

# 平成30年度 病院医学教育研究助成成果報告書

報告年月日	平成31年 3月 7日
研究・研修課題名	骨シンチ定量解析の臨床利用（診断支援）
研究・研修組織名（所属）	放射線部 核医学部門
研究・研修責任者名（所属）	山本泰司 放射線部
共同研究・研修実施者名（所属）	山本泰司 放射線部

区分	<input checked="" type="checkbox"/> 学会発表、 <input checked="" type="checkbox"/> 論文掲載、 <input type="checkbox"/> 資格取得、 <input type="checkbox"/> 認定更新、 <input type="checkbox"/> 試験合格 <input type="checkbox"/> 単位取得、 <input type="checkbox"/> その他の成果( )
該当者名(所属)	山本泰司
学会名(会期・場所、認定名等)	第46回 日本放射線技術学会秋季学術大会, 2018.4.10-5.仙台.
演題名・認証交付先等	骨 SPECT 定量解析の SUV Threshold の検討
取得日・認定期間等	

## 目的及び方法、成果の内容

### ① 目的

核医学検査の一つである骨シンチグラフィ（以下 骨シンチ）は、前立腺がん・乳がん・肺がん等の骨転移に対する感度・特異度の高い検査法である。骨シンチは、2次元画像（Planar）による視覚評価（診断）が主流であり、客観性に乏しく、抗がん剤治療や放射線治療などの縦断的効果判定（評価）には苦慮していた。近年その問題を解決すべく、骨転移の数や大きさ、転移病変悪性度を定量評価する手法が開発（骨 Planar CAD）された。当院では、その方法をいち早く採用し、泌尿器科の三井らが論文報告<sup>1)</sup>した。現在では、広く臨床利用されている。

しかし、Planar からの定量評価（指標値 Bone Scan Index:BSI）であることから、解剖学的に重なりがある部分の評価が困難であり、3次元画像（骨シンチ断層画像：骨 SPECT）を用いた定量評価法が模索されていた。そのような中、SPECT/CT 装置（Single Photon Emission Tomography:SPECT と CT 装置の一体型装置）が当院にも導入され、骨 SPECT 検査が可能となり、骨シンチ 3次元定量評価（骨 SPECT CAD）が可能となった。

本研究の目的は、骨 SPECT CAD のエビデンスを構築し、臨床に有効利用できるようにすることが目的である。

### ② 背景および方法

1. 骨 SPECT CAD 使用については装置毎、施設毎に最適なデータ収集（検査施行）条件、画像作成条件および定量値（ソフト解析）算出条件を決定する必要があると考えられる。当院では、慶応大学、千葉大学との共同研究<sup>2)</sup>により、それらの条件を既に決定している。その条件を使用して本研究をはじめめる。
2. 泌尿器科の協力を得て、経時的に骨 SPECT 撮像した患者データを用いて、骨 SPECT CAD を行い、臨床評価を試みた結果はすでに報告している<sup>3)</sup>。
3. 骨 SPECT CAD 解析で算出される定量値は、standardized uptake value (SUV) である。これは投与したラジオアイソトープが体内に均等に分布した場合を SUV=1.0 とし、その値の大きさによって悪性度（骨病変活性度）を評価するものである。しかし、SUV の値がどの程度から異常集積と判断するか（以下 SUV Threshold）を最初に検討する必要があることは、過去の研究から明白であった。
4. SUV Threshold を小さく設定すると正常領域を異常領域と判定することとなり、逆に大きく設定すると小さな異常集積を除外してしまうことになる。本研究では、SUV Threshold を変数とし、評価がどのように変化するかを検討した。また、全身骨の異常集積全てを対象として評価するため以下の式で算出した Total Bone Uptake(TBU)でも検討した。

$$TBU=MBV \times SUV_{mean}$$

MBV: Metabolic Bone Volume 全身骨に分布する異常集積の体積  $\text{cm}^3$

SUVmean: 異常集積毎の SUV の平均値

5. prostate-specific antigen (PSA)、alkaline phosphatase (ALP) などの血液データの経時的変化から、SUV Threshold の臨床的妥当性を検討した。
6. BSI と TBU の経時的変化を比較し、骨 SPECT CAD の有用性を検討した。
7. SUV と TBU が、治療効果判定のバイオマーカーとして利用可能であるかを検討し、臨床に活用する方法を検討した。

### ③ 成 果

図1は骨 Planar CAD の特徴と、指標値である BSI の算出原理を示す。2次元画像であることから上部胸椎では胸骨と重なり病変部領域を正しく判定できない。骨 Planar CAD の最大の特徴は、人工知能を利用して病変部を赤く、リスクが低く病変でない高集積を青く表示することである。矢印の領域は低リスクと判定しているが、骨 SPECT CAD では高 SUV として検出している(図3)。骨 Planar CAD の指標 BSI は、人工知能が病変と判断した面積を示すものであり、SUV のようにアイソトープの取込量から推測される骨病変活性度を示すものではないことに、留意しなければならない。その根拠となるのが図2であり、(a)骨 Planar CAD では病変1が病変2のリスクより局所 BSI (r BSI) と人工知能が示すリスク (ANN: 1に近いほど病変リスク大) が大きい値である。一方、SUV では逆に2の SUV が1より大きく、骨代謝が盛んであることを示している。これが、BSI と SUV の大きな違いであり、SUV による定量評価が理解しやすい理由である。また、図3(b)に示すように、骨 Planar CAD は解析処理の中にアイソトープの取り込み量の正規化処理を行う。これは、施設間での装置特性やアイソトープの取り込み量の個人差をなくし、人工知能に識別しやすくする処理として欠かせない。一方、SUV は(a)に示す式の如く、BCF という処理で核医学画像の情報量であるガンマ線量を放射能濃度に変換する特殊な計算理論を組み込むことでアイソトープ取込量を絶対値で評価できる。この違いが臨床画像の診断や定量評価で何をもちがえやすさを示したのが図4である。Super Bone のように全身の骨代謝が均等に上昇している症例では、(a)のように BSI や ANN 上、低リスクと判断されるケースも少なくない。(b)のように正規化処理を伴わない SUV による評価では、全身の骨代謝が上昇していることが分かる(当院での正常椎体 SUV は、およそ6~7程度、SUV=17は正常値よりかなり高値である)。骨 Planar CAD は、骨 SPECT CAD の3分の1程度の検査時間であり患者負担が少なく、解析が非常に簡便で診断サイドへ提供しやすい。また、広く臨床利用されており、エビデンスが構築されている。

今回、我々は SUV のエビデンス構築の一助となる SUV Threshold (異常集積と判定する閾値) について検討したので報告する。骨 SPECT CAD で最も重要なのは、解析に用いる SUV Threshold である。研究には、前立腺がんで、化学療法やゾーフィゴ治療を行い、複数回の骨 SPECT 検査を経時的に施行した症例群を用いた (N=48)。

SUV の比較対象としたのは、治療効果判定のバイオマーカーとしてよく使用される血液マーカーの ALP と PSA である。SUV Threshold を 3~15 まで変化させながら解析を繰り返し、方法4で述べた TBU を治療効果判定のバイオマーカーとして血液データと比較した。

結果として ALP と相関が良かったのは  $7 > 5 > 3 > 10 > 15$ 、PSA では  $5 > 7 > 10 > 3 > 15$  であった(図5参照)。次に、各 Threshold で解析した結果画像の TBU が他の Threshold で解析した画像の情報をどの程度含んでいるかを相関関係で示したのが図6である。閾値が小さい場合には (SUV=3)、正常部位も解析対象に加わることが推測され、閾値が大きい場合には、正常部位は解析対象にならないと推測される。Threshold が大きな場合 (SUV=15) には、その逆 (異常集積部位が解析対象とならない) が推測される。つまり、TBU と相関の高い画像であれば、解析結果をより多く反映した画像であると考えられる。その結果が  $7 > 5 > 10 > 15 > 3$  であった。図7から、Threshold 15 では TBU の小さな領域の評価ができず、Threshold 3 では TBU の大きな領域の評価ができない。図8は各 Threshold で解析した結果画像で、グリーンで示す領域が Threshold 以上の SUV で TBU の算出対象となる領域である。つまり TBU は各グリーン領域の体積を加味した平均 SUV を加算した指標となり、Threshold 3 では椎体の正常領域が異常領域として解析対象に含まれ、Threshold 15 では異常領域にいくつか解析対象から除外されていることがわかる。SUV が大きな (特に活性度が高い) 領域のみで治療効果を判定したいケースもあれば、全身骨領域を対象に評価したいケースも想定され、そのような目的であれば問題ないが、我々が臨床現場でルーチン解析する場合には、図5,6,7に示す結果から Threshold 7 が最適と考える。椎体の正常値が SUB 6 前後であることから、結果は妥当と考えられる。研究成果として、骨 SPECT CAD を Threshold 7 で解析し、臨床応用している。

本研究により、依頼 (診療) 科にエビデンスのある骨 SPECT CAD 解析画像を提供できることは、

大きな成果である。

謝辞

今回 研究報告に協力いただいた泌尿器科教授 椎名昭浩先生に深く感謝いたします。

参考文献

1. Msui Y, Shiina H, Yamamoto Y, Haramoto M, Arichi N, Yasumoto H, et al. Prediction of survival benefit using an automated bone scan index in patients with castration-resistant prostate cancer. BJU Int. 2012 Dec;110(11 Pt B):E628-34
2. Nakahara T, et al. Use of a digital phantom developed by QIBA for harmonizing SUVs obtained from the state-of-the-art SPECT/CT systems: a multicenter study. EJNMMI Res. 2017 Dec;7(1):53.
3. Yamamoto Y. Quantitative Evaluation of the Bone Scintigraphy in the Prostate Cancer. Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi. 2017;73(10):1087-94.

骨 Planar CADは解剖学的に重なりのある領域の判断が困難

たとえば 胸椎と胸骨の重なり

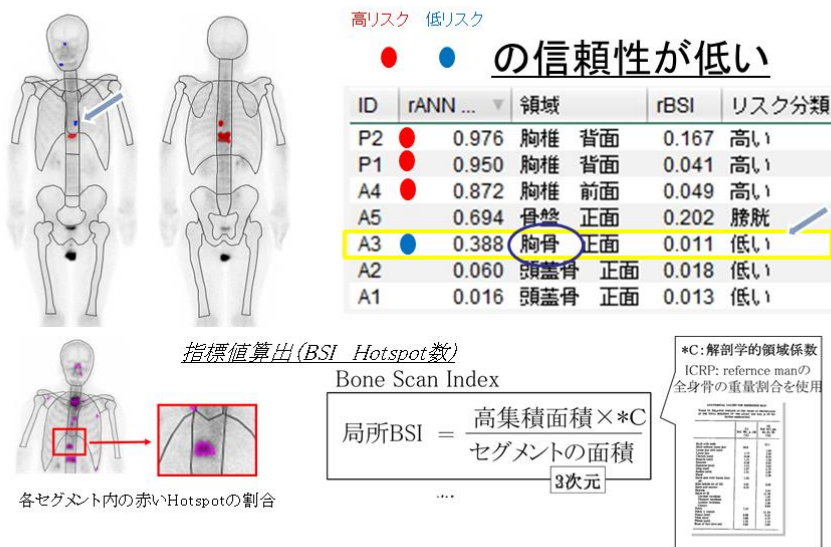


図 1

ICRP. Task group on reference man 1975

骨Planar CAD (BSI) ⇒ 骨 SPECT CAD (SUV)

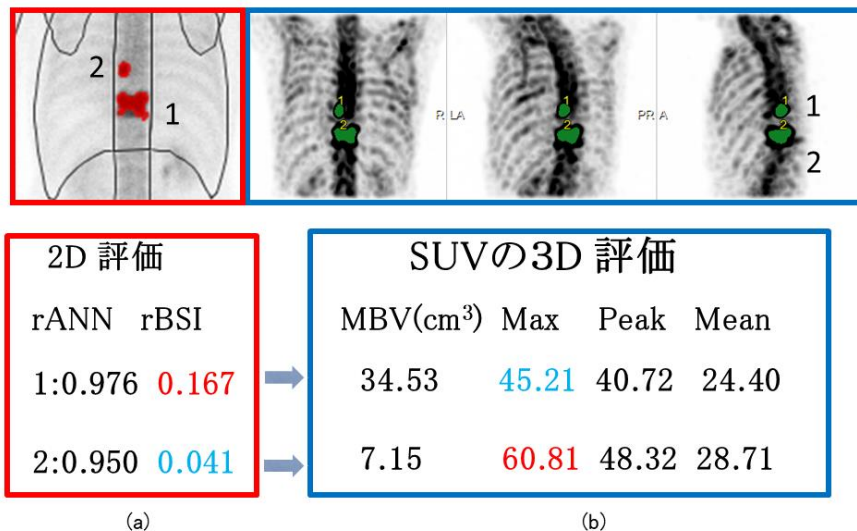


図 2

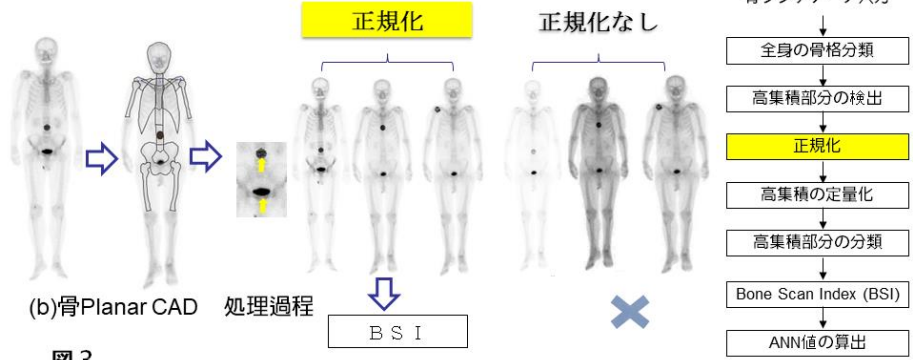
$$SUV = \frac{SPECT \text{値 [cps/mL]} * BCF [Bq/cps] * Decay \text{ factor}}{\text{投与量 [Bq]} / \text{体重 [g]}}$$

**SPECT SUVは定量絶対値!**



(a) 骨SPECT CAD におけるSUV算出

**BSIは正規化されていることから絶対値評価ではない!**



(b) 骨Planar CAD 処理過程

図3

正規化処理⇒高リスクを低リスクと判断 → 正しく異常集積を算出

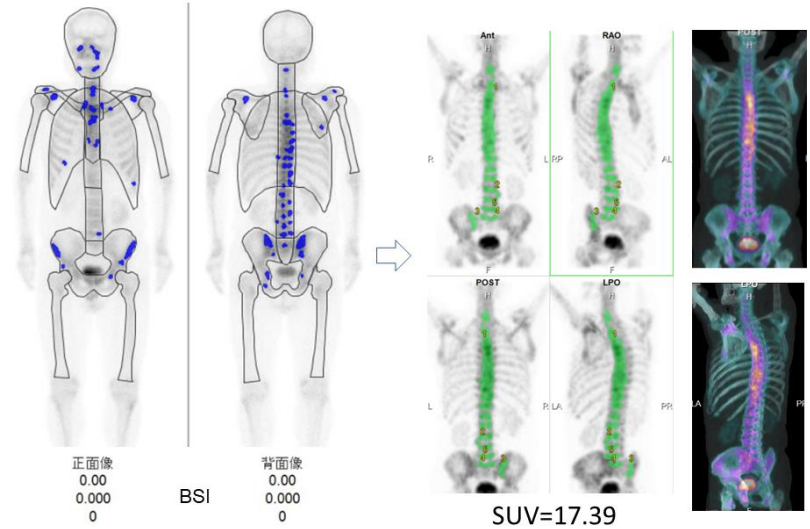


図4

島根大学 腰椎正常値 5.7±1.6

各Thresholdにおける血液検査マーカーとの相関

Speamanの順位相関. N=48

		Threshold				
		3	5	7	10	15
ALP	相関係数	0.4175	0.4888	0.5262	0.4146	0.2903
	P 値	0.0043	0.0007	0.0002	<.0001	0.0195
PSA	相関係数	0.4602	0.6096	0.6003	0.5632	0.3028
	P 値	0.0017	<.0001	<.0001	0.0001	0.0977

相関の大きさ

ALP 7 > 5 > 3 > 10 > 15  
PSA 5 > 7 > 10 > 3 > 15

図5

各ThresholdにおけるTBUの相関

Spearmanの順位相関. n=48. p<0.001.

		Threshold				
		3	5	7	10	15
Threshold	3	—	0.8498	0.7258	0.6239	0.6053
	5	0.8498	—	0.9430	0.8539	0.8197
	7	0.7258	0.9430	—	0.9358	0.9113
	10	0.6239	0.8539	0.9358	—	0.9784
	15	0.6053	0.8197	0.9113	0.9784	—

相関の大きさ  $7 > 5 > 10 > 15 > 3$

図 6

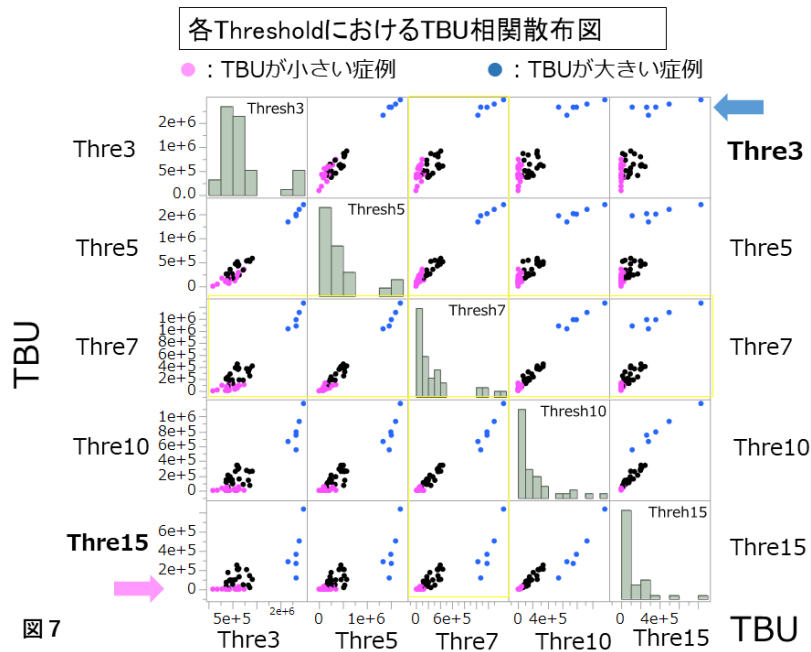


図 7

TBU解析症例におけるThreshold 3と15について

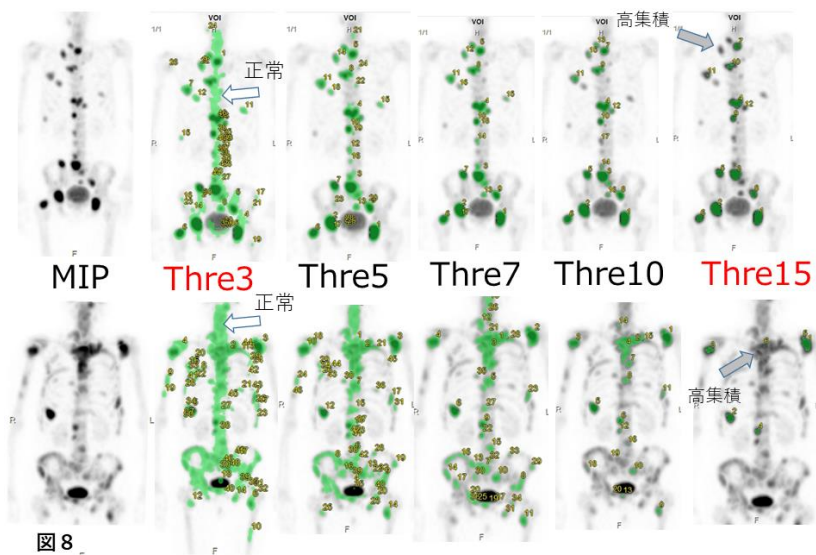


図 8