

博士論文（要約）

コンプトン散乱原理に基づく  
新しい核医学イメージング手法に関する研究  
A Study on a Novel Nuclear Medicine  
Imaging Technique Based on Compton Kinetics

中村 泰明

本論文は、Positron Emission Tomography (PET)薬剤の一種である  $^{18}\text{F}$ -FDG を用いた術中診断、FDG ガイド手術によるがん切除手術に際する縮小手術を実現ために、コンプトン散乱原理を用いて撮像を行うコンプトンカメラに着目し、それを腹腔鏡に適応する新しい手法を考案し、その装置の開発を目的として行った研究を述べている。

第1章では、序論であり、背景と目的について述べている。

近年、腹腔鏡による低侵襲手術が広く適応され、それに沿った形での腫瘍部位や転移部の正確な術中診断が求められている。現状では悪性腫瘍の切除手術に於いて、転移のないリンパ節も含め、約 2/3 程度の部位が予防的に切除される。この不要な切除を省略する縮小手術を実現するため、低エネルギー(主に 141 keV)用ガンマプローブ/カメラと放射性薬剤を用いて切除部位やセンチネルリンパ節を術中に「ローカライズ」する Radio-Guided Surgery (RGS)が術前の分子イメージング診断等に合わせて行なわれている。Positron Emission Tomography (PET)薬剤の一種である  $^{18}\text{F}$ -FDG を用いたものであれば、その薬剤の性質からがん細胞そのものをターゲットすることができ、消化器部のようなリンパの流れが複雑な部位に対しても正確な RGS の遂行が可能となると期待されているが、従来のガンマプローブ/カメラはコリメータを用いた方式であり、 $^{18}\text{F}$ -FDG からの消滅ガンマ線 (511 keV) のような高エネルギーガンマ線に対しては散乱や透過が支配的になるため感度が低く、分解能と感度の両立が困難である。

そこで、コリメータを用いて指向性を得るのではなく、高エネルギーガンマ線の相互作用として支配的なコンプトン散乱を、複数のエネルギー・位置敏感型ガンマ線検出器を用いて捉えることで撮像を行うコンプトンカメラに着目した。これは、散乱ガンマ線の散乱方向は入射ガンマ線と散乱ガンマ線のエネルギーで決定されていることを利用した手法である。従来のガンマカメラと比較して、コリメータが不要で小型軽量化が期待できると共に、入射立体角が広いこと高感度化も期待でき、原理的には 360 度方向に視野を有する。このコンプトンカメラによる  $^{18}\text{F}$ -FDG 撮像において、本研究では、従来のような体外からの撮像ではなく、腹腔鏡として体内に挿入された状態でのイメージングが有効である点に着目した。この場合、撮像部位に最大限に近接できることから高分解能化が期待できると共に、解剖学的に既知であるリンパ節を一对一で撮像することが可能となる。この体内からの撮像という手法では、腹腔鏡の一手として機能するため手術室への干渉も最小限に留まることに加え、撮像画像と実部位との対応付けの問題も克服でき、近年普及の途にある手術ロボットへの適応も容易となる。以上より、本研究では今までにない体内からの術中  $^{18}\text{F}$ -FDG イメージングによる低侵襲な縮小手術の実現ための、近接撮像タイプの腹腔鏡空間に最適化した超小型腹腔鏡コンプトンカメラとそのシステムの設計、開発を行った。このコンプトンカメラによって、FDG に対する感度・分解能を従来型低エネルギー用ガンマカメラに匹敵するまで引き上げられれば、臨床用として適応できると考えられる。

第2章では、食道がんを例に挙げたがん診断の概要を述べ、その装置に関する概要を述べてい

る。術前診断では、触診、内視鏡などによる光学的診察や超音波を利用した診察に加え、CT、MRI、SPECT、PETなどの分子イメージング手法が複合的になされている。中でも核医学は高感度かつ非侵襲である特徴を有し、歴史的にも中心的なものである。本研究で着目しているこの核医学診断装置の撮像原理を述べ、総合的にその現状を述べた。また、術前の診断のみならず、術中にも核医学診断を行う Radio-Guided Surgery (RGS) と呼ばれる手法も行われている。現在では、RGS は低エネルギーガンマ線放出核種である SPECT 核種を主に用いている。従来の低エネルギーガンマプローブ/カメラを総括し、それらの装置の調査し、感度・分解能の点から性能評価を行うことで、典型的な値を抽出し、新しい装置の性能目標を立てた。

PET 薬剤である FDG を用いた RGS では、その薬剤の性質からがん細胞そのものをターゲットでき、今まででは困難であったリンパの流れが複雑な消化器部などにも RGS が適応できると期待されている。ドイツのグループを中心としたカウントマップ方式や、CERN を中心とした PET 方式のものでそれを実現しようとする試みがなされている。これらと比較した場合、コンプトンカメラ方式では固定的に撮像が可能であることや、装置の大幅な小型化が実現できる点で有利となる。

第3章では、着目した手法であるコンプトンカメラの原理に関して述べ、既存のコンプトンカメラのレビューを行っている。コンプトンカメラは、散乱ガンマ線の散乱方向は入射ガンマ線と散乱ガンマ線のエネルギーで決定されていることを利用した手法であり、X線天文学などを中心に開発が行われてきた。それを術中かつ腹腔鏡に応用した場合には、高分解能化のみならず、固定系で体内からの広範囲の撮像や解剖学的に既知であるリンパ節に近接した一対一撮像が行えるようになると期待される。従来のコリメータを使用した場合のガンマカメラとの比較において、入射立体角がコンプトンカメラでは格段に広いことから、概算で1桁程度の感度向上が見込める。

第4章では、コンプトンカメラを腹腔鏡下に適応させることを前提とした設計に関して述べている。要求とされる感度・分解能を定義し、それを実現するための設計を、数値計算を交えて論じている。腹腔鏡サイズで体内に挿入することを想定すれば、検出器の大きさは  $\phi 12$  mm 以下である必要があり、加えて安全性の観点からセンサーとして用いる物質は低駆動電圧かつ安定物質であることが望ましい。また、術中利用には高感度であることも要求されるため、有感面積を最大限に取るために腹腔鏡として人体に挿入する部分はセンサーのみとするセパレート構造のシンチレーション検出器システムを考案した。これらを実現するには、信号を損失なく外部処理回路へ伝送する必要があるため、センサー自体に内部増幅機構を有する半導体光検出器である Multi Pixel Photon Counter (MPPC : S12892PA-50、浜松ホトニクス社)に着目した。この

MPPC は  $2 \times 2 \text{ mm}^2$  という小型ながらも従来の光電子増倍管と同程度 ( $\sim 10^6$ ) の増幅率を持ち、65~70 V と比較的小さい電圧で動作するため、本研究においては最適であると言える。シンチレータは Gadolinium Fine Aluminum Gallate (GFAG, C&A Corp.) を使用し、 $2 \times 2 \times 3 \text{ mm}^3$  の GFAG と MPPC が一対一で 12 ピクセル光学接続されている十字形ピクセルアレイを設計した。このピクセルアレイを 1 層とし、多層化 (3-4 層) させてコンプトンカメラを形成する。信号は全て極細同軸ケーブルを介して独立に読み出される。腹腔鏡として利用するにあたり、アルゴリズムやサイズの観点での最適化を行い、GATE と呼ばれる粒子輸送モンテカルロシミュレーションコードを使用して感度・分解能の観点で従来の低エネルギー用ガンマカメラに匹敵する性能を持たせることが可能であることを示した。画像再構成では Graphic Processing Unit (GPU) を用いた並列計算によって高速化された List-Mode Maximum Likelihood Expectation Maximization (LM-MLEM) 法を実装した。全ての画素は同時に演算され、CPU 上での演算と比較して現状では約 357 倍の高速化を達成し、リアルタイムに画像再構成が可能となった。

第 5 章では、設計したコンプトンカメラの実装に関して述べている。新しい半導体光検出器である TSV-MPPC に着目し、超小型の腹腔鏡コンプトンカメラの実装から、その読み出し回路、処理ソフトの実装が記載されている。MPPC からの信号処理として、検出器同様に小型化を実現すべく、我々のグループが開発している動的閾値 (dynamic Time-over-Threshold ; dToT) 法 [3] を適応した。本手法はエネルギー情報をデジタル信号の時間幅に変換する時間幅信号処理手法の利点を活かしつつ、問題であった線形性を保持することができる手法である。その過渡応答の解析モデルを導出して回路を設計することで、積分非線形性による評価で  $4.7 \pm 2.3 \%$  と比較的良好な線形性を保った状態での小規模回路 ( $\sim 1.5 \text{ mW/ch}$ ) による各チャンネル個別読み出しに成功した。上記のデジタル信号は、Verilog-HDL によりコーディングした Field Programmable Gate Array (FPGA) に各チャンネル独立に接続され、時間幅情報、反応チャンネル情報、反応時間情報が 100 MHz の駆動周波数でそれぞれメモリーに保存された後、USB2.0 経由で 30 MB/s の速度で読み出される。それらの解析ソフトウェアは Graphical User Interface (GUI) で操作するものを開発し、核医学の特徴である対象とする核種が既知である状況を活かしたアルゴリズムを組み込んだ。以上の開発したシステムを統合した多チャンネル評価では、 $^{57}\text{Co}$  (122 keV) 照射によるエネルギー分解能は  $18.7 \pm 2.8 \%$  (FWHM) であり、コンプトンカメラとして動作可能であることを開発したシステムも含めて確認した。また、信号線を削減するためのアイデアを考案し、その実証結果で約 1/4 程度までそれを削減できることも実証した。

第 6 章では、開発した腹腔鏡コンプトンカメラとそのシステムを用いた撮像試験に関して述べている。 $^{22}\text{Na}$  密封線源での実験では、10 mm 前検体に対して最高で空間分解能約 4 mm (FWHM)、感度 0.11 cps/kBq を達成し、従来の低エネルギー用ガンマカメラに匹敵する性能を

得た。次に、本学医学部胃食道外科の協力の下、 $^{18}\text{F}$ -FDG が投与された検体からの摘出リンパ節の *ex vivo* 撮像実験を行った。それぞれ FDG が投与された食道がん患者の摘出リンパ節、背景粘膜（一部）、原発巣（一部）の同時撮像実験では、背景粘膜以外の関心のある検体を撮像することに成功した。撮像時間と  $^{18}\text{F}$ -FDG の半減期を考慮すれば約 2 分程度の撮像で集積を抽出することができ、術中使用が実現できると言える。この *ex vivo* 撮像実験ではバックグラウンドが一部であったが、体内を想定し、検出器周囲にバックグラウンドを分布する系を模擬して独自に作成した井戸型  $^{18}\text{F}$ -FDG ファントムを用いた試験では、バックグラウンドに覆われている状態であってもホットスポットの抽出に成功し、体内からの撮像も実現できると考えられる。

第 7 章では、結論と今後の課題を述べている。

本研究では、新しい  $^{18}\text{F}$ -FDG 術中イメージング手法として超小型腹腔鏡コンプトンカメラとそのシステムの開発を行った。構築したシステムを用いて、10 mm 前方の検体に対して従来の低エネルギー用ガンマカメラに匹敵する性能を達成し、 $^{18}\text{F}$ -FDG 投与後の摘出リンパ節等の *ex vivo* 撮像では定性的に集積を判別することが可能であることを実証した。周囲にバックグラウンドを配置した井戸型ファントム撮像結果では、PET などとは異なり内側から固定した状態での撮像が可能であることを示し、体内からの撮像が実現できると考えられる。

以上より、腹腔鏡型コンプトンカメラとそのシステムの開発に成功し、近接撮像型の FDG 用超小型術中イメージング装置として有用であることを実証した。本研究に於いて、コンプトンカメラ方式を基にした術中ガンマ線イメージング装置が新しい核医学イメージング手法を切り開き、同時に術中 FDG イメージングという核医学診断体系の確立を促したと言えるという結論をもって本論文の締め括りとした。

以上