

—技術報告—

自動 ROI 設定ソフトウェア NEURO FLEXER ver. 1.0 の使用経験と有用性の検討

水野 啓志¹⁾ 高橋 正昭^{1,2)}

1) 医療法人 医人会 中村記念病院 放射線部

2) 金沢大学大学院医学系研究科 保健学専攻量子医療技術学講座

A Usefulness and Evaluation of Setting Region of Interest Automatically, Using NEURO FLEXER ver. 1.0

Takashi MIZUNO¹⁾ and Masaaki TAKAHASHI^{1,2)}

1) Department of Radiology, Nakamura Memorial Hospital

2) Department of Quantum Medical Technology, Division of Health Sciences,
Kanazawa University Graduate School of Medicine Science

(article received : Jul 13, 2010)

Key words : NEURO FLEXER, NEUROSTAT, 3DSRT, SPM, CBF

緒 言

従来の脳血流 SPECT 定量測定における手動による ROI 設定は、局所脳血流量 (regional cerebral blood flow : rCBF) 値のばらつきや再現性の悪さが問題とされてきた¹⁾。当院では、その影響を低減させる為に ¹²³I-IMP SPECT (IMP-SPECT), autoradiography (ARG)²⁾ の ROI 設定法を確立したが、熟練するまでに経験を必要とした。2006年からソフトウェア Brain ROI³⁾ を使用し easy Z-score Imaging System ver. 3 (eZIS)⁴⁻⁶⁾ に用意された標準脳 IMP-SPECT の特定スライスに自施設で ROI テンプレートを作成し、eZIS により解剖学的標準化 (標準化) された個人脳 IMP-SPECT へ投影する手法により、経験によらず値を取得可能となったが、標準化に失敗した場合は手動で ROI 設定を行っていた。新たに検討するソフトウェア NEURO FLEXER ver. 1.0 (FLEXER)⁷⁾ では、FDG-PET を標準脳として interface of stereotactic surface projection (iSSP)^{5,6,8)} の手法で個人脳を標準化し、標準脳 FDG-PET 座標上に置かれた既定の 3 次元 VOI テンプレートを投影し ROI 値の取得を可能としている。本論文では、自動 ROI 設定 (自動法) ソフトウェアの FLEXER,

Brain ROI, Three-Dimensional Stereotactic ROI Template ver. 3.1 (3DSRT)⁹⁻¹⁰⁾ を使用し、当院で行う手動 ROI 設定 (手動法) の結果を忠実に再現可能な自動法の検討を行った。

1. 方 法

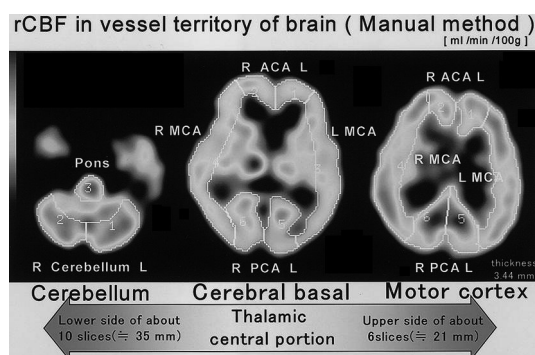
1-1. 対 象

対象は IMP-SPECT ARG を施行した 2 グループである。1-1-1 は 52 例 (男 24 名, 女 28 名, 平均 69 歳) で詳細は、脳梗塞 (infarction : INF) および虚血 26 例, アルツハイマー病 (Alzheimer Disease : AD) など認知症 14 例, くも膜下出血術後 10 例, その他 2 例である。1-1-2 は MRI で萎縮を認めた AD 群 10 例 (男 3 名, 女 7 名, 平均 71 歳) と, 顕著な萎縮を認めなかった INF 群 10 例 (男 6 名, 女 4 名, 平均 65 歳) の合計 20 例を 1-1-1 から抽出した。尚, 本論文中的数据は被検者の同意と当院の許可を得て使用している。

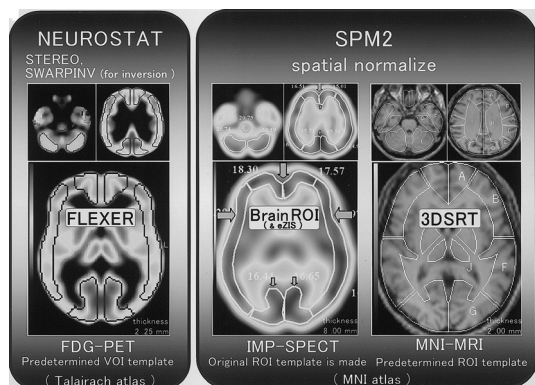
1-2. 使用機器および条件

使用装置は、低エネルギー用高分解能ファンビームコリメータを装着した東芝製 3 検出器型 SPECT GCA9300A と, 画像処理装置 GMS5500/PI である。IMP [Perfusamine]-SPECT ARG 法は、連続収集 2.5 分/回転の 8 回転 (20 分),

128×128 matrix (1.72 mm/pixel) で行った。散乱線補正に triple energy window, 画像再構成は filtered back projection とし, 再構成フィルタは ramp を使用した。Butterworth フィルタは order 8, cut off frequency 0.58 cycle/cm で, スライス厚は 3.44 mm とし, 減弱補正は Chang (閾値10%, 減弱補正係数 0.146 cm^{-1}) とした。また, 手動法は GMS5500/PI で行い, 自動法は日本メジフィジックス FLEXER, 富士フィルム RI ファーマ Brain ROI および 3DSRT を Windows XP 上で使用した。標準化には iSSP5 (NEUROSTAT STEREO, 標準脳: Talairach atlas 座標系¹¹⁾ FDG-PET 正常群画像, 厚さ 2.25 mm) と eZIS (SPM2 spatial normalize¹²⁾, 標準脳: Montreal Neurological Institute (MNI) atlas 座標系 IMP [Iofetamine]-SPECT 正常群画像, 厚さ 2.00 mm) を使用し, 提示したプロファイルカーブの作成には Prominence Processor ver. 2.5 を使用した。



(a)



(b)

Fig. 1 a) 手動 ROI 設定法. b) 自動 ROI 設定法.

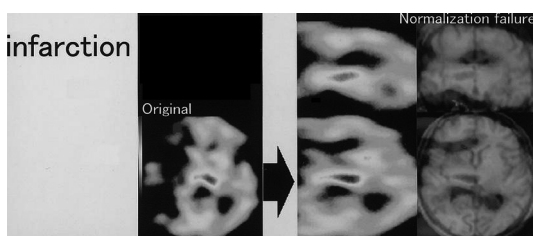
1-3. 検討方法

1-3-1. 標準化方法の比較

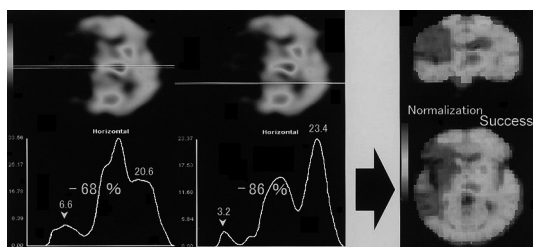
対象群1-1-1から iSSP5 と eZIS で個人脳を標準化後, 確認画面 (quality control: QC) にて標準化が正しく行われたか標準脳座標系 MRI と標準化個人脳を重ねて表示し, 明らかなズレや歪みが認められる失敗例は以下の検討対象から除外し, その QC や個人脳のプロファイルカーブから標準化の精度を評価した。

1-3-2. rCBF [ml/min/100 g] を用いた ROI 設定法の比較

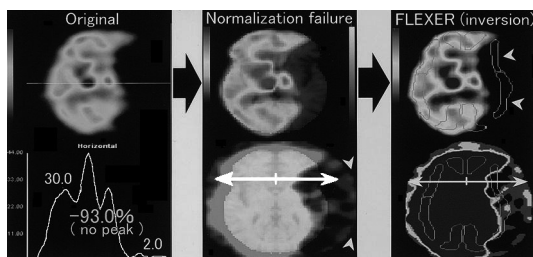
手動法と各自動法の一致性の検討では, 1-3-1 の検討に用いた症例群を対象として, 手動法による rCBF を横軸に, 各自動法のそれを縦軸に散布図を作成し, 近似直線および相関係数 (r) を算



(a)



(b)



(c)

Fig. 2 a) SPM2 の normalization 失敗例. b) NEUROSTAT の normalization 成功例. c) NEUROSTAT の normalization 失敗例および FLEXER ROI 設定失敗例.

出した。また各設定法における $rCBF$ の箱ヒゲ図を作成し、Wilcoxon 符号付順位検定も行った。次に同部位 ROI ごとに自動法から手動法を減算し $rCBF \geq |4|$ と、 $rCBF \leq -4$ になる ROI の個数が全例のうち何%あるか、各部位ごとに棒グラフで示した。一般的に IMP-SPECT ARG における $rCBF$ の誤差は10%を超えると考えられるが¹³⁻¹⁵⁾、ここでは各自動法の違いを検出する為に、正常 $rCBF$ が60~80とした時の許容範囲を約 $\pm 5\%$ 未満 ($rCBF < |4|$) とした。また手動法は当院で採用の方法で、Brain ROI はそれとほぼ同等に評価できる設定とし³⁾、自動法では ROI 修正を行わなかった (3DSRT は修正機能無し)。以下に手動法 (Fig. 1a) と各自動法 (Fig. 1b) を示す。

手動法は、OM Line に平行スライスで、位置

は視床中心の脳基底核レベル、それより約 35 mm 下方の小脳レベル、約 21 mm 上方の運動野レベルの 3 断面を体格や疾患に合わせて選択した。区分は H-J Kretschmann らの著書¹⁶⁾より脳血管支配領域ごとに、小脳レベルは橋と左右小脳の 3 区分、脳基底核と運動野レベルは前・中・後大脳動脈の左右別々に 6 区分ずつ計15区分とした。ROI の脳外側に沿った部分の形状 (外輪郭) は、正常側の最高カウントの閾値40~60%で、他モダリティを参照し脳実質の無い領域を含めず設定する。内側の ROI 形状 (内輪郭) は脳外側の灰白質内側に沿ってトレースする (各自動法も内輪郭は同様)。論文内の手動法は経験 1 年以上の 5 名で分担し、最終的に全例を 1 名が点検した。

FLEXER は、個人脳を iSSP の手法で標準化

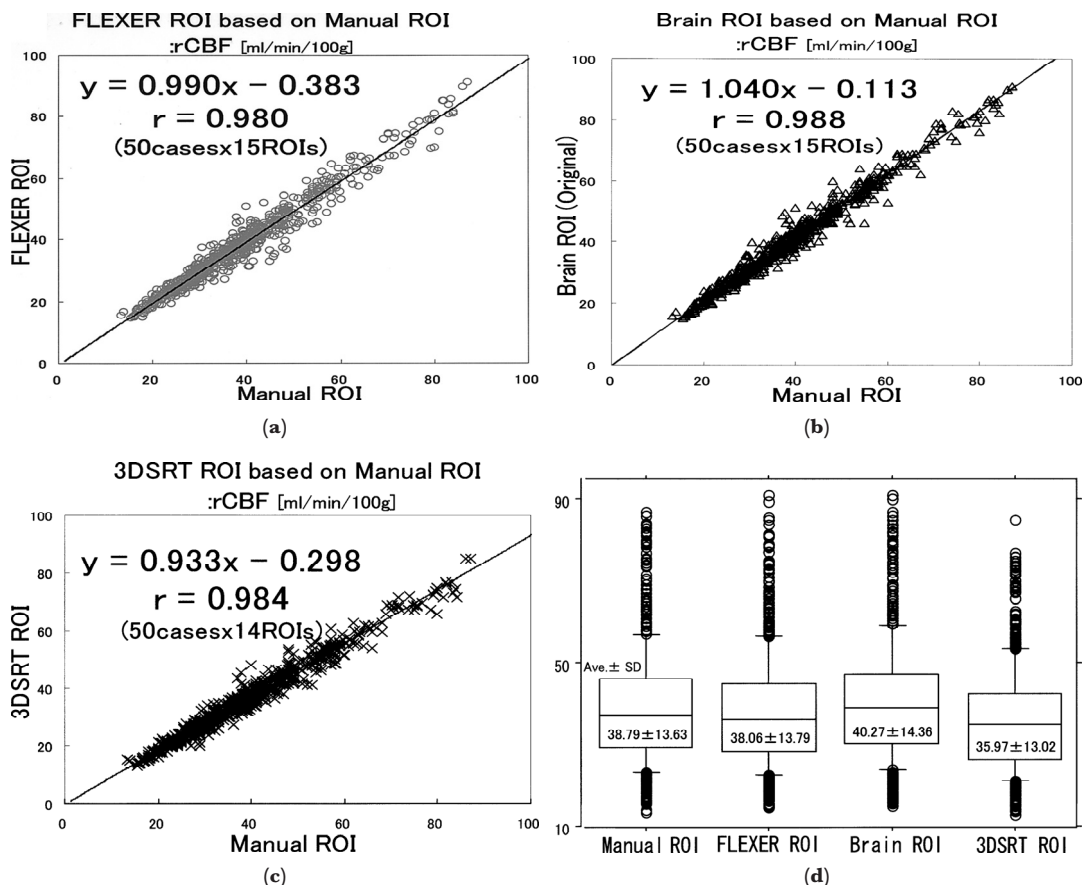


Fig. 3 手動 ROI 設定に対する自動 ROI 設定 [(a) FLEXER, (b) Brain ROI, (c) 3DSRT] の $rCBF$ と、(d) 各 ROI 設定による $rCBF$ の箱ひげ図

し，その座標変換情報を使用して既定の標準脳座標系 VOI テンプレート（Laurent ら^{17）}脳血管支配分類）を元の個人脳座標へ逆変換し投影することで，任意スライスの測定を可能としている．既定 VOI の形状は，外輪郭は標準脳の最高カウントの閾値40%で ROI の間は血管支配の重複が示唆される領域は含まないよう隙間を設けている．今検討では1-3-1の iSSP5 による標準化個人脳へ FLEXER で標準脳座標の VOI テンプレートをそのまま投影した．測定区分は手動法と同様である．

Brain ROI は，標準脳座標上に任意の厚さとスライス位置を指定して ROI テンプレートを自施設で作成し，eZIS による標準化個人脳へ投影を可能としている．今検討では1-3-1の eZIS による標準化個人脳へ自施設 ROI テンプレートを投影した．ROI の外輪郭は標準脳の最高カウントの閾値75%（やや内側）とし，脳萎縮の影響が強い部分は狭い形状とした．脳血管支配領域と測定区分は手動法と同様で厚さは分解能程度の 8.00

mm とした^{3）}．

3DSRT は，個人脳を eZIS の手法で標準化し，既定の標準脳座標系三次元定位 ROI テンプレート（大脳動脈一次分枝灌流領域）を標準化個人脳へ投影し，任意スライスの測定を可能としている．ROI の外輪郭は MNIatlas 座標系 MR 正常群画像の脳表に沿った形状である．今検討では1-3-1の eZIS による標準化個人脳へ既定 ROI テンプレートを投影した．測定区分は手動法と同様に .csv 出力ファイルより（Fig. 1b），小脳レベルは左右の L 領域のみ（脳幹領域は無し），大脳基底核レベルの前・中・後大脳動脈は左右の A，（B+F）/2，G 領域，運動野レベルの前・中・後大脳動脈は左右の A，（B+C+D+E）/4，G 領域，計14区分とした．

1-3-3. 病態別の ROI 設定法の比較

対象群1-1-2の AD 群と INF 群を用いて病態の差異が手動法と各自動法の乖離に及ぼす影響について，検討項目1-3-2で実施した方法に準じて比

Table 1 手動 ROI 設定に対する自動 ROI 設定の rCBF 値の近似式と Wilcoxon 符号付順位和検定結果（AD: Alzheimer's disease. INF: Infarction. rCBF: regional cerebral blood flow. IQR: Inter Quatile Range. P: Probability. n: number of examples.）

Meth- od	Auto- matic method	Di- sease	Approximate expression (rCBF [ml/ min/100 g])	Corre- lation coeffi- cient (r)	Median	IQR	Nega- tive ranks [n]	Posi- tive ranks [n]	Negative mean rank	Positive mean rank	
1-3-1	Manual				37.10	17.00					
	FLEXER		$Y = 0.990X - 0.383$	0.980	36.32					330.26	**
	Brain ROI		$Y = 1.040X - 0.113$	0.988	39.00	17.12	133	538	231.75	361.77	**
	3D-SRT		$Y = 0.933X - 0.298$	0.984	34.82	15.93	548	152	361.83	309.65	**
1-3-2	Manual	AD			28.00	8.00					
	FLEXER	AD	$Y = 1.002X - 0.649$	0.964	27.00	8.63	94	56	81.44	65.53	**
	Brain ROI	AD	$Y = 0.979X + 2.720$	0.776	30.50	9.69	34	102	42.65	77.11	**
	3D-SRT	AD	$Y = 0.933X - 0.507$	0.965	39.00	15.00	127	13	74.95	27.04	**
	Manual	INF			39.00	15.00					
	FLEXER	INF	$Y = 0.954X + 0.899$	0.958	38.05	14.34	94	54	84.39	57.28	**
	Brain ROI	INF	$Y = 1.058X - 1.029$	0.964	41.00	17.00	30	95	57.05	64.88	**
	3D-SRT	INF	$Y = 0.921X - 0.195$	0.969	36.07	14.23	133	7	72.60	30.57	**

** : $P < 0.01$ (Wilcoxon mached-pairs signed-rank test). There is significant difference.

較検討を行い、一致性が低下する領域とその原因を評価した。

2. 結 果

2-1. 標準化方法の比較

eZIS では、52例中の広範囲な血流欠損 2 例で標準化に失敗し、内 1 例は iSSP5 で成功したが、もう 1 例は失敗した (Fig. 2)。iSSP5 で成功した例は、スライスプロファイルカーブから患側のカウントが健側の 2 割以下に低下しても脳輪郭のピークが確認でき (Fig. 2b)、1 割以下に低下しピークが確認できない例では失敗した (Fig. 2c)。

2-2. rCBF を用いた ROI 設定法の比較

標準化成功例による散布図の近似直線は、全てで高い相関を示すが、3DSRT で若干傾きが低い

(Fig. 3)。また Wilcoxon 符号付順位検定によると FLEXER と 3DSRT で負の側、Brain ROI で正の側に有意差を認め、Brain ROI では正の平均順位が高値を示した (Table 1)。次に、各自動法から手動法を減算した rCBF が $\geq |4|$ と ≤ -4 になる ROI 個数の割合 [%] は、FLEXER で橋領域が 28% と 28%、運動野レベル左後大脳動脈領域で 28% と 26%、各前大脳動脈領域で約 16% と 16% となった。Brain ROI で小脳領域では右側で 24% と 0%、左側で 20% と 0%、後大脳動脈領域の運動野レベルの右側で 36% と 0%、左側で 26% と 0%、基底核レベルの右側で 22% と 0%、左側で 10% と 0% となり負の許容値を超える ROI は少ない。3DSRT は後大脳動脈領域では右側で 40% と 40%、左側で 74% と 74%、他も負の許容値を超え

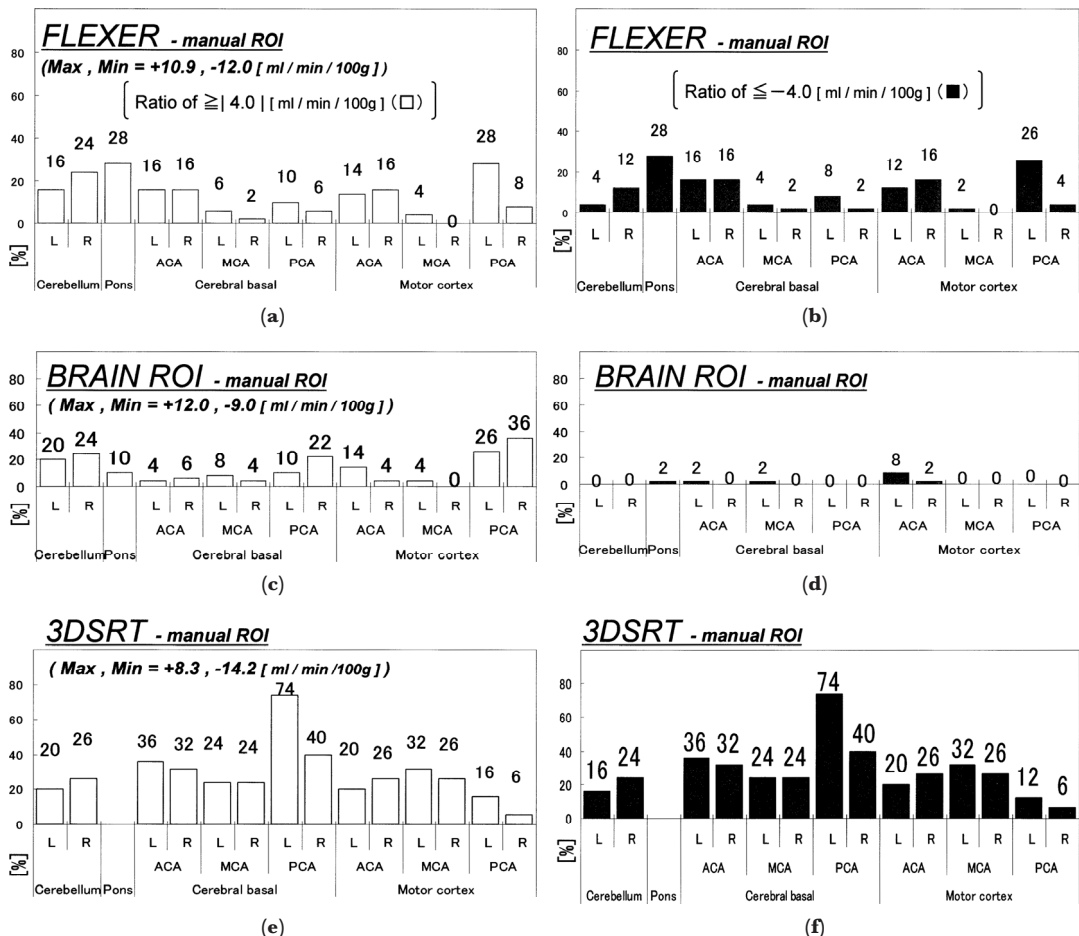


Fig. 4 自動から手動を減算した結果が $\geq |4|$, ≤ -4 になる割合 [%] および CBF 差の最大最小値 [(a) (b) FLEXER, (c) (d) Brain ROI, (e) (f) 3DSRT]

る ROI が多い。また rCBF 差の最大最小値は、各自動法で $rCBF > |10|$ となる ROI があった (Fig. 4)。

2-3. 病態別の ROI 設定法の比較

AD 群と INF 群の散布図において、近似直線は 3DSRT で傾きが低下し、Brain ROI AD 群で相関が若干低い、他は高い相関が有り (Fig. 5, Table 1), 1-3-2 と同様な有意差を示した。平均順位が高いのは、3DSRT で両群共に負の側、次いで Brain ROI AD 群で正の側だった (Table 1)。次に、各自動法から手動法の減算では、FLEXER の AD 群では橋領域で 30% と 30%, 左後大脳動脈領域で 30% と 30%, 同様に INF 群は 40% と 0%, 50% と 0% となり、Brain ROI の AD 群でも橋領域で 10% と 10%, 右後大脳動脈領域で 50% と 0%, 同様に INF 群は、40% と 40%, 50% と 0%

となった。3DSRT では、INF 群で顕著に負の許容値を超えていた (Fig. 6)。

3. 考 察

今回の検討では、使用した放射性医薬品が eZIS の標準脳として使用されている製剤と異なっている為、検討結果への影響が危惧される。しかし、伊藤らは供給メーカーが異なる ^{123}I -IMP を用いた体内分布の比較検討においてその異差は無いと報告¹⁸⁾しており、今回の検討はこの報告に基づいて実施した。eZIS の標準化失敗は、計算式に基づいて血流域の信号分布を非線形変換するアルゴリズムの為、広範囲な欠損や変形で信号分布が充分得られずエラーを起こしたと考えられる (Fig. 2a)。しかし、この例で iSSP5 は成功した (Fig. 2b)。低カウントでもプロファイ

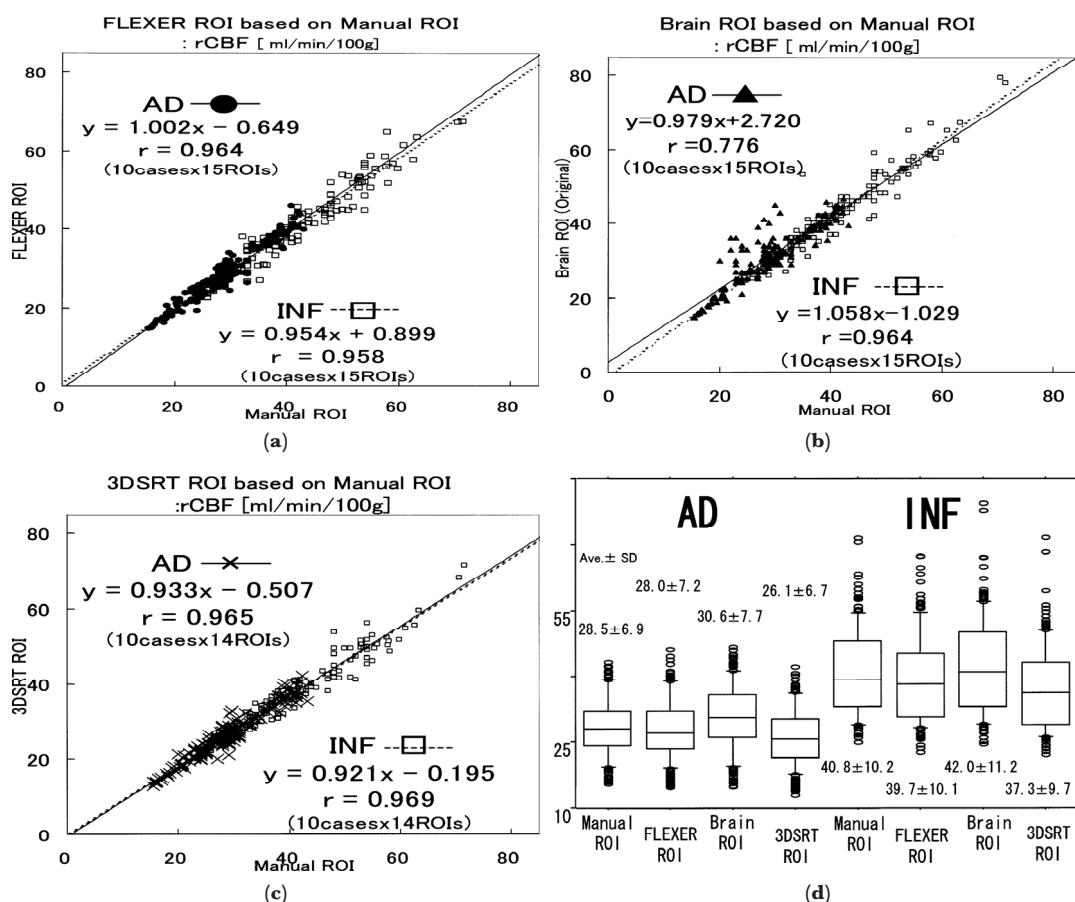


Fig. 5 病態別 (脳萎縮を伴う AD, 脳萎縮を伴わない INF) の手動 ROI 設定に対する自動 ROI 設定 [(a) FLEXER, (b) Brain ROI, (c) 3DSRT] の rCBF と, (d) 各 ROI 設定による rCBF の箱ひげ図

ルカーブから輪郭に相当するピークを判別できる部分は標準化が可能であると考えられ、血流低下部の評価が重要な脳検査では有用と示唆される。iSSP5の標準化失敗は輪郭判別が不能であったと考えられる(Fig. 2c)。Fig. 2c 下段の画像(上段のウィンドウレベルを低くした画像)からは、標準化によって患側の脳が健側に比べ非対称に伸ばされており、FLEXERで逆変換するとROIが本来の位置より内側に設定されることから、iSSP5は「個人脳と標準脳から得たプロファイルカーブの相関が最大になるよう座標変換してもなお、相関係数に有意差を生じる場合は、ランドマークを無視し変換は行わない。」⁸⁾としているが、プロファイルカーブの判別が不適切な為に、誤った非線形変換を行ったと示唆される。

対象群1-1-1から手動法に対し、FLEXERはFig. 3の近似直線で最も $Y=X$ に近く、高い相関を示したが、Wilcoxon符号付順位和検定では負側に有意差を認めた。しかし、Table 1の正負の順位数と平均順位からFLEXERが手動法をより再現していることがわかる。これはVOIの外輪郭が高分解能なFDG-PET正常群画像の閾値40%に沿った狭い形状と、血流域重複部分のROI間隙が萎縮の影響を軽減しており、更に標準化が低カウントおよび脳萎縮に強い為と考えられる。Brain ROIでは、高い相関を示し過小評価が殆ど無いが(Fig. 3b, d, 4c, d)、Table 1では正側に有意差を認め、rCBFが高い傾向にあった。これは萎縮を考慮したROI形状の効果と考えられるが、正常な部位では外輪郭が実際の脳表より内

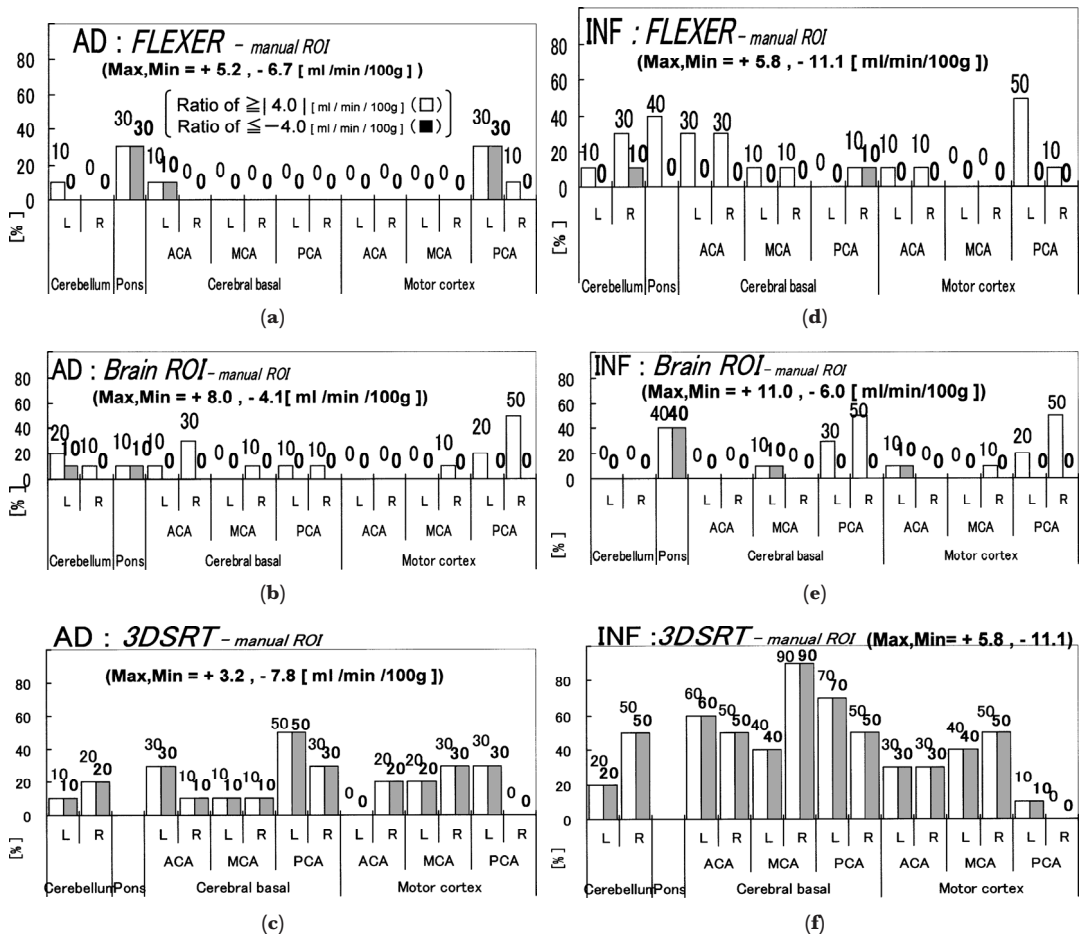


Fig. 6 自動から手動を減算した結果が ≥ 4 , ≤ -4 になる割合 [%] および CBF 差の最大最小値 [AD : (a) FLEXER, (b) Brain ROI, (c) 3DSRT, INF : (d) FLEXER, (e) Brain ROI, (f) 3DSRT]

側に設定される為、過大傾向となったと考えられる。3DSRT で過小評価となったのは (Fig. 3c, d, 4e, f), 外輪郭が正常な脳表に即している為、萎縮などで実質の無い部分が混入したと考えられる。

AD 群と INF 群において各自動法と手動法の相関は、Brain ROI AD 群で $r=0.776$ と低値を示すが他は高く、近似直線は FLEXER INF 群と 3DSRT 両群で傾きが若干低かった (Fig. 5)。

Fig. 6 より FLEXER と Brain ROI で過小評価が少ないのは、萎縮を考慮した ROI 形状の効果と考えられる。しかし、狭い形状の為に rCBF が過大傾向になる部位が見られ、橋と後頭領域で一致性が低かった。FLEXER では両群の橋で許容値を超える ROI が多く、iSSP5 の標準化では、基準となる白質内センターポイントと大脳皮質外輪郭上のランドマーク452組を利用し神経線維に沿った非線形変換が行われるが、体積の小さな脳幹部では基準点も少く、ズレが発生し易いと考えられる。また FLEXER AD 群の橋と後頭領域では、負の許容値を超える ROI が多く、萎縮の影響を受け易い為と示唆された。Fig. 7 に示す様に FLEXER から手動法の rCBF を減算した値が橋で -6.6 と大きく、後頭部で -4.2 となり、前頭と側頭部でも ROI 内に脳溝や白質の混入が確認される (Fig. 7 矢印)。また、Brain ROI INF 群の橋で負の許容値を超える ROI が多いのは、脳幹部の体積が小さい事が原因と考えられ、eZIS では iSSP5 と同様に標準化でズレが発生し易い傾向にあった。全体としては各自動法とも AD 群で許容値を超える ROI が少ないが (Fig. 6)、これは許容値を一定にした事で、AD 群での、び慢性な rCBF 低下が影響したと考えられる。

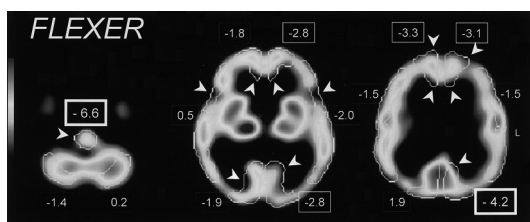


Fig. 7 過小評価の原因を示す FLEXER 画像

4. 結 論

脳血流 SPECT 定量値測定において当院で行う手動法をより再現できる自動法は、標準化と VOI テンプレートが血流低下および萎縮部に強い NEURO FLEXER ver. 1.0 と示唆された。しかし、体積の小さい脳幹部の標準化はズレを生じることがあり、萎縮例では VOI テンプレートの形状に由来し後頭領域を過小評価する傾向にあった。既定 VOI テンプレートを標準化脳へ投影する方法は、その影響を避けることが難しいと示唆される。実際の臨床においては、必要に応じて ROI 形状の違いや位置のズレを修正し使用していることから、自動法を使用するには測定者が標準化の特徴を理解し、状況に合わせた対応が必要と考えられる。

謝 辞

本研究を進めるにあたり玉村直之氏をはじめ日本メジフィジックス株式会社の皆様に御協力頂きました。また、札幌麻生脳神経外科病院小倉利幸氏に御助言をいただきました。この場を借りて深く感謝いたします。

引用文献

- 1) 松田博史: 脳血流 SPECT. 画像診断, **22**(7): 718-726, 2002
- 2) 増田安彦: ガンマカメラを用いた検査 脳神経系 (脳血流シンチグラフィ), 核医学技術総論, 日本核医学技術学会 (編). 京都: 山代印刷. 217-227, 2008
- 3) 水野啓志, 高橋正昭, 吉岡克則: 脳血流量定量 SPECT 診断のための ROI 設定自動化の検討. 日放技誌, **64**(10): 1241-1249, 2008
- 4) 松田博史: 新しい脳血流 SPECT の画像統計解析法 (easy Z-score Imaging System: eZIS) の有用性. INNERVISION, **17**(11): 97-103, 2002
- 5) Matsuda H, Mizumura S, Soma T, et al: Conversion of brain SPECT images between different collimators and reconstruction processes for analysis using statistical parametric mapping. Nucl Med Commun, **25**(1): 67-74, 2004
- 6) 山本泰司, 大西英雄, 村上 剛, 他: 脳血流 SPECT 統計学的画像解析における精度・評価に関する研究報告. 日放技誌, **64**(6): 752-765, 2008

- 7) Ogura T, Hida K, Nishikawa S, et al: An automated ROI setting method using NEUROSTAT on cerebral blood flow SPECT images. *Ann Nucl Med*, **23**(1): 33-41, 2009
- 8) Minoshima S, Koeppe RA, Fray KA, et al: Anatomic Standardization: Linear Scaling and Nonlinear Warping of Functional Brain Images. *J Nucl Med*, **35**: 1528-1537, 1994
- 9) Takeuchi R, Yonkers Y, Matsuda H, et al: Usefulness of a three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardized 99mTc-ECD SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **29**(3): 331-341, 2002
- 10) Takeuchi R, Matsuda H, Yoshiok K, et al: Cerebral blood flow SPET in transient global amnesia with automated ROI analysis by 3DSRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **31**(4): 578-589, 2004
- 11) Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, et al: Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp*, **10**: 120-131, 2000
- 12) 相馬 努, 横井孝司, 村瀬研也: マルチモダリティ脳画像間の自動位置合わせの基礎技術. *臨床放射線*, **50**(10): 1171-1180, 2005
- 13) 仁井田秀治: 脳血流 SPECT を用いた各種定量法の実践. *日放技誌*, **58**(5): 640-650, 2002
- 14) 伊藤 浩: 脳血流および脳腫瘍 SPECT の定量化のピットホール. *核医学*, **42**(3): 270, 2005
- 15) 久保直樹: 画像技術 核医学画像の特性, 核医学技術総論, 日本核医学技術学会 (編). 京都: 山代印刷. 137-142, 2008
- 16) Kretschmann H-J, Weinrich W: 画像診断のための脳解剖と機能系. 医学書院, 東京, 1995
- 17) Laurent T, Thierry M, Julien B, et al: Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres. *Neurology*, **50**: 1699-1708, 1998
- 18) 伊藤 浩, 佐藤多智雄, 畑澤 順, 他: 製薬メーカー間での ^{123}I -IMP のヒトにおける脳内動態および体内分布の差異について. *FOCUS on Nuclear medicine*, **2**: 3, 2006