

前立腺癌骨転移患者における骨 SPECT 画像定量解析時の至適 SUV Threshold の検討

松 浦 航 介¹⁾ 山 本 泰 司²⁾

1) 島根大学医学部附属病院 放射線部

2) 島根大学 医学部 放射線医学講座

Definition of SUV Threshold for Bone SPECT in Bone Metastatic Prostate Cancer Patients

Kosuke MATSUURA and Yasushi YAMAMOTO

1) Department of Radiology, Shimane University Hospital

2) Department of Radiology, Faculty of Medicine, Shimane University

(article received : Sep 1, 2021)

Key words: Bone SPECT, SUV, TBU, Prostate Cancer, Dynamic Time Warping (DTW)

1. 緒言 (はじめに)

前立腺癌とは、骨盤底に存在する前立腺原発の癌であり、その多くは腺房上皮由来の腺癌である¹⁾。前立腺癌の特徴として、prostate specific antigen (PSA) という特異的な腫瘍マーカーが存在すること、遠隔転移部位として骨転移の頻度が高いことがあげられる。PSA とは、前立腺組織が機械的に破壊された場合に血中に放出される蛋白で、前立腺癌に対する特異性が高く、病勢をよく反映するとされる²⁾。また、前立腺癌の転移部位としては脊椎や骨盤骨、大腿骨などの骨転移が多く、その頻度は75%台にも及ぶ³⁾。骨転移には造骨型、溶骨型、骨梁間型、混合型の4パターンが存在するが、前立腺癌では造骨型のパターンを呈するものが多い。この理由として、前立腺癌によって放出される PSA が関与していることが示唆されている⁴⁾。

前立腺癌骨転移の診断には Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging, および核医学検査が用いられる。なかでも、核医学検査における骨シンチグラフィ検査は感度が高く、骨転移の検索に最も頻用され、「前立腺癌診療ガイドライン 2016」においても推奨グレード B とされている⁵⁾。また、骨シンチグラフィ検

査は定性的な評価だけでなく、Bone Scan Index (BSI) という指標により定量的に評価することができる。しかし、骨シンチグラフィは二次元画像を用いた検査であるため、前後の位置情報が重なって投影されてしまう。そこで、近年では、検出器を回転させるなどしてデータを収集することで三次元画像を撮像する single photon emission computed tomography (SPECT) 検査が多用されている。この SPECT 検査により、より詳細な診断が可能となるだけでなく、定量精度の向上も期待できる⁶⁾。

SPECT 検査における定量指標には、解析範囲となる voxel of interest (VOI) 内の集積強度を示す standardized uptake value (SUV) や集積体積を示す metabolism bone volume (MBV) があるが、VOI 内の全ピクセルの平均値である SUV_{mean} と MBV をかけ合わせた total bone uptake (TBU) がイメージングバイオマーカーとして用いられている^{7,8)}。この TBU は VOI の範囲に依存するが、VOI の決定には SUV をしきい値とした SUV Threshold が用いられている。そのため、SUV Threshold を低く設定した場合、正常骨の影響を強く反映され、逆に、高く設定した場合では、SUV が低い異常集積を解析範囲外としてしまう。この問題に対して、Umeda らは去勢抵抗

性前立腺癌に対する塩化ラジウム (^{223}Ra) 注射液による治療患者において、骨 SPECT 画像における各 SUV Threshold の解析範囲と CT を用いた視覚評価による異常部位の感度、特異度から SUV Threshold 7 が至適であると報告した⁹⁾。山本は去勢抵抗性前立腺癌に対する塩化ラジウム (^{223}Ra) 注射液による治療患者において、画像評価、血液検査値 (PSA, alkaline phosphatase : Alp) との時系列変化より、SUV Threshold は 7 が適していると報告した⁷⁾。しかし、これらの検討は骨 SPECT 画像に対する視覚評価による報告であり、血液検査値との比較も視覚的なものである。また、Motegi らはファントムを用いた検討より、SUV Threshold 7 における TBU が腫瘍の大きさや集積度合いが異なっても、真値 $\pm 15\%$ 以内に収まり安定していると報告した⁸⁾。しかし、SUV Threshold 同士や定量解析の判断材料となる血液検査値 (PSA, Alp) との時系列変化の類似性を定量的に解析し、至適 SUV Threshold を検討した報告は見られない。

本研究では、前立腺癌患者における至適 SUV Threshold を、実臨床でイメージングバイオマーカーとして用いられている半定量値 TBU より、血液検査値との時系列変化や SUV Threshold 同士の相関と比較検討し、最適値を決定することを目的とする。

2. 方 法

2-1. 使用機器と対象症例

SPECT/CT 装置は Discovery NM/CT670 pro (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)、画像処理システムには Xeleris 4.0 Evolution™ (GE Healthcare) を用いた。収集条件はコリメータに low energy high resolution を装着し、field of view を 563×563 mm、マトリックスサイズを 128×128 、12 seconds/step の 30 steps、60 view で収集した。また、再構成条件は 3-dimension ordered subsets expectation maximization (subset $\times$ iteration = 100, gaussian filter full width at half maximum = 3 mm) とし、散乱補正に dual energy window 法、減弱補正に CT attenuation correction、そして、resolution recover を用いた。CT は 120 kV, 20 mA で撮影し、3.75 mm 厚に再構成した。キュリーメータは

RI ドーズキャリブレーション CRC-55tR155tw 型 (アクロバイオ株式会社, 東京) を用いた。

対象とする症例は 2016 年から 2019 年までに、当院において前立腺癌骨転移に対し化学療法を行い、なおかつ骨 SPECT 検査を 3 回以上実施した 16 症例 (総検査回数 $n = 95$, 平均年齢 76 ± 7.9 歳) とした。このうち、9 名が塩化ラジウム (^{223}Ra) 注射液による治療を併用した。患者は放射性医薬品、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP を 740 MBq 静脈投与し、約 2.5 時間後に排尿し SPECT 検査を行った。検査は両腕を挙上あるいは下垂し、頭頂部または頸部から骨盤部までを撮像した。

また、本研究は島根大学医学部医の倫理委員会の承認を得て行った。

2-2. 骨 SPECT 画像の解析方法

定量解析ソフトには GI-BONE (日本メジフィジックス株式会社, 東京) を用いた。本検討における症例では撮像範囲が頭頂部から骨盤部までの症例と、頸部から骨盤部までの症例が存在した。そのため、解析範囲は、第 1 頸椎から骨盤部までとし、頭蓋骨は手動で解析対象外とした。また、SPECT 検査時に撮影された CT 画像とレジストレーションし、CT 値を 152 Hounsfield units のしきい値を設け、骨以外の集積部位を解析対象外とした。レジストレーションによって、除去されなかった動脈の石灰化や残存する尿による集積についても手動で解析対象から除外した。

対象となる範囲の骨領域に対して、SUV Threshold を 1 から 10 まで変化させ、TBU を以下の式より算出した。

$$\text{TBU} = \text{SUV}_{\text{mean}} \times \text{MBV}$$

SUV Threshold を増加させると、 SUV_{max} の高い異常集積も解析対象外となり、偽陰性が増加する⁹⁾。したがって、本検討では所谷らの報告⁶⁾を参考に、正常骨の SUV_{max} が最大で腰椎の 7.06 ± 2.26 であることから、正常骨の影響がほとんどなく、異常集積のみが解析対象と考えられる SUV Threshold 10 を上限とした。

2-3. TBU 同士における時系列変化の比較

本検討における至適 SUV Threshold とは、ある SUV Threshold の TBU の時系列変化が他の SUV Threshold の TBU の時系列変化と多く類似して

いるものとした。例えば、異なる2つの SUV Threshold による TBU の時系列変化が類似していれば、どちらの SUV Threshold を用いたとしても大きな問題はないと考えられる。したがって、より多くの SUV Threshold における TBU と時系列変化が類似している SUV Threshold は汎用性が高いと考える。そこで、各 SUV Threshold における TBU 同士の時系列変化が類似しているか、相関係数により評価した¹⁰⁾。本検討では、相関係数 0.0-0.2 を無相関、0.2-0.4 を弱い相関、0.4-0.7 を中程度の相関、0.7-1.0 を強い相関とした。相関係数は Kendall の順位相関係数^{11,12)}を算出し、相関係数の有意性を検定した。統計解析には統計解析用ソフトウェア R (バージョン 4.0.2) を用いた。

2-4. TBU と血液検査値における時系列変化の比較

2-3 では、TBU 同士の時系列変化の類似度から至適 SUV Threshold を検討した。しかし、この結果における至適 SUV Threshold は、TBU 同士の時系列変化に対して汎用性が高いが、病勢を反映しているとは限らない。そのため、病勢を反映しているかを評価するため、各 SUV Threshold における TBU と骨転移に関与するとされる血液検査値との時系列変化の類似性について評価した。血液検査値には造骨性転移への関与が示唆されている腫瘍マーカーの PSA と骨代謝マーカーの Alp を採用した。この PSA, Alp と各 SUV Threshold における TBU の時系列変化が類似しているか、Kendall の順位相関係数^{11,12)}を R により算出し、評価した。なお、PSA, Alp については骨 SPECT 検査の最近傍日 (± 1 ヶ月) の値を採用した。

同じ観察期間において、血液検査は骨 SPECT 検査よりも検査回数が多い。また、Mitsui らは、去勢抵抗性前立腺癌患者において BSI が PSA よりも約 2 ヶ月先行して上昇したと報告している¹³⁾。このことより、血液検査値と骨 SPECT 画像における集積の変化には時間差があると考えられ、近傍日のみの血液検査値と TBU を評価する相関係数では、視覚的な時系列の推移と一致した評価ができないと考える。そこで、同期間の時系列データの類似度をデータ間の距離によって評価する動的タイムワーピング (Dynamic Time Warping : DTW) 法¹⁴⁾を適用した。

DTW 法とは二つの時系列データのデータ点の距離が最小となる組を動的計画法により求め、各組のデータ間の距離を計算する手法で、値が小さいほど二つの時系列データは類似している。その特徴として、今回のような検査回数の異なる時系列データにも適用でき、検査間隔が異なる場合でも頑健という性質を持っている。本研究では、まず、TBU が各 SUV Threshold や患者間によって大きく異なるため、最小値が 0、最大値が 1 となるように、 $[0, 1]$ 区間で正規化した¹⁴⁾。また、血液検査値の PSA, Alp についても患者間で大きく異なるため、 $[0, 1]$ 区間で正規化した¹⁴⁾。そのあと、各 SUV Threshold における TBU と血液検査値の DTW 距離を算出した。このとき、各組のデータ間の距離の算出にはユークリッド距離を用いた。そして、DTW 距離を患者全体で平均し、平均 DTW 距離を各 SUV Threshold 間で比較した。

観察期間において、 $[0, 1]$ 区間で正規化した血液検査値と全身骨の TBU の時系列変化をみると、増減に時間差が生じることを考慮しても、その傾向が視覚的に一致しない症例が存在した。これらの症例について、異常骨病変は領域により SUV が大きく異なることが予測されることから、**Fig. 1** に示すように、解析領域を脊椎領域 (Spine : 第 1 頸椎-第 5 腰椎)、骨盤領域 (Pelvis : 骨盤、大腿骨上部)、上肢・肋骨領域 (Upper Limb) に手動で分割し、各領域の TBU と血液検査値の時系列変化を視覚的および DTW 距離で評価した。

3. 結 果

3-1. TBU 同士における時系列変化の比較

Table 1 に各 SUV Threshold の TBU の相関係数表を示す。SUV Threshold 6 における TBU は、SUV Threshold 3-10 の TBU と強い有意な相関を示し、7 個と最多となった。

3-2 TBU と血液検査値との時系列変化の比較

Table 2 に PSA, Alp と各 SUV Threshold の TBU の相関係数表を示す。PSA では 0.221-0.408, Alp では 0.171-0.375 とどちらも弱から中程度の有意な相関を示した。

Fig. 2 に各 SUV Threshold の TBU と血液検査

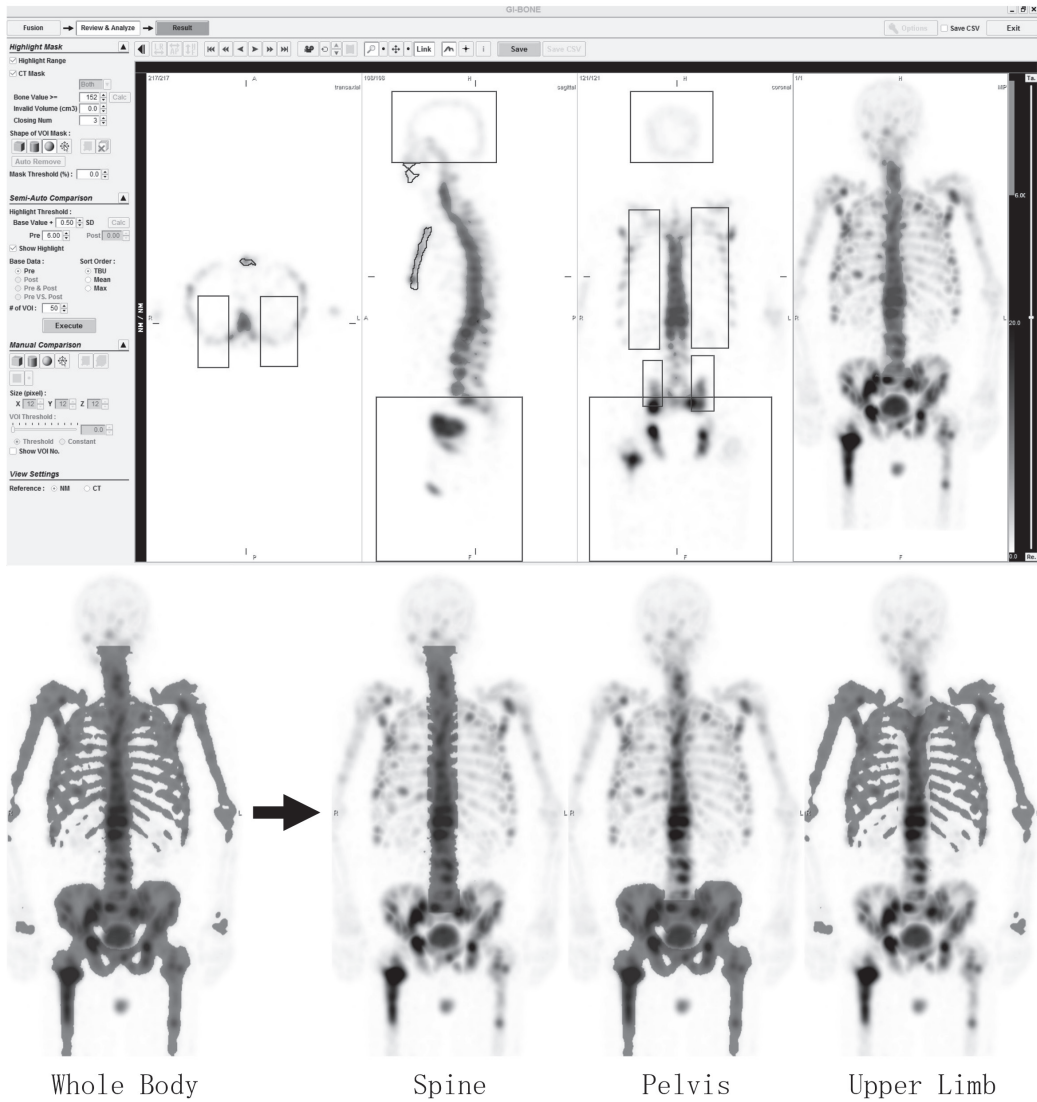


Fig. 1 : 脊椎領域を分離する際の解析画面（上部）と分割した各領域の解析範囲（下部）。全身骨を脊椎領域（Spine）、骨盤領域（Pelvis）、上肢・肋骨領域（Upper Limb）に分割した。

Table 1 : 各 SUV Threshold における TBU 同士の相関係数表

Threshold	Threshold									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1		0.898	0.778	0.658	0.596	0.536	0.490	0.436	0.400	0.356
2			0.863	0.728	0.656	0.589	0.540	0.487	0.445	0.404
3				0.859	0.778	0.707	0.646	0.586	0.539	0.495
4					0.908	0.824	0.757	0.689	0.635	0.590
5						0.910	0.835	0.759	0.701	0.651
6							0.919	0.837	0.772	0.718
7								0.917	0.851	0.793
8									0.931	0.872
9										0.939

n = 95, $p < 0.05$

Table 2 : 各 SUV Threshold における TBU と血液検査値の相関係数表

	Threshold									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PSA	0.221	0.270	0.337	0.386	0.392	0.389	0.397	0.404	0.406	0.408
Alp	n. s.	0.171	0.220	0.240	0.251	0.279	0.315	0.339	0.360	0.375

PSA : n = 91, Alp : n = 84, n. s. = nonsignificant, $p < 0.05$

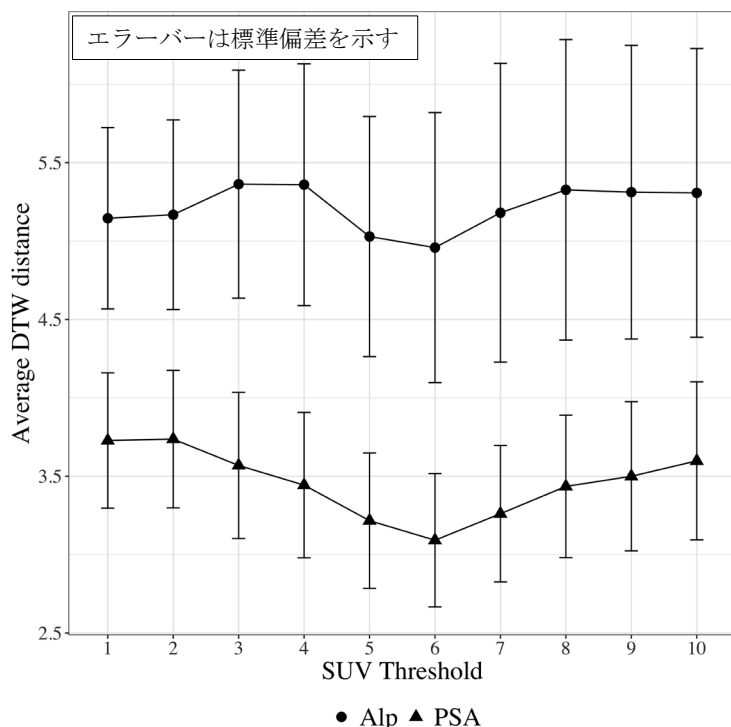


Fig. 2 : 各 SUV Threshold における TBU と血液検査 値の平均 DTW 距離

値における平均 DTW 距離を示す。平均 DTW 距離は SUV Threshold 6 の TBU のとき、PSA とは 3.09, Alp とは 4.96 と、最小になった。また、PSA と Alp の平均 DTW 距離を比較すると PSA のほうが小さい値を示した。さらに、Alp では SUV Threshold が高くなるにつれて DTW 距離の標準偏差が大きくなった。

全身骨の TBU と血液検査値の時系列変化が視覚的に一致しない症例に対し、**Fig. 1** で示すように脊椎、骨盤、上肢・肋骨領域に分離し、上記検討における至適 SUV Threshold 6 にて各領域の TBU と血液検査値の時系列変化を視覚的および DTW 距離で評価した。すると、症例 A (**Fig. 3**) と症例 B (**Fig. 4**) で示すように、全身骨の TBU (Whole Body) よりも分離した領域における TBU の時系列

変化のほうが血液検査値と視覚的に類似し、DTW 距離も低下する症例が存在した。症例 A では、骨盤領域の TBU (Pelvis) と PSA が類似して上昇し、症例 B では上肢・肋骨領域の TBU (Upper Limb) と各血液検査値が類似して上昇した。

4. 考 察

SUV Threshold は解析範囲を決定する因子であり、その設定は重要である。至適 SUV Threshold とは、異常集積のみを解析対象とするときのしきい値であるが、集積度合いは毎回の検査で変化するため、至適 SUV Threshold も検査ごとに異なると考える。しかし、検査ごとに至適 SUV Threshold を決定するような因子は、現在、存在しないため、集積度合いが異なる場合でも汎用

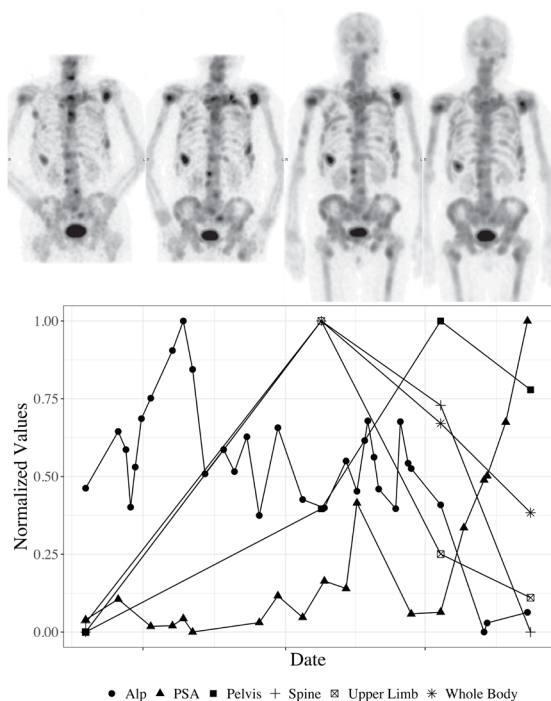


Fig. 3 : SUV Threshold 6 における骨盤領域 TBU (Pelvis) と血液検査値 PSA の時系列変化が類似した症例 A. 各血液検査値と各領域 TBU の DTW 距離は, Alp-Pelvis : 8.54, Alp-Spine : 6.41, Alp-Upper Limb : 9.28, Alp-Whole Body : 5.88, PSA-Pelvis : 2.08, PSA-Spine : 3.95, PSA-Upper Limb : 4.38, PSA-Whole Body : 3.71。

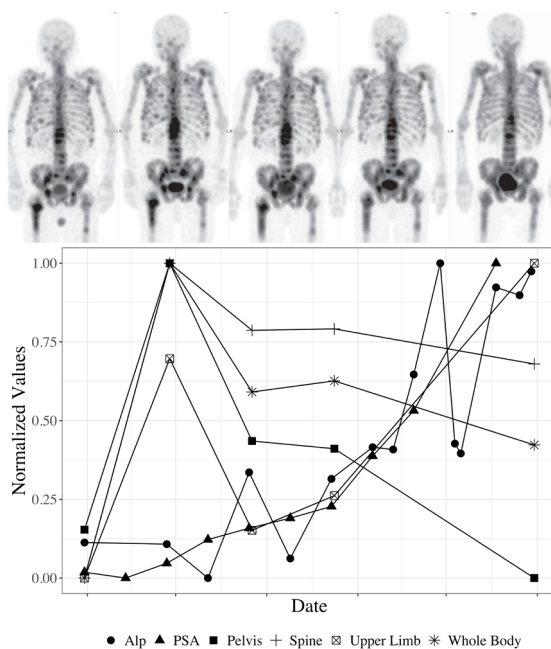


Fig. 4 : SUV Threshold 6 における上肢・肋骨領域 TBU (Upper Limb) と各血液検査値の時系列変化が類似した症例 B. 各血液検査値と各領域 TBU の DTW 距離は, Alp-Pelvis : 4.27, Alp-Spine : 4.20, Alp-Upper Limb : 3.21, Alp-Whole Body : 4.13, PSA-Pelvis : 3.09, PSA-Spine : 2.43, PSA-Upper Limb : 1.28, PSA-Whole Body : 2.66。

的に用いることができる SUV Threshold が至適であると考ええる。本検討では、骨 SPECT のイメージングバイオマーカーとして用いられている TBU を対象とし、より多くの SUV Threshold における TBU と類似している SUV Threshold を至適であると考えた。各 SUV Threshold における TBU 同士の時系列変化を相関係数により評価した場合、SUV Threshold 6 が SUV Threshold 3 から 10 までの 7 個の TBU と強い相関を示し、他の SUV Threshold の結果をより多く反映していることを示す。これは、脊椎領域の TBU が全身骨の TBU に占める割合が大きいからだと考えられる。脊椎領域の正常 SUV_{mean} は $4.06-4.89^{(6)}$ と、他の領域よりも高い値となっている。そのため、SUV Threshold が小さいとき、 SUV_{mean} が高い脊椎領域の TBU は全身骨の TBU に占める割合が大きい。また、正常 SUV_{max} も $5.80-7.69^{(6)}$ と他の領域よりも高いため、SUV Threshold を高くすると、解析範囲となる MBV が脊椎領域に絞られていく。これらより、MBV と SUV_{mean} の乗算で求められる TBU は、ともに高い脊椎領域の影響を強く受ける。本検討では、全症例において脊椎領域への異常集積が認められたため、脊椎の正常 SUV_{max} に近い SUV Threshold 6 の TBU が他の SUV Threshold における TBU と最も多く相関を示す結果となった。また、脊椎領域以外の正常

骨の SUV_{max} は $2.30-5.99^{(6)}$ であり、異常集積の SUV_{max} は $29.42 \pm 27.45^{(15)}$ との報告がある。このことから、SUV Threshold が低く設定したときに問題となる正常骨の影響や、高く設定したときに問題となる SUV_{max} が低い異常集積を解析対象外とする影響が小さく、薬剤の集積度合いの違いに頑健と考えられる。

相関係数による TBU と血液検査値の時系列変化の評価では、各 SUV Threshold において弱から中程度の相関が得られ、強い相関となる SUV Threshold はなかった。これは、TBU と血液検査値の時系列変化に時間差があることや、各検査値が患者間で大きく違うことが影響している。

DTW 距離による TBU と血液検査値の時系列変化の評価では、SUV Threshold 6 における TBU と各血液検査値の平均 DTW 距離が最小となった。これより、SUV Threshold 6 における TBU は、多くの患者の血液検査値をよく反映すると考える。理由としては、TBU 同士の相関係数の結果より、薬剤集積度合いの違いに頑健であるためと推測する。したがって、SUV Threshold 6 は、その TBU の汎用性が高く、病勢をよく反映するため、至適である。また、各 SUV Threshold における TBU と PSA、Alp の平均 DTW 距離を比較すると、PSA のほうが小さい値となった。これは、Fig. 5 に示すように、Alp では正常範

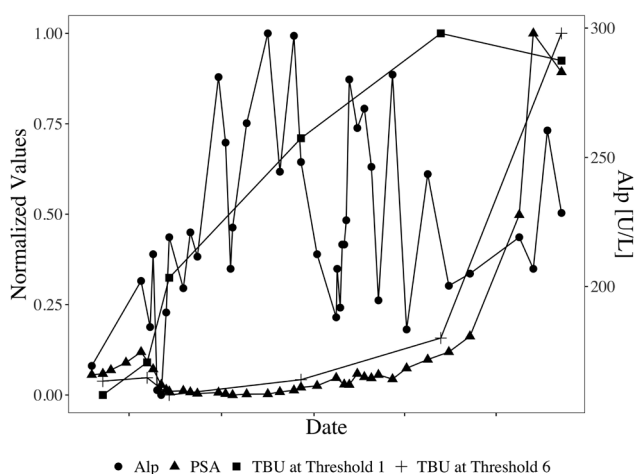


Fig. 5 : Alp が正常となった症例の各血液検査値と SUV Threshold 1 および 6 における TBU の時系列変化。各血液検査値と SUV Threshold 1 および 6 における TBU の DTW 距離は、Alp-TBU at Threshold 1 : 9.35, PSA-TBU at Threshold 1 : 1.69, Alp-TBU at Threshold 6 : 13.9, PSA-TBU at Threshold 6 : 1.06。

囲 (106–322 U/L) の症例が存在したためだと考える。Alp が正常範囲の症例では、その時系列変化は変動が小さく横ばいとなり、TBU の時系列変化とも視覚的に一致せず、DTW 距離も大きな値となった。そして、Alp が正常範囲の症例により、SUV Threshold が高くなるにつれて Alp では DTW 距離の標準偏差が大きくなった。Fig. 5 に示すように SUV Threshold を 1 と低く設定したときでは正常骨を解析範囲に含み、また、今回の検討では [0, 1] 区間に正規化したため、TBU の時系列変化は変動が小さくなった。しかし、SUV Threshold を高く設定するにつれて、その解析範囲は SUV_{max} が高い集積に絞られていき、また、[0, 1] 区間へ正規化したため、時系列変化が急峻となり DTW 距離が大きな値となり、標準偏差が大きくなった。

全身骨の TBU と血液検査値の時系列変化が視覚的に類似しなかった症例において、脊椎、骨盤、上肢・肋骨の 3 つの領域に分離して評価した場合、症例 A では骨盤領域が、症例 B では上肢・肋骨領域の TBU の時系列変化が血液検査値の時系列変化と類似していた。これは、全身骨の TBU では、脊椎領域の TBU が強く影響し、骨盤領域や上肢・肋骨領域の TBU の変化が十分に反映されていないためだと考えられる。これらの結果より、分離解析の有用性が示唆された。

本検討で用いた収集条件および再構成条件は当院の臨床条件のみである。よって、これらの条件が異なる場合、本検討における至適 SUV Threshold は適用できない可能性があり、他条件および多装置での検証を行うことが必要と考える。また、分離解析における各領域の分離に関しては筆者のみで行った結果であり、術者によって若干異なる値が算出される可能性がある。したがって、同様の解析を複数人で行い、術者の違いが結果に与える影響等を確認することも今後の検討課題としたい。

5. 結 論

骨 SPECT 解析において、SUV Threshold の設定には、正常骨への集積を解析対象とする場合や異常集積を解析対象外とするなどの問題がある。本検討において SUV Threshold 6 は、これらの問

題に対して頑健であり、血液検査値とも類似した変化を示すことから、薬剤の集積度合いが異なる場合でも汎用的に用いることができると考える。したがって、本検討における至適 SUV Threshold は 6 である。

本研究に関して開示すべき利益相反はない。

引用文献 (references)

- 1) 椎名浩昭, 洲村正裕, 岸 浩史, 他. 基礎講座—前立腺疾患の診断から治療まで (前立腺癌を中心に)—1. 診療の流れ+TRUS 検査. 日放技学誌 2017; **73**(4): 330-339
- 2) 相澤 卓. 前立腺がん患者における腫瘍マーカーと骨シンチグラフィの関係. 東京医科大学雑誌 1996; **54**(3): 302-311
- 3) 森脇昭介, 万代光一, 山上啓太郎. 癌の骨髄転移の病理形態と問題点. 病理と臨床 1999; **17**(1): 28-34
- 4) Yonou H, Aoyagi Y, Kanomata N, et al. Prostate-Specific Antigen Induces Osteoplastic Changes by Autonomous Mechanism. Biochem Biophys Res Commun 2001; **289**(5): 1082-1087
- 5) 日本泌尿器科学会. 前立腺癌診療ガイドライン 2016年版. メディカルレビュー社 2016; 12-13
- 6) 所谷亮太郎, 上田一雄, 久米利明, 他. 改善された空間分解能を有する定量的 SPECT を用いた正常骨 SUV 評価の検討. 核医学技術 2017; **37**(3): 201-210
- 7) 山本泰司. 基礎講座—定量とその不確かさ—12. 核医学における骨定量評価の不確かさ. 日放技学誌 2020; **76**(6): 620-625
- 8) Motegi K, Matsumoto N, Yamamoto T, et al. Evaluation of bone metastasis burden as an imaging biomarker by quantitative single-photon emission computed tomography/ computed tomography for assessing prostate cancer with bone metastasis: a phantom and clinical study. Radiol Phys Technol 2020; **13**: 219-229
- 9) Umeda T, Koizumi M, Fukai S, et al. Evaluation of bone metastatic burden by bone SPECT CT in metastatic prostate cancer patients defining threshold value for total bone uptake and assessment in radium-223 treated patients. Ann Nucl Med 2018; **32**(2): 105-113
- 10) Montero P, Vilar JA. TSclust: An R Package for Time Series Clustering. J Stat Softw 2014; **62**(1): 1-43
- 11) Dennis ER, Jia X, Mezheritskiy IS, et al. Bone Scan Index: A Quantitative Treatment Response

- Biomarker for Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2012; **30**(5): 519-524
- 12) Hamed KH. The distribution of Kendall's tau for testing the significance of cross correlation in persistent data. *Hydrol Sci J* 2011; **56**(5): 841-853
 - 13) Mitsui Y, Shiina H, Yamamoto Y, et al. Prediction of survival benefit using an automated bone scan index in patients with castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2012; **110**(11): 628-634
 - 14) 林 史尊, 天笠俊之, 北川博之, 他. 動的タイムワーピング距離を用いた X 線天文データの類似検索. *宇宙科学情報解析論文誌* 2013; **2**: 19-27
 - 15) Kuji I, Yamane T, Seto A, et al. Evaluation of bone metastasis burden as an imaging biomarker by quantitative single-photon emission computed tomography/ computed tomography for assessing prostate cancer with bone metastasis: a phantom and clinical study. *Eur J Hybrid Imaging* 2017; **1**(1): 2