

C. 研究結果

小動物にも対応した高分解能マイクロSPECT装置の開発に成功した。完全データ収集の手法を独自に開発し、全ての視野で解像を均一に保つことに成功し、100 μmの空間分解能を達成した。(図5-5)

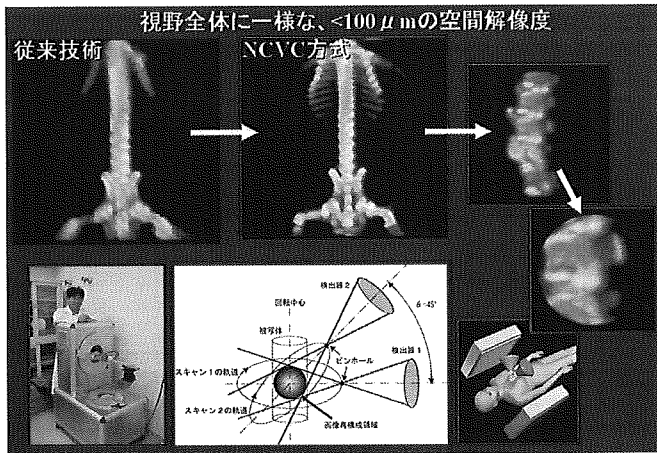


図5-5 高分解能マイクロSPECT装置

さらにテトロフォスミンを用いて骨髄の画像化に成功し、HMDPによる骨画像との高精度の重ね合わせが可能となった(図5-6)

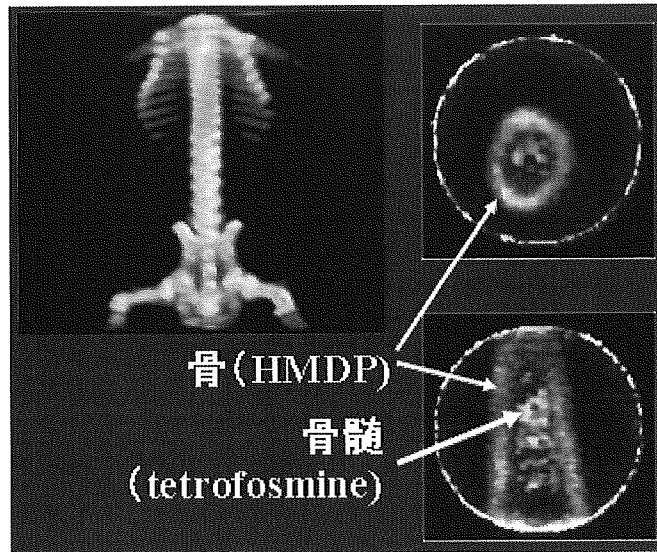


図5-7 骨髄の画像化

放電による $^{18}\text{F}_2$ の直接合成に成功し、高比放射能%を達成した。(図5-8)

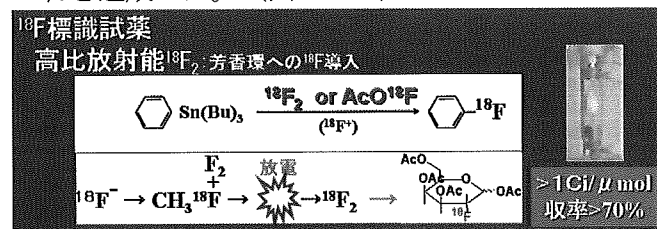


図5-8 放電による $^{18}\text{F}_2$ の合成

三宅法によるメチル化オートメーションによる ^{14}C メチルトリフレート試薬の合成方法の開発に成功した。(図5-9)

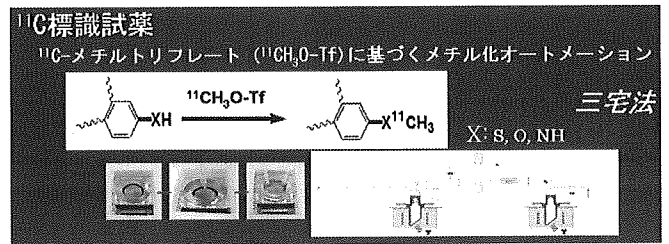


図5-9 三宅法によるメチル化オートメーション

外周部におけるβ線γ線の同時検出部とベータ線遮蔽回路をはさみ内周部のγ線検出部を併せ持ち、同期減算することによりβ線の検出を高める内視鏡型シンチレータの開発に成功した。(図5-10)

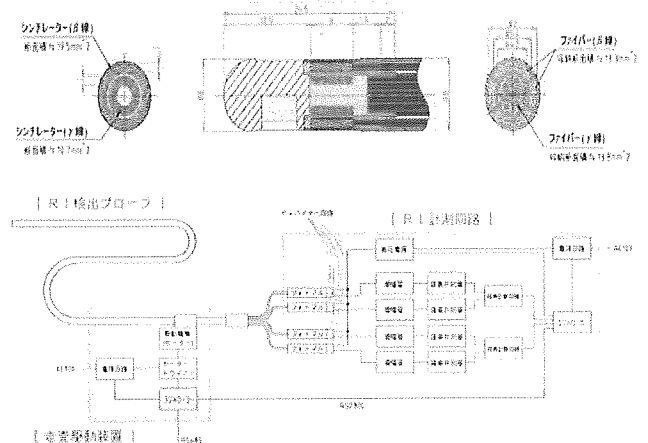


図5-10 内視鏡型シンチレータ

内視鏡型シンチレータは位置情報を持たないため高精度でMRI等の画像に重ねあわせる必要があるため、自動挿引装置を付加し、位置精度の向上を計った。(図5-11)

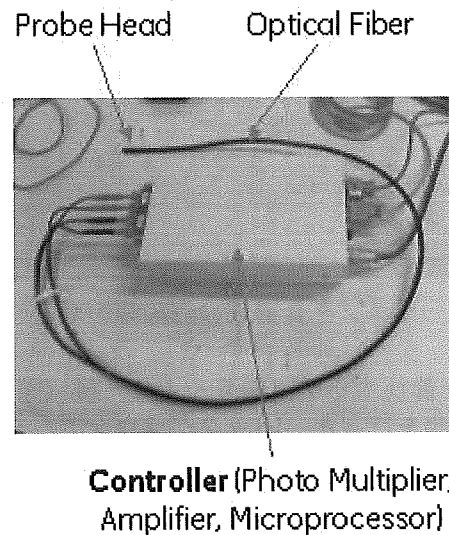
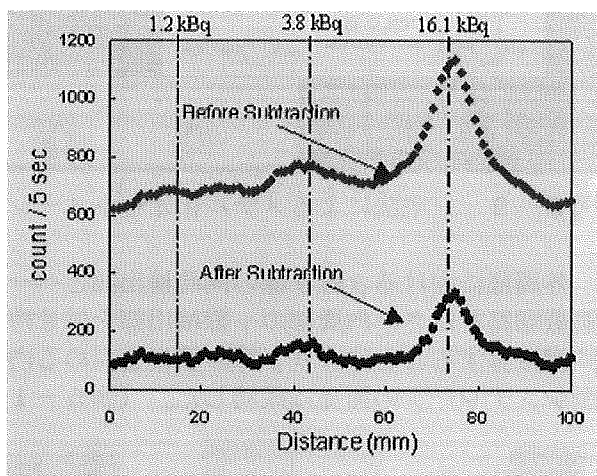


図5-11 自動挿引装置

3つの強度の異なる点線源に沿って内視鏡シンチレータを挿引し、シンチレータの計測数を確認し装置の感度評価を実施した。(図5-12)



RI probe output

図5-12 点線源のカウント

さらにミニブタ食道部に点線源を置き(図5-13)、動物において内視鏡シンチレータの感度を検証した。

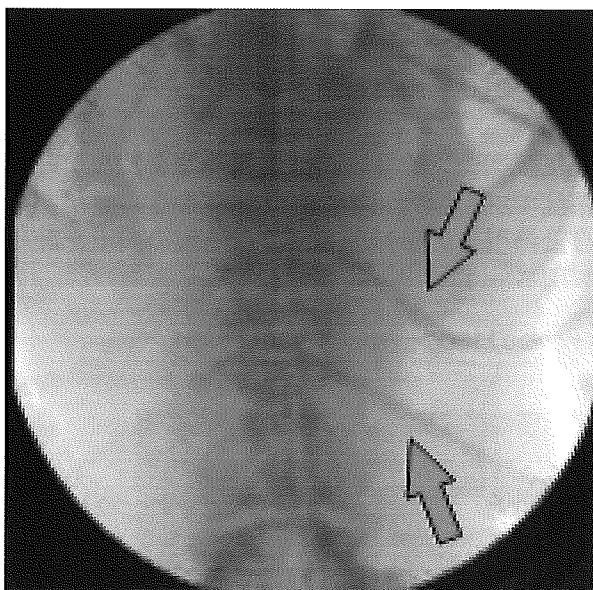


図5-13 ミニブタ食道部の点線源のX線像

5mCiのFDGを静注する前(図5-14)後(図5-15)で計測を行った。バックグラウンドなしで両方の線源を検出することができた。FDG静注後、 γ 線によるバックグラウンドが高くなり、弱い線源のピークは外側の $\beta + \gamma$ 検出で得られたが、データ処理後はピークを見るのが困難となった。

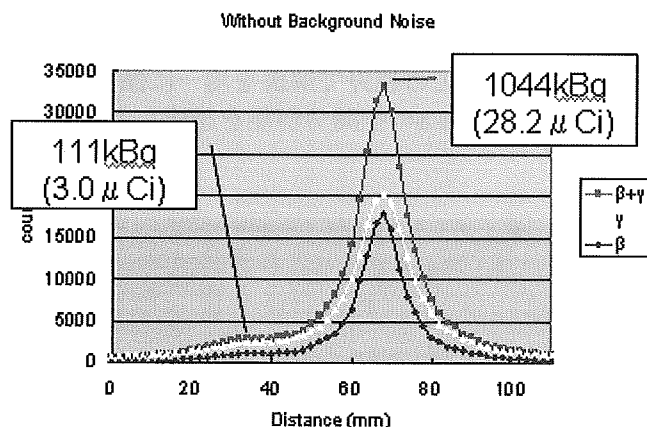


図5-14 バックグラウンドなしでの計測

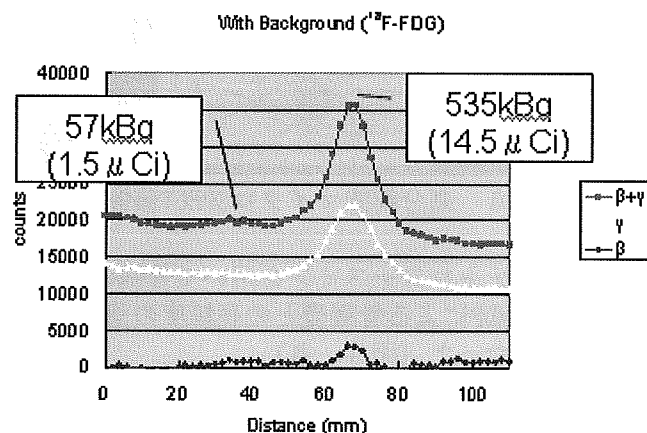


図5-15 バックグラウンドありでの計測

D. 考察

内視鏡型シンチレータは被測定物との距離を近くできることから感度をあげるひとつの方法と考えられたが、PET装置に比べ十分に感度が高いとは言い切れないことが示唆された。さらに位置情報が欠落する点、や呼吸や心拍の動きの補正など課題も多い。

E. 結論

ピンホール型SPECTを用いたイメージング撮像システムを構築し、視野全体にわたってほぼ均一な空間解像度でイメージングを行う独自の画像再構成手法を応用することにより、約100 μ mの高空間解像度で小動物のイメージングが可能になった。マウスにおいては大腿骨、背骨などの部位で骨(^{99m}Tc HMDP)と骨髄(^{99m}Tc tetrafosmine)の超高解像度イメージングに成功した。また、担癌マウスにおける骨髄のミトコンドリアポテンシャルの変化を観察する目的で、種々放射性分子プローブを投与した後の骨内部の集積を autoradiography 処理する実験環境が整った。内視鏡型シンチレータの開発と評価を行い、PET装置では検出不能な放射強度においての感度を検証した。

F. 健康危険情報
総括研究報告書に記載

G. 研究発表：

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Development of mobile pinhole SPECT system using compact gamma camera for small animal imaging. Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kim KM, Teramoto N, Takeno T, Ohta Y, Hayashi T, Iida H. Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2005. 6. 18-22.

A new reconstruction strategy for image improvement in pinhole SPECT. 銭谷勉, 渡部浩司, 青井利行, Kim Kyeong Mim, 寺本昇, 林拓也, Sohlberg Antti, 工藤博幸, 飯田秀博. 第45回日本核医学会, 東京, 2005. 11.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

動態解析と画像処理法に関する研究

分担研究者 渡部浩司 国立循環器病センター研究所 先進医工学センター
放射性同位元素診断研究室 室長

研究要旨

PET検査は微量な生体内放射性同位性元素を定量的にかつ動的にトレースできる手法で、がんの検出で臨床応用がなされているが、解剖学的情報が乏しく、その局在化診断を行うのは困難であった。CTの解剖情報と組み合わせる技術が開発され、臨床応用されているが放射線被曝が大きく、また軟部組織の分解能が低いことが問題となる可能性が否定できない。それに対しMRIは放射線被曝を伴わず、軟部コントラストが高いことから、PET情報との重ね合わせ技術に対するは期待が大きい。PET-MRI一体型装置の開発が進められているが大規模なコストがかかり、実用化までいたっていない。本研究ではMRI検査とPET検査を別々に行い、その情報を精度よく、自動的に重ね合わせる方法論の開発を行うことにより、費用効果比をあげ、既存のシステムにおいても処理可能なシステムを構築することを目的とする。非検体に赤外線反射センサーを固定し、PET, MRIの両ガントリーに対する座標軸変換をキャリブレーションデータにより行う。ファントムと動物における食道部の位置座標の誤差評価を行うことにより、PET機能画像の局在化情報構築を行い、微小がんの早期検出システムの構築へ貢献する。

A. 研究目的

MRI撮像装置における解剖学的情報と共にPETやSPECTにおけるRI診断薬剤の消化器粘膜巣の空間的広がりを詳細にイメージングするシステムを導入することで、悪性腫瘍の原発巣の超早期発見を実現する。具体的な目標は3mm以下の癌であり、まだ転移の可能性の低い消化器系粘膜巣の癌の検出である。癌の転移・再発の制御に重要な指針となる骨髄微小転移を、高い精度でMRI形態画像とPET/SPECT画像を融合処理して精細かつ高感度に検出し、骨転移、遠隔臓器転移を予測し転移・再発を予防するadjuvant therapyの適応決定・効果判定の新しい手法を確立することを目的とする。SPECT装置/PET装置はRI診断剤を用いることで機能的診断を可能とし、たとえば ^{18}F -FDGを用いると5mm程度の活動性の高い腫瘍を検出可能である。しかし空間解像度は未だに5mmのオーダーであり、初期の癌の検出には限界がある。一方、MRI装置は高い分解能を有し1mm程度の形態学的診断が可能であるとともに軟部組織の描出能にも優れている。両者の技術を融合し、消化管腫瘍（例：食道癌、胃癌、大腸癌）に対する統合された診断情報を術前に提供することで、治療方針の決定に重要な役割を果たすことは明らかである。具体的には消化管内挿入放射線（RI）検出プローブ、および体外に設置されたマイクロ検出器にて、消化管腫瘍の早期発見と悪性度鑑別を可能にする。MRIにおいては、体

動補償型の撮像装置/撮像方法を導入することで、従来はCTに劣るとされてきた消化器領域の癌に対する検出感度と特異度を飛躍的に向上させる。機能及び形態イメージを取得された位置情報をもとに画像融合することによって臨床的意義の高いイメージを提供するシステムが構築できる。本研究ではMRI検査とPET検査を別々に行い、その情報を精度よく、自動的に重ね合わせる方法論の開発を行う。非検体のガントリー座標系に対する位置情報を複数の赤外線による検知で計算し、MRIとPETの画像情報を重ねる。ファントムと動物における食道部の位置座標の誤差評価を行う。治療方針の決定に貢献し、内視鏡的粘膜切除術の可能な症例を的確に診断することで、外科的根治術の手術侵襲と術後のQOLの改善に貢献する。

B. 研究方法

国立循環器病センター研究所先進医工学センター所有の高磁場MRI装置 GE社製SIGNA（磁場強度3T）とシーメンス社製PET装置ECATを使用する。MRIコイルにおいてはQD送受信可能なバードケージコイル（内径260mm）を使用し、キャリブレーションにおいてのみ直径6cmのソレノイドコイルを使用する。PET画像とMRI画像の重ね合わせは、赤外線を非検体に照射し、非検体に固定した赤外線反射器（4点式）からの反射をステレオCCD赤外線カメラ（NDI社製Polaris）にて立体的なガ

ントリーに対する位置情報として計算する手法で行う。キャリブレーションは専用治具を用いて行う。(図6-1)

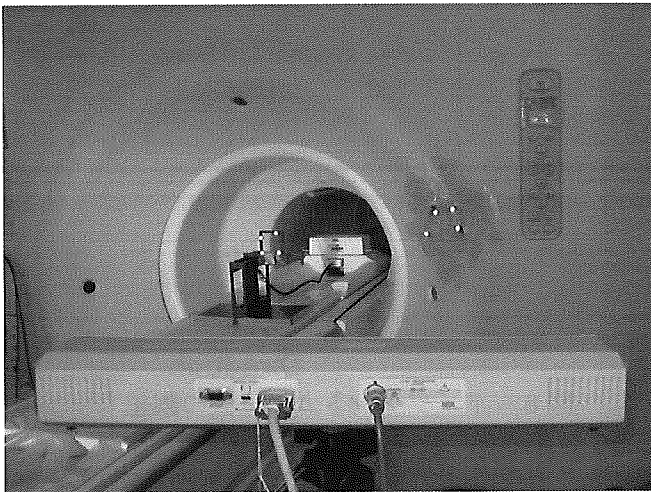


図6-1 ステレオ赤外線カメラによるガントリー座標系のキャリブレーション

動物実験はミニブタ(月齢3ヶ月, 18kg)を使用し、麻酔下(前麻酔ケタミン 20mg/kg I.m., 維持プロポフォル 5mg/kg/hr I.v. + ベクロニウム 0.05mg/kg/hr I.v.)で挿管による自発呼吸確保の後に固定治具を用いて固定する。赤外線反射器は、ミニブタ胸部に固定する。(図6-2)

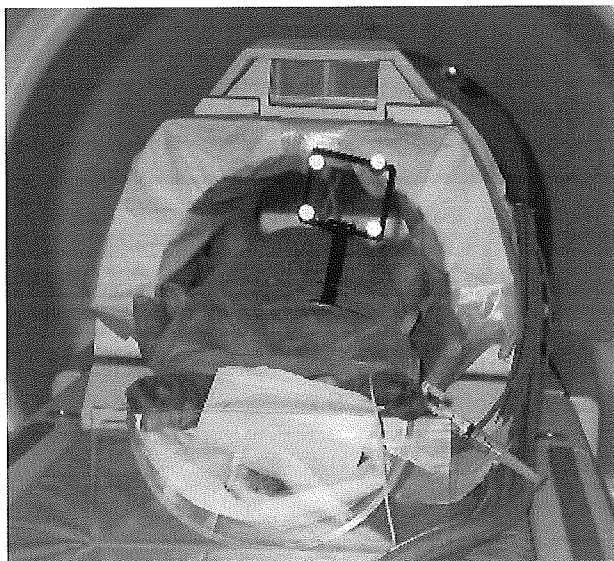


図6-2 ミニブタ固定治具と赤外線反射器

ファントムは人間の胸部を模して肺、心臓、食道にあたる部分をコンパートメントに分けアクリルで作成する。(図6-3)それぞれのコンパートメントに空気とお茶を充填する。

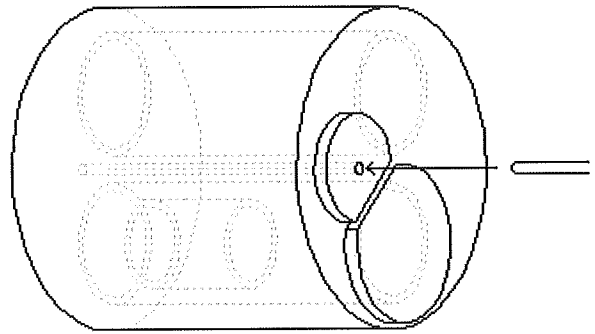


図6-3 食道部模擬ファントム

位置情報は食道部に入れる擬似プローブに入れた点線源の信号検出により行う。点線源(容量0.4ml)はMRI撮像時はお茶(T1値1.5秒)、PET撮像時は ^{18}F (1-36MBq)の溶液にて行う。(図6-4)また擬似プローブは口から200mmのところで位置検出を行った。ファントムにおいては再現性を検証するために、ローカライズを含めた5回の撮像を行う。

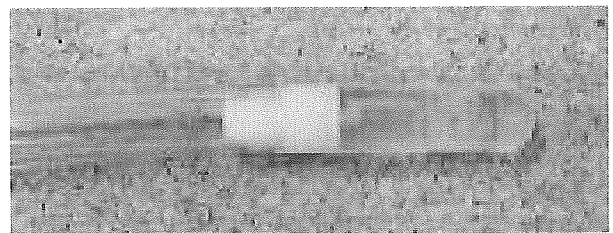


図6-4 食道に入れる点線源

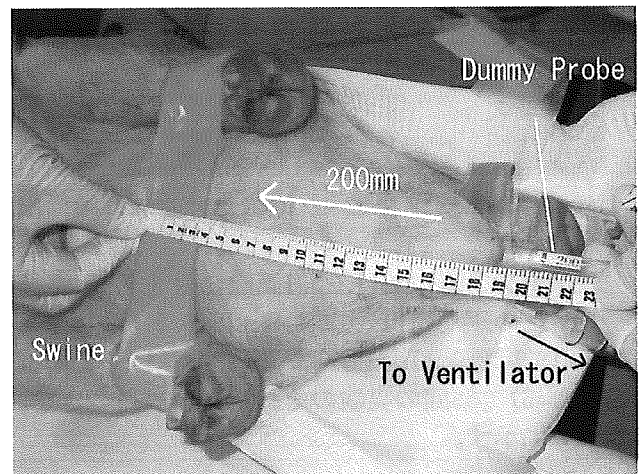


図6-5 擬似プローブの食道への挿入

MRI撮像はT1強調像 3次元 Spoiled Gradient Recall Echo法(3DSPGR法)を使用する。(SPGR法, 3D, TR=6.3ms, TE=1.3ms, Resolution>1.5mm)自発呼吸による撮像にたいする影響を観察し、撮像時間を延長させないため呼吸ゲート、心拍ゲートは用いない。

(倫理面への配慮)

動物実験は、「動物の保護及び管理に関する法律」(昭和48年10月1日法律第105号)、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」(昭和55年3月27日総理府告示第6号)に基づき、当該施設の動物委員会で承認された方法で行う。国立循環器病センター実験動物管理施設の指針に従い、適切な麻酔剤を用い動物の苦痛の軽減に努める。また、実験計画を綿密に練ることにより、不必要な動物実験を避け必要最低限の頭数で目的を達成する。

ヒトを対象とした研究に関しては、国立循環器病センターおよび大阪府立成人病センター、それぞれの倫理委員会の承認を受け、健常ボランティアおよび患者に対するインフォームドコンセントは書面により行う。

C. 研究結果

MRI装置はPETに比べボアが長く、赤外線による位置検出が懸念されたが、位置決め用のランドマークを設定するクレードル位置において赤外線を検出可能であった。(図6-6)

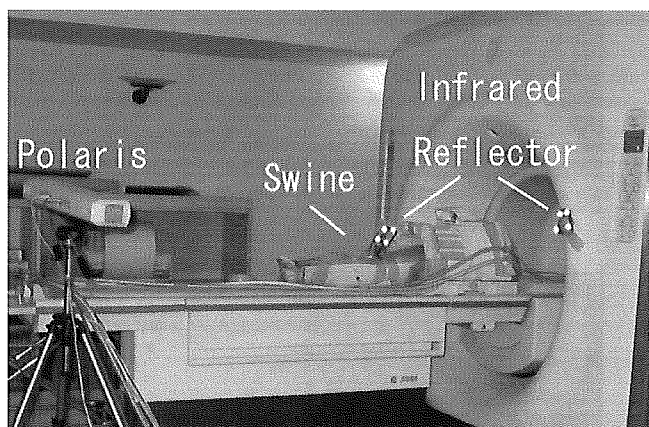


図6-6 ランドマーク位置における赤外線検出

ファントムにおけるMRI画像に対するPET画像の位置ずれの平均値はx方向1.8mm(S.D. 3.0mm), y方向-2.8mm(S.D. 2.9mm), z方向3.6mm(S.D. 4.1mm)であった(n=5)。5回の実験のそれぞれのばらつきを図6-7に示す。

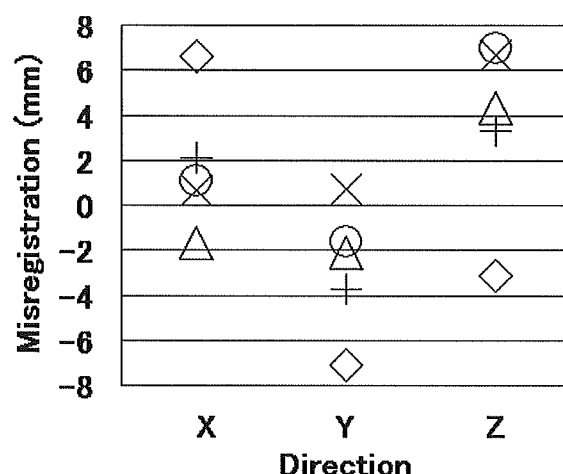


図6-7 ファントムの位置の誤差

動物実験においてPETの点線源をMRIの解剖画像に重ね合わせたフュージョンに成功し、画像を図6-8に示す。

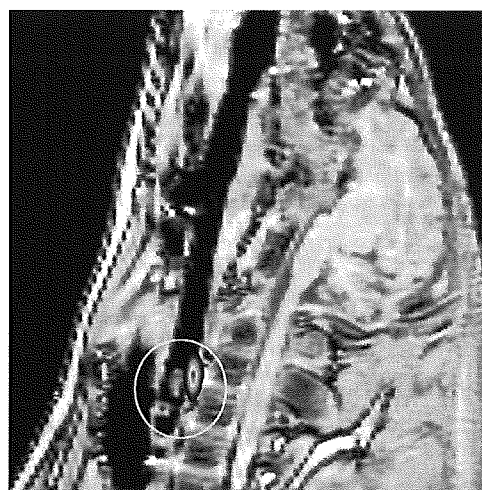


図6-8 ミニブタ食道部のフュージョン画像

また点線源の周辺部を部分的にMaximum Intensity Projection (MIP) 法で投影することにより様々な角度から立体的に線源の位置を可視化することに成功した。(図6-9)

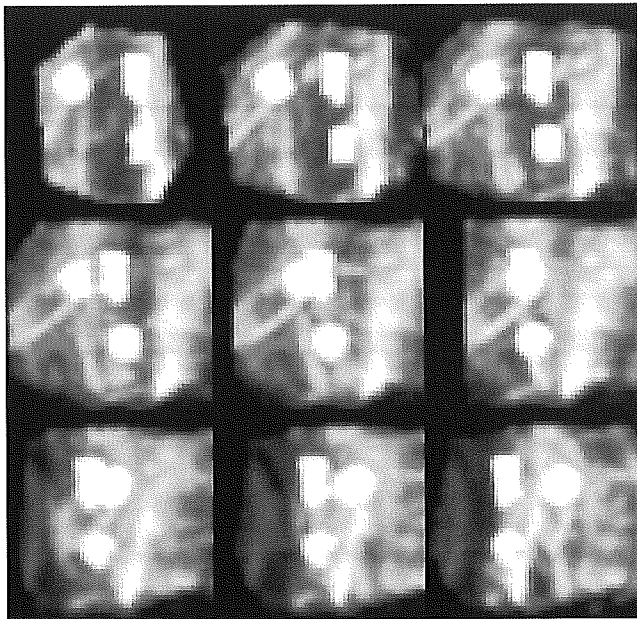


図6-9 ミニブタ食道部に挿入した点線源MIP像

D. 考察

ファントムにおいて、PET座標系とMRI座標系のずれは3方向の絶対値の平均値で2.7mmであり、限定した局面では有用性はあるが、まだ十分とは言えない。動物においての実験においても同様の結果を示し、ファントム評価の結果を支持したが、まだ検討数が十分でなく、再現性における検証が今後必要と思われる。ファントムにおける精度の向上と動物における再現性の確認が今後の課題と思われる。基本的な方法論の評価の準備が整い、今後の方法論の開発を進めるべきと考えられる。

E. 結論

独自の光学トラッキング方式に基づく位置合わせにより高精度で画像の重ね合わせ処理が可能になった。赤外線ステレオカメラにより、内視鏡型シンチレータの位置を高精度でMRI形態画像に重ねあわせる技術を開発しその再現性をファントムにて検証した。食道領域に¹⁸F線源を挿管した家畜ブタのPETおよびMRI融合画像の取得に成功した。放射性同位元素プローブを投与したPET・SPECT画像とMRI画像を同一個体で撮像するための実験環境が整備された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表：

1. 論文発表

・ 銭谷勉, 渡部浩司, 工藤博幸, 飯田秀博. 完全データを利用したピンホールSPECT. Med Imag Tech 23:9-16, 2005

2. 学会発表

PET解析モデルの応用と実際, 渡部浩司. PET化学ワークショップ2005, 愛知, 2005.2.

QSPECTの基礎と臨床利用について, 銭谷勉, キムキョンミン, 渡部浩司, 飯田秀博. 日本核医学技術学会 近畿地方会 第252回定例会, 島津製作所関西支社ホール. 2005.5.14.

Development of mobile pinhole SPECT system using compact gamma camera for small animal imaging. Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kim KM, Teramoto N, Takeno T, Ohta Y, Hayashi T, Iida H. Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, 2005. 6. 18-22.

Registration Technique of Endoscopic Scintillator on MRI Using Optical Position Sensor for Early Detection of Gastrointestinal Stromal Cancer, H. Sato, H. Watabe, N. Teramoto, K. Koshino, A. Yamamoto, J. Enmi, T. Goto, Y. Iwadate, T. Tsukamoto, H. Iida, ISMRM2006, 14th

Performance evaluation of a new image acquisition strategy in pinhole SPECT: a simulation study. Zeniya T, Watabe H, Aoi T, Kubo A, Iida H. IEEE MIC 2005, Puerto Rico, 2005. 10.26-29.

急ピンホールSPECTにおける2軌道完全データ収集法のシュミレーションによる評価, 銭谷勉, 渡部浩司, 青井利行, 久保敦子, 飯田秀博. 第45回日本核医学会, 東京, 2005. 11.

高解像度ピンホールSPECTによるマウス大腿骨髄イメージング, 銭谷勉, 若杉茂俊, 加奈川優, 久保敦子, 渡部浩司, 飯田秀博. 第45回日本核医学会, 東京, 2005. 11.

A new reconstruction strategy for image improvement in pinhole SPECT. 銭谷勉, 渡部浩司, 青井利行, Kim Kyeong Mim, 寺本昇, 林拓也, Sohlberg Antti, 工藤博幸, 飯田秀博. 第45回日本核医学会, 東京, 2005. 11.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

名称: 断層撮影装置のキャリブレーション (体動補正と画像重ね合わせの方法)
(出願番号: 特願2005-281567)

発明者：飯田秀博、渡部浩司、太田稔宏

出願日：平成 17 年 9 月 28 日

出願人：財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

実施の有無：無

発明の内容の概略：体の固定したマーカーの動きをモニターすることで、既存の画像診断装置（PET）で得られたデータにおける体動の影響を正確に補正する手法に関するものである。異なる画像撮像装置の絶対座標とのキャリブレーションを行うためのキャリブレーション治具も本発明の一部である。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

新規画像撮像法の臨床評価法に関する研究

分担研究者 若杉茂俊 大阪府立成人病センター 核医学診療科 医長

研究要旨

癌の転移・再発の制御は癌治療の重要な課題であるが、微小残存転移のすべてが臨床的に明白な転移に発展するものではなく、一部の転移細胞のみがgrowth potentialを発現しmacrometastasesに発展するという問題があり、微小残存転移の臨床的意義は十分確立されていない。乳癌では手術時腋窩リンパ節転移がなくても約30%に術後遠隔転移が発現する。乳癌診断の段階ですでに癌細胞の全身播種があり、現在の癌のstagingでは検出不可能な潜在的な微小遠隔転移が存在することが示される。Tc-99m tetrofosminの骨髄集積は潜在的な骨髄転移を示し、骨髄微小転移のgrowth markerになりうるかを調査するために、遠隔転移がまだ発現していない、大阪府立病院の有する過去のデータを用いた後ろ向き研究を行うことにより検証し、微小がんの早期検出システムの構築へ貢献する。

A. 研究目的

乳癌では手術時腋窩リンパ節転移がなくても約30%に術後遠隔転移が発現する。乳癌診断の段階ですでに癌細胞の全身播種があり、現在の癌のstagingでは検出不可能な潜在的な微小遠隔転移が存在することが示される。しかし、微小残存転移のすべてが臨床的に明白な転移に発展するものではなく、一部の転移細胞のみがgrowth potentialを発現しmacrometastasesに発展するという問題があり（図7-1）微小残存転移の臨床的意義は十分確立されていない。癌の転移・再発の制御は癌治療の重要な課題である。転移・再発は早期の段階での腫瘍細胞の全身播種、微小遠隔転移により生じ、骨髄微小転移は遠隔転移・再発を予測する指標とされている。Tc-99m tetrofosminの骨髄集積は潜在的な骨髄転移を示し、骨髄微小転移のgrowth markerになるか、遠隔転移がまだ発現していない、大阪府立病院の有する過去のデータを用いた後ろ向き研究を行う。

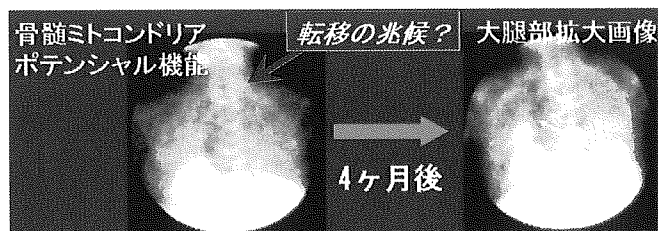


図7-1 骨髄のミトコンドリアポテンシャル機能

B. 研究方法

遠隔転移がまだ発現していない乳癌の摘出術後

の64症例に骨髄スキャンを施行し、約30カ月のfollow-upを施行した。32例は乳癌摘出術の前であり残り半数は術後である。集積を視覚的に4段階に分類した。過去の188例の臨床例を参照して異常集積を判断した。集積の有無で2群に分け、それぞれの群における術後の再発および生存率を比較する。

C. 研究結果

64例中の35例において、胸部骨髄領域に異常集積を認め、残りには認めなかった。30ヶ月のフォローアップ検査により、Tc-99m tetrofosmineの集積群では5年生存率が優位に低く、約8倍の差を認めた。（図7-2）

Kaplan-Meier analysis for distant metastases-free survival

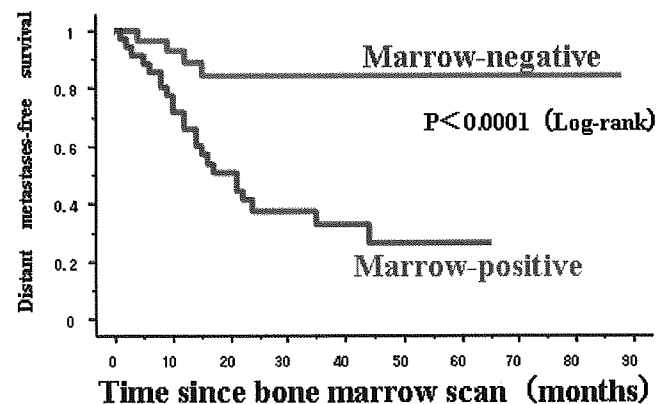


図7-2 5年生存率の変化

3. その他
なし

D. 考察

骨髄へのTc-99m tetrofosmineの集積機序は必ずしも明確ではない。しかし、欧州を中心に乳癌の再発前にこの有意な集積を認める症例が複数報告されている。当該研究においても明らかな差を確認することができた。一般にTc-99m tetrofosmine は各種細胞のミトコンドリアの水素ポテンシャルを反映するとされており、乳癌の遠隔転移の前兆としてその活動が高まっている可能性が考えられる。あるいは腫瘍細胞の早期転移が骨髄領域に発生しており、PETなどで観察される転移の発生に先だって本検査で観察されているの可能性も否定できない。本臨床研究と平行して担癌マウスにおいて、Tc-99m tetrofosmineの骨髄領域への集積を確認した上で、同薬剤の集積している細胞の詳細調査が必要である。当該研究期間で開発した超高解像度マイクロSPECT装置を使って、マウス大体部骨髄の高解像度イメージングを行うシステムを整備し、引き続き調査を続ける必要がある。

E. 結論

Tc-99m tetrofosminの大腿骨骨髄集積は潜在的な骨髄転移を示し骨髄微小転移のgrowth markerになり、従来の乳癌予後因子とは独立した骨転移・臓器転移を予測する新しい指標になることが示唆された。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表：

なし

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

高解像度ピンホールSPECTによるマウス大腿骨髄イメージング, 銭谷勉, 若杉茂俊, 加奈川優, 久保敦子, 渡部浩司, 飯田秀博. 第45回日本核医学会, 東京, 2005. 11.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
市原隆, 飯田秀博	3D PETの理論と実践	B B, WT D, eds	3D PETの理論と実践	東京メディカルシステムズ	東京	2005	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
銭谷勉, 渡部浩司, 工藤博幸, 飯田秀博	完全データを利用したピンホールSPECT	Med Imag Tech	23	9-16	2005
猪股亨, 飯田秀博, 久富信之, 藤原守, 三浦岩	PET用150製造のための小型サイクロトロン開発計画	原子核研究	49	89-94	2005