

令和元年6月19日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09973

研究課題名(和文) ドパミントランスポーターSPECTの三次元的定量法の開発

研究課題名(英文) Development of three-dimensional quantitative method of dopamine transporter SPECT

研究代表者

外山 宏 (Toyama, Hiroshi)

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：90247643

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病などドパミン神経細胞が変性する運動失調疾患は、ドパミントランスポーター(DAT)密度が低下する。線条体におけるDAT分布密度を反映する123I-FP-CIT SPECT画像を詳細に評価できれば、鑑別診断に寄与する。最初にMRI画像と3Dプリンターで新規線条体ファントムを開発した。次に、MRI画像を用いてFP-CIT SPECTを尾状核と被殻を分離定量する方法を開発した。算出した線条体の特異的結合比は従来法と比較すると高値となり、体積を正確に測定した結果と考えられた。MRI画像への自動的なROI設定、MRIとSPECT画像の自動位置合わせのシステムの精度向上が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病、レビー小体型認知症などドパミン神経細胞が変性する運動失調疾患の診断薬として123I-FP-CITは近年本邦で使用可能となった。神経の専門医が従来の神経学的な診断法では判断に迷うような症例の客観的な診断法として役に立っている。しかしながら本製剤に関する画像収集方法、定量測定について確立された方法はまだ無い。今回の研究では、疾患モデルの評価も可能な三次元線条体ファントムを開発し、解像力に限界のあるSPECT画像にMRI画像を合成してドパミン神経が分布している部位のより詳細な三次元的定量測定を可能とした。今後臨床応用を進め、正確な診断法を確立できれば治療戦略にも寄与すると考える。

研究成果の概要(英文)：Ataxia disease with dopamine neurons degeneration, such as Parkinson's disease and DLB, the density of dopamine transporter (DAT) decreases. If the 123I-FP-CIT SPECT for DAT image can be evaluated in detail, it contributes to differential diagnosis. We developed a striatal phantom using MRI images and 3D printers. Next, we developed a method to separate and quantify 123I-FP-CIT SPECT for caudate nucleus and putamen using MRI images. The specific binding ratio (SBR) of the striatum is remarkably higher than that of the previous method, probably due to the accurate measurement of the volume. Improvement of the accuracy of the system of automatic ROI setting to MRI image and automatic alignment of MRI and SPECT image would be necessary.

研究分野：放射線医学

キーワード：ドパミントランスポーター SPECT 3Dプリンター パーキンソン病 123I-FP-CIT レビー小体型認知症 吸収補正 線条体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

黒質線条体ドパミン神経細胞が変性する運動失調疾患は、その神経終末に存在するドパミントランスポータ (DAT) 密度が低下する。ドパミン神経細胞の投射先である線条体は、尾状核と被殻からなる。線条体における DAT 分布密度を反映する ^{123}I -FP-CIT SPECT 画像を詳細に評価できれば、パーキンソン症候群及びレビー小体型認知症の診断に寄与すると考えられる[1]。

本製剤の定量測定に関して確立された方法はまだ無い。これまでの検討で、 ^{123}I 標識製剤の正確な定量評価を行うためには吸収及び散乱線を正確に補正する方法が必要である。

ドパミントランスポータ密度の定量評価として一般的に用いられている方法は、Tossici-Bolt らが提唱した方法に基づいたソフトウェアである。しかし、本ソフトウェアには、いくつかの問題点があるため、新たな定量法の開発を試みた。

2. 研究の目的

我々の検討結果から、まず吸収及び散乱線を正確に補正するため、線条体の新しい三次元的線条体ファントムを作成した。次に MRI 画像と合成した画像から尾状核と被殻別々に 3D の関心領域 VOI (volume of interest) を設定し、半定量解析できるソフトウェアを開発した。

3. 研究の方法

(1) 線条体ファントムの作成と評価

尾状核、被殻の 3 次元構造を測定するために健常ボランティアの頭部 MRI 画像と 3D プリンタを用いて 3D 線条体モデルを開発した。同時に頭蓋骨による減弱の影響を検討するため、頭部 CT 画像を測定し、頭蓋骨部ファントムを作成した。正常、軽度パーキンソン症候群の患者の ^{123}I -FP-CIT 集積を再現して減弱、散乱線の影響を測定し、撮像条件を基礎的に検討した。

(2) 健常成人を対象とした ^{123}I -FP-CIT SPECT の尾状核と被殻の分離、定量測定

パーキンソン症候群の鑑別診断のために、健常成人を対象とし、脳 MRI 画像との合成画像を作成し、線条体集積を尾状核と被殻に分離し、定量を試みた。

4. 研究成果

(1) 線条体ファントムの作成と評価

1) 線条体部の作成

線条体は尾状核と被殻から構成されている。尾状核、被殻の 3 次元構造を測定するために健常ボランティアの頭部 MR 画像を使用した。T1 強調像の体軸断層像を使用し、神経放射線科医により左右の尾状核、被殻それぞれに関心領域 (ROI) を設定し輪郭を抽出した。冠状断層像、矢状断層像で体軸方向に連続性のある滑らかな輪郭に修正した 3D-ROI を作成し、3D プリンタを用いて 3D 線条体モデルから ^{123}I 溶液が封入できる左右尾状核部、被殻部それぞれに分離した線条体部を作成した[2, 3]。

2) 頭蓋骨部の作成

頭蓋骨部は人の頭蓋骨密度の範囲を再現するために、頭蓋骨密度を CT 画像から測定した。頭部 CT 検査が施行された患者、年齢 20 歳から 39 歳までの男性 12 名、年齢 60 歳から 79 歳までの高齢女性 16 名を対象に、それぞれ頭蓋骨の平均 CT 値、平均厚さを測定し、男性と高齢女性の頭蓋骨密度を再現する頭蓋骨ファントムを作成した[2, 3]。

3) 線条体部及び頭蓋骨部の評価

線条体ファントムに封入した ^{123}I 溶液の放射能濃度で求めた右線条体を正常集積、左線条体を軽度パーキンソン症候群の患者の ^{123}I -FP-CIT 集積比を再現した。 ^{123}I 溶液を封入した線条体ファントムは以下の3条件で SPECT と CT を撮像した。

- 1) 頭蓋骨部なし(non bone)、2) 高齢女性骨を装着(female bone)、3) 男性骨を装着(male bone)
- 散乱線補正(SC)は triple energy window(TEW)法で行った。

頭蓋骨部による減弱の影響を確認するために減弱補正(AC)は Chang 法及び CT による減弱補正(CT-AC 法)を使用した。

4) 結果：線条体ファントムの作成と評価

線条体ファントムに封入した ^{123}I 溶液の放射能濃度の結果から、右線条体を正常集積、左線条体を軽度パーキンソン症候群の集積を再現した。頭蓋骨の骨密度が高いほど減弱の影響が大きいかを示した。左右線条体の non bone の計数値と female bone、male bone それぞれの差率は SC+CT-AC が最も小さかった。

5) まとめ

- ・線条体部及び頭蓋骨部を組み合わせた線条体ファントムで、正常ボランティアと軽度パーキンソン症候群の患者の線条体 ^{123}I -FP-CIT の集積比を再現した SPECT 画像から減弱の影響と補正効果が確認できた。
- ・TEW 法の散乱補正ありと CT-AC 法の減弱補正の組み合わせの画像再構成条件が頭蓋骨による減弱の影響を最も有効に補正できた。

(2) 健常成人を対象とした ^{123}I -FP-CIT SPECT の尾状核と被殻の分離、定量測定

1) 線条体部の ROI の設定

尾状核と被殻の集積を正確に分離して定量評価ができれば、パーキンソン症候群の鑑別診断や患者毎の病態評価に役立つと考えられる。しかし、 ^{123}I -FP-CIT SPECT 画像単独では分解能が低いため両者の分離は困難である。健常成人を対象とし、脳 MRI 画像との合成画像を作成し、線条体集積の分離定量を試みた。

2) 対象

健常成人志願者を対象とした ^{123}I -FP-CIT の健常成人データの収集に関する多施設共同研究で医学研究倫理審査より承認を受けた 13 症例(70 ± 6 歳)を検討対象とした。

3) 尾状核と被殻の分離の手順(図 1,2)

頭部の MRI 画像と ^{123}I -FP-CIT SPECT 画像を撮像し、SPECT 画像は TEW 法の散乱補正(SC)と CT-AC 法で減弱補正を行う。MIRADA の位置合わせソフトウェアを使用して SPECT 画像に MRI 画像を位置合わせする。MRI 画像から自動で輪郭を作成するために、位置合わせした MRI 画像にセグメンテーションをし、尾状核と被殻を抜き出す。抜き出した尾状核と被殻の輪郭を手動で修正する。続いて MRI 画像の輪郭を拡張して関心領域(ROI)を作成し、ROI のカウントを測定する。SPECT 画像は分解能が悪く、MRI 画像で設定した輪郭の外にも集積が広がっているため、すべての集積を測定するために大きく ROI を取る必要がある。そのため、SPECT 画像上

で輪郭を FWTM の半分を拡張させる。すなわち、FWTM 18mm、ピクセルサイズ=1.72mm より、 $(18/2)/1.72 \approx 5.23$ から、輪郭を 6 ピクセル拡張させる。X, Y 方向の拡張は MRI 画像で輪郭を設定したスライスの輪郭を 6 ピクセル拡張させ、Z 方向の拡張は MRI 画像に設定した輪郭を尾状核部、被殻部のあるスライス前後の 6 スライス分拡張させる。拡張した尾状核・被殻の ROI、線条体の ROI を示す。これら左右の尾状核、被殻、線条体の ROI 内の集積、ピクセル数を測定する。

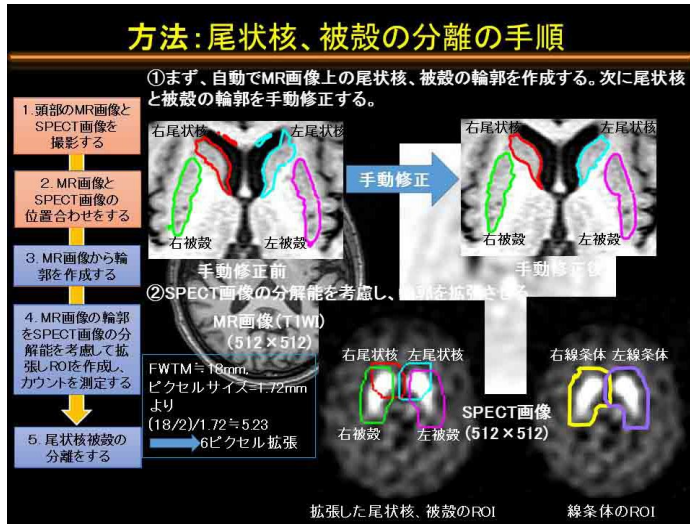


図 1 尾状核、被殻の分離の手順

尾状核と被殻の分離は以下の理論により行う。面積 S_1 に放射性医薬品が集積している場合、SPECT 画像では解像力の劣化で面積 S_2 に広がって見える。SPECT 画像上での S_1 領域のカウントを N_1 、 S_2 領域のカウントを N_2 とする。ここで面積 S_1 とカウント N_1/N_2 には図 2 のような関係がある。MRI 画像で設定した ROI より、算出することができ、グラフより S_1 に対応した N_1/N_2 が判るため、 N_2 を測定することで N_1 を算出することができる。この関係を使って、尾状核と被殻の分離を行う。

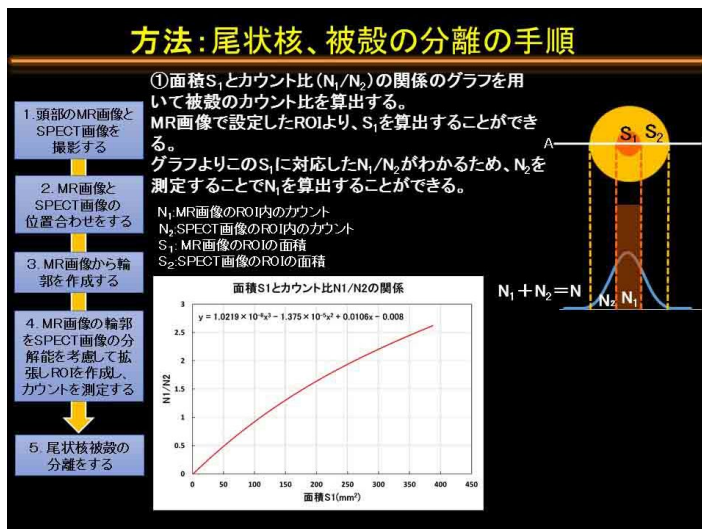


図 2 尾状核、被殻の分離の理論

最初に被殻の集積を算出する。MRI 画像から作成した ROI を拡張すると尾状核、被殻の ROI が重なる部分があり、それぞれの集積を含んでいる。そこで、被殻の ROI の重心点を決め、その重心点から放射状に被殻を分割し、 S_2 領域のうち、尾状核の集積の影響の無い領域である S_2' を選択する。 S_2 領域のピクセル数を S_2' 領域のピクセル数で割って、 S_2' 領域のカウント

を掛けることでS2領域の集積を算出する。この集積にMRI画像のROIから求めた面積S1から、面積と集積比のグラフ(図2)を用いて算出したN1/N2をかけることでS1領域の集積が判る。求めたS1の集積とS2の集積から被殻全体の集積が判るので、線条体全体の集積から、求めた被殻の集積を減算することで尾状核の集積が算出できる。

拡張後の左右尾状核のROIの重なっている部分は、プロファイルカーブで2峰性のカーブを描くことから、拡張後の左右尾状核のROIの中央部で分けることで処理を行う。

分離定量測定結果の評価は、バックグラウンドの非特異的結合に対する線条体の特異的結合の比であるSpecific Binding Ratio (SBR)で行った。検討項目として、線条体及び尾状核と被殻の分離SBR、線条体及び尾状核と被殻の分離SUV、MRI上での線条体関心領域の体積(ml)を測定した。

4) 結果

左右の線条体、尾状核、被殻のSBR値を算出した。計測した線条体のSBR値は、右側： 14.8 ± 2.9 、左側： 15.7 ± 3.3 で、SBR Bolt値：右側： 7.3 ± 1.3 、左側： 7.3 ± 1.1 と比較すると高い値を示した。被殻と尾状核のSBR比は、右側： 1.1 ± 0.3 、左側： 1.0 ± 0.3 と約1となった。

MRIで計測した線条体の体積は右側： 8.2 ± 1.2 、左側： 7.8 ± 1.5 で約8mlであった。尾状核は、右側： 3.8 ± 0.8 、左側： 3.7 ± 0.9 、被殻は、右側： 4.4 ± 0.5 、左側： 4.1 ± 0.7 で各々約4mlとなった。Bolt法で用いられている線条体体積の標準値：11.2mmよりも小さかった。

5) まとめ

- ・正常ボランテアにおける被殻と尾状核のSBR値は約1となり、過去の報告と同様の結果であった。
- ・MRIで計測した線条体の体積はBolt法で用いられている標準値よりも小さかった。
- ・算出したSBR値はSBR Bolt値と比較すると明らかに高値であり、体積を正確に測定した結果と考えられた。
- ・正確な定量のためには線条体体積の計測が必要と考えられた。

・結語

- ・MRI画像と3Dプリンタで ^{123}I -FP-CIT SPECTで尾状核と被殻に異なる放射能濃度を封入し、パーキンソン病モデルの評価も可能な線条体ファントムを開発した。
- ・MRI画像を用いて ^{123}I -FP-CIT SPECTを尾状核と被殻に分離定量する方法を開発した。
- ・問題点として、MRI画像に自動でROIを設定する既存のソフトウェアを使用したか、現状のシステムでは手動での修正が必要であり、1症例の修正に3~4時間を費やすため、自動のROI設定システムの精度向上が必要と考えられた。
- ・MRIとSPECT画像の自動位置合わせも精度について今後検証が必要と考えられた。
- ・パーキンソン症候群やレビー小体型認知症の鑑別診断に対する臨床例での有用性の検討は、今後の検討課題となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

1. Toyama H, Ichihara T. A new look at Parkinson's disease. In: Sharp L, editor. www.impact.pub. United Kingdom: Scientific Impact Ltd; 2019. pp.12-14.
2. 外山 宏、宇野正樹、市原 隆、乾 好貴、太田誠一郎、石黒雅伸、伊藤健吾、加藤克彦、佐久間 肇、岡沢秀彦、西堀弘記、大橋一郎、山崎孝浩. ^{123}I 標識イメージング製剤による定量

脳血流 SPECT のための収集処理方法の標準化多施設評価と標準プロトコルによる ^{123}I -IMP 脳血流 SPECT 像および ^{123}I -イオフルパンによるドパミントランスポータ SPECT を用いた標準データベースの構築. 核医学 54(1):604-607, 2017.

3.石黒雅伸、宇野正樹、宮崎巧麻、片岡由美、外山 宏、市原 隆. ^{123}I -FP-CIT (イオフルパン) 定量評価ファントムの作成. 日本放射線技術学会誌 74(2),124-130, 2018

〔学会発表〕(計 3 件)

1.牛嶋優美、太田誠一郎、乾 好貴、外山 宏、市原 隆、石黒雅伸、ドパミン・トランスポータ SPECT と MRI による線条体定量評価の試み、第 85 回東海総合画像医学研究会、2019

2.石黒雅伸、片岡由美、宇野正樹、豊田昭博、菊川 薫、乾 好貴、太田誠一郎、外山 宏、市原 隆、線条体ファントムを用いた ^{123}I -FPCIT (イオフルパン) SPECT の線条体集積定量評価法の検討、第 57 回日本核医学会総会、2017.

3.Toyama H, Natsume T, Ichihara T, Ota S, Toyoda A, Uno M, Ishiguro M, Kizawa G, Murayama K, Evaluation of scatter and 2 attenuation correction methods using a originally designed 3D striatal phantom with 3D printer for quantitative brain SPECT, SNMMI Annual Meeting, 2015.

〔図書〕(計 1 件)

外山 宏、ぱーそん書房、やさしい高次脳機能障害用語事典、2018、66

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：市原 隆

ローマ字氏名：**Ichihara Takashi**

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：**90527748**

研究分担者氏名：武藤多津郎

ローマ字氏名：**Muto Tatsuro**

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：**60190857**

研究分担者氏名：秦 龍二

ローマ字氏名：**Hata Ryuji**

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：**90190857**

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：田中優美

ローマ字氏名：**Tanaka Yuumi**

研究協力者氏名：石黒雅伸

ローマ字氏名：**Ishiguo Masanobu**