

^{15}O 標識ガス PET 定常吸入法 (Steady state 法) の簡便定量法理論

脳内局所の脳血流量, 脳血液量, 脳酸素摂取率, 脳酸素消費量をそれぞれ CBF_i , CBV_i , OEF_i , $CMRO_{2i}$ とし、参照領域の脳血流量, 脳血液量, 脳酸素摂取率, 脳酸素消費量をそれぞれ、 CBF_{Ref} , CBV_{Ref} , OEF_{Ref} , $CMRO_{2\text{Ref}}$ とする。

また、

$C_i^{\text{CO}_2}$: C^{15}O_2 定常吸入中の脳内局所の脳組織中 H_2^{15}O 濃度 (PET カウント)

C_i^{CO} : C^{15}O 吸入後の脳内局所の脳組織中 HbC^{15}O 濃度 (PET カウント)

$C_i^{\text{O}_2}$: $^{15}\text{O}_2$ 定常吸入中の脳内局所の脳組織中放射能濃度 (PET カウント)

$C_{\text{Ref}}^{\text{CO}_2}$: C^{15}O_2 定常吸入中の参照部位の脳組織中 H_2^{15}O 濃度 (PET カウント)

$C_{\text{Ref}}^{\text{CO}}$: C^{15}O 吸入後の参照部位の脳組織中 HbC^{15}O 濃度 (PET カウント)

$C_{\text{Ref}}^{\text{O}_2}$: $^{15}\text{O}_2$ 定常吸入中の参照部位の脳組織中放射能濃度 (PET カウント)

$C_a^{\text{CO}_2}$: C^{15}O_2 定常吸入中の動脈全血中 H_2^{15}O 濃度

$C_p^{\text{CO}_2}$: C^{15}O_2 定常吸入中の動脈血漿中 H_2^{15}O 濃度

C_a^{CO} : C^{15}O 吸入後の動脈全血中 HbC^{15}O 濃度

$C_a^{\text{O}_2}$: $^{15}\text{O}_2$ 定常吸入中の動脈全血中放射能濃度

$C_{a[\text{o}]}^{\text{O}_2}$: $^{15}\text{O}_2$ 定常吸入中の動脈全血中 Hb^{15}O_2 濃度

$C_{a[\text{w}]}^{\text{O}_2}$: $^{15}\text{O}_2$ 定常吸入中の動脈全血中 H_2^{15}O 濃度

$C_{p[\text{w}]}^{\text{O}_2}$: $^{15}\text{O}_2$ 定常吸入中の動脈血漿中 H_2^{15}O 濃度

p : H_2^{15}O の脳血液分配定数

λ : ^{15}O の壊変定数

H : 大血管ヘマトクリット

h : 脳組織内微小血管ヘマトクリット

と定義する。

参照領域に対する脳内局所の相対的 CBF, CBV, OEF, CMRO₂をそれぞれRCBF_i, RCBV_i, ROEF_i, RCMRO_{2i}として、以下のように定義する。

$$RCBF_i = \frac{CBF_i}{CBF_{Ref}} \quad (1)$$

$$RCBV_i = \frac{CBV_i}{CBV_{Ref}} \quad (2)$$

$$ROEF_i = \frac{OEF_i}{OEF_{Ref}} \quad (3)$$

$$RCMRO_{2i} = \frac{CMRO_{2i}}{CMRO_{2Ref}} \quad (4)$$

1. 相対的脳血流量(RCBF_i)

式(A2)より、

$$C_{Ref}^{CO_2} = C_a^{CO_2} \cdot \frac{CBF_{Ref}}{\frac{CBF_{Ref}}{p} + \lambda} \quad (5)$$

通常は $p = 1$ に固定する。

ここで、 CBF_{Ref} を固定(40 mL/100 mL/min 等)すると、 $C_a^{CO_2}$ が求まる。

式(A3)より、

$$CBF_i = \frac{\lambda}{\frac{C_a^{CO_2}}{C_i^{CO_2}} - \frac{1}{p}} \quad (6)$$

$C_a^{CO_2}$ を式(6)に代入すると、 $C_i^{CO_2}$ に対する CBF_i が求まり、式(1)により $RCBF_i$ が求まる。

2. 相対的脳血液量(RCBV_i)

式(A4)より、

$$C_{Ref}^{CO} = C_a^{CO} \cdot CBV_{Ref} \cdot \frac{h}{H} \quad (7)$$

通常は、 $\frac{h}{H} = 0.85$ が用いられる。

ここで、 CBV_{Ref} を固定(3 mL/100 mL/min 等)すると、 C_a^{CO} が求まる。

式(A5)より、

$$CBV_i = \frac{C_i^{CO}}{C_a^{CO}} \cdot \frac{H}{h} \quad (8)$$

C_a^{CO} を式(8)に代入すると、 C_i^{CO} に対する CBV_i が求まり、式(2)により $RCBV_i$ が求まる。

3. 相対的脳酸素摂取率($ROEF_i$)

式(A9)より、

$$OEF'_i = \frac{C_a^{CO2}}{C_{a[o]}^{CO2}} \cdot \left(\frac{C_i^{O2}}{C_i^{CO2}} - \frac{C_{a[w]}^{O2}}{C_a^{CO2}} \right) = \frac{\frac{C_i^{O2}}{C_{a[o]}^{CO2}}}{\frac{C_i^{CO2}}{C_a^{CO2}}} - R_m \quad (9)$$

または、

$$C_i^{O2} = C_{a[o]}^{O2} \cdot \frac{C_i^{CO2}}{C_a^{CO2}} \cdot (OEF'_i + R_m) \quad (9')$$

ここで、

$$R_m = \frac{C_{a[w]}^{O2}}{C_{a[o]}^{O2}} \quad (10)$$

であり、 R_m は文献値(0.214 等)を用いる。 OEF'_i は脳組織中の血管内に残存する $^{15}O_2$ 濃度の影響の補正(CBV 補正)を行っていない脳内局所脳酸素摂取率である。

OEF'_i とCBV 補正後の脳酸素摂取率 OEF_i との関係は式(A13)より、

$$OEF'_i = OEF_i \cdot (1 - X_i) + X_i \quad (11)$$

または、

$$OEF_i = \frac{OEF'_i - X_i}{1 - X_i} \quad (11')$$

である。ここで式(A14)より、

$$X_i = \frac{\frac{CBF_i}{p} + \lambda}{\frac{CBF_i}{h} + \lambda} \quad (12)$$

式(9'), (11), (12)より、

$$C_{Ref}^{O2} = C_{a[o]}^{O2} \cdot \frac{C_{Ref}^{CO2}}{C_a^{CO2}} \cdot (OEF'_{Ref} + R_m) \quad (13)$$

$$OEF'_{Ref} = OEF_{Ref} \cdot (1 - X_{Ref}) + X_{Ref} \quad (14)$$

$$X_{Ref} = \frac{\frac{CBF_{Ref}}{p} + \lambda}{\frac{CBF_{Ref}}{h} + \lambda} \quad (15)$$

ここで、 OEF_{Ref} を固定(0.40 等)すると、 CBF_{Ref} , CBV_{Ref} , C_{Ref}^{CO2} , C_{Ref}^{O2} , C_a^{CO2} は既知なので、 $C_{a[o]}^{O2}$ が求まる。

式(9), (11'), (12)より、 OEF_i が求まり、式(3)により $ROEF_i$ が求まる。

4. 相対的脳酸素消費量($RCMRO_{2i}$)

式(A15)より、

$$CMRO_{2i} = OEF_i \cdot CBF_i \cdot [O_2] \quad (16)$$

$$CMRO_{2Ref} = OEF_{Ref} \cdot CBF_{Ref} \cdot [O_2] \quad (17)$$

ここで、 $[O_2]$ は動脈全血中の酸素含有量である。

式(4)より、

$$RCMRO_{2i} = \frac{CMRO_{2i}}{CMRO_{2Ref}} = \frac{OEF_i \cdot CBF_i}{OEF_{Ref} \cdot CBF_{Ref}} \quad (18)$$

CBF_i , OEF_i , CBF_{Ref} , OEF_{Ref} は既知なので、 $RCMRO_{2i}$ が求まる。

文献(^{15}O 標識ガス PET の簡便定量法理論 本法)

A non-invasive, reference region-based method for quantification of cerebral blood flow and oxygen metabolism using oxygen-15 labeled gases and positron emission tomography.

Ito H, Ibaraki M, Yamakuni R, Ukon N, Ishii S, Fukushima K, Kubo H, Takahashi K. Asia Ocean J Nucl Med Biol. 2025; 13: 126–137.

PMID: 40585292

文献(^{15}O 標識ガス PET の簡便定量法理論)

PET measurements of CBF, OEF, and CMRO₂ without arterial sampling in hyperacute ischemic stroke: method and error analysis.

Ibaraki M, Shimosegawa E, Miura S, Takahashi K, Ito H, Kanno I, Hatazawa J. Ann Nucl Med. 2004; 18 :35–44.

PMID: 15072182

文献(^{15}O 標識ガス PET の簡便定量法理論)

Count-based PET method for predicting ischemic stroke in patients with symptomatic carotid arterial occlusion.

Derdeyn CP, Videen TO, Simmons NR, Yundt KD, Fritsch SM, Grubb RL Jr, Powers WJ.

Radiology. 1999; 212: 499–506.

PMID: 10429709

文献(R_m 値)

Modeling approach to eliminate the need to separate arterial plasma in oxygen-15 inhalation positron emission tomography.

Iida H, Jones T, Miura S.

J Nucl Med. 1993; 34: 1333–1340.

PMID: 8326395

^{15}O 標識ガス PET 定常吸入法 (Steady state 法) の定量理論

脳内局所の脳血流量, 脳血液量, 脳酸素摂取率, 脳酸素消費量をそれぞれ CBF_i , CBV_i , OEI_i , $CMRO_{2i}$ とする。

また、

$C_i^{CO_2}$: $C^{15}O_2$ 定常吸入中の脳内局所の脳組織中 $H_2^{15}O$ 濃度 (PET カウント)

C_i^{CO} : $C^{15}O$ 吸入後の脳内局所の脳組織中 $HbC^{15}O$ 濃度 (PET カウント)

$C_i^{O_2}$: $^{15}O_2$ 定常吸入中の脳内局所の脳組織中放射能濃度 (PET カウント)

$C_a^{CO_2}$: $C^{15}O_2$ 定常吸入中の動脈全血中 $H_2^{15}O$ 濃度

$C_p^{CO_2}$: $C^{15}O_2$ 定常吸入中の動脈血漿中 $H_2^{15}O$ 濃度

C_a^{CO} : $C^{15}O$ 吸入後の動脈全血中 $HbC^{15}O$ 濃度

$C_a^{O_2}$: $^{15}O_2$ 定常吸入中の動脈全血中放射能濃度

$C_{a[o]}^{O_2}$: $^{15}O_2$ 定常吸入中の動脈全血中 $Hb^{15}O_2$ 濃度

$C_{a[w]}^{O_2}$: $^{15}O_2$ 定常吸入中の動脈全血中 $H_2^{15}O$ 濃度

$C_{p[w]}^{O_2}$: $^{15}O_2$ 定常吸入中の動脈血漿中 $H_2^{15}O$ 濃度

E : $H_2^{15}O$ の脳への初回循環抽出率

p : $H_2^{15}O$ の脳血液分配定数

λ : ^{15}O の壊変定数

H : 大血管ヘマトクリット

h : 脳組織内微小血管ヘマトクリット

と定義する。

1. $C^{15}O_2$ 定常吸入

$C^{15}O_2$ は肺で $H_2^{15}O$ に変換される。

脳組織中の $H_2^{15}O$ 濃度の時間変化率 $\frac{dC_i^{CO_2}}{dt}$ は、

$$\frac{dC_i^{CO_2}}{dt} = E \cdot CBF_i \cdot C_a^{CO_2} - \frac{E \cdot CBF_i}{p} C_i^{CO_2} - \lambda C_i^{CO_2} \quad (A1)$$

となる。通常は $E = 1$ に固定する。

定常状態では $\frac{dC_i^{CO_2}}{dt} = 0$ なので、式(A1)より、

$$C_i^{CO_2} = \frac{CBF_i \cdot C_a^{CO_2}}{\frac{CBF_i}{p} + \lambda} \quad (A2)$$

$$CBF_i = \frac{\lambda}{\frac{C_a^{CO_2}}{C_i^{CO_2}} - \frac{1}{p}} \quad (A3)$$

となる。通常は $p = 1$ に固定する。

2. $C^{15}O$ 吸入

$C^{15}O$ は吸入後、ヘモグロビンと結合($HbC^{15}O$)する。

$C^{15}O$ 吸入後の脳組織中 $HbC^{15}O$ 濃度 C_i^{CO} は、

$$C_i^{CO} = CBF_i \cdot C_a^{CO} \frac{h}{H} \quad (A4)$$

となる。通常は、 $\frac{h}{H} = 0.85$ が用いられる。

式(A4)より

$$CBF_i = \frac{\frac{C_i^{CO}}{C_a^{CO}}}{\frac{h}{H}} \quad (A5)$$

となる。

3. $^{15}\text{O}_2$ 定常吸入

$^{15}\text{O}_2$ は肺胞でヘモグロビンと結合(Hb^{15}O_2)して取り込まれる。脳組織内でエネルギー消費量に応じて代謝され代謝水($\text{H}_2^{15}\text{O}_m$)になり、脳血流量に応じて洗い出される。全身の代謝水($\text{H}_2^{15}\text{O}_m$)は、体循環を経て再循環水($\text{H}_2^{15}\text{O}_r$)として再び脳血流量に応じて脳組織へ供給される。

$^{15}\text{O}_2$ 定常吸入中の脳組織中放射能濃度 $C_i^{\text{O}_2}$ は、代謝水($\text{H}_2^{15}\text{O}_m$)の脳組織中放射能濃度 $C_{\text{im}}^{\text{O}_2}$ と再循環水($\text{H}_2^{15}\text{O}_r$) の脳組織中放射能濃度 $C_{\text{ir}}^{\text{O}_2}$ の和となる。

$$C_i^{\text{O}_2} = C_{\text{im}}^{\text{O}_2} + C_{\text{ir}}^{\text{O}_2} \quad (\text{A6})$$

代謝水($\text{H}_2^{15}\text{O}_m$)の脳組織中放射能濃度 $C_{\text{im}}^{\text{O}_2}$ と再循環水($\text{H}_2^{15}\text{O}_r$) の脳組織中放射能濃度 $C_{\text{ir}}^{\text{O}_2}$ は、それぞれ以下の式で与えられる。

$$C_{\text{im}}^{\text{O}_2} = \frac{C_{\text{a[o]}}^{\text{O}_2} \cdot \text{CBF}_i \cdot \text{OEF}'_i}{\frac{\text{CBF}_i}{p} + \lambda} \quad (\text{A7})$$

$$C_{\text{ir}}^{\text{O}_2} = \frac{C_{\text{a[w]}}^{\text{O}_2} \cdot \text{CBF}_i}{\frac{\text{CBF}_i}{p} + \lambda} \quad (\text{A8})$$

ここで、 OEF'_i は脳組織中の血管内に残存する $^{15}\text{O}_2$ 濃度の影響の補正 (CBV 補正) を行っていない脳酸素摂取率である。

式(A2), (A3), (A7), (A8)より、 OEF'_i について解くと、

$$\text{OEF}'_i = \frac{C_{\text{a}}^{\text{CO}_2}}{C_{\text{a[o]}}^{\text{O}_2}} \left(\frac{C_i^{\text{O}_2}}{C_i^{\text{CO}_2}} - \frac{C_{\text{a[w]}}^{\text{O}_2}}{C_{\text{a}}^{\text{CO}_2}} \right) \quad (\text{A9})$$

$C_{\text{a[w]}}^{\text{O}_2}$ は、 $C_{\text{a}}^{\text{CO}_2}$ と $C_{\text{p}}^{\text{CO}_2}$ の比が、 $C_{\text{a[w]}}^{\text{O}_2}$ と $C_{\text{p[w]}}^{\text{O}_2}$ の比と等しいことから、

$$C_{\text{a[w]}}^{\text{O}_2} = \frac{C_{\text{a}}^{\text{CO}_2}}{C_{\text{p}}^{\text{CO}_2}} C_{\text{p[w]}}^{\text{O}_2} \quad (\text{A10})$$

で求められる。ここで、 $C_{\text{p}}^{\text{CO}_2}$ と $C_{\text{p[w]}}^{\text{O}_2}$ はそれぞれ、 $^{15}\text{O}_2$ 定常吸入中および $^{15}\text{O}_2$ 定常吸入中の動脈採血試料の血漿分離により得られる。また、

$$C_{\text{a}}^{\text{O}_2} = C_{\text{a[o]}}^{\text{O}_2} + C_{\text{a[w]}}^{\text{O}_2} \quad (\text{A11})$$

であるので、この式より $C_{\text{a[o]}}^{\text{O}_2}$ が求まる。

式(A9), (A10), (A11)より、

$$\text{OEF}'_i = \frac{\frac{C_i^{\text{O}_2}}{C_i^{\text{CO}_2}} \cdot \frac{C_{\text{a}}^{\text{CO}_2}}{C_{\text{p[w]}}^{\text{O}_2}} - \frac{C_{\text{a}}^{\text{CO}_2}}{C_{\text{p}}^{\text{CO}_2}}}{\frac{C_{\text{a}}^{\text{O}_2}}{C_{\text{p[w]}}^{\text{O}_2}} - \frac{C_{\text{a}}^{\text{CO}_2}}{C_{\text{p}}^{\text{CO}_2}}} \quad (\text{A12})$$

となる。

脳酸素摂取率の測定では、脳組織中の血管内に残存する $^{15}\text{O}_2$ 濃度の影響を補正 (CBV 補正) を行う必要がある。脳組織中の血管はすべて静脈と仮定すると、CBV 補正後の脳酸素摂取率 $OE\bar{F}_i$ は、

$$OE\bar{F}_i = \frac{OE\bar{F}'_i - X_i}{1 - X_i} \quad (\text{A13})$$

で求められる。ここで、

$$X_i = \frac{\frac{CBF_i}{p} + \lambda}{\frac{h}{H}CBV_i + \lambda} \quad (\text{A14})$$

$CMRO_{2i}$ は次の式で求められる。

$$CMRO_{2i} = OE\bar{F}_i \cdot CBF_i \cdot [O_2] \quad (\text{A15})$$

ここで、 $[O_2]$ は動脈全血中の酸素含有量であり、動脈血酸素分圧 (P_aO_2)、動脈血 pH、動脈血 Hb 濃度から計算される。

文献(^{15}O 標識ガス PET 定常吸入法定量理論)

Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD.

Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ^{15}O and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values.

J Comput Assist Tomogr. 1980; 4: 727–736.

PMID: 6971299

文献(CBV 測定)

Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Kuhl DE.

Validation of tomographic measurement of cerebral blood volume with C-11-labeled carboxyhemoglobin.

J Nucl Med. 1979; 20: 328–334.

PMID: 119833

文献(CBV 測定)

Martin WR, Powers WJ, Raichle ME.

Cerebral blood volume measured with inhaled C15O and positron emission tomography.

J Cereb Blood Flow Metab. 1987; 4: 421–426.

PMID: 3497162

文献(CBV 補正)

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.

PMID: 6630313

文献(CBV 補正)

Lammertsma AA, Baron JC, Jones T.

Correction for intravascular activity in the oxygen-15 steady-state technique is independent of the regional hematocrit.

J Cereb Blood Flow Metab. 1987; 7: 372–374.

PMID: 3584270

文献(酸素含有量測定)

Burnett RW, Noonan DC.

Calculations and correction factors used in determination of blood pH and blood gases.

Clin Chem. 1974; 20: 1499–1506.

PMID: 4609638

文献(^{15}O 標識ガス PET 多機関共同研究)

Ito H, Kanno I, Kato C, Sasaki T, Ishii K, Ouchi Y, Iida A, Okazawa H, Hayashida K, Tsuyuguchi N, Ishii K, Kuwabara Y, Senda M.

Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with ^{15}O -labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004; 31: 635–643.

PMID: 14730405