

平成 30 年 5 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08687

研究課題名(和文)アルツハイマー病診断のための脳PET画像の部分容積効果補正法の開発・評価

研究課題名(英文)Partial volume correction for Brain PET imaging

研究代表者

志田原 美保(古本美保)(Shidahara, Miho)

東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号：20443070

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):研究目的は、アルツハイマー病の診断を目的としたPET検査において、アルツハイマー病に特徴的な病理(アミロイド、タウ集積)を反映する脳画像を高精度化することである。このために形態・解剖情報を用いた部分容積効果補正を行うことで画像の定量性を向上させる画像処理手法の確立に取り組んだ。その中で、形態・解剖情報を用いる様々な部分容積効果補正法の誤差伝播特性をシミュレーションで明らかにし、診断能の向上に起因する要因を明らかにし、どのようなアルゴリズムであれば、臨床上有用であるかについてシミュレーションをもとに詳細な検討を行った。解剖情報と周波数領域を利用するハイブリッドな方法が有用であると考えられた。

研究成果の概要(英文): Partial volume effect is inevitable phenomena in positron emission tomography (PET) imaging and degrade the quantification of PET images. Partial volume correction (PVC) will improve the quantification of PET images under the perfect condition which is difficult in real clinical study. We aimed to investigate error-propagation properties of PVC algorithms and know properties of PVCs on clinical PET images.

We found that the even small error sources (eg. image-registration, segmentation), this surely propagate to the outcome and its amount is not small. In clinical data, different PVC algorithms provided difference amount of recovery and this tendency was also different among subject conditions. PVC is very sensitive with the mismatch between anatomy and PET images, so hybrid algorithms would be suitable for practical and robust PVC rather than anatomy-based method.

研究分野：核医学

キーワード：核医学 PET 画像処理 部分容積効果補正

1. 研究開始当初の背景

(1) アルツハイマー病 (AD) の病理所見には、脳萎縮、アミロイドβタンパクの凝集体(アミロイド)と神経原線維変化(タウ)等がある。このうちアミロイドとタウの脳内集積は、認知機能障害などの臨床症状がでるかなり前から進行していることが知られており、これらの病理(アミロイド・タウ)を *in vivo* で定量画像化できる陽電子断層撮影(PET)イメージングがAD発症前診断法として注目されてきている。AD診断を目的としたPET検査では、アミロイドやタウに特異的に結合する極微量の放射性薬剤を体内投与・体外計測することで、体内の放射性薬剤濃度分布を表す定量画像を得る。AD診断のための放射性薬剤はこれまでに数多く開発・臨床応用研究が行われ早期診断のための新しい知見が報告されてきている。しかし、人を対象とした臨床PET装置の画像では空間分解能が約6mmであるため、脳内の構造がぼやけ画素値の定量性が失われる部分容積効果がみられる。さらに、脳萎縮がみられる高齢の被験者では、皮質構造が薄くなるとことで部分容積効果の影響をより受けやすく、萎縮部位の評価(正常かそうでないか)が困難となる。そのため、AD診断を目的とした脳PET画像を高精度に定量画像化するためには部分容積効果補正が必要と考えられている。

(2) 実際のアミロイド・タウ臨床PET検査では、使用する放射性薬剤の種類によっては白質への非特異結合がみられる。一般的な脳血流・糖代謝・脳神経受容体PETイメージングではこのような白質の高集積は存在しない。また、部分容積効果によりアミロイド・タウPET画像の白質の非特異的集積は、診断に重要とされる灰白質へ流れ込んでしまう。そのため、部分容積効果補正で白質集積の灰白質への流れこみの影響を除去することが定量性向上のために重要となる。また、臨床画像に対して部分容積効果補正を行う際には、正しい答えがわからないため補正結果が正しい・間違っているという判断はできない。そのため臨床検査で想定される様々な要因に対して極めてロバストな手法が求められる。特に、生理的な要因、画像処理の誤差などが臨床における部分容積効果補正精度に影響を及ぼすと考えられる。過去に提案されてきた補正法は、これらの要因にどれだけ頑強なのかその特性は全く明らかになっていないため、臨床応用に最適な補正法が選ぶことができないでいる。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、アルツハイマー病の診断を目的としたPET検査において、アルツハイマー病に特徴的な病理(アミロイドβ・タウ集積)を反映する脳画像を高精度に定量化

することである。この高精度化のために、形態・解剖情報を用いた部分容積効果補正を行うことで脳PET画像の定量性を向上させる画像処理法の確立に取り組む。最終的に、確立した画像処理法によりアルツハイマー病の早期診断の精度向上に貢献することを目指す。

(2) この目的のために、様々な部分容積効果補正法に対して臨床で想定される様々な要因による誤差解析を数値シミュレーションで徹底的に行い、脳内分布・集積特性の異なる複数のアミロイド・タウPET薬剤における臨床データ群へ部分容積効果補正法を適応する。上記の誤差解析・臨床応用の結果から診断能の向上に起因する要因を明らかにする。

(3) 本研究で対象としている補正法はGTM, MG, LABBE, IY, RBV, SFSRRの6つである。PET画像の空間分解能と関心領域内は均一な分布をしているという仮定から領域内の補正値を算出するGTM法は線条体集積型のPET画像で用いられている(Rousset OG, JNM, 1998)。また、空間分解能だけでなく、形態(MRI)画像も用いるMuller-Gartner法は、セグメンテーションで抽出した灰白質領域の部分容積効果補正に有用とされている(Muller-Gartner HW, JCBFM, 1992)。研究代表者は、MRI画像だけでなく脳の詳細な解剖情報である脳アトラス(図1)を用いるSFSRR法を新たに提案し、複雑な集積特性をもつ中枢神経系の脳PET画像に適応してきた(Shidahara M, Neuroimage 2009、関連論文他3報)。また、RBV法は最近報告された脳アトラスを用いる補正法である(Thomas BA, EJNMMI, 2011)。

3. 研究の方法

(1) 誤差解析

これまでに提案されてきた様々な部分容積

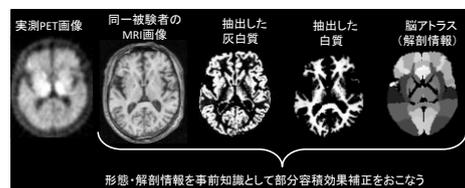


図1 部分容積効果補正法に事前知識としてもちいられる形態・解剖情報画像

効果補正法に対して臨床検査で想定される様々な要因(表1)による誤差解析を数値シミュレーションで行う。具体的には、 ^{11}C PIBを想定したデジタル脳ファントム(健常者およびAD患者を想定した2通り)を用い誤差解析を行う。詳細な計算条件については、臨床データもしくは文献値に基づいて決定する。

表 1: 誤差要因

分類	項目
生理的要因	アミロイド・タウの集積分布、脳の形態(委縮・奇形など)
画像特性	空間分解能の場所依存性、統計雑音、被験者の微細な体動による画像のぶれ
PET 薬剤の動態特性	PET 薬剤毎の脳内集積特性、白質における非特異的な高集積
画像処理	形態画像(MRI)画像のセグメンテーション・位置合わせ誤差

(2) 臨床データでの補正効果の検証
部分容積補正法をアミロイド・タウイメージング用放射性薬剤である $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$, $[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ を用いた臨床 PET 検査で得られた画像へ適応する。対象は、高齢健常者および AD と診断された患者とする。また、部分容積効果補正により診断に有用な情報が得られるのかどうかを、診断指標である SUVR 値(Ratio of standardized uptake value)、を関心領域毎に算出することで評価する。帆本検証は University College London の Thomas 博士らとの国際共同研究である。

4. 研究成果

(1) 誤差解析

図 2、3 にシミュレーションにより意図的に誤差を作成し最終的に補正画像にどのように影響があるか、検証例を示す。

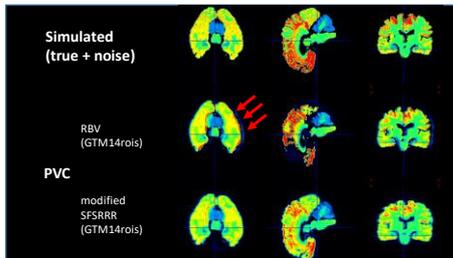


図 2 誤差伝播解析の例: 形態画像と PET 画像の位置ずれ

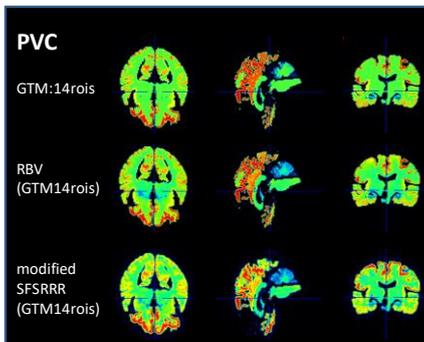


図 3 誤差伝播解析の例: 灰白質領域セグメンテーション

形態画像と PET 画像の間に 6mm のずれが生じた場合、境界において顕著なアーチファクトが RBV 法では見られた。この傾向は灰白質領域のセグメンテーション処理で本来の区画を描出できない場合にも、あてはまった。一方で、SFSRRR 法は、これらの誤差を受けにくい傾向がみられた。これらのような一連の解析結果から、MG, GTM, RBV 法は形態情報のずれが補正結果に大きく影響することが分かり、海場や側頭葉内側で MRI 画像からの解剖領域の割当てに誤差が生じると、これらの手法は大きな誤差伝播を受けることが確認された。

(2) 臨床データでの補正効果の検証

図 4 に実際の臨床画像例 ($[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$) を示す。補正なしに比べ、補正を行うことで、皮質などの集積値が高くなっている。

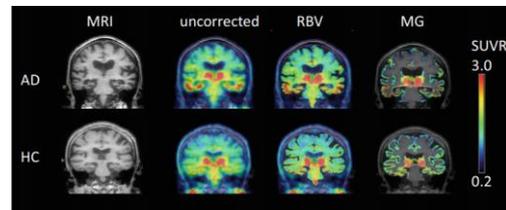


図 4 健常者(HC)および AD 患者の臨床画像 左より MRI,補正なし THK-PET 画像、補正画像(RBV, MG)

また、図 5、6 に $[^{18}\text{F}]\text{THK5351}$ および $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ での補正結果の比較を記す。

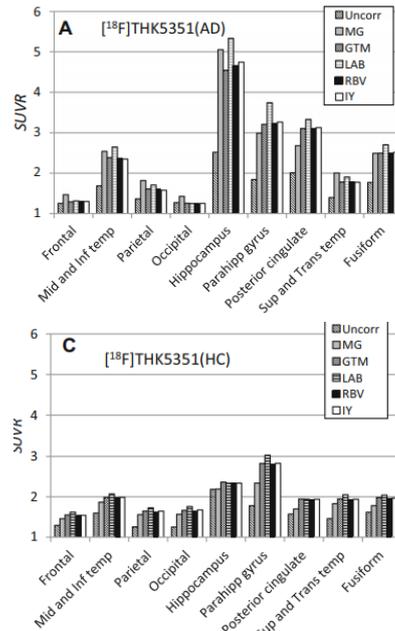


図 5 THK5351PET 画像における 5つの部分容積効果補正結果の比較 (上段: AD, 下段: 健常者)

これらの結果より、(i)補正の程度は、手法により異なる、(ii)健常者に比べ患者での薬剤集積が高い場合には、共通の補正法でも異なる補正結果となる、ことが明らかとなった。これらの一連の処理により、脳萎縮の進んだアルツハイマー病患者の MRI 画像では、特に海馬領域での自動の解剖領域分割処理が困難であり、誤差が生じやすいことが確認された。

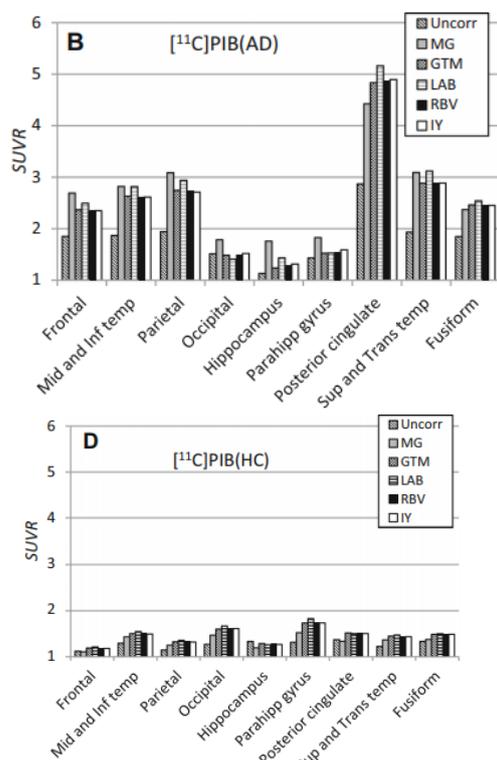


図6 PIB-PET 画像における5つの部分容積効果補正結果の比較(上段:AD, 下段:健常者)

(1)、(2)の検討を基に、多様な生理的、薬剤動態特性に対して誤差要因に対して、臨床応用に適したロバストな補正法について考察する。GTM, MG, RBV といった形態画像を事前知識として扱う手法は、臨床上で生じやすいレベルの形態画像と PET 画像の相違により、大いに補正結果が損なわれる。そのため、解剖情報と周波数領域を利用する SFSRR のようなハイブリッドな方法が有用であると考えられた。

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 2 件)

- ① Shidahara M, Thomas BA, Okamura N, Ibaraki M, Matsubara K, Oyama S, Ishikawa Y, Watanuki S, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Gonda K, Watabe H. A comparison of five partial volume

correction methods for Tau and Amyloid PET imaging with [¹⁸F]THK5351 and [¹¹C]PIB, Ann Nucl Med. 査読有、2017, 31(7):563-569, doi: 10.1007/s12149-017-1185-0

- ② Arakawa Y, Nai Y, Shidahara M, Furumoto S, Seki C, Okamura N, Tashiro M, Kudo Y, Yanai K, Gonda K, Watabe H. Prediction of the Clinical SUV Ratio in Amyloid PET Imaging Using a Biomathematic Modeling Approach Toward the Efficient Development of a Radioligand. J Nucl Med. 査読有、2017 Aug;58(8):1285-1292. doi: 10.2967/jnumed.116.183566

[学会発表] (計 2 件)

- ① 小山千莉, 志田原美保, Benjamin A Thomas, 松原佳亮, 茨木正信, 渡部浩司, 権田幸祐, 『アルツハイマー病診断を目的としたタウ PET 画像に対する部分容積効果補正法の基礎検討』、第 36 回日本核医学技術学会学術大会 (名古屋) 2016 年 11 月 3~5 日
- ② 志田原美保, 『アミロイド PET における正など』、第 62 回群馬県核医学研究会 2016 年 11 月 12 日(前橋) (招待講演)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ソフトウェア公開

<http://www.noninvasive.med.tohoku.ac.jp/ShidaharaLab/SFSRR.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

志田原 美保(古本 美保) (SHIDAHARA, Miho)

東北大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号： 20443070

(2)研究分担者

茨木 正信 (IBARAKI, Masanobu)

秋田県立脳血管研究センター(研究部門) ・放射線医学研究部・主任研究員

研究者番号： 40360359