臨床技術

iNRTを使用した脳腫瘍 ^{201}Tl シンチでのRetention Indexの検討

山本泰司・宮原善徳・原元益夫・小松明夫

島根大学医学部附属病院放射線部

論文受付
2005年5月18日論文受理
2005年8月16日

Code No. 533

緒言

腫瘍領域の画像診断には、空間分解能が良いことから主に形態学的情報を与えるmagnetic resonance imaging (MRI)やcomputed tomography (CT)での検査が施行される。他方、腫瘍核医学は代謝や増殖能等の機能把握が可能であり、形態情報を補う検査として優れている。腫瘍核医学検査の代表的なものにThallium-201-chloride ($^{201}\text{Tl}\text{-Cl}$)を用いた $^{201}\text{Tl}\text{-Cl}$ シンチがある。 $^{201}\text{Tl}\text{-Cl}$ シンチは脳腫瘍、頭頸部腫瘍、甲状腺癌、肺癌、膵臓癌、大腸癌、骨、軟部腫瘍、骨髄腫、腎癌などに有意に集積する¹⁾。 ^{201}Tl は一価の陽イオンとして生体内

で一価のKイオンと同じ挙動を示す。 $^{201}\text{Tl}\text{-Cl}$ は、静注すると初回灌流でその80~90%が血流の多寡によって各臓器の細胞に取り込まれ、早期像(early image)を形成する。正常組織ではクリアランスが早く、腫瘍細胞ではNa-K-ATPase活性が高いことが原因で(Kの代わりにNaを追出し、 ^{201}Tl を取り込む働きが大きい) ^{201}Tl が細胞内に保持される傾向にあり、後期像(delayed image)を形成する。このことは腫瘍の悪性度を評価するのに重要な因子となりうる多くの文献で紹介されている^{2~6)}。 $^{201}\text{Tl}\text{-Cl}$ SPECT(single photon emission computed tomography)による脳腫瘍の検査で

Examination of Retention Index in Brain Tumor ^{201}Tl Scintigraphy Using iNRT

YASUSHI YAMAMOTO, YOSHINORI MIYAHARA, MASUO HARAMOTO, and AKIO KOMATSU

Department of Radiology, Shimane University Hospital

Received May 18, 2005; Revision accepted August 16, 2005; Code No. 533

Summary

The retention index (R.I.) in Thallium-201-chloride ($^{201}\text{Tl}\text{-Cl}$) brain tumor single photon emission computed tomography (SPECT) imaging analysis is useful in assessing grades of malignancy. When the T/N ratio that influences the R.I. is calculated, it is ideal to draw an ROI on the same slices and coordinates of both early and delayed transaxial images. However, in many institutions, the image slice and ROI are determined manually by operators (*i.e.*, by the conventional method). The Co-registration function within iNRT software enables an ROI to be automatically drawn. In this study, we obtained the R.I. from six brain tumor patients employing two different methods (*i.e.*, Co-registration and the conventional method). Each R.I. was obtained from the same personal computer that was used to transfer the transaxial images. We then compared and evaluated the six R.I. values of seven operators (2 radiologists and 5 radiological technologists). The results showed that the R.I. values did not differ significantly between the two methods, except in two cases. Furthermore, the coefficient of variation (CV) of the R.I. obtained from the Co-registration method was lower than the conventional method in all cases. The variations among operators were also smaller in the Co-registration method. These outcomes may have been due to the fact that in the conventional method it is difficult to identify the same slices of early and delayed images. Therefore, there were differences among operators in their ways of specifying positions of the ROI. This may have resulted in differences in the number of counts/pixel of the ROI. In conclusion, the R.I. obtained by using the Co-registration method would be more useful for improving diagnostic accuracy in $^{201}\text{Tl}\text{-Cl}$ brain tumor SPECT imaging than the conventional method.

Key words: Brain tumor, Retention index, $^{201}\text{Thallium}$ chloride, Brain SPECT, $^{201}\text{Tl}\text{-SPECT}$

別刷資料請求先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1
島根大学医学部附属病院放射線部 山本泰司 宛

はearly imageからearly ratio (early imageでのtumor counts/normal counts)とdelayed imageからdelayed ratio (delayed imageでのtumor counts/normal counts)を求め、滝ら^{7, 8)}の方法により残存率retention index (R.I.) = early ratio/delayed ratioを算出して悪性度の診断に用いる。このR.I.はearly imageとdelayed imageの同一断面からearly ratioとdelayed ratioが算出されるのが理想的であるが、撮像時のポジショニング、画像再構成時の軸角度、核種の分布の違い等の問題から同一断面の同定が困難であり、腫瘍部、対側正常部を囲むregion of interest (ROI)の位置が2画像間で異なりR.I.のばらつきにつながる事が予測できる。

近年、フュージョンソフトを利用すればpersonal computer (PC)上でearly imageとdelayed imageを融合画像として処理し、同一断層面となるように画像表示することが可能となり、ROIも同一部位に設定できる。そこで本稿では、²⁰¹Tl-SPECT画像をiNRT (interface of NEUROSTAT and Neuroimaging Registration Tool)に搭載されたCo-registrationにて求めた(以下Co-registration法)R.I.と、従来から行われている観察者の主観で断層面の決定、ROI設定を行う方法(従来法)で求めたR.I.について観察者間での値のばらつきを比較検討しCo-registration法の有用性を考察した。

1. 方法

1-1 対象および撮像方法

今回使用したデータは、2003年3月から2003年7月までに当院脳神経外科に入院し²⁰¹Tl-SPECTを施行した脳腫瘍患者のなかで医師からR.I.の算出の依頼を受けた6例を用いた。その内訳はependyoma, metastatic brain tumor, glioblastoma, oligodendroglioma, 各1例, meningioma 2例である。検査は、²⁰¹Tl 148MBqを静注投与し、20分後にearly image, 2時間後にdelayed imageを撮像した。SPECT装置は、Phillips社製PRISM IRIX(データ処理装置 odyssey FX)を用いた。収集マトリクスは128×128, 収集時の拡大率は2.0倍(再構成時のピクセルサイズ 2.33mm)エネルギーウィンドウ74KeV±10%, 360度収集, 5度ステップ72viewで1view 50秒収集とした。コリメータは高分解能型パラレルコリメータを使用し、画像再構成法はfiltered back projection法で前処理フィルタにButterworth, カットオフ周波数1.97cycle/cm, 再構成フィルタにはRampを使用し、散乱線補正, 吸収補正は行っていない。

1-2 R.I.の算出

1-2-1 Co-registration法について

収集, 再構成された各transaxialデータは、FTP(file

transfer protocol)にてPC上に転送しすべての処理を行った。今回用いたiNRTのCo-registration法は相互情報最大化法⁹⁻¹²⁾を利用したものである。その詳細については参考文献に委ね、ここではそのアプリケーションの考え方を簡単な図としてFig. 1に示す。ここでの相互情報最大化法はターゲット画像H(A)とリファレンス画像H(B)の情報源が持つ情報量(Fig. 1に示す式の如く、logを用いた事象a, bの結合確率分布と周辺確率分布で表した関数：エントロピー)を基に、その2画像の類似度を示す判断基準としての評価関数である。処理の手法としては、2画像の相互情報量が最大になるまで最適化アルゴリズムによる座標変換の変数を更新しながら計算を繰り返し、ターゲット画像とリファレンス画像の情報量すなわち結合エントロピーH(A, B)が最小になるまで、つまり相互情報量I(A, B)が最大になるまで画像位置合わせを行う。最大となった時点で処理が終了しCo-registration画像の完成となる。その後、重ね合わせされた各モダリティのボリュームデータから同一断面を画像表示させることが可能となる。Fig. 2のように²⁰¹Tl-SPECTでのtarget imageの断層面とreference imageの断層面でX, Y, Zの3軸方向の位置ずれ(回転)と左右, 上下のずれ(移動)が発生していてもCo-registration法で補正可能であり、同一断層面として表示・評価できる。

今回delayed imageをリファレンスとし、early imageをターゲットとした。これは、delayed imageでは正常部のカウントが減少し腫瘍部と正常部の識別がより簡便になり、計算断面を容易に決定できると判断したからである。

1-2-2 ROI設定について

R.I.を求めるためのROI設定はすべて脳神経外科・放射線科医師と相談のうえ決定し、当院ではすべて下記方法を原則としている。CT, MRIの画像を参考にdelayed imageにて腫瘍部の最大径が描出されている断面に、円形ROIでサイズは37pixel (2.33mm/pixel), 単位pixel当たりの最高カウント(maximum counts/pixel)が存在する腫瘍内に設定した。ROIサイズについては対側正常部に設定が容易なサイズとした(最高カウントを求めR.I.の計算に用いるため、サイズが大きいと異常に高いカウントが含まれる可能性があり、これを避けることも考慮)。ROI内の平均カウントではなく最高カウントを用いた理由は、腫瘍部には壊死した箇所が存在することもあり、腫瘍の状態(悪性度)を判断するにはその腫瘍内の最大カウントで評価すべきであるとの判断からである。正常部のROI設定は同じピクセルサイズで反対側正常部に設定するが、その腫瘍部が頭部正中付近に存在する場合は、長町¹³⁾らの報告を参考に、なるべく離れた位置(上下)に設定することと

Fig. 1 Schema of iNRT (software).

Targeted (SPECT) imaging $\{H(A)\}$, and reference (MR) imaging $\{H(B)\}$. Automatic identification is repeated until joint information $\{H(A, B)\}$ reaches its minimum value and mutual information $\{I(A, B)\}$ reaches its maximum value. The Co-registration imaging is completed when mutual information reaches its maximum value.

Fig. 2 Co-registration imaging with ²⁰¹Tl-SPECT.

Each targeted image is rotated and shifted three-dimensionally, and is matched to a reference image.

した。理由は、正中に近い腫瘍の対側では腫瘍との位置が近く、腫瘍細胞の浸潤が及んでいる可能性が否定できないからである。

1-2-3 Co-registration法によるR.I.の算出

前述の方法に従い、Co-registration法でのdelayed ratioを求める。次にearly ratioを求める。delayed imageと同一断面のearly imageを決定するにはCo-registration法では、各断層面が対応して表示されるのでスライス番号により同定でき、ROIの設定位置も座標を記憶しているためdelayed imageと同位置に設定できearly ratioを求めることが可能である。early ratioとdelayed ratioからCo-registration法R.I.を算出する。

1-2-4 従来法によるR.I.の算出

これに対して従来法でのR.I.の算出は、同じPCに送られたdelayed imageとearly imageから求める。先と同様の方法にてdelayed ratioを求めた後、early imageの断層面は、腫瘍部が同様に描出されているdelayed imageの断層面をビューアソフトにてPC上で同時観察しながら観察者の主観で決定する。ROI設定もdelayed imageでの処理と同じになるように、観察者の主観により設定する。

1-3 各方法でのR.I.の値と標準偏差の比較

6例のデータのR.I.算出処理は2年以上核医学検査に従事し、R.I.を算出した経験のある放射線技師5名と医師2名(脳外科医、放射線科医各1名)で行った。

各観察者とも同じPCを使用し、同じCT、MRIの画像を参考に処理を行った。ソフトの使用方法、従来法でのR.I.の求め方については事前に学習を行った。Co-registration法、従来法でのR.I.の値の違い(全観察者での平均値)、変動係数(coefficient of variation: CV)でその違いを検証した。平均値に有意差の生じた1症例においては、R.I.算出に用いたearly imageとdelayed imageの断層面、ROI設定の差について比較した。

2. 結果

- ① Fig. 3(b)(c)～Fig. 8(b)(c)は核医学従事5年の放射線技師がCT、MRI画像を参考にdelayed ratioを求めた断層面とROI設定を示す。Fig. 3(a)～Fig. 8(a)ではすべての観察者のR.I.の値をCo-registration法と従来法で比較しグラフに示す。今回、ependymoma(症例1)、origodendroglioma(症例6)の2例において2法間でそのR.I.の平均値に有意差を生じたが、その他の症例では有意差を認めなかった。なお、検定はWilcoxon等符号順位検定、有意水準5%で行った。
- ② Co-registration法で求めたR.I.の変動係数はFig. 9よりすべての症例で従来法より小さくなり、2法間で有意差を認めた。検定は、Wilcoxon等符号順位検定、有意水準5%で行った。
- ③ Fig. 10はR.I.の平均値に有意差を生じた症例6について、A、Bは医師、Cは核医学経験2年目の技師が

Fig. 3 (a) Difference in R.I. between conventional method and Co-registration method (two methods) in ependymoma. (b) MRI image (T2WI) for reference. (c) ^{201}Tl delayed SPECT image to calculate R.I.

Fig. 4 (a) Difference in R.I. between two methods in metastatic brain tumor. (b) CT image (contrast-enhanced) for reference. (c) ^{201}Tl delayed SPECT image to calculate R.I.

Fig. 5 (a) Difference in R.I. between two methods in meningioma.
(b) MRI image (FLAIR) for reference.
(c) ²⁰¹Tl delayed SPECT image to calculate R.I.

Fig. 6 (a) Difference in R.I. between two methods in glioblastoma.
(b) MRI image (T1WI, Gd+) for reference.
(c) ²⁰¹Tl delayed SPECT image to calculate R.I.

Fig. 7 (a) Difference in R.I. between two methods in meningioma.
(b) MRI image (FLAIR) for reference.
(c) ²⁰¹Tl delayed SPECT image to calculate R.I.

Fig. 8 (a) Difference in R.I. between two methods in oligodendroglioma.
(b) MRI image (T1WI, Gd+) for reference.
(c) ²⁰¹Tl delayed SPECT image to calculate R.I.

R.I.の算出に用いた断層面とROI位置を示す。上段Co-registration法(a~f)ではearly imageとdelayed imageで同じ断面でありROIの座標も揃っていることが確認できるが、従来法(g~i)では観察者CはA, Bのdelayed imageと異なる断層面を選択し、観察者CではROIの設定位置もreferenceのdelayed imageとtargetのearly imageでは異なり、その結果、正常部ROI内のmaximum counts/pixelにも差を生じた(Table)。

3. 考 察

今回、R.I.の平均値に有意差を生じた症例1は腫瘍対側正常部の周囲に高いカウントの領域が存在したのが原因と考えられる。症例6でも正常部のROI座標の差が大きく影響している。この症例では腫瘍が正中部に存在し従来法では対側正常部のROI座標が中心、左右に分かれていた、更に、腫瘍が同じように描出されている断面が数画像あり、観察者で異なったためであ

Fig. 9 Comparison of coefficient of variation (CV) in two methods. Each CV was obtained from R.I. by seven operators.

a	c	e
b	d	f
g	h	i

Fig. 10 Difference in targeted slice and selected ROI by three operators (A, B, C) in two methods. Early images (a, c, e) were obtained by Co-registration method, early images (g, h, i) were obtained by conventional method, and delayed images (b, d, f) were obtained by Co-registration method.

Table Maximum counts/pixel values in ROI for each image of Fig. 10.

Co-registration	ROI No.	A (counts/pixel)	B (counts/pixel)	C (counts/pixel)
early image	1	95	95	93.5
	2	63.8	56.6	56.5
delayed image	1	102.1	102.1	102.1
	2	57.2	53.1	51.1
Conventional early image	1	100.6	100.6	100.6
	2	63.2	50.5	51.2

ると考えられる。以上のことから、R.I.を当院の方法のようにmaximum counts/pixelで算出する場合は、腫瘍部よりむしろ正常部のROI座標が大きく影響することが分かる。更にearly imageとdelayed imageでROI座標が異なることはR.I.の信頼性を大きく低下させる。

R.I.はほとんどの施設でその処理をする技師に任せられることが多く、そうした場合に少しでも再現性の良い値を算出することは非常に大きな意味を持つ。時にはearly imageとdelayed imageで異なった断層面を用いて処理したり、ROIの位置もearly imageとdelayed imageで変わってしまうこともあり、Co-registration法を用いればこれらが解消される。

Fig. 10からも証明できるように、従来法においてはearly imageとdelayed imageでの選択断層面やROI座標の違いが起こる可能性が非常に高い。特にタリウムでのSPECT画像は脳室等のマーキングとする陰影がなく

同一断面を決定することは困難な場合も多い(今回の結果からはどちらの方法が真値かは証明できないが観察者間の処理誤差が少なく、再現性のある方法を選択すべきである)。

Co-registration法では観察者間のR.I.の変動が、従来法と比較して少ない。Co-registration法ではROIの座標を保存することで再現性の良いR.I.の経過観察が可能となる。現在、腫瘍別のR.I.のリストを構築中であるがより精度の高いR.I.を求めることで悪性、良性の鑑別診断が容易になると考えられる。

謝 辞

データの作成に協力いただいた島根大学医学部脳神経外科講座 永井政秀先生、放射線医学講座 中村友則先生、内田幸司技師に深く感謝致します。

参考文献

- 1) 戸川貴史：²⁰¹Tl, ^{99m}Tc-MIBIを用いた診断. INNERVISION, 14(6), 86-89, (1999).
- 2) 山根文孝, 竹下幹彦, 井沢正博, 他：²⁰¹Tl-SPECTの脳腫瘍の診断に対する臨床的有用性. 東女医大誌, 63(6), 590-596, (1992).
- 3) 永井政秀, 山崎俊樹, 山本佳昭, 他：²⁰¹Tl-chlorideと^{99m}Tc-MIBIの2核種同時収集法を用いた脳腫瘍診断の意義. 脳神経外科, 32(10), 1029-1037, (2004).
- 4) 中村 治, 小須田茂, 岡本幸一郎, 他：頭蓋内悪性リンパ腫診断における⁶⁷Ga, ²⁰¹Tl-SPECTの有用性, 臨床放射線, 40(2), 215-219, (1995).
- 5) 織内 昇, 田村 勝, 柴崎 尚, 他：Gliomaにおける²⁰¹Tl塩化タリウムSPECTの有用性, 核医学, 28(11), 1263-1271, (1991).
- 6) 瀬尾弘志, 藤田登志也, 中井 昂, 他：星状膠細胞種の悪性度診断におけるSPECTを用いた²⁰¹Thallium chloride集積の定量的評価の有用性. 脳神経, 46(2), 168-174, (1994).
- 7) Taki S, Kakuda K, Kakuma K, et al.: Contribution of thallium-201 single photon emission tomography to the differential diagnosis of brain tumours. J Nuclear Medicine, 38(431), 116, (1997).
- 8) Taki S, Kakuda K, Kakuma K, et al.: ²⁰¹Tl SPECT in the differential diagnosis of brain tumours. Nucl Med Commun, 20(7), 637-645, (1999).
- 9) 坂元慶行, 石黒真木夫, 北川源四郎：情報量統計学. 共立出版, 東京, (1993).
- 10) Maes F, Collignon A, Vandermeulen D, et al.: Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information. IEEE Transactions on Medical Imaging, 16(2), 187-198, (1997).
- 11) Ardekani BA, Braun M, Hutton BF, et al.: A Fully Automatic Multimodality Image Registration Algorithm. Journal of Computer Assisted Tomography, 19(4), 615-623, (1995).
- 12) Meyer CR, Boes JL, Kim B, et al.: Demonstration of accuracy and clinical versatility of mutual information for automatic multimodality image fusion using affine and thin-plate spline warped geometric deformations. Medical Image Analysis, 1(3), 195-206, (1996).
- 13) 長町茂樹, 陣之内正史, 大西 隆, 他：^{99m}Tc-MIBIによる脳腫瘍の評価：²⁰¹Tlとの比較および治療効果との関連について. 核医学, 35(3), 121-130, (1998).

図表の説明

- Fig. 1 iNRTソフトの概要
ターゲット画像H(A)とリファレンス画像H(B)の情報量(エントロピー)の結合エントロピーH(A, B)が最小になるまで、つまり相互情報量I(A, B)が最大になるまで画像位置合わせを繰り返す。最大となった時点で処理が終了しCo-registration画像の完成となる。
- Fig. 2 ²⁰¹Tl-SPECTにおける自動位置合わせ例
²⁰¹Tl-SPECTでのtarget imageの断層面が回転、移動を繰り返し、位置ずれをCo-registration法でreference imageに合わせた例
- Fig. 3 症例：ependymoma(症例 1)
(a)Co-registration法と従来法のR.I.の差
(b)参照画像 MRI T2WI
(c)R.I.を算出した²⁰¹Tl-SPECTのdelayed image
upper counts/pixel 130 lower counts/pixel 50
- Fig. 4 症例：metastatic brain tumor(症例 2)
(a)Co-registration法と従来法のR.I.の差
(b)参照画像 造影CT
(c)R.I.を算出した²⁰¹Tl-SPECTのdelayed image
upper counts/pixel 280 lower counts/pixel 50
- Fig. 5 症例：meningioma(症例 3)
(a)Co-registration法と従来法のR.I.の差
(b)参照画像 MRI FLAIR
(c)R.I.を算出した²⁰¹Tl-SPECTのdelayed image
upper counts/pixel 250 lower counts/pixel 50
- Fig. 6 症例：glioblastoma(症例 4)
(a)Co-registration法と従来法のR.I.の差
(b)参照画像MRI Gd(+)T1WI
(c)R.I.を算出した²⁰¹Tl-SPECTのdelayed image
upper counts/pixel 140 lower counts/pixel 65
- Fig. 7 症例：meningioma(症例 5)
(a)Co-registration法と従来法のR.I.の差
(b)参照画像MRI FLAIR
(c)R.I.を算出した²⁰¹Tl-SPECTのdelayed image
upper counts/pixel 150 lower counts/pixel 55
- Fig. 8 症例：oligodendroglioma(症例 6)
(a)Co-registration法と従来法のR.I.の差
(b)参照画像MRI Gd(+)T1WI
(c)R.I.を算出した²⁰¹Tl-SPECTのdelayed image
upper counts/pixel 130 lower counts/pixel 50
- Fig. 9 2 法間での変動係数の比較
各観察者が症例ごとのR.I.をCo-registration法と従来法の両方法で求め、観察者間の値の差を変動係数で示し比較した。
- Fig. 10 2 法間でのR.I.算出断層面の選択とROI設定の差
Co-registration法を用いた観察者Aの(a)early image, (b)delayed image
観察者Bの(c)early image, (d)delayed image
観察者Cの(e)early image, (f)delayed image
従来法での観察者Aの(g)early image
観察者Bの(h)early image
観察者Cの(i)early image
- Table Fig. 10での各画像ROI内のmaximum counts/pixel