

特別賞

PET 装置の高解像度化に向けた
新規三次元位置検出器の開発

早稲田大学大学院 先進理工学研究科
物理学及应用物理学専攻 修士 1年

岸本 彩

1 はじめに

日本における癌の罹患数は年々増加しており、1981年以降、癌は国内死亡原因の第1位となっている。1998年にはついに全死亡者数の約3分の1を癌死亡者が占めるようになり、癌の予防や治療の重要性が声高に叫ばれるようになってきた。癌による死亡率の低減のためには、生活習慣上の予防措置や治療技術の向上はもちろんであるが、できるだけ早期の段階で病巣を発見・治療することが非常に重要である。実際、癌の術後の生存率は発見時の進行度に大きく依存し、秋田大学医学部によれば、初期(StageI)に癌を発見した場合の5年後の患者の生存率は96.4%であるのに対して、癌の進行が進み末期(StageIV)に近づくとその生存率は4.4%にまで低下するという報告が挙げられている。進行初期の段階での小さな癌を発見するには、高度な診断技術が必要不可欠である。そのため、現在ではCT・MRIをはじめとする画像診断や腫瘍マーカー検査等、広きに渡り様々なアプローチが行われている。

その中で、核医学を利用した画像診断法の一つであるPET(陽電子断層撮影)は、癌診断における極めて高い有用性を持つことから近年大きな注目を集めてい(図1(左))。PET診断は、癌細胞が過剰にブドウ糖を摂取するという性質を利用して腫瘍の撮像を行うものであり、癌の「活動度」を画像化することができるという点に大きな特徴がある。撮像時にはブドウ糖の一部に陽電子放出各種をドーブしたフルデオキシグルコース(FDG)等の薬剤を患者に投与し、電子陽電子対消滅に伴って癌位置から放出される2本の対向ガンマ線を患者の回りを取り囲むように配置された検出器で捉える。この2つの検出位置を結ぶ線分(LOR: Line of Response)上に癌細胞が存在することから、LOR情報を多数重ね合わせて画像再構成を行うことによって癌の位置を画像化することができる。従来癌診断に用いられてきたCTやMRI等の装置が組織の形態を画像化するのに対し、PETは癌細胞の糖代謝に伴う活性具合をそのまま機能画像として得ることができることから、進行初期段階の非常に小さな癌に対しても大きな効果を発揮する(図1(右))。

しかし、現在の診療現場におけるPETの普及率は、他の画像診断装置と比べると圧倒的に低い。PET検査が臨床的に広く浸透する際の障壁となるとなっている要因や、現状のPET装置の更なる改善点としては、

- ・現状の人体用PET装置の解像度は5mm程度であり、CTやMRIに比べると格段に悪い
- ・装置や検査にかかるコストが高い
- ・従来使用されてきた検出器が磁場耐性を持たないため、MRIとの併用ができない

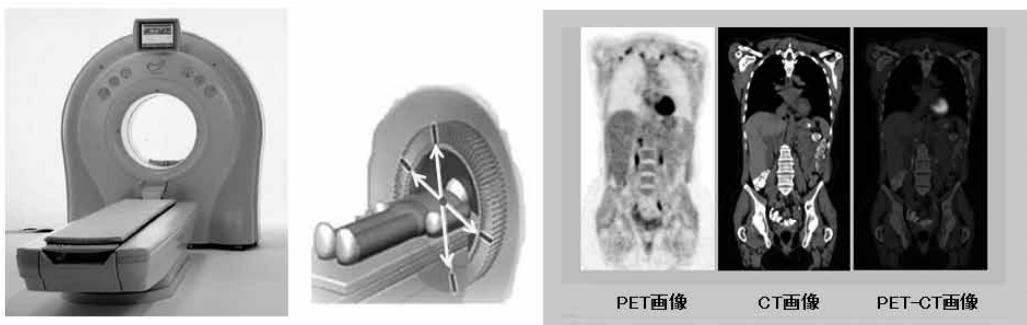


図1: (左) PET装置と撮像原理、(右) PET画像とCT画像の比較

等といったものが挙げられる。そこで本研究では、これら PET 装置が抱える課題の克服を目指し、中でも診断性能の鍵となる解像度の向上に焦点を当て、次世代の PET 装置開発に向け新規検出器の考案とその性能評価を行った。本論文では、まず2章に PET 装置の課題とその対策を具体的について述べ、3章と4章で本研究で提案する三次元位置検出器の詳細を述べる。さらに5章と6章において提案した検出器を試作し、解像度・エネルギー特性といった面から性能評価を行った結果について述べた後、7章でまとめと今後の展望について触れたい。

2 PET 装置の課題克服に向けた試み

2.1 解像度の向上：Depth of Interaction (DOI)

PET の検出部は、入射したガンマ線のエネルギーを可視光に変換するシンチレータと、シンチレータからの光を電気的な信号に変換する光センサーによって構成される。PET は前述のようにガンマ線が入射した検出器位置を結ぶ LOR の重ね合わせで像を構成することから、その解像度は被写体を囲む面内におけるシンチレータ結晶の二次元分解能に依存する。しかし、二次元方向に対して優れた位置識別を持つ検出器であっても、シンチレータ結晶が厚みを持つことによる深さ方向の位置不定性から、検出器リングの視野中心から視野の端に向かうにつれて解像度の低下や画像の歪みが生じるという問題が発生してしまう(図2)。そこでこの問題を解決する鍵となるのが、二次元位置に加えて深さ方向の位置情報(DOI: depth of interaction)の識別を行う「三次元」位置検出技術である。この DOI 測定を行うことによって視野端での画像の歪みを防ぐことができ、視野内で一様にクリアな画像を得ることが可能となる。

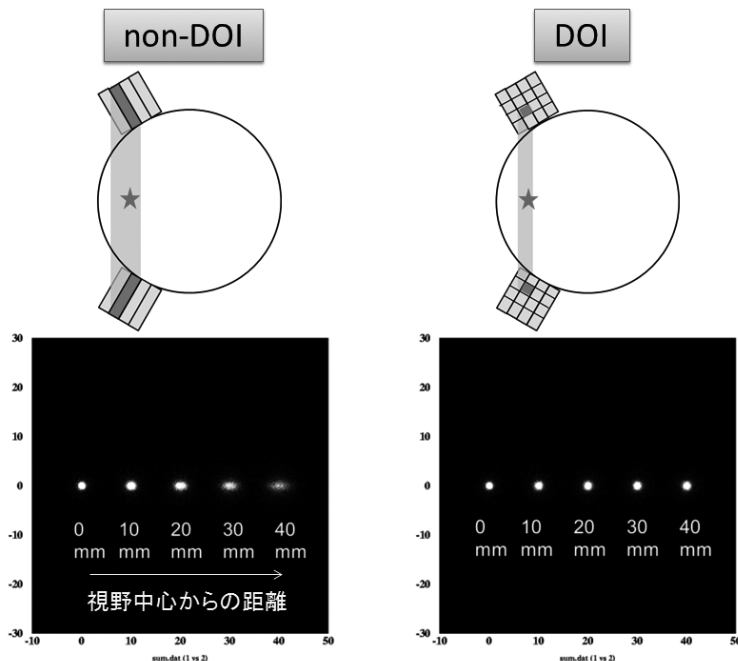


図2: DOIの原理とその効果[1]

2.2 診断による被曝の低減：PET-MRI

PETによる機能画像と組織の形態画像とを組み合わせることで、より緻密な診断が可能となることから、PETと同時にCTを併用して使用することも多く、これはPET-CT検査として臨床現場で高い効果を挙げている。しかし、PETとCTを同時に用いることで、患者が体内・体外からの放射線により二重に被曝してしまうため、近年ではCTに代わって撮像時に放射線を使用しないMRIを用いるPET-MRI診断への試みが検討されている。

従来のPET装置の光センサーには、高い信号増幅機能を有する光電子増倍管(PMT)が用いられてきた。しかしPMTは磁場中で動作できないため、撮像に磁場を利用するMRIとの併用は不可能である。そこで本研究ではPMTに代わって、同程度の高い信号増幅率を持ちながら、磁場中でも動作可能かつ非常にコンパクトな半導体光センサーであるマルチチャンネル・フォトンカウンター(MPPC)を光センサーとして用いることで、この問題の解決を図った。

3 検出器の構成

続いて、本研究で使用する光センサーとシンチレータ結晶について紹介する。

3.1 MPPC アレイ

本研究の光センサーには、近年浜松ホトニクス社によって開発が進められている大面積モノリシックMPPCアレイ(図3(左))を使用した。これは一つのMPPCアレイが4×4の計16chから構成されており、1chの受光面積は3×3mm²となっている。ゲインは平均で8.0×10⁵と大きく、モノリシック構造であるためch間のゲインのばらつきは小さい。MPPCアレイ自体が非常に薄くコンパクトであるために、検出器リングの内側にセンサーを配置することができ、PETの装置化の際にもデッドスペースを生じることなく高い充填率でガントリを組むことが可能となる。

3.2 シンチレータ結晶

検出部に用いられるシンチレータは、PET装置の性能を大きく左右する重要なものである。一般的に、ガンマ線が入射した際の発光量が大きいほど位置分解能が良くなり、また密度が大きいほどガンマ線検出感度が高く、検査時間を短縮することができる。今回、シンチレータには古河機械金属社製のCeドープGd₃Al₂Ga₃O₁₂(Ce:GAGG)結晶(図3(右))を用いた。

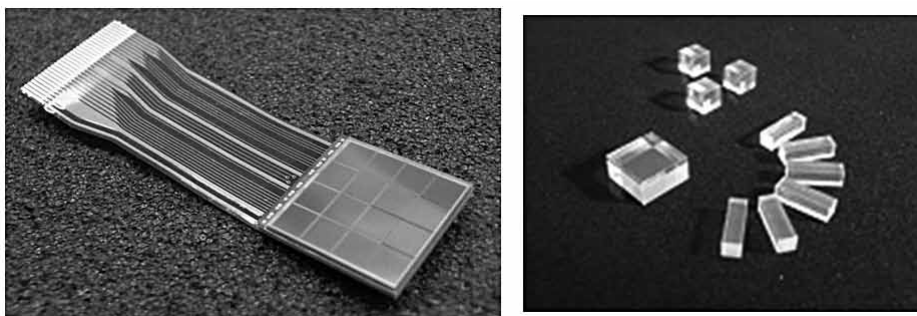


図3: (左) 4×4ch大面積モノリシックMPPCアレイ、(右) Ce:GAGGシンチレータ結晶

従来の PET 装置には $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ (BGO) や $(\text{Lu}, \text{Y})_2\text{SiO}_5$ (Ce:LYSO) といったシンチレータ結晶が使用されてきた。Ce:GAGG はいままでに新しく開発が進められているシンチレータ結晶であり、既存のシンチレータに比べて発光量が極めて高いことを最大の特徴とする。BGO との比較を例にとると、ほぼ同じ程度の密度を持ちながらも、発光量は BGO の約 5.6 倍にも上る。また、Ce:LYSO 等のシンチレータはガンマ線に依らない自発光成分を持つのに対して、Ce:GAGG は結晶の内在バックグラウンドが低く、ノイズとなる成分を生じにくいといったメリットも有する。

4 高精度「三次元」位置検出に向けた新規 DOI 測定メソッド

本研究では、三次元での位置分解能の向上と MRI との併用を実現する次世代型 DOI-PET 検出器の開発を目指し、新規 DOI 測定手法の考案と試作・評価を行った。図 4 に本研究で提案する三次元検出器の構成を示す。細かなシンチレータ結晶を多数配列した結晶ブロックに、DOI 方向に対向するように 2 つの MPPC アレイを配置する。このとき、DOI 方向の結晶は互いに空気を介して光学接合するが、二次元方向の結晶間には BaSO_4 による反射材を挿入する。二次元方向の位置決定は MPPC からの出力信号に重心演算を施すことで、また DOI 方向の位置決定は上面と下面の各々の MPPC から読み出された信号の強度比を取ることでそれぞれ決定することができる。

これまで様々な DOI 検出器が研究されてきたが、本研究の鍵となる、まったく新しい開発要素を以下にまとめる。

大面積モノリシック MPPC アレイによる 2 面読み出し構造

昨今の DOI 測定の高解像度化に向けた試みの中には、結晶アレイの周囲 6 面全体に配置された光センサーから読み出しを行う三次元検出器 (X' talcube) 等が提案されている [2,3]。その一方で今回提案する検出器は 2 面読み出しというシンプルな構造であるにも拘わらず、原理的に X' talcube の性能を大きく凌駕することが可能である。さらに ch 間の性能の均一性に優れたモノリシックタイプの MPPC アレイを用いることから、予め ch 間の性能の補正等を行うことなく各々の出力 ch の信号をまとめることができ、大幅な読み出し ch 数の削減・後段の信号処理の簡易化を図ることができる。

二次元方向の結晶間に挿入された反射材

ガンマ線との相互作用で発生したシンチレーション光を、二次元方向に広がることなく DOI 方向にのみ選択的に伝搬させる役割を果たす。この反射材の効果から、二次元的に隣接した結晶の応答も互いに明瞭に区別することができ、二次元分解能の大幅な向上が期待される。

DOI 方向の結晶間における空気層

これまでも既にいくつかの 2 面読み出し型 DOI 検出器が研究されてきている。しかしながら、これらの検出器はいずれも DOI 方向に細長い単一結晶を用いており、結晶の表面状態を粗面にすることでシンチレーション光を乱反射させる等の方法を用いるため、DOI 位置による光量の差が出にくい傾向があった。これに対し、本研究の方法では、単一結晶を DOI 方向に分割し多数の空気層を形成することで、PET で究極の分解能とされるサブミリ解像度

を三次元すべてにおいて目指すものである。

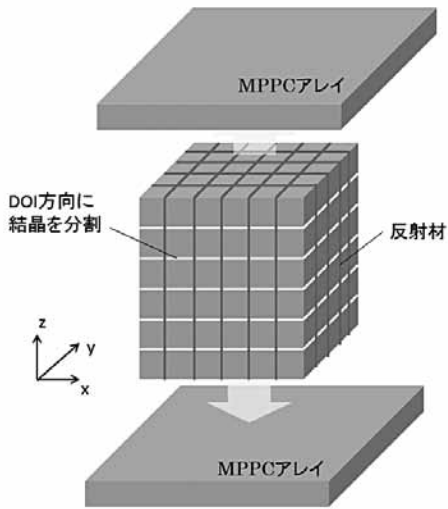


図4: 提案するDOI検出器の構成。結晶アレイの上下二箇所から光の読み出しを行う。結晶アレイは二次元結晶間には反射材、DOI結晶間には空気層を介して形成されている。

5 一次元アレイを用いた基礎性能評価

はじめに、考案した DOI 測定手法の実現性の検討を行った。図5で示すように、三次元アレイのピクセルの一部を DOI 方向に切り出し、この一次元アレイにおける DOI 分解能をみることで、今回の手法によって得られる深さ方向の位置特定精度について評価を行う。

5.1 実験方法

実験には、 $3 \times 3 \times 3 \text{mm}^3$ の Ce:GAGG 結晶を使用し、5結晶を一列に配置した。各々の結晶間には接着剤などを挟まず、結晶を並べることで自然に形成される空気層を介して結晶同士が隣接している状態となる。信号の読み出しには、前述のモノリシック MPPC アレイに代わり結晶と同サイズの $3 \times 3 \text{mm}^2$ の単素子の MPPC を使い、一次元結晶アレイの両端にそれぞれ接着剤を用いて接合した。結晶の周囲はテフロンテープで遮光し、三次元アレイの場合と同様にシンチレーション光の拡散を防ぎ、MPPC の方向にのみ光を伝搬させるようにした。

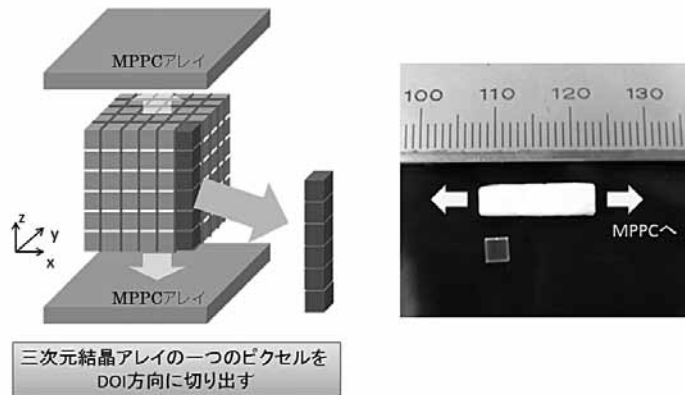


図5: 一次元アレイ評価実験の結晶構成

^{137}Cs から放出される 662keV のガンマ線を結晶アレイ全体に一様に照射し、各々の結晶の応答を検証した。ガンマ線が入射したことで発生するシンチレーション光は、結晶と空気層に生じる屈折率の違いで一部が反射するため、結晶位置に応じて異なる割合で2つの MPPC に分配される。そこで、この2つの MPPC からの信号に対して以下のような演算を施すことで結晶の発光位置を定めた。

$$DOI\text{position} = S_1 / (S_1 + S_2) \times L \quad (1)$$

ここで、 S_1 と S_2 はそれぞれの MPPC から読み出された信号強度を、 L は DOI 方向の結晶アレイ長を表す。本測定では 3mm の結晶を 5 つ配列しているため、 $L = 3\text{mm} \times 5 = 15\text{mm}$ となる。

電荷信号は A/D コンバータでデジタル信号に変換された後、イベント毎のデータとして収集される。なお、測定はすべて 20°C の環境下で行われた。

5.2 結果と考察

測定の結果得られた DOI ヒストグラムを図 6(左)に示す。横軸は式 1 から導かれた DOI 方向の位置を、縦軸はイベントカウント数を表している。この結果から、各結晶の応答が互いに完全に分離しており、位置情報を明瞭に識別できることがわかる。分解能は通常、ピークの広がり半値幅 (FWHM: Full Width at Half Maximum) で評価される。図 6(左)で示される 5 つの結晶応答の FWHM を評価したところ、その平均は $0.48 \pm 0.05\text{mm}$ と 0.5mm を切る結果が得られた。今回、DOI 方向に 3mm 厚の結晶を用いていることから、厳密な意味ではこの結晶サイズが PET 装置の検出器としての位置分解能を規定することとなるが、本測定で得られた結果は今回の位置特定手法のポテンシャルを表すものであり、原理的に 0.5mm 以下まで結晶を細かくしても位置識別が可能であるということを示唆していると考えられる。

これまで、2面読み出し型やその他の DOI 検出器によって達成された DOI 分解能は、最高で 1mm 程度であった。今回の結果は検証段階ではあるものの、現在までに達成されてきた DOI 識別能を大きく上回る高解像度を持った新たな検出器の実現可能性を示すものとなっている。

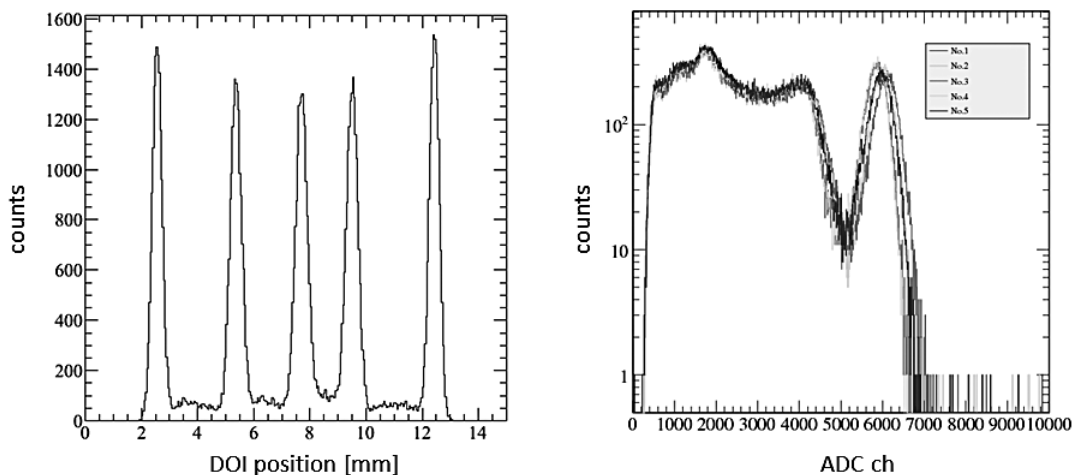


図6: (左) ^{137}Cs 照射時のDOIヒストグラム、(右) 各結晶のエネルギースペクトル

続いて、結晶のエネルギー特性を表すエネルギースペクトルを図6(右)に示す。エネルギースペクトルとは検出器で捉えられたガンマ線のエネルギー分布を示すもので、一定のガンマ線エネルギーに対するFWHMが小さいほどエネルギー分解能に優れるため、対象とするエネルギー以外のノイズとなる成分を排除することができクリアなPET画像を得ることが可能となる。No.1～No.5までの5結晶の応答を、それぞれの結晶ごとにスペクトル表示した。横軸は電荷信号の変換値を示しており、6000ch付近に現れているピークが662keVガンマ線の全吸収に対応するものとなっている。測定の結果、結晶の位置に大きく依存することなく一様なエネルギー特性を示し、5結晶の662keVガンマ線に対する平均エネルギー分解能は $9.2 \pm 0.4\%$ と良好な値を得ることができた。

6 三次元アレイ評価実験

次に、このDOI一次元アレイを多数並べ実際にPET装置として使用する形への拡張を行い、三次元的な位置検出性能を評価した。

6.1 実験方法

今回、それぞれサイズの異なる3種類の三次元結晶アレイを作製した。3つのアレイ(図7(左))の構成は以下のとおりである。

- Crystal1: $3 \times 3 \times 3\text{mm}^3$ の GAGG 結晶 $4 \times 4 \times 4$ 配列 (4層DOI)
- Crystal2: $1 \times 1 \times 5\text{mm}^3$ の GAGG 結晶 $10 \times 10 \times 5$ 配列 (5層DOI)
- Crystal3: $0.8 \times 0.8 \times 5\text{mm}^3$ の GAGG 結晶 $10 \times 10 \times 4$ 配列 (4層DOI)

各結晶アレイごとに、図7(右)のように上面と下面の二箇所にMPPCアレイを配置し信号の読み出しを行う。なお、Crystal2とCrystal3の評価時には、結晶のピクセルサイズがMPPCアレイのch受光面よりも小さいため、結晶ブロックとMPPCアレイの間にライトガイドと呼ばれる厚さ1mmの亚克力板を挟んでシンチレーション光を複数のMPPCのchに拡散させており、それぞれの信号に重心演算を施すことによってMPPC受光面より細かな結晶アレイについても二次元位置を特定できるようにした。各々のMPPCアレイからの16chの出力はそれぞれ位置情報を持った4つの信号($X_{i+}, X_{i-}, Y_{i+}, Y_{i-} : i = 1 \text{ or } 2$)に束ねられ、発光の三次元位置は以下の式によって求めた。

$$X = ((X_{1+} + X_{2+}) - (X_{1-} + X_{2-})) / (S_1 + S_2) \quad (2)$$

$$Y = ((Y_{1+} + Y_{2+}) - (Y_{1-} + Y_{2-})) / (S_1 + S_2) \quad (3)$$

$$Z = S_1 / (S_1 + S_2) \times L \quad (4)$$

ここで S_1 と S_2 は、2つのMPPCアレイから出力される信号の総和をそれぞれ表している。

測定は一次元アレイと同様に ^{137}Cs の662keVガンマ線の一様照射で行い、3種類の三次元結晶アレイそれぞれの位置分解能・エネルギー分解能について評価した。

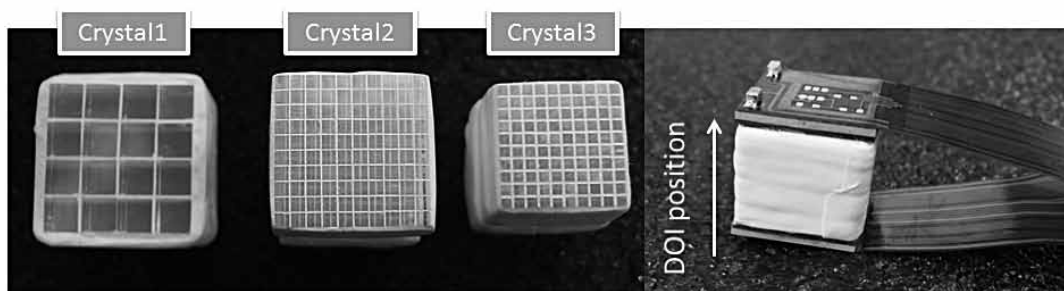


図 7: (左) 作製した三次元結晶アレイ。左から $3 \times 3 \times 3 \text{mm}^3$ の GAGG 結晶 $4 \times 4 \times 4$ 配列 (Crystal1)、 $1 \times 1 \times 5 \text{mm}^3$ の GAGG 結晶 $10 \times 10 \times 5$ 配列 (Crystal2)、 $0.8 \times 0.8 \times 5 \text{mm}^3$ の GAGG 結晶 $10 \times 10 \times 4$ 配列 (Crystal3)、(右) 三次元結晶アレイ評価時のセットアップ

6.2 結果と考察

はじめに、位置分解能の評価結果を記す。図 8 の上段は各結晶アレイについての三次元応答分布を示しており、中段はその中の代表的な層における X-Y 方向への二次元射影と DOI ヒストグラムをそれぞれ表している。これらの結果から、3種の結晶アレイのどの場合においても、すべての分割結晶の応答を完全に分離することに成功した。中でも特筆すべきは Crystal3 の結果であり、これは二次元方向に 0.8mm の位置分解能を持ちながら、4層の DOI 識別が可能であることを示すものである。これまでにも数多くの DOI 検出器の研究が進められているが、サブミリの二次元分解能を有する DOI 検出器は未だ実現されておらず、今回の測定で達成された 0.8mm という二次元分解能は三次元型検出器における最良の値となっている。

続いてエネルギー分解能の結果を示す。図 8 の下段に、結晶アレイごとにそれぞれの層の代表的な結晶におけるエネルギースペクトルを示した。結晶アレイを構成するすべての分割結晶についてエネルギー分解能を算出したところ、その平均値(FWHM)はそれぞれ 9.8% (Crystal1)、 8.8% (Crystal2)、 11.8% (Crystal3) となり、三次元アレイ拡張後も一次元アレイと同様に高い性能を得ることができた。

7 まとめと今後の展望

日本人の生活習慣の変化から国内での癌罹患数・死亡数がますます増加の一途を辿っている昨今、医療現場における癌の診断・治療技術の向上は非常に重要なテーマとなっている。本研究は、癌の早期発見・早期治療の観点から病巣の診断能力に優れた PET に着目し、高解像度化を実現する三次元位置検出手法を新たに考案するとともに、実際に試作検出ブロックを製作し評価実験を行った。まずはじめに行った DOI 一次元アレイの基礎評価により、DOI 方向に対して 0.5mm を切る位置分解能を実現可能であるという示唆を得ることができた。さらに三次元結晶アレイの評価の結果、4層の DOI 識別能を備えながら、二次元分解能において 0.8mm という 1mm を切るサブミリ領域の分解能を達成した。これらの分解能は DOI 方向・二次元方向ともに既存の三次元検出器に勝るものであり、超高解像度かつ MRI との併用も可能な次世代の PET 装置の実現に向け、大きな一歩を得ることができたと考え

ている。

本研究で作製した三次元結晶アレイの DOI 方向の厚みは 3~5mm であったが、5章の結果で示したように、原理的にはまだまだ細分化することが可能である。現状では検出器自体が有するポテンシャルよりも微細な結晶の組み上げ技術が分解能を制限している状態であり、現在、精度を保ちながらより細かな結晶を組み上げる製作技術の確立を目指し具体的に検討を進めている。

今後は、二次元方向・DOI 方向すべてにおいてサブミリサイズの分割結晶で構成された三次元結晶アレイを作製し実証実験を行うとともに、実際に複数の検出器で構成されたリング状の PET ガントリを組み上げ、更なる性能評価を行っていきたいと考えている。さらに、通常目に見えないガンマ線の位置が「三次元で」1mm 程度に分解できることのメリット

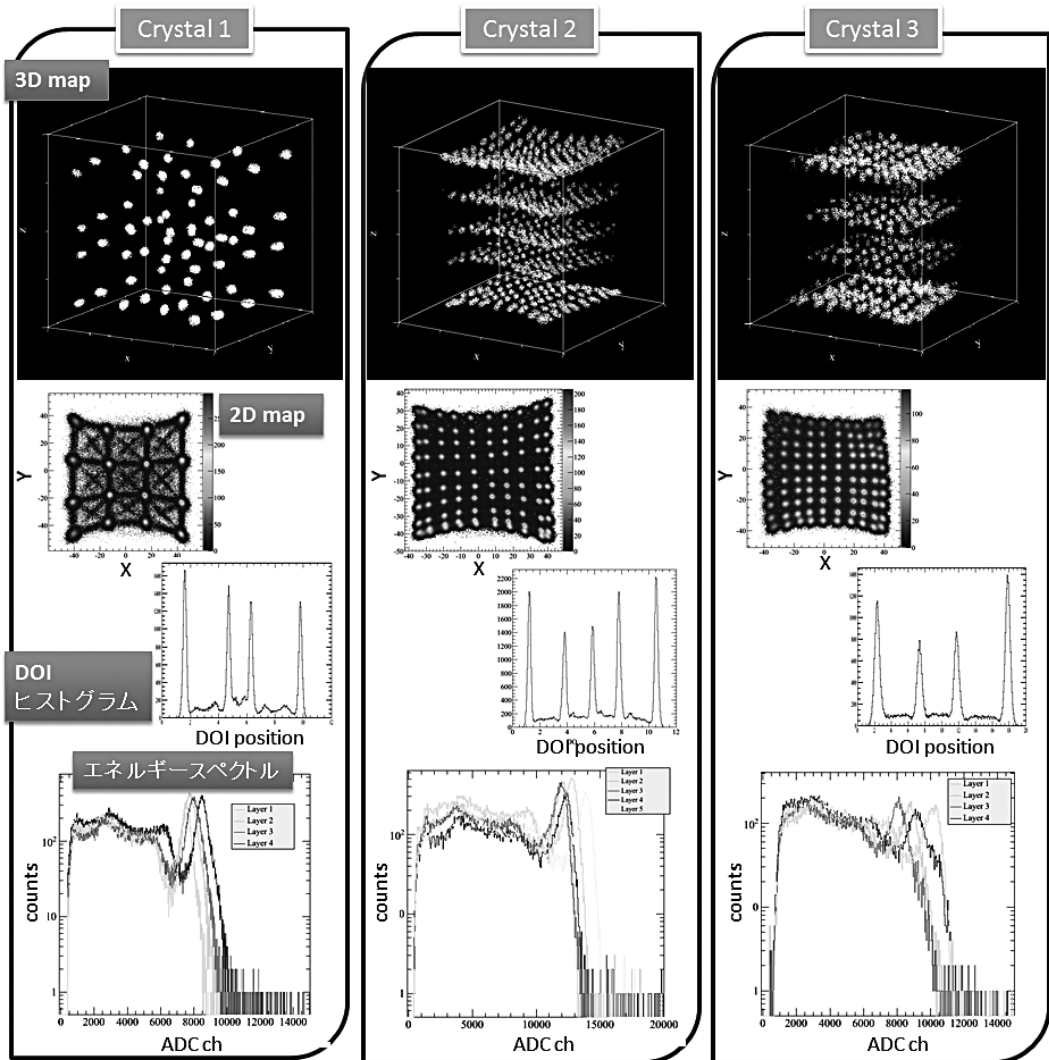


図 8: 三次元結晶アレイの評価結果。(上段) 結晶応答の三次元ヒストグラム、(中段) 二次元マップと DOI ヒストグラム、(下段) 各層における代表的な結晶のエネルギースペクトル

は PET だけにとどまらない。例えば、本研究は視差による不定性の影響が顕著となる近接領域での撮像を行うガンマカメラ等においても非常に有効であり、検出器の深さ方向の位置不定性を抑えることで大幅な解像度の向上が期待できる。近い将来、医療をはじめとする幅広いイメージング技術の進歩に本研究が貢献できる日が来ることを願っている。

謝 辞

本研究を行うにあたり、日々ご指導頂いている片岡淳准教授、及びシンチレータの提供と組み上げに御協力頂きました古河機械金属株式会社の鎌田圭氏、MPPC アレイを提供して頂いた浜松ホトニクス株式会社中村重幸氏、里健一氏、石川嘉隆氏、山村和久氏に心から感謝申し上げます。

参考文献

- [1] J.Kataoka,etal.,IEEETrans.Nucl.Sci.,57no.5,2448(2010).
- [2] Y.Yazaki,etal.,IEEENucl.Sci.Symp.Conf.Rec.,M13-267(2009).[3]T.Mitsuhashi,etal.,IEEENucl.Sci.Symp.Conf.Rec.,3093(2010).
- [4] A.Kishimoto,etal.,“Developmentofadual-sidedreadoutDOI-PETmodulewithsubmil-limeter3-Dresolutionusinglarge-areamonolithicMPPC-arrays,”IEEETrans.Nucl.Sci.,submitted.
- [5] 岸本彩ほか,2012春季応用物理学関係連合講演会,16a-C4-7(2012).
- [6] 片岡淳,岸本彩,鎌田圭,特願 2011-289480.
- [7] T. Kato, et al., Nucl. Instr. and Meth. A., A368, 83 (2011).
- [8] T. Kato, et al., “A novel gamma-ray detector with submillimeter resolutions using a mono-lithic MPPC array with pixelized Ce:LYSO and Ce:GGAG crystals,” Nucl. Instr. and Meth. A., submitted.
- [9] K. Kamada, et al., Cryst. Growth Des., 11, 4484 (2011).
- [10] T. Nakamori, et al., JINST, 7, C01083 (2012).