

対向型乳腺専用高分解能PET (PEM)の 開発と性能の概要



伊藤 正敏, 他*

Ito Masatoshi

(東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター,
仙台画像検診クリニック)

1 はじめに

乳癌は女性が罹患するがんのトップを占めており、早期発見への対応が要請されている。ピンクリボン運動などにより乳癌検診の重要性が強調されているが、乳癌による死亡率は、依然、増加を続けている¹⁾。乳癌検診は、触診、及び、X線マンモグラフィーが推奨されているが、乳腺の発達した若い年齢層では検出能力が低下し、また、検査を行うためには乳房を強く圧迫する必要があることから検診受診率は、欧米に比較して低い。X線マンモグラフィーや超音波が乳腺の組織密度や組織構築などの物理的特性を指標にがんを検出するのに対して、ポジトロン断層撮影 (PET) は、がん組織の代謝特性 (グルコーストランスポーターとヘキソキナーゼ活性) を指標とする診断法で、糖代謝がある程度昂進したがんでの検出力は高く、がん検診に広く利用されている。PET では、放射性薬剤投与による被ばくが避けられないことから、投与放射能をあまり上げることができず、

結果として、解像力の点でほかの診断法に比較して不十分である。近年は、PET に CT を同一装置内に組み込んだ PET/CT が普及し、CT で得られる精細な解剖図の上にカラーで PET 画像が重なり、集積部位の臓器の同定が容易となったが、PET 自体の解像力の向上は、わずかであり、したがって、1 cm 以下の乳癌の検出には難がある。一方、乳癌は、発見が早期であるほど治癒率が高いことが知られており、進行がんや、腋窩リンパ節転移のある症例の予後は、不良である。近年 PET 装置の高分解能化が試みられ、解像力 1 mm の動物用 PET が開発されている。これに触発され、乳癌診断用 PET 装置 (PEM, Positron Emission Mammograph) が開発された²⁾。最初に市販化された装置は、小型検出器を対向して配置し、走査することで三次元画像を取得した。検出器が小さいことから感度が低く、撮影に時間が掛かるが、得られた高分解能 PET 画像は、注目を引くものであった³⁾。

東北大学多元物質科学研究所 吉川彰 (現 金属材料研究所教授) 研究グループでは、より短い蛍光寿命の放射線検出結晶を探索し、Lutetium に Praseodymium を dope した Pr:LuAG (プルアグ) の開発に成功した⁴⁾。古河機械金属 (株) 素材総合研究所 (現 つくば総合開発センター) において、Pr:LuAG の量産化のめどが

* 山本誠一¹⁾、熊谷和明²⁾、三宅正泰²⁾、伊藤繁記³⁾、佐藤浩樹³⁾、小田野行男⁴⁾、矢野文月⁵⁾、木戸章夫⁵⁾、馬場 護²⁾
(¹⁾名古屋大学大学院医学系研究科、²⁾東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター、³⁾古河シンテック (株)、⁴⁾仙台画像検診クリニック、⁵⁾(株) CMI)

ついた段階で、東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター 馬場護教授をリーダーとして、高解像力 PEM 開発プロジェクトが 2005 年に発足した。検出器結晶の改良と生産を多元・古河グループ、検出回路系開発を山本誠一 現 名古屋大学大学院医学系研究科教授、画像再構成プログラム開発をサイクロ核医学と CMI(株)で分担し 9 年の歳月を経て完成させ、2014 年に薬事承認、古河シンテック(株)から PEMGRAPH という製品名で発売となった(図 1)。



図 1 高解像力乳房用 PET (PEMGRAPH) 概観
対向平板検出器の間に透明圧迫板を有し、乳房を弱く固定する。着衣での撮影も可能

本装置は、平板対向型 PEM で、乳房を挟む形で撮影する。円形検出器配置の PEM も開発されているが、これに対する利点は、検出器間隔が可変であることから乳房に、より接近して撮影できること(感度の向上とランダム計数の減少)、腋窩リンパ節の撮影が可能なおことで、短所は、欠落同時計数線(LOR: line of response)が避けられないため解像力の等方性の確保に問題があることである。欠落 LOR の問題は、画像再構成に統計的手法(ML-EM: maximum likelihood-expectation maximization)を用いることで実用レベルの画像を得ている。

2 Pr:LuAG 検出器の特性

Pr:LuAG 結晶の特性を表 1 に示す。Pr:LuAG は、LSO よりやや密度が低いですが、エネルギー分解能が高く、蛍光寿命が短いという特徴を持つ(表 1)。後者の利点は、同時計数時間を短くできるので偶発同時計数が減少することが期待される。計測された時間分解能が 3.5 ns 以下であったことから、本装置の同時計数時間窓を 5 ns としている。

3 本装置の構造

検出器は幅 23 cm × 奥行 35cm の平板 2 枚構

表 1 無機シンチレーション結晶の特性

	Tl:NaI	BGO	Ce:LGSO	Ce:LSO	Pr:LuAG
発光波長 (nm)	415	480	430	420	310
発光量 (phs/MeV)	38,000	8,200	23,000	25,000	20,000
蛍光寿命 (ns)	230	300	40~100	40	20
密度 (g/cm ³)	3.67	7.13	6.7	7.39	6.7
融点 (°C)	651	1,050	2,100	2,150	1,970
エネルギー分解能*	5.6	12	12.4	7.3	4.2
潮解性	有	無	無	無	無
劈開性	無	無	(100)面	有	無
放射性	無	無	有	有	有

* : ¹³⁷Cs, 662 keV に対する値, %

成とし、 $2.1 \times 2.1 \times 15.0$ (mm) の角型 Pr:LuAG 結晶 10,240 個と位置敏感型光電子増倍管 (浜松ホトニクス(株)製) を 24 個使用している。検出器の有効エリアは、 140×200 (mm) である。検出器間には着脱可能な乳房固定板を有す。ここでの乳房圧迫は、X線マンモグラフィに見られるような強いものではなく、呼吸等に伴う乳房の動揺を低減させるためと視野内に乳腺組織をできるだけ入れるために、乳房を軽く押さえる役割を担う。被験者は、薄い着衣下での撮影も可能である。

4 PEMGRAPH の基本性能

4.1 空間分解能

^{22}Na 点線源を用いて得られた点拡がり関数から、空間分解能は、検出器間隔 15 cm での視野中心で 2.1 mm FWHM であった。検出器直交軸方向では、7.0 mm FWHM と欠落 LOR による異等方向性が生じている (図 2)。

4.2 感度

FOV を満たすプールファントムの測定結果から、装置の放射線検出感度は、検出器間隔 10 cm で、9.0 cps/kBq であった。計数率特性は、真の同時計数率のピークは 51.4 kcps 以上 (ファントム内放射能濃度: 35.7 kBq/ml)、NECR ピークは 32.6 kcps (ファントム内放射能濃度: 26.4 kBq/ml) が得られている。

5 PEM 撮影法

乳癌症例の撮影経験から、PEM 撮影ポジショニングの重要性が明白となった。それは、日本人に多い脂肪の少ない乳房の場合、乳癌病巣を視野に入れられない例が少なからず存在した。つまり、PET で検出されるのに PEM で陰性となることである。また、主病変から後方の胸壁に向かう腫瘍進展が時に見られることで、この術前検出も PEM に期待される範囲と考えるが、検出器辺縁 (1~2 cm) で感度が落ちる PEM の特性から、単に乳房を挟むだけでは、胸壁に近いがんの広がりを有効視野に入れるこ

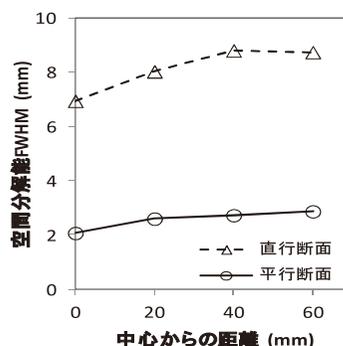


図 2 PEMGRAPH の空間分解能

視野中心にて、2.1 mm FWHM、検出器直交断面では、6.5 mm FWHM が得られている。構造上 LOR 欠落のため解像力に異等方向性が生じる

とができないことであった。筆者らのプロトタイプ機では、検出器にチルト機構を設け、乳房を下垂させることも試みたが、これでは、不十分であった。試行錯誤の結果、乳房のみを挟む撮影は諦めて、検出器間隔を多少広げ (15 cm 程度に) 胸壁を含めての乳房撮影をすることにした。乳房圧迫は、大体 50 N 程度とし、強い乳房変形が生じないようにした。撮影時間は、ML (横) 方向で一側 2.5 分、腋窩撮影は、斜接線、又は、前後方向とし、5 分としている。したがって、全体で 20 分程度の所要時間である。解像力の異等方向性はあるが、腫瘍の三次元的把握は可能なので、CC (上下) 方向は、通常、省略し、再構成 CC 断面で代用している。位置決めを行う放射線技師の被ばくは、1~2 μSv /人程度であった。

6 PEM 臨床症例

【症例 1. PET と PEM 画像の対比】

右内側 (A 領域) 2.5 cm 浸潤性乳管癌 (IDC) の PET 画像を図 3 (a) (再構成矢状断) に PEM 画像を図 3 (b) に示す。腫瘍内壊死層と考えられる FDG 低集積部分が PEM でより明瞭に描出されている。当施設の PET (Biograph16, Siemens) の臨床条件での解像力は、7.1 mm FWHM である⁵⁾。

【症例 2. PEM による乳癌微小構造の描出】

右外側 (D 領域) 18×13×8 (mm) IDC. PET (図 4 (a)) では、1 個の腫瘤として描出されるが、PEM (図 3 (b)) では、数個の小腫瘤として分解されている。乳管進展を見ていると考える。

【症例 3. 1 cm 以下乳癌 (図 5)】

右内側 (AC 領域) の小乳癌：9 mm。PET/

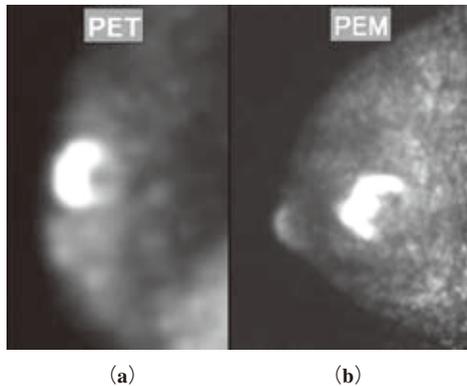


図 3 症例 1 の PET, PEM 画像
右乳腺 A 領域 (乳頭から 3.5 cm) のサイズ 2.5 cm, 浸潤性乳管癌。乳癌の辺縁と内部構造が PEM でより詳細に描出されている。(a) PET (再構成矢状断; シーメンス社製 Biograph16), (b) PEMGRPH 画像

CT (再構成矢状断と軸断) では、軽微な点状集積として、かろうじて視認される ($SUV_{max} = 0.9$)。PEM にて集積は、明瞭である。体重 43 kg とやせた方なので胸壁撮影にて描出。

【症例 4. PEM によるリンパ節診断 (図 6)】

左内側 (AC 領域) 進行乳癌症例での腋窩リンパ節描出を PET (図 6 (a)) PEM (図 6 (b)) 比較して示す。PEM は、検出器間隔 20 cm で腋窩を前後に挟む形で撮影。現時点では、腋窩リンパ節診断能において、PEM が PET/CT より優れているとのデータはないが、PEM に期待される分野と考える。

【症例 5. ポジトロンカメラとしての PEM】

対向型 PEM の構造的特徴は、フレキシブルであることである。図 7 に FDG 投与後の手の連続断面画像を示す。検出器を近付けることで受容 LOR 角が拡がり、より精度の高い画像が再構成できる。

7 I 期乳癌の PEM 診断結果

PEM と PET を使って 2 cm 以下の乳癌 (病期 I 期相当) を認識できた症例数を比較した。両方で確認できた症例が 48 例, PEM で認識できず, PET で確認できたケースが 7 例, 一方,

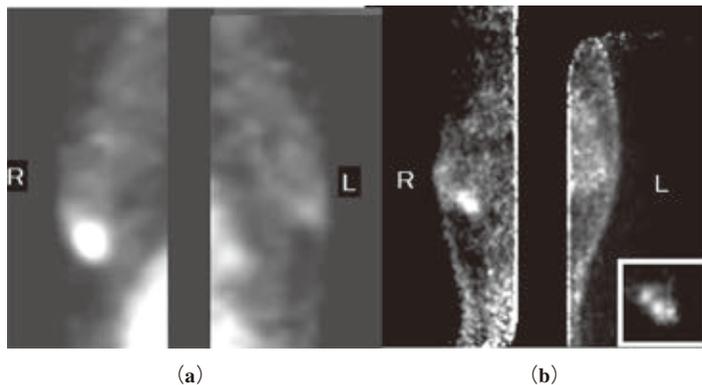


図 4 症例 2 の PET, PEM 画像

右乳腺 D 領域 (乳頭から 1 cm) のサイズ 1.8cm 浸潤性乳管癌。体重 43 kg のやせた方のため、PEM は、胸壁接線撮影として施行。乳房圧迫なし。PET では、単一の腫瘤として描出され、内部構造は分解されていないが、PEM では、数個の微小結節が (恐らく乳管に沿って) 並んでいることが分かる。右下に腫瘤部分の拡大像を挿入した。(a) PET (再構成矢状断, 右, 左乳腺), (b) PEMGRPH 画像

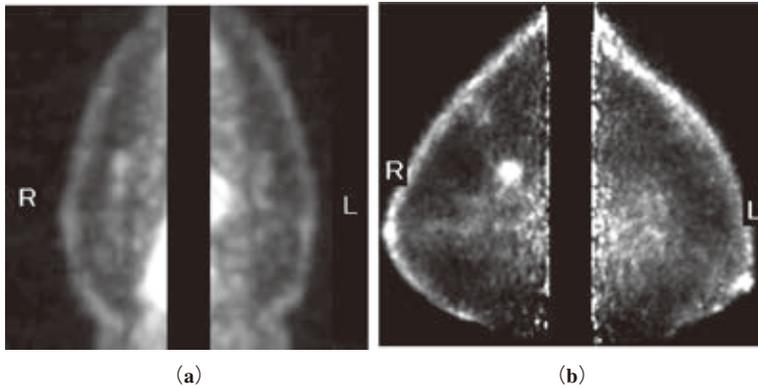


図5 症例3. 1 cm 以下乳癌のPET, PEM画像
 右乳房A/C領域（乳頭から5.5 cm）のサイズ9 mm 浸潤性乳管癌。PET 矢状断で腫瘍は、軽微な集積として（ $SUV_{max}=1.0$ ）観察されるのに対して、PEMでは、腫瘍は、明瞭である。(a) PET, (b) PEMGRPH画像

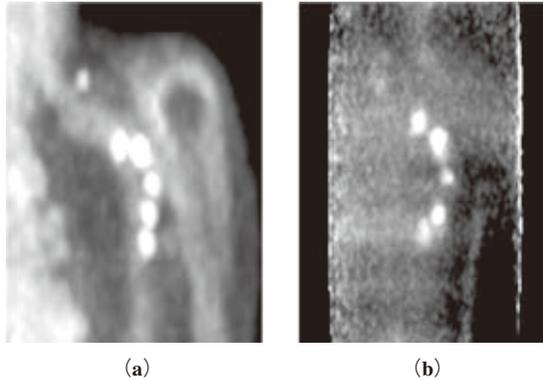


図6 腋窩リンパ節描出能のPET, PEM比較
 進行乳癌症例で左腋窩に多数のリンパ節が存在していた。PEM画像の方が、輪郭明瞭に描出されているが、存在診断において、PEMがPETを凌駕しているとは言いえない。(a) PET, 再構成冠状断, (b) PEMGRPH前後方向撮影画像

PEMで認識できて、PETで確認できなかった症例が15例あった。PETと比較してPEMの方が高い検出感度（75.9%）を示した。両方合わせて検査すると感度が84.3%に高まった。1 cm以下の症例で検討すると、検出感度はPETが36.8%と低い数値だが、PEMでは57.9%であった。両者を併用して68%程度診断ができたことになる。PETで見えてPEMで見えなかった症例は、撮影視野から外れてしまったと考えられるので、撮影法の改善により小さい乳癌

への代謝診断の道が開けると予想される。

8 おわりに

対向平板型PEMは、解像力の異等方性の問題はありますが、リング型PEMよりもより少ない電子回路で広い視野を得られる利点がある。検出器間隔可変であるので、クローズアップ撮影や厚い被写体の撮影も可能である。乳腺撮影においても、様々な胸壁形状や乳房形態、乳癌の乳房内発生位置に対応できるアジア人に適した

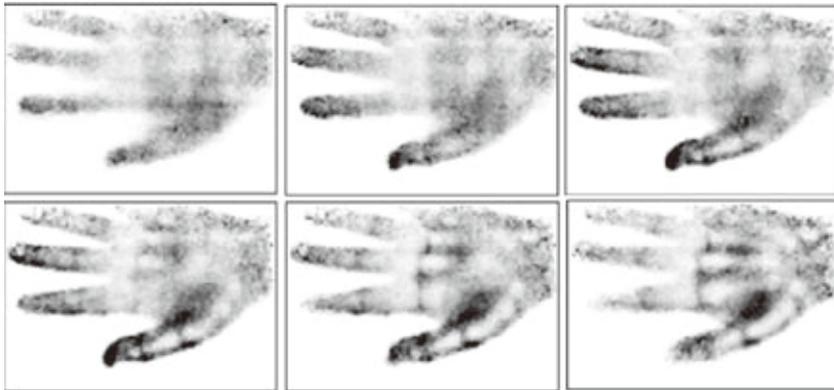


図7 正常者右手の PEM 画像
 健常志願者の PEM 画像である。検出器間隔 10 cm。手掌（上段左）から手背（下段右）まで 5 mm 間隔での連続断面を示す。PEM は、ポジトロンカメラとしても機能する

撮影装置と考える。症例で示されるように臨床条件での PET 解像力 7.1 mm と PEM 解像力 2.1 mm では、画像に大きな違いが見られる。PET, PEM とともに更なる解像力向上を目指すべきであろう。

【謝辞】

本研究は、地域研究開発資源活用促進プログラム (JST)、新技術開発事業団 (NEDO) の研究支援を受けた。東北大学サイクロトン核医学研究部、放射線管理研究部などサイクロトン・ラジオアイソトープセンターの研究者の皆

さんの協力に感謝する。

参考文献

- 1) 国立がん研究センター, がん情報サービス, http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/annual
- 2) Thompson, C.J., *et al.*, *Med Phys.*, **21**, 529–538 (1994)
- 3) Murthy, K., *et al.*, *J Nucl Med.*, **41** (11), 1851–1858 (2000)
- 4) Kamada, K., *et al.*, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **55**, 1488–1491 (2008)
- 5) 佐々木敏秋, ほか, *RADIOISOTOPES*, **60**, 473–486 (2011)