

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591778

研究課題名(和文) 3次元画像解析によるベータ線内用療法の治療精度向上に関する研究

研究課題名(英文) Improvement of 89Sr and 90Y bremsstrahlung emission computed tomography

研究代表者

伊藤 茂樹 (ITO, SHIGEKI)

熊本大学・生命科学研究部・教授

研究者番号：80402395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：ガンマカメラの複数ウインドウを用いて骨転移治療時の89Sr由来の制動X線3次元画像化した。さらに、分解能および感度を改善し、検出下限を決定し、CTとの画像重ね合わせが可能になる画像処理プログラムを構築し、3次元90Y臨床画像を得た。この空間分解能は、画像再構成法に逐次近似法、減弱補正法、コリメータ開口径補正を施行することで25%向上した。90Yの検出下限は、42 kBq/mlであった。

研究成果の概要(英文)：Strontium-89 bremsstrahlung emission computed tomography (BECT) images of patients were obtained by use of multiple energy windows of a gamma camera. Yttrium-90 BECT images after subtraction of 111In Single photon mission computed tomography images were also obtained by use of the 3 dimensional ordered subsets expectation maximization method, attenuation correction method, and resolution correction. The lower detection limit of 90Y-BECT was approximately 42 kBq/mL.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線治療 核医学 SPECT 放射線、X線、粒子線

1. 研究開始当初の背景

塩化ストロンチウム ($^{89}\text{SrCl}_2$)は、癌の骨転移に対する疼痛緩和治療薬として使用されている。 ^{89}Sr は体内では2価の陽イオンとして存在し、ハイドロキシアパタイトのCaイオンとイオン交換を行い、造骨代謝によって骨に吸収される。骨に吸収された ^{89}Sr の作用には、放出された線の作用により癌細胞を死滅させる直接的効果と、線の作用によりプロスタグランジンE2とインターロイキン6の産生が亢進され、造骨作用が促進され疼痛が緩和される間接的効果がある。 ^{89}Sr 疼痛緩和治療時において、線の飛程が短く、 ^{89}Sr の人体組織における最大飛程でも7.5mmであるため、画像化は行われていない。このため、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識燐酸化合物を代用して分布の確認をしている。しかしながら、これら $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識燐酸化合物による画像確認は、 ^{89}Sr の代用であるため、転移巣すべてに ^{89}Sr が集積しているか否かは不明である。現時点では、 ^{89}Sr 投与患者の疼痛が緩和しないときは、再投与も行われている。

^{90}Y -イブリットマブ チウキセタン療法 (^{90}Y 療法)は、Rituxemab治療後に再発した非ホジキンリンパ腫(NHL)患者、濾胞性もしくは転移性NHL患者の治療に適用される。NHL患者に対する ^{90}Y 療法は、医療施設内で合成された ^{90}Y -イブリットマブ チウキセタン(Zevalin)を静脈内に投与することによって行われる。しかしながら、現在、 ^{90}Y -Zevalinの生体内分布を画像化できる装置が存在しないため、この治療開始前に ^{111}In -Zevalinを投与して、薬剤の生体内分布を測定することによって ^{90}Y 治療が有効であるか否かを判断することが米国、スイスおよび日本では義務づけられている。一方で、 ^{111}In -Zevalinと ^{90}Y -Zevalinの生体内分布が必ずしも一致してないことも報告されている。したがって、 ^{90}Y -Zevalinの生体内分布を正確に把握することは、病巣線量の算出および治療効果の推定に重要である。日本、米国等では、 ^{111}In -Zevalinを事前に投与しているため、画像化に際して、体内に残存する ^{111}In から放出される線が ^{90}Y 制動X線を妨害する。

これまでに、申請者は、イットリウム90の生体分布の画像化に関する研究(2008-2010年度科学研究費補助金 基盤研究(C))により、ガンマカメラの複数ウインドウを用いて、人体を模擬したファントムの ^{89}Sr および ^{90}Y の3次元生体内分布画像を得る方法の開発に成功するとともに、 ^{90}Y および ^{111}In を投与された患者の ^{90}Y 由来の制動X線および ^{111}In ガンマ線

の3次元同時画像化法の構築にも成功した。 ^{89}Sr および ^{90}Y 生体内分布の画像化ができれば、集積部位、周辺臓器の線量が決定できるばかりか、限界投与量の決定、経時的治療効果の判定、再投与の検討が可能になる。さらに、 ^{89}Sr および ^{90}Y の3次元画像と他の検査画像とを比較することで、集積部位の特徴の解明につながり、治療の精度が飛躍的に向上すると考えられる。

ガンマカメラの複数ウインドウを用いる ^{89}Sr 由来の制動X線による骨転移治療時の3次元画像化、および ^{90}Y 由来の制動X線および ^{111}In ガンマ線の3次元同時画像化法は世界初である。

さらに、 ^{89}Sr および ^{90}Y に対する3次元画像処理システムは装置メーカーに捉われることなく、放射免疫療法および疼痛緩和療法を実施可能ないずれの施設でも低コストで導入できることから、治療精度の向上に繋がると考えられる。これらの方法を用いた $^{89}\text{SrCl}_2$ および ^{90}Y -Zevalinの生体内分布画像解析による集積線量評価は、これまでの実験的あるいは ^{111}In ガンマ線を用いて代替的に構築された集積線量データベースに代わって、新たなデータベースとなり得る。さらに限界投与量を予測することで、これまでよりも正確な薬剤の投与により、治療効果が上昇することが予想される。現時点では、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識燐酸化合物と $^{89}\text{SrCl}_2$ の集積は同等と考えられているが、理論的には、造骨期、破骨期によって両者の集積は異なると予想される。これらの現象が ^{89}Sr の3次元画像と3次元骨シンチグラムとの比較によって明らかになる。

$^{89}\text{SrCl}_2$ を用いる疼痛緩和療法 ^{90}Y リンパ節の画像化が可能になるばかりか、これまでの ^{111}In リンパ節と ^{90}Y リンパ節との集積の乖離現象の解明にもつながる。

^{90}Y -Zevalinを用いる放射免疫療法では、 ^{111}In リンパ節と ^{90}Y リンパ節との集積の乖離現象の解明にもつながることから、臨床的意義は大きい。

2. 研究の目的

これまでに、人体を模擬したファントムを用いて、 ^{89}Sr 、 ^{90}Y 由来の制動X線の3次元画像化成功するとともに、 ^{111}In 投与後の ^{90}Y 由来制動X線3次元同時画像の分離に成功した。しかしながら、臨床適用に向けて、分解能および感度の改善が必要不可欠である。そこで、これまでの2次元の逐次近似法による画像再構成法から新たな再構成法を導入することによって分解能および感度を改善し、臨床適用可能な画像化法を完成させる(^{89}Sr -BECTおよび ^{90}Y -BECT)。さらに、CTとの画像重ね合わせ可能になる画像処理システムを構築し、臨床適用させる。

他の検査画像との比較および集積の特徴を明らかにすることとした。

^{89}Sr 療法では、 ^{89}Sr の3次元画像と3次元骨シンチグラム、CTおよびMRI、 ^{90}Y 療法では3次元の ^{111}In -Zevalin画像、3次元の ^{18}F -FDG画像、CT、MRIおよび臨床検査データとを比較することにより、 ^{89}Sr および ^{90}Y 製剤の集積の特徴を明らかにすることとした。

3. 研究の方法

ワークステーション用PCを用いて、CTとの画像重ね合わせ可能な画像処理プログラムに ^{90}Y および ^{111}In 同時画像の分離プログラムを組み込み、さらにMRIおよび他の検査画像と重ね合わせ可能なプログラムを作成し、臨床検討用画像処理システムを構築する。以下の実験および臨床検討には本画像処理システムを運用した。

(1) ^{89}Sr および ^{90}Y 由来の制動X線の3次元画像の分解能および感度の改善

^{90}Y および ^{111}In それぞれを封入した線状線源および球体線源をSPECT性能評価用ファントムに装着し、3次元画像を得た。画像再校正法は、従来の3次元の逐次近似法とした。

臨床試験として、 ^{89}Sr および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDPによる画像比較を行った。

(2) 制動X線3次元画像が放射能定量に適する証明および測定精度、検出下限の決定

^{89}Sr 、 ^{90}Y および ^{111}In それぞれを封入した球体線源をSPECT性能評価用ファントムに装着し、3次元画像を得た。

画像の取得は3次元画像が視覚的に確認できなくなるまで繰り返す。

画像解析により、計数値と実質の放射能の関係が直線となることを明らかにし、計数値-放射能濃度換算係数を算出し、その誤差が $\pm 2.5\%$ となる放射能を検出下限とした。

(3) ^{90}Y および ^{111}In 分離画像が臨床適用可能であることの証明

これまでに、ファントム実験により、 ^{90}Y および ^{111}In 分離画像が放射能計測学的に正しいことは証明され、臨床例に対しても分離画像の取得に成功した。しかしながら、臨床における ^{90}Y および ^{111}In 分離画像の正当性を証明する必要がある。このため、 ^{90}Y および ^{111}In を投与された臨床例に対し、PETカメラを用いて ^{90}Y 由来の消滅 γ 線を捕らえて画像化し、ガンマカメラを用いた ^{90}Y および ^{111}In 分離画像と比較することによって、両者の ^{90}Y 画像が同等であることを明らかにする。

4. 研究成果

ガンマカメラの複数ウインドウを用いる ^{89}Sr 由来の制動X線による骨転移治療時の3次元画像化した。さらに、分解能および感度を改善し、その測定精度および検出下限を決定し、CTとの画像重ね合わせが可能になる画像処理プログラムを構築した。これらの成果に基づいて、ガンマカメラを用いて患者画像を得た（図1,2）。

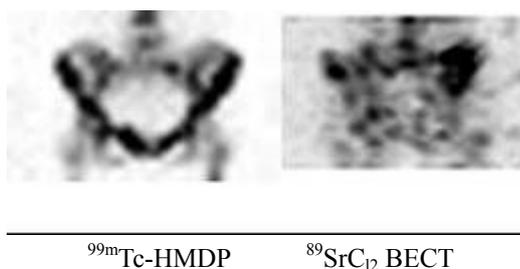


図1 ^{89}Sr および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 臨床画像の比較

^{89}Sr および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 臨床画像の集積部位は異なっていた（図1）。これは破骨部位と造骨部位の違いによる集積の乖離であると考えられ、今後、 Na^{18}F PET等と比較する必要があると考えられた。

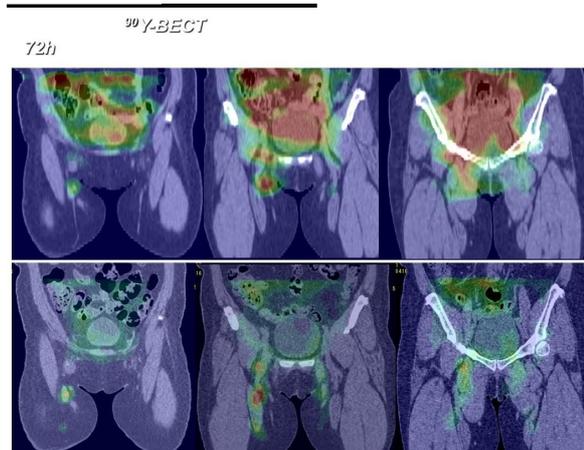


図2 ^{90}Y BECT 画像（ ^{111}In 分離後）

^{111}In 分離後の ^{90}Y -BECTを得ることが可能になったが、今後、この画像の整合性を ^{90}Y -PETと比較することにより、明らかにする必要がある。

^{90}Y -BECTの空間分解能補正組み込み型OSEM法における最適再構成パラメータはSubset数8, Iteration回数8であり, ut off値はButterworth filter 0.35 cycle/cm Hann filter 0.6~0.8 cycle/cmであった。

^{90}Y のガンマカメラに対する検出下限は、42 kBq/mlであった。AstonishTM法を用いることにより、 ^{90}Y のガンマカメラに対する分解能、感度及び画質が改善された。放射能濃度

が 42 kBq/ml 以上であれば、 ^{90}Y -BECT を用いる線量評価が可能であると考えられた。

^{90}Y -PET の検出下限値は 68 kBq であった。図 3 は 5 種類球体ファントムの再構成画像の Trans axis 像を示している。左は ^{90}Y -BECT 画像であり、右は ^{90}Y -PET 画像である。 ^{90}Y -PET 画像において、ファントム E (内径 10 mm, 容積 0.6 ml) が描出されているのに対し、 ^{90}Y -BECT 画像では描出されなかった。 ^{90}Y -PET 画像におけるファントム A, B, C, D は ^{90}Y -BECT 画像に対し、球体ファントムの円形の輪郭が明瞭であった。

ファントム実験により、 ^{90}Y -BECT のガンマカメラに対する空間分解能は、画像再構成法に OSEM 法、減弱補正に CTAC 法、コリメータ開口径補正を施行することで 25 % 向上した。さらに、 ^{90}Y -BECT の視覚的に画質が改善され、放射能濃度 68 kBq/ml 以上であれば、10 % 精度の定量が可能であることが示唆された。 ^{90}Y の内部電子対生成による消滅 γ 線を捉える ^{90}Y -PET の画像化は可能であり、その分解能は ^{90}Y -BECT の 1/3 であり、計数効率 2.9 cps/MBq で計数値-放射能の関係に直線性が示された。臨床適用については、 ^{90}Y の検出下限と病巣部の集積放射能の関係を明らかにし、腫瘍に対する放射能よりも検出下限が低いことを証明する必要である。

本研究では、 ^{90}Y -BECT における定量法の開発に向けた予備研究も行った。定量には、非侵襲的方法が最適であり、画像解析による入力関数決定法の確立が重要である。このことから、まず、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を用いて画像解析による入力関数決定法を構築し、この方法を脳血流定量に応用した。この成果を ^{90}Y に適用すれば、 ^{90}Y -BECT の定量も可能になることが示唆された。

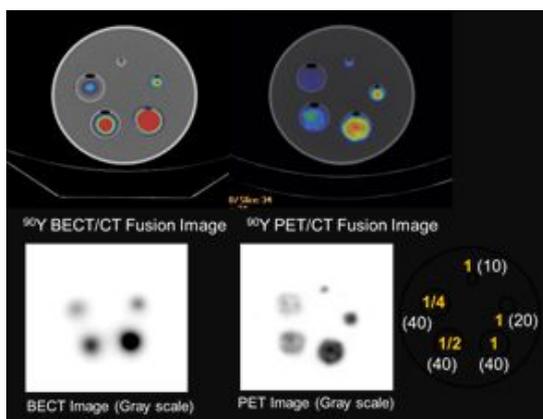


図 3 ^{90}Y -BECT および ^{90}Y -PET 画像の比較

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 3 件)

Masunaga S, Uchiyama Y, Ofuji A, Nagaoka R, Tomimatsu T, Iwata A, Sasaki T, Takaki A, Ito S*. Development of an automatic ROI setting program for input function determination in (99m)Tc-ECD non-invasive cerebral blood flow quantification. Phys Med. 2014 Jun;30(4):513-20. doi: 10.1016/j.ejmp.2014.01.004. Epub 2014 Jan 31. (査読有)

Ito S, Takaki A, Inoue S, Tomiguchi S, Shiraishi S, Akiyama Y, Sasaki T, Odajima S, Teraoka S, Hosoya T, Soma T, Miyazaki Y, Kinuya S, Yamashita Y. Improvement of the (99m)Tc-ECD brain uptake ratio (BUR) method for measurement of cerebral blood flow. Ann Nucl Med. 2012 May;26(4):351-8. doi: 10.1007/s12149-012-0582-7. Epub 2012 Feb 18. (査読有)

Inoue S, Kabuto T, Masunaga S, Souma T, Takaki A, Hosoya T, Yoshioka K, Ito S*. Determination of the optimal ROI setting position of the input function for the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ethyl cysteinyl dimmer brain uptake ratio method. Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi. 2012;68(3):269-76. Japanese. (査読有)

[学会発表](計 14 件)

A. Ofuji, A. Takaki, K. Yamashita, S. Shiraishi, S. Tomiguchi, S. Ito*, Development of a simple non-invasive microsphere quantification method for cerebral blood flow using ^{123}I -IMP, 第 26 回欧州核医学会学術大会(25th Annual EANM Congress, Lyon (France), 2013.10.19 ~ 10.23

伊藤茂樹、脳血流シンチ、今後どうなっていくのか？(特別講演) はんしん R I 相談室、関西労災病院(西宮市)、2013.08.02

伊藤茂樹、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD 脳摂取比を用いる非侵襲的脳血流定量法の有用性、第 27 回日本核医学技術学会九州地方会(教育講演)(那覇市)2013.7.13

伊藤茂樹、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD を用いる定量評価法 (IBUR 法) の原理と臨床適応のための

チェックポイント、沖縄核医学セミナー
(特別講演)、琉球大学(那覇市)、
2013.07.12

Shigeki Ito, Akihiro Takaki, Yasuhiko
Akiyama, Takuma Kabuto, Shinichiro
Masunaga, Seiji Tomiguchi, Yasushi
Yamamoto, Shinya Shiraishi, Yasuyuki
Yamashita. Feasibility of an automatic
99mTc-ECD non-invasive quantitative
measurement method forevaluation of
regional cerebrovascular reactivity,
第25回欧州核医学会学術大会(25th
Annual EANM Congress, MiCo-Milano
Congress, Italy, 2012.10.27~10.31

大藤亜里、増永新一郎、甲卓馬、伊藤茂
樹、99m Tc-ECD IBUR 法の臨床的有用性
123 I-IMP との比較、第32回日本核
医学技術学会総会学術大会、ニトリ文化
ホール(札幌市) 2012.10.11~10.13
増永新一郎、甲卓馬、大藤亜里、伊藤茂
樹、99m Tc-ECD を用いた新しい非侵襲的
脳血流定量法における ROI 自動決定プ
ログラムの開発、第32回日本核医学技
術学会総会学術大会、ニトリ文化ホ
ール(札幌市) 2012.10.11~10.13

甲卓馬、増永新一郎、大藤亜里、伊藤茂
樹、負荷時 99mTc-ECD-IBUR 法における
脳血流量増加率の検討、第32回日本核
医学技術学会総会学術大会、ニトリ文化
ホール(札幌市) 2012.10.11~10.13

井上 信哉、甲卓馬、島本弓枝、勝田 昇、
伊藤 茂樹、90Y PET の臨床適応のための
基礎的検討 分解能の観点から、第6回
九州放射線医療技術学術大会、宝山ホ
ール(鹿児島市) 2011.11.25

井上 信哉、甲卓馬、島本弓枝、勝田 昇、
伊藤 茂樹、90Y における 3D-LOR PET の
可能性、第31回日本核医学技術学会総
会学術大会、つくば国際会議場(つくば
市) 2011.10.28.

Shinya Inoue, Tsuyoshi Nazaki, Noboru
Katsuda, Shinya Shiraishi, Seiji
Tomoguchi, Yasuyuki Yamashita,
Shigeki Ito. Improvement of
3-Dimensional 90Y Image Quality and
Determination of Lower Detection Limit.
The 24th Annual congress of the European
Association of Nuclear Medicine 2011
(EANM 2011), The ICC (International
Concentration Center) Birmingham,
England, 2011, 10,18.

伊藤 茂樹、89Sr および 90Y 生体内分
布の3次元画像化法、第48回福岡 RI カ
ンファレンス(招待講演)(福岡市)、
2011.10.01

井上 信哉、甲卓馬、島本弓枝、勝田 昇、
伊藤 茂樹、90Y BECT における空間分
解能補正組み込み型 OSEM 法のための最適
画像再構成パラメータの検討、第25回日
本核医学技術学会九州地方会、県立宮崎

病院(宮崎市) 2011.07.09

井上 信哉、野崎 剛、勝田 昇
白石 慎哉、富口 静二、伊藤 茂樹
マルチウィンドウを用いる 90Y 3 次元画
像の画質の改善、日本放射線技術学会第
67 回総会学術大会、パシフィコ横浜(横
浜市) 2011.4.7

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 発明の名称: ROI 設定装置、ROI
設定方法、コンピュータプログラム及び脳血
流推定装置

発明者: 伊藤茂樹、内山良一、高木昭浩

権利者: 富士フイルム RI ファーマ株式会社

種類: 特許

番号: 特願 2013- 073609

出願年月日: H25.3.29

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 茂樹 (ITO, Shigeki) 熊本大学・大
学院生命科学研究部・教授

研究者番号: 80402395