

小動物用 PET 装置における定量性向上に関する研究

名古屋大学大学院医学系研究科

医療技術学専攻

和田 康 弘

平成 27 年度学位申請論文

小動物用 PET 装置における定量性向上に関する研究

名古屋大学大学院医学系研究科

医療技術学専攻

(指導：山本 誠一 教授)

和田 康 弘

小動物用 PET 装置における定量性向上に関する研究

和田 康弘

1. 緒言

Positron Emission Tomography (PET) 装置は、放射性同位元素で標識した薬剤（放射性薬剤）を生体内に投与し、放射性薬剤の生体内での分布を放射能濃度の値で 3 次元配列データとして得て画像化するものである。小動物用 PET では、放射性薬剤分布の変化を経時的に計測して動態解析により組織間の薬物移動速度を表すクリアランス定数等の生理学的パラメータを求める絶対定量に用いられることが多く、放射能濃度を精度良く提供することが要求される。この放射能濃度の正確さを PET の定量性と呼ぶ。定量性を向上させることは絶対定量値の高精度化に結び付くため重要である。

PET 装置では放射性同位元素中の陽電子放出核種からの消滅ガンマ線を同時計測法で計測している。同時計測では、真の同時計数だけでなく、偶発同時計数や散乱同時計数も検出され、これらの計数は定量性劣化の原因になる。また体軸方向視野外からの消滅ガンマ線も多く検出され、これらは偶発同時計数や散乱同時計数となるだけでなく、計数損失を増大させ定量性を劣化させる。体軸方向視野外からのガンマ線を遮蔽することは PET 画像の定量性を向上させることが可能になるものと期待される。

2. 目的

本研究の目的は、実験に用いられる小動物の 1 種であるラットの頭部測定に使用可能な小動物用体幹部シールドを開発することである。この開発により小動物用 PET 装置に対して、視野外からの消滅ガンマ線の影響を減少させ、偶発同時計数と散乱同時計数の減少に加え、計数損失の改善を行い、PET 画像の画質と定量性を大幅に向上させることを目的とする。

3. 方法、装置

本研究では小動物用 PET 装置である microPET P4（シーメンス社製）で使用可能なラット頭部測定用体幹部シールドを開発しその性能評価を行った。microPET P4 は視野径 20 cm、体軸方向視野 7.8 cm の小動物用 PET 装置である。

開発した体幹部シールドは、厚さ 9 mm の鉛製で、特別な治具や PET 装置本体の改造は不要であり、ベッド上に容易に設置可能とした。ファントムを用いた性能評価、およびラット頭部 PET 測定時の性能評価を行った。

1) ファントムを用いた体幹部シールドの性能評価

使用したファントムは頭部と体幹部に分離可能で、個々に放射能溶液を注入できる。このファントムに頭部と体幹部の放射能比が 1:20 になるように調整した¹⁸F]FDG の溶液を封入した。頭部ファントムに 12 MBq 以上入った状態から約 17 時間の測定を行い、偶発同時計数、散乱を含む真の同時計数(真+散乱同時計数)の計数値が記録されている¹⁸F の 1/4 半減期毎に 30 秒間の時系列サイノグラムを作成した。画像再構成は Filtered back projection(FBP)法で減衰補正を加えて行った。

測定は頭部ファントムのみ体幹部シールド無、頭部+体幹部ファントムで体幹部シールド有と無の場合の 3 種類について行った。性能評価は真+散乱、偶発同時計数率特

性及び雑音等価計数率 (Noise equivalent count rate : NECR)、計数損失補正精度、スライス毎の関心領域 (Region of interest : ROI)値と散乱フラクシオンで行った。

2) ラット PET 測定時の体幹部シールド効果の性能評価

評価は ^{11}C]DASB と ^{18}F]FDG を用いたラット頭部スキャンに対して、投与直後から 90 分間の雑音等価計数率特性を体幹部シールド有と無で比較して行った。 ^{11}C]DASB では、投与放射能約 24 MBq、 ^{18}F]FDG では、約 70 MBq と約 314 MBq の場合について体幹部シールド有と無で比較を行った。この測定は異なる個体のラットを使用して行われ、そのため体重や投与放射能は完全に同じではないが、ほぼ同じ条件で比較を行った。 ^{18}F]FDG では投与後 30 分後から 15 分間収集の画像の比較も行った。画像再構成は FBP 法、Ramp フィルター、カットオフはナイキスト周波数で行った。

4. 結果

1) ファントムを用いた体幹部シールドの性能評価

体幹部シールドによって、頭部ファントム内の放射能が 7 MBq においては、偶発同時計数率が約 1/10 に、また頭部ファントム内の放射能が 11.3 MBq においては、真+散乱同時計数率が約 35%上昇している。NECR は頭部ファントム内放射能が 7 MBq の時に体幹部シールドによって約 6 倍程度改善した。計数損失補正誤差は、頭部ファントム内 11.3 MBq においては、-11 %であった誤差が体幹部シールドにより-5 %程度に減少した。スライス毎の ROI 値は、約 5 %の体軸方向の不均一性が体幹部シールドによりこの不均一性が解消されていることが確認された。散乱フラクシオンは、体幹部シールドにより平均値が約 25 %程度から約 10 %程度に減少した。

2) ラット PET 測定時の体幹部シールド効果の性能評価

^{11}C]DASB では、投与後 2700 sec 以内でシールドによる NECR の増加が観察された。 ^{18}F]FDG の場合には、すべてのスキャン時間中に対して NECR の向上が観察された。画像比較により、体幹部シールドを設置することにより統計雑音の少ない高いコントラストの画像が得られた。

5. 考察

本研究では、小動物用 PET 装置である microPET P4 で装置本体の改造を伴わずに容易に使用できる体幹部シールドを開発した。この体幹部シールドを装着することにより NECR の増加、計数損失補正精度の向上、散乱フラクシオンの減少、及び PET 画像の体軸方向不均一性の減少の効果が確認され、PET 画像の定量性を向上できることが確認できた。特に脳研究の分野において精細な画像を得るために高い放射能の標識化合物の投与時にこの効果は顕著であった。開発した体幹部シールドは、このような測定における小動物 PET 装置の定量性の向上に極めて有用であることが明らかになった。

6. 結語

開発したラット頭部測定用体幹部シールドにより、PET 画像の定量性を飛躍的に向上させることができた。

Improving quantitation accuracy of small animal PET

小動物用 PET 装置における定量性向上に関する研究

Yasuhiro Wada

1. Introduction

Positron Emission Tomography (PET) is an imaging device to obtain 3-dimensional radioisotope distribution in living animals. The aim of PET imaging in research purpose is to obtain physiological or pharmacokinetic parameters, such as clearance value of brain uptake, by kinetic analysis with dynamic PET images. PET images are required to be with high quantitation accuracy which is defined as the accuracy of radioactive concentration in PET images. Improving quantitation accuracy is an important factor for higher accuracy of physiological parameters of PET imaging.

PET scanner counts annihilation gamma photons emitted from positron-emitting radionuclide by using coincidence detection method. PET detects not only true coincidences which have information of RI distribution, but also random coincidences and scatter coincidences which degrade image quantitation accuracy and quality. Gamma photons originated from outside of axial-field-of-view (axial-FOV) of PET scanner can be detected. And these counts can be not only random and scatter coincidences, but also a source of increasing count loss. High count loss degrades image quantitation accuracy and quality, too. Thus, reducing detected gamma photons originated from outside of the axial-FOV improves PET image quantitation accuracy and quality.

2. Purpose

The purpose of this study is improving PET image quantitation accuracy and quality, by shielding gamma photons originated from outside of the axial-FOV and dramatically reducing random coincidences, scatter coincidences and count loss.

3. Materials and methods

In this study, we have developed a body shield for a rat which can be used with microPET P4 system, and we have evaluated its performance. The microPET P4 system is a small animal PET system with a transaxial-FOV of 20 cm and axial-FOV of 7.8 cm. The body shield was made of 9-mm-thick lead. It is ease to adapt microPET P4 system without any modifications of gantry or bed of the system. The performance evaluation has done with phantoms and rat head scans.

1) Performance evaluations with phantoms

The phantoms consist of a head and a body phantom, and can be filled with isotope solution individually. The phantoms were filled with ^{18}F solutions, which the radioactivity ratio of the head and the body was 1:20. About 17 hours scans were performed, and sorted into a dynamic sinogram which has random, true + scatter coincidences.

The measurements were done for 3 cases, the head phantom only without the body shield, the head and the body phantoms with and without the body shield. The true + scatter, random

coincidences count rate, noise equivalent count rate (NECR), the accuracy of count loss correction, the uniformity of region of interest (ROI) mean value along with the axial direction and scatter fraction were evaluated.

2) Rat studies

The NECR curve comparisons between with and without the body shield were conducted for 90 min after the injection of [^{11}C]DASB or [^{18}F]FDG. Different rats, but similar weight for each tracer, were used for each injection. Their weight and injected radioactivity were, approx. 250 g, approx. 25 MBq for [^{11}C]DASB and approx. 280 g, approx. 70 MBq and approx. 314 MBq for [^{18}F]FDG. We also compared images of [^{18}F]FDG injected with and without the body shield.

4. Results

1) Performance evaluations with phantoms

The following effects were obtained by using the body shield. The random coincidence rate was decreased to approx. 1/10 with an activity of 7 MBq in the head phantom. The true + scatter coincidence rate was increased to approx. 35% with an activity of 11.3 MBq in the head phantom. The NECR was increased approx. 6 times with an activity of 7 MBq in the head phantom. The error of count loss correction was reduced to -5 % from -11 % with an activity of 11.3 MBq in the head phantom. Approx. 5 % non-uniformity of ROI mean profile along with axial-direction was solved. The scatter fraction was decreased to approx. 10 % from approx. 25 %.

2) Rat studies

The NECR increasing was seen prior to 2700 sec after the injection for [^{11}C]DASB. After this period, no apparent NECR increasing was seen. For [^{18}F]FDG, NECR increasing was seen for the entire period by using the body shield. High contrast and low statistical noise images were obtained by using the body shield.

5. discussion

We have developed the body shield can be used with small animal PET, the microPET P4, without any modification the gantry or bed system. By using the body shield, increase in NECR, improvement of count loss correction, decrease in scatter fraction and solving ROI mean value profile non-uniformity along with axial direction in images, were observed. And these effects can make the higher PET image quantitation. These effects are remarkable, especially, for brain imaging in neuro science which required the high injection radioactivity to obtain detail information. The body shield is useful tool to improving quantitation accuracy in small animal PET images.

6. Conclusions

Quantitation accuracy in small animal PET images is dramatically improved by the body shield.

目次

第1章 序論.....	1
1.1 研究の背景.....	1
1.2 研究の目的.....	2
1.3 本論文の構成.....	2
第2章 PET計測の概要.....	3
2.1 同時計測.....	3
2.1.1 同時計測の原理.....	3
2.1.2 同時計数の種類.....	4
2.1.3 計数損失.....	5
2.1.4 定量性への影響と補正.....	6
2.2 雑音等価計数率.....	9
2.3 体軸方向視野外線源の影響	10
第3章 実験材料及び方法.....	11
3.1 PET装置.....	11
3.2 ラット頭部計測用体幹部シールド.....	12
3.3 評価用ファントム.....	14
3.4 評価方法.....	17
3.4.1 計数率特性と雑音等価計数率評価.....	17
3.4.2 計数損失補正精度評価.....	18
3.4.3 散乱フラクシオン評価.....	18
3.4.4 体軸方向の均一性評価.....	19
3.4.5 実際のラットを用いた評価.....	19
第4章 実験結果.....	21
4.1 ファントムでの評価.....	21
4.1.1 計数率と雑音等価計数率特性.....	21
4.1.2 計数損失補正誤差.....	22
4.1.3 散乱フラクシオン.....	23
4.1.4 体軸方向均一性.....	24
4.2 ラットでの評価.....	25
第5章 考察.....	28
第6章 結論.....	31
謝辞.....	32

参考文献.....	33
略語・略号一覧.....	37
本論文を構成する原著論文.....	38

第1章 序論

1.1 研究の背景

Positron Emission Tomography(PET)は、放射性同位元素 (Radioisotope: RI) で標識した薬剤 (放射性薬剤) を静脈注射や経口等で生体内に投与し、放射性薬剤の生体内での分布を放射能濃度(Bq/ml)の値で3次元配列データとして得て画像化するものである[1.1]。臨床診断では放射性薬剤として ^{18}F Fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG)を静脈注射しその分布を画像化して異常集積やその集積度を評価することで腫瘍の画像診断に用いられている。臨床研究では、例えば、他の放射性薬剤を用いてアルツハイマー病の研究にも用いられている[1.2]。研究的には主に放射性薬剤分布の変化を経時的に計測し動態解析をすることにより、組織間の薬物移動速度を表すクリアランス定数等の生理学的パラメータを求める絶対定量に用いられる[1.3-1.4]。いずれの場合でもPET画像は、放射性薬剤の分布を精度良く、放射能濃度の値として提供することが要求される。この放射能濃度の正確さをPETの定量性と呼ぶ。定量性を向上させることは絶対定量値を高精度化することに結び付くため重要である。

小動物用PET装置を用いた動物実験では、生理学的パラメータを求めることが多く、モデル解析がよく使用される[1.5]。モデル解析では放射性薬剤投与直後の高い放射能から比較的低い放射能までの広範囲での高い定量性を有する経時的変化を計測したPET画像が要求される。また小動物用PET装置は臨床用装置と比べ感度が低いため、特にラットやマウスのような齧歯類動物の脳計測においては、相対的に短いフレーム時間のダイナミック画像が要求されることから、小さな領域での集積の変化を精度よく得るためには高い放射能を投与する必要がある[1.6]。薬理的観点からは投与できる放射能には限界があるが、使用する放射性薬剤によっては高い放射能の投与が可能である[1.7-1.9]。

PET装置ではRI中の陽電子放出核種からの消滅放射線(消滅ガンマ線)を同時計測法で計測している。この同時計測法は検出器に対する入射角を制限するコリメータを使用しないために感度が高いが、PET画像の基になる真の同時計数だけでなく、別々の線源からの消滅ガンマ線を同時に検出した偶発同時計数や、一方あるいは両方のガンマ線がコンプトン散乱した散乱同時計数も検出される[1.10]。この偶発同時計数と散乱同時計数は、PET画像の画質や定量性劣化の原因となるため、収集データにこれらが含まれる割合を少なくすることが定量性向上には重要である。高放射能投与時には、特に偶発同時計数率が増大するためPET画像の画質低下がおこる。この偶発同時計数率の増加は、PET装置の体軸方向視野内の放射能からの消滅ガンマ線だけでなく、体軸方向視野外に存在する放射能からの消滅ガンマ線も要因になる。通常、脳の測定であっても

投与した放射性薬剤の多くは体軸方向視野外にある体幹部に集積し、ここから消滅ガンマ線が発生し、偶発同時計数率を増大させる。また、体軸方向視野外からの消滅ガンマ線は散乱同時計数と、散乱と真の同時計数の和との比である散乱フラクションも増大させる。散乱同時計数補正（散乱補正）が PET 装置には組み込まれているが、これは体軸方向視野内の線源からの消滅ガンマ線が体軸方向視野内の物体で散乱を生じるという仮定に基づいた補正であり、体軸方向視野外の線源に起因する散乱同時計数は補正することができない[1.11]。また体軸方向視野外からのガンマ線は、計数損失を増大させる。体軸方向視野外に存在する放射能からの消滅ガンマ線を遮蔽することで PET 装置に検出されないようにすることができれば、体軸方向視野外線源に起因する偶発同時計数や散乱同時計数を減少させることができ、PET 画像の画質と定量性を向上させることが可能になるものと期待される。

臨床 PET 装置に対しては、体軸方向視野外からの消滅ガンマ線を遮蔽するシールドが、いくつか開発され性能評価されている[1.12-1.18]。これらによる体軸方向視野外からの消滅ガンマ線の遮蔽により、PET 画像の画質や定量性向上の効果があり、商品化されているものもある[1.14]。しかしながら、小動物用に設計されたシールドの報告は無く、またその効果は不明である。臨床用のシールドはそれ自体の重量が大きく、安全性にも問題がある。更にこのような重量が大きなシールドの装着には時間がかかり、また被検者の肉体や精神的な負担が増大するという欠点がある。臨床用のシールドに比較して、小動物 PET 装置用シールドは重量も小さく、また装着も容易であると考えられる。この目的のために、小動物用 PET 装置である microPET Primate 4-ring (P4)[1.19]用の体幹部シールド開発し、性能評価を行った。

1.2 研究の目的

本研究の目的は、実験に用いられる小動物の1種であるラットの頭部測定に使用可能な小動物用体幹部シールドを開発することである。この開発により小動物用PET装置に対して、視野外からの消滅ガンマ線の影響を減少させ、偶発同時計数と散乱同時計数の減少に加え、計数損失の改善を行い、PET画像の画質と定量性を大幅に向上させることを目的とする。

1.3 本論文の構成

本論文では、まずPET計測の概要とPET画像の画質と定量性に関する問題点を説明する。その後、ラット頭部計測の定量性を向上させるために開発した小動物用体幹部シールドの開発とその性能評価結果について述べる。

第2章 PET計測の概要

2.1 同時計測

ここでは、PETの同時計測法の概要と、定量性高いPET画像を得るための補正について説明をする。

2.1.1 同時計測の原理

PET装置はポジトロン放出核種からの消滅ガンマ線を計測する。図2.1.1に示すようにポジトロン放出核種が β^+ 崩壊を起こすと陽子が中性子に変化し、プラスの電荷をもつ電子（陽電子またはポジトロン）と電子ニュートリノが放出される[2.1]。電子と陽電子が接触すると、電子と陽電子は消滅し、それぞれの静止質量に相当する511 keVのエネルギーのガンマ線が180°対抗する方向に2本放出される。このガンマ線を消滅ガンマ線と呼ぶ。PET装置ではこの2本の消滅ガンマ線を別々の2つの検出器で同時に計測する。この検出方法を同時計測法と呼ぶ。同時計測では同時に消滅ガンマ線を検出した2つの検出器を結ぶ直線上にガンマ線の発生点があると見なされる。

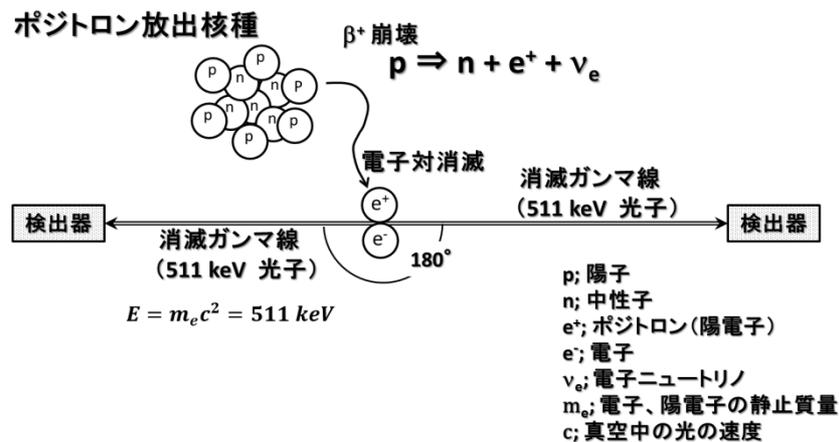


図 2.1.1 消滅ガンマ線と同時計測の原理の模式図

同時計測に用いた2つの検出器を結ぶ直線を同時計測線（Line of Response: LOR）と呼び、PET装置はLOR上に線源があると認識する。多くのPET装置には図2.1.2に示すように、リング状に配置された検出器リングが複数配置され、円筒状に検出器が配置されている。被験動物はこの円筒内に検出器リングの中心軸と体軸が一致するように配置される。検出器リングが円筒状に配置されることにより、LORは同一検出器リング内だけでなく、異なるリング間でも設定できるようになり、円筒内部からの消滅ガンマ線を3次元的に計測することが可能となる。図2.1.3(a)にリング内のLORを、また(b)にリング間のLORを示す[2.2]。

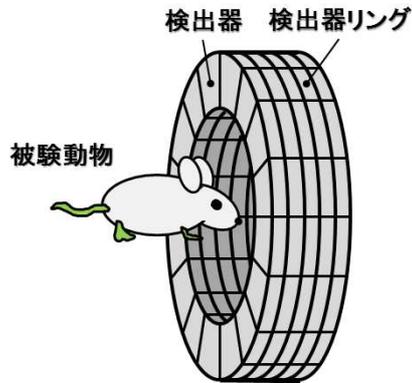


図2.1.2 検出器と検出器リングの構成の概念図

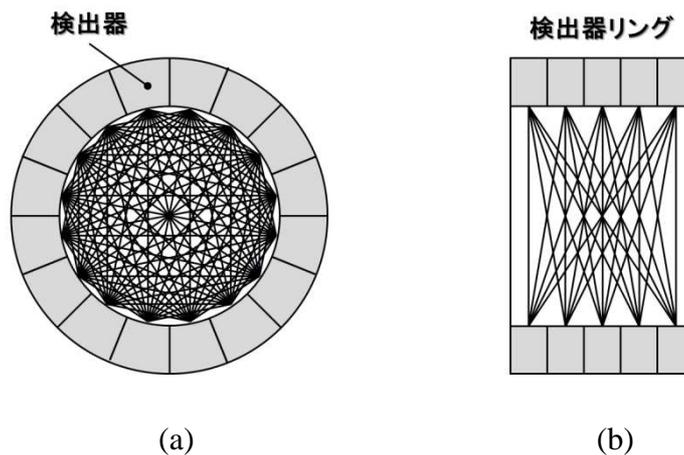


図2.1.3 リング内LORとリング間LOR：1つの検出器リング内LOR (a) と、5リングの場合のリング間のLOR (b)

2.1.2 同時計数の種類

同時計測された計数には、図2.1.4に示すような真、偶発、散乱同時計数の3種類がある[2.3]。この中で実際の線源分布の情報を持っているものは真の同時計数であり、他の同時計数は定量性を阻害する要因となる。真の同時計数は1つの線源からの2つの消滅ガンマ線が図2.1.4(a)中の検出器Aと検出器Bで同時に計測されたものであり、真のRI分布の情報を含んだ同時計数となる。この場合、PET装置は検出器Aと検出器BのLOR上に線源があると認識する。偶発同時計数は図2.1.4(b)に示すように、別々の2つの線源からの消滅ガンマ線の1本ずつを2つの検出器Aと検出器Bにより同時に検出するものである。偶発同時計数は検出器Aと検出器Bを結ぶLOR上に線源があると認識した、実際のRI分布とは無関係な線源

分布の情報を持つ同時計数であり、PET画像の定量性を低下させる[2.4]。図2.1.4(c)に示す散乱同時計数は、1つの線源からの消滅ガンマ線の内1つまたは2つが途中の物質とコンプトン散乱を起こした事象である。本来、検出器Aと検出器Bで検出されるべき計数が、検出器Aと検出器Cで検出され、PET装置は検出器Aと検出器Cを結ぶLOR上に線源があると認識し、定量性を低下させる要因となる[2.3]。

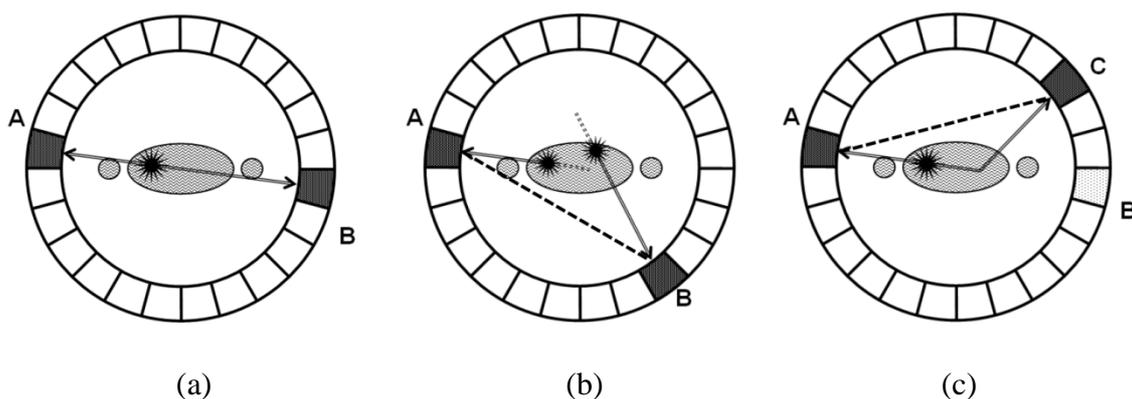


図 2.1.4 同時計数の種類：真の同時計数(a)、偶発同時計数(b)、及び散乱同時計数(c)

2.1.3 計数損失

PET装置の検出器は、一般に入射したガンマ線を光に変換するシンチレータ部分とシンチレータからの光を電気信号に変換する光電子倍增管(Photomultiplier: PMT)からなる。図2.1.5に示すように入射したガンマ線はシンチレータで光に変換され、光量に応じた電気信号をPMTは出力する。PET装置の電子回路は、PMTの出力を積分しガンマ線のエネルギーを求める。PET装置では、これ以外にシンチレータブロック内での発光位置の弁別や同時計測の判定等の処理が行われている。これらの処理に一定の時間を要する為に、入射した消滅ガンマ線の一部は計数されず数え落とされ、いわゆる計数損失となることがある。また積分時間中に同一のシンチレータに新たなガンマ線が入射してくるパイルアップ現象も計数損失の要因となる[2.3, 2.5]。シンチレータに入射するガンマ線の計数率が高いと計数損失は増大する。また体軸方向視野外からのガンマ線も計数損失に影響する[2.2]。

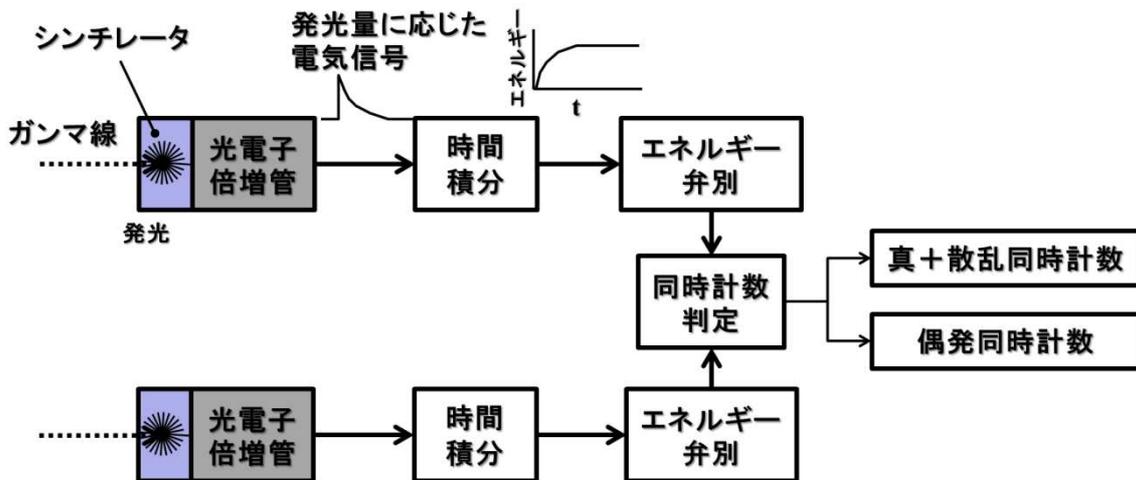


図2.1.5 PET装置の検出器と処理回路のブロック図

2.1.4 定量性への影響と補正

定量性の高いPET画像を得るためには、画像再構成以外にも様々な補正が必要である[2.3, 2.5]。その中でここでは小動物用PET装置で重要となる偶発同時計数補正、散乱補正、及び計数損失補正について述べる。

(1) 偶発同時計数の補正

偶発同時計数は、直接サイノグラムを保存する装置ではサイノグラム保存時に、計数を時系列に保存するリストモードで収集される装置ではサイノグラム作成時に補正が行われ、通常、どちらの場合でも、真と散乱同時計数の和がサイノグラムとして保存される。このサイノグラムを真+散乱同時計数サイノグラムと呼び、また真+散乱+偶発同時計数をプロンプト同時計数と呼ぶことにする。またプロンプトと偶発同時計数に対してもそれぞれのサイノグラムをプロンプト同時計数サイノグラム及び偶発同時計数サイノグラムと呼ぶことにする。

プロンプト同時計数と偶発同時計数の両方の同時計数には統計雑音が含まれているために、その差である真+散乱同時計数には、より大きな統計雑音が含まれることになる[2.8]。

それぞれの同時計数にはポアソン分布に従った統計雑音が含まれているとする。ポアソン分布はカウント数を N とするとその標準偏差(Standard Deviation: SD)はカウント数 N の平方根となる特性がある。統計雑音はSDとカウント数 N との比をパーセントで表した%SDで表現される。カウント数 N の場合には $\%SD = 100 N^{(-1/2)}$ となり、カウント数が多いほど%SDは小さくなる。真+散乱同時計数

はプロンプトと偶発同時計数の差であり、さらに散乱補正で計算される散乱同時計数を減じて真の同時計数を求めている。真の同時計数の%SD_Tは、(2-1)式で表される[2.8]。この式に示されるように真の同時計数が同じでも、偶発同時計数により%SD_Tの増大を招く。これは散乱同時計数でも同様である。

$$\%SD_T = \frac{100\sqrt{N_P + N_R}}{N_P - N_R - N_S} = \frac{100\sqrt{N_T + N_S + 2N_R}}{N_T} \dots\dots\dots (2-1)$$

ここで、
 %SD_T; 真の同時計数の%SD
 N_P; プロンプト同時計数の計数
 N_R; 偶発同時計数の計数
 N_S; 散乱同時計数の計数
 N_T; 真の同時計数の計数

$$N_P = N_T + N_S + N_R$$

また、エネルギー弁別や同時計測判定前の計測されたガンマ線の計数率（シングル計数率と呼ぶ）から偶発同時計数を推定する方法[2.4]等の偶発同時計数に統計雑音が含まれない場合には%SD_Tは(2-2)式となる。

$$\%SD_T = \frac{100\sqrt{N_P}}{N_P - N_R - N_S} = \frac{100\sqrt{N_T + N_S + N_R}}{N_T} \dots\dots\dots (2-2)$$

(2-1)式の値は真の同時計数サイノグラムの各ピクセルの統計雑音である。%SD_Tが異なる（カウント数が異なる）再構成された均一円筒ファントム画像の例を図2.1.6に示す。これらの画像の画像再構成はFiltered Back Projection (FBP), Ramp filter カットオフはナイキスト周波数で行ったものである。図2.1.6の(a)と(b)共にファントム部分全体のピクセル値の平均値の誤差は少ないが、統計雑音が多い場合には、2-3 mm程度の大きさのRegion-of-Interest (ROI)を設定しての評価には大きな誤差が含まれる。

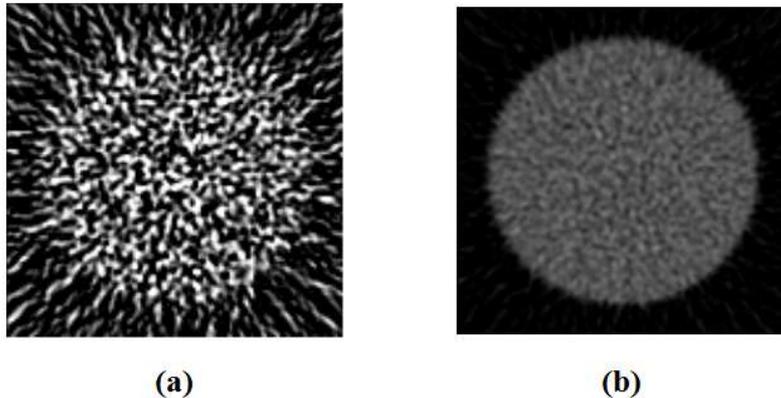


図2.1.6 カウント数が異なる円筒形均一ファントムの画像： $\%SD_T$ が高い（計数が少ない）場合 (a) と $\%SD_T$ が低い（計数が多い）場合(b)

(2) 散乱同時計数の補正

散乱補正は、散乱同時計数を補正するものであり、主に4つの方法がある[2.9, 2.10]。それらは、(1)複数のエネルギーウィンドウを用いる方法、(2)コンボリューション（畳み込み）とデコンボリューション（逆畳み込み）法を基本にした方法、(3)散乱同時計数分布を予測して補正する方法、(4)Maximum Likelihood-Expectation Maximization (MLEM)法を基本とする画像再構成に組み入れる方法である。今回使用した小動物用PET装置 microPET P4で使用されているのは(3)散乱同時計数分布を予測して補正する方法である。この方法は2本の消滅ガンマ線の内1本が体軸方向視野内の物質と相互作用をして1回だけコンプトン散乱が生じるという仮定に基づき、散乱同時計数の分布をサイノグラム上で求め(散乱同時計数サイノグラム)、真+散乱同時計数サイノグラムから減ずる方法である。

散乱同時計数の分布は、低い空間周波数成分が多く比較的ブロードに広がる分布[2.3]を示し、PET画像のコントラスト低下や定量性を阻害する。また図2.1.4(c)に示すように物体外のみを通過するLOR上に線源が存在するような同時計数も計測され、物体外に線源が存在するような分布も示し、PET画像のコントラスト低下とともに定量性を低下させる。直径 4 cm の均一円筒形ファントムの真の同時計数、散乱同時計数の画像を図2.1.7に示す。図の散乱同時計数の画像から、散乱同時計数の分布はブロードで、またファントムの存在する部分の外側まで広がっているのが分かる。

散乱同時計数を補正するための散乱補正が、PET装置には組み込まれている。今回使用した小動物用PET装置であるmicroPET P4には「散乱同時計数分布を予測して補正する方法」の散乱補正法を使用している[2.10]。この方法ではエミッ

シヨンデータから求めたPETの視野内の線源分布とトランスミッションスキャンやCT画像から求めた減弱体分布を基に散乱同時計数分布を求めるものである。そのため、体軸方向の視野外にある線源や減弱体による散乱同時計数は考慮されないため、これらに起因する散乱同時計数は補正することができず、PET画像の定量性の低下を招く。したがってPET計測時に体軸方向視野外からの散乱同時計数を減らすことは、PET画像の定量性向上に極めて有効である。

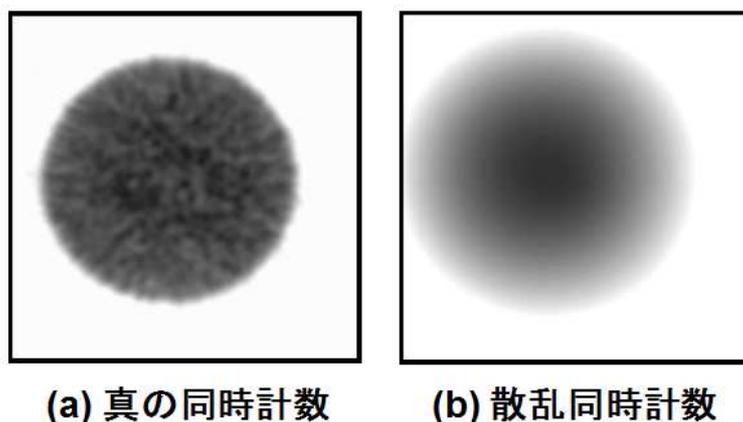


図2.1.7 直径 4 cm の均一円筒ファントムのPET画像：真の同時計数画像(a)と散乱同時計数サイノグラムから得た画像(b)

(3) 計数損失

計数損失補正は検出器に入射したガンマ線の計数率であるシングル計数率を基に計数損失率を求めて行われる[2.2]。しかし、高いシングル計数率では補正が不十分でありPET画像の値が低くなる。これは、特にラット脳のように小さな領域を評価する為に、高い投与放射能を投与した場合に、大きな計数損失は生じ易く定量性を低下させる。この他にも、投与と同時にスキャンを開始した直後には被験動物体内だけでなく静脈注射のための注射筒からのガンマ線もPETの検出器に入射し、定量性低下の要因になる。

このように、体軸方向視野内にある線源からだけでなく体軸方向視野外線源からもガンマ線が検出器に入射することで計数損失を生じ、計数損失補正の精度が低下し、結果としてPET画像の定量性が低下する。

2.2 雑音等価計数率

雑音等価計数率 (Noise Equivalent Count Rate: NECR) とは、計測された計数率の質を表すものである[2.2, 2.11]。計測されたプロンプト同時計数には散乱と偶発同時計数が含まれ、プロンプト同時計数から散乱と偶発同時計数を減じるこ

とにより真の同時計数を求めている。実際に計測されているプロンプトと偶発同時計数には統計雑音が含まれている[2.8]ため、PET画像の信号対雑音比 (Signal-to-Noise Ratio: SNR) は、真の同時計数だけでなく、散乱や偶発同時計数の影響を受ける。NECRは散乱や偶発同時計数率をゼロと仮定した場合において同じSNRのPET画像を得るために必要な真の同時計数率を示すものであり (2-3) 式で算出される。平面内の視野幅と同じ大きさの被験物を用いた比較では、(2-3) 式で $f=1$ として計算される[2.12, 2.13]。

$$NECR = \frac{T^2}{T + S + 2 \cdot f \cdot R} = \frac{\{(T + S) \cdot (1 - SF)\}^2}{(T + S) + 2 \cdot f \cdot R} \dots\dots\dots (2-3)$$

ここで、 T; 真の同時計数率
 S; 散乱同時計数率
 R; 偶発同時計数率
 f; 被験物が断面内視野に占める割合
 SF; 散乱フラクシオン

PET画像のSNRは、NECRの平方根に比例し[2.11]、NECRが高いほど高いSNRの画像が得られ、微細な部分の集積評価がPET画像で可能になる。

2.3 体軸方向視野外線源の影響

2.2で述べたように、体軸方向視野外にある線源からのガンマ線が検出器に入射し検出されると、偶発同時計数、散乱同時計数、計数損失の増加を引き起こしPET画像の定量性を低下させる。図2.3.1に体軸方向視野外の線源に起因するそれぞれの計数の模式図を示す。体軸方向視野外からのガンマ線の入射を遮蔽することによりPET画像の定量性向上が期待できる。

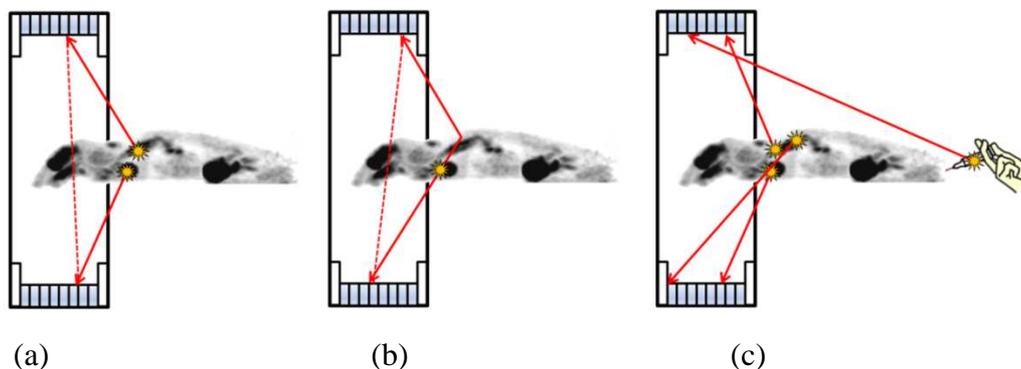


図2.3.1 体軸方向視野外線源からの影響：偶発同時計数(a)、散乱同時計数(b)、及びシングル計数(c)

第3章 実験材料及び方法

3.1 PET装置

本研究に使用した小動物用PET装置は、microPET P4(シーメンス社製, Knoxville, TN, USA)である[1.19]。図3.1.1に装置の外観を示す。シンチレータの材質は、lutetium oxyorthosilicate (LSO)であり、シンチレータクリスタルの大きさは $2.2 \times 2.2 \times 10 \text{ mm}^3$ 、2.4 mmピッチで配置されている。シンチレータクリスタルは 8×8 を束ねて1つの位置有感型PMT (浜松フォトニクス製 R5900-C8、浜松、日本) に接続されている。検出器リングの内径は26 cm、スキャナーの開口径は22 cm、検出器リング両端には内径が26 cmの鉛製のエンドシールドが装備されている。体軸方向視野は7.8 cm、断面内視野径は 20 cmである。使用した同時計測時間幅は6 nsec、エネルギーウィンドウは350 - 650 keVに設定した。空間分解能は1.85 mm (Full width at half maximum: FWHM)で、高分解能小動物用PET装置としては最初の商用モデルである。主な仕様を表3.1.1に示す。



図3.1.1 小動物用PET装置 microPET P4 外観

表 3.1.1 microPET P4の主な仕様

	microPET P4
シンチレータクリスタル材質	LSO
シンチレータクリスタル寸法	2.2 x 2.2 x 10.0 mm ³
シンチレータクリスタルピッチ	2.4 mm (スライス内、体軸方向)
シンチレータクリスタル数	10,752
検出器リング内径	26 cm
開口径	22 cm
体軸方向視野	7.8 cm
スライス内視野径	20 cm
ベッド耐荷重	20 kg
空間分解能 (体軸方向視野中心)	1.85 mm (FWHM)
同時計測時間幅	6 nsec
エネルギーウィンドウ	350-650 keV

3.2 ラット頭部計測用体幹部シールド

図3.2.1(a)に開発したラット頭部計測用体幹部シールド (以下体幹部シールドと称す) の構造図を示す。体幹部シールドの設計には、(1)ベッドを含むPET装置本体を改造することなく使用できること、(2)頭部スキャン後の全身撮像を行う場合に短時間で体幹部シールドの取り外しができること、(3)スキャン中にラットの呼吸状態が観察できること、(4)放射性薬剤の尾静脈投与が行えること、(5)ラット体幹部だけでなく放射性薬剤投与時の注射筒内の線源からのガンマ線も遮蔽できること、(6)麻酔時体温保持のヒータを取り付けられること、の6点を考慮した。

材質は鉛で、1 mm厚の鉛板を9枚重ね、合計9 mm厚とした。本体幹部シールドは、PET装置ベッド上に設置し、PET本体やベッド装置を改造することなく使用することを可能にした。ラットの位置決めを容易にする為に図3.2.1(b)に示すように体幹部シールドは、底板とシールド上部に分かれる構造とした。頭部スキャン後に全身スキャンを行う等で体幹部シールドを取りはずす場合は、シールド上部を外し、ラットを持ち上げ、底板を外し、ラットを比較的短時間で再配置することを可能とした。

体幹部シールドに後壁を配置していないので、後方から呼吸による体動を観察できる。後部を開放することにより尾静脈注射時の投与が行いやすく、フランジを付けることにより注射筒からのPET検出器へのガンマ線の入射も遮蔽される。

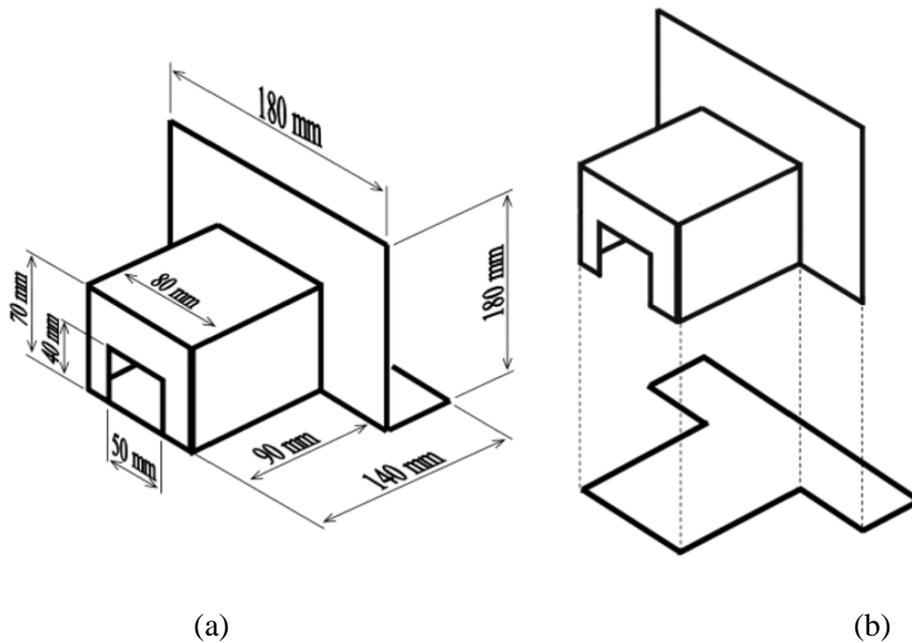
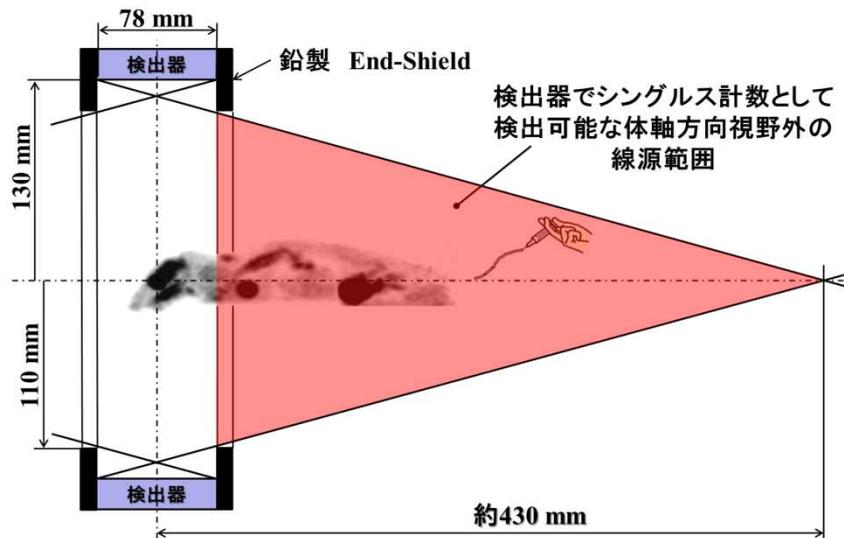
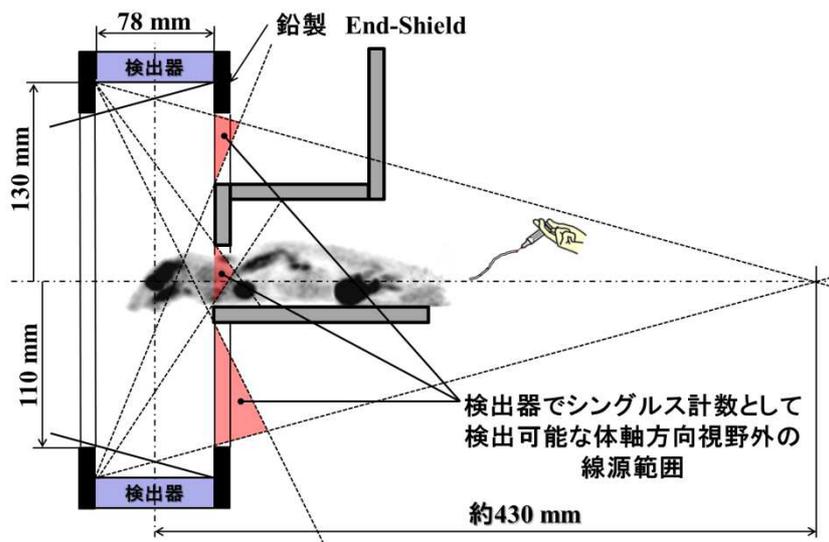


図3.2.1 ラット頭部計測用体幹部シールド構造と主な寸法：
構造図と寸法(a)と床板とシールド本体を分離した状態 (b)

幾何学的に求めた視野外からのガンマ線が、PET検出器に直接入射する線源の範囲を図3.2.2に示す。ガンマ線がPET検出器に直接入射する範囲はPET装置の後方側にも存在がその部分は省略している。体幹部シールドの前面はPETの体軸方向視野の端に一致するように設置する。体幹部シールドによって注射筒を含むラットの多くの部分からのガンマ線が遮蔽されることがわかる。但し、前面（頭部側）の体幹部シールド内であっても、体幹部シールド開口付近から開口部を通過したガンマ線が検出器に直接入射する領域は僅かに存在する。



(a)



(b)

図3.2.2 いずれかの検出器でガンマ線が検出されるPET装置の体軸方向視野外での範囲：体幹部シールドが無い場合(a)と体幹部シールドを設置した場合(b)

3.3 評価用ファントム

使用した評価用ファントムを図3.3.1に示す。ファントムは頭部用と体幹部用に分離可能とした。頭部用ファントムの内径は28 mm 長さ40 mmとし、容積は24 mlとした。頭部用ファントムは厚さ1 mmの亚克力製とし、両端は5 mm厚の亚克力板でふさいだ。また体幹部ファントムは、厚さ0.5 mmのポリエチレンテレフタレート製の4角柱とし、内部の寸法は50 x 50 x 100 mm、容積は240 ml

とした。頭部と体幹部ファントムにはそれぞれ別々の放射能濃度の $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 溶液を満たし、頭部ファントムを体軸方向視野内に、体幹部ファントムを体軸方向視野外に設置した。

頭部と体幹部に充填する $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 溶液の放射能濃度は実験的に求めた。図3.3.2(a)には $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ を投与した場合の、全身画像から求めた頭部と体幹部の放射能比を投与からの時間で示したグラフである。図3.3.2(b)はセロトニントランスポータに結合する $[^{11}\text{C}]\text{N,N-dimethyl-2-(2-amino-4-cyanophenylthio)benzylamine}$ ($[^{11}\text{C}]\text{DASB}$)を投与した場合の頭部と下腹部のダイナミック画像から放射能比を投与からの時間で示したグラフである。 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ のグラフは全身画像に対して評価したものであるが、 $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ のグラフは頭部と下腹部の比で示してある。当施設ではラットに $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ は、通常20-30 MBq投与している。放射能比は最大で約20であることより、頭部と体幹部の放射能比を1:20とした。ファントムの容積比が1:10であることから放射能濃度比は1:2となる。この放射能比は頭部と体幹部の放射能比が最大となる場合を想定したものである。

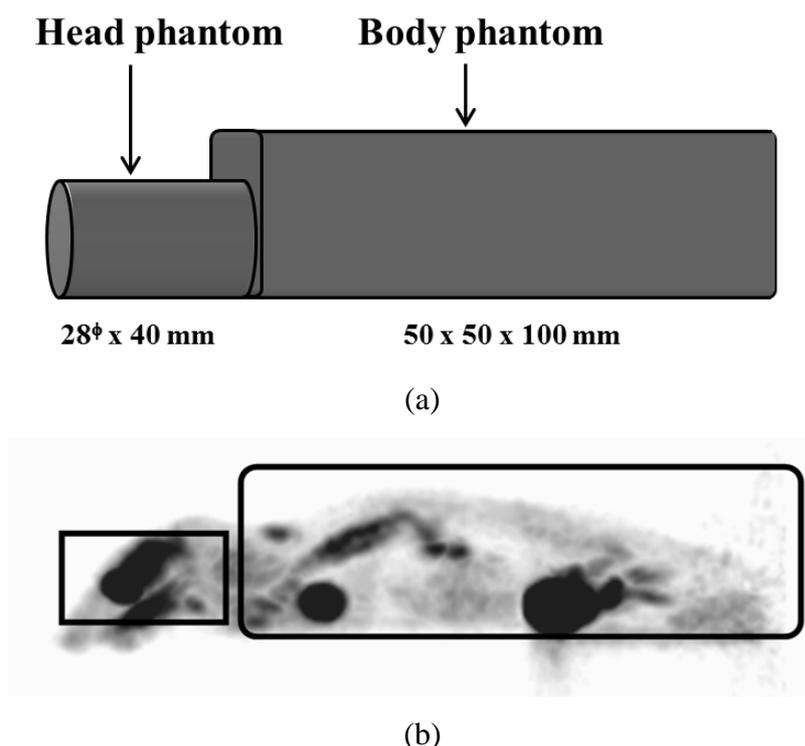
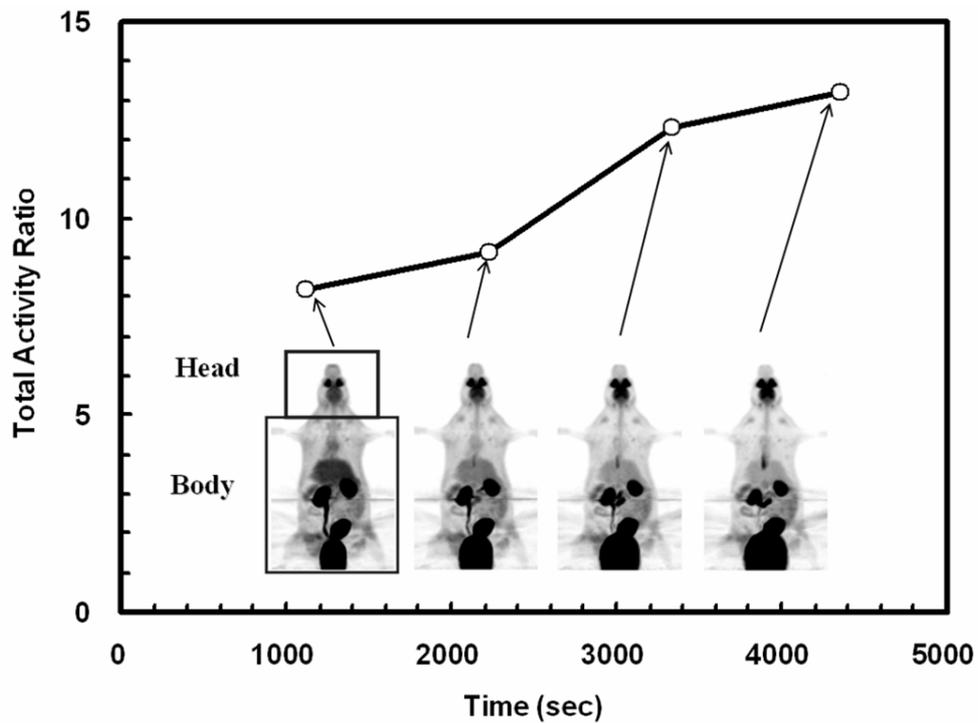
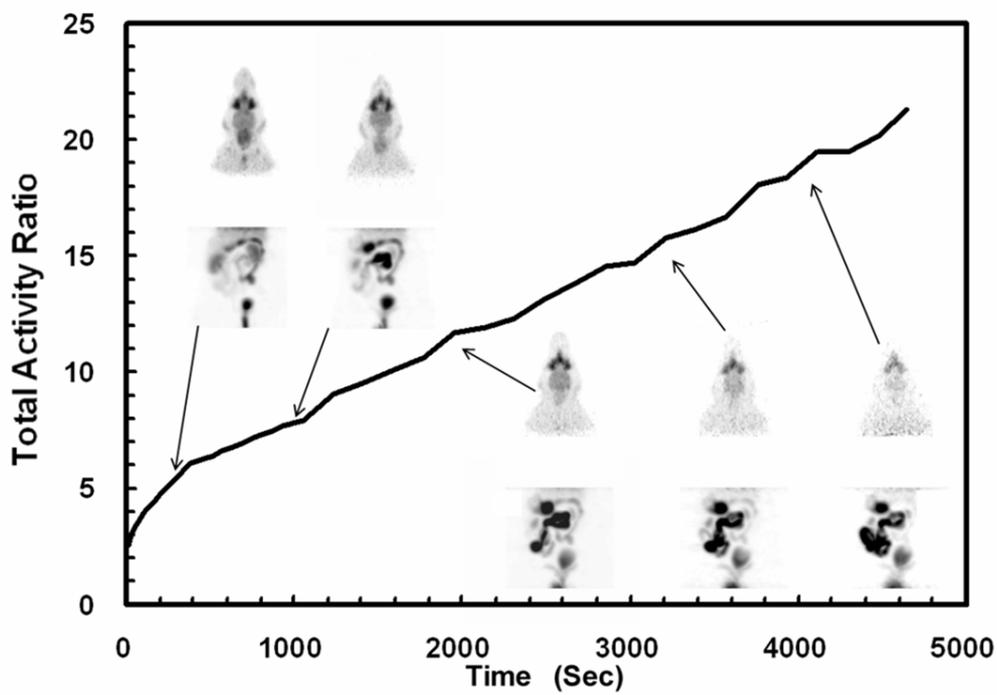


図3.3.1 評価用ファントム (a)とファントム外形線とラットの全身像を重ね合わせた図(b)



(a)



(b)

図3.3.2 頭部と体幹部の放射能比の時間変化： $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ (a)と $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ (b)

3.4 評価方法

評価は計数率特性、計数損失補正精度、散乱フラクシオン及び体幹部ファントム画像の体軸方向均一性に関して行った。それぞれの項目について体幹部シールド有無での比較に加え、頭部ファントムのみの評価も行った。頭部ファントムのみの評価は、体軸方向視野外に放射能が完全に無い理想的な状態であり、体幹部シールド無しで測定を行った。

すべての測定は、臨床用PET装置性能評価規格であるNEMA Standard NU-2 1994[2.12]に準じて行った。小動物PET装置性能評価規格であるNEMA Standard NU-4 2008[2.13]や、臨床用PET装置性能評価の新規格であるNEMA Standard NU-2 2007[3.1]があるが、これらは計数率特性の強度等に使用するファントムが、円筒の減弱体内に、線上の線源を設置する形状であり、実際の動物内での線源分布と異なる。その為、より実際の動物内の線源分布に近い均一円筒ファントムを用いているNEMA Standard NU-2 1994に準じて行った。

また、実際のラットを用いて ^{18}F FDGと ^{11}C DASBを投与時の体幹部シールドの効果も測定した。

3.4.1 計数率特性と雑音等価計数率評価

ファントムと用いた計数率特性の測定は、頭部ファントムをPET装置の体軸方向視野内に体幹部ファントムは体軸方向視野外に設置し、体幹部シールド設置した場合としない場合に対して行った。また頭部ファントムのみを設置した場合に対しても行った。

スキャン開始時の放射能が頭部ファントムに12 MBq以上、体幹部ファントムには240 MBq以上となるように、 ^{18}F FDG溶液を満たし、約17時間計測し、得られたデータから頭部ファントム内放射能に対する真+散乱同時計数率(T+S)と偶発同時計数率(R)の計数率特性を求めた。

測定は3次元リストモードで行い、span=3, ring difference=31の条件で時系列のサイノグラムを作成した。時系列サイノグラムのフレーム時間は30秒で、フレーム間には1647秒の測定していない時間を設定して、 ^{18}F の1/4半減期毎に30秒間のデータを作成した。

ラットを用いた計数率特性の測定は放射性薬剤投与開始と同時に5400秒間の測定を行い、ダイナミック測定で、6 x 10 sec, 6 x 30 sec, 11 x 60 sec, 25 x 180 sec, 1 x 120secの時系列のサイノグラムを、span=3, ring difference=31の条件で処理し、各フレームの計数と収集時間から計数率を求めた。

計数率特性から雑音等価計数率を、 $T^2 / (T+S+2R)$ の式を用いて求めた[1.19]。散乱フラクシオンは、図4.1.3に示す結果に基づき、10%と仮定して散乱同時計数率を求めた。

3.4.2 計数損失補正精度評価

計数損失補正誤差は、3.4.1で得られたサイノグラムを計数損失補正と減衰補正を行った再構成した画像上にROIを設定し、その平均値である ROI_{mean} を用いて評価した。画像再構成は、Fourier Rebinning(FORE)法でサイノグラムを2次元化したのちに2-dimensional FBP(2D-FBP)法を使用する方法、すなわち FORE + 2D-FBP法で行った[3.2]。使用したフィルターはRamp、カットオフはナイキスト周波数を用いた。microPETシステムの計数損失補正は、シングルス計数率を用いて補正係数を求め、フレーム毎の画像に補正係数を乗じて補正している。使用したROIは直径20 mmの円形ROIを、頭部ファントムの中央部の40スライスに対して設定した。

計数損失補正エラー(%)は、 $100 * (ROI_{ave} - ROI_{ref}) / ROI_{ref}$ により求めた。ここで ROI_{ave} は頭部ファントム中央部40スライスの ROI_{mean} の平均値、 ROI_{ref} は計数損失が1%以下であるとみなされる頭部ファントムの放射能、0.24 - 1.2 MBqの範囲に対する頭部ファントム中央部、40スライスの ROI_{mean} の平均値である。測定は、体幹部シールド有無と、頭部ファントムのみで行い、比較した。

3.4.3 散乱フラクシオン評価

散乱フラクシオンの評価は、NEMA standard NU 2-1994[2.12]やNU 4-2008[2.13]と同様の方法で行った。但し、どちらとも均一円筒減弱体の中に線状線源を入れての計測である。NU 2-1994では円筒減弱体の直径は20 cmで、中心から0 cm, 4.5 cm 9.0 cmの位置に線状線源を入れるものであるが、microPET P4に設置することができない。またNU 4-2008のラットファントムは直径5 cm、長さ15 cm、マウスファントムは直径 2.5 cm、長さ7.0 cmであり、どちらとも線状線源を円筒ファントム中心からそれぞれ17.5 mm, 10 mmずれた位置に設置する。これらのファントムは実際のラット頭部の大きさとその線源の分布が大きく異なる。その為に図3.3.1に示すような内径28 mmの均一円筒ファントムを使用して評価した。

散乱フラクシオンは体軸に対して垂直な真+偶発同時計数サイノグラムのデータを用いて、ファントム外の部分のカウントはすべて散乱同時計数、ファントムの両端での平均値のカウントがファントム内に散乱同時計数として存在していると仮定して散乱フラクシオンをスライス毎に求めた。図3.4.3に示すようにサイノグラムのプロファイル曲線を求め、ファントム両端位置でのサイノグラムの値を求める。それぞれを $S_{-14\text{ mm}}$, $S_{+14\text{ mm}}$ とし、ファントムの直径に対応するサイノグラム上のピクセル数を N_{pixel} とするとファントム内部の散乱同時計数は $S_{\text{in}} = N_{\text{pixel}} * (S_{-14\text{ mm}} + S_{+14\text{ mm}}) / 2$ として求める。またファントム外のカウント数

をファントム外の散乱同時計数 S_{out} として求め、散乱フラクシオン $SF = ((S_{out} + S_{in}) / (T + S_{out} + S_{in})) \times 100$ をスライス毎に求めた。

体幹部シールド有無、頭部シールドのみの場合について同様に散乱フラクシオンを求めた。

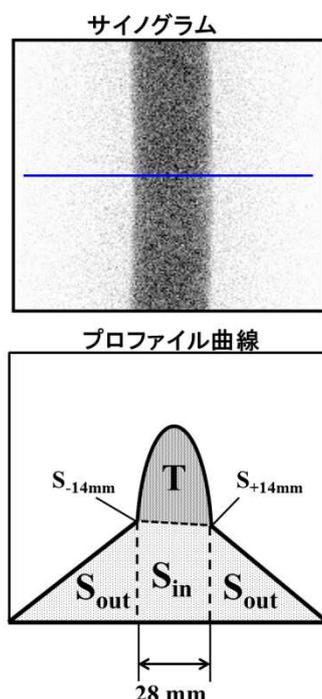


図3.4.3 散乱フラクシオンの評価方法の概念図

3.4.4 体軸方向の均一性評価

体軸方向の均一性は、3.4.3で用いたサイノグラムをFORE+2D-FBP、Ramp filter、カットオフはナイキスト周波数で画像再構成を行うことにより評価した。散乱補正と減衰補正は行わなかった。

再構成された画像に直径20 mmの円形ROIを設定し、スライス毎の ROI_{mean} を体幹部シールド有無に対して比較した。この評価は、頭部ファントム放射能が 6.8 MBqの場合について行った。

3.4.5 実際のラットを用いた評価

$[^{11}C]DASB$ と $[^{18}F]FDG$ を用いたラットの頭部スキャンについて対して、体幹部シールドの評価を行った。評価は計数率特性と雑音等価計数率に関して、体幹部シールド有と無で比較することにより行った。雑音等価計数は散乱フラクシオンを10%と仮定して求めた。 $[^{11}C]DASB$ では、投与放射能約24 MBq、 $[^{18}F]FDG$ では、約70 MBqと約314 MBqの場合について体幹部シールド有と無で比較を行った。この測定は異なる個体のラットを使用して行われ、そのため体重や投与

放射能は完全に同じではないが、ほぼ同じ条件で比較を行った。

[¹⁸F]FDGでは投与後30分から15分間収集のPET画像の比較も行った。画像再構成はFORE+2D-FBP、フィルターはRamp、カットオフはナイキスト周波数の条件で行った。散乱補正、減弱補正は行わなかった。

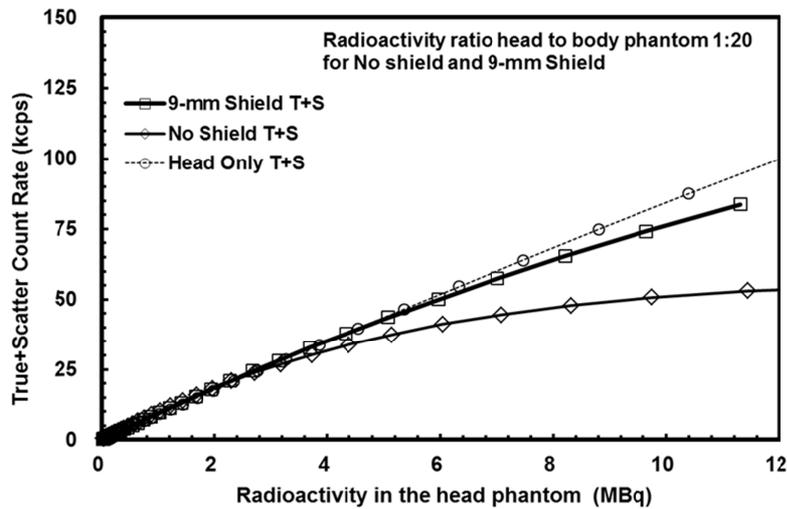
第4章 実験結果

4.1 ファントムでの評価

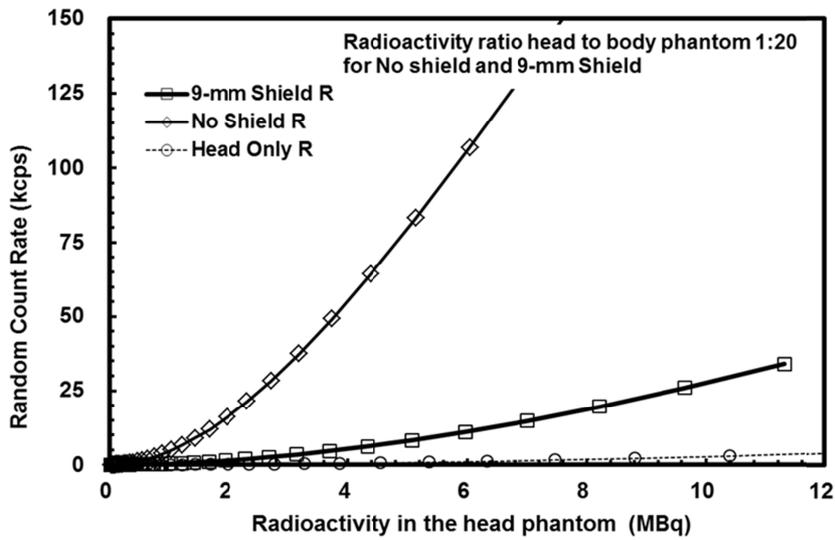
4.1.1 計数率と雑音等価計数率特性

頭部ファントム内放射能に対する真+散乱同時計数率(T+S)特性を 図4.1.1(a)に示す。また偶発同時計数率(R)特性と雑音等価計数率(NECR)特性を、図4.1.1(b)と(c)に、それぞれ示す。比較的高投与量時に相当する、頭部ファントム内の放射能が7 MBqにおいては、体幹部シールドによって偶発同時計数率が約1/10程度に減少している (図4.1.1(b))。頭部ファントム内放射能が11.3 MBqの場合には、真+偶発同時計数率が35 %程度上昇している (図4.1.1(a))。これは体幹部シールドにより、計数損失率が減少したためと考えられる。頭部ファントムのみの場合には、体幹部シールドを用いた場合よりも高い真+散乱同時計数率と低い偶発同時計数率を示した。

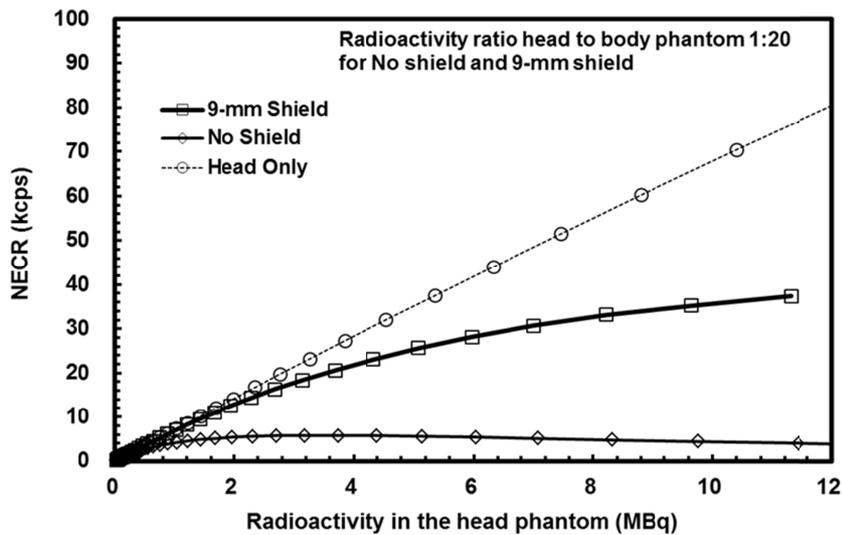
雑音等価計数率を図4.1.1(c)に示す。頭部ファントム内放射能が7 MBqである場合には体幹部シールドを用いることにより、約6倍程度、雑音等価計数率が改善した。また、頭部ファントム内放射能の増加に伴って、雑音等価計数率の改善率は大きくなった。



(a)



(b)



(c)

図4.1.1 体幹部シールド設置時と無設置時の頭部ファントム内放射能に対する計数率：真+散乱同時計数率(a)、偶発同意計数率(b)、及び雑音等価計数率(c)

4.1.2 計数損失補正誤差

体幹部シールドの有無での頭部ファントム内放射能に対する再構成画像上の ROI_{mean} 値の誤差を図4.1.2に示す。頭部ファントム内放射能11 MBqのときに、体幹部シールドを設置しない場合には11%の誤差であったが、体幹部シールドを設置することにより、誤差は5%以下に減少させることができた。頭部ファントムのみの場合には、頭部ファントム内放射能11 MBqで誤差は1%程度以下であっ

た。

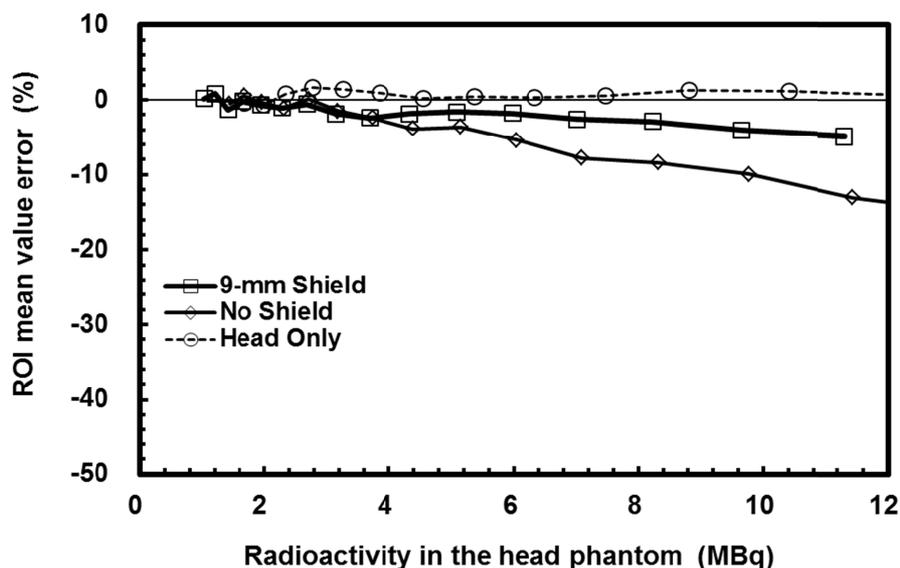


図4.1.2 体幹部シールド設置時と無設置時の頭部ファントム内放射能に対する再構成画像上のROI_{mean}値の誤差

4.1.3 散乱フラクシオン

スライス番号に対する散乱フラクシオンを、体幹部シールドの有無と頭部ファントムのみの場合について図4.1.3に示す。体幹部シールド無しの場合にはスライス番号により散乱フラクシオンは大きく異なり、体幹部ファントムが設置されている方向（大きなスライス番号）で、大きな散乱フラクシオンの値を示している。体幹部シールド無しでは散乱フラクシオンは最大で30%以上になり、その平均は25%程度であった。体幹部シールドを装着することにより、スライス番号依存は少なくなり、散乱フラクシオンは平均10%程度まで減少し、頭部ファントムのみの場合と同等になった。

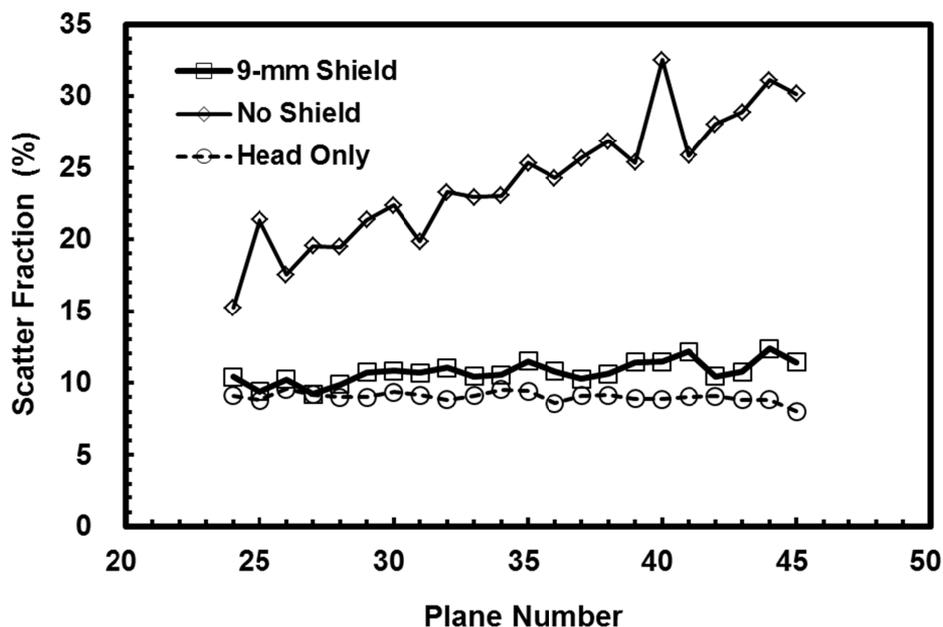


図4.1.3 体幹部シールド設置時と無設置時のスライス番号に対する散乱フラクションの変化

4.1.4 体軸方向均一性

図4.1.4に頭部ファントムの体軸（Z軸）方向に対するROI_{mean}値を、体幹部シールド有無の場合について示す。体幹部ファントムは体軸方向視野外の正のZ方向に設置されている。体幹部シールドが無い場合には、体幹部シールドを設置した場合に比べ、体幹部ファントムと離れている場所で5%程度低い値になり、逆に体幹部ファントムに近い場所では5%程度高い値になった。体幹部シールドを設置した場合には、場所に依存せずにはほぼ一定の値が得られた。

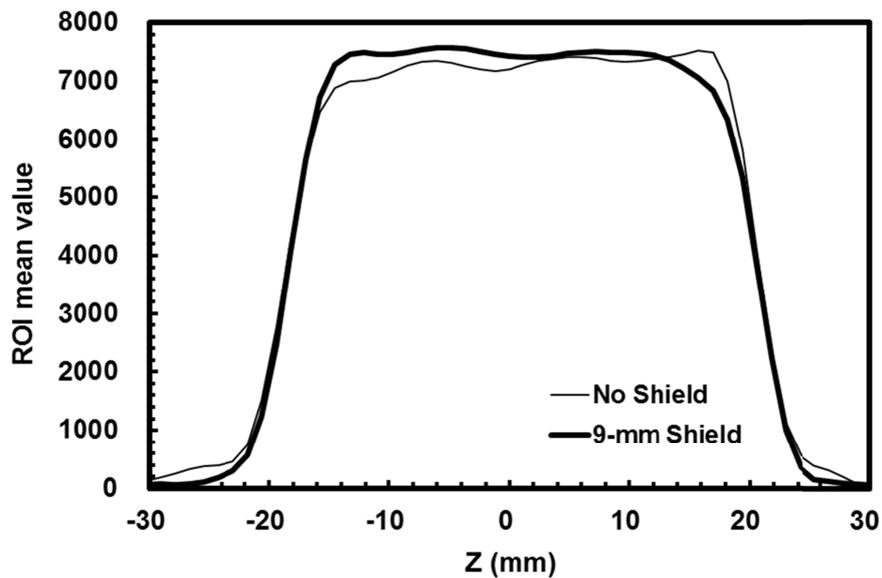


図4.1.4 体幹部シールド設置時と無設置時の体軸方向に対する頭部ファントムのROI_{mean}値の比較

4.2 ラットでの評価

ラットに $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ と $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ を投与した時の雑音等価計数率特性を図4.2.1と4.2.2にそれぞれ示す。 $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ の場合には、体幹部シールドを装着することによる雑音等価計数率の向上は、投与後2700 sec以内で観察された。 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ の場合には、全てのスキャン時間中に対して、雑音等価計数率の向上が観察された。 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 投与時のラット頭部画像を図4.2.3に示す。画像は投与後30分から15分間収集の画像である。体幹部シールドを設置することにより、統計雑音の少ない高いコントラストの画像が得られることが明らかになった。

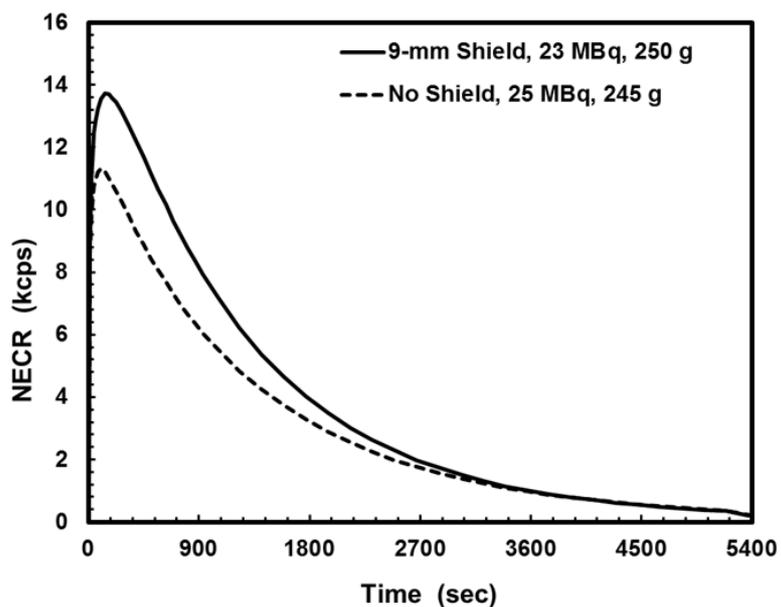


図4.2.1 $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ 投与ラットに対する、体幹部シールド設置時と無設置時の雑音等価計数率特性

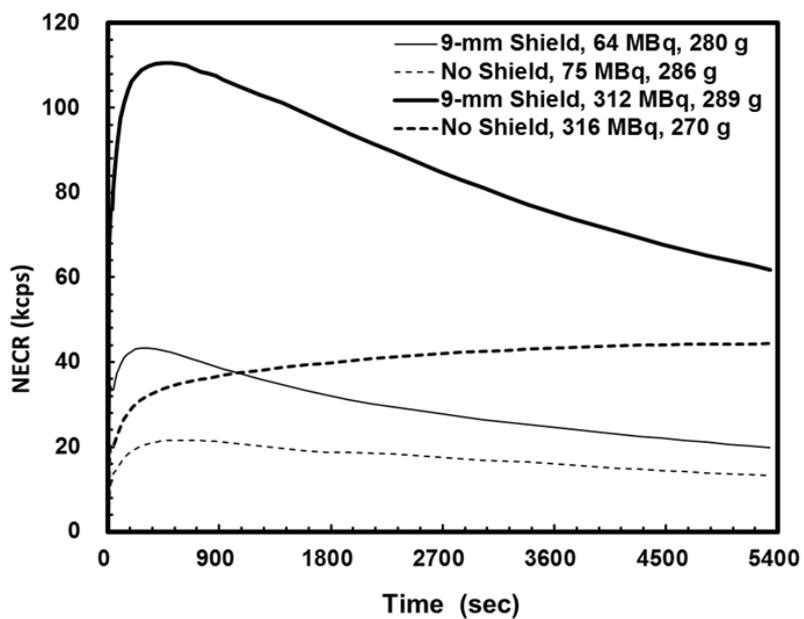


図4.2.2 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 投与ラットに対する体幹部シールド設置時と無設置時の雑音等価計数率

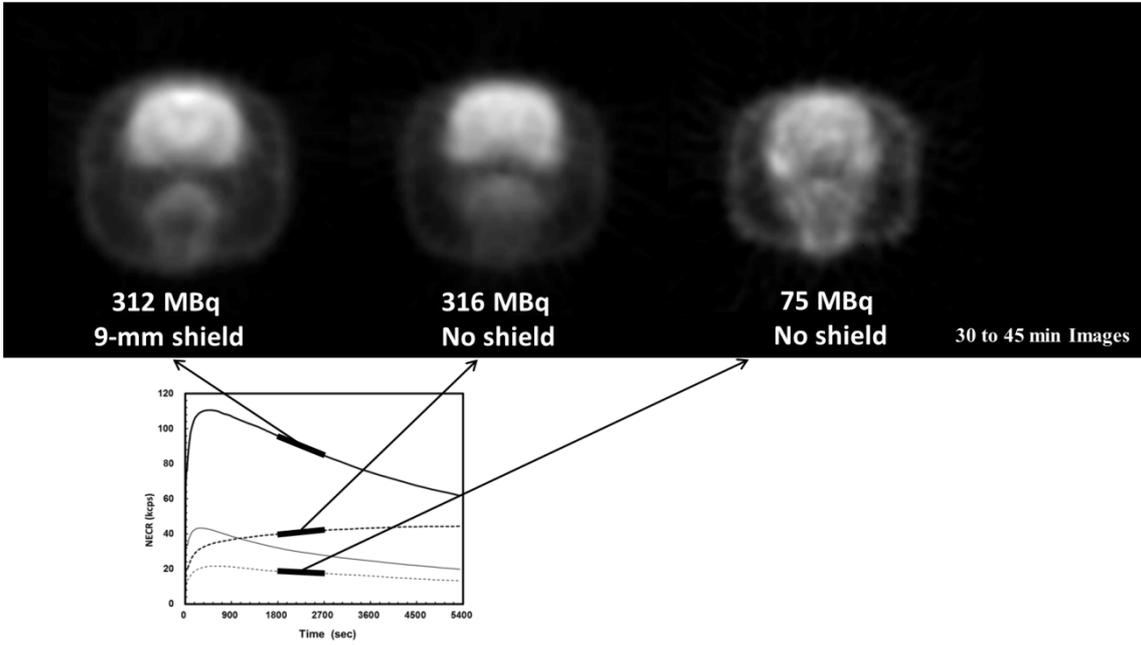


図4.2.3 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ 投与時のラット頭部画像

第5章 考察

ラット頭部計測用体幹部シールドの開発・評価を行った。この体幹部シールドにより偶発同時計数率だけでなく散乱同時計数率を大幅に減少させることができた。この体幹部シールドの最大の効果は、PET計測時に雑音等価計数率の低下を伴わずに投与放射能を数倍にすることができることである。この体幹部シールドを使用しない場合には、雑音等価計数率は低い放射能でピークを示し、放射能が高くなると低下してくる。図4.1.1(c)に示したファントムでの結果では体幹部シールドを設置しない場合には頭部ファントム内放射能が約3 MBq程度で雑音等価計数率はピークとなる。これに相当する放射能以上を投与しても画質は向上しない。体幹部シールドを設置することにより、雑音等価計数率は増加し、今回の測定範囲ではピークは確認できなかった。実際のラット計測では、この体幹部シールドを用いることで ^{18}F FDGを60-75 MBqの4倍程度投与しても画質の大幅な向上が認められた。しかし体幹部シールドを設置しない場合は、雑音等価計数率に向上に限界がある為に画質の向上は少ない。

偶発同時計数は、PET装置の体軸方向視野内の線源だけでなく、体軸方向視野外の線源からも生じる。これに対して真の同時計数は体軸方向視野内の線源からのみ生じる。図4.1.1(b)に示すように頭部ファントムのみの場合の偶発同時計数率は頭部ファントムと体幹部ファントムの組み合わせた場合よりも少ない。このことは体軸方向視野外の線源が偶発同時計数の要因であることを示している。更に体幹部ファントム内の放射能は頭部ファントム内よりも高く、その為に頭部ファントムのみと比べて体幹部ファントムとの組み合わせ時に大きく偶発同時計数率が増加している。

体幹部シールドの他の効果として高い計数率時におけるPET画像の ROI_{mean} 値誤差の減少がある。PETシステムには計数損失補正が組み込まれているが、図4.1.4に示すように体幹部シールドはこの補正精度を向上させる。この効果は偶発同時計数の減少と同様に体軸方向視野外からのシングル計数の減少によるものである。これらの計数の減少はPET装置の電子回路などでのデータ処理の負担を軽減させその結果 ROI_{mean} 値誤差を減少させたものと考えられる。この ROI_{mean} 値誤差の減少は、PET画像の精度向上に寄与するものである。低い放射能では、図4.1.1(c)に示すように体幹部シールドの有無にかかわらず、高い精度を有するが、雑音等価計数率には差があり体幹部シールドを設置しない場合は低い。これは低い放射能であっても体幹部シールドはPET画像のSNRを改善していることを示す。

体幹部シールドには散乱フラクションを低下させる効果もあることが明らかになった。体幹部シールドを装着することにより、散乱フラクションのスライ

平均は、25 %程度から10 %程度に減少した。この体幹部シールドには体軸方向視野外の線源に起因する散乱同時計数を減少させる効果もあると考えられる。この散乱フラクシオン減少は、PET画像の定量性向上に寄与する。これは散乱補正で用いられる散乱同時計数分布推定が、PET装置の体軸方向視野内の線源からの消滅ガンマ線が体軸方向視野内の物体で散乱してすべての散乱同時計数が生じると仮定したモデルを用いており、体軸方向視野外の線源に起因する散乱同時計数は考慮されていない為である。散乱同時計数減少は、図4.1.3に示すようにPET画像上のROI_{mean}値の体軸方向均一性も向上させている。

実際の¹⁸F]FDGを用いたラット頭部測定時の雑音等価計数率特性を投与放射能が64から75 MBqと312から314 MBqの場合について体幹部シールド有無で比較した結果、図4.2.2に示すように体幹部シールドによる雑音等価計数率向上の効果が、実際のラットの測定時に確認された。また体幹部シールドにより投与放射能に応じて雑音等価計数率が高くなることも確認された。この結果、体幹部シールドを使用すると¹⁸F]FDGでは投与放射能を高くすることで画質を向上できることがわかった。¹¹C]DASBの場合には、図4.2.1に示すように、投与後0から2700 secの時間で雑音等価計数の向上が明確に確認された。2700 sec以降では¹¹Cの減衰による計数率低下があり、体幹部シールドによる雑音等価計数率は大きく変化しなかった。

ラットに対する300 MBq以上の¹⁸F]FDGの投は一般的には高すぎる。しかしその一方で、脳の詳細な情報や微細な領域での少ない集積量の変化をとらえるには、多くの計数を必要とする。超高感度なPET装置を使用し、投与する放射能を増加することが、解決策の一つと考えられるが、現時点では超高感度なPET装置は存在しない。その為、高投与放射能が可能な解決策になる。しかし、単に投与放射能を高くするだけでは高い偶発同時計数率を生じ画質は低下する。この偶発同時計数率を低下させるために、今回開発した体幹部シールドは有効である。

今回開発した体幹部シールドにはいくつかの欠点がある。(1)体幹部シールドを設置したままでは全身撮像ができず、頭部スキャン専用である。体幹部シールドの取り外しは容易に行えるように設計してあるが、ラットの移動を伴う。(2)体幹部シールドはラットの大部分を覆ってしまうために、後部以外からはラットの状態を観察できない。(3)体温保持のための装置等はフレキシブルなシート状のヒータ以外は使用できないなどの点である。今回開発した体幹部シールドはmicroPET P4用で、ラット脳の中心がPET装置の体軸方向視野中心とほぼ一致するようになっている。しかし、体軸方向視野が長いPET装置では脳は体軸方向中心から外れた位置になり感度が低い領域で測定を行うことになる。このような欠点はあるものの、偶発同時計数と散乱同時計数の減少は、小動物PETのダイ

ナミック測定時に極めて有用である。

第6章 結論

小動物用PET装置であるmicroPET P4で使用可能なラット頭部スキャン用体幹部シールドを開発した。この体幹部シールドには、以下の効果があった。

1. 偶発同時計数率の大幅な減少

偶発同時計数はPET画像上の統計雑音と関連し、偶発同時計数の大幅な減少により画質が大きく改善した。また統計雑音の減少により小さな領域でのPET画像の値の変動も少なくなり定量性が向上した。

2. 散乱同時計数率の大幅な減少

体軸方向視野外の線源に起因する散乱同時計数を減らし、散乱フラクシオンを25%から10%へ減少することができ、PET画像の定量性が向上した。また、今回使用したPET装置に組み込まれている散乱補正で使用しているモデルに近い散乱同時計数分布になり散乱補正の精度が向上することが期待できる。

3. PET画像の体軸方向均一性の改善

体幹部シールドが体軸方向視野外の線源に起因する散乱同時計数等を減少させたことにより、PET画像の体軸方向均一性が向上した。

4. 計数損失補正誤差の改善

体幹部シールドにより体軸方向視野外からのシングル計数が少なくなり計数損失が減少し、PET装置への負担の低減により、計数損失補正の精度が向上した。これによりPET画像の定量性が向上した。

これらの体幹部シールドの効果によりPET画像の定量性が向上した。体幹部シールドは小動物での分子イメージングに極めて有用であると結論される。

謝辞

本論文は、理化学研究所分子イメージングにおける研究結果をまとめたものであり、この研究をまとめるにあたり多くの方にご指導とご助言をいただきました。

はじめに、本研究の指導教員である名古屋大学医学系研究科山本誠一教授に終始ご指導ならびにご助言をいただきましたことに、心より感謝いたします。

また、学位試験担当であられる主査の加藤克彦教授、石樽信人教授に主論文に関してご指導ならびにご助言をいただきましたことに、心より感謝いたします。

本研究にご協力いただいた大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学渡辺恭良教授をはじめ、多くの先生方に、深く感謝申し上げます。

参考文献

第1章

- [1.1] Takashima T., Shingaki T., Katayama Y., Hayashinaka E., Wada Y., Kataoka M., Ozaki D., Doi H., Suzuki M., Ishida S., Hatanaka K., Sugiyama Y., Akai S., Oku N., Yamashita S., Watanabe, Y., Dynamic analysis of fluid distribution in the gastrointestinal tract in rats: positron emission tomography imaging after oral administration of nonabsorbable marker, [¹⁸F]Deoxyfluoropoly(ethylene glycol). *Mol. Pharm.*, 10(6), 2261-2269, 2013.
- [1.2] Shimada H., Ataka S., Takeuchi J., Mori H., Wada Y., Watanabe Y., Miki T., Pittsburgh compound B-negative dementia: a possibility of misdiagnosis of patients with non-alzheimer disease-type dementia as having AD. *J. Geriatr. Psychiatry Nuerol.*, 24(3), 123-126, 2011.
- [1.3] Shingaki T., Hume W.E., Takashima T., Katayama Y., Okauchi T., Hayashinaka E., Wada Y., Cui Y., Kusuhara H., Sugiyama Y., Watanabe Y., Quantitative Evaluation of mMate1 Function Based on Minimally Invasive Measurement of Tissue Concentration Using PET with [¹¹C]Metformin in Mouse. *Pharm. Res.*, 32(8), 2538-2547, 2015.
- [1.4] Takashima T., Wu C., Takashima-Hirano M., Katayama Y., Wada Y., Suzuki M., Kusuhara H., Sugiyama Y., Watanabe Y., Evaluation of breast cancer resistance protein function in hepatobiliary and renal excretion using PET with ¹¹C-SC-62807. *J. Nucl. Med.*, 54(2), 267-276, 2013.
- [1.5] Carson R.E., Tracer Kinetic Modeling in PET. In: Valk E.P., Baily L.D., Townsend D.W., Maisey N.M., editors, *Positron Emission Tomography Basic Science and Clinical Practice*. Springer, 147-179, 2002.
- [1.6] Lancelot S., Zimmer L., Small-animal positron emission tomography as a tool for neuropharmacology. *Trends. Pharmacol. Sci.*, 31(9), 411-417, 2010.
- [1.7] Hume S.P., Gunn R.N., Jones T., Pharmacological constraints associated with positron emission tomographic scanning of small laboratory animals. *Eur. J. Nucl. Med.*, 25(2), 173-176, 1998.
- [1.8] Matsumura A., Mizokawa S., Tanaka M., Wada Y., Nozaki S., Nakamura F., Siomi S., Ochi H., Watanabe Y., Assessment of microPET performance in analyzing the rat under different types of anesthesia: Comparison between quantitative data obtained with microPET and ex-vivo autorgraphy. *NeuroImage*, 20(4), 2040-2050, 2003.

- [1.9] Watabe T., Shimosegawa E., Watabe H., Kanai Y., Hanaoka K., Ueguchi T., Ishohashi K., Kato H., Tatsumi M., Hatazawa J., Quantitative evaluation of cerebral blood flow and oxygen metabolism in normal anesthetized rats: O-labeled gas inhalation PET with MRI fusion. *J. Nucl. Med.* 54(2), 283-290, 2013.
- [1.10] Cherry S.R., Dahlbom M., PET: Physics, Instrumentation, and Scanners. In: Phelps E. M., editors, *PET Molecular Imaging and Its Biological Applications*. Springer, 35-38, 2003.
- [1.11] Young Y., Cherry S.R., Observations regarding scatter fraction and NEC measurements for small animal PET. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 53(1) 127-132, 2006.
- [1.12] Yamamoto S., Miura S., Shouji Y., Iida H., Kanno I., Development of a front shield for a 3D positron emission tomography. *核医学*, 33(6), 641-646, 1996.
- [1.13] Spinks J.T., Miller P.M., Baily D.L., Bloomfield P.M., Livieratos L., Jones T., The effect of activity outside the direct field of view in a 3D-only whole-body positron tomography. *Phys. Med. Biol.* 43(4), 895-904, 1998.
- [1.14] Thompson C.J., Kecani S., Boelen S., Evaluation of a neck-shield for use during neurological studies with a whole-body PET scanner. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 48(4), 318-326, 2001.
- [1.15] Hasegawa T., Murayama H., Matsuura H., Yamaya T., Senda M., Shielding effects of body-shields for 3D PET, *医学物理*, 22(4), 318-326, 2002.
- [1.16] Yamamoto S., Sakamoto S., Matsumoto K., Senda M., Development of a flexible end-shield using tungsten curtains for 3D PET. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 53(5), 2671-2674, 2006.
- [1.17] Daube-Witherspoon M.E., Belakhlef A., Green S.L., Zanzi I., Design of patient shielding to reduce the effect of out-of-field radioactivity in 3D PET. *IEEE Nuclear Science Symp. Conf. Rec.*, 2, 1237-1242, 1998.
- [1.18] Boellaard R., DeJong H.W., Molthoff F.C., Buijs F., Lenox, M., Nutt R., Lammertsma A.A., Use of an in-field-of-view shield to improve count rate performance of the single crystal layer high-resolution research tomograph PET scanner for small animal brain scans. *Phys. Med. Biol.* 48(23), N335-N342, 2003.
- [1.19] Tai C., Chatziioannou A., Siegel S., Young J., Newport D., Goble R.D., Nutt R.E., Cherry S.R., Performance evaluation of the microPET P4: A PET system dedicated to animal imaging. *Phys. Med. Biol.*, 46(7), 1845-1862, 2001.

第2章

- [2.1] Bailey D.L., Karp S.J., Surti A., Physics and Instrumentation in PET In: Bailey D.L., Townsend D.W., Valk P.E., Maisey M.N., editors, Positron Emission Tomography Basic Sciences, Springer, 13-40, 2004.
- [2.2] Bailey D.L., Data Acquisition and Performance Characterization in PET In: Bailey, D.L., Townsend, D.W., Valk, P.E., Maisey, M.N., editors, Positron Emission Tomography Basic Sciences, Springer, 41-62, 2004.
- [2.3] Cherry S.R., Dahlbom M., PET: Physics, Instrumentation, and Scanners. In: Phelps E.M., editors, PET Molecular Imaging and Its Biological Applications. Springer, 1-124, 2003.
- [2.4] Hoffman J.E., Huang C.S., Phelps M.E., Kuhl D.E., Quantitation in Positron Emission Computed Tomography: 4. Effect of Accidental Coincidences. J. Comput. Assost. Tomogr., 5(3), 391-400, 1981.
- [2.5] Meikel S.R., Badawi R.D., Quantitative Techniques in PET In: Bailey D.L., Townsend D.W., Valk P.E., Maisey M.N., editors, Positron Emission Tomography Basic Sciences, Springer, 93-126, 2004.
- [2.6] Cherry S.R., Sorenson J.A., Phelps M.E., Positron Emission Tomography In: Physics in Nuclear Medicine fourth edition, Elsevier, 307-343, 2012.
- [2.7] Casey M.E., Hoffman J.E., Quantitation in Positron Emission Tomography: 7. A Technique to Reduce Noise in Accidental Coincidence Measurements and Coincidence Efficiency Calibration. J. Comput. Assis. Tomogr., 10(5), 845-850, 1986.
- [2.8] Cherry S.R., Sorenson J.A., Phelps M.E., Nuclear Counting Statistics In: Physics in Nuclear Medicine fourth edition, Elsevier, 125-140, 2012.
- [2.9] Zaidi H., Comparative evaluation of scatter correction techniques in 3D positron emission tomography. Eur. J. Nucl. Med., 27(12), 1813-1826, 2000.
- [2.10] Bailey D.L., Quantitative Procedures in 3D PET In: Bendriem B., Townsend D.W., editors, The Theory and Practice of 3D PET. Kluwer Academic Publishers, 55-110, 1998.
- [2.11] Strother S.C., Casey M.E., Hoffman E.J., Measuring PET Scanner Sensitivity: Relating Count rates to Image Signal-to-Noise Ratios using Noise Equivalent Counts. IEEE Trans. Nucl. Sci., 37(2), 783-788, 1990.
- [2.12] Nat. Electrical Manufacturers Assoc., Performance measurements of positron emission tomographs. NEMA Standards Publications NU 2-1994, 1994.
- [2.13] Nat. Electrical Manufacturers Assoc., Performance measurements of small

animal positron emission tomographs. NEMA Standards Publications NU 4–2008, 2008.

第3章

- [3.1] Nat. Electrical Manufacturers Assoc., Performance measurements of positron emission tomographs. NEMA Standards Publications NU 2–2007, 2007.
- [3.2] Defrise M., Kinahan P.E., Townsend D.W., Michel C., Sibomana M., Newport D.F., Exact and approximate rebinning algorithms for 3-D PET data. IEEE Trans. Med. Imag., 16(2), 145-158, 1997.

略語・略号一覧

略語・略号	非略語・略号名称	日本語名称
[¹⁸ F]FDG	[¹⁸ F]Fluorodeoxyglucose	エフ・ディー・ジー
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放出断層撮影法
RI	Radioisotope	放射線同位元素
LOR	Line of Response	同時計測線
PMT	Photomultiplier tube	光電子倍增管
SD	Standard Deviation	標準偏差
%SD	Percent Standard Deviation	パーセント標準偏差
SNR	Signal-to-Noise Ratio	信号対雑音比
FBP	Filtered Back Projection	フィルター補正逆投影法
ROI	Region-of-Interest	関心領域
SF	Scatter Fraction	散乱フラクション
MLEM	Maximum-Likelihood Expectation-Maximization	最尤推定-期待値最大化法
NECR	Noise Equivalent Count Rate	雑音等価計数率
NEC	Noise Equivalent Count	雑音等価計数
LSO	Lutetium oxyorthosilicate	エル・エス・オー
FWHM	Full width at half maximum	半値幅
[¹¹ C]DASB	[¹¹ C]N,N-dimethyl-2-(2-amino- 4-cyanophenylthio)benzylamine	ディー・エイ・エス・ビー
FORE	Fourier Rebinning	フォア
2D-FBP	2-dimensional FBP	2次元フィルター補正逆投影法

本論文を構成する原著論文

Wada Y., Yamamoto S., Watanabe Y., Development of a Body Shield for Small Animal PET System to Reduce Random and Scatter Coincidences. IEEE Trans. Nucl. Sci., 62(1), 95-100, 2015.