

# 学位論文 Doctoral Thesis

核医学定量における減弱補正, 関心領域設定,  
およびデュアルエネルギーピーク部分容積補正法の開発  
(Development of attenuation correction, region of interest setting,  
and dual energy peak partial volume effect correction methods for  
nuclear medicine quantification)

山下 康輔  
Kosuke Yamashita

指導教員

伊藤 茂樹 教授  
熊本大学大学院保健学教育部博士後期課程保健学専攻

2022年09月

# 学位論文

## Doctoral Thesis

論文題名 : 核医学定量における減弱補正, 関心領域設定, およびデュアルエネルギーピーク部分容積補正法の開発  
(Development of attenuation correction, region of interest setting, and dual energy peak partial volume effect correction methods for nuclear medicine quantification)

著者名 : 山下 康輔  
(単名) Kosuke Yamashita

指導教員名 : 熊本大学大学院保健学教育部博士後期課程保健学専攻 伊藤 茂樹 教授

審査委員名 :	主査	白石 順二 教授
	副査	船間 芳憲 教授
	副査	坂本 史 准教授
	副査	伊藤 茂樹 教授

2022年09月

## 要旨

[目的] 核医学領域では二次元もしくは三次元の放射性医薬品の生体内分布画像(核医学画像)から算出された定量値を用いて、良悪性鑑別や治療効果判定が行われている。これらの核医学画像は、検査装置固有の部分容積効果、測定時における再現性の欠如および被検者の体動により、測定値の安定性が保てなくなり、結果として定量値の信頼性が低下する。

$^{18}\text{F}$ -fluorodeoxy glucose ( $^{18}\text{FDG}$ ) Positron emission tomography (PET) 検査では、被検者の呼吸移動による画質劣化が問題点となっている。この問題を解決すべく、データ駆動型呼吸ゲーティング (Data-driven respiratory gating ; DDG) が開発され、商用化された。DDG は、安定した呼気相に合わせる方法であるが、PET 画像とミスマッチした自由呼吸下での Computed tomography (CT) 減弱補正により、定量値の安定性が劣化するという問題がある。

N-Isopropyl-p-iodoamphetamine ( $^{123}\text{I}$ -IMP) を用いた脳血流 Single photon emission computed tomography (SPECT) 検査における脳血流定量法では採血が必要であり、かつ定量精度に限界があることが問題点であった。我々の研究室では非侵襲的脳血流定量法 Simple microsphere (SIMS) 法を開発した。本手法は、入力関数算出における関心領域の設定が手動であったため、術者によるばらつきを生じさせることが問題であった。

$^{111}\text{In}$ -pentetreotide を用いたソマトスタチン受容体シンチグラフィ (Somatostatin receptor scintigraphy; SRS) は、絶対的な定量法がないため視覚的な指標である Krenning score が使用されてきた。

Krenning score は簡便な評価方法であるが、評価が主観的であることが問題点であった。

したがって、これらの問題点を個別に解決することができれば、これらの定量法の精度は飛躍的に改善できると考えられる。

本研究の目的は、 $^{18}\text{FDG}$  PET 検査、脳血流 SPECT 検査、SRS における定量値算出の問題点を克服する安定した補正法を開発することである。

[方法]  $^{18}\text{FDG}$  PET 検査では、サイズの異なる球体を含んだ NEMA IEC Body ファントムのバックグラウンド領域にポリスチレン性発泡ビーズを満たすことによって、肺病変を模擬した。PET 収集は、ファントムを頭尾方向に動かした自由呼吸と静止状態で行った。CT 撮影は、停止した状態の吸気相、中間相、呼気相の 3 パターンで撮影し、CT 減弱補正に使用した。それぞれの CT 減弱補正を適用した DDG-PET 画像において、Normalized mean square error (NMSE) , リカバリ係数 (Recovery coefficient ; RC) および体積を求め、ミスマッチによる CT 減弱補正の影響を明らかにした。

$^{123}\text{I}$ -IMP 脳血流 SPECT 検査では、SIMS 法 全自動入力関数決定プログラムを数学的・統計学的理論に基づいて作成した。作成したプログラムは、肺動脈ならびに肺への Region of interested (ROI) を自動的に設定可能とした。プログラムが設定した肺動脈 ROI ならびに肺 ROI は、3 名の研究スタッフにて設置したヒストグラム法 ROI との位置の比較を行い、整合性を明らかにした。また自動 ROI から得られた肺のクリアランス Washout ratio (WR) , 入力関数および局所脳血流値(Regional cerebral blood flow ; rCBF) を従来法と比較し、自動法の精度を明らかにした。

$^{111}\text{In}$ -pentetreotide 検査では、 $^{111}\text{In}$  の 2 つエネルギーピーク (171, 245 keV) を選別し、かつそれぞれのエネルギーにおける部分容積効果を補正する定量法を開発した。ファントム実験にて測定された部分容積効果を示す指標 RC を算出し、それを集積量に対して除算することで部分容積効果を補正した新たな定量値 (Indium uptake index ; IUI) を算出した。開発した IUI を用いて臨床症例における Krenning score との関係性を明らかにした。

[結果]  $^{18}\text{F}$ FDG PET 検査では、呼気 CT 撮像を用いた PET 画像で NMSE は、0 に最も近い結果となった。また  $\text{RC}_{\text{max}}$  は、呼気 CT 撮像を用いた PET 画像のみ 1.0 を下回り、対して  $\text{RC}_{\text{mean}}$  では、3 パターンの画像の中で、呼気 CT 撮像を用いた PET 画像の  $\text{RC}_{\text{mean}}$  が最も 1.0 に近い値を示した。PET 画像と CT 画像の位置ずれが大きくなる場合、球体サイズにしたがって体積が小さい場合は過小評価となり、体積が増加するにしたがって過大評価となった。

$^{123}\text{I}$ -IMP 脳血流 SPECT 検査における全自動入力関数決定プログラムを用いた自動 ROI とヒストグラム法 ROI による入力関数はほぼ同等であった。また、自動 ROI より算出された入力関数と手動 ROI より入力関数の間には、良好な相関が認められた ( $r = 0.96, p < 0.01$ )。

$^{111}\text{In}$ -pentetreotide 検査におけるファントム実験での直径 17 mm の集積の IUI は、実際の IUI と比較し、171 keV で 3.1% の過大評価、245 keV で 0.5% の過小評価であった。また臨床症例において、IUI と Krenning スコアの関係は sum で  $r_s = 0.805$  ( $p < 0.005$ )、171 keV で  $r_s = 0.77$  ( $p < 0.005$ )、245 keV で  $r_s = 0.84$  ( $p < 0.005$ ) であった。

[結論]  $^{18}\text{F}$ FDG PET 検査、脳血流 SPECT 検査およびソマトスタチン受容体シンチグラフィにおける定量値算出の問題点を克服する安定した補正法を開発した。

$^{18}\text{F}$ FDG PET 検査で DDG を使用する場合、呼気での CT 撮像を推奨し、吸気での CT 撮像は推奨されない。また  $^{123}\text{I}$ -IMP 脳血流定量法 SIMS における全自動入力関数決定プログラムにより、解析に要する時間は、従来の 20~30 分に対して 1~2 分程度であり、核医学検査のスループット向上に貢献する技術である。 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide SRS において、171 keV の個々のエネルギーピークに対して RC ベースの PVE 補正を用いた新しい定量法を開発した。本法は 20 mm 以下の集積でも定量精度が高く、Krenning score と良好な関係性を示したことから、IUI の臨床的有用性が示された。

これら 3 種類の核医学定量のための補正法に関する知見および成果を応用することで、他の核医定量検査にも応用できる可能性が非常に高く、これまでの核医学定量の再現性ならびに精度向上に大きく貢献するものと考えられた。



# 目次

要旨	1
目次	3
謝辞	6
論文目録	7
略語一覧	8
第1章 序論	10
第2章 本研究における倫理的配慮	13
第3章 核医学 画像収集・再構成	15
3.1 画像収集	15
3.1.1 Single photon emission tomography	15
3.1.2 Positron emission tomography	16
3.2 画像再構成	17
3.2.1 Filter back projection 法	17
3.2.2 Maximum likelihood expectation maximization 法	19
3.2.3 Ordered subset expectation maximization 法	22
3.2.4 Bayesian penalized likelihood 法	24
3.3 減弱補正	25
3.3.1 トランスミッション法	25
3.3.2 CT 減弱補正	26
3.4 散乱補正	26
3.4.1 Dual energy window 法	27
3.4.2 Triple energy window 法	28
3.4.3 Single scatter simulation 法	29
3.5 分解能補正	29
第4章 $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT におけるデータ駆動型呼吸ゲーティングへの CT ミスマッチの影響	31
4.1 $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT	31
4.1.1 放射線医薬品	31
4.1.2 Standardized uptake value	32
4.1.3 呼吸ゲーティング	32
4.1.3.1 デバイス型呼吸ゲーティング	33
4.1.3.2 データ駆動型呼吸ゲーティング	33
4.2 経緯と目的	36
4.3 方法	37
4.3.1 対象および撮像条件	37

4.3.1.1	ファントム作成	37
4.3.1.2	撮像条件	38
4.3.2	解析方法	39
4.4	結果	41
4.4.1	NMSE の評価	41
4.4.2	$RC_{\max}$ , $RC_{\text{mean}}$ の評価	41
4.4.3	体積の評価	43
4.5	考察	44
4.6	結論	46
第5章	$^{123}\text{I}$ -IMP を用いた脳血流定量法における自動プログラムの開発	47
5.1	脳血流 SPECT 検査	47
5.1.1	対象疾患	47
5.1.2	放射線医薬品	47
5.1.3	脳血流定量法	48
5.1.3.1	Microsphere 法	49
5.1.3.2	Simple microsphere 法	50
5.2	経緯と目的	53
5.3	原理	54
5.3.1	プログラム構成	54
5.3.2	RI-angiography 画像の標準化	54
5.3.3	画像選択	55
5.3.4	右心系 PA 相画像の抽出	56
5.3.5	PA 候補領域決定および PA ROI 設定	56
5.3.6	肺 ROI 設定および WR 算出	57
5.4	方法	58
5.4.1	対象および撮像条件	58
5.4.2	解析方法	58
5.5	結果	59
5.6	考察	62
5.7	結論	63
第6章	$^{111}\text{In}$ -pentetate を用いた新たな定量法の開発	64
6.1	ソマトスタチン受容体シンチグラフィ	64
6.1.1	神経内分泌腫瘍	64
6.1.2	放射線医薬品	65
6.1.2.1	$^{111}\text{In}$ -pentetate	65

6.1.2.2	$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC	65
6.1.2.3	$^{177}\text{Lu}$ -oxodotreotide	66
6.1.3	評価指標 Krenning score	66
6.2	経緯と目的	67
6.3	方法	69
6.3.1	撮像条件	69
6.3.2	Phantom studies	70
6.3.2.1	ファントム作成	70
6.3.2.2	解析方法	70
6.3.3	Case study	73
6.3.3.1	対象症例	73
6.3.3.2	解析方法	75
6.4	結果	76
6.4.1	Phantom studies	76
6.4.2	Case study	78
6.5	考察	80
6.6	結論	83
第7章	結語	84
	参考文献	85
	業績一覧	94

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり，多数の方々から御指導ならびに御協力・助言を頂きました．

指導教員として，終始研究の御指導を賜わるとともに，本論文の作成にあたり懇切丁寧な御指導をいただきました熊本大学大学院生命科学研究部 医用放射線科学講座 伊藤茂樹 教授に，心より感謝申し上げます．

また，本論文をまとめるにあたり，貴重な御指導，御助言をいただきました熊本大学大学院生命科学研究部 医用画像学講座 白石順二 教授，同研究部 医用放射線科学講座 船間芳憲 教授ならびに坂本史 准教授に深く感謝申し上げます．

さらに本研究を行うにあたり，倫理申請やファントム実験，データ解析などに関して特別のご配慮を頂戴しました公益財団法人 がん研究会有明病院 画像診断センター 核医学部の皆様に深く感謝申し上げます．

## 論文目録

### 副論文

- (1) データ駆動型呼吸同期技術における CT 減弱補正が PET 画像に及ぼす影響,  
日本放射線技術学会雑誌, 2021; 77 (11) : 1317-1324.  
山下 康輔, 宮司 典明, 茂木 一樹, 伊藤 茂樹, 寺内 隆司.
- (2) Fully automatic input function determination program for simple noninvasive (123) I-IMP microsphere cerebral blood flow quantification method.  
Phys Med. 2016 Sep; 32 (9) : 1180-5.  
Yamashita K, Uchiyama Y, Ofuji A, Mimura H, Okumiya S, Takaki A, Sone T, Ito S.
- (3) Development of a new quantification method using partial volume effect correction for individual energy peaks in 111In-pentetreotide SPECT/CT.  
Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology, 2022; 10 (2) : 126-137.  
Yamashita K, Miyaji N, Motegi K, Terauchi T, Ito S.

## 略語一覧

RI : Radioisotope  
SPECT : Single photon emission computed tomography  
PET : Positron emission tomography  
 $^{18}\text{F}$ FDG :  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose  
 $^{123}\text{I}$ -IMP : N-Isopropyl-p-iodoamphetamine  
SRS : Somatostatin receptor scintigraphy  
SUV : Standardized uptake value  
DDG : Data-driven respiratory gating  
CT : computed tomography  
rCBF : Regional cerebral blood flow  
SIMS : Simple microsphere  
NEN : Neuroendocrine neoplasm  
SSTR : Somatostatin receptor  
SHR : Super high resolution  
HR : High resolution  
GP : General purpose  
LOR : Line of Response  
FBP : Filtered back projection  
ML-EM : Maximum likelihood expectation maximization  
OSEM : Ordered subset expectation maximization  
BPL : Bayesian penalized likelihood  
MAP-EM : Maximum a posterior-EM  
RDP : Relative difference penalty  
CTAC : CT attenuation correction  
DEW : Dual energy window  
TEW : Triple energy window  
SSS : Single Scatter Simulation  
PSF : Point spread function  
GLUT : Glucose transporter  
 $^{18}\text{F}$ FDG-6-P :  $^{18}\text{F}$ FDG-6-phosphorus  
G6Pase : Glucose 6-phosphatase  
RPM : Real-time position management  
TAC : Time activity curve  
COM : The center of mass  
SAM : Spectral analysis method  
PCA : Principal component analysis  
LE : Laplacian Eigenmaps  
SRF : Sinogram region fluctuation

AMF : Advanced Motionfree  
 AEC : Auto exposure control  
 TOF : Time of flight  
 NMSE : Normalized mean square error  
 VOI : Volume of interested  
 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD :  $^{99m}\text{Tc}$ -ethyl cysteinate dimer  
 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO :  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethylpropyleneamine oxime  
 ARG : Auto radiography  
 MS : Microsphere  
 AUC : Area under the curve  
 IBUR : Improved brain uptake ratio  
 LEHR : Low energy high resolution  
 3DSRT : Three-dimensional stereotaxic ROI template  
 PA : Pulmonary artery  
 WR : Washout ratio  
 NET : Neuroendocrine tumor  
 NEC : Neuroendocrine carcinoma  
 PRRT : Peptide receptor radionuclide therapy  
 PVE : Partial volume effect  
 RC : Recovery coefficient  
 LMEGP : Low middle energy general purpose  
 DRIP : Daemon research image processor  
 CCF : Cross calibration factor  
 SUV<sub>peak</sub> : The peak of standardized uptake value  
 IUI : Indium uptake index  
 MEGP : ME general purpose  
 ELEGP : Extended low energy general purpose  
 LEGP : Low energy general purpose

## 第1章 序論

核医学検査は、放射性同位元素 (Radioisotope ; RI) で標識した薬剤を利用し、その薬剤から放出される放射線を計測することによって、生体内または試験管内での薬剤挙動を画像描出および画像の計数値を解析し、形態学的および生理機能を評価することによって病態の判断を行う検査方法である。

核医学検査には、In-vitro と In-vivo の 2 種類の方法がある[1]。In-vitro 検査は、被検者の血液や尿に含まれるホルモン、ウイルス、および抗体等を試験管またはトレイ内で定量的、定性的に分析を実施する検査である[2]。In-vivo 検査は、生体構成物質あるいは類似物質などに RI を標識した薬剤を、被検者に投与することで薬剤の代謝等による分布を画像化する検査である[3]。この検査は、単一光子放出核種であれば、ガンマカメラで 2 次元的に、もしくは Single emission computed tomography (SPECT) を用いた 3 次元的に画像化を行い、陽電子放出核種であれば Positron emission tomography (PET) 装置を用いた画像化を行うことで薬剤の集積分布を客観的に取得することが可能である[3]。

近年、核医学検査で使用する装置や画像処理の飛躍的進歩によって、描出される画像ならびに生体情報の信頼性が向上してきている[4]。特に、体内に投与された放射性薬剤からの放出される  $\gamma$  線をより正確に推定する新たな画像再構成方法の開発や放射線の生体内の減弱、画像分解能、画像計数値の精度管理といった各種補正方法が確立されたことがその一つの要因である[4]。これらの進歩により、SPECT および PET 検査では、検査画像の画素値により算出された定量値を用い、臨床診断における良悪性鑑別、治療効果判定および治療分野における線量測定が試みられるようになった[5-7]。しかしながら、これらの核医学検査により描出された画像は、装置固有の部分容積効果や定量値測定における再現性欠如および被検者の体動等により、安定性が保てないためその定量値の信頼性が崩れている問題点が存在する[8-10]。特に、 $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{FDG}$ ) PET 検査、N-Isopropyl-p-iodoamphetamine ( $^{123}\text{I}$ -IMP) を用いた脳血流 SPECT 検査および  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide を用いたソマトスタチン受容体シンチグラフィ (Somatostatin receptor scintigraphy ; SRS) における定量解析の早急に解決すべき問題点に着目した。

$^{18}\text{FDG}$  PET 検査は、腫瘍の局所評価だけでなく全身の転移検索およびステージングに有用な検査である[11]。また本検査は、糖代謝を表す機能画像であることから形態画像とは異なる情報を提供できる、非常に有用な検査である[12]。特に肺癌領域においては、定量値である SUV (Standardized uptake value) を用いることで良悪性鑑別や予後予測にも使用されている[13,14]。しかしながら、PET 検査は収集時間が 1 範囲につき 2 分程度と長いことから、収集中の被検者の呼吸移動による画質劣化が問題点となっている[15]。この問題を解決すべく、デバイスを用いた呼吸ゲーティングが開発された[16]。デバイスによる呼吸ゲーティングは、呼吸移動を推定する精度が高か



ったが、操作が煩雑であることから臨床では広く普及してこなかった[16]。近年、デバイスを用いないデータ駆動型呼吸ゲーティング (Data-driven respiratory gating ; DDG) が開発され、商用化された[17]。この手法は、従来デバイスを装着して推定していた呼吸移動を PET データのみで推定する技術である[17]。DDG により、PET リストデータから安定した呼気相を抽出することで呼吸移動の影響を抑えた画像を提供することが可能となった[17]。PET 検査においては、Computed tomography (CT) 撮影が必須であるが、通常自由呼吸下で撮影する[18]。DDG による呼気相 PET 画像とこの自由呼吸 CT 画像とのミスマッチを引き起こす可能性があり、これにより減弱補正の影響から定量値の安定性が崩れるという問題がある。

$^{123}\text{I}$ -IMP を用いた脳血流 SPECT 検査は、脳神経核医学分野において脳血管障害や認知症の診断として使用されている[19]。本検査においては、定量法による定量画像を作成し、局所脳血流量 (Regional cerebral blood flow ; rCBF) を測定することにより、脳血管障害における治療効果判定に用いられている[20]。これまでの脳血流 SPECT 検査を用いた脳血流定量法では被検者に対して、採血が必要であること、および定量精度に限界があることが問題点であった[21]。この問題点を解決するため、我々の研究室では SIMS (Simple microsphere) 法を開発した[22]。この手法は RI-Angiography 画像に対して肺動脈ならびに両肺に関心領域を設定することで、投与量の推定、肺クリアランスを算出する。これにより正確な入力関数を得ることで、精度の高い rCBF を算出可能となった。しかしながら本手法は、入力関数算出における関心領域の設定が手動であったため、術者によるばらつきを生じさせることが大きな問題点である。

$^{111}\text{In}$ -pentetreotide を用いた SRS は、神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine neoplasm ; NEN) の診断を目的とした検査である[23]。 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide は NEN に発現するソマトスタチン受容体 (Somatostatin receptor ; SSTR) に特異的に結合する[24]。結合した  $^{111}\text{In}$  から放出される  $\gamma$  線をガンマカメラにて収集することで NEN を画像化することが可能である[25]。本検査は、欧米のガイドラインにて全身検索や SSTR の発現確認に使用することが明記されている[26]。また現在では、同様の薬剤挙動を示す核医学治療薬  $^{177}\text{Lu}$ -oxodotreotide が使用可能となり、 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide はコンパニオン診断薬として非常に重要な位置づけとなっている。これまで本検査においては、絶対的な定量法がないために視覚的な指標である Krenning score による評価が行われてきた[27]。Krenning score は簡便な評価方法であるが、評価が主観的であり、治療効果判定等には使用できない[28]。このことから  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide を用いた SRS において、安定した定量法の開発が必要である。

これらの 3 種の核医学検査における定量値を再現性および信頼性を担保するために、定量法の補正法の開発およびその評価が非常に重要である。したがって本研究の目的は、 $^{18}\text{F}$ FDG PET 検査、 $^{123}\text{I}$ -IMP を用いた脳血流 SPECT 検査、 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide を用いた SRS における定量値算出の問題点を克服する安定した補正法に関する開発を行うことである。

## 論文構成

本文は核医学領域における定量性向上のための補正法に関する研究に関し、以下の6章で構成した。

第1章では、研究背景ならびに論文構成について記述した。

第2章では、本研究に関する倫理的配慮について記述した。

第3章では、本研究に関連する核医学画像の収集および画像再構成について記述した。

第4章では、 $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT において定量性を劣化させる要因である呼吸性移動を低減させるデータ駆動型呼吸ゲーティングを用いた場合のCT mismatchesの影響について記述した。

第5章では、 $^{123}\text{I}$ -IMP を用いた脳血流定量法において、再現性を向上させるプログラムである入力関数決定プログラムの開発について脳血流 SPECT に関する概要を含め、記述した。

第6章では、神経内分泌腫瘍の診断薬である  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide を用い、部分容積効果や放出エネルギーなどによる定量性劣化の影響を克服する新たな定量法の開発についてソマトスタチン受容体シンチグラフィに関する概要を含め、記述した。

第7章では、結語を記述した。

## 第2章 本研究における倫理的配慮

### 本研究における倫理的妥当性

本研究の実施にあたっては、GCP、ヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針に準拠する。本研究による対象となる者（以下「対象者」という。）の不利益は発生しないが、対象者の人権擁護には最善を尽くすこととする。

本研究の開始にあたり、「 $^{123}\text{I}$ -IMP を用いた脳血流定量法における自動プログラムの開発」においては川崎医科大学附属病院および熊本大学医学部附属病院における倫理委員会に申請され、承認されている。また、「 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide を用いた新たな定量法の開発」においては公益財団法人がん研究会有明病院における倫理委員会に申請され、承認されている。

本研究中で行われる医療行為については通常の診療にて行われる検査の範囲内であり、研究参加者に対する行為の安全性は担保されている。本研究へ参加することによる対象者への臨床的および経済的な利益や不利益はない。しかしながら、本研究に含まれる医療行為には通常検査を含んでおり、研究対象者の病状を正確に知ることが可能となり、臨床的に有益な情報を得ることができる。また、不利益としては使用薬剤による副作用が考えられるが、本研究で用いる診断薬は日常診療において用いられるものであり、その可能性は同様である。

研究への参加依頼を行う際には、研究の目的、方法を説明し、同意が得られた対象者へ検査を実施する。その際には個人が特定されることがないこと、また研究協力への参加を決定した後も自由に取り消すことが可能であることを伝える。

対象者の権利擁護のために、具体的に以下のような対策を講ずる。

### 本研究における対象者の人権保護

本研究における対象者は、川崎医科大学附属病院、がん研究会有明病院および熊本大学病院のホームページ上で公開する事項の中に中止を申し入れるための窓口を掲載するため、自由に中止を申し入れることが可能である。

本研究における対象者の個人情報、対象者の個人情報は各施設において削除され、画像には符号がつけられる。個人を特定するための対応表は「 $^{123}\text{I}$ -IMP を用いた脳血流定量法における自動プログラムの開発」において熊本大学医学部附属病院 核医学検査室、「 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide を用いた新たな定量法の開発」においてはがん研究会有明病院 画像診断センター 核医学部が保管する。

本研究への参加は自由意志であり、研究開始後でも研究協力の中止や取り消しができること、またその申し出によっても不利益を被らないことを伝える。また対象者となった個人や施設は特定されず、また研究協力への参加を決定した後も、取り消すことができることを伝える。

## 個人情報の保護の徹底

対象者には研究識別番号が付与され、個人情報と研究データの匿名化を行うが、対象の氏名等の個人情報は、共同研究機関へ知らされることはない。

画像データに含まれる個人情報は、管理責任者を決め一括して集中管理し、研究や研究発表の際には患者情報の秘匿を徹底する。管理責任者は研究責任者とする。さらに、画像の圧縮や暗号化による安全性の向上、氏名などの患者情報の削除、使用後のデータの削除などを確実に行う。画像も個人情報であるが、その情報が外部に漏れることがないように万全の体制で行う。また、本研究結果が公表される際にも個人情報が公表されることは一切ない。

## 第3章 核医学 画像収集・再構成

### 3.1 画像収集

#### 3.1.1 Single photon emission tomography

Single photon emission tomography (SPECT) 検査は、被検者の体内に投与された放射性医薬品から放出される $\gamma$ 線を回転させたガンマカメラで収集し、画像再構成および補正を行うことで3次元的に画像を描出する検査である[29]。SPECT 検査に使用される放射性核種は、崩壊により測定に適したエネルギーの $\gamma$ 線を放出し、半減期も比較的短い物質である[30]。検査目的によって、使用する放射性核種が異なることから、収集する際には目的の核種におけるエネルギーに合わせ、適切なエネルギーピークとウィンドウ幅を設定し、収集する[31]。SPECT 装置の概要を図 3.1 に示した。

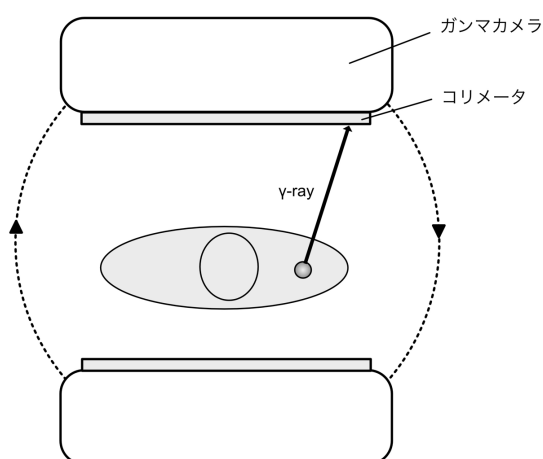


図 3.1 SPECT 装置の概要

ガンマカメラのシンチレータに核種から $\gamma$ 線が入射した場合、シンチレータが光を発生させる。この光を光電子増倍管、波高分析回路および位置演算回路を通すことで、信号として出力し、画像描出が可能となる[31]。

またガンマカメラにおいては、放射性核種の集積から様々な角度の $\gamma$ 線が検出器へ入射することになる。これにより描出される画像の分解能を下げ、かつ散乱線も混入もすることで画質劣化を引き起こす[31]。これらの画質劣化を軽減させるためには、コリメータを装着した撮影が必須となる。コリメータは、隔壁、穴径、厚さおよびエネルギー分類で異なる種類が存在し、使用する核種のエネルギーや感度、分解能のバランスを考慮して使い分けられる[29]。エネルギーにおいては、

160 keV 以下で使用するコリメータを低エネルギー型，160 keV～300 keV で使用するコリメータを中エネルギー型，300 keV～450 keV で使用するコリメータを高エネルギー型と分類されている[29]．また分解能においては，超高分解能型 (Super high resolution ; SHR) ，高分解能型 (High resolution ; HR) および汎用型 (General purpose ; GP) に分類される[29]．

### 3.1.2 Positron emission tomography

Positron emission tomography (PET) における検出機構を図 3.2 に示した．被検者に投与された陽電子放出核種は崩壊した際に陽電子を放出する[32]．放出された陽電子は，核外に存在する電子と結合することにより運動エネルギーを失い，代わりに 511 keV の 2 本の消滅放射線が 180 度方向に放出される[33]．放出された消滅放射線は PET 装置の検出器に検出され，同時に検出された場合に 1 つの信号として記録される[34]．同時に検出された検出器を繋いだ線のことを同時計測線 (Line of Response ; LOR) といい，LOR により方向情報が含まれることから，PET 装置にはコリメータが不要でかつ高い位置分解能を持つことが可能となる[33]．

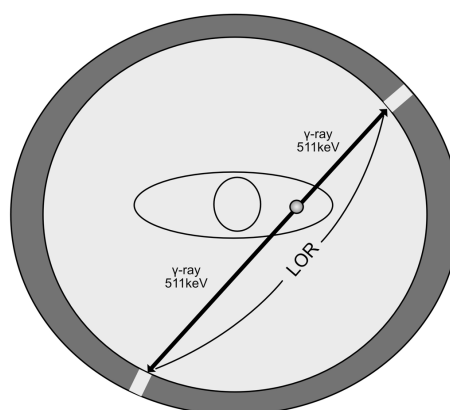


図 3.2 PET の検出機構

この PET の検出機構により，対向した消滅放射線以外を検出する可能性があり，PET 画像を劣化させる要因となる[35]．PET 画像を劣化させる同時計数について図 3.3 に示した．

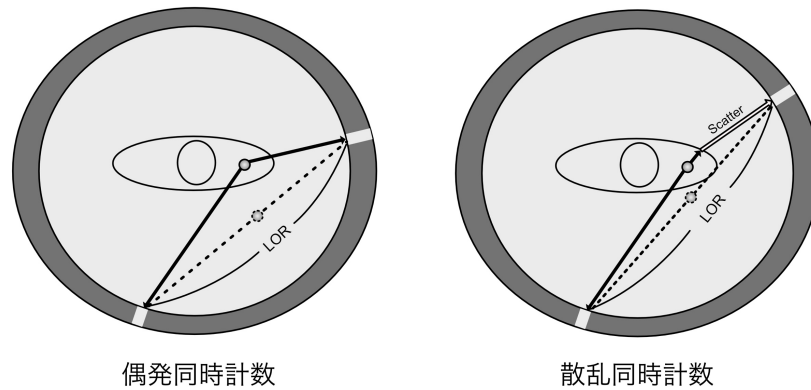


図 3.3 偶発同時計数と散乱同時計数

集積から対向に消滅放射線が発生するが、偶発的に対向していない消滅放射線同士が同時に検出される場合があり、このことを偶発同時計数と呼ばれる[36]。また消滅放射線が散乱を起こし、その散乱線と同時に検出される場合もあり、このことを散乱同時計数と呼ぶ[36]。これら同時計数を補正するために遅延同時計数回路や散乱補正といった処理が行われる[37]。

## 3.2 画像再構成

画像再構成とは、SPECT および PET 装置にて収集した投影データから物体の 3 次元的な構造を推定し、画像とする処理である。現在、代表的な再構成法には Filtered back projection 法や逐次近似法である Maximum likelihood expectation maximization 法、Ordered subset expectation maximization 法などがあり、最近では Bayesian penalized likelihood 法が PET/CT 装置に組み込まれており、使用されている。

### 3.2.1 Filtered back projection 法

Filtered back projection (FBP) 法は、被検者の体外より測定した投影データから、3 次元的に再構成するため逆投影法を利用する解析学的手法である[38]。FBP 法の流れを図 3.4 に示した。

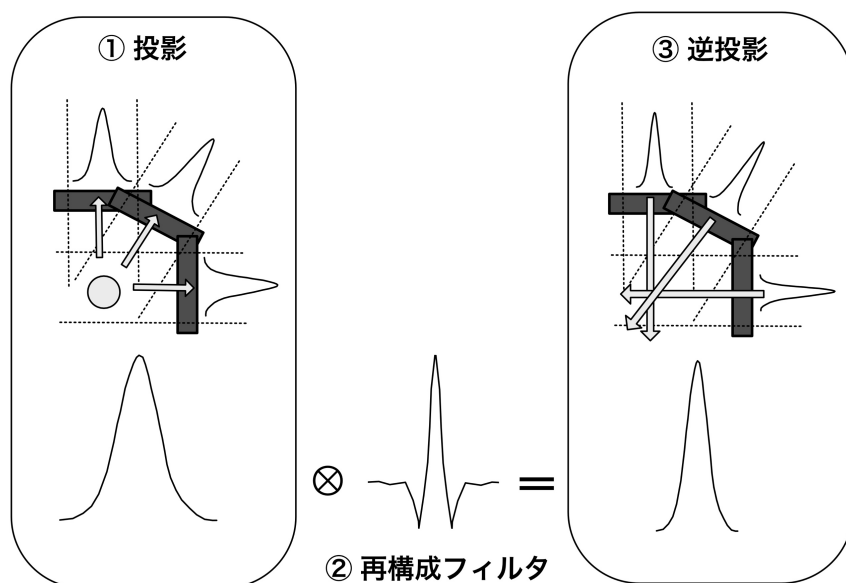


図 3.4 FBP 法の流れ

xy 平面における, x 軸に平行な y 軸方向の投影データは, x 軸方向に対する y 軸の画素値の積分であり, 式 (3.1) で表すことができる.

$$P(x) = \int d(x, y) dy \quad (3.1)$$

ここで  $P(x)$  は, x 軸に平行な y 軸方向の投影データ,  $d(x, y)$  は, 被検者のある断面位置  $(x, y)$  における放射性核種の濃度である. x-y 座標系を角度  $\theta$  回転させた r-t 座標系における t 方向の投影データは式 (3.2) で表される.

$$p(r, \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) \delta(x \cos \theta + y \sin \theta - r) dx dy \quad (3.2)$$



ここで、 $p(r, \theta)$ は x-y 座標系を角度  $\theta$  回転させた r-t 座標系における t 方向の投影データ、 $\delta$  は原点では無限大となりそれ以外ではゼロとなるデルタ関数である。また  $r$  は式 (3.3) で表わされる。

$$r = x \cos \theta + y \sin \theta \quad (3.3)$$

適当なサンプリング角度で収集された投影データは、その角度ごとに並べることによりサイノグラムを得る。この投影データを逆投影し、断面の各位置における濃度関数を復元することにより横断像の再構成を行う。濃度分布である  $d(x, y)$  は式 (3.4) で表わされる。

$$d(x, y) = \int_0^\pi p(r, \theta) \quad (3.4)$$

しかしながら、収集した角度より得られた投影データを逆投影することで、逆投影像は真の画像に対し、ボケを有することが問題点となる。このボケを修正するため、逆投影を行う方法として重畳積分逆投影法を用いられる。重畳積分逆投影法は、式 (3.5) で表わされる。

$$d(x, y) = \int_0^\pi p(r, \theta) \otimes g(r) d\theta \quad (3.5)$$

ここで、 $\otimes$ は重畳積分、 $g(r)$ は補正フィルタを示している。投影データと補正フィルタの重畳積分を、周波数空間内で行う方法としてフィルタ補正逆投影法があり、重畳積分逆投影法と等価な方法である。補正フィルタとしては、Ramp フィルタ、Ramachandran フィルタおよび Shepp-Logan フィルタがある。

### 3.2.2 Maximum likelihood expectation maximization 法

Maximum likelihood expectation maximization (ML-EM) 法とは、点推定法である最尤推定法と確率密度推定法である期待値最大化法という 2 つの手法を組み合わせることにより、被検者内の放射能分布を投影データから推定する方法である[39]。ML-EM 法の流れを図 3.5 に示した。

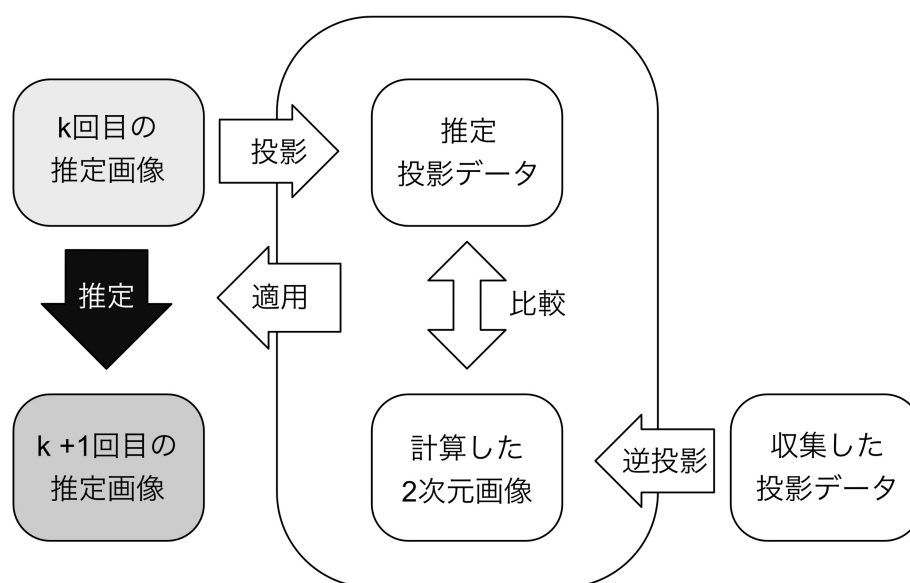


図 3.5 ML-EM 法の流れ

$x_{ij}$  を座標  $j$  から出た  $\gamma$  線が検出器  $i$  で検出される計測値として、検出器  $i$  におけるある方向の投影データを  $y_i$  とすると、 $y_i$  は式 (3.6) で表される.

$$y_i = \sum_j x_{ij} \quad (3.6)$$

$x_{ij}$  の期待値  $E(x_{ij})$  は、座標  $j$  における画像の値  $\lambda_i$ 、座標  $j$  から出た  $\gamma$  線が検出される確率  $C_{ij}$  とした場合、式 (3.7) で表すことができる.

$$E(x_{ij}) = C_{ij}\lambda_i \quad (3.7)$$

$x_{ij}$  の統計的変動がポアソン分布に従う場合、画素値  $\lambda$  に対して  $x$  が測定される条件付き確率  $P(x|\lambda)$  は式 (3.8) で表すことができる.

$$P(x|\lambda) = \prod_i \prod_j \frac{\exp(-C_{ij}\lambda_j) (C_{ij}\lambda_j)^{x_{ij}}}{x_{ij}!} \quad (3.8)$$

ML-EM 法による画像再構成は式 (3.9) で表される.

$$\lambda_j^n = \frac{\lambda_j^{n-1}}{\sum_i C_{ij}} \sum_i \frac{C_{ij} y_i}{\sum_k C_{ij} \lambda_k^{n-1}} \quad (3.9)$$

ここで,  $k$  は繰り返し回数 (Iteration) である. 式 (3.9) は, Forward-projection, Back-projection, 総確率での規格化および再構成値の更新の計算要素に分解できる. 座標  $j$  を通り検出器  $i$  に入る光子の投影 (Forward-projection) の計算項は, 式 (3.9) の第二項の分母であり, 式 (3.10) である.

$$\sum_{j'=1}^m C_{ij'} \lambda_j^k \quad (3.10)$$

またある座標  $j$  に対する逆投影 Back-projection の項は, 式 (3.9) の第二項の分子であり, 式 (3.11) である.

$$y_i C_{ij} \quad (3.11)$$

ここで,  $y_i$  は実際に測定される投影データであり,  $C_{ij}$  は画素  $j$  から出た  $\gamma$  線が検出器  $i$  に到達する検出確率である. 総確率での規格化する項は, 式 (3.9) の第一項の分母であり, 式 (3.12) である.

$$\frac{1}{\sum_{i=1}^n C_{ij}} \quad (3.12)$$

画素  $j$  に着目したカウントの式であることから、再構成を行うにはすべての画素についてこの演算を行う。ML-EM 法の計算手順を以下に示す[40].

- (1) 検出確率  $C_{ij}$  を計算する.
- (2) 初回の計算で使用する初期画像を作成する.
- (3) ある画素に対して **Back-projection** を行い、仮定の投影を計算する.
- (4) ある画素に対して **Forward-projection** を行い、実際の投影を計算する.
- (5) すべての投影角度における (3) と (4) との比を加算する.
- (6) (5) を全検出確率で規格化する.
- (7) (6) と初期画像の画素値を乗算し、ある画素における画素値を推定する.
- (8) 全画素において (8) までの計算を実施し、更新画像を作成する.
- (9) 更新画像を初期画像として (3) からの計算を実施する.
- (10) (9)までの計算手順を **Iteration** の数、計算を繰り返す.

ML-EM 法では、減弱補正や散乱補正、コリメータ開口径等の分解能補正を補正項として、計算中に組み込むことも可能である。これにより ML-EM 法では各補正による定量性の向上が見込まれる。

### 3.2.3 Ordered subset expectation maximization 法

SPECT 画像再構成に対しては、一般的に FBP 法もしくは **Ordered subset expectation maximization (OSEM)** 法が用いられている。OSEM 法は、ML-EM 法の原理を利用し、推定の繰り返し (**Iteration**) を行う前に、投影データをいくつかのグループ (**Subset**) に分類し、その後推定を行う手法である [41]。Subset ごとに推定を行うことから、推定における計算の高速化を可能にしている。各 Subset 内の投影データを偏った収集方向に分類すると、推定する画像へ悪影響を及ぼす。そのため一定に離れた角度における投影データが選択および規則的に計算順番が決められることで、Subset 間の影響を均等化している。

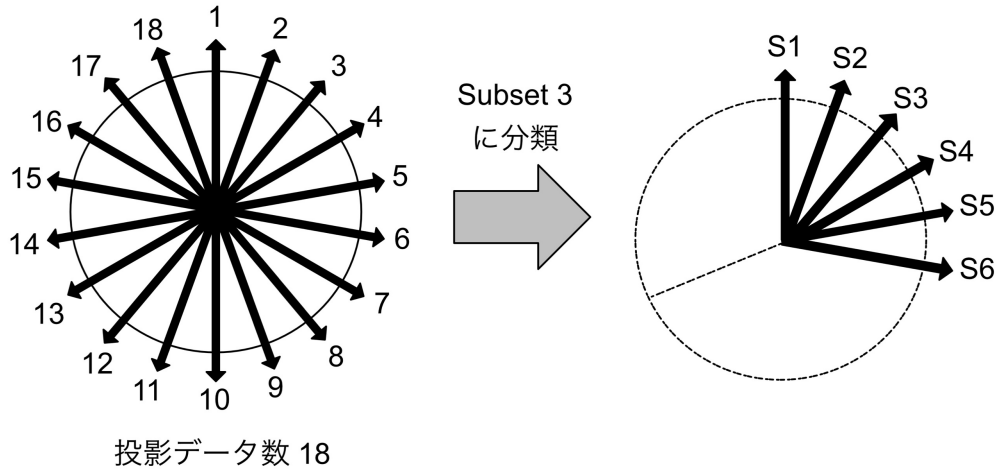


図 3.6 OSEM 法の計算 (投影データが 18, Subset 数を 3 の場合)

Subset 数は投影データを均等に分割することから、投影データ数を割り切れる数である必要がある。図 3.6 の投影データ 18 となる場合、Subset 数 3 にすると各 Subset には 6 つの投影データが入る。演算の順序は投影データ S1 より画像を修正し、その次に S1 から最大角度が離れたデータ S2 で修正し、順に S6 まで演算すると 1 回の近似が終了する。その反復は式 (3.13) で表すことができる。

$$\lambda_j^{k+1} = \lambda_j^k + \frac{\lambda_j^k}{\sum_{i \in S_m} C_{ij}} \sum_{i \in S_m} C_{ij} \left( \frac{y_i}{\sum_{j'} C_{ij'} \lambda_{j'}^k} \right) \quad (3.13)$$

ここで、 $S_m$  は各 Subset に属する投影データを表している。また OSEM 法の計算手順を以下に示す [40]。

- (1) 検出確率  $C_{ij}$  を計算する。
- (2) ML-EM 法 計算手順 (2) から (4) を Subset に属する投影データを用いて計算する。
- (3) Subset に属する投影データで計算した Back-projection と Forward-projection との比を計算する。
- (4) (3) を全検出確率で規格化、初期画像の画素値と乗算することで、画素値を推定する。
- (5) 全画素において (4) までの計算を実施し、更新画像を作成する。
- (6) 更新画像を初期画像として、次の Subset に移動し、計算を繰り返す。
- (7) 指定した Subset の数における計算を実施し、更新画像を作成する。
- (8) (7) の更新画像を初期画像として、Iteration の数、計算を繰り返す。

Subset 数が 1 の場合、全ての投影データを用いて計算することから、ML-EM 法と同値となる。

Subset 数を多くすることにより、理想的には計算速度が向上することになるが、過度な Subset 数は統計ノイズの上昇や画像の歪みを引き起こす可能性がある。OSEM 法の再構成パラメータである Iteration, Subset は、分解能および画質だけでなく、画素値の収束に要する時間にも影響するため、臨床に用いるために重要なパラメータである。

### 3.2.4 Bayesian penalized likelihood (BPL) 法

Bayesian penalized likelihood (BPL) 法は、Maximum a posterior-EM (MAP-EM) 法の 1 種である再構成方法である。BPL 法では、罰則関数による追加項を組み込んでおり、アルゴリズムにより画像が収束に達するまで計算し、調整を行うことを可能としている[42]。BPL 法による画素値は以下の式 (3.14) より計算される。

$$\hat{x} = \underset{x \geq 0}{\operatorname{argmax}} \sum_{i=1}^{n_d} y_i \log([Px]_i + r_i) - ([Px]_i + r_i) - \beta R(x) \quad (3.14)$$

ここで  $\hat{x}$  は注目画素、 $y_i$  は PET におけるエミッションのサイノグラムデータ、 $P$  はシステムマトリクス、 $r_i$  は散乱・偶発の推定バックグラウンド分布、 $R(x)$  は正則化もしくは罰則関数、 $\beta$  は正則化もしくは罰則関数の全体の度合いをコントロールする重み係数である。

罰則関数としては、Relative difference penalty (RDP) が商用 PET/CT 装置にて一般的に用いられている。RDP は対象物の放射能濃度に応じて、平滑化を行い、hyper-parameter ( $\beta$ ) で度合いを調整する。RDP における罰則関数を以下の式 (3.15) で算出する。

$$R(x) = \sum_{j=1}^{n_v} \sum_{k \in N_j} W_j W_k \frac{(x_j - x_k)^2}{(x_j + x_k) + \gamma |x_j - x_k|} \quad (3.15)$$

ここで、 $N_j$  はボクセル  $j$  に隣接するボクセル、 $W_j$  と  $W_k$  はボクセル  $j$  と  $k$  の間の距離に依存する相対的な重み、 $\gamma$  はエッジの程度 (エッジ保存とノイズ低減の割合) をコントロールするパラメータである。RDP は低放射能濃度領域ではスムージングを強め、高放射能濃度領域ではスムージングを弱める。

### 3.3 減弱補正

体内に投与された放射性核種より放出される  $\gamma$  線は、体外へ出る際に臓器や組織などで減弱される。減弱補正とは、この  $\gamma$  線の減弱情報を外部線源や CT 等を用いて補正する方法であり、正確な放射能分布を描出させるためには、減弱補正の実施は必要不可欠である。特に PET 検査においては、減弱補正は非常に重要な役割を果たす。これまで PET 検査においては、トランスミッション法、CT を使用した減弱補正法が使用されてきた。

#### 3.3.1 トランスミッション法

従来 PET 装置においては、減弱補正としては  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$  線状線源等を用いたトランスミッション法が使用されてきた[43]。トランスミッション法は、まず事前に寝台に被検者を乗せない状況で線源を回転させたブランクスキャンを行い、その後被検者を寝台に乗せた状況で線源を回転させたスキャンを行う。これら二つのスキャンデータから以下の式 (3.16) のようにその被検者の減弱度合いを算出する[29,44]。

$$-\mu x = \frac{\ln I}{\ln I_0} \quad (3.16)$$

ここで、 $\mu$  を減弱係数、 $I$  は被検者を寝台に乗せた場合のスキャンデータ、 $I_0$  はブランクスキャンでのデータである。これにより、全ての画素値に対して計算を行うことで、減弱係数分布画像を作成できる。実際の PET データに対し、以下の式 (3.17) のように作成した減弱係数分布画像を用いて補正を行う。

$$S = \frac{S_E}{S_B} \times S_T \times e^{-\mu L} \quad (3.17)$$

ここで、 $S$  を補正後のデータ、 $S_T$  をトランスミッション測定で得られたデータ、 $S_B$  をブランクスキャンのデータ、 $S_E$  を補正されたエミッションデータである。同時計測線毎のカウント率の比が減弱の影響となり、その逆数が補正係数となる。減弱補正は同時計測線毎にエミッションデータに補正係数を掛け算することで実施する。

### 3.3.2 CT 減弱補正

一般的に現在の PET 装置では CT 装置を組み合わせた PET/CT 装置が普及している．このことから減弱補正には，CT による減弱補正 (CT attenuation correction ; CTAC) が広く実施されている[47]．この方法は，CT により得られた画像より閾値を設定し，ポジトロン核種の 511 keV の減弱係数に変換した減弱係数マップにより，PET 画像を補正する手法である[29]．CT 減弱補正のひとつである Bilinear 法の式 (3.18) ， (3.19) を以下に示した[46]．

$$HU \leq 0 \quad \mu_{511keV} = \mu_{511keV}^{H_2O} \left( 1 + \frac{HU}{100} \right) \quad (3.18)$$

$$HU > 0 \quad \mu_{511keV} = \mu_{511keV}^{H_2O} + \mu_{CT}^{H_2O} \frac{HU}{100} \left( \frac{\mu_{511keV}^{bone} - \mu_{511keV}^{H_2O}}{\mu_{CT}^{bone} - \mu_{CT}^{H_2O}} \right) \quad (3.19)$$

ここで， $\mu_{511keV}$  を 511 keV の減弱係数， $HU$  を Hounsfield unit， $\mu_{511keV}^{H_2O}$  を水での 511 keV 線減弱係数， $\mu_{CT}^{H_2O}$  を水での CT 線減弱係数， $\mu_{511keV}^{bone}$  を骨での 511 keV 線減弱係数， $\mu_{CT}^{bone}$  を骨での CT 線減弱係数である．このように CT 画像の HU から 511 keV 減弱変数への変換式を  $HU = 0$  を境目にして用いる．また SPECT においても同様に CT 装置を組み合わせた SPECT/CT 装置が普及してきている．このことから，CT から得られた減弱係数データを放射性核種ごとの光子エネルギーに対する減弱係数マップへ変換することで補正を行う．

この CTAC においては，PET や SPECT と CT の位置が合っているということが前提条件となる．位置が合っていない場合，過補正となる可能性もあるために注意が必要である[47]．特に肺下葉や上腹部の腫瘍は，呼吸により大きく移動するため，PET 画像と CT 画像との位置ずれが発生する可能性がある．PET 画像と CT 画像の位置ずれはアーチファクトの発生や定量精度低下に繋がることから，両者の位置ずれを小さくすることは PET 画像の信頼性を担保するうえで非常に重要である．

## 3.4 散乱補正

放射性核種より放出される  $\gamma$  線は，体内の臓器等のさまざまな物質とのコンプトン効果により，散乱線が発生する[29]．SPECT ならびに PET 検査での収集においては，標的とする核種のエネルギーに対し，ある程度の幅を持ったエネルギーウィンドウで収集を行う[31]．このことから，収集するエネルギーウィンドウに対して，発生した散乱線が混在することになる[48]．この混在した散乱線は描出される画像に対してノイズを生み出すことから，定量化のために散乱補正は不可欠である[49]．SPECT においては散乱補正ではエネルギーウィンドウを複数開き，散乱線成分のみを取り除く方法 Dual energy window (DEW) 法および Triple energy window (TEW) 法が代表的である



[50,51]. また PET においては, 一般的に Single scatter simulation (SSS) 法による散乱補正が行われる [52].

### 3.4.1 Dual energy window 法

Dual energy window (DEW) 法の概要を図 3.7 に示した. 収集する核種のメインピークに対し, メインウィンドウとするエネルギーウィンドウを設定する. また散乱線成分を推定するため, サブウィンドウとするエネルギーウィンドウをメインウィンドウに隣接した位置に設定する.

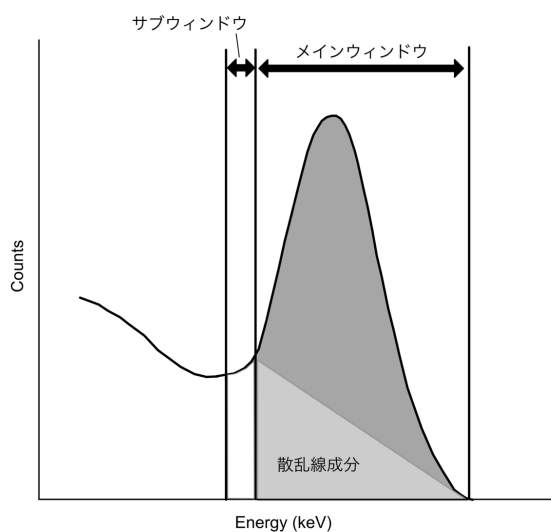


図 3.7 DEW の概要図

これらのウィンドウから測定されるカウント情報を元に以下の式 (3.20) にて計算を行い, 散乱成分を取り除く [50].

$$P = P_m - k \cdot P_s \quad (3.20)$$

ここで,  $P$ は散乱成分を補正した画像,  $P_m$ はメインウィンドウにおける画像,  $k$ は定数, および  $P_s$ はサブウィンドウにおける画像である. メインウィンドウから収集された画像に対して, サブウィンドウから収集された画像に定数を積算したものを差し引くことで補正が可能であり,  $^{99m}\text{Tc}$ であれば通常  $k = 0.50$ で計算される.

### 3.4.2 Triple energy window 法

Triple energy window (TEW) 法の概要を図 3.8 に示した．メインウィンドウに対してサブウィンドウを両端に設定を行うことによって，散乱線成分を推定する．

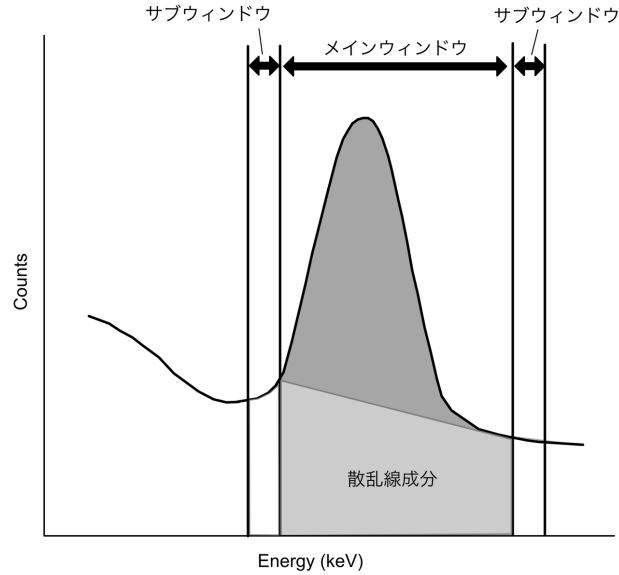


図 3.8 TEW の概要図

TEW 法における散乱線成分のカウントは以下の式 (3.21) で計算する[51].

$$C_{scat} = \left( \frac{C_{low}}{W_i} + \frac{C_{up}}{W_h} \right) \times \frac{W_m}{2} \quad (3.21)$$

ここで  $C_{scat}$  は散乱成分のカウント， $C_{low}$  は低エネルギー側のサブウィンドウ内のカウント， $W_i$  は低エネルギー側のサブウィンドウの幅， $C_{up}$  は高エネルギー側のサブウィンドウ内のカウント， $W_h$  は高エネルギー側のサブウィンドウ幅，および  $W_m$  はメインウィンドウの幅である．

次に以下の式 (3.22) のように計算した散乱成分のカウントをメインウィンドウのトータルカウントから差し引くことでプライマリーのカウントを得ることにより散乱補正が行われる．

$$C_{prim} = C_{total} - C_{scat} \quad (3.22)$$

ここで $C_{prim}$ はプライマリーのカウント， $C_{total}$ はメインウィンドウのトータルカウント，および $C_{scat}$ は散乱成分のカウントである．

### 3.4.3 Single scatter simulation 法

Single scatter simulation (SSS) 法は，散乱体の分布として CT 画像と散乱補正なしで画像再構成された PET データを用いて散乱体での 1 回散乱をシミュレーションすることにより，散乱成分を推定する方法である[52]．この手法は，PET 計測における散乱同時計数の 75-80%が 1 回散乱であることに基づいている．推定された散乱成分は，複数の散乱や被写体外からの散乱のため実際の散乱成分とは異なる．このことから，補正前サイノグラムの被写体外部の散乱分布と等しくなるように，被写体外領域における推定散乱成分と PET データのサイノグラムでの実測散乱成分の比である **Scale factor** が推定散乱成分に乘じられ，減算される[53]．これを複数回繰り返すことで **Scale factor** は 1 に近づくことになり，被写体外部での散乱成分と推定散乱成分がほぼ一致することで補正が完了する．SSS 法は，CT 画像を用いることから減弱係数が不均一な体幹部においても正確に補正ができる利点がある．しかしながら，PET データを用いることから計算に用いる線源分布は有効視野内に限られており，視野外放射線源からの散乱線の推定は困難であるという欠点がある．

### 3.4.4 分解能補正

PET における代表的な分解能補正として，点広がり関数 (Point spread function ; PSF) 補正がある[35]．PET における分解能劣化の概要を図 3.9 に示した．

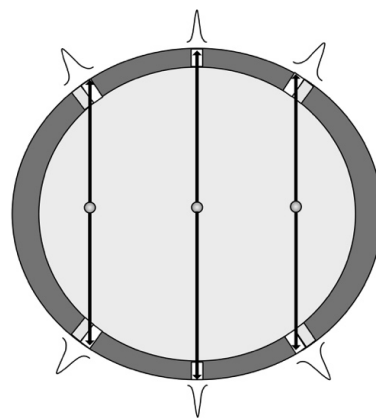


図 3.9 PET における分解能劣化の概要

PET 装置は $\gamma$ 線を対向する検出器で検出する。図 3.9 のように、PET の有効視野 Field of View (FOV) における周囲部に標的集積が存在する場合、PET FOV の周囲部へ向かうごとに $\gamma$ 線は検出器に対し、斜めに入り込み、特定の検出器だけでなく隣り合う検出器でも検出されることになる。これにより FOV 中心位置に存在する場合に比べ、分解能が劣化し、集積は本来の形状を保てず描出されることとなる。PSF 補正は、装置固有の PSF マップを使用し、この PET 装置における特性を補正するものである。しかしながら、PSF 補正は PET FOV 周囲だけでなく中心部にも及ぶとされ、集積の周囲部が高集積となる Gibbs アーチファクトが生じることが報告されている[53]。これは定量値を過大評価してしまう原因となる。

## 第4章 $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT における

### データ駆動型呼吸ゲーティングへの CT ミスマッチの影響

#### 4.1 $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT

##### 4.1.1 放射性医薬品

PET 検査に使用される陽電子放出核種の特徴を表 4.1 に示した。陽電子放出核種は SPECT 用核種に比べ、半減期が短いことが特徴的である[55]。基本的にサイクロトロンを用いた院内製造を行う必要があるが、陽電子放出核種の中でも半減期が比較的長い  $^{18}\text{F}$  においては、現在国内にて薬剤メーカーによるデリバリーが可能となっている[56]。この薬剤使用の簡便さから、現在では PET 製剤の中で、 $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ FDG) が最も使用されている薬剤である[57]。

表 4.1 陽電子放出核種の特徴

核種	半減期	代表的な化合物	用途
C-11	20min	$^{11}\text{C}$ -メチオニン	腫瘍、臓機能
N-13	10min	$^{13}\text{N}$ -アンモニア	心筋、腫瘍
O-15	2min	$^{15}\text{O}$ -水	血流量
F-18	110min	$^{18}\text{F}$ FDG	糖代謝、腫瘍

$^{18}\text{F}$ FDG は、グルコースにおける c-2 位の水酸基を放射性同位体  $^{18}\text{F}$  に置換した化合物である。 $^{18}\text{F}$ FDG の集積機序を図 4.1 に示した[58,59]。 $^{18}\text{F}$ FDG はグルコース特有である輸送担体グルコーストランスポーター (Glucose transporter ; GLUT) を介し、血液から細胞内への輸送後、ヘキソナーゼによりリン酸化され、 $^{18}\text{F}$ FDG-6-リン酸 ( $^{18}\text{F}$ FDG-6-phosphorus ;  $^{18}\text{F}$ FDG-6-P) が生成される。 $^{18}\text{F}$ FDG-6-P は、それ以上代謝されず、かつ水溶性が高いことより細胞外へ出ることができない。 $^{18}\text{F}$ FDG-6-P のリン酸基を切断する酵素 グルコース-6-ファクターゼ (Glucose 6-phosphatase ; G6Pase) が存在しない細胞では、 $^{18}\text{F}$ FDG は  $^{18}\text{F}$ FDG-6-P として細胞内に蓄積する。これにより、糖代謝の高い組織では  $^{18}\text{F}$  の放射能が多くなることになる。 $^{18}\text{F}$ FDG が集積する代表的な臓器等としては、灰白質、高血糖値及び虚血状態にある心筋、腫瘍、炎症部位がある。

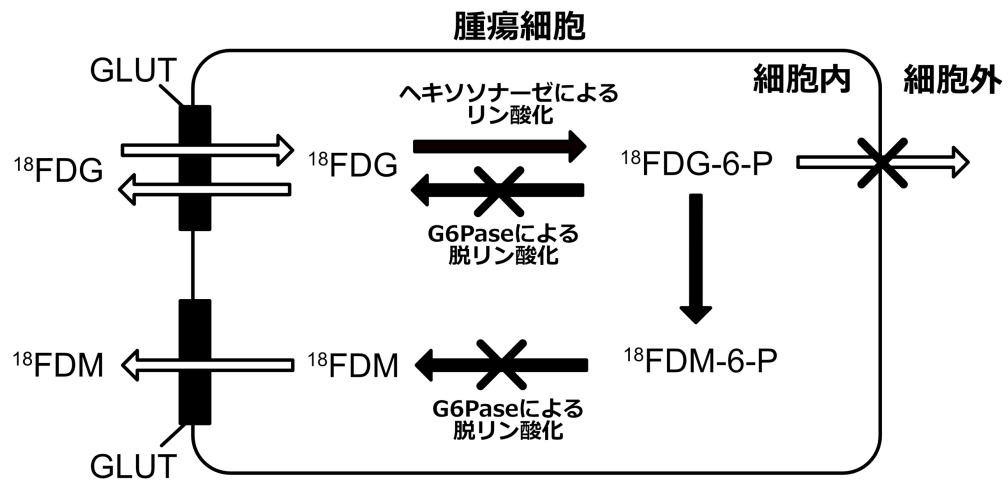


図 4.1  $^{18}\text{F}$ FDG の集積機序

#### 4.1.2 Standardized uptake value

糖代謝による  $^{18}\text{F}$ FDG 集積を客観的に評価した指標として、半定量指標 Standardized uptake value (SUV) が一般的に知られている。SUV は以下の式 (4.1) にて、求めることが可能である[60]。

$$SUV = \frac{PET\ count \times CCF}{\frac{Dose}{Weight}} \quad (4.1)$$

ここで、PET count は PET 画像より得られるカウント値 (Bq/mL) ，CCF は PET 装置における校正定数，Dose は投与放射エネルギー (Bq) ，Weight は被検者の体重 (g) である。SUV は、PET 画像のカウント値を投与放射エネルギーと体重で正規化することにより、被検者ごとの体型に依存しない指標としている。本指標は、腫瘍における良悪性鑑別および治療効果判定等での目的で使用されている。特に肺がん領域においては、 $SUV = 2.5$  以上の場合、肺がんの可能性が高いとの報告がなされている。

#### 4.1.3 呼吸ゲーティング

呼吸ゲーティングは、何らかの方法で呼吸波形を取得し、その呼吸波形を用いて安定した PET 画像のみを抽出することで呼吸性移動を抑制する技術である[61]。デバイスを用いた呼吸ゲーティングでは、外部デバイスである腹圧ベルトや赤外線マーカを用いた呼吸ゲーティング技術が臨

床機に実装されている[61]。一方で、上記のような外部デバイスを用いず、PET データのみで呼吸移動を推定するデータ駆動型呼吸ゲーティング技術が開発されている[62]。

#### 4.1.3.1 デバイス型呼吸ゲーティング

デバイス型呼吸ゲーティングとは、外部デバイスを使用して被検者の呼吸移動をトラッキングし、推定する方法である[16]。これまで報告されてきた外部デバイスには、腹圧ベルト、赤外線マーカを使用したリアルタイム位置管理 (Real-Time Position Management ; RPM) システム (Varian Medical Systems, Palo Alto, California, USA) , 温度センサーおよびスパイロメータ等がある[61]。これらを装置および被検者に装着し、外部から監視することで被検者の腹部における物理的な上下移動を把握する。先行研究では、腹部の移動と内臓の変位との間には有意な相関関係があることが示されている[63]。このため、外部デバイスにて腹部の移動を把握することで、被検者の内臓における呼吸移動を推定することが可能となる。

#### 4.1.3.2 データ駆動型呼吸ゲーティング

データ駆動型呼吸ゲーティング (Data-driven respiratory gating ; DDG) とは、従来の外部デバイスを用いたゲーティングではなく、PET データ内における動きをデータ解析により直接的に取得し、その呼吸移動を補正する技術である[62]。これまで報告されてきた DDG を表 4.2 にまとめた。

表 4.2 データ駆動型呼吸ゲーティング

方法	推定要素
$^{18}\text{F}$ -FDG point source <sup>1)</sup>	腹部の動き
Time Activity Curve (TAC) <sup>2)</sup>	時間放射能曲線
The Center of Mass (COM) <sup>3)</sup>	重心
Spectral Analysis Method (SAM) <sup>4)</sup>	カウント変動
Principal Component Analysis (PCA) <sup>5)</sup>	主成分重み因子
Laplacian Eigenmaps (LE) <sup>6)</sup>	ラプラシアン固有因子
SENS method <sup>7)</sup>	カウントレート
Sinogram Region Fluctuation (SRF) <sup>8)</sup>	時間放射能曲線

- 1) Nehmeh SA, et al. J Nucl Med. 2003 Oct;44 (10) :1644-8.
- 2) Visvikis D et al. 2003 IEEE Nuclear Science Symposium. Conference Record. 2003; 5: 3276-3280
- 3) Bundschuh RA, et al. J Nucl Med 2007; 48 (5) : 758-763
- 4) Schleyer PJ, et al. Phys Med Biol 2009; 54 (7) : 1935-1950.
- 5) Thielemans K, et al. Proc IEEE Nucl Sci Symp Med Imaging Conf 2011; 3904-3910.
- 6) Wachinger C, et al. Med. Image Anal., 2012; 16 (4) : 806–818.
- 7) He J, et al. IEEE Trans. Nucl. Sci. 2008: 55 (5) : 2557-2565.
- 8) Kesner AL, et al. Med Phys 2010; 37 (10) : 5550-5559.

これまで外部デバイスを用いたデバイス型呼吸ゲーティングでは、被検者へのデバイスの装着や PET 装置側での設定を行う必要があり、煩雑性が高かった[64]。このことから、臨床現場では、デバイス型呼吸ゲーティングは広く普及してこなかったことが現状である。本邦では、データ駆動型呼吸同期ゲーティングの一つである Advanced Motionfree (AMF; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) が 2018 年 11 月に臨床導入された。AMF は表 4.2 にて示した主成分分析 (Principle component analysis ; PCA) を用い、PET リストデータより呼気相を抽出することで、呼吸移動による定量値低下を抑制し、ボケの少ない PET 画像を描出する[65]。本手法は、呼吸移動により、PET データのサイノグラムは時間および空間的に変化を PCA にて検出できるという仮説に基づいている[66]。AMF は特殊な設定を行う必要がないことから、非常に簡便な手法である。

AMF では 0.5 秒毎の半径方向の距離  $r$ 、軸方向の位置  $z$ 、角度方向  $\phi$  を含んだ 3 次元座標データを、PCA を用いて 1 次元データに変換する[67]。この時系列に示す 1 次元データの動きを以下の式 (4.2) および (4.3) によって算出する。



$$d_i \approx \bar{d} + \sum_{k=1}^K w_{ik} p_k \quad (4.2)$$

$$w_{ik} = p_k \cdot (d_i - \bar{d}) \quad (4.3)$$

ここで、 $d_i$ は時間ごとの PET サイノグラムデータ、 $\bar{d}$ は PET サイノグラムデータの平均値、 $p_k$ は $d_i$ と同じ次元の基底ベクトル (主成分)、 $w_{ik}$ は重み因子 (すなわち、すべてのタイムフレーム  $i$  と成分  $k$  に対して 1 つの数値) である。重み因子 $w_{ik}$ は、データより算出された最大変動が呼吸による運動と一致する場合に呼吸波形となる[65]。AMF では、計算した重み因子を 0.5 秒毎でプロットし、呼吸周期毎の最大吸気位置を”トリガー”として特定する。その後、各呼吸周期のトリガーからデータ使用開始位置までの距離を決定する offset と開始位置からのデータ量を決定する width の各パラメータを指定することで全ての PET データから必要な呼吸成分を抽出、画像化する。メーカーデフォルト値では、offset 30%、width 50%は呼気相をターゲットとした処理とされている (図 5.2)。

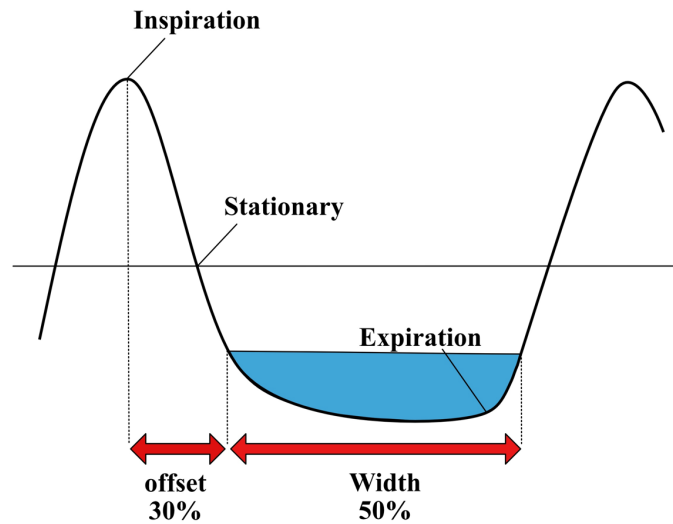


図 3.2 AMF を用いたデータ取得の原理

## 4.2 経緯と目的

$^{18}\text{F}$ FDG を用いた PET 検査は、さまざまな悪性腫瘍の診断ツールおよび悪性リンパ腫の治療効果判定に使用され[5], 呼吸器疾患では原発巣の良悪性鑑別だけでなくリンパ節転移や遠隔転移などの臨床的有用性が数多く報告されている[68,69]. 欧米では、ホプキンス基準と呼ばれる縦隔の血液プールと肝臓の集積量を参考にした治療効果判定基準なども提案され、肺がんによる死亡率低下のために重要な検査となっている[70]. しかし、呼吸器疾患における PET/CT 検査の問題として呼吸性移動が挙げられ、移動距離が大きくなるにつれて病変内のカウントが病変外に流出して画質が劣化し、病変検出が困難となる[71]. 肺下葉や上腹部の腫瘍においては、頭尾方向で最大  $12 \pm 6 \text{ mm}$  と移動距離が大きいことが報告されており[72], 撮像に数分を要する PET 画像は呼吸性移動の因子を多く内包している. 撮像された PET 画像と CT 画像の呼吸性移動によるミスマッチならびに PET 画像の暈けにより、画質や定量値が低下して診断精度に影響を及ぼす[73].

この問題を解消するために、デバイス型の呼吸ゲーティング技術が開発され[74,75], 臨床現場で使用されてきた. しかし、デバイス型呼吸ゲーティングは、外部デバイスの手順が煩雑で検査時間を延長するという問題で一般的に使用されていない[61]. 以前から外部デバイスを用いない DDG が開発されている[61]. Walker らは PET データに対して PCA を行うことにより、呼吸性移動を解析し、その強度を測定する DDG を報告している[76]. 本邦では PCA を用いた DDG が advanced motion free (AMF; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) として 2018 年 11 月に臨床機に実装された. 解析された波形から呼気相のみを抽出する本手法は十分なカウントを取得するために収集時間を延長する必要がある. しかし、仮想的に呼吸性移動の移動量を減らすことができるため、定量精度を低下させることなく、暈けの小さい PET 画像を描出することが可能となった[77]. 簡便性と実用性から今後臨床で普及していくことが予想される. DDG-PET 画像の呼吸性移動の暈けは克服できたが、自由呼吸下で撮影した CT ミスマッチによる減弱補正の影響は明らかでない. デバイス型では Nehmeh らがミスマッチにより定量性の低下を報告しており[78], DDG でも Kang らが PET 画像との位置ずれの小さい深呼吸 CT で集積の不規則な変化や不均一性が減少したことを報告しているが[79], 位置ずれをした CT による減弱補正がどの程度 PET 画像へ影響を及ぼすのか不明である. ファントムを使用して一定の呼吸波形に対して呼吸位置における CT 減弱補正の影響を確認することはきわめて重要である.

したがって本研究は、PET/CT 装置における DDG を用いた PET 画像に対する様々な呼吸位置での CT 減弱補正の影響をファントムで確認し、最適な呼吸方法を決定する.

## 4.3 方法

### 4.3.1 対象および撮像条件

#### 4.3.1.1 ファントム作成

ファントムは、NEMA IEC Body ファントム (Data Spectrum Corporation, Durham, North Carolina, USA) を使用した。ファントムには、径 37, 28, 22, 17, 13, 10 mm である 6 つの球体が配置されている。SUV = 5.3 となるように、各球体に  $^{18}\text{F}$  溶液を 21.2 kBq/mL 封入した。バックグラウンド領域には、直径 3 mm のポリスチレン性発泡ビーズで満たし、肺野を模擬した (図 4.3a) 。呼吸性移動を再現するため、パーソナルコンピュータにて様々な波形を入力することで波形に従った自動運動が可能な自作の呼吸移動プラットフォーム[80]を使用した (図 4.3b) 。

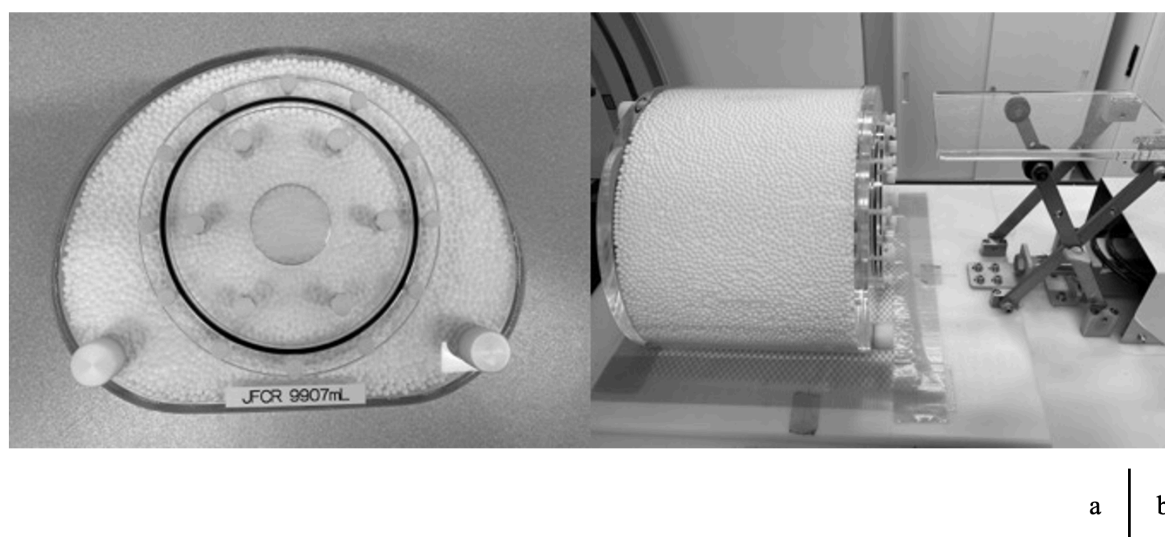


図 4.3 バックグラウンド領域にはポリスチレン性発泡ビーズを封入した NEMA IEC Body ファントム (a) 。自作の呼吸移動プラットフォームを使用した実験 (b) 。

本プラットフォームの駆動部分にファントムを乗せ、呼吸性移動を再現した。呼吸信号は正弦波形で、振幅は 6 mm、周期は 3.6 sec として頭尾方向に移動させた[72]。

#### 4.3.1.2 撮像条件

PET/CT 装置は、Discovery MI (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) を使用した。PET 収集の前に、CT スカウト像ならびにヘリカル CT を撮影した。管電圧 120 kV, 管電流は自動露出機構 (Auto Exposure Control ; AEC) を使用した。X 線管の回転速度は 0.5 s/rot, ヘリカルピッチは 0.984 mm/rot, CT スライス厚は 3.75 mm とした。ヘリカル CT では、プラットフォームを停止した状態で、最も尾側に配置した吸気相, 最も頭側に配置した呼気相, 移動の中心位置に配置した中間相を撮影した。PET 収集は、リストモードで 20 分間, マトリクスサイズ 192×192, ピクセルサイズ 2.6 mm で、プラットフォームを移動させた自由呼吸を模した状態, 静止した状態でそれぞれ収集した。DDG には、AMF (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) を使用し、固有パラメータをメーカ推奨値である offset 30%, width 50%とした。臨床での撮像時間 2 分とするため、収集した 20 分間のリストデータを 9 分割にデータ処理した。PET データの画像再構成法は、Q.Clear ( $\beta = 500$ ) (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) にて行い、PSF 補正および time of flight (TOF) 補正を使用した。散乱補正は SSS 法を用いた。減弱補正は、吸気相 (Inspiration), 呼気相 (Expiration), 吸気相と呼気相の中間に位置する中間相 (Stationary) の CT 画像を用い、3 パターンの CT 減弱補正および静止状態の PET 画像に対しては、一致する中間相の CT 減弱補正 (リファレンス画像) の計 4 パターンで実施した (図 4.4)。

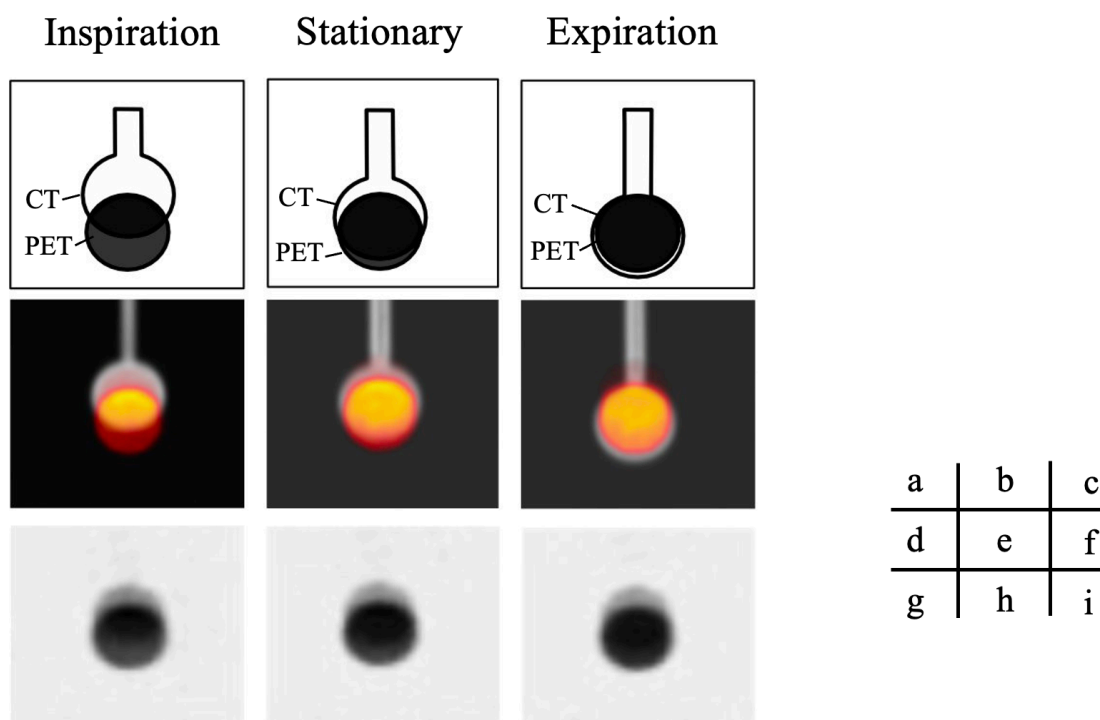


図 4.4 各呼吸相における CT 画像と PET 画像の位置ずれ

(a, b, c) : 37 mm 球体における PET 画像と CT 画像の模式図

(d, e, f) : 37 mm 球体における PET/CT 融合画像

(g, h, i) : 矢状断 PET 画像.

### 4.3.2 解析方法

Normal mean square error (NMSE) を用いて、リファレンス画像に対する各呼吸位置の画像との画質の差を客観的に測定した。NMSE 算出のために、20 分間のリストデータにおける 9 分割したデータを加算し、平均化した画像を作成した。それらの画像を用いて、NMSE は次式により算出した。すべての画像解析には、RAVAT (Nihon Medi-Physics Co., Ltd. Tokyo, Japan) version 1.00 ならびに DRIP (Fujifilm Toyama Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan) version 3.0.2.0 を使用した。

$$NMSE = \frac{\sum (g(x,y) - f(x,y))^2}{\sum f(x,y)^2} \quad (4.4)$$

このとき、 $g(x,y)$  を評価する各 PET 画像における pixel 値、 $f(x,y)$  をリファレンス画像における pixel 値とした。

次に各 PET 画像における  $SUV_{\max}$  および  $SUV_{\text{mean}}$  を算出した。SUV 算出する Volume of interested (VOI) 設定には、閾値法を採用した。動きのないリファレンス画像を使用して実際の球体サイズとそれぞれ同等となる閾値を決定した (図 4.4)。

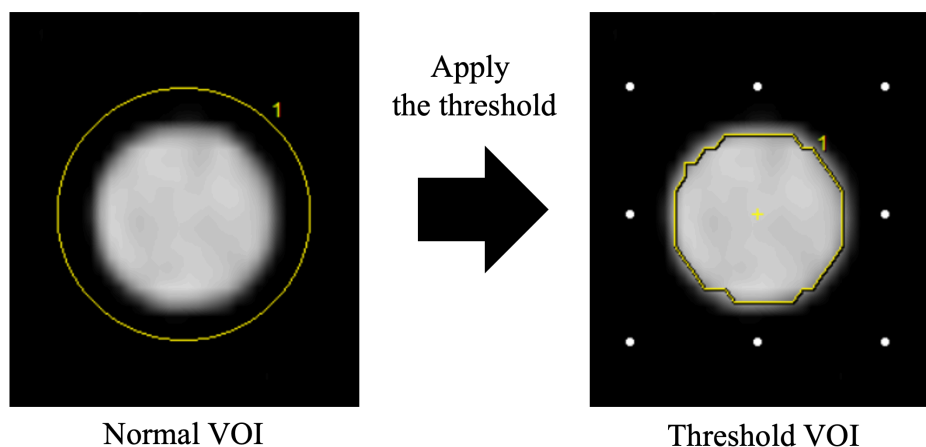


図 4.4 閾値法を用いた VOI 設定方法の例

設定した VOI より、 $SUV_{\max}$  および  $SUV_{\text{mean}}$  を測定した。測定した各画像における  $SUV_{\max}$  および  $SUV_{\text{mean}}$  は、次式により  $RC_{\max}$  および  $RC_{\text{mean}}$  として算出した。

$$RC_{max} = \frac{SUV_{max\ i}}{SUV_{max\ 37,ref}} \quad (4.5)$$

$$RC_{mean} = \frac{SUV_{mean\ i}}{SUV_{mean\ 37,ref}} \quad (4.6)$$

このとき、 $SUV_{max\ i}$ を各 PET 画像における球体の  $SUV_{max}$ 、 $SUV_{max\ 37,ref}$ をリファレンス画像における 37 mm 球体の  $SUV_{max}$  とした。また  $SUV_{mean\ i}$ を各 PET 画像における球体の  $SUV_{mean}$ 、 $SUV_{mean\ 37,ref}$ をリファレンス画像における 37 mm 球体の  $SUV_{mean}$  とした。

最後に、各呼吸位置の PET 画像における各球体に対し、体積測定を行なった。体積測定は、SUV の測定と同様の方法にて実施した。またリファレンス画像における体積を参照して、各 PET 画像の体積差を%difference として次式のように算出した。

$$\% difference = \frac{Vol_{ref} - Vol_{cal}}{Vol_{ref}} \times 100 \quad (4.7)$$

$Vol_{ref}$ はリファレンス画像における球体の体積、 $Vol_{cal}$ は各 PET 画像の球体の体積とした。

さまざまな呼吸位置で減弱補正した PET 画像の  $SUV_{max}$  の差について、Bonferroni の多重比較を実施した。なお有意水準は 5%とした。すべての統計解析には、Easy R (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) version 1.54, R 用のグラフィカル・ユーザー・インターフェース (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) version 3.6.2 を使用した。

## 4.4 結果

### 4.4.1 NMSE の評価

CT 画像と PET 画像との位置ずれは，平均で呼気相 13.1 mm，中間相 0.49 mm，呼気相 0.33 mm であった．リファレンス画像に対する NMSE を表 4.3 に示した．呼気相での CT による減弱補正を行った PET 画像において，最も 0 に近似する結果となった．また，呼気相，中間相，吸気相の順に，NMSE の値が大きくなった．

表 4.3 各呼吸相における CT 減弱補正を用いた  
PET 画像とリファレンス画像との NMSE の結果

	Inspiration	Stationary	Expiration
NMSE	0.101	0.025	0.013

### 4.4.2 $RC_{\max}$ ， $RC_{\text{mean}}$ の評価

各 CT 減弱補正を適用した PET 画像における  $RC_{\max}$  を示した (図 4.5a)．吸気相と中間相での CT による減弱補正を行った PET 画像は，37 mm および 28 mm 球体において，リファレンス画像の 37 mm 球体に対して過大評価する結果となった．また，呼気相においては，他の画像と比べ，小さな径でも安定的な  $RC_{\max}$  を示した．各 CT 減弱補正を適用した PET 画像の  $SUV_{\max}$  は，吸気相に対して呼気相と中間相で有意差が認められ， $SUV_{\text{mean}}$  は全ての呼吸相間で有意差が認められた (表 4.4, 表 4.5)．

各 CT 減弱補正を適用した PET 画像における  $RC_{\text{mean}}$  を示した (図 4.5b)．3 パターンの PET 画像ともに  $RC_{\text{mean}}$  は球体が小さくなるほど低下し，すべての球体で 1.0 を下回る結果を示した．各 CT 減弱補正を適用した PET 画像の中で，呼気相における  $RC_{\text{mean}}$  が最も 1.0 に近い値を示した．

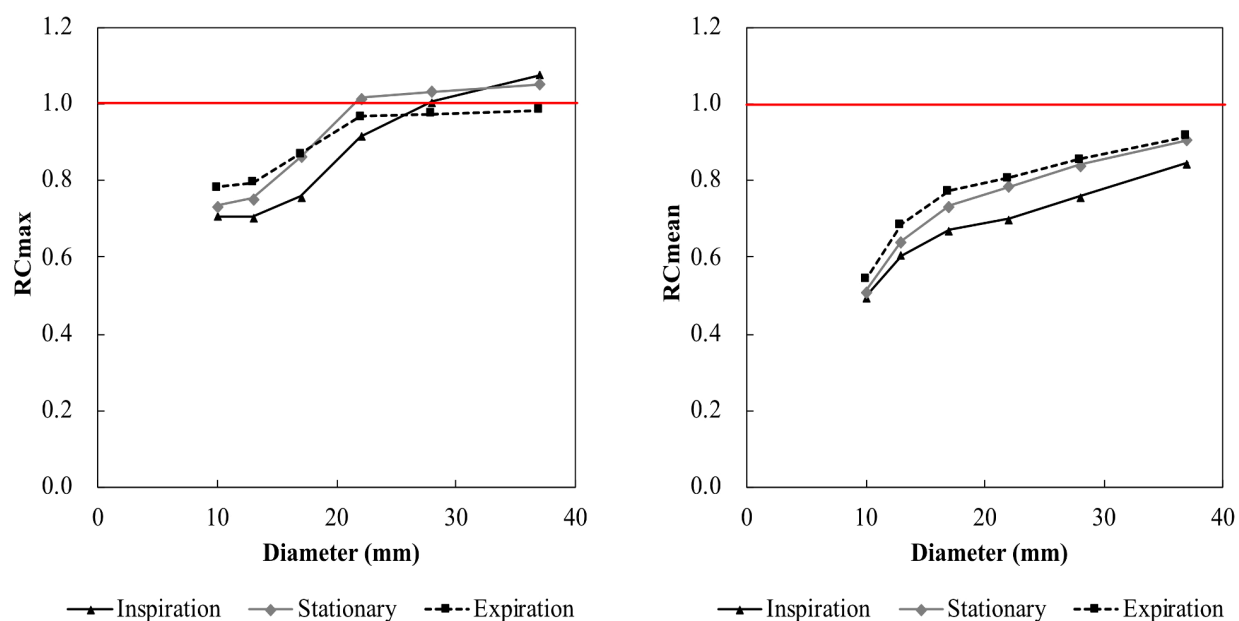


図 4.5 各球体サイズにおけるリカバリ係数

(a)  $SUV_{max}$  を用いたリカバリ係数 (b)  $SUV_{mean}$  を用いたリカバリ係数.

マーカーの三角形は吸気相 (Inspiration) , 菱形は中間相 (Stationary) , 四角形は呼気相 (Expiration) .

a | b

表 4.4 各呼吸相における CT 減弱補正を用いた PET 画像間の  $SUV_{max}$  の差

Group1	Group2	Mean difference	SE*	Significance
Inspiration	Expiration	-0.47	0.11	0.002
	Stationary	-0.28	0.04	<0.0005
Expiration	Stationary	0.19	0.11	1

\*SE :standard error



表 4.5 各呼吸相における CT 減弱補正を用いた PET 画像間の  $SUV_{mean}$  の差

Group1	Group2	Mean difference	SE*	Significance
Inspiration	Expiration	-0.41	0.01	<0.0005
	Stationary	-0.28	0.02	<0.0005
Expiration	Stationary	0.13	0.01	<0.0005

\*SE :standard error

#### 4.4.3 体積の評価

体積測定における%differenceの結果を表 4.6 に示した。すべての呼吸相において球体サイズでの誤差は同様の傾向を示した。また、各 CT 減弱補正を適用した PET 画像において吸気相は実際の球体サイズに比べ、誤差が大きい傾向であった。

表 4.6 リファレンス画像と各 CT 減弱補正を用いた PET 画像と球体の%difference.

Diameter (mm)	True volume (mL)	Reference (mL)	%difference		
			Inspiration	Stationary	Expiration
37	26.6	26.6	-8.0%	-5.3%	-3.0%
28	11.5	11.4	-7.6%	-6.4%	-2.1%
22	5.6	5.6	-3.2%	-7.3%	-3.8%
17	2.5	2.5	2.1%	-2.9%	-3.5%
13	1.1	1.2	6.0%	2.4%	-0.4%
10	0.5	0.6	24.7%	25.3%	21.1%

## 4.5 考察

呼吸性移動による PET 画像と CT 画像の位置ずれは画質や定量性に影響を及ぼす。しかしながら AMF を用いた PET 画像に対する位置ずれをした CT の減弱補正が及ぼす影響については明らかとなっていない。本研究では、肺野を模擬したファントム試験により、DDG-PET/CT における様々な呼吸相の CT による減弱補正の影響を明らかにし、呼気 CT 撮像で AMF の効果が最大限に得られることを示した。

### (1) NMSE の評価

AMF は移動量の少ない呼気相に合わせ、静止状態に近い画像を描出できる呼吸同期技術である[81]。NMSE の評価では、呼気相での CT による減弱補正を行った PET 画像で、NMSE 値が 0 に最も近い結果を示し、CT 画像と PET 画像の位置ずれが大きいほど NMSE 値は 0 から離れた (表 3.3)。これは CT 画像の位置ずれにより、球体に対してバックグラウンド領域の肺野で減弱補正を行い、球体内 PET カウントの分布にバラつきが生じたことによる結果である。AMF で静止状態に近似した画像を作成するためには、PET 画像と一致した呼気での CT 撮像が必要である。

### (2) リカバリ係数の評価

呼気相以外の  $RC_{max}$  は 37 mm 球体において、中間相、吸気相の順に高くなり、1.0 を超える結果となった。 $RC_{max}$  は、関心領域の最大ボクセルカウントを計測するため、ノイズの影響を大きく受ける[82]。Erdi らは吸気相から呼気相で撮影した CT 画像による減弱補正で、PET 画像の  $SUV_{max}$  が最大 24%変動したことを報告している[83]。つまり、呼吸性移動による PET 画像のカウント流出に加え、位置ずれをした CT 画像の減弱補正による SUV 変動が  $RC_{max}$  の過大評価をもたらしたと考えられる。また、PET 画像と撮像位置が最も近い呼気相のみ 37 mm 球体の  $RC_{max}$  が 1.0 を下回った (図 3.5a)。一方で呼気相における 37 mm 球体の  $RC_{mean}$  は 1.0 に最も近い値を示した (Fig. 5b)。 $SUV_{mean}$  は、 $SUV_{max}$  に対して集積全体のピクセル値を平均化して評価するため、統計ノイズに影響されない指標であり[84]、空気より高い CT 値を持つ球体内の水による減弱補正の影響を適切に受けたと推測される。デバイス型を用いた呼吸同期技術では、22 mm 球体の  $SUV_{max}$  は理想よりも 9.9%減少することを報告している[85]。今回 AMF を用い、各 CT 減弱補正を適用した PET 画像における 22 mm 球体の  $RC_{max}$  は吸気相：0.92、中間相：1.01、呼気相：0.97 となり、Walker らが報告した DDG でデバイス型よりも同等以上の定量精度を有する結果と一致する[86]。 $SUV$  は治療効果判定にも用いられるため、PET 画像と CT 画像の位置ずれを確実に小さく出来る呼気での CT 撮像を実施することでより AMF の効果が期待できる。また、散乱補正 MBSC 法は、PET のエミッションデータと CT のトランスミッションデータ及びコンプトン散乱のモデルを使用した補正である[87]。CT データを基に散乱線の推定が行われるため、3 パターンの呼吸相による CT 画像で推定された散乱線分布はそれぞれ異なる[88]。PET 画像と位置ずれのない呼気 CT 画像による散乱補正は定量値に影響を与えないため[89]、安定的な定量精度を担保することができる。

### (3) 体積評価

吸気相の CT による減弱補正を行った PET 画像の  $SUV_{max}$  は他の呼吸相に比べて有意に低い値を示しており、吸気 CT 撮像は推奨できない。本研究の体積測定において、吸気相は %difference の誤差が大きい傾向であった。閾値法は体積を過大評価および過小評価するが、以前から放射線治療計画に展開した有用性が報告されている[90]。DDG の先行研究において、臨床患者 147 例のスクリーンを対象とした自由呼吸と深呼吸息止めの代謝腫瘍体積に差があることが示されている[79]。DDG-PET 画像を用いた放射線治療計画においても、位置ずれした CT による減弱補正の影響が考えられるため、吸気での CT 撮像は推奨されない。

### (4) Limitation

本研究では、肺野を模擬したファントムを用いた検討を行っており、横隔膜付近の集積は模擬されていない。横隔膜付近では、肺や肝臓などさまざまな臓器の CT 値が複雑に存在しており、減弱補正による影響が異なることから横隔膜付近における腫瘍は CT 位置ずれの影響を受けやすい。また、自由呼吸 CT ではモーションアーチファクトやドーム状のアーチファクトなどの静止状態で撮影した CT とは異なった変動因子が含まれる。自由呼吸下での CT の位置ずれが及ぼす影響に関しては、更なる検討の余地がある。

### (5) 今後の展望

本研究では、呼吸相に合わせるために、PET データ量である width をメーカーデフォルト値 50% で取得していた。AMF を使用することで呼吸性移動を抑制しているが、振幅をシステム分解能以下に抑えた PET データを取得する必要があるかもしれない。Daou は 5 mm のシステム分解能を有する高空間分解能 PET/CT 装置の場合、10 mm の呼吸性移動でも 125%空間分解能を低下させるとシミュレーションにより述べている[91]。また、呼吸性移動はシステム分解能の 2 倍以下で部分容積効果の影響が強くなり[92]、呼吸移動量よりも小さな集積は、より強くカウント流出の影響が見られる[93]。NEMA 試験で 3.84 mm の高空間分解能を達成する半導体 PET/CT 装置を使用しているため[94]、空間分解能を下げるカウント流出の影響は大きい。したがってそれぞれの施設で使用する PET/CT 装置のシステム分解能を考慮し、AMF のパラメータを適宜変更することで取得する PET データを最適化する必要があるかもしれない。

## 4.6 結論

肺野を模擬したファントム実験により，PET/CT 装置に新たに搭載された AMF において，PET 画像と CT 画像の位置ずれによる影響を明らかにした．NMSE，RC，体積の評価により，呼気相での CT による減弱補正を行った PET 画像が最も静止画像に近いことが示された．AMF を使用する場合，可能な限り呼気息止めにて CT 撮像することが望ましく，吸気での CT 撮像は推奨されない．

## 第5章 $^{123}\text{I}$ -IMP を用いた脳血流定量法における自動プログラムの開発

### 5.1 脳血流 SPECT 検査

#### 5.1.1 対象疾患

脳血流 SPECT 検査は、局所脳血流分布を観察することが可能であり、脳血流低下部位検出や経過観察、治療効果判定等の客観的評価法に利用されている[95]。対象疾患は、脳梗塞、脳動脈閉塞・狭窄、一過性脳虚血発作、モヤモヤ病、認知症、てんかん、脳炎、脳腫瘍、および精神疾患である[31]。以前は脳梗塞、脳動脈閉塞・狭窄における診断が最も多く、次いで認知症診断が多いことが報告されていたが、現在では認知症診断における使用が拡大しつつある[96]。認知症診断にはアルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、脳血管性認知症等があるが、疾患により特異的な集積低下を呈することから、鑑別診断に用いられる[3]。

#### 5.1.2 放射性医薬品

脳血流 SPECT 検査で使用されている放射性医薬品とその特徴を表 5.1 に示した。放射医薬品として  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  で標識された  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ethyl cysteinate dimer ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD) ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethylpropyleneamine oxime ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) ,  $^{123}\text{I}$  で標識された  $^{123}\text{I}$ -IMP の 3 剤が臨床で使用されている[96]。それぞれの医薬品によって詳細な集積機序は異なるが、全ての医薬品において静脈投与後、脳血流脳関門を通過し、脳実質へ取り込まれることで脳血流を評価することが可能となる[31]。

表 5.1 脳血流 SPECT 検査に用いられる放射性医薬品

放射性薬剤	半減期 (時間)	エネルギー (keV)	壊変形式	投与量 (MBq)
$^{123}\text{I}$ -IMP	13.2	159, 529	軌道電子捕獲	37～222
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD	6	141	核異性体転移	370～740
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO	6	141	核異性体転移	370～740

$^{123}\text{I}$ -IMP はアミンと類似した構造であり、アミン受容体に特異的に結合する特徴を有している[97]。  $^{123}\text{I}$ -IMP が静脈内に投与されると、肺動脈から肺へ取り込まれ、肺から徐々に血液中へクリアランスされる。クリアランス後、脳へ移送され、初回循環にて約 90%以上が脳内に取り込まれることになる。  $^{123}\text{I}$ -IMP と他の 2 剤における血流追従性を図 4.1 に示した。  $^{123}\text{I}$ -IMP は他の 2 剤に比べ、高血流領域に関しても追従することから、負荷脳血流検査に優れている[29]。

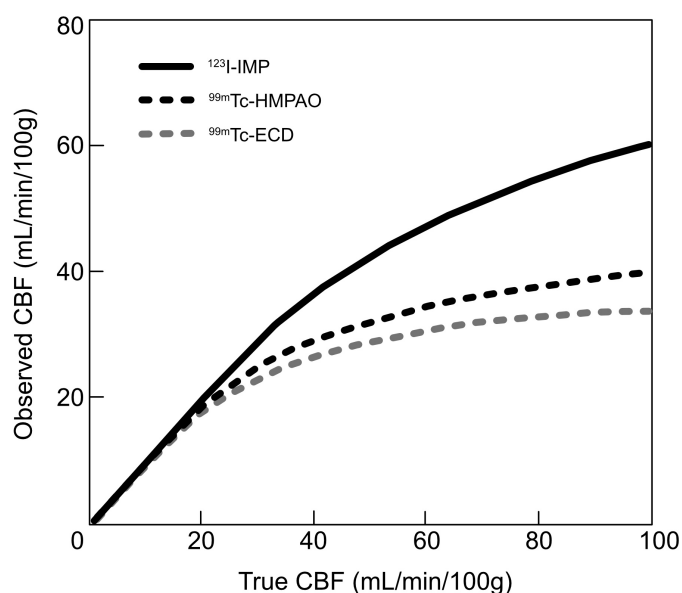


図 5.1 脳血流 SPECT における薬剤ごとの血流追従性

### 5.1.3 脳血流定量法

脳血流定量は、投与したトレーサーの脳への入力量を推定し、脳組織における血流量を算出する方法である。脳血管障害においては、脳血流値を客観的に評価することで、治療効果判定や経過観察に用いられることから、非常に重要な方法である[98]。脳血流 SPECT 検査における脳血流定量法を表 5.2 に示した。  $^{123}\text{I}$ -IMP においては、これまで Auto radiography (ARG) 法、Microsphere (MS) 法等が提案されており、近年、我々の研究室で開発した SIMS 法がある[99-101]。

表 5.2  $^{123}\text{I}$ -IMP を用いた脳血流 SPECT 検査における脳血流定量法

定量法	
侵襲的	Microsphere (MS) 法 <sup>1)</sup>
	Autoradiography (ARG) 法 <sup>2)</sup>
	Non-invasive MS (NIMS) 法 <sup>3)</sup>
非侵襲的	T-plot法 <sup>4)</sup>
	Non-invasive ARG法 <sup>5)</sup>
	Simple microsphere (SIMS) 法 <sup>6)</sup>

- 1) Kuhl DE, et al. J Nucl Med. 1982; 23: 196-203.
- 2) Iida H, et al. J Nucl Med. 1994; 35 (12) : 2019-2030.
- 3) 米倉義晴, 他 : 核医学. 1997; 34: 901-908.
- 4) Tomiguchi S, et al. Ann Nucl Med. 2010; 24: 387-393.
- 5) Kyeong M K, et al. NeuroImage. 2006; 33: 1126-1135.
- 6) Ofuji A et al. Ann Nucl Med. 2016 Apr; 30 (3) : 242-9.

#### 5.1.3.1 Microsphere 法

Microsphere とは直径が  $1\sim 1000\ \mu\text{m}$  の球状の固体粒子のことを示しており, その粒子が左室内に投与されると全身循環により各臓器に移送され, 毛細血管を詰める状態となり組織内に留まることになる[102]. この現象を仮定したコンパートメントモデルが **Microsphere model** であり, Microsphere 法は, **Microsphere model** により目的臓器の血流量を簡便に定量化する手法である[99].

$^{123}\text{I}$ -IMP は初回循環で効率的に脳内に取り込まれ, 投与早期には脳内からのクリアランスを無視することが可能であることから, **Microsphere model** が成立する. これにより, 脳内からのクリアランスや再分布などを考慮する必要がなく, 簡便に脳血流量を算出することが可能となる. Microsphere 法における脳血流値  $F$  の算出方法を式 (5.1) にて示した[99]. 動脈中の  $^{123}\text{I}$ -IMP を  $\text{Ca}(t)$ , 流入速度  $K1$ , 脳内に取り込まれる放射能  $\text{Cb}(t)$ とし, 局所脳血流  $F$  はある時刻  $t$  の脳内放射能濃度  $\text{Cb}(t)$ を時刻  $0$  から  $t$  までの動脈中の放射能濃度 (入力関数) の積分値で除したものである.

$$F = \frac{Cb(t)}{\int_0^t Ca(t)dt} (K1 = F) \quad (5.1)$$

つまり、Cb(t)は SPECT 収集により得られた脳組織局所の放射能濃度で、 $\int_0^t Ca(t)dt$ は一定の速度と時間で採取された動脈血中の放射能濃度である。持続動脈採血値を用いて局所脳血流値を算出する式は、次式により導かれる。

$$Cb(5) = F \times \int_0^t Ca(5)dt \quad (5.2)$$

$$N \times A = R \times \int_0^t Ca(t)dt \quad (5.3)$$

ここで、Cb(5)は Microsphere model が成立する 5 分時の SPECT 画像に関心領域 (regional of interest ; ROI) を設定して求めた脳組織中の放射能濃度 (Bq/min/g), F は CBF 値 (ml/g/min), Ca(t)は動脈血中放射能濃度 (Bq/ml) そして R は持続動脈採血速度 (ml/min) である。動脈血から脳に取り込まれる割合 (抽出率) を補正するため、シリンジ内の放射能濃度 A に N を乗算する。

#### 5.1.3.2 Simple microsphere 法

Microsphere 法では、脳血流量を算出するために被検者に対して、持続動脈採血が必要となる。動脈採血は痛みを伴うことから、採血を行わない非侵襲的な定量法が期待されている[103]。このことから、Simple microsphere (SIMS) 法が開発された[101]。SIMS 法は、胸部 RI-angiography 上の肺動脈および右左肺に ROI を設定することにより、肺動脈 (Pulmonary artery ; PA) のトレーサー通過量および肺のクリアランス量 Washout ratio (WR) を算出する。これらを掛け合わせることで、入力関数とすることで、精度の高い定量法とした。

PA の ROI 設定ならびに時間放射能曲線 (TAC) における投与量推定を図 5.2 に示した。PA における投与量は、TAC 下の面積 (Area under the curve ; AUC) とした。



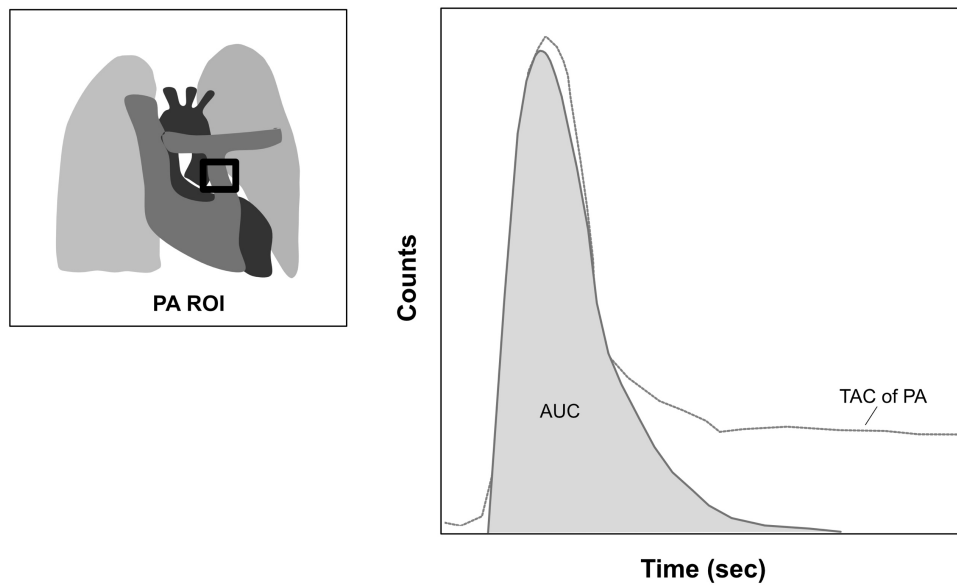


図 5.2 肺動脈 TAC における投与量推定

また Lung の ROI 設定ならびに TAC における WR の算出を図 5.3 に示した. Lung における Washout は, 最大カウント値と時間を掛け算した面積に対して, AUC を引き算することにより, Washout の割合を推定した.

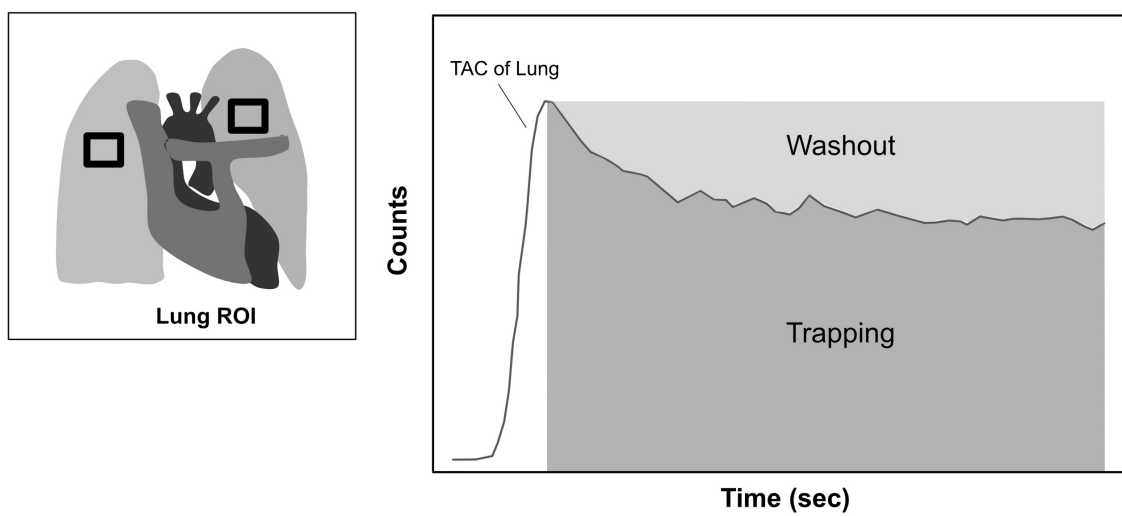


図 5.3 肺 TAC における WR 算出

これにより，入力関数が式 (5.4) より算出可能となる．

$$\int Ca(\tau)d\tau = a \times AUC_{PA} \times WR + b \quad (5.4)$$

定数 **a, b** は線形回帰分析を実施することで推定が可能である．この式を用いて，**Microsphere model** に当てはめると以下のような式 (5.5) で脳血流値を算出できる．

$$rCBF = \frac{Cb(t)}{a \times AUC_{PA} \times WR + b} \quad (5.5)$$

## 5.2 経緯と目的

脳血流 SPECT 検査を用いた rCBF の測定は、虚血性脳血管障害における脳血流評価に用いられており、治療方針の決定や治療効果判定を判断する重要な検査である[95]。正確な rCBF を測定するためには、画像から rCBF を算出するための正確な定量法が必要となる[102]。これまで  $^{123}\text{I}$ -IMP,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT を用いた定量法が提唱されてきた[99,104-107]。 $^{123}\text{I}$ -IMP における脳血流定量法では、侵襲的定量法である ARG 法が臨床で最も使用されてきた。しかしながらこのような侵襲的な定量法には、採血による被検者の苦痛を伴うことになる。一方で非侵襲的な定量法は、簡便で苦痛のない手順が期待できるため、臨床的に有用である[103]。我々は近年、胸部 Dynamic planar 画像と脳 SPECT 画像を用いた非侵襲的定量法である SIMS 法を開発した[101]。SIMS 法は、 $^{123}\text{I}$ -IMP の薬物動態を考慮した定量法であり、胸部 Dynamic planar 画像により PA の AUC と肺からの WR を用いて入力関数を決定し、脳 SPECT 画像に対して解析を行うことで、rCBF を算出する。本手法においては、PA ならびに両肺における ROI を手動で設定する必要がある。手動による 2 種の ROI 設定は、SIMS 法における入力関数決定の精度および再現性を低下させる可能性がある。このことから、SIMS 法の入力関数を決定するための全自動 ROI 設定アルゴリズムが開発できれば、SIMS 法における解析精度および再現性の向上が可能となる。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT を用いた Improved Brain Uptake Ratio (IBUR) 法の入力関数決定のため、胸部 RI-angiography 画像を数学的および統計的に解析することで上行大動脈自動 ROI 設定プログラム (IBUR-auto-ROI) を開発した[108]。 $^{123}\text{I}$ -IMP は静脈注射後、肺に蓄積され、徐々に全身循環に放出される[29]。一方で、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD は肺に蓄積することなく循環する。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD と  $^{123}\text{I}$ -IMP は薬剤注入から全身循環までの薬物動態が異なるため、この  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT における自動プログラムを SIMS 法に適用することは困難である。IBUR-auto-ROI は、上行大動脈画像抽出と ROI 位置決定プログラムから構成されていた[108]。しかしながら、PA における  $^{123}\text{I}$ -IMP の血行動態は上行大動脈とは異なるため、SIMS 法の PA 画像抽出に上行大動脈画像抽出プログラムを適用することはできない。さらに SIMS 法では PA ROI 設定プログラムに加え、肺 ROI 設定プログラムも合わせて必要である。PA と肺を含んだ胸部 Dynamic planar 画像のフレームは、それぞれ画像上の各特徴量を用いることで抽出することが可能である。また肺 ROI の位置設定は、画像上の肺野の重心を利用して決定することになることから、 $^{123}\text{I}$ -IMP 固有の全自動入力関数決定プログラムを開発することが可能である。

したがって本研究の目的は、SIMS 法における全自動入力関数決定プログラムを開発し、その臨床的有用性を確認することである。

## 5.3 原理

### 5.3.1 プログラム構成

$^{123}\text{I}$ -IMP の動脈血中濃度は、 $^{123}\text{I}$ -IMP 胸部 RI-angiography 画像における PA のカウントと肺からの washout カウントの解析により推定する．SIMS 法の入力関数は、PA と左右の肺に ROI を設定し、PA と積算肺 WR の AUC を用いて決定した．SIMS 法における全自動入力関数決定プログラムの概要図を図 5.4 に示した．入力関数決定プログラムでは、この PA と肺の 2 種の ROI 設定を行い、肺 WR 計算および入力関数決定を行うプログラムとして開発した．プログラムは、RI-angiography 画像の標準化をおこなった後に、画像選択、右心系 PA 画像の抽出、PA 候補領域の決定および PA ROI 設定、肺 ROI 設定および WR 算出のステップで構成されている．

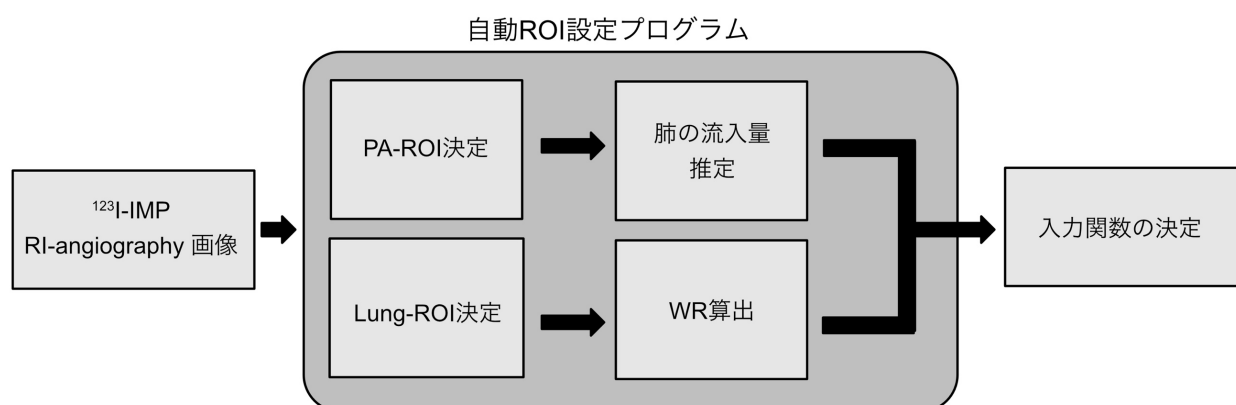


図 5.4 全自動入力関数決定プログラムの概要図

### 5.3.2 RI-angiography 画像の標準化

胸部 RI-angiography 画像における位置やピクセルサイズ等は、被検者や使用しているガンマカメラによって異なるため、解析に不具合を生じさせる可能性がある．このため RI-angiography 画像の標準化は、IBUR 法の自動 ROI 設定プログラムの一部を用いて実施した．すべての胸部 RI-angiography 画像のピクセルサイズは、線形補間を用いてボクセルを分割しない最小のサイズである 2.21 mm に変換された．

### 5.3.3 画像選択

PA と肺 ROI 設定を行う前に、PA および肺が描出されている胸部 RI-angiography 画像を選別する必要がある。標準化された胸部 RI-angiography 画像に対して全領域に ROI を設定した。ROI 内の平均カウントによる時間活性曲線 (TAC) を求めた。図 5.5 に TAC を示した。

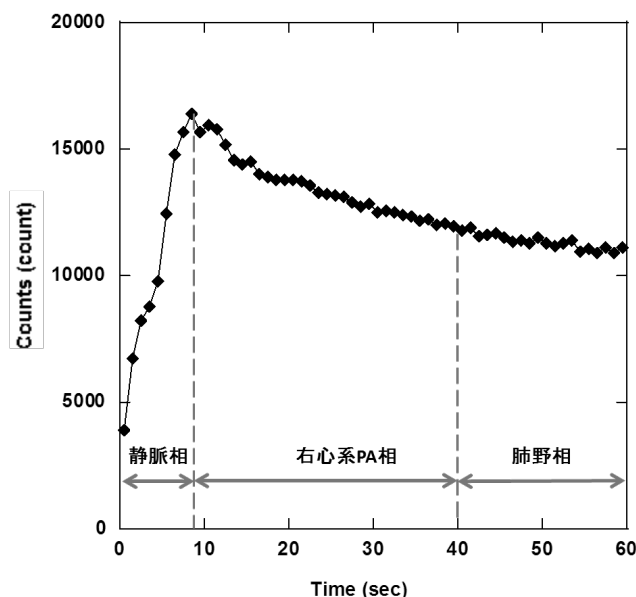


図 5.5 胸部 RI-angiography 画像全体の TAC

この曲線の特徴を解析することで、静脈相、右心系 PA 相、肺野相の 3 相を決定した。測定した TAC で最大カウントのフレームは、鎖骨下静脈から下行大動脈への  $^{123}\text{I}$ -IMP の流れ (静脈相) を示していた。ピークとなったフレーム後、数秒間 TAC は変化せず、その後急速にカウント減少を呈した。ピークからカウント減少までの間には、それぞれ静脈相と動脈相 (右心系 PA 相) を含むことになる。静脈相は鎖骨下静脈、下大静脈、右心房、PA、肺動脈分岐部などを描出した画像である。また動脈相は、左心房、左心室、大動脈弓を描出した画像である。その後、TAC は徐々に減少していく。右心系 PA 相のフレーム終末は、TAC の一次微分曲線値が一定となる最初のフレームに決定した。ここからのカウント変動が安定したフレーム (40~60 秒の RI-angiography 画像) は、肺野相を示している。この相では、 $^{123}\text{I}$ -IMP が肺にトラップされているため、一次微分曲線値はほぼ一定であった。

### 5.3.4 右心系 PA 相画像の抽出

静脈相および肺野相の画像は，これらの各フレームを加算することにより抽出した．また右心系 PA 相の画像においては，すべてのフレーム画像から静脈相および肺野相の画像を減算することにより抽出した (図 5.6) ．

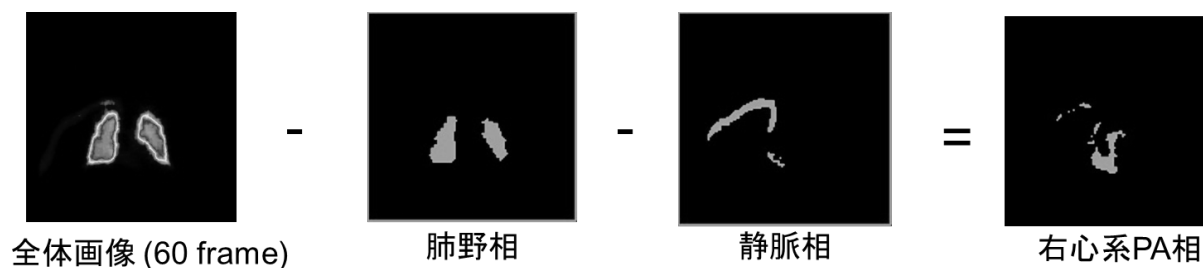


図 5.6 右心系 PA 相の抽出

### 5.3.5 PA 候補領域決定および PA ROI 設定

最大カウントの 85% 閾値を設定した P-tile 法を右心系 PA 相の画像に適用し，2 値化画像を作成した．PA 候補領域は，画像上の x 方向のプロファイルカーブを用いて決定された．このプロファイルカーブは x 方向の画素値を加算したもので，図 5.7 のように 2 つのピークを持つことになる．PA 候補領域は，2 ピーク目の最大値を中心に $\pm 2$  画素 (4.42 mm) の領域とした．最終的な PA における ROI 位置は，PA の候補領域内の重心位置に設定し，ROI は円形とし，その半径は PA の大きさを超えないように設定した．

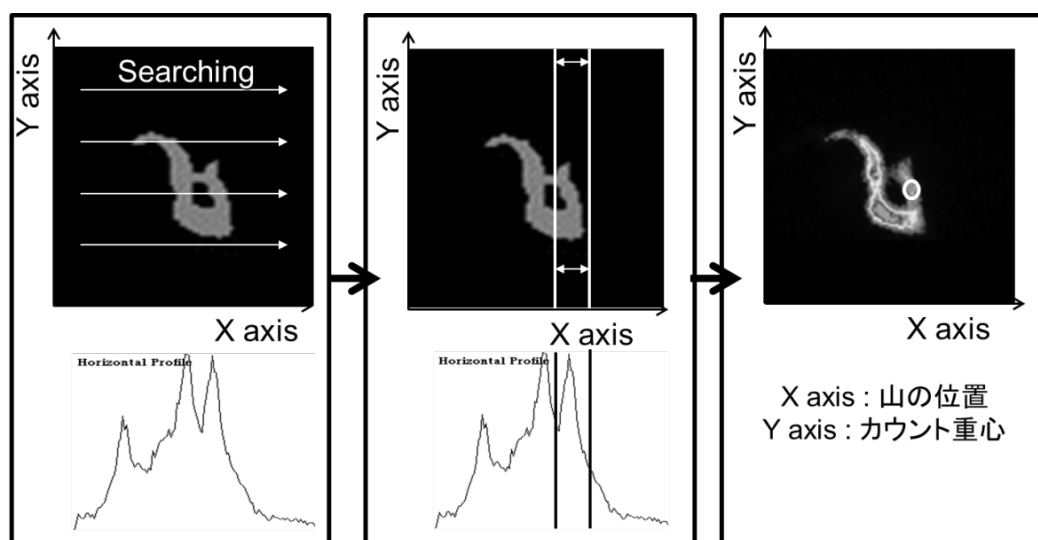


図 5.7 PA 描出画像における ROI 決定過程

### 5.3.6 肺 ROI 設定および WR 算出

最大カウントレベルの 40% 閾値に設定した P-tile 法を肺野相画像に適用し、2 値化画像を作成した。作成した 2 値化画像上に存在する 2 つの大きな領域を、それぞれ左肺野と右肺野と定義した。続いて、2 つの肺野のそれぞれから重心を決定し、矩形 ROI (10×15 ピクセル) を設定した (図 5.8) 。肺 ROI を設定することで、左右肺の TAC を求め、両肺の平均値を元に WR を算出した。注射 2 分後の TAC は、指数関数のフィッティングにより推定した。

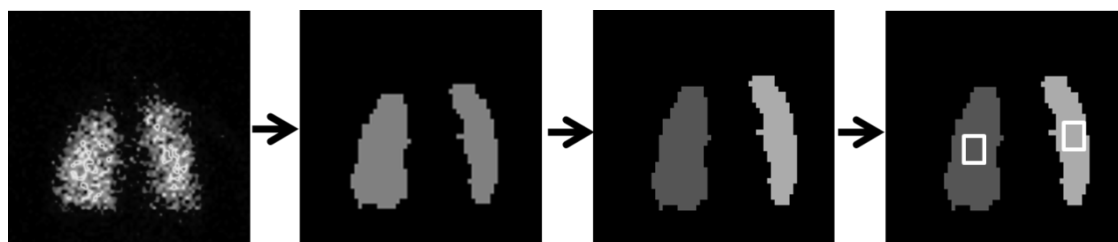


図 5.8 Lung-ROI 決定における画像処理変化

## 5.4 方法

### 5.4.1 対象および撮像条件

全自動入力関数決定プログラムの開発には、熊本大学医学部附属病院で  $^{123}\text{I}$ -IMP 胸部 RI-angiography と SPECT 検査を受けた 9 例 (男性 5 例, 女性 4 例, 平均年齢 64.2 歳) の画像を使用した。またプログラム検証には、川崎医科大学附属病院で  $^{123}\text{I}$ -IMP 胸部 RI-angiography と SPECT 検査を受けた連続 34 例 (男性 23 例, 女性 11 例, 平均年齢 59.6 歳) の画像を使用した。

いずれの患者も肺疾患は有していなかった。川崎医科大学附属病院および熊本大学医学部附属病院における施設倫理委員会にて、それぞれ承認され、患者のインフォームドコンセントの要件を免除している。また画像データは、ヘルシンキ宣言および各施設倫理委員会の規定に基づき、すべて匿名で取り扱われた。

$^{123}\text{I}$ -IMP 画像は各施設で SPECT 装置 (Millennium VG, GE, USA : 熊本大学病院, E-cam, Siemens, Germany : 川崎医科大学附属病院) を用いて行われた。川崎医科大学附属病院) を用いて行った。 $^{123}\text{I}$ -IMP 投与後、低エネルギー高分解能 (Low energy high resolution : LEHR) コリメータを備えた検出器を用いて、胸部の  $^{123}\text{I}$ -IMP Dynamic planar 画像を 2 分間 (1 秒/フレーム,  $128 \times 128$  マトリックス) 収集した。ピクセルサイズはそれぞれ 2.21 mm および 4.00 mm であった。投影データには、メインウィンドウ  $160 \text{ keV} \pm 20\%$ , サブウィンドウ メインウィンドウに隣接した  $\pm 7\%$  に設定し、TEW 法による散乱補正を行った。Dynamic Planar 画像では、減衰補正は行わなかった。SPECT は LEHR コリメータを用いて 25 分の Mid-scan time で実施した。Projection データは検出器を  $360^\circ$  連続回転させて 20 秒ごとに取得した ( $60 \text{ step}/360^\circ/20 \text{ s}$ ,  $128 \times 128 \text{ matrix}$ )。SPECT 画像は OSEM 法 (4 サブセット, 40 反復) を用いて取得した。減衰補正は機器に依存しない画像を得るために、SPECT 画像の閾値により頭部表面から輪郭を抽出し、Chang 法を用い、減弱係数  $0.12/\text{cm}$  にて行った。後処理フィルタには、Butterworth フィルタ (cutoff  $0.5 \text{ cycles/cm}$ , order 8) を使用した。

### 5.4.2 解析方法

ヒストグラム法における ROI 中心座標と自動法における ROI 中心座標と比較し、自動法の整合性を明らかにした。ヒストグラム法は、肺動脈のヒストグラム解析により最大カウント位置を決定し、ROI 中心とした。自動法で設定した ROI を用いて SIMS 法で求めた脳梁部の rCBF 値を、ヒストグラム法で設定した ROI を用いて求めた rCBF 値と比較した。すべての SPECT 画像は、rCBF 値を客観的に推定するために、解剖学的に標準化された CBF SPECT 画像に 3 次元定位 ROI テンプレート (Three-dimensional stereotaxic ROI template : 3DSRT) を用いて解析した。本研究では、rCBF 値を各セグメントの平均値とした。Dynamic 画像における ROI の設定から入力関数の算出までは、パーソナルコンピュータ (PC) (Precision T7500, Dell, USA) にインストールした C++ を用いた独自の解析ソフトウェアにより自動的に行った。全自動入力関数決定プログラムを組み合わせることにより、全自動 SIMS プログラムを構築した。rCBF 解析は PC を使用して行った。



## 5.5 結果

自動法とヒストグラム法における PA ROI 位置の違いを図 5.9 にて示した．自動法とヒストグラム法の一致率は 94% (32/34) であった．ROI 位置の平均差は，X 方向で $\pm 1$  ピクセル (2.2 mm) ，Y 方向で $\pm 3.5$  ピクセル (7.7 mm) であった．

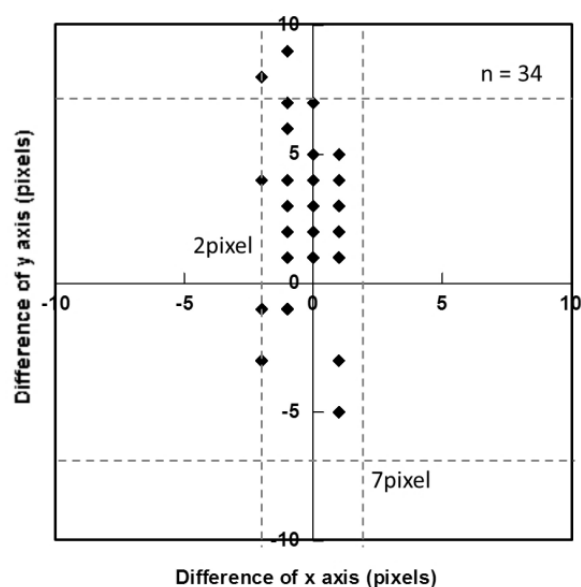


図 5.9 ヒストグラム法と自動 PA -ROI の差の分布

表 5.3 は，自動法とヒストグラム法における肺の ROI 位置の差を比較したものである．ROI 位置の差の平均は，右肺領域で x 方向に $\pm 0.56$  ピクセル (1.3 mm) 、y 方向に $\pm 3.11$  ピクセル (6.9 mm) であった．左肺の平均差は x 方向で $\pm 0.6$  ピクセル (1.3 mm) 、y 方向で $\pm 2.6$  ピクセル (5.7 mm) であった．自動法とヒストグラム法の一致率は 91% (31/34) であった．

表 5.3 自動 PA-ROI の一致状況

症例数	34
一致	31
不一致	3
一致率	91%

図 5.10 は，自動法とヒストグラム法による PA AUC の関係を示した．これらの独立した手法で得られた個々の AUC は，良好な相関を示していた ( $r=0.91$ ,  $p<0.01$ ) ．

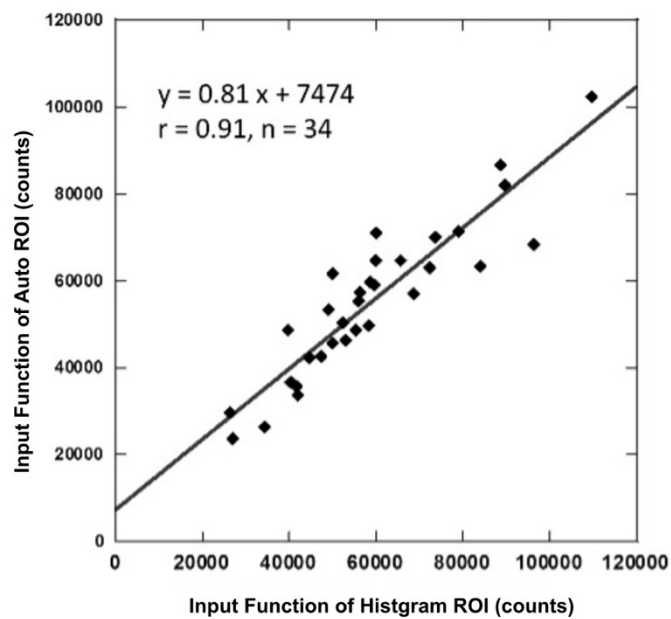


図 5.10 ヒストグラム法と自動 ROI の入力関数の関係

図 5.11 は，自動法とヒストグラム法による Washout rate (WR) の関係を示した．これらの独立した手法で得られた個々の WR は，良好な相関を示していた ( $r=0.96$ ,  $p<0.01$ ) ．

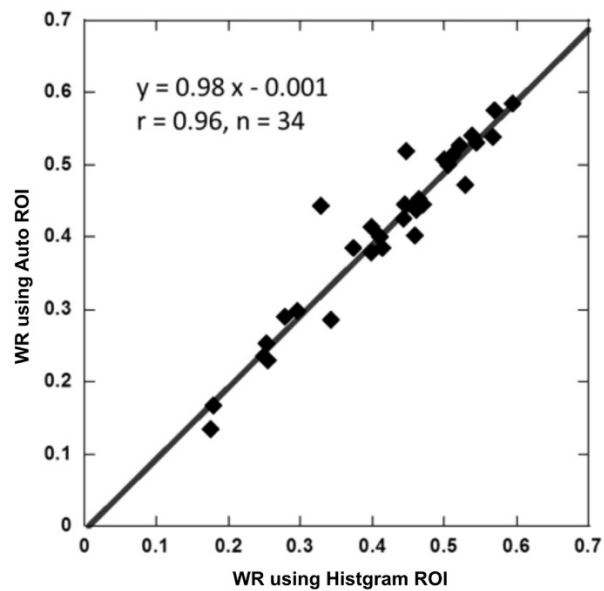


図 5.11 ヒストグラム法と自動 ROI の WR の関係

図 5.12 は、自動とヒストグラム法の測定による rCBF 測定値の関係を示した。これらの独立した手法で得られた個々の rCBF 値は、良好な相関を示していた ( $r = 0.97, p < 0.01$ )。

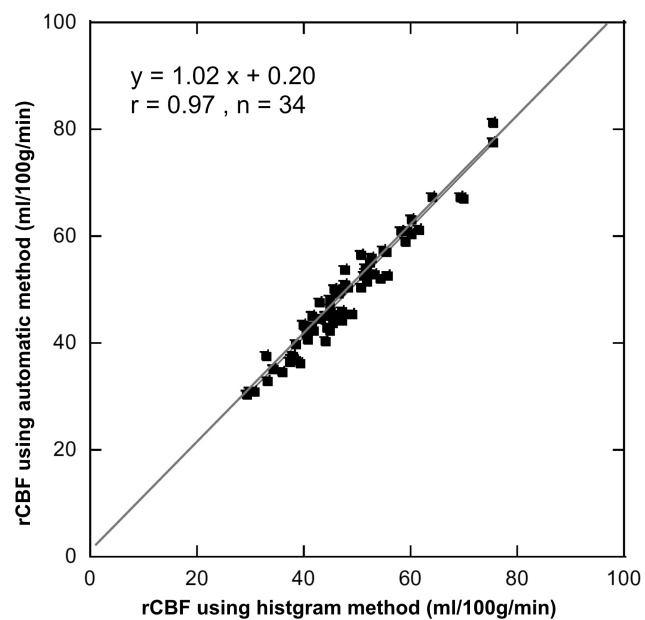


図 5.12 ヒストグラム法と自動 ROI による rCBF の関係

最後に、開発した自動 SIMS 法における総解析時間は 1～2 分であった。

## 5.6 考察

胸部 RI-angiography 画像に対する解析により、PA 領域と肺領域の 2 つの ROI 設定プログラムを構成する全入力関数自動決定プログラムを開発した。このプログラムは別の SPECT 装置で得られた患者画像を用いて検証されたが、本プログラムの ROI 設定精度は 90%以上であった。

自動 PA ROI 設定プログラムでは、すべての加算フレーム画像から静脈相および肺野相画像を減算して、右心系 PA 相を求めた。胸部 RI-angiography 画像の TAC を全画像 ROI で解析することにより、静脈相、肺野相の両画像を容易に決定することが可能であった。PA 候補領域は、画像上の x 方向のプロファイルカーブを用いて決定した。この曲線は、x 方向の画素値を加算して得られたもので、2 つのピークを持つ。

PA ROI は胸骨の減衰を避けるために設定し、真値に近いカウントは肋骨の間から得ることができる。そのため、本プログラムでは入力関数の過小評価を低減することが可能である。

この入力関数の自動決定方法は、簡便な画像位相解析とプロファイリング処理であり、本プログラムの最も大きな特徴である。IBUR 法の上行大動脈 ROI 自動設定プログラムでは、数学的・統計学的な解析が必要であった。したがって、SIMS 法の全自動入力関数決定プログラムは、IBUR 法のそれとは根本的に異なるものである。

このプログラムでは、3 症例における PA 位置を決定することはできなかった。これらの患者は  $^{123}\text{I}$ -IMP のボーラスの遅滞が起こったことが原因である。そのため、右心系 PA 相画像の範囲が推定範囲と一致しなかった。しかし、この問題は右心系 PA 相の推定範囲拡大により解決が可能である。

肺 ROI 設定プログラムでは、P-tile 法を用いて肺の領域を抽出した。肺野の矩形 ROI (10×15 ピクセル) は、肺野の重心上にそれぞれ設定した。ヒストグラム法による ROI 位置は自動 ROI 位置と異なっていた。しかし、それぞれの ROI は肺野上に設定され、ヒストグラム法 ROI による WR は自動 ROI による WR とほぼ同等との結果となった。このことは、矩形 ROI を用いた肺 ROI 設定プログラムが臨床において、適用可能であることを示唆していた。

また SIMS プログラムの完成に要する総時間は、既存の解析プログラムを用いた解析で 20～30 分かかるのに対し、1～2 分であった。したがって、本プログラムは核医学検査のスループットの効率を上げることが可能となる。

本研究では、肺疾患のない症例画像のみを使用した。肺疾患は肺における  $^{123}\text{I}$ -IMP の初期動態に影響を与えることが知られている[109]。したがって、SIMS 法は肺疾患のない患者に対して適用する必要がある。

Romonaheng らは、 $^{123}\text{I}$  平面ファントム画像の定量精度が 13%以下であることを報告している[110]。SIMS 法における全自動入力関数決定プログラムは、Planar 画像を解析して開発されたものである。したがって、本プログラムの定量精度は、その報告とほぼ同等となる。

## 今後の展望

IBUR 法の自動 ROI 設定プログラムは，肺クリアランス解析を行わない高ドメイン  $^{99m}\text{Tc}$  リガンド投与に有用である．一方，このプログラムは低線量の  $^{123}\text{I}$  リガンド，あるいは  $^{123}\text{I}$  と  $^{99m}\text{Tc}$  リガンドを肺クリアランス解析しながら投与する場合に有効である[101]．したがって，これらの技術はすべての非侵襲的定量的核医学検査に適切に適用することができる．

## 5.7 結論

胸部 RI-angiography 画像に対する解析により，PA 領域と肺領域の 2 つの ROI 設定プログラムからなる SIMS 法における全入力関数自動決定プログラムを開発した．本技術により， $^{123}\text{I}$ -IMP 非侵襲的脳血流定量検査の患者へのスループットが向上した．

## 第6章 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide を用いた新たな定量法の開発

### 6.1 ソマトスタチン受容体シンチグラフィ

#### 6.1.1 神経内分泌腫瘍

ソマトスタチン受容体シンチグラフィ (Somatostatin receptor scintigraphy ; SRS) の対象疾患は、内分泌細胞に由来する神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine neoplasm : NEN) である。NEN は全身に発生する腫瘍であり、特に消化器にて発生頻度が高いことが知られている[111]。本疾患は人口 10 万人に 3～5 人の新規患者が年間に発生する希少疾患であるが、患者数が年々増加していることも疫学調査で報告されている[112]。膵・消化管における NEN の WHO 分類を表 3 に示した[113]。病理学的所見である核分裂像数や Ki-67 指数により、腫瘍の分化度が高い腫瘍を Neuroendocrine tumor (NET) , 分化度の低い腫瘍のことを Neuroendocrine carcinoma (NEC) と大きく 2 種類に分類され、NET はさらに核分裂像数や Ki-67 指数に応じ、G1～3 の 3 段階に分類される。

表 6.1 膵・消化管における NEN の分類

分類	核分裂像数	Ki-67 (%)	分化度
NET G1	< 2	$\leq 2$	高
NET G2	2 ～ 20	3 ～ 20	
NET G3	< 20	< 20	
NEC	< 20	< 20	低

## 6.1.2 放射線医薬品

### 6.1.2.1 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide

現在、日本国内では NEN に対する診断として、形態的な診断である CT、MRI 等に加えて機能的な診断である  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide を用いた SRS が行われている[23]. 神経内分泌腫瘍に対する  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide の化学式および集積機序を図 6.1 に示した.  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide は、ソマトスタチンの類似体であるオクトレオチドに放射性同位元素  $^{111}\text{In}$  を標識した薬剤であり、NEN に多く発現しているソマトスタチン受容体 (Somatostatin receptor ; SSTR) , 特にサブタイプ 2, 3, 5 に対して特異的に結合する[24]. この集積分布をガンマカメラにて画像化することで NEN の位置を確認することが可能である. SSTR は、正常組織にも発現していることから、 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide は肝臓や脾臓、腎臓および腸管などに生理的集積として集積する[114].

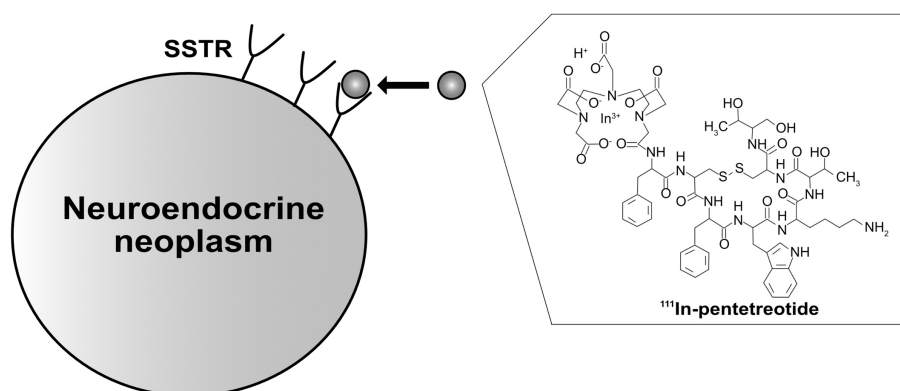


図 6.1  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide の化学式と集積機序

### 6.1.2.2 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC

近年、神経内分泌腫瘍に対する放射性医薬品として、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC の 3 種の PET 製剤が開発された. これらの 3 種の薬剤は  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide と同様にオクトレオチドに放射性同位元素  $^{68}\text{Ga}$  を標識していることから、SSTR のサブタイプ 2 に特異的に結合するが、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC はそれぞれ異なる親和性を持っている[115].  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC はサブタイプ 3, 5 に対して、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC はサブタイプ 5 に対して良好な親和性を示す. これまで神経内分泌腫瘍に対する核医学検査は、 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide を用いた SRS が主流であったが、昨今では原発病変、リンパ節転移、骨転移、肝転移、腹膜病変において描出能に優れているため  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC を用いた検査が推奨されている[116].

### 6.1.2.3 $^{177}\text{Lu}$ -oxodotreotide

$^{177}\text{Lu}$ -oxodotreotide は、ペプチド受容体放射性核種療法 (Peptide receptor radionuclide therapy ; PRRT) に用いられる薬剤であり、 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide と同様のオクレオチドに  $\beta$  線放出核種である  $^{177}\text{Lu}$  で標識した薬剤である[24]。  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide と同様の体内挙動を見せるため、 $^{177}\text{Lu}$  による治療前に SRS での SSTTR 発現確認が可能である[117]。日本国内においては、2021 年 6 月に放射性医薬品  $^{177}\text{Lu}$ -oxodotreotide として薬機法の承認がされた。  $^{177}\text{Lu}$ -oxodotreotide による PRRT は、中腸 NEN 患者を対象とした海外第III相試験が実施されており、中腸 NEN における標準治療に対して  $^{177}\text{Lu}$ -oxodotreotide 投与群で有意な延長 (8.4 mo for the control arm vs. not reached for  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE; hazard ratio of 0.21%–95% confidence interval, 0.13–0.33) を示した[118]。また海外第III相試験における患者選定では、あらかじめ SRS により視覚的評価法である Krenning score が 2 以上であることが条件となっている。

### 6.1.3 評価指標 Krenning score

NEN における SSTTR 発現を客観的に評価するため、SRS 画像における集積に対する視覚的評価 Krenning score が考案された[27]。Krenning score の評価方法を表 6.2 に示した[27]。本手法は、正常な細胞にも SSTTR 発現が起こることから、その代表的な肝臓、脾臓の生理的集積に対する NEN の相対的な集積度合いを 5 段階に分ける手法である。しかしながら、SRS の一般的な偽陽性の局在は 10%程度と報告されていることから、評価は適切な臨床状況 (血清クロモグラニン A, 尿 5-HIAA, 腫瘍グレードなど) を含めて行う必要がある[119]。また Krenning score は、 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT 検査などによるソマトスタチン受容体イメージングでも使用の可能性が報告されている[120]。

表 6.2 Krenning score

スコア	強度
0	集積なし
1	集積はあるが、低い
2	肝臓の集積と同等もしくはそれ以下
3	肝臓の集積より高い
4	脾臓の集積より高い



## 6.2 経緯と目的

神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine neoplasm ; NEN) は、10 万人に 2.5 人に発症する疾患であり、希少疾患として扱われている[121]. 本疾患は、疫学調査により患者数が年々増加していることが報告されている[112]. 現在、NEN に対する診断は、形態的な診断である CT, MRI に加え、機能的な診断である  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide を用いた核医学検査 (Somatostatin receptor scintigraphy ; SRS) が行われている[23]. この検査は、NEN に多く発生するソマトスタチン受容体 (Somatostatin receptor ; SSTR) のサブタイプ 2, 3, 5 に対して特異的に  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide が結合することで、NEN に集積し、その集積をガンマカメラにて画像化する検査である[24].

SRS は、局所診断ならびに転移診断としての使用、ソマトスタチン受容体の発現確認等での使用が推奨されている[25]. また、 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide と同様のリガンドを使用し、放射性核種の  $^{177}\text{Lu}$  や  $^{90}\text{Y}$  を合成することで、同様の機序を用いた  $\beta$  線治療がすでに行われている[118]. SRS は、 $\beta$  線治療による治療の有効性に影響を与えるソマトスタチン受容体の量を確認できる重要な検査であり、これからの核医学分野に期待される”Theranostics”に寄与することができる[122]. 現在、SRS は定量法が確立していないため、視覚的評価である Krenning score が一般的に用いられている[27].  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE を用いた臨床試験では、SRS にて Krenning score が 2 以上の症例に対し、治療を行うことが基準となっている[122]. Krenning score は、主観的な視覚スコアであり、再現性が保たれない可能性がある[123]. SRS を用いた診断の質の向上には、客観的に評価可能な定量法の開発が必要不可欠である.

Ito らが行った NEN を対象とした疫学調査では、腫瘍径 (1 cm 以上) とリンパ節転移の間に有意な相関 ( $p=0.01$ ) が認められており、1 cm 以上の NEN を確認することは临床上、非常に重要である[124]. しかし、SRS においては、SPECT の分解能による部分容積効果を大きく受けることにより、2 cm 未満の腫瘍に対するアクティビティを正確に評価することが困難となっている[120]. SPECT においては、部分容積効果 (Partial volume effect ; PVE) 補正を行うため、リカバリ係数 (Recovery coefficient ; RC) を用いた方法が立案されている[125]. この方法を適用することで、SRS-SPECT における PVE の問題を解決し、微小病変でも安定した定量値を算出できると考える.

また、SPECT においてエネルギーウィンドウの設定は、散乱補正やカウント量に影響を及ぼすことから、定量精度に影響を及ぼす因子である[126].  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  を用いた研究において、エネルギーウィンドウの最適化を行うことで、定量精度が向上したことが報告されている[127]. SRS-SPECT は、 $^{111}\text{In}$  の 2 つのエネルギーピーク 171 keV, 245 keV を用いた画像化が一般的に実施されている[128]. これらのピークは、ガンマカメラの計数効率に差があり、かつコリメータにおける隔壁通過の度合い、散乱補正の精度、カウント量などが異なることから、エネルギーウィンドウを合算して使用することは、定量精度への影響が懸念される[129]. 新たな定量法には、PVE 補正に加え、エネルギーウィンドウを選別することで、より高精度な定量法が開発可能である.

本研究の目的は、 $^{111}\text{In}$ -pentetretide SPECT/CT におけるファントム試験にて算出した RC を用いる PVE 補正とエネルギーウィンドウの選別を行い、定量精度の高い新たな定量法を開発することである。

## 6.3 方法

### 6.3.1 撮像条件

SPECT/CT 装置は, Symbia Intevo 16 (Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany) , コリメータは低中エネルギー汎用型コリメータ (Low Middle Energy General Purpose ; LMEGP) を使用した. 収集に使用したエネルギーウィンドウは, メインウィンドウを  $172 \text{ keV} \pm 7.5\%$ ,  $247 \text{ keV} \pm 7.5\%$ , サブウィンドウを  $172 \text{ keV}$  に対して lower 側に  $15\%$ , upper 側に  $8\%$  に,  $247 \text{ keV}$  に対して lower 側に  $10\%$  に設定した (図 6.2) .

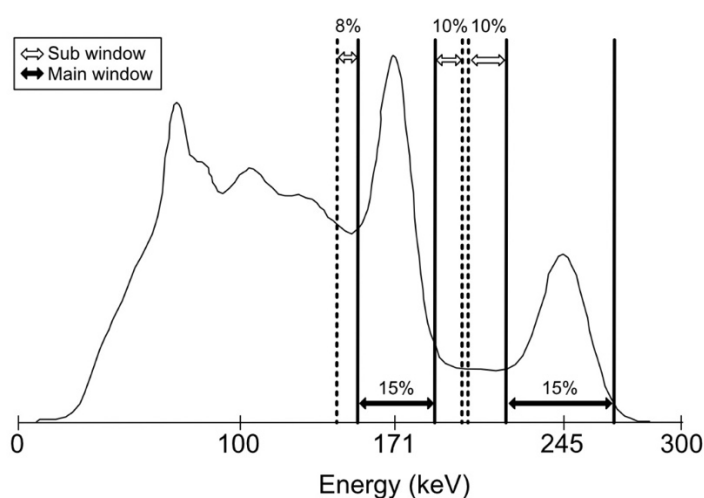


図 6.2  $^{111}\text{In}$  におけるエネルギースペクトル.

マトリクスサイズは  $128 \times 128$ , 拡大率を 1.0 とし, ピクセルサイズは  $4.8 \text{ mm}$  とした. 収集角度は,  $6^\circ$  step とし, 1step 40 秒の計 20 分の撮像時間で収集した. 再構成法は, Flash 3D を用い, 12 iterations, 6 subsets にて再構成を行った. またガウシアンフィルタは  $9.6 \text{ mm}$  を使用した. 散乱線補正は,  $171 \text{ keV}$  側で TEW 法,  $245 \text{ keV}$  側で DEW 法をそれぞれ適用した. 減弱補正は, CT 減弱補正を使用した. 減弱補正に使用した CT は, 管電圧  $130 \text{ kV}$ ,  $80 \text{ mAs}$  で適応型線量変調法 (CARE Dose 4D) を用い, SPECT 撮像の後に収集した. CT データは  $3 \text{ mm}$  のスライス厚に再構成し, ミディアムシャープカーネルとアッテネーションカーネル (それぞれ B50s と B31s) を用いた. すべての画像解析には, Daemon Research Image Processor (DRIP; Fujifilm Toyama Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan) . ならびに OsiriX software (Pixmeo, Bernex, Switzerland) を使用し, 解析を行なった.

## 6.3.2 Phantom studies

### 6.3.2.1 ファントム作成

各光電ピークにおける検討は，ファントム実験にて行った．上腹部を模擬するためファントムは，NEMA IEC ボディファントム (Data Spectrum, NC, USA) を用いた．ファントムには，径 37, 28, 22, 17, 13, 10 mm の Hot sphere と径 44 mm の Lung insert が配置されている． $^{111}\text{In}$ -pentetreotide における人体での 24 時間後の腎臓排泄率は 85%であり，かつ全身に対する上腹部の uptake が 60-70%程度である[128]．したがって 24 時間後の  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide の体内残留率は，およそ 20 MBq である．このことを考慮し，ファントム全体に  $^{111}\text{In}$  溶液が 13 MBq 封入した (図 6.3) ．

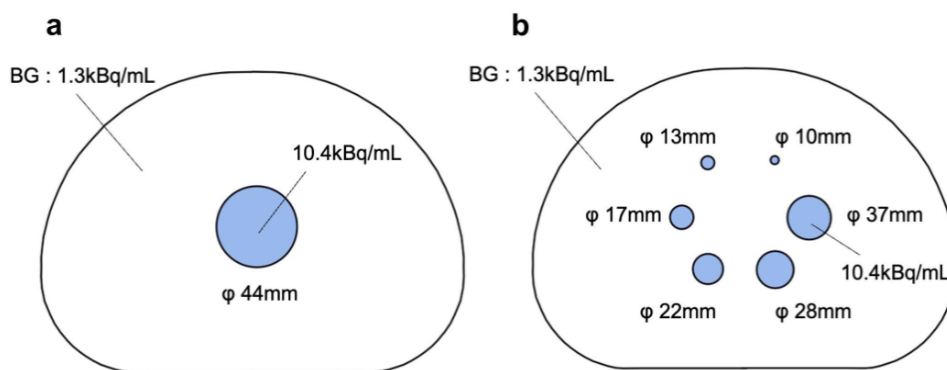


図 6.3 NEMA IEC Body ファントムにおける

a) lung insert b) hot sphere ( $\phi 37, 28, 22, 17, 13, 10$  mm) の位置

また定量値を算出するために必要な校正定数 (Cross Calibration Factor ; CCF) の測定を実施した．CCF 用のファントムには 95 mm 径 1170 ml 容量の市販のポリエチレンボトルを用いた．ボトルは， $^{111}\text{In}$  溶液を 3.47 kBq/mL 封入し，測定を実施した．

### 6.3.2.2 解析方法

SPECT/CT 画像は，メインウィンドウ 172 keV $\pm$ 7.5%, 247 keV $\pm$ 7.5%においてそれぞれ取得した画像 (171 keV-image, 245 keV-image) ，および 2 つのウィンドウを合算した画像 (sum-image) の計 3 種類を使用した．各ウィンドウにおける部分容積効果を調べるため，RC を求めた．また，求められた RC を用いて，部分容積効果を補正した新たな定量値 Indium uptake index (IUI) の算出を行なった．

各ウィンドウの SPECT 画像における Hot sphere, Lung insert に対して VOI を配置した。VOI の形状は, Hot sphere で球状, Lung insert で円筒状の VOI で配置した (図 6.4) 。 PET 検査では, The peak of standardized uptake value (SUV<sub>peak</sub>) が有用であることが多くの研究で示されている [130,131]。そこで, 本研究では, 集積のピーク値を用いて定量値を算出した。各 Hot sphere と Lung insert の VOI 内 1 cm<sup>3</sup> の平均カウントの最大値を測定し, ピークカウントとした。Jonsson らは, バックグラウンド活性の有無により RC が異なることを示した[132]。バックグラウンド活性の相互作用を低減するため, 本研究では RC 計算の分母を真の活性ではなく, 44mm 集積のカウントとした。RC は以下のように算出した。

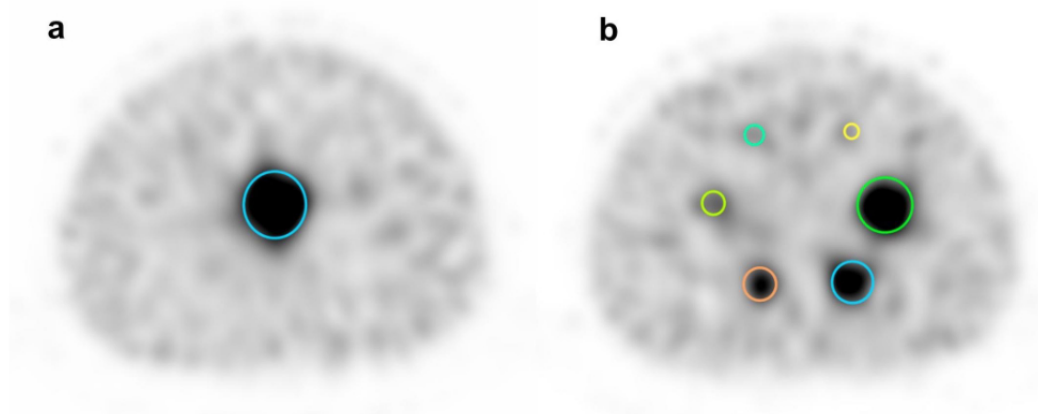


図 6.4 a) lung insert, b) hot sphere に対して ROI 配置

測定したピークカウントより部分容積効果の影響を推定するため, RC を以下の式 (1) にて算出した。

$$RC = \frac{C_{peak,i}}{C_{peak,44}} \dots\dots\dots (1)$$

ここで,  $C_{peak,44}$  は 44 mm の Lung insert におけるピークカウント,  $C_{peak,i}$  は各 Hot sphere のピークカウントとした。また, 算出した RC と Hot sphere, Lung insert の直径との関係を元に, 60 点の RC が観察可能となるよう, 各実測値同士の間にはスプライン補間を行った。スプライン補間には, プログラム言語 python にて自作したプログラムを用いた。測定した 3 つの RC に対して, その差を調べるために Wilcoxon の符号付順位和検定を行った。なお有意差の水準は  $p = 0.05$  とした。

各ウィンドウにおける ROI で算出された Hot sphere, Lung insert のピークカウントに対し、算出した各ウィンドウの径に合わせた RC でそれぞれ割ることにより、44 mm の直径以下の集積に対する部分容積効果を補正することが可能である。また、定量値は患者の投与量や体重の影響を受けるため、定量値の算出には患者の投与量や体重を考慮する必要がある。体重や投与量に依存しない定量値の算出には、SUV 法が一般的に用いられている[133]。今回、算出する定量値 (Indium uptake index ; IUI) では、その算出方法を参考にした。各 Hot sphere と Lung insert の IUI は、式 (6.1) のように計算した。

$$IUI = \frac{\frac{C_{peak\ i,energy}}{RC_{i,energy}}}{\frac{Dose\ radioactivity(Bq)}{Weight\ (g)}} \times CCF \quad (6.1)$$

ここで、 $C_{peak\ i,energy}$  は各ウィンドウにおける各 Hot sphere のピークカウント、 $RC_{i,energy}$  を各ウィンドウにおける径に合わせた RC とし、 $Dose\ radioactivity$  を実際にファントムに封入した放射エネルギー (Bq) 、 $Weight$  をファントムの重量 (g) とした。CCF は、ボトルに封入した放射能濃度と SPECT 画像からのカウントにより算出した値とした。

本研究では、径 20 mm 以下の集積のアクティビティを正確に測定できるかを確認するため、17 mm 球体に対する検討を行った。17 mm 球体に対し、IUI ならびに従来法である SUV を算出した。また理想的な定量値と算出した定量値の差を確認するため、%difference を算出した。% difference は式 (6.2) のように算出した。

$$\% difference = \frac{Index_{ref} - Index_{cal}}{Index_{ref}} \times 100 \quad (6.2)$$

ここで、 $Index_{ref}$  は、定量値 IUI および SUV のそれぞれの理想的な値 (IUI, SUV = 8.8) 、 $Index_{cal}$  は、計算によって算出された定量値 IUI および SUV とした。

### 6.3.3 Case study

#### 6.3.3.1 対象症例

使用した症例は、公益財団法人がん研究会有明病院にて 2016 年 4 月から 2020 年 3 月までにソマトスタチン受容体シンチグラフィを施行したうちの 14 名 (17 部位) の患者を対象とした。4 名が正常肝、7 名が肝転移 (脾臓腫瘍 2 名を含む) , 5 名が脾臓・頭部・体部腫瘍 (肝転移 2 名を含む) であった (表 6.3) 。すべての症例で,  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide (Octreoscan ; Fujifilm Toyama Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan) が投与され, 投与量は  $180.1 \pm 14.8 \text{ MBq}$  であった。症例の選択基準は,  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide 投与 24 時間後に SPECT/CT を少なくとも 1bed 施行していること, 肝臓正常例では, SPECT/CT 以外のモダリティにて肝臓に病変がないこと, 肝臓転移例ならびに脾臓頭部および脾臓体部腫瘍例では, SPECT/CT にて病変部に集積が確認できたこととした。本臨床試験は, がん研有明病院の倫理委員会で承認された (承認番号: 2020-1171) 。これらの臨床データはレトロスペクティブに解析されたものであり, その結果は今後の治療方針の決定に影響を与えるものではない。

表 6.3 対象症例の特徴

症例	年齢	性別	腫瘍部位	病変径 (mm)	Krenning score	T/B
1	61	F	脾臓	35	4	20.62
2	68	F	脾臓	30	4	64.2
3	52	M	脾臓	44	3	17.85
4	56	F	non (正常肝)	-	2	-
5	79	M	non (正常肝)	-	2	-
6	36	M	non (正常肝)	-	2	-
7	63	F	non (正常肝)	-	2	-
8	50	M	肝臓	25	3	7.41
9	61	F	肝臓	13	3	5.53
			肝臓	10	3	3.13
			脾臓	35	4	29.33
10	65	M	肝臓	11	3	2.72
			肝臓	> 44	4	23.45
11	42	M	肝臓	14	3	2.2
12	58	F	肝臓	13	3	2.18
13	61	F	肝臓	> 44	4	15.64
14	83	M	肝臓	30	3	3.96



### 6.3.4 解析方法

ファントム試験にて求めた RC ならびに CCF を用いて、定量値 IUI を肝臓正常例、肝転移、腓頭部および腓体部腫瘍を持つ症例にて算出した。

肝臓正常例における IUI の算出には、目視にて症例画像の肝臓部分に肝臓を囲える大きさの ROI を設置した (図 6.5a)。

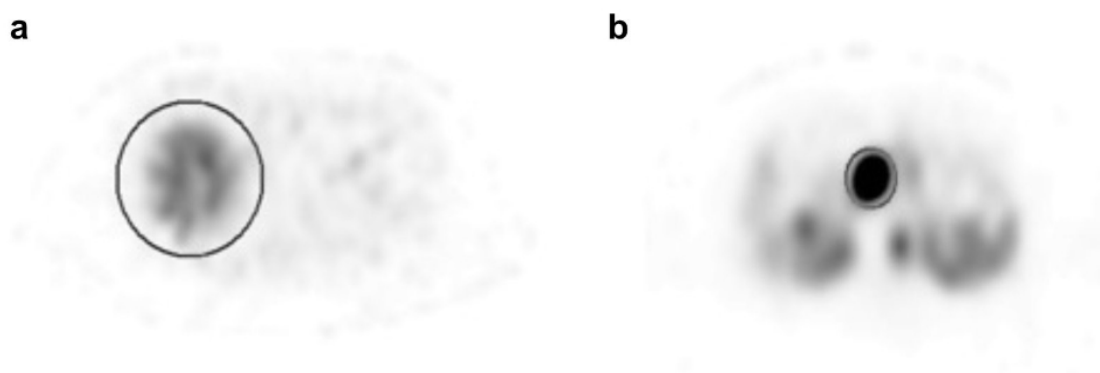


図 6.5 正常肝臓と腫瘍部における ROI の設置方法

得られたピークカウント、症例毎の投与量、体重を用い、肝臓領域における IUI を各ウィンドウで算出した。

肝転移や腓頭および腓体部腫瘍における集積に対し、腫瘍の大きさに合わせた ROI を設定し、腫瘍におけるピークカウントを測定した (図 6.5b)。直前の CT および MRI より腫瘍の大きさの測定した。測定した各腫瘍の長径を元に、RC を選択し、ピークカウントを用いて IUI を算出した。

全ての検証症例における腫瘍の集積に対し、表 4.2 に基づき Krenning score を決定した。また、肝臓正常例に関しては、Krenning score の基準に基づき、score 2 とした。この決定した Krenning score と IUI との関係を相関係数にて明らかにした。

算出した各エネルギーウィンドウの IUI に対し、群間の差を確認するために Friedman 検定を実施した。なお有意差の水準は  $p = 0.05$  とした。また Krenning score と IUI との関係を明らかにするために、ボックスプロット解析の実施ならびにスピアマンの順位相関係数を算出した。なお有意差の水準は  $p = 0.05$  とした。すべての統計解析には、Easy R (自治医科大学附属さいたま医療センター)、R 用のグラフィカル・ユーザー・インターフェース (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [134]を使用した。

## 6.4 結果

### 6.4.1 Phantom studies

各ウィンドウで収集した SPECT 画像の横断像を，図 6.6 で示した．

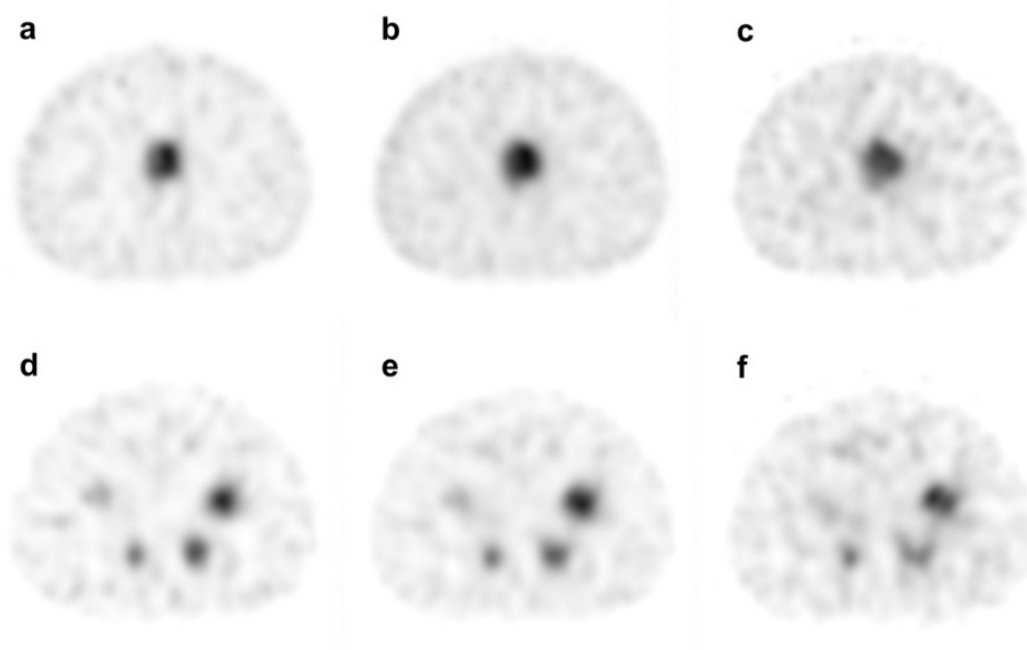


図 6.6 各ウィンドウ a), d) 171keV, b), e) 245keV, c), f) sum における  
NEMA IEC Body Phantom

245 keV-image に比べ，171 keV-image はバックグラウンド領域におけるノイズが比較的多い．また各球体の描出能においては，171 keV-image，245 keV-image の間に大きな差は見られず，Lung insert は 245 keV-image でより均一性のある円形を保っていた．

各ウィンドウでの NEMA IEC Body ファントムより求められた RC に対してスプライン補間後のグラフを図 5.7 に示した．

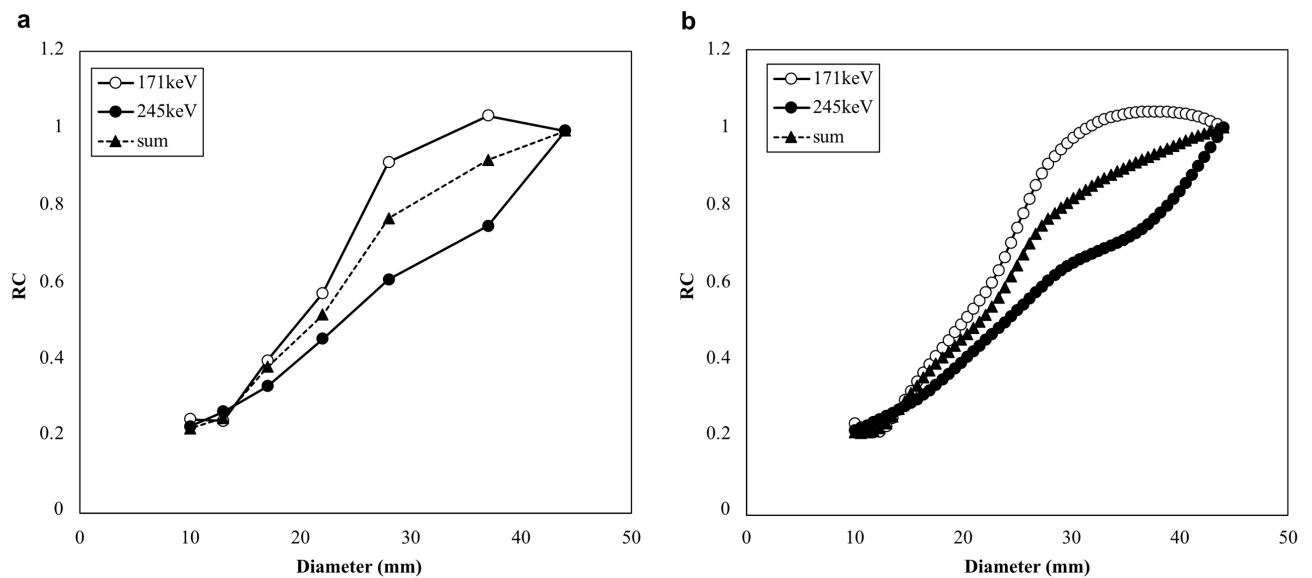


図 6.7 集積の直径と RC の関係

ウィンドウに限らず，部分容積効果の影響により，徐々に RC が下がる傾向となり，13mm および 10 mm 球の RC はほぼ同等の結果となった．171 keV において，球のサイズが 37 mm で RC は 1.0 付近に達したが，その他のウィンドウでは 44 mm まで 1.0 に達しなかった．これら 3 種類の RC 曲線に対して，有意な差が確認された ( $p < 0.005$ ) ．

各ウィンドウにおける 17 mm 径 Hot sphere での IUI, SUV における % difference を表 5.4 に示した．事前に求められた RC を用いることで，IUI でのエネルギーピーク間の差は，ほとんどなくなる結果となった．SUV が 50%以上の過小評価であった一方で，実際の放射エネルギーから算定される IUI = 8.8 に対し，sum, 171 keV, 245 keV の IUI はほぼ同等の結果となり，171 keV で 3.1%の過大評価，245 keV で 0.5%の過小評価の結果となった．

表 6.4 Hot sphere ( $\phi$  17 mm) に対する  
IUI, SUV と理想的な IUI, SUV (IUI, SUV = 8.8) の %difference

Energy Window	IUI	% difference	SUV	% difference
171keV	8.38	4.80%	3.3	62.50%
245keV	8.07	8.30%	2.62	70.20%
sum	8.39	4.60%	3.16	64.10%

### 6.4.2 Case study

各ウィンドウにおける症例画像の代表例を図 6.8 に示した.

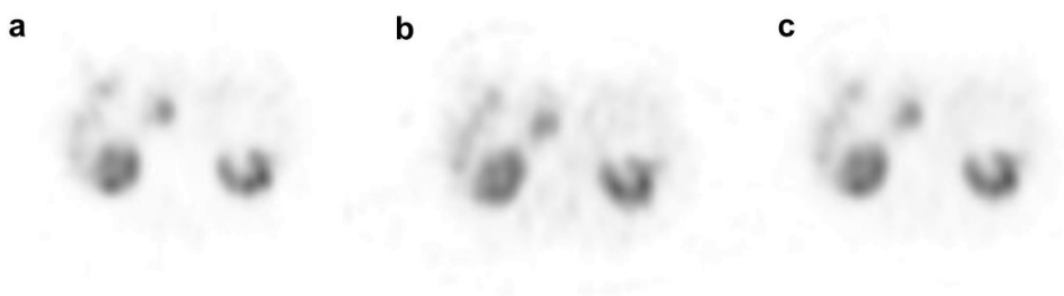


図 6.8 膝頭部に腫瘍を持った症例画像. a) 171keV, b) 245keV, c) sum.

ファントム実験の結果と同様に 245keV を用いた画像では, 体表面ならびに寝台に沿った僅かなカウントが存在した.

最後に各ウィンドウにおける IUI と Krenning score との関係を図 6.9 に示した.

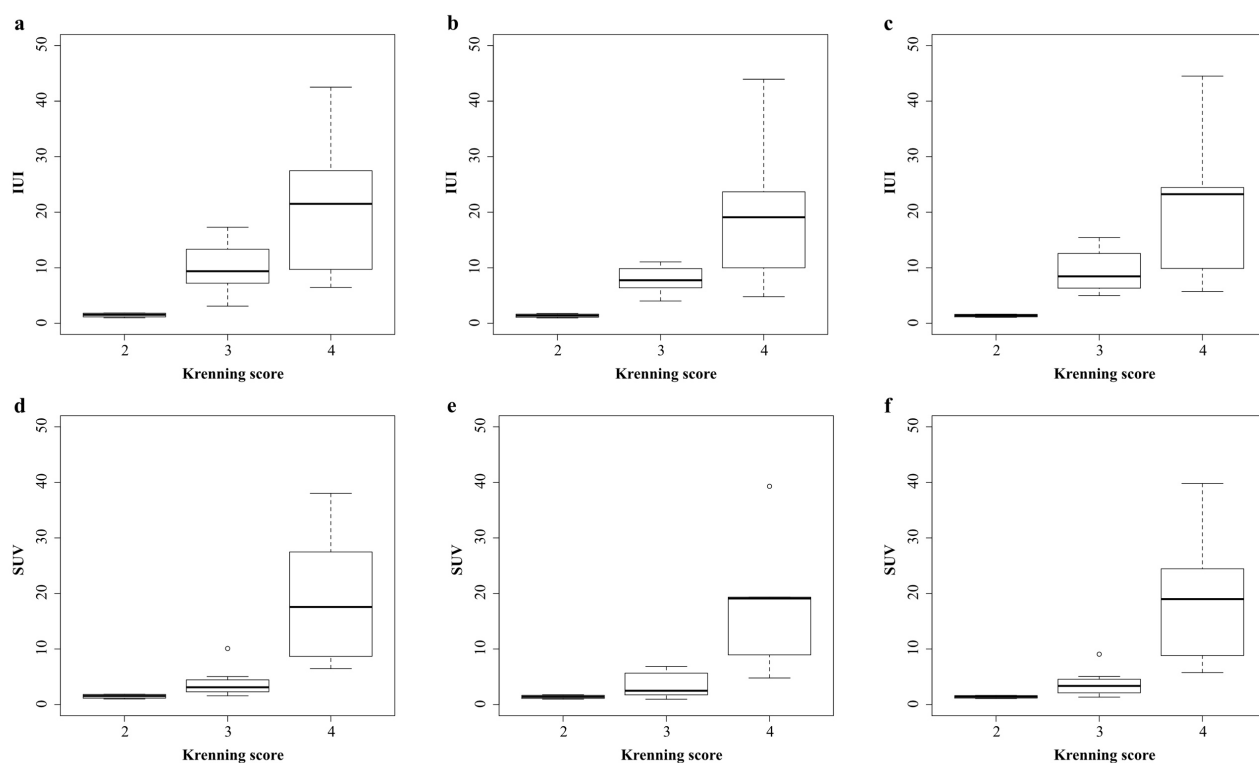


図 6.9 Krenning score と IUI の関係 (a, b, c) , SUV (d, e, f) との関係 ;  
171 keV (a, d) ; 245 keV (b, e) ; sum (c, f)

各ウィンドウにおける IUI に関して、3 群間には有意な差は認められなかった ( $p = 0.161$ )。また IUI と Krenning score との関係は sum :  $rs = 0.805$  ( $p < 0.005$ ) , 171keV :  $rs = 0.77$  ( $p < 0.005$ ) , 245keV :  $rs = 0.84$  ( $p < 0.005$ ) となり、各ウィンドウにて Krenning score に対して、IUI は強い相関を示した。Krenning score 3, 4 における IUI は、すべてのウィンドウで幅を持った値となった。

各 Krenning スコアの箱ひげ図を図 6.10 に示した。各 Krenning スコアにおいて、エネルギーウィンドウ間に有意な差は見られなかった (Krenning score 2 :  $p = 0.105$ 、Krenning score 3 :  $p = 0.093$ 、Krenning score 4 :  $p = 0.819$ )。

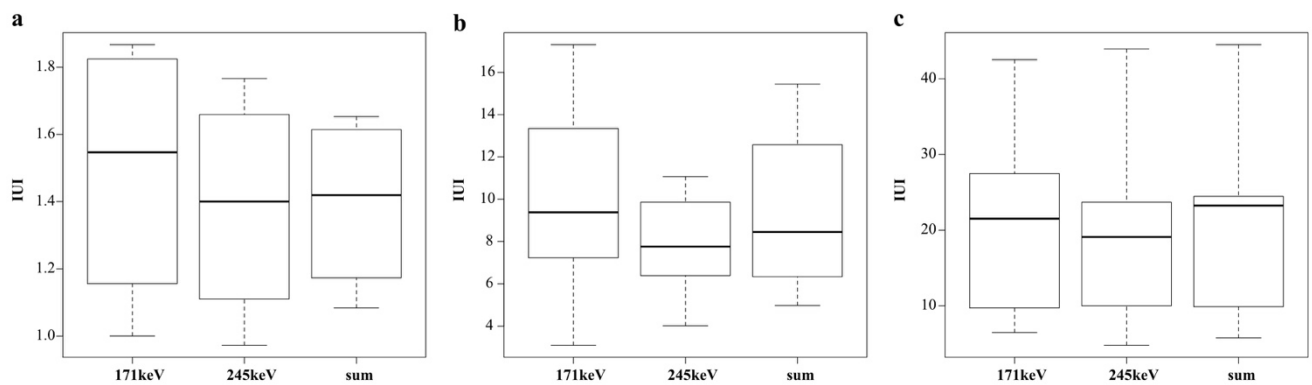


図 6.10 各 Krenning score における IUI と各ウィンドウの関係 ;  
a Krenning score 2, b Krenning score 3, c Krenning score 4.

## 6.5 考察

$^{111}\text{In}$ -pentetreotide SPECT におけるファントム試験であらかじめ求めた RC を用いる PVE 補正とエネルギーピークを選別することにより、新たな定量法を開発した。

### (1) エネルギーピークの選別

本研究では、 $^{111}\text{In}$  のエネルギーピーク毎に様々な特徴を有していることが明らかとなった。特に、2つのエネルギーピークにおいて RC 曲線の形状や 1.0 以上となる集積の大きさに差があり、異なる部分容積効果の特徴を持っていた。部分容積効果は、システム分解能の 2 倍以上であれば、影響を受けないことが示されている[8]。使用した LMEGP のシステム分解能は、10.4 mm であり、21 mm 程度集積があれば、部分容積効果の影響を受けないこととなる[135]。しかしながら、今回の研究では、245keV において  $\phi$  44 mm まで RC が 1.0 に達しなかった。Holstensson らや Noori-Asl らの検証では、シミュレーションならびにファントム実験における 171 keV、245 keV の散乱補正の効果を確認しており、245 keV と 171 keV とでは、散乱線の除去率が異なっていたことを報告している[129,136]。このことから、LMEGP コリメータ使用時において、175keV と 245keV のエネルギーピークは、散乱線除去率の差により今回の RC の結果となったと考えられる。また、LMEGP コリメータの 5%隔壁通過時のエネルギーは 240 keV であり、使用した  $^{111}\text{In}$  の第 2 エネルギーピーク (245 keV) はより高いものであった[135]。245 keV のエネルギーピークの隔壁通過は、画像上では 5%以上となることが予想される。 $^{123}\text{I}$ -IMP を用いた SPECT による脳血流では、隔壁通過が定量値のばらつきを増加させることが報告されている[137]。そこで、LMEGP コリメータを使用したところ、245keV のエネルギーピークにおいて、散乱体除去率やペネトレーションの影響を受けて RC が低下することが判明した。この結果は、定量精度を低下させる要因となる可能性がある。IUI ではエネルギーピークに関係なく高い定量精度が得られるが、SPECT 画像では 245 keV の隔壁通過の影響が非常に顕著であった。Mahler らは、拡張低エネルギー汎用 (ELEGP) コリメータを用いた隔壁通過は、中エネルギー汎用 (MEGP) コリメータを用いた隔壁通過よりも大きいことを報告している[138]。したがって、 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide SPECT において、171 keV のエネルギーピークのみを IUI に使用することは、定量精度や描出能を向上させるために合理的である。

### (2) IUI の有用性

現在、骨 SPECT 検査において、SUV を用いた報告が多くされている[139]。SUV は、装置固有のシステム分解能に制限される部分容積効果の問題があり、正確な定量値を算出することは困難である[140]。Tran-Gia らは、 $^{177}\text{Lu}$ -SPECT において RC を用いた PVE 補正を行っており、その有用性を報告している[125]。同様の方法を SRS-SPECT でも応用させた定量値 IUI は、収集する機械固有の部分容積効果の影響を簡易的に低減させることができる。SPECT においては、骨 SPECT でさまざまな補正の精度向上により、定量精度が 3%程度となっていることが報告されている[141]。SRS は、投与量が少ないことから、骨 SPECT ほどの高い定量精度は見込めない。しかし、実際の投与量

を模したファントム実験にて、IUI は約 3%以内の定量精度を確立することができたことから、RC を用いた PVE 補正の有用性が示唆された。

### (3) IUI と収集軌道との関係

被検者と検出器との距離は、SPECT 画像の分解能と密接に関係する[142]。Tokorotani らはファントム実験において、被写体と検出器の距離によって SUV が異なることを報告している[143]。これまでに、骨 SPECT において患者のポジショニングによって RC 値が異なることを報告した[144]。本研究では、ファントムと患者の SPECT 画像は共に非円形軌道投影で得られた。したがって、臨床研究において安定した定量値を得るためには、ファントム実験での同じ軌道距離が必要である。

### (4) IUI と Krenning score との関係

症例検証においては、IUI と Krenning score には良好な関係があり、IUI の臨床的有用性が明らかとなった。Krenning score は、PRRT やランレオチドなどの治療薬に関する臨床研究に用いられてきた[118,145]。また、Krenning score は PRRT における治療効果を示す強い因子であることも報告されている[146]。したがって、今回開発した定量値 IUI が、Krenning score の全てを代替することは困難である。IUI の役割としては、本研究にて、Krenning score 毎で IUI が幅広い値を示し、病変の特徴の細分化が可能であったことから、Krenning score を補完する役割として IUI は使用するべきであると考えられる。

### (5) Limitation

本研究では、 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide SPECT において使用されている ME コリメータでの検討は、行っていない。 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide SPECT において、ME general purpose (MEGP) , Extended low energy general purpose (ELEGP) , Low energy general purpose (LEGP) の間にある描出能の差が報告されており、エネルギーピークの特徴は、LMEGP とは異なることが予想される[138]。ME コリメータを使用した場合の IUI 使用に関しては、検討の余地があると考えられる。

RC 値は、バックグラウンドから腫瘍への spill-in の影響により変動する[147]。Sakaguchi らは T/B と腫瘍径を考慮した RC を用いた PVE 補正を提案している[148]。本研究では、 $^{111}\text{In}$ -pentetreotide SPECT の T/B を 8 とし、さらに spill-in の影響を軽減するために最大値ではなく、ピーク値 (VOI 内に  $1\text{ cm}^3$  の球を検索したときの平均カウントの最大値) を採用し、RC を算出することとした。T/B の中央値は 7.41 であり、分布の真ん中であることがわかる。したがって、T/B の設定根拠としては、実験的に用いられていた 8 が妥当であった。ただし、今回の検討では、spill-in の影響は排除されていない。spill-in の影響を明らかにするためには、さらなる検討が必要である。

また本研究では、定量値 IUI 算出を、全て手動 ROI を使用して行った。手動 ROI 設定を行う場合、ROI 設定位置はその都度異なり、定量値の再現性が保てなくなる。このことから、今回提案

した IUI 算出において，自動 ROI 設定プログラムを開発することで，再現性だけでなく，解析効率の向上が可能となることが予想され，検討を進めていく必要がある．

#### (6) 今後の展望

$^{111}\text{In}$ -pentetreotide SPECT を用いた新たな定量値 IUI は，臨床上有用であり， $^{111}\text{In}$ -pentetreotide SPECT における診断の質を高めるツールであることが示唆された．また簡易的に特殊なデバイスを必要とせずに定量値を算出可能であることは，本定量法の最大の長所であり，今回提案した定量法を用いた大規模な多施設研究などで検証することも実現可能であると考ええる．



## 6.6 結論

$^{111}\text{In}$ -pentetreotide SPECT における新たな定量法を開発した。本定量法は、ファントム試験であらかじめ求めたエネルギー個別、171 keV のみの RC を用いる PVE 補正することで、20mm 以下の集積に対しても高い定量精度を持った方法である。また IUI を用いることで、従来使用されていた Krenning score とも強い相関があり、臨床上有用であることが示され、今後 Krenning score との補完する役割での使用が期待される。

## 第7章 結語

本研究では、核医学領域である  $^{18}\text{F}$ FDG PET 検査,  $^{123}\text{I}$ -IMP を用いた脳血流 SPECT 検査および  $^{111}\text{In}$ -pentetretotide を用いた SRS における定量値算出の問題点を克服する安定した補正法を開発した。

$^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT 検査では、新たな DDG を用いた PET 画像に対する様々な呼吸位置での CT 減弱補正の影響をファントムで確認し、最適な呼吸方法を決定した。DDG を使用した場合、CT 画像と PET 画像のミスマッチによる減弱補正の影響が示され、各呼吸相間における差が示された。これらの結果より、呼気での CT 撮像を推奨し、吸気での CT 撮像は推奨されないことが明らかになった。

$^{123}\text{I}$ -IMP を用いた脳血流 SPECT 検査においては、非侵襲的脳血流定量法 SIMS 法の全自動入力関数決定プログラムを開発した。全自動入力関数決定プログラムは、ヒストグラム法との間に良好な相関を持ち、臨床的に有用であることが示された。また SIMS の自動解析に要する時間は、従来の 20~30 分に対し、1~2 分程度であり、核医学検査のスループット向上に貢献する技術である。

$^{111}\text{In}$ -pentetretotide SPECT/CT においては、各エネルギーピークに対する RC ベースの PVE 補正を用いた新たな定量値 IUI を開発した。ファントム実験にて 20 mm 以下の集積でも定量精度が高いこと、さらに症例検討において IUI と Krenning score との良好な関係が示されたことから、IUI の臨床的有用性が示された。さらに、従来使用されていた Krenning score とも強い相関があり、臨床上有用であることが示され、今後 Krenning score との補完する役割での使用が期待される。

これら 3 種類の核医学定量のための補正法に関する知見および成果を応用することで、他の核医定量検査にも応用できる可能性が非常に高く、これまでの核医学定量の再現性ならびに精度向上に大きく貢献するものと考えられる。

## 参考文献

1. 尾川 浩一. 核医学におけるイメージング技術. 電子写真学会誌. 1990; 29 (2); 205-213.
2. 高坂 唯子. 核医学インビトロ検査の 30 年 : 腫瘍マーカーを中心に. 日本放射線技術学会雑誌. 1990; 46 (12): 1867-1879.
3. 西村恒彦, 畑澤順, 松田博史 : 最新脳 SPECT/PET の臨床. 株式会社メジカルビュー, 2012.
4. Bailey DL, Willowson KP. An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications. J Nucl Med. 2013 Jan;54 (1):83-9.
5. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA 2001; 285 (7): 914-924.
6. 松田 博史. 日常診療における脳血流量測定の現状. 脳卒中の外科. 2000; 28 (1): 18-24.
7. Kennedy J, Chicheportiche A, Keidar Z. Quantitative SPECT/CT for Dosimetry of Peptide Receptor Radionuclide Therapy. Semin Nucl Med. 2022 Mar;52 (2) :229-242.
8. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. J Nucl Med. 2007 Jun;48 (6) :932-45.
9. Takeuchi R, Matsuda H, Yoshioka K, Yonekura Y. Cerebral blood flow SPET in transient global amnesia with automated ROI analysis by 3DSRT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004 Apr;31 (4) :578-89.
10. Nehmeh SA, Erdi YE. Respiratory motion in positron emission tomography/computed tomography: a review. Semin Nucl Med. 2008 May;38 (3):167-76.
11. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA 2001; 285 (7): 914-924.
12. 汲田 伸一郎. 機能画像を用いた病態把握—形態画像との融合を含めて. 日本医科大学医学会雑誌. 2008; 4 (2): 106-110.
13. Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, et al. [18F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005; 23 (6): 1136-1143.
14. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, et al. Maximum standard uptake value of mediastinal lymph nodes on integrated FDGPET-CT predicts pathology in patients with non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2006; 82 (2): 417-422; discussion 422-423.
15. Callahan J, Binns D, Dunn L, Kron T. Motion effects on SUV and lesion volume in 3D and 4D PET scanning. Australas Phys Eng Sci Med. 2011 Dec;34 (4):489-95.
16. 三輪 建太, 宮司 典明, 山下 康輔, 山尾 天翔, 上高 祐人. デバイスレスの data-driven respiratory gating PET/CT による呼吸制御に関する研究. 日本放射線技術学会雑誌. 2021; 77 (11): 1356-1365.
17. Walker MD, Morgan AJ, Bradley KM, McGowan DR. Data-Driven Respiratory Gating Outperforms Device-Based Gating for Clinical <sup>18</sup>FDG PET/CT. J Nucl Med. 2020 Nov;61 (11):1678-1683.
18. 大澤 敦, 滝口 智洋, 田村 慎太郎, 大橋 聖, 三輪 建太, 秋本 健太, 我妻 慧. CT-transmission の呼吸管理が PET/CT の融合精度に与える影響—600 人を対象とした標準呼気と自由呼吸の比較

- 一. 日本放射線技術学会雑誌. 2010; 66 (7) : 743-748.
19. McArthur C, Jampana R, Patterson J, Hadley D. Applications of cerebral SPECT. *Clinical Radiology*. 2011; 66 (7): 651-661.
  20. 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 Dec;35 (12):2019-30.
  21. 仁井田 秀治. 脳血流 SPECT を用いた各種定量法の実践 : 臨床使用上の注意点を中心に (臨床技術講座). 日本放射線技術学会雑誌. 2002; 58 (5): 640-650.
  22. Ofuji A, Mimura H, Yamashita K, Takaki A, Sone T, Ito S. Development of a simple non-invasive microsphere quantification method for cerebral blood flow using I-123-IMP. *Ann Nucl Med*. 2016 Apr;30 (3) :242-9.
  23. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic Carcinoid Tumors: A Clinical Review. *Oncologist*. 2005; 10 (2):123-31.
  24. Kubota K. PET and SPECT for neuro endocrine tumor. *Off. J. Japan Assoc. Endocr. Surg. Japanese Soc. Thyroid Surg*. 2015; 32 (2):112-5.
  25. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Somatostatin Receptor Imaging with 111In-Pentetreotide. *Neuroendocrinology*. 2009; 90 (2):184-9.
  26. 栗田 裕介, 桑原 崇通, 水野 伸匡, 奥野 のぞみ, 松本 慎平, 鳥山 和浩, 孝田 博輝, 小畑 雅寛, 脇岡 範, 清水 泰博, 稲葉 吉隆, 中島 淳, 窪田 賢輔, 原 和生. 膵神経内分泌腫瘍診断に対するソマトスタチン受容体シンチグラフィの有用性. *膵臓*. 2019; 34 (2): 78-85.
  27. Krenning EP, De Jong M, Kooij PPM, Breeman WAP, Bakker WH, De Herder WW, et al. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Ann Oncol*. 1999; 10: S23-9.
  28. Wetz C, Apostolova I, Steffen IG, Hofheinz F, Furth C, Kupitz D, et al. Predictive Value of Asphericity in Pretherapeutic [111In] DTPA-Octreotide SPECT/CT for Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy with [177 Lu] DOTATATE. *Mol Imaging Biol*. 2017; 19 (3):437-45.
  29. 福喜多博義, 小野口昌久, 中村 学, 他. 核医学技術総論. 山代印刷株式会社, 2014.
  30. 大崎 康宏, 畑澤 順. 1. PET/SPECT. *Equilibrium Res Vol*. 2009; 68 (2): 54-61.
  31. 佐々木 雅之, 桑原 康雄. 核医学技術学. 南山堂, 2008.
  32. 北村 圭司. PET 第1回: PET の原理と画像再構成. *Medical Imaging Technology*. 2010; 28 (5): 381-384.
  33. 松本 圭一, 清水 敬二. 7. 核医学領域での計測. 日本放射線技術学会雑誌. 2012; 68 (3): 333-342.
  34. 坂田 宗之, 我妻 慧. PET の計測原理と臨床応用. 計測と制御. 2019;58 (7): 504-508.
  35. 水田 哲郎. PET 第2回: PET のデータ補正. *Medical Imaging Technology*. 2011; 29 (1): 47-50.
  36. Cherry SR, Sorensen JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003.
  37. 磯辺智範, 飯森隆志, 藤淵俊王. PET 検査・診断: 基礎のキソ. 金原出版, 2008.

38. 田口 正俊. 画像再構成法の基礎 : FBP 法を学ぶ. 核医学分科会誌. 2001; 42: 5-25.
39. Lange K, Carson R. EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography. J Comput Assist Tomogr. 1984 Apr; 8 (2):306-16.
40. 大藤 亜里(2018). 画像血流動態解析法を用いる非侵襲的脳血流量定量法開発に関する研究. 博士論文. 熊本大学. 熊本.
41. 横井 孝司. OSEM (ordered subsets-expectation maximization) 法による画像再構成. 日本放射線技術学会雑誌. 2001; 57 (5): 523-529.
42. Lindström E, Sundin A, Trampal C, Lindsjö L, Ilan E, Danfors T, Antoni G, Sörensen J, Lubberink M. Evaluation of Penalized-Likelihood Estimation Reconstruction on a Digital Time-of-Flight PET/CT Scanner for <sup>18</sup>FDG Whole-Body Examinations. J Nucl Med. 2018 Jul;59 (7):1152-1158.
43. Keereman V, Mollet P, Berker Y, Schulz V, Vandenberghe S. Challenges and current methods for attenuation correction in PET/MR. MAGMA. 2013 Feb;26 (1):81-98.
44. Bettinardi V, Pagani E, Gilardi MC, Landoni C, Riddell C, Rizzo G, Castiglioni I, Belluzzo D, Lucignani G, Schubert S, Fazio F. An automatic classification technique for attenuation correction in positron emission tomography. Eur J Nucl Med. 1999 May;26 (5):447-58.
45. Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. J Nucl Med. 2004 Jan;45 Suppl 1:4S-14S.
46. 四月朔日 聖一. PET と PET/CT における減弱補正法の基礎と有用性. 日本放射線技術学会雑誌. 2006; 62 (6): 797-803.
47. Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. J Nucl Med. 2004 Jan;45 Suppl 1:4S-14S.
48. 尾川 浩一. SPECT における散乱線の除去. Medical Imaging Technology. 1990; 8 (5): 520-523.
49. Bailey DL, Willowson KP. An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications. J Nucl Med. 2013 Jan;54 (1): 83-9.
50. Jaszczak RJ, Greer KL, Floyd CE Jr, Harris CC, Coleman RE. Improved SPECT quantification using compensation for scattered photons. J Nucl Med. 1984 Aug;25 (8): 893-900.
51. Ichihara T, Ogawa K, Motomura N, Kubo A, Hashimoto S. Compton scatter compensation using the triple-energy window method for single- and dual-isotope SPECT. J Nucl Med. 1993 Dec;34 (12): 2216-21.
52. Watson CC. New, faster, image-based scatter correction for 3D PET. IEEE Transactions on Nuclear Science. 2000; 47 (4): 1587-1594.
53. 瓦井 瑞季, 大脇 由樹, 中島 清隆. 体幹部 <sup>18</sup>FDG PET/CT 検査における Absolute-single scatter simulation によるコールドアーチファクトの改善 : 体外高集積体を利用したファントムによる検証. 日本放射線技術学会雑誌. 2021; 77 (9): 947-958.
54. 赤松 剛, 木寺 大輔, 前畠 彬, 光元 勝彦, 筒井 悠治, 三輪 建太, 佐々木 雅之. PET 画像再構成における point-spread function (PSF) 補正と time-of-flight (TOF) . 日本放射線技術学会雑誌. 2015; 71 (11): 1115-1122.
55. 尾川 浩一. 核医学におけるイメージング技術. 電子写真学会誌. 1990; 29 (2): 205-213.
56. 富本 秀和. 認知症の診断と治療はどこまで進んだか?. 神経治療学. 2017; 34 (3): 188-192.

57. (公社) 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 放射性医薬品安全性専門委員会, 岡沢 秀彦, 上原 知也, 久慈 一英, 東 達也, 吉村 真奈, 放射性医薬品副作用事例調査報告 第 42 報 (2019 年度 第 45 回調査). 核医学. 2021; 58 (1): 1-11.
58. Mueckler M, Thorens, B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med.* 2013; 34, 121-138.
59. Maschauer S, Prante O, Hoffmann, M, Deichen JT, Kuwert T. Characterization of 18FDG uptake in human endothelial cells in vitro. *J Nucl Med.* 2004; 45: 455-460.
60. Thie JA. Understanding the standardized uptake value, its methods, and implications for usage. *J Nucl Med.* 2004; 45: 1431–1434.
61. Pépin A, Daouk J, Bailly P, Hapdey S, Meyer ME. Management of respiratory motion in PET/computed tomography: the state of the art. *Nucl Med Commun.* 2014;35 (2) :113-122.
62. Aide N, Lasnon C, Kesner A, Levin CS, Buvat I, Iagaru A, Hermann K, Badawi RD, Cherry SR, Bradley KM, McGowan DR. New PET technologies - embracing progress and pushing the limits. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48 (9): 2711-2726.
63. Gierga DP, Brewer J, Sharp GC, Betke M, Willett CG, Chen GT. The correlation between internal and external markers for abdominal tumors: implications for respiratory gating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61: 1551–1558.
64. Kesner AL, Schleyer PJ, Büther F, et al. On transcending the impasse of respiratory motion correction applications in routine clinical imaging—a consideration of a fully automated data driven motion control framework. *EJNMMI Phys* 2014; 1 (1): 8.
65. Khamis H, Wollenweber S. MotionFree: Device-less digital respiratory gating technique, seamlessly integrated in PET imaging routine. *GE Healthcare white Paper* 2019; 1-12.
66. Thielemans K, Schleyer P, Marsden PK, Manjeshwar RM, Wollenweber SD, Ganin A. Comparison of different methods for data-driven respiratory gating of PET data. 2013 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (2013 NSS/MIC). 2013; 1-4
67. Bertolli O, Arridge S, Wollenweber SD, Stearns CW, Hutton BF, Thielemans K. Sign determination methods for the respiratory signal in data-driven PET gating. *Phys Med Biol.* 2017 Apr 21;62 (8):3204-3220.
68. Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, et al. [18F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (6): 1136-1143.
69. Bryant AS, Cerfolio RJ, Klemm KM, et al. Maximum standard uptake value of mediastinal lymph nodes on integrated FDG-PET-CT predicts pathology in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006 ; 82 (2): 417-.
70. Sheikhbahaei S, Mena E, Marcus C, et al. 18FDG PET/CT: Therapy response assessment interpretation (Hopkins criteria) and survival outcomes in lung cancer patients. *J Nucl Med* 2016 ; 57 (6): 855-860.
71. Callahan J, Kron T, Schneider-Kolsky M, et al. The clinical significance and management of lesion motion due to respiration during PET/CT scanning. *Cancer Imaging* 2011 ; 11 (1): 224-236.
72. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ;

- 53 (4): 822-834.
73. Cohade C, Osman M, Marshall LN, et al. PET-CT: accuracy of PET and CT spatial registration of lung lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003 ; 30 (5): 721-726.
  74. Sarikaya I, Yeung HW, Erdi Y, et al. Respiratory artefact causing malpositioning of liver dome lesion in right lower lung. *Clin Nucl Med* 2003 ; 28 (11):943-944.
  75. Pan T, Lu Y, Thomas MA, Liao Z, et al. New Data-Driven Gated PET/CT Free of Misregistration Artifacts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021 ;109 (5) :1638-1646.
  76. Nehmeh SA, Erdi YE, Ling CC, et al. Effect of Respiratory Gating on Quantifying PET Images of Lung Cancer. *J Nucl Med* 2002 ; 43 (7): 876-881.
  77. Dawood M, Büther F, Lang N, et al. Respiratory gating in positron emission tomography: A quantitative comparison of different gating schemes. *Med Phys* 2007 ; 34 (7): 3067-3076.
  78. Kesner AL, Schleyer PJ, Büther F, et al. On transcending the impasse of respiratory motion correction applications in routine clinical imaging - a consideration of a fully automated data driven motion control framework. *EJNMMI Phys* 2014 ; 1 (1): 8.
  79. Kang SY, Moon BS, Kim HO, et al. The impact of data-driven respiratory gating in clinical F-18 FDG PET/CT: comparison of free breathing and deep-expiration breath-hold CT protocol. *Ann Nucl Med* 2021 ; 35 (3): 328-337.
  80. Tachibana H, Kitamura N, Ito Y, et al. Management of the baseline shift using a new and simple method for respiratory-gated radiation therapy: Detectability and effectiveness of a flexible monitoring system. *Med Phys* 2011 ; 38 (7): 3971-3980.
  81. Walker MD, Morgan AJ, Bradley KM, et al. Data Driven Respiratory Gating Outperforms Device-Based Gating for Clinical FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2020 ; 61 (11): 1678-1683.
  82. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 2009 (Suppl 1) ; 50: 122S-50S.
  83. Erdi YE, Nehmeh SA, Pan T, et al. The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET-measured SUVs. *J Nucl Med* 2004 ; 45 (8): 1287-1292.
  84. Wang C, Zhao K, Zhao K, et al. A predictive model for treatment response in patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma after concurrent chemoradiotherapy: Based on SUVmean and NLR. *BMC Cancer* 2020 ; 20 (1): 544.
  85. Nyflot MJ, Lee TC, Alessio AM, et al. Impact of CT attenuation correction method on quantitative respiratory-correlated (4D) PET/CT imaging. *Med Phys* 2015 ; 42 (1): 110-120.
  86. Walker MD, Morgan AJ, Bradley KM, et al. Data-Driven Respiratory Gating Outperforms Device-Based Gating for Clinical 18FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2020 ; 61 (11): 1678-1683.
  87. Zaidi H, Montandon ML. Scatter Compensation Techniques in PET. *PET Clin.* 2007 ;2 (2): 219-234.
  88. Lodge MA, Mhlanga JC, Cho SY, et al. Effect of patient arm motion in whole-body PET/CT. *J Nucl Med* 2011 ; 52 (12): 1891-1897.
  89. Miwa K, Umeda T, Murata T, et al. Evaluation of scatter limitation correction: a new method of correcting photopenic artifacts caused by patient motion during whole-body PET/CT imaging. *Nucl Med Commun* 2016 ; 37 (2): 147-154.

90. Niyazi M, Landrock S, Elsner A, et al. Automated biological target volume delineation for radiotherapy treatment planning using FDG-PET/CT. *Radiat Oncol* 2013 ; 8: 180.
91. Daou D. Respiratory motion handling is mandatory to accomplish the high-resolution PET destiny. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 ; 35 (11): 1961-1970.
92. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. *J Nucl Med* 2007 ; 48 : 932-945.
93. Teo BK, Saboury B, Munbodh R, et al. The effect of breathing irregularities on quantitative accuracy of respiratory gated PET/CT. *Med Phys* 2012; 39 (12): 7390-7397.
94. Wagatsuma K, Miwa K, Sakata M, et al. Comparison between new-generation SiPM-based and conventional PMT-based TOF-PET/CT. *Phys Medica* 2017 ; 42: 203-210.
95. 長町 茂樹. The current status and the development of brain SPECT. *断層映像研究会雑誌*. 2001; 28 (4): 236-242.
96. (公社) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会 全国核医学診療実態調査専門委員会, 第8回全国核医学診療実態調査報告書. *RADIOISOTOPES*. 2018; 67 (7): 339-387.
97. 大西 英雄. 核医学検査ハンドブック. 2019. オーム社.
98. 松田博史. SPECTによる脳血流量の定量測定. *脳循環代謝*. 2000; 12: 115-126.
99. Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann RF, Lear JL, Wu JL, Lin TH, Phelps ME. Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[123I]iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med*. 1982; Mar23 (3): 196-203.
100. 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 Dec;35 (12) :2019-30.
101. Ofuji A, Mimura H, Yamashita K, Takaki A, Sone T, Ito S. Development of a simple non-invasive microsphere quantification method for cerebral blood flow using I-123-IMP. *Ann Nucl Med*. 2016 Apr;30 (3):242-9.
102. Dhadde GS, Hanmant SM, Indrayani DR, Manojkumar MN, Mangesh AB. A Review on Microspheres: Types, Method of Preparation, Characterization and Application. *Asian Journal of Pharmacy and Technology* 2021; 11: 149-155.
103. Ito S, Takaki A, Inoue S, Tomiguchi S, Shiraishi S, Akiyama Y, Sasaki T, Odajima S, Teraoka S, Hosoya T, Soma T, Miyazaki Y, Kinuya S, Yamashita Y. Improvement of the (99m) Tc-ECD brain uptake ratio (BUR) method for measurement of cerebral blood flow. *Ann Nucl Med*. 2012 May;26 (4) :351-8.
104. Odano I, Ohkubo M, Yokoi T. Noninvasive quantification of cerebral blood flow using 99mTc-ECD and SPECT. *J Nucl Med* 1999; 40: 1737-44.
105. Van Laere K, Dumont F, Koole M, Dierckx R. Non-invasive methods for absolute cerebral blood flow measurement using 99mTc-ECD: a study in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 862-72.
106. Newberg AB, Wintering N, Khalsa DS, Roggenkamp H, Waldman MR. Meditation effects on cognitive function and cerebral blood flow in subjects with memory loss: a preliminary study. *J Alzheimers Dis* 2010;20 (2):517-26.
107. Lassen NA, Henriksen L, Holm S, Barry DI, Paulson OB, Vorstrup S, et al. Cerebral blood-flow tomography: xenon-133 compared with isopropylamphetamine- iodine-123: concise communication. *J*



- Nucl Med 1983; 24: 17–21.
108. Masunaga S, Uchiyama Y, Ofuji A, Nagaoka R, Tomimatsu T, Iwata A, Sasaki T, Takaki A, Ito S. Development of an automatic ROI setting program for input function determination in <sup>99m</sup>Tc-ECD non-invasive cerebral blood flow quantification. *Physica Medica*. 2014; 30 (4): 513-520.
  109. Tanaka E, Mishima M, Kawakami K, Sakai N, Sugiura N, Taniguchi T, et al. New design of N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I] iodoamphetamine (<sup>123</sup>I-IMP) lung imaging in the patient with lung cancer. *Ann Nucl Med* 1995;9 (4) :209–13.
  110. Ramonaheng K, van Staden JA, du Raan H. The effect of tumour geometry on the quantification accuracy of planar <sup>123</sup>I phantom images. *Phys Med* 2016; 32 (10): 1344-1351.
  111. 笠島 敦子. 膵神経内分泌腫瘍の病理—現状と課題—. 膵臓. 2020; 35 (4): 266-271.
  112. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26 (18) :3063-72.
  113. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. Eds: WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th Edition, 2019, IARC, Lyon, France.
  114. 岸田 貴喜, 杉本 博行, 大津 智尚, 田中 健士郎, 小林 大悟, 山中 雅也, 横山 裕之, 望月 能成, 谷口 健次. ソマトスタチン受容体シンチグラフィで集積を示した腎癌膵転移の1例. 日本消化器外科学会雑誌. 2020; 53 (1): 8-15.
  115. Sanli Y, Garg I, Kandathil A, Kendi T, Zanetti MJB, Kuyumcu S, Subramaniam RM. Neuroendocrine Tumor Diagnosis and Management: <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Aug;211 (2):267-277.
  116. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, Fazio N, Giammarile F, Hicks RJ, Kjaer A, Krenning E, Kwkkeboom D, Lombard-Bohas C, O'Connor JM, O'Toole D, Rockall A, Wiedenmann B, Valle JW, Vullierme MP; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105 (3):212-244.
  117. Hope TA, Bodei L, Chan JA, El-Haddad G, Fidelman N, Kunz PL, Mailman J, Menda Y, Metz DC, Mittra ES, Pryma DA, Reidy-Lagunes DL, Singh S, Strosberg JR. NANETS/SNMMI Consensus Statement on Patient Selection and Appropriate Use of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med*. 2020 Feb;61 (2):222-227.
  118. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruzsniowski P, Kwkkeboom D, Krenning E; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017 Jan 12;376 (2):125-135.
  119. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, Doppman JL, Jensen RT. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med*. 1999 Apr;40 (4):539-53.

120. Hope TA, Calais J, Zhang L, Dieckmann W, Millo C.  $^{111}\text{In}$ -Pentetreotide Scintigraphy Versus  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET: Impact on Krenning Scores and Effect of Tumor Burden. *J Nucl Med*. 2019 Sep;60 (9):1266-1269.
121. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003; 97 (4):934–59.
122. Öberg K. Molecular imaging radiotherapy: Theranostics for personalized patient management of neuroendocrine tumors (NETs) . *Theranostics*. 2012; 2 (5):448-58.
123. Wetz C, Apostolova I, Steffen IG, Hofheinz F, Furth C, Kupitz D, Ruf J, Venerito M, Klose S, Amthauer H. Predictive Value of Asphericity in Pretherapeutic [ $^{111}\text{In}$ ]DTPA-Octreotide SPECT/CT for Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy with [ $^{177}\text{Lu}$ ]DOTATATE. *Mol Imaging Biol*. 2017 Jun;19 (3) :437-445.
124. Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol*. 2010 Feb;45 (2):234-43.
125. Tran-Gia J, Lassmann M. Optimizing Image Quantification for  $^{177}\text{Lu}$  SPECT/CT Based on a 3D Printed 2-Compartment Kidney Phantom. *J Nucl Med*. 2018 Apr;59 (4):616-624.
126. Ritt P, Vija H, Hornegger J, Kuwert T. Absolute quantification in SPECT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2011; 38 Suppl 1:69-77.
127. Koral KF, Clinthorne NH, Leslie Rogers W. Improving emission-computed-tomography quantification by Compton-scatter rejection through offset windows. *Nucl Inst Methods Phys Res A*. North-Holland. 1986; 242:610–4.
128. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, Maffioli L, Mortelmans L, Oyen W, Pepe G, Chiti A; Oncology Committee of the EANM.  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jul;37 (7):1441-8.
129. Holstenson M, Hindorf C, Ljungberg M, Partridge M, Flux GD. Optimization of energy-window settings for scatter correction in quantitative ( $^{111}\text{In}$ ) In imaging: comparison of measurements and Monte Carlo simulations. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007 Feb;22 (1) :136-42.
130. Sher A, Lacoeyille F, Fosse P, Vervueren L, Cahouet-Vannier A, Dabli D, Bouchet F, Couturier O. For avid glucose tumors, the SUV peak is the most reliable parameter for [ (18) F]FDG-PET/CT quantification, regardless of acquisition time. *EJNMMI research*. 2016; 6 (1): 21.
131. 赤松 剛, 西田 広之, 藤野 晃, 大西 章仁, 井狩 彌彦, 西尾 知之, 前嶋 彬, 佐々木 雅之, 千田 道雄, ファントム試験に基づく PET 装置間の standardized uptake value の標準化—SUVpeak の有用性—, 日本放射線技術学会雑誌. 2015; 71 (9): 735-745.
132. Jönsson L, Stenvall A, Mattsson E, Larsson E, Sundlöv A, Ohlsson T, Hindorf C. Quantitative analysis of phantom studies of  $^{111}\text{In}$  and  $^{68}\text{Ga}$  imaging of neuroendocrine tumours. *EJNMMI Phys*. 2018 Feb 20;5 (1):5.
133. Huang SC. Anatomy of SUV. *Nucl Med Biol*. 2000; 27 (7):643–6.

134. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48 (3):452-8.
135. Yoneyama H, Tsushima H, Kobayashi M, Onoguchi M, Nakajima K, Kinuya S. Improved detection of sentinel lymph nodes in SPECT/CT images acquired using a low- to medium-energy general-purpose collimator. *Clin Nucl Med*. 2014;39 (1):1-6.12
136. Noori-Asl M. Assessment of four scatter correction methods in In-111 SPECT imaging: A simulation study. *J Med Phys*. 2020;45 (2):107–15.
137. Du Y, Tsui BMW, Frey EC. Model-based compensation for quantitative 123I brain SPECT imaging. *Phys Med Biol*. 2006;51 (5):1269–82.
138. Mähler E, Sundström T, Axelsson J, Larsson A. Detecting small liver tumors with 111In-pentetreotide SPECT-a collimator study based on Monte Carlo simulations. *IEEE Trans Nucl Sci*. 2012;59 (1):47–53.
139. Dickson J, Ross J, Vöö S. Quantitative SPECT: the time is now. *EJNMMI Phys*. 2019; 6: 4.
140. Nakahara T, Daisaki H, Yamamoto Y, Iimori T, Miyagawa K, Okamoto T, et al. Use of a digital phantom developed by QIBA for harmonizing SUVs obtained from the state-of-the-art SPECT/CT systems: a multicenter study. *EJNMMI Res*. 2017;7 (1) :53.
141. Armstrong IS, Hoffmann SA. Activity concentration measurements using a conjugate gradient (Siemens xSPECT) reconstruction algorithm in SPECT/CT. *Nucl Med Commun*. 2016; 37 (11): 1212–7.
142. Sánchez Catasús CA, Rodríguez Castillo M, Rodríguez Rojas R, Rodríguez Mesa N. A way to reduce the radius of rotation in brain SPET with a single-head system. *Nuclear Medicine Communications*. 1999; 20 (1): 99-103.
143. Tokorodani R, Ueta K, Kume T, Ohno Y, Miyagawa K, Nishigawa T. Evaluation of normal bone standardized uptake values using quantitative SPECT with improved spatial resolution. *Jpn J Nucl Med Tech* 2017; 37:201–210.
144. Miyaji N, Miwa K, Motegi K, Yamashita K, Terauchi T, Onoguchi M. Patient arm position during quantitative bone single-photon emission computed tomography/computed tomography acquisition can affect image quality and quantitative accuracy: a phantom study. *Nucl Med Commun*. 2021;42 (3):267-275.
145. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: The CLARINET open-label extension study. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23 (3) :191–9.
146. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, De Herder WW, Feelders RA, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol*.
147. Bettinardi V, Castiglioni I, De Bernardi E, Gilardi MC. PET quantification: strategies for partial volume correction. *Clin Transl Imaging*. 2014; 2: 199–218.
148. Sakaguchi Y, Mizoguchi N, Mitsumoto T, Mitsumoto K, Himuro K, Ohya N et al. A simple table lookup method for PET/CT partial volume correction using a point-spread function in diagnosing lymph node metastasis. *Ann Nucl Med*. 2010;24 (8):585-91.

## 業績一覧

### 論文

- 1) Motegi K, Miyaji N, Yamashita K, Koizumi M, Terauchi T.  
Comparison of skeletal segmentation by deep learning-based and atlas-based segmentation in prostate cancer patients. Ann Nucl Med. 2022 Jun 30. Epub ahead of print.  
(査読あり)
- 2) Yamashita K, Miyaji, N., Motegi, K., Terauchi, T., Ito, S. Development of a new quantification method using partial volume effect correction for individual energy peaks in <sup>111</sup>In-pentetreotide SPECT/CT. Asia Oceania Journal of Nuclear Medicine and Biology, 2022; 10 (2) : 126-137  
(査読あり)
- 3) 三輪 建太, 宮司 典明, 山下 康輔, 山尾 天翔, 上高 祐人, デバイスレスの data-driven respiratory gating PET/CT による呼吸制御に関する研究, 日本放射線技術学会雑誌, 2021; 77 (11) : 1356-1365.  
(査読あり)
- 4) 山下 康輔, 宮司 典明, 茂木 一樹, 伊藤 茂樹, 寺内 隆司, データ駆動型呼吸同期技術における CT 減弱補正が PET 画像に及ぼす影響, 日本放射線技術学会雑誌, 2021; 77 (11) : 1317-1324.  
(査読あり)
- 5) Miyaji N, Miwa K, Motegi K, Yamashita K, Terauchi T, Onoguchi M. Patient arm position during quantitative bone single-photon emission computed tomography/computed tomography acquisition can affect image quality and quantitative accuracy: a phantom study. Nucl Med Commun. 2021 Mar 1; 42 (3) : 267-275.  
(査読あり)
- 6) Kamiya Y, Ota S, Tanaka Y, Yamashita K, Takaki A, Ito S. Development of an <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine Myocardial Three-Dimensional Quantification Method for the Diagnosis of Lewy Body Disease. Asia Ocean J Nucl Med Biol. 2018 Spring; 6 (2) : 129-138.  
(査読あり)
- 7) Ofuji A, Nagaoka R, Yamashita K, Takaki A, Ito S. A Simple Non-invasive I-123-IMP Autoradiography Method Developed by Modifying the Simple Non-invasive I-123-IMP Microsphere Method. Asia Ocean J Nucl Med Biol. 2018 Winter; 6 (1) : 50-56.  
(査読あり)
- 8) Kamiya Y, Ota S, Okumiya S, Yamashita K, Takaki A, Ito S. Uptake Index of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy for Diagnosing Lewy Body Disease. Asia Ocean J Nucl Med Biol. 2017 Winter; 5 (1) : 37-43.  
(査読あり)
- 9) Yamashita K, Uchiyama Y, Ofuji A, Mimura H, Okumiya S, Takaki A, Sone T, Ito S. Fully automatic input function determination program for simple noninvasive (<sup>123</sup>I) I-IMP microsphere cerebral blood flow quantification method. Phys Med. 2016 Sep; 32 (9) : 1180-5.

(査読あり)

- 10) Nagaoka R, Ofuji A, **Yamashita K**, Tomimatsu T, Orita S, Takaki A, Uchiyama Y, Ito S. Usefulness of an Automatic Quantitative Method for Measuring Regional Cerebral Blood Flow Using (99m) Tc Ethyl Cysteinate Dimer Brain Uptake Ratio. Asia Ocean J Nucl Med Biol. 2015 Summer; 3 (2) : 77-82.

(査読あり)

- 11) Ofuji A, Mimura H, **Yamashita K**, Takaki A, Sone T, Ito S. Development of a simple non-invasive microsphere quantification method for cerebral blood flow using I-123-IMP. Ann Nucl Med. 2016 Apr; 30 (3) : 242-9.

(査読あり)

- 12) 富松 多栄子, **山下 康輔**, 大藤 亜里, 長岡 里江子, 宮島 隆一, 有迫 哲朗, 井芹 卓見, 伊藤 茂樹, <sup>123</sup>I-IMP グラフ解析定量法の換算式の再構築, 日本放射線技術学会雑誌, 2015; 71 (7) : 612-620.

(査読あり)

## 学会発表

### 国内

- 1) 異なる PET/CT 装置がデータ駆動型呼吸制御パラメータに及ぼす影響. 第 96 回日本核医学会関東甲信越地方会. 2022.
- 2) デバイスレス呼吸同期搭載型 PET/CT 装置 2 機種による改善効果の比較. 第 77 回日本放射線技術学会総会学術大会. 2021.
- 3) Comparison of SUV and Z-score using bone SPECT image. 第 32 回日本核医学技術学会 九州地方学術大会. 2018.
- 4)  $^{18}\text{F}$ -フロルベタピルを用いた投与器具の検討. 第 37 回核医学技術学会総会学術大会. 2017.
- 5) ソマトスタチン受容体シンチグラフィ収集におけるエネルギーウインドウの検討. 第 36 回日本核医学技術学会総会学術大会. 2016.
- 6)  $^{123}\text{I}$ -IMP を用いた非侵襲的脳血流定量法における自動 ROI 設定プログラムの開発. 第 34 回日本核医学技術学会総会学術大会. 2014.
- 7) 新たな  $^{123}\text{I}$ -IMP 非侵襲的脳血流定量法の精度. 第 33 回日本核医学技術学会総会学術大会. 2013.

### 海外

- 1) Development of a fully automatic input function determination program in  $^{123}\text{I}$ -IMP non-invasive cerebral blood flow quantification. 27th Annual EANM Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2015. 2014.