

1.3 藥劑合成・基礎研究

ループ標識法を用いた $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ の迅速・効率的な合成法の検討

寺崎一典¹、石川洋一²、後藤祥子³、高橋 智⁴、小豆島正典⁵、岩田 錬²

¹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

²東北大学サイクロترون・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日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

⁴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

⁵岩手医科大学歯科放射線学講座
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

1 はじめに

Pittsburgh compound-B ($[^{11}\text{C}]\text{PIB}$) は PET によるアルツハイマー病 (AD) 患者のアミロイド β たんぱく質 (A β) の脳内蓄積を可視化するアミロイドイメージング剤である。 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ は既存の診断方法では困難な AD の早期診断、さらに AD 発症前の診断に有用と期待され、現在、最も広く臨床研究に利用されている。

$[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ は米国ピッツバーグ大学の Mathis ら¹⁾によって開発された。原報では、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ はフェノール基を保護するメトキシメチル基を保護基とする反応基質を用いて、 $[^{11}\text{C}]\text{ヨウ化メチル}$ ($[^{11}\text{C}]\text{MeI}$) によるメチル化反応、酸脱保護により合成された。その後、より反応性の高い標識前駆体である $[^{11}\text{C}]\text{メチルトリフレート}$ ($[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$) によって保護基を持たない基質に直接標識が可能になり、高収率で $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ が得られるようになった²⁾。

ループ標識法による $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ の合成は Wilson ら³⁾によって最初に報告された。高速液体クロマトグラフィー (HPLC) のサンプルループ内での $[^{11}\text{C}]\text{MeOTf}$ による $[^{11}\text{C}]\text{メチル化}$ 反応は迅速・高収率で、副生成物を伴わない合理的な合成を可能にした。また、近年、ループ法専用合成装置を用いて、標識合成の高効率化とルーチン合成の最適化の検討、固相抽出法による製剤化に関する報告が見受けられる。^{4,5)}

ループ標識法は、細いチューブをループ状にしたものに基質反応溶液を入れ、 $[^{11}\text{C}]\text{MeI}$ あるいは

[^{11}C]MeOTfなどのメチル化剤と反応させるフロー式の迅速・効率的な標識合成法である。この合成法は、いままで反応容器を用いたバッチ（バブリング）法で合成されてきたほとんどの ^{11}C -メチル化標識化合物に適応可能であると思われる^{4,6)}。最初ループ法はHPLCのインジェクションループを反応ループとして使い、標識反応を行うものとしてWilsonら⁶⁾により開発された。この方法は[^{11}C]MeIによる標識反応後、インジェクションバルブを切り替えてループを通るようにHPLC溶離液を流すことで迅速にHPLCカラムに試料を導入できる簡便な方法であるが、カラムには常に試料液とともに空気の混入を伴う。また、合成前のループの乾燥工程には十分注意を払う必要があった。それに対し、本合成で用いた方式^{7,8)}の場合、反応ループとHPLCインジェクションループの間にリザーバーを設置し、これに標識反応後のループをサンプルループ容量（2 mL）に相当する溶媒で洗い流し、リザーバーに回収してから完全にHPLCループを試料で満たすため、空気の混入を全く気にすることなしに効率的に反応物をHPLCカラムに導入できる。また、本法はループ合成条件の最適化を指向する場合にも適している方法である。さらに、この方法を発展させたループ-SPE（固相抽出）法が開発され、ルーチンな製造に適応できるものと期待されている⁸⁾。

本報告は、[^{11}C]PIBをループ標識法によって合成し、臨床利用可能な薬剤に成熟させることを目的として、高効率化のための反応溶媒、反応時間、HPLC分離・精製などの最適な反応条件を検討した。また、固相抽出法による製剤化の方法、および製剤の安定性についても述べる。

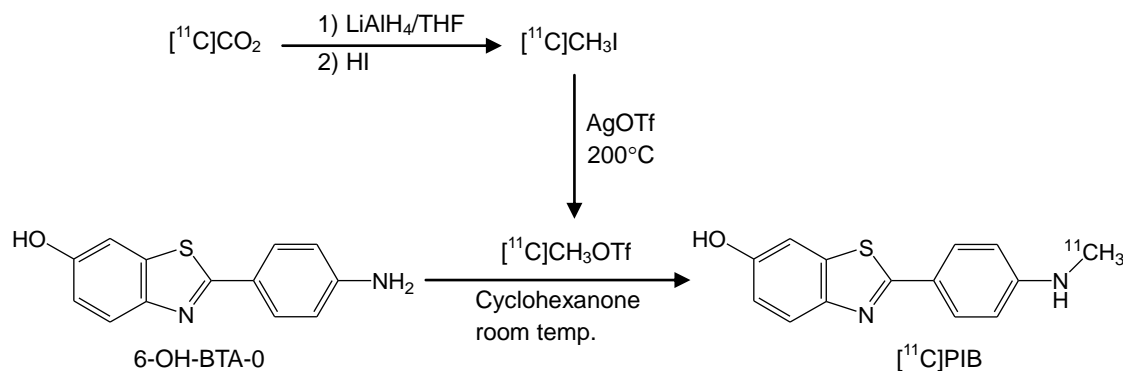


図1 [^{11}C]PIBの合成スキーム

2 方法

2.1 ループ標識合成装置

標識合成の中心となる住友重機製の ^{11}C 標識合成装置は、トレイ上に電磁弁を配置し、その間をテフロン製の細い配管で連結しており、このトレイを交換することによって、種々の ^{11}C -メチル化標識化合物に対応できるように設計された応用性の高い装置である。ループ法への適応は、AgOTfカラムを 200°C 程度に加熱できる小型電気炉の設置、カラムの予備調整のためのヘリウムガス（50 mL/min）の導入、ループ反応物の洗い出しのためのシリンジポンプの設置等であり、装置の基本構造の変更なしに実施可能であった。反応ループは内径0.75 mm、全長100 cmのFTFE（テフゼル）チューブを直径5 cmのループ状に巻いて作成した。図2に示すようにループはAgOTfカラムの下流に設置され、HPLCインジェクションユニットのリザーバーに接続されている。

2.2 反応ループの調製

代表的な非プロトン性の反応溶媒としてメチルエチルケトン（MEK）、ジメチルホルムアミド（DMF）およびジメチルスルホオキシド（DMSO）、シクロヘキサノン（CHO）をそれぞれ60 μL で反応基質2-(4'-Aminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole（6-OH-BTA-0）（PharmaSynth AS, Estonia）1 mgを完全に溶解した後、その全量を反応ループに注入し、チューブ全体に分散させ保持させた。

2.3 ^{11}C メチルトリフレートによるループ標識反応

サイクロトロンのプロトン照射（電流値：25 μA 、照射時間：20 分間）によって得られる ^{11}C CO₂を Lithium aluminium hydride (LiAlH₄) / THF (ABX) とヨウ化水素酸 (HI) によって ^{11}C ヨウ化メチルに合成した後、ヘリウム気流下 (20 mL/min)、210°C に加熱した AgOTf-Graphpac GC カラムに通し、 ^{11}C MeOTf へ変換、これをループに導入した。ループ近傍に設置した放射能検出器の放射能値が最大に達した後、ガスフローを停止し、室温で 5~60 秒間反応させた。 ^{11}C ヨウ化メチルから ^{11}C MeOTf への変換、および ^{11}C メチル化標識反応はオンライン的に進行する。続いて、ループ内の反応物を 2 mL の HPLC 溶離液で洗い出し、さらにヘリウムガスでパージし、HPLC インジェクションユニットのリザーバーに移送した後、HPLC で分離精製を行った。HPLC の分取条件は以下のとおりである。

カラム：YMC-Pack ODS-A-323

溶離液：アセトニトリル/水=50/50

流 速：4 mL/min

検出器：UV (254 nm)

2.4 ^{11}C PIB の製剤化

^{11}C PIB の HPLC 分画をあらかじめ 0.5%アスコルビン酸ナトリウム溶液または注射用蒸留水 (15 mL) を入れたリザーバーに分取した後、10 mL のエタノールで活性化させ、注射用蒸留水で平衡化した Sep-Pak Light C18 (日本ウォーターズ) に通し、0.5%アスコルビン酸ナトリウム溶液または注射用蒸留水 (10 mL) で洗浄した。精製した ^{11}C PIB を無水エタノール (0.5 mL、扶桑薬品工業) で溶出し、これを生理食塩水 (5 mL) の入った無菌バイアルに回収し、Millex-GV フィルター (ϕ 13 mm、日本ミリポア) に通して、生理食塩水 (15 mL) の入った無菌バイアル (30 mL) に捕集し注射剤とした。

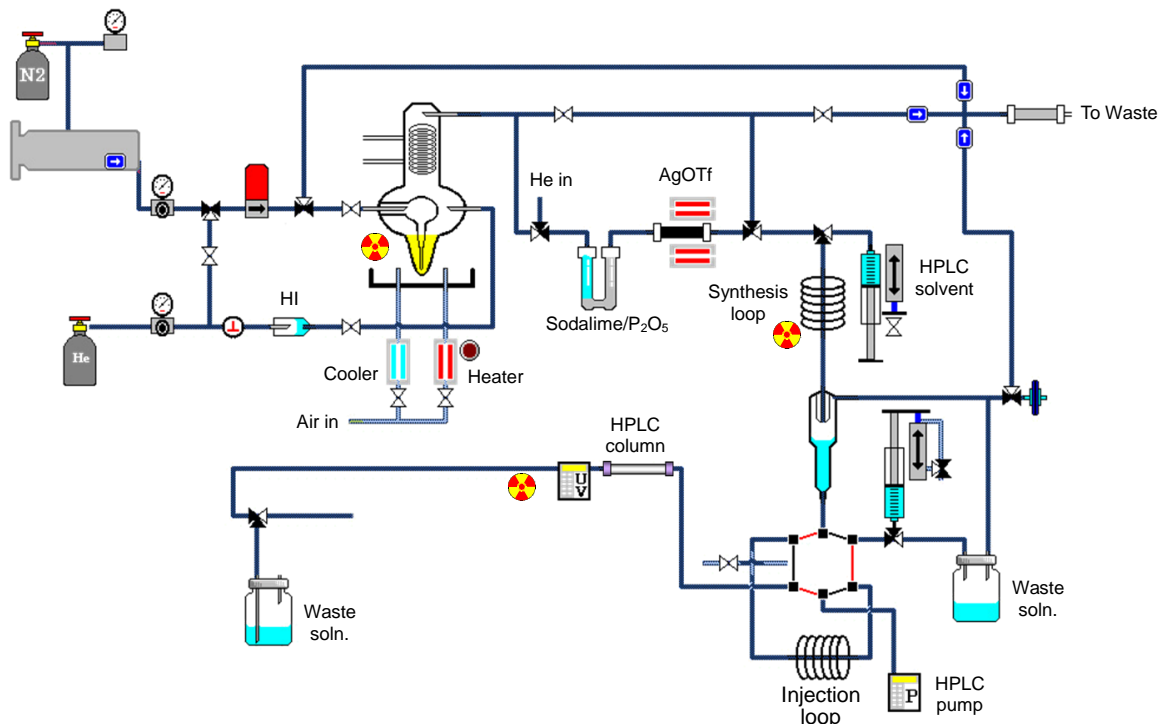


図 2 ループ標識法による ^{11}C メチル化合物合成装置の系統図

2.5 [¹¹C]PIB の品質試験

[¹¹C]PIB 注射剤中のアセトニトリル、CHO の残留試験をガスクロマトグラフ装置にて実施した。アスコルビン酸ナトリウムはアスコルビン酸測定用試験紙で行った。放射化学的純度と化学的純度は HPLC にて以下の測定条件により行った。

カラム：YMC A-303 (3.9×150mm)

溶離液：CH₃CN/20 mM 酢酸アンモニウム (55/45)

流速：1.0 mL/min

検出器：UV (254 nm、γ線検出器)

3 結果および考察

ループ標識法ではループ状にした内径の小さなチューブを反応容器として用いるため、通常のガラス反応容器に比し単位体積当たりの表面積（比表面積）が格段に大きくなり、これにより標識前駆体の迅速・効率的な捕獲、反応が可能になる。一般的に標識反応で用いられているバッチ（バブリング）法では、通常、反応溶媒は 0.3~0.5 mL 程度を用い、反応容器への吹き込み、加熱反応、冷却、クエンチ（希釈）、反応混合物のガス圧送移送、HPLC 注入など多くの工程が必要になる。また、バブリング法は、反応物の移送時に生じる損失、バブリングのため液中に挿入したチューブから反応液が逆流するなどの不具合が起こる可能性もある。一方、ループ法ではガスの気流下低速で標識前駆体をループに通すだけで標識反応させることができ、反応混合物を HPLC 溶媒で洗い出し、ガスでループを含む配管をパージすることで反応物の全量を HPLC カラムに注入できる。反応工程の簡略化、セットアップ、後処理の容易さなど優れた特徴を有する。

本法で実施した [¹¹C]PIB 合成結果は、反応溶媒に CHO を用い、反応時間 30 秒の設定で、収量は 1.7~3.3 GBq (25 μA、20 分)、照射時間を除いた全合成時間は 27~30 分だった。ループ法に使用する反応溶媒は高沸点の非プロトン溶媒を基本とし、DMF、MEK がよく用いられるが、本研究では特に、環状ケトン体の CHO を用いた。Verdurand ら⁵⁾は市販のループ法専用合成装置 (AutoLoop、Bioscan) を使い、数種のケトン体溶媒で標識反応を行い、その結果、CHO (収率：13~15%、未補正) が MEK よりはるかに高い収率が得られ、DMF、DMSO では反応しなかったことを報告している。我々の結果でも CHO 以外の溶媒では満足な収率を得るには至らなかった。

反応溶媒として CHO、反応時間は 30 秒に設定してある。 [¹¹C]MeOTf の導入速度は低速ほどループの溶媒の高いトラップ効率が期待できるが、¹¹C の減衰効果を考慮しなければならないため、現実的な流速を 20 mL/min に設定した。 [¹¹C]ヨウ化メチルをヘリウムガス気流下 (20 mL/min) で AgOTf カラム通し、 [¹¹C]MeOTf をループに導入して約 30 秒でループの放射能が上昇してくる。約 2 分後に放射能値が最大に達したところで、ヘリウムガスのフローを停止し、標識反応を促進させるため数十秒ほど室温放置した後、HPLC 溶媒 (2 mL) で反応物を洗い出すことでループの放射能値は急激に低下し、このことから放射性的反応物はほぼ完全に移送されたことがわかる (図 3)。しかしながら、DMF、DMSO、および MEK では効率的な捕捉は実現しなかった。 [¹¹C]MeOTf は少量の水分の存在下でも容易に失活、分解してしまうので、ループ法の実施に当たっては、合成前にループを含む [¹¹C]MeOTf が通過するラインを十分に乾燥させることが非常に重要になってくる。本合成においても、10 分以上の乾燥工程を合成プログラムに組み入れて実施している。

図 4 に [¹¹C]PIB の代表的な分取 HPLC のクロマトグラムを示す。インジェクション開始後、約 3 分後に未反応の [¹¹C]MeOTf が失活・加水分解をうけて生成した [¹¹C]MeOH が分離溶出され、続いて反応基質、8 分後に目的物の [¹¹C]PIB が溶出している。この周辺には不純物成分のピークは確認されず良好に分離にされていることが明確に確認できる。また、14 分以降にわずかながら O-メチル化体の O- [¹¹C]Methylbenzothiazol 生成を認めるが、HPLC 精製で完全に除去される。反応容器を使って加熱反応の場合、多様な生成物を与えるのに対して、ループ法の場合、分解物、副生成物などの成分が少なく、目的生成物のフラクションのみを確実に分取することが可能である。また、使用した溶離液はアセトニトリル/H₂O (50/50) というシンプルな

組成であるため溶離液の調製は容易であった。

[¹¹C]MeOTf をループに導入し放射能値がプラトーに達した後、ガスフローを停止し、ここからの経過時間を反応時間 (0、5、15、30、60 秒間) とした。分取 HPLC クロマトグラムの未反応の [¹¹C]MeOTf が失活して生じた [¹¹C]MeOH と [¹¹C]PIB の面積のうち [¹¹C]PIB が占める割合を示している。反応時間に伴って PIB の割合が増加し、5 秒で 70%、30 秒で 88% となり、さらに 60 秒間では 95% まで向上するが、合成プロセスの迅速性を考慮して 30 秒間を妥当な反応時間であると判断し合成プログラムに組み入れた。

図 6 は固相抽出で使用する装置の系統図と固相抽出カラムの放射能の推移を示している。固相抽出の工程 (HPLC 分取液の希釈、洗浄、溶出) は 0.5% (v/w) アスコルビン酸ナトリウムを含む注射用蒸留水を用いた。分取液を含む希釈液、約 20 mL を C18 に通すと放射能が上昇し、洗浄後、0.5 mL の EtOH で精製された [¹¹C]PIB がほぼ全量溶出しているのが明確にわかる。その後、0.5 mL の PIB エタノール液として生理食塩水 5 mL 中に回収し、滅菌濾過後、さらに 15 mL の生理食塩水で希釈して製剤とした。

本法では、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 [¹¹C]PIB のエタノール液を生理食塩水で希釈して製剤としている。一般的には HPLC 分取液は、ロータリーエバポレーターで加熱・乾固し溶媒を除いた後、注射用生理食塩水に溶解して製する (エバポレーター法)。しかしながら、この方法は、熱に不安定な化合物に対しては適応できず、高比放射能、高放射能濃度で製造した場合、放射線分解の影響を強く受ける。また、複数の製剤化に使用するエバポレーターに起因するクロスコンタミネーションの危険性を持っている。この工程には比較的時間を要し、自動化には適していない¹⁰⁾。乾固の後、難溶性のものには可溶化剤としてポリソルベートなどの可溶化剤の添加、放射線分解の防止のためアスコルビン酸の使用を考えなければならない。一方、固相抽出法による製剤化は使い捨ての固相抽出カートリッジを使い、短時間の精製を可能にする。精製物の溶出は通常エタノールで行われるため、そのまま投与可能なエタノール濃度に希釈して注射製剤とすることができる。エタノールは放射線分解防止と可溶化のため理想的な添加剤ではあるが、コールド体の溶解性やエタノールの副作用を十分に考慮し、製剤の安定性が保持できる最小のエタノール濃度を設定することが重要である。本合成では [エタノール濃度を 2.5% (最終濃度) と設定した。この場合、¹¹C]PIB の製造量を 1850 MBq (液量: 20 mL)、投与放射能を 370 MBq (4 mL) と仮定すると、投与されるエタノール量は 100 μL となる。静脈投与に際しては、エタノールに対する過敏症、肝障害、神経疾患のないことを十分に確認し、投与に要する時間を可能な限りゆっくり注入することが重要になる。

HPLC による [¹¹C]PIB 注射剤の放射化学的純度 (A) と化学的純度 (B) を図 7 に、品質試験の結果を表 1 に示す。注入放射能量は約 3.7 MBq (容量: 20~30 μL) とし、縦軸は相対的な放射能および UV (254 nm) を示している。 [¹¹C]PIB 注射剤は 2.5% EtOH を含む生理食塩水として調製してある。固相抽出による精製に注射用蒸留水を用いた場合、放射線分解に由来すると思われる放射性分解物が確認された (データは示していない)。一方、0.5% アスコルビン酸ナトリウム溶液を適用すると放射化学的純度はわずかながら改善した。アスコルビン酸ナトリウム溶液の HPLC 溶離液の添加も効果的と思われるが、254nm の波長はアスコルビン酸の吸収が強く表れるためその効果を確認することはできなかった。

まとめ

反応溶媒として CHO、および 30 秒間の反応時間で安定な収率で目的物が得られた。25 μA、20 分の照射条件で、収量は 1.7~3.3 GBq (75~115 mCi)、合成時間は 27~30 分を要した。比放射能は合成終了時において 17-21 GBq/μmol、放射化学的純度は 98-99%、注射剤の残留溶媒アセトニトリルは 13.9 ppm、シクロヘキサノン は検出限界以下、アスコルビン酸は試験紙で測定し 50 ppm 以下だった。固相抽出法による製剤化は省力的、かつ効率的であり、製剤の安定性も十分に確保されていることを確認した。ループ標識法、および固相抽出による製剤化によって、迅速・簡便に [¹¹C]PIB 合成が達成された。

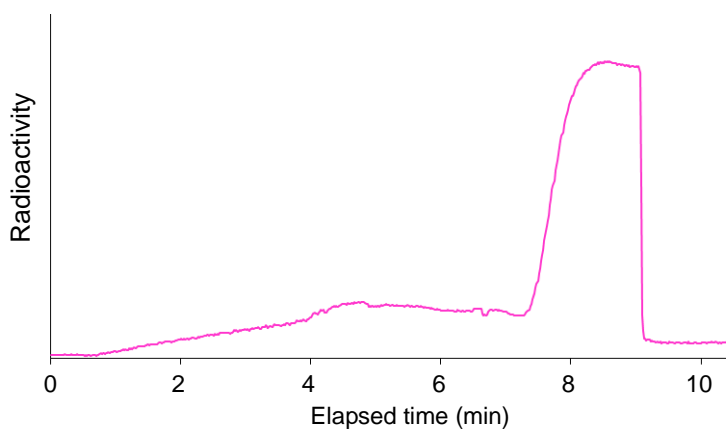
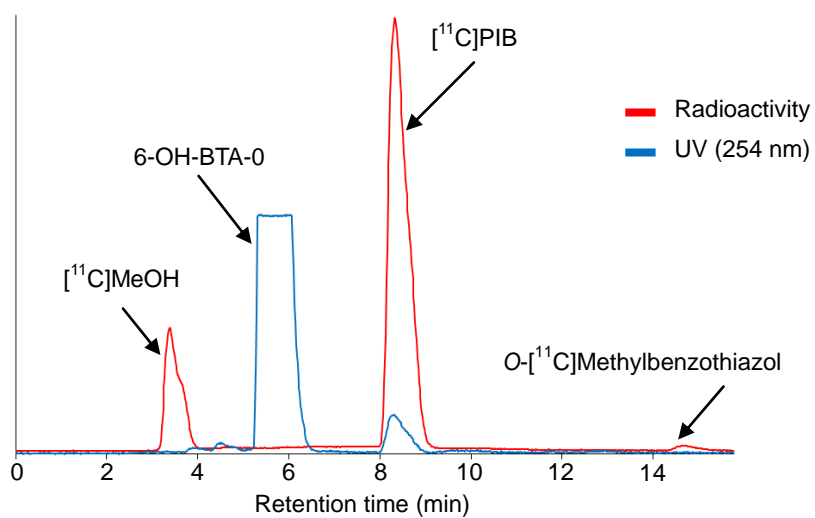


図3 合成ループの ^{11}C MeOTf トラップ



- Reaction solvent: Cyclohexanone
- Reaction time: 30 sec

図4 ^{11}C PIBの分取HPLCクロマトグラム

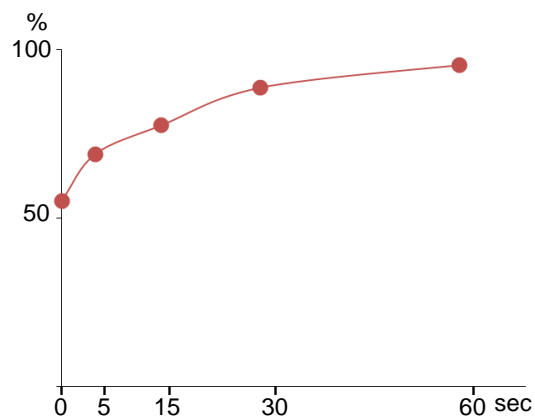


図5 反応時間と PIB の収率

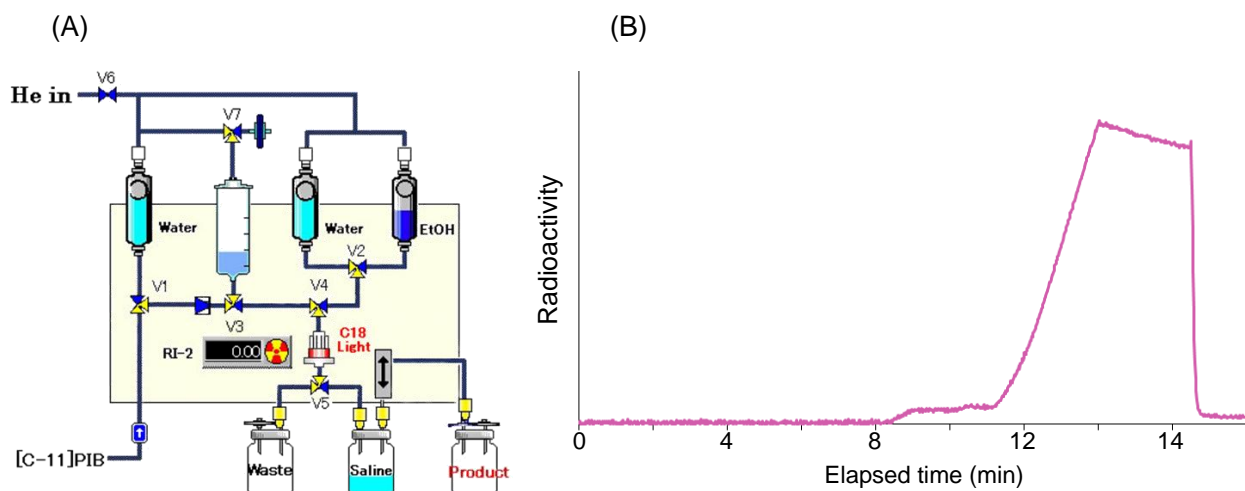


図6 固相抽出法による製剤化：
精製・製剤化装置 (A)および Sep-Pak C18 の放射能 (B)

表1 $[^{11}\text{C}]$ PIB 注射剤の品質試験結果

| 試験項目 | 結果 |
|------------------|----------------------------|
| 比放射能 | 17-21 GBq/ μmol |
| 放射化学的純度 | 99-98% |
| MeCN | 13.9 ppm |
| Cyclohexanone | ND |
| Sodium ascorbate | < 50 ppm |

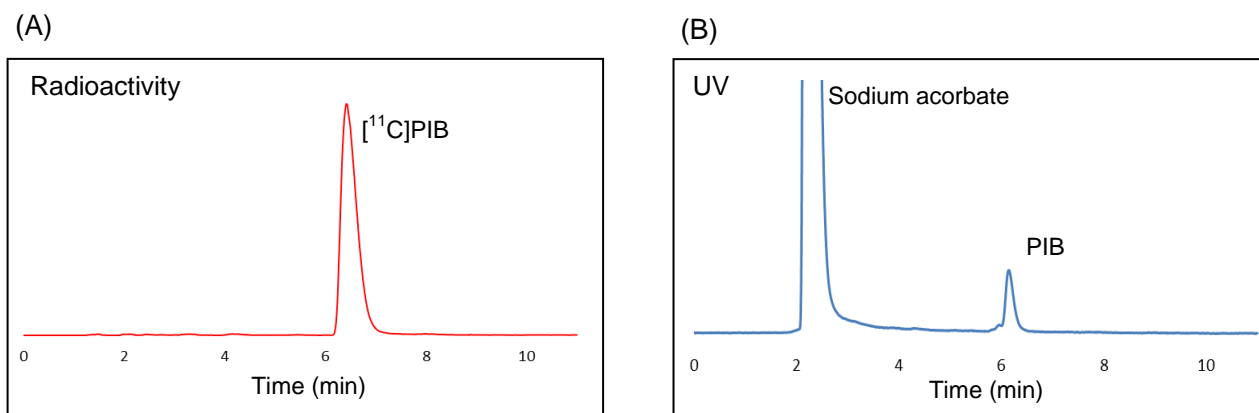


図7 $[^{11}\text{C}]$ PIB 注射剤の放射化学的純度 (A)と化学的純度 (B)

参考文献

1. Mathis CA, Wang Y, Holt DP, Huang GF, Debnath ML, Klunk WE. Synthesis and evaluation of ^{11}C -labelled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem* 2003; 46:2740–2754.
2. Solbach C, Uebele M, Reischl G, Machulla HJ. Efficient radiosynthesis of carbon-11 labelled uncharged thioflavin T derivatives using [^{11}C]methyl triflate for b-amyloid imaging in Alzheimer's disease with PET. *Appl Radiat Isotop* 2005; 62:591–595.
3. Wilson AA, Garcia A, Chestakova A, Kung H, Houle S. A rapid one-step radiosynthesis of the β -amyloid imaging radiotracer N-methyl- ^{11}C 2-(40-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole(^{11}C -6-OH-BTA-1). *J Labelled Compd Radiopharm*. 2004; 47: 679-682.
4. Wilson AA, Garcia A, Jin L, Houle S, Vasdev N. Utility of commercial radiosynthetic modules in captive solvent [^{11}C]methylation reactions. *J Labelled Compd Radiopharm*. 2009; 53: 490-492.
5. Verdurand M, Bort G, Tadino V, Bonnefoi F, Le Bars D, Zimmer L. Automated radiosynthesis of the Pittsburg compound-B using a commercial synthesizer. *Nucl Med Commun*. 2008; 29(10):920-926.
6. Wilson AA, Garcia A, Jin L, Houle S. Radiotracer synthesis from [^{11}C]iodomethane: a remarkably simple captive solvent method. *Nucl Med Biol* 2000; 27:529–532.
7. Iwata R, Pascali C, Bogni A, Miyake Y, Yanai K, Ido T. A simple loop method for the automated preparation of [^{11}C]raclopride from [^{11}C]methyl triflate. *Appl Radiat Isotop* 2001; 55:17–22.
8. Iwata R, Pascali C, Bogni, A, Yanai K, Kato M, Ido T, Ishiwata K. A combine loop-SPE method for the automated preparation of [^{11}C]doxetin. *J Labeld Compd Radiopharm*. 2002; 45:271-280.
9. Mock BH, Zheng QH, Degrado TR. Avoid DMF when labeling with ^{11}C -methyl triflate. *J Label Compd Radiopharm* 2007; 50:S197
10. Lemaire C, Plenevaux A, Aerts J, Fiore GD, Brihaye C, Bars DL, Comar D, Luxen A. Solid phase extraction—an alternative to the use of rotary evaporators for solvent removal in the rapid formulation of PET radiopharmaceuticals. *J Labeld Compd Radiopharm*. 1999; 42:63-75

Effective synthesis of [^{11}C]PIB for clinical application by using loop method

K. Terasaki¹, Y. Ishikawa², S. Goto³, S. Takahashi⁴, M. Shozushima⁵ and R. Iwata²

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

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

³Japan Radioisotope Association, Nishina Memorial Cyclotron Center.
348-58 Tomegamori, Takizawa 020-0173, Japan

⁴Department of Neurology and Gerontology, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, 020-8505, Japan

⁵Department of Dental Radiology, School of Dentistry, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, 020-8505, Japan

Abstract

The Pittsburg Compound B (^{11}C]PIB) is a radiotracer for imaging amyloid plaques in Alzheimer's disease by PET. A simple and rapid preparation of ^{11}C]PIB was achieved with an automated methylation labelling system based on the "loop method". ^{11}C]MeOTf passed through the loop, which contained 1 mg of precursor, 6-OH-BTA-O in Cyclohexanone (CHO). When activity peaks in the loop, the flow is stopped and the reaction allowed to proceed. After 30 sec, the reaction mixture was purified with HPLC. The products of the reaction are transferred by passing mobile phase to a semi-preparative HPLC system. Solid phase extraction (SPE) was used for the formulation of ^{11}C]PIB. The method involves dilution of the previously purified HPLC compound with water, trapping of the activity on a C18 cartridge, washing off the C18, elution of the radiopharmaceutical with 0.5 mL of ethanol and dilution with sterile isotonic saline solution. After optimization of the production process (modules drying, solvents, reaction time, and formulation), the method produced ^{11}C]PIB in less than 30 min after end of bombardment, with a 10% radiochemical yield, a 17-21 GBq/ μmol specific activity and a high radiochemical purity (>99%). In all cases, organic solvent levels in the injectable solution were below the recommended limits. These final ^{11}C]PIB activities are sufficient for a human PET scan.

PET-CT 画像診断支援ソフトウェアの開発

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。NMCC では施設全体が共同利用としており、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、専門外の部位における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 画像群に対する診断支援システムによる支援が必要となると考えられる。

PET における腫瘍の確認には、臨床検査における結果を基にした診断医の経験が不可欠である。このとき、専門分野の対象範囲における画像診断は、経験により検査結果からその存在を推測し、PET 画像上における腫瘍の位置・形状・大きさを確認する。しかし、専門分野外部位を含めた全身の画像群全体をくまなく探すことは事実上困難である。

現在の PET-CT 付属の専用表示システムでは、表示機能を有するのみで、腫瘍の発見は、医師の判断により位置がある程度特定されている場合にほぼ限られ、偶発的なパラメータや画像位置の設定に依存している。そこで本研究では、大量の PET-CT 画像から効率よく病変部を見つけるための、診断支援システムの構築を試みた。目標の目安として、病変 1 センチ程度の発見を目指した。

2 開発内容

2.1 可視化色の範囲の拡大

既存システムの可視化の際の色設定が、ウィンドウレベルの下限は全て黒、上限は全て赤という設定をしている。これにより、設定によっては全体が赤くなり、内部情報が分からなくなる (図 1 の脳、心臓部)。そこで、本システムでは、ウィンドウレベルの指す数値の範囲外の色設定方法の改善を試みた。

そこで、ウィンドウレベルの範囲外の数値の扱いが固定されていることが分かったため、範囲外の値の限定表示および、拡大表示の機能を実装した。開発システムでは、(a)範囲外の色を黒で表示、(b)範囲外の色を半透明色グラデーション表示、の2つの機能を有する。これらの機能によって、確認範囲のみに特定し、指定範囲外の数値変化の様子を把握することが可能となる。



図1 PET画像

2.2 腫瘍候補検出フィルタ

対象範囲が全身でスライス数が多く、ウィンドウレベルを操作しなければ見つかりにくい病変部の発見は、システムを操作する医師の経験に頼る部分が多い。そこで本システムでは、腫瘍が主に球状であることに着目し、X線画像、CT画像における腫瘍抽出に用いられている Quoit フィルタ^{1,2)}を用いた。Quoit フィルタの3D版³⁾と、その結果に絞り込みをかける球形フィルタのアルゴリズムを組み合わせることで、1cm程度の腫瘍候補の提示を試みた。本フィルタでは、PET値の高い値だけでなく、1cmよりも大きな球形状にも強く反応する。なお、検出結果をMIP (Maximum Intensity Projection) 表示することで、全身の腫瘍候補を一覧することが可能となっている。

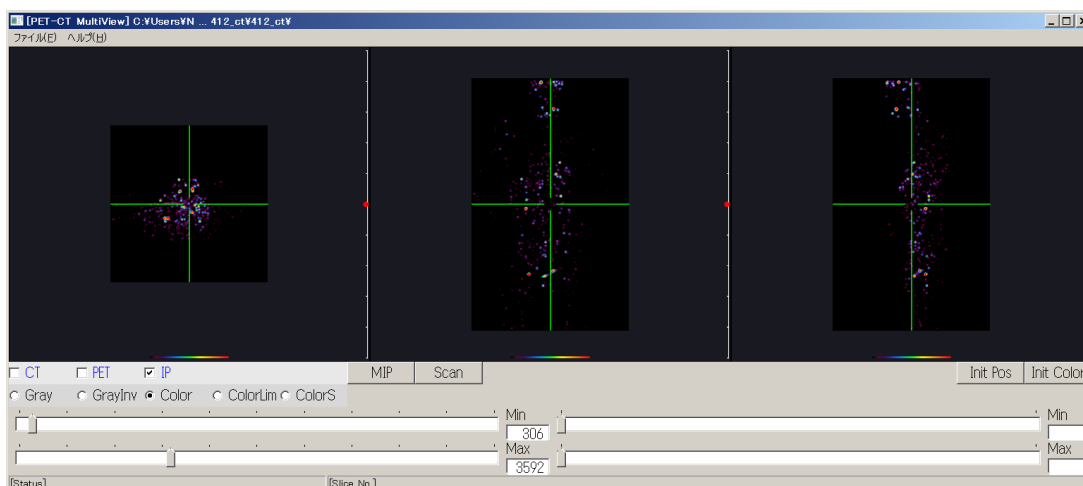


図2 開発システムにおける病変候補検出例

3 結果

実験環境は、以下の通り。

- Windows PC : SONY VAIO Z (Windows 7)
- 開発言語 : C言語、OpenGL
- 開発環境 : Microsoft VisualStudio 2008
- 対象 PET 画像 : 解像度 128x128、363 枚、患者 3 例

3.1 可視化色の範囲制限・拡大

可視色の変更によって、指定範囲に制限した表示が可能となり、赤く塗りつぶされていた領域内にも変位があることがはっきりと分かるようになった。

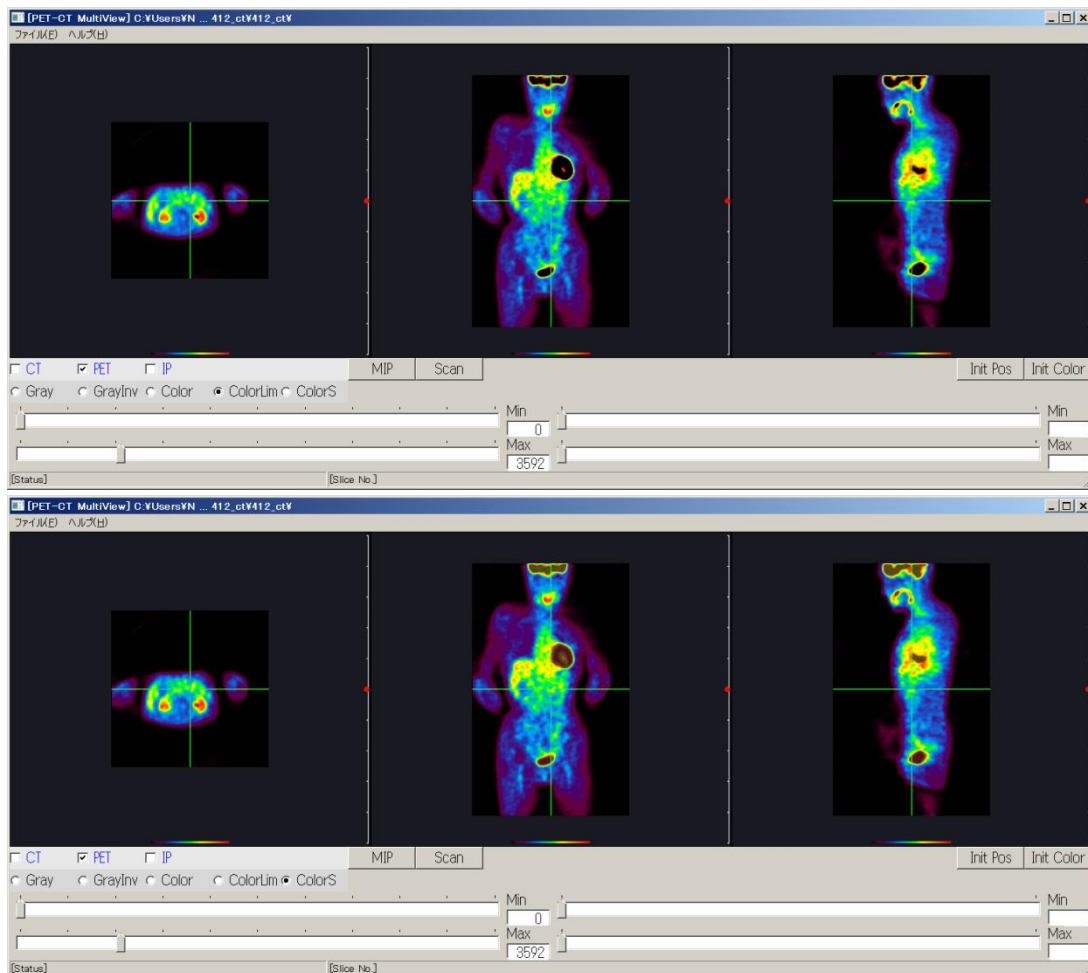


図3 図1に対する範囲外値の消去（上）およびグラデーション表示（下）

3.2 腫瘍候補検出システム

臨床検査によって腫瘍の疑いのある患者に対して腫瘍候補検出を行った（図3）。検査で可能性を判断していた咽喉部には強く反応が出ており、CT画像との合成表示によって、3例ともその位置を明確に確認することができた。

球形フィルタは畳み込み演算を複数種組み合わせるため、繰り返しが多いため、全身に対して処理を行うと2~3分の時間を要する。そこで、開発PCに搭載されているGPUを用いて並列計算することで20秒程度にスキャン時間を高速化することができた。

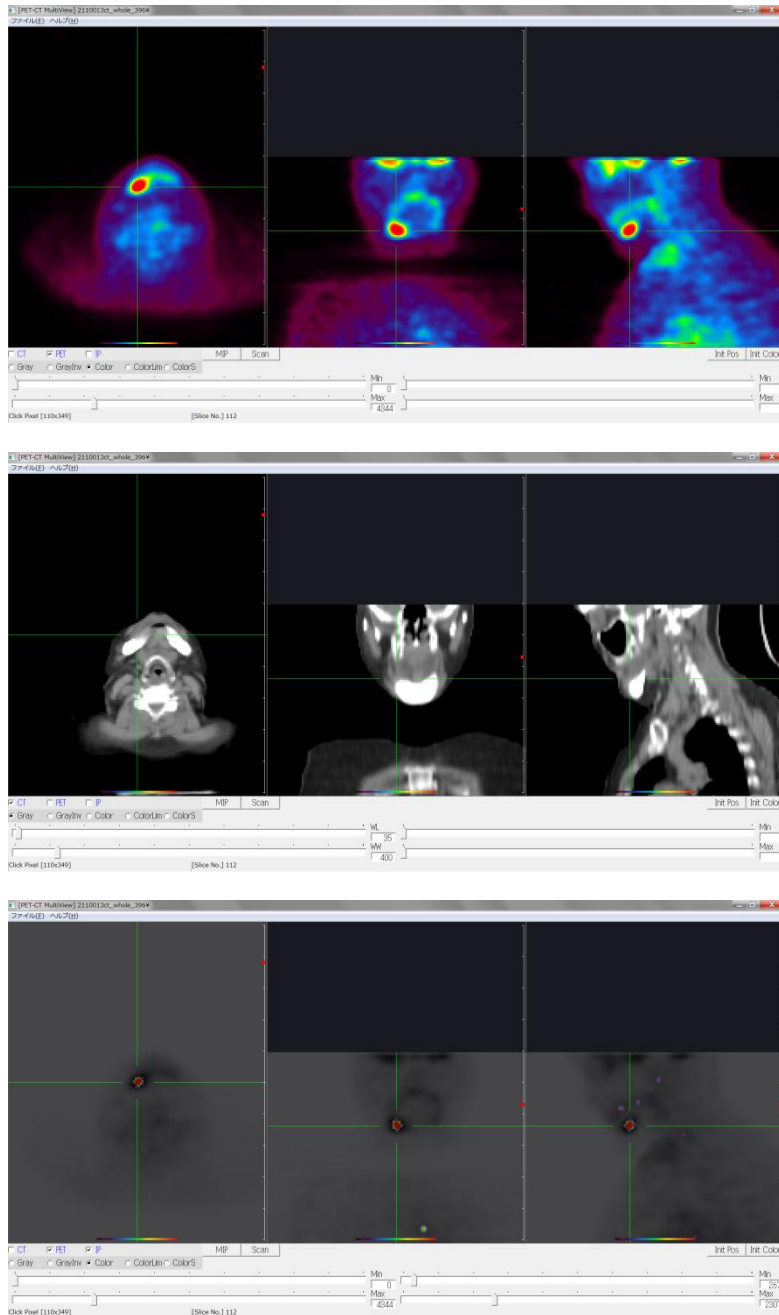


図4 対象PET画像(上)、CT画像(中)、フュージョン画像(下)

4 考察

開発システムでは、全身を数十秒でスキャン可能であるため、繰り返し作業が効率的に行える。計算時間については、まだ数倍の高速化の余地はある。

また、PET 反応値の高さに関係なく球形を検出できるため、パラメータ設定により見つかりにくいものも

提示することが可能である。その一方で、明らかに腫瘍ではない球形も抽出しており、数も多い。今後は、開発したアルゴリズムによる表示結果に対する検証を行うことや、医学的知見をアルゴリズムに組み込むことで、絞り込みを行うようなシステムとしていきたい。

参考文献

- 1) 磯辺義明, 大久保なつみ, 山本眞司, 鳥脇純一郎, 小畑秀文: 孤立性陰影抽出用 Quoit フィルターの性質とその乳癌 X 線陰影抽出への応用, 電子情報通信学会論文誌, D-II, Vol. J76-D-II, No. 2, pp. 279-287, 1993.
- 2) 三輪倫子, 加古純一, 山本眞司, 松本満臣, 舘野之男, 飯沼武, 松本徹: 可変 N-Quoit フィルタを用いた胸部 X 線 CT 像からの肺がん病巣候補自動抽出, 電子情報通信学会論文誌, D-II, Vol. J82-D-II, No. 2, pp. 178-187, 1999.
- 3) S. Yamamoto, M. Matsumoto, Y. Tateno, T. Iinuma, and T. Matsumoto, "Quoit filter – A new filter based on mathematical morphology to extract the isolated shadow, and its application to automatic detection of lung cancer in X-ray CT," International Conference on Pattern Recognition, Volume 2(Track B), pp. 3-7, 1996.

Development of a PET-CT diagnosis support system

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

³School of Medicine, Iwate Medical University
19-1 Uchimarui, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

⁴School of Dental, Iwate Medical University
19-1 Uchimarui, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

Abstract

In this study, we have developed a prototype system on PET-CT Diagnosis Support. Quoit filter have been used for extracting the tumor in X-ray Images and CT images. We tried to develop a new filter to extract the tumor of about 1cm with combining 3D-Quoit filter and sphere filter. The filter will react to spherical objects and high PET value. By showing detection results its MIP (Maximum Intensity Projection) images, it is possible to list the candidates for systemic tumors. The filtering process is very time-consuming iteration. However, our system is able to speed up scan time about 20 seconds by using parallel computing on the GPU.