

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24700514

研究課題名(和文)重粒子線治療における照射領域可視化画像を用いた生理機能定量測定に関する研究

研究課題名(英文)A washout study in carbon ion therapy using a OpenPET prototype

研究代表者

平野 祥之(Hirano, Yoshiyuki)

群馬大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：00423129

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：粒子線治療の照射野可視化手法ではPositron emission tomographyが先行している。陽電子放出核は生理学的効果による洗い出しのため画質が悪化する。本研究ではこの補正に必要な洗い出し速度の定量とそのメカニズムの解明を試みた。ラットの脳の照射実験から2成分を仮定した洗い出し速度は0.54, 0.011 min⁻¹で、早い方は脳血流の速度に近い。また脳血流を増加させるアセタゾラミドを投与した場合、投与群の速度が下がり、アセタゾラミドが炭酸脱水酵素の阻害剤であるため陽電子放出核のC11は生体中でCO₂になったと推測できる。本研究は、洗い出しの基礎データの提供と機序の理解に貢献した。

研究成果の概要(英文)：Positron emission tomography (PET) provide a promising tool for in situ noninvasive confirmation of the treatment delivery in ion beam therapy. We developed an in-beam PET dubbed OpenPET, , and successfully imaged C-11 distribution in a phantom irradiation. However, images of living objects are blurred due to washout by physiological effects. To compensate the washout effects, to obtain absolute washout rate and understanding the mechanism is important. The present study provided values of washout rates, $k_{2m}=0.54 \text{ min}^{-1}$ and $k_{2s}=0.011 \text{ min}^{-1}$ with a model (two washout model) for rat brain irradiations. The faster value was found to be close to cerebral blood flow. Also we compared washout rates with and without administration of acetazolamide which is vasodilator. Slower washout rates were observed for the stressed group. This may be explained by implanted C-11 turned into CO₂ because acetazolamide is inhibitor carbonic anhydrase.

研究分野：医学物理

キーワード：In-beam PET 重粒子線治療 コンパートメントモデル 洗い出し

1. 研究開始当初の背景

(1) OpenPET による照射領域の可視化

重粒子線治療は、腫瘍組織にピンポイントでの照射が可能で、副作用も少なく、放射線治療において最も効果的な治療である。より安全かつ正確な照射のために、照射中における照射領域の可視化が望まれる中、照射しながら三次元断層画像が得られる開放型 in-beam PET、OpenPET を Yamaya が提案し、そのプロトタイプ検出器である小型 OpenPET、Small OpenPET が開発された。ファントムやラットの照射実験により、その原理手法の実行可能性を実証し、世界で初めて PET による照射領域の可視化に成功した。

(2) 粒子線治療における動態解析

PET は定量性に優れているイメージング装置であり、トレーサの動態解析をすることで血流量等の生体機能パラメータを定量し、診断や経過観察に利用されている。同様なことが OpenPET にも可能であると考えられる。2003 年に Tomitani らが HIMAC(Heavy Ion Medical Accelerator at Chiba)の重粒子線照射による ^{11}C の組織からの洗い出しを計算し、生きていたウサギと死亡したウサギで比較した。その結果、生きていたウサギの洗い出しが早く、血流を反映しているのではないかと述べられている。ここでは、照射直後の撮像においてはプラナー型のポジトロンカメラが用いられており、定量性は確保されていない。

(3) OpenPET を用いた生理機能測定

OpenPET においても照射領域の可視化に加え、生体機能パラメータを定量的に測定することで、より有用な情報を治療計画や診断に提供できると考えた。入射粒子として ^{11}C を用いた場合、腫瘍領域で ^{11}C が停止し、イオンであるためすぐさま周囲の自由電子を捕獲し炭素原子になり、さらに酸素と結合して CO_2 が生成されると考えた。組織中の CO_2 は血流に排出され、炭酸水素イオン HCO_3^- となり肺へと運搬される。よってコンパートメントモデルを用いて、組織中のトレーサの放射能濃度曲線から血流量が定量できると考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、OpenPET を用いた生理機能定量測定のための基盤技術や解析手法を開発し、治療計画等に有用となる診断指標の提供を試みる。そのためには、まず洗い出し速度を定量的に測定するとともに、洗い出しのメカニズムを解明する必要がある。

3. 研究の方法

(1) 洗い出し速度の測定

OpenPET のプロトタイプ機である Small OpenPET を用いて、HIMAC で利用できるビー

ム自体が陽電子放出核である ^{11}C ビームを 2 匹のラット (rat1、rat2) (9 週齢、F344、日本クレア) の脳に照射したのち (live scan)、安楽死させ、もう一度脳に照射した (dead scan)。実験の概念図を図 1 に示す。その照射直後からのダイナミック撮像 (1200s) を行い、照射野の放射能時間曲線 (TAC) を計算した。Tomitani らのウサギに照射した結果から 2 成分以上の洗い出しがあることが予想される。これらを考慮したモデル式 (Mizuno モデル) をたて、実験値にフィットすることで洗い出し速度を算出した。 ^{11}C を照射した場合、 ^{10}C が核反応によって生成されるため、 ^{10}C も含めた下記のモデル式を用いた。

$$p3\{p1 \cdot \exp\{-\lambda_{C-10} + k_{2m}\} \cdot t\} + p2 \cdot \exp\{-\lambda_{C-11} + k_{2m}\} \cdot t\} + [p1 \cdot \exp\{-\lambda_{C-10} + k_{2s}\} \cdot t\} + p2 \cdot \exp\{-\lambda_{C-11} + k_{2s}\} \cdot t\}.$$

ここで λ は崩壊定数、 k_2 は洗い出し速度、 pni はフィッティング・パラメータである。また k_2 の添え字 m, s はそれぞれ medium (中間速度の成分)、slow (遅い成分) を表している。オリジナルの Mizuno モデルでは 3 つめの早い成分があるが、本研究では早い成分を算出するため ^{10}C 照射をおこなっていないため、モデル式には考慮されていない。よってフィッティングの範囲としては、早い成分が十分減衰したと考えられる照射後 30s からを採用している。Dead scan の場合は k_2 は 0 である。このモデル式をコンパートメントモデルで考えると図 2 のようになる。PET で用いられる通常のコンパートメントモデルと比較すると、トレーサの投与を理想的なボラス投与と考えることができるため、動脈から組織への移行 k_1 はないとしている。また核医学でよく用いられる下記の 2 コンパートメントモデルについても調べた。

$$N[\{p \cdot \exp\{-\lambda_{C-10} + \alpha_1\} \cdot t\} + (1-p) \cdot \exp\{-\lambda_{C-11} + \alpha_1\} \cdot t\} + R\{p \cdot \exp\{-\lambda_{C-10} + \alpha_2\} \cdot t\} + (1-p) \cdot \exp\{-\lambda_{C-11} + \alpha_2\} \cdot t\}],$$

$$R = (k_3 + k_4 - \alpha_2) / (k_3 + k_4 - \alpha_1).$$

ここで

$$\alpha_1 + \alpha_2 = k_2 + k_3 + k_4 = k_2 + 2k_3,$$

$$\alpha_1 \alpha_2 = k_2 k_4 = k_2 k_3.$$

である。TAC をこれらのモデルによってフィッティングさせ洗い出し速度を計算した。

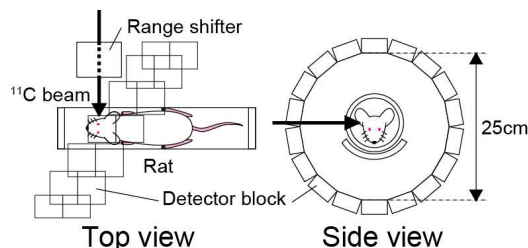


図 1 Small OpenPET と実験の様子

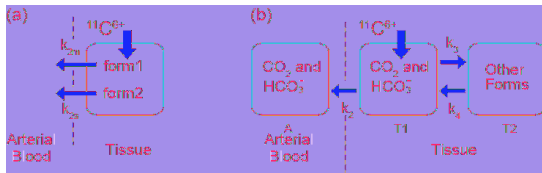


図2 Mizunoモデル(a)と2コンパートメントモデル(b)

(2) 洗い出しに対する血流の影響

次に洗い出しが血流に依存するかどうかを調べるために、核医学において血管反応性の検査に用いられる血管拡張剤のアセタゾラミドを投与した状態でラットの脳に照射し、洗い出しの速度に変化があるか調べた。まず事前にドップラー血流計でアセタゾラミドによる血流増加を確認した。このとき投与から約 10 後で血流が約 1.5 倍になり、約 50 分持続した。この結果から、投与後 15 分後に照射した。また N=3 に対しては、アセタゾラミドを投与、照射し、PET 撮像した。2 時間後に安静時の状態として再び照射、PET 撮像を行った。さらに N=3 に対して、先に安静時を測定し、その後負荷時の測定を行った。よって N=6 の平均の洗い出し速度を安静時 (Rest) とアセタゾラミド負荷 (ACZ) で Mizuno モデル、2 コンパートメントモデルを用いて比較した。

4. 研究成果

図3に生きている状態(live)と死んでいる状態(dead)におけるラットの脳に ^{11}C を照射した際の再構成画像を示す。脳に適切に照射されていることが分かる。また rat 1 および rat 2 の TAC を図4に示す。図4から、明らかに live では、dead より早く減衰しているのが分かり、生理的な影響だと考えられる。またそれぞれのモデルに対する洗い出し速度を表1に示す。ここで誤差はフィッティング・パラメータの誤差である。ここで k_{2m} の値について、例えば、 H_2O -PET におけるラットの脳血流の結果によると、脳血流 $f=0.37\pm 0.04$ ml/g/min、分配係数 $p=0.73\pm 0.04$ ml/g の結果から k_2 は 0.51 ± 0.06 [min^{-1}]となる。この値と比較すると、今回の結果は水と同程度の洗い出しであることが分かる。しかし、水 (H_2O) には C は含まれていないため、 H_2O -PET と今回の洗い出しが厳密には同じにならない。C イオンが組織に入った後どのような化学形になるか、例えば溶存酸素と結合して CO_2 になる等は分かっておらず、この化学形を決めることは今後の課題となる。

次にアセタゾラミドを投与した場合と安静時での洗い出し速度の比較を図5に示す。値としては、Mizuno モデルから k_{2m} [min^{-1}]について 0.41 ± 0.06 (Rest)、 0.28 ± 0.06 (ACZ)、 k_{2s} [min^{-1}]については 0.012 ± 0.002 (Rest)、 0.009 ± 0.001 (ACZ)であった。2 コンパート

メントモデルから k_2 [min^{-1}]については 0.15 ± 0.05 (Rest)、 0.10 ± 0.04 (ACZ)、 k_3 [min^{-1}]については、 0.18 ± 0.04 (Rest)、 0.11 ± 0.03 (ACZ)、 k_4 [min^{-1}]については、 0.02 ± 0.01 (Rest)、 0.005 ± 0.008 (ACZ)であった。

以上の結果から、Mizuno モデルによる k_{2m} は、脳血流の値に近いことが分かったが、アセタゾラミドを投与し脳血流を増加させても洗い出し速度は増加せず、反対に減少した。このことは照射された ^{11}C が溶存酸素等と結合し $^{11}\text{CO}_2$ になったと仮定すると説明できるかもしれない。アセタゾラミドは炭酸脱水酵素の阻害剤であるため、 $^{11}\text{CO}_2$ が組織にたまってイオンに分解されず、組織の外に出にくくなってしまふ。さらに血液の CO_2 濃度が上がり、組織から拡散しづらくなったとも考えられる。これらの理由により洗い出しが遅くなったと考えられる。つまり本研究の結果は照射された ^{11}C は $^{11}\text{CO}_2$ になったと示唆される。

現在、粒子線治療における照射野可視化については PET が先行している。しかし PET を用いる場合、洗い出しにより画質が劣化する。これらを補正するには、洗い出しの組織別速度を測定する必要がある。本研究はその測定、解析手法を確立させ、脳についてはその基礎データを提供した。また他の PET から得られる生理機能パラメータ値と比較することで、その機能の推測を行った。さらにアセタゾラミド投与実験の結果から、洗い出し速度の機序を理解するのに必須な化学形の同定として、 CO_2 であることを示唆する結果が得られた。よって本研究の結果は、診断指標の提案までには至らなかったが、洗い出し問題における基礎データの提供とそのメカニズムの理解、これらを用いたより正確な照射野可視化の実現に貢献できたと考えられる。

表1 洗い出し速度の結果

	Mizuno model		2-compartment model	
	k_{2m} [min^{-1}]	k_{2s} [min^{-1}]	k_2 [min^{-1}]	k_3 [min^{-1}]
Rat 1	0.34 ± 0.09	0.005 ± 0.006	0.4 ± 0.1	0.003 ± 0.001
Rat 2	0.7 ± 0.4	0.007 ± 0.006	0.5 ± 0.5	0.001 ± 0.003

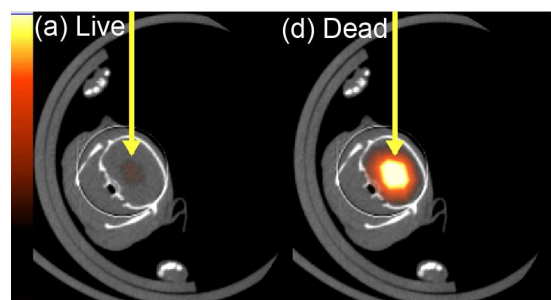


図3 ラットの脳に照射した際の再構成画像。生きた状態(a)と死んだ状態(b)

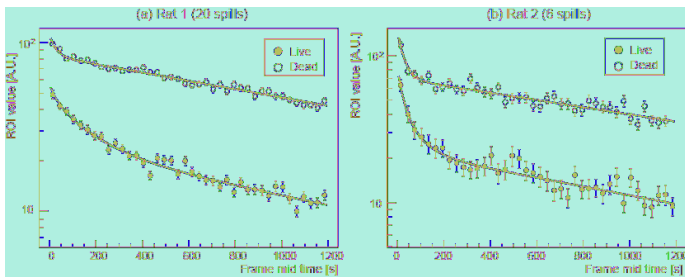


図4 rat 1,2 における全脳に ROI をとったときの放射能時間曲線。フィッティングの結果は Mizuno モデルである。

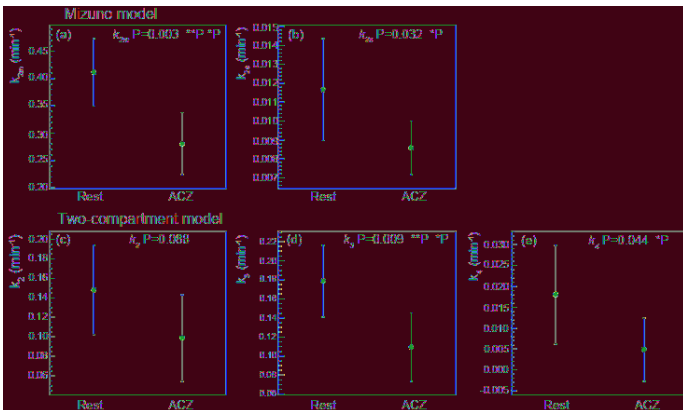


図5 アセタゾラミド負荷時(ACZ)と安静時(Rest)の Mizuno モデル、2 コンパートメントモデルにおける洗い出し速度の比較

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 2 件)

① Yoshiyuki Hirano, Shoko Kinouchi, Yoko Ikoma, 他 4 名 Compartmental analysis of washout effect in rat brain: in-beam OpenPET measurement using a ¹¹C Beam, PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY 58, 2013, 8281-94 査読あり DOI 10.1088/0031-9155/58/23/8281

② Yoshiyuki Hirano, Eiji Yoshida, Hidekatsu Wakizaka, 他 4 名 Washout studies of in-beam rat imaging by the 2nd generation OpenPET prototype, IEEE NSS/MIC/PTSD Conf. Rec., 2013, M21-16 査読なし

[学会発表] (計 4 件)

① Hirano Y, Yoshida E, Wakizaka H, 他 4 名 Washout studies of in-beam rat imaging by the 2nd generation OpenPET prototype. IEEE NSS/MIC/PTSD, Seoul, Korea, Nov. 1, 2013

② Yoshiyuki Hirano, Hidekazu Wakizaka, Eiji Yoshida, 他3名A washout study of ¹¹C in rat brain irradiation using OpenPET: Comparison of washout rate between stress and rest

2014.4.10 第107回日本医学物理学会学術大会 パシフィコ横浜

③ 平野祥之、木内尚子、吉田英治、他5名 OpenPET小型試作機を用いた重粒子RIビーム照射によるラット頭部洗い出しの計測 2013.4.12 第105回日本医学物理学会学術大会 パシフィコ横浜

④ 平野祥之、吉田英治、脇坂秀克、他 4 名 OpenPET を用いたラットへの RI ビーム照射における ¹¹C イオン動態解析の試み 2013.11.10 第 53 回日本核医学学術総会 福岡国際会議場

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]
○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等
該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者
平野 祥之 (Hirano, Yoshiyuki)
群馬大学・医学研究科・助教
研究者番号：00423129

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：