

—原 著—

ドパミントランスポータシンチグラフィにおける **Specific Binding Ratio** の空間分解能依存性に関する解析的検証

藤田 尚利 阿部 真治

櫻木 庸博 西本 卓矢

名古屋大学医学部附属病院 医療技術部 放射線部門

加藤 克彦

名古屋大学大学院 医学系研究科 医療技術学専攻 医用量子科学講座

Analytical Verification on Spatial Resolution Dependence of Specific Binding Ratio in Dopamine Transporter Scintigraphy

Naotoshi FUJITA, Shinji ABE,

Yasuhiro SAKURAGI and Takuya NISHIMOTO

Department of Radiological Technology, Nagoya University Hospital

Katsuhiko KATO

Department of Radiological and Medical Laboratory Sciences,

Nagoya University Graduate School of Medicine

(article received : Mar 29, 2017)

Summary

We analytically verified the spatial resolution dependence of the specific binding ratio (SBR) excluding the variation factors (e.g. image noise) of the actual measured images by using a numerical phantom with various spatial resolution. Firstly, we created a numerical striatal phantom based on the Talairach atlas. Then, numerical phantom images with various spatial resolutions were obtained by applying three dimensional Gaussian filter to above numerical striatal phantom. Based on the method of Bolt et al. SBRs (SBR_{Bolt}) were calculated from numerical phantom images, we investigated the variability of SBR_{Bolt} and its factors accompanying the change of spatial resolution. As a result, in numerical phantom images simulating various spatial resolutions, SBR_{Bolt} tended to decrease with the spatial resolution deterioration. The SBR_{Bolt} decreased by about 3% from the theoretical value at the spatial resolution corresponding to the clinical condition (full width at half maximum: FWHM is about 13 mm). When the spatial resolution was further deteriorated (FWHM is about 20 to 30 mm), the SBR_{Bolt} decreased by 10 to 30% from the theoretical value. Although SBR_{Bolt} is a calculation method that considers partial volume effect due to spatial resolution deterioration, it was revealed that SBR_{Bolt} has spatial resolution dependence in this paper.

Key words : Dopamine transporter scintigraphy, Specific binding ratio (SBR), Spatial resolution, Numerical striatal phantom

1. 緒 言

^{123}I -ioflupane を用いたドパミントランスポータ

シンチグラフィは、パーキンソン症候群やレビー小体型認知症の診断に対して有用な検査法として広く普及している。日米欧の各学会ガイドライン

において、ドパミントランスポータシンチグラフィは、画像読影に加え、半定量的指標を用いて診断することが推奨されており¹⁻³⁾、その有用性も報告されている⁴⁾。様々な半定量的指標のうち、本邦では Bolt らによる手法にて算出される Specific binding ratio (SBR_{Bolt}) を用いることが多く⁵⁾、 SBR_{Bolt} は、Single photon emission computed tomography (SPECT) 画像に線条体領域とバックグラウンド領域の Volume of interest (VOI) を設定することで、式 (1) によって得られる。

$$SBR_{Bolt} = (1/V_s) \{Ct_{VOI}/C_r - V_{VOI}\} \dots\dots\dots (1)$$

V_s : The volume of striatum

Ct_{VOI} : The total counts in the striatal VOI

C_r : The counts concentration in the reference region

V_{VOI} : The volume of the striatal VOI

上式は、SPECT 画像の低い空間分解能に起因する部分容積効果の影響を低減するために導入された手法であるが、現在までに SBR_{Bolt} の空間分解能依存性に関する知見は得られていない。近年、SPECT 画像の空間分解能を規定する撮像・処理条件を変化させたときの SBR_{Bolt} の変化について検討した報告が多く見られるものの、それらのほとんどは実測値を用いている。また撮像・処理条件も複合的に変化させていることから、ノイズ成分や各種補正の効果といった変動成分を排除しきれないため、純粋な空間分解能依存性についての結論を得るに至っていない^{6,7)}。施設や装置によって、得られる SPECT 画像の空間分解能は様々であることも勘案すると、我々は SBR_{Bolt} の空間分解能依存性について認識しておく必要があると考える。

本研究では、画像処理により空間分解能を変化させた数値ファントムを用いることで、実測画像の持つ変動要素を排除した SBR_{Bolt} の空間分解能依存性について、解析的な検証を行ったので報告する。

2. 方 法

2-1. 数値ファントムの作成

数値ファントムは、Talairach 標準脳図譜^{8,9)}の画像データを基に作成した。Talairach 標準脳図譜は、1 mm×1 mm×1 mm のボクセルデータで構築されており、各ボクセル値は、脳の解剖学的

部位と対応している。この中から、自作プログラムを用いて線条体を形成する尾状核と被殻を抽出し、それ以外の脳実質、脳脊髄腔をバックグラウンドとして認識させ、さらに、Nearest neighbor 法により、2 mm×2 mm×2 mm サイズのボクセルにリサンプリングすることで、ドパミントランスポータシンチグラフィで得られる画像と同等の数値ファントム (Transaxial 方向: 128×128 ピクセル, 体軸方向: 55スライス) を作成した。本研究では異なる SBR_{Bolt} における空間分解能依存性を検証するために、 SBR_{Bolt} が 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 の 7 通りのコントラストを有する画像を用意した。 SBR は式 (1) より線条体およびバックグラウンドのカウント値の比率として得られるため、必要とする SBR_{Bolt} が得られる数値ファントムを作成するためには線条体とバックグラウンドのカウント値の比率を定めれば十分である。今回は、バックグラウンドのカウント値を便宜上一律50カウントに設定し、この値に対して、各 SBR_{Bolt} が得られるような線条体カウント (100, 150, 200, 250, 300, 350, 400) を設定した。

2-2. 三次元ガウシアンフィルタを用いた数値ファントムの平滑化処理

上記の各数値ファントム画像を基準画像とし、これらに式 (2) に示す三次元ガウシアンフィルタ¹⁰⁾を適用することで、様々な SBR_{Bolt} や空間分解能を有する線条体数値ファントムを作成した。

$$G(x,y,z) = \frac{\exp \{-(x^2+y^2+z^2)/2\sigma^2\}}{(\sqrt{2\pi}\sigma)^3} \dots\dots\dots (2)$$

$G(x,y,z)$ は座標 (x,y,z) における三次元ガウシアンフィルタの分布であり、フィルタカーネル上の σ は、三次元ガウシアンフィルタの標準偏差を示す。SPECT 画像の空間分解能は、撮像した点広がり関数の広がり程度を示す指標である半値全幅 (Full width at half maximum: FWHM) を用いて評価することが一般的なため、本稿においても式 (2) を $FWHM = 2\sigma\sqrt{2\ln 2}$ として式 (3) のように変形することにより、適用するフィルタカーネルの FWHM を空間分解能のパラメータとして検討を行った。

$$G(x,y,z) = \frac{\exp \{-4\ln 2(x^2+y^2+z^2)/FWHM^2\}}{(FWHM/2\sqrt{\ln 2/\pi})^3} \dots\dots (3)$$

本研究では、 SBR_{Bolt} が 1~7 の 7 通りの基準

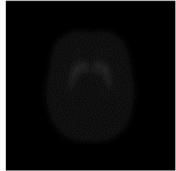
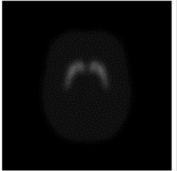
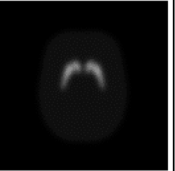
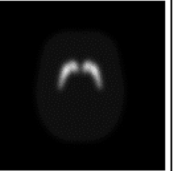
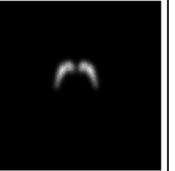
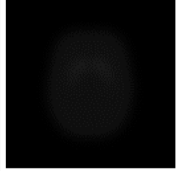
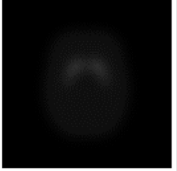
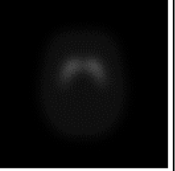
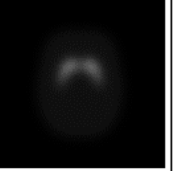
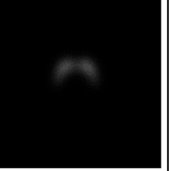
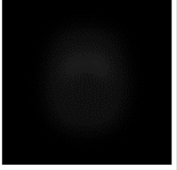
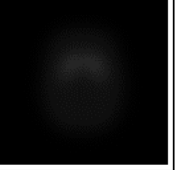
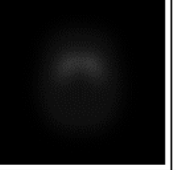
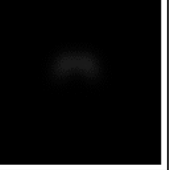
	Expected $SBR_{Bolt} : 1$	Expected $SBR_{Bolt} : 3$	Expected $SBR_{Bolt} : 5$	Expected $SBR_{Bolt} : 7$	Striatum only numerical phantom
Original image (No Filter)					
FWHM of kernel : 10 mm					
FWHM of kernel : 20 mm					
FWHM of kernel : 30 mm					

Fig. 1 Examples of numerical striatal phantoms created in this study. Each regions surrounded by the dashed line indicates the volume of the striatum VOIs (V_{voi}).

画像に対して FWHM を 0 (基準画像), 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 mm と 15 段階に変化させることで計 105 種類の数値ファントムを作成した。得られた数値ファントムの画像例を Fig. 1 に示す。フィルタカーネルの FWHM を大きくすることで画像の空間分解能を劣化させた画像が得られていることがわかる。以降、フィルタカーネルの FWHM の変化を、SPECT 画像の空間分解能の変化と同値に扱うものとする。

2-3. SBR_{Bolt} の算出方法

臨床現場において、 SBR_{Bolt} はメーカの提供する汎用ソフトウェアを用いることがほとんどであるが、汎用ソフトウェアの場合、式 (1) に示すような SBR_{Bolt} の算出過程でどのような処理がなされているか不透明な部分が多い。そこで、 SBR_{Bolt} の変動要因を解析的に検証するために、自作プログラムを用いて Bolt らによる方法を忠

実に再現した。また、Talairach 標準脳図譜は、60 歳フランス人女性の脳を基に作られており、厳密な左右対称ではなく、わずかな左右差を生じることが予想されたため、左右線条体から得られる SBR_{Bolt} の平均値をその条件における SBR_{Bolt} とした。

2-4. 空間分解能と SBR_{Bolt} および、その変化率の関係

上記によって得られた各 SBR_{Bolt} について、画像の空間分解能との関係性について調べた。さらに、SPECT 画像の空間分解能の変化に伴う SBR_{Bolt} の変動性を検証するため、数値ファントムに対して適用したフィルタカーネルの FWHM と式 (4) で示す SBR_{Bolt} の基準値からの変化率との関係性も調べた。

$$\text{Percent change from expected } SBR_{Bolt} [\%] = \frac{100 \times (\text{Measured } SBR_{Bolt} - \text{Expected } SBR_{Bolt})}{\text{Expected } SBR_{Bolt}} \dots (4)$$

式中の Expected SBR_{Bolt} は, 基準画像すなわち, フィルタ非適用時に得られた基準値となる SBR_{Bolt} であり, Measured SBR_{Bolt} は, 各フィルタ適用時の画像から得られた SBR_{Bolt} である。

2-5. SBR_{Bolt} 算出過程の変動因子

SBR_{Bolt} 算出過程の変動因子として予想される線条体領域 VOI 総カウント (C_{tVOI}), 参照領域平均カウント (C_r) および C_r を得るための参照領域サイズについて比較した。

2-5-1. 線条体領域 VOI (V_{VOI}) 外へのカウント流出

SBR_{Bolt} 算出時の V_{VOI} の形状は, 撮像・処理条件問わず一定であるため, 空間分解能の劣化に伴い, 線条体を構成するカウントの一部が V_{VOI} 外へ流出し, C_{tVOI} の増減に影響を及ぼす可能性がある。まず, フィルタカーネルの FWHM と SBR_{Bolt} 算出過程で得られる C_{tVOI} の関係性を調べた。続いて, 線条体のみを抽出し, バックグラウンドを 0 とした数値ファントムを別途作成し (Fig. 1 最右列), フィルタカーネルの FWHM と V_{VOI} 内に保持された線条体カウントから, C_{tVOI} の V_{VOI} 外へのカウント流出の程度を検証した。

2-5-2. 参照領域の平均カウント (C_r) とサイズ

さらに, V_{VOI} 外へ流出したカウントが C_r や参照領域サイズの増減に及ぼす影響についても検証しなければならない。そこで, 各数値ファントムにおけるフィルタカーネルの FWHM と

SBR_{Bolt} 算出過程で得られる C_r , 参照領域サイズの関係性についても検証した。

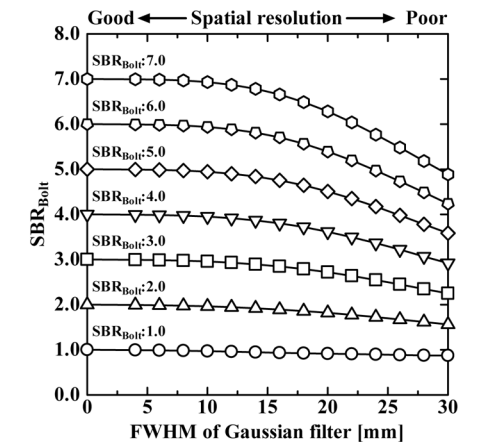
3. 結 果

3-1. 各空間分解能における SBR_{Bolt} および, その変化率の比較

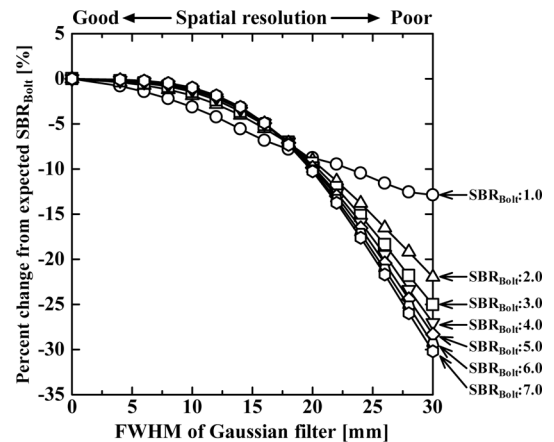
各数値ファントムに設定したフィルタカーネルの FWHM とそこから得られた SBR_{Bolt} の関係を Fig. 2 (a) に示す。いずれの SBR_{Bolt} の場合の基準値も, 数値ファントム作成時に想定した理論値と一致し, FWHM の増加すなわち, 空間分解能の劣化に伴い SBR_{Bolt} は減少傾向にあった。また, 設定 SBR_{Bolt} が大きい値であるほど SBR_{Bolt} 減少の割合が大きくなった。この傾向を分かりやすくみるために, 式 (4) によりフィルタカーネルの FWHM と SBR_{Bolt} の基準値からの変化率との関係を示したものが Fig. 2 (b) である。この図より, FWHM が 10 mm では約 2 % の低下, 20 mm では約 10 % の低下が認められた。

3-2. 線条体領域 VOI 総カウント (C_{tVOI}) と線条体領域 VOI (V_{VOI}) 外へのカウント流出の検証

フィルタカーネルの FWHM と C_{tVOI} の関係を Fig. 3 (a) に, 線条体部分以外のカウントを 0 とした数値ファントム (Fig. 1 最右列) より得られた C_{tVOI} との関係を Fig. 3 (b) に示す。いずれの場合も C_{tVOI} は, 各設定 SBR_{Bolt} において, 空間

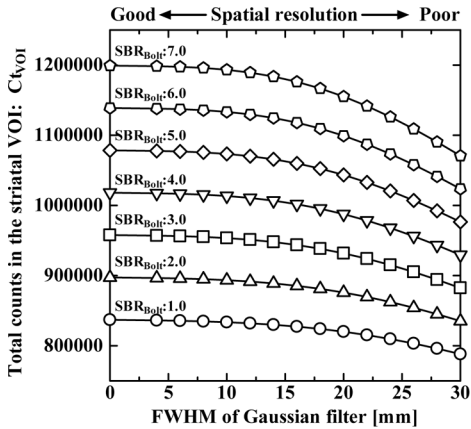


(a) Relationship of the spatial resolution (FWHM of Gaussian filter) and SBR_{Bolt}

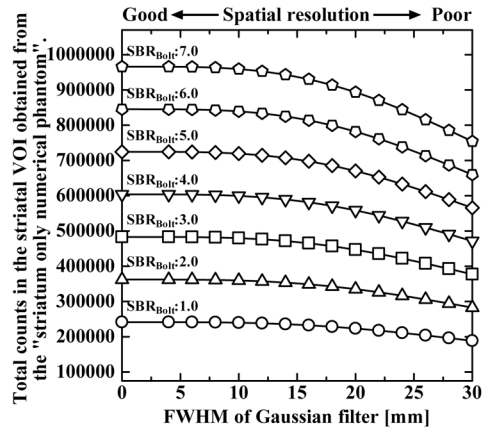


(b) Relationship of the spatial resolution (FWHM of Gaussian filter) and percent change from expected SBR_{Bolt} . Each percent change from expected SBR_{Bolt} were obtained by $100 \times (\text{measured } SBR_{Bolt} - \text{expected } SBR_{Bolt}) / \text{expected } SBR_{Bolt}$.

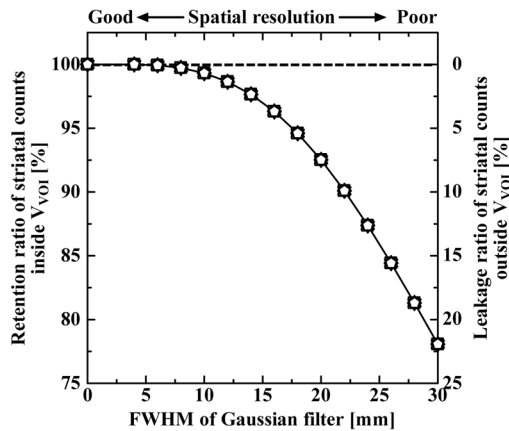
Fig. 2 Spatial resolution (FWHM of Gaussian filter) dependence of SBR_{Bolt} .



(a) Relationship of the spatial resolution (FWHM of Gaussian filter) and total counts in the striatal VOI (C_{tVOI})

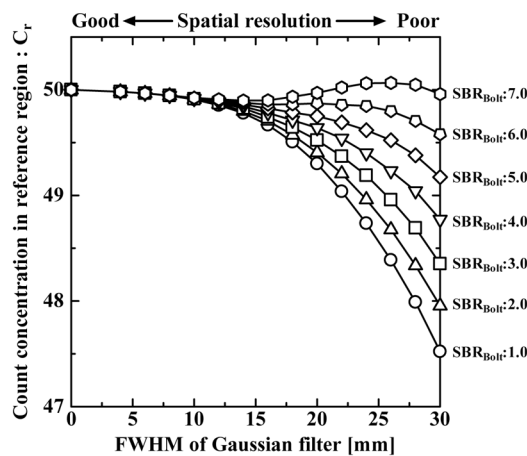


(b) Relationship of the spatial resolution (FWHM of Gaussian filter) and total counts in the striatal VOI obtained from the "striatum only numerical phantom"

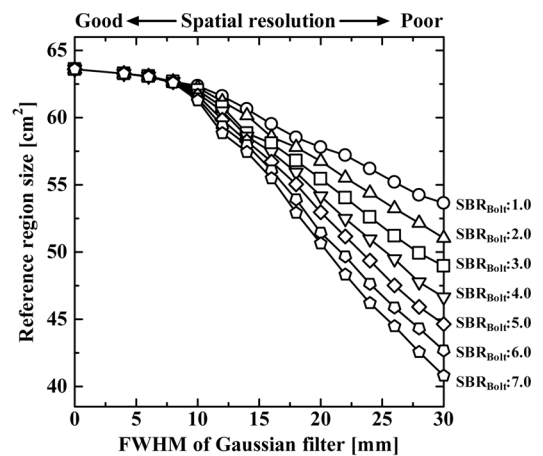


(c) Retention ratio of striatal counts inside the volume of the striatum VOI (V_{VOI}) and leakage ratio of striatal counts outside the V_{VOI}

Fig. 3 Striatal count leakage outside the volume of the striatum VOI (V_{VOI}) due to spatial resolution deterioration.



(a) Relationship of the spatial resolution (FWHM of Gaussian filter) and concentration reference region (C_r)



(b) Relationship of the spatial resolution (FWHM of Gaussian filter) and reference region size

Fig. 4 Relationship of the spatial resolution (FWHM of Gaussian filter) and concentration reference region (C_r), reference region size.

分解能の劣化とともに減少傾向にあった。**Fig. 3 (b)** から各設定 SBR_{Bolt} での基準画像に対する C_{tVOI} のカウント保持率を求めたものが **Fig. 3 (c)** である。**Fig. 3 (b), (c)** を得るために用いた数値ファントムは、線条体部分以外のカウントが 0 であるから、 V_{VOI} 外のカウントは、 V_{VOI} 内から流出したカウントとみなせるため、**Fig. 3 (c)** の第二軸に流出カウントを併記した。空間分解能の劣化により、 V_{VOI} 内に保持すべき線条体のカウントが V_{VOI} 外へ流出したため、 V_{VOI} 内の線条体カウントは低下した。

3-3. 参照領域の平均カウント (C_r) とサイズに関する検証

フィルタカーネルの FWHM と C_r および参照領域サイズの間を **Fig. 4 (a), (b)** にそれぞれ示す。 C_r は、元の SBR_{Bolt} に依存して減少していたが、 $SBR_{Bolt} : 7$ では一定の FWHM のときに基準値よりも上昇するなど複雑に変化した。参照領域サイズは空間分解能の劣化に伴い減少傾向であり、 SBR_{Bolt} が高値であるほどその減少量は大きかった。

4. 考 察

Fig. 2 (a), (b) に示すように SBR_{Bolt} は空間分解能の劣化に伴って減少する傾向が認められた。この原因は、1) V_{VOI} の外側へ線条体を構成するカウントが流出することで C_{tVOI} が低下すること、2) C_r と参照領域サイズが変化したためと考える。

Fig. 3 (a) に示すように、 C_{tVOI} は空間分解能の劣化に伴って低下傾向にあるが、その主な原因は空間分解能劣化による線条体カウントの V_{VOI} 外への流出であった (**Fig. 3 (b), (c)**)。線条体のみを抽出した数値ファントムより得られたこれらの図から、本来 V_{VOI} 内に収まるべき線条体のカウントが、空間分解能が劣化することに V_{VOI} 外へ流出している。また、各設定 SBR_{Bolt} において FWHM が 10 mm で約 1 %, 20 mm で約 10 % の低下が認められた。実際には、線条体以外のバックグラウンドが加味されるため、**Fig. 3 (a)** でみられるほど C_{tVOI} は低下しないものの、 V_{VOI} 外へ C_{tVOI} が流出してしまうことによって

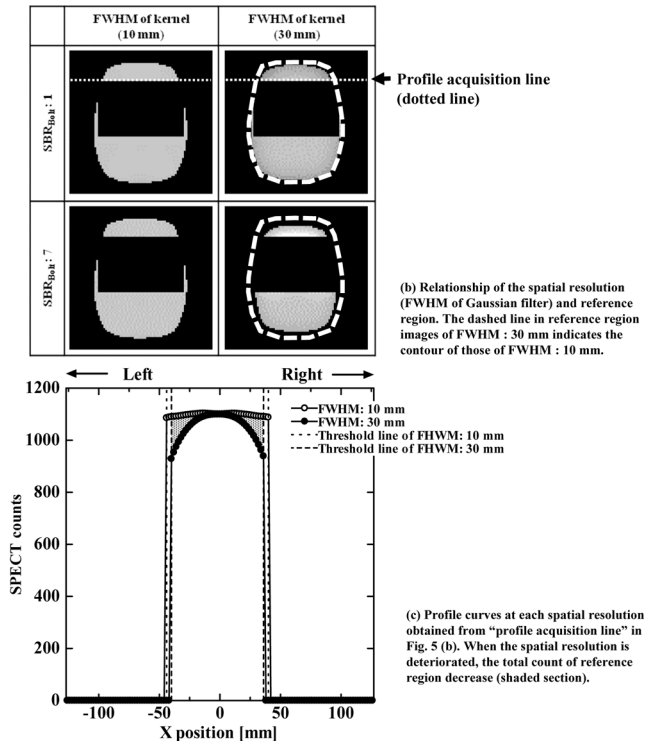
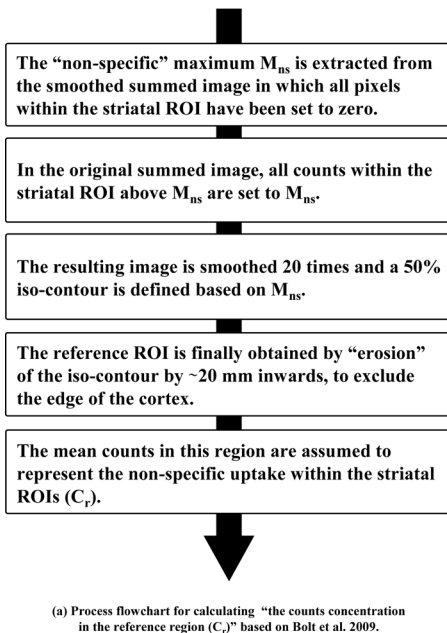


Fig. 5 Spatial resolution (FWHM of Gaussian filter) dependence of reference region.

実効的な V_{VOI} 内の総カウントは低下することになる。

SBR_{Bolt} を得るための C_r 算出法を **Fig. 5(a)** に示す。 C_r は、 V_{VOI} を除いた部分からの最大値 M_{ns} を基に計算していくが、上述のように空間分解能の劣化によって線条体カウントが V_{VOI} 外へ流出つまり、参照領域に流入すると、 M_{ns} は基準画像と比較して増加してしまう。参照領域は M_{ns} の50%を閾値として抽出するため、各設定 SBR_{Bolt} 、FWHM において参照領域は **Fig. 5(b)** の灰色部ようになる。 M_{ns} の増加に伴い参照領域抽出のための閾値も増加するため、FWHM が小さいときの参照領域の輪郭を示す太字破線に比べ、FWHM が大きくなるにつれて参照領域サイズが狭くなるという現象が生じる (**Fig. 4(b)**, **Fig. 5(b)**)。 **Fig. 4(b)** や **Fig. 5(b)** における $SBR_{Bolt}: 1$ と $SBR_{Bolt}: 7$ の画像を比較することにより、この変化は、線条体への集積が多いほど大きくなることがわかる。また、空間分解能劣化に伴い、参照領域辺縁のカウントが **Fig. 5(c)** のように低下することから、網掛部分だけ参照領域の総カウントは低下することになる。 SBR_{Bolt} が低値のとき、空間分解能の劣化に伴う参照領域の総カウントの低下量は参照領域サイズの低下量よりも常に大きいため、 C_r は単純減少傾向を示す。 SBR_{Bolt} が7に近づくにつれて両者の低下量が等しくなっていく、FWHM によって両者の低下量のバランスが微妙に変化するため、 C_r は減少したり増加したりと複雑に変化していく (**Fig. 4(a)**)。 Bolt らの手法による SBR 算出法では、 V_s と V_{VOI} は一定としていることから、**Fig. 3(a)** と **Fig. 4(a)** から得られる線条体 VOI の総カウント Ct_{VOI}/C_r が空間分解能劣化に伴って減少するために、 SBR_{Bolt} も理論値から低下していくといえる。藤田らは、ドパミントランスポータシンチグラフィ撮像時の SPECT 空間分解能を施設間で測定した結果、FWHM の平均±標準偏差は $13\text{ mm} \pm 2\text{ mm}$ 程度であったと報告していることから⁶⁾、臨床画像で得られる空間分解能相当では基準値から約3%低下していることが推察される。将来的に、本研究で得られた結果を用いて空間分解能の影響を補正することができれば、 SBR_{Bolt} の施設間差は是正されていくものと

考える。

5. 結 論

本研究では、 SBR_{Bolt} の空間分解能依存性について、解析的な検証を行った。その結果、 SBR_{Bolt} は、画像の持つ空間分解能が劣化するほど理論値から低下していくことが確認できた。また、 SBR_{Bolt} の大小によっても基準値からの乖離に差が認められた。部分容積効果を考慮して算出される SBR_{Bolt} であるが、空間分解能依存性が少なからず存在することを考慮したうえでの使用が望まれる。

本研究の要旨は第36回日本核医学技術学会総会学術大会 (2016年11月、名古屋) にて発表した。

6. 引用文献

- 1) 日本核医学会, 日本脳神経核医学研究会編: イオフルパン診療ガイドライン. 第1版: 1-17, 2014
- 2) Djang DS, Janssen MJ, Bohnen N, et al: SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with ^{123}I -ioflupane SPECT 1.0. J Nucl Med, **53**(1): 154-163, 2011
- 3) Darcourt J, Booij J, Tatsch K, et al: EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. Eur J Nucl Med Mol Imaging, **37**(2): 443-450, 2010
- 4) Davidsson A, Georgiopoulos C, Dizdar N, et al: Comparison between visual assessment of dopaminergic degeneration pattern and semi-quantitative ratio calculations in patients with Parkinson's disease and Atypical Parkinsonian syndromes using DaTSCAN® SPECT. Ann Nucl Med, **28**(9): 851-859, 2014
- 5) Tossici-Bolt L, Hoffmann SM, Kemp PM, et al: Quantification of [^{123}I]FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. Eur J Nucl Med Mol Imaging, **33**(12): 1491-1499, 2006
- 6) 藤田尚利, 阿部真治, 加藤克彦, 他: ドパミントランスポータシンチグラフィの検査標準化に向けた施設および装置間差の要因に関する検討. 核医学技術, **36**(2): 177-187, 2016
- 7) 石原加純, 阿部真治, 藤田尚利, 他: ドパミントランスポータシンチグラフィにおける最適処理条件の検討. 核医学技術, **36**(4): 516-522, 2016
- 8) Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, et al:

- Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. Hum Brain Mapp, **10**(3): 120-131, 2000
- 9) Lancaster JL, Rainey LH, Summerlin JL, et al: Automated labeling of the human brain: A preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. Hum Brain Mapp, **5**(4): 238-242, 1997
- 10) 石田隆行編著: C言語で学ぶ医用画像処理. 137-165, 2006