

厚生労働科学研究費補助金

萌芽的先端医療技術推進研究事業

R I 標識分子と半導体型ガンマカメラによる
分子病態の画像化の研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 久保 敦司

平成15（2003）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
R I 標識分子と半導体型ガンマカメラによる分子病態の画像化の研究 久保 敦司	1
II. 分担研究報告	
1. 分子病態モデルの画像化を目指した半導体型ガンマカメラの検討 藤井 博史	1 5
2. 半導体型カメラの画像化技術の開発 尾川 浩一	2 5
3. 分子病態モデルの作製に関する研究 國枝 悦夫	4 3
4. 半導体型カメラを用いた断層画像再構成技術の開発 中原 理紀	4 5
5. 半導体型ガンマカメラの開発、設計 小林 弘明 本村 信篤	5 1
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	5 3
IV. 研究成果の刊行物・別冊	5 5

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）

総括研究報告書

R I 標識分子と半導体型ガンマカメラによる分子病態の画像化の研究

主任研究者 久保 敦司（慶應義塾大学医学部放射線科学教室教授）

研究要旨

R I 標識分子の体内分布を半導体型ガンマカメラを用いて撮像することにより、分子レベルでの病態を画像的に評価する技術の確立を目指している。本年度は、1) 半導体型ガンマカメラの開発、2) 半導体型ガンマカメラの特長を生かした画像処理システムの開発、3) 半導体型ガンマカメラの特徴を活かせる分子病態モデルの開発を中心に行なった。その結果、半導体素子 CdTe を用いてアンガー型ガンマカメラより優れたエネルギー分解能を有したガンマカメラを試作した。また、半導体型ガンマカメラの特長を活かした SPECT 撮像技術を開発した。さらに、半導体型ガンマカメラの有用性を活かせる分子病態モデルの開発に着手した。

分担研究者

藤井 博史（慶應義塾大学医学部放射線科学教室講師）
尾川 浩一（法政大学工学部電子情報学科教授）
國枝 悦夫（慶應義塾大学医学部放射線科学教室講師）
中原 理紀（慶應義塾大学医学部放射線科学教室助手）
小林 弘明（東芝医用システム社 参事）
本村 信篤（東芝医用システム社 主務）

A. 研究目的

従来のシンチレータを用いたアンガー型ガンマカメラは、改良が重ねられているものの、大幅な性能の向上は見込めない。このため、シンチレータよりも放射線の検出能が優れた半導体素子を用いて、ガンマカメラを製作し、エネルギー分解能、空間分解能などの物理学的性能の改善をはかり、分子レベルでの病態の解明に役立つ診断機器の研究開発を目指した。

B. 研究方法

本研究は、1) 半導体型ガンマカメラの開発とその性能評価（小林、本村、藤井）、2) 半導体型ガンマカメラの特長を生かした画像処理システムの開発（尾川、中原）、3) 半導体型ガンマカメラの特徴を活かせる分子病態モデルの開発（国枝、藤井）を中心に行なった。

1) 半導体型ガンマカメラは、CdTe 素子を平面上に配置して、作成した。作成したガンマカメラを用いて、下記の点について、シンチレータを利用した従来型のアンガー型ガンマカメラと比較検討した。

1. エネルギースペクトラムの形状による評価
2. 低集積と高集積が近傍にある場合の評価
(センチネルリンパ節検索のシミュレーション)
3. 線線源によるボケ関数 (FWTM) の評価
4. Cold Spot 付き面線源によるコントラストの評価
5. 心筋ファントムによる画質の評価

2-1) 半導体型ガンマカメラの小型軽量であるという特長を生かした画像処理システムとして、従来のアンガー型ガンマカメラによる SPECT 撮像のように、ガンマカメラを体軸を中心に回転させるのではなく、有用な画像情報を含んだ収集データが得られる少数方向からの撮像により断層画像を再構成する方法を検討した。

2-2) SPECT 画像の評価方法として、関心領域を設置してそのカウント値を測定し、定量的に解析することが一般的に行なわれている。しかし、その評価を正確に行なうには、適正な関心領域の設定が重要である。半導体型ガンマカメラの性能評価への応用を念頭に、適正な関心領域の設定法について検討した。

3) 半導体型ガンマカメラの特徴を活かせる分子病態モデルとして、センチネルリンパ節の検索と定位的放射線治療に伴い生じる放射線性肺臓炎について検討を加えた。

C. 研究結果

1) 半導体型ガンマカメラの開発とその性能評価

1. エネルギースペクトラムの形状による評価

140keV のピークを有する Tc-99m のガンマ線についてのエネルギー分解能は、アンガー型ガンマカメラが 10%であったのに対して、半導体型ガンマカメラでは、5%であった。122keV と 136keV と比較的近接する 2つのピークを有する Co-57 については、エネルギー分解能は、アンガー型ガンマカメラが 11%であったのに対して、半導体型ガンマカメラでは、7%であった。半導体型ガンマカメラでのみ、136keV のピークを分離して観察することが可能であった。

2. 低集積と高集積が近傍にある場合の評価

(センチネルリンパ節検索のシミュレーション)

10.4mCi の線源 (投与部位の radioactivity を模した線源) の近くに 0.07mCi の線源 (sentinel リンパ節を模した線源) をおいて撮像を行なった。アンガー型ガンマカメラでは、両者の線源を分離して描出することが困難であった (すなわち、センチネルリンパ節の画像化ができなかった) のに対して、半導体型ガンマカメラでは、両者の線源を分離して描出することが可能であり、センチネルリンパ節の画像化の可能性が示された。

3. 線線源によるボケ関数 (FWTM) の評価

散乱体がない場合と散乱体として 5cm 厚の亚克力板を使用した場合、10cm の厚

さの亚克力板を使用した場合について検討を進めた。結果は、FWTM で評価したが、表に示した通りである。

FWTM	アンガー型ガンマカメラ	半導体型ガンマカメラ
散乱体 0cm 厚	16.6	13.8
散乱体 5cm 厚	19.4	14.8
散乱体 10cm 厚	23.1	15.1

(単位 : mm)

4. Cold Spot 付き面線源によるコントラストの評価

Cold spot によるカウント値の落ち込みは、半導体型ガンマカメラの方が明らかで、半導体型ガンマカメラのコントラスト分解能が優れていることが示された。

5. 心筋ファントムによる画質の評価

アンガー型ガンマカメラで撮像した心筋ファントムの画像に比較して、半導体型ガンマカメラで撮像した心筋ファントムの画像は、コントラストが明瞭で、散乱線などに起因する雑音の影響が少ない画像が得られた。血流低下部位についても良好な検出能が示されるものと期待された。

2) 半導体型ガンマカメラの特長を生かした画像処理システムの開発

1. ガンマカメラを回転させないで断層画像を撮像する方法

体軸に直交する平面 (水平断面) に関して、 30° ずつの 5 方向と、体軸に平行の前後方向の平面 (冠状断面) 上で 30° ずつの 5 方向を組み合わせて得られる 25 方向からの投影データから、信号成分の強い画像を選択し、少数の画像データから再構成画像を得る方法を検討した。信号強度は各投影データをフーリエ変換し、そのパワースペクトルで評価した。パワースペクトルの強いものから順に 9 画像を選択して得られた断像画像は、シミュレーション実験においては、臨床応用が可能な程度の画質の画像であった。

2. SPECT 画像における関心領域の設定の方法の検討

内部に 2.6kBq/cc, 1.3kBq/cc, 0.65kBq/cc の 3 種類の濃度の Tc-99m を充填した小型円柱ファントム (内径 22mm) を作成し、これらの画像のカウント分布を測定した。いずれの濃度においても、最大カウント値の 50-60% の値を閾値とすると、そのカウント分布の輪郭が、ファントムの辺縁とおおむね合致した。

3) 半導体型ガンマカメラの特徴を活かせる分子病態モデルの開発

センチネルリンパ節検索に関しては、センチネルリンパ節中のマクロファージ細胞の表面に発現するマンノースレセプターを標的とした薬剤の利用について検討した。検討の結果、California 大学の Vera 博士の開発したマンノース化合物 Tc-99m diethylenetriamine-pentacetic acid-mannosyl-dextran の導入により、従来のコロイド製剤がリンパ球に貪食される作用に依存する方法より高感度でセンチネルリンパ節検索が行える可能性があることが明らかになった。このため、Vera 博士らとの協議により、この放射性薬剤を導入し、

検討を進めることにした。

放射線性肺臓炎に関しては、定位放射線照射により、肺の一部に局限した放射線照射が可能となったため、実験動物(ウサギ)を用いて、照射野外に炎症性変化が拡大する *sporadic radiation pneumonitis* のモデルを作成した。炎症性変化が照射野外に進展する機序として過敏性変化が考えられているので、今後、RI 標識サイトカイン等の利用により、病態の解明を行うことにした。

D. 考察

CdTe 半導体素子を用いて半導体型ガンマカメラの試作を行なった。試作器は、半導体検出器の優れた性能を反映しており、従来型のアングラー型ガンマカメラに比較して、固有分解能、エネルギー分解能の点で優れていた。素子ブロック化法による半導体素子の配置により、実用可能な検出器が作成できるものと考えられる。

エネルギー分解能、固有分解能の改善は、ファントム実験の結果から、センチネルリンパ節シンチグラフィや心筋シンチグラフィの画質改善に有用であることが示唆された。いずれも、臨床的有用性の高い検査であるため、臨床応用が期待される。

半導体検出器は検出器としての物理学的性能が優れているだけでなく、小型軽量であるという特長もある。これは、検出器としての撮像方向の自由度を高めるのに有用である。撮像方向を任意に設定できるため、アングラー型ガンマカメラでは困難と考えられていた撮像法が適用できる。

パワースペクトルの形で表現した信号強度の高い少数の収集データを利用することにより、臨床応用可能な程度の画質の断層画像が作成できることが示せた。これは、これまで、ポータブルガンマカメラでは困難と考えられてきた断層画像の撮像を可能にするものであり、これからの展開が期待できる。

以上のことから、半導体型ガンマカメラを活用すれば、これまで十分に解明されてこなかった分子レベルでの病態の解明に役立つものと期待される。

センチネルリンパ節検索用に開発された分子標的製剤の導入に見通しが立ったことから、次年度の研究の発展が期待できる。また、放射線性肺臓炎のモデルも定位照射技術の発展により作成可能となったので、このモデルについても検討を進める予定である。

E. 結論

半導体素子 CdTe を用いたガンマカメラを試作し、従来型ガンマカメラより優れたエネルギー分解能を有していることを確認した。

半導体型ガンマカメラの特長を活かした SPECT 撮像法の開発および定量評価法についての検討を加えた。

半導体型ガンマカメラの導入により、分子レベルでの病態解明への貢献が期待できる病態モデルについて検討を行なった。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

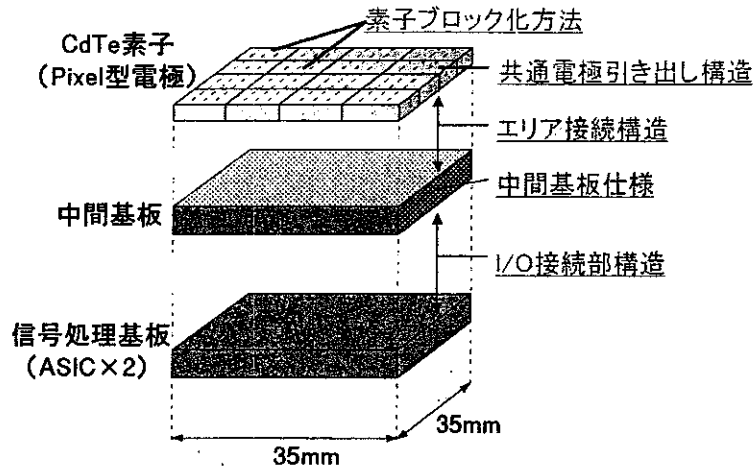
分担研究報告書に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

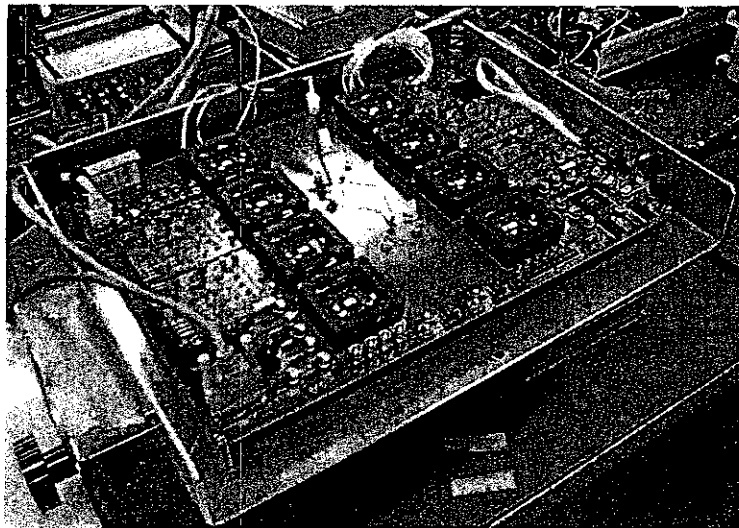
特記すべき事項なし

半導体検出器モジュール基本構造

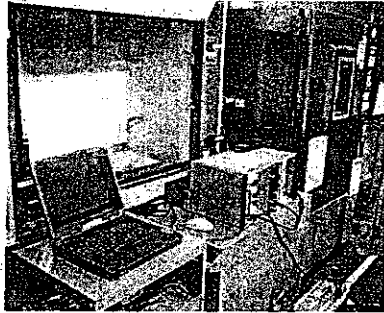
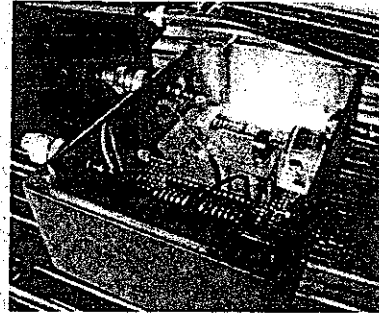
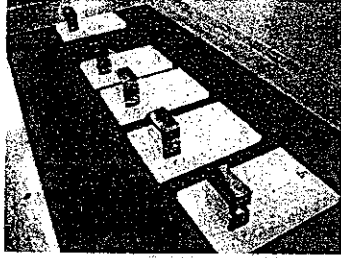
16×16素子ブロックで1モジュールを構成



半導体検出器用信号処理基板(プロトタイプ)



半導体検出器のブロック単位での性能評価



温湿度を変動させて、半導体素子ブロックの最適な形状や電極材質、印加電圧を決定する。

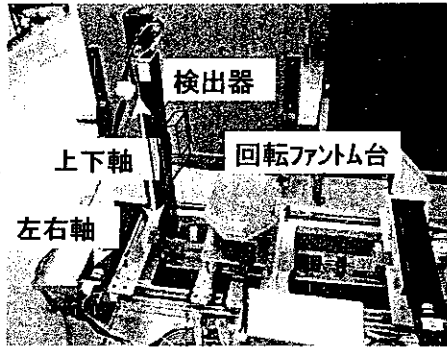
半導体検出器の性能評価(ファントム実験)

半導体検出器の特長が画像に与える効果をアンガー型検出器と比較して評価した

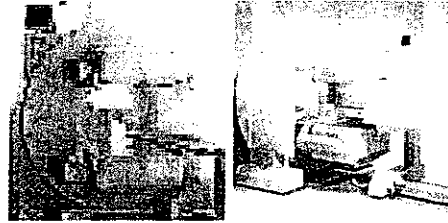
- ・固有位置分解能が良い
- ・エネルギー分解能が良い

1. エネルギースペクトラムの形状による評価
2. 低集積と高集積が近傍にある場合の評価
(センチネルノード探索のシミュレーション)
3. 線線源によるボケ関数(FWTM)の評価
4. Cold Spot付き面線源によるコントラストの評価
5. 心筋ファントムによる画質の評価

実験システム



半導体検出器

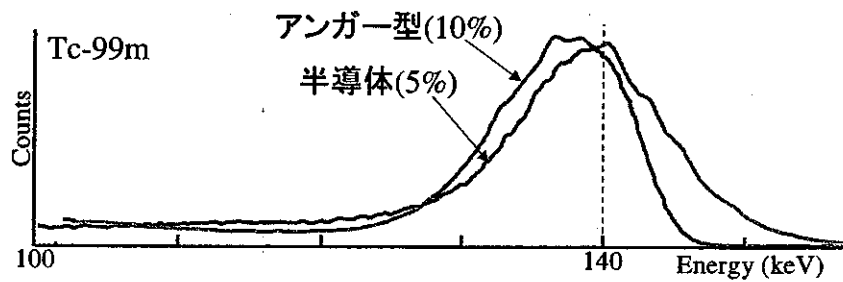
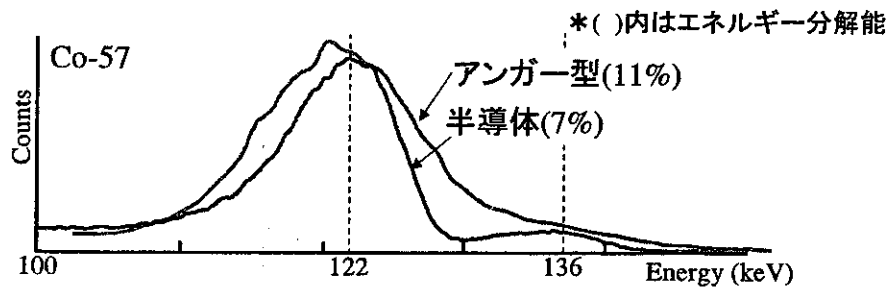


GCA-7200A/UI
アンガー型検出器

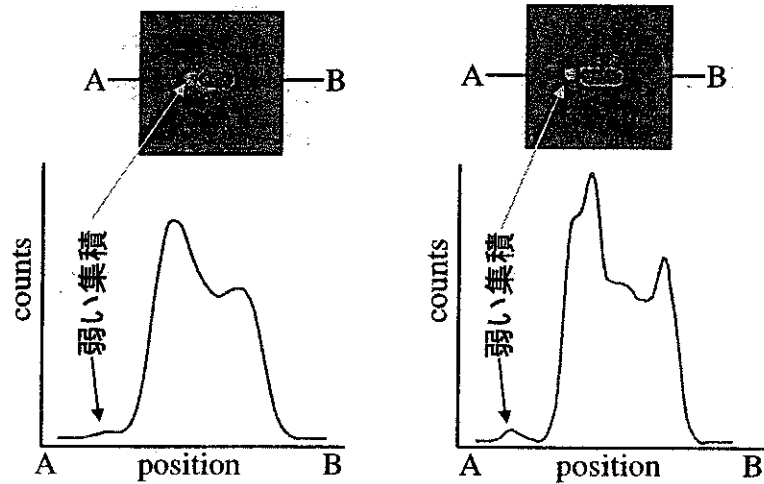
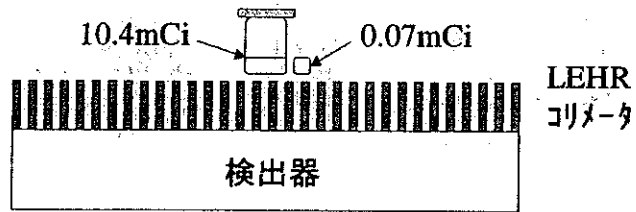
*32x32mm視野の検出器を上下、
左右移動可能な装置に装着し
仮想的な大視野画像を収集

・両者で同じディメンジョンのコリメータ(LEHR)を使用

エネルギースペクトラムの形状による評価



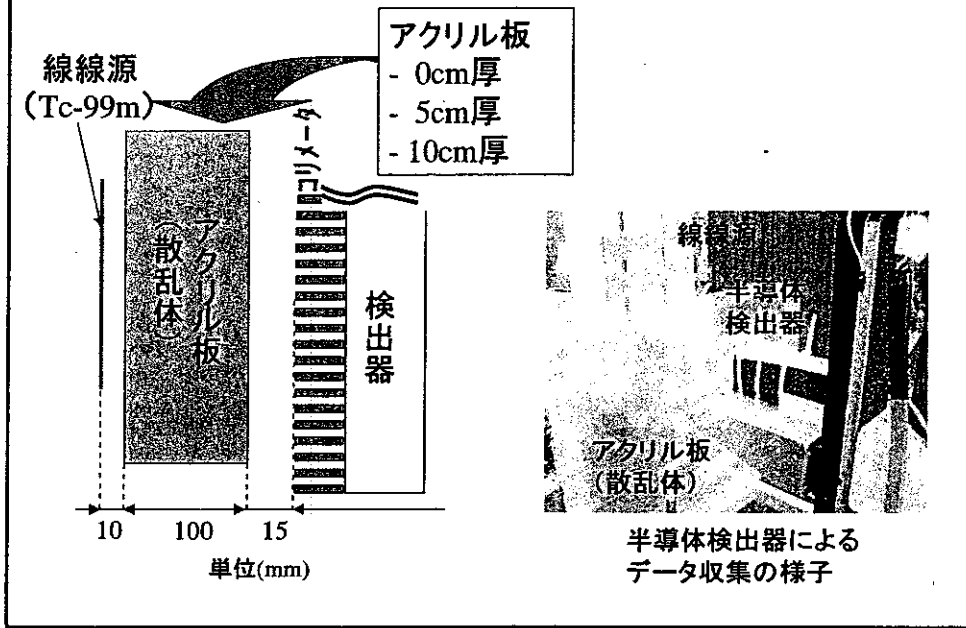
低集積と高集積が近傍にある場合の評価
 (センチネルノードのシミュレーション)



アンガー型検出器

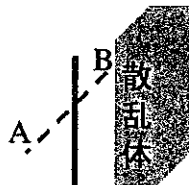
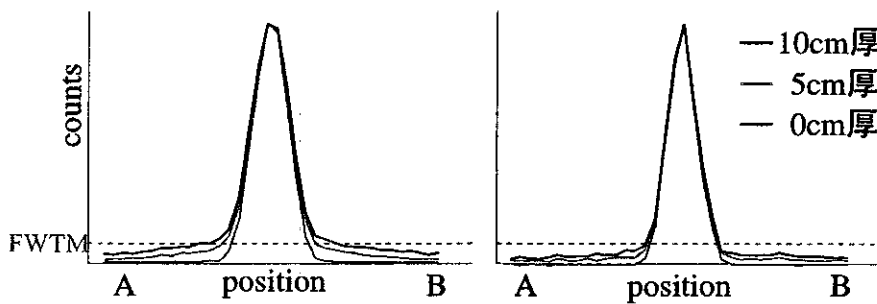
半導体検出器

線線源によるボケ関数(FWTM)の評価



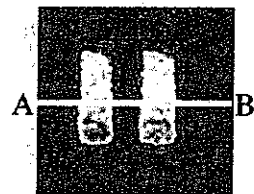
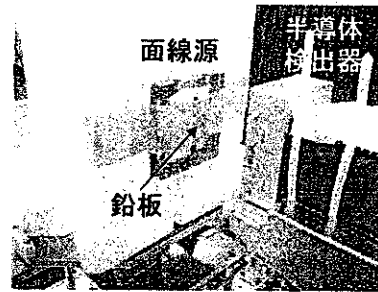
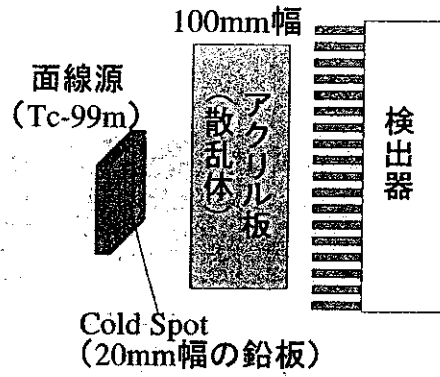
アングラー型検出器

半導体検出器



FWTM	アングラー	半導体
散乱体 0cm厚	16.6mm	13.8mm
散乱体 5cm厚	19.4mm	14.8mm
散乱体 10cm厚	23.1mm	15.1mm

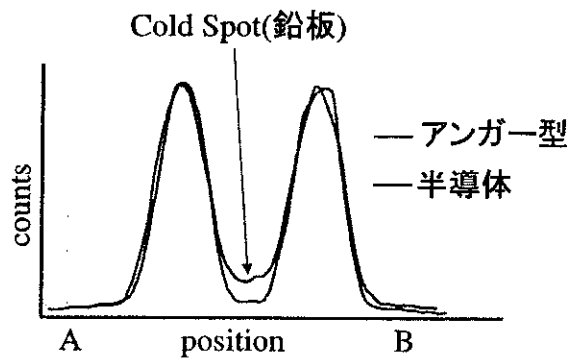
Cold Spot付き面線源によるコントラストの評価



アンガー型検出器

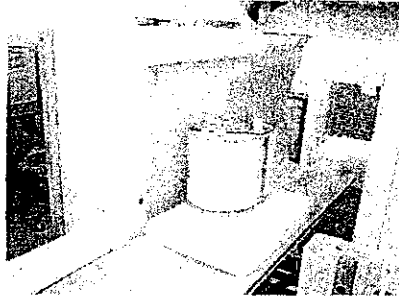


半導体検出器

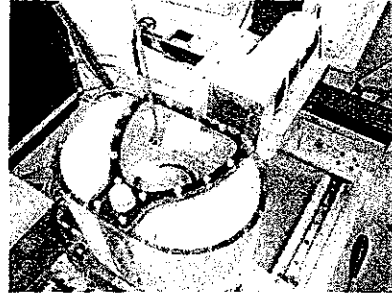


心筋ファントムによる画質の評価

Tc-99m 3mCi



アンガー型検出器(e.cam)
による心筋ファントムデータ収集の様子

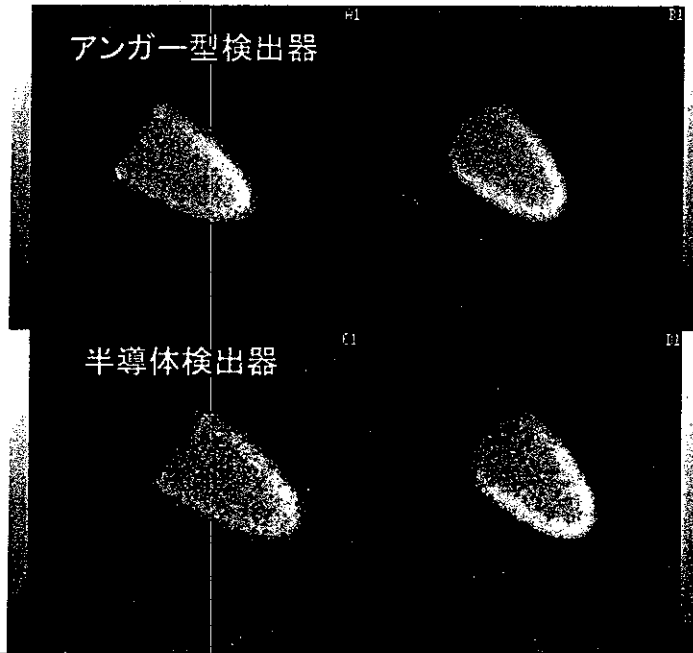


半導体検出器による心筋ファントム
データ収集の様子

心筋ファントム(Tc-99m)のよる評価

アンガー型検出器

半導体検出器





分担研究報告書

分子病態モデルの画像化を目指した半導体型ガンマカメラの検討

分担研究者 藤井 博史（慶應義塾大学医学部放射線科学教室講師）

研究要旨

半導体素子 CdZnTe を利用した検出器を組み合わせて作られている小型ガンマカメラを用いて、センチネルリンパ節の画像化を試みた。投与した RI の 1%程度がセンチネルリンパ節に移行するような条件下では、この装置により、センチネルリンパ節は投与部位から 1 cm の距離にあっても十分に明瞭に画像化できることが示された。符号化開口コリメータの利用は、SPECT 画像を利用することなく、深さ情報を得ることが可能であった。術中イメージングへの応用が期待される。

A. 研究目的

半導体素子 CdZnTe を利用した検出器を組み合わせて作成した小型ガンマカメラを用いて、センチネルリンパ節の描出能に関して検討を行った。本年度は通常のコリメータに加えて符号化開口コリメータを用いて、その深さ情報の診断についても検討した。

B. 研究方法

2mm 角の CdZnTe 半導体検出器を 16×16 個配列した小型ガンマプローブを用いて、投与部位の RI とセンチネルリンパ節へ移行した RI を模した模擬線源を撮像し、小型検出器によるセンチネルリンパ節検索の可能性を検討した。

1) 両線源間のカウントの分布をプロフィール曲線で表現し、これを解析することによりセンチネルリンパ節の可視化の可能性を検討した。プロフィール曲線で、両線源間に、センチネルリンパ節線源のカウント値の 20%以上のカウント値の低下が認められた場合に、センチネルリンパ節線源が分離して描出できたと判断した。

2) 深部に位置するセンチネルリンパ節の深さ情報を評価するため、コリメータを符号化開口コリメータに変更して撮像を行い、その有用性を検討した。

C. 研究結果

1) センチネルリンパ節検索をシミュレーションした模擬線源による検討の結果、センチネルリンパ節への RI の移行が良好な症例（移行率 1%程度）では、投与部位から 1cm の距離にあるセンチネルリンパ節の画像化が RI 投与翌日の手術中であっても 10 秒の短時間で可能であった。RI の移行率がやや不良（0.1%程度）の症例でも、投与部位から 3cm 以上離れた場合では、撮像時間を 30 秒間費やせば、センチネルリンパ節が画像化できた。

2) 膝窩部にセンチネルリンパ節が存在し、Tc-99m 標識コロイド製剤が集積した症例に対して、通常のコリメータを装着して、側面像を撮像し、その後、コリメータを符号化開口コリメータに変更して、正面から膝関節部を撮像した。側面像では、皮膚前面から 7 cm のところに集積が認められた。符号化開口コリメータを用いた撮像では、0.72 cm の深度ごとに断層画像を再構成し、各断層画像上のカウントの分布を見たところ、解析が可能な最深の 67mm の画像で、最強のカウント値を示した。符号化開口コリメータによる深さ情報は、側面像により測定した深さとほぼ合致することが示された。

D. 考察

前年度までの検討で、半導体型ガンマカメラを用いて、現在 RI 標識コロイド製剤を用いて検出しているセンチネルリンパ節の画像化が大部分の症例で可能であることを確認した。今年度は、この結果をふまえて、センチネルリンパ節の描出の可能性をプロフィール曲線を用いて、定量的に評価した。その結果、センチネルリンパ節への RI 集積が投与量の 1% 程度あれば、投与部位から 1cm の距離でも、センチネルリンパ節を十分明瞭に画像化することが可能であった。これらは、実地診療への導入が可能な撮像条件と考えられた。

また、符号化開口コリメータを用いることにより、センチネルリンパ節の深さ情報を断層撮像を行うことなしに得られる可能性が示された。現在の技術では、術中に断層撮像を行うことが困難であるため、術中にセンチネルリンパ節の局在部位の深さ情報を得ることは難しいが、断層撮像を要しない本法は、実地診療への応用が期待できる。

E. 結論

半導体型ガンマカメラの導入により、現在、RI 標識コロイド製剤で検索が行われているセンチネルリンパ節の画像化は十分可能であると考えられた。

符号化開口コリメータの応用は、半導体型ガンマカメラの特長である小型、軽量であることを活かして、術中の深さ情報の提供をすることができ、臨床応用が期待される。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

学会発表：

1. 藤井博史、北川雄光、池田正、国枝悦夫、中村佳代子、鈴木天之、北島政樹、久保敦司：超小型半導体カウンタを用いたセンチネルリンパ節画像化の検討。第 61 回日本医学放射線学会学術発表会，神戸，2002/4/4
2. 藤井博史：アイソトープを用いたセンチネルノード検索。第 35 回山陽核医学カンファレンス，岡山，2002/5/18
3. 藤井博史：RI を用いたセンチネルリンパ節検索。第 8 回日立内科医会学術講演会核医学セミナー，日立，2002/7/11

4. 藤井博史：センチネルリンパ節検索のためのシンチグラフィ－基礎と臨床応用－. 第10回信州核医学研究会, 松本, 2002/8/3
5. 藤井博史：Sentinel node navigation surgery と lymphoscintigraphy. 第27回 Radiology Update 学術講演会, 東京, 2002/11/2
6. 藤井博史：RIを用いたセンチネルリンパ節検索. 第42回日本核医学会総会, 神戸, 2002/11/6
7. Hirofumi Fujii, Yuko Kitagawa, Tadashi Ikeda, Koichi Ogawa, Etsuo Kunieda, Kayoko Nakamura, Tadaki Nakahara, Masaki Kitajima, Atsushi Kubo, Yasunao Takeuchi, Hideki Ryuoh: Sentinel node imaging using an imaging probe with semiconductor detector. Sentienl Node 2002, 横浜, 2002/11/16
8. 藤井博史：RIによるセンチネルリンパ節検索. 第12回鹿児島臨床核医学研究会, 鹿児島, 2003/3/7

論文発表：

1. 藤井博史：センチネルリンパ節同定のための放射線検出器. Sentinel node navigation-癌治療への新しい展開. 52-57, 2002
2. 藤井博史、北川雄光、池田正、尾川浩一、国枝悦夫、中村佳代子、中原理紀、北島政樹、久保敦司、竹内康直、流王英樹：半導体検出器を搭載したイメージングプローブによるセンチネルリンパ節画像化の検討. 臨床放射線 47 (12)：1725-1733, 2002
3. Hirofumi Fujii, Atsushi Kubo: Sestamibi scintigraphy for the application of minimally invasive surgery of hyperfunctioning parathyroid lesions. Biomedicine and Pharmacotherapy 56 (suppl 1)：7s-13s, 2002
4. 藤井博史、北川雄光、久保敦司：センチネルリンパ節の画像化. Pharma Medica 21 (1)：53-58, 2003
5. 藤井博史：The 3rd international congress of sentinel node (SN2002)および Sentinel Node Navigation Surgery 研究会第4回学術集会（核医学を中心に）：Innervision 18 (2)：75-76, 2003
6. 藤井博史：Sentinel node concept と核医学. 新医療 30 (3)：122-124, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事項なし

