

2007年度 修士学位論文

# RIトレーサの時空間動態表示

2008年2月15日

大阪大学 大学院基礎工学研究科

機能創成専攻 生体工学領域

谷本 達昭

主査: \_\_\_\_\_ 日付: \_\_\_\_\_

副査: \_\_\_\_\_ 日付: \_\_\_\_\_

# 概要

生体内の機能情報を取得するための方法の一つとして、PET (Positron Emission Tomography: 陽電子放射型断層撮像法) がある。PET 計測には、RI (Radio Isotope: 放射性同位元素) で標識された放射性薬剤 (以下、トレーサ) が使用されており、トレーサは投与された後、時間と共に特定の臓器や組織に取り込まれる。トレーサの動態については時間・位置情報を有するリストモードデータを用いた様々な解析が試みられているが、従来法ではデータを一定時間間隔で積算するため、積算時間内におけるトレーサの変化を確認できない。新規トレーサを開発する場合には、動態解析により速度等の機能情報を推定するが、リストモードデータの時間積算によって時間情報が一部消失してしまうため、機能情報の推定精度を低下させるといった問題がある。本研究では、リストモードデータの持つ時間的な性質を考慮した時空間解析により、時間的に詳細なトレーサの動態表示を目的とした。

本手法では、まず、着目した時刻を中心に一定の時間間隔でリストモードデータを取り出し、解析対象となる候補点の算出を行った。候補点はリストモードデータの時間・空間情報を時間荷重係数と空間位置座標として持っている。時間荷重係数は候補点を構成するリストモードデータが着目した時刻付近にある場合に高い値となり、空間位置座標はトレーサ分布領域で各候補点が密集するような値をとる。次に、クラスタリング手法によりトレーサの分布領域上に存在すると考えられる候補点を抽出した。最後に、各時間で抽出された結果を連続描画することでトレーサ動態の表示を行った。

本手法の有用性を示すために、実際のトレーサの変位速度と本手法により算出された変位速度との比較を行うことで動態情報の推定精度の評価を行った。結果として、両者に良好な一致が見られ、本手法を用いることでトレーサの動態情報を比較的高い精度で推定可能であることが確認された。また、本手法を用いて血管形状を模したファントム内を流れるトレーサの様子を表示させた結果、従来の画像再構成手法に比較して時間的に詳細なトレーサ動態を観察することができた。

キーワード: PET, リストモードデータ, トレーサ動態表示, クラスタリング, 薬物動態解析

# Abstract

PET (Positron Emission Tomography) is a measurement technique that presents physiologic images based on detection of  $\gamma$ -ray generated from RI (Radio Isotope) tracer. In the RI-tracer dynamics analysis, conventional methods reconstruct time series image by using list-mode data that contains spatio-temporal information. However, the time series image is poor in temporal information of tracer dynamics, hence only a temporally-constrained dynamics can be observed. It remains key issue for PET drug development.

This thesis proposed method to present spatio-temporal dynamics. The proposed method visualizes spatio-temporal dynamics in the following three steps. At first, intersection in LOR (Line Of Response) was calculated from given list-mode data, and the intersection is defined as SP (Slate Point) that holds information of the list-mode data as time weighting coefficient and space coordinates. Then, as the SP has characteristics of overcrowdedness in comparatively high radioactivity part, the overcrowded part that has high possibility involving RI-tracer was extracted by clustering. Finally, the proposed method gave a description of extracted SP at short time intervals.

The analyses using simulation and experimental data were performed to evaluate the proposed method. The estimated velocity corresponded approximately to velocity of the RI-tracer. The RI-tracer dynamics in a vascular form phantom was displayed with the proposed method. The result shows that the proposed method enables to display dynamics of target RI-tracer.

Keywords: PET, List-mode data, Display of tracer dynamics , Clustering,  
Drug kinetic analysis

# 目次

第1章 序論	1
第2章 PETの基本原理	2
2.1 PETの概要	2
2.2 計測データの収集方式と記録形式	8
2.3 計測データの解析手法	11
2.4 まとめ	17
第3章 時空間データと時空間解析	18
3.1 時空間データとその利用	18
3.2 時空間解析手法	19
3.3 まとめ	23
第4章 時空間動態表示法	24
4.1 提案手法の概要	24
4.2 候補点の算出	25
4.3 密度クラスタリングによる候補点抽出	27
4.4 動態表示	31
4.5 まとめ	31
第5章 RIトレーサを用いた動態表示実験	32
5.1 動態情報の推定精度評価	32
5.2 血管形状ファントムを用いた動態表示実験	40
5.3 まとめ	43
第6章 結論	44
謝辞	45
業績	46
参考文献	47

# 第1章 序 論

我々の身の回りには、時間と共にその様子を次々に変化させていくものが数多く存在している。例えば、空に漂う雲は風に吹かれてその姿を徐々に変化させ、川の流れは時に激しく、時に穏やかに、表情豊かに流れている。また、このように時間と共に変化する現象は我々の極めて身近な所、すなわち「生体内」でも起こっている。生体内では、様々な細胞・組織によって複雑で巧妙なシステムが構成されており、生命活動を維持するための多種多様な変化が起こっている。しかし、生体内で起こり得る現象を人間の目で直接観察することは非常に困難である。したがって、生体内部の情報を計測・画像化する技術が開発されてきた [1]。

現在、生体内で起こる代謝活動等の生理学的機能情報（代謝量、局所血流量、神経受容体分布等）を取得するための画像計測手法の一つに、PET（Positron Emission Tomography: 陽電子放射型断層撮像法）がある [2]。PET では、RI（Radio Isotope: 放射性同位元素）を標識分子とした放射性薬剤（以下、トレーサ）を投与し、生体内から放射される 線を検出することでトレーサ分布を計測している。また、使用するトレーサに応じて異なる生理学的機能情報を取得でき、要求される機能情報の多様化に応じて様々なトレーサが使用されている [3-5]。

通常、トレーサは血管内に投与される。投与されたトレーサは、血管内を流れる血液の循環作用により全身を巡り、時間と共に特定の臓器や組織に取り込まれる。血液循環や代謝作用に伴うトレーサの動態は、薬剤開発や機能情報定量化の分野で薬物動態解析として研究されている [6,7]。

薬物動態解析では、リストモードデータ（線の検出時刻・位置が記録されたデータ）を用いて再構成された時系列の画像を基にトレーサの動態解析を行っている。例えば、血液の場合、平均的な血流速度より数秒単位のリストモードデータを用いて画像を再構成できれば、解析に十分な時間情報が得られると考えられる。しかし、現在の PET 装置の検出効率やトレーサの放射能強度の制限より単位時間当たりに検出可能な 線数は非常に少なく、数秒間のリストモードデータを用いて画像を再構成することは困難である。実際に現在用いられている手法では、必要な画質を実現するために数十秒から数分単位のリストモードデータを用いて時系列画像を再構成しており、時間的に限られたトレーサの動態情報しか得られない。

従来の画像再構成法では、線の検出位置という空間情報を解析することでトレーサの空間分布を求めており、リストモードデータの時間情報である検出時刻は利用されていない。時間情報を考慮に入れ、リストモードデータを時空間解析することで、トレーサの時空間分布、すなわち、トレーサの動態を求められると考えられる。本研究では、リストモードデータの持つ時間情報を有効に利用した時空間解析により、詳細なトレーサの動態を表示することを目的とする。

## 第2章 PETの基本原理

PET (Positron Emission Tomography: 陽電子放射型断層撮像法) は非侵襲に生理学的機能情報を取得可能な画像計測手法の一つである。他の機能画像計測手法に比較して計測可能な機能情報の多様性と定量性の高さから、生体機能解明の分野等で利用されている [8]。本章では、2.1 節で PET の基本的な計測原理である同時計数法について、2.2 節で計測データの収集方式と記録形式について述べる。2.3 節では一般的な解析手法である画像再構成法と定量解析について説明する。

### 2.1 PETの概要

#### 2.1.1 PETとは

PET とは、非侵襲に生体内の生理学的機能情報（ブドウ糖代謝，局所血流量，神経受容体分布，代謝量等）を取得可能な画像計測手法の一つである [9]。

図 2.1 に PET を用いた機能情報計測の基本的な流れを示す。まず、計測対象には陽電子を放出する RI (Radio Isotope: 放射性同位元素) で標識されたトレーサが投与される (図 2.1(a) 参照)。次に、トレーサによって生じる  $\gamma$  線を図 2.1(b) に示すような装置で検出する。最後に、検出された  $\gamma$  線情報を基にトレーサ分布を画像化する (図 2.1(c) 参照)。医師や研究者は、トレーサ分布画像と使用したトレーサの生理学的性質を基に生理学的機能情報を得ている。

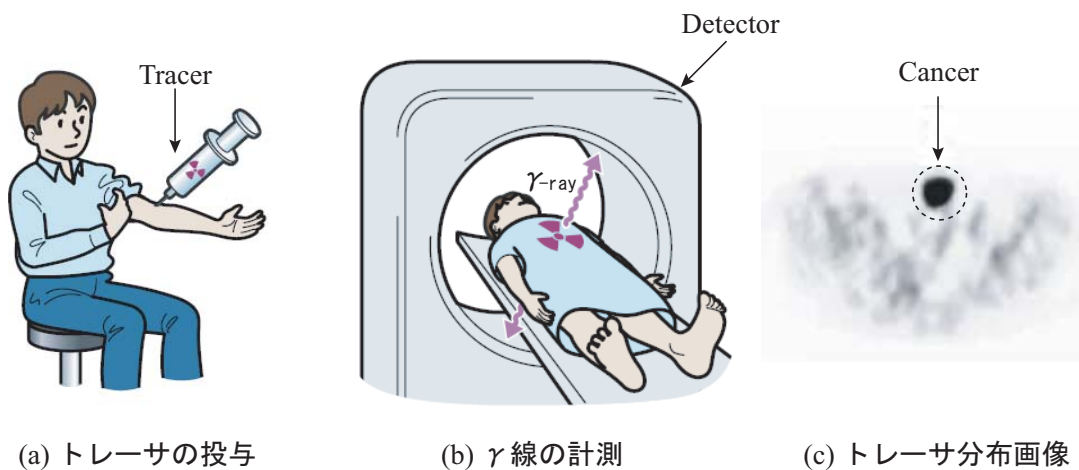


図 2.1: PET 計測の流れ [10]

## 2.1.2 PET の特徴

PET は、ガンマカメラや SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography: 単光子放射型断層画像法) 等と同様に放射線計測技術の一つに分類される [11]。以下、他の放射線計測技術と比較した場合の PET の特徴を示す。

1. 同時計数法を用いた 線計測により高い空間分解能を実現できる。
2. 物理学的定量性に優れ、臓器内部の特定部位に存在する放射能強度を計測できる。
3. 表 2.1 に示すように、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$  等、生体構成元素の同位元素が得られ、水、酸素、ブドウ糖、アミノ酸等、生理学的物質やその類似化合物を標識して被験者に投与することにより、血流や代謝等、生理学的機能情報を得ることができる。
4. 生理学的定量性に優れ、臓器局所の血流量等、生理学的パラメータを薬物動態モデル解析により推定できる。

表 2.1: PET 計測時に用いられる代表的なトレーサ [12]

RI	トレーサ	機能情報
$^{15}\text{O}$	$^{15}\text{O}_2$ , $\text{C}^{15}\text{O}$ , $\text{C}^{15}\text{O}_2$ $\text{H}_2^{15}\text{O}$	血流量, 酸素消費量 血流量
$^{13}\text{N}$	$^{13}\text{NH}_3$	血流量
$^{11}\text{C}$	$^{11}\text{C}$ -メチオニン $^{11}\text{C}$ -酢酸 $^{11}\text{C}$ -N メチルスぺピロン	アミノ酸代謝量 好気性代謝 ドーパミン $\text{D}_2$ 受容体
$^{18}\text{F}$	$^{18}\text{F}$ -FDG $^{18}\text{F}$ -FDOPA	ブドウ糖代謝 DOPA

### 2.1.3 PET における機能画像と形態画像

PET では、生体内の生理学的な機能情報を持った機能画像を得られる。生理学的機能情報とは、ブドウ糖の消費量，神経伝達物質の受容体分布，局所血流量，酸素消費量等の生理学的な活性・不活性状態を指す。機能画像以外に分類されるものとしては，形態画像と呼ばれるものがある。形態画像は，臓器の位置・形状等，人体の構造に関する情報を持っており，X 線 CT (Computed Tomography) や MRI (Magnetic Resonance Imaging) 等によって取得可能である。

機能画像と形態画像の一例として，図 2.2 に PET と X 線 CT による各々の撮像結果を示す。PET で得られる機能画像は不鮮明であるために，撮像結果と生体内部との対応付けが難しい。しかし，黒部分が全て病変を表すので病変の有無を比較的容易に確認できる。一方，X 線 CT で得られた形態画像では，病変の有無を確認することは非常に困難であるが，人体の内部構造を観察することが可能である。

機能画像と形態画像は性質の異なる情報を持っており，用途に応じて使い分けたり，二つの画像を重ね合わせてたりして利用されている [13]。

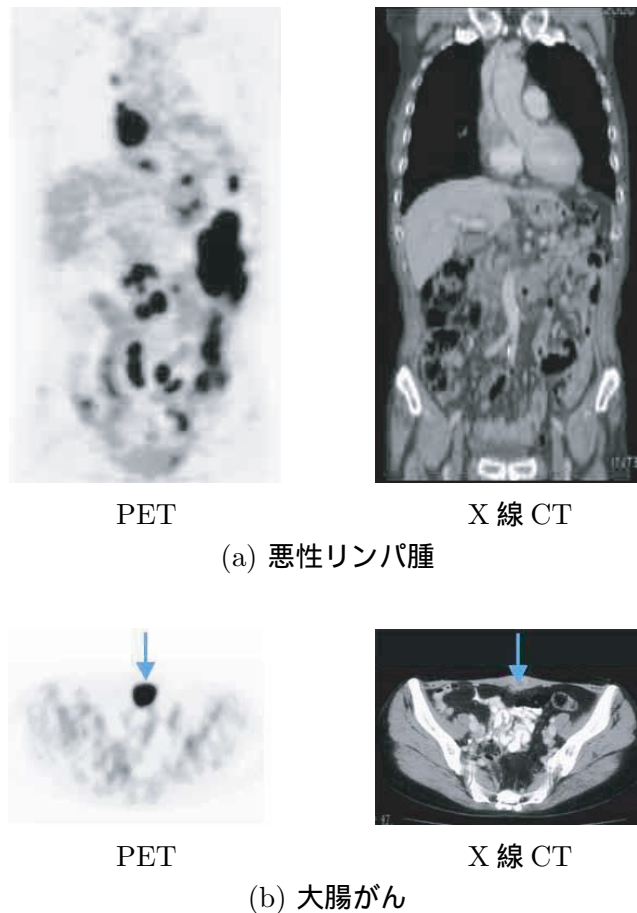


図 2.2: 機能画像と形態画像の例 [14]



## 2.1.4 同時計数法の原理

### 同時計数法

PET 計測の際、投与されたトレーサは体循環により全身を巡り、時間と共に特定の臓器や組織に選択的に取り込まれる。同時に標識分子として用いられた RI が体内で崩壊に伴って陽電子を放出する。放出された陽電子は、周囲の電子と衝突を繰り返し、運動エネルギーを消失していく。陽電子は飛程の終端近くになると周囲の電子と結合して対消滅 (Pair Annihilation) を起こし、全質量エネルギーに等しい 2 線を図 2.3 に示すように 180deg 方向に一对放出する。

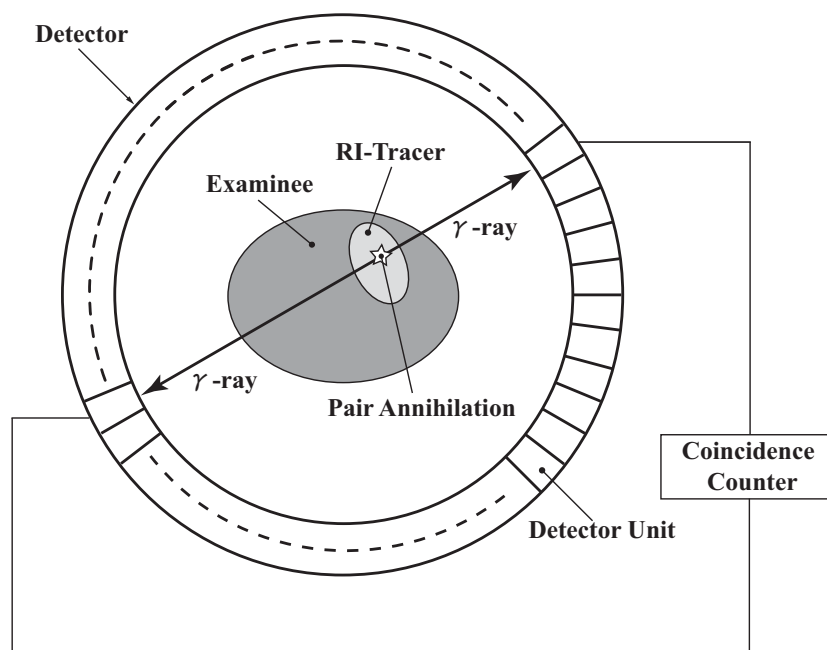


図 2.3: 同時計数法の原理

対消滅によって生じる 2 本一組の 線は「同時」に放出されるため、 線検出が「同時」に二つの検出器で行われた場合、二つの検出器を結ぶ線上にトレーサが存在するものと考えられる。実際に計測を行う同時計数回路 (Coincidence Counter) では、10~20nsec という非常に短い時間内に検出された 線を「同時」と見なしている。

同時計数法では「同時に 線検出を行った検出器対を結ぶ線」を計測しており、これは LOR (Line Of Response: 同時計数線) と呼ばれている。2.1.2 節に記述したように、PET が放射線計測分野の中でも比較的高い分解能、定量性を有しているのは、同時計数法により 線の入射方向を正確に特定しているためである。しかし、実際には生体内での陽電子の飛程や放出された 線の角度方向に「ゆらぎ」が存在するために、LOR 上にトレーサが存在しない場合があり、PET の空間分解能の限界を決める物理的要因となっている。

## 偶発同時計数と補正法

前述したように実際の装置内における同時計数回路では、10~20nsec という非常に短い時間窓内に検出された線を「同時」と見なしている。したがって、図 2.4(a) に示す異なる 2 点 ( point A , point B ) でほぼ同時刻に対消滅が起こり、各々一方の線が同時計数計測される場合がある。このような場合に計測される LOR は偶発同時計数 ( Random Coincidence ) と呼ばれている。

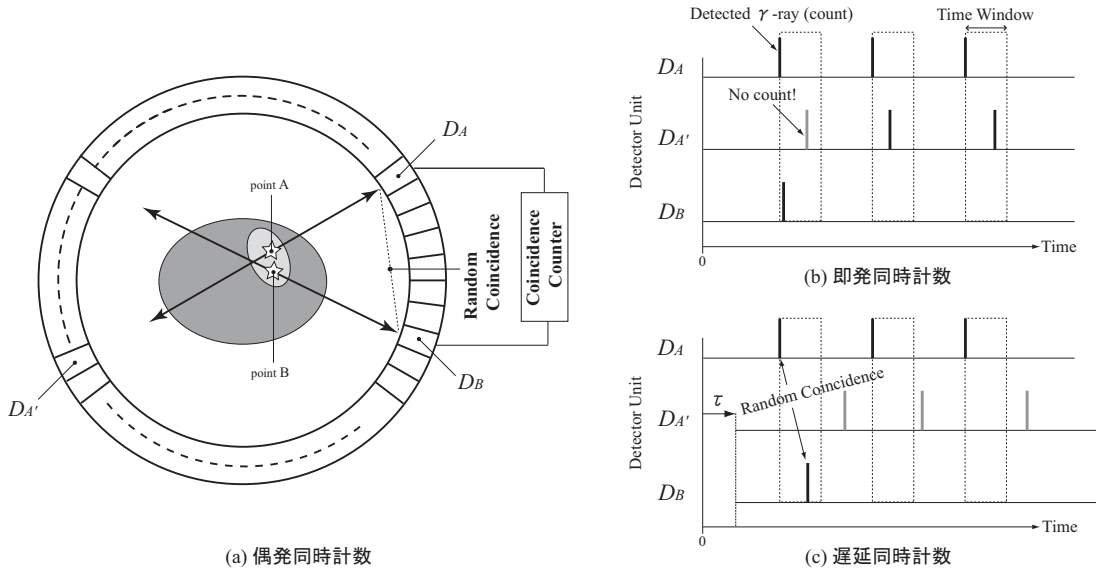


図 2.4: 偶発同時計数と補正法

偶発同時計数は、その LOR が対消滅の起こった位置を通らないため雑音成分として取り除く必要がある。偶発同時計数の代表的な補正法としては遅延同時計数法がある [15,16]。遅延同時計数法について説明するために以下では、図 2.4(a) に示す三つの検出部 ( $D_A$ ,  $D_{A'}$ ,  $D_B$ ) で線が検出され、検出部  $D_A$ - $D_B$  の組合せから構成される LOR を偶発同時計数とする。

最初に、図 2.4(b) に示すように各検出部で線が検出されたとする。同時計数回路では非常に短い時間窓 ( Time Window ) 内に検出された線を「同時」と見なし、LOR を次々に計数している。したがって、図 2.4(b) において検出部  $D_A$  を基準に時間窓を設け同時計数計測を行った場合、検出部  $D_A$ - $D_B$ ,  $D_A$ - $D_{A'}$  から構成される LOR の計数値は 1 と 2 になる。また、時間窓内に複数の線が検出された場合、線の検出時間優先となるため検出部  $D_A$ - $D_{A'}$  から構成される LOR の計数値は 0 となる。以上のように通常の同時計数計測で得られる LOR を即発同時計数と呼ぶ。

次に、通常の同時計数計測の結果より検出部  $D_A$ - $D_B$  から構成される偶発同時係数を取り除くために遅延同時計数を計測する。遅延同時計数とは、同時計数計測時に二つの検出器の片方を適当な時間遅らせて計測した LOR である。図 2.4(c) には遅延時間  $\tau$  とした場合の線検出結果を示す。結果より、遅延同時計数は検出部  $D_A$ - $D_B$ ,  $D_A$ - $D_{A'}$  から構成される LOR のみである。

最後に、即発同時計数から遅延同時計数を差し引くことで偶発同時計数を取り除くことができる。

## 散乱同時計数と補正法

対消滅により生じた線の片方、あるいは双方が計測対象内でコンプトン散乱を起こした後に同時計数計測された場合、この LOR を散乱同時計数と呼ぶ。図 2.5 には、片方が散乱した場合の散乱同時計数 (Scatter Coincidence) の例を示す。

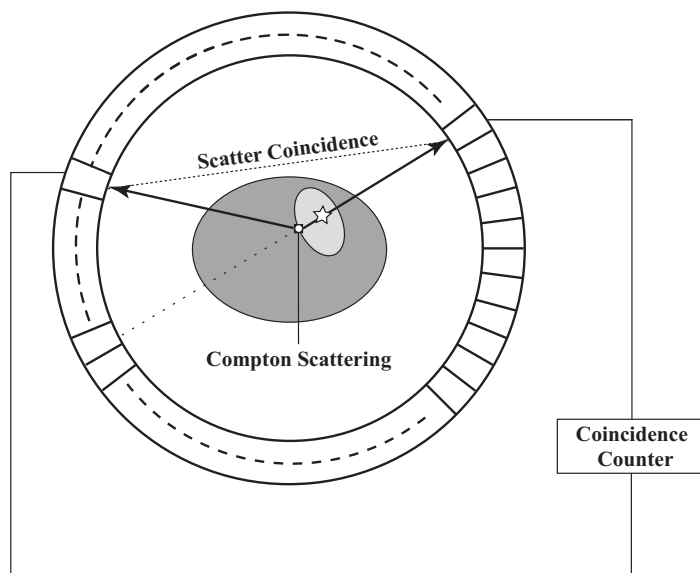


図 2.5: 散乱同時計数

散乱同時計数は、偶発同時計数と同様に LOR が対消滅の起こった位置を通らないため雑音成分となる。散乱同時計数の補正ではコンプトン散乱の角度に応じて線のエネルギーが減少することを利用し、特定のエネルギー範囲を設けることで散乱同時計数を取り除いている。しかし、検出器のエネルギー分解能が有限であるために計測中に全てを取り除くことは困難であり、計測終了後に改めて散乱補正を行う。計測終了後に行われる散乱補正法については数多くの手法が提案されている。代表的な手法を以下に挙げる。

一つは、コンボリューションサブトラクション法と呼ばれる補正法である。この方法では、まず、予め既知の線源を実測しておく。次に、実測データより求めた散乱成分の応答関数を対象となる計測データに畳込む。最後に、畳込んだ結果に散乱フラクションを乗じて散乱分布を推定する。散乱フラクションとは、全同時計数から偶発同時計数を除去した計数に含まれる散乱同時計数の割合である。この方法では、散乱の応答関数と散乱フラクションが計測対象の形状や線源の位置に依存することを考慮する必要がある [17]。

もう一つは、物理モデルに基づいて計測対象内での線の散乱を計算する方法である。この方法では、計測対象内の線源分布を仮定し、実測された吸収係数分布内での線の散乱過程を計算する。初期推定の線源分布に対して数回の繰り返し処理を行うことで吸収係数が一様でない部分でも比較的正確に散乱補正が可能である。しかし、計算に膨大な時間を要するという問題がある [18]。

## 2.2 計測データの収集方式と記録形式

PET 計測の際には、必要に応じた収集方式と記録形式が採用される。以下にその分類を示す。

### 2.2.1 収集方式

#### 「2次元データ収集」

現在の PET 装置は、図 2.6(a) に示すように検出器リングを  $z$  軸方向に複数個並べた多層型リング PET が一般的である。検出器リング間にはセプタ (Septa) と呼ばれる鉛の遮蔽板を設けられており、同一のリング内、あるいは、隣接するリング間で 線 の同時計数計測が行われている。このような収集方式は 2次元データ収集と呼ばれている。2次元データ収集では、セプタによりスライス面に大きい角度で入射する 線 を除去して偶発同時計数や散乱同時計数を低減できる。

#### 「3次元データ収集」

対消滅によって生じる 線 が等方的に発生することを考えると、2次元データ収集ではその一部しか検出できない。したがって、図 2.6(b) に示すようにリング間を遮っていたセプタを取り除き、 $z$  軸方向も含めて 3 次的に計測を行う場合がある。このような収集方式は 3次元データ収集と呼ばれている。3次元データ収集では、2次元データ収集に比べ計測可能な 線 数が飛躍的に増大するため、投与するトレーサの量を減らすことが可能である。しかし、セプタが除かれることで偶発同時計数と散乱同時計数も著しく増加する。

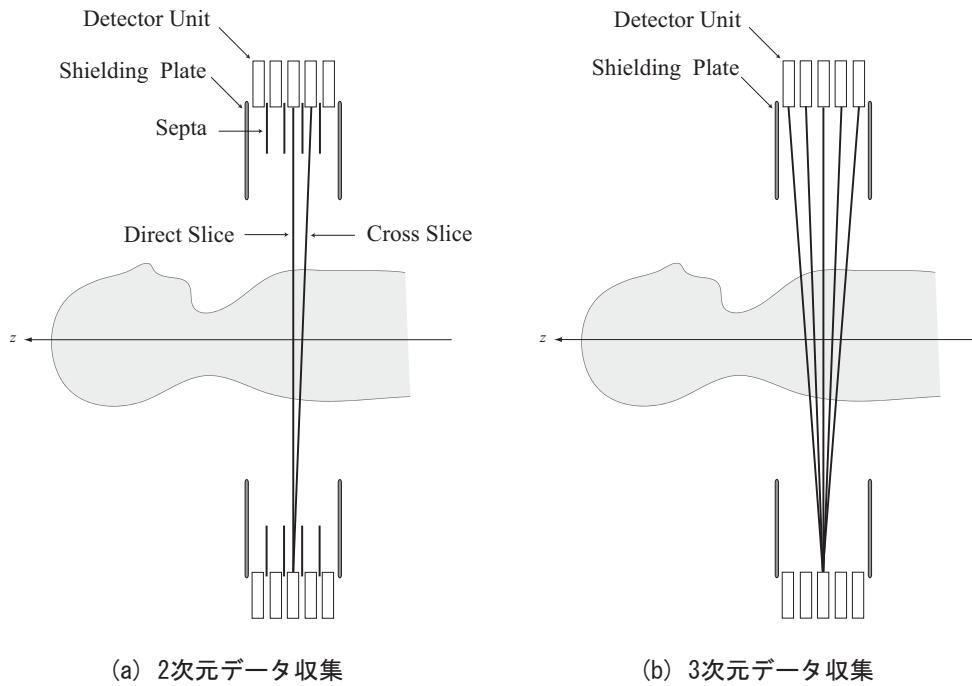


図 2.6: 2次元データ収集と3次元データ収集

### 2.2.2 記録形式

PET 計測によって得られる 線情報は時間情報と位置情報である．時間情報は 線の検出時刻であり，位置情報は 線の検出位置である．例えば，図 2.7 に示すように計測された 線の時間・空間情報は「検出時刻： $t_1$ ，検出位置： $(D_7, D_{39})$ 」となる．

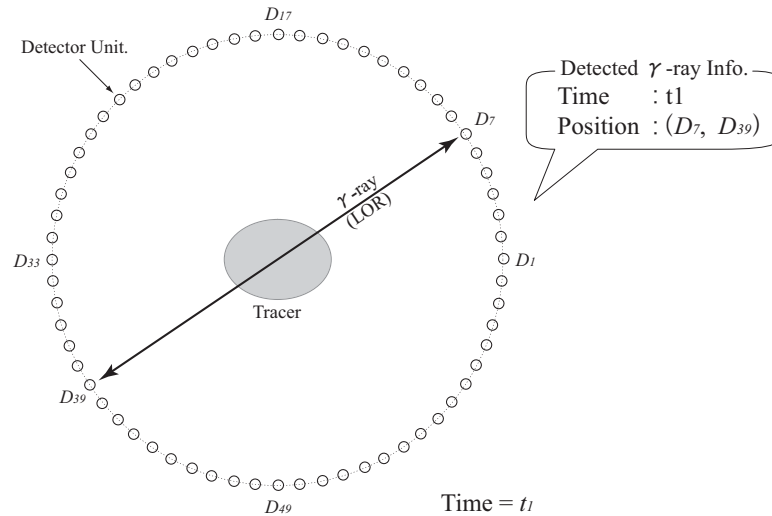


図 2.7: 線の時間・位置情報

一般的に得られた時間・位置情報は，ヒストグラムモード，または，リストモードと呼ばれる記録形式で記録される．以下では，各々の記録形式について説明する．

#### 「ヒストグラムモード」

ヒストグラムモードでは，位置情報として与えられる検出器組合せに従って計数値を次々に加算記録している．図 2.8(a) には，ヒストグラムモードで記録されたデータの一例を示す．ヒストグラムモードで記録されたデータ（以下，ヒストグラムモードデータ）は，2.3.1 節で述べる画像再構成法を用いて図 2.8(b) のように画像化され，定性的な情報として診断等に利用される．

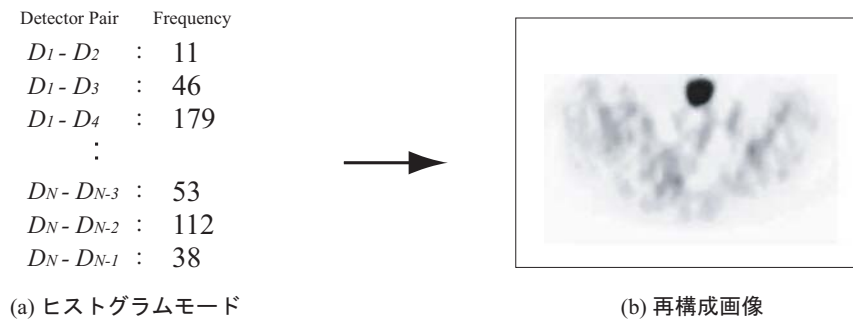


図 2.8: ヒストグラムモードによる記録 [19]

## 「リストモード」

リストモードでは、線検出による LOR の発生を一つの事象 (Event) と考え、各事象の発生時刻と検出器の組合せで与えられる発生位置を個別に記録している。図 2.9(a) にリストモードで記録されたデータ (以下、リストモードデータ) の一例を示す。縦軸はヒストグラムモードと同様に検出器の組合せを、横軸は時間を表しており、リストモードデータが位置情報に加え、時間情報を持っていることが確認できる。また、リストモードの各事象を時間軸方向に計数すればヒストグラムモードに変換可能である。

リストモードデータは、2.3.2 節で述べる薬物動態解析に用いられる。一般的に薬物動態解析ではリストモードデータを直接扱うことは無く、図 2.9(b) に示すように任意の時間間隔 ( $\Delta T_1, \Delta T_2, \Delta T_3$ ) でヒストグラムモードデータに変換後、各時間間隔で再構成された画像を利用している。

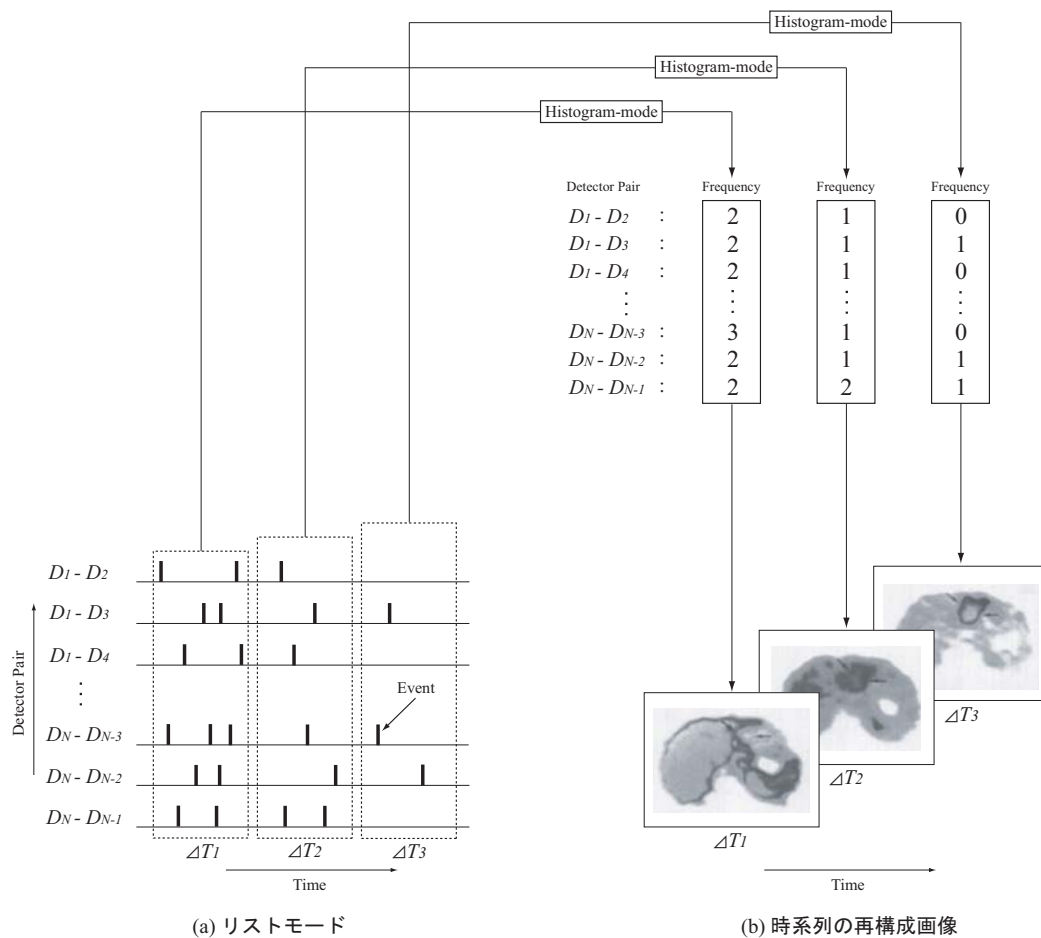


図 2.9: リストモードによる記憶 [20]

## 2.3 計測データの解析手法

本節では，一般的な解析手法である画像再構成と定量解析について説明する．

### 2.3.1 画像再構成による画像化

計測されたデータは，画像再構成手法により画像化され，利用される．以下では，画像再構成問題を数学的に明確にすると共に，実際に広く用いられている画像再構成手法である FBP 法と ML-EM 法について説明する．

#### 画像再構成問題と 2 次元フーリエ変換法

2 次元の再構成問題として，実空間座標  $(x, y)$  に対応する周波数空間座標を  $(\xi, \eta)$  で表し，計測対象内の線源強度分布  $f(x, y)$  の 2 次元フーリエ変換を  $F(\xi, \eta)$  とすると，

$$F(\xi, \eta) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) e^{-j(\xi x + \eta y)} dx dy \quad (2.1)$$

と表される．直交座標系で表されている  $(\xi, \eta)$  を極座標  $(\omega, \theta)$  に変換すると，

$$\begin{pmatrix} \xi = \omega \cos \theta \\ \eta = \omega \sin \theta \end{pmatrix} \quad (2.2)$$

となる．式 (2.2) を式 (2.1) に代入すると，

$$F(\omega \cos \theta, \omega \sin \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) e^{-j\omega(x \cos \theta + y \sin \theta)} dx dy \quad (2.3)$$

となる．計測データ  $g(X, \theta)$  は，計測対象の直交座標系  $x-y$  に対して，原点  $O$  を中心に角度  $\theta$  だけ回転した新たな直交座標系  $X-Y$  で与えたとすれば，両座標系間の関係は，

$$\begin{pmatrix} x = X \cos \theta - Y \sin \theta \\ y = X \sin \theta + Y \cos \theta \end{pmatrix} \quad (2.4)$$

となる．また， $dx dy = dX dY$  と表せるので，

$$F(\omega \cos \theta, \omega \sin \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} g(X, \theta) e^{-j\omega X} dX \quad (2.5)$$

と書くことができる．式 (2.5) から分かるように，角度  $\theta$  における計測データ  $g(X, \theta)$  を変数  $X$  について 1 次元フーリエ変換すれば，所望の線源強度分布  $f(x, y)$  の 2 次元フーリエ変換の極座標表示における角度  $\theta$  方向成分が得られる．

よって、 $0 \leq \theta \leq \pi$  に対して、計測データ  $g(X, \theta)$  を得ることにより、 $f(x, y)$  のフーリエ変換  $F(\xi, \eta)$  は定まる。したがって、計測対象の線源強度分布  $f(x, y)$  は、 $F(\xi, \eta)$  を 2次元フーリエ逆変換して、

$$f(x, y) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} F(\xi, \eta) e^{j(\xi x + \eta y)} d\xi d\eta \quad (2.6)$$

より求められる。以上の関係を図 2.10 に示す。このアルゴリズムを直接実行する方法は、2次元フーリエ変換法と呼ばれている。

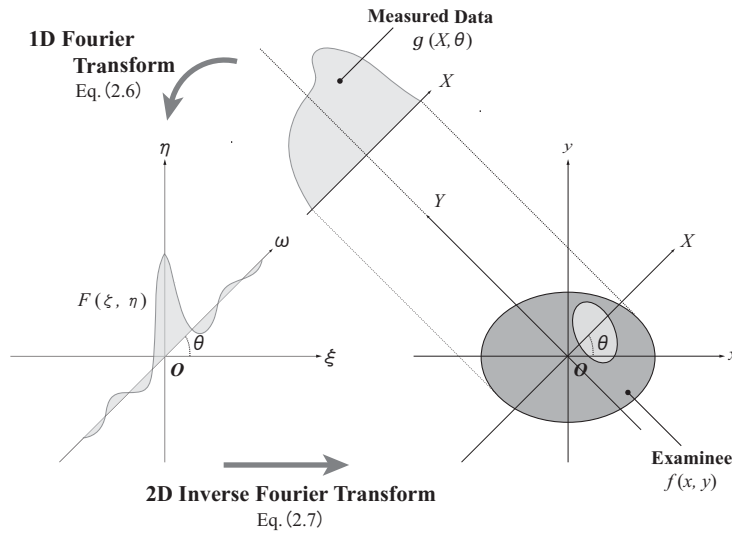


図 2.10: 画像再構成とフーリエ変換

## FBP 法

FBP (Filtered Back Projection) 法は、前節で述べた 2次元フーリエ変換法と数学的には等価で厳密な解を与える解析的な方法である [21]。式 (2.2) を用いて式 (2.6) を動径方向  $\omega$ 、角度方向  $\theta$  の極座標系で表すと、 $d\xi d\eta = \omega d\omega d\theta$  となるので、

$$f(x, y) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int_0^{2\pi} \int_0^{\infty} F(\omega \cos \theta, \omega \sin \theta) e^{j\omega(x \cos \theta + y \sin \theta)} \omega d\omega d\theta \quad (2.7)$$

また、 $\omega$  の範囲を負の領域に拡張すると、式 (2.7) は、

$$f(x, y) = \frac{1}{2(2\pi)^2} \int_0^{2\pi} \left\{ \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega \cos \theta, \omega \sin \theta) e^{j\omega X} |\omega| d\omega \right\} d\theta \quad (2.8)$$

と書き改めることができる。



$$\begin{aligned}
 q(X, \theta) &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega \cos \theta, \omega \sin \theta) e^{j\omega X} |\omega| d\omega \\
 &= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \left\{ \int_{-\infty}^{\infty} g(X, \theta) e^{-j\omega X} \right\} |\omega| e^{j\omega X} d\omega
 \end{aligned} \tag{2.9}$$

と考えると、上式は角度  $\theta$  方向の計測データ  $g(X, \theta)$  の  $X$  に対する 1 次元フーリエ変換  $F(\omega \cos \theta, \omega \sin \theta)$  に対して、 $|\omega|$  によって表されるフィルタ関数を作用させフーリエ逆変換することを意味している。この  $q(X, \theta)$  を用いて式 (2.8) を表すと、

$$f(x, y) = \frac{1}{4\pi} \int_0^{2\pi} q(X, \theta) d\theta \tag{2.10}$$

となる。この方法では図 2.11 示すように、角度  $\theta$  方向の計測データ  $g(X, \theta)$  に対して式 (2.9) で示したフィルタリング処理によって  $q(X, \theta)$  を作った後、逆投影して線源の強度分布  $f(x, y)$  を求めることになる。

FBP 法は、PET に限らず、他の非侵襲画像計測法にも用いられ、特に X 線の吸収係数分布計測を行う X 線 CT の分野では最も一般的に用いられている再構成法である [22]。

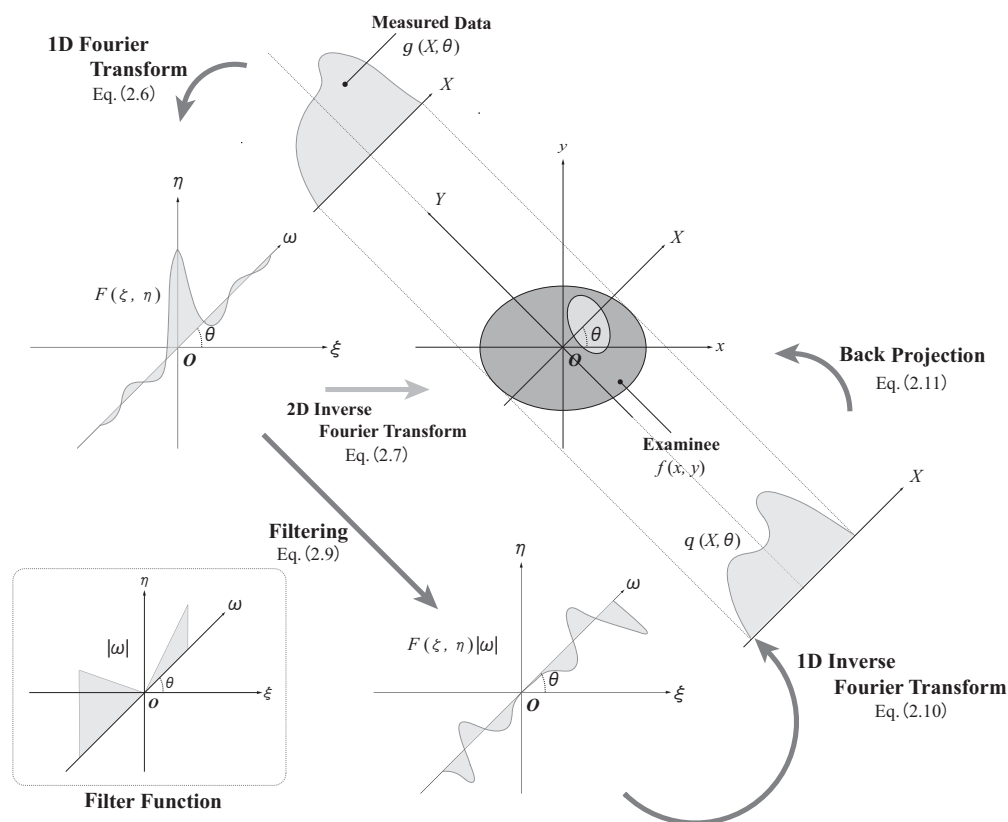


図 2.11: FBP 法

## ML-EM 法

ML-EM (Maximum Likelihood - Expectation Maximization) 法は，統計学的な理論に基く逐次近似法の一つであり，FBP 法を用いて解析的に画像再構成問題を解くことが困難である場合に用いられる．ML-EM 法では，初期値として適当な分布を与え，実測データを基に逐次計算を行うことで各画素値の条件付確率を最大となる方向へ修正していく．また，近似の収束性が保証され，データが統計雑音を含む場合でも統計的に最も確からしい画像に限りなく近づくことが証明されており，画像の非負値が保たれている [23]．ML-EM 法は，以下の逐次式で表される [24]．

$$\lambda_j^{(k+1)} = \frac{\lambda_j^k}{\sum_{i=1}^n C_{ij}} \sum_{i=1}^n \frac{y_i C_{ij}}{\sum_{j'=1}^m C_{ij'} \lambda_{j'}^k} \quad (2.11)$$

上式について，まず， $k$  は逐次計算の回数を表す． $j$  は再構成画像の画素を表し，1 から画素数  $m$  までの番号で表される．例えば，像サイズが  $5 \times 5$  なら  $j = 1 \sim 25$  となる．一方， $i$  は検出器上の画素番号で，角度方向のデータも含めて  $n$  個の番号で表される．例えば，任意の角度における検出器数が 8，投影方向数が 180 なら  $i = 1 \sim 1440$  となる． $\lambda_j$  はある画素  $j$  の線源強度， $y_i$  は検出器  $i$  での投影データ， $C_{ij}$  は画素  $j$  から放出された線が検出器  $i$  に到達する検出確率である．図 2.12 には，ML-EM 法における画像と検出器の関係を示す．

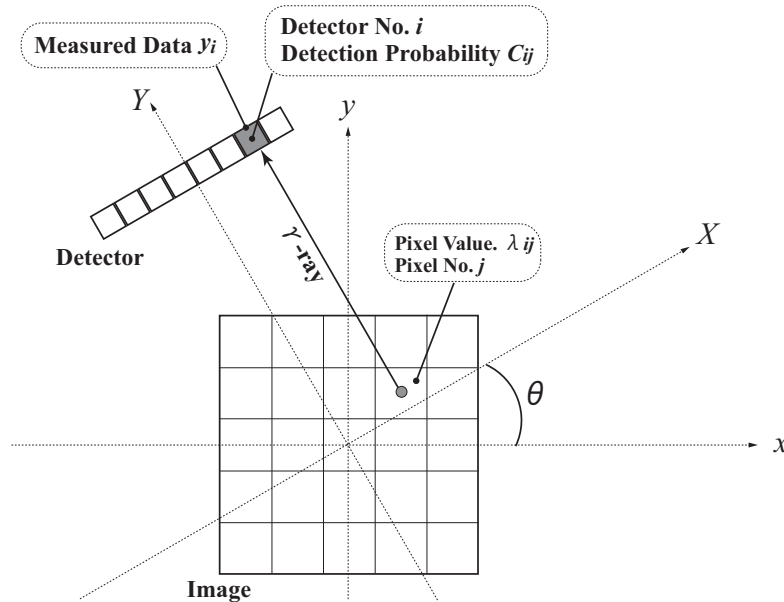


図 2.12: ML-EM 法における画像と検出器の関係 [24]

以下に、ML-EM 法の逐次計算の手順を示す。

1. 検出確率  $C_{ij}$  を計算する。
2. 初期画像を設定する。
3. 初期画像から投影を計算する。
4. 計測データ  $y_i$  と手順 3 で計算した投影との比を計算する。
5. 手順 4. で計算された比を逆投影する。
6. 逆投影画像を検出確率の総和で規格化する。
7. 逆投影画像を初期画像  $\lambda_j^k$  に乗じて更新画像  $\lambda_j^{(k+1)}$  を作成する。
8. 更新画像を初期画像として手順 3 に戻る。

以上の計算手順を繰り返すことによって、 $\lambda_j$  はトレーサの強度分布に近づいていく。繰返しの打ち切りに関しては、経験的に行っているのが現状である [25]。初期値としては「正の値であること」という制限はあるが、一般には一様分布を仮定する。

また、検出確率  $C_{ij}$  に実際の計測系で起こりうる物理現象を組み込んでおけば、この影響を補正して画像再構成ができる。例えば、画素  $j$  から放出された線が検出器  $i$  に到達するまでの減弱の割合を  $C_{ij}$  に組み込めば、減弱補正された再構成画像が得られる。

しかし、ML-EM 法には、画素値の修正を行う際にその画素に関係する全てのデータを一度に用いるため、高周波成分を多く含む鮮明な画像を再構成するためには非常に多くの繰返し計算を要する。これらの問題を解決するために OS-EM (Ordered Subset - Expectation Maximization) 法等の高速アルゴリズムが考案されている [26]。

## 再構成画像の利用目的

以上、計測データから画像の再構成を行うための数学的な証明と具体的な手法について述べた。一般に PET 計測後には FBP 法や ML-EM 法により画像の再構成が行われる。再構成画像は、2.1.3 節でも述べたように医師が病変の有無や状態を診断するために利用されている。また、再構成画像は、対象組織の機能情報を定量化する際にも利用されている [27]。

次節では、薬物動態モデルを用いた定量解析手法について述べる。

### 2.3.2 薬物動態モデルによる定量解析

再構成画像は、直接視覚的な診断に利用される場合もあるが、客観的で正確な診断を行うために必要となる対象組織の血流量・代謝量等を算出する場合にも用いられている [27] .

定量値（血流量，代謝量等）の算出は，コンパートメントモデルで記述されるトレーサの薬物動態モデルに基づいて行われる．コンパートメントモデルとは，数 mm 程度の範囲に存在する細胞組織中での平均的な物質の移動を対象とする場合に用いられる数理モデルである．例えば，血液-組織間での  $H_2^{15}O$  の移動は，式 (2.12) と図 2.13 に示すようなコンパートメントモデルで表される． $k_1, k_2$  は速度定数， $\lambda$  は減衰定数， $C_a(t), C_i(t)$  は血液及び組織の TAC (Time Activity Curve: 時間-放射能強度曲線) 関数を表している．TAC 関数とは放射能強度の時間変化を表す関数である．TAC 関数は，2.2.2 節の図 2.9(b) に示すようにリストモードデータから再構成された画像の画素値の時間変化より導出される．

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = k_1 C_a(t) - (k_2 + \lambda) C_i(t) \quad (2.12)$$

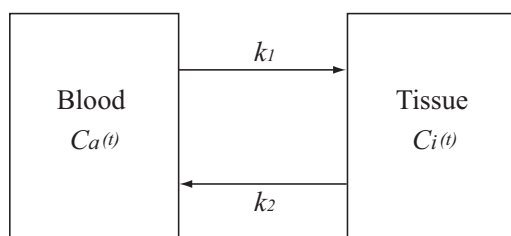


図 2.13: 血液と組織のコンパートメントモデル

コンパートメントモデルによる定量解析では，非線形最小二乗法により TAC 関数 ( $C_a(t), C_i(t)$ ) と式 (2.12) とを一致させ，定量値 ( $k_1, k_2, \lambda$ ) を算出している．この方法は最も汎用的な解析手法であるが，定量値の算出に膨大な計算時間を要するという問題があり，これを解決するための様々な高速解析手法が提案されている [28–30] .

#### 定量値の算出精度と再構成画像の関係

定量値の算出精度は，入力関数である TAC 関数を決定する再構成画像の画質に依存する．PET 分野において，利用可能な画質を保つためには少なくとも LOR の計数値が約  $10^5$  以上必要であるとされている [31] . 例えば，大動脈内を流れる血液を解析対象とした場合，平均血流速度が  $0.2 \sim 0.25m/sec$  であることから数秒間隔で画像再構成を行い，TAC 関数を導出しなければならない [32] . しかし，現在の PET 装置の検出効率や使用可能なトレーサの放射能強度の制限により，必要最低限の LOR 数を確保するためには数十秒から数分の計測時間を要する [33,34] . したがって，十分な時間情報を持った TAC 関数が得られず，算出される定量値の精度が低下してしまうという問題が生じる．

## 2.4 まとめ

本章では、PETの基本原理と解析手法について説明した。一般的にPET計測により得られたデータは、画像再構成手法により画像化され、定性的、または、定量的な情報源として利用されている。従来法であるFBP法やML-EM法を用いて画像再構成を行うには、十分な画質を保つために数秒から数分の計測時間が必要となる。したがって、定量解析に用いられる時系列画像は、リストモードデータを数秒から数分の時間間隔で画像再構成することで得られる。結果として、再構成画像単位でのトレーサ分布の時間変化は観察できるが、再構成されたの画像内で起こり得る時間変化は観察できず、定量値の算出精度を低下させてしまうという問題が生じてしまう。

このような問題は、画像再構成時にリストモードデータの時間情報を無視し、位置情報のみに着目した空間解析を行っているためと考えられる。したがって、次章では、リストモードデータと同様に時空間情報を有するデータの例を挙げ、それに対して行われている時空間解析手法について述べる。

## 第3章 時空間データと時空間解析

我々の身の回りで起こる様々な現象は、時間的・空間的に絶えず変化している。したがって、現象の解明を行うために、潜在する時空間情報を計測し、断片的な計測データを基に時空間解析を行っている。本章では、3.1節でリストモードデータと同様に時空間情報を持つデータ（以下、時空間データ）について説明し、3.2節で時空間データの具体例とその解析手法について述べる。

### 3.1 時空間データとその利用

時空間データとは、時間的・空間的な性質を持つ計測データを指す。時空間データを計測可能な現象は、我々の身の回りに溢れている。身近な例として、気温、風向等の気象データがある。気象データは、観測される時間と場所により変化するため時間的・空間的な性質を持つ時空間データと言える。天気予報では観測された気象データを用いて大気の時間推移を予測し、将来の気象状態の予報を行っている。また、時空間データの得られる物理現象として波動がある。波動は状態の移動現象であり、移動は時間と共に起こる [35]。電磁波（電波、赤外線、可視光線、紫外線、線）や音波（超低周波音、可聴音、超音波）は波動の一種であり、計測されるデータは時空間データである。電磁波や音波は、計測されるデータを基に波動方程式を解くことで伝播過程等の解析がされており、具体的には携帯電話の通話品質向上や騒音低減等に役立っている。

上述した以外にも時空間データは数多存在しており、様々な面で利用されている。次節では、具体的な時空間データの例を挙げると共に、その解析手法について述べる。

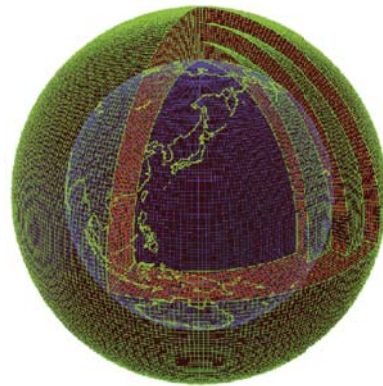
## 3.2 時空間解析手法

### 3.2.1 数値予報モデルによる天気予報

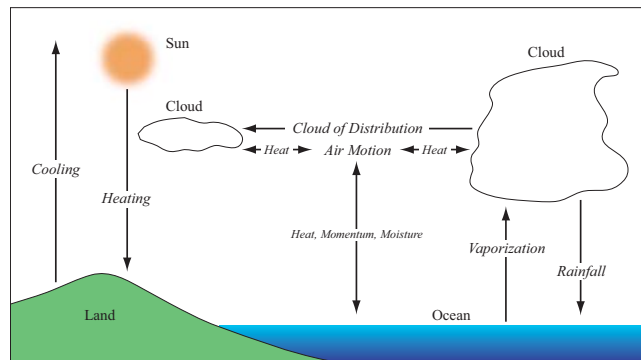
我々の日常生活と天気には、非常に密接な関わりがある。例えば、「今日は傘を持っていった方がよいか?」「洗濯物は外に干しておいても大丈夫か?」といった目先のことから、「今年の夏は猛暑になるのか?それとも冷夏になるのか?」といった長期的な場合まで様々ある。

現在の天気予報は、観測所で得られた気象データ(気温, 風向・風速, 降水量, 日照時間等)を図 3.1 に示す数値モデルに初期値として与え, 気象状況の時間推移をスーパーコンピュータによって数値解析している [36]。解析に用いられる数値モデルは, 流体力学や熱力学等で扱われている物理方程式を基に構築されており, 地形の影響, 太陽からの放射, 地表面の摩擦, 大気と地表面の熱や水蒸気の交換, 雲の生成・消滅や降水等, 様々な効果が考慮されている。

また, 数値予報では, 大気のカオス的な性質に対処するために, 集団予報という数値予報が研究・開発されるようになった [37]。集団予報では, ある時刻において僅かに異なる気象データを多数用意し, それら全てについて同様の数値モデルで予報を行う。多数ある予報結果の持つ統計的な性質を利用し, 最尤推定法で最も起こりやすい気象現象の予報を行っている。



(a) 地球の離散モデル



(b) 数値予報モデル

図 3.1: 数値予報モデルによる天気予報 [36]

### 3.2.2 震度観測による震源推定

地震は、突発的に起こり、瞬時に建造物に被害を与える上、津波や崖崩れ、火災など、様々な災害を同時多発的に連鎖誘発する。地震による災害は、自然災害の中でも最も恐ろしいものと考えられており、地震の発生機構解明等に関する研究が行われている [38]。

地震の発生機構を解明するにあたって、まず、震源位置の特定が必要である。震源の決定は、震源位置より発生した波（以下、地震波）の伝播の方式が二通りあることを利用している。地震波が地球内部を伝播する際には、地震波の伝播方向と媒質の振動方向が平行な P 波（Primary wave: 縦波）と垂直な S 波（Secondary wave: 横波）があり、各々の波は異なる伝播速度を持っている。

図 3.2 には、震源より異なる距離にある三つの観測地点 A, B, C で計測された地震波の様子を示している。図 3.2 より、震源と観測地点との距離が長くなるに従って、観測される P 波と S 波の到達時間差が長くなっている。したがって、三つの観測地点 A, B, C で P 波と S 波の観測時間差が求められると、各観測地点から震源までの距離  $r_A, r_B, r_C$  が定まる。そして、各観測地点から半径  $r_A, r_B, r_C$  の球面の交点として幾何学的に震源位置が決定できる。

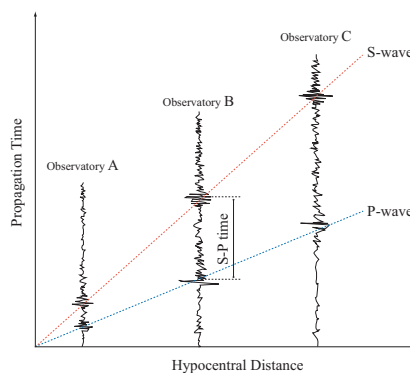


図 3.2: 地震波における震源距離と時間の関係

図 3.3 には、図式的な震源位置の導出方法を示す。図 3.3 に示すように観測地点 A, B, C を中心として半径  $r_A, r_B, r_C$  の円を描き、その共通弦の交点として震央位置 O を定める。そして、任意の共通弦を直径とする断面円を描いて O の位置から垂線を引けば、この垂線と断面円との交点 P が震源位置となり、長さ OP は震源の深さを表わすことになる。

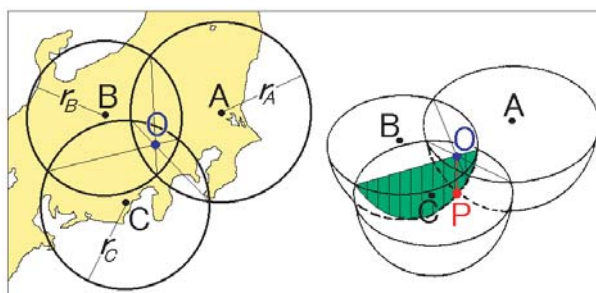


図 3.3: 震源位置の図式解法 [38]



### 3.2.3 心電図を用いた心機能解析

PETと同様に、機能計測手法の一つにECG (Electro-Cardio-Graphy: 心電図法)がある。ECGは、体表面に設置した電極を用いて心臓の収縮・拡張を促す電気信号を計測する手法であり、臨床や生体機能解明の分野等で利用されている。

ECGでは、図3.4(a)に示すように電極 (Electrode) を体表面に配置して計測を行う。一般的に計測は複数の位置で同時に行われ、特に図3.4(a)に示した電極配置で計測を行う場合を「胸部誘導」と呼ぶ。胸部誘導は心臓の水平断面における心房心室の変化を解析する場合に用いられている。図3.4(b)には、計測される心電波形の一例を示す。臨床では得られた心電波形を比較したり、医師の経験等を基に診断を行っている。また、心機能の解明を目的とする研究分野では、得られた心電の時間波形と電極位置情報から主成分分析法等の多変量解析法によって、心臓の機械的活動(収縮や拡張)を引き起こす電気パルスの発生源や伝達過程の推定を行っている [39]。

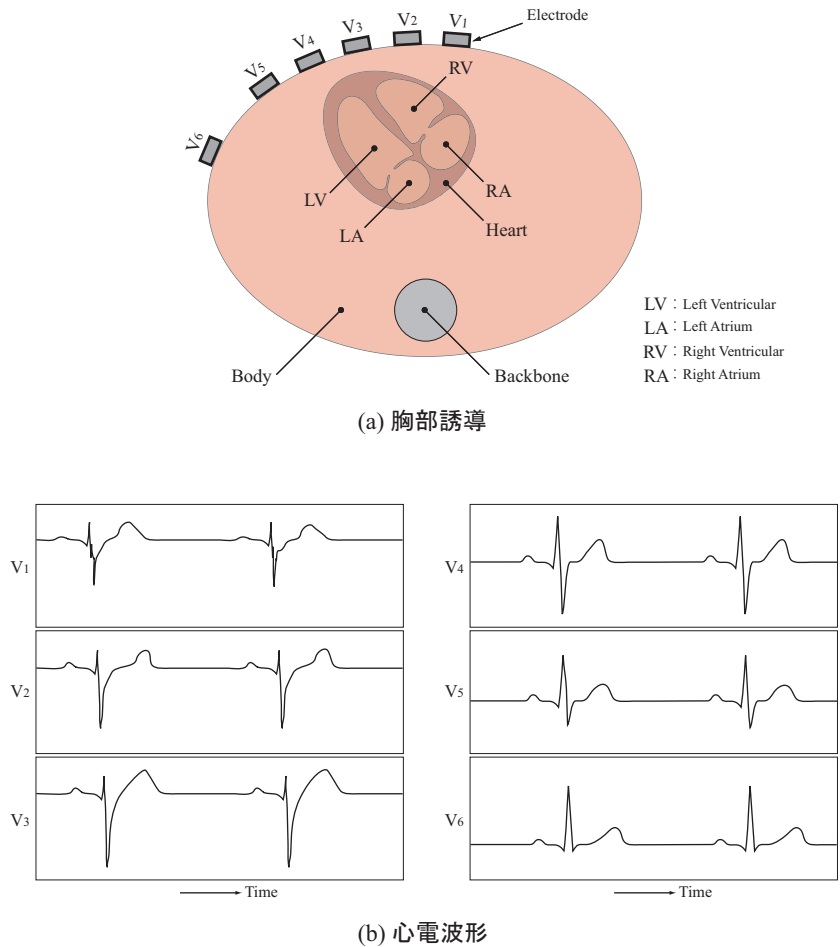


図 3.4: ECG による心機能計測

### 3.2.4 超音波計測による断層撮像

画像計測手法の一つに超音波を用いた断層撮像手法（以下，超音波断層撮像法）がある．超音波断層撮像法では，パルスエコー法と呼ばれる超音波計測手法が利用されている．例えば，図 3.5(a) に示すように時刻  $t = 0$  にプローブ（Ultrasound Probe）より超音波ビーム（Ultrasound Beam）が計測対象（Object）に送波された後，図 3.5(b) に示すように  $t = T$  で反射波（Ultrasound Echo）を受波した場合を考える．音速を  $c$ ，プローブから反射体までの距離を  $L$  とすると  $L = (c \times T) / 2$  が成り立つ．したがって，超音波ビームの送波-受波時間を計測することで計測対象までの距離を求めることができる．超音波断層撮像法では，パルスエコー法によって求めた計測対象までの距離と反射波の強度情報を利用して計測対象の形態を撮像している．

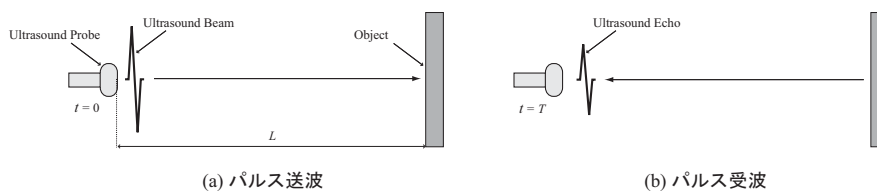


図 3.5: パルスエコー法

実際にパルスエコー法を用いて断層撮像を行う場合，まず，図 3.6(a) に示すように超音波ビームを走査させ，計測対象の 2 次元的な情報を得る．次に，図 3.6(b) に示すように計測された反射波は輝度変調される．輝度変調では，反射波の強度が強い部分は明るく，弱い部分は暗く表示される．最後に，輝度変調された結果を走査方向に一致させることで断層像を得ることができる．

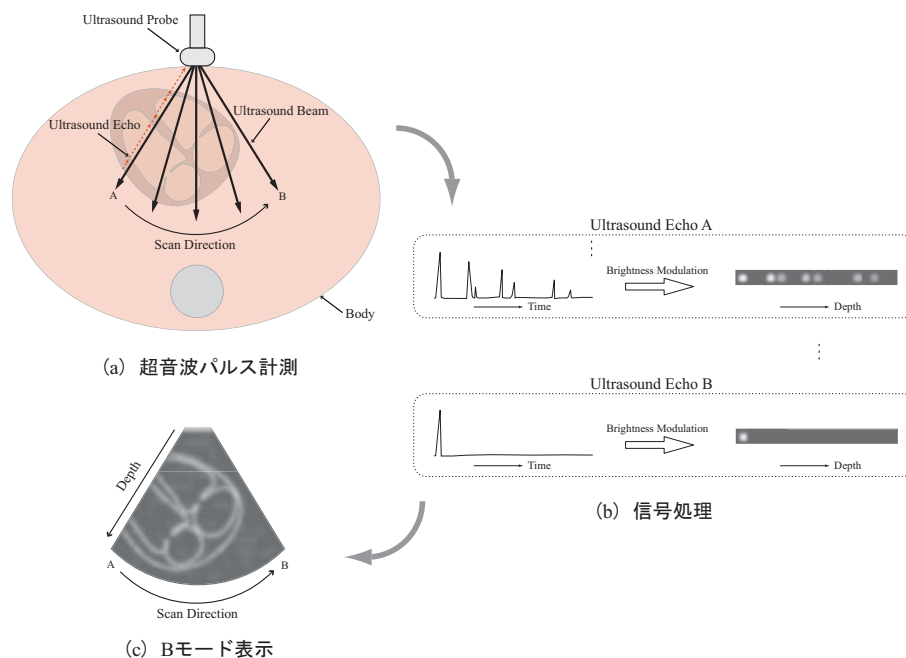


図 3.6: 超音波断層撮像法

### 3.2.5 動画像圧縮 -MPEG-

動画像は、図 3.7 に示すように時間軸方向に複数枚ある画像から構成されている。動画像の時空間的な性質を利用したデータ圧縮技術に MPEG (Motion Picture Expert Group) がある。MPEG では、空間方向に対して離散コサイン変換による圧縮法を適用し、さらに時間方向に対して時間方向予測と呼ばれる圧縮法を適用している [40]。

空間方向の情報圧縮では、人間の視覚特性が空間周波数の高い部分に対して鈍感であることに着目し、離散コサイン変換により画像の周波数分析を行い、高周波成分の量子化数を少なくする。また、時間方向の情報圧縮では、着目した画像とその前後 1 フレームの画像との相関が高いという性質を利用し、情報量の少ない差分画像として記録している。

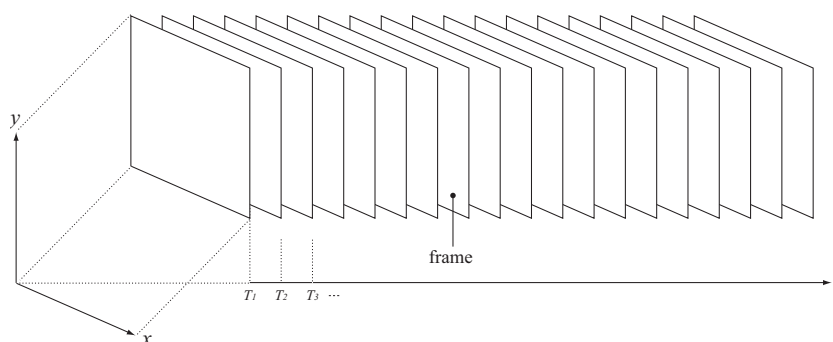


図 3.7: MPEG による画面予測

## 3.3 まとめ

時空間データは、様々な現象の解明だけでなく、その性質を利用した応用技術も開発されている。一般に計測される時空間データは、計測環境の制限等により断片的なものである。したがって、解析対象の特性に合わせた手法が採用されている。しかし、データ解析時には時間・空間情報を別の情報に変換する場合はあるが、共通点として全ての情報利用した解析が行われている。例えば、上述した震源位置を推定する場合、時間情報である各観測地点での P 波と S 波の時間差を震源距離である空間情報に変換している。変換後、各観測地点の位置座標を幾何空間上で統合し、解析することで震源推定を行っている。

一方、PET により各時間ごとに記録されたリストモードデータを用いて、従来の画像再構成手法を基にトレーサ動態を画像化、表示しようとした場合、前述したように、必要とするデータ量の不足を補うためにデータを時間方向に積算する必要がある。結果として、データの時間情報が欠落してしまうために、その間のトレーサ動態を捉えることはできない。

次章では、リストモードデータの時空間的な性質を考慮した時空間動態表示法について説明する。

## 第4章 時空間動態表示法

リストモードデータは 線の検出時刻・検出位置が記録された時空間データである。本章では、リストモードデータの有する時空間的な性質を考慮したトレーサの時空間動態表示法を提案する。まず、4.1 節で提案する手法の概要について述べ、次に、4.2 節でリストモードデータより求めた解析対象となる候補点の算出方法について説明する。最後に、4.3 節で動態表示のために必要な候補点抽出に用いたクラスタリング手法について説明する。

### 4.1 提案手法の概要

本節では、提案するトレーサの時空間動態表示法の概要を述べる。本手法は、以下に示すように大きく三つの手順から構成される。

1. リストモードデータからの候補点の算出
2. 密度クラスタリングによるトレーサ分布領域内の候補点抽出
3. 抽出結果提示によるトレーサの時空間動態表示

本手法では、まず、任意の時刻を中心に一定の時間間隔でリストモードデータを取り出し、候補点の算出を行う。候補点を算出する際には、リストモードデータの持つ時間・空間情報を消失させないように各々の情報を候補点が保有可能な形式に変換する。したがって、候補点は、リストモードデータの時間情報を荷重係数、空間情報を座標として持った解析対象点となる。次に、候補点の中からトレーサの分布領域内に存在する候補点の抽出を行う。候補点の抽出には荷重係数と候補点間の距離を指標にした密度クラスタリングを用いる。最後に、各時間で抽出される候補点を提示することでトレーサの動態表示を行う。以下、候補点の算出、密度クラスタリング、時空間動態表示について詳細を述べる。

## 4.2 候補点の算出

本手法では、時空間動態表示を行うためにリストモードデータを用いて解析対象となる候補点の算出を行う。候補点は、時間情報を荷重係数、空間情報を座標として持っている。以下、具体的な算出方法を説明する。

### 4.2.1 データの利用範囲と時間荷重関数

候補点の算出には、図 4.1 の灰色領域で示されるように着目している時刻  $T$  を中心に  $\pm \Delta T$  の時間内にあるリストモードデータを利用する。また、リストモードデータの持つ時間情報は、 $T$  を中心に設けた時間重み関数  $f(t)$  を用いて各々の検出時刻に応じた時間重みを与える。 $f(t)$  には、 $f(T)$  で最大値 1.0、 $f(T \pm \Delta T)$  で最小値 0.0 となるように、窓関数として信号処理分野で頻繁に用いられるハニング窓を使用する（式 (4.1) 参照）。図 4.1 にはハニング窓を  $f(t)$  として与えた場合の時間重みの一例を示す。各時刻での時間重みは、 $f(T')=0.50$ 、 $f(T)=1.00$ 、 $f(T'')=0.25$  となる。

$$f(t) = \frac{1}{2} - \frac{1}{2} \cos\left(\frac{2\pi}{\Delta T} t\right) \quad (4.1)$$

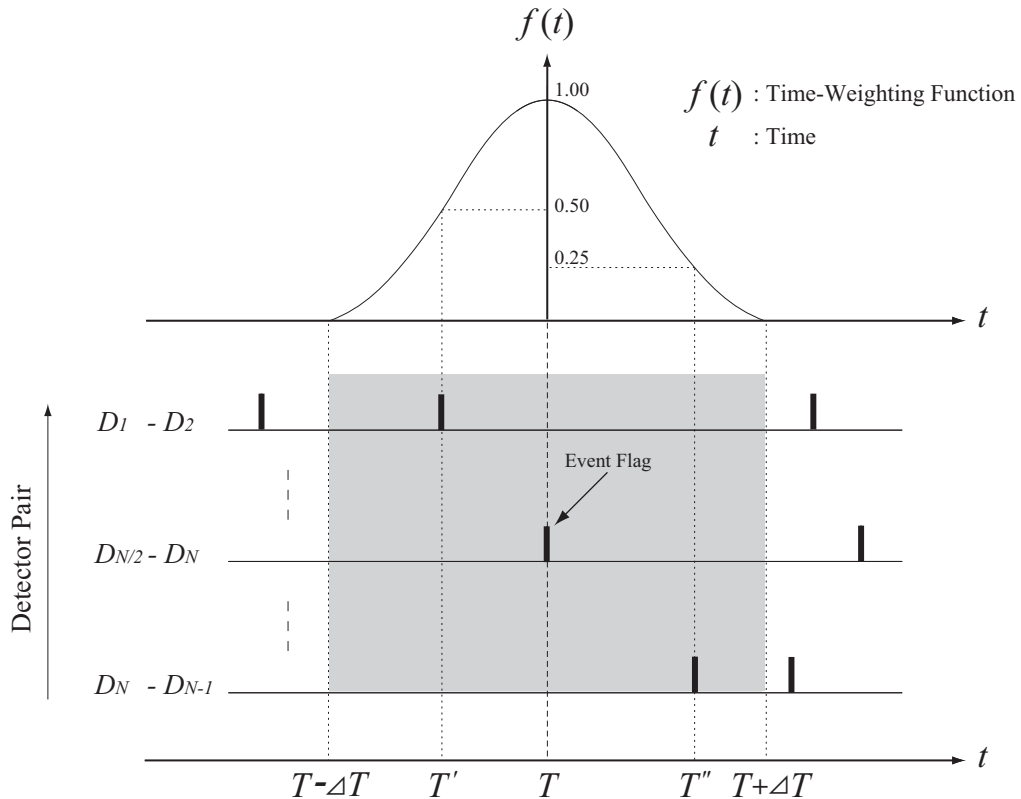


図 4.1: データの利用範囲と時間重み関数

### 4.2.2 座標と荷重係数の算出

図 4.1 の灰色領域で示されたリストモードデータを基に図 4.2 に示すように LOR を引く．各々の LOR が交差することで生じる点を候補点とし，候補点の空間情報としてその交点座標を与える．また，候補点の時間情報となる荷重係数  $W(t, t)$  は，候補点を構成する LOR の  $f(t)$  の積で与えられる．例えば，時間  $T, T'$  における LOR からなる候補点の荷重係数  $W(T, T')$  は， $W(T, T') = f(T) \cdot f(T') = 1.00 \cdot 0.50 = 0.50$  となる．

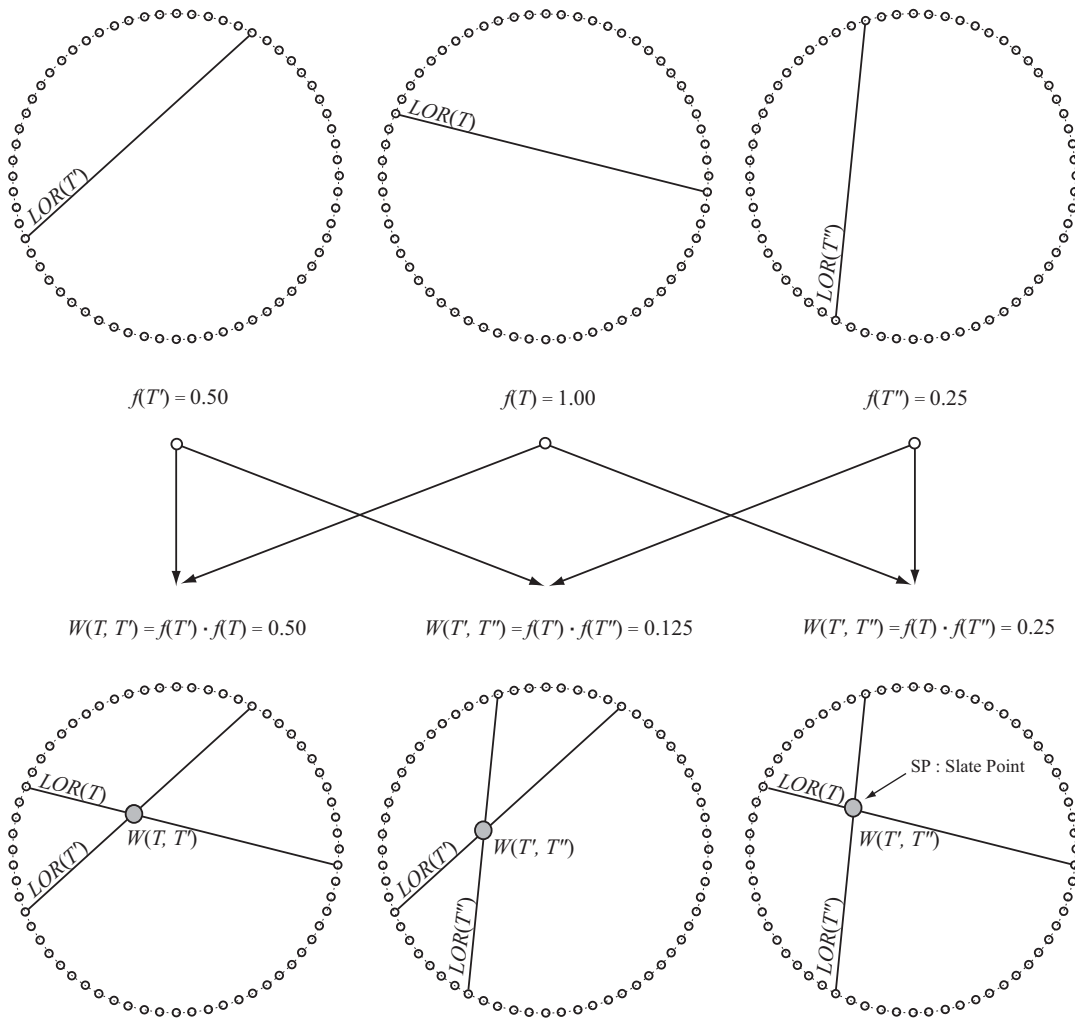


図 4.2: 候補点の座標と荷重係数の算出

### 4.3 密度クラスタリングによる候補点抽出

本節では、実際のトレーサ分布と候補点の位置関係について考える．例えば、図 4.3(a) に示すようなトレーサ (Tracer) を対象に PET 計測を行った場合を想定する．図 4.3(b) に得られたリストモードデータより算出された候補点 (点) の一例を示す．図 4.3(b) より想定したトレーサと算出された候補点の位置関係を比較すると、全ての候補点がトレーサの分布する領域内に存在していることが確認できる．しかし、候補点を構成する LOR の組合せ次第では図 4.3(c) に示すようにトレーサの分布しない位置に候補点 (点) が生じる場合がある．動態表示に必要となる候補点は、トレーサの位置を示す点であり、点は必要ない．したがって、本手法では、クラスタリング手法を用いて算出された全候補点中から動態表示に必要な点の抽出を行う．以下、クラスタリング手法等についての詳細を説明する．

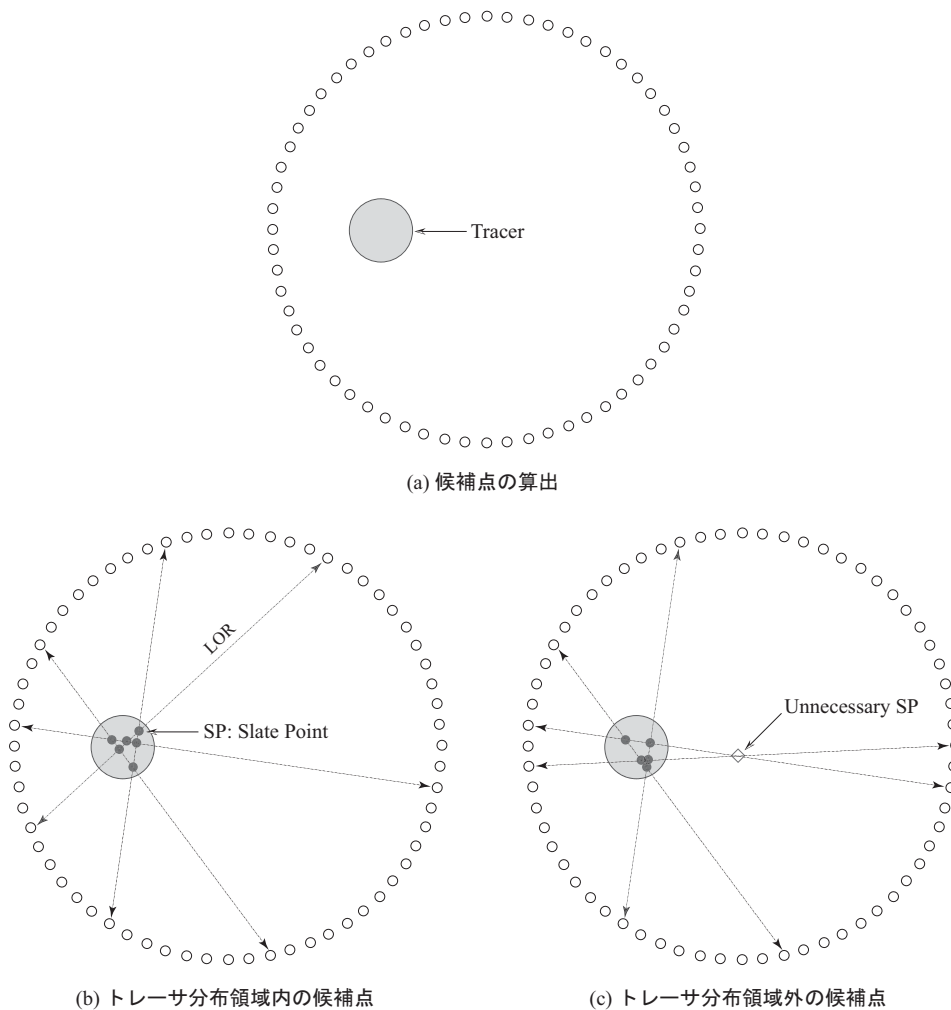


図 4.3: トレーサ分布と候補点の位置関係

### 4.3.1 候補点の幾何的性質

適切なクラスタリング手法を選定するために、本節では候補点の幾何的な性質について考える。図 4.4 は候補点の算出されている様子を表しており、図 4.4(a) から順に候補点が算出されている。最終的に算出される候補点を表す図 4.4(d) より、各点は互いに近接した状態で存在していることが確認できる。一方、点は点と比較して各々が散在していることが分かる。

したがって、各々の候補点の位置関係、すなわち、各候補点が存在する付近の密度を指標にクラスタリングを行うことで、算出された候補点をトレーサ分布領域内にある点と分布領域外にある点とに分類できるものと考えられる。

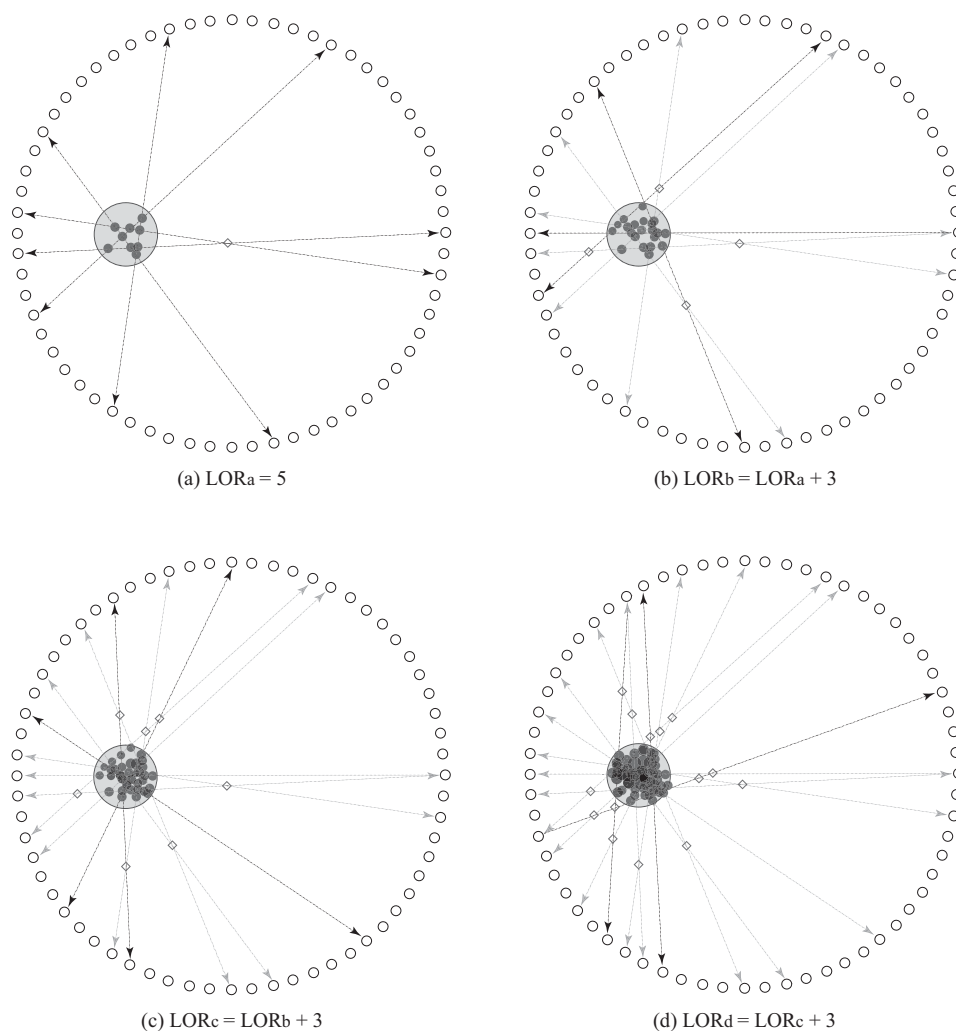


図 4.4: 候補点の算出課程と幾何的性質



### 4.3.2 密度クラスタリング

候補点の幾何的性質より、動態表示に必要な候補点は密集していると考えられる。また、トレーサは複雑な形状を持つ血管内を流れていくためにその分布も複雑なものになると予想される。以上を考慮に入れて、クラスタリング手法の選定を行う。

代表的なクラスタリング手法としては、最短距離法や  $k$ -means 法がある [41, 42]。しかし、これらの手法はクラスタの分布形状が超球や超楕円体である事を仮定しているため、図 4.5 に示すように解析対象点の密集部分より構成される複雑な形状のクラスタを抽出できない(図 4.6(a-1),(b-1),(a-2),(b-2) 参照) [43-45]。したがって、任意形状のクラスタを抽出する場合に特化し、解析対象点(点)の密度に応じて分類できる性質を持つクラスタリング手法が必要である。本研究では、このような性質を持つ手法として密度クラスタリングを選定する [46]。図 4.5 のサンプルに対して密度クラスタリングを適用した場合、図 4.6(c-1),(c-2) に示すように 点の密集した部分から構成されるクラスタが抽出されていることが確認できる。

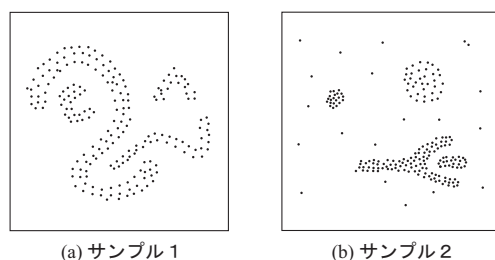


図 4.5: 複雑な形状を持つクラスタの例 [43]

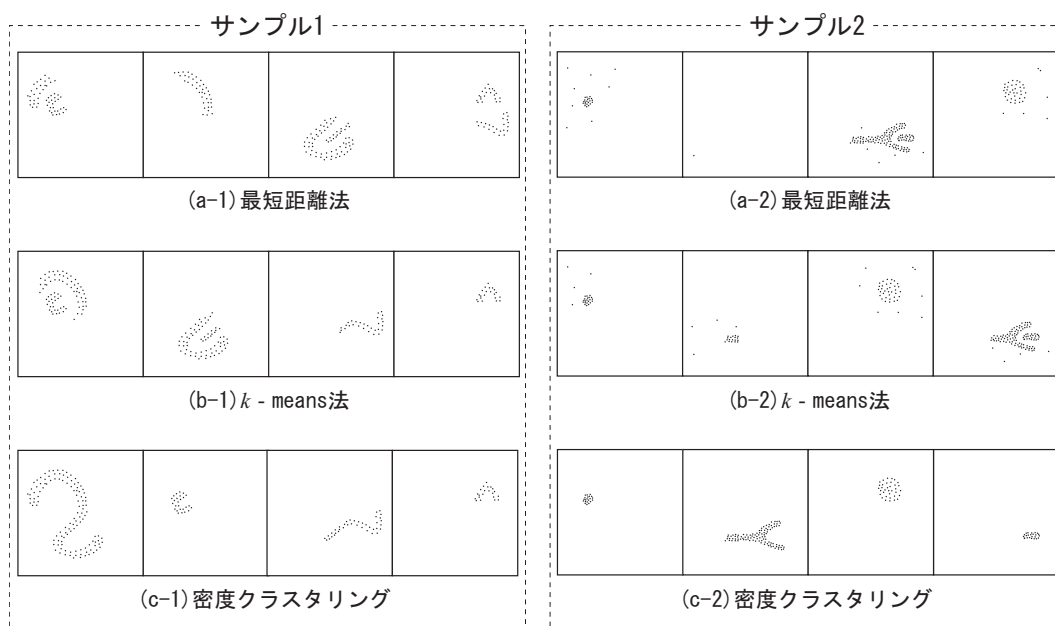


図 4.6: 各クラスタリング手法の適用結果

本手法で用いる密度クラスタリングは、任意の候補点より展開した探索領域内の密度を算出し、それを基にクラスタリングを行う手法である。指標となる密度は設定された探索領域内に存在する候補点の荷重係数の総和で与えられる。荷重係数は、着目している時刻  $T$  (4.2 節) と計測された LOR の時刻との時間間隔が長くなるのに従って小さくなる。逆に、 $T$  付近で計測された LOR から成る候補点の荷重係数は大きくなる。したがって、密度クラスタリングの適用結果には、探索領域内の候補点の位置関係だけでなく、荷重係数によって与えられた時間情報も反映される。密度クラスタリングを適用する際には、探索領域の範囲を決める探索距離  $SD$  と密度判定を行うための閾値  $SP_{th}$  を設定する (図 4.7 参照)。以下、密度クラスタリングの具体的な手順を示す。

1. 候補点の中から無作為に初期点を選び出す。
2. 初期点から図 4.7 に示すような探索領域  $SD$  を設け、領域内の密度を算出する。
3. 手順 2 で求めた密度と閾値  $SP_{th}$  とを比較する。
4. 比較した結果、密度が  $SP_{th}$  以上であれば次の手順に進み、 $SP_{th}$  未満であれば手順 1 に戻り、初期点を選び直す。
5. 初期点の近傍にある候補点から順番に手順 2 と同様の閾値判定を行う。加えて探索領域内に初期点、または、任意のクラスタに属する候補点が存在するかどうかを調べる。
6. 手順 5 に示す判定項目を満たす場合、初期点と同じクラスタに分類する。

図 4.7 に密度クラスタリングを適用した結果を図 4.8 に示す。候補点は密度に応じて点と点とに分類されており、点のみを動態表示に用いる。

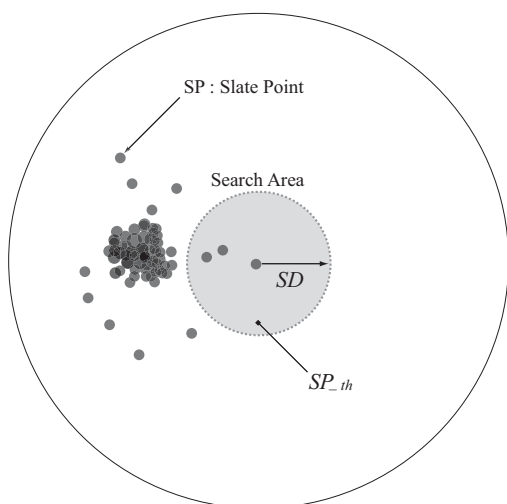


図 4.7: 探索領域の設定

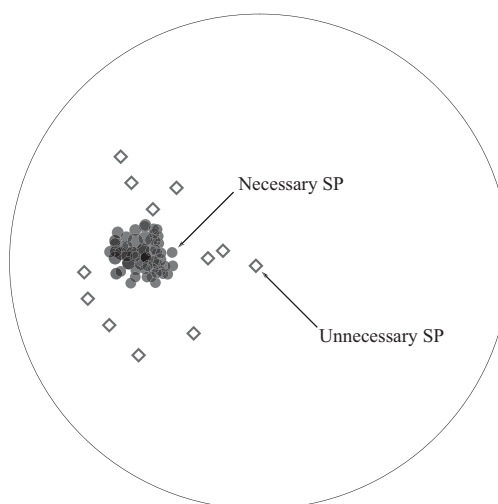


図 4.8: 密度クラスタリングの適用結果

## 4.4 動態表示

トレーサ動態は任意の時間で候補点を算出し、密度クラスタリングを適用した結果を描画することで与えられる。図 4.9(a) には各時間で算出された候補点を、図 4.9(b) にはクラスタリングを適用した結果を示す。結果より、候補点の密集部分から構成されるクラスタ (Extracted SP) が抽出されており、各時間でのクラスタ位置からトレーサ分布の時間変化が表示できるものと考えられる。

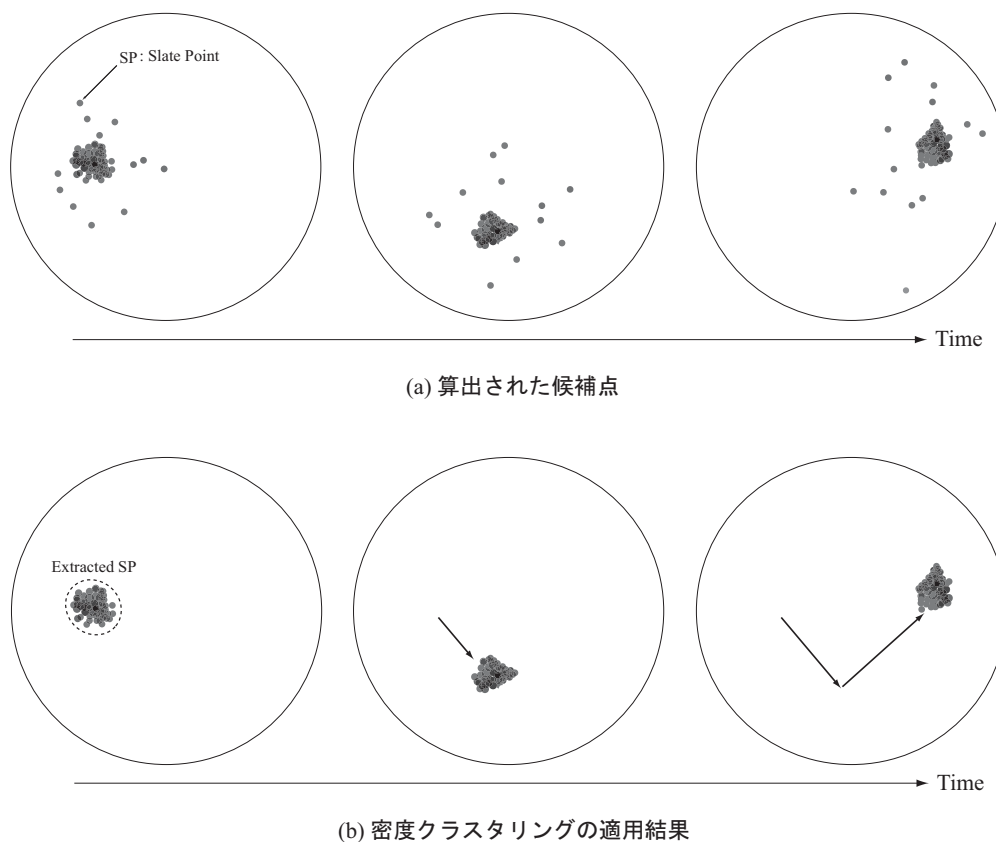


図 4.9: トレーサの動態表示結果

## 4.5 まとめ

本章では、リストモードデータの時空間的な性質を考慮したトレーサの動態表示法を提案した。本手法は、時空間データであるリストモードデータを時間と空間の両面から解析するために、候補点と呼ばれる解析対象点を算出した。候補点は、リストモードデータの時間情報を荷重係数、空間情報を位置座標として持つ時空間データであり、これを時空間解析することでトレーサ分布を導出している。したがって、本手法は空間解析法である従来法 (2.3.1 節参照) に比較して、トレーサ動態をより正確に表示できると考えられる。

次章では、シミュレーションと実験より得られたデータを用いて本手法の有用性を評価する。

## 第5章 RIトレーサを用いた動態表示実験

提案した時空間動態表示法は，リストモードデータの時空間的性質を考慮したトレーサ動態表示法である．本章では，提案手法の有用性を示すためにトレーサを用いた動態表示実験を行った．5.1節では，適用結果より推定される変位速度の推定精度について評価を行った．また，5.2節では，単純な血管構造を模したファントムを用いて実験を行い，提案手法と従来手法のトレーサ動態表示結果の比較を行った．

### 5.1 動態情報の推定精度評価

#### 5.1.1 評価目的・方法

評価の目的は，時空間動態表示結果より推定される動態情報の推定精度を評価することである．評価指標には，動態情報の一つと考えられる変位速度を用いる．変位速度は，シミュレーションと実験から得られたリストモードデータを用いて以下に示す手順で算出される．まず，図5.1(a)，(b)に示すように任意の異なる時刻  $T_1, T_2$  で動態表示を行う．次に，図5.1(c)に示すように表示に用いられた候補点群 (Extracted SP1, Extracted SP2) の重心座標  $(x_1, y_1), (x_2, y_2)$  を求める．最後に，求めた重心座標から変位速度  $\vec{v}_{sp} = (v_{spx}, v_{spx})$  を算出後，既知のトレーサの変位速度と比較し，速度推定精度の評価を行う．

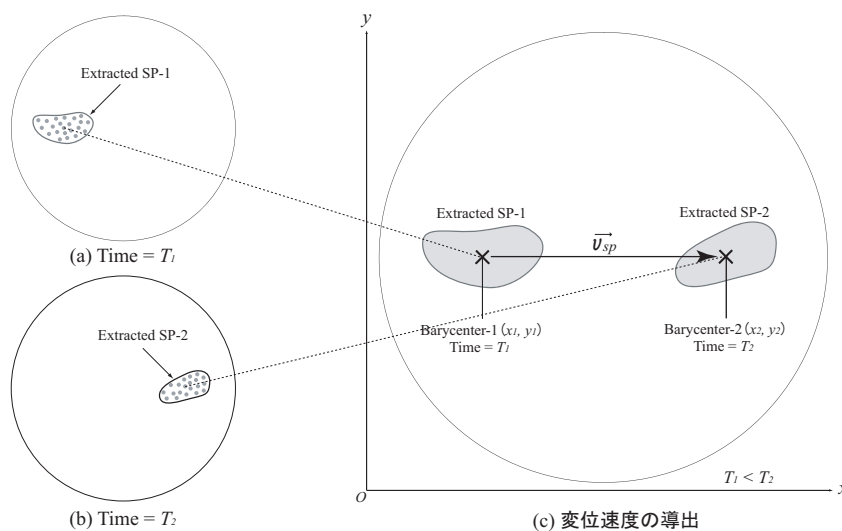


図 5.1: 変位速度

## 5.1.2 シミュレーションデータを用いた評価

### シミュレーション環境

実験に供するデータを生成するために、既存のシミュレータを参考に時間情報を提供する枠組みを持つ新たなシミュレータを構築した [47–52]。表 5.1 にシミュレーション環境の設定を、図 5.2 には実行したシミュレーションの概要を示す。トレーサは円状に一様分布しており、放射能強度  $N$  は計測時間  $T_m$  に対してトレーサの半減期が非常に長いと仮定し、時間に依らず一定とした。トレーサは検出器内を  $x$  軸に平行に一定速度で移動するものとした。また、シミュレーションにより生成されるデータはリストモード形式で記録されており、記録時の時間間隔は  $T_d$  とした。

表 5.1: シミュレーション環境

トレーサの直径	$R_t$	[m]	0.03
トレーサの変位速度 ( $x$ 成分)	$v_{tx}$	[m/sec]	0.10
” ( $y$ 成分)	$v_{ty}$	[m/sec]	0.00
トレーサの放射能強度	$N$	[count/sec]	$10^4$
検出器の直径	$R_D$	[m]	0.50
計測時間	$T_m$	[sec]	3.0
記録時間間隔	$T_d$	[msec]	1.0

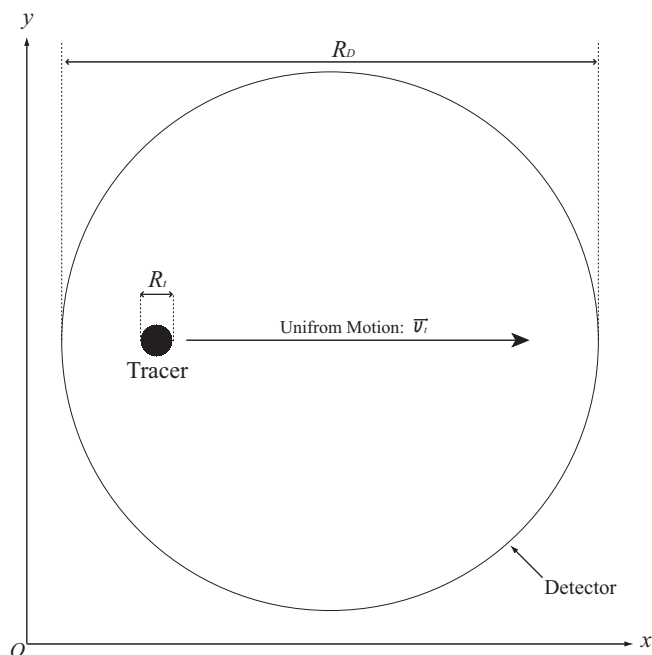


図 5.2: シミュレーション概要

## シミュレーションデータを用いた動態表示結果

シミュレーションデータに対して、本手法を適用した結果の一例を図 5.3 に示す。図 5.3(a-1) ~ (c-1) にはシミュレーション時に設定したトレーサ動態を、図 5.3(a-2) ~ (c-2) には提案手法の適用結果を、図 5.3(a-3) ~ (c-3) には全候補点の時間荷重係数を同じ値に設定し、リストモードデータの時間情報を候補点に反映させなかった場合の結果を示す。結果より、提案手法では時間と共にトレーサが  $x$  軸方向に移動している様子が見られ、シミュレーション時の設定環境と同様の変化を観察できる。また、提案手法においてリストモードデータの時間情報を考慮しなかった場合、トレーサ分布領域外にある候補点が多数含まれるため、粗放な動態表示結果しか観察できない。

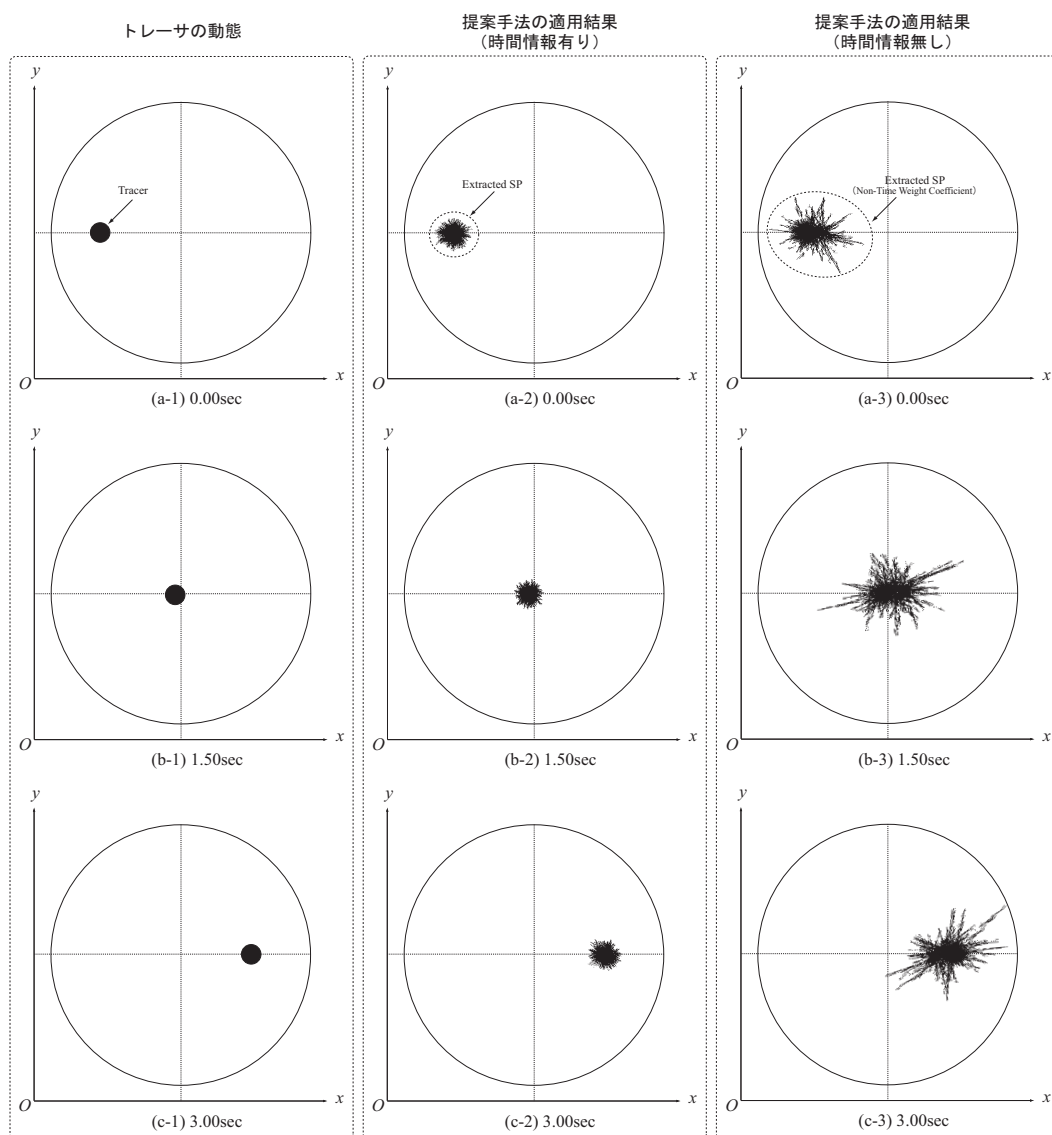


図 5.3: 動態表示結果の一例

## 変位速度による定量評価

図 5.4 には動態表示結果より各時間で算出される変位速度を示す。図 5.4(a-1), (b-1) には提案手法について, 図 5.4(a-2), (b-2) には提案手法において時間情報を考慮しなかった場合の結果を示す。また, 点は算出した変位速度を, 実線は変位速度の真値を表している。

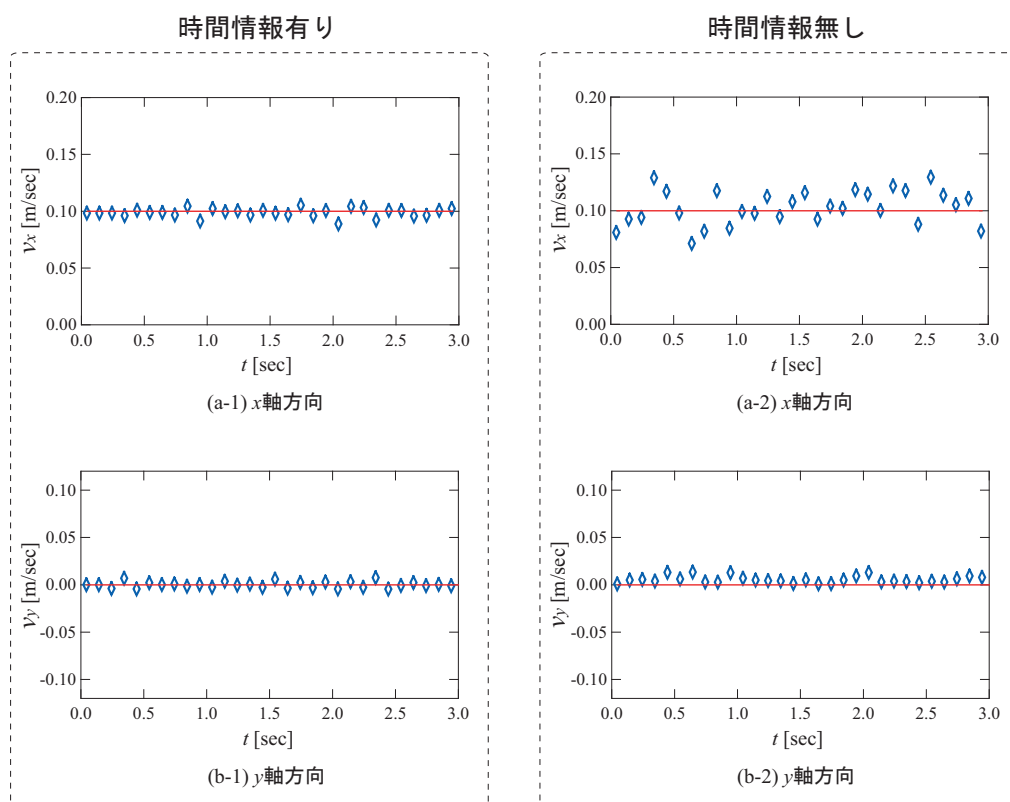


図 5.4: 変位速度の時間変化

## 考 察

提案手法における変位速度の平均誤差率は変位方向に対して 6.0%となり, 一般的な薬物動態解析の速度推定精度が数十%程度であることから比較的低い値を示した [53,54]。また, 提案手法において時間情報を考慮しないことで 2.3.1 節で述べた従来法と同様の空間解析を行った場合, 11.8%となり, 先述した提案手法の平均誤差率よりも高い値を示した。これは, 密度クラスタリング時に提案手法では荷重係数が小さく抽出されていなかった候補点が抽出されたためと考えられる。結果として, 荷重係数が小さい候補点, すなわち, 着目した時刻から離れた時刻にあるトレーサより計測された LOR の影響が強く表れ, 誤差率を上昇させたものと考えられる。

以上より, 提案手法により比較的高精度にトレーサ動態情報を推定可能であることが確認された。

### 5.1.3 実験データを用いた評価

#### 実験環境

図 5.5 に実験の概要を示す．実験では，シミュレーション環境と同様に検出器内でトレーサを平行移動させるために，図 5.5(a) に示すような実験用ファントムを用いた．ファントムは容器 (Case) と線路 (Railroad) から構成されており，実験ではトレーサを容器内に封入し，図 5.5(b) に示すように  $x$  軸方向に一定速度でトレーサを移動させた．また，実験風景を図 5.5(c) に示す．

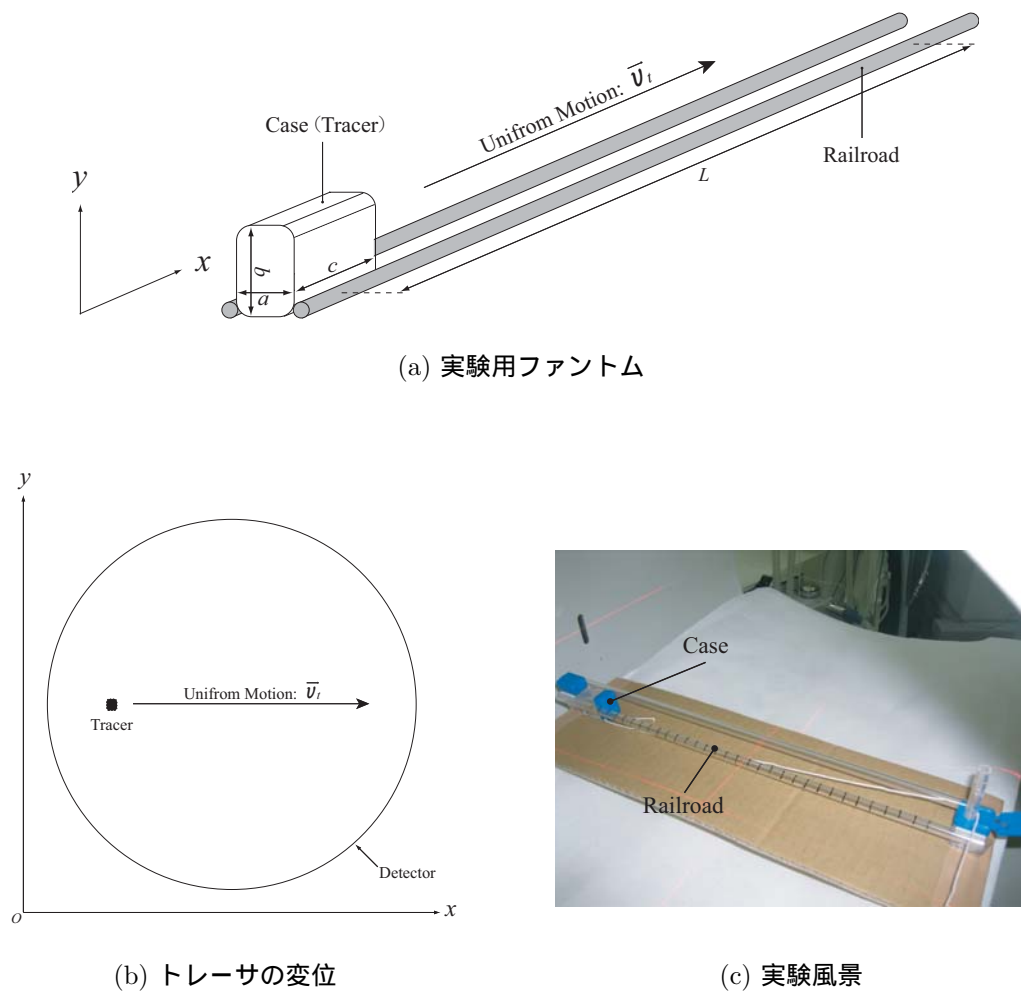


図 5.5: 実験概要



表 5.2 には使用したトレーサの詳細を，表 5.3 には実験用ファントムの仕様を，表 5.4 には実験データの仕様を示す．

表 5.2: 使用したトレーサの詳細

種 類	放射能強度	分 量	半減期
$^{18}\text{F}$	41.7MBq	8.0cc	110min

表 5.3: 実験用ファントムの仕様

容器 (Case) の寸 法	$a \times b \times c$	[mm]	15×20×25
容器 (Case) の変位距離	$L$	[m]	0.30
容器 (Case) の変位速度 ( $x$ 成分)	$v_{tx}$	[m/sec]	0.10
” ( $y$ 成分)	$v_{ty}$	[m/sec]	0.00

表 5.4: 実験データの仕様

収集方式	2次元データ収集
記録形式	リストモード
検出器数 (投影方向)	192
” (角度方向)	96
計測視野	514mm
計測時間	3.0sec
記録時間間隔	1msec

## 実測データを用いた動態表示結果

実測データに対して、本手法を適用した結果の一例を図 5.6 に示す．図 5.6(a-1)～(c-1) には実際のトレーサ動態を，図 5.6(a-2)～(c-2) には提案手法の適用結果を，図 5.6(a-3)～(c-3) には提案手法において時間情報を考慮しなかった場合の結果を示す．結果より，提案手法では時間と共にトレーサが  $x$  軸方向に移動している様子が見られる．また，シミュレーションデータと同様に時間情報を考慮しない場合，候補点の位置関係のみでクラスタリングが行われるため，抽出結果が粗雑になる傾向が見られる．

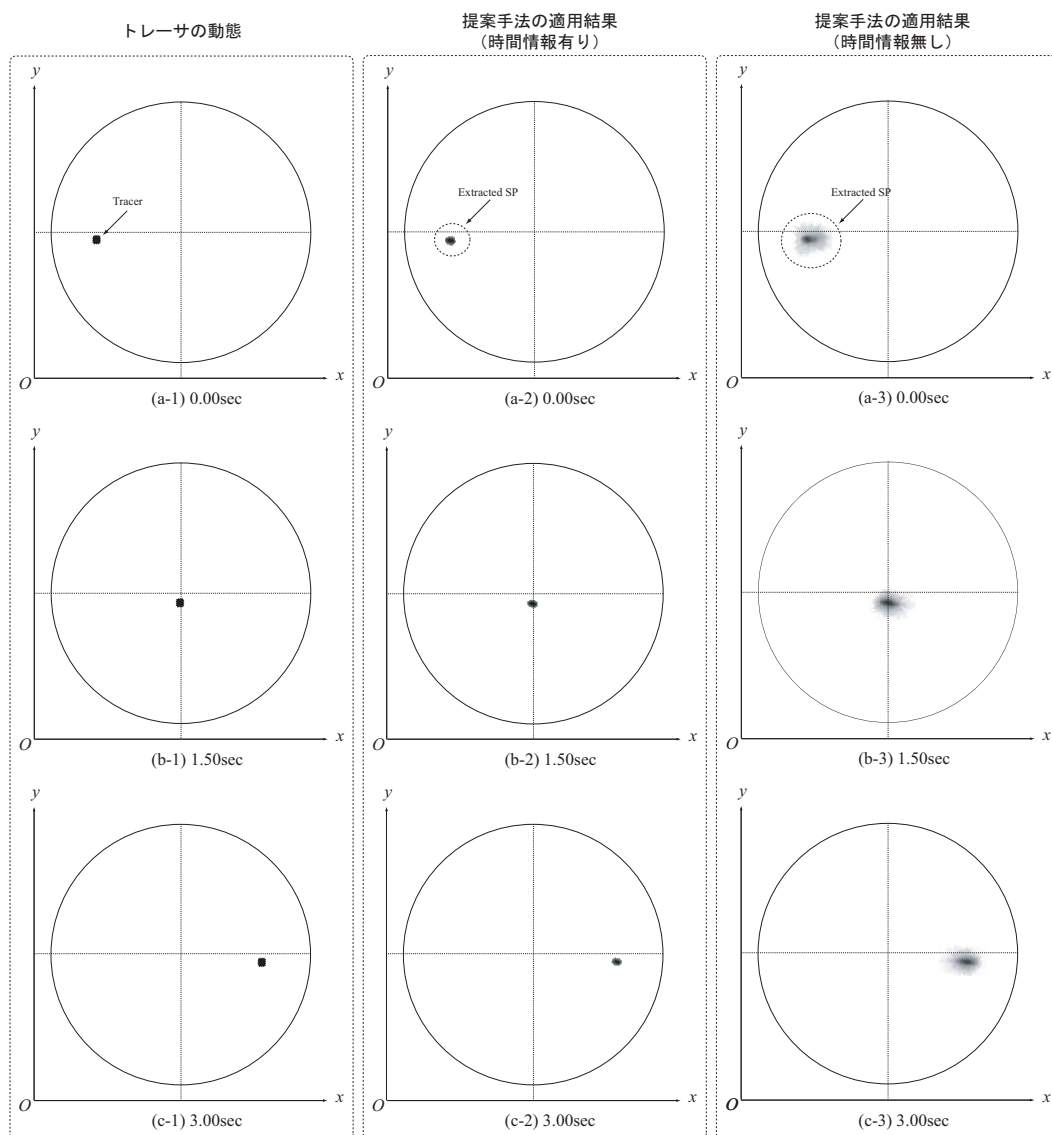


図 5.6: 動態表示結果の一例

## 変位速度による定量評価

図 5.7 には動態表示結果より各時間で算出される変位速度を示す。図 5.7(a-1), (b-1) には提案手法について、図 5.7(a-2), (b-2) には提案手法において時間情報を考慮しなかった場合の結果を示す。

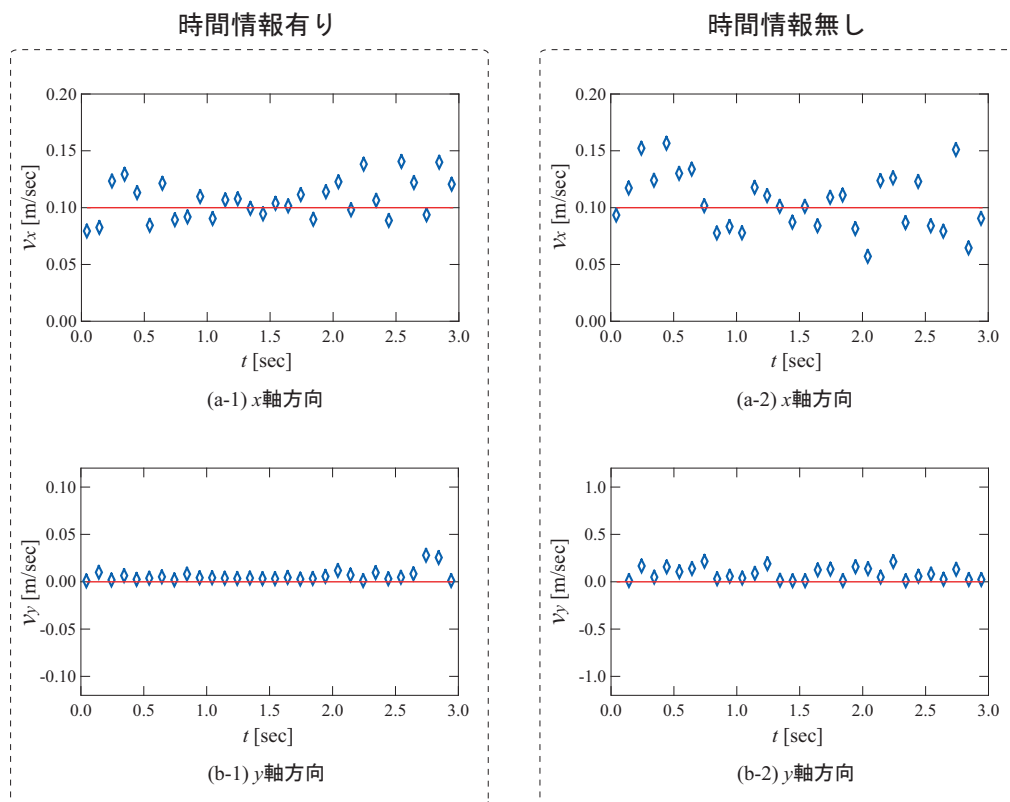


図 5.7: 変位速度の時間変化

## 考 察

提案手法によって求めた変位速度の平均誤差率は 14.3%となった。提案手法において時間情報を考慮しなかった場合の平均誤差率が 20.2%であることから、シミュレーションデータへの適用結果と同様に提案手法の方が誤差率が低く、候補点の荷重係数を解析に踏まえることで精度が向上していることが確認される。また、実験では散乱・偶発同時計数や検出器感度の不均一性等、外乱の影響を受けるためにシミュレーションデータの適用結果に比較して誤差率が大きくなったものと考えられる。

以上のことから、シミュレーションデータ同様に実験データにおいても比較的良好な精度でレーサの動態情報を推定可能であることが確認された。

## 5.2 血管形状ファントムを用いた動態表示実験

### 5.2.1 実験目的

一般的にPET計測を行う場合、使用されるトレーサは血管内に投与され、血管路内を流れる血液によって全身に運搬される。トレーサの運搬過程では、血管路の構造や血液中での拡散現象等、様々な環境が考えられる。したがって、本実験では、単純な血管構造を模したファントム（以下、血管形状ファントム）内でトレーサを流動させ、その様子を提案手法により観察可能であるかどうか確認を行う。

### 5.2.2 実験環境

実験の概要を図5.8に示す。実験には、図5.8(a)に示すような逆Y字型の構造を持つ血管形状ファントムを用いる。実験では、図5.8(b)に示すように血管形状ファントムを配置する。図5.8(c)に血管形状ファントムを実際に検出器内に配置した様子を示す。検出器内に配置した後、ファントム内に水を充填し、ファントム上部よりトレーサを投入する。PET計測の開始と同時に、ファントム下部二箇所より水を放出する。水の放出により、図5.8(b)に示す矢印のようにトレーサが流動し始め、途中で二つに分離した後、ファントム外へと放出される。

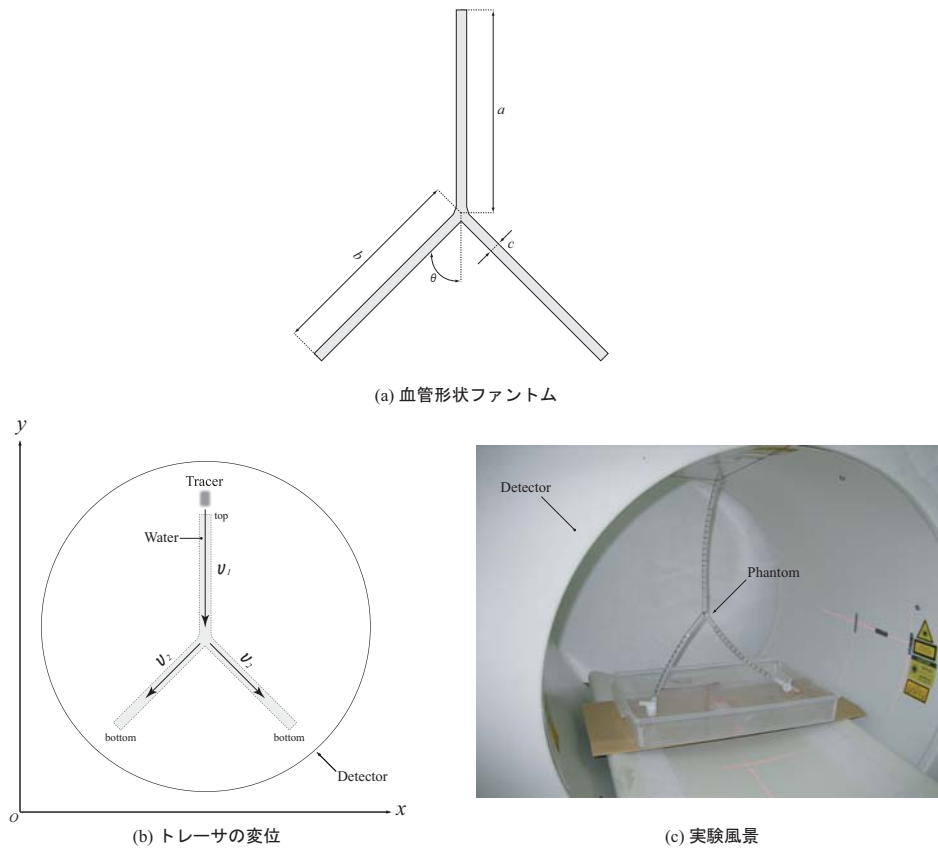


図 5.8: 実験概要

表 5.5 には使用したトレーサの詳細を，表 5.6 には血管形状ファントムの仕様を，表 5.7 には実験データの仕様を示す．

表 5.5: 使用したトレーサの詳細

種 類	放射能強度	分 量	半減期
$^{18}\text{F}$	41.7MBq	3.0cc	110min

表 5.6: 血管形状ファントムの仕様

ファントムの寸法	$a$	[mm]	150
"	$b$	[mm]	150
"	$c$	[mm]	6
"	$\theta$	[deg]	45
平均流速 (分岐前)	$v_1$	[mm/sec]	100
" (分岐後)	$v_2$	[mm/sec]	20

表 5.7: 実験データの仕様

収集方式	2次元データ収集
記録形式	リストモード
検出器数 (投影方向)	192
" (角度方向)	96
計測視野	514mm
計測時間	60.0sec
記録時間間隔	1msec

### 5.2.3 動態表示結果と考察

実測データに対して，提案手法を適用した結果の一例を図 5.9 に示す．図 5.9(a-1) ~ (c-1) には実際のトレーサ動態を，図 5.9(a-2) ~ (c-2) には提案手法の適用結果を示す．また，図 5.9(a-3) ~ (c-3) には従来手法である ML-EM 法 (2.3.1 節参照) を用いて時系列画像を再構成した結果を示す．

従来手法では，画像再構成時に 20.0sec を中心に 5.0sec 間のリストモードデータを使用したため，時間情報が消失してしまうため，25.0sec 付近のトレーサ分布も同時に表示されてしまう．結果として，時間的に長い範囲でのトレーサ分布が画像化されてしまう．一方，提案手法では実際のトレーサ動態と同様に，比較的短い時間間隔でトレーサ動態を観察することができる．

以上のことより，提案手法を用いることで従来手法に比較して時間的に詳細なトレーサの動態表示が可能であることが確認された．

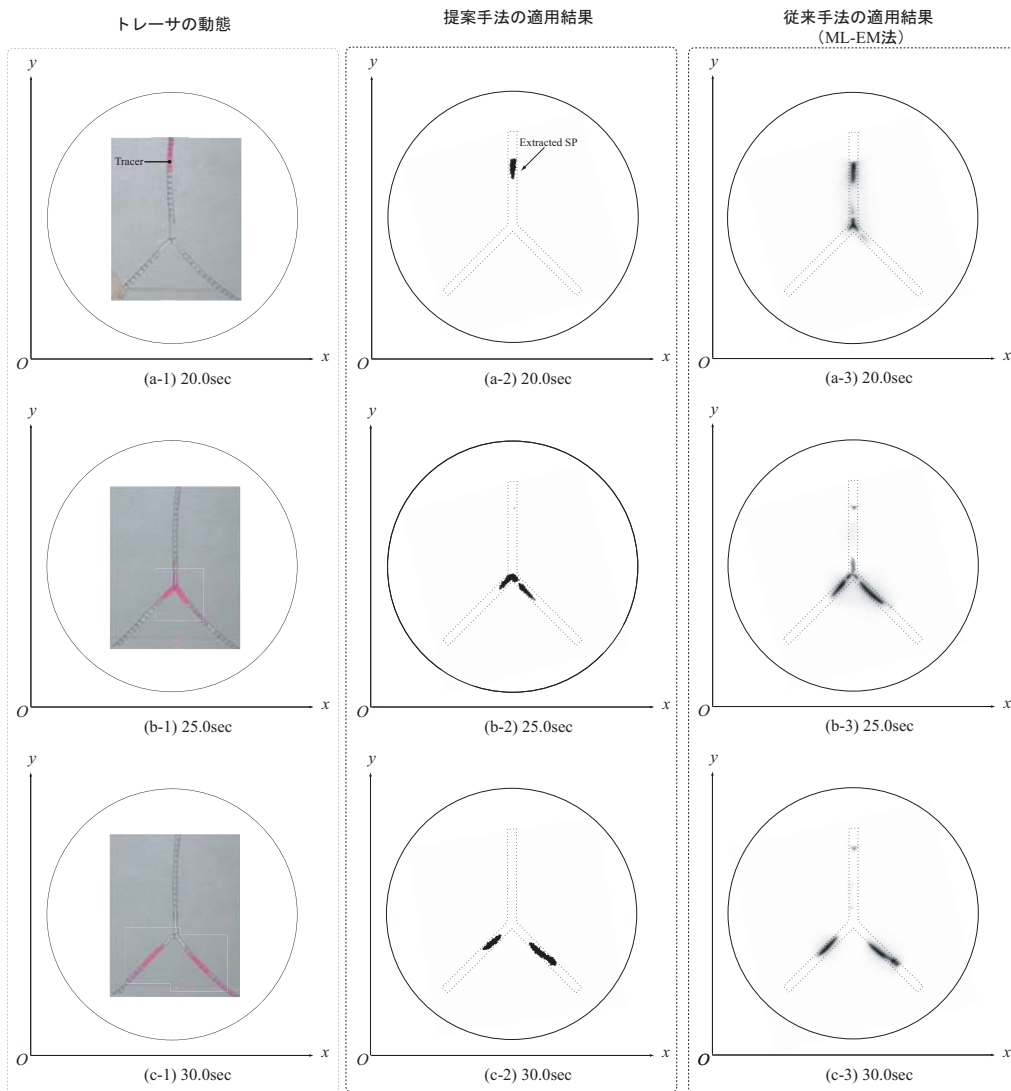


図 5.9: 動態表示結果の一例

### 5.3 まとめ

本章では、提案手法の有用性を示すためにトレーサを用いて二種類の動態表示実験を行った。

一つは、シミュレーションデータと実験データを用いて動態情報の推定精度評価を行った。評価指標としては、提案手法を各データに適用した結果より算出した変位速度を用いた。結果として、シミュレーションデータ・実験データ共にトレーサの動態表示結果より高い精度でトレーサの変位速度を算出できた。また、提案手法においても時間情報を考慮しないことで従来法と同様の空間解析を行った。結果として、時間情報を考慮した提案手法の方が誤差率は低くなった。

もう一つは、血管形状ファントム内でトレーサを流動させた状態で PET 計測を行い、得られたリストモードに対して提案手法を適用し、トレーサの動態表示を行った。結果より、従来手法と比較して、提案手法の方が時間的に詳細なトレーサ動態の様子を観察することができた。

本手法では、時空間動態表示することで時間的に詳細なトレーサ動態を表示可能であり、また、動態表示結果より比較的高い精度で動態情報を推定できることが確認された。以上のことから、本手法の有用性が示された。

## 第6章 結 論

本研究では、時間的に詳細なトレーサの動態表示を目標とした。目的を達成するために、時空間情報を有するリストモードデータを時空間解析することでトレーサの時間的変位を抽出、表示を行う手法を提案した。

まず、リストモードデータを用いて時空間的性質を保持する候補点を算出した。次に、候補点の幾何的な性質を利用した密度クラスタリングにより、トレーサの分布する領域上にある候補点を抽出した。最後に、抽出された候補点を描画することでトレーサの時空間動態表示を行った。

本手法をシミュレーションデータと実験データとに適用し、適用結果からの動態情報の推定精度について評価を行った。結果として、リストモードデータの位置情報のみを用いた空間解析に比べ、高い精度でトレーサ動態情報を推定可能であることが確認された。また、本手法を用いて血管形状ファントム内を流れるトレーサの様子を表示させた結果、従来の画像再構成手法に比較して時間的に詳細なトレーサ動態を観察できた。

PETは、有用な機能情報を取得できる数少ない画像計測手法の一つであり、PET技術が進歩することで未だ明らかとなっていない人体の謎を解明するための大きな手助けになるものと考えられる。本研究で示した手法がPET分野における新しい解析手法として、人体の機能情報の解明やPET用新薬の開発等の応用に繋がることを期待する。



# 謝 辞

本研究に携わる機会と最高の研究環境，貴重な研究発表の場を与えて頂くと同時に，深い御理解と御厚情を賜わり，数々の貴重な御指導を与えてくださいました大阪大学大学院基礎工学研究科大城 理 教授 に深甚の謝意を表します。

修士論文の執筆にあたり副査として数多くの貴重な御助言を頂くと共に，研究内容に関する様々な可能性を御指摘頂きました大阪大学大学院基礎工学研究科 荒木 勉 教授に心からの感謝の意を表します。

本研究を進めるにあたり，終始変わらぬ御指導，御鞭撻を賜わると共に，論文執筆に際しての温かい励ましと細やかな心遣いを頂きました大阪大学大学院基礎工学研究科 黒田 知宏 准教授に心から御礼申し上げます。また，研究室での研究活動や発表の際，的確な御指摘を頂き，研究に対する模範的姿勢や研究者としてのあり方を示してくださいました大阪大学大学院基礎工学研究科 黒田 嘉宏 助教に厚く御礼申し上げます。また，本研究を始めるにあたっての方向付けや可能性を御指導頂いた大阪大学大学院基礎工学研究科 増田 泰 助手（現 株式会社アクセス・テクノロジー）に感謝すると共に厚く御礼申し上げます。

本研究における実験を行うに際し，貴重な実験環境を与えて頂くと共に，数多くの御指導，御指摘を頂きました国立循環器病センター研究所放射線医学部飯田 秀博 氏，渡部 浩司 氏に深く感謝致します。

研究に関わることだけでなく，共に助け合い励ましあってきた大阪大学基礎工学研究科 大城研究室の皆様，先輩諸氏に心より感謝致します。最後に，学生生活を送る上で温かく見守り続けてくれた家族や友人に感謝し，謝辞とさせていただきます。

# 業績

## 国内発表

1. 谷本 達昭, 増田 泰, 大城 理, ”RIトレーサ動態推定のためのシミュレーション環境の構築,” 第 49 回自動制御連合講演会, SU-5-3-3, 兵庫, 日本, 2006.
2. 谷本 達昭, 黒田 嘉宏, 増田 泰, 大城 理, ”ダイナミックデータを用いた RIトレーサ動態の可視化,” 第 46 回生体医工学会大会, PS-1-4-1, 仙台, 日本, 2007 p117.
3. 谷本 達昭, 渡部 浩司, 黒田 嘉宏, 黒田 知宏, 大城 理, ”リストモードデータを用いた RIトレーサ動態軌跡の抽出,” ME とバイオサイバネティクス研究会, 大阪, 日本, 2007 pp.39-42.
4. 谷本 達昭, 渡部 浩司, 黒田 嘉宏, 黒田 知宏, 大城 理, ”リストモードデータの時空間解析による RIトレーサの可視化,” 第 47 回生体医工学会大会, 神戸, 日本, 2008 (投稿中).

## その他

谷本 達昭, 渡部 浩司, 黒田 嘉宏, 黒田 知宏, 大城 理, ”リストモードデータを用いた RIトレーサ動態の可視化,” ジョイントセミナ, 大阪, 日本, 2007.

谷本 達昭, 渡部 浩司, 黒田 嘉宏, 黒田 知宏, 大城 理, ”リストモードデータを用いた RIトレーサの時空間解析,” ジョイントセミナ, 大阪, 日本, 2007.

## 参考文献

- [1] G. Chris, and D. Ffutché, "An Introduction to The Principles of Medical Imaging," Imperial College Press, London, 2000 pp.1-7.
- [2] 鈴木 敦郎, 丸山 隆司, 石井 慶造, 山崎 浩道, 松山 成男, 菊池 洋平, 伊藤 正敏, 田代 学, 谷内 一彦, "<sup>11</sup>C-dexepin と PET によるヒスタミン H1 受容体密度分布の非侵襲的抽出法の研究," NMCC 共同利用研究成果報文集, 2004 Vol.12 pp.335-339.
- [3] D. Delbeke, "Oncological Applications of FDG PET Imaging: Brain Tumors, Colorectal Cancer Lymphoma and Melanoma," Journal of Nuclear Medicine, 1999 Vol.40 pp.591-603.
- [4] 鈴木 正昭, 土居 久志, 細谷 孝充, 渡辺 恭良, "Positron Emission Tomography 法による生体の分子イメージング研究と創薬・医療への応用," 生物物理, 2004 Vol.44 pp.265-270.
- [5] S. Anders, G. Ulrike, and O. Hakan, "Nuclear Imaging of Neuroendocrine Tumours," Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism, 2007 Vol.21 pp.69-85.
- [6] 上原 知也, 荒野 泰, "医薬品開発における放射性薬剤の利用: 極微量 (microdose) 投与後の薬物動態の AMS および PET による評価," 日薬理誌, 2005 Vol.126 pp.129-131.
- [7] 佐治 英郎, 飯田 靖彦, "核医学イメージング法 (PET, SPECT) による病態および薬物治療効果のインビボ解析," 日薬理誌, 2003 Vol.121 pp.181-191.
- [8] M.A. Alessio, P.E. Kinahan, P.M. Cheng, H. Vesselle, and J.S. Karp, "PET/CT Scanner Instrumentation, Challenges, and Solutions," Radiologic Clinics of North America, 2004 Vol.42 pp.1017-1032.
- [9] J.L. Humm, A. Rosenfeld, and A.D. Guerra, "From PET Detectors to PET Scanners," European Journal of Nuclear Medicine and Molecular, 2003 Vol.30 pp.1574-1597.
- [10] 伊藤 健吾, 菅野 巖, 窪田 和雄, 佐治 英郎, 千田 道雄, 玉置 長良, 畑澤 順, 福田 寛, 村上 康二, "改訂版 PET 検査 Q & A," 日本核医学会, 東京, 2007, pp.1-20.
- [11] 千田 道雄, "核医学検査技術 - 4.PET 装置の撮像原理 -," 日本放射線技術学会雑誌, 1994 Vol.50 pp.394-403.

- [12] 日本アイソトープ協会医学薬学部サイクロトロン核医学利用専門委員会, "サイクロトロン核医学専門利用委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準と臨床利用の指針 (1994年改定)," 日本アイソトープ協会, 東京, 1995, pp.1-23.
- [13] L. Sun, H. Wu, and Y.S. Guan, "Positron Emission Tomography/Computer Tomography: Challenge to Conventional Imaging Modalities in Evaluating Primary and Metastatic Liver Malignancies," *World Journal of Gastroenterol*, 2007 Vol.13 pp.2775-2783.
- [14] 国立がんセンター, "がん情報サービス - 診断・治療方法 ポジトロン CT (PET) 検査 -," (<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/qalinks/qa/pet.html>).
- [15] O. Rokitta, M. Casey, K. Wienhard, and U. Pictrzyk, "Random Correction for Positron Emission Tomography using Singlescount Rates," *Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2000 Vol.3 pp.37-40.
- [16] 坂井 洋登, "デリバリー FDG を用いた PET 検査における画質の技術的検討," *日本放射線技術学会雑誌*, 2007 Vol.63. pp.895-902.
- [17] O. Rokitta, M. Casey, K. Wienhard, and U. Pictrzyk, "A Convolution-Subtraction Scatter Correction Method for 3D PET," *Physics in Medicine and Biology*, 1994 Vol.39 pp.411-424.
- [18] J.M. Ollinger, "Model-based scatter correction for fully 3D PET," *Physics in Medicine and Biology*, 1996 Vol.41 pp.153-176.
- [19] 国立がんセンター, "がん情報サービス - 診断・治療方法 ポジトロン CT (PET) 検査 -," (<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/qalinks/qa/pet.html>).
- [20] S. Okazumi, K. Isono, K. Enomoto, T. Kikuchi, M. Ozaki, H. Yamamoto, H. Hayashi, T. Asano, and M. Ryu, "Evaluation of Liver Tumors using Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose PET: Characterization of Tumor and Assessment of Effect of Treatment," *Journal of Nuclear Medicine*, 1992 Vol.33 pp.333-339.
- [21] A.F. Rodriguez, W.E. Blass, J.H. Missimer, and K.L. Leenders, "Artificial Neural Network Radon Inversion for Image Reconstruction," *Medical Physics*, 2001 Vol.28 pp.508-514.
- [22] 橋本 雄幸, 横井 孝司, 篠原 広行, "SPECT 画像再構成の基礎," 医療科学社, 東京, 2006 pp.54-56.
- [23] K.S. Chuang, M.L. Jan, J. Wu, J.C. Lu, S. Chen, C.H. Hsu, and Y.K. Fu, "A Maximum Likelihood Expectation with Thresholding," *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 2005 Vol.29 pp.571-578.
- [24] L.A. Shepp, and Y. Vardi, "Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 1982 MI-1 pp.113-122.

- [25] A.R.D. Pierro, and M.E.B. Yamagishi, "Fast EM-Like Methods for Maximum 'A Posteriori' Estimates in Emission Tomography," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2001 Vol.20 pp.280-288.
- [26] H.M. Hudson, and R.S. Larkin, "Accelerated Image Reconstruction using Ordered Subsets of Projection data," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 1994 Vol.13 pp.601-609.
- [27] 藤林 靖久, 田口 正俊, 天野 昌治, 楠岡 英雄, 西村 恒彦, "核医学イメージング," コロナ社, 東京, 2001 pp.154-159.
- [28] T. Yokoi, I. Kanno, H. Iida, S. Miura, and K. Uemura, "A New Approach of Weighted Integration Technique Based on Accumulated Images using Dynamic PET and  $H_2^{15}O$ ," *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1991 Vol.11 pp.492-501.
- [29] H. Iida, P.M. Bloomfield, S. Miura, I. Kanno, M. Murakami, K. Uemura, M. Amano, K. Tanaka, Y. Hirose, and S. Yamamoto, "Effect of RealTime Weighted Integration System for Rapid Calculation of Functional Images in Clinical Positron Emission Tomography," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 1995 Vol.14 pp.116-121.
- [30] C.C. Constantinescu, C. Bouman, and E.D. Morris, "Nonparametric Extraction of Transient Changes in Neurotransmitter Concentration from Dynamic PET Data," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2007 Vol.26 pp.359-373.
- [31] G. Chris, and D. Ffutché, "An Introduction to The Principles of Medical Imaging," Imperial College Press, London, 2000 pp.187-195.
- [32] 神谷 瞭, 井街 宏, 上野 照剛, "医用生体工学," 培風館, 東京, 2005 p.12-14.
- [33] R. Lecomte, E. Croteau, M.E. Gauthier, M. Archambault, A. Aliaga, J. Rousseau, J. Cadorette, F. Benard, and M. Bentourkia, "Cardiac PET Imaging of Blood Flow, Metabolism, and Function in Normal and Infarcted Rats," *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2004 Vol.51 pp.696-704.
- [34] M. Bentourkia, D. Lapointe, V. Selivanov, and R. Lecomte, "Estimation of Kinetic Parameters from Projections using Spectral Analysis in rat-PET Studies," *Journal of Nuclear Medicine*, 2000 Vol.41 p.58.
- [35] 千原 國宏, "超音波," コロナ社, 東京, 2001 pp.2-3.
- [36] 気象庁, "気象等の知識 - 数値予報とは," (<http://www.jma.go.jp/jma/menu/knowledge.html>).
- [37] 経田 正幸, 林 久美, "アンサンブル予報とその利用," 日本気象学会, 2007 Vol.54 pp.15-18.
- [38] 防災科学技術研究所, "高感度地震観測網 - High Sensitivity Seismograph Network Japan," (<http://www.hinet.bosai.go.jp>).

- [39] 高階 経和, "心電図," インターメディカ, 東京, 2002 pp.8-29.
- [40] 南條 光章, "画像処理工学 -基礎編-, " 共立出版株式会社, 東京, 1996 pp.231-235.
- [41] 渡辺 利夫, "データ解析・R言語," ナカニシヤ出版, 京都, 2005 pp.145-150.
- [42] 神鳶 敏弘, "データマイニング分野のクラスタリング手法 (1) - クラスタリングを使ってみよう! -, " 人工知能学会誌, 2003 Vol.18 pp.59-65.
- [43] 神鳶 敏弘, "データマイニング分野のクラスタリング手法 (2) - 大規模データへの挑戦と次元の呪いの克服 -, " 人工知能学会誌, 2003 Vol.18 pp.170-176.
- [44] P.S. Bradley, and U.M. Fayyad, "Refining Initial Points for K-Means Clustering," In Pro. of the 15th International Conference on Machine Learning, 1998 pp.91-99.
- [45] C.J. Veenman, M.J.T. Reinders, and E. Backer, "A Maximum Variance Cluster Algorithm," IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 2002 Vol.24 pp.1273-1280.
- [46] M. Ester, H.P. Kriegel, J. Sander, and X. Xu, "A Density-Based Algorithm for Discovering Clusters in Large Spatial Databases with Noise," In Pro. of 2nd International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, 1996 pp.291-316.
- [47] C.J. Thompson, J. Moreno-Cantu, and Y. Picard, "PETSIM: Monte Carlo Simulation of All Sensitivity and Resolution Parameters of Cylindrical Positron Imaging Systems," Physics in Medicine and Biology, 1992 Vol.37 pp.731-749.
- [48] A. Reilhac, C. Lartizien, N. Costes, S. Sans, C. Comtat, R.N. Gunn, and A.C. Evans, "PET-SORTEO: A Monte Carlo-Based Simulator With High Count Rate Capabilities," IEEE Transactions on Nuclear Science, 2004 Vol.51 pp.46-52.
- [49] A. Reilhac, G. Batan, C. Michel, C. Grova, J. Tohka, D.L. Collins, N. Costes, and A.C. Evans, "PET-SORTEO: Validation and Development of Database of Simulated PET Volumes," IEEE Transactions on Nuclear Science, 2005 Vol.52 pp.1321-1328.
- [50] O. Barret, T.A. Carpenter, J.C. Clark, R.E. Ansorge, and T.D. Fryer, "Monte Carlo Simulation and Scatter Correction of the GE Advance PET Scanner with SimSET and Geant4," Physics in Medicine and Biology, 2005 Vol.50 pp.4823-4840.
- [51] 成田 雄一郎, 秋山 芳久, 幡野 和男, 木下 富士美, 戸川貴司, 油井 信春, "医療工学におけるモンテカルロ数値シミュレーション -その1 モンテカルロ法の基礎-, " 日本放射線技術学会雑誌, 2000 Vol.56 pp.1145-1152.
- [52] 成田 雄一郎, 秋山 芳久, 幡野 和男, 木下 富士美, 戸川貴司, 油井 信春, "医療工学におけるモンテカルロ数値シミュレーション -その2 モンテカルロ法の医療工学への応用-, " 日本放射線技術学会雑誌, 2000 Vol.56 pp.1194-1204.

- [53] C. Lau, D. Feng, B.F. Hutton, D.P. Lun, and W. Siu, "Dynamic Imaging and Tracer Kinetic Modeling for Emission Tomography using Rotating Detectors," IEEE Transactions on Medical Imaging, 1998 Vol.17 pp.968-993.
- [54] G.L. Zeng, G.T. Gullberg, and R.H. Huesman, " Using linear Time-Invariant System Theory to Estimate Kinetic Parameters Directly from Projection Measurements," IEEE Transactions on Nuclear Science, 1995 Vol.42 pp.2339-2346.