

第69回総会学術大会シンポジウム 1 Symposium

日本における分子イメージングの今後

座長集約

開催日：2013年4月12日(金)9:00～11:00
会場：パシフィコ横浜 501会議室

1. 日本における放射性医薬品の創薬の規制	川光秀昭 神戸大学医学部附属病院
2. 陽電子断層撮像法(PET)の医薬品研究開発応用	千田道雄 先端医療振興財団先端医療センター
3. 新しい撮像技術がもたらす PET/CT の役割	西村伸太郎 アステラス製薬(株)バイオイメージング研究所
4. 臨床用および小動物用の PET/MRI 装置における概要	西田広之 先端医療振興財団先端医療センター

座長集約

Symposium
川光秀昭
神戸大学医学部附属病院

分子イメージングは、生体活動を細胞または遺伝子やタンパク質など分子レベルの挙動として、生きた状態のまま(非侵襲的に)外部から観察することのできる技術である。画像診断としてばかりでなく、病態の解明や個別化医療など多様な応用が見込まれ、特に positron emission tomography(PET)を用いた分子イメージングに世界の注目が集まっている。近年になってサイクロトロンを院内に備えた施設が増加し、更に computed tomography(CT)や magnetic resonance image(MRI)と組み合わせた装置が登場したことから、特別な施設だけでの研究ではなく、通常の画像診断として広く診療で利用されつつある。これらの技術が医療として確立するには工学領域での機器開発、薬学領域での分子プローブの開発や創薬、医学領域での診断法の開発など、さまざまな研究領域による複合的な領域で構成されており放射線技術も含まれることは周知のこと

である。

PET 検査が(画像)診断という枠組みを越えて、創薬や治療効果の判定などを含む治験などに必要とされていることを考えると、PET 検査は医療の更に重要な部分を担っていくのではないかと思われる。特に、基礎研究と臨床現場を結び付けて新たな治療方法などを開発する、トランスレーショナルリサーチとして注目されており、さまざまな分野への応用が期待される。

今回のシンポジウムではこれからサイクロトロンを導入して分子イメージングを開始しようとしている施設や分子イメージングについて知識を深めたいと思っている方を対象に、放射性医薬品の創薬から画像診断装置に至るまでを講演いただいた。また、PET/CT や PET/MRI を臨床応用できるようにすることはこの学会の役割と言っても過言ではなく、会員の今後の活躍を期待したいところである。

1. 日本における放射性医薬品の創薬の規制

Symposium
千田道雄
先端医療振興財団先端医療センター

1. 新たな PET 薬剤がわが国でなかなか普及しない

PET は臓器や病変のさまざまな性質を画像化し測定できるため、¹⁸F- フルオロデオキシグルコース(FDG)ががんの診療に広く使われているほか、多くの新しい PET 薬剤が研究開発されつつある。2002 年には院内製

造 FDG による PET 検査が保険適用となり、2005 年には医薬品としての FDG が承認され発売されたが、FDG に続く薬剤の普及が進まず、10 年を経てようやく ¹³NH₃(アンモニア)合成装置が承認され、それを用いた心筋血流 PET 検査が 2012 年に保険適用となっただけである。

一方では、わが国でこれまでにさまざまな新しいPET薬剤が院内製造されて臨床研究に用いられ、臨床的有用性を示唆する多くの論文が発表されている。PETを中心とする分子イメージングは21世紀の医学の中核的技術として将来性が期待されているにもかかわらず、わが国で新しいPET薬剤の承認と保険適用がなかなか進まないのは、規制のルールに研究者のアプローチと企業のスタンスがかみ合っていないからである。

2. いわゆる「成熟薬剤指針」

わが国では、院内製造され院内使用されるPET薬剤は、薬事法上の医薬品として規制されない。PET薬剤は半減期が短いため院内製造されるのが普通でしかももっぱら研究の対象と考えられていたため、1980年代から90年代にかけていくつもの研究機関や病院がサイクロトロンを導入し、研究としてのPET検査を始めた。それに対応して、病院内に設置できる小型のサイクロトロンと、ホットセルや合成装置、品質試験法の開発も進んだが、これらはあくまで研究用であり、薬事法を念頭におくものではなかった。

院内製造されるPET薬剤に対する責任は各医療機関にあるが、その品質を確保するため、PETに関する医師と薬学者や研究者らが集まって日本アイソトープ協会に専門委員会を設置し、「指針」を定めた。その中で、わが国で臨床使用の実績があり有用と期待されるPET薬剤を「成熟技術」と認定し、各薬剤の代表的な製法・規格・品質試験法および臨床使用法を記載した(それでこの指針は「成熟薬剤指針」と呼ばれる)¹⁾。更に責任体制や製造作業環境等に関するガイドラインも掲載した。この指針は1981年に最初の考え方が発表されて以後改訂を重ね、現在の2009年版では15のPET薬剤が成熟技術として認定されている。

この成熟薬剤指針は、各PET施設の実情を考慮して作られたので、便利で使いやすく、現在わが国のはほぼすべてのPET施設で使われている。しかもPETの権威者らが作成したので各医療機関の倫理委員会にも受け入れられ、成熟薬剤をこの指針に準拠して使用する場合は倫理委員会でスムーズに承認されるという現象が生まれた。

しかし、この成熟薬剤指針には注意すべきいくつかの重要な問題がある。第一に規制当局が関与していない自主規制であること。第二に、決して治験ないしはそれに匹敵する厳密な臨床試験で臨床的有用性を実証したわけではない。すなわち「成熟」しているのではなくせいぜい「臨床研究に使える」という程度である。(したがって、「成熟薬剤」という名称は誤解を招くので、使わ

ない方がよい)。第三に、臨床使用方法の詳細、例えば、投与量、待機時間、安静条件、撮像方法、解析方法などが標準化されていないこと。実際、これらPET検査方法の詳細は施設によってかなりばらつきがある。そしてもっとも重要なこととして、第四に、院内製造PET薬剤の品質が、薬事法によって医薬品や治験薬に課せられている品質保証の基準である「good manufacturing practice(GMP)」に比べるといつか重要な項目が抜けているうえ、第三者のチェック(監査)がないという問題である。このため、成熟薬剤指針にもとづいていくら研究データを積み上げ論文を発表しても、規制当局による薬事承認には結びつかない。

3. 院内製造用PET薬剤合成装置は医療機器

わが国の規制では、PET薬剤の院内製造に用いる「合成装置」は薬事法上の「医療機器」にあたり、薬事承認機器で合成されたPET薬剤はその品質と安全性・有効性が満たされるとみなす、という考え方のもとに、当該PET検査の保険適用の道が開かれている。

ただし、この考え方は科学的には首をかしげるものである。というのは、PET薬剤の品質の確保は、合成のみならずむしろ合成後の品質試験が重要であるのにかかわらず、品質試験は合成装置とは直接何の関係もないからである。また、「合成装置」の承認とは言いながら、実はPET薬剤の臨床的有用性と安全性が問題となるので、実質的にPET薬剤を承認することに近い点も、わかりにくい。しかし、わが国では医療特に保険適用には何らかの薬事承認が必要とされ原則両者がリンクしていること、また院内製剤を医薬品として承認するわけにはいかない、といった事情が背景にあって、このような巧妙な仕組みが作られた。

そういうわけで、わが国で新しいPET薬剤を医療に普及させる、特に保険適用させるには、PET薬剤が医薬品として承認されるか、または合成装置が医療機器として承認される必要がある。前者は現在FDGのみであるが、全国供給はハードルが高いので、少なくとも前者の方式だけで新規のPET薬剤の普及を図るのは無理がある。一方、わが国にはサイクロトロンをもつPET施設が140余りがあるので、後者の方がわが国に適していると言える。

4. 合成装置を医療機器として扱う問題

「合成装置を医療機器として承認する」というルールには、さまざまな問題がある。まず日本独特のルールなので、外国企業にとってわかりにくい。次に、合成装置は本質的には多目的、すなわちしかるべき原料と試薬を

入れてしかるべき条件で反応させればどんな PET 薬剤でも合成できるものである。しかし医療機器として承認を得るには、○○合成装置という製品にしなければならない。更に、ビジネスモデルとして考えると、合成装置は台数が売れるものではないので、利益を上げるために消耗品である原料や試薬を売る発想が必要である。

昔の合成装置はすべて手作業でセットアップする、すなわち自分で試薬を秤量しチューブを組みたてる方式が多かった。これは試行錯誤を繰り返す合成研究には適しているが、ルーチン合成としては手間がかかり間違いも起こりやすい。最近の合成装置はカセットタイプ、すなわち1回分の合成に用いるチューブやカートリッジ類がパックされ、原料と試薬もキット化されているタイプのものが増えている。これは、手間がかからないだけでなく、品質と信頼性向上(GMP化に向いている)という点でも、また複数種の PET 薬剤を合成する装置への拡張性という点でも、すぐれた方式である。カセットを高く売ることによって収益を確保できる点も見逃せない。

5. 特許で保護されていない PET 薬剤

PET 薬剤のうち、合成装置が未承認でしかも研究に広く用いられているものの多くは、特許で保護されていない(non-proprietary)PET 薬剤である。これらは、原料もすでに市販されていることが多く、論文を読んで試行錯誤すればだれでも合成できるので、現にいくつもの施設で院内製剤として研究使用されている。これらの中には、¹¹C- メチオニン、¹⁸F- フルオロチミジン(FLT)、¹⁸F- フルオロミソニダゾール(FMISO)といった臨床的有用性が期待されるものも多いが、特許で保護されていないため、企業が治験など多額の投資をしにくい状況にある。そこで、日本核医学会が支援して、いわゆる先進医療 B にて安全性と有効性に関するデータをとり、それに基づいて合成装置の承認を得る道筋を目指している。

¹¹C- メチオニンの新たな臨床応用の一つとして、脳放射線壞死のベバシズマブ治療における被験者の選択(再発か壞死かの鑑別)に用いる試みがある。ベバシズマブは抗癌剤であるが、脳放射線壞死による浮腫にも効果があるとされていて、適応拡大をめざす臨床試験が行われている。この臨床試験で効果が実証されれば承認申請を目指すことになるが、実際の医療の場で用いるには¹¹C- メチオニンによる PET(実際には¹¹C- メチオニン合成装置)が承認されている必要がある。このように、新しい PET 薬剤は、診断薬としての利用のみならず、新しい治療薬や治療法の対象となる患者を選択するという目的でも今後用いられると考えられ、治療薬

の承認(ベバシズマブの適応拡大)と同時に診断薬の承認(¹¹C- メチオニン合成装置の承認)が得られるように両者が連携して臨床試験を進める必要がある。

6. 日本核医学会による標準化と施設認証

日本核医学会は、2010 年に分子イメージング戦略会議を設置し、臨床研究の成果を薬事承認、更に保険適用へ結びつけるための道筋を明確にするための検討とガイドラインなどの制定を行っている²⁾。

一般に、承認申請に使えるような普遍的で信頼性の高いデータを得るには、PET 薬剤の規格の標準化と品質保証が必要である。標準化とは、同じ名前の PET 薬剤はどこでもいつでも同じになるように規格と試験方法を決めることがある。品質保証とはまさに GMP で、品質が基準を満たし、製造・品質試験データが信頼できることが保証されることである。これまで用いられてきた「成熟薬剤指針」はどちらの点も不十分であった。日本核医学会は、品質保証(学会 GMP)の仕組みを構築するとともに、必要な PET 薬剤について学会の名前で規格と試験方法を決める作業を始めた。学会 GMP については、PET 薬剤製造施設を認証する仕組みを作つて運用を始めている。これらは、先進医療、医師主導治験、多施設臨床研究等での利用を期待している。

一方、PET データの質の向上にも取り組んでいる。PET はデータが検査方法に大きく依存する。すなわち、PET カメラの機種、被験者の絶食や安静条件、投与量と待機時間、撮像時間、画像再構成条件などの撮像条件によって、データが変わるうえ、読影や解析評価方法によっても値や判定が変わりうる。これらを一定にしなければ、普遍的な検査とはならず、有効性を実証することもできない。PET カメラの機種が異なると基本的性能が変わるので、厳密にはファントム試験によって機種毎に撮像時間などの最適な条件を見いだす必要がある。

そこで、日本核医学会では、主な PET 検査種目について、被験者条件や待機時間などの方法を標準化し、PET カメラごとに撮像条件を決められるようにファントム試験の手順を定める作業を始めた。現在、脳腫瘍の¹¹C- メチオニン、がんなどのための全身 FDG スキャン、および認知症のための FDG とアミロイドイメージングに関して、検査法の標準化とファントム試験の基準を定めつつある。更に各施設を訪問して、体制や設備をチェックし、ファントム試験データを検討することによって、その施設にて質の高い PET 検査ができることを認証する「PET 撮像施設認証」の仕組みを構築し、運用を開始した。

2. 陽電子断層撮像法(PET)の医薬品研究開発応用

Symposium

西村伸太郎

アステラス製薬(株)バイオイメージング研究所

はじめに

PET はがんや脳機能などの診断に臨床現場で使われている短半減期の放射性診断薬を用いた、核医学診断技術である。測定原理を Fig. 1 に示したが、陽電子(positron)を放出する¹¹C(半減期 20 min), ¹⁸F(半減期 110 min)などの短半減期の放射性同位元素で標識したトレーサ(PET 薬剤)を生体に投与し、PET 薬剤から 180° 反対方向に同時に発生する一対の X 線を同時計数回路にて発生位置の検出を行い、生体内における PET 薬剤の分布を定量化・画像化する。この原理に基づく特長としては、感度が高いピコモルレベル、同一個体の繰り返し測定、経時変化測定が可能、開発候補品自体の標識による薬剤の生体内分布の定量的検出が可能である。またほぼ同じプロトコールで動物とヒトの撮像および比較が可能なことから、トランスレーショナル研究の強力なツールとして期待されている。具体的な利用法としてはターゲット臓器への到達薬物量の定量を行う薬物動態試験や、有効投与量の推定を行う受容体占有率試験、薬効・薬理試験、開発候補品同士の比較や他社品・従来薬との差別化に利用できる。最近では更に安全性試験やコンパニオン診断薬(CDx)への応用も検討されている。製薬会社にとっては臨床開発後期ほど投資規模が大きくなるため、なるべく早期の段階での見極めが重要であり、どのくらい薬剤が標的組織に到達しているのか、作用メカニズムや薬理作用の証明、開発コンセプトの証明などの課題解決に向けて PET の利用に期待がかかっている。

1. PET を用いた創薬応用における国内の外部環境の現状

この PET 技術を用いる医薬品の臨床試験に関しては日米欧それぞれ規制当局が関連するガイドライン整備、規制強化に取り組んでいる。本邦でも欧米に追従して 2008 年にマイクロドーズ臨床試験のガイドラインが示されている。最近では 2012 年に U.S. Food and Drug Administration(FDA)からイメージングを用いた治験に関するガイダンスが出され、また日本核医学学会の分子イメージング戦略会議が中心となり、民間企業も参加して PET 治験企業懇談会を結成し、日本での PET を用いた治験や臨床研究において規制当局の示すルールの問題点を整理し、規制当局と協議することで臨床治験・研究推進を図る活動が進められている。PET 試験の実

施には億単位の高額な装備や高度な専門知識が必要なことや本邦では海外に比して放射性同位元素の取り扱いの規制が厳格であるため、国内製薬会社が研究ツールとして取り組むには従来ハードルが高かったが、分子イメージングに関連する国家プロジェクトの推進や非臨床・臨床試験受託会社の活動が活発になっており、取り組みやすい環境が整いつつある。

2. PET の創薬利用の具体例について

PET の創薬への利用はさまざまな手法による各研究開発段階への応用が可能である。先ずは既存の *in vitro* 検査などの方法とも比較して PET 試験実施のメリットや目的を明確化した後、どの方法を用いるか検討を行う。具体的な方法としては Fig. 1 に示したように使用する放射性薬剤の種類によって分類すると、先ず治療薬の開発候補品自体に標識する方法であるこれによって適用可能な試験としては①薬物動態試験、②薬理試験、③CDx としての利用、④安全性試験などが考えられる。次に受容体やトランスポータのリガンドに標識する方法である。この場合は①受容体あるいはトランスポータの薬剤占有率測定試験や②安全性試験への利用が考えられる。またさまざまなバイオマーカの標識体を生体内に投与を行い、治療薬の投与前後の変化を測定することによって薬効・薬理や安全性試験、更には CDx として治療薬の薬効や安全性の予測に役立つことが期待される。以下いくつかの実例を示す。Fig. 2 は治療薬自体を放射性薬剤化して行った薬理研究である。Telmisartan は angiotensin 2 type 1 receptor blocker の一つとして市販されている降圧剤で、作用時間が長いことが知られており、降圧効果以外にも PPAR γ (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ)活性化作用³⁾や動物モデルで中枢保護作用なども報告されている。そこで本剤の薬理作用の研究の一環として脳内への薬剤移行性測定を実施した⁴⁾。標識薬剤 [¹¹C]Telmisartan を合成し、アカゲザルに投与後 PET 撮像を行った。本剤の脳内濃度の時間推移を見ると(Fig. 2 左グラフ)本剤の Ki 値である 5.6 ng/ml 以上の濃度を長時間維持していることが判明した。また脳 / 血漿濃度比の時間推移を見ると(Fig. 2 右グラフ)時間と共に上昇傾向が認められた。これらの結果から本剤の長期薬効持続性は末梢のみならず中枢への作用も寄与しているのではないかと推測された。

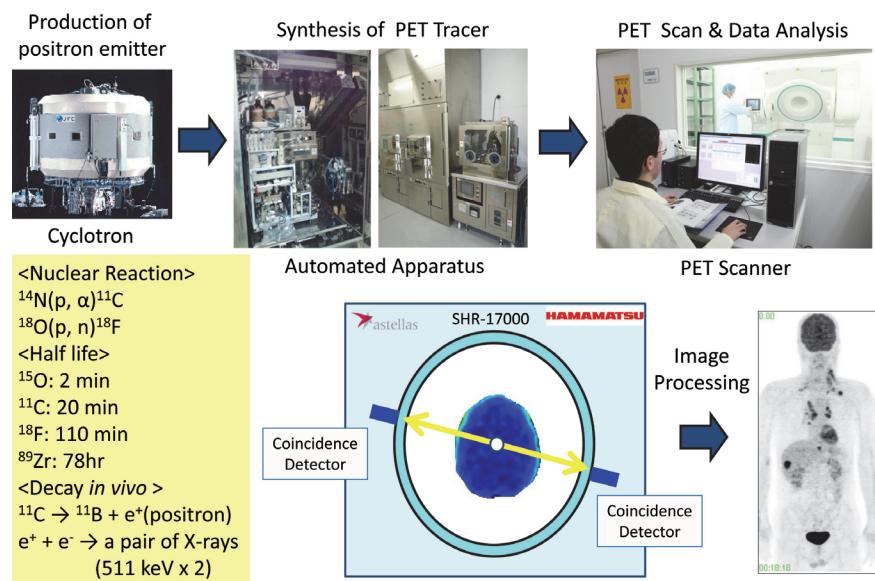


Fig. 1 PETイメージングの原理と測定手順

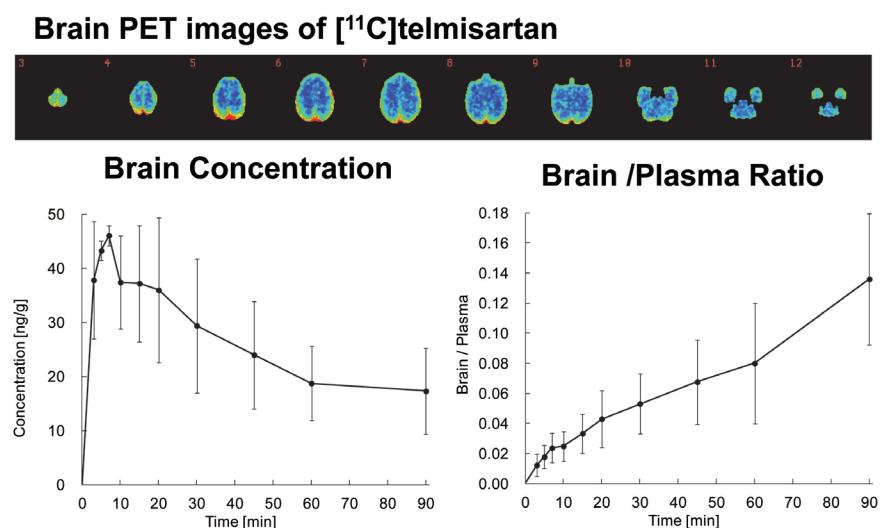


Fig. 2 $[^{11}\text{C}]$ Telmisartan のサル脳薬物動態試験

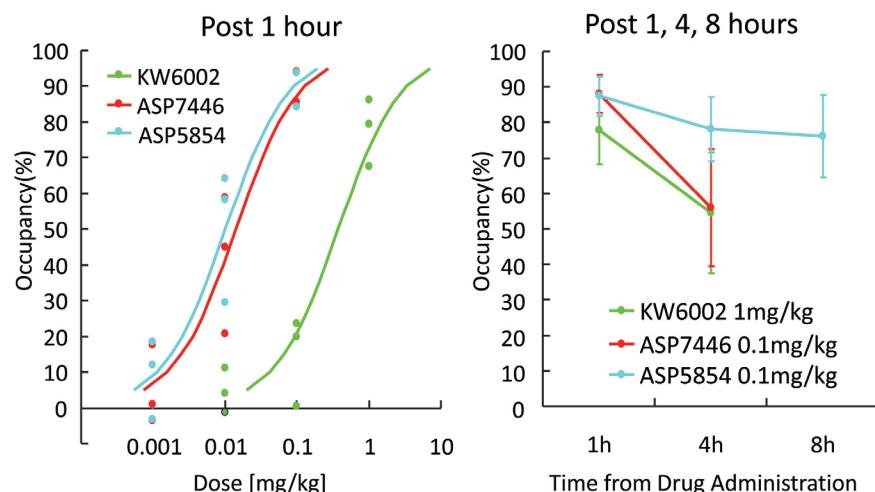


Fig. 3 アデノシン A_{2a}受容体拮抗剤のサル脳受容体占有率測定試験

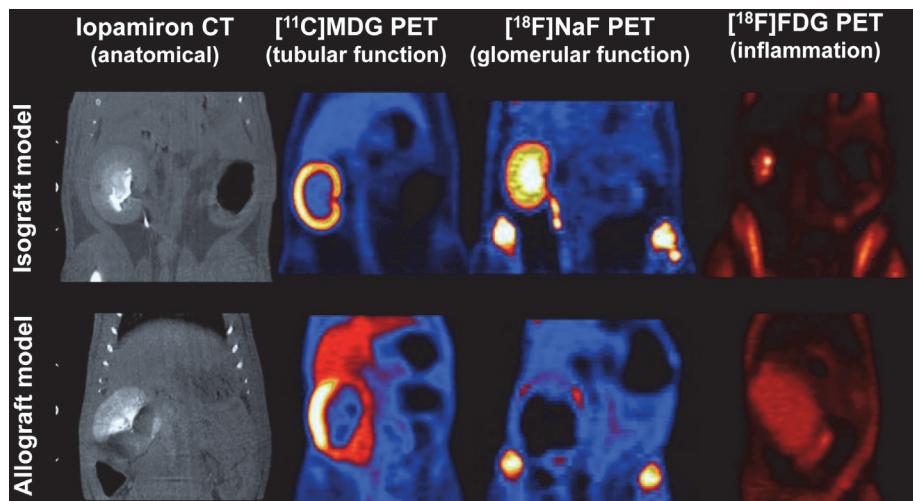


Fig. 4 ラット腎臓移植モデルを用いた PET/CT による機能測定

次の例として受容体リガンドの放射性薬剤を用いた、3種類のアデノシン A2a 受容体拮抗薬の脳内受容体占有率試験結果を Fig. 3 に示す⁵⁾。3種類のコールドの薬剤をアカゲサルに前投与した後、同受容体選択的 PET リガンド [¹¹C]SCH442416 を投与して PET 測定した結果、ASP7446 および 5854 は KW6002 よりも高い受容体占有率を示すことが判明した(Fig. 3 左)。更に受容体結合の持続性を調べたところ ASP5854 が最も持続性を示すことが判明した(Fig. 3 右)。この試験では開発候補品の絞り込み、そして薬効データとのブリッジによって治療薬の最適投与量の推定が可能となる。薬効薬理試験については薬理メカニズムに基づく生体機能情報をさまざまな PET 薬剤を用いて測定することができる。適応疾患としては現在がんや中枢領域への応用を中心に世界中で検討されている。臨床においては、統計的に有意な薬効評価のためには豊富な正常・病態のデータを取得し、高質なデータベースの構築が重要である。

PET を用いた非臨床薬効研究の例としては、担がんマウスを用いてセパントロニウム(YM155)とリツキシマブの単剤 / 併用時における薬効評価試験を行った⁶⁾。すなわち [¹⁸F]FLT (3'-deoxy-3'-fluorothymidine) と呼ばれる核酸合成のバイオマーカーを用いた PET 試験を行い、同剤はリツキシマブとの併用効果を示すことが明らかとなった。

更に最近では安全性試験への応用展開も注目されている。筆者らはラット腎臓移植拒絶モデルを用いた腎

臓機能や形態変化の PET/CT 測定⁷⁾を報告している。これは Lewis ラットの同種および Brown Norway ラットとの異種間腎臓移植後、免疫抑制剤タクロリムスの投与をコントロールして腎臓における拒絶の病態を PET と X 線 CT でモニタリングした。ヨード造影剤イオパミロンを用いて造影した X 線 CT で形態・体積変化を測定、また PET を用いて [¹¹C]MDG (methyl-D-glycoside) による尿細管吸収能測定、^{[18}F] フッ化ナトリウムによる腎糸球体ろ過能測定、および [¹⁸F]FDG による腎炎症像の画像を取得した(Fig. 4)。いずれの画像も同種および異種移植の比較において異種移植のラットの方が腎機能低下や形態変化が進行していた。このように非侵襲的に内臓器の安全性の評価をモニタできることは利点の一つと言えよう。

3. 今後の展望

以上本稿で述べたように、PET の創薬への利用法は、薬物動態や受容体占有率試験、薬効試験への応用など幅広く利用可能であり、製薬・診断薬企業、規制当局、アカデミアが参画して PET を用いた臨床試験への国内体制整備が推進されている。今後は安全性試験へも応用展開が期待され、更にはテラメード医療へのシフトの流れの中で、診断薬と治療薬のコンビネーションが益々重要になると思われ、将来的には PET のコンパニオン診断薬としての展開、すなわち薬効・副作用予測への応用や治療効果のモニタなどにも利用されていくものと期待している

3. 新しい撮像技術がもたらす PET/CT の役割

Symposium

西田広之

先端医療振興財団先端医療センター

はじめに

PET/CT 画像の有用性について世界的にインパクトを与えたのが、1999 年米国核医学会(SNM)でピッツバーグ大学メディカルセンターのタウンゼント氏らが発表された頭頸部腫瘍による PET/CT 融合画像である(この年の *image of the year* に選出)。ここ日本国内においても PET/CT 装置の普及は、2003 年に薬事承認を受け、2004 年以降、国内への本格的な導入が始まり、10 年経った 2013 年 4 月現在、PET/CT 装置は、全国で 300 施設以上稼働している。また PET/CT 装置の技術革新も進んでおり、time of flight(TOF)の実用化、点広がり関数(point spread function: PSF)を用いた画像再構成法や呼吸による PET 画像の劣化に伴う描出検出能低下に対して、新しい呼吸同期手法が行われている。今回は、TOF と PSF について解説する。

1. TOFについて

TOF の原理は、1960 年代に提案されたものである^{8,9)}。従来の PET 装置では、複数の放射線検出器を用いて一対の消滅放射線をある時間の枠内で「同時」に計測し、両検出器を結ぶ直線(line of response: LOR)上に等しい確率で線源の存在を仮定している。これに対して TOF は、両検出器の計測時刻の差から線源の座標点を求め、LOR に沿って検出器の時間分解能に相当するガウス関数でぼかした分布を位置情報とする。この場合、位置情報に消滅放射線の飛行方向の次元が加わった分だけ、一組の同時計数あたりに得られる情報量が増大する。また、従来の PET 装置における位置情報の書き込みが一様に対し、TOF-PET 装置の書き込みは局所的であるためノイズの伝播が少ない効果が期待できる。しかし、TOF を実用化するためには、高密度かつ時間分解能がよいシンチレータが不可欠であり、現在の TOF-PET 装置の時間分解能(500 ps 程度)ではあまり空間分解能の向上は期待できないが、PET 画像の signal-to-noise ratio(SNR)を向上させる効果は期待される¹⁰⁾。

2. PSFについて

PET は 180 度方向に同時に放出される 2 本の消滅放射線をリング状に配置された検出器によって同時に計測することでポジトロン核種の位置を同定する。検出器がリング状であることから核種の位置を同定し画像化する際に幾何学的な歪みが生じる。消滅放射線が有効

視野内の中心付近で発生した場合、検出器に対して垂直に入射することになり、LOR を正しく検出することができる。しかし、消滅放射線が視野中心から離れた場所にて発生した場合、検出器に対する入射角が大きくなり、入射した検出器と検出した検出器にズレが生じる。その結果 LOR が正しく検出されず、有効視野の辺縁であるほど画像にボケが生じる。この幾何学的な歪みを補正するために開発されたのが PSF 補正である。まず、有効視野内の数百万カ所に点線源を配置して、それぞれの地点による PSF を実測する。そして実測した PSF を画像再構成アルゴリズムに組み入れることによって、LOR を正しい位置で検出することができる¹¹⁾。PSF 補正を用いることによって、PET 画像の空間分解能やノイズ特性が改善することが報告されている^{12, 13)}。また、各医療機器メーカーによって PSF 補正の方法に多少の違いはあるが、空間分解能の改善効果にほとんど差はみられない。

3. 異なるサイズのボディファントムおよび健常人ボランティア撮像による画質評価

TOF と PSF を用いた画像再構成法は、先行研究において体格の大きい被検者で PET 画像の画質を向上させることができることが報告されている。今回、NEMA IEC ボディファントム(長径 30 cm : BP 30 cm)とそれに類似させて作成したボディファントム(長径 36 cm : BP 36 cm)について、「がん FDG-PET/CT 撮像法ガイドライン」¹⁴⁾のファントム第一試験およびファントム第二試験を実施し、得られたデータから個々に最適化された画像再構成法: 3D-OSEM, 3D-OSEM+PSF(PSF), 3D-OSEM+TOF(TOF), 3D-OSEM+TOF+PSF(TOF+PSF)を用いて処理を行い、画像評価を行った。因みに BP 30 cm の Axial 断面積は日本人でおよそ 60 kg, BP 36 cm ではおよそ 100 kg に相当する。使用装置は Discovery PET/CT 690 Elite Motion Vision(GE Healthcare)である(各評価方法については「がん FDG-PET/CT 撮像法ガイドライン」のファントム試験を参照)。Fig. 5 は、各画像再構成法による BP 36 cm での 1~5 分収集の PET 画像である。

3D-OSEM と PSF の PET 画像に対して TOF と TOF+PSF を組み込んだ PET 画像は、SNR が向上されており、10 mm Hot 球のコントラストのみならず、lung insert 部の検出もよく、最もよい画質を得ることができます

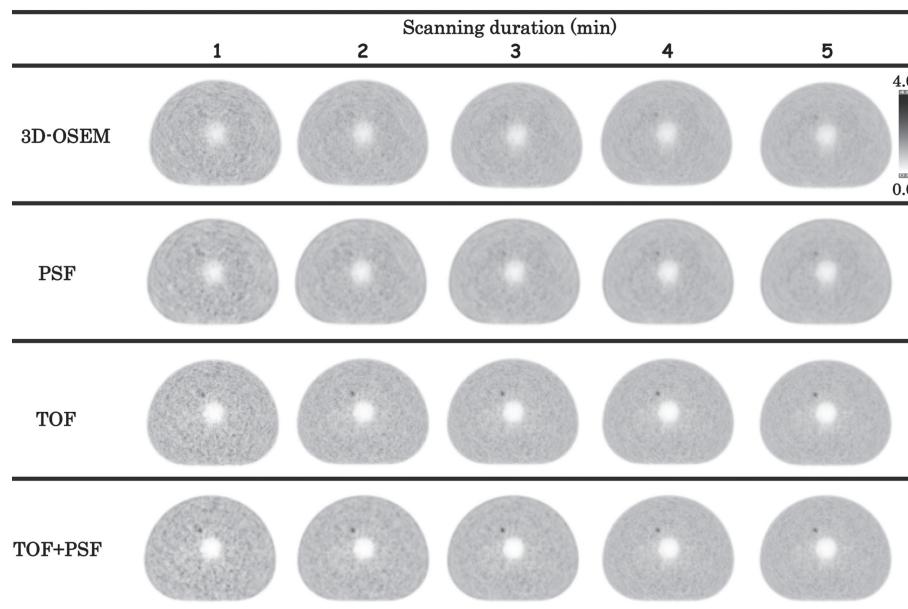


Fig. 5 BP 36 cm(バックグラウンド領域の放射能濃度 5.3 kBq/mL, 10 mm 径ホット球濃度:バックグラウンド濃度 4:1)における 1~5 分収集 PET 画像

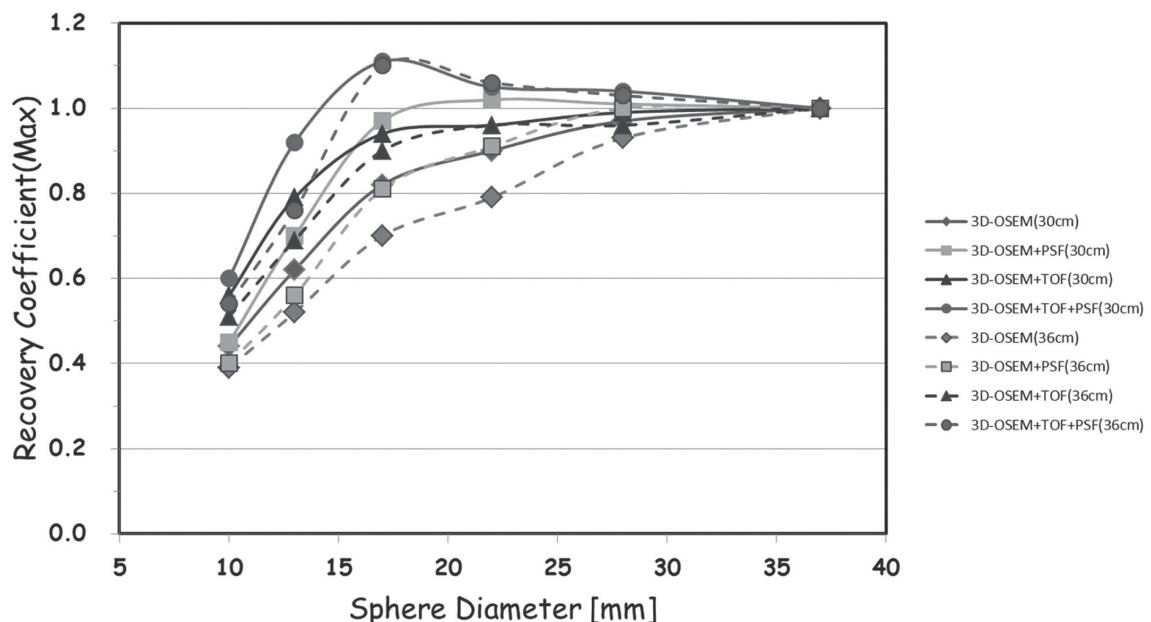


Fig. 6 各ホット球とリカバリ係数(Maximum)の関係

た^{15~17)}。また、体格の大きい模擬したファントムにおいて本来時間延長を大きく設定しなければならない場合においても収集時間を伸ばさずして、一定の画質が担保できる可能性が示唆された。しかし、RCmax では PSF を組み入れた画像再構成法において 17 mm 径球と 22 mm 径球で過大評価される傾向(Gibbs artifact)があり注意が必要である(Fig. 6)。

また、健常人ボランティアによる FDG-PET 臨床画像の視覚評価においてもファントム試験同様、体格に依

存せず TOF と TOF+PSF を組み込んだ PET 画像はコントラストがよく、ノイズの少ない画像として有用であると考えられる(Fig. 7)。

4. Hoffman ファントムによる脳画像評価

各画像再構成法の PET 画像においても iteration 回数を増加させると画質が向上し、灰白質と白質のコントラストも明瞭になる。特に PSF を組み入れた画像再構成法は、脳画像においても高い空間分解能を達成できる

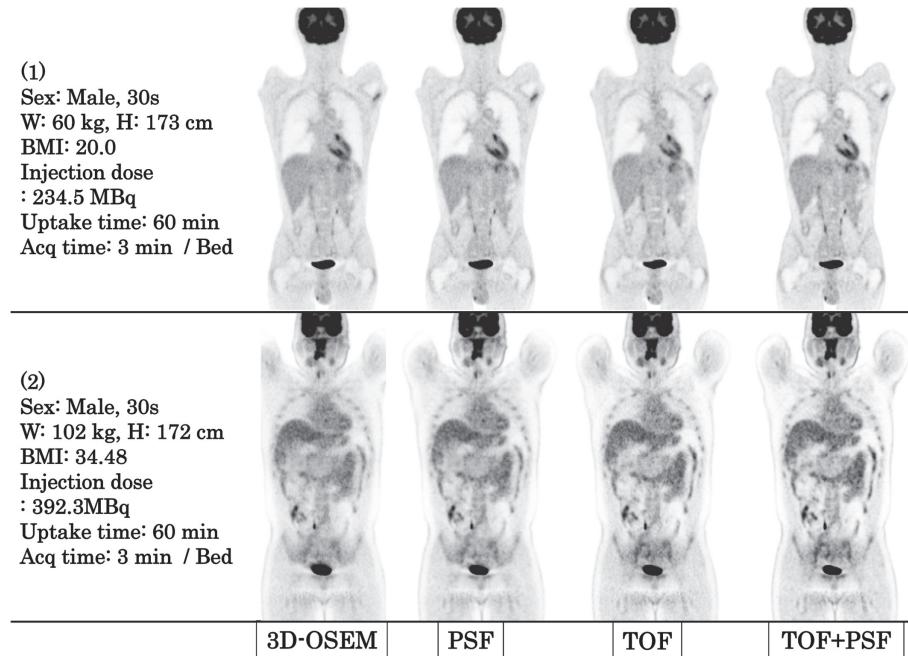


Fig. 7 各画像再構成法による健常ボランティア全身 FDG-PET 画像(1), (2)

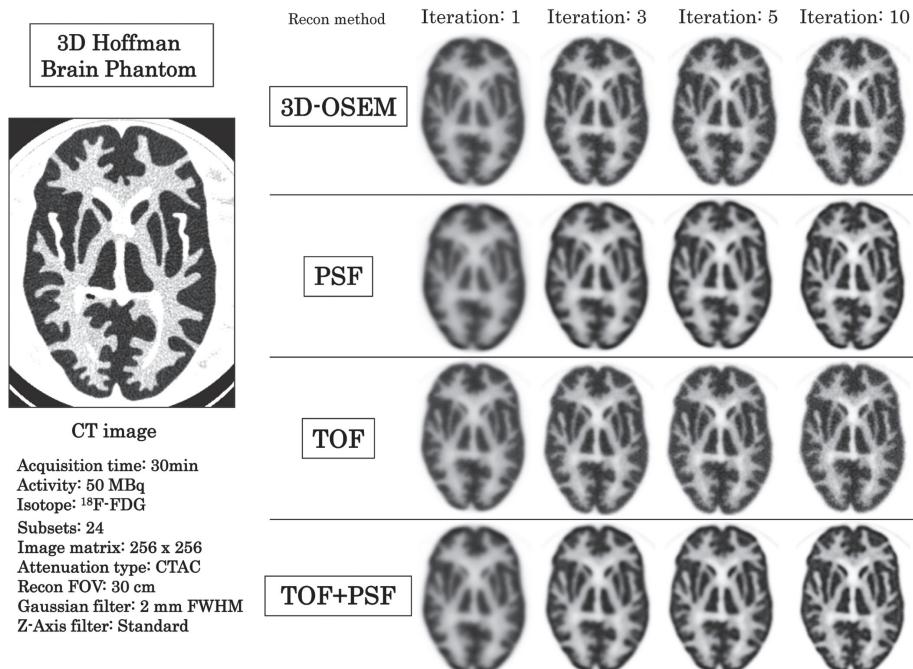


Fig. 8 各画像再構成法による Hoffman ファントム画像

可能性が考えられた。しかし、辺縁部が強調される現象が出現するため、注意が必要である。また、TOF を組み入れた画像再構成法は、他の画像再構成法に比して少ない iteration 回数で画素値が収束する傾向を示したが、従来法である 3D-OSEM での画像とは差異があり、臨床で使用する場合には、再構成条件について十分な検討が必要とされる(Fig. 8)。

まとめ

TOF と PSF 技術を組み入れた画像再構成法は、PET 画像の画質を改善し、診断能の向上に有用であることが示された。しかしながら定量性については、サイズの違いによる定量値の問題点もあるため、更なる検討を重ねることが求められる。

4. 臨床用および小動物用の PET/MRI 装置における概要

Symposium

堀次元気

大阪大学大学院医学系研究科

はじめに

PET/MR 装置は 2012 年末の時点ではアジア: 9 台, 北米: 15 台, 欧州: 21 台(メーカ提供)と 40 台以上が世界で稼働しており, 2012 年 2 月によく日本においても PET/MR 装置の薬事承認が取得された。また, 2012 年 11 月には日本国内初の PET/MR 装置が福島県立医科大学に導入され, 2013 年 3 月 8 日から自由診療によって稼働を開始したようである。2012 年 11 月 27 日には, 日本医学放射線学会, 日本核医学会, 日本磁気共鳴医学会の関連学会合同で PET/MRI 検査の適正使用を目的として FDG PET/MRI 診療ガイドライン 2012 ver1.0 が示された¹⁸⁾。2012 年 12 月 27 日には医療法施行規則の一部を改正する省令の施行などについての一部が改正され, 「陽電子断層撮影診療用放射性同位元素の使用の場所等の制限」に関する規定について, 今般における新たな医療技術への対応を図るために, 磁気共鳴画像診断装置に陽電子放射断層撮影装置が付加され一体となったものの使用場所に関する制限を新たに設けられた。MRI による解剖学的情報と PET による機能的情報が同一寝台上, または同一時相で得ることが可能であり, それらを重ね合わせることでより正確な診断や治療方針の決定に寄与されることが期待されている。

1. PET/MR 装置の種類

PET/MR 装置では 3 種類の方式が考えられる(Fig. 9)¹⁹⁾。 Separate タイプは PET 装置と MR 装置が別の部屋に設置されており, ベッドを装置から外して部屋から部屋へ被検者を動かさないまま移動することで同一寝台における 2 種類の画像を得るタイプである。2013 年 4 月の時点で, 日本では次の 2 種類の装置が販売されている。Philips 社の装置は Co-planar タイプでシステムとして PET と MRI がドッキングしているため separate タイプに比べてそれぞれの検査の間隔が短くなる。設置スペースはおよそ 6×9 m 必要であり, separate タイプに比べて小さくなるが, 同社の 3 T MRI に比べて 1.5 m 程度長軸方向に広さが必要である。また, 5 ガウスラインが PET 部までとなっており PET 部後方に自動投与機や血中サンプリング装置などを設置することができるため, PET 撮像中に被検者へのアプローチを行うことができる。Siemens 社の装置は Integrated タイプで PET 装置と MR 装置が一つのガントリで一体化しているた

め, 同一時相で PET と MRI の両方の検査を行うことが可能である。また, 他の装置に比べて 3.8×6.9 m と設置スペースは小さい。

2. それぞれの特徴

Co-planar 装置の主な特徴としては, PET, MRI ともに単体の装置としての性能をそのままフルに発揮することができる。特に PET 装置側では TOF が実装できることが特徴である。現在では, 各社の最新型 PET 装置にはほとんどの装置に TOF が実装されている。TOF とは, 対向する検出器に到達する消滅放射線の時間差を測定し, line of response 上のイベントの位置の発生確率を絞り込むことで画質を向上させる技術である。TOF がない場合, 消滅放射線が発生した際に, ライン上のどこかで発生したということしかわからないため, イベントは均等なものとして処理されるが, TOF の場合にはイベントの発生位置がある程度の範囲に存在することがわかるため, コントラストが高くなることによって画質のよい PET 画像を得ることができる。通常の PET システムには photomultiplier tube(PMT)が用いられているが, PMT は強い磁場の影響を受けると画像に歪みが生じる¹⁹⁾。Co-planar タイプでは, 磁場の影響を受けないように PET ガントリ前面や PMT に磁気シールドが施されている。PET 部の後方では 5 ガウス以下であるため PET 検査中の被検者へのアプローチが容易となる。自動投与機による PET 薬剤の投与や採血など被検者へのアプローチが必要な場合があるダイナミックの PET 検査時に有効と思われる。また, PET ガントリのボア径が 70 cm あり, PET/MRI の検査全体を考慮すると閉鎖環境による被検者への負担が少なくなると思われる。基本的なワークフローとしては吸収補正用画像や T₂ 強調画像などの MRI 撮像後にベッドを回転させ PET 撮像を行い, 更に必要な MRI シーケンスがあれば PET 撮像後に追加する。また, 投与後の待機時間に MRI 撮像を行うことも可能である(Fig. 10)。

Integrated タイプの特徴は, radio frequency(RF)ボディコイルの外側に PET 検出器が配置され, その更に外側に gradient コイルが配置されており, PET 画像と MRI 画像を同一時相で得ることが可能な点である。PET 検出器にこれまで用いられていた PMT は磁場の影響を受けるため, 磁場の影響を受けない avalanche photodiode(APD)が使用されている¹⁹⁾。磁場の影響を受

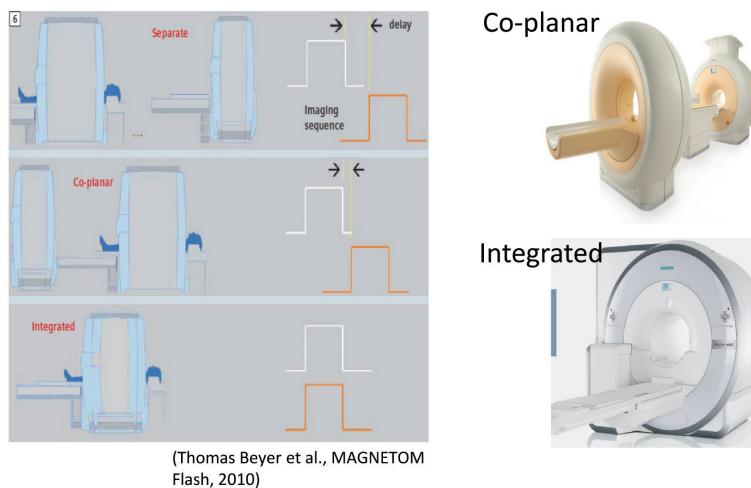


Fig. 9 PET/MRI 装置の種類

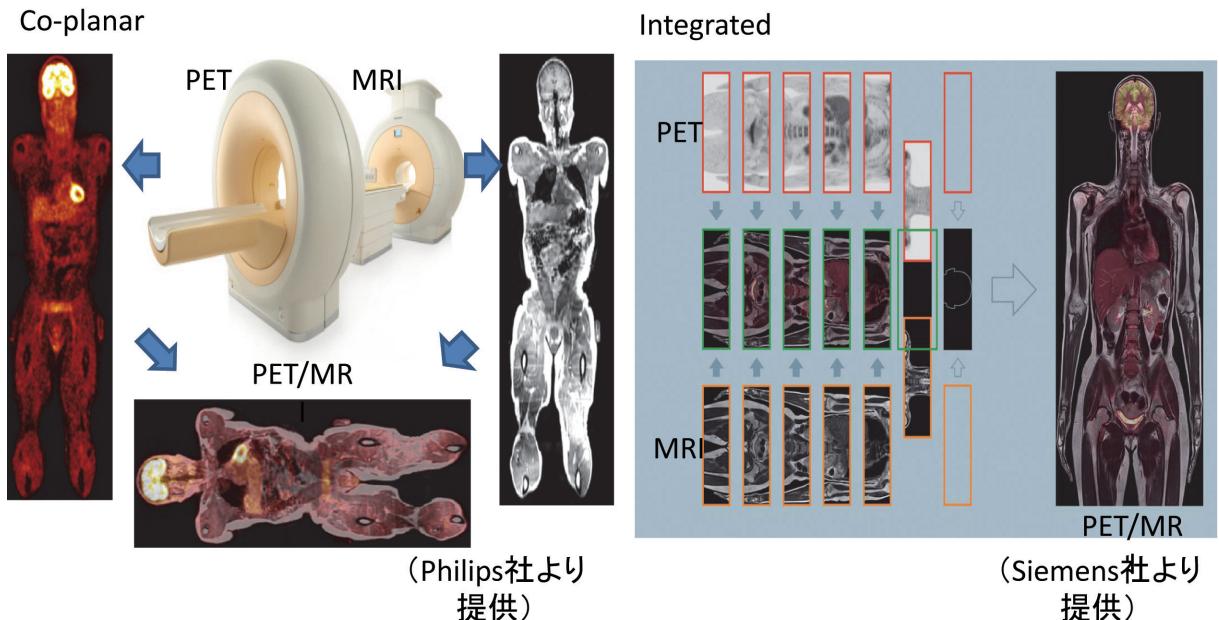


Fig. 10 各 PET/MRI 装置における検査

けないため PET 検出器を MRI ガントリに配置することができる。しかしながら、APD は時間分解能が 1000 ps と PMT に比べて大きいため TOF を搭載することができない。また、この装置は体軸方向 FOV が約 26 cm で従来の PET 装置よりも大きく設定されているため、撮像ベッド数は従来のものより少なくなる。同時撮像の利点は、MRI による形態および機能情報と PET による代謝情報の異なる情報を、同じタイミング、同じ位置で取得可能な点である。例えば、PET/CT 検査においても問題となることがあるように、撮像のタイミングが異なると腹部では腸の蠕動運動や排尿の影響により位置ずれが発生することがあるが、同時に撮像することによって極力このような位置ずれを防止することができる。ま

た、それぞれの画像を同時に取得するためスループットが向上する。将来的には、MR 画像を用いて PET 画像の頭部の動き補正を行うための開発が進められている。この補正を利用できれば、認知症や小児の検査など頭部の固定が難しい場合に有効となると思われる。基本的なワークフローとしては、PET 撮像中に並行して吸収補正用の MR 画像を取得し、PET 撮像の残りの時間で更に別のシーケンスの画像を追加する方法が考えられる²⁰⁾。これを繰り返すことで必要な範囲の検査を行う。更に PET 撮像が終了した後に MRI のみ撮像を追加することも可能である。また、一部の臓器を対象として撮像する場合には、必要な部分のみ PET 収集時間をリストモードで長めに設定し、その間に造影検

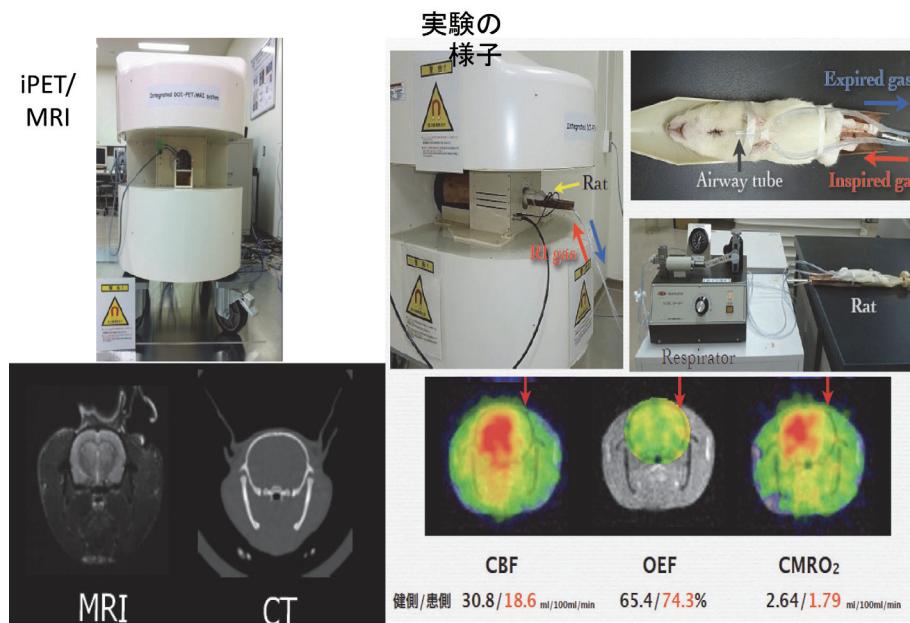


Fig. 11 iPET/MRI 装置と動物実験の例(↓集積低下部)

査を含むさまざまなMRIのシーケンスを撮像するといった方法も考えられる。対象臓器や疾患に応じて適切なプロトコールを選択することが重要となる。

3. 動物実験におけるPET/MRI

大阪大学大学院医学系研究科附属PET分子イメージングセンターで使用しているIntegrated DOI-PET/MRIシステム(iPET/MRI)²¹⁾を紹介する。この装置は小動物を対象とした装置であり、主にラットやマウスの実験を行っている。CT画像に比べMR画像は組織コントラストがよく、小動物においてより良好な解剖学的情報のためにはMRIが必要となる場合がある。また、臨床装置のintegratedタイプと同様に同一時相におけるPET画像とMR画像を取得することが可能である。これは薬物負荷後の評価に有用であり、同じ状態でそれぞれの画像を得ることが可能である。また、同時に撮像することで短時間での撮像が可能となり、実験動物への麻酔による負担が軽減される。MRIは0.3 Tの永久磁石を用いており、PETリングはディテクタと光ファイバとPMTで構成されており、MRIに挿入することにより一体化されている。MRIのコイルの外側にPET検出器が配置されています。シンチレータ結晶として、磁性をもつガドリニウムの比率を20%程度から5%程度にまで低減させたLGSO結晶を用いており、検出器の先端のシンチレータ結晶アレイは約80 cmの光ファイバが取り付けられ、シンチレータの逆側にPMTが接続された構造となっている。RFコイルは直径80 mm、長さ90 mmの円筒状で銅箔をソレノイド状に巻いたものを使用して

おり、被写体の挿入孔は直径75 mmでラット程度の大きさの動物まで撮像可能である。PETはスライス数が51、depth of interaction(DOI)は2層、体軸方向FOVは~80 mm、断面内FOVは63 mm、空間分解能はfull width at half maximum(FWHM)でtransaxialは2.9 mm、axialは2.5 mmである。MRIのシーケンスはspin echo(SE)やFLASHが使用可能である。

4. 動物実験の例

脳梗塞モデルにおける¹⁵Oガスの実験で、ラットの気管を切開し、レスピレータを用いることで人工的に一定のガスを供給した状態で実験を行っている様子を示す(Fig. 11)²²⁾。

脳梗塞モデルは左の中大脳動脈(middle cerebral artery: MCA)を1時間閉塞させて作成されたものである。MR画像を重ねることで脳血流量(cerebral blood flow: CBF)や脳酸素消費(cerebral metabolic rate of oxygen: CMRO₂)が低下している部分がより明瞭となる。また、新たにPET/CT装置を導入したため、実験によってはPET/CT実験前もしくは後にiPET/MRIでMR画像を得ることによってseparateタイプの撮像を行うことが可能である。

まとめ

臨床用PET/MRI装置の日本における普及はまだであるが、今後、普及し適切に使用されることによって医療の発展に貢献することを期待する。

参考文献

- 1) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の「基準」「解説」「参考資料」「臨床利用指針」. *RADIOISOTOPES* 2009; 58(6): 221-454.
- 2) 日本核医学会. 分子イメージング臨床研究に用いるPET薬剤についての基準. *核医学* 2012; 49(1). (日本核医学会ホームページに最新版を掲載)
- 3) 山川 研, 島袋充生, 比嘉盛丈, 他. テルミサルタン内服により降圧とともに内臓脂肪面積減少と糖代謝改善が得られた症例. *Ther Res* 2011; 32(3): 405-409.
- 4) Noda A, Fushiki H, Murakami Y, et al. Brain penetration of telmisartan, a unique centrally acting angiotensin II type 1 receptor blocker, studied by PET in conscious rhesus macaques. *Nucl Med Biol* 2012; 39(8): 1232-1235.
- 5) Mihara T, Noda A, Arai H, et al. Brain adenosine A_{2A} receptor occupancy by a novel A₁/A_{2A} receptor antagonist, ASP5854m in rhesus monkeys: relationship to anticonvulsive effect. *J Nucl Med* 2008; 49(7): 1183-1188.
- 6) Kita A, Mitsuoka K, Kaneko N, et al. Sepantronium bromide (YM155) enhances response of human B-cell non-Hodgkin lymphoma to rituximab. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343(1): 178-183.
- 7) 西村伸太郎. バイオイメージング技術(PET)の創薬利用. *ファルマシア* 2013; 49(7): 655-659.
- 8) Anger HO. Survey of radioisotope cameras. *ISA Trans* 1966; 5: 311-334.
- 9) Brownell GL, Burnham CA, Wilensky S, et al. New developments in positron scintigraphy and the application of cyclotron produced positron emitters. In: *Medical Radioisotope Scintigraphy*. Vol. 1. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency; 1969: 163-176.
- 10) Lois C, Jakoby BW, Long MJ, et al. An assessment of the impact of incorporating time-of-flight information into clinical PET/CT imaging. *J Nucl Med* 2010; 51(2): 237-245.
- 11) Panin VY, Kehren F, Michel C, et al. Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. *IEEE Trans Med Imaging* 2006; 25(7): 907-921.
- 12) Tong S, Alessio AM, Kinahan PE. Noise and signal properties in PSF-based fully 3D PET image reconstruction: an experimental evaluation. *Phys Med Biol* 2010; 55(5): 1453-1473.
- 13) Varrone A, Sjöholm N, Eriksson L, et al. Advancement in PET quantification using 3D-OP-OSEM point spread function reconstruction with the HRRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(10): 1639-1650.
- 14) Fukukita H, Senda M, Terauchi T, et al. Japanese guideline for the oncology FDG-PET/CT data acquisition protocol: synopsis of Version 1.0. *Ann Nucl Med* 2010; 24(4): 325-334.
- 15) Bettinardi V, Presotto L, Rapisarda E, et al. Physical performance of the new hybrid PET/CT Discovery-690. *Med Phys* 2011; 38(10): 5394-5411.
- 16) Jakoby BW, Bercier Y, Conti M, et al. Physical and clinical performance of the mCT time-of-flight PET/CT scanner. *Phys Med Biol* 2011; 56(8): 2375-2389.
- 17) Akamatsu G, Ishikawa K, Mitsumoto K, et al. Improvement in PET/CT image quality with a combination of point-spread function and time-of-flight in relation to reconstruction parameters. *J Nucl Med* 2012; 53(11): 1716-1722.
- 18) 日本医学放射線学会. FDG PET/MRI 診療ガイドライン 2012 ver1.0. <http://www.radiology.jp/uploads/photos/1101.pdf>
- 19) Beyer T, Schwenzer N, Bisdas S, et al. MR/PET-Hybrid Imaging for the Next Decade. *MAGNETOM Flash*, 2010; 3: 19-29.
- 20) Martinez-Möller A, Eiber M, Nekolla SG, et al. Workflow and scan protocol considerations for integrated whole-body PET/MRI in oncology. *J Nucl Med* 2012; 53(9): 1415-1426.
- 21) Yamamoto S, Imaizumi M, Kanai Y, et al. Design and performance from an integrated PET/MRI system for small animals. *Ann Nucl Med* 2010; 24(2): 89-98.
- 22) Watabe T, Shimosegawa E, Watabe H, et al. Quantitative evaluation of cerebral blood flow and oxygen metabolism in normal anesthetized rats: ¹⁵O-labeled gas inhalation PET with MRI Fusion. *J Nucl Med* 2013; 54(2): 283-290.