

リレー講座

ドパミントランスポータシンチグラフィの基礎技術 — 撮像条件, 画像処理法の違いが半定量的指標へ与える影響について —

関本道治^{1,2)} SEKIMOTO Michiharu 加藤誠二³⁾ KATO Seiji 古山桂太郎²⁾ KOYAMA Keitaro
高橋美和子²⁾ TAKAHASHI Miwako 百瀬敏光²⁾ MOMOSE Toshimitsu

《はじめに》

核医学は、生理学的・生化学的機能を画像化することで病態評価が行われる。脳血流SPECTでは、脳内に取り込まれた放射性医薬品より放出される γ 線を体外より検出してSPECT画像を得ているが、収集条件、画像処理、画像表示に関して多くの設定が可能であり、施設ごとに違いがある。近年は、核医学画像の標準化に向けた研究も進められており、脳血流SPECTにおいても施設間による差異を少なくする取り組みが行われている。¹⁾

パーキンソニズム(振戦、筋固縮、動作緩慢、姿勢反射障害等)を呈する疾患は、数多くある。この原因として中脳黒質線条体ドパミン神経の変性脱落の関与を知ることは、疾患の診断のみならず予備能の評価や治療薬の選択に大きく影響する。これまでドパミン神経節前機能を評価するには、¹⁸F-fluorodopaや¹¹C- β CFTといった短寿命ポジトロン放出核種を用いたPET imagingにおける研究が主流であった。しかし、昨年¹²³I-ioflupane(ダットスキャン[®] 静注)を用いたSPECT製剤が保険診療に収載され、ドパミントランスポータ(DAT)シンチグラフィ(以下、DATシンチグラフィ)による中脳黒質線条体ドパミン神経機能の評価が可能となり²⁾、SPECT imagingを用いた検査が広く臨床現場で役立つことが期待されている。

¹²³I-ioflupaneはフェニルトロパン系のコカイン類似物質で、黒質線条体ドパミン神経終末部に多く存在しているDATに高い親和性を持つ。投与後、3～6時間後にSPECT装置により、画像化することで黒質線条体ドパミン神経の変性・脱落による節前機評価することができる。しかしSPECT

における線条体のイメージングは、放射線の減弱・吸収の影響を受けやすい脳の深部に位置すること、線条体自体が複雑な小構造であるため、部分容積効果を受けやすいこと、さらにDATの密度が低い部位への非特異的な集積により脳の輪郭抽出の精度が低下することなど、DATスキャン特有の問題が存在するため、データ収集から画像解析に至るまで様々な点について十分に検討する必要がある。

臨床における線条体の評価は、核医学専門医による視覚的判定にて行われているが、定量的指標を利用することで補助的な評価が可能となり、黒質線条体ドパミン神経機能の長期的な経過観察だけでなく、将来的には薬効評価への利用などが期待される。そこで本稿では、ガンマカメラやコリメータの種類、撮像時間、画像再構成法、減弱補正・散乱線補正に着目し、定量的指標への影響について線条体ファントムにおける評価結果を踏まえ概説する。

《画像再構成法》

投影データからSPECT画像を作成する画像再構成は、フィルタ補正逆投影法(Filtered Back Projection: FBP法)と逐次近似法のうち最尤推定-期待値最大化法(Maximum Likelihood Expectation Maximization: ML-EM法)や、その方法を高速化したOS-EM(Ordered Subsets Expectation Maximization)法が主に行われている。

FBP法は、投影データに再構成フィルタ処理を行った後、周波数空間にて逆投影を行い、逆フーリエ変換により再構成画像を得る方法である。再

1) 筑波大学 医学群 医療科学類 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

TEL・FAX: 029-853-5604 E-mail: sekimoto.m.ff@u.tsukuba.ac.jp

Medicine and medical sciences, University of Tsukuba.

2) 東京大学医学部附属病院 放射線科 Department of Radiology, The University of Tokyo Hospital.

3) 東京大学医学部附属病院 放射線部 Department of Radiological Technology, The University of Tokyo Hospital.

構成フィルタは、主にramachandran filter(Ramp filter)が用いられているが、前処理フィルタで十分に統計ノイズが除去できなかった場合には、高周波数領域を抑えたShepp & Logan filterなどが用いられる。

ML-EM法は、投影データがポアソン分布に従っているということより、線源分布を投影データから統計的に最も確からしいように推定する方法である。ML-EM法は、繰り返し演算を行うため、処理時間が長くなる欠点をもっていた。そこで、高速版であるOS-EM法の開発により計算時間が短くなったことで、臨床検査においても逐次近似法が利用可能となった。OS-EM法の利点としては、低カウント領域での信号雑音比(S/N比)が高いこと、高カウント領域で線状アーチファクトが軽減されること、再構成画像の画素値が負にならないこと、測定系で起こりうる物理的要因によるボケの補正が可能であること等が挙げられる。しかし、雑音に対する拘束がないため、逐次近似の回数とともに雑音が増加するため、逐次近似の回数を評価する必要がある。また、逐次近似の回数は、各施設により異なる。

《散乱線補正・減弱補正》

SPECT撮像は、 γ 線の体内構成成分による減弱や散乱線の発生による画像の劣化、およびコリメータ装着による深さ方向の空間分解能の劣化により、PET撮像に比して感度や空間分解能が劣る。そのため、減弱補正や散乱線補正が重要となる。ここでは、減弱補正と散乱線補正について簡潔に述べる。

減弱補正(Attenuation correction; Ac)は、主にChang法やSorenson法が用いられている。これらは、人体を均一な吸収体として考え、ある一定の減弱計数を適応し、深部の低下するカウントを表面と同程度に引き上げて均一性を向上させる。汎用性は高いものの、頭部においては、脳実質より γ 線の吸収が大きく、部位により厚さが異なる不均一吸収体である頭蓋骨が存在するため、正確な補正が困難となる問題がある。

散乱線補正(Scatter correction; Sc)は、収集時に複数のエネルギーウィンドウを設定し、それぞれのウィンドウのカウント値を利用するマルチウィンドウ法と、減弱係数分布から散乱線成分を推定するコンボリューション法がある。核医学で使用される γ 線のエネルギー領域において体内で発生した散乱線は、コンプトン効果が中心であり、光電ピークのエネルギーウィンドウ内にも混入する。散乱線はコントラストを低下させ、SPECTの定量性も損なわれるため、画質の向上、定量性

向上には減弱補正と同時に散乱線補正も重要とされている。今回は散乱線補正として、Triple Energy Window法(TEW法)³⁾を用いた。

《定量的指標》

DATシンチグラフィの定量的指標として、線条体の特異的結合による放射能と非特異的結合による放射能との比が用いられる。この値は、一般的に式(1)より算出される。

$$\text{各領域の半定量的指標} = \frac{\text{線条体内の各ROIの平均カウント} - \text{BGの平均カウント}}{\text{BGの平均カウント}} \quad (1)$$

もっとも一般的な手法は、FDOPAなどのPET画像で実施されてきた部位ごとの評価法である。特異的領域として、尾状核頭、被殻前部、被殻後部に対応する部位に小さな関心領域(ROI)を置き、非特異的領域として後頭葉領域((1)式のBGに相当)に大きなROIを置いて、得られたカウント比から各領域の定量的指標が算出される。また、半自動解析法としては、BoltらによってSpecific binding ratio (SBR)⁴⁾が提唱され、現在、DaTView(日本メジフィジックス社製、AZE社製)を利用して算出可能である。これは、線条体の体積を11.2 mlとした前提条件のもと、線条体を十分含むVOI(Volume of Interest)を設定し、得られるカウントから非特異的結合に相当するカウントを引き算し、線条体のカウントを得て、算出する方法である。Bolt法は、線条体全体を三次元ROI(VOI)で囲む方法である。しかし、線条体におけるイオフルパンの取り込みは、臨床症状により低下部位が部分的に表れてくることがあるため、線条体の部分的な評価も必要と考えられる。そこで、DaTViewによる解析法とは別に、線条体内を尾状核、被殻前部、被殻後部に分けてROIを取り、(1)式を用いて半定量的指標を算出して定量的評価を行っている。当施設では、線条体内の各ROIは、ソフトウェア「Pmod」(Pmod Technologies Ltd.)を用いている。Pmodによる

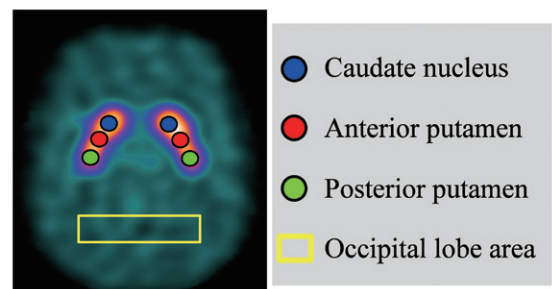


図1 PmodにおけるROIの配置

ROIの設定は、図1に示した方法⁵⁾で行い、ROIの大きさは、4 mm Φ とした。Pmodによる各領域の半定量的指標は、Pmod_尾状核、Pmod_被殻前部、Pmod_被殻後部、また尾状核、被殻前部、被殻後部の平均値を算出したものとしてPmod_線条体と表記した。

《線条体ファントムを用いた評価》

① 2検出器と3検出器ガンマカメラによる評価

DATシンチグラフィは、臨床症例の撮像開始前に線条体ファントムを用いたファントム試験を行い、描出能を確認する必要がある。当施設でも臨床症例の開始前に線条体ファントムによる評価を行っている。当施設において、頭部SPECT撮像は、3検出器ガンマカメラGCA-9300A/PI (TOSHIBA社製)で行っており、DATシンチグラフィも該当する。しかし、一般的な臨床施設では、汎用性の高い2検出器ガンマカメラが普及しているため、ダットスキャン注のカメラ間の差異を把握しておくことが重要と考え、当施設で保有する2検出器ガンマカメラE.CAM (TOSHIBA社製)でも撮像を実施し、2検出器と3検出器ガンマカメラの双方による線条体ファントムの評価を行った。

線条体ファントム (NBS社製、日本メジフィジックス社から提供)は、特異的結合を示す左右線条体 (1つ12 mL) 部分と、線条体以外の非特異的結合を示す均一なバックグラウンド領域 (約1,184 mL) から構成される。右線条体と左線条体とBGの放射能濃度比は、① 8 : 8 : 1、② 4 : 8 : 1、③ 2 : 8 : 1と設定した。

GCA-9300A/PIとE.CAMのDATシンチグラフィ撮像条件を表1、2に示した。E.CAMにおい

表1 GCA-9300A/PIの撮像条件

Collimator	LESHR - fanbeam N1
Radius [mm]	132
Matrix size	128 × 128
Zoom	1.0
Pixel size [mm]	1.72
Acq. Mode	Dynamic SPECT
Acq. Angle	4 degree
Acq. Time	3.5 min × 8 rotation

表2 E.CAMの撮像条件

Collimator	LMEGP, LEHR
Radius [mm]	140
Matrix size	128 × 128
Zoom	1.45
Pixel size [mm]	3.3
Acq. Mode	Dynamic SPECT
Acq. Angle	4 degree
Acq. Time	3.5 min × 2 repeat × 4 cycle

表3 GCA-9300A/PIの画像再構成条件

	Pre filter (Butterworth)	Scatter Correction	Attenuation Correction
FBP (Sc(+))Ac(+))		TEW	$\mu = 0.146$
FBP (Sc(-))Ac(+))	0.70 cycles/cm	—	$\mu = 0.07$
FBP (Sc(-))Ac(-))		—	—

表4 E.CAMの画像再構成条件

	Pre filter (Butterworth)	Scatter Correction	Attenuation Correction
FBP (Sc(+))Ac(+))		TEW	$\mu = 0.146$
FBP (Sc(-))Ac(+))	0.65 cycles/cm	—	$\mu = 0.07$
FBP (Sc(-))Ac(-))		—	—

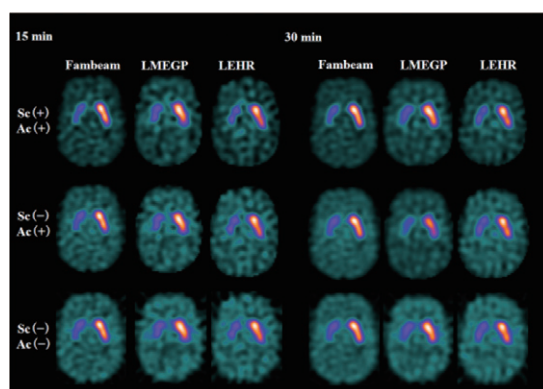


図2 GCA-9300A/PI (Fanbeam) と E.CAM (LMEGP, LEHR) で撮像した線条体ファントム (RI 濃度比 4:8:1)。左側が撮像時間 15 min, 右側が撮像時間 30 min。上から Sc (+) Ac (+), Sc (-) Ac (+), Sc (-) Ac (-)。

ては、LMEGP と LEHR のコリメータを有しているため共に比較を行った。処理条件として、散乱線補正および減弱補正を行ったもの (Sc (+) Ac (+)), 減弱補正のみ (Sc (-) Ac (+)), 補正なし (Sc (-) Ac (-)) の 3 種類に対して半定量的指標を評価した。詳細は、表 3、4 に示す。

図 2 に GCA-9300A/PI (Fanbeam) と E.CAM (LMEGP, LEHR) にて撮像した線条体ファントムの画像を示す。GCA-9300A/PI の画像は、E.CAM の画像に比べて少ない RI 濃度まで視覚的に線条体を確認できた。また、撮像時間を短くした場合においても GCA-9300A/PI の画像では、RI 濃度の少ない線条体まで確認できた。しかし、E.CAM による画像の場合、撮像時間を短くすることで RI 濃度の少ない右線条体では形状が担保出来なくなり、BG との識別が不明瞭となった。また、濃度の高い左線条体においても腹側から背側向かい分布が不均一になることが確認された。GCA-9300A/PI における 3 検出器および Fanbeam の有

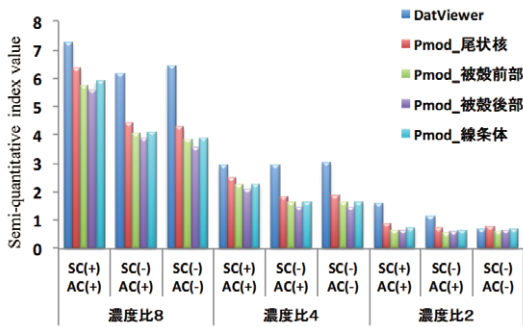


図3 GCA-9300A/PI(Fanbeam)の半定量値。撮像時間は30minで、縦軸は半定量値、横軸は各濃度比に対するSc補正、Ac補正の有無を示す。

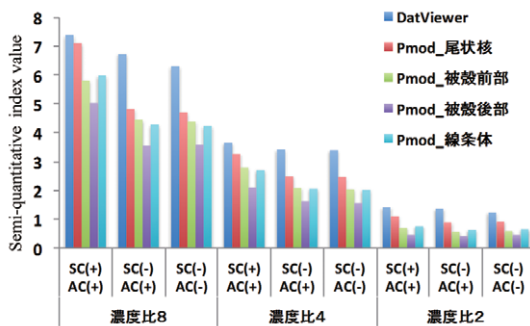


図4 E.CAM(LMEGP)の半定量値。撮像時間は30minで、縦軸は半定量値、横軸は各濃度比に対するSc補正、Ac補正の有無を示す。

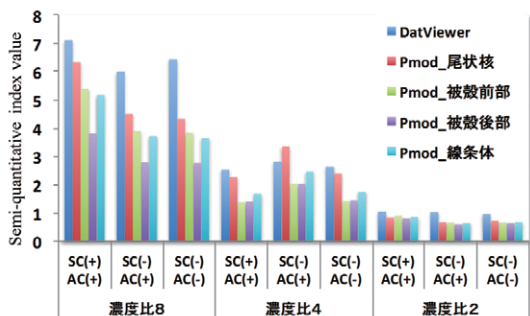


図5 E.CAM(LEHR)の半定量値。撮像時間は30minで、縦軸は半定量値、横軸は各濃度比に対するSc補正、Ac補正の有無を示す。

用性が示されたものと考えられる。

半定量値は、散乱線補正と減弱補正を行うことでRI濃度比に近い結果を示した。また、Fanbeamを用いることでバラツキが少ない傾向を示した。しかし半定量値は、ROIの取り方に影響を受けるため、ファントム試験による傾向を考慮しながら、臨床における半定量値を検討する必要があるものと考えられる。

表5 FBP法、OS-EM法の処理条件

Reconstruction	Pre filter (Butterworth)	Scatter Correction	Attenuation Correction
FBP (Sc(+))Ac(+))	0.70 cycles/cm	TEW	$\mu = 0.146$
FBP (Sc(-))Ac(+))		—	$\mu = 0.07$
FBP (Sc(-))Ac(-))		—	—
OSEM (Sc(+))Ac(+))	0.76 cycles/cm	TEW	$\mu = 0.146$
OSEM (Sc(-))Ac(+))		—	$\mu = 0.07$
OSEM (Sc(-))Ac(-))		—	—

②画像再構成による評価

線条体ファントムをGCA-9300A/PIにて30分のダイナミック収集を行い、散乱線補正および減弱補正を行ったもの(SC(+))Ac(+))、減弱補正のみ(SC(-))Ac(+))、補正なし(SC(-))Ac(-))の3種類に対して、FBP法、OS-EM法のそれぞれの画像再構成を行った。FBP法、OS-EM法の条件を表5に示す。得られた画像から、①と同様にROIを取り、半定量的指標の評価を行った。

FBP法、OS-EM法における線条体ファントムの画像を図6に、OS-EM法の半定量的指標の結果を図7に示す。Bolt法を用いて散乱線補正と減弱補正を行うことで線条体ファントム内のRI濃度比に最も近い結果を示した。散乱線補正と減弱補正を行うことで線条体と後頭葉領域とのコントラスト比が高くなり、半定量的指標においても高値を示したのと考えられる。しかし、Bolt法は、線条体全体をROIで囲むため、特定部位のRIの取り込みが少ない症例においても全体として平均化されてしまい、正常例の定量的指標と同等になることが考えられる。そのため、臨床においては尾状核、被殻前部および被殻後部など領域ごとにROIを設定することが有用と考えられるが、定量的指標のばらつきが予想されるため今後更なる検討が必要になるものと考えられる。

《まとめ》

画像再構成法、散乱線補正、減弱補正の違いにおけるDATシンチグラフィの半定量的指標の変化、そして、解析法の違いによる半定量的指標の変化について評価を行った。半定量的指標は、散乱線補正による影響が大きく、画像再構成や減弱補正による影響は比較的小さい。解析法の違いとして、部分的な線条体の半定量的指標に比してDaTViewにおける半定量的指標が高い傾向を示す。また、DaTViewの臨床上の問題点の指摘およびその追加改善策として線条体の部位ごとの評

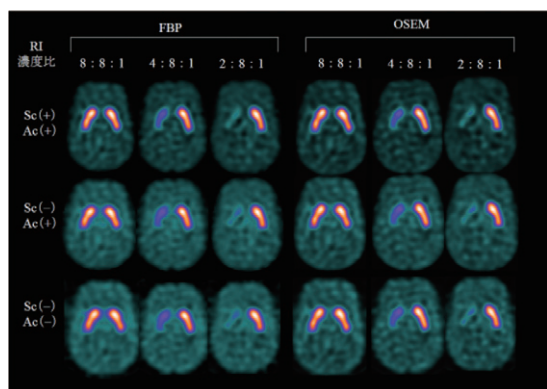


図6 画像再構成および処理条件の違いによる線条体ファントム画像。(GCA-9300A/PI fanbeam 30分収集)

価法の方角性を併せて説明した。

DATシンチグラフィは、黒質線条体ドパミン神経の脱落の有無を画像化する検査であり、視覚的評価だけでなく、定量的指標も重要な評価項目となる。しかし、定量的評価は、撮像・画像処理・解析による影響はもとより、解析者間の技術的なばらつきや機種間差など様々な要因が影響するため、施設ごとによく検証をした上で評価基準を定める必要がある。また、評価基準を定めることで再現性が高まるものと考ええる。

今後は、施設を超えた比較をするためにもDATシンチグラフィにおける定量的評価の標準化が重要である。年齢や性別を考慮したデータベースの構築とそれを用いた解析、さらなる解析の自動化が望まれるところであり、DATシンチグラフィの検査の質を向上させるためにも取り組むべき課題であると考ええる。

《参考文献》

- 1) 増田安彦, 長木昭男, 川淵安寿他. 臨床に役立つ基準画像の収集・処理・表示・出力のポイント. 核医学技術. 2008;28(1): 13-74.

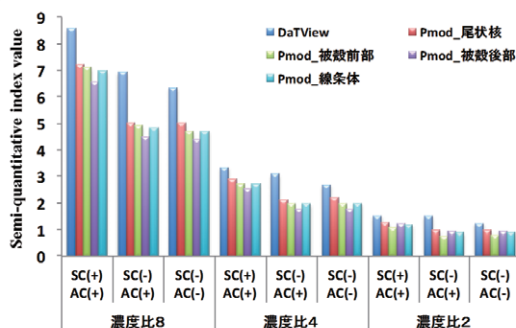


図7 OS-EM法を用いた画像再構成および処理条件の違いにおける半定量値の変化。(GCA-9300A/PI fanbeam 30分収集)

- 2) Neumeyer JL, Wang S, Gao y, al. N-omega-fluoroalkyl analogs of (1R)-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)-tropane (beta-CIT): radiotracers for positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging of dopamine transporters. J Med Chem 1994 ; 37 (11) : 1558-1561,
- 3) Ogawa K, Harada Y, Ichihara T, et al. : A practical method for position dependent Compton-scatter correction in single photon emission CT. IEEE Trans Med Imag 10 : 408-412 , 1991
- 4) Tossici-Bolt L, Hoffmann SM, Kemp PM, et al. Quantification of [123 I]FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006 ; 33(12) : 1491-1499.
- 5) 医薬品医療機器総合機構. ゲットスキャン[®] 静注CTD第二部(モジュール2)2.7.1生物薬剤試験及び関連する分析法