

## 1. 1 PET

# <sup>123</sup>I-*iomazenil* および脳血流 single-photon emission computed tomography を用いた貧困灌流の検出精度:アセタゾラミド反応性との比較

黒田博紀<sup>1</sup>、小笠原邦昭<sup>1</sup>、鈴木太郎<sup>1</sup>、麻生謙太<sup>1</sup>、千田光平<sup>1</sup>、  
小林正和<sup>1</sup>、吉田研二<sup>1</sup>、佐々木敏秋<sup>2</sup>、寺崎一典<sup>2</sup>、小川 彰<sup>1</sup>

<sup>1</sup>岩手医科大学医学部 脳神経外科学講座  
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

<sup>2</sup>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

## 1 はじめに

脳主幹動脈の慢性閉塞性病変により、その血管支配領域の灌流圧が低下し脳虚血症状が出現することが知られている。この血行力学的脳虚血は、脳循環代謝の障害の程度により次のような段階に分類される<sup>1,2)</sup>。灌流圧の低下に対し、初期は細動脈を拡張させ脳血液量 cerebral blood volume(CBV)を増加させることで脳血流量 cerebral blood flow(CBF) を維持する代償機構(脳血管自動調節能)が働く。細動脈拡張が最大となった後もさらに灌流圧が低下していくと CBF も低下するが、この段階では脳酸素摂取率 oxygen extraction fraction(OEF)が亢進することで脳酸素代謝量 cerebral metabolic rate of oxygen(CMRO<sub>2</sub>)は維持される。この状態を貧困灌流という。灌流圧がさらに低下すると代償機構も限界となり CMRO<sub>2</sub> を維持できずに不可逆的脳損傷である脳梗塞に陥る<sup>1,2)</sup>。

臨床的にも症候性内頸動脈系閉塞性病変を持つ患者において、貧困灌流を示す OEF の上昇は、将来の脳虚血発作を起こす独立した予測因子であることが証明されており<sup>3-5)</sup>、血行再建術の適応とされている<sup>3,4,6)</sup>。しかし、現時点で OEF は直接的には positron emission tomography(PET)でのみしか知ることができない。PET は装置の普及率の低さ、高費用、患者への侵襲が強いなどの問題で広く臨床に応用できない。PET の代わりとして、より簡便で普及度の高い脳血流 single photon emission computed

tomography(SPECT)が臨床応用されている。すなわち、脳血流 SPECT において脳血管拡張物質であるアセタゾラミドを利用して測定される脳血管拡張能あるいは脳血管反応性(cerebrovascular reactivity : CVR)の低下は OEF の上昇を示し<sup>7, 8)</sup>、将来の脳虚血発作を起こす独立した予測因子であることが証明されている<sup>9)</sup>。しかし、アセタゾラミドには Stevens-Johnson 症候群をはじめとした様々な副作用があり、臨床的に問題がある<sup>10)</sup>。従って、安全、簡便でかつ高い精度で貧困灌流を検出する新たな方法が望まれる。

最近、てんかんの焦点検出のために<sup>123</sup>I-iomazenil(IMZ) SPECT が開発され、臨床応用されている。IMZ SPECT は 大脳半球皮質神経細胞における benzodiazepine receptor binding potential を表すとされ、神経細胞の不可逆的脳損傷あるいは壊死があればその集積は低下する<sup>11, 12)</sup>。この集積メカニズムから IMZ の集積率は内頸動脈系閉塞性病変をもつ患者において、CMRO<sub>2</sub> と相関することが報告されている<sup>13)</sup>。OEF は理論的に CMRO<sub>2</sub>/CBF の関数であることから、CMRO<sub>2</sub> を IMZ 集積率に入れ替えた IMZ 集積率/CBF は OEF を表すことが予想される<sup>14)</sup>。本研究では、脳主幹動脈閉塞狭窄性病変において SPECT における IMZ 集積率/CBF 画像がアセタゾラミド反応性画像にとって代われる貧困灌流の検出精度を持つのかを PET による OEF 画像を gold standard として前向き研究にて検討した。

## 2 対象および方法

### 2.1 対象

2007 年 10 月から 2010 年 11 月までの期間で以下の条件を満たす症例を前向きに登録した。1)内頸動脈系の側脳主幹動脈閉塞狭窄症、2)動脈硬化性が原因と考えられる、3)過去 6 ヶ月以内に一過性脳虚血発作あるいは完成卒中の既往がある、4)日常生活が自立している、5)MRI 上大脳半球皮質梗塞がない分水嶺梗塞を示す白質の脳虚血病変がある。上記の条件を満たした症例は 70 例あり、このうち PET 検査が可能であった 64 例(内頸動脈狭窄症：27 例、内頸動脈閉塞症：24 例、中大脳動脈狭窄症：8 例、中大脳動脈閉塞症：5 例)を対象とした。性別は男性 50 例、女性 14 例、年齢は 31 歳から 82 歳(平均年齢 61 歳)であった。

本研究は本施設の倫理委員会の承認(H17-26)を得ており、PET を施行する者すべてに文書でインフォームドコンセントを取得した。

### 2.2 PET 測定法

PET 装置は SET-3000GCT/M(Shimadzu Corp, Kyoto, Japan)を使用した。本装置の空間分解能は半値幅 3.5mm であり、スライス厚は 2.6mm である。ポジトロン放出核種は、小型サイクロトロン MCY1750(Shimadzu Corp, Kyoto, Japan)にて作成した<sup>15</sup>Oを用いた。<sup>15</sup>O<sub>2</sub>74MBq の 20 分吸入により CBF を、<sup>15</sup>O<sub>2</sub>74MBq の 20 分吸入により OEF を、<sup>15</sup>O444MBq 吸入法により CBV をそれぞれ定量した。CBF と OEF から CMRO<sub>2</sub> を算出した<sup>15-17)</sup>。

### 2.3 SPECT 測定法

SPECT 装置は PRISM3000XP(Shimadzu Corp, Kyoto, Japan)を使用した。本装置のスライス厚は 4.45mm である。CBF 測定時の使用核種は N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]-iodoamphetamine(IMP)で、定量法は<sup>123</sup>I-IMP dual table autoradiography(DTARG)法を用いた<sup>18)</sup>。<sup>123</sup>I-IMP 111MBq の静注開始 10 分後に動脈採血を行い、動脈中の放射能濃度を測定した。<sup>123</sup>I-IMP 静注 20 分後にアセタゾラミド 1.0g を投与し、30 分後に再び<sup>123</sup>I-IMP 111MBq を静注した。初回の<sup>123</sup>I-IMP 静注と同時に収集を開始し 58 分間の dynamic 収集を行った。得られた収集データより DTARG 処理ソフトにより定量画像を作成した。0~28 分のデータで安静時(アセタゾラミド負荷前)CBF を、30~58 分のデータでアセタゾラミド負荷時 CBF を測定し、さらに CVR を計測した。CVR(%)は[(アセタゾラミド負荷時 CBF - 安静時 CBF)/安静時 CBF]×100 で定義した。

また、同装置で<sup>123</sup>I-IMZ を使用核種とし、静注から 2 時間 46 分後に収集を開始し 28 分間の収集を行った。得られた収集データより再構成を行い IMZ 集積画像を作成した<sup>11, 12, 19)</sup>。Three-dimensional

stereotaxic regions of interest template (3DSRT) を用いて、画像演算により IMZ 集積率/CBF 画像を作成した。

#### 2.4 データ解析

すべての PET、SPECT 画像において、3DSRT を用いて中大脳動脈皮質領域である 5 つの関心領域 (precentral, central, parietal, angular, and temporal) を加算し、その平均値を算出した (Fig. 1)<sup>20)</sup>。



Fig. 1. Diagrams showing some of the regions of interest (ROIs) in a three-dimensional stereotaxic regions of interest template (3DSRT). The white ROIs (precentral, central, parietal, angular, and temporal segments) indicate territories perfused by the bilateral middle cerebral arteries.

さらに、IMZ 集積率/CBF 画像では病側/健側比を算出した。それぞれの症例において、病側中大脳動脈皮質領域の PET-OEF 値と SPECT-CBF 値、SPECT-CVR 値、SPECT-IMZ 集積率/CBF 比とを比較した。これらの比較には、直線回帰を行い、相関係数を算出後検定し、危険率 5%以下を有意な相関とした。また、健常群 10 例に同様な検査を行い、各パラメーターの正常値を求めたところ、PET-OEF 値：44.4 ± 3.8(mean ± SD)%、SPECT-CBF 値：35.9 ± 4.4 ml/100g/min、SPECT-CVR 値：36.8 ± 9.2%、SPECT-IMZ 集積率/CBF 比：1.001 ± 0.050 であった。貧困灌流の定義は正常値の mean+2SD 以上の PET-OEF 値 (52.0%) とした。SPECT-CBF 値、SPECT-CVR 値、SPECT-IMZ 集積率/CBF 比の貧困灌流の診断精度を求めるために、Receiver operating characteristic(ROC)解析を行った。

### 3 結果

SPECT-CBF 値と PET-OEF 値の間には有意な負の相関を認めた( $r=-0.412$ ,  $P<0.0006$ )(Fig. 2)。

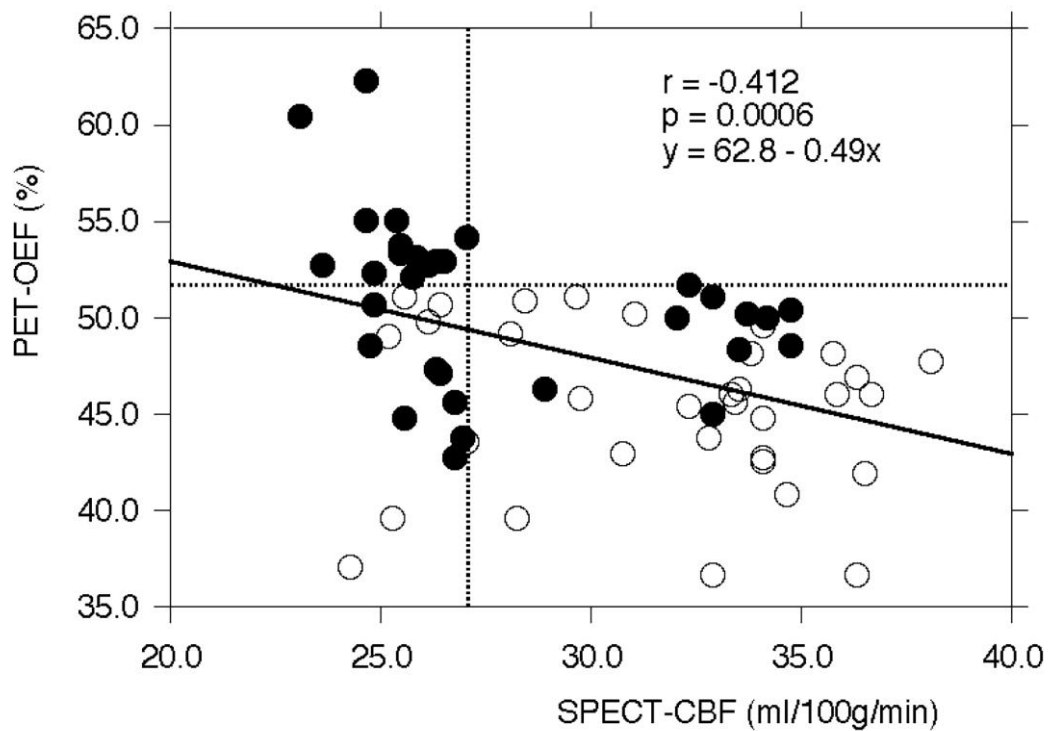


Fig. 2. Correlation between single photon emission computed tomography (SPECT)- cerebral blood flow (CBF) and positron emission tomography (PET)- oxygen extraction fraction (OEF) in 64 patients. Dashed horizontal lines denote mean + 2 SD of PET-OEF obtained in healthy volunteers. Dashed vertical lines denote mean - 2 SD of SPECT-CBF obtained in healthy volunteers. Closed circles show patients with reduced cerebrovascular reactivity (CVR), and open circles show patients with normal CVR.

ROC 解析を用いた SPECT-CBF 値における貧困灌流検出の感度は 100%(14/14)、特異度は 70%(35/50)、陽性予測率は 48%(14/29)、陰性予測率は 100%(35/35)であった。この時の SPECT-CBF 値の cut-off 値は、正常値の mean-2SD である 27.1ml/100g/min であった。

SPECT-CVR 値と PET-OEF 値の間には有意な負の相関を認めた( $r=-0.559$ ,  $P<0.0001$ )(Fig. 3)。

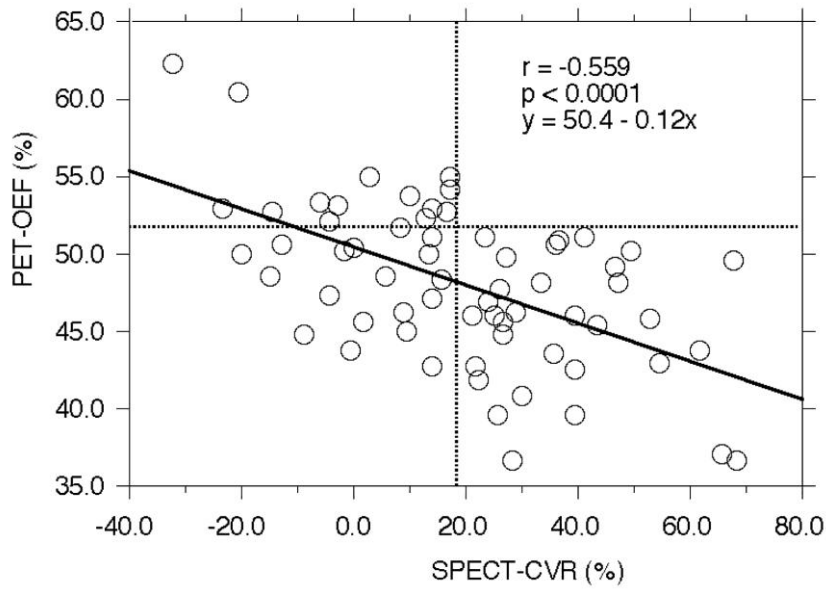


Fig. 3. Correlation between SPECT-CVR and PET-OEF in 64 patients. Dashed horizontal lines denote mean + 2 SD of PET-OEF obtained in healthy volunteers. Dashed vertical lines denote mean - 2 SD of SPECT-CVR obtained in healthy volunteers.

ROC 解析を用いた SPECT-CVR 値における貧困灌流検出の感度は 100%(14/14)、特異度は 64%(32/50)、陽性予測率は 44%(14/32)、陰性予測率は 100%(32/32)であった。この時の SPECT-CBF 値の cut-off 値は、正常値の mean-2SD である 18.4%であった。

さらに、SPECT-CBF 値に SPECT-CVR 値を併用した場合には貧困灌流検出の感度は 100%(14/14)、特異度は 84%(42/50)、陽性予測率は 64%(14/22)、陰性予測率は 100%(42/42)に上昇した(Fig. 2)。

SPECT-IMZ 集積率/CBF 比と PET-OEF 値の間には有意な正の相関を認めた( $r=0.605$ ,  $P<0.0001$ )(Fig. 4)。

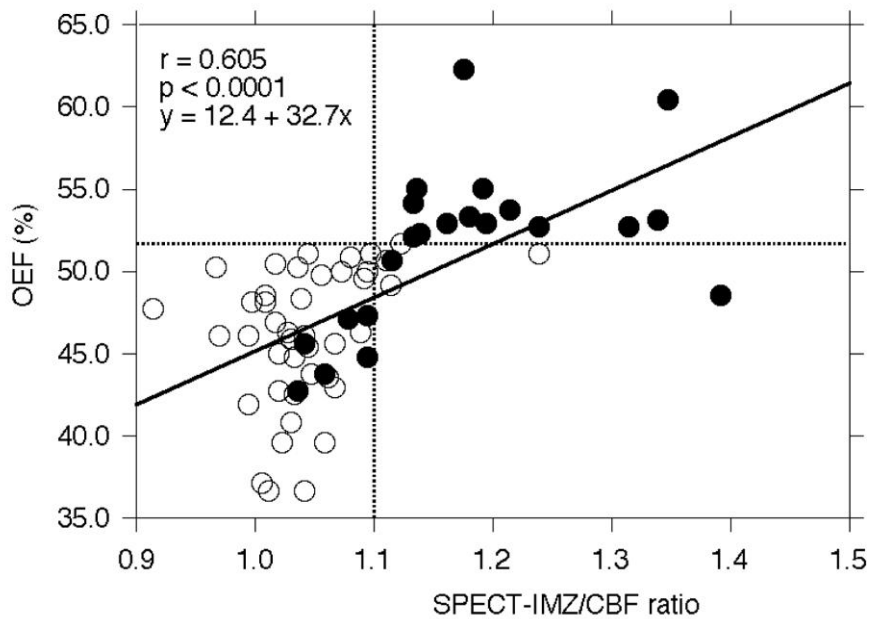


Fig. 4. Correlation between SPECT-<sup>123</sup>I-iodoamphetamine (IMZ)/CBF ratios and PET-OEF in 64 patients. Dashed horizontal and vertical lines denote mean + 2 SD of SPECT-IMZ/CBF ratios and PET-OEF obtained in healthy volunteers, respectively. Closed circles show patients with both of reduced CBF and reduced CVR.

ROC解析を用いた SPECT-IMZ 集積率/CBF 比における貧困灌流検出の感度は 100%(14/14)、特異度は 88%(44/50)、陽性予測率は 70%(14/20)、陰性予測率は 100%(44/44)であった。この時の SPECT-IMZ 集積率/CBF 比の cut-off 値は、正常値の mean+2SD である 1.1 であった。

さらに SPECT-IMZ 集積率/CBF 比に SPECT-CBF 値および SPECT-CVR 値を併用した場合には貧困灌流検出の感度は 100%(14/14)、特異度は 96%(48/50)、陽性予測率は 88%(14/16)、陰性予測率は 100%(48/48)に上昇した(Fig. 4)。

Fig. 5 に代表症例を提示する。症例は右内頸動脈閉塞症例である。右大脳半球で SPECT-CBF 値と SPECT-CVR 値は低下しており、SPECT-IMZ 集積率/CBF は上昇している。同部の PET-OEF 値は上昇しており、貧困灌流を示している。

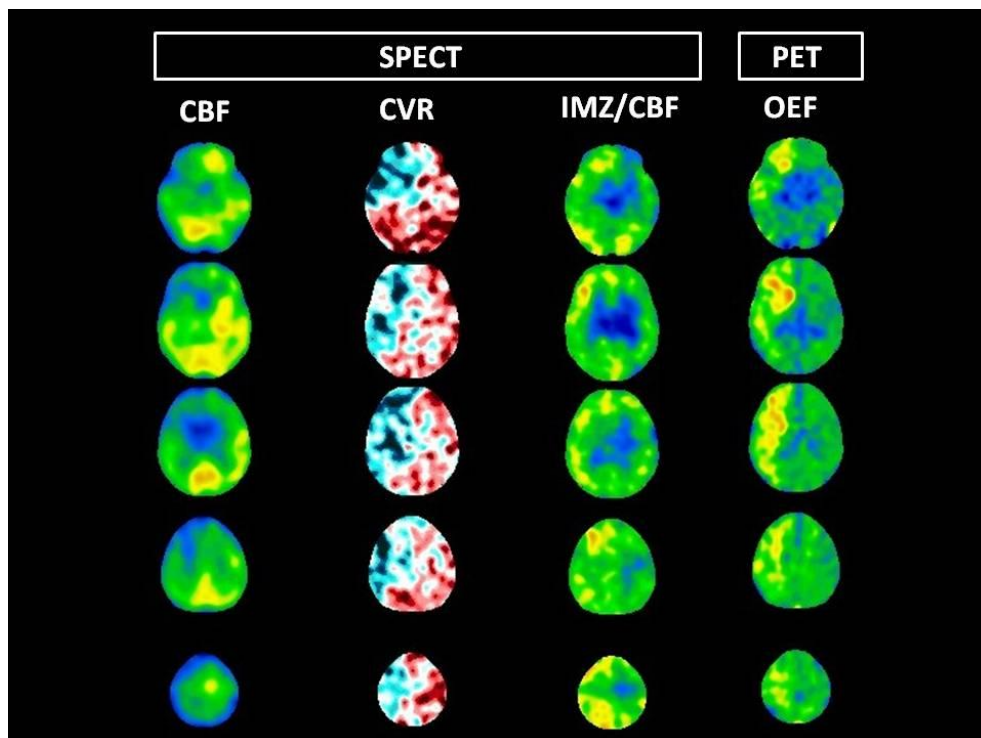


Fig. 5. A 74-year-old man with symptomatic right internal carotid artery occlusion and a transient ischemic attack manifesting as left motor weakness. CBF SPECT show reduced CBF and CVR in the right cerebral hemisphere in which PET-OEF and SPECT-IMZ/CBF ratios are increased.

一方、左内頸動脈閉塞症例である Fig. 6 の左大脳半球では、SPECT-CBF 値と SPECT-CVR 値は低下しているが、SPECT-IMZ 集積率/CBF は左右大脳半球で同等である。PET-OEF 画像は SPECT-IMZ 集積率/CBF 画像と同じ所見で、貧困灌流を示していない。

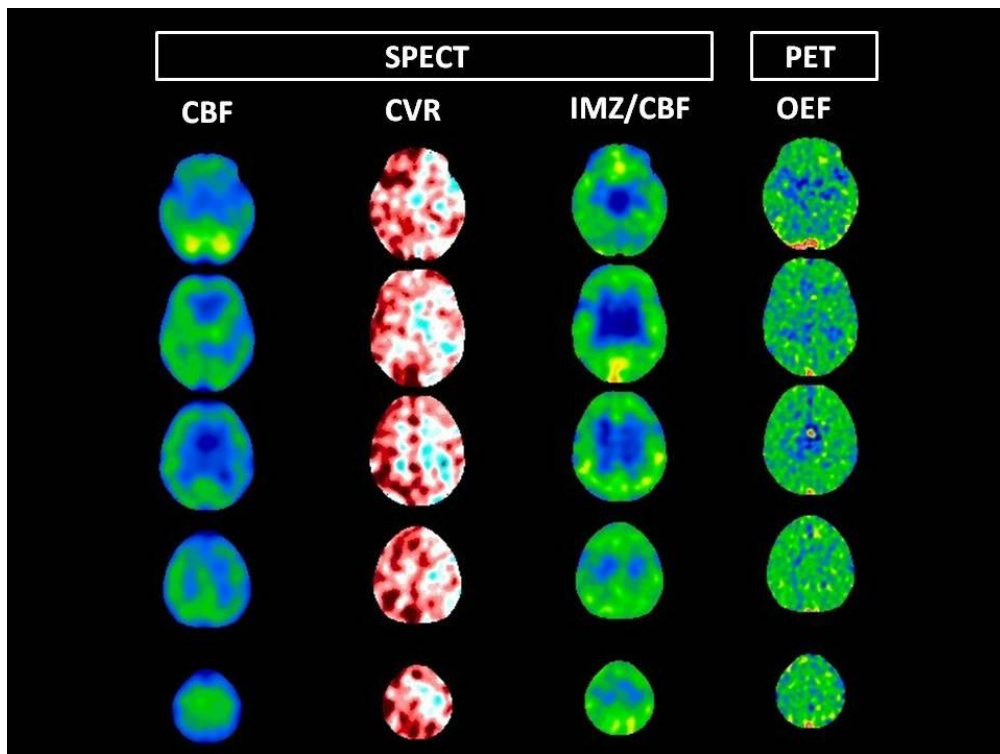


Fig. 6. A 71-year-old man with left internal carotid artery occlusion and a transient ischemic attack manifesting as right motor weakness. CBF SPECT show reduced CBF and CVR in the left cerebral hemisphere in which PET-OEF and SPECT-IMZ/CBF ratios are not increased.

#### 4 考察

血行力学的脳虚血における脳循環代謝の障害の段階を考えると、脳血管自動調節能により細動脈拡張が最大となった後もさらに灌流圧が低下していくと CBF が低下する。この段階が OEF が上昇する貧困灌流であり、本研究の最初の結果である「SPECT-CBF 値と PET-OEF 値の間に有意な負の相関」と一致する。また、SPECT-CBF 値における貧困灌流検出の陰性予測率は 100%であったことから、CBF が低下していなければ OEF は上昇することはないとの結論も上記の理論と一致する。一方、SPECT-CBF 値における貧困灌流検出の陽性予測率は 48%と低い値であった。すなわち、CBF が低下していても半数以上の症例で貧困灌流は示していなかった。これより、脳主幹動脈の症候性慢性閉塞性病変における CBF 低下の他のメカニズムの存在が考えられる。本症例群において、血行力学的脳虚血により大脳半球白質のみに病変があっても以下の 2つのメカニズムにより対応する大脳半球皮質の代謝が低下し、結果として CBF も低下する（いわゆる matched perfusion による CBF 低下）ことが知られている。一つは、大脳半球白質に脳虚血巣を形成する血行力学的脳虚血は、大脳半球皮質に MRI 上所見がでない程度の選択的な脳虚血壊死を広範にきたすとされており<sup>21)</sup>、結果として脳代謝が低下する。もう一つは、脳虚血壊死に陥った大脳半球白質の活動性が低下し、それと線維連絡のある大脳半球皮質神経細胞が形態は保たれているものの活動性低下が影響し、結果として脳代謝が低下する遠隔効果の存在である<sup>22)</sup>。

本研究の第二の結果である「SPECT-CVR 値と PET-OEF 値との間の有意な負の相関」はこれまでの報告と一致する<sup>7,8)</sup>。また、SPECT-CVR 値における貧困灌流検出の陰性予測率は 100%であったことから、CVR が低下していなければ OEF は上昇することはないと結論され、CVR の低下は脳血管自動調節能出動による細動脈拡張の限界を表しているという理論とも一致する。一方、SPECT-CBF 値と同様に、



SPECT-CVR 値における貧困灌流検出の陽性予測率は半数以下であった。この理由としては、以下の 2 つのメカニズムが考えられる。1 つは、最大限に脳血管自動調節能が起動されているが、まだ CBF が低下していないぎりぎりの段階にいる場合である。もう一つは、前述したような代謝の低下により化学反応が起こらず、アセタゾラミドの脳血管拡張効果が発揮されない場合である。

SPECT-CBF 値あるいは SPECT-CVR 値とも単独では、貧困灌流検出の陽性予測率が半数以下であったため、次に両者を併用して解析してみた。現時点での日常臨床では、この併用により貧困灌流を診断しているが、陽性予測率は 64% に上昇したものの決して高い数字ではない。

本研究の最大の目的である SPECT-IMZ 集積率/CBF 比と PET-OEF 値との関係では、有意な正の相関を認めた。さらに SPECT-IMZ 集積率/CBF 比における貧困灌流検出の陽性予測率および陰性予測率は SPECT-CBF 値と SPECT-CVR 値の併用法と同等であった。これはすなわち、SPECT-CVR 値を測定するためのアセタゾラミド投与に関連する様々な副作用を考慮すると、SPECT-IMZ 集積率/CBF 比における貧困灌流検出の臨床的有用性を示すものと考えられる。一方、SPECT-IMZ 集積率/CBF 比においても貧困灌流検出の陽性予測率は 70% であり、決して高い数字ではなかった。SPECT-IMZ 集積率/CBF 比が上昇していても貧困灌流を示さない理由は、SPECT-IMZ 集積率が  $CMRO_2$  を必ずしも反映していないことが考えられる<sup>14)</sup>。その理由として、上述した遠隔効果が考えられる。すなわち、脳虚血壊死に陥った大脳半球白質の活動性が低下し、それと線維連絡のある大脳半球皮質神経細胞が形態は保たれているものの活動性低下が影響し、結果として脳代謝が低下する。この状態では大脳半球皮質の  $CMRO_2$  は低下しているが、大脳半球皮質神経細胞そのものは生存しているため IMZ 集積率は低下しない<sup>14, 21, 22)</sup>。

最終的に、SPECT-IMZ 集積率/CBF 比に SPECT-CBF 値および SPECT-CVR 値を加えて 3 者を併用すると、貧困灌流検出の陽性予測率は 90% 近くまでに改善した。以上のことを踏まえると、脳主幹動脈の症候性一側性慢性閉塞性病変において貧困灌流検出のための検査フローチャートは Fig. 7 のようになる。まず、脳血流 SPECT を行い、SPECT-CBF 値を測定し、低下している症例のみに対し、次に  $^{123}I$ -IMZ SPECT を行う。SPECT-IMZ 集積率/CBF 画像からその患側/健側比を算出し、上昇している症例のみに対し、最後にアセタゾラミド負荷脳血流 SPECT を行う。この検査で SPECT-CVR 値が低下している症例を最終的に貧困灌流と診断する。

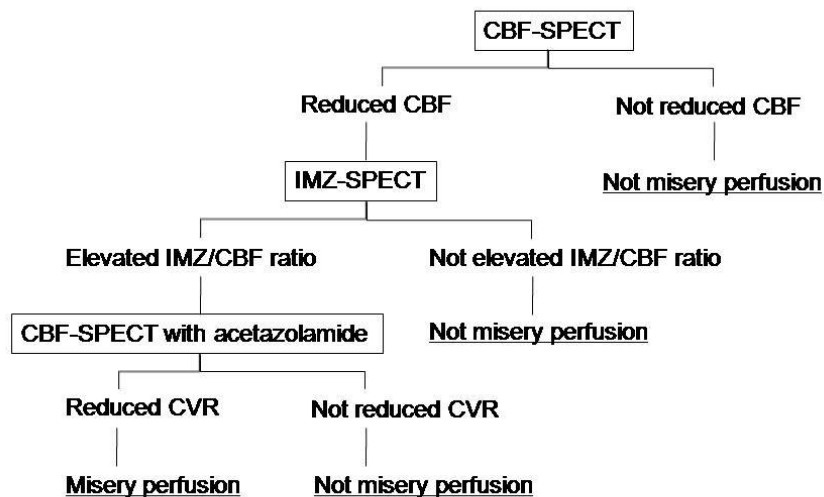


Fig. 7. Flow chart detailing the algorithm for detection of misery perfusion using SPECT.

本研究の限界としては、 $^{123}\text{I}$ -IMZ は大脳皮質の benzodiazepine receptor に結合する物質であり、大脳白質の評価は不能であること、SPECT-IMZ 集積率画像は定性画像であって、患側/健側比による相対評価を行うため、両側の閉塞性病変では評価不能であることがあげられる。

## 5 結語

一側性症候性内頸動脈系閉塞狭窄性病変において、 $^{123}\text{I}$ -IMZ SPECT と脳血流 SPECT から算出した SPECT-IMZ 集積率/CBF 比による貧困灌流の検出精度は、SPECT-CBF および SPECT-CVR によるそれと同等である。アセタゾラミドの副作用を考えると、まず、脳血流 SPECT と  $^{123}\text{I}$ -IMZ SPECT を行い、SPECT-IMZ 集積率/CBF 比が上昇している症例のみにアセタゾラミド負荷脳血流 SPECT を行うべきと結論する。

## 参考文献

- 1) Powers WJ, Press GA, Grubb RL, et al.: The effect hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of cerebral circulation. *Ann Intern Med* 106, 27-35, 1987.
- 2) Powers WJ: Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 29, 231-240, 1991.
- 3) Baron JC, Boussier MG, Rey A, et al.: Reversal of focal "misery-perfusion" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia: a case study with  $^{15}\text{O}$  positron emission tomography. *Stroke* 12, 454-459, 1981.
- 4) Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al.: Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 280, 1055-1060, 1998.
- 5) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, et al.: Significance of increased oxygen extraction fraction in 5-year prognosis of major cerebral arterial occlusive disease. *J Nucl Med* 40, 1992-1998, 1999.
- 6) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, et al.: Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive disease from PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61, 18-25, 1996.
- 7) Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, et al.: Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? *Stroke* 32, 2110-2116, 2001.
- 8) Yamauchi H, Okazawa H, Kishibe Y, et al.: Oxygen extraction fraction and acetazolamide reactivity in symptomatic carotid artery disease. *J Neurosurg Psychiatry* 75, 33-37, 2004.
- 9) Ogasawara K, Ogawa A and Yoshimoto T: Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion: a xenon-133 single-photon emission computed tomography study. *Stroke* 33, 1857-1862, 2002.
- 10) Ogasawara K, Tomitsuka N, Kobayashi M, et al.: Stevens- Johnson syndrome associated with intravenous acetazolamide administration for evaluation of cerebrovascular reactivity. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 46, 161-163, 2006.
- 11) Hatazawa J, Satoh T, Shimosegawa E, et al.: Evaluation of cerebral infarction with iodine 123-iomazenil SPECT. *J Nucl Med* 36, 2154-2161, 1995.
- 12) Hatazawa J, Shimosegawa E, Satoh T, et al.: Central benzodiazepine receptor distribution after subcortical hemorrhage evaluated by means of [ $^{123}\text{I}$ ] iomazenil and SPECT. *Stroke* 26, 2267-2271, 1995.
- 13) Dong Y, Fukuyama H, Nabatame H, et al.: Assessment of benzodiazepine receptors using iodine-123-labeled iomazenil single-photon emission computed tomography in patients with ischemic cerebrovascular disease. A comparison with PET study. *Stroke* 28, 1776-1782, 1997.

- 14) Chida K, Ogasawara K, Aso K, et al.: Central benzodiazepine receptor binding potential/cerebral blood flow images on SPECT correlate with oxygen extraction fraction images on PET in patients with chronic unilateral middle cerebral or internal carotid artery occlusive disease. *J Nucl med*, in press.
- 15) Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, et al.: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using  $^{15}\text{O}$  and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 4, 727-736, 1980.
- 16) Lammertsma AA and Jones T: Correction for the presence of intravascular oxygen-15 in the steady-state technique for measuring regional oxygen extraction ratio in the brain: 1. Description of the method. *J Cereb Blood Flow Metab* 3, 416-424, 1983.
- 17) Ibaraki M, Miura S, Shimosegawa E, et al.: Quantification of cerebral blood flow and oxygen metabolism with 3-dimensional PET and  $^{15}\text{O}$ : validation by comparison with 2-dimensional PET. *J Nucl Med* 49, 50-59, 2008.
- 18) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, et al.: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 35, 2019-2030, 1994.
- 19) Ogasawara K, Ito H, Sasoh M, et al.: Quantitative measurement of regional cerebrovascular reactivity to acetazolamide using [ $^{123}\text{I}$ ]iodoamphetamine autoradiographic method with single photon emission computed tomography: validation study using [ $^{15}\text{O}$ ]  $\text{H}_2\text{O}$  positron emission tomography. *J Nucl Med* 44, 520-525, 2003.
- 20) Takeuchi R, Matsuda H, Yoshioka K, et al.: Cerebral blood flow SPECT in transient global amnesia with automated ROI analysis by 3DSRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31, 578-589, 2004.
- 21) Yamauchi H, Nishii R, Higashi T, et al.: Selective neuronal damage and Wisconsin Card Sorting Test performance in atherosclerotic occlusive disease of the major cerebral artery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press.
- 22) Baron JC, Bousser MG, Comar D, et al.: "Crossed cerebellar diaschisis" in human supratentorial brain infarction. *Trans Am Neurol Assoc* 105, 459-461, 1981.

## **Accuracy of $^{123}\text{I}$ -iomazenil uptake/cerebral blood flow single-photon emission computed tomography imaging for detecting misery perfusion in patients with chronic unilateral internal carotid or middle cerebral artery occlusive disease: comparison with a combination of cerebrovascular reactivity to acetazolamide and cerebral blood flow**

Hiroki Kuroda<sup>1</sup>, Kuniaki Ogasawara<sup>1</sup>, Taro Suzuki<sup>1</sup>, Kohei Chida<sup>1</sup>, Kenta Aso<sup>1</sup>,  
Masakazu Kobayashi<sup>1</sup>, Kenji Yoshida<sup>1</sup>, Toshiaki Sasaki<sup>2</sup>, Kazunori Terasaki<sup>2</sup>  
and Akira Ogawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Iwate Medical University  
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan.

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

### **Abstract**

The aim of the present study was to determine which detects misery perfusion on positron emission tomography (PET) more accurately in patients with unilateral major cerebral artery occlusive diseases,  $^{123}\text{I}$ -iomazenil (IMZ) uptake/cerebral blood flow (CBF), or a combination of CBF and cerebrovascular reactivity (CVR) to acetazolamide on single-photon emission computed tomography (SPECT). In 64 patients with unilateral middle cerebral artery (MCA) or internal carotid artery occlusive disease, oxygen extraction fraction (OEF), CBF, CVR to acetazolamide and IMZ uptake were assessed using  $^{15}\text{O}$ -PET and *N*-isopropyl-*p*- $^{123}\text{I}$ -iodoamphetamine, and IMZ SPECT, respectively. A region of interest (ROI) was automatically placed in the MCA territory using a three-dimensional stereotaxic ROI template. A significant correlation was observed between PET-OEF and SPECT-CBF ( $r=-0.412$ ;  $P<0.0006$ ), SPECT-CVR ( $r=-0.559$ ;  $P<0.0001$ ), or affected side-to-contralateral side asymmetry on SPECT-IMZ/CBF ( $r=0.605$ ;  $P<0.0001$ ). A combination of SPECT-CBF and SPECT-CVR or affected side-to-contralateral side asymmetry on SPECT-IMZ/CBF detected misery perfusion (PET-OEF > the mean +2 SD obtained in normal subjects) with 64% or 70% positive- and 100% or 100% negative-predictive values, respectively. These data suggested that IMZ/CBF asymmetry on SPECT detects misery perfusion on PET as accurately as a combination of CBF and CVR on SPECT in patients with unilateral major cerebral artery occlusive diseases.

## 膠芽腫における $^{18}\text{F}$ FRP-170 PET による腫瘍内低酸素細胞検出 -酸素電極による腫瘍内酸素分圧との相関-

別府高明<sup>1</sup>、寺崎一典<sup>2</sup>、佐々木敏秋<sup>2</sup>、松浦秀樹<sup>1</sup>、小笠原邦昭<sup>1</sup>、  
岩田 錬<sup>3</sup>、高井良尋<sup>4</sup>、世良耕一郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>岩手医科大学サイクロترونセンター  
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

<sup>3</sup>東北大学サイクロترونラジオアイソトープセンター  
980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

<sup>4</sup>弘前大学放射線科学講座  
036-8562 青森県弘前市在府町 5

### 1 はじめに

多くの癌は過剰な酸素消費や不十分な供給、拡散限界によって腫瘍内に低酸素細胞を含有している。悪性腫瘍は腫瘍内低酸素状態を克服するために血管新生因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) の発現や転写因子である hypoxia-inducible factor (HIF) を誘導することにより低酸素状態を是正しさらに増殖するとされる。よって、低酸素細胞含有の程度は個々の腫瘍の生物学的特性の一部を決定している。また、低酸素細胞の存在は、臨床的に悪性腫瘍の治療である放射線や抗腫瘍剤の感受性を低下させることから臨床的にも大きな影響を与えている。低酸素細胞の存在は悪性脳腫瘍にもあてはまる。悪性脳腫瘍のなかでも膠芽腫は高増殖能、高浸潤能であり、現時点で5年生存率は10%を下回る難治性腫瘍である。個々の膠芽腫症

例において低酸素細胞の存在および程度を知ることは臨床的に非常に重要である。従って、膠芽腫内の低酸素細胞を低侵襲、客観的、定量的に評価が可能な神経画像が望まれる。

従来、 $^{18}\text{F}$ fluoromisonidazole (FMISO) をトレーサとした positron emission tomography (PET) 画像が低酸素細胞の神経画像として膠芽腫においても用いられてきた<sup>1-3)</sup>。この FMISO のポテンシャルを上回る低酸素細胞トレーサとして、1-(2- $^{18}\text{F}$ fluoro-1-[hydrxymethyl]ehoxy)methyl-2- itroimidazole (FRP-170) が開発された<sup>4,5)</sup>。この FRP-170 をトレーサとした PET 画像はすでに悪性脳腫瘍症例で撮像され、その実用性・有用性が報告されている<sup>6)</sup>。しかし、FRP170-PET 画像で高集積を示す部分が真に低酸素細胞を描出しているのか、どの程度の低酸素状態であるかはまだ検討されていない。我々は、低酸素細胞描出画像である FRP-170 PET の信頼性を確認することを目的に、FRP-170 PET 画像における standard uptake value (SUV) と手術中に測定した腫瘍内酸素分圧と比較し検討した。

## 2 症例と方法

### 対象症例

本研究の倫理的妥当性は岩手医科大学倫理委員会で承認されている (番号 H22-70)。本研究対象症例のクライテリアは、①未治療初発膠芽腫 ②大脳白質発生膠芽腫 ③成人 ④文書で同意を得た者とした。その結果、2010 年から 2011 年に岩手医科大学脳神経外科に腫瘍摘出術を目的に入院となった膠芽腫症例 6 例が対象となった。

### FRP170-PET の撮像および SUV 測定

腫瘍摘出術前 1 週間以内にガドリニウム造影 T1 強調 MRI (Gd-T1WI) および FRP-170 PET は撮像された。FRP-170 の合成原料は東北大学サイクロترون RI センター 岩田 錬教授より無償で提供していただいた。FRP-170 の合成は Ishikawa ら<sup>5)</sup>の方法に準じて実施し、放射化学的純度は 95%以上を保持していた。患者の末梢血管から FRP-170 を 370 MBq 静注し、60 分後に PET/CT 装置 (島津 SET3000GCT/M) を用いて PET 画像を撮像した。PET カラーマップ上で直径 6mm 以上の関心領域 (region of interest, ROI) を、①高集積域 (hot spot)、②低集積域 (cold spot)、③病側の反対側の正常白質の 3 箇所を設定した (図 1)。

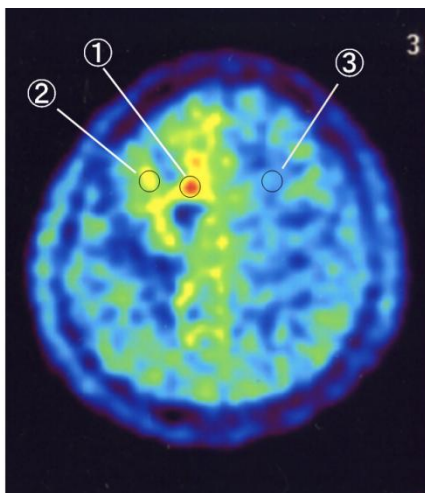


図 1 ROI の設定。①高集積域、②低集積域、③反対側正常白質

図 1 に示す 2 か所の ROI のそれぞれで平均 standardized uptake value (SUVmean) を自動的に算出し、腫瘍/正常比 (T/N 比) を高集積域と低集積域のそれぞれで算出した (R-SUVmean)。

### 術中腫瘍内酸素分圧の測定

腫瘍摘出術当日に脳神経外科手術用ナビゲーションシステム装置上で、ガドリニウム造影 T1 強調 MRI 画像と FRP-170 PET 画像を 3 次元的に対応させ、高集積域と低集積域を定位した (図 2A, B, C, D)。開頭後、3 次元的に定位した高集積域と低集積域の 2 か所を別々に、硬膜上から直径 5 mm 程度の棒状のナビゲーションマーカーを刺入し即座に抜去。抜去後の trajectory に直径 0.4 mm の Clark 型酸素電極 (ユニークメディカル社製、東京) を刺入し先端のセンサー部が定位した箇所に接するように設置した (図 3)。酸素電極をデジタルモニター (ユニークメディカル社製、東京) に接続し酸素分圧を測定した。酸素分圧測定時に橈骨動脈から動脈血を採取し血中酸素分圧も測定した。腫瘍内酸素分圧を測定後、腫瘍は摘出した。

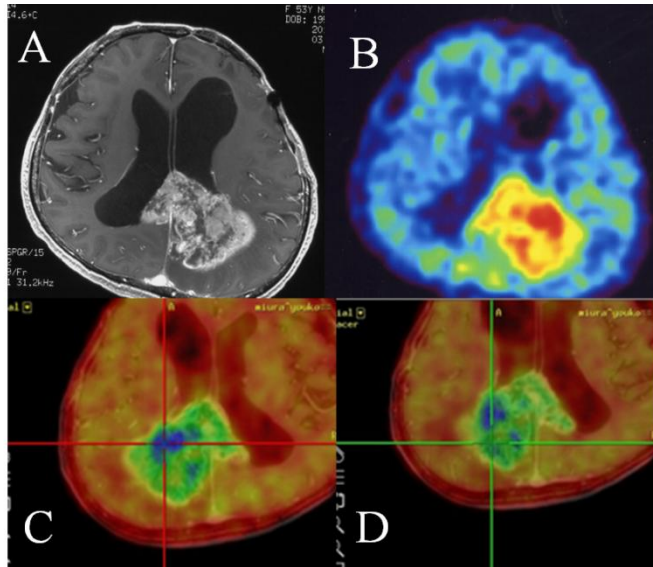


図 2 54 歳の女性。A, Gd-T1WI; B, FRP-170 PET。

C, D, ナビゲーションシステム上で GdT1WI と FRP-170 PET を融合し、高集積部(C) と低集積部(D)をそれぞれ定位した。

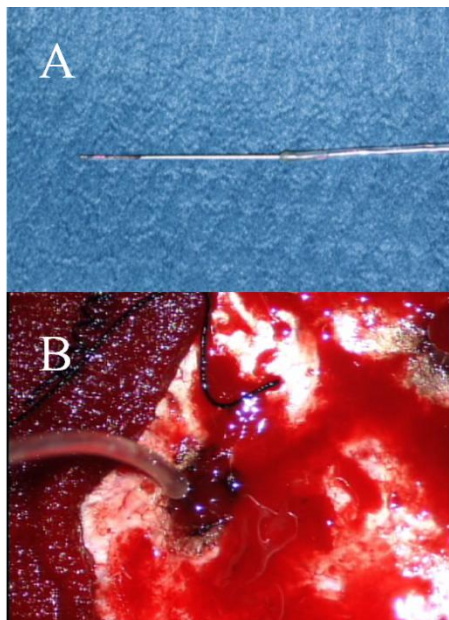


図 3 酸素電極の刺入

A, Clark 型酸素電極

B, 硬膜上から定位部位に刺入

## 統計解析

全例の高集積域における R-SUVmean と低集積域における R-SUVmean を Mann Whitney U test で比較した。また、術中測定した全例の高集積域の酸素分圧値と低集積域の酸素分圧を Mann Whitney U test で比較した。さらに、高集積域と低集積域のそれぞれで、R-SUVmean と酸素分圧値の相関を、Pearson's correlation coefficient test で解析した。

## 3 結果

対象の 6 例全例において、FRP-170 静注 60 分において良好なコントラストでカラーマップが描出された。Gd-T1WI で中心部壊死を示す症例では、FRP-170 の集積は Gd-T1WI の造影効果領域に一致し、中心壊死部ではまったく集積がなかった (図 4)。6 例の高集積域における R-SUVmean の平均は  $1.95 \pm 0.32$  で、低集積域における R-SUVmean の平均は  $1.30 \pm 0.33$  で、両者間で有意差があった ( $p=0.02$ ) (図 4)。

一方、術中に測定した腫瘍内酸素分圧は、高集積域では  $24.2 \pm 6.9$  mmHg、低集積域では  $55.2 \pm 15.2$  mmHg で、両者間には有意な差異が認められた ( $p=0.02$ ) (図 5)。動脈血酸素分圧平均値は  $200.9 \pm 17.0$  mmHg であった。

各症例の R-SUVmean と酸素分圧の関係を見ると、高集積域では R-SUVmean と酸素分圧の関係は有意ではなかったが、負の相関 ( $r=-0.72$ ,  $p=0.14$ ) を示す傾向があったが、低集積域では全く両者に関係はなかった (図 6A, B)。

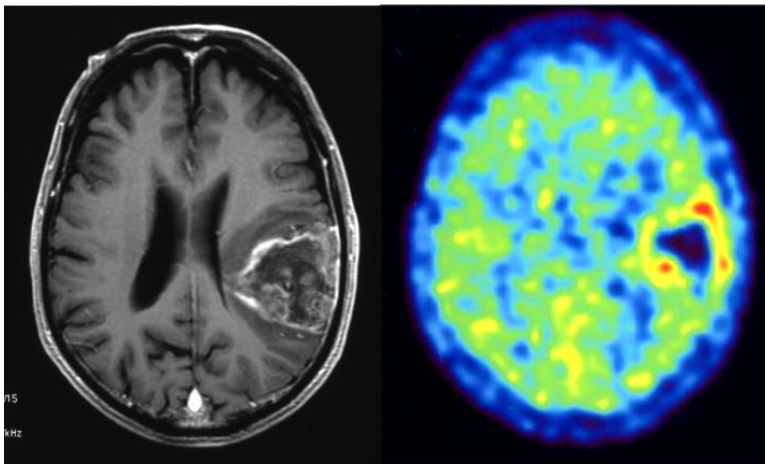


図 4 76 歳男性の膠芽腫症例。  
左、Gd-T1WI; 右、FRP170-PET



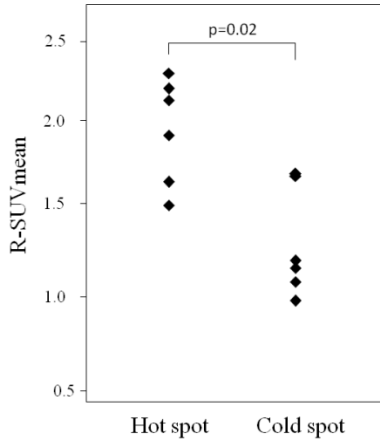


図5 高集積部と低集積部における R-SUVmean の比較

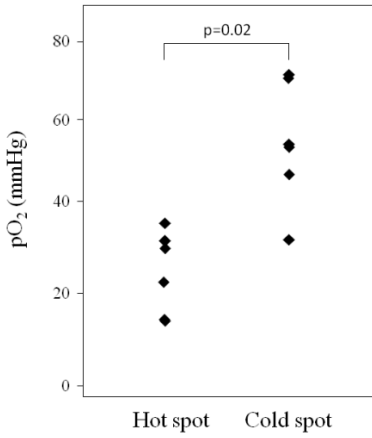


図6 高集積部と低集積部における酸素分圧の比較

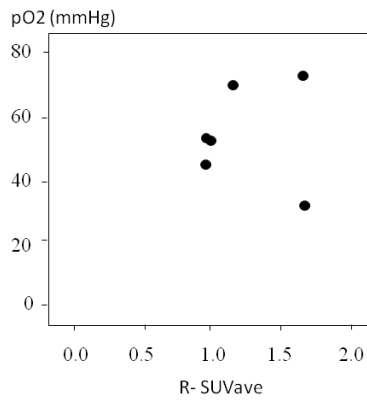
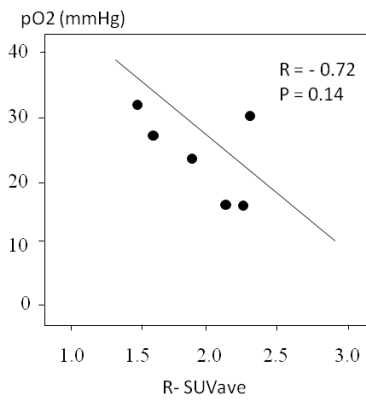


図7 R-SUVmean と酸素分圧の関係  
左、高集積部 右、低集積部

## 4 考察

Shibahara ら<sup>6)</sup>は悪性グリオーマに対する FRP-170 PET を静注後 120 分で撮像し良好な画像の描出を報告している。本研究では FRP-170 を静注後 60 分で PET を撮像したが、結果として視覚的に十分なコントラストで高集積部を描出できた。Kaneta ら<sup>7)</sup>は肺癌症例に対して FRP-170 PET を施行し、tumor/blood ratio は静注後 120 分の方が uptake value は高いが 60 分後と比較してその差は僅かであることから、臨床的には静注後 60 分後の撮像で充分であると報告している。我々の今回の検討は膠芽腫においても静注後 60 分で充分良好な画像が描出できることが示唆され、Kaneta らの検討結果を指示する結果であった。従来の低酸素描出画像である FMISO PET は、多くの報告においてトレーサ静注後 120 分から 140 分で撮像されている<sup>1-3)</sup>。FRP-170 PET は、FMISO PET よりトレーサ投与後短時間に撮像可能な低酸素細胞検出画像であることが示された。FMISO PET と FRP-170 PET を同一症例で比較した報告は未だないが、FRP-170 は短時間撮像時間以外に高コントラストな画像、急速な血液からのクリアランスなど、優越性が推測されている。

FRP-170 が低酸素細胞に集積する厳密なメカニズムは判っていないが、FRP-170 が細胞内に流入して細胞内の macromolecules に結合し化合物が生成され、この化合物は正常酸素濃度下では細胞外に拡散排出されるが、低酸素環境下では細胞内に閉じ込められると推測されている<sup>6)</sup>。よって、FRP-170 は壊死に陥る以前の低酸素細胞に集積することとなる。ラットを用いた虚血心筋モデルに FRP-170 を投与後オートラジオグラフィで評価した報告では、FRP-170 が代謝を伴う活動性の細胞にのみ検出されたとしている<sup>4)</sup>。膠芽腫は MRI 画像における中心部壊死巣の周囲のガドリニウム造影領域に活発な代謝・増殖を行う viable cells が存在する。我々の検討でも図 4 で示すように、MRI が描出した膠芽腫の中心部壊死巣では FRP-170 が全く集積せず、ガドリニウムで造影される領域にのみ部分的に高集積部が描出された。この結果は、FRP-170 が膠芽腫においても viable な細胞にのみ集積することを裏付けている。

今回の検討では FRP-170 の高集積域と低集積域の間には明らかな SUV の差異があり (図 5)、しかも FRP-170 高集積部の術中酸素分圧は低集積部のそれより低値を示した。この結果から FRP-170 は低酸素細胞を描出していることは間違いないと考える。興味深いのは、図 1 および図 4 が示すように、高集積部は腫瘍の最外側縁より内側に存在し、しかも高集積部と無集積部である壊死部との間に低集積域が存在する点である。腫瘍内の低酸素細胞の出現機序の一つとして、機能的毛細血管からの距離に比例した酸素供給不足があげられる。膠芽腫は腫瘍周囲から血液供給されており、一般的には腫瘍外側であるほど高酸素分圧とされる<sup>8,9)</sup>。よって、高集積部より外側の低集積域は高酸素分圧な細胞集団を描出している可能性が高く、高集積部より内側で壊死部近傍の低集積域は壊死に陥ろうとしている不活性な細胞が FRP-170 を十分にトラップできない状態を表しているのかもしれない。過去の報告では、酸素電極を用いた直接的な酸素分圧測定で悪性脳腫瘍の腫瘍内酸素分圧は概ね 1~20 mmHg とされている<sup>8,10,11)</sup>。本研究に使用されたものと同じ酸素電極を用いて覚醒時にベッドサイドで膠芽腫中心部と辺縁部の酸素分圧を測定した報告では、中心部で 9.2±5.8 mmHg、辺縁部で 17.9±9.3 mmHg と報告されている[8]。今回の検討では、高集積域 24.2±6.9 mmHg、低集積域 55.2±15.2 mmHg で、どちらも過去の報告における腫瘍辺縁部より高値を示した。この理由は不明であるが、同じ酸素電極を用いた前述の報告が覚醒時にベッドサイドで測定されたのに対して、本検討では術中動脈血酸素分圧が高値 (200.9±17.0 mmHg) な際に測定しており、相対的に腫瘍内の酸素分圧が高かった可能性がある。また、酸素電極を刺入する trajectory は事前に酸素電極より径の大きい定位マーカーで作成し抜去後に酸素電極を改めて刺入していることから、trajectory にエアが混入した可能性も否定はできない。R-SUVmean と酸素分圧の関係では、高集積部では p 値は有意でなかったものの相関の傾向を認めた (図 7 左)。この結果は、FRP-170 PET における高集積部は低酸素部位を描出していることを示唆している。一方、低集積部では両者間の関係は全く見いだせなかった。図 6 が示すように、低集積部の酸素分圧値は高集積部に比べてばらつきが大きく標準偏差が大きかったことが原因と思われる。この理由として、低集積部は高集積部に比べて範囲が広く ROI の設定部位にばらつきがあることや、先に述べたように低集積部では高酸素含有細胞から FRP-170 を貯留させておくことができない壊死に陥る直前の細胞まで様々な特性をもった細胞

の存在が考えられる。

本研究に示した結果の解釈においていくつかの限界を考慮しなければならない。まず、本研究は6例という少数の症例による検討であり、その結果の信頼性が未だ低い。さらなる症例蓄積による研究の継続が必要である。第2に、酸素電極によって測定された酸素分圧は、電極に接した腫瘍組織内の酸素分圧であり、厳密な腫瘍細胞内酸素濃度ではない。よって、高集積部のR-SUVmeanと酸素分圧の相関(図7左)は、細胞内酸素濃度と腫瘍組織内酸素分圧の関係を見ているに過ぎない。第3の問題としては前述したように、使用する酸素電極や測定方法の違いや患者の状態の違いによって測定される腫瘍内酸素分圧は大きく異なる。よって、FRP-170が集積しうる腫瘍組織分圧が今回の検討で得られた酸素分圧測定値であると単純に解釈することはできない。さらに、実験的には低酸素細胞トレーサである $^{18}\text{F}$ fluoroetanidazole (FETA) や FMISO は組織酸素分圧1%以上の細胞を検出できると推測されている<sup>6,12,13</sup>。このように酸素電極による酸素分圧と実験的な腫瘍内酸素分圧との間にも大きな乖離がある。4つ目の限界として、本研究では術中の腫瘍内酸素分圧を測定した箇所を病理学的に検討していない。測定された部分の組織像や増殖能、HIF-1 $\alpha$ の発現の程度などを今後検討し、FRP-170 PETが検出する細胞集団の病理組織学的特性を検討する必要がある。

## 5 結語

FRP170-PETの高集積部におけるSUVmeanの腫瘍/正常比(R-SUVmean)と酸素電極による酸素分圧が負の相関を示す傾向があることがわかった。この結果は、FRP-170 PETの高集積部は低酸素細胞を含む組織を描出していることを示唆している。

## 文献

1. Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, Dittmann H, Welz S, Reischl G, Machulla HJ, Bares R: Prognostic impact of hypoxia imaging with  $^{18}\text{F}$ -misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. *J Nucl Med* 46: 253-260, 2005
2. Kawai N, Maeda Y, Kudomi N, Miyake K, Okada M, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T: Correlation of biological aggressiveness assessed by  $^{11}\text{C}$ -methionine PET and hypoxic burden assessed by  $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazole PET in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38: 441-450, 2011
3. Swanson KR, Chakraborty G, Wang CH, Rockne R, Harpold HL, Muzi M, Adamsen TC, Krohn KA, Spence AM: Complementary but distinct roles for MRI and  $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazole PET in the assessment of human glioblastomas. *J Nucl Med* 50: 36-44, 2009
4. Kaneta T, Takai Y, Kagaya Y, Yamane Y, Wada H, Yuki M, Iwata R, Tsujitani M, Takahashi S, Yamada S: Imaging of ischemic but viable myocardium using a new  $^{18}\text{F}$ -labeled 2-nitroimidazole analog,  $^{18}\text{F}$ -FRP170. *J Nucl Med* 43: 109-116, 2002
5. Ishikawa Y, Iwata R, Furumoto S, Takai Y: Automated preparation of hypoxic cell marker [ $^{18}\text{F}$ ]FRP-170 by on-column hydrolysis. *Appl Radiat Isot* 62: 705-710, 2005
6. Shibahara I, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Sonoda Y, Watanabe M, Iwata R, Higano S, Takanami K, Takai Y, Tominaga T: Imaging of hypoxic lesions in patients with gliomas by using positron emission tomography with 1-(2- $^{18}\text{F}$  fluoro-1-[hydroxymethyl]ethoxy)methyl-2-nitroimidazole, a new  $^{18}\text{F}$ -labeled 2-nitroimidazole analog. *J Neurosurg* 113: 358-368, 2010
7. Kaneta T, Takai Y, Iwata R, Hakamatsuka T, Yasuda H, Nakayama K, Ishikawa Y, Watanuki S, Furumoto S, Funaki Y, Nakata E, Jingu K, Tsujitani M, Ito M, Fukuda H, Takahashi S, Yamada S: Initial evaluation of dynamic human imaging using  $^{18}\text{F}$ -FRP170 as a new PET tracer for imaging hypoxia. *Ann Nucl Med* 21: 101-107, 2007

8. Beppu T, Kamada K, Yoshida Y, Arai H, Ogasawara K, Ogawa A: Change of oxygen pressure in glioblastoma tissue under various conditions. *J Neurooncol* 58: 47-52, 2002
9. Brown JM: Evidence for acutely hypoxic cells in mouse tumours, and a possible mechanism of reoxygenation. *Br J Radiol* 52: 650-656, 1979
10. Kayama T, Yoshimoto T, Fujimoto S, Sakurai Y: Intratumoral oxygen pressure in malignant brain tumor. *J Neurosurg* 74: 55-59, 1991
11. Rampling R, Cruickshank G, Lewis AD, Fitzsimmons SA, Workman P: Direct measurement of pO<sub>2</sub> distribution and bioreductive enzymes in human malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 427-431, 1994
12. Nunn A, Linder K, Strauss HW: Nitroimidazoles and imaging hypoxia. *Eur J Nucl Med* 22: 265-280, 1995
13. Rasey JS, Hofstrand PD, Chin LK, Tewson TJ: Characterization of [<sup>18</sup>F]fluoroetanidazole, a new radiopharmaceutical for detecting tumor hypoxia. *J Nucl Med* 40: 1072-1079, 1999
14. Bracken CP, Fedele AO, Linke S, Balrak W, Lisy K, Whitelaw ML, Peet DJ: Cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  stabilization and transactivation in a graded oxygen environment. *J Biol Chem* 281: 22575-22585, 2006

## **Detection of hypoxic cells in glioblastoma using [<sup>18</sup>F]FRP-170 positron emission tomography: correlation with oxygen pressure within tumor bulk**

T. Beppu<sup>1</sup>, K. Terasaki<sup>2</sup>, T. Sasaki<sup>2</sup>, H. Matsuura<sup>1</sup>, K. Ogasawara<sup>1</sup>, R. Iwata<sup>3</sup>, Y. Takai<sup>4</sup> and K. Sera<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Iwate Medical University  
Uchimaru 19-1, Morioka 020-8505, Japan

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

<sup>3</sup>Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University  
Aoba 6-3, Sendai 980-8578 Japan

<sup>4</sup>Department of Radiology, Hirosaki University School of Medicine  
5 Zaifu, Hirosaki 036-8562, Japan

### **Abstract**

Positron emission tomography with 1-(2-[<sup>18</sup>F]fluoro-1-[hydryxymethyl]ehoxy)methyl-2- nitroimidazole (FRP-170 PET) is widely noticed as a novel examination for detecting hypoxic cell in cancer. To clarify the reliability of detecting hypoxic cells in glioblastoma using FRP-170 PET, we evaluated relationship between the findings on color maps from FRP-170 PET and the oxygen pressure within glioblastoma, measured during surgery for tumor resection. Six patients with glioblastoma underwent magnetic resonance image (MRI) with contrast medium and FRP-170 PET within 7days before tumor resection. PET scan was performed 60 min after intravenously injection of 370 MBq FRP-170. On color maps from PET, the mean of standardized uptake value (SUVmean) was calculated at interest of regions in the hot spot, cold spot, and normal white matter in the contralateral cerebrum, and then ratio of SUVmean (R-SUVmean), i.e., tumor/normal ratio, was calculated in each the hot spot and cold spot. During surgery, we measured the real oxygen pressure in both the hot and cold spots using oxygen electrodes. As a result, mean of R-SUVmean in the hot spots of all patients was significantly higher than that in the cold spots. Mean of oxygen pressure in the hot spots was significantly lower than that in the cold spots. Relationship between R-SUVmean and oxygen pressure in the hot spots was found a tendency of negative correlation in the hot spots, whereas there was entirely no correlation in the cold spots. In conclusion, the present study suggests that the hot spot on color map from FRP-170 PET really represents hypoxic tissue containing hypoxic cells in glioblastoma.

## C型慢性肝炎、肝硬変患者における抗ウイルス治療前後での 脳内グルコース代謝動態の変化：PETによる観察

佐原 圭<sup>1</sup>、加藤章信<sup>1</sup>、宮坂昭生<sup>1</sup>、鈴木一幸<sup>1</sup>、

世良耕一郎<sup>2</sup>

<sup>1</sup>岩手医科大学消化器肝臓内科  
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

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

### 1 はじめに

C型慢性肝炎の標準的治療法としてPEG-IFNとリバビリンの併用療法が行われてきており、その著効率（ウイルス消失）も約60%と向上してきている。しかしながら、最近抗ウイルス療法の対象となる患者の高齢化が進んできており、治療の適応を慎重に見極める必要性が生じてきている。とくに、65歳以上の患者においては、血圧、糖尿病などの重篤な合併症を認めない患者を原則としているが、今後、対照患者の年齢がさらに高齢化する可能性がある。一方、抗ウイルス療法の副作用は多彩であり、時に重篤な精神神経異常（不眠、鬱）が発現することがあり、治療の中断を余儀なくされる<sup>1-6</sup>。我々の教室では、これまで肝硬変患者の脳内物質代謝動態をPET, MRI, MRSなどを用いて多方面から検討し、肝硬変患者では脳内グルコース代謝率が健常者対照に比較して低下していることを明らかにし、潜在性肝性脳症例、非潜在性肝性脳症例での違いを明らかにしてきた。そこで、PEG-IFNとリバビリンの併用療法施行例において精神神経機能異常の有無と脳内グルコース代謝率との関連を明らかにするために本研究を企画立案した<sup>7-8</sup>。今回は中間報告として、治療前、治療開始後8週間、治療終了後についての結果を報告する。

### 2 研究の対象と研究方法

#### 2.1 対象：

C型慢性肝炎および肝硬変患者で標準的な抗ウイルス療法を受ける予定の患者。

（なお、施行前に脳血管障害、高血圧、糖尿病などの既往および現在治療中の患者は除外する）

今回の中間報告の対象症例

症例数 7例

男性 4例 女性 3例

平均年齢 61.6±5.7 (mean ±SD)

肝進行度 肝硬変 1例 慢性肝炎 6例  
ウイルス型、量

HCV genotype 1b 高ウイルス量 5例

HCV genotype 2a 高ウイルス量 1例

HCV genotype 2b 高ウイルス量 1例

IFN療法の種類

IFN $\alpha$  1例 IFN $\alpha$ 2 b 1例 PegIFN $\alpha$ 2 b+RBV 5例

## 2.2 研究方法：

上記患者について抗ウイルス療法施行前、施行後8週間、12ヶ月（治療終了時）、24ヶ月（観察期）に下記の検査項目を実施する。

1) 精神神経機能検査

2) PET検査による脳内グルコース代謝率の測定

ブドウ糖代謝量はFDGをトレーサーとして用い、Sokoloffの脳内糖代謝モデルに基づき求めた。また、画像データについて、左右の前頭葉、側頭葉、後頭葉、大脳基底核、白質について関心領域を設定した。

3) 血液生化学検査（末梢血液、肝機能、ウイルス量など）

4) うつ志向の評価（SDSテスト）

上記検査を各種行い、抗ウイルス療法 施行前、施行中、施行後の脳内グルコース代謝を比較検討し、また、その他の各種検査及び精神機能異常との関連を検討する。

## 3 結果

抗ウイルス療法治療前、治療開始後8週間、治療終了後3ヶ月以降の各種検査を比較。

### ①FDG-PET

#### ①-1 治療前と治療開始後8週間の比較

7例中6例で前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で1~24%グルコースの取り込みの低下傾向がみられた。

7例中1例で前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で11~26%のグルコースの取り込みの増加傾向がみられた。

#### ①-2 抗ウイルス療法治療前、治療開始後8週間と治療終了後3ヶ月以降の比較

抗ウイルス療法を終了した3例において抗ウイルス療法治療後も比較した。

全例で治療開始8週後に比較するとグルコースの取り込みの前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で12~96%増加傾向を示した。

さらに治療前と比較すると、グルコースの取り込みは前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳で-10%~62%治療前と同様に回復かまたは増加傾向を示した。

### ②神経機能検査(N-P test)

#### ②-1 抗ウイルス療法治療前、治療開始後8週間の比較（6例）

NCT-A（ナンバーコネクションテスト）

5例において改善。1例は悪化。

NCT-B（ナンバーコネクションテスト）

3例において改善。3例において悪化。

DST（デジットシンボルテスト）

2例において改善。2例不変。2例悪化。

BDI（ブロックデザインテスト）

5 例で悪化傾向。1 例改善

②-2 抗ウイルス療法治療前、治療終了後 3 ヶ月以降の比較 (3 例)

抗ウイルス療法を終了した 3 例において抗ウイルス療法治療後も比較した。

NCT-A (ナンバーコネクションテスト)

2 例において治療後で改善。1 例は悪化。

NCT-B (ナンバーコネクションテスト)

2 例において改善。1 例において悪化。

DST (デジットシンボルテスト)

全 3 例において改善。

BDI(ブロックデザインテスト)

1 例不変、1 例で悪化、1 例改善

③うつ志向の評価 SDS テスト

SDS スコア

治療前と治療開始 8 週後と比較し平均値 12.7 ポイントでうつ傾向の悪化がみられた。

また、治療終了した全症例で治療終了後 3 カ月以降では治療開始 8 週後からうつ傾向の改善がみられ、治療前と同等の値となった。

#### 4 考 察

以前我々は肝硬変を精神機能検査により潜在性肝性脳症の有無で分け、脳内各部位の糖代謝量を比較検討した。その結果、非潜在性肝性脳症では脳内ブドウ糖代謝は対照とほぼ同程度の脳代謝が維持されていたが、潜在性肝性脳症では脳各部位とも著明な脳内ブドウ糖代謝の低下が見られた。従って、肝硬変での脳内糖代謝低下は精神神経機能の低下が見られるような病態ではじめて生じると考えられ、精神神経機能の低下の機序に脳内ブドウ糖代謝低下が関与しているものと推察される。しかしながら、脳内ブドウ糖代謝低下の機序については現時点では明らかではない。

本研究においては、C 型慢性肝炎、肝硬変における抗ウイルス療法において神経機能異常の有無と脳内ブドウ糖代謝率との関連をあきらかにし、その病態の解明に努め、今後の治療に役立てる事を目的として現在進めている。

今回の中間報告としての結果では、IFN 投与から 8 週後において脳内全体のグルコース代謝の低下傾向が示唆された。また、うつ傾向の指標においては、全例において治療前より、8 週後において悪化がみられた。また、3 例において抗ウイルス療法治療後も比較した。治療前、治療開始から 8 週後と比較すると、うつ状態の評価は治療前と同様に回復した。脳内グルコース代謝(CMRglu)は治療開始 8 週後と比較すると全例で増加傾向を示した。治療前と比較とすると、同様に回復または増加傾向を示した。

この結果からも C 型慢性肝炎、肝硬変における抗ウイルス療法中の脳内全体のグルコース代謝の低下が、精神神経機能、特に神経症、うつ状態の悪化と何らかの関係がある事が示唆された。今後、症例数を増やすとともに経時的な変化を観察しその病態を詳しく検討する事が必要と考えられた。

#### 参考文献

- 1) Hepatitis C and Cognitive Impairment in a Cohort of Patients With Mild Liver Disease, Daniel Forton et al.: Hepatology, 35: pp. 433-439 2002
- 2) Molecular and Bioinformatic Evidence of Hepatitis C Virus Evolution in Brain, Fishman SL, Murray JM, Eng FJ, Walewski JL, Morgello S, Branch AD: J Infect Dis, 197: pp. 597-607, 2008
- 3) Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion, Laskus T, Radkowski M, Adair DM, Wilkinson, J, Scheck, AC, Rakela J: AIDS, 19 (suppl 3): pp. 140-144 2005



- 4) Identification of Unique Hepatitis C Virus Quasispecies in the Central Nervous System and Comparative Analysis of Internal Translational Efficiency of Brain, Liver, and Serum Variants, Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC: *J Virology*, 78(10): pp. 5170-5183 2004
- 5) Subclinical portal-systemic encephalopathy, Gitlin N: *Am J Gastroenterol*, pp. 83: 8-11 1988
- 6) Failure of glucose and branched-chain amino acids to normalize brain glucose use in portacaval shunted rats, Man A, Davis DW, Hawkins RA et al.: *J Neurochem*, 47: pp. 1434-1443 1986
- 7) Altered cerebral blood flow and glucose metabolism on patients with liver disease and minimal Encephalopathy, Lockwood AH, Yap EWH, Rhodes HM et al.: *J Cereb Blood Flow Metab*, 11: pp. 331-336, 1991
- 8) Positron-emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy, Lockwood AH, Murphy BW, Donnelly KZ et al.: *Hepatology*, 18: pp., 1061-1068, 1993

## **The changes of glucose metabolism in the brain before and after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis**

K.Sawara<sup>1</sup>, A.Kato<sup>1</sup>, A.Miyasaka<sup>1</sup>, K.Suzuki<sup>1</sup> and K.Sera<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Iwate medical university Department of Gastroenterology and Hepatology  
19-1 Uchimarui, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

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

### **Abstract**

Recently, antiviral therapy such as Interferon and Ribavirin combination is one of the most important treatment of chronic hepatitis C patients and widely used all over the world. However, adverse effects of this therapy that Depression or neuropsychiatric symptoms might make it difficult to complete.

The aim of this study is to evaluate neuropsychiatric symptoms associated with antiviral therapy and its correlation of effects on cerebral glucose metabolism(CMRglu) in chronic hepatitis C patients.

Seven patients with HCV infection including one cirrhotic patient and six chronic hepatitis patients undergoing antiviral therapy (interferon  $\alpha$  or interferon  $\alpha$ -2b or Peg-interferon  $\alpha$ -2b with Ribavirin)were prospectively evaluated neuropsychiatric symptoms by neuropsychiatric test such as Digit symbol test(DST) and Block design test(BST) ,and Self-rating Depression Scale(SDS) .

And We assessed cerebral glucose metabolism(CMRglu)using [18F]deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) before and at the 8th week of treatment and at 10 week or more after the treatment.

Compare to before and at 8th week of treatment, SDS points of all patients were worsened. Viral load of HCV of six patients were decreased. Viral load of HCV of One patient was unchanged. Digit symbol test of two patients were improved. DST of two patients were unchanged. DST of two patients were worsened. Block design test of one patient was improved. BST of six patients were worsened. CMRglu of six patients were 1-24% decreased in whole of the brain region including Frontal lobe, Occipital lobe, Temporal lobe, Parietal lobe, Cerebellum and Basal ganglia. CMRglu of one patient was increased in the most of all brain regions.

We also examined three patients at 3 month or more after the treatment. Compare to before after the treatment, SDS points of all patients were recovered within normal range. Viral load of HCV of one patient is below analytical sensitivity(SVR) . Viral load of HCV of two patients were unchanged(NR).

Digit symbol test(DST) of all patients were improved. Block design test(BST) of one patient was improved. BST of one patient was worsened. BST of one patient was unchanged. CMRglu of all of three patients were 12~96% increased from at 8 th week of treatment in whole of the brain. CMRglu of all of three patients were recovered and increased -8~62%from before the treatment. Rest of the patients are undergoing the therapy.

These results suggest that antiviral therapy affects on cerebral glucose metabolism and Depression or neuropsychiatric symptoms and its abnormalities in chronic hepatitis C patients. This depression or neuropsychiatric symptoms should be reversible. We believe that Cerebral glucose metabolism is affected by antiviral therapy and that might be reversible and associated with depression or neuropsychiatric symptoms.

This study is undergoing and needed more further study to evaluate these effects before and after antiviral study.

We try to confirm this important new findings, and make good use of antiviral therapy of chronic hepatitis C patients.

# <sup>18</sup>F-AV-45 (Flobetapir) を用いた脳アミロイドイメージング : preliminary studies

米澤久司、高橋 智、高橋純子、工藤雅子、柴田俊秀、小原智子、寺山靖夫  
佐々木敏秋<sup>1</sup>、寺崎一典<sup>1</sup>、世良耕一郎<sup>1</sup>

岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科  
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

<sup>1</sup>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

## 1. はじめに

Positron Emission Tomography (PET) を用いた脳アミロイドイメージングが近年可能になり、<sup>11</sup>C-PIB が優れた核種として多くの施設で用いられている。<sup>11</sup>C は半減期が短く特定の施設でしか検討ができない。<sup>18</sup>F 核種であれば、半減期の長さから一度に多数例や多施設で検討することも可能である。<sup>18</sup>F-AV-45 (Flobetapir) は脳アミロイドイメージングのトレーサー<sup>1,4)</sup>で、海外では多数例の報告がされている<sup>5,6)</sup>。アミロイドに親和性が高く<sup>7,8)</sup>、よりアルツハイマー病に対して特異性が高いと期待されている。最近、日本国内でも使用が開始されつつあるが、報告は少なく十分にはその特性は示されていない。我々は<sup>18</sup>F-AV-45 をトレーサーとしたアミロイドイメージングを PET を用いて検討を開始したので報告する。

## 2. 目的

<sup>18</sup>F-AV-45 をトレーサーとしたアミロイドイメージングの評価法について検討する。

## 3. 対象と方法

対象は DSM-IV および NINDAS-ADRDA で Alzheimer 病 (probable) と診断された 4 例と正常対照者 2 例 (表 1)。PET 検査は<sup>18</sup>F-AV-45 を 370 MBq を静注し、90 分間の dynamic scan を行った。関心領域については脳各部位に設定した。Time activity curve を作成し、脳内各部位の集積について検討し、Standardized uptake value (SUV) を算出した。脳内のアミロイドの沈着を定量評価する目的で解剖学的にアミロイドの沈着が少ないとされる小脳<sup>9)</sup>の比を用い Standard Uptake Value Ratio (SUVR) を計算した。

表 1 WMS-R: Wecheler Memory Scale -Revised

	Alzheimer 病 (AD)	高齢正常对照 (OHC)
n	4	2
性別(M/F)	2/2	2/0
検査時年齢	76.7±4.6	81.5
教育年数	12±2	12
HDS-R	18±3.6	30
MMSE	23±4	30
WMS-R		
言語性記憶	64±5.3	100±3
視覚性記憶	63±3.6	96±4
一般性記憶	60.7±4.6	100±2
注意/集中力	92.0±13.7	102±4
遅延再生	50 未満	102 ±3

## 4. 結果

### 4.1 放射能時間曲線

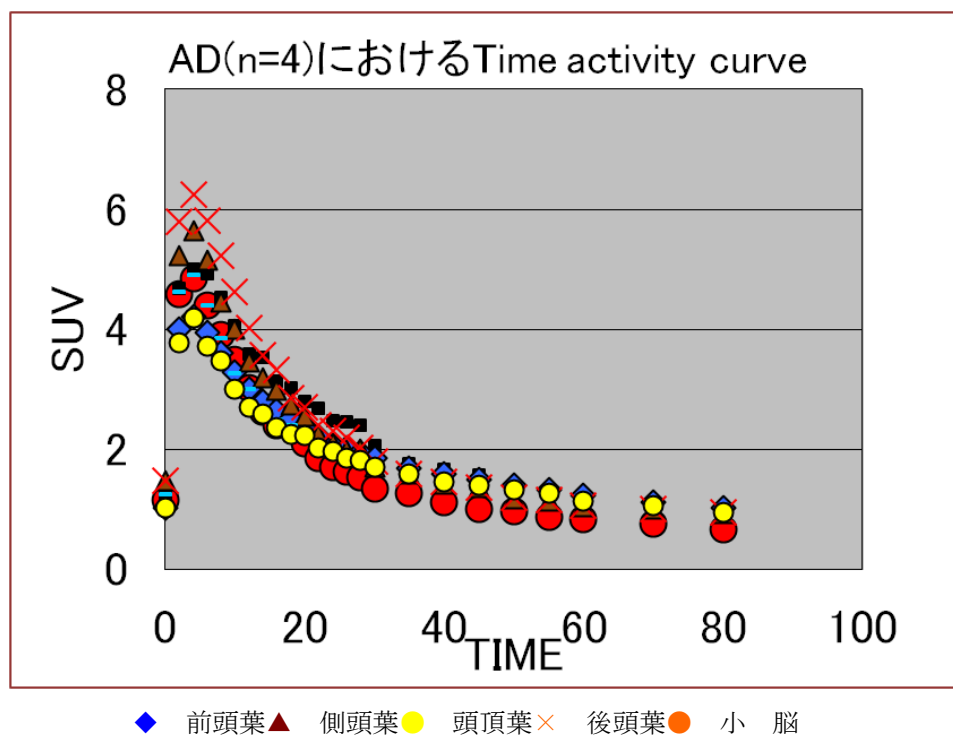


図 1 Time activity curve

Time activity curve から小脳の集積が最も低く、皮質の集積との差を認めた。病理学背景や、海外での報告を考慮し、半定量法として小脳を対照とした SUVRs は妥当と考えられた (図1)。

#### 4.2 小脳を対照として表した SUVR の経時変化

図 2 のように SUVRs は 40 分以降は安定しこれ以降の部分で数値化、つまり 50~60 分の値を使用して SUVRs の指標とすることが可能と考えられた。

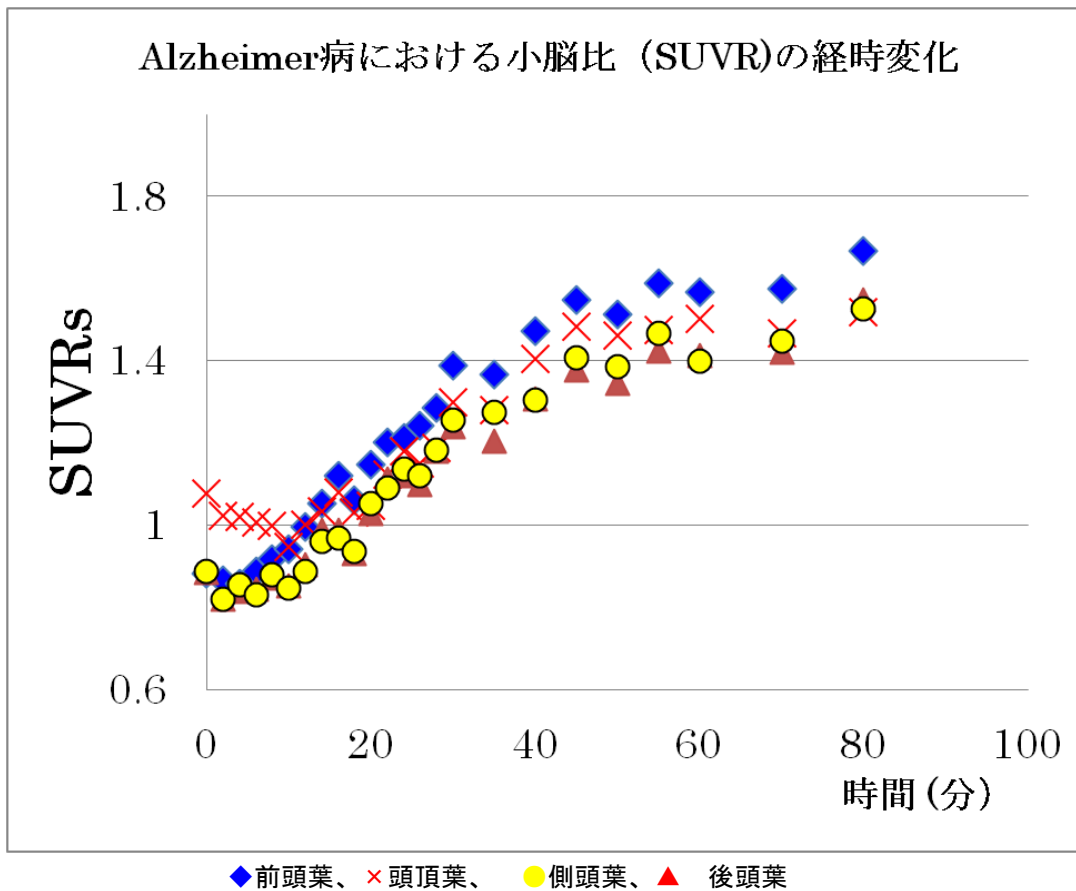


図 2 Mean cortical average SUVR

#### 4.3 SUVR 値を用いての比較

上記の結果を用いて脳各部位での SUVR 値を比較すると表 2 のようになり、OHC と AD では差があり、AD では高値であった。

表 2 SUVRs of Cortical brain region (for 50 to 60-minute Block)

	AD n=4	OHC n=2
前頭葉	1.56 ± 0.04	0.82 ± 0.05
側頭葉	1.39 ± 0.04	0.67 ± 0.05
頭頂葉	1.42 ± 0.04	0.85 ± 0.08
後頭葉	1.38 ± 0.02	0.95 ± 0.03
被 殻	1.30 ± 0.03	0.87 ± 0.05
視 床	1.30 ± 0.04	0.99 ± 0.07
橋	1.49 ± 0.03	1.28 ± 0.05

4.4.1 SUVR 値を固定した画像 (図 3)

図 3 のように SUVR 値に従い、<sup>18</sup>F-AV-45 画像を比較した脳全体の画像。視覚的にも明確にアミロイドの集積パターンの違いを確認することが可能であった。

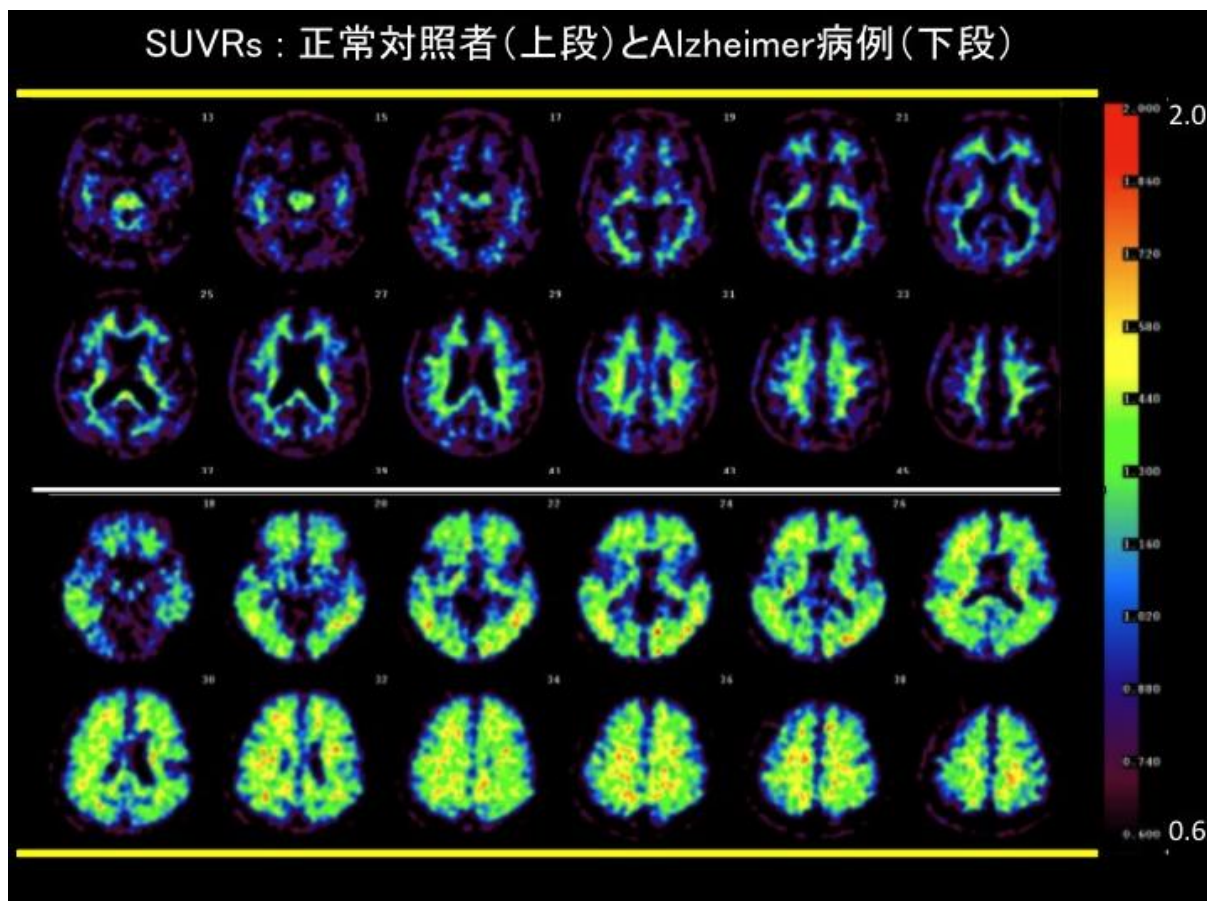


図 3 PET 画像による Alzheimer 病と正常対照者の比較

#### 4.4.2 代表的な部位での正常対照と Alzheimer 病の比較

図 4 は図 3 で示された画像の一部の拡大。正常対照では皮質の SUVR は低く、Alzheimer 病では著明に高いことがわかる。

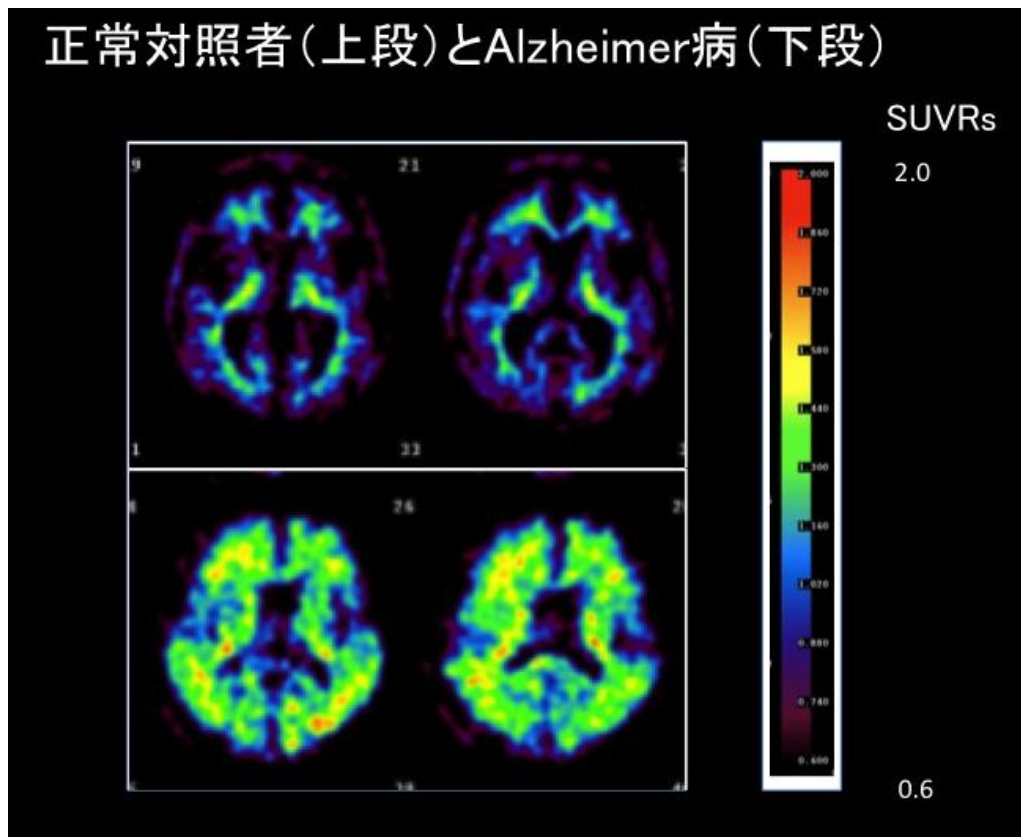


図 4 PET 画像による Alzheimer 病と正常対照者の比較

## 5. 考察

$^{18}\text{F}\text{-AV-45}$  を用いることで、優れたアミロイドイメージングが得られることがわかった。小脳を対照とした SUVR を用いることでのカラーバー表示を一定にし、視覚的にもある程度評価が可能である。この方法を用いることで比較的簡便に画像比較ができる可能性があることが示された。この点は過去の報告に一致しているように思われた。

今回は検査の対象例がまだ少ない。比較検討には不十分ではあるが、正常対照例は 2 例であるものの Alzheimer 病の年齢よりも高齢であり、正常例でのアミロイドの沈着が 40 歳では 6%に比し、80 歳代では 70%といわれ、加齢に伴うアミロイド沈着を考慮<sup>9)</sup>と十分に正常対照と Alzheimer 病を区別できる可能性が示唆されたと思われる。

$^{18}\text{F}\text{-AV45}$  の画像上の特徴として、白質の集積がやや高い傾向がある。この点を考えると、脳の萎縮が強い場合は白質の集積が皮質へのアミロイドの沈着かを区別することが困難になる可能性もあり、正確な皮質白質の区別、関心領域の設定が必要となる。

解析は小脳を対照とした SUVRs で半定量が可能と考えられる。データでは示さなかったが、多部位との



比で検討しても SUVR 値は安定が悪く、小脳が最も簡便かつ優れた対照部位と考えられた。この点は過去の報告に一致する<sup>47)</sup>。この対照部位で検討することにより  $^{18}\text{F}$  の特性を生かし、一度の合成で数例の検査を行える可能性がある。

今後の解析の問題点としては、ボリウム補正をどの程度必要かを検討する必要があるかもしれない。また、正常例を増やし加齢による影響を評価した上で、症例を増やし統計学的な検討をする必要があると思われる。

## 文献

- 1) Choi SR, Golding G, Zhuang Z, et.al. Preclinical properties of  $^{18}\text{F}$ -AV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain. *J Nucl Med.* 2009; 50:1887-1894.
- 2) Lin KJ, Hsu WC, Hsiao IT, et al. Whole-body biodistribution and brain PET imaging with [ $^{18}\text{F}$ ]AV-45, a novel amyloid imaging agent--a pilot study. *Nucl Med Biol.* 2010; 37:497-508.
- 3) Carome M, Wolfe S. Florbetapir-PET imaging and postmortem beta-amyloid pathology. *JAMA.* 2011; 305:275-283.
- 4) Okamura N, Yanai K. Florbetapir ( $^{18}\text{F}$ ), a PET imaging agent that binds to amyloid plaques for the potential detection of Alzheimer's disease. *IDrugs.* 2010; 13:890-899.
- 5) Fleisher AS, Chen K, Liu X, Roontiva A, et al. Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011; 68:1404-1411.
- 6) Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, et.al. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand  $^{18}\text{F}$ -AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med.* 2010; 51:913-920.
- 7) Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. (AV45-A07 Study Group): Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *AMA.* 2011 19; 305:275-283.
- 8) Lister-James J, Pontecorvo MJ, Clark C, et.al. Florbetapir F-18: a histopathologically validated Beta-amyloid positron emission tomography imaging agent. *Semin Nucl Med.* 2011; 41:300-304.
- 9) Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging.* 1997; 18:351-357.

***In vivo* imaging of amyloid beta deposition with radioligand <sup>18</sup>F-AV-45 (Flobetapir)  
- preliminary studies-**

H. Yonezawa, S. Takahashi, J. Takahashi, M. Kudo, H. Shibata, S. Obara, Y. Terayama,  
T. Sasaki<sup>1</sup>, K. Terasaki<sup>1</sup> and K. Sera<sup>1</sup>

Department of Neurology and Gerontology Iwate Medical University  
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

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

**Abstract**

**[Purpose]** In vivo imaging of beta-amyloid (A $\beta$ ) plaques may improve both early detection of Alzheimer disease (AD) and efficacy assessment of new treatments for AD. Recently, the radioligand <sup>18</sup>F-AV-45 (Florbetapir) was shown to have high binding affinity to A $\beta$  aggregates in AD patients. Here, we present the results of a clinical trial involving in vivo imaging of beta amyloid deposition by using <sup>18</sup>F-AV-45.

**[Methods]** The study population comprised 6 subjects, that is, 4 patients with AD (men 2, women 2; mean MMSE score 22 points), and 2 old healthy control (OHC) (men 2; mean age 80 y) subjects. Dynamic PET was performed over approximately 90 min after injecting the tracer (370 MBq). Subsequently, we constructed time-activity curves. Standardized uptake values and cortical-to-cerebellum standardized uptake value ratios (SUVRs) were calculated.

**[Results]** PET data were obtained for all the subjects. In the patients with AD, <sup>18</sup>F-AV-45 accumulated in cortical regions expected to show high amyloid deposition, and in the OHCs, low accumulation of the tracer was seen in the cortical regions. The SUVRs calculated using the cortical-to-cerebellar ratio in patients with AD plateaued within 50 min after <sup>18</sup>F-AV-45 administration. The 10-min period extending from 50 to 60 min after tracer administration was used as a representative sample for further analysis. The average cortical SUVR for this period was 1.44  $\pm$  0.08 for the patients with AD versus 0.82  $\pm$  0.11 for the OHCs. In the cortical regions, the SUVRs for the patients with AD were greater than those for the OHCs.

**[Conclusion]** <sup>18</sup>F-AV-45 PET can significantly discriminate between patients with AD and OHCs, by using a simplified SUVR calculated for 10 min of scanning, i.e., during 50–60 min after <sup>18</sup>F-AV-45 administration.

## PET 性能評価法を利用した PET 性能施設間比較

佐々木敏秋<sup>1,2</sup>、世良耕一郎<sup>1</sup>、石井慶造<sup>2</sup>

<sup>1</sup>岩手医科大学サイクロトンセンター  
〒020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森 348-58

<sup>2</sup>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 6-6-1-2

### 1 はじめに

Positron Emission Tomography (PET) は定量性が高いと評価されている一方で、その PET 定量値は施設ごとに異なるとも指摘されている。この問題に対し、原因はどこにありどの程度であるか把握するために、臨床における PET 装置の性能施設間比較を行った。本論文は、そこで得られた結果を施設間校正の試みとしてまとめたものである。本研究の目指すところは、今まで系統的に調べられていなかった施設間・機種間の定量値の相違を把握し、対処法を追究することにある。そのためには PET 性能評価法の統一基準の確立が必要となる。現在の 3D-PET 装置において各施設間・機種間の定量値を互いに校正し、2D-PET 装置で蓄積した科学的データを、他手法でも gold standard として基準データを提供することが可能になると期待できる。

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出来ない重要項目である。PET 装置のメンテナンスは 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 性能評価法にはその測定指針がいくつか存在する<sup>1-7)</sup>。測定指針には測定基準が定められているが、測定基準に合わせる事が困難な項目も存在する。「FDG-PET 検査における撮像技術に関するガイドライン」(以下撮像技術ガイドライン)<sup>1)</sup>では「測定基準に合わせる事が困難な場合、可能な限り測定条件に近づけること。」とされている。PET 性能評価試験を正確に実施するためには、どの PET においても達成可能となる条件が必要である。そこで本研究では、その測定条件を設定し、多施設の PET 性能を測定することにより、臨床 PET 性能の施設間比較を試みた。

PET 装置の性能を施設間比較するためには以下の条件が必要と考えられる。

- 本来の PET の性能が維持されていること。
- どの装置においても共通の条件であること。
- 同じファントムを使用すること。

本来の性能が維持されているということは、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。

どの装置でも共通の条件であることというのは、PET装置の測定条件が十分に達成可能な条件であり、実験者による裁量は含まれないことが前提となる。

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再現性と結果の違いを避けるために必要となる。さらにPET性能評価の条件を同一にするには、実験者も同じであることが望ましい。

## 2 目的

PETの性能はその使用されるシンチレータの種類、大きさ、光電子増倍管、データ収集法、画像再構成法、散乱補正法等によって異なってくる。たとえ検出器シンチレータが小さく空間分解能は高いとしても、他のPET性能に係わる因子が低くてはPET全体として高性能とはならない。

本研究の主目的は、これまでに違々とされていた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明確にするところにある。その方法としてPET性能評価法を利用することとした。

## 3 方法

本研究の測定項目と測定方法は「撮像技術ガイドライン」<sup>1)</sup>から引用した。さらに「がんFDG-PET/CT撮像法ガイドライン」(以下撮像法ガイドライン)<sup>7)</sup>の第二試験も加えた。

撮像技術ガイドライン<sup>1)</sup>の測定項目とその条件に沿ってPET性能評価試験を行う場合は、少なくとも3日程度は必要となる。通常どのPET施設でもPET性能評価試験に向けられる時間はメンテナンスの後か日常のPET検査後と考えられる。どちらにしても一日が限界である。したがって、PET性能施設間比較のためには測定項目の選択と条件の変更が必要と考えられる。

### 3.1 測定項目の選択

「撮像技術ガイドライン」<sup>1)</sup>では臨床で確認しておきたいPET性能評価項目が定められている。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:点線源)
- ② 空間分解能(線:線線源)
- ③ 絶対感度
- ④ 散乱フラクシオン
- ⑤ 画像濃度の均一性
- ⑥ 部分容積効果(撮像法ガイドライン第二試験<sup>7)</sup>)

空間分解能(点)、絶対感度、散乱フラクシオン、画像濃度の均一性はPET装置の基本性能として、日常のPET検査に重要な項目である。空間分解能(線)は3D-PET装置ではスライスの両端で感度、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。部分容積効果は、PETの分解能が有限なため、正確な計数を評価出来ないことにより起きる問題である。この部分容積効果には「撮像法ガイドラインの第二試験」を採用した。これで基本性能評価に加えPET画像評価も可能となる。

本研究には高計数率にかかわる特性は含まれていない。それは、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こと、性能評価における測定時の被ばくと使用RI量を減少させたためである。

### 3.2 測定条件の変更

本研究では、撮像技術ガイドライン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）に PET 性能評価試験の実施を可能とした。そのために行った「撮像技術ガイドライン」に対する本研究の測定条件変更点は 6 点である。

1 点目は計数率についてである。「撮像技術ガイドライン」では全同時計数に対する偶発同時計数率（Prompt/Delay）を 5%以内と定めているが、本研究では 20%程度に定めた。これは標準正規分布の確率から求めている。

例えばある母集団の平均 $\pm 2\sigma$ ではその信頼区間は 95%となる。本研究でいえば全同時計数の 95%が真の同時計数+散乱同時計数となり、空間分解能（点）等の規定がこれに当たる。絶対感度、散乱フラクションは全同時計数に対する偶発同時計数の割合を 1%と規定している。この場合は 99%の信頼区間となり偶発同時計数は、確率から言えば極めて低値である。本研究ではその信頼区間を 80%程度にしたということである。3D-PET の散乱線含有率を 30 数%程度であることを考慮すると PET 性能評価としてはどの PET 装置でも達成可能な条件の限界と考えられる。本研究は臨床における PET 性能評価であるためこの値を超えて統計的な信頼区間を下げては測定の信頼性が無くなる。条件を緩和したことで RI 使用量と計数を高められ、統計精度を保ちながらの性能評価が可能となった。

空間分解能（線）は、空間分解能（点）が PET ガントリーに連続してであると想定し条件を決定した。Prompt/Delay は 12%前後となった。散乱フラクションは撮像技術ガイドラインで Prompt/Delay 比率が 1%、収集カウントが 100k/flame と規定されている。しかし、Prompt/Delay 比率の 1%は 3D-PET で達成不可能であった。撮像技術ガイドラインではこのような場合、出来る限り可能な条件としている。そのため、撮像法ガイドラインで定めた収集カウント 100k/flame を考慮し、空間分解能（線線源）で使用した線源を使用すると Prompt/Delay 比が 12%程度となった。絶対感度の測定条件も撮像技術ガイドラインでは Prompt/Delay 比で 1%以内、収集は 10k カウント以上であり、達成不可能な条件である。そのため散乱フラクション同様に空間分解能（線線源）の線源を使用することで、撮像技術ガイドラインで定められた計数 10k カウントが得られる測定時間とした。Table 1 に撮像技術ガイドラインの測定条件、Table 2 に本研究の測定基準、そして Table 3 に測定条件を決定した時の NMCC(Nishina Memorial Cyclotron Center) の実際の計数を示す。

2 点目として、画像濃度の均一性等で規定されている「各スライスの収集カウントが 5M カウント以上」（すべてのスライスが 5M カウント）と規定しているところをスライスあたりに変更した。PET は Z 軸方向の中心部のカウントが高く、端の部分が低い。臨床では必要な部位のカウントが得られれば良いため平均値とした。

**Table 1 Acquisition technical guideline for FDG-PET study**

Measurement items	Prompt/Delay (%)	Count (each slice)
Partial volume effect	/	/
Uniformity	/	more than 5M
Spatial Resolution	within 5	more than 100k
Scatter Fraction	less than 1	more than 100k/flame
Sensitivity	less than 5	more than 10k

**Table 2 Measured count rate at NMCC(Nishina Memorial Cyclotron Center)**

Measurement item	Prompt/Delay (%)	Count
Uniformity	within 20	5M
Spatial resolution (point)	within 20	100k
Spatial resolution (line)	within 12	100k/slice
Scatter fraction	within 12	100k/flame
Sensitivity	within 10	10k

**Table 3 Measured count rate at NMCC**

Measurement item		Emis (kcps)	Prompt (kcps)	Delay (kcps)
Uniformity		155	196	39
Partial volume effect		119	153	33
Spatial resolution(point)	0.52	0.71	0.15	
Spatial resolution(line)	13.1	14.6	1.5	
Sensitivity		7.82	8.52	0.84
Scatter fraction		3.39	3.93	0.45

3点目は部分容積効果（撮像法ガイドライン第二試験）である。これは RI の封入方法を変更し、球と途中の管にも RI 封入した。Fig.1 に NEMA IEC BODY ファントム球への 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 Fig.1 A の様に球の部分のみに RI を封入するべきである。しかし本研究では球の取り付け部分にも封入した。その様子を Fig.1 B に示す。このことで容易に実験が可能となり、空気の混入も最小限に出来る。管中の RI は、PET 画像で確認することが出来ず部分容積効果の測定に影響しないことを実験で確認した。

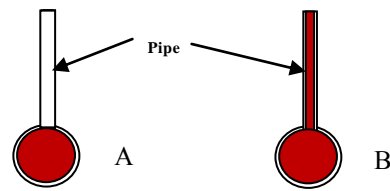


Fig.1 Red part filled with FDG Solution. (A)(B)indicate the difference of the solution filled with FDG.

4点目は絶対感度測定である。この測定はスリーブと呼ばれるアルミ管を抜き取りながら測定を行う。撮像技術ガイドラインでは、このスリーブの断面中心とPETガントリーの中心を一致させるように定めている。スリーブは厚さを持っているため抜き取るごとに絶対感度ファントムの高さが変化する。そのためPETガントリーとファントム中心は一致しなくなる。その場合はベッドの高さ調整が必要と考えられるが、ミリ単位のベッド高の調整は困難であった。測定時間を考慮するとベッドの高さは変えない方が効率良く、手技的にも安定していた。Fig.2に絶対感度測定用ファントム断面図とファントム中心が変化する様子を示す。

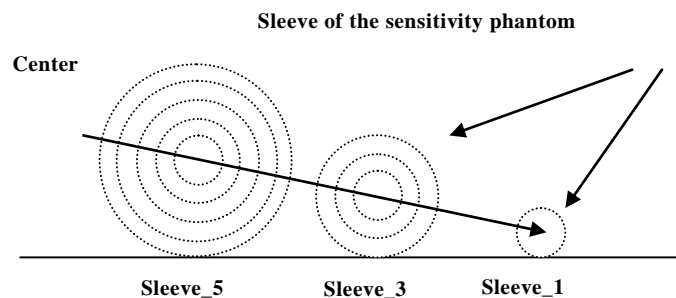


Fig.2 Cross section view of sensitivity phantom. The center position moves downward

5点目として、空間分解能（線線源）、散乱フラクシオン、絶対感度測定については同じ線源を使用した。線源作成時間短縮のためである。撮像技術ガイドラインでは、感度用の線源チューブは $700\pm 5\text{mm}$ のプラスチックチューブに封入すること、散乱フラクシオンの線源チューブは内径 $3.2\pm 0.2\text{mm}$ 、外径 $4.8\pm 0.2\text{mm}$ 、長さ $800\text{mm}$ ポリエチレンに封入すること、と規定されている。これらのチューブを内径 $1.0\text{mm}$ のテフロンチューブ、長さ $800\text{mm}$ に変更した。散乱フラクシオンは線源が細くても問題ないこと、絶対感度についてはPETガントリー内のRI量が把握できれば良いと考えられるためである。

6点目は、空間分解能（点）と空間分解能（線線源）を3点同時測定とした。そのことでPET性能評価への影響が無いことを事前に実験して確かめた。空間分解能（点）の測定点は、PETスライス内についてはPETの横断面中心から垂直方向 $10\text{mm}$ 、垂直方向 $100\text{mm}$ 、水平方向 $100\text{mm}$ の3点、体軸方向は中心と中心から $1/4$ の2箇所測定する。3点同時測定を行うと空間分解能（点）は2回の測定で終了する。

以上の6点を変更することで、通常3日程度要するPET性能評価試験を、撮像法ガイドライン第二試験を加えても4-5時間程度で可能となった。RI使用量は185MBq以下となり、FDGデリバリー施設でも測定可能な条件である。

### 3.3 線源の準備と測定方法

#### 3.3.1 空間分解能(点)

線源はFDGおよそ2.62kBq(濃度5MBq/ml)を脱脂綿1mmΦに浸みこませ、マイクロピペットのチューブに詰め込んだものを3個用意した。必要な計数は撮像技術ガイドラインで線源あたり100kカウントと指定されているが、本研究では3点同時測定(PETガントリー中心からY軸方向10mm, Y軸方向100mm, X軸方向100mm)としたため300Kカウントの収集とした。3点の線源は、アクリル1mm厚の固定具で固定した。測定点は体軸の中心と中心から体軸長の1/4移動させた点の2か所を測定した。

#### 3.3.2 空間分解能(線)

線源は、FDG 3.14MBq(濃度5MBq/ml)を1.0mmΦ、長さ800mmのテフロンチューブに詰め込んだものを3本用意し、ファントム内の線源の蛇行を防ぐため、プラスチックの管に線源であるテフロンチューブを挿入した。さらに、空間分解能(点)の固定具を使用し、3本同時測定した。データ収集時間は、撮像技術ガイドラインの1点線源あたり100kカウント以上になるようにスライス数と線源の本数を考慮し必要な計数を確保して決定した。

#### 3.3.3 散乱フラクシオン

線源はFDG 3.14MBq(5MBq/ml)を1.0mmΦ、長さ800mmのテフロンチューブに詰め込んだ空間分解能(線)と同じものを使用した。収集時間は600秒とすべての装置で同一にした。測定はベッドの上に散乱フラクシオンファントムを置き撮像技術ガイドライン通りに行った。

#### 3.3.4 絶対感度

線源はFDG 3.14MBq(濃度5MBq/ml)を1.0mmΦ、長さ800mmのテフロンチューブに詰め込んだ空間分解能(線)と同じものを使用した。収集時間は10kカウント/スライス。測定は撮像技術ガイドラインに準じスリーブを抜き取りながら寝台の上で実施した。絶対感度とはPET検出器の感度を通常示すが、臨床では寝台とともにデータ収集を行うため本研究では寝台の吸収を含めた感度を測定することとした。

#### 3.3.5 均一性

線源はFDGおよそ20MBqを直径200mm円筒形のプールファントムに封入した。測定は撮像技術ガイドラインを変更し5Mカウント/スライスとなるようなデータ収集時間とした。

#### 3.3.6 部分容積効果

線源は撮像法ガイドライン第2試験に準じて、球と周囲のバックグラウンドが4:1となるように調製した。バックグラウンドの濃度は2.65kBq/ml、球内部はその4倍の濃度とした。測定は3分もしくは臨床で用いているデータ収集時間と30分収集も行い十分な収集カウントを得た。

## 4 施設の概要

PET性能施設間比較を実施するためのPET施設として、目的とする比放射能のFDGを入手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、実験の再現性を確保するために、各施設の実験時には筆者が立ち合った。そのため東北と一部関東のPET施設に限定された。

施設は全体で7施設となった。内訳は研究を主体とする3施設、臨床と研究を併用している1施設、臨床を主体とする3施設であった。PET装置の台数は8台、5機種、4社のメーカーとなった。Table 4に



実験参加施設と機種、PET メーカーを示す。G と H は同じ施設だが、本論文では便宜上異なる施設としている。

**Table 4 Facilities and PET machines in this study**

Facility	PET machine	Maker
A	SET24000	SHIMADZU
B	SET3000GCT/M	SHIMADZU
C	SET3000GCT/M	SHIMADZU
D	BIOGRAPH	SIEMENS
E	BIOGRAPH	SIEMENS
F	SET24000	SHIMADZU
G	DiscoveryST Elite	GE
H	GEMINI GXL	PHILIPS

PET 画像は画像再構成法が異なると性能の一部が変化するため、再構成条件を把握する必要がある。Table 5 に頭頸部をデータ収集した場合の画像再構成法と画像マトリクスを示す。

Table 6 は全身、Table 7 は Japanese Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI)を示す。J-ADNI とは、アルツハイマー病の治療薬を開発する場合に必要なもの忘れ症状の評価とともに、画像診断や、髄液診断などの評価基準づくりを行う臨床研究である。通常、同じ機種でも施設により画像再構成法が異なるが、J-ADNI の場合は同型 PET 装置であれば同じ再構成法が定められている。

**Table 5 Reconstruction parameter of each PET facility ( Brain and Neck)**

Facility	Recon struction	Parameter	Smoothing Filter	Scatter correction	Matrix	
A	FBP	Cutoff	8	Gaussian No	128	
		Order	2	6.0mm	( 2D )	
B	OSEM	Subset	26	Gaussian	HDE*	128
		Iteration	4	4.0mm		
C	FBP	Cutoff	1	Gaussian	HDE*	128
		Order	1	6.0mm		
D	OSEM	Subset	8	Gaussian	SSS**	256
		Iteration	8	3.0mm		
E	OSEM	Subset	21	Gaussian	SSS**	256
		Iteration	4	8.0mm		
F	FBP	Cutoff	8	No	No	128
		Order	2		( 2D )	
G	View Point	Subset	28	Gaussian	MBSC***	128
		Iteration	3	5.14mm		
H	LOR-RAMILA	Subset	191	No	SSS**	128
		Iteration	2			

Note: \*Highbrid Dual Energy , \*\* Single Scatter Simulation, \*\*\*Model Based Scatter Correction

**Table 6 Reconstruction parameter of each PET facility in (Whole Body) scan**

Facility	Recon struction	Parameter	Smoothing Filter	Scatter correction	Matrix	
A	OSEM	Subset	16	Gaussian	No	128
		Iteration	2	FWHM6.0		
B	DRAMA	Iteration	0	Gaussian	HDE	128
		Filter cycle	1	4.0mm		
C	DRAMA	Iteration	1	Gaussian	HDE	128
		Filter cycle	128	FWHM6.0		
D	OSEM	Subset	8	Gaussian	SSS	168
		Iteration	2	5.0mm		
E	OSEM	Subset1	4	Gaussian	SSS	162
		Iteration	6	8.0mm		
F	OSEM	Subset	16	BW Filter	No	128
		Iteration	2	cutoff8 order2		
G	View	Subset	28	Gaussian	MBSC	128
	Point	Iteration	2	5.14mm		
H	LOR-	Subset	191	No	SSS	144
	RAMILA	Iteration	1			

**Table 7 Reconstruction parameter of each PET facility in (J-ADNI)**

Facility	Recon struction	Parameter	Smoothing Filter	Scatter correction	Matrix	
A	OSEM	Subset	16	BW Filter	No	128
		Iteration	4	cutoff 8 order 2		
B	DRAMA	Iteration	4	No	HDE	128
		Filtercycle	0			
C	DRAMA	Iteration	4	No	HDE	128
		Filtercycle	0			
F	OSEM	Subset1	16	BW Filter	No	128
		Iteration	4	cutoff 8 order2		

## 5 結果

### 5.1 空間分解能(点)

PET 装置の基本的性能といえる空間分解能評価は、Filtered Back Projection(FBP)法での画像再構成と定められており FWHM が 3.5-7.0mm と報告されている<sup>1)</sup>。しかし、実際の臨床現場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、最終的に本来の FWHM とは異なってくる。本報告ではその最終的な画像の空間分解能を求めた。その結果を画像再構成の種類ごとに示す。transaxial は横断面分解能を示し、axial は Z 軸方向の空間分解能を示している。

Fig.3 は頭頸部の画像再構成の結果である。transaxial 内は 5.3-8.3mm まで、axial 方向は 5.8-9.2mm までの幅がある。D 施設が transaxial, axial とともに低い値となっている。H 施設は装置の制約と実験時間の都合上データ収集することが出来なかったため表示されていない。

Fig.4 は全身の画像再構成である。transaxial は 5.0-10.3mm、axial は 6.7-9.4mm の幅があり、transaxial は A 施設、axial は F 施設が低い値である。A と F、B と C 施設が同様の値である。

Fig.5 は J-ADNI 条件のグラフである。transaxial は 4.7-6.2mm、axial は 5.8-7.6mm までの幅がある。同型 PET 装置であれば同じ再構成条件の指定である J-ADNI の結果は A と F、B と C で同様の値となっている。

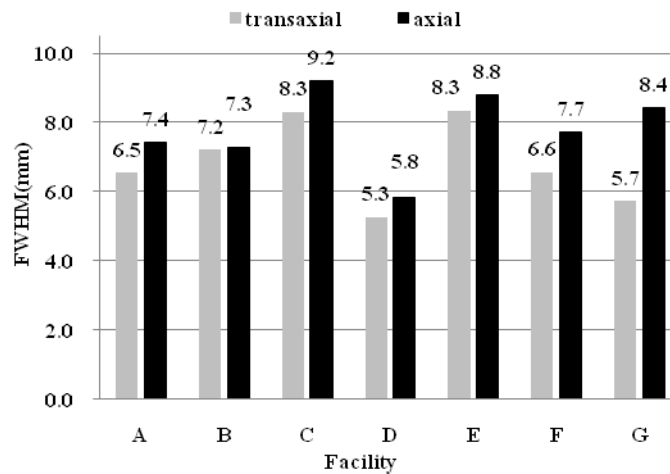


Fig.3 Spatial resolution point of Brain and Neck

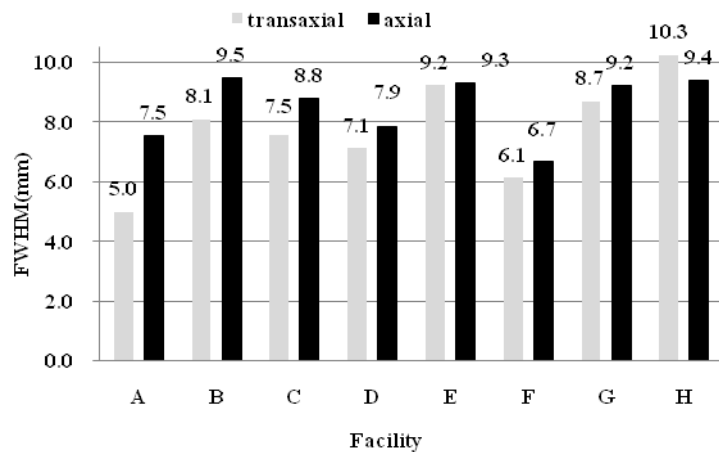


Fig.4 Spatial resolution point of whole body

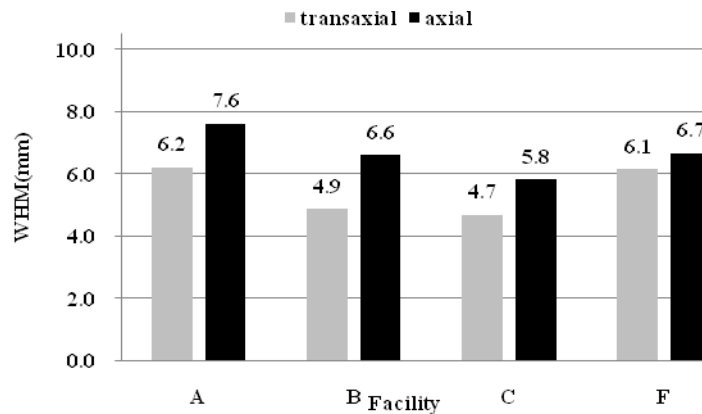


Fig.5 Spatial resolution point for J-ADNI D and E are not involved

A、B、C、Fは頭頸部の定量性に重点を置くPET施設である。D、E施設は全身を表示した場合に頭頸部は小さな画像となるための拡大の表示法として用いている。ここでAとF、BとC、DとEはそれぞれ同型のPET装置である。各施設とも、再構成法を変化させた場合の空間分解能は大きく異なる。FWHMは全施設の平均として、頭頸部での再構成法で横断面  $6.8 \pm 1.2 \text{mm}$ 、体軸方向で  $7.8 \pm 1.4 \text{mm}$ 、全身画像再構成法では横断面で  $7.8 \pm 1.7 \text{mm}$ 、体軸方向で  $8.5 \pm 1.0 \text{mm}$ 、J-ADNIは平均で  $5.5 \text{mm} \pm 0.8 \text{mm}$ 、体軸方向で  $6.7 \pm 0.7 \text{mm}$ であった。頭頸部のH施設はデータ収集が出来なかったため表示されていない。臨床PET装置はおおむねこれらの性能で利用されている。

## 5.2 空間分解能(線)

全スライスの空間分解能については全身の画像再構成条件のグラフで Fig.6 に示している。PET装置の体軸の中心、中心から前後1/4、さらに体軸の端の部分を示す。FWHM 4.7-9.3 mm までの幅がある。A施設が低くG施設が高い。すべてのPET装置はスライス両端の空間分解能の劣化は見られなかった。

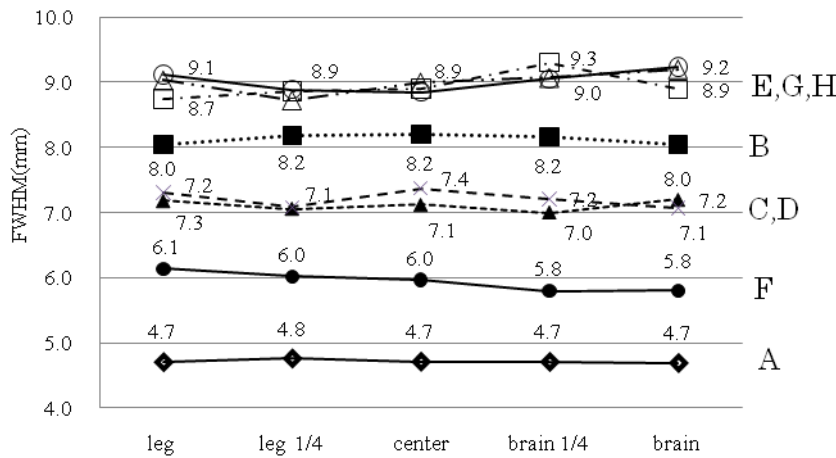


Fig.6 Spatial resolution of Z axis

### 5.3 散乱ラクション

散乱線は PET 装置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。散乱線補正法には HDE 法<sup>1</sup>とコンボリューション法、SSS 法<sup>2</sup>、SSS 法改良型の MBSC<sup>3</sup>法が使われている。散乱フラクションはサイノグラム中の線源周囲の 20mm を散乱されていない同時計数とし、線源周囲 120mm までの散乱計数との比率で表す。Fig.7 は散乱フラクションの結果のグラフである。グラフから HDE 法を使用している B 施設とデコンボリューション法の C 施設は散乱フラクションが低下していると認められる。D と E 施設は散乱補正に SSS 法を用いている。散乱補正前の散乱フラクションは平均で  $49.3 \pm 5.1\%$ であった。日常の PET 検査は散乱補正をしているためこの値以下でデータ収集されていると考えられる。

画像にどの程度の散乱線が含まれており、どの程度除去されるのかを知るためには散乱補正前後のサイノグラムも必要となる。しかし、散乱補正前後のサイノグラムデータを外部に取り出すことができたのは B 施設のみであった。A と F 施設はサイノグラムではなく raw データ評価であった。D と E と H 施設は散乱補正に SSS 法を用いている。G 施設は MBSC 法を使用している。ほとんどの PET は散乱補正後のデータを出力することが出来ず、PET 機種別にどの程度散乱線を除去可能であるかの評価は出来なかった。G と H 施設は実験終了後のデータを取り出しに成功したが、読み込み不可能な画像フォーマットであったため Fig.7 には表示されていない。また、PET メーカーからのサポートも不十分であった。

<sup>1</sup> Hybrid Dual Energy

<sup>2</sup> Single Scatter Simulation

<sup>3</sup> Model Based Scatter Correction

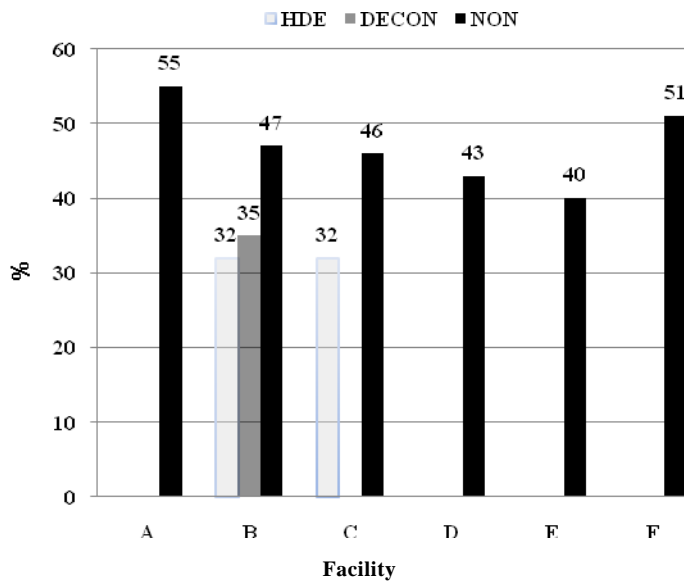


Fig.7 Scatter fraction

We could not analyze G and H data

#### 5.4 絶対感度

絶対感度は与えられた RI 量に対する真の同時計数で評価する。厳密に絶対感度評価を行えば PET 検出器の劣化とともに、PET の経年変化を見ることも可能となる。Fig.8 は施設間比較した絶対感度のグラフである。A と F 施設が高くなっている。全体でおよそ 3 倍程度の差がある。B、D、E、H 施設はほぼ同じ値である。しかし、これは検出器シンチレータと検出器の体軸の長さによって変化するため一概に比較は出来ない。シンチレータごとに平均値で表すと、A、F、G 施設の BGO 検出器で、 $9.8 \pm 2.9 \text{ cps/kBq}$ 、B、C、H 施設の GSO 検出器で  $4.3 \pm 1.4 \text{ cps/kBq}$ 、D と E 施設の LSO 検出器で  $4.2 \pm 0.2 \text{ cps/kBq}$  という結果であった。B と C 施設は同機種でも感度が異なる。理由としては、RI 量測定器であるドーズキャリブレーションの違いが考えられる。本研究は各施設で再現可能な方法にしたため実験施設のドーズキャリブレーションを使用した。同じドーズキャリブレーションを使用し、ほぼ同様の機種は D と E 施設である。この場合の結果はほぼ同様となっている。center よりも、中心から 100mm offset 側のほうが高感度となる傾向であった。本測定はすべて 3D モードで実施した。

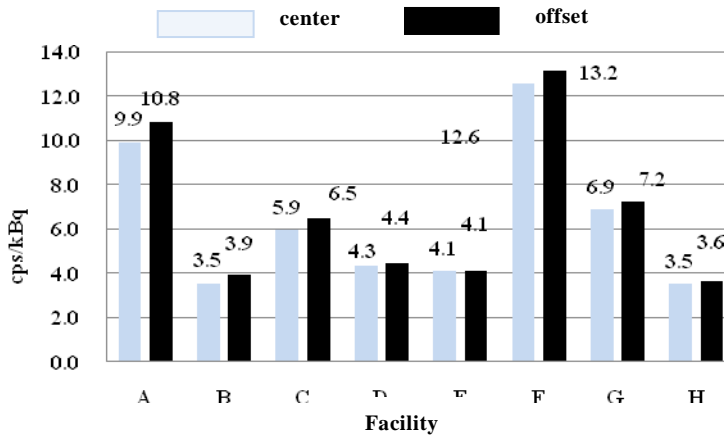


Fig.8 Sensitivity at center and offset

### 5.5 画像濃度の均一性

一様に RI が分布するファントムを PET が正確に捉えているか否かは重要な要素である。画像濃度の均一性は 20mm 正方形の関心領域 Region Of Interest (ROI)を PET 画像上の各スライスに敷き詰めるように設定し、各 ROI 値の平均値に対する最大値、最小値、平均値から不均一性の尺度として、システム内不均一性を評価する。3D-PET の場合は散乱線の影響が 2D-PET と比較し多くなるため、評価の必要性が高くなる。Fig.9 に全身画像再構成条件での実際の画像を示す。H 施設の画像は周囲が凹凸している印象を受ける。

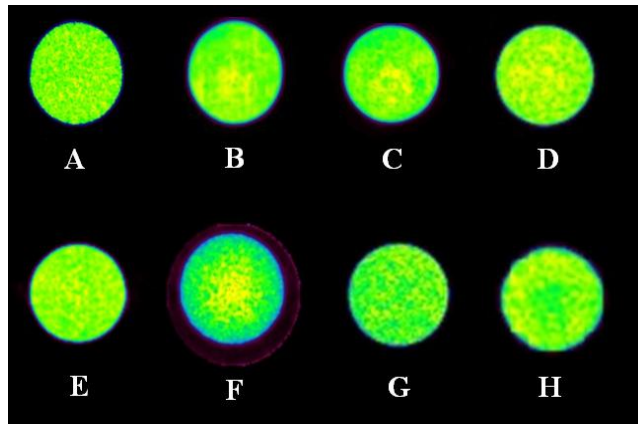


Fig.9 Image of uniformity

Fig.10 の a)は頭頸部の再構成条件のグラフである。C と E 施設の変動が少ない。A 施設はマイナス側に大きく、D と F はプラス側に大きく変動している。

b)は全身画像の再構成条件のグラフである。これも C と E 施設の変動が少ない。A と F 施設がマイナス側に大きく変動し、D と F がプラス側に変動している。

c)は J-ADNI の再構成条件である。同型 PET である B と C 施設に差が出ている。F 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。B施設もプラス側に高いが、原因は不明である。平均値は頭頸部で+24.2/-25.5%、全身で+20.6/-23.5%、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。

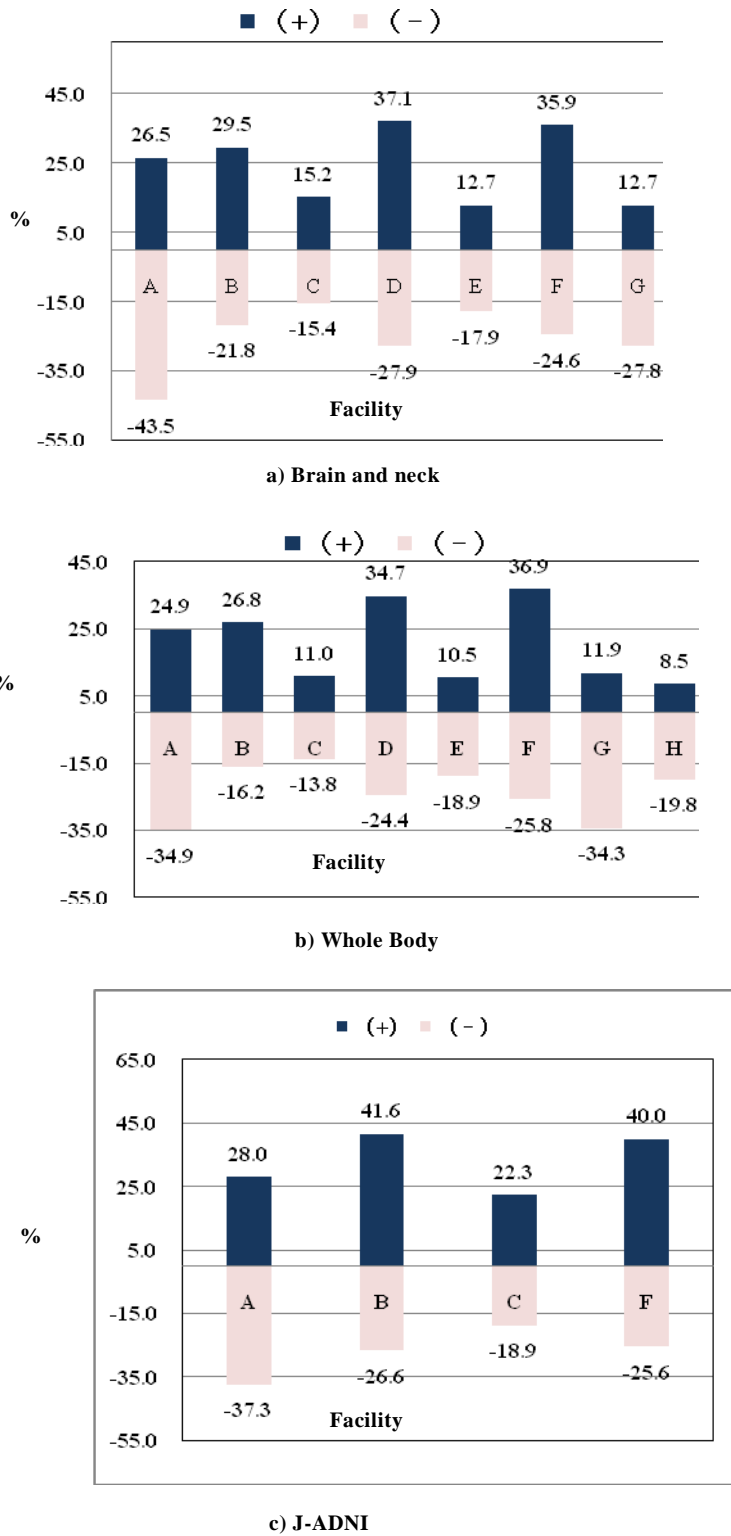


Fig.10 Non system uniformity



## 5.6 部分容積効果

NEMA IEC BODY ファントム内部には球体をした6個のファントムが設置してある。大きさはそれぞれ37、28、22、17、13、10mm 球である。部分容積効果の評価は37mm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。Fig.11はその実際の画像である。10mm球を視認するためには、画像スケールを変える、拡大図にする等の処理が必要である。これは臨床PETにおいても必要と考えられる。10mm球は30分データ収集の全身の画像再構成条件ではすべての施設で確認できている。E施設のみ2分のデータ収集時間であるが、他は3分の全身画像再構成条件の画像である。A施設のみ2D、他は3Dモードのデータ収集である。Fig.12のa)とb)にその結果を示す。a)は頭頸部の再構成条件である。A施設は17mm球までRC(Recovery Coefficient)が1.0でその後急激に低下する。BとC施設は同程のカーブである。D施設は28mm球と22mm球で変化は無い。F施設は10mm球が最も高い値となっている。G施設が22mm球まで1.0を保っている。b)は全身FDGの再構成条件である。どの施設も同程度のRCのグラフであるが、FとG施設が28mm球でばらついている。

撮像法ガイドラインでは10mmに焦点を当てその比率を0.38以上となる画像再構成法を推奨している。そのため、ホット球の10mmが見えるか否かに焦点が移りやすい。頭頸部ではほとんどのPET装置で撮像法ガイドラインの0.38に近い値となっている。全身では0.38を下回る結果も出ていた。それらの施設は撮像法ガイドラインに照らした場合は、データ収集条件の検討が必要と判断される。

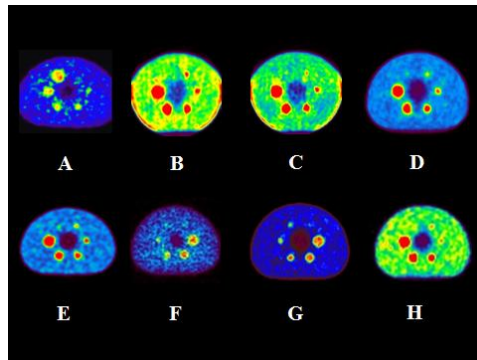
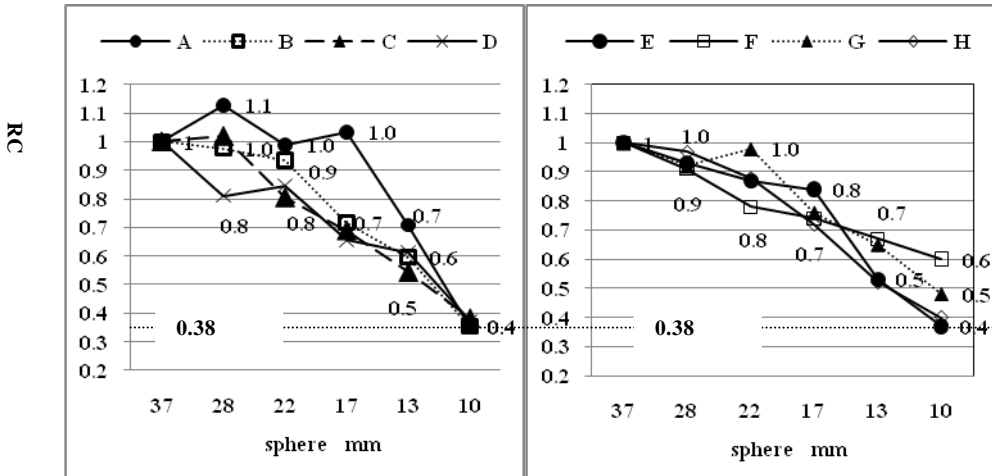
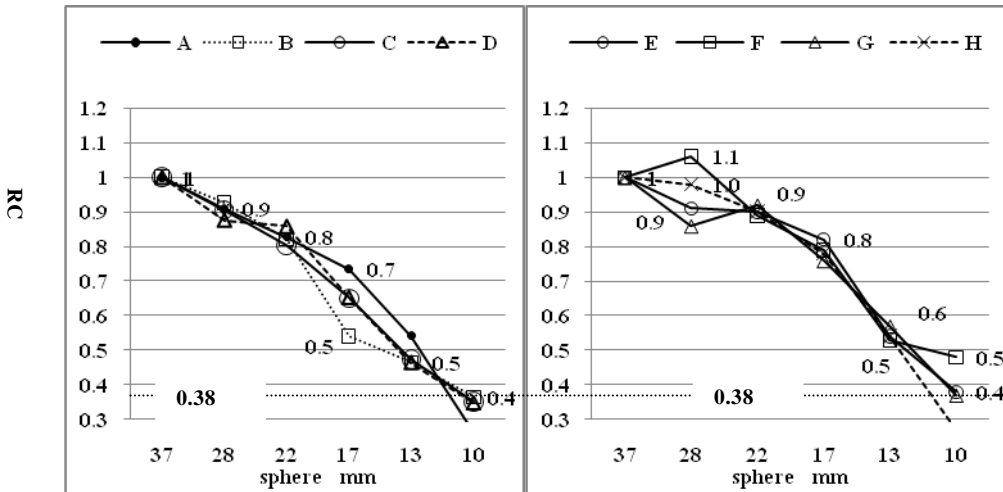


Fig.11 Image of the second test of FDG PET/CT



a) Brain and neck



b) Whole Body

Fig.12 Result of second test of FDG/PET CT

## 6 考察

本法は性能評価であるが、PET メーカーの提示する最高の性能ではなく、日常のPET検査はどのような性能で利用されているかの評価となる。最近の画像再構成法は逐次近似法を採用する場合が多いが、この方法はPET画像をある期待値で表すため、厳密に言えばPET装置のFWHMで表わす空間分解能とはならない。そのためPET装置の最高の性能とは少し結果が乖離する。しかし臨床における評価としては何ミリまで見えるのかが重要である。

本論文には各施設での臨床時の画像再構成法も掲載している。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、データに大幅な変化の可能性がある

場合は統計処理に影響するため容易に変更できない。しかし、新しい PET 用薬剤、システムの入替え時には変更可能であるため、これらの表の利用価値が出てくるものと思われる。

総合的な画像診断能としては、各結果の順位は入り組んでいるため PET 装置に優劣がつかないと考えられる。同機種種の PET においても利用される画像再構成法が各施設により異なっていることを考えると、臨床画像として PET 画像はまだ発展途上と考えられる。これらの差を埋めているのは CT、MR 等の各モダリティでありそれらを駆使して診療にあたっている医師の診断能力と言える<sup>8)9)</sup>。

本研究は実験器具、解析ソフトウェアを統一し、実験に筆者が立ち合うことで、実験者が異なることで発生する PET 性能の施設間差を最小限にしている。

ほとんどの PET 装置は性能評価データを PET 装置から外部に出力して解析することを想定していない。例えば、散乱フラクシオンでは、すべての PET 装置を同一基準で評価するため PET サイノグラムを解析するパーソナルコンピュータへ転送する必要があった。この転送に苦慮する PET 装置があった。また散乱フラクシオンは raw データ評価でおこなった施設もあった。本研究における散乱フラクシオン評価は単に線源部とその周囲による計数の比率のため評価可能となった。

すべての実験は、今後その施設で再現可能な方法をとった。そのため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ている。また PET 施設の中にはドーズキャリブレーションを FDG 投与室には備えていない施設もあった。その場合は持ち込んで測定を行った。

各施設の PET は画質、定量性、空間分解能向上のためにさまざまに工夫され、頭頸部画像ひとつとっても拡大用、定量重視等とその利用法は異なっている。全体を通して、厳密な性能評価は臨床現場では時間の制約があり困難であるため、本研究では極力通常の臨床条件での画像再構成法を採用した。今後はさらに精度の高い臨床に即した測定法・評価法の検討が必要と考えられる。

## 7 まとめ

PET 測定基準に基づき、一日で測定可能な項目と条件を設定することで PET 性能施設間比較を行った。臨床時に利用される画像再構成条件で各施設の PET 装置を比較することで、PET 画像の各施設の違いの程度を明確に表すことができた。

本研究の問題点として、PET 装置の一部に実験は行ったがデータの取り出しが困難な装置も存在した。そのため現場での性能評価を可能にし、かつ精度を上げるためにもユーザが連携し PET メーカーに対処を訴えていく必要がある。

結論として、結果に示したように、それぞれの測定項目では多少の差はみられるが、その順位には入れ変わりがあるため、PET 装置に優劣は付かない。J-ADNI のように同じ再構成条件でデータを集めているデータを比較すると大きな違いはないことから、同型 PET であれば各 PET 施設のデータの違いは画像再構成に依存すると考えられる。またすべての PET で 10mm 球が視認可能であることから PET 機種が異なる場合においても、診断能に差はないと考えられる。しかし PET を診療機器として使用する場合はこれらの装置間、画像再構成法による性能の差を考慮し、診療に利用する必要がある。

## 謝辞

本研究での実験を快く承諾してくださいました各 PET 施設の皆様に感謝いたします。

参考文献

- 1) 日本核医学技術学会学術委員会, FDG-PET 検査における撮像技術に関するガイドライン, 核医技術, 27, 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, 43, pp. 115-136(1994)
- 3) National Electrical Manufacturers Association, NEMA Standards Publication NU2-1994, Performance Measurement of Positron Emission Tomographs. Washington DC, National Electrical Manufacturers Association (1994)
- 4) National Electrical Manufacturers Association, NEMA Standards Publication NU2-2001, Performance Measurement of Positron Emission Tomographs. Rosslyn, VA, National Electrical Manufacturers Association(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, 東京(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, 東京(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 撮像法ガイドライン, 核医学技術, 29(2009)
- 8) Okada, M., Sato, N., Ishii, K., Matsumura, K., Hosono, M., Murakami, T., FDG PET/CT versus CT, MR imaging, and <sup>67</sup>Ga Scintigraphy in the post therapy evaluation of malignant lymphoma, Radiographics, 30, pp. 939-57(2010)
- 9) Yoon,D.Y., Hwang,H.S., Chang,S.K., Rho, Y.S., Ahn,H.Y., Kim,J.H., Lee,I.J.,CT, MR, US,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in Squamous cell carcinoma of the head and neck, European Radiology, 19, pp. 634-642(2009)

## **Comparison of PET performance in clinical examination among PET facilities**

Toshiaki Sasaki<sup>1,2</sup>, Koichiro Sera<sup>1</sup> and Keizo Ishii<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Quantum Science and Energy Engineering, School of Engineering, Tohoku University 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. Here we selected 5 items from the guidelines with some adjustments on which we evaluated and compared PET performances of seven facilities for the purpose of clarifying why and how PET quantitative values are different among facilities. 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.