

がん診断と放射線治療を融合する 開放型PET装置の開発

Open PET leading to joint cancer diagnosis and radiotherapy

山谷 泰賀

Taiga YAMAYA

PETや粒子線治療など、より優れたがん診断・治療に向けた技術革新が行われてきたが、それらの組み合わせは未踏の領域である。そこで我々は、治療中でも画像化できる世界初の開放型PET装置「OpenPET」を開発している。具体的には、2つの検出器リングを離して得る開放空間を画像化する第一世代型に続いて、竹筒を斜めに切ったような単一リングの第二世代型を考案した。前者は、撮像視野を拡大できるなど多目的型であるのに対して、後者は診断・治療融合に特化した方法である。OpenPETによって、腫瘍を直接見ながら、ビーム自体を見ながら、さらには治療効果を見ながら行う、安全・安心・確実な未来のがん治療の実現を目指したい。

An open-type geometry for PET, OpenPET, is our new idea to visualize a physically opened space between two detector rings. The OpenPET is expected to enable joint PET imaging and radiation therapy by letting the beams pass through the gap. For charged particle therapy, in particular, the OpenPET will enable *in situ* dose verification by visualizing the distribution of primary particles stopped in a patient body. PET-based image guided radiation therapy including mobile tumor tracking will also become possible by applying a real-time image reconstruction system to be developed. The required number of PET detectors can be reduced in our 2nd generation OpenPET, the single-ring OpenPET.

はじめに

放射線なくして、医療は成り立たない。放射線が持つ透過性は診断に欠かせないし、放射線を集中させればがんを根絶することもできる。さて、全身のがん診断などに有効であると注目を集めるPET (Positron Emission Tomography)は、放射線の透過力を活かした画像診断法である。陽電子放出核種である¹⁸F(半減期約110分)でブドウ糖を標識したFDG(フルデオキシグルコース)という薬剤を少しだけ注射する。がん細胞は、正常な細胞よりも多くのエネルギーを消費するので、1時間ほどすると、がんにFDGが集中した状態になる。そして、

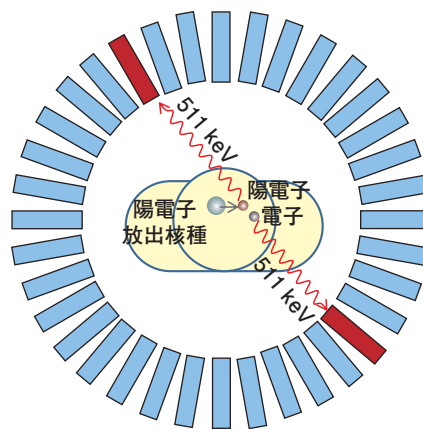
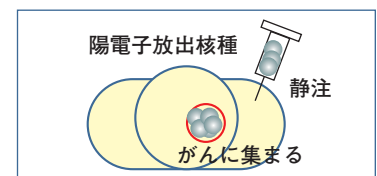
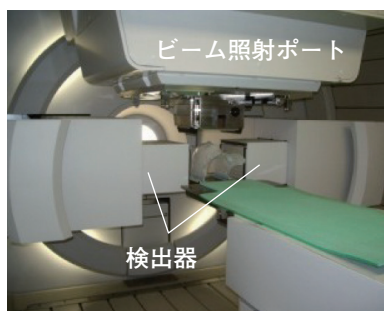


図1 PET診断の原理

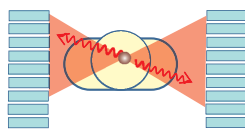


核種の崩壊に伴って同時にほぼ正反対に発生する一対の消滅放射線*1を同時計数の原理で計測することで、薬剤の体内分布を断層像として画像化する(図1)。半減期

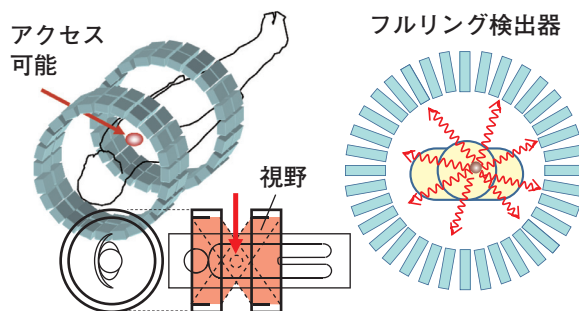
(a) 開放型装置の先行研究例



対向型 (部分検出器) の
ポジトロンイメージング装置



(b) OpenPET



国立がん研究センター東病院BOLPs-RGp^[21]

(写真提供：独立行政法人 国立がん研究センター東病院 西尾禎治先生)

図2 ポジトロンイメージング装置(a)と開発する開放型PET装置「OpenPET」(b)の比較

約20分の炭素11(¹¹C)もPETでよく用いられる陽電子放出核種である。がんの性状診断やアルツハイマー病の早期診断などを目的とした新しいPET薬剤の研究開発も盛んである。FDG-PETは、保険適用を受けここ10年で大きく普及が進んだ検査であるが、PET装置はまだPETのもつ潜在能力を活かしきれておらず、次世代装置の開発は世界的な競争下にある。

さて、もし開放型のPET装置が出来たら、PETの世界はどのように変わるだろうか？1970年代に、X線CT (Coputed Tomography)装置に続いてPET装置が登場して以来、PET装置の研究開発は、主に、高解像度化、高感度化、実験小動物用など専用機化、PET装置とCT装置を合体させたPET/CT装置、さらにはPET装置とMRI (Magnetic Resonance Imaging)装置を合体させたPET/MRI装置へと進められてきた。しかし、PET装置の開放化については誰も考えてこなかった。図2(a)に示すような対向ガンマカメラ型のポジトロンイメージング装置^[1-4]でも、もし消滅放射線の飛行時間差(Time-of-Flight : TOF)情報を利用することができれば、PET、すなわち断層イメージングを行うことは原理的に可能であるが、現状の時間分解能ではまだ道は遠いと言える^[5]。これに対して我々は、図2(b)に示すように、フルリングでありながらも、物理的に開放された空間を3次元画像化できる、世界初となる開放型PET装置「OpenPET」を提案した^[6]。体軸方向に2分割した検出器リングを離して配置することで、物理的に開放された視野領域を実現できる。

*1：陽電子崩壊によって飛び出した陽電子が周囲の電子と対消滅して発生する511 keVの放射線。

PETによる粒子線治療の照射野イメージング法

がんを根絶し、かつ失われた機能回復を早める、すなわちQOL(Quality of Life : 生活の質)を高めるがん治療方法として、放射線治療が注目されている。特に、周囲の正常組織への影響を極力抑えて、がんのみに線量を与える方法として、重粒子線がん治療など粒子線がん治療の高度化が進められている^[7]。しかし、治療計画作成から治療までの数週間間に腫瘍や周辺臓器の形状が変化してしまうリスクは否定できず、治療から数週間後の予後診断以外に、計画通りの照射が行われたかを検証する方法はない。そこで、線量集中性の高い粒子線治療の能力を最大限に引き出すために、PETを用いた照射野イメージング法が注目されている。

PET薬剤を事前投与する通常のPET検査とは異なり、患者体内において、入射粒子と患者側標的粒子の核破砕反応核を通じて生成される陽電子放出核種を画像化する。ここでは、炭素(¹²C)イオンを加速させて照射する重粒子線治療について、照射野イメージング法の原理を説明する。標的核破砕反応では、停止状態の陽電子崩壊核が入射粒子の飛跡に沿って生成される。一方、入射核破砕反応では、入射核の速度および方向を保存した飛行状態の陽電子崩壊核が生成され、その生成位置や核種などに依存した飛程付近で停止する。

図3は、照射によって標的の内部に生じる陽電子放出核種を求めた計算機シミュレーション^[8, 9]の例である。アクリル(Polymethyl methacrylate : PMMA)ファントム(模型)に、290 MeV/uの¹²Cベンシルビームを10⁷ particle per sec (pps)の強度にて10秒間照射しながら、その際中

にPET測定することを想定し、陽電子放出核の照射中10秒間における壊変数の分布を核種別に示している(図3(b))。 ^{11}C 、 ^{10}C 、 ^9C は、すべて陽電子放出核種であり、半減期は、それぞれ約20分、約19秒、約0.13秒である。ピーク部分は入射核破碎反応によるもの、ビーム上流側の土台部分は、標的核破碎反応によるものである。また、半減期約2分の陽電子放出核種である ^{15}O は、すべて標的核破碎反応によって生成されたものである。

最終目的は、計測可能な陽電子放出核種の分布(図3(b))から、線量分布(図3(a))、特に線量ピーク(ブラッグピーク)位置を推定することであるが、2つの課題を含んでいる。一つ目は、ピーク位置を含め、両者の分布は理論的に一致しないこと、二つ目は、生成される陽電子放出核種の放射能は通常のPET検査の1/100から1/1000とごく微量であるため、画像がノイズの影響を強く受けてしまう問題である。この2つの課題を踏まえたうえで、スキニング照射した標的中の線量分布を推定する研究が行われている^[8, 10]が、もっとも理想的な解決方法は、入射粒子自体を陽電子放出核種にしてしまうことである。図3(c)は、入射粒子を ^{12}C ではなく ^{11}C にした場合の陽電子放出核種分布である。 ^{11}C ビーム照射においても核破碎反応で陽電子放出核種が生成されるが、それらの分布よりも、一次粒子の ^{11}C 自体の分布がはるかに大きいため、陽電子放出核種の分布そのものが、ビーム停止位置とほぼ等しくなる。なお、陽子線治療では状況が異なり、画像化に利用できるのは、標的核破碎反応によって生じる陽電子放出核種のみである^[3, 11]。

あるため、画像がノイズの影響を強く受けてしまう問題である。この2つの課題を踏まえたうえで、スキニング照射した標的中の線量分布を推定する研究が行われている^[8, 10]が、もっとも理想的な解決方法は、入射粒子自体を陽電子放出核種にしてしまうことである。図3(c)は、入射粒子を ^{12}C ではなく ^{11}C にした場合の陽電子放出核種分布である。 ^{11}C ビーム照射においても核破碎反応で陽電子放出核種が生成されるが、それらの分布よりも、一次粒子の ^{11}C 自体の分布がはるかに大きいため、陽電子放出核種の分布そのものが、ビーム停止位置とほぼ等しくなる。なお、陽子線治療では状況が異なり、画像化に利用できるのは、標的核破碎反応によって生じる陽電子放出核種のみである^[3, 11]。

OpenPET小型試作機の開発と実証実験

重粒子線がん治療装置Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba(HIMAC)におけるコンセプト実証実験を目的とした、小動物サイズのOpenPET試作機を開発した(図4(a))^[12]。OpenPETでは、開放空間からの放射線は常に検出器に斜めに入射することになるが、従

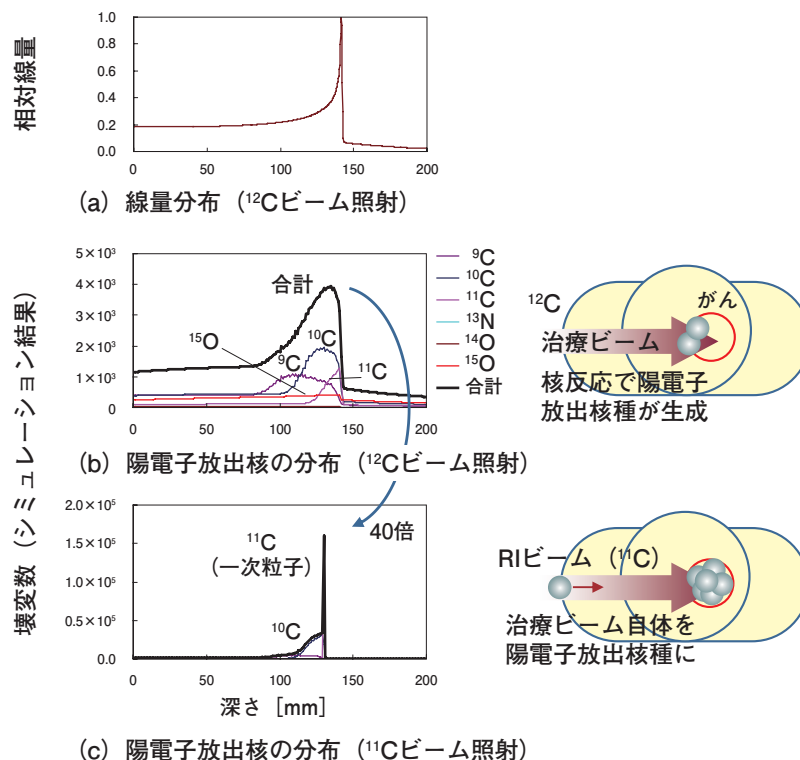


図3 重粒子線照射によってPMMAファントム中に生じる陽電子放出核種の分布を計算したシミュレーション結果。290 MeV/uの ^{12}C ビーム(a)を 10^7 ppsの強度にて10秒間照射している間の陽電子放出核種の壊変数の分布(b)。 (c)は、同条件で ^{11}C ビームを照射した結果。

来の放射線検出器は、放射線検出部であるシンチレータの厚みによって、斜め入射の放射線に対する位置分解能が低下してしまう問題があった。これに対し我々は、シンチレータの中の放射線検出位置を3次元的に検出できる独自のDepth-of-Interaction (DOI)検出器^[13]によって、画質を犠牲にすることなく開放化を実現した。本試作機のDOI検出器は、 $2.9 \times 2.9 \times 5.0 \text{ mm}^3$ のLGSO結晶($(\text{Lu, Gd})_2\text{SiO}_5$; 日立化成)を $14 \times 14 \times 4$ 段に配置したシンチレータブロックと光電子増倍管(H8500, 浜松ホトニクス)で構成される。そして、DOI検出器8個から構成される検出器リング(内径110 mm)を2本離して配置し、42 mm幅の開放領域(シンチレータブロック間距離)を確保した。実際の開放領域幅はガントリ部材の厚みにより多少狭くなるが、ヒト用サイズに相似拡大した場合、放射線治療に十分な20 cmから30 cmの開放領域幅に相当する。筐体は、PETエリアからHIMAC物理照射室へスムーズに移動できるようにキャスター式とし、また検出器リング中央位置の高さは、HIMACビームラインの床面高さと同じ1250 mmとした。プリアンプなどのフロントエンド回路は、通常のPET装置では検出器の直後に設置するが、小型試作機では、核破碎片による回路へのダメージを極力抑えるために、1.2 mのケーブルで検出器から延長し、遮

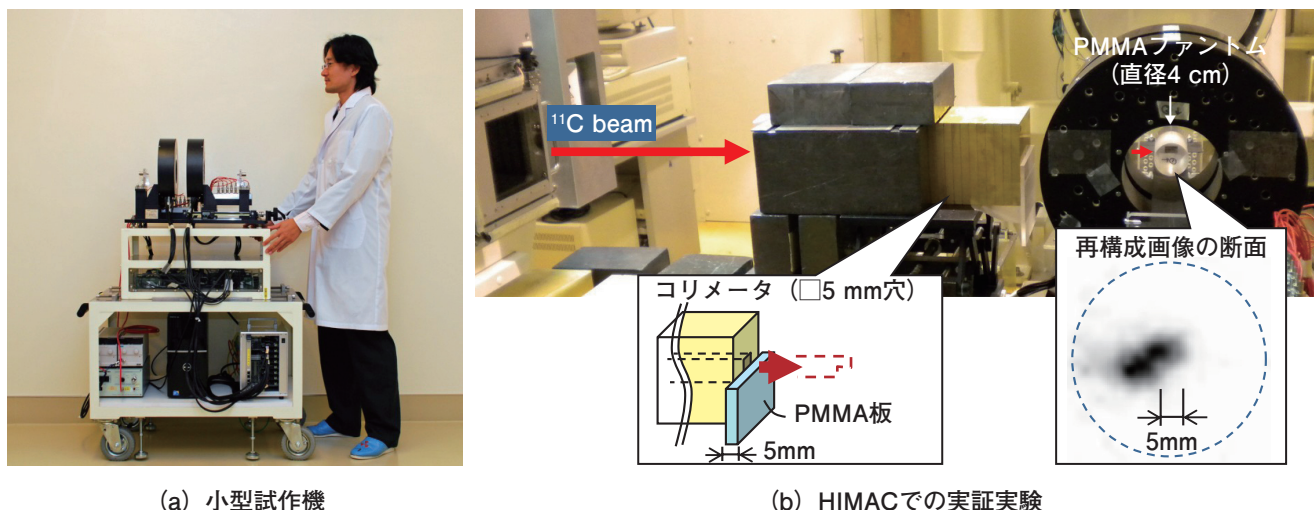


図4 開発した小型OpenPET試作機(a)とHIMACにおける照射野イメージングの実証実験結果(b)

蔽したケース内に収めるようにした。

重粒子線がん治療装置HIMACの二次ビームポートにて、標的内部のビーム停止位置を可視化できることをファントム実験にて実証した(図4(b))。具体的には、直径4 cmのPMMA円筒ファントムに、ビームの下半分の停止位置を5 mmだけずらすようにした¹¹Cビームを、 10^5 ppsの強度で20分間照射した。そして、照射中のPET計測データのみからでも、与えた5 mmの飛程差が明確に画像化できることが分かった。なお、今回の実験では、通常の¹²Cビームをベリリウムのターゲットに照射し、核破砕片から¹¹Cビームを抽出するシステムを利用した^[14]。しかし、現実的には、ビーム強度が弱いという問題があるため、臨床応用に向けたビーム生成法の抜本的改良が求められている。

おわりに

本稿で述べたOpenPETは、2つの検出器リングを離して配置することで開放空間を確保する方法である。この二重リング方式は、例えば頭部PET検査における心理的ストレスの低減や、検出器数を増やさずに体軸視野を拡張するなど^[15, 16]、さまざまな応用が期待できる。一方、照射野イメージングの応用に絞った場合、関心領域は治療ビームを当てる開放空間に限定されることから、開放空間とその両側の検出器リングを含めた長い視野を確保する二重リング方式は、必ずしも効率的な方法とは言えない。そこで我々は、第二世代OpenPETとして、図5に示すような、単一リング型のOpenPET (Single-Ring OpenPET : SROP)を考案している^[17]。SROPの検出器

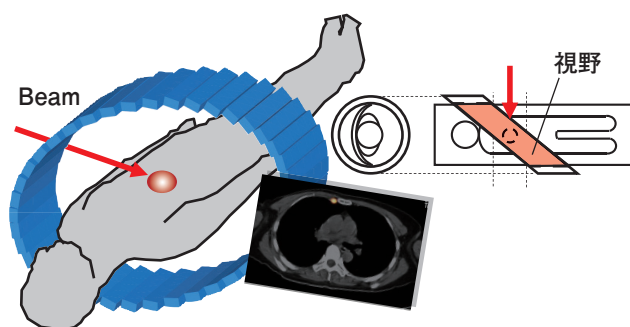


図5 治療イメージングに特化した第二世代OpenPETであるsingle-ring OpenPET(SROP)

配置は、円筒の両端を平行な2つの傾斜面で切り取ったような形をしている。一見、通常のリング型PET装置を単純に傾斜することと混同してしまうが、SROPは、より少ない検出器でより高い感度を達成できるほか、装置全体を小型化することも可能であり、治療イメージングに適した方法であると言える^[18]。現在、2016年3月までの完成を目指し、SROPのヒトサイズの実証機開発を進めている。

一方で、PETの弱点の一つは時間応答性だと言われてきた。これは、数分かけて放射線を計測し、その後さらに数分かけて画像再構成を行うためである。我々はこの問題を抜本改善するために、リアルタイムデータ転送システム^[19]とGeneral-Purpose computing on Graphics Processing Units (GPGPU)による、世界初のリアルタイムPETイメージングを目指した研究を行っている。GPGPUは、パソコンの画像処理機能であるGPUの演算資源を画像処理以外の目的に応用する技術を指し、近年、これを用いた画像再構成演算の高速化が注目されている^[20]。我々はこれまでに、OpenPET小型試作機にリアル

タイムPETイメージングシステムの実装を試み、約2秒の遅延で、毎秒2フレームの3次元PETイメージングを達成している^[19]。今後、画像再構成演算のさらなる高速化を図り、時間応答性をもっと高める予定である。

リアルタイムPETイメージングが実現できれば、OpenPETと組み合わせることによって、腫瘍そのものを直接見ながらの患者位置決めや、動く腫瘍の追跡が可能になると期待する。この場合、たとえばFDGなどPET薬剤を事前投与することで、ターゲットを可視化する。これは、粒子線治療に限らず、放射線治療一般に応用できる方法である。また、粒子線治療に限れば、画像差分などの手法でFDGの分布と、治療ビームあるいは核破砕反応により生じた陽電子放出核種の分布を分離することで、ターゲットを見ながら、かつ治療ビームを見ながら行う、安全・安心・確実な粒子線がん治療の実現に繋がると期待される。

謝辞

本研究は、放医研・分子イメージング研究センター・生体イメージング技術開発研究チームを中心とし、放医研・重粒子医学センター、千葉大学、東京工業大学、東京大学、浜松ホトニクスとの協働による成果である。本研究の一部は、平成22-24年度科学研究費補助金 基盤研究(A)課題番号22240065の支援を受けて行われた。

参考文献

- [1] Pawelke J, et al.: In-beam PET imaging for the control of heavy-ion tumour therapy, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **44**, 1492-1498 (1997)
- [2] Iseki Y, et al.: Positron camera for range verification of heavy-ion radiotherapy, *Nucl. Instrum. Methods Phys., Res. A* **515**, 840-849 (2003)
- [3] Nishio T, et al.: Dose-volume delivery guided proton therapy using beam ON-LINE PET system, *Med. Phys.*, **33**, 4190-4197 (2006)
- [4] Kawachi K, et al.: Kinetic analysis of carbon-11-labeled carbon

- dioxide for studying photosynthesis in a leaf using positron emitting tracer imaging system, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **53**, 2991-2997 (2006)
- [5] Surti S, Karp J S.: Design considerations for a limited angle, dedicated breast, TOF PET scanner, *Phys. Med. Biol.*, **53**, 2911-2921 (2008)
- [6] Yamaya T, et al.: A proposal of an open PET geometry, *Phys. Med. Biol.*, **53**, 757-773 (2008)
- [7] Noda K, et al.: New accelerator facility for carbon-ion cancer therapy, *J. Radiat. Res.*, **A 48** Sup. 43-54 (2007)
- [8] Inaniwa T, et al.: Quantitative comparison of suitability of various beams for range monitoring with induced β^+ activity in hadron therapy, *Phys. Med. Biol.*, **50**, 1131-1145 (2005)
- [9] Sihver L, et al.: Total reaction and partial cross section calculations in proton-nucleus ($Z_1 \leq 26$) and nucleus-nucleus reactions (Z_2 and $Z_1 \leq 26$), *Phys. Rev., C* **47**, 1225-1236 (1993)
- [10] Nakajima Y, et al.: Approach to 3D dose verification by utilizing autoactivation, *Nucl. Instr. Meth. in Phys. Res., A* **648**, S119-121 (2011)
- [11] Nishio T, et al.: Experimental verification of proton beam monitoring in a human body by use of activity image of positron-emitting nuclei generated by nuclear fragmentation reaction, *Radiol Phys Technol.*, **1**, No. 1, 44-54 (2008)
- [12] Yamaya T, et al.: Development of a small prototype for a proof-of-concept of OpenPET imaging, *Phys. Med. Biol.*, **56**, 1123-1137 (2011)
- [13] Tsuda T, Murayama H, Kitamura K, Yamaya T, Yoshida E, Omura T, Kawai H, Inadama N and Orita N.: A four-Layer depth of interaction detector block for small animal PET, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **51**, 2537-2542 (2004)
- [14] Urakabe E, et al.: Spot scanning using radioactive ^{11}C beams for heavy-ion radiotherapy, *Japan. J. Appl. Phys.*, **40**, 2540-2548 (2001)
- [15] Yamaya T, et al.: Simulation studies of a new 'OpenPET' geometry based on a quad unit of detector rings, *Phys. Med. Biol.*, **54**, 1223-1233 (2009)
- [16] Yamaya T, et al.: A multiplex "OpenPET" geometry to extend axial FOV without increasing the number of detectors, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **56**, 2644-2650 (2009)
- [17] Kinouchi S, et al.: Simulation Design of a Single-Ring OpenPET for in-Beam PET, *2011 IEEE NSS-MIC, MIC15*, S-275 (2011)
- [18] Tashima H, et al.: A single-ring OpenPET enabling PET imaging during radiotherapy, *Phys. Med. Biol.*, **57**, 4705-4718 (2012)
- [19] Tashima H, et al.: Real-time Imaging System for the OpenPET, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **59**, 40-46 (2012)
- [20] Kinouchi S, et al.: Multi-GPU based acceleration of a list-mode DRAMA toward real-time OpenPET imaging, *Fully 3D 2011 Proceedings*, 37-40 (2011)
- [21] T. Nishio, A. Miyatake, T. Ogino, K. Nakagawa, N. Saijo, H. Esumi, "The development and clinical use of a beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port in proton therapy," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **76** (1), 277-286 (2010).



山谷 泰賀

Taiga YAMAYA

独立行政法人 放射線医学総合研究所
チームリーダー
博士(工学)