

1.3 藥劑合成・基礎研究

^{18}F 標識薬剤合成システムの構築とその評価： 低酸素腫瘍イメージング剤 ^{18}F FRP-170 合成による検証

寺崎一典¹、石川洋一²、別府高明³、小豆島正典⁴、後藤祥子⁵、岩田 鍊²

¹岩手医科大学サイクロトロンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

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

980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉

³岩手医科大学脳神経外科学講座

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

⁴岩手医科大学総合歯科学講座歯科放射線学分野

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

⁵日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

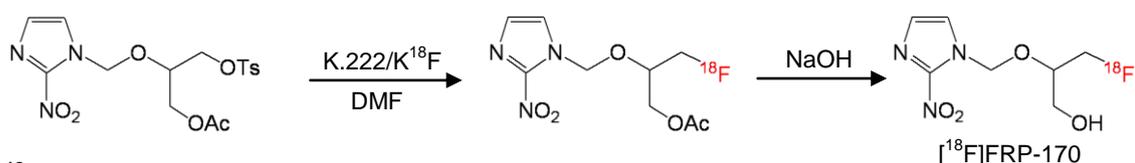
1 はじめに

これまでに東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター (CYRIC) と仁科記念サイクロトロンセンター (NMCC) 間の共同研究の中で、CYRIC から多くの技術移譲を受け、実用性の高い新規 PET 標識薬剤の製造、およびその臨床利用を目指し実施されてきた。 ^{18}F 標識プローブの製造は、フッ素標識反応、保護基の加水分解、HPLC (高速液体クロマトグラフィー) での分離・精製、および製剤化を基本とする。そのため自動合成装置も煩雑な工程を確実に実施できる機能を有する信頼性のある合成システムが求められる。今回、既存の FDG 自動合成装置を中核装置とし、CYRIC で開発した標識物単離のための HPLC 注入・精製装置、および住友重機製の精製・製剤化装置を装備することによって、標識反応、分離・精製、製剤化に至る一連の製造工程を迅速、効率的に実施し、かつ高品質な製剤の供給を可能とする ^{18}F 標識薬剤合成シ

テムを構築した。このシステムの性能評価を目的として、CYRIC で独自に開発された低酸素腫瘍イメージング剤である $[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ の合成を行いシステムの有用性を検証した。また、現在進行中のアミロイドイメージング剤 $[^{18}\text{F}]\text{AV-45}$ の合成についても併せて報告する。

$[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ は、悪性腫瘍の増大に伴い発生する低酸素細胞に選択的に集積する。その集積メカニズムは、主骨格の 2-ニトロイミダゾールが、低酸素細胞内で還元を受けて巨大分子と結合あるいは極性の高い代謝物となって細胞内に留まるとされる。従って、腫瘍診断、放射線治療や化学療法などのがん治療抵抗性の大きな因子となっている低酸素細胞を定量的に画像化でき、放射線治療の有効性や抗がん剤の選択に関して有用な情報を与え個別化した治療が可能となる^{1,2)}。また、 $[^{18}\text{F}]\text{AV-45}$ は、米国 Avid 社で開発された ^{18}F -標識アミロイドイメージング剤である。 $[^{18}\text{F}]\text{AV-45}$ は脳への取り込みが速く、非特異的結合部位から迅速に排出され、投与 50 分後に平衡に達し、5~10 分の画像収集でコントラストの高い画像が得られるなど優れた特徴を有する。現在、米国では第 III 相試験が実施されており、世界中に急速に広まりつつある⁴⁻⁶⁾。

$[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$



$[^{18}\text{F}]\text{AV-45}$

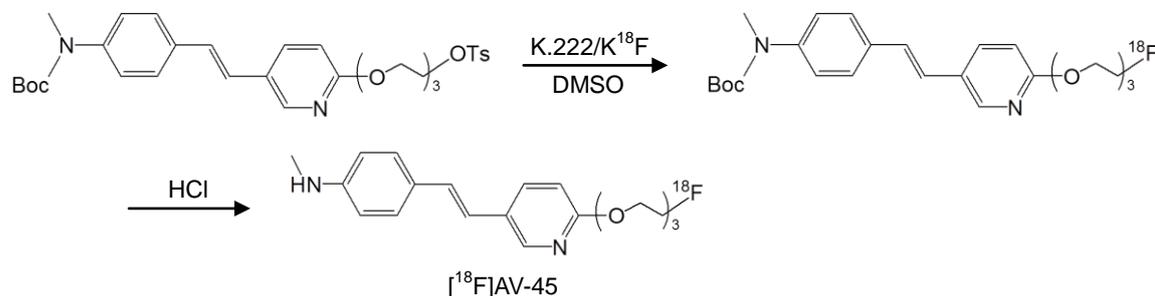


図1 $[^{18}\text{F}]\text{FRP-170}$ と $[^{18}\text{F}]\text{AV-45}$ の合成スキーム

2 方法

2.1 F-100 装置の改良およびプログラムの作成

多くの ^{18}F 標識化合物は、 $[^{18}\text{F}]\text{F}$ イオン、カリウムイオン、および相関移動触媒のクリプトフイクス 2.2.2 (K.222) の無水化处理された混合物と反応基質を無水溶媒中で $[^{18}\text{F}]$ フッ素化反応させ、脱保護のため、酸またはアルカリで加水分解後、HPLC で目的物を分離・精製し、これを製剤化する一連のプロセスで合成される。

住友重機製 FDG 合成装置 F-100 (以下 F-100) の特徴として、フッ素の吸着が少ないグラッシーカーボン製の反応容器を装備していることにある。反応容器は油浴によって均一かつ迅速に温度制御され、反応液はスターラーチップによる攪拌によって均一に混合される。また、減圧装置を装備しているので溶媒除去のための加熱乾燥が確実に実施することができ、信頼性、安定性

に優れた合成装置である。また、合成プログラム「Cupid」は温度、ガス流速などのパラメータは任意に変更が可能で、非常に柔軟性が高い。しかしながら、F-100は、フッ素化後に固相抽出等のカラム精製によって標識化合物を製造するために製作されたFDG専用装置のため、 ^{18}F -標識化合物の合成に必須機能であるHPLC精製機能を欠いているため汎用的な合成には適していない。本研究ではF-100を中心として、固相抽出・HPLC精製装置および固相抽出・製剤化装置を装備した汎用性に優れた合成システムの構築を行ったので報告する。

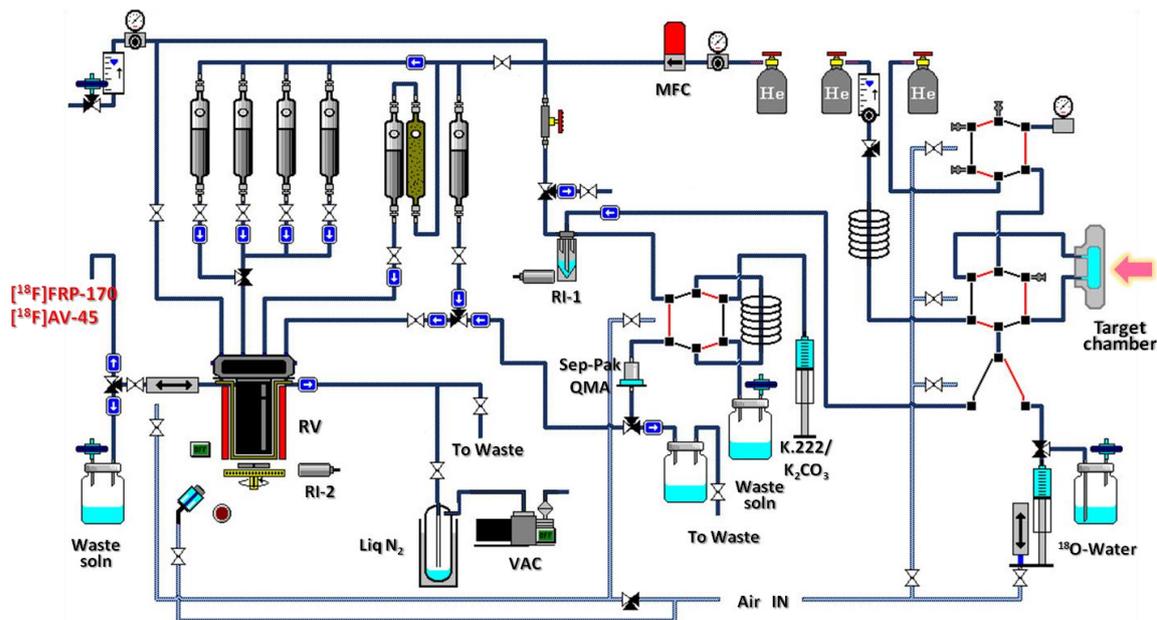


図2 F100装置の系統図

F-100を ^{18}F FRP-170および ^{18}F AV-45合成に適応させるため、次のような変更を加えた。従来QMAカートリッジに通じて吸着させた ^{18}F フッ素イオンの溶出には K_2CO_3 溶液を用いていたが、製造工程の簡略・迅速化のためK.222と炭酸カリウムを含むアセトニトリル、水との混液(1 mL)で溶出することとした。この場合、容量の変更を伴うため、注入・保持するPEEK素材のループ状に巻いたチューブの長さを延長した。また、図1の系統図からわかるようにF-100ではアセトニトリルなどの有機溶媒および水系の溶媒が反応容器に移送される流路はそれぞれ明確に独立し、相互の混入を極力防ぐ流路構成になっているが、変更前はK2.2.2/アセトニトリル用のリザーバーとして使用するため、アセトニトリルを追加した共沸乾燥は行うことができなかった。上記の変更によりフッ素化の前に少量のアセトニトリルを添加し、共沸によって無水化処理を確実にするための工程を追加することが可能になった。

フッ素化前の無水化処理のための乾燥工程はフッ素化反応の可否を決定する重要な工程であるが、 ^{18}F フッ素の溶出液の組成と容量の変更を伴っているため、アセトニトリルによる共沸留去を追加し、吹きつけのガス流速、3段階の温度で加熱する最適化した。また、その他の合成パラメーターを設定し、本合成に適応した制御プログラムを作成した。

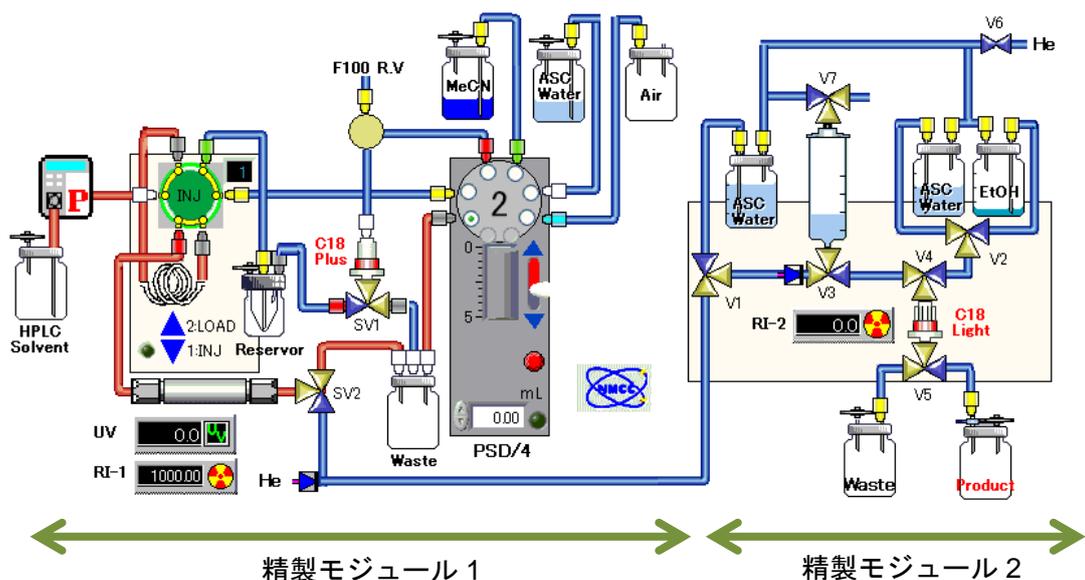


図3 精製モジュールの系統図

2.2 精製モジュールの作成

(1) 精製モジュール 1

電動シリンジポンプと6方切換えバルブから成るシリンジポンプモジュール(Hamilton社製)と電動HPLCインジェクター(Rheodyne社製)、および3方電磁弁で構成される精製モジュールを製作した。図4にその構成図を示す。 ^{18}F -フッ素化反応とその後の希塩酸添加までをF100で行い、この反応液をC18カートリッジへ移送後、NaOHの注入、洗い出し、HPLCインジェクターへの移送をすべてこのシリンジポンプと切換えバルブの操作で行う。また、HPLCカラムに導入後、UVおよびRIセンサー値をモニターし、目的物フラクションの分取を切り替えバルブで引き続き精製モジュール2のリザーバーに導入する。吸いだしをシリンジポンプで行う。

(2) 精製モジュール 2

精製モジュール2はHPLC分取液をリザーバーに回収後、C18で固相抽出を行い、さらに水で洗浄後、エタノールで回収できる機能を持ち、最終的な製剤化までを自動で行う。本モジュールの制御には、USB対応のインターフェースモジュールを通して動作する専用のプログラムを、LabView(National Instruments社)を用いて開発した。

2.3 ^{18}F フッ素の製造

^{18}F フッ素の製造は、サイクロトロン(MCY-1750、島津製作所)で加速した陽子ビームを(電流値: $20\ \mu\text{A}$ 、20分間) ^{18}O H₂O(98%、太陽日酸)に照射し、 ^{18}F フッ素イオンを、QMAカートリッジ(炭酸イオン型)に通じて吸着させた。

2.4 ^{18}F FRP-170合成³⁾

^{18}F フッ素イオンをK.222(20 mg)と炭酸カリウム(4 mg)を含むアセトニトリル(0.7 mL)

と Milli-Q 水 (0.3 mL) との混液 1 mL で溶出し、反応容器に導入した。ヘリウムガス気流下で溶媒を加熱乾固 (50~120°C) し、さらに無水アセトニトリル (0.7 mL) を加え、共沸留去によって無水化処理を行った。

DMF (0.7 ml) に溶解した反応基質 (2mg) を加え、110°C、6 分間のフッ素化反応を行った。冷却後 0.05 M HCl (5 ml) を加え、中間精製モジュールに導入し、Sep-Pak C18 (Long 型) カートリッジに通した後、H₂O (5 ml) で反応容器と C18 カートリッジを洗浄した。次に、C18 カートリッジに 0.5 M NaOH (1 ml) を満たし、室温下 3 分間放置してオンカラム的に加水分解を行った。C18 カートリッジを H₂O (1 ml) で洗浄して大部分の NaOH を除去後、加水分解生成物を無水アセトニトリルと酢酸の混合溶媒 (アセトニトリル 0.35 ml、酢酸 0.10 ml) で溶出し、水で希釈した後、分取 HPLC のカラムに導入し、精製・分取した。HPLC 分取条件は次のとおりである。

カラム: YMC A-324 (10×300 mm)、溶離液: アセトニトリル/H₂O (12/88) 流速: 3.0 ml/min の分離条件を用いた。約 18 分前後に溶出する [¹⁸F]FRP-170 の画分をロータリエバポレータのフラスコに集めた。減圧下エタノール (5 ml) を繰り返し添加することで迅速に溶媒を留去して分取液を乾固後、残渣を生理食塩水に溶解、脂溶性薬剤の吸着の少ない Millex-GV フィルターを用いて滅菌濾過し、滅菌バイアルに捕集、[¹⁸F]FRP-170 注射液とした。

3 結果および考察

FDG 自動合成装置 F-100 を基本として HPLC 注入装置と精製装置を装備することで反応、精製、製剤化に至る一連の製造工程を迅速、効率的に実施でき、かつ高品質な製剤の供給を可能とする ¹⁸F 標識薬剤合成システムを構築した。このシステムの有益性を検証することを目的として、[¹⁸F]FRP-170 および [¹⁸F]AV-45 の合成を行った。

図 4 は [¹⁸F]FRP-170 の精製を目的としたセミ分取 HPLC による分離プロフィールを示している。オンカラム加水分解後、C18 固相抽出で得られた精製物は HPLC ループ (2 mL) から HPLC カラムに導入後、約 18 分で成績体の [¹⁸F]FRP-170 が溶出され、直後に大きな不純物の UV のピークが確認されるが、両者はほぼ完全に分離されており、分取フラクション液には不純物の混入はほとんどないものと思われる。20 μA のビーム電流、20~25 分間の照射で製造された [¹⁸F]フッ素イオンから出発して、最終製剤として 59~104 mCi の [¹¹C]FRP-170 が得られた。この実収量は複数人の PET 検査に十分な量である。合成終了時における合成収率は 8.3~12.3%、[¹⁸F]フッ素の量に放射性化学的純度は 95~97%。照射ターゲット水の回収から合成終了には 80~88 分を要した。一方、[¹¹C]FRP-170 は放射能分解を起こしやすく、特に、製剤化工程のエバポレータによる減圧乾燥の際に分解が促進され、その結果として著しく放射化学的純度を低下させた。通常、高比放射能、高放射能濃度で得られる多くの ¹⁸F-標識化合物は放射線分解を受けやすく、この防止のためエタノールなどのラジカルスカベンジャーおよびアスコルビン酸の添加が有効とされている。[¹⁸F]FRP-170 の場合、アスコルビン酸の添加は分解を促進することが確認されており、HPLC 分取液の減圧乾燥中に比較的多量のエタノール (5 mL) を数回にわたり添加す

ることで放射線分解を抑えることが可能だった。しかしながら、この方法では安定した、良好な放射化学的純度を得ることはできなかった。この問題点を解決すべき、ロータリーエバポレーターによる濃縮乾固を行わず、固相抽出によって得られた ^{18}F FRP-170のエタノール液を生理食塩水で希釈する製剤化の方法も検討する必要があると思われた。

一方、 ^{18}F AV-45 合成結果をまとめると以下のとおりである。合成時間：80~83分、放射化学的純度：95~98.5%、比放射能：2.4~4.6 Ci/ μmol (85~172 GBq/ μmol) 合成収率：17~22% (EOS) 合成収量：56~104 mCi (2.0~3.8 GBq)。

以上の結果より、 ^{18}F FRP-170 および ^{18}F AV-45 合成を通して構築した合成システムの有用性が明らかになった。また、この合成システムは他の ^{18}F 標識プローブの合成にも対応可能な汎用性の高い機能を有していることが確認できた。

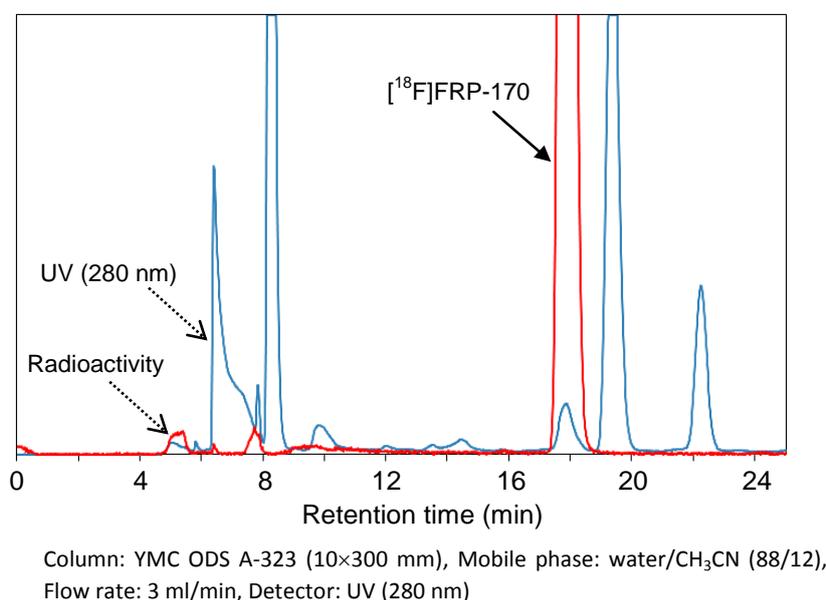


図4 分取 HPLC 分離パターン

謝辞

本研究に関して、ご協力いただいた住友重機機械工業、加藤潤氏、および日本アイソトープ協会 仁科記念サイクロトロンセンターのスタッフのご協力に感謝いたします。

参考文献

1. Kaneta T, Takai Y, Iwata R, et al Initial evaluation of dynamic human imaging using ^{18}F -FRP170 as a new PET tracer for imaging hypoxia. Ann Nucl Med. 21: 101-107, 2007.
2. Ishikawa Y, Iwata R, Furumoto S, Takai Y. Automated preparation of hypoxic cell marker ^{18}F FRP-170 by on-column hydrolysis. Appl Radiat Isot. 62: 705-710, 2005.
3. 石川洋一、船木善仁、岩田 錬：低酸素細胞の PET 画像化を目的とする ^{18}F FRP-170 注射液の開発. 核医学 42: 1-10, 2005.

4. Liu Y, Zhu L, Plössl K, Choi SR, Qiao H, Sun X, Li S, Zha Z, Kung HF. Optimization of automated radiosynthesis of [^{18}F]AV-45: a new PET imaging agent for Alzheimer's disease. *Nucl Med Biol.* 37: 917-925, 2010.
5. Yao CH, Lin KJ, Weng CC, Hsiao IT, Ting YS, Yen TC, Jan TR, Skovronsky D, Kung MP, Wey SP. GMP-compliant automated synthesis of [(18)F]AV-45 (Florbetapir F18) for imaging beta-amyloid plaques in human brain. *Appl Radiat Isot.* 68: 2293-2297, 2010.
6. Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, Kumar A, Raymond V, Ravert HT, Dannals RF, Nandi A, Brasic JR, Ye W, Hilton J, Lyketsos C, Kung HF, Joshi AD, Skovronsky DM, Pontecorvo MJ. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand ^{18}F -AV-45 (florbetapir [corrected] F18). *J Nucl Med.* 51: 913-920, 2010.
7. Choi SR, Golding G, Zhuang Z, Zhang W, Lim N, Hefti F, Benedum TE, Kilbourn MR, Skovronsky D, Kung HF. Preclinical properties of ^{18}F -AV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain. *J Nucl Med.* 50: 1887-1894, 2009.

A flexible automated nucleophilic [^{18}F]fluorination synthesis system for ^{18}F -labeled radiopharmaceuticals

K. Terasaki¹, Y. Ishikawa², T. Beppu³, M. Shozushima⁴, S. Goto⁵ and R. Iwata²

¹ Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa 020-0173, Japan

² CYRIC, Tohoku University
Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan

³ Department of Neurosurgery, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

⁴ Department of Dental Radiology, School of Dentistry, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

⁵ Japan Radioisotope Association, Nishina Memorial Cyclotron Center
348-58 Tomegamori, Takizawa 020-0173, Japan

Abstract

The relative simplicity of FDG production may not reflect the complexity required for many ^{18}F -radiosyntheses. Based on an automated module for FDG preparation, F100 (Sumitomo Heavy Industries, Ltd.), a new automated system has been developed by introducing two purification modules, one for the hydrolysis/deprotection reaction, the purification of the intermediate, and HPLC loop-loading, and one for the formulation of the injectable solution. Its flexibility and utility were demonstrated by the production of [^{18}F]FRP-170 from [^{18}F]fluoride ion. The reaction was performed in DMF for 3.5 minutes at 100°C, and then the reaction mixture was injected into a semi-preparative HPLC system. The desired [^{18}F]FRP-170 fraction was collected after 18 min. The overall decay-corrected radiochemical yield was 10–16.7 %. Radiochemical purity was > 95 % and the specific activity was 180–320 GBq/ μmol at the end of synthesis.

PET 性能評価法を利用した PET 性能比較研究

佐々木敏秋^{1,2}、世良耕一郎¹、石井慶造²

¹ 岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

² 東北大学大学院工学研究科量子エネルギー工学専攻
先進原子核工学講座先進原子核工学分野
980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-01-02

1. はじめに

PET 性能を維持するためにはメンテナンスと性能評価は欠かすことができない。PET のメンテナンスは PET メーカーが行い、PET 性能評価はユーザーが行うことで、基本性能の維持と確認が行われる。PET 性能評価法には測定指針がいくつか存在し¹⁻⁷⁾、測定基準が定められている。しかし、測定項目の中には測定基準に合わせる事が困難な項目も存在する。「FDG-PET 検査における撮影技術に関するガイドライン」(以下撮影技術ガイドライン)⁷⁾では「条件に合わせる事が困難な場合、可能な限り測定条件に近づくこと」とされている。PET 性能評価試験を実施する場合は、同一条件で PET 性能比較試験を実施することが必要である。そこで本研究ではどの装置でも達成可能と考えられる測定条件を設定し数施設の PET 性能を比較したため報告する。

PET 装置の性能を比較するためには以下の条件が必要と考えられる。

- 1) 本来の PET 性能が維持されていること。
- 2) どの装置においても同様な測定条件であること。
- 3) 同じファントムを使用すること。

1) の本来の性能が維持されていることとはメーカーの定期的なメンテナンスが実施されているということである。2) のどの装置でも同様な条件であることというのは、PET 装置の測定条件が必ず達成可

能な条件であり実験者による裁量は含まれない、ということである。3) の同じファントムを使用することとは、ファントムが異なることによる微妙な実験の再現性と結果の違いを避けるために必要となる。

2. 目的

PET の性能はその使用されるクリスタルの種類、大きさ、光電子増倍管、データ収集法、画像再構成法、散乱補正法によって異なってくる。たとえ検出器のクリスタルが小さくエネルギー分解能は高いとしても、他の PET 性能にかかわる因子が低くは PET 全体として高性能とはならない。また施設ごとに画像再構成法が異なるため、同じ PET 装置を導入しながらも PET 定量値が異なることも考えられる。本研究は、これまでに違うことが前提とされていた PET 施設間の画像データのどこがどの程度異なっているのかを明確にするところにある。期待される効果として、PET 性能もふくめた PET の画質、定量性の問題等が明らかにされると考えられる。そのために PET 性能評価法を利用した。

3. 方法

本 PET 性能比較研究では、測定項目と測定方法を「撮影技術ガイドライン」¹⁾から引用し、さらに「がん FDG-PET/CT 撮影法ガイドライン」(以下撮影法ガイドライン)の第二試験⁷⁾も加え比較実験を行った。本研究のために、測定項目、測定条件、施設の選択という順序で準備を行い、PET 性能施設比較実験を行った。

3.1 測定項目の決定

「撮影技術ガイドライン」¹⁾は PET 性能評価項目として日常の臨床で確認しておきたい測定項目がいくつか定められている。その中から本研究では以下の 6 種類を定めた。

- ①空間分解能(点)
- ②空間分解能(線)
- ③感度
- ④散乱フラクシオン
- ⑤均一性
- ⑥部分容積効果 (撮影法ガイドライン第二試験)⁷⁾

①③④⑤の空間分解能(点)、感度、散乱フラクシオン、均一性は PET の基本性能として必要であり、日常の臨床においても重要な項目である。②の空間分解能(線)は 3D-PET 装置ではスライスの両端において感度、画質が低下することが知られているため、全スライス評価を目的とした。⑥の部分容積効果は「撮影法ガイドラインの第二試験」を採用した。これで PET の基本性能と PET 画質評価も可能となる。

本研究の項目に高計数率にかかわる特性は含まれていない。これは高計数率が問題となる領域で、通常の PET 検査を行っている施設は少ないと考えられるとともに、性能評価における測定時の被ばくと RI 使用量を減少させるため割愛した。

3.2 測定条件の変更

通常の PET 施設において、PET 性能比較試験の実施可能時間は限られている。その時間は日常の業務終了後かメンテナンスの後である。どちらにしても 1 日が限界であると考えられ、撮影技術ガイドライン¹⁾の測定条件の変更が必要であった。

本研究では「撮影技術ガイドライン」¹⁾の測定条件を変更し、一人の放射線技師が一日以内(4-5 時間)、しかも 185MBq 以内の RI 使用量で PET 性能比較可能な測定条件を設定した。

本来の PET 性能評価基準である「撮影技術ガイドライン」¹⁾と比較し本研究の測定条件変更点は 6 箇所である。以下にその変更点を述べる。

一番目、「撮影技術ガイドライン」は全同時計数に対する偶発同時計数を 5%以内と定めている項目が多い。しかし、本研究では 20%程度に定めることで RI 使用量を多くし統計精度を保ちながら性能評価実験することにした。またすべての PET 装置で同一条件とするために RI 使用量を測定条件とした。

二番目、各スライスのデータ収集カウントが 5M カウントと規定されている部分をスライスあたりに変更した。表 3.2.1、表 3.2.2 に「撮影技術ガイドライン」の測定基準表と本研究での基準を掲載し、表 3.2.2 には NMCC における測定時の計数率も掲載した。

表 3.2.1 FDG-PET 検査における撮影技術に関するガイドライン測定基準表

測定項目	prompt/de lay	計数(カウント)
部分容積効果	/	/
均一性	5%以下	5M(すべてのスライス)
空間分解能	5%以下	100K
散乱フラクシ ョン	1%以下	100k/flame
感度	1%以下	10K

表 3.2.2 本研究における測定基準と NMCC における実際の性能評価試験中の計数率

測定項目	prompt/ delay(%)	計数 (count)	NMCC におけるの実際の計数率 (kcps)		
			Emis	Prompt	Delay
部分容積効果	/	/	119	153	33
均一性	20%付近	5M/slice	155	196	39
空間分解能(点)	20%付近	100K	0.52	0.71	0.15
空間分解能(線)	12%付近	100k/slice	13.1	14.6	1.5
散乱フラク ション	12%付近	100k/flame	3.39	3.93	0.45
感度	10%付近	10K	7.82	8.52	0.84

三番目、これ以降は軽度な変更であるため測定指針¹⁻⁷⁾でもあまり触れられていない部分である。

部分容積効果(撮影法ガイドライン第二試験)では球と途中の管にも封入する。図 3.2.1 に NEMA IEC BODY ファントムの球への RI 封入の様子を示す。塗りつぶされている部分が RI 封入部分である。本来は図 3.2.1 の A に示すように球の部分のみに RI を封入するべきである。本報告では図 3.2.1 の B に示すように球への途中の管にも RI を封入した。このことで実験が容易になり、空気の混入を最小限にとどめることができる。

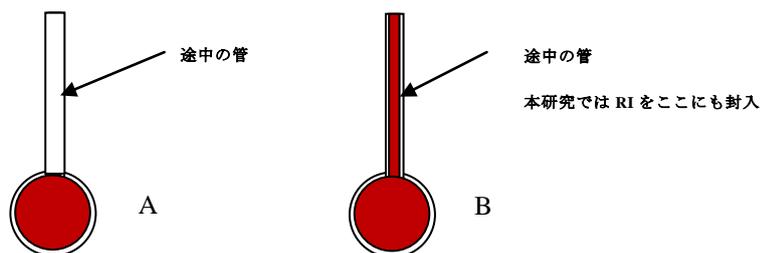


図 3.2.1 BODY ファントムへ RI を注入する様子

4 番目、感度測定についてである。この測定はアルミ管を継ぎ足すことにより線源の中心が移動する。図 3.2.2 は感度測定用ファントムの断面図である。一つ一つのスリーブは厚さを持っているためスリーブを抜き取るごとに高さに変化する。そのため PET ガントリーの中心と感度測定ファントムの中心は一

致しなくなる。本来であれば数mmずつベッドの高さを変更する必要がある。これも時間短縮を考慮し、そのまま測定を行った。

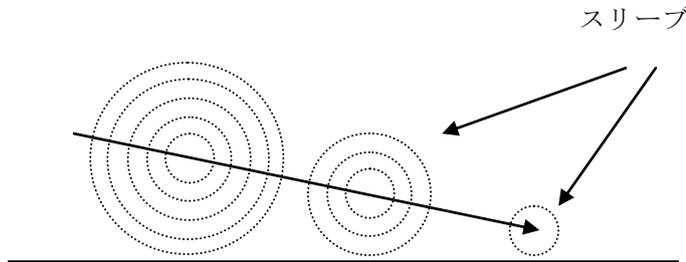


図 3.2.2 感度ファントムの断面図

5番目は感度測定ファントム、散乱フラクシオンファントム、空間分解能(線)の測定は線源作成の時間短縮のため同じ線源を使用する。また感度測定はベッド上で測定する。

6番目も測定時間短縮のため、空間分解能は3点同時測定とした。

3.3 施設の概要

PET 性能評価比較実験を行うための PET 施設は、FDG の合成量を調節することが可能なサイクロトロンを所有する施設を対象とした。また同一の実験にも関わらず、測定者が変わることによる実験誤差を最小限にするため筆者が実験に立ち会った。必然的に東北、関東の PET 施設に測定依頼することとなった。

実験参加を承諾したのは6施設で、研究を主体とする3施設、臨床を主体とする3施設であった。PET の台数は6台、3機種、2社のメーカーとなった。

表 3-3-1 に実験参加施設と PET 装置、PET メーカー名を示す。表 3-3-2、表 3-3-3、表 3-3-4 に頭頸部、全身、J-ADNI の画像再構成条件を示す。

表 3-3-1 実験参加施設

施設	装置	PET メーカー
A	SET24000	SHIMADZU
B	SET3000GCT/M	SHIMADZU
C	SET3000GCT/M	SHIMADZU
D	Biograph	SIEMENCE
E	Biograph	SIEMENCE
F	SET24000	SHIMADZU

表 3-3-2 実験参加施設の画像再構成条件(頭頸部)

施設	部位	再構成法	再構成条件	後処理フィルター	散乱補正	倍率	マトリクス
A	頭頸部	FBP	Cutoff 8 Order2	Gaussian FWHM6mm	なし (2D)	1.0	128
B	頭頸部	OSEM	subset26 iteration4	Gaussian FWHM4mm	HDE	1.0	128
C	頭頸部	FBP	Cutoff 1 Order 1	Gaussian FWHM6mm	HDE	1.0	128
D	頭頸部	OSEM	Subset 8 iteration 8	Gaussian FWHM 3mm	SSS	2.0	256
E	頭頸部	OSEM	subset21 iteration4	Gaussian FWHM 8mm	SSS	2.0	256
F	頭頸部	3D- FBP	Cutoff 8 Order2	なし	なし (2D)	1.0	128

表 3.3-3 実験参加施設の画像再構成条件(全身)

施設	部位	再構成法	Subset iteration	後処理 フィルター	散乱 補正法	倍 率	マトリ クス
A	全身	AW- OSEM	Subset16 Iteration2	Gaussian FWHM6mm	なし	1.0	128
B	全身	DRAMA	Iteration0 filter cycle 1	Gaussian FWHM6mm	HDE	1.0	128
C	全身	DRAMA	Iteration1 filter cycle 128	Gaussian FWHM6 mm	HDE	1.0	128
D	全身	OSEM	Subset8 Iteration2	Gaussian FWHM5mm	SSS	1.0	168
E	全身	OSEM	Subset14 Iteration6	Gaussian FWHM8mm	SSS	1.0	162
F	全身	AW- OSEM	Subset16 Iteration2	BW Filter cutoff8 order2	なし	1.0	128

表 3-3-4 実験参加施設の画像再構成条件(J-ADNI)

施設	部位	画像再構成法	処理法	後処理フィルター	散乱補正	倍率	マトリクス
A	頭頸部	AW-OSEM	Subset16 iteratio4	BW Filter cutoff 8 order 2	なし	1.0	128
B	頭頸部	DRAMA	Iteration4 filtercycle0	なし	HDE	1.0	128
C	頭頸部	DRAMA	Iteration4 filtercycle0	なし	HDE	1.0	128
F	頭頸部	AW-OSEM	Subset16 iteratio4	BW Filter cutoff 8 order 2	なし	1.0	128

4. 結果

4.1 空間分解能(点)

PETの基本的性能といえる空間分解能は、メーカー公称値で3.5-5.5 mmの幅にある。しかし、実際の臨床に提供される画像はノイズ除去等のためさまざまなフィルター処理を行い、最終的な画像は本来の空間分解能とは異なっている。本報告ではその最終的な画像の空間分解能を図4-1-1図4-1-2図4.1.3に示す。A,B,C,Fは頭頸部の定量性を重点にしているPET施設である。D、E施設は全身FDG表示した場合に頭頸部は小さな画像になってしまうための拡大の表示法として用いている。以下のグラフからは、画像の再構成法を変化させた場合の空間分解能は大きく異なっていることが分かる。空間分解能(点)の結果はFWHMの平均値では頭頸部 slice 内で 6.4 ± 1.3 mm、対軸方向で 6.8 ± 1.7 mm、全身画像では slice 内で 8.4 ± 3.2 mm、対軸方向では 9.2 ± 3.2 mm、J-ADNIではスライス内 $5.5 \text{ mm} \pm 0.8$ mm、対軸方向で 7.3 ± 1.5 mmであった。

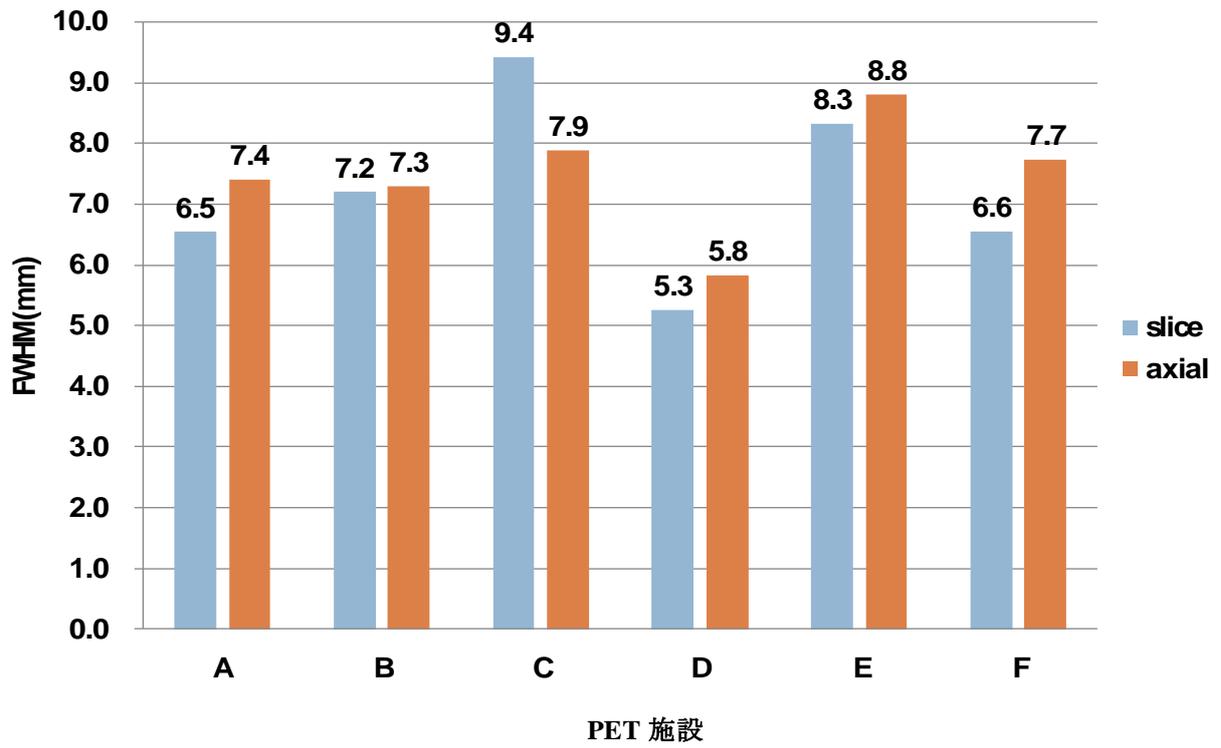


図 4-1-1 空間分解能 (線) 頭頸部の再構成のグラフ

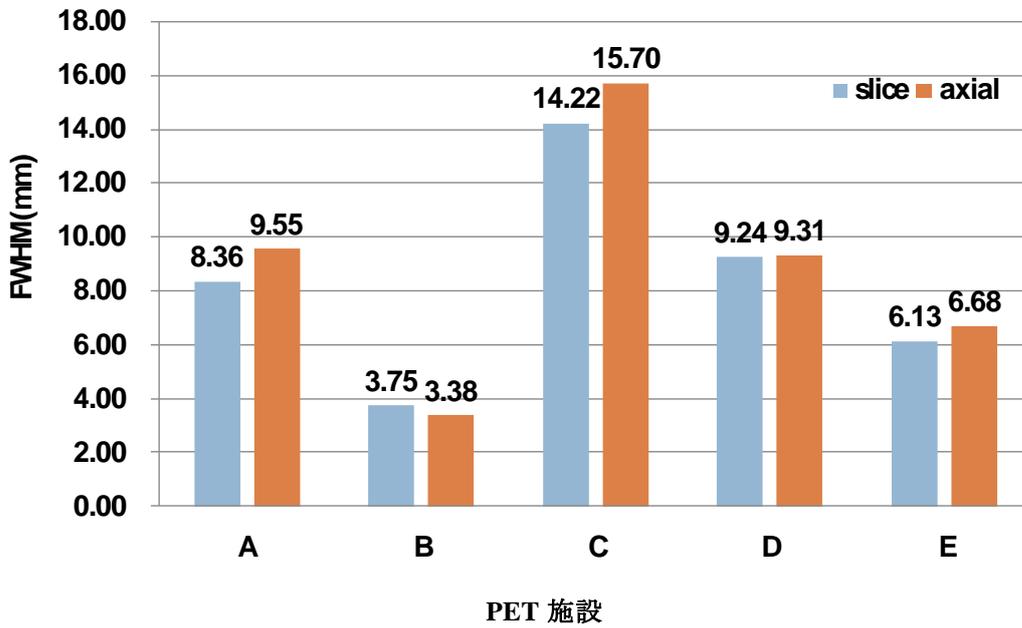


図 4-1-2 空間分解能(線) 全身画像再構成のグラフ

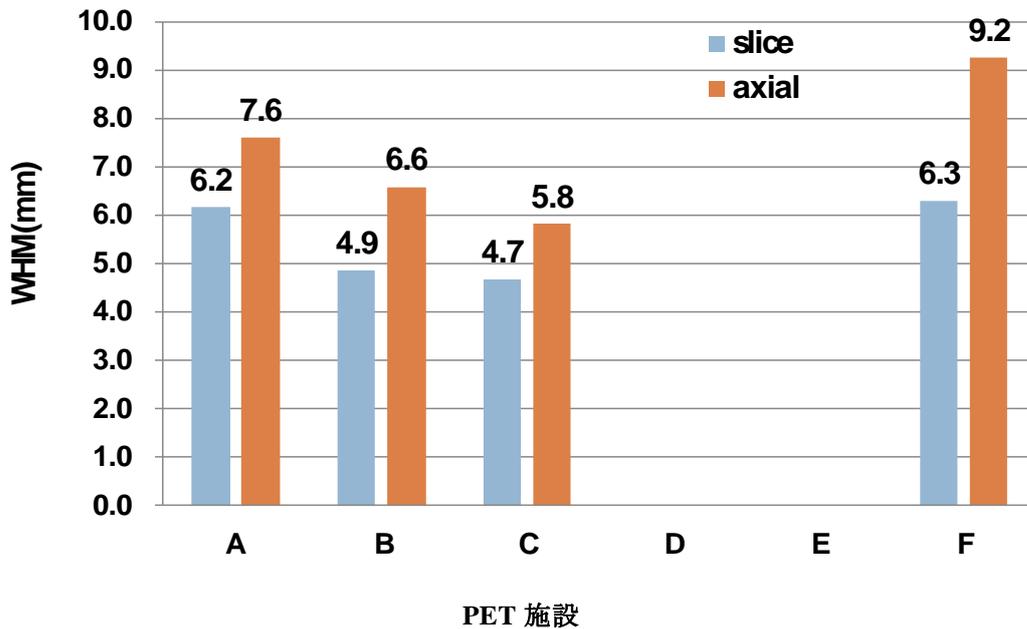


図 4.1.3 空間分解(能)J-ADNI 条件の再構成のグラフ

4.2 空間分解能 (線)

空間分解能 (線) の結果を図 4.2.1 に示す。全スライス平均値の FWHM を表示した。頭頸部の分解能が全身より大きくなる傾向がある。スライス対軸方向の空間分解能については図 4.2.2 に示しており、すべての施設でスライスの端の部分の空間分解能の劣化は見られない。

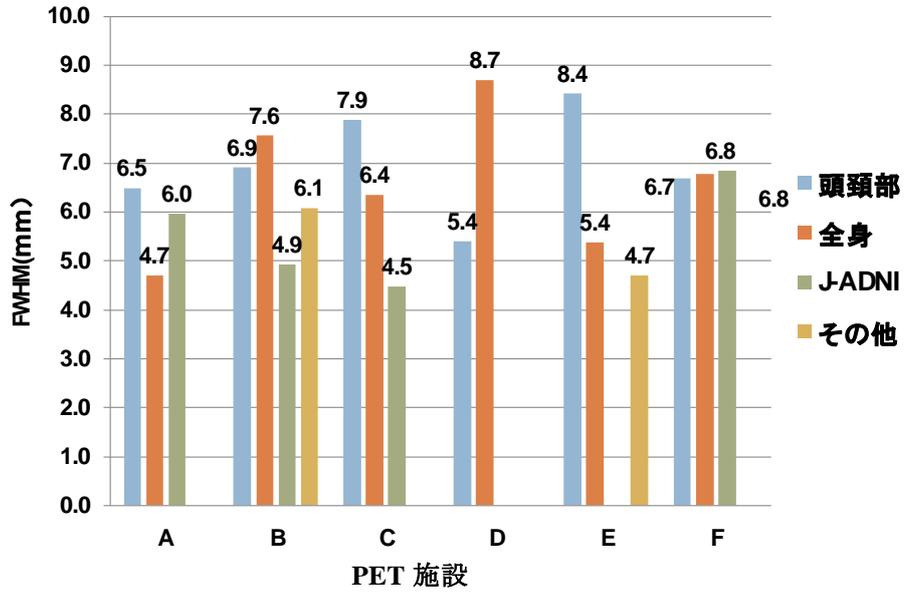


図 4.2.1 空間分解能(線)のグラフ

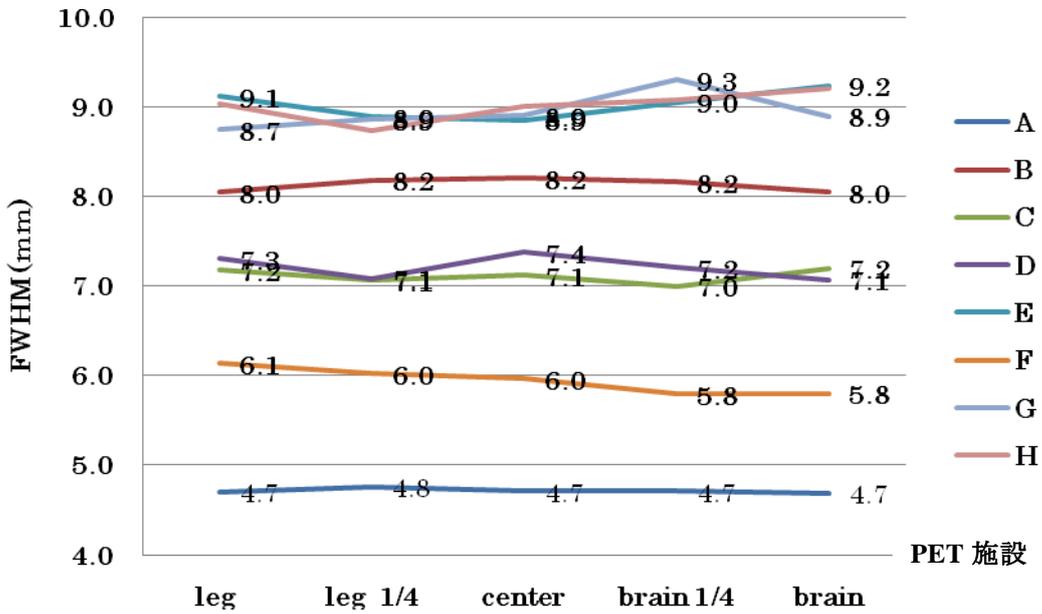


図 4.2.2 空間分解能(線)の軸方向の変化のグラフ

4.3 散乱フラクション

散乱線は PET の最大の特徴ともいえる定量性を大きく揺るがす因子である。どの程度の散乱線が除去されているのかを知るためには散乱補正前後のサイノグラムが必要となる。図 4-3.1 は散乱フラクションの結果グラフである。このグラフからわかるように散乱補正前後のサイノグラムを PET の外部に排出できたのは 1 施設のみであり、ほとんどの PET メーカーは外部に補正後のサイノグラムを出すことができなかった。そのため PET 装置が元のデータからどの程度散乱線を除去できているかという評価は不可能であった。散乱補正していないデータを比較すると、平均で $49.3 \pm 5.1\%$ であった。補正後は HDE 法で 32%、デコンボリューション法で 35% であった。

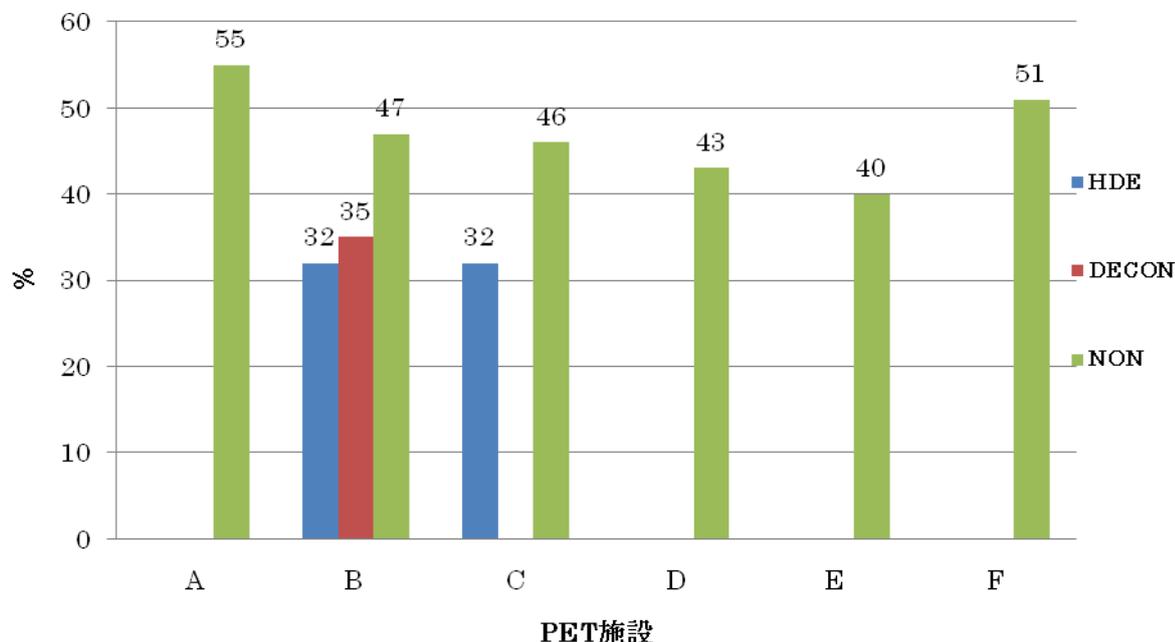


図 4-3-1 散乱フラクションのグラフ

4.4 感度

感度はあるきまった RI 量に対する計数を得ようとするもので、PET 検出器の劣化とともに経年変化をも見ることが可能である。経年変化による感度低下が認められた場合は、データ収集時間を変化させる等の処置が必要になってくると考えられる。図 4-4-1 は施設間を比較した結果の感度のグラフである。全体でおよそ 2 倍程度の差があることが分かる。A と F は BGO 検出器で $11.2 \pm 1.9 \text{ cps/kBq}$ 、B と C は GSO 検出器で $4.7 \pm 1.7 \text{ cps/kBq}$ 、D と E は LSO 検出器で $4.2 \pm 0.2 \text{ cps/kBq}$ という結果であった。測定はすべて 3D モードで実施した。

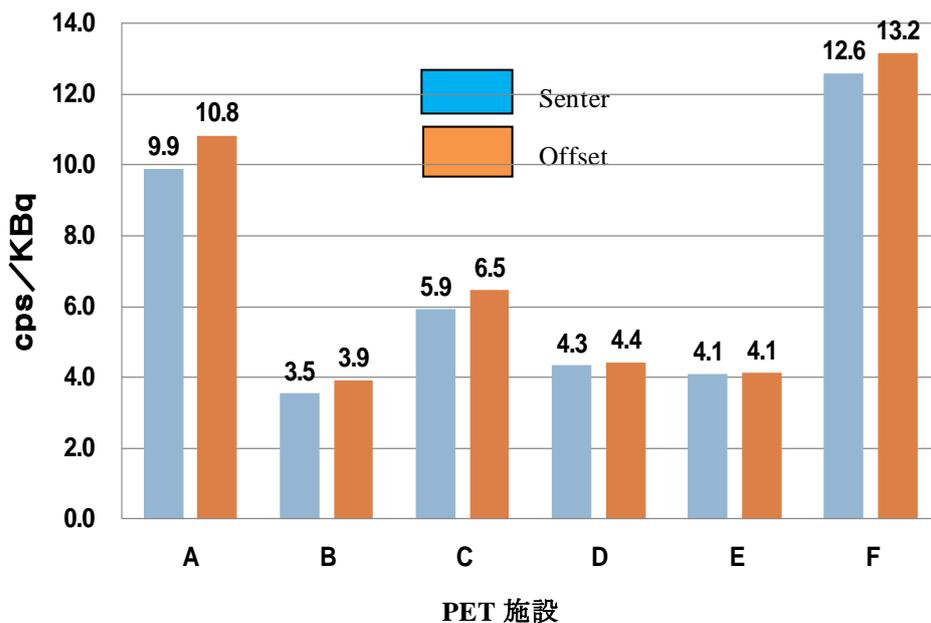


図 4-4-1 感度測定の結果グラフ

4.5 均一性

PET 装置で一様に RI が分布されたファントムを画像としてとらえられているか否かは重要である。通常のクロスキャリブレーションでもある程度確認できるが、スライス全体として PET の軸方向も含めて測定する方法としては、システムの不均一性があげられる。均一性は 2D の PET 装置ではあまり問題にならないが、3D 専用機の場合は散乱線の影響もあるため画像再構成法も含め検討する必要がある。

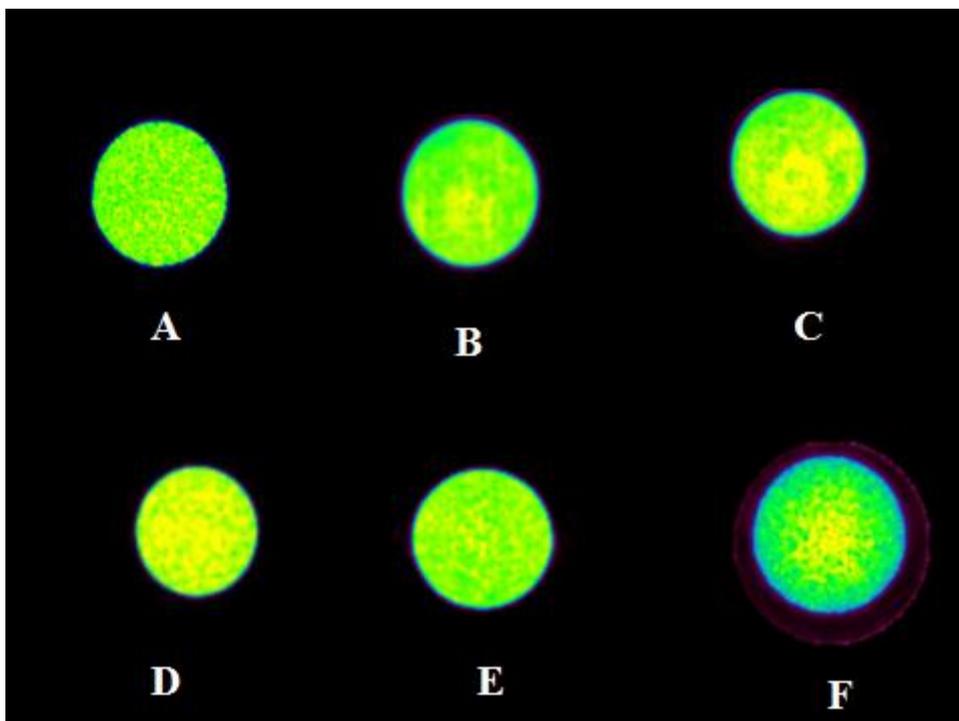


図 4-5-2 均一性の各施設の画像(全身画像再構成)

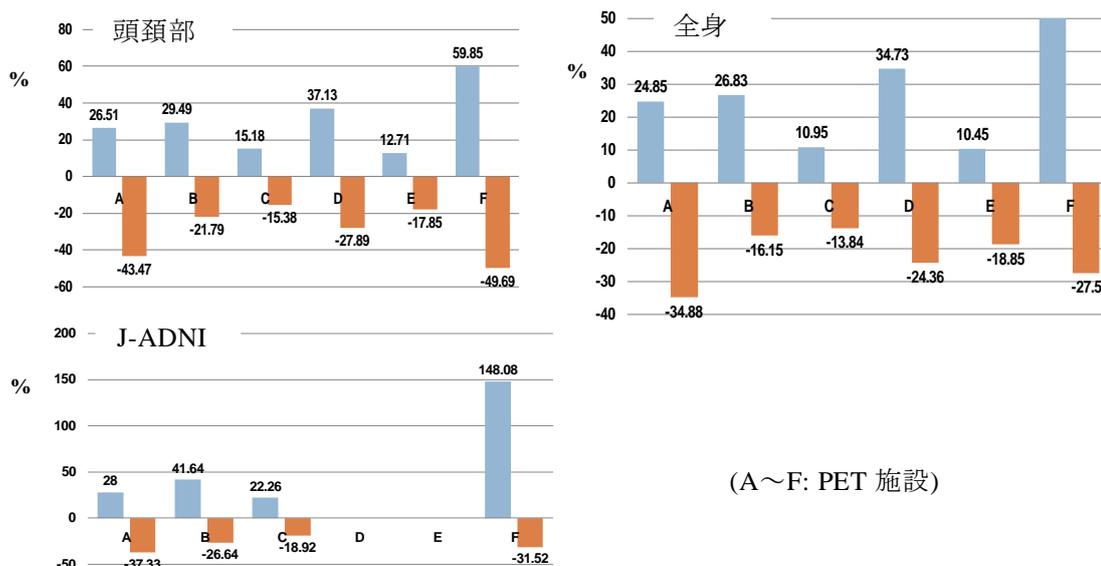


図 4-5-3 不均一性の結果のグラフ

図 4-5-2 と図 4-5-3 にシステムの不均一性のグラフと実際の画像を示す。F の施設のみ散乱補正が PET のシステム上でできない時期に性能評価試験を実施したため、他の施設より不均一性が高めに出ている。F を除く平均値は頭頸部で+24.2、-25.3、全身で+21.6、-21.6%、J-ADNI では+30.6、-27.6%であった。全身の方が均一性は良い結果となっていた。

4.6 部分容積効果

NEMA IEC BODY ファントム内には直径 37, 28, 22, 17, 13, 10 mm の球体が設置してある。部分容積効果は 38 mm の PET カウントを 1.0 として、それに対する相対値で評価する。図 4-6-1 にその結果を示す。撮影法ガイドラインでは 10 mm に焦点を当てていて 0.38 以上を推奨している。そのため部分容積効果はホット球の 10mm が見えるか否かに焦点が移りやすい。しかしこの画像からは吸収補正の精度等さまざまな情報が得られる。頭頸部ではほとんどの PET が撮影法ガイドラインの 0.38 に近い値となっている。しかし、全身と J-ADNI では 0.38 を下回る結果も出ている。図 4-6-2 はその実際の画像である。E 施設のみ 2 分のデータ収集時間であるが、他は 3 分の全身の画像である。10mm 球は C、D、E、F で確認され A、B 施設では存在が認められない。

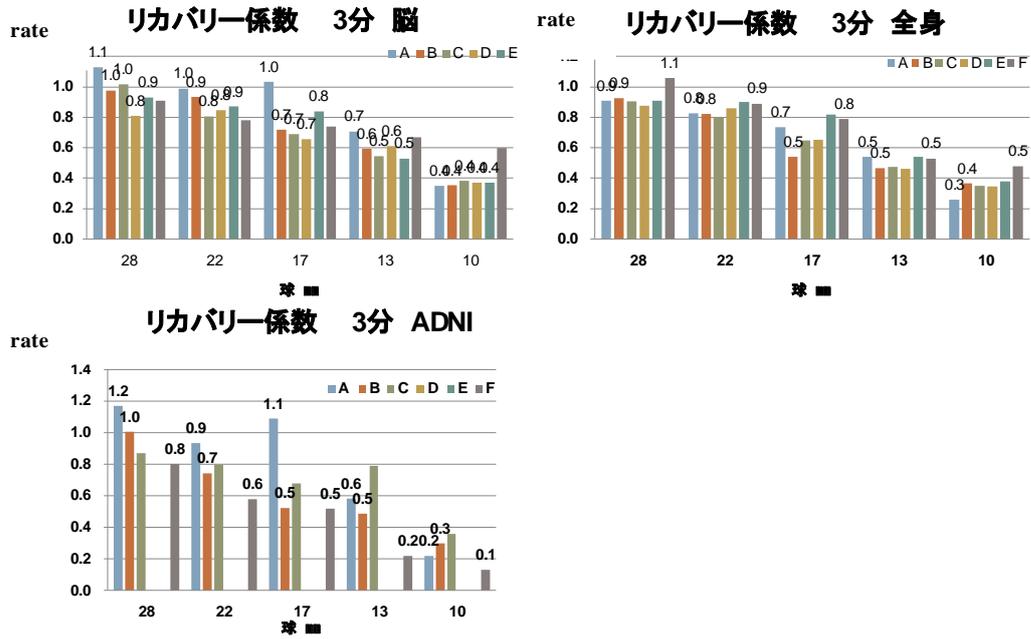


図 4-6-1 撮影法ガイドライン第2試験の結果グラフ

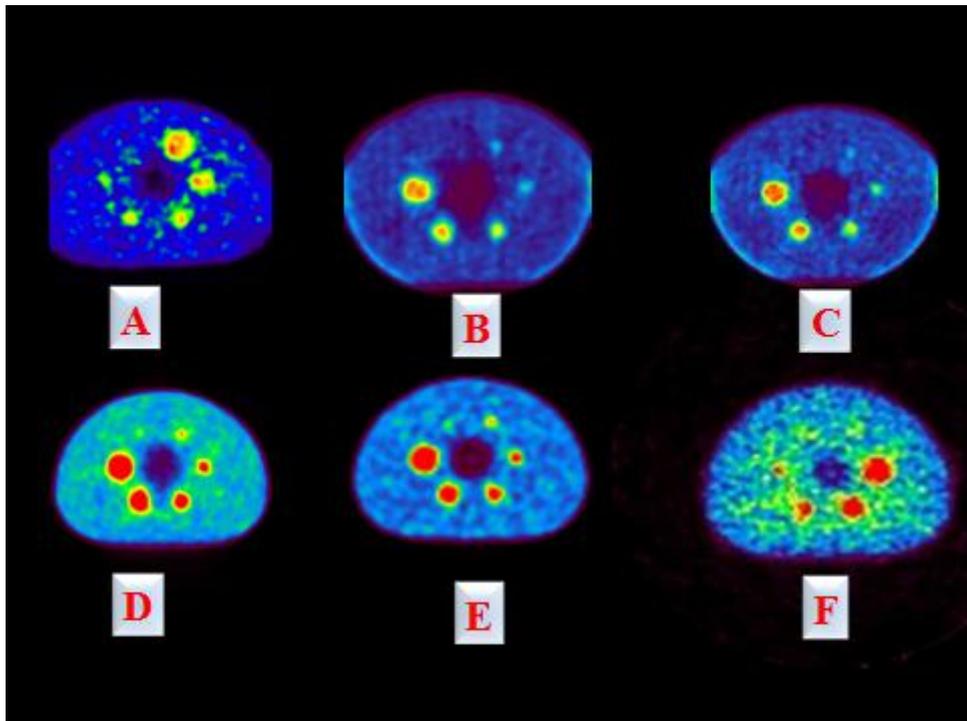


図 4-6-2 撮影法ガイドライン第2試験 全身 3分画像

5. 考察

各施設の PET は画質、定量性、空間分解能向上を追求しているためにさまざまに工夫されている。PET データに関し、ほとんどの PET 装置は性能評価データを PET 装置の外部に出して解析することを想定していない。具体的には臨床 PET データは Dicom で排出されることが多いためか、散乱フラクシオンを評価するためのサイノグラムデータの取り出しに困難を極める PET 装置もあった。

すべての実験は今後その施設で再現可能な実験方法にしたため、PET 装置の感度の変化をとらえることも可能となっている。したがって PET 同機種の場合でもドーズキャリブレーションが異なれば感度が異なる結果となった。今回依頼した PET 施設の中にはドーズキャリブレーションは薬剤合成室にあり、患者に FDG 投与する部屋には無い施設もあったため、その施設では NMCC から持ち込んで測定を行った。データは現場の放射線技師だけでは解析不可能であり、何らかの助言をメーカーから頂いた。本法は性能評価とはいえ PET 装置のトップパフォーマンスではなく、日常の臨床でどのような性能で利用しているかの比較である。さらに、最近の画像再構成法は逐次近似法を採用している施設が多く厳密に言えば FWHM でのエネルギー分解能とはならない。したがって厳密には比較できないことになる。しかし臨床における評価としては何ミリまで見えるのが重要である。ガイドライン通りの厳密な性能評価は臨床現場では不可能に近く、さらなる測定法と評価法の検討が今後必要と考えられる。

本報告には各施設での臨床時の画像再構成法も掲載している。一度決定された再構成条件は、現在の条件と比較し、定量的にあるいは画質的に優れている方法が見つけれられたとしても、それまでのデータと画像との関連から変更することはできない。しかし、新しい PET 用薬剤、システムの入替え時には可能であり、これらの表の利用価値が出てくるものと思われる。

6. 結論

PET 測定基準をもとに一日で測定可能な項目と条件を設定し PET 性能施設間比較を行った。これらの測定条件は RI 使用量を制限とした。一部にデータの取り出しが困難な装置も存在した。結果として、それぞれの測定項目では多少の優劣が認められるがその優位性は装置により入り乱れている。また画像再構成法が施設により大きく異なっており、総合的な PET 診断能としては、優劣がつかないという結論に達した。

参考文献

- 1)日本核医学技術学会学術委員会, "FDG-PET 検査における撮影技術に関するが礫ライン", 核医学技術, Vol.27, No.5, pp.425-456(2007).
- 2) (社)日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会核医工学ワーキンググループ, "PET 装置の性能評価のための測定指針", RADIOISOTOPES, Vol.43, No.9, pp.115-136(1994).
- 3) National Electrical Manufacturers Association: NEMA standards Publication NU2-1994, "Performance Measurement of Positron Emission Tomographs. Washington DC, (1994).

- 4) National Electrical manufactures Association: NEMA standards Publication NU2-2001, "Performance Measurement of Positron Emission Tomographs. Rosslyn, VA, (2001).
- 5) (社)日本画像医療システム工業会：日本画像医療システム工業規格 JESRA X-73 PET 装置の性能評価法, (1993).
- 6) (社)日本画像医療システム工業会：日本画像医療システム工業規格 JESRA X-73*A-2005 PET 装置の性能評価法, (2005).
- 7) 日本核医学技術学会：ガイドライン策定ワーキンググループ(WG)メンバー, "がん FDG-PET/CT 撮影法ガイドライン", 核医学技術, Vol.29, No.2(2009).

Comparison of PET performance in clinical examination among PET facilities

Toshiaki Sasaki^{1,2}, Koichiro Sera¹ and Keizo Ishii²

¹Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

²Department of Quantum Science and Energy Engineering, School of Engineering, Tohoku University
6-6-1-2, Aoba, Aramaki, Aobaku, Sendai, Miyagi 980-8579, Japan

Abstract

There are several guidelines for PET performance evaluation. Most of them require a lot of time and strict conditioning, so it is hard to conduct experiment for the evaluation precisely following these guidelines. Here we selected six items (resolution at a point, resolution on a line, sensitivity, uniformity, scatter fraction, partial volume effect) from the guidelines with some adjustments on which we evaluate and compare PET performances of seven facilities for the purpose of clarifying why and how PET quantitative values are different among facilities. We also conduct the second test in the cancer PET/CT data acquisition guideline for the comparison. All the experiments were held under the ordinal clinical conditions of each facility. The results show that the data vary even with the same type of PET machine when the image reconstruction method is different. This suggests that the terms of data reconstruction have to be considered as well as the difference of PET performance when we refer PET data of other facilities for clinical purpose.

WindowsPC 上における PET-CT Viewer の開発

松田浩一¹、佐々木敏秋²、江原 茂³、小豆島正典⁴、世良耕一郎²

¹岩手県立大学ソフトウェア情報学部
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字菓子 152-52

²岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

³岩手医科大学医学部放射線医学講座
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

⁴岩手医科大学歯学部歯科放射線学講座
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

1 はじめに

PET 施設は現在も増え続けており、サイクロトロンを保有しない FDG デリバリー施設を含めると 300 以上となっている。しかし、その急激な PET 施設の増加に PET 診断医の数が追いついていない状況にあると考えられる。また NMCC のように施設全体が共同利用としているが、PET-CT の画像診断は各講座単位で行われている。PET-CT は全身を 30 分程度で腫瘍の原発、転移の診断が可能であるが、専門外の部位においての診断には困難な場合も見受けられる。PET-CT は PET と CT の全身（膝上から上半身）画像合わせて 1000 枚を超える場合もあり、PET-CT における診断医の負担を少しでも軽くするために PET-CT での診断支援プログラムは今後必要になってくると思われる。

現在の PET-CT 付属の専用表示システムでは、関心領域を見やすくするために、手動で最大値と最小値（Max-Min）を制御する必要がある。これらの値の変更は試行錯誤を必要とし、意図する表示のためには経験が必要となる。本研究では、汎用 Windows PC における動作を前提とし、指定した関心領域に対応する Max-Min を自動的に求める手法を開発することで診断支援することを目的とし、企画・立案した。

2 開発内容

2.1 興味領域の指定

PET-CT 付属の専用表示システムにおいて、取得した PET-CT 画像を確認するが、PET 画像のもつ数値の分解能は、ディスプレイの分解能を大きく上回っているため、ディスプレイで十分なコントラストを保持しながら PET 画像を表示することが不可能である。そのため、Max-Min を設定し、任意の範囲の数値を画像化することで診断を行う。Max-Min は、画像全体に対して適用されるパラメータであり、任意の領域がどのように変化するかを確認しながらパラメータの変更を試行錯誤しながら作業をする必要がある（図 1）。

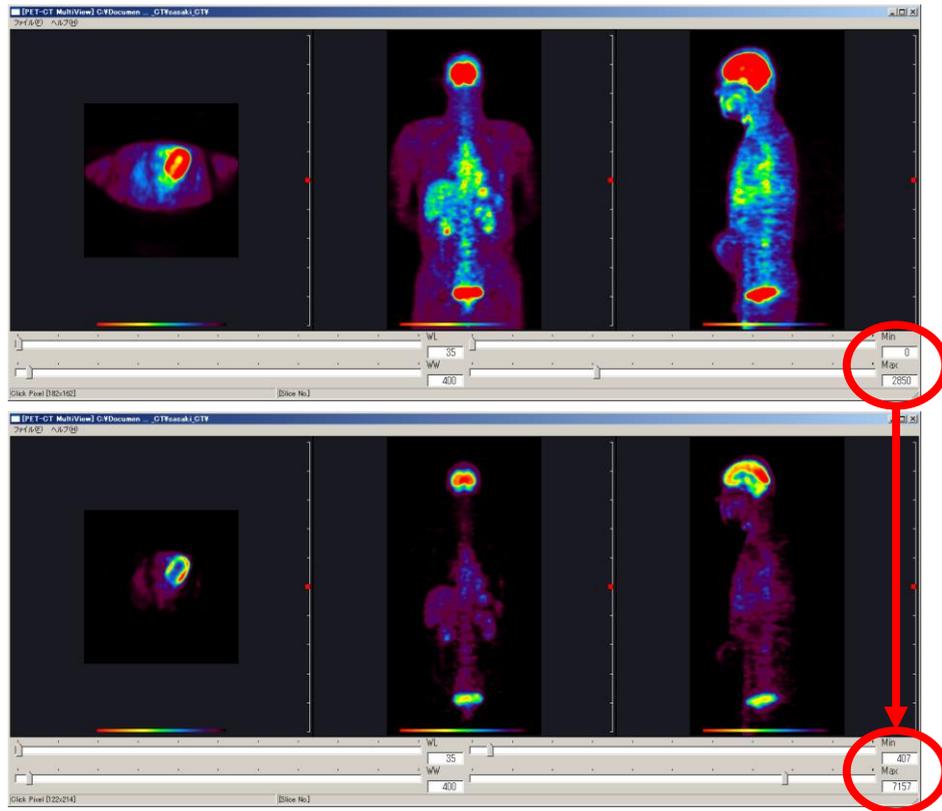


図1 PET画像のパラメータ変更による表示内容の変更

2.2 自動パラメータ設定

関心領域のコントラストが不十分であるとき、ユーザは関心領域を長方形領域にとらえ、マウスのドラッグで領域の対角点を指定する。関心領域は低コントラストであることから、領域内には近い値が多く含まれていることが予想される。そこで、領域内のヒストグラムを調べ、コントラストを増大させるよう Max-Min を自動調整するアルゴリズムを開発した。

3 結果

実験環境は、以下の通り。

- Windows PC : SONY VAIO Z (Windows XP)
- 開発言語 : C言語、OpenGL
- 開発環境 : Microsoft VisualStudio 2005
- 対象 PET 画像 : 解像度 128x128、363 枚、健常者 1 例

実験環境下において、興味領域を指定する前後における PET 画像の変化を示す (図 2、図 3)。本システムでは、各方向画像に対するスライス変更や拡大・縮小・平行移動が可能であり、また、任意の画像の任意の興味領域を直接指定することが可能である。範囲指定から Max-Min 変換までの計算時間は、常に 10ms に満たない程度であり、リアルタイムで変更が可能である。

4 考察

開発システムでは、リアルタイムで指定領域に特化した Max-Min に変換することができるため、繰り返し作業が非常に効率的に行える。そのため、一度で想像した結果とならなくても、微小な領域変更を

連続して行うことのストレスはなく、また、数値を自分で微調整することも可能である。
今後は、開発したアルゴリズムによる表示結果に対する評価を行いたい。

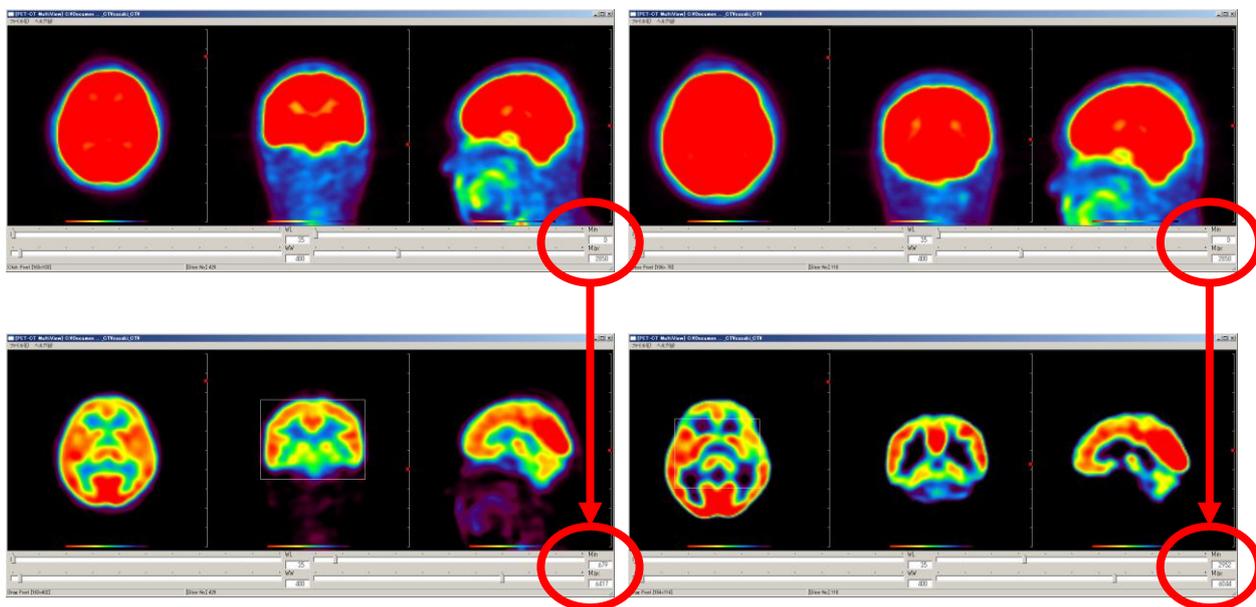


図2 Coronal 画像に対する関心領域選択

図3 Axial 画像に対する関心領域選択

Development of PET-CT viewer on general Windows PC

K. Matsuda¹, T. Sasaki², S. Ehara³, M. Shozushima⁴ and K.Sera²

¹Dept. of Software and Computer Science, Iwate Prefectural University
152-52, Sugo, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

³ Department of Radiology, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

⁴Department of Dental Radiology, School of Dentistry, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

Abstract

Recently, Positron Emission Computed Tomography (PET) is widely used in clinical centers for diagnosis. Each PET-CT data set has many images (about 1000 images). Therefore, it costs much time for diagnosis. The purpose of this study was to develop a system that reduces the time of diagnosis. We have developed a new interface for PET-CT Viewer system on General Windows PC. In general PET-CT system, user needed to change Max-Min parameter repeatedly, to show Region of interest (ROI). We have developed an algorithm that decides Max-Min parameter automatically with selecting rectangle area on PET image. As a result, our system can calculate in a moment (response time is less than 10ms) and show ROI quickly. If user can't obtain ROI that is the user imagine, the user can retry to select ROI because of the response time.