

ライフサイエンスのためのアイソトープ測定機器(第五シリーズ) "ライフサイエンスにおけるイメージング"

₩. SPECT 技術を用いた小動物イメージング

藤井博史,梅田泉,小島良紀

Reprinted from RADIOISOTOPES, Vol.57, No.3 March 2008



資料

ライフサイエンスのためのアイソトープ測定機器(第五シリーズ) "ライフサイエンスにおけるイメージング"

Ⅲ. SPECT 技術を用いた小動物イメージング^{↑,↑↑}

藤井博史,梅田 泉,小島良紀*

国立がんセンター東病院 臨床開発センター機能診断開発部 *国立がんセンター東病院 薬剤部 277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

Key Words : SPECT, collimator, pinhole, small animal imaging

新規薬剤の開発や新しい診断治療技術の研究 において,動物モデルを用いた実験的検討は必 須である。視覚的情報は情報量が多いため、こ れらの検討結果を画像(イメージ)の形で表示 することは, 説得力がある。近年, 生体内での 分子プロセスを可視化し, 生命の基本的原理を 解明する研究分野として分子イメージングが注 目されるようになってきたことも相俟って、小 動物を使った in vivo イメージングに関する研 究が脚光を浴びている。in vivo イメージング では, 生体情報のダイナミックな観察が求めら れ、従来から行われている形態学的な観察だけ でなく、生体の機能的情報の収集が重要である。 核医学検査は、標的分子に高い親和性を有する 物質を放射性核種で標識して生体内に投与し, その体内動態を画像的に観察することにより,

生体の代謝情報などの機能的情報を観察するこ とができる。この点で、小動物イメージングに おける核医学検査の果たす役割は大きい。この ような状況のもと、最近、小動物用核医学診断 装置の開発が活発に進められているので、本稿 では当施設に導入されている SPECT/CT 装置 の説明を含めて小動物用核医学断層画像診断装 置について解説する。

1. SPECT 検査と PET 検査

断層画像を撮像する代表的な核医学検査とし て、単光子放出核種を利用する SPECT 検査と 陽電子放出核種を利用する PET 検査とがある。 両者の間には、幾つか違いがある(表1)。例 えば、空間分解能に関しては、SPECT では原 子核が崩壊した場所から放出されたγ線を収 集して画像化を行うので,優れた空間分解能が 得られるのに対して、PET では原子核の崩壊 時に放出された陽電子が陰電子と電子対消滅し た場所で発生する消滅放射線を収集して画像化 を行うために、崩壊した原子核の存在位置と消 滅放射線の発生場所との間にずれ(positron range)が生じて空間分解能が劣化する。感度 に関しては、SPECT が収集する γ線の方向を 一定にするためにコリメータと呼ばれる装置を 用いるため、収集できるγ線の数が著しく制 限されてしまい (通常,放出されるγ線の 0.01%以下しか信号として収集できない)低

[†]Instruments for Radiation Measurement in Life Sciences (5). "Development of Imaging Technology in Life Sciences". W. Small Animal Imaging Using SPECT.

Hirofumi FUJII, Izumi O. UMEDA and Yoshiki KOJIMA*: Functional Imaging Division, Research Center for Innovative Oncology and *Pharmacy Division, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1, Kashiwanoha, Kashiwa-shi, Chiba Pref. 277-8577, Japan.

^{††}本資料は前月号(Vol. 57, No. 2, 139–152(2008))に掲 載した論文ですが,図9以降の印刷が不鮮明であっ たため再掲載いたしました(編集委員会事務局)。

	SPECT 检查	PET 检查	
	DI LOI 候直		
使用する放射性核種	単光子放出核種	陽電子放出核種	
	金属が多い	生体構成成分が多い	
	(ガリウム、インジウムなど)	(炭素、窒素、酸素など)	
放射性核種の半減期	一般的に長い	一般的に短い	
標識化合物の生成	比較的容易	難しいものが多い	
空間分解能	優れている	劣る	
		Positron range の影響	
感度	低い	高い	
	コリメータを用いるため	コリメータは不要	
定量性	劣る	優れている	
	正確な吸収補正が困難	正確な吸収補正が可能	
多核種同時収集	可能	不可能	

表1 SPECT 検査と PET 検査との比較

感度になってしまうのに対し,PET では,コリ メータを用いず同時計数回路を用いて消滅放射 線を測定するため高感度での収集が可能である。

このように両者には長所と短所があるので, 研究の目的に応じて、使い分ける必要がある。 一般的に,高い感度と定量性が求められる研究 では、PET を利用することが適当であり、高 い空間分解能と長時間にわたる経時的観察が必 要な研究では、SPECT を行う方が有利な場合 が多い。例えば、脳内神経伝達物質受容体の発 現量の測定が目的の場合には、少量の受容体量 を高い精度で測定できる PET が適当であり, 新規薬剤の体内分布を経時的に追跡する場合に は,SPECT が有利であろう。また,エネルギ ーの異なる複数の放射線の同時収集が可能で, 標的組織が異なる複数の薬剤の体内動態を同時 に観察できる点は、SPECT の大きな特長であ る。SPECT を利用すれば、組織の血流量と血 管新生との関係を同一個体を用いて同時に観察 するといったことも可能である。

当施設では、小動物用核医学断層画像診断装 置として SPECT 装置が導入されているので、 以下に SPECT 装置を中心に解説する。



図1 ガンマカメラの構造。放出された γ 線は、コ リメータにより一定の方向に揃えられる。コ リメータを通過した γ 線はシンチレータ内で 光に変換される。光信号は、光電子増倍管に より増幅され、電気信号はその位置情報とし て画像を構成する

2. ガンマカメラの構造とその性能

SPECT は、単光子放出核種を撮像する装置 ガンマカメラを用いる。ガンマカメラは図1に 示すような構造になっている。

コリメータは、一定の方向のγ線だけがシ ンチレータに到達するようになっている。コリ メータは開口のパターン、形状により様々な種 類がある。代表的なものは、小円形の開口が一 つだけのピンホールコリメータと、厚みを有し た放射線遮断物質(通常,鉛かタングステン) に多数の開口が平行に配置されている平行多孔 コリメータである。

シンチレータはγ線の持つエネルギーを吸 収すると発光する。この光信号を光電子増倍管 で増幅し,強い電気信号として取り出し,この 分布を図示することにより,シンチグラムと呼 ばれる核医学画像を得る。

ガンマカメラの性能を評価する代表的な指標 として,空間分解能と感度がある。

空間分解能は、古典的には、Brownell¹¹によ り、二つの離れた点線源を別個の二つの画像と して描出することができる点線源間の最小距離 と定義されている。実際には、点線源を画像化 したときに得られる点広がり関数のグラフの頂 点の半分の値を示す距離(半値幅:full width at half maximum, FWHM)で評価されることが 多い。ガンマカメラ全体の空間分解能(総合空 間分解能)(*R*_{sys})は、シンチレータの固有空間 分解能(*R*_{ins})とコリメータの空間分解能(*R*_{col}) から、式(1)で計算される²。

$$R_{\rm sys} = \sqrt{R_{\rm ins}^2 + R_{\rm col}^2} \tag{1}$$

感度は、放射性核種の崩壊に伴い放出される γ 線の総数のうち、ガンマカメラで計数された ものの割合で示される。具体的には、 ϵ :感度、 f:放出された放射線のうち検出可能なものの 割合、g:コリメータの幾何学的効率、 η :対 象物内での減衰率、s:検出器の計数効率とし たとき式(2)で示される³³。

$$\varepsilon = fg\eta s$$
 (2)

感度は, 主に, コリメータとシンチレータに より決まる。

シンチレータに関しては、シンチレータの材 質、厚さがこれらの指標を決める大きな因子で ある。通常のガンマカメラでは、微量のタリウ ムを含有したヨウ化ナトリウム結晶がシンチレ ータとして用いられており、SPECTでは^{99m}Tc 標識化合物が用いられることが多いため、 ^{99m}Tc から放出される 140 keV の γ 線の収集に 最適な 3/8 インチ (9.5 mm) 厚のものが用いら れていることが多い。このシンチレータを用い た場合,^{99m}Tc から放出される 140 keV の γ 線 は 80 ~ 90% が検出される (この検出率を photopeak detection efficiency : PDE と呼ぶ)⁴⁾。

シンチレータの固有空間分解能は、シンチレ ータ内で生じた光の散乱の影響を強くうける。 低エネルギーのγ線を検出する場合,シンチ レータに入射して比較的短い距離でエネルギー を失い発光するため、光が光電子増倍管に到達 するまでの距離が長く、より多くの散乱を生じ、 光信号がぼけるために固有分解能が悪化する (大きな数字になる)。高エネルギーの y 線を 検出する場合、シンチレータ内でエネルギーを 失い発光するまでの距離が長いため,得られる 光信号の散乱は少なく,固有分解能は良好であ る。感度の点では、低エネルギーのγ線を検 出する場合、高率にシンチレータ内で光エネル ギーに変換されるため,感度は高くなる。これ に対して高エネルギーのγ線を検出する場合 には、多くの γ 線がシンチレータ内でエネル ギーを光に変換する前にコリメータを通過して しまい、 γ 線の PDE は低下し、低感度になる⁴⁾。 つまり,低エネルギーγ線を検出する場合に は薄いシンチレータが, 高エネルギーγ線を 検出する場合には厚いシンチレータが有利とい える。SPECT 装置の重要な特長は、エネルギ ーの異なる複数の核種を同時に計測できること であるが、シンチレータを複数の核種に対して 最適化することはしばしば困難であり, 上記の ようにSPECTでもっとも汎用されている^{99m}Tc から放出される γ線(140 keV) に最適化され ていることが多い。

コリメータの空間分解能は、コリメータの開 口径(*d*)、対象物からコリメータまでの距離(*a*)、 コリメータの厚さ(*l*)、コリメータからシンチ レータまでの距離(より正確にはシンチレータ 中心までの距離)(*b*)などの影響を受ける。コ リメータの空間分解能を単独で実験的に測定す



図2 ピンホールコリメータの空間分解能の求め方

ることは難しいが,代表的なコリメータである ピンホールコリメータと平行多孔コリメータの コリメータ空間分解能は理論的に以下のように 導き出されている。

ピンホールコリメータのコリメータ空間分解 能は、コリメータを板状と仮定し、その厚さの 影響を無視すると、Brownell¹¹の定義に従い、 図2から式(3)により算出される。

$$\frac{a+b}{b} \times d \tag{3}$$

ピンホールコリメータで撮像すると,対象物 の画像が検出器上では, b/a 倍に拡大される。 これにより,シンチレータの固有分解能が事実 上, a/b 倍に短縮する(改善する)。この結果, ピンホールコリメータを装着したガンマカメラ の総合分解能は理論的には式(4)で示される。

$$R_{\rm sys} = \sqrt{\left(\frac{a}{b} \times R_{\rm ins}\right)^2 + \left(\frac{a+b}{b} \times d\right)^2} \tag{4}$$

平行多孔コリメータのコリメータ分解能は, Brownellの定義から直接,幾何学的に求める ことは難しい。Anger⁵⁾は,図3に示すように, コリメータを開口径分だけ移動させながら,点 線源を撮像したときの点広がり関数を求め,そ の半値幅(FWHM)をコリメータ分解能とし た。この半値幅は,幾何学的に計算すると,あ



図3 平行多孔コリメータの空間分解能の求め方

るいは、実際にコリメータの移動をシミュレー ションしてみると式(5)で示されることがわかる。

$$\frac{a+l+b}{l} \times d \tag{5}$$

平行多孔コリメータで撮像した場合には,対 象物の画像は検出器上に等倍に描出される。し たがって,平行多孔コリメータを装着したガン マカメラの総合分解能は理論的には式(6)で示 される。

$$R_{\rm sys} = \sqrt{R_{\rm ins}^2 + \left(\frac{a+l+b}{l} \times d\right)^2} \tag{6}$$

ピンホールコリメータを装着したガンマカメ ラと平行多孔コリメータを装着したガンマカメ ラの,対象物とコリメータとの距離を変化させ たときのガンマカメラの総合分解能の変化の一 例を図4(a)に示した。ピンホールコリメータ 装着ガンマカメラは,平行多孔コリメータ装着 カメラに比較して,良好な空間分解能を示し, 対象物とコリメータの距離が増加しても空間分 解能が急速には悪化しないことがわかる。

感度に関しては、コリメータの幾何学的効率 が関係し、それはコリメータの開口部の立体角 の全立体角(4π)に占める割合として表現さ れる。

ピンホールコリメータの幾何学的効率は,開 口部の立体角が全立体角に比較して明らかに小 さいことから,これを開口部の面積比で近似す



図4(a) コリメータと対象物間の距離とガンマカ メラの空間分解能との関係 (数字はコリメータにより変化する)



図5 ピンホールコリメータの幾何学的効率(感度 の指標)の求め方

ることが可能である⁶⁾。コリメータの開口径(*d*), 対象物からコリメータまでの距離(*a*)を用いて, 幾何学的効率(*g*)を求めると式(7)のようにな る(図 5)。

$$g = \frac{\pi \times \left(\frac{d}{2}\right)^2}{4 \pi \times a^2} = \frac{d^2}{16 a^2}$$
(7)

平行多孔コリメータの幾何学的効率はやや複 雑であるが同様の考え方で計算することができ る⁵⁾。コリメータの開口径(*d*),コリメータの 厚さ(*l*),コリメータの隔壁厚(*t*)を用いると式 (8)のようになる。

$$g = K \times \left(\frac{1}{l}\right)^2 \times \left(\frac{d}{d+t}\right)^2 \tag{8}$$

ここでKは開口の形状によって決まる定数



図4(b) コリメータと対象物との距離とガンマカメ ラの感度との関係 (数字はコリメータにより変化する)

であり、Anger⁵が理論的に導き出し、実験的 に検証した結果では、正方形の開口で方陣状に 配置されているとき、0.282、円形の開口で六 角状に配置されているとき、0.238と報告して いる。

ピンホールコリメータを装着したガンマカメ ラと平行多孔コリメータを装着したガンマカメ ラの,対象物とコリメータとの距離を変化させ たときのガンマカメラの感度の変化の一例を図 4(b)に示した。平行多孔コリメータ装着カメ ラでは,式(8)に対象物とコリメータ装着カメ ラでは,式(8)に対象物とコリメータとの距離 (a)が変数として含まれていないことからもわ かるように,対象物からコリメータまでの距離 が離れても感度は低下しない。これに対して, ピンホールコリメータ装着ガンマカメラは,対 象物とコリメータとの距離が拡大するに従って, 感度が急速に低下していく(表 2)。

ガンマカメラに装着するコリメータは上記の ような、空間分解能及び感度の特性を理解した うえで選択する必要がある。空間分解能と感度 とは trade-off の関係にあり、良好な空間分解 能と高感度を両立させることはできないことに 注意しなければならない。例えば、平行多孔コ リメータの場合、コリメータ分解能(Rcol)は、 式(5)に示されるようにコリメータの開口径 (d)とコリメータ厚(l)との比 d/l にほぼ比例 するし、感度を決定する重要因子であるコリメ ータの幾何学的効率(g)は、式(8)に示される

	ピンホールコリメータ 平行多孔コリメー		
空間分解能	良好	不良	
コリメータからの距離が	1次関数的に	1次関数的に	
離れた場合の変化	徐々に悪化	急速に悪化	
感度	不良	良好	
コリメータからの距離が	距離の2乗則に従い ほぼ不変		
離れた場合の変化	急速に悪化		

表2 ピンホールコリメータと平行多孔コリメータ

ように*d*/*l*の二乗に比例するため,空間分解 能とコリメータの幾何学的効率との間には式 (9)で示されるような関係がある²⁾。

 $g \propto (R_{\rm col})^2 \tag{9}$

したがって,良好な空間分解能を得るには感 度を犠牲にしなければならないし,高感度を得 るには空間分解能を犠牲にする必要がある。こ のため,感度が重視される研究では,平行多孔 コリメータを装着した方が有利であろうし,空 間分解能が重視される研究では,ピンホールコ リメータを装着する必要がある。上記のように, 小動物用 SPECT 装置を用いた研究では,感度 より空間分解能を求めるものが多いため,通常, ピンホールコリメータが用いられている。1穴 のピンホールコリメータでは感度が悪いので, 多穴ピンホールコリメータの使用が一般的にな ってきている⁷。

ピンホールコリメータの有する空間分解能を 維持しながら,感度を飛躍的に改善させる方法 として,符号化開口コリメータの利用も試みら れているが(図6),重畳する画像の再構成ア ルゴリズムの構築が難しい⁸⁾。もともと,天体 から放射される宇宙線の局在を同定するために 用いられていた技術で,点線源の再構成は比較 的容易であるが⁹⁾,小動物イメージングへの応 用は工夫が必要である¹⁰⁾。

上記のような、コリメータの空間分解能と感 度との関係を考慮すると、最適なコリメータを 設計することは難しい仕事である。空間分解能



図 6 符号化開口コリメータの開口パターンの例,1 辺のピクセル数が 62 の基本単位を 2×2 配列 した Modified unifromly redundant array

と感度のどちらを重視するかを選択し,その一 方において理想値が得られるように設定したう えで,他方が最大値を示すような設計を考える ことが一般に行われている¹¹¹。例えば,空間分 解能を重視する場合,必要な空間分解能を決定 し,その空間分解能が得られて,しかも最大の 感度(幾何学的効率)が得られるようなコリメ ータの設計が行われている。

3. 融合装置

核医学装置は生体の機能情報を画像化するに は優れた装置であるが、単独では解剖学的位置 情報が欠如しているため、その分布を組織ある いは臓器の解剖学的構造と関連づけることが難 しく、核医学検査で得られた生体の機能的情報 を十分に活用することが難しかった。この欠点



図7 小動物用 SPECT/CT 装置 NanoSPECT/CT (左: 左前方から,右: 側面から)

を補うために、核医学画像と CT 画像あるいは MR 画像などの解剖学的位置情報を有した画像 との重ね合わせが検討されてきた。その結果, 解剖学的位置情報の付加が、診断に有用である ことが明らかになったため12),臨床核医学の分 野では、PET 装置あるいは SPECT 装置とい った装置そのものを CT と一体化した装置の開 発が進められた。特に PET 装置と CT 装置を 一体化させた PET/CT 装置は Bever, Townsend ら¹³⁾の報告以来,急速に普及している。 SPECT 装置に関しても、Hasegawa ら¹⁴⁾が SPECT/CT 装置の概念を提唱したのをうけて、 商品化が進められ、PET/CT と同様にその有 用性が評価されるに至っている¹⁵⁾。融合装置の 有用性は小動物用核医学断層撮像装置において も同様であり、小動物用 PET/CT 装置、小動 物用 SPECT/CT 装置の開発が進められてい る⁷⁾。

臨床用融合装置を用いて撮像を行う際には, 患者が臥床する寝台が患者の体重によりたわむ ため,それぞれの撮像装置の撮像位置と寝台と の位置関係が異なっていると,得られた画像に 位置ずれが生じるが,小動物用融合装置では, 対象となる動物の体重がマウスで 20 ~ 30 g, ラットでもせいぜい 300 g程度と軽く,体重に よる寝台のたわみの影響は事実上無視できる。

4. NanoSPECT/CT の仕様

NanoSPECT/CT (Bioscan, Washington, D. C., http://www.bioscan.com)は、商品化された初 めての小動物用 SPECT/CT 複合撮像装置であ る (図 7)。体重 20 ~ 30 g 程度のマウス用の 寝台と、体重 200 ~ 300 g 程度のラット用の寝 台が用意されている。

この装置の SPECT 部分は,4基の検出器か らなり,それぞれの検出器のシンチレータは3/ 8インチ(9.5 mm)厚の230 mm×215 mmの NaI(Tl)単結晶が使われ,512×512ピクセルか らの信号が採取される。コリメータとして9穴 の多孔ピンホールコリメータが装着されている (四つのコリメータがあり,全体で36穴)。開 口径1 mmと1.4 mmのものとが用意されてい る。この多孔ピンホールコリメータの特長は, 個々のピンホールから得られる投影像が一部オ ーバーラップしていることで(multiplex)(図8), これにより通常の多穴ピンホールコリメータ以 上の感度を可能としている。

収集は step-and-shoot 方式のヘリカルスキャ ンにより行われ,長軸方向に 30 cm の範囲の 撮像が可能である。収集したデータは独自に開 発された ordered subsets-expectation maximization (OSEM) アルゴリズムによる画像再構



図8 NanoSPECT 装置で得られる投影像。各開口からの投影像がオーバーラップして いる。これによるアーティファクトは再構成アルゴリズムやコリメータの巧みな 設計により抑制されている

成が行われる。収集した原画像が multiplex で あるにもかかわらず再構成画像のアーティファ クトは目立たない。これは、アルゴリズムの工 夫のみならず、ピンホールの開口の形状が工夫 されており、データ収集中の全角度で重なった 画像として投影されるボクセルがないこと、へ リカルスキャンの導入により multiplex のパタ ーンが変化することなども、貢献している(撮 像方法,画像再構成方法に関しては Bioscan 社 が特許を保有)。

このような新技術の導入により,開口径1 mmのコリメータを装着して^{99m}Tcのイメージ ングを行った場合,仕様上は空間分解能0.8 mm(FWHM),感度1640 cps/MBq(0.0164%) という高分解能と高感度の両立を果たしている。

収集可能なエネルギー範囲は 10 ~ 300 keV と幅広く,代表的な SPECT 核種である^{99m}Tc (140 keV) はもちろんのこと,¹²⁵I (28 keV) から¹¹¹In (171 keV, 245 keV) まで数多くの核 種の収集が可能である。四つまでのエネルギー ウインドウを設定することができるように設計 されているため,SPECT 撮像の特長である多 核種同時収集も可能である。¹³¹I はイメージン グのみならず放射性核種(RI)を用いた内用 療法にも利用される重要な RI であるが,放出 される γ線のエネルギーが 364 keV と高く, 本装置ではコリメータを透過する γ線量が多 くなり,良好な画像を得ることは難しい。

CT 部分は円錐状に X 線を照射しながら, 螺 旋回転をさせて, 画像データを収集する conebeam helical CT 装置が搭載されている。conebeam CT は CT 撮像の新しい技術であるが詳 細は本稿の趣旨と外れるため省略する。管電圧 は最大 90 kVp, 管電流は最大 180 μ A である。 高速フィルター補正逆投影法により画像再構成 が行われる。検出器ピクセルサイズは 50 μ で あり,100 μ 以下の空間分解能の画像が得られる。

得られた SPECT 画像と CT 画像は専用のソ フトウェア上で重ね合わせられ,両者の融合画 像が得られる。画像データは DICOM 3.0 形式



図 9(a) Jaszczak phantom

で出力することが可能である。

核医学検査の特長の一つに定量性が挙げられ る。Forrer ら¹⁶はこの SPECT 装置の定量性に ついて ^{99m}Tc 標識 2 メルカプトコハク酸を投与 したラットを対象として検証している。本装置 は仕様上最大 50 000 cps まで計数可能であるが, この範囲内で SPECT 装置による定量値とガン マカウンタで計数したカウント値との間に良好 な直線関係があることを確認し,優れた定量性 を報告している。

NanoSPECT/CT 装置を用いたイメージ ング

最も汎用されている放射性核種^{99m}Tcに関す る本装置の空間分解能と感度を測定してみたと ころ以下のようであった。

空間分解能に関しては、Jaszczak phantom (図 9(a))に 10 MBq の^{99m}Tc 溶液を入れて、開 口径 1.4 mm のコリメータを装着して 150 sec/ projection, 24 projections, 15 分間の撮像を行 った。この結果,径 1.1 mm の円柱がほぼ分離 されて描出され、径 1 mm の円柱の分離は不良 であった。空間分解能が 1.1 mm 程度であるこ とが確認できた(図 9(b))。感度に関しては、20 kBq 及び 200 kBq の^{99m}Tc を含有した 5 μ L の 水滴 を、150 sec/projection、24 projections で 15 分間かけて撮像した。両者とも明瞭に画像



図 9(b) ^{99m}Tc 溶液を満たした Jaszczak phantom の画像

化することができた。通常のマウスのイメージ ングでは10 MBq 程度の^{9m}Tc が投与されるた め,直径2mm程度の標的組織に投与量の 0.2%が集積すればシンチグラム上に描出する ことが可能であることを意味する。この感度は 通常の腫瘍イメージング製剤を用いて腫瘍病巣 を検出するのに十分なものである。

マウス及びラットを用いた in vivo imaging



図 10 ^{99m}Tc 標識リン酸化合物 15 MBq を投与した
ラット骨シンチグラフィ(左:CT 画像,中
央:骨シンチグラフィ,右:融合画像)(オ
ランダ Erasmus 大症例)



 図11 ¹²³I標識ミニガストリンを投与した膵腫瘍 AR42J移植マウスシンチグラフィ。1 MBq を腹腔内投与し6時間後に30分収集(ドイ ツ Marburg 大症例) では,^{99m}Tc 標識薬剤 (図 10),¹²³I 標識薬剤 (図 11),¹¹¹In 標識薬剤 (図 12)を用いた高分解能 画像が得られている。また,SPECT の特長で ある多核種同時収集についても検討が進められ ている (図 13)。

本装置の特長の一つとして¹²⁵Iから放出され る 28 keV の低エネルギーγ線の画像化が可能 であることが挙げられる。¹²⁵I は,核酸,抗体 などを標識した化合物が試薬として容易に入手 できること,その他の化合物に関しても標識用 のキットを購入すれば容易に標識できること, 半減期が 60 日と十分に長く経時的追跡による 観察が容易なことなどの理由で,従来から創薬



 図 12 ¹¹¹In 標識オクトレオスキャンを投与し たラットシンチグラフィ。33 MBq 投与 3 時間後の画像(オランダ Erasmus 大 症例)



図13^{99m}Tc骨シンチグラフィ(37 MBq)と ¹¹¹In標識オクトレオスキャン(18.5 MBq)の同時収集画像(ドイツ Juelich 研究センター症例)

Mar. 2008

研究や分子生物学的研究に広く利用されてきた 核種である170。放射性ヨード核種は種類が多く, 放出される γ線のエネルギーが 159 keV の¹²³I 標識を行えば SPECT 撮像に適した標識化合物 を作成することができ,¹³¹Iに置換すればβ線 放出核種であるため、内用療法への応用が可能 である。また,陽電子放出核種¹²⁴Iで標識すれ ば、PET装置で撮像することができる。した がって、¹²⁵I標識製剤での検討結果は様々な研 究に発展させていくことが可能である。一般的 に、125I は放出される y 線のエネルギーが低く、 生体内での吸収が強く in vivo imaging には不 利と考えられているが, 生体内でのγ線の飛 程は1 cm 程度あり、体重 20~30g 程度のマ ウスを対象にしてイメージングを行うには問題 はない17)。低エネルギーであるため、コリメー タを透過するγ線の影響がなく、バックグラ ウンドノイズの少ない画像を得ることが可能で ある。

当施設で、日本メジフィジックス社(西宮) より供給を受けた¹²⁵I 標識化合物(¹²⁵I 標識ガラ クトシル人血清アルブミンジエチレントリアミ ン五酢酸(GSA),¹²⁵I 標識イオマゼニール,¹²⁵I 標識15-(4-ヨードフェニル)-3(*R*,*S*)-メチル ペンタデカン酸(BMIPP))をマウスに投与し て本装置で画像化した。¹²⁵I 標識GSA 肝アシ アロシンチグラフィでは、肝の良好な描出を認 めた(図14)。¹²⁵I 標識イオマゼニール脳シン チグラフィではマウス脳の灰白質と白質の良好 な分離が可能であった¹⁸⁾。¹²⁵I 標識 beta-methylp-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) 心 脂肪酸代謝シンチグラフィではマウス左心室腔 が明瞭に描出され、左心室壁の前壁、側壁、中 隔、下壁、後壁の区別が可能であった(未発表)。

6. 他の小動物用 SPECT 装置

NanoSPECT 以外にも小動物用 SPECT 装置 の研究が進められており,数社から商品として 販売されている。

初期には, 臨床用 SPECT 装置にピンホール



図14¹²⁵I標識GSA肝アシアロシンチグラフィ ¹²⁵I 標識 GSA 11MBg 投与 30 分後の画像

コリメータを装着し,空間分解能の改善を図っ たものが多かったが,最近は小動物用に小口径 のガントリーを持ったものも開発されている。 コリメータは,上記のように,多穴ピンホール コリメータを用いて,高空間分解能を得ながら, 感度の改善を図っているものが大部分である⁷⁰。

Beekman らにより開発が進められている U-SPECT は代表的な小動物用高分解能 SPECT 装置である¹⁹⁾。このシステムは,三角形に配置 された三基の検出器の間に,円筒形の 75 穴の 開口を有するタングステン製多孔コリメータを 装着する仕組みになっている (図 15)。それぞ れの開口からの投影像が重なることがないよう にピンホールが配置されている。幾つかのピン ホールから投影像は検出器外に結像するため, 結果的には 69 個の独立した投影像が得られ,



図 15 U-SPECT 装置の多孔コリメータ。コリメータは 3 角形に配置された 3 基のカメラの中 心に置かれる(A)。コリメータはタングステン製で開口は 75 穴ある。(J. Nucl. Med., 48, p. 488 より SNM の許可を得て転載)

それらを再構成して断層画像を得るようになっ ている。現在は、0.3 mmの開口径のコリメー タが用意されており、0.35 mmという優れた 空間分解能が得られるが、その代償として撮像 範囲(Field of view: FOV)は狭くなっており²⁰⁾、 円筒状のコリメータの中心部の直径 11 mmの 範囲に限られている。この結果、1 回の撮像で はマウスの全体像を画像化することができず、 マウスを固定している寝台を移動させ、FOV を移動させて、撮像範囲の拡大を図るシステム になっている。3 回の移動でマウスの全体像を 得ることが可能と報告されている。

シンチレータに関しても分解能を高めるため の検討が進められている。通常、シンチレータ は大きな一つの結晶から構成されているが、シ ンチレータを小さな結晶に分割することにより 分解能の改善を図ることも検討されている。 MacDonald ら²¹⁾は NaI 結晶を2mm角に分割 することにより、1mm以下の空間分解能を得 ている。NaI に代わるシンチレータとして、臭 化ランタン(LaBr₃)も小動物用 SPECT への 応用が期待されている。LaBr₃ は発光量が NaI の1.75 倍多く、蛍光の減衰時間が25 ns 以下 と短いため、良好なエネルギー分解能(140 keV で 6% 以下)と時間分解能が得られる²²⁾。

シンチレータの代わりに半導体検出器を用い

て γ 線のエネルギーを直接, 電気信号に変換 するシステムの研究も、常温で作動するテルル 化カドミウム系半導体 (CdTe 及び CZT) 検 出器が商業的に供給されるようになったことで, 盛んになっている。CdTeやCZTはNaIと同 等以上の PDE を持っており、エネルギー分解 能も NaI よりも良好であるため(140 keV で 2 ~4%程度),高性能で小型の放射線検出器を 製作することが可能である。このため、動物用 SPECT への応用も研究されているが²³⁾,検出 器の価格が高いことが問題点である。今のとこ ろ,半導体素子は、シンチレータ内で発光した 光を強い電気信号に増幅させる光電子増倍管の 代わりに利用されることが多い。この目的では, アバランシェ光ダイオードが有名である。受光 した光子の量に応じた電気信号を出すようにな っており,真空管の一種と考えられる光電子増 倍管より丈夫で,小型であり,磁場などの影響 も受けないため、今後、利用される機会が増え るものと考えられる。しかし、エネルギー増幅 率が光電子増倍管の 100 万倍に比べて 250 倍と かなり低い⁷⁾。最近,この問題点を克服するた めに、小さなアバランシェ光ダイオードを多数 配列し、ガイガー領域で使用することにより光 電子増倍管に近い 10 万倍以上のエネルギー増 幅率を得ることが可能なシリコン光電子増倍装

製造業者	装置名	コリメータ開口	空間分解能	感度 (cps/MBq)	特徴・問題点
		径 (最小) (mm)	(mm)		
Bioscan	NanoSPECT	1.0	0.8	1,640	SPECT/CT 融合
					画像が得られる
Gamma Medica	X-SPECT	0.5	0.62	88	
Molecular	U-SPECT-I	0.3	0.35	-	FOV が小さい
Imaging					
NeuroPhysics	MollyQ-30	-	0.30	-	
Siemens	Inveon	0.5	~ 0.7	$\sim 1,000$	

表 3 小動物用 SPECT 装置

文献 7) および各社ホームページより

置が開発されたため、今後の研究の展開が期待 される²⁴⁾。

商品として販売されている小動物用 SPECT 装置は,NanoSPECT,U-SPECT を含めて数 機種あるが,それらの特徴を表3にまとめた⁷⁾。

7. まとめ

小動物の *in vivo* imaging は,生体内での代 謝動態の経時的観察を同一個体で行うことが可 能であるため新規薬剤の開発研究などに必須の 研究手法となりつつある。RI標識薬剤を用い た核医学検査は生体の機能情報を得られるため, 小動物の *in vivo* imaging において重要な役割 を果たしている。SPECT は,PET と比較して 感度,定量性の点で劣るものの,優れた空間分 解能が得られること,半減期の比較的長い核種 が多いため長期の観察を行いやすいこと,放出 される γ 線のエネルギーの異なる多核種の同 時観察が可能であることなどの特長があるため, 今後,この分野で果たす役割が大きくなってく るものと考えられる。

文 献

- Brownell, G., Theory of Isotope Scanning, Medical Isotope Scanning, pp. 1-12, IAEA, Vienna (1959)
- Cherry, S. R., Sorenson, J. A. and Phelps, M. E., Physics in Nuclear Medicine, 3rd eds., pp. 227-

251, Saunders, Philadelphia (2003)

- Brownell, G., Theory of radioisotope scanning, *Int.* J. Appl. Radiat. Isot., 3, 181-192 (1958)
- Anger, H. O. and Davis, D. H., Gamma-ray detection efficiency and image resolution in sodium iodine, *Rev. Sci. Instrum.*, 35, 693-697 (1964)
- Anger, H. O., Scintillation camera with multichannel collimators, J. Nucl. Med., 5, 515-531 (1964)
- Anger, H. O. and Rosenthal, D. J., Scintillation camera and positron camera, Medical Radioisotope Scanning, pp. 59-82, IAEA, Vienna (1959)
- Madsen, M. T., Recent advances in SPECT imaging, J. Nucl. Med., 48, 661-673 (2007)
- Cannon, T. and Fenimore, E., Coded aperture imaging : many holes make light work, *Opt. Eng*, 19, 283-289 (1980)
- English, J. R., Accorsi, R., Idoine, J. D., Parker, J. A., Renze, J. T., Lanza, R. C. and Frangioni, J. V., Sub-millimeter technetium-99m calibration sources, *Mol. Imaging Biol.*, 4, 380-384 (2002)
- 10) Schellingerhout, D., Accorsi, R., Mahmood, U., Idoine, J., Lanza, R. C. and Weissleder, R., Coded aperture nuclear scintigraphy : a novel small animal imaging technique, *Mol. Imaging*, 1, 344-353 (2002)
- Formiconi, A. and Collimators, Q., J. Nucl. Med., 46, 8-15 (2002)
- 12) Wahl, R. L., Quint, L. E., Cieslak, R. D., Aisen, A. M., Koeppe, R. A. and Meyer, C. R., "Anatometabolic" tumor imaging : fusion of FDG PET with

CT or MRI to localize foci of increased activity, J. Nucl. Med, 34, 1190-1197 (1993)

- 13) Beyer, T., Townsend, D. W., Brun, T., Kinahan, P. E., Charron, M., Roddy, R., Jerin, J., Young, J., Byars, L. and Nutt, R., A combined PET/CT scanner for clinical oncology, *J. Nucl. Med.*, 41, 1369-1379 (2000)
- 14) Hasegawa, B. H., Iwata, K., Wong, K. H., Wu, M. C., Da Silva, A. J., Tang, H. R., Barber, W. C., Hwang, A. H. and Sakdinawat, A. E., Dual-modality imaging of function and physiology, *Acad. Radiol.*, 9, 1305-1321 (2002)
- Schillaci, O., Hybrid SPECT/CT : a new era for SPECT imaging?, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 32, 521-524 (2005)
- 16) Forrer, F., Valkema, R., Bernard, B., Schramm, N. U., Hoppin, J. W., Rolleman, E., Krenning, E. P. and de Jong, M., In vivo radionuclide uptake quantification using a multi-pinhole SPECT system to predict renal function in small animals, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **33**, 1214-1217 (2006)
- 17) Beekman, F. J., McElroy, D. P., Berger, F., Gambhir, S. S., Hoffman, E. J. and Cherry, S. R., Towards in vivo nuclear microscopy : iodine-125 imaging in mice using micro-pinholes, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **29**, 933-938 (2002)
- 18) 藤井博史, 小島良紀, 小動物用イメージング装置

NanoSPECT/CT, Isotope News, 633, 14-16 (2007)

- 19) Beekman, F. J., van der Have, F., Vastenhouw, B., van der Linden, A. J., van Rijk, P. P., Burbach, J. P. and Smidt, M. P., U-SPECT-I: a novel system for submillimeter-resolution tomography with radiolabeled molecules in mice, *J. Nucl. Med*, 46, 1194-1200 (2005)
- Vastenhouw, B. and Beekman, F., Submillimeter total-body murine imaging with U-SPECT-I, J. Nucl. Med., 48, 487-493 (2007)
- 21) MacDonald, L. R., Patt, B. E., Iwanczyk, J. S., Tsui, B. M. W., Wang, Y., Frey, E. C., Wessell, D. E., Acton, P. D. and Kung, H. F., Pinhole SPECT of mice using the LumaGEM gamma camera, *IEEE Tran. Nucl. Science*, 48, 830-836 (2001)
- 22) Moses, W. and Shah, K., Potential for RbGd2Br7 : Ce, LaBr3: Ce, LaBr3: Ce, and LuI3: Ce in nuclear medical imaging, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, **537**, 317-320 (2005)
- 23) Kim, H., Furenlid, L. R., Crawford, M. J., Wilson, D. W., Barber, H. B., Peterson, T. E., Hunter, W. C., Liu, Z., Woolfenden, J. M. and Barrett, H. H., SemiSPECT : a small-animal single-photon emission computed tomography (SPECT) imager based on eight cadmium zinc telluride (CZT) detector arrays, *Med. Phys.*, 33, 465-474 (2006)
- 24) 村山秀雄,次世代 PET 装置の開発,日放技会誌, 62,786-796 (2006)