

# 定量 SPECT 機能画像計算パッケージ 一般病院への提供支援

—臨床利用と他施設臨床試験に必要な—

国立循環器病研究センター・放射線部 シニア研究員

飯田 秀博

## I. 緒言

研究代表者は、1990年代より SPECT 装置を使った脳機能画像の定量化と、画像再構成にかかる基盤技術を開発してきた(19-23)。2000年以降には国立循環器病研究センターと日本メジフィジックス社との共同研究により、診断薬剤と診断項目ごとにプログラムパッケージ化し(2, 7, 9-18)、日本メジフィジックス社から一般の臨床機関への提供されてきた(2, 7)。データのクオリティ確保にかかる一連のファントムの開発と民間企業への技術移転や、機能画像を計算するソフト開発をもとに(3, 5)、臨床機関で実施される脳 SPECT 検査の画像精度の確保がなされ、必ずしも専門家が不在の中でも機能画像の定量化が実現できるようになった。脳核医学検査の中では重要な役割を担ったと考えられる(2)。現在までに、ほとんどの既存 SPECT 装置を使って局所脳血流量や血管反応性、ドーパミントランスポータなどの脳機能画像が定量化できるようになり、かつ定量数値においては施設を超えた再現性の確保がなされたことは重要であると考えられる。日常の診療において施設を超えた一定の基準閾値を参照した診断が可能であることに加えて、多施設臨床試験においては施設間再現性は重要であることが確認され(4, 6)、複数の他施設試験に利用されるに至った(1, 8)。

2014年11月の医薬品医療機器等法(薬機法)の改正により、医療医療機器としての単体ソフトウェアの規制が施行され、当該研究代表者が医療機関に提供してきたプログラムにおいても対応が必要になった。本受託研究事業は、この対策を主な目標とした。過去に開発した一連のプログラムは、医療機器プログラムとして設計と開発にかかる規準に従って再構築することが求められた。また、臨床機関への提供の方法についても、医療機器製造販売業者を介する必要がでてきた。そこで、本受託研究では、新たに共同研究に加わった製造販売企業(株モレキュラーイメージング社)に技術移転し、その企業から臨床機関への提供とサポートがなされる体制構築を目指した。ただし、コアプログ

ラムの維持管理と妥当性確認、およびユーザーサポートや新規 QMS に基づく新たな設計と開発の手順、これにかかる必要な情報の共有、さらに検証の体制や実際、規制当局との連絡などは、製造販売業者や日本メジフィジックス社と情報共有しつつ作業を進めることとした。

現在進行中の医師主導型で多施設臨床試験については、引き続き本研究代表者がアカデミックなソフトと位置付けて、それらの維持管理とサポートを担当した。医療機器プログラムに該当しないとして、診療に提供するものとは異なるセットアップを作成し、国内外研究者に提供されることとした。この開発と維持体制は、認証・承認を受けるソフトとは異なるものとして、当該研究者が主体的に行うこと、さらに臨床・非臨床試験に提供するための手続きについても検討することにした。一部の研究では画像管理事務局として役割分担する道筋も検討することとした。

## II. 対象・方法

### 医療機器ソフトウェアとしての整備

医療機器プログラムに該当し、すでに医療機関で利用されている二つのプログラム、すなわち  $^{123}\text{I}$ -標識 iodoamphetamine (IMP) を使って脳血流量画像と血管反応性画像を計算する『QSPECT 脳血流量定量化プログラム』と、 $^{123}\text{I}$ -Ioflupane (DaTSCAN) を使ってドーパミントランスポータの結合能を定量評価する QSPECT ダット定量画像補正プログラムにおいては、医療機器プログラムとして、それぞれ第三者認証および PMDA 承認に向けた申請を検討する方針を決定した。当該研究代表者を含む今までの製造・開発の担当者は、新たな参加した製造販売業者が自主的に開発と維持管理を実施するべく、新しい基準で製造と維持管理、さらに提供と保守の手順書や開発と検証の記録の書式の整理を行った。具体的な内容を以下に示す。

1. 全体プログラムの仕様の決定、コーディングの全体

計画とそれぞれの検証の手順の文書化、関係者との合議確認

2. コアプログラムの整理と、それぞれの機能の明記。入力と出力の確認、テストデータの準備と結果の検証
3. データのインポート、画像再構成、リスライス、機能画像計算、ログプリントの4つのモジュールに分け、それぞれの仕様決定、検証データの準備と確認作業。製造業企業との分担作業について分担作業仕様の申し合わせと文書化
4. 統合機能としての検証プロトコルの設計と確認作業
5. 装置・コリメータ毎に、パラメータ設定からプログラム実行、確認作業のプロトコル作成、および検証作業と記録
6. 規準に従った一連の作業レポートの作成、複数検証者による相互確認と問題点の提示
7. 二つのプログラムそれぞれの認証申請、承認申請にふさわしいデータ検証の設計とプロトコル作成。それに従った検証作業の実施。報告書類は申請書の添付資料としてふさわしい形式で作成。第三者認証機関、PMDA からの指摘への対応。必要に応じて報告書の作成と修正。

#### 研究用プログラムの整備と多施設臨床試験の支援

医療機器プログラムに該当せず、アカデミックな研究用への利用に限られるソフトにおいては、認証・承認のプロセスは必要がないため、臨床試験での利用を目的に多種核種に対応する汎用の画像再構成プログラムパッケージを作成し、アカデミックな立場から提供する体制を構築した。これにより、以下の他施設研究に当該プログラムが提供された。

1. 欧州 DaTSCAN 検証 (ENCDaT)
  2. 慢性期脳梗塞疾患における ECIC バイパス術の評価 (JET3)
  3. 国内線条体ファントムを用いた SBR 評価
  4. 頭部外傷性高次脳機能障害の評価 (TBI)
  5. もやもや病の高次脳機能評価 (COSMO-Japan)
- 2～3については、画像管理・解析事務局としての役割も担った。

研究代表者は、2017年3月をもって研究所・画像診断医学部を定年退職し、その後は病院・放射線部にて当該ソフトのコア部分の管理と多施設研究における画像事務局の役を継続してきた。その間、画像解析ワークステーションや、データ保管用 Terastation に不具

合が発生し、当該研究事業研究費の多くがこの措置に充てられた。恒久的には、画像データの他大学（国外大学含む）への移動が検討されるに至った。

#### III. 結果

医療機器プログラムとしての認証・承認申請は、改正薬機法施工開始より3年間の経過措置期間が設置され、その間に具体的な規制規準が徐々に固まってきた。最終的には他の多くの画像診断支援ソフトと同様に、承認申請が適切であると考えられるに至った。しかし基準が整備される前の申請であったためそのままの形態、すなわち前者は認証ソフトとなり、後者は承認ソフトとなった。審査の過程で、前者ソフトは局所脳血流量画像を計算する機能、再構成画像には一定の精度と装置間の再現性が確保できていること、局所脳血流量と血管反応性に装置間再現性が優れていること、さらに同一被験者内での再現性が一定の数値以下であったことなど、すべての機能項目の削除が求められた。これらの機能は PMDA による承認審査が必要であるとする規制庁の方針が定まった中で、認証ソフトとしては一切記載することができなくなったためである。結果として、これらの機能は添付文書への記載ができない。承認申請すると、未承認であってもプログラムの提供が継続できる経過措置が適用できなくなる不都合があることから、そのまま認証ソフトとして継続審査をすることになった次第である。

一方、後者プログラムにおいては、臨床データの新規取得が申請した時点でなされていなかったことで、臨床利用上の目的と効果については記載することができなかった。一旦認証申請を取り下げて、承認審査を目的に PMDA に申請することも検討したが、経過措置としてのプログラム提供の継続性が確保できなくなることを心配し、これを行わないことにした。ただし当該ソフトは、ファントムを使った実験結果のみに基づき、一定の規準以上の精度が確保されていること、また装置間の一致も一定の精度で確保されていること、さらにこれを確保するための手順と判断基準が明示できたことが評価されて承認が得られるに至った。ただし、PMDA からは臨床データを基に変更申請することを勧められた。また、個々には学会の関与が望ましいとも伝えられた。

研究代表者自身が開発したコアソフトは C 言語によるものであるが、個々の機能を明確に書き出し、それぞれの目的、入力と出力値の明確化、さらに性能仕様を明記した。その一例として、頭部プロジェクショ

ンデータのみから頭部輪郭抽出するプログラムの結果を第1図に示す。このプログラムにおいて、最適な輪郭を見つけ出すに必要なパラメータは、機器コリメータに依存するが、ユーザが輪郭を目視的に確認することで、この要件を満たすこととした。当該プログラムの規格とし、さらにその性能が発揮できる要件範囲も明らかにした。

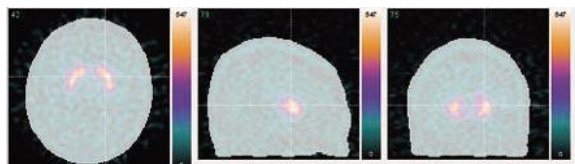


図1 頭部輪郭プログラムの性能確認

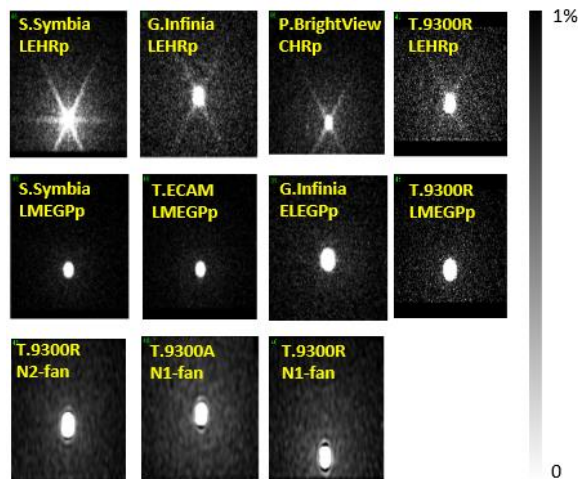


図2 機種コリメータ毎に異なる Penetration の影響

画像再旺盛に先立ちプロジェクションデータ上の散乱線除去を行うが、同時に  $^{123}\text{I}$  から放出される  $527\text{keV}$  がコリメータを突き抜けて検出器にバックグラウンド信号を与える。これは第2図に示すように、コリメータに依存して大きく異なる。当該プログラムの重要な機能の一つは、penetration の程度をデータベースとして登録することで、ほとんどの機種やコリメータに対して常に最適な補正がなされることである。簡単なモデルではあるが、第3図に示すように散乱線補正と同時にコリメータ毎に異なるバックグラウンドを適切に除算することができ、この時画像ノイズの上昇が最小限であることが重要である。さらに画像再構成の際には、吸収補正など一連の補正を組み合わせることで、単位体積当たりの放射能濃度の画像が  $\text{Bq/mL}$  の単位で再構成される。機種やコリメータに依存した差は最小化され、結果として施設を超えた一致が得られるこ

とが重要である。

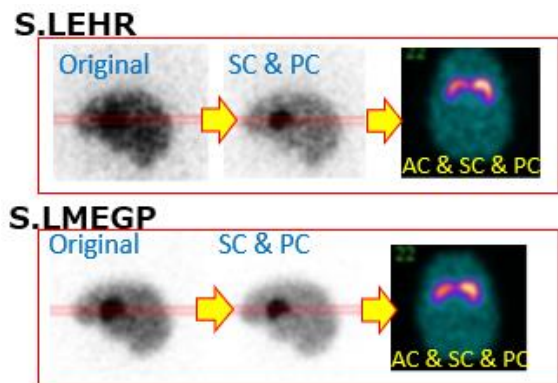


図3 Penetration と散乱線の補正の効果。

この一連の補正がどの程度正確になされているかを判断する規格を提示する必要がある。この規格を満たしたときのみ、プログラムが性能を発揮するとして、プログラム提供の要件とされるに至った。これは、第4図および第5図示すようにな一連のファントム実験によって確認がなされる。すなわち、日本メジフィジックス社から提供される  $^{123}\text{I}$ -パーフェューザミン注射筒を、検定日の翌日すなわち2半減期分減衰した後に断層撮像し、再構成画像の絶対感度を校正する。すなわち画素値が  $\text{Bq/mL}$  の単位を持つように調整される。その後、注射筒内の全放射能溶液を定められた一様円筒ファントム内に封入し一定のプロトコルでSPECT断層撮像を行う。第5図に示すように一様な円筒形状のファントムの再構成画像における、円筒内の一様性(面内及び軸方向)が一定基準板であること、さらに平均として得られるファントム内の放射能濃度計測値 ( $\text{Bq/mL}$ ) が体積とシリンジ放射能から計算される真の放射能濃度と一定の範囲で一致することを確認する。この時、第1図の輪郭抽出が正確になされていること、およびプログラムが推奨する吸収減弱係数値 ( $\mu$  値、 $0.148\text{cm}^{-1}$ ) の利用を条件としている。この規格は規制当局に受け入れられ、当該製品としてのプログラムの仕様として受け入れられるに至った。本研究で対象としているプログラムは全て同じ原理で構築されており、常にこの実験実施で合格が確認された後にプログラムが販売されることとなった。

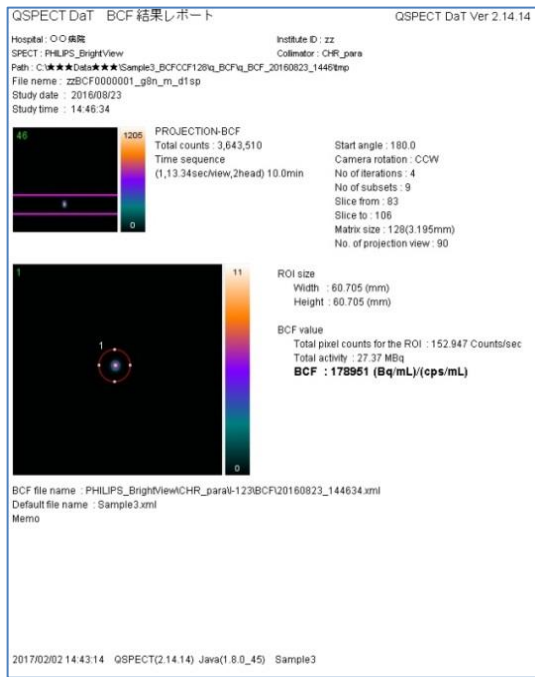


図4 前日検定 <sup>123</sup>I-パーフェューザミン注射液シリンジの断層画像

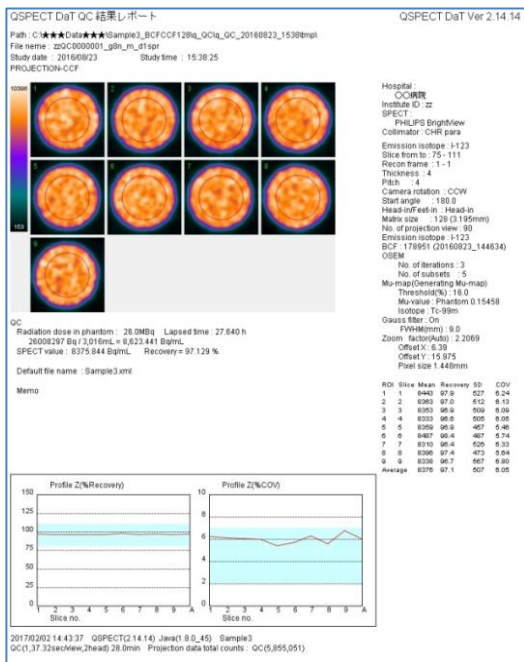


図5 一様円筒ファントムによる妥当性評価の規格

同様に、過去の論文で示した Radiology Support Devices 社製の RSD 線条体ファントムを使った実験で、線条体領域の集積率 (Specific Binding Ratio, SBR 値) がファントム線条体内とそれ以外との領域から計算される値と良く一致していること(1) (第6図) からも確認できる。

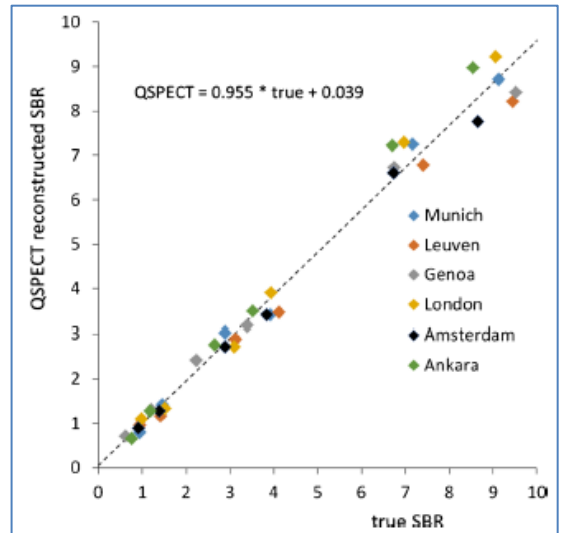


図6 線条体ファントムを使った実験による妥当性評価 (Buchert et al., EJNMMI 2016)

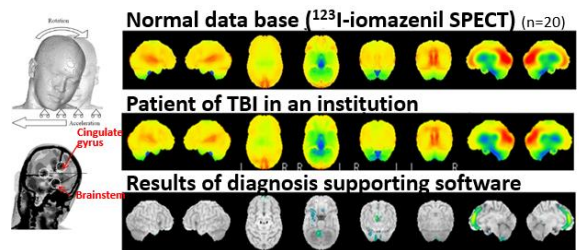


図7 健常者 (上暖) および外傷性高次脳機能障害患者 (中段) の <sup>123</sup>I-Benzodine 注集積分布と低下領域 (下段)。

多施設臨床研究の一例として、高次脳機能障害患者の <sup>123</sup>I-ベンゾダイン (中枢性ベンゾジアゼピン受容体リガンド <sup>123</sup>I-Iomazenil) の脳内集積画像を第7図に示す。本症例は、頭部外傷でびまん性脳損傷および高次脳機能障害が認められた症例であるが、大脳皮質内側面 (特に前頭葉帯状回領域、側頭葉周辺部) での集積低下が頻発することを示すもので、びまん性障害が局所的な皮質障害を誘引している可能性をしさすものである。頭部外傷患者の初期症状が軽微であったにもかかわらず、認知や感情制御を含む高次脳機能に障害が長く残ることで勉学や就労への障害になっている背景を明示する検査法として確立できる可能性が示唆されたと考えられる。概ね、全ての臨床試験で結果集積が完了し、解析の最終結果を踏まえて論文投稿の準備がなされているところである。

#### IV. 考察

SPECT を使った機能画像の定量化は、局所脳血流量や血管反応性の定量計測をはじめとして、その歴史は長い。しかし、PET と同レベルで定量化がなされた

のは比較的最近で、特に  $^{123}\text{I}$ -標識診断薬においては 1998 年に当該研究代表者らの報告(20)が初めてあると言える。

日本メジフィジックス社との共同研究により一般の臨床機関で実施されている画像診断を援助するソフトとして無償提供してきたが、2014 年の薬機法改正により規制の対象となった。本研究ではこの規制を前向きにとらえて、真に医療技術として医療現場に届ける道筋構築を目指した。まず、医療機器プログラムの製造販売企業への技術移転を行い、すでに流通していた二つのプログラムをそれぞれ第三者認証機関による認証、および PMDA による承認を得るに至った。今後は、さらに臨床的な目的と効果についてエビデンスを得ることが必要で、これにより添付文書に記載していく必要がある。このための医師主導型治験が必要であるが、変更申請の後には保険収載の対象になるための道筋構築が必要不可欠である。現在の所、ソフトウェアの保険収載を目指した臨床試験（治験）の道筋は明示されておらず、治療薬同様な規模の治験が必要であるならば医療ソフト全体のマーケット規模から考えて不合理である。科学的・合理的・迅速でバランスがとれた治験の在り方に向けて、規制当局や学会、産業界を交えて議論を詰めていく必要がある。

既存 SPECT を使った他施設臨床試験のニーズは大きく、それは検査装置が PET よりも多くの臨床機関に設置されていることと、薬事承認を受けた多様な高品質な診断薬が入手可能であることが理由である。特に  $^{123}\text{I}$ -標識診断薬は、脳血流量だけでなく、中枢性ベンゾジアゼピン受容体やドーパミン前シナプス機能などの検査を可能にし、多様な臨床試験の実施が可能になっている。これらの他施設臨床試験には、一部のソフトを除き研究用プログラムに基づく場合が多く、これらについては引き続きサポートしていく必要がある。

当該研究で支援してきた他施設臨床研究においてはそれぞれ概ね結果が出そろった段階であり、今後個別に成果発表がなされていく予定である。それらの成果を踏まえ、一部のソフトについては医療機器プログラムとしての製品化と、それぞれの効果効能の明記を行う作業が必要である。しかし、症例数のごくわずかの希少疾患を対象にするソフトなど、マーケットが小さいものについてはそのプログラムの提供にはアカデミックな組織の介在が不可欠であるともいえる。これらの進め方と研究用プログラムの恒久的な提供は今後の課題である。

## V. 結論

既存 SPECT を使った機能画像の定量化と装置や施設を超えた再現性の確保について一定の成果が得られた。2014 年の薬機法改正以降医療機器プログラムとしての規制が適用されるようになったことで、プログラムの開発と維持管理、臨床機関への提供の方策が大きく変わった。臨床試験実施におけるプログラムの利用についても今後新たな手続きが必要になる可能性がある。当該研究活動は、今まで画像診断支援ソフトの開発と提供において主導的な役割を担ってきたが、今後もその責務があると考えられた。

## VI. 研究協力者

平野祥之・名古屋大学医学部 保健学科・准教授  
下地佐恵香・奈良先端科学技術大学院大学・研究員  
井口智史・放射線医学総合研究所・研究員  
金谷重彦 奈良先端科学技術大学院大学・情科・教授  
Pirjo Nuutila Turku 大学医学部・代謝内科・教授  
赤松哲也 アルファシステムズ・代表取締役  
瀧尾正喜 (株)エレクトロイメージングラボ・代表取締役

## VII. 参考文献

1. Buchert R, Kluge A, Tossici-Bolt L, Dickson J, Bronzel M, Lange C, Asenbaum S, Booij J, Atay Kapucu LO, Svarer C, Koulibaly PM, Nobili F, Pagani M, Sabri O, Sera T, Tatsch K, Vander Borgh T, Van Laere K, Varrone A, Iida H. Reduction in camera-specific variability in [(123)I]FP-CIT SPECT outcome measures by image reconstruction optimized for multisite settings: impact on age-dependence of the specific binding ratio in the ENCDAT database of healthy controls. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(7):1323-36.
2. Iida H. The need for quantitative SPECT in clinical brain examinations. In: Kuge Y, Shiga T, Tamaki N, editors. *Perspectives on Nuclear Medicine for Molecular Diagnosis and Integrated Therapy*: Springer Japan; 2015. p. 17-38.
3. Yamauchi M, Imabayashi E, Matsuda H, Nakagawara J, Takahashi M, Shimosegawa E, Hatazawa J, Suzuki M, Iwanaga H, Fukuda K,

- Iihara K, Iida H. Quantitative assessment of rest and acetazolamide CBF using quantitative SPECT reconstruction and sequential administration of  $^{123}\text{I}$ -iodoamphetamine: comparison among data acquired at three institutions. *Ann Nucl Med*. 2014;28(9):836-50.
4. Yamauchi M, Imabayashi E, Matsuda H, Nakagawara J, Takahashi M, Shimosegawa E, Hatazawa J, Suzuki M, Iwanaga H, Fukuda K, Iihara K, Iida H. Quantitative assessment of rest and acetazolamide CBF using quantitative SPECT reconstruction and sequential administration of  $(^{123}\text{I})$ -iodoamphetamine: comparison among data acquired at three institutions. *Ann Nucl Med*. 2014;28(9):836-50.
  5. Iida H, Hori Y, Ishida K, Imabayashi E, Matsuda H, Takahashi M, Maruno H, Yamamoto A, Koshino K, Enmi J, Iguchi S, Moriguchi T, Kawashima H, Zeniya T. Three-dimensional brain phantom containing bone and grey matter structures with a realistic head contour. *Ann Nucl Med*. 2013;27(1):25-36.
  6. Yoneda H, Shirao S, Koizumi H, Oka F, Ishihara H, Ichiro K, Kitahara T, Iida H, Suzuki M. Reproducibility of cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose  $^{123}\text{I}$ -iodoamphetamine in institutions with different gamma-cameras and collimators. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(9):1757-64.
  7. Iida H, Nakagawara J, Hayashida K, Fukushima K, Watabe H, Koshino K, Zeniya T, Eberl S. Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose  $^{123}\text{I}$ -iodoamphetamine. *J Nucl Med*. 2010;51(10):1624-31.
  8. Iida H, Nakagawara J, Hayashida K, Fukushima K, Watabe H, Koshino K, Zeniya T, Eberl S. Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose  $^{123}\text{I}$ -iodoamphetamine. *J Nucl Med*. 2010;51(10):1624-31.
  9. Fujita M, Ichise M, Zoghbi SS, Liow JS, Ghose S, Vines DC, Sangare J, Lu JQ, Copley VL, Iida H, Kim KM, Cohen RM, Bara-Jimenez W, Ravina B, Innis RB. Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2006;59(1):174-7.
  10. Kim K, Watabe H, Hayashi T, Hayashida K, Katafuchi T, Enomoto N, Ogura T, Shidahara M, Takikawa S, Eberl S, Nakazawa M, Iida H. Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose  $^{123}\text{I}$ -iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage*. 2006;33(4):pp. 1126-35.
  11. Deloar HM, Watabe H, Kim KM, Aoi T, Kunieda E, Fujii H, Iida H. Optimization of the Width of the Photopeak Energy Window in the TDCS Technique for Scatter Correction in Quantitative SPECT. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2004;51(3):625-30.
  12. Fujita M, Varrone A, Kim KM, Watabe H, Zoghbi SS, Seneca N, Tiple D, Seibyl JP, Innis RB, Iida H. Effect of scatter correction on the compartmental measurement of striatal and extrastriatal dopamine D2 receptors using [ $^{123}\text{I}$ ]epidepride SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(5):644-54.
  13. Deloar HM, Watabe H, Aoi T, Iida H. Evaluation of penetration and scattering components in conventional pinhole SPECT: phantom studies using Monte Carlo simulation. *Phys Med Biol*. 2003;48(8):995-1008.
  14. Deloar HM, Watabe H, Kudomi N, Kim KM, Aoi T, Iida H. Dependency of energy and spatial distributions of photons on edge of object in brain SPECT. *Ann Nucl Med*. 2003;17(2):99-106.
  15. Fujita M, Ichise M, van Dyck CH, Zoghbi SS, Tamagnan G, Mukhin AG, Bozkurt A, Seneca N, Tiple D, DeNucci CC, Iida H, Vaupel DB, Horti AG, Koren AO, Kimes AS, London ED, Seibyl JP, Baldwin RM, Innis RB. Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in human brain using [ $^{123}\text{I}$ ]5-I-A-85380 SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(12):1620-9.
  16. Iida H, Hayashi T, Eberl S, Saji H. Quantification in SPECT cardiac imaging. *J Nucl Med*. 2003;44(1):40-2.

17. Kim K, Varrone A, Watabe H, Shidahara M, Fujita M, Innis RB, Iida H. Contribution of scatter and attenuation compensation to SPECT images of nonuniformly distributed brain activities. *J Nucl Med.* 2003;44(4):512-9.
18. Kim K, Watabe H, Shidahara M, Ishida Y, Iida H. SPECT Collimator Dependency of Scatter and Validation of Transmission-Dependent Scatter Compensation Methodologies. *IEEE Trans Nucl Sci.* 2001;48(3):689-96.
19. Ito H, Iida H, Kinoshita T, Hatazawa J, Okudera T, Uemura K. Effects of scatter correction on regional distribution of cerebral blood flow using I-123-IMP and SPECT. *Ann Nucl Med.* 1999;13(5):331-6.
20. Iida H, Narita Y, Kado H, Kashikura A, Sugawara S, Shoji Y, Kinoshita T, Ogawa T, Eberl S. Effects of scatter and attenuation correction on quantitative assessment of regional cerebral blood flow with SPECT. *J Nucl Med.* 1998;39(1):181-9.
21. Hatazawa J, Iida H, Shimosegawa E, Sato T, Murakami M, Miura Y. Regional cerebral blood flow measurement with iodine-123-IMP autoradiography: normal values, reproducibility and sensitivity to hypoperfusion. *J Nucl Med.* 1997;38(7):1102-8.
22. Iida H, Itoh H, Munaka M, Bloomfield P, Higano S, Murakami M, Inugami A, Eberl S, Aizawa Y, Kanno I, Uemura K. A method to quantitate cerebral blood flow using a rotating gamma camera and iodine-123 iodoamphetamine with one blood sampling. *Eur J Nucl Med.* 1994;21(10):1072-84.
23. Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, Uemura K. Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med.* 1994;35(12):2019-30.