

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 4月25日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22611012

研究課題名（和文） TOF方式PET装置を用いた分子イメージングの放射線治療計画への応用

研究課題名（英文） An application of molecular imaging using TOF-PET/CT for radiation treatment planning

研究代表者

佐々木 雅之（SASAKI MASAYUKI）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：40240907

研究成果の概要（和文）：

本研究は、TOF方式PET/CTによる分子イメージングを放射線治療計画に有効に利用する方法の確立を目的とした。その結果、TOF補正はPET/CT画像の診断能と定量性向上に有効であることを明らかとし、至適検査条件の決定、呼吸性移動対策の確立および腫瘍輪郭抽出の条件決定を行った。さらに同検査を放射線治療計画へ利用するためのプログラムの開発を行い、治療計画者支援ツールとして有用であることを確認した。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study is to establish a method for effectively utilizing molecular imaging using time-of-flight (TOF)-PET/CT system for radiation treatment planning. We found that the TOF correction is useful for improving the quantitative and diagnostic performance of PET/CT. We determined the optimal examination conditions, the methods to compensate respiratory motion and the thresholds to extract tumor contour. We developed a program to use PET/CT images to radiation treatment planning and found that it was useful as a support tool for planning.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：医学物理学・放射線技術学

キーワード：PET、TOF、分子イメージング、放射線治療

## 1. 研究開始当初の背景

癌治療の重要な柱である放射線治療はより高精度な方法へと進化している。治療効果をさらに向上させるためには、癌の範囲を正確に把握して高い線量を集中させ、正常組織

の線量を低くすることが必要である。しかしCTなどの従来の画像診断では、癌と正常組織を明確に分離同定できない場合が少なくない。

近年進歩したPET検査などの分子イメー

ジングは、腫瘍の代謝や生理生化学的特徴の測定を画像化でき、腫瘍の診断に優れることが知られている。我々もすでに PET による糖代謝測定が、良悪性の鑑別、リンパ節転移の検出、悪性リンパ腫のステージ診断に優れていることを明らかにしてきた。分子イメージングを癌の放射線治療計画に用いる試みはすでに始まっているが、空間分解能、画質、呼吸性移動などの欠点が利用の支障となっている。

近年、画像再構成に光子の飛行時間差 (TOF) を利用して信号ノイズ比を向上させる方法や、点広がり関数 (PSF) の応用により分解能を向上させる方法を実用化した PET 装置が開発された。この装置は従来の装置よりも詳細で高い診断精度の検査ができると期待されているが、まだ最も適切な画像作成方法は確立されておらず、また放射線治療計画への利用方法も検討されていない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、分子イメージングを放射線治療計画に有効に利用するために、TOF 方式 PET/CT 装置を用いた分子イメージングの最も有効な検査方法を確立し、高精度の放射線治療計画への利用方法を確立することである。

## 3. 研究の方法

### (1) 個別検討項目

- ① TOF 方式 PET/CT 装置において、TOF 補正と PSF 補正の効果を最も有効に活用できる至適再構成条件を検討する。
- ② 体格の大きい症例や投与放射能が少ない症例の PET 画像に対して、TOF 補正と PSF 補正の画質改善効果を検討する。
- ③ 胸部病変に対する短時間の息止め PET/CT 検査について、臨床的に使用可能な至適撮像条件について検討する。
- ④ 放射線治療計画に必要な腫瘍体積を決定するために、PET 画像を用いて球ファントムの輪郭を正確に抽出する方法を検討する。
- ⑤ 放射線治療計画に必要な腫瘍体積を決定するために、局所レベルセット法を用いて PET 画像と CT 画像から癌の輪郭を正確に抽出する方法を開発する。

### (2) 使用した PET/CT および CT 装置

① Biograph mCT (シーメンス社) :  
TOF 補正と PSF 補正が可能な装置である。39 リングの検出器からなり、クリスタルは LS0 (4×4×20 mm) である。データ収集は 3 次元モードにて行い、同時計数タイムウインドウは 4.1 ナノ秒、TOF 時間分解能は 555 ピコ秒である。CT は 128 列で、管電圧 120kV、管

電流は自動設定、スライス厚 5 mm、回転周期 0.5 秒/周である。

画像再構成は逐次近似法 (OSEM)、OSEM+PSF、OSEM+TOF、OSEM+PSF+TOF の 4 種類にて行った。基本の画像再構成パラメータは、繰り返し回数: 2, サブセット: 24 (TOF は 21)、平滑化フィルタ: 半値幅 4 mm とした。マトリックスサイズは 256×256、ピクセルサイズは 3.18 mm、スライス厚は 5 mm とした。減弱補正は CT、散乱補正はモデルベース法を使用した。

### ② Discovery STE (ジーイーヘルスケア社) :

動態 CT 撮影が可能な装置である。24 リングの検出器からなり、クリスタルは BGO (4.7×6.3×30mm) である。CT は 16 列で、管電圧 120kV、管電流は自動設定、スライス厚 5mm、回転周期 0.5 秒/周である。

画像再構成は 3 次元逐次近似法 (繰り返し回数: 2, サブセット: 28, 平滑化フィルタ 6 mm 半値幅) を用いた。減弱補正は CT、散乱補正はモデルベース法を使用した。

### ③ Mx8000 (フィリップス社) :

放射線治療計画に用いた CT 装置である。4 列で、管電圧 120kV、管電流は 245mA、スライス厚 2mm、回転周期 0.5 秒/周である。

### (3) 使用したファントム

#### ① NEMA ファントム :

体部ファントムはアメリカ 電機工業会 (NEMA) と 国際電気標準会議 (IEC) にて規格化されたもので、アクリルを用いてヒトの胴体を模した準円筒形の空洞 (内容量 9.7 L) と腫瘍を模した 6 つの球 (直径 10, 13, 17, 22, 28, 37 mm) よりなる。いずれにも放射性溶液を封入することができる。

#### ② 呼吸性移動模擬ファントム :

移動台は当施設にて自作したもので、モーター駆動により台が一方向に往復運動を繰り返すことができる。移動条件は振幅 2~5cm、移動周期 5~30 回/分の範囲内で設定できる。台には上述のファントムを乗せることで呼吸性移動下での PET 検査を模擬することができる。

### (4) 臨床症例

本研究の内容は当施設の倫理審査委員会の承認を得て行った。なお、本研究は後ろ向き研究であり、結果が診療内容に影響を及ぼすことはない。

① TOF 方式 PET/CT 装置における至適再構成条件の決定、および体格や投与量が影響する画質に対する TOF 補正の効果を検討した対象 :

Biograph mCT で検査を実施した 39 例 (男性 22、女性 17) であり、年齢は平均 63.5 歳である。体重 59.9±14.2 kg、身長 160.7±8.4 cm、BMI 23.0±4.3 kg/m<sup>2</sup> である。内訳は肺癌 8 名、悪性リンパ腫 6 名、甲状腺癌 6 名、検診 5 名、大腸癌 4 名、頭頸部癌 4 名、子宮頸癌

2名、前立腺癌1名、悪性黒色腫1名、胃癌1名、原発不明癌1名である。

②息止めPET/CT検査の至適撮像条件を検討した対象：

Discovery STEにて検査を実施した胸部腫瘍21例32病変であり（年齢21-86歳、60.8±14.6歳、男性10例、女性11例）、悪性26病変（肺癌2、転移性肺腫瘍24）、良性6病変（硬化性血管腫1、炎症性結節5）である。病変の最大径は1.7±0.9cm（0.4~4.5cm）、局在は上肺：中肺：下肺=1：10：21病変であった。肺活量は3.1±0.7L（2.0~4.3L）、努力1秒率は71.7±8.1%（51.4~96.5%）、BMIは22.4±3.3（17.0~31.4）であった。

③局所レベルセット法による腫瘍輪郭抽出を検討した対象：

Discovery STEにて検査を実施した肺癌6例（年齢65-86歳、74.2±8.2歳、男性3例、女性3例）であり、腫瘍サイズは23.8±4.2mm（17-29mm）であった。

#### (5) 検討方法

①TOF方式PET/CT装置における至適再構成条件の決定：

NEMAファントムには<sup>18</sup>F溶液を10mm球に21.2kBq/mL、バックグラウンドに5.31kBq/mL封入した（SB比4：1）。データ収集はBiograph mCTを用い、リストモードにて10分間行った。至適収集時間は視覚評価にて、至適再構成条件の検討は10mm球の信号ノイズ比、コントラスト、バックグラウンド均一性にて行った。

臨床症例はFDG投与60分後より全身撮像を行った。画質評価には肝集積均一性を使用した。また、体格や投与放射能との関係を肝臓部の雑音等価計数を指標として検討した。

②体格や投与量が影響する画質に対するTOF補正の効果：

NEMAファントムのバックグラウンド濃度は、低投与量と高投与量を模擬して2.65と5.31kBq/mLの2種類とし、SB比は4：1とした。データ収集はBiograph mCTを用いて2分間行い、画質の評価はバックグラウンド均一性で行った。

臨床症例は、体重当たり投与放射能について3.7MBq/kg未満19例、3.7以上20例の2群に、体格はMBIについて、18.5kg/m<sup>2</sup>未満9例、18.5以上かつ25未満16例、25以上14例、の3群に分類した。データ収集はBiograph mCTにて1ベッド当たり2分間の全身スキャンを行い、画質の評価は肝集積均一性で行った。

③息止めPET/CT検査の至適撮像条件の検討：

PET/CT装置はDiscovery STEを用い、FDG投与60分後より全身撮像（安静自由呼吸下で180秒/部位）を行った後、引き続き20秒間の深吸気息止め撮像を5回繰り返した。5

回の息止め画像から2、3、4、5回を加算して、それぞれ収集時間40、60、80、100秒相当の画像を作成した。

各PET画像において、CT画像との位置ズレ、病変部体積、病変部最高集積および画質、について、身体的特徴や加算回数との関連を検討した。また、画質評価より最低限必要な収集時間を決定した。

④球ファントムの輪郭抽出法の検討：

NEMAファントムは、肺癌を想定してホット球に<sup>18</sup>F溶液36.7kBq/mLを、バックグラウンドは肺を想定して空気を満たした。また、低集積腫瘍を想定して6.61kBq/mLも検討した。NEMAファントムは移動台の上に載せて、静止状態および呼吸性移動を模した移動状態（頭尾方向、移動距離：2cm、移動回数：15回/分）にてデータ収集を行った。

PET/CT装置はDiscovery STEを用いた。PETデータ収集は静止状態および移動状態ともに、スタティック収集3分間（sPET）と呼吸同期収集8分間（gPET）を行った。CTはヘリカルスキャン（HCT）、連続撮影の4次元スキャン（4DCT）をおこなった。呼吸同期では一呼吸を8相に分割した。最終的に、静止状態sPET/HCT、移動状態sPET/HCT、移動状態gPET/4DCT、の3種類について検討した。

閾値は、静止状態sPET/HCTにて体積を過小評価せず実際の体積に最も近い体積を抽出できるように、腫瘍部最大集積の割合と絶対集積値の二種類の閾値を求めた。次に、同閾値を移動状態に適応した。なお、対象は部分容積効果の影響を受けない球（径22mm以上）、受ける球（径17mm以下）に分けて検討した。

⑤腫瘍体積を決定するための局所レベルセット法の開発：

腫瘍輪郭を抽出するために、PET画像で求めた初期領域からGTVの至適な輪郭を決定する局所レベルセット法を開発した。まず、Discovery STEにて撮像したPET画像をアフィン変換を用いて治療計画用CT画像にレジストレーションした。アフィン変換行列は治療計画用CT画像とPET/CTのCT画像のレジストレーションのものを用いた。腫瘍抽出の初期領域はPET画像において閾値SUVを超えた領域とした。

結果の評価は、放射線治療医が決定した腫瘍領域をゴールドスタンダードとし、提案手法で抽出したGTVの類似の程度を示すダイス類似係数を用いて行った。また、提案手法と従来法との比較も行った。

## 4. 研究成果

### (1) 個別の研究成果

①TOF方式PET/CT装置における至適再構成条件の決定：

ファントム実験では、視覚評価の結果、収集時間は2分が適切であった。物理評価によると、TOF補正では信号ノイズ比とコントラストが改善し、逐次近似再構成でのコントラストの収束が早くなった。PSF補正では、信号ノイズ比、コントラストとバックグラウンド均一性は改善したが、コントラストの収束は遅くなった。即ち、PSF補正はノイズの低減効果から平滑化フィルタを弱くすることができ、TOF補正は逐次近似の繰り返し回数を少なくすることができた。これらの結果から、再構成方法によって最適な画像再構成条件が異なり、PSF補正やTOF補正を用いる際には画像再構成条件の最適化が重要であることが明らかとなった。さらに本研究の結果、繰り返し回数はTOF補正ありでは2回、なしでは3回、平滑化フィルタの半値幅はPSF補正ありでは2mm、なしでは4mmが最も適切と考えられた。

臨床研究による画質評価では、PSF補正とTOF補正を用いることによって肝集積均一性が約25%改善した。また、肝雑音等価計数が低い群でもPSF補正とTOF補正を用いることによって、肝雑音等価計数が高い群の補正なしの画像と同等の結果が得られた。

#### ② 体格や投与量が影響する画質に対するTOF補正の効果：

ファントム実験では、TOF補正とPSF補正はバックグラウンド均一性を改善し、特に低放射能濃度で改善が顕著であった。両補正を合わせて使用した場合が最も良い結果であった。

臨床研究では、TOF補正とPSF補正をともに使用した場合の肝集積均一性が最も良好であり、低投与量でも高投与量の補正なしと同等の画質が得られた。

#### ③ 息止めPET/CT検査の至適撮像条件の検討：

息止めPETでは自由呼吸下PETと比較して、病変部体積は約35%減少し、病変部最高集積は約20%増加した。また、CT画像との位置ズレは息止め撮像によって約53%減少した。高齢者(60歳以上)、低肺機能患者(努力一秒率70%以下)は息止め撮像の再現性が不良であった。診断に必要とされる画質を確保するためには、60秒以上の収集時間が必要であった。

#### ④ 球ファントムの輪郭抽出法の検討

静止状態では、真の体積に最も近い体積を抽出できた閾値は、すべての球を対象とすると腫瘍部最大集積の27%、絶対集積値2.4であり、部分容積効果の影響を受けない球を対象とすると腫瘍部最大集積の30%、絶対集積値4.3であった。

移動状態では、全ての球を対象としたとき、sPET/HCTは腫瘍部最大集積の84~129%を、絶対集積値では34~127%を抽出したが、gPET/4DCTではそれぞれ94~103%、51~131%

を抽出した。一方、大きい球を対象としたとき、sPET/HCTでは76~87%、63~90%を、gPET/4DCTでは89~98%、84~99%を抽出した。また、低放射能濃度の場合にはすべての球を過小評価した。

#### ⑤ 腫瘍体積を決定するための局所レベルセット法の開発：

我々が開発した局所レベルセット法による肺癌の領域抽出は、平均ダイス類似係数0.77であり、従来法の0.44よりも優れていた。この結果、提案手法は腫瘍輪郭抽出において治療計画者の支援ツールとして有用であることが確認された。

#### (2) 研究成果のまとめ

本研究は、分子イメージングを放射線治療計画に有効に利用するために、TOF方式PET/CT装置を用いた分子イメージングの最も有効な検査方法を確立し、高精度の放射線治療計画への利用方法を確立することを目的とした。

まず、PSF補正とTOF補正はPET/CT画像の画質を改善し、診断能・定量性の向上に有用であった。特に、体格の大きい症例、投与放射能が少ない症例でも良好な画像を得られることが明らかとなった。

次に、肺癌などの呼吸性移動が画像に影響する場合の対策として、息止めPET/CT検査では60秒以上のデータ収集時間が必要であること、呼吸同期検査ではPETとCTともに同期収集を行う必要があることが明らかとなった。

これらの結果を踏まえて、放射線治療計画に必要な腫瘍体積の決定方法を検討し、腫瘍部最大集積の27%を閾値とする方法が適切であることが明らかとなった。さらに、PET/CT画像を用いた局所レベルセット法を開発し、同方法が治療計画者の支援ツールとして有用であることを確認した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Akamatsu G, Mitsumoto K, Ishikawa K, Taniguchi T, Ohya N, Baba S, Abe K, Sasaki M. Benefits of point-spread-function and time-of-flight for PET/CT image quality in relation to the body mass index and injected dose. Clin Nucl Med. (査読あり) 2013 Apr 18. [Epub ahead of print].
- ② Akamatsu G, Ishikawa K, Mitsumoto K, Taniguchi T, Ohya N, Baba S, Abe K, Sasaki M. Improvement in PET/CT image

quality with a combination of the point-spread-function and time-of-flight in relation to the reconstruction parameters. J Nucl Med. (査読あり) 2012 ; 53: 1716-22.

- ③ Mitsumoto K, Abe K, Sakaguchi Y, Zhang T, Tachiya Y, Ohya N, Baba S, Sasaki M. determination of the optimal acquisition protocol of breath-hold PET/CT for the diagnosis of thoracic lesions. Nucl Med Commun. (査読あり) 2011 ; 32: 1148-54.
- ④ Zhang T, Tachiya Y, Sakaguchi Y, Mitsumoto K, Mitsumoto T, Ohya N, Sasaki M. Phantom study on three-dimensional target volume delineation by PET/CT-based auto-contouring. Fukuoka Igaku Zasshi. (査読あり) 2010; 101: 238 - 246.

[学会発表] (計 29 件)

- ① Akamatsu G, Mitsumoto K, Taniguchi T, Komiya I, Ohya N, Abe K, Baba S, Sasaki M. 59th Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine. June 9-13 (10), 2012, Miami Beach, Florida, USA. The influences of point-spread-function and time-of-flight on SUV of lymph node metastasis in FDG-PET.
- ② Akamatsu G, Ishikawa K, Zhang T, Takagi S, Ohya N, Mitsumoto K, Enomoto M, Yamaguchi K, Sasaki M. EANM' 11 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. October 15 - 19 (18), 2011 in Birmingham/UK. Impact of PSF and TOF on improving clinical PET/CT images in relation to BMI and injected dose.
- ③ Mitsumoto K, Abe K, Sakaguchi Y, Zhang T, Tachiya Y, Ohya N, Sasaki M. EANM' 11 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. October 15 - 19 (18), 2011 in Birmingham/UK. Determination of the Optimal Acquisition Protocol of Breath-Hold PET/CT for the Diagnosis of Thoracic Lesions.
- ④ Kuwazuru J, Arimura H, Shioyama Y, Taniyama E, Sasaki M, Magome T, Nakamura K, Honda H, Toyofuku F, Hirata H. ASRTO (American Society for Radiation Oncology) 53rd annual meeting. October 2-6, 2011 Miami Beach, USA. Computerized Estimation of Possible Clinical Target Volume Based on Multimodality Images Using A Dual Active Contour Model.
- ⑤ Akamatsu G, Mitsumoto K, Taniguchi T,

Kasahara Y, Ohya N, Umezue Y, Komiya I, Tsutsui Y, Sasaki M. 6th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics. 11th Asia-Oceania Congress of Medical Physics (JKMP-AOCMP Congress 2011). September 28-October 1, 2011 Fukuoka, Japan. Impact of PSF and TOF on improving PET/CT images using a large phantom.

- ⑥ 張鉄嬌, 光元勝彦, 石川香, 赤松剛, 大屋信義, 高木真三, 佐々木雅之. 第30回日本核医学技術学会総会学術大会. 平成22年11月11~13日(11日) さいたま市. PSFおよびTOF補正PET画像における至適再構成条件の検討.

他 23 件

[その他]  
特になし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐々木 雅之 (SASAKI MASAYUKI)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号: 40240907

### (2) 研究分担者

平田 秀紀 (HIRATA HIDEKI)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号: 70173242

藪内 英剛 (YABUCHI HIDETAKE)  
九州大学・医学研究院・准教授  
研究者番号: 70380623

有村 秀孝 (ARIMURA HIDETAKA)  
九州大学・医学研究院・准教授  
研究者番号: 20287353

### (3) 連携研究者

阿部 光一郎 (ABE KOICHIRO)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号: 00380387

塩山 善之 (SHIOYAMA YOSHIYUKI)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号: 10323304

大屋 信義 (OYA NOBUYOSHI)  
九州大学・大学病院・技官  
研究者番号: 70380475