

局所脳血流と ^{11}C -flumazenil PET 画像の相関クラスター画像の作成

織田圭一、石井賢二、木村裕一、大橋信一郎^{*1}

外山比南子^{*2}、佐々木敏秋^{*3}、石渡喜一

東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設
173-0022 東京都板橋区仲町 1-1

^{*1} 早稲田大学大学院理工学研究科
169-8555 東京都新宿区大久保 3-4-1

^{*2} 放射線医学総合研究所重粒子医科学センター
263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川 4-9-1

^{*3} 岩手医大サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1. はじめに

ポジトロンCT (PET) による ^{11}C -flumazenil (^{11}C -FMZ) 結合能の分布測定はベンゾジアゼピン受容体の分布を反映し、脳血管障害、てんかん、変性疾患などの臨床に広く利用されている¹⁻⁴⁾。また、同一被検者に対し ^{11}C -FMZ に加え、 ^{15}O 標識のガスや水によるPET検査を行うことも多く、脳酸素代謝量と ^{11}C -FMZ 結合能の関係を研究した報告もある⁵⁻⁷⁾。このような2種類の放射性薬剤によるPET画像の比較は、関心領域 (ROI) を同一部位に設定して、その値を比較する方法が広く行われている。しかし、ROI の設定にはある程度の熟練が必要であり個人差も生じやすい。従って、2種類の放射性薬剤の分布の関係を客観的に評価できる画像を作成することは、臨床診断に有用であると考えられる。

今回、同一被検者で測定した ^{11}C -FMZ と ^{15}O 標識のガスまたは水による局所脳血流量 (CBF) のPET画像の相関画像をクラスター分析することで、両者の関係の客観的な評価を可能にする画像を作成することができたので報告する。

2. クラスター分析

クラスター分析⁸⁾とは、異なる性質のもの同士が混ざり合っている集団 (対象) の中から、互いに似たものを集めて集落 (クラスター) を作り、対象を分類する方法の総称を指す。クラスタリング技法には、K-means法に代表される非階層的方法と階層的方法がある。本研究では階層的方法の一種で、オブジェクトをある関連性の測度を利用してクラスターを逐次結合していく階層的凝集型クラスタリング法を使用した。任意の二つの要素を結合して行く関連性の測度は、類似性あるいは非類似性と呼ばれる。類似性はその値が大きいほど二つの要素は類似していると判定され、逆に非類似度はその値が小さいほど類似していると判定される。今回、非類似度としてユークリッド距離を採用した。

個体の集合 $X = \{x_1, \dots, x_n\}$ および非類似度 $d(x, y)$, $x, y \in X$ が定義され、 $g = \{G_1, \dots, G_C\}$ (C はクラ

スター数)をクラスターの集合とすると階層的凝集型クラスタリング法のアルゴリズムは以下のようになる。

- (a) 個々の要素をクラスターとする。全ての個体 x_i について、 $G_i = \{x_i\}$, $d(G_i, G_j) = d(x_i, x_j)$, $1 \leq i, j \leq n$, $i \neq j$, $C = n$ (クラスター数=個体数)とする。
- (b) 非類似度のクラスター対を探して結合する。
 $d(G_q, G_r) = \min d(G_i, G_j)$
 G_q と G_r を g から取り除き、 $G' = G_q, G_r$ を g に追加し、クラスター数を一つ減らす。目的とするクラスター数に達したら終了する。
- (c) 全ての $G_i \in g, G_i \neq G'$ についてクラスター間の非類似度 $d(G', G_j)$ を再計算し(b)へ戻る。

(c)の再計算方法には、最短距離法、最長距離法、群間距離法、群内距離法等があるが、本研究では重心法を用いた。

3. 方法

3.1 PET測定

PETカメラSET-1400W (HEADTOME-IV、島津製作所社製)^{9,10)}を用い、健常ボランティアと脳血管障害(CVD)患者各2例に対し、 $H_2^{15}O$ および ^{11}C -FMZによるPET測定を行った。 $H_2^{15}O$ の測定時に動脈血を採血し、ウェルカウンタで放射能濃度を測定してCBF画像を作製した。 ^{11}C -FMZの測定は60分のダイナミック測定を行い、スキャン開始後20-40分のデータを加算した画像を使用した¹¹⁾(Fig.1~4(a))。画像再構成は、filtered back-projection (FBP)アルゴリズムで行い、再構成フィルタはbutterworth filter (cut off 1.25 cycle/cm, order 2)を用いた。

3.2 データ解析

CBF画像をX軸、小脳を基準として脳全体をノーマライズした ^{11}C -FMZ画像をY軸とした、画素単位での相関マップを作成した。X軸とY軸の各最大値は、それぞれの画像の最大値とした。相関マップを階層的凝集型クラスタリング法によって、クラスター数5のクラスター相関マップを作成した。相関マップ上のクラスターを元の横断面画像の位置に再投影し、CBFと ^{11}C -FMZの関係を表した相関クラスター画像を作成した。これらの解析にはDr.View/LINUX(旭化成情報システム)を使用した。

4. 結果・考察

4.1 健常ボランティア

健常ボランティアのCBFとFMZ PET画像の相関マップを5クラスターにクラスタリングした結果、CBFとFMZの両方が特に高い部位(赤)、比較的高い部位(橙)、中程度に高い部位(緑)、灰白質や脳質に当たる低い部位(青)の他に、CBFが高いがFMZが低い部位(青緑)に分けることができた(Fig.1,2(b))。しかし、同じ健常者の場合でもこれらの相関マップにおいてクラスターの別れ方のパターンが異なった。CBFとFMZの両方が高い部位(赤と橙)は、正常例1の場合比較的その占める面積は少なかったが(Fig.1(c))、正常例2の場合は多くの面積を占めた(Fig.2(c))。今回は画像の最大値を相関マップの軸の最大値としたが、一定の値を相関の軸の最大値にした方が安定した結果が得られる可能性があり、検討を要する。

4.2 脳血管障害患者

CVD患者2名の相関マップをクラスタリングした結果、健常者と同様なクラスタリングの結果が得られた(Fig.3,4(b))。相関マップのクラスター情報を元の横断面画像に再投影し、相関を反映したクラスター画像を作成することで、CBFと ^{11}C -FMZの分布の関係が明確に把握することができる画像が得られた(Fig.3,4(c))。

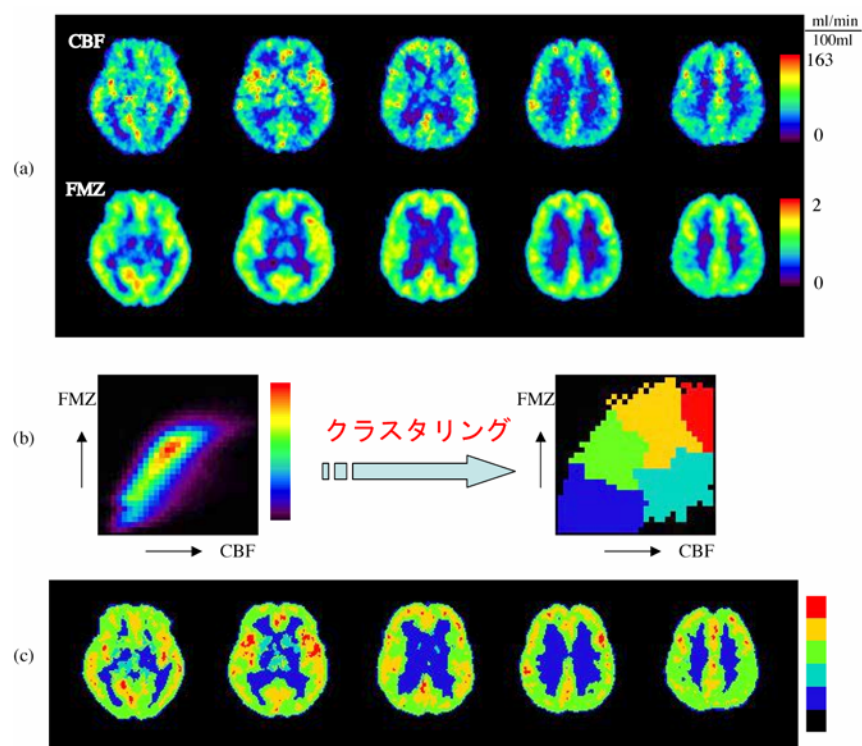


Fig.1 健常ボランティア症例1:(a)CBFとFMZのPET画像。(b)画素単位での相関(左)とクラスタリングした相関マップ(右)。(c)元の横断面像に投影し作成された相関クラスター画像。

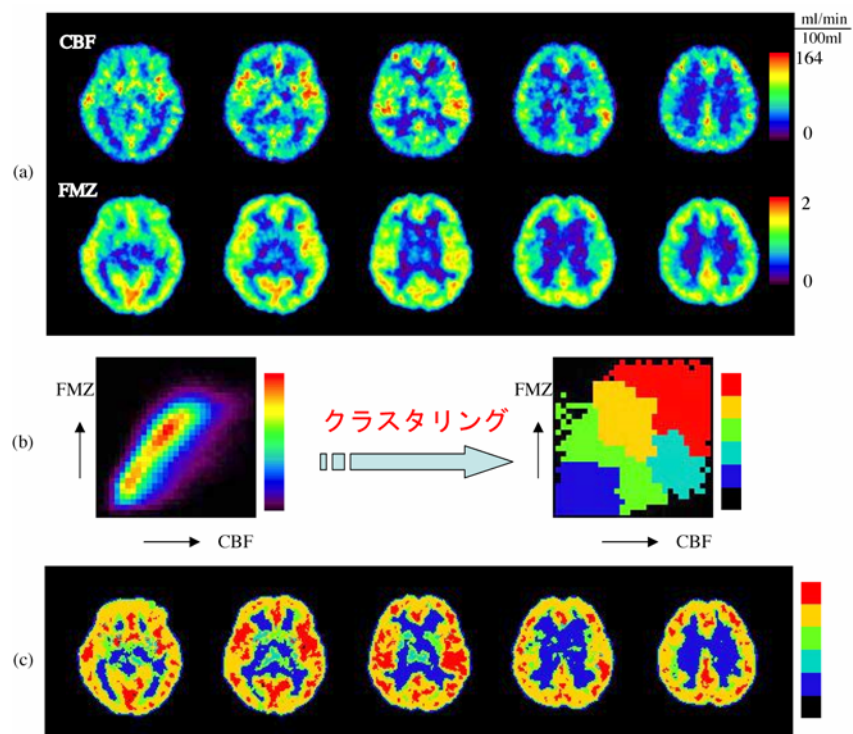


Fig.2 健常ボランティア症例2:(a)CBFとFMZのPET画像。(b)画素単位での相関(左)とクラスタリングした相関マップ(右)。(c)元の横断面像に投影し作成された相関クラスター画像。

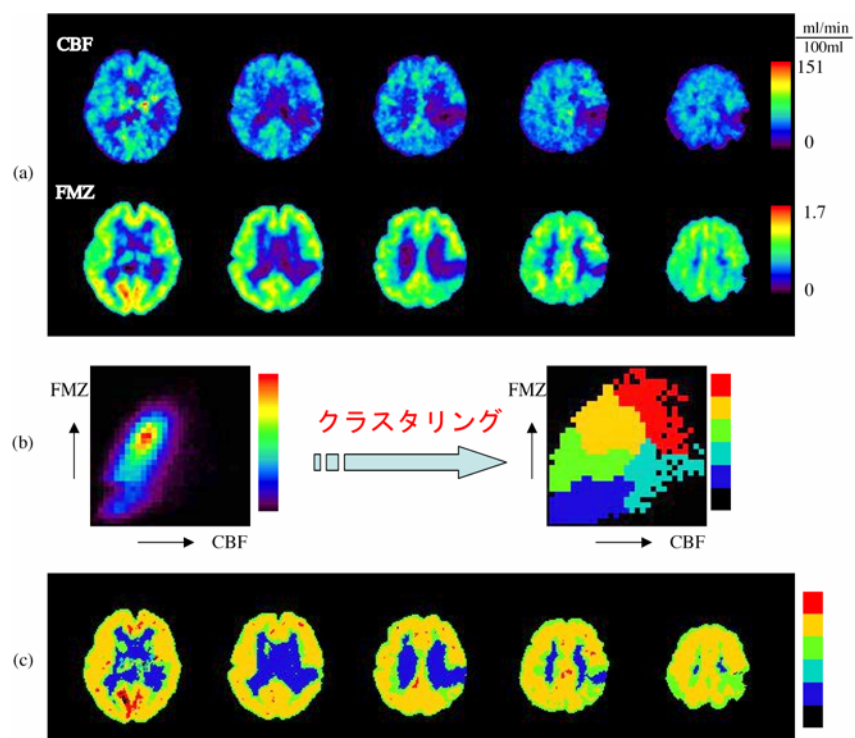


Fig.3 脳血管障害患者症例1:(a)CBFとFMZのPET画像。(b)画素単位での相関(左)とクラスタリングした相関マップ(右)。(c)元の横断面像に投影し作成された相関クラスター画像。

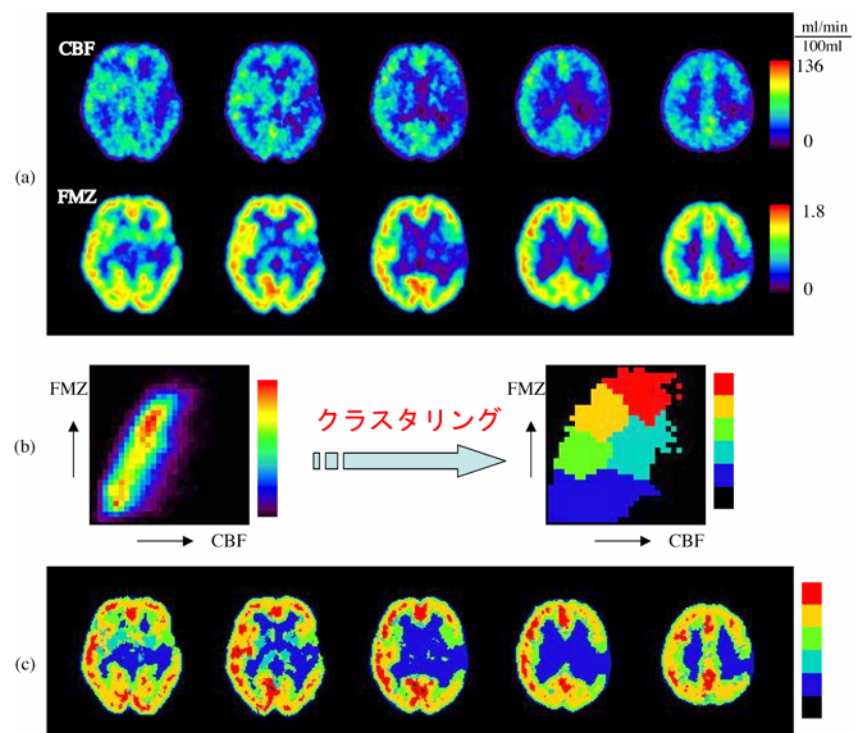


Fig.4 脳血管障害患者症例2:(a)CBFとFMZのPET画像。(b)画素単位での相関(左)とクラスタリングした相関マップ(右)。(c)元の横断面像に投影し作成された相関クラスター画像。

5. 今後の展望

疾患の経時的な変化をクラスター画像で比較することによって有用な情報が得られることが期待できる。今後、てんかんや変性疾患への適応の有用性について検討し、鑑別診断に有用な相関マップのテンプレートが作成可能かどうか研究を進める。

謝辞

本研究は平成15年度(社)日本アイソトープ協会滝沢研究所研究助成によって実施された。関係者各位に感謝いたします。

文献

- 1) Savic I, Persson A, Roland P, Pauli S, Sedvall G and Widen L: In-vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *Lancet* 1998; 15: 863-6.
- 2) Gilman S, Koeppe RA, Junck L, Kluin KJ, Lohman M and St Laurent RT: Benzodiazepine receptor binding in cerebellar degenerations studied with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1995; 38: 176-85.
- 3) Meyer M, Koeppe RA, Frey KA, Foster NL and Kuhl DE: Positron emission tomography measures of benzodiazepine binding in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 314-7.
- 4) Ohyama M, Senda M, Ishiwata K, Kitamura S, Mishina M, Ishii K, Toyama H, Oda K and Takayama Y: Preserved benzodiazepine receptors in Alzheimer's disease measured with C-11 flumazenil PET and I-123 iomazenil SPECT in comparison with CBF. *Ann Nucl Med* 1999; 13: 309-15.
- 5) Mishina M, Senda M, Kiyosawa M, Ishiwata K, De Volder AG, Nakano H, Toyama H, Oda K, Kimura Y, Ishii K, Sasaki T, Ohyama M, Komaba Y, Kobayashi S, Kitamura S and Katayama Y: Increased regional cerebral blood flow but normal distribution of GABAA receptor in the visual cortex of subjects with early-onset blindness. *Neuroimage* 2003; 19: 125-31.
- 6) Nariai T, Shimada Y, Ishiwata K, Nagaoka T, Shimada J, Kuroiwa T, Ono K, Ohno K, Hirakawa K and Senda M: PET imaging of adenosine A(1) receptors with (11)C-MPDX as an indicator of severe cerebral ischemic insult. *J Nucl Med* 2003; 44: 1839-44.
- 7) Nariai T, Shimada Y, Ishiwata K, Nagaoka T, Shimada J, Kuroiwa T, Ono KI, Hirakawa K, Senda M and Ohno K: PET neuroreceptor imaging as predictor of severe cerebral ischemic insult. *Acta Neurochir Suppl* 2003; 86: 45-8.
- 8) 宮本定明: クラスター分析入門 ファジイクラスタリングの理論と応用. 森北出版 1999.
- 9) Iida H, Miura S, Kannno I, Murakami M, Takahashi K, Uemura K, et al: Design and evaluation of HEADTOME IV, A whole-body positron emission tomograph. *IEEE Trans Nucl Sci* 1989; 36: 1006-10.
- 10) 菅野巖、飯田秀博、三浦修一、山本誠一、天野昌治、広瀬佳治、上村和夫: 静止測定型全身用高分解能PET装置HEADTOME IVの基本設計と初期性能. *核医学* 1989; 26: 477-85.
- 11) Mishina M, Senda M, Kimura Y, Toyama H, Ishiwata K, Ohyama M, Nariai T, Ishii K, Oda K, Sasaki T, Kitamura S and Katayama Y: Intrsubject correlation between static scan and distribution volume images for [¹¹C]flumazenil PET. *Ann Nucl Med* 2000; 14: 193-8.