

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15628

研究課題名（和文）小動物SPECT・PET同時測定法における物理現象の解明と定量評価法の確立

研究課題名（英文）Formulation of quantitative method and clarification of physical phenomenon for simultaneous small-animal SPECT and PET system

研究代表者

澁谷 孝行 (Shibutani, Takayuki)

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：80762509

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：小動物研究の中で虚血性心疾患の評価に重要な心筋バイアビリティは、別時相で収集されるため、小動物の時相差に伴う生理状態の違いが定量誤差となり、病態と分子情報のミスマッチが生じていた。その問題を解決するために、本研究ではTc-99m心筋血流とF-18の心筋糖代謝情報を対象に本邦初導入された小動物用SPECT・PET同時収集システムを用いて複数分子同時収集における心筋バイアビリティ定量評価法を開発した。

小動物を模擬したファントムを新たに開発し、複数分子同時収集で問題となるクロストークによる画質劣化と部分容積効果による定量値の過小評価を改善するための補正技術を確立させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は同一時相の高精度な定量値を用いて心筋バイアビリティを評価できるため、虚血性心疾患の病態解明、治療効果、創薬の開発や薬効評価の精度向上に役立つ。さらに、本研究の小動物用装置は、一般的に普及しているNaI(Tl)検出器のため、マルチピンホールコリメータを実装するだけでSPECTとPETの同時収集を実現できる。さらに、研究成果は他の分子情報同時収集に応用できるだけでなく、脳科学、循環器学および腫瘍学などのあらゆる分野の基礎研究に弾みをつけ、画像や定量値などの情報を正確に臨床に外挿することができる。また、他の研究と比較し安価で実施可能のため波及効果も期待できる。

研究成果の概要（英文）：Myocardial viability evaluation which is important for ischemic heart disease in small animal studies is acquired in different time phases, and it was a mismatch between the pathological condition and the molecular information due to the quantitative error caused by the difference in physiological state caused by the time phase difference of small animals. To resolve this problem, we developed a quantitative evaluation method of myocardial viability in simultaneous acquisition of multiple molecules for Tc-99m myocardial blood flow and F-18 myocardial glucose metabolism using the small animal SPECT/PET simultaneous acquisition system introduced for the first time in Japan.

A phantom simulating a small animal was newly developed, and a correction technique was established to improve image quality due to crosstalk and underestimation of quantitative values caused by partial volume effect which are problems in simultaneous acquisition of multiple molecules.

研究分野：核医学技術

キーワード：複数分子同時収集 SPECT PET 心臓核医学 クロストーク 部分容積効果

## 1. 研究開始当初の背景

虚血性心疾患の評価に重要な因子である心筋バイアピリティは、単一分子では正確な情報が得られず、血流、代謝や受容体の複数分子情報を複合させることで正確に評価できる。しかし、小動物研究では、個体差、週齢差および複数分子情報取得の時相差に伴う環境因子などの影響で定量値に誤差が生じ、正確な情報を取得するには複数分子情報を同時収集するシステムの構築が重要な課題となっている。

複数分子情報を同時収集する手法として、positron emission tomography(PET)や single photon emission computed tomography(SPECT)があり、非侵襲的に複数分子の生体内挙動を可視化・定量化することができる。しかし、SPECTは同時収集可能であるが標識できる化合物の制約から、得られる分子情報が少なく、PETは多くの化合物を標識できるが光子エネルギーが同じために物理的に同時収集できない。心筋バイアピリティのゴールドスタンダードとされる心筋糖代謝 PET は、感度が画像診断検査の中で最も高いが特異度は若干低いため、心筋血流 SPECT と併用することで高精度な評価ができる。今後、心筋バイアピリティの定量精度をさらに向上させるためには、別時相や別個体で生じる誤差を除外できる SPECT・PET 同時収集システムを用いた新たな定量評価法の開発が重要となる。

SPECT と PET 画像を取得できる装置は、いくつか商用として販売されているが、別時相でしか撮像することができなかった。本学に導入された小動物用 SPECT-PET/CT システムはクラスター方式マルチピンホールコリメータを装着することで、SPECT と PET の同時収集することが可能になった<sup>1,2)</sup>。我々は、事前検証で、心筋血流 SPECT 核種である <sup>99m</sup>Tc と糖代謝 PET 核種である <sup>18</sup>F の同時収集を測定し、<sup>18</sup>F のエネルギーピーク(511keV)とコリメータ(鉛)の相互作用で生じる散乱線ピーク(170keV)が <sup>99m</sup>Tc のエネルギーピーク(140keV)と重なるクロストークで <sup>99m</sup>Tc の画質が劣化し、その画質劣化の程度が <sup>99m</sup>Tc と <sup>18</sup>F の集積比によって異なること、部分容積効果の影響で病変コントラストが低下することを明らかにした。そこで、小動物用装置に特化した物理現象を定性的・定量的に評価できるファントムを開発して、諸所の問題を解決することとした。

## 2. 研究の目的

本研究では、心筋バイアピリティに着目して心筋血流 SPECT と心筋糖代謝 PET の同時収集においてクロストークによる画質劣化と部分容積効果の過小評価を改善する新たな定量解析法を開発し、心筋バイアピリティ研究の画質および定量精度の向上を目指した。

## 3. 研究の方法

### a) 心筋血流(<sup>99m</sup>Tc)・糖代謝(<sup>18</sup>F)集積比の検証

心筋血流と糖代謝の正常ラットでの心筋集積比を明らかにするために、<sup>99m</sup>Tc-MIBI および <sup>18</sup>F-FDG を投与したラットを小動物用 SPECT-PET/CT 装置で撮像し、撮像終了後に心臓、肝臓、肺、血液を抽出し、ウェルカウンタで%ID/g 測定した。さらに、SPECT および PET 画像上に関心領域(ROI)を設定し、心筋、肝臓、肺の%ID/pixel を算出し、%ID/g との関係性を評価し

た。また、%ID/g および%ID/pixel ごとに  $^{18}\text{F}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  比を算出し、ファントム実験で検証する  $^{18}\text{F}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  比の範囲を決定した。

#### b) クロストークによる心筋血流 SPECT 画質劣化の補正技術の検証

心筋血流および糖代謝の集積比の検証および心筋バイアシティを評価することができるファントムの構築を行った。本ファントムは、心筋の欠損部に溶液を封入できるように設計され、正常心筋 ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  正常,  $^{18}\text{F}$  正常), 生存心筋 ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  異常,  $^{18}\text{F}$  正常) および梗塞心筋 ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  および  $^{18}\text{F}$  異常) をシミュレーションすることができる。さらに、心臓周囲の臓器である肺, 肝臓を作成し、肺および肝臓から生じる散乱線の影響が心筋画像の画質に及ぼす影響を再現できるファントムに進化させた(図1)。前述の研究成果で導き出した  $^{18}\text{F}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  比や各臓器の%ID/g に設定した放射能濃度で  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  および  $^{18}\text{F}$  の単一収集と同時収集の両方を実施した。

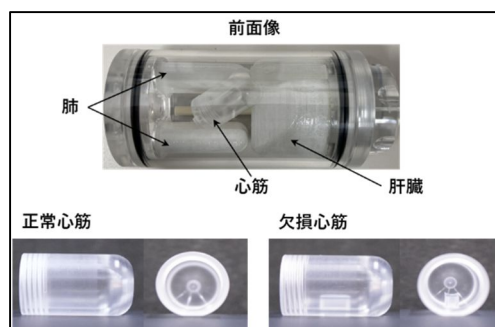


図1.心筋ファントム

正常ラットに  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI を投与し、単一収集を行い、その後  $^{18}\text{F}$ -FDG を投与して同時収集を行った。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI の単一収集をリファレンスとして、

クロストークと部分容積効果補正した同時収集の  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の画質と定量値の妥当性を検証した。翌日に  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI と  $^{18}\text{F}$ -FDG を投与し、60 分後に心臓を摘出し、オートラジオグラフィ(ARG)で集積分布の正当性を確認した。さらに、ラットの左冠動脈を閉塞し、20 ~ 40 分後に閉塞解除(生存心筋)または閉塞保持(梗塞心筋)の虚血程度の異なるモデルを作成した。正常ラットと同様のプロトコールで収集し、単一収集と二核種同時収集の  $^{18}\text{F}$ -FDG と  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI において画質と Polar map から算出される定量値で評価を行った。さらに、ARG の定量値をリファレンスとして比較して補正技術の適用について評価した。

#### c) 部分容積効果による定量値の過小評価を補正する技術の検証

欠損の大きさが半値幅(FWHM)の3倍以下の場合、部分容積効果の影響で定量値は陽性像で過小評価、陰性像で過大評価する。微小病変の定量精度を向上させるためには、欠損径の違いによる過小・過大評価の割合を明らかにしなければならない。そこで、欠損径 1-6mm の6つの異なる脱着可能なアクリル棒( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{18}\text{F}$  とともに欠損: 梗塞心筋モデル)と線状線源( $^{99\text{m}}\text{Tc}$  欠損,  $^{18}\text{F}$  正常: 生存心筋モデル)を装備した新たなファントムを開発した(図2)。新たに開発した部分容積効果評価用ファントムの外容器に  $^{18}\text{F}$  と  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  を封入し、アクリル棒と  $^{18}\text{F}$  を封入した線状線源をそれぞれ装着し、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  単一収集と  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  と  $^{18}\text{F}$  の同時収集を行なった。欠損径に ROI を設定し、最大径の計数値をリファレンスとして他の欠損径の計数変化からリカバリ補正曲線を構築し、部分容積効果の影響と補正手法を検討した。

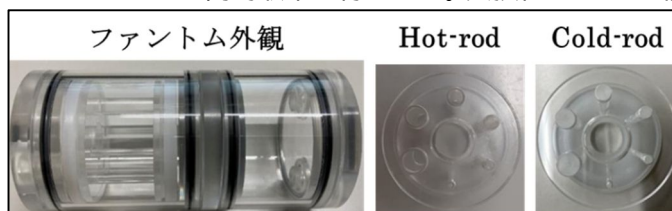


図2 部分容積効果評価用ファントム

### 4. 研究成果

#### a) 心筋血流( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )・糖代謝( $^{18}\text{F}$ )集積比の検証

$^{18}\text{F}$ -FDG および  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI における実臓器および SPECT 画像の臓器摂取率について心臓、肺、肝臓、血液で測定し、実臓器および SPECT 画像における %ID/g および %ID/pixel を明らかにした。さらに、正常心筋分布での  $^{18}\text{F}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  比を導き出したことから、本研究の基盤を確立することができた。また、実臓器から算出した %ID/g と画像から算出した %ID/pixel の間には正の相関があることを明らかにし、その関係性から回帰直線を構築することができたため、臓器の描出なしに各臓器への集積程度を推定することが可能になった。

#### b) クロストークによる心筋血流 SPECT 画質劣化の補正技術の検証

二核種同時収集における  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の補正なし (NC) では単一収集に比しクロストークの影響で画質が劣化し、正常心筋では心室腔の不明瞭化、欠損心筋では欠損部の描出能が低下した。しかし、SC または ACSC することで二核種同時収集の欠損部描出は鮮明となり、NC の単一収集と同等の画質になった。生存心筋モデルの  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の欠損部描出能は、梗塞心筋モデルに比較して低下したが、SC または ACSC することで、梗塞心筋の画質と同等になった。これら二核種同時収集における  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の画質の関係は、一般的な物理現象を再現できており、本ファントムは、正常心筋、生存心筋および梗塞心筋モデルの物理現象を正確に模擬できていることが証明された。さらに、SC の補正技術を確立したことで定量精度および画質を改善できた。

#### c) 部分容積効果による定量値の過小評価を補正する技術の検証

画像コントラストは、陽性像および陰性像ともに核種によらず、rod 径 6mm で最も真値に近くなったが、rod 径が小さくなるほど低値となった。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の NC では、rod 径 6mm のとき  $^{18}\text{F}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  比の増加とともに値は低下したが、 $^{18}\text{F}$  の NC では  $^{18}\text{F}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  比の増加によるコントラスト低下はみられなかった。また、SC により全体的にコントラストは改善したが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の SC では  $^{18}\text{F}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  比の増加によるコントラストの低下は改善せず、特に  $^{18}\text{F}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  比 3 以上でコントラスト低下が顕著だった。rod 径 6mm を基準としたリカバリ係数は、核種によらず rod 径が小さいほど低下し、rod 径 4mm 以下では陽性像で過小評価、陰性像で過大評価した。変動係数 (%CV) は、核種によらず  $^{18}\text{F}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  比 3 以上で単一収集の約 2~3 倍高値となった。本研究から陽性像および陰性像におけるリカバリ補正曲線を構築することができ、補正曲線を用いることで小病変の定量値の低下を抑制することが可能になった。

#### 参考文献

- 1) Goorden MC, van der Have F, et al. VECTor: a preclinical imaging system for simultaneous submillimeter SPECT and PET. J Nucl Med. 2013; 54: 306-12.
- 2) Miwa K, Inubushi M, Takeuchi Y, et al. Performance characteristics of a novel clustered multi-pinhole technology for simultaneous high-resolution SPECT/PET. Ann Nucl Med. 2015; 29: 460-6.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hoffmann JV, Janssen JP, Kanno T, Shibutani T, Onoguchi M, Lapa C, Grunz JP, Buck AK, Higuchi T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Performance evaluation of fifth-generation ultra-high-resolution SPECT system with two stationary detectors and multi-pinhole imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EJNMMI Phys.	6. 最初と最後の頁 64
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40658-020-00335-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Hiromasa T, Taki J, Wakabayashi H, Inaki A, Okuda K, Shibutani T, Shiba K, Kinuya S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Serial examination of cardiac function and perfusion in growing rats using SPECT/CT for small animals.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 160
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-57032-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Wakabayashi H, Taki J, Inaki A, Hiromasa T, Yamase T, Akatani N, Okuda K, Shibutani T, Shiba K, Kinuya S.	4. 巻 21
2. 論文標題 Prognostic Value of Early Evaluation of Left Ventricular Dyssynchrony After Myocardial Infarction.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Imaging Biol.	6. 最初と最後の頁 654-659
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11307-018-1279-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Wakabayashi H, Taki J, Inaki A, Hiromasa T, Okuda K, Shibutani T, Shiba K, Kinuya S.	4. 巻 20
2. 論文標題 Quantification of Myocardial Perfusion Defect Size in Rats: Comparison between Quantitative Perfusion SPECT and Autoradiography.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Imaging Biol.	6. 最初と最後の頁 544-550
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11307-018-1159-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 菅野貴之, Jan Hoffmann, Jan Janssen, 澁谷孝行, 小野口昌久, 樋口隆弘
2. 発表標題 小中動物用の大ボア径マルチピンホールコリメータを用いたダイナミックSPECT収集の可能性
3. 学会等名 第40回日本核医学技術学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅野貴之, Jan Hoffmann, Jan Janssen, 澁谷孝行, 小野口昌久, 樋口隆弘
2. 発表標題 Performance evaluation of a preclinical multi-pinhole SPECT for medium-sized animals
3. 学会等名 第40回日本核医学技術学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澁谷孝行
2. 発表標題 心筋血流SPECTにおける被ばく線量の現状と低線量収集・画像処理技術の活用
3. 学会等名 第30回日本心臓核医学学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kanno T, Onoguchi M, Shibutani T, Mochizuki T, Shiba K
2. 発表標題 Evaluation of myocardial viability with a small-animal SPECT-PET/CT system -novel myocardial phantom study-
3. 学会等名 The 9th Asian Society of Nuclear Medicine Technology annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanno T, Onoguchi M, Shibutani T, Mochizuki T, Shiba K
2. 発表標題 Development of a novel small-animal phantom for assessment of myocardial viability.
3. 学会等名 SNMMI 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀川優太, 小野口昌久, 渋谷孝行, 菅野貴之, 望月孝史, 柴和弘
2. 発表標題 小動物用SPECT-PET/CT装置を用いた臓器摂取率 - ラットによる摘出臓器との比較 -
3. 学会等名 第39回日本核医学技術学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤友香, 小野口昌久, 渋谷孝行, 菅野貴之, 望月孝史, 柴和弘
2. 発表標題 小動物用SPECT-PET/CT装置を用いた <sup>99m</sup> Tc/ <sup>18</sup> Fによる二核種同時収集の画像評価 - 心筋ファントムによる検討
3. 学会等名 第39回日本核医学技術学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渋谷孝行
2. 発表標題 心筋血流画像のアーチファクト識別と定量法の基礎
3. 学会等名 第29回日本心臓核医学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澁谷孝行
2. 発表標題 核医学検査における最新技術の活用
3. 学会等名 第 12 回中部放射線医療技術学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shibutani T, Onoguchi M, Kanno T, Mochizuki T, Shiba K, Kinuya S
2. 発表標題 Relationship between radioactivity concentration ratio and cross-talk correction effect for simultaneous 99mTc and 18F acquisition using small-animal SPECT-PET/CT system
3. 学会等名 SNMMI 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kanno T, Onoguchi M, Shibutani T, Ogihara S, Tanaka A, Mochizuki T, Shiba K
2. 発表標題 The assessment of myocardial images in simultaneous acquisition by SPECT and PET tracer with a novel small animal phantom
3. 学会等名 SNMMI 2018 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kanno T, Onoguchi M, Shibutani T, Ogihara S, Mochizuki T, Shiba K
2. 発表標題 Characteristics of a small-animal SPECT/PET myocardial imaging with a clustered multi-pinhole collimator -myocardial phantom study -
3. 学会等名 12TH Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 西田真依子, 小野口昌久, 澁谷孝行, 菅野貴之, 望月孝史, 柴和弘
2. 発表標題 小動物用装置の99mTc / 18Fによる2核種同時収集の適正化
3. 学会等名 第38回日本核医学技術学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菅野貴之, 小野口昌久, 澁谷孝行, 若林大志, 滝淳一, 望月孝史, 柴和弘
2. 発表標題 正常ラットによる2核種同時心電図同期収集の心機能評価 - 99mTc-MIBIおよび18F-FDGによる検討 -
3. 学会等名 第38回日本核医学技術学会学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------