

新しい線条体放射濃度結合比計算ソフトウェアを  
使用した N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-  
[123I] iodophenyl) nortropane SPECT による  
パーキンソン病の評価

**Evaluation of N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -  
(4-[123I] iodophenyl) nortropane SPECT using the  
new specific binding ratio calculation software of  
Parkinson's disease**

弘前大学大学院保健学研究科保健学専攻

提出者氏名： 勘崎 貴雄

所属： 放射線技術科学領域

指導教員： 高橋 康幸

## 目次

◆ 略語	2
I. 背景	3
i. パーキンソン病の画像診断	3
ii. SPECT	8
iii. 線条体放射濃度結合比	12
iv. Ioflupane-SPECT における日本人健常成人データベース	13
II. 目的	15
III. 方法	16
IV. 結果	22
V. 考察	26
VI. 結語	28
VII. 謝辞	28
VIII. 研究業績	29
IX. 参考文献	31
* 英文要旨	35

◆ 略語

- **AC: attenuation correction**
- **CC: combined correction**
- **CI: confidence interval**
- **DAT: dopamine transporter**
- **FBP: filtered backprojection**
- **Ioflupane: N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-[123I] iodophenyl) nortropane**
- **LMEGP: low-to-medium-energy general- purpose collimators**
- **MDS: international Parkinson and movement disorder society**
- **MIBG: myocardial innervation imaging using (123) I-metaiodobenzylguanidine**
- **MRI: magnetic resonance imaging**
- **NC: no correction**
- **NDB: normal database**
- **NEW: Japanese database with different age and sex correction**
- **N-PD: without Parkinson's disease**
- **OLD: non-Japanese database regardless of age and sex correction**
- **OSEM: ordered-subsets expectation maximization**
- **PD: Parkinson's disease**
- **PI: Prediction interval**
- **PMT: photomultiplier tube**
- **RI: radioisotope**
- **SBR: specific binding ratio**
- **SC: scatter correction**
- **SPECT: single photon emission computed tomography**
- **TEW: triple energy window**

## I. 背景

### I-i. パーキンソン病の画像診断

#### I-i-i. パーキンソン病

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の患者数は、年齢とともに着実に増加し、現在の欧米における有病率は、人口 10 万人あたり 100~300 人程度とされ<sup>1)</sup>、日本では、2015 年に約 163,000 人が PD を患っており、日本のさまざまな地域で報告されている PD の有病率は、人口 10 万人あたり約 80~180 の範囲である<sup>2)</sup>。また PD は、70 歳から 79 歳の間に患者数がピークに達する疾患で<sup>3)</sup>、黒質におけるドーパミンニューロンの喪失を主な特徴とする神経変性疾患である。症状は、一般的に、数年かけてゆっくりと悪化するが、病態により進行が異なる。PD は運動症状と非運動症状が広範囲に及ぶため、臨床症状に基づく PD の診断方法は複雑と言われている。PD の症状としては、運動緩慢、振戦、筋強剛、姿勢保持障害などの運動症状と嗅覚障害、自律神経症状、精神症状、認知機能障害、睡眠障害などのさまざまな非運動症状がみられる<sup>4)</sup>。PD の主な症状として、安静時に手で拳を振る動揺が出現する運動症状が出現する。そのような状態における PD 患者の脳内では、ドーパミンニューロン (神経細胞) の 60% 以上が喪失するとされている<sup>4)</sup>。

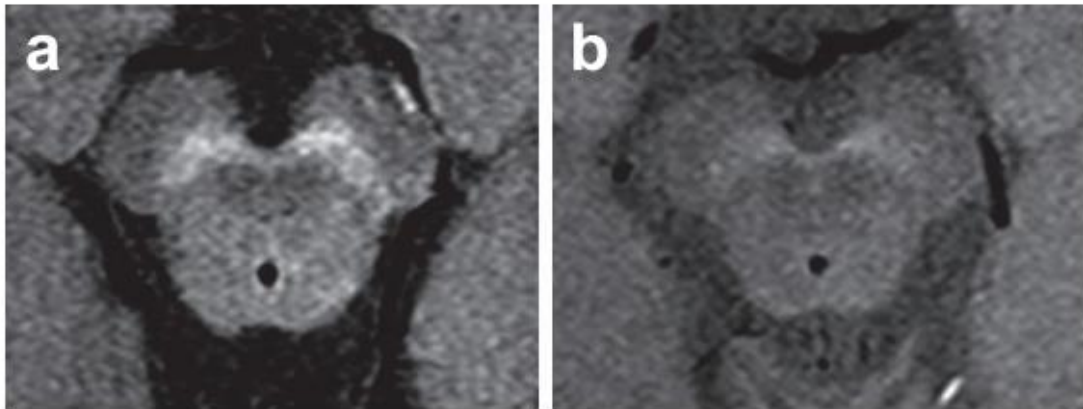
PD 疾患の原因は、多因性であり、遺伝的素因、環境毒素、老化によるとされる<sup>5)</sup>。また、脳内神経線維の  $\alpha$ -synuclein というタンパク質が凝集・蓄積する課程で、神経細胞にダメージを与え PD を発症させると考えられている。

## I-i-ii. パーキンソン病の画像診断方法

PD 診断の検査法は現時点で確立しておらず、一般的に英国ブレインバンクの診断基準が標準とされ陽性的中率は 80~90%とされている<sup>6)</sup>。PD 診断の検査法が確立しない中、2015 年に新たな診断（検査）基準が国際パーキンソン病運動障害学会（International parkinson and movement disorder society; MDS）から提唱され<sup>7)</sup>、世界的に注目されている。MDS による診断基準は、診断の特異度が 90% 以上の診断基準と感度・特異度の両方が 80% 以上となることを目標とした実用的な診断基準の 2 つの指標から成っている。これによるとまずパーキンソニズム（PD の症状）として、運動緩慢がみられることが必須であり、加えて静止時振戦か筋強剛のどちらか 1 つまたは両方がみられるものと定義している。我が国におけるパーキンソン病診療ガイドライン 2018（日本神経学会）の記載より、①典型的な左右差のある安静（静止）時振戦（4~6 Hz）がある、または②歯車様（筋）強剛、動作（運動）緩慢、姿勢反射（保持）障害のうちの 2 つ以上が存在する場合をパーキンソニズムと定義している<sup>8)</sup>。

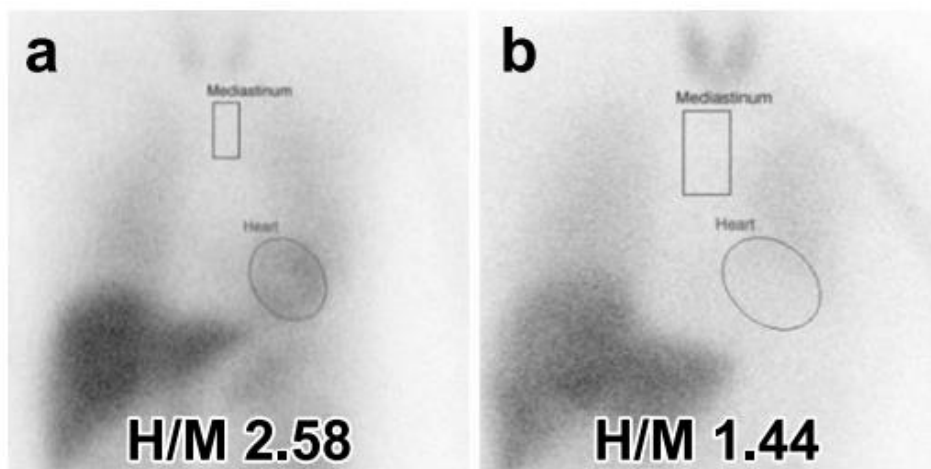
これまでの PD の臨床診断は、主に臨床経過、臨床症状、神経学的所見に基づいて行われている。一方で、パーキンソン症候群の除外を行うための画像診断法による検査方法が幾つかある。その検査方法の中で、脳磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging：MRI）は、パーキンソン症候群による神経メラニンの変性を示す場合があり、パーキンソニズムの評価に有用とされる。この検査では高速スピネコーを使用し T1 短縮効果として、神経メラニン含有を視覚化できることが報告された<sup>9)</sup>。現時点では、PD を直接支持する異常所見を画像化するには必ずしも十分ではないが、鑑別疾患の除外のためには有用である（Fig. 1）<sup>8)</sup>。一方で、MIBG (Myocardial innervation imaging using [123] I-metaiodobenzylguanidine) シンチグラフィは MDS の臨床診断基準において MIBG 集積低下が PD 診断に支持されている。MIBG は交感神経終末において取り込まれるノルエピネフリンと同様の動態を示し、心筋の交感神経障害を画像化できる（Fig. 2）<sup>6)</sup>。

I-123-イオフルパン単一光子放射断層撮影 (N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-[<sup>123</sup>I] iodophenyl) nortropane single photon emission computed tomography; Ioflupane-SPECT) は、脳内の黒質から線条体に向かう神経経路（ドーパミン神経）に存在するドーパミントランスポーター（Dopamine transporter; DAT）を画像化し、ドーパミン神経の変性・脱落の程度を評価する検査である。一般的に、Ioflupane-SPECT は、神経変性パーキンソニズムのバイオマーカーである DAT を検出するための高感度な画像診断方法とされており、PD における DAT の喪失を評価するための機能的画像診断法として普及している。Ioflupane は、放射性元素であるヨウ素 <sup>123</sup>I (Iodine-123) で標識されたコカイン類似物質である。<sup>123</sup>I の物理的半減期は 13 時間であり、159 keV の放射エネルギーを有する。Ioflupane は、ドーパミン輸送における線条体神経細胞末端の表面構造に特異的に結合する。SPECT 検査において、人体に Ioflupane が静脈注射されると、まず全身に分布し線条体に蓄積した後、ドーパミン輸送構造に付着する経路となる。PD 患者では、通常はドーパミンを含む線条体神経細胞が失われている。そのために、これらの神経細胞に付着する Ioflupane の量が大幅に減少する。これにより、PD に関連する疾患を他の疾患と区別することができる<sup>10)</sup>。この検査は MDS の臨床診断基準で正常画像は絶対的除外基準に取りいれられ、PD と本態性振戦や黒質線条体系の変性を伴わないパーキンソン症候群との鑑別に有用とされている (Fig. 3)<sup>8)</sup>。



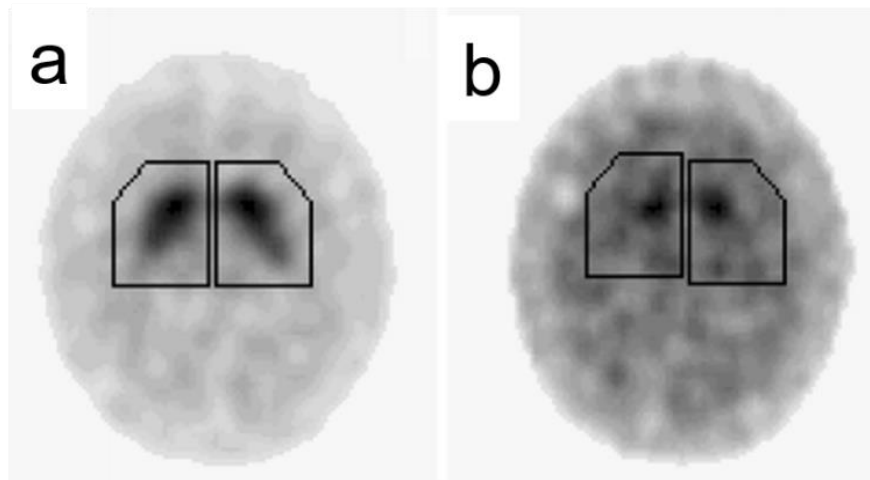
**Fig.1** パーキンソン病の神経メラニン MRI 画像

神経メラニン画像は MRI (Fast spin echo T1 強調像) により描出可能で, 正常例 (a) では黒質と青斑核の神経メラニンが高輝度領域に観察されるが, PD (b) では神経メラニンの信号強度が低下する<sup>8)</sup>.



**Fig.2** パーキンソン病の MIBG シンチグラフィ画像

正常例 (a) では心臓 / 縦隔 (H / M) の心筋に MIBG の取り込みが確認されるが, PD (b) では心筋に MIBG の取り込みが著しく減少する<sup>9)</sup>.



**Fig.3** パーキンソン病の Ioflupane-SPECT 画像

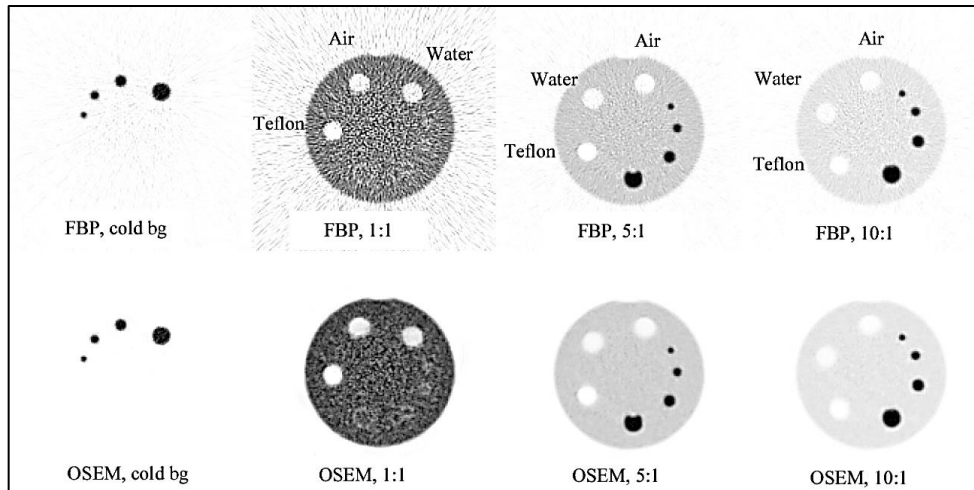
正常例 (a) では線条体における Ioflupane の集積がカンマ型となるが、PD (b) では Ioflupane の取り込みが減少しドット型となる<sup>8)</sup>.



## I-ii. SPECT

### I-ii-i. SPECT 画像再構成法

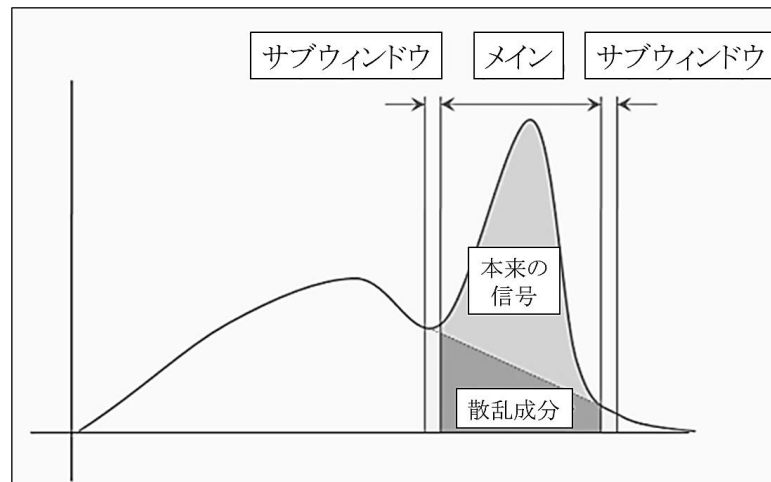
近年、認知症や悪性腫瘍の増加により分子イメージングの新しい診断技術の開発に期待が高まっている。分子イメージングは生体内の分子をラジオアイソトープ (Radioisotope; RI) より画像化する技術であり、診断感度が高く画像診断領域で歴史ある検査の一つである。その中で SPECT 装置は、RI を用いたイメージング装置として古くから広く利用されている。一方で、核医学機能診断における解析には、SPECT 画像の定量性の向上が重要となる。その構築には、最適なデータ収集および画像再構成が不可欠となる。また、ガンマカメラの性能であるのエネルギー分解能や感度、コリメータにより画質が変化するため、核種ごと最適な組み合わせを選択して投影データを得る必要がある。投影データに画像再構成が施されるが、Filtered backprojection (FBP)<sup>10)</sup>や Ordered subset expectation maximization method (OSEM)<sup>11)</sup>が一般的に普及している。まず、FBP は周波数空間上で投影データに畳み込み積分を行ない、実空間に逆投影後に再構成画像を得る手法である。FBP は、再構成処理時間が短いなど利点を有する反面、本来存在するはずのないマイナス・カウントの再構成値が生じ、また、高集積部位からの疑似陰影 (アーチファクト) の影響がある<sup>11)</sup> (Fig.4)。次に OSEM は、実測と推定データの近似計算を繰り返すという手法である。OSEM は信号雑音比に優れるため、先の低減ができ、減弱・散乱補正に優れるが、一方で近似計算の回数によってはノイズが増幅 (発散) するといった欠点もある。



**Fig.4 FBP と OSEM の画像再構成法のファントム画像の比較**  
 OSEM は FBP に比べて画像ノイズやアーチファクトが低減する。

### I-ii-ii. SPECT 画像補正法

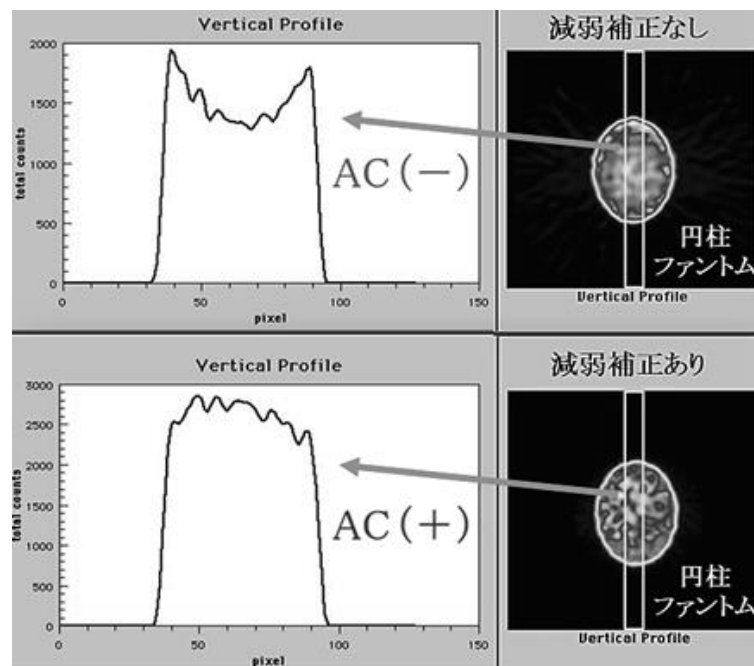
SPECT 画像の定量性を向上させる方法は、散乱線補正 (Scatter correction; SC) や減弱補正 (Attenuation correction; AC) などが知られている。減弱あるいは散乱といった物理現象により、検出される光子数は実際とは異なり定量性に影響するため、これらの手法は有効とされている<sup>12)</sup>。まず散乱線は画像コントラストなどに影響を与えるが、相違的に散乱成分を求めることは困難で、近似的に散乱成分を推定する手法が一般的である。また、投影データは、すべての光子の 3 分の 1 以上の散乱光子が含まれるため、その除去は定量性の向上に重要となる。散乱光子を除去する SC 法が提案されてきた。現在、最も普及している Triple energy window (TEW) 法は、モンテカルロシミュレーションにより近似的に散乱線を推定する方法で、方法は光電ピークのメインウィンドウの上下に設定したサブウィンドウにおいて散乱線を台形近似により散乱線を推定し、メインウィンドウから減算処理を行う (Fig.5)。本研究の基礎実験においては TEW 法により検証を行った<sup>13-14)</sup>。



**Fig.5 TEW 散乱線補正法のエネルギーウィンドウの設定**

核種固有のエネルギーウィンドウに対し、メインウィンドウを中心にサブウィンドウを開き、散乱成分の台形近似を推定し減算処理を行う。本研究における設定条件はメインウィンド ;  $159 \text{ keV} \pm 10\%$ 、サブウィンド ;  $159 \text{ keV} \pm 7\%$ 。

次に AC 法については、頭蓋部位を均一な物質と定義し画像再構成前の投影データに対して補正を行なう Sorenson 法や再構成画像に対して補正を行なう Chang 法がある。Sorenson 法は、前補正法とも呼ばれ、投影データに対して補正を行う方法である<sup>15)</sup>。また、最も一般的である Chang 法は再構成画像に後から補正を行う (Fig.6)<sup>16-17)</sup>。本研究の基礎実験においては Chang 法を使用した。



**Fig.6** 円柱ファントムにおける Chang 法による減弱補正の比較

カウントの分布はカウントプロファイル曲線で確認でき、上段の減弱補正なしは中心部が $\gamma$ 線減弱により落ち込み、下段の Chang 法では同部のカウントが回復する。

### I-iii. 線条体放射濃度結合比

Ioflupane-SPECT の臨床診療では目視評価は受け入れられているが、核医学医師の読影において線条体に対する Ioflupane の集積率も重要な指標となる<sup>8)</sup>。いくつかの研究は、Ioflupane-SPECT の定量化が PD 疾患の早期検出に關与することを報告している<sup>18-20)</sup>。その指標として、線条体放射濃度結合比 (Specific binding ratio; SBR) が利用されている。SBR は、線条体の活動 (特異的結合) と参照領域 (非特異的結合) の放射能カウントにより Fig.7 に示す Bolt<sup>21)</sup> の計算式により算出される。本研究では、この式が搭載された DAT ビューソフトウェア (AZE Virtual Place Hayabusa [ DaTView ], AZE, Ltd. Tokyo, Japan) を利用した。

$$SBR = \frac{1}{V_s} \left( \frac{C_{t_{VOI}}}{C_r} - V_{VOI} \right)$$

$C_{t_{VOI}}$ , 線条体関心領域の総カウント,  
 $C_r$ , 参照領域の総カウント,  
 $V_{VOI}$ , 線条体領域の体積,  
 $V_s$ , 線条体の既知の体積 (11.2 mL).

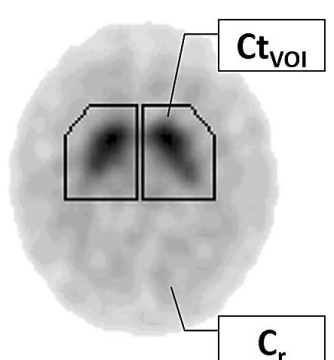


Fig.7 Bolt により開発された SBR 計算式

## I-iv. Ioflupane-SPECT における日本人健常成人データベース

### I-iv- i . 健常人の加齢と性差による SBR の影響

Ioflupane-SPECT における線条体の DAT 密度の定量的なパラメータである SBR は、年齢、性別、SPECT システムの違いによる影響を受ける可能性がある<sup>22)</sup>。従来のソフトウェアにおける SBR 算出方法では、施設ごとの画像再構成や線条体の ROI 設定のばらつきにより、安定した画像診断が困難となっていた。また、従来における SBR 診断基準は、Bolt<sup>21)</sup>らの SBR; 4.5 のカットオフ値を目安としていた (Fig.8)。

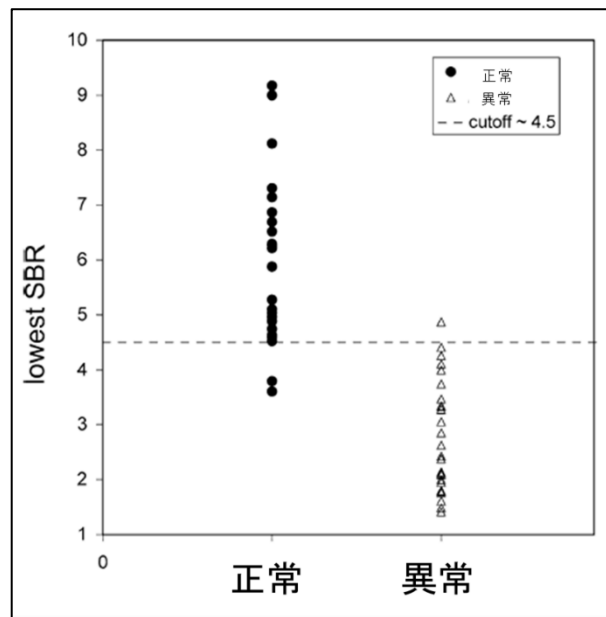


Fig.8 従来法の SBR の診断基準.

従来法の SBR による PD 診断基準となるカットオフは 4.5。カットオフ以下は PD 病と診断した。従来法では Bolt<sup>22)</sup>らの SBR を利用した PD 診断基準を目安としていた。

## I-iv-ii. 松田らによる日本人健常成人データベースの研究

2018年に松田らは多施設の Ioflupane-SPECT データから年齢、性別ごとに日本人の健常成人データベース (Normal database; NDB)<sup>23)</sup>を構築した。NDBには8施設17機種による256名(男;116名,女;140名で30-80歳)で510回のSPECTデータが利用された。松田らの日本人NDBの結果より、SBRは加齢に伴いほぼ直線的に10年間で6.3%の割合で減少することがわかった<sup>22)</sup>。この解析結果は、性別ごとに解析すると女性で7.5%、男性で5.3%減少した (Fig.9)。また、女性は男性より平均で約3%高値を示し、特に30-40歳の若年層で差が顕著であった。これは、エストロゲンホルモン発現の影響の可能性が推察された。松田らは、日本人NDBを使用することで、加齢や性差による Ioflupane-SPECT の誤診を少なくし、PD診断に有用であると結論付けた。

この研究結果を前提とし、我々は本研究のSBRによるPD診断検証を行った。

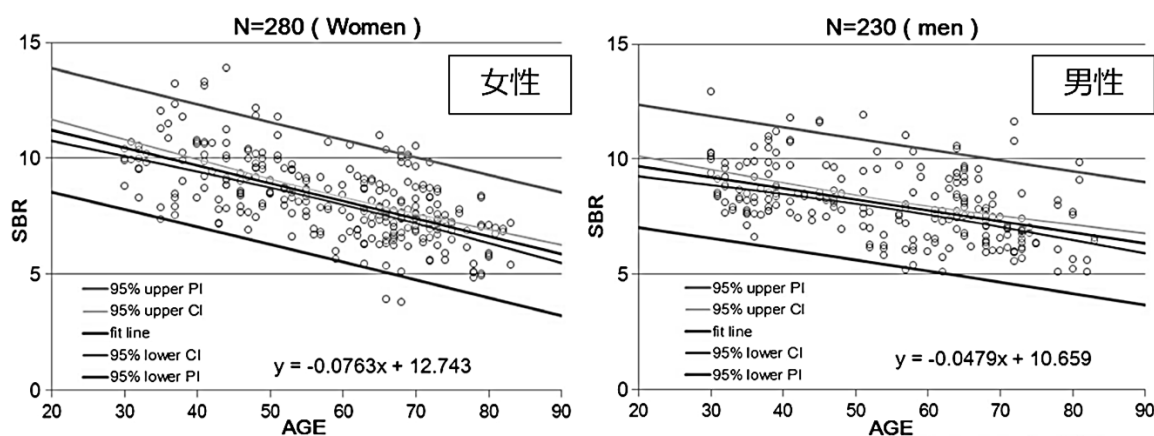


Fig.9 男女における年齢とファントム校正された SBR との関係。

日本人NDBは、95%の上下信頼区間 (95%upper / lower confidence interval ; CI) と予測区間 (95%upper / lower prediction interval ; PI) の線形回帰線 (fit line) によって診断基準が決定された。新法におけるPD診断基準のSBRカットオフは95% lower PIより下限領域のSBRがPD病と診断した。

## II. 本研究における目的

本研究は、PD 診断における Ioflupane-SPECT で、従来の年齢、性別、SPECT システムの違いによる影響を考慮しない SBR 計算ソフトウェア (OLD) および新たな日本人 NDB の SBR 計算ソフトウェア (NEW) を使用した場合の診断能を比較し、SBR 解析における NEW の有用性を検討することである。



### III. 方法

新たな SBR 算出法である NEW を評価するため<sup>22)</sup>. まず, 予備的研究として SBR と画像補正の関係について検証を行い (研究 1), さらに新たな日本人 NDB の SBR 計算ソフトウェアを用いた PD の診断能を評価した (研究 2).

#### III-i. 研究 1; 予備的研究としてのファントム実験<sup>23)</sup>

##### III-i.i. 方法

Ioflupane-SPECT の SBR は, 画像補正の影響を受ける<sup>22)</sup>. そこで予備実験として線条体ファントムを用いて SC や AC, さらに SC と AC の両者の画像補正を単純加算した散乱減弱補正 (Combined correction; CC) の影響を評価し, 画像補正に伴う SBR の変化を観察した. 線条体ファントムに <sup>123</sup>I 溶液を充填した線条体とバックグラウンド (BG) の異なる RI 濃度の SBR を比較した. 線条体ファントムは線条体部分を 55.5 kBq/ml, BG 部分を 5.6 kBq/ml とした. Ioflupane を線条体 (10, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2.5, 2, 1.3, 1) : BG (1) の RI 濃度比で封入し検証した (Fig.10).

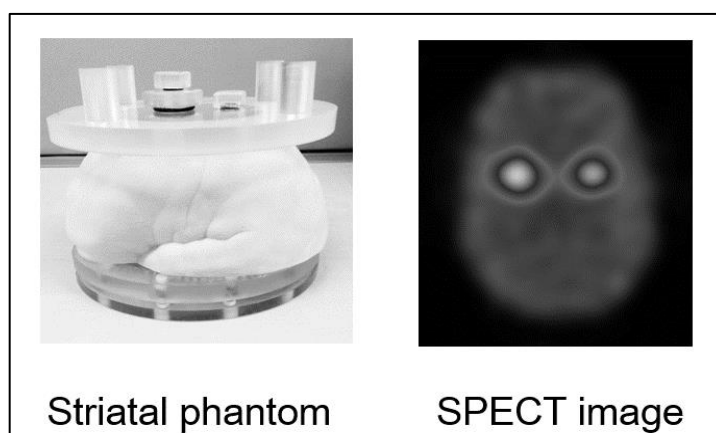


Fig.10 線条体ファントムと Ioflupane-SPECT 画像.

### III-i-ii. 使用機器

この研究における核医学画像データ測定は、群馬大学医学部附属病院の低・中エネルギー汎用コリメータを装着した 2 検出器 SPECT 装置; E-CAM (Canon Medical Systems, Otawara, Tochigi, Japan) (Fig.11). RI 薬剤は, Ioflupane ( $^{123}\text{I}$ -FP-CIT, Nihon Medi-Physics Co., Ltd., Tokyo, Japan). 測定ファントムは, 線条体ファントム (DaT1308, Nihon Medi-Physics Co., Ltd., Tokyo, Japan). 撮像条件は, 収集マトリックスは  $128 \times 128$ , 拡大率は 1.45 倍のピクセルサイズが  $3.3 \times 3.3 \text{ mm}$ , エネルギーウィンドウは  $159 \text{ keV} \pm 10\%$  である. 画像再構成は OSEM で, SC は TEW 法 (Fig.5 より, メインウィンド;  $159 \text{ keV} \pm 10\%$ , サブウィンド;  $159 \text{ keV} \pm 7\%$ ), AC は Chang 法 ( $\mu = 0.14 \text{ cm}^{-1}$ ) とした.

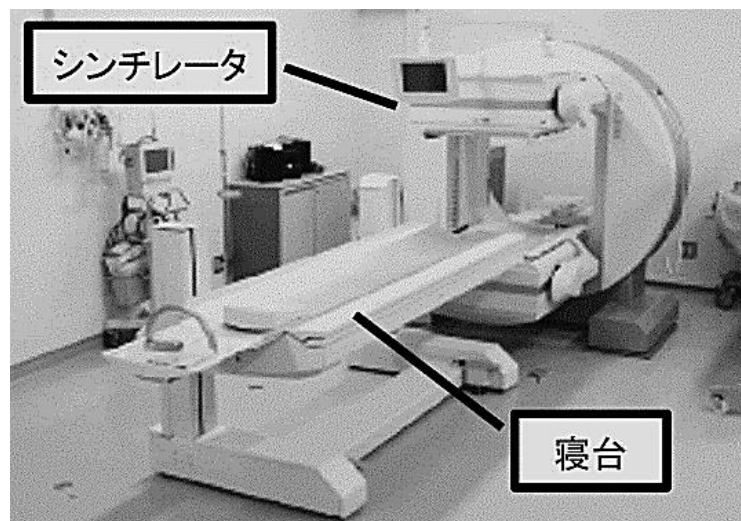


Fig.11 本研究に用いたアンガー型 SPECT 装置 (Canon; E-CAM)

### III-ii. 研究 2；新たな日本人 NDB を用いた PD の診断能

#### III-ii-i. 方法

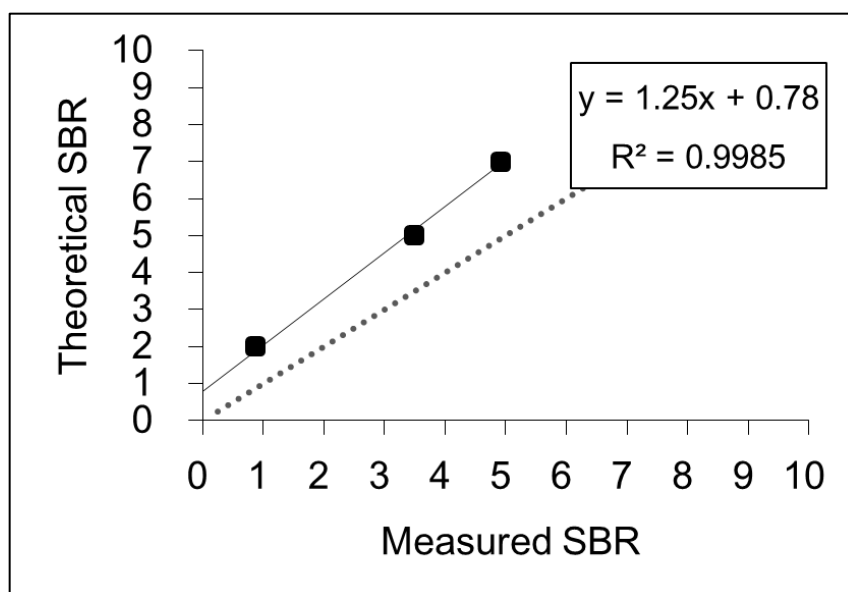
まず線条体ファントムを用いて，SPECT システムで得られた DAT 密度の定量的な SBR の評価を行った．基礎実験と同様の線条体ファントムを使用し，Ioflupane を線条体（8，6，3，1）：BG（1）で封入し検証した．

#### III-ii-ii. 使用機器

先の研究の結果に基づき，2 検出器 SPECT 装置を使用し Ioflupane を封入した線条体ファントムにより SBR を算出した．また，画像再構成は OSEM で，画像補正は施さず（NC）解析を行った．画像再構成および画像解析は，GMS-7700R ワークステーション（Canon Medical Systems, Otawara, Tochigi, Japan）を使用した．

ファントム研究より得られた計測された SBR と，設定された RI 濃度の理論的な SBR の関係を示した．**Fig.12** 及び **Table.1** に示す．以下に，SPECT システムや画像再構成の違いを校正した SBR の回帰直線を示す．NEW の SBR 解析結果は全てファントム校正による回帰式が適応される．また，全ての統計分析は IBM SPSS Statistics（version 23, IBM Corp., Armonk, NY）を使用した（確率値 < 0.05 で有意）．統計解析に関しては，回帰分析により算出された回帰直線の相関係数は単回帰分析で求め，また OLD と NEW の感度，特異度，正診率を McNemar 検定で比較した．

$$\text{ファントム校正による回帰式： } Y = 1.25 \times \text{計測 SBR} + 0.78$$



**Fig.12** ファントム実験による SBR 校正.

横軸は計測 SBR, 縦軸は理論的な SBR. 計測 SBR は過小評価された.

( $P < 0.001$ )

**Table.1** ファントム実験による SBR.

Striatal / BG	理論的な SBR	計測 SBR
8:1	7.0	4.9
6:1	5.0	3.5
3:1	2.0	0.9
1:1	0.0	-0.6

### III-ii-iii. 臨床データにおける OLD と NEW の SBR 解析

2016年4月から2016年10月において、連続したPD疑いの50人(PD; 28, アルツハイマー型認知症; 9, 本態性振戦; 7, 神経変性疾患でない; 5, 診断不明; 1. 男性23人, 女性27人で平均年齢±標準偏差 [範囲];  $66.7 \pm 15.1$  歳 [40–86]) に Ioflupane-SPECT 検査を試行し、後ろ向き研究を行った。PD疑い患者の分類は、神経科医による最終診断により Ioflupane-SPECT 検査の6か月後に確認され、PDでない(N-PD)患者22名とPD患者28名に分類した。Table.2に示す。なお、本研究は群馬大学倫理委員会によって承認された(No. HS 2018-110)。SPECT 検査方法は、患者に Ioflupane を 167 MBq 静注し、3時間後に撮像した。

PD 診断基準について、OLD は SBR; 4.5 のカットオフ値を設定した<sup>21)</sup>。NEW のカットオフ値は、線条体ファントムの校正 SBR における日本人 NDB の平均 SBR の 95% lower PI より下限領域の SBR を PD 病と診断した<sup>22)</sup>。95% upper PI より上限領域は松田ら<sup>22)</sup>により述べられておらず、SBR 解析エラーの外れ値と考えられるが、本研究の症例は検出されていない。従来法と新法の診断精度を分析するために OLD (Fig.13) または NEW (Fig.14) の SBR を評価した。

Table 2. 患者背景

Characteristics	Patients (n = 50)
Number of cases	50
Age; Mean ± SD (range)	$66.7 \pm 15.1$ (40-86)
Sex	
Male	23
Female	27
Final diagnosis	
PD	28
AD	9
ET	7
Others	5
Unclear	1

PD: Parkinson's Disease, AD: Alzheimer's disease, ET: Essential Tremor

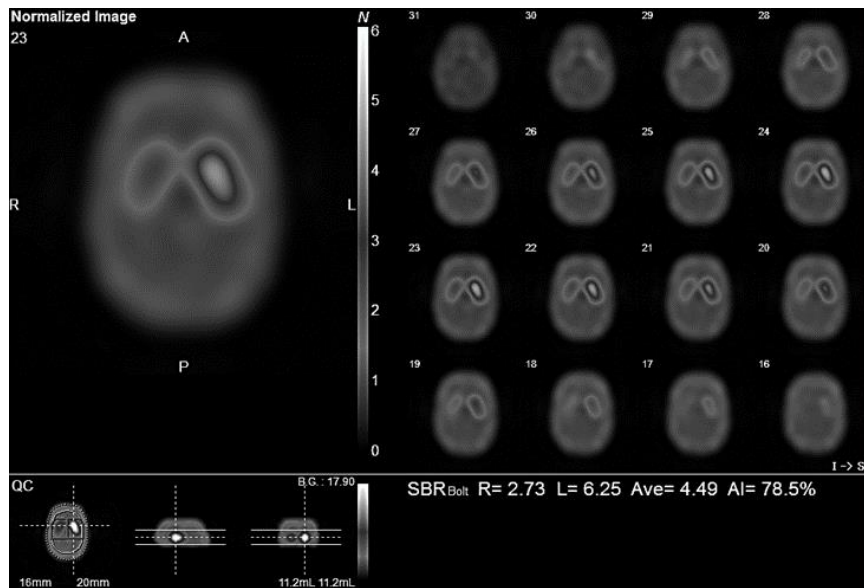


Fig.13 SBR 調整されていないソフトウェア解析画像.

OLD において、このソフトウェアを使用し、診断精度の SBR 解析を行った。

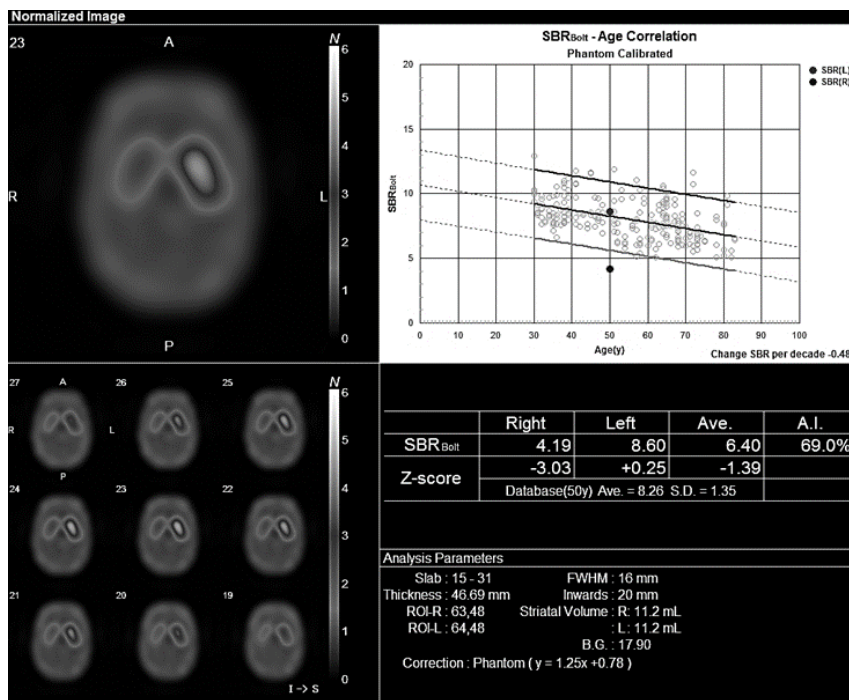


Fig.14 NEW に基づいて SBR 調整されたソフトウェア解析画像.

NEW において、このソフトウェアを使用し、診断精度の SBR 解析を行った。

## IV. 結果

### IV-i. 研究 1；予備的研究としてのファントム実験<sup>23)</sup>

NC の SBR は標準比 ( $y = x$ ) と比較して過小評価された ( $y = 1.05x - 1.81$ ,  $R^2 = 0.98$ ). SC を使用した場合も過小評価となった ( $y = 1.24x - 2.34$ ,  $R^2 = 0.98$ ). AC または CC : (AC :  $Y = 1.19x - 0.69$ ,  $R^2 = 0.98$ , CC :  $Y = 1.40x - 1.18$ ,  $R^2 = 0.98$ ) となった. 図に示すように, 線条体の設定された RI 濃度比が 1-4 において全て SBR が低値となった (Fig.15).

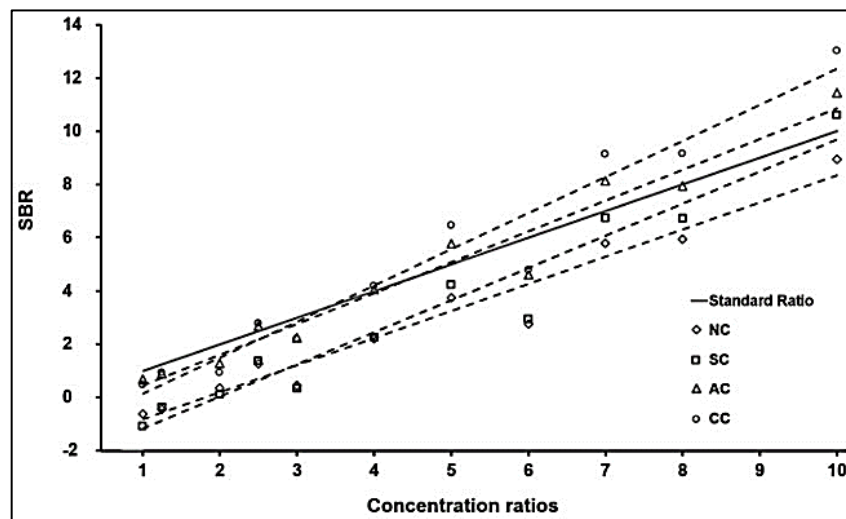


Fig.15 ファントム研究における標準比と SBR の相関

標準の近似直線 (実線 ;  $y = x$ ) を基準として各画像補正の近似直線 (破線) と比較した. NC (no correction)は過小評価された ( $y = 1.05x - 1.81$ ,  $R^2 = 0.98$ ). SC (scatter correction)も過小評価となった ( $y = 1.24x - 2.34$ ,  $R^2 = 0.98$ ). AC (attenuation correction)または CC : (AC :  $Y = 1.19x - 0.69$ ,  $R^2 = 0.98$ , CC :  $Y = 1.40x - 1.18$ ,  $R^2 = 0.98$ ) となった.

#### IV-ii. 研究 2；新たな日本人 NDB を用いた PD の診断能

SPECT システムや画像再構成の違いを校正するために、計測された SBR と設定された RI 濃度の理論的な SBR の関係を Fig.12 より以下に示す. NEW の SBR 解析結果は全てファントム校正による回帰式:  $Y = 1.25 \times \text{計測 SBR} + 0.78$  が適応される.

28名のPD患者と22名のN-PD患者によってOLDで評価した結果を Fig. 16 に示す. OLD の感度は 100%と高かった. しかし, OLD での評価はN-PD 22名のうち9名がPDを誤診された. NEWで評価した Fig. 17 の様に, SBR のNEW評価を示す. NEWではPDである2人の患者が誤診された. 対照的に, N-PDの22名の患者全員が正常と診断された. OLDとNEWの診断能を評価した Fig. 18 を示す. 感度はOLDとNEWはそれぞれ100%および93% ( $p=0.5$ )であり, そして特異度は55%と100% ( $P= 0.002$ )であった. 正診率はNEW(96%)がOLD(80%,  $p < 0.001$ )より良好であった.

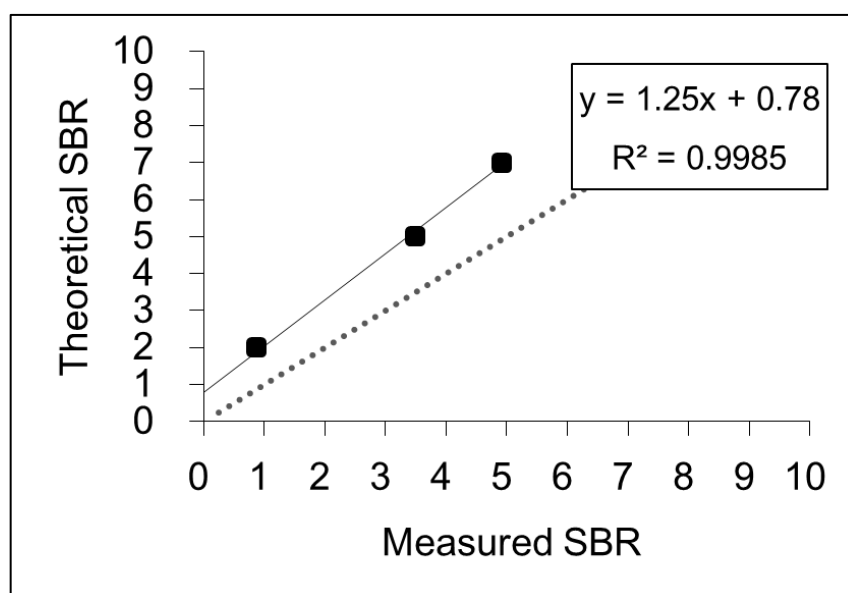
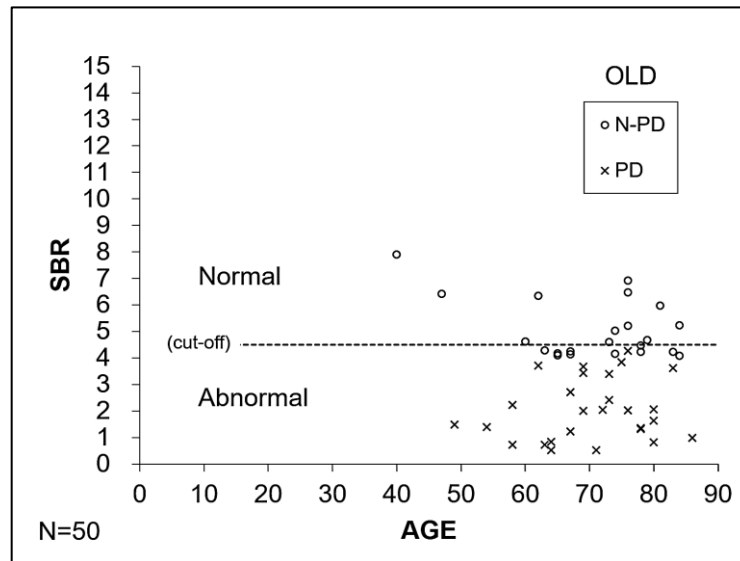


Fig.12 ファントム実験による SBR 校正.

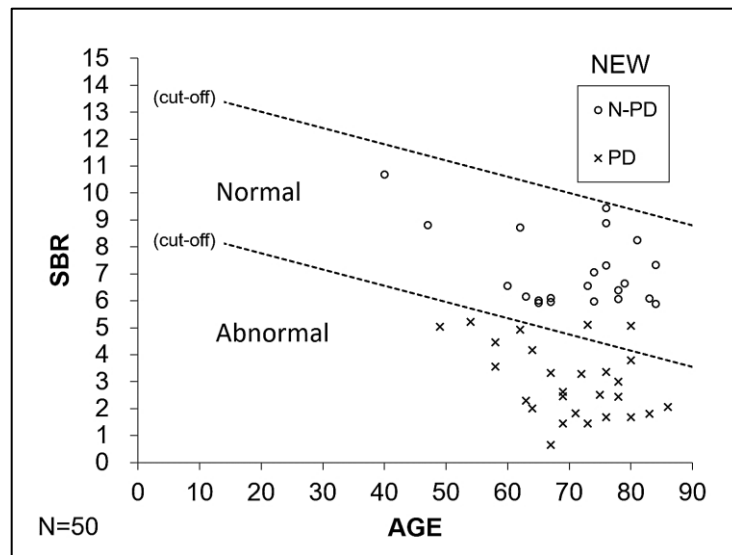
横軸は計測 SBR, 縦軸は理論的な SBR. ( $P < 0.001$ )





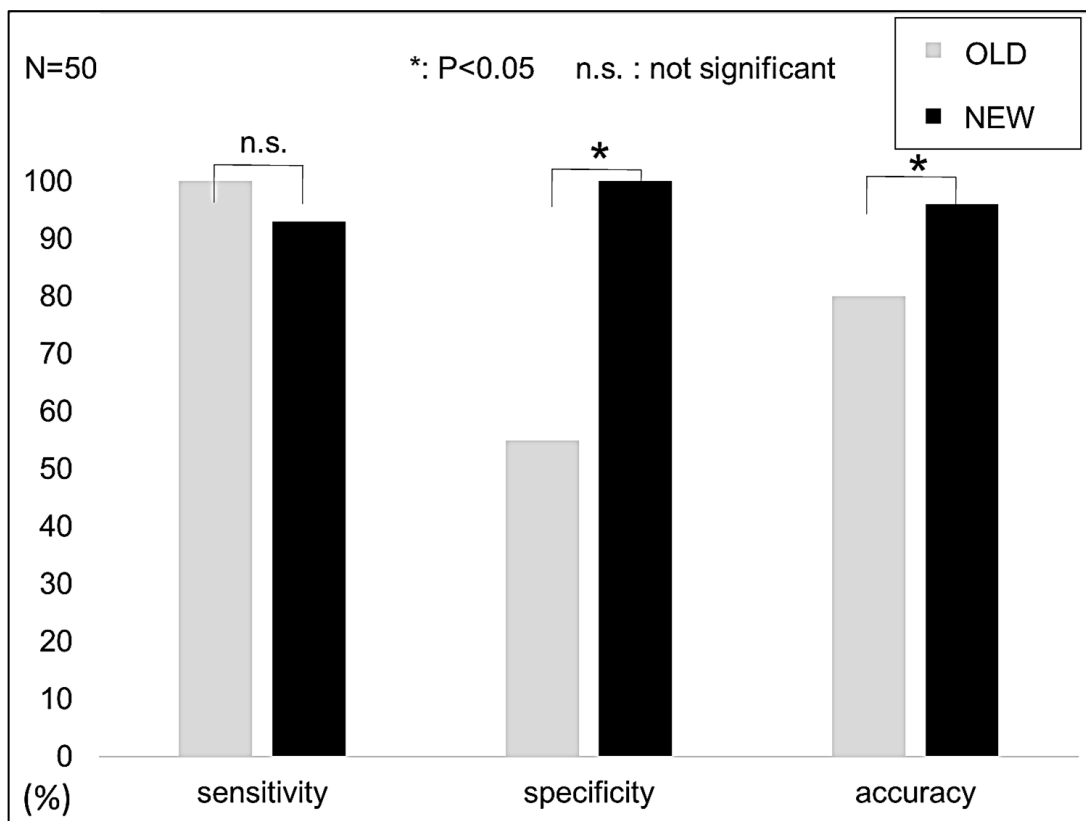
**Fig.16** OLD による PD28 名と N-PD 22 名の年齢と SBR の散布図.

OLD の感度は 100% と高かった。しかし、9 名の患者は PD と誤診された。カットオフ値は 4.5 であった。



**Fig.17** NEW による PD28 名と N-PD 22 名の年齢と SBR の散布図.

2 名の PD 患者は誤診されたが、NEW の特異性は 100% と高かった。カットオフ値に関連するデータは、日本人 NDB から得られている。



**Fig.18 OLD と NEW の PD 診断能比較.**

感度において OLD : 100% および NEW : 93% (95%信頼区間 ; 0.88-0.98) は有意差なしであった (P=0.5). しかし, 特異度において NEW : 100% は OLD : 55% (95%信頼区間 ; 0.45-0.65) および正診率 NEW : 96% (95%信頼区間 ; 0.92-1.0) に対して OLD : 80% (95%信頼区間 ; 0.72-0.88) と共に有意に優れていた (P<0.05).

## V. 考察

本研究では PD 患者と N-PD 患者の鑑別について、日本人 NDB の SBR 計算ソフトウェアを用いて PD 診断率を評価した。PD 診断を目的とした SBR 解析は SPECT システムや患者の年齢により影響されるため、ファントム研究として SBR と SPECT 画像補正方法の検証を行い(研究 1)、さらに臨床データより、新たな日本人 NDB の SBR 計算ソフトウェアを用いた PD の診断能を評価した(研究 2)。その結果、PD 診断精度は SBR の計算精度と加齢に伴う SBR 低下の影響を受けた。

本研究では、まず研究 1 の最適な SBR 解析について、SPECT 画像補正と SBR の関係性を線条体ファントムにて検証した。NC は SBR 過小評価であるが、RI 濃度に依存しない最も安定した SBR 解析結果であった。SC や AC の画像補正は SPECT 画像の定量性を向上させる有効な方法である<sup>13-17)</sup>。しかし、SBR 解析における画像補正は、線条体の位置する被写体中心部分の画像補正の影響が大きく<sup>13-17)</sup>、その結果として SBR 解析結果の誤差が顕著になると考えた。さらに、研究 2 においては、NEW のファントム回帰式から OLD の SBR 過小評価は改善された。NEW のファントム校正の目的は、異なる SPECT システムの違いや画像補正を調整し、真の SBR に調整することである。実際に、NEW の SBR 解析は再構成データを読み込ませると、画像補正方法に依存しない調整された SBR が自動計算される仕様となっている。しかし、松田らの報告によると、ファントム校正は SBR を修正するが、画像補正により  $^{123}\text{I}$  の 529 keV の高エネルギーγ線の影響を受け、SBR 解析は誤差を生じると述べている<sup>22)</sup>。つまり、NEW においても画像補正に対する SBR は完全に調整されないと考えられる。研究 1 と研究 2 より、SBR 評価は、NEW の SBR 計算ソフトウェアを用いた画像補正を施さない NC が最適と結論付けた。

患者の加齢による SBR 低下について PD の症状発症におけるニューロン損失は、発症より SBR が約 35%減少すると報告されている<sup>22)</sup>。それに比べ本研究の

平均年齢 66.7 歳の臨床データと比較すると、OLD の PD における SBR 損失は、60～69 歳の日本人 NDB より SBR 7.7 であり、SBR 減少率は約 40%以上と計算される。よって、OLD の 60 歳代における SBR 計算精度は高いと判断できる。ただし、OLD では加齢に伴う SBR 低下の定義は無く、70 歳代以降になると加齢の影響により OLD の診断基準では、診断で偽陽性率が高くなると推測する。対して、NEW は NDB より 10 年あたり 6.3%の SBR 減少を考慮して計算が行われ 30～80 歳の幅広い年齢に対応して SBR 計算が可能である。その結果、NEW (96%) の診断精度は OLD (80%) よりも改善されたと言える。

一方で、PD 診断は SBR の計算結果に影響される傾向が強く、Ioflupane-SPECT 画像の視覚的評価も重要と考えられる<sup>24)</sup>。また、SBR と Ioflupane-SPECT 画像の視覚評価が臨床症状と異なるケースがある<sup>25)</sup>。PD 診断が Ioflupane-SPECT で困難な場合、<sup>123</sup>I-MIBG<sup>26-27)</sup>や脳血流 SPECT<sup>28)</sup>検査などで総合的な画像診断を実行することが必要と考えられる。

最後に、本研究には限界がある。本研究では脳神経学的病変精査、PD 薬剤治療効果判定目的の臨床患者データを使用した後ろ向き研究であるため、健常な患者ほとんど評価できなかつた。そのために、PD 診断精度を評価する際には、認知症や近親者にパーキンソン症候群が無く、脳神経学的機能検査において、健常と診断された被験者に対して評価する必要がある。

## VI. 結語

本研究では、PD 画像診断における Ioflupane-SPECT で、SBR 計算ソフトウェアの OLD と NEW を使用した場合の診断能を比較した。SPECT システムの SBR 校正を行った日本人 NDB 搭載ソフトウェアの NEW を使用することで、画像診断における特異度を改善させ PD 診断の正診率を向上させることができた。

## VII. 謝辞

本研究及び論文作成を終えるに当たり、研究に有益なご助言、ご指導を賜りました弘前大学大学院 保健学研究科放射線技術科学領域 高橋康幸教授に謹んで感謝いたします。また、本研究に対し快くご協力頂きました群馬大学医学部附属病院 核医学科 樋口徹也准教授、対馬義人教授、放射線部の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

## VIII. 研究業績

### Conference presentation

1. **Takao Kanzaki**, Tetsuya Higuchi, Yasuyuki Takahashi, et al. Can [123I] FP-CIT SPECT using the Japanese normal database improve diagnostic accuracy of Parkinson's disease? European Association of Nuclear Medicine , 2018.10 (Germany; Düsseldorf).
2. **勘崎貴雄**, 高橋康幸, 茂木直, 品川博史, 岸 和洋, 嶋田博孝, 須藤高行. SPECT 検査の業務被ばく低減に関する防護エプロンの有用性. 日本放射線技術学会秋季学術大会, 2019.10 (大阪)

### Overseas training

1. 弘前大学グローバル人材育成事業研修. 2018.11 (アメリカ ; ミネソタ).

### Paper submission

1. **勘崎貴雄**, 高橋康幸, 品川博史, et al. 核医学検査の業務被ばく評価におけるシリコン半導体検出器の有用性. 群馬県核医学研究会会誌 2018; 33: 3-5.
2. **Takao Kanzaki**, Tran Vu Quynh Vy, Tetsuya Higuchi, Takahito Nakajima, Arifudin Achmad, Yasuyuki Takahashi, Ayako Taketomi-Takahashi, Takayuki Suto, Yoshito Tsushima. The Influence of Attenuation and Scatter Corrections on Quantitative Analysis of 123I-FP-CIT SPECT Brain Imaging. *The Kitakanto Medical Journal* 2019; 69: 121-127.

3. Yasuyuki Takahashi, Shota Hosokawa, Takakiyo Tsujiguchi, Satoru Monzen, **Takao Kanzaki**, Koji Shirakawa, Ayaka Nemoto, Hayato Ishimura, Noboru Oriuchi. Time-related study on external exposure dose of 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-D-glucose PET for workers' safety. *Radiological Physics and Technology* 2019; 13: 98–103.
  
4. **Takao Kanzaki**, Tetsuya Higuchi, Yasuyuki Takahashi, Takayuki Suto, Yoshito Tsushima. Improvement of diagnostic accuracy of Parkinson's disease on I-123-ioflupane single photon emission computed tomography (123I FP-CIT SPECT) using new Japanese normal database. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2020; 8: 95-101.
  
5. **Takao Kanzaki**, Yasuyuki Takahashi, Tetsuya Higuchi, Xieyi Zhang, Nao Mogi, Takayuki Suto, Yoshito Tsushima. Evaluation of 111In-Pentetreotide SPECT imaging correction for GEP-NET. *J Nucl Med Technol* 2020; 48:1–5.

## IX. 参考文献

- 1) Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol* 2011; 26 Suppl 1: S1-S58.
- 2) Suzuki M, Arai M, Hayashi A, et al. Prescription pattern of anti-Parkinson's disease drugs in Japan based on a nationwide medical claims database. *eNeurologicalSci* 2020; 20: 100257.
- 3) Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014; 29: 13.1583-1590.
- 4) de Celis Alonso B, Hidalgo-Tobón SS, Menéndez-González M, et al. Magnetic Resonance Techniques Applied to the Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2015; 6: 146.
- 5) The International parkinson and movement disorder society; MDS. About Movement Disorders / Parkinson'sDisease&Parkinsonism.  
<https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Movement-Disorder-Overviews/Parkinsons-Disease--Parkinsonism.htm>.
- 6) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 181–184.
- 7) Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30(12):1591-601.
- 8) パーキンソン病診療ガイドライン 2018. 日本神経学会, 医学書院 2018.
- 9) Ohtsuka C, Sasaki M, Konno K, et al. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging. *Neurosci Lett* 2013; 541: 93-98.
- 10) Park E. A new era of clinical dopamine transporter imaging using 123I-FP-CIT. *J Nucl Med Technol*, 2012; 40(4), 222–228.



- 11) Hudson HM, Larkin RS. Accelerated Image Reconstruction Using Ordered Subsets of Projection Data. *IEEE Trans Med Imaging* 1994; 13: 601-609.
- 12) Nakamura Y, Tomiguchi S, Tanaka M. Reliability and advantages of using non-uniform Chang's attenuation correction method using a CT-based attenuation coefficient map in <sup>99m</sup>Tc-GSA SPECT/CT hepatic imaging. *EJNMMI Physics* 2015; 2:17
- 13) Ogawa K. Simulation study of triple-energy-window scatter correction in combined Tl-201, Tc-99m SPECT. *Ann Nucl Med* 1994; 8: 277-281.
- 14) Takeuchi W, Suzuki A, Shiga T, et al. Simultaneous Tc-99m and I-123 dualradionuclide imaging with a solid-state detector-based brain-SPECT system and energy-based scatter correction. *EJNMMI Physics* 2016; 3: 10.
- 15) Sorenson JA. Quantitative measurement of radioactivity in vivo by whole body counting. *Instrument Nucl Med* 1974; 2: 311–348.
- 16) Chang LT. A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1978; 25: 638–643.
- 17) Hayashi M, Deguchi J, Utsunomiya K, et al. Comparison of Methods of Attenuation and Scatter Correction in Brain Perfusion SPECT. *J Nucl Med Technol* 2005; 33: 224–229.
- 18) Djang DS, Janssen MJ, Bohnen N, et al. SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with <sup>123</sup>I-ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med* 2012; 53: 154-163.
- 19) Habraken JB, Booij J, Slomka P, et al. Quantification and visualization of defects of the functional dopaminergic system using an automatic algorithm. *J Nucl Med* 1999; 40: 1091-1097.
- 20) Tatsch K, Schwarz J, Mozley P, et al. Relationship between clinical features of Parkinson's disease and presynaptic dopamine transporter binding assessed with

- [123I] IPT and single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 415-421.
- 21) Tossici-Bolt L, Hoffmann SMA, Kemp PM, et al. Quantification of [123I] FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:1491–1499.
- 22) Matsuda H, Murata M, Mukai Y, et al. Japanese multicenter database of healthy controls for [123I] FP-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 1405–1416.
- 23) Kanzaki T, Tran Vu Quynh Vy, Higuchi T, et al. The Influence of Attenuation and Scatter Corrections on Quantitative Analysis of 123I-FP-CIT SPECT Brain Imaging. *The Kitakanto Medical Journal* 2019; 69: 121-127.
- 24) Murakami H, Kimura A, Yasumoto T, et al. Usefulness Differs Between the Visual Assessment and Specific Binding Ratio of 123I-Ioflupane SPECT in Assessing Clinical Symptoms of Drug-Naïve Parkinson's Disease Patients. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 1–8.
- 25) Marshall VL, Reiningner CB, Marquardt M, et al: Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: A 3-year European multicenter study with repeat (123 I) FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2009; 24: 500-508
- 26) Asahi T, Kashiwazaki D, Yoneyama T, et al. Importance of 123 I-ioflupane SPECT and Myocardial MIBG Scintigraphy to Determine the Candidate of Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Neurol Med Chir* 2016; 56: 125-131.
- 27) Orimo S, Suzuki M, Inaba A, et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 494-500.

28) Bosman T, Laere K Van, Santens P. Anatomically standardised<sup>99m</sup>Tc-ECD brain perfusion SPET allows accurate differentiation between healthy volunteers, multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 16-24.

## Abstract

Evaluation of N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-[123I] iodophenyl) nortropane SPECT using the new specific binding ratio calculation software of Parkinson's disease

Takao Kanzaki, Hirosaki University Graduate School of Health Sciences,  
Department of Radiological Technology

[Purpose] N- $\omega$ -fluoropropyl-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-[123I] iodophenyl) nortropane single photon emission computed tomography (Ioflupane-SPECT) has been used to assess dopamine transporter (DAT) loss in Parkinson's disease (PD). The specific binding ratio (SBR), a quantitative parameter of DAT density in the striatum, may be affected by differences in age, sex, and SPECT system. Therefore, Matsuda has established a multicenter Japanese large-scale database of Ioflupane-SPECT scans from different SPECT scanners in healthy controls across a wide age range and with balanced sex representation. However, the diagnostic accuracy of this Japanese normal database (NDB) by SBR has not been evaluated. The purpose of this study was to evaluate the utility of Ioflupane-SPECT using the Japanese NDB in the diagnosis of Parkinson's disease.

[Materials and methods] To standardize the quantitative outcome measures of DAT density obtained with different SPECT systems, striatal phantoms filled with striatal to background materials at ratios between 8:1 and 1:1 were measured using a gamma camera (E-CAM) in our institute. Consecutive fifty patients (23 men and 27 women; age range, 40-86 years) with suspected PD undergoing Ioflupane-SPECT brain imaging during the period from April to October 2016 were enrolled in this retrospective study. Their final diagnoses were PD in 28 patients and without PD in 22 patients. SBRs of the patients

were calculated using either new (Japanese database with different age and sex; NEW) or old (non-Japanese database not specifying age and sex; OLD) version software ([DaTView], AZE, Ltd. Tokyo, Japan). The McNemar test was used to compare the diagnostic accuracy between old and new versions.

[Results] Based on the phantom study, the calibrated SBR could be calculated by  $Y = 1.25 \times \text{Measured SBR} + 0.78$ . The sensitivities for OLD and NEW were 100% and 93%, respectively ( $p = 0.5$ ), and the specificities were 55% and 100% ( $p = 0.002$ ). The diagnostic accuracy of NEW (96%) was better than that of OLD (80%,  $p < 0.001$ ).

[Conclusion] We evaluated the utility of Ioflupane-SPECT using the Japanese NDB in the diagnosis of Parkinson's disease imaging with the conventional and new SBR calculation software. Ioflupane-SPECT using Japanese NDB improved the diagnostic accuracy of Parkinson's disease by decreasing false positive rate finding.