HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	分子イメージング装置を用いた動体追跡放射線治療の可能性検討及び画像動態解析による放射性薬剤亢進過程の評価と撮像法の最適化に関する研究 [全文の要約]
Author(s)	右近, 直之
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第12347号
Issue Date	2016-06-30
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/62559
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2245
Note(URL)	https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
File Information	Naoyuki_Ukon_summary.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文 (要約)

分子イメージング装置を用いた動体追跡放射線治療の
可能性検討及び画像動態解析による
放射性薬剤亢進過程の評価と撮像法の最適化に関する研究
(A feasibility study on real-time tumor tracking for radiation therapy, dynamic PET evaluation of the increased FLT uptake and optimization of helical acquisition parameters using multi pinhole collimator in Inveon SPECT)

２０１６年６月

北　海　道　大　学

右　近　直　之

第一章　対向型 PET 装置の点線源を用いた追跡精度の検討

1. 緒言

当研究室では、現行の動体追跡装置のノウハウを活かしながら、SPECT や PET 装 置など腫瘍そのものを画像化できる分子イメージング技術に着目して、腫瘍そのものを対象とした分子イメージング画像誘導放射線治療（m-IGRT）システムの開発を行っている[1]。(図 1-1, 2) 本研究の目的とする m-IGRT 装置を実装する際に放射線治療装置のビームラインを確保するために従来の円環型 PET 装置では困難である。そこで Yamaguchi らの知見により平行平板型対向型 PET 装置は、機械的な位置精度を保証するため放射線治療装置のアイソセンターと、対向する一対の検出器中心が同一であり、また放射線治療装置のガントリー回転とカウチの移動および回転を考慮しつつ、広い視野領域（Field of view）が確保され検出器に対し平行な面に対し十分な分解能を有していることが示された。

一方で、患者の呼吸による体内臓器の移動について関心が高まっている。定位体幹部放射線治療 Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) や Intensity modulated radiation therapy (IMRT) は腫瘍周辺の正常組織に対する線量を減少させ腫瘍に対する線量を増加させることを目的とするため、高線量領域を可能な限り腫瘍に限局させて照射する。しかし、体内臓器の呼吸性移動により腫瘍の体内移動や歪みなどが発生することがあり、正常組織に対する被曝の増加及び放射線治療の治療効率が低下する原因となる。そこで、呼吸同期放射線治療が多くの施設によって行われており、放射線不透過マーカーを体内に挿入し X 線透視画像を撮像すること体内マーカーを追跡し体内の呼吸性移動情報を取得する方法や、体表面などの外部の呼吸信号から呼吸位相を判別し体内腫瘍位置の特定を行う方法、最近では陽電子放出核種を体内マーカーとして挿入しそこから発せられる消滅放射線を検出しマーカーの追跡を行うシミュレーション研究が報告されている[2-6]。北海道大学病院では Shirato らが開発した体内に直径 1.5 ～ 2.0 mm の金球マーカーを挿入し二対の直交する X 線透視装置による毎秒 30 枚の透視画像から金マーカーを検出しリアルタイムに腫瘍位置を特定する動体追跡放射線治療 Real-time tumor Tracking Radiation Therapy (RTRT)

が行われている[2]。このように呼吸性移動対策として IGRT が用いられている。

そこで当研究室では、対向型 PET 装置を利用したポジトロン放出核種の追跡を目的としたリアルタイム分子イメージングによる腫瘍位置検出システムのプロトタイプを開発した。(図 1-3) 対向型 PET 装置プロトタイプには対向する 1 対の検出素子に消滅放射線が同時に入射した場合、Line of Response (LOR) が通る検出器番号が出力される機能を有している。つまり、陽電子放出核種が中央平面上に存在する場合、消滅放射線が入射した検出器の座標から中央平面上における座標を算出することができる。その点を利用して腫瘍を非常に小さな点状の線源として点線源を模擬した ^{18}F-FDG を封入した線源容器を用い検証を行った結果、検出器中央平面上において検出位置からの乖離距離が平均 2 mm 以内で点線源の追跡が可能であることが示された。(図 1-4)

現行の動体追跡装置では、計画された三次元位置に金マーカーが来た場合のみ X 線照射を許可する迎撃照射（ゲーティング照射）法を採用している。リアルタイム分子イメージング放射線治療装置では、腫瘍または体内 RI マーカーから放出されるγ線を指標として追跡しゲーティング照射を行うことを想定している。Seppenwoolde らは、肺癌における腫瘍の動きは頭尾方向で平均 12 ± 2 mm、左右、前後方向では平均 2 ± 1 mm であると報告しており[7]、ゲーティング位置との乖離を判別する際には、検出器中央平面上の二次元的な位置の把握だけではなく、三次元的な位置判別に基づくゲーティングが必要となる。

本研究における目的は、現在開発中の対向型 PET 装置実証機をシミュレーションにより再現し RTRT との併用も可能である陽電子放出核種を封入した点線源を用いた RI マーカーの 3 次元追跡アルゴリズムの開発、評価を行った。^{18}F-FDG などの分子イメージング薬剤を用いて、放射線治療中に腫瘍の動きをリアルタイムに追跡し、その 3 次元位置を測定するシステムを構築することである。

そこで、放射線治療装置との融合を考慮した平板対向型 PET 装置を用いたリアルタイム腫瘍追跡の可能性について検証するために、まずは基礎検討として、RTRT との併用も可能である陽電子放出核種を封入した点線源を用いた RI マーカーの空気中における検討を行い、次に人体を想定した水ファントム内に RI マーカーを挿入した場合の追跡精度の評価を行った。また、Parker らは一対の

NaI(Tl) ガンマカメラを用いたポジトロン核種のトラッキングを報告しており[8,9]、検出された 2 本の LOR の共通垂線の中点を判別し最も共通垂線の中点が密集している点を陽電子放出核種の検出位置座標とする三次元追跡アルゴリズムが用いられている（Midpoint 法）。しかし、この方法は LOR 数が増加すると座標計算に時間がかかるという欠点がある。そこで、本方法と先攻研究による方法の精度及び解析時間に関する評価も行った。

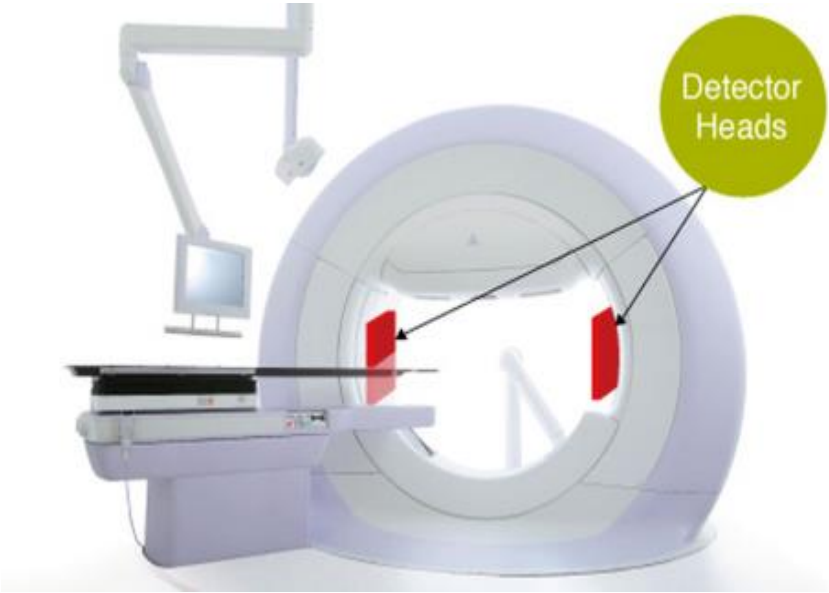

図 1-1 分子イメージングによる放射線照射位置照合システムの概念図

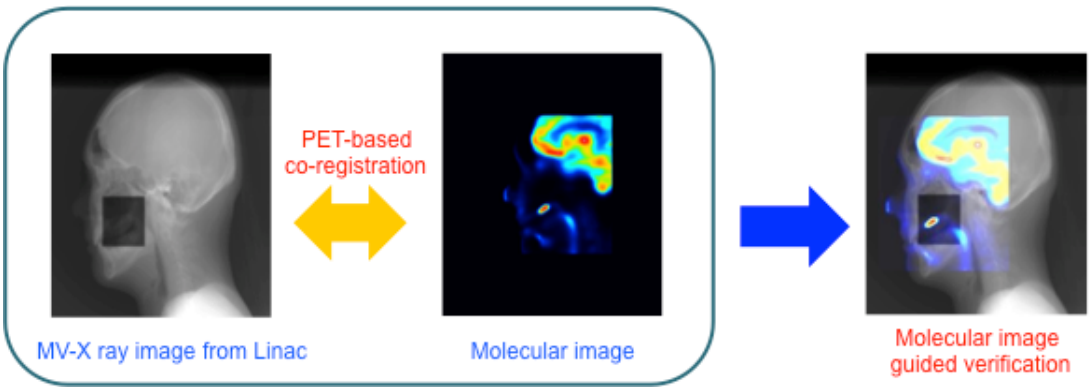

図 1-2 対向型 PET 装置による分子イメージング技術を用いた
照射位置確認システムの概念図

図 1-3 対向型 PET 装置プロトタイプ機

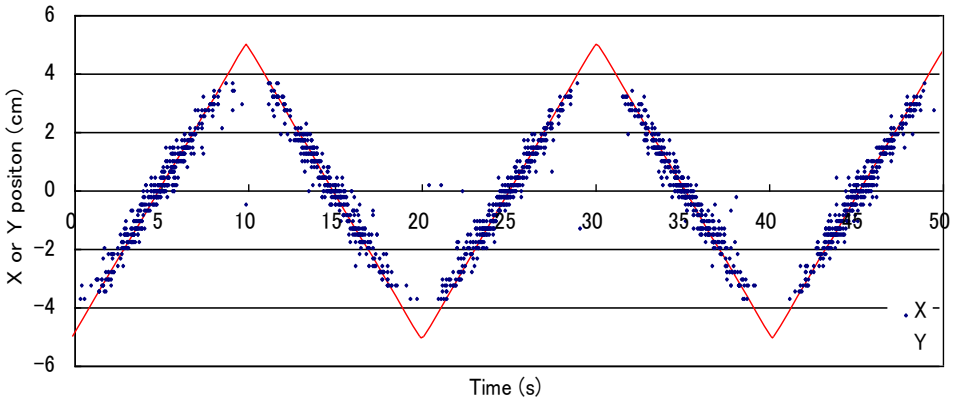

図 1-4 対向型 PET 装置プロトタイプの検出器中央平面上を動く
^{18}F-FDG 位置座標の推移

2. 方法

2.1 モンテカルロシミュレーションコード

モンテカルロシミュレーションには、陽子・中性子・電子・γ 線・π 粒子・μ 粒子などの素粒子が物質中で起こす複雑な振舞や反応を正確にシミュレートする大規模ソフトウエアである Geometry and Tracking 4 (Geant4) のアプリケーションの一つであり PET 及び SPECT などの核医学シミュレーションを行うことに特化した Geant4 Application for Tomographic Emission (GATE ver.6.1) と呼ばれるモンテカルロシミュレーションツールを使用した。GATE は、多くの研究者が利用している確立されたモンテカルロ計算コードである [10-

[12]。

2.2 シミュレーション体系

現在製作中の対向型 PET 装置実証機を再現しシミュレーションを行った。表 1-1 に対向型 PET 装置プロトタイプ機と実証機の仕様比較を示す。プロトタイプ機では、シンチレーション検出素子が片側 64 個 × 2 ＝ 128 個だったのに対し、実証機では片側 11,664 個 ×2 ＝ 23,328 個のシンチレーション検出素子を有しているため、飛躍的な感度および空間分解能の向上が期待される。また、シンチレータも BGO から GSO に変更され、発光の減衰時間が 300 nsec から 56 nsec と大幅に短くなったことから、時間分解能の向上も期待できる。シミュレーション体系としてシンチレーション検出器に GSO シンチレータ素子　2.5 × 2.5 × 25 mm を 188 μm 間隔で 9 × 9 のアレイ型に組み、25 × 25 × 30 mm の　光電子増倍管 photomultiplier tube （PMT）と隙間なく接合して　1 つの検出器モジュールとした。188 μm はシンチレータの光漏れを防ぐ反射材の厚さである。検出器モジュールは片側 12 × 12 の計 144 個を 2.2 mm の隙間をあけて配置されている。検出器間距離 60 cm として検討を行った。

表 1-1 対向型 PET 装置のプロトタイプ機と実証機の仕様比較

	プロトタイプ機	実証機
検出器素子数	64 × 2 = 128	11,664 × 2 = 23,328
シンチレータ（減衰時間）	BGO（300nsec）	GSO（56nsec）
シンチレータサイズ	4 × 4 × 30 mm	2.5 × 2.5 × 25 mm
光電子増倍管	16ch位置検出型	12×11ch位置検出型
増幅器	汎用	専用組込型
信号処理回路（アナログ）	汎用＋特注	専用組込型
信号処理回路（デジタル）	LabVIEW　FPGAシステム	FPGA回路（新規設計）

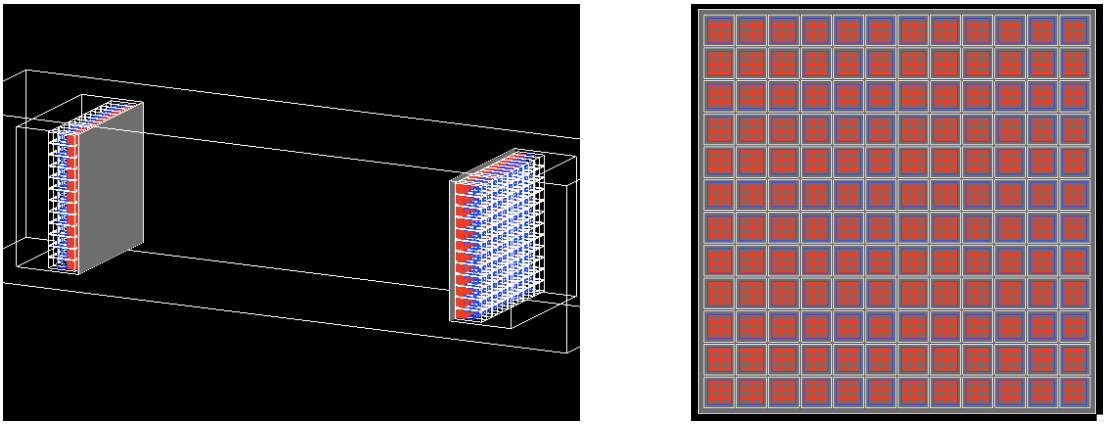

図 1-5　対向型 PET 装置の幾何学的配置図（左）および正面図（右）

2.3 三次元追跡のための LOR 解析アルゴリズム（MAX voxel 法）

検出部位に 80 × 80 × 80 の voxel を設定し LOR が通った voxel をカウントし、線源が存在している voxel のカウントが最も高くなることを利用して、一定数の LOR による voxel のカウントの最大値を求めることにより線源の位置を算出した。また、対向型 PET 装置では設定された voxel に対して幾何学的に感度の分布が生じる。そこで感度補正として全検出器をつなぐ LOR が設定された voxel をカウントしその最大値で正規化した。(式 (1, 2)) voxel size は 1 mm とし、リアルタイム性を保持するために、放射線追跡アルゴリズムとして高速計算可能な Siddon's algorithm によって LOR 通過 voxel をカウントした。

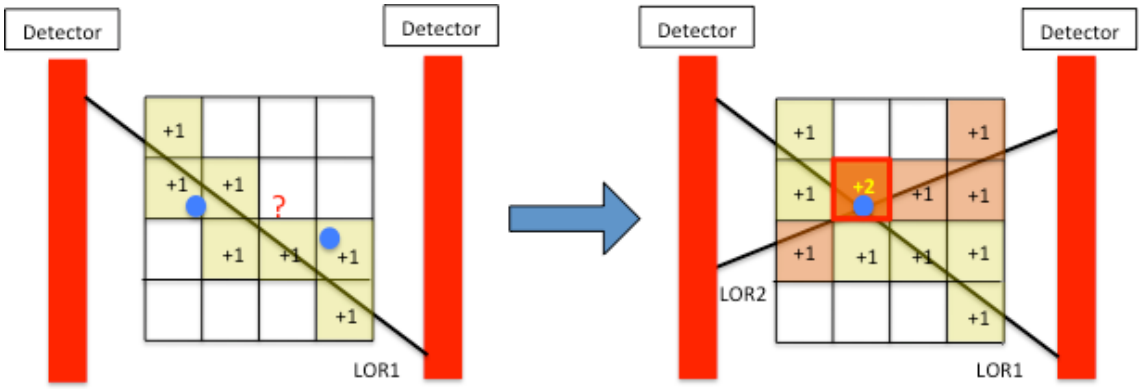

図 1-6 Max voxel 法による RI マーカー検出アルゴリズム

$$(x_w, y_w, z_w) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} k\,(x_i, y_i, z_i) \cdot c_{(x_i, y_i, z_i)}, \qquad (1)$$

$$k = \frac{C_{MAX}}{C_{x,y,z}} \qquad (2)$$

ここで、(x_w, y_w, z_w)は検出された voxel 座標、n は計測された LOR の voxel 数、 k は対向型 PET 装置の幾何学的感度補正計数、(x_i, y_i, z_i)は設定された voxel 座標、$c_{(xi, yi, zi)}$は voxel 座標のカウント数である。感度補正計数 k は全検出器をつなぐ LOR が設定された voxel を通過するときの最大カウント数を各 voxel のカウント数で除することで求めた。

解析には、Max voxel 法、Midpoint 法ともに In-house software を使用し処理 PC は Windows 7 Ultimate 64 bit、Intel(R) Core™ i7 3.47 GHz、RAM 24 DB である。

2.4 実験方法

2.4.1 空気中における点線源追跡精度

本法による追跡精度を検討するため空気中の点線源について、放射能を 0.25, 0.5, 1.0 MBq とし、検出頻度を 10, 30, 50 flame per second (fps) に変化させたときの Root mean square error (RMSE) を評価指標とした。(式 (3)) なお、本検討においては、Background 放射線は考慮していない。

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(x_i, y_i, z_i - \hat{x_i}, \hat{y_i}, \hat{z_i})^2} \qquad (3)$$

ここで N は各検出頻度の全測定点数でありx_i, y_i, z_iは実測された座標位置、$\hat{x_i}, \hat{y_i}, \hat{z_i}$はシミュレーションに用いられた実際の線源位置である。

点線源の移動には、呼吸周期シミュレーションでよく用いられる sinusoidal model として以下の式 (4) を用いた。

$$A(t) = z_0 + bcos^{2n}\left(\frac{\pi t}{T} - \emptyset\right), \qquad (4)$$

ここで、z_0 は最大呼気位置、b は振幅、T は呼吸周期、ϕ は呼吸位相初期位置であり、本検討では z_0 を対向型 PET 装置検出器中心 (アイソセンター)とし、振幅を 20 mm、呼吸周期を 4 秒とした。

前述の通り対向型 PET 装置は検出器に対し平行な面に対して優れた空間分解能を有しているが、検出器に対し垂直な面に対する空間分解能は平行な面に比べ劣るため 図 1-7 のように検出器に対し平行な方向と検出器に対し垂直な方向の 2 方向に分離し検討を行った。

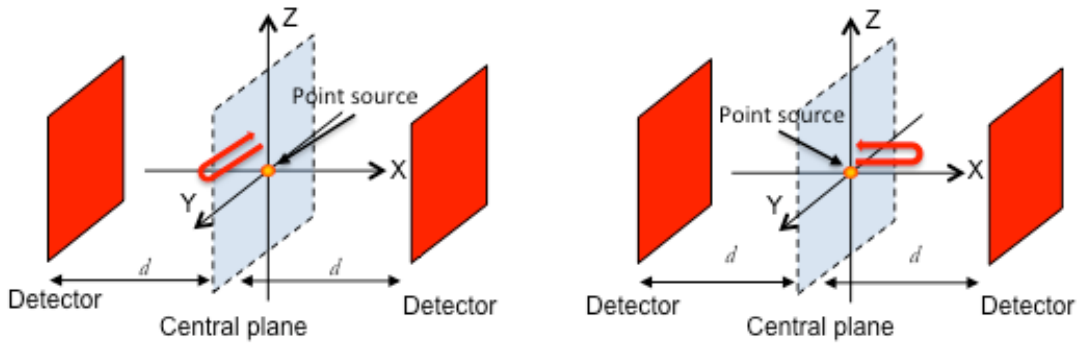

図 1-7 検出器に対する点線源の動き

2.4.2 人体を模擬した水中における点線源の追跡

次に人体を模擬した、40 × 40 × 20 cm の水中に点線源を設置した場合の追跡精度の評価を行った。(図 1-8) 陽電子放出核種を封入した RI マーカーを想定した点線源からの LOR 数は、空気中と比べ水中では吸収、散乱により減少することが予想される。そこで、図 1-8 のようにアイソセンターに設置した水中ファントム内の点線源から得られる LOR 数を 1 秒間シミュレーションすることにより比較した。水ファントム中では設定 voxel において検出されるカウントの低カウント成分が増加する。低カウント成分は、Max voxel 法のアルゴリズムにおいて誤差の原因となるため、検出時間あたりの voxel 内の通過 LOR の最大カウントから閾値を設定し閾値以上のカウントのみ使用することで低カウント成分の補正を行った。(式 (5))

$$(x_w, y_w, z_w) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} k(x_i, y_i, z_i) \cdot c_{(x_i, y_i, z_i)} \cdot M, \qquad (5)$$

ここで、M は閾値補正計数であり計測された voxel カウントの最大値から閾値以上の場合は M = 1, 閾値以下の場合は M = 0 である。水中での評価ではカウント数を得るため 1 MBq を最低放射能とし 1, 2, 3 MBq の放射能および検出頻度を 5, 10, 30 fps とし精度の評価を行った。また、検出器に対し平行な方向への精度に比べ検出器に対し垂直な方向への精度が劣っていることから、水ファントム中では検出器に対し垂直方向の精度を検証した。Max voxel 法では閾値を閾値なし、最大値から 30%まで及び最大値から 60%までとしたときの精度の違いを検証した。また、先攻研究 (Midpoint 法) による追跡ではパラメーターとして各共通垂線の中点から 2 mm 以内を検索範囲とし、範囲内に存在する共通垂線の中点が最も多くなる点を検出座標とした。

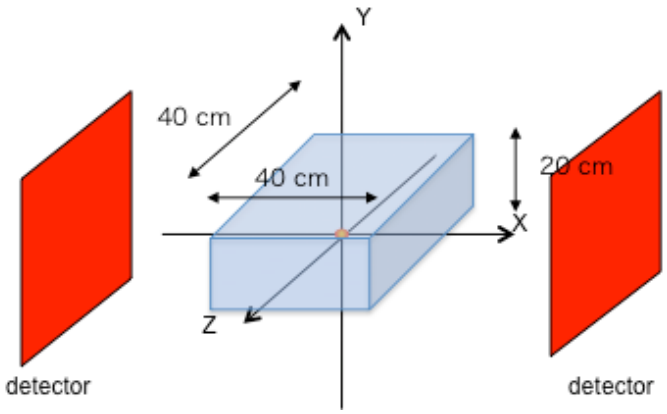

図 1-8 人体を模擬した水ファントム

3. 結果

3.1 空気中における点線源の追跡精度

図 1-9 (a, b)に空気中の点線源における検出器に対し平行方向および検出器に

対し垂直方向の各放射能と fps の追跡精度を示す。放射能を 0.25, 0.5, 1.0 MBq とし、50 fps での検出器に対し平行方向への RMSE は、それぞれ 0.56, 0.55, 0.56 mm であった。検出器に対し垂直な方向への RMSE はそれぞれ 1.26, 1.04, 0.87 mm であった。 検出器に対し平行な方向への追跡精度は放射能によって殆ど変化しなかったが、検出器に対し垂直な方向では放射能が高いほど誤差が小さく精度が高いという結果であった。さらに、放射能を 1.0 MBq に固定し、fps を 10, 30, 50 とした場合、平行方向への RMSE はそれぞれ 1.05, 0.64, 0.56 mm であった。垂直方向へは、それぞれ 1.11, 0.85, 0.87 mm であった。検出器に対し平行な方向への追跡精度は fps が高い程精度が良いという結果であった。しかし、検出器に対し垂直な方向では各放射能において 30 fps で最も精度が良いという結果であった。

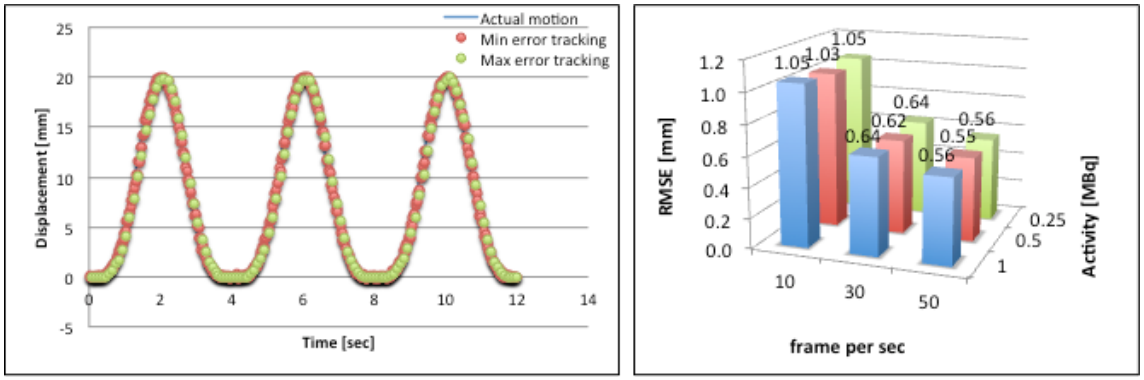

図 1-9(a) 空気中の点線源における検出器に対し平行な方向への追跡精度

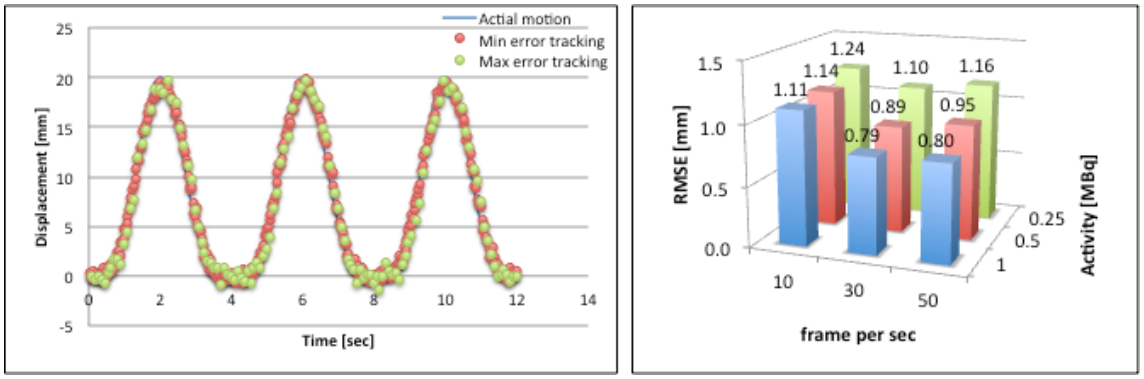

図 1-9(b) 空気中の点線源における検出器に対し垂直な方向への追跡精度

3.2 人体を模擬した水中における点線源の追跡

表 1-2 に空気中と水中からの LOR 数の比較を示す。水中の点線源からの LOR 数は空気中に比べ 17.3%であった。空気中と同程度の LOR 数を得るために必要な点線源の放射能は 4 MBq 程度であった。

また、検出された LOR 数のうち消滅放射線のエネルギーである 511 keV の割合は空気中の 37.17%に比べ 3.68%に減少した。これは消滅放射線の水ファントムとの散乱による影響と考えられる。(表 1-2)

表 1-2 1 MBq の点線源による空気中と水中の単位時間あたりに検出される LOR 数の比較

	空気中	水中	水中
Activity	1 MBq	1 MBq	4 MBq
LOR 数	577526	99711	600752
511 keVのLOR 数	214675	3667	18564
511 keVの割合	37.17	3.68	3.09

表 1-3 に人体を模擬した水ファントム中における検出器に対し垂直な方向の追跡精度を示す。 Max voxel 法よる追跡精度は各 fps において放射能が高くなるほど精度がよくなるという結果であった。また、放射能 3 MBq までは 5 fps のとき RMSE が小さくなった。さらに閾値を設定することでより RMSE が減少し精度がよくなるという結果であった。

放射能 2 MBq, fps 5 を除く全ての場合で閾値を最大値から 60% のときに閾値が最大値から 30% の RMSE よりも小さくなった。

先攻研究の Midpoint 法では低放射能の 1 MBq では最も RMSE が小さい 2.12 mm の誤差で追跡可能な検出条件が得られたが、放射能が 2 MBq のとき Max voxel 法の RMSE が 1.74 mm, 3 MBq のとき 1.55 mm となり検出精度が上回った。また、検出処理時間の評価では Midpoint 法では LOR 数が増えると指数関数的に上昇するのに対し Max voxel 法は比例的に処理時間が上昇した。また、 LOR の数が 80 程度で Midpoint 法よりも Max voxel 法の処理速度が上回った。どちらの方法でも放射能が高くなるほど時間がかかるという結

果であり、計測される LOR 数が増加すると Max voxel 法の処理速度が先攻研究法よりも早くなるという結果であった。(図 1-10)

表 1-3 水中の検出器に対し垂直な方向への点線源追跡精度 (RMSE)と先攻研究法による追跡精度 (RMSE) 比較

		Max voxel法			Midpoint法
		RMSE			
Activity [MBq]	fps	閾値なし	閾値 30%	閾値 60%	
3	30	6.97	6.19	4.83	3.20
	10	2.30	1.86	1.74	1.78
	5	2.06	1.67	1.55	2.04
2	30	11.49	8.15	5.87	5.40
	10	3.24	2.43	2.25	1.85
	5	2.44	1.74	1.91	2.04
1	30	16.64	9.86	7.80	9.65
	10	8.91	6.08	4.20	2.93
	5	4.03	2.71	2.18	2.12

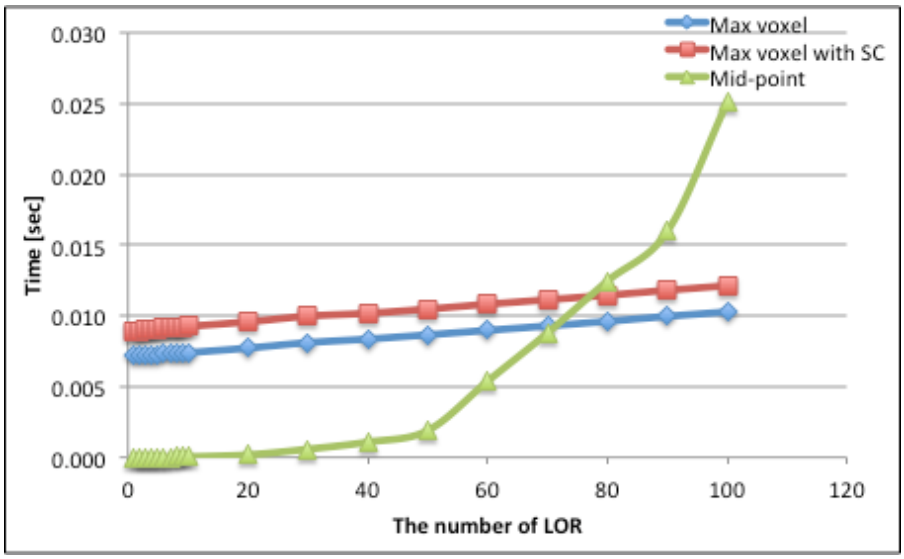

図 1-10 Max voxel 法と先攻研究法の処理時間比較

4. 考察

本章では、陽電子放出核種を封入した RI マーカーを想定した 3 次元追跡ア

ルゴリズムの検討及び先攻研究法との精度比較を行った。検出器間中央の 2 次元平面において、空気中の点線源の位置を実際の位置に対して 1 mm 以内の誤差で追跡できることが示された。一方、検出器に対して垂直な面への誤差は 1 mm 以下であったが、平行方向に比べ精度が劣っていた。しかし、実際の腫瘍の動きを想定した場合、腫瘍の動きは検出器に対し平行な方向である上下方向及び前後方向が主であり、検出器に対し垂直な左右方向への動きは少ないことが多いため、高精度な追跡が行えることが示唆された。

空気中の検出器に対し平行な方向への追跡精度として、RMSE はマーカーの放射能に依らず検出効率が高い程、小さくなった。 従って、検出器に対し平行な方向への追跡では、さらに少ない LOR 数においても高精度な追跡が行うことができる可能性が示唆された。

一方で、空気中の検出器に対し垂直な方向への追跡精度として、RMSE は各放射能において 30 fps のときに最も小さくなった。これは、検出効率を上げると解析に使用される LOR 数が少なくなり、検出効率を下げると LOR を収集する際に点線源の移動が大きくなるためと考えられる。検出器に対し垂直な方向への追跡精度は放射能に応じた、最適な検出効率を求める必要がある。

以上のことは検出器に対し平行な方向と、垂直な方向では分解能が大きく異なるという先攻研究と同様の結果であり、陽電子放出核種封入 RI マーカーの追跡を行う際には、検出器に対し平行な方向と垂直な方向を分離して測定することが必要である。

次に、人体を想定した水ファントム内に RI マーカーを挿入した場合の追跡精度は空気中に設置された RI マーカー追跡精度の結果から、検出器に対し平行方向よりも精度が劣化すると考えられる検出器に対し垂直な方向について検討した。

単位時間あたりに得られた LOR が通過する voxel のカウントの閾値を最大カウントから 30, 60 %の Voxel に設定したところ、RMSE は 2 MBq 以上の放射能に対して 2 mm 以下の精度で追跡が可能であった。これは、消滅放射線が水ファントム内で散乱するため検出される LOR が散乱により設定 voxel 内に分布するため voxel 内に低カウント成分が増加する。これらを、閾値を設け除去することで追跡精度が向上したと考えられる。

また、検出器垂直方向に対し先攻研究の Midpoint 法と本研究により開発した Max voxel 法のそれぞれの最も精度の高い条件を、検出位置を図 1-11 のように分割し精度の違いを検討したところ、表 1-4 のようにアイソセンター近傍では空気中、水中ともに Max voxel 法の精度が Midpoint 法よりも優れていることが判明した。これは、対向型 PET 装置においてアイソセンターの検出感度が最も高いためアイソセンター付近の精度が最も高くなったと考えられる。また、RI マーカーを用いた迎撃照射（ゲーティング照射）を用いる場合、アイソセンター付近でゲーティングを行うことにより、高精度な治療が行えることが示唆された。一方、Midpoint 法では水中においてアイソセンターから遠位領域において Max voxel 法よりも精度が良かったことから、両者を同時に用いることでより高精度な追跡が可能であることも示唆された。

陽電子放出核種を封入した RI マーカーを想定した場合、放射線治療を行っている期間内において減衰してしまう ^{18}F などの半減期の短い核種の使用は難しいため、長半減期の核種である ^{124}I（半減期 4.2 日）、^{74}As（17.8 日）、^{84}Rb（32.7 日）などが用いられることが想定される。先攻研究ではこれらの核種を体内に挿入した際に、放射能 3.7 MBq の線源で生涯に被曝する線量が、マーカーから 5 mm の点においてそれぞれ、2.6、9.0、18.6 Gy であるとされていがマーカーから 10 mm の位置ではそれぞれ、0.7、2.46、4.96 Gy となりマーカー周囲には被曝があるものの X 線透視による動体追跡放射線治療などでは皮膚への投与線量が 0.028 - 0.98 Gy/h 程度であるという報告もあり十分許容されるものと考えられる[3,4,13]。

一方で、日本の国立がんセンター東病院で Nishio らにより開発され、現在臨床応用が始まっている Beam On-Line PET system (BOLPs)はプラナーな PET 検出器部を対向させた構造を持つ対向型 PET 装置の一種である[14]。

この BOLPs は本来、陽子線治療のために開発されたもので、陽子線照射により、体内で陽子が核破砕反応を起こし ^{15}O、^{13}N、^{11}C などの陽電子放出核種が生成することにより、それらの核種から放出される消滅放射線を撮像することで、体内における陽子線の照射領域を可視化することが可能な装置である。こちらを本研究により開発された対向型 PET 装置に対する Max voxel 法による点線源の追跡は陽子線治療のスキャニング照射で発生する微小照射点の検出に

用いることが可能であることが予想され、今後検討を行っていきたいと考えている。

最後に、本検討では空気中及び水中における点線源の追跡精度に対して評価を行ったが Background 放射線を設定していないため、偶発同時係数や散乱同時係数の影響は最小限となっている。今後の検討において、Background 放射線の有無によってどの程度精度に影響してくるのか検討が必要である。

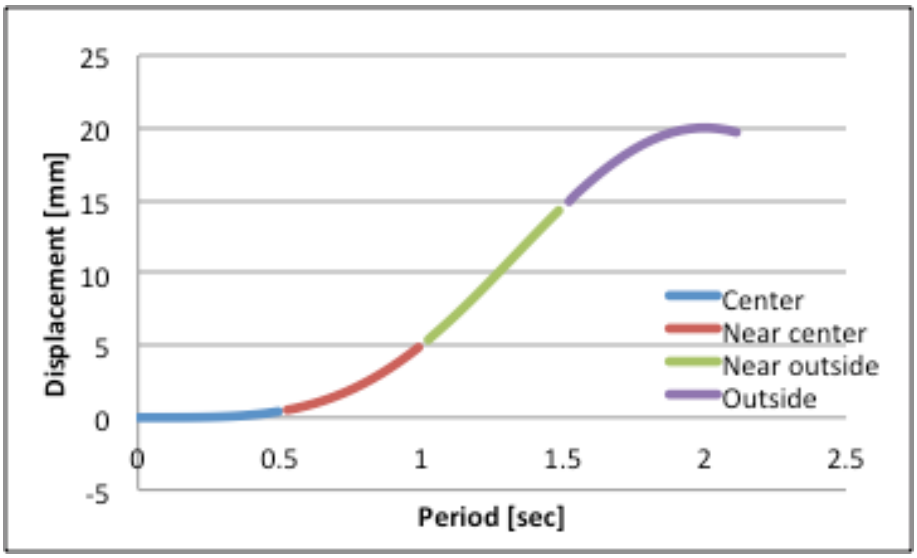

図 1-12 呼吸周期内の分割位置

表 1-4 各分割位置における Max voxel 法及び Midpoint 法の空気中と水中の追跡精度

	Max voxel		Midpoint	
	空気中	水中	空気中	水中
Central	0.438	1.005	0.182	2.424
Near center	0.455	3.449	1.438	6.242
Near outside	1.13	14.632	3.097	4.567
Outside	0.662	15.928	1.869	5.486

5. 小括

モンテカルロシミュレーションによる対向型 PET 装置を用いた陽電子放出核

種封入 RI マーカーの追跡精度に対する基礎的検討を行ったところ、1 mm 以下の精度で検出可能であることが示唆された。

第二章　対向型 PET 装置のリストモードデータによる呼吸位相検出法を用いたリアルタイム Molecular Image Guided Radiation Therapy システムの基礎的検討

1. 緒言

これまで PET 装置による腫瘍の分子イメージング技術を患者セットアップ時の位置照合に応用することを考え、これを患者位置合わせ時に使用する新たなモダリティーとして位置づけた m-IGRT の提案がなされてきており放射線治療装置との融合を想定した対向型 PET 装置の開発が行われている。

先攻研究では、対向型 PET 装置による位置照合の誤差に対する評価において従来の X 線画像と比較してほぼ同等の精度が得られるということが判明している [1]。

一方で、肺がんなどの腫瘍では呼吸などの影響により撮像中に腫瘍が移動し [7]、画像再構成を行う際に実際の腫瘍体積よりも大きくなることが確認され、4D PET による呼吸の移動を考慮し呼吸中の PET 画像を時系列に測定する研究が数多く行われている [15,16]。

また、動体追跡放射線治療（RTRT）では、体内に挿入された金マーカーを放射線治療室内に設置された X 線透視装置により検出し、放射線治療計画時に想定された位置に金マーカーがきたときのみ照射を行うゲーティング照射を行っている [2]。しかし、X 線透視によるゲーティングでは腫瘍そのものを観察しゲーティング照射を行っているわけではないためより正確な照射を行うためにゲーティング位置による腫瘍の画像化を行う必要があるが現行の装置では腫瘍そのものを映し出すことは難しい。

そのため、対向型 PET 装置において 4D PET を撮像しゲーティング位置の画像化が可能となれば、治療中の腫瘍の位置を限局し正常組織への照射を減らす

ことで、より高精度な治療を行うことが出来ると予想される。

そこで本研究では、腫瘍そのものを画像として描出可能である対向型 PET 装置よる同時係数イベント（List-mode data）を使用し患者の呼吸位相をリアルタイムに判別し、通常のゲーティング照射で用いられる呼気層の画像を再構成しつつ、リアルタイム呼吸位相検出ゲーティング照射の照射中における実際の腫瘍位置を測定するシステムの開発を目的としている。患者の呼吸位相を判別する方法として List-mode data を解析する Sensitivity 法による 4D PET の研究が行われている[17-19]。従来の Sensitivity 法は心筋や腫瘍位置に限局した装置感度の変動によって呼吸位相の検出を行ってきたが、それでは視野外からの高集積部位の出入りによって検出されるカウントが安定しない。対向型 PET 装置は放射線治療装置との融合を目的としているため、治療範囲をカバー出来る広い視野をもっており胸部の腫瘍に対する治療を想定した場合、最大呼気では視野外からの高集積部位が視野内へ入り込み、吸気へ移行するにつれ高集積部位が視野外へ出ていく仕様となるため、従来の PET 装置よりも精度の高い呼吸位相検出が行える可能性がある。

対向型 PET 装置によるリアルタイム呼吸位相検出ゲーティング照射のために、まずは対向型 PET 装置により画像再構成のために自由呼吸下による List-mode data を収集する。収集された List-mode data を Sensitivity 法により解析し呼吸位相の波形を得る。得られた呼吸位相を最大呼気から最大吸気までいくつかの bin に分割する。複数の bin に分割された呼吸位相毎に得られた List-mode data を合算することで bin 内における画像データが再構成される。平行して、Sensitivity 法によりリアルタイムに List-mode data を解析し呼吸位相を測定することで、最大呼気 bin 内に呼吸位相がきたときのみ照射を行うゲーティング照射を照射位置の画像を直接確認しながら治療を行える可能性がある。これにより従来の X 線透視装置などでは検出出来なかった腫瘍そのものを検出し、腫瘍が想定位置にない場合、即座に照射を停止することができ、より高精度な治療が可能であると考えられる。

対向型 PET 装置は、検出器に対し平行な方向は十分な空間分解能を有しているが垂直方向の分解能は平行方向に比べ劣化している[1]。本来であればこの現象は腫瘍位置特定にとって不利な要因となるが検出器に対して垂直方向に画像

を合算することで、1 スライスの画像では特定が難しかった腫瘍位置の特定がより短い時間で可能になることが予想される。

本研究では対向型 PET 装置よる List-mode data を使用し患者の呼吸位相を判別し、通常のゲーティング照射で用いられる呼気層の画像を再構成することでゲーティング照射の照射中における実際の腫瘍位置を測定するシステムの実現可能性について第一章と同様に GATE v6.1 により検討した[10]。人体の呼吸シミュレーションにはリアリスティックな患者の呼吸を再現可能な XCAT ファントム[20]を用いて検討を行った。

2 装置と方法

2.1 呼吸位相検出のためのアルゴリズム（Sensitivity 法）

先攻研究によるとフルリングタイプの PET 装置において検出器中心が最も感度が高く検出器末端に行く程感度が低くなる。そのため ^{18}F-FDG などの集積が高くなる臓器や腫瘍が呼吸により高感度領域から低感度領域に移動すると計測される 単位時間あたりに収集される List-mode data は呼吸に伴い減少する。先行研究では、その検出されるカウント差を利用し呼吸位相を判別することが可能であると示されている。対向型 PET 装置はその検出器配置からこの感度分布が顕著であり視野内において一様な感度を有しておらず、検出部位に応じてカウントに偏りが生じる。本来であればこの現象は画像再構成において誤差の原因となるが本システムではこの感度分布を利用して呼吸位相の取得を試みた。心臓や肝臓などの正常組織における高集積部位が呼吸によって体内で移動するとのように感度分布の異なる検出部位によって計測される List-mode data 数が異なることが予想され対向型 PET 装置においても呼吸位相の検出が可能である[17-19]。

2.2 対向型 PET 装置のジオメトリーとデジタル数値ファントム

対向型 PET 装置の検出器ジオメトリーは片側 11,664 個 × 2 ＝ 23,328 個の 2.5 × 2.5 × 25 mm の GSO シンチレーション検出素子用い、9 × 9 のアレイ型に組み、25 × 25 × 30 mm の PMT と隙間なく接合して 1 つの検出器モ

ジュールとした。検出器モジュールは片側 12 × 12 の計 144 個であり、検出可能視野は 40 × 40 cm である。検出器間距離 120 cm として検討を行った。

腫瘍の呼吸による動きを模擬するためにリアリスティックなデジタル数値ファントムである 4D eXtended CArdiac-Torso (XCAT) Phantom を用いた。4D XCAT Phantom は高精度 4D CT から non-uniform rational B-spline surfaces (NURBS) 法によりによりモデリングされた人体の呼吸や心拍などの再現が可能なデジタル数値ファントムであり多くの研究に用いられている。本研究では XCAT ファントムの voxel size は 3.125 × 3.125 × 3.125 mm でありマトリックスサイズは、128 × 128 × 128 （Total size 40 × 40 × 40 cm）である。呼吸による横隔膜の振幅は 3 cm とした。XCAT ファントムのフレームタイムは 0.1 秒であり呼吸周期は 5 秒とした（Total 50 frame)。また、4D XCAT Phantom における各臓器の放射能の値は先攻研究による結果に基づいて体重 70 kg の成人男性に一般的な投与線量である 370 MBq を投与した後、一時間の待機を行った放射能を想定し ^{18}F-FDG の正常組織への Standardized Uptake Value (SUV) を設定することで決定した。筋肉の SUV を 1.0 とし、骨 2.0、肝臓 2.5、心筋 4.0、肺 0.5 とした。また、腫瘍の SUV を 8.0 とした [21-23] 。

2.3 MLEM 画像再構成アルゴリズム

大きな開放空間を持つ対向型 PET 検出器によるデータ収集は、従来の PET 装置のように 360° 全周囲を検出器が配置されていないために、投影データに欠損があり、従来のサイノグラムを用いた準解析的な画像再構成方法（Filtered Back projection 法など）が使用できない。この検出器タイプにて取得した投影データの画像再構成を行うには、 逐次近似法による再構成方法が必要となる。今回はシミュレーションで収集した測定データの画像再構成を行うために、最も基本的な逐次近似法である MLEM (Maximum likelihood-expectation maximization) 法を採用した [24]。ここで、画像再構成に必要なアルゴリズムとして LOR を適用している [25]。マトリクスサイズは 128 × 128 × 256 とし、voxel size は検出器に対し平行方向で 2 mm とし、検出器に対し垂直方向は 1 mm とした。また反復回数は 10 回とした。なお、各補正項目については感度分布補正のみで吸収、散乱等の補正は入れていない。

2.4 Sensitivity 法による呼吸位相検出の評価

XCAT ファントムでは臓器毎に放射能を与えシミュレーションを行うことが可能である。胸部領域の主な臓器である筋肉, 骨, 心筋, 肝臓のフレームタイムの List-mode data のカウント数を測定し横隔膜の動きとの相関係数を求めることにより、どの臓器が呼吸位相検出の精度に影響しているのかを調べた。肺領域では心臓が最も感度の高い中心にあり肝臓やその他の臓器は呼吸により感度の低い領域や視野外へ移動するため呼気相のカウントが最も高くなることが予想される。そこで 0.1 秒（10 fps）あたりに計測される List-mode data 数を平均値で標準化した Normalized count/frame time とシミュレーションに用いた横隔膜の動きとの相関係数を求めた。

次に先攻研究によると従来型であるフルリングタイプの PET 装置において Sensitivity 法によって 4D PET の撮像が可能であるかことが示されているが、対向型 PET 装置においても同様のことが可能であるか精度を比較することにより評価した。フルリングタイプの PET 装置として対向型 PET 装置と条件を統一するため、検出器モジュールを 12 × 1 の検出器列を 15 度間隔で 24 列、配列し検出器数を揃えた。同様に Normalized count/frame time とシミュレーションに用いた横隔膜の動きとの相関係数を求め両者の比較を行った。XCAT ファントムは 2.3 で述べた放射能を設定した。

また、対向型 PET 装置は、その幾何学的配置から広い開放空間を有しており、放射線治療装置との融合が可能となっている。先にも述べた通り検出器に対し平行な方向では十分な分解能を有しているが、検出器に対し垂直な方向では空間分解能が劣化することが知られているため垂直方向の画像を得るためには検出器を回転させる必要がある。また、対向型 PET 装置は放射線治療装置の回転ガントリーに付属されるため、ガントリーの回転に伴い、対向型 PET 装置も回転するため各角度による Sensitivity 法の精度比較を行った。同様に各ガントリー角度による 0.1 秒あたりに計測される List-mode data 数とシミュレーションに用いた横隔膜の動きとの相関係数を求め、角度に対する評価を行った。

2.5 分割された位相毎の再構成画像の評価と腫瘍位置検出精度

Sensitivity 法により得られた呼吸位相により、通常のデーティング照射で用

いられる呼気相のデータのみを使用し画像再構成を行うことでゲーティング位置における腫瘍位置を確認することが可能となる。そこで呼吸位相を分割した再構成画像と自由呼吸下における再構成画像を比較した。呼吸位相内での分割数は先行研究により最も適しているとされる 8 bin とし、位相の分割には時間分割法よりも精度の高い振幅分割法を用いた [26,27] 。また対向型 PET 装置では先行研究により検出器し対し垂直方向の分解能は検出器に対して垂直な方向の空間分解能に比べ劣化することが示されている。しかしこの現象を利用し検出器に対し垂直な方向の画像を合算することでより鮮明に腫瘍位置の特定が可能になることが予想される。そこで、検出器に対し垂直方向のスライスを 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 , 128, 256 毎に合算し画像を作成した。肝像及び腫瘍領域に関心領域(ROI; Region of interest　直径 1 cm）を設置し Signal to noise ratio（SNR）を求め比較した。また、スライスの合算による腫瘍近辺のコントラスト比較として腫瘍領域と肺領域に ROI を設置し pixel value の比をとり Tumor/lung ratio として比較した。SNR 及び Tumor/lung ratio は以下の(1), (2)式により求めた。

$$\mathrm{SNR} = \frac{\sum p_i}{\sqrt{\sum (p_i - \bar{p})}} \qquad (1)$$

$$\text{Tumor/lung ratio} = \frac{\sum p_i tumor}{\sum p_i lung} \qquad (2)$$

ここで、pi は ROI 内の各 pixel value である。

データ収集時間は 30, 60, 90, 120 秒とした。再構成画像として対向型 PET 装置が 0 度のとき及び 90 度の場合を想定し行った。

LOR データの取得には XCAT ファントムに対し 8 SUV、2 cm（直径）の腫瘍を設定し、横隔膜と同じ位相で振幅は Y, Z 方向にそれぞれ 1 cm としてシミュレーションを行った。画像解析には Matlab (ver. R2014a 8.3.0.532)を用いた。

次に Sensitivity 法により呼吸位相を検出し、分割された各呼吸位相による bin 内で得られた List-mode data を合算することで bin 内における画像データが再構成される。平行して、リアルタイムに List-mode data を解析し呼吸位相を測

定することで、最大呼気 bin 内に呼吸位相がきたときのみ照射を行うゲーティング照射を照射位置の画像を直接確認しながら治療を行うことができる。そのためにはゲーティング時の実際の腫瘍位置と再構成画像の腫瘍位置の位置精度が担保される必要がある。そこで、ゲーティング放射線治療で用いられる最大呼気位相の画像から得られた腫瘍位置に対しシミュレーションに用いた実際の腫瘍位置との誤差を求め、精度検証を行った。対向型 PET 装置の角度 0 度及び 90 度の時に得られた最大呼気位相の画像に対し、検出器に対し垂直方向のスライスを 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 , 128, 256 スライス合算し画像を作成した。また収集時間による位置確認制度を検証するため 30、60、90、120 秒の画像に対して検証した。

呼吸ゲート画像の腫瘍位置特定アルゴリズムとして、再構成された腫瘍領域に対し ROI を設定する。その ROI 内の pixel value から以下の式(3)により重心を求め、腫瘍位置とした。

$$COM_{(\tilde{y},\tilde{z})} = \frac{\sum_{\tilde{z}}\sum_{\tilde{y}=1}^{n}(\tilde{z},\tilde{y}) \cdot p(\tilde{z},\tilde{y}) \cdot M(\tilde{z},\tilde{y})}{\sum_{\tilde{z}}\sum_{\tilde{y}=1}^{n} p(\tilde{z},\tilde{y}) \cdot M(\tilde{z},\tilde{y})} \qquad (3)$$

ここで$(\tilde{z},\tilde{y})$は設定された ROI 内の pixel 座標、$p(\tilde{z},\tilde{y})$は$(\tilde{z},\tilde{y})$の pixel value、$M(\tilde{z},\tilde{y})$はバイナリマスクとして、設定された ROI 内の最大 pixel value の 40%以上のとき 1、それ以外の時 0 とした。[28] (z, y)は対向型 PET 装置 0 度の時 z は身体に対し前後方向、y は頭尾方向であり、対向型 PET 装置 90 度のとき z は身体に対し左右方向、y は頭尾方向となる。

また誤差の計算式として以下の(4)式を用いた。

$$\text{Error} = \sqrt{(z - COM_z)^2 + \left(y - COM_y\right)^2} \qquad (4)$$

ここで (z, y)はシミュレーションに用いられた実際の腫瘍位置である。

3 結果

3.1 Sensitivity 法による呼吸位相検出の評価

臓器毎の 0.1 秒（10 fps）あたりに計測される List-mode data 数を平均値で標準化した Normalized count/frame time と横隔膜の振幅との相関では筋肉、骨、心筋の相関係数はそれぞれ、0.2635, 0.0088, 0.2782 であったのに対し、肝臓の相関係数は 0.9644 であり強い正の相関が得られた。胸部領域における Sensitivity 法による呼吸位相検出に最も影響している臓器は肝臓であった。

次に フルリングタイプ PET 装置及び対向型 PET 装置に対する横隔膜の動きと Sensitivity 法により測定された、Normalized count/frame time の相関ではフルリングタイプ PET 装置と対向型 PET 装置の横隔膜の動きと呼吸位相の相関係数は、それぞれ 0.9686、0.9701 となり横隔膜の動きと検出された呼吸位相には正の相関が見られた。対向型 PET 装置においてはフルリングタイプと同程度の相関を有し呼吸位相の取得が可能であった。

対向型 PET 装置の各角度に対する測定された Normalized count/frame time と横隔膜の動きとの相関では検出器角度 0, 30, 60, 90, 120, 150° のとき相関係数はそれぞれ、0.9714, 0.9635, 0.9659, 0.9461, 0.9602, 0.9557 であり正の相関が得られた。対向型 PET 装置では装置角度に依存せず、Sensitivity 法により呼吸位相の測定が可能であった。

3.2 分割された位相毎の再構成画像の評価と腫瘍位置検出精度

停止状態の画像と比べ自由呼吸化の画像では腫瘍の広がりが確認できた。さらに呼吸ゲートを行うことで、呼吸位相に応じた画像を再構成することが可能であった。

また、スライス数を増加させることで腫瘍が鮮明に描出された。画像の全 pixel value に対し平均値で Normalized を行ったラインプロファイルの比較ではスライス数 1 ではノイズの影響が大きいがスライス数を増やすことによりノイズの影響が抑えられた。また、スライス数を増加させることで画像の SNR は肝臓、腫瘍ともに増加する傾向が得られたが、Tumor/lung ratio はスライス数 2 の時に最大となりスライス数を増やす程減少する傾向が見られた。SNR は肝臓、腫瘍のどちらも収集時間を増加させる程増加する傾向が見られたが、Tumor/lung

ratio は収集時間 60 秒以降では同様な減少傾向であった。

次に、対向型 PET 装置 90 度のとき、0 度の時と同様にラインプロファイルではスライス数を増やすほどノイズの減少が見られた。

肝臓、腫瘍の SNR では肝臓は収集時間によらず合算スライス数を増やす程増加する傾向が見られたが、腫瘍の SNR は収集時間を増やす程上昇した。スライス数を増加させることによりノイズの少ない画像が得られたが Tumor/lung ratio は減少したためコントラストの低下が見られた。

対向型 PET 装置 0 度における最大呼気時の各合算スライス画像及び収集時間毎の再構成画像とシミュレーションに用いられた実際の位置との誤差は各収集時間においていずれも合算スライス数が 4～32 枚で誤差が大きくなり 128 枚以上の合算により誤差は 1 mm 以下であった。最も誤差が小さくなったのは合算スライス数 126 枚のときで、0.19 mm の誤差であった。一方で、対向型 PET 装置角度 90 度における収集時間毎の最大呼気位相と実際の腫瘍位置との誤差は、スライス数を増やす程誤差が小さくなった。全ての収集時間で 256 枚の合算画像が最も誤差が小さくなった。収集時間によらずスライスを合算することにより誤差が減少していることからより短い時間で腫瘍位置の特定が行える可能性が示唆された。

4. 考察

対向型 PET 装置を用いたリアルタイム呼吸位相検出法に対する基礎検討として、Sensitivity 法の各臓器の呼吸による List-mode data 数の変動の調査、フルリングタイプ PET 装置と対向型 PET 装置の精度比較、対向型 PET 装置の角度依存性に対する検討を行った。

先攻研究では、Sensitivity 法を行う際に、呼吸によって PET 検出器の視野(FOV) 内に高集積な臓器が入り込み精度が安定しないことが述べられているが[17,18]、現在想定されている対向型 PET 装置では 放射線治療装置の照射範囲をカバー出来る広範囲の FOV 40 cm × 40 cm を持っている。そのため胸部から腹部にかけての全ての臓器を呼気時に FOV 内に含むことができ、吸気によって FOV 外へ臓器が移動するため Sensitivity 法の課題として挙げられている、

高集積部位の FOV 内の入り込みによる影響は問題にならないと考えられる。

リミテーションとして、ノンコプラナー照射を行う際に対向型 PET 装置が斜めに配置され、呼吸により移動する臓器の検出領域が変化する可能性があるため注意が必要である。

対向型 PET 装置による呼吸位相検出のアルゴリズムとして Sensitivity 法を用いたフルリングタイプ PET 装置との比較を行った結果、フルリングタイプ PET 装置と同程度の精度で呼吸位相を得られることが示された。対向型 PET 装置では検出器間距離を任意に変更可能であることが想定されており、検出器間距離を短くした場合、検出感度、空間分解能が向上することが予想されるため、より精度の高い呼吸位相の検出が行える可能性がある。しかし、検出器間距離を短くすると放射線治療装置からの X 線や散乱線による影響が大きくなるため、今後の検討として放射線治療装置からの信号の影響を評価する必要がある。

胸部領域の呼吸位相の検出には肝臓の集積に依存することが示された。^{18}F-FDG の肝臓への取り込みは Celso D らの報告では SUVmax で 3.34 ± 0.59 であり [22]、Wang Y らの報告では SUVmax の range は 1.49-4.66 であると示されており [21]、本検討で用いた肝臓の放射能によって正常集積の肝臓において十分呼吸位相の検出が可能であることが示唆された。

検出器角度を変化させた時の、Sensitivity 法の精度検証を行ったところ対向型 PET 装置では角度に依存せず呼吸位相の測定が可能であることが示された。しかし、検出器角度 90° のとき他の角度と異なり相関係数が他の角度よりも低かった。これは検出器角度 0° の場合、身体の両側面に対して List-mode data を検出しているのに対し、90° では身体の正面と背面に対して同時係数イベントの検出を行っているため、検出器から体表面の距離が異なること、また身体正面と背面による List-mode data の検出は椎体による放射線の吸収、散乱のためと考えられる。体表面と検出器との距離を角度に応じて変化させることで、より高精度な呼吸位相の検出が可能であることが予想される。

対向型 PET 装置によって呼吸位相を検出が可能であれば呼吸ゲートを行った際の腫瘍位置を検出し画像化することが可能であり、より高精度な位置合わせ及びゲーティング照射への応用が可能である。横隔膜の動きと肺腫瘍の動き

には相関があることが示されており [29]、本検討により得られている呼吸位相の信号によりゲートをかけることで呼吸位相内の精確な位置情報を画像から得ることが可能であることが示唆された。

スライスを合算した画像において検出器角度 0 度の時に比べ検出器角度 90 度の時の Tumor/lung ratio が上昇していたが、これは検出器角度 0 度では XCAT ファントムの体厚が検出器角度 90 度に比べ長くなっているためスライスの合算によりコントラストが低下しているためと考えられる。スライス数増加によるノイズの低減とコントラストはトレードオフの関係となっており腫瘍位置の特定を行う際には何枚のスライスを合算させた画像が最適となるか検討する必要がある。

呼吸ゲートにより得られた最大呼気位相の画像における腫瘍位置とシミュレーションに用いられた実際の腫瘍位置の誤差は 1、2 枚のスライス合算では 4～32 枚の合算よりも値が小さくなっていた。これは少ないスライス数の合算ではノイズによる影響でばらつきが大きいためと考えられる。スライスを合算し画像を作成することで実際の腫瘍位置からの誤差が減少していることから、本来デメリットとなりうる対向型 PET 装置の垂直方向の空間分解能の劣化を利用しつつ、より精度の高い腫瘍位置検出が可能であることが示唆された。さらに、従来の X 線透視によるゲーティングでは X 線を照射し続けなければならないが、本システムでは通常の診療に使用される程度の放射能を持つ ^{18}F-FDG などの薬剤を投与することで常に List-mode data を収集することができる。また、常に List-mode data を収集し画像を最新のものに更新することでベースラインシフトによる腫瘍の位置ずれにも即座に対応可能である。一方で、治療時間が長くなることで体内に投与された ^{18}F-FDG などの減衰が発生するため、注意が必要である。

今後の検討として実際の患者の 4D PET データなどを用いた評価および対向型 PET 装置の検出器間距離による感度や空間分解能の検討をする必要がある。

本検討では、対向型 PET 装置の胸部領域内の臓器をシミュレーションにより再現して評価を行ったが ^{18}F-FDG を投与した場合、正常臓器への集積として脳や膀胱などの泌尿器排泄系への集積がある。これらの視野外の放射線源は遮蔽可能であり、胸部の腫瘍に対し対向型 PET 装置を用いる場合 FOV 外に存

在し呼吸により視野内へ入りこむことはないため、大きな問題とならないことが予想されるが、そこから発せられるノイズの影響は今後評価する必要がある。

5. 小括

対向型 PET 装置によって、リアルタイムに呼吸位相を検出しゲーティング位置による腫瘍の画像化を行うことで、高精度なゲーティング照射が可能であることが示唆された。

第三章 Dynamic ^{18}F-FLT PET を用いた腎細胞癌移植モデルにおける Sorafenib 治療後の FLT 集積亢進過程の評価

1. 緒言

腎細胞癌は血管の豊富な腫瘍であり、血管新生阻害作用と細胞増殖抑制作用を合わせ持つマルチキナーゼ阻害剤、Sorafenib が有効である [30,31]。現在、転移性および再発性腎細胞癌のセカンドライン治療として用いられている Sorafenib は、様々なシグナル伝達経路を抑える経口小分子マルチキナーゼ阻害剤であり様々な作用機序の中でも、特に強い抗血管新生作用を示すことがわかっている。

分子イメージング技術の一つである PET は核医学診断法のひとつであり生体内における放射性薬剤の分布およびその時間的変化から、臓器組織の局所的な生理学的機能情報が、低侵襲で定量的に得られる。放射性薬剤の集積の時間変化を測定する PET 動態計測では、得られた組織放射能濃度の時系列データに対し、モデルを用いて数学的解析を行うことにより、 生体臓器の生理学的、生化学的情報を定量的に得ることができる。また、PET は新たな治療効果判定法としての機能評価法として用いられている。中でも ^{18}F-FLT PET は非侵襲的に細胞増殖能を評価する方法として、特に腫瘍での臨床応用が期待されている [32-34]。

我々の先行研究では、血管新生阻害作用と分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ経路を抑制する細胞増殖抑制作用をもつ Sorafenib の細胞増殖抑制効果を、FLT を用いて評価し Ki-67 index と比較検討した結果、治療後 3 日目から FLT は

腫瘍全体で高い集積を示すのに対し、Ki-67 陽性細胞分布には目立った変化が見られなかった[35]。

そこで本研究の目的は、Dynamic ^{18}F-FLT PET により Sorafenib 治療後の腎細胞癌移植モデルにおける FLT の腫瘍動態をコンパートメントモデル解析により評価することで集積増加の原因を明らかにすることである。

2. 方法

2.1 放射性薬剤

3'-[^{18}F]fluoro-3'-deoxythymidin (^{18}F-FLT)は北海道大学病院サイクロトロン施設で作成された。

2.2 腫瘍モデル

本実験は国立大学法人北海道大学動物実験に関する規定に基づき行われた。(承認番号 13-0057) 8 週齢の雄 BALB/c athymic nude mice (supplied by Japan SLC, Inc., Hamamatsu, Japan) (n =10)を使用し、ヒト腎癌細胞 A498 (RCC 細胞株) (European Collection of Cell Cultures, Salisbury, UK)をマウス背側皮下に 1 × 10^7 個/mouse で移植した。腫瘍径が 12－13 mm の大きさ時点で治療群(n = 5)、対照群 (n =5)に分け、治療群には Sorafenib 治療を開始し、Sorafenib 20 mg/kg を 1 日 1 回、3 日間で経口投与した。対照群には vehicle を経口投与した。

2.3 PET study

使用装置は Inveon PET/SPECT/CT (Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN)であり PET 装置には 1.5 × 1.5 × 10 mm の LSO シンチレーションクリスタルを用いリング直径は 16.1 mm である。実行 FOV は transaxial 方向に 10 cm、axial 方向に 12.7 cm である。連続 3 日間治療 24 時間後にヌードマウスに ^{18}F-FLT (7.63 ±1.87 MBq 尾静脈よりボーラス注射) を投与し投与直後から 2 時間の Dynamic 撮像を行い腫瘍部位に Region of interest (ROI) を設定し Time Activity Curve (TAC) 及び静止画像を作成した。収集中は 1.0～1.5 %イソフ

ルラン吸入麻酔が行われ、保温装置によって 34℃に保たれた。収集は list mode で行われ、8 × 15 秒 3 × 60 秒, 5 × 300 秒, 9 × 600 秒の計 25 フレームの bin でヒストグラミングを行った。画像再構成には Filtered back projection 法を用い吸収補正には同時に撮像した CT データを用いた。画像のマトリクスサイズは 128×128×128 で voxel size は 0.776 × 0.776 × 0.796 mm である。

2.4 動態解析

動態解析には、動脈血と、機能別に区分した臓器組織をそれぞれ独立した箱（コンパートメント）とみなしたコンパートメントモデルが用いられる。コンパートメントモデル解析では、対象とする臓器と放射性薬剤によってモデルを仮定し、動脈血漿の時間放射能曲線を入力、対象臓器の時間放射能曲線を出力とし、コンパートメント間の移行速度定数をパラメーターとして、最小二乗法によって推定する。

画像は、Inveon Research Waorkplace 4.2 を用いて表示および解析した。3 次元 ROI は手動で最終フレーム画像（110-120 min）上の腫瘍に設定し、最大 SUV から 50%の領域を各マウス各フレームにコピーすることで腫瘍に設置し Time activity curve (TAC)を得た。SUV は以下の式により求めた。

$$SUV = \frac{activity\ in\ a\ 3D\ ROI\ (MBq/cc)}{injection\ dose\ (MBq)/body\ weight\ (g)}$$

次に長方形の 3D-ROI（1.5×1.5×2.0 mm）が CT 画像上で左心室（Left Ventricle; LV）領域に描かれ、PET 画像上にコピーすることで動脈採血の代替として LV 時間放射能曲線（TAC）を入力関数として使用した[36]。

得られた各 TAC から 2 組織-3 コンパートメントモデル[37,38]により速度係数(K_1、k_2、k_3、k_4)を算出した。

個々の速度定数は、血漿から組織への FLT の順方向輸送（K_1）、逆方向輸送（k_2）、リン酸化（k_3）、および脱リン酸化（k_4）である。速度定数の値は、インターネットベースの動態シミュレーションとモデルフィッティングプログラムである Kinetic Imaging System (KIS)[39]を使用して推定した。全てのパラメー

ター値は LV TAC を入力関数として使用し、組織 TAC データへの fitting により推定した [38,40]。FLT の血中代謝による影響は小さいため、無視された [41]。また、集積速度を表す Ki 及び分布容積 Vd は以下の式(1, 2)で求めた。

$$\mathrm{Ki} = \frac{K_1 \cdot k_3}{k_2 + k_3} \qquad (1)$$

$$\mathrm{Vd} = \frac{K_1}{k_2} \qquad (2)$$

2.5 統計解析

TAC は repeated measurement ANOVA により評価した。治療群、対照群で最終フレーム(110-120 min)の SUV および推定された各速度計数の平均値を求め、t 検定により比較した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

3. 結果

入力関数である左心室の動脈血放射能濃度には大きな差が見られなかった。

また、対照群における腫瘍の TAC は投与後急速に上昇し、その後洗い出しにより減少した。一方で治療群の TAC は時間経過により徐々に上昇し、両群の間に有意な集積パターンの差が認められた ($p<0.05$)。

さらに最終フレームの画像による比較では sorafenib 群で腫瘍領域に有意な上昇が見られた。治療群の SUV(1.65±0.30)は対照群の SUV(0.60±0.22)に比べ有意に高かった($p<0.05$)。

治療群の K_1(0.231±0.050), k_2(0.359±0.060), k_4(0.017±0.003)は対照群の K_1(0.547±0.106), k_2(1.012±0.284), k_4(0.037±0.006)に比べ有意に低かった($p<0.05$)。^{18}F-FLT のリン酸化を表す k_3 は、治療群(0.111±0.027)において対照群(0.082±0.009)に比べ有意に高かった($p<0.05$)。集積速度を表す Ki は sorafenib 群で有意に高かった。分布容積を表す Vd には有意な差は認められなかった。

4. 考察

先行研究によると Sorafenib による治療効果は治療後 3 日目から有意であった [42]。Pan らによる先行研究の Control 群との比較では乳癌モデルでは徐々に集積するのに対し腎細胞癌モデルでは投与直後に急速に上昇しその後洗い出しにより減衰した [38]。その理由として腎細胞癌モデルでは K_1、k_2 が有意に高かったことから血流量が豊富であるためと考えられる。治療群の TAC は時間経過により徐々に集積した。対照群では K_1、k_2 が有意に高かったことから血流量は治療群に比べ多かったと思われる。Sorafenib には抗細胞増殖作用だけでなく抗血管新生作用もあるため、血管数の減少により流入量が減少していると思われる [42]。しかし、K_1 と k_2 の比である Vd は有意な差が得られなかったことから順輸送及び逆輸送の割合は治療前後で変化していない。そのため腫瘍への集積の原因は血流量の変化には起因していないことが考えられる。

一方で、治療群で k_3 が control 群よりも有意に上昇したことから治療群の FLT の集積は本モデルで k_3 が表すリン酸化によるものと考えられる。k_4 も有意に減少していたことから、脱リン酸化阻害も FLT の集積の一因となっている可能性がある。Sorafenib 治療により FLT の集積がリン酸化及び脱リン酸化によるものなのか代謝物の測定によって検討する必要がある。

いくつかの先行研究において、FLT を用い治療効果の測定を行っているが、FLT は必ずしも腫瘍の細胞増殖を反映するわけではないことに注意が必要である [43-45]。また、治療後早期の影響だけでなく長期的な観察も必要である。

5. 小括

^{18}F-FLT の腫瘍への集積パターンは Sorafenib 治療により有意に変化した。さらに Sorafenib 治療により Vd に変化がなく k_3 が有意に上昇したことから、Sorafenib 治療により ^{18}F-FLT のリン酸化が亢進し腫瘍への集積が上昇している可能性が Dynamic ^{18}F-FLT PET より示唆された。

第四章 小動物用 SPECT 装置におけるマルチピンホール撮像の収集プロトコルの最適化に関する検討

1. 緒言

近年、マウスやラットなどの分子イメージングは基礎実験のツールとして病理学、生理学、薬理学などの分野で非常に重要な役割を果たしている[46-49]。新薬開発などの探索研究では全身の標的物質の検索や、薬物動態の観察などが分子イメージングを用いて可能である[50]。また、放射性薬剤による動物実験においても放射性薬剤の全身の分布を調査することは非常に重要である。中でも SPECT はγ線放出核種を標識した薬物動態を長期的に観察することができ重要な役割を果たしている。医薬品などの前臨床実験が可能な小動物用 SPECT も数多く開発されており、平成 18 年度より始まった科学技術振興調整費「未来創薬医療イノベーション創出拠点形成」において導入された小動物用 PET/SPECT/CT 装置である Inveon もその一つである。小動物用 SPECT では高空間分解能を実現するためピンホールコリメーターが用いられている[51,52]。しかしシングルピンホールコリメーターでは感度が低く、感度を高めるためマルチピンホール(MPH; Multi-pinhole)コリメーターが提案されており Inveon においては 5 ピンホールコリメーターが導入されている[53-57]。(図 4-1(a, b)) MPH コリメーターでは、投影データに重なりが生じることがあり (図 4-1(c))、中心部の SPECT 値が hot もしくは cold になるアーチファクト (多重アーチファクト)の原因となることが報告されており、MPH コリメーターの投影データの重なりによる、画質の低下に関して様々な先行研究が行われている[58-62]。

一方で、ピンホールコリメーターのヘリカルスキャンでの収集によって様々な角度からの収集が可能となる。また、ヘリカルスキャンによって長軸上の FOV を増加させることができ、全身の分布を得ることができる[52,63,64]。

アーチファクトを防ぎ画像の均一性を保つことは、小動物実験における正確な定量情報を得るために重要であるが[65]、これまで MPH コリメーターの多重アーチファクトを減少させ均一性を保つための収集パラメーターは報告されていない。

そこで本研究ではベッドを移動させながら検出器が回転するヘリカルスキャンによって投影データの重なりによるアーチファクトを防ぐための MPH コリメーターの最適撮像プロトコルについて検討した。ベッド移動量、移動する間の回転数、画像再構成の反復回数を変化させた場合の多重アーチファクトによる画像の均一性及び統計ノイズに関する変動係数に着目した。

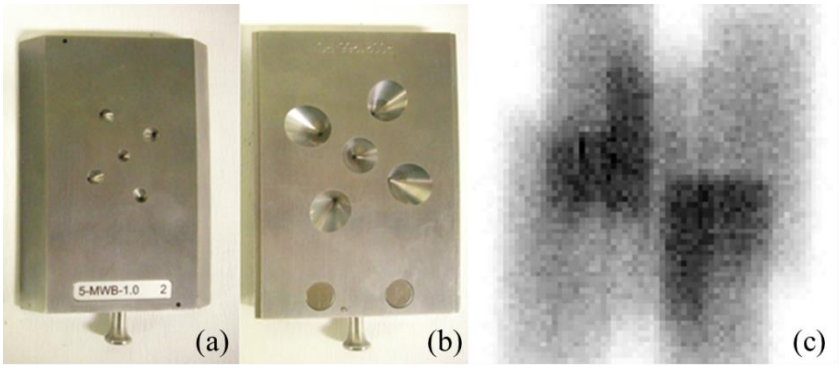

図 4-1 Inveon に実装されているマルチピンホールコリメーター
(a; 表面、b; 裏面)と (c)円柱ファントムの投影データ

2 方法

2.1 SPECT 実験

均一ファントムとして、内径 20 mm および高さ 80 mm のアクリル性円柱ファントムを使用した。単一光子放出核種として ^{99m}Tc を 740 MBq 封入した。

SPECT 装置には Inveon PET/SPECT/CT (Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN)を用いた。データ集種時間は ^{99m}Tc の減衰時間を考慮し 10 分間とし、サンプリング角度を 6 度で step-and-shoot モードで撮像した。MPH コリメーターとしてピンホール直径 1 mm の 5 ピンホールコリメーターを使用し、回転中心からコリメーターまでの距離を 40 mm とした。(図 4-1(a, b)) ^{99m}Tc の放出光子のエネルギーピークに 20%の中心ウインドウ (126-154 keV)及びその前後に 112-126 keV、154-168 keV の 3 つのエネルギーウインドウを設定し散乱線補正を行った。

Inveon ではベッドを移動させながら検出器が回転するヘリカルスキャンを行

うことができるため、ベッド移動量を 0, 30, 60, 90, 120 mm とし、検出器回転数を 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 7.0 とした（120, 240, 360, 480, 600, 840 view per projection）。

CT は 10 分間収集し、管電圧 80 keV、管電流 500 μ As とした。CT 画像は現弱補正マップを得るために使用され、SPECT 画像の吸収補正に用いた。

画像再構成には 3-Dimensional Ordered subset expectation maximization algorithm (3D-OSEM)法を用い Iteration を 30 とし subset は 6 とした。画像マトリクスサイズは 120 ×120 とし Voxel size は 0.5 mm とした。

SPECT 画像の表示及び解析には Siemens Inveon Research Workplace 3D visualization software package (version 4.2)を使用した。

2.2 データ解析

MPH コリメーターによる撮像では、投影データに重なりが生じることがあり中心部に hot もしくは cold の領域が発生する（多重アーチファクト)[66]。そのアーチファクトの評価のためアーチファクトの発生している領域の中心部及びその周囲に 9 つの ROI （2 × 2 × 10 mm)を設定した。

また、均一性を評価するための指標として Artifact index（AI)を用いた。(式(1))

$$\mathrm{AI} = \frac{1}{n}\sum_{j=1}^{n}\left(\frac{x_j - \bar{\lambda}}{\bar{\lambda}}\right)^2 \qquad (1)$$

ここで n は ROI の数であり本研究では 9 とした。$\bar{\lambda}$は全 ROI の平均値、x_jは各 ROI の値である。アーチファクトのない画像が得られた場合、AI は 0 となりすべての ROI の値が平均値に近く、均一である [67]。

また、ヘリカルスキャンによる影響によるファントム axial 方向の均一性を調べるため、多重アーチファクトを避け画像上部と中央部に円柱 ROI (半径 2.5 mm、高さ 10 mm)を設定しその SPECT 値の比を求めた。$\mathrm{ROI_{distal}}$ はファントムの底面から 5 mm の位置から描かれ、$\mathrm{ROI_{central}}$ はファントム底面から 35 mm の位置から描かれた。2 つの ROI の比を Distal-to-center ratio (DCR)とした。

DCR が 1 となるとき最も均一な画像である。

画像のノイズを評価するためアーチファクトによる影響の少ない ROI_{cenral} を利用し変動係数（COV; Coefficient of Variance）を求めた。

$$\mathrm{COV}\ [\%] = 100 \times \frac{\sigma_v}{m_v} \qquad (2)$$

ここで、m_v は VOI 内の各 Voxel の SPECT 値の平均、δ_v は標準偏差である。

3. 結果

多重アーチファクトはファントム中心から同心円状に高集積もしくは低集積となる部位が観察された。特にベッド移動量が 0, 30, 60 mm のときファントム中心にコールドスポットが顕著であった。一方でこの多重アーチファクトはベッド移動量を 90 mm 以上とすることで防ぐことができた。

次にベッド移動量 0, 30 mm のとき AI は顕著に高くなった。すべての検出器回転数でベッド移動量を大きくすることで AI は減少した。本研究に用いた円柱ファントムでは多重アーチファクトを防ぐためにベッド移動量は 90 mm 以上とする必要がある。

また、検出器回転数 1.0 のときファントムの中心がわずかに細くなった。また、検出器回転数 1.0 から 3.0 までファントム中心部よりも末端側の SPECT 値が高くなった。(4-5 (a, b, c)) 検出器回転数を増やすほど、画像の均一性は向上が見られた。

各検出器回転数のベッド移動量と DCR の関係ではベッド移動量 90 mm 以上で DCR はベッド移動量 120 mm、検出器回転数 4.0 のとき最も 1.0 に近づいた 1.02 であった。これは、ヘリカルピッチとして 30 mm/revolution と同義のパラメーターである。

最後に、各検出器回転数のベッド移動量と COV の関係ではベッド移動量を増加させるほど、すべての検出器回転数で COV が増加する傾向が見られた。ベッド移動量当たりの投影データ数が 840 view となる検出器回転数 7.0 は最も COV

が高くなった。ベッド移動量 120 mm のとき、検出器回転数 4.0 は他の検出器回転数のときよりも COV が小さくなり、ノイズによる影響が小さかった。

4. 考察

本研究では、画像の均一性に着目し Inveon PET/SPECT/CT におけるマウス全身撮像のための MPH SPECT の収集条件について検討した。

長さ 80 mm の円柱ファントムを用いた場合、ベッド移動量が 120 mm、検出器回転数 4.0 のベッド移動量当たりの投影データ数が 480 view となる条件で最も Artifact index 及び Coefficient of variance が小さくなり Distal-to-center ratio が 1.0 に近くなった。

本研究における最適な MPH コリメーターを用いたヘリカルスキャンの最適な収集条件は、つまりヘリカルピッチが 30 mm/revolution であった。従って、最適なヘリカルスキャンパラメーターを用いることで全身の均一性を保ち、正確な全身分布の定量を行うことが可能であることが示唆された。

ベッド移動量が不足している場合、被写体末端方向の投影データが得られず、トランケーションアーチファクトの原因となる [52]。

また、多重アーチファクトは MPH コリメーターによる投影データの重なりによって発生するものと考えられるが、原因は分かっていない。投影データの overlap を取り除くことにより CNR 及び RMSE が改善することが示されており、overlap は non-overlap よりも画質が低下すると示されている [60]。そこで、ベッド移動を行い被写体末端方向から投影データの overlap がないデータを収集することでアーチファクトの改善が見られたと考えられる。

本検討では収集時間を一律としているため、被写体を大きく上回るベッド移動量を設定しても被写体の存在しない領域のデータを収集することとなり、ノイズの影響が大きくなるためベッド移動量を 120 mm までとしている。

先攻研究において、ピンホール SPECT の不完全なサンプリングはアーチファクトの原因となることが報告されている [68]。完全なサンプリングは 3 次元断層撮影において重要であり、コーンビーム CT やピンホール SPECT などにおいてはフーリエ空間上の data-missing domain を解析することで完全なデータを

得ることができる[69]。しかしながら、本研究で用いられたMPHコリメーターによるサンプリングデータでは投影データに重なりがあるなど解析が難しい。そのため、実測により多重アーチファクトの評価を行うことは非常に重要である。

一般的な断層撮影では、様々な角度から投影データを得ることで画像再構成を行っている[70]。投影データに重なりのあるMPH SPECTでは、様々な方向から異なる重なりを持つ投影データを収集することで、より真実に近い画像の再構成が可能となる。本研究ではベッド移動量及び検出器回転数を増加させることで、投影データの数を増加させ、被写体の重なりが異なる投影データを得ている。本検討では約500 view の投影データを得ることで最も均一な画像を得られている。一方で、収集時間を一定とし投影データ数を増加させることは1投影データあたりの収集時間の減少を意味する。投影データ数増やし過ぎることでノイズが上昇するため、画質が損なわれる。

また、COVはベッド移動量を大きくすることでも大きくなったことから、ベッド移動量を大きくしたヘリカルスキャンではで均一ファントムのスライス位置に対する投影データが、ベッド移動量が小さい場合に比べ減少することにより統計ノイズの影響が大きくなったためと考えられる。

さらに不完全なサンプリングでは被写体末端の SPECT 値が上昇し、被写体中央のSPECT値が減少した。これは、検出器回転数を大きくすることで改善が見られたことから、ベッド移動量に応じた回転数を設定することでより均一な画像を得ることが可能であると示唆される。

本研究では、直径が20 mmのファントムを用いた。20 mmの直径はマウスにおける骨格や内蔵などを含む大きさである[71]。他の研究において、直径23 mmのファントムを用いた検討が行われているが[72]、被写体が大きくなると回転中心から検出器表面までの距離が増加し、感度が下がるため今後の検討として大きな被写体を用いた実験を行う予定である。

また、本研究では画像の均一性に着目し空間分解能についての検討を行っていない。しかし最適な収集条件を得ることで完全なサンプリングが可能となり空間分解能の向上にも期待出来る。

5. 小括

本章では、小動物の全身撮像における画像均一性に着目し最適なヘリカルスキャンパラメーターについて検討した。被写体末端の投影データを得るために被写体の大きさに応じたベッド移動量の設定が必要である。また、ヘリカルピッチが 30 mm/revolution である検出器回転数 4.0 以上の投影データ数（480 view）を得ることで様々な投影データを取得出来、完全なサンプリングが行うことが可能であった。

小動物用 PET/SPECT/CT における MPH コリメーターSPECT で最適なヘリカルスキャンのパラメーターを設定することで全身分布の均一な画像が得られ、正確な定量解析が可能であることが示された。

総括および結論

本研究では、分子イメージング技術の利用法として第一章において放射線治療装置との融合を目的とした分子イメージング装置として対向型 PET 装置を用いたリアルタイム RI マーカー追跡制度の検討及びリアルタイムゲーティング照射の可能性検討を行った。また第二章では、患者セットアップのための分子イメージング装置としての機能を利用し、リアルタイムな呼吸位相を得ながらゲーティング位置の陽電子放出核種の信号を検出し、実際に照射される位置での画像を再構成することでゲーティング照射の精度を高めるシステムの検討を行った。第三章では小動物用分子イメージング PET 装置を用いた画像動態解析による放射性薬剤の亢進過程の評価を行った。最後に第四章では小動物用分子イメージング SPECT 装置のアーチファクトを防ぐことで画像均一性を保つための撮像法の最適化に関する検討を行った。

得られた新たな知見は以下である。

- モンテカルロシミュレーションにより対向型 PET 装置実証機を再現し（図 5-1）陽電子放出核種封入 RI マーカーの追跡精度に対する検討を行

ったところ、1 mm 以下の精度で検出可能であることが示唆された。

- Sensitivity 法によりリアルタイムな呼吸位相検出は十分に可能であり、呼吸位相から呼吸ゲートを用いた画像再構成を行ったところ腫瘍位置が 1 mm 以下の誤差で検出可能であることが示された。
- ^{18}F-FLT の腫瘍への集積パターンは Sorafenib 治療により有意に変化した。
- Sorafenib 治療により血流量の割合に変化がなくリン酸化を表すパラメーターの k_3 が有意に上昇したことから、Sorafenib 治療により ^{18}F-FLT のリン酸化が亢進し腫瘍への集積が上昇している可能性が Dynamic ^{18}F-FLT PET より示唆された。
- 被写体末端の投影データを得るために被写体の大きさに応じたベッド移動量の設定が必要である。
- 最適な収集条件を設定することで様々な投影データを取得出来、完全なサンプリングが行うことが可能であった。
- 小動物用 PET/SPECT/CT における MPH コリメーターSPECT で最適なヘリカルスキャンのパラメーターを設定することで全身分布の均一な画像が得られ、正確な定量解析が可能であることが示された。

以上により、これまで難しかった腫瘍そのものをゲーティング照射で用いられる呼気層の画像を再構成しつつ、リアルタイム呼吸位相検出ゲーティング照射の照射中における実際の腫瘍位置を測定することが可能であることが示唆された。今後の検討として実証機の研究開発を行い、今後臨床的適用条件のもとに実測による基礎特性を評価していく予定である。

また、Dynamic PET を用いた検討では、この実験モデルにおける治療後早期の急激な FLT 集積の増加は、リン酸化の亢進によるものという可能性が示され、FLT PET は細胞増殖能と異なる評価法として、有用な情報を与える可能性が示唆された。

最後に小動物用 SPECT 装置によるアーチファクトを取り除くことにより全身の分布を正確に定量できる可能性が示唆された。

本論文において、分子イメージング技術は様々な分野で利用され、基礎研究だけでなく臨床応用も視野に入れた研究開発に対する有用性が示された。

図 5-1 対向型 PET 装置実証機。対向する検出器ユニットは、総合制御ユニットによって同時計数が行われ、データが処理用 PC に転送される。

引用文献

1 Yamaguchi, S. *et al.* A feasibility study of a molecular-based patient setup verification method using a parallel-plane PET system. *Phys. med. bio.* **56**, 965-977, (2011).

2 Shirato, H. *et al.* Physical aspects of a real-time tumor-tracking system for gated radiotherapy. *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.* **48**, 1187-1195 (2000).

3 Xu, T. *et al.* Real-time tumor tracking using implanted positron emission markers: concept and simulation study. *Med. Phys.* **33**, 2598-2609 (2006).

4 Churchill, N. W., Chamberland, M. & Xu, T. Algorithm and simulation for real-time positron emission based tumor tracking using a linear fiducial marker. *Med. Phys.* **36**, 1576-1586 (2009).

5 Fan, Q., Nanduri, A., Mazin, S. & Zhu, L. Emission guided radiation therapy for lung and prostate cancers: a feasibility study on a digital patient. *Med. Phys.* **39**, 7140-7152, (2012).

6 Kunos, C. A. *et al.* Dynamic Lung Tumor Tracking for Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy. *Journal of visualized experiments : JoVE*, e52875, (2015).

7 Seppenwoolde, Y. *et al.* Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol.* **53**, 822-834, (2002).

8 Parker, D. J., Forster, R. N., Fowles, P. & Takhar, P. S. Positron emission particle tracking using the new Birmingham positron camera. *Nucl. Instrum. Meth. A.* **477**, 540-545, (2002).

9 Gundogdu, O. Positron emission tomography particle tracking using cluster analysis. *Nucl. Instrum. Meth. A* .**534**, 562-576, (2004).

10 Jan, S. *et al.* GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. *Phys. med. bio.* **49**, 4543-4561 (2004).

11 Aklan, B. *et al.* GATE Monte Carlo simulations for variations of an integrated PET/MR hybrid imaging system based on the Biograph mMR model. *Phys. med. bio.* **60**, 4731-4752, (2015).

12 Merheb, C., Petegnief, Y. & Talbot, J. N. Full modelling of the MOSAIC animal PET system based on the GATE Monte Carlo simulation code. *Phys. med. bio.* **52**, 563-576, (2007).

13 Chamberland, M., Wassenaar, R., Spencer, B. & Xu, T. Performance evaluation of real-time motion tracking using positron emission fiducial markers. *Med. Phys*. **38**, 810-819, (2011).

14 Nishio, T. *et al.* 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**, 277-286, (2010).

15 Wang, J., Byrne, J., Franquiz, J. & McGoron, A. Evaluation of amplitude-based sorting algorithm to reduce lung tumor blurring in PET images using 4D NCAT phantom. *Comput. Meth. Prog. Bio.* **87**, 112-122, (2007).

16 Wang, G. & Qi, J. An optimization transfer algorithm for nonlinear parametric image reconstruction from dynamic PET data. *IEEE Trans. med. imaging.* **31**, 1977-1988, (2012).

17 Buther, F. *et al.* List mode-driven cardiac and respiratory gating in PET. *J. nucl.med.* **50**, 674-681, (2009).

18 Buther, F. *et al.* Detection of respiratory tumour motion using intrinsic list mode-driven gating in positron emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med.* **37**, 2315-2327, (2010).

19 He, J. *et al.* Evaluation of Geometrical Sensitivity for Respiratory Motion Gating by GATE and NCAT Simulation. *Conference proceedings: IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, 4165-4168 (2007).

20 Segars, W. P. *et al.* 4D XCAT phantom for multimodality imaging research. *Med. Phys.* **37**, 4902-4915 (2010).

21 Wang, Y. B., Chiu, E., Rosenberg, J. & Gambhir, S. S. Standardized uptake value atlas: Characterization of physiological 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose uptake in normal tissues. *Mol. Imaging. Bio.* **9**, 83-90, (2007).

22 Ramos, C. D. *et al.* FDG-PET standardized uptake values in normal anatomical structures using iterative reconstruction segmented attenuation correction and

filtered back-projection. *Eur. J. Nucl. Med.* **28**, 155-164, (2001).

23 Dutta, J., Huang, C., Li, Q. Z. & El Fakhri, G. Pulmonary imaging using respiratory motion compensated simultaneous PET/MR. *Med. Phys.* **42**, 4227-4240, (2015).

24 Shepp, L. A. & Vardi, Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans. med. imaging.* **1**, 113-122, (1982).

25 Siddon, R. L. Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array. *Med. Phys.* **12**, 252-255 (1985).

26 Dawood, M. *et al.* Respiratory gating in positron emission tomography: a quantitative comparison of different gating schemes. *Med. Phys.* **34**, 3067-3076 (2007).

27 Wink, N. M., Panknin, C. & Solberg, T. D. Phase versus amplitude sorting of 4D-CT data. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **7**, 77-85, (2006).

28 Yang, J. *et al.* The potential of positron emission tomography for intratreatment dynamic lung tumor tracking: a phantom study. *Med. Phys.* **41**, 021718, (2014).

29 Mageras, G. S. *et al.* Measurement of lung tumor motion using respiration-correlated CT. *Int. J. Radiat. Oncol.* **60**, 933-941, (2004).

30 Llovet, J. M. *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **359**, 378-390, (2008).

31 Escudier, B. *et al.* Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **356**, 125-134, (2007).

32 Shields, A. F. *et al.* Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nat. Med.* **4**, 1334-1336, (1998).

33 Buck, A. K. *et al.* 3-deoxy-3-[(18)F]fluorothymidine-positron emission tomography for noninvasive assessment of proliferation in pulmonary nodules. *Cancer. Res.* **62**, 3331-3334 (2002).

34 Barthel, H. *et al.* 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine as a new marker for monitoring tumor response to antiproliferative therapy in vivo with positron emission tomography. *Cancer. Res.* **63**, 3791-3798 (2003).

35 Murakami, M. *et al.* Increased intratumoral fluorothymidine uptake levels following multikinase inhibitor sorafenib treatment in a human renal cell carcinoma xenograft model. *Oncol. Lett.* **6**, 667-672, (2013).

36 Visvikis, D. *et al.* Comparison of methodologies for the in vivo assessment of 18FLT utilisation in colorectal cancer. *Eur. J. Nucl. Med.* **31**, 169-178, (2004).

37 Muzi, M. *et al.* Kinetic modeling of 3'-deoxy-3'-fluorothymidine in somatic tumors: mathematical studies. *J. Nucl. Med.* **46**, 371-380 (2005).

38 Pan, M. H. *et al.* FLT-PET imaging of radiation responses in murine tumors. *Mol. Imaging. Bio.* **10**, 325-334, (2008).

39 Huang, S. C. *et al.* An internet-based "kinetic imaging system" (KIS) for MicroPET. *Mol. Imaging. Bio.* **7**, 330-341, (2005).

40 Huang, S. C. *et al.* Noninvasive determination of local cerebral metabolic rate of glucose in man. *Am. J. Physiol.* **238**, E69-82 (1980).

41 Muzi, M. *et al.* Kinetic analysis of 3'-deoxy-3'-fluorothymidine PET studies: validation studies in patients with lung cancer. *J. Nucl. Med.* **46**, 274-282 (2005).

42 Murakami, M. *et al.* Evaluation of changes in the tumor microenvironment after sorafenib therapy by sequential histology and 18F-fluoromisonidazole hypoxia imaging in renal cell carcinoma. *Int. J. Oncol.* **41**, 1593-1600, (2012).

43 Zhang, C. C. *et al.* [(18)F]FLT-PET imaging does not always "light up" proliferating tumor cells. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **18**, 1303-1312, (2012).

44 Rendl, G. *et al.* Assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy with F-18 FLT and F-18 FDG PET/CT in patients with rectal cancer. *Ann. Nucl. Med.* (2014).

45 Crippa, F. *et al.* F-FLT PET/CT as an imaging tool for early prediction of pathological response in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: a pilot study. *Eur. J. Nucl. Med.* (2015).

46 Acton, P. D. & Kung, H. F. Small animal imaging with high resolution single photon emission tomography. *Nucl. Med. Biol.* **30**, 889–895, (2003).

47 Loudos, G. K. *et al.* A 3D high-resolution gamma camera for radiopharmaceutical studies with small animals. *Appl. Radiat. Isotopes.* **58**, 501–508, (2003).

48 Kubo, N. *et al.* Evaluating performance of a pixel array semiconductor SPECT system for small animal imaging. *Ann. Nucl. Med.* **19**, 633–639, (2005).

49 Gleason, S. S. *et al.* A New Highly Versatile Multimodality Small Animal Imaging

Platform. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, 2447–2449, (2006).

50 Gomes, C. M., Abrunhosa, A. J., Ramos, P. & Pauwels, E. K. J. Molecular imaging with SPECT as a tool for drug development. *Adv. Drug. Deliver. Rev.* **63**, 547–554, (2011).

51 Magota, K. *et al.* Performance characterization of the Inveon preclinical small-animal PET/SPECT/CT system for multimodality imaging. *Eur. J. Nucl. Med.* **38**, 742-752, (2011).

52 Metzler, S. D. *et al.* Feasibility of whole-body functional mouse imaging using helical pinhole SPECT. *Mol. Imaging. Biol.* **12**, 35–41, (2010).

53 Feng, B. *et al.* Modeling of the point spread function by numerical calculations in single-pinhole and multipinhole SPECT reconstruction. *IEEE. Trans. Nucl. Sci.* **57**, 173–180, (2010).

54 Lee, S. *et al.* GATE validation of standard dual energy corrections in small animal SPECT-CT. *PLoS One* **10**, e0122780, (2015).

55 Osborne, D. R. & Austin, D. W. Feasibility and initial performance of simultaneous SPECT-CT imaging using a commercial multi-modality preclinical imaging system. *Int. J. Mol. Imaging.* **2015**, 1–11, (2015).

56 Lee, S., Gregor, J. & Osborne, D. Development and validation of a complete GATE model of the Siemens Inveon trimodal imaging platform. *Mol. Imaging.* **12**, 1–13, (2013).

57 Boisson, F. *et al.* Imaging capabilities of the Inveon SPECT system using single-and multipinhole collimators. *J. Nucl .Med.* **54**, 1833–1840, (2013).

58 DiFilippo, F. P. & Patel, S. in *Nuclear Science Symposium Conference Record (NSS/MIC), IEEE.* 3151–3154 (2009).

59 Mok, G. S., Tsui, B. M. & Beekman, F. J. The effects of object activity distribution on multiplexing multi-pinhole SPECT. *Phys. Med. Biol.* **56**, 2635–2650, (2011).

60 Vunckx, K., Suetens, P. & Nuyts, J. Effect of overlapping projections on reconstruction image quality in multipinhole SPECT. *IEEE. Trans. Med. Imaging.* **27**, 972–983, (2008).

61 Mok, G. S., Wang, Y. C. & Tsui, B. M. Quantification of the multiplexing effects in

multi-pinhole small animal SPECT: a simulation study. *IEEE. Trans. Nucl. Sci.* **56**, 2636–2643, (2009).

62 Shokouhi, S., Wilson, D. W., Metzler, S. D. & Peterson, T. E. Evaluation of image reconstruction for mouse brain imaging with synthetic collimation from highly multiplexed SiliSPECT projections. *Phys. Med. Biol.* **55**, 5151–5168, (2010).

63 Metzler, S. D., Greer, K. L. & Jaszczak, R. J. Helical pinhole SPECT for small-animal imaging: A method for addressing sampling completeness. *IEEE. Trans. Nucl. Sci.* **50**, 1575–1583, (2003).

64 Stout, D. *et al.* Guidance for methods descriptions used in preclinical imaging papers. *Mol. Imaging.* **12**, (2013).

65 Aoi, T. *et al.* System design and development of a pinhole SPECT system for quantitative functional imaging of small animals. *Ann. Nucl. Med.* **20**, 245–251, (2006).

66 Lin, J. Y. On artifact-free projection overlaps in multi-pinhole tomographic imaging. *IEEE. Trans. Med. Imaging.* **32**, 2215–2229, (2013).

67 Johnson, L. C., Shokouhi, S. & Peterson, T. E. Reducing multiplexing artifacts in multi-pinhole SPECT with a stacked silicon-germanium system: a simulation study. *IEEE. Trans. Med. Imaging.* **33**, 2342–2351, (2014).

68 Beque, D. *et al.* Characterization of pinhole SPECT acquisition geometry. *IEEE. Trans. Med. Imaging.* **22**, 599–612, (2003).

69 Kudo, H. & Saito, T. Feasible cone beam scanning methods for exact reconstruction in 3-dimensional tomography. *J Opt Soc Am A* **7**, 2169–2183, (1990).

70 Zeng, G. L. *Medical Image Reconstruction.* (Springer, 2010).

71 Van Audenhaege, K., Vanhove, C., Vandenberghe, S. & Van Holen, R. The evaluation of data completeness and image quality in multiplexing multi-pinhole SPECT. *IEEE. Trans. Med. Imaging.* **34**, 474–486, (2015).

72 Deleye, S. *et al.* Performance evaluation of small-animal multipinhole μSPECT scanners for mouse imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* **40**, 744–758, (2013).