PET 脳機能画像の統合表示とその臨床応用

佐々木敏秋[*1*3]、米沢久司[*2]、小笠原邦昭[*3]、世良耕一郎[*1]、松田浩一[*4]

[*1] 岩手医科大学サイクロトロンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森 348-58

[*2] 岩手医科大学神経内科

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

[*3] 岩手医科大学脳神経外科

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

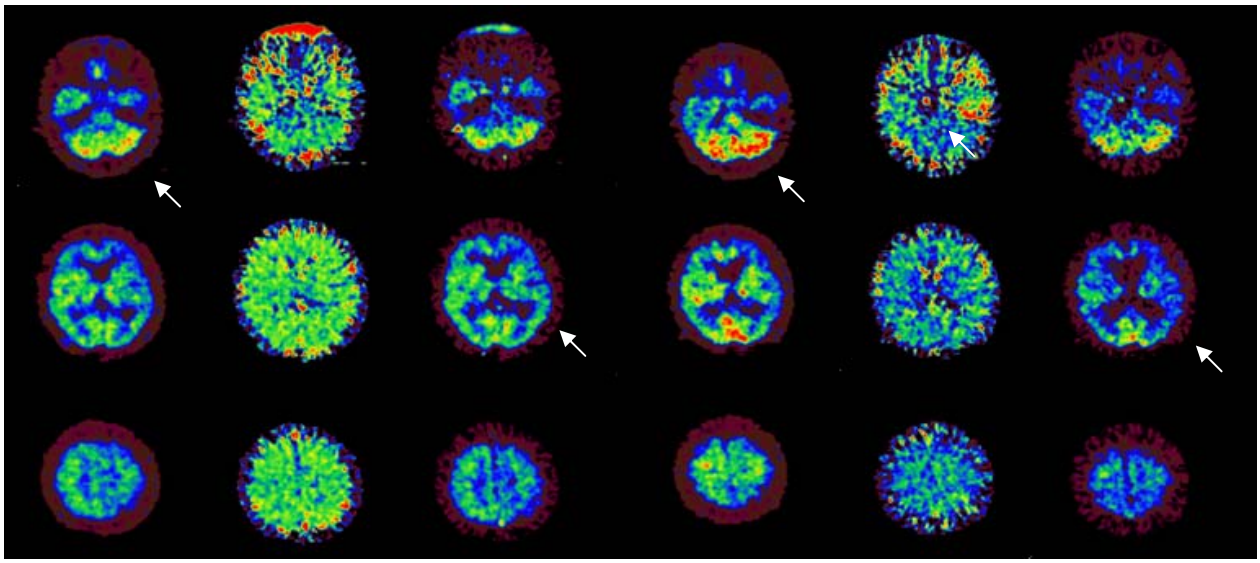
[*4] 岩手県立大学大学院ソフトウエア情報学研究科

岩手県岩手郡滝沢村滝沢字巣子 152-52

1 背景

PET(Positron Emission Computed Tomography)画像はその定量性の高さから他の脳機能画像に対する優位性が指摘され、他の臨床機器でのCBF(Cerebral Blood Flow : 脳血流)検査においては、PET画像の定量データを指標としている場合が多い。しかし、PET画像をはじめとする核医学画像は、解剖学的情報が乏しいために、他のモダリティとのレジストレーションが有効とされている。PET検査における局所脳血流検査においてもCT(computed tomography : コンピュータ断層装置)、MRI(magnetic resonance imaging : 核磁気共鳴画像)とのレジストレーションがおこなわれている。しかしPET定量画像であるCBF(Cerebral Blood Flow : 脳血流量)、OEF(Oxygen Extraction Fraction : 酸素摂取率)、$CMRO_2$(Cerebral Metabolic Rate Of Oxygen : 脳酸素消費量)のPET画像同士の重ね合わせは、カラースケール、解剖学的位置同定が困難である等の問題があるため、レジスト

レーションの報告は少ない。それらを重ねることでCBFの高低に対する酸素代謝画像の関係がわかり、その部位も特定が可能となる。図1-1-1は認知症患者における脳機能の経年変化を見たものである。小脳の辺りの血流は上昇しているが、他の領域に関してはOEF、CMRO2とも低下の傾向が見られる。これらの血流上昇域を長期的時間依存性で比較しようとした場合にPET画像同士のレジストレーションが必要となってくる[1-4]。



CBF　OEF　$CMRO_2$　CBF　OEF　$CMRO_2$

平成 8 年 PET　平成 10 年 PET

図 1-1-1 認知症の経年変化:　CBF、CMRO2 は小脳で上昇、頭頂葉、側頭葉は血流以外の低下も認められる。

2 目的

脳血流、酸素代謝のPET画像同士のレジストレーションを行うことにより、CBF、OEF、CMRO2定量値の単独での低下、上昇域の表示、CBF低下域に対するOEF、酸素消費量との関係を認識できる画像を構築し、それらを一枚で表示することを目的とする。

それらの表示が可能となることにより、今までのPET画像の認識度に加え、PET検査を実施した被検者のPET画像の障害の度合いを客観的にとらえることができ、PET画像の診断価値が上昇するものと期待される。

3 方法

方法として「標準化」、「単純化」、「統合表示」の 3 つの手順を踏むこととした。

3.1　PET 画像の標準化

CBF、OEF、CMRO2 画像の 3 種類を重ねるために標準化が必要となる。PET 画像を標準化することで血流と代謝画像を一度に比較することができ、同一患者での過去の PET 画像との比較も可能となる。さらに PET 画像にはスライスの厚さがあるため、同一患者間でも過去の PET 画像と同じスライス面で同一画像が得られることは少ない。「標準化」した画像は、同一患者でのスライス面のずれを補う役目を果たしてくれると同時に他の疾患との比較もできる利点が考えられる。そのために CBF の標準脳に OEF と $CMRO_2$ のレジストレーションを行う。

標準化はメーカ提供のソフトウェアである 3DSRT(3-Dimensional Stereotactic ROI Template)を使用した[5-6]。3DSRT は PET 画像の標準化に SPM99 を使用している[7-9]。いままでは CMRO2 と OEF の「標準化」は解

剖学的位置の特定が困難等の理由により、CBF 標準脳へのレジストレーション検証法がなかった。本研究では、その対処方法として CMRO2 の計算式に注目し、CBF 標準脳に正確にレジストレーションが行われているかの検証法を行った。その検証法を図 3-3-1 に示す。

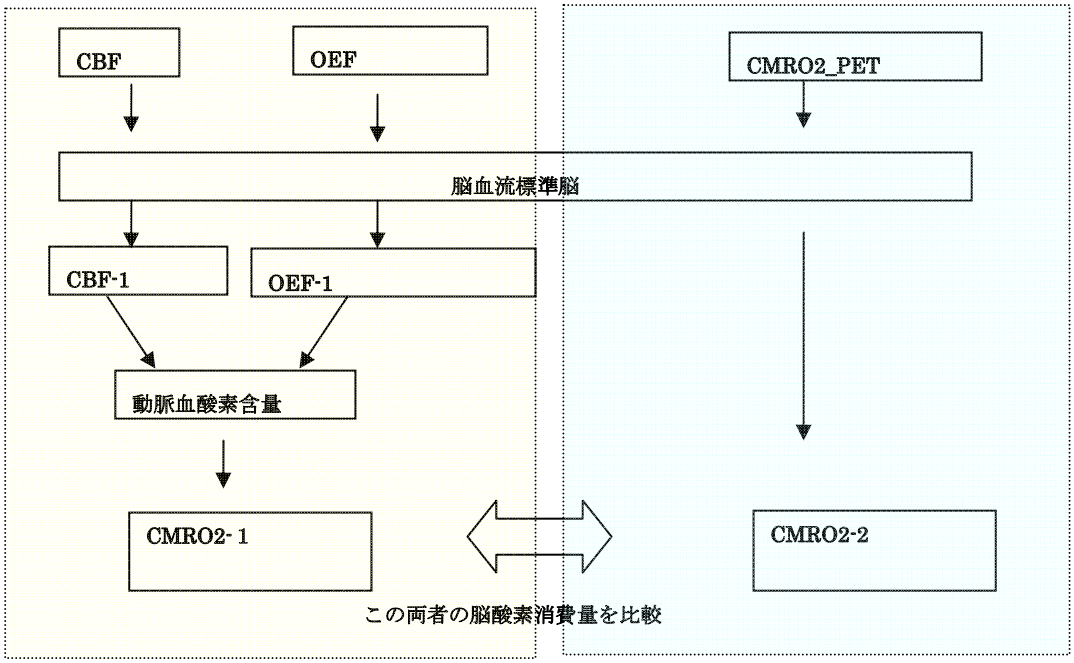


図 3-1-1　CMRO2 計算とその比較の流れ：CMRO2-1 とオリジナルの CMRO2-PET を脳血流テンプレートへレジストレーションで行った CMRO2-2 とで比較する。この両者を比較することで脳血流標準脳へのレジストレーションが正確に行われているか否かの検証が可能となる。

OEF、CMRO2 を CBF 標準脳へレジストレーションを行うにあたり、CMRO2 の計算式、式(2.6)を使用することでその妥当性を検証した。

脳酸素消費量　= 脳血流　*　脳酸素摂取率　*　動脈血酸素含量　　(2.6)

図 3-1-2 はその検証の様子を表したグラフである。CMRO2-1 と CMRO2-2 を比較し、それぞれどの程度データに違いがあるかを表したグラフである。矢印の部分は、両者を比較して 5%以上の違いが見られた患者である。

図 3-1-3 と図 3-1-4 は標準化されて CBF と OEF から CMRO2 を計算した CMRO2-1 と標準化されていない CMRO2(PET 装置からの画像) を標準化した CMRO2- 2 をあらわしている。両者の画像は非常に酷似しており、画像を見ただけでは違いは感じられない。しかし図 3-1-2 のように ROI の結果においては違いがみられる。

標準脳へのレジストレーション後の CBF-1 と OEF-1 から計算した CMRO2-1 と PET 装置からの CMRO2-PET から標準脳へのレジストレーションを行った CMRO2-2 画像を比較し、両者の CMRO2 がほぼ同じ値であれば脳血流標準脳への OEF と CMRO2 が性格に行われていると検証できる。

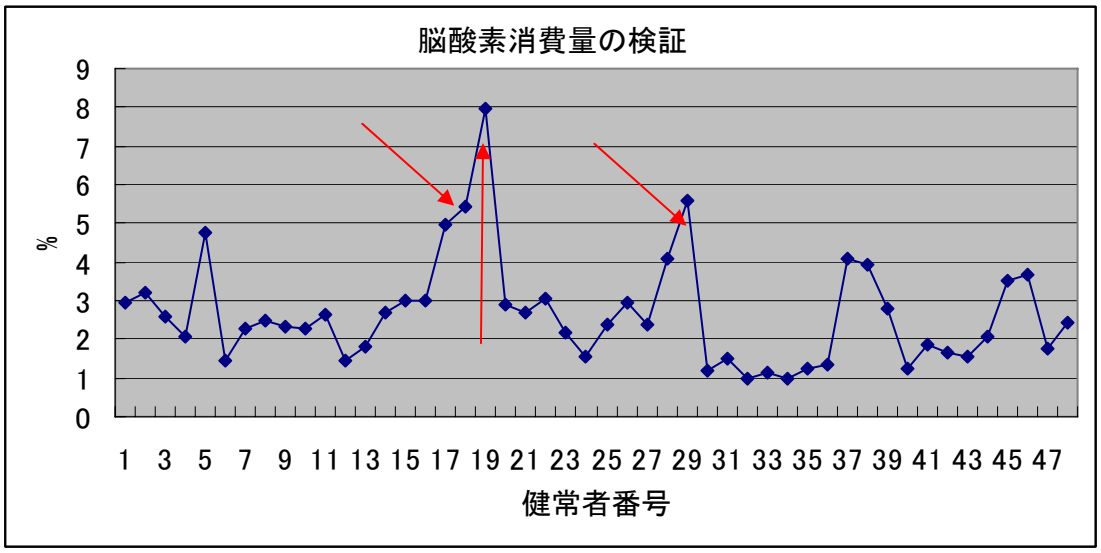


図 3-1-2　脳血流、酸素摂取率、動脈血酸素含量での脳酸素消費量と直接脳酸素消費量の画像を標準脳へのレジストレーションした場合の両者の比率をあらわす。
矢印は 5%以上脳酸素消費量が違っていた例である。健常者の本研究からは除かれた。

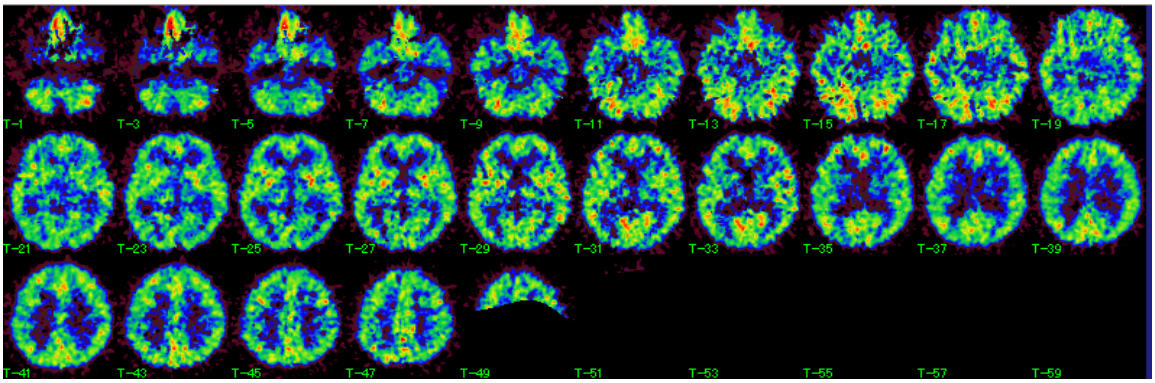


図 3-1-3 健常者 19 番目の脳酸素消費量：(CMRO2-1)一見標準脳へのレジストレーションが行われているように見える。

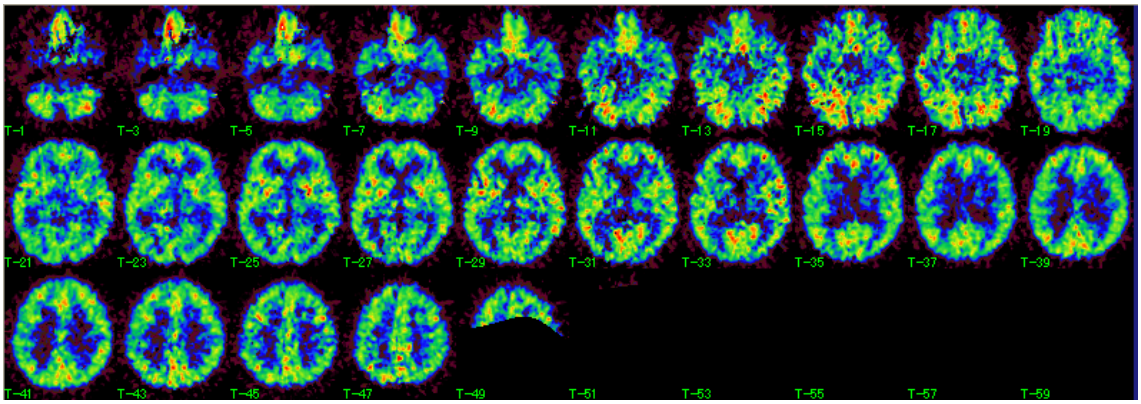


図 3-1-4 標準化後の脳酸素消費量:（CMRO2-2）赤い部分は RI ガスを吸入した鼻腔の部分である。

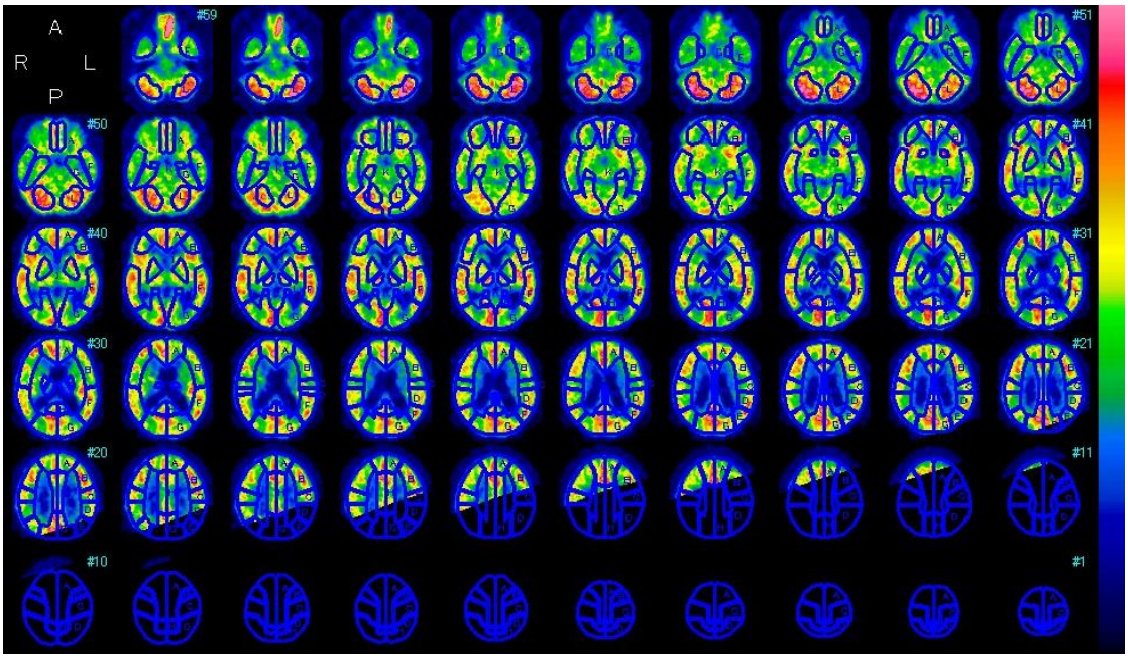


図 3-1- 5　3DSRT の ROI 設定画面。合計で 536 個の ROI が設定される。

図 3-1-5 は３DSRT を使用し、標準化された PET 画像上に ROI を設定した様子である。ROI は画像データのない部分にも設置されている。これは PET 装置が全脳をカバーしていないため、ROI が画像データの無い部分にも設置されているためである。

3．2　PET 画像の単純化

PET 画像はカラースケールが同一であるため、単なる PET 画像同士の重ね合わせは、画像として認識しがたい画像となる。そのためには、CBF 等の正常な脳の部分と正常区域外を区別し、正常部分を表示せず、正常区域外のみを表示することで単純化することとした。

正常と正常区域外を区別する方法として、健常者 44 例の CBF、OEF、CMRO2 に脳の各部位ごとに ROI を設置し、その平均値と標準偏差を求めた。図 3-1-5 に標準化された PET 画像上に ROI が設置された様子を示しているが、 ROI 正常と正常区域外の区別は、これらの ROI のデータを解析することにより、正常とそれ以外を定量値で区別した。統計的にある程度のデータ数を集めた場合、95%が MEAN±2SD の範囲に入ることを根拠に閾値を決定した。図 3-2-1 は健常者の解析の結果を示し、太い枠内は平均値±2SD の範囲を示している。紙面上示していないが、OEF、CMRO2 も同様に解析している。表 3-2-1 はそれぞれの脳の部位の平均値をあらわしたものである。

図 3-2-1、表 3-2-1 の結果を元に閾値が決定できた。PET 画像のその値から上昇している部分を CBF ではピンク、OEF では赤、CMRO2 では黄色とあらわし、閾値より低下している部分は、CBF は淡いブルー、OEF は青、CMRO2 ではグレーとして表示し単純化を行った。

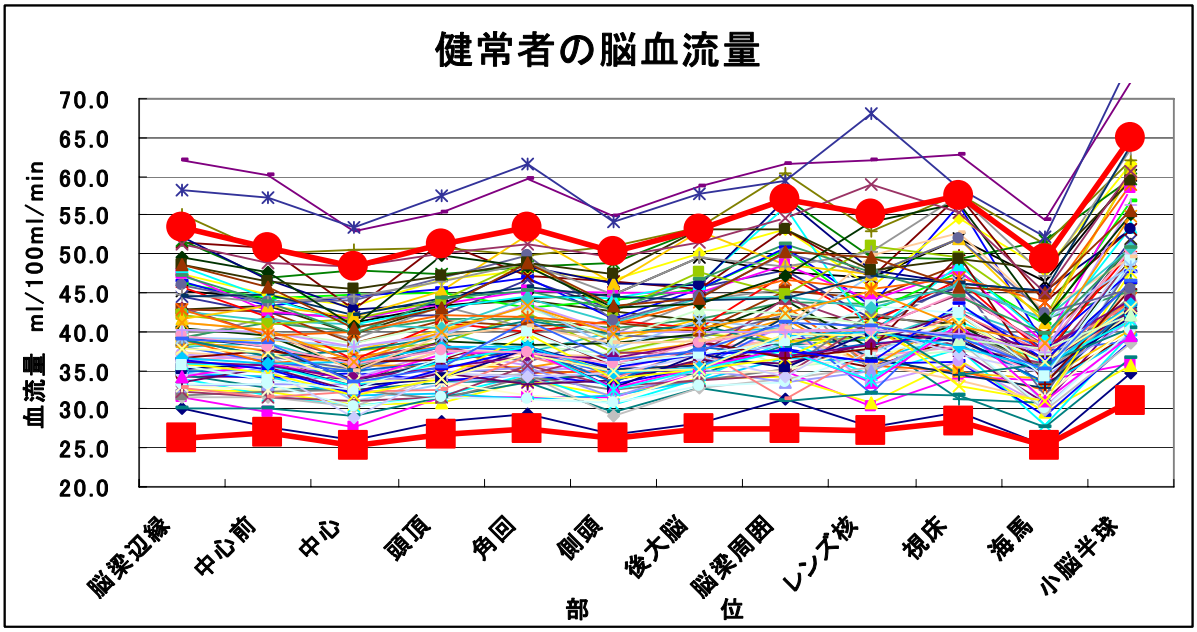


図 3-2--1　３DSRT で解析した CBF 量の健常者のグラフ：太い線が平均値±２SD の値である。

表 3-2-1 健常者 CBF の平均値と SD

正常域の平均と標準偏差　CBF　（ml/100ml/min）			
	MEAN		SD
脳梁辺縁	39．8	±	6．7
中心前	38．9	±	6．0
中心	36．9	±	5．8
頭頂	39．0	±	61．2
角回	40．4	±	6．5
側頭	38．2	±	6．0
後大脳	40．3	±	6．4
脳梁周囲	42．3	±	7．4
レンズ核	41．1	±	6．9
視床	42．9	±	7．3
海馬	37．2	±	6．0
小脳半球	47．9	±	8．4

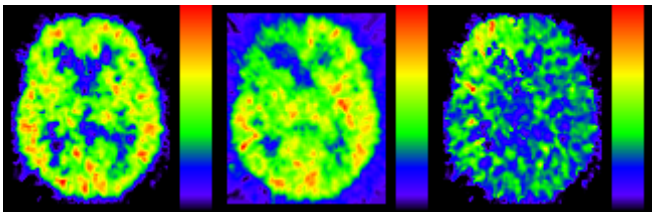


図 3-2-2 標準化の PET 画像の一部。左から CBF 、OEF 、CMRO2

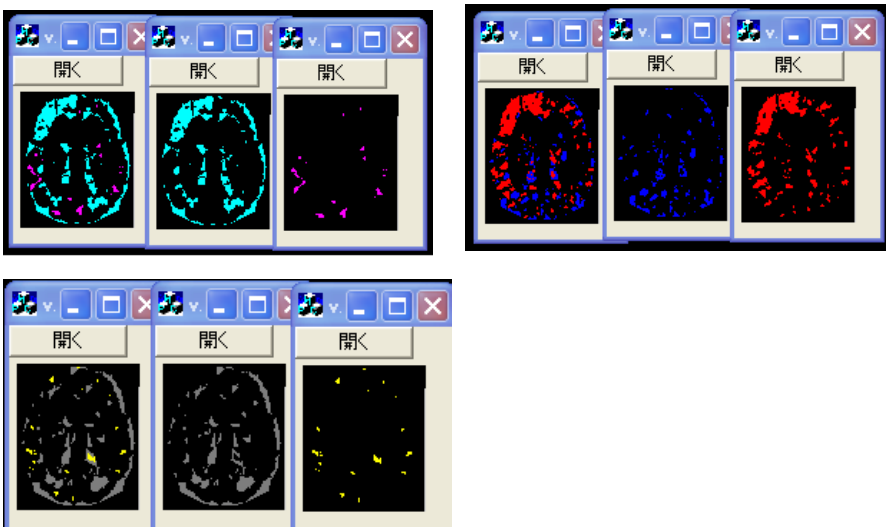


図 3-2-3 単純化後の画像(1 スライスのみ): 上段左 CBF、上段右 OEF 、下段 CMRO2。3 列に並んでいる画像のうち、左が平均±２SD の上下を表し、中が平均±２SD の下のみ、右が平均±２SD の上のみを示している。

3.3 統合表示

本研究は通常の画像レジストレーション法ではないため、統合表示と称した。統合表示は単純化の CBF、OEF、CMRO2 画像を pixel の並べ方を工夫することで 3 種類の画像がいかにも重ね合わせたかのような画像として作られている。

PET 画像の並べ方は、図 3-2-3 の単純化 CBF 画像の座標(0,0)の値を統合表示後の画像の座標(0,0)、(1,0)、(2,0)に 3 個連続同じ値を配置する。CBF に続き OEF は単純化後の画像の座標値(0,0)の値を統合表示後の座標(0,1)、(1,1)、(2,1)に配置した。CMRO2 についても同様に単純化後の画像の座標(0,0)を、統合表示後の画像へ(0,2)、(1,2)、(2,2)と配置した。したがって単純化後の 1 ピクセル目をレジストレーション後の画像では 9 ピクセルで表示することとなる。図 3-3-1 にその様子を示す。

単純化後の画像は 1 スライス 79＊95pixel の表示であったがレジストレーション後は 237＊285pixel 表示となり、3 種類の統合表示のため Y 方向へそれぞれ 3 倍となりながら X 方向へも 3 倍となり、XY の比率が変化しない画像となる。通常の画像レジストレーションでは元にある画像とは異なる色使いとなるが本研究での統合表示後の画像は、単純化後の画像の色をそのまま配置し色の混合は行わず表示した。

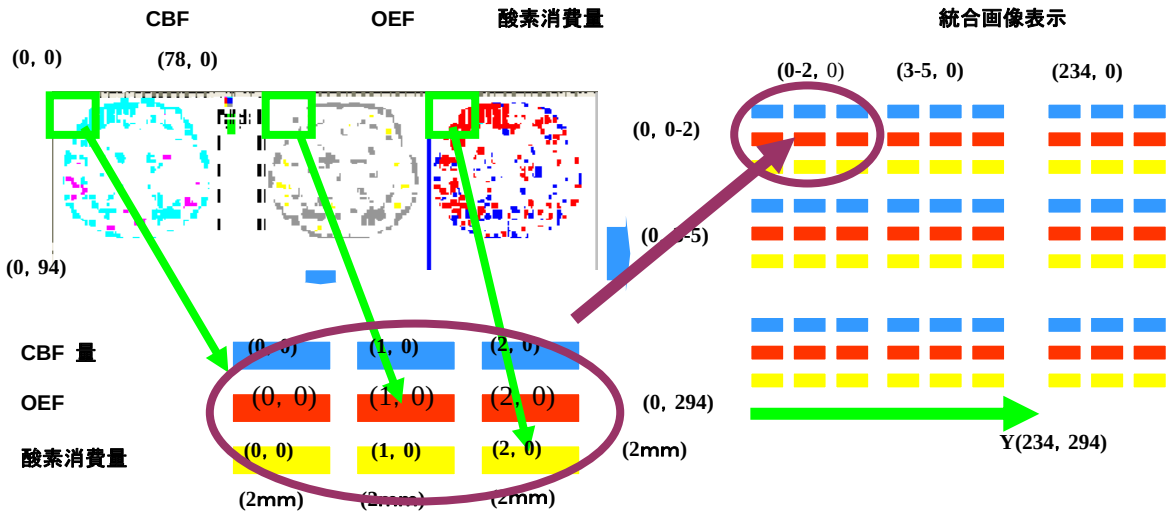


図 3-3-1 レジストレーションの流れと統合表示法：1 pixel を縦 3x 横 3 の pixel で表す。面積は元画像の 9 倍となる。1 pixelは2mmであるがレジストレーション後は2mm / 9pixelとなる。

4 結果、考察および評価

4.1 3 種類の統合画像

統合表示の結果を図 4-1-1 に示す。CBF はピンクと淡いブルー、OEF は赤と青、CMRO2 は黄色とグレーで表示されている。4-1-1 の画像からは CBF が MEAN± 2 SD より高くほかは正常、(1)、CBF、OEF.CMRO2 がともに高い部位（2）、CBF が低く、OEF、CMRO2 が高い部位(3)が即座に認識できる画像となっている。

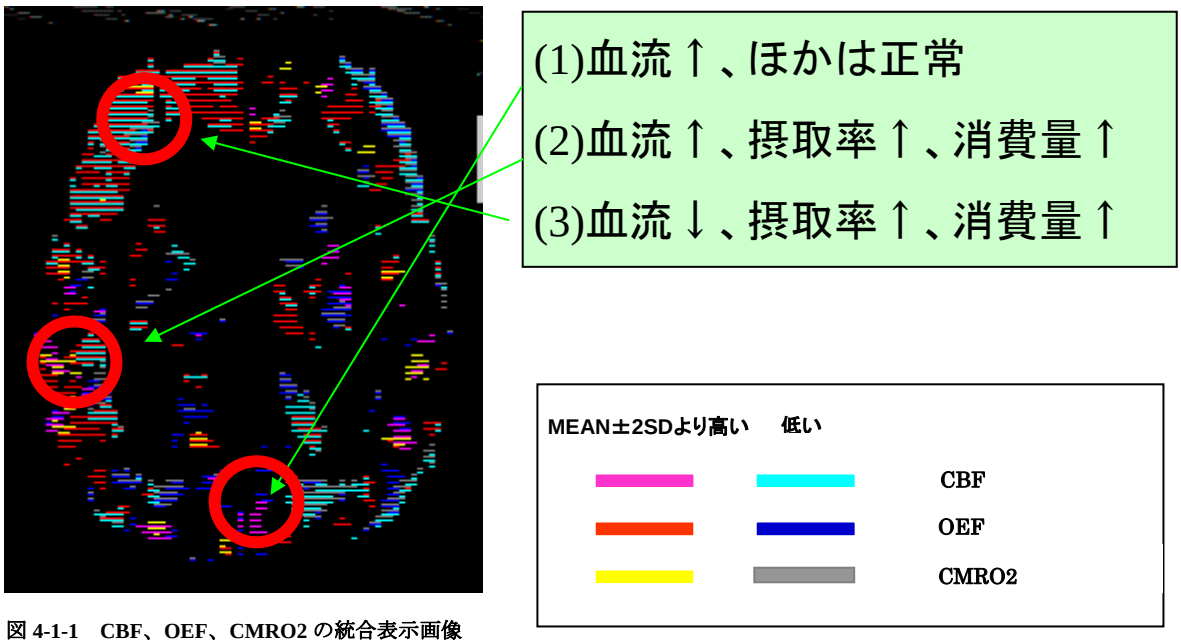
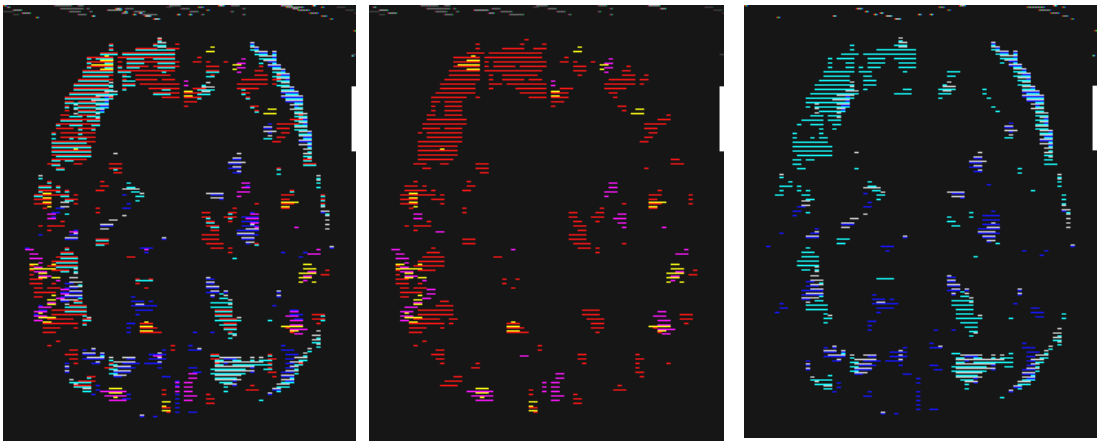


図 4-1-1 CBF、OEF、CMRO2 の統合表示画像

この画像は実際の患者で障害を受けている部分とそれ以外にも障害を受けている可能性のある部位の指摘が可能である。しかしながら、この画像では CBF の高いところを図 4-1-1 内から探す必要があり、平均±２SD より高い画像、低い画像のみの表示が必要であるとされた。

図 4-1-1 には、3 種類の画像の平均±２SD の上下、下のみ、上のみの画像の画像を示した。

図 4-1-1 の画像と比較し脳に障害の可能性の部分を 2 枚であらわすようになっている。



<Mean± 2 SD< Mean± 2 SD< <Mean± 2 SD

図 4-1-2　3 種類の統合表示　左から平均±２SD の上下、中が平均±２SD 以上、右が平均±２SD 以下の画像。

そのほかの統合表示として、CBF 単独での平均±２SD からの上下と CBF の脳 OEF 、CBF と CMRO2、CMRO2 と脳 OEF の統合画像を医師から必要とされ以下に示す。

4.2　2 種類の画像の統合表示

医師の評価としては、CBF に対する酸素代謝画像の高低は評価できるが、3 種の統合表示を最初に提示する場合には少し医師も混乱することがわかった。続いて CBF と CMRO2 の関係、OEF と CMRO2 の関係、さらに CBF と CMRO2 の関係を客観的に眺めようとした場合に 3 種類ではなく、2 種類のデータが必要となることがわかった。そこで 図 4-2-1、図 4-2-2、図 4-2-3 に 2 種類の統合表示を示す。単純な比較としては 2 種類の統合表示の方がそれぞれの画像の違いを認識しやすく、SPM 等の統計解析ソフトにおいても 2 色配置である。しかし PET における CBF と酸素代謝の関係は、平均±２SD の上側あるいは下側のみで画像を判断したのではその関係を認識できない可能性があるため、これらの画像はすべて必要とされることも確認された。

<Mean± 2 SD< Mean± 2 SD< <Mean± 2 SD

図 4-2-1　CBF と CMRO2 の統合表示　左から平均±２SD の上下、中が平均±２SD 以上、右が平均±２SD 以下の画像

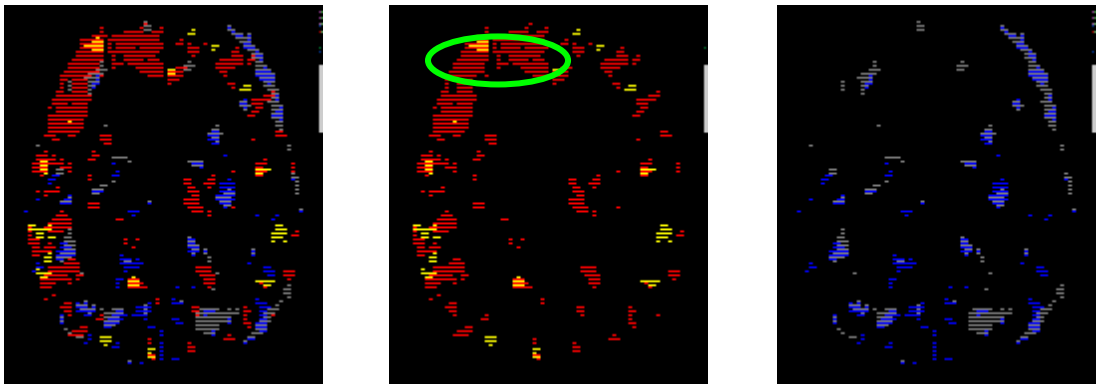
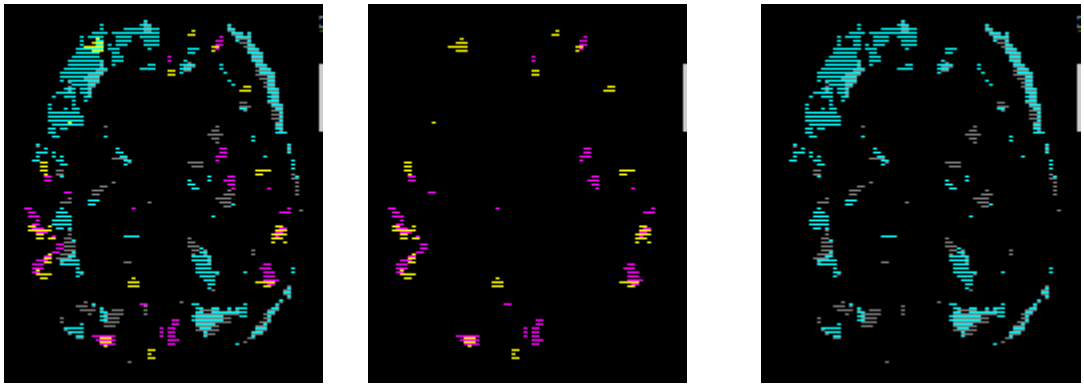


図.4-2-2　CMRO2 と OEF の統合表示。左が平均±２SD の上下、中が平均±２SD 以上、平均±２SD 以下である。OEF が高い中にも CMRO2 に一部正常域の部分が見受けられる。緑色の円の中の抜けているところが正常域。



<Mean±２SD<　　Mean±２SD<　　<Mean±２SD

図 4-2- 3　CBF の酸素消費量の統合画像である。CBF と酸素消費量の画像は一見類似性が感じられるが、正常値からの比較データでは一致しているところが少ないことがわかる。

4.3 今後の課題

健常者の平均値と標準偏差を決定するに当たり、本研究では統計解析ソフトでの ROI データを使用している。本来であれば結果までの過程を自動化して誰でも同じデータが瞬時に捉えられるようにすることが必要である。しかし本研究では一部自動化できない部分があった。

それは、小脳のような幾スライスにもわたる比較的大きな部位は、標準化によりスライスを増加してもスライス間の PET データは変化しない。しかし、脳の中でもごく小さな部位はそこにデータが無い場合と部分容積効果が考えられるため、これは ROI の位置と実際の脳の位置があっていないということでありデータを単に信頼するのではなく、PET 画像とデータを見比べながら解析する必要性があることが確認された。

このように ROI データに処理を加えることにより健常者のデータは本来正規分布に近い値となっている必要があるためその検定が必要となった。もし分布に二峰性が認められた場合には別の要素の原因が考えられることを考慮する必要がある。検定結果は CBF、OEF、CMRO2 とも一部に二峰性は認められないまでも正規分布とは言いがたいデータも含まれていることを確認している。しかし、健常者のグラフから平均±２SD の範囲にほとんど入っていることが確認できた。さらにこれらに度数分布と正規性の検定も行い健常者の平均値の信頼区間をもとめデータの妥当性を確認した。

PET 画像には画像再構成法とその補正の結果マイナスのカウントと過度の CBF 値の上昇域もある。それら

は PET 画像上にノイズとして存在するため PET 画像の平滑化の必要性がある。しかし、平滑化は微小な脳障害部位を見逃す可能性があり、これらをどのようにするか今後の検討が必要である。

健常者と患者を区別する方法として左右差、対小脳比の解析等も本研究の一環として行っており本研究の延長ではさらに厳密な閾値を決定できる可能性も秘めている。

人間の CBF は他の CBF 低下域を補う機能が備わっており、血流の上昇、下降には個人差もあるため、患者等に利用するときには本研究の提案手法で表示される MEAN±2SD で対応できない可能性もあり、その場合には 3SD、4SD の必要があることが示唆される。そのため単純に本研究で決定した平均値と標準偏差から正常とそれ以外の定量値を区分することの困難さも明らかとなった。

健常者の統計データ処理では、平均±2SD の範囲に 95%正常域が入る。しかし、残りの 5%は疾患域として表示する欠点がある。

統合画像としては CBF、OEF、CMRO2 それぞれに、MEAN±2SD の上下のデータがあり合計で 6 種類の要素が一枚の画像に濃縮されている。しかし医師がこの統合画像を診断に利用する場合には少し複雑さが感じられるため、それらを改善する表示法を今後検討する必要がある。

5 結論

PET の定量値画像である CBF、OEF、CMRO2 を正常部位、疾患部位に分ける画像を一枚で表示する統合表示画像とそれを行うためのプログラムを作成した。方法は標準化、単純化、統合表示の段階をとり標準化と ROI データ取得は 3 DSRT を使用した。単純化は、健常者の MEAN±2ＳＤ以外を表示した。3 種の画像の統合表示は CBF、OEF、CMRO2 画像それぞれの(0,0)番目のピクセルを統合表示では 9 ピクセルで表示し、色は変化も合成もしない表示とした。その結果、患者の脳血流と酸素代謝の関係が即座に認識でき、血流、酸素代謝が単独、あるいは複合的に障害となっている脳内の部位の特定と認識が可能となった。しかし、画像が多少複雑なため、MEAN±2ＳＤの上のみ、下のみの表示の必要性があった。本研究での表示法とそのプログラムは臨床的にも十分応用できると考えられ、今後 PET を用いた臨床診断の自由度を広げ、臨床の場で貢献できるものと期待される。

参考文献

1. Y.shoji,Y.Aizawa,T.Hachiya,E.Hagami,H.Onodera,M.Kan,N.Sasaki,H.Toyoshima and S,Sugawara; ”Maintenances of Positron Emission Tomography as a Clinical Tool”,Jamanese journal of radiological technology,No,9,pp.109-118(1991).
2. N. Hattori, M. Bergsneider, Hsiao-Ming. Wu, Thomas C. Glenn, Paul M. Vespa, David A. Hovda, Michael E. Phelps and Sung-Cheng. Huang,”Accuracy of a Method Using Short Inhalation of 15O-O2 for measuring cerebral oxygen extraction fraction with PET in healthy humans”, The journal of the nuclear medicine,Vol.45, No.5, pp.765-770(2004).
3. K. Kudo, S. Terae, C. Katoh, M. Oka, T. Shiga, N. Tamaki and K. Miyasaka : “Quantitative Cerebral Blood Flow Measurement with Dynamic Perfusion CT Using the Vascular-Pixel Elimination Method: Comparison with $H_2{}^{15}O$ Positron Emission Tomography,*American Journal of Neuroradiology,* Vol 24,pp419-426(March. 2003).
4. W. Lin, A. Celik,C. Derdeyn , H. An, M. Yueh Lee, MS , T. Videen,L. Ostergaard and W. J. Powers : ”Quantitative measurements of cerebral blood flow in patients with unilateral carotid artery occlusion A PET and MR study”Journal of Magnetic Resonance Imaging,Vol. 14, No.6 , pp659 – 667(2001).
5. R.Takeuchi,H. Matsuda,K. Yonekura and Y.Yonekura:”cerebral blood flow SPET in transient global amnesia with automated ROI analyziz by 3DSRT”,Europian Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging,Vol.31,No.4,pp.578-589(Apr. 2004).

6. R. Takeuchi,Y. YOnekura,S. Katayama,, N.Takeda,K. Fujita and J. Konishi:"Fully Automated Quantification of Regional Cerebral Blood Flow With Three-dimensional Stereotaxic Region of Interest Template:Validation Using Magnetic Resonance Imaging, -Technical Note-Neurao Med Chir,Vol.43,pp.153-162(2003).
7. Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline J-B, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalization of images. Hum Brain Mapp. 1995;3:165–189.
8. Ashburner J, Neelin P, Collins DL, Evans AC, Friston KJ. Incorporating prior knowledge into image registration. Neuroimage. 1997;6:344–352.
9. Ashburner J, Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions. Hum Brain Mapp. 1999;7:254–266.

A visualization method of the PET brain functional image for clinical application

T.Sasaki[*1], H.Yonezawa[*2], K.Ogasawara[*3], K.Sera[*1] and K.Matsuda[*4]

[*1]Cyclotran Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

[*2]Neuro Physics, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

[*3]NeuroSurgery,Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

[*4]Software and Imformation Science, Graduate School of Iwate Prefectural University
152-52 Sugo, Takizawa, Iwate 020-8505, Japan

Abstract

The role of the PET (positron emission computed tomography) has become more and more important for patients and nuclear researchers to obtain useful information. In the field of brain functional imaging, the PET images of CBF (cerebral blood flow), OEF (oxygen extraction fraction) and $CMRO_2$ (cerebral metabolic rate of oxygen) are quite valued. However as the PET images are not good anatomically, they often need to be registered with the ones from other imaging modalities, such as MR (magnetic resonance) and CT (computed tomography). Another problem is that PET CBF image cannot be directly registered with the other two (OEF and $CMRO_2$) images for some technical reasons. The purpose of this work is to establish a method of simultaneous displaying of the integrated PET image of the above three brain functions. The work was proceeded through three steps; normalization, simplification and integration of the three functional images. For normalization, the CBF images of normal volunteers are integrated with their OEF and $CMRO_2$ images by statistical processing and the accuracy of the integrated image was examined. 536 ROIs (regions of interest) are settled on the image using the 3DSRT software and the normal value for each ROI was determined by statistically analyzing the collected data of normal volunteers. To simplify the display of the integrated image, the parts whose data are within mean ± 2SD of the normal are processed not to be discriminated. Although the integrated image has yet been improved for practical application, it has enabled simultaneous diagnosis of CBF, OEF and $CMRO_2$.