

令和元年6月26日現在

機関番号：32206

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19831

研究課題名(和文) 安定的画像バイオマーカーとしての骨SPECT/CT定量法の開発・評価

研究課題名(英文) Development of the automated statistical Z-score calculation software using bone SPECT/CT image

研究代表者

三輪 建太 (Miwa, Kenta)

国際医療福祉大学・保健医療学部・講師

研究者番号：40716594

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：骨SPECTの定量化への試みが展開されているが、従来の手法は再現性と定量精度の問題が指摘されている。本研究の目的は安定的な骨SPECT定量法の開発とその臨床的有用性を明らかにすることである。定量値の安定を図るために各SPECT/CTから得られたプロジェクションデータを入力として、散乱補正、減弱補正、画像再構成、定量値算出の一連の流れを処理可能な定量ソフトウェアの開発を進めた。乳癌と前立腺癌の症例を対象とした臨床評価において、当該ソフトウェアにより同一被験者から算出したSUVとZ-score、二次元全身像から算出したbone scan index(BSI)の定量指標の関係性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨転移に対して抗腫瘍効果を発揮する治療薬や治療法の登場により、画像診断を用いて骨転移の性状を正確に把握することの重要性が増している。本研究ではプロジェクションデータを入力し解析上の変動要因を減らし、データベースを用いて患者由来の変動要因も低減し、かつ集積の程度を反映しうる新たな骨転移定量指標Z-scoreを提案した。また一連の解析をソフトウェアで自動化することにより再現性の高い結果を得ることは信頼性向上に寄与できる。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to develop the automated software to calculate Z-score, and compare the ability of Z-score with that of SUV. Our developed software enters the projection data and include automatic algorithms for image reconstruction, attenuation and scatter corrections and anatomical standardization processing. The processing comprised the construction of normal CT and SPECT templates for anatomical standardization and the calculation Z-scores as indices of abnormal uptake. The Z-score significantly correlate with the SUV, and the two indices provided quite different types of information. The Z-score of bone SPECT/CT yielded lower inter-patient variability than the SUV for a diagnosis bone metastasis. Our method can serve as a consist biomarker with which to standardize quantitative changes in bone SPECT/CT data.

研究分野：放射線科学

キーワード：SPECT/CT 骨シンチグラフィ 定量性 骨転移 SUV Z-score 核医学

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

1. 研究開始当初の背景

近年のコンピュータ性能の飛躍的な進歩に伴い、骨 SPECT の定量化への試みが欧米を中心に展開されている。定量値計測システムを備えた商用 SPECT/CT 装置が相次いで発表され、PET と同様に放射能濃度値 (Bq/mL) や半定量値 SUV の算出が可能となった。骨集積の多寡または推移を客観的に評価することが可能となり、骨転移のバイオマーカーとしての役割が期待されている。バイオマーカーとしての信頼性を得るには安定性と再現性が求められる。しかし、これまで提案されている手法は特定の機種でしか利用できないという機種依存の問題や定量値が安定性に欠けている、という問題があり、臨床や研究の現場において骨 SPECT の定量評価の普及を妨げる一因となっている。従来法の問題を打破し、機種依存のない安定した骨 SPECT 定量評価法の開発が必要である。

研究代表者は、定量値の安定を図るために、各 SPECT/CT から得られたプロジェクションデータを入力として、散乱補正、減弱補正、空間分解能補正、画像再構成、定量値算出の一連の流れを一括して行うシステムを開発して活用することで、上記問題を解決できるという着想に至った。また定量値の評価では、脳血流定量解析で利用されてきた解剖学的標準化機能である解剖学的統計解析を骨 SPECT に発展させることで被検者間の再現性も担保することが可能と考えた。

2. 研究の目的

定量値の安定を図るために、各 SPECT/CT から得られたプロジェクションデータを入力として、散乱補正、減弱補正、空間分解能補正、画像再構成、定量値算出の一連の流れを一括して行うシステムを提案し、評価する。本研究課題では3つのテーマで研究を行う:(1) 機種依存のない安定した定量的骨 SPECT システムの開発、(2) ファントムによる定量値の精度検証と骨転移診断に特化した新しい定量指標の検討、(3) 臨床例による定量指標の評価。最終的には、機種に依存しない安定性・再現性の高い定量法の開発、骨 SPECT に特化した定量指標を確立、定量的骨 SPECT に関するエビデンスを蓄積し臨床普及の促進を目指す。

3. 研究の方法

SPECT の補正系、画像再構成、Cross-calibration、解剖学的統計解析、定量値算出のそれぞれのモジュールを作製する。それらのモジュールを統合して一括処理を可能にした定量的骨 SPECT システムを開発する。補正系は、散乱補正は Triple energy window 法 (TEW 法)、減弱補正は CT 法、空間分解能補正は実測法を採用する。また、CT 画像から骨領域を抽出して部分容積効果を補正する機能を実装する。これら補正系のモジュール (空間分解能補正以外) は公表されている脳血流定量ソフトのプログラムを利用する。実測ベースの空間分解能補正を実現するために、各 SPECT/CT 装置における線源位置とコリメータの組合せによる点広がり関数 (PSF) の関係性を明らかにする。解剖学的統計解析は解剖学的標準化機能を搭載した SPM アルゴリズムを使用する。解剖学的統計解析に必須の SPECT のカウント正規化については、ヒストグラム解析を用いた新しい手法を考案する。それらのモジュールを統合して一括処理を可能にしたシステムを開発する。統合化して各 SPECT/CT のプロジェクションデータに対して同一の処理過程を経ることで定量値の安定性や再現性が頑強となると考える。

骨 SPECT 用の新たなファントムを作製する。本ファントムはガンマカメラでの収集条件および画像再構成条件の最適化を図る目的はもとより、近年普及しつつある SPECT/CT での減弱補正の評価や今後の発展が見込まれる骨 SPECT 定量画像の評価も見据え、軟部組織、正常脊椎および転移性骨腫瘍モデルに対して任意に放射能分布、腫瘍サイズ、線減弱係数の調整を可能にした。そのファントムを用いて定量値の精度検証および骨病変の診断に特化した解剖学的統計解析を用いた新しい定量指標を考案する。

乳癌と前立腺癌の骨転移の臨床例に対する定量指標の有用性を明らかにする。現在、骨転移の客観的評価指標として、二次元の全身像を用いた BONENAVI による BSI と人工ニューラルネットワーク値(ANN)、三次元の SPECT 画像を用いた SUV が用いられている。BSI、ANN、SUV と解剖学的統計解析を用いた新たな定量指標 Z-score との比較を行い、その有用性を検討する。

4 . 研究成果

(1) 定量的骨 SPECT システムの開発

定量値の安定を図るために各 SPECT/CT から得られたプロジェクションデータを入力として、散乱補正、減弱補正、空間分解能補正、画像再構成、定量値(SUV)算出の一連の流れを処理可能な定量ソフトウェアの開発を進めた。また、定量値の評価では SUV に加え、解剖学的標準化機能を用いた Z-score により、被検者内・被験者間の再現性の向上を目指した。SUV と Z-score の算出をプロジェクションデータから自動で算出するソフトウェアを開発し、臨床評価からの要望をフィードバックしながら機能を追加し、ソフトウェアを完成させた。

(2) 骨 SPECT 用ファントムの開発

ソフトウェアを評価するための胸部用と腰部用の骨 SPECT ファントムを作成した。当該ファントムでは骨等価溶液を封入することにより、骨による減弱と散乱の影響を考慮した評価が可能である。また、本ファントムは 4 組の椎体と球形ファントムの配置によってリカバリ係数、定量性、腫瘍の検出能などの評価が可能である。リカバリ係数は腫瘍サイズ 13~28 mm のファントムを用いて同濃度の放射性溶液を封入して計測する。椎体部と腫瘍部のコントラスト、濃度直線性、骨 SPECT 定量画像は同じ腫瘍サイズの椎体ファントムに異なる濃度の放射性溶液を封入して評価した。また、腫瘍の検出能は目的に応じて任意の腫瘍サイズを選択することで評価可能である。現在、当該ファントムは骨 SPECT の評価用ファントムとして本邦において全国の核医学施設で流通し始めている。

(3) 臨床例による定量指標の評価

乳癌と前立腺癌の症例を対象とした臨床評価において、当該ソフトウェアにより同一被験者から算出した SUV と Z-score、二次元全身像から算出した BSI と ANN の定量指標の関係性を明らかにした。Z-score は集積の拡がりを中心に評価する BSI、強さを評価する SUV と関係性がある。二次元の全身像では検出感度に限界があるため ANN は過小評価している部位も見られた。三次元評価である Z-score は二次元評価の相補的な役割が期待される。SUV と Z-score とは相関性が確認されたが、SUV よりも Z-score の方が骨転移の診断精度が高かった。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 8 件)

1. Kei Wagatsuma, Masayuki Kunugi, Fumiyoshi Nobuhara, Iwane Koumura, Keiichi Oda, Kenta Miwa, Jun Toyohara, Kiichi Ishiwata, and Kenji Ishii. Pre-discarded estimation of the radio-activated material in the PET cyclotron systems and the inner concrete walls of cyclotron vault, *Med Phys*, 2019, 46(5), 2457-2467.
2. Kenta Miwa*, Kei Wagatsuma*, Takashi Iimori, et al. Multicenter study of quantitative PET system harmonization using NIST-traceable $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ cross calibration kit, *Phys Med*, 2018, 52, 98-103. (*Contributed equally)
3. Takuro Umeda*, Kenta Miwa*, Taisuke Murata, Noriaki Miyaji, Kei Wagatsuma, Kazuki Motegi, Takashi Terauchi, Mitsuru Koizumi. Optimization of a shorter variable-acquisition time for legs to achieve true whole-body PET/CT images. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2017, 40(4), 861-868. (*Contributed equally)
4. Kei Wagatsuma*, Kenta Miwa*, Muneyuki Sakata, Keiichi Oda, Haruka Ono, Masashi Kameyama, Jun Toyohara, Kenji Ishii. Comparison between new-generation SiPM-based and conventional PMT-based TOF-PET/CT, *Phys Med*, 2017, 42: 203-210. (*Contributed equally)
5. 市川肇、加藤豊大、島田秀樹、渡邊洋一、三輪建太、松友紀和、三須義直、小野口昌久：新しい骨シンチグラフィ評価用胸部ファントムを用いた検出能の評価、核医学技術, 2017, 37: 229-238.
6. 宮司典明、三輪建太、茂木一樹、梅田拓朗、我妻慧、深井翔平、滝口智洋、寺内隆司、小泉満：骨 SPECT 定量における異なる校正用線源の相互校正の精度、日放技雑誌、2017, 73(6):443-450.
7. Noriaki Miyaji*, Kenta Miwa*, Kei Wagatsuma, Taisuke Murata, Takuro Umeda, Takashi Terauchi, Mitsuru Koizumi. Comparison of 3 devices for automated infusion devices of positron-emitting radiotracers. *J Nucl Med Tech*, 2017, 45(2):91-95. (*Contributed equally)
8. Taisuke Murata*, Kenta Miwa*, Noriaki Miyaji, Kei Wagatsuma, Tomoyuki Hasegawa, Keiichi Oda, Takuro Umeda, Takashi Iimori, Yoshitada Masuda, Takashi Terauchi, Mitsuru Koizumi: Evaluation of the spatial dependence of the point spread function-based PET reconstruction using a traceable point-like ^{22}Na source, *EJNMMI physics*, 3(1):1-10, 2016. (*Contributed equally)

〔学会発表〕(計 14 件)

1. Noriaki Miyaji, Kenta Miwa, Reo Nemoto, Kei Wagatsuma, Mitsuru Koizumi: Phantom and clinical evaluation of bone SPECT/CT image reconstruction using novel conjugate gradient method, SNMMI, Philadelphia, USA, 2018.
2. Kenta Miwa, Noriaki Miyaji, Kazunori Kawakami, Kei Wagatsuma, Yuto Kamitaka, Tensho Yamao: Development of automated statistical Z-score calculation software using bone SPECT/CT images, SNMMI, Philadelphia, USA, 2018.
3. Kenta Miwa, Noriaki Miyaji, Kazunori Kawakami: Comparison of a novel index using anatomical standardization based on statistical Z-scores and standardized uptake values for quantitative bone SPECT/CT. SNMMI, Denver, USA, 2017.

4. Noriaki Miyaji, Kenta Miwa, Takashi Terauchi, Mitsuru Koizumi, Koichiro Abe: Evaluation of quantitative accuracy of scatter correction for bone SPECT/CT using phantoms containing a bone-equivalent solution. SNMMI, Denver, USA, 2017.
5. Noriaki Miyaji, Kenta Miwa, Takuro Umeda, Kei Wagatsuma, Takashi Terauchi, Mitsuru Koizumi: Validation of calibration schemes with sealed sources for quantitative bone SPECT/CT. SNMMI, SanDiego, USA, 2016.
6. Kenta Miwa, Kazunori Kawakami, Noriaki Miyaji, Masayuki Sasaki: Development of a normalization template for quantitative analysis of bone SPECT/CT images. SNMMI, SanDiego, USA, 2016.
7. 比嘉友里菜、三輪建太、林佑理、横川光、宮司典明、河上一公：骨シンチグラフィにおける解剖学的統計解析による Z-score と各定量指標との比較、第 38 回日本核医学技術学会総会学術大会，2018，沖縄。
8. 三輪建太、林佑理、柳田悠太郎、宮司典明、山下康輔、片平敬人、河上一公：骨 SPECT/CT 画像を用いた Z-score の自動算出のためのソフトウェアの開発、第 74 回日本放射線技術学会総会学術大会，2018，横浜。
9. 宮司典明、三輪建太、常盤礼香、根本玲央、市川肇：骨 SPECT/CT における共役勾配法を用いた新しい画像再構成法の特長評価、第 74 回日本放射線技術学会総会学術大会，2018，横浜。
10. 林佑理、三輪建太、田中雅之、宮司典明、茂木一樹、山下康輔、河上一公：胸部領域の骨 SPECT/CT 画像における解剖学的標準化機能による Z-score の評価、第 37 回日本核医学技術学会総会学術大会，2017，横浜。
11. 三輪建太、田中雅之、宮司典明、茂木一樹、山下康輔、河上一公：骨 SPECT/CT における解剖学的標準化機能を用いた新たな評価指標の検討、第 73 回日本放射線技術学会総会学術大会，2017，横浜。
12. 三須義直、市川肇、三輪建太、松友紀和、渡邊洋一、加藤豊大：新しい骨シンチ評価用胸部ファントムを用いたプラナ像および SPECT 像の検出能評価、第 73 回日本放射線技術学会総会学術大会，2017，横浜。
13. 茂木一樹、宮司典明、三輪建太、梅田拓朗、滝口智洋、寺内隆司、小泉満：定量的骨 SPECT/CT における異なる密封線源を用いた相互校正精度に関する検討、第 36 回日本核医学技術学会総会学術大会，2016，名古屋。
14. 三輪建太、宮司典明、河上一公、山下康輔：解剖学的標準化機能を用いた骨 SPECT/CT 画像の異常集積部位検出の試み、第 36 回日本核医学技術学会総会学術大会，2016，名古屋。

〔図書〕(計 1 件)

日本放射線技術学会・核医学部会編(市川肇、三輪建太、他共著、順不同)、日本放射線技術学会、「放射線医療技術学叢書 初学者のための核医学実験入門」、2016年10月、74-78、89-93

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）:

(2)研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。