

^{11}C -メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像のためのファントム試験手順書

日本核医学会・分子イメージング戦略会議・メチオニン撮像標準化小委員会

2013/3/7

目次

1	目的	2
2	試験方法	2
2.1	使用機器	2
2.1.1	PET(PET/CT) 装置	2
2.1.2	放射能測定装置 (ドーズキャリブレータ)	2
2.2	使用ファントム	3
2.3	撮像プロトコル	3
2.3.1	封入核種と放射エネルギー	4
2.3.2	BT ファントムの作成	4
2.3.3	ファントムの配置	5
2.3.4	減弱補正データの撮像 (トランスミッション収集、X 線 CT 撮影)	5
2.3.5	エミッション撮像	5
2.3.6	画像再構成	5
3	提出項目	5
3.1	画像	5
3.2	設定情報・PET 撮像情報報告書	5
4	評価方法	5
4.1	DICOM header 情報確認	6
4.2	PET 画像の評価	6
4.2.1	陽性像の視覚的評価	6
4.2.2	物理学的評価のための ROI の設定	6
4.2.3	%contrast	6
4.2.4	相対リカバリ係数	8
4.2.5	SUV	8
5	評価基準	9
5.1	視覚評価	9
5.2	物理学的評価	9
6	その他の留意事項	10
6.1	ファントム試験で得られた PET 画像を画像解析処理装置などで ROI 測定をする際の注意点	10
6.2	時刻合わせ	10
6.3	基準時刻	10
6.3.1	実施頻度	10
6.3.2	精度	10
6.4	放射能測定装置 (ドーズキャリブレータ)	11
6.4.1	測定前の準備	11
6.4.2	測定値の変動	11
6.4.3	測定対象の幾何学的な位置	11
付録 A.	^{11}C と ^{18}F 放射性薬剤における収集時間対応表	12

目次

1	BT ファントムの外観	3
2	BT ファントムの断面 (A) 及び球体の配置 (B)	4
3	BT ファントムの画像	7
4	円形 ROI の設定位置	7
5	SUV の測定のための円形 ROI の設定位置	8
6	3 スライスに設置した円形 ROI	9
7	各画像スライスにおける SUV _{mean} の変動	10

表目次

1	BT ファントムの諸元	3
2	撮像情報の記入項目	6
3	¹¹ C と ¹⁸ F 放射性薬剤の収集時間対応表	12

1. 目的

一般社団法人日本核医学会・分子イメージング戦略会議（以下、分子イメージング戦略会議）では、¹¹C 標識メチオニンによる脳腫瘍 PET 検査を想定したファントムを撮像し、一定以上の品質を持った撮像画像を提出できる施設を認定するための認証プログラムを策定している。その一環として、分子イメージング戦略会議・メチオニン撮像標準化小委員会が定めたファントムを使用したファントム試験を実施する。撮像された画像データは疑似臨床データとして DICOM 形式で作成し、撮像情報報告書と合わせて提出する。

被験者撮像を想定して撮像されたファントム画像データに対して、以下の評価を行う。

(1) PET 画像の DICOM header 情報の確認

被験者に対する撮像と同様に、種々のデータを PET 撮像機器に入力した上で、入力・設定された情報が正しく DICOM header に書き込まれ、提出された画像に反映されていることを確認する。

被験者情報（氏名、ID、身長、体重）、撮像情報（撮像プロトコル名、放射性医薬品、放射性核種の半減期、投与量、投与時刻、撮像開始時間、撮像時間）、および画像再構成情報（画像再構成条件、再構成マトリクス）について、DICOM header 情報を確認する。

(2) PET 画像の画質確認

PET(PET/CT) 装置で測定された PET 画像の画質と分解能を評価する。

視覚的評価（直径 5, 7.5, 10, 16, 27, 38 mm 球の描出能）と、物理的評価（各サイズの陽性像における%コントラスト、リカバリ係数の測定、およびバックグラウンド領域における SUV）を行い、総合的な画質確認を行う。

2. 試験方法

2.1. 使用機器

2.1.1. PET(PET/CT) 装置

認証プログラムが対象とする PET(PET/CT) 装置を使用する。同一施設に同一機種が複数台設備されていても、装置ごとに個別に認証を実施する。

2.1.2. 放射能測定装置（ドーズキャリブレータ）

認証プログラムが対象とする放射能測定装置（ドーズキャリブレータ）を使用する。同一施設に同一機種が複数台設備されていても、装置ごとに個別に認証を実施する。



Figure 1: BT ファントムの外観

2.2. 使用ファントム

認証プログラムにおいては、分子イメージング戦略会議が定めた脳腫瘍評価用ファントムである BT ファントム (Fig. 1) を用いたファントム試験を行い、データを提出する。BT ファントムの諸元を Table 1 に示す。

Table 1: BT ファントムの諸元

項目	寸法
外容器の長さ	215 mm
溶液封入部の長さ	185 mm
外容器の容積	5,812 ml(※設計上の仕様)
上蓋から球体中心までの距離	70 mm
球体の配置	直径 120 mm の距離に 6 個 (60 度ごと)
球体の直径	5, 7.5, 10, 16, 27, 38 mm

BT ファントムでは、円筒形の外容器の内部に腫瘍を模擬した 6 個の球体を格納しており、ここに放射能を含む溶液を満たすことで、模擬腫瘍が描出される構造となっている (Table 1, Fig. 2)。

2.3. 撮像プロトコル

BT ファントムを用いたファントム試験の目的は、臨床の脳腫瘍撮像を模擬した画像に対する評価を行うことである。ファントム試験に必要とする時間は、ファントム作成に要する 1 時間程度に、減弱補正用データの撮像時間と数十分間のエミッション撮像時間を加えた時間である。

後述の評価を行った結果、再検討が必要だと判断されれば、再度別の再構成条件で画像を作成して画像を提出する。ただし、施設認証は再構成条件も含めた撮像全体に対して行われることから、実際の臨床撮像プロトコル

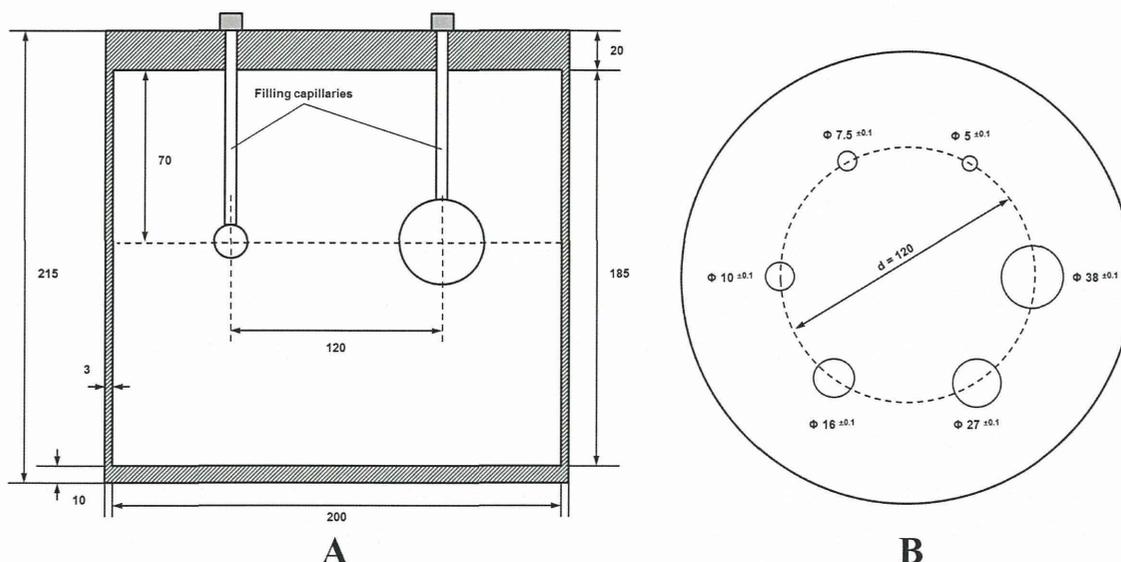


Figure 2: BT ファントムの断面 (A) 及び球体の配置 (B)

に基づいた条件下での撮像を実施する必要がある。

2.3.1. 封入核種と放射エネルギー

ファントムに封入する放射性同位元素は ^{18}F とし、ファントム試験に必要な放射エネルギー (A_0) は Eqn. 1 で算出する。

$$A_0 = 2.65 \times 10^{-3} \times \frac{V_{BG}}{\exp\left(\frac{-T_m}{109.8} \times \ln(2)\right)} \quad (1)$$

ここで、 $\ln(2)$ は e を底とする 2 の対数、 T_m はファントム作成に要する時間 [min]、 V_{BG} は BT ファントムのバックグラウンド領域の全容積 [ml] である。また、バックグラウンド領域の放射能濃度 (2.65 [kBq/ml]) は、典型的な ^{11}C 標識メチオニン PET 検査における健常組織の放射能濃度である (Langen et al., 1997; Deloar et al., 1998)。

例えば、BT ファントムのバックグラウンド領域の全容積 (V_{BG}) が 5,940 ml、ファントム作成に要する時間 (T_m) が 60 分の場合、BT ファントム作成開始時刻におけるファントム試験に必要な放射エネルギー (A_0 [MBq]) は Eqn. 2 となる。

$$A_0 = 2.65 \times 10^{-3} \times \frac{5940}{\exp\left(\frac{-60}{109.8} \times \ln(2)\right)} = 23.0 [\text{MBq}] \quad (2)$$

なお、上記の放射エネルギーと異なる場合でも、エミッション撮像開始時間を調整することでファントム試験を行うことが可能である。

2.3.2. BT ファントムの作成

5, 7.5, 10, 16, 27, 38 mm 径の各球体とバックグラウンド領域の放射能濃度比を 3 倍とするために、まず BT ファントムの外容器に全容積の 3 分の 1 (1,980 ml) の水を注入する。ここで使用する水は、不純物および気泡を含まない方が望ましいことから、蒸留水もしくは精製水を使用する。

引き続き、放射能を測定してから 1 時間後にエミッション撮像を開始することを考慮して ^{18}F 溶液 (上記の例では 23.0 MBq) を外容器に封入し、十分な攪拌を行う。

次に球体に封入するための ^{18}F 溶液を外容器から 45 ml 程度抽出し、これを各球体に封入する。

最後に、5,940 ml となるように水を充填する。

ファントムを作成するための以上の手順では放射能の濃度を希釈するための水の体積で制御している。従って、バックグラウンド領域の全容積の測定は正確に行う必要がある。

2.3.3. ファントムの配置

BT ファントムを PET(PET/CT) 装置の寝台上に配置する。水準器を用いて、BT ファントムが水平かつ全ての球体の中心が体軸方向視野の中央にくるように慎重に配置する。X 線 CT 撮影においてずれが認められる場合には、位置修正を行う。

2.3.4. 減弱補正データの撮像 (トランスミッション収集、X 線 CT 撮影)

外部線源を用いて減弱補正データの撮像を行う PET 専用機に関しては、トランスミッション収集を行う。また X 線 CT を用いて減弱補正用のデータを作成する PET/CT 装置に関しては、減弱補正用の X 線 CT 撮影を行う。

エミッション撮像の前後どちらで減弱補正用のデータを撮像するかは、臨床での撮像プロトコルに従って決定する。

2.3.5. エミッション撮像

エミッション撮像の開始時刻は、BT ファントムにおけるバックグラウンド領域の放射能濃度が 2.65 kBq/ml ($\pm 5\%$ 以内とする) となる時刻から開始し、査察時に指示された収集時間で PET 収集する。

収集方法は、原則 3 次元収集とし、PET 施設調査票を考慮して査察時に指示された収集時間でリストモード収集する。リストモード収集が不可能な装置の場合には、ダイナミック収集で代替可能である。例えば、収集時間の指示が 10 分間でダイナミック収集を行う場合には、60 秒 \times 10 フレームのデータを取得する。

尚、いずれの収集も不可能な場合は問い合わせること。

2.3.6. 画像再構成

画像再構成は逐次近似法 (反復画像再構成法) で行い、iterative update(サブセット数 \times 繰り返し回数) は 60~80 回程度とする (Jaskowiak et al., 2005; Panin et al., 2006; Yokoi et al., 2002)。

各種補正やその他の画像処理 (平滑化処理) は臨床の撮像プロトコルに従うが、画素サイズが検出器サイズの半分以下 (2 mm 以下) となるように注意する。

3. 提出項目

3.1. 画像

収集したデータから、臨床研究プロトコルを想定した収集時間と本ファントム試験の共通画像として定義する収集時間 10 分のデータをそれぞれ画像再構成し、2 種類の PET 画像とトランスミッション画像 (PET/CT 装置の場合には X 線 CT 画像) を提出する。

尚、前者の収集時間は PET 施設調査票の撮像条件と ^{11}C と ^{18}F 放射性薬剤における収集時間対応表 (Table 3) に基づいて査察時に指示する。

3.2. 設定情報・PET 撮像情報報告書

本ファントム試験は、実際の撮像を想定して実施する。

設定された情報を撮像 PET(PET/CT) 装置に入力して撮像を行い、合わせて撮像に関する情報を PET 撮像情報報告書に記入する。装置入力及び報告書への記入内容を Table 2 に示す。

4. 評価方法

評価対象は、DICOM 形式で提出されたファントム画像データおよび、同時に提出される PET 撮像情報報告書とする。

PET 撮像情報報告書に不備があれば担当者に問い合わせを行い、必要であれば再提出を指示する。画像データに関しては、施設において提出できる方法で提出された DICOM 形式のデータであればよいが、PACS を介して出力された場合など、画像評価に不適切である場合や、提出される画像データとして不適切な状態であると判断される場合には再提出を指示する。

Table 2: 撮像情報の記入項目

i	被験者名	Brain_Methionine
ii	被験者 ID	2012-07-27 (施設認証ファントム試験実施日)
iii	検査目的	施設認証試験_Met 脳腫瘍検査_BT ファントムまたは MethionineShisetsuNinsyo
iv	被験者身長	21.5 cm または 22 cm
v	被験者体重	5.8 kg または 6 kg
vi	放射性医薬品	fluorodeoxyglucose
vii	放射性核種の半減期	6588 sec または 109.8 min
viii	陽電子放出核種の放出割合	0.967 (Branching Fraction)
ix	投与放射エネルギー	(封入放射エネルギー)
x	投与時刻	(放射能測定時刻)
xi	撮像時間	(PET 収集開始時間)
xii	撮像プロトコル名	Met_BTphantom
xiii	画像再構成条件	(臨床の撮像で使用する再構成条件)
xiv	画素サイズ	(pixel size)
xv	各種補正	(臨床の撮像で使用する補正条件)

4.1. DICOM header 情報確認

入力された情報が適切に DICOM header 情報に反映されているかを確認する。メーカーによって確認できる内容とできないものが存在することに留意し、header 情報で確認できない場合は代替手段で確認してもよい。

4.2. PET 画像の評価

臨床の脳腫瘍撮像を模擬した画像に対する視覚的及び物理的評価を行う。

4.2.1. 陽性像の視覚的評価

提出された描出能評価の PET 画像について、球体の配置が分かる X 線 CT 画像を用いるなどして球体があるスライスを特定した上で視覚評価を行い、以下の点に留意して各サイズの描出能を評価する。

- (1) 評価は複数の施設認証委員 (PET 認定医もしくは核医学専門技師など) が行う。
- (2) 可能な限り実際の臨床で使用されている読影端末で行う。
- (3) PET 画像の表示カラーlookupアップテーブルは、NEMA で規定された hot iron scale(NEMA PS3.6-2011, 2011) とする (Fig. 3)。
- (4) 画像表示ウィンドウレベル (SUV スケール) は、上限値 = 3、下限値 = 0 の固定値とする。
- (5) 表示方法は、各サイズの球体をもっとも明瞭に描出されている 1 画像で判定する。

4.2.2. 物理学的評価のための ROI の設定

各サイズの球体が最も明瞭に描出されている PET 画像において、各球体と同じ大きさの円形関心領域 (ROI) とバックグラウンド領域に大きさ 100 mm² 程度の円形 ROI を 10 個設定して SUV の平均値と最大値を求める。バックグラウンド領域に設定する円形 ROI はファントム辺縁から 15 mm 以上の距離に 6 個と中央部に 4 個とする (Fig. 4)。

4.2.3. %contrast

各サイズの球体における %contrast を Eqn. 3 を用いて計算する。

$$\%contrast = \frac{ROI_H - ROI_{b,a}}{ROI_H + ROI_{b,a}} \times 100[\%] \quad (3)$$

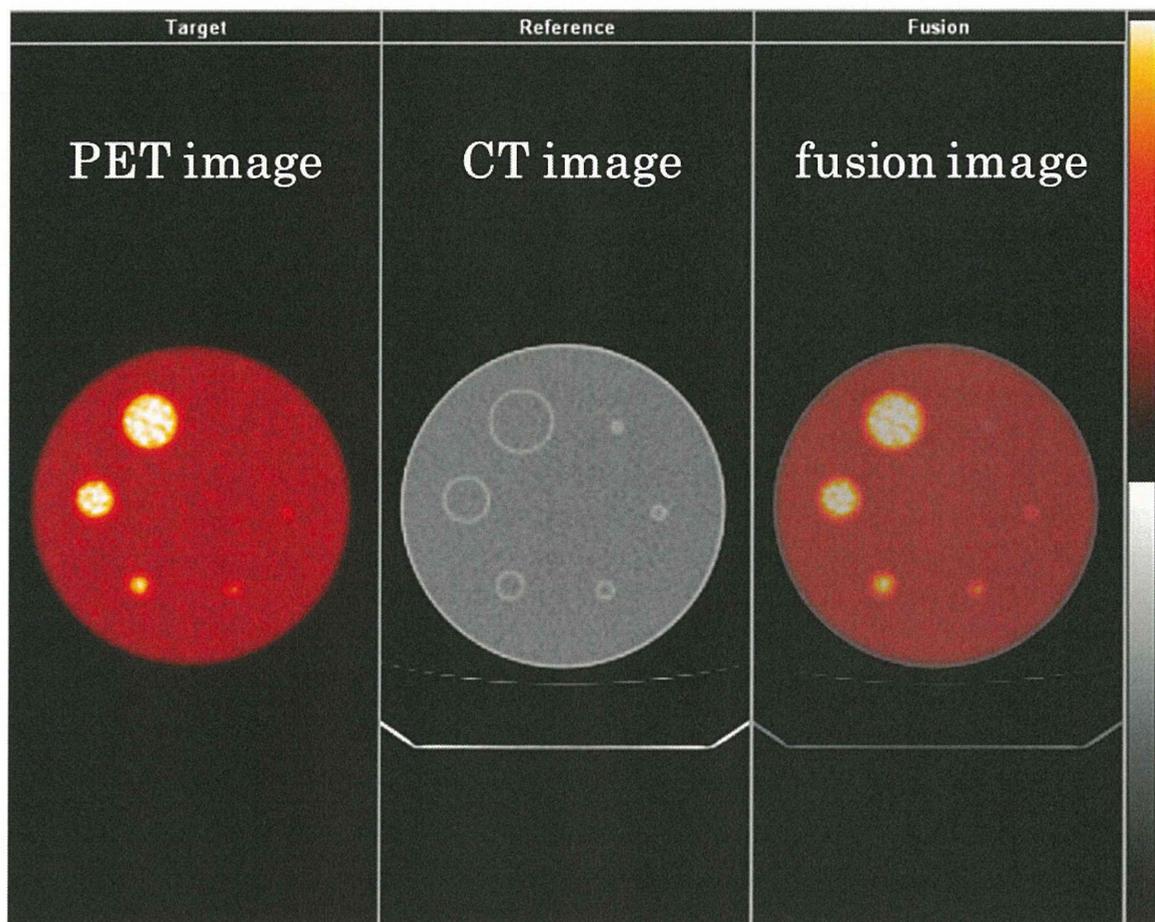


Figure 3: BT ファントムの画像

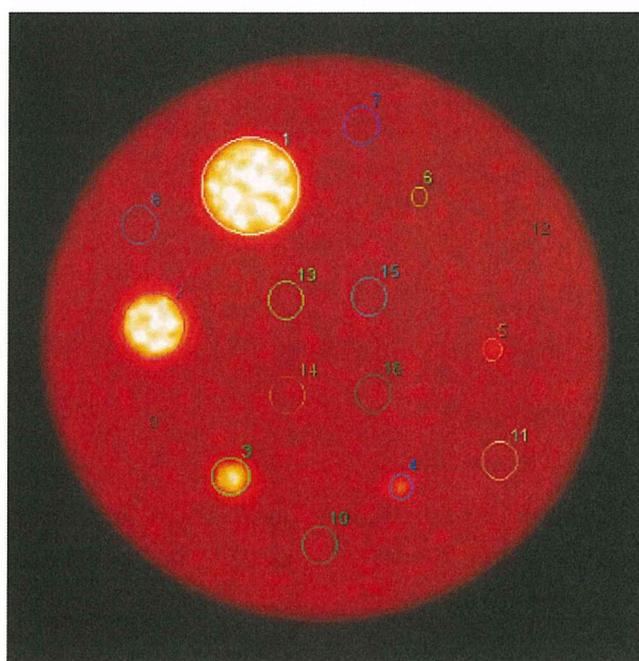


Figure 4: 円形 ROI の設定位置

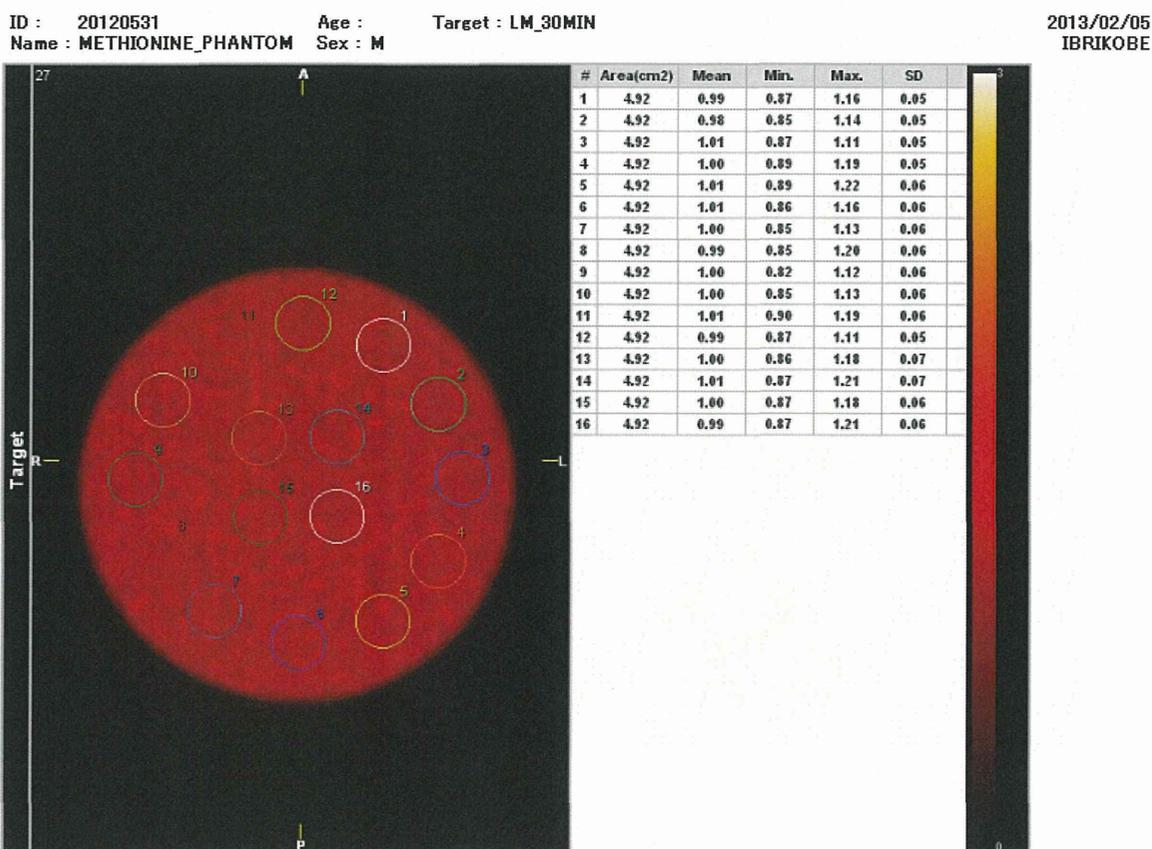


Figure 5: SUV の測定のための円形 ROI の設定位置

ここで、 ROI_H は各球体に設定した円形 ROI 内の最大値、 $ROI_{b,a}$ はバックグラウンド領域に 10ヶ所設定した円形 ROI の平均値である。

4.2.4. 相対リカバリ係数

Eqn. 4 を用いて各サイズの球体における相対リカバリ係数 (RC) を算出する。

$$RC_j = \frac{ROI_j}{ROI_{38mm}} \quad (4)$$

ここで、 j は各サイズの球体、 ROI_j は各球体に設定した ROI 内の最大値、 ROI_{38mm} は 38 mm 球での最大値である。

4.2.5. SUV

球体が描出されていない画像スライスのバックグラウンド領域に Fig. 5 を参考にして大きさ 500 mm² 程度の円形 ROI を周辺部に 12 個、中央部に 4 個 (合計 16 個) 設定する。また、同様の円形 ROI をその画像スライスから ±10 mm 程度の距離の画像スライスにも設定する (Fig. 6)。

各画像スライスのバックグラウンド領域に設定した円形 ROI の平均値 (SUV_{mean}) から、Eqn. 5 を用いて SUV_{mean} の平均値 (SUV_{ave}) を求める。

$$SUV_{ave} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (5)$$

ここで、 x_i は各画像スライスのバックグラウンド領域に設定した円形 ROI 内の平均値、 n は各画像スライスに設定した円形 ROI の総数 16 である。

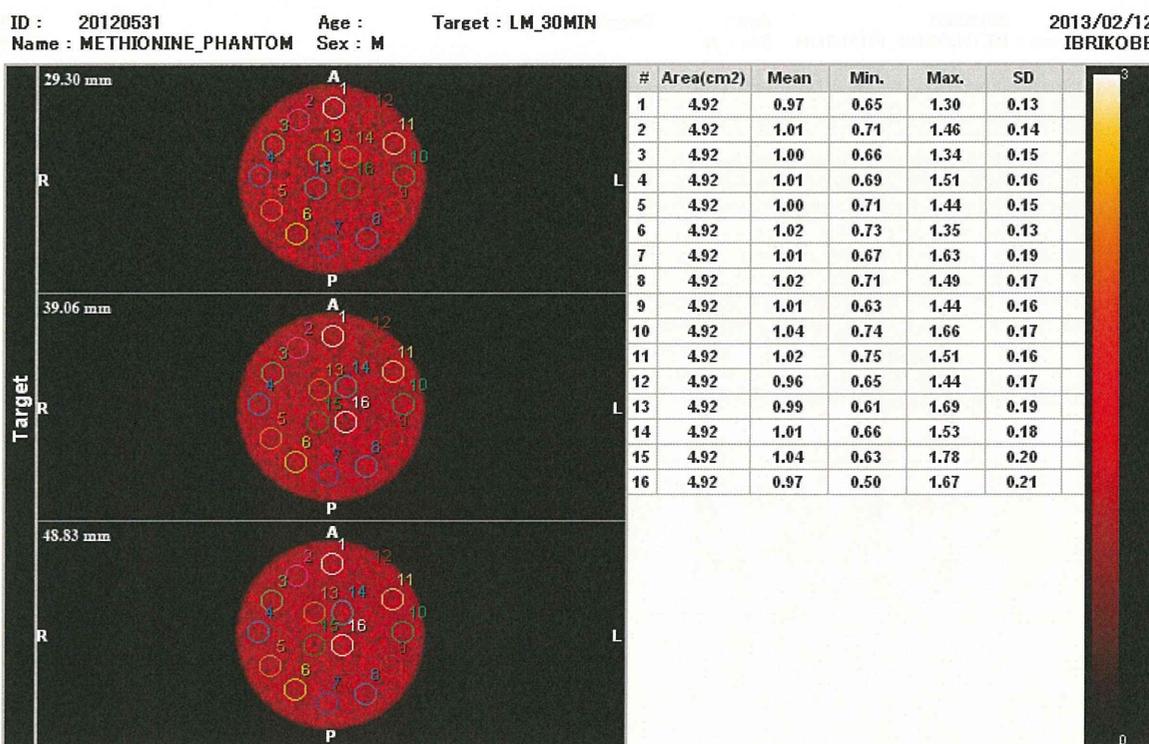


Figure 6: 3 スライスに設置した円形 ROI

また、各画像スライスの SUVmean を用いて、横軸を ROI 番号、縦軸を SUVmean としたグラフを作成する (Fig. 7)。

5. 評価基準

5.1. 視覚評価

何 mm 径の陽性像まで描出されているか複数の施設認証委員で視覚的に評価する。

5.2. 物理学的評価

以下について評価する。

- (1) 各画像スライスにおける SUV_{ave} が 1.00 ± 0.05 以内 (0.95~1.05) であることを確認する。
- (2) 各画像スライスにおけるバックグラウンド領域の SUVmean が 1.00 ± 0.05 以内 (0.95~1.05) であることを確認する (Fig. 7)。
- (3) 各球体における%コントラストを算出し、13%の数値が得られる球体のサイズを確認する。本認証プログラムでは、7.5 mm 径の球体で 13%以上の数値が得られることを目標とする。このコントラスト 13%は、bevacizumab の高度医療における画像評価基準 1.3(Kracht et al., 2004) を満たす条件である。
- (4) 10 mm 径ホット球における分解能 (FWHM) が 8 mm 以下となる、すなわちリカバリ係数が 0.45 よりも大きくなる (Prieto et al., 2010; 福喜多他, 2009) 再構成条件であることを確認する。¹⁾

¹⁾ 予備実験によると、2.65 kBq/ml の低放射能濃度でも 10 mm 径のホット球は明瞭に描出可能であった。

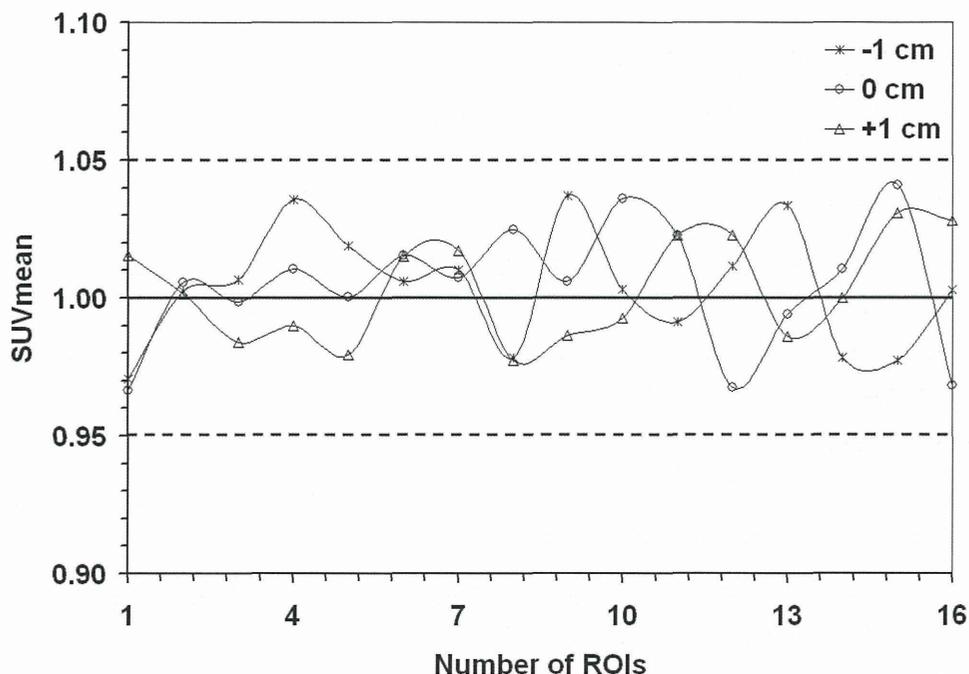


Figure 7: 各画像スライスにおける SUVmean の変動

6. その他の留意事項

6.1. ファントム試験で得られた PET 画像を画像解析処理装置などで ROI 測定をする際の注意点

画像の拡大表示 (もしくは画素数を増やす) 処理を行わずに ROI 測定を行った場合は、ROI の位置が 1 pixel ずれた場合でも部分容積効果の影響を受けて測定値が大きく変化する。

したがって画素サイズが 1 mm 以下になるように画像を補間拡大し、その拡大画像の上で円形 ROI を取ることを推奨する (拡大表示処理は、補間によって評価値に影響を及ぼすことに注意する)。

6.2. 時刻合わせ

時刻が記録・装置に関係する使用機器は、ファントム試験の開始前にすべての時刻を基準時刻に合わせて正確な放射エネルギーを測定する。

6.3. 基準時刻

電波時計 (標準電波を正常に受信し時刻が適切に調整されているもの) や、電話などによる時報に合わせることが望ましいが、機器操作の関係上時刻合わせが容易でない機器があれば、その機器の時刻を基準時刻とすることで相対的な時刻合わせを行う。

6.3.1. 実施頻度

時刻合わせは適切な頻度で行われる必要がある。始業点検として実施するのであれば問題は少ないが、定期的に確認する必要がある。

6.3.2. 精度

検査で使用する核種によって時刻のずれによる影響は異なる。1 分のずれは ^{18}F を用いた検査では約 0.6%、 ^{11}C を用いた検査では約 3.5% の不正確さにつながる。

本認証プログラムでは、時間減衰補正を十分正確に実施するために 1% の精度を目標に定める。秒単位が表示さ

れない機器においても、15秒以内の精度で時刻合わせを行う。

6.4. 放射能測定装置 (ドーズキャリブレータ)

放射能測定装置は、測定位置の放射能を測定する装置である。装置の安定性・測定の正確性の観点から、運用上いくつかの注意が必要である。

6.4.1. 測定前の準備

市販されている放射能測定装置は、加圧ガス式電離箱が大半であるため、電流値から放射能を決定する形式である。従って測定を行う30分以上前には電源を入れて使用状態としておき、安定性を確保する必要がある。

また、印加電圧が正常範囲内であることを確認した上で、周辺に線源がないことを確認するためにバッググラウンド測定を複数回行う。

6.4.2. 測定値の変動

電離箱方式の装置は、電離電流から放射能を求めるため、動作環境に依存して測定値が変動することがある。そこで、放射能量の測定では複数回の測定を実施する。

本認証プログラムでは、1分ごとに計5回放射能を測定し、1回目の放射能測定時刻に減衰補正した各放射能の測定値を平均して、ファントム封入放射能とする。

6.4.3. 測定対象の幾何学的な位置

表示される測定値は、線源を測定する位置に依存性がある。投与の残量などを計測する場合は、治具を用いて線源を封入するシリンジやバイアルの計測位置が上下方向の下部1/3~1/4付近に来るように留意する。

以上

参考文献

- Hossain M. Deloar, Takehiko Fujiwara, Takashi Nakamura, Masatoshi Itoh, Daisuke Imai, and Masayasu Miyake (1998) "Estimation of Internal Absorbed Dose of L-[methyl-¹¹C]methionine Using Whole-Body Positron Emission Tomography", *Euro J Nucl Med Mol Imaging*, **25**(6), pp. 629-633. §2.3.1
- Chris J. Jaskowiak, Jesus A. Bianco, Scott B. Perlman, and Jason P. Fine (2005) "Influence of Reconstruction Iterations on ¹⁸F-FDG PET/CT Standardized Uptake Values", *J Nucl Med*, **46**(3), pp. 424-428. §2.3.6
- Lutz W. Kracht, Hrvoje Miletic, Susanne Busch, Andreas H. Jacobs, Jurgen Voges, Moritz Hevels, Johannes C. Klein, Karl Herholtz, and Wolf-D. Heiss (2004) "Delineation of Brain Tumor Extent with [¹¹C]L-Methionine Positron Emission Tomography: Local Comparison with Stereotactic Histopathology", *Clin Cancer Res*, **10**(21), pp. 7163-7170. 3
- Karl-J Langen, Karl Ziemons, Jürgen C. W. Kiwit, Hans Herzog, Torsten Kuwert, Wolfgang J. Bock, Gerhard Stöcklin, Ludwig E. Feinendegen, and Hans-W Müller-Gätner (1997) "3-[¹²³I]Iodo- α -Methyltyrosine and [Methyl-¹¹C]-L-Methionine Uptake in Cerebral Gliomas: A Comparative Study Using SPECT and PET", *J Nucl Med*, **38**(4), pp. 517-522. §2.3.1
- V. Y. Panin, F. Kehren, C. Michel, and M. Casey (2006) "Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements", *IEEE Trans Med Imaging*, **25**(7), pp. 907-921. §2.3.6
- E. Prieto, J.M. Marti-Climent, J. Arbizu, P. Garrastachu, I. Dominguez, G. Quincoces, M.J. Garcia-Velloso, P. Lecumberri, M. Gomez-Fernandez, and J.A. Richter (2010) "Evaluation of Spatial Resolution of a PET Scanner through the Simulation and Experimental Measurement of the Recovery Coefficient", *Comput Biol Med*, **40**(1), pp. 75-80. 4
- Takashi Yokoi, Hiroyuki Shinohara, and Hideo Onishi (2002) "Performance Evaluation of OSEM Reconstruction Algorithm Incorporating Three-Dimensional Distance-Dependent Resolution Compensation for Brain SPECT: A Simulation Study", *Ann Nucl Med*, **16**(1), pp. 11-18. §2.3.6
- National Electrical Manufacturers Association (2011) *PS 3.6-2011: Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) Part 6: Data Dictionary*, Rosslyn, Virginia: National Electrical Manufacturers Association. 3
- 福喜多 博義, 林 万寿夫, 鈴木 一史, 松本 圭一, 北村 秀秋, 大崎 洋充, 阿部 誠, 桜井 実, 清水 敬二, 千田 道雄, 村上 康二, 西田 広之, 井狩 彌彦, 位部 清一郎, 島田 直毅, 岩本 康男 (2009) "がん FDG-PET/CT 撮像法ガイドライン", 『核医学技術』, **29**, 第2号, 195-235頁. 4

付録 A. ^{11}C と ^{18}F 放射性薬剤における収集時間対応表

臨床研究で行われる ^{11}C -メチオニンによる脳腫瘍 PET 検査の収集時間は、放射性同位元素の半減期が異なるため本ファントム試験の PET 収集時間に該当しない。ここでは、収集開始時の初期値が同等で ^{11}C で測定した雑音等価計数と ^{18}F で測定した雑音等価計数が同じとなる収集時間を示す。実際の PET 収集ではプロンプト同時計数と偶発同時計数しか実測できないため、以下に示す収集時間対応表は目安の収集時間である。

Table 3: ^{11}C と ^{18}F 放射性薬剤の収集時間対応表

収集時間 [min]			
^{11}C	^{18}F	^{11}C	^{18}F
1.00	0.99	21.00	15.77
2.00	1.95	22.00	16.30
3.00	2.88	23.00	16.82
4.00	3.78	24.00	17.32
5.00	4.67	25.00	17.81
6.00	5.52	26.00	18.28
7.00	6.36	27.00	18.73
8.00	7.16	28.00	19.18
9.00	7.95	29.00	19.61
10.00	8.71	30.00	20.02
11.00	9.45	31.00	20.42
12.00	10.17	32.00	20.81
13.00	10.87	33.00	21.19
14.00	11.55	34.00	21.56
15.00	12.21	35.00	21.91
16.00	12.85	36.00	22.26
17.00	13.47	37.00	22.59
18.00	14.07	38.00	22.91
19.00	14.65	39.00	23.23
20.00	15.22	40.00	23.53

履歴

ver	日付	説明
1	2012.6	最初のバージョン。
1-5	2012.11B	ver 1 の公開バージョン。
1-6	2012.11B	1-5 の文献引用の誤りを修正。
1-8	2012.12A	1-8 のファントム容積の誤りを修正し、ファントム配置の項を追加。
1-9	2013.1A	1-9 の BT ファントム諸元に注釈。
1-11	2013.2A	1-10 に引用文献を追加。図を修正し、物理評価項目を追加。
1-12	2013.2B	1-11 の物理評価を加筆修正し、図を差し替え。
2-1	2013.2M	公開版に向けて福喜多 WG での校閲を開始。
2-2	2013.3N	公開版に向けて福喜多 WG での第一校閲完了。

¹¹C-メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像のための標準的なプロトコール 公開版 第1版

日本核医学会・分子イメージング戦略会議

2013/4/23

1. はじめに

本文章では、日本核医学会が提案する ¹¹C-メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像のための標準的な検査プロトコールについて説明する。

尚、本文章ではあくまで標準的なプロトコールを提案することから、研究の目的に応じて本文章で記載されているプロトコールを修正することが妥当である場合は、本文章のプロトコールを修正しても差し支えない。

2. 特徴と目的

¹¹C-メチオニンを静脈より投与した後、PET を用いて体内での放射能分布の画像を撮像することにより、アミノ酸代謝に関する機能画像を得ることができる。また、FDG と異なり正常脳組織への集積は少ないことから、¹¹C-メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像は、MRI、CT、糖代謝を指標とする FDG-PET 検査などの従来の画像診断と比較して、放射線壊死と再発の鑑別、非腫瘍病変と神経膠腫との鑑別、脳腫瘍の浸潤範囲の決定における有用性が期待されている

3. 撮像

3.1. PET カメラ及び撮像の体制

日本核医学会が実施する ¹¹C-メチオニンを用いた脳腫瘍撮像に関する認証を受け、合格した PET カメラ及び周辺機器を用いて撮像を実施しなければならない。

3.2. 薬剤

¹¹C-メチオニンは、「ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の臨床使用の指針(2009年改定)」[1]¹⁾に掲載されている薬剤である。

3.3. 撮像前日までの被験者管理

撮像の前日までの被験者に対する管理には、特に留意点は無い。

3.4. 投与前での環境

激しい運動を避けること以外に、投与前における留意点は無い。

3.5. 投与放射能量

¹¹C-メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像では正常組織内に点在する集積部位の検出が目的であることから、PET 検査で得られる画像の品質を確保するためには、一定以上の放射能量の ¹¹C-メチオニンを投与することが必要である

本プロトコールでは、370 MBq±10%を標準の投与放射能量とする [3, 4, 5, 6] が、個別の研究プロジェクトの事情によっては、投与放射能量を標準の投与放射能量より多く、あるいは少なくする設定をしてもよい。

被験者への投与放射能量を設定する際は、事前に、被験者の被曝量、PET 検査に関わるスタッフの被曝などの安全管理、¹¹C-メチオニンを合成するホットラボの能力、および使用する PET カメラの性能等を考慮する必要がある。

投与放射能量の増減は、PET 収集時のカウント量の増減に繋がり、PET 画像の画質を変化させる。これは PET カメラの性能に依存するため、投与放射能量は、撮像時間 (§3.9) と合わせて検討し、ファントム実験を行って決定することが望ましい。(§6)

3.6. 投与方法での留意点

¹¹C-メチオニンは静注によって投与し、投与後直ちに生理食塩水を使用して投与ラインをフラッシュすることで、残留した ¹¹C-メチオニンも投与に供する必要がある。

また投与量を正確に測定するために、使用したシリンジ、エクステンションチューブ、投与針に残留した放射能を、投与後直ちにドーズキャリブレータで測定し、投与前後の放射能の測定値と測定時間を用いて投与時の放射能を求めなければならない。

3.7. 待機時間

薬剤投与後 20 分の時点からエミッション撮像を行う。従って被験者のポジショニングに要する時間を考慮し、指定の待機時間の後にエミッション撮像が行えるよう検査手順を検討しなければならない。

またエミッション撮像前に CT 撮像を実施する場合には、CT の撮像に要する時間も考慮しなければならない。

¹⁾2013 年 4 月現在、日本核医学会が改訂作業を行っている。改訂されれば、それが薬剤の定義となる。

3.8. 被験者のポジショニング

脳全体が PET カメラの撮像視野に収まるように被験者のポジショニングを行う。

また眼窩耳孔線 (orbitometal base line; OM ライン) と PET カメラのスライス面が平行となるように被験者の頭部の傾きを調整する。

撮像中の体動は画質の劣化を引き起こすことから、被験者の体動は可能な限り抑制しなければならない。従って被験者が静止した状態で撮像が行えるよう、頭や首がリラックスするポジショニングを行う必要がある。

3.9. 撮像時間

一般的には 10 分間の PET 撮像を行うが、PET 画像の画質は PET カメラの性能と撮像時間に依存することから、実際の撮像時間は、日本核医学会が実施する撮像認証の中で実施されるファントム試験に基づいて確認あるいは決定する。(§6)

3.10. 画像再構成

PET 画像は画像再構成条件に左右されることから、日本核医学会が実施する撮像認証の中で実施されるファントム試験で、画質の基準を満たす再構成条件を決定する。(§6)

3.11. 撮像後の被験者管理

撮像後は、被験者の有害事象の有無を医師または医師の指示を受けたものが確認する。

4. 臨床評価

Standard Uptake Value(SUV) と病変部正常比 (L/N 比) の 2 種類の定量値を臨床評価に使用することができる。いずれを使用するか、或は双方を使用するかは、実施する研究の目的に基づいて選択し、当該プロジェクトのプロトコールに記載する。

尚、L/N 比は PET 画像のみから算出されることから PET カメラの定量性のみが要求されるが、SUV では、その算出に投与量と体重が必要となることから、PET カメラに加えて投与量及び体重計の定量性も必要であり、学会認証を通して SUV の信頼性を保証することが望ましい。

5. 被曝線量

^{11}C -メチオニンによる全身被曝線量は $5 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$ である。[2]

6. 撮像条件の決定指針

^{11}C -メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像の投与放射線量 (§3.5)、撮像時間 (§3.9) および、画像再構成条件 (§3.10) を決定するときには、日本核医学会が実施する撮像認証の中で実施されるファントム試験を行って、求められる画質が得られるような撮像条件を PET カメラごとに決定する。

ファントム試験の詳細は、ファントム試験手順書を参照するが、以下に概要を述べる。

ファントム試験は、対背景比 3 倍の放射線濃度を封入して PET 撮像を行い、画質評価として、視覚的評価と物理学的評価を行う。

視覚的評価は、直径 7.5 mm のホット球が描出されることを目標とする。

物理学的評価は、直径 7.5 mm のホット球の %コントラストが 13 %以上の数値が得られることを目標とする。同時に、直径 10 mm のホット球のリカバリ係数を評価し、分解能として、半値幅が 8 mm 以下となることを目標とする。SUV を臨床評価に使用する場合は、画像上における背景領域の SUV 平均値が 1.00 ± 0.05 以内であることも物理学的評価の目標とする。

なお、PET カメラによっては、上記の画質が得られない場合もある。その場合は、これに準じる撮像条件で PET 撮像を行う。しかし、得られる PET 画像が上記の画質を満たさないことを承知の上で研究計画を立て、 ^{11}C -メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像を行う必要がある。

参考資料

資料 1 PET 施設調査票

資料 2 PET 施設撮像調査の記入について

資料 3 ^{11}C -メチオニンを用いた脳腫瘍 PET 撮像のためのファントム試験手順書

以上

References

- [1] 社団法人日本アイソトープ協会 医学・薬学部会
ポジトロン核医学利用専門委員会: ポジトロン
核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した
放射性薬剤の臨床使用の指針 (2009 年改定). RA-
DIOISOTOPE 2009; 58: 443-454.
- [2] Deloar H, Fujiwara T, Nakamura T, Itoh M, Imai
D, Miyake M: Estimation of Internal Absorbed

- Dose of L-[methyl- ^{11}C]methionine Using Whole-Body Positron Emission Tomography. *Euro J Nucl Med Mol Imaging* 1998; 25(6): 629-633.
- [3] Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, Yamanaka K, Tanaka K, Takami T, et al: Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible? *J Neurosurgery* 2003; 98(5): 1056-1064.
- [4] Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, et al: Diagnostic Accuracy of ^{11}C -Methionine PET for Differentiation of Recurrent Brain Tumors from Radiation Necrosis After Radiotherapy. *JNM* 2008; 49(5): 694-699.
- [5] Nakajima T, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Tashiro M, Watanabe M, et al: Differential Diagnosis Between Radiation Necrosis and Glioma Progression Using Sequential Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and Methionine Positron Emission Tomography. *Neurol Med Chir* 2009; 49(9): 394-401.
- [6] Okamoto S, Shiga T, Hattori N, Kubo N, Takei T, Katoh N, et al: Semiquantitative analysis of C-11 methionine PET may distinguish brain tumor recurrence from radiation necrosis even in small lesions. *Ann Nucl Med* 2011; 25: 213-220.

資料 平成23年度 国内調査結果

1. 調査報告

本報告書は、目的等を記載した概容部と、聞き取り内容を記述した報告本論部と、聞き取りを行った結果を暫定的にまとめ調査担当者の私見を添えた結論考察部によって構成されている。以下、それぞれのパートについて記述する。

1.1. 概容

1.1.1. 目的

厚生労働省特定科研費による調査業務の一部として、表題の調査を行った。

1.1.2. 調査期間

平成23年10月～平成24年2月まで。

1.1.3. 調査対象

国内でのPET薬剤の合成装置の製造・販売を行っている法人、さらには海外にその主体を有するが、日本国内におけるPET薬剤合成装置の輸入・販売を行っている法人とした。

1.1.4. 調査形態

対面聞き取り調査を原則とした。なお、追加質問が発生した場合はmail等の手段を持って補足した。

1.2. 報告本論

<国内合成装置メーカーに対するhearingの結果>

現在、日本国内でPET薬剤用の合成装置は、大きく分けて次の2種類である。

I:FDG専用合成装置:薬事承認を得ているもので、その時期や条件等についてはそれぞればらばらであるが、存在しているのは以下のものである。なお、すでに生産中止となっているものも含み、また製作企業名は現在のものである。

ただし、存在している合成装置が現在使用されているか否かの調査・確認は公にはなされていない。作製した企業は合成装置をそれぞれの医療機関等に納入するが、どの医療機関が購入し、また現在にいたるまで使用を継続しているのかの情報に関しては、私的に調査されている事例はあるが各医療機関に対して、厳密な調査がなされているわけではない。薬事承認を得た機器として、どの医療機関もしくは研究機関に薬事承認機器がいつ納入されていつまで使用されているのかを、変更があった時点で随時報告のかたちで情報があがってくるようになれば、厳密な把握が可能になるものと思われる。

私的になされている調査としては、すでに10年以上にわたり、PET薬剤合成者による毎年2月に開催されている、「PET化学ワークショップ」にてアンケート調査が実施されている。検診のみを行4う施設や、FDGのデリバリーのみで対応している施設等も多々存在するようになってきている

ことから、最近のdata 提供施設数は年々低下しているが、現場の情報を毎年直接収集している調査としては最大のものである。(平成24年2月の時点での調査では、約1/4の合成施設からの回答を得ている。)

現在、国内で臨床を行っているPET 施設は、その情報および存在がopen になっているもので約280 施設、そのうちサイクロロン(リニアックタイプも含め、PET 核種を製造する装置としての一般名称として、以下サイクロロンで代表する)を保有し、自らPET 薬剤の合成を行っているであろう施設はその約1/2 である140 施設と考えられている。(情報をopen にしたがない施設が存在することと、事実上の休止・廃止に至っている施設が出てきていることもあり、その数に関しては確実ではない。)これらの、サイクロロン保有施設においては、基本的には放射性医薬品として承認を得ているFDG の合成が行われていると考えられているので、FDG の合成装置はそれぞれの施設において、少なくとも1 台以上は存在していると考えられる。このことから、国内には140 台以上の薬事承認を得たFDG 専用合成装置が稼動していることは確実であり、さらに複数台の合成装置を保有している施設が多々存在していることも明らかなので200 台前後のFDG 専用薬事承認合成装置が存在していると考えられる。

以下、現在稼動している可能性のあるFDG 専用薬事承認機器について述べる。

なお、これまで、PET 薬剤の合成装置として承認を得ているものは、FDG とNH₃(アンモニア:心臓を対象としている)だけであるが、いずれも専用装置として承認を得ている。FDG 専用合成装置は、その基本構成によりいくつかに分類することができる。

FDG 合成の初期のころは、gas 状で放射性物質を導入してからそれをトラップして、FDG 合成そのものに供するという方法がとられていたが、平成14年の保険適用前後から存在している機器では、サイクロロンから導かれたactivity は液体状であり、それを直接合成装置に導入するという手順になっている。

FDG 専用合成装置は、その基本構成ならびに操作法、セットアップ方法によりいくつかに分類することができる。

名称は、仮称であり特に機器メーカーの方でそのように呼んでいるわけではない。

1:ルートセットタイプ=保険適用前から存在しており、メジャーな機種は現在も使用されている。すべての液体ルートをばらばらに接続してセットアップするもの。代表的な機器としては、以下のようなものがある。

① F100(住友重機械工業製。現在でもまだ現役で多用されている機器である。セットアップはそれなりの熟練と時間を要するが、名機である。)

② マイクロラボ(現GE ヘルスケア製、現役で稼動しているものはほとんどないと思われる。収率のばらつきが大きく、さまざまな問題点があった。)

- ③ FDG 合成装置(大日本精機/JFE 製。一般的な名称が与えられているが、そのように呼ばれている。すでにルチーンで稼動しているものはないと考えられる。)
- ④ explora FDG-4(CTI 製。国内では、CMI がこれまでサイクロロンやtotal solution の一部として納入を行ってきた。本名称は現在の供給元である米国PET-NET solutions によるものである。CMI の取り扱い時の名称とは異なっているが、今後の同機はPET-NET solutions=SIEMENS の取り扱いになると考えられるので、名称を統一してあつかうものとした。)
- ⑤ IBA-1(IBA製。海外ではサイクロロンのトップメーカーとして長い歴史をもつベルギーのIBA社が日本国内ではセティを代理店として販売しようとしたものであるが、ちょうど薬事法改定の前後にかぶってしまったため、実際に薬事承認をとるまでに数年以上の時間を要してしまった。その結果、海外では後継機とほとんど入れ替わったあとに日本国内では薬事承認が得られたため、事実上販売するには至らなかった。)

上記の機器類は、それぞれ若干外見は異なるがいずれも機器に含まれる電磁弁や固定ルート内を実際に液体が流れるという点では共通構造である。

機種により、専用のパーツを提供するものもあるが、ほとんどが繰り返し利用をすることを前提とした構成になっているために、テフロンやピーク等の材質のチューブやフェラル、さらには内側をテフロンコーティングした電磁弁などが用いられている。テフロンやピークを多用しているのは、耐放射能性を重視しているからであり、繰り返し利用する部分については洗浄機能を持っているものも、もっていないものもある。通常は、使用開始前にルートをセットアップしてからリークテストを行う機能をもつが、このリークテスト時にはガスをラインに通気して圧漏れがないかどうかを確認するという作業を行うのが通常である。このガスの滅菌性等については施設側の提供ガスやボンベ内容によるが、滅菌性が担保されているものではないことが多い。

さらには、駆動用にガスを用いている装置ではコンプレッサーを通じたガスが用いられているが、通常はルート内には接触をもたないので問題とならないことが多い。しかし、一部の装置では同様のコンプレッサーを用いて圧縮したガスの吹き付けにより、製剤の蒸発乾固を行うというステップが含まれていることもあり、その手のタイプではコンプレッサー内を通過するガスおよびコンプレッサー本体自身のクリーン度も問題となる。さらには、用いたガスは放射性物質に接触するので、その排ガスをどのように処理するのか(通常はさらに圧縮が可能な排ガス装置に送られて、放射能の減衰を確認してから大気放出されるが)もきちんと担保されている必要がある。

使用するパーツ類は、すべて滅菌処理を行ったものまたは、メーカーが滅菌性を担保しているも

のである必要があるが、いずれも注意しなくてはならないpointがある。

すなわち、メーカーがその滅菌性を担保している製品に対しても、下記のような点に留意しておかねばならない。

- 1) どのような手法で滅菌を行っているのか？→滅菌方法は、そのパーツに対して妥当であるか、また合成装置にセットアップして使用することを前提として、その滅菌方法で妥当であるのか。
- 2) 滅菌方法が妥当な場合でも、その滅菌済みパーツの使用期限が正しく使用されているのか？→購入時には必ずその使用期限に関してバルク単位で確認はされていると思われるが、さらにバルクからばらして使用する際には、果たしてそのパーツが使用期限内のものであったのかどうかを確認しなくてはならない。使用時において、確実にその結果をcheck sheetにて確認・担保し記録を残すことができれば問題はないと考えられるが、そこまできちんと管理確認されている施設は少ないのが現状である。これは、運6用上の問題も含んでいるので、SOP(標準業務手順書)の整備が必須となる。
- 3) メーカーによる仕様変更等がきちんと周知・反映されているか？→メーカー側としてはコスト削減等を目指し日夜努力を続けているが、エンドユーザー側としては連絡がないまま、もしくは確実に必要とする部署に連絡が行き届かないままに変更がなされることが往々にしてみられることは、大変に困った事態である。特に、SOPをきちんと整備したあかつきには、使用する物品に対するさまざまな規定が定められるので、規定に合致しないものはその使用自体が認められなくなるので注意が必要である。

自らの医療機関において、滅菌を行い使用するパーツに対しては、さらに細心の注意が必要である。すなわち、メーカーが提供する物品の場合は、メーカーが滅菌方法を変えない限り当初に適合を確認すれば問題はないが、自らが行う場合にはその滅菌性の担保のためにはどのようなSOPにしたがって、有資格者が行うのか、またその手順の遵守と記録をどのように行い、かつ記録に残すのが重要となる。院内製剤として合成装置を使用するにおいては、上記の1)～3)の記述は下記のように読み替えることとなる。

- 1) どのような方法で滅菌を行っているのか？→滅菌方法は、そのパーツに対して妥当であるか、またその滅菌を行う手順がSOPに従ったものであるのか、その滅菌操作を行うものが有資格者であるのか、それらの確認をどのように行うのか、さらにはその記録をどのように行いデータを保管するのか、また合成装置にセットアップして使用することを前提として、その滅菌方法でどうであるのか。
- 2) 滅菌方法が妥当な場合でも、その滅菌済みパーツの使用期限が正しく使用されているのか？→院内で滅菌等を行う際には必ずその使用期限に関してバルク単位で確認はされていると思われるが、さらにバルクからばらして使用する際には、果たしてそのパーツが使用期限内のものであったのかどうかを確認しなくてはならない。使用時において、確実にその結果をcheck sheetにて確認・担保し記録を残すことができれば問題はないと考えられるが、そこまできちんと管理確認されている施設は少ないのが現状である。