

機関番号：32607

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791233

研究課題名 (和文) パターン認識に基づいた PET 動態解析における安定した
神経受容体濃度画像化法の構築研究課題名 (英文) Development of stabilized neuroreceptor concentration imaging
method based on pattern recognition for kinetic analysis in PET

研究代表者

坂口 和也 (SAKAGUCHI KAZUYA)

北里大学・医療衛生学部・講師

研究者番号：40521175

研究成果の概要 (和文)：PET 神経受容体濃度測定において、高精度かつ頑強に画素別で受容体濃度指標を推定することで、機能画像作成を可能とするアルゴリズムの構築を目的とした。提案手法は、放射性薬剤投与から一定期間おくことで過渡平衡をなすことに注目し、その比例定数を推定する手法であった。提案手法は測定点が減少する問題を有しており実用面では不十分であったが、平衡以前のデータを用いることが可能で改善の余地があることが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：In neuroreceptor concentration measuring with PET, this study proposed developing a stabilized kinetic imaging algorithm which is based on a novel voxel-based kinetic parameter estimation method with high accuracy and high robustness. The proposed method estimated proportionality constant during transient equilibrium condition. The method restricted to reduce the number of data points, and it was not enough to use in clinical study. However, this study indicates that the method has an ability to improve using points of data from before equilibrium.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：核医学，医用画像工学

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，薬物動態解析，神経受容体濃度測定

1. 研究開始当初の背景

(1) PET を用いた神経受容体濃度解析

陽電子断層撮影 (PET) 装置を用いた神経受容体濃度解析は、放射性リガンドを生体内に投与し、放射性リガンドの受容体への結合を PET による放射線計測を通じて、測定・画像化する方法である。受容体濃度測定は、試験管操作により良く実施されるが、生体における挙動を測定できる点で PET を用いた検査は有用な方法と位置付けられている。

しかし、試験管内での測定には無い、PET 検査特有の問題点も多く存在する。ひとつは、受容体を含む破砕液に、直接リガンドを滴下するようなことはできず、リガンドの供給 (入力) は血流を介して行われること。また別のひとつとして、生体内の挙動を乱さない程度の量しか投与できず、投与したリガンドも血流によって洗い出されてしまうことが挙げられる。

前者の問題は生体内挙動を説明する数学

的モデル(コンパートメントモデル)を構築、濃度の直接測定の代わりに構築したモデルの区画間をリガンドが移行する速度を推定、その速度定数の比をとることで、受容体濃度を反映した指標(受容体結合能)を得ることができ、試験管内での測定と対比させる事ができる。ここで、速度を知る必要があるためPET撮像は経時変化を追えるダイナミック撮像が選択される。また、入力の時変化を知るために動脈採血を行うことがある。

後者については、ごく微量の放射線計数率から解析に耐え得るPET画像を得るために、リガンド投与直後の経時変化が急峻な時期には短時間で、平衡に近くなる後期では時間を長くとりより多くの計数が得られるよう撮像する。そのため、得られる画像は時間軸方向に粗い不等間隔なサンプリングとなる。また、計数も十分ではないため、PET画像に含まれる雑音も非常に多くなる。

このような画像に対し非線形最小二乗法による速度定数推定を行った場合、局所解に陥る可能性が非常に高く、推定値の安定性は低くなる。通常はPET画像上に関心領域を設定し、領域内の平均値をとることで雑音を低減し解の安定性を向上させる。しかしそれに引き換えるかたちで画像の持つ位置情報は破棄され、速度定数やその比である受容体濃度指標を示した機能画像は、作成不可能となる。

一方、解の安定性を向上させる目的で開発されたローガンプロットなどのグラフ解析法は、線形化のための式変形にて、得られる推定値が速度定数の複合体(総分布容積)になってしまう問題を有し、さらに、機能画像を高速に作成することはできるものの、雑音の影響により推定値が過小評価される、または、推定分散が非常に大きくなり評価不能の画像になる問題を有する。

(2) 主成分分析を用いた雑音低減処理

神経受容体濃度画像作成における対象のデータは、時間放射能曲線(TAC)と呼ばれる放射能濃度の経時変化であり、PET画像の各画素が持つ組織のTAC(tTAC)である。tTACは不等時間隔の粗いサンプリングで雑音を多く含んだ点列として示される。このような場合、等間隔のデータを対象とするフーリエ変換のような直交展開と低域通過フィルタによる雑音低減処理は困難であり、基底から生成できる主成分分析と次元縮約を用いた雑音低減法が解決策として提案されている。

主成分分析による雑音低減処理では、基底の設計から始めるため、効率的な雑音除去が可能であるが、本来の組織が持つ速度定数を反映した平滑化曲線になるとは限らず、個体内の微小領域では推定誤差が生じるものと考えられ、個体間では基底自身が異なることによる平滑化の相違が生じ、個体間の比較が

困難になるものと考えられる。

一方で、採血した血漿の時間放射能曲線(pTAC)と、想定される速度定数群から、予め理想的なtTACを作成し、実測値との類似度を主成分分析後の特徴空間にて測定し、最も似ている曲線が持つ速度定数を推定結果とする手法も提案されているが、受容体濃度を算出するにはパラメータ数が多く解が安定しない問題を有している。

2. 研究の目的

PET画像の画素毎の受容体濃度推定にも耐え得るほどの推定値安定化と推定精度の向上をはかり、受容体結合能を直接的に算出できる推定法を考案し、受容体濃度の指標である受容体結合能を示す画像の作成を可能とするシステムの構築を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

主成分分析による直交展開では画像全体の平均曲線を原点とし、平均曲線からの乖離を最も良く説明できる直線を第1主成分とし、次に説明できる直線を第2主成分とする方法で展開を行う。先行研究によると第1主成分までで脳内の薬物動態がほぼ説明できるとされていた。しかし、この主成分軸は組成の大きく異なる、灰白質と白質の差異を示したもので、たとえ寄与率が大きかったとしても受容体濃度の違いによる曲線の相違を説明していることにはならないとの考えのもと、第1主成分まで次元縮約することによる強力な雑音低減能力を保持し、受容体濃度を反映した軸を張る方法の考案を行った。

個体間の差が生じる原因のうち、受容体の存在によらないものとして、リガンド供給の経時変化であるpTACの差が挙げられる。pTACは薬剤静注速度や体循環の速度に依存し変化するが、いずれも投与後期に入ると、指数関数的に減衰する特徴を持つ。さらに、ある一定時間(t とおく)経過後はpTACの減衰に応じて、全てのtTACが減衰する過渡平衡状態に達する。

この現象を基に、 t 以降のtTACを1軸のみで表現するモデルを構築した。このとき、全tTACは、軸を構成する基底曲線の定数倍で表現できる。特徴空間における原点は画像のバックグラウンドに相当する常に0の一定値に設定し、各測定時刻の点を直交する1軸に置き換えた特徴空間を作成、脳内の全tTACを特徴空間内の1点1点としてプロットした後、原点を通り残差二乗和が最小となる軸を構成、各点を構成した軸に射影することで、雑音低減を実現した。

t 以降について平滑化したtTACを用いて推定開始時刻を t に設定したグラフ解析法により総分布容積の算出を行った。

上記の手法と、主成分分析を用いた手法、基底作成の代わりに pTAC を直接用いる手法それぞれについて比較を行った。

(1) 臨床データを用いた評価

6名の健常ボランティアの、 $[^{11}\text{C}]\text{TMSX}$ を用いた PET 検査結果を用いて、比較を実施した。臨床データで真の動態は不明であるが、関心領域内平均値をもって真の tTAC とし、その波形からローガンプロットにより取得された総分布容積を、真の値と見なした

$[^{11}\text{C}]\text{TMSX}$ は、アデノシン $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体のアンタゴニストとして用いられる放射性リガンドである。また、PET 検査は他施設に於いて当該施設の倫理規定に沿って行われたもので、個人情報破棄の上、本法のような新規アルゴリズム開発等の研究で使用する件につき十分な同意が得られた画像データであり、データの受け渡し時には個人情報は、全て削除されていた。

画像データは1画素が $2 \times 2 \times 6.25 \text{ mm}$ で $96 \times 96 \times 25$ 画素で構成されており、空間分解能は約 6 mm であった。

(2) 計算機シミュレーション

手法のより厳密な評価を行うため、計算機シミュレーションを実施した。薬剤は $[^{11}\text{C}]\text{TMSX}$ を想定し、脳全体が白質 33%、大脳皮質 62%、線条体 5% の、3 種類で構成されていると仮定した単純なファントムを作成、最も体積の少なく、関心領域である、大脳基底核の受容体濃度を任意に変化させ、雑音低減処理により波形の歪みが無いか、総分布容積の値が指定した値に近いかの確認を行った。

4. 研究成果

(1) 臨床データを用いた評価

$[^{11}\text{C}]\text{TMSX}$ の PET 画像からグラフ解析法を用いて推定した総分布容積の画像を図 1 に示す。 t^* はグラフ解析法における推定開始時刻を示し、提案手法では $t^* = t$ となる。MA1 はグラフ解析法のひとつで、雑音過多の場合には推定分散が大きくなり、ローガンプロットの過小評価とは異なった振る舞いをする。 t^* が同一の場合、どの雑音低減法もほぼ同じ画像を呈しており、グラフ解析法に見られる過小評価や推定分散増大は、抑制されていた。しかし、 t^* を遅くした場合には測定点の不足により推定分散が大きくなる傾向を示した。その中で、提案手法は比較的雑音の少ない画像が得られており、同一 t^* に限ってみると有効な手法であると言えた。

図 2 に tTAC の雑音低減時の様子を示す。他の雑音低減手法はリガンド投与直後からの全時刻におけるデータに処理を施すため、振幅成分の推定時に大きな誤差が生じる。これに対し、提案手法は t 以降のみがある基底関数の定数倍と考えた処理のため、振幅

を歪めることなく雑音低減が可能となった。

図 1 において、 t^* を 10 分に設定した場合、提案手法による雑音低減処理による総分布容積画像は、主成分分析による方法に比べ、やや値の低い画像となった。

(2) 計算機シミュレーション

図 3 に線條体に存在する受容体濃度を反映した速度定数を 0 から 1 min^{-1} で変化させ、さらにローガンプロットの推定開始時間を投与開始直後の 0 分から、撮像後期の 50 分まで変化させたときの、真の総分布容積と推定された総分布容積との差異を示す。この図では青い部分ほど、推定値の精度が良いことを示す。主成分分析による雑音低減処理は速度定数に依存するものの、 t^* を投与開始後 10 分程度に設定してもバイアスが小さいのに対し、提案手法では 35 分程度で真値に近づく結果となった。

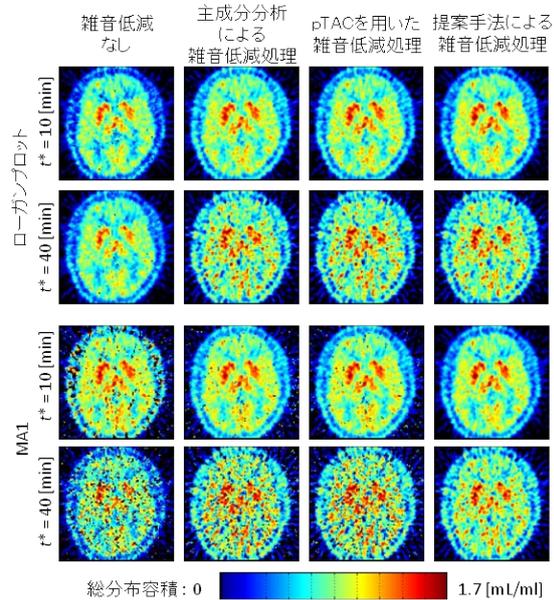


図 1 臨床データを用いた評価: アデノシン $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体体を対象とした $[^{11}\text{C}]\text{TMSX}$ の、ローガンプロットによる総分布容積推定画像 (上 2 段) と、MA1 による同推定画像 (下 2 段)。雑音が付加されることによりローガンプロットでは推定値の過小評価が、MA1 では推定分散の増大が見られ、雑音低減処理を行った場合にはその程度がいずれもほぼ同程度まで改善された。

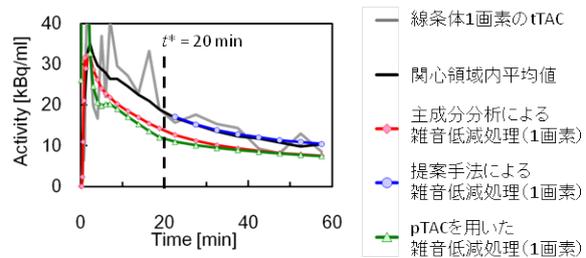


図 2 tTAC の雑音低減時の様子: グラフ解析法の推定開始時刻 t^* をリガンド投与後 20 分に設定した場合。提案手法は関心領域内の平均曲線と一致し、比較対象である 2 手法は振幅が一致しなかった。

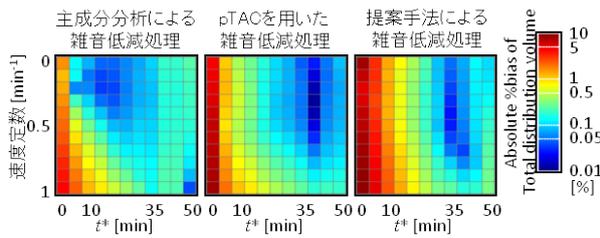


図3 計算機シミュレーションの結果：線条体領域の速度定数とローガンプロットの推定開始時刻 t^* を変化させたときの総分布容積推定値のバイアス（絶対値）。主成分分析による方法は速度定数が大脳皮質のそれに近くなるほど t^* を早く設定できた。他の2手法は速度定数にはよらないが、35分程度と遅い t^* でバイアスが低くなった。

(3) 薬物動態と雑音低減処理法

神経受容体濃度解析を含む、PET における薬物動態モデルの代表的なものとして、図4(A)で示す、2組織3コンパートメントモデルが挙げられる。このモデルは微分方程式の解（一般式）から着目すると図4(A)と等価なモデルである。図4(A)をもとに、各区画の時間放射能曲線と $tTAC \cdot pTAC$ を併記した模式図を図5で示す。

図5において $tTAC$ の5%以下の領域に存在する放射能濃度を無視できる程度の濃度として扱くと、 t^* に達した時点で図4(A)の速度定数の速い区画が見かけ上消失し1組織2コンパートメントモデルとして、表現することができる図4(B)。そしてこの時刻 t^* がグラフ解析法を適用できる時間の最小値となる。さらに遅い時刻 t' に着目すると、遅い区画までもが見かけ上消失し、 $tTAC$ は $pTAC$ と同じ速度で減衰する過渡平衡状態に入る。

本研究で提案した手法は過渡平衡を利用した雑音低減処理であり、比較的後期からの適用となる。この場合、どの $tTAC$ も互いに比例関係にあるため、特徴空間上である1軸に全ての点が沿うこととなり、軸から離れた部分が雑音であると解釈できる。その一方で後期のデータしか使用できないため、実測点はたかだか数点しかなく、振幅（比例係数）の算出もままならない。特徴空間上では $tTAC$ を示す点を持つ誤差楕円が、元の次元が小さくなることにより、相対的に大きくなってしまい、1本の軸へ射影したとしても誤差成分を十分に取り除くことができない状態となる。また、 t' 以前で提案手法を適用した場合、 $pTAC$ と $tTAC$ との波形の乖離が生じ、総分布容積の推定精度が落ちてしまう。図1において t^* を10分に設定した場合に総分布容積画像が過小評価されている点、図3において t^* が10分程度ときには線条体を持つ速度定数に関わらず、高いバイアスがかかる点は、この波形の乖離によるものだと考えられる。

先行研究である主成分分析を用いた雑音

低減処理は図3で示すように、大脳皮質などの領域と、関心領域である線条体が同じ速度定数を持ち、脳全体で大きく2つの領域にまとめられるときに t^* を早期に設定しても高い精度で総分布容積を推定できることがわかる。よって、図1にて主成分分析手法と提案手法を比較する場合、前者は t^* が10分のときの画像、後者は t^* が40分のときの画像で比較すべきであり、その結果は、提案手法の方が、雑音低減能力が劣っていることとなる。この違いはグラフ解析法に用いることができる実測点の数の違いであり、雑音

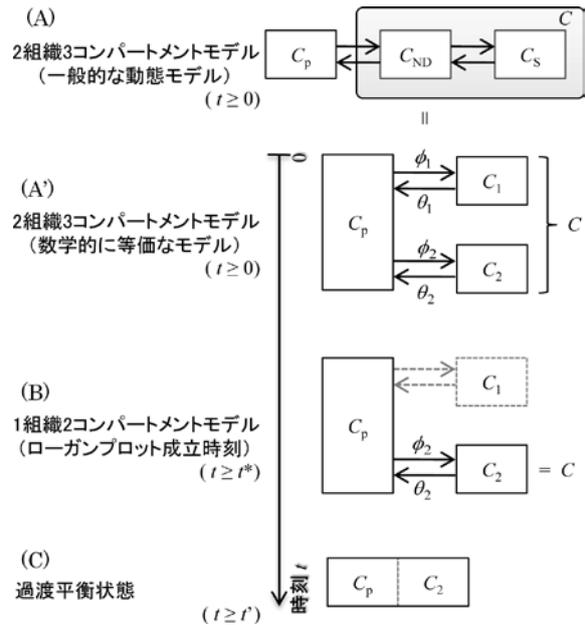


図4 リガンド投与後の時間経過と薬物動態モデルの変遷：PET で良く用いられるモデルは(A)であるが、数学的には(A)も(A)と等価なモデルとして成り立つ。時刻が t^* より遅くなると、動態の早い区画 C_1 は血漿の放射能濃度 C_p との間で平衡となり見かけ上消滅する。そのため、巨視的には1組織モデルとみなすことができる(B)。さらに時間が進み、 t' 以降になると、遅い区画 C_2 も平衡に達するため、全 $tTAC$ が $pTAC$ の定数倍として表現されるようになる。

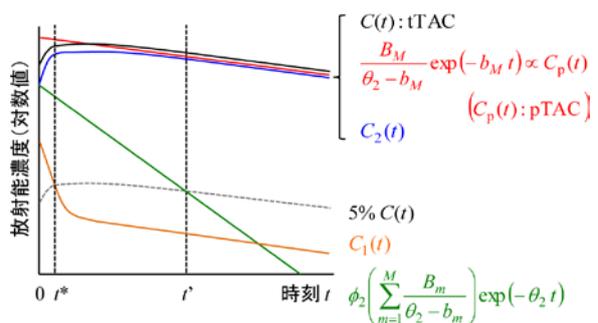


図5 各区画（図4）の時間放射能曲線： $tTAC$ の5%以下の成分は無視できるとした場合の模式図。橙色が早い区画 C_1 全体の変化を示し、緑色が遅い区画 C_2 のうち、組織固有の速度定数 θ_2 で減衰する成分を示す。これらの2成分が $tTAC$ の5%（黒破線）を下回ることでモデルの簡略化が可能となり、グラフ解析法 ($t \geq t^*$) や提案手法 ($t \geq t'$) の適用が可能な時期へと移行する。

低減の能力よりも、むしろ使用可能な実測点の多寡が総分布容積の推定精度を左右していると言える。しかし、主成分分析を用いた手法にも欠点が存在する。図3で示した通り、同じ灰白質領域でも、速度定数が大脳皮質と線条体で異なる場合は k^* を早期に設定することでバイアスをかけてしまう恐れがある。これは、特徴空間において tTAC の点群が2領域より多くなった場合に引き起こされ、2つの領域を結ぶ直線を第1主成分軸として1本の軸のみで表現できなくなったことを意味する。このような場合には雑音低減能力を犠牲にして縮約する次元数を多くするか、歪みを許容するしかない。僅か3領域の数値シミュレーションで、バイアスが見られたことから、実際の臨床データでは様々な箇所と同様のバイアスが見られるものと考えられる。また、図2の雑音低減後の tTAC からわかるように、主成分分析による雑音低減では必ずしも理想の tTAC を再現するわけではなく、脳内で多くの領域を占めている組織に他の組織が近付いているにすぎないことを示している。

以上のことより、グラフ解析法を使用する場合の、前処理としての雑音低減には、過渡平衡の利用だけでは、グラフ解析法の持つ適用範囲を狭めてしまう欠点を持ち、主成分分析のように純粋な数学的解法では、速度定数として現れる受容体濃度の不均一性に依存してしまう欠点を有することが本研究を通じて解明できた。

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3件)

- ① 星野直輝, 本谷秀堅, 坂口和也, 坂田宗之, 石渡喜一, 木村裕一. パラメトリック固有空間を利用した PET 動態データの雑音除去. 日本医用画像工学会論文誌, 査読有, Vol.28, No.5, pp.362-370, 2010.
- ② K. Kawamura, M. Naganawa, F. Konno, J. Yui, H. Wakizaka, T. Yamasaki, K. Yanamoto, A. Hatori, M. Takei, Y. Yoshida, K. Sakaguchi, T. Fukumura, Y. Kimura MR. Zhang. Imaging of I₂-imidazoline receptors by small-animal PET using 2-(3-fluoro-[4-¹¹C]tolyl)-4,5-dihydro-1H-imidazole([¹¹C]FTIMD). Nucl Med Biol, 査読有, Vol.37, No.5, pp.625-635, 2010.
- ③ 坂口和也, 木村裕一. PET における神経

受容体機能計測のための動態解析, 日本医用画像工学会論文誌, 査読無, Vol.27, No.4, pp.286-291, 2009.

〔学会発表〕(計6件)

- ① 星野直輝, 本谷秀堅, 坂口和也, 坂田宗之, 石渡喜一, 木村裕一, パラメトリック固有空間を利用した PET 動態データの雑音除去, 日本医用画像工学会大会 2010, 2010年7月30-31日, 伊勢原.
- ② 星野直輝, 本谷秀堅, 長縄美香, 坂口和也, 坂田宗之, 石渡喜一, 木村裕一, PET 受容体解析法 MA1 の計測データの誤差分布特性に基づく改善の試み. 電子情報通信学会医用画像研究会 MI2009-76, pp.285-290, 2010年1月27-28日, 那覇.
- ③ 大柿宏人, 坂口和也, 菅幹生, 木村裕一. 定量PET 機能画像における χ^2 検定によるグラフ解析法開始時刻の決定. 電子情報通信学会医用画像研究会, MI2009-75, pp.1-6, 2010年1月27-28日, 那覇.
- ④ 坂口和也, 長縄美香, 坂田宗之, 志田原美保, 関千江, 石渡喜一, 木村裕一. Logan 法における主成分分析を用いた雑音低減処理法の評価. 第49回日本核医学会学術総会, 2009年10月1-3日, 旭川.
- ⑤ H. Hontani, N. Hoshino, M. Naganawa, K. Sakaguchi, M. Sakata, K. Ishiwata, Y. Kimura. Unbiased Logan Graphical Analysis using the Renormalization Method. Brain'09 and BrainPET'09, 2009年6月29日-7月3日, Chicago, USA.
- ⑥ K. Sakaguchi, M. Naganawa, M. Sakata, M. Shidahara, C. Seki, K. Ishiwata, Y. Kimura. A Noise Reduction Method for Graphical Analysis with KL-Expansion during Transient Equilibrium Condition. Brain'09 and BrainPET'09, 2009年6月29日-7月3日, Chicago, USA.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂口 和也 (SAKAGUCHI KAZUYA)

北里大学・医療衛生学部・講師

研究者番号：40521175