

—原 著—

¹²³I-FP-CIT SPECT における Specific binding ratio に対する体格の影響とその補正

大場 誠 岡田 明男 吉岡 正訓
金澤 知佳 藤田 恭輔
山形大学医学部附属病院 放射線部

小野 宗一
山形県立新庄病院 放射線部

Physical Influence on SBR in ¹²³I-FP-CIT SPECT and Its Correction

Makoto OHBA, Akio OKADA, Masanori YOSHIOKA,
Chika KANEZAWA and Kyosuke FUJITA
Department of Radiology, Yamagata University Hospital

Souichi ONO
Department of Radiology, Yamagata Prefectural Shinjoh Hospital
(article received : Jun 4, 2017)

Summary

“Objective” SBR is calculated from the striatum ROI count and B.G. ROI count by subtracting striatum ROI count from whole brain count. The purpose of this study is to correct the B.G. ROI count by the physique and calculate SBR with less physical dependence influence. “Methods” For the 260 patients who underwent dopamine transporter scintigraphy using ¹²³I-FP-CIT, the regression equation obtained from the relationship between the physique and B.G. ROI count was used to correct B.G. ROI count. Body weight and body surface area (BSA) were used as correction factor. A correction formula using a regression equation was devised from the corrected B.G. ROI count, and SBR corrected by the physique was calculated. “Results” The correlation between body weight and SBR was correlation coefficient $r = 0.477$ before correction and $r = 0.100$ after correction ($p < 0.05$). Regarding BSA, $r = 0.461$ before correction and $r = 0.171$ after correction ($p < 0.05$). “Conclusion” It was possible to calculate SBR with less dependency on the physique by using the equation correcting the influence by the physique.

Key words : ¹²³I-FP-CIT, Body weight, BSA, Corrected B.G. count, Corrected SBR

1. 緒言 (はじめに)

¹²³I-N- ω -fluoropropyl-2 β -carboxymethoxy-3 β -(4-iodophenyl) nortropane (¹²³I-FP-CIT) single photon emission computed tomography (SPECT) を用いた脳ドパミントランスポーター SPECT はパーキンソン症候群 (Parkinson's syndrome : PS), パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD), レビー小体

型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB) の鑑別診断に有用とされている¹⁻³⁾。パーキンソン病やレビー小体型認知症は黒質線条体ドパミン神経細胞が変性する運動失調疾患であり, その神経終末に存在するドパミントランスポーター密度が低下していることが知られている。ドパミン神経細胞の投射先である線条体は, 大脳基底核を構成する神経核の一つであり, 尾状核と被殻から構成さ

れる。線条体におけるドパミントランスポーター分布密度を反映する SPECT 画像からパーキンソン症候群およびレビー小体型認知症の診断に寄与する⁴⁾。

¹²³I-FP-CIT の線条体に対する特異的結合を定量的に表した specific binding ratio (SBR) は、鑑別診断を行う際の客観的診断指標の1つとして用いられ、非特異的な集積に対し、特異的結合による集積がどの程度あるかの比を用いて評価する方法がとられる。非特異的な集積とは全脳の集積量から線条体領域の集積量を除いた back ground (B.G.) とされる領域の集積量を示し、特異的結合による集積とは線条体領域の集積を意味する⁵⁾。非特異的領域とする B.G. 領域の集積量は患者の体格に影響するのではないかと思ひ、仮に影響すれば SBR が過大評価される可能性がある。

本研究の目的は B.G. 領域の集積量を体格で補正し、体格依存の影響を少なくした SBR を算出することである。体格の補正としては体重と体表面積の2種類各々で補正し、検討した。

2. 方 法

2-1. 使用機器と収集条件

SPECT/CT 装置は低中エネルギー汎用型コリメータ (low-to medium-energy general-purpose : LMEGP) を装着した SymbiaT2 (SIEMENS Healthcare) を使用した。

画像処理装置は Syngo MI Workplace VB10A/e-soft (SIEMENS Healthcare)、解析アプリケーション用ソフトウェアは AZE Virtual Place 準 DaTView version 5.0 (AZE 社製) を用いた。

SPECT 収集条件は拡大率 1.45, 128 × 128 matrix (ピクセルサイズ 3.30 mm/pixel), ウィンドウ条件 (main window 159 ± 12.0 keV, sub window 8%), 回転半径は 14.0 cm, 収集方法は 180度対向検出器による円軌道360度連続回転収集, 投影データ数は90方向とした。収集時間は 28 min (7.0 min/rotate × 4 rotate) の反復連続収集 (サンプリング角度 4 度) で行った。吸収補正用の低線量 CT の撮像条件は, X線管電圧 : 130 kV, X線管電流 : CT-AEC (quality reference mA second : 120 mAs), X線管回転速度 : 1.5 s/rotation, コリメーション : 2.5 mm × 2 列, スライス

厚 : 3 mm, ピッチファクタ : 1.00 とした。

画像再構成は 3D-ordered subset expectation maximization (3D-OSEM) 法でサブセット数 6, イタレーション回数 5, 後処理フィルタは Gaussian フィルタ full width half maximum (FWHM : 6.6 mm) を使用した。吸収補正 (attenuation correction : AC) には X線 CT を用いた方法 (X-ray CT attenuation correction : X-ray CTAC), 散乱線補正 (scatter correction : SC) は Triple energy window (TEW) 法, 分解能補正を行った。再構成条件は当施設で ¹²³I を線条体と B.G. 比が 8 : 1 (32.2 kBq/ml : 4.0 kBq/ml) になるように封入したエヌ・エム・ピービジネスサポート社製 DaT1308 型ファントムを使用し, normalized mean square error (NMSE) 法より最適な条件を算出した条件である。

2-2. 対 象

2014年3月から診断目的で ¹²³I-FP-CIT SPECT を施行した260例 (男性131例, 女性129例, 平均年齢 70.59 ± 10.69 歳, 身長 157.14 ± 9.19, 体重 55.90 ± 11.29) とする。全ての患者に対して, 安静状態にて ¹²³I-FP-CIT 167 MBq を静脈投与し, 投与後180分後から SPECT/CT 撮影をした。患者間の画像と定量的指標のばらつきを少なくするために核種を投与してから撮像開始時間までの時間を一定にした。患者の臨床データを使用するにあたり, 山形大学医学部倫理委員会の許諾を得た。

2-3. 関心領域の設定

Tossici-Bolt 法⁶⁾による SBR の算出に用いる関心領域 (region of interest : ROI) は線条体領域と全脳から線条体を除いた領域 (B.G.) に設定した。SPECT 装置の空間分解能を考慮すると部分体積効果の影響を受けることが知られている。線条体に小さい ROI を設定した場合, 部分体積効果により線条体に設定する ROI の集積量が減少し, 定量的指標の低下, 変動が生じる。それを補う方法として線条体を中心とした厚み (44 mm) のある断層像を用い, 線条体部を中心大きめの ROI を設定することで再現性の高い定量的指標の値を得ることができる。定量的指標である SBR は以下の式 (1) で求められる (Fig. 1)。

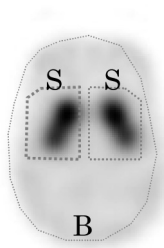


Fig. 1 The striatum and B.G.ROI of Datview.
S: Striatum. B: Whole brain with exclusion of striatum.

定量的指標 SBR =

$$\frac{\text{線条体領域の平均集積量} - \text{B.G.領域の平均集積量}}{\text{B.G.領域の平均集積量}}$$

$$\times \frac{\text{線条体領域体積}}{\text{線条体実体積}} \dots\dots\dots (1)$$

2-4. 検討項目

1) 正常群における体格と線条体領域の集積量および SBR との関係

投与した ^{123}I -FP-CIT が体格で希釈されると考えることが出来れば線条体領域の集積量も体格に依存すると推測した。線条体領域の集積、B.G.領域の集積量の双方が体格と同等に依存するのであれば補正する必要はないと考える。そこで病的に集積低下を認めない症例群において体格と線条体領域の集積量および体格と SBR の関係を検証した。補正因子として体重と体表面積 (body surface area: BSA) の2種類を用いた。体表面積はデュボア (Du Bois) の式*により算出した。正常

群とした症例は ^{123}I -FP-CIT SPECT (SBR = 6.0 以上), ^{123}I -MIBG Static H/M の双方で正常な数値を示し、臨床診断結果より正常と判断された95例 (男性50例, 女性45例, 平均年齢 68.42 ± 11.48 歳, 身長 157.83 ± 9.61 , 体重 57.28 ± 11.45) とした。

* デュボア (Du Bois) = 身長^{0.725} × 体重^{0.425} × 0.00718

2) 体格における B.G. 領域の集積量の補正

SBR が体格に依存すると仮定したとき, B.G.領域の集積量を体格で補正する必要があると推測した。回帰式 y とは, 体格と B.G. 領域の集積量の関係より得られる線形近似式が該当する。B.G.領域の集積量を回帰式 y で除したものを補正関数 $f(x)$ とし B.G.領域の集積量に $f(x)$ を乗ずれば補正すなわち体格への依存度低下させることを推測した。補正後 B.G. の算出は以下の式 (2) で求められる。

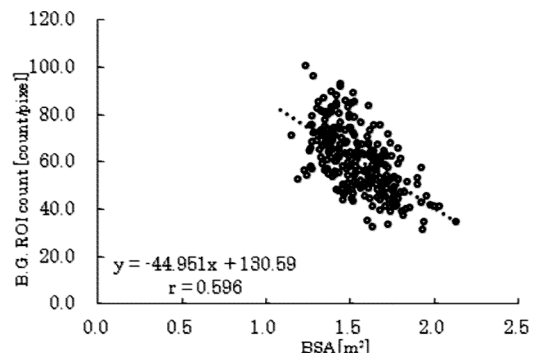
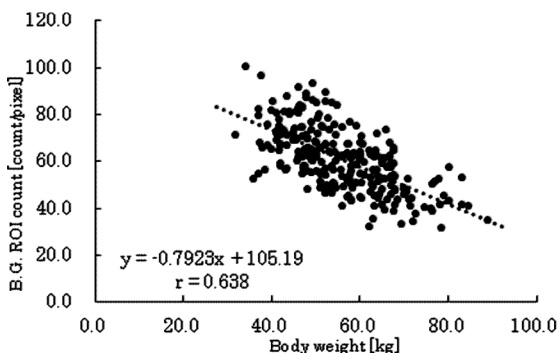
$$\text{補正 B.G.} = \text{B.G.} \times f(x)$$

$$f(x) = \frac{\text{B.G.}}{\text{回帰式 } y} \text{としたとき}$$

$$\text{補正 B.G.} = \text{B.G.} \times \frac{\text{B.G.}}{\text{回帰式 } y} \dots\dots\dots (2)$$

3) 体格と体格補正した SBR の関係

正常群における式 (2) より算出した補正 B.G.を用いて SBR を算出する。体格で補正した SBR の算出式は以下に示す。



a | b

Fig. 2 Relationship between physique and B.G. ROI count. (a) Body weight and B.G. ROI count. (b) BSA and B.G. ROI count.

補正 SBR =

$$\begin{aligned}
 & \frac{\text{線条体領域の平均集積量} - \text{補正 B.G.}}{\text{補正 B.G.}} \\
 & \times \frac{\text{線条体領域体積}}{\text{線条体実体積}} \\
 & = \frac{\text{線条体領域の平均集積量} \times \text{回帰式 } y - \text{B.G.}^2}{\text{B.G.}^2} \\
 & \times \frac{\text{線条体領域体積}}{\text{線条体実体積}} \\
 & = \left(\frac{\text{線条体領域の平均集積量} \times \text{回帰式 } y - 1}{\text{B.G.}^2} \right) \\
 & \times \frac{\text{線条体領域体積}}{\text{線条体実体積}} \dots\dots\dots (3)
 \end{aligned}$$

3. 結 果

3-1. 全症例における体格と線条体領域の集積量および SBR との関係

体格と B.G. 領域の集積量との関係を示す (Fig. 2a, b)。近似方法は線形近似とした。補正因子とした体重と B.G. 領域の集積量の間に中等度の負の有意相関を認めた ($r = -0.638$)。体表面積と B.G. 領域の集積量の間に中等度の負の有意相関を認めた ($r = -0.596$)。体重および体表面積の数値が大きくなるにつれて B.G. 領域の集積量の数値は低下する傾向であった。

3-2. 正常群における体格と線条体領域の集積量および SBR との関係

正常群における体格と SBR および線条体領域の集積量の関係を示す (Fig. 3a~d)。体重と

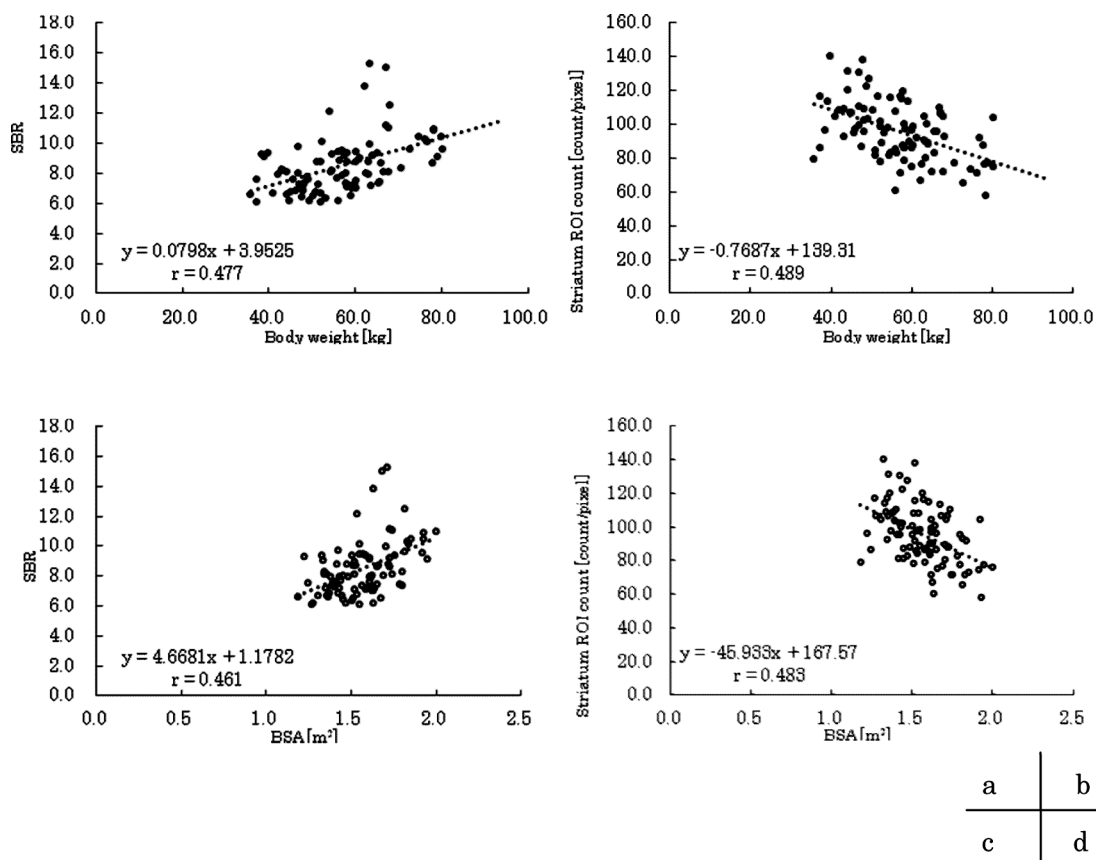


Fig. 3 Physique and relationship of groups with normal DAT accumulation of striatum and SBR. (a) Body weight and SBR. (b) Body weight and Striatum ROI count. (c) BSA and SBR. (d) BSA and Striatum ROI count.

SBR の間に中等度な正の有意相関を認めた ($r=0.477$)。スピアマンの順位相関行列検定により $p=0.001$ ($p<0.05$) であった。体重と線条体領域の集積量の間にも中等度な負の有意相関を認めた ($r=-0.489$)。スピアマンの順位相関行列検定により $p=0.001$ ($p<0.05$) であった。体表面積と SBR および線条体領域の集積量の関係を示す。体表面積と SBR の間に中等度な正の有意相関を認めた ($r=0.461$)。スピアマンの順位相関行列検定により $p=0.001$ ($p<0.05$) であった。体表面積と線条体領域の集積量の間にも中等度な負の有意相関を認めた ($r=-0.483$)。スピアマンの順位相関行列検定により $p=0.001$ ($p<0.05$) であった。

3-3. 体格における B.G. 領域の集積量の補正と 体格と B.G. 領域の集積量の関係

体重および体表面積と B.G. 領域の集積量の間における線形近似式が式 (3) の回帰式 y となる。体重で補正を行う場合の回帰式は $y = -0.8x + 105$ 、体表面積の場合は $y = -45x + 130$ と簡略化した式が該当し、 x は体重および体表面積となる。よって、体重および体表面積による B.G. 領域の集積量の補正式を以下に示す。

$$\text{体重補正 B.G.} = \text{B.G.}^2 / -0.8x + 105 \cdots \cdots (4)$$

$$\text{体表面積補正 B.G.} = \text{B.G.}^2 / -45x + 130 \cdots \cdots (5)$$

B.G. 領域の集積量を回帰式 y で除した補正式 $f(x)$ としたとき、 y は負の関数を示し、補正すべき B.G. 領域の集積量を y で除することで低下分

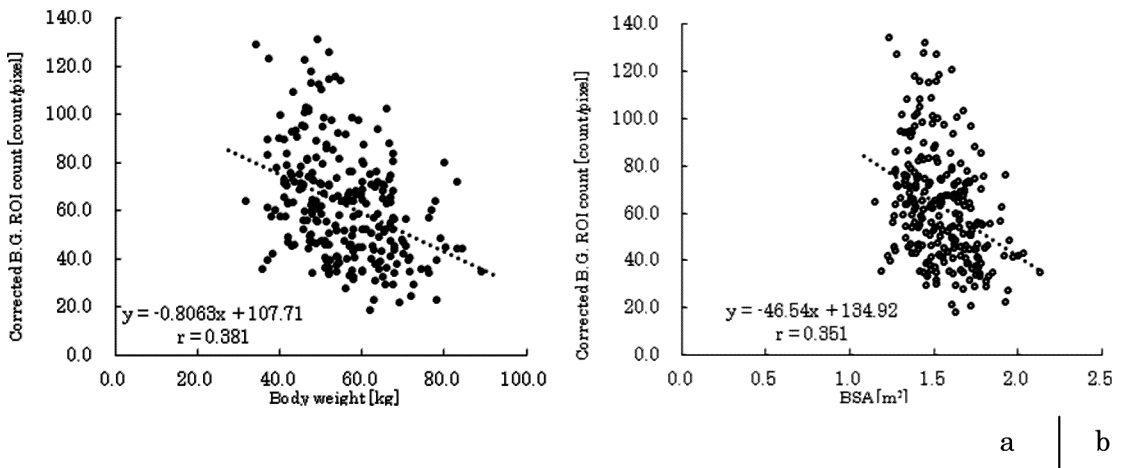


Fig. 4 Relationship between physique and corrected B.G. ROI count. (a) Body weight and corrected B.G. ROI count. (b) BSA and corrected B.G. ROI count.

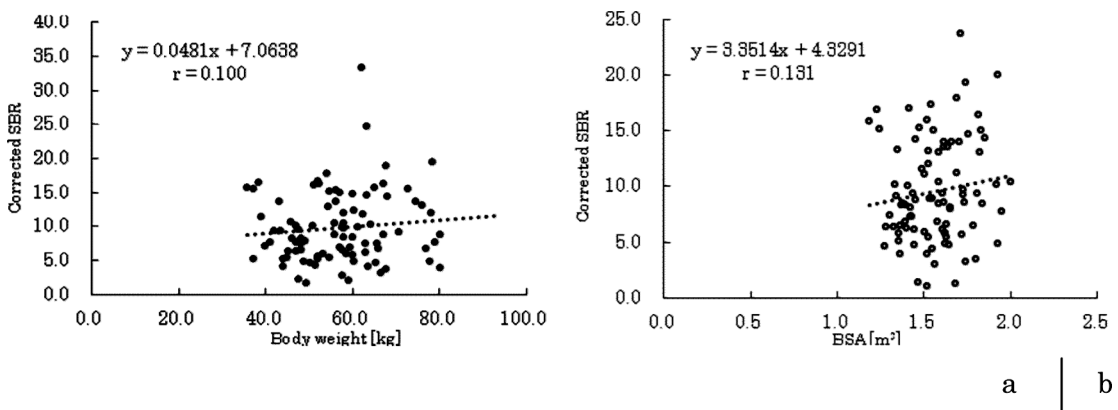


Fig. 5 Relationship between physique and corrected SBR. (a) Body weight and corrected SBR. (b) BSA and corrected SBR.

を持ち上げる効果があると推測した。式 (4), (5) を用いて B.G. 領域の集積量を体格で補正を行った。

全症例における体重および体表面積と B.G. 領域の集積量の関係を示す (Fig. 4a, b)。体重と体重により補正した B.G. 領域の集積量の関係は補正前の相関係数 $r = -0.638$ の中等度の負の有意相関から補正後は相関係数 $r = -0.381$ の軽度な負の有意相関となった。体表面積と B.G. 領域の集積量に関しても補正前の相関係数 $r = -0.596$ の中等度の負の有意相関から補正後は相関係数 $r = -0.351$ の軽度な負の有意相関となった。よって、B.G. 領域の集積量の体重、体表面積への依存度が低下した。体重および体表面積と B.G. 領域の集積量の関係について、補正前と補正後の回帰式はほぼ同一であり、相関係数のみ低下していることが判断できる。

3-4. 体格と体格補正した SBR の関係

前項 (3-3) より体重および体表面積で補正を行うと B.G. 領域の集積量の体格への依存度は低下できた。補正により体格と SBR の関係が相関関係にないことを検証した。正常群における体重および体表面積と体格で補正した B.G. 領域の集積量より算出した SBR の関係を示す (Fig. 5a, b)。体重と SBR の関係は補正前の相関係数 $r = 0.477$ の中等度の正の有意相関から補正後は相関係数 $r = 0.100$ と相関関係は認められなかった。体表面積に関しても補正前の相関係数 $r = 0.461$ の中等度の正の有意相関から補正後は相関係数 $r = 0.131$ と有意相関は認められなかった。従って、体重、体表面積に依存しない SBR が算出できたことを意味した。体重および体表面積補正における SBR 算出式を以下に示す。

体重補正 SBR =

$$\left(\frac{\text{線条体領域の平均集積量} \times (-0.8x + 105)}{\text{B.G.}^2} - 1 \right) \times \frac{\text{線条体領域体積}}{\text{線条体実体積}}$$

x : 体重

体表面積補正 SBR =

$$\left(\frac{\text{線条体領域の平均集積量} \times (-45x + 130)}{\text{B.G.}^2} - 1 \right) \times \frac{\text{線条体領域体積}}{\text{線条体実体積}}$$

x : 体表面積

3-5. 臨床例

53歳男性, 身長 171.0 cm, 体重 80.0 kg, うつ病と診断され認知機能検査 (HDS-R 27点, MMSE 29点) では正常値を示すが, 左上肢の痺れ, 左優位の振戦症状を認める症例である。DaTView 解析結果より B.G. 領域の集積量 57.95, SBR 10.48 であったのに対し, 体重による補正後は B.G. 領域の集積量 80.33, SBR 3.92 となった。臨床画像は DaTView の表示形式である最高カウントを B.G. 領域の集積量の 6 倍で表示する (Fig. 6a, b)。補正前は線条体の集積が強く, 正常と判断可能だが, 補正後は右優位の集積低下となり, 左有意の振戦症状に一致した画像所見が認められる。

4. 考 察

4-1. 正常群における体格と線条体領域の集積量および SBR との関係

体格と B.G. 領域の集積量との関係に比べて体格と線条体領域の集積量との関係はやや軽度な相関関係であった。これは, ¹²³I-FP-CIT における線条体への集積は撮像開始時には飽和している状態であることが推測される^{1,7,8)}。成人の線条体の大きさと密度は体格によって変化することは無いため, 体格に関係なく正常であれば ¹²³I-FP-CIT における線条体への集積量は一定であると考えられる。¹²³I-FP-CIT は, 体循環で希釈されながら緩やかに線条体に集積するが, 線条体に集積しない量は B.G. 領域に集積する量として体内に残存する。体循環量は体格に比例するので, B.G. 領域の集積量は体格に依存し, SBR にも影響す

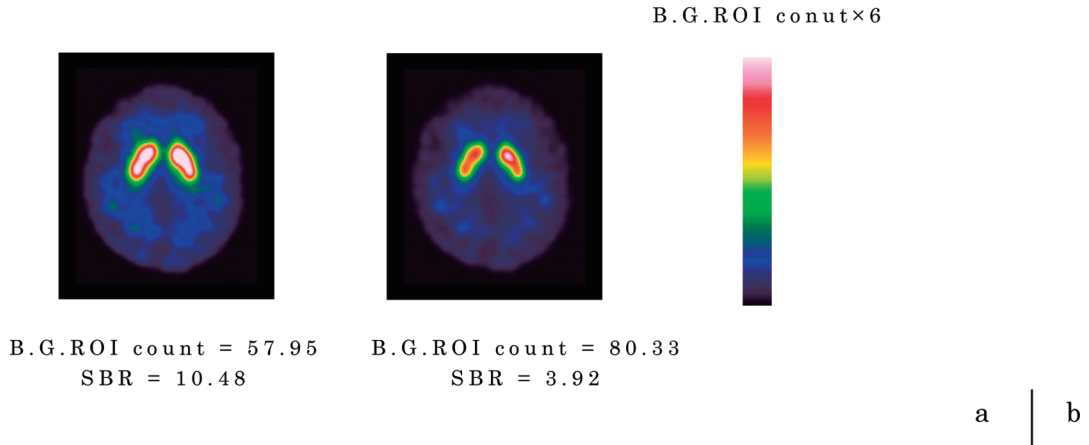


Fig. 6 (a) B.G. ROI count is uncorrected Datscan image. (b) Datscan image with B.G. ROI count corrected by Body weight.

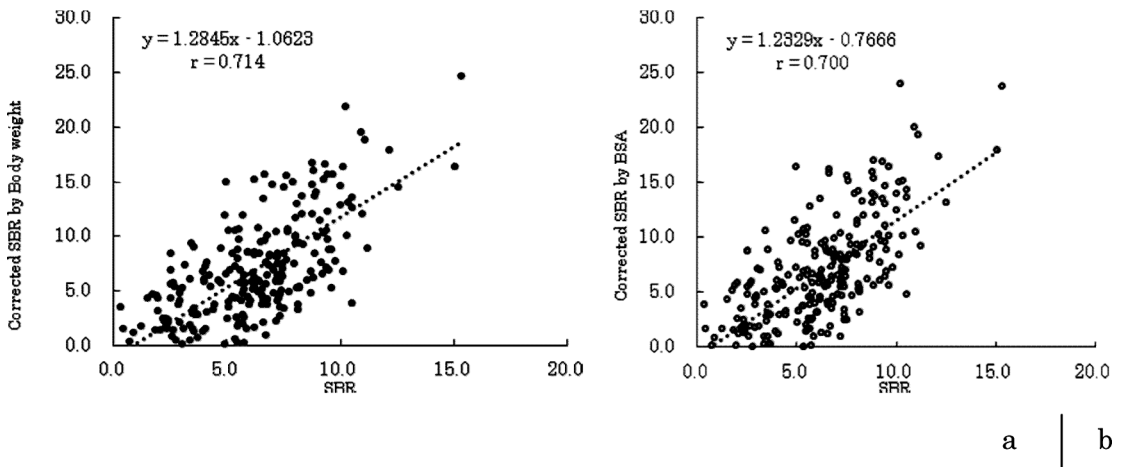


Fig. 7 Relationship of all patients between SBR and corrected SBR by physique. (a) SBR and corrected SBR by Body weight. (b) SBR and corrected SBR by BSA.

ることになる。

4-2. 体格における B.G. 集積量の補正と SBR の関係

体重および体表面積で補正をした B.G. 領域の集積量より算出した SBR は、相関係数に大きな差はなく、両者ともに体格への依存度を低下させることが可能であることが分かった。体重が重いほど B.G. 領域の集積量が低下する傾向にあるのは体重および体表面積の増加に伴って脂肪、筋肉といった体内の軟部組織量も増加するからである。¹²³I-FP-CIT が線条体以外に集積する成分は、脳実質内の B.G. 領域の集積量としてではなく、

他の組織にも移行してしまう成分も増加すると考え、脳実質内の B.G. 領域の集積量が低下すると考えられる。従って、¹²³I-FP-CIT は脳内で代謝を受け^{9,10)}、体重で補正するよりは代謝量へ影響する体表面積による補正が理論的であると考えられる。補正後の B.G. 領域の集積量は体重が極端に軽い症例 (45.0 kg 以下) は上昇し、極端に重い症例 (80.0 kg 以上) に関しては値が低下する傾向であった。当初、体重が重い症例、体表面積の広い症例に有効であると考えていたが、体重が軽い症例、体表面積の狭い症例に関しては SBR を過少評価する可能性があると考ええる。

4-3. 補正前後の SBR について

全症例における SBR と体重および体表面積で補正した SBR の関係を示す (Fig. 7a, b)。体重で補正した場合の相関係数は $r=0.714$, 体表面積で補正した場合は $r=0.700$ と両者とも高度な有意相関を認める。また, 両者の関係から得られる回帰式からも大きな違いはないことが分かる。SBR が高くなると補正前後で差が大きくなるのは, SBR と補正因子の掛け算より補正 SBR を算出するため, 変動が大きいのは補正因子である体重および体表面積と B.G. 領域の集積量に依存すると考える。カットオフ値 (SBR=6.0) を基準した場合, 全症例の約20.0%の症例において, SBR が補正前後正常から異常, 異常から正常に変化を認める症例が存在した。補正前後によって, B.G. 領域の集積量を体格で補正する手法は SBR の信頼性の向上と SBR の値が正常か異常かの境界領域の症例には有効であると考ええる。

5. 結 論

本研究により, B.G. 領域の集積量と体重および体表面積間で中等度の負の有意相関を示した。従って, 体格が大きいほど SBR が過大評価される可能性がある。そこで, 体格による SBR への影響を補正する方法を考案した。本手法による補正式により体格の依存が少ない SBR を算出することが可能であり, より正確な SBR の算出には有効な手法である。

本研究は, 第36回日本核医学技術学会総会学術大会 (2016年11月, 愛知) において一部を報告した。

6. 引用文献 (references)

- 1) Booji J, Tissingh G, Boer GJ, et al: [¹²³I] FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced

- Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatr, **62**(2): 133-140, 1997
- 2) McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al: Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with ¹²³I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicenter study. Lancet Neurol, **6**(4): 305-313, 2007
- 3) Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, et al: Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [¹²³I] -FP-CIT SPECT imaging: the [¹²³I] -FP-CIT study group. Mov Disord, **15**(3): 503-510, 2000
- 4) 日本メジフィジックス株式会社: ダットスキャン 静注 イメージングの手引き〜画像収集, 処理, 読影および定量的指標の算出について〜第1版. 1-11, 2013
- 5) 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. 3-17, 2014
- 6) Tossici-Bolt L, Hoffman SM, Kemp PM, et al: Quantification of [¹²³I]FP-CIT SPECT brain images; an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. Eur J Nucl Med Imaging, **33** (12): 1491-1499, 2006
- 7) Booji J, Hemelar TG, Speelman JD, et al: One-day protocol for imaging of the nigrostriatal dopaminergic pathway in Parkinson's disease by [¹²³I] FP-CIT SPECT. J Nucl Med, **40**(5): 753-761, 1999
- 8) Varrone A, Dickson JC, Tossici-Bolt L, et al: European multicentre database of healthy controls for [¹²³I] FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging, **40**(2): 213-227, 2013
- 9) Karl Strecker, Florian Wegner and Swen Hesse: Preserved serotonin transporter binding in de novo Parkinson's disease: negative correlation with the dopamine transporter. J Neurol, **258**: 19-26, 2011
- 10) John P Seibyl, Kenneth Marek and Kimberly Sheff: Iodine-123-beta-CIT and iodine-123-FPCIT SPECT measurement of dopamine transporters in healthy subjects and Parkinson's patients. J Nucl Med, **39** (9): 1500-1508, 1994