

“数値化”

—核医学検査画像から定量(半定量)測定値について—

座長 新潟大学医歯学総合病院 羽田野 政義 (Hatano Masayoshi)

【座長集約】

本年から核医学テクニカルミーティング座長を務めさせていただきます。

テーマは機能画像を得て求める「定量(半定量)の数値」についてとして皆さんと議論していきたいと思えます。

核医学検査は体内に集積した放射性医薬品から放出される光子を、体外のカメラで検出し画像化します。この臓器機能による光子分布を面積・体積あたりのカウントや変化率、投与量に対する比など計算によって臓器機能数値として診断、治療側へ提示することがあります。

腎摂取率、甲状腺摂取率、脳血流(ml/100g/min)絶対値、SVA(AD認知評価)、心縦隔H/M比、骨シンチBSI、SUV(PET)など古くから核医学の機能画像・計数からは臓器機能・病態重症度判定などのために、数値を求め利用してきました。デジタル画像からの数値化は簡便容易ですが、術者間差などでの不安定さがあり、機種・施設による差があることについても知られています。

そこで各施設での安定した結果を求めるべく行っている手技などについて議論を行っていききたいと思います。実際の手技や検体の採取方法、キャリブレーション方法など処理技術やコツ、自動処理化されたアプリケーションでの結果に潜むピットフォールなどについても御意見いただければと思います。ファントムによる実験でも、臨床画像による評価でも可能な範囲で検討いただいて診断、治療に役立つ安定した結果を目指す議論をお願いしたいと考えました。

今回、MIBGのH/M比に関する評価について新潟大学医歯学総合病院の大野健氏に、骨シンチ画像の処理ソフトから得られる指標・数値に関する評価についてつがる西北五広域連合つがる総合病院の岡元智也氏に演

者をお願いしました。

MIBGのH/M比については、その変動要因や自動処理ソフトの有用性と注意点、カメラ機種間差とその補正についての検討を報告していただきました。変動要因は多岐にわたり得られた値は変動しうることを念頭に精度の高い安定した評価を行っていく努力が必要とまとめられ、解析を行う我々診療放射線技師の役割の重要性に言及されました。

骨シンチ画像処理ソフトの指標については、得られる3種の指標とその変動要因、指標を用いる際の注意点を報告していただきました。さらに骨シンチにおけるSUV(PET)と同様な手法で検討されているBUVについても報告していただきました。指標の変動要因にピクセルサイズ・総カウント・収集開始時間があり、一定の条件下でない判定が異なる結果が得られることが分かりました。さらに注意点を数点挙げられその結果の信頼性に問題のある場合が存在することも報告されました。現状でのrBSIの有用性示唆とBUV含めた今後の解析指標値への期待でまとめられました。

会場での議論の中で「MIBGのWashout」や発展途上の骨シンチ画像処理ソフトのそのものへの疑問などの発言をいただきました。核医学会などでも議論の途上にあり今後も検討が必要であります。その中で我々は、より機器の性能・撮像の方法・画像の利用方法や、患者・投与の状況など様々な状況で変化が起こりうる放射性薬品分布について注意し、得られる「値」の重要性を再確認して臨床の現場に臨んで行かねばならないと考えております。今回、お忙しい中会場に参加して下さった方々に感謝を申し上げます。以下、各演者の抄録を掲載します。

心臓交感神経イメージング ^{123}I -MIBGシンチグラフィにおける 再現性の高い心/縦隔比(H/M比)算出を目指して

新潟大学医歯学総合病院診療支援部放射線部門 大野 健 (Ohno Ken)

【背景】

MIBG心筋シンチグラフィは心臓の交感神経を評価するために広く用いられている。シンチグラフィから算出される心筋/縦隔比(H/M比)は、心臓交感神経の障害を判定できることから、各種心疾患の局所心臓交感神経障害、神経変性疾患に伴う自律神経障害などの評価に有用である¹⁾。しか

し、H/M比は測定者のROI設定や撮像機器の違いなどにより測定値が変動し評価に注意が必要である²⁾。本発表ではH/M比に与える影響が特に大きいと考えられる二つの内容(測定者のROI設定法の違い、撮像に用いる機種の違い)に関して検討を行ったので報告する。

測定者間変動の対策

【目的】

測定者のROI設定方法により、得られるH/M比が変化するか検討する。また、半自動的にH/M比を算出し再現性の高い測定が可能になるとされるソフトウェア (smartMIBG) に関して、文献を参考にその使用法や注意点がないか検討する。

【方法】

当院で撮像した画像から、心筋集積が低いものと高いものを選び、それぞれにおいて、心筋と縦隔にROIを設定する。得られたそれぞれの平均カウント値からH/M比を求めた。その際、心筋ROIと縦隔ROIの形状や大きさ、位置を変えそれぞれで測定を行った。また、縦隔ROI位置の設定を半自動的に行えるソフトウェア (smartMIBG) について検討を行った。

【結果および考察】

測定の結果、ROIの大きさは同一で形状のみを変えた場合、測定値の変動が少なかった。これに比べROIの大きさ、位置を変えたとき測定値に変動が生じた。特に心筋高集積症例でこの傾向が大きく、解析に注意が必要であると考え。また、心筋ROIに比べ縦隔ROIの設定法によるH/M比の変動が大きかった。これは、心筋カウントに比べ縦隔カウントはもともと少なく、縦隔カウントの少しの変動は得られるH/M比に相対的に大きな影響を与えるからと考えられる。そのため、縦隔ROI設定の再現性、施設内での設定法の統一が重要と考える。半自動ソフトウェアを使用すると手動解析に比べ、測定の再現性が高くなることが報告されている³⁾。これは、よりH/M比に大きな影響を与える縦隔ROIを金沢大学と富士フイルムRIファーマとの共同開発により開発されたアルゴリズムに従って設定するためと考える。ただし、一部の症例で縦隔位置が上縦隔からズレることがあった。半自動といっても、あくまで算出を補助するソフトであって、解析者が正しくROIが設定されていることを確認することが重要と考える。

【結語】

H/M比算出は縦隔ROIと心筋ROIの設定により大きく値が変動しうる。そのROIを設定するのは多くの場合我々診療放射線技師であり、その責任は重大である。ROI設定の方法について検討を行っている報告は数多く存在するので、それらを参考に施設内および施設間で一定のルールを設けることが望ましいと考える。

異なる機種間の補正

【目的】

人体を想定したファントムを用いて二機種間のガンマカメラで得られるH/M比の相関を調べ、その回帰直線を利用することによりH/M比の機種間での差異を補正する方法を試

みる。臨床データを用いて、手法の妥当性を検証する。

【方法】

ガンマカメラは、PHILIPS社製Precedence 6 (VXGPコリメータ)、GE社製Infinia 4 (ELEGPコリメータ)を用いた。人体を想定した心臓肝臓ファントム (HL型、京都科学社製)を用い、当院での臨床条件にて撮像を行った。心筋部に封入するMIBG溶液の放射能濃度を決め、他の部位には正常心筋を想定した濃度の約1/10 (縦隔放射能濃度を想定した値)となる溶液を封入した。心筋部に封入する溶液の濃度は4種類とし、それぞれの濃度について撮像を行った。二機種で得られた画像それぞれにおいて、心臓と縦隔における平均カウント値を測定し、H/M比を求めた。得られた二機種のH/M比の相関を調べ、その回帰直線を求めた。次に、患者の同意の下、二機種での撮像を行い、それぞれの機種においてH/M比が算出された臨床データ4例を用いた。PHILIPS社製ガンマカメラによる撮像で得られたH/M比を、先に得られた回帰式を利用してGE社製で得られる値として換算した。この換算値を、GE社製ガンマカメラの撮像で得られたH/M比と比較し、手法の妥当性を調べた。

【結果および考察】

心臓肝臓ファントムを用いて二機種で得られたH/M比は非常に高い相関 ($r=0.99$) を示し、回帰直線は $y=1.30x-0.28$ となった (Fig.1)。この回帰式を用いて、PHILIPS社製ガンマカメラの撮像で得られた臨床データH/M比を換算した (Fig.2)。その結果、全症例で10%以下の差異となった (Fig.3)。異なる二機種間で値が異なるのは、コリメータ性能の違いが影響していると考え。PHILIPS装置で用いるコリメータ (VXGP) に比べ、GE装置で用いるコリメータ (ELEGP) の孔寸法が大きいため、縦隔・心筋両方でGE装置が高カウントとなったが、GE装置では壁厚が厚い分散乱線除去効果が高く、心筋に比べ、縦隔のカウントがあまり高くならなかった。これにより、二機種のH/M比の違いが生じたと考えられる。

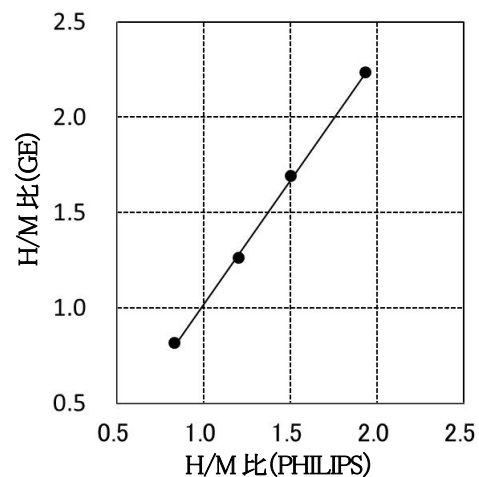


Fig.1 回帰直線

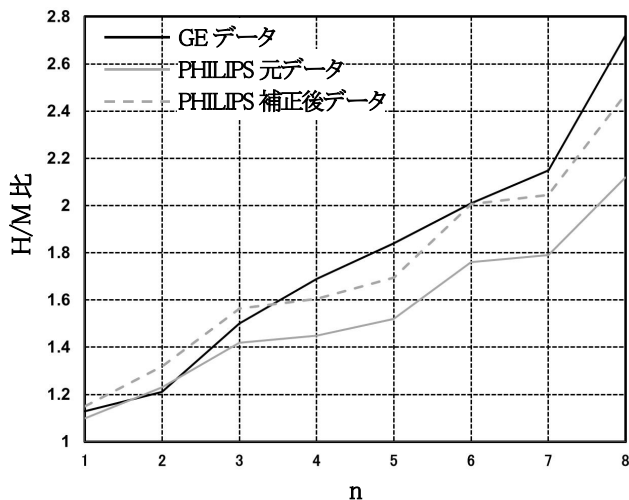


Fig.2 補正結果

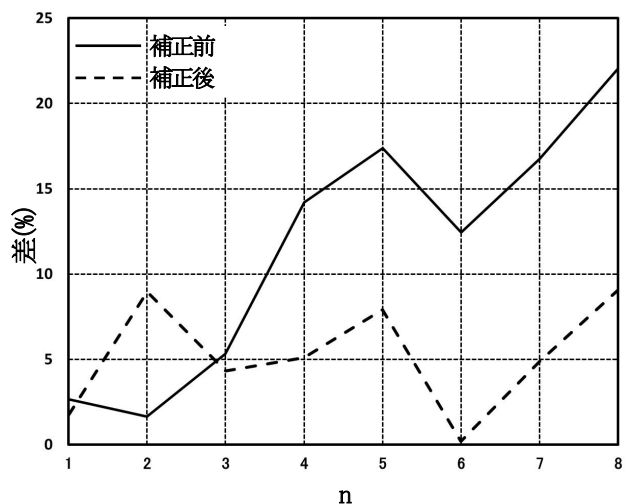


Fig.3 二機種の差異

【結語】

ファントムを用いて得られた回帰式を利用することにより、精度の高いH/M比の換算が可能であることが示唆された。本研究で用いた手法は、異なる施設間、機種間、コリメータ間などにおけるH/M比の差異の補正や、装置の更新に伴う旧データベースの活用の際に有用であると考ええる。

【まとめ】

定量評価で得られた値は絶対的なものではなく、さまざまな要因(患者の状態、薬剤の種類、装置の種類、解析の方法など)で変動しうる。特に、実際に画像処理・解析を行う診療放射線技師は数値算出において非常に重要で、やり方を間違えると全く違う結論を導き出してしまう危険性もある。得られた値をそのまま信用せず、変動しうることを前提に解析を行い、精度の高い安定した評価を行っていくための努力が重要と考える。

【参考文献・図書】

- 1) 織茂智之：パーキンソン病およびレビー小体型認知症の早期診断法の確立とその病態機序に関する研究
臨床神経学 Vol.48 No.1
- 2) Veltman CE, Boogers MJ, Meinardi JE, et al. : Reproducibility of planar 123I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy in patients with heart failure. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 39, 1599-1608, 2012
- 3) Okuda K, Nakajima K, Hosoya T, et al. : Semi-automated algorithm for calculating heart-to-mediastinum ratio in cardiac Iodine-123 MIBG imaging. J Nucl Cardiol, 18, 82-89, 2011

骨シンチグラフィにおける定量解析

つがる西北五広域連合つがる総合病院 診療画像情報部 岡元 智也(Okamoto Tomoya)

【はじめに】

骨親和性RIの歴史は古く1940年代から研究や治療が行われている。現在広く使用されている骨疾患診断薬であるMDPやHMDPは1978年以降に承認され、これまで約35年以上にわたり使われ続けている歴史ある放射性薬品である。骨シンチに焦点を絞ってみると、初期の頃と比べて画質の改善はあるものの、基本的にはRIの集積具合から病変の改善・悪化を判断する視覚評価に頼った古典的診断が現在も続けられている。近年は他の診断法や治療法の格段の進歩に伴い、骨転移診断を受けてからの予後が大きく改善される、さらには完全寛解にいたるような症例が増加してきており治療可能な疾患とされている。そこで求められるのは、骨転移の治療効果判定や予後評価を客観的に評価できる

指標である。このような状況下において、2011年より骨シンチ診断支援ソフトウェアBONENAVIの登場によりBone Scan Index(BSI)という骨転移の定量指標の算出が可能となり、イメージングバイオマーカーとして腫瘍マーカーと同様の役割が期待されている。また、骨シンチをはじめとする単光子放出核種による核医学画像自体をPETのSUVのように定量値化する動きが加速しており、その1つとしてBone Uptake Value (BUV)法が実用化されている。

【BONENAVIについて】

BONENAVIは、画像セグメンテーション、高集積部位(ホットスポット)の検出、カウントの正規化、人工ニューラルネットワーク(Artificial Neural Networks : ANN)という脳のメカニズムを模したコンピュータアルゴリズムを用いて骨シンチの

定量解析を行うソフトである。解析フローを示す(Fig.1)。

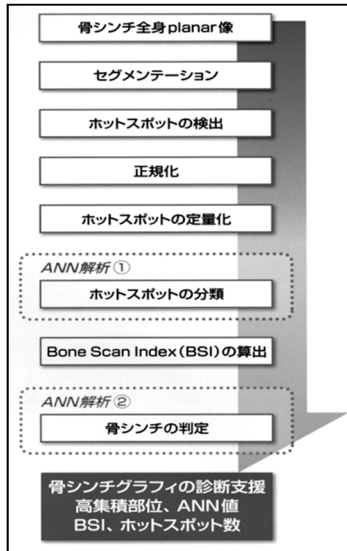


Fig.1 BONENAVI 解析フロー

1.ANN値 (rANN値)

検出された1つ1つのホットスポットは、その大きさや形状といった様々な45の項目により特徴量として数値化され、1回目のANN解析により異常(転移)の可能性を regional ANN(rANN)値として0~1の値で評価される。rANN値は0.5を閾値としそれ以上は転移の可能性が高いと判断され赤色で表示される(0.5未満は青色)。転移の可能性が高いと判断された全てのホットスポットに対して、データベースを用いた2回目のANN解析により全身における転移の可能性を0~1の数字で評価したものがANN値となる。ANN(rANN)値は1に近いほど転移の可能性が高いと判断される。この数値は天気予報の降水確率のようなもので、ANN=1.0だとしても骨転移ではないこともあり、解釈には注意を要する。

2.BSI (rBSI)

検出された1つ1つのホットスポットは、全身骨に占める割合から regional BSI(rBSI)という数値が算出され、rANNが0.5以上のホットスポットのrBSIを合計したものがBSIとなる。BSI(rBSI)は腫瘍が浸潤した広がりやを反映する指標とされ、画像バイオマーカーとしてBSIによる治療効果判定や経過観察が期待されている。

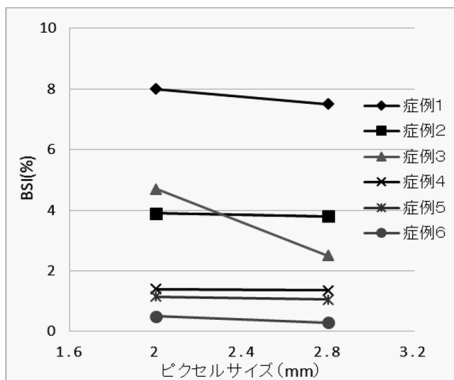


Fig.2 ピクセルサイズが BSI に与える影響

3.ホットスポット数 Hs(n)

rANNが0.5以上のホットスポットの総数。

【収集プロトコールによるBSIの変動要因】

1)ピクセルサイズの影響

2.0mmと2.8mmのピクセルサイズで同時収集された画像のBSI・Hs(n)ともにピクセルサイズが大きくなるほど低下する傾向が確認された。分解能低下に伴い、高集積部位の検出に差が生じるものと考えられる(Fig. 2, 3)。

2)収集速度(総カウント)による影響

前面像・後面像の平均カウントが1.2Mカウント未満の場合は1.8Mカウントになるようにソフトウェアが補正係数を乗じて補正する為、低カウントの場合はBSI・Hs(n)が変化することが報告されている。当院においてルーチンの収集速度12cm/minと倍にした24cm/minを比較したがBSI・Hs(n)ともに有意な変化は見られなかった。24cm/minの収集速度でも1.2Mカウントは担保されていた。早い収集速度でも1.2Mカウント以上が担保されればBSI・Hs(n)に大きな影響はないものと考えられる。

3)収集開始時間による影響

患者の同意のもと、同一患者を同日に時間を変えて2回のWB収集を行った結果、全例(5例)で1回目より2回目のBSI・Hs(n)が大きくなる結果となった(Fig. 4, 5)。また大腿部で骨と軟部のコントラストを測定した結果、全例で2回目のWB画像が優位に高コントラストとなった。これはRIの血中濃度の影響と考えられ、早すぎる場合はホットスポットの検出能が悪く、遅すぎる場合は偽陽性となるホットスポットの増加が確認された。インタビューフォーム記載の血中濃度曲線から、収集開始時間は最低3時間以上が望ましく、かつ全例で一定になるような工夫が必要である(Fig. 6)。

【定量値BSIを用いる際の注意点】

BONENAVIはホットスポットの検出に非常に優れており、ときにヒトの経験的な視覚評価を上回る異常集積の検出を見せるが、ANN解析による異常の可能性の判定と、それに左右されるBSIには注意を払わなくてはならない。BONENAVIはほぼ自動的にレポートが作成されるが、算出されたANN値やBSIが信頼できるものかどうかを判断する必要がある。

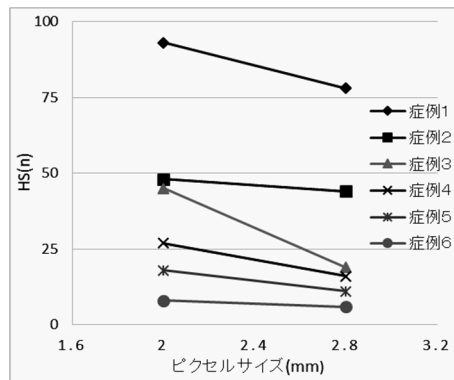


Fig.3 ピクセルサイズが Hs(n) に与える影響

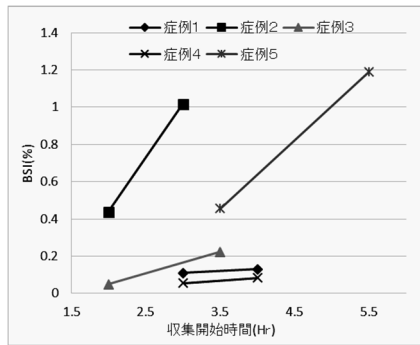


Fig.4 収集開始時間がBSIに与える影響

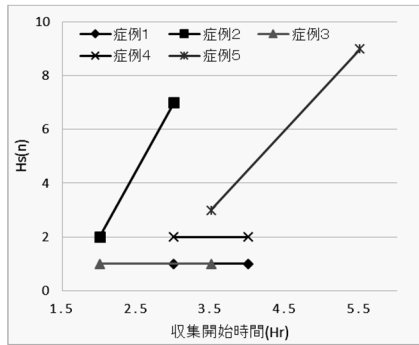


Fig.5 収集開始時間がHs(n)に与える影響

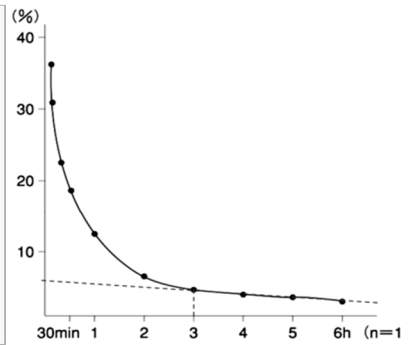


Fig.6 MDP 血中放射能濃度曲線

①膀胱・腎臓・注射漏れによる高集積

骨外の高集積は基本的に自動で除去されるが、排尿直後で2つに分かれて見える膀胱集積や、下位肋骨に重なる腎集積では高頻度で異常と検出され、偽陽性によりBSIが過大評価される。明らかな誤検出に関してはマニュアル修正により除外することをお勧めしたい (Fig.7)。

②セグメンテーションエラー

骨盤部への上肢の重なりや尿バックなどの骨外集積、体動などにより骨の連続性を判定できないときなどではセグメンテーションエラーが起こりうる (Fig.8)。セグメンテーションエラーは修正が不可能であるため、検査開始前に注意しておきたい。BONENAVI Ver2.0からVer2.1へ変更することでセグメンテーション精度が改良されている。

③高集積部位の未検出

視覚的に明らかに認識できる異常なホットスポットでもBONENAVIでは検出できない症例を度々経験する。収集開始時間が早く血中放射能濃度が高い場合や、周辺とのコントラストが弱いホットスポット等で見られる (Fig. 9)。

④バージョンによるBSI算出結果の差異

BONENAVIのVersionが異なる場合、アルゴリズム等の変化により解析結果に差異が生じるため、バージョンアップ後は過去に違うバージョンで解析を行っていないか注意しておく必要がある。

⑤偽陰性・偽陽性によるBSIの変動

$rANN < 0.5$ の異常(転移)は偽陰性となり結果から除外さ

れ、 $rANN \geq 0.5$ の良性集積(骨棘や退行性変化等)は偽陽性となり結果に含まれる。偽陽性と偽陰性がある場合は、BSIの評価に注意が必要である。

【rBSIの有用性】

BSIは経過観察や治療効果判定に用いるための定量指標であるが、偽陽性・偽陰性のバイアスにより局所の変化をとらえることが難しいという問題点がある。そこで1箇所・あるいは小領域を評価するのに用いたいのはrBSIである。rBSIは検出されたすべてのホットスポットが持つ定量値であり、レポート上には表示されていないが解析の過程で簡単に閲覧することが可能である。BSIと異なりrBSIを用いることは、 $rANN$ が0.5未満の偽陰性とされてしまうホットスポットも評価に加えることができるため、局所の変化を評価するのに適した指標である。ただし現状では、rBSIをレポートする機能がなく、CSV出力をするか、マニュアル修正機能を使用して必要な箇所のみで結果出力するしかない。

【CCFを用いた画像の定量値化】

骨シンチをはじめとするガンマカメライメージングではCountsが画素値として用いられているが、これによる問題点はRIの減衰や被験者の体格により値が異なるために画素値を用いた比較が困難であることである。PETにおいては、画素値はcross calibration factor(CCF)による放射能濃度への変換と投与放射線量と体重での規格化によりStandardized uptake value(SUV)に換算され半定量値として広く用いられている。同様の手法が骨シンチにおいても開発されており、



Fig.7 マニュアル修正



Fig.8 セグメンテーションエラーの例

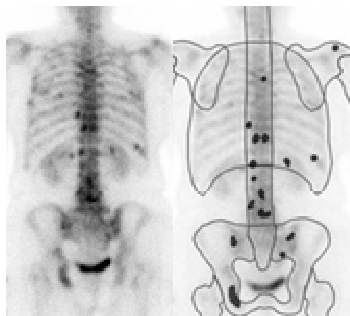


Fig.9 肋骨が未検出となっている例

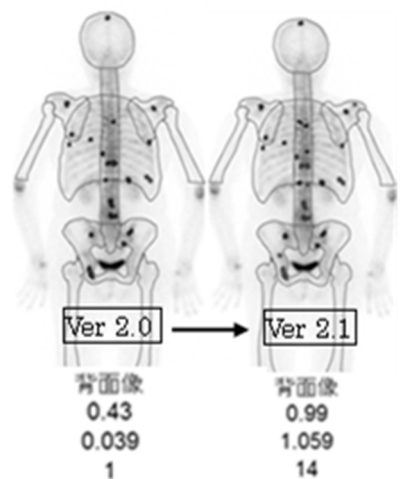


Fig.10 ソフトのバージョンによる違い

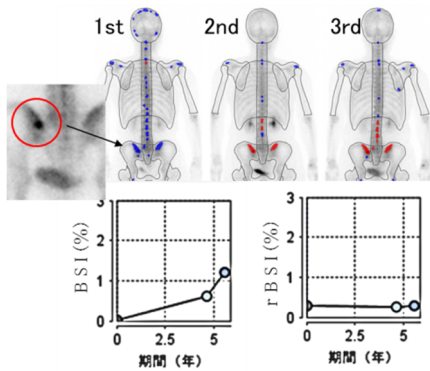


Fig.11 仙腸関節の良性高集積をrBSIで正しく評価できた1例

全身画像やSPECT画像を半定量化するソフトウェアの実用化が検討されている。その1つとしてBone Uptake Value(BUV)法について紹介する。

BUV法では骨シンチグラフィ全身像から軟部組織含むバックグラウンドを除去してTotal Bone Scan(TBS)画像を作成し、撮像開始時間、放射性医薬品投与量、体重で補正しBUVイメージへ変換する。CCFは、放射能濃度既知の^{99m}Tcを注入した円柱ファントムを臨床と同じ収集条件にて撮像し、設定した矩形ROI内の平均counts/pixelから算出される。BUVは放射性医薬品の骨への集積程度を示す半定量値である。府中病院・竹中氏は、同一患者の1st studyと2nd studyの骨シンチグラフィの同部位(胸椎・腰椎・両腸骨・両大腿骨頸部)のBUV値の相関が良好であったと報告している(Fig. 12)。

【まとめ】

BONENAVIの登場により、骨の高集積部位の広がりを示す有用な定量指標としてBSI(rBSI)が得られるようになった。そこで重要となるのは検査の定量値の再現性であり、特に注意を要するのは収集開始時間である。BSIは血中放射能濃度による影響を強く受けると考えられ、また血中放射能濃度は時間により一定ではない為、投与ー収集開始までの時間間隔が一定になるような予約管理体制がBSIの再現性を保つ上で最も重要であると考えられる。また検出された高集積部位に偽陽性・偽陰性が見られる場合は本来のBSIを示さない為、十分な視覚評価を行いBONENAVIによる解析結果が妥当であるか判断する必要がある。読影レポートと明らかに一致しないような解析結果の場合は、集積部位をマニュアル修正し再評価する必要があると考えられるが、マニュアル修正に関しては読影医の判断により行われるべきであり、取り扱う際は各施設において検討していただきたい。局所における骨集積については、BSIを用いるよりも偽陽性・偽陰性にとらわれないrBSIの方が正確に評価可能であると考えられる。

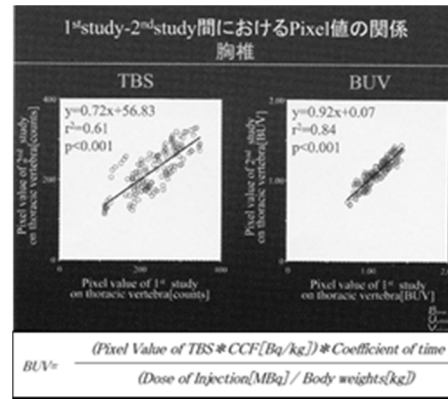


Fig. 12 BUVとTBSの創刊の比較(胸椎)

BUV法のように全身Planar画像の画素値をカウントからUptakeへと変換する方法や、SPECT画像をSUV値化する方法が実用化に向かって検討されており、骨シンチグラフィの新たな解析法として今後の展開に期待したい。

【結語】

骨シンチグラフィは定量値が求められる新たな時代になり再現性が非常に重要となる。患者さんに有益となる情報を提供できるよう、各施設において骨シンチ検査における体制を再度見直さなくてはならない。

【参考文献】

- 1) 岩林大志, 中嶋憲一, 骨シンチグラフィ診断支援ソフトウェアの臨床経験 INNERVISION 2011 ; 26(9); 107-110
- 2) 山本泰司, 三井要三, 北垣一, 他, 骨シンチグラフィにおける画像解析, 第32回日本核医学技術学会総会学術大会シンポジウム, 札幌, 2012-10, 核医学技術 2013 ; 33 ; 75-85
- 3) M. Sadik, I. Hamadeh, P. Norblom, et al, Computer-Assisted Interpretation of Planar Whole Body Bone Scans, J Nucl Med 2008; 49; 1958-1965
- 4) M. Sadik, M. Suukula, P. Höglund, Improved Classifications of Planar Whole-Body Bone Scans Using a Computer-Assisted Diagnosis System: A Multicenter, Multiple-Reader, Multiple-Case Study, J Nucl Med 2009; 50(3); 368-375