

NUCLEAR MEDICINE IN CLINIC

臨床核医学

2019

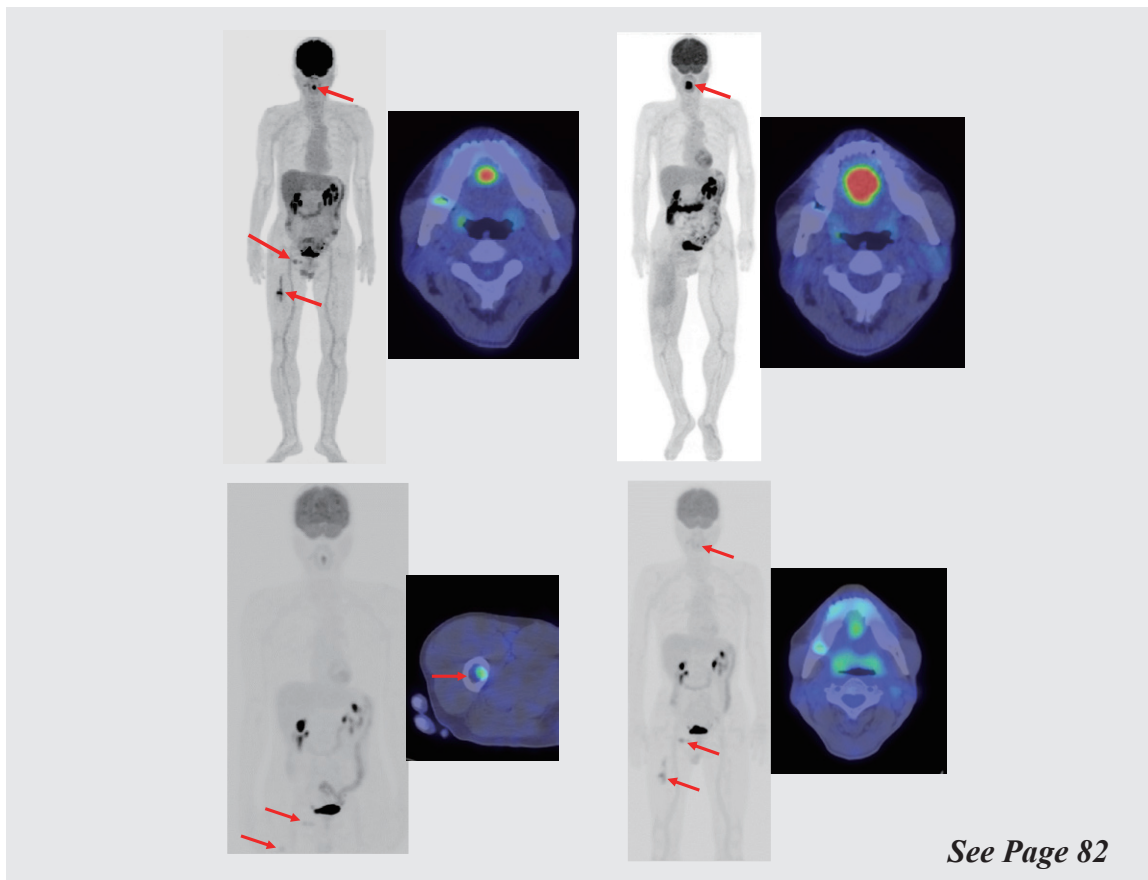
Vol.52 No.6

11月号 81~96頁

放射線診療研究会

1968年創刊通算252号(奇数月刊行)

<http://www.meteo-intergate.com>(本誌論文検索用)



See Page 82

ホームページ・Online版 www.rinshokaku.com

[症例クイズ] 出題編(第916回 放射線診療研修会 報告)	82
須山 淳平	
[講演] 頭部外傷によるタウ病変の可視化に向けて: ¹¹ C-PBB3-PETを用いた検討 ...	86
高畑 圭輔	
[連載 核医学物理] PET装置の開発 その3.電子回路編	91
高橋 美和子	

症例クイズ

出題編(第916回 放射線診療研修会 報告)

須山 淳平¹⁾ SUYAMA Jumpei 福島 賢慈²⁾ FUKUSHIMA Kenji 橋本 順³⁾ HASHIMOTO Jun
 内山 眞幸⁴⁾ UCHIYAMA Mayuki 伊藤 公輝⁵⁾ ITO Kimiteru

第916回放射線診療研究会(2019年7月1日)にて、昨年に引き続き症例検討会が行われました。放射線診療研究会の症例検討会は、出題者がクイズ形式で症例ごとに設問を出題し、会場の先生方4~5名程に選択肢の番号札を挙げ解答していただき、その後ディスカッションする形式で行われています。今回は、福島賢慈先生、内山眞幸先生、

伊藤公輝先生の3名の先生方にご出題いただいた大変興味深い症例について検討がなされました。各症例につき、症例と実際の設問を提示いたします。本文面は司会の須山が作成し、出題者の先生方にチェックをいただいております。本号に問題を呈示し、次号に解答と解説を掲載します。

【出題1】(出題：福島賢慈先生)

症 例：60歳代男性
 主 訴：労作時息切れ
 冠危険因子：高血圧

運動負荷心筋シンチ(Tc-99m-tetrofosmin 使用)を図1に示す。

図1 a

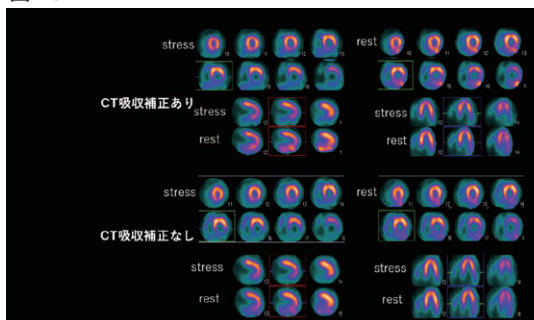


図1 b

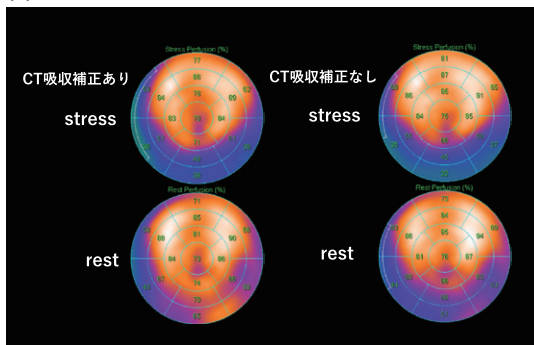


図1 c

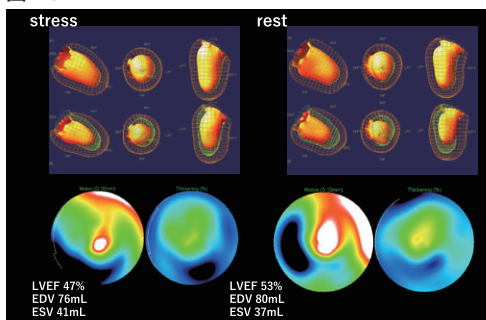


図1 a SPECT画像
 b polarmap画像
 c QGS 心機能解析

- 1) 杏林大学医学部放射線医学教室 〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2
 TEL : 042-247-5511 FAX : 042-276-0361 E-mail : suyama@ks.kyorin-u.ac.jp
 Kyorin University, School of medicine, Department of radiology.
- 2) 埼玉医科大学国際医療センター核医学科
- 3) 東海大学医学部専門診療学系画像診断学
- 4) 東京慈恵医科大学放射線医学講座
- 5) 国立がん研究センター中央病院放射線診断科

図2a

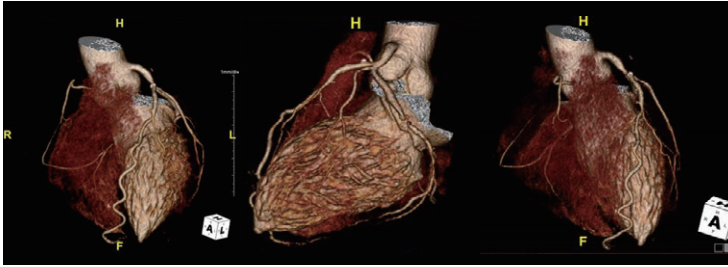
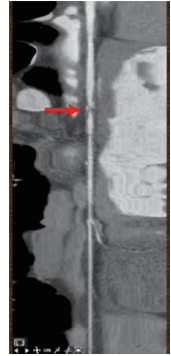


図2 a volume rendering
b 回旋枝 curved MPR
c 回旋枝 curved MPR stretched view

図2b



図2c



〈問題1〉 所見として考えられるは以下のいずれか？

- (1) 左回旋枝の病変が考えられる。
- (2) 右冠動脈の病変が考えられる。
- (3) 冠動脈走行として非典型的でサルコイドーシスなども鑑別に挙げられる。
- (4) 心室瘤や憩室などの形態異常であろうか？
- (5) 吸収補正で改善し、安静像では心外集積もあり artifact では？

〈問題2〉 次のステップとして以下のいずれの検査をすすめるか？

- (1) 冠動脈造影

- (2) 心臓 MRI の遅延造影
- (3) 心臓 MRI の遅延造影と冠動脈 MRA
- (4) 冠動脈 CT で走行の確認
- (5) 経過観察

〈問題3〉 冠動脈 CT の所見を図 2 に示す。所見として考えられるは以下のいずれか？

- (1) 右冠動脈の起始部からの閉塞
- (2) 左回旋枝の高度狭窄(右冠動脈低形成)
- (3) 右冠動脈の起始部閉塞と左回旋枝の高度狭窄
- (4) 左回旋枝に病変があるが SPECT 所見と合致しない

【出題2】 (出題：内山眞幸先生)

症例 1：0 歳 4 か月 女児

単心房，両大血管右室起始症(DORV)，肺動脈閉鎖症(PA)，動脈管開存症(PDA)があり，肺血流シンチグラフィ(Tc-99m-MAA)が施行された。胸部単純 X-P(図 3)，肺血流シンチグラフィ(図 4)を示す。肺血流シンチグラフィでは，シャント率 32.6% の強い右左シャントを認めた。



図3 胸部単純 X 線写真真正面像

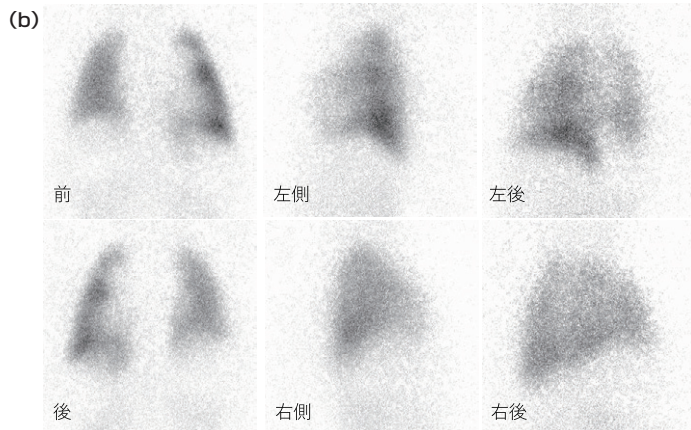
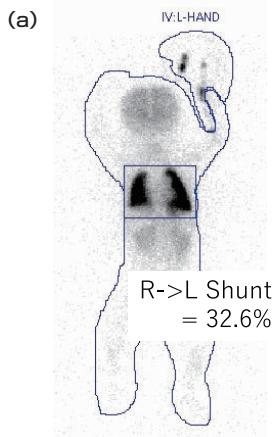


図4 肺血流シンチ a 全身像 b 胸部 planar 像

〈問題1〉撮影する順番として好ましいのはどれか

- (1) a. 全身像 → b. 胸部 planar 像
- (2) b. 胸部 planar 像 → a. 全身像
- (3) どちらでもよい。

症例1の経過観察。Fontan術後7歳6か月時の画像を提示する。

胸部単純X線写真(図5)では、術後変化と心形態変化を認める。蛋白漏出シンチグラフィ(図6)では経時的に移動する異常集積が認められる。小児先天性心疾患Fontan術後で蛋白漏出性胃腸症の合併が多く、蛋白漏出シンチが有用である。高い中心静脈圧によるリンパ管内圧の亢進、低心拍出量状態による腸管血管抵抗の上昇から生じる腸管粘膜状態の変化や、様々な原因から惹起された免疫性・炎症性機序により腸管粘膜バリアーの破綻等が原因として考えられている¹⁾。

症例2: 15歳女児, 低タンパク血症にて蛋白漏出シンチグラフィを施行, 図7に示す。

〈問題2〉本症例の基礎疾患であり, かつ関東近郊に存在するとある小児病院で過去5年間の蛋白漏出シンチ陽性例の基礎疾患で最も多かったのは?

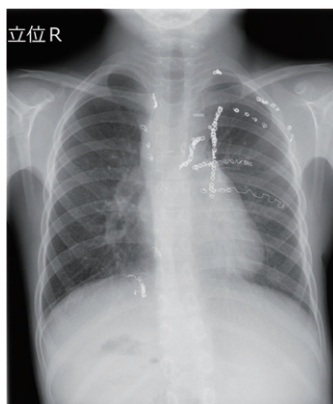


図5 胸部単純X線写真 正面像

- (1) 先天性心疾患
- (2) クロウン病
- (3) SLE
- (4) 潰瘍性大腸炎

《参考文献》

- 1) 栗田佳彦, 馬場健児, 近藤麻衣子, ほか: Fontan手術後に発症する蛋白漏出性胃腸症の予後に関する検討. 日本小児循環器会誌 2017;33: 202-210



図6 蛋白漏出シンチグラフィ

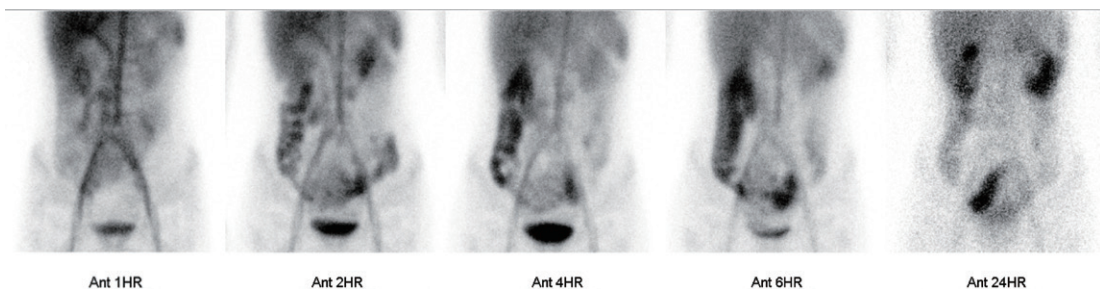


図7 蛋白漏出シンチグラフィ 15歳 SLE症例

【出題3】(出題: 伊藤公輝先生)

60歳代 男性

現病歴: 50歳代後半に悪性腫瘍と診断された。局所進行の原発巣手術を施行した後, 化学療法を施行した。その後数年間は再発を認めなかったが, 経過観察中の画像検査にて右大腿骨, 右閉鎖筋と肺に病変が出現した。

既往歴・家族歴: 特記すべき事項無し。

初診時のPET/CT画像を図8に示す。

〈問題1〉FDGの生理的集積の頻度が低い部位はどこか。

- (1) 舌下腺
- (2) 舌筋
- (3) 軟口蓋
- (4) 口蓋扁桃
- (5) 舌扁桃

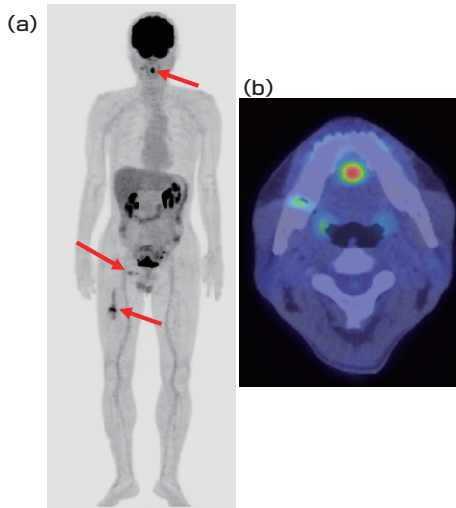


図8 初診時 FDG-PET/CT
(a) 全身像 (b) 右大腿部のPET - CT fusion画像

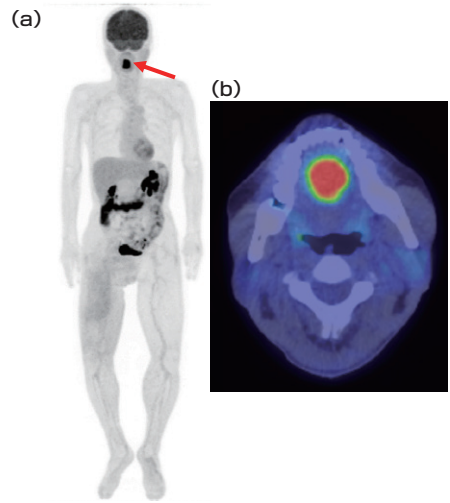


図9 5か月後 FDG-PET/CT
(a) 全身像 (b) 舌部PET - CT fusion画像

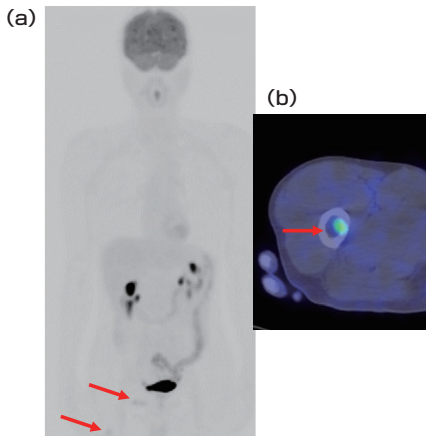


図10 8か月後 FDG-PET/CT
(a) 全身像 (b) 舌部PET - CT fusion画像

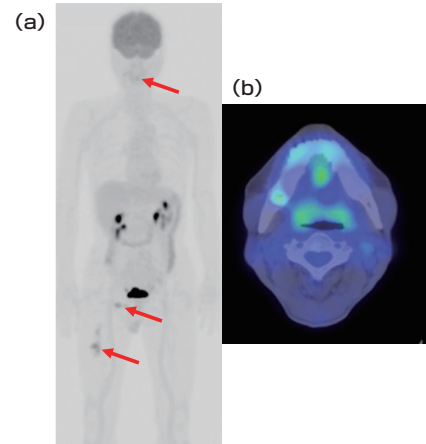


図11 14か月後 FDG-PET/CT
(a) 全身像 (b) 舌部PET-CT fusion画像

その後、化学療法を開始し、肺転移は消失したが大腿骨転移と閉鎖筋の病変は増大した。

大腿骨転移と閉鎖筋の病変に対し放射線照射後、化学療法を施行した。その数か月後に舌の動かしにくさを自覚、構音障害と嚥下紹介も出現した。PET/CTでは舌にFDG異常集積を認め、生検を行った。

経過中のPET-CT画像を示す。

図9 治療後5か月 化学療法後のPET/CT

図10 治療後8か月 内閉鎖筋病変と大腿骨病変照射前

図11 治療後14か月 内閉鎖筋病変と大腿骨病変照射後

〈問題2〉本症例の舌病変の診断はどれか？

- (1) 良性腫瘍
- (2) 悪性腫瘍
- (3) 炎症

- (4) 生理的集積
- (5) その他

〈問題3〉口腔における転移性腫瘍の発生頻度はどれか？

- (1) 0.001%
- (2) 0.01%
- (3) 0.1%
- (4) 1%
- (5) 10%

〈問題4〉口腔転移の頻度が稀な原発巣はどれか？

- (1) 肺
- (2) 腎
- (3) 乳房
- (4) 皮膚
- (5) 膵

講演

頭部外傷によるタウ病変の可視化に向けて： ^{11}C -PBB3-PETを用いた検討In vivo imaging of tau depositions in traumatic brain injury: A PET study with ^{11}C -PBB3

高畑 圭輔 TAKAHATA Keisuke

Keywords : ^{11}C -PBB3, tau imaging, chronic traumatic encephalopathy, dementia pugilistica

《1. アミロイドPETからタウPETへの転換》

最初のアミロイドPET薬剤である ^{11}C -PiB (Pittsburgh Compound-B)によるアルツハイマー病(AD)の臨床画像所見が報告されたのは、2002年である。アミロイドPETは、脳内のタンパク質蓄積を初めて可視化し、しかも死後脳による病理診断と高い一致率を示すなど大きな成功を収めた。しかしながら、アミロイドPETによって評価したアミロイド蓄積量は発症前にすでにプラトーに達しており、発症予測のためのイメージングバイオマーカーとしての価値はあるものの、アミロイドPETによってADの進行度を判定するのは困難である。ADにおいて進行度や症候と密接に関連する病理学的所見は、脳内タウ蓄積であると考えられている。脳内タウ蓄積は、進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症、前頭側頭葉変性症の一部における中核的病理所見でもある。こうした背景から、生体内でタウ蓄積を可視化するためのイメージング薬剤の開発が進められてきた。

アミロイドPETの開発から約10年が経過した2013年に、世界で最初のタウイメージング薬剤の一つである ^{11}C -PBB3 (pyridinyl-butadienyl-benzothiazole 3)が、著者の所属する放射線医学総合研究所において開発された²⁾。同時期に、東北大学が開発したTHK系列の ^{18}F -THK5351³⁾、米国で開発された ^{18}F -T807/AV1451⁴⁾ (flotaucipir)などのタウイメージング薬剤も発表された。こうした「第一世代タウトレーサー」と呼ばれる複数のタウPET薬剤がほぼ同時期に発表されたのは、極めて興味深い現象である。以後、急速にタウ

PETの疾患データが蓄積されるとともに、現在は第二世代タウトレーサーが使用され始めている。

《2. 頭部外傷によるタウの可視化を目指した経緯》

著者の所属する研究部で ^{11}C -PBB3が開発されるよりも少し前の時期に、米国からコンタクトスポーツと脳内タウ蓄積の関連を示唆する不穏な報告が相次いでなされた。アメリカンフットボールやアイスホッケーなどのコンタクトスポーツで活躍した選手が引退後に自殺や殺人を犯すなどの悲惨な出来事が続いていること、亡くなった選手らの脳を病理解剖によって調べたところ、いずれも脳内に多量のタウタンパク質が蓄積していたことが、センセーショナルに報道されたのである。元々、ボクシングなどの激しい頭部打撃をともなうスポーツがボクサー脳症と呼ばれる遅発性脳障害を引き起こすことは1世紀近く前から知られていたが⁵⁾、ボクシングなどの限られたスポーツによって生じるものと信じられており、頭部外傷による遅発性脳障害は長い間世間の注目を浴びることはなかった。しかしながら、NFL選手が、引退後に認知機能低下や精神症状を呈し、死後に脳を調べたところタウの蓄積が多量に認められたという事実は、アメリカンフットボールを国技のようにみなす米国民に大きな衝撃を与えた⁶⁾。アメリカンフットボールが遅発性脳障害を引き起こすか否かという問題は、米国内で激しい議論を巻き起こし、その過程は映画「コンカッション」(2015年)に克明に描写された。その後、アイスホッケーや

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部
〒263-8555 千葉県稲毛区穴川4-9-1

TEL : 043-206-3251 FAX : 043-253-0396 E-mail: takahata.keisuke@qst.go.jp

Department of Functional Brain Imaging Research, National Institute of Radiological Sciences (NIRS), National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST)

	健常者	頭部外傷患者		
		頭部外傷患者全体	遅発性脳障害の有無	
			遅発性脳障害あり	遅発性脳障害なし
人数	15	27	14	13
年齢(歳)	43.4 ± 14.4	44.8 ± 12.5	47.5 ± 15.5	41.9 ± 6.7
性別(男性/女性)	10/5	23/4	12/2	11/2
教育年数		14.0 ± 2.2	13.4 ± 1.6	14.5 ± 2.3
[¹¹ C]PiB陽性者数(名)	0	1	1	0
受傷機転	-	反復性軽度頭部外傷: 13 重度頭部外傷: 14	反復性軽度頭部外傷: 6 重度頭部外傷: 8	反復性軽度頭部外傷: 7 重度頭部外傷: 6
局在脳損傷	N/A	6	3	3
初回頭部打撃からの年数	N/A	21.1 ± 13.9	23.1 ± 15.1	23.0 ± 11.9
精神科臨床診断	0		アルコール依存症: 1 物質乱用: 1 精神病: 7 うつ病: 1	アルコール依存症: 1
神経内科臨床診断	0		パーキンソン病: 1 てんかん: 3 認知症: 4	てんかん: 2

ラグビーなど様々なスポーツで遅発性脳障害が引き起こされることが明らかとなり、いずれのケースも脳内にタウが過剰に蓄積するタウオパチーであるという共通点を有していたことから、かつてボクサー脳症と呼ばれていた遅発性脳障害は、現在では慢性外傷性脳症(chronic traumatic encephalopathy: CTE)というより一般的な名称で呼ばれている。

著者は、頭部外傷や神経変性疾患によって引き起こされる器質性精神障害を専門としていたことから、米国から発せられた頭部外傷による遅発性脳障害に関する一連の報告や報道に注目していた。そうした時期に¹¹C-PBB3が開発されたことが大きな契機となり、生体内でタウを可視化するPET技術が、慢性外傷性脳症の早期診断や将来の治療薬開発にとって有用な技術になるのではないかと考え、頭部外傷による遅発性脳障害を標的としたタウPET研究を開始した。

《3. ¹¹C-PBB3を用いた頭部外傷のタウイメージング研究》

本研究には、頭部外傷患者31名と健常者16名が参加した。このうち、MRIまたはPETを撮像することのできなかった対象者を除外し、最終的に頭部外傷患者27名(平均44.8歳)と健常者15名(平均43.4歳)のデータについて解析を行なった。頭部外傷の患者は、慶應義塾大学病院およびその関連施設にて募集し、健常者は量研のボランティア募集システムを介して募集を行った。脳しんとうなどの反復性軽度頭部外傷だけでなく、交通外傷などの単発の重度頭部外傷も、脳内タウ蓄積を引

き起こすという報告⁷⁾があることから、我々は幅広いタイプの頭部外傷患者を対象とした。PET撮像は放射線医学総合研究所に設置されたBiograph mCT flow (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)によって行われ、最終的に、コンタクトスポーツ(ボクシング、レスリング、格闘技など)による反復性軽度頭部外傷13名、交通事故や転落による重度頭部外傷14名のデータを得た。頭部外傷患者全体における初回受傷からの期間は平均して約21年であった。臨床評価として、全ての頭部外傷患者に対して頭部外傷による遅発性脳障害(traumatic encephalopathy syndrome: TES)に対する操作的診断基準⁸⁾に基づいた評価を行った。その結果、頭部外傷患者群の約半数(14名)が遅発性脳障害の症状を有すると診断された。

《4. PETによるタウ病変の定量について》

ADのタウ病変は、小脳灰白質を参照領域とするstandard uptake value ratio (SUVr法)によって定量するのが通常である。小脳灰白質を参照領域とするのは、同部位がタウ病理に侵されにくいという病理学的観察所見に基づいている。臨床研究では特定の関心領域(ROI)を定義し、その領域内に含まれる全ボクセルのSUVr値の平均値を算出して、同じ条件で撮像した健常者や他の疾患患者と群間比較を行うことが多い。しかしながら、頭部外傷によって引き起こされるタウ病変の定量に関しては、(1)小脳にもタウ病変が出現しうるため、小脳皮質を参照領域とすると過小評価につながる可能性がある、(2)タウ病変が高密度かつびまん性(diffuse)に蓄積するADと異なり、頭部

外傷によるタウ病変は病変が小規模かつまばら (patchy) に散在するのが特徴であり、ROI内のSUVR値を比較する手法では外傷によって引き起こされたタウ病変を捉えきれない可能性がある、という問題点があった。

こうした問題に対処するため、我々は頭部外傷患者の脳内タウ病変をPETで検出するための工夫を行った。まず、上記の(1)の問題については、進行性核上性麻痺などの神経変性疾患にも当てはまる、タウPETにおける重要な問題であることから、我々は大脳皮質全体から一定の基準で参照領域を抽出してタウ蓄積を定量する参照領域抽出法を考案した⁹⁾。参照領域抽出法においては、まず小脳灰白質を参照領域として multilinear reference tissue model (MRTMo)¹⁰⁾ によって BP^*_{ND} 値を算出し、健常者の大脳皮質における全ボクセルの BP^*_{ND} 値の度数分布図(ヒストグラム)を作成する。次に、度数分布図上の一定範囲 (BP^*_{ND} 値が $-2SD \sim 2SD +$ 半値全幅)にあるボクセルを参照領域として抽出し、再度MRTMoにより BP^*_{ND} 値を算出する。ほぼ同一の参照領域の決定法は、flotaucipirを用いた研究でも採用されている¹¹⁾。(2)の問題に対しては、patchyに分布する頭部外傷によるタウ病変を鋭敏に検出するための対処として、ROI内のSUVR値や BP^*_{ND} 値を比較する方法に代えて、関心領域内で一定のカットオフ値を超えるボクセルのみを抽出して、ボクセルの容積と BP^*_{ND} 値を乗じた値の総和を、

^{11}C -PBB3 binding capacity (cm^3)として計算する手法を採用した。

$$^{11}C\text{-PBB 3 binding capacity} = \Sigma (\text{individual voxel } BP^*_{ND} \times \text{voxel volume})$$

^{11}C -PBB3 binding capacity は、膵臓の β 細胞のような patchy に散在する標的をPETで検出するために考案された技術を応用したものであり¹²⁾、同様の手法が最近報告されたPET研究でも用いられている¹³⁾。こうした頭部外傷のタウ病変に特化した定量法を採用するに当たって、我々は従来 のSUVRや BP^*_{ND} 値を用いた解析結果との照合を行い、タウ蓄積の指標として妥当であるだけでなく、従来法よりも鋭敏に頭部外傷の症候と関連することを示した¹⁴⁾。

《5. 本研究で得られた結果》

代表的な頭部外傷患者および健常者の ^{11}C -PBB3 による BP^*_{ND} パラメトリックイメージを図1に示す。健常者に比較して、頭部外傷患者は、脳の広範囲で ^{11}C -PBB3の集積増加を認めた。また、 ^{11}C -PBB3の集積増加は遅発性症候ありと診断された患者はそうでない患者よりも ^{11}C -PBB3の集積増加が顕著であった。

次に頭部外傷群と健常群とで、 ^{11}C -PBB3 binding capacityを比較したところ大脳の灰白質 ($p < 0.001$)、白質 ($p = 0.01$) 共に頭部外傷群での

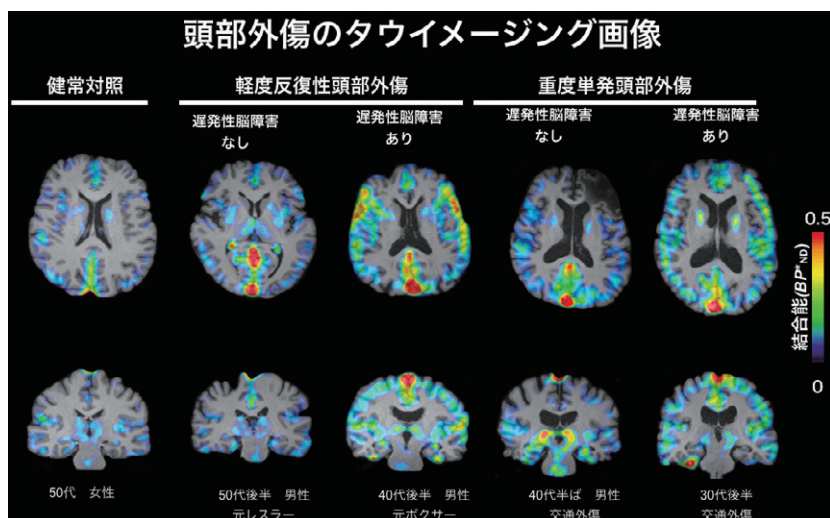


図1 代表的な頭部外傷患者におけるタウ蓄積 ^{11}C -PBB3 PETで調べた結果、頭部外傷患者においては、健常者と比較して、脳の広範囲にタウが蓄積していた。

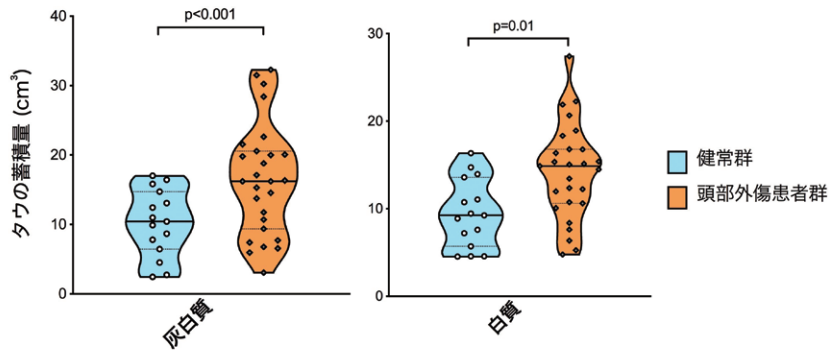


図2 健常群と頭部外傷群との比較

頭部外傷患者群においては、同年代の健常群と比較して、灰白質および白質の双方でタウ蓄積量が増加していた。

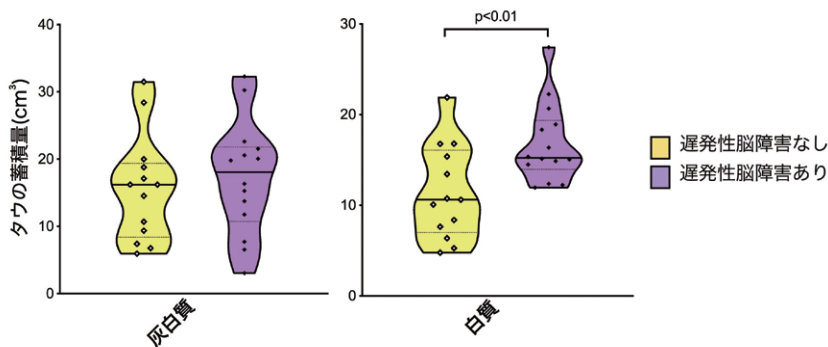


図3 遅発性脳障害の症状の有無で比較したタウ蓄積量

遅発性脳障害の症状を持つ頭部外傷患者においては、症状のない患者と比較して、タウ蓄積量が増加していた。

$^{11}\text{C-PBB3}$ binding capacityの増加を認めた(図2)。なお、タウの蓄積量は、反復性軽度頭部外傷と重度単発頭部外傷患者で差は認めなかった。

次に頭部外傷患者を、遅発性症候をもつ頭部外傷患者と遅発性症候をもたない2群に分け、両群の $^{11}\text{C-PBB3}$ binding capacityを比較した。その結果、遅発性症候をもつ頭部外傷群は、遅発性症候をもたない患者群に比べて白質($t = 2.96, p < 0.01$)における $^{11}\text{C-PBB3}$ binding capacityが高いことが明らかとなった(図3)。白質内部では、灰白質との境界部に近い白質表層部においてより多くのタウ蓄積が認められた。この所見は、これまでに報告されてきた神経病理学的知見とも一致する結果であった。前頭葉における領域別にみると、前頭葉内側部白質において両群で有意差が認められた($F_{1,25} = 26.1, p < 0.01$)。

最後に、遅発性脳障害の症状とタウ蓄積量との関連を検討したところ、白質における $^{11}\text{C-PBB3}$ binding capacityが簡易精神病症状評価尺度

(Brief psychotic rating scale: BPRS)によって評価した精神病症状の重症度と相関していた($r = 0.46, p = 0.009$)。その他の領域における $^{11}\text{C-PBB3}$ binding capacityと神経心理検査との間で有意な相関は認めなかった(図4)。

以上の結果より、受傷後長期間が経過した頭部

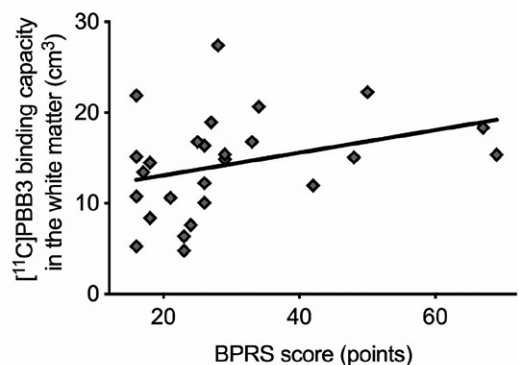


図4 脳内タウ蓄積量と遅発性の精神病症状との関連
白質のタウ蓄積量が多いほど精神病症状が重度となっている($r = 0.46$)。

外傷患者では、健常者に比較して脳の広範囲でタウ蓄積量が増加していること、また白質におけるタウ蓄積が遅発性脳障害の症状と関連していることが明らかとなった。

《6. 第二世代タウトレーサーを用いた研究》

本研究は、頭部外傷により引き起こされる遅発性脳障害の原因である脳内タウの蓄積を様々なタイプの頭部外傷患者の生体内にて可視化することに初めて成功するとともに、頭部外傷による遅発性脳障害の症状発現機序の一端を明らかにした点で重要であると考えられる。しかしながら、本研究で採用した¹¹C-PBB3は静脈洞への非特異的集積、脈絡叢や基底核への off-target binding、低いS/N比による画像コントラストの低さ、代謝的な不安定性などが課題であり、単一症例レベルでの正確な評価・診断は困難である。これらの課題を解決するため、放医研では次世代タウトレーサーである¹⁸F-PM-PBB3を開発した。¹⁸F-PM-PBB3は、¹¹C-PBB3に比較して、非特異的集積の減少、高い画像コントラスト、代謝的安定性を示し、アルツハイマー病のみならず、幅広いタウオパチーのタウ病変を捉えられることが示されており、単一症例レベルでの診断を可能とすることが期待されている。

《参考文献》

- 1) 石井 賢二. 病態理解と薬剤開発におけるアミロイドPET 検査の現状. 老年期認知症研究会誌 18. 2011:84-88.
- 2) Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. Imaging of Tau Pathology in a Tauopathy Mouse Model and in Alzheimer Patients Compared to Normal Controls. *Neuron*. 2013; 79(6):1094-1108.
- 3) Harada R, Okamura N, Furumoto S, et al. 18F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer Disease. *J Nucl Med*. 2016;57(2): 208-214.
- 4) Xia C-F, Arteaga J, Chen G, et al. [(18F)T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2013;9(6):666-676.
- 5) Martland HS. PUNCH DRUNK. *JAMA*. 1928; 91(15):1103.
- 6) McKee AC, Stein TD, Nowinski CJ, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy. *Brain*. 2013;136(Pt 1):43-64.
- 7) Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Widespread τ and amyloid- β pathology many years after a single traumatic brain injury in humans. *Brain Pathol*. 2012;22(2): 142-149.
- 8) Montenigro PH, Corp DT, Stein TD, Cantu RC, Stern RA. Chronic Traumatic Encephalopathy: Historical Origins and Current Perspective. *Annu Rev Clin Psychol*. 2015;11(1):309-330.
- 9) Kimura Y, Endo H, Ichise M, et al. A new method to quantify tau pathologies with ¹¹C-PBB3 PET using reference tissue voxels extracted from brain cortical gray matter. *EJNMMI Research*. 2016;6(1):1-6.
- 10) Ichise M, Ballinger JR. From graphical analysis to multilinear regression analysis of reversible radioligand binding. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16(4):750-752.
- 11) Southekal S, Devous MD, Kennedy I, et al. Flortaucipir F 18 Quantitation Using Parametric Estimation of Reference Signal Intensity. *J Nucl Med*. 2018;59(6):944-951
- 12) Ichise M. Methods for diagnosising diseases and evaluating treatments therefor using PET. *United States Patent* 8,652,440 B2. 2014
- 13) Gorgoraptis N, Li LM, Whittington A, et al. In vivo detection of cerebral tau pathology in long-term survivors of traumatic brain injury. *Science Translational Medicine*. 2019;11(508)
- 14) Takahata K. PET-detectable tau pathology correlates with long-term neuropsychiatric outcomes in patients with traumatic brain injury. *Brain*. 2019;142(10):3265-3279.

連載 核医学物理

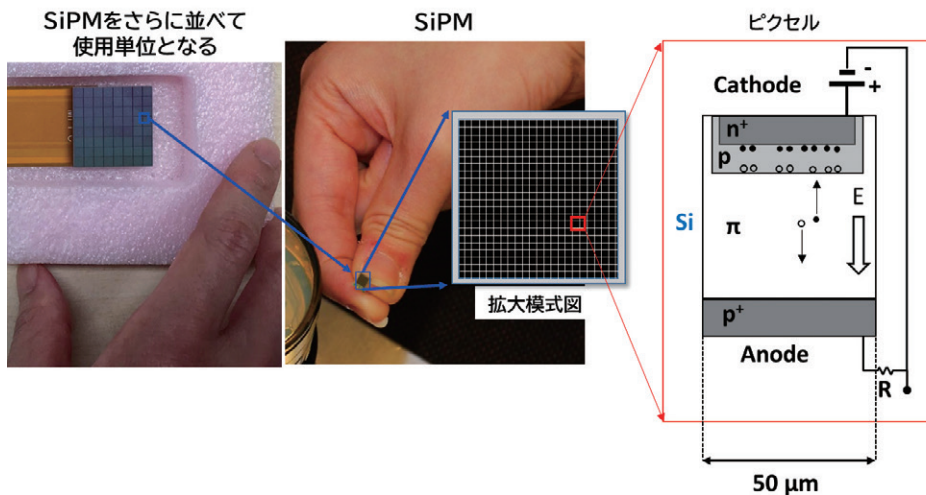
PET装置の開発 その3.電子回路編

高橋 美和子 TAKAHASHI Miwako 錦戸 文彦 NISHIKIDO Fumihiko 山谷 泰賀 YAMAYA Taiga

本連載の前々回では、シンチレータ結晶を使って、消滅放射線を数eVのエネルギーを持つ複数のシンチレーション光に変換しました。続いて前回では、その可視光を受光素子によって電子に変換しました。電子は、受光素子にかけられている電圧によって移動し、電流として出力されます。

Q. PETは、放出された陽電子と電子の対消滅によって“同じエネルギー(=511keV)”の消滅放射線を“ほぼ正反対の方向”に“同時”に放出するという物理現象を利用しています。この物理現象を捉えるためには、検出した放射線のエネルギー情報、位置情報、時間情報が必要になります。どうやって受光素子からこれらの情報を引き出すのでしょうか？

A. もう一度、PETにおける放射線検出について概観します。放射線の検出は、放射線と検出器との相互作用から始まります。この相互作用は、通常、シンチレータ結晶中では数ピコ秒なので、瞬時に起きるという感覚が妥当です。PETの場合、消滅放射線のエネルギーがシンチレータ結晶に付与され、エネルギーに比例した数のシンチレーション光が発生します。受光素子として光電子増倍管(PMT)を使用している場合、シンチレーション光によって光電面から電子が放出され、PMTにあらかじめかけられた電圧によって増幅されることによって、多数の電子の流れ(電流)となります。受光素子としてシリコンフォトマル(SiPM)を使用している場合は、半導体中の電子・正孔対



Right figure courtesy of Dr. Han Gyu Kang (NIRS)

Figure 1

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門放射線医学総合研究所 先進核医学基盤研究部
イメージング物理研究グループ 〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川4-9-1

TEL : 043-206-3260 FAX : 043-206-0819 E-mail : takahashi.miwako@qst.go.jp

Imaging Physics Group

Department of Advanced Nuclear Medicine Sciences

National Institute of Radiological Sciences (NIRS), National Institute for Quantum and Radiological Science and Technology (QST)

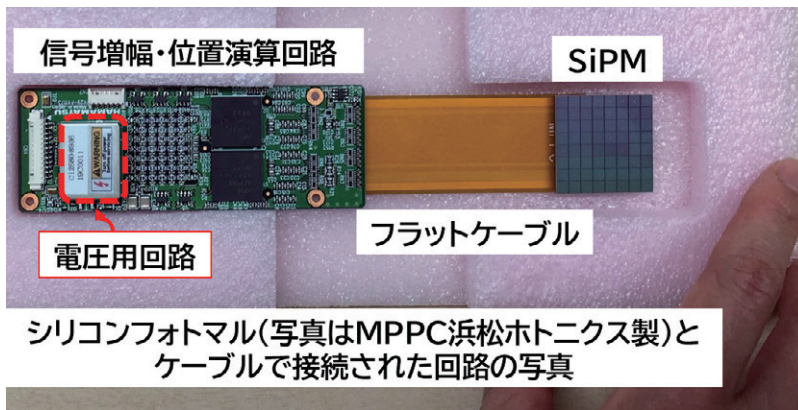


Figure 2

がシンチレーション光のエネルギーを得て、半導体中を自由に動けるようになり、あらかじめかけられた電圧によって半導体素子中を移動することで電流を発生します。いずれも瞬間的に電流パルスが発生します。これらは、基本的には、前置増幅器(プリアンプ)や波形整形器(シェイピングアンプ)の役割を持つ電子回路に送られ、電圧パルスに変換されます。整形された電圧パルス情報がアナログ-デジタル変換(ADC)によってデジタル情報に変換されます。受光素子で発生した電流パルスを時間積分することで1パルスの総電荷量が得られ、電圧(V)は電荷(Q)に比例しますので($V = Q/C$, Cはコンデンサの静電容量)、電圧パルスの波高値が入射放射線のエネルギー情報を持つこととなります。

ここで、“半導体”について補足説明をします。最近、“半導体PET”や“半導体SPECT”という言葉も臨床現場に登場しつつありますが、同じ半導体といっても、相互作用する相手がγ線かシンチレーション光かによって、装置内での位置づけが異なります。半導体材料の代表格はシリコンですが、シリコンは有効原子番号が小さく、消滅放射線と相互作用を起こしにくい(=検出されにくい)ため、半導体はPETにおいては受光素子として使われます。これをSiPM(シリコンフォトマル)と言います。PETで使用される場合、半導体に過電圧をかけて、なだれ現象の“暴走状態”となるガイガーモードで使います。診療現場ではSiPMを直接見る機会がないと思いますので、写真(Fig.1)を呈示します。実は、SiPMは非常に小さいピクセル(数十 μm)から成り立っています。一つ一つのピクセルには電圧がかけられており、

ピクセルにシンチレーション光が入射すると飽和した出力電流(ガイガー放電)を発生します。ガイガー放電の大きさは一定であるため、それ自体はエネルギー情報を持ちませんが、ガイガー放電を起こしたピクセルの“数”が入射した放射線のエネルギーと関連するため、エネルギー情報に換算することができます。ただし、たまたま同じピクセルに2つのシンチレーション光が入射した場合はこれらを識別できないため、エネルギー情報との線形性には気をつける必要があります。この数十 μm のピクセルをアレイ化したSiPMはサイズが小さいため、シンチレーション結晶と1対1結合させることも可能です。1対1で結合した場合は、放射線が入射した結晶を簡単に同定することができます。シンチレーション結晶が受光素子よりも小さい場合は、重心演算(アンガー計算)によってシンチレーション光を発生した結晶の位置を同定します。これによって、放射線が入射した検出器内の位置情報を得ます。

SiPMに接合されたケーブル、電気回路の外観をFigure 2に呈示します。

Q. 時間情報はどのように取得するのでしょうか？

A. 放射線とシンチレータ結晶との相互作用の発生時刻を正確に知るためには、パルスの立ち上がり部分を記録しておくこととなります。通常はある閾値を超えたタイミングをトリガー信号として、クロック回路から得られた時間情報を記録して行きます。クロック回路からは数百ピコ秒からナノ秒オーダーの精度の一定情報が入力されます。

《まとめ》

電子回路は、抵抗やコンデンサといった回路素子、オームの法則や電流と電圧の関係を基に様々な演算(足し算, 引き算, 微分, 積分)等によって電子の流れを制御し, 数学的な情報変換などし, 多くの工夫とアイデア, その組み合わせによって開発されてきました。

放射線と検出器の相互作用は瞬間的に起き, かつ, ランダムな時間間隔で発生するため, 電圧パルスが重なってしまったり, 電子雑音の混入などにより, 電圧パルスの波高値や波形に不確定さがあります。より正確にエネルギー情報と時間情報, 位置情報を得るには, パルス整形処理等によって測定に適したパルスにしていきます。不確定さを最小限とし, 正確なタイミングを収集するための高性能かつ高速な信号処理回路は, まさに活発な研究対象となっています。

PETにおける放射線計測は, シンチレータ結晶の数で, 数万個(10^4 ~個), 求められる時間精度は数百ピコ~ナノ秒(10^{-9} ~ 10^{-10} 秒), 位置精度は数ミリ(10^{-3} m)と, 私達の日常からは想像しにくい世界です。そのどこか一つでも紐解いていくと, とてつもない学問領域と研究が広がっていることを改めて実感されます。

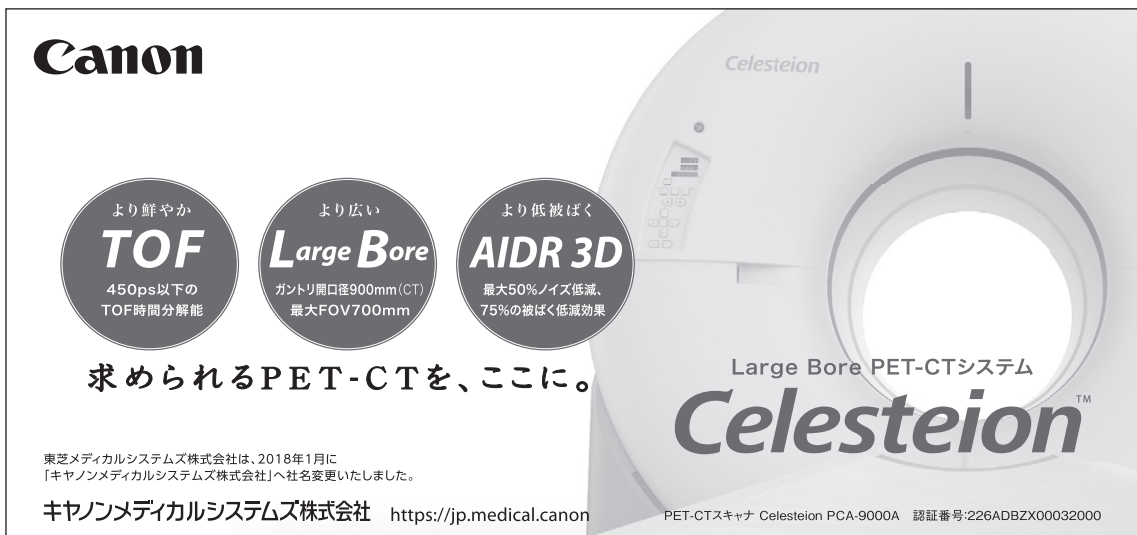
《参考図書, 文献》

- ・放射線計測ハンドブック 第4版 Glenn F. Knoll, 共訳 神野郁夫 他, 株式会社オーム社
- ・錦戸文彦 PET装置の構成要素と基本原理(1) PET検出器について Med Imag Tec 34(3): 165-169,2016
- ・島添健次 PET装置の構成要素と基本原理(2) PETにおけるデータ取得および信号処理 Med Imag Tec 34(4):227-230,2016

編集
後記

先月, 改築して4年ぶりに再開業した虎ノ門にあるホテル-オークラ東京本館を訪れた。オークラと言えば, 5連繋がりの切子型ランタンの照明と障子をあしらった壁面の広々とした和調のロビーが特徴的であった。2015年に閉館する際は, 他の都内のホテルにはない落ち着いたこの静かなロビーに, 多くのファンから惜しむ声があった。再開業したと聞き, 訪れてみると41階の高層ビルに生まれ変わっていたが, 件のロビーは形をほぼ再現されて残されていた。照明や階段の配置, ロビー中央に入口のあった高級中華料理店もそっくり改築され, 幼少時に何度か家族で訪れたころの影が目の前の再現されたロビーと重なり, 懐かしさが広がった。ここ十数年, 都内のあちこちで環境整備や東京駅舎に代表される文化財的な建造物の再改築が目立つ。音楽の分野では, 70-90年代の日本のポップスの中で特に流行した楽曲がリバイバルし, 単に当時を懐かしむ中高年が楽しむだけでなく, 若い人や外国人までが魅了されている。当時は一時の流行とされた流行歌がまさにポップス界のクラシック音楽として後世にも受け継がれていくのかもしれない。後世に残すべきは何も世界遺産だけではない。現代も含めた歴史的な建造物, 心に残る文化, 芸術をこれからも絶やさず, 新しいものばかりを求めるのではなく, 古い人々の心に訴える貴重なものを再評価し, 可能な限り後世に伝えてほしい。

(編集委員長)



Canon

より鮮やか
TOF
450ps以下の
TOF時間分解能

より広い
Large Bore
ガントリ開口径900mm(CT)
最大FOV700mm

より低被ばく
AIDR 3D
最大50%ノイズ低減、
75%の被ばく低減効果

求められるPET-CTを、ここに。

Large Bore PET-CTシステム
CelesteionTM

東芝メディカルシステムズ株式会社は、2018年1月に「キヤノンメディカルシステムズ株式会社」へ社名変更いたしました。

キヤノンメディカルシステムズ株式会社 <https://jp.medical.canon>

PET-CTスキャナ Celesteion PCA-9000A 認証番号:226ADBZX00032000



SIEMENS Healthineers

Biograph Horizon
More within reach.

www.siemens.co.jp/healthineers

X線CT組合わせ型PET-CT装置 バイオグラフ ホライズン 認証番号:227ADBZX00164000

核医学装置QC用線源

装置のデータ精度に心配ありませんか？

**ガンマカメラ検出器
精度管理用線源**



⁵⁷Co 370MBq

PET検出器用校正線源



⁶⁸Ge

**ドーズキャリブレーション用
チェック線源**



⁶⁸Ge 37MBq

お問い合わせ・ご注文は

製品輸入元

公益社団法人 **日本アイソトープ協会** 〒113-8941
Japan Radiotope Association 東京都文京区本駒込2-28-45
医薬品・アイソトープ部 放射線源課 TEL: 03-5395-8031 FAX: 03-5395-8054

株式会社 **千代田テクノル** **Technol** 〒113-8681
東京都文京区湯島1-7-12 千代田御茶の水ビル
URL: <http://www.c-technol.co.jp>
e-mail: ctc-master@c-technol.co.jp



放射性医薬品／神経内分泌腫瘍診断薬

処方箋医薬品[※]

薬価基準収載

オクトレオスキャン[®] 静注用セット

Octreoscan[®] Injection

インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) 注射液 調製用

[※]注意－医師等の処方箋により使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能又は効果】

神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ
【効能又は効果に関連する使用上の注意】

神経内分泌腫瘍(NET)であってもソマトスタチン受容体(SSTR)を発現していない場合は検出できないことに留意すること。また、インスリンノーマについてはSSTRの発現が他のNETに比べて少ないため、本剤により検出できない場合があることに留意すること。

【用法及び用量】

1. インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)注射液の調製

バイアルAの全量をバイアルBに加えて振り混ぜた後、常温で30分間放置する。

2. ソマトスタチン受容体シンチグラフィ

通常、成人には本品111MBqを静脈内投与し、4時間後及び24時間後にガンマカメラを用いてシンチグラムを得る。必要に応じて、48時間後にもシンチグラムを得る。投与量は、患者の状態により適宜増減する。必要に応じて、断層像を追加する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

腎機能障害を有する患者(本剤は主に尿中に排泄されるため、被曝線量が増加する可能性がある。)

2. 重要な基本的注意

- 診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限度にとどめること。
- オクトレオチド酢酸塩等のソマトスタチンアナログによる治療が行われている患者においては、本剤の腫瘍への集積が抑制され、診断能に影響を及ぼす可能性が考えられるため、オクトレオチド酢酸塩等の休薬を検討することが望ましい。なお、休薬することにより離脱症状が発現する可能性があるため、休薬の要否及び休薬期間は、患者の状態及び使用製剤を考慮して決めること。休薬する場合は、患者の症状の変化に十分注意すること。

3. 副作用

承認前の臨床試験における安全性評価対象症例(国内第Ⅲ相試験+国内追加第Ⅲ相試験)63例中、副作用は7例(11.1%)8件に認められ、主な副作用は、潮紅2件(3.2%)、ほてり2件(3.2%)であった。また、海外で行われた臨床試験における安全性評価対象症例365例中、副作用は1例(0.3%)に潮紅、頭痛、各1件が認められた。

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%
精神・神経系	頭痛
血管障害	潮紅、ほてり
その他	熱感、ALT増加、AST増加

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

※その他の使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

製造販売元

富士フイルム 富山化学株式会社

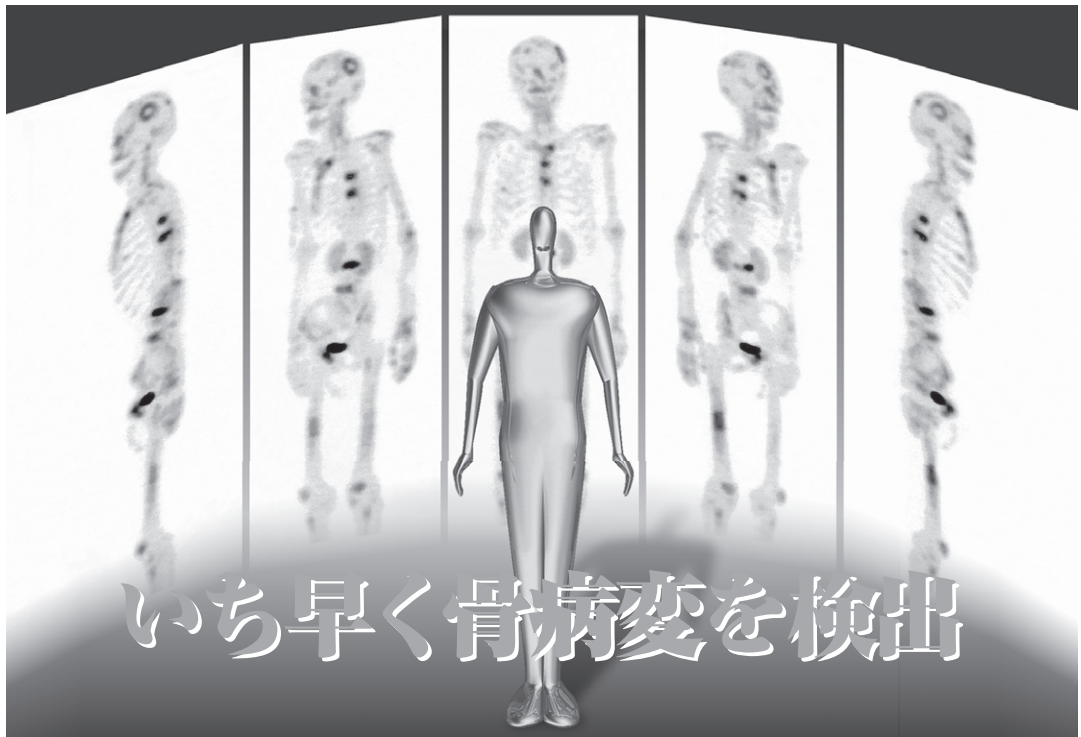
資料請求先：〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル

TEL03(5250)2620

ホームページ：http://fftc.fujifilm.co.jp

輸入先：Mallinckrodt Medical B.V.(オランダ)

2018年10月作成



いち早く骨病変を検出

処方箋医薬品®

放射性医薬品・骨疾患診断薬

薬価基準収載

クリアボーン®注

放射性医薬品基準ヒドロキシメチレンジホスホン酸
テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効能又は効果

骨シンチグラムによる骨疾患の診断

用法及び用量

通常、成人には555~740MBqを肘静脈内に注射し、1~2時間の経過を待つて被検部の骨シンチグラムをとる。
年齢、体重により適宜増減する。

使用上の注意

1. 重要な基本的注意

診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最少限度にとどめること。

2. 副作用

臨床試験及び使用成績調査(全12401例)において副作用が認められた例はなかった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー(頻度不明):ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、発疹等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること



資料請求先

日本メジフィジクス株式会社

〒136-0075 東京都江東区新砂3丁目4番10号

製品に関するお問い合わせ先 ☎ 0120-07-6941

(2) その他の副作用

	頻度不明*
過敏症	発疹、そう痒感、顔面潮紅、発赤
消化器	嘔吐、悪心、食欲不振
循環器	チアノーゼ、血圧低下、徐脈、動悸
精神神経系	てんかん様発作、耳閉感、頭痛、めまい、ふらつき
その他	発熱、気分不良、冷汗、四肢しびれ

*自発報告につき頻度不明

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない)。

6. 適用上の注意

骨盤部読影の妨害となる膀胱の描出を避けるため及び膀胱部の被曝を軽減させるため、撮像前後でできるだけ排尿させること。

7. その他の注意

- (1) (社)日本アイソトープ協会医学薬学部会放射性医薬品安全性専門委員会の「放射性医薬品副作用事例調査報告」において、まれにアレルギー反応(発赤)、その他(悪心、発汗など)があらわれることがあると報告されている。
- (2) 本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知等を遵守し、適正に使用すること。

包装

555MBq、740MBq

詳しくは添付文書をご参照ください。

®: 登録商標

弊社ホームページの「医療関係者専用情報」サイトでSPECT検査について紹介しています。

<http://www.nmp.co.jp>

2018年4月改訂

放射線診療研究会会長

橋本 順

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143 東海大学医学部専門診療学系画像診断学

臨床核医学編集委員長

百瀬 満 (発行者)

〒162-0033 杉並区清水2-5-5 百瀬医院 内科・循環器内科

TEL. 03-5311-3456 FAX. 03-5311-3457 E-mail: momose.mitsuru@twmu.ac.jp

臨床核医学編集委員

井上優介、内山眞幸、汲田伸一郎、高橋美和子、橋本 順、丸野廣大、

南本亮吾、百瀬敏光

2019年11月20日発行