

博士學位論文

論文題名

(注：学位論文題名が英語の場合は和訳をつけること。)

FDG-PET/CT 検査における投与量の最適化と 新たな画質評価指標に関する研究

2023 年 12 月 27 日 提出

東京都立大学大学院

人間健康科学研究科 博士後期課程 人間健康科学専攻

放射線科学域

学修番号：21997703

氏名：相良 裕亮

目次

第1章 序論	5
1.1 研究の構成	5
1.2 研究の背景	6
1.3 研究の目的	7
第2章 PET 検査の概要	9
2.1 PET 検査の歴史	9
2.2 FDG の集積機序	12
2.3 PET/CT 検査における医療被ばく	12
2.4 核医学部門の線量管理	13
2.4.1 線量管理の必要性	13
2.4.2 線量管理の実情	13
2.4.3 アプリケーションソフトによる線量管理	14
2.5 診断参考レベル (Diagnostic Reference Level : DRL)	14
2.6 PET 計測イベント	16
2.6.1 同時計数の原理	16
2.6.2 同時計数の種類	17
2.7 PET 装置の特性	19
2.7.1 シンチレータ	19
2.7.2 収集方法	20
2.8 各種補正法	21
2.8.1 偶発同時計数補正	21
2.8.2 散乱同時計数補正	22
2.8.3 減弱補正	23
2.9 SUV (Standardized Uptake Value)	25
第3章 PET の性能試験と画質評価	27
3.1 PET の性能試験	27
3.1.1 空間分解能	27
3.1.2 感度	28
3.1.3 計数率特性	29
3.1.4 画像濃度の均一性	30

3.1.5	減弱・散乱補正の精度	30
3.2	PET 保守管理	31
3.2.1	クロスキャリブレーション	31
3.2.2	ノーマリゼーション	31
第4章	がん FDG-PET/CT 撮像法ガイドライン-第2版-	33
4.1	ファントム試験	33
4.1.1	第一試験	33
4.1.2	第二試験	33
4.1.3	視覚評価	34
4.1.4	ファントム雑音等価計数 ($NEC_{phantom}$) の評価	34
4.1.5	10 mm ホット球の%コントラスト ($Q_{H, 10mm}$)	34
4.1.6	%バックグラウンド変動性 (N_{10mm}) の評価	35
4.1.7	リカバリ係数	35
4.1.8	試験結果の判定	36
4.2	臨床画像の評価指標	36
4.2.1	肝 SNR	36
4.2.2	被検者雑音等価計数 ($NEC_{patient}$ および $NEC_{density}$)	37
4.2.3	臨床画像における物理学的指標の判定	38
第5章	FDG-PET/CT 検査における DRLs2020 に基づく投与量の最適化	39
5.1	目的	39
5.2	方法	40
5.2.1	対象とした臨床症例	40
5.2.2	撮像プロトコール	41
5.2.3	Noise equivalent count density ($NEC_{density}$) の算出	41
5.2.4	データ解析	42
5.2.5	統計学的手法	43
5.3	結果	43
5.3.1	$NEC_{density}$ と体重および BMI の相関	43
5.3.2	投与量と実効線量	44
5.3.3	$SF_{phantom}$ と $SF_{patient}$ における $NEC_{density}$	45
5.3.4	各体重群における被検者のパラメータ	46

5.3.5	各体重群における投与量と実効線量	48
5.4	考察.....	50
5.5	結論.....	52
第6章	FDG-PET/CT 検査における体格に基づく新たな画質評価指標	53
6.1	目的.....	53
6.2	方法.....	53
6.2.1	対象とした臨床症例.....	53
6.2.2	撮像プロトコール.....	54
6.2.3	Noise equivalent count density (NEC _{density})の算出	54
6.2.4	Noise equivalent count body weight (NEC _{bw})の算出.....	55
6.2.5	Noise equivalent count body mass index (NEC _{bmi})の算出.....	55
6.2.6	データ解析.....	56
6.2.7	視覚評価	56
6.2.8	統計学的手法.....	56
6.3	結果.....	57
6.3.1	各体格パラメータの相関.....	57
6.3.2	各画質評価指標の相関	58
6.3.3	視覚評価の相関	61
6.4	考察.....	63
6.5	結論.....	64
第7章	総括.....	66
参考文献	67
謝辞	72
本論文に関連する学会発表	73
本論文に関連する学術論文	73

第1章 序論

1.1 研究の構成

第1章では、本研究の背景および目的を含めた概要について述べた。

第2章では、PET/CT検査の概要について述べた。PET/CT検査を理解するにあたり、PET装置の原理について理解することは重要であると考えた。

第3章では、PET装置の性能試験と保守管理について記述した。PET装置の原理やPET検査における精度管理は欠かせない。

第4章では、国内のガイドラインについて述べた。標準化を目指すためには本ガイドラインを理解する必要がある。

第5章では、第4章で述べたガイドラインで推奨されている画質指標を用いて、本邦のDRLs2020に基づいた投与量の最適化を行った。その結果、投与量を体重あたりで調整することで被ばく低減と画質向上に寄与することを明らかにした。

第6章では、第4章で述べたガイドラインで推奨されている画質指標よりも算出が簡便で、すべての施設で利用可能な体格パラメータに基づいた新たな画質評価指標を検討した。その結果、NECを体重およびBMIで正規化した NEC_{bw} と NEC_{bmi} は、従来の画質指標である $NEC_{density}$ と良好な相関を示した。さらに、 NEC_{bw} および NEC_{bmi} は、 $NEC_{density}$ と同様に視覚スコアと良好な相関が得られたことを明らかにした。

第7章では、本研究の総括について述べた。

1.2 研究の背景

陽電子放出断層撮影（Positron Emission Tomography：PET）とコンピュータ断層撮影（Computed Tomography：CT）を組み合わせた PET/CT は、分子イメージングの中核的な役割を果たす検査法であり、疾患の早期発見、再発診断、病期診断および治療効果判定などにおいて臨床的な有用性が報告されている¹⁾。この理由として PET 検査は古くから行われてきた単一光子放射断層撮影（Single Photon Emission Computed Tomography：SPECT）検査に比べて、感度、分解能および定量性に優れており、極めて安全な検査であることから全国の医療機関において広く普及している。日本核医学会 PET 核医学分科会の報告によると、2022 年時点で国内 412 施設において PET 検査が行われている²⁾。PET 検査の中でも、特に ¹⁸F-Fluoro deoxy glucose (FDG) -PET 検査は全身の評価に有用であり、現在においては早期胃がんを除くすべての悪性腫瘍（悪性リンパ腫を含む）だけでなく、てんかん、心疾患（虚血性心疾患およびサルコイドーシス）および大動脈血管炎などが保険適応となっている。また、アルツハイマー病の疾患修飾薬の開発ならびに各種画像・体液バイオマーカーの開発が活発化し、その中でアミロイド抗体薬が待望のアルツハイマー病疾患修飾薬として承認され、実臨床で使われる見通しとなった。この治療薬は、アミロイド PET または脳脊髄液検査により、脳内のアミロイド β プラークの存在を確認した上で投与する必要があるため、認知症診療の中でアミロイド PET 検査が使われることが期待されている。PET による脳のアミロイドベータ斑の画像化は、アルツハイマー病等の認知症の研究、診療、および治療薬開発に役立つと期待されている^{3,4)}。欧米ではすでに 3 種の ¹⁸F 標識アミロイド PET 薬剤（¹⁸F-florbetapir、¹⁸F-flutemetamol、¹⁸F-florbetaben）が規制当局の承認を得て発売されている。わが国では、PET 検査に用いる PET 薬剤は医薬品として供給されるよりも、医療機関によって院内製造される方式が主である。薬事法（2014 年 11 月より改正改称施行され「薬機法」）によれば、PET 薬剤の院内製造に用いる合成装置は医療機器として薬事承認の対象になり、承認に際しては、合成される PET 薬剤の品質に加えて PET 薬剤の有効性と安全性も審査の対象となる。アミロイド PET 薬剤に関しては、上記の 3 薬剤合成装置 3 機種が承認されている。更に、上記のうち 2 薬剤（¹⁸F-florbetapir、¹⁸F-flutemetamol）は 診断薬としての製造販売も開始されている。アミロイド PET 検査は研究から診療まで幅広い利用の可能性があるため、米国核医学会と国際アルツハイマー病学会は合同で診療に用いる上での適正使用の基準を作成しており、わが国でもガイドラインが策定された。

近年、PET 検査数や施設数は増加傾向にあるが、PET 画像の画質については標準化されていない。そのため、単一施設における正確な病期診断や治療効果判定は困難である。PET

の画質や定量性は投与量、PET 装置特性（シンチレータや電子回路）、収集時間および画像再構成条件などによって影響を及ぼす。特に PET 装置性能や被検者の特性に依存するため、撮像プロトコルを統一するのは極めて困難である。これらを解決するために国内では、FDG-PET/CT 検査の撮像条件の最適化を図るファントム試験や臨床画像の評価を行っている。画質評価に用いる物理学的指標は PET 撮像法標準化ワーキンググループにより提唱された物理学的指標を用いて被検者の体格に依存しない画質を得る撮像条件の検討が報告されている⁵⁾。しかし、上記のガイドラインは、いくつかの項目で根拠が不十分であり問題点が挙げられる。PET 画像の画質評価を示す物理学的指標として雑音等価計数率 Noise Equivalent Count Rate (NECR) が広く用いられている。この NECR の算出時に用いる散乱フラクションはファントムの固定値と定義しているが、ファントムと人体から得られる計数率は乖離することが予想されるため、検証しなければならない。また、国内では、防護の最適化に関する有効なツールである診断参考レベル (Diagnostic Reference Level : DRL) が 2020 年に提唱された⁶⁾。これは、医療被ばく研究情報ネットワーク (J-RIME) が多くの学協会と協力して取りまとめた成果であるため、被ばく線量に起因する投与量の最適化を図ることは欠かせない。加えて、NECR を被検者の体格パラメータで正規化した NEC density (NEC_{density}) は、視覚スコアと高い相関が得られることが報告されており、画質評価指標として有用である。しかし、被検者から得られる体積の情報を用いる必要があるため、体積を測定する特別なソフトウェアが必要となる。このため、すべての施設で NEC_{density} を用いた多施設共同研究には制限が生じており、PET 画質の標準化における大きな問題がある。すべての施設で使用可能な PET 画質を標準化するための指標が求められている。

1.3 研究の目的

FDG-PET 検査では、被検者の体格や投与量の違いにより被検者間で同時計数率が異なるため、画質担保を目指した収集時間や投与量の最適化を図る報告がされてきた⁷⁻⁹⁾。これらの報告では、物理学的指標である雑音等価計数 (NEC_{patient}、NEC_{density}) と体格指標である体重および BMI との高い相関関係による収集時間の最適化が報告されている¹⁰⁾。NEC_{density} は、視覚的スコアとの相関係数が高く、施設間での調査においても画質評価に有用な指標であると報告もされている⁸⁾。しかし、散乱フラクション (SF) は被検者ごとの SF ではなく、ファントムの固定値と定義しているため NEC_{density} に影響を及ぼす。

また、国内では 2020 年 4 月より DRLs が改訂されたが、投与量の減少が PET 画質にどのような影響を及ぼすかは明らかになっていない。

本研究では、PET/CT 検査における投与量調整前後による被ばく線量と画質評価指標である $NEC_{density}$ について検証し、投与量の調整により被ばく線量の低減と画質向上の両立が可能か検討した。さらに、 $NEC_{density}$ は患者の体積を測定するためには特別なソフトウェアが必要であり、あまり普及していないため、本研究では、どの施設でも利用できるように、体積よりも単純な体格指標を用いてより簡単に算出できる新たな画質指標を検討した。

第2章 PET 検査の概要

2.1 PET 検査の歴史

PET 検査は、陽電子を放出する核種で標識した放射性医薬品を用いて、体内に投与された医薬品の集積量や分布を画像化する核医学検査であり、機能診断に寄与し、分子イメージングの中核的な役割を担っている。がんの糖代謝に関する研究は、1930 年代にノーベル賞を受賞した Warburg の研究成果が報告されている。この報告によると、がん細胞では解糖が特異的に亢進しており、がん細胞がブドウ糖を大量に消費することを明らかにした¹¹⁾。1950 年代には、陽電子放出核種 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F などの標識化合物を人体に投与し、その体内分布を測定する研究が開始された。これらの成果を受けて、Ter-Pogossian らは、1975 年に PET 装置を開発し、陽電子放出放射性薬剤による生体機能画像を報告した¹²⁾。PET 装置は、開発当初は限られた研究機関にのみ導入され、中枢神経系や循環器系などの生理機能の研究および悪性腫瘍の代謝研究に用いられた¹²⁾。1980 年代には、2- ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) の導入と共に臨床医学への応用が急速に進んだ。

国内においては、1996 年に ^{15}O 酸素ガスによる検査に対して、2002 年に FDG-PET 検査に対して保険適用され、急速に普及している。特に、FDG は糖代謝が亢進した組織への高い集積性を利用することで、腫瘍診断に有用な画像情報をもたらしており、現在では、FDG-PET 検査は、極めて安全な検査で定量的な画像を得ることが可能であるため、臨床的有用性も高く評価されている¹³⁾。半定量的な数値を示すことが可能な standardized uptake value (SUV) を用いた画像診断が主流であり、画質評価は微小な病変の検出と腫瘍内 SUV の最大値を正確に定量することを目的として行われている¹⁴⁾。2002 年には、悪性腫瘍を中心とする 12 疾患（てんかん、虚血性心疾患、肺がん、乳がん、大腸がん、頭頸部がん、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、脳腫瘍、膵がん、転移性肝がんおよび原発不明がん）で保険適用され、2005 年には FDG の医薬品としての販売が開始された。2006 年には、食道がん、卵巣がんおよび子宮がんが適応疾患として追加され、15 疾患に適用が拡大された。2010 年には、早期胃がんを除くすべての悪性腫瘍について適応の拡大が行われている。

2012 年の診療報酬改定においては、FDG-PET を用いた心サルコイドーシスにおける炎症部位の診断および ^{13}N -アンモニアを用いた心筋血流評価が新たに保険適用された。その後、2018 年の診療報酬改定においても、PET および PET/CT を用いた大型血管炎の病変の局在又は活動性の判断が新たに追加された。保険適用の拡大により、現在では PET、PET/CT 検査件数および検査可能な施設は増加している。Fig.1 はシングルフォトン検査および核医学

治療と PET 検査における実施施設件数の推移を示しており、PET 検査数がシングルフォトン検査数に比べて増加傾向にあることが分かる。また、Fig.2-3 は FDG のデリバリー供給とサイクロンによる院内製造について示しており、国内ではデリバリー供給による PET 検査実施施設が多く、検査数に関しては院内製造の施設が多いことが分かる。また、Fig.4 は ^{18}F -FDG を除く主な薬剤 PET 検査件数（年間推定）を示しており、保険適用の拡大に伴い検査数が増加していることが推察できる。

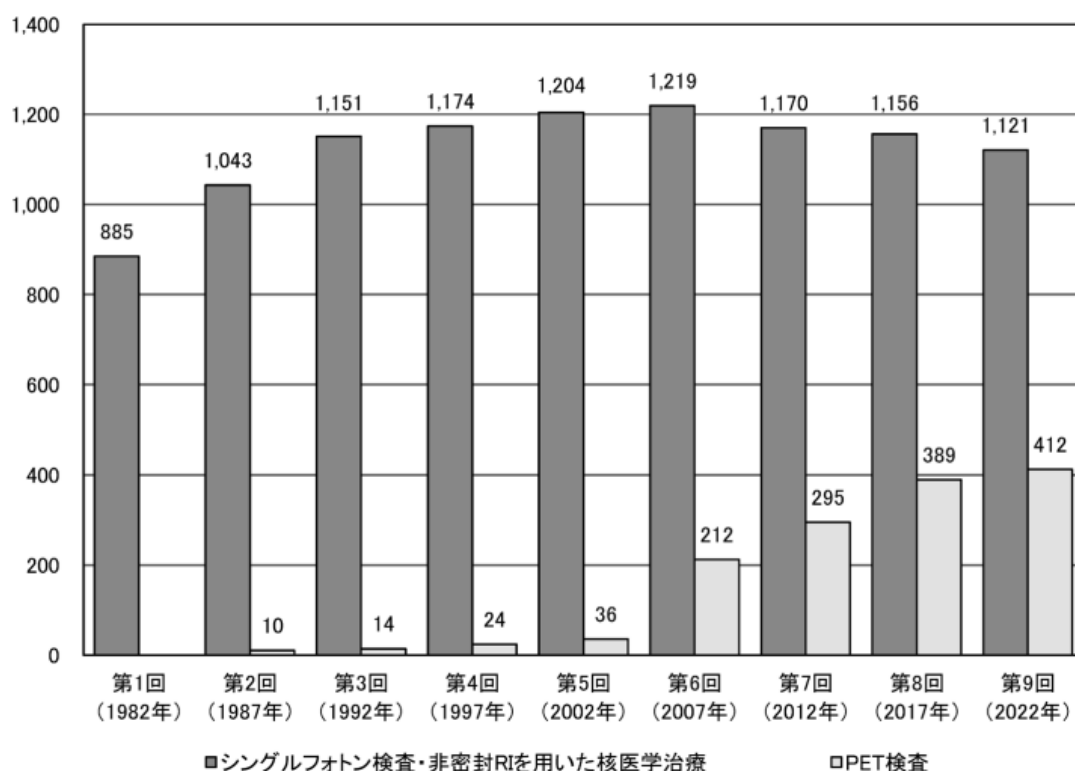


Fig.1 核医学検査実施施設の推移（参考文献²⁾より引用）

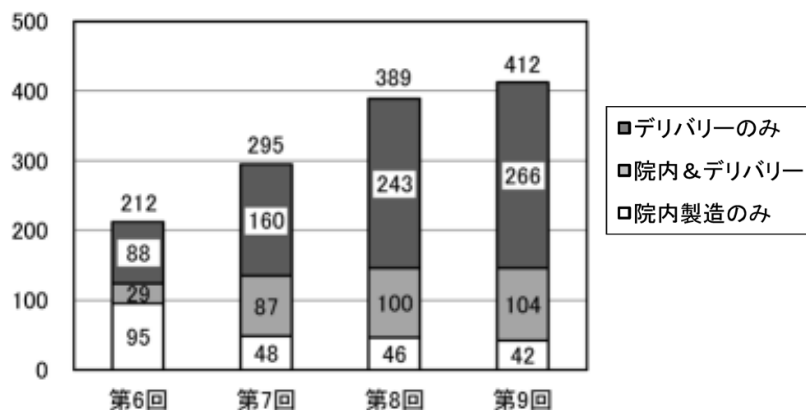


Fig.2 PET 検査実施施設推移内訳（参考文献²⁾より引用）

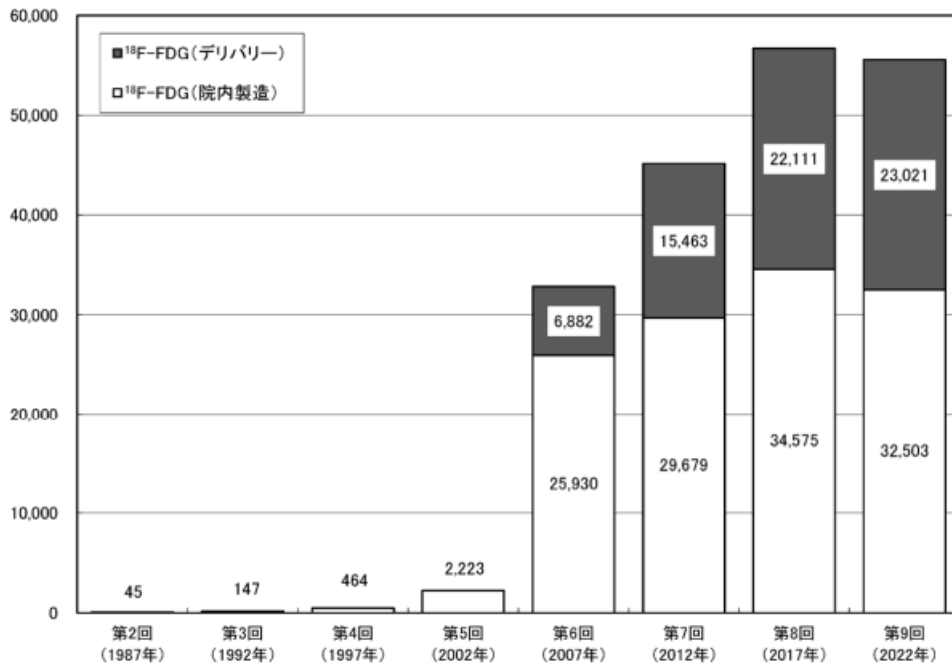


Fig.3 ^{18}F -FDG 検査件数 (参考文献²⁾より引用)

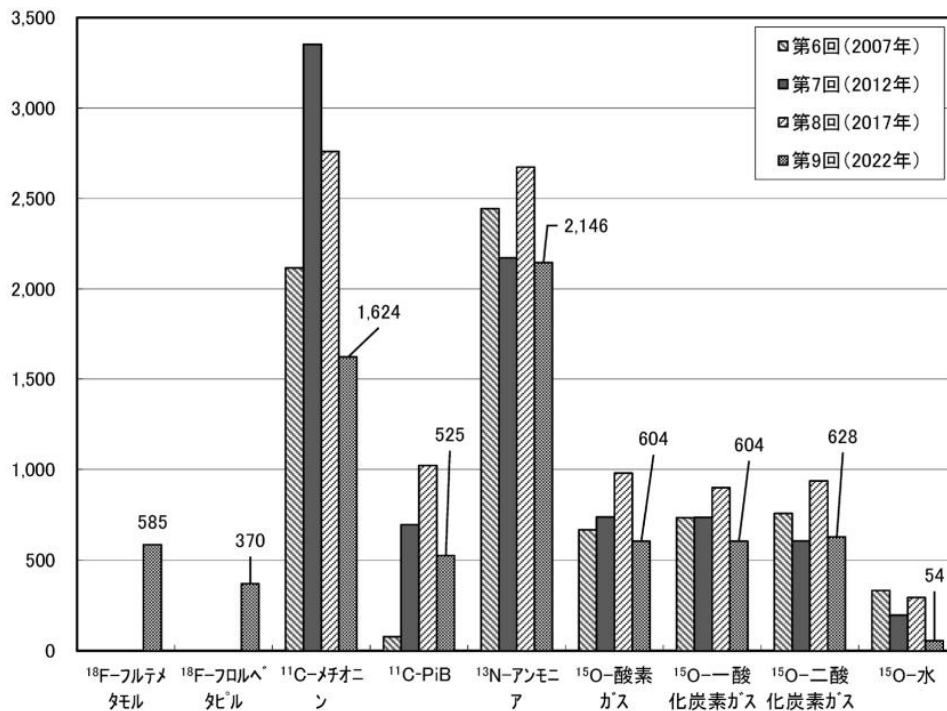


Fig.4 主な薬剤 PET 検査件数 (年間推定) (^{18}F -FDG を除く) (参考文献²⁾より引用)

2.2 FDG の集積機序

FDG はグルコースの 2 位の水酸基を ^{18}F で標識した、グルコースに類似した化合物であり、細胞膜のグルコーストランスポーターにより細胞内へ取り込まれ、ヘキソキナーゼによりリン酸化される。FDG-6 リン酸は、グルコース-6 リン酸と異なり、それ以上解糖系で代謝を受けず、細胞膜も透過できないため細胞内へ蓄積されていく。さらに、肝臓や腎臓を除くと、グルコース-6 ホスファターゼ活性がないために、脱リン酸を受けて細胞外へ出ることもない。このため、腫瘍細胞内へ取り込まれた FDG は、細胞内に留まることになり、これがメタボリックトラッピングである (Fig. 5)。

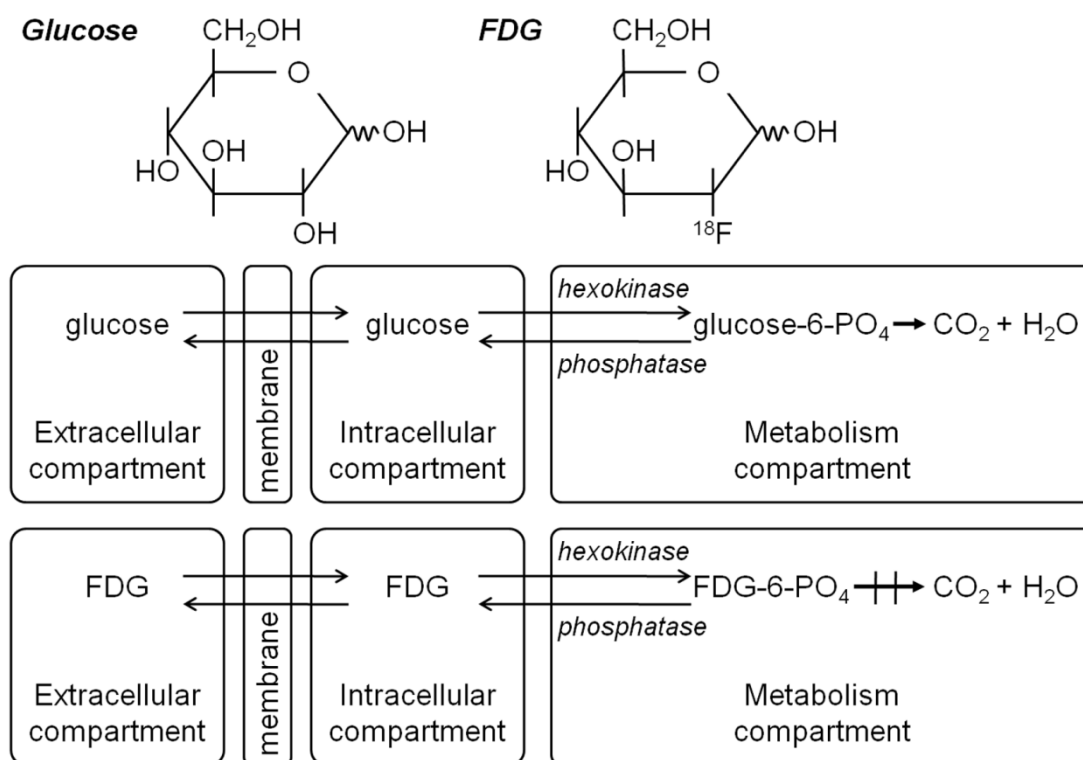


Fig.5 Metabolic trapping. FDG undergoes metabolism similar to glucose, by hexokinase, but is metabolically trapped, because phosphorylization cannot proceed¹⁵⁾.

2.3 PET/CT 検査における医療被ばく

PET/CT 検査は、がん診療における病期や転移および再発の診断、原発巣の検索に有用である¹⁶⁾。PET/CT 装置の普及により、PET 単独画像に加えて CT 画像による解剖学的な情報 (Fig.6) も加わることで診断能が向上したが、投与する FDG からの放射線被ばくと

もに CT による被ばく線量も考慮する必要になった。

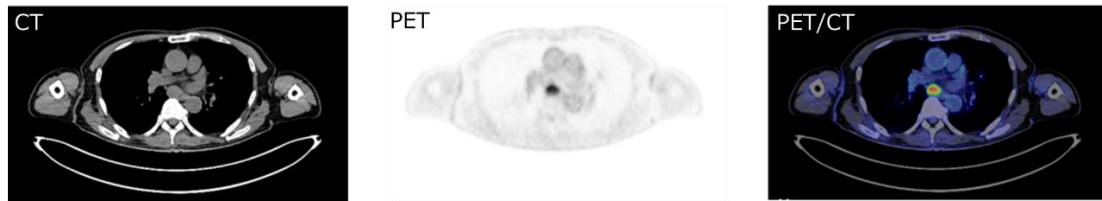


Fig. 6 左から CT 画像、PET 画像、PET/CT 画像

医療被ばくを考慮するには、検査目的を達成するための正当化と適切な線量を用いるための最適化が重要となる。安易な被ばく線量の低減は画質を損ねる可能性があり、検査目的を達成する画質を得るための撮影条件の最適化も考慮しなければならない。さらには国内外で医療被ばくにおけるリスクなどその関心が高まっている現状を鑑み、2020年4月より医療法施行規則が一部改正され、放射線診療において診断参考レベルにもとづく線量および放射性薬剤の投与量管理を行う体制を確保・整えることが求められ、比較的放射線被ばくが高いとされる PET/CT 検査においても、その線量記録・管理が義務化されることとなった。

2.4 核医学部門の線量管理

2.4.1 線量管理の必要性

2020年4月の医療法改正に伴い、放射線関連のモダリティで医療被ばくの線量管理・記録が義務化された。法改正に合わせて関連する学会から診療用放射線の安全利用のための指針策定に関するガイドラインが策定された。これに伴い、本邦においては長らく努力目標であった被ばく線量管理は、法制化に伴い、マストな業務として位置づけられた。線量の記録・評価・保存の効率的な運用と継続においては、アプリケーションソフトの利用による電子化は必須となった。

2.4.2 線量管理の実情

一般的に、核医学部門は表計算ソフトウェアを用いて実投与量管理や画質評価を実施しており、実投与量を記録し、紙ベースにて帳簿管理を行っている。近年の PET 検査数は上述のように増加傾向を続けており、旧態依然とした手作業による線量管理の困難さが顕在化してきていた。具体的には、実投与量の記録は手入力作業によるため、記録漏れや誤記が一定数生じる。また、紙媒体による管理であるため、統計的解析が煩雑で投与量の最適化などの検討が不十分な問題が挙げられる。

2.4.3 アプリケーションソフトによる線量管理

アプリケーションソフトである onti™ (RYUKYU-ISG) は、Integrating the Healthcare Enterprise (IHE) による核医学の線量管理運用ワークフロー (Radiation Exposure Monitoring for Nuclear Medicine: REM-NM) に準拠し構築されている。また、Radiation Dose Structured Report (RDSR) や Radiopharmaceutical Radiation Dose Structure Report (RRDSR) に対応しており、REM-NM に準拠した線量記録を行うことができる。さらに、このアプリケーションの導入に伴い、PET/CT 装置、SPECT/CT 装置、自動投与装置のネットワーク接続が可能である。また、これらの装置の時間設定を院内ネットワークのタイムサーバーと同期することで、¹⁸F-FDG PET/CT 検査の薬剤自動投与装置との連携によって、RIS との Modality Worklist Management (MWM) により、正確な患者情報、実投与量、投与開始時刻、投与終了時刻が自動的に記録される。アプリケーションの導入により、これまでの手入力作業はほぼ解消され、紙ベースのアナログから脱却した国際標準規格に準拠した医療情報のデジタル化へ大きく前進することが可能となる。

2.5 診断参考レベル (Diagnostic Reference Level : DRL)

医療被ばくの適正化は、世界の放射線防護に関する大きな課題の一つであり、国際放射線防護委員会や国際原子力機関は、線量適正化のためのツールとして診断基準レベル (DRL) の設定を推奨している¹⁷⁾。そのため、施設調査に基づいた DRL の策定が原子力医学関連学会・団体に求められている。DRL は国や地域、学会や協会が設定することが提案されており、欧州や北米で定義されている¹⁸⁻²¹⁾。このような背景から、本邦では核医学における DRL の策定を目的として、成人に対する実際の投与放射能に関する全国調査を実施し、DRLs2015 を制定した。近年では、装置性能の向上や画像再構成技術の著しい進歩によって、撮像プロトコルが変更されているため、DRL は定期的に見直される必要がある。また、PET/CT 検査は放射性医薬品の投与量による被ばく線量のみならず、CT による被ばく線量についても調査を行う必要がある。そのため、DRLs2015 を改定した DRLs2020 では、更新されたガイドラインを参考に 75 パーセントイルに基づいて新しい DRL を決定した。Table 1-2 に PET 製剤、PET/CT 検査の診断参考レベルを示す⁶⁾。

Table 1 Survey results and DRLs: radiopharmaceuticals for PET

Procedure and radiopharmaceutical	Radiopharmaceutical [MBq]
C ¹⁵ O ₂ -gas (2D)	8000
¹⁵ O ₂ -gas (2D)	6000
C ¹⁵ O-gas (2D)	3000
C ¹⁵ O ₂ -gas (3D)	1800
¹⁵ O ₂ -gas (3D)	4500
C ¹⁵ O-gas (3D)	3600
Amyloid : ¹⁸ F-flutemetamol (In-house-produced)	260
Amyloid : ¹⁸ F-flutemetamol (Delivery)	260
Amyloid : ¹⁸ F-florbetapir (In-house-produced)	370
Amyloid : ¹⁸ F-florbetapir (Delivery)	370
Amyloid : ¹⁸ F-florbetaben (In-house-produced)	300
Brain : ¹⁸ F-FDG (In-house-produced)	240
Brain : ¹⁸ F-FDG (Delivery)	240
Brain : ¹⁸ F-FDG (Per body weight)	4
Myocardial perfusion : ¹³ N-NH ₃ (In-house-produced)	520
Tumor : ¹⁸ F-FDG (In-house-produced)	240
Tumor : ¹⁸ F-FDG (Delivery)	240
Tumor : ¹⁸ F-FDG (Per body weight)	4 (50th percentile:3.7)
Aortitis : ¹⁸ F-FDG (In-house-produced)	240
Aortitis : ¹⁸ F-FDG (Delivery)	240

Table 2 Survey results and DRLs: hybrid CT of PET/CT

PET/CT (Target site or Purpose of use)	CTDIvol [mGy]		DLP [mGy·cm]	
	DRL	50 th percentile	DRL	50 th percentile
Whole body [Clinical]	6.1	4.2	600	451
Whole body [Screening]	5.5	3.5	550	337
Brain [Clinical]	31.0	19.6	640	384
Heart [Clinical]	9.1	5.5	380	209

2.6 PET 計測イベント

2.6.1 同時計数の原理

β^+ 崩壊により核から放出された β^+ 線（ポジトロン）は、物質原子の電離および励起などにより運動エネルギーを失うと、Fig.7 に示すように組織中の電子と結合して自らは消滅し、同時に一對の消滅光子を放出する。この特性は、①約 180°方向に同時に 2 本放出される（運動量保存則）。②エネルギーは電子の静止質量の 511 keV に等しい（エネルギー保存則）。1 対の消滅光子は核のごく近くから放射されるので、被験体を挟んだ 1 対の検出器より同時計数すれば、両検出器間を結ぶ線上（同時計数線）に存在する標識化合物が検出できる。片方の光子だけが検出されても信号とはならない。したがって、より多くの検出器を被検体の体軸周りに配列しておき、多検出器と反対方向にある複数の検出器との間を同時計数回路で結んでおくと、多方向からの投影データが得られ、X 線 CT 再構成と同様の原理で PET 画像が構成できる。消滅光子の同時計数は SPECT の撮像原理と異なり、体内での光子の減弱の補正が解析的（近似的でなく正確）に実行可能となり、この点が PET の特徴の 1 つである、定量性が良い点である。PET 計測における空間分解能の原理的な限界は、核と消滅光子の発生位置は陽電子エネルギーに依存したポジトロン飛程（数 mm）だけ離れていること、物質中の電子が持っているわずかな運動量のために、1 対の光子は厳密には 180°反対方向には放出されない。いわゆる角度動揺があることである。陽電子の飛程は、放出される陽電子のエネルギーに依存する。代表的な放射性核種を Table 3 に示す。

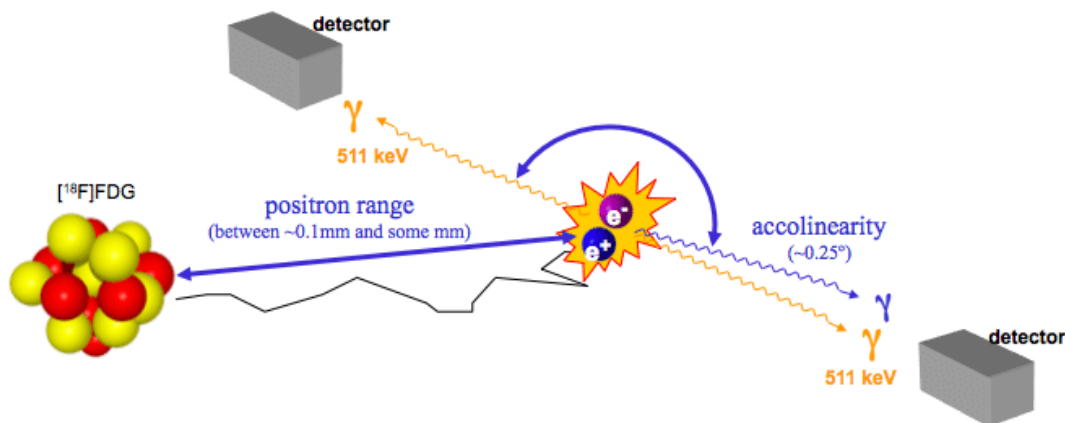


Fig.7 Positron emission and annihilation. When the positron is emitted from the nucleus, it travels a few millimeters before pairing with an electron and undergoing an annihilation interaction, which produces a pair of 511 keV annihilation photons that travel in opposite directions ²²).

Table 3 Positron range, positron energy and half-life of typical positron emitters

Radionuclide	Half-life (minute)	Maximum energy (MeV)	Maximum range (mm)	Mean range (mm)
¹¹ C	20	0.96	5.0	0.3
¹³ N	9.9	1.19	5.4	1.4
¹⁵ O	2.1	1.73	8.2	1.5
¹⁸ F	110	0.63	2.4	0.2

2.6.2 同時計数の種類

PETでは、同時計測法により2本の消滅放射線を同時計測時間幅(coincidence time window)にて検出する。計測イベントは、真の同時計数(true coincidence count)、散乱同時計数(scatter coincidence count)、偶発同時計数(random coincidence count)に分類され、これらの合計したイベントを全同時計数(prompt coincidence count)という。画像に寄与する計測イベントは真の同時計数のみであり、散乱同時計数や偶発同時計数は画像ノイズに起因する画質劣化因子である。したがって、画像再構成時においてこれらの計測イベントに対する補正を行うことは極めて重要である。

シングルス：放出される2本の消滅放射線のうち片方が検出されたものである。すべてのシングルス計数率や検出器ごとの計数率を保存することで、計数損失補正や偶発同時計数補正に用いられている。

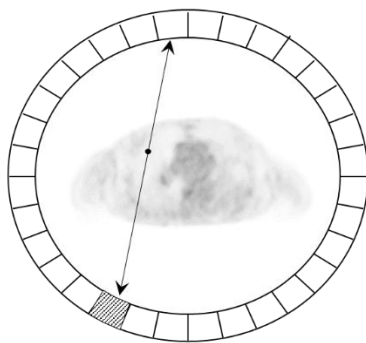


Fig.8 Single photon event

真の同時計数：ある時間幅において2本の消滅放射線が被写体内で散乱を起こさず、検出器に正しく同時計数されたものである。数え落としがないと仮定すると放射線濃度に比例する。

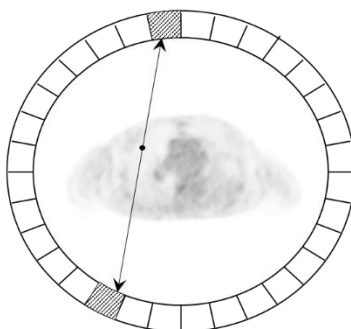


Fig.9 True coincidence event

散乱同時計数：消滅放射線は、体内を通過し検出器に入射されるまでに体内の組織や構造物で散乱される場合がある。この場合、正しく検出器に計測されなければならない消滅放射線が散乱によって異なる検出器対で計測されてしまう。これを散乱同時計数と呼び真の同時計数と同様に計数損失がないと仮定すると放射能濃度に比例するが、真の同時計数とは異なる空間分布を示し、画質が劣化するイベントであるため補正が行うことは重要である。近年、散乱線の推定方法として多くの手法が提案されており、現在においても数多くの研究が報告されている²³⁾。

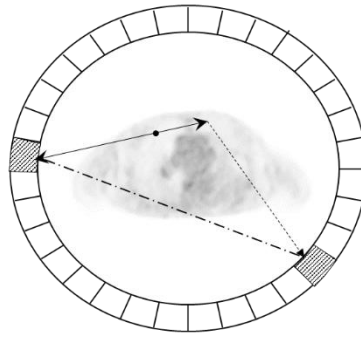


Fig.10 Scatter coincidence event

偶発同時計数：それぞれの2本の消滅放射線を偶発的に同時計数したものである。このイベントは、放射能濃度分布を反映できていないため画像劣化因子となり画像ノイズとなる。また放射能濃度の2乗で増加するため、高放射能濃度領域において画質評価指標であるNECRを悪化させる。同時計測時間幅に比例して偶発同時計数は増加する。偶発同時計数の補正方法として、シングルスにより推定するシングルス法、遅延同時計数回路を用いて実測して偶発同時計数を補正する方法がある²⁴⁾。

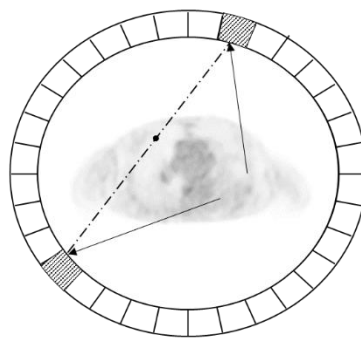


Fig.11 Random coincidence event

2.7 PET装置の特性

2.7.1 シンチレータ

消滅放射線を高い効率で吸収し、大きな蛍光量を発生する良質なシンチレータの条件として、①実効原子番号と密度がともに大きいこと、②発光量が大きいこと、③蛍光減衰時間が短いことが挙げられる。条件①は、阻止能および検出感度向上に寄与する。条件②は、検出感度およびエネルギー分解能に寄与する。条件③は、数え落としの割合の低減および同時計数時間幅を短く設定することが可能となる。また、検出効率および時間分解能が向上する

ことで、画像ノイズに起因する偶発同時計数の低減に寄与する。現在の PET 装置においては、シンチレータと光電子増倍管を組み合わせたシンチレーション検出器が搭載されていることが主流である。Table 4 に代表的なシンチレータの特性を掲載した。

Table 4 The characteristic of scintillators used in PET scanners ²⁵⁾

	NaI(Tl)	BGO	GSO	LSO	LYSO
Effective atomic number	51	75	59	71	65
Density (g/cm ³)	3.7	7.1	6.7	7.4	7.1
Emission intensity (%) (Relative to NaI[Tl])	100	15	25	75	80
Decay time (ns)	230	300	30-45	40	40

NaI(Tl): Thallium-doped sodium iodide

BGO: Bismuth germinate

GSO: Gadolinium orthosilicate

LSO: Lutetium orthosilicate

LYSO: Yttrium lutetium orthosilicate

2.7.2 収集方法

PET 装置の収集方法として、2次元収集（2D 収集）または3次元収集（3D 収集）による全身撮像が行われている（Fig.12）。現在は、3D 収集法を用いた PET 検査が主流である。この理由として、従来の 2D 収集では、セプタと呼ばれる遮蔽版を用いて体軸方向からの視野外放射線の影響を考慮して散乱同時計数および偶発同時計数も低減していた。しかし、それに伴う感度の低下が問題となっていた。セプタを用いない 3D 収集を行うことで 2D 収集と比較して感度が 4~6 倍程度高いことから、撮像時間の短縮や投与量（被ばく線量）の低減が可能な 3D 収集が多用されている。しかし、セプタを用いていないため、散乱同時計数および偶発同時計数の増加は増加する問題が生じる。さらに、3D 収集は中心のリングほど感度が高く、端部のリングほど感度が低くなり体軸方向における消滅放射線の制限（Maximum Ring Difference : MRD）の補正を行わなければ感度は中心のリングをピークに三角形の形状となる。そのため、体軸方向における感度を均一にするために端部のリングにおける計数を確保するためにオーバーラップさせて収集する必要がある。

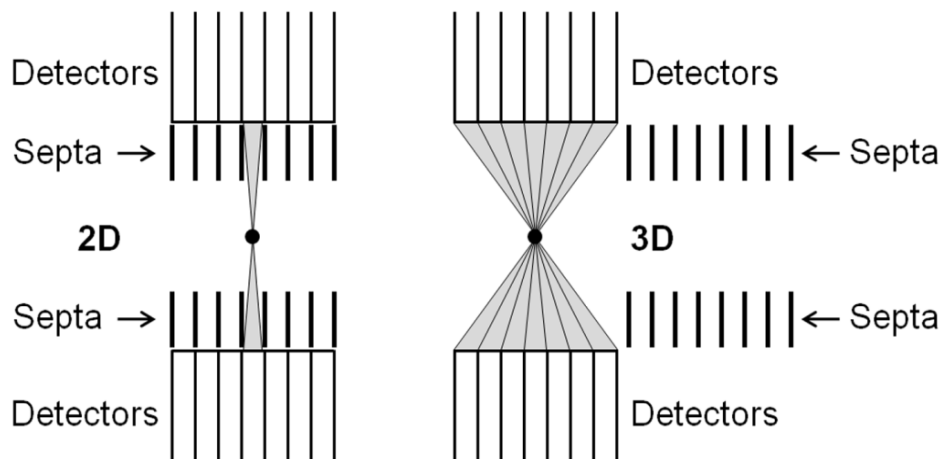


Fig.12 Comparison of 2D and 3D data acquisition

2.8 各種補正法

2.8.1 偶発同時計数補正

偶発同時計数を補正する最も一般的な方法は、遅延同時計数回路を利用することである。この方法は、偶発同時計数が時間によらず常にランダムに発生していることを利用し、通常のPET計測で使用する同時計数回路とは別にもう1つの同時計数回路(遅延同時計数回路)を用意して、同時計数回路で計測された片方の計測信号の計測時間を(同時計数時間幅の10倍程度)意図的にずらして遅延同時計数回路に送り、同時計測されたイベントを偶発同時計数と定義して補正する。Fig.13に遅延同時計数回路のメカニズムを示す。通常の同時計数回路で計測される偶発同時計数と、遅延同時計数回路で計測される偶発同時計数は理論的に同数と考えることができ、通常の同時計数回路で計測された偶発同時計数を含む全同時計数から、遅延同時計数回路で計測される偶発同時計数を差し引くことで偶発同時計数補正が可能となる。遅延同時計数回路による補正は、撮像中にオンラインで補正を行うことが可能であるが、平滑化などの処理を行うことによって計測される偶発同時計数の統計誤差を低減できるため、一般的には撮像後に処理される。

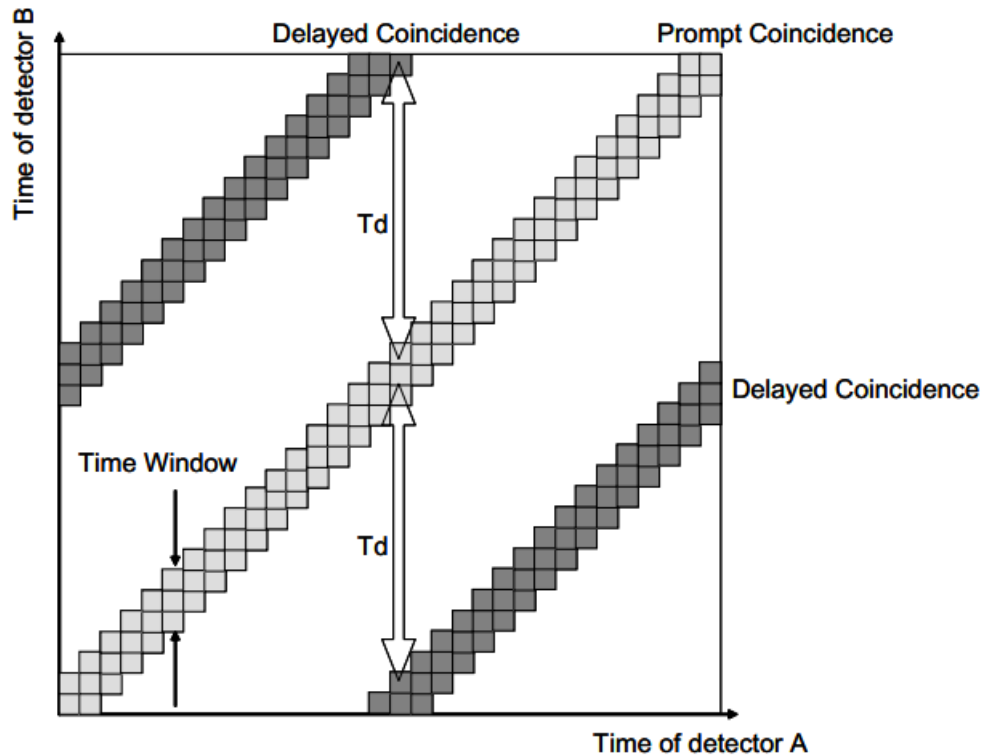


Fig.13 Schematics illustration of prompt and delayed coincidence²⁶⁾.

偶発同時計数率は、シングル計数率の二乗に比例する。すべての検出器のシングル計数率が個別に取得できれば、シングル計数率から偶発同時計数を見積もることができる。シングル計数率は、遅延同時計数回路で得られる偶発同時計数率よりも 10 倍以上の計数率を測定できることから、この方法は遅延同時計数法よりも精度の高い偶発同時計数補正が可能である。シングルス計数率法は、同時計数回路のタイムウィンドウ幅を 2τ とすると、検出器対 (n_1, n_2) の偶発同時計数率 (R) は次式で算出可能である。

$$R = 2\tau \cdot n_1 \cdot n_2 \quad (2-1)$$

2.8.2 散乱同時計数補正

散乱線は検出器に到達するまでにエネルギー損失を起こしているため、エネルギーウィンドウによってある程度除去できる。近年では、検出器の性能が向上し、狭いエネルギーウィンドウを設定できるようになった。すべての計数から偶発同時計数を差し引いた後、残った計数から算出した散乱線の割合を散乱フラクシオンと呼び、一般的な PET 装置において 2D モードと 3D モードの散乱フラクシオンは、それぞれ約 10%と約 40%である。3D モード

の散乱線を正確に補正することは他の補正に比べて難しく PET 装置の定量性に大きく影響するため、これまでに種々の散乱同時計数補正法が開発されてきた。

2D モードでは、ファントム実験により取得した散乱成分の応答関数をエミッションデータに畳み込み積分するデコンボリューション法が用いられてきた。また、複数のエネルギーウィンドウが設定できる PET 装置では、デュアルエネルギーウィンドウ法が利用でき、低エネルギーの側にもう 1 つのエネルギーウィンドウを設定し、散乱成分を直接測定することで補正を行う。3D モードでは散乱フラクションが高く、従来の単純なデコンボリューション法では高精度の散乱補正が困難である。現在では、モデル化によって測定したエミッションデータから散乱成分を見積もる方法が一般的であり、モンテカルロシミュレーションにもとづいた 1 回散乱推定法 (single scatter simulation 法 : SSS 法) が代表的な方法である。いずれの方法においても、散乱同時計数補正は偶発同時計数補正の後に行われる。

2.8.3 減弱補正

同時計測の 1 つの特徴として、被験体内での光子の減弱 (吸収) の補正は解析的に正確にできることである。被験体のある深さの線源から放射された消滅光子の減弱量は、線源の深さに関係なく、両光子が被験体を横切る距離と断面の減弱係数分布のみによって決まる。減弱係数分布は透過型 CT (TCT) スキャンより得られる。現状の PET 装置における TCT 線源は次のような種類がある。

- ① 校正用外線源 ($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga} (\beta^+)$) : 測定時間 15 min
- ② ^{137}Cs (662 keV) : 10 min
- ③ X 線 CT : 1 min

長時間の TCT スキャンは患者負担が大きいため、2D-PET 時は検出器の Windowing による同時収集や投与後収集法を採用している機種もある。また、短時間収集で得た TCT ではノイズが大きいため、データを自動的に骨、軟部組織、肺野など数種のセグメントに分け、各組織に平均的な μ 値を割り当てる SAC 法 (segmented attenuation correction 法) が一般的に用いられている。また、PET 画像および CT 画像は同一のベッドとガントリーで測定するのでズレのない正確な補正が可能である。近年では、PET/CT 装置が多く普及されていることから、PET/CT による減弱補正の手順を述べる。

- ① ブランクスキャン
- ② 低線量 X 線 CT 画像の撮影 (100 – 140 kVp、 ~80 mA)
- ③ SAC 法による μ 分布のセグメント化 (骨、軟部組織、肺、空気)
- ④ 511 keV における減弱係数 μ 分布に変換後、再投影データの算出
- ⑤ PET データの収集
- ⑥ 上記の投影データの感度および減弱補正の後、PET 画像の再構成

CT の実効エネルギーは約 70 keV の連続スペクトルであり、PET 検査で用いる核種は γ 線エネルギー 511 keV の単一スペクトルであるため、両者のエネルギーとスペクトルは大きく乖離している。したがって、CT 画像から PET 画像の μ 値への変換係数は一定ではなく、CT 値 (Hounsfield Unit : HU) に応じて変える必要がある。これに対応する変換式は主に Hybrid 法や Bilinear 法が提案されている (Fig.14)。Hybrid 法は CT 画像の HU=300 を閾値として $300 >$ を骨組織、 $300 \leq$ をその他の組織として区分して変換係数を設けており、Bilinear 法では HU=0 を閾値として $0 >$ または $0 \leq$ の場合でそれぞれ異なる変換係数を用いている。

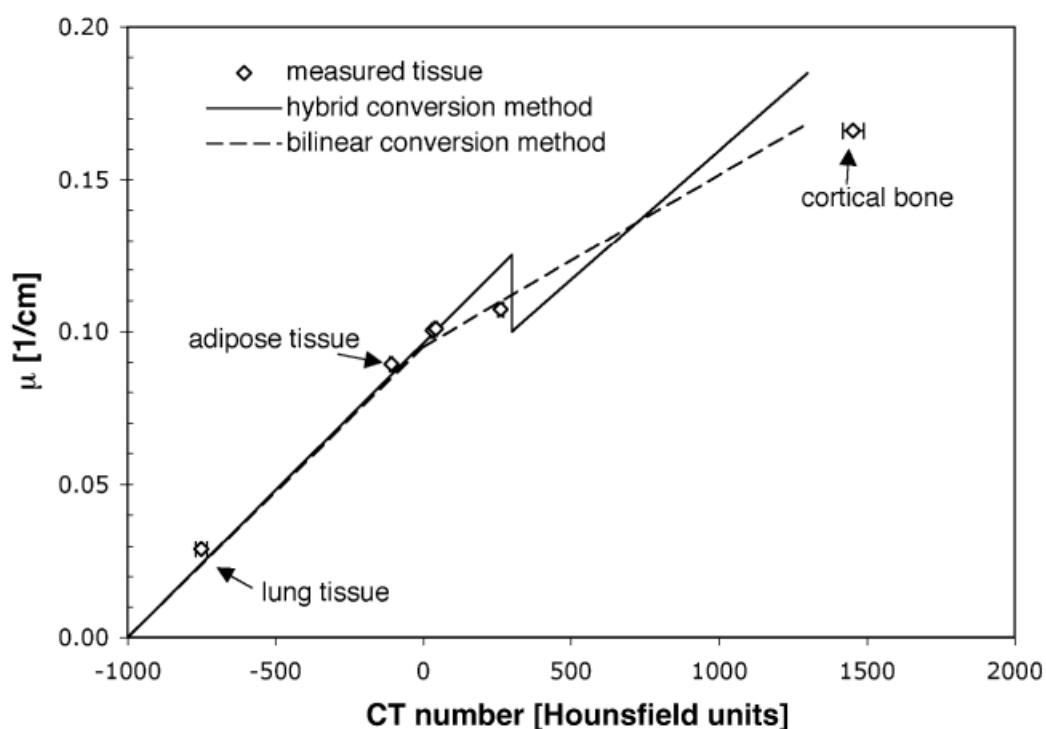


Fig.14 The hybrid and bilinear conversion methods translate CT attenuation numbers to PET 511 keV attenuation values²⁷⁾.

2.9 SUV (Standardized Uptake Value)

FDG はブドウ糖の類似化合物であり、ブドウ糖と同様に細胞内に取り込まれた後にリン酸化されて細胞内に固定された状態になる。多くの腫瘍組織では、ブドウ糖代謝が正常組織と比較して 3~8 倍程度に亢進しているため、FDG も腫瘍細胞内へ多く取り込まれて蓄積する。この正常細胞と腫瘍細胞との FDG の取り込み量の差を PET 画像によって可視化することができる。Fig.15 に示すように、特に正常組織の生理的な集積を認める部位としては、脳、心筋、肝、排泄経路の腎、膀胱などがある²⁸⁾。PET における腫瘍検査の利点として、全身にわたる腫瘍検索を容易に行えること、SUV 等の半定量的指標による客観的な診断が可能であることがある。また、治療後の瘢痕と残存腫瘍との鑑別や転移・再発の診断が容易であること、従来の ⁶⁷Ga や ²⁰¹Tl を用いた腫瘍核医学画像と比較してコントラストや分解能に優れた画像が得られることが利点である。一方で、欠点として高血糖時にはブドウ糖と FDG が腫瘍組織へ競合的な集積をするために FDG の摂取量が低下して病変の描出能が低下すること、生理的集積部位の腫瘍および糖代謝や細胞密度の低い腫瘍は検出困難な場合があることがある。したがって、前処置の事項として挙げられる絶食や過度な運動を控えてもらうことは欠かせない。また、SUV 計測方法は PET 装置とドーズキャリブレーションの間で正確なクロスキャリブレーションを行うことが求められる。SUV は FDG 集積量を評価する際に最も多用される半定量的指標であり、下記の式で表される²⁹⁾。

$$SUV = \frac{ROI \text{ activity (Bq/mL)}}{Injected \text{ activity (Bq)} / Patient \text{ weight (g)}} \quad (2-2)$$

SUV は、関心領域 (region of interest: ROI) における FDG の取り込み量を患者体重あたりの投与量で除して算出される指標であり、人体の密度を 1.0 g/mL と仮定すると SUV は無単位の指標となる。放射性医薬品が全身に均等に分布した場合、SUV=1 となる。SUV には、腫瘍部における ROI 内のピクセルの平均値を SUV_{mean} とし、最大値を SUV_{max} と示す。実臨床では、SUV_{max} のほうが広く利用されている。この理由として、SUV=2.5 以上を悪性と仮定した場合、縦郭リンパ節に対して、SUV_{max} の閾値を 2.5 と設定すると、正診率が改善したと報告している³⁰⁾。しかし、SUV は体重で正規化していることから、体脂肪率が高い場合、人体の比重は低くなり、また、脂肪はほとんど糖代謝を行っていないため、肥満体の人は FDG が集積する体積が比較的小さいことが考えられる。そのため、得られる SUV は過大評価する可能性がある。この問題を解決するために除脂肪体重を用いて正規化した SUV_{lbm} (SUL) や体表面積で正規化した SUV_{bsa} が提案され、その有用性が報告されている³¹⁾。

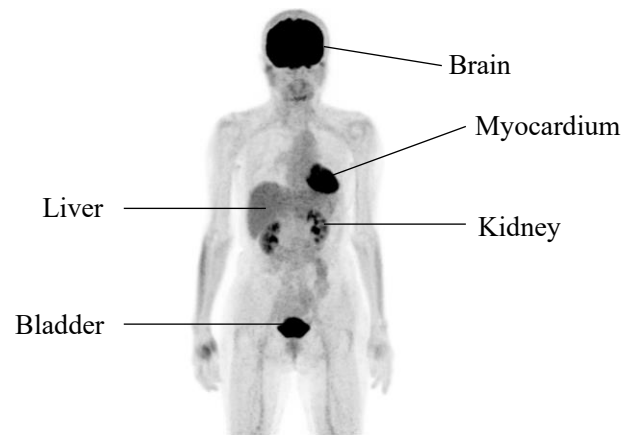


Fig.15 Whole-body FDG PET image. Intense activity accumulates in the brain, myocardium, liver, urinary collection system and bladder.

第3章 PETの性能試験と画質評価

3.1 PETの性能試験

3.1.1 空間分解能

空間分解能は、空気中に置かれた点状線源、あるいは線状線源に対する点広がり関数、または線広がり関数の半値幅（Full Width at Half-Maximum : FWHM）および 1/10 値幅（Full Width at Tenth-Maximum）を評価するのが基本である。線源としては、評価すべき空間分解能に比べて十分に小さな径の点状線源や線状線源を用いるのが原則である。陽電子飛程による空間的広がりの影響をできるだけ防ぐために、放射性同位元素としては、 β^+ 最大エネルギー E_{\max} が比較的低い ^{18}F ($E_{\max} = 0.634 \text{ MeV}$) や ^{22}Na ($E_{\max} = 0.547 \text{ MeV}$) が適する。核種は ^{18}F とし、計数率を不感時間による計数損失が5%以内、または% random（プロンプト同時計数に対する偶発同時計数の割合）が5%以内とする。線源形状は点線源とし、内径1 mm以下、外径2 mm以下のガラス等の毛細管に体軸方向の長さを1 mm以下にして放射能を封入し作成する。測定方法は、断面視野中心から垂直方向に1 cm、水平方向に10 cm離れた位置に配置する（Fig.16）。また、体軸方向については、視野中心から1/4に配置し、測定時間は100 kcountを計数する時間とする。上記によって得られたデータを処理する場合は、計数損失補正、偶発同時計数補正などを行い画像再構成し、減弱補正や平滑化などは行わずFiltered Back Projection（FBP）法にて画像再構成を行う。画像サイズについては、空間分解能を正確に評価するため、半値幅の1/3以下とする。解析方法については、合計6点における点線源応答関数の空間分解能は、隣接する画素間で線形補間を行い、半径方向と接線方向の半値幅および1/10値幅を算出する。加えて、測定方向に直角な2方向での応答関数幅は半値幅の約2倍とする³²⁾。

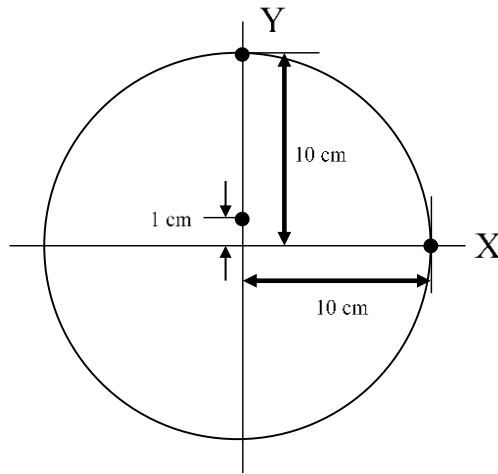


Fig.16 Arrangement of point sources for spatial resolution measurements.

3.1.2 感度

線源から放出された 1 対の消滅放射線を同時計数事象として検出できる割合である。真の同時計数を T 、線源放射能を A 、その β^+ 壊変の分岐比を ε_β 、生成された消滅放射線ペアが相互作用せずに線源構成物質を透過する確率を ε_t とすると、感度 S は次式で表される。

$$S = \frac{T}{\varepsilon_\beta \varepsilon_t A} \quad (3-1)$$

この感度は、線源形状・位置には依存するが、減弱・散乱には依存しない無次元量であり絶対感度とも呼ばれる。感度評価には、画像再構成をする前の同時計数率を用いる。核種は ^{18}F とし、計数率は不感時間による計数損失が 1% 未満、かつ %random が 5% 未満とする。線源は、長さ 700 ± 5 mm の部分に空気が入らないように放射能を封入して、内径 3.9 mm のアルミニウム管（金属スリーブ）に挿入する。内径 7.0、10.2、13.4、16.6 mm のスリーブは内径 3.9 mm のスリーブに追加外装する。また、スリーブの厚さは 1.25 mm であり、長さは 700 mm である。アルミニウム管を追加外装して断面視野中心と中心から 10 cm の距離に対して合計 10 回（5 本のアルミニウム管 \times 2 つの位置）測定する。収集時間は各スライスの真の同時計数が少なくとも 10 kcount を計測する時間とする。断面視野中心と中心から 10 cm の距離における計数率から、それぞれ吸収体の存在しない（壁厚 0 cm）計数率を外挿して絶対感度（cps/MBq）を算出する。加えて、断面視野中心におけるもっとも細いアルミニウム管に対してスライス感度分布を作成する³²⁾。

3.1.3 計数率特性

生理的な定量値を求めるために、高放射能濃度の放射性薬剤を短時間に投与する動態測定が行われる。放射線検出器の不感時間によって生じる計数損失と放射能の 2 乗に比例して増加する偶発同時計数は PET 装置の特性に依存して異なり、シンチレーションカメラと同様に PET 装置も放射能と計数率（真の同時計数率）の直線性は極めて重要な装置評価項目である。計数率特性の試験では、円筒ファントム（直径 20 cm、長さ 70 cm）の中心から 4.5 cm の位置に線状線源を挿入する（Fig.17）。線状線源は、真の同時計数率が最大値を示す放射能濃度領域を測定できるように十分に高い放射能濃度とし、核種の物理学的半減期を利用して計数損失が 1%以下、かつ即発同時計数に対する偶発同時計数の割合が 1%以下となるまで測定する。収集時間は、計数損失を正確に推定するために少なくとも 500 kcount の即発同時計数を計測する時間とする。測定されたサイノグラムから真の同時計数率、偶発同時計数率、雑音等価計数率および即発同時計数に対する散乱同時計数の割合（散乱フラクション）を求める（Fig.18）。また、本測定で得られたデータを画像再構成して、計数損失および偶発同時計数補正の精度を評価することも可能である³²⁾。

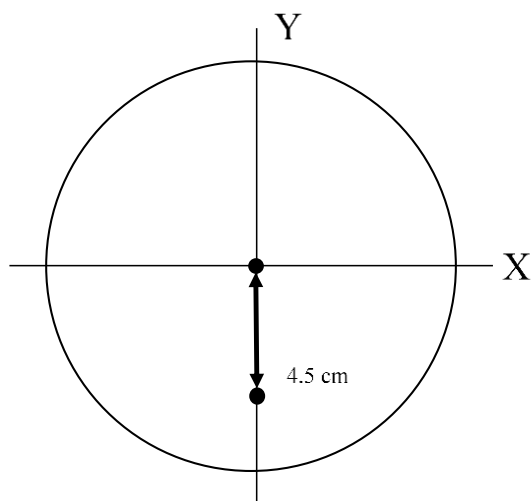


Fig.17 Position of linear sources in sensitivity measurements.

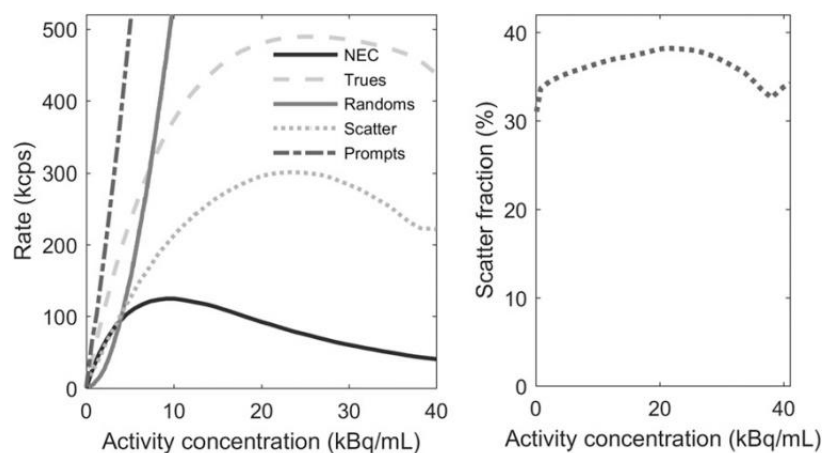


Fig.18 Count rate characteristics and scatter fraction³³⁾.

3.1.4 画像濃度の均一性

円筒型ファントムの中心を断面視野中心から 2.5 cm 離れた位置に配置する。封入する放射性薬剤は、ファントム内壁に付着することなく、水によく溶け、かつ均一にすることが容易な ^{18}F -FDG を用いることが望ましい。計数損失が 5% 以下となる ^{18}F -FDG を封入して、1 スライスあたり 5 Mcount 以上の即発同時計数を計測する収集時間とする。臨床条件と同様に散乱や減弱などの各種補正を施して、FBP 法を用いて画像再構成を行い、得られた画像上に矩形の ROI を設置してその中の最大値（または最小値）と平均値の差を平均値で除して不均一性を評価する。

3.1.5 減弱・散乱補正の精度

画質評価ファントムと計数率特性で使用した直径 20 cm、長さ 70 cm の円筒ファントムを用いて、減弱および散乱補正の精度だけでなく、陽性像、陰性像および信号対雑音比を同時に評価する。画質評価ファントムにおけるバックグラウンド領域には 5.3 kBq/mL の放射能濃度を封入する。陽性像となる 4 つの球体（10、13、17、22 mm）にバックグラウンド領域の 4 倍または 8 倍の放射能濃度を封入し、陰性像となる残り 2 つの球体（28 および 37 mm）には水を封入する。測定時間は、全身撮像を模擬するために 100 cm/60 min と設定し、この 60 min には放射スキャンと等価スキャンの両方を含んだ時間とする。

3.2 PET 保守管理

3.2.1 クロスキャリブレーション

クロスキャリブレーションは、再構成画像の画素値を計数率から放射能濃度単位に変換するための校正係数を決定する作業であり、最終的に画像の定量性を左右する重要なものである。装置の物理特性の経時的な変動の影響を防ぐため、校正は定期的に繰り返して実施する。多くの PET 装置では、グローバル校正定数として 1 つの校正定数 CF を次式で定義することができる。

$$\alpha_{pixel} = \frac{CF}{\varepsilon_{\beta}} \cdot \gamma_{pixel} \quad (3-2)$$

ここで、 α_{pixel} は放射能濃度 Bq/ml 単位に変換された画素値、 ε_{β} は PET 測定に使用する放射性同位元素の β^+ 崩壊の分岐比、 γ_{pixel} は様々な種々の補正処理を経て画像再構成により得られた画素値で、cps に比例する装置固有の単位で表される。

校正においては、放射能の国家標準に対するトレーサビリティを確立しなければならない。現在の標準的構校な校正法方法は、各施設に設置されたドーズキャリブレータおよびウェルカウンタを経由して校正定数を決定するクロスキャリブレーション法である。

$$CF = \frac{\alpha_0 \cdot \varepsilon_{\beta}}{r_0} \quad (3-3)$$

ここで、 ε_{β} は校正に使用する放射性同位元素の β^+ 壊変の分岐比である。 α_0 は放射能濃度 Bq/cc 単位に変換された画素値で、 r_0 は様々な補正処理を経て画像再構成により得られた画素値である。

3.2.2 ノーマリゼーション

個々のシンチレータの感度補正のための補正係数を決定する手続きがノーマリゼーションである。この感度補正自体をノーマリゼーションと呼ぶ場合もある。感度補正は、同時計数にかかわる検出器素子ペアごとの検出効率のばらつきの影響を取り除くための補正である。検出器素子 i と検出器素子 j の間の同時計数に対する補正係数 N_{ij} は次式で定義される。

$$C_{norm,12} = \frac{C_{ij}}{N_{ij}} \quad (3-4)$$

ここで、 C_{ij} と $C_{norm,ij}$ はそれぞれ感度補正前後での同時計数値である。補正係数を求めるには、原理的には、すべての検出器素子ペアに対して十分に統計的変動が小さくなるまでデータ収集を行い、実測した同時計数値から N_{ij} を決定すれば良いが、一般に検出器素子ペア ij の組み合わせを決定すれば良い。しかし、一般に検出器素子ペア ij の組み合わせは膨大な数となり、また、計数損失や偶発同時計数の影響が少ない低計数率領域でデータ収集する必要があるので、すべての補正係数 N_{ij} を独立にかつ十分な統計精度で決定するには膨大な時間がかかる。このため、近似的なモデルにもとづくノーマリゼーション法が広く用いられる。

第4章 がん FDG-PET/CT 撮像法ガイドライン-第2版-

4.1 ファントム試験

4.1.1 第一試験

PET の画質評価用ファントムとして National Electrical Manufacturers Association / International Electrotechnical Commission (NEMA/IEC) body phantom (Fig.19) が広く用いられている。本ファントムの放射能濃度は 5.30 kBq/mL および 2.65 kBq/mL とする。放射能濃度は NEMA NU2-2007 standard に準じており、 $370 \text{ MBq}/70 \text{ kg} = 5.3 \text{ kBq/mL}$ を想定している。また、デリバリー施設も想定することから、 $185 \text{ MBq}/70 \text{ kg} = 2.65 \text{ kBq/mL}$ においても試験する。バックグラウンド比が 4:1 になるように ^{18}F -FDG 溶液を封入した直径 10 mm のホット球の描出を担保するために撮像条件を決定することを目的とする。同一の PET 装置であっても描出能および PET 画像の画質は計数統計量に大きく依存し、投与量が一定量の場合には収集時間に依存する。そこで、10 mm 径ホット球の位置は本ファントムの作成者のみが知るものとし、リストモード収集等によって収集時間が 1~10 min の PET 画像を再構成する。収集時間を変更した場合の当核装置の画像再構成条件における描出能を評価する⁵⁾。

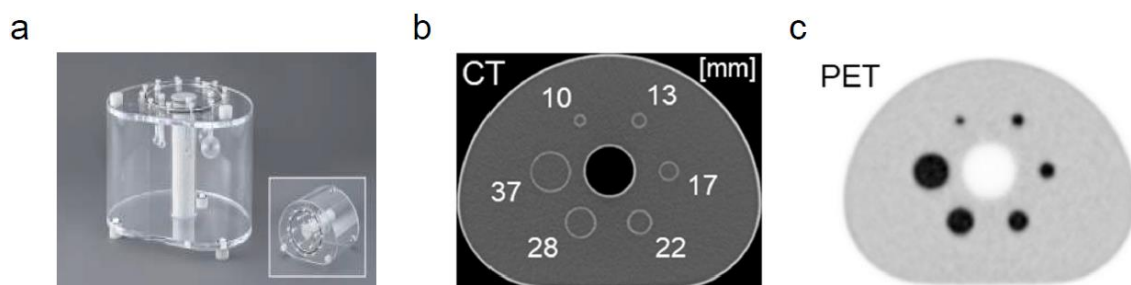


Fig.19 NEMA body phantom (a : Phantom, b : CT image, c : PET image)

4.1.2 第二試験

与えられた臨床撮像条件にて各大きさのホット球の描出能を確認してコントラストおよびバックグラウンド領域の不均一性を評価する。また、各ホット球のリカバリ係数を測定して空間分解能を評価することを目的とする⁵⁾。

4.1.3 視覚評価

得られた PET 画像について視覚評価を行い、10 mm 径のホット球の描出能を以下の条件に準じて評価する。

- ・ 評価は PET 認定医が行う。
- ・ 実際の臨床で PET 画像の読影に使用するワークステーション端末で行う。
- ・ 画像を表示するカラーlookupアップテーブルは Invert gray scale とする。
- ・ 表示ウィンドウレベルは下限を SUV=0、上限を SUV=4 として固定する。
- ・ 評価基準は、10 mm 径のホット球が識別可能な場合には 2 点、識別可能だが 10 mm 径のホット球と同程度のノイズを認める場合には 1 点、識別不可能な場合には 0 点とする⁵⁾。

4.1.4 ファントム雑音等価計数 ($NEC_{phantom}$) の評価

サイノグラムヘッドに記録された Prompt (全同時計数)、Random (偶発同時計数) の計数より以下の式を用いて $NEC_{phantom}$ を算出する⁵⁾。

$$NEC_{phantom} = (1 - SF)^2 \frac{(T + S)^2}{(T + S) + (1 + k)fR} \quad (4-1)$$

ここで、 SF は散乱フラクション、 R は偶発同時計数、 $T+S$ はプロンプト同時計数から偶発同時計数を減算した値、 k は偶発同時計数の補正方法による係数 (遅延同時計数による実測の場合は 1、それ以外は 0)、 f はファントム断面積が撮像視野断面積に占める割合である。また、 f は以下の式より算出する⁵⁾。

$$f = \frac{S_a}{\pi r^2} \quad (4-2)$$

ここで、 S_a はファントム断面積 [cm²]、 r は断面検出器間距離 [cm] の 1/2 である⁵⁾。

4.1.5 10 mm ホット球の%コントラスト ($Q_{H, 10mm}$)

得られた PET 画像のホット球が最も強く描出されるスライスにおいて、直径 10 mm の円形 ROI により 10 mm ホット球とバックグラウンドの測定を行い、以下の式により 10 mm ホット球の%コントラストを算出して評価する⁵⁾。

$$Q_{H,10mm} = \frac{\frac{C_{H,10mm}}{C_{B,10mm}} - 1}{\frac{a_H}{a_B} - 1} \times 100(\%) \quad (4-3)$$

ここで、 $C_{H,10mm}$ は10 mm ホット球に対する ROI 内の平均画素値、 $C_{B,10mm}$ は直径 10 mm の円形 ROI (n=12) を用いて算出したバックグラウンドの平均画素値、 a_H はホット球内の放射能濃度 (Bq/mL)、 a_B はバックグラウンド領域の放射能濃度 (Bq/mL) である⁵⁾。

4.1.6 %バックグラウンド変動性 (N_{10mm}) の評価

得られた PET 画像のホット球が最も描出されたスライスを中央とし、 ± 1 cm と ± 2 cm のスライス (計 5 スライス) 上に 12 個の 10 mm 径の円形 ROI を設定してバックグラウンドの測定を行う。以下の式により 10 mm ホット球に対する %バックグラウンド変動性 N_{10mm} を算出して評価する⁵⁾。

$$N_{10mm} = \frac{SD_{10mm}}{C_{B,10mm}} \times 100 (\%) \quad (4-4)$$

ここで、 SD_{10mm} は10 mm ホット球に対するバックグラウンド ROI 計数の標準偏差で、次式で計算する⁵⁾。

$$SD_{10mm} = \sqrt{\sum_{k=1}^K (C_{B,10mm,k} - C_{B,10mm})^2 / (k - 1)} \quad (4-5)$$

ここで、 $k=60$ (5 スライス上の 12 個の ROI で計 60 個) である⁵⁾。

4.1.7 リカバリ係数

30 分のスタティック収集により得られたエミッションデータを画像再構成し、ROI 測定を行い各ホット球 (j) のリカバリ係数を評価する。ROI 測定では最大計数値を記録し、下式によりリカバリ係数を算出する⁵⁾。

$$RC_j = \frac{C_j}{C_{37mm}} \quad (4-6)$$

C_{37mm} : 37 mm のホット球の最大計数値

C_j : 各ホット球 j の最大計数値

4.1.8 試験結果の判定

リカバリ係数が 0.38 以上となる画像再構成条件を推奨する。また、臨床撮像条件での画像にて、評価した%コントラストおよび%バックグラウンド変動性がガイドラインの参考値である $NEC_{phantom} > 10.4$ (Mcounts), $N_{10mm} < 6.2$ (%), $\frac{Q_{H,10mm}}{N_{10mm}} > 1.9$ (%) を満たし、視覚的にも 10 mm のホット球が描出されていることを目標とする⁵⁾。

4.2 臨床画像の評価指標

臨床画像は、被検者の体格や血糖値などに依存して画質が変化するため、必ずしもファントムの結果がそのまま適用できるとは限らない。そこで、体格の異なる種々の被検者の臨床画像における画質および物理学的指標を定量的に評価することにより、第一試験で得られた撮像条件下で一定の画質が確保できるか確認する⁵⁾。

4.2.1 肝 SNR

冠状断像にて肝臓に円形 ROI (直径約 3 cm) を 3 つ描画する。可能な限り、肝門部および主要な血管系を含まないように注意する (Fig.20)。3 つの ROI の平均値と標準偏差を算出し、次式により被検者ごとに肝 Signal Noise Ratio (肝 SNR) を算出する。

$$HFSNR = \frac{C_{liver}}{SD_{liver}} \quad (4-7)$$

ここで、 C_{liver} は肝臓部の 3 スライスに描画した ROI 値の平均値、 SD_{liver} は肝臓部の 3 スライスに描画した ROI 値の標準偏差の平均値である⁵⁾。

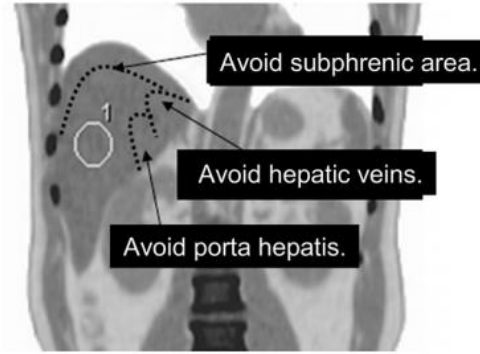


Fig.20 Location of ROIs in the analysis of liver SNR

4.2.2 被検者雑音等価計数 (NEC_{patient} および NEC_{density})

サイノグラムヘッダ等に記録された全同時計数 (プロンプト) および偶発同時計数から雑音等価計数 (NECR) を求める。各ベッドにおける NECR を NEC_i とする。 NEC_i は以下の式により定義する⁵⁾。

$$NEC_i = (1 - SF)^2 \frac{(T_i + S_i)^2}{(P_i - R_i) + (1 + k)R_i} \quad (4-8)$$

ここで、 P_i は各ベッド i におけるプロンプト同時計数 (Mcounts)、 R_i は各ベッド i における偶発同時計数、 $T_i + S_i$ は各ベッド i におけるプロンプト同時計数から偶発同時計数を減算した計数 (Mcounts) である。 k は偶発同時計数の補正方法による係数 (遅延同時計数による実測の場合は 1、それ以外では 0)。測定範囲における NEC_i を求め、軸長で正規化したものを Noise Equivalent Count Patient (NEC_{patient}) といい以下の式で表される⁵⁾。

$$NEC_{patient} = \frac{\sum_{i=1}^n NEC_i}{x/100} (Mcounts/m) \quad (4-9)$$

ここで、 n は脳と膀胱部を除いた評価対象範囲のベッド数、 x は撮像長 (cm) である。また、撮像範囲の身体体積 ($V_{patient}$: cm³) で正規化したものを Noise Equivalent Count Density (NEC_{density}) といい以下の式で表される⁵⁾。

$$NEC_{density} = \frac{\sum_{i=1}^n NEC_i}{V_{patient}} \times 1000 (kcouts/cm^3) \quad (4-10)$$

4.2.3 臨床画像における物理学的指標の判定

臨床画像の画質の物理学的指標は、 $NEC_{patient} > 13$ (Mcount/m)、 $NEC_{density} > 0.2$ (kcount/cm³)、肝 SNR > 10 を基準値とする。この理由は、多施設 (10 施設) から集められた臨床画像データを解析した結果、94.0%の被検者数を満たし PET 核医学認定医による視覚評価とも有意に相関することから定義された⁵⁾。

第5章 FDG-PET/CT 検査における DRLs2020 に基づく投与量の最適化

5.1 目的

^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG) を用いた Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) 検査は、腫瘍性病変の機能診断、悪性腫瘍の病期分類、転移・再発の検出に有用である³⁴⁻³⁶⁾。近年、PET/CT 検査の件数が増加傾向にあり、画質を劣化させることなく患者の被ばく線量をコントロールすることが重要になってきている³⁷⁾。

診断参考レベル (DRL) は、核医学検査における放射線被ばくを最適化するための重要なツールとして、米国などで提案されている²¹⁾。日本では2015年に最初のDRLが提案され、 ^{18}F -FDG PET/CTによる腫瘍評価のための投与量が240 MBqの一定の値に設定された³⁸⁾。しかし、日本核医学会が公表したFDG PET撮像の臨床ガイドラインでは、体重など画質に影響する因子を考慮して投与量を最適化することが推奨され³⁹⁾、2020年に改定されたDRLs2020では体重に基づく投与量が提案された⁶⁾。このような投与量の最適化は、被検者やスタッフの被ばく線量に影響を与えるが、PET/CT検査で得られるカウント数を変化させ、PET画質に関する新たな問題を引き起こす可能性もある⁴⁰⁾。

先行研究では、画質の定量的指標として肝臓のSN比 ($\text{SNR}_{\text{liver}}$) を用いて、投与量と画質の関係性が検討されている^{41,42)}。 $\text{SNR}_{\text{liver}}$ は簡単に計算できるが、この指標は画像再構成アルゴリズムや被検者の検査中の腕の位置に依存することが報告されている⁷⁾。一方、雑音等価計数 (NEC) は、 $\text{SNR}_{\text{liver}}$ よりも計算式が複雑であるが、画像再構成アルゴリズムに依存しない画質指標である。NEC density ($\text{NEC}_{\text{density}}$) は、被検者の体格を考慮した NEC であり、被検者の腕の位置にも依存せず、視覚スコアと高い相関があることを示す報告もあるため、 $\text{NEC}_{\text{density}}$ は画質評価指標として有用とされている⁸⁾。

欧米のDRLでは体重に基づく投与量の最適化が行われていないため、日本のDRLs 2020で初めて提案した投与量の最適化手法の有用性を調査することは有益である。本研究では、体重に基づいて投与量を最適化した ^{18}F -FDG PET/CT検査における投与量と $\text{NEC}_{\text{density}}$ で評価した画質への影響を検討した。

5.2 方法

5.2.1 対象とした臨床症例

対象とした被検者は 2018 年 4 月から 2018 年 7 月までの 4 カ月間に 240 MBq の一定の投与量で PET/CT 検査を受けた被検者 722 人と、2020 年 4 月から 2020 年 7 月までの 4 カ月間に 3.7 MBq/kg の体重に基づく投与量の最適化の手法で PET/CT 検査を受けた被検者 671 人である。被検者の特徴を示した両群を Table 1 に示す。

Table 1 Characteristics of subjects before and after dose optimization.

Parameters	Before (n=624)	After (n=607)
Age (yr)	64.9 ± 13.2 (18-89)	66.7 ± 12.5 (18-90)
Body height (m)	1.63 ± 0.09 (1.37-1.87)	1.62 ± 0.08 (1.35-1.85)
Body weight (kg)	60.3 ± 9.8 (33-87)	58.8 ± 10.7 (34-88)
BMI (kg/m ²)	22.6 ± 3.1 (14.7-36.5)	22.4 ± 3.3 (14.7-36.8)
Injection dose (MBq)*	239.0 ± 6.3 (220.5-261.6)	213.2 ± 40.4 (118.9-329.5)
Dose/weight (MBq/kg)*	4.08 ± 0.73 (2.70-7.38)	3.62 ± 0.08 (3.34-4.06)
Blood glucose level (mg/dL)	102.0 ± 14.9 (45-147)	99.3 ± 15.0 (61-149)
Uptake time (min)	72.1 ± 9.7 (54-102)	63.4 ± 8.2 (50-115)

BMI, body mass index

Asterisks (*) denote the actually measured values. The means and their standard deviations are displayed.

1393 症例のうち、162 症例が解析から除外された。具体的には、前者から 98 症例、後者から 64 症例で、その理由は、投与量が不適切、血糖値が 150 mg/dL 以上、撮像時間が 2 min/bed 以外、uptake time が 50 分未満などであった。最終的に、合計 1231 症例をレトロスペクティブに解析した。投与量は、624 症例が 240 MBq 一定の投与量、607 症例が体重に基づいて最適化された投与量、3.7 MBq/kg であった。本研究は、国立がん研究センター倫理審査委員会の承認（許可番号 2019-012）および東京都立大学荒川キャンパス研究倫理委員会の承認（許可番号 23809）を得て実施した。本研究はレトロスペクティブな研究デザインであるため、インフォームド・コンセントは免除された。

5.2.2 撮像プロトコール

本研究では PET/CT 装置は Discovery IQ (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) を使用した (Table 2)。

Table 2 Discovery IQ 5ring Performance: main technical characteristics

Parameters	Discovery IQ 5ring
Detector ring diameter (cm)	74
Detector material	BGO
No. of individual crystals	21,888
No. of crystals/ring	720
No. of image planes	79
Crystal size (mm ³)	6.3×6.3×30
Crystal in a block	8.0×8.0
Axial field of view (cm)	26
Transaxial field of view (cm)	70
Axial sampling interval (mm)	3.27
Coincidence window width (ns)	9.5
Energy window (keV)	425-650

PET/CT 装置の検出器は 6.3×6.3×30 mm の Bi₄Ge₃O₁₂ (BGO) 結晶で構成されていた。断面内方向の視野 (FOV) は 700 mm、体軸方向の FOV は 260 mm で、1 bed で 79 枚のスライス数が得ることができる。エネルギーウィンドウ幅は 435-650 keV、同時計数時間幅は 9.5 ns であった。マトリクスサイズは 192×192、スライス厚は 3.27 mm で、bed 間のオーバーラップは 19 スライスであった。散乱同時計数補正は three-dimensional model-based scatter estimation (3D-MBSE) を用いて行った。偶発同時計数補正は、各検出器の計数率から推定されるシングル計数率を用いて行った。

PET 画像は 3D 収集で 1 bed あたり 2 min で取得し、得られた画像データは VUE Point HD と Q. Clear (GE Healthcare 社製) を用いて再構成した⁴³⁾。

5.2.3 Noise equivalent count density (NEC_{density})の算出

腫瘍 FDG PET/CT 撮像法ガイドラインによると、各ベッド位置の NEC は次式で与えられる⁵⁾。

$$NEC_i = (1 - SF)^2 \frac{(P_i - R_i)^2}{(P_i - R_i) + (1 + k)R_i} \quad (5-1)$$

ここで、 NEC_i はベッド位置 i の NEC、 SF は散乱フラクシオン、 P_i はベッド位置 i の全同時計数、 R_i はベッド位置 i の偶発同時計数、 k は偶発同時計数補正法に基づく係数であり、本研究ではシングル計数率法を用いているため 0 であった。 SF は被検者から得られた散乱フラクシオンの値を用いた。これらの同時計数は PET 画像データの DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) タグから自動的に抽出した。 $NEC_{density}$ は以下のように計算した。

$$NEC_{density} = \frac{\sum_{i=1}^n NEC_i}{V_{patient}} \quad (5-2)$$

ここで、 $V_{patient}$ は脳と膀胱領域を除いた撮像領域の被検者の体積である。

5.2.4 データ解析

PET/CT 画像データは、国際標準に準拠した医用画像情報管理システム (onti™, RYUKYU ISG, Kyoto, Japan) を用いて匿名化され、解析された。この情報管理システムを用いて PET/CT 画像データの DICOM タグから抽出したデータを用いて NEC と $NEC_{density}$ を算出した (Fig.1)。NEC は全自動で計算され、 $NEC_{density}$ は撮影部位を手動で選択することで自動計算された。

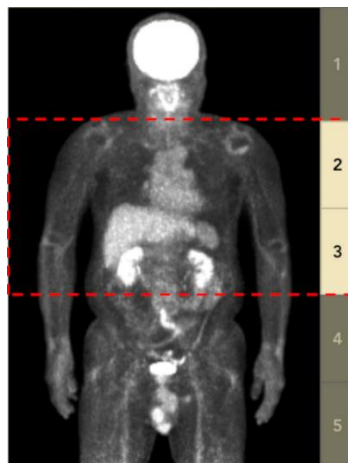


Fig. 1 Areas for evaluating a patient's NEC. The counts in the area surrounded by dotted lines were used to calculate NEC. The areas including brain and bladder were excluded.

被検者は、一定の投与量群と体重あたりで最適化した投与量群の 2 群に分類された。年齢、体格、体重、Body mass index (BMI)、投与量、投与量/体重 (dose/weight)、血糖値、uptake time などの被検者の特徴を 2 群間で比較した。実効線量は、国際放射線防護委員会刊行物 106 に報告されている実効線量換算係数 (0.019 mSv/MBq) を用いて算出した。2 群の実効線量と NEC_{density} を比較した。さらに、両群は、体重に基づいて 4 群に分類した。具体的には第 1 群 (49 kg 以下)、第 2 群 (50-59 kg)、第 3 群 (60-69 kg)、第 4 群 (70 kg 以上)。体重、BMI、投与量、投与量/体重、実効線量、NEC_{density} を 4 群間で比較した。

5.2.5 統計学的手法

統計検定には Bell Curve for Excel (version 3.21, Social Survey Research Information Co., Ltd, Tokyo, Japan) を使用した。体重、BMI と NEC_{density} の対数との関係は Pearson の相関係数を用いて評価した。投与量、実効線量、NEC_{density} は、データに外れ値が含まれていたため、ノンパラメトリック検定である Mann-Whitney U 検定を用いて一定の投与量群と体重に基づいて最適化した投与量群間で比較した。統計的有意性は $p < 0.05$ とした。効果量は、サンプルサイズに依存しない標準化指標として算出した。

5.3 結果

5.3.1 NEC_{density} と体重および BMI の相関

一定の投与量群と体重に基づいて最適化した投与量群のいずれにおいても、体重および BMI と NEC_{density} の対数との相関を Fig.2 に示す。ピアソンの相関係数を算出したところ、一定の投与量群 ($r = -0.864, p < 0.001$) および体重に基づく投与量群 ($r = -0.889, p < 0.001$) において、体重と NEC_{density} の対数との間に統計的に強い負の相関が認められた。一定の投与量群 ($r = -0.862, p < 0.001$) および最適化した投与量群 ($r = -0.877, p < 0.001$) における BMI と NEC_{density} の対数との間にも同様の相関が観察された。

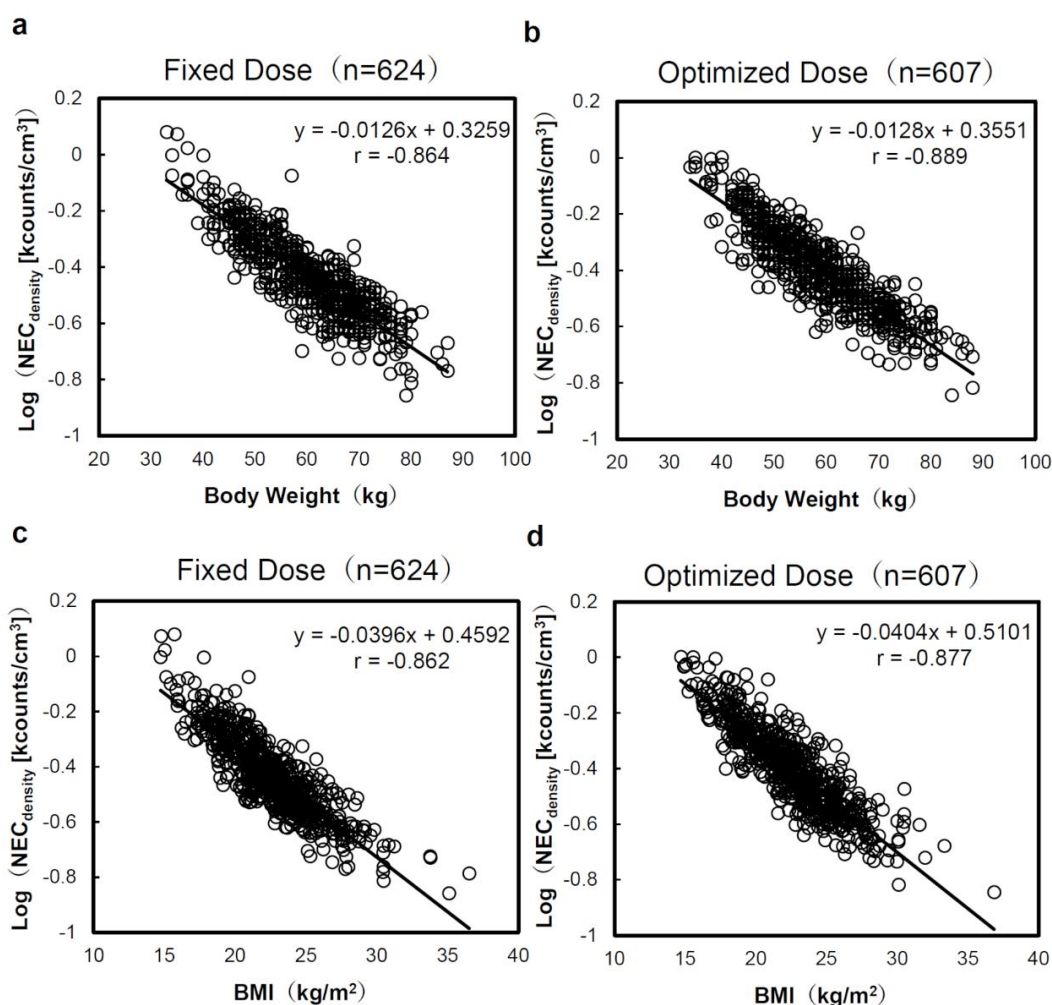


Fig. 2 Correlation of body weight and BMI with NEC_{density}. The relationship between body weight, BMI, and NEC_{density} was evaluated using Pearson's correlation coefficient.

- a** Correlation between body weight and NEC_{density} without optimization of the injection dose;
- b** Correlation between body weight and NEC_{density} with optimization of the injection dose;
- c** Correlation between BMI and NEC_{density} without optimization of the injection dose;
- d** Correlation between BMI and NEC_{density} with optimization of the injection dose.

5.3.2 投与量と実効線量

体重に基づく投与量の最適化を行った場合と行わなかった場合の投与量と実効線量を Fig.3 に示す。体重に基づく投与量の最適化により、実効線量は 4.54 ± 0.1 mSv から 4.05 ± 0.8 mSv へと 11%有意に減少した。Mann-Whitney U 検定により統計的に有意な差が示された ($p < 0.001$)。NEC_{density} で評価した画質は、 0.39 ± 0.1 から 0.43 ± 0.2 へと 10%有意に改善した ($p < 0.001$)。

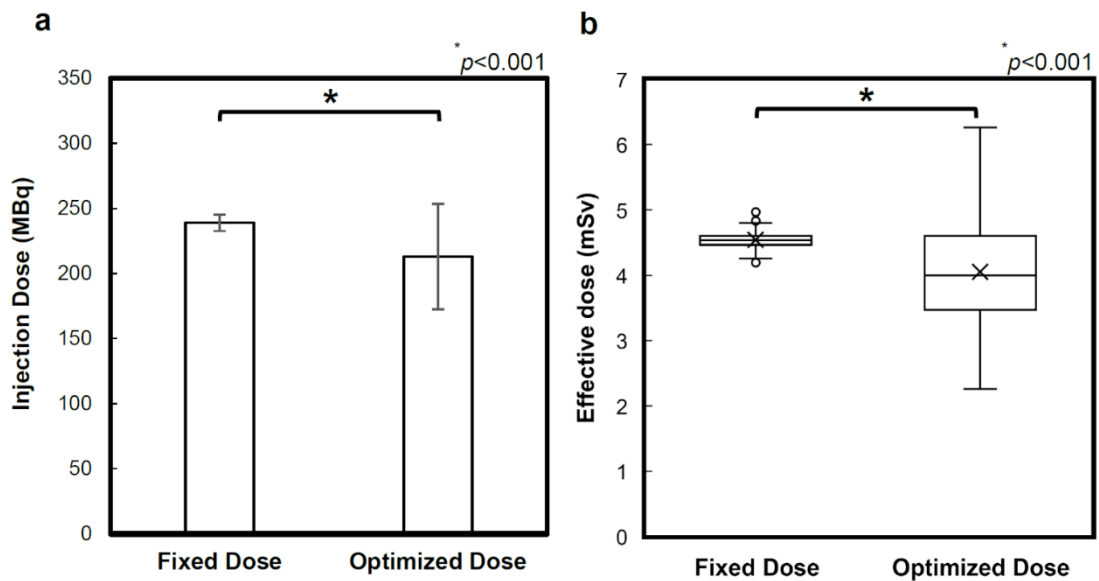


Fig. 3 Injection dose and effective dose with and without dose optimization based on body weight. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

a Injection dose; **b** Effective dose

NEC_{density} が日本のガイドラインで推奨されている基準値である 0.2 より大きかった症例は、一定の投与量群では 97.4% (624 例中 608 例)、最適化した投与量群では 98.7% (607 例中 599 例) であった。最適化した投与量群で NEC_{density} が 0.2 以下となった症例はなかった。体重に基づく投与量の最適化では、74.0% (607 例中 450 例) の症例で画質を劣化させることなく被ばく線量を低減できた。また、サンプルサイズに依存しない効果量は、被ばく線量の低減では大きく ($d = 0.90$)、画質改善では小さかった ($d = 0.27$)。

5.3.3 SF_{phantom} と SF_{patient} における NEC_{density}

SF_{phantom} と SF_{patient} を用いて計算した NEC_{density} を Fig.4 に示す。SF_{phantom} を用いた場合、一定の投与量群および最適化した投与量群における NEC_{density} はそれぞれ 0.39 ± 0.11 および 0.40 ± 0.11 であった。SF_{patient} を用いた場合は、それぞれ 0.39 ± 0.14 および 0.43 ± 0.16 であった。NEC_{density} は、SF_{phantom} を使用時には Mann-Whitney U 検定で統計学的有意差は認められなかった ($p = 0.267$)。しかし、SF_{patient} を使用した場合、投与量を最適化すると NEC_{density} は有意に改善した ($p < 0.001$)。

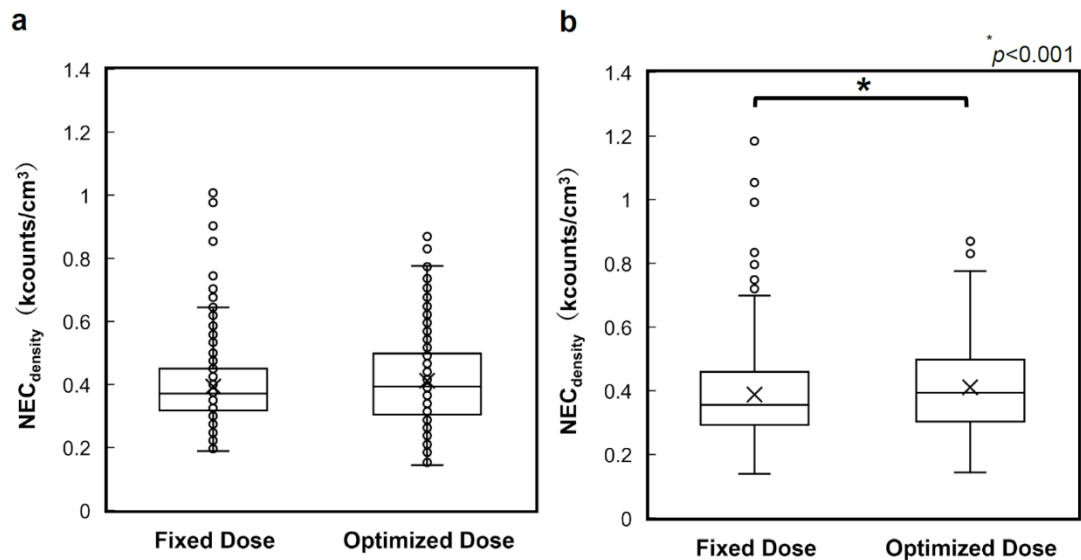


Fig. 4 $NEC_{density}$ calculated from $SF_{phantom}$ and $SF_{patient}$ with and without dose adjustment. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test. Statistical significance was set at $p < 0.05$

a $NEC_{density}$ calculated by $SF_{phantom}$ ($p=0.267$); **b** $NEC_{density}$ calculated by $SF_{patient}$ ($p < 0.001$)

5.3.4 各体重群における被検者のパラメータ

Table 3 に 4 つの体重群における被検者の特徴を示す。各群について、被検者の平均の体重および BMI は、投与量の最適化の有無にかかわらず有意差はなかった。投与量に関しては、Mann-Whitney U 検定により、第 1、2、3 群では最適化により統計学的に有意な減少が示された ($p < 0.001$)。しかし、第 4 群では統計学的に有意な増加が示された ($p < 0.001$)。

Table 3 Characteristics of the subject for Groups 1 to 4 before and after dose optimization.

Group 1 (≤ 49 kg)	Before (n=100)	After (n=130)	Statistical analysis <i>p</i> -value
Body weight (kg)	44.8 \pm 3.9 (33-49)	45.0 \pm 3.6 (34-49)	NS
BMI (kg/m ²)	18.9 \pm 1.9 (14.7-24.8)	18.7 \pm 2.0 (14.7-23.8)	NS
Dose/weight (MBq/kg)*	5.36 \pm 0.54 (4.61-7.38)	3.58 \pm 0.07 (3.41-4.00)	< 0.001
Effective dose (mSv)	4.52 \pm 0.1 (4.25-4.79)	3.06 \pm 0.3 (3.06-3.47)	< 0.001
Group 2 (50-59 kg)	Before (n=174)	After (n=208)	Statistical analysis <i>p</i> -value
Body weight (kg)	55.0 \pm 2.8 (50-59)	54.5 \pm 2.9 (50-59)	NS
BMI (kg/m ²)	21.2 \pm 2.0 (16.4-27.2)	21.4 \pm 2.1 (16.7-27.6)	NS
Dose/weight (MBq/kg)*	4.35 \pm 0.25 (3.88-5.11)	3.62 \pm 0.08 (3.34-4.06)	< 0.001
Effective dose (mSv)	4.54 \pm 0.1 (4.19-4.95)	3.76 \pm 0.2 (3.31-4.47)	< 0.001
Group 3 (60-69 kg)	Before (n=240)	After (n=148)	Statistical analysis <i>p</i> -value
Body weight (kg)	64.4 \pm 2.9 (60-69)	63.9 \pm 2.7 (60-69)	NS
BMI (kg/m ²)	23.6 \pm 2.0 (18.9-29.8)	23.9 \pm 2.0 (18.9-30.5)	NS
Dose/weight (MBq/kg)*	3.73 \pm 0.19 (3.29-4.16)	3.64 \pm 0.07 (3.39-3.93)	< 0.001
Effective dose (mSv)	4.55 \pm 0.1 (4.23-4.97)	4.41 \pm 0.2 (4.04-4.92)	< 0.001
Group 4 (≥ 70 kg)	Before (n=110)	After (n=121)	Statistical analysis <i>p</i> -value
Body weight (kg)	74.1 \pm 3.9 (70-87)	74.6 \pm 4.4 (70-88)	NS
BMI (kg/m ²)	26.0 \pm 2.7 (20.9-36.5)	26.3 \pm 2.4 (22.3-36.8)	NS
Dose/weight (MBq/kg)*	3.24 \pm 0.17 (2.70-3.60)	3.65 \pm 0.06 (3.43-3.80)	< 0.001
Effective dose (mSv)	4.55 \pm 0.1 (4.25-4.96)	5.18 \pm 0.3 (4.60-6.26)	< 0.001

All subjects have been divided into four groups based on their body weight.

BMI, body mass index; NS, not statistically significant ($p < 0.05$).

5.3.5 各体重群における投与量と実効線量

各群の $NEC_{density}$ および投与量に対する最適化の効果を Fig.5 に示す。第1群では、最適化により投与量は32%減少したが、Mann-Whitney U 検定により $NEC_{density}$ に有意差はなかった ($p=0.054$)。第2群では、投与量は17%減少したものの、 $NEC_{density}$ は有意に増加した ($p<0.01$)。第3群では、投与量は3%減少したが、 $NEC_{density}$ は有意に増加した ($p<0.01$)。第4群では、投与量は13%増加したが、 $NEC_{density}$ は有意に改善しなかった ($p=0.693$)。

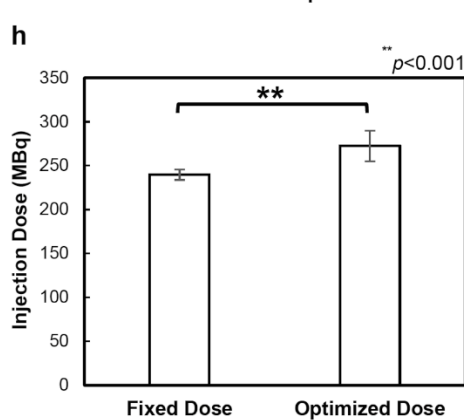
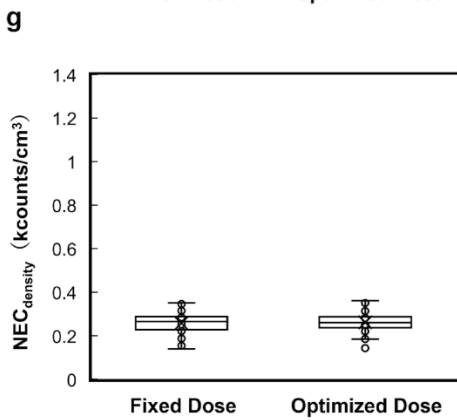
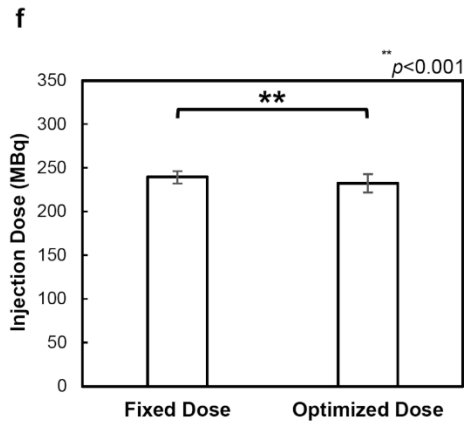
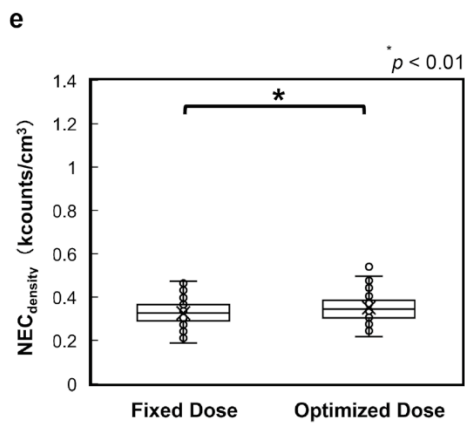
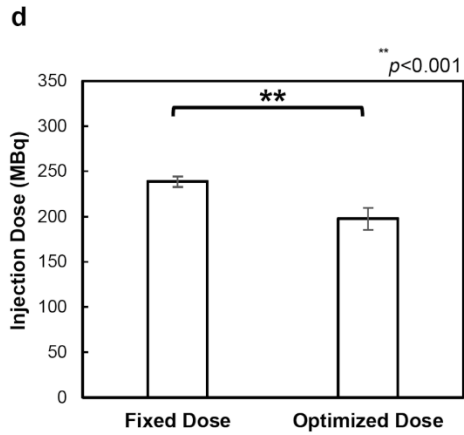
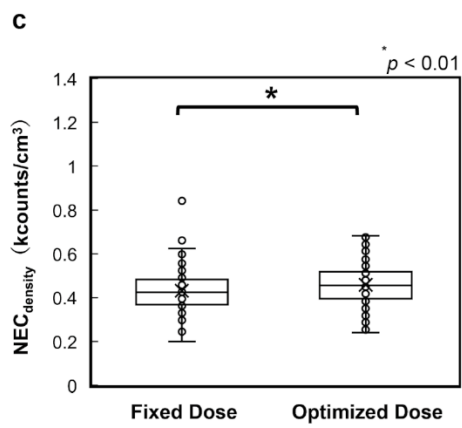
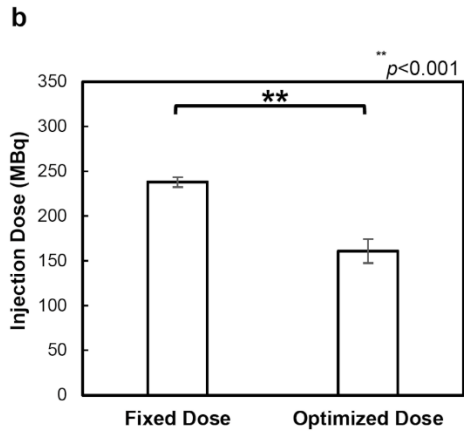
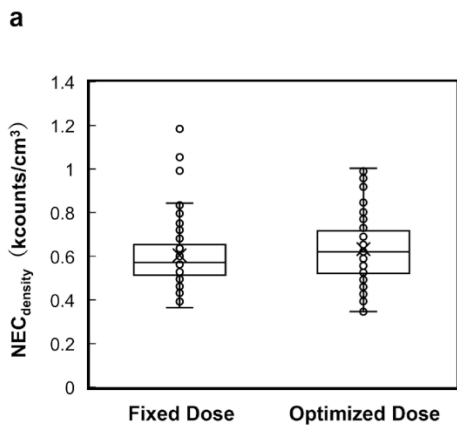


Fig. 5 NEC_{density} and injection dose with and without injection dose adjustment in each group.

Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

- a** Group 1 (≤ 49 kg) NEC_{density} ($p=0.054$); **b** Group 1 (≤ 49 kg) injection dose ($p < 0.001$);
c Group 2 (50-59 kg) NEC_{density} ($p < 0.01$); **d** Group 2 (50-59 kg) injection dose ($p < 0.001$);
e Group 3 (60-69 kg) NEC_{density} ($p < 0.01$); **f** Group 3 (60-69 kg) injection dose ($p < 0.001$);
g Group 4 (≥ 70 kg) NEC_{density} ($p=0.693$); **h** Group 4 (≥ 70 kg) injection dose ($p < 0.001$).

5.4 考察

被ばく線量の低減は、核医学を含む放射線診断学分野において重要な課題である。そのために 1990 年代から欧米では DRL という概念が活用されている。これらの DRL は、各国・地域の施設から収集したデータに基づき、75 パーセンタイル線量を提示している。核医学では、被ばく線量の代わりに、投与された放射性医薬品の放射エネルギーが基準として用いられる。日本の画像診断における被ばく線量の最適化の動きは、欧米諸国に比べて遅れている。日本では、J-RIME (Japan Network for Research and Information on Medical Exposure) が 2015 年末に DRL を発表し、がん領域の ¹⁸F-FDG PET 検査の推奨している投与量として 240 MBq を提唱している³⁸⁾。本研究では、2016 年に当院に PET/CT 装置が導入され、その時の FDG の投与量は DRLs 2015 に従って 240 MBq に固定された。

しかし、この一定の投与量の有用性に関する科学的根拠は不十分である。また、投与量を一定にした場合、体重や BMI によって PET 画質が異なるという問題もある^{44,45)}。そこで、国際標準に準拠した医用画像情報管理システムである onti™ソフトウェアを 2018 年 6 月に導入した (Fig. 6)。

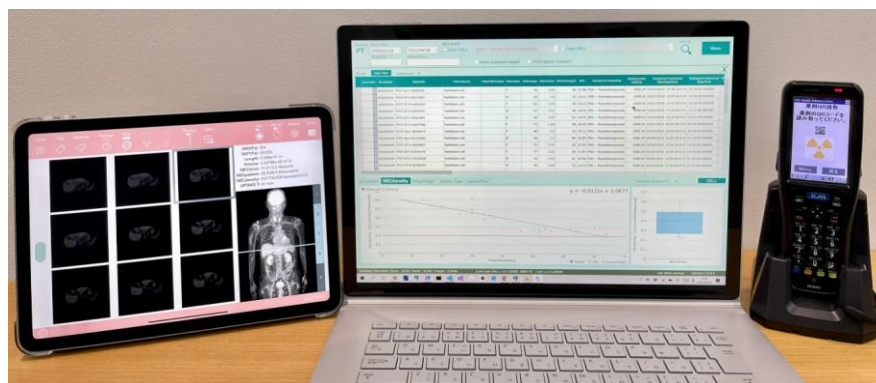


Fig. 6 View of the dose management software (onti™) and the tablet device for image analysis (et'sRun).

2019年6月に当院の倫理審査委員会でレトロスペクティブ研究が承認された後、FDG PETの臨床ガイドライン³⁹⁾に示されているように、被ばく線量を低減するために被検者の体重に応じたFDGの投与量の最適化について検討を開始した。腫瘍FDG PET/CT撮像プロトコールに従い、FDGの投与量を3.7 MBq/kgとした⁵⁾。

2020年4月に施行された日本の医療法に基づき、体重に基づいてFDGの投与量を最適化した上で、2020年4月より全症例の投与を開始した。そのため、2020年4月から2020年7月までにFDG PET/CT検査を受けた被検者を体重に基づいてFDGの投与量を最適化した群に登録し、2018年4月から2018年7月までにFDG PET/CT検査を受けた被検者の投与量を240 MBqに固定した群に登録した。この最適化の有用性は、実効線量と $NEC_{density}$ をそれぞれ用いて、被ばく線量と画質の両者から評価した。

体重およびBMIと $NEC_{density}$ には強い負の相関があった。つまり、 $NEC_{density}$ で評価した場合、体重やBMIが増加するにつれて画質が劣化する。Watsonら⁴⁵⁾も同様の結果を報告している。しかし、患者を体重別に4群に分類したところ、 $NEC_{density}$ は増加し、第2群および第3群(50-69 kg)では投与量の低下に伴い、被ばく線量が低減し、画質は改善した。したがって、DRLs2020で初めて登場した体重に基づく投与量の最適化は、体重50-69 kgの被検者において、被ばく線量の低減だけでなく画質の向上にも寄与していた。しかし、第4群(70 kg以上)では、投与量は14%増加したが、 $NEC_{density}$ は有意に改善されなかった。真の同時計数は投与量に比例するが、画像ノイズを誘発する偶発同時計数は投与量の2乗に比例して増加する。これが、4群で $NEC_{density}$ が有意に改善しなかった理由である⁴⁶⁾。これらの結果はNagakiらによっても報告されており、体重75 kg以上の被検者で画質の劣化が起こることが指摘されている⁴⁷⁾。被ばく線量の低減と画質の改善を両立させるための体重に基づく投与量の最適化は、体重70 kgを超える患者には有用ではないことが明らかになった。

$NEC_{density}$ を算出する場合、ファントム試験で得られた固定のSF値を用いるのが一般的であるが、ファントムから得られたSFを各被検者の $NEC_{density}$ の計算に適用することは適当ではない。本研究では、 $SF_{phantom}$ と $SF_{patient}$ を用いて得られた $NEC_{density}$ を投与量の最適化の有無で比較した。 $SF_{phantom}$ を用いた場合、投与量を最適化しても $NEC_{density}$ は改善しなかった。しかし、 $SF_{patient}$ を使用した場合、 $NEC_{density}$ を改善するための投与量の最適化の有用性が示された。

$NEC_{density}$ の算出に $SF_{phantom}$ を用いた場合、低体重群では $NEC_{density}$ が過小評価され、高体重群では過大評価される可能性が高い。したがって、 $NEC_{density}$ の算出には $SF_{patient}$ を用いるべきである。これは細川らによって示唆されており、モンテカルロシミュレーションによっ

てファントムを用いて得られた SF と各被検者から得られた SF との間の不一致が予想された⁴⁸⁾。

我々は、DRLs 2020 の概念に基づき、投与量の最適化が被ばく線量の低減に加え、画質の向上に及ぼす影響を検討した。その結果、体重に基づく投与量の最適化は、被ばく線量の 11% 低減と画質の 10% 向上に寄与することが示された。体重に基づく投与量の最適化により 74% の症例で投与量が減少し、 $NEC_{density}$ がガイドラインで推奨されている下限値である 0.2 以下に悪化した症例はなかった。したがって、本邦の DRLs2020 で提案されている体重に基づく投与量の最適化は、画質の点で有用であると言える。

一定の投与量群と体重に基づいて最適化した投与量群ともに、実際の投与量は若干の偏差をもって分布していた。一定の投与量群の実投与量の標準偏差は 6.3 MBq であり、240 MBq の場合、2.6% であった。一方、体重に基づいて最適化した投与量群の標準偏差は 0.08 MBq/kg であり、3.7 MBq/kg の場合、2.2% であった。実効線量および $NEC_{density}$ は各症例の実際の投与量を用いて計算されたので、投与量の偏差は実効線量および $NEC_{density}$ の結果に影響しないといえる。

本研究では、投与量の最適化に 3.7 MBq/kg を用いた。この値は日本の DRLs2020 で推奨されている達成可能線量 (AD) である。この AD は 50 パーセンタイルであり、米国の DRLs で基準値を達成した施設に推奨されている目標値である²¹⁾。本研究の結果は、今後の日本における DRLs の改訂に貢献する可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。グループ 4 に分類された被検者に対しては、画質と被ばく線量の観点から、投与量の最適化は有用ではなかった。高体重の被検者に対しては、投与量を最適化するよりも、収集時間を延長した方が画質向上に寄与することが予想される⁴⁶⁾。さらに、PET 画像の視覚的評価に対する投与量の最適化の効果については検討しなかった。今後、医師による画像の評価について、詳細な検討が必要である。

5.5 結論

体重に基づく投与量の最適化は、日本の DRLs2020 で初めて提案された。 $NEC_{density}$ を FDG PET の画質指標とした我々のレトロスペクティブ研究から、この投与量の最適化法は、特に体重 50-69 kg の被検者において、画質の向上と被ばく線量の低減が可能であることが明らかになった。

第6章 FDG-PET/CT 検査における体格に基づく新たな画質評価指標

6.1 目的

^{18}F -fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG)を用いた PET/CT(Positron Emission Tomography/computed Tomography)は、腫瘍性病変の機能診断や悪性腫瘍の病期分類に用いられている⁴⁹⁻⁵¹⁾。PET 画像は PET 装置の性能だけでなく、撮像時間などの撮影プロトコルの違いにより異なるため、得られる PET 画質は施設間で差がある⁵²⁾。さらに、PET 画質は被検者の体格にも依存するため、同じ撮像プロトコルでも異なる。例えば、体格が大きい被検者で得られた PET 画質は標準体型の被検者に比して著しく劣化する。したがって、被検者の体格を考慮して、画質を向上させるために投与量や撮像時間を最適化する必要がある^{42,53)}。

PET 検査の画質評価には雑音等価計数 (NEC) がよく用いられる。この指標は、再構成アルゴリズムに依存せず、得られた生データから算出されるため、PET 画像データに寄与した信号を調べるのに有用である。先行研究では、NEC を体格パラメータで正規化することで、NEC と画質の視覚的スコアとの相関が改善したことが報告されている⁵⁴⁾。Mizuta らは、NEC を被検者の体積で正規化して得られる $\text{NEC}_{\text{density}}$ が PET 画像の画質評価に有用であることを示した。この PET 画質指標は優れた画質指標として日本のガイドラインにも導入されている^{5,8)}。しかし、患者の体積を測定するためには特別なソフトウェアが必要であるため、 $\text{NEC}_{\text{density}}$ はあまり普及していない。

本研究では、どの施設でも利用できるように、体積よりも単純な体格指標を用いてより簡単に算出できる新たな画質指標を検討した。

6.2 方法

6.2.1 対象とした臨床症例

2020年4月1日から4月15日の間に PET/CT を受けた患者 94 人を登録した。94 例のうち、3 例は肝腫瘍が認められるため解析から除外した。最終的に 91 例をレトロスペクティブに解析した。本研究は、国立がん研究センター倫理審査委員会の承認(許可番号 2019-012)および東京都立大学荒川キャンパス研究倫理委員会の承認(許可番号 23809)を得て実施した。本研究はレトロスペクティブの研究デザインであるため、インフォームド・コンセントは免除された。

6.2.2 撮像プロトコール

本研究では、PET/CT 装置性能による影響を最小限にするため、1 つの PET/CT 装置を用いた。PET/CT 装置は Discovery IQ 5ring (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) を使用した。軸方向視野は 260 mm で、79 枚のスライス数を得ることができる。散乱同時計数補正は three-dimensional model-based scatter estimation (3D-MBSE) を用いて行った。偶発同時計数補正は各検出器の計数率から推定するシングル計数率法を用いた³³⁾。

PET 画像は 3D 収集で 2 min/bed で取得した。その後、得られた画像データは、日常診療で使用している条件で再構成した。具体的には、3D-ordered subset expectation maximization (OSEM) 再構成アルゴリズムを用いて、subset 数 12、iteration 数 3 で 4.0 mm (FWHM) の gaussian filter を用いた。減弱補正用の CT 撮像は、管電圧 120 kV、管電流は自動露出制御 (CT-AEC) により決定され、ノイズ指数は 20 であった。

6.2.3 Noise equivalent count density ($NEC_{density}$) の算出

腫瘍 FDG PET/CT 撮像法ガイドラインによると、各ベッド位置の NEC は次式で与えられる⁵⁾。

$$NEC_i = (1 - SF)^2 \frac{(P_i - R_i)^2}{(P_i - R_i) + (1 + k)R_i} \quad (6-1)$$

ここで、 NEC_i はベッド位置 i の NEC、 SF は散乱フラクション、 P_i はベッド位置 i の全同時計数、 R_i はベッド位置 i の偶発同時計数、 k は偶発同時計数補正法に基づく係数であり、本研究ではシングル計数率法を用いているため 0 であった。 SF は被検者から得られた散乱フラクションの値を用いた。これらの同時計数は PET 画像データの DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) タグから自動的に抽出した。 $NEC_{density}$ は以下のように計算した。

$$NEC_{density} = \frac{\sum_{i=1}^n NEC_i}{V_{patient}} \quad (6-2)$$

ここで、 $V_{patient}$ は脳と膀胱領域を除いた撮像領域の被検者の体積である。本研究では、 NEC と $V_{patient}$ は 2 bed または 3 bed で得られたデータを用いて算出した (Fig.1)。

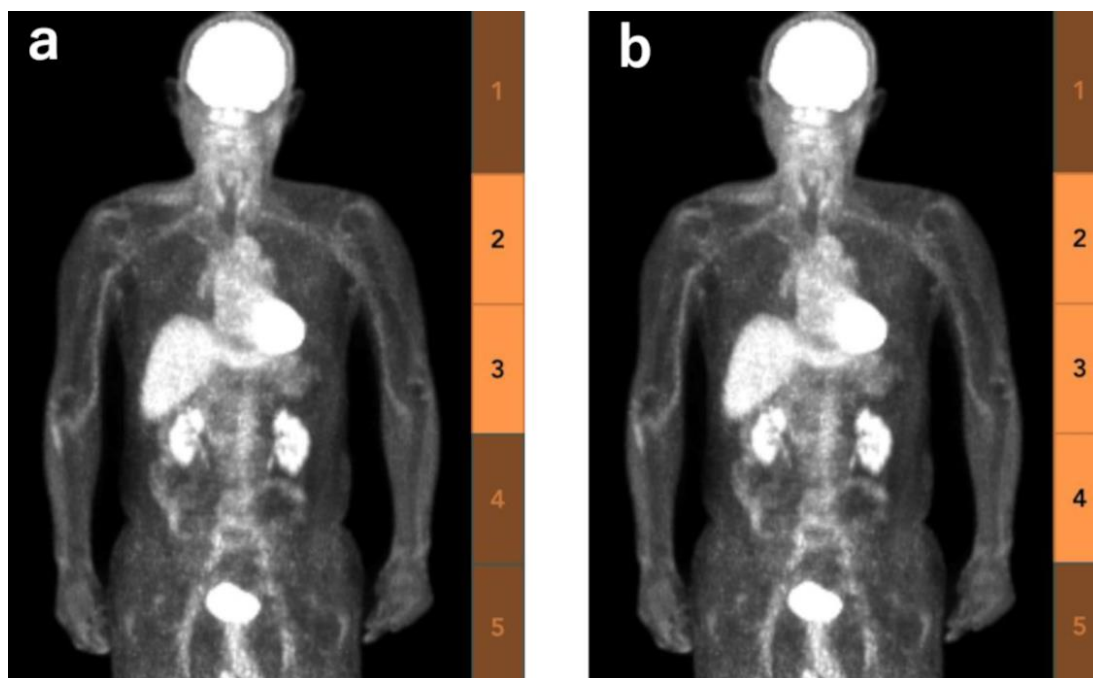


Fig. 1 Areas for evaluating the noise equivalent count (NEC).

(a) Evaluation area for two-bed positions; (b) Evaluation area for three-bed positions. Signals in the bright orange bed positions were analyzed, and those from the brain and bladder area were excluded.

6.2.4 Noise equivalent count body weight (NEC_{bw})の算出

$$NEC_{bw} = \frac{\sum_{i=1}^n NEC_i}{Body\ weight} \quad (6-3)$$

ここで、Body weight は DICOM タグから抽出された被検者の体重である。

6.2.5 Noise equivalent count body mass index (NEC_{bmi})の算出

$$NEC_{bmi} = \frac{\sum_{i=1}^n NEC_i}{Body\ mass\ index} \quad (6-4)$$

ここで、BMI (Body mass index) とは、DICOM タグから抽出した体重 (kg) を身長 (m^2) の 2 乗で割った体格指数である。

6.2.6 データ解析

PET/CT 画像データは匿名化され、国際標準に準拠した医用画像情報管理システム (onti™, RYUKYU ISG, Kyoto, Japan) を用いて解析された。年齢、身長、体重、Body mass index (BMI)、体積、投与量、投与量/体重 (dose/weight)、血糖値、uptake timeなどを解析した。NEC と体積は onti™ を用いて自動で計算し、NEC_{density} は評価領域を手動で選択した後、このソフトウェアを用いて自動計算した。NEC_{density}、NEC_{bw}、NEC_{bmi} はそれぞれ被検者の体積、体重、BMI を用いて NEC を正規化することにより算出した。

6.2.7 視覚評価

核医学専門医の資格を有する経験豊富な3名の医師が被検者のPET画像を視覚評価した。まず、各評価者のトレーニングを行うために代表的な5名のPET画像を用いた。その後、匿名化した条件下で肝臓の均一性に着目して被検者のPET画像を評価した (Fig.2)。視覚的評価手法には5段階のリッカート尺度を用いた⁵⁵⁾。スコアリングは1=非常に悪い、2=悪い、3=許容できる、4=良い、5=非常に良いであった。

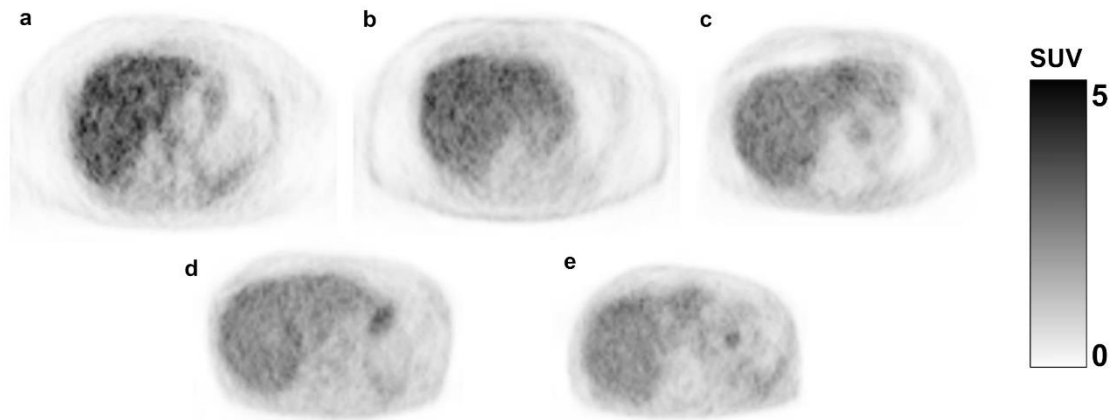


Fig. 2 Representative positron emission tomography (PET) images for visual evaluation.

SUV, standardized uptake value.

The characteristics of each patient are presented in Table 2.

6.2.8 統計学的手法

統計解析には Bell Curve for Excel (version 3.21, Social Survey Research Information Co., Ltd, Tokyo, Japan) を用いた。被検者の体格パラメータと NEC_{density}、NEC_{bw}、NEC_{bmi} などの画質指標との相関は Pearson の相関係数を用いて評価した。さらに、各観察者の一致度を調べる

ためにカッパ係数で評価した。統計的有意水準は $p < 0.05$ とした。さらに、 $NEC_{density}$ 、 NEC_{bw} 、 NEC_{bmi} の各画質指標と、3人の読影者の平均視覚スコアとの相関も調べた。

6.3 結果

6.3.1 各体格パラメータの相関

被検者の特徴を Table 1 にまとめた。

Table 1 Characteristics of study subjects.

Parameters	Mean \pm SD	Range
Age (yr)	67.2 \pm 11.0	36-90
Body height (m)	1.63 \pm 0.08	1.35-1.79
Body weight (kg)	60.6 \pm 10.1	38-80
BMI (kg/m ²)	22.8 \pm 3.2	16.2-32.0
Injection dose (MBq)*	219.7 \pm 37.9	137.1-293.8
Dose/weight (MBq/kg)*	3.62 \pm 0.07	3.46-3.79
Volume (cm ³)*	27561.1 \pm 5498	16877.6-50214.6
Blood glucose level (mg/dL)	100.5 \pm 16.1	69-145
Uptake time (min)	64.5 \pm 8.2	52-91

* Volume of the area used for evaluation.

BMI, body mass index;

Brain and bladder areas were excluded from the evaluation.

被検者の体積、体重、体積、BMI の各パラメータ間の相関を Fig.3 に示す。ピアソンの相関係数を計算したところ、体重と体積 ($r = 0.861$, $p < 0.001$)、BMI と体積 ($r = 0.728$, $p < 0.001$) の間に統計的に強い正の相関が観察された。しかし、どちらのグラフにもいくつかの異常値があった。

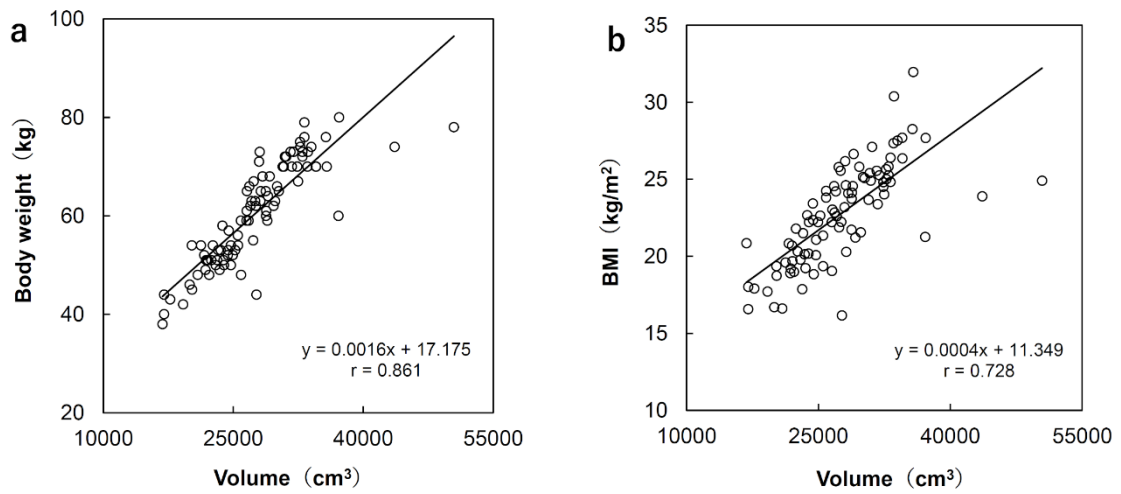


Fig. 3 Correlations of body weight and body mass index (BMI) with volume.

(a) Correlation between volume and body weight; (b) Correlation between volume and BMI.

These correlations were evaluated using Pearson's correlation coefficients.

6.3.2 各画質評価指標の相関

NEC_{density} と NEC_{bw} および NEC_{density} と NEC_{bmi} の画質指標の相関を Fig.4 に示す。ピアソンの相関係数を計算したところ、NEC_{bw} と NEC_{density} ($r = 0.954$, $p < 0.001$)、および NEC_{bmi} と NEC_{density} ($r = 0.897$, $p < 0.001$) に統計的に強い正の相関が確認された。しかし、いずれのグラフにもいくつかの外れ値があった。

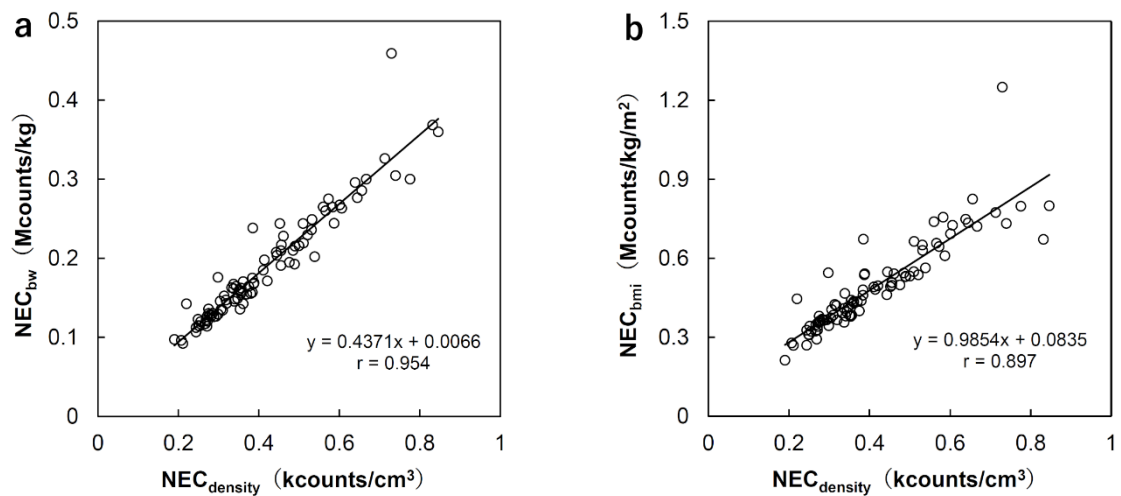


Fig. 4 Correlations of NEC_{bw} and NEC_{bmi} with $NEC_{density}$

(a) Correlation between $NEC_{density}$ and NEC_{bw} ; (b) Correlation between $NEC_{density}$ and NEC_{bmi} .

These correlations were evaluated using Pearson's correlation coefficients.

NEC, noise equivalent count.

体重および BMI と体積との相関を 2 bed と 3 bed についてそれぞれ評価したところ、各 bed 数によって分布が異なっていた。2 bed と 3 bed の相関係数は良好であった (Fig.5)。また、これまでの評価で外れ値とされていた症例は 3 bed であった。

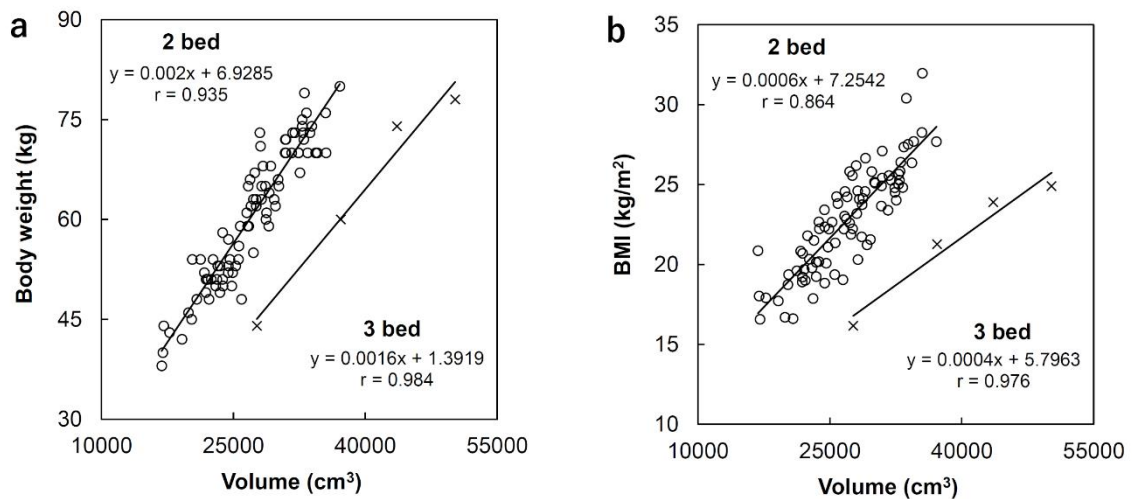


Fig. 5 Correlations of body weight and body mass index with volume for each bed position.

(a) Correlation between volume and body weight for two- and three-bed positions;

(b) Correlation between volume and BMI for two- and three-bed positions.

These correlations were evaluated using Pearson's correlation coefficients.

体重および BMI と体積との相関を被検者の脳を除く 2 bed について評価した。この変更された被検者の体重および BMI と体積の相関は良好であった。さらに、異常値とみなされていた 3 bed に分類された症例が 2 bed に分類された症例群の中に含まれていた (Fig.6)。

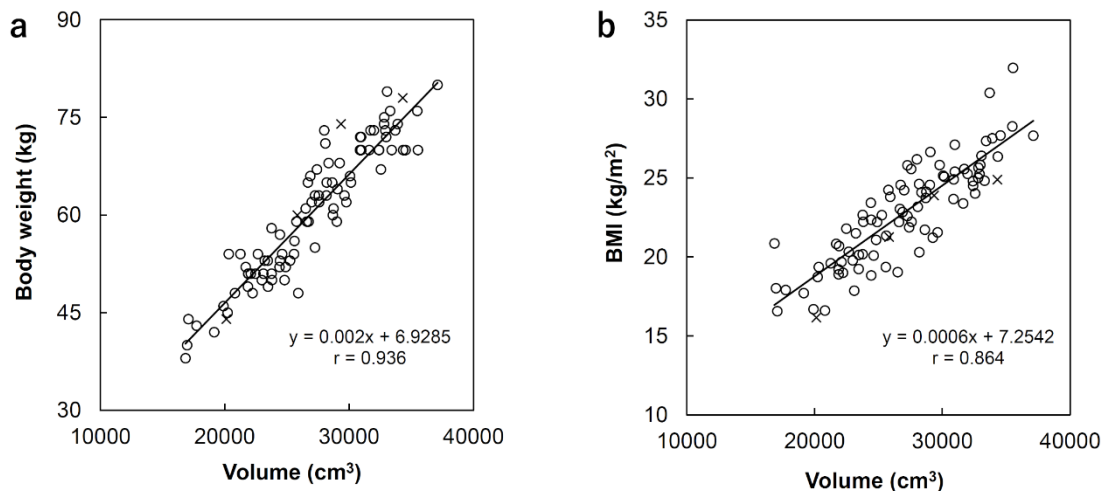


Fig. 6 Correlations of body weight and BMI with volume for the two-bed positions.

(a) Correlation between volume and body weight; (b) the correlation between volume and BMI. These correlations were evaluated using Pearson's correlation coefficients. Both correlations improved when the image data were analyzed for the two-bed positions.

NEC の相関を bed ごとに評価すると、bed 数によって分布が明瞭に異なり、各グループがよりよい相関係数を示した (Fig.7)。この結果は Fig.5 の相関と同様であった。

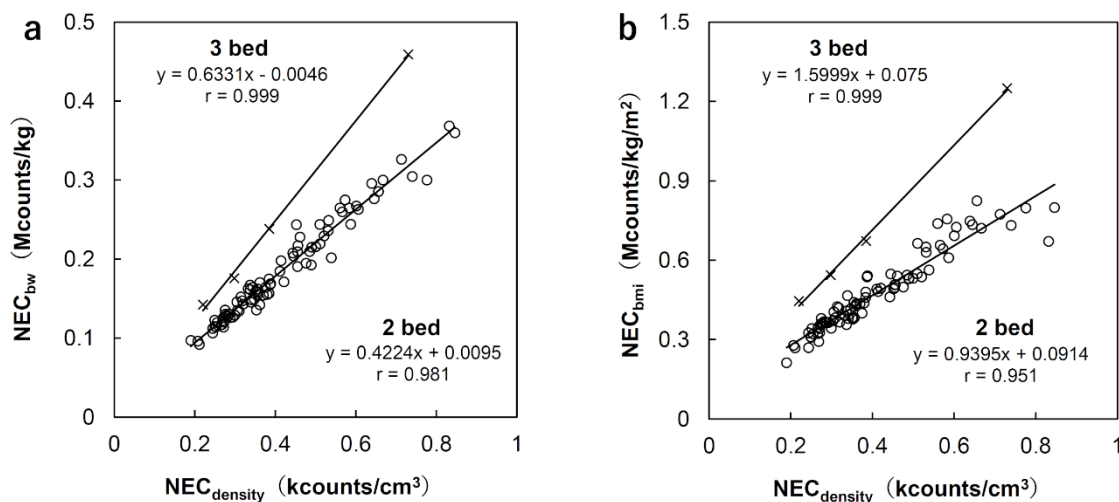


Fig. 7 Correlations of NEC_{bw} and NEC_{bmi} with $NEC_{density}$ for each bed position.

(a) Correlation between $NEC_{density}$ and NEC_{bw} for two- and three-bed positions;

(b) Correlation between $NEC_{density}$ and NEC_{bw} for two and three-bed positions.

These correlations were evaluated using Pearson's correlation coefficients.

NEC, noise equivalent count.

さらに、すべての被検者を 2 bed で相関を評価すると、変更された NEC の相関は良好であり、3 bed で評価した被検者は、2 bed であった症例群に含まれていた (Fig.8)。

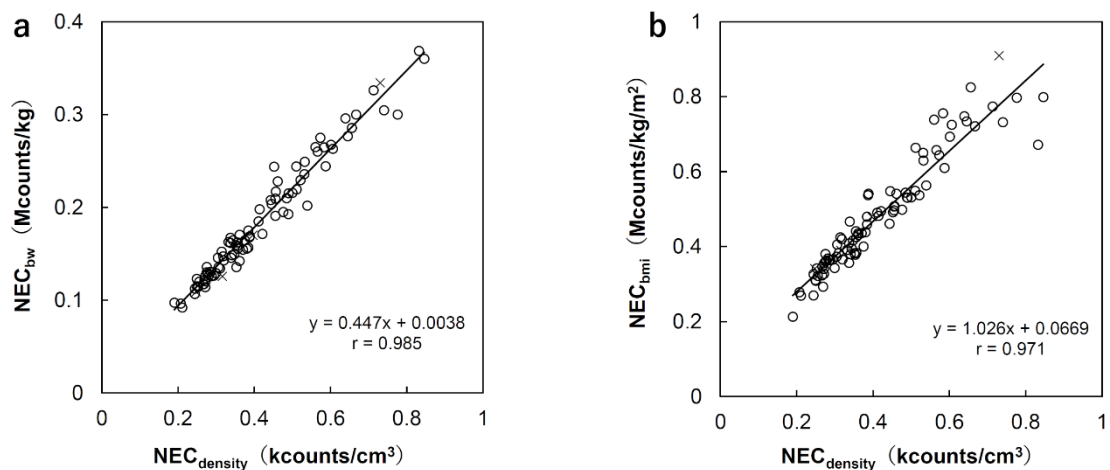


Fig. 8 Correlations of NEC_{bw} and NEC_{bmi} with $NEC_{density}$ for two-bed imaging area.

(a) Correlation between NEC_{bw} and $NEC_{density}$; (b) Correlation between NEC_{bmi} and $NEC_{density}$.

These correlations were evaluated using Pearson's correlation coefficient. When each NEC index was calculated for the two-bed positions, both correlations between $NEC_{density}$ and NEC_{bw} and between $NEC_{density}$ and NEC_{bmi} improved. NEC, noise equivalent count.

6.3.3 視覚評価の相関

Table 2 は、視覚評価を行った代表的な被検者の特徴を示している。視覚スコアは被検者の体積、BMI が大きくなるにつれてスコアが減少した。一方、すべての画質指標である $NEC_{density}$ 、 NEC_{bw} 、 NEC_{bmi} の値が大きくなるにつれて視覚スコアも増加していた。また、3人の観察者の視覚スコアの平均値は 2.9 ± 0.9 であった。観察者 A と B、A と C、B と C のカッパ係数 (κ) はそれぞれ 0.53、0.72、0.57 であった。これらの結果から、各観察者は良好な一致を示し、この結果は信頼できると結論づけることができる。

Table 2 Characteristics of representative subjects for visual evaluation

Patient	a	b	c	d	e
Visual score	1	2	3	4	5
Body weight (kg)	70	74	64	54	45
BMI (kg/m ²)	32.0	27.5	22.7	19.4	18.7
Volume (cm ³)	35790	34000	27461	24453	20240
NEC _{density} (kcounts/cm ³)	0.19	0.25	0.37	0.50	0.67
NEC _{bw} (Mcounts/kg)	0.09	0.11	0.17	0.23	0.30
NEC _{bmi} (Mcounts/kg/m ²)	0.21	0.31	0.47	0.64	0.72

BMI, body mass index; NEC, noise equivalent count; bw, body weight.

各画質指標である NEC_{density}、NEC_{bw}、NEC_{bmi} と視覚スコアの相関を Fig.9 に示す。すべての画質指標と視覚スコアの間統計的に正の相関が観察された。相関係数の値は NEC_{density} で 0.375、NEC_{bw} で 0.381、NEC_{bmi} で 0.369 であった (すべての指標で p < 0.001)。

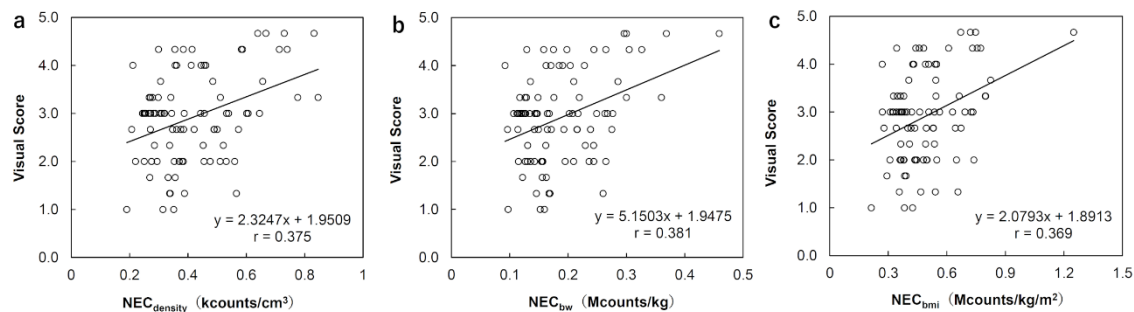


Fig. 9 Correlations of NEC_{density}, NEC_{bw}, and NEC_{bmi} with visual scores.

(a) Correlation between NEC_{density} and visual score; (b) the correlation between NEC_{bw} and visual score; (c) the correlation between NEC_{bmi} and visual score. These correlations were evaluated using Pearson's correlation coefficient. NEC, noise equivalent count.

また、NEC_{density}、NEC_{bw}、NEC_{bmi} の相関を 2 bed で解析し、視覚的スコアを評価した。変更された NEC_{density}、NEC_{bw}、NEC_{bmi} と視覚スコアとの相関に有意な変化はなかった (Fig.10)。

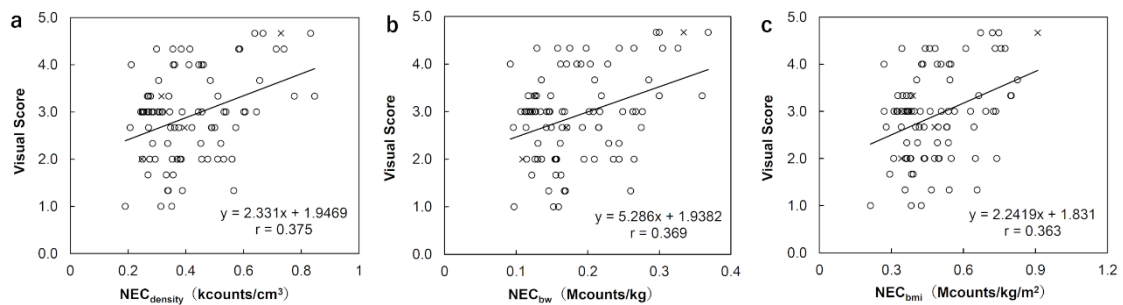


Fig. 10 Correlations of NEC_{bw} , NEC_{bmi} , and $NEC_{density}$ with visual scores for the two-bed imaging areas. (a) Correlation between $NEC_{density}$ and visual score; (b) Correlation between NEC_{bw} and visual score; (c) Correlation between NEC_{bmi} and visual score. These correlations were evaluated using Pearson's correlation coefficient.

NEC, noise equivalent count.

日本のガイドラインでは、 $NEC_{density}$ は 0.2 以上であることが望ましいとされているが、本研究では 91 例中 1 例 (1.1%) だけがこの基準値を満たしていなかった。この被検者の視覚スコアは、すべての観察者が 1 と評価した。

6.4 考察

FDG PET 検査の画質は多くの要因に依存し、多施設共同研究における FDG PET 検査において一定の画質を担保することは重要である。従来より、PET 画像の画質評価は、様々な手法によって評価されており、いくつかの画質指標が提案されている。Mizuta らは、臨床 PET 画像診断において $NEC_{density}$ が視覚的スコアとよく相関することを明らかにした⁸⁾。しかし、 $NEC_{density}$ の算出には体積を測定する専用アプリケーションと CT 画像が必要であり、すべての施設で体積を測定することは困難である。本研究では、新たに提案した画質評価指標である NEC_{bw} と NEC_{bmi} は、体格が類似している被検者に対して $NEC_{density}$ よりも簡便に算出でき、 $NEC_{density}$ と同等の画質を評価することが可能であった。

先行研究では、 $NEC_{density}$ よりも簡便な画質指標として、NEC を撮像軸長で正規化した画質指標である $NEC_{patient}$ が用いられてきた⁵⁶⁾。しかし、PET 画質は身長よりも体重や BMI などの体格指標の影響を受ける。Standardized uptake value (SUV) は、病変部における FDG の集積を定量的に評価するために用いられる指標であり、SUV は多施設 FDG-PET 研究においてもよく用いられている⁹⁾。実臨床では SUV を体重で正規化した SUV_{bw} がよく用いられており、EANM procedure guidelines for tumor imaging version 2.0 では、投与量を最適化するた

めに被検者の体重の指標が推奨されている⁴⁴⁾。さらに、体重に基づく投与量の最適化は、成人および小児の被ばく線量を低減できることが報告されている^{57,58)}。これらの先行研究で報告されているように、FDG PET 検査に関する多くの指標は体重で規格化されているため、NEC を体重で補正することは軸長よりも合理的である。さらに、体重による補正は、どの施設でもカルテから体重の情報が得られるため、非常に便利である。

NEC_{density}の算出に使用した被検者の体積は、体重および BMI と強い正の相関を示した。したがって、体重および BMI を用いて NEC を単純に正規化すればよいことが予想された。しかし、Fig.3 を注意深く観察すると、体積と体重の相関、体積と BMI の相関には、91 例中少なくとも 4 例 (4.4%) の外れ値が含まれていた。さらに調査を進めると、bed 数の違いがこれらの外れ値を引き起こしていることがわかった。Fig.5 に示すように、同じ bed 数のデータを解析すると、体積と体重、体積と BMI の相関が改善した。より具体的には、3 bed で評価されたデータを持つ 4 人の被検者を 2 bed で再解析したところ、体積、体重、BMI の相関が改善した (Fig.6)。

画質指標に関しても、Fig.8 に示すように、同一の bed 数データで検討した場合、新たな画質指標である NEC_{bw}、NEC_{bmi} と従来の NEC_{density} との間に良好な相関が得られた。被検者の体格が類似しており、同じ bed 数データを評価できる場合、NEC_{bw} と NEC_{bmi} は良好な画質指標となる。

本研究で提案された新たな画質指標と視覚的スコアの相関係数は、NEC_{bw} で $r=0.388$ ($p<0.001$)、NEC_{bmi} で $r=0.389$ ($p<0.001$) であり、NEC_{density} ($r=0.383$, $p<0.001$) と同様であった。これらの視覚的評価の結果は、NEC_{bw} と NEC_{bmi} が NEC_{density} の良好な画質指標であることを示している。

本研究にはいくつかの限界があった。本研究で新たに提案された画質指標の評価は、1 bed あたりの体軸方向視野が 260 mm と比較的長い PET/CT 装置を用いて行われた。多くの PET/CT 装置の視野は 260 mm より短い。さらに、我々の方法で NEC_{bw} と NEC_{bmi} を算出する場合、評価を行う bed 位置のスライスレベルは被検者によって異なる可能性がある。そのため、解析に使用する bed 数の影響を確認するためには、さらなる調査が必要である。

6.5 結論

新たに提案された画質指標である NEC_{bw} および NEC_{bmi} は、NEC を体重および BMI で正規化したものであり、従来の画質指標である NEC_{density} と良好な相関を示した。さらに、NEC_{bw} および NEC_{bmi} は、視覚スコアおよび NEC_{density} と相関があった。これらの指標は、どのよう

な施設でも、被検者の体格が類似している場合に、容易に算出できる新しい画質指標として非常に価値が高いと考える。

第7章 総括

近年、FDG-PET/CT 検査における臨床的有用性は複数の疾患において高く評価されており、検査数や施設数は増加傾向にあるため、PET 画像の画質担保を目指す標準化ガイドラインが策定された。ガイドラインが推奨する画質評価指標として $NEC_{density}$ が有用とされており、 $NEC_{density}$ の算出時に用いる散乱フラクシオンはファントムの固定値を用いている。しかし、散乱フラクシオンはファントムの固定値として定義し、ファントムと人体の構造の違いの観点から $NEC_{density}$ の精度は低くなるため、被検者ごとの散乱フラクシオンを用いる必要がある。また、PET/CT 検査は比較的被ばく線量が高いとされるため、PET/CT 検査における医療被ばくの最適化に重要なツールとして DRLs 2020 が提唱され、 ^{18}F -FDG 腫瘍検査においては体重あたりで投与量を調整することが推奨されている。しかし、国内の診断参考レベルを考慮した被ばく線量と画質の両立に関する検討は報告されていない。本研究では、DRLs 2020 に基づく体重あたりの投与量の最適化が被ばく線量の低減と画質の両立が可能か検討を行った。その結果、 $NEC_{density}$ を FDG-PET の画質の指標とした我々のレトロスペクティブ研究から、この投与量の最適化法は、体重 50~69 kg の被検者において、画質の向上と被ばく線量の低減が可能であることが明らかになった。

さらに、 $NEC_{density}$ の算出に欠かせない散乱フラクシオンを各被検者のデータ解析を行った結果、画質評価指標である $NEC_{density}$ は散乱フラクシオンをファントムの固定値を使用した場合に低体重群の被検者における $NEC_{density}$ は過小評価し、高体重群の被検者では過大評価している可能性があることが示唆された。したがって、 $NEC_{density}$ の算出時には被検者ごとの散乱フラクシオンを用いる必要性を確認した。

NEC を被検者の体積で正規化して得られる $NEC_{density}$ は PET 画像の画質評価に有用であるが、患者の体積を測定するためには特別なソフトウェアが必要であるため、 $NEC_{density}$ はあまり普及していない。本研究では、どの施設でも利用できるように、体積よりも単純な体格指標を用いてより簡単に算出できる新たな画質指標を検討した。その結果、新たに提案された画質指標である NEC_{bw} および NEC_{bmi} は、NEC を体重および BMI で正規化したものであり、従来の画質指標である $NEC_{density}$ と良好な相関を示した。さらに、 NEC_{bw} および NEC_{bmi} は、視覚スコアとも良好な相関があった。これらの指標は、どのような施設でも、被検者の体格が類似している場合に、容易に算出できる新しい画質指標として非常に価値が高いと考える。

参考文献

- 1) 日本アイソトープ協会医学薬学部会サイクロトロン核医学利用専門委員会：FDG-PET検査の臨床的有用性と医療経済効果に関する全国調査報告, *Radioisotopes*, 49:77-115, 2000.
- 2) 日本アイソトープ協会医学薬学部会全国核医学診療実態調査専門委員会：第9回全国核医学診療実態調査報告書, *Radioisotopes*, 72(1):49-100, 2023.
- 3) Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. : Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education, *J Nucl Med*, 54(7):1011-1013, 2013.
- 4) Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. : Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging and the Alzheimer's Association, *Alzheimers Dement*, 9(1):e-1-16, 2013.
- 5) Fukukita H, Suzuki K, Matsumoto K, et al. : Japanese guideline for the oncology FDG-PET/CT data acquisition protocol: synopsis of Version 2.0, *Ann Nucl Med*, 28(7):693-705, 2014.
- 6) Abe K, Hosono M, Igarashi T, et al. : The 2020 national diagnostic reference levels for nuclear medicine in Japan, *Ann Nucl Med*, 34(11):799-806, 2020.
- 7) Shimada N, Daisaki H, Murano T, et al. : Optimization of the scan time is based on the physical index in FDG-PET/CT, *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi*, 67(10):1259-1266, 2011.
- 8) Mizuta T, Senda M, Okamura T, et al. : NEC density and liver ROI S/N ratio for image quality control of whole-body FDG-PET scans: comparison with visual assessment, *Mol Imaging Biol*, 11:480-486, 2009.
- 9) Daisaki H, Kitajima K, Nakajo M, et al. : Usefulness of semi-automatic harmonization strategy of standardized uptake values for multicenter PET studies, *Sci Rep*, 11(1):8517, 2021.
- 10) McDermott GM, Chowdhury FU, Scarsbrook AF: Evaluation of noise equivalent count parameters as indicators of adult whole-body FDG-PET image quality, *Ann Nucl Med*, 27(9):855-861, 2013.
- 11) Warburg O: On the origin of cancer cells, *Science*, 123(3191):309-314, 1956.
- 12) Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, et al. : A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT), *Radiology*, 114(1):89-98, 1975.
- 13) Muehllehner G, Karp JS. : Positron emission tomography, *Phys Med Biol*, 51(13):R117-137, 2006.

- 14) Bomanji JB, Costa DC, Ell PJ. : Clinical role of positron emission tomography in oncology, *Lancet Oncol*, 2(3):157-164, 2001.
- 15) Kobayashi K, Bhargava P, Raja S, et al. : Image-guided Biopsy: What the Interventional Radiologist Needs to Know about PET/CT, *Radiographics*, 32(5):1483-1501, 2012.
- 16) Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. : A combined PET/CT scanner for clinical oncology, *J Nucl Med*, 41(8):1369-1379, 2000.
- 17) The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103, *Ann ICRP*, 37(2-4):1-332, 2007.
- 18) Mettler Jr FA, Huda W, Yoshizumi TT, et al. : Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog, *Radiology*, 248(1):254-263, 2008.
- 19) Mettler Jr FA, Bhargavan M, Faulkner K, et al. : Radiologic and nuclear medicine studies in the United States and worldwide: frequency, radiation dose, and comparison with other radiation sources—1950–2007, *Radiology*, 253(2):520-531, 2009.
- 20) Roch P, Aubert B. : French diagnostic reference levels in diagnostic radiology, computed tomography and nuclear medicine: 2004–2008 review, *Radiat Prot Dosimetry*, 154(1):52-75, 2013.
- 21) Alessio AM, Farrell MB, Fahey FH. : Role of reference levels in nuclear medicine: a report of the SNMMI dose optimization task force, *J Nuc Med*, 56(12):1960-1964, 2015.
- 22) Silva SEdOB. : Small animal PET imaging using GATE Monte Carlo simulations: Implementation of physiological and metabolic information: Universidade de Lisboa (Portugal); 2010.
- 23) Zaidi H, Koral KF. : Scatter modelling and compensation in emission tomography, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31(5):761-782, 2004.
- 24) Brasse D, Kinahan PE, Lartizien C, et al. : Correction methods for random coincidences in fully 3D whole-body PET: impact on data and image quality, *J Nucl Med*, 46(5):859-867, 2005.
- 25) Christian PE, Waterstram-Rich KM: Nuclear medicine and PET/CT technology and techniques six edition: 314-315, Mosby Elsevier, Philadelphia, PA, 2007.
- 26) 水田哲郎 : PET 第 2 回: PET のデータ補正, *Medical Imaging Technology*, 29(1):47-50, 2011.
- 27) Alessio AM, Kinahan PE, Cheng PM, et al. : PET/CT scanner instrumentation, challenges, and solutions. *Radiol Clin North Am*, 42(6):1017-1032, vii, 2004.
- 28) Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL. : Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging:

- physiologic and benign variants, *Radiographics*, 19(1):61-77; quiz 150-1, 1999.
- 29) Lodge MA: Repeatability of SUV in Oncologic ^{18}F -FDG PET, *J Nucl Med*, 58(4):523-532, 2017.
 - 30) Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, et al. : ^{18}F -FDG PET for mediastinal staging of lung cancer: which SUV threshold makes sense?, *J Nucl Med*, 48(11):1761-1766, 2007.
 - 31) Sugawara Y, Zasadny KR, Neuhoff AW, et al. : Reevaluation of the standardized uptake value for FDG: variations with body weight and methods for correction, *Radiology*, 213(2):521-525, 1999.
 - 32) 庄司安明. : FDG-PET 検査における撮像技術に関するガイドライン, *核医学技術*, 27:425-456, 2007.
 - 33) Reynés-Llompарт G, Gámez-Cenzano C, Romero-Zayas I, et al. : Performance Characteristics of the Whole-Body Discovery IQ PET/CT System, *J Nucl Med*, 58(7):1155-1161, 2017.
 - 34) Beyer T, Townsend DW, Brun T, et al. : A combined PET/CT scanner for clinical oncology, *J Nucl Med*, 41(8):1369-1379, 2000.
 - 35) Endo K, Oriuchi N, Higuchi T, et al. : PET and PET/CT using ^{18}F -FDG in the diagnosis and management of cancer patients, *Int J Clin Oncol*, 11:286-296, 2006.
 - 36) Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. : Recommendations on the use of ^{18}F -FDG PET in oncology, *J Nucl Med*, 49(3):480-508, 2008.
 - 37) Murano T, Tateishi U, Iinuma T, et al. : Evaluation of the risk of radiation exposure from new ^{18}F -FDG PET/CT plans versus conventional X-ray plans in patients with pediatric cancers, *Ann Nucl Med*, 24:261-267, 2010.
 - 38) Watanabe H, Ishii K, Hosono M, et al. : Report of a nationwide survey on actual administered radioactivities of radiopharmaceuticals for diagnostic reference levels in Japan. *Ann Nucl Med*, 30:435-444, 2016.
 - 39) Shishido F, Senda M, Itoh K, et al. : Clinical guide line for FDG PET, PET/CT (written in Japanese), *Kakuigaku*, 2010(47):153-162, 2010.
 - 40) Sánchez-Jurado R, Devis M, Sanz R, et al. : Whole-body PET/CT studies with lowered ^{18}F -FDG doses: the influence of body mass index in dose reduction. *J Nucl Med Technol*, 42(1):62-67, 2014.
 - 41) Masuda Y, Kondo C, Matsuo Y, et al. : Comparison of imaging protocols for ^{18}F -FDG PET/CT in overweight patients: optimizing scan duration versus administered dose. *J Nucl Med*, 50(6):844-848, 2009.
 - 42) Everaert H, Vanhove C, Lahoutte T, et al. : Optimal dose of ^{18}F -FDG required for whole-body PET using an LSO PET camera, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30:1615-1619, 2003.

- 43) Jha A, Mithun S, Puranik A, et al. : Performance characteristic evaluation of a bismuth germanate-based high-sensitivity 5-ring discovery image quality positron emission tomography/computed tomography system as per National Electrical Manufacturers Association NU 2-2012, *World J Nucl Med*, 18(4):351-360, 2019.
- 44) Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, et al. : FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42(2):328-354, 2015.
- 45) Watson CC, Casey ME, Bendriem B, et al. : Optimizing injected dose in clinical PET by accurately modeling the counting-rate response functions specific to individual patient scans, *J Nucl Med*, 46(11):1825-1834, 2005.
- 46) Halpern BS, Dahlbom M, Auerbach MA, et al. : Optimizing imaging protocols for overweight and obese patients: a lutetium orthosilicate PET/CT study, *J Nucl Med*, 46(4):603-607, 2005.
- 47) Nagaki A, Onoguchi M, Matsutomo N : Patient Weight–Based Acquisition Protocols to Optimize ¹⁸F-FDG PET/CT Image Quality, *J Nucl Med Technol*, 39(2):72-76, 2011.
- 48) Hosokawa S, Inoue K, Kano D, et al. : A simulation study for estimating scatter fraction in whole-body ¹⁸F-FDG PET/CT. *Radiol Phys Technol*, 10(2):204-212, 2017.
- 49) Schöder H, Erdi YE, Larson SM, et al. : PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 30(10):1419-1437, 2003.
- 50) Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, et al. : Recommendations on the use of ¹⁸F-FDG PET in oncology, *J Nucl Med*, 49(3):480-508, 2008.
- 51) Townsend DW : Dual-modality imaging: combining anatomy and function, *J Nucl Med*, 49(6):938-55, 2008.
- 52) Boellaard R, Oyen WJ, Hoekstra CJ, et al. : The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35(12):2320-33, 2008.
- 53) Zhao YM, Li YH, Chen T, et al. : Image quality and lesion detectability in low-dose pediatric ¹⁸F-FDG scans using total-body PET/CT, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 48(11):3378-85, 2021.
- 54) de Groot EH, Post N, Boellaard R, et al. : Optimized dose regimen for whole-body FDG-PET imaging, *EJNMMI Res*, 3(1):63, 2013.
- 55) van Sluis J, Boellaard R, Somasundaram A, et al. : Image Quality and Semiquantitative Measurements on the Biograph Vision PET/CT System: Initial Experiences and Comparison with the Biograph mCT, *J Nucl Med*, 61(1):129-135, 2020.
- 56) Shimizu K, Yamamoto S, Matsumoto K, et al. : Image quality and variability for routine

diagnostic FDG-PET scans in a Japanese community hospital: current status and possibility of improvement, *Jpn J Radiol*, 34(7):529-535, 2016.

- 57) Sagara H, Inoue K, Yaku H, et al. : Optimization of injection dose in ^{18}F -FDG PET/CT based on the 2020 national diagnostic reference levels for nuclear medicine in Japan, *Ann Nucl Med*, 35(11):1177-1186, 2021.
- 58) Vali R, Alessio A, Balza R, et al. : SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline on Pediatric ^{18}F -FDG PET/CT for Oncology 1.0, *J Nucl Med*, 62(1):99-110, 2021.

謝辞

本論文をまとめるにあたり、東京都立大学大学院人間健康科学研究科 井上一雅教授、高島賢准教授、福士政広名誉教授には、終始懇切なるご指導とご鞭撻を頂きました。ここに、謹んで感謝の意を表します。

本研究の開始や遂行にあたり、日本アイソトープ協会 藤井博史先生には、ご指導とご助言を頂きました。ここに、深く感謝の意を表します。

本研究の実施にあたり、国立研究開発法人国立がん研究センター東病院放射線技術部 永井優一部長、真野力礼技師には、ご高配とご鞭撻を頂きました。ここに、謹んで感謝の意を表します。

本研究の実施にあたり、国立研究開発法人国立がん研究センター東病院放射線診断科 村松禎久研究員には、ご高配とご鞭撻を頂きました。ここに、謹んで感謝の意を表します。

本研究の実施にあたり、国立研究開発法人国立がん研究センター先端医療開発センター 稲木杏吏分野長には、ご高配とご鞭撻を頂きました。ここに、謹んで感謝の意を表します。

本研究の遂行にあたり、PDR ファーマ株式会社 石垣陸太様、夜久英樹様には、ご指導とご助言を頂きました。ここに、深く感謝の意を表します。

本研究の遂行にあたり、順天堂大学保健医療学部診療放射線学科 津田啓介准教授には学部生時代から多くのご指導を頂きました。ここに、深く感謝の意を表します。

最後に、終始私を支えてくれた家族や友人に深く感謝の意を表します。

本論文に関連する学会発表

- 1) **Sagara H**, Inoue K, Yaku H, Ohsawa A, Ohashi S, Morita T, Muramatsu Y, Fujii H. Effective shortening of acquisition time considering image quality index in FDG PET examinations. The World Federation of Nuclear Medicine and Biology, 7 - 11 July 2022.
- 2) **Sagara H**, Inoue K, Yaku H, Ohsawa A, Mano C, Hashizume N, Muramatsu Y, Fujii H. Evaluation of the effects of injection dose on image quality in patients who receive multiple FDG-PET/CT examinations. The Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging Annual Meeting, 11 - 14 June 2022.
- 3) **相良 裕亮**, 井上 一雅, 夜久 英樹, 大澤 阿紋, 森田 敬裕, 檜山 貴志, 藤井 博史. FDG-PET/CT 検査における体格に基づく新たな画質評価指標の検討. 第 78 回日本放射線技術学会総会学術大会. 2022 年 4 月.
- 4) **Sagara H**, Inoue K, Ohsawa A, Someya T, Yanagisawa K, Ohashi S, Yaku H, Ishigaki R, Muramatsu Y, Fujii H. Effects of optimization of injection dose on image quality and radiation exposure dose in FDG PET tests. The Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging Annual Meeting, 12 - 15 June 2021.

本論文に関連する学術論文

- 1) **Sagara H**, Inoue K, Yaku H, Ohsawa A, Mano C, Morita T, Hiyama T, Muramatsu Y, Inaki A, Fujii H. A new simpler image quality index based on body size for FDG-PET/CT. Nuclear Medicine Communications, 45:93-101, 2024.
- 2) **Sagara H**, Inoue K, Yaku H, Ohsawa A, Someya T, Yanagisawa K, Ohashi S, Ishigaki R, Wakabayashi M, Muramatsu Y, Fujii H. Optimization of injection dose in ¹⁸F-FDG PET/CT based on the 2020 national diagnostic reference levels for nuclear medicine in Japan. Annals of Nuclear Medicine, 35(11): 1177-1186, 2021.
- 3) Hosokawa S, Takahashi Y, Inoue K, **Sagara H**, Kano D, Nakagami Y, Fukushi M. Simple image quality assessment using PET and CT image information. Japanese Journal of Education for Radiological Technology, 9, 21-26, 2021.