

平成 22 年 5 月 6 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19790861
 研究課題名（和文）急性期虚血性脳疾患におけるPET診断簡略化を目指した自動検出解析システムの開発
 研究課題名（英文）Development of auto detect and analysis system for PET imaging on acute cerebrovascular diseases
 研究代表者
 小林 正和（KOBAYASHI MASATO）
 金沢大学・保健学系・助教
 研究者番号：30444235

研究成果の概要（和文）：本研究では、急性期虚血性脳疾患における脳PET検査のルーチン化を目指すため、コンピュータ支援技術を利用し、既に関連した無採血簡略的検査法に組み合わせる自動検出解析システム構築を目的とした。その結果、MatlabおよびImage Jソフトを用いて、脳梗塞動物および臨床PET画像における自動関心領域設定および脳左右比の計算を加えた自動解析システムを開発できた。また、Image Jではシルビウス裂と脳梗塞領域の自動検出システムの付加にも成功した。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to develop auto detect and analysis system combining our noninvasive ¹⁵O-PET examination method using computer-aided diagnosis technology for patients with cerebrovascular disease. Auto analysis system was developed by location of regions of interest and calculation of left-to-right ratio using Matlab and Image J software in animal and clinical study. We also added auto detection system of fissure of Sylvius and stroke areas as auto analysis system using Image J.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,300,000	0	1,300,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	570,000	3,770,000

研究分野：核医学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：核医学(PET), 画像解析, 画像診断技術, 画像診断コンピュータ支援技術

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の到来とともに、脳血管障害は、依然頻度の高い病因および死因の一つとして重要な疾患であり、病態の解明および正確な診断は、重篤な脳梗塞の予防の観点からも、積極的に取り組むべき課題の一つである。脳

組織は虚血に弱く、強い血流低下時には発症直後に非可逆的な梗塞を起こす可能性があり、発症後早期の治療を開始することが重要であるため、施行する画像診断法は簡便なものに限られる。CTやMRI等の形態診断と血管撮像により、発症直後から血管の狭窄・閉塞

性病変は容易に検出可能となり、CT-perfusionおよびMR-perfusion weighted imaging, diffusion weighted imaging といった灌流・拡散測定は、脳障害が可逆的な状態である虚血周辺域(ペナンプラ)の存在を推定できるため急性期脳梗塞の診断に有用である。しかし、灌流・拡散のミスマッチ領域とペナンプラ領域が完全に一致しないことが知られており、血栓溶解療法の適応や出血性合併症の予測に有用かは不明である。したがって、より正確なペナンプラ領域を診断し、急性期脳梗塞の病態を解明するため、脳核医学検査の意義は大きいと思われる。特に¹⁵O ガス PET を用いた脳循環代謝検査法は、定量性が高く脳血管障害を正確に診断可能であり、臨床上有用であるが、定量化には採血と煩雑な測定を要するため、長時間にわたる検査となり、取得した画像から複雑な定量解析を行わなければならない。我々は、急性期脳梗塞患者における脳循環代謝測定を目指し、無採血簡略的脳 PET 検査法を開発し、慢性期虚血性脳疾患患者における有用性を報告した。急性期脳梗塞において重要な点は、ペナンプラ領域の有無の迅速な診断である。現在、定量的検査法と無採血簡略的検査法の両解析法はともに、手動により脳血管障害領域に関心領域(ROI)を配置し、得られた結果より診断を行うため技術的な慎重さと熟練が要求され、労力と時間を要すると同時に、解析者間で異なる結果をもたらす可能性が高い。そこで、急性期脳梗塞領域の診断に対し、コンピュータ支援診断(CAD)技術を利用し、迅速かつ簡便な方法を用いて正確な診断を行うため、我々が開発した無採血簡略的脳 PET 検査法に自動解析ルーチンアルゴリズムを加えたシステムの開発を考案した。

CAD は、コンピュータを利用して、医療画像内の病変部位を自動検出し、解析した客観的な情報を医師への診断に参考意見として提示することを主な目的としており、核医学領域における CAD としては、¹⁸F-FDG 投与後の全身 PET 画像における腫瘍部位の自動検出法が既に報告されている。また、脳局所における自動検出法は、MRI 画像を用いて既に検討されているが、脳 PET のように慎重な解析が必要な領域に対し、CAD 技術を使用して自動検出や ROI 解析を試みた研究は少なく、着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、急性期虚血性脳疾患における脳 PET 検査のルーチン化を目指すため、コンピュータ支援技術を使用し、我々が既に開発した無採血簡略的検査法に組み合わせる自動検出解析システム構築を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 急性期虚血性脳疾患患者における自動解析システムの構築

研究施設の環境を考慮し、急性期脳梗塞の中でも、梗塞発症 7~30 日経過した亜急性期虚血性脳疾患患者に対して検査を行い、計算技術用ソフト Matlab と Image J を使用して、自動 ROI 設定および脳左右比の計算を加えた自動解析プログラムの開発を目標とした。その解析結果と、従来法である手動により ROI 解析を行った結果を比較評価することで、亜急性期虚血性脳疾患患者での簡略的脳¹⁵O-PET 検査に組み合わせる自動解析システムの有用性を確認した。

(2) 急性期虚血性脳疾患患者における自動検出解析システムの構築

解析に不要なシルビウス裂および脳梗塞領域を自動検出し、ROI 中からこれらを除く自動検出解析プログラムの開発を目標とした。シルビウス裂の検出は、3 テスラ MRI 形態画像の頭部横断面に対し、ソーベルフィルタを用いて、エッジ強調処理を行った後、直線成分を抽出するハフ変換を利用して行った。また、局所的陳旧性脳梗塞の検出については、造影 MRI 画像等の形態画像に対して、2 値化を行い、閾値を 1 と設定して、それ以上を脳梗塞と決定した。自動検出後、PET 画像に配置した ROI 中からシルビウス裂および脳梗塞領域を除く、自動脳左右比の結果と、手動により解析を行った結果を比較評価することで、自動検出解析システムの有用性を確認した。

(3) 脳血管障害モデル動物における脳梗塞領域の自動検出解析システムの応用

ヒトよりも自動検出解析が困難であると思われる中大脳動脈閉塞の動物モデルに対して、虚血性脳疾患患者を用いて開発した自動検出解析システムを適用した。方法として、動物に臨床用の血流代謝トレーサーを投与し、当施設に有するオートラジオグラフィ(ARG)画像と小動物PET画像を取得した。ARG画像を用いて、脳梗塞中心域とペナンプラ領域の識別を試み、そのARG画像をPET画像に融合して、PET画像上の局所脳梗塞領域の識別を試みた。その際、2,3,5-triphenyltetrazoliumchlorideを用いた免疫組織学的染色画像も参考にした。脳梗塞中心域とペナンプラ領域が自動検出プログラムによって検出可能かを確認した後、自動検出解析システムが適用可能かを判断した。

4. 研究成果

(1) 虚血性脳疾患患者における自動解析システムの構築

図1はMatlab言語を利用した自動解析シス

テムの一部である。このシステムにおいて、脳の両皮質部位に対し、楕円形のROIを自動配置するプログラムを構築し、ROI内の各ピクセル値の積算値、平均値、標準誤差、最大値、最小値等の各パラメータの算出する手法を組み込んだ。また、脳左右比を計算させる過程も加え、亜急性期虚血性脳疾患患者において、本自動解析システムによる結果と手動によりROI解析を行った結果を比較評価したところ、数%程度の違いしかなく、システムの有用性が確認された。

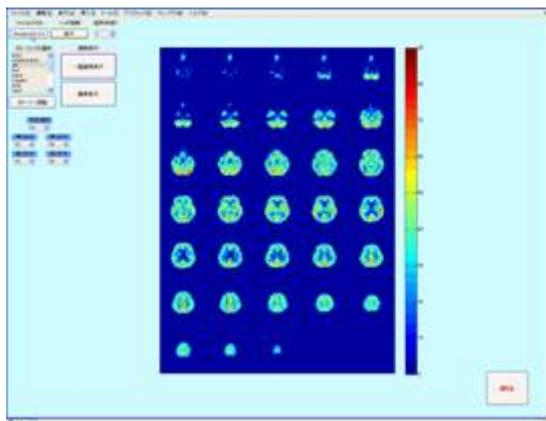


図1: Matlab 言語による自動解析システム

(2) 虚血性脳疾患患者における自動検出解析システムの構築

解析に不要なシルビウス裂や局所脳梗塞領域の検出後、それらをROI中から省いてROI値を取得する自動検出解析システムの開発した。シルビウス裂の検出は、Image Jソフトを用いて3テスラMRI形態画像の頭部横断面に対し、ソーベルフィルタにより、エッジ強調処理を行った後、直線成分を抽出するハフ変換を利用して検出できた。一方、局所的陳旧性脳梗塞の検出については、造影MRI画像等の形態画像に対して、2値化を行い、閾値を1と設定して、それ以上を脳梗塞とすることで数cm程度の脳梗塞は検出できたが、梗塞領域が非常に小さい場合や、梗塞数が多数ある場合には検出できなかった。また、Matlabソフトではハフ変換のプログラム構築ができなかった。

(3) 脳血管障害モデル動物における脳梗塞領域の自動検出解析システムの応用

虚血性脳疾患患者において構築したImage Jによる自動検出解析システムを脳血管障害モデル動物に適用した。しかし、融合画像の作成が難しく脳梗塞中心域とペナンプラの自動検出が容易ではなかった。そこで、ARG画像において、各領域の識別を試み、そのARG画像と免疫組織学的染色画像をPET画像に融合して、PET画像上の局所脳梗塞領域の識別

を試みた(図2)。また、形態情報を有する正常のMRI画像とアトラス画像も参考にしたところ、脳半球の多くが梗塞領域である場合に各領域の識別が可能となった。しかし、マウスの脳画像に関しては、装置自体の解像力の影響で画像が不鮮明であり、本システム効果を確認できなかった。

今後、Image JのJava言語プログラムを参考にし、Matlabソフトに応用することで自動検出かつ解析が可能な新しいソフト開発が完成できると思われた。本システムは、急性期脳虚血性疾患患者のみならず、様々な臨床PET検査と基礎研究に使用できるため非常に有用であり、本ソフトの開発によって多くの業績を残すことができた。

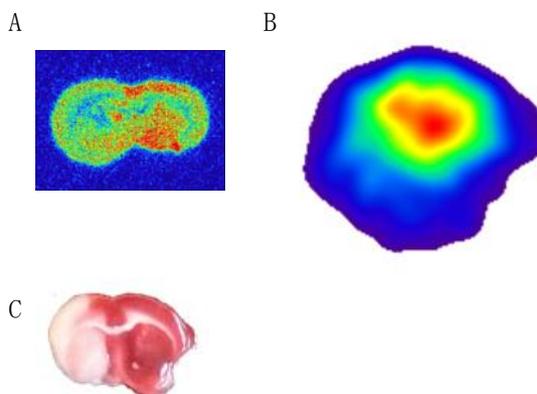


図2: 脳梗塞モデルラットのARG画像(A)と¹⁵O標識水(B)および免疫組織学的染色画像(C)の一例

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計20件)

1. Isozaki, M., Arai, Y., Kudo, T., Kiyono, Y., Kobayashi, M., (他3名), Clinical implication and prognosis of normal baseline cerebral blood flow with impaired vascular reserve in patients with major cerebral artery occlusive disease, *Annals of Nuclear Medicine*, in press, 査読有
2. 小林正和 (他9名), ¹⁸F-FDGを用いた脳PET検査の健常者データベースにおけるTransmission撮像および減弱補正法の影響. *日本放射線技術学会雑誌*, 20(2010), 42-48, 査読有
3. Hussain, R., Tsuchida, T., Kudo, T., Kobayashi, M., (他4名), Vasodilatory effect of adenosine triphosphate does not change cerebral blood flow: a PET study with ¹⁵O-water, *Annals of Nuclear Medicine*, 23(2009), 717-723, 査読有
4. Hussain, R., Kudo, T., Tsujikawa, T.,

Kobayashi, M., (他2名), Validation of the calculation of the clearance rate constant (k_{mono}) of [^{11}C]acetate using parametric k_{mono} image for myocardial oxidative metabolism, Nuclear Medicine and Biology, 36(2009), 877-882, 査読有
5. Kobayashi, M., (他6名), Shorter examination method for the diagnosis of misery perfusion using count-based OEF elevation in ^{15}O -gas PET, Journal of Nuclear Medicine, 49(2008), 242-246, 査読有

〔学会発表〕(計83件)

1. Kobayashi, M., Measurement of cerebral oxygen metabolism and oxygen metabolism of rats using injectable 0-15 oxygen and steady-state method combining bolus and incremental injection, International Conference on Brain Function and Development, 2010.1.25-26, Fujita Hotel, (Fukui)
2. 小林正和, 定常投与法による ^{15}O 標識人工赤血球の脳循環代謝測定, 第49回日本核医学会学術総会, 2009年10月2日, 旭川グランドホテル (北海道)
3. Kobayashi, M., Development of steady-state method combining bolus and incremental injection with a multi-programming syringe pump, The 24rd International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism & the 9th International Conference on Quantification of Brain Function with PET (Brain 09&Brain PET 09), 2009.6.29-7.3, Conference venue (USA)
4. Kobayashi, M., Measurement of cerebral oxygen metabolism of rats using injectable 0-15 oxygen and steady-state method, The 56th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, 2009.6.13-17, Metro Toronto Convention Centre (Canada)
5. 小林正和, [0-15]酸素ガス標識人工赤血球の定常投与法を用いた正常ラットの脳循環代謝測定, 日本分子イメージング学会第4回総会・学術集会, 2009年5月14, 15日, 学術総合センター (東京都)
6. 小林正和, 簡便なPET定量検査を目指した薬剤持続投与システムの確立, 日本放射線技術学会第64回総会学術集会, 2009年4月5日, パシフィコ横浜 (神奈川県)
7. 小林正和, 新規小動物 PET 装置における ^{15}O 標識水を用いた脳循環代謝測定の検討, 第48回日本核医学会学術総会, 2008年10月24-26日, 幕張メッセ (千葉県)
8. 小林正和, 新規小動物 PET 装置を利用した正常ラットの脳血流量測定, 日本分子イメ

ーキング学会第3回総会・学術集会, 2008年5月22, 23日, 大宮ソニックシティ (埼玉県)
9. 小林正和, 無採血脳 PET 検査法を用いた貧困灌流領域診断における短時間撮像法の検討, 第47回日本核医学会学術総会, 2007年11月4-6日, 仙台国際センター (宮城県)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称: PET 薬剤送出装置およびその作動方法

発明者: 小林正和, 岡沢秀彦

権利者: 福井大学

種類: 特許

番号: 特公 2010-017417

出願年月日: 2008年7月11日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 正和 (KOBAYASHI MASATO)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号: 30444235

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし

(4) 研究協力者

岡沢 秀彦 (OKAZAWA HIDEHIKO)

福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授

研究者番号: 50360813

清野 泰 (KIYONO YASUSHI)

福井大学・高エネルギー医学研究センター・准教授

研究者番号: 50305603

森 哲也 (MORI TETSUYA)

福井大学・高エネルギー医学研究センター・助教

研究者番号: 40397287