

## 脳循環代謝におけるノーマルデータベースの利用法の検討

佐々木敏秋<sup>1,4,5</sup>、米澤久司<sup>2</sup>、小笠原邦昭<sup>3</sup>、世良耕一郎<sup>1</sup>、石井慶造<sup>5</sup>

<sup>1</sup>岩手医科大学サイクロトンセンター  
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

<sup>2</sup>岩手医科大学神経内科  
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

<sup>3</sup>岩手医科大学脳神経外科  
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

<sup>4</sup>日本脳神経核医学研究会  
650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 2-2

<sup>5</sup>東北大学大学院工学研究科量子エネルギー工学専攻  
先進原子核工学講座、先進原子核工学分野  
980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-01-02

### 1 はじめに

Positron emission computed tomography (PET)は定量性が高いと評価されている。そのため、magnetic resonance imaging (MRI)あるいはcomputed tomography (CT)において脳血流を測定する場合にはPETの脳血流定量値が用いられることが多く、他にさまざまなリガンドを使用しての悪性腫瘍、レセプター、分子イメージング等の研究分野に幅広く利用されている。

PETにおける脳循環代謝測定は<sup>15</sup>O製剤が多く使用され、その測定法にはlookup-table法<sup>1, 2)</sup>、steady state法<sup>3)</sup>が用いられている。どの方法においても各施設における健常者データ保有し、定量性においてその妥当性は示されている。しかし、そのPET定量値データは各PET施設、PET装置ごとに違いがあり<sup>4)</sup>、たとえ同一被検者が数施設で同様の検査を行ったとしても定量値に違いが生じる可能性が高い。また最近では、PETユーザが幾種類か画像再構成法を選択できるため、今後は、これまで以上にPET定量値の違いが生じている可能性がある。要するに脳血流をPETで測定したが、その定量値に至るまでの過程に選択肢が多くなり最終的にどの値が本当に正しいのか判断することが困難になってきているといえる。

現在の3D-PET-CTは悪性腫瘍の検査を目的に特化した装置といっても過言ではなく、Fluoro deoxy glucose (FDG)の保険診療認可以後のPET装置導入台数は増加している<sup>5)</sup>。一方でPET検査の種類によっては、健常者を十分確保できないPET施設もある。当施設もそのうちのひとつであるが、その場合に、もし健常者デー

データベースがあれば、その利用法を検討することで、健常者の数を抑えながら PET 定量値の精度向上に努めることが可能と考えられる。

日本では脳循環代謝の健常者データベースを脳核医学研究会が保有している。その利用には自分の施設からの何例か健常者の登録等、一定の条件を満たせば可能となる。そこで、脳核医学研究会のデータベースを利用し、その脳核医学研究会のデータベースと日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター (NMCC) における健常者データとどの程度の違いであるのか比較し、統計的検定も加えデータベースの利用法を検討することにした。

## 2 方法

### 2.1 PET における健常者データ

健常者データは脳核医学研究会で保有している脳循環代謝画像データベース(以下脳核医学データ)と NMCC における 2D-PET の健常者 (以下 NMCC2D)、及び 3D-PET 専用機 (以下 NMCC3D) の 3 者の健常者群を比較した。脳核データと NMCC2D データは、1990 年代のものが多く、PET 装置のほとんどが 2D 装置であるとともに、脳全体をカバーできていない装置も含まれている。しかし、これらの装置は散乱線、それに伴って起こる偶発同時計数も現在の 3DPET 装置に比較し半分以下のものがほとんどであり、それらの補正無しで定量値として十分利用できていた時代の定量値である<sup>6,7)</sup>。

現在の 3D-PET 装置は散乱線除去のためさまざまな補正を行っており、それらと比較してもその健常者データは信頼出来ると考えられる。今後日本で普及の可能性がある半導体 PET、TOF-PET での健常者データにおいても、2D-PET での定量値は健常者データとして有用なデータベースと考えられる。

表 2-1-1 に脳核データと NMCC2D、NMCC3D データの被検者数と装置及びその台数を示す。

表 2-1-1 PET 脳血流健常者の数と PET 台数

健常者データ	症例数	PET 装置の種類	台数
脳核データ	83 例	表 2-1-2 参照	11 台
NMCC 2D データ	43 例	SHIMAZDU HEADTOME-V	1 台
NMCC 3D データ	5 例	SHIMAZDU EMINENCE-SOPHIA	1 台

表 2-1-2 脳核医学データベースの PET 装置名と台数

PET メーカー	装置名	台数
SIEMENCE	ECAT EXACT HR	2
SHIMAZDU	HEADTOME-IV	5
SHIMAZDU	HEADTOME-V	1
浜松ホトニクス	SHR2400	1
GE	ADVANCE	1
日立	PCT3600W	1

### 2.2 データ解析

脳核データの施設間の比較は過去にも報告がなされている<sup>4)</sup>。その報告は脳核データの施設間の定量値の違いを表したもので、結果として施設間にばらつきがあるが施設内のデータにおいてもばらつきがみられるため定量値として大きな有意差では無いと報告されている。

これまでの解析方法は、PET 画像上に関心領域(region of interest: ROI)を手動で設置していたため解析者及び研究者によって結果に違いが生じる可能性があった。そこで本報告では統計的に PET 画像に処理を加え、標準化した後に自動的に ROI を設置することが出来る 3 dimensional stereo tactic ROI template (3DSRT)<sup>8)</sup>を使用し、誰が解析しても同じ結果が得られる方法とった。

### 2.2.1 解析処理手順

脳核データはPET 画像データとして Dr.view (旭化成情報システム) か ANALYZE (MAIYO CLINIC) の一方のソフトウェアで書き込まれたデータ形式であり、PET 装置からの画像データに処理が加えられている画像データも存在する。

本研究での解析処理手順として3DSRTで画像を読み込むためにはANALYZE マットに変換する前処理を行う必要がある。これはSPM99がANALYZE フォーマットを読みこむように出来ているためである。図2-2-1に3DSRTにおけるPETデータ解析手順を示す。PET画像の前処理として、ANALYZEの画像フォーマットに変換する前処理を行う。その後、3DSRTで脳の標準化を行う。標準化には脳血流(Cerebral blood flow: CBF)のテンプレートを使用し、健常者であればPET CBFの標準脳にそれぞれの被検者のPET画像を正確に標準化することが出来る。テンプレートはCBFのみ存在し、脳酸素摂取率(Oxygen extraction fraction: OEF)、脳酸素消費量(Cerebral Metabolic Rate of Oxygen: CMRO<sub>2</sub>)、及び脳血液量(Cerebral blood Volume: CBV)は存在しない。しかし、3DSRTでの変換ファイル選択の1番目に脳血流を設置することにより、OEF、CMRO<sub>2</sub>、CBVも同様にCBFテンプレートで変換可能となる。それと同時にテンプレート上にROIが設置されているため、ROIデータがそれぞれの画像から得られ、さらにCSVファイルとして保管される。本報告では、そのCSVファイル进行处理し、平均値の比較と検定を行った。

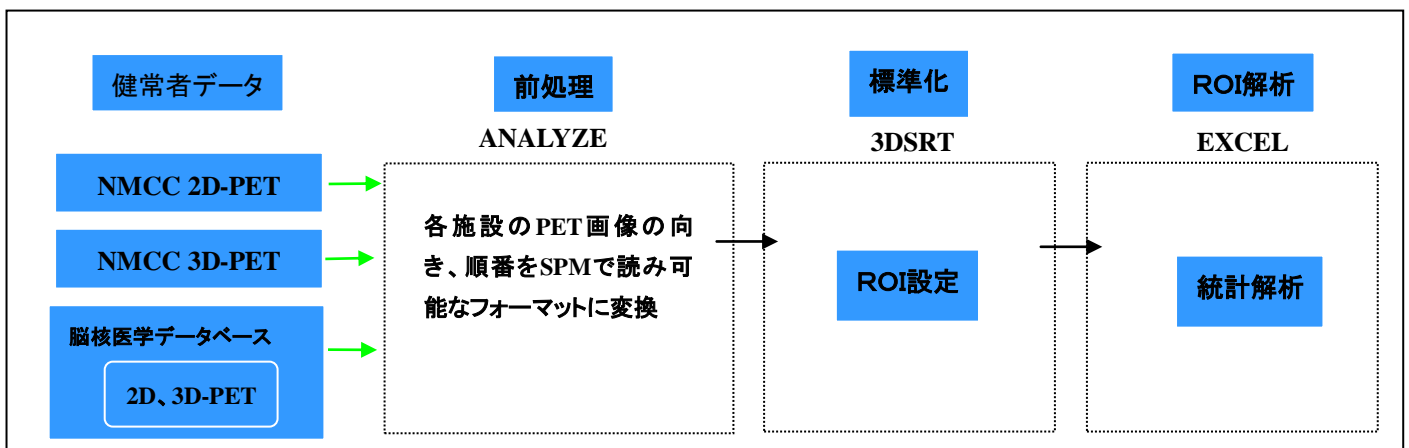


図2-2-1 解析処理手順の概要

### 2.2.2 データベースの概要

表2-2-1はPET健常者データを脳核データに登録した症例数とその年齢、ピクセルサイズ、測定法をまとめたものである。それぞれの施設で症例、年齢、データ収集法とそれに関わる処理が多岐にわたっていることが解る。健常者の年齢は施設により幅があり全体では20代から70代まで網羅されている。測定法は半数以上がsteady-state法であった。この表2-2-1には記されていないが、脳核データは酸素分圧等CMRO<sub>2</sub>計算に必要な重要なデータも保有している。ここでは脳核データのデータ収集法と画像変換にかかわる部分のみ示してある。

表 2-2-1 脳核医学研究会データベースの概要

施設	症例数	平均年齢と (標準偏差)	画像マトリクス	Pixel サイズ(XY 方向) (mm)	ピクセルサイズ (Z 方向) (mm)	Scale factor	測定法 (CBF)	測定法 (OEF, CMRO2)
A	4	40.8(8.8)	128	2.03	7.0	1.0	ボーラス	Steady state
B	7	46.4(6.6)	128	2.0	4.2	0.01	Steady state	Steady state
C	11	47.8(13.6)	128	2.0	3.1	1.0	H2O ボーラス	O2 ボーラス
D	6	29.7(10.9)	128	2.0	3.1	0.23	H2O ボーラス	O2 ボーラス
E	10	62.1(10.3)	128	1.0	1.7	0.23	Steady state	Steady state
F	10	62.0(11.0)	128	2.0	6.5	1	H <sub>2</sub> O ボーラス	O <sub>2</sub> ボーラス
G	4	43.0(22.6)	128	2.0	6.5	1	Steady state	Steady state
H	16	31.9(14.9)	128	2.1	4.0	0.008	Steady state	Steady state
I	4	52.0(17.3)	128	2.0	6.5	1	Steady state	Steady state
J	6	60.8(9.1)	128	2.0	6.5	0.001	ビルドアップ	ビルドアップ
K	6	51.7(14.1)	192	1.3	6.5	0.01	Steady state	Steady state

表 2-2-2 は NMCC における健常者のデータである。NMCC2D は NMCC 開設直後からのデータをまとめたものである。NMCC3D は健常者数 5 例をデータとしてそろえることができたが、脳循環代謝測定を行ううえで十分なデータがあるとは必ずしもいえない。しかし、脳核データと比較することで、どの程度の定量値に違いが現れ、健常者データのさらなる必要性の可否をこの症例数で検討する。

すべての健常者データは CT、MR 等で大きな脳梗塞がないのを確認しているか、それに関わる症状がないことを確認している。多少年齢の高い健常者によっては、さらに他の疾患に罹患していないことを確認し、NMCC データでは本報告のリストに上げている。

表 2-2-2 NMCC における健常者データ

施設	症例数	平均年齢と標準偏差	画像マトリクス	Pixel サイズ (mm)	ピクセル Z 方向 (mm)	Scale factor	測定法 (CBF)	測定法 (OEF, CMRO2)
NMCC_2D	43	44.9 (15.7)	128	2.0	6.5	1	Steady state	Steady state
NMCC_3D	5	28.6 (0.9)	128	2.0	2.6	1	Steady state	Steady state

### 3 結果

#### 3.1 平均値比較

ここでは脳核データと NMCC2D、NMCC3D との平均値の比較とその検定の結果を報告する。解析ソフトウェアとして 3DSRT は、脳を左右 24 の領域に分割し、536 個の ROI を設置する。その領域は、脳梁辺縁、中心前、中心、頭頂、角回、側頭、後大脳、脳梁周囲、レンズ核、視床、海馬、小脳半球に分類されており、これらの区分は、大動脈の一次分枝の領域が支配していることを前提としている。さらには、設定された ROI は一つの部位につきいくつかのスライスにまたがっている。

### 3.1.1 脳血流 (CBF) の結果

解析した結果を図 3-1-1 に示す。結果は平均値とその標準偏差 $\pm 2SD$  の範囲を示している。脳血流での平均値は脳梁辺縁で脳核データは 42.9ml/100ml/min、NMCC2D では 39.2ml/100ml/min、NMCC3D では 38.0ml/100ml/min1 であった。ほとんどの部位で脳核データが 2-3ml/100ml/min 程度 CBF 値が高く、NMCC3D においては低い傾向であった。

標準偏差については脳核データではバラツキが大きく、NMCC3D が小さい傾向であった。しかし、小脳の NMCC3D では脳核データよりも大きな値となっている。

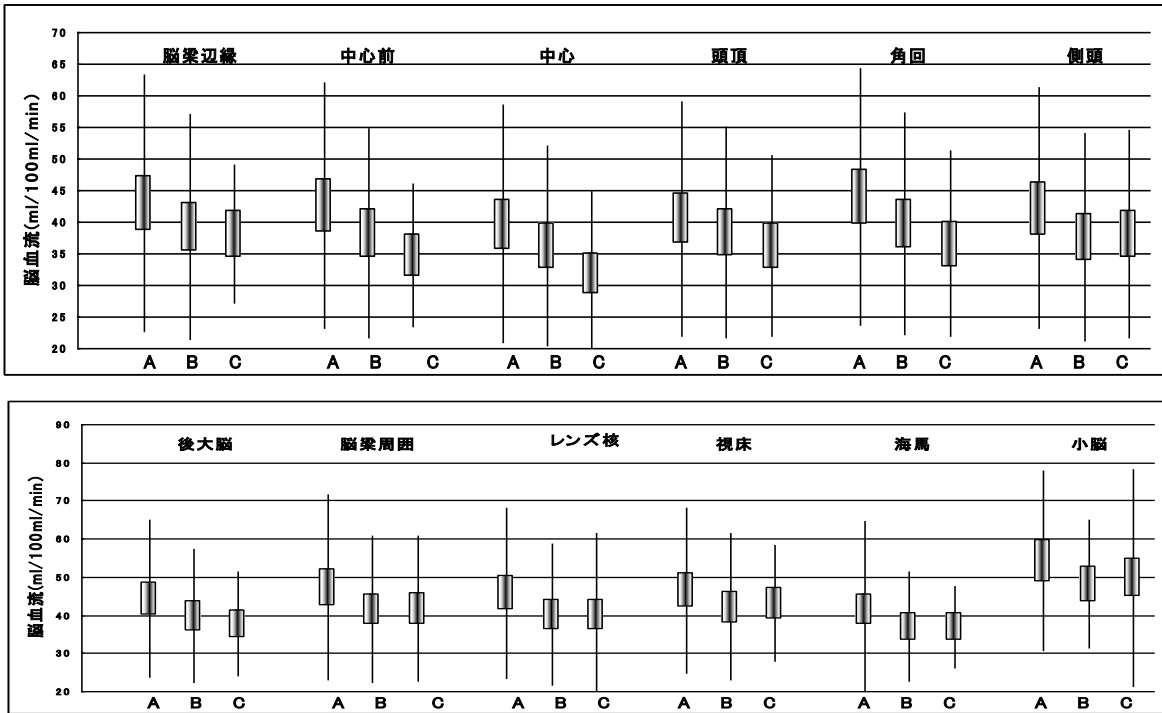


図 3-1-1 CBF における平均値比較と標準偏差 A:脳核データ B:NMCC 2D C: NMCC 3D

### 3.1.2 脳酸素摂取率 (OEF) の結果

続いて図 3-1-2 に OEF の結果を示す。OEF は CBF とは反対に脳核データが低く、続いて NMCC2D、NMCC3D の順に高くなっている部位が多い。しかし、レンズ核、視床、海馬、小脳では NMCC2D が最も高く脳核データと NMCC3D がほぼ同様の値であった。脳梁辺縁での平均値は脳核データ 0.415、NMCC2D 0.436、NMCC3D 0.440 であった。

標準偏差は脳核データのばらつきが大きく、NMCC3D が小さい結果となった。これは検査人数が少ないために NMCC3D の範囲が小さいと考えられ、検査数を多くするに従い散らばり度も大きくなると考えられる。

### 3.1.3 脳酸素消費量 (CMRO<sub>2</sub>) の結果

CMRO<sub>2</sub> の結果を図 3-1-2 に示す。脳梁辺縁での平均値は脳核データで 3.3ml/100ml/min、NMCC2D で 3.2ml/100ml/min、NMCC3D では 3.3ml/100ml/min であり、どれもほぼ同様の値となった。しかし、側頭、脳梁周囲、レンズ核、視床、海馬、小脳については違いがあり、NMCC2D が最も低い値となっている。標準偏差をみると脳核データの散らばりの程度は大きく、NMCC 2D の程度が小さい結果となった。CMRO<sub>2</sub> においては症例数の少ないにもかかわらず標準偏差は大きな値となった。

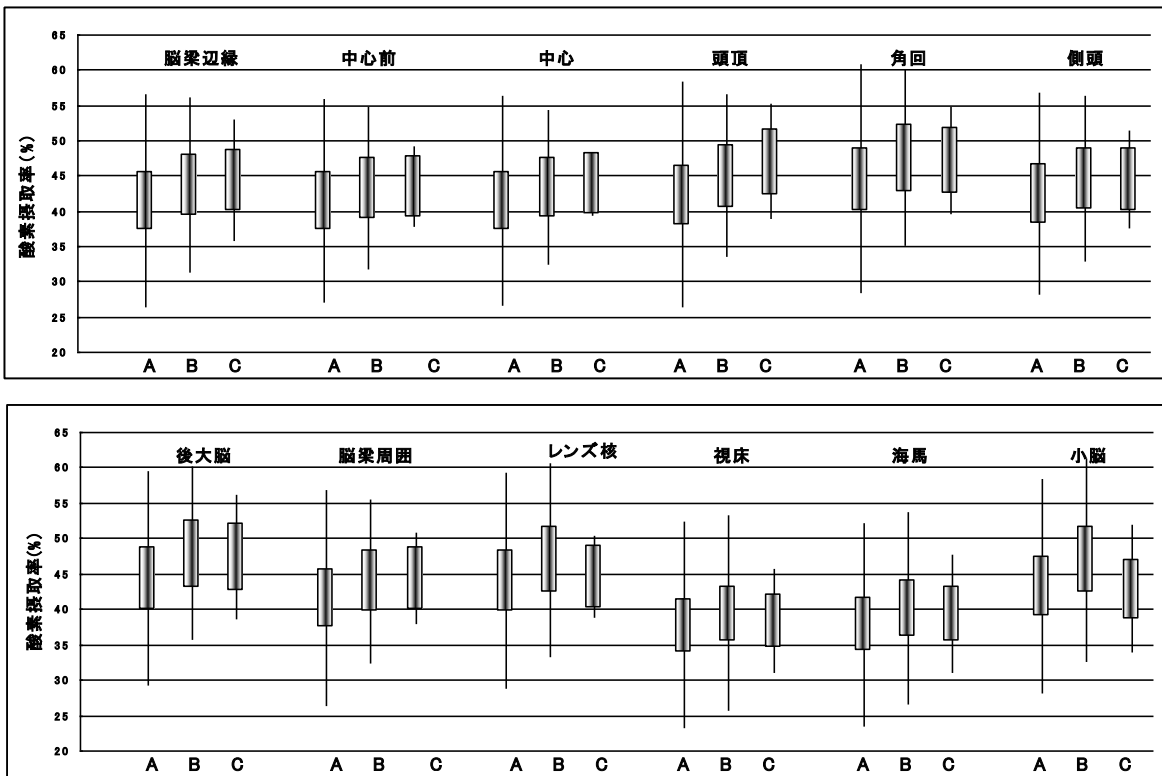


図 3-1-2 OEF における平均値比較と標準偏差 A:脳核データ B:NMCC 2D C: NMCC 3D

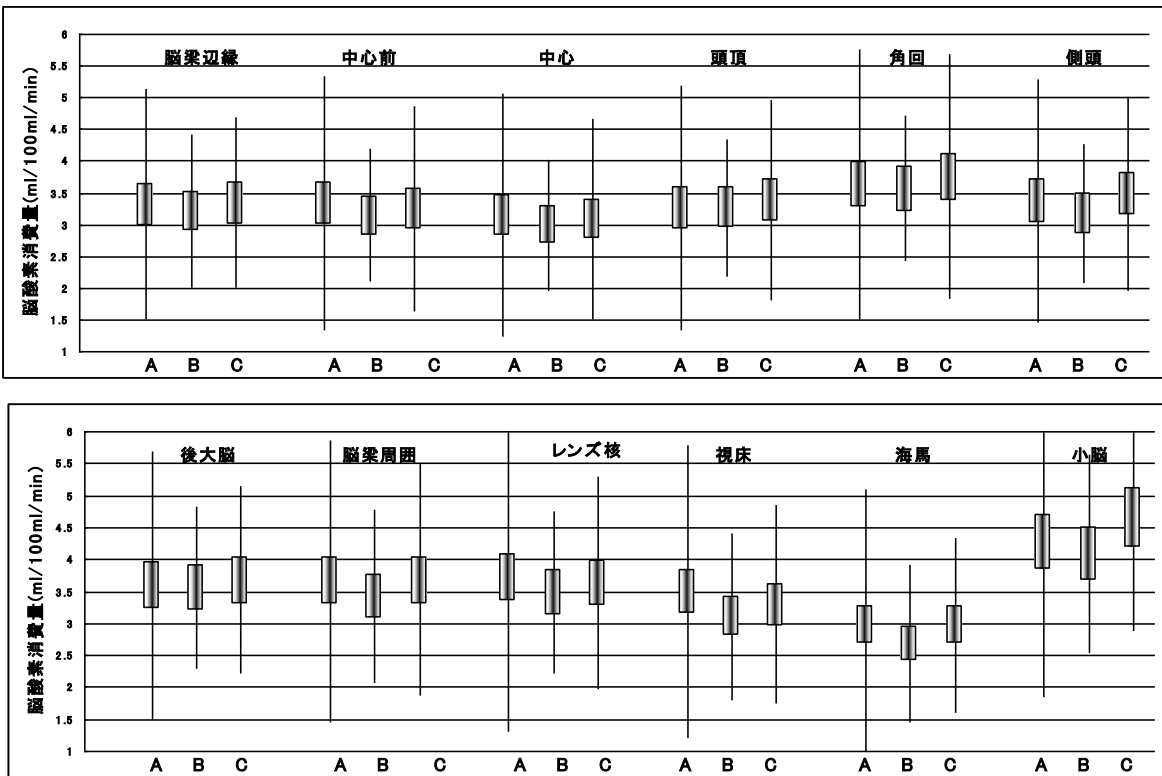


図 3-1-3 CMRO<sub>2</sub> における平均値比較と標準偏差 A:脳核医学研究会データベース B:NMCC 2D C: NMCC 3D

### 3.1.4 脳血液量 (CBV) の結果

CBVの結果を図3-1-4に示す。CBVもOEF同様に脳核データが低くNMCCは高い値となっているが、側頭ではNMCC2Dが最も低く、脳梁周囲では3者ともほぼ同様であった。後大脳、レンズ核、小脳ではNMCC2DとNMCC3Dはほぼ同程度の値であった。脳梁辺縁での平均値は脳核データが4.03ml/100ml、NMCC2Dが4.29ml/100ml、NMCC3Dが4.84ml/100mlであった。標準偏差は脳核データがばらつきが小さく、NMCC3Dでは大きな値となった。

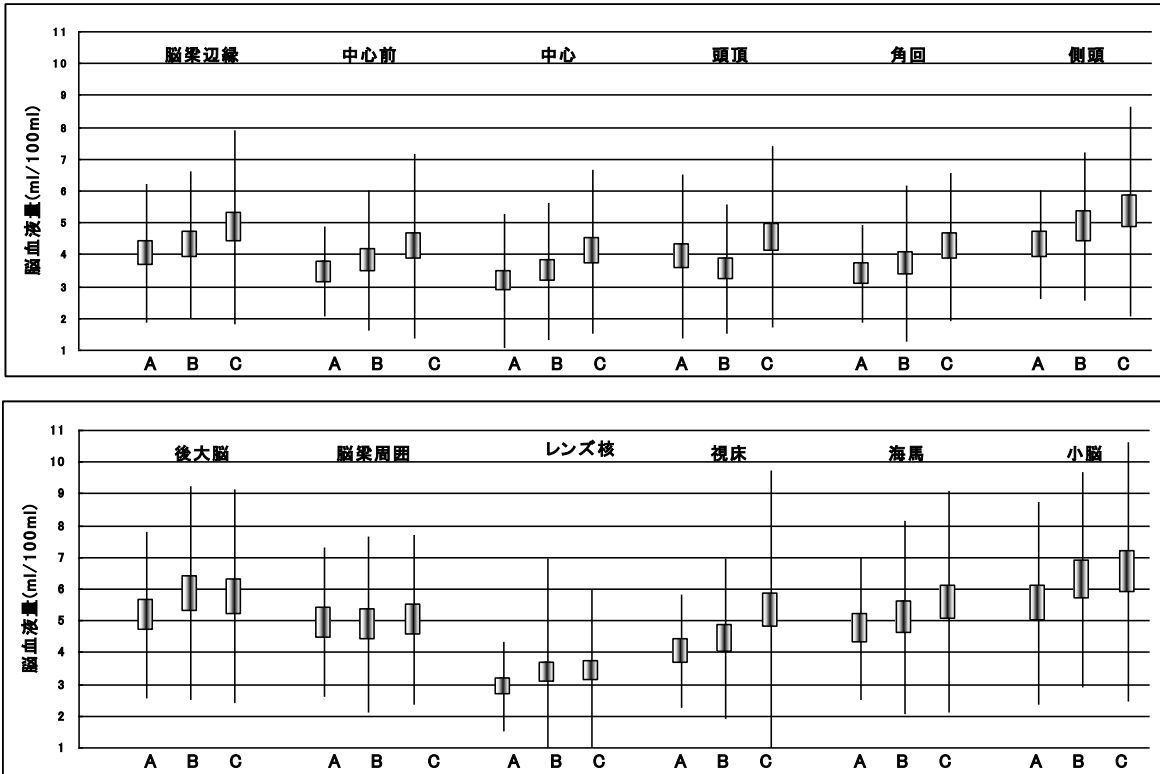


図 3-1-4 CBV における平均値比較と標準偏差 A:脳核医学研究会データベース B:NMCC 2D C:NMCC 3D

### 3.2 統計による比較検定

これまでの結果は単に平均値を脳核データとNMCC2Dデータ、NMCC3Dデータを比較したものであった。単なる平均値のみの比較では脳核データをデータベースとして引用または利用することが出来ない。そこで統計解析を行い、平均値の検定を行った。もし、ここで有意差がなければ脳核データを直接引用できる可能性がある。本報告でのデータは3種類あるため、分散分析法を用いて比較した。有意差5%で評価したところ以下の表のようになった。

表 3-2-1 各部位の有意差比較

	脳梁辺 縁	中心前	中心	頭頂	角回	側頭	後大脳	脳梁周 囲	レンズ 核	視床	海馬	小脳
CBF	有	有	有	NS	有	有	有	有	NS	有	有	有
OEF	有	NS	NS	有	有	有	有	有	有	NS	有	有
CMRO2	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	有	有	NS
CBV	NS	有	有	有	有	有	有	NS	有	有	NS	有

\* 有：有意差あり NS：有意差なし

## 4 考察

健常者の定量値の違い、自分の施設で健常者を十分確保できない場合のデータベース引用法の検討を目的として解析を行った。脳核データと比較し NMCC2D、NMCC3D とともに平均値に有意な差はあるが、これまでの解析結果<sup>4)</sup>と同様にそれぞれの健常者データ内においてもばらつきが大きく、有意差については大きな問題はないといえる。全体的にどの健常者データにおいてもはずれ値のような値があり、これが標準偏差を大きくしている原因と思われる。

本研究からはデータベースを利用することで定量値の直接的な引用は、平均値に差があること、標準偏差の施設内でのばらつきが大きいこと、さらに脳核データとの平均値に優位差が生じていることを考慮すると困難と言わざるをえない。しかし、健常者数の少ない NMCC3D データにおいて、OEF ではデータのばらつきが極度に小さい等の問題はあるものの、定量値としてはほぼ同様の値が得られたため、今後の健常者数を減らすことが可能と考えられる。また、脳核データ、NMCC2D、NMCC3D の3者を比較することで、NMCC2D においては、これまでの検査における定量値の精度と傾向をつかむことができた。

今後定量値そのものは解析法が変われば多少の違いが表れると思われるが、本報告の結果からは同じ解析を行う限り、ほぼ同様の結果が得られるということが確認された。本研究では3DSRTを使用したため、脳の一部ではなく、脳全体を網羅している点、ROI の設置方法は研究者または解析者によらないという点において誰が解析しても基本的に同じ結果を得ることができる。したがって、今後新たな方式の PET 装置が導入された場合でも、大きくこれらのデータと比較し違いが出た場合にはそれらの検査法、手技等の検討を迫られる可能性が高く、それらを確認するための手段として大いに役立つと考えられる。

## 5 結論

脳核データ 83 例、NMCC2D 43 例、NMCC3D 5 例のそれぞれを比較解析し、健常者における PET 定量値の平均値とその標準偏差、平均値の検定を行い、データベースの利用法を検討した。結果から、NMCC2D における脳血流定量値の精度と脳核データからの傾向を確認することができた。NMCC3D においては、健常者を十分確保できない場合においても、脳核データからの定量値の直接的な引用は困難であるが、平均値とそのデータの散らばりの程度が脳核データと比較し同様の値であったため、健常者数を今後多く必要としないということが確認され健常者数減少の可能性が示唆された。

## 謝辞

データベースを提供いただいた、日本脳神経核医学研究会の PET 正常データベースワーキンググループ(千田道雄座長)に感謝いたします。



## 参考文献

1. Jones, T, Chesler, A Andter-pogossion, MM:”The continuous inhalation of oxygen-15 for assessing regional oxygen extraction in the brain of man Brain “, Journal of Radiology , Vol. 49, pp.339-343(1976).
2. Frackowiak Rs, LenziGL, Jones T, etal:”Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using <sup>15</sup>O and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values”, journal comput assist tomography, Vol.4, pp. 727-736(1980).
3. Sadato N, Yonekura Y, Senda M, etal:” PET and the autoradiographic method with continuous inhalation of oxygen-15-gas theoretical analysis and comparison with conventional steady-state method”, Journal of Nuclear Medicine, Vol.34,pp.1672-1680(1993).
4. Hiroshi Ito, Iwao Kannno, Chietsugu Kat, Toshiaki Sasaki, Kenji Ishii, Yasuomi Ouchi, Akihiko Iida, Hidehiro Okazawa, Kohei Hayashida, Naohiro Tsuyuguchi, Kazunari Ishii, Yasuo Kuwabara, Michio Senda:”Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with <sup>15</sup>O-labelled carbon dioxide of water ,carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan”, Euro Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Vol.31, No. 5 ( 2004).
5. 日本核医学会 PET 核医学委員会;”PET 検査件数に関するアンケート調査” 第6報 isotope news 2009.6.
6. Keiichi Matsumoto, Keishi Kitamura, Tetsuro Mizuta, Kazumi Tanaka, Seiichi Yamamoto, Setsu Sakamoto, Yuji Nakamoto, Masaharu Amano, Kenya Murase, and Michio Senda:”Performance Characteristic of a New 3-Dimensional Continuous-Emission and Spiral-Transmission High-Sensitivity and High-Resolution PET Camera Evaluated with the NEMA NU 2-2001 Standard”, The journal of Nuclear Medicine, Vol.47,No.1(2006).
7. (社)日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 サイクロトロン核医学利用専門委員会 核医工学ワーキンググループ : ”PET 性能評価のための測定指針”Radioisotops,Vol.43, No.9, pp.115-135(1994).
8. R. Takeuchi, H. Matsuda, K. Yonekura and Y. Yonekura:”cerebral blood flow SPET in transient global amnesia with automated ROI analyze by 3DSRT”, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Vol.31,No.4, pp.578-589 (2004).

## **Study for utilization of databases of CBF and metabolism**

### **Comparison of the normal data among the Japanese Council of Nuclear Neuroimaging, NMCC 2D and NMCC 3D**

T. Sasaki<sup>1,4,5</sup>, H. Yonezawa<sup>2</sup>, K. Ogasawara<sup>3</sup>, K. Sera<sup>1</sup> and K. Ishii<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Cyclotron Research Center, Iwate Medical University  
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

<sup>2</sup>Neurology, Iwate Medical University  
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

<sup>3</sup>Neurosurgery, Iwate Medical University  
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

<sup>4</sup>The Japanese Council of Nuclear Neuroimaging  
2-2 Minatojima, Minamimachi, Chuo-ku, Kobe, Hyogo 650-0047, Japan

<sup>5</sup>Department of Quantum Science and Energy Engineering  
School of Engineering Tohoku University  
6-6-1-2, Aoba, Aramaki, Aobaku, Sendai, Miyagi 980-8579, Japan

#### **Abstract**

Positron Emission Computed Tomography (PET) is widely used in clinical centers not only for diagnosis, staging and therapy monitoring in oncology, but also for brain studies such as functional imaging of cerebral blood flow (CBV) and oxygen metabolism. Most PET facilities obtain normal volunteers' data before applying PET study to patients. If those normal data are available to each other, it helps to reduce the number of healthy volunteers for PET study in all. There are PET database of CBF, oxygen extraction fraction (OEF), cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO<sub>2</sub>) and cerebral blood flow (CBV) of healthy volunteers in Japan, and they are kept in the Japanese Council of Nuclear Neuroimaging (JCNN). The Purpose of this paper is to consider to utilize the JCNN database to check preciseness of the PET quantitative value in our facility. We compared 3 types of PET quantitative database (the JCNN data, NMCC 2 Dimension (NMCC2D) data and NMCC 3 dimension (NMCC3D) data) and their standard deviations.

**Method:** We used the 3DSRT to set automatically the region of interest and analyzed the 3 types of database.

**Result:** Mean value's for superior frontal are as follows, CBF: JCNN=42.9, NMCC2D=39.1, NMCC3D=38.0(ml/100ml/min), OEF: JCNN=0.41, MCC2D=0.44, NMCC3D=0.44, CMRO<sub>2</sub>: JCNN=3.3, NMCC2D=3.2,

NMCC3D=3.3(ml/100ml/min), CBV: JCNN=4.0, NMCC2D=4.3, NMCC3D=4.8(ml/100ml). There are significant differences in many areas for CBF, OEF and CBV while CMRO2 values are similar among 3 types of the database.

**Conclusion:** It seems difficult for us to directly quote CBF, OEF, CBV from JNCC, because our NMCC2D and NMCC 3D CBF quantitative values are lower, and OEF and CBV are higher than JNCC. But by comparing with JNCC data, we can recognize our data's inclination and variance, and this may serve to reduce the number of healthy normal volunteers for PET study.