骨 SPECT 検査の定量値算出における 放射能量実測手技の省略化

北 章延^{1,2} 杉本勝也¹ 小坂信之³ 小野口昌久^{2,4} 澁谷孝行^{2,4} 安達登志樹⁵

論文受付
2019 年 2 月 12 日

論文受理
2019 年 7 月 8 日

Code No. 332

¹ 福井大学医学部附属病院放射線部

² 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科量子診療技術学分野

³ 福井大学放射線医学

⁴ 金沢大学医薬保健研究域保健学系量子医療技術学講座

⁵ 福井大学医学部附属病院放射線部(現 新潟医療福祉大)

緒 言

近年、骨転移の治療では有効な治療方法の発達とともに、骨転移の診断の精度および骨転移治療の評価の重要性は増加している^{1,2)}。しかし骨転移の治療効果における評価方法は現時点でははっきりしたものがない³⁾。このような状況のなかで、核医学ではハードウェアおよびソフトウェアは飛躍的な技術革新を遂げ、骨 single photon emission computed tomography (SPECT) の定量化への試みが展開されている⁴⁻⁶⁾。2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose positron emission

い³⁾。このような状況のなかで、核医学ではハードウェアおよびソフトウェアは飛躍的な技術革新を遂げ、骨 single photon emission computed tomography (SPECT) の定量化への試みが展開されている⁴⁻⁶⁾。2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose positron emission

Simplification of Activity Measurement during Quantitative Value Estimation in Bone SPECT

Akinobu Kita,^{1,2*} Katsuya Sugimoto,¹ Nobuyuki Kosaka,³ Masahisa Onoguchi,^{2,4} Takayuki Shibutani,^{2,4} and Toshiki Adachi⁵

¹ Radiological Center, University of Fukui Hospital

² Department of Quantum Medical Technology, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University

³ Department of Radiology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

⁴ Department of Quantum Medical Technology, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University

⁵ Radiological Center, University of Fukui Hospital (Current address: Niigata University of Health and Welfare)

Received February 12, 2019; Revision accepted July 8, 2019

Code No. 332

Summary

Purpose: To calculate the quantitative values in bone single-photon emission computed tomography, it is necessary to measure the amount of syringe radiation before and after the administration of a radiopharmaceutical. We proposed a method to omit the measurement of radioactivity. In this study, we clarified the effects of adopting this method and calculated its influence on quantitative values in a clinical setting. **Methods:** We derived a relational expression of the administration time and dose of radioactivity from the measured value and the administration time of the syringe dose before and after the administration in each patient. Next, we determined the differences for radioactivity calculated from this relational expression (estimated dose) and actual administered radioactivity (actual dose). Furthermore, we calculated the differences in the quantitative values of a normal region (the fourth lumbar vertebra) on adopting these data. **Results:** No significant differences between the estimated dose and actual dose were noted. Additionally, no significant differences in the quantitative values were observed. **Conclusion:** Our findings suggest that adoption of the estimated dose does not affect the quantitative value. When the estimated dose is adopted, it can be administered with an accuracy of 0.80%. Thus, it is possible to omit the actual measurement of radioactivity by using our proposed method.

Key words: quantitative value, bone single photon emission computed tomography (SPECT), standardized uptake value (SUV)

*Corresponding author

tomography (FDG-PET) 検査と同様に集積の度合いを放射能濃度値 (Bq/ml) や半定量指標である standardized uptake value (SUV) にて算出することが可能となっている⁷⁾。2013～2014 年にかけて SPECT 定量化が可能なソフトウェアが 2 社よりリリースされた。しかし、それらは最新の装置に付随しているものであり、使用可能な施設も限定的である。そして 2015 年に単体ソフトウェアとして GI-BONE (AZE Virtual Place 準腫瘍解析パッケージに搭載、AZE 社) がリリースされた^{8,9)}。廉価であり、汎用 SPECT/CT 装置で定量値算出を実現するものであり、今後多くの施設で使用されることが予想される。

実際に臨床にて定量化を行う際には、ソフトウェアに入力すべき値がある。一つ目は、SPECT 値を放射能濃度値へ変換するための校正係数 Becquerel calibration factor (BCF) である¹⁰⁾。ファントムを収集して得る値であり、定期的に更新することが必要がある¹¹⁾。もう一つは、患者に放射性医薬品を投与したときの正味の放射エネルギーである。患者ごとに検査当日に得る必要がある値であり、それを得るには投与前後のシリンジの放射能を実測し、そのシリンジを投与する患者とひも付けて、投与時刻とともに記録しておく必要がある。PET 製剤の投与時に使用されているような自動投与装置は SPECT 製剤では存在しておらず、手動 (ドーズキャリブレーション) にて実測し記録を行う手技が必要である。前者の値を得る作業に関しては、通常、患者が関わらない臨床業務以外の時間に行われる。しかし後者の値を得る作業に関しては、患者が関わる臨床業務中に行われることが多く、その実測等の手技が臨床現場の業務フローの煩雑化を招いており、検査患者数が多い場合には人員の配置などの業務の運用を見直せざるを得ない場合もある。

患者に放射性医薬品を投与してから最終的に病変に集積するそれを画像上で定量的に評価する一連の業務フローの中で、その定量値に影響を及ぼす因子は数多く存在する¹²⁾。SPECT/computed tomography (CT) 装置を用い減弱補正等補正を用いた場合、臨床での定量値の精度は $\pm 10\%$ 以内との報告がある¹³⁾。今回の研究の目的は、放射エネルギー実測の省略化の手法を提案し、その手法を採用した際の投与量および臨床にて算出される定量値が受ける影響を算出し、この提案が臨床にて採用可能か否かの判断を行うことである。これまでに上記のような報告は皆無であり、検討の結果は臨床現場での業務フローの最適化につながる可能性がある。

1. 方法

1-1 使用機器、条件および対象

1-1-1 SPECT/CT 装置

SPECT/CT 装置は SymbiaT16 (Siemens 社)、コリメータは低エネルギー高分解能 (low-energy high-resolution: LEHR) を使用した。

1-1-2 SPECT/CT 収集条件および画像再構成条件

SPECT/CT 収集条件および画像再構成条件に関しては当院で臨床で設定している条件を使用した。SPECT 収集は、マトリクスサイズ 128×128 、ピクセルサイズ $4.8 \times 4.8 \text{ mm}^2$ 、Zoom は 1 倍、step angle は 6 度、自動近接の step and shoot 法で行った。収集時間は、1 view あたり 10 秒で、メインエネルギーウィンドウは $140 \text{ keV} \pm 10\%$ とした。CT の撮影条件は管電圧 130 kV、実効 mAs 値 30 mAs (CARE Dose4D, Siemens 社)、スライス厚 5 mm とした。画像再構成条件は Siemens 社製のコリメータ開口補正付き ordered subset expectation maximization 法である Flash3D 法を用い、サブセット 6、イタレーション 6 とした。減弱補正は CT attenuation correction を用いた。雑音除去フィルタは、ガウシアンフィルタを用い、full width half maximum を 9.6 mm とした。散乱線補正は行っていない。

1-1-3 解析ソフトウェアおよびドーズキャリブレーション

解析ソフトウェアは GI-BONE を使用した (Fig. 1)。ドーズキャリブレーションは CRC-55t 型 (CAPINTEC 社) を使用した。BCF に関しては、3 カ月ごとの装置の点検のたびに更新している。ドーズキャリブレーションの校正は行っていない。

1-1-4 対象

対象は 2017 年 10 月～2018 年 3 月までで、骨シンチグラフィ全身検査を受けた患者のうち骨 SPECT を収集したすべての患者 102 例 (平均年齢 71.5 ± 11.1 歳、男女比 8 : 2) とした。すべての患者に対し 99mTc -methylene diphosphonate (MDP) (富士フイルム富山化学株式会社) 740 MBq (12:00 検定) を投与し、約 4 時間後に収集を行った。診療用に収集されたデータを後ろ向きに解析を行った。なお、患者の画像はモダリティからの取得と同時に digital imaging and communication in medicine ヘッド情報の中の identification、氏名、生年月日などの個人情報を消去することで匿名化を行い個人が特定できないようにした。その際に体重、撮像開始時刻等の SUV の算出に関する情報は消去しなかった。本研究を遂行するにあたり、福井大学医学部倫理審査委員会の審査を経て、医学部長の承認を得た。

Fig. 1 User Interface of GI-BONE

Fig. 2 (a) Actual dose at administration time, (b) The actual dosage at the administration time was attenuated to the verification time (12:00) and then the average value was calculated. (c) Estimated dose at administration time
 A: Estimated dose at administration time, t : time from noon to any time

1-2 放射能量実測の省略化の手法

今回われわれが提案した、放射能量実測の省略化の手法を下記に示す。

- 1) 放射性医薬品の封入されたシリンジを投与直前後にドーズキャリブレータにて放射能量 (MBq) の実測を行い、投与時刻とともに記録する。ただし、投与直前後での実測が困難な場合は、減衰補正を行いそれぞれの時刻の放射能量を計算にて求

める。本研究にて記録したデータ 102 例のデータから、投与時刻における実投与量を算出する (Fig. 2a)。なお、実投与量は投与直前放射能量から投与直後放射能量を減算した値である。

- 2) 1) で求めた、投与時刻における実投与量を検定時刻 (12:00) に減衰補正を行いその平均値を求める (Fig. 2b)。
- 3) 2) で求めた検定時刻における実投与量の平均値

Fig. 3 At our hospital, when administering radiopharmaceuticals, unified tubing and syringes etc. are used.

を起点に、放射能の壊変定数に伴う減衰式により任意の時刻における投与量を算出するための関数を作成する (Fig. 2c). この算出された投与量を推定投与量と定義した.

投与量に、実投与量を採用する代わりに 3) で求めた推定投与量を採用することで、放射能実測の省略化が可能となる.

1-3 実験方法

1-3-1 実投与量と推定投与量の比較

投与直前および投与直後の放射性医薬品をドーズキャリブレーションを使用して実測した. それぞれの値の平均値, 標準偏差および変動係数 coefficient of variation (CV) を求めた. CV は式 (1) により算出した.

$$CV = \frac{\sigma}{\bar{x}} \quad \dots\dots\dots (1)$$

$\bar{x}$ は平均値, σ は標準偏差である.

また, 実投与量と推定投与量の差の絶対値を算出した. その値の平均値, 標準偏差, 変動係数および最大値を算出した. これらの値はすべて検定時刻 (12:00) に減衰補正を行ったうえで算出した. 当院では放射性医薬品を投与する際に用いるチューブ類, シリンジ等は統一した製品を使用している. 針に関しては原則 22 G を使用するが血管が細い患者に対しては適宜変更している (Fig. 3). また当院では放射性医薬品のシリンジの生理的食塩水による共洗いは行っていない.

1-3-2 算出された定量値の比較

実投与量を採用した場合と推定投与量を採用した場合で患者の第 4 腰椎の SUV (SUV_{max} , SUV_{peak} および SUV_{mean}) の平均値, 標準偏差, 変動係数を算出し比較した¹⁴⁾. それぞれの式を式 (2) ~ (4) に示す.

$$SUV_{max} = \frac{VOI \text{ 内の放射能の最大値 (kBq) } / VOI (ml)}{\text{投与された放射能量 (MBq) } / \text{体重 (kg)}} \times \frac{1}{\text{相互校正係数 (cps/Bq)}} \quad \dots\dots\dots (2)$$

Fig. 4 We used computed tomography (CT) for Fusion as an image guide and set VOI only for the vertebral body of the fourth lumbar vertebra.

$$SUV_{peak} = \frac{VOI \text{ 内の放射能の最大値を示すピクセルを中心とした } 1 \text{ cm}^3 \text{ の球体 VOI 内の平均値 (kBq) } / VOI (ml)}{\text{投与された放射能量 (MBq) } / \text{体重 (kg)}} \times \frac{1}{\text{相互校正係数 (cps/Bq)}} \quad \dots\dots\dots (3)$$

$$SUV_{mean} = \frac{VOI \text{ 内の放射能の平均値 (kBq) } / VOI (ml)}{\text{投与された放射能量 (MBq) } / \text{体重 (kg)}} \times \frac{1}{\text{相互校正係数 (cps/Bq)}} \quad \dots\dots\dots (4)$$

Fusion 用 CT をイメージガイドとして利用し, volume of interest (VOI) を設定した (Fig. 4). 過去の報告を参考に VOI は第 4 腰椎の椎体のみに, threshold は 40% に設定した^{9,15)}. 診療放射線技師が骨 SPECT のみを参照し第 4 腰椎に正常ではない集積および欠損がある症例は除外した. 対象 102 例のうち, 57 例 (平均年齢 70.1 ± 10.7 歳, 男女比 8.3:1.7) を正常と定義した.

1-3-3 統計学的検定法

統計的有意差検定には Wilcoxon の符号付順位検定を用い, 危険率 5% にて有意差検定を行った. また, 統計解析ソフトには, SPSS ver.11.5 J for Windows

Table 1 The value obtained by measuring the radiopharmaceutical (syringe) just before administration and just after administration with a dose calibrator

	Average	SD	CV
Radioactivity of syringe pre-administration	815.70	5.41	0.0066
Radioactivity of syringe post-administration	22.4	3.55	0.1587

※Values corrected at 12:00 (MBq)

Table 2 Absolute value of the difference between the actual dose and the estimated dose

	Average	SD	CV	Max
Actual dose-Estimated dose	6.56	4.54	0.69	23.51

※Values corrected at 12:00 (MBq)

Table 3 Normal fourth lumbar vertebra SUV when “actual dose” and “estimated dose” are adopted

	SUV _{max}		SUV _{peak}		SUV _{mean}	
	Actual dose	Estimated dose	Actual dose	Estimated dose	Actual dose	Estimated dose
Average	4.65	4.65	4.34	4.34	2.94	2.94
SD	0.99	1.00	0.95	0.95	0.63	0.63
CV	0.21	0.22	0.22	0.22	0.21	0.22

(SPSS Inc., Chicago, USA)を使用した。

2. 結果

2-1 実投与量と推定投与量の比較

投与直前および投与直後の放射性医薬品をドーズキャリブレーションで実測した結果を Table 1 に示す。投与直前のシリンジの放射能の平均値、標準偏差および変動係数はそれぞれ、815.70 MBq、5.41 MBq および 0.0066 であった。投与直後のシリンジの放射能の平均値、標準偏差および変動係数はそれぞれ 22.4 MBq、3.55 MBq および 0.1587 であった。今回の実測の結果、検定時刻における実投与量は 793.32 MBq±6.13 であった。また、任意の投与時刻における推定投与量の算出式を式 (5) に示す。実投与量と推定投与量の差の絶対値を Table 2 に示す。実投与量と推定投与量の差の絶対値の平均値、標準偏差、変動係数および最大値は 6.56 MBq、4.54 MBq、0.69 および 23.51 MBq であった。実投与量と推定投与量の間には有意差を認めなかった (P=0.95)。

$$A = 793.32 \times 2^{-\left(\frac{t}{360.6}\right)} \quad \dots\dots\dots (5)$$

A：投与時刻における推定投与量

t：正午から任意の時刻までの時間(分)

2-2 算出された定量値の比較

正常な第 4 腰椎の SUV の値を算出した結果を Table 3 に示す。実投与量を採用した場合と推定投与量を採用した場合で患者の第 4 腰椎の SUV_{max}、SUV_{peak} および SUV_{mean} はそれぞれにおいて小数点第 2 まで一致した。差の最大値は SUV_{max}、SUV_{peak} およ

び SUV_{mean} でそれぞれ、0.06 MBq、0.06 MBq および 0.04 MBq であった。実投与量を採用した場合と推定投与量を採用した場合の SUV_{max} (P=0.53)、SUV_{peak} (P=0.47) および SUV_{mean} (P=0.82) には有意差を認めなかった。

3. 考察

骨 SPECT 検査の定量化の重要性は高まりつつある^{1,2)}。しかし SPECT 製剤の自動投与装置が存在していない現在、定量値を算出するためにはシリンジの実測を投与前後の計 2 回ドーズキャリブレーションを用い手作業にて行うことが必須の手技となっている。この手技が業務のフローの煩雑化を招いている。今回の研究の目的は、放射能実測の省略化の手法を提案し、その手法を採用した際の投与量および臨床にて算出される定量値が受ける影響を算出し、この提案が臨床にて採用可能か否かの判断を行うことである。

投与直前のシリンジの放射能の変動係数は 0.0066 であり、製薬メーカから提供されるシリンジに封入されている放射性医薬品の充填量の精度は非常に高いと考える。また投与直後のシリンジの放射能の変動係数は 0.1587 となり、投与の際のシリンジに残る量は安定していると考えられる。前途のとおり当院では放射性医薬品を投与する際には Fig. 3 に示すチューブ類、シリンジ等すべて統一したものを使用している。このことが投与直後のシリンジの放射能の変動係数の小さくなった一因と考える。このように投与前後のシリンジの放射能の変動係数が小さくなったことが実投与量と推定投与量の間には有意差を認めなかったことにつながり、その結果として臨床における定量値にも有意差

を認めなかったと考える。また今回算出した実投与量と推定投与量の平均値の差は0.80%である。SPECTの定量値を算出する過程ではさまざまな要因により変動がすることが報告されている^{12, 16-20)}。今回の差はこれらの報告からの値と比較すると非常に小さい。以上のことから今回提案した手法により放射線量実測の省略化は可能と考える。

本研究のLimitationとしては二つある。一つ目は、今回の研究では投与ルート等に残る放射性医薬品の存在をゼロとしていることである。投与後のチューブ類や針等に残留する放射線量を実測して、投与直後のシリンジの放射線量に反映させることで正確な実投与量が算出可能となる。今後どの程度残留しているかそしてそのばらつきはどの程度か確認する必要がある。残留量の程度によっては対策を立てる必要もある。二つ目は、製薬メーカから提供されるシリンジに封入されている放射性医薬品の充填量の精度を長期的に調査できていないことである。今回の調査期間は6カ月間であることからその期間を超えての精度を確認できていない。定期的に調査を行い実投与量が推定投与量とほぼ等しいと確認することでその精度を担保する必要がある。

前途のとおり骨SPECTの定量値はその施設の装置、収集方法、画像再構成法およびドーズキャリブレーションの精度などさまざまな影響を受ける^{12, 16-20)}。また、SPECTではBCFの実測方法が確立されていない

こと⁸⁾や、収集方法、画像再構成法、補正法およびコリメータの種類等、PETに比べ収集条件や再構成条件のバリエーションが多く、他の施設の正常値が適応できない場合が多いと考える。そのような現状の中で自施設の正常値を把握しておくことは臨床において非常に価値あるデータとなり、診断支援に貢献すると考える。

4. 結 語

骨SPECTにて定量値を算出する際、ドーズキャリブレーションを使用して求めた「実投与量」の代わりに、本検討にて提案された「推定投与量」を採用した場合でも定量値には影響せず、放射線量実測の省略が可能であることが示唆された。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、多くの助言、ご協力をいただいた福井大学医学部附属病院放射線科、放射線部のスタッフの皆様に心から感謝申し上げます。

なお本論文の要旨は、第38回日本核医学技術学会総会学術大会(2018年11月、沖縄)において発表した。

利益相反

筆頭著者および共著者全員が開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) 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.
- 2) 久慈一英. 定量的SPECT/CTによる新たな核医学の可能性. *臨放* 2017; 63(13): 1787-1796.
- 3) 小泉 満. 骨SPECT/CTの定量技術. 臨床の立場からの期待. *核医技* 2016; 36(1): 56.
- 4) Cachovan M, Vija AH, Horneegger J, et al. Quantification of 99mTc-DPD concentration in the lumbar spine with SPECT/CT. *EJNMMI Res* 2013; 3(1): 45.
- 5) Beck M, Sanders JC, Ritt P, et al. Longitudinal analysis of bone metabolism using SPECT/CT and 99mTc-diphosphonopropanedicarboxylic acid: comparison of visual and quantitative analysis. *EJNMMI Res* 2016; 6: 60.
- 6) Suh MS, Lee WW, Kim YK, et al. Maximum standardized uptake value of (99 m)Tc Hydroxymethylene Diphosphonate SPECT/CT for the evaluation of temporomandibular joint disorder. *Radiology* 2016; 280(3): 890-896.
- 7) 宮司典明, 梅田拓朗, 三輪建太. 骨SPECT定量実測の校正について. *核医技* 2016; 36(1): 69-72.
- 8) 山本泰司. 骨SPECT定量のエビデンス構築に向けた技術的課題. *核医技* 2016; 36(1): 61-68.
- 9) Kaneta T, Ogawa M, Daisaki H, et al. SUV measurement of normal vertebrae using SPECT/CT with Tc-99m methylene diphosphonate. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6(5): 262-268.
- 10) 大西英雄, 松友紀和, 花岡宏平, 他. 放射線技術スキルUPシリーズ 標準 核医学画像評価. 日本放射線技術学会監修. オーム社, 東京, 2018; 74-77.
- 11) 大崎 洋充. 骨SPECT/CT定量解析ソフトウェアGI-BONEの紹介. *核医学部会誌* 2016; 37(2): 40-43.
- 12) 三輪建太, 高橋裕人, 宮司典明, 他. 核医学検査における半定量指標の精度と臨床利用. *医物理* 2018; 38(2): 79-84.
- 13) Bailey DL, Willows KP. An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications. *J Nucl Med* 2013; 54(1): 83-89.
- 14) Kuji I, Yamane T, Seto A, et al. Skeletal standardized uptake values obtained by quantitative SPECT/CT as an osteoblastic biomarker for the discrimination of active bone metastasis in prostate cancer. *Eur J Hybrid Imaging* 2017; 1(1): 2.
- 15) 腫瘍解析パッケージ GI-BONE TECHNICAL INFORMATION 2015.11
- 16) 宮司典明, 三輪建太, 茂木一樹, 他. 骨SPECT定量における異なる校正用線源の相互校正の精度. *日放技学誌*

- 2017; 73(6): 443-450.
- 17) Bailey DL, Willowson KP. Quantitative SPECT/CT: SPECT joins PET as a quantitative imaging modality. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(Suppl 1): S17-S25.
- 18) McDougald WA, Miyaoka RS, Alessio AM, et al. A study of SPECT/CT camera stability for quantitative imaging. *EJNMMI Phys* 2016; 3(1): 14.
- 19) 佐越美香, 松友 紀和, 山本智朗, 他. CT 減弱補正における SPECT 画像と X 線 CT 画像の位置ずれが骨 SPECT の定量性に与える影響. *日放技学誌* 2018; 74(5): 452-458.
- 20) 松友紀和, 甲谷理温, 矢田伸広, 他. ドーズキャリブレーションの測定精度および施設間差の評価. *日放技学誌* 2016; 72(5): 410-415.

問合せ先

〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3
福井大学医学部附属病院放射線部 北 章延