

第57回総会学術大会シンポジウム II

腫瘍核医学技術の新しい展開

会期：平成13年 4 月 7 日

会場：神戸国際会議場

座長集約

1. 全身SPECTの有用性と問題点
2. ハイブリッドPETの有用性と問題点
3. 核医学イメージング機器の進歩と定量性
4. 癌診断から治療へ

座長 福喜多博義

国立がんセンター東病院放射線部

市原裕紀

千葉県がんセンター核医学診療部

藤埜浩一

大阪大学医学部附属病院放射線部

村山秀雄

放射線医学総合研究所医学物理部

横山邦彦

金沢大学医学部附属病院核医学診療科

座長集約

Symposium

座長 福喜多博義

国立がんセンター東病院放射線部

近年、CT、MRIなどの画像診断技術は目まぐるしく変革されようとしている。そのなかで核医学画像診断も全身SPECTの普及、ハイブリッドPETの開発、FDG-PETへの期待の高まり、また新薬の開発による癌の診断から治療へと腫瘍核医学への注目がますます高まっている。そこで、21世紀への展望として「腫瘍核医学技術」が今後どのように展開していくかを予測するため、本シンポジウムを開催することとなった。

腫瘍シンチは全身への腫瘍の広がりを陽性像として簡単に検索できるため、核医学のなかでも主要な検査法である。その撮像方法は全身像やスポット像から、それらを組み合わせた全身SPECT(いわゆるmerged SPECT)が容易に行えるようになった。現在わが国で最も早くからこの方法に取り組み臨床に役立てている市原裕紀(千葉県がんセンター)がその有用性と問題点について報告した。従来のブレナ像と全身SPECTとでその描出能について比較したところ、23例中17例でブレナ像59.8%であるのに対して全身SPECT像で89.3%と優れていた。また子宮癌の肝転移がブレナ像で検出される4ヶ月前から全身SPECT像で検出し得た症例報告があった。しかし問題点として、MIP像の濃度階調表示に注意しないと見落とすことがあると指摘した。最後に、全国のアイソトープ利用統計でSPECT検査の施行率が5.5%であり、今後検出能の優れたSPECT検査をもっと取り入れるべきであると言及した。

腫瘍核医学で今後期待される検査として ^{18}F -FDG-PET(positron emission computed tomography)検査が注目され、その有用性については多くの報告がある。しかし、現在全国40施設で行なわれているに過ぎない。ところが、2002年ごろには ^{18}F -FDGが市販される

予定であり、また、イメージング装置も従来のガンマカメラにcoincidence回路を組み込むことによりPET検査が可能となってきた。このハイブリッドPET装置が性能で専用PET装置にどこまで迫ることができるのか、また今後この装置が普及するのかが藤埜浩一(大阪大学医学部附属病院)が報告した。現在、画質ではかなり良い画像を提供しているが、専用PET装置と比較して感度が低いため、それを改善するため3D収集にFORE(Fourier rebining)の再構成法を取り入れている。しかし低コントラスト領域においては検出能で60%の低下があり問題点も指摘した。

核医学イメージング装置として現在広く使用されているガンマカメラは、1952年以来その基本原理は変わっていないものの、ハードやソフトの改良によりその性能は当時と比較して格段に良くなっている。また最近では半導体検出器が注目を浴びようになっている。一方PET装置においても同様に基本原理は変わらないものの、その性能はここ数年で格段に向上している。また最近では新世代のPET装置の開発も進んでいる。これらの装置が現状でどこまで分解能を高めて、且つ定量性を高めることができるかが課題となる。核医学装置やソフトの研究開発に携わっている村山秀雄(放射線医学総合研究所)は機器の進歩と定量性について報告した。現在PET装置の分解能は2~3mmの性能を持ち、また検出器としてBGOからより検出効率の高いGSOやLSOが使われようとしている。そして感度を0.1kcps/kBq/mlから100倍の10kcps/kBq/mlに高めるため努力している。今後定量性を高めるため、X線CTを用いた吸収補正が行われるようになるであろう。次世代PETとして、高性能PET装置と汎用性のPET装置

の二極化が進み、PET装置の使い分けが行われるのではないだろうか。

いまEBMすなわち根拠ある診断治療が求められているときに、核医学検査の、癌の性質を画像化できるという特徴は、容易に診断から治療に移行できその目的が十分に発揮できると思われる。この分野でわが国の第一人者である横山邦彦(金沢大学医学部)は、核医学における癌診断から治療への可能性について報告した。切り口としてFAQよくある質問から数テーマを挙げ報告した。核医学で最も代表的なものとしてNa¹³¹Iによる甲状腺治療があるが、ヨード制限食として魚の「たら」を摂取することによりuptakeが下がることや、若い女性に対するヨード治療の適応について話された。そのほか褐色細胞腫に対する¹³¹I-MIBGの治

療があるが、現状では健保収載でないため自由に使用できないといった法的な問題も指摘した。⁸⁹Srやモノクローナル抗体を用いた放射線内用療法はcross fire effectといったほかにはない特長を持っているため今後も発展していくものと思われると結んだ。

核医学分野のなかでも⁶⁷Ga-citrateや²⁰¹TlClを用いた腫瘍核医学は古くから行われているが、脳や心臓の分野にみられる新しい薬剤の開発による進歩からすると、随分遅れをとっていた。しかし最近の全身SPECTや¹⁸F-FDG-PETの普及により、今後の腫瘍核医学に新しい展開が期待できるようになってきた。また、本来の核医学の特徴である診断から治療に結びつく医療が、新しい放射性薬剤の開発により間近に迫っていることを予感させるシンポジウムであった。

Symposium

市原裕紀
千葉県がんセンター核医学診療部

1. 全身SPECTの有用性と問題点

緒言

腫瘍核医学検査に古くから施行されている⁶⁷Ga腫瘍シンチグラムにおいては、周辺機器の発達に伴う収集ソフトの開発により、従来の局所的なSPECTのみならず全身をカバーできるSPECTが行えるようになった。勿論、ほかの核医学検査においても同様の全身SPECTが行える。そこで著者らの施設では'98年9月より全身SPECTを開始し、⁶⁷Ga腫瘍シンチグラムに関してはtriple energy window(TEW)散乱補正法¹⁻³を用い、ルーチンとして年間400件程度を行っている。その経験に基づき、⁶⁷Ga腫瘍シンチグラムにおける全身SPECTの有用性や問題点、撮像技術に関して報告する。

1. 方法

1-1 使用機器

東芝社製2検出器ガンマカメラ装置...GCA7200A/UI

1-2 概要

まず、頭部側より通常のSPECTを行い、撮像終了後に検出器が下肢側へ有効視野範囲分移動し(東芝社製3検出器ガンマカメラGCA9300では寝台が移動⁴)、再度SPECTを行う行程を任意数繰り返す。通常のSPECT操作を順次隙間なく移動させて全身各部位の撮像を行うので、原理や撮像時の注意事項^{5,6}は通常のSPECTと同等である。しかし、1回あたりのSPECT有効視野範囲は縦径344mmであり、本装置で撮像する通常のSPECT有効視野範囲である縦径400mmと比較すると若干狭い範囲となる。これは狭めた範囲である56mmで双方のSPECTデータを重ね合わせて位置を同

定し、一つの全身SPECT画像を構成するためである。鼠径部までなら3回、全身なら5回程度のSPECTを行いつなぎ合わせている。撮像範囲は最大で6回(2,064mm)まで可能であるが、著者らの施設では、まず全身プラナ像を撮像し、下肢に疑いが認められる症例以外は、撮像時間短縮のため頭頂部から鼠径部まで3回の全身SPECTを行っている。

1-3 撮像処理条件

著者らの施設では、クエン酸ガリウム注射液111MBqを投与3日後に撮像している。当施設での全身SPECT撮像条件のデフォルトとして、自動近接撮像を用いた反復連続(リターン)モードにて、収集マトリクス128×128、ステップアングル6度、ローテーション180度、収集時間は、1ローテーションあたり2分30秒、反復回数6回で撮像している。よって、鼠径部まで3回のSPECTで撮像時間は45分となるが、実際は装置の移動なども含め50分程度を要する。従来の検査では、全身プラナ・スポットSPECTの各収集で1時間近くの検査時間を要していたが、全身SPECTは同様な時間、もしくはそれ以下の短時間で行える。

撮像には、汎用の低エネルギーコリメータ(low energy general purpose=LEGP)を使用し、93keVと185keVの2ピークのみを、メインウインドウ20%、サブウインドウ7%の収集ウインドウ幅で計測するTEW散乱補正を付加しているが、LEGPコリメータでの⁶⁷Gaエネルギースペクトルを見ると、高エネルギー側の散乱線が増加し⁷)、エネルギーピークがずれる可能性がある。しかし、線源-コリメータ間内距離が大

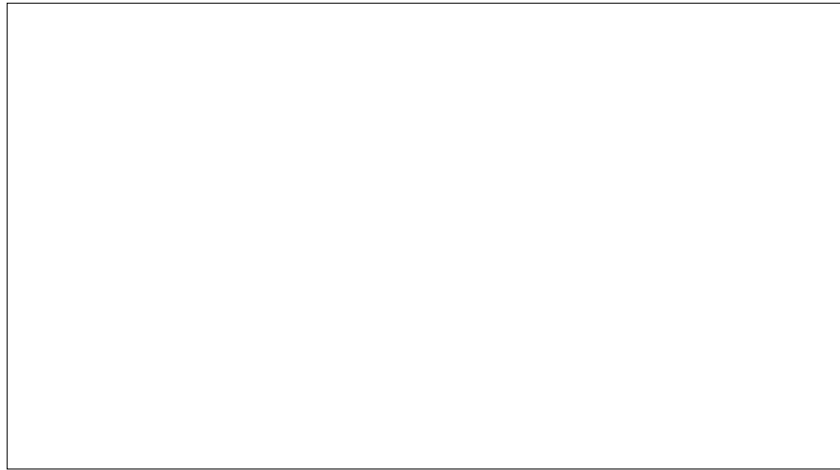


Fig. 1 全身プラナ画像と全身SPECT MIP画像の比較(1)
プラナイメージで示す疑わしい集積が、全身SPECT MIP画像で示すように明瞭に描出されている。

であるほど散乱線は減少するので、LEGPコリメータを用いる⁶⁷Gaエネルギー設定時には、線源コリメータ間の距離を3m近く離している。収集後のTEW散乱補正時の前処理フィルタには93keVと185keVともに、メインウィンドウには施行せず、サブウィンドウのみにButterworth order8-cut off 0.07cycles/pixel(0.16cycles/cm)を施行している⁸⁾。

全身SPECTでは、一範囲あたりの収集時間が通常のSPECTよりも短時間であり収集カウンターの減少をきたす。また、全身を撮像するため、注射漏れなどの高集積部位も撮像視野内からは除外できない。そこで、これらより発生するアーチファクト⁹⁾を改善させる画像再構成アルゴリズムとして、ordered-subset expectation maximization(OS-EM)法^{10~12)}を用い、iteration回数3、subset数10の設定で再構成を行っている。前処理フィルタには、Butterworth order8-cut off 0.13cycles/pixel(0.30cycles/cm)を、再構成フィルタにはrampフィルタを用いている。

次にOS-EM再構成されたaxial画像を用い、異常集積部位をより強調させるためのmaximum intensity projection(MIP)処理を、深さ方向の確認のために、5度間隔で処理している。

著者らの施設では、以上の撮像処理過程で全身SPECT画像を作成し読影をしているが、必要に応じてMIP画像をモニタ上でシネ回転し動画読影も行っている。

2. 全身SPECTの有用性

Fig. 1に示すように、プラナ画像において異常集積が認められない症例や、異常が疑われる淡い集積のある症例が、全身SPECTを撮像しMIP処理を施すことにより明瞭に描出される。そこで、全身SPECTの有用性について、23例の悪性リンパ腫症例により、全身プラ

ナ画像と全身SPECT MIP画像による病巣の描出率の比較検討を行った。結果は、全身プラナ画像では描出率59.8%、全身SPECT MIP画像では89.3%であり、明らかな描出率の向上が確認された¹³⁾。しかし、SPECT撮像法の原理⁵⁾から言ってもプラナ画像に比べSPECT画像の描出能の方が優れている^{6, 14)}のは当然である。優れた描出能のSPECT検査を全身に対して行うことにより、さらなる描出率向上に寄与することができる。一例としてFig. 2に、全身プラナ画像では胸鎖関節付近に疑わしい集積が確認できるだけの症例を示す。全身SPECTを施行する事により上腹部にも集積が認められ、全身SPECTの適応には原発不明の転移癌、腫瘍マーカーの上昇、悪性リンパ腫のステージングなど広範囲な検索が必要な症例に有用である。

3. 全身SPECTの問題点

3-1 TEW散乱補正法

TEW法にて散乱成分を除去しコントラストのよい画像が得られる反面、減算処理により、従来画像に比べ収集カウンタが30%近く減少し¹⁵⁾、それによる統計ノイズの増加が懸念される。この問題は、OS-EM画像再構成により画質改善されるが、患者の臨床状態により更なる短時間収集が余儀なくされる場合や、患者の体型などにより統計ノイズが多くなると予想される場合には、TEW法を施す事で逆にデメリットを生ずる可能性があり、通常の中エネルギーコリメータによる3ピーク収集の選択も考慮する必要がある。いずれにせよ、カウンターの減少による統計ノイズの増加は診断精度へ影響するので、OS-EM画像処理条件を含め、今後の検討課題である。

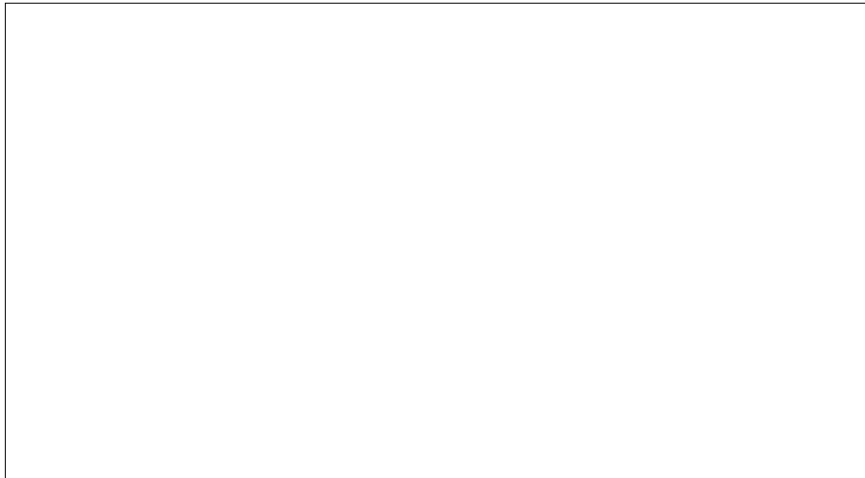


Fig. 2 全身プラナ画像と全身SPECT MIP画像の比較(2)
プラナイメージで確認できない遠隔部位にある集積が全身SPECTを施行することにより発見できた症例。

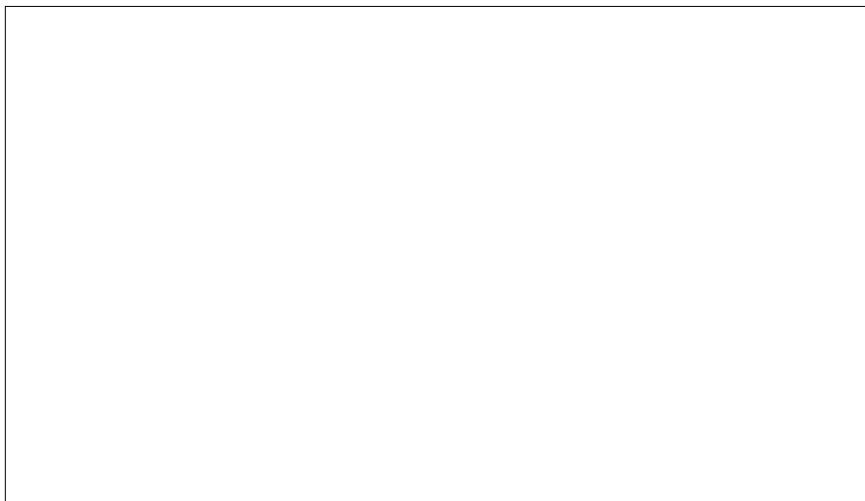


Fig. 3 陽性像(左)と偽陽性像(右)の比較
左画像では、肝臓内病巣が描出されている反面、右画像では、斑点状(特に肝臓内)の偽陽性像が発生している。

3-2 MIP(最大値投影)法

再構成画像から逆に投影画像を作成するときに投影線上の最大値をピクセル値とする方法であるが、これにより同一投影線上のより強い集積部位が強調され、淡い集積や深部領域、肝臓などの生理的集積内の病巣描出能が向上する(Fig. 3左)。さらに複数の角度からのMIP画像を作成し動画読影を行えば、立体的な情報が得られ集積部位の解剖学位置の確認が容易に行える。しかし、MIP画像の欠点として、陰影欠損となる病巣の検出や集積部位の深さ方向の確認が困難であり、前者に関してはaxialやcoronalなどの画像を確認し、後者に関しては、複数の角度からのMIP画像を作成する必要がある。また、MIP処理により、病変のない所への斑点状の集積がしばしば発生する。この現象は肝臓辺縁で顕著に見られ、診断に支障をきたす可能

性がある(Fig. 3右)。これは、TEW散乱補正の減算処理に伴う統計ノイズの増大や、吸収による減弱がMIP処理により強調されたものと考えられる。

3-3 OS-EM画像再構成処理時間

本装置での全身SPECT画像再構成には、1 SPECTあたり93スライス数があり、それが3回のSPECTで279スライス、5回のSPECTでは465スライスと、膨大な再構成スライス数となる。さらに再構成アルゴリズムに時間を要するOS-EM法を用いている。たとえば、本ワークステーション(UI)で3回のSPECT再構成をOS-EM法で行うと、TEW散乱補正処理に約2分、OS-EM再構成(279スライス)に約14分、MIP画像作成(5度ずつ72フレーム×3 SPECT)に約9分を必要とする。MIP画像作成角度を大きくとれば作成フレーム数が減

少し時間はやや短縮できるが、アーチファクトの発生を軽減するOS-EM法での再構成は全身SPECTに必要な不可欠であるので、25分程度の再構成時間は避けられない。しかし、OS-EM法のパラメータであるiteration回数が計算時間にかかわるので、画像の「見た目」に差を感じないようにであれば、iteration回数を少なく設定するのが再構成時間短縮に有効である。

他に再構成時にスライス数を重ね合わせることで、計算数を少なくする事も可能だが、これはMIP画像に大きく影響する。重ね合わせて作られた少枚数再構成画像というのは、MIP計算データ数の減少を意味し、3回のSPECTで279スライスの再構成が、2枚重ねにより138スライスになると、再構成時間は短縮されるがMIP画像作成時における計算データ数は半分となる。しかし、この計算データ数の減少によりMIP画像は劣化するので、時間を要するが1スライスごとに再構成を行う必要がある。コンピュータの処理能力の向上に伴い、いずれはOS-EM法による再構成時間はストレスを感じさせない程度に短縮されるであろうが、現状では20～30分前後の再構成時間を要する。

3-4 濃度階調

全身SPECTでは全身を一つの画像として表示するため、肝臓や腸管、病巣など極端に強い集積が存在すると、高集積部位に濃度階調が集中し他の集積部位が数階調分だけの濃度表示となってしまう。この現象を改

善させるには、高集積部位のボリュームをカットし階調補正を行う。これにより、高集積部位に集中していた濃度階調が改善され他の集積部位の濃度階調が回復するが、定量性はなくなる。

3-5 つなぎ目の画像のずれ

患者の体動や薬剤の洗い出しなどにより、全身SPECT画像のつなぎ目にずれが生じ、つなぎ目境界付近にある集積の確認が困難になる場合がある。よって、患者への静止協力や、洗い出しの顕著な薬剤には注射後しばらく時間をおいてからの撮像開始など配慮する必要がある。

4. 結 語

全身SPECTは既存の全身プラナ像とは違い、RIの全身分布状態が断層像として確認できる。OS-EM法での再構成により、高集積部位や短時間収集に伴うアーチファクトが軽減でき、かつMIP処理やTEW法での散乱補正により作成した画像では、集積部位を強調させるので、動画観察を行えば解剖学的位置の同定や描出能の向上が期待できる。このように工夫次第で、短時間収集で今以上の情報が得られ、既存の薬剤や装置を使用した全く新しい核医学画像が提供できる。現在では、従来のプラナ収集を併用しての撮像だが、今後、全身SPECT収集のみでの検査を目標にさらなる検討を重ねていきたい。

参考文献

- 1) Ogawa K, Harata Y, Ichihara T, et al.: A practical method for position-dependent Compton-scatter correction in single photon emission CT. IEEE Trans Med Image, 10, 408-412, 1991
- 2) Ogawa K, Chugo A, Ichihara T, et al.: Quantitative image reconstruction using position-dependent scatter correction in single photon emission CT. IEEE Med Imaging Conference, 2, 1011-1013, 1992
- 3) Ichihara T, Ogawa K, Motomiya N, et al.: Compton scatter compensation using the triple-energy window method for single- and dual-isotope SPECT. J Nucl med, 34, 2221, 1993
- 4) 清野 修, 小山真道, 佐藤勝美, 他: 3 検出器型SPECT装置によるMergedSPECTの臨床的有効性の検討。核医学, 35, 588, 1998
- 5) 篠原広行: 再構成理論とSPECT装置の進歩。日放技学誌, 54(4), 521-529, 1998。
- 6) 柳沢正道: 腫瘍SPECTの臨床的問題点 - 核医学技術者の立場から - 。日放技学誌, 54(4), 540-545, 1998。
- 7) 安井正一: コリメータ散乱と表層コリメータ法。日放技学誌, 52(5), 679-682, 1996。
- 8) 油井信春, 木下富士美, 柳沢正道, 他: 低エネルギーコリメータとTriple Energy Window(TEW)法を用いた散乱線除去によるガリウムブレナーイメージ改善の試み。臨放線, 10, 1996
- 9) 柳沢正道: SPECTにおけるアーチファクトとその対策 臨床の立場から(2)。日本核医学技術学会第15回総会シンポジウム(1), 1995-7, 核医学技術, 15(4), 325-357, 1995
- 10) 横井孝司, 高橋宗尊, 山本智朗, 他: OSEM法による画像再構成 基礎理論から応用まで。日放技学核分科誌, 40, 5-29, 2000
- 11) 尾川浩一: OS-EMによる画像再構成。放医物理, 19(3), 184-192, 1999
- 12) 丸 繁勲, 柳沢正道: ホットスポットファントムを用いたOSEM再構成画像の基礎的検討 iteration回数およびsubset数の評価。日放技学誌, 57, 1223-1239, 2000
- 13) 戸川貴史, 油井信春, 木下富士美, 他: 悪性リンパ腫における全身Ga-67 SPECTの評価。核医学, 37, 516, 2000
- 14) 戸川貴史: 腫瘍のSPECT診断。日放技学誌, 52(7), 837-842, 1996
- 15) Kinoshita F, Yanagisawa M, Yui N, et al.: Attempt to Improve the Quality of ^{67}Ga Planar Images by Applying the TEW Method Using Low-Energy Collimators - A Preliminary Study. TOSHIBA Medical Review, 60, 30-36

2. ハイブリッドPETの有用性と問題点

はじめに

腫瘍核医学診断において、ブドウ糖代謝製剤 ^{18}F -FDG：フルオロデオキシグルコース：以下 ^{18}F -FDG製剤と略す）が現在最も優れた薬剤であることは、だれもが認める事実である。それは最近の米国核医学会における ^{18}F -FDG製剤の演題数の急激な伸びからも窺い知ることができる。また、開発からすでに20年以上も経た薬剤である ^{18}F -FDG製剤が、最近再び注目されるようになったのは、将来の腫瘍核医学診断における ^{18}F -FDG製剤の必要性が十分証明されたからである。今後、増加が見込まれる ^{18}F -FDG製剤による検査需要を前にして施設に限りのあるPET専用機だけに留まらず、現在汎用性に優れたhybrid PETの動向が注目されている。近年そのhybrid PETの性能が飛躍的に向上してきており、腫瘍診断を行う手段として大いに期待されている。

hybrid PETは、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ や ^{201}Tl といったsingle photonのradio isotope (RI) 核種を用いたgamma cameraとしての収集と、同時計測回路を使用したpositron核種の収集が可能な装置である。hybrid PETが汎用型であるといっても、positron核種の収集における空間分解能の良さは、PET専用装置とほぼ同等levelにまで向上している。この性能の良さと汎用性の高さが優れたcost performanceを生み出している。そのため近い将来 ^{18}F -FDG製剤のdeliveryが可能になれば、hybrid PETがより一層全国的に普及することが予想される。また、そ

れに伴う腫瘍核医学の診断能の向上は大いに期待される。

1. hybrid PETの構造と特徴

hybrid PETは、Fig. 1に示すようにslit collimatorを使用した2 dimensional type (以下2D typeと略す)とscatter shieldを使用した3 dimensional type (以下3D typeと略す)の大きく二つがある。2D typeはtrans axial eventsのみを利用して収集し、また通常は γ 線のenergy peak が511keVのwindowだけを利用する。そのために感度が低く、収集条件によっては統計noiseの影響を強く受けることになる。その反面、視野内からの散乱線の影響を低く抑えることができる。これに対して3D typeはZ軸方向 (体軸方向) のeventsも利用する。さらに511keVをpeakに持つenergy windowの同時計測に加え、511keVとcompton散乱領域である310keV付近に設けたenergy windowとも同時計測することで感度を2D typeの約5倍程度まで上げることができるが、同時に視野内からの散乱線の影響を大きく受ける特徴がある。hybrid PETの検出能を考える際、PET専用機との相違点を整理することで (Table. 1)、現在のhybrid PETがかかえる問題点が見えてくる。その一つは検出器の形状がring検出器のPETに対して、hybrid PETは2検出器型である。もう一つはhybrid PETの γ 線吸収率 (511keV) がBGOの約1/3のNaI (Tl) crystalを使用していることである。しかもクリスタル厚がPET専用機の約半分である。そのためPET専用機に比べ感度は低く、腫瘍検出能を低下させる要因になっている。さらに通常PET専用機では吸収補正が行われているが、hybrid PETでは法律上今まで行うことができなかった点も検出能に大きく影響している。

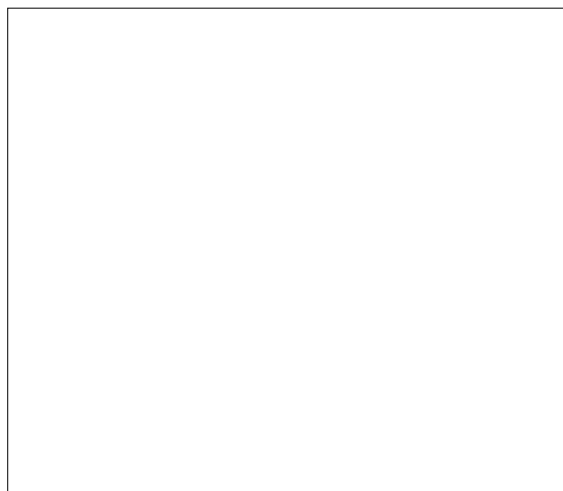


Fig.1 hybrid PETの構造
左は2 dimensional type, 右に2 dimensional typeのhybrid PETの構造を示す。

Table 1 PETとの相違点・・・問題点?
島津社製PET (SET-2400W) とADAC
社製hybrid PET (Vertex Plus MCD)
の比較。

	PET	hybrid PET
1. 検出器の形状	ring型	2 HEAD型
2. crystalの種類	BGO	NaI (Tl)
厚み	30mm	15.9mm
3. 吸収補正	+	-

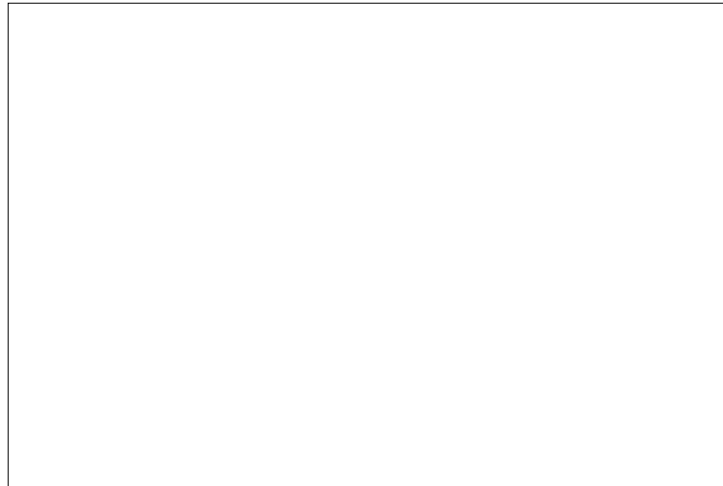


Fig.2 hybrid PETの分解能と擬似腫瘍のcontrast
上段がPET, 下段がhybrid PETの分解能と対B.G.比5対1での擬似腫瘍phantomを示す. 収集時間はPETが10分, hybrid PETは2D type, 3D typeともに30分.

2. 従来のhybrid PETにおける腫瘍検出能

Fig. 2に, これまでのhybrid PETの分解能とcontrastを示す. 臨床使用時のprotocolを考慮すると, 基本的にring検出器のPET専用機は10分間, 2検出器のhybrid PETは30分間の収集時間が妥当と考える. 分解能phantomによるtestでは, 比較的比放射能が高く, また高contrast画像であるためにPET専用機とほとんど変わらない高い検出能を示している. line sourceによるfull width at half maximum (FWHM) を求めると, PET専用機が4mm以下であるのに対して, hybrid PETは5mm以下とPET専用機に迫る性能を有している. しかし, PETで临床上よく経験する対B.G.濃度比5対1の腫瘍を想定した場合, hybrid PETでは腫瘍径16mmまでしか検出できず, PET専用機が10mmまで検出できているのと比べ検出能が劣る. hybrid PET間の2D typeと3D typeでは検出能に特に差は見当たらない. 次にwhole bodyを対象に収集protocolを考えた場合, hybrid PETがPET専用機に比べ体軸方向に大きい視野を持つといっても, 検出器の感度補正上必要とされる有効視野の重なりを考慮すると, 3stepの収集が必要となる. whole bodyに必要な検査時間を40分程度とすると, 1stepあたり約10分と限られる. この場合における対B.G.濃度比の違いに伴う腫瘍検出能をFig. 3に示す. B.G.濃度比が10倍とFDGの集積比が高い場合はhybrid PETにおいても, PET専用機とほぼ同等の検出能が確認できる. しかしB.G.濃度比が5倍, 2.5倍と低くなるに従い, PET専用機との検出能に差が出てきている. また, 吸収補正を行うことで特にlow contrastの腫瘍における検出能の向上が見られ検出能の改善は十分に期待できる.

3. hybrid PETの有用性と問題点

hybrid PETの有用性と問題点をFig. 4にまとめた. 有用性としては装置としての汎用性が最大の利点である. またそれに伴うcost performanceの良さである. 問題点は, やはりPET専用機に比べて特に2D typeでは検出感度が低く, low contrast部分での検出能の低下が著しい点である. また3D typeでは散乱線, 吸収補正が検出能に与える影響は無視できない. このような有用性と問題点をかかえるhybrid PETを有効に利用していくには, 今後hybrid PETを「どのように使っていくのか?」. もしくはhybrid PETに「何を期待するのか?」をこの機会に考え直す必要があるように思える. Fig. 5に示すように, あくまでPET専用機と同程度の局所再発, リンパ節転移の診断, 病期診断を目的とした, 高い検出能をhybrid PETに期待するのか, それともこれまでの骨シンチ, 腫瘍シンチに加え, 検出能よりは糖代謝の情報を得ることを最大の利点として期待するのかである. しかし, 後者のように検出能を犠牲にしたとしても, 通常前面像, 後面像によるwhole body収集を行っている ^{67}Ga や ^{201}Tl と比べて, hybrid PETはdataの収集をSPECT収集で行っているために大量の情報量を得ることができ, 遥かに高分解能な画像を得ることができる.

4. 将来のhybrid PET検査protocolの概念

今後, hybrid PET検査において, 目的に見合った情報をより有効に得るためには, Fig. 6に示すように検査protocolの概念が重要となってくる. たとえば, 検査時間を30分と想定した場合, あくまで全身を対象とする場合と局所を対象とした場合とでは当然1 positionにかける収集時間を考慮することで, より検出能



Fig.3 PET & hybrid PET image
右に吸収補正なし，左に吸収補正ありの擬似腫瘍phantomを示す．おののお左からPET，2D hybrid PET，3D hybrid PET，また上から対B.G.比が10，5，2.5である．

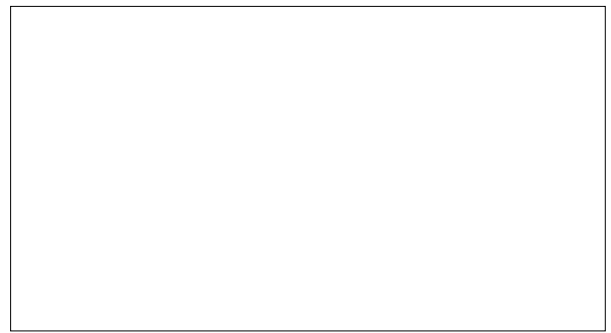


Fig.4 有用性と問題点



Fig.5 hybrid PETで期待すること

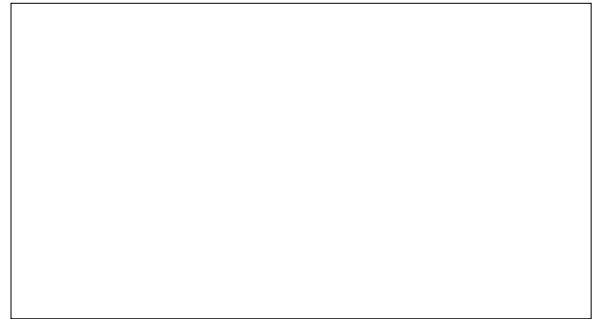


Fig.6 hybrid PETにおける検査protocolの概念

を向上させることが可能となる．ここにhybrid PET装置の収集時間と腫瘍検出能の関係を示す(Fig. 7). 収集時間が10分間と30分間の場合において，対B.G.濃度比5対1の擬似腫瘍径と検出能を比較すると，2D typeではよりB.G.のnoiseが低減され，3D typeでは歪みが少ない画像になっているのが確認できる．このことからいずれのtypeも収集時間を延ばすことで，腫瘍検出能は格段に向上する．次に17mm径の擬似腫瘍において，対B.G.濃度が変化した場合を示す(Fig. 8). 収集時間が臨床条件の30分の場合と90分の場合とで比較すると収集時間90分では特に低濃度部の検出能が向上し，よりPET専用機に近い良好な画像を得ることができた．また低放射能濃度であるB.G.濃度における分解能も向上しているのがわかる．これらの画像からも収集時間が画像の検出能に与える影響は非常に大きい．Fig. 9に収集時間とcontrastの関係を示す．graphから2D type，3D typeのいずれも，B.G.に対する放射能濃度比とcontrastの直線性が非常によい結果が得られた．しかし，収集時間を延ばすことによるcontrast改善率は，2D typeで9%(Fig. 9左)，3D typeで17%(Fig. 9右)と予想に反し，わずかな改善に留まった．しか

し，Fig.10に示すようにB.G.のSDを反映するS/N比で比較すると，腫瘍の検出能が収集時間を延ばすことで明らかに改善されているのがわかる．改善率は感度が低い2D typeで特に顕著で52%(Fig. 10左)，3D typeでも30%(Fig. 10右)の改善率があった．

5. 3D Fourier rebinning法の原理

最近になり3D typeのhybrid PETにおいて，画像再構成に3D Fourier rebinning法(以下 3D FORE法と略す)が適用されるようになった^{1,2)}．この方法の概略はFig. 11-14に示す．もともと3D typeのデータ収集は，リング数を仮に N とすると N^2 のsinogramsが存在し，これを二次元の $2N-1$ のsinogramsにrebinningした後に画像再構成を行っている(Fig. 11). このrebinningの方法にこれまでは，single slice rebinning法(以下SSRB法と略す)が使用されてきた³⁾．このSSRB法は，あるacceptance角を持つ傾斜を直接二次元のsinogramsに変換するために，acceptance角が大きくなるほど回転中心から離れた所で歪みが大きくなる欠点がある(Fig. 12). 3D FORE法はこの二次元のsinogramsにrebinningする際に，傾斜sinogramsを2D-FFTに変換する手法

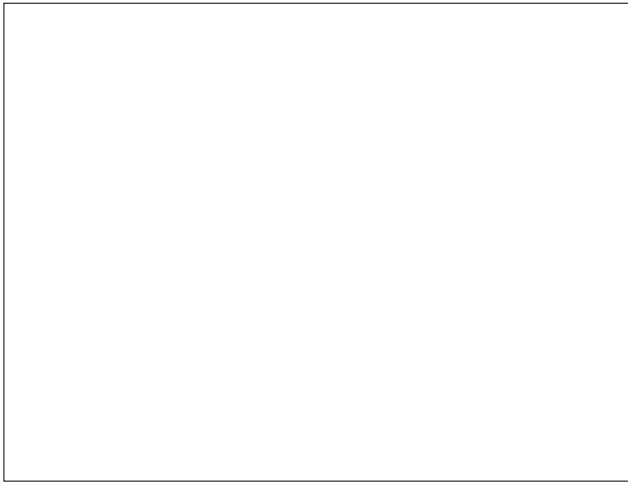


Fig.7 収集protocolと腫瘍の検出能
上段がwhole body，下段が局所を対象とした場合の収集protocolにおける画像．



Fig.8 収集時間による腫瘍検出能の相違
上段が30分間収集，下段が90分間収集での擬似腫瘍phantom画像．腫瘍径はすべて同径，放射能濃度のみ異なる．

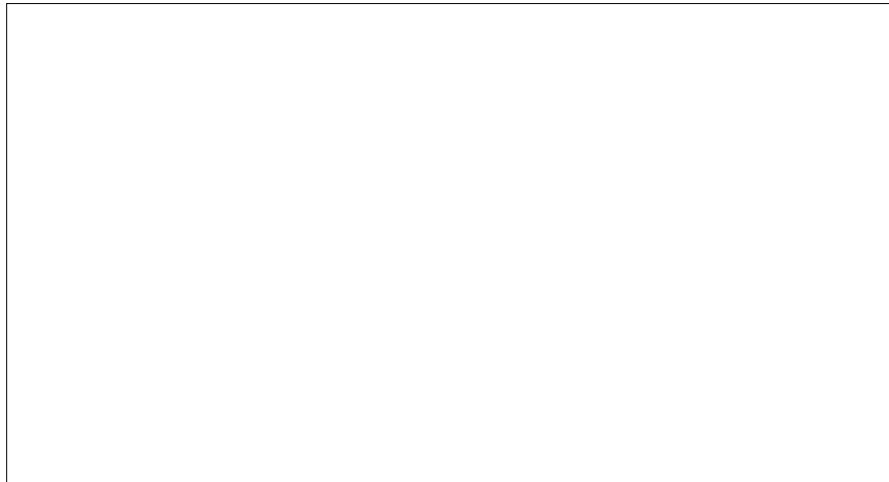


Fig.9 収集時間とcontrastの関係
左に 2D type，右に 3D typeのcontrastを示す．破線が30分間収集時，実線が90分間収集時である．

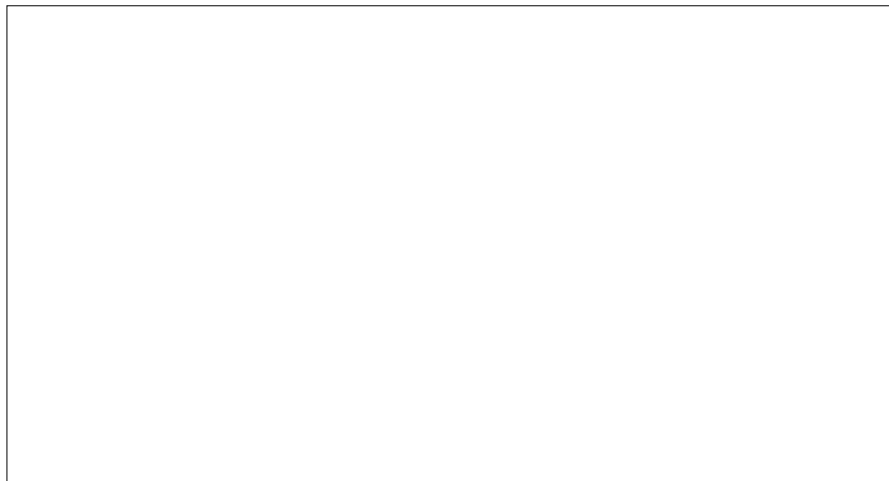


Fig.10 収集時間とSNRの関係
左に 2D type，右に 3D typeのcontrastを示す．破線が30分間収集時，実線が90分間収集時である．

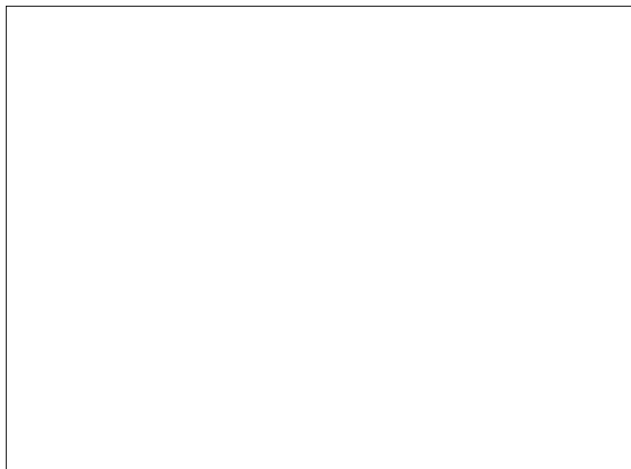


Fig.11 Fourier rebinning (FORE) method

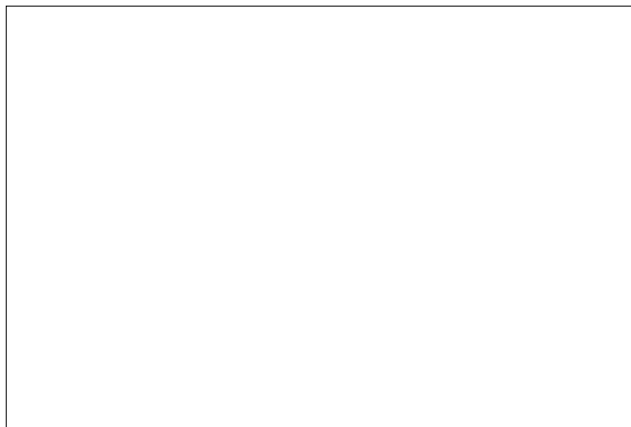


Fig.13 周波数-距離関係 frequency-distance relation (FDR)
 左が実空間の画像である．中心からの距離 d が大きくなるとsinogramにおけるsine curveの振幅は大きくなる．2D-FFTを行うとその振幅が傾き k に反映される．

を利用したものである⁴⁾．その基本原理は，Fig. 13に示す frequency-distance relation(以下FDR と略す)の理論に基づく⁵⁾．回転中心からある距離，離れた点は，sinograms上のsine curveで表され，これを2D-FFTするとFig. 13に示すようにある傾きを持った直線上に投影される．その傾きが，回転中心からの距離が離れるほど急になる特徴を持っている⁶⁾．今，Fig. 14に示すように，中心から離れた傾斜平面上のある点を考えた場合，この距離の情報は，傾斜sinograms上である傾きを持った線で表される．これに垂直平面を構築する通常sinograms上の，中心からの距離に相当する傾きに投影させることで通常の二次元sinogramsにrebinningされる．この方法は，回転中心から離れることによる歪みがなくなり，acceptance角も最大25°程度までとることが可能となる利点がある⁷⁾．

6．3D Fourier rebinning法による検出能の改善

3D FORE法がSSRB法のような歪みを生じないこと

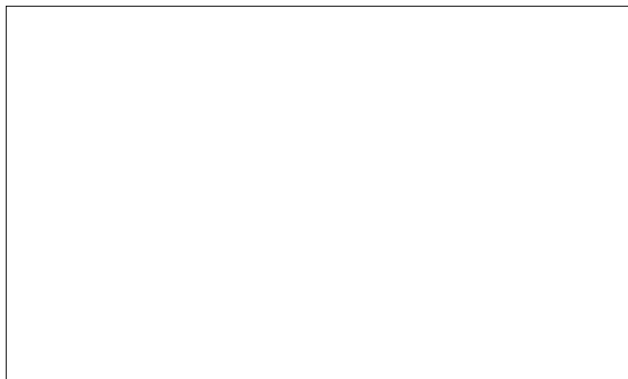


Fig.12 single slice rebinning (SSRB) method
 大阪大学医学部保健学科の村瀬研也氏より引用

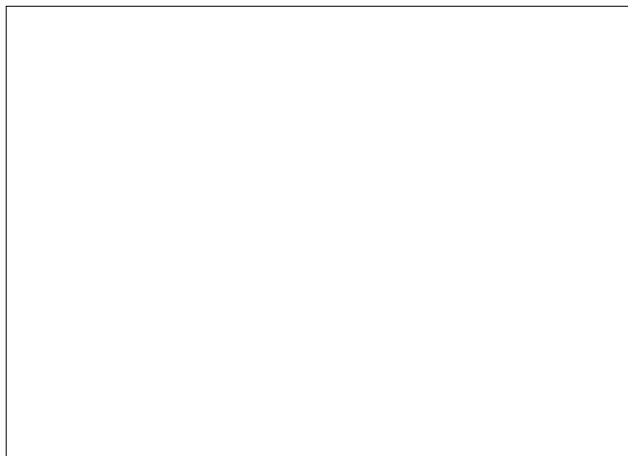


Fig.14 3D Fourier rebinning (FORE) method
 大阪大学医学部保健学科の村瀬研也氏より引用

は，Fig. 15からも実証できる．ここに示すのは，おのおののrebinning法で行われたprojection DATAである．回転中心を含むtrans axial平面上にline sourceを4cm間隔で並べて収集したものである．上段のSSRB法において，projection 0°から90°方向の間に回転中心から離れるに従いZ軸方向の歪みが大きくなる．しかし，下段の3D FORE法では，全く歪みが認められない．おのおのの方法における，再構成画像をFig. 16に示す．trans axial方向の画像に対する歪みの影響をSSRB法と比較すると，分解能phantomにおいて，3D FORE法ではより鮮明に分解されている．さらに対B.G.濃度比5対1のphantomにおいては，特に低濃度部で歪みの影響が改善されている様子がよくわかる．これらの画像が示すように3D FORE法ではSSRB法に比べ，よりcontrast，SNRが改善された検出能のよい画像を得ることができた．測定値によると3D FOREによるcontrastの改善率は24%(Fig. 17)であり，SNRの改善率は，44%(Fig. 18)であった．これらの事実を



Fig.15 projection DATAの比較
上段がSSRB法，下段が 3D FORE法である．line sourceは右 2 番目が回転中心で，4cm間隔に配置してある



Fig.16 再構成画像の比較
上段がSSRB法，下段が3D FORE法である．

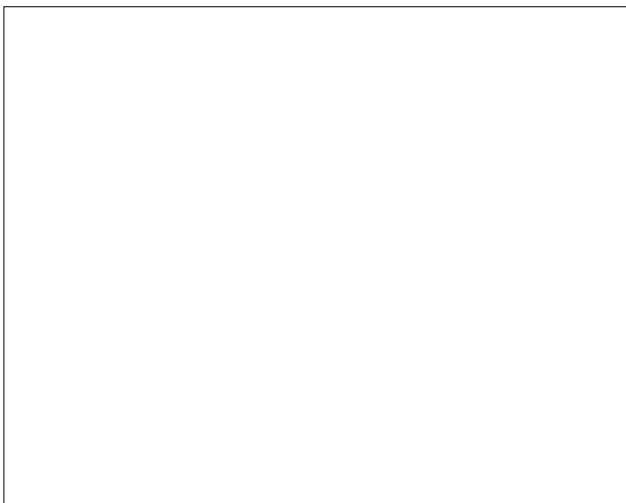


Fig.17 3D FOREによるcontrastの改善
破線がSSRB法，実線が3D FORE法である．

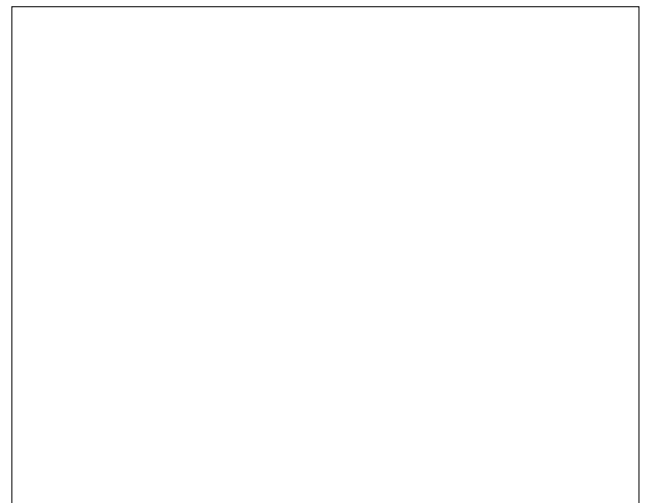


Fig.18 3D FOREによるSNRの改善
破線がSSRB法，実線が3D FORE法である．

踏まえると，3D FORE法が導入された現在のhybrid PETにおける腫瘍検出能は以前と比べて格段に向上し，十分その有用性は期待にそえと考えられる．これまで， ^{18}F -FDG製剤が比較的高集積を示している場合である．しかし，実際のPET検査時には， ^{18}F -FDG製剤の取り込みが少ない場合も少なくない．このような ^{18}F -FDG製剤の低集積部分における腫瘍の検出能が最も問題となる．これらの多くは対B.G.濃度比が5倍以下の場合である．低濃度領域におけるhybrid PETの検出能は，装置の構造上PET専用機に比べ，感度の低さと散乱線の影響の点で不利である．Fig. 19に示すように対B.G.比が2倍時の検出能は収集時間を増やすことで若干S/Nが良くなるものの，PET専用機と比べ特に低下している．さらに頭頸部，膀胱などの散乱体が視野内に存在する場合(Fig. 19右)を想定すると，low contrast部分の検出能が極端に低下して

いる．低濃度部の検出能をcontrastで比較すると，hybrid PETのcontrastがPETの約60%と低く，散乱体が視野内に入ると，contrastはさらに46%以下となり検出能の著しい低下をもたらす結果となった(Fig. 20)．これらの結果からも言えるように3D typeのhybrid PETにおいては，散乱線が検出能に与える影響を十分考慮する必要がある．

7．新しい画像再構成への期待

日本ではまだ適用されていないが，これまでの二次元平面内で行われてきたordered subsets-expectation maximization再構成法(以下OS-EM再構成法と略す)に変わり，新たに三次元空間でのOS-EM再構成法が，欧米ではraw action maximum likelihood algorithm (RAMLA)という名で既に一部の機種で適用されている⁸⁾．この再構成法は，体軸方向に寄与する情報を

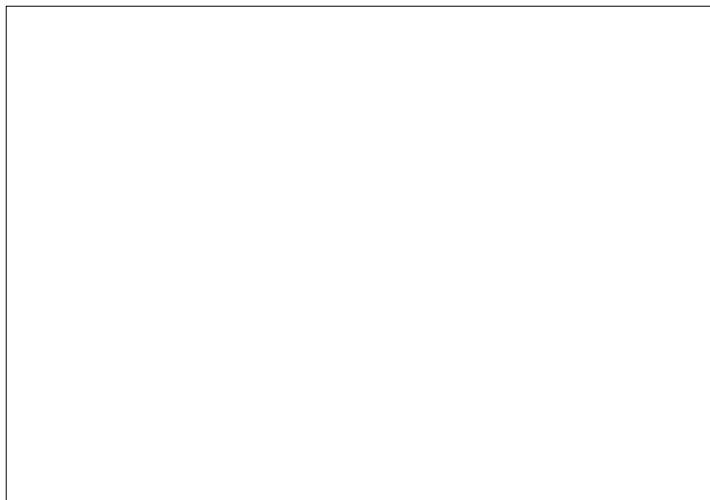


Fig.19 低濃度領域の腫瘍検出能
上段が対B.G.比2, 3, 4 倍の擬似腫瘍phantom, 下段がB.G.
濃度の分解能を示す.

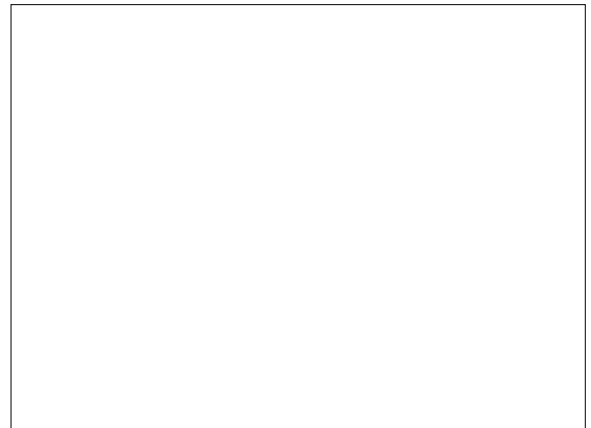


Fig.20 低濃度領域のcontrastの比較
scatterは有効視野内に存在する. scatterの放射
能濃度は, B.G.の約3倍濃度である.

OS-EM再構成法のAlgorithmに組み込むことで, より高いS/N比を得ることができる^{9, 10)}. それにより腫瘍検出能をさらに向上させることが可能となる. この手法が将来hybrid PETに適用されるようになれば, ますますhybrid PETの検出能はPETに近づくと考えられる.

8. hybrid PETの臨床適用例

今回, 全身, 胸縦隔部, 骨盤部の異なった条件下で施行された臨床例を示す. この症例は悪性リンパ腫の例である(Fig. 21). 当院で通常行っている中energy collimatorを使用したwhole body収集による⁶⁷Gaシンチでは, 発見できなかった症例で糖代謝情報を得る利点がいかに診断上重要かを知らされた一例である. hybrid PETの収集protocolは, whole bodyを対象としたもので, 1 position 10分, 計3 positionの収集を行った. hybrid PETの画像は2D PET画像と比較すると, 頭頸部からの散乱線による影響で画像が劣化しているのがわかる. しかし, 臨床上十分な情報が得られPET画像に劣らない検出能を持っている. この症例は縦隔腫瘍の例である(Fig. 22). このように γ 線の減弱吸収が少ない領域では, これまで吸収補正を行えなかったhybrid PETでもほとんどPET専用機と変わらない高い検出能を持っている. また現在既に適用されているOS-EM再構成法では, 従来のFBP法に比べS/N比の高い画像が得られている. ただし, あくまで腫瘍にある程度の¹⁸F-FDG製剤の取り込み, γ 線の減弱に勝る集積がある場合に限られる. この症例は直腸癌の仙骨前面再発例である(Fig. 23). 最も検出が難しいとされるのが, 腹部から骨盤部の γ 線の減弱吸収が大きい領域である. この場合は膀胱洗浄の処置を施し, 比較的膀胱内に¹⁸F-FDGが残存していない状態である. このよ

うに適切な処置を施して周辺臓器による散乱を抑制することができれば, この領域でも検出が可能であることがわかる. また, 腫瘍組織にある程度の¹⁸F-FDG製剤が取り込まないと同様に検出は困難である. しかし, 外部線源による吸収補正が実用化されれば, 検出能を向上させることはPETの場合と同様, 十分可能と考えられる.

9. 考 察

現在, hybrid PETは分解能の点においては, PET専用機とほぼ同等の性能を有する. 近年, 特に3D typeのhybrid PETでは計数効率を上げ, 腫瘍組織のS/N比を向上させることでPET専用機に迫る検出能を有している. しかし, これまでの測定結果からも分かるように, 対B.G.比がある一定以上の比較的高い¹⁸F-FDG製剤の集積がある場合を想定している. したがって対B.G.比が低い場合, あるいは腫瘍sizeが小さく部分容積効果の影響を強く受けるような場合では, PET専用機に比べ検出能の低下を招くことになる. 3D typeのhybrid PETの場合は, そもそも構造上, 散乱線の影響を受けやすいことを考慮しておくことが重要である. また吸収補正を行わない場合, 比放射能濃度が高い集積の周辺で, 一部の信号が低下する現象が確認された. これらをまとめると現段階で, hybrid PETの有用性を考えた際, 腫瘍検出能という点においていえば原発病巣の診断を行う場合の有用性は十分である. しかし, 治療効果判定などで¹⁸F-FDG製剤の集積が低下した場合における残存腫瘍組織の検出, あるいはリンパ節転移の有無については, まだ不十分であるといえる. とはいえhybrid PETの検出能に関する問題点の改善は日に日に成果をあげている. その一つが3D

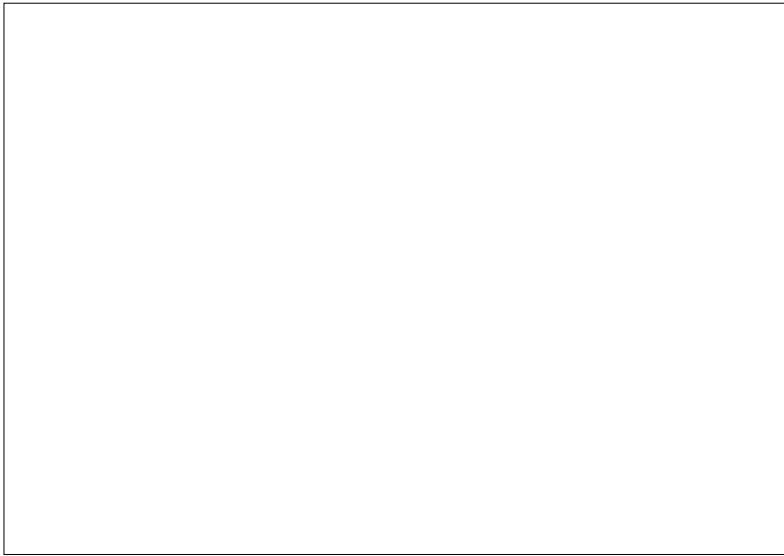


Fig.21 PET & hybrid PET
の臨床画像 症例 1
悪性リンパ腫

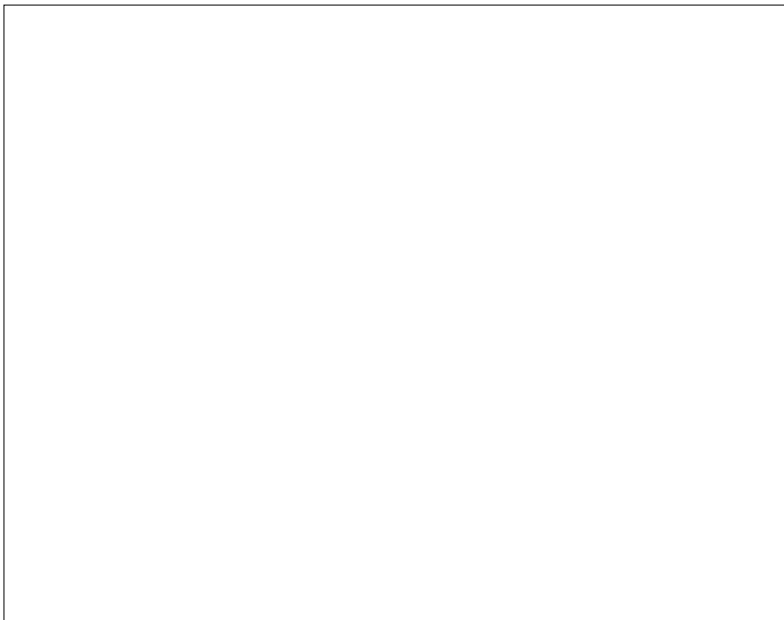


Fig.22 PET & hybrid PET
の臨床画像 症例 2
縦隔腫瘍

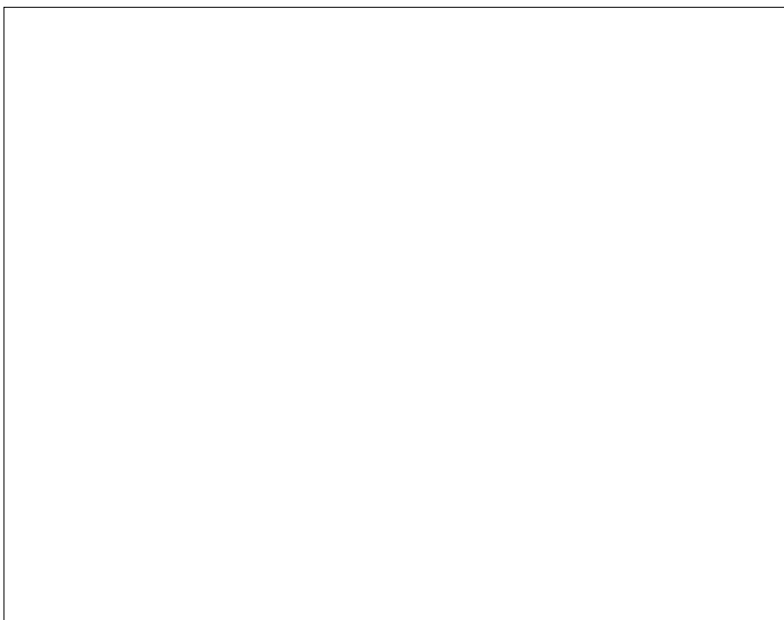


Fig.23 PET & hybrid PET
の臨床画像 症例 3
直腸癌

FORE法の適用である．その他にも吸収補正が技術的には既に実現しており，今後RAMLAといわれる新しい再構成法の適用が待たれる．

10．まとめ

hybrid PETの有用性は，従来のsingle photon画像に比べて腫瘍検出能が高いこと，cost performanceの良さである．問題点は，低集積，微小腫瘍の検出能がPET専用機と比べ低下すること，検査時間の短縮化で

ある．

現在，腫瘍核医学診断において ^{18}F -FDG製剤の利用が強く求められるなか，PET専用機だけの利用では限界がある． ^{18}F -FDG製剤の保険適用の認可，delivery systemの整備など，幾つかの解決しなければならない問題があるものの，今後，全国に展開するRI施設でhybridとして利用できれば，腫瘍核医学のFDG検査需要に対して対応可能となり，検査精度しいては診断精度の向上が期待される．

参考文献

- 1) 田中栄一：三次元アイソトープ像の計測と画像再構成．Radioisotopes 39：510-520, 1990.
- 2) 田中栄一：解析的3次元再構成．Medical Imaging Technology Vol.18 No.1 January 2000．
- 3) Daube-Witherspoon ME, Muehllehner G: Treatment of axial data in three-dimensional PET. J Nucl Med 28: 1717-1724, 1987.
- 4) DeFrise M: A factorization method for the 3D X-ray Transform. Inverse Problems 11: 983-994, 1995.
- 5) Edholm PR, Lewitt RN, Lindholm B: Novel properties of the Fourier decomposition of the sinogram. Workshop on Physics and Engineering of Computerized Multidimensional Imaging and Processing, Proc of the SPIE 671: 8-18, 1986.
- 6) Matej S, Karp JS, Lewitt RM, et al.: Performance of the Fourier rebinning algorithm for PET with large acceptance angles. Phys Med Boil 43: 787-795, 1998.
- 7) Tanaka E, Amo Y: A Fourier rebinning algorithm incorporating spectral transfer efficiency for 3D PET. Phys Med Boil 43: 739-746, 1998.
- 8) A.R. De Pierro: On some nonlinear iterative relaxation methods in remote sensing, Matematica Applicada e Computacional vol. 8, pp. 153-166, 1989.
- 9) J.A. Browne and A.R. De Pierro: A row-action alternative to the EM algorithm for maximizing likelihoods in emission tomography. IEEE Trans Med Imag vol. 15, pp. 687-699, 1996.
- 10) F. Jacobs, S. Matej, R.M. Lewitt, and I. Lemahieu: A comparative study of 2D reconstruction algorithms using pixels and optimized blobs applied to Fourier rebinned 3D data. In: Proceedings of the 1999 International Meeting on Fully Three-Dimensional Image Reconstruction in Radiology and Nuclear Medicine, Egmond aan Zee, The Netherlands, pp. 43-46, 1999.

3．核医学イメージング機器の進歩と定量性

Symposium

村山秀雄
放射線医学総合研究所医学物理部

はじめに

核医学イメージング装置の感度，位置分解能，エネルギー分解能，時間分解能，高計数率特性の改善が進むに伴い，計測データの質が向上してきた．さらに，データ処理技術が進歩したことにより，複雑ではあるがより正確な画像再構成法や散乱線補正，吸収補正法が実施可能となり，適切なハードとソフトウェアの組み合わせにより，以前は難しかった画質の改善が実現可能となってきた．OS-EM法のように核医学イメージングに適した画像再構成法が実用化されてきたことは，その1例である¹⁾．最近では，癌の検診に ^{18}F FDG検査の普及が見込まれることから，PET/SPECTを併用できる核医学イメージング装置の必要性が生じており，新たなイメージング技術の挑戦が始まっている．一方，ヒトゲノムの解明に伴い遺伝子発現に関連した

分子イメージングの定量性を向上するために，より高感度・高解像度の次世代PET装置を開発する要求が高まっている²⁾．

本報では，画像再構成法や散乱線補正法などのソフトウェアに関する説明は割愛し，定量性に影響する装置性能に焦点を当てて，最近の核医学イメージング装置に関する動向をハードウェアの側面から概説する．

1．エネルギー分解能の向上

半導体検出器は，信号のキャリアとなる電子・正孔対を生成するためのエネルギーが小さいという特徴をもつ．したがって，シンチレーション検出器よりも優れたエネルギーおよび位置の分解能を持つ半導体イメージング装置が実現可能である．従来より，Ge半導体検出器をガンマカメラとして用いる研究が行われて

きたにもかかわらず、普及するまでには至らなかったのは、冷却する必要があるなどの欠点を抱えているためであった。しかるに近年は、冷却せずに使用できるCdTe(カドミウムテルライド)やCdZnTe(カドミウム亜鉛テルライド)などの化合物半導体の製造技術が向上し、これらをガンマカメラに利用する動きが活発化している³⁾。140keVガンマ線に対するアンガ型ガンマカメラのエネルギー分解能が10%程度であるのに対して、半導体検出器ガンマカメラでは4%以下を達成できる。価格と性能の安定性にはまだ問題があることから、さらなる技術革新により低価格で取り扱いの容易な半導体検出器ガンマカメラが開発されることを期待したい。

PETの場合でも、測定データに混入する散乱線成分を低減することは画質および定量性の改善に役立つため、PET用の半導体検出器も従来より研究されている。最近では、比較的実効原子番号の高いCdTeやCdZnTeを用いて511keVの消滅放射線の同時計数測定で10ns以下の良好な時間分解能を達成できるようになってきた⁴⁾。しかし、消滅放射線に対する半導体検出器のフォトフラクションは0.2以下であり、高い実効原子番号をもつBG(ゲルマニウム酸ビスマス)などの無機結晶シンチレータのフォトフラクションに比べると半分以下の値でしかない。半導体検出器による同時計数の検出効率を無機結晶シンチレータ並に向上するには、低いエネルギーしきい値に設定せざるを得ず、良好なエネルギー分解能特性を活かせなくなるのが難点である。

2. 半導体受光素子型シンチレーション・カメラ

半導体が受光素子として機能することを利用して、フォトダイオードを光電子増倍管に置き換えようとする動きも活発化している⁵⁾。容積をとる光電子増倍管とライトガイドが不要となるため、核医学イメージング装置の検出部を小型にできる(Fig. 1)。受光素子の二次元配列も小さくできるため、1枚の単結晶シンチレータの代わりに互いに光学分離した多結晶シンチレータを使用する。二次元配列した各シンチレータ素子ごとに受光素子を結合し、直接ピクセルごとの信号を得られるため、アンガ方式の位置演算をせずにイメージングが行える。このような小型の半導体受光素子型シンチレーション・カメラが実用化されることにより、センチネルリンパ節の核医学検査を手術中に行えるなど、手軽に核医学検査が適用できる利点は大きい⁶⁾。

冷却装置が必要なフォトダイオードに比べて、増幅作用があるアバランシェ・フォトダイオード(APD)は、常温でも高い信号対雑音比で使用することが可能であり、最近の光半導体技術の進歩を反映して実用化

が進んでいる⁷⁾。PET用検出器のための受光素子として研究室で試行されつつあるが、今後は商用の核医学イメージング装置での活躍が期待される。

3. 位置分解能の向上

1個の大きな無機結晶に多数の光電子増倍管を光学結合したアンガ型ガンマカメラでは、シンチレータの厚さの最適化、ライトガイドや反射材の工夫、位置演算の最適化などにより、位置分解能特性の改善が図られてきた。その結果、位置分解能はガンマカメラ自体よりもコリメータに依存する度合いが大きくなっている。高解像度を目的としてピンホール・コリメータを用いる小動物用SPECTでは、約1mmの位置分解能を達成しているが、位置分解能の向上に伴う感度の犠牲はやむを得ないことである⁸⁾。

一方、PETの場合はコリメータを使用せずに同時計数測定を行うため、原理的に位置分解能の向上が感度を低下させることにはならない。多結晶配列型ガンマカメラの位置分解能は検出素子の大きさで決定されるため、検出素子の小型化を図ることでPET装置の位置分解能が改善されてきた。ガンマカメラを対向させて同時計数測定を行う方式のPET装置では、ガンマカメラ自体の解像度の劣化が画質に直接影響する。このため、多結晶シンチレータの配列に合わせてライトガイドの表面に刻みを設けることにより位置分解能を向上するなど、ガンマカメラの位置検出原理に立ち戻る研究が復活している⁹⁾。

4. 感度の向上

大視野ガンマカメラのように、検出視野を拡大すれば装置全体の感度が向上する。さらに感度を向上させる方法の一つは、多検出器型SPECTのように複数のカメラを用いることである。また、平行多孔コリメータの代わりにファンビーム・コリメータを装着して、大視野ガンマカメラの検出面を有効利用する方法も感度増加に貢献する。ただし、単一ガンマ線イメージングではコリメータが不可欠であり、いかなる感度の改善策に対しても本質的な制約があることから、同時計数法に基づくPETに比べると感度の点で優位に立つことはできない。

立体を多層の平面が積み上げられた構造とみなし、各断面の画像を独立して測定する投影データ取得方式は、二次元(2D)モードPETといわれる。Fig. 2のように2DモードPETでは検出器リングを多層に並べて、各リング間にセプタ(円環状の鉛板)を挿入する。その理由は、セプタに挟まれた領域にある検出器素子が、その領域内の放射性同位元素のみを見込むように制限し、領域外からの放射線の影響を低減するためであ

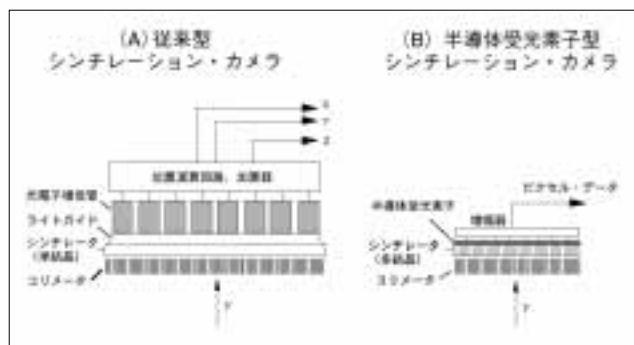


Fig. 1 従来型シンチレーション・カメラと半導体受光素子型シンチレーション・カメラ

る．時代とともに検出器リングの多層化が進み，体軸視野を増すことでPET装置全体の感度が向上してきた．一般に2DモードPETは，コリメータを用いる単一ガンマ線イメージングのSPECTに比べて感度が数十倍高い．

ただし，多層化した2DモードPETでも，放射される消滅放射線の99%以上は依然検出しておらず，無駄に逃していることを認識する必要がある．さらに感度を向上するには，立体を独立した面の積層とみなさず，立体をそのまま計測する必要がある．これは，同時計数計測法を基本原理としているPET独自の方法論から検討すべき問題であり，PET独自の三次元像再構成法が研究されたことにより実現可能となった．このPET独自の立体計測による投影データ取得方式は，三次元(3D)モードPETと称されている¹⁰⁾．3Dモードでは，冗長な投影データを画像再構成に用いる際の重みを選択できるので，解析的な画像再構成法が多数存在し得る点に特徴がある¹¹⁾．

5．計数率特性の向上

従来のガンマカメラは，シンチレータに吸収された放射線に関する信号処理が終了するまでは他の放射線に感応しない．したがって，大口径のシンチレータを用いた大視野ガンマカメラでは，計数の数え落としが増加する傾向にあり，感度を増すにつれて計数率特性は損なわれる．しかるに，近年はシンチレーションパルスを短縮する回路¹²⁾や，シンチレーションパルスの重なりを補正する方式¹³⁾が開発され，速い信号処理が可能となったことから計数率特性は徐々に改善されつつある(Fig. 3)．また，局所位置演算方式¹⁴⁾の開発がなされたことにより，大口径のシンチレータの小領域ごとに独立した信号処理を行えるようになった．この方式に基づく並列信号処理を効果的に行えば，計数率特性はさらに向上する．ガンマカメラの最高計数率は，従来では200kcps程度であったが，現在では1 Mcps以上のシングルス計数率を達成できるようにな

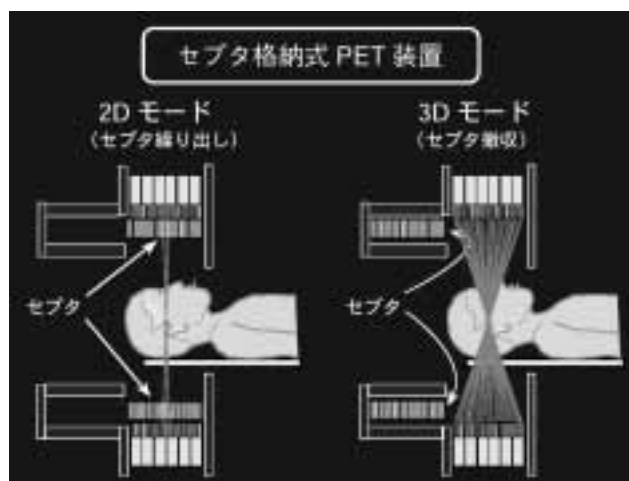


Fig. 2 セプタ(鉛円環)を検出視野に繰り出す2DモードPET装置と，セプタを視野外に撤収する3DモードPET装置の概念図

ってきた．

PETの場合には通常，同時計数率がシングルス計数率の数十分の一であるため，1 Mcpsの同時計数率に相当するシングルス計数率は，数十Mcpsにも達する．このような高いシングルス計数率でも，多結晶配列方式の検出器であれば数え落としの問題を大幅に軽減できる．さらに，解像度と感度を同時に向上させる目的で，小型シンチレータを 4×8 ないし 8×8 程度の行列配列にして，4本の光電子増倍管と光学結合する方式¹⁵⁾が考案された(Fig. 4)．現在市販のPET装置に採用されているのは，ほとんどがこの種のモジュラ型検出器ユニットである．最近では，蛍光減衰時間の短いLSQ(ケイ酸ルテチウム)やGSQ(ケイ酸ガドリニウム)をBGOの代わりに用いて，計数率特性を向上させようとする動きが活発である^{16), 17)}．

6．吸収補正の精度向上

SPECTの吸収補正法は2種類に大別される．一つは放射データのみで補正を行う手法である．たとえば，互いに投影方向が180度異なる二つの二次元投影像を一对にして，両者の投影データを組み合わせた補正演算を行うことにより，吸収を受けない投影データを推定する．もう一つは，X線やガンマ線を用いた外部線源で透過データを別途測定することにより線減弱係数の画像再構成を行い，吸収補正因子を画素ごとに求める方式である．後者の方式は，前者の手法より精度の高い吸収補正を行える点で優れている．近年は外部線源を用いた吸収補正因子測定法が多数提案されている¹⁸⁾(Fig. 5)．市販のSPECT装置にもこれらの方法がオプションとして採用され，定量性の向上を図れるようになってきた．

PETにおいては，線源の深さ位置に依存しない吸収

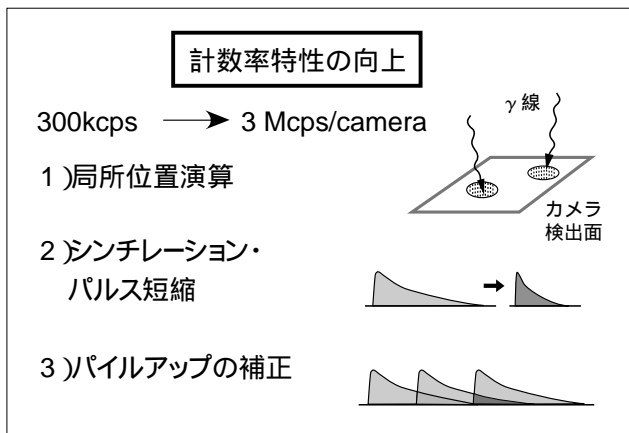


Fig. 3 ガンマカメラの計数率特性を向上させる三つの手法

補正因子が外部線源を用いて測定できるため、定量性の高い画像を得ることができる。しかるに、2Dモードに比べて3Dモードでは、同時計数を行う検出器素子の組み合わせの数が膨大となるため、ポジトロン放出核種を外部線源としてきた従来方式では統計精度が十分とれない可能性がある。この問題を克服するために、外部線源として単一ガンマ線放出核種を使用する方式が考案された¹⁹⁾。ただし、この場合には回転するガンマ線源の位置を精度良く決定することが求められる。また、患者が動くことなくPET画像とX線CT画像をとれるように、X線CTとPETを組み合わせたPET/CT装置が開発された²⁰⁾。国際的週刊誌『Time』の2000年12月4日号では、インターネット・デジタルカメラおよび小型プレス器と並んで、PET/CT装置が、注目すべき年間発明(innovation of the year)の一件に選ばれている。

7. PET/SPECT

SPECT専用装置は、PETに比べて空間分解能が2～3倍低下し10～14mm程度である。検出感度もPETの数%以下であり20～50cps/MBq程度しか得られない。511keV用コリメータは通常の140keV用コリメータに比べて数倍も重く、200kg以上の重量になると検出器を支えるガントリには安全性確保の配慮がより一層必要である。511keV用コリメータを装着したガンマカメラを回転すると、その重量によるたわみがSPECT像の歪みの原因となるおそれがある。検出視野を制限することでコリメータの重量を軽減できるが、撮像部位の領域は小さくなる。多核種同時測定が可能であるという特長があるため、散乱線および吸収の補正を核種ごとに行なう技術を向上して臨床での普及を図るべきである。

PET兼用SPECT装置は、2台のガンマカメラを備えたものが一般的である²¹⁾(Fig. 6)。¹⁸F-DG検査のときは

Fig. 4 PET用検出器ユニットの構成と時間・エネルギー・位置に関する検出の原理

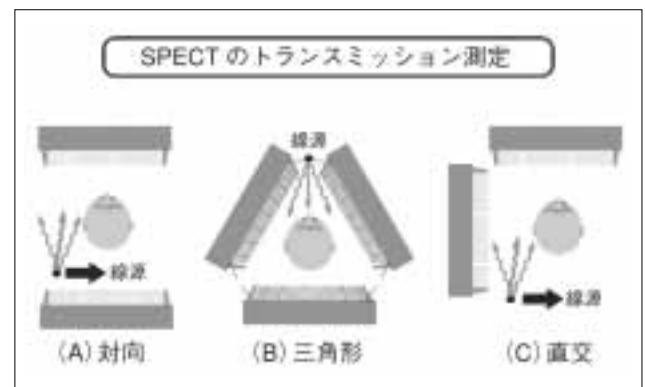


Fig. 5 SPECTのトランスミッション測定に関して提案されている方法の例

両カメラに装着したコリメータを取り外して対向させ、同時計数方式で使用するため、通常SPECTに比べると感度が優れている。従来は、視野の大きいガンマカメラではカメラの不感時間のためにシングルズ計数率が制限されていたが、計数率特性を向上する技術の開発により改善されつつある。同時計数データ収集は3Dモードで行なうが、視野外放射能が大きい場合は浅いセプタを検出器の前面に置き、感度をある程度犠牲にする代わりに視野外からの放射線の影響を低減する方式が検討されている。

低エネルギーガンマ線を計数するSPECT装置としての要求から、シンチレータには蛍光量の多いNaI(Tl)結晶がもっぱら用いられている。ただし、140keVと511keVのガンマ線では線減弱係数が約7倍違うことから、511keVガンマ線に対する検出効率を増すためには、通常SPECT用ガンマカメラよりも厚い結晶を採用する必要がある。結晶厚の増加による感度向上の結果、空間分解能の低下は避けられないが、画像再構成における雑音低減用フィルタが位置分解能を決定づ

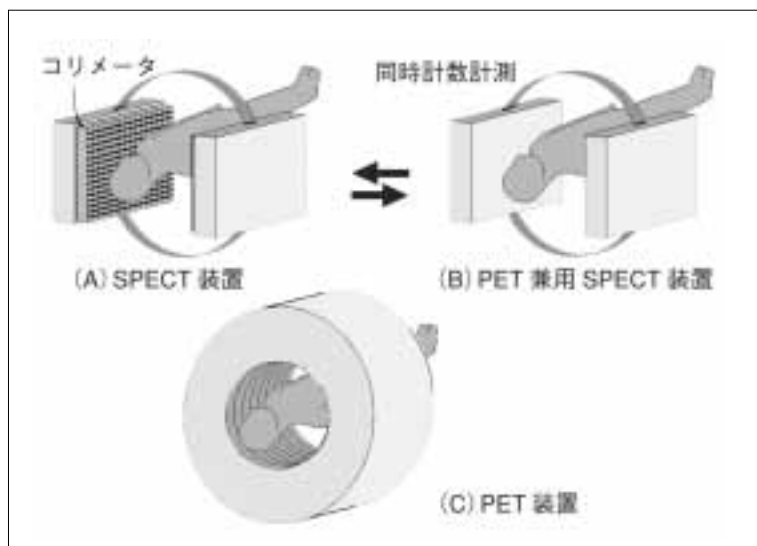


Fig. 6 SPECT装置，PET兼用SPECT装置およびPET装置の比較を示した概念図

けているような臨床検査の場合には，実用上の問題にはならないかもしれない．

NaI(Tl)結晶中の光電効果／コンプトン効果比は，140keVガンマ線では約5であるが，511keVガンマ線ではその比率が逆転してほぼ1/5となる．したがって，検出器出力に関する波高分布中の低エネルギー領域には，被検体からの散乱線のみでなく，結晶内のエネルギー転移に由来する信号成分も多く含まれる．同時計数効率はそのそれぞれの結晶における検出効率の2乗に比例するので，装置感度の改善にはFig. 7のように二つのエネルギー窓間で検出したガンマ線の同時計数を行って，結晶内コンプトン事象を像形成に活用する方式を採用するべきである．

一方，BGOやLSO結晶を用いたPET装置をSPECT装置に兼用することは，蛍光量が少ないので現実的でない．しかし，NaI(Tl)やYSO(ケイ酸イットリウム)のような蛍光量の多いシンチレータとLSOを光学結合した検出器ユニットを用いれば，PET装置の検出器前面にコリメータを装着することでSPECTとしても活用できる²²⁾．これは，SPECT兼用PET装置と称すべきものである．

8．次世代PET

通常のPET装置では，511keVという比較的高いエネルギーの消滅放射線が無駄なく検出するために，体軸を中心にした円筒表面に検出素子を密配列する．この検出器系で感度を損なわずに解像度を高めるには，検出素子の厚みを30mm程度に保ちながら幅を4mm以下に狭める必要がある．しかし，3Dモードでは検出素子を斜めに見込む放射線を検出するために，検出素子の厚みにより解像度が劣化する．その度合いは立体

計測を広げるほど大きくなるため，感度を向上するほど解像度が低下する．この問題を克服するには，検出素子の深さ方向のどこで放射線が吸収されたかを判別することが必要である．次世代PET装置はこの要請に応じたものであり，高解像度と高感度をともに達成可能とする(Fig. 8)．

世界中で多くの研究者が三次元放射線位置検出器の研究に取り組んできたが，放医研においては2社の国内企業と共同して，Fig. 9のような深さ方向を3段もしくは4段に弁別できる新方式の放射線位置検出器，すなわち深さ位置情報(depth of interaction, DOI)検出器に関する基礎研究を先行しており，実験室レベルでは新方式の妥当性が裏付けられた²³⁾．DOI検出器の位置弁別方式を説明した概念図をFig. 10に示す．2×2に配列した3.8×3.8×10mm³の小型シンチレータを3段に重ねたブロックが，位置感応型光電子増倍管(PS-PMT)に複数光学結合される．ブロック間は光学的に遮断されている²⁴⁾．各ブロックから得られるPS-PMTの出力をアンガ方式で位置演算すると，二次元マップ上に各小型シンチレータに対応した島が形成され位置を同定できる．さらに各島ごとにPS-PMT出力の和をとりエネルギーを判定できる．

また，三次元放射線位置検出器を利用すると，検出素子数は装置の大きさにもよるが数十万個となり，従来のデータ収集方式では同時計数処理が間に合わなくなるので，新たなデータ収集方式を考案する必要がある．さらに，従来のデータ蓄積方式(ヒストグラムモード)のままでは計数データが10億個にも分類されることになるにもかかわらず，放射線の総計数は1フレームあたり100万カウント程度であることから，ほとんどの分類した箱の中身は0の計数となる．したがっ

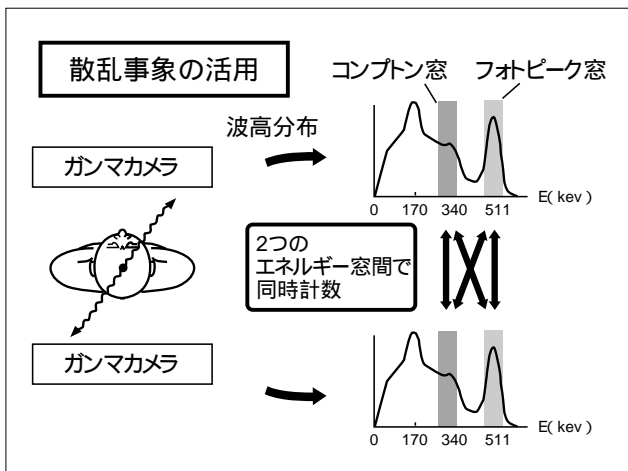


Fig. 7 ガンマカメラ対向型PET装置における散乱事象の活用による感度の向上



Fig. 8 従来型 3DモードPET装置と次世代PET装置との比較．従来のPET装置では達成できなかった高感度かつ高解像度の性能が次世代PET装置で可能となる．

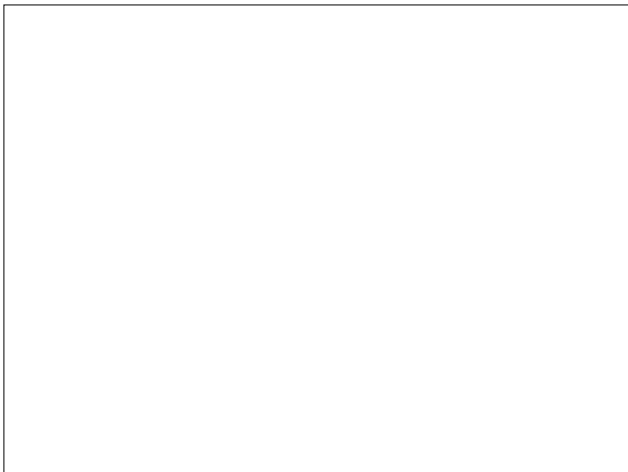


Fig. 9 深さ位置情報(DOI)検出器の例．48個の3.8mm×3.6mm×10mmのGSOシンチレータ素子と位置感応型光電子増倍管(PS-PMT)を組み合わせた検出器ユニット．

Fig. 10 DOI検出器における位置検出の原理．2×2行列の素子を多段に積み重ねた三次元行列ブロックが一つの独立した光学空間を形成しており，三次元位置情報が二次元マップ上に射影される．

て，時系列で計数データを蓄積する別種のデータ蓄積方式(リストモード)をPET用に開発する必要がある²⁵⁾．このような新しい要素技術の開発は，より安価で安定した実用的な装置の供給にも貢献するであろう．

9. まとめ

核医学イメージング装置の技術は，アンガ型ガンマカメラのように円熟したものもあるが，決して完成したものではなく，性能向上のためには今後の研究がますます必要とされている．使用目的に応じた装置がオーダーメイドで供給される時代となるため，利用者は装置の特徴をよく理解して適切な装置選択およびパラメータ設定をしなければならない(Fig. 11)．装置性能の向上により核医学画像の定量性は改善される方

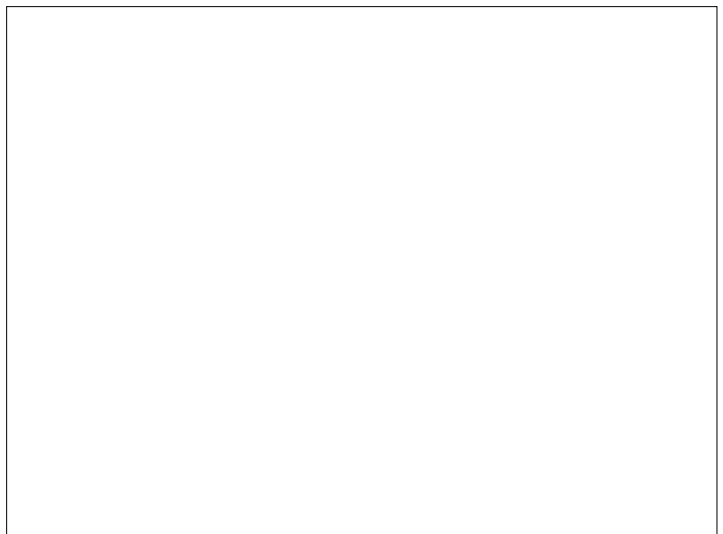


Fig. 11 核医学イメージング装置の将来展望．従来のSPECT装置およびPET装置の技術を土台に，PET兼用SPECT装置および次世代PET装置が研究開発の目標となる．

向にあるが、これを臨床の場で活かすも殺すも、核医学技術者の手腕にかかっていることはいうまでもない。

さらに、欧米に立ち遅れた核医学イメージング装置の要素技術について日本を最先端の水準に引き上げるには、従来の組織的な産官学間の閉鎖性を打破し、そ

れぞれの専門家が参加しやすい横断的な協力体制²⁶⁾に移行することと、核医学イメージングに関する医学物理、放射線計測工学、医用画像工学や医学・薬学応用などの新研究分野の人材を若手研究者を中心に育てることが必要である。

参考文献

- 1) 村山秀雄：核医学イメージングにおける画像再構成法，放射線医学物理，19，1-18，1999.
- 2) 村山秀雄：最近のポジトロン・エミッション・トモグラフィ（PET），放射線，24，31-44，1998．
- 3) Scheiber C: CdTe and CdZnTe detectors in nuclear medicine. Nucl Instr Meth, A448, 513-524, 2000.
- 4) Amrami R, Shani G, Hefetz Y, et al.: Timing performance of pixelated CdZnTe detectors. Nucl Instr Meth, A458, 772-781, 2001.
- 5) Gruber GJ, Moses WW, Derenzo SE, et al.: A discrete scintillation camera module using silicon photodiode readout of CsI(Tl) crystals for breast imaging. IEEE Trans Nucl Sci, 45, 1063-1068, 1998.
- 6) 成田浩人，川井田洋一，木下 崇，他：半導体検出器式多結晶シンチレーションカメラDigirad 2020c Imagerの性能評価，核医学，38，355-362，2001．
- 7) 村山秀雄：PETの放射線検出系，Med Imag Tech，18，15-23，2000．
- 8) Ogawa K, Kawade T, Nakamura K, et al.: Ultra high resolution pinhole SPECT for small animal study. IEEE Trans Nucl Sci, 45, 3122-3126, 1998.
- 9) Surti S, Karp JS, Freifelder R, et al.: Optimizing the performance of a PET detector using discrete GSO crystals on a continuous lightguide. IEEE Trans Nucl Sci, 47, 1030-1036, 2000.
- 10) 村山秀雄：立体計測型ポジトロン断層撮像法における画像再構成，光学，29，366-371，2000．
- 11) Murayama H and Nohara N: Local noise property in positron volume imaging and optimal condition for the signal-to-noise ratio of the 3D reconstructed image. Phys Med Biol, 42, 231-249, 1997.
- 12) Tanaka E, Nohara N and Murayama H: Variable sampling-time technique for improving count rate performance of scintillation detectors. Nucl Instr Meth, 158, 459-466, 1979.
- 13) Wong WH and Li H: A scintillation detector processing technique with active pileup prevention for extending scintillation count rates. IEEE Trans Nucl Sci, 45, 838-842, 1998.
- 14) Mankoff DA, Muehllehner G and Miles GE: A local coincidence triggering system for PET tomographs composed of large-area position-sensitive detectors. IEEE Trans Nucl Sci, 37, 730-736, 1990.
- 15) Casey ME and Nutt R: A multicrystal two dimensional BGO detector system for positron emission tomography. IEEE Trans Nucl Sci, 33, 460-463, 1986．
- 16) Melcher CL and Schweitzer JS: Cerium-doped lutetium oxyorthosilicate: a fast, efficient new scintillator. IEEE Trans Nucl Sci, 39, 502-505, 1992.
- 17) Ishibashi H, Kurashige K, Kurata Y, et al.: Scintillation performance of large Ce-doped Gd₂SiO₅ (GSO) single crystal. 1998 IEEE NSS-MIC Conf. Rec. (Tronto, Canada, 1998), 1999.
- 18) Gilland DR, Jaszcsack RJ, Turkington TG, et al.: Comparison of transmission acquisition approaches for SPECT non-uniform attenuation compensation. IEEE Trans Nucl Sci, 45, 1244-1249, 1998.
- 19) DeKemp RA and Nahmias C: Attenuation correction in PET using single photon transmission measurement. Med Phys, 21, 771-778, 1994.
- 20) Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al.: A combined PET/CT scanner for clinical oncology. J Nucl Med, 41, 1369-1379, 2000.
- 21) Lewellen TK, Miyaoka RS, Jansen F, et al.: A data acquisition system for coincidence imaging using a conventional dual head gamma camera. IEEE Trans Nucl Sci, 44, 1214-1218, 1997．
- 22) Dahlbom M, MacDonald LR, Schmand M, et al.: A YSO/LSO Phoswich array detector for single and coincidence photon imaging. IEEE Trans Nucl Sci, 45, 1128-1132, 1998.
- 23) Murayama H, Ishibashi H, Uchida H, et al.: Depth encoding multicrystal detectors for PET. IEEE Trans Nucl Sci, 45, 1152-1157, 1998.
- 24) Murayama H, Ishibashi H, Uchida H, et al.: Design of a depth of interaction detector with a PS-PMT for PET. IEEE Trans Nucl Sci, 47, 1045-1050, 2000.
- 25) 村田 啓，村山秀雄編：平成12年度次世代PET装置開発研究報告書，NIRS-M-145，放射線医学総合研究所発行，3月，2001．
- 26) 村田 啓，村山秀雄編：平成13年度次世代PET装置開発研究報告書，NIRS-M-157，放射線医学総合研究所発行，3月，2002．

4. 癌診断から治療へ

Symposium

 横山邦彦
 金沢大学医学部附属病院核医学診療科

1. 核医学とヨード制限

1-1 ヨード制限の適応

核医学診療で患者にヨード含有食品の摂取制限をする場合としては、甲状腺ヨード摂取率測定検査および甲状腺癌あるいは甲状腺機能亢進症のアイソトープ治療が挙げられる。われわれの施設では、摂取率測定および機能亢進症の治療では1週間、甲状腺癌の治療では2週間のヨード制限を行っている。これは、前2者では、ヨード制限不足は摂取率の低値に反映され、ヨード制限不足を窺い知ることができる。しかしながら、甲状腺癌治療では、転移巣への ^{131}I 集積がなくても、それがヨード制限不足によるものか、病変の生物学的分化度を反映した所見なのかを鑑別することは容易でない。したがって、甲状腺癌の治療では、より厳格にヨード制限を指導している。

1-2 ヨード制限の必要性

放射性ヨード(^{123}I あるいは ^{131}I)はトレーサ量であり、物質としてはごく微量である。甲状腺癌治療の目的では、3700から7400MBqの ^{131}I が投与される。3700MBqに含まれるヨードの重量(物質質量)はわずかに10 μg である。成人における1日の無機ヨードの必要量が100 μg から150 μg であるのに対して、日本人は1,000 μg から4,000 μg を摂取するといわれている。体内にヨードプールが過剰に存在すれば、物質質量としてわずかの放射性ヨードはターゲットに十分到達できなくなるため、ヨード制限が必須である。

1-3 ヨード含有食品

われわれの施設では、 ^{131}I 治療の場合、ヨード制限開始前に栄養士による食事指導を励行している。制限する食品は、主として、海藻類および回遊魚と貝である。伊藤病院 伊藤公一院長、東京都渋谷区)のホームページ(<http://www.ito-h.min.gr.jp/>)にヨード制限中の献立例が掲載されている。外来患者にとっては、非常に実利的な情報である。

1-3-1 コンブ

コンブは、乾燥重量の約0.2%から0.3%ものヨードを含有する。すなわち、3cm角のコンブの佃煮2-3枚で15mg(15,000 μg)ものヨードを摂取することになる。コンブだしの場合、だし汁には20%から35%のヨードが溶出する。5人前で、水1Lに対して、20gのだしコンブを用いれば、みそ汁1人前で3,000 μg 程度の

ヨード含量となる。コンブの入った1杯の吸い物には10mgのヨードが含有されるとの報告もある。海藻類のなかでも他に比べてコンブは圧倒的にヨード含量が多いため、特に慎重な食事指導が必要と思われる。コンブだしは何に入っているかわからないため、制限期間中は可能な限り外食を控えてもらうしかない。

1-3-2 コンブエキス

コンブだしと並んで食品への混入頻度の高い物質として、コンブエキスが挙げられる。インスタントみそ汁、たとえば「あさげ」、「ひるげ」、「ゆうげ」以上、永谷園)や、だし入り味噌・だし入り醤油に含まれている。また、カップ麺、たとえば「どん兵衛」(日清食品)、「赤いきつね」(東洋水産)なども同様である。意外な飲食物に添加されているとの患者情報が徐々に蓄積している。「十六茶」は、十六種類の自然素材のブレンド茶としてアサヒ飲料から販売されているが、この十六の成分の一つがコンブエキス(コンブ茶)である。したがって、「十六茶」は銘柄指定で制限品目としている。スポーツ飲料には、ポカリスエット(大塚製薬)やアクエリアス(コカ・コーラボトリング)があるが、このうちアクエリアスにはコンブエキスが含まれる。指導する際に銘柄指定ではかえって混乱を生じるため、スポーツ飲料全般を禁止せざるを得ない。また、一部のヨーグルトやプリンには、とろみ付けのために寒天が添加されていることがある。グリコのヨーグルトが、その一例である。

1-3-3 タラ(鱈)

われわれは、ヨード制限中にタラ(鱈)を食べたために、 ^{131}I 治療効果が不良となった26歳の男性甲状腺機能亢進症々例を経験した。外来で治療計画のために行った ^{123}I 甲状腺摂取率測定は、24時間値が44.5%であったが、1週間後の治療時には ^{131}I 摂取率が23.9%と低下した。治療直前の食事内容を検討したところ、タラが原因ではないかと疑われた。そこでタラを摂取する前後でヨード摂取率が変化するかどうかタラ負荷試験を行った。タラを食べる前の ^{123}I 摂取率は37.9%であったが、タラを負荷した後では ^{123}I 摂取率が17.6%に低下した。タラを食べたことにより有意にヨードの甲状腺摂取率が低下したと判明した。したがって、現在、タラも制限品目としている。

1-4 ヨード含有薬品

“飲み合わせ”に遭遇する確率の高い薬剤は、ヨード

造影剤、殺菌・消毒用ヨード製剤(イソジン)、総合感冒薬(ダンリッチ)であろう。

ヨード含有剤とは異なるが、乾燥甲状腺(チラージン、チレオイド)、レボチロキシンナトリウム(チラージンS)、リオチロニンナトリウム(チロナミン、サイロニン)、更年期障害治療薬(メサルモンF)は甲状腺ホルモンを含むため注意を要する。

2. がんの内用療法の現状と展望

2-1 はじめに

放射性医薬品による核医学的な治療法では、粒子線(おもに β 線)放出核種を病巣に集中(ターゲティング)させて、体内から選択的な放射線照射を行うため、内用療法あるいは内部照射療法と呼ばれる。外部照射治療に比べ、低線量率かつ持続照射となり生物学的効果が異なる。利点は、癌病変の部位や個数にかかわらず治療できることである。

わが国では、新薬の開発が遅れており ^{131}I による分化型甲状腺癌転移の治療法が唯一である。近い将来の実用化に向けて ^{131}I 以外の3種類の治療法を紹介する。

2-2 ^{131}I -MIBGによる治療

2-2-1 治療原理と対象疾患

^{131}I -MIBG(meta-iodobenzylguanidine)は、神経伝達物質ノルエピネフリンの類似体で、副腎髄質や交感神経終末に豊富に分布する。したがって、これらの器官由来のさまざまな神経内分泌腫瘍群にも集積する。代表的な腫瘍は、褐色細胞腫、傍神経節腫(パラガングリオーマ)、神経芽細胞腫、甲状腺髄様癌、カルチノイドなどである。 ^{131}I -MIBGが腫瘍に集積する場合は、(1)悪性腫瘍の場合の根治療法や(2)腫瘍が過剰に放出するホルモンによる症状の緩和あるいは(3)骨転移などの鎮痛に用いることが可能となる。

治療用の高比放射能の ^{131}I -MIBGは、わが国では医薬品として承認されていない。購入・使用は、放射線障害防止法の許可施設に限られるため、ほとんどの核医学施設では使用できない現状である。

2-2-2 投与方法

あらかじめ診断量(40MBq)の ^{131}I -MIBGを用いて、腫瘍へ集積するかどうかを確認しておく。実際の治療時は、3.7-11.1GBqの ^{131}I -MIBGを30分から4時間程度かけて緩徐に静脈内投与する。

2-2-3 治療効果

褐色細胞腫では、約6割の症例で腫瘍の縮小、カテコールアミンの低下、自覚症状の改善(ホルモン分泌過剰症状の改善あるいは疼痛の緩和)がある。腫瘍の完全消失は6%と例外的で、再発率が高いなど問題も

ある。しかしながら、褐色細胞腫に対しては化学療法や外部照射が無効であり、 ^{131}I -MIBGが唯一の根治療法である。

傍神経節腫の報告は少ないが、著者らは、悪性傍神経節腫の咽頭および多発性骨転移の症例に対して ^{131}I -MIBG治療を行った経験がある。腫瘍縮小効果は認められなかったものの、治療後7年を経過してもなお腫瘍の再増大がなく、治療前に頻発した血圧上昇発作もコントロールされている。

神経芽細胞腫の奏効率は35%と褐色細胞腫よりも劣る。これは強力な化学療法や外部照射治療がなされたうえでの無効例が ^{131}I -MIBG治療にまわり、ステージの進んだ症例が多いことが影響している。

甲状腺髄様癌では、他覚的改善38%、疼痛などの自覚症状の改善50%である。転移性カルチノイドでは、他覚的改善19%と不良だが、セロトニンの過剰分泌によるカルチノイド症候群の自覚的改善は65%にのぼる。

2-3 モノクローナル抗体による癌治療法

2-3-1 治療原理と利点

癌抗原を認識するモノクローナル抗体を体内に投与した場合、抗原を発現している癌組織に集積し、免疫(抗原抗体)反応で結合する。放射性核種で標識された抗体を投与し、体内から悪性腫瘍の放射線照射を行う内用療法は、放射免疫療法(radioimmunotherapy, RIT)と呼ばれる。腫瘍組織を構成する細胞群における抗原の発現様式は不均一であり、すべての標的細胞が抗原陽性ではない。しかしRITの場合は、必ずしもすべての標的細胞と結合する必要はない。壊変によって生ずる線などの電離放射線は、細胞核へのヒットによって致死効果を与えるが、そのエネルギーに応じて一定の範囲(数 μm から数 mm)の組織を有効に照射できるためである。この点が薬剤を用いるターゲティング療法と根本的に異なるRITの大きな利点である。さらに、治療対象とする腫瘍の大きさに応じて、さまざまな飛程の異なる β 線放出核種を標識に使い分けることができる点も有利である。

2-3-2 治療効果

米国を中心に血液疾患(悪性リンパ腫)に対するBリンパ球表面タンパク抗原であるCD20を認識するマウスモノクローナル抗体の有効性が確立されつつある。シアトル大のPressらは、骨髄移植を前提に超大量の ^{131}I -B1モノクローナル抗体を悪性リンパ腫の再発症例に投与し、21例中19例(90%)に治療効果をみとめ、その内の16例(84%)では腫瘍が完全に消失し、2年生存率は93%であった。また、ミシガン大のKaminskiらは、骨髄移植をせずにすむ投与量で同一の抗体を用

い、化学療法無効の悪性リンパ腫28例を治療した。奏功率79%(22例/28例)と完全寛解率64%(14例/22例)は、Pressらの成績と比較すれば劣るものの、従来からの治療法と比べると圧倒的に良好な治療成績である。米国では、B細胞性非ホジキンリンパ腫の治療用アイソトープ標識抗体2種類が、FDAの承認に向けて先陣争いをしている。Corixa社の¹³¹I-tositumomab(B1, BexxarTM)とIDEC社の⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan(Y2B8, ZevalinTM)である。2002年2月ZevalinはFDAの製造承認を取得した。一方、わが国ではこの領域は完全に立ち後れており、臨床応用例はない。

2-4 転移性骨腫瘍の除痛療法

2-4-1 骨転移による疼痛

注目を集めている新しい治療手段が、ストロンチウム(⁸⁹Sr)による骨転移の除痛療法である。癌告知率や患者のQOL改善への関心の高まりに従って、効果的な疼痛緩和へのニーズが増加している。乳癌、前立腺癌もしくは甲状腺癌では、進行すれば約80%の症例に骨転移が生じる。骨転移はしばしば激しい疼痛をきたし、従来からの治療方法では、痛みのコントロールに限界がある。わが国では認可に長時間を要しており、治験がスタートして10年が経過した。現在、再度の治験中である。

2-4-2 ⁸⁹Srの除痛効果の発現機序

ストロンチウムは、静脈内投与するとカルシウムと同様に骨皮質ミネラルに集積し、腎尿路系より排泄される。⁸⁹Srは、転移のために造骨の亢進した骨には、正常骨よりも約3倍多く集積し、約7倍長く留まる。⁸⁹Srはβ線放出核種で、有効飛程は2.4mmであり、その範囲内の転移性腫瘍が照射され脱落する。その結果、骨あるいは骨膜への圧迫が、徐々に解除され、1-2週で疼痛が軽減する。投与数日で疼痛改善を示す症例もあり、腫瘍体積減少による減圧以外の機序も想定される。転移巣に浸潤したリンパ球は、痛みを強くするインターロイキンおよびインターフェロンなどを放出するといわれている。照射により、リンパ球のサイトカイン放出が低下することも除痛に関与すると考えられる。

2-4-3 ⁸⁹Srの治療効果と副作用

鎮痛効果の発現には、1-2週間を要する。1.5-2.2MBq/kgの⁸⁹Srの1回投与による前立腺癌および乳癌での有効率は約80%と高く、約20-30%は他の鎮痛剤の投与が不要となる。著者らも2.2MBq/kgの⁸⁹Sr投与により、服用していた鎮痛剤が全く不要となった前立腺癌および乳癌の骨転移症例を経験している。効果持続時間は平均3-6ヶ月と長く、再投与をしても除痛効果の低下はない。

5-10%で投与36-72時間後に、一過性の疼痛増強(flare pain)があるが、対症的に対処できる。骨髄線量は1.0-1.9cGy/MBqとなり、80%の症例で一過性の血小板減少が認められるものの、半数以上は正常範囲内での変動にとどまる。

2-4-4 ⁸⁹Srの適応

本剤の適応は、転移性骨腫瘍による疼痛であり、かつその部位に骨シンチグラフィの集積増加を示すことが原則である。骨転移が生じて、生命予後が比較的長い癌ほど本治療法の必要性が高い。局所療法である外部照射と異なり、転移の部位や個数は問わず治療ができる。前立腺癌の方が乳癌よりも造骨性(osteoblastic)転移の割合が多いが、除痛効果は両者ほぼ同等である。したがって、造骨性の転移と同様に破骨性(osteoclastic)転移にも適応がある。

痛みのない症例にまで適応を拡げる試みもある。⁸⁹Srは外部照射に比べて、新規の骨転移あるいは疼痛出現までの期間を有意に延長するとのデータがある。この現象は、⁸⁹Srには肉眼的な腫瘍の縮小効果がないとされているものの、微少な不顕性の骨転移に対しては抑制効果があることを示唆する。

2-4-5 骨転移治療用の放射性医薬品

⁸⁹Sr以外にも、レニウム-186標識hydroxyethylidene diphosphonate(¹⁸⁶Re-HEDP)、サマリウム-153標識ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid(¹⁵³Sm-EDTMP)、スズ-117m標識diethylenetriaminepentaacetic acid(^{117m}Sn-DTPA)が、米国では臨床応用されている。

3. ラジオコロイド検出法と放射性薬剤

3-1 センチネルリンパ節

3-1-1 概念

センチネル(sentinel)とは、見張りあるいは番兵の意で、センチネルリンパ節とは、領域リンパ節の転移状況を見張るリンパ節である。腫瘍組織からのリンパ流が最初に到達するリンパ節と定義され、領域リンパ節のなかでいちばんはじめに転移が生じる可能性が高い。この概念は、1960年のGouldの耳下腺腫瘍や1977年のCabanaisの陰茎癌症例における報告から始まる。やがて、悪性黒色腫におけるリンパ節転移の診断にセンチネルリンパ節の生検が有用であるとの報告が相次ぎ、さらに、この方法が乳癌に応用され、手術中にセンチネルリンパ節を同定し、生検することが可能となった。病理組織診断の比較が欧米での大規模に行われた結果、腋窩リンパ節転移の有無ときわめて高率に一致したため、センチネルリンパ節に転移のない乳癌症例では腋窩リンパ節の郭清を省略できるとのコンセンサスに至っている。

このセンチネルリンパ節理論を消化器癌に応用しようと本邦独自の試みがなされている。目的は、乳癌と同様に手術侵襲の低減である。たとえば、胃癌のリンパ節郭清に合併した神経叢損傷のため、残胃の蠕動協調運動障害が生じると、術後の腹部膨満感や不快感などの「生活の質 (QOL)」低下を招く。あるいは、直腸癌の術後に膀胱直腸障害やインポテンツが生じたりする例もリンパ節郭清の合併症である。画一的なリンパ節郭清の結果、早期癌症例で必要以上に術後のQOLを低下させているとの反省がある。センチネルリンパ節理論が適用できれば、領域リンパ節に転移のない症例を特定できるため、各症例に見合った合理的な郭清範囲の決定が可能となる。低侵襲、最小侵襲手術あるいはディサージャリといった外科トレンドと合致するため、消化器癌へのセンチネルリンパ節理論の応用が注目を集めている。

タンパクや粒子状薬剤を腫瘍周囲に投与すると、網内系に摂取されて、毛細リンパ管より生理的なリンパの流れに乗り、センチネルリンパ節に集積する。経時的な流れを観察することのできる核医学が診断に最も適しており、他の画像診断法では困難である。核医学的にセンチネルリンパ節を検出する方法としては、手術前にガンマカメラを用いてリンパ節シンチグラフィを行う方法と術中に小型ガンマ線検出装置 (ガンマプローブ) 用いる方法とがある。また、最近手術中にシンチグラフィを行うための機器が開発され、術中イメージングも可能となりつつある。いずれにしても、生理的な流れを観察してセンチネルリンパ節の局在を診断するわけで、転移の有無を診断する手技でないことを強調しておきたい。

3-1-2. 適応疾患

センチネルリンパ節の検出法は、リンパ節の郭清が必要なすべての手術に適応がある。乳癌では腋窩リンパ節郭清により術後の生存率が向上しないとの大規模スタディがあり、リンパ節郭清の省略には抵抗が少ない。しかし、消化器癌をはじめ他の多くの癌では、リンパ節郭清の省略による根治性の低下を危惧する意見があることも事実である。したがって、リンパ節郭清の省略により根治性の低下しない癌を適応とする考え方が現時点では安全かもしれない。ただし、根治性に関しては、郭清群と郭清省略群とを無作為に比較したうえで初めて結論が下されるわけで、今後の検討を待つほかはない。

われわれは、乳癌および皮膚悪性腫瘍と消化器癌 (食道癌、胃癌、大腸癌) におけるセンチネルリンパ節の検出を放射性薬剤を用いて行ってきた。放射性薬剤によるセンチネルリンパ節の検出を行う場合、両者で最も異なることは、1) 浅在臓器 (皮膚) と深部臓器 (消

化管) に対する投与方法、2) 皮下あるいは乳腺内と消化管粘膜下とのリンパ流の多寡、の2点が挙げられる。

3-2 放射性薬剤

欧米では、アルブミンコロイド (nanocolloidal albumin)、レニウム硫黄コロイド (rhenium sulfide colloid) や硫黄コロイド (sulfur colloid) などがセンチネルリンパ節シンチグラフィに利用可能である。しかしながら、わが国では、リンパ節シンチグラフィに適当な放射性薬剤が承認されていないため、 ^{99m}Tc 標識アルブミン (HSA、株式会社第一ラジオアイソトープ研究所とHSA-D、日本メジフィジックス株式会社) あるいは ^{99m}Tc 標識スズコロイド (日本メジフィジックス株式会社)、並びに、 ^{99m}Tc 標識フチン酸 (stannous phytate、株式会社第一ラジオアイソトープ研究所) を用いてきた。乳癌において3種の放射性薬剤を比較した結果、センチネルリンパシンチグラフィの検出率は、 ^{99m}Tc 標識アルブミンでは71.4%、 ^{99m}Tc 標識スズコロイドでは54.5%、また、 ^{99m}Tc 標識フチン酸では95.0%であった。これは、コロイドサイズに基づく体内動態の相違と考えられ、至適な薬剤はフチン酸と報告した。

3-3 投与方法

乳癌で ^{99m}Tc 標識フチン酸を用いる場合は、手術前日に40MBq/0.1-0.2ml/siteを腫瘍周辺で皮膚面より3-5mm深部の皮下の2ヶ所に投与した。胃癌および大腸癌では同じく手術前日に ^{99m}Tc 標識フチン酸40MBq/0.2ml/siteを、経内視鏡的に穿刺針を用いて、腫瘍周囲の粘膜下に投与した。胃癌の場合は腫瘍周囲を囲むように4カ所、大腸癌の場合は腫瘍の口側1カ所と肛側1カ所の2カ所に注入した。

3-4 センチネルリンパ節の検出方法

3-4-1 術前

(1) アンガ型ガンマカメラ

低エネルギーコリメータ装着ガンマカメラ (東芝E・CAM & GMS-5500A/UIあるいはシーメンスOrbiter & ICON-P) を用いた。投与15分、1時間および3時間後にスタティックデータを256×256マトリクスで10分収集した。注入部位の放射能が非常に高い場合は、鉛板で遮蔽した。集積部位の位置の同定のため、放射能マーカを体表面に適宜入れた。あるいは、体輪郭を抽出するために直角散乱線成分の多い90keV+/-40%のオフピークの画像を同時に収集した。

3-4-1 術中

手術では、センチネルリンパ節並びに非センチネルリンパ節を郭清し、組織学的に転移の有無を比較検討した。手術中のノードマッピングにはパテントブルー色素とプローブ型検出器を使用した。

(1) プローブ

^{99m}Tc 標識フチン酸では、手術前日にシンチグラムを撮像し、そのまま追加投与なしに引き続き手術を行った。術中に小型ガンマ線検出器 (NAVIGATOR, Tyco Health Care, USA) を用い、腫瘍周辺のリンパ節の放射能を測定し、バックグラウンド放射能の2倍以上あれば有意の局在と判定した。

(2) 可搬型ガンマカメラ

小視野(208mm×208mm)で小型軽量のモバイルガンマカメラ(2020tcイメージャ, Digirad, USA)は、従来の据え置き型のガンマカメラと異なり、手術室に持ち込み、手術中にセンチネルリンパ節をイメージングをすることが可能である。また、われわれは、さらに超小型の半導体 (CZT) 検出器ガンマカメラ(パームカメラ)を開発した。視野は3.2cm×3.2cmときわめて小さいが、カメラの重量は約800gで手持ちで支持できる。したがって、モバイルガンマカメラよりもさらに機動的かつ容易に術中イメージングが可能となった。パームカメラは半導体検出器のため、従来のアンガー型ガンマカメラと比較して、高感度、高分解能、高い最高計数率といった特長を有する。パームカメラでセンチネルリンパ節を術中に検出する利用法をプローブと比較すると、以下の利点が考えられた。

1. 放射能を数値ではなく、手術室で画像として局在を知ることができる。
2. 高感度であることよりほぼリアルタイムに放射能の画像化が可能である。したがって、たとえば病変を動かすことで、複数のリンパ節の中から放射能の局在したリンパ節を容易に選択できる。
3. 消化器癌の領域では切除した大網などの組織中のセンチネルリンパ節の位置を画像でまず確認できるため、プローブより速やかにセンチネルリンパ節が同定できる。

3-5 術前シンチグラフィの意義

アルブミンを用いた乳癌の検討結果より、術前のシ

ンチグラフィであらかじめセンチネルリンパ節の位置が同定されていた症例では、全例が術中にガンマプローブで同定できた。一方、術中に検出できなかった症例が34.7%あり、術前シンチグラフィが未施行であったか、あるいは、シンチグラフィ陰性であった。これは、乳癌のセンチネルリンパ節は90%以上の確率で同側腋窩に集中するものの、それをプローブのみで探す作業には、習熟と根気が必要であることを示すデータと考えられた。したがって、検出率のみで比較すればシンチグラフィの方がプローブ検索より劣るものの、手術時の指標となるため術前シンチグラフィを可能な限り施行している。

他方、消化器癌の場合は、術前シンチグラフィは必須である。消化器のリンパ組織は乳腺より複雑であり、かなり原発巣から離れた部位にセンチネルリンパ節が存在することがある。解剖学的には飛び離れており、従来ならばskip metastasisと判断された症例でも、実はそれがセンチネルリンパ節である可能性があり興味深い。消化器癌では術前シンチグラフィの情報なしでは、プローブ検索が甚だ困難である。

3-6 将来展望

ガンマプローブは、いわば点での検索である。一方、ガンマカメラ(シンチグラフィ)は視野を持ち、広い範囲を面で検索ができるため有利である。可搬型のモバイルカメラや手持ち可能なパームカメラは、センチネルリンパシンチグラフィにとどまらず、近い将来いろいろな利用方法が可能となろう。

また、放射性薬剤としてはコロイドを用いる以外に、マンノース結合のデキストランの利用が報告されている。コロイドは物理的にリンパ節にトラップされるため、体内動態はサイズに依存的である。一方、この化合物は、きわめて小さい(7.1nm)ため、リンパへの移行がよいと同時にまた、リンパ節にはマンノース受容体を介して強固に結合するため、spill overが起こりにくい。臨床応用が期待される放射性薬剤である。

おわりに

近い将来、保険制度の変更による医療経済の見直しも予想される。今後とも核医学が臨床医学として社会的要請を果たしてゆくためには、治療と直結した検査法の普及と一つでも多くの治療手段の臨床導入が急務である。