

核医学用計測機器の今昔

村山秀雄

1. はじめに

核医学は、放射性同位元素で標識した放射性薬剤を生体に投与して放射線の体外計測を行い、生体内での薬剤の挙動を分析して機能診断等を行う医学の一分野であり、今年、1913年に G. Hevesy が核医学を提唱してから 100 年を迎える記念すべき年である。

核医学の特徴は、放射性同位元素を追跡するトレーサ法にあり、その基盤となるのは化学・薬学と物理学である。放射性医薬品を開発・製造し、それらを臨床で利用するには、核医学特有の新たな化学・薬学を築いていく必要があり、核医学が臨床現場で認知されるまでには長い道程を要した。同様に物理分野からも、トレーサ法の特徴を活かすために、X線診断の物理や放射線治療の物理とは異なる足場から出発して計測機器の開発を行い、データ処理にも独自に問題解決を図る努力が続けられた。

多くの研究者・技術者によって、核医学で必要とされる装置の開発や、測定値の定量性を向上させる創意工夫が為されたが、特に生体内の放射性同位元素分布を画像化する核医学イメージング装置の開発において、画質の改善のみでなく画像の定量性向上を目的に、データ収集法やデータ処理法に新しい概念が導入され、ガンマカメラや SPECT、PET など革新的な手法が次々と生み出されてきた^{1),2)}。本報では、核医学用計測機器が開発されてきた歴史を簡単に振り返る中で日本人の寄与が少なからずあったことを紹介し、核医学用計測機器が担う将来の展望について思いを馳せてみたい³⁾。

2. 核医学計測機器の誕生

E. Rutherford の研究室で学んでいたハンガリー生まれの G. Hevesy は、 ^{210}Pb を安定な鉛の同位体から分離する研究に取り組んでいたが、分離は成功しなかった。しかし、この失敗をバネに、逆転の発想で鉛化合物の溶解度測定に成功し 1913 年にトレーサ法の原理を発見するに至った⁴⁾。ただし、彼が実際に生体内でのトレーサ動態測定まで漕ぎ着けるには、22 年の歳月が必要であった。遅れた理由は 2 つある。まず第 1 は短寿命人工放射性同位元素の供給問題である。EO. Lawrence によりサイクロトロンが開発されたのは 1932 年頃であった。核医学で現在最も広く利用されている放射性核種は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ であるが、サイクロトロンで照射されたモリブデンから安定同位体の無い新しい元素 Tc が発見されたのは 1937 年のことである。この頃よりカリフォルニア大学の EO. Lawrence の研究グループは、サイクロトロンで生成された人工放射性同位元素を使って治療や診断を行う試みを始めた。1943 年、G. Hevesy はトレーサ法の原理発見によりノーベル化学賞を授与された。第 2 は計測機器の問題である。当時はまだ GM 計数管のような安定で計

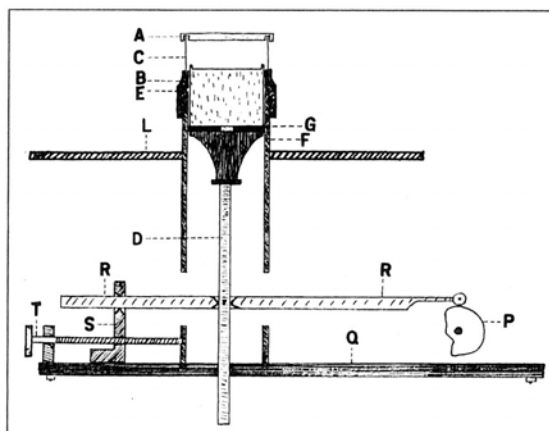


Figure 1 Detector used by HL. Blumgart and OC. Yens at 1925. The detector was originated from the cloud chamber developed by T. Shimizu.

数率特性の良いパルス計数装置は存在しなかった。

1925年ハーバード大学のHL. BlumgartとOC. Yensは、自然放射性元素ラドンより得た ^{214}Bi を体内に投与して、両腕間の血液循環時間を測定することに成功した⁵⁾。この年は、核医学用計測機器誕生の年とされている⁶⁾。彼らは計数装置としてウイルソンの霧箱を用いた(Fig. 1)。高計数率特性の優れたその特殊な霧箱は、E. Rutherfordの研究室に留学しCTR. Wilsonの指導の下にあった清水武雄が1921年に考案した動態計測装置⁷⁾を参考にして作られたものである。この時、清水武雄を留学させたのは大阪大学理学部の前身である塩見理化学研究所であった。なお、清水武雄は帰国後に塩見理化学研究所長を務めた後、1935年に亡くなった寺田寅彦の後任として母校東京大学の教授に就任した。1946年に日本数学物理学会から物理学者が分離独立した際に日本物理学会の代表を務めた彼は、定年退職の前に教授を辞め1976年に亡くなる。晩年の彼は、3次元映画技術などの発明に没頭したという。

3. 核医学用放射性同位元素の製造とシンチスキャナーの開発

1942年にE. Fermiらが開発した原子炉は、第2次世界大戦後に平和利用が進み、 ^{131}I など核医学検査用の放射性同位元素が生産されるようになった。短寿命の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を供給する技術は、1958年に米国BNLのWD. Tuckerらが開発に着手し、1961~1964年にPV. Harperらがミルキング法によるジェネレータ技術を確立した。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は半減期が6時間であるが、その親核種である ^{99}Mo は十倍長い半減期(66時間)であるため、一週間ごとに線源を病院へ供給するだけで、毎日 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を利用できた。また1957年にはMM. Ter-Pogossianらが、サイクロトロン産生の短寿命ポジトロン放出核 ^{15}O で標識した薬剤を開発し、1960年にはGI. Gleasonらが ^{68}Ga - ^{68}Ge ジェネレータを開発した。

1948年にR. HofstaderによりNaI(Tl)が開発されると、第2次世界大戦中に軍事技術として既に関連されていた光電子増倍管と光学結合させてNaI(Tl)シンチレーション検出器が誕生した。この検出器はGM計数管より高感度でガンマ線を検出できるのが特徴である。欧米では放射線の平和利用の一環として核医学のもつ潜在力が注目され、核医学装置の開発研究を促した。投与した ^{131}I の甲状腺分布像を得るために、1950年にB. Cassenらはシンチレーション検出器にコリメータを装着して2次元的に走査するシンチスキャナーを開発し、翌年にはシンチレータを CaWCO_4 からNaI(Tl)に交換して感度を改善した。

4. 日本の核医学計測機器のあけぼの

第2次世界大戦後の日本では人体に拘わる放射線の研究は概ね立ち後れていたが、1954年に起きた第五福竜丸ビキニ原爆事件を契機に、放射線の人体影響や放射線防護のみならず、放射能の医学利用を目指す研究が促進された。その拠点の一つとして発足間もない科学技術庁の下で1957年に放射線医学総合研究所(放医研)が設立された。米ソによる大気中の原爆実験の人体影響を測定するため、放医研はヒューマン(ホールボディ)カウンタを開発し、内部被ばくの貴重なデータを集積し分析がなされた。

一方、1959年に放射性医薬品が初めて厚生省で承認された。1964年には日本でも核医学会が設立されるなど、核医学装置の需要が高まったことから、ヒューマンカウンタを開発した田中栄一の研究チームは、核医学装置の開発研究へと乗り出した。1967年、コリメータの応答を考慮してシンチスキャナーの画像を改善する飯沼武の研究は、コンピュータ黎明期の当時としては画期的であった。

5. ガンマカメラの開発と性能改善

HO. Anger は、1950年代の初期からイメージ増倍管を用いた放射性同位元素 (RI)カメラや、複数のシンチスキャナを配列してこれを走査する RI カメラなどを開発していたが、1958年には、板状の NaI(Tl)に複数の光電子増倍管を光学結合した本格的なガンマカメラを開発した (Fig.2)。これをアンガーカメラと称することもある。一方 MA. Benderらは、1960年に小型 NaI(Tl)素子を2次元配列して、行および列に相当する光電子増倍管にそれぞれライトガイドで光学結合することで、ガンマ線の検出された素子を同定できるガンマカメラを開発し、オートフルオロスコープと名付けた。

アンガーカメラの性能向上は、ハードウェアのみならず信号処理の工夫により図られた。特に1970年には、田中栄一らが位置演算の最適化に関する理論を定式化し、アンガーカメラに対して遅延線を用いた位置演算方式を新規に導入することで、その理論の正しいことを実証した。7年後、この最適化法は最尤法に基づく位置演算法と等価であることが指摘された。また1972年には G. Muehllehner らが、スレシヨルド増幅器を用いて発光点より離れた光電子増倍管出力の影響を抑えることで位置分解能を向上した。

アンガーカメラの視野が大きくなると計数率特性とエネルギー特性の両立が困難となる。この問題の改善を図るため、1979年、田中栄一らはシンチレーション出力信号の短縮を計数率で可変とした。WH. Wongらは1998年に、シンチレーション出力信号のパイルアップに対して補償法を工夫し改善を図った。また、位置演算処理を発光位置の近くに局限して行うことで計数率を図る方法が、J. Karpらによって1986年に考案されている。

6. SPECTの開発と性能改善

単光子放射断層撮像法 (SPECT, Single photon emission computed tomography)とは、生体内放射能分布の投影像を外周に沿って多方向から収集し、その計測データを元に画像再構成を行い放射能の断層像を求めるイメージング法である。SPECT装置の研究は、1960年代初めにペンシルバニア大学の DE. Kuhlらによって始められた。日本でも1973年に放医研と東芝が協力して DE. Kuhlらの開発した MARK IV (Fig.3)に類似した装置を試作した。この当時は画像再構成法が未成熟であったため、良好な画質を得ることが難しかった。しかし、X線CTが開発されて画像再構成法が確立されたことにより、SPECT装置の開発は大いに前進した。



Figure 2 HO. Anger and his first gamma camera at 1958.

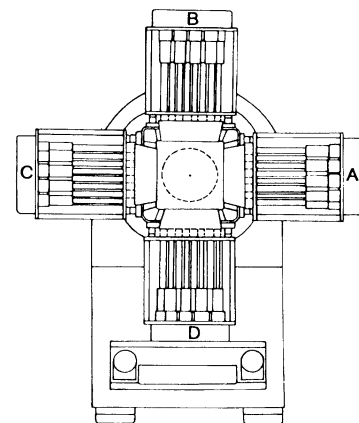


Figure 3 MARK IV developed by DE. Kuhl et al.



Figure 4 Headtome I in Akita. at 1979.

日本では 1979 年に秋田県立脳血管研究センターと島津製作所が協力して SPECT/PET 兼用の装置 Headtome I を開発した (Fig.4)。この装置はリング状に検出器が配列されており、特殊なコリメータを振角運動することで投影データを収集する。2 年後の Headtome II では、さらにターボファン・コリメータが連続回転する方式へと改良が進んだ。ただし 1980 年以降は、一方向 2 次元投影画像を容易に得られ、多断層画像を取得できるガンマカメラ回転型 SPECT 装置が普及した。なお、DE. Kuhl は核医学イメージング技術を先駆けて開発した功績により、2009 年に第 25 回日本国際賞を授与された。

SPECT の画質向上のため、ガンマ線の体内吸収および散乱線の補正が欠かせない。近似的な方法が多々考案されてきたが、散乱線補正法で良く利用されるのは、1991 年に尾川浩一、市原隆らが考案した Triple energy window 法である。より精度の高い散乱補正を実現すべく、現在も研究が進められている。SPECT 用検出器としてもっぱら利用されてきたシンチレーション検出器と並んで、最近ではエネルギー分解能の優れた半導体検出器が注目され、散乱線の影響を軽減する努力が続いている。

SPECT では、対向する一対の投影データが一般に異なるため、これらを幾何平均してから指数関数的な補正值を施して逆投影する前処理法や、未補正のまま逆投影した画像の画素ごとに吸収因子を乗じる後処理法などの近似法が考案された。一様吸収体という条件下において、SPECT は吸収ラドン変換の良い具体例であり、多くの研究者が問題解決に取り組んだ。対向する投影データをどのような加重で画像再構成に利用するかにより再構成法は無数にあるが、画像のノイズ特性はそれぞれ異なることが田中榮一らにより明らかにされた (Fig.5)。1995 年には CF. Metz らと工藤博幸らが互いに独立に解析的な吸収ラドン変換の統一理論を仕上げることに成功した。

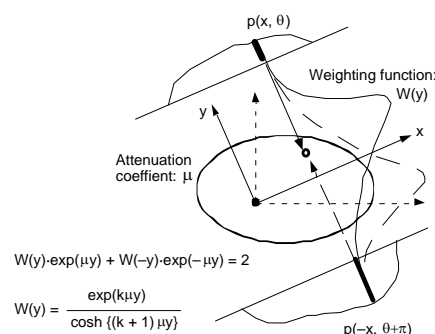


Figure 5 Weighted back projection for attenuation correction of SPECT by E. Tanaka et al. at 1983.

7. PET の開発と性能改善

陽電子が電子と結合して消滅する際、一対の消滅放射線を互いに逆向きに放出する。この対消滅放射線を同時計数することで、陽電子放出核種の体内分布情報が得られる。この陽電子イメージングは、1951 年 FR. Wrenn らと WH. Sweet により、それぞれ独立に医学利用の見地から提案された。1960 年代には、ガンマカメラを対向させたポジトロン・カメラが開発され、縦断層イメージングに利用された。縦断層イメージングとは、焦点面以外の画像をぼかして目的とする面の画像を得る手法であり、コントラストは横断層イメージングより劣る。横断層を得る X 線



Figure 6 Positologica I in Chiba. at 1979.

CT の出現に触発されて、1975 年には初めて画像再構成法を盛り込んだ陽電子放射断層撮像法 (PET, Positron emission tomography) の装置が MM. TerPogossian らにより試作された。PET 用検出器に使用するシンチレータとしては NaI(Tl) よりゲルマニウム酸ビスマス (BGO) の方が有利であるという提案が 1977 年に出され、日本でも 1979 年に放医研と日立製作所が協力して BGO を用

いた頭部用 PET 装置 Positologica I を試作した (Fig.6)。

光子の飛行時間 (Time-of-flight, TOF) 情報を利用すれば PET 画像の画質向上が見込まれることから (Fig.7)、1980 年頃フランスの LETI (電子技術情報研究所) と米国ワシントン大学が、それぞれ CsF および BaF₂ をシンチレータとした TOF-PET 装置の開発を進めた。TOF-PET の特徴を活かす画像再構成法も研究され、TOF 情報を書き込む逆投影演算に最適な手法のあることが富谷武浩により示された。

初期の PET では、X 線 CT の画像再構成法をそのまま転用していた。これは 3 次元を 2 次元の積層とみなし、断面ごとに画像再構成を行う 2 次元イメージングである。PET の投影データ取得は 2D モード収集となるため、検出器リングを多層化しても体内の線源から放射状に出る対消滅放射線のほとんどは、検出されず無駄になる。

PET 本来の感度を達成するには、消滅放射線を立体計測する 3D モード収集が不可欠であるが (Fig.8)、その前提として PET 独自の 3 次元画像再構成法を世に出す必要があった。1980 年に入ると、PET 用 3 次元画像再構成法の研究が活発化した。吸収ラドン変換に対する画像再構成法が無数にあるのと同様に、PET の 3 次元画像再構成法は冗長な投影データの存在のため無数にある。しかし、画像のノイズはそれぞれで異なる特性を示すことが判明した。

理論的な解明が進む中で 3 次元画像再構成の実用化を妨げていたのは、長時間を要する 3 次元逆投影演算であった。しかし、1997 年には M. Defrise らが 3 次元を 2 次元の逆投影に振り分ける FORE (Fourier rebinning) 法を PET に適用して、3 次元画像が 2 次元逆投影演算で再構成できるようになった。PET の投影データがポアソンノイズの統計に従うことを考慮した ML-EM (Maximum likelihood expectation maximization) 法は、逐次近似型の画像再構成法として画質向上に威力を発揮する。EM-ML 法では 20 程度の逐次近似回数を要することが難点であったが、この問題を改善したのが OSEM

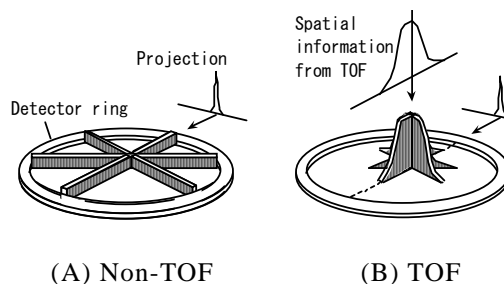


Figure 7 Time-of-flight (TOF) PET.

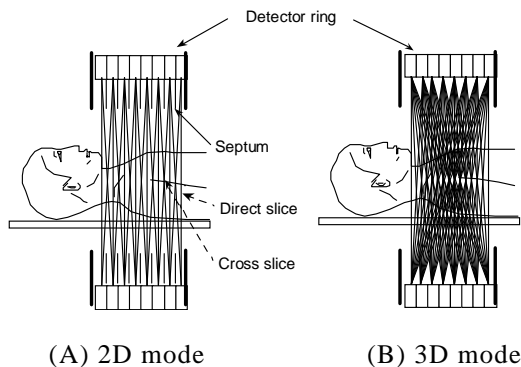


Figure 8 2D and 3D mode PET.

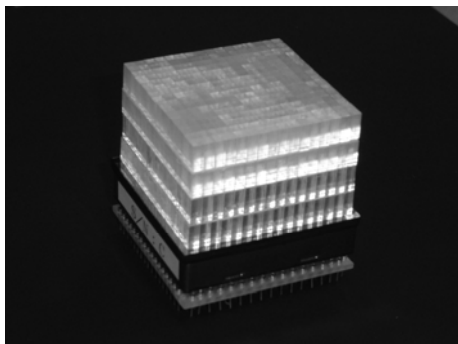


Figure 9 Four-layer DOI detector.



Figure 10 jPET-D4 composed of 120 four-layer DOI detectors.

(Ordered subset expectation maximization) 法である。これらのソフトウェアの進歩により 3D モード PET 装置が臨床で使用されるようになった。

PET 用検出器としては、小型シンチレータを周密配列したブロックに複数の受光素子を光学結合する方式が多く、1次元を2次元に拡張したモジュラー検出器が主流となった。1990年代後半からは、BGOに代わり発光特性と時間特性の優れたケイ酸ガドリニウム(GSO)シンチレータやケイ酸ルテチウム(LSO)シンチレータが利用されるようになった。LSOには放射性同位元素である ^{176}Lu も含まれているが、同時計数を行うPETにおいてはその影響はほとんどない。

高解像度・高感度を共に達成するため、シンチレータの奥行き方向でも放射線が吸収された位置を確定できる3次元位置検出器の開発が望まれた。この方式の検出器をDOI (Depth-of-interaction) 検出器という。この時期、日米貿易摩擦により日本の医用機器開発は足踏み状況にあったが、国産のGSOシンチレータを用いて放医研の村山秀雄を中心としたオールジャパン体制で4層DOI検出器を開発し (Fig.9)、頭部用PET装置jPET-D4の試作に成功した (Fig.10)。一方、3Dモード収集により増加する散乱線の影響を軽減するために、エネルギー分解能の良い半導体検出器を用いたPET装置が日立製作所により開発された。PET装置の普及により装置の品質保証と管理に関わる研究も進んでいる。

PET装置と他の診断機器、治療装置を組み合わせる方式の研究が盛んになっている。特に先行しているのがX線CT装置を組み合わせたPET/CT装置であるが、MRI (Magnetic resonance imaging) 装置を組み合わせたPET/MRI装置も有望である。日本では立ち後れていたが、山本誠一が世界的に負けない業績を挙げている。

8. その他の核医学イメージング装置

一般に、SPECTはコリメータの使用により感度と解像度を共に改善することは困難である。これを克服する方式として、コーディット・アパチャ (Coded aperture, 符号化開口) イメージングが考案された。これは、特殊なパターンの穴 (アパチャ) を備えた鉛板を被写体と検出器の間において測定し、その符号化画像をデコーディングすることで、原画像を復元する方法である (Fig. 11)。アパチャとしては、フレネル・ゾーンプレートやランダム・マルチピンホールなどがあり、日本でもハンディ型の小型装置として実用化された例がある。

光子が物質中の電子でコンプトン散乱されると、散乱後の光子のエネルギーは散乱角に依存する。この現象を利用して、ガンマ線放出核種の分布画像を復元する手法がコンプトンカメラである。コンプトンカメラは、コンプトン散乱を起こす散乱検出器と散乱後の光子を吸収する吸収検出器のみから構成される (Fig. 12)。コリメータを用いないので、SPECTに比べて感度を向上できる可能性があると考えられ、1970年頃から現在に至るまで地道な研究が行われてきた。コンプトンカメラは、天文分野で先行して実用化されたが、核医学では線源が検出器に近いなど天文学とは異なる測定条件下にあり克服すべき

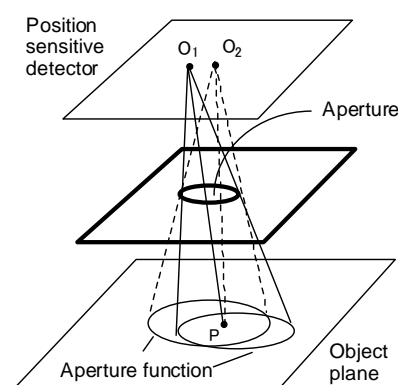


Figure 11 Concept of coded aperture imaging.

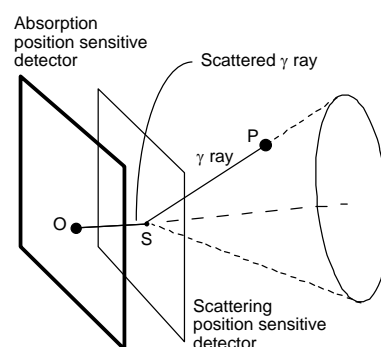


Figure 12 Concept of Compton camera.

点も多い。実用化に向けた今後の進展が期待される。

9. 核医学用計測機器の将来展望

9.1. 分子イメージングを支える核医学用計測機器

分子イメージングは、生体内における分子レベルの異常を生体外から画像として捉える手法であり、分子生物学の進歩を画像技術に導入することで基礎研究の成果を臨床医学に結びつける集約的な技術である。放射性同位元素の壊変率と放射線の吸収は生体の化学構造の影響を受けない。さらに高エネルギーの光子は生体内で高い透過性を示す。他のイメージング法には無いこれらの優れた特性のため、核医学イメージング技術は分子プローブの生体内挙動を可視化する実用的な手法として大きな期待が寄せられており、高解像度の小動物用 PET、SPECT 装置などが開発されつつある。

9.2. 核医学イメージング用検出器の将来

核医学画像の画質向上には、より発光量が多く時間特性の優れたシンチレータの開発が望まれる。最近開発された LaBr_3 は NaI(Tl) より発光量が多く時間特性が良いので、ガンマカメラに適用できるだけでなく、TOF-PET にも有望である。日本でも吉川彰らは、 Pr:LuAG や Ce:GAGG などの新規シンチレータの開発を続けている。微弱な光を電子に変換する従来の真空管式光電子増倍は、ガイガーモードの APD (Avalanche photodiode) に代わろうとしている。 Si-PM もしくは MPPC とも称されるこの半導体受光素子は駆動電圧が低く小型軽量なため、医療用部品として有望である。

より高度な DOI 検出器として X'tal cube 検出器が提案されている。X'tal cube 検出器は、シンチレータ素子を 3 次的に配列した結晶ブロックの表面に MPPC を光学結合させた構造で (Fig. 13)、放射線の検出位置、エネルギー、時間情報を高精度に得られると期待される。小型シンチレータ素子を 3 次元配列する代わりに、大型シンチレータをレーザー加工することで結晶内部に 3 次的な光学的不連続面を作る技術も提案されており、用途に応じて X'tal cube 検出器の形状をより柔軟にできる可能性がある。

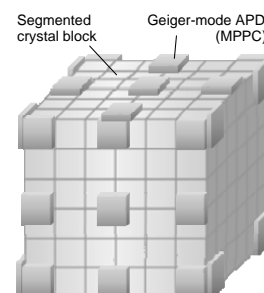


Figure 13 X'tal cube.

9.3. 治療装置と融合する核医学イメージング装置

PET 装置の技術が成熟したことを背景に将来を見通すと、測定対象部位の両側にリング状に DOI 検出器を配置するなどの Open PET が有望である (Fig. 14)。山谷泰賀らが提案する Open PET は、検出器リングを除いた空間に X 線 CT 装置や超音波装置など、ほかの診断装置を挿入できるだけでなく、治療用機器を治療部位近傍に配置することで、術中の PET 画像を得ることも実現可能となるであろう。さらに、高感度・高解像度・高速度のリアルタイム型 Open PET が可能になれば、がん特異性薬剤が集積する部位を粒子線ビームで狙い撃ちする技術が実用化され、体動に影響されにくい放射線治療の実現が期待できる。 ^{11}C などの陽電子放出核種を加速する RI ビーム治療と組み合わせることにより、治療成績を向上

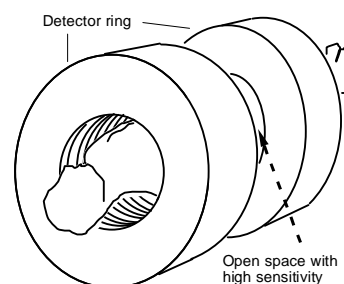


Figure 14 Concept of Open PET.

させることに貢献するだろう。

10. おわりに

核医学物理は、核医学イメージングにおける物理・工学的問題を英知と努力で解決する中で築き上げられてきた新しい専門分野である。核医学の発展を支え、多大な貢献をしてきた世界の核医学物理研究者・技術者の中で、日本人科学者の寄与も少なからずあったことを認識し、更なる進展に向け研究者・技術者の独創性に富む活躍を期待したい。特に、意欲ある若い人は、世界に目を向けて力強く羽ばたいてほしい。

本報は、文献 3) を元に改編をした。詳細な文献リストは省略したが、3) に核医学用計測機器に関する多くの文献の記載がある。

謝辞

杉本健三先生のご冥福をお祈りし、ご指導に深謝致します。

私はできの悪い学生で、40年前の大阪大学大学院理学研究科修士課程在籍中に杉本先生には大変お世話になりました。1975年、大阪大学医学部で学士入学の制度が新たに導入されました。私は医学物理という新たな道へ進もうとその時決心し応募したのですが、思いもかけないことに受験のための単位に不足があり、願書が手元に戻されてきました。その苦しい時期の私を暖かく見守ってくれた先生のお陰で、1年半後私は放医研に入所し、目標に向かって進むことができました。1981年には、原子核研究所長としてお忙しい先生に、私が放医研で仕上げた博士論文「RI イメージング用シンチレーション検出器系の基礎的研究」のご指導を頂きました。その際に、「電子は物質の王様である。」と言われた杉本先生のお言葉が、強く私の印象に残っています。陽電子を医学に利用する PET 装置の開発研究に携わり、何とか世界に誇れる仕事を達成できたのは、先生に学生時代鍛えて頂いたお陰です。また、先生が学生に接する際の暖かい姿勢を私も見習い、意欲のある若手を信頼して苦楽を共に研究をする中で実績を挙げ、安心して彼らに後を引き継ぐことができたと深く感謝致します。

引用文献

- 1) 田中栄一：日本における核医学物理の進歩を振り返って．医学物理, 30:143-154, 2011.
- 2) 野原功全：PET 装置開発の歴史．放射線, 35:134-159, 2009.
- 3) 村山秀雄：核医学物理の歴史と将来展望．医学物理, 33 Sup.2:48-57, 2013.
- 4) Hevesy G, Paneth F: Die Löslichkeit des Bleisulfids und Bleichromats. Z Anorg Chem, 82:323-328, 1913.
- 5) Blumgart HL, Yens OC: Studies on the velocity of blood flow: I. The method utilized. J Clin Invest, 4:1-13, 1927.
- 6) Patton DD: The birth of nuclear medicine instrumentation: Blumgart and Yens, 1925. J Nucl Med, 44:1362-1365, 2003.
- 7) Shimizu T: A reciprocating expansion apparatus for detecting ionizing rays. Proc R Soc Lond A, 99:425-431, 1921.