにおける残存C<sup>15</sup>O放射能を除去しなかった機能値推定結果

C <sup>15</sup> O- <sup>15</sup> O <sub>2</sub>	CBF			OEF		
	Average	Error	COV [%]	Average	Error	COV [%]
time lag	[mL/g/min]	[%]			[%]	
[s]						
60	0.49	-2.06	1.07	0.30	-25.0	1.06
100	0.49	-1.82	0.66	0.31	-21.0	0.52
200	0.50	-0.12	0.23	0.35	-13.5	0.33
400	0.50	-0.04	0.17	0.38	-4.55	0.19
800	0.50	-0.02	0.06	0.40	-0.48	0.07

C <sup>15</sup> O- <sup>15</sup> O <sub>2</sub>	CBF			OEF		
	Average	Error [%]	COV [%]	Average	Error	COV [%]
time lag	[mL/g/min]				[%]	
[s]						
60	0.46	-7.55	1.68	0.16	-60.9	1.64
100	0.47	-6.05	1.37	0.18	-54.4	1.25
200	0.48	-3.91	0.92	0.25	-38.7	0.82
400	0.49	-1.51	0.42	0.34	-16.0	0.45
800	0.50	-0.19	0.08	0.39	-1.90	0.12

健常モデルでの‘case 25%’（上段）及び‘case 100%’（下段）において各C<sup>15</sup>O撮像と<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub>撮像における残存C<sup>15</sup>O放射能を除去しないで求めたCBFとOEFの推定値とその誤差及びCOVの値を示しめす。Averageはシミュレーションデータを用いてもとめた100例分のCBF及びOEFに対する平均値である。ErrorはCBFまたはOEFに対するAverageと真値との誤差を表す。

表3 虚血モデルにおける残存 $C^{15}O$ 放射能を除去しなかった機能値推定結果

$C^{15}O-^{15}O_2$ time lag [s]	CBF			OEF		
	Average [mL/g/min]	Error [%]	COV [%]	Average	Error [%]	COV [%]
60	0.20	-2.72	0.30	0.55	-21.3	0.48
100	0.20	-2.18	0.26	0.58	-17.8	0.37
200	0.20	-1.30	0.17	0.62	-10.9	0.30
400	0.20	-0.45	0.07	0.67	-3.83	0.16
800	0.20	-0.04	0.02	0.70	-0.39	0.06

$C^{15}O-^{15}O_2$ time lag [s]	CBF			OEF		
	Average [mL/g/min]	Error [%]	COV [%]	Average	Error [%]	COV [%]
60	0.18	-8.27	0.88	0.33	-52.6	1.08
100	0.19	-6.84	0.71	0.37	-46.9	0.85
200	0.19	-4.43	0.43	0.47	-33.1	0.62
400	0.20	-1.70	0.18	0.61	-13.6	0.36
800	0.20	-0.20	0.04	0.69	-1.60	0.11

虚血モデルでの‘case 25%’（上段）及び‘case 100%’（下段）において各 $C^{15}O$ 撮像と $^{15}O_2-C^{15}O_2$ 撮像における残存 $C^{15}O$ 放射能を除去しないで求めたCBFとOEFの推定値とその誤差及びCOVの値を示しめす。Averageはシミュレーションデータを用いてもとめた100例分のCBF及びOEFに対する平均値である。ErrorはCBFまたはOEFに対するAverageと真値との誤差を表す。

表4 健常モデルにおける残存 $C^{15}O$ 放射能を除去した機能値推定結果

$C^{15}O-^{15}O_2$ time lag [s]	CBF			OEF		
	Average [mL/g/min]	Error [%]	COV [%]	Average	Error [%]	COV [%]
60	0.50	0.15	0.37	0.40	-0.17	0.54
100	0.50	0.16	0.33	0.40	-0.18	0.41
200	0.50	0.08	0.27	0.40	-0.31	0.34
400	0.50	-0.04	0.13	0.40	-0.60	0.18
800	0.50	0.02	0.04	0.40	0.12	0.07

$C^{15}O-^{15}O_2$ time lag [s]	CBF			OEF		
	Average [mL/g/min]	Error [%]	COV [%]	Average	Error [%]	COV [%]
60	0.50	0.28	0.53	0.40	-0.24	1.02
100	0.50	0.32	0.53	0.40	-0.45	0.97
200	0.50	0.17	0.40	0.40	-0.61	0.70
400	0.50	0.04	0.27	0.40	-0.34	0.41
800	0.50	-0.02	0.07	0.40	-0.17	0.12

健常モデルでの‘case 25%’（上段）及び‘case 100%’（下段）において各 $C^{15}O$ 撮像と $^{15}O_2-C^{15}O_2$ 撮像における残存 $C^{15}O$ 放射能を除去して求めたCBFとOEFの推定値とその誤差及びCOVの値を示します。Averageはシミュレーションデータを用いてもとめた100例分のCBF及びOEFに対する平均値である。ErrorはCBFまたはOEFに対するAverageと真値との誤差を表す。

表5 虚血モデルにおける残存 $C^{15}O$ 放射能を除去した機能値推定結果

$C^{15}O$ - $^{15}O_2$ time lag [s]	CBF			OEF		
	Average [mL/g/min]	Error [%]	COV [%]	Average	Error [%]	COV [%]
60	0.20	0.05	0.15	0.70	-0.13	0.46
100	0.20	0.05	0.14	0.70	-0.14	0.36
200	0.20	0.00	0.11	0.70	-0.25	0.29
400	0.20	-0.05	0.06	0.70	-0.51	0.16
800	0.20	0.01	0.02	0.70	0.11	0.06

$C^{15}O$ - $^{15}O_2$ time lag [s]	CBF			OEF		
	Average [mL/g/min]	Error [%]	COV [%]	Average	Error [%]	COV [%]
60	0.20	0.09	0.25	0.70	-0.22	0.86
100	0.20	0.10	0.24	0.70	-0.36	0.83
200	0.20	0.03	0.17	0.70	-0.50	0.62
400	0.20	-0.01	0.11	0.70	-0.27	0.36
800	0.20	-0.02	0.04	0.70	-0.15	0.11

虚血モデルでの‘case 25%’（上段）及び‘case 100%’（下段）において各 $C^{15}O$ 撮像と $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$ 撮像における残存 $C^{15}O$ 放射能を除去して求めたCBFとOEFの推定値とその誤差及びCOVの値を示しめす。Averageはシミュレーションデータを用いてもとめた100例分のCBF及びOEFに対する平均値である。ErrorはCBFまたはOEFに対するAverageと真値との誤差を表す。

### 3-4 考察

CBV は脳血管障害疾患の診断に広く用いられており [24]、DARG 法における CBF や OEF の計算時の血管成分補正に有用である [14]。また、 $C^{15}O$  撮像は DARG 法で定量値を得るためには必ず行わなければならない。DARG 法の計算においては、残存する  $C^{15}O$  の放射能は考慮されていないが、実際臨床では検査時間を短くするため、しばしば  $C^{15}O$  放射能の物理的減衰を十分に待たずに  $^{15}O_2-C^{15}O_2$  撮像を開始している。

本研究では、DARG 法によって計算される CBF よ OEF に対する残存  $C^{15}O$  放射能の影響を調べるためにコンピュータシミュレーションを行った。その結果 CBF と OEF は残存  $CO$  放射能によって過小評価されていた。CBF 及び OEF の過小評価される程度は、残存  $C^{15}O$  放射能や  $C^{15}O$  撮像と  $^{15}O_2-C^{15}O_2$  撮像間隔、病態モデルに依存していた。また、本研究で提案した残存  $C^{15}O$  放射能除去法で入力関数及び PET カウントにおける残存  $C^{15}O$  放射能を差し引くことにより、CBF と OEF の過小評価は除去され、 $C^{15}O$  撮像と  $^{15}O_2-C^{15}O_2$  撮像の間を短くしても同様の結果が得られた。

#### ・残存 $C^{15}O$ 放射能による CBF と OEF の過小評価

一般的に、DARG 法では動脈血液中放射能濃度を過大評価すると CBF や OEF 値を過小評価する。一方、PET カウントを過大評価すると、CBF や OEF 値の過大評価に結び付く。残存  $C^{15}O$  放射能は、動脈血液中放射能濃度および PET カウントの過大評価となるため、結果、CBF 値および OEF 値の過大評価および過小評価につながる。結果で示したように残存  $C^{15}O$  放射能によって推定された CBF と OEF がともに過小評価されており、入力関数における残存  $C^{15}O$  放射能によるバイアスは、PET カウントにおけるそれより推定値に対して強く影響していることを示した。このシミュレーションでは CBV を 0.04 mL/mL に固定した。仮に CBV が今回より大きいとした場合、残存  $C^{15}O$  放射能の量は増加し、PET カウントにおけるバイアスも大きくなったと考えら、CBF と OEF は今回よりもさらに過小評価されただろう。本章では  $CMRO_2$  の評価は行っていないが、 $CMRO_2$  は CBF と OEF の積であり、CBF や OEF よりも大きなバイアスを持つことは容易に推測できる。

DARG 法では CBF と OEF の推定に  $^{15}O_2$  フェーズ ( $C^{15}O_2$  ガス投与前の PET データ) と  $C^{15}O_2$  フェーズ ( $C^{15}O_2$  ガス投与後の PET データ) における PET データを用いており、前者は OEF に、後者は CBF の決定に大きく関わっている。表 2 と表 3 で示したように CBF より OEF の方が大きく過小評価されていた。これは、図 9 で示したように、残存  $C^{15}O$  放射能の影響が  $C^{15}O_2$  フェーズより  $^{15}O_2$  フェーズの方が大きかったためである。

表 2 と表 3 で示した通り、残存  $C^{15}O$  放射能によって健常モデルにおける OEF が虚血モデルよりも大きく過小評価されており、一方、健常モデルにおける CBF の過小評価の程度は、虚血モデルよりも小さかった。上に書いたように、残存  $C^{15}O$  放射能の影響は  $^{15}O_2$  フェーズの方が、 $C^{15}O_2$  フェーズよりも大きい。主に、CBF の同定に関わる  $C^{15}O_2$  フェーズにおける残存  $C^{15}O$  放射能の影響により、推定される CBF は過小評価されるが、その過小評

価の程度は、 $^{15}\text{O}_2$ フェーズにおける残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能に起因する過大評価を相殺できない。式 12 の右辺第 1 項は、CBF ( $f$ ) のみの項であるが、虚血モデルより健常モデルの方が大きいいため、 $\text{C}^{15}\text{O}$  と  $^{15}\text{O}_2$  の洗い出しが速く、 $^{15}\text{O}_2$  フェーズにバイアスが集中する形になり、OEF が大きく過小評価された。逆に虚血モデルでは CBF が小さいため  $\text{C}^{15}\text{O}$  と  $^{15}\text{O}_2$  の洗い出しが遅く(式 12 の右辺第 2 項)、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  フェーズに残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能と残存  $^{15}\text{O}_2$  放射能のバイアスが健常モデルに比較して、多く残り、結果、CBF が健常モデルより過小評価されたと考えられる。また、表 2 から表 5 は健常モデルにおける CBF 及び OEF の COV より虚血モデルにおけるその方が小さいかった。PET カウントと CBF との関係が非線形性からこれを説明できる [23]。健常モデルの PET カウントは虚血モデルよりも大きく、PET カウントが高くなるとノイズの定量値に対する伝搬ががより大きくなる。

今回の結果より DARG 方で得られた CBF と OEF 画像を診断する上で、残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能が多い場合、注意を払わなければならないことを示した。本研究の結果、脳の部位によって、残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能の影響の大きさが異なることが示された。

#### ・残存 $\text{C}^{15}\text{O}$ 放射能除去法

残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能除去法で  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  撮像間の入力関数と PET カウントにおける残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能の除去に成功した。残存  $\text{CO}$  放射能による誤算がほとんどない CBF と OEF を得ることができた。また表 4 と表 5 において従来法に比べ、COV は小さかった。原理的には、残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能除去法自体でノイズを抑制する効果はよい。しかし DARG 法で計算する前に  $^{15}\text{O}_2$  成分と  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  成分に分ける必要がある。この成分分離には Kudomi らが提案した線形外挿法が利用している[23]。線形外挿法は入力関数において  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  投与以降の  $^{15}\text{O}_2$  成分を線形外挿で推定する方法である。従来法ではほとんどのケースにおいて残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能のオフセットの影響により  $^{15}\text{O}_2$  成分が最後まで残っていた。ところが残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能除去法を用いたケースでは多くのケースで、外挿された  $^{15}\text{O}_2$  成分が 0 となり、これが CBF と OEF の推定値に対する誤差の減少に寄与した。

入力関数における再循環水は経験的モデルに基づいて推定しており [4]、残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能存在下では経験的モデルは当てはまらない可能性がある。しかし残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能除去法を用いることによりこれらのバイアスは除去でき、この経験的モデルによる再循環水の推定が適切に働くと考えられる。

残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能除去法を用いることにより、DARG プロトコルを用いた PET 検査時間を短縮できる。本方法は、DARG 法だけではなく、ARG 法や steady-state 法にも適用することが可能である。ただし、この方法では、 $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能の生物学的減衰を考慮しておらず、このため、残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能の影響を過大評価している可能性がある。 $\text{C}^{15}\text{O}$  の生物学的半減期は  $^{15}\text{O}$  放射性核種が短命であることもあり、通常の PET 撮像では決定することは困難である。実際の  $^{15}\text{O}$  ガス PET 検査において得られた約 30 秒間の  $\text{C}^{15}\text{O}$  の動脈血中時間-放射能曲線データ(AIFco)の中から無作為に選択した 10 例を用いて生物学的半減期の

推定を試みた。まず  $^{15}\text{O}$  の物理学的半減期 (122.24 秒) で放射能減衰補正を行なった  $\text{AIFco}(d\text{AIFco})$  に対して式 18 を用いて、フィッティングを行った。

$$PET_{CO}(t) = d\text{AIFco}(t) \cdot e^{-\frac{\ln 2}{T_{1/2}^{BIO}} t} \quad (18)$$

$PET_{CO}(t)$ 、 $d\text{AIFco}(t)$  は時間  $t$  における  $\text{C}^{15}\text{O}$  の PET カウント [Bq/mL] 及び動脈血液中放射能濃度 [Bq/mL]、 $T_{1/2}^{BIO}$  は生物学的半減期 [秒] とした。フィッティングに用いた  $d\text{AIFco}$  のデータは  $\text{C}^{15}\text{O}$  の PET 撮像開始時間から 30 秒間である。その結果、推定した生物学的半減期は  $9.8 \pm 10.4$  分 (10 例の平均値  $\pm$  標準偏差) であった。本結果より推定された生物学的半減期は個人差が大きいことがうかがわれた。まず生物学的半減期を推定する適切な方法を検討が必要である。

本論文における  $^{15}\text{O}$  ガス PET 撮像は  $\text{C}^{15}\text{O}$  撮像に続いて  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  撮像の順に行なったが、 $\text{C}^{15}\text{O}$  撮像を  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  撮像の後に行なった際の評価は行っていない。 $\text{C}^{15}\text{O}$  撮像に続いて  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  撮像の順に行なう理由として  $^{15}\text{O}$  ガス (ターゲットガス、 $\text{O}_2$  含有窒素ガスと  $\text{CO}_2$  含有窒素ガス) の切り替えが 1 度で良いことが挙げられる ( $\text{C}^{15}\text{O}$  と  $^{15}\text{O}_2$  ガスの合成では同じターゲットガスを用いており、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  だけ別のターゲットガスを用いて合成している)。更に DARG プロトコルでは  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  の順のガス供給は  $\text{C}^{15}\text{O}_2\text{-}^{15}\text{O}_2$  の順にガス供給をするより良い結果をもらす [14]。今後、更に検査時間を短縮するため、 $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  のガス供給より短い間隔で供給できるガス供給システムの開発が必要である。

本研究では、コンピュータシミュレーションのみに基づいた結果である。今後は、実際の PET データを用いた本研究の評価を行う必要があるが、その場合、以下のような問題がある。

- ① PET では、 $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能と  $^{15}\text{O}_2$  または  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  の放射能を区別することができない
- ② 同じ脳血管障害疾患でも病態が個人間に大きな差がある

また本シミュレーションにおける高残存  $\text{C}^{15}\text{O}$  放射能を実際に行なった場合、被検者に多大な被曝をもたらすために、臨床研究を実行するのが困難である可能性がある。本研究の評価をするため、脳虚血モデルの動物を用いた実験が必要であると考えられる。



## 4. DARG プロトコルにおける count-based OEF (cbOEF) の有用性の検討と検査時間短縮の試み

### 4-1 研究背景

本章では DARG プロトコルで得られた  $^{15}\text{O}_2$  と  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  の PET 画像を用いて count-based 法で作成した OEF 様 (cbOEF) 画像と、定量的に求めた OEF 画像とを比較し、 $^{15}\text{O}$  ガス PET 検査時間の短縮化を検討した。Count-based 法より得られる cbOEF 画像とは脳における  $^{15}\text{O}_2$  PET カウントと  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  PET カウント (あるいは  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  PET カウント) の比の分布を表した相対的画像であり、 $^{15}\text{O}_2$  の積算画像を  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  または  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  の積算画像で割ることによって得られる (図 11)。この cbOEF 画像は  $^{15}\text{O}$  ガス PET 検査において、OEF の定量画像 (qOEF 画像) の代わりとして用いられることがある[25-30]。cbOEF 値の算出には採血が必要なく、cbOEF 画像の作成が簡便であり、左右非対称な変化により脳の評価ができる[27-31]。近年 Kobayashi らが misery perfusion を診断するため cbOEF 算出用に最適化した検査プロトコルを報告した[32]。彼らは  $^{15}\text{O}_2$  ガスを 7 分間吸入した後 4 分間撮像し、更に  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  を静脈内投与して 3 分間撮像した時 misery perfusion の診断ができると結論付けた。彼らの研究では  $^{15}\text{O}_2$  ガスを撮像中も連続吸入しており、 $^{15}\text{O}_2$  と  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  の撮像が別々に行われた。これまで DARG プロトコルのように  $^{15}\text{O}_2$  と  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  を 1 回の撮像で得られた PET 撮像データから qOEF または cbOEF を作成し、これら画像の関係を調べた研究は行なわれていない。 $^{15}\text{O}_2$  と  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  のカウント比は qOEF と比例関係にある [32] ことは一般的に知られているが、DARG プロトコルでは  $^{15}\text{O}_2$  ガスと  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  ガスを連続供給し、PET 撮像を行なっているため、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  画像内には  $^{15}\text{O}_2$  の放射能が混在しており、DARG プロトコルで得られた  $^{15}\text{O}_2$  と  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  のカウント比が常に qOEF と比例関係にあるとは限らない。

そこで本研究ではまず実際の臨床 DARG-PET 検査において得られた qOEF 画像と cbOEF 画像の非対称性指数 (asymmetric index, AI) を求め、相関を確認した。この際、qOEF 画像に比例関係を持つ cbOEF 画像を作成するため  $^{15}\text{O}_2$  と  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  のカウントに対する積算時間の最適化を試みた。次にコンピュータシミュレーションを行い、DARG 法における  $^{15}\text{O}_2$  と  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  の投与間隔を従来の 300 秒より短くした時の count-based 法を用いて求めた cbOEF-AI と qOEF-AI との関係を調べた。その際、以下に挙げた 3 点について検討した。

#### 検討内容

- ・ 検討1:  $^{15}\text{O}_2$ - $\text{C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔を従来の 300 秒より短くした時の cbOEF-AI に対する影響と従来 DARG プロトコルで求めた qOEF-AI との相関性
- ・ 検討2:  $^{15}\text{O}_2$ - $\text{C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔 300 秒以下の時の CBV による cbOEF-AI への影響
- ・ 検討3: DARG 法における右辺第 3 項による cbOEF-AI への影響

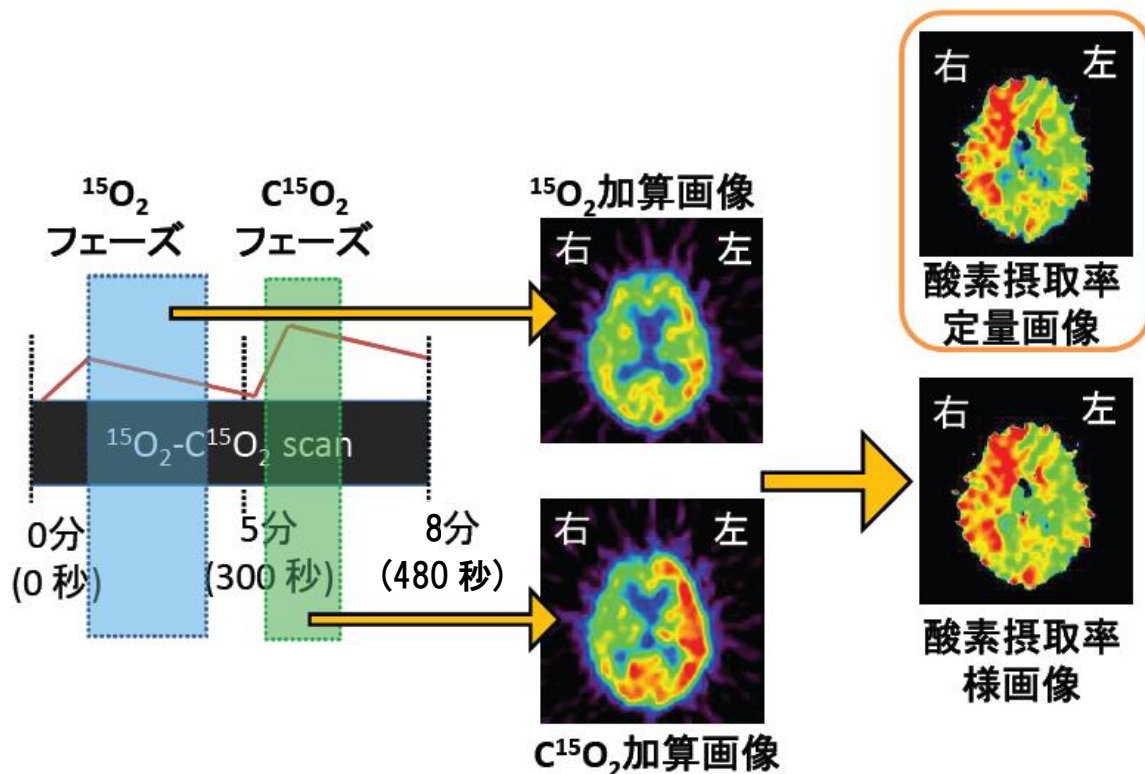


図11 DARG-PETプロトコルにおけるcount-based法でのcbOEF画像作成手順  
 左図はPET撮像時間とその時に得られるinputである。<sup>15</sup>O<sub>2</sub>フェーズにおける四角(青)は<sup>15</sup>O<sub>2</sub>積分時間、四角(緑)はC<sup>15</sup>O<sub>2</sub>積分時間範囲を表し、各四角から伸びている矢印の先にある画像は各積算時間における積算画像である。右図(下段)はcbOEF画像、右図(上段)はqOEF画像である。脳画像の上が前方、下が後方である。つまり仰向けに寝ている状態で、足もとから脳を眺めた図になっている。

## 4-2 DARG-PET検査プロトコルにおけるcbOEFに対する有用性の検討

### 4-2-1 方法とデータ

#### ・本検証の対象者

本研究はCBFの定量画像において片側のみCBF値が低下しており、さらに同側におけるOEF値の上昇が共に確認された慢性脳血管障害患者、23例(男性15名、女性8名; 平均年齢 ± 標準偏差 67.8 ± 9.9歳)を対象に行った。本データは国立循環器病センター倫理委員会において研究での使用が承認された臨床検査データである。

### ・PET撮像条件

本研究で用いたPET撮像プロトコルは前章で用いたプロトコルと同じである(図7)。PET装置はECAT EXACT47 (CTI Inc, Knoxville, USA) を用いた。最初に脳の放射線吸収マップを作成するため、トランスミッション撮像を3~10分間行った。トランスミッション撮像はPET装置に付属している外部線源を用いており、トランスミッション撮像の撮像時間は線源の放射能に依存し、線源の放射能が小さくなると撮像時間が長くなる。国立循環器病センターでは外部線源にGe-66/Ga-68を用いている。続いてCBV画像を得るため、被検者に約2500MBqの $C^{15}O$ ガスを30秒間吸入してもらい、 $C^{15}O$ ガス吸入開始から90秒後にPET撮像を4分間行った。 $C^{15}O$ の放射線減衰を待ったのち、被検者に $^{15}O_2$ ガス(約4000MBq)を1分間の吸入を行い、 $^{15}O_2$ ガス吸入開始から300秒後、さらに $C^{15}O_2$ ガス(約5000MBq)を1分間の吸入を行なった。 $^{15}O_2$ と $C^{15}O_2$ のPET撮像は全撮像時間8分間の連続撮像を行なった。ガス供給用マスクは鼻と口を覆うフェイスマスクを用いた。動脈採血は上腕動脈にカテーテルを挿入し、確保した動脈採血用ラインを行なった。 $C^{15}O$ 撮像時は、撮像開始と同時に動脈採血を開始し、人の手でシリンジのピストンを引き、30秒かけて約3mLを採血した。 $^{15}O_2$ 及び $C^{15}O_2$ 撮像時は持続採血(採血速度:3.5 mL/min)を行なった。この時採血ライン上においてカテーテル挿入部から約25cm離れた位置にGSO-RI検出器を設置し、動脈血中放射能濃度を測定した。 $C^{15}O$ 撮像時に摂取した動脈血を用いてWELLカウンタ(Shimadzu Corporation, Kyoto, JAPAN)で $C^{15}O$ 撮像開始時の $C^{15}O$ 放射線を測定し、 $C^{15}O$ 放射能<sub>WELL</sub> /  $C^{15}O$ 放射能<sub>GSO-RI検出器</sub>の比を入力関数に掛けてスケール補正を行なった。さらに事前に求めておいた放射能<sub>PET装置</sub> / 放射能<sub>WELL</sub>の比をスケール補正した入力関数に掛けることにより計測した入力関数の単位をPETカウントと同じBq/mLにした。

### ・非対象性指数 (asymmetric index, AI)

片側性脳血管障害疾患患者の病側における脳の状態を健側と相対的に比較し、診断するための重要な指標の1つである。本指数は病巣部に関心領域(ROI)を置き、さらに同じ形、大きさのROIを左右対称になるように反対側に置いて、それらのROI中におけるOEFの平均値の比を式19のように算出した。

$$OEF-AI = OEF_{\text{lesion side}} / OEF_{\text{normal side}} \quad (19)$$

AIをもとめるため、作成した両画像に関心領域(region of interest, ROI)を病巣部とその反対側の半球に左右対称になるように合計28個(病側:14個、健側:14個)を置いた。本検証において採用したROIは長軸30ピクセル、短軸10ピクセルの楕円とした(図12)。

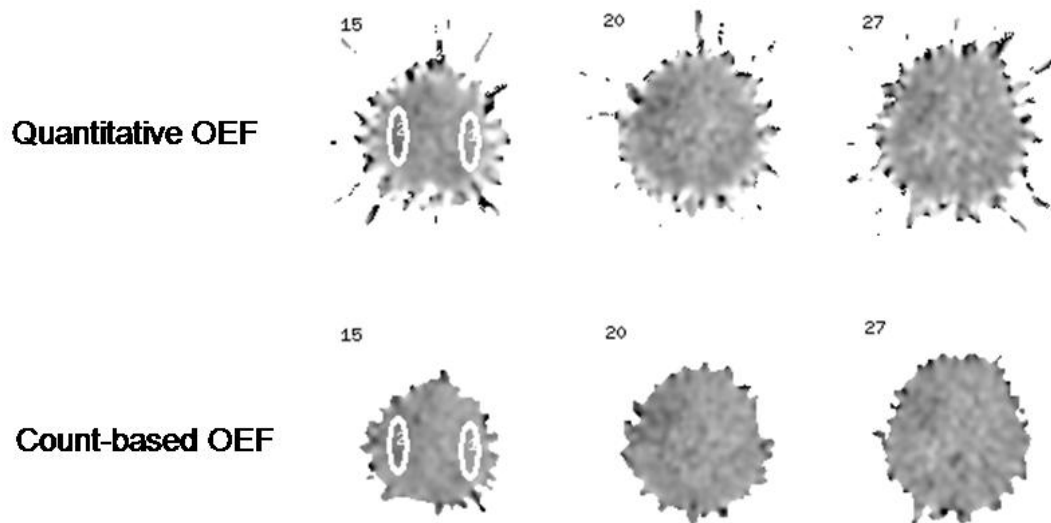


図 12 qOEF 画像と cbOEF 画像

qOEF 画像（上段）と count-based 法を用いて作成した cbOEF 画像（下段）。  
 図中にある白線の楕円は本検証に用いた ROI である。定量画像と定性画像  
 におけるカラースケールの最大値は相対的に合わせた。

#### ・ DARG法におけるOEF-AIの有用性検証及びcbOEF画像作成条件最適化の検討

本研究ではcbOEF画像の診断ツールとしての有用性を検討するため、臨床データを用いてDARGプロトコルでPET撮像した $^{15}\text{O}_2$ と $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の画像をcount-based法より得られた全ケースにおけるOEF様画像のAIと従来のDARGプロトコルにおいて得られたqOEF画像のAIとの回帰式と相関係数を求め、比較した。この際、回帰式として以下の2式を用いた。

$$1. Y = aX + b \quad (20)$$

$$2. Y - 1 = a(X - 1) \quad (21)$$

式20は、通常回帰直線式で、KobayashiらがcbOEF-AIの最適な撮像時間を決める際に、用いた指標である[32]。式21は、左右比がまったくない時は、 $\text{AI} = 1$ となることを考慮し、左右比がない時は必ず1となるような式である。ここで、 $X$ はqOEF-AI、 $Y$ はcbOEF-AIを指す。これらの回帰解析の結果より、DARGプロトコルを用いたcbOEF-AIの計算の際に、最適な積分範囲を決めた。cbOEF画像の作成には $^{15}\text{O}$ ガスPETの臨床検査より得られたデータから、以下に示した積算時間が異なる $^{15}\text{O}_2$ 及び $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の積算画像を用いた。積算画像とは時点Aから時点Bまでの撮像データを積分した画像である。

$^{15}\text{O}_2$ 積算時間： 0～60秒、0～120秒、0～180秒、0～240秒、60～120秒、60～180秒、60～240秒、120～180秒、120～240秒、180～240秒

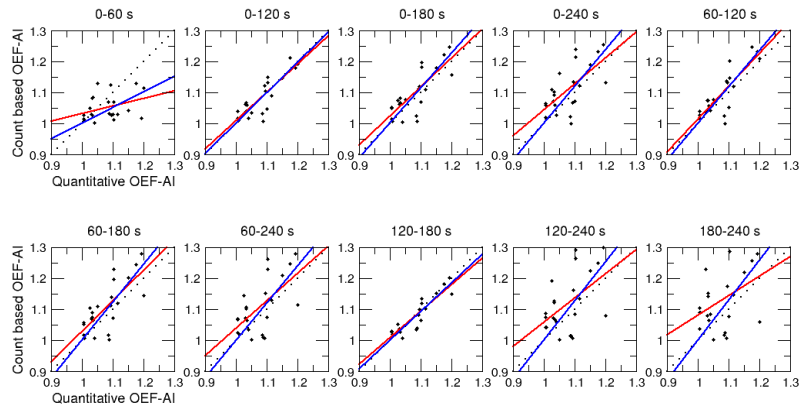
$\text{C}^{15}\text{O}_2$ 積算時間： 340～390秒、390～440秒、340～440秒

※ $^{15}\text{O}_2$ 吸入開始時を時間0とした。 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 吸入開始は $^{15}\text{O}_2$ 吸入開始の300秒後であった。

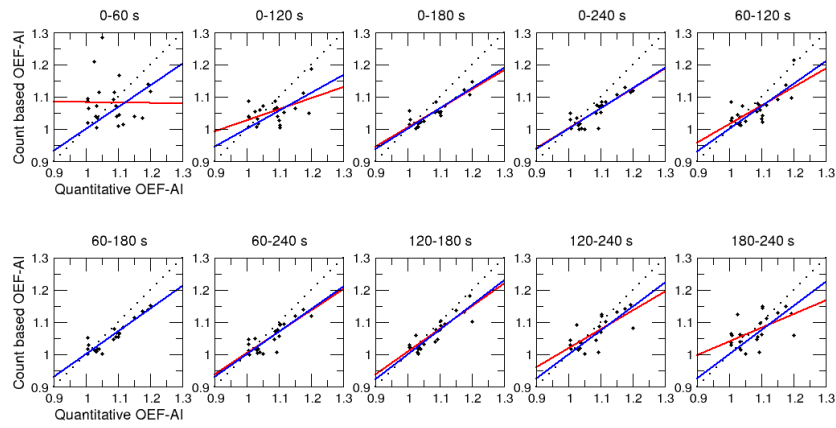
#### 4-2-2 結果

図 12 において DARG プロトコルより得られた cbOEF 画像が qOEF 画像に近似したコントラストを持つ画像であり、画像上のノイズが cbOEF 画像の方が qOEF 画像に比べ小さい。また次頁の図 13 のように cbOEF-AI と qOEF-AI を比較し、回帰直線の傾きと相関係数を表 6 及び表 7 にまとめた。 $^{15}\text{O}_2$  積算時間 0～60 秒のデータを用いたケースを除いて qOEF-AI と cbOEF-AI の間に大きな相関が得られた ( $p < 0.01$ )。本検証において式 20 を用いた場合、 $^{15}\text{O}_2$  積算時間 0～180 秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間 340～440 秒のケースで相関係数が 0.94 ともっとも高かった。また、式 21 を用いた場合は、このケースでは、相関係数が 0.98 となり、やはりもっとも高かった。

A



B



C

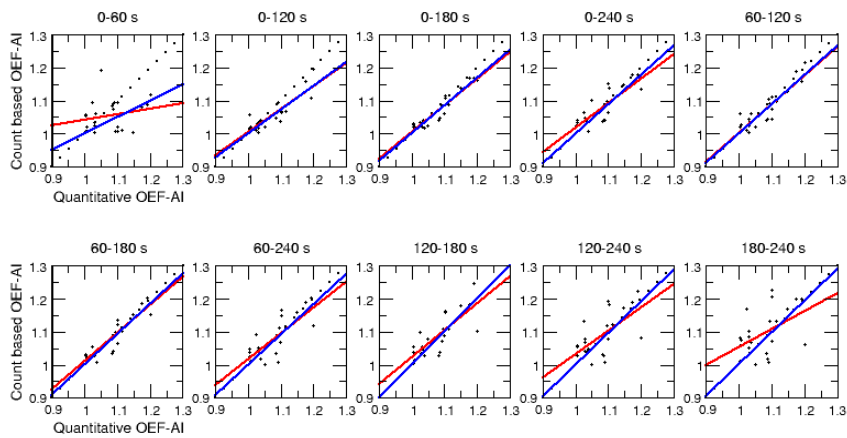


図 13 qOEF 画像における AI と cbOEF 画像における AI の相関図  
 $^{15}\text{O}_2$  積算時間は各相関図の上に記載しており、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間は A が 340～390 秒、B が 390～440 秒、C が 340～440 秒である。赤線は  $Y = aX + b$  の回帰直線、青線は  $Y - 1 = a(X - 1)$  の回帰直線、点線は原点を通る傾き 1 の直線 ( $y = x$ ) を表している。

表 6 回帰式  $Y = aX + b$  を用いた回帰分析結果

$^{15}\text{O}_2$ 積算時間 [秒]	$\text{C}^{15}\text{O}_2$ 積算時間 [秒]								
	340~390 (A)			390~440 (B)			340~440 (C)		
	相関係数	傾き	y 切片	相関係数	傾き	Y 切片	相関係数	傾き	y 切片
0~60	0.35	0.24	0.79	0.06	0.05	1.02	0.21	0.16	0.88
0~120	0.87	0.91	0.10	0.52	0.35	0.68	0.88	0.69	0.31
0~180	0.79	0.94	0.09	0.90	0.59	0.41	0.94	0.80	0.20
0~240	0.59	0.74	0.30	0.86	0.61	0.39	0.83	0.74	0.28
60~120	0.84	1.06	-0.05	0.74	0.57	0.44	0.90	0.87	0.13
60~180	0.75	0.99	0.04	0.93	0.70	0.29	0.91	0.86	0.15
60~240	0.63	0.84	0.19	0.87	0.66	0.34	0.77	0.78	0.24
120~180	0.91	0.86	0.15	0.89	0.70	0.30	0.79	0.82	0.20
120~240	0.51	0.73	0.23	0.75	0.59	0.43	0.64	0.70	0.20
180~240	0.30	0.44	0.64	0.54	0.42	0.61	0.47	0.54	0.51

本研究に採用した臨床データ(23 例)に対する  $\text{O}_2\text{-CO}_2$  投与間隔 300 秒における各積算時間における相関係数、回帰直線の傾き及び y 切片のリスト。 $\text{CO}_2$  積算時間に記述した A、B、C は図 13 における A、B、C に対応している。

表 7 回帰式  $Y - 1 = a(X - 1)$  を用いた回帰分析結果

$^{15}\text{O}_2$ 積算 時間 [秒]	$\text{C}^{15}\text{O}_2$ 積算時間 [秒]					
	340~390 (A)		390~440 (B)		340~440 (C)	
	相関係数	傾き	相関係数	傾き	相関係数	傾き
0~60	0.75	0.51	0.61	0.67	0.68	0.50
0~120	0.95	0.98	0.82	0.56	0.95	0.72
0~180	0.93	1.13	0.96	0.63	0.98	0.84
0~240	0.88	1.19	0.95	0.63	0.94	0.89
60~120	0.94	1.18	0.90	0.70	0.96	0.89
60~180	0.91	1.23	0.97	0.71	0.97	0.93
60~240	0.85	1.20	0.95	0.70	0.91	0.91
120~180	0.97	0.93	0.96	0.77	0.92	1.00
120~240	0.82	1.26	0.91	0.74	0.86	0.96
180~240	0.78	1.29	0.84	0.75	0.81	0.97

本研究に採用した臨床データ(23 例)に対する  $\text{O}_2$ - $\text{CO}_2$  投与間隔 300 秒における各積算時間における相関係数、回帰直線の傾き及び y 切片のリスト。 $\text{CO}_2$  積算時間に記述した A、B、C は図 13 における A、B、C に対応している。



### 4-3 シミュレーションによるCount-based 法を用いたDARG-PET 検査短縮化の試み

#### 4-3-1 方法とデータ

##### データ1：入力関数

臨床PET検査において実測した慢性脳血管障害疾患患者データの中から無作為に選択した $^{15}\text{O}_2$ 及び $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の動脈血液中時間-放射能濃度曲線1例を入力関数として用いた。本データは国立循環器病センター倫理委員会よりDARG法に関する臨床研究において使用が承認された臨床検査データである。 $^{15}\text{O}_2$ - $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔が異なる $^{15}\text{O}_2$ 及び $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の動脈血液中時間-放射能濃度曲線を作成するため放射能の減衰補正していないデータを用いた。 $^{15}\text{O}_2$ のPET撮像開始時を時間0として300秒以降のデータはシミュレーションを行う各 $^{15}\text{O}_2$ - $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔に合わせて $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 投与投与開始時間にシフトさせた。シフトさせた各データに対して時間0を基準に放射能減衰補正を行い、本研究における入力関数とした。

##### データ2：組織時間-放射能曲線 (tissue time-activity curve、tTAC)

データ1で作成した入力関数と式12を用いてtTACを発生した。この時用いたCBF、OEF、CBVの値を以下に示す。モデルはKudomiら行ったDARG法のシミュレーション時に採用した健常モデル及び虚血モデル[14、19]を参考に、本シミュレーションにおける健常モデル及び虚血モデルと定義した。虚血モデルの数値は健常モデルのCBF値を基準に大きく高くなった状態または低くなった状態において様々なqOEFに対してcbOEFを比較することを想定して決めた。ただし今回はCBVを0.04mL/mLに固定した。

- ・ 健常モデル：CBF = 0.5 mL/g/min、OEF = 0.4、CBV = 0.04 mL/mL
- ・ 虚血モデル1：CBF = 0.1 mL/g/min、OEF = 0.1~1.0、CBV = 0.04 mL/mL
- ・ 虚血モデル2：CBF = 0.5 mL/g/min、OEF = 0.1~1.0、CBV = 0.04 mL/mL
- ・ 虚血モデル3：CBF = 0.9 mL/g/min、OEF = 0.1~1.0、CBV = 0.04 mL/mL

##### ・ $^{15}\text{O}_2$ または $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の積算時間

4-2節の検討より、cbOEF画像の作成に用いる $^{15}\text{O}_2$ 及び $\text{C}^{15}\text{O}_2$ のPET画像の積算時間によりqOEF-AIとcbOEF-AIの相関が変化することがわかった。そこで、本シミュレーションにおいても以下に示すように、さまざまな積算時間を用いて検討を行った。ただし、時間0は $\text{O}_2$ フェーズにおけるPET撮像開始時間である。

##### ● $^{15}\text{O}_2$ 積算時間パターン

- 0~60秒、0~120秒、0~180秒、0~240秒、0~300秒
- 60~120秒、60~180秒、60~240秒、60~300秒
- 120~180秒、120~240秒、120~300秒
- 180~240秒、180~300秒
- 240~300秒

※ $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 投与時間後における $^{15}\text{O}_2$ 積算時間パターンは検証の対象外

● $C^{15}O_2$ 積算時間パターン

1.  $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$ 投与間隔60秒のケース  
100～150秒、150～200秒、100～200秒
2.  $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$ 投与間隔120秒のケース  
160～210秒、210～260秒、160～260秒
3.  $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$ 投与間隔180秒のケース  
220～270秒、270～320秒、220～320秒
4.  $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$ 投与間隔240秒のケース  
280～330秒、330～380秒、280～380秒
5.  $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$ 投与間隔300秒のケース  
340～390秒、390～440秒、340～440秒

・ OEF-AIの真値

4-3-1のデータ2内で示したモデルごとに設定した値を各パラメータの真値とし、それらの真値と式22を用いて算出したOEF-AIの数値を真のOEF-AIと定義した。例えば、虚血モデル1： $CBF = 0.1 \text{ mL/g/min}$ 、 $OEF = 0.1$ 、 $CBV = 0.04 \text{ mL/mL}$ の場合、真のOEF-AIは $0.1 / 0.4 = 0.25$ となる。

$$\text{真のOEF-AI} = \text{各虚血モデルのOEF値} / \text{健常モデルのOEF値} \quad (22)$$

●検討1の方法

$^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$ 投与間隔を300秒より短くした場合に得られるcbOEF-AIを求め、従来プロトコルより得られるcbOEF-AIと真のOEF-AIとの回帰式及び相関係数との比較を行った。回帰式は $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$ 投与間隔ごとに各積分時間における $CBF = 0.1 \text{ mL/g/min}$ 、 $0.5 \text{ mL/g/min}$ 、 $0.9 \text{ mL/g/min}$ の全プロットを用いて最少二乗法を用いて求めた。

●検討2の方法

検討1ではCBVを $0.04 \text{ mL/mL}$ に固定してコンピュータシミュレーションを行なった。検討2ではcbOEF-AIに対するCBVの影響をみるため、 $0.04 \text{ mL/mL}$ から $0.08 \text{ mL/mL}$ に変更し、検討1と同じようにCBFとOEFを変動させてqOEF-AIとcbOEF-AI間の相関係数及び回帰式を最小二乗法によりもとめた。そして $CBV = 0.04 \text{ mL/mL}$ 時のコンピュータシミュレーション結果と比較した。

●検討3の方法

Count-based OEFを算出する際、血管内の $^{15}O_2$ 放射能を表す式12の右辺第3項の影響は無視できるものとして計算を行なった。しかし実際は血管から組織への酸素の移行は100%ではないため、少なからずこの項は得られるPETカウントに影響している。検討3では検討1で用いたCBF、OEF、CBVの値を用いて式12の右辺第3項を0にした時のcbOEF-AIを求め、検討1との結果と比較し、式12右辺第3項がcbOEF-AIに及ぼす影響を確認した。

検討1～3において投与する $^{15}O$ ガス量によるqOEF-AIとcbOEF-AIとの関係を確認するため、従来の $^{15}O$ ガスPET検査プロトコルにおける $^{15}O_2$ と $C^{15}O_2$ ガスの投与比を

1 : 1とし、 $^{15}\text{O}_2$ ガスの投与量を2倍にした場合（ガス投与量比 = 2 : 1）、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ガスの投与量を2倍にした場合（ガス投与量比 = 1 : 2）のシミュレーションも行なった。

#### 4-3-2 結果

##### ●検討1の結果

検討1では従来のDARGプロトコルにおける $^{15}\text{O}_2$ - $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔300秒以下においてcbOEF-AIの診断ツールとしての有用性を調査した。図14のa、b、cにおける $\text{CBF} = 0.1 \text{ mL/g/min}$ のプロットの傾きが右肩下がりになっていた。 $^{15}\text{O}_2$ の積算時間が $^{15}\text{O}_2$ 撮像時間の後半のデータを多く含むにつれて各CBF値におけるプロットが右肩上がりかつ傾きが近似したプロットが直線状に並んだ。また図14の各列の相関図をみてわかるように $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の積算時間が異なっても各列における相関図のプロットの傾きに大きな違いはみられなかった。

付録1の全ての表は図14に示した相関図ごとに最小二乗法より求めた回帰式の傾きとy切片、相関係数の数値である。 $^{15}\text{O}_2$ 積算時間0~60秒のみデータを用いた場合、他のケースよりも相関係数が極端に小さくなっていた。 $^{15}\text{O}_2$ 積算時間60秒以降のデータを用いた場合、各ケースにおける相関直線は互いに、近似した。

##### ●検討2の結果

検討2ではCBVによるcbOEF-AIに対する影響を調査した。CBVが増大することにより、全てのケースにおいて相関係数及び回帰式の傾きが減少し、y切片が増大することがわかった。本検討においても求めた回帰直線の傾き及びy切片、相関係数の数値は付録2に表にしてまとめた。この結果よりCBVが大きくなるとコントラストが小さくなるcbOEF画像になることが言える。CBFが大きいほどCBVが0.04 mL/mLと0.08 mL/mL間におけるcbOEF-AIの差は小さくなっていた。また投与間隔を240秒以上であれば従来と同等の回帰式を得られることがわかった。

##### ●検討3の結果

検討3では式12における右辺第3項のcbOEF-AIに対する影響について調査を行なった。第3項を考慮しなかった場合、得られたプロットはすべて右肩上がりの直線であった。本検討においても求めた回帰直線の傾き及びy切片、相関係数の数値は付録3に表にしてまとめた。第3項を考慮したケースに比べ、回帰式が $y = x$ に近くなっていることから式12右辺第3項がcbOEF-AIのコントラストを低下させる因子であることが言える。特に $^{15}\text{O}_2$ 積算時間が60及び120秒のケースでは顕著にその特徴が現われていた。

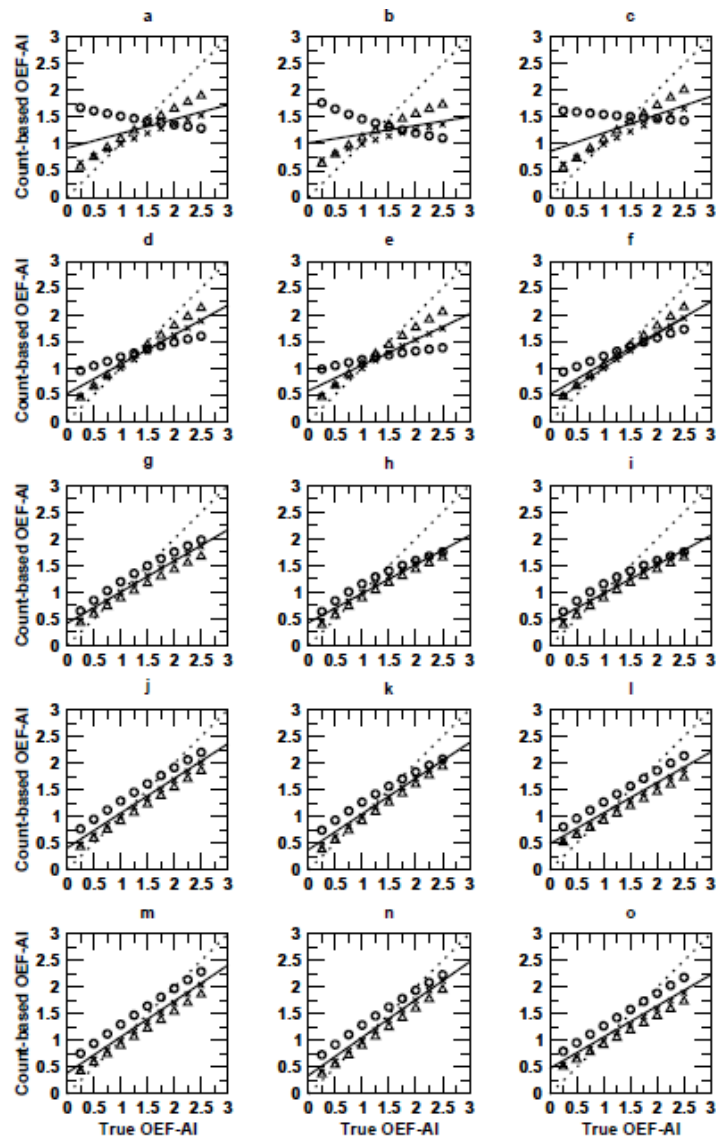


図 14 検討 1 における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関図

$^{15}\text{O}_2$ - $\text{C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔を 300 秒以下において OEF-AI の真値と cbOEF-AI の相関図。a、b、c は 60 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間：0～60 秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間：100～200 秒)、d、e、f は 120 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間：0～120 秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間：160～260 秒)、g、h、i は 180 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間：0～180 秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間：220～320 秒)、j、k、l は 240 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間：0～240 秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間：280～380 秒)、m、n、o は 300 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間：0～240 秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間：340～440 秒) である。また左の列の相関図は  $^{15}\text{O}_2$  ガスと  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  ガスを従来量投与した場合、中央の列が  $^{15}\text{O}_2$  ガスの投与量を従来量より 2 倍にした場合、右の列が  $\text{CO}_2$  ガスの投与量を従来量より 2 倍にした場合である。○は  $\text{CBF} = 0.1 \text{ mL/g/min}$ 、×は  $\text{CBF} = 0.5 \text{ mL/g/min}$ 、△は  $\text{CBF} = 0.9 \text{ mL/g/min}$  における OEF-AI の真値に対する cbOEF-AI を表す。点線は  $y=x$ 、実線は各相関図における全プロットに対する回帰直線を表す。

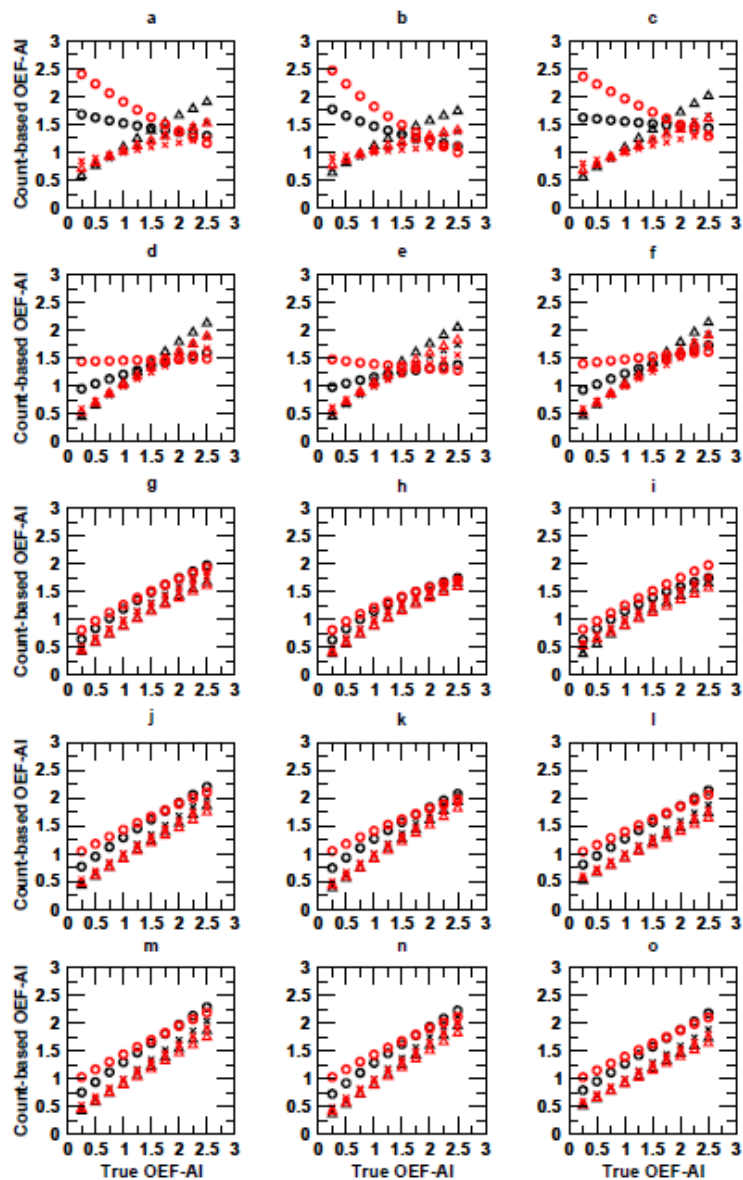


図 15 検討 2 における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関図

各ケースにおける  $CBV = 0.04 \text{ mL/mL}$  または  $0.08 \text{ mL/mL}$  における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関図。a, b, c は 60 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間:  $0 \sim 60$  秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間:  $100 \sim 200$  秒)、d, e, f は 120 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間:  $0 \sim 120$  秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間:  $160 \sim 260$  秒)、g, h, i は 180 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間:  $0 \sim 180$  秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間:  $220 \sim 320$  秒)、j, k, l は 240 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間:  $0 \sim 240$  秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間:  $280 \sim 380$  秒)、m, n, o は 300 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間:  $0 \sim 240$  秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間:  $340 \sim 440$  秒) である。また左の列の相関図は  $^{15}\text{O}_2$  ガスと  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  ガスを従来量投与した場合、中央の列が  $^{15}\text{O}_2$  ガスの投与量を従来量より 2 倍にした場合、右の列が  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  ガスの投与量を従来量より 2 倍にした場合である。○が  $CBF = 0.1 \text{ mL/g/min}$ 、×が  $CBF = 0.5 \text{ mL/g/min}$ 、△が  $CBF = 0.9 \text{ mL/g/min}$  における cbOEF-AI と真の OEF-AI との相関を表す。プロット (黒) は、 $CBV = 0.04 \text{ mL/mL}$ 、プロット (赤) は  $CBV = 0.08 \text{ mL/mL}$  である。

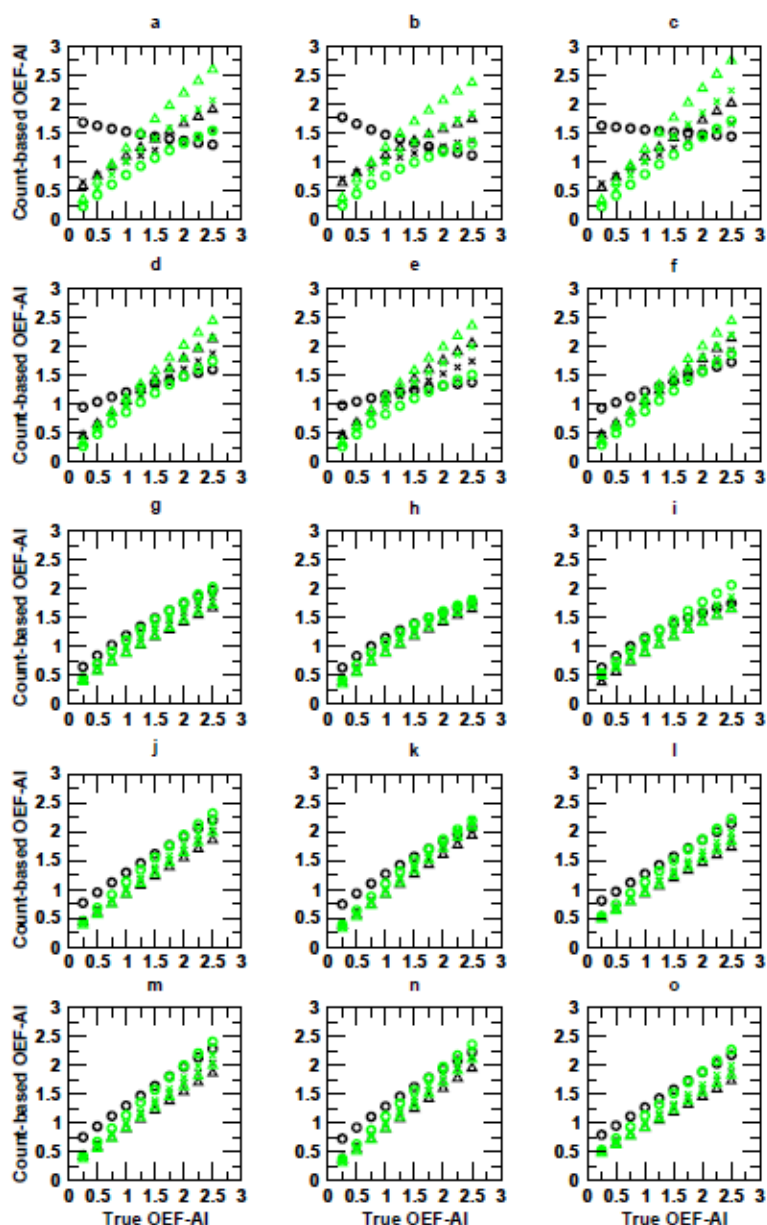


図 16 検討 3 における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関図

各ケースにおいて式 12 の右辺第 3 項を考慮した場合 (黒)、考慮しなかった場合 (緑) の qOEF-AI と cbOEF-AI 間における相関図。a、b、c は 60 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間: 0~60 秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間: 100~200 秒)、d、e、f は 120 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間: 0~120 秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間: 160~260 秒)、g、h、i は 180 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間: 0~180 秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間: 220~320 秒)、j、k、l は 240 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間: 0~240 秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間: 280~380 秒)、m、n、o は 300 秒 ( $^{15}\text{O}_2$  積算時間: 0~240 秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$  積算時間: 340~440 秒) である。また左の列の相関図は  $^{15}\text{O}_2$  ガスと  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  ガスを従来量投与した場合、中央の列が  $^{15}\text{O}_2$  ガスの投与量を従来量より 2 倍にした場合、右の列が  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  ガスの投与量を従来量より 2 倍にした場合である。○が CBF = 0.1 mL/g/min、×が CBF = 0.5 mL/g/min、△が CBF = 0.9 mL/g/min における cbOEF-AI と真の OEF-AI との相関を表す。

#### 4-4 考察

4-2節では、実際の臨床において、DARGプロトコルで得られたOEFの定量画像と $^{15}\text{O}_2/\text{C}^{15}\text{O}_2$ 比率画像におけるAIの関係を調べた。従来のDARGプロトコルにcount-based法を組み合わせたプロトコルにおいてcbOEFを求める最適な $\text{O}_2$ 及び $\text{CO}_2$ の積算時間を探すため回帰分析を用いた。適切な積算時間の選択により、cbOEF-AIが無採血で慢性期の脳血管障害疾患診断に有用であることが示唆された。

cbOEF画像は簡易な計算なので $^{15}\text{O}$ ガスPET検査に幅広く用いられており、図12に示すように、cbOEF画像はqOEF画像に近似した画像であり、単純な計算のため、qOEF画像よりも、雑音成分が少ない画像となっている。しかしcbOEFは、血液中の放射能濃度や $^{15}\text{O}_2$ の代謝物である再循環水などが無視されており、診断ツールとしては経験的に用いられてきた。さらにDARG法を用いた場合、 $^{15}\text{O}_2$ と $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の投与間隔が短いため、 $^{15}\text{O}_2$ や再循環水の残留放射線が混在した $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 画像となり、cbOEFを作成する場合は、考慮する必要がある。

DARG法の基本となっている式12において、右辺の第1項は組織に入った水放射能濃度、第2項は組織に入った水酸素放射能濃度、第3項は血管内の酸素放射能濃度を示す。 $^{15}\text{O}_2$ は投与後、全身で代謝されて $\text{H}_2^{15}\text{O}$ になり、再循環水の放射能は時間の経過と共に徐々に増え、式12の右辺第1項も増加する。一般的に $\text{O}_2$ フェーズにおける放射線には再循環水の放射線も含まれており、cbOEF-AIとqOEF-AIとの相関を小さくする。図13と表6で示したように、再循環水の影響により240秒まで積算するより180秒まで積算した方が相関よかった。 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 積算時間340から390秒(A)と390から440秒(B)にけるcbOEF-AIとqOEF-AIの相関図における回帰直線の傾きを比較した場合、多くのケースで相関係数はAよりBの方が1に近く、回帰直線の傾きはAよりBの方が小さかった。また水の拡散性によってcbOEF-AIがqOEF-AIよりも過小評価され、CよりもBの方が $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 積算画像のコントラストは悪くなった。さらに $^{15}\text{O}_2$ 積算時間0から60秒の場合、カウントの統計が最も悪く、cbOEF-AIとqOEF-AIとの相関も最も悪い。式12第3項より血液成分は $^{15}\text{O}_2$ 積算時間0から60秒における $^{15}\text{O}_2$ 積算画像において大きな影響を及ぼしており、この影響の大きさはOEF値に依存し、cbOEF-AIの過小評価を導く。本検証における推奨 $^{15}\text{O}_2/\text{C}^{15}\text{O}_2$ 積算時間は

$^{15}\text{O}_2$ 積算時間：0から180秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 積算時間：340から440秒

である。また、相関係数は劣るものの、 $^{15}\text{O}_2$ 積算時間：120から180秒、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 積算時間：340から390秒の積分時間は比較的よい成績であった。この場合、PET撮像時間を短縮することが期待できる。今回の評価には、先行研究であるKobayashiらと同様に、式20の単純な回帰直線の相関係数を用いた。しかし、実際のAIの特性を考えると式21の回帰式にあてはめた方がよりよいと考えられる。そこで、本研究では、両方で評価したが、ともに、上記の積分時間が最も評価が高いと診断された。

Kobayashiらは $^{15}\text{O}_2$ ガスを連続吸入した状態で4分から7分積算時間における $^{15}\text{O}_2$ 積算画像と3分間の $\text{H}_2^{15}\text{O}$ 積算画像から得られたcbOEF-AIがmisery perfusionの診断に有用であることを報告した[32]。しかし彼らの撮像方法では $^{15}\text{O}_2$ と $\text{H}_2^{15}\text{O}$ 撮像の間に $^{15}\text{O}_2$ 放射能の減衰待ち時間があり、撮像時間は10分以上必要であった。今回検証を行った提案手法であれば $^{15}\text{O}_2$ 吸入開始後、7.3分でqOEF-AIと同等のAIを持つcbOEF画像を得ることができた。DARGプロトコルにおいてcbOEF-AIを用いることにより、検査時間を劇的に短縮することができ、医療関係者と同様に被検

者も利益を有する。さらに DARG プロトコルにおいて cbOEF-AI は結果を簡便かつ迅速に求めることができることから急性期の脳血管障害疾患に対応できるかもしれない。

図 13 と表 6 で示した通り、DARG プロトコルであれば  $^{15}\text{O}_2$  吸入後 7.3 分で  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  撮像を終了することができるが、放射線吸収を補正するためのトランスミッション撮像が 10 分必要である。この問題は PET-CT 装置を使うことにより、必要最小限の撮像時間にできる可能性がある。cbOEF-AI の計算には、 $\text{C}^{15}\text{O}$  撮像は必要ない[33]。また Kobayashi らは  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  の静脈内投与を用いた steady-state プロトコルにおいて cbOEF に対する CBV 補正が不要であることを示しており[30]、 $\text{C}^{15}\text{O}$  撮像を省略できる。

PET の画質も本研究結果に影響する。本検証で用いたデータはすべて 2D モードで撮像を行ったため、3D モードでの結果は不明である。Ibaraki らは 2D 撮像と同様の OEF の定量値を 3D 撮像でも得られたと報告しており[34]、3D データでも本研究と同様の結果が得られる可能性があるが、散乱線の影響などを評価する必要がある。cbOEF 画像を作成する場合、PET 撮像中被検者の体動がないことが重要である。体動補正法がいくつか提案されており [35]、それらを利用できるが、cbOEF-AI を得る上で簡便性を失うことに繋がると考えている。また、本研究結果より、撮像時間を短時間化できれば、被検者が撮像中に動く可能性を低く抑えることができるだろう。

4-3 節では、コンピュータシミュレーションを行い、さらなる検査時間の可能性を検討した。まず検討 1 では先述したように図 14 の a, b, c ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔は  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  撮像における時間 0 から 60 秒までの 60 秒間) における  $\text{CBF} = 0.1 \text{ mL/g/min}$  のプロットが右肩下がりの線状に分布していた。この投与間隔では  $^{15}\text{O}_2$  ガス投与終了してすぐに  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  ガスの投与を行うことになり、体内の  $^{15}\text{O}_2$  放射能濃度が増加し続けている状態である。血管領域の放射能が高く、 $^{15}\text{O}_2$  が脳全体に十分分布していないと考えられる。また投与間隔が短いため  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  投与後に残存する  $^{15}\text{O}_2$  放射能の影響も大きいと思われる。特に  $\text{CBF}$  または  $\text{OEF}$  が小さい場合  $^{15}\text{O}_2$  ガスの脳組織へ移行する速度は遅くなり、血管成分の影響がさらに大きくなり、これらの影響によって相関図 a, b, c のような結果が得られたと考えられる。また  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔が 180 秒で  $^{15}\text{O}_2$  積算時間 0~180 秒、 $\text{CO}_2$  積算時間 270~320 秒のデータを用いることにより各ガスの投与量を変更することなく、従来のプロトコルにおいて得られる最良の cbOEF-AI を求める条件とほぼ同じ相関係数を持つ回帰直線が得られ、図 g, h, i より g の各プロットが線形に近い分布をしていた。検討 1 の結果より  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔を 180 秒まで短縮できると考えられた。さらに  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  撮像におけるデータは 320 秒までなので従来よりも 160 秒、検査時間短縮化が期待できる可能性を示唆した。続いて検討 2 では  $\text{CBV}$  は DARG 法において右辺第 3 項のみに関わっていることから血管内の  $^{15}\text{O}_2$  放射能が cbOEF 画像のコントラストの影響を及ぼしており、特に  $\text{CBF}$  や  $\text{OEF}$  が低い領域においてその影響が大きく表れることを示した。また  $^{15}\text{O}_2$  ガスを投与している 0~60 秒における血管内放射能の増加量は  $\text{CBF}$ 、 $\text{OEF}$  の影響を受け、 $^{15}\text{O}_2$  放射能の中で血管内放射能が占める割合も変わる。 $^{15}\text{O}_2$  積分時間が短いほど、その成分による影響が大きくなると考えられる。よって  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔が短く、 $\text{CBF}$  や  $\text{OEF}$  が小さいほど  $\text{CBV} = 0.04 \text{ mL/mL}$  と  $0.08 \text{ mL/mL}$  との間で得られた結果の差が大きくなったと考えられる。最後に検討 3 によって、第 3 項を考慮しなかったケースでは  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔が 60 秒から 300 秒ま



で得られた相関係数及び回帰式に顕著な違いが見られなかったことから、血管内放射能は  $qOEF-AI$  と  $cbOEF-AI$  の相関に大きく影響を及ぼす因子であることがわかった。また  $^{15}O_2$ - $C^{15}O_2$  投与間隔が 60 秒及び 120 秒では他の投与間隔に比べ、回帰直線の傾きが  $CBF$  により異なっていた。これは  $^{15}O_2$  の積分時間が短く、 $C^{15}O_2$  ガス投与後に残存する  $^{15}O_2$  放射能の影響によるものであると考えられる。

## 5. 総括

本研究では、Dual-tracer autoradiographic法を用いた $^{15}\text{O}$ ガスPET検査の短時間化及び簡便化に関する研究をし、以下の点を明らかにした。

1.  $\text{C}^{15}\text{O}$ のPET撮像後に $\text{C}^{15}\text{O}$ の放射能減衰を待たずに $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 撮像を行った時、残存する $\text{C}^{15}\text{O}$ 放射能によるCBF、OEF算出に対する影響を明らかにした。
2.  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 撮像時に残存する $\text{C}^{15}\text{O}$ 放射能を推定し、除去する方法を提案した。
3. DARG法を用いた $^{15}\text{O}$ ガスPET検査においてcount-based法より得られたcbOEF-AIと定量的に求めたqOEF-AIとの相関を明らかにし、最良の相関が得られる積算時間を提案した。
4.  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔を従来 $300$ 秒より短くした場合のcbOEF-AIとqOEF-AIの相関を明にし、従来と同等の結果が得られる最短の $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔とその時の積算時間を提案した。

以上のように本研究では、DARG法を基に $^{15}\text{O}$ ガスPET検査の検査時間短縮及び簡便化の可能性を示すことができた。また本研究を実際の臨床に応用することにより、DARGプロトコルを用いた $^{15}\text{O}$ ガスPET検査が、より短時間で、かつ簡便に検査が行うことが可能となる。これにより、一日の検査数を増やすことが可能となり、また、検査に関わるスタッフを減らすことができる。これは、医療経済的に大きなインパクトを持っており、現在、限られた施設のみで行われている $^{15}\text{O}$ ガスPET検査が、より一般化し、広く普及するであろう。この結果、全国的に、脳卒中の正確な診断を迅速に行える体制を整えることができると考えられる。

今後、本論文において報告した研究結果に基づき、以下に挙げる項目の検討を行なう予定である。

1.  $\text{C}^{15}\text{O}$ 放射能の生物学的半減期を正確に求める方法を開発し、残存 $\text{C}^{15}\text{O}$ 放射能除去法の精度の向上
2. qOEF画像との相関が最大になるcbOEF画像が得られる $^{15}\text{O}_2$ 及び $\text{C}^{15}\text{O}_2$ PET画像の最適な投与間隔、積算時間の導出
3. 残存 $\text{C}^{15}\text{O}$ 放射能除去法およびcbOEF画像を実際の臨床に適用し、臨床的な有効性の検証

## 6 謝辞

本研究を遂行するにあたり、研究に対する技術手法や工学的視点に基づいたテーマ検討から論文のまとめ方まで、あらゆる面において有効且つ有益なご指導、ご指示を賜りました、指導教官である国立循環器病センター研究所/放射線医学部 飯田秀博先生 に深く感謝いたします。多くの研究機会を持たせていただくとともに、発表の機会を持たせていただき、多方面における分野への見識を広げることができ、多くの貴重な経験をさせていただき、心よりお礼申し上げます。

本論文をまとめるにあたり、投稿の機会のみならず学会発表のチャンスを持たせていただき、且つご多忙にもかかわらず親切かつ丁寧なご教示、ご指導をいただきました、奈良先端科学技術大学院大学/情報化学研究科/情報生命科学専攻/生命機能計測学講座 湊小太郎教授に心よりお礼申し上げます。博士論文の審査を頂いた金谷重彦教授及び杉浦忠男准教授に感謝致します。実務面において、常に熱心なご指導、ご助言をいただくとともに、多岐にわたるプログラミングのご指導をいただいた国立循環器病センター研究所/放射線医学部 渡部浩司先生に感謝致します。

本研究にあたり、医学的な面より多くのご指導をいただきました国立循環器病センター/放射線診療部 福島一人先生、脳内科 横田千晶先生、森脇博先生、理化学研究所 林拓也先生に心より感謝致します。更に、本研究フィールドとなった、国立循環器病センター研究所/放射線医学部、国立循環器病センター/放射線診療部及び奈良先端科学技術大学院大学/情報化学研究科/情報生命科学専攻/生命機能計測学講座の皆様心よりお礼いたします。

## 7 参考文献

1. Frackowiak RS, Jones T, Lenzi GL, Heather JD. Regional cerebral oxygen utilization and blood flow in normal man using oxygen-15 and positron emission tomography. *Acta Neurol Scand* 1980; 62: 336–344.
2. Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using  $^{15}\text{O}$  and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4:727–736.
3. Lammertsma AA, Jones T. Correction for the presence of intravascular oxygen-15 in the steady-state technique for measuring regional oxygen extraction ratio in the brain: 1. Description of the method. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3: 416–424.
4. Mintun MA, Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P. Brain oxygen utilization measured with  $^{15}\text{O}$  radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med* 1984; 25 (2): 177-187
5. Subramanyam R, Alpert NM, Hoop B Jr, Brownell GL, Yaveras JM. A model for regional cerebral oxygen distribution during continuous inhalation of  $^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}$ , and  $\text{C}^{15}\text{O}_2$ . *J Nucl Med* 1978; 19: 48-53.
6. Lammertsma AA, Heather JD, Jones T, Frackowiak RS, Lenzi GL. A statistical study of the steady state technique for measuring regional cerebral blood flow and oxygen utilization using  $^{15}\text{O}$ . *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 566-573.
7. Correia JA, Alpert NM, Buxton RB, Ackerman RH. Analysis of some errors in the measurement of oxygen extraction and oxygen consumption by the equilibrium inhalation method. *J Cereb Blood Metab* 1985; 5: 591-599.
8. Okazawa H, Ymauchi H, Sugimoto K, Takahashi M, Toyoda H, Kishibe Y et al. Quantitative comparison of the bolus and steady-state methods for measurement of cerebral perfusion and oxygen metabolism: positron emission tomography study using  $^{15}\text{O}$ -gas and water. *J Cereb Blood Metab* 2001; 21: 793-803.
9. Okazawa H, Ymauchi H, Sugimoto K, Toyoda H, Kishibe Y, Takahashi M. Effects of acetazolamide on cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism: a positron emission tomography study with healthy volunteers. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 1472-1479.
10. Iida H, Jones T, Miura S. Modeling Approach to Eliminate the Need to Separate Arterial Plasma in Oxygen-15 Inhalation Positron Emission Tomography. *J Nucl Med* 1993; 34: 1333-1340.

11. Sadato N, Yonekura Y, Senda M, Iwasaki Y, Matoba N, Tamaki N et al. PET and the autoradiographic method with continuous inhalation of oxygen-15-gas: theoretical analysis and comparison with conventional steady-state methods. *J Nucl Med* 1993; 34:1672–1680.
12. Hatazawa J, Fujita H, Kanno I, Satoh T, Iida H, Miura S et al. Regional cerebral blood flow, blood volume, oxygen extraction fraction, and oxygen utilization rate in normal volunteers measured by the autoradiographic technique and the single breath inhalation method. *Ann Nucl Med* 1995; 9:15–21.
13. Hattori N, Bergsneider M, Wu HM, Glenn TC, Vespa PM, Hovda DA et al. Accuracy of a method using short inhalation of  $^{15}\text{O}-\text{O}_2$  for measuring cerebral oxygen extraction fraction with PET in healthy humans. *J Nucl Med* 2004; 45:765–770.
14. Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, Watabe H, Kawachi N, Ohta Y et al. Rapid quantitative measurement of  $\text{CMRO}_2$  and CBF by dual administration  $^{15}\text{O}$ -labeled oxygen and water during a single PET scan - a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 1209-1224.
15. Watabe H, Itoh M, Cunningham V, Lammertsma AA, Bloomfield P, Mejia M, Fujiwara T, Jones AKP, Jones T, Nakamura T. Noninvasive quantitative of rCBF using positron emission tomography, *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16; 311-319.
16. 村山 秀雄 , ジترون・エミッション・トモグラフィ 3.画像の再構成とデータ補正, 放射線医学総合研究所 Radioisotopes, (1993) , vol.42, p. 244-254
17. 住重試験検査株式会社ホームページ、  
[http://www.shiei.co.jp/japanese/hou\\_cyclotron.shtml](http://www.shiei.co.jp/japanese/hou_cyclotron.shtml)
18. Iida H, Kanno I, Miura S. Rapid measurement of cerebral blood flow with positron emission tomography. *Chiba Found Symp* 1991; 163; 23-37; discussion 37-42.
19. Kudomi N, Eunjo C, Watabe H, Kyeong MK, Shidahara M, Ogawa M, Teramoto N, Sakamoto E, Iida H. Department of a GSO detector assembly a continuous blood sampling system. *IEEE trans* 2003; 50; 70-73
20. 飯田 秀博、菅野 巖、犬上 篤、三浦 修一、村上 松太郎、高橋 和弘、上村 和夫、Positron Emission Tomography における動脈血中  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  濃度持続モニター検出器のための dispersion 補正法および時間軸調整法の開発、核医学 1987; 24 (10), 1587-1594
21. Carson RE. Parameter Estimation in Positron Emission Tomography. In: Phelps ME, Mazziotta JC, Schelbert HR editors. *Positron Emission Tomography and Autoradiography*. New York: Raven Press; 1986 p. 347-390.

22. Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Kudomi N, Ito H et al. Optimal scan time of oxygen-15-labeled gas inhalation autoradiographic method for measurement of cerebral oxygen extraction fraction and cerebral oxygen metabolic rate. *Ann Nucl Med*; 2008; 22 (8): 667-675.
23. Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Oka H, Sago M, Hayashi T et al. Evaluation of a commercial PET tomograph-based system for the quantitative assessment of rCBF, rOEF and rCMRO<sub>2</sub> by using sequential administration of <sup>15</sup>O-labeled compounds. *Ann Nucl Med*; 2002; 16 (5): 317-327.
24. Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Iida H. Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO<sub>2</sub> and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method. *Phys Med Biol* 2007; 52 (7): 1893-1908.
25. Ito H, Kanno I, and Fukuda H. Human cerebral circulation: positron emission tomography studies. *Annals of Nuclear Medicine* Vol. 19, No. 2, 65–74, 2005.
26. Grubb RL, Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, Carpenter DA, Yundt KD, Videen TO et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA*. 1998; 280: 1055-1060.
27. Derdeyn CP, Videen TO, Yundt KD, Fritsch SM, Carpernter DA, Grubb RL Jr et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stage of cerebral hemodynamic impairment revisited. *Brain*. 2002; 125: 595-607.
28. Derdeyn CP, Videen TO, Simmons NR, Yundt KD, Fritsch SM, Grubb RL Jr, et al. Count-based PET method for predicting ischemic stroke in patients with symptomatic carotid arterial occlusion. *Radiology*. 1999; 212: 499-506.
29. Derdeyn CP, Videen TO, Grubb RL Jr, Powers WJ. Comparison of PET oxygen extraction fraction method for the prediction of stroke risk. *J Nucl Med*. 2001; 42 (8): 1195-1197.
30. Kobayashi M, Okazawa H, Tsuchida T, Kawai K, Fujibayashi Y, Yoneyama Y. Diagnosis of misery perfusion using noninvasive <sup>15</sup>O-gas PET. *J Nucl Med*. 2006; 47: 1581-1586.
31. Derdeyn CP, Grubb RL Jr, Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment: method of measurement and association with stroke risk. *Neurology*. 1999; 53: 251-259.
32. Kobayashi M, Kudo T, Tsujikawa T, Isozaki M, Araki Y, Fujibayashi Y, Okazawa H. Shorter examination method for the diagnosis of misery perfusion with count-based oxygen extraction fraction elevation in <sup>15</sup>O-gas PET. *J Nucl Med*. 2008; 49: 242-246.
33. Xu M, Cutler PD, Luk WK. Adaptive, segmented attenuation correction for whole-body PET imaging. *IEEE Trans Nucl Sci*. 1996; 43: 331-336.

34. Ibaraki M, Miura S, Shimosegawa E, Sugawara S, Mizuta T, Ishikawa A, Amano M. Quantification of cerebral blood flow and oxygen metabolism with 3-dimensional PET and  $^{15}\text{O}$ : validation by comparison with 2-dimensional PET. *J Nucl Med.* 2007; 49: 50-59.
35. Woo SK, Watabe H, Choi Y, Kim KM, Park CC, Bloomfield PM, Iida H. Sinogram-based motion correction of PET images using optical motion tracking system and list-mode data acquisition. *IEEE Trans Nucl Sci.* 2004; 51(3): 782-788.

## 付録1

従来のDARG法において各 $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔及び各積算時間範囲において推定されたqOEF-AIとcbOEF-AI間の相関係数及び回帰式

表 A  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=60秒におけるqOEF-AIとcbOEF-AI間の相関係数及び回帰式の推定値

積算時間				ガス投与量比		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	Y切片
0	60	100	150	1	1	0.43	0.22	1.00
0	60	100	200	1	1	0.58	0.27	0.92
0	60	150	200	1	1	0.64	0.31	0.87
0	60	100	150	2	1	0.24	0.11	1.10
0	60	100	200	2	1	0.40	0.16	1.02
0	60	150	200	2	1	0.49	0.21	0.96
0	60	100	150	1	2	0.54	0.30	0.93
0	60	100	200	1	2	0.68	0.34	0.86
0	60	150	200	1	2	0.72	0.38	0.82



表 B  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=120 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数  
及び回帰式の推定値

積算時間				ガス投与量比		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終 了時 間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片
0	60	160	210	1	1	0.53	0.28	0.94
0	60	160	260	1	1	0.65	0.33	0.86
0	60	210	260	1	1	0.69	0.37	0.81
60	120	160	210	1	1	0.96	0.58	0.47
60	120	160	260	1	1	0.97	0.61	0.43
60	120	210	260	1	1	0.93	0.64	0.40
0	120	160	210	1	1	0.91	0.52	0.57
0	120	160	260	1	1	0.94	0.55	0.52
0	120	210	260	1	1	0.91	0.59	0.49
0	60	160	210	1	2	0.59	0.34	0.90
0	60	160	260	1	2	0.71	0.38	0.83
0	60	210	260	1	2	0.74	0.41	0.78
60	120	160	210	1	2	0.96	0.61	0.45
60	120	160	260	1	2	0.98	0.63	0.42
60	120	210	260	1	2	0.95	0.65	0.40
0	120	160	210	1	2	0.92	0.56	0.54
0	120	160	260	1	2	0.96	0.58	0.50
0	120	210	260	1	2	0.93	0.60	0.48
0	60	160	210	2	1	0.39	0.19	1.01
0	60	160	260	2	1	0.53	0.25	0.93
0	60	210	260	2	1	0.59	0.30	0.87
60	120	160	210	2	1	0.94	0.50	0.53
60	120	160	260	2	1	0.93	0.54	0.48
60	120	210	260	2	1	0.89	0.59	0.44
0	120	160	210	2	1	0.88	0.43	0.63
0	120	160	260	2	1	0.89	0.48	0.57
0	120	210	260	2	1	0.86	0.52	0.53

表 C-1  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=180 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数  
及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 1 : 1)

積算時間				ガス投与量比		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終 了時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片
0	60	220	270	1	1	0.59	0.33	0.89
0	60	220	320	1	1	0.62	0.30	0.88
0	60	270	320	1	1	0.72	0.41	0.78
60	120	220	270	1	1	0.96	0.63	0.42
60	120	220	320	1	1	0.96	0.58	0.45
60	120	270	320	1	1	0.94	0.69	0.36
60	180	220	270	1	1	0.93	0.60	0.46
60	180	220	320	1	1	0.97	0.55	0.48
60	180	270	320	1	1	0.98	0.65	0.40
120	180	220	270	1	1	0.94	0.64	0.41
120	180	220	320	1	1	0.98	0.58	0.43
120	180	270	320	1	1	0.99	0.68	0.35
0	180	220	270	1	1	0.88	0.65	0.39
0	180	220	320	1	1	0.96	0.58	0.42
0	180	270	320	1	1	0.99	0.67	0.34

表 C-2  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=180 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数  
及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 1 : 2)

積算時間				ガス投与量比		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終 了時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片
0	60	220	270	1	2	0.52	0.26	0.93
0	60	220	320	1	2	0.47	0.21	0.95
0	60	270	320	1	2	0.66	0.37	0.81
60	120	220	270	1	2	0.95	0.57	0.46
60	120	220	320	1	2	0.91	0.50	0.50
60	120	270	320	1	2	0.90	0.65	0.38
60	180	220	270	1	2	0.94	0.56	0.48
60	180	220	320	1	2	0.95	0.49	0.52
60	180	270	320	1	2	0.96	0.63	0.40
120	180	220	270	1	2	0.96	0.60	0.42
120	180	220	320	1	2	0.97	0.52	0.47
120	180	270	320	1	2	0.97	0.67	0.34
0	180	220	270	1	2	0.91	0.63	0.38
0	180	220	320	1	2	0.97	0.54	0.43
0	180	270	320	1	2	0.99	0.69	0.31

表 C-3  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=180 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数  
及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 2 : 1)

積算時間				ガス投与量比		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終 了時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片
0	60	220	270	2	1	0.52	0.26	0.93
0	60	220	320	2	1	0.47	0.21	0.95
0	60	270	320	2	1	0.66	0.37	0.81
60	120	220	270	2	1	0.95	0.57	0.46
60	120	220	320	2	1	0.91	0.50	0.50
60	120	270	320	2	1	0.90	0.65	0.38
60	180	220	270	2	1	0.94	0.56	0.48
60	180	220	320	2	1	0.95	0.49	0.52
60	180	270	320	2	1	0.96	0.63	0.40
120	180	220	270	2	1	0.96	0.60	0.42
120	180	220	320	2	1	0.97	0.52	0.47
120	180	270	320	2	1	0.97	0.67	0.34
0	180	220	270	2	1	0.91	0.63	0.38
0	180	220	320	2	1	0.97	0.54	0.43
0	180	270	320	2	1	0.99	0.69	0.31

表 D-1  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=240 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数  
及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 1 : 1)

積算時間				ガス投与量比		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終 了時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片
0	60	280	330	1	1	0.64	0.36	0.86
0	60	280	380	1	1	0.73	0.40	0.79
0	60	330	380	1	1	0.75	0.44	0.75
60	120	280	330	1	1	0.97	0.67	0.39
60	120	280	380	1	1	0.98	0.69	0.36
60	120	330	380	1	1	0.95	0.71	0.34
60	180	280	330	1	1	0.94	0.68	0.37
60	180	280	380	1	1	0.99	0.69	0.34
60	180	330	380	1	1	0.99	0.71	0.33
60	240	280	330	1	1	0.86	0.66	0.41
60	240	280	380	1	1	0.95	0.67	0.38
60	240	330	380	1	1	0.99	0.68	0.36
120	180	280	330	1	1	0.88	0.69	0.36
120	180	280	380	1	1	0.96	0.69	0.33
120	180	330	380	1	1	0.99	0.70	0.32
120	240	280	330	1	1	0.79	0.66	0.41
120	240	280	380	1	1	0.89	0.66	0.39
120	240	330	380	1	1	0.95	0.67	0.37
180	240	280	330	1	1	0.69	0.63	0.47
180	240	280	380	1	1	0.79	0.63	0.44
180	240	330	380	1	1	0.87	0.63	0.43
0	240	280	330	1	1	0.86	0.64	0.44
0	240	280	380	1	1	0.95	0.65	0.41
0	240	330	380	1	1	0.99	0.66	0.39

表 D-2  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=240 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数  
及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 1 : 2)

積算時間				ガス投与量比		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終 了時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片
0	60	280	330	1	2	0.65	0.39	0.85
0	60	280	380	1	2	0.75	0.42	0.78
0	60	330	380	1	2	0.77	0.45	0.75
60	120	280	330	1	2	0.96	0.66	0.41
60	120	280	380	1	2	0.98	0.68	0.38
60	120	330	380	1	2	0.96	0.69	0.36
60	180	280	330	1	2	0.92	0.63	0.42
60	180	280	380	1	2	0.98	0.64	0.40
60	180	330	380	1	2	0.99	0.65	0.39
60	240	280	330	1	2	0.83	0.59	0.49
60	240	280	380	1	2	0.93	0.58	0.47
60	240	330	380	1	2	0.99	0.59	0.46
120	180	280	330	1	2	0.86	0.61	0.44
120	180	280	380	1	2	0.95	0.61	0.42
120	180	330	380	1	2	0.99	0.61	0.41
120	240	280	330	1	2	0.75	0.56	0.52
120	240	280	380	1	2	0.87	0.55	0.50
120	240	330	380	1	2	0.94	0.55	0.49
180	240	280	330	1	2	0.65	0.50	0.59
180	240	280	380	1	2	0.76	0.49	0.57
180	240	330	380	1	2	0.86	0.49	0.56
0	240	280	330	1	2	0.83	0.57	0.51
0	240	280	380	1	2	0.94	0.57	0.49
0	240	330	380	1	2	0.99	0.58	0.47

表 D-3  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=240 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数  
及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 2 : 1)

積算時間				ガス投与量比		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終 了時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片
0	60	280	330	2	1	0.60	0.32	0.88
0	60	280	380	2	1	0.69	0.37	0.81
0	60	330	380	2	1	0.71	0.41	0.76
60	120	280	330	2	1	0.96	0.63	0.41
60	120	280	380	2	1	0.96	0.67	0.36
60	120	330	380	2	1	0.92	0.70	0.34
60	180	280	330	2	1	0.96	0.66	0.37
60	180	280	380	2	1	0.99	0.69	0.33
60	180	330	380	2	1	0.98	0.72	0.30
60	240	280	330	2	1	0.90	0.67	0.38
60	240	280	380	2	1	0.97	0.69	0.34
60	240	330	380	2	1	0.99	0.72	0.31
120	180	280	330	2	1	0.91	0.69	0.33
120	180	280	380	2	1	0.97	0.72	0.29
120	180	330	380	2	1	0.99	0.74	0.27
120	240	280	330	2	1	0.83	0.69	0.36
120	240	280	380	2	1	0.91	0.71	0.32
120	240	330	380	2	1	0.96	0.73	0.30
180	240	280	330	2	1	0.73	0.68	0.40
180	240	280	380	2	1	0.82	0.70	0.36
180	240	330	380	2	1	0.89	0.71	0.33
0	240	280	330	2	1	0.90	0.64	0.42
0	240	280	380	2	1	0.97	0.67	0.38
0	240	330	380	2	1	0.99	0.69	0.35

表 E-1  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=300 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数  
及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 1 : 1)

積算時間				ガス投与量比		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終 了時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片
0	60	340	390	1	1	0.66	0.39	0.84
0	60	340	440	1	1	0.75	0.42	0.78
0	60	390	440	1	1	0.77	0.45	0.74
60	120	340	390	1	1	0.97	0.70	0.37
60	120	340	440	1	1	0.98	0.71	0.34
60	120	390	440	1	1	0.96	0.73	0.33
60	180	340	390	1	1	0.93	0.71	0.35
60	180	340	440	1	1	0.98	0.71	0.33
60	180	390	440	1	1	0.99	0.73	0.31
60	240	340	390	1	1	0.86	0.69	0.38
60	240	340	440	1	1	0.94	0.69	0.36
60	240	390	440	1	1	0.98	0.70	0.35
120	180	340	390	1	1	0.87	0.72	0.33
120	180	340	440	1	1	0.95	0.72	0.31
120	180	390	440	1	1	0.99	0.72	0.30
120	240	340	390	1	1	0.78	0.69	0.39
120	240	340	440	1	1	0.88	0.69	0.37
120	240	390	440	1	1	0.94	0.69	0.36
180	240	340	390	1	1	0.69	0.67	0.44
180	240	340	440	1	1	0.78	0.65	0.42
180	240	390	440	1	1	0.86	0.65	0.41
0	240	340	390	1	1	0.86	0.67	0.42
0	240	340	440	1	1	0.94	0.67	0.39
0	240	390	440	1	1	0.99	0.68	0.38



表 E-2  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=300 秒における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数  
及び回帰式の推定値 (ガス投与量比 1 : 2)

積算時間				ガス投与量比		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終 了時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片
0	60	340	390	1	2	0.66	0.40	0.84
0	60	340	440	1	2	0.76	0.43	0.78
0	60	390	440	1	2	0.78	0.46	0.74
60	120	340	390	1	2	0.96	0.68	0.39
60	120	340	440	1	2	0.98	0.69	0.37
60	120	390	440	1	2	0.96	0.70	0.36
60	180	340	390	1	2	0.91	0.65	0.41
60	180	340	440	1	2	0.98	0.65	0.39
60	180	390	440	1	2	1.00	0.65	0.39
60	240	340	390	1	2	0.83	0.60	0.48
60	240	340	440	1	2	0.93	0.60	0.46
60	240	390	440	1	2	0.98	0.60	0.45
120	180	340	390	1	2	0.85	0.63	0.43
120	180	340	440	1	2	0.95	0.62	0.41
120	180	390	440	1	2	0.99	0.62	0.41
120	240	340	390	1	2	0.75	0.57	0.51
120	240	340	440	1	2	0.86	0.56	0.49
120	240	390	440	1	2	0.94	0.56	0.48
180	240	340	390	1	2	0.65	0.52	0.58
180	240	340	440	1	2	0.76	0.51	0.56
180	240	390	440	1	2	0.85	0.50	0.55
0	240	340	390	1	2	0.83	0.59	0.50
0	240	340	440	1	2	0.93	0.58	0.48
0	240	390	440	1	2	0.99	0.59	0.47

表E-3  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=300秒におけるqOEF-AIとcbOEF-AI間の相関係数及び  
回帰式の推定値 (ガス投与量比2 : 1)

積算時間				ガス投与量比		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終 了時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片
0	60	340	390	2	1	0.64	0.36	0.85
0	60	340	440	2	1	0.73	0.40	0.78
0	60	390	440	2	1	0.74	0.44	0.74
60	120	340	390	2	1	0.97	0.68	0.37
60	120	340	440	2	1	0.97	0.71	0.34
60	120	390	440	2	1	0.94	0.73	0.32
60	180	340	390	2	1	0.95	0.71	0.33
60	180	340	440	2	1	0.99	0.73	0.30
60	180	390	440	2	1	0.99	0.75	0.28
60	240	340	390	2	1	0.89	0.72	0.34
60	240	340	440	2	1	0.96	0.74	0.31
60	240	390	440	2	1	0.99	0.75	0.29
120	180	340	390	2	1	0.90	0.75	0.29
120	180	340	440	2	1	0.96	0.76	0.26
120	180	390	440	2	1	0.99	0.77	0.25
120	240	340	390	2	1	0.82	0.74	0.32
120	240	340	440	2	1	0.90	0.75	0.29
120	240	390	440	2	1	0.95	0.76	0.28
180	240	340	390	2	1	0.73	0.74	0.36
180	240	340	440	2	1	0.81	0.74	0.33
180	240	390	440	2	1	0.87	0.75	0.31
0	240	340	390	2	1	0.89	0.69	0.38
0	240	340	440	2	1	0.96	0.71	0.35
0	240	390	440	2	1	0.99	0.72	0.33

## 付録 2

表F CBV = 0.04 mL/mLまたは0.08 mL/mLにおけるqOEF-AIとcbOEF-AI間の相関係数及び回帰式の推定値 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$ 投与間隔=60秒)

積算時間				ガス投与量比		CBV = 0.08 mL/mL			CBV = 0.04 mL/mL			差異[%]		
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開 始時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終 了時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
							傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	100	150	1	1	0.08	-0.05	1.41	0.43	0.22	1.00	-82.56	-124.42	40.44
0	60	100	200	1	1	0.01	0.00	1.31	0.58	0.27	0.92	-98.89	-101.38	42.36
0	60	150	200	1	1	0.08	0.04	1.25	0.64	0.31	0.87	-88.22	-88.01	43.82
0	60	100	150	1	2	0.02	0.01	1.36	0.54	0.30	0.93	-96.61	-95.46	45.54
0	60	100	200	1	2	0.10	0.06	1.26	0.68	0.34	0.86	-85.20	-82.68	46.80
0	60	150	150	1	2	0.19	0.10	1.20	0.72	0.38	0.82	-73.94	-74.73	47.73
0	60	100	150	2	1	0.21	-0.14	1.47	0.24	0.11	1.10	-9.00	-234.42	33.99
0	60	100	200	2	1	0.17	-0.09	1.39	0.40	0.16	1.02	-57.52	-157.53	36.48
0	60	150	200	2	1	0.10	-0.05	1.33	0.49	0.21	0.96	-79.14	-123.19	38.41

表 G-1 CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値  
 ( $^{15}\text{O}_2$ - $\text{C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=120 秒 (ガス投与量比 1 : 1))

積算時間				ガス投与量比		CBV = 0.08 mL/mL			CBV = 0.04 mL/mL			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開 始時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終 了時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	160	210	1	1	0.02	-0.01	1.37	0.53	0.28	0.94	-96.63	-104.53	45.06
0	60	160	260	1	1	0.07	0.04	1.27	0.65	0.33	0.86	-88.55	-86.94	46.53
0	60	210	260	1	1	0.17	0.09	1.20	0.69	0.37	0.81	-75.19	-76.78	47.71
60	120	160	210	1	1	0.82	0.44	0.68	0.96	0.58	0.47	-14.46	-24.91	45.70
60	120	160	260	1	1	0.90	0.47	0.63	0.97	0.61	0.43	-7.03	-23.11	47.68
60	120	210	260	1	1	0.90	0.50	0.59	0.93	0.64	0.40	-3.58	-21.86	49.38
0	120	160	210	1	1	0.64	0.33	0.85	0.91	0.52	0.57	-30.37	-36.21	48.77
0	120	160	260	1	1	0.77	0.37	0.78	0.94	0.55	0.52	-18.09	-33.14	50.64
0	120	210	260	1	1	0.81	0.40	0.74	0.91	0.59	0.49	-10.69	-31.05	52.22

表 G-2 CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値  
(<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 投与間隔 = 120 秒 (ガス投与量比 1 : 2))

積算時間				ガス投与量比		CBV = 0.08 mL/mL			CBV = 0.04 mL/mL			差異[%]		
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開 始時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終 了時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
							傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	160	210	1	2	0.05	0.04	1.33	0.59	0.34	0.90	-90.73	-87.92	48.62
0	60	160	260	1	2	0.15	0.09	1.24	0.71	0.38	0.83	-79.07	-76.66	49.53
0	60	210	260	1	2	0.24	0.12	1.17	0.74	0.41	0.78	-67.34	-69.78	50.22
60	120	160	210	1	2	0.83	0.47	0.66	0.96	0.61	0.45	-13.50	-22.75	46.03
60	120	160	260	1	2	0.92	0.50	0.61	0.98	0.63	0.42	-6.34	-21.35	46.58
60	120	210	260	1	2	0.92	0.52	0.58	0.95	0.65	0.40	-2.84	-20.39	46.96
0	120	160	210	1	2	0.67	0.37	0.81	0.92	0.56	0.54	-27.24	-32.81	50.29
0	120	160	260	1	2	0.80	0.40	0.76	0.96	0.58	0.50	-16.02	-30.51	50.95
0	120	210	260	1	2	0.85	0.43	0.72	0.93	0.60	0.48	-9.01	-28.93	51.42

表 G-2 CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値  
 ( $^{15}\text{O}_2$ - $\text{C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=120 秒 (ガス投与量比 2 : 1))

積算時間				ガス投与量比		CBV = 0.08 mL/mL			CBV = 0.04 mL/mL			差異[%]		
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開 始時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終 了時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
							傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	160	210	2	1	0.13	-0.09	1.42	0.39	0.19	1.01	-65.70	-148.25	40.00
0	60	160	260	2	1	0.05	-0.03	1.32	0.53	0.25	0.93	-90.60	-111.14	41.96
0	60	210	260	2	1	0.05	0.02	1.25	0.59	0.30	0.87	-91.87	-92.20	43.62
60	120	160	210	2	1	0.78	0.36	0.74	0.94	0.50	0.53	-16.52	-28.34	39.86
60	120	160	260	2	1	0.85	0.40	0.68	0.93	0.54	0.48	-8.46	-25.85	42.58
60	120	210	260	2	1	0.85	0.44	0.64	0.89	0.59	0.44	-5.03	-24.08	45.11
0	120	160	210	2	1	0.56	0.25	0.90	0.88	0.43	0.63	-36.71	-42.23	42.86
0	120	160	260	2	1	0.69	0.30	0.83	0.89	0.48	0.57	-22.42	-37.69	45.42
0	120	210	260	2	1	0.74	0.34	0.78	0.86	0.52	0.53	-14.10	-34.59	47.75

表 H-1 CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値  
 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔 = 180 秒 (ガス投与量比 1 : 1))

積算時間				ガス投与量比		CBV = 0.08 mL/mL			CBV = 0.04 mL/mL			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	220	270	1	1	0.04	0.03	1.33	0.59	0.33	0.89	-93.10	-91.09	48.51
0	60	220	320	1	1	0.03	0.02	1.28	0.62	0.30	0.88	-94.57	-93.66	45.20
0	60	270	320	1	1	0.24	0.12	1.17	0.72	0.41	0.78	-67.26	-70.54	50.71
60	120	220	270	1	1	0.84	0.48	0.64	0.96	0.63	0.42	-12.64	-23.67	51.80
60	120	220	320	1	1	0.88	0.44	0.65	0.96	0.58	0.45	-7.63	-23.95	45.17
60	120	270	320	1	1	0.91	0.54	0.56	0.94	0.69	0.36	-3.00	-21.02	55.23
60	180	220	270	1	1	0.79	0.47	0.66	0.93	0.60	0.46	-14.83	-22.59	43.74
60	180	220	320	1	1	0.88	0.43	0.67	0.97	0.55	0.48	-9.87	-23.01	38.18
60	180	270	320	1	1	0.94	0.52	0.58	0.98	0.65	0.40	-3.99	-20.17	45.99
120	180	220	270	1	1	0.86	0.53	0.56	0.94	0.64	0.41	-8.70	-16.49	38.23
120	180	220	320	1	1	0.93	0.49	0.57	0.98	0.58	0.43	-5.03	-16.71	32.74
120	180	270	320	1	1	0.97	0.58	0.49	0.99	0.68	0.35	-1.78	-14.89	40.38
0	180	220	270	1	1	0.84	0.58	0.48	0.88	0.65	0.39	-5.17	-9.89	24.11
0	180	220	320	1	1	0.93	0.53	0.50	0.96	0.58	0.42	-3.14	-9.96	20.14
0	180	270	320	1	1	0.98	0.61	0.43	0.99	0.67	0.34	-1.30	-9.12	25.42

表 H-2 CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値  
 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=180 秒 (ガス投与量比 1 : 2))

積算時間				ガス投与量比		CBV = 0.08 mL/mL			CBV = 0.04 mL/mL			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	220	270	1	2	0.09	0.07	1.31	0.52	0.26	0.93	-82.62	-74.33	39.98
0	60	220	320	1	2	0.12	0.07	1.25	0.47	0.21	0.95	-74.05	-65.59	30.53
0	60	270	320	1	2	0.28	0.14	1.15	0.66	0.37	0.81	-57.65	-60.48	43.33
60	120	220	270	1	2	0.84	0.50	0.64	0.95	0.57	0.46	-11.46	-12.37	38.89
60	120	220	320	1	2	0.91	0.48	0.62	0.91	0.50	0.50	-0.25	-4.65	24.08
60	120	270	320	1	2	0.93	0.54	0.57	0.90	0.65	0.38	2.50	-17.16	49.58
60	180	220	270	1	2	0.78	0.47	0.67	0.94	0.56	0.48	-17.25	-16.67	39.68
60	180	220	320	1	2	0.89	0.44	0.66	0.95	0.49	0.52	-6.96	-9.60	25.97
60	180	270	320	1	2	0.95	0.50	0.60	0.96	0.63	0.40	-0.84	-21.70	51.50
120	180	220	270	1	2	0.84	0.52	0.58	0.96	0.60	0.42	-12.32	-13.19	39.19
120	180	220	320	1	2	0.93	0.49	0.58	0.97	0.52	0.47	-3.78	-6.45	24.40
120	180	270	320	1	2	0.98	0.54	0.53	0.97	0.67	0.34	0.56	-18.76	53.61
0	180	220	270	1	2	0.81	0.54	0.54	0.91	0.63	0.38	-11.48	-14.24	41.06
0	180	220	320	1	2	0.92	0.50	0.54	0.97	0.54	0.43	-5.31	-8.23	25.90
0	180	270	320	1	2	0.98	0.55	0.50	0.99	0.69	0.31	-1.18	-20.25	59.54



表 H-3 CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値  
 (<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 投与間隔=180 秒 (ガス投与量比 2 : 1))

積算時間				ガス投与量比		CBV = 0.08 mL/mL			CBV = 0.04 mL/mL			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	220	270	2	1	0.04	-0.03	1.35	0.52	0.26	0.93	-91.68	-110.97	44.86
0	60	220	320	2	1	0.11	-0.06	1.34	0.47	0.21	0.95	-76.82	-128.25	40.31
0	60	270	320	2	1	0.16	0.08	1.19	0.66	0.37	0.81	-75.54	-78.11	48.23
60	120	220	270	2	1	0.83	0.42	0.68	0.95	0.57	0.46	-13.15	-26.05	47.78
60	120	220	320	2	1	0.82	0.37	0.70	0.91	0.50	0.50	-9.69	-27.35	39.69
60	120	270	320	2	1	0.87	0.51	0.58	0.90	0.65	0.38	-3.82	-22.51	53.83
60	180	220	270	2	1	0.79	0.42	0.68	0.94	0.56	0.48	-15.54	-25.18	43.17
60	180	220	320	2	1	0.84	0.36	0.71	0.95	0.49	0.52	-11.52	-26.59	35.97
60	180	270	320	2	1	0.92	0.50	0.59	0.96	0.63	0.40	-4.36	-21.87	48.44
120	180	220	270	2	1	0.87	0.49	0.58	0.96	0.60	0.42	-8.56	-18.28	38.41
120	180	220	320	2	1	0.92	0.42	0.61	0.97	0.52	0.47	-5.35	-19.08	31.21
120	180	270	320	2	1	0.95	0.56	0.49	0.97	0.67	0.34	-1.87	-16.17	43.83
0	180	220	270	2	1	0.87	0.56	0.48	0.91	0.63	0.38	-4.93	-11.01	26.39
0	180	220	320	2	1	0.94	0.48	0.52	0.97	0.54	0.43	-2.96	-11.28	20.71
0	180	270	320	2	1	0.98	0.62	0.41	0.99	0.69	0.31	-1.17	-10.03	30.85

表 I-1 CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値  
 (<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 投与間隔=240 秒 (ガス投与量比 1 : 1))

積算時間				ガス投与量比		CBV = 0.08 mL/mL			CBV = 0.04 mL/mL			差異[%]		
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間[秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間[秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
							傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	280	330	1	1	0.08	0.06	1.30	0.64	0.36	0.86	-86.89	-83.44	51.20
0	60	280	380	1	1	0.19	0.11	1.20	0.73	0.40	0.79	-74.49	-72.95	51.95
0	60	330	380	1	1	0.28	0.15	1.15	0.75	0.44	0.75	-62.27	-66.64	52.56
60	120	280	330	1	1	0.85	0.52	0.62	0.97	0.67	0.39	-11.93	-22.80	57.23
60	120	280	380	1	1	0.92	0.54	0.57	0.98	0.69	0.36	-5.60	-21.33	58.50
60	120	330	380	1	1	0.92	0.57	0.54	0.95	0.71	0.34	-2.64	-20.35	59.50
60	180	280	330	1	1	0.86	0.57	0.53	0.94	0.68	0.37	-8.38	-15.96	42.71
60	180	280	380	1	1	0.95	0.59	0.49	0.99	0.69	0.34	-4.15	-15.04	43.30
60	180	330	380	1	1	0.97	0.61	0.47	0.99	0.71	0.33	-1.70	-14.43	43.69
60	240	280	330	1	1	0.80	0.58	0.53	0.86	0.66	0.41	-7.94	-12.89	30.83
60	240	280	380	1	1	0.90	0.59	0.49	0.95	0.67	0.38	-4.74	-12.21	31.01
60	240	330	380	1	1	0.96	0.60	0.47	0.99	0.68	0.36	-2.43	-11.74	31.07
120	180	280	330	1	1	0.84	0.62	0.45	0.88	0.69	0.36	-5.11	-9.67	27.43
120	180	280	380	1	1	0.93	0.63	0.42	0.96	0.69	0.33	-2.85	-9.18	27.61
120	180	330	380	1	1	0.98	0.64	0.4	0.99	0.70	0.32	-1.31	-8.85	27.66
120	240	280	330	1	1	0.75	0.61	0.49	0.79	0.66	0.41	-5.19	-8.11	18.97

120	240	280	380	1	1	0.85	0.61	0.46	0.89	0.66	0.39	-3.49	-7.72	18.97
120	240	330	380	1	1	0.93	0.62	0.44	0.95	0.67	0.37	-2.12	-7.46	18.90
180	240	280	330	1	1	0.66	0.59	0.53	0.69	0.63	0.47	-4.59	-6.39	12.45
180	240	280	380	1	1	0.76	0.59	0.50	0.79	0.63	0.44	-3.51	-6.11	12.40
180	240	330	380	1	1	0.84	0.59	0.48	0.87	0.63	0.43	-2.55	-5.93	12.30
0	240	280	330	1	1	0.76	0.53	0.60	0.86	0.64	0.44	-11.75	-17.17	36.54
0	240	280	380	1	1	0.88	0.55	0.56	0.95	0.65	0.41	-7.22	-16.2	36.78
0	240	330	380	1	1	0.95	0.56	0.53	0.99	0.66	0.39	-3.89	-15.54	36.88

表 I-2 CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値  
 (<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 投与間隔=240 秒 (ガス投与量比 1 : 2))

積算時間				ガス投与量比		CBV = 0.08 mL/mL			CBV = 0.04 mL/mL			差異[%]		
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間[秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間[秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
							傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	280	330	1	2	0.11	0.09	1.29	0.65	0.39	0.85	-82.56	-78.12	52.33
0	60	280	380	1	2	0.21	0.13	1.20	0.75	0.42	0.78	-71.82	-69.91	52.70
0	60	330	380	1	2	0.30	0.16	1.14	0.77	0.45	0.75	-60.61	-64.77	52.98
60	120	280	330	1	2	0.85	0.52	0.62	0.96	0.66	0.41	-11.95	-21.57	52.35
60	120	280	380	1	2	0.93	0.54	0.58	0.98	0.68	0.38	-5.50	-20.39	52.08
60	120	330	380	1	2	0.93	0.56	0.55	0.96	0.69	0.36	-2.34	-19.58	51.80
60	180	280	330	1	2	0.84	0.54	0.57	0.92	0.63	0.42	-8.56	-14.74	33.04
60	180	280	380	1	2	0.94	0.55	0.53	0.98	0.64	0.40	-4.21	-14.02	32.30
60	180	330	380	1	2	0.98	0.56	0.52	0.99	0.65	0.39	-1.52	-13.53	31.66
60	240	280	330	1	2	0.76	0.52	0.59	0.83	0.59	0.49	-8.14	-11.64	21.05
60	240	280	380	1	2	0.89	0.52	0.56	0.93	0.58	0.47	-4.94	-11.11	20.40
60	240	330	380	1	2	0.96	0.52	0.55	0.99	0.59	0.46	-2.4	-10.75	19.85
120	180	280	330	1	2	0.81	0.56	0.52	0.86	0.61	0.44	-5.26	-8.74	18.39
120	180	280	380	1	2	0.92	0.56	0.50	0.95	0.61	0.42	-2.90	-8.36	17.75
120	180	330	380	1	2	0.98	0.56	0.48	0.99	0.61	0.41	-1.18	-8.10	17.23
120	240	280	330	1	2	0.71	0.52	0.58	0.75	0.56	0.52	-5.29	-7.17	11.63

120	240	280	380	1	2	0.83	0.51	0.55	0.87	0.55	0.50	-3.61	-6.88	11.19
120	240	330	380	1	2	0.93	0.51	0.54	0.94	0.55	0.49	-2.10	-6.68	10.83
180	240	280	330	1	2	0.62	0.48	0.63	0.65	0.5	0.59	-4.59	-5.54	7.15
180	240	280	380	1	2	0.73	0.47	0.61	0.76	0.49	0.57	-3.59	-5.34	6.87
180	240	330	380	1	2	0.83	0.47	0.60	0.86	0.49	0.56	-2.56	-5.20	6.63
0	240	280	330	1	2	0.73	0.48	0.65	0.83	0.57	0.51	-11.83	-15.61	26.31
0	240	280	380	1	2	0.87	0.49	0.61	0.94	0.57	0.49	-7.42	-14.85	25.58
0	240	330	380	1	2	0.95	0.50	0.59	0.99	0.58	0.47	-3.83	-14.33	24.96

表 I-3 CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値  
 (<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 投与間隔=240 秒 (ガス投与量比 2 : 1))

積算時間				ガス投与量比		CBV = 0.08 mL/mL			CBV = 0.04 mL/mL			差異[%]		
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間[秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間[秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
							傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	280	330	2	1	0.03	0.02	1.31	0.60	0.32	0.88	-95.2	-93.90	49.06
0	60	280	380	2	1	0.14	0.08	1.22	0.69	0.37	0.81	-79.68	-78.77	50.26
0	60	330	380	2	1	0.24	0.12	1.15	0.71	0.41	0.76	-65.5	-70.11	51.33
60	120	280	330	2	1	0.85	0.48	0.63	0.96	0.63	0.41	-11.84	-24.52	55.91
60	120	280	380	2	1	0.90	0.52	0.58	0.96	0.67	0.36	-5.62	-22.55	58.69
60	120	330	380	2	1	0.90	0.56	0.54	0.92	0.7	0.34	-2.98	-21.24	61.24
60	180	280	330	2	1	0.88	0.55	0.53	0.96	0.66	0.37	-8.05	-17.39	45.97
60	180	280	380	2	1	0.95	0.58	0.49	0.99	0.69	0.33	-3.82	-16.14	48.44
60	180	330	380	2	1	0.96	0.61	0.45	0.98	0.72	0.3	-1.64	-15.3	50.66
60	240	280	330	2	1	0.83	0.57	0.52	0.90	0.67	0.38	-7.76	-14.28	36.67
60	240	280	380	2	1	0.92	0.60	0.47	0.97	0.69	0.34	-4.36	-13.32	38.57
60	240	330	380	2	1	0.97	0.63	0.44	0.99	0.72	0.31	-2.19	-12.67	40.23
120	180	280	330	2	1	0.87	0.62	0.44	0.91	0.69	0.33	-4.89	-10.68	32.75
120	180	280	380	2	1	0.95	0.64	0.39	0.97	0.72	0.29	-2.59	-10.00	34.70
120	180	330	380	2	1	0.98	0.67	0.37	0.99	0.74	0.27	-1.17	-9.54	36.41
120	240	280	330	2	1	0.79	0.62	0.45	0.83	0.69	0.36	-5.15	-9.12	24.86

120	240	280	380	2	1	0.88	0.65	0.41	0.91	0.71	0.32	-3.3	-8.57	26.23
120	240	330	380	2	1	0.94	0.67	0.38	0.96	0.73	0.30	-1.95	-8.20	27.37
180	240	280	330	2	1	0.70	0.63	0.47	0.73	0.68	0.40	-4.71	-7.33	17.68
180	240	280	380	2	1	0.79	0.65	0.43	0.82	0.70	0.36	-3.47	-6.92	18.60
180	240	330	380	2	1	0.87	0.67	0.40	0.89	0.71	0.33	-2.47	-6.65	19.32
0	240	280	330	2	1	0.79	0.52	0.59	0.90	0.64	0.42	-11.82	-18.97	41.94
0	240	280	380	2	1	0.90	0.55	0.54	0.97	0.67	0.38	-6.85	-17.60	43.89
0	240	330	380	2	1	0.95	0.58	0.51	0.99	0.69	0.35	-3.62	-16.70	45.58

表 J-1 CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値  
 (<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 投与間隔=300 秒 (ガス投与量比 1 : 1))

積算時間				ガス投与量比		CBV = 0.08 mL/mL			CBV = 0.04 mL/mL			差異[%]		
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間[秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間[秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
							傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	340	390	1	1	0.11	0.08	1.28	0.66	0.39	0.84	-82.64	-78.41	52.67
0	60	340	440	1	1	0.21	0.13	1.19	0.75	0.42	0.78	-71.56	-70.03	53.08
0	60	390	440	1	1	0.30	0.16	1.14	0.77	0.45	0.74	-60.30	-64.86	53.37
60	120	340	390	1	1	0.85	0.54	0.60	0.97	0.70	0.37	-11.55	-22.04	60.94
60	120	340	440	1	1	0.93	0.56	0.55	0.98	0.71	0.34	-5.50	-20.82	61.43
60	120	390	440	1	1	0.93	0.58	0.53	0.96	0.73	0.33	-2.53	-20.00	61.70
60	180	340	390	1	1	0.85	0.60	0.51	0.93	0.71	0.35	-8.17	-15.42	45.80
60	180	340	440	1	1	0.94	0.61	0.48	0.98	0.71	0.33	-4.19	-14.67	45.68
60	180	390	440	1	1	0.98	0.62	0.46	0.99	0.73	0.31	-1.77	-14.17	45.45
60	240	340	390	1	1	0.79	0.61	0.51	0.86	0.69	0.38	-7.67	-12.44	33.02
60	240	340	440	1	1	0.90	0.61	0.48	0.94	0.69	0.36	-4.72	-11.89	32.65
60	240	390	440	1	1	0.96	0.62	0.46	0.98	0.70	0.35	-2.53	-11.51	32.26
120	180	340	390	1	1	0.83	0.65	0.43	0.87	0.72	0.33	-5.00	-9.35	29.64
120	180	340	440	1	1	0.92	0.65	0.41	0.95	0.72	0.31	-2.89	-8.95	29.27
120	180	390	440	1	1	0.98	0.66	0.39	0.99	0.72	0.30	-1.39	-8.68	28.87
120	240	340	390	1	1	0.74	0.64	0.47	0.78	0.69	0.39	-5.00	-7.83	20.40



120	240	340	440	1	1	0.85	0.63	0.44	0.88	0.69	0.37	-3.45	-7.52	20.01
120	240	390	440	1	1	0.92	0.64	0.43	0.94	0.69	0.36	-2.17	-7.31	19.64
180	240	340	390	1	1	0.66	0.62	0.50	0.69	0.67	0.44	-4.39	-6.16	13.37
180	240	340	440	1	1	0.75	0.62	0.48	0.78	0.65	0.42	-3.42	-5.94	13.04
180	240	390	440	1	1	0.84	0.61	0.46	0.86	0.65	0.41	-2.54	-5.79	12.74
0	240	340	390	1	1	0.76	0.56	0.58	0.86	0.67	0.42	-11.26	-16.54	38.88
0	240	340	440	1	1	0.88	0.57	0.54	0.94	0.67	0.39	-7.13	-15.76	38.55
0	240	390	440	1	1	0.95	0.58	0.52	0.99	0.68	0.38	-3.97	-15.23	38.18

表 J-2 CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値  
 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=300 秒 (ガス投与量比 1 : 2))

積算時間				ガス投与量比		CBV = 0.08 mL/mL			CBV = 0.04 mL/mL			差異[%]		
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間[秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間[秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>	相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
							傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	340	390	1	2	0.13	0.10	1.28	0.66	0.40	0.84	-80.35	-75.58	53.15
0	60	340	440	1	2	0.23	0.14	1.19	0.76	0.43	0.78	-70.30	-68.41	53.31
0	60	390	440	1	2	0.31	0.16	1.14	0.78	0.46	0.74	-59.58	-63.85	53.42
60	120	340	390	1	2	0.85	0.54	0.61	0.96	0.68	0.39	-11.72	-21.16	54.09
60	120	340	440	1	2	0.93	0.55	0.57	0.98	0.69	0.37	-5.45	-20.11	53.37
60	120	390	440	1	2	0.94	0.56	0.55	0.96	0.70	0.36	-2.30	-19.39	52.71
60	180	340	390	1	2	0.84	0.56	0.55	0.91	0.65	0.41	-8.41	-14.45	34.15
60	180	340	440	1	2	0.94	0.56	0.52	0.98	0.65	0.39	-4.22	-13.82	33.08
60	180	390	440	1	2	0.98	0.57	0.51	1.00	0.65	0.39	-1.56	-13.38	32.20
60	240	340	390	1	2	0.76	0.53	0.58	0.83	0.60	0.48	-7.94	-11.39	21.71
60	240	340	440	1	2	0.89	0.53	0.55	0.93	0.60	0.46	-4.91	-10.94	20.85
60	240	390	440	1	2	0.96	0.53	0.54	0.98	0.60	0.45	-2.45	-10.62	20.16
120	180	340	390	1	2	0.81	0.57	0.51	0.85	0.63	0.43	-5.17	-8.56	19.02
120	180	340	440	1	2	0.92	0.57	0.49	0.95	0.62	0.41	-2.91	-8.24	18.19
120	180	390	440	1	2	0.98	0.57	0.48	0.99	0.62	0.41	-1.23	-8.01	17.51
120	240	340	390	1	2	0.71	0.53	0.57	0.75	0.57	0.51	-5.16	-7.01	12.01

120	240	340	440	1	2	0.83	0.52	0.55	0.86	0.56	0.49	-3.57	-6.77	11.44
120	240	390	440	1	2	0.92	0.52	0.54	0.94	0.56	0.48	-2.12	-6.60	10.99
180	240	340	390	1	2	0.62	0.49	0.62	0.65	0.52	0.58	-4.46	-5.40	7.39
180	240	340	440	1	2	0.73	0.48	0.60	0.76	0.51	0.56	-3.51	-5.24	7.01
180	240	390	440	1	2	0.83	0.47	0.59	0.85	0.50	0.55	-2.55	-5.12	6.72
0	240	340	390	1	2	0.73	0.50	0.63	0.83	0.59	0.50	-11.50	-15.25	27.07
0	240	340	440	1	2	0.86	0.50	0.60	0.93	0.58	0.48	-7.34	-14.61	26.11
0	240	390	440	1	2	0.95	0.50	0.59	0.99	0.59	0.47	-3.87	-14.16	25.33

表 J-3 CBV = 0.04 mL/mL または 0.08 mL/mL における qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式の推定値  
 (<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 投与間隔=300 秒 (ガス投与量比 2 : 1))

積算時間				ガス投与量比		CBV = 0.08 mL/mL			CBV = 0.04 mL/mL			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	340	390	2	1	0.08	0.06	1.29	0.64	0.36	0.85	-86.86	-83.70	51.49
0	60	340	440	2	1	0.19	0.11	1.19	0.73	0.40	0.78	-73.92	-73.02	52.19
0	60	390	440	2	1	0.28	0.15	1.14	0.74	0.44	0.74	-61.62	-66.69	52.75
60	120	340	390	2	1	0.86	0.52	0.60	0.97	0.68	0.37	-11.09	-23.12	62.09
60	120	340	440	2	1	0.92	0.55	0.55	0.97	0.71	0.34	-5.29	-21.60	63.97
60	120	390	440	2	1	0.92	0.58	0.52	0.94	0.73	0.32	-2.65	-20.59	65.43
60	180	340	390	2	1	0.88	0.60	0.50	0.95	0.71	0.33	-7.73	-16.42	51.96
60	180	340	440	2	1	0.95	0.62	0.46	0.99	0.73	0.30	-3.85	-15.46	53.59
60	180	390	440	2	1	0.97	0.64	0.43	0.99	0.75	0.28	-1.69	-14.82	54.78
60	240	340	390	2	1	0.82	0.63	0.48	0.89	0.72	0.34	-7.38	-13.48	41.61
60	240	340	440	2	1	0.92	0.64	0.44	0.96	0.74	0.31	-4.37	-12.74	42.77
60	240	390	440	2	1	0.97	0.66	0.42	0.99	0.75	0.29	-2.33	-12.26	43.57
120	180	340	390	2	1	0.86	0.67	0.40	0.90	0.75	0.29	-4.76	-10.12	37.86
120	180	340	440	2	1	0.94	0.68	0.36	0.96	0.76	0.26	-2.67	-9.59	39.08
120	180	390	440	2	1	0.98	0.70	0.34	0.99	0.77	0.25	-1.30	-9.23	39.93
120	240	340	390	2	1	0.78	0.68	0.41	0.82	0.74	0.32	-4.89	-8.63	28.62

120	240	340	440	2	1	0.87	0.69	0.38	0.90	0.75	0.29	-3.27	-8.20	29.39
120	240	390	440	2	1	0.93	0.70	0.36	0.95	0.76	0.28	-2.05	-7.92	29.87
180	240	340	390	2	1	0.70	0.69	0.43	0.73	0.74	0.36	-4.42	-6.93	20.33
180	240	340	440	2	1	0.78	0.69	0.40	0.81	0.74	0.33	-3.34	-6.61	20.76
180	240	390	440	2	1	0.85	0.70	0.38	0.87	0.75	0.31	-2.47	-6.41	21.01
0	240	340	390	2	1	0.79	0.57	0.56	0.89	0.69	0.38	-11.05	-17.84	46.90
0	240	340	440	2	1	0.89	0.59	0.51	0.96	0.71	0.35	-6.72	-16.81	48.08
0	240	390	440	2	1	0.95	0.61	0.49	0.99	0.72	0.33	-3.74	-16.13	48.91

### 付録 3

表K DARG法における右辺第3項考慮の有無によるqOEF-AIとcbOEF-AI間の相関係数及び回帰式に対する推定結果  
(<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 投与間隔=60 秒)

積算時間				ガス投与量比		第3項考慮なし			第3項考慮あり			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	100	150	1	1	0.96	0.75	0.20	0.43	0.22	1.00	120.68	241.51	-80.47
0	60	100	200	1	1	0.90	0.79	0.17	0.58	0.27	0.92	53.74	191.83	-81.50
0	60	150	200	1	1	0.84	0.83	0.15	0.64	0.31	0.87	31.10	164.07	-82.62
0	60	100	150	1	2	0.97	0.84	0.13	0.54	0.30	0.93	79.78	178.91	-86.56
0	60	100	200	1	2	0.92	0.87	0.11	0.68	0.34	0.86	35.85	152.88	-87.33
0	60	150	200	1	2	0.86	0.90	0.10	0.72	0.38	0.82	20.48	137.12	-88.11
0	60	100	150	2	1	0.92	0.63	0.30	0.24	0.11	1.10	290.47	482.11	-72.80
0	60	100	200	2	1	0.85	0.67	0.27	0.40	0.16	1.02	114.61	309.72	-73.76
0	60	150	200	2	1	0.80	0.71	0.24	0.49	0.21	0.96	63.05	235.58	-74.90

表 L DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果  
( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=120 秒)

積算時間				ガス投与量比		第 3 項考慮なし			第 3 項考慮あり			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	160	210	1	1	0.94	0.82	0.14	0.53	0.28	0.94	79.25	195.68	-85.33
0	60	160	260	1	1	0.89	0.85	0.11	0.65	0.33	0.86	36.38	160.85	-86.73
0	60	210	260	1	1	0.84	0.89	0.10	0.69	0.37	0.81	22.08	141.10	-88.11
60	120	160	210	1	1	1.00	0.76	0.20	0.96	0.58	0.47	4.05	31.28	-57.91
60	120	160	260	1	1	0.97	0.79	0.17	0.97	0.61	0.43	0.46	28.75	-59.67
60	120	210	260	1	1	0.93	0.82	0.15	0.93	0.64	0.40	-0.29	27.05	-61.33
0	120	160	210	1	1	0.99	0.77	0.19	0.91	0.52	0.57	8.62	49.32	-67.06
0	120	160	260	1	1	0.96	0.80	0.16	0.94	0.55	0.52	2.21	44.70	-68.72
0	120	210	260	1	1	0.91	0.83	0.14	0.91	0.59	0.49	0.71	41.64	-70.31
0	60	160	210	1	2	0.97	0.88	0.09	0.59	0.34	0.90	62.96	161.69	-89.99
0	60	160	260	1	2	0.91	0.91	0.08	0.71	0.38	0.83	28.52	140.13	-90.90
0	60	210	260	1	2	0.86	0.93	0.06	0.74	0.41	0.78	16.67	127.12	-91.73
60	120	160	210	1	2	1.00	0.78	0.20	0.96	0.61	0.45	4.34	27.93	-56.82
60	120	160	260	1	2	0.98	0.80	0.18	0.98	0.63	0.42	0.30	26.10	-57.10
60	120	210	260	1	2	0.94	0.82	0.17	0.95	0.65	0.40	-0.71	24.85	-57.34
0	120	160	210	1	2	1.00	0.80	0.18	0.92	0.56	0.54	8.46	43.60	-67.18
0	120	160	260	1	2	0.97	0.82	0.16	0.96	0.58	0.50	1.71	40.33	-67.58

0	120	210	260	1	2	0.93	0.84	0.15	0.93	0.60	0.48	-0.06	38.14	-67.93
0	60	160	210	2	1	0.90	0.72	0.22	0.39	0.19	1.01	128.21	285.26	-78.49
0	60	160	260	2	1	0.84	0.76	0.18	0.53	0.25	0.93	57.97	209.29	-80.08
0	60	210	260	2	1	0.80	0.81	0.16	0.59	0.30	0.87	35.54	171.43	-81.83
60	120	160	210	2	1	0.98	0.68	0.25	0.94	0.50	0.53	3.93	36.55	-52.18
60	120	160	260	2	1	0.94	0.72	0.22	0.93	0.54	0.48	0.94	32.77	-54.53
60	120	210	260	2	1	0.90	0.76	0.19	0.89	0.59	0.44	0.61	30.21	-57.00
0	120	160	210	2	1	0.97	0.69	0.25	0.88	0.43	0.63	9.77	59.16	-61.01
0	120	160	260	2	1	0.92	0.73	0.21	0.89	0.48	0.57	3.59	51.87	-63.19
0	120	210	260	2	1	0.88	0.77	0.18	0.86	0.52	0.53	2.45	47.09	-65.49



表 M-1 DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果  
 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=180 秒 (ガス投与量比 1:1))

積算時間				ガス投与量比		第 3 項考慮なし			第 3 項考慮あり			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	220	270	1	1	0.95	0.87	0.09	0.59	0.33	0.89	59.11	167.70	-89.76
0	60	220	320	1	1	0.88	0.82	0.14	0.62	0.30	0.88	42.50	173.87	-84.64
0	60	270	320	1	1	0.85	0.94	0.06	0.72	0.41	0.78	17.13	128.57	-92.53
60	120	220	270	1	1	1.00	0.81	0.15	0.96	0.63	0.42	3.32	29.32	-64.44
60	120	220	320	1	1	0.96	0.76	0.19	0.96	0.58	0.45	0.57	29.88	-56.73
60	120	270	320	1	1	0.93	0.86	0.12	0.94	0.69	0.36	-0.47	25.83	-67.93
60	180	220	270	1	1	0.99	0.77	0.21	0.93	0.60	0.46	6.66	27.57	-53.58
60	180	220	320	1	1	0.99	0.71	0.25	0.97	0.55	0.48	2.34	28.27	-47.23
60	180	270	320	1	1	0.98	0.81	0.18	0.98	0.65	0.40	0.01	24.41	-55.69
120	180	220	270	1	1	0.98	0.76	0.22	0.94	0.64	0.41	4.55	19.15	-44.58
120	180	220	320	1	1	1.00	0.70	0.27	0.98	0.58	0.43	1.47	19.54	-38.54
120	180	270	320	1	1	0.99	0.80	0.19	0.99	0.68	0.35	-0.12	17.16	-46.56
0	180	220	270	1	1	0.92	0.72	0.29	0.88	0.65	0.39	3.95	10.85	-26.56
0	180	220	320	1	1	0.97	0.65	0.33	0.96	0.58	0.42	1.97	11.00	-22.39
0	180	270	320	1	1	1.00	0.74	0.25	0.99	0.67	0.34	0.53	9.92	-27.69

表 M-2 DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果  
 (<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 投与間隔=180 秒 (ガス投与量比 1 : 2))

積算時間				ガス投与量比		第 3 項考慮なし			第 3 項考慮あり			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	220	270	1	2	0.97	0.92	0.06	0.52	0.26	0.93	87.01	253.19	-93.34
0	60	220	320	1	2	0.91	0.89	0.09	0.47	0.21	0.95	93.10	321.64	-90.76
0	60	270	320	1	2	0.86	0.96	0.04	0.66	0.37	0.81	31.58	162.71	-94.66
60	120	220	270	1	2	1.00	0.81	0.17	0.95	0.57	0.46	4.95	42.67	-63.37
60	120	220	320	1	2	0.98	0.78	0.19	0.91	0.50	0.50	7.38	54.59	-61.80
60	120	270	320	1	2	0.94	0.84	0.15	0.90	0.65	0.38	4.32	28.52	-60.69
60	180	220	270	1	2	0.98	0.73	0.27	0.94	0.56	0.48	3.92	30.95	-43.90
60	180	220	320	1	2	1.00	0.69	0.29	0.95	0.49	0.52	4.90	41.91	-44.37
60	180	270	320	1	2	0.98	0.75	0.25	0.96	0.63	0.40	2.66	17.86	-37.83
120	180	220	270	1	2	0.97	0.72	0.29	0.96	0.60	0.42	1.09	19.70	-31.67
120	180	220	320	1	2	1.00	0.67	0.31	0.97	0.52	0.47	2.85	28.86	-33.91
120	180	270	320	1	2	0.99	0.73	0.26	0.97	0.67	0.34	1.91	8.95	-23.09
0	180	220	270	1	2	0.89	0.64	0.37	0.91	0.63	0.38	-2.50	3.11	-2.06
0	180	220	320	1	2	0.97	0.60	0.39	0.97	0.54	0.43	-0.11	10.25	-8.66
0	180	270	320	1	2	1.00	0.65	0.35	0.99	0.69	0.31	0.44	-5.38	12.39

表 M-3 DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果  
 (<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 投与間隔=180 秒 (ガス投与量比 2 : 1))

積算時間				ガス投与量比		第 3 項考慮なし			第 3 項考慮あり			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	220	270	2	1	0.90	0.80	0.15	0.52	0.26	0.93	74.81	206.95	-84.41
0	60	220	320	2	1	0.82	0.72	0.21	0.47	0.21	0.95	74.87	242.99	-77.52
0	60	270	320	2	1	0.81	0.89	0.09	0.66	0.37	0.81	23.56	142.90	-88.40
60	120	220	270	2	1	0.98	0.76	0.18	0.95	0.57	0.46	2.75	32.77	-60.52
60	120	220	320	2	1	0.92	0.68	0.25	0.91	0.50	0.50	1.38	34.84	-51.14
60	120	270	320	2	1	0.91	0.84	0.13	0.90	0.65	0.38	0.15	27.87	-66.77
60	180	220	270	2	1	0.99	0.73	0.22	0.94	0.56	0.48	5.63	31.35	-54.12
60	180	220	320	2	1	0.97	0.65	0.28	0.95	0.49	0.52	2.30	33.54	-45.89
60	180	270	320	2	1	0.96	0.80	0.16	0.96	0.63	0.40	0.17	26.81	-59.46
120	180	220	270	2	1	0.99	0.73	0.23	0.96	0.60	0.42	3.67	21.62	-45.73
120	180	220	320	2	1	0.98	0.64	0.29	0.97	0.52	0.47	1.19	22.85	-37.79
120	180	270	320	2	1	0.97	0.80	0.17	0.97	0.67	0.34	-0.10	18.83	-51.12
0	180	220	270	2	1	0.95	0.70	0.27	0.91	0.63	0.38	3.46	12.28	-29.64
0	180	220	320	2	1	0.98	0.61	0.33	0.97	0.54	0.43	1.62	12.74	-23.65
0	180	270	320	2	1	1.00	0.76	0.21	0.99	0.69	0.31	0.38	11.02	-33.96

表 N-1 DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果  
 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=240 秒 (ガス投与量比 1 : 1))

積算時間				ガス投与量比		第 3 項考慮なし			第 3 項考慮あり			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	280	330	1	1	0.96	0.91	0.06	0.64	0.36	0.86	50.29	152.04	-93.36
0	60	280	380	1	1	0.90	0.94	0.04	0.73	0.40	0.79	23.34	132.80	-94.59
0	60	330	380	1	1	0.86	0.97	0.03	0.75	0.44	0.75	14.24	121.23	-95.62
60	120	280	330	1	1	1.00	0.86	0.12	0.97	0.67	0.39	3.23	28.01	-70.36
60	120	280	380	1	1	0.98	0.87	0.10	0.98	0.69	0.36	0.16	26.19	-71.83
60	120	330	380	1	1	0.94	0.89	0.09	0.95	0.71	0.34	-0.61	24.97	-73.02
60	180	280	330	1	1	0.98	0.80	0.19	0.94	0.68	0.37	4.46	18.38	-49.23
60	180	280	380	1	1	1.00	0.81	0.17	0.99	0.69	0.34	1.31	17.31	-49.84
60	180	330	380	1	1	0.99	0.83	0.16	0.99	0.71	0.33	-0.10	16.60	-50.26
60	240	280	330	1	1	0.91	0.76	0.27	0.86	0.66	0.41	5.80	14.41	-34.49
60	240	280	380	1	1	0.97	0.76	0.25	0.95	0.67	0.38	2.83	13.63	-34.64
60	240	330	380	1	1	1.00	0.77	0.23	0.99	0.68	0.36	1.02	13.11	-34.68
120	180	280	330	1	1	0.91	0.76	0.25	0.88	0.69	0.36	3.90	10.52	-29.87
120	180	280	380	1	1	0.97	0.76	0.23	0.96	0.69	0.33	1.83	9.98	-30.02
120	180	330	380	1	1	1.00	0.77	0.22	0.99	0.70	0.32	0.58	9.62	-30.06
120	240	280	330	1	1	0.83	0.72	0.33	0.79	0.66	0.41	4.54	8.68	-20.34

120	240	280	380	1	1	0.91	0.72	0.31	0.89	0.66	0.39	2.82	8.27	-20.31
120	240	330	380	1	1	0.96	0.72	0.30	0.95	0.67	0.37	1.54	7.99	-20.22
180	240	280	330	1	1	0.72	0.67	0.41	0.69	0.63	0.47	4.33	6.74	-13.14
180	240	280	380	1	1	0.81	0.67	0.38	0.79	0.63	0.44	3.18	6.44	-13.06
180	240	330	380	1	1	0.88	0.67	0.37	0.87	0.63	0.43	2.21	6.24	-12.95
0	240	280	330	1	1	0.93	0.77	0.25	0.86	0.64	0.44	7.82	19.89	-42.36
0	240	280	380	1	1	0.98	0.77	0.23	0.95	0.65	0.41	3.66	18.75	-42.58
0	240	330	380	1	1	1.00	0.78	0.22	0.99	0.66	0.39	1.25	17.98	-42.67

表 N-2 DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果  
 ( $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=240 秒 (ガス投与量比 1 : 2))

積算時間				ガス投与量比		第 3 項考慮なし			第 3 項考慮あり			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	280	330	1	2	0.97	0.94	0.04	0.65	0.39	0.85	48.68	141.72	-94.96
0	60	280	380	1	2	0.92	0.95	0.03	0.75	0.42	0.78	22.09	126.76	-95.56
0	60	330	380	1	2	0.87	0.98	0.03	0.77	0.45	0.75	12.90	117.40	-96.04
60	120	280	330	1	2	1.00	0.84	0.15	0.96	0.66	0.41	3.74	26.19	-63.58
60	120	280	380	1	2	0.98	0.84	0.14	0.98	0.68	0.38	0.13	24.74	-63.22
60	120	330	380	1	2	0.95	0.86	0.14	0.96	0.69	0.36	-0.84	23.75	-62.84
60	180	280	330	1	2	0.96	0.74	0.27	0.92	0.63	0.42	5.03	16.71	-37.46
60	180	280	380	1	2	1.00	0.74	0.26	0.98	0.64	0.40	1.45	15.89	-36.60
60	180	330	380	1	2	0.99	0.75	0.25	0.99	0.65	0.39	-0.22	15.32	-35.85
60	240	280	330	1	2	0.88	0.66	0.38	0.83	0.59	0.49	6.37	12.78	-23.11
60	240	280	380	1	2	0.96	0.66	0.36	0.93	0.58	0.47	3.14	12.19	-22.38
60	240	330	380	1	2	1.00	0.66	0.36	0.99	0.59	0.46	1.03	11.79	-21.77
120	180	280	330	1	2	0.89	0.67	0.35	0.86	0.61	0.44	4.21	9.38	-19.74
120	180	280	380	1	2	0.97	0.66	0.34	0.95	0.61	0.42	1.93	8.97	-19.05
120	180	330	380	1	2	1.00	0.66	0.34	0.99	0.61	0.41	0.48	8.69	-18.48
120	240	280	330	1	2	0.79	0.60	0.46	0.75	0.56	0.52	4.79	7.57	-12.29

120	240	280	380	1	2	0.89	0.59	0.44	0.87	0.55	0.50	3.00	7.27	-11.82
120	240	330	380	1	2	0.96	0.59	0.43	0.94	0.55	0.49	1.54	7.05	-11.43
180	240	280	330	1	2	0.68	0.53	0.55	0.65	0.50	0.59	4.42	5.76	-7.45
180	240	280	380	1	2	0.78	0.52	0.53	0.76	0.49	0.57	3.31	5.55	-7.14
180	240	330	380	1	2	0.87	0.52	0.52	0.86	0.49	0.56	2.25	5.41	-6.89
0	240	280	330	1	2	0.90	0.67	0.36	0.83	0.57	0.51	8.60	17.67	-29.80
0	240	280	380	1	2	0.98	0.67	0.35	0.94	0.57	0.49	4.08	16.81	-28.96
0	240	330	380	1	2	1.00	0.67	0.34	0.99	0.58	0.47	1.25	16.22	-28.25

表 N-3 DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果  
 (<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 投与間隔=240 秒 (ガス投与量比 2 : 1))

積算時間				ガス投与量比		第 3 項考慮なし			第 3 項考慮あり			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	280	330	2	1	0.92	0.86	0.09	0.60	0.32	0.88	54.90	171.68	-89.83
0	60	280	380	2	1	0.87	0.90	0.07	0.69	0.37	0.81	26.55	143.74	-91.77
0	60	330	380	2	1	0.83	0.94	0.05	0.71	0.41	0.76	17.17	127.79	-93.56
60	120	280	330	2	1	0.99	0.83	0.12	0.96	0.63	0.41	2.47	30.35	-69.28
60	120	280	380	2	1	0.96	0.86	0.10	0.96	0.67	0.36	0.17	27.86	-72.56
60	120	330	380	2	1	0.92	0.89	0.08	0.92	0.70	0.34	-0.25	26.23	-75.61
60	180	280	330	2	1	0.99	0.80	0.17	0.96	0.66	0.37	3.56	20.24	-53.57
60	180	280	380	2	1	1.00	0.82	0.14	0.99	0.69	0.33	0.91	18.75	-56.32
60	180	330	380	2	1	0.98	0.85	0.12	0.98	0.72	0.30	-0.13	17.77	-58.82
60	240	280	330	2	1	0.95	0.78	0.22	0.90	0.67	0.38	5.07	16.17	-41.57
60	240	280	380	2	1	0.99	0.80	0.19	0.97	0.69	0.34	2.28	15.05	-43.63
60	240	330	380	2	1	1.00	0.82	0.17	0.99	0.72	0.31	0.76	14.31	-45.44
120	180	280	330	2	1	0.94	0.77	0.21	0.91	0.69	0.33	3.42	11.73	-36.02
120	180	280	380	2	1	0.99	0.79	0.18	0.97	0.72	0.29	1.50	10.97	-38.08
120	180	330	380	2	1	1.00	0.82	0.16	0.99	0.74	0.27	0.44	10.46	-39.91
120	240	280	330	2	1	0.87	0.75	0.26	0.83	0.69	0.36	4.28	9.88	-26.96



120	240	280	380	2	1	0.94	0.77	0.23	0.91	0.71	0.32	2.52	9.27	-28.38
120	240	330	380	2	1	0.98	0.79	0.21	0.96	0.73	0.30	1.34	8.86	-29.58
180	240	280	330	2	1	0.77	0.73	0.32	0.73	0.68	0.40	4.33	7.82	-18.87
180	240	280	380	2	1	0.85	0.75	0.29	0.82	0.70	0.36	3.06	7.37	-19.81
180	240	330	380	2	1	0.91	0.76	0.27	0.89	0.71	0.33	2.08	7.07	-20.56
0	240	280	330	2	1	0.96	0.78	0.21	0.90	0.64	0.42	6.83	22.33	-49.41
0	240	280	380	2	1	0.99	0.81	0.18	0.97	0.67	0.38	2.94	20.68	-51.59
0	240	330	380	2	1	1.00	0.83	0.16	0.99	0.69	0.35	0.93	19.60	-53.51

表 O-1 DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果  
 (<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 投与間隔=300 秒 (ガス投与量比 1:1))

積算時間				ガス投与量比		第 3 項考慮なし			第 3 項考慮あり			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	340	390	1	1	0.96	0.94	0.04	0.66	0.39	0.84	46.47	142.65	-95.83
0	60	340	440	1	1	0.91	0.96	0.03	0.75	0.42	0.78	21.52	127.41	-96.56
0	60	390	440	1	1	0.87	0.98	0.02	0.77	0.45	0.74	12.94	118.00	-97.10
60	120	340	390	1	1	1.00	0.89	0.09	0.97	0.70	0.37	3.41	27.04	-74.78
60	120	340	440	1	1	0.98	0.89	0.08	0.98	0.71	0.34	0.21	25.55	-75.38
60	120	390	440	1	1	0.95	0.91	0.08	0.96	0.73	0.33	-0.68	24.54	-75.71
60	180	340	390	1	1	0.97	0.83	0.17	0.93	0.71	0.35	4.57	17.74	-52.68
60	180	340	440	1	1	1.00	0.84	0.16	0.98	0.71	0.33	1.47	16.88	-52.55
60	180	390	440	1	1	0.99	0.84	0.15	0.99	0.73	0.31	-0.01	16.29	-52.28
60	240	340	390	1	1	0.91	0.79	0.24	0.86	0.69	0.38	5.73	13.89	-36.85
60	240	340	440	1	1	0.97	0.79	0.23	0.94	0.69	0.36	2.93	13.27	-36.45
60	240	390	440	1	1	1.00	0.79	0.22	0.98	0.70	0.35	1.15	12.85	-36.01
120	180	340	390	1	1	0.91	0.79	0.23	0.87	0.72	0.33	3.89	10.16	-32.22
120	180	340	440	1	1	0.97	0.79	0.21	0.95	0.72	0.31	1.92	9.73	-31.81
120	180	390	440	1	1	1.00	0.79	0.21	0.99	0.72	0.30	0.68	9.43	-31.37
120	240	340	390	1	1	0.82	0.75	0.30	0.78	0.69	0.39	4.42	8.37	-21.83

120	240	340	440	1	1	0.90	0.74	0.29	0.88	0.69	0.37	2.83	8.04	-21.41
120	240	390	440	1	1	0.96	0.74	0.28	0.94	0.69	0.36	1.62	7.82	-21.01
180	240	340	390	1	1	0.72	0.71	0.38	0.69	0.67	0.44	4.15	6.49	-14.07
180	240	340	440	1	1	0.81	0.70	0.36	0.78	0.65	0.42	3.12	6.25	-13.73
180	240	390	440	1	1	0.88	0.69	0.36	0.86	0.65	0.41	2.22	6.10	-13.42
0	240	340	390	1	1	0.92	0.80	0.23	0.86	0.67	0.42	7.71	19.13	-44.98
0	240	340	440	1	1	0.98	0.80	0.22	0.94	0.67	0.39	3.79	18.23	-44.60
0	240	390	440	1	1	1.00	0.80	0.21	0.99	0.68	0.38	1.40	17.62	-44.17

表 O-2 DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果  
 (<sup>15</sup>O<sub>2</sub>-C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 投与間隔=300 秒 (ガス投与量比 1:2))

積算時間				ガス投与量比		第 3 項考慮なし			第 3 項考慮あり			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	340	390	1	2	0.97	0.95	0.03	0.66	0.40	0.84	46.70	136.99	-96.34
0	60	340	440	1	2	0.92	0.97	0.03	0.76	0.43	0.78	21.20	124.00	-96.63
0	60	390	440	1	2	0.87	0.98	0.02	0.78	0.46	0.74	12.27	115.73	-96.82
60	120	340	390	1	2	1.00	0.85	0.14	0.96	0.68	0.39	3.84	25.67	-65.62
60	120	340	440	1	2	0.99	0.85	0.13	0.98	0.69	0.37	0.18	24.40	-64.75
60	120	390	440	1	2	0.95	0.86	0.13	0.96	0.70	0.36	-0.87	23.53	-63.95
60	180	340	390	1	2	0.96	0.76	0.25	0.91	0.65	0.41	5.05	16.36	-38.67
60	180	340	440	1	2	1.00	0.75	0.25	0.98	0.65	0.39	1.54	15.65	-37.47
60	180	390	440	1	2	0.99	0.75	0.24	1.00	0.65	0.39	-0.17	15.16	-36.47
60	240	340	390	1	2	0.88	0.68	0.36	0.83	0.60	0.48	6.28	12.49	-23.80
60	240	340	440	1	2	0.96	0.67	0.35	0.93	0.60	0.46	3.19	11.99	-22.86
60	240	390	440	1	2	1.00	0.67	0.35	0.98	0.60	0.45	1.10	11.64	-22.10
120	180	340	390	1	2	0.89	0.68	0.34	0.85	0.63	0.43	4.17	9.18	-20.41
120	180	340	440	1	2	0.96	0.67	0.33	0.95	0.62	0.41	1.98	8.83	-19.51
120	180	390	440	1	2	1.00	0.67	0.33	0.99	0.62	0.41	0.54	8.59	-18.79
120	240	340	390	1	2	0.78	0.61	0.44	0.75	0.57	0.51	4.68	7.40	-12.68

120	240	340	440	1	2	0.89	0.60	0.43	0.86	0.56	0.49	2.99	7.14	-12.07
120	240	390	440	1	2	0.96	0.60	0.43	0.94	0.56	0.48	1.58	6.96	-11.59
180	240	340	390	1	2	0.67	0.55	0.53	0.65	0.52	0.58	4.30	5.62	-7.68
180	240	340	440	1	2	0.78	0.53	0.52	0.76	0.51	0.56	3.26	5.44	-7.29
180	240	390	440	1	2	0.87	0.53	0.52	0.85	0.50	0.55	2.24	5.33	-6.98
0	240	340	390	1	2	0.90	0.69	0.35	0.83	0.59	0.50	8.46	17.26	-30.63
0	240	340	440	1	2	0.97	0.68	0.34	0.93	0.58	0.48	4.14	16.53	-29.54
0	240	390	440	1	2	1.00	0.68	0.33	0.99	0.59	0.47	1.35	16.02	-28.66

表 O-3 DARG 法における右辺第 3 項考慮の有無による qOEF-AI と cbOEF-AI 間の相関係数及び回帰式に対する推定結果  
 ( $^{15}\text{O}_2$ - $\text{C}^{15}\text{O}_2$  投与間隔=300 秒 (ガス投与量比 2 : 1))

積算時間				ガス投与量比		第 3 項考慮なし			第 3 項考慮あり			差異[%]		
						相関係数	回帰式		相関係数	回帰式		相関係数	回帰式	
O <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	O <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 開始 時間 [秒]	CO <sub>2</sub> 終了 時間 [秒]	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>		傾き	y 切片		傾き	y 切片		傾き	y 切片
0	60	340	390	2	1	0.94	0.91	0.05	0.64	0.36	0.85	46.44	152.55	-93.84
0	60	340	440	2	1	0.89	0.94	0.04	0.73	0.4	0.78	22.42	133.09	-95.14
0	60	390	440	2	1	0.85	0.97	0.03	0.74	0.44	0.74	14.33	121.56	-96.15
60	120	340	390	2	1	0.99	0.88	0.09	0.97	0.68	0.37	2.62	28.55	-76.66
60	120	340	440	2	1	0.97	0.9	0.07	0.97	0.71	0.34	0.11	26.66	-78.99
60	120	390	440	2	1	0.94	0.92	0.06	0.94	0.73	0.32	-0.49	25.43	-80.79
60	180	340	390	2	1	0.98	0.85	0.13	0.95	0.71	0.33	3.78	19.07	-60.34
60	180	340	440	2	1	1.00	0.86	0.11	0.99	0.73	0.3	1.12	17.95	-62.22
60	180	390	440	2	1	0.99	0.88	0.1	0.99	0.75	0.28	-0.06	17.21	-63.61
60	240	340	390	2	1	0.94	0.83	0.18	0.89	0.72	0.34	5.08	15.22	-47
60	240	340	440	2	1	0.98	0.84	0.16	0.96	0.74	0.31	2.48	14.39	-48.31
60	240	390	440	2	1	1.00	0.85	0.15	0.99	0.75	0.29	0.96	13.84	-49.22
120	180	340	390	2	1	0.93	0.83	0.17	0.9	0.75	0.29	3.48	11.09	-41.49
120	180	340	440	2	1	0.98	0.84	0.15	0.96	0.76	0.26	1.66	10.51	-42.83
120	180	390	440	2	1	1.00	0.85	0.14	0.99	0.77	0.25	0.59	10.12	-43.77
120	240	340	390	2	1	0.86	0.81	0.22	0.82	0.74	0.32	4.15	9.32	-30.93

120	240	340	440	2	1	0.92	0.82	0.2	0.9	0.75	0.29	2.58	8.86	-31.76
120	240	390	440	2	1	0.97	0.83	0.19	0.95	0.76	0.28	1.48	8.56	-32.28
180	240	340	390	2	1	0.76	0.8	0.28	0.73	0.74	0.36	4.09	7.37	-21.62
180	240	340	440	2	1	0.83	0.8	0.26	0.81	0.74	0.33	2.99	7.03	-22.08
180	240	390	440	2	1	0.89	0.8	0.24	0.87	0.75	0.31	2.12	6.81	-22.35
0	240	340	390	2	1	0.95	0.84	0.17	0.89	0.69	0.38	6.81	20.94	-55.05
0	240	340	440	2	1	0.99	0.85	0.15	0.96	0.71	0.35	3.19	19.73	-56.44
0	240	390	440	2	1	1.00	0.86	0.14	0.99	0.72	0.33	1.16	18.94	-57.41

## 業績リスト

### 査読付学術論文

1. Iwanishi Katsuhiko, Watabe Hiroshi, Hayashi Takuya, Miyake Yoshinori, Minato Kotaro, Iida Hidehiro, Influence of residual oxygen-15-labeled carbon monoxide radioactivity on cerebral blood flow and oxygen extraction fraction in a dual-tracer autoradiographic method. Ann Nucl Med, 23(4), pp.363-71, 2009.
2. Iwanishi Katsuhiko, Watabe Hiroshi, Fujisaki Hiroshi, Hayashi Takuya, Miyake Yoshinori, Minato Kotaro, Naganuma Masaki, Uehara Toshiyuki, Yokota Chiaki, Moriwaki Hiroshi, Kajimoto Katsufumi, Fukushima Kazuhito, Minematsu Kazuo, Iida Hidehiro (2009), Evaluation of utility of asymmetric index for count-based oxygen extraction fraction on dual-tracer autoradiographic method for chronic brain infarction. Ann Nucl Med. 23(6) pp533-39,2009

### 査読付国際会議発表

1. Iwanishi Katsuhiko, Watabe Hiroshi, Fujisaki Hiroshi, Hayashi Takuya, Miyake Yoshinori, Minato Kotaro, Iida Hidehiro (2008) , Count-based OEF image in  $^{15}\text{O}$  gas PET study with  $^{15}\text{O}_2\text{-C}^{15}\text{O}_2$  dual tracer administration method. In: 8th ASIA OCEANIA CONGRESS OF MEDICAL PHYSICS & 6th SOUTH-EAST ASIAN CONGRESS OF MEDICAL PHYSICS , 30-31 Oct 2008, Choray Hospital, HOCHIMINH city, VIETNAM.