

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：84503

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04914

研究課題名(和文) 脳および腫瘍のPET検査におけるファントムを用いた撮像条件の標準化

研究課題名(英文) Standardization of scanning parameters for brain PET and whole-body oncology PET

研究代表者

千田 道雄 (Senda, Michio)

公益財団法人先端医療振興財団・先端医療センター研究所・副所長

研究者番号：00216558

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：PET画像は、一般にカメラの機種と撮像条件によって、画質や定量性が変わる。本研究では、認知症PETのための脳のFDGおよびアミロイドPET検査と、腫瘍の全身FDG-PET検査において、PETカメラの機種に依存せず、一定の画質と定量性を持つPET画像が得られ、一定の診断精度が維持できるように、カメラ毎にファントムを用いて撮像条件を決めるための、ファントム試験法とファントム画像の画質の基準を決めた。それを、多施設PET臨床研究プロジェクトに応用し、高い質の多施設PETデータが得られることを確認した。この基準は日本核医学会に採用され、他の施設のプロジェクトでも広く利用された。

研究成果の概要(英文)：Quality and quantitative capability of PET images depend on the PET camera model and the scanning methods and parameters. With regard to the brain FDG and amyloid imaging and the whole-body oncology FDG-PET, we have determined phantom test procedures and phantom image criteria that would allow determination of PET scanning parameters and acquisition of PET images of sufficient quality for patient diagnosis. This was applied to multi-center PET studies and provided qualified and harmonized PET images from the participating PET imaging sites. These phantom procedures and criteria were adopted by the Japanese Society of Nuclear Medicine (JSNM) as the standardized PET scanning protocol and as the criteria for the JSNM PET imaging site qualification program, which was used by other PET centers for various projects.

研究分野：放射線科学とくにPET

キーワード：PET 標準化 ファントム

1. 研究開始当初の背景

(1) PET の有用性

脳の FDG-PET は脳細胞の糖代謝機能を、アミロイド PET は脳に沈着するアミロイドプラーク（老人斑）を、それぞれ画像化する検査法で、アルツハイマー病（AD）など認知症を来す脳疾患の早期診断と鑑別診断に役立つ。現在健康保険は適用されないが、将来は認知症診療に重要な役割を果たすと期待されている。また、新しい AD 治療薬としてアミロイド等 AD の本態に作用する根本治療薬の開発が多く進められており、その治験に際しては、被験者選択における AD 以外の患者の除外や、治療後の薬理効果の評価に用いられている。このように、PET は AD の診療と研究におけるバイオマーカーとしてきわめて有用である。

一方、腫瘍の全身 FDG-PET 検査は、腫瘍の病期診断や再発の診断、治療方針の決定、治療効果の評価と予後予測に有用とされ、ほとんどすべての悪性腫瘍に対して健康保険が適用されて全国 300 を超える医療機関で実施され、腫瘍の診療に無くてはならないものになっている。抗癌剤の臨床試験に際しても、形態画像による腫瘍縮小のみならず FDG-PET による代謝活性の低下によって治療効果を早期により正確に評価できることが注目されており、バイオマーカーとしてきわめて有用である。

(2) PET 画像の方法依存性

ところが、PET 画像は、その性質上、用いる PET カメラ (PET/CT 装置を含む) によって、また投与放射エネルギー、撮像時間、および画像（を作成する際の）再構成条件によって、分解能や雑音、画質、定量性などの物理的性質が変わる。また、待機時間（PET 薬剤投与から撮像までの時間）が変われば放射能の分布も変わる。放射能の分布や画像の物理的性質が変われば、画像の視覚的評価と読影判定結果も、

また放射能集積の定量測定値も変わるので、当然診断精度も変わるはずである。論文に発表されている診断精度や定量値は、異なる PET カメラや撮像条件を用いれば変わる可能性もある。PET 施設によって画質や定量性が変わり、診断精度が異なれば、普遍的で信頼される臨床検査とはならない。PET カメラは各メーカーが競うように年々新しい装置を発売しており、新しいカメラは当然物理学的性能もよくなっているが、古い PET カメラも依然として多くの施設で用いられているため、新旧さまざまな PET カメラに対応する普遍的な検査法を確立する必要がある。

(3) 脳の PET の標準化

脳の PET はこれまで主として研究として行われてきたため、研究責任者が撮像方法を決めてきたが、単独施設での研究では必ずしも画質や定量値の普遍性に十分な注意が払われなかった。脳の PET の初めての大規模多施設研究である米国の Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) プロジェクト（2005～2010）では、研究開始前の施設認定にて PET QC コアが脳の模型である Hoffman 3D 脳ファントムを用いて各撮像施設の PET カメラを評価し、一定の分解能が得られる撮像条件を決めた。米国 ADNI の日本版である J-ADNI プロジェクト（2008～2014）でも、研究開始前の施設認定にて同様にファントムを用いて撮像条件を決めた結果、すべての PET 画像にてブラインド中央読影に耐える画質が得られた。しかし、これらにおいてファントムで確認されたのは分解能だけであり、また、当然ながらこの基準が適用されたのは当該プロジェクトだけであった。

(4) 腫瘍の全身 PET の標準化

腫瘍の全身 FDG-PET 検査はすでに保険が適用され、日常診療としてほとんどすべての PET 施設で実施されている。しかし、撮像条

件は各施設にてそれぞれの PET カメラに応じて適当に決めている状況であり、PET カメラによって、また同じ PET カメラでも施設によって撮像条件が異なれば、画質や定量性が異なるのが現状である。そこで、IQ ファントム（胴体型水槽内に直径 10mm～37mm のホット球を入れたもの）を用いて、10mm 球の描出能や定量値（リカバリー）、雑音などが評価されてきた。欧米では、腫瘍の FDG 集積の簡易定量値である SUV（放射能集積を体重当たり投与量で割った値）の定量的信頼性が重視され、どの PET カメラで撮影しても同等の SUV 値が得られるように（ハーモニゼーションという）、分解能の高い PET カメラを使う場合にはわざと分解能を下げた撮像するという方法が推奨されている。わが国では、SUV 値以外に視覚的な病変描出能も重視されているため、学会が IQ ファントムでの描出能や画像雑音も評価の対象とするガイドラインを発表している。最近抗がん剤の臨床試験がグローバルで行われるようになったので、欧米の基準とも矛盾しない画質の基準が必要となっている。

2. 研究の目的

脳の FDG およびアミロイド PET 検査と、腫瘍の全身 FDG-PET 検査において、PET カメラの機種に依存せず、一定の画質と定量性を持つ PET 画像が得られ、一定の診断精度が確保されるように、カメラ毎にファントムを用いて撮像条件を決めるためのファントム試験の方法とファントム画像の基準を決める。また、その科学的根拠を集める。それにより、脳および腫瘍の PET 検査がより普遍的で信頼できる臨床検査となるようにする。

3. 研究の方法

脳の FDG やアミロイド PET においては、研究や診療に必要な PET 画像の撮像条件を決定するために、まずファントム画像にてどのような物理学的指標（画質と定量性）を評価す

る必要があるかを検討する。ついで、これまでに研究または診療目的で収集された「有用」とされた PET 画像がどの PET カメラでどのような条件で撮像されたかを、文献検索や実施機関への照会、情報提供依頼によって調査し、AD の研究や診療に有用であると報告された PET 画像が、どの程度の画質や定量性を備えているかを評価する。もし必要かつ可能なら、当該カメラでのその撮像条件での画質と定量性をファントム試験により物理学的に評価する。これに基づいて、必要十分な質の脳 FDG やアミロイド PET 画像が備えるべきファントム画像の物理学的指標の基準を決める。最後に、現在国内で用いられている PET カメラほぼすべての機種に対して、ファントム試験を行うかファントムデータの提供を依頼し、上で決定した画質と定量性を得るための撮像条件を見いだす。現在国内で用いられている PET カメラのほぼすべての機種で、必要とされる画質と定量性が満たされる撮像条件が得られることを確認する。

腫瘍の全身 FDG-PET については、腫瘍の診療や抗がん剤の臨床試験にて必要とされる画像の物理学的指標（画質と定量性）を検討した上で、現在すでに発表されている欧米のいくつかの基準とわが国で学会が試験的に定めた基準を比較検討する。欧米の基準とも適合し、わが国の実情にもあった、ファントム画像の物理学的指標（画質と定量性）の基準を提案する。現在国内で用いられている PET カメラほぼすべての機種に対して、ファントム試験を行うかファントムデータの提供を依頼し、必要とされる画質と定量性が満たされる撮像条件が得られることを確認する。

撮像条件を決める際には、分解能（コントラスト）と雑音（ノイズ）が重要な指標で、これらが病変検出能と定量性を決める主な因子である。PET カメラは被写体からの放射線を検出するが、その際、分解能は PET カメラの物理学的性能である固有分解能が、また、

雑音はPETカメラの感度と放射能投与量および撮像時間で定まるカウント（検出した放射線の本数）が、それぞれベースとなる。その後、コンピュータで画像を作成（画像再構成）するが、その際に、画像再構成パラメータを選択することによって画像の分解能と雑音が調節される。一般に分解能と雑音は相反関係にあり、分解能を上げると雑音が増え、雑音を抑制すると分解能も劣化する。これらの関係は図1、図2のように表される。そこで、個々のPETカメラに対して、ファントム試験によって、適切な分解能と雑音を得られるような撮像条件と画像再構成条件（パラメータ）を探索し決定すればよい。

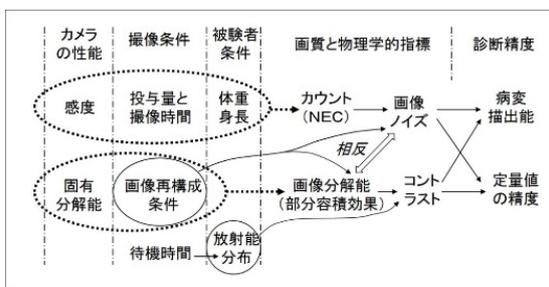


図1：PETカメラの性能・撮像条件と画質・定量性との物理学的関係

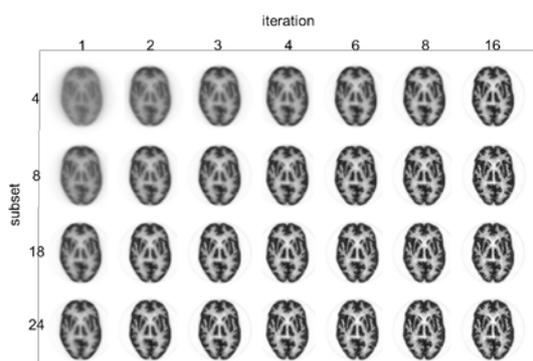


図2：Hoffman 3D脳ファントムのPET画像で、画像再構成条件（Iteration, Subset）を変えたときの影響

4. 研究成果

(1) 脳のPETに必要な画質と基準

ADの診断や研究における脳のFDG画像では、

灰白質における糖代謝の低下部位を検出することと、低下の程度を参照領域と比較して定量評価することが重要である。また、アミロイドPETでは、大脳皮質への異常集積を正常で見られる白質への集積から区別して検出することと、参照領域と比較して相対的定量値を得ることが重要である。そこで、ファントム試験の指標として、脳を模したHoffman脳ファントムにおける画像分解能と灰白質/白質のコントラスト、均一円柱ファントムにておける視野内均一性と画像雑音、という計4つの物理学的指標を用いるのが適当であると考えた。アミロイドPETの有効性を実証した研究や治験における撮像条件の調査に基づいて、これら4つの物理学的指標がみたすべき基準を決めた。つぎに、わが国の多施設臨床研究プロジェクトであるJ-ADNI2にて、現在わが国で用いられているさまざまなPETカメラに対して、このファントム基準を満たす撮像条件を決めることができるかを調べた。その結果、調査したカメラのほとんどにて、上で決めたファントム基準を満たす撮像条件を決めることができた。とくに、最新のPETカメラでは、性能がよいため、撮像時間を学会の標準よりも短縮しても、容易にファントム基準を満たす撮像条件を得ることができた。しかし、非常に古いPETカメラ1, 2機種においては、画像再構成条件をどう選んでも、ファントム基準を満たす撮像条件を得ることができなかった。これらのカメラは交換部品が得にくいなどすでにメンテナンス上の支障を来しており、施設側も更新を検討していることを考えると、現時点でのファントム基準としては、これで妥当と考えられる。

(2) 腫瘍の全身PETに必要な画質と基準

腫瘍の全身FDG-PETにおいては、腫瘍へのFDG集積を背景から視覚的に検出することと、その集積(SUV値)を定量することが重要で

ある。視覚的検出能は、小病変のコントラストが背景よりも十分高いかがポイントとなる。また画像分解能がわるいと部分容積効果 (partial volume effect) によって目減りがおこり、SUV 値が低く測定される。そこで、IQ ファントムにおいて 10mm 球の視認性とコントラスト、バックグラウンドの変動性、均一性と雑音、および SUV 値の正確さと、10mm 球のリカバリー (SUV 測定値と真値との比) を、現在用いられている多くの PET カメラと撮像条件のもとで評価し、基準を決めた。一方、欧州核医学会は、PET カメラに関わらずほぼ同等の SUV 値が得られるように (ハーモニゼーションという)、IQ ファントムの各ホット球の SUV 値のリカバリーが指定した範囲になるような条件で撮像するように、基準を定めている。そこで、その基準を踏襲しつつ、わが国で臨床家が要求する大きさ 1cm で背景比 4:1 の病変が検出できること、という基準を決めた。この基準は JCOG による抗癌剤の治療効果を評価する多施設研究プロジェクトにおいて、FDG-PET の撮像条件を決める際に用いられた。また、現在用いられている大部分の PET カメラがこの基準を満たすことを確認した。

(3) ファントム基準を決める考え方

本研究ではファントム試験で画質の基準を定める上で、診断精度と普及性とのバランスを考慮した。画質がよければ当然診断精度も向上すると期待されるが、どれだけよければ十分か (必要か) を決める絶対的基準は存在しない。もし画質の基準を高く設定すれば、基準に適合するカメラで撮像された画像は質がよく診断精度も高いと期待されるが、それを満足できるカメラは少なくなって標準的方法が普及しない。一方、画質の基準を低く設定すれば、それを満足するカメラは多くなるが、診断精度が低下するため、PET に対する依頼医師や企業の評価が低下する。した

がって、ファントム基準はあくまでその時点で用いられている PET カメラの性能を前提に決めるべきものであって、将来新しいカメラが普及すればファントム基準も変更される可能性があることを念頭におく必要がある。

(4) ファントム基準の普及

これらのファントム基準を日本核医学会の小委員会に提案した結果、学会の基準に採用されて、ガイドラインに掲載されたので、今後の普及が期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

①Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Sun CK, Beckett LA, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, Donohue MC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. : Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: Harmonization for international trials. *Alzheimers Dement*. 2018[Epub]doi:10.1016/j.jalz.2018.03.009.

②Yamane T, Ishii K, Sakata M, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Kato T, Ito K, Senda M, J-ADNI Study Group: Inter-rater variability of visual interpretation and comparison with quantitative evaluation of 11C-PiB PET amyloid images of the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(5): 850-857. doi:10.1007/s00259-016-3591-2.

③赤松剛 大西章仁 相田一樹 井狩彌彦 山本泰司 千田道雄: 認知症を対象としたアミロイド PET における撮像技術と画像解析。日本放射線技術学会雑誌 2017; 73(4):298-308. doi:10.6009/jjrt.2017_JSR T_73.4.298.

④Ikari Y, Akamatsu G, Nishio T, Ishii K, Ito K, Iwatsubo T, Senda M: Phantom criteria for qualification of brain FDG and amyloid PET across different cameras. *EJNMMI Phys*. 2016; 3(1):23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27709546>

⑤Akamatsu G, Ikari Y, Nishio T, Nishida H, Ohnishi A, Aita K, Sasaki M, Sasaki M, Senda M: Optimization of image reconstruction conditions with phantoms for brain FDG and amyloid PET imaging. Ann Nucl Med. 2016 Jan;30(1):18-28. doi: 10.1007/s12149-015-1024-0.

⑥Akamatsu G, Ikari Y, Nishida H, Nishio T, Ohnishi A, Maebatake A, Sasaki M, Senda M: Influence of Statistical Fluctuation on Reproducibility and Accuracy of SUVmax and SUVpeak: A phantom study. J Nucl Med Technol. 2015 Sep; 43(3):222-6. doi: 10.2967/jnmt.115.161745.

[学会発表] (計4件)

①Akamatsu G, Ikari Y, Wakizaka H, Yamaya T, Kimura Y, Oda K, Senda M. Phantom test procedures and criteria for standardization of brain PET imaging across different cameras. 2017 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Atlanta, USA, 2017/11/21-28.

②赤松剛, 西田広之, 井狩彌彦, 松本圭一, 千田道雄. QIBA FDG-PET/CT profile が求める腫瘍 SUV repeatability のファントム評価. 第 57 回日本核医学会学術総会, 横浜, 2017/10/5-7.

③ Akamatsu G, Matsumoto K, Suzuki K, Shimada N, Oda K, Senda M. The JSNM strategies for standardization and harmonization of quantitative whole-body FDG-PET studies. The 57th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Nuclear Medicine. Yokohama. 2017/10/5-7.

④Senda M: Phantom Criteria and a site qualification program for standardization of brain PET imaging. EANM' 16 Congress. Oct. 19, 2016, Barcelona, Spain.

[図書] なし

[産業財産権] なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

千田道雄 (SENDA, Michio)
公益財団法人先端医療振興財団・先端医療センター研究所・副所長
研究者番号: 00216558

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

松本圭一 (MATSUMOTO, Keiichi)
京都医療科学大学・医療科学部・講師
研究者番号: 60393344

伊藤健吾 (ITO, Kengo)
独立行政法人国立長寿医療研究センター・放射線診療部・部長
研究者番号: 70184653

寺内隆司 (TERAUCHI, Takashi)
公益財団法人がん研究会有明病院・核医学部・部長
研究者番号: 80392348

(4) 研究協力者

井狩彌彦 (IKARI, Yasuhiko)
赤松剛 (AKAMATSU, Go)
西田広之 (NISHIDA, Hiroyuki)
大西章仁 (OHNISHI, Akihito)
山根登茂彦 (YAMANE, Tomohiko)
岩坪威 (IWATSUBO, Takeshi)
織田圭一 (ODA, Keiichi)