

# 博士學位論文

アルツハイマー病の画像診断のための  
薬剤動態に基づいた PET アミロイドイメージングの  
定量性向上に関する研究

近畿大学大学院

生物理工学研究科 生体システム工学専攻

山田 誉大

# 目次

<b>1</b>	<b>緒論</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>原理・方法</b>	<b>3</b>
2.1	アルツハイマー病を含む認知症とアミロイドイメージング	3
2.2	薬剤動態	7
2.2.1	Binding potential ( <i>BP</i> ) と分布体積について	7
2.2.2	<i>BP</i> とリガンド濃度との関係	9
2.2.3	<i>BP</i> の3定義	10
2.2.4	<i>BP</i> の計測法	12
2.2.5	分布体積 ( $V_{ND}$ )	12
2.2.6	分布体積とモデルパラメータの関係	14
2.2.7	Nondisplaceable コンパートメントの分布体積	14
2.2.8	特異的結合コンパートメントでの分布体積	15
2.2.9	Total distribution volume	15
2.2.10	分布体積と binding potential の関係	16
2.2.11	$V_{ND}$ と protein binding	17
<b>3</b>	<b>参照領域の自動設定アルゴリズム</b>	<b>18</b>
3.1	緒言	18
3.2	先行研究	19
3.3	方法	19
3.3.1	ガウス混合モデルを用いた参照領域の推定	20
3.3.2	空間的な情報の削減	21
3.3.3	時間的な情報の削減	23

3.3.4	設定したクラスタの数	25
3.3.5	ガウス混合モデルの誤収束への対応	25
3.3.6	静脈洞の除去	25
3.3.7	評価について	26
3.4	結果	27
3.4.1	小脳領域抽出の結果	27
3.4.2	クラスタ数の決定	30
3.4.3	8クラスタにおけるガウス混合モデルによるクラスタリングの状況	31
3.4.4	臨床データを用いた評価	32
3.5	考察	36
3.5.1	ガウス混合モデルの推定の安定化のための前処理	36
3.5.2	ガウス混合モデルを用いたクラスタリングにおけるクラスタ数について	37
3.5.3	誤収束の対応	37
3.5.4	臨床データへの適用	38
3.6	結語	39
4	空間分解能を温存したノイズ低減アルゴリズム	41
4.1	緒言	41
4.2	方法	42
4.2.1	ノイズ低減アルゴリズム (CAKS) について	42
4.3	シミュレーション	45
4.4	臨床データを用いた評価	48
4.5	結果	49
4.5.1	シミュレーション結果	49
4.5.2	臨床データに CAKS を適用した結果	53
4.6	考察	59

4.6.1	シミュレーション . . . . .	59
4.6.2	Logan Graphical analysis 法での過小評価の解消 . . . . .	60
4.6.3	臨床データへの適用 . . . . .	61
4.7	結語 . . . . .	62
<b>5</b>	<b>結論</b>	<b>64</b>

# 1. 緒論

認知症状を呈する代表的な疾患であるアルツハイマー病の早期診断が求められている。医療の進歩により世界的に急速な人口の高齢化が進んだことで、認知症の患者数が増えている。2019年時点での世界中の認知症の有病者は5,000万人と推定されており、さらに毎年約1,000万人ずつ増加すると世界保健機関 (World Health Organization; WHO) が報告している [1]。日本も例外ではなく人口の約27.7%にあたる3,079万人が65歳以上であり、2012年時点での65歳以上における認知症の有病者数は462万人に上ると報告されている [2]。また、認知症患者の増加に伴い、医療費や介護費といった経済的な問題も世界共通の課題で、2012年5月に米国で、2025年までにアルツハイマー病の根本治療薬を開発することを目標にした“National Plan to Address Alzheimer’s Diseases” [3] が発表されるほど認知症の患者数の増加は深刻である。

認知症とは、認知機能が低下する状態を指す症状である。最大の原因疾患がアルツハイマー病であり、認知症性疾患の6割近くを占める。アルツハイマー病発症の機序として、アミロイドカスケード仮説 [4] が知られている。それによるとアルツハイマー病は、脳へのタンパク質であるアミロイド- $\beta$ (A $\beta$ )の脳への異常集積が引き金になり、神経細胞内にタウタンパクが集積することで、神経細胞が不可逆的に破壊され発症する疾患であると考えられている。そのため、アルツハイマー病は神経原線維変化が起こり始めるアルツハイマー病の前駆期である軽度認知症 (Mild Cognitive Impairment; MCI) 期または、A $\beta$ の集積が開始される時点の早期診断が重要である。

さらに、2019年10月22日にバイオジェンとエーザイ株式会社は、米国食品医薬品局との協議に基づいて、新たな早期アルツハイマー病の疾患修飾薬であるアデユカヌマブ [5] の承認に向けた開発を進めていることから、今後さらにアルツハイマー病の早期診断に対する期待が大きくなる。

アルツハイマー病の診断には、陽電子放射断層撮影 (positron emission tomography; PET) により、A $\beta$ と特異的に結合する<sup>11</sup>C-PiB(pittsburgh compound B; PiB)を介して脳内のA $\beta$ を画像化するアミロイドイメージングが有効である。

しかし、アミロイドイメージングでは、次の2点が定量化の問題となる。1点目は、 $A\beta$ の集積を画像化するにあたり、生理学的に $A\beta$ が集積しない領域である参照領域を設定しなければならない点である。アミロイドイメージングにおける参照領域は小脳灰白質となるが、形状の複雑さのため再現性良く設定することが難しく、従って定期健診による $A\beta$ 集積の起始の検出が困難となる。2点目は、PETは、CTやMRIと比べると空間分解能が劣っており、またノイズが多いため、微小な $A\beta$ の集積がノイズに埋もれて検出できない点である。そこで本論文では、上記の2点を改善するために、薬剤の動態の違いに基づいて参照領域を自動で設定するアルゴリズム (AutoRef)、薬剤の動態が類似している画素間での平均による空間分解能を温存したノイズ低減アルゴリズム (CAKS)を開発することで、アミロイドイメージングにおける定量性の向上を目的とする。

本論文は、5章からなり、2章では、PETの画像データを定量化するにあたり必要な、薬剤の動態解析、コンパートメントモデルや $A\beta$ 定量化理論について述べる。3章では、AutoRefについて述べる。AutoRefでは、部位ごとの動態に基づいてガウス混合モデルを用いてモデル推定を行い参照領域を特定し、臨床データを用いて評価を行う。4章では、空間分解能を温存したノイズ低減アルゴリズムであるCAKSについて述べる。CAKSでは、類似の動態を持つ画素間でクラスタリングを行い、平均することでPET画像のノイズを除去する。そして、シミュレーションと臨床データを用いて評価を行う。の5章で本論文の結言と今後の展望について述べる。

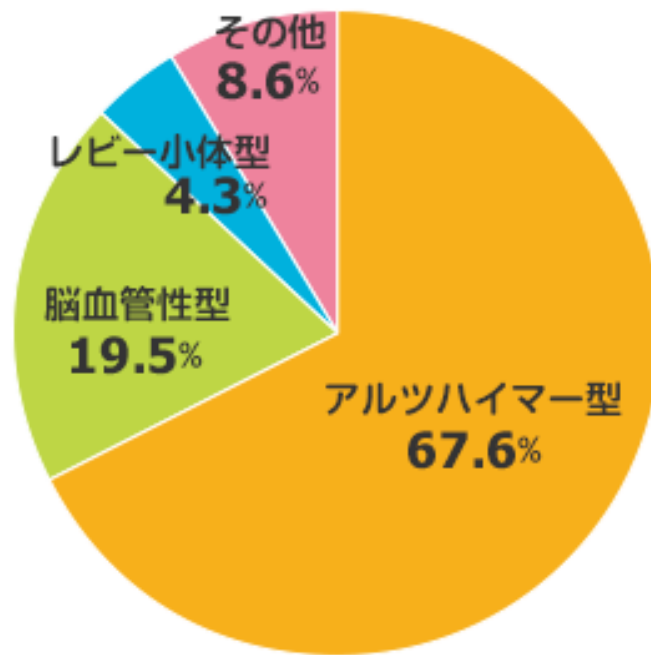
## 2. 原理・方法

本章ではまず、アルツハイマー病を含む認知症の現状、及び核医学の検査方法の一つである PET を用いたアルツハイマー病を含む認知症に対するアミロイドイメージングについて概説する。また、PET は、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$  等の放射性同位体で標識した薬剤を投与して、そこからの  $\gamma$  線を検出することで、生体内における薬剤の時間及び空間的な分布を断層画像として再構成する医用画像の手法であるが、アミロイドイメージングの定量化向上のために提案した参照領域自動設定アルゴリズム及び、ノイズ低減アルゴリズムの共通の基礎理論となる組織における放射性薬剤の動態についても述べる。

### 2.1. アルツハイマー病を含む認知症とアミロイドイメージング

ヒトは高齢になるに伴い、忘れることやもの覚えが悪くなるといった認知機能の低下が発生する。病気によって引き起こされる認知機能の低下を認知症と呼ぶ。認知症は、脳への異常タンパクの集積や出血での神経細胞が破壊されることで発症する。また、認知症には様々な種類の認知症があり、その割合を Fig. 1 に示す。

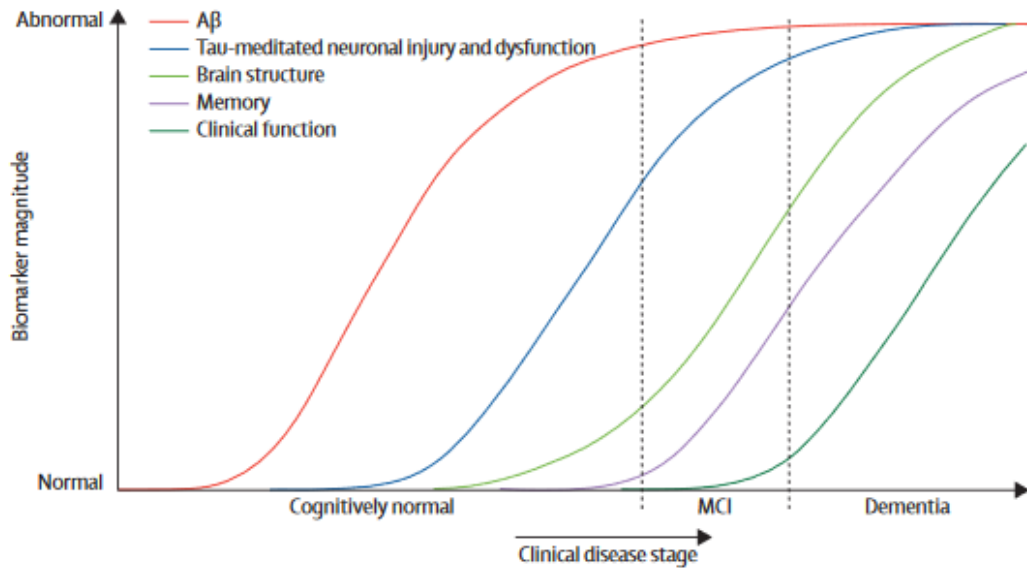
Fig. 1 より、認知症の中で割合が多いもの順にアルツハイマー病 (6 割強)、脳血管性認知症 (2 割弱)、レビー小体型認知症 (4.3%)、前頭側頭型認知症を含むその他である。また、アルツハイマー病、脳血管性認知症、レビー小体型認知症は認知症の 9 割近くを占めるため 3 大認知症と呼ばれている。認知症には必ず原因があるため早期に発見することができれば、適切な治療により認知機能の低下の予防、現状維持、または完治が望め、患者の生活の質 (quality of life; QOL) は格段に上がる。



**Figure 1:** 認知症の疾患別割合。アルツハイマー病、脳血管性認知症、レビー小体型認知症の3疾患で認知症全体の9割近くを占め、これらは3大認知症と呼ばれている。[6]

次に、認知症の最大の原因であるアルツハイマー病について説明する。現在、アルツハイマー病は、脳への  $A\beta$  の集積が原因であるとするアミロイドカスケード仮説 [4] が有力である。Fig. 2 にアミロイドカスケード仮説の模式図を示す。Fig. 2 は、一般的なアルツハイマー病までの時間進行を表している。横軸と縦軸は年齢と異常度を示している。アルツハイマー病は認知機能障害が起こるまでに15年以上かかるといわれており、最初の段階では  $A\beta$  の集積 (赤線) が始まり、次にタウタンパク質の集積 (青線) が始まる。そして、 $A\beta$  の集積がプラトーに達する辺りから神経細胞の破壊が進み、やがて萎縮 (黄緑線) が始まる。しかし、脳神経細胞は十分な数があるため少々の萎縮では認知機能に影響は見られないが、ある程度の萎縮を境に認知機能の低下がみられ始めた時期を MCI と呼び、この時期を過ぎると認知症が顕在化し、日常生活に支障を来すようになる。神経細胞の破壊は不可逆的であることからアルツハイマー病は、早期である MCI の時期、さらには  $A\beta$  の集積が開始される時点での超早期での診断が重要である。





**Figure 2:** アミロイドカスケード仮説の模式図。一般的なアルツハイマー病までを示しており、横軸と縦軸は病状の進行程度と異常度、色付けされた曲線は左から順に  $A\beta$  の集積、タウタンパク質の集積、脳の神経細胞数、記憶力、認知機能を示している。[4, Fig. 2]

アルツハイマー病の病因物質である脳内の  $A\beta$  の集積を画像化することをアミロイドイメージングと呼ぶ。アミロイドイメージングでは、 $A\beta$  と化学結合する PiB を  $^{11}\text{C}$  で標識した  $^{11}\text{C}$ -PiB[7] を投与することで、脳内における  $A\beta$  の分布を撮像することを通して診断を行う。Fig. 3 に、典型的な  $A\beta$  の集積が認められる症例 (positive) と認められない症例 (negative) での、 $A\beta$  の定量値である  $BP_{\text{ND}}$  画像を Fig. 3 示す。Fig. 3 の、上段は  $A\beta$  の集積が認められない症例 (negative)、下段は  $A\beta$  の集積が認められた症例 (positive) で、示しているスライスはアルツハイマー病における  $A\beta$  の集積が認められる部位である側頭葉 (左)、前頭葉及び後頭葉 (中央)、頭頂葉 (右) を提示している。色が濃い程  $A\beta$  の集積が多いことを示している。Fig. 3 より、negative においても  $A\beta$  の集積があるように見えるが、これは、 $^{11}\text{C}$ -PiB が脂溶性のため、脂質に富んでいる白質にも結合することによるものである。そのため、アミロイドイメージングにおける  $A\beta$  の陽性の判断基準は、 $A\beta$  の集積が灰白質に 2 脳回以上の範囲に認められかどうかであり、今回示した positive においては、示した全ての組織で灰白質への 2 脳回以上の  $A\beta$  の集積が確認できる。

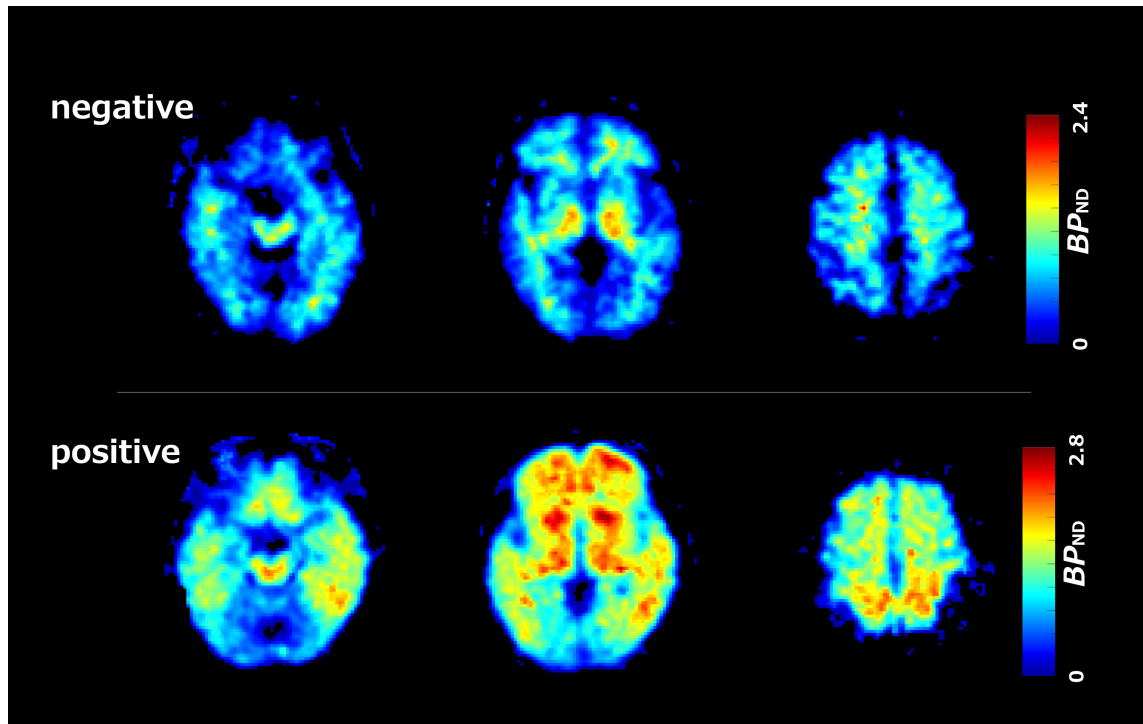


Figure 3: 典型的な症例群の  $A\beta$  の定量値である  $BP_{ND}$  画像。上段は  $A\beta$  の集積が認められない症例 (negative)、下段は  $A\beta$  の集積が認められた症例 (positive)。

また、アミロイドイメージングを含むPETの撮像方法には、放射性薬剤を投与してから75分ないし90分間にPETを複数回撮像するダイナミック収集と、放射性薬剤を投与してから生体内で定常状態に達した40分以降の10分程度しか撮像をしないスタティック収集の2種類ある。前者は、 $A\beta$ の定量値である $BP_{ND}$ を推定できるメリットはあるが、長時間の撮像による患者への負担やPETを占有することによる運用効率の悪さがデメリットである。スタティック収集では、 $BP_{ND}$ を推定することはできないため、 $BP_{ND}$ の近似値であるstandardized uptake value ratio (SUV<sub>r</sub>)を推定することになる。SUV<sub>r</sub>は、撮像時間が短いため患者への負担が軽く、一人の患者が占めるPETの占有率も低くなるメリットがある一方で、SUV<sub>r</sub>の前提条件である平衡条件の成立が保証されておらず、またSUV<sub>r</sub>が局所血流量に依存することから、SUV<sub>r</sub>では $BP_{ND}$ と比べ再現性が劣るデメリットがある。アルツハイマー病の早期診断のために $A\beta$ 集積の起始を診断するためには、例えば毎年の定期的なPET撮像を実施した上で、前年との画像比較によって集積の開始を捉える必要があり、このためには再現性が重要であることから、本研究では、ダイナミック収集を扱う。

## 2.2. 薬剤動態

### 2.2.1. Binding potential (BP) と分布体積について

Binding potential (BP)[8] は、受容体の濃度 [pmol/mL] および、リガンドの受容体に対する親和性 [1/nmol] を表わす数値である。

PET の受容体測定ではリガンドとの結合に参加することができる状態にある受容体の濃度である  $B_{\text{avail}}$  を測定するべきだが、その測定が極めて煩雑であり実用となり難いことから、実際には BP を測定する。 $B_{\text{avail}}$  の測定が困難な理由として、受容体の動態解析では未結合のリガンドが結合サイトと結合する部分を規定するパラメータに、 $k_{\text{on}}(B_{\text{avail}} - C_S)f_{\text{ND}}C_{\text{ND}}$  という形式で結合状態のリガンド濃度  $C_S$  が影響していることから、そのままでは PET 動態測定で実測される血液及び組織中のトレーサ濃度、 $C_P, C (= C_{\text{ND}} + C_S)$  の関係を示す解析解が存在しない。このことは、以下のようにコンパートメントモデルの推定に悪影響を及ぼす。また、 $k_{\text{on}}, f_{\text{ND}}, C_{\text{ND}}$  は各々、使用するリガンドの結合サイトに対する結合、組織中にあるトレーサのうち移動可能なものの割合、組織内でのトレーサ濃度を表す。

コンパートメントモデル推定では、一般的なモデル推定と同様に、実測された組織時間放射能曲線とその推定された波形との間の差を定量化する適切なモデル関数を求める。しかし、非線形最小二乗法固有の数学的構造により、最適解を逐次的に見つけていくことになる。

あるいは、Flumazenil の動態解析 [9] においては、通常の放射性リガンドに加えて、放射能を帯びていないいわゆるコールドのリガンドを投与したデータを併用することで、 $B_{\text{avail}}$  の推定を試みている。これはコールドの投与によって結合サイトを故意に占有させ、 $B_{\text{avail}}$  が減少した状況での情報を加えることで推定を容易にする。

しかしこのようなプロトコルは極めて煩雑であり、実用的ではないので、一般的に受容体解析では  $B_{\text{avail}}$  の直接推定はせず、より推定が実用的な代用値である BP を用いる。

次に、BP を定義するとともに、その合理性や意味について考える。

BP は結合サイト濃度を表すパラメータ  $B_{\text{avail}}$  と、使用するリガンドの結合サイトに対する

結合及び乖離を表すパラメータ、 $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$  との比となっていることから、 $B_{\text{avail}}$  の代用値としての要件を兼ね備えている。ここで  $k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$  を  $K_{\text{D}}$  として定義し (Eqn. 1)、 $K_{\text{D}}$  を結合乖離定数 (association-disassociationconstant) と呼ぶ。

$$K_{\text{D}} \triangleq \frac{k_{\text{off}}}{k_{\text{on}}} \quad (1)$$

$BP$  は、結合サイトに結合するリガンドが極めて少ないとされていることから、

$$k_{\text{on}} (B_{\text{avail}} - C_{\text{S}}) f_{\text{ND}} \simeq f_{\text{ND}} k_{\text{on}} B_{\text{avail}} \quad (2)$$

の近似の成立を仮定する。

この仮定の理由として、PET 撮影で投与される放射性リガンドは概ね [nmol] のオーダーである一方、医薬品の投与量は [ $\mu\text{mol}$ ] を単位とすることから、PET 撮影で使用されるリガンド量は薬効を呈する量の 1/1000 程度にしかすぎない。薬効を有するとは即ち、レセプタサイトの然るべき量がリガンドと結合していることを意味し、PET でのレセプタの投与量ではターゲットとなっているレセプタサイトをほとんどブロックしていない状態 (receptor dose) であるためである。

リガンドと結合サイトとの関係では、二つの要素である、結合サイトの多寡と、結合の能力を考慮しなければならない。結合サイトの多寡は、 $B_{\text{avail}}$  そのものである。一方結合能力は、結合と乖離の兼ね合い即ち  $K_{\text{D}}$  で定まる。 $k_{\text{on}}$  と  $k_{\text{off}}$  の比は結合能力が高くかつ乖離が少ないほど高値を呈することから、合目的なパラメータである。

$C_{\text{F}}$  と  $C_{\text{S}}$  の 2 コンパートメント間の速度定数の比である  $k_3/k_4$  を考えると、

$$\frac{k_3}{k_4} = \frac{f_{\text{ND}} k_{\text{on}} B_{\text{avail}}}{k_{\text{off}}} = f_{\text{ND}} \frac{B_{\text{avail}}}{K_{\text{D}}} = f_{\text{ND}} BP \quad (3)$$

となる。即ちレセプタスタディのコンパートメントモデル解析より得られる二つの速度定数の比 ( $k_3/k_4$ ) は、実はリガンドと結合サイトとの関係を記述する二つの要素が組み合わさったも

のである [10]。

### 2.2.2. BP とリガンド濃度との関係

*in vivo* での BP には、§2.2.3 で述べるようにその測定方法に関連して 3 つの定義が存在するが、これはリガンドと結合サイトとの結合乖離反応に基づく。先ずリガンドと結合サイトの結合や乖離を化学反応として捉え、未結合の結合サイトおよび未結合のリガンドの量を  $R$ ,  $F$ 、リガンドと結合サイトが結合した状態の物質濃度を  $B$  とすると、化学反応的には、



と書くことができる。ここでリガンドと受容体の結合乖離は十分に速やかに進み、その結果平衡していると仮定する。従って Eqn. 4 両辺の濃度は一定比に落ち着いており、その値は乖離定数  $K_D$  と呼ばれるものとなる。

$$K_D \triangleq \frac{[R][F]}{[B]} \quad (5)$$

ここで  $[R]$ ,  $[F]$ ,  $[B]$  は、各々の状態のその瞬間での濃度を表わす。また PET で測定可能な受容体の全量  $B_{\text{avail}}$  は、リガンドと未結合及び結合の 2 状態のいずれかを取ることから、

$$B_{\text{avail}} = [R] + [B] \quad (6)$$

となる。Eqn. 4 と Eqn. 6 から、

$$[B] = \frac{B_{\text{avail}}[F]}{K_D + [F]} \quad (7)$$

が得られる。

receptor dose を考慮するためには、 $K_D$  の意味を考える。未結合のリガンド濃度が  $K_D$  に一致した状況での、リガンドと結合状態にある受容体濃度は、Eqn. 7 より、

$$[B]_{[F]=K_D} = \frac{B_{\text{avail}}K_D}{K_D + K_D} = \frac{B_{\text{avail}}}{2} \quad (8)$$

つまり  $K_D$  とは、受容体総量の半数が結合状態にあるときの未結合リガンドの濃度ということになる。従って receptor dose 下では  $K_D \gg [F]$  となることから、Eqn. 7 より、

$$[B] \simeq \frac{B_{\text{avail}}[F]}{K_D} \quad (9)$$

つまり、

$$BP = \frac{[B]}{[F]} \quad (10)$$

となり、 $BP$  は平衡状態における結合及び未結合状態のリガンドの濃度比を意味する。*in vitro* 測定では、被検体から取り出した組織片なりをリガンドを含む溶液に浸した後平衡状態の成立を確認する。その後、溶液中のリガンド濃度が  $[F]$ 、改めて取り出して測定した組織片からの放射エネルギーより  $[B]$  が得られる。

しかし、*in vivo* では  $[F]$  および  $[B]$  を分離しての測定は不可能である。*in vivo* での PET の撮像から得られるものは、組織に含まれるリガンドの総量であり、ここには受容体と結合及び未結合のリガンドが含まれており、かつ不可分である。そのために、特に  $[F]$  の取得法にバリエーションが存在することから、 $BP$  には相異なる 3 定義が存在する。

### 2.2.3. $BP$ の 3 定義

*in vivo* における未結合リガンドの濃度を得る手段として、動脈血漿中のタンパクと結合していないリガンド、動脈血漿中のリガンド、参照領域から得る組織中での未結合リガンドの 3 つの選択肢が存在しており、 $BP_F$ ,  $BP_P$ ,  $BP_{ND}$  と区別する。

$BP_F$  では、平衡状態において組織中の未結合リガンドと動脈血漿中において自由に動けるが故に組織との移行に参加するリガンド濃度が等しくなっていると仮定すると、binding potential の計測に必要な組織中未結合リガンド濃度を、動脈血漿中タンパク未結合リガンド濃度で代用することになる。Eqn. 10 で示したように、 $BP$  とは結合及び未結合状態のリガンドの濃度比であった。従って  $BP_F$  は、タンパク結合を考慮することで未結合のリガンドの濃度を得ていることから、*in vitro* でのみ測定可能な  $BP$  に最も近くなる。

すでに受容体と結合しているリガンドは受容体上に固定されていることから、リガンドに関する血液との物質交換には寄与しない。従って、もし毛細血管内の血液と組織との間でのリガンドの行き来が障害が全く無い状況下で進行するならば、組織中の未結合リガンドの濃度は動脈血血漿中の未結合リガンド濃度と等しくなる。リガンドの生化学的特性より、血液組織間のリガンド移動は特定のトランスポータを介さないいわゆる拡散によって行われる。つまり血液及び組織という2領域間の濃度差に応じて移動するのみである。従ってリガンド投与後十分な時間が経過すれば、両領域間でのリガンド濃度は等しくなっていると考えることができる。

ここで動脈血血漿中リガンドとは、あくまで血液中で自由に動くことができることから、組織との間で行き来ができる状態のリガンドを指す。一般にリガンドの一部は血中に存在するタンパク質と結合しているために、組織へ移動できないことから、 $BP_F$  を使用する際の血中リガンド濃度とは、血中でのタンパク結合を別途実測し、これで補正されたものとなる。このパラメータを  $f_P$  と書き、0 から 1 までの値を取る。 $f_P = 1$  では、血中全てのリガンドが自由に移動できることを示す。

$BP_P$  は、 $BP_F$  において必要とされた血中タンパク結合測定を省略したものであり、タンパクに結合している分も含めた動脈血血漿中のリガンドの総濃度を組織中での未結合リガンドの濃度の代用とする。 $f_P$  の測定に手間が掛かることが  $BP_P$  使用の理由であると考えられる。

$BP_{ND}$  は、未結合リガンドを脳内でその受容体が存在しない領域、すなわち参照領域から得るものである。従って  $BP_{ND}$  では、血中リガンド濃度を必要としないために動脈採血は不要である。

また、脳では小脳が参照領域として多用される。小脳は、生理学的特徴より大脳に存在する受容体が必ずしも存在しないからである。ここで考慮すべきものは、血中と同じく組織中にもリガンドの拘束要因である非特異的結合 (nonspecific binding) が存在していることである。参照領域のリガンド濃度を未結合リガンド濃度として使用する場合には、非特異的結合を果たしているリガンドに由来する放射能が含まれることになるので、組織中において受容体との結合に参加するリガンドの割合を、 $f_{ND}$  と記述する。

なお参照領域の成立のためには、探索対象としている受容体不在に加えて非特異的結合が同一である必要がある点には留意しなければならない。

#### 2.2.4. BP の計測法

BP の定義に則った測定の可能性について考える。Eqn. 10 及び §2.2.3 で示したように、平衡状態における受容体サイトと結合しているリガンドの濃度と、血液あるいは参照領域でのリガンド濃度の双方が測定できれば、BP を得ることができる。血中濃度はタンパク結合測定の手技的な煩雑さはあるものの可能であるが、PET で得られるリガンド濃度は、あくまで組織に含まれる総量のみであり、これには未結合、非特異的結合、特異的結合の3状態にあるリガンドが含まれかつ不可分であることから、特異的結合リガンドの濃度は、*in vivo* では測定不可能である。

また平衡状態の現出もまた実現困難である。PET レセプタスタディでは、リガンドは、ボラス投与によって行われる。従って血中のリガンド濃度は投与直後に急速なピークを迎える。その後組織へのリガンド移行が進むとともに、それ以上のリガンドの新規供給は無いことから、血中濃度は漸減する。従ってリガンド投与後十分な時間が経過すれば、血中と組織中のリガンド濃度は等しくなると期待できるが、放射能の自然崩壊によっても時間の経過とともに放射能量が減少する結果、PET データのノイズ特性は悪化する。またそもそも組織中の未結合リガンドの濃度が得られないことから、血中との平衡の達成をモニターする手段が無い。

以上より、定義に則った BP の測定は現実的ではない。しかし、次節で述べるように、平衡状態の血液中とのリガンド濃度比は分布体積と呼ばれ、動態解析によって推定可能であることから、BP は実際には動態解析を通して計測される。

#### 2.2.5. 分布体積 ( $V_{ND}$ )

PET における分布体積とは、平衡状態における血液及び当該組織のリガンドの濃度比として定義され、元々薬効動態解析分野で使用されるものである。意味としては、“全身に分布する薬剤総量を血液だけで購おうとする際に必要となる血液の体積” と定義され、ある薬剤が全身に 10 [mg] 入っている状態で同薬剤の血中濃度が 200 [ng/L] であった場合、分布体積は 50 [L] となる。



PETでの受容体イメージングでは、この分布体積の概念を2点において修正する必要があり、また薬剤濃度の平衡性に留意する必要がある。

まず第一点は、対象は全身ではなく特定臓器、例えば脳となる点である。第二点は、総量を扱うのではなく濃度を扱う点である。すなわち、単位体積当りの脳に分布する薬剤量に相当する血液の体積が、PET受容体イメージングにおける分布体積となる。特定臓器を扱うと定めた段階で臓器内の均一性が仮定できることから、薬剤総量を扱うのではなく、薬剤濃度を扱うことになる。そもそもPET撮影では全身を撮影することはなく、対象臓器のみを撮影対象とすることからこの変更が導入される。

一方、薬剤濃度の平衡性に関しては、PET動態撮影では組織や血中濃度の経時変化を測定可能である点に、測定手法として特徴を有する。つまり薬剤濃度の瞬時値が得られるが、本節で述べる分布体積は、薬剤濃度が変化しなくなった状況、すなわち平衡状態において成立する概念である点に要注意が必要である。例えば薬剤投与後十分に時間が経ち、平衡状態が成立している下で、線条体内の放射能濃度が $100 \text{ [kBq/cm}^3\text{]}$ 、血液中の放射能濃度が $5 \text{ [kBq/mL]}$ とすると、分布体積は $20 \text{ [mL/cm}^3\text{]}$ となる。

次に、分布体積の単位について述べる。PET受容体イメージングでの分布体積の単位は $[\text{mL/cm}^3]$ であり、薬効動態解析分野での分布体積の単位 $[\text{L}]$ とは異なる。これはPET受容体イメージングでの分布体積の定義修正、組織全体ではなく単位組織当りを取り扱うという修正に基づく。しかし、 $[\text{mL/cm}^3]$ という単位は分母分子とも体積であり、結局は無名数でしかないが、敢えて $[\text{mL/cm}^3]$ と書くのは、“単位体積組織中の薬剤を購うのに必要な血液の体積が分布体積”というPET受容体解析における定義を明確に示すためである。なお流れに対しては $[\text{L}]$ の使用が習慣であることから、分子に対しては $[\text{L}]$ を用いる。一方で、分母側は単位組織を表すものであるから $[\text{cm}^3]$ を用いる。

ここで、PET動態解析における分布体積の意味について考察する。例えば水をトレーサとした場合の脳を考える。脳では概ね20%が脂肪組織であり、脂肪組織へは水は入り込めない。その結果脳における水の分布体積は0.8となる。

また、別例としてトレーサがリガンドの場合、組織内に入り込んだリガンドは、目標受容体との結合乖離を繰り返す。結合状態のリガンドは、結合サイトとの結合によって元のリガンドとは異なる物質、リガンド-受容体結合体を形成しており (Eqn. 4)、組織コンパートメント中のリガンド濃度にはもはや寄与しない。通常血液から組織へのトレーサ移行によって、組織でのトレーサ濃度が上昇するが、受容体へ結合したリガンドは、この組織中濃度の上昇を招かないことから、リガンドの受容体との結合能が高いほど、見かけ上分布体積が大きくなる。つまりリガンドの分布体積は受容体濃度を反映する。

### 2.2.6. 分布体積とモデルパラメータの関係

各コンパートメントの分布体積を求める。ポイントは、平衡状態では濃度の時間変化が0となる点である。その結果平衡状態を現出することなく、薬剤の血液から組織への速度定数  $K_1$ 、薬剤の組織から血液への速度定数である  $k_2$  の推定値から分布体積が計算できることを示す。なお本節では平衡状態での諸量を  $\cdot^{(eq)}$  と記述する。

### 2.2.7. Nondisplaceable コンパートメントの分布体積

$C_{ND}$  の分布体積  $V_{ND}$  は以下のように求められる。コンパートメントモデルの定義より、

$$\frac{dC_{ND}}{dt} = K_1 C_{FP} - k_2 C_{ND} \quad (11)$$

となる。ここで  $C_{FP}$  は動脈血血漿中でタンパク結合していない、すなわち自由に動けるリガンドである。平衡状態とは濃度の変化がない状態であることから、

$$K_1 C_{FP}^{(eq)} = k_2 C_{ND}^{(eq)} \quad (12)$$

が成立する。従って、

$$V_{ND} \triangleq \frac{C_{ND}^{(eq)}}{C_{FP}^{(eq)}} = \frac{K_1}{k_2} \quad (13)$$

として求めることができる。

### 2.2.8. 特異的結合コンパートメントでの分布体積

同様に  $C_S$  の分布体積  $V_S$  を求める。コンパートメントモデルの定義より、

$$\frac{dC_S}{dt} = k_3 C_{ND} - k_4 C_S \quad (14)$$

平衡状態では 0 になることから、

$$k_3 C_{ND}^{(eq)} = k_4 C_S^{(eq)} \quad (15)$$

よって、

$$\frac{C_S^{(eq)}}{C_{ND}^{(eq)}} = \frac{k_3}{k_4} \quad (16)$$

となる。分布体積とは、平衡状態における血中濃度との比だから、Eqn. 13, Eqn. 16 より、

$$V_S \triangleq \frac{C_S^{(eq)}}{C_{FP}^{(eq)}} = \frac{C_S^{(eq)}}{C_{ND}^{(eq)}} \frac{C_{ND}^{(eq)}}{C_{FP}^{(eq)}} = \frac{K_1 k_3}{k_2 k_4} \quad (17)$$

となる。

### 2.2.9. Total distribution volume

全分布体積 (total distribution volume;  $V_T$ ) について述べる。 $V_T$  は Logan plot などの簡略化アルゴリズムによって求めることができる。

$V_T$  の定義は、nondisplaceable compartment 及び specific binding compartment の両分布体積の和となる。従って Eqn. 13, Eqn. 17 より、

$$V_T \triangleq V_{ND} + V_S = \frac{K_1}{k_2} (1 + BP_{ND}) = V_{ND} (1 + BP_{ND}) = V_{ND} BP_{ND} + V_{ND} \quad (18)$$

となる。

### 2.2.10. 分布体積と binding potential の関係

binding potential と分布体積との関係について述べる。§2.2.3 で述べたとおり、 $BP_P$  は平衡状態における動脈血血漿及び特異的結合コンパートメントの2領域間でのリガンドの濃度比として定義されている。これは特異的結合コンパートメントの分布体積の定義に他ならないことから  $BP_P = V_S$  となる。従って Eqn. 17 より、

$$BP_P = \frac{K_1 k_3}{k_2 k_4} \quad (19)$$

となる。

参照領域が存在する場合には参照領域より  $V_{ND}$  が得られ、また一般領域からは  $V_{ND}$  と  $V_S$  の和である  $V_T$  が得られるので、 $BP_P = V_T - V_{ND}$  となる。即ち各領域の分布体積から参照領域の分布体積を引けば  $BP_P$  になる。

次に  $BP_F$  は、タンパク結合していない動脈血漿中のリガンド濃度と、特異的結合コンパートメント間の平衡状態における濃度比として定義されている。

$$BP_F = \frac{C_S^{(eq)}}{f_P C_P^{(eq)}} = \frac{V_S}{f_P} \quad (20)$$

となる。 $BP_P$  のときと同様の事情で、Eqn. 17 より、

$$BP_P = \frac{V_T - V_{ND}}{f_P} = \frac{K_1 k_3}{f_P k_2 k_4} \quad (21)$$

となる。

最後に  $BP_{ND}$  は、その定義より特異的結合と nondisplaceable コンパートメント間の濃度比である。従って

$$BP_{ND} \triangleq \frac{C_S^{(eq)}}{C_P^{(eq)}} = \frac{C_S^{(eq)}/C_P^{(eq)}}{C_{ND}^{(eq)}/C_P^{(eq)}} = \frac{V_S}{V_{ND}} = \frac{V_T - V_{ND}}{V_{ND}} = \frac{V_T}{V_{ND}} - 1 \quad (22)$$

が得られる。ここで  $V_T/V_{ND}$ 、即ち一般領域と参照領域間の分布体積比は distribution volume

ratio (DVR) と呼ぶ。

### 2.2.11. $V_{ND}$ と protein binding

平衡状態では動脈血漿及び組織各々における自由に動くことができるリガンドの濃度は等しくなることから、

$$f_P C_P^{(eq)} = f_{ND} C_{ND}^{(eq)} \quad (23)$$

となる。従って Eqn. 13 より

$$\frac{f_P}{f_{ND}} = \frac{C_{ND}^{(eq)}}{C_P^{(eq)}} = V_{ND} = \frac{K_1}{k_2} \quad (24)$$

という関係が得られることから  $f_P$  を実測しておくことにより、 $f_{ND}$  が計算可能となる。

アルツハイマー病は、 $A\beta$  の集積が開始される時点での早期診断が重要であることから、アミロイドイメージングの定量性の向上は必須である。そのために必要な、PET によるアミロイドイメージングや生体内での薬剤の動態を本章で説明してきた。次章以降のアミロイドイメージングの定量化向上のために提案した参照領域自動設定アルゴリズム及び、ノイズ低減アルゴリズム提案アルゴリズムについては、本章に書かれている事を踏まえて述べる。

## 3. 参照領域の自動設定アルゴリズム

### 3.1. 緒言

アルツハイマー病の画像診断を行うに当たって、 $A\beta$ の集積を定量的に評価する必要がある。そのためには、放射性薬剤である  $^{11}\text{C}$ -PiB[7] に対する特異的結合と非特異的結合の和でもある PET の  $A\beta$  集積画像から、非特異的結合の  $^{11}\text{C}$ -PiB の分布を排除し、真の  $A\beta$  の分布にする必要がある。そこで、生理学的に  $A\beta$  が集積しない領域である参照領域で正規化を行うことにより、 $A\beta$  の集積を定量的に評価することができる [10]。

現在参照領域は、脳局所の形状に基づいて設定されているが、 $^{11}\text{C}$ -PiB の参照領域である小脳灰白質は、形状が複雑であり幅も狭いことから、その設定には不確定性が伴う。また、小脳が複数のスライスに跨っている点も、参照領域の設定に対する再現性及び手間を悪化させる原因である。今後アミロイドイメージングの保険収載によるアルツハイマー病の診断件数の増加が見込まれるため、参照領域の設定手法の改良が必要である。

本章では、参照領域の自動設定アルゴリズムである AutoRef の開発について述べる [11]。AutoRef は、体内に投与した放射性薬剤である  $^{11}\text{C}$ -PiB の組織における薬剤動態の相違に基づいて参照領域を特定する。これにはガウス混合モデルを使用するが、その推定の安定化を図る必要がある。そこで、入力データに対して空間的・時間的な情報の抽出を試みた。

アルゴリズムの評価には、近畿大学医学部 PET センターに認知症の疑いで受診した計 86 例に対して行った。AutoRef が設定した参照領域と専門医が手動で設定した参照領域の双方から推定した  $BP_{\text{ND}}$  の組に対して、Bland-Altman plot で比較した結果、系統誤差は認められず ( $p < .05$ )、比例誤差も無視できることを確認した。以上より、AutoRef が設定した参照領域と手動で設定した参照領域は同等であったことより、AutoRef のアミロイドイメージングに対する有効性が示された。

### 3.2. 先行研究

アミロイドイメージングで求められるような、複雑な形状を有する部位に対して関心領域を設定する手段として日常的に行われているのは、同一の被験者に対して PET 撮像とは別に得た MRI 画像上で関心領域を設定するものである。PET と比較すると MRI の空間分解能は高いため脳の形態がよく画像化されていることから、MRI に対する参照領域の設定は、PET よりも正確で、また容易であるが、2つの問題がある。

MRI の撮像を必須とすることは、実臨床においては患者の負担を前提とする点に問題の1つがある。また、MRI と PET を比較すると部分容積効果のために、MRI 画像より得た灰白質領域は PET 画像のものよりも一回り程度大きくなっており、補正が必要となり、その手法によって結果が変動する。

以上から、PET のみを使った参照領域の設定方法が求められる。この方法として、主成分分析による方法が提案されている [12]。これは、参照領域を含んだ脳部位間での PET 薬剤の動態の違いに基づいた tTAC の波形の相違を、主成分分析を用いて弁別しようとするものである。しかし本法では、参照領域とそれ以外の組織を区別するための特徴量を入力のダイナミックデータに対する主成分分析に基づいて得ることから、実際に与えられた入力データに依存し、動作の安定性に疑問が残る。

実際、11 症例に対する成功が報告されているのみであり、動作の安定性に関わる考察が行われていない。

そこで AutoRef では、ダイナミックデータへの統計モデルとしてガウス混合モデルを仮定することで動作の頑健性を確保する。さらに、PET 薬剤の動態や参照領域に対する解剖学的な先験情報をアルゴリズムに投入することで、確実な動作を目指している。

### 3.3. 方法

AutoRef では、投与した放射性薬剤の脳組織での動態の相違を利用する。このためには、統計的モデルとしてガウス混合モデルを用いるが、ガウス混合モデルは初期値や予め設定するク

ラスタの数によって推定が不安定となり得る。そこで、適切なクラスタ数の検討や入力データに対して空間的・時間的な情報の削減を行うことで推定の安定化を図る。そして、AutoRefが設定した参照領域と従来法で手動で設定した参照領域とを比較することで AutoRef の可用性を評価する。

### 3.3.1. ガウス混合モデルを用いた参照領域の推定

Fig. 4 に参照領域がある小脳及びその周辺の組織での体表的な組織時間放射能曲線 (tissue time activity curve; tTAC) を示す。

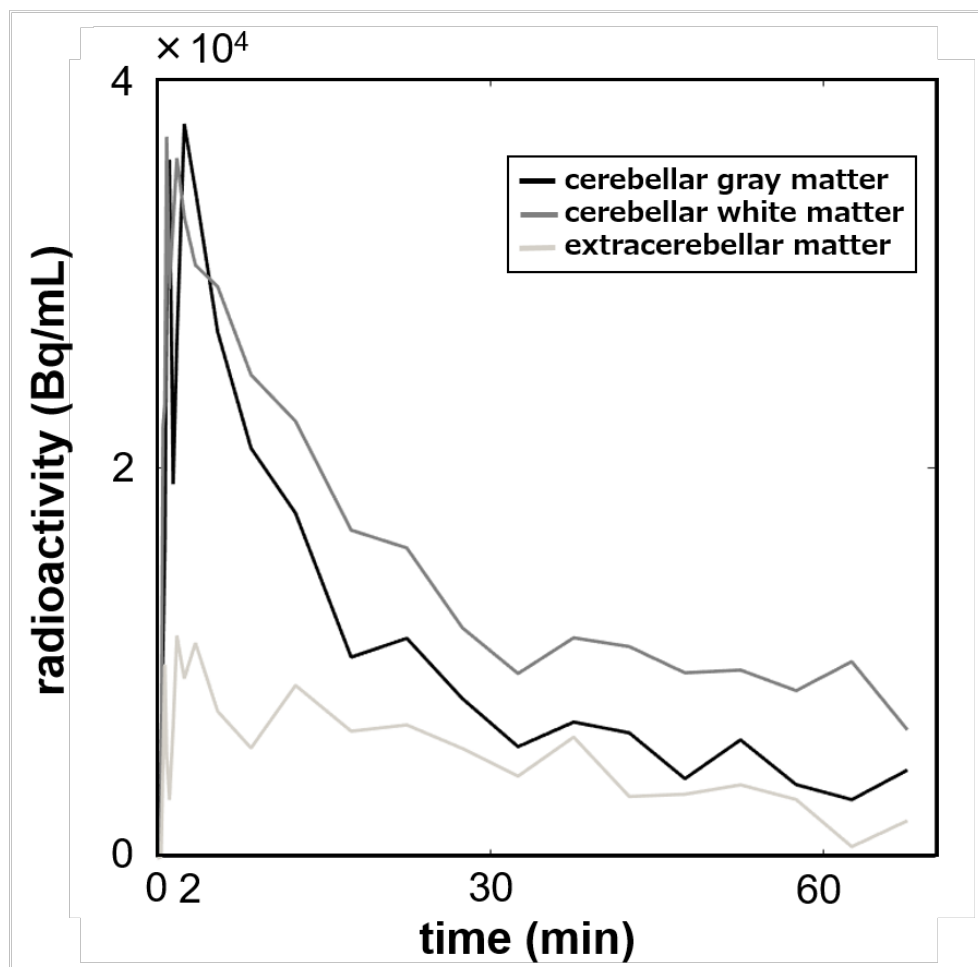


Figure 4: 各組織における tTAC の波形の違い。黒線: 小脳灰白質、濃灰線: 小脳白質、薄灰線: 小脳以外の脳外領域。AutoRef では、この形状差に基づいて小脳灰白質を特定する。[11, Fig. 1 改変]

小脳外の組織では、還流する血流が少ないために、tTAC の振幅が小さくかつ、平坦な波形



となる。一方、小脳灰白質及び、小脳白質では血流が十分にあることから、組織内へ取り込まれる薬剤分子のために tTAC は振幅が大きくなる。さらに、小脳白質は脂質に富んでいることから、脂溶性を有する  $^{11}\text{C}$ -PiB は組織中に留まる。その結果、小脳灰白質と比べて tTAC は緩やかに減衰する。このように、組織の生理学的な特徴による薬剤の動態の相違によって tTAC の波形が定まることになる。

そこで AutoRef では、tTAC の波形形状の差を利用して小脳灰白質を特定する。このためには、tTAC を構成している実測点を要素とする特徴量空間上で、各々の組織に由来する tTAC 群をガウス混合モデルとしてモデル化する。ガウス混合モデルでは入力波形が各クラスタに所属する事後確率が得られるので、これが最大となるクラスタを採用する。しかし、設定するクラスタ数によって誤収束が発生する可能性が高くなる [13, 14]。そのため、クラスタリングに必要な情報のみをアルゴリズムに与えるために空間的・時間的に情報の削減を行うことで解決を図った。

### 3.3.2. 空間的な情報の削減

まず、小脳が含まれる数スライスに処理を限定する。Fig. 5 や Fig. 6 に示したように小脳の位置よりスライスの下部のみを処理領域とする。しかし、依然として小脳以外 (脳室、髄膜等) の領域が含まれているため、tTAC の時間曲線下面積 (area under the curve; AUC) を用いて、更に処理領域の絞込みを行う。

ここで、各組織における典型的な tTAC の全形を Fig. 4 に示す。tTAC は各組織 (画素) における放射能濃度の経時変化を表していることから、放射性薬剤が流入する脳内の tTAC の振幅は大きくなり、薬剤がそもそも入らない脳外の tTAC の振幅は小さくなる。

さらに Fig. 4 より、処理領域中の脳内領域では、小脳以外の組織の放射能濃度が小脳より低い。このことより、脳内領域も小脳と小脳以外の 2 つの領域に分けることができる。以上より、tTAC の AUC が大きい組織の順に並べると、脳内領域 (小脳領域)、脳内領域 (小脳以外の領域)、脳外領域となる。

これらの AUC による処理領域の限定を行うに当たって、AUC のヒストグラムを用いる。tTAC

の振幅の違いから脳内領域 (小脳領域)、脳内領域 (小脳以外の領域)、脳外領域の 3 つの領域に分けられる。この各々の積分値の違いがヒストグラム上に異なる 3 つのピークとして現れることが予想される。処理領域を小脳領域に限定するため、tTAC の積算値が一番大きい脳内領域 (小脳領域) と 2 番目に大きい脳内領域 (小脳以外の領域) のピークの間に関値を定める。この閾値より tTAC の積分値が低い領域を全て除外し、閾値より tTAC の積分値が高い小脳領域のみを処理領域とした。

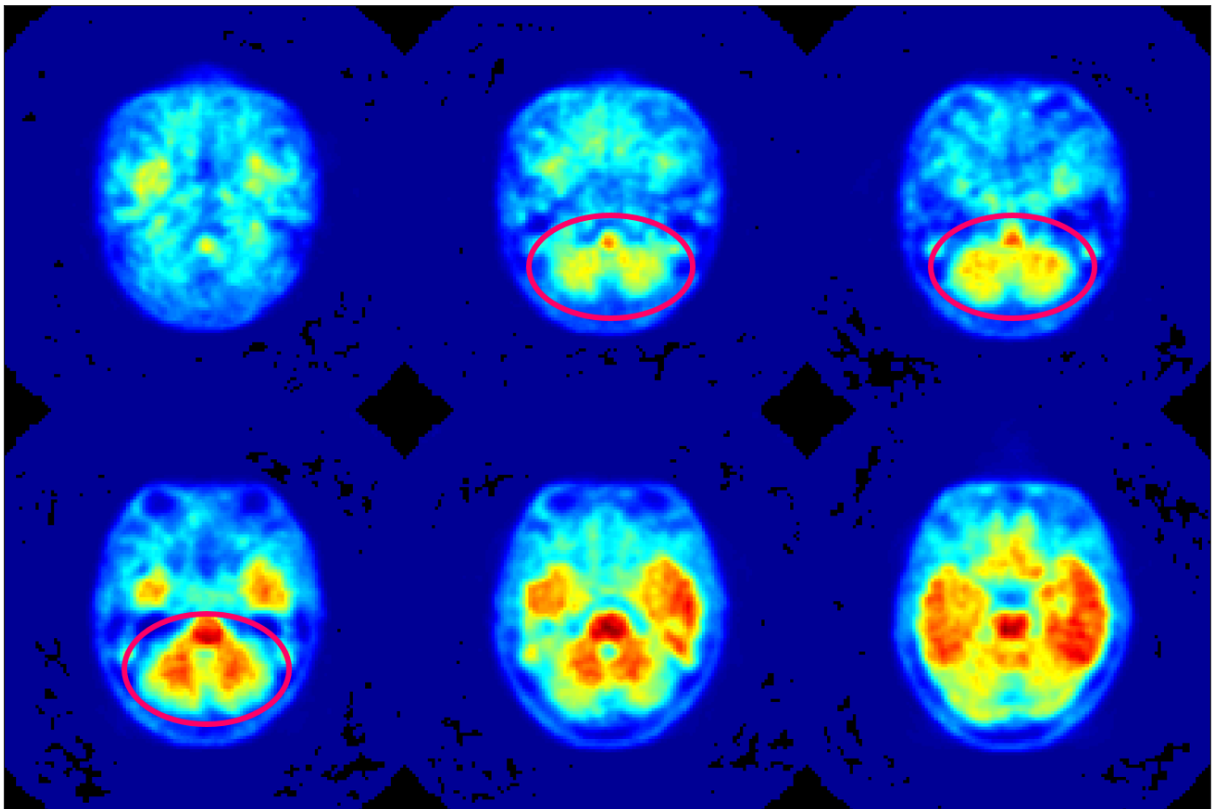
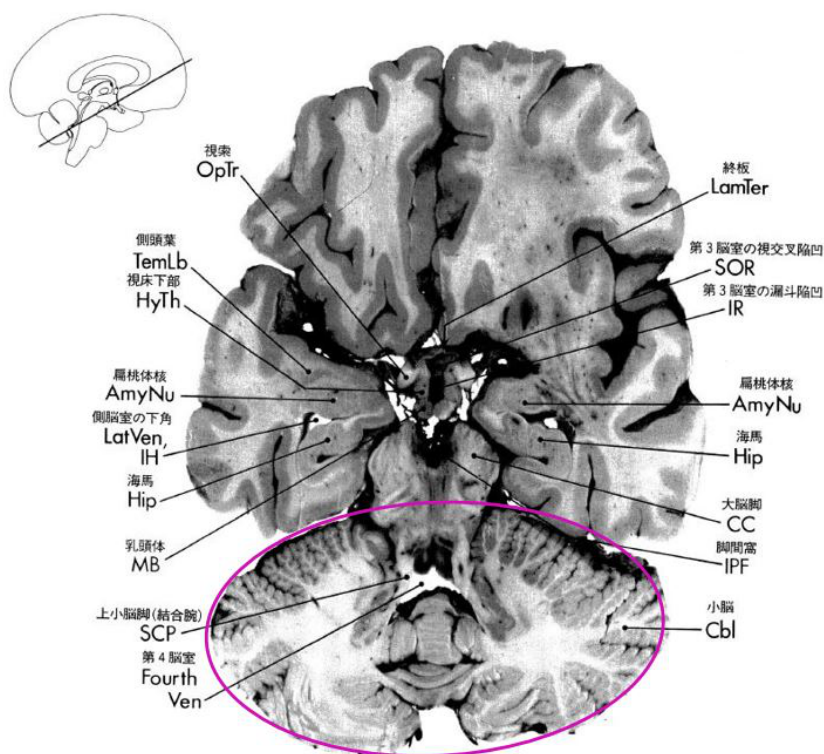


Figure 5: 小脳が含まれている体軸方向の PET 画像の連続スライス。小脳は複数のスライスに跨っていることから、参照領域である小脳灰白質の設定は繁雑である。



**Figure 6:** 脳を体軸方向に切断した断面図。画像下部のマゼンタで囲んだ領域が小脳、小脳内側の白い領域が小脳白質、それを覆う灰色の領域が参照領域である小脳灰白質である。小脳灰白質の形状は複雑であることから、その特定は容易ではない。[15]

### 3.3.3. 時間的な情報の削減

時間的にも情報の削減を行う。各組織における75分間のPETのダイナミック収集より得られた各組織の代表的な薬剤の動態の違いをFig. 7(a)に示す。Fig. 7(a)中の黒色実線は小脳灰白質、濃灰色は小脳白質、薄灰色は小脳以外の脳外領域である。Fig. 7(b)は、Fig. 7(a)の薬剤の投与後0分から2分間を拡大したもので、薬剤の投与後0分から2分間までの早期相では血流を反映しているため脳組織の性状差に基づいた薬剤の動態の差は小さい。一方、薬剤の投与後十分な時間が経過した30分以降(Fig. 7(a)中の30分地点の点線以降)では薬剤とレセプタ間での結合により平衡状態が成立するため、こちらも早期相同様に脳組織における薬剤の動態の差が小さい。これらのことより、脳組織における薬剤の動態の差が最も大きいtTACの2分から30分(Fig. 7(a)中の点線区間)を用いることで時間的な情報の削減を行う。

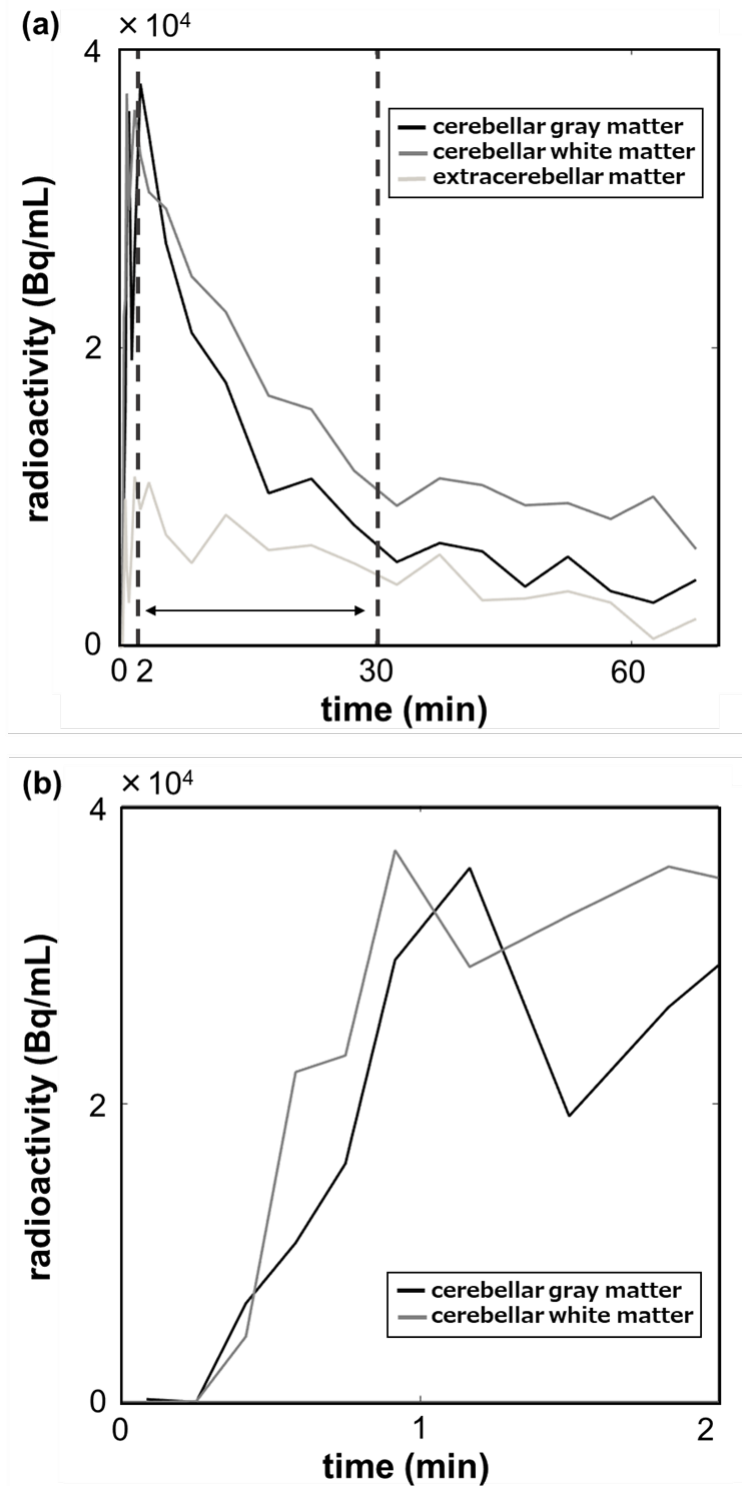


Figure 7: 小脳領域抽出をする際に用いる各組織 (黒線: 小脳灰白質、濃灰線: 小脳白質、薄灰線: 小脳以外の脳外領域) における tTAC の波形の違いと時間との関係。(a) tTAC の全景。tTAC の波形の形状に差が出る、点線で囲んだ薬剤投与後 2 分から 30 分を AutoRef に用いた。(b) 薬剤投与直後から 2 分までの tTAC の拡大図。[11, Fig. 1]

### 3.3.4. 設定したクラスタの数

ガウス混合モデルを使った処理では、予めクラスタの数を設定する必要がある。しかし、入力するデータの次元が多い場合、局所解に収束するといった誤収束が発生する確率が高くなる。また、設定するクラスタの数によっても誤収束が発生する可能性が高くなる。そのため、前者の対策として §3.3.2 と §3.3.3 に記したように空間的・時間的に情報の削減を行うことで解決を図った。後者の適当なクラスタの数については以下に記す。

§3.3.2 に記した空間的な情報削減後の領域は、小脳白質領域、小脳灰白質領域及び、小脳領域以外の領域の 3 領域である。この領域の分布情報を用いて、ガウス混合モデルで設定するクラスタ数を 3 クラスタにしたが、全例において参照領域の候補領域が小脳領域外に外れて設定された。そのため、参照領域の候補領域を小脳の内側に向けて移動させる処理が発生した。さらに、データによって参照領域の候補領域が小脳領域外に外れる度合いが異なっていたためデータ個別での後処理が発生した (Fig. 13)[16, 17]。このことから、クラスタ数の検討を行い、設定した参照領域の精度が一番良かった時のクラスタ数をガウス混合モデルに入力するクラスタ数とした。なお、設定したクラスタ数は 8 である。

### 3.3.5. ガウス混合モデルの誤収束への対応

空間的、時間的にモデルの推定に使用する情報を限定しても誤収束の発生は避けられないことから、ここではその対応について述べる。

本来ならばクラスタされた画素は小脳の構造を反映するが、誤収束の場合は、Fig. 14(b) に示したように各クラスタが斑模様になることから、これを誤収束の判定に使用する。

誤収束の場合、初期値を乱数で変え、再度モデル推定を実行する。これを数回繰り返しても誤収束が発生した場合には、AutoRef の入力に与えたスライスを修正した。

### 3.3.6. 静脈洞の除去

AutoRef より得られた参照領域のクラスタには、小脳の左右に位置している血管である静脈洞が含まれている場合がある。Fig. 8 に静脈洞の位置を示す。



**Figure 8:** ガウス混合モデルの推定を実施した後に見られる静脈洞の誤検出。静脈洞は、小脳斜め上部に位置している。

小脳上部並びに静脈洞の除去方法は、参照領域にクラスタリングされたクラスタの最上部の画素と最下部の画素の中心を求めることで、静脈洞を含む小脳上部を除去する。

### 3.3.7. 評価について

アルゴリズムの評価には、近畿大学医学部PETセンターに認知症の疑いで受診した86例の被験者の動態撮像によるPETデータを用いた。被験者86例の詳細は次の通りである。被験者は、40歳から90歳の男女で、 $^{11}\text{C}$ -PiBを用いた75分のダイナミック収集で得られたものである。内訳は、読影により $A\beta$ の集積が臨床的に認められた陽性が43例、集積が認められなかった陰性が33例、臨床的な診断が困難であった擬陽性10例。なお、これらのPETの撮像及びデータの使用は、近畿大学医学部及び近畿大学生物理工学部の生命倫理委員会の承認を得ており、全ての被験者からインフォームドコンセントを得た。

PET のダイナミック収集は、ECAT Accel PET (Siemens Medical Solutions USA Inc, PA, USA) を使用して実施した。 $^{11}\text{C}$ -PiB の平均投与量は  $555 \pm 185$  MBq で、静脈にボラス投与し、その後生理食塩水で洗浄した。ダイナミックデータは、 $6 \times 10$  秒、 $3 \times 20$  秒、 $2 \times 60$  秒、 $2 \times 180$  秒および  $12 \times 300$  秒、合計 70 分 25 フレームの撮像手順で取得した。PET の画像は、ordered subsets expectation maximization (OSEM) 法を用いて、subset を 16、iteration を 6 として再構成した。また、再構成後の空間フィルタは掛けてない。画像は、 $128 \times 128$  ボクセル、axial 方向に 47 スライスの 3D データで、ボクセルの大きさは  $2.06 \times 2.06 \times 3.38$  mm である

AutoRef より得られた参照領域の評価を行うため、共同研究者である近畿大学医学部神経放射線科医が手動で設定した参照領域 (manual) と AutoRef から得られた参照領域を用いて、 $A\beta$  の集積量の定量値である  $BP_{\text{ND}}$  をアミロイド定量化アルゴリズムである Logan Graphical Analysis[18] で計算を行った。臨床データ 86 例に対して、アルツハイマー病において  $A\beta$  の集積が認められる領域である前頭葉及び後部帯状回の 2 領域に各領域 100 画素以上になるように関心領域を設定し、関心領域内の  $BP_{\text{ND}}$  の平均値の一致性を Bland-Altman plot により検討した。

## 3.4. 結果

### 3.4.1. 小脳領域抽出の結果

Fig. 9 に、AutoRef で使用した小脳領域が含まれている典型的な 1 スライスを示す。Fig. 9 の中心部横方向に走っている白線は、画像の縦方向における二等分線である。画像下部にマゼンタ色で囲んでいる楕円形の組織が小脳である。この画像から、小脳領域は PET 画像下部に存在していることが確認できる。

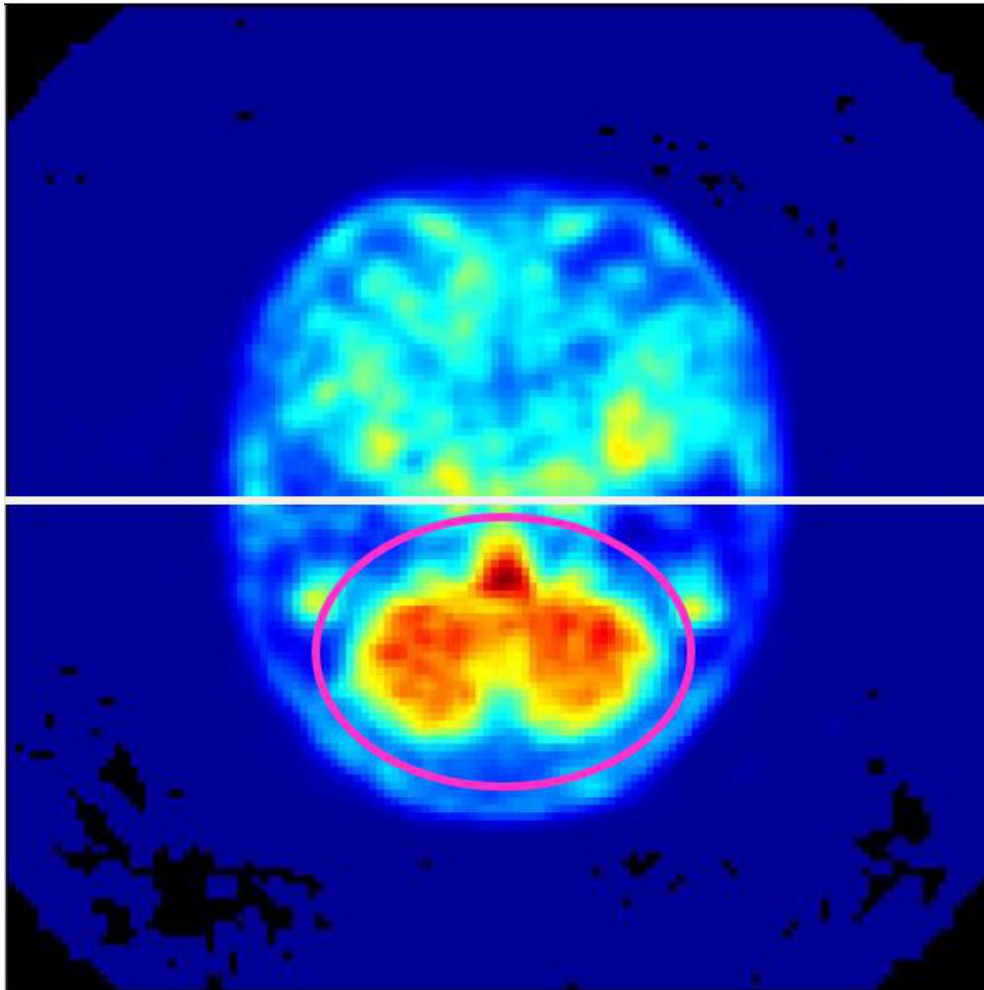


Figure 9: 小脳領域を含む典型的な 1 スライス及び小脳の位置

次に、§3.3.2による tTAC の AUC による小脳領域の絞込みを行った結果を以下に示す。Fig. 10 は、処理領域における AUC のヒストグラムである。このヒストグラムより、左端の峰・楕円で囲んだ 2 つの峰の全部で 3 つの峰があることが確認できる。AUC の値から、左端の峰は脳外領域、楕円で囲んでいる第 1 の峰が脳内領域 (小脳領域以外の脳内領域)、楕円で囲んでいる第 2 の峰が小脳領域であることが分かる。この、小脳領域と脳内領域及び脳外領域を分離するために設定した閾値を矢印で示した。この時、閾値は 83 パーセンタイルであった。この閾値を全例に適用し、処理領域を小脳に限定した典型的な 1 例を Fig. 11 に示す。概ね小脳近辺の画素が特定されている。



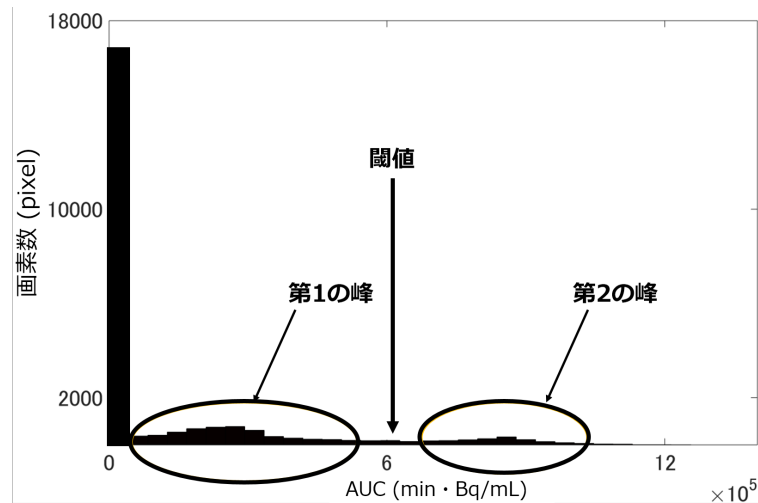


Figure 10: 処理領域での tTAC の AUC のヒストグラム。AUC の値から、左端のピークは脳外領域、楕円で囲んでいる第 1 の峰が脳内領域 (小脳領域以外の脳内領域)、楕円で囲んでいる第 2 の峰が小脳領域である。矢印で示した閾値は、小脳領域と脳内領域及び脳外領域を分離するため、閾値は 83 パーセンタイルである。

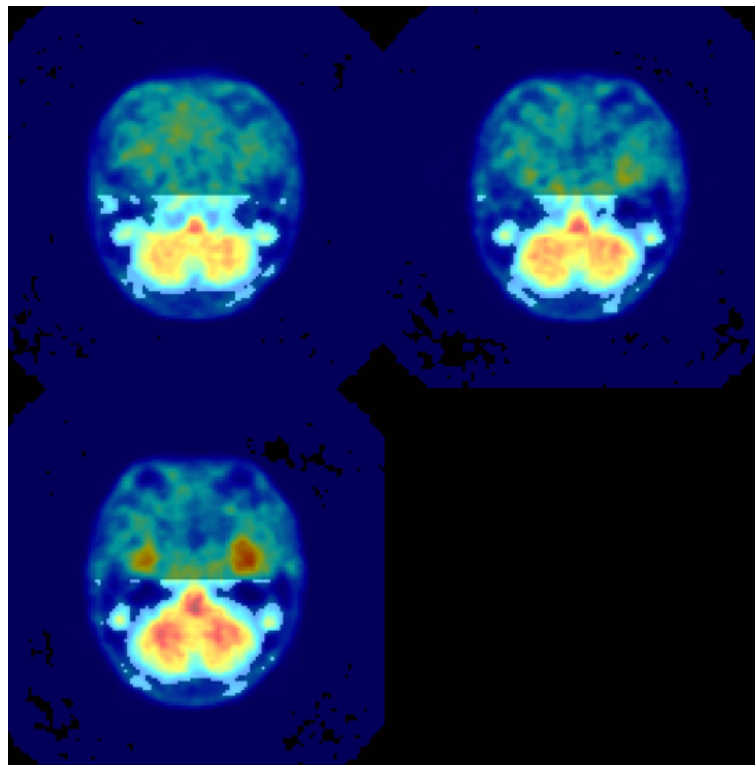
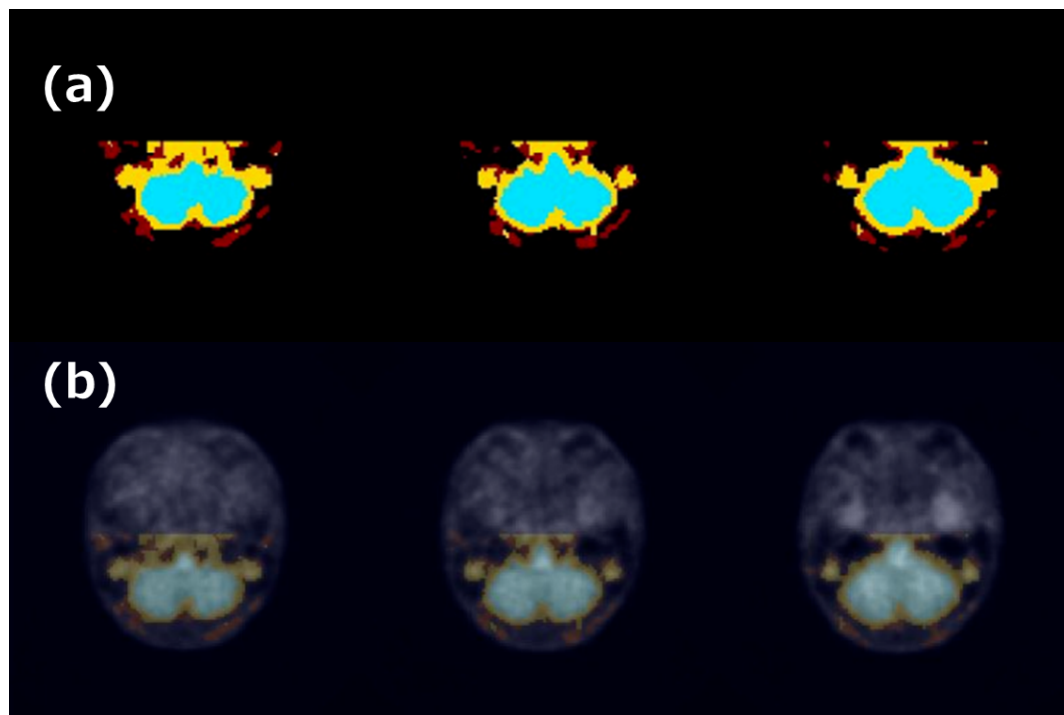


Figure 11: ガウス混合モデルによるクラスタリングの前処理として tTAC の AUC から特定された小脳及び周辺領域を PET 画像に重ねた結果。入力に与えた全てのスライスで小脳領域が含まれている。しかし、小脳周辺の外側の領域が含まれていることから、さらにガウス混合モデルを用いた tTAC の波形に基づいた処理を行う。[11, Fig. 2]

### 3.4.2. クラスタ数の決定

AutoRefでは、小脳灰白質、小脳白質、小脳近傍の脳外組織の3クラスタの分類を行うことから、設定するクラスタの数を3クラスタに設定してクラスタリングを行った結果を Fig. 12 に示す。次に、§3.3.6 で示した静脈洞除去を除去する後処理後の AutoRef が設定した参照領域と医師が手動で設定した参照領域の位置関係を Fig. 13 に示す。Fig. 12(a) の各クラスタの形状については、小脳の構造通り白質である水色のクラスタが内側に位置しており、それを囲むように灰白質の黄色のクラスタが位置しており、一見妥当な結果である。しかし、Fig. 12(b) で示したように、PET 画像に重ねてみると黄色の小脳灰白質のクラスタは小脳外に位置していることが分かる。Fig. 13 に手動で設定した参照領域(黄色)と AutoRef の結果(水色)を併記したが、AutoRef が設定した参照領域は脳の外側に位置していることが分かる。そこで、8クラスタで推定を行った結果を Fig. 14(a) に示す。手動による結果と類似する部位を特定し得た。



**Figure 12:** AutoRef に与えた同一被験者の連続スライスに対するクラスタリングの典型的な結果。(a) 各クラスタを着色した画像 (小脳白質:水色、参照領域:黄色、小脳外領域、茶色)。(b) (a) に PET 画像を重ねた。

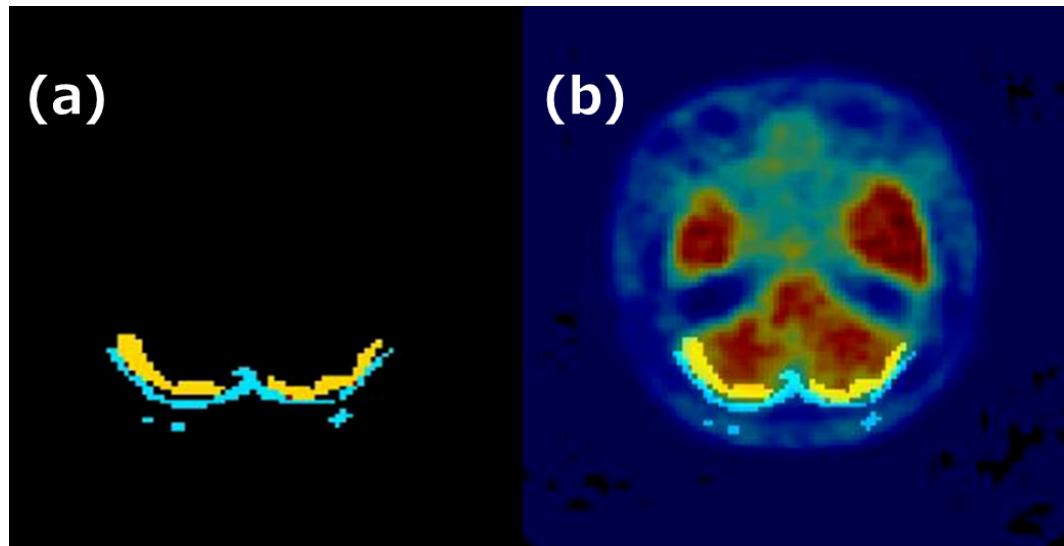


Figure 13: 静脈洞除去後の AutoRef が設定した参照領域と医師が手動で設定した参照領域の典型的な結果。(a) AutoRef が設定した参照領域 (水色)、医師が手動で設定した参照領域 (黄色) のクラスタ画像における位置関係。(b) (a) を実際の PET 画像に重ねた結果。

### 3.4.3. 8 クラスタにおけるガウス混合モデルによるクラスタリングの状況

8 クラスタでのクラスタリング結果の典型的な成功例と誤収束した例を合わせて Fig. 14 に示す。正常に収束した Fig. 14(a) では、各クラスターが脳領域の形状に一致しているので層状であるのに対して、誤収束した Fig. 14(b) では、各クラスターの形状は領域の形状と異なり、斑模様であるため、誤収束の判定は容易である。

臨床データ 86 症例に対して、約 10% にあたる 8 症例で誤収束が発生した。また、これらの誤収束した症例に対して §3.3.5 で記した処理のやり直しを行うと、全例が収束した。

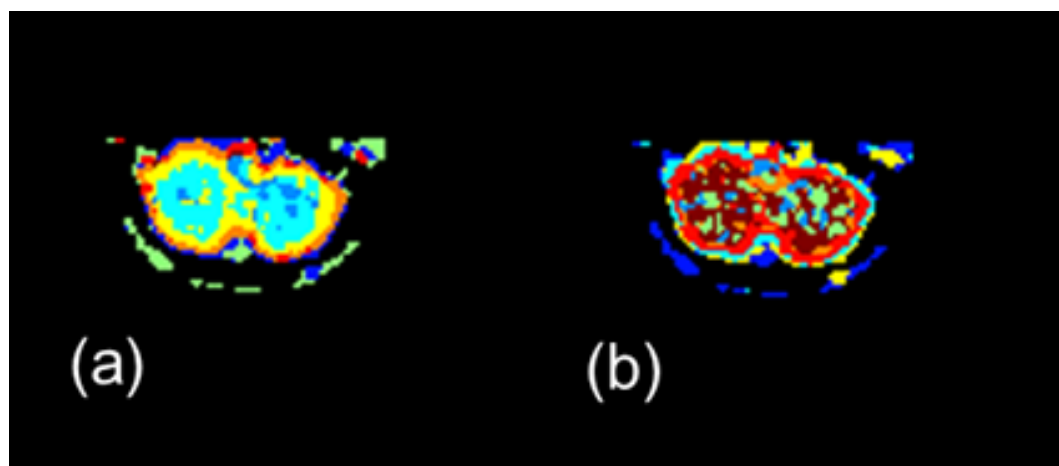


Figure 14: クラスタリングの典型的な結果。(a) 収束の典型例：各クラスターが脳領域の形状に一致しているので層状である。(b) 誤収束の典型例：各クラスターの形状は領域の形状と異なり、斑模様である。[11, Fig. 3]

#### 3.4.4. 臨床データを用いた評価

AutoRefが推定した各クラスターの形状をPET画像に重ねた典型例を Fig. 15 に示す。

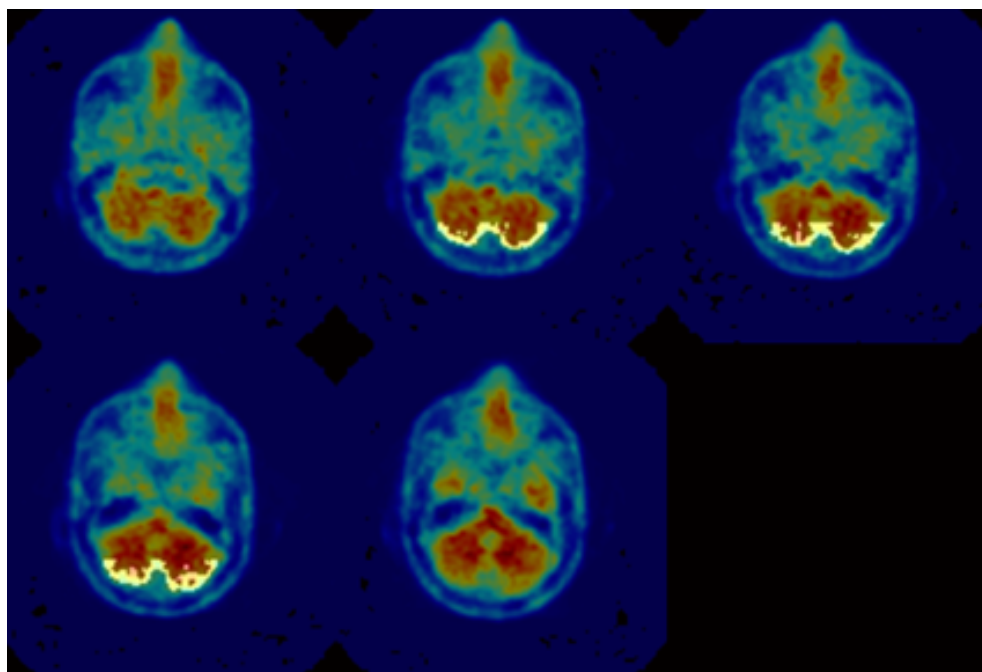


Figure 15: AutoRefが設定した参照領域をPET画像に重ねた結果。背景のPET画像中の小脳領域の赤色及び黄色の領域は小脳白質で、白質の周辺の水色及び黄緑色の領域が参照領域である小脳灰白質である。AutoRefで設定した参照領域は、灰白質に設定されていることが分かる。[11, Fig. 4]

PET 画像の下部には、左右の小脳が抽出されている。小脳白質は黄から赤で示したクラスタと一致しており、小脳の大半を占めている。参照領域である小脳灰白質は、小脳白質の外側にある細長い構造であり、黄緑色で示したクラスタと一致している。AutoRef で設定した参照領域は、小脳灰白質に設定されていることが分かる。

次に、AutoRef で設定した参照領域と手動で設定した参照領域から得られた tTAC を Fig. 16 に示す。

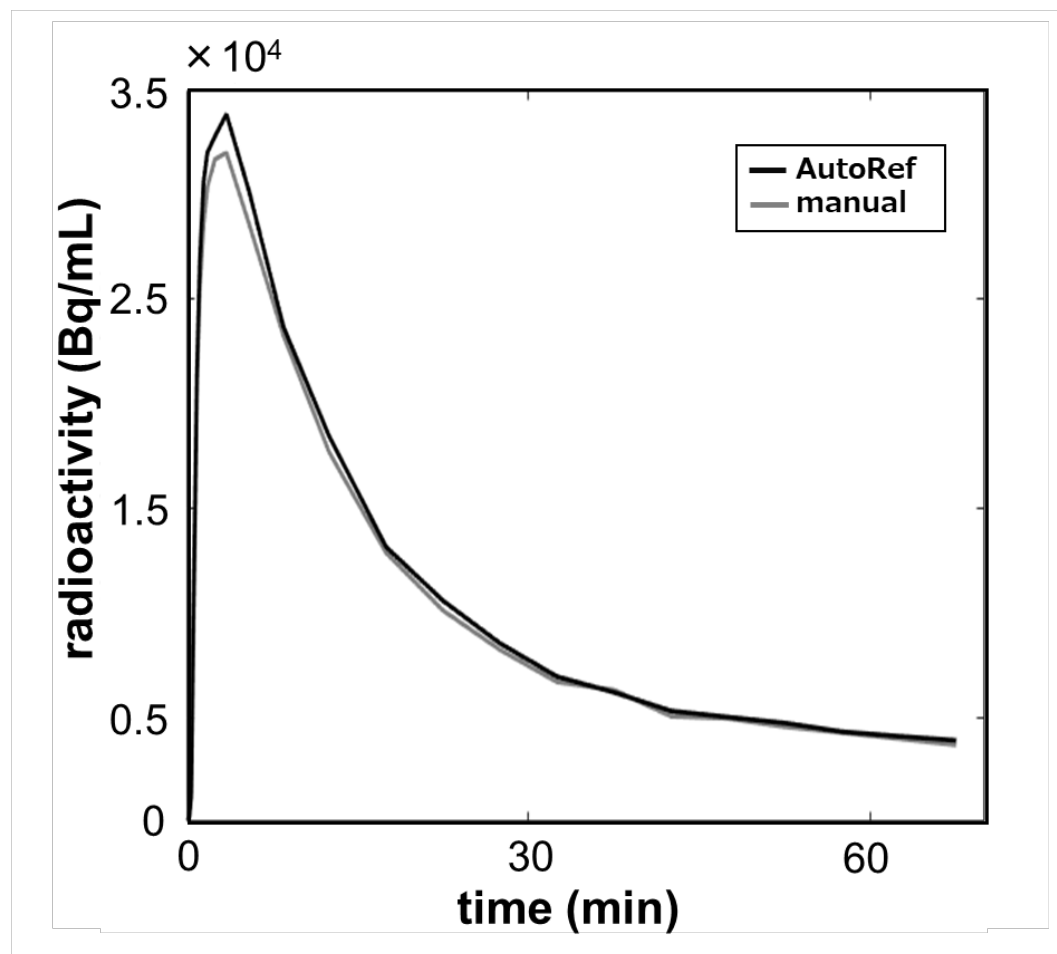


Figure 16: AutoRef で設定した参照領域と手動で設定した参照領域中の平均 tTAC。黒色が AutoRef が設定した参照領域、灰色が医師が手動で設定した参照領域。[11, Fig. 5]

両者の tTAC の形状が殆ど一致していることが確認できる。また、参照領域である小脳灰白質の tTAC の形状は、PiB が結合する結合サイトが組織中に存在せず速やかに静脈に排出されるため曲線は急勾配になる。両者の tTAC の形状が、これらの生理学的背景に一致しているこ

とが確認できた。

Fig. 17 に典型的な陰性症例と陽性症例の  $BP_{ND}$  画像を示す。

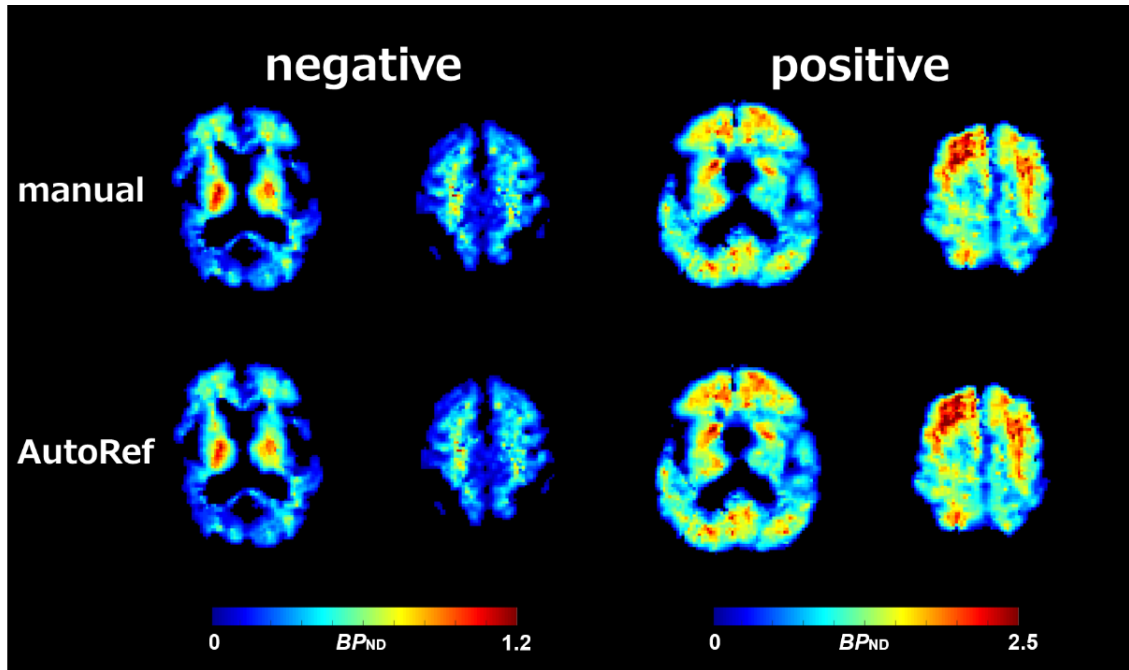


Figure 17: AutoRefで設定した参照領域と手動で設定した参照領域からアミロイド定量化アルゴリズムである Logan graphical analysis を用いて、 $BP_{ND}$  を推定した。上段が手動で設定した参照領域から推定した  $BP_{ND}$  画像、下段は AutoRef で設定した参照領域から推定した  $BP_{ND}$  画像。アルツハイマー病において  $A\beta$  の集積が一般的に認められる前頭葉及び後頭葉 (左)、頭頂葉 (右) を示す。AutoRef による画像は従来法と一致しており、いずれも negative では  $A\beta$  の集積が無い。一方で、positive では灰白質への集積が認められる。[11, Fig. 6]

上段が手動で設定した参照領域から推定した  $BP_{ND}$  画像、下段が AutoRef で設定した参照領域から推定した  $BP_{ND}$  画像である。 $BP_{ND}$  の値は両者の間で一致している。また、集積のパターンは、手動、AutoRef 間で一致している。negative では、 $A\beta$  の集積が無いいため脂質が多い白質領域が  $BP_{ND}$  値が高くなる、また、positive では、 $A\beta$  の集積があるため白質領域だけではなく灰白質領域も  $BP_{ND}$  値が高くなるが、今回の両者の結果はそれらのことを反映していることが分かる。

次に、手動及び AutoRef でそれぞれからの参照領域を使った  $BP_{ND}$  値の比較を Fig. 18 に示す。Fig. 18 より、 $BP_{ND}$  の差は  $0.099 \pm 0.21$  (標準偏差)、95%限界値の範囲は下限値  $-0.31$  上限値  $0.51$  となり、系統誤差は検出しなかったが、比例誤差は検出された ( $y = 0.17x - 0.050$ )

$r^2 = 0.86$ )。

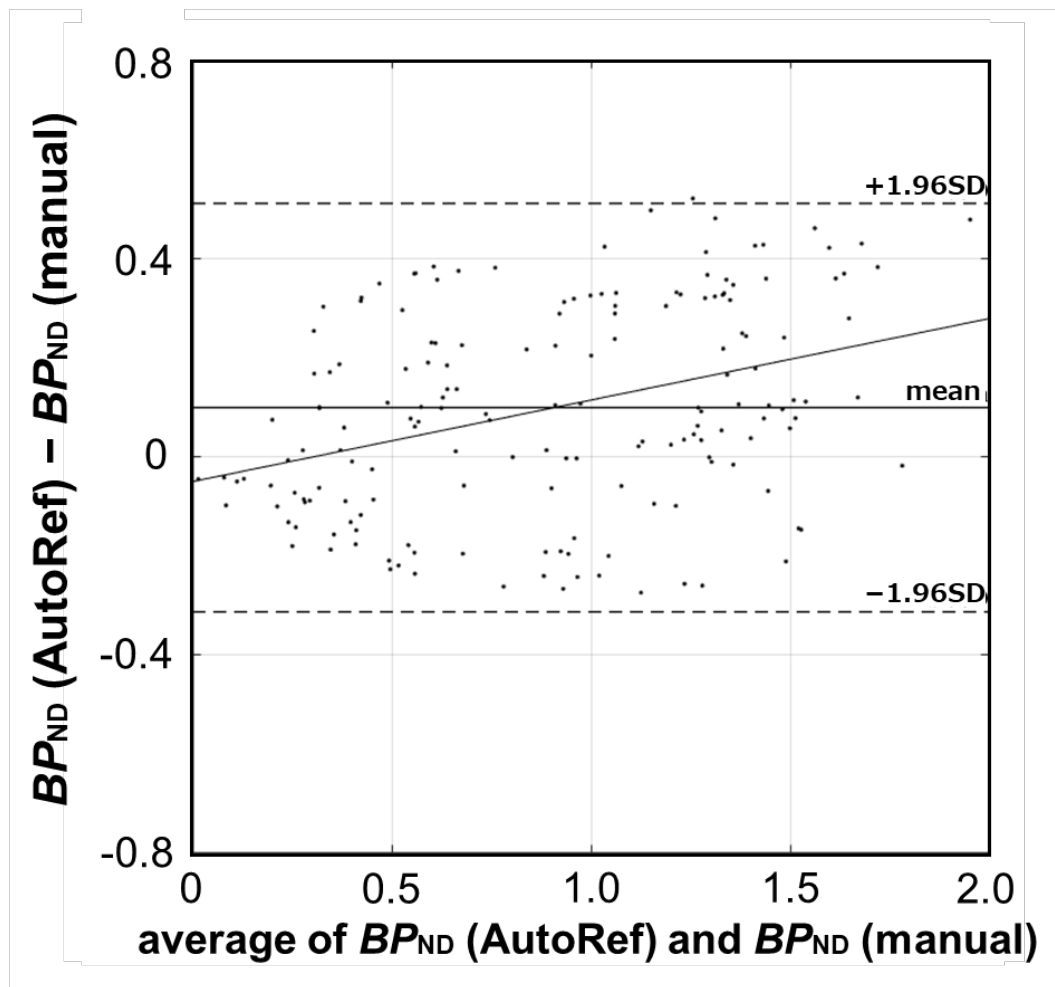


Figure 18: 手動で設定した参照領域から推定した  $BP_{ND}$  と AutoRef で設定した参照領域から推定した  $BP_{ND}$  の比較。健常からアルツハイマー病を含む 86 症例に対して、アルツハイマー病の診断読影で使用する後部帯状回と前頭葉から得られた  $BP_{ND}$  を Bland-Altman plot で示した。両  $BP_{ND}$  の差の平均及び、95%限界値と回帰直線を併記した。系統誤差は検出しなかったが、比例誤差は検出した。[11, Fig. 7]

### 3.5. 考察

$A\beta$  の集積は 10 年以上をかけて徐々に進行することから [4]、定期的に PET 撮像を実施することにより  $A\beta$  集積の起始を検出する必要がある。 $A\beta$  の集積量を示す定量値である  $BP_{ND}$  [10] の計算には、脳内で生理学的に  $A\beta$  が集積しない領域である参照領域が必要である。アミロイドイメージングにおける参照領域は小脳灰白質であり、複雑な形状を有することから、定期的な PET 撮像で使用が可能な精度で参照領域を設定することは容易でない。そこで本章では、参照領域を設定するためのアルゴリズムである AutoRef を開発した。AutoRef は、組織における放射性薬剤の動態を反映している tTAC の形状の相違に基づいた参照領域自動設定アルゴリズムであり、アルゴリズムの実現に当たっては、PET データに対する、空間領域及び時間領域の双方の限定による推定の安定化、誤収束への対応を検討する必要がある。

#### 3.5.1. ガウス混合モデルの推定の安定化のための前処理

一般的にガウス混合モデルを EM アルゴリズムによって最尤推定する場合、いわゆる誤収束への対策が必要であり [13, 14]、AutoRef では、空間的・時間的の双方で入力する PET データ中の情報を制限することでこれを図っている。

まず、空間的な情報削減について考える。AutoRef が、参照領域である小脳の灰白質を自動的に抽出するアルゴリズムであることから、小脳を含むスライスに処理を限定した。これは、小脳がある脳底部の 3 スライスに対して、処理領域を絞込むために、小脳が在る横断面の下部のみを処理領域とした (Fig. 9)。しかし、小脳領域以外に脳室や髄膜等の脳領域及び脳外領域が残っている。そのため、処理領域の絞込みを tTAC の振幅を示す AUC を用いて行った。ここで、Fig. 4 に示したように放射性薬剤が存在しない脳外領域、小脳周辺の領域、小脳領域の 3 つの領域に分離できることを Fig. 10 のヒストグラムより示された。ガウス混合モデルの推定に使用する画素を小脳にできるだけ限定する必要がある。Fig. 10 より、小脳と小脳周辺部位とは、AUC において明確に分かれている。そこで、閾値として典型的な少数症例から得られたヒストグラムに基づいて、83 パーセンタイルを使用した。実臨床データを用いた検討により期待する性能を得られたことから、この閾値は合理的である。



続いて、時間的な情報制限について考える。Fig.5 で示した通り、薬剤を投与した直後では、脳組織の性状の差に基づいた薬剤の動態の差は小さい。これは、投与直後の tTAC の増加波形は、血液から組織への薬剤の取り込みによって定まるものであり、これは薬剤の血中濃度の上昇に依存する。したがって、小脳灰白質、白質間での tTAC の波形はほぼ同一となる。また、アミロイドイメージングで使用する PET 製剤は特異的結合サイトとの間で結合と乖離を繰り返すいわゆる reversible binding の挙動を示すことから [10]、投与後十分に時間が経過すると、組織に依らず血中との間で平衡状態となることから、やはり灰白質・白質間での波形の差は小さい。そこで、AutoRef では、投与後 2 分から 30 分間の tTAC のみを使用して、ガウス混合モデルの推定に供した。以上の情報制限の結果、後述の通り 86 例の臨床データに対して、合理的な結果を得た。

### 3.5.2. ガウス混合モデルを用いたクラスタリングにおけるクラスタ数について

ガウス混合モデルでは、推定をするに当たり予めガウス分布の個数(クラスタ数)を適当な数に設定しなければならず、クラスタ数が不適切だと誤収束が発生し易くなる。そこで、クラスタ数を小脳白質領域、小脳灰白質領域及び、小脳外領域の 3 クラスタに設定してクラスタリングを行った結果 (Fig. 12)、各クラスタの形状については小脳の構造通りであったが、参照領域に該当するクラスタの位置は実際の参照領域よりも外側の小脳外に位置していた。これは、本来の小脳灰白質と小脳白質の領域を比べると特徴量空間上では互いに隣接していると思われることから、小脳灰白質が小脳白質領域のクラスタにクラスタリングされてしまったと考えられる。そこで、クラスタ数を増やす検討を行った。その結果、8 クラスタが臨床データ全例に対して安定した結果を示したため、ガウス混合モデルのクラスタ数を 8 とした。

### 3.5.3. 誤収束の対応

臨床データ 86 例の全例に対して AutoRef を適用した結果、誤収束が全体の 1 割程度にあたる 8 例程度に発生した。典型的な誤収束の例を Fig. 14(b) に示したように、各クラスタが斑模様になるため誤収束の判定は容易である。また、これらの誤収束した症例に対してガウス混合モデルの推定のやり直し、または、スライスの入れ替えを行うと、3 試行以内で収束し、最終的に 86

例の全例に対して成功した。このことより、収束が不安定なガウス混合モデルだが、AutoRefの実装では実用上の問題はないことが示された。

#### 3.5.4. 臨床データへの適用

臨床データから得た典型的な結果を Fig. 15 に示したが、小脳の外縁に位置している小脳灰白質を複数のスライスに跨って特定できている。また、医師が手動で設定した参照領域と AutoRef が設定した参照領域との一致性を比較するために、PET のダイナミックデータに対して両者の参照領域を設定して、参照領域内の平均 tTAC を比較した (Fig. 16)。これは、PET の加算画像では、例え同じ画素値であっても動態が同じであるとは限らないからである。例えば、参照領域のように、早期相では組織における放射能濃度は高くなり後期相になるにつれて低くなるような薬剤動態の場合と組織における放射能濃度があまり高くはないが早期相でも後期相でも一定の薬剤動態を比べた場合、tTAC の形状は異なるが組織における放射能濃度の加算値が同じになる場合があるからである。Gold standard である医師が手動で取得した参照領域の tTAC (灰色線) は、参照領域の一般的な tTAC の形状の傾向である、リガンドと結合する結合サイトが組織中に存在しないので速やかに静脈に排出されるために tTAC の形状は急勾配になるように tTAC の生理学的な背景通りの形状をしている。一方の AutoRef が設定した参照領域の tTAC (黒色線) も同様な形状をしており、Gold standard の tTAC と殆ど一致した。このことから、組織における薬剤動態を表している tTAC の形状に基づいてクラスタリングができていると考えられる。

次に、 $A\beta$  の定量値である  $BP_{ND}$  の画像による両者の参照領域の一致性の比較を行った。 $BP_{ND}$  画像を両者の参照領域を使って推定した (Fig. 17)。negative と positive の画像の読影時のポイントは、negative では集積が白質のみであるのに対して、positive では灰白質にも集積がみられる点である。白質に集積するのは、使用した薬剤である  $^{11}\text{C}$ -PiB に脂溶性があるために脂質が多い白質に集積するからである。Fig. 17 に示したスライスは、アルツハイマー病において  $A\beta$  の集積が認められる領域である前頭葉及び頭頂葉を示したスライスである。両者の参照領域で推定した  $BP_{ND}$  画像は、negative 及び positive 共に殆ど同じ見栄えである上、生理学的背景に基づいた集積パターンをしていることも確認した。

$BP_{ND}$  を定量的に評価するために、アルツハイマー病において  $A\beta$  の集積が認められる領域に関心領域を設定して関心領域内の  $BP_{ND}$  の平均値を用いて統計的検定を行った (Fig. 18)。両手法の関心領域における平均  $BP_{ND}$  の差から、系統誤差は検出しなかったが、比例誤差は検出された。しかし、回帰直線が95%限界値内に収まっていることから今回の比例誤差は小さくて無視できるものだった。また、臨床における陰性と陽性の鑑別の閾値である 0.4[19] であることから、今回の標準偏差とほぼ一致していることを以って、Autorefが設定した参照領域の性能は手動で設定した参照領域と同等程度であり、臨床における AutoRef の有効性が示唆された。

### 3.6. 結語

アルツハイマー病では、神経細胞の不可逆的破壊が起こる前段階であるアミロイド  $\beta$  が集積し始めた頃での早期診断・早期治療が重要である。アルツハイマー病の診断手段として脳内の  $A\beta$  の分布を画像化するアミロイドイメージングがある。しかし、PET 装置で撮像された  $A\beta$  集積画像には、受容体である  $A\beta$  と結合する特異的結合と脂質などの  $A\beta$  以外に結合する非特異的結合が存在するため、脳内における  $A\beta$  の真の分布ではないため、PET の画像から  $A\beta$  の集積を定量的に評価できない。そこで、生理学的に  $A\beta$  が集積しない領域である参照領域で正規化を行うことにより、 $A\beta$  の集積を定量的に評価することができる。

しかし、現在参照領域は、医師の手作業で設定されている。参照領域である小脳の灰白質は、小脳白質領域を取り囲んでいるために形状が複雑であり幅が狭いことから、手動取得による参照領域では不確定性が伴う上に、小脳は PET 画像中の複数のスライスに跨っているため労力を伴う。本章では、 $A\beta$  の集積量の定量性向上及び医師への負担低減のため、参照領域の自動設定アルゴリズムの開発について述べた。

参照領域を推定するに当たり、投与した薬剤の組織における動態の相違に基づいて統計的クラスタリングであるガウス混合モデルを用いて参照領域を推定した。また、推定の安定化のために、入力データの空間的及び時間的に情報の削減を行った。この前処理が功を奏して、臨床データ 86 例全てに対して参照領域の推定に成功し、AutoRefが設定した参照領域は、医師が手動で設定した参照領域と同等程度の性能を得た。以上から、AutoRef の実用性を示すことがで

きた。

## 4. 空間分解能を温存したノイズ低減アルゴリズム

### 4.1. 緒言

本章では、アルツハイマー病の早期診断に必要な不可欠な早期での  $A\beta$  の微量な集積を検出するための、空間分解能を温存したノイズ低減アルゴリズムである CAKS の開発について述べる。

PET は、投与する放射エネルギーが限定されており、また組織中の放射性同位体から放射される  $\gamma$  線の放射方向を制御できないことから、CT や MRI と比べるとノイズが多いことから、ノイズ低減のためのアルゴリズムは重要である。しかし、空間分解能が数 mm 程度と粗いことから、一般的なノイズ低減手法である近傍画素等での平滑化では更なる空間分解能の低下により  $A\beta$  の集積量や集積場所が不明瞭になり読影に影響を及ぼす可能性がある。

そこで、tTAC が示している薬剤の動態に着目し、同一の動態を有する画素を数百集め、その中で平均することによるノイズ低減手法 (Clustering Analysis for Kinetics: CAKS)[20] のアミロイドイメージングへの適用を検討する [21, 22]。木村ら [20] は、特異的結合サイトを有しない PET 製剤である ( $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ ) について CAKS を提案している。そこで本研究では、CAKS を特異的結合サイトを有する  $^{11}\text{C}\text{-PiB}$  へ適用するための改良を施し、シミュレーション及び臨床データに基づいて、その性能を評価した結果、従来法と比べて CAKS を用いることで空間分解能を温存したノイズの低減が実現され、従来法の問題点であった推定値における過小評価も最大 14% 改善された。また、臨床データ 85 例に対して CAKS を適用した結果、従来法ではノイズの影響で  $A\beta$  の集積が見えなかった症例もノイズが低減されたことで、 $A\beta$  の集積が見えるようになった。このことで、従来法では診断が曖昧だった症例 11 例の内 6 例の診断が確定した。これらのことをもって、アミロイドイメージングへの適用及び定量性の向上に CAKS が寄与することが示唆された。

## 4.2. 方法

CAKS のノイズ低減は、一般的な近傍画素間での空間フィルリングとは違い、体内に投与した薬剤の組織における動態に基づいて画素をクラスタリングし、各クラスタ内で tTAC を平均することで空間分解能を温存したノイズ低減を実現している。1 クラスタ当たりの画素数を数百以上とすることで tTAC に対する雑音低減を図るとともに、隣接する画素といった空間情報に基づくことなく画素を集めることから、空間分解能の温存が期待できる。

### 4.2.1. ノイズ低減アルゴリズム (CAKS) について

ここでは、CAKS のアルゴリズムについて説明する。

木村ら [20] によると、投与した薬剤の組織における動態を表す tTAC の 1-tissue-2compartment model における解析解は Eqn. 25 で表すことができ、

$$C(t) = K_1 e^{-k_2 t} \otimes C_p(t) \quad (25)$$

右辺の  $K_1$  と  $k_2$  はそれぞれ薬剤の動態における速度定数、 $C_p(t)$  は血漿中での時間放射曲線 (pTAC) である。

次に、Eqn. 25 に対する  $M_0$  と  $M_1$  を Eqn. 26 と Eqn. 27 に示す。

$$M_0 \equiv \int_0^T C(t) dt = \int_0^T K_1 e^{-k_2 t} \otimes C_p(t) dt \quad (26)$$

$$M_1 \equiv \int_0^T \omega(t) C(t) dt = \int_0^T \omega(t) K_1 e^{-k_2 t} \otimes C_p(t) dt \quad (27)$$

Eqn. 26 は、Eqn. 25 の時刻 0 から  $T$  までの積分値であり、時刻 0 は PET の撮像開始時刻、時刻  $T$  は撮像終了時刻である。また、 $w(t)$  は任意の関数である。

$w(t)$  は以下のように定めた。 $^{11}\text{C}$ -PiB は半減期が 20.4 分の核種であることから、投与後 90 分

迄の間に3半減期、 $\frac{1}{8}$ 程度まで減衰する。したがって、減衰補正を掛けた結果、撮像の後半ではtTAC中の雑音が増幅される (Fig. 19(a))。木村ら [20] では半減期が2分の $^{15}\text{O}$ を対象とした2半減期程度までの撮像を扱ったことから、 $w(t) = t$ であった (Fig. 19(b))。しかし、撮像後半に向けて単調に増加することから、 $w$ によって後半の雑音が増強されることを懸念し、撮像後半に向けて漸減する関数として、 $w(t) = e^{-\lambda t}$ とした。ここで $\lambda$ は減衰定数である。

ここで、先ほどの Eqn. 27 に今回新たに提案した重み関数に書き換えたものを Eqn. 28 に示す。

$$M_1 \equiv \int_0^T \omega(t)C(t)dt = \int_0^T e^{-\lambda t}K_1e^{-k_2t} \otimes C_p(t)dt \quad (28)$$

次に、Eqn. 26 と Eqn. 28 のである  $R$  を計算すると、

$$R \triangleq \frac{M_1}{M_0} = \frac{K_1 \int_0^T e^{-\lambda t}e^{-k_2t} \otimes C_p(t)dt}{K_1 \int_0^T e^{-k_2t} \otimes C_p(t)dt} = \frac{\int_0^T e^{-\lambda t}e^{-k_2t} \otimes C_p(t)dt}{\int_0^T e^{-k_2t} \otimes C_p(t)dt} \quad (29)$$

となる。Eqn. 29 より、 $R$  は  $k_2$  値のみに依存していることが分かる。

CAKS は、この  $R$  を全部の画素 (tTAC) に対して計算し、 $R$  が昇順になるように画素を並び替える。そして、並び替えた画素に対してクラスタリングを行うが、このとき予め設定した画素数分を上から順にクラスタリングしていく。各クラスタのサイズは、全画素数等を考慮して500画素とした。従来では、隣接する画素を集め、この中で平均することで雑音の低減を図っていることから、空間分解能の低下が懸念される。CAKS では、画素間での位置関係ではなく、組織ごとに異なる動態に基づいて画素を集めることから、空間分解能の損失が発生しないことが期待される。

各クラスタ毎に計算した平均 tTAC に対して、任意の  $A\beta$  定量化アルゴリズムを用いて  $BP_{\text{ND}}$  を推定するが、クラスタ毎に平均 tTAC を用いて  $BP_{\text{ND}}$  を推定しているため、同一クラスタ内の  $BP_{\text{ND}}$  は全て同じになる。そこで、クラスタ内の各 tTAC の振幅を考慮することで、同一クラスタ内の  $BP_{\text{ND}}$  を tTAC 毎に補正を掛ける。ここで tTAC 毎の  $BP_{\text{ND}}$  の補正方法を §2.2 で述べた  $BP_{\text{ND}}$  (Eqn. 22) と  $V_{\text{T}}$  の定義式を用いて説明する。なお、 $V_{\text{ND}}$  は nondisplaceable コンパー

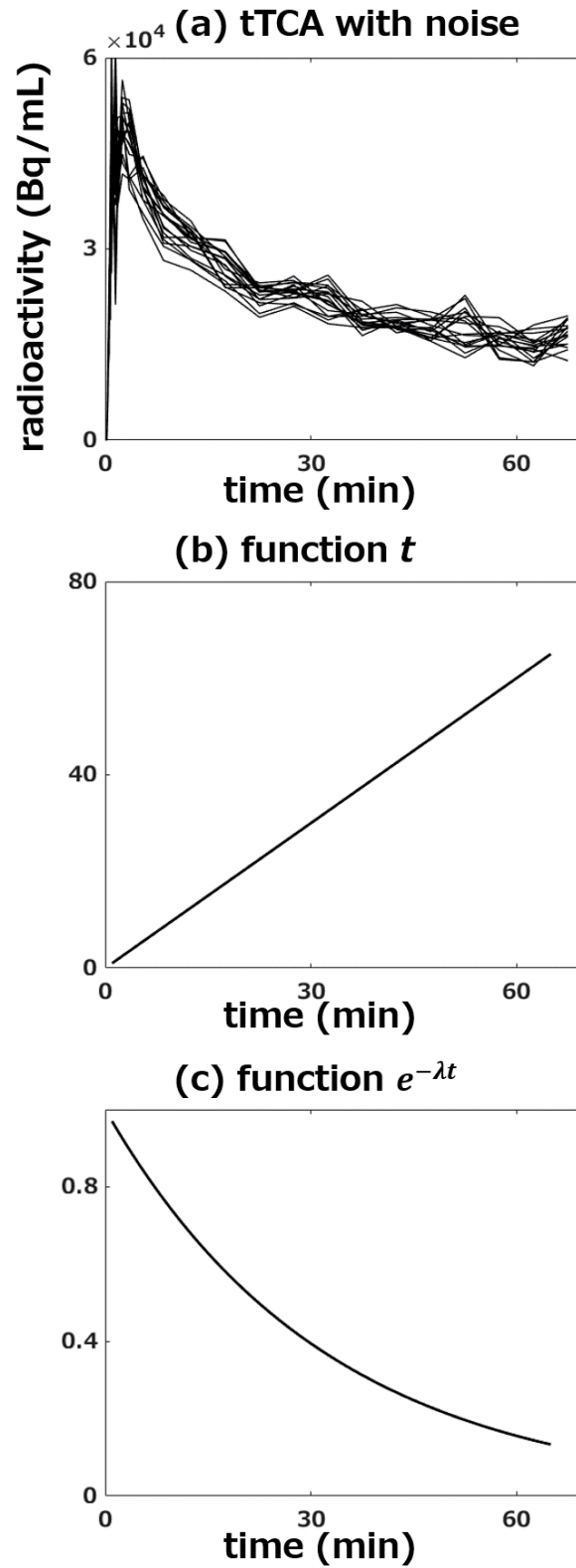


Figure 19: tTAC のノイズと CAKS における重み関数。(a)  $^{11}\text{C}$ -PiB における減衰補正後の tTAC。(b) 水 ( $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$ ) を対象としていたときのオリジナルの重み関数。(c) アミロイドイメージング用に新たに提案した重み関数。



トメントの分布体積、 $V_T$  は組織の総分布体積である。

$$BP_{ND} \triangleq \frac{C_S^{(eq)}}{C_P^{(eq)}} = \frac{C_S^{(eq)}/C_P^{(eq)}}{C_{ND}^{(eq)}/C_P^{(eq)}} = \frac{V_S}{V_{ND}} = \frac{V_T - V_{ND}}{V_{ND}} = \frac{V_T}{V_{ND}} - 1 \quad (30)$$

$$V_T = K_1 \left\{ \frac{1}{k_2} \left( 1 + \frac{k_3}{k_4} \right) \right\} \quad (31)$$

である。

Eqn. 31 から  $V_T$  は  $K_1$  に比例していることが分かる。また、 $K_1$  は Eqn. 25 より tTAC の振幅にも比例することから、まず、各 tTAC の  $V_T$  を計算し、クラスタ内の平均 tTAC から計算される  $V_T$  の推定値に対してクラスタ内の各 tTAC のグラフ化面積と平均 tTAC の比を掛けることで各 tTAC の  $BP_{ND}$  を補正する。

### 4.3. シミュレーション

様々な背景に対して  $A\beta$  の集積部位が陽性となっている状況を再現したシミュレーションで、CAKS の性能を評価した。シミュレーションで使用した  $BP_{ND}$  の画像を Fig. 20 に示す。このような  $BP_{ND}$  の空間分布となるように tTAC を生成した。

アミロイドイメージングの読影では、脂質が多いことから健常でも集積を示す白質に対して、アルツハイマー病による灰白質への集積を判別する (Fig. 3)。また、 $A\beta$  の集積は局所より発生し、拡がっていくことから、 $BP_{ND}$  画像でのコントラストには様々なものがある。これらの状況をシミュレーションで再現するために、スライス毎に  $BP_{ND}$  の値を変化させた 3 次元画像を作成した (Fig. 20(A))。Fig. 20 の  $BP_{ND}$  画像を得るための tTAC は、臨床的に得られた典型的な代謝産物補正済みの血漿時間放射能曲線 (pTAC) を用いて、Table 1 で示した速度定数より生成した。

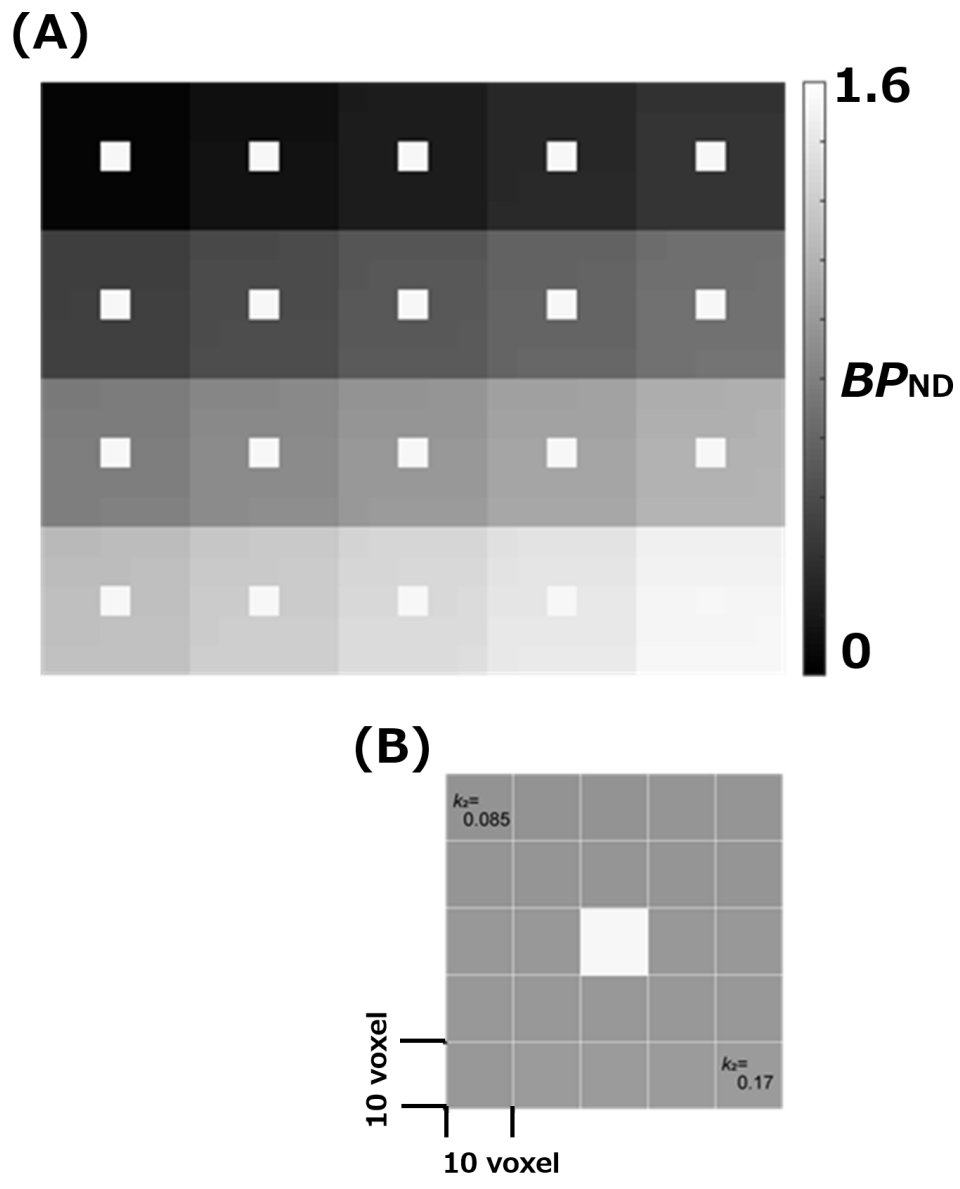


Figure 20: シミュレーションでの  $BP_{ND}$ 。(A) 全スライスの  $BP_{ND}$  画像を示す。20 スライスある各スライス中央の白い領域は白質領域、それを取り囲む低い  $BP_{ND}$  領域は、 $A\beta$  が集積する灰白質領域である。スライス毎に灰白質領域の  $BP_{ND}$  値が異なっているのは、様々な  $A\beta$  の集積を再現するためである。また、白質の  $BP_{ND}$  値は全スライスで共通である。(B) 各スライスの内部構造。(A) の通り、中央の白い領域は  $A\beta$  集積領域であり、それを取り巻くように同じ  $BP_{ND}$  値を持った灰白質が位置している。CAKS は、 $k_2$  に基づいてクラスタリングを行うが、 $k_2$  による  $BP_{ND}$  への影響を評価するために、各スライス内での  $k_2$  の値を  $10 \times 10$  のボクセルの集団毎に変えている。シミュレーションでは実測相当の雑音を tTAC に重畳していることから、同一の速度定数を持つ tTAC が 100 本あることになる。

nondisplaceable compartment における分布体積 ( $V_{ND} = \frac{K_1}{k_2}$ ) は 2.0 [mL/min<sup>3</sup>] に固定 [10]、局所血流量を表す  $K_1$  は、灰白質領域では 0.19 から 0.31 [mL / min / g] までバリエーションを持たせ、 $A\beta$  集積を表す白質は 0.22 に固定した [23]。また、 $k_4$  は 0.015 [min<sup>-1</sup>] に固定し、灰白質領域では  $BP_{ND}$  をスライス毎に 0.04 から 1.8 までのバリエーションを持たせ、白質領域では全スライスで固定値である 2.6 とした。

また、ダイナミックデータのフレーム配置は、10 秒 × 6、20 秒 × 3、1 分 × 2、2 分 × 1、4 分 × 1、5 分 × 10 の計 23 フレームの 60 分とした。

**Table 1:** シミュレーションで設定した速度定数 [23]

	$K_1$ [mL/min/g]	$V_{ND}$ [mL/cm <sup>3</sup> ]	$BP_{ND}$ (absolute number)	$k_4$ [min <sup>-1</sup> ]
灰白質領域	0.19 – 0.31	2.0	0.04 – 1.8	0.015
白質領域	0.22	2.0	2.6	0.015
参照領域	0.25	2.0	—	—

$V_{ND} = K_1/k_2, BP_{ND} = k_3/k_4$

シミュレーションを用いた評価は、Fig. 20 の条件で作成したダイナミックデータに対して、従来法である Logan Graphical Analysis 法と提案法である Logan Graphical Analysis 法と CAKS を組み合わせて推定した両  $BP_{ND}$  画像に対して行った。まず、真値との精度を検討するために、ノイズを載せていないダイナミックデータに対して  $BP_{ND}$  の推定を行った。次に、実際の臨床条件下での性能を検討するために、ダイナミックデータに対して臨床相当のノイズを重畳し、 $BP_{ND}$  の推定を行った。臨床画像相当のノイズを重畳したシミュレーションデータから求めた  $BP_{ND}$  を Fig. 21 に示す。ノイズは白質領域、灰白質領域共に同じ程度のノイズを重畳した。 $BP_{ND}$  が小さい左上の灰白質領域では白質領域と灰白質領域のコントラストがはっきりしているため境界面が分かるが、ノイズの影響で  $BP_{ND}$  が大きい右下の灰白質領域では白質領域のコントラストが小さいため、境界面の判断が難しい。

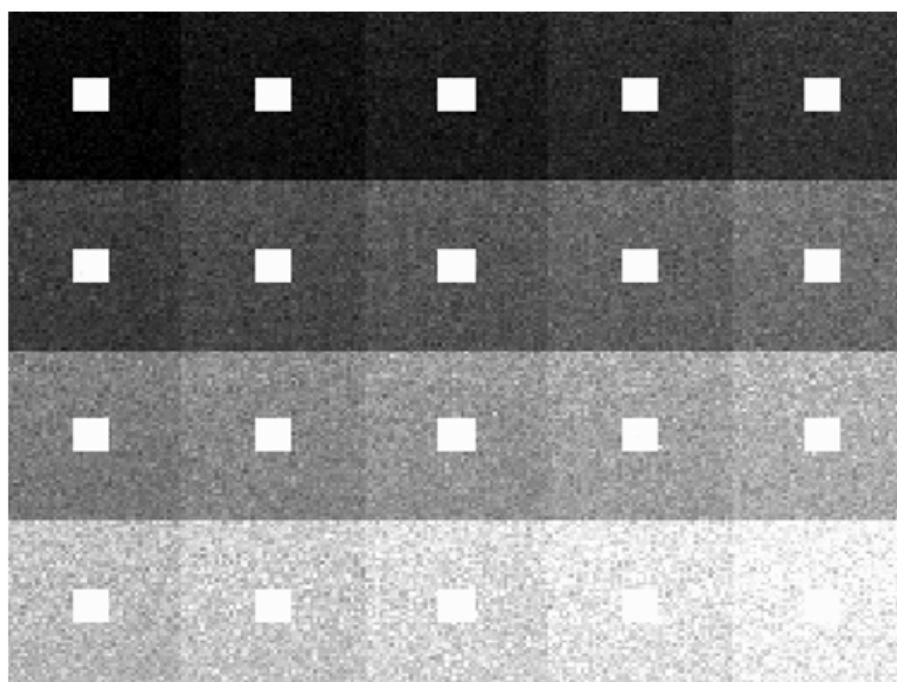


Figure 21: 臨床相当のノイズを tTAC に重畳し、そこから計算した  $BP_{ND}$  画像。

#### 4.4. 臨床データを用いた評価

臨床データを用いたアルゴリズムの評価には、近畿大学医学部 PET センターを認知症の疑いで受診した被験者の動態撮像による PET データを用いた。被験者 85 例の詳細は次の通りである。被験者は、40 歳から 90 歳の男女で、 $^{11}\text{C}$ -PiB を用いた 75 分のダイナミックスキャンで得られたものである。内訳は、読影により  $A\beta$  の集積が臨床的に認められた陽性が 43 例、 $A\beta$  の集積が認められなかった陰性が 32 例、臨床的な診断が困難であった擬陽性 10 例である。なお、これらの PET の撮像及びデータの使用は、近畿大学医学部及び近畿大学生物理工学部の生命倫理委員会の承認を得ており、全ての被験者からインフォームドコンセントを得た。

PET のダイナミック収集は、ECAT Accel PET (Siemens Medical Solutions USA Inc, PA, USA) を使用して実施した。 $^{11}\text{C}$ -PiB の平均投与量は  $555 \pm 185$  MBq で、静脈にボラス投与し、その後生理食塩水で洗浄した。ダイナミックデータは、 $6 \times 10$  秒、 $3 \times 20$  秒、 $2 \times 60$  秒、 $2 \times 180$  秒および  $12 \times 300$  秒、合計 70 分 25 フレームの撮像手順で取得した。PET の画像は、OSEM 法を用いて、subset を 16、iteration を 6 として再構成した。また、再構成後の空間フィルタは掛

けてない。画像は、128×128 ボクセル、axial 方向に 47 スライス の 3D データで、ボクセルの大きさは 2.06×2.06×3.38 mm である

臨床データを用いた評価では、従来法である Logan Graphical Analysis 法のみで推定した  $BP_{ND}$  画像に対する診断と、提案法である Logan Graphical Analysis 法と CAKS を組み合わせて推定した  $BP_{ND}$  画像に対する専門医による診断を比較した。

次に、両画像のコントラストを用いて評価を行うために白質と灰白質に関心領域を設定した。白質領域には放線冠、灰白質領域にはアルツハイマー病において  $A\beta$  の集積が認められる領域である前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉の 4 領域、各領域両側に 100 画素以上になるように関心領域を設定し、Eqn. 32 を用いてコントラストを計算した。Eqn. 32 中の  $\mu_w$  は白質領域における平均、 $\mu_G$  は灰白質領域における平均、 $\sigma_w$  は白質領域における標準偏差、 $\sigma_G$  は灰白質領域における標準偏差を示している。

$$contrast = \frac{\mu_w - \mu_G}{\sigma_w + \sigma_G} \quad (32)$$

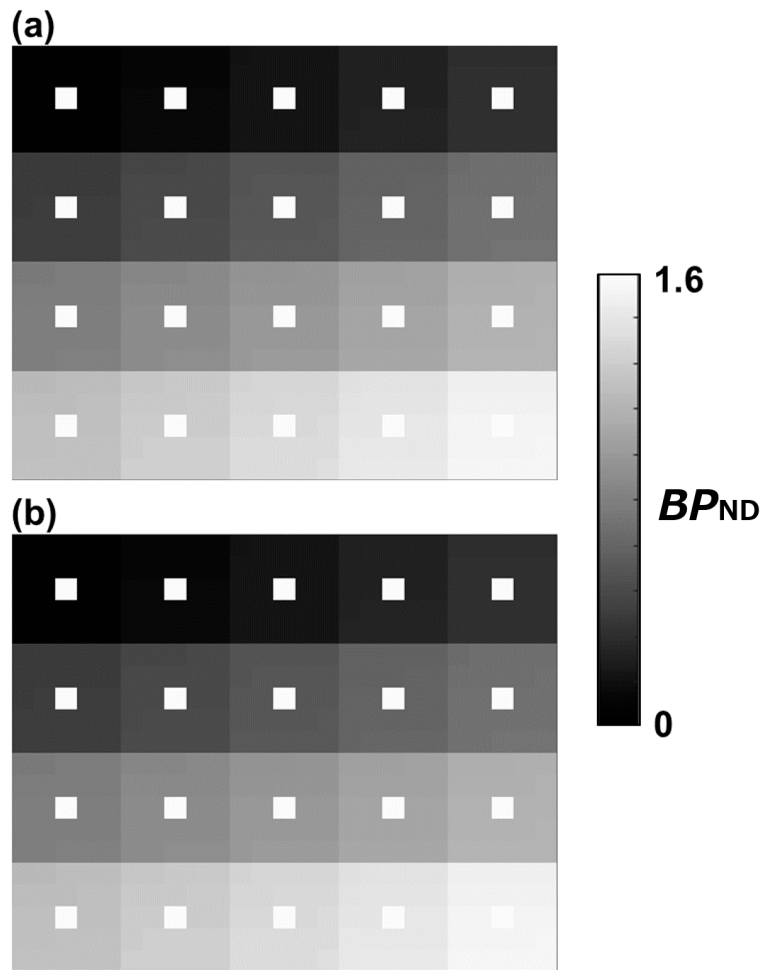
また、使用する臨床データは代表的な陰性症例 11 例にである。評価対象を陰性症例に絞った理由は、陰性症例は灰白質に  $A\beta$  が集積していないため、今回のような画像の改善を白質と灰白質とのコントラストを用いて見る場合、両者の差が明確に出るためである。そして、計算されたコントラスト値に対して Wilcoxon の符号順位検定 (片側検定) を領域毎に行った。

## 4.5. 結果

### 4.5.1. シミュレーション結果

シミュレーションを用いてノイズの影響を考慮しない検討を行うため、ダイナミックデータに対して、ノイズの重畳せずに  $BP_{ND}$  を推定した結果が Fig. 22 である。Fig. 22 (a) は Logan Graphical Analysis 法を用いて推定した  $BP_{ND}$  画像、reffg:NFBP(b) は Logan Graphical Analysis 法と CAKS を組合わせて推定した  $BP_{ND}$  画像である。視覚的に Fig. 22(a), (b) の両手法間  $BP_{ND}$

画像に大きな差はなく、両者ともに各スライスの中心の白質領域、及び白質領域を覆う灰白質領域においても  $BP_{ND}$  値の推定が行われていて、白質と灰白質の境界面も判断できることが分かる。また、 $BP_{ND}$  の真値に対する推定値の偏差は、 $10^{-8}$  のオーダーであったことから、十分に小さかった。



**Figure 22:** シミュレーションを用いて作成したノイズを重畳していないダイナミックデータに対して  $BP_{ND}$  を推定した結果。(a) Logan Graphical Analysis 法を用いて推定した  $BP_{ND}$  画像。(b) Logan Graphical Analysis 法と CAKS を合わせて推定した  $BP_{ND}$  画像。

次に、ノイズが  $BP_{ND}$  値の推定へ与える影響を検討するために、ダイナミックデータに対して、臨床相当のノイズを重畳して  $BP_{ND}$  を推定した結果を Fig. 23 に示す。Fig. 23 の (a) では、ノイズの影響で  $BP_{ND}$  値の大きい灰白質スライスでは、白質領域との境界の判断が難しいが、

(b) では CAKS によってノイズは低減され、又中央の白質領域の境界が描出されている。

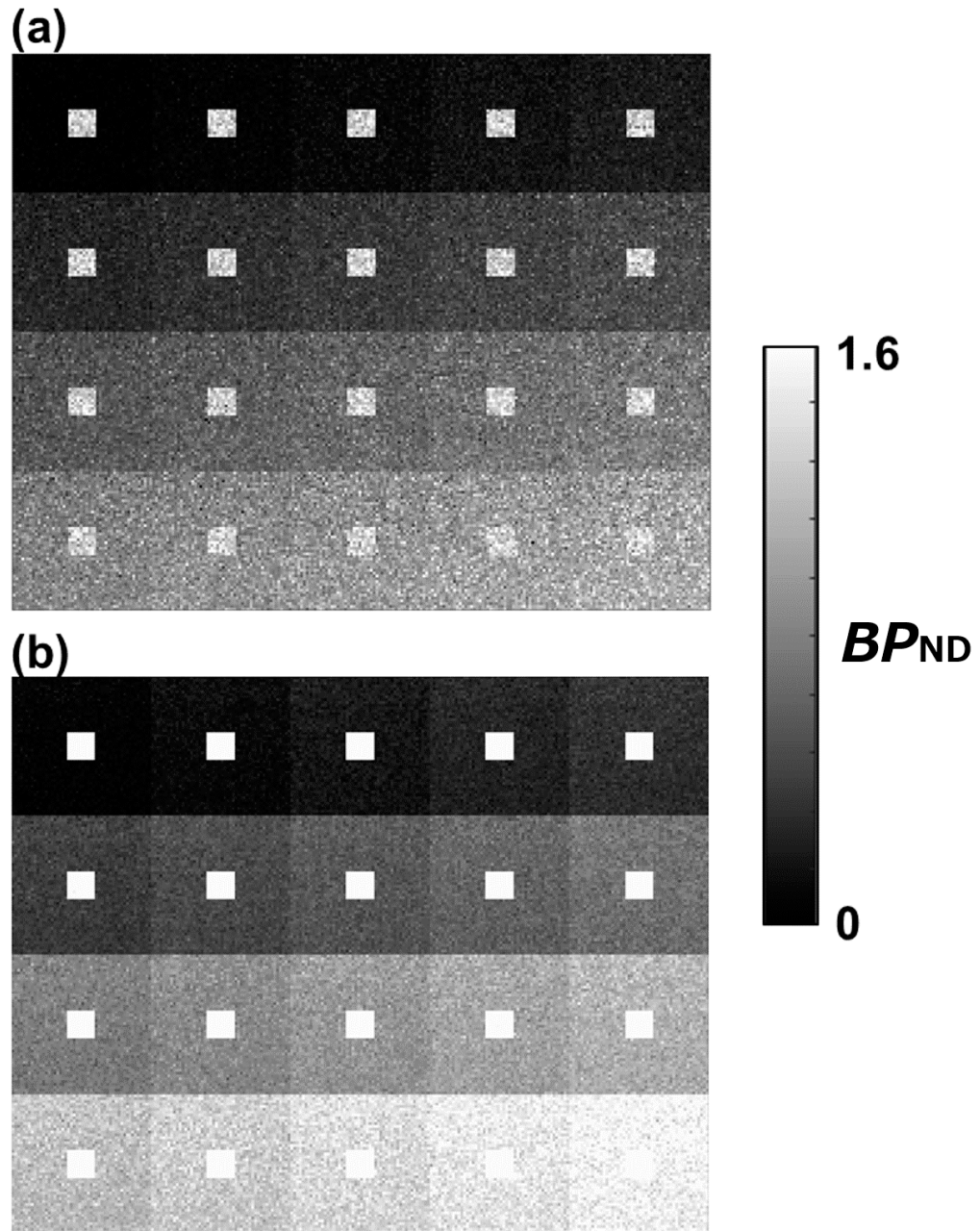


Figure 23: シミュレーションを用いて作成した臨床相当のノイズを重畳したダイナミックデータに対して  $BP_{ND}$  を推定した  $BP_{ND}$  画像。(a)Logan Graphical Analysis 法のみを用いて推定した  $BP_{ND}$  画像。(b) Logan Graphical Analysis 法と CAKS を組合わせて推定した  $BP_{ND}$  画像。CAKS によってノイズは低減され、又中央の白質領域の境界が描出されている。

次に、両手法を用いて臨床相当のノイズを重畳したダイナミックデータから推定した  $BP_{ND}$  値を纏めた結果を Fig. 24 に示す。

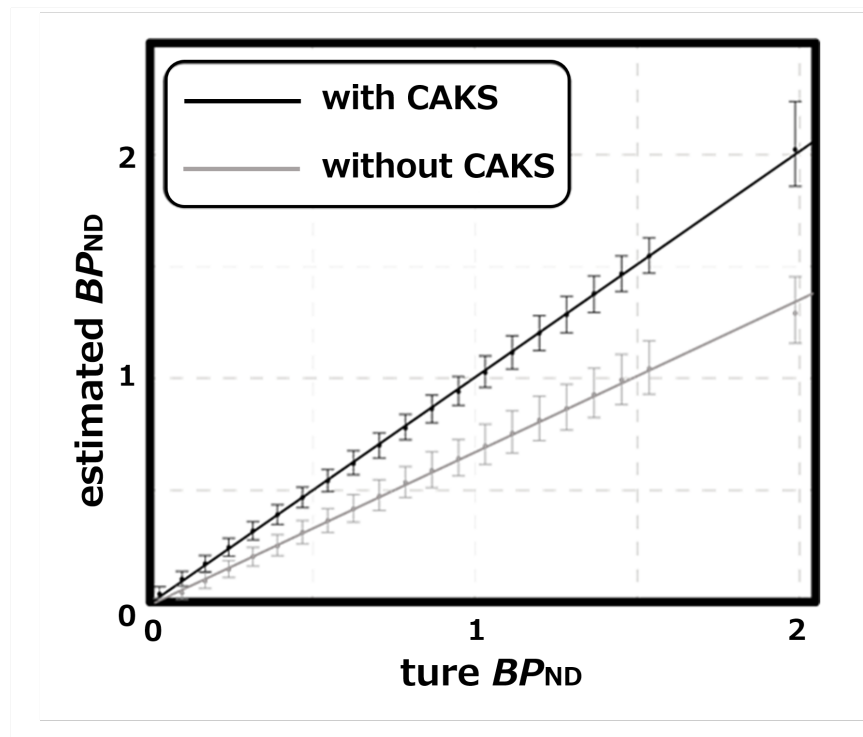


Figure 24: シミュレーションを用いて作成した臨床相当のノイズを付与したダイナミックデータに対して  $BP_{ND}$  を推定した結果。横軸は  $BP_{ND}$  の真値、縦軸は  $BP_{ND}$  の推定値を示し、薄灰色は Logan Graphical Analysis 法のみでの結果 ( $y = 0.68x - 0.01$  ( $r^2 = 1.00$ ))、濃灰色は Logan Graphical Analysis 法と CAKS を組み合わせた結果 ( $y = 1.01x - 0.01$  ( $r^2 = 1.00$ )) で、それぞれのエラーバーを示し、その上に回帰直線を重ねて表示した。CAKS の濃灰色では推定値が殆ど真値と一致しているが、従来法の薄灰色では tTAC 中のノイズによる影響で真値に対する過小評価が発生している。

横軸は  $BP_{ND}$  の真値、縦軸は  $BP_{ND}$  の推定値を示しており、 $BP_{ND}$  の値が高い程  $A\beta$  の集積量が高いことを意味する。薄灰色は Logan Graphical Analysis 法のみでの結果、濃灰色は Logan Graphical Analysis 法と CAKS を組み合わせた結果で、それぞれのエラーバーを示し、その上に回帰直線を重ねて表示した。また両者の線形関係は、Logan Graphical Analysis 法のみでは ( $y = 0.68x - 0.01$  ( $r^2 = 1.00$ ))、Logan Graphical Analysis 法と CAKS を組み合わせた結果 ( $y = 1.01x - 0.01$  ( $r^2 = 1.00$ )) である。従来法では、真値に対する過小評価が発生している。これは、tTAC 中のノイズによる Logan Graphical Analysis 法の欠点でもある過小評価によるものだが [24]、一方 CAKS を用いてノイズを低減することで直線関係から殆ど真値に近い推定値



を得られ、また、従来法と比べて過小評価が最大で 14% 改善した。

#### 4.5.2. 臨床データに CAKS を適用した結果

CAKS によるノイズ低減の効果を確かめるべく、陰性症例に対して適用した結果を Fig. 25 に、陽性症例に対して適用した結果を Fig. 26 に示した。

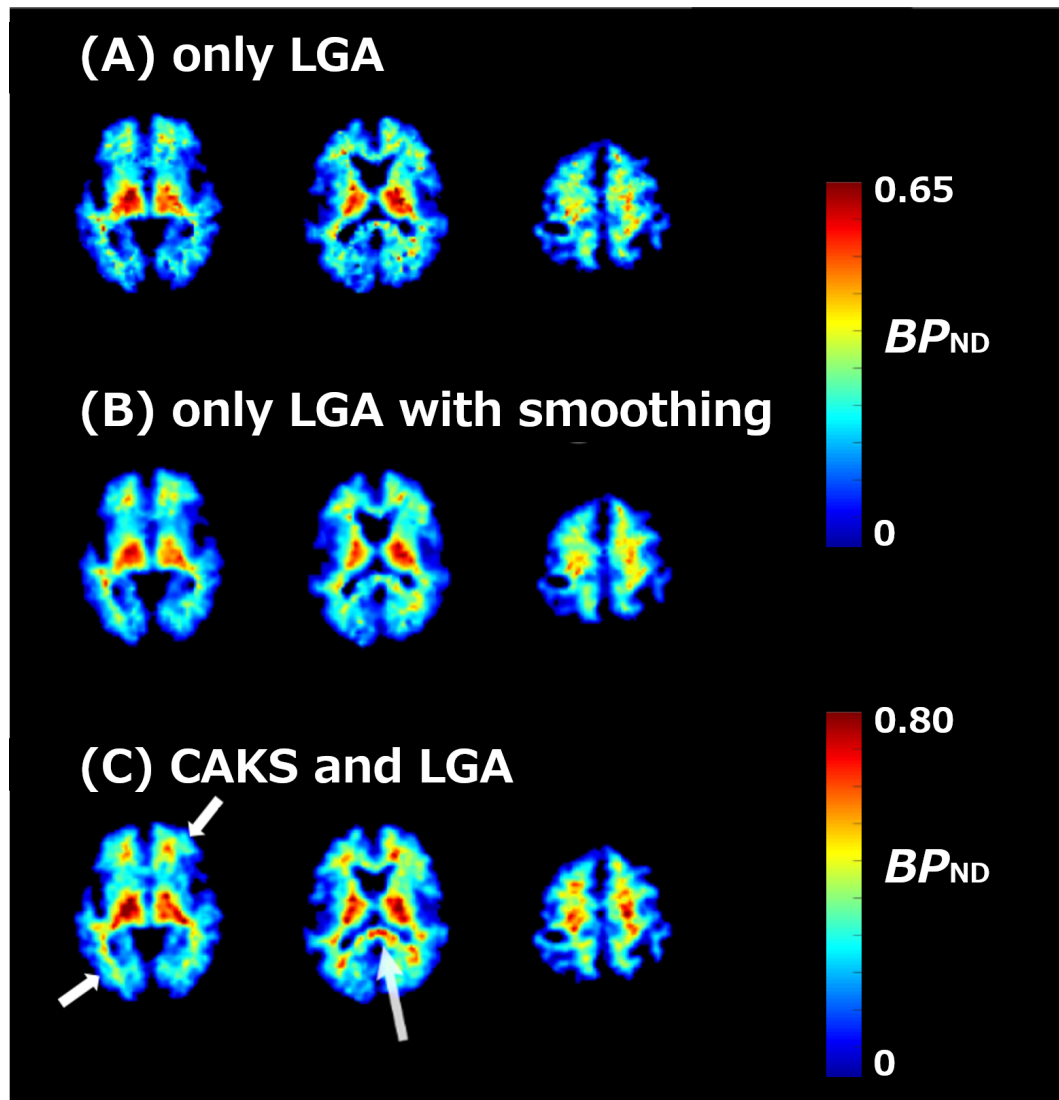


Figure 25: 陰性症例に対して CAKS を適用して推定した  $BP_{ND}$  画像。(A) はダイナミックデータに対する空間フィルタリングを行わずに Logan Graphical Analysis 法のみで推定した  $BP_{ND}$  画像、(B) はダイナミックデータに対する半値幅 2 mm で空間フィルタリングを行った上で、Logan Graphical Analysis 法で推定した  $BP_{ND}$  画像、(C) はダイナミックデータに対する空間フィルタリングを行わず CAKS と Logan Graphical Analysis 法を組み合わせ推定した  $BP_{ND}$  画像。(C) の左スライス中の矢印で指示した前頭葉及び後頭葉で、CAKS によってノイズの低減かつ空間分解能が温存されており、また、中央スライス中の矢印で指示した狭隘な構造である脳梁が、CAKS によって抽出されている。

Fig. 25(A) は Logan Graphical Analysis 法のみで推定した  $BP_{ND}$  画像、Fig. 25(B) はダイナミックデータに対する半値幅 2 mm で空間フィルタリングを行った上で、Logan Graphical Analysis 法で推定した  $BP_{ND}$  画像、Fig. 25(C) は CAKS と Logan Graphical Analysis 法を組み合わせ推定した  $BP_{ND}$  画像である。

Fig. 25(A) と Fig. 25(C) を比較することで CAKS が目的とする空間分解能温存してのノイズ低減の効果が確認できる。

Fig. 25(A) と (C) を比較すると、雑音低減の効果が前頭葉や後頭葉にある比較的広い領域で確認できる (Fig. 25(C) の左スライス中の矢印)。その結果、狭隘な構造である脳梁が、CAKS によって抽出されている (Fig. 25(C) の中央スライス中の矢印)。また、空間平滑化を施した (B) で認められる雑音は、視覚的には (C) と同等である。しかし、空間平滑化によって空間分解能が損なわれたことから、(B) では脳梁が認められない。 $BP_{ND}$  の値は、(A) と (B) で低くなっている。これは tTAC 中の雑音による Logan Graphical Analysis 法固有の過小評価が、十分な数の tTAC を使用した平均の結果、tTAC の雑音が抑制されたためである。

次に、陽性症例に対して CAKS を適用して結果である Fig. 26 では、上段は従来法で推定した  $BP_{ND}$  画像、下段は CAKS を適用して推定した  $BP_{ND}$  画像であるが、CAKS を適用することにより、Fig. 25 で示した陰性症例と同様にノイズが低減されて過小評価も改善も確認することができた。また、ノイズが低減されたことで陽性症例の診断基準である灰白質への  $A\beta$  の集積がより正確に捉えることができた。

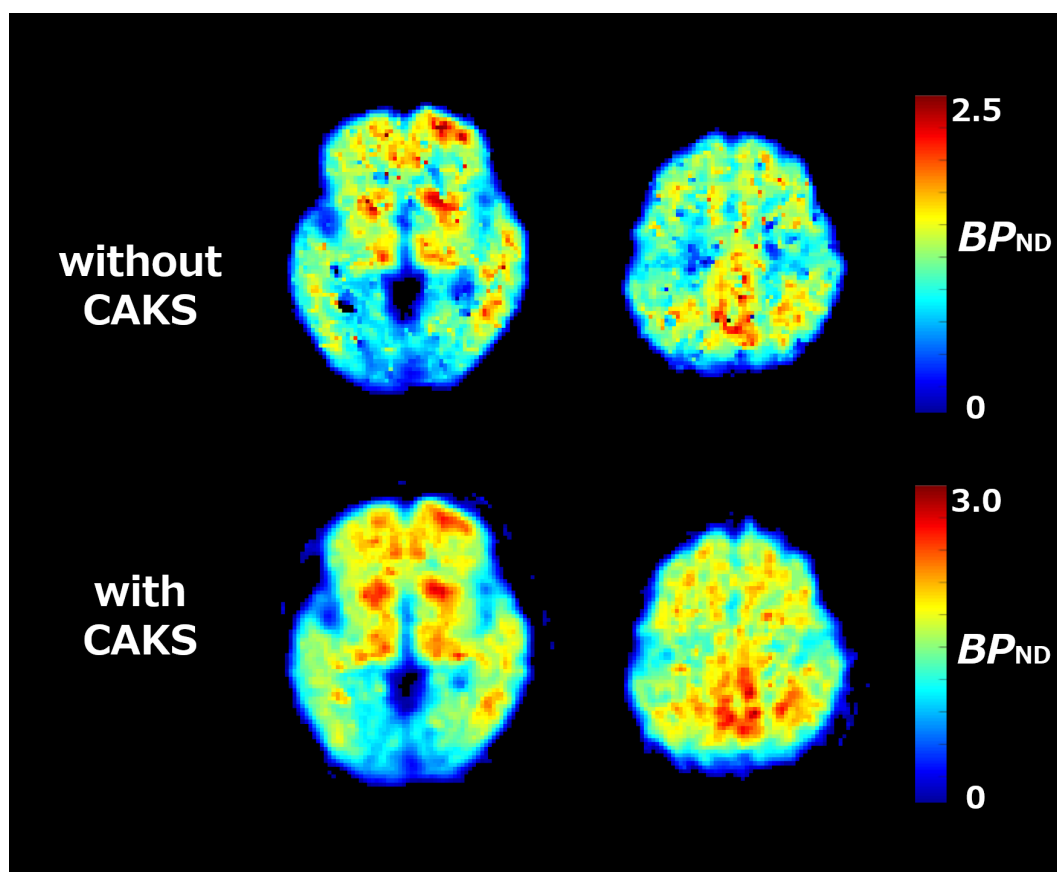


Figure 26: 陽性症例に対して CAKS を適用して推定した  $BP_{ND}$  画像。上段は従来法で推定した  $BP_{ND}$  画像、下段は CAKS を適用して推定した  $BP_{ND}$  画像。CAKS を適用することで  $A\beta$  の集積が陰性症例と同様にノイズが低減されて過小評価も改善されている。また、ノイズが低減されて陽性症例の診断基準である灰白質への  $A\beta$  の集積がより正確に捉えられる。

次に、実際の臨床データで CAKS の動態に基づいたクラスタリングの状況を Fig. 27 に示す。各クラスタ毎に tTAC を平均することでノイズが低減された平均 tTAC が得られる (Fig. 27(B))。Fig. 27(A) は、第 35 番目のクラスタに所属する画素を強調して 2 スライスのみ表示している。近傍画素とは違い、同じ動態を持った遠隔の画素で平均を行っていることから、空間分解能の温存が期待できる。

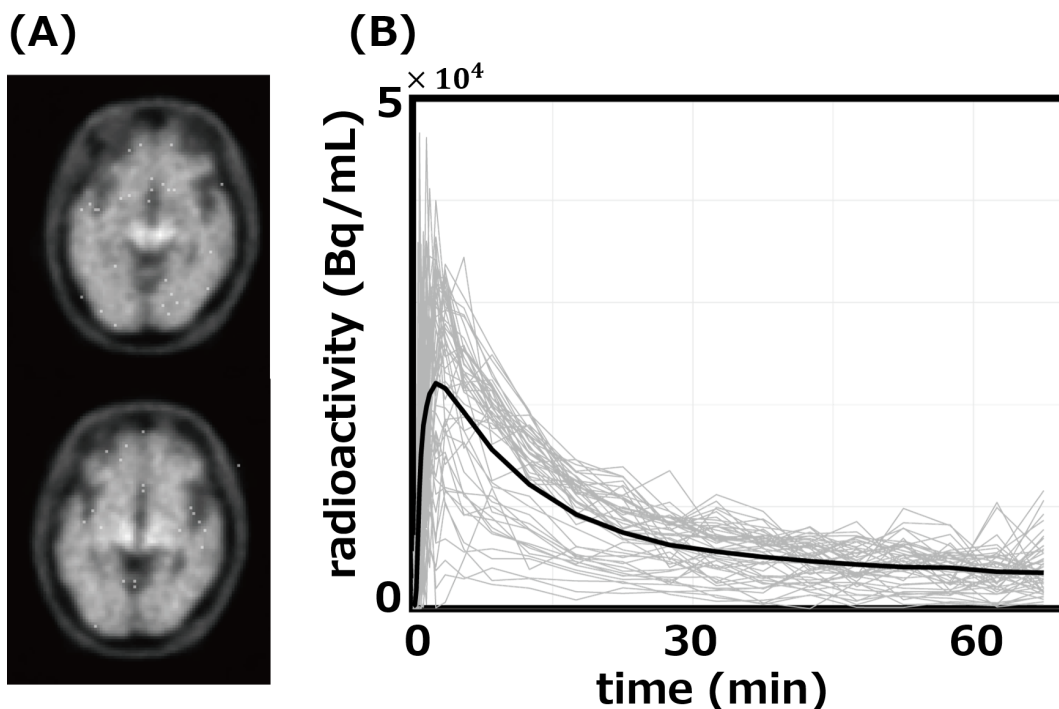


Figure 27: CAKSによってクラスタリングされた画素とtTAC。(A) 全クラスタ中の35番目のクラスタに属する画素を選択し、特徴的な2スライスのみPET画像上に重ねて表示した。これから、隣接していない互いに離れた動態が類似している画素が選択されている。(B) 35番目のクラスタ内の500本のtTACとそれらから計算した平均tTACである。

CAKSによって空間分解能が温存された下で、ノイズが低減されることによる、読影への影響を検討した結果をTable 2に示す。

Table 2: 従来法で推定した $BP_{ND}$ 画像に対する読影結果(横)とCAKSで推定した $BP_{ND}$ 画像に対する読影結果(縦)の結果。

without CAKS \ with CAKS	$A\beta$ 集積有り	$A\beta$ 集積無し	$A\beta$ 集積不定	計
$A\beta$ 集積有り	42	0	0	42
$A\beta$ 集積無し	0	32	0	32
$A\beta$ 集積不定	6	0	5	11
計	48	32	5	85

横は従来法で推定した $BP_{ND}$ 画像に対して読影を行った診断結果で、縦がCAKSを用いて推

定した  $BP_{ND}$  画像に対して読影を行った診断結果である。従来法では、 $A\beta$  の集積が認められる症例が 42 例、集積が認められない症例が 32 例、そして集積の判断が難しい症例が 11 例であった。陽性症例、陰性症例については CAKS による診断への影響は無かった。一方、擬陽性症例の 11 例の内 6 例が陽性となった。

次に、CAKS によってノイズが低減されたことにより画像読影の結果が変わった典型的な症例を Fig. 28 に示す。

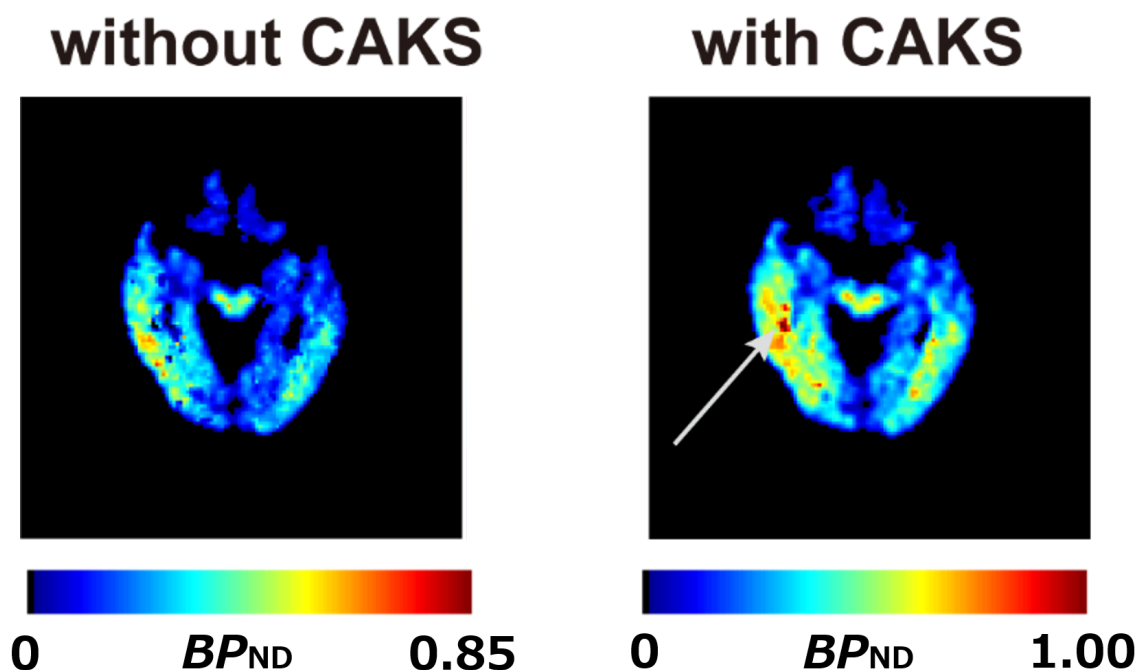


Figure 28: CAKS によって読影の結果が変わった典型的な症例。左図は Logan Graphical Analysis 法のみを用いて推定した  $BP_{ND}$  画像の側頭葉のスライス、右図は Logan Graphical Analysis 法と CAKS を組み合わせて推定した  $BP_{ND}$  画像の側頭葉のスライス。右図の白色矢印で示した右側側頭葉内側が、CAKS によって画像が改善したことによって、 $A\beta$  の集積が擬陽性だった症例が陽性に診断が変わった。

Fig. 28 の左図は Logan Graphical Analysis 法のみを用いて推定した  $BP_{ND}$  画像の側頭葉を含むスライス、右図は Logan Graphical Analysis 法と CAKS を組み合わせて推定した  $BP_{ND}$  画像の側頭葉のスライスである。また、左右共に同一被験者の同一スライスである。右図の白色矢印で示した右側側頭葉内側が、CAKS によって、tTAC のノイズの影響で引き起こされる Logan Graphical Analysis 法の欠点でもあった過小評価が改善された。その結果、 $A\beta$  の集積による陽

性の判断基準である 2 脳回以上の  $A\beta$  の集積が明らかになったため、従来法では擬陽性だった診断結果が陽性変わった。

また、CAKS による  $BP_{ND}$  画像の改善を定量的に評価するために、白質と灰白質とのコントラストを Fig. 29 に示す。

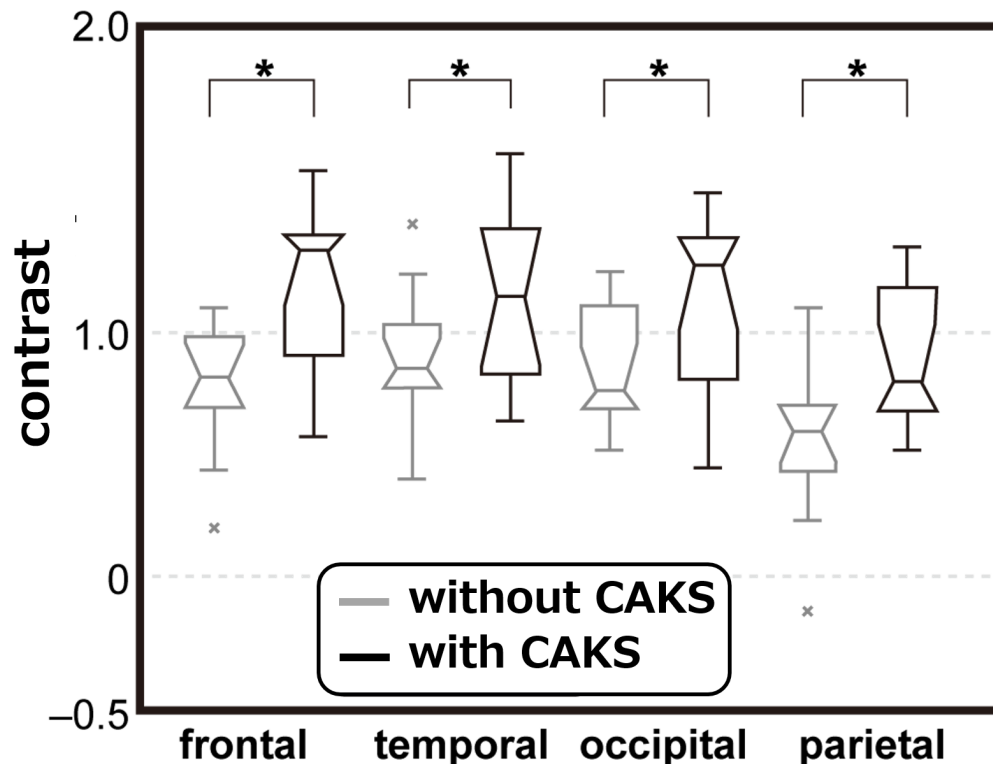


Figure 29:  $A\beta$  の集積が臨床的に認められない陰性症例 11 例の  $BP_{ND}$  画像の白質と灰白質から計算したコントラストの結果。薄灰色は Logan Graphical Analysis 法のみ結果、濃灰色は Logan Graphical Analysis 法と CAKS を組み合わせた結果。アルツハイマー病において  $A\beta$  の集積が認められる組織である前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉の主要な 4 つの皮質に関心領域を設定し、Eqn. 32 からコントラストを計算し、Wilcoxon 符号順位検定 (片側検定) を行った。その結果、全ての組織において CAKS によるコントラストの改善が認められた。

薄灰色は Logan Graphical Analysis 法のみ結果、濃灰色は Logan Graphical Analysis 法と CAKS を組み合わせた結果を示した。アルツハイマー病において  $A\beta$  の集積が認められる代表的な部位である前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉について、Wilcoxon 符号順位検定 (片側検定)

を行い、有意差 ( $p < .05$ ) が認められた。

## 4.6. 考察

本章は、アルツハイマー病の早期診断に必要な PET 画像のためのノイズ低減アルゴリズムを提案した。アルツハイマー病の初期では  $A\beta$  の集積は小さく淡いことから雑音の低減のためには空間的な平滑化は使用できない。そこで CAKS は、一般的な近傍画素での平滑化とは違い、組織における薬剤の動態に基づいてクラスタリングを行いその中で平均するアルゴリズムである。しかし、CAKS は元々 1-tissue-2compartment model である水 ( $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ ) を対象として開発されたアルゴリズム [20] であるため 2-tissue-3compartment model であるアミロイドイメージングへ適用するために、重み関数を変更した (Fig. 19)。アルゴリズムに対して、シミュレーション及び臨床画像を用いて、アミロイドイメージングへの適用を検討した。

### 4.6.1. シミュレーション

CAKS では、画像全体に対して各画素が所属している組織の動態に基づいてクラスタリングを行うことから、シミュレーションにおいては、実際の脳における PET 薬剤の分布を考慮する必要がある。そこで、Fig. 20 に示した通り、白質と灰白質との間でのコントラストを模倣した。アミロイド画像の読影では、白質におけるアミロイドプローブの生理学的な集積に対して、灰白質での画素値との差を読む。Fig. 20 では、脳内で発生し得る様々な集積の程度に対してコントラストを評価することを意図した。

まず、2-tissue-3compartment model の動態を示すアミロイドプローブに対する CAKS の可用性を検討した。アミロイドプローブは脳組織中での  $A\beta$  と特異的に結合することで  $A\beta$  の集積を画像化することから、2-tissue-3compartment model の動態を示す [7]。一方 CAKS は、特異的な結合サイトを持たない  $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  に対して提案されたものであり [20]、アミロイドプローブに対する可用性は未検討である。そこで、雑音を重畳させていないシミュレーションデータに対して CAKS を適用したところ、真値と一致した  $BP_{\text{ND}}$  を CAKS より得た。

一般的に PET 製剤は、2-tissue-3compartment model と 1-tissue-2compartment model の中

間の性質を有している。これは、複数種類の結合サイトに対して結合能を有することが多く、また、非特異的結合の存在が特的結合に対して大きいことから実効的に 1-tissue-2compartment model の挙動を示す薬剤が多い。実際、Logan Graphical Analysis 法と並んで使用されるアルゴリズムである simplified reference tissue model 法 (SRTM)[25] は、特異的結合サイトを測定するためのアルゴリズムであるにも関わらず、1-tissue-2compartment model を仮定している。 $^{11}\text{C}\text{-PiB}$  の脂溶性が比較的高いことから、非特的結合サイトと結合する薬剤に対して特異的に結合する薬剤分子が少なくなる結果、特異的結合を示すコンパートメントが見かけ上無視されたためであろう。以上より、アミロイドイメージングに対する CAKS の可用性を示すことができた。

次に、ノイズによる  $BP_{\text{ND}}$  の推定への影響を検討するために、臨床相当のノイズを付与して、Logan Graphical Analysis 法のみと Logan Graphical Analysis 法と CAKS の組み合わせを用いて、それぞれ  $BP_{\text{ND}}$  を推定し (Fig. 23)、真値との検討を行った (Fig. 21)。 $BP_{\text{ND}}$  の推定値に対する偏差は検出されず、また、推定値のばらつきは小さくなった。CAKS の現在の実装では 1 クラスタ当たり 500 画素分の tTAC を集め、その中で平均を取っていることから、Fig. 27(B) に示すように、tTAC 中の雑音は十分に低減されていることが分かる。その結果、偏差が十分小さくかつ、ばらつきも小さい推定が実現できたと考えられる。

#### 4.6.2. Logan Graphical analysis 法での過小評価の解消

Fig. 24 に示す通り、 $BP_{\text{ND}}$  の推定値に見られる過小評価が CAKS によって解消している。Logan Graphical Analysis 法は直線回帰によって  $BP_{\text{ND}}$  の推定を実現していることから、独立変数に含まれる雑音によって  $BP_{\text{ND}}$  が過小評価されるという問題がある [24]。CAKS で tTAC の雑音が低減された結果、過小評価は解消されている。

Logan Graphical Analysis 法での過小評価によって、コントラストが劣化することから、CAKS と Logan Graphical Analysis 法の併用により、灰白質と白質とのコントラストに基づいて実施するアミロイドイメージングでの読影で、画質の向上が期待できる。



#### 4.6.3. 臨床データへの適用

Fig. 27(A) で示したように、CAKS は画素間での位置関係ではなく類似の動態を持つ画素を脳内中から 500 画素ずつ集めてクラスタリングを行い、各クラスタ内で平均をすることで tTAC の雑音を低減している。各クラスタは必然的に組織における薬剤の動態が似ている画素で構成されている。そのため、一般的な近傍画素での空間フィルタリングとは異なり、Fig. 27(A) のように薬剤動態が類似している画素間で平滑化 (Fig. 27(B)) することが空間分解能を温存したノイズ低減に寄与していると考えられる。

臨床画像に対する CAKS の有効性である空間分解能の温存・ノイズの低減の 2 点を視覚的に評価するための結果 Fig. 25 より、(A) と (C) では前頭葉や後頭葉といった主要な組織においてノイズが低減されておる ((C) 中の左スライスの矢印)、半値幅 2 mm で空間フィルタリングを行った (B) と (C) を比べるとノイズの程度は殆ど同じであったが、(C) に限り左脳と右脳を繋ぐ脳梁で  $A\beta$  の集積が検出された (中央スライスの矢印)。これは、CAKS による薬剤動態が類似している画素間で平滑化による空間分解能が温存されている恩恵であると考えられる。また、臨床データでもシミュレーションと同じく、tTAC のノイズが低減されたことによって過小評価の改善が見られた。これは、 $A\beta$  の集積が陰性である症例に限らず、Fig. 26 で示したように  $A\beta$  の集積が陽性の症例に対しても言える。

従来法では集積がノイズに埋もれていたり、空間分解能が低かったために灰白質領域への集積の判定が困難であったが、CAKS によって空間分解能が温存されノイズが低減されたことで、画像の見栄えが変わり医師による読影結果が変わった典型的な症例を示したのが Fig. 28 である。この症例は、 $A\beta$  の集積の判断が臨床的に難しかった擬陽性であったが、白色矢印で示している右側側頭葉内側の灰白質に CAKS によって  $A\beta$  の集積が認められたため診断が  $A\beta$  の集積が陽性に転じた。本研究では、この症例を含めて 11 例の擬陽性の内、6 例の診断結果が陽性に転じた。また、元々の診断結果が陰性或いは、陽性に関しては CAKS を適用しても診断結果は変わらなかった。このことから、従来法でも陰性或いは、陽性に関しては  $A\beta$  の集積の有無が決定的なので CAKS 適用のご利益は殆どないが、医師が読影の判断に迷う擬陽性に対して半数以上の症例が診断を確定したことからも、CAKS が実臨床でも有効であることが示唆された。

実際の読影において、白質と灰白質のコントラストを重視している。ことから、両  $BP_{ND}$  画像を定量的に評価するために白質と灰白質のコントラストを用いて Bland-Altman plot 法を用いて検討した (Fig. 29)。この評価は、白質と灰白質のコントラストをみるので、灰白質への  $A\beta$  の集積が認められない健常症例 11 例に対して行った。アルツハイマー病において集積が認められる領域である前頭葉、側頭葉、後頭葉、頭頂葉の全ての組織において有意な差 ( $p < .05$ ) があつたことから、CAKS による空間分解能を温存したノイズ低減によって各組織における  $BP_{ND}$  のばらつきが小さくなったため白質と灰白質のコントラストがより鮮明になったと結論付ける。

#### 4.7. 結語

早期でのアルツハイマー病の診断手段としてアミロイドイメージングがあるが、 $A\beta$  の集積の初期では集積が PET のノイズに埋れてしまい検出が困難である。しかし、一般的な近傍画素での平滑化では空間分解能が悪くなるため  $A\beta$  の集積初期のような淡い集積では見えなくなります。そのため、早期での  $A\beta$  の集積を検出するためには空間分解能を温存したノイズ低減が必要である。

そこで、PET 画像に対するノイズ低減法として提案されている、CAKS[20] を応用することにした。CAKS は、近傍画素間での平滑化ではなく、類似の薬剤の動態を持つ画素を脳内中から 500 画素ずつ集めてクラスタリングを行い、各クラスタ内で平均をすることで空間分解能を温存したノイズ低減を実現している。しかし、CAKS は 1-tissue-2compartment model である脳の局所血流量を見るための  $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$  用に開発されたものだった。今回脳内での  $A\beta$  の集積を見る 2-tissue-3compartment model であるアミロイドイメージングでは検証が行われていなかった。そこで本研究では、CAKS をアミロイドイメージング用に改良を施し、シミュレーション及び臨床画像で評価を行った。

シミュレーションでの結果は、ノイズフリー及びノイズ付与の両方ともで推定値が真値と殆ど一致しており、また、tTAC のノイズが低減されたことで Logan Graphical analysis 法の問題点であった過小評価も改善された。次に、臨床データの結果は、ノイズが低減されて空間分解能が維持されたことから、従来法ではノイズに埋もれて見えなかった  $A\beta$  の集積も検出でき、ノ

イズが低減されたことでアルツハイマー病の画像診断において重要である白質と灰白質のコントラストが明瞭になった。このコントラストの改善により、従来法では  $A\beta$  の集積の判断が付かなかった症例に対する診断が確定した。以上のことから、CAKS のアミロイドイメージングに対する実用性を示すことができた。

## 5. 結論

今後さらに世界規模での高齢化に伴い、認知症の患者数が今以上に増加すると言われている。認知症の6割近くを占める原因疾患であるアルツハイマー病は、 $A\beta$ の異常集積が引き金になり、神経細胞内にタウタンパクが集積することで、神経原線維変化が起こり発症する疾患であると考えられており、神経原線維変化が起こる前の早期での診断が重要である。これまでは、アルツハイマー病の診断が付いた時点からの病状の進行を遅らせることしかできなかったが、近年では早期発見さえできれば、数年後に認可される可能性が高い疾患修飾薬により症状が改善する可能性があるため、アルツハイマー病の早期診断に対する期待が大きくなっている。

アルツハイマー病の病因物質である $A\beta$ の脳内での集積を画像化するアミロイドイメージングには、放射性薬剤を投与してから75分ないし90分間のダイナミック収集から得られるダイナミックデータから推定される $A\beta$ の定量値である $BP_{ND}$ を用いる。しかし、実際の臨床では、長時間の撮像による患者への負担やPETを占有することによる運用効率の観点からダイナミック収集は行っておらず、その代わりに、放射性薬剤を投与してから生体内で定常状態に達した40分以降の10分程度の後期相しか撮像を行っておらず、 $BP_{ND}$ を推定することはできないため $BP_{ND}$ の近似値である $SUV_T$ を用いる。 $SUV_T$ は、先ほど述べた通り撮像時間が短いため患者への負担が軽く、一人の患者が占めるPETの占有率も低くなる利点がある一方で、 $SUV_T$ の前提条件である定常状態でPETを撮像しないといけないが、生体内における定常状態は薬剤の投与後からかなり時間が経たないといけないが、PETの撮像に使用する放射性同位体元素の半減期は20分から長くても120分までのものであることから完全な定常状態になってからの撮像は困難である。また、定常状態は脳の局所血流量に依存することから、 $SUV_T$ では $BP_{ND}$ と比べ再現性が劣る。このことから、アルツハイマー病の早期診断を行うに当たって想定される、経時的な $A\beta$ の集積量を定量的に観察する場合や早期での微小な $A\beta$ の集積を検出する場合は、再現性や定量性を担保しているダイナミック収集による $BP_{ND}$ を推定する方法が有利である [19, 27]。

アミロイドイメージングでは、 $A\beta$ の集積を画像化するにあたり、生理学的に $A\beta$ が集積しな

い領域である参照領域を設定しなければならないが、この参照領域の設定が現状では手作業であるため不確定性が伴っていること、さらに、空間分解能が劣っていてなおかつ、ノイズが多いため微小な集積領域において、集積がノイズに埋もれて検出できない可能性があるといった上記の2点を理由にアミロイドイメージングの定量性を確保するのが困難であった。

そこで、アミロイドイメージングの定量性を向上させるために、薬剤の動態を表すtTACの形状の相違に基づいて、ガウス混合モデルよりモデル推定を行い、参照領域を自動的に設定するアルゴリズムであるAutoRefを開発した。AutoRefにより従来法である参照領域の手動設定による不確定性をなくし、精度も読影医が設定したものと同等の性能であったことからAutoRefの実用性を示した。これにより、AutoRefを用いることで、健康診断のように毎年 $A\beta$ の集積具合を観察する場合に、参照領域の設定において、機械的に設定するため、ヒューマンエラーに由来する不確定性がなくなることで、 $A\beta$ の集積の再現性の向上に期待できる。

次に、微小な集積を検出するためのPET画像のノイズの低減については、一般的な近傍画素での平滑化を用いることでノイズの低減は実現できるが空間分解能が劣悪になるため、PET画像における薬剤の動態が類似している画素間での平滑化による空間分解能を温存したノイズ低減アルゴリズムであるCAKSを開発した。アミロイドイメージングにおいて未検証であったCAKSをシミュレーションにより、アミロイドイメージングに対する適用の可否を検討した結果、従来法よりも精度が最大で14%向上したことを以って、実臨床データへの適用を試みた。臨床データに対してCAKSを適用することで、空間分解能の温存とノイズが低減され、ノイズに埋もれて検出できなかった真の集積の検出、また、白質と灰白質の境界が明瞭になった。これにより、従来法では $A\beta$ における集積の量や範囲が不明瞭で確定診断が付かなかった症例への診断が半数以上で確定した。これらのことを以って、アミロイドイメージングに対するCAKSの可用性及び実用性を示した。

本研究では、認知症の原因物質である $A\beta$ の集積を診るために頭部を対象としているが、基本的に核医学検査は、投与する薬剤に対して特異的に結合する受容体の場所、量や機能のみを、つまり、生体内における薬剤の動態情報を取得できる。そのため、動態情報に基づいて領域の特定やノイズの低減を行うアルゴリズムであるAutoRefとCAKSは、脳に限らず、肝臓や腎臓

といった体部の臓器にも適用することができる。また、AutoRefとCAKSは核医学検査に限らず、ヨード造影剤を投与後に撮影するダイナミックCTや2012年にChristoph Leuzeらが行ったマンガンを含む造影剤を用いたダイナミックMRI撮影[26]のような造影剤を用いた経時変化をみるPET以外のモダリティに対する応用も期待できる。

これまでは、認知症の画像診断に用いるためのPET画像の定量性を向上させる検討を行ってきたが、今後は、再現性の検証のために同一被験者に対するフォローアップデータへのアルゴリズムの適用を行う。また、これらの定量性を向上させた質の良いPET画像を入力とする機械学習やDeep LearningといったAI的な手法による認知症疾患群に対する自動多群鑑別を行っていきたいと考えている。

# References

- [1] World Health Organization, Dementia, 2019. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (accessed: 2019.12.12)
- [2] 厚生労働省作成「認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて～」, 2015. URL: [https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/nop1-2\\_3.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/nop1-2_3.pdf) (accessed: 2019.12.12)
- [3] U.S.Department of Health & Human Services, National Plans to Address Alzheimer's Disease, 2012. URL: <https://aspe.hhs.gov/national-plans-address-alzheimers-disease> (accessed: 2019.12.12)
- [4] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, *et al.*, “Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade”, *Lancet Neurol*, Vol. 9, p. 119–128, 2010.
- [5] Jeff Sevigny, Ping Chiao, Thierry Bussière, Paul H. Weinreb, Leslie Williams, *et al.*, “The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease”, *Nature*, Vol. 537, p. 50–56, 2016.
- [6] 認知症ネット、認知症とは? 原因・症状・対処法から予防まで、URL:<https://info.ninchisho.net/mci/k10> (accessed: 2019.12.12)
- [7] Julie CP, William EK, Brian JL, Xueling L, Jessica AH, Scott KZ, *et al.*, “Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B”, *J Cereb Blood Flow Metab*, Vol. 25, p. 1528–1547, 2005.
- [8] Mark A. Mintun, Marcus E. Raichle, Michael R. Kilbourn, G. Fredrick Wooten, and Michael J. Welch, “A Quantative Model for the In Vivo Assessment of Drug Binding Sites with Positron Emission Tomography”, *Annals of Neurology*, Vol. 15(3), p. 217–227, 1984.
- [9] Jacques Delforge, Andr'e Syrota, Michel Bottlaender, Marina Varastet, Christian Loc'h, *et al.*, “Modeling Analysis of  $^{11}\text{C}$  Flumazenil Kinetics Studied by PET: Application to a Critical Study of the Equilibrium Approaches”, *J Cereb Blod Flow Metab*, Vol. 13(3), p. 454–468, 1993.
- [10] Robert B Innis, Vincent J Cunningham, Jacques Delforge, Fujita M, Albert Gjedde, *et al.*, “Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands”, *J Cereb Blod Flow Metab*, Vol. 27, p. 1533–1539, 2007.
- [11] Yamada T, Watanabe S, Nagaoka T, Nemoto M, Hanaoka K, Kaida H, *et al.*, “Automatic Delineation Algorithm of Reference Region for Amyloid Imaging Based on Kinetics”. *Annals of Nuclear Medicine*, <https://doi.org/10.1007/s12149-019-01419-9>, 2019.

- [12] Pasha R, Henry E, Anna R, Sergio E, Anders W, Bengt L, “An automated method for delineating a reference region using masked volumewise principal-component analysis in  $^{11}\text{C}$ -PiB PET”. *J Nucl Med Technol*, Vol. 37, p. 38–44, 2009.
- [13] Geoffrey M, David P. Basic definition. In: Finite mixture models. John Wiley & Sons, New York, p. 6–7, 2000.
- [14] Geoffrey M, David P. Starting values for EM algorithm. In: Finite mixture models. John Wiley & Sons, New York: 2000. p. 54–57.
- [15] 山内 昭雄 訳, ハイNZ神経解剖学アトラス, 医学書院 MYW, 図 4-22, p. 66, 2003.
- [16] Yamada T, Kimura Y, Nagaoka T, Hosokawa C, Murakami T, *et al.*, “Algorithm for automated delineation of reference regions using the pattern recognition scheme and kinetics of administered tracer. — considering number of clustering —.” 11th Human Amyloid Imaging Conference, p. 36–37, Miami, Florida, USA, 2017.
- [17] Kimura Y, Yamada T, Hosokawa C, Okada S, Nagaoka T, *et al.*, “Delineation algorithm on reference region for amyloid imaging using a time history of radioactivity”, SNMMI 2016 Annual Meeting, *J Nucl Med*, Vol. 57 (supplement 2), p. 311, 2016.
- [18] Jean L, Joanna SF, Nora DV, Alfred PW, Stephen LD, David JS, *et al.*, “Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N- $^{11}\text{C}$ -Methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects”, *J Cereb Blood Flow Metab*, Vol. 10, p. 740–747, 1990.
- [19] Hosokawa C, Ishii K, Kimura Y, Hyodo T, Hosono M, *et al.*, “Performance of  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh Compound B PET binding potential images in the detection of amyloid deposits on equivocal static images”, *J Nucl Med*, Vol. 56, p. 1910–1915, 2015.
- [20] Kimura Y, Hsu H, Toyama H, Senda H, and Nathaniel M. Alpert, “Improved signal-to-noise ratio in parametric images by cluster analysis”, *NeuroImage*, Vol. 9, p. 554–561, 1999.
- [21] Yamada T, Kimura Y, Fujii K, Watanabe S, Nagaoka T, *et al.*, “Noise Reduction Algorithm for Amyloid Image Preserving Image Resolution. — Quantitative Evaluation Using Clinical Images —”, 12th Human Amyloid Imaging Conference, *Human Amyloid Imaging 2018*, p. 80–81, Miami, Florida, USA, 2018.
- [22] Kimura Y, Fujii K, Yamada T, Nagaoka T, Hosokawa C, *et al.*, “Noise reduction algorithm for amyloid imaging without loss of image resolution”, 11th Human Amyloid Imaging Conference, *Human Amyloid Imaging 2017*, p. 54, Miami, Florida, USA, 2017.
- [23] Maqsood Yaqub, Nelleke Tolboom, Ronald Boellaard, Bart N. M. van Berckel, Erica W. van Tilburg, *et al.*, “Simplified parametric methods for  $^{11}\text{C}$ -PiB studies”, *NeuroImage*, Vol. 42, p. 76–86, 2008.
- [24] Mark Slifstein and Marc Laruelle, “Effects of Statistical Noise on Graphic Analysis of PET Neuroreceptor Studies”, *J Nucl Med*, Vol. 41, p. 2083–2088, 2000.



- [25] Adriaan A. Lammertsma, Susan P. Hume, “Simplified Reference Tissue Model for PET Receptor Studies”, *NeuroImage*, Vol. 4, p. 153–158, 1996.
- [26] Christoph Leuzeabc, Kimura Y, aJeff Kershawa, Shibata S, Saga T, *et al.*, “Quantitative measurement of changes in calcium channel activity in vivo utilizing dynamic manganese-enhanced MRI (dMEMRI)”, *NeuroImage*, Vol, 60, p. 392–399, 2012.
- [27] Bart NMB, Rik O, Nelleke T, Maqsood Y, Jessica C. Foster D, Albert DW, *et al.*, “Longitudinal amyloid imaging using  $^{11}\text{C}$ -PiB methodologic considerations”, *J Nucl Med*, Vol. 54, p. 1570–1576, 2013.

## 謝辞

本論文を執筆するにあたり、多くの方々のご指導と支援を賜りました。

近畿大学生物理工学部の浅居 正充 先生には、本論文の主査をしていただきましたこと、研究や講義を通じて多くのご指導を賜りましたことに心より感謝いたします。

近畿大学生物理工学部の山本 衛 先生、本論文の副主査をしていただきましたこと、研究や学会発表を通じて多くのご指導を賜りましたことに心より感謝いたします。

指導教員である近畿大学生物理工学部の木村 裕一 先生には、学部の3年生の頃よりたくさんのご指導を頂きました。研究テーマの決定から博士論文の執筆、論文の投稿に至るまで数多くのご指導、ご助言いただきましたことに深謝いたします。

近畿大学生物理工学部の永岡 隆 先生、根本 充貴 先生には、毎週のゼミを通じて多くのご指導を賜りましたこと心より感謝いたします。

本研究を遂行するにあたり臨床データを提供し、又医学的な知識を御教授頂きました、近畿大学医学部放射線医学教室放射線診断学部門の主任教授の石井 一成 先生、甲斐田 勇人 先生、花岡 宏平 先生、他スタッフの皆様にも心より感謝いたします。