

学位論文題名

半導体検出器を用いたヒト頭部用PET装置の開発

学位論文内容の要旨

PET(Positron Emission Tomography) は、 β^+ 崩壊により陽電子を放出する核種で標識した薬剤を被験者に投与し、腫瘍や脳、心臓などに集積した薬剤の分布を、電子と陽電子の対消滅によって発生する γ 線対を体外で検出することにより、断層画像として撮像する診断法である。診断目的に応じて薬剤を選択することにより、腫瘍の診断評価をはじめ脳や心筋の機能評価など幅広い分野の診断が可能である。

わが国では、2002年にFDGを用いた腫瘍診断が保険適用開始となって以来、PET診断は急速に普及し、現在では国内で約四百台が稼動している。これらの装置を用いて行われる検査の大半は撮像結果から腫瘍の有無を判断するものである。一方で、PETの持つ本来的な定量性の高さ、すなわち、どの部位にどの程度の薬剤集積があるかを精度良く測定できる特徴を活用して、腫瘍の有無にとどまらず、個々の腫瘍の性状や内部構造を把握して的確な治療戦略の立案に役立て、患者ごとの最適な治療に結びつける個別化治療へ繋げようとする先進的な試みが注目を集めている。

PET診断の持つ定量性の高さを一層向上する方法として、従来のシンチレータと光電子増倍管の組み合わせに替えて半導体検出器を用いることが提案されている。小型の半導体検出器を多数配置し、得られる信号を個別に処理する方法を用いれば、シンチレーション方式以上の空間分解能を実現でき、さらに、エネルギー分解能を向上させて散乱線の混入を減少できる可能性がある。

本研究では、このような半導体検出器の特徴を活用したPET装置を、最終的にヒトへ展開することを目的として開発し、さらに、開発した高精度なPET装置の次世代医療における有用性について臨床研究を通して検討した。

第一章では、PET装置について、その基本原理と歴史について簡単に述べ、PET装置の臨床上の役割と本研究の目的について述べている。

第二章では、 γ 線の検出から診断画像を得るまでの過程を構成するPET装置の技術要素について述べている。

第三章では、半導体検出器を用いたPET装置の成立性を確認するために開発した先行試作機について述べている。

先行試作機は、一つの断面を撮像可能な小型試作装置(視野直径82mm)であり、半導体検出器と信号を個別に処理するためのASICを多層基板上に配置した構成である。検出器寸法は、ヒト頭部用として適用した際に、世界最高性能に並ぶ空間分解能2.5mm以下となることを目標に決定した。信号処理に当たっては、空間分解能の向上と感度の確保を両立可能な3層DOI(Depth of

Interaction) 方式を採用した。DOI 方式とはガンマ線の入射する奥行き方向に検出器を多段に分割して検出チャンネルを設ける方式である。先行試作機の物理性能を評価した結果、DOI 方式が有効に機能することを確認するとともに、目標とする空間分解能を実現可能である見通しが得られた。また、小動物を用いた撮像性能の評価結果から、半導体検出器を用いた装置が腫瘍をはじめとする生体機能の画像化に適用可能であるとの見通しが得られた。

第四章では、先行試作機の開発結果を反映して開発した、ヒト頭部用装置について述べている。

開発装置の FOV (Field of View) は、直径 310mm × 体軸長 246mm であり、セプタを排した三次元撮像専用装置である。また、システム全体で約 80,000 個の CdTe 検出器を用い、試作機と同様に 3 層 DOI 方式を採用した。半導体検出器を PET に用いる際の課題である感度及び時間分解能の向上に関し、以下の技術を新たに開発した。

第一に、複数の検出器で検出される γ 線の信号が一つの全吸収ピークを形成する条件を検討し、この条件に当てはまる信号を一つの γ 線検出に変換することにより、高感度化する技術を開発した。また、時間分解能の低下に対しては、正孔の信号への寄与による時間分解能劣化低減のため、寄与率を測定するためのシェーパを設けた 2 シェーパ方式を考案し、寄与率に応じた補正を施すことにより時間分解能を向上した。開発装置の中心部空間分解能は 2.3mm であり、現行全身用 PET 装置に比べ高分解能であり、頭部用としても従来の代表機種である HRRT(Siemens 社)を上回る値を得た。また、開発した高感度化技術が有効に機能し、臨床研究に適用可能な値を確保できた。

第五章では、診断画像の画質改良と高精度 PET 装置の次世代医療における有用性について臨床研究を通して検討した結果について述べている。

高分解能装置では、画素あたりのカウント数の低下による画質劣化が懸念されるが、ここでは、ベイズ統計による推定方式を採用して空間分解能の低下を招くことなく統計的な揺らぎに起因する精度低下を防ぐ画像再構成技術を新たに開発し、ファントム実験により現実的な撮像時間で高空間分解能の診断画像を取得可能なことを確認した。

次世代の PET 診断では、病態のより詳細な把握や、病態把握を個々の患者の最適治療へ反映することが重要となると考えられる。腫瘍診断の場合を例にとると、内部は必ずしも一様ではなく、活性の異なる部分を有する。しかしながら、従来の PET 装置を用いた実際の臨床では、このような腫瘍の内部構造を反映した診断画像を得ることは困難であった。そこで、健常者ボランティア画像の従来装置とのベンチマークより開発装置が臨床研究に必要な画質を有することを確認した後、実際の頭頸部腫瘍の患者について腫瘍の診断画像を比較した。その結果、開発装置により、従来装置では明瞭に捉えられなかった腫瘍の内部構造を映し出す画像が得られた。

以上のように、半導体検出器を PET 装置に用いることにより、当初の開発の目的である、次世代の個別化医療で求められている病態を的確に反映した高精度な診断画像を提供できる可能性があることが確認できた。

学位論文審査の要旨

主査	教授	鬼柳善明
副査	教授	住吉孝
副査	教授	古坂道弘
副査	教授	玉木長良 (医学研究科)

学位論文題名

半導体検出器を用いたヒト頭部用PET装置の開発

PET(Positron Emission Tomography) は、陽電子崩壊する核種で標識した薬剤を被験者に投与し、腫瘍や脳、心臓などに集積した薬剤の分布を、電子と陽電子の対消滅によって発生する γ 線対を体外で検出することにより、断層画像として撮像する診断法である。診断目的に応じて薬剤を選択することにより、腫瘍の診断評価をはじめ脳や心筋の機能評価など幅広い分野の診断が可能である。

わが国では、2002 年に FDG を用いた腫瘍診断が保険適用開始となって以来、PET 診断は急速に普及し、現在では国内で約四百台が稼働している。これらの装置を用いて行われる検査の大半は撮像結果から腫瘍の有無を判断するものである。一方で、PET の持つ本来の定量性の高さ、すなわち、どの部位にどの程度の薬剤集積があるかを精度良く測定できる特徴を活用して、腫瘍の有無にとどまらず、個々の腫瘍の性状や内部構造を把握して的確な治療戦略の立案に役立て、患者ごとの最適な治療に結びつける個別化治療へ繋げようとする先進的な試みが注目を集めている。

PET 診断の持つ定量性の高さを一層向上する方法として、従来のシンチレータと光電子増倍管の組み合わせに替えて半導体検出器を用いることが提案されている。小型の半導体検出器を多数配置し、得られる信号を個別に処理する方法を用いれば、シンチレーション方式以上の空間分解能を実現でき、さらに、エネルギー分解能を向上させて散乱線の混入を減少できる可能性がある。

本研究は、このような半導体検出器の特徴を活用した PET 装置を、最終的にヒトへ展開することを目的として開発し、さらに、開発した高精度な PET 装置の次世代医療における有用性について臨床研究を通して検討したものである。

第一章では、PET 装置について、その基本原理と歴史について簡単に述べ、PET 装置の臨床上の役割と本研究の目的について、また、第二章では、 γ 線の検出から診断画像を得るまでの過程を構成する PET 装置の技術要素について述べている。

第三章では、半導体検出器を用いた PET 装置の成立性を確認するために開発した先行試作機について述べている。先行試作機は、一つの断面を撮像可能な小型試作装置(視野直径 82mm)であり、半導体検出器と信号を個別に処理するための ASIC を多層基板上に配置した構成である。検出器寸法は、ヒト頭部用として適用した際に、世界最高性能に並ぶ空間分解能 2.5mm 以下となることを目標としている。信号処理に当たっては、空間分解能の向上と感度の確保を両立可能な 3 層 DOI(Depth of Interaction) 方式を採用している。先行試作機の物理性能を評価した結果、DOI 方式

が有効に機能することを確認するとともに、目標とする空間分解能が実現できる可能性を、また、小動物を用いた撮像性能の評価結果から、半導体検出器を用いた装置が腫瘍をはじめとする生体機能の画像化への適用可能性を示している。

第四章では、先行試作機の開発結果を反映して開発した、ヒト頭部用装置について述べている。開発装置の FOV (Field of View) は、直径 310mm × 体軸長 246mm であり、セプタを排した三次元撮像専用装置である。また、システム全体で約 80,000 個の CdTe 検出器を用い、試作機と同様に 3 層 DOI 方式を採用し、半導体検出器を PET に用いる際の課題である感度及び時間分解能の向上に関し、以下の技術を新たに開発している。

第一に、複数の検出器で検出される γ 線の信号が一つの全吸収ピークを形成する条件を検討し、この条件に当てはまる信号を一つの γ 線検出に変換することにより、高感度化する技術を開発している。また、時間分解能の低下に対しては、正孔の信号への寄与による時間分解能劣化低減のため、寄与率を測定するためのシェーパを設けた 2 シェーパ方式を考案し、寄与率に応じた補正を施すことにより時間分解能を向上させている。開発装置の中心部空間分解能は 2.3mm であり、現行全身用 PET 装置に比べ高分解能であり、頭部用としても従来の代表機種を上回る値を得ている。また、開発した高感度化技術が有効に機能し、臨床研究に適用可能な値を確保している。

第五章では、診断画像の画質改良と高精度 PET 装置の次世代医療における有用性について臨床研究を通して検討した結果について述べている。高分解能装置では、画素あたりのカウント数の低下による画質劣化が懸念されるが、ここでは、ベイズ統計による推定方式を採用して空間分解能の低下を招くことなく統計的な揺らぎに起因する精度低下を防ぐ画像再構成技術を新たに開発し、ファントム実験により現実的な撮像時間で高空間分解能の診断画像を取得可能なことを確認している。次世代の PET 診断では、病態のより詳細な把握や、病態把握を個々の患者の最適治療へ反映することが重要となると考えられる。しかしながら、従来の PET 装置を用いた実際の臨床では、腫瘍の内部構造を反映した診断画像を得ることは困難であった。そこで、健常者ボランティア画像の従来装置とのベンチマークより、開発装置が臨床研究に必要な画質を有することを確認した後、実際の頭頸部腫瘍の患者について腫瘍の診断画像を比較し、開発装置により、従来装置では明瞭に捉えられなかった腫瘍の内部構造を映し出す画像が得られることを示している。

以上述べたように、本論文は、半導体検出器を PET 装置に用いる時に問題となる、感度および時間分解能の性能向上をはかり、高分解能の PET 装置を完成させ、実際に腫瘍の診断画像を測定することにより、次世代の個別化医療で求められている、病態を的確に反映した高精度な診断画像を提供できる可能性があることを示しており、医療工学の分野へ大きく貢献した。よって著者は北海道大学博士 (工学) の学位を授与される資格あるものと認める。