

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461860

研究課題名(和文) パーキンソン病およびパーキンソン症候群核医学検査における非侵襲的自動定量法の開発

研究課題名(英文) Development of fully automatic quantification methods in nuclear medicine examinations for Parkinson's disease and Parkinson-plus syndromes diagnosis

研究代表者

伊藤 茂樹 (Ito, Shigeki)

熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・教授

研究者番号：80402395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病等に対する核医学検査精度を向上させるために、¹²³Iで標識されたメタヨード(¹²³I) ベンジルグアニジン(¹²³I-MIBG)およびイオフルパン(¹²³I-lofulpane)それぞれの診断薬について、現行法に代わる全自動定量法を開発した。定量法には、それぞれの薬物動態を考慮した画像解析による独自の入力関数決定法を採用した。

¹²³I-MIBGおよび¹²³I-lofulpaneに対する新たな全自動定量法は、従来法よりも鑑別能に優れていた。装置性能に依存することなく、全てをワンクリックで完了できる全自動システムは、精度・再現性を飛躍的に向上させるばかりか、短時間操作を可能にした。

研究成果の概要(英文)：New fully automatic quantification methods using Iodine-123 metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) and Iodine-123 lofulpane (¹²³I-lofulpane) have been developed by image analysis according to the pharmacokinetics of ¹²³I-MIBG and ¹²³I-lofulpane, respectively. The diagnostic accuracy of the new fully automatic methods were superior to the current routine methods. Additionally, the new fully automatic methods improved the repeatability and reproducibility. These methods could be applied as useful and stable methods in routine clinical studies.

研究分野：核医学

キーワード：定量 全自動 パーキンソン病 線条体 画像解析

1. 研究開始当初の背景

メタヨード(¹²³I) ベンジルグアニジン (¹²³I-MIBG) は、グアニチジンの類似物質で障害あり、心臓交感神経の障害を判定、神経変性疾患にともなう自律神経、糖尿病性ニューロパチーの自律神経障害の評価などに用いられる。特に、心臓の ¹²³I-MIBG 集積低下が心臓交感神経の変性、脱神経に起因することから、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィは、パーキンソン病 (PD) およびレヴィ小体型認知症 (DLB) とパーキンソン症候群 (PS)、遺伝性パーキンソン病、アルツハイマー病などとの鑑別に用いられている。画像診断は心臓(H)と縦隔(M)の ¹²³I-MIBG 取り込み比率 (H/M) を用いる。PD 患者の心臓への取り込み低下は病早期からみられ、重症度に比例して高度となることが知られている。しかし、ホーン・ヤールの重症度分類と ¹²³I-MIBG の集積との関連については、具体的に示されていない。

¹²³I で標識されたイオフルパン

(¹²³I-Iofulpane) は、フェニルトロパン系の化合物であり、ドパミントランスポーター (DAT) に高い親和性を有する。PS 及び DLB は、黒質線条体ドパミン神経の脱落 (Striatal dopaminergic deficit ; SDD) を呈する神経変性疾患であり、¹²³I-Iofulpane を用いた単一光子放射断層撮影 (SPECT) 検査により DAT の脳内分布を画像化することで、SDD の有無の確認が可能となることが期待される。SPECT 画像読影では定量評価のみで判断されることはなく、視覚的評価と総合的に判断される。ここでの定量は集積部およびバックグラウンド部の相対的値である。欧米においても集積比を用いる自動定量法が多く報告され、臨床適用されているが、基本的には視覚的評価である。このため測定誤差が大きくなり、精度低下の要因となっている。

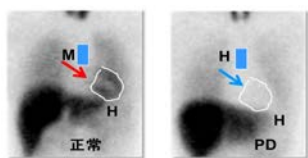


図 1. ¹²³I-MIBG 画像

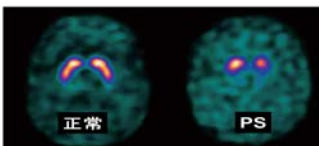


図 2. ¹²³I-Iofulpane 画像

¹²³I-MIBG の H/M は平面画像であり、減弱補正が無い。¹²³I-Iofulpane では SPECT 画像が対象となるが、視覚的診断の域を超えていない。絶対定量には、薬剤の投与量に基づく入力関数の決定が必要不可欠である。これまでに、

申請者は、動脈採血を必要としない ^{99m}Tc-ECD 非侵襲的脳血流定量法を開発するとともに、入力関数決定法を開発した。この方法は、両薬剤にも応用可能であり、入力関数決定法と画像の統計学的手法を用いた解析法と組み合わせることにより、絶対定量法が可能になる。絶対定量法を用いれば、¹²³I-MIBG では、ホーン・ヤールの重症度分類と ¹²³I-MIBG の集積との関連について明らかになる可能性が高く、¹²³I-Iofulpane では、病巣部の集積量、容積、形状等のパラメータを診断補助として活用できること、PS および PD の鑑別に役立つ等、精度の高い診断支援システムの確立につながる。すなわち、絶対定量法の開発は、今後の PS, PD, DLB 等の臨床研究の発展に寄与すると考える。

2. 研究の目的

(1) 非侵襲的自動入力関数決定法の開発および定量法の開発

入力関数は、薬剤の血行動態に基づいて薬剤投与から数分間の 2 次元胸部動態画像の数学的・統計学的解析によって決定することができる。このプロセスは脳血流定量解析に留まらず、¹²³I-MIBG および ¹²³I-Iofulpane に共通である。申請者が開発した方法 (特許出願番号: 特願 2013- 073609) (図 3) は、これを全自動で数秒間のうちに実施可能である。

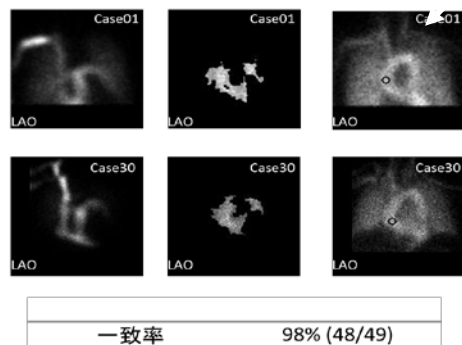
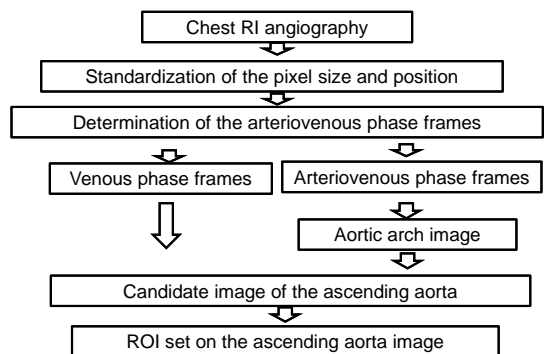


図 3. 非侵襲的脳血流定量解析用自動入力関数決定プログラムの概要と結果

そこで、¹²³I-MIBG および ¹²³I-Iofulpane

の薬物動態を分析し、それらの動態をモデル化し、数学的・統計学的解析手法を用いて入力関数を決定する。 $^{123}\text{I-MIBG}$ および $^{123}\text{I-Iofulpane}$ は初回循環において肺野にも分布することから、画像解析では、流入量を肺動脈とし、肺野およびその他の集積臓器からの洗い出しおよびその他の集積臓器を加味することで、入力関数が決定できる。 $^{123}\text{I-MIBG}$ および $^{123}\text{I-Iofulpane}$ の対象部位は全て SPECT 画像とし、早期および遅延像における対象部位の入力関数に対する出力値から集積率を決定するとともに、形状、容積等のパラメータを得る。さらに、このプロセスを完全自動化できるプログラムを開発する。

(2) 現行法に対する新定量法の優位性

神経内科学的所見、他の検査結果および現行法の値と新定量法との値を比較することにより、新定量法の優位性を明らかにする。さらに、定量値と神経内科学的所見データから自動診断支援システム構築に必要な初期段階のデータベースを構築する。

3. 研究の方法

(1) $^{123}\text{I-MIBG}$ 定量法開発

60秒間の $^{123}\text{I-MIBG}$ 胸部 RI-angiography 画像解析による投与カウントを求めるための region of interest (ROI) 位置と time-activity curve(TAC)を示している。ROI は、肺動脈 (PA)に設定し TAC を得た。初回循環成分のピークに対してガンマフィッティングを行い曲線下面積 (area under the curve; AUC) を求め、投与カウントとした。さらに、胸部画像解析による肺の洗い出し率 (washout ratio; WOR) を示している。 $^{123}\text{I-MIBG}$ 肺に捕獲される部分と肺から洗い出される部分を考慮して、入力カウントとした。

$$\text{Input count} = \text{AUC} \times \text{WOR} \quad (1)$$

Planar および SPECT における出力カウントは、Planar では心筋領域に ROI を自動設定できるプログラムを作成し、SPECT では心筋の極座表示法(Polar map)から出力カウントを自動算出できるプログラムを作成してそれぞれのカウントを得た。出力および入力カウントは、実験的に得られたそれぞれの計数-放射能換算係数を用いて放射能濃度とし、入力に対する出力値(Uptake index)を得た。

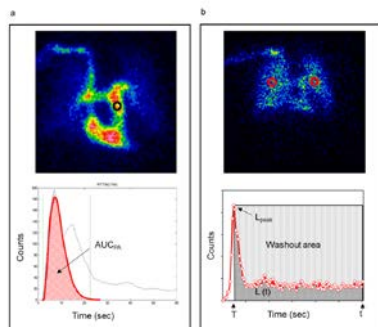


図 4 $^{123}\text{I-MIBG}$ 入力カウント算出の概念図

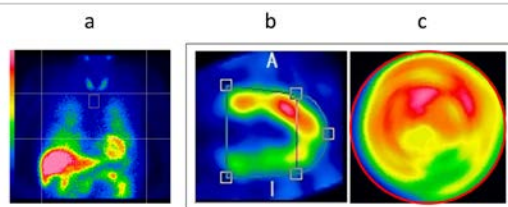


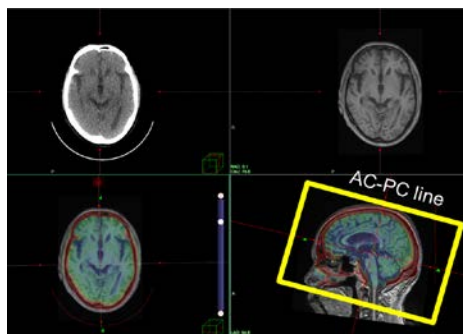
図 5 $^{123}\text{I-MIBG}$ 出力カウント算出の概念図

PD および DLB の疑いまたは類縁疾患との鑑別目的で、交感神経シンチが施行された連続 77 例の患者を対象とした。

定量法で得られた planar H/M および SPECT での H/M を従来法と比較することによって、定量法の有用性を明らかにした。

(2) $^{123}\text{I-Iofulpane}$ 定量法開発

人体を模擬した脳-線条体ファントムを用いて実験的に得られた線条体部とバックグラウンド (BG) 部それぞれの Conversion coefficient (Cc)(kBq/mL) を使用し、MRI 画像と SPECT/CT の画像重ね合わせによって線条体に ROI 設定し、線条体に集積した $^{123}\text{I-Iofulpane}$ の摂取率 (%) および新たな SBR を算出する新たな定量法を構築した。20 例を対象とし、摂取率 (%), 新たな SBR および従来法の SBR を比較することによって、本定量法の妥当性および有用性を明らかにした。



4. 研究成果

(1) $^{123}\text{I-MIBG}$ 定量法

LBD 群と非 LBD 群を識別できる能力は、3 つの手法 (H/M 比法, Uptake index (Planar) 法, Uptake index (SPECT) 法) にて有意差 ($P < 0.01$) がみられた。LBD 群と非 LBD 群 2 群間のオーバーラップは、H/M 比法で特に大きく、Uptake index (Planar) 法ではわずかに改善した。Uptake index (SPECT) 法では他の 2 法に比して、オーバーラップが著明に改善した。

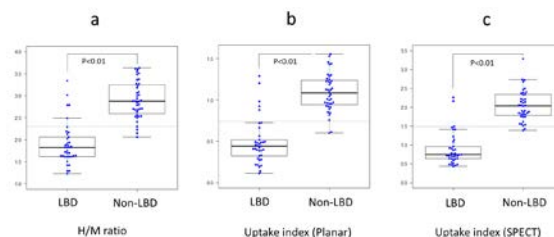


図 6 鑑別能の比較

Uptake index は SPECT を用いると群間のオーバーラップが改善され、ROC 解析にて有意傾向 ($P=0.07$) がみられた。H/M 比法で疾患を識別できない場合は、SPECT を用いた Uptake index 法を用いて確認することができた(図 6)。

(2) ^{123}I -Iofulpane 定量法開発
 摂取率、新たな SBR および従来 SBR による LBD 群および非 LBD 群(other)の値の比較では、従来法は両者の有意差が見られず、摂取率および新たな SBR では有意差が顕著であった。鑑別能では、摂取率の感度が 100%、特異度が約 70%であったのに対し、新たな SBR では感度 75%、特異度 100%であり、従来 SBR の感度 75%および特異度 83%を上回っていた(図 7)。摂取率法の感度・特異度が従来 SBR を大きく上回っていたことから、本定量法は従来法よりも優れていると考えられた。

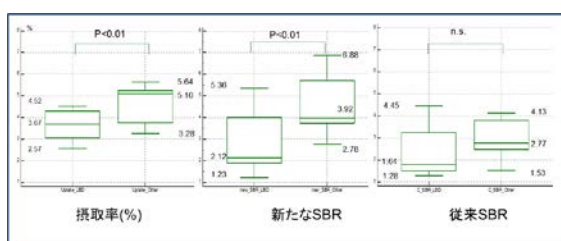


図 7 摂取率、新たな SBR および従来 SBR 値の比較

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 5 件)

① Yoshito Kamiya, Satoru Ota, Shintaro Okumiya, Kosuke Yamashita, Akihiro Takaki, Shigeki Ito, Uptake index of ^{123}I -metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for diagnosing Lewy body disease, Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine & Biology, 査読有, Article 6, Volume 5, Issue 1, Winter 2017, Page 37-43.

DOI: 10.22038/aojnmb.2016.7972

② 中西 健介, 坂田 励起, 高木 昭浩, 中曾根 豊, 門田 正貴, 伊藤 茂樹, ^{67}Ga -SPECT 定量法開発に向けた基礎的検討, 査読有, 日本放射線技術学会雑誌

Vol. 73 (2017) No. 1 p. 12-19.

http://doi.org/10.6009/jjrt.2017_JSRT_73.1.12

③ Yamashita Kosuke, Uchiyama Yoshikazu, Ofuji Asato, Mimura Hiroaki, Okumiya Shintaro, Takaki Akihiro, Sone Teruki, Ito Shigeki, Fully automatic input function determination program for simple noninvasive (^{123}I)-IMP microsphere cerebral blood flow quantification method. 査読有, Phys Med. 2016 Sep;32(9):1180-5.

doi: 10.1016/j.ejmp.2016.08.021.

④ Ofuji Asato, Mimura Hiroaki, Yamashita Kosuke, Takaki Akihiro, Sone Teruki, Ito Shigeki, Development of a simple non-invasive microsphere quantification method for cerebral blood flow using I-123-IMP. 査読有, Ann Nucl Med. 2016 Apr;30(3):242-9.

doi: 10.1007/s12149-015-1053-8.

⑤ 富松 多栄子, 山下 康輔, 大藤 亜里, 長岡 里江子, 宮島 隆一, 有迫 哲朗, 井芹 卓見, 伊藤 茂樹, ^{123}I -IMP グラフ解析定量法の換算式の再構築. 査読有, 日本放射線技術学会雑誌, Vol. 71 (2015) No. 7 p. 612-620.

http://doi.org/10.6009/jjrt.2015_JSRT_71.7.612

[学会発表] (計 10 件)

① 金縄貴之, 伊藤茂樹, I - 123 - ioflupane 定量法の開発, 第 36 回日本核医学技術学会総会学術大会, 2016, 11, 3~5, 名古屋.

② 大田哲, 神谷嘉人, 田中雄大, 伊藤茂樹, ^{123}I - MIBG Planar Image を用いた定量法の開発, 第 36 回日本核医学技術学会総会学術大会, 2016, 11, 3~5, 名古屋.

③ 田中雄大, 大田哲, 神谷嘉人, 伊藤茂樹, レヴィ小体病評価のための 3 次元 ^{123}I - MIBG 画像による摂取指標, 第 36 回日本核医学技術学会総会学術大会, 2016, 11, 3~5, 名古屋.

④ 中里沙樹, 村川彩希, 神谷嘉人, 内山良一, 伊藤茂樹, パーキンソン病定量法開発に向けた入力関数肺野決定 ROI のプログラム開発, 第 72 回日本放射線技術学会総会学術大会, 2016, 4, 14~17, 横浜.

⑤ Yoshito Kamiya, Shintaro Okumiya, Akihiro Takaki, Kosuke Yamashita, Shigeki Ito, Development of a new quantification method using the I-123 MIBG myocardial single photon emission tomography, EANM'15, 28th Annual EANM Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2015, CCH-Congress Center Hamburg 2015, 10, 10~14, Hamburg, Germany.

⑥ Shintaro Okumiya, Asato Ofuji, Shigeki Ito, Development of a new quantification method of dopamine transporter with ^{123}I -ioflupane, EANM'15, 28th Annual EANM Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2015, CCH-Congress Center Hamburg 2015, 10, 10~14, Hamburg, Germany.

⑦ 神谷嘉人, 高木昭浩, 伊藤茂樹, 認知症診断のための ^{123}I - MIBG 3 次元定量法の開発. 第 35 回日本核医学技術学会総会学術大会, 2015, 11, 10~14, 東京.

⑧ 奥宮真太郎, 金縄貴之, 伊藤茂樹, 条体ドパミントランスporter イメージングにおける新たな特異的結合比算出法の構築. 第 35 回日本核医学技術学会総会学

- 術大会, 2015, 11, 10~14, 東京.
- ⑨ 奥宮真太郎, 山下康輔, 金縄貴之, 伊藤茂樹, 123I - Iofulpane を用いる線条体定量法開発に向けた二次元逐次近似法の適用可能性, 第34回日本核医学技術学会総会学術大会, 2014, 11, 6~8, 大阪.
- ⑩ Kosuke Yamashita, Shigeki Ito, Development of a fully automatic input function determination program in 123I-IMP non-invasive cerebral blood flow quantification, The 27th Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine 2014 (EANM 2014), The Swedish Exhibition & Congress Centre, 2014, 10, 18~22, Gothenburg, Sweden.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 茂樹 (ITO, Shigeki)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号 : 80402395

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :

(4) 研究協力者

大藤 亜里 (OFUJI, Asato)
山下 康輔 (YAMASHITA, Kosuke)
奥宮 真太郎 (OKUMIYA, Shintaro)
神谷 嘉人 (KAMIYA, Yoshito)
富松 多栄子 (TOMIMATSU, Taeko)
長岡 里江子 (NAGAOKA, Rieko)
金縄 貴之 (KANENAWA, Tkayuki)
大田 哲 (OTA, Satoru)
田中 雄大 (TANAKA, Yudai)