原 著

呼吸同期 PET/CT を用いた横隔膜境界における 肉眼的腫瘍体積の算出能の評価

中澤脩人^{1,2} 梅田拓朗¹ 宮司典明¹ 三輪建太³ 我妻 慧⁴ 茂木一樹¹
滝口智洋¹ 寺内隆司¹ 小泉 満¹ 臼井桂介⁵ 笹井啓資⁵

¹ 公益財団法人がん研究会有明病院画像診断センター核医学チーム

² 順天堂大学大学院医学研究科放射線治療学

³ 国際医療福祉大学保健医療学部

⁴ 東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム

⁵ 順天堂大学医学部放射線医学教室放射線治療学講座

論文受付
2017 年 2 月 8 日

論文受理
2017 年 5 月 19 日

Code No. 333

緒 言

¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) 検査は生体内の糖代謝を非侵襲的に測定し、画像化でき

る^{1,2)}。FDG-PET/CT 検査は、がん診療において多くの悪性腫瘍の検出、病期診断、治療効果判定だけでなく、予後予測、放射線治療計画まで幅広く利用されている³⁾。特に放射線治療計画では、肉眼的腫瘍体積

Calculation Accuracy of Gross Tumor Volume at the Diaphragm Boundary Evaluated Using Respiratory-gated PET/CT

Shuto Nakazawa,^{1,2*} Takuro Umeda,¹ Noriaki Miyaji,¹ Kenta Miwa,³ Kei Wagatsuma,⁴ Kazuki Motegi,¹ Tomohiro Takiguchi,¹ Takashi Terauchi,¹ Mitsuru Koizumi,¹ Keisuke Usui,⁵ and Keisuke Sasai⁵

¹ Department of Nuclear Medicine, Cancer Institute Hospital of Japanese Foundation for Cancer Research

² Department of Radiation Oncology, Graduate School of Medicine, Juntendo University

³ School of Health Science, International University of Health and Welfare

⁴ Research Team for Neuroimaging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

⁵ Department of Radiation Oncology, Faculty of Medicine, Juntendo University

Received February 8, 2017; Revision accepted May 19, 2017

Code No. 333

Summary

Objective: The present study aimed to clarify gross tumor volume (GTV) contouring accuracy at the diaphragm boundary using respiratory-gated PET/CT. **Methods:** The lung/diaphragm boundary was simulated using a phantom containing ¹⁸F solution (10.6 kBq/mL). Tumors were simulated using spheres (diameter, 11–38 mm) containing ¹⁸F and located at the positions of the lungs and liver. The tumor background ratios (TBR) were 2, 4, and 8. The phantom was moved from the superior to inferior direction with a 20-mm motion displacement at 3.6 s intervals. The recovery coefficient (RC), volume RC (VRC), and standardized uptake value (SUV) threshold were calculated using stationary, non-gated (3D), and gated (4D) PET/CT. **Results:** In lung cancer simulation, RC and VRC in 3D PET images were, respectively, underestimated and overestimated in smaller tumors, whereas both improved in 4D PET images regardless of tumor size and TBR. The optimal SUV threshold was about 30% in 4D PET images. In liver cancer simulation, RC and VRC were, respectively, underestimated and overestimated in smaller tumors, and when the TBR was lower, but both improved in 4D PET images when tumors were >17 mm and the TBR was >4. The optimal SUV threshold tended to depend on the TBR. **Conclusions:** The contouring accuracy of GTV was improved by considering TBR and using an optimal SUV threshold acquired from 4D PET images.

Key words: positron emission tomography (PET), respiratory gating, lung cancer, quantitative accuracy

*Proceeding author

(gross tumor volume: GTV)や体内標的体積(internal target volume: ITV)などの腫瘍体積の算出への利用が注目されている^{4,5)}。

放射線治療計画では正確な腫瘍領域と正常組織領域の決定が必須であり、治療計画用CTにより取得した画像を用いてGTVを算出するのが一般的である⁶⁾。しかし、腫瘍領域とリスク臓器の輪郭算出の精度は計画者内および計画者間で差異が生じるため、高精度な放射線治療計画を立案するうえで問題となる。そこで近年、FDG-PET/CT画像より得られるstandardized uptake value (SUV)に閾値を設定することで生物学的標的体積(biological target volume: BTV)を算出し、算出された輪郭をもとにGTVを決定する半自動的な方法(SUV閾値法)が提案されている⁴⁾。Baardwijkらは非小細胞肺癌においてSUV閾値法によりGTVを算出することで治療領域における輪郭算出の個人差を軽減できると報告している⁷⁾。またSteenbakkersらは肺癌の放射線治療計画において、治療計画用CT単独よりもFDG-PET/CTを用いることで計画者間のGTV算出精度が改善したと報告している⁸⁾。更にFDG-PET/CT検査により腫瘍の活動性が視覚的に評価できることで、GTV内の線量加重を変化させた高精度な放射線治療計画も可能となる⁹⁾。しかし、GTV算出の際に使用するSUVは技術的因子や生物学的因子、物理学的因子などのさまざまな因子の影響を受け変動する¹⁰⁾。特に、横隔膜境界に存在する肺癌では患者の呼吸性移動が上肺野に比べて大きく^{11,12)}、それに伴う減弱補正エラーによる定量値の低下や腫瘍体積の過大評価がGTVの算出精度に影響を与える^{13,14)}。

FDG-PET/CT検査における呼吸性移動の影響を低減させる手法として呼吸同期(four dimensional: 4D)PET/CTが知られている¹⁵⁾。これは患者の呼吸波形データをもとにCT画像とPET画像の位相分割を行い、両画像を用いて減弱補正を行う手法である¹⁶⁾。Sakaguchiらは呼吸性移動を再現した空気中の球体において撮像した非同期(three dimensional: 3D)PET、4D PET画像に対してそれぞれhelical CT, slow scan CT, average CT, 4D CTを用いた減弱補正を行った結果、4D PET/4D CT撮像が最も定量性を改善できることを明らかにし、呼吸性移動に対する4D PET/CTの有用性を報告した¹⁷⁾。三輪らは肺癌を対象とした4D PET/CTは呼吸性移動の移動距離にかかわらず、3D PET/CTよりも定量値を改善できることを報告した¹⁸⁾。Parkらは肺癌を模擬したファントムを用いて、3D PET/CTと4D PET/CTから得られる画像より腫瘍サイズ、バックグラウンド放射能濃度比(tumor

background ratio: TBR)、呼吸運動量がSUVに与える影響を明らかにし、更に正確な腫瘍体積を算出する最適なSUV閾値を決定している¹⁹⁾。

4D PET/CTによる定量値の改善や腫瘍体積算出への有用性について多数報告^{20,21)}されており、GTV算出精度の問題は改善されつつある。Callahanらも肺癌におけるGTV算出は3D PET/CTよりも4D PET/CTの方が高精度であると報告した¹²⁾。しかし、GTVの算出精度は肺領域に囲まれた腫瘍を模擬した検討が主であり、肝臓など吸収値の異なる横隔膜と接する下肺野についての報告はない。また、横隔膜の境界付近におけるGTV算出時の最適なSUV閾値については報告されていない。体幹部定位放射線治療(stereotactic body radiotherapy: SBRT)の保険適応である下肺野の腫瘍や左葉外側後区域や右葉前・後上区域といった横隔膜に接する肝臓癌において、4D PET/CTによる定量値の改善や腫瘍体積算出精度を明らかにすることは高精度な放射線治療計画を実現するうえで臨床的意義が大きい^{22,23)}。本研究の目的は、横隔膜境界を模擬したファントムを用いて異なる腫瘍径や呼吸性移動に伴う定量値、腫瘍体積の変動を把握し、4D PET/CTを用いたGTVの算出精度と最適なSUV閾値の関係を評価することである。

1. 方法

1-1 使用ファントム

横隔膜境界付近を模擬したファントムは、円柱ファントム(Flangeless Deluxe ECT Phantom)内にアクリル板およびTable 1に示す4種類の球体(サイズ: 11, 17, 25, 38 mm)を用いて自作した(Fig. 1)。このファントムは横隔膜を模擬したアクリル板を境に上下2層に分割されており、上層を肺側、下層を肝臓側と想定しそれぞれの境界面に肺および肝臓模擬腫瘍を設置した。また、肺側には空気を充填し、肝臓側には蒸留水を封入させ吸収値が異なる横隔膜境界を再現した。肝臓側のバックグラウンド放射能濃度(肝_{BG})は10.6 kBq/mL、各球体部の放射能濃度は肝_{BG}とのTBRが2, 4, 8となるように¹⁸F溶液を封入した。各TBRにおけるファントム撮像時の実際の肝_{BG}放射能濃度はそれぞれ、10.43, 10.01, 9.75 kBq/mLであった。

腫瘍の呼吸性移動を再現するために入力波形をコントロール可能な自作の呼吸同期プラットフォームを使用した¹⁸⁾。パーソナルコンピュータを用いて呼吸波形を設定することでアクリル板が上下方向に動作し、この動きに連動してプレートが頭尾方向に反復運動する。本研究ではプレートにファントムを留置すること

Table 1 Scheme of the phantom in this study

	11 mm sphere	17 mm sphere	25 mm sphere	38 mm sphere
Inner diameter [mm]	11.1	17.1	25.4	38.1
Outer diameter [mm]	15.9	22.2	31.8	44.5
Volume [mL]	0.6	2.5	10	32

Fig. 1 The diaphragm boundary was simulated by our own making phantom.
The tumor was represented by the sphere phantom placed on the lung side and liver side (a).
Coronal images of 38 mm spheres (b) and 11 mm spheres (c) acquired with the stationary.

により，呼吸性移動を再現した。

1-2 PET/CT 撮像および画像再構成

PET/CT 装置は Discovery 600 PET/CT Motion Vision (GE Healthcare 社)^{18, 24)} を使用した。本装置は 16 列検出器の CT を搭載しており，PET の検出器は $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ (BGO)，PET の体軸方向視野と断面方向視野はそれぞれ 157 mm，700 mm である。1 bed は 47 スライス(スライス厚 3.27 mm)とした。

呼吸モニタリングシステムは Varian real-time position management respiratory gating system (RPM システム，Varian Medical System 社)を使用した。反射マーカの上下運動を，赤外線フィルタ付き電荷結合素子(charge coupled device: CCD)カメラで連続取得することで呼吸位相を算出する装置である。通常は患者の腹部に反射マーカを留置することにより患者特有の呼吸波形を検出するが，本研究においては呼吸同期プラットフォームの亚克力板に留置することで患者の腹部の動きの検出を行った(Fig. 2)。

撮像はまず CT 装置でスカウト像を取得し，PET/CT 撮像範囲は横隔膜境界を中心として設定した。

Fig. 2 Movable platform designed to simulate anatomical superior-inferior motion attributable to respiratory motion.

ファントムを静止状態にし，helical CT 撮像後に 4 分間の PET 撮像を行った(静止撮像: stationary)。本研究では，この静止撮像で得られた画像を基準画像(reference)とした。

その後，ファントムを移動距離 20 mm，呼吸周期 3.6 秒¹³⁾ の正弦波形で頭尾方向に動作させ，helical CT

Table 2 Protocol for stationary, 3D and 4D PET/CT acquisition

Parameter		Stationary	3D	4D
Phantom	Motion displacement [mm]	—	20	20
	Motion period	—	3.6	3.6
PET	Scan duration [min]	4	4	20
	Bins	—	—	5
	Iteratin×Subset	3×16	3×16	3×16
	Gaussian filter [mm]	4	4	4
CT	Reconstruction	OS-EM+PSF	OS-EM+PSF	OS-EM+PSF
	Type of scanning	Helical	Helical	Cine
	Rotation time [rot/s]	0.5	0.5	0.5
	Slice pitch	0.938:1	0.938:1	—
	Slice thickness	3.75	3.75	2.5

3D: 3D PET/CT; 4D: 4D PET/CT

を撮像後4分間の3D PET撮像, cine CTによる呼吸同期CT撮像後20分間の4D PET撮像を行った¹⁸⁾. 4D PETの位相は5相に分割し, 各相の収集時間が4分間になるよう設定した. PET/CT撮像条件はTable 2に示す.

PET画像の画像再構成法は3D-ordered-subsets expectation-maximization(3D OSEM)法を使用し, 画像再構成条件はマトリクスサイズ192×192, 繰り返し回数3, サブセット16, ガウシアンフィルタ4 mm (full width at half maximum: FWHM)とした¹⁸⁾.

また, 分解能補正として point spread function (PSF)補正を用いた.

1-3 データ解析

Reference, 3D画像, 4D画像それぞれにSUV閾値法を用いた関心領域(volume of interest: VOI)を設置し, Advantage workstation 4.6(GE Healthcare社)を用いて各球体のSUV_{max}, 体積を測定した(Fig. 3). また, 4D画像については吸気から呼気に向かう振幅の動きが最も少ない位相である50%画像を用いて測定した. ホット球のリカバリ係数(recovery coefficient: RC)および体積リカバリ係数(volume recovery coefficient: VRC)を次式により算出した.

$$RC = \frac{kBq/mL_{3D \text{ or } 4D}}{kBq/mL_{ref}} \dots\dots\dots (1)$$

$$VRC = \frac{Volume_{3D \text{ or } 4D}}{Volume_{ref}} \dots\dots\dots (2)$$

ここで, $kBq/mL_{3D \text{ or } 4D}$ と $Volume_{3D \text{ or } 4D}$ は3D または4D画像より測定した球体の放射能濃度(kBq/mL)と体積, kBq/mL_{ref} と $Volume_{ref}$ はreferenceより測定した球体の放射能濃度(kBq/mL)と体積である. 式(1), (2)よりRC, VRCともに1が真値であり, 1より大きく, または小さくなるほど過大評価, 過小評価と

Fig. 3 Transaxial images of spheres located in the lungs or the liver acquired with the 3D PET/CT (a) and 4D PET/CT (b). The square is the VOI used to analyze radioactivity concentration and volume of spheres.

なる. ここで使用したSUV閾値はstationaryを基準として, 撮像方法や腫瘍性状(サイズやTBR)の変化による3D PET/CTと4D PET/CTのRCと体積の違いを明らかにするために, 先行研究より単一の値(42%)とした²⁵⁾.

また, 撮像方法や腫瘍性状(サイズやTBR)の違いによるSUV閾値の最適化を測るため, SUV閾値を0%から100%まで1%刻みで変動させ算出される球体の体積を測定した. この球体の体積とTable 1に示す既知の球体volumeが等しくなる閾値を最適SUV閾値として定義し, 腫瘍体積の算出精度を評価した.

Fig. 4 Recovery coefficients of spheres located in the lungs or the liver as a function of sphere size with TBRs of 2 (a), 4 (b), and 8 (c).

Images were acquired with the 3D PET/CT and the 4D PET/CT scan protocols. Reference value is radioactivity concentration of each sphere in stationary images. TBR: tumor background ratio; 3D: 3D PET/CT; 4D: 4D PET/CT

Table 3 Comparison of GTV in different PET/CT protocols and TBRs at each region

	Diameter [mm]	True volume [mL]	TBR 2			TBR 4			TBR 8		
			Reference [mL]	3D [mL]	4D [mL]	Reference [mL]	3D [mL]	4D [mL]	Reference [mL]	3D [mL]	4D [mL]
Lungs	11	0.6	0.3	0.6	0.3	0.3	0.7	0.3	0.4	0.5	0.4
	17	2.5	1.6	2.1	1.7	2	2.7	2	2	2.8	2.1
	25	10	8	8.3	8.1	8.2	10.1	8.4	9	10.9	8.8
	38	32	28.7	31	29.2	29.3	32	29.5	30.6	33.1	29.5
Liver	11	0.6	—	—	—	—	—	—	0.6	—	0.6
	17	2.5	—	—	—	2.2	4.1	2	1.8	2.5	1.7
	25	10	—	—	—	9.4	10.5	9.1	9.1	9.7	9.1
	38	32	—	—	—	31.1	36.1	32.6	30.8	32.9	30.9

SUV threshold is 42%. TBR: tumor background ratio; 3D: 3D PET/CT; 4D: 4D PET/CT

2. 結果

2-1 RCの評価

3D PET/CT と 4D PET/CT の RC を Fig. 4 に示す。肺側腫瘍において TBR が 2 のとき、3D PET/CT では球体サイズが小さいほど RC は低下し、11 mm 球において 0.37 を示した。4D PET/CT では球体サイズによらず改善し、11 mm 球の RC は 0.80 を示した。

また TBR が 4, 8 のとき、3D PET/CT と 4D PET/CT による違いや球体サイズによる影響は小さく、RC はそれぞれ真値に近い値を示した。

肝臓側腫瘍において TBR が 2 のとき、3D PET/CT では球体サイズが小さいほど RC は、0.93, 0.88, 0.77 と低下した。11 mm 球に関してはバックグラウンドとの弁別が困難であった (Fig. 3a)。4D PET/CT の RC は、0.97, 0.97, 0.90 と改善したが同様に 11 mm 球に関しては評価困難であった (Fig. 3b)。また TBR が

4, 8 のとき、3D PET/CT の RC (38-11 mm) はそれぞれ 0.89, 0.92, 0.77, 0.64 と 0.89, 0.89, 0.70, 0.50 を示した。4D PET/CT の RC は TBR によらず 17 mm 球以上で真値に近い値を示したが、11 mm 球の RC は改善がみられたものの真値に近い値までは改善されなかった。

2-2 VRCの評価

各撮像条件下で算出された球体の体積を Table 3 に、3D PET/CT と 4D PET/CT の VRC を Fig. 5 に示す。Table 3 より肺側腫瘍、肝臓側腫瘍ともに SUV 閾値 42% で算出された reference の体積は、既知の体積よりも小さい値を示した。肺側腫瘍において、Fig. 5 より 3D PET/CT では球体サイズが小さくなるほど VRC は増加した。4D PET/CT では球体サイズ 11 mm (TBR 2 のとき) を除いて VRC は真値に近い値ま

Fig. 5 Volume recovery coefficients of spheres located in the lungs or the liver as a function of sphere size with TBRs of 2 (a), 4 (b), and 8 (c).

Images were acquired with the 3D PET/CT and the 4D PET/CT scan protocols. Reference value is volume of each sphere in stationary images. TBR: tumor background ratio; 3D: 3D PET/CT; 4D: 4D PET/CT

Fig. 6 The most suitable SUV threshold of spheres located in the lungs or the liver as a function of sphere size TBRs of 2 (a), 4 (b), and 8 (c).

Images were acquired with the 3D PET/CT and the 4D PET/CT scan protocols. TBR: tumor background ratio; 3D: 3D PET/CT; 4D: 4D PET/CT

で改善した。

肝臓側腫瘍において TBR が 2 のとき、すべての球体サイズで球体の集積はバックグラウンドとの弁別が困難であった (Fig. 3a)。TBR が 4, 8 のとき、3D PET/CT の VRC (38-17 mm) はそれぞれ、1.16, 1.11, 1.84 と 1.00, 1.07, 1.37 を示した。11 mm 球は TBR が 2 のときと同様に算出困難であった。一方、4D PET/CT において TBR が 4 のときの VRC (38-17 mm) は 1.05, 0.97, 0.90, TBR が 8 のときの VRC (38-17 mm) は 1.00, 1.00, 0.95 を示し、改善が確認された。

2-3 最適 SUV 閾値の評価

各撮像条件下での最適 SUV 閾値の変動を Fig. 6 に示す。肺側腫瘍において 3D PET/CT では、TBR が 2

のときの最適 SUV 閾値は球体サイズにより 35% から 42% を示し、TBR が 4, 8 のときそれぞれ 42% から 45%, 39% から 45% を示した。4D PET/CT を行うことで最適 SUV 閾値は、球体サイズや TBR によらず 27% から 34% の範囲となり、reference の最適 SUV 閾値と同等の傾向を示した。

肝臓側腫瘍において 3D PET/CT では、TBR が 2 のときの最適 SUV 閾値は 17 mm 球以上で 54% から 76% を示し球体サイズが小さいほど高くなる傾向を示した。しかし、11 mm 球で評価困難となった。TBR が 4, 8 のときそれぞれ 43% から 81%, 41% から 67% を示し、TBR が大きくなるにつれて閾値は低下する傾向にあった。また 17 mm 球以上ではそれぞれ 43% から 50%, 41% から 43% とほぼ一定値に収束した。

4D PET/CT により最適 SUV 閾値は TBR が 2 のとき 25 mm 球以上で 51%, TBR が 4 のとき 17 mm 以上で 36% から 43%, TBR が 8 のとき 11 mm 以上で 32% から 40% とそれぞれ低下した。

3. 考 察

本研究は、横隔膜境界付近を模擬したファントムを自作し、3D PET/CT と 4D PET/CT を用いて腫瘍性状(サイズ、バックグラウンド放射能濃度比、呼吸性移動量)や腫瘍位置の違い(横隔膜境界の肺側または肝臓側)による定量値と輪郭算出される体積への影響を明らかにした。肺側腫瘍の 3D PET/CT による RC, VRC は球体サイズが小さいほどそれぞれ低下、増加したが、4D PET/CT により TBR, 球体サイズによらず改善された。肝臓側においても 3D PET/CT では TBR, 球体サイズが小さいほど RC は低下、VRC は増加したが、4D PET/CT により 17 mm 以上かつ TBR4 以上の球体において改善された。また、GTV 輪郭算出の最適 SUV 閾値は、肺側腫瘍ではおよそ 30% であり、肝臓側では TBR に依存することを明らかにした。

3D PET/CT の RC は球体サイズが小さいほど低下した。4D PET/CT の RC は、17 mm 球以上で大きく改善されたが、11 mm 球では真値に近い値までは改善されなかった (Fig. 4)。腫瘍サイズが PET/CT 装置の空間分解能の 2~3 倍より小さい時、装置の空間分解能の限界が影響し、部分容積効果により不正確な PET 定量値を示す²⁶⁾。また、球体サイズが移動距離より大きい場合は呼吸性移動の影響は少なく、球体サイズが移動距離より小さい場合は呼吸性移動と部分容積効果の双方の影響を強く受けることが報告されている^{18, 27)}。4D PET/CT により呼吸性移動の影響が改善し球体サイズにかかわらず RC は改善されるが、球体サイズが小さい場合は部分容積効果と装置の分解能の限界により真値に近い値までの改善が困難であったと考えられる。

肝臓側腫瘍に比べ肺側腫瘍では RC が増加する傾向を示した。本研究で用いた PSF 補正が影響していると考えられる。PSF 補正のエッジ強調(オーバーシュート)による Gibbs アーチファクトは定量性に影響を与えることが知られており、TBR が大きく腫瘍サイズが小さいほど定量値は過大評価され、TBR が小さい場合は影響が少ないことが報告されている^{28, 29)}。肝臓側腫瘍に比べ、周辺部と濃度比の大きい肺側腫瘍では Gibbs アーチファクトによる定量値への影響を大きく受けるため RC が増加する傾向を示したと考えられる。

肺側腫瘍、肝臓側腫瘍ともに SUV 閾値 42% で算出された reference の体積は、既知の体積よりも小さい値を示した (Table 3)。本研究で使用した模擬腫瘍ファントムは cold spot となる球体の壁 (cold wall) が存在し、球体辺縁部の信号低下が算出される体積を過小評価させる⁸⁾ ため、先行研究で示す最適 SUV 閾値 42% と乖離する結果となった。3D PET/CT において球体サイズが小さい場合に VRC は顕著に増加したが、17 mm 球以上では 4D PET/CT により改善された。Masoomi らは PET/CT の呼吸性移動の補正の有無による画像や定量値の違いを評価し、補正によりコントラストや定量性が向上し、画像のボケを抑えられることで GTV を縮小できることを報告している³⁰⁾。本研究においても 4D PET/CT により VRC が改善していることから GTV の算出に有用であるといえる。しかし 4D PET/CT を用いた場合においても 11 mm 球の VRC は改善されなかった。本研究の GTV 算出は SUV 閾値の設定のみで行ったため、球体が小さい場合に RC が低下したことが影響し相対的に算出される体積が増加したと考えられる (Fig. 3b)。

球体サイズが小さい場合の VRC の増加は肝臓側腫瘍で顕著にみられた。球体サイズと移動距離の関係から、球体と肝臓部のコントラストが低下したため、GTV 算出時に設定した SUV 閾値の領域内への肝臓部集積の spill-in が影響し体積が過大評価されたと考えられる³¹⁾。また、球体サイズが小さい場合、TBR の小さい肝臓側腫瘍においては PSF 補正による影響が少ないため、球体周辺部とバックグラウンドとのコントラストがつかず擬似輪郭を算出してしまうことが VRC の過大評価の要因であると考えられる。

肺側腫瘍では、3D, 4D PET/CT ともに球体サイズ、TBR に依存せず最適 SUV 閾値は一定値を示したが 3D PET/CT の最適 SUV 閾値は 4D PET/CT に比べ高値となった。また、4D PET/CT 時の最適 SUV 閾値は約 30% 前後を示し reference の結果と一致した。一方で肝臓側腫瘍の最適 SUV 閾値は両撮像法ともに球体サイズが小さいほど大きくなる傾向を示し、TBR の増大に従い低下する傾向にあった。また、4D PET/CT では球径による最適 SUV 閾値の変動が小さくなり、肺側腫瘍と同様に reference の結果と一致した。Okubo らは NEMA IEC body phantom を用いて肺癌を模擬し 3D PET/CT を行ったところ、22 mm 球以上の模擬腫瘍に対しては SUV 閾値 35% が最適であること、更に 17 mm 球以下の模擬腫瘍は部分容積効果の影響を強く受けるため、集積が不明瞭になることを報告した³²⁾。Park らは静止撮像時の SUV 閾値と

呼吸性移動を加えたターゲットに対して 4D PET/CT を行った場合の SUV 閾値が一致することを報告した¹⁹⁾。肝臓側腫瘍の最適 SUV 閾値についての先行研究はわれわれが知る限りないが、TBR が低い場合は高い SUV 閾値が適していることが報告されている³³⁾。最適 SUV 閾値法は VOI 内の設定した閾値以上の領域を算出するため、集積が低ければ RC は低下し、算出される体積は過大評価される。本研究の結果より RC や VRC は腫瘍サイズや TBR、腫瘍位置に依存することが示されており、最適 SUV 閾値も連動して変化すると考えられる。肝臓側腫瘍においても 4D PET/CT を用いることで RC や VRC が真値まで改善され最適 SUV 閾値の変動を小さくすることができた。呼吸性移動を伴う肝臓側腫瘍に対する GTV 算出を目的とする場合も 4D PET/CT が有用であるといえる。また TBR が大きい場合は一定の閾値を設定することができるが、TBR が小さい場合は腫瘍サイズや腫瘍位置を考慮して閾値を設定することで GTV の算出が可能である。放射線治療や化学療法により腫瘍の活動性が低下することで TBR も小さくなる。このような腫瘍に対して SUV 閾値を低く設定した場合は代謝・機能体積は過大評価され、高く設定した場合は過小評価されてしまう。また、低 SUV 閾値設定時の代謝・機能体積を用いて GTV 算出を行った場合、放射線治療において正常組織に大線量を照射することにつながる。高 SUV 閾値設定時の放射線治療では、照射範囲の位置ずれのような inter fractional error の増加や治療効果の低減につながる³⁴⁾。PET 画像を GTV 算出に用いる際は腫瘍サイズやバックグラウンド放射能濃度比を考慮し、最適 SUV 閾値を適宜設定する必要がある。3D PET/CT では GTV を過大評価するほか、呼吸性移動によるボケが不正確な BTV を算出するため、3D PET/CT を利用して線量加重を変化させた放射線治療を実施した場合、十分な治療効果を得られない可能性がある。4D PET/CT を用いることで正確な代謝情報を加味した BTV を算出することができ、有効な放

射線治療が可能になると考える。

本研究では、腫瘍が頭尾方向にのみ周期的に運動する状況下での GTV 算出について検討した。しかし、腫瘍の動きは呼吸性移動量や腫瘍の存在部位により三次元的に異なるヒステリシスを辿るため³⁵⁾、撮像中の呼吸周期の変動やベースラインシフトなどを考慮した評価が必要である。また、本研究で得られた最適 SUV 閾値は cold wall の影響により本来の値より低く算出された可能性がある。加えて、臨床においては腫瘍内に低酸素領域や壊死部といった FDG 分布の均一性の欠如が最適 SUV 閾値を用いた GTV の算出に影響を与える可能性が考えられる。今後、より臨床条件を模擬したファントム実験や横隔膜境界に存在する腫瘍を対象とした臨床例を用いて GTV 算出精度を評価する必要がある。

4. 結 語

4D PET/CT は、呼吸性移動による定量値の低下や GTV 輪郭算出精度を大きく改善することが可能であった。また腫瘍径が視認できる大きさ (17 mm 以上かつ TBR4 以上) で改善が大きく、特に肝臓側腫瘍よりも肺側腫瘍で有用であった。腫瘍径や腫瘍の位置に合わせた適切な SUV 閾値を設定することで GTV 輪郭算出に有用であることが示唆された。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、研究計画や実験の準備、解析などに快く応じてくださり、的確なアドバイスを賜りました。がん研究会有明病院画像診断センター核医学チームの皆様と議論を通じて多くの知識や示唆を頂いた順天堂大学医学部放射線医学教室放射線治療学講座の皆様に深謝いたします。

なお、本研究の要旨は、第 72 回日本放射線技術学会総会学術大会 (2016 年 4 月、横浜) にて発表した。

参考文献

- 1) Hicks RJ. Role of ¹⁸F-FDG PET in assessment of response in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2009; 50(1): 31S-42S.
- 2) Beslic N, Sadija A, Milardovic R, et al. Advantages of combined PET-CT in mediastinal staging in patients with non-small cell lung carcinoma. *Acta Inform Med* 2016; 24(2): 99-102.
- 3) 細野 眞, 佐賀恒夫, 伊藤健吾, 他. FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン 2012. 日本核医学会 2012.
- 4) Niyazi M, Landrock S, Elsner A, et al. Automated biological target volume delineation for radiotherapy treatment planning using FDG-PET/CT. *Radiat Oncol* 2013; 8: 180.
- 5) Okubo M, Nishimura Y, Nakamatsu K, et al. Radiation treatment planning using positron emission and computed tomography for lung and pharyngeal cancers: a multiple-threshold method for [¹⁸F] Fluoro-2-Deoxyglucose activity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(2): 350-356.
- 6) 公益社団法人日本放射線腫瘍学会 編. 放射線治療計画ガイドライン 2012 年版. 東京: 金原出版. 2012.

- 7) Baardwijk A, Bosmans G, Boersma L, et al. PET-CT-based auto-contouring in non-small-cell lung cancer correlates with pathology and reduces interobserver variability in the delineation of the primary tumor and involved nodal volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(3): 771-778.
- 8) Steenbakkers RJ, Duppen JC, Fitton I, et al. Reduction of observer variation using matched CT-PET for lung cancer delineation: a three-dimensional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(2): 435-448.
- 9) Kawakami W, Takemura A, Yokoyama K, et al. The use of positron emission tomography/computed tomography imaging in radiation therapy: a phantom study for setting internal target volume of biological target volume. *Radiat Oncol* 2015; 10: 1.
- 10) Kinahan PE, Fletcher JW. PET/CT standardized uptake values (SUVs) in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR* 2010; 31(6): 496-505.
- 11) Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, 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 Biol Phys* 2002; 53(4): 822-834.
- 12) Callahan J, Kron T, Siva S, et al. Geographic miss of lung tumors due to respiratory motion: a comparison of 3D vs 4D PET/CT defined target volumes. *Radiat Oncol* 2014; 9: 291.
- 13) Osman MM, Cohade C, Nakamoto Y, et al. Respiratory motion artifacts on PET emission images obtained using CT attenuation correction on PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(4): 603-606.
- 14) Erdi YE, Nehmeh SA, Pan T, et al. The CT motion quantitation of lung lesions and its impact on PET-measured SUVs. *J Nucl Med* 2004; 45(8): 1287-1292.
- 15) Callahan J, Binns D, Dunn L, et al. Motion effects on SUV and lesion volume in 3D and 4D PET scanning. *Australas Phys Eng Sci Med* 2011; 34(4): 489-495.
- 16) 三輪建太, 赤松 剛, 筒井悠治, 他. FDG-PET/CT の呼吸制御に関する研究. *日放技学誌* 2014; 70(11): 1344-1352.
- 17) Sakaguchi Y, Mitsumoto T, Zhang T, et al. Importance of gated CT acquisition for the quantitative improvement of the gated PET/CT in moving phantom. *Ann Nucl Med* 2010; 24(7): 507-514.
- 18) 三輪建太, 我妻 慧, 梅田拓朗, 他. 位相呼吸同期 PET/CT 撮像による PET 定量値の改善率の検討. *日放技学誌* 2014; 70(11): 1235-1242.
- 19) Park SJ, Ionascu D, Killoran J, et al. Evaluation of the combined effects of target size, respiratory motion and background activity on 3D and 4D PET/CT images. *Phys Med Biol* 2008; 53(13): 3661-3667.
- 20) Aristophanous M, Berbeco RI, Killoran JH, et al. Clinical utility of 4D FDG-PET/CT scans in radiation treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(1): 99-105.
- 21) Guerra L, Meregalli S, Zorz A, et al. Comparative evaluation of CT-based and respiratory-gated PET/CT-based planning target volume (PTV) in the definition of radiation treatment planning in lung cancer: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(4): 702-10.
- 22) Revheim ME, Haugvik SP, Johnsrud K, et al. Respiratory gated and prolonged acquisition 18F-FDG PET improve preoperative assessment of colorectal liver metastases. *Acta Radiol* 2015; 56(4): 397-403.
- 23) Hassler S, Hubele F, Constantinesco A, et al. Comparing respiratory gated with delayed scans in the detection of colorectal carcinoma hepatic and pulmonary metastases with 18F-FDG PET-CT. *Clin Nucl Med* 2014; 39(1): e7-e13.
- 24) De Ponti E, Morzenti S, Guerra L, et al. Performance measurements for the PET/CT Discovery-600 using NEMA NU 2-2007 standards. *Med Phys* 2011; 38(2): 968-974.
- 25) Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *American Cancer Society* 1997; 80(12): 2505-2509.
- 26) Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med* 2007; 48(6): 932-945.
- 27) Teo BK, Saboury B, Munbodr R, et al. The effect of breathing irregularities on quantitative accuracy of respiratory gated PET/CT. *Med Phys* 2012; 39(12): 7390-7397.
- 28) Kidera D, Kihara K, Akamatsu G, et al. The edge artifact in the point spread function-based PET reconstruction at different sphere-to background ratios of radioactivity. *Ann Nucl Med* 2016; 30(2): 97-103.
- 29) 中村明宏, 谷崎靖夫, 竹内美穂, 他. PET 画像における PSF 補正が定量値に与える影響—ファントム実験と臨床画像からの検討—. *日放技学誌* 2014; 70(6): 542-548.
- 30) Masoomi MA, McLean AH, Bouchareb Y, et al. Impact of PET-CT motion correction in minimizing the gross tumor volume in non-small cell lung cancer. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2013; 1(2): 35-46.
- 31) Rogasch J, Hofheinz F, Lougovski A, et al. The influence of different signal-to-background ratios on spatial resolution and F18-FDG quantification using point spread function and time-of-flight reconstruction. *EJNMMI Physics* 2014; 1(1): 12.
- 32) Okubo M, Nishimura Y, Nakamura K, et al. Static and moving phantom studies for radiation treatment planning in a positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) system. *Ann Nucl Med* 2008; 22(7): 579-586.
- 33) Toya R, Murakami R, Tashiro K, et al. FDG-PET/CT-based gross tumor volume contouring for radiation therapy planning: an experimental phantom study. *J Radiat Res* 2012; 53(2): 338-341.
- 34) Yaremko B, Riauka T, Robinson D, et al. Threshold in PET images of static and moving targets. *Phys Med Biol* 2005; 50(24): 5969-5982.
- 35) 今江禄一, 芳賀昭弘, 中川恵一, 他. 320 列 CT 装置を用いた肺定位放射線治療における標的の軌跡解析. *日放技学誌* 2011; 67(3): 202-211.

問合せ先

〒135-8550 江東区有明 3-8-1

公益財団法人がん研究会有明病院画像診断センター核医学チーム 中澤脩人