

《技術報告》

脳核医学診断用自動 ROI 設定システムの動物 PET 実験への応用

久下 裕司* 赤井 信夫* 田村 浩司* 山田 学**
 谷崎 直昭** 橋本 忠俊*** 今西 三明*** 塩見 美江***
 石田 良雄**** 橋本 直人*

要旨 脳核医学診断画像の弾性モデルに基づく関心領域 (ROI) 自動設定システム (ProASSIST) の動物実験への応用を試みた。本システムに、イヌ脳セグメントマップを組み込み、“動物用” ProASSIST を作成した。今回、このシステムを正常および局所脳虚血イヌを用いた PET 脳血流量、糖代謝率測定に応用し、ROI 設定の操作性、および ROI 値について従来のマニュアル法と比較検討した。

ProASSIST では半自動的に輪郭線が設定される。この輪郭線の設定において、半数のスライス (8/16 スライス) でマニュアル修正が必要であった。しかし、1 スライスあたりの操作時間はこの修正時間を含めても従来のマニュアル法の場合より短かった。ProASSIST 法により得られた ROI 値は、マニュアル法の場合と同等であった。これらの結果から、本システムは、その操作性が良好であること、上記実験系への応用が可能であることが示された。また、本システムでは、解剖学的基準の設定以外は自動的に行われるため、マニュアル法に比べて、より客観的な解析が可能であると考えられる。

(核医学 35: 733-740, 1998)

I. はじめに

最近、PET、SPECT の分解能が向上したことから、これらの核医学的手法の動物実験、すなわち、動物を用いた生理学的、生化学的および病理学的基礎研究や、さらには、医薬品の効果、副作用の評価への応用について関心が高まっている¹⁻⁴⁾。核医学的手法をこれらの基礎研究、特に、医薬品の効果、副作用の評価に応用するため

には、得られた画像データを定量的かつ客観的に評価し得ることが要求される。一方、PET、SPECT 画像を定量的に解析するためには関心領域 (ROI) 設定作業が不可欠である。しかし、ROI 設定作業には、読影に熟練を要すること、領域設定に個人差が生ずること、作業時間がかかることなどの問題点が指摘されていた。さらに、これまでのマニュアルによる ROI 設定作業では、上記問題点のほか、ROI 設定に客観性を欠く可能性も考えられる。

これらの問題点を解決する一方法として、弾性モデルに基づく脳核医学診断画像の ROI 自動設定システム (ProASSIST, 住友重機械工業) が開発されている⁵⁾。今回、著者らは、この ProASSIST を動物実験に応用することを計画し、イヌ脳セグメントマップを作成して ProASSIST ソフトウェアに組み込んだ。本報告では、本“動物用” ProASSIST を正常および局所脳虚血イヌを

* 生体機能研究所
 ** 住友重機械工業
 *** 武田薬品工業
 **** 国立循環器病センター
 受付: 10 年 3 月 23 日
 最終稿受付: 10 年 5 月 27 日
 別刷請求先: 吹田市藤白台 5-7-1 (☎ 565-8565)
 国立循環器病センター内
 生体機能研究所

久下 裕司

用いた PET 脳血流量, 糖代謝率測定に応用し, ROI 設定の操作性, および ROI 値について従来のマニュアル法と比較検討した結果を述べる.

II. 方法および対象

1. セグメントマップの作成

セグメントマップは, 脳組織の解剖学的な形状および構造を, それぞれセグメントとして表現したネットワーク構造であり, Lim らの脳冠状断アトラス⁶⁾をもとにマップを作成した. Fig. 1 にセグメントマップの例を示した.

2. 動物

実験には, 体重 13 kg と 15 kg の 2 頭の雄性ビーグル犬を用いた. 1 日 1 回給餌(午後 5 時)とし, 水は自由に与えた. 以下の動物実験は, すべて生体機能研究所動物実験指針に則り, 実施した.

局所脳虚血モデルイヌは, De Ley ら¹⁾の方法に準じて作成した. 虚血作成前日, イヌをハロセン吸入により麻酔導入し, 人工呼吸を施した. 維持麻酔は, 窒素-酸素混合気中の 0.5-2.0% ハロセン吸入により行った. 翌日の虚血作成のため, 左内頸動脈にポリエチレンカテーテルを挿入した. 局所脳虚血の作成は, このイヌの静脈血より作成した血餅(直径約 1 mm, 長さ約 10 cm)を無麻酔下に内頸動脈に挿入したカテーテルより注入することにより行った.

3. PET 実験

PET 実験には, 高分解能多スライス PET 装置 (ECAT EXACT HR/47, Siemens) を用いた⁷⁾. 本装置は, 47 スライスの断層像を 3.1 mm 間隔で撮像することが可能であり, 視野中心におけるその空間分解能 (FWHM) は, 断層スライス内で 3.7 mm, 軸方向で 4.1 mm である.

PET 実験は脳虚血作成前日および作成 4 時間後に行った. イヌは, 上述の方法により麻酔導入し, 人工呼吸を施した後, 左または右大腿動静脈にカテーテルを挿入した. その後, 背臥位で PET スキャナーに挿入して, レーザービームにより頭部を視野中心に位置させた. PET 実験中の麻酔維持は 0.5-2.0% のハロセン吸入により行った. ト

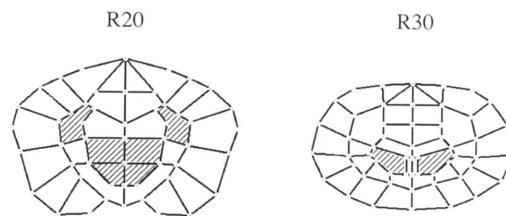


Fig. 1 Examples of ROI segment maps. R20 and R30⁶⁾: 20 and 30 mm rostral from the external auditory meatus, respectively. Shadowed areas: Specific ROIs.

ランスミッションスキャンの後, 脳血流量と脳糖代謝率を測定した. 測定には, それぞれ $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ と $^{18}\text{F-FDG}$ を用いた.

$^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ (58-74 MBq/kg) は静脈カテーテルより投与した. PET 測定 (5 秒 6 回, 10 秒 3 回, 20 秒 3 回) は, $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ 投与時点から連続的に行った. 動脈カテーテルは, 自動採血システム (島津) の検出器内に挿入し, 血液中放射能を連続的にモニターした. $^{18}\text{F-FDG}$ (29-41 MBq/kg) は静脈カテーテルより投与した. PET 測定 (1 分 10 回, 2 分 5 回, 5 分 4 回, 20 分 1 回) は, $^{18}\text{F-FDG}$ 投与時点から連続的に行った. $^{18}\text{F-FDG}$ 投与後, 5, 15, 25, 35, 45, 60, 80, 100, 120, 150 秒, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60 分に動脈血を採取し, 血漿中の放射能を井戸型シンチレーションカウンタ (1480 WIZARDTM3", ワラック) で測定した. 血漿中グルコース濃度の測定は, $^{18}\text{F-FDG}$ 投与前, および投与後 10 分おきに行った.

PET 画像は, Hanning フィルターを用いて, バックプロジェクション法により再構成した. 局所脳血流量は拡散性トレーサを用いるオートラジオグラフィ法⁸⁾により, 局所脳糖代謝率は 3-コンパートメントモデル⁹⁾を用いて非線形最小二乗法により算出した. 一括定数 (Lumped Constant) には, 0.45 を用いた¹⁰⁾.

4. データ解析

得られた PET 画像は, 水平面と OM ラインとの傾きを補正するため, 軸方向に 5-15 度の回転処理を行い, Lim ら⁶⁾の脳冠状断アトラスに適応させた. データ解析には, Fig. 2 に示した合計 16

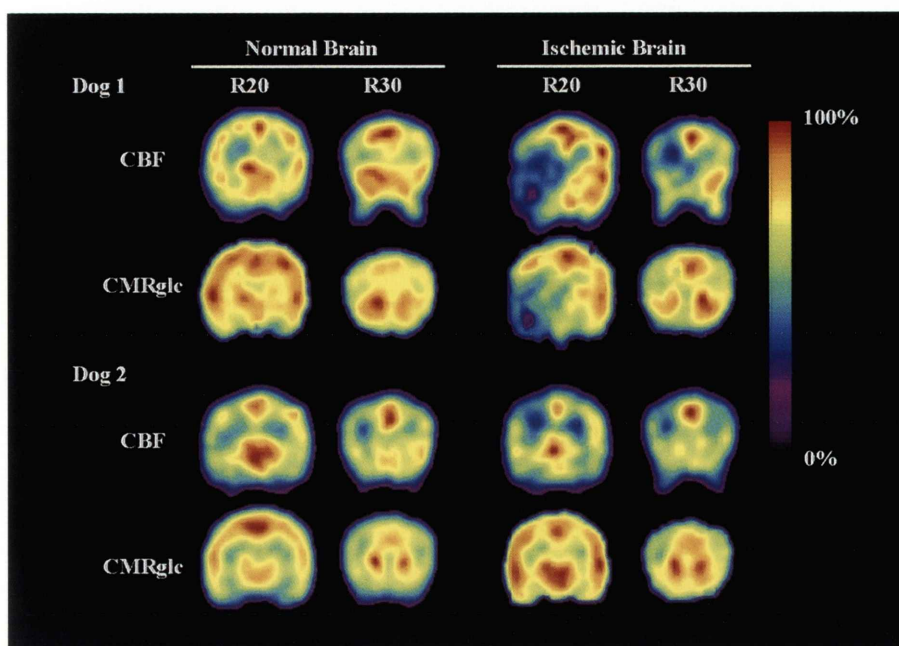


Fig. 2 PET images used for the evaluation. CBF: Cerebral blood flow, CMRglc: Cerebral metabolic rate in glucose. R20 and R30⁶⁾: 20 and 30 mm rostral from the external auditory meatus, respectively.

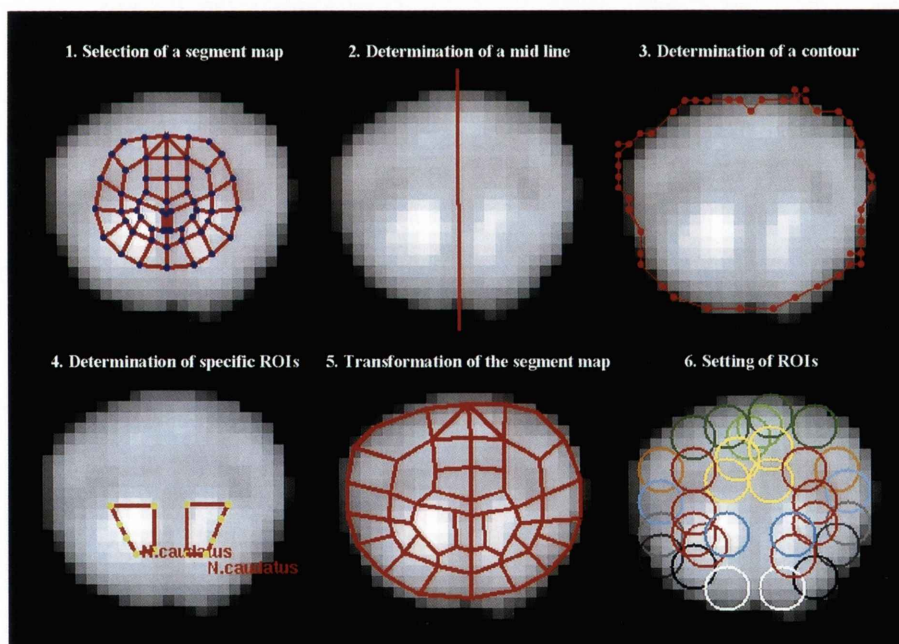


Fig. 3 An example of ROI setting procedure for ProASSIST.

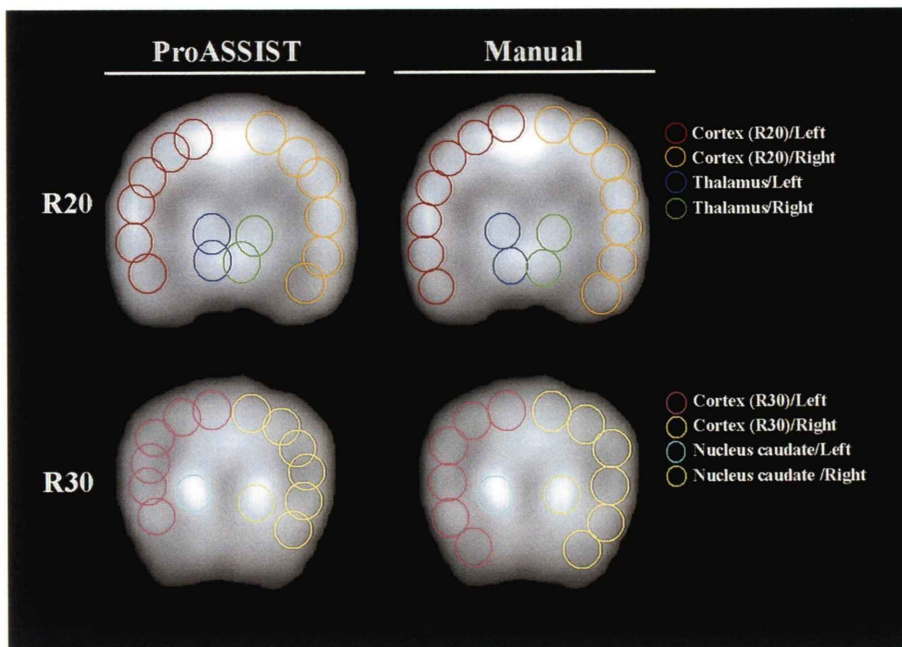


Fig. 4 Examples of ROIs set by ProASSIST or manually. R20 and R30⁶⁾: 20 and 30 mm rostral from the external auditory meatus, respectively.

枚の PET 画像 (スライス) を用いた。

ProASSIST による ROI 設定では、前報⁵⁾に従って、円形 ROI を自動配置した。すなわち、Fig. 3 に示すように、対応するセグメントマップを選択し、正中線、輪郭線、および特定 ROI と呼ぶ解剖学的な基準を設定した。その後、セグメントマップを変形させた後、円形 ROI を自動配置した。なお、ROI サイズは、PET の分解能 (FWHM: 3.7 mm) を考慮して、直径 7 mm に設定した。ProASSIST では、正中線、特定 ROI はマウスを用いたマニュアル操作により、輪郭線は SNAKES¹¹⁾ と呼ばれるエネルギー最小化アルゴリズムにより半自動的に設定される。また、セグメントマップは弾性モデルに基づき自動的に変形される⁵⁾。ROI 値の解析には、視床 (左右)、尾状核 (左右) および R20, R30 レベル皮質 (左右) の合計 8 つの ROI を用いた (Fig. 4)。なお、R20, R30 は外耳道から吻側に、それぞれ 20 mm, 30 mm の脳冠状断スライスを示し、これらのスライスに

おける特定 ROI は尾状核、視床、および白質の一部である (Fig. 1)。

マニュアルによる ROI 設定では、上記と同一スライス上の視床、尾状核、皮質に、直径約 7 mm の円形 ROI を ECAT ソフトウェア (ver. 7.0, Siemens) を用いてマニュアル操作により配置した (Fig. 4)。

ProASSIST とマニュアルによる ROI 設定操作時間の差の検定、および ProASSIST における輪郭線設定時のマニュアル修正の有無による ROI 設定操作時間の差の検定には Student の t 検定を用いた。また、ProASSIST による ROI 設定操作時間の糖代謝率画像と脳血流量画像、および正常脳と虚血脳の間差の検定には二元配置分散分析法 (Two-factor factorial ANOVA) を用いた。p < 0.05 (両側検定) を有意とした。

A: CBF (ml/min/100g)

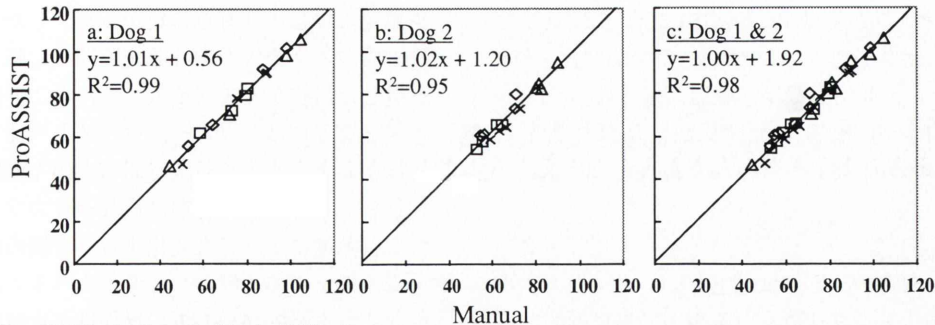
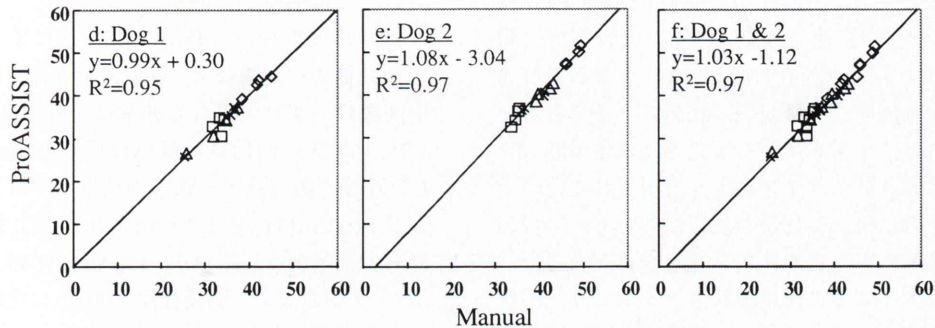
B: CMRglc (μ mol/min/100g)

Fig. 5 Relationship between the ROI values determined by ProASSIST and manually. CBF: Cerebral blood flow, CMRglc: Cerebral metabolic rate in glucose. \times : Cortex (R20), \triangle : Thalamus, \square : Cortex (R30), \diamond : Nucleus caudatus. R20 and R30⁶: 20 and 30 mm rostral from the external auditory meatus, respectively.

III. 結 果

1. 輪郭線の設定とセグメントマップの適応性に関する検討

ProASSIST では、輪郭線の設定とセグメントマップの変形は半自動的に行われる。今回の検討では、Fig. 2 に示した対象 16 スライスのうち 8 スライスについて、自動設定された輪郭線のマニュアル修正を行った。すなわち、脳血流量画像 (CBF) では 8 スライス中 6 スライス、このうち虚血脳では全スライス (4 スライス) のマニュアル修正を行った。脳糖代謝率画像 (CMRglc) では 8 スライス中 2 スライス (虚血前後とも 1/4 スライス) のマニュアル修正を行った。また、正常、虚血の別でみると、正常脳では 8 スライス中 3 スライス、虚血脳では 8 スライス中 5 スライスのマニ

アル修正を行った。R30 レベルの糖代謝率画像では、全スライス (4 スライス) についてマニュアル修正の必要性を認めなかった。一方、自動変形後のセグメントマップは、全スライスについてマニュアル修正を行った。

2. 操作時間に関する検討

ProASSIST による ROI 設定時間は、脳血流量、脳糖代謝率画像においてそれぞれ 1 スライスあたり 3.50 ± 0.39 分と 3.40 ± 0.69 分であり、いずれの場合もマニュアル設定の場合 (それぞれ 4.59 ± 0.57 分と 4.67 ± 1.08 分) より有意に短かった。また、ProASSIST による ROI 設定操作時間には、糖代謝率画像と脳血流量画像、正常脳と虚血脳、および輪郭設定時のマニュアル修正の有無の間で有意な差はなかった。

3. ROI 値に関する検討

マニュアルおよび ProASSIST により設定した ROI から計算された値 (ROI 値) の相関関係を Fig. 5 に示した。回帰直線は、脳血流量では $y=1.00x+1.92$ ($R^2=0.98$, R は相関係数), 脳糖代謝率では $y=1.03x-1.12$ ($R^2=0.97$) であった。

IV. 考 察

ProASSIST では、SNAKES と呼ばれるエネルギー最小化アルゴリズム¹¹⁾を用いて半自動的に輪郭線が設定される。本法がヒト脳 PET 画像 (体軸横断スライス) に適応可能であることはすでに報告されている⁵⁾。今回の検討では、正常および局所虚血を作成したイヌ脳の冠状断スライスを用いた。これは、イヌを用いる研究では体軸横断スライスより冠状断スライスがより汎用されるためである。その結果、輪郭線の設定において、半数のスライスでマニュアル修正を行う必要があった。冠状断スライスでは体軸横断スライスより凹凸が多い。このことが、輪郭の自動設定を困難にしていると考えられる。また、正常脳に比べ、虚血脳でマニュアル修正を行ったスライスが多く、糖代謝率画像に比べて脳血流量画像で修正したスライスが多かった。これらの結果は、欠損のある虚血脳では輪郭の自動設定が難しいことを示している。血流は低下しても代謝は保たれている領域があり、糖代謝率画像では脳血流量画像に比して異常の範囲・程度が軽くなっている。このことが、糖代謝率画像で修正したスライスが少なかった理由の一つであろう。また、糖代謝画像に比べて脳血流量画像では輪郭が不明瞭なことも、輪郭の自動設定を困難にしている一因と考えられる。なお、今回、マニュアル修正を要した部位・修正の程度と病変との関係については検討しなかった。今後の検討課題である。一方、ProASSIST により ROI 設定操作時間には、輪郭設定におけるマニュアル修正の有無による差はなかった。このことは、マニュアル修正の有無は ROI 設定操作時間に大きな影響は与えないことを示している。

ProASSIST による ROI 設定時間は、脳血流量

画像、脳糖代謝率画像のいずれの場合もマニュアル設定の場合より有意に短かった。しかし、これは 1 枚のスライスの ROI 設定時間の比較であり、近接した何枚かのスライスについて ROI 設定を行う場合などには、コピー、ペースト機能を使うことによりマニュアル設定時間の大幅な短縮が期待される。また、操作時間はそれぞれのソフトに対する習熟度によっても変化する。今回の結果は、ある条件下での 1 例として考えるべきであるが、少なくとも、ProASSIST の操作性が比較的良好であることは明らかである。

マニュアルおよび ProASSIST 法により得られた ROI 値の相関関係は、脳血流量画像、脳糖代謝率画像のいずれの場合も非常に良好であり ($R^2>0.95$, Fig. 5), 回帰直線はほぼ原点を通る傾き約 1 の直線であった。これらの結果はマニュアルおよび ProASSIST 法により得られた ROI 値が同等であることを示しており、ProASSIST は上記実験系 (イヌ脳血流量、脳糖代謝率測定) に応用可能であると考えられる。

ProASSIST は臨床診断における ROI 設定作業を効率的に行うために開発されたソフトであり、正中線と特定 ROI はマウスを用いたマニュアル操作により行う。また、今回の検討では、輪郭線、セグメントマップについてもマニュアル修正を行った。しかし、これらのマニュアル操作は解剖学的基準の設定であり、最終的な ROI 自体には人為的な操作は加えていない。したがって、ProASSIST による ROI 設定法により、ROI 自体をマニュアルで設定する従来法と比べて、より客観的な ROI 値が得られるものと考えられる。

V. 結 語

脳核医学診断画像の弾性モデルに基づく関心領域 (ROI) 自動設定システム (ProASSIST) の動物実験への応用を試みた。正常および局所脳虚血イヌにおける脳血流量、糖代謝率測定において、ProASSIST の操作性は良好であり、得られた ROI 値はマニュアル法の場合と同等であった。これらの結果は、本システムが上記実験系での結果の定

量的評価に应用可能であることを示している。本システムでは、解剖学的基準の設定以外は自動的に行われるため、マニュアル法に比べて、より客観的な解析が可能であると考えられる。また、本システムは、脳血流量、糖代謝率測定のみならず、神経伝達測定、さらにはそれぞれのセグメントマップを作成することにより、ネコ、サルなどをを用いた動物実験系にも応用できることが期待される。

謝辞：本研究にご協力いただきました江島紀正氏に心から感謝いたします。

文 献

- 1) De Ley G, Weyne J, Demeester G, Stryckmans K, Goethals P, Van de Velde E, et al: Experimental thromboembolic stroke studied by positron emission tomography: immediate versus delayed reperfusion by fibrinolysis. *J Cereb Blood Flow Metab* **8**: 539–545, 1988
- 2) Ogawa M, Magata Y, Ouchi Y, Fukuyama H, Yamauchi H, Kimura J, et al: Scopolamine abolishes cerebral blood flow response to somatosensory stimulation in anesthetized cats: PET study. *Brain Res* **650**: 249–252, 1994
- 3) Heiss WD, Graf R, Lottgen J, Ohta K, Fujita T, Wagner R, et al: Repeat positron emission tomographic studies in transient middle cerebral artery occlusion in cats: residual perfusion and efficacy of postischemic reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* **17**: 388–400, 1997
- 4) Touzani O, Young AR, Derlon JM, Baron JC, MacKenzie ET: Progressive impairment of brain oxidative metabolism reversed by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in anaesthetized baboons. *Brain Res* **767**: 17–25, 1997
- 5) 谷崎直昭, 岡村哲也, 千田道雄, 外山比南子, 石井賢二: 弾性モデルに基づく脳PET画像のROI自動設定システム. *核医学* **31**: 1157–1166, 1994
- 6) Lim RKS, Liu C, Moffitt RL: A stereotaxic atlas of the dog's brain. Charles C Thomas Publisher, Illinois
- 7) Wienhard K, Dahlbom M, Eriksson L, Michel C, Bruckbauer T, Pietrzyk U, et al: The ECAT EXACT HR: performance of a new high resolution positron scanner. *J Comput Assist Tomogr* **18**: 110–118, 1994
- 8) Sakurada O, Kennedy C, Jehle J, Brown JD, Carbin GL, Sokoloff L: Measurement of local cerebral blood flow with iodo- ^{14}C antipyrine. *Am J Physiol* **234**: H59–H66, 1978
- 9) Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, et al: The ^{14}C deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* **28**: 897–916, 1977
- 10) Anderson JH, Strandberg JD, Wong DF, Conti PS, Barker PB, Blackband SJ, et al: Multimodality correlative study of canine brain tumors: proton magnetic resonance spectroscopy, positron emission tomography, and histology. *Invest Radiol* **29**: 597–605, 1994
- 11) Kass M, Witkin A, Terzopoulos D: Snakes: active contour models. *Int J Comput Vision* **11**: 321–331, 1988

Summary

Application of a Semi-automatic ROI Setting System for Brain PET Images to Animal PET Studies

Yuji KUGE*, Nobuo AKAI*, Koji TAMURA*, Manabu YAMADA**, Naoaki TANIZAKI**,
Tadatoshi HASHIMOTO***, Mitsuki IMANISHI***, Mie SHIOMI***,
Yoshio ISHIDA**** and Naoto HASHIMOTO*

**Institute for Biofunctional Research, Ltd.*

***Sumitomo Heavy Industries, Ltd.*

****Takeda Chemical Industries, Ltd.*

*****National Cardiovascular Center*

ProASSIST, a semi-automatic ROI (region of interest) setting system for human brain PET images, has been modified for use with the canine brain, and the performance of the obtained system was evaluated by comparing the operational simplicity for ROI setting and the consistency of ROI values obtained with those by a conventional manual procedure. Namely, we created segment maps for the canine brain by making reference to the coronal section atlas of the canine brain by Lim et al., and incorporated them into the ProASSIST system. For the performance test, CBF (cerebral blood flow) and CMRglc (cerebral metabolic rate in glucose) images in dogs with or without focal cerebral ischemia were used.

In ProASSIST, brain contours were defined semi-

automatically. In the ROI analysis of the test image, manual modification of the contour was necessary in half cases examined (8/16). However, the operation was rather simple so that the operation time per one brain section was significantly shorter than that in the manual operation. The ROI values determined by the system were comparable with those by the manual procedure, confirming the applicability of the system to these animal studies. The use of the system like the present one would also merit the more objective data acquisition for the quantitative ROI analysis, because no manual procedure except for some specifications of the anatomical features is required for ROI setting.

Key words: PET, Dog brain, ROI, Elastic model, Image processing.