

分解能補正および TOF 機能搭載型 PET による アミロイドイメージングの定量的評価に関する検討

分担研究者 百瀬敏光¹⁾

研究協力者 北田孝幸¹⁾、高橋美和子¹⁾、古山桂太郎¹⁾、関根芳晴²⁾、
加藤誠二³⁾、荒井拓也¹⁾、岩田 淳³⁾、岩坪 威⁴⁾

1) 東京大学大学院 医学系研究科 放射線医学講座 核医学分野

2) 東京大学医学部附属病院 放射線部

3) 東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学講座

4) 東京大学大学院 医学系研究科 神経病理学講座

研究要旨

¹⁸F-Florbetapir を用いたアミロイドイメージングは、脳内のアミロイド蓄積量を評価するための非侵襲的な方法として、アルツハイマー病の診断に重要な役割をもつと期待されている。画像の評価にあたっては、視覚読影による集積の有無の判定に加え、適切な定量的指標を用いた評価法の確立が重要となる。本研究においては、ヒトにおける ¹⁸F-Florbetapir を用いたアミロイドイメージングを実施し、Time-of-Flight (TOF) および分解能補正機能 (PSF) を用いた画像再構成法の画質および定量的評価への影響を検討した。その結果、TOF と PSF は、熟練した核医学医師の視覚的読影結果には影響を及ぼさなかったものの、コントラストと均一性の向上により、脳回の細かな構造および白質と灰白質のコントラストの変化をより確実に捉えることができ、熟練していない読影者でも評価が容易となることが示唆された。また、各症例の CT 画像を参照した ROI 設定によるアミロイドの定量的評価法について、参照領域として (1) 小脳全体 (皮質 + 白質)、(2) 小脳皮質のみ、(3) 半卵円中心の各々3 か所を参照領域とした大脳皮質平均 SUVR と正常コントロール群との Z score について、TOF および PSF の有無による評価をおこなった。その結果、小脳、小脳皮質、半卵円中心、いずれの参照領域を用いた手法でも、画像再構成法によらず、陽性例と陰性例を区別することが可能であった。

A. 研究目的

¹⁸F-Florbetapir を用いたアミロイドイメージングは、¹⁸F の半減期が ¹¹C-PiB など先行する ¹¹C 標識アミロイドイメージング製剤と比較し長いことから、より汎用性の高い脳内アミロイド蓄積量評価法として、アルツハイマー病など認知症の診断に重要な役割をもつと期待されている。画像の評価にあたっては、視覚読影による集積の有無の判定に加え、適切な定量的指標を用いた評価法の確立が重要となる。再構成アルゴリズムは、PET 画像の画質に大きな影響を与え、投与されるイメージング用放射性薬剤の特性に応じて画像再構成法や評価法を最適化する必要がある。本研究では、新しい技術である。

Time-of-Flight (TOF) 及び分解能補正 (PSF) 機能を有する PET 装置を用いてアミロイドイメージングの視覚的評価および定量的評価を実施する際の様々な問題点を明らかにし、新たな定量的評価法の確立を目指し、TOF および PSF のアミロイドイメージングの画質および定量的評価に与える影響について検討した。

B. 研究方法

日本人21例 (男性8例、女性13例、平均年齢73.9歳、SD : 5.9歳、年齢範囲 : 60-84歳) に対してPET撮像が行われた。被験者は、臨床的に診断された健常者 (HC : Healthy control) 3 例、軽度認知機能

障害 (MCI : Mild cognitive impairment) 9例、アルツハイマー病 (AD) 9例を用いた。

PET撮像には、16列CTを搭載したDiscovery690 Elite PET/CT (GE Healthcare社製)を使った。LYSO crystals (size : 4.25×6.3×25 mm³)の検出器内配置は、24リングの構造をしており、1リングに576個のクリスタルが搭載されている。断面内と体軸方向のFOVは、各々70.0 cm、15.3 cmであった。TOFに関する時間分解能は、544.3 psecであった。NEMA規格NU-2-2007試験の結果では、断面内の空間分解能4.70 mm(1mm off-center)であった。¹⁸F-Florbetapirは、GMP (Good manufacturing practice)に則り、院内合成された。21例の被験者に対して370 ± 37 MBq (10 ± 1 mCi)の

¹⁸F-Florbetapirを、肘静脈よりボラス静注した。

X線CTを用いたトランスミッションスキャンは、エミッションスキャンの前に施行した。全脳を含む領域を測定範囲とし、X線CTの撮影条件は、管電圧120 kV、線量10 mAs、スライス厚3.75 mm、撮像視野は500 mmで計算した。CT画像では、画素ごとのCT値を511 keVの線減弱係数へ変換し、吸収補正マップを作製した。また、CT画像の撮像視野は、240 mmで再計算した。

¹⁸F-Florbetapir投与後50分を経過した時点で、3次元モードによるリストモード収集を行った。得られたデータは、10分収集にヒストグラミングされ、画像再構成に用いた。

PET画像は、部分集合型最尤推定期待値最大法であるOSEMモデル(HD)をベースに、OSEM + PSF補正モデル(HDS)、OSEM + TOFモデル(FX)、OSEM + TOF + PSF補正モデル(FXS)の4種類の画像再構成で計算した。吸収補正、散乱補正、偶発同時計数補正、減衰補正を行った。画像再構成アルゴリズムのパラメータ設定は、更新回数(iteration)3、部分集合(subsets)18で統一した。平滑化処理は、断面内に対して、半値幅2 mmのガウシアンフィルターを用いた。しかし、体軸方向には用いなかった。PET画像の画素数は256 × 256、画像サイズは0.938 mm、そしてスライス厚は3.27 mmであっ

た。

PETとCT画像との融合画像は、PMOD version 3.4(PMOD Technologies Ltd.)を用いて実行した。個々のPET画像と融合したCT画像上にROIを描いた。大脳皮質領域(前頭葉、側頭葉、頭頂葉、楔前部、後頭葉、線条体)では直径8 mmの円形ROIを配置し、大脳白質では直径20 mmの円形ROIを配置した。大脳白質のROI位置は、半卵円中心とした。小脳領域に対するROIは、中小脳脚レベルのスライス上で、第4脳室を回避した全小脳領域と白質を避けた小脳皮質のみにそれぞれ配置した(図1)。SUV Ratio (SUVR)値は、SUV画像の大脳皮質領域に対して、全小脳領域、小脳皮質領域及び半卵円中心を参照領域として、各々の平均SUV値との比を求めることで算出した。Z scoreは、視覚評価で確定した21例中、9例の陰性症例の定量値を正常コントロールとし、その平均値と標準偏差より、次式で求めた。

$$Z = \frac{(V_n - \bar{V})}{\sigma}$$

ZはZ scoreを表し、被験者の定量値 V_n は、正常コントロール群の平均値 \bar{V} で差し引いた。そして、この差分を正常コントロール群の標準偏差 σ で除することで求めた。

画像解析については、視覚評価による¹⁸F-Florbetapir集積の判定とSUVRによる定量的評価を実施した。

PET画像は、1被験者に対して4種類の画像再構成アルゴリズムで作成した。読影では21被験者に対して全84シリーズの読影を行った。アミロイド集積の陽性とは、大脳皮質の集積が2つ以上の脳回に連続的に広がり、大脳白質と同等またはそれ以上の大脳皮質集積を認める。また、陰性とは、大脳白質に比べて低い大脳皮質の集積を認める。このような集積基準に基づき、2名の核医学専門医が視覚的に集積を判断した。読影結果の不一致があった場合、2名の核医学専門医により協議再検討を行った。集積の鑑別で、明らかに陰性と判断された被験者は、9例であった。この被験者群を正常コントロール群

とした。

CT 画像に対する ROI 配置では、症例ごとに撮像された X 線 CT 画像上に、直径 8 mm の円形 ROI を上記と同様の領域に配置した。

3 種類の参照領域を用いて各症例に対し、大脳皮質全脳平均 SUVR (mSUVR) を算出した。また、SUVR に対して、Z score を算出し、定量値の評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では、当院の審査委員会により倫理審査が行われ、承認を得た。すべての被験者に対し書面及び口頭による十分な説明を行い、書面にて同意を得て実施した。

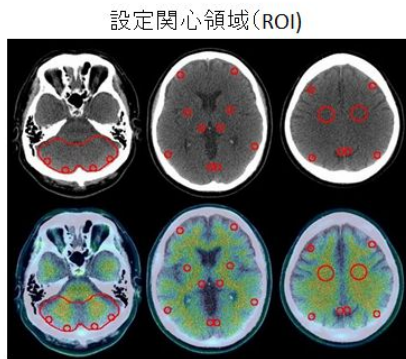


図 1 ROI 設定

C. 研究結果

ヒトにおける ^{18}F -Florbetapir を用いたアミロイドイメージングを実施し、Time-of-Flight および分解能補正機能を用いた画像再構成法の画質への影響を検討した。Time-of-Flight 効果によりアミロイド蓄積陰性症例における大脳皮質と白質のコントラストが明瞭となることが示された。また、分解能補正効果により、画像全体のノイズの改善をもたらすと同時に、陰性例において白質の構造がより明瞭に描出されることが確認された。Time-of-Flight と分解能補正は、熟練した核医学医師の視覚的読影結果には影響を及ぼさなかったものの、コントラストと均一性の向上により、脳回の細かな構造および白質と灰白質のコントラストの変化をより確実に捉えるこ

とができ、熟練していない読影者でも評価が容易となることが示唆された。

^{18}F -Florbetapir を用いたアミロイドイメージングにおける定量的評価法について検討をおこなった。各症例の CT 画像を参照した ROI 設定によるアミロイドの定量的評価法について、参照領域として (1) 小脳全体 (皮質 + 白質) (2) 小脳皮質のみ、(3) 半卵円中心の各々 3 か所を参照領域とした大脳皮質平均 SUVR と正常コントロール群との Z score について、TOF 機能のみ (+) PSF 機能のみ (+) TOF 機能 (-) および PSF 機能 (-) の 4 種類の画像再構成で評価をおこなった。大脳皮質平均 SUVR と Z score を用いた評価では、小脳、小脳皮質、半卵円中心、いずれの参照領域を用いた手法でも、画像再構成によらず、陽性例と陰性例を明瞭に区別することが可能であった (図 2、図 3)。

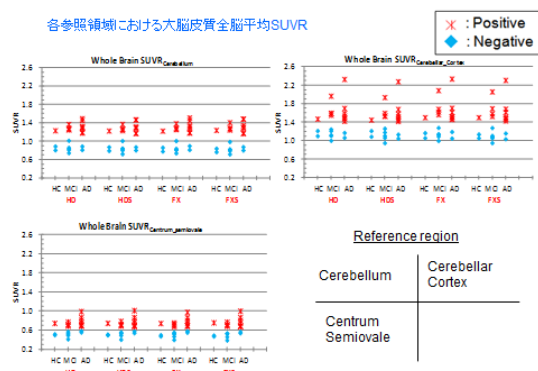


図 2 各症例の SUVR

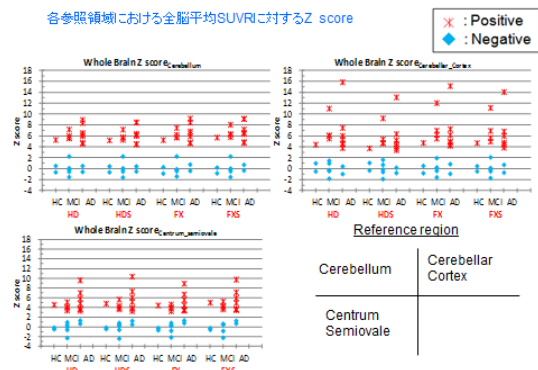


図 3 各症例の Z-score

D. 考察

本研究では、画像再構成アルゴリズムが解析結果に与える影響を評価すると共に、アミロイドイメージングにおけるSUVR値算出のための参照領域及び視覚評価の手助けとなる定量評価法を検討した。

画像解析アルゴリズムの違いによる画質を比較すると、Time-of-Flightの利用により低集積領域とのコントラストが明瞭となった。そのため、脳回領域が区別され、特に集積陰性症例での大脳皮質の輪郭抽出には有用性が高かった。分解能補正の効果は、特に低集積領域のノイズが改善することがわかった。PET画像視覚評価においては、Time-of-Flightや分解能補正を加えることで、画像再構成アルゴリズムによる読影結果に影響を及ぼさなかった。しかし、視覚的には、FXS画像を用いた方が高いコントラストで脳回の細かな構造を捉えることができるため、熟練していない読影者でも評価が容易になると推測される。

参照領域におけるSUV値の検討では、TOFとPSF補正を利用した画像再構成の違いは認められなかった。TOFの効果は、SNR向上に貢献するが、相対的システム感度を稼ぐための被写体断面積が、頭部では小さく、限定的なため大きな効果は得られないことが想定される。

SUVRの全脳皮質平均(mSUVR)の評価では、各視覚的評価陽性例と陰性例の間で明確なカットオフ値が得られた。Camusらは、¹⁸F-Florbetapirを用いたAD、MCI、HCに対する小脳SUVRのMeanとSDは、各々 1.26 ± 0.15 、 1.12 ± 0.05 、 1.07 ± 0.09 と報告している。本StudyでのAD、MCI、HCのSUVRは、Camusらの結果に比べて低値を示した。このことは、装置そのものの機種間差や参照領域のROI sizeと位置、またCamusらは、標準脳によるROIを利用したことなどの要因が考えられる。異なるPET装置の利用では、その性能も異なることから、PET画像へも影響を与える。画像再構成の点でも、機種固有のパラメータが存在し、同一のパラメータ設定ができたとしても画質に違いが生じる。アミロイドイメージングを用いた多施設共同研究で

PET画像を比較する場合、画質、画像再構成法および画像解析法の標準化が必要不可欠と思われる。

E. 結論

ヒトにおける¹⁸F-Florbetapirを用いたアミロイドイメージングを実施し、Time-of-Flight(TOF)および分解能補正機能(PSF)を用いた画像再構成法の画質および定量的評価への影響を検討した。アミロイド画像の視覚的評価では、いずれの画像再構成でも判定は同じであったが、分解能補正、TOF再構成を加えたFXSはもっとも読影がしやすかった。個人ごとのCT像から慎重に皮質ROIおよび参照領域ROIを設定することで、画像再構成および参照部位によらず、陰性例と陽性例をSUVRとZ scoreでオーバーラップなく明瞭に判別できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito K, Mori E, Ishii K, Washimi Y, Asada T, Mori S, Meguro K, Kitamura S, Hanyu H, Nakano S, Matsuda H, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima S, Kosaka K, Yamada T, Yonekura Y; J-COSMIC Study Group. Prediction of outcomes in MCI with ¹²³I-IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study. *Ann Nucl Med*. 2013 Dec;27(10):898-906.
- 2) Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Takahashi M, Momose T, Akishita M, Ouchi Y. Respiratory dysrhythmia in dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013 Sep10;3(9):e002870. Doi: 10.1136/bmjopen-2013-002870.
- 3) 高橋美和子, 百瀬敏光. 脳腫瘍核医学検査の現状. *Clinical Neuroscience*. 2013; 31(10):1132-1134.
- 4) 高橋美和子, 百瀬敏光, 門野岳史, 古山桂太郎, 大友 邦. 皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究

動向- 悪性黒色腫の検査・診断 画像診断 PET .
日本臨牀 . 2013;71:278-281.

- 5) 百瀬敏光 . 神経伝達機能イメージング . Annual Review 神経 2013 鈴木則宏 , 祖父江元 , 荒木信夫 , 他 編 . 中外医学社 . 50-62, 2013.
- 6) 百瀬敏光 . 物質使用障害の生物学 . 精神科治療学 第 28 巻増刊号 . 星和書店 . 27-30, 2013.

2. 学会発表

- 1) 百瀬敏光 , 高橋美和子 , 相馬 努 , 佐藤友彦 , 古山桂太郎 , 北田孝幸 , 藤原健太郎 , 小島良紀 , 荒井拓也 , 加藤誠二 , 大友 邦 . C-11 PiB-PET 動態画像を用いた脳内アミロイド蓄積量の全自動解析法の開発 . 第 53 回日本核医学会学術総会 . 福岡 . 2013.11.8.
- 2) 高橋美和子 , 相馬 努 , 古山桂太郎 , 加藤誠二 , 北田孝幸 , 藤原健太郎 , 大友 邦 , 百瀬敏光 . 脳腫瘍における FDG、メチオニン PET 画像を用いた自動算出法による病変 / 正常脳比の検証と悪性度との比較 . 第 53 回日本核医学会学術総会 . 福岡 . 2013.11.9.
- 3) 相馬 努 , 高橋美和子 , 古山桂太郎 , 加藤誠二 , 北田孝幸 , 藤原健太郎 , 大友 邦 , 百瀬敏光 . 脳腫瘍における FDG、メチオニン PET 画像を用いた病変 / 正常脳比の自動算出に関する基礎的検討 . 第 53 回日本核医学会学術総会 . 福岡 . 2013.11.9.
- 4) 羽尾暁人 , 阿部浩幸 , 石浦浩之 , 池村雅子 , 森壘 , 百瀬敏光 , 後藤 順 , 深山正久 , 辻 省次 , 村山繁雄 . TDP-43 proteinopathy を伴った成人型 Alexander 病の 72 歳女性剖検例 . 第 106 回日本神経病理学会関東地方会 . 東京 . 2014.3.22.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし