Topics

脳核医学画像全自動ROI解析プログラム：3DSRT

西神戸医療センター核医学診断部
竹内 亮

はじめに

われわれは ^{99m}Tc -ECDを同容量に2分割して投与し、安静時とアセタゾラミド(Diamox)負荷時のSPECT撮像を連続して行い、安静時血流値と循環予備能を非侵襲的に定量化するRVR法¹⁾を提唱してきた。RVR法を用いれば動脈採血を行うことなく、Diamox負荷前後の脳血流量画像を容易に得ることができる。しかしながら、定量のためのROI(region of interest: 関心領域)を手設定する限り、その位置や大きさのわずかな相違でも得られる結果が大きく異なる場合も多く、再現性に優れた客観的定量法が必要であった。従来、客観的評価法としては、異なる解剖学的位置座標を有する個々の脳を共通の位置座標を有する標準脳に合わせこみ(解剖学的標準化)統計解析を行う、SPM(statistical parametric mapping)や3DSSP(three-dimensional stereotactic surface projection)等のいわゆるvoxel-based studyが用いられてきた。われわれは ^{99m}Tc -ECD SPECT画像へのSPMの適用を試み、あらかじめ幾つか設定しておいた血管支配領域の脳表の境界点群(perfusion map)とSPMから得られた統計解析結果のaxial表示画像とを重ね合わせるにより統計学的異常部位同定の簡便化を可能とした(Fig. 1)が、脳血流量を算出することはできず、局所脳血流量客観定量のためには普遍的ROI設定が不可欠であった。そこで、SPMを解剖学的標準化のためだけに用い、上記の脳表のみの血管支配領域設定を内部にも拡充した一定の普遍的ROI群(三次元定位ROIテンプレート)を解剖学的標準化済みSPECT画像上に構築することを試みた。このROI群を適切に設定できれば、解析過程に由来する同一データ内でのバラツキや解剖学的多様性に由来する被験者間、更には観察者間、施設間のバラツキも排した客観的定量評価が、視覚的にも数値解析的にも可能となるはずである。

1. 三次元定位ROIテンプレートの構築

当初のROIテンプレートは、上述のperfusion map同

様Brodmann領野を参考に、TalairachのCo-planar stereotaxic atlas of the human brain上に一旦決定した大脳動脈主要一次分枝の支配領域の境界点座標を、Brettらの換算式によりSPMのMNI座標軸系での境界点座標に換算するという間接的な境界設定法により構築したものであった²⁾(three-dimensional stereotaxic ROI template)が、その後、解剖学的標準化を加えたMNI座標軸系上のMR画像に境界点を直接設定し(Fig. 2)、一側につき12区域(セグメント)に分類される318個のROI(脳梁辺縁, 53 ROIs; 中心前, 43 ROIs; 中心, 28 ROIs; 頭頂, 28 ROIs; 角回, 8 ROIs; 側頭, 35 ROIs; 後大脳, 40 ROIs; 脳梁周囲, 31 ROIs; レンズ核, 14 ROIs; 視床, 10 ROIs; 海馬, 15 ROIs; 小脳半球, 13 ROIs)から構成されるROIテンプレートに改良した³⁾(three-dimensional stereotactic ROI template; Fig. 3)。この変更により、表示条件に左右されない脳輪郭の決定と、MR画像の高い解像度を有する解剖学的構造に沿った詳細な境界設定が可能となった。

2. 3DSRTの開発

第一ラジオアイソトープ研究所との共同開発により、Fig. 4に示す解剖学的標準化とthree-dimensional stereotactic ROI templateを用いた定量解析等の一連の処理がWindows環境下に数分で可能となり、この解析プログラムを“3DSRT”と命名した。

3DSRTの特徴として、1. 解剖学的標準化機能はSPM99そのものを使用しているが、SPM99の動作に不可欠な高額な解析ソフト(MATLAB)を必要とせず単独で動作すること、2. SPECT画像に添付されているカメラメーカーごとに異なるheader fileをSPMで解析可能な書式に自動的に書き換えること、3. 解剖学的標準化の際に必要な参照画像(template)にユーザ独自のtemplateを自由に追加できることが挙げられる。したがって、解剖学的標準化のための各ピクセルの移動パラメータの決定に用いる対照画像と適切な参照template画像、およびそのパラメータを適用する標準

Fig. 1 SPMの解析結果における部位同定は、SPMで標準に用いられるMNI座標系での(x, y, z)座標をBrettらの提唱した換算式によりTalairachアトラスの座標系での(X_t, Y_t, Z_t)座標に換算した後、Talairachアトラス上で行われる。これを逆に用い、あらかじめTalairachアトラスでの脳表に設定した大脳動脈主要一次分枝灌流領域の境界座標をMNI座標系の境界座標に変換し、各スライスでの灌流域の両端を矢印で表示したものを一側につき7組作製した(perfusion map)。SPMの解析結果表示画面のcapture画像(下段左)に適切なmapを重ね合わせれば(下段中央)部位診断が極めて容易となる。本例では両側の中心前領域を重ね合わせたものを呈示している。

Fig. 2 解剖学的標準化を行ったT1強調画像上にROI輪郭を直接決定した。MR画像の場合、先に平均画像を作製すると画像のぼけを生じてしまうので、5名分のT1強調画像で同じ作業を行い、最も適切と判断された境界点を採用している。例示したものはその内の1名であるので、解剖学的構造とROI輪郭には極めてわずかなずれが生じている。ROI輪郭はECD template画像での楔前部(白矢印)や海馬(黒矢印)のtracer分布と矛盾なく位置している。

Fig. 3 three-dimensional stereotactic ROI templateの636個すべてのROIの表示

Fig. 4 3DSRTとSPMの処理過程の比較

Fig. 5 アルツハイマー病患者27名の^{99m}Tc-ECD SPECT平均定量画像の3DSRT解析結果

化の対象画像を選択しさえすれば、全自動で数分の内に処理済み画像が定量値とともに表示される。636個のROIごとの局所定量値はcsvファイルとして保存されているのでExcelで編集可能であり、任意の領域の術前、術後での血流値等が視覚的にも数値的にも容易に評価可能となった。

3. 一次感覚運動野の検証

妥当性の検証にあたり、まず一次感覚運動野を検討した。臨床的にも非常に重要な部位であるだけでなく、多数のスライス上に分布するROIの面積がそれぞれ非常に小さく、そのわずかな位置のずれでも解析結果が致命的な影響を受けるからである。一次感覚運動野のみに限局した梗塞例は皆無であったため、逆に一次感覚運動野の血流が保持されているアルツハイマー

病のデータを用いることとした。アルツハイマー病では、帯状回後部や海馬に出現した低血流域が次第に頭頂・側頭葉に拡大するが、病期が進んでも一次感覚運動野や後頭葉視覚野、基底核、視床の血流が保持されることは広く認められている。Fig. 5にアルツハイマー病患者27名の平均画像を示すが、3DSRTを用いれば、このような平均画像も短時間で得ることが可能である。一次感覚運動野や視床等の血流保持部は、ROI輪郭と良好な一致を示している。

4. template画像の検証

解剖学的標準化の参照画像としてトレーサーごとに必要となるtemplate画像のROI輪郭との整合性を^{99m}Tc-ECD, ¹²³I-IMP, ¹⁵O-H₂O, ¹⁸F-FDG (Fig. 6)で検証した。どのtracerもtemplate画像とROI輪郭とは良好な

Fig. 6 FDG templateとthree-dimensional stereotactic ROI templateの重ね合わせ表示。ROI輪郭はtracer分布と矛盾なく位置している。脳血流tracerの場合、後頭葉と小脳虫部はともに高血流であるため境界を明瞭にしえないが、小脳虫部の糖代謝は低いため、スライス34から46におけるROIの後大脳領域境界はtracer分布と極めて良好な一致を示す。レンズ核の境界もスライス29から43、視床の境界もスライス30から38の範囲のtracer分布と極めて良好な一致を示している。

Table 1 深部灰白質に小梗塞巣を有する患者群のsummary

Case No.	Age (yr) /Sex	Lesions
1	73/M	右内包前脚, 右淡蒼球, 左被殻
2	59/M	右内包後脚, 左視床, 両側被殻
3	58/M	右被殻
4	72/M	左視床, 左被殻
5	69/F	左被殻
6	63/M	両側被殻
7	69/M	左視床, 両側被殻
8	83/F	左被殻
9	73/M	左被殻
10	69/M	右内包後脚

一致を示した³⁾。したがって、3DSRTによりSPECT画像だけでなくPET画像も含めた種々の脳核医学画像の全自動解析が可能となった。

5. 深部灰白質の小梗塞例を用いた検証

深部灰白質に小梗塞巣が散在する10名 (Table 1) のT₂強調3D-MR画像をSPMに添付されているT₂ templateを参照画像として3DSRTで処理したところ、19の小梗塞巣の位置は次に例示するようにすべてROI輪郭と良好に一致した⁴⁾。case 1 (Fig. 7) では、右内包前脚 (緑矢印)、右淡蒼球 (白矢印) および左被殻外側 (緑矢頭) の小梗塞巣、case 2 (Fig. 8) では、右内包後脚 (緑矢印)、左視床 (緑矢頭) および両側被殻外側 (白矢印、白矢頭)

の小梗塞巣とROI輪郭がいずれも良好に一致している。また、梗塞部ではないが海馬の位置もROI輪郭と良好に一致していることも確認される。

6. 梗塞を有する例に関して

SPECT画像の場合、梗塞巣への周囲健常部からの散乱線の影響や、形態学的には正常でも梗塞周囲の血流が低下している可能性も否定できないため、上記のMR画像での検証ほどの厳密性はないが、表在皮質に25の梗塞巣を有する24名 (Table 2) の^{99m}Tc-ECD SPECT画像を3DSRTで処理し、おのおののMR画像と比較した。6cm前後の大きな梗塞巣を有する場合でも解剖学的標準化は破綻なく行われ、ROI輪郭は^{99m}Tc-ECD

Fig. 7 Table 1 case 1のCT, T₁強調, T₂強調画像とT₂強調画像の3DSRT解析結果

Fig. 8 Table 1 case 2のCT, T₁強調, T₂強調画像とT₂強調画像の3DSRT解析結果

SPECT画像にすべて矛盾なく一致した³⁾。左中心前と左角回に離れて梗塞を有するcase 1 (Fig. 9, 10), 右中心前から中心にまたがる梗塞を有するcase 5 (Fig. 11, 12)ともにROI輪郭は安静時SPECT画像と良好に一致している。また右中心前に限局するがその全域を占める5cmの大きな梗塞巣を有するcase 4 (Fig. 13)では、安静時 (Fig. 14) だけでなくDiamox負荷時SPECT画像 (Fig. 15)でも同様に良好な結果が得られている。

7. 小児例に関して

埼玉小児医療センターでは相原部長をはじめ放射線科関連の諸先生が3DSRTを積極的に臨床診断に活用

して下さり、1. 収集拡大率をあげて大人とほぼ同じサイズとなるよう注意すれば、1歳未満で髄鞘形成が完成していない時期の、なおかつ血流低下が著しい特殊な例を除き、全く問題なく使用可能である、2. 成長に伴う変化が解剖学的標準化により除去されるので読影が楽になり、隅々まで評価できるようになった、3. 検査依頼元の先生方からも、一目で分かりやすい画像であり、自らの病態の把握だけでなく患者家族への説明にも適していると、歓迎されている、4. 幾つかの新しい知見が得られつつある、との評価をいただいている。

モヤモヤ病自験例女兒の、8歳時と両側のEDAS

Table 2 表在皮質に梗塞巣を有する患者群のsummary

Case No.	Age (yr) /Sex	Lesions		
		position	side	size (mm)
1	51/M	中心前	Lt	25
		角回	Lt	30
2	51/M	中心前	Rt	20
3	69/M	中心前	Rt	20
4	77/M	中心前	Rt	50
5	67/M	中心前～中心	Rt	40
6	70/M	頭頂	Lt	25
7	74/F	頭頂	Lt	65
8	75/M	頭頂	Lt	20
9	64/M	頭頂～角回～ 側頭～後頭	Lt	50
10	65/F	角回	Lt	25
11	69/M	角回	Rt	25
12	40/M	側頭	Rt	70
13	66/M	側頭	Lt	20
14	74/F	側頭	Rt	35
15	74/F	側頭	Lt	25
16	42/M	後頭	Rt	20
17	57/M	後頭	Rt	50
18	60/F	後頭	Lt	25
19	67/M	後頭	Lt	60
20	71/M	後頭	Lt	30
21	73/M	後頭	Lt	40
22	73/M	後頭	Lt	15
23	64/M	後分水嶺	Lt	30
24	66/M	後分水嶺	Rt	20

Fig. 9 Table 2 case 1の拡散強調およびT₂強調画像

Fig. 10 Table 2 case 1の ^{99m}Tc -ECD安静時定量SPECT画像の3DSRT解析結果

Fig. 11 Table 2 case 5の T_2 強調画像

Fig. 12 Table 2 case 5の ^{99m}Tc -ECD安静時定量SPECT画像の3DSRT解析結果

Fig. 13 Table 2 case 4のT₁強調画像 Fig. 14 Table 2 case 4の^{99m}Tc-ECD安静時定量SPECT画像の3DSRT解析結果

Fig. 15
 Table 2 case 4の^{99m}Tc-ECD Diamox負荷時定量SPECT画像の3DSRT解析結果。安静時SPECT画像同様、ROI輪郭はtracer分布と良好に一致している。RVR法では2回のSPECT収集の間、患者の頭蓋の位置が同一であることを前提として画像処理を行うので、解剖学的標準化の際も、安静時定性SPECT画像で決定した各pixelの移動parameterをDiamox負荷時定量画像にもそのまま適用している。したがって3DSRT解析結果でROI輪郭との整合性をDiamox負荷時でも確認することは、二つのSPECT dataが問題なく収集されていることの証明となり、RVR法で得られる定量値の精度管理の面で、通常業務内で無理なく施行しうる、簡単ではあるが極めて重要な項目である。

Fig. 16 モヤモヤ病女児の8歳時の ^{99m}Tc -ECD 安静時定量SPECT画像の3DSRT解析結果 Fig. 17 モヤモヤ病女児の8歳時の ^{99m}Tc -ECD Diamox負荷時定量SPECT画像の3DSRT解析結果

Fig. 18 各ROIのDiamox負荷時の血流値から安静時の血流値を減じ得られた値を、増加は赤の、減少は青の階調に従って表示した、モヤモヤ病女児の8歳時の増加減少量map

Fig. 19 モヤモヤ病女児の15歳時の^{99m}Tc-ECD 安静時定量SPECT画像の3DSRT解析結果

Fig. 20 モヤモヤ病女児の15歳時の ^{99m}Tc -ECD Diamox負荷時定量SPECT画像の3DSRT解析結果

Fig. 21 モヤモヤ病女児の15歳時の増加減少量map

施行6年後の15歳時の、安静時 (Fig. 16, 19) と Diamox負荷時 (Fig. 17, 20) の ^{99m}Tc -ECD定量画像解析結果および、後者から前者を減じた増加減少量map (Fig. 18, 21) を呈示する。小児では、われわれの施設で使用しているtwo head SPECT機では撮像時のdetectorの位置設定に困難を感じる場合が多い。この8歳時の画像でも脳底近傍前よりの部位は収集範囲から外れ

ているが、解剖学的標準化は問題なく施されている。増加減少量mapでは左の中大脳動脈支配領域や右の一次感覚運動野のstealが明らかである。15歳時の増加減少量mapでは左のレンズ核、右の中心前の極一部にstealが残存するものの、Diamox反応性は両側ともに改善している。これらの所見はTable 3に示すsegmentの平均血流値からも見てとることは可能であるが、

Table 3 (a)8 歳時脳血流量のsummary

Segmental CBF (mL/100g/min)	脳梁辺縁		中心前		中心		頭頂		角回		側頭	
	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt
安静時	37.7	37.9	40.8	40.8	43.3	42.2	41.7	43.5	45.2	49.9	34.9	33.0
Diamox負荷時	37.8	39.0	41.2	41.0	41.6	41.4	48.1	42.9	55.3	46.9	37.2	30.5
増加減少量	0.1	1.1	0.4	0.2	-1.8	-0.7	6.4	-0.6	10.1	-3.1	2.3	-2.5
増加減少率(%)	100.4	102.8	101.0	100.5	95.9	98.3	115.4	98.7	122.2	93.9	106.6	92.6

Segmental CBF (mL/100g/min)	後大脳		脳梁周囲		レンズ核		視床		海馬		小脳半球	
	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt
安静時	41.5	42.2	43.0	42.5	39.6	40.2	32.2	35.0	26.4	24.5	42.3	39.0
Diamox負荷時	45.7	42.6	47.0	44.0	45.2	41.0	33.1	32.1	25.2	26.7	51.3	44.9
増加減少量	4.1	0.5	4.0	1.5	5.6	0.8	1.0	-3.0	-1.3	2.2	9.0	6.0
増加減少率(%)	109.9	101.1	109.4	103.5	114.1	102.1	103.0	91.5	95.1	108.8	121.2	115.3

(b)15歳時脳血流量のsummary

Segmental CBF (mL/100g/min)	脳梁辺縁		中心前		中心		頭頂		角回		側頭	
	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt
安静時	42.2	42.3	42.6	42.4	42.6	43.9	44.4	44.4	48.1	48.0	40.3	39.5
Diamox負荷時	47.1	46.9	45.7	47.8	50.8	50.3	55.1	47.3	58.3	54.3	46.2	45.3
増加減少量	4.9	4.6	3.2	5.4	8.2	6.4	10.7	2.8	10.2	6.4	5.8	5.8
増加減少率(%)	111.5	110.7	107.4	112.7	119.3	114.5	124.1	106.4	121.2	113.3	114.5	114.7

Segmental CBF (mL/100g/min)	後大脳		脳梁周囲		レンズ核		視床		海馬		小脳半球	
	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt	Rt	Lt
安静時	43.5	42.5	44.3	43.8	42.4	41.5	37.8	33.1	30.2	30.3	49.3	48.7
Diamox負荷時	58.0	56.2	52.5	51.8	49.6	48.7	54.4	53.9	47.2	39.5	65.3	65.1
増加減少量	14.5	13.7	8.2	8.1	7.2	7.1	16.6	20.8	16.9	9.2	16.0	16.4
増加減少率(%)	133.2	132.3	118.6	118.4	117.0	117.2	143.8	162.7	156.0	130.3	132.5	133.7

ROIごとの情報を直接視覚的に把握できる点から、一般臨床領域におけるこれら画像の有用性は極めて高い。

8. 用手ROI設定の限界に関して

脳血流SPECT tracerでは、被殻と島がともに高血流領域として表示され両者の境界を明瞭にし難い場合が多く、特にこの傾向は ^{99m}Tc -ECDで顕著であることが3DSRTの解析結果の蓄積により明らかとなってきた。Fig. 22の ^{18}F -FDGや ^{15}O -H $_2$ Oのtemplate画像が、MR画像上で解剖学的情報に基づいて決定したレンズ核のROI輪郭と極めて良好な一致を示すのと対照的に、 ^{99m}Tc -ECDのtemplate画像やアルツハイマー病患者27名の平均画像では、レンズ核外側周辺の高血流域は一部しかレンズ核のROIに含まれていない。3DSRTを用いるまでは筆者も ^{99m}Tc -ECD SPECT画像で被殻の血流値を算出する際、視覚的判断に基づき高

集積域をすべて被殻としてROIを設定してきたが、これが誤りであることは明らかである。これほど明瞭に用手設定の誤りを示すdataは、ほかには未だ持ち合わせていないが、従来の視覚による用手ROI設定がいかに根拠に乏しいかを示すには、少なくともこの図だけでも充分であろう。

9. 総括

6cm前後の大きな梗塞巣を有する高齢者から、1歳未満の乳児まで、広範な年齢層のさまざまな核医学画像の全自動ROI解析が3DSRTにより施行可能となった。表層、深部を問わず、ほぼすべての灰白質を優れた再現性と客観性を持って短時間に解析しうるので、脳血管障害の病態解析に有用であるのはもちろん、神経内科領域のさまざまな疾患にも3DSRTは適用可能であると期待される。

Fig. 22 スライス37でのレンズ核と視床のROIをT1強調画像、 ^{18}F -FDG、 ^{15}O -H $_2$ O、 ^{123}I -IMP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDの各template画像、アルツハイマー病患者27名の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT平均定量画像で比較したもの。PET tracerのtemplateでは被殻外側部の高血流域はROI輪郭と良好に一致しているが、SPECT tracerのtemplateでは高血流域はROI輪郭よりも更に外側に拡大している。この傾向は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDで特に顕著である。

10. 補 遺

最近よく尋ねられるので、無用の混乱を招かぬよう、些末なことではあるが、術語に残った紙面をお借りして若干述べておきたい。

1. 三次元定位ROIテンプレートの英文表記の際、改訂前では、Talairachらの“Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain”上の座標から間接的に設定した境界点を用いていることを示すため、一般的ではないがあえてstereotaxicとしていた。しかしな

がら改訂後は、MR画像を用いた直接的な設定としたため、stereotacticを用いている。

2. 3DSRTはあくまでもプログラムの名称のみに用いており、上記three-dimensional stereotactic ROI templateの略号としては用いていない。また、three-dimensional stereotactic radiotherapyの略号として既に定着している3D-SRTと区別するため、ハイフンを用いず3DSRTと表記している。

参考文献

- 1) Takeuchi R, Matsuda H, Yonekura Y, et al.: Noninvasive quantitative measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m-L, L-ECD SPECT activated with acetazolamide: Quantification analysis by equal-volume-split $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD consecutive SPECT method. *J Cereb Blood Flow Metab*, 17, 1020-1032, (1997).
- 2) Takeuchi R, Yonekura Y, Matsuda H, et al.: Usefulness of a three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardised $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29, 331-341, (2002).
- 3) Takeuchi R, Matsuda H, Yoshioka K, et al.: Cerebral blood flow SPET in transient global amnesia with automated ROI analysis by 3DSRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, in press.
- 4) Takeuchi R, Yonekura Y, Katayama S, et al.: Fully automated quantification of regional cerebral blood flow with three-dimensional stereotaxic region of interest template: Validation using magnetic resonance imaging. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 43, 153-162, (2003).