

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15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 久保 敦司

平成16（2004）年 3月

## 目 次

I	総括研究報告	
	R I 標識分子と半導体型カンマカメラによる分子病態の画像化の研究	1
	久保 敦司	
II	分担研究報告	
1	半導体型カンマカメラを用いた分子病態イメージングに向けての検討	19
	藤井 博史	
2	半導体型カメラの画像化技術の開発	23
	尾川 浩一	
III	研究成果の刊行に関する一覧表	47
IV	研究成果の刊行物・別冊	49

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 標識分子の体内動態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、前年度に引き続き、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を用いたR I 標識分子の分布の画像化に関する検討を進めた。その結果、半導体素子(CdTe および CZT)を用いた半導体検出器モジュールを製作し、前年よりも検出器の性能の改善を図った。また、半導体型ガンマカメラの特長を活かした SPECT 撮像技術にも改良を加え、アーティファクトの少ない画像を得るための検討を進めた。さらに、半導体型ガンマカメラを利用した分子病態イメージングにむけての検討を加えた。

#### 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、改良を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

本研究では、前年度と同様に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を利用した分子病態イメージングにむけての検討（国枝

藤井)を進めた。

1) 半導体型ガンマカメラは、CdTe 系半導体素子を用いて雑音の少ない信号を得ることが可能な検出器モジュールを作成した。作成した検出器を用いて、前年度と同様に下記の点について、検討を加え、より高性能の装置に改良を行った。

- 1 エネルギースペクトラムの形状による評価
- 2 スリットハーファントムによる検討
- 3 線線源によるボケ関数 (FWTM) の評価

2) 半導体型ガンマカメラを利用して、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について、検討を進め、前年度よりも画質の改善を図った。

3) 半導体型ガンマカメラを用いた分子イメージングに必要な検出器の感度を確認するため、Tc-99m、I-131 を含んだ小線源の描出限界を検討した。これらの検討結果をふまえて、SLN 検索について検討を加えた。コロイド粒子径および pH の変更による薬剤の移行量の変化を評価した。

## 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 半導体型ガンマカメラの開発

機械精度が高く、組立が容易であること、大きな視野への拡大が容易であることから、半導体素子をブロック状に並べる構造を採用した。

使用した半導体素子の仕様は、以下のようである。

CdTe 素子 (厚さ 5mm、pixel 長 20mm、pixel 数 16pixel/素子)  
電極は、Pt/Pt Ohmic 電極を採用した。

この検出器で性能評価を行った後に、検出器からの雑音を減らすために、モジュールの改良を加えた。

改良したモジュールは、ASIC からの発熱を逃がし易い構造として、発熱に起因する雑音の減少を図った。また、この構造は、一旦モジュールを組上げた後で問題が生じた場合に、コンポーネント毎に原因の切り分けをするのが容易な構造である。さらに、ASIC 基板単体で性能確認がてきえるようにした。

#### 2 エネルギースペクトラムの形状による評価

Co-57 線源を用いて検討を行い、7%のエネルギー分解能を得た。

これにより、近接する 122keV と 136keV のピークの分離が得られた。

#### 3 スリットハーファントムによる検討

35mm 間隔で Tc-99m 線源を配置したスリットハーファントムを用いて、線源の描出を観察した。その結果、半導体検出器の方が良好なコントラストで線源の描出が認められ、空間分解能に優れていることが確認できた。

#### 4 線線源を用いた応答関数の検討

線線源を用いて、散乱体がない場合と散乱体として5cm厚のアクリル板を使用した場合、10cmの厚さのアクリル板を使用した場合について検討を行った。

散乱体によるFWTMの劣化を比較し、下記の結果を得た。

FWTM(5cm)/ FWTM(0cm)	FWTM(10cm)/ FWTM(0cm)
(アンガー型) 1.18	(アンガー型) 1.46
(半導体検出器) 1.05	(半導体検出器) 1.16

以上の結果をまとめると、以下のようになる。

- (1) FWHM, FWTM ともに半導体検出器の方がアンガー型カメラよりも優れている。
- (2) 散乱体の厚さを増やした場合に、アンガー型カメラのFWTMは急激に劣化するが、半導体検出器のFWTMは劣化の度合いが少ない。

半導体検出器はアンガー型検出器と比較して、エネルギー分解能が良いために元々散乱線の混入が少ない、また、pixel型検出器のため、入射ガンマ線の位置検出の際のホケが少ないなどの理由により、散乱線の影響を受けにくいと考えられた。

その結果、散乱線が多い場合でも、画像のハッククラウントが少なくなり、結果的に画像コントラストが向上すると考えられた。

#### 5 架台の開発

半導体検出器の利用により、カメラが小型軽量化するため、カメラの可動性が増す。

この可動性を活かすための架台を製作した。

検出器の可動範囲は以下のように設定した。

体向動軸 25~310 mm、検出器回転軸-60~90°、検出器旋回軸 0~360°、

リング傾斜軸 0~90°、リンク上下軸 0~250 mm、前後動軸 0~1500 mm

#### 2) 半導体型カ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 カンマカメラを回転させないで断層画像を撮像する方法

前年度に引き続いて、少数の回転方向からの撮像により得られた投影データから、断層画像を再構成する方法を検討した。

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方向を組み合わせると25方向からの投影データを得た。

これらの画像から、フーリエ変換により、パワースペクトルを求め、12方向のテー

タを選択し、断層画像を再構成した。

心筋ファントムを使い、シミュレーションを行ったところ、視覚的には画質の低下を認めなかった。データ収集時間は1/3に短縮することか可能であった。

さらに、ROD ファントムを用いたシミュレーションと実験を行った。シミュレーションでは、従来の再構成法と比較して、画質の低下を認めなかったか、実験では、画像の一部にひずみか認められた。ファントムの固定に使われている金属製の治具の影響なとか考えられた。

### 3) 半導体型ガンマカメラの特徴を活かせる分子病態イメージングに向けての検討

試作された半導体検出器を用いて、点線源の描出能を検討した。

半導体検出器で画像化か可能な RI 量は、Tc-99m、I-131 とともに 10kBq であった。この放射エネルギーを示すそれぞれの核種の重量は、Tc-99m  $5.1 \times 10^{-14} \text{g}$ 、 $5.2 \times 10^{-16} \text{mol}$ 、I-131  $2.2 \times 10^{-12} \text{g}$ 、 $1.7 \times 10^{-14} \text{mol}$  であり、この量を超える放射エネルギーを示す放射性核種を標的組織に集積させることで、分子動態の画像化か可能であることか示された。

## D 考察

CdTe および CZT 半導体素子を用いて半導体型ガンマカメラの製作を行なった。製作したガンマカメラは、半導体検出器の優れた性能を反映しており、従来型のアンカー型ガンマカメラと比較して、固有分解能、エネルギー分解能の点で優れていた。

実用化に向けて改良を加えた検出器モジュールは、ASIC からの放熱を促進して、発熱による検出器の性能低下を改善した。また、各モジュールの切り離しか可能であり、問題か生じた際の対処も容易となった。

半導体検出器のもう一つの特長である小型軽量という点を活かした画像処理法の研究も進めた。前年度の研究で提案した少数方向からの投影データをを用いた画像再構成技術に関する検討を進め、心筋ファントム、ROD ファントムを用いたシミュレーション、実験により、実用化可能な画像か得られた。実験では、画像の一部にひずみか認められた。これは、ファントムの固定に使っている金属製の治具の影響か考えられた。人体は、金属ほど高密度ではないか、骨など放射線吸収率の高い組織や肺のように放射線吸収率か低い組織か複雑に分布しているため、実地診療への導入に当たっては、これらの補正を行う方法を検討する必要かあるかもしれない。

製作された放射線検出器を用いて、検出可能な放射性同位元素の量を測定したか、picogram~femtogram のオーダーの分子の散在を検出できることか確認された。これは、センチネルリンパ節内での免疫状態の評価や定位放射線治療による周囲健常組織の障害の状態を *in vivo* で評価できる可能性かある量である。

## E 結論

半導体素子 CdTe および CZT をを用いたガンマカメラを製作した。

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、臨床応用

か可能な架台を作成した。

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進め、シミュレーション、ファントム実験により、実用化可能な画像が得られた。

製作した半導体検出器を利用しての分子病態イメージングに向けての検討を行なった。

#### F 健康危険情報

特記すべき事項なし

#### G 研究発表

学会発表

1) 首藤経世、小林弘明、菅謙太郎、牧野俊一郎、藤井博史、久保敦司 核医学診断装置用半導体検出器の開発および性能評価 第43回日本核医学会総会, 2003/10/27, 東京

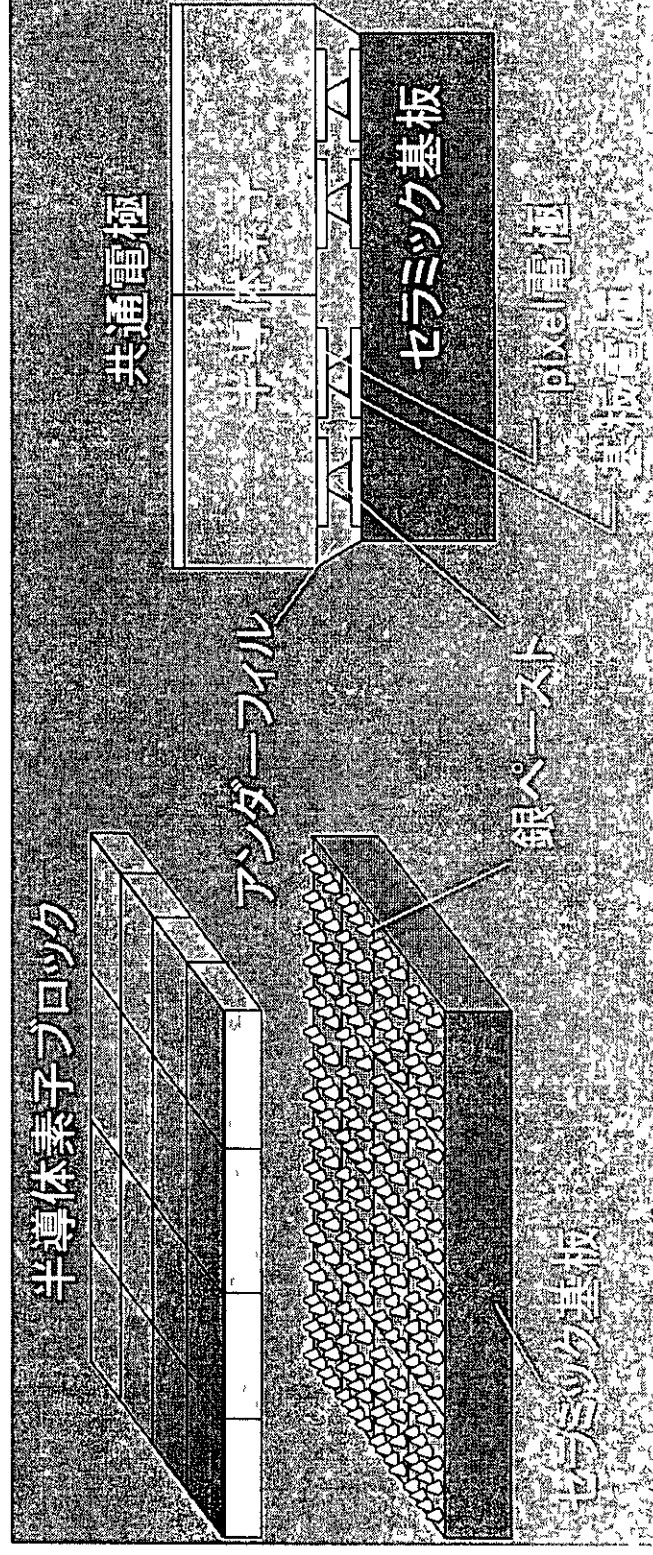
#### H 知的財産権の出願・登録状況

特記すべき事項なし

# 半導体検出器モジュールの構造

- ・機械精度が高い組立が容易
- ・大きな視野への拡大が容易

半導体素子をブロック状に並べる構造を採用した。



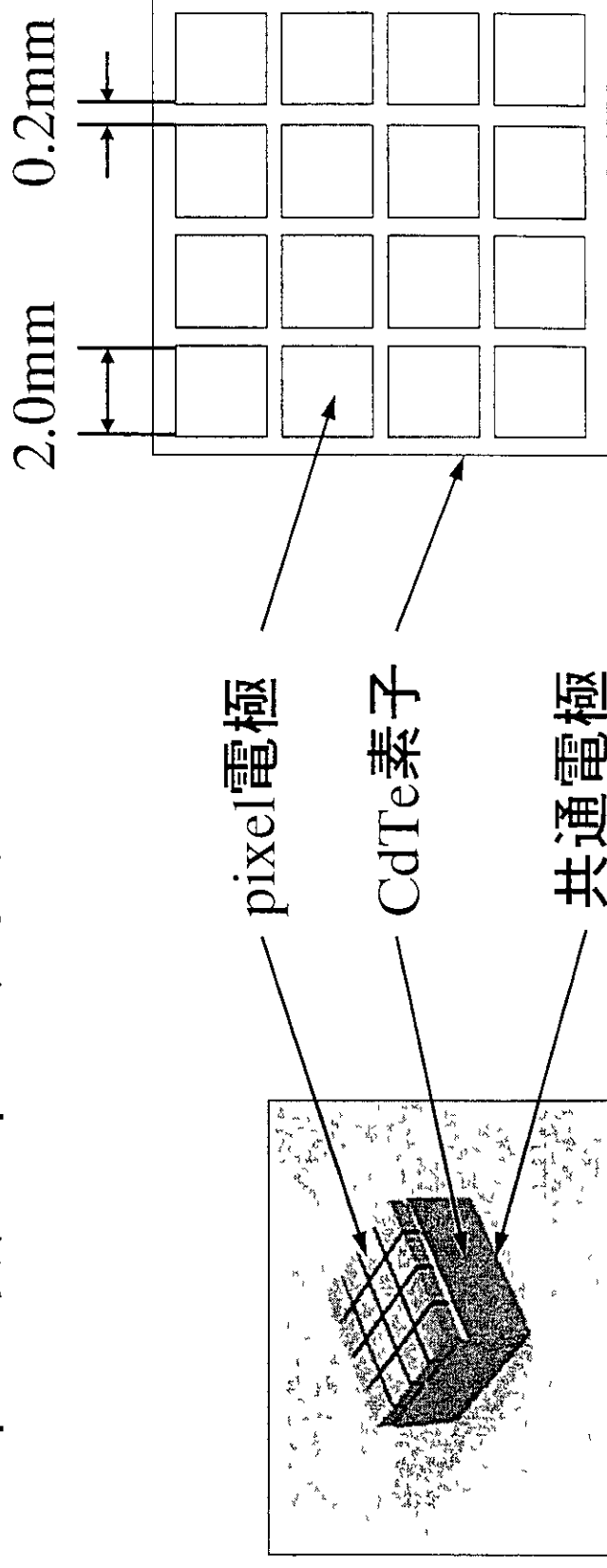


# 半導体素子の仕様

## 素子の仕様

- CdTe
- Pt/Pt Ohmic 電極
- 厚さ : 5mm
- pixel長: 2.0mm
- pixel数: 16pixel/素子

pixel電極側から見た図



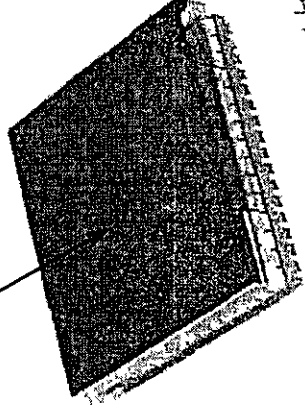
# 半導体検出器モジュール

エネルギー分解能: 約7% (for Co-57)

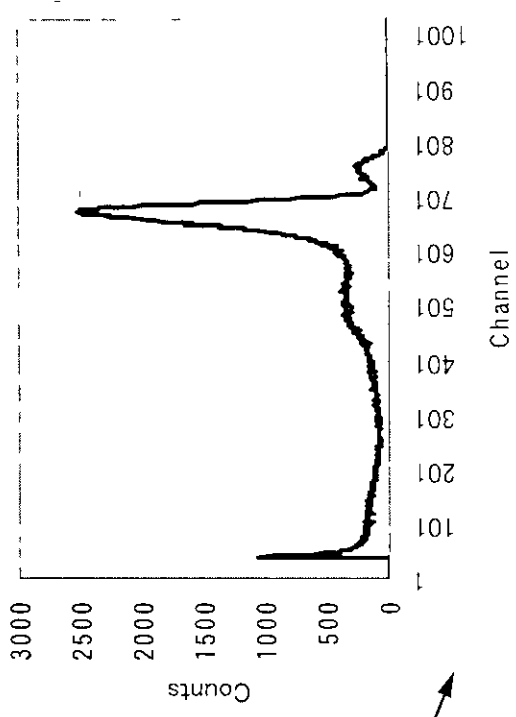
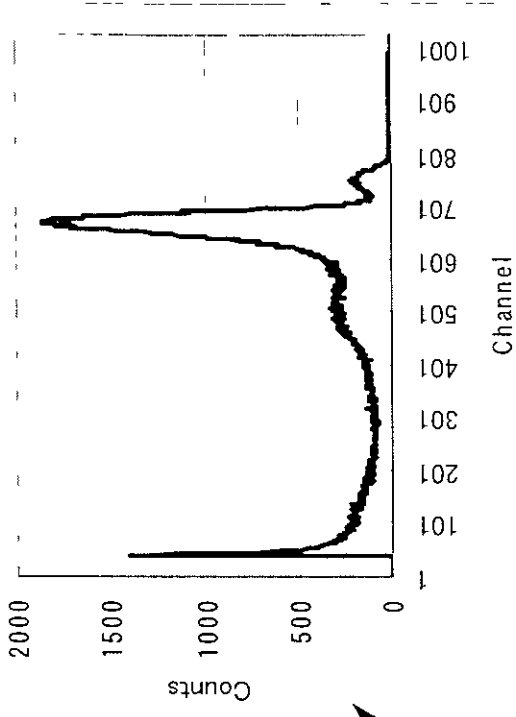
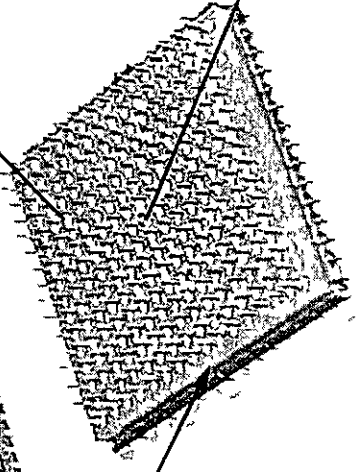
半導体素子

16pixel / 素子 × 16素子 = 256pixel

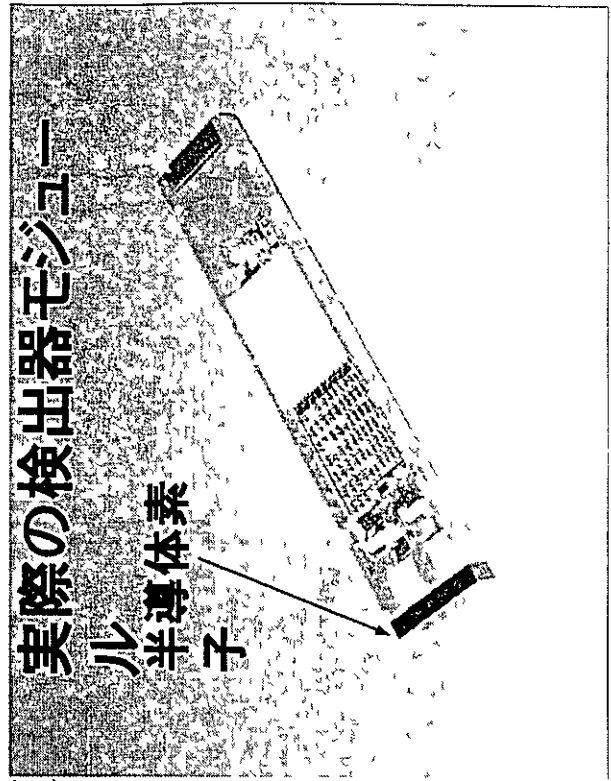
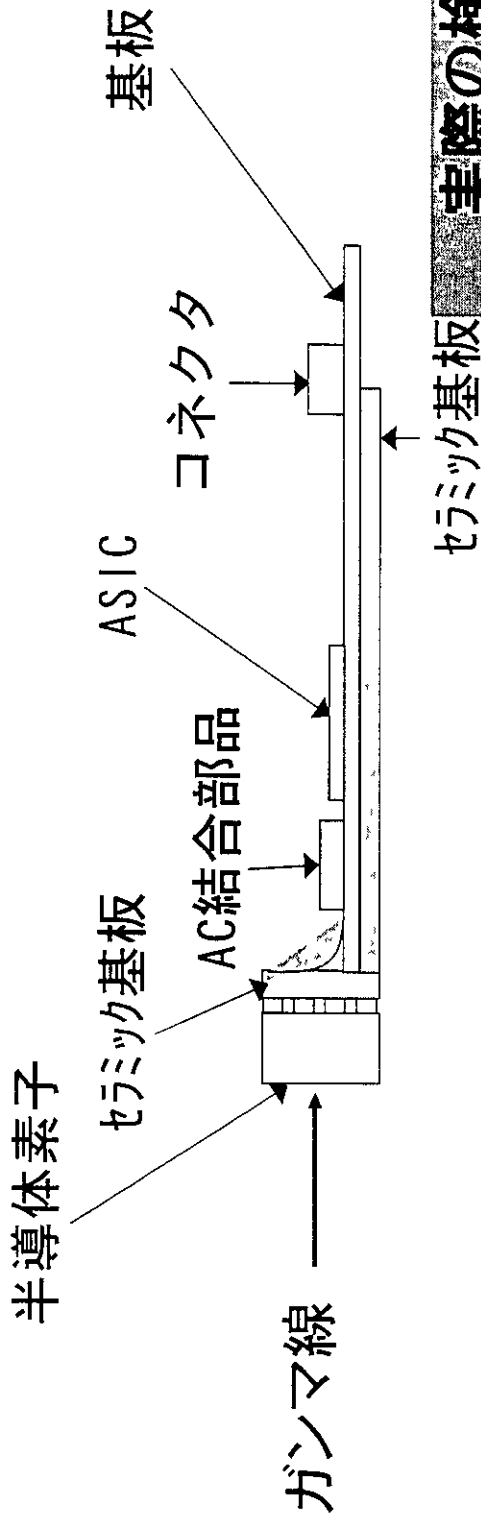
35.2 × 35.2 (mm)



セラミック基板



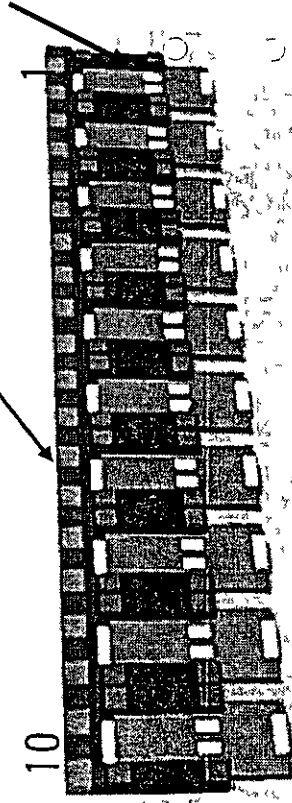
# 検出器モジュール構造の改良



- ・ ASICからの発熱を逃がし易い構造である。
- ・ 一旦モジュールを組上げた後で問題が生じた場合に、コンポーネント毎に原因の切り分けをするのが容易な構造である。

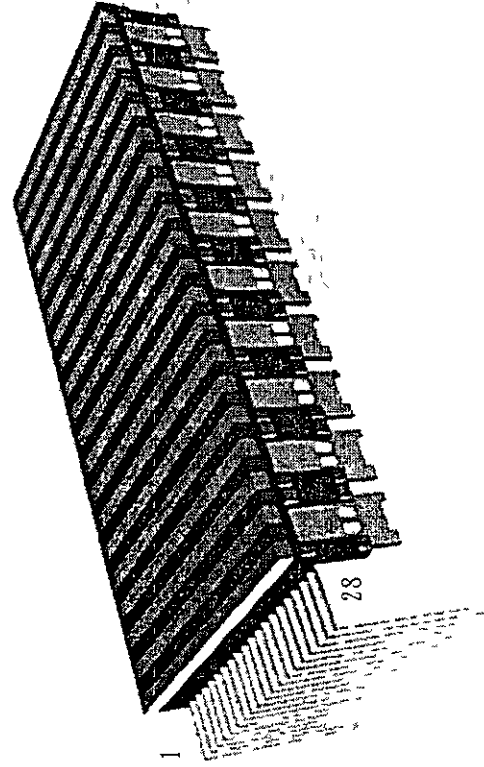
# 信号処理基板構造の検討

センサモジュール      ASIC基板



- ASIC基板単体で性能確認ができるよう、信号処理基板に着脱できる構造を採用
- 基板単体で動作確認ができるよう機能を1基板に集積

信号処理基板

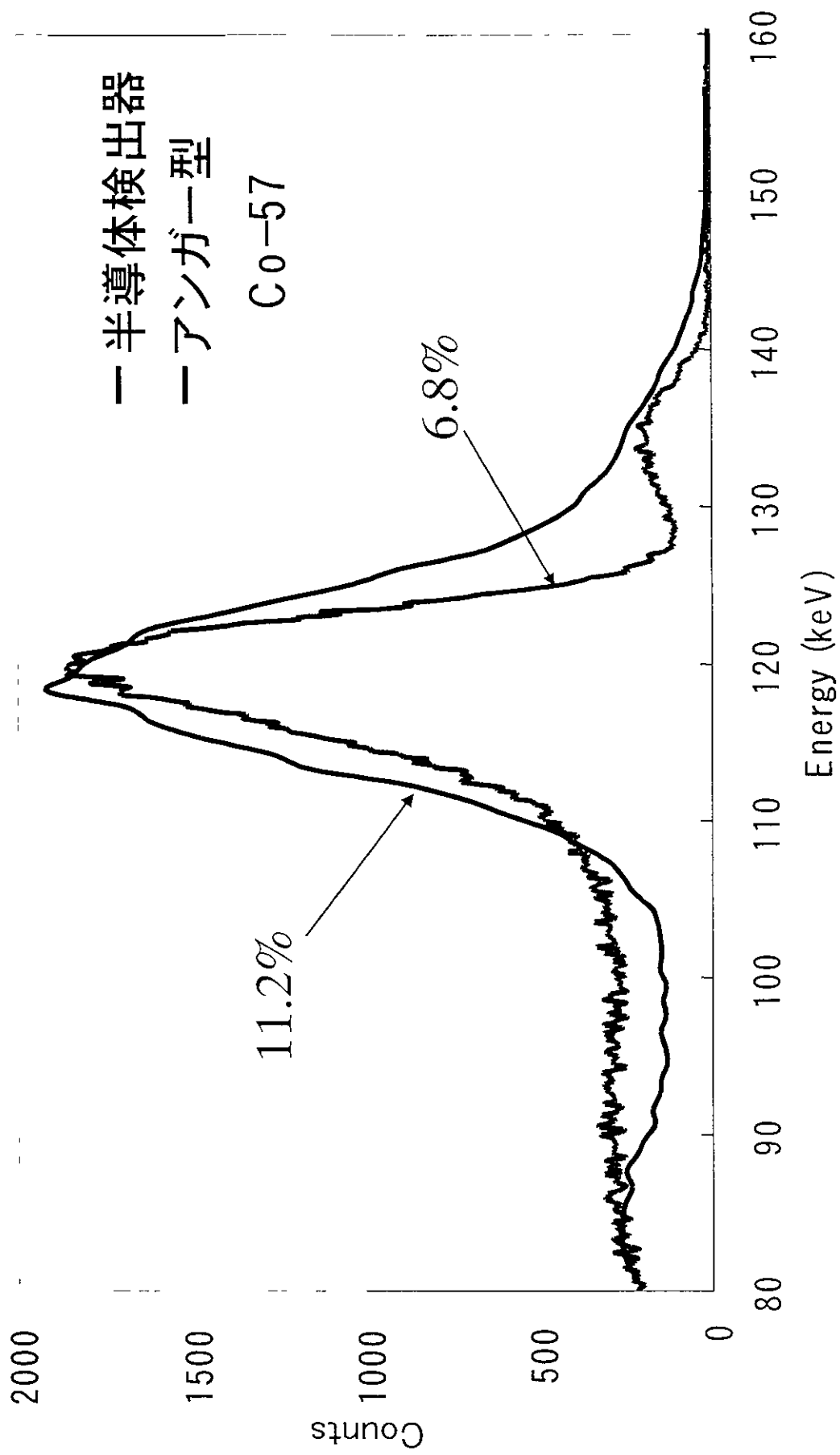


連結してセンサヘッドを構成

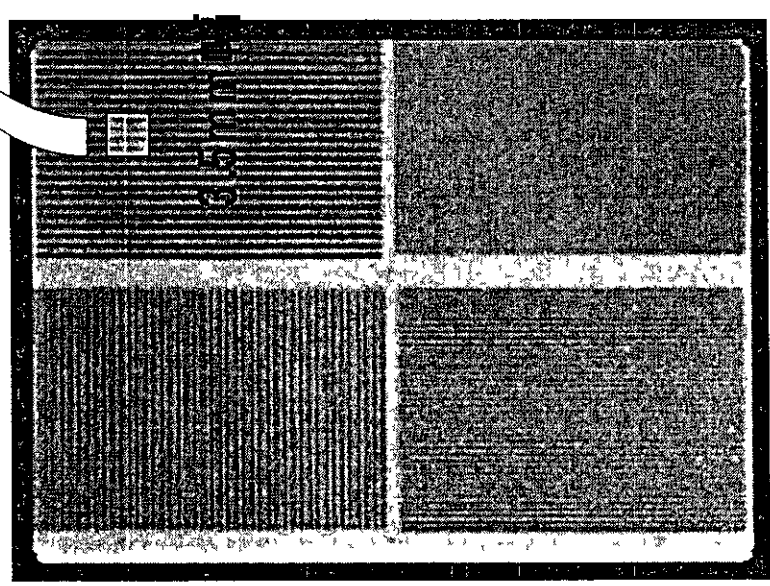
## 検出器の有効視野

今回の中視野検出器では、脳および心臓のデータを欠けることなく収集するために、有効視野は約30cm×20cmとする。

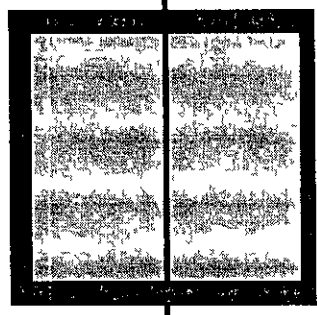
# エネルギー分解能の比較



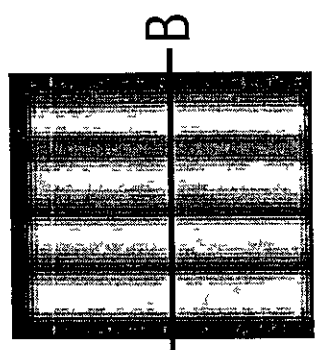
# スリットバースタントムによる画像コントラストの評価



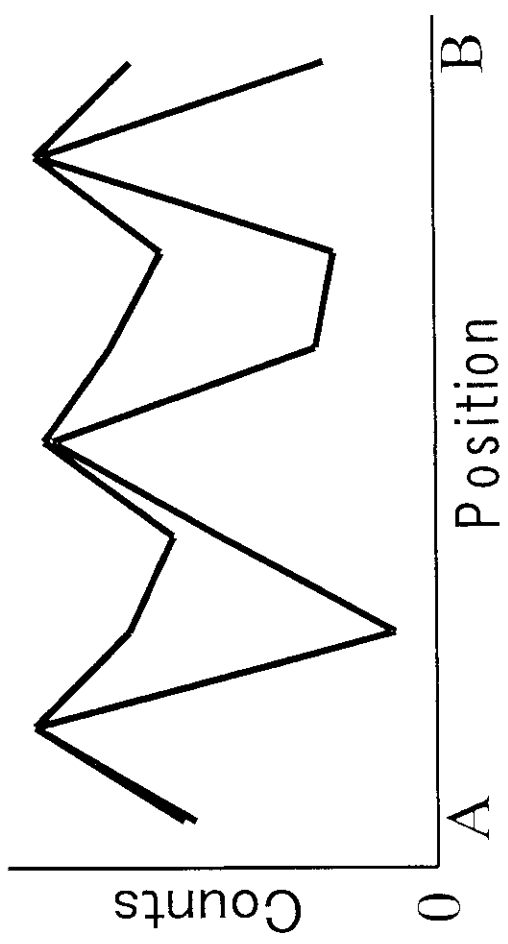
スリットバースタントム



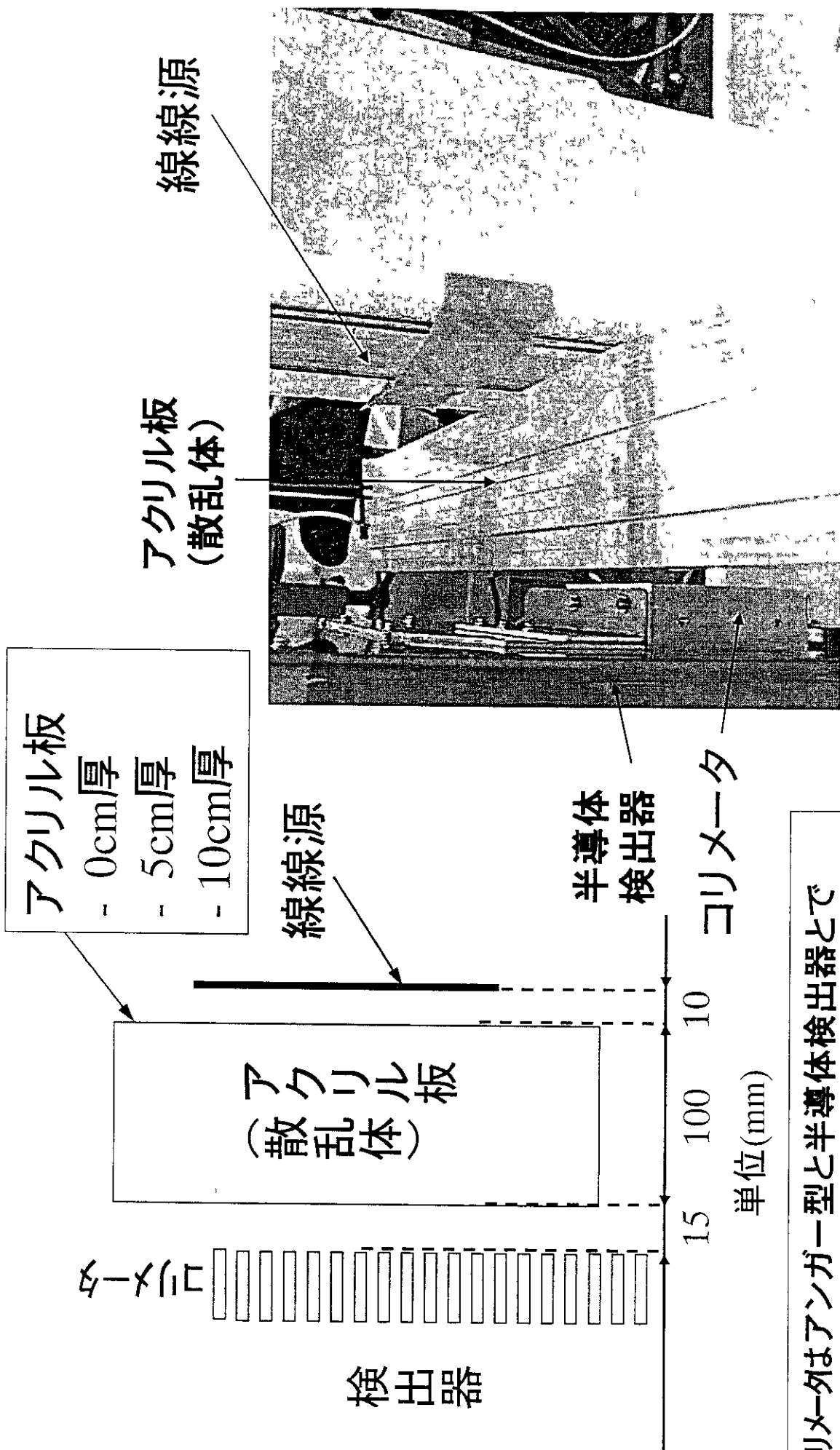
アンガー型



半導体検出器



# 線線源に対する応答関数の評価



コリメータはアングラー型と半導体検出器とで機械的仕様が同じもの(弊社LEHRコリメータと同等)を使用した。

半導体検出器によるデータ収集の様子

# 線線源に対する応答関数測定結果の比較

## (1) 応答関数のProfile Curveの形状の比較

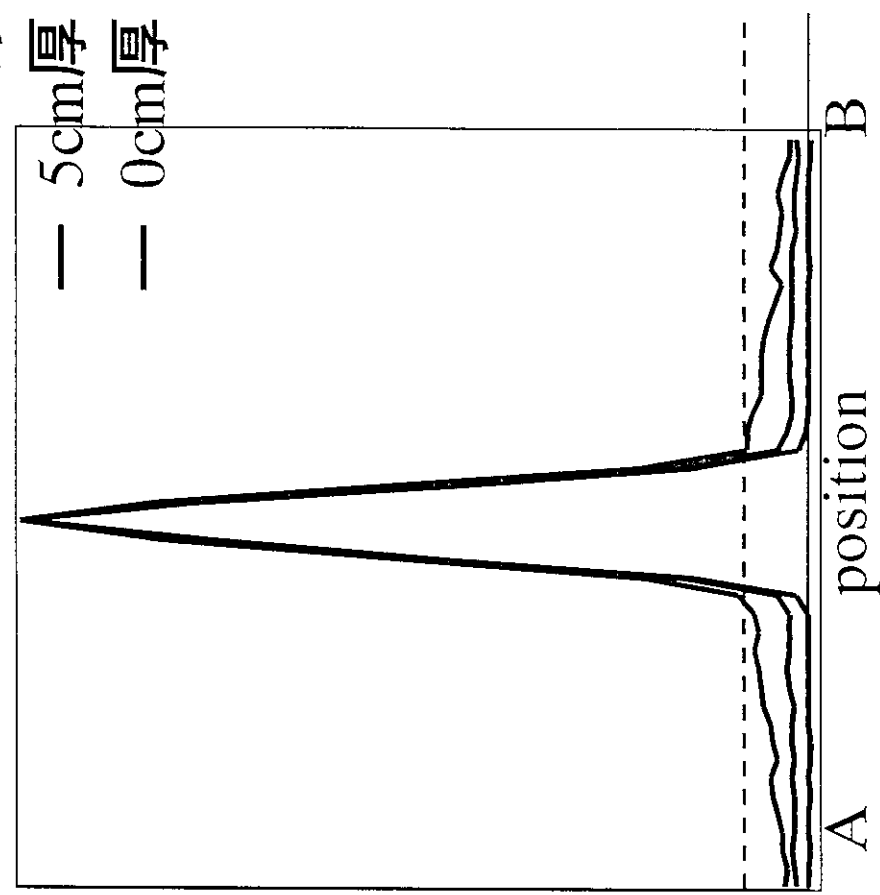
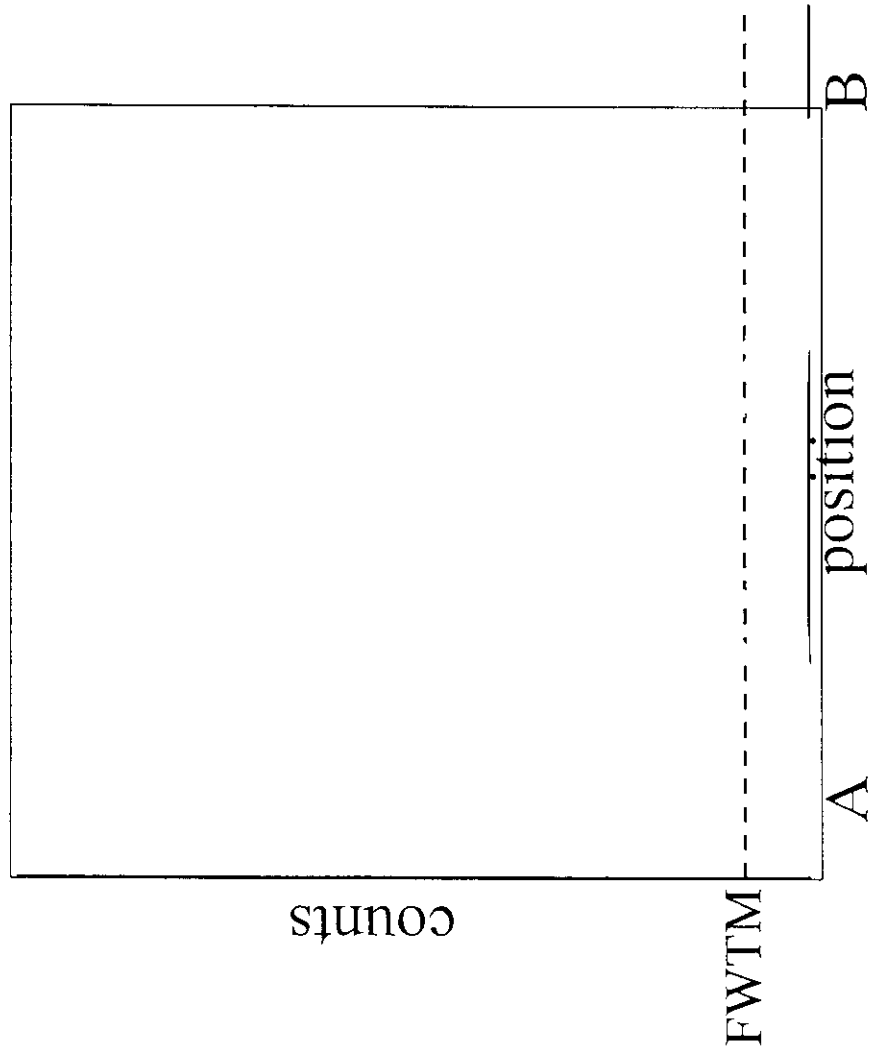
アングラー型

半導体検出器

— 10cm厚

— 5cm厚

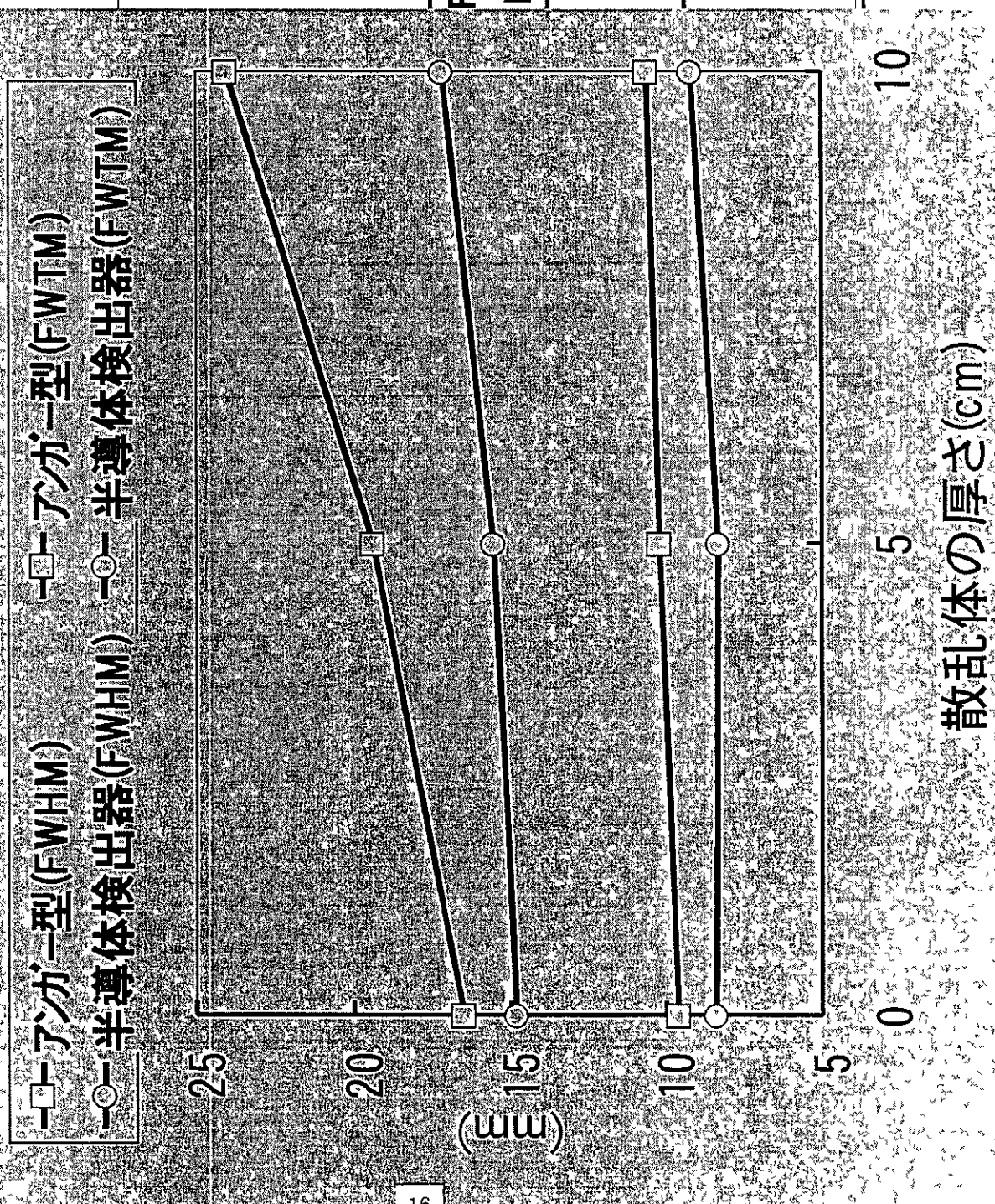
— 0cm厚





# 線線源に対する応答関数測定結果の比較

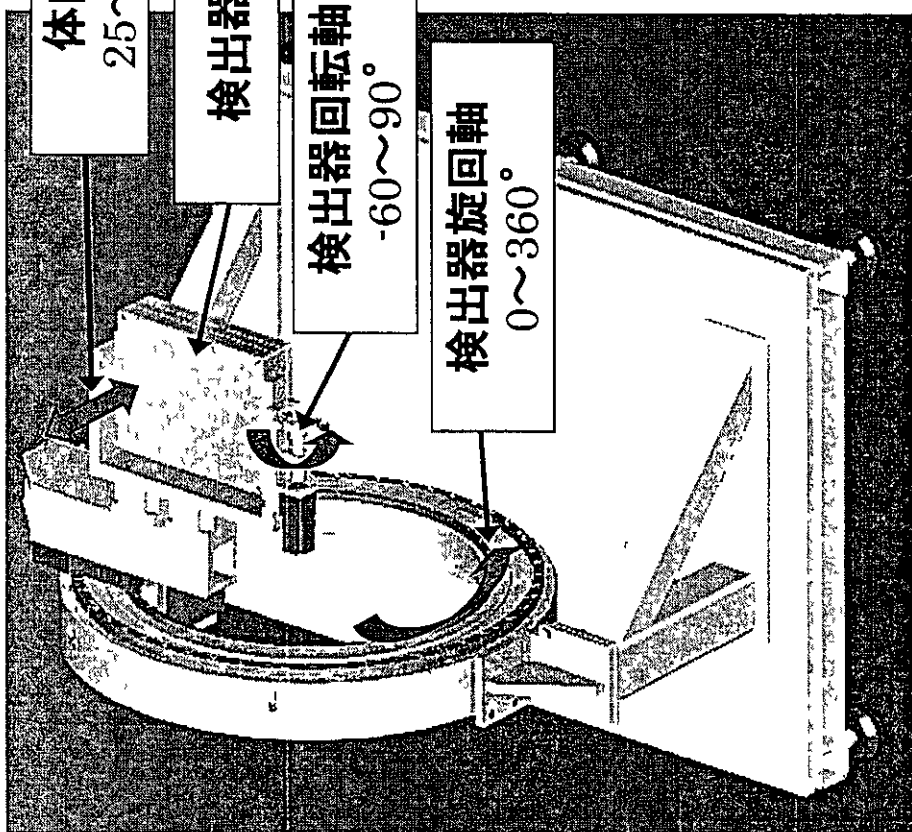
(2) 応答関数のProfile CurveのFWHM, FWTMの比較



散乱体によるFWTMの劣化の割合の比較  
(FWTM(散乱体あり)/FWTM(散乱体なし))

FWTM(5cm)/FWTM(0cm)	FWTM(10cm)/FWTM(0cm)
(アンガ型)	(アンガ型)
1.18	1.46
(半導体検出器)	(半導体検出器)
1.05	1.16

# 架台機構の構成



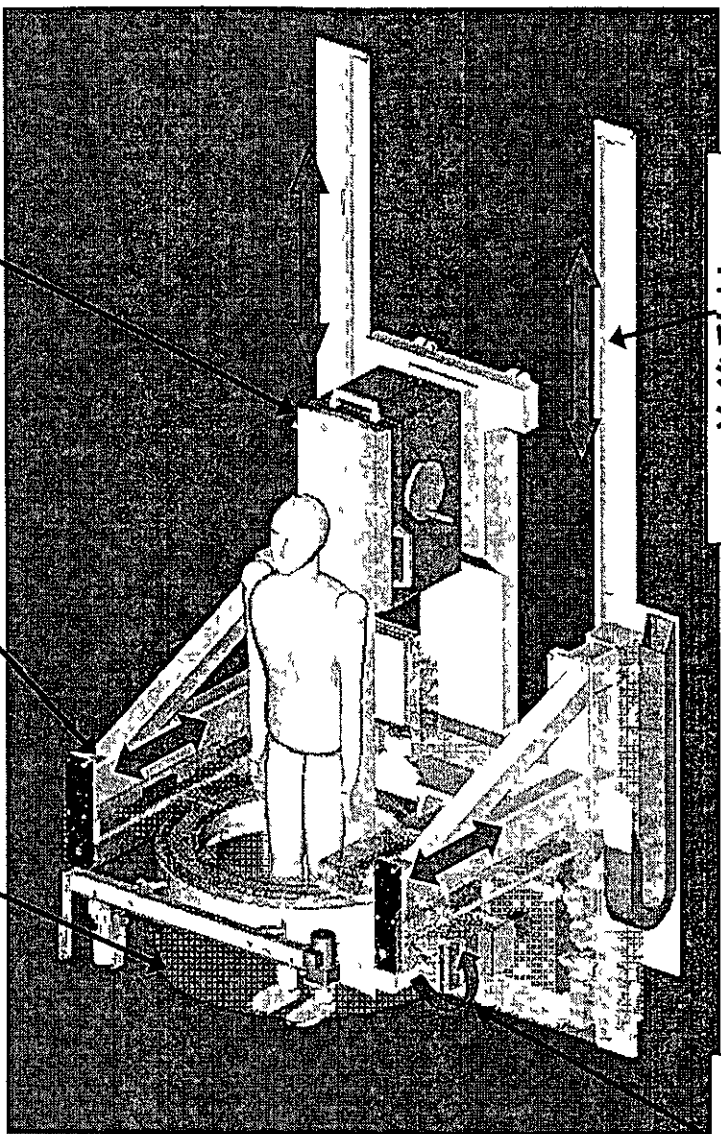
体向動軸  
25~310mm

検出器

検出器回転軸  
-60~90°

検出器旋回軸  
0~360°

リング傾斜軸  
0~90°



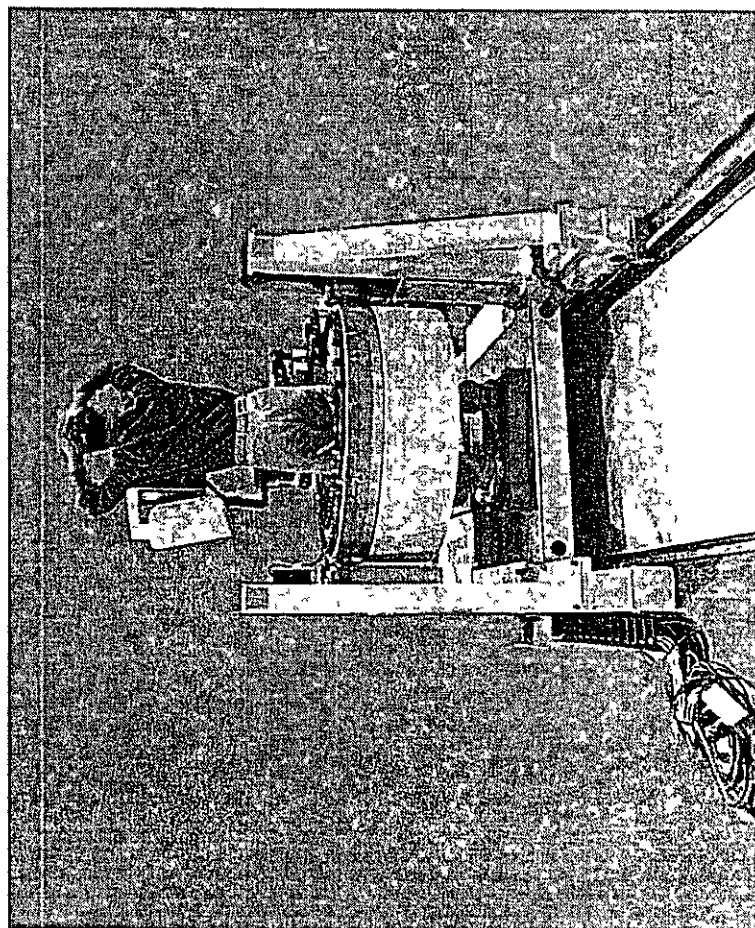
リング上下軸  
0~250mm

安全カバー

寝台

前後動軸  
0~1500mm

# 作成した架台



分担研究報告書

半導体型カンマカメラを用いた分子病態イメージングに向けての検討

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

$^{109}\text{CdTe}$  半導体検出器を利用した小型ガンマカメラを用いた分子病態イメージングに向けての検討を行った。

点線源の描出能を検討した結果、半導体検出器で画像化可能な RI 量は、 $\text{Tc-99m}$ 、 $\text{I-131}$  ともに  $10\text{kBq}$  であった。この放射エネルギーを示すそれぞれの核種の重量は、 $\text{Tc-99m}$   $5.1 \times 10^{-14}\text{g}$ 、 $5.2 \times 10^{-16}\text{mol}$ 、 $\text{I-131}$   $2.2 \times 10^{-12}\text{g}$ 、 $1.7 \times 10^{-14}\text{mol}$  であり、この量を超える放射エネルギーを示す放射性核種を標的組織に集積させることで、分子動態の画像化が可能であることが示された。

SLN 検索に関しては、乳癌症例を対象に検討を加えたが、10 症例での検討で、半導体カンマカメラの方が、センチネルリンパ節の描出コントラストが良好であった。また、投与するコロイド粒子の小粒子化により、乳癌症例では SLN の描出の改善を、胃癌症例では 2 次リンパ節への流出の増加を認めた。臓器により異なる結果が得られる可能性が示された。

A 研究目的

半導体素子  $\text{CdTe}$  を利用した検出器を組み合わせて作成した小型カンマカメラを用いて、分子病態イメージングの可能性を検討した。

点線源を用いた検出限界の評価と、センチネルリンパ節描出の改善程度について検討した。

B 研究方法

1) 点線源の描出限界

点線源は以下のように作成した。

$\text{Tc-99m}$ 、 $\text{I-131}$  の核種のそれぞれ  $1\text{kBq}$ 、 $10\text{kBq}$ 、 $100\text{kBq}$ 、 $1\text{MBq}$  を、容積  $0.1\text{ml}$  となるように調整し、 $1\text{ml}$  の注射用シリンジに入れた。その後、注射器の先端を加熱圧着させて封入した。

できた点線源を検出器の表面から  $2\text{cm}$  の位置に置き、 $30$  秒間撮像した。

収集した画像を観察し、線源の描出の有無により、検出限界を求めた。

2) 乳癌症例におけるセンチネルリンパ節の描出

SLN 生検を希望した乳癌患者 10 症例を対象とした。 $\text{Tc-99m}$  標識小粒子化ススコロイドを腫瘍周囲および腫瘍直上の皮下に投与し、3 時間後に半導体カンマカメラと従来型カン