

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 12 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22611019

研究課題名（和文）脳神経 PET 測定における装置間差補正と定量解析の精度向上に関する研究

研究課題名（英文）Research on inter-scanner difference and improvement of quantitative analysis for multi-center study in positron emission tomography.

研究代表者

織田圭一（ODA KEIICHI）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）

・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：70224235

研究成果の概要（和文）：9 機種 PET 装置で測定された脳 FDG 画像およびアミロイド画像の機種依存性をファントム実験によって明らかにした。PET 装置視野内に設置するファントムは、内径 15 cm の円筒型と 3D 脳ファントムとし、視野外からの散乱・偶発同時計数の影響を見るために体幹部を想定したファントムを寝台の上に置いた。臨床計測に近い条件が得られる放射線量とファントム間距離を予備実験によって決定した。円筒型ファントムの再構成画像の中心に設定した直径 12 cm の円形関心領域によって軸方向の均一性を評価した。その結果、SUV が過小評価された装置や、視野外に高い放射線量がある場合に軸方向均一性が劣化した装置があった。軸方向均一性が劣った装置は不感時間補正を改良することで円筒型ファントムでは改善したが、3D 脳ファントムでは改善されなかった。多施設共同研究を行うには、一定の水準を維持するように品質管理された PET 装置が重要である。

研究成果の概要（英文）：We showed scanner dependence of brain ^{18}F -FDG and ^{11}C -PiB images by using phantom examination with nine kinds of PET scanners. We used two types of phantoms, cylindrical phantom with 15 cm inside diameter and three-dimensional brain phantom, and we set the body phantom on the bed to examine the effect of scatter and random coefficients from outside of the axial field of view (AFOV). Radioactivity and distance of the two phantoms were determined by a pilot study to obtain a condition similar to clinical study. Axial uniformity was evaluated by circular region of interest (ROI) of 12 cm diameter, set in the center of the reconstruction image of the cylindrical phantom. As a result, the standardized uptake value (SUV) was lower than the true value in some scanners, and there was a scanner in which the axial uniformity was deteriorated by high radioactivity outside the AFOV. In the cylindrical phantom, the axial uniformity of the scanner was improved using the new dead-time correction method; however, it was not improved in the 3D brain phantom. Quality-controlled PET scanners are important to maintain constant levels for multicenter studies.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医学物理学・放射線技術学

科研費の分科・細目：9037

キーワード：PET PET/CT 定量測定 装置間差 マルチセンター

1. 研究開始当初の背景

2004年に米国において、アルツハイマー病 (AD) の早期診断を目的とした国家的プロジェクトである Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) が始まった。ADNIは軽度認知障害 (MCI) と初期のAD患者を対象とし、MRI やポジトロンCT (PET)、髄液などの検査を3～5年追跡調査することによって、MCI からADへの進行のメカニズムを解明することを目的としている。2007年に、わが国においてもJ-ADNIが国立長寿医療センター (PET 全般)、先端医療センター (PET QC) 及び東京都老人総合研究所 (現 東京都健康長寿医療センター研究所) (アミロイドPET)、埼玉医科大学 (MRI) などをコア施設としてスタートした。2008年2月には、J-ADNI 参加施設の診療放射線技師を対象とした講習会が開催された。その後、施設認定のためのファントム試験が各施設で実施され、基準を満たした施設から順次臨床試験が始まった。

J-ADNIで重要な役割を担うPET測定は、近年、三次元 (3D) 収集が主流となり、大幅な感度の上昇がもたらされた一方、頭部測定において、二次元 (2D) 測定では殆ど問題にならなかった視野外からの放射線の影響が無視できなくなった。PET装置のキャリブレーションは、通常、直径20 cm程度の円筒型ファントムを視野の中心に置いて行うが、このとき、視野外からの放射線は一切考慮されていない。しかしながら、実際の臨床では、投与した放射性リガンドによって体内の分布の状態が異なり、脳以外に強い集積を示す場合がある。例えば、 ^{18}F -FDGは糖代謝が盛んな脳に強く集積するが、尿として排泄されるため膀胱の集積が顕著である。膀胱以外にも人によっては心臓に強い集積を認める場合がある。その他肝臓等にも集積が認められる。また、アミロイドイメージング製剤の ^{11}C -Pittsburgh Compound-B (PiB) は、肺に多く集積することが知られている。これらの体幹部へのアイソトープの集積が、脳3D-PET測定の定量性に影響していると考えられる。この影響は、PET装置の機種によって異なるため、異なるPET装置で得られた画像を比較する上で大きな障害となっている。

2. 研究の目的

本研究では、多施設共同研究においてPET画像の共有化の可能性を調べることを目的としてファントム実験を行った。複数の施設の異なるPET装置で脳FDG-PETおよびアミロ

イドPETを想定した場合の画像の違い (機種依存性) を、円筒型および脳ファントムを使用して、体幹部の線源の有無について調査した。臨床で撮られた脳PET画像の施設間差を補正する方法を検討した。

3. 研究の方法

(1) 対象および使用機器

日本国内で使用されている9機種のPET装置およびPET/CT装置 (A～I) を対象とした。PET装置視野内に設置するファントムは人の脳に近い大きさの内径15 cm (長さ25 cm) の円筒型と3D脳ファントム (モレキュラーイメージングラボ社製) を使用した。3D脳ファントムは、人の頭部のCTデータを元につくられ、灰白質部に放射能溶液を封入することができ、頭蓋骨部には骨等価溶液 (K_2HPO_4) が封入されている。また、人の体幹部にあたる視野外からの散乱・偶発同時計数の影響を調べるために、内径20 cm (長さ16.5 cm) の円筒型ファントム (体幹部ファントム) を寝台の上に置いた。

(2) 測定条件

ファントム実験は、J-ADNIで計測するFDG画像と ^{11}C 標識Pittsburgh compound-B (PiB) 後期画像の条件を想定した。以下、前者を高濃度画像、後者を低濃度画像と呼ぶ。実験に使用する放射性薬剤は ^{18}F 溶液とし、視野内および体幹部ファントムに封入する量とファントム間の距離は、それぞれFDG投与後30～60分とPiB投与および測定開始後50～70分の臨床計測データの総同時計数 (prompt) と偶発同時計数 (random) の値が記録可能な4機種で、promptとrandomおよび両者の比が同等になるように予備実験によって決定した。本実験で実際にファントムに封入された放射能量は、円筒型ファントムの高濃度で視野内が 35.4 ± 1.3 MBq、体幹部が 134.0 ± 6.1 MBq、低濃度で視野内が 7.5 ± 0.4 MBq、体幹部が 51.9 ± 1.6 MBqであった。3D脳ファントムの高濃度で視野内が 20.5 ± 1.3 MBq、体幹部が 163.0 ± 11.0 MBq、低濃度で視野内が 5.1 ± 0.5 MBq、体幹部が 42.7 ± 2.0 MBqであった。

①円筒型ファントム

円筒型ファントムの視野内の位置は、field of view (FOV)内の中心とし、第1スライス (体幹部側) をファントムの端から2.0 cmとした。ただし、装置Hに関しては体軸方向視野が使用したファントムよりも長いいため、第1スライスから20 cmの範囲を対象とした。

②3D 脳ファントム

3D 脳ファントムは、臨床の場合と同じ位置になるように設置した。視野内ファントムと体幹部ファントムは、体軸方向中心に直線に並ぶように配置した。エミッション測定および減弱補正用 CT またはトランスミッション測定の条件は以下の J-ADNI の測定法に準じた。J-ADNI のエミッション測定条件は、FDG の場合投与 30 分後から 1 フレーム当たり 5 min スキャンを 6 frame、PiB の場合投与直後から測定を開始し、今回対象とする後期画像（投与後 50~70 分）は 300 sec × 4 frame である。減弱補正用の CT スキャンは各メーカーが推奨する通常臨床で使用する条件である。また、トランスミッション測定は、セグメント法を用いた 6 min 収集である。ただし、セグメント法が使用できない装置については measured attenuation correction 法を用いた。ベッドを移動させながらトランスミッションスキャンを行う装置については、可能な限り 6 min に近い条件となるように収集を行った。ただし、本実験ではファントム内の放射能分布は時間とともに変化しないので、3D エミッション測定の時間は、1 フレームのスキャン時間にあたる 5 min とした。参考データとして視野外からの放射能の影響を調べるために、続けて体幹部ファントムを除いた状態で同じ条件で測定した。

(3) 解析および評価

散乱補正および画像再構成は J-ADNI で採用された方法を用い、再構成後のエミッション画像は DICOM フォーマットに変換した。各施設でファントムに封入した放射能量と容積から standardized uptake value (SUV) を求めた。装置 E については、今回オリジナルの不感時間補正 (dead-time correction; DTC) を基本とし、改良型 DTC の場合についても評価した。

①円筒型ファントム

PET 装置で撮像されたファントムのエミッション画像の画素値は、封入した放射能量と容積は既知であるから理論上 SUV = 1 となる。体軸方向の変化を見るために各スライスの再構成画像視野中心に直径 12 cm の円形の関心領域 (region of interest; ROI) を設定した。

②3D 脳ファントム

3D 脳ファントムは灰白質の部分に ^{18}F -FDG 溶液が均等に満たされる。脳内の放射能分布を評価するために擬似 PET 画像 (基準 PET 画像) を作成した。更に、各 PET 装置で得られたファントム画像および基準 PET 画像から画像マトリクスや撮像位置を揃えた標準位置画像 (standardized voxel 画像、以下 StdVox 画像) を作成した。対象とする 9 機種の装置で得られた 3D 脳ファントムの StdVox 画像と基準 PET 画像の位置合わせ精度を上げるため

に、statistical parametric mapping (SPM) の coregistration を使用して位置合わせを行った。脳内局所の相対的な分布変化を評価するために、全脳で最大画素値の 10% 以上の値を持つ画素の平均値を求め、その値を 100 として正規化した。更に、8 mm FWHM の 3D Gaussian フィルタで平滑化した正規化画像から、基準 PET 画像を減算し差分画像 (誤差画像) を作成した。

4. 研究成果

円筒型ファントムでは、各 PET 装置の軸方向に対する均一性 (以下、軸方向均一性) で最も定量性が優れていたのは装置 B で、体幹部ファントムの有無に係わらず ROI 平均値は、高濃度のとき 1.00 ± 0.01 、低濃度のとき 0.99 ± 0.01 であった。装置 F も ROI 平均値が体幹部ファントムの有無に係わらず同様に低濃度が 0.99 ± 0.01 、高濃度が 0.98 ± 0.01 であり、同程度の定量性を示した。装置 C と D は 5% 以上の定量性の誤差があるが、軸方向均一性が優れていた。A は軸方向視野両端での定量性の低下が認められた。装置 H は体幹部ファントムがあるとき、SUV が増加しかつ軸方向均一性の低下が見られた。装置 G および I は 10% 以上の SUV の低下を示した。特に装置 G は低濃度のとき SUV が 0.5 を下回った。装置 E は体幹部ファントムを置いたとき、SUV が頭頂部での増加と体幹部方向の低下が見られ、軸方向均一性が低下した。この装置をメーカーより提供された改良 DTC 法によって再構成した画像で同様に評価した結果、体幹部ファントムがあるときの軸方向均一性が改善された。

3D 脳ファントムでは、3D 立体画像の標準化した横断面画像と基準 PET 画像からの誤差画像によって評価した結果、装置 E および E'

(E の改良 DTC を使用した画像) はファントムの輪郭に沿って広い範囲で基準画像よりも低下が見られ、装置 G および H、I についてもファントムの輪郭に沿って低下が見られた。高濃度で体幹部ファントムを置いた場合、装置 E および E' で頭頂部に強く増加する傾向があり、逆に小脳の位置で不感時間補正が最大で 40% 程度不足し低下した。

高濃度で体幹部ファントムを置かない場合、装置 E および E' に見られた頭頂部の値が高く、且つ、小脳の位置で低くなる現象は見られなかった。

低濃度の場合、装置 E 以外は体幹部ファントムの有無で大きな差は見られなかった。装置 E は体幹部ファントムがない状態では、高濃度のときのような体軸方向の変化は見られなかったが、改良 DTC 画像 (E') では、高濃度の場合とは逆に小脳の位置で過補正となった。

PET の定量性はクロスキャリブレーション

を行うことによって保証される。クロスキャリブレーションの方法と推奨される実施頻度は、PET 装置によって異なる。しかしながら、全てのクロスキャリブレーションでは、人の体幹部に存在する放射能は想定されていない。そもそも、投与した放射性薬剤によって体内での動態は異なるため、体幹部の放射能の量と分布を想定したクロスキャリブレーションは不可能である。それゆえ、どのような場合でも視野外からの放射能が画像に影響を与えないようなシステムが理想的である。

円筒型ファントムの実験結果では、平均 SUV が装置 I は $0.83 \pm 0.02 \sim 0.84 \pm 0.02$ 、装置 G は $0.42 \pm 0.02 \sim 0.89 \pm 0.05$ と 10% 以上過小評価された。特に G は低濃度の場合 SUV が 50% 程度まで過小評価された。この定量値が理論値とこのように大きく乖離する原因は、ドーズキャリブレーションの精度、ドーズキャリブレーションと PET 装置の時計のずれ、再構成パラメータの設定ミス、各種補正の設定ミスなどが考えられ、それらが複合的に作用した可能性もある。事後検証の結果、今回の実験では時計のずれや設定ミスはなく、クロスキャリブレーション等の QC に原因があると推測され、原因を特定するに至らなかった。多施設での共同実験にあたっては、QC が一定の水準が保たれていることが重要である。今後、学会等が主導する組織的な QC の標準化に向けた取り組みが必要と考える。

3D 脳ファントムを用いた実験では、シミュレーションデータである疑似 PET 画像との比較のため、定量値ではなく全脳平均値で正規化した値を評価に用いた。装置 E、G、H および I の再構成画像は、他機種 of 画像や疑似 PET 画像と横断面で比較すると、やや縮小されている可能性があり、特に装置 E で顕著であった。DICOM のタグ情報に記される画素の大きさが実際の画素の大きさとの間に誤差が存在する可能性が考えられる。このことも差分画像による評価に大きく影響していると考えられた。装置 E の実際の画素サイズを確認するために、直径 0.5 mm の ^{22}Na 点状線源 (0.5 MBq) を繰り返し位置決め精度 $\pm 0.02\text{mm}$ のロボットシリンダ (株式会社アイエイアイ社製) に装着し、9 スライス分の横断面内で 200 mm 離れた点を 4ヶ所、合計 36 点で測定し 256 mm の FOV をマトリックス 256 ピクセルで再構成した結果、 $1.027 \pm 0.001 \text{ mm/pixel}$ であることがわかった。装置 E は公称画素サイズが 2.0 mm/pixel であるため、この値は 256 mm の FOV を 128 マトリックスで再構成した場合、頭部のサイズではおよそ 2 画素分の違いがあることになる。この値から FOV は 263 mm となるが、この差は次のように説明される。E は消滅放射線が相互作用を起こす場所がシンチレータの表面であると仮定した場合に

FOV が 256 mm となるよう設計されている。しかし、実際には入射したガンマ線は全てシンチレータの表面で相互作用を起こすことはないで、真の FOV は 256 mm よりも大きくなる。装置 E の検出器リング内径は 850 mm であるから、消滅放射線は見かけ上シンチレータ表面より約 11 mm 奥で相互作用を起こす計算になる。つまり相互作用を起こす深さを考慮しなかったことが FOV を小さく見積もった原因である。装置 E、G、H および I は共に外部線源による減弱補正を行う装置で、他の装置と異なり CT に位置合わせをする必要がないため、画素サイズが実際の値と異なってもそれ程重大な問題とはならない。しかし、解剖学的情報を得るために MRI とアフィン変換で位置合わせをする場合や病変の大きさを計測する場合は誤差となる。

装置 E は視野外に強い放射能があるとき、軸方向均一性が劣化し、頭頂部方向で定量値が過大評価され、逆に小脳部付近で過小評価された。検出器リングの端に設置されたエンドシールドの効果で寝台側の検出器に入射するガンマ線が遮蔽されるため、小脳側の方が頭頂部よりも低くなる可能性があるが、それだけでは頭頂部が過大評価され、且つ、小脳部が過小評価された理由としては不十分である。装置メーカーによる調査の結果、この原因は DTC 法であることが疑われたため、装置メーカーから改良 DTC 法が提供された。従来の DTC 法は、32 検出器リング対、すなわち $32 \times 32 = 1024$ の Raw データごとに偶発同時計数を独立して補正しているが、電気回路に共通部分があるため補正に影響を与えたと考えられる。これに対し、改良 DTC 法は、全検出器リング対の平均と個別検出器リング対の偶発同時計数率を特定の比率で加算した値を補正の指標とした。その結果、円筒型ファントムでは、体幹部ファントムがないときには変化がなかったが、高濃度の体幹部ファントムを置いた場合、体軸方向均一性が改善した。しかしながら、3D 脳ファントムでは、高濃度体幹部ファントムを置いた場合でも改善は見られず、低濃度体幹部ファントムを置いたとき、逆に相対的に小脳部位がやや過補正となった。すなわち、改良 DTC 法は、円筒型ファントムでは軸方向均一性の改善に効果的であったが、人の頭部のような形をしたものに対しては、効果が低かった。他の装置については、体幹部ファントムの有無で体軸方向の均一性の著しい変化は認められなかった。今回は FDG 画像と PiB 後期画像を想定したファントム実験であり、放射性薬剤が肺に高く集積する ^{15}O ガスによる脳循環代謝測定のような場合は、視野外の放射能の影響が更に多くなると考えられる。その場合、体幹部からの放射線を遮蔽することも定量測定の精度向上のためには有効である。

多施設共同のためには、PET 装置間差を補正してデータを共有することが望まれる。2つのPET装置の差を補正するのであれば、同一条件で撮像したファントム画像、あるいは、ノーマルデータベース同士の変化の割合から相互の装置の特性にあった画像を作ることも可能である。しかし、多数の装置を一度に比較するためには、標準的なPET画像を決めて各装置の画像をそれに合わせる必要がある。PET装置間差の低減に関しては、Joshiらの3D Hoffmanファントムを基準として補正係数を求めた研究があるが、ファントムと人の頭部の形や骨の有無の違い等のため、% root mean square error (%RMSE) が15~20%改善されたに留まった。今回使用した3D脳ファントムは、人のCT画像から作られたものであり、灰白質と骨の情報は正確に得られるが、白質には放射能を封入することができないため、白質はPET値が理論上0となり実際のFDGやPiB画像とは異なる。従って、このファントムを標準PET画像としても精度良く機種差を補正することはできない。将来、白質にも放射能を封入することができる3D脳ファントムができれば、そのファントムを使って精度良く多数の機種間差を補正することが可能になると考えられる。しかしながら、本質的にはどのPET装置で撮像されたデータであっても、臨床条件で一定精度の定量値が得られ、且つ、幾何学的精度が一定の条件を満たす装置であれば、そもそも装置間の補正は不要であると考えられる。

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1件)

織田圭一、坂田宗之、西尾知之、對間博之、谷崎靖夫、加藤誠二、越智伸司、脳PETにおける装置差に関する基礎的研究、日本放射線技術学会雑誌、査読有、68巻、2012、669-679
DOI : 10.6009/jjrt.2012_JSRT_68.6.669

[学会発表] (計1件)

織田圭一、對間博之、谷崎靖夫、加藤誠二、越智伸司、西尾知之、坂田宗之、脳FDG-PETにおける装置間差補正に関する研究、第39回日本放射線技術学秋季学術大会、2011年10月28-30日、神戸国際会議場(神戸市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

織田 圭一 (ODA KEIICHI)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員
研究者番号 : 70224235

(2) 連携研究者

石井賢二 (ISHII KENJI)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号 : 10231135

坂田宗之 (SAKATA MUNHEYUKI)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号 : 00403329

木村裕一 (KIMURA YUICHI)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー
研究者番号 : 60205002

西尾知之 (NISHIO TOMOYUKI)

財団法人先端医療振興財団・先端医療センター研究所・研究員

研究者番号 : 20470205