

解 説

PET

石井 慶造*

PET

Keizo ISHII*

Abstract

Positron Emission Tomography (PET) is a medical diagnosis device using radioisotopes. PET is useful to diagnose cancer, heart and dementia diseases and the number of PET centers is now increasing in Japan owing to the application of insurance cover to cancer disease. The fundamentals of PET and its applications are briefly presented here.

1. はじめに

PET とは Positron Emission Tomography (陽電子放出断層撮影法) のことである。この装置は、陽電子放出放射性同位体を薬剤に標識して、人体に投与し、陽電子放出放射性同位体から発生した陽電子が消滅して発生したガンマ線を測定して、その薬剤による生体内での新陳代謝を画像にし、診断するものである。特に、がん診断に有効であるため、現在、PET による癌検診センター (PET センター) が各地に開設されている。PET は、陽電子放出放射性同位体を生成する加速器、放射性同位体を標識する自動合成装置と陽電子断層測定装置 (通常、これを PET と呼んでいる。) から構成される。加速器としては、数十マイクロアンペアーの ~ 12 MeV 陽子を加速できれば良く、小型サイクロトロンが適当である。このため、PET センターの普及に伴って、K ナンバー 8 \sim 12 の小型サイクロトロンがこれまで多く生産され、更に、平成 14 年 3 月からの癌診断に対する保険適用が後押しをして、現在、PET センターの開設が全国的に行われており、近い将来 X 線 CT 並みに普及されるのも夢ではないだろう。

PET 開発の歴史は意外にも古く、1951 年の脳腫瘍を調べるために使用された 1 対の NaI 検出器からなる Brain Probe に遡る¹⁾。1970 年代の初めより、検出器対を円周上に並べた PET の開発が米国、欧州で始まった²⁾。これに若干遅れて、日本でも、放射線医学総合研究所、秋田県立脳血管研究センターにおいて開発

が始められた。大学関係では、実用機としての PET が、1981 年に東北大学に最初に導入され、2 番目に京都大学、そして東京大学など全国の大学に広まって行った。世界で最初に、商業用として売り出されたのは、原子核実験装置のエレクトロニクスモジュールで良く知られている EG & G ORTEC 社が開発した 1 リングの PET (: ECAT II) であった。これは、NaI 検出器 11 個を一つの検出器列とし、これを六角形に配置したもので、空間分解能も 2 cm と非常に悪かったが、とにかく、脳の機能などを調べることができ、世界中に普及した。現在、PET の分解能は、4 mm 程度まで改善され、しかも、全身画像が撮れるまで技術は進んでいる。

ここでは、この PET の原理について理工学関係者向けに紹介する。

2. 陽電子放出放射性同位体の製造

PET では、まず陽電子を放出する放射性同位体 (RI) をサイクロトロンで製造する。日本における小型サイクロトンの開発の歴史は、理研の唐澤孝氏のペビーサイクロトロン (この名前は商標) にまで遡る。初期の頃においては、デフレクターを用いた正イオンの引き出しによる RI 製造が主だったが、その後、負イオン加速のサイクロトロンが主流となった。負イオン加速の利点は、最終軌道上に炭素膜を置くことによって同じサイクロトロンで何箇所でもビームを引き出すことができ、同時に異なった RI を製造できる利点がある。

* 東北大学工学研究科量子エネルギー工学専攻
(E-mail: keizo.ishii@qse.tohoku.ac.jp)

表1 PETで利用される陽電子放出核種

核種	半減期(分)	生成反応	薬剤	測定項目
^{15}O	2.1	$^{14}\text{N}(d, n)^{15}\text{O}$	$\text{H}_2\text{O}, \text{CO}_2$	血流量
			O_2	酸素消費量
^{11}C	20	$^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$	メチオニン	アミノ酸代謝
			ラクロプリド	神経受容体阻害剤
^{18}F	110	$^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$	グルコース	糖代謝
			L-DOPA	ドーパミン合成

PET用の陽電子放出核種として良く使われるものを表1に示す。上の反応を効率良く行うには、陽子のエネルギーとして12 MeV程度が適当であるが、 ^{15}O を作成するには、3 MeVのサイクロトロンで十分なので、卓上サイクロトロンという名前の小型サイクロトロンも開発されている。

ガスおよび液体ターゲットでPET用RIを 10^{10} ベクレル程度生成する。このような高い放射能を取り扱うので、陽電子放出核種による薬剤の標識には、厚い鉛で十分に遮蔽した容器の中で、攪拌、注入等の化学操作を遠隔操作により行うことのできる自動合成装置を用いる。

3. 陽電子放出断層撮影装置

PETは陽電子³⁾と電子との消滅によって同時に発生するガンマ線を利用する。陽電子はほとんど静止して電子と消滅するので、511 keVのガンマ線がお互い

に 180° の方向にそれぞれ放出される。従って、向い合わせた2つの小さなガンマ線検出器で、この一对のガンマ線を同時に検出した場合、この2つの検出器の対向線(応答線(Line of Response: LOR)と言う。)上に陽電子があったことを知ることができる。陽電子は放射性同位元素から放出されるので、この一对のガンマ線を測定することによって、放射性同位元素の位置、つまりそれを含んでいる化合物の位置が分かる。しかし、陽電子と電子が一緒になって消滅し生成された一对のガンマ線は各々真反対方向に放出されるが、その方向は任意、つまり消滅点について等方的である。(一般には、シンチレーター結晶と光電子増倍管(PMT)を結合させたものが使われる。開発の初期においては、一つの結晶と一つのPMTとで検出器が構成されていた。)そこで、図1の左図のようにガンマ線検出器を放射性同位元素が分布している周りにリング状(検出器リング)に並べて、ガンマ線を測定する。図のようにA点とB点の2箇所に陽電子放出放射性同位元素が分布している場合を考えると、A点、B点から一对のガンマ線が放出され、これを周りのガンマ線検出器で同時計数する。同時計数されたガンマ線のデータを整理し、ある軸(例えば垂線)と θ をなす角度の測定方向で、その方向に垂直の方向の距離 l の関数としてのガンマ線の強度分布 $S(l, \theta)$ が得られる。この $S(l, \theta)$ をシンノグラムと言う。このシンノグラムからもとの陽電子濃度分布をコンピューターで求めるのがPETである。画像再構成の方法としては、解析的に画像を求める重畳積分法⁴⁾とその推定画像をくりかえし修正しながら求める逐次近似法⁵⁾があ

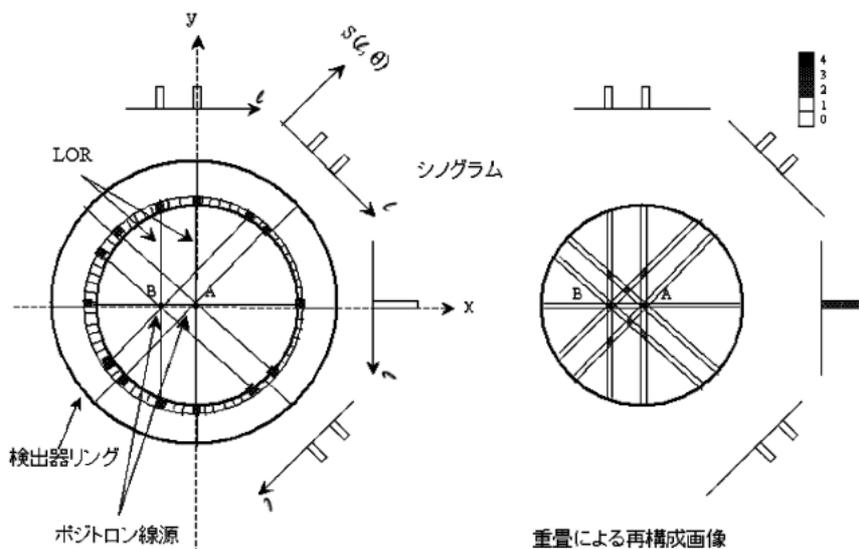


図1 PETの原理

る。

シノグラム $S(l, \theta)$ を図1の右図のように2次元平面上で対向線の角度 θ について重畳していくと、もとの放射性同位元素の分布が得られる。厳密には、ポジトロンの濃度分布 $\rho(x, y)$ は、次の関数 $f(l')$ とシノグラム $S(l', \theta)$ を(1)式のように積分することによって、数学的に得られる。

$$\rho(x, y) = \int_0^\pi d\theta \int_{-\infty}^{\infty} dl' S(l-l', \theta) f(l') \quad (1)$$

$$f(l') \rightarrow +\infty \quad l' \neq 0$$

$$f(l') = \frac{-1}{\pi l'^2} \quad l' \neq 0$$

$$l = x \cos \theta - y \sin \theta$$

実用では、被積分関数を周波数空間上で高周波成分を取り去ってもとの空間に戻してから重畳積分する⁴⁾。

シノグラム $S(l, \theta)$ は、測定された生のガンマ線データではない。実験で得られる同時計数データは、図1で示される LOR 上で発生したガンマ線対以外に別々の場所で発生した2つのガンマ線を検出器系が同時計数としている時間幅以内に測定してしまった計数(偶発同時計数という。)を含んでいるので、時間幅を超えて測定することによりこれを差し引く。バックグラウンドについて補正した同時計数データに、更に、ガンマ線の検出器効率および体内でのガンマ線の吸収補正を行って、 $S(l, \theta)$ が得られる。体内でのガンマ線の吸収は非常に大きく、この吸収の補正は必須である。PETにおけるガンマ線の吸収は、都合の良いことに LOR 上の陽電子の消滅位置に依存しないので、吸収の補正データは体外に点線源を置いて、それを回転することにより測定できる。また、ガンマ線が物体を通過中原子によって散乱されて同時計数される場合がある(散乱同時計数という.)。これは、本来の LOR でない LOR 上での計数となり、バックグラウンドとなる。散乱同時計数は、検出器リングがつくる平面以外からのものが非常に多く、検出器リングをガンマ線を良く吸収する物質の板(セプタ)で遮蔽することによって、抑えることができる。

検出器リングを体軸方向に幾重にも重ねることにより、複数の断層撮影画像が一度に測定できる(図2参照)。検出器リング間でもデータがとれるので、検出器リング間の断層画像(交叉面という。)も得られる。例えば、4リングでは、7断層が得られる。交叉面の感度は、リング面(直接面)の感度の2倍になる。

PETの開発の初期においては、一つのシンチレー

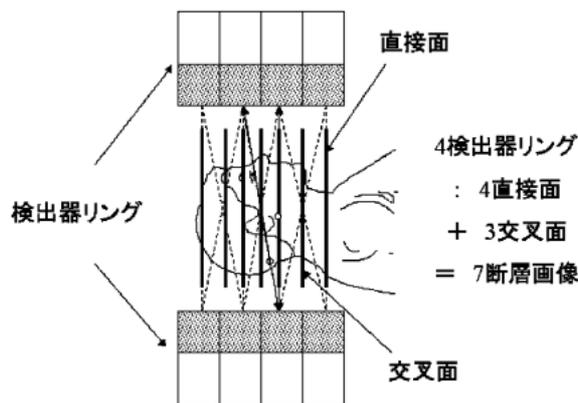


図2 多断層 PET

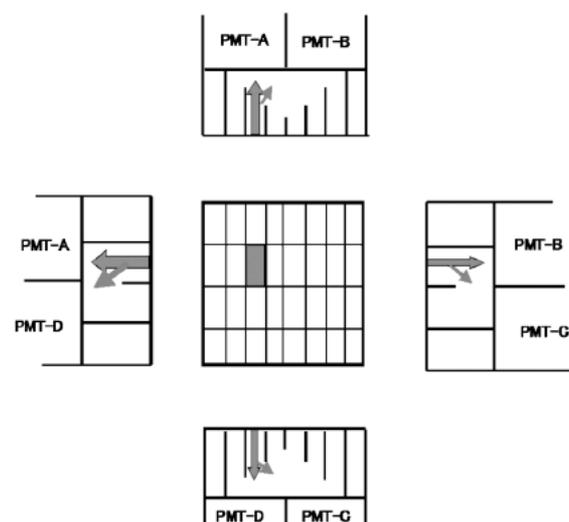


図3 4個のPMTに分配される光の強度比から、どの結晶でガンマ線が検出されたか知ることができる。

ター結晶に一つのPMTを付けていたが、小数のPMTで多数の結晶を分別する方法が考え出された。特に、四角形をしたPMTが登場して、このアイデアは飛躍的に向上した。EG & G ORTEC社から独立したCTI社は、図3のように、4個のPMTで、32個の結晶を見分ける方法を開発した⁶⁾。

図3のように、検出器が小型化されると、体軸方向の測定視野も広がり、図2のように単に交叉面と直接面の測定だけではなく、図4のように、すべての同時計数を測定して画像にする3次元PET^{7,8)}の機能が現在普通に装備されるようになってきている。体軸長としては、15cmが標準である。

図2の2次元PETは、平面内に放出されたガンマ線を測定して画像を得るのに対して、3次元PETは、四方八方に放出されたガンマ線を測定して画像を

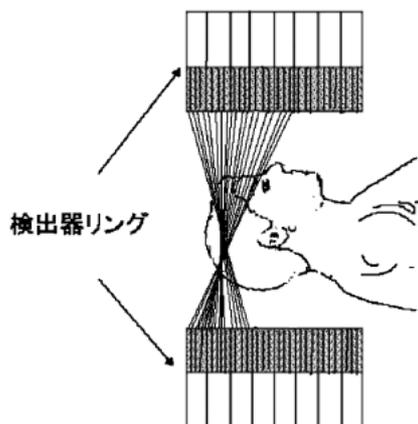


図4 ガンマ線の3次元検出に基づく3次元PET (63断層画像)

得るので、感度が約10倍高くなる。この3次元PETは以下のことを可能にする⁹⁾。

- 1) 患者の被曝を極力少なくできる。
- 2) 医者の被曝を極力少なくできる。
- 3) フッ素18の薬剤ならば、PET装置だけで、サイクロトロンセンターからのデリバリーでPET医療が可能である。

例えば、東北大学で開発した3次元PET (島津製作所製) の性能は、以下の通りである。

結晶: BGO 3.8×6.25×30 mm

結晶数: 21504 個

PMT 数: 892 個

リング数: 32 個

体軸方向視野: 200 mm

空間分解能: 3~4 mm

画像処理: スーパーコンピューター

3次元PETは、2次元PETよりも10倍感度が高くなったが、セプタを無くしたお陰で、散乱同時計数が増えて、画像の定量性を欠く問題がある。

PET用シンチレーターとしては、NaI (Tl), BGO ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$), が使われてきた。最近、GSO ($\text{Gd}_2(\text{SiO}_4)\text{O}:\text{Ce}$), LSO ($\text{Lu}_2(\text{SiO}_4)\text{O}:\text{Ce}$) を用いたPETが注目を浴びている。特に、LSOは従来用いられてきたBGOより、発光、時間特性において非常に優れている。ただし、BGO結晶よりずっと高価である。

図5の左図のように、シンチレーター検出器をリング状に並べた場合、中心から離れた位置では検出器同士が斜めになったLORを作り、LORの検出幅が広くなり空間分解能が端に行くほど悪くなる。そこで、右図のように、シンチレーターを深さ方向に区分して、何らかの方法でそれが区別できれば (DOI情

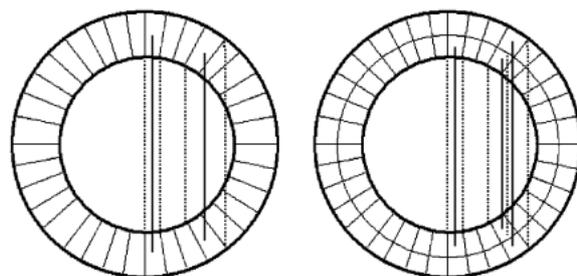


図5 DOI情報による高分解能化
左がDOIが無い場合、右がある場合。DOIにより、リングの端における分解能が向上される

報), LORの幅が狭くなり、分解能の劣化は起こらない。

シンチレーター検出器の深さ方向でガンマ線が検出された位置 (DOI情報) を知る方法として、現在、2つの方法が提案されている。米国CTI社製のECAT HRRTは、蛍光減衰時間の違いから2つのシンチレーターを区別する方法を用いている¹⁰⁾。蛍光減衰時間の異なる2つのシンチレーター (LSOとGSO) を繋げ、検出された γ 線からの発光を光電子増倍管で受け、短い時間幅とそれより長い時間幅で取量して、その比が蛍光減衰時間の違いによって異なることを利用する。この方法は簡単であり、弁別能力もかなり高い。一方、光の反射を組み合わせた方法でシンチレーター結晶を弁別する方法が考えられている¹¹⁾。これは、反射してPMTに入る光と直接にPMTに入る光の量の比から、3次元的に結晶の位置を決める方法である。PMTとしては、位置敏感型光電子増倍管が使用される。

PETの空間分解能 Δl は次式で与えられる。

$$\Delta l \approx \sqrt{(\Delta X_D/2)^2 + \Delta D_p^2 + (L\Delta\theta/2)^2} \quad (2)$$

ここで、 ΔX_D は検出器の大きさ、 ΔD_p は陽電子の分布幅、 $\Delta\theta$ はガンマ線の角度揺動の分布幅、Lは検出器リング径である。ここで、陽電子の分布幅は、ほとんど空間分解能に影響を与えない。その理由は、陽電子のエネルギースペクトルが連続であり、しかも、等方的に放出されるので、陽電子放出核種の位置の極近傍で消滅する確率が高いからである。例えば、 ^{22}Na から放出される陽電子の最大エネルギーは、0.546 MeVで、その水中での飛程は2 mmであるが、陽電子がほとんど消滅する範囲は0.21 mm以内である。従って、PETの空間分解能は検出器の幅と角度揺動の分布幅に依存する。特に、検出器リング径が大きくなれば、これはPETの空間分解能の大きな因子と

なる。非常に細いシンチレーターを束ねて、それらをライトガイドファイバチューブに接続し、位置敏感型 PMT に繋げて約 2 mm の分解能を持つ動物用高分解能 PET (Micro-PET) が開発されている¹²⁾。この方法では、DOI 情報を得ることができないので 3 次元 PET はできない。更に、空間分解能 1 mm を切るには、最早、シンチレーターではなく、半導体を用いた高分解能 PET の開発が必要となる。

4. PET の応用例

4.1 がん診断

PET の応用の最も代表的なものは癌の早期発見である。癌の診断には、通常 ^{18}F で標識したブドウ糖 (FDG と呼ばれる) を体内に注射して、数十分後、癌に集積したところを測定する。図 6 は、FDG を投与した後に測定したものであるが、5 mm の微小乳癌が強く浮き上がって光って見えるのが分かる。このように、FDGPET は癌の早期発見に非常に有効であり、現在、PET 癌検診施設開設が全国に広まっている。

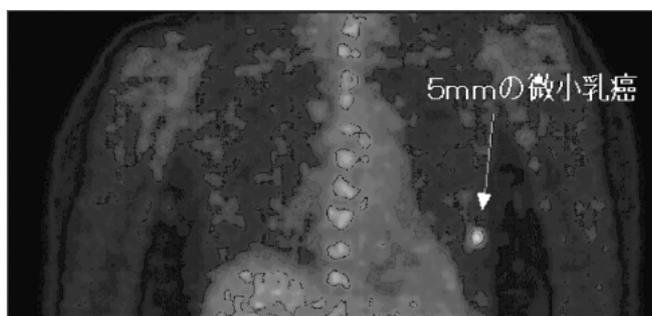


図 6 FDGPET で捉えた 5 mm の微小乳がん。(厚地記念クリニック PET 画像診断センター、症例画像、微小乳がん (<http://www3.synapse.ne.jp/pet/index.html>) より出典。)

4.2 脳機能診断

団塊の世代の高齢化とともに、本格的な高齢化社会が今始ろうとしている。健康な高齢化社会を築くためには、3 大老人病 (癌、認知症、心臓病) の撲滅が必須である。PET は、この 3 大老人病に対して非常に強力な武器である。図 7 は、FDGPET によるアルツハイマー病患者の脳のブドウ糖代謝画像 (左) と正常脳のものとの比較である。アルツハイマー病患者脳はブドウ糖代謝機能が正常脳と比べて衰えていることが良く分かる。アルツハイマー病も早期診断早期発見が重要である。これによって、進行を止めるまたは遅らせることができる。

4.3 スポーツ科学

3 次元ポジトロン CT は、医学診療のために開発されたものであるが、非常に高感度であるため、被曝が少なく人体のエネルギー代謝画像を得ることができる。これは、スポーツ科学に応用することができる⁹⁾。図 8 は、アマとプロのゴルファーに FDG を投与してゴルフの練習した後にそのエネルギー代謝画像を撮ったものである。左は、プロで右がアマである。プロが筋肉を良く使っているのに対して、アマが小手

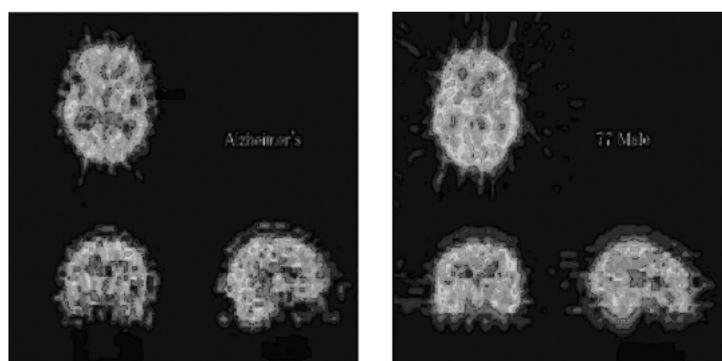
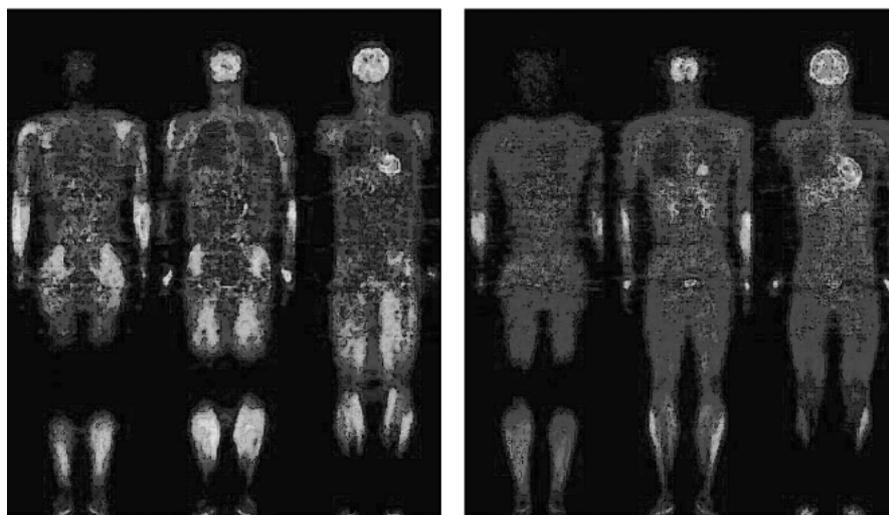


図 7 FDGPET によるアルツハイマー病の診断。右は正常である。(東北大学サイクロトロン RI センター、核医学研究部 伊藤正敏教授より提供)

ゴルフと筋活動



ハンディー0

初心者

図8 ゴルファーの3次元ポジトロンCT画像. 左がプロ, 右がアマ. (東北大学サイクロトンRIセンター, 伊藤正敏教授提供)

先だけでしていたのが良く分かる. このように, スポーツ科学にも, 今後大いに利用されることが期待される.

5. まとめ

PETの開発は, 1970年代, 1980年代, 1990年代と10年ごとに大きな技術革新があった. それは, 高分解能化, 測定視野の拡大, 低コスト化の歴史であった¹³⁾. これからは, より高空間分解能が進められ, シンチレーター結晶では2mm程度が限界なので, 今後は半導体検出器¹⁴⁾を用いたPETへの変遷が行われるだろう. これによって, 人用のPETの空間分解能が1mmを切るのは, それほど遠くないと思われる.

参考文献

- 1) F. R. Wrenn, M. L. Good and P. Handler, *Science*, 113 (1951) 525-527.
- 2) J. S. Robertson, R. B. Marr, M. Rosenblum, V. Radeka and Y. L. Yamamoto, *The Society of Nuclear Medicine*, (1973) 142-153.
- 3) 野原功全, 山下貴司, 村山秀雄, 山本幹男, 外山比南子, 「陽電子計測の科学」日本アイソトープ協会出版, (1993) p108-p161.
- 4) L. A. Shepp and B. F. Logan, *Nuclear Science* 21 (1974) p21-p43.
- 5) L. A. Shepp and Y. Vardi, "Maximum Likelihood Reconstruction for Emission Tomography", *IEEE Trans. Med. Imag.*, Vol. MI-1, No. 2, pp. 113-121, October 1982.
- 6) 横井孝司, "最尤推定-期待値最大化アルゴリズムによる画像再構成法の検討", *核医学技術*, Vol. 20, (2000) pp. 331-340.
- 7) M. Casey and R. Nutt, *Nuclear Science* 33 (1986) p760-p763.
- 8) D. L. Bailey, M. Defrise, P. E. Kinahan, D. W. Townsend et al., *IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference*, Norfolk Virginia, November 2 (1994) p1-p109.
- 9) 石井慶造, 伊藤正敏, 「3次元ポジトロンCTとその臨床応用への期待」*日本原子力学会誌*, Vol. 40, No. 7 (1998) 525-534.
- 10) 藤原竹彦, 瀬尾信也, 伊藤正敏, 四月朔日聖一, 織原彦之丞, 石井慶造, 岡部公起, 伊藤英一, 高橋重和, 北村圭司, 山本誠一, *Medical Now* No. 26, 別冊1996年3月, p7-p10.
- 11) M. Shumand, L. Eriksson, M. E. Casy, et al., *Nuclear Science* 45 (1998) p3000-p3006.
- 12) H. Murayama, H. Ishibashi, H. Uchida, T. Omura and T. Yamashita, *Nuclear Science* 47 (2000) p1045-p1050.
- 13) S. R. Cherry, Y. Shao, Y. W. Silverman, et al., *Nuclear Science* 44 (1997) p1161-p1166.
- 14) R. Nutt, *Molecular Imaging and Biology*, Vol. 4, No. 1, (2002), p11-p26.
- 15) K. L. Giboni, E. Aprile, T. Doke, M. Hirasawa and M. Yamamoto, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A450* (2000) p307-p312.