

群馬県立県民健康科学大学大学院

診療放射線学研究科

診療放射線学専攻

放射線画像検査学分野

博士論文

^{18}F -FDG PET/CT におけるデータ駆動型呼吸同期 PET 撮像法の評価

Evaluation of data-driven respiratory gating PET imaging method in ^{18}F -FDG PET/CT

深井 翔平

Fukai Shohei

2024 年 3 月

論文リスト

本学位論文は、筆者が群馬県立県民健康科学大学大学院の博士後期課程在学中に行った研究成果を中心に「 ^{18}F -FDG PET/CT におけるデータ駆動型呼吸同期 PET 撮像法の評価」を研究テーマとして体系的にまとめたものである。

本学位論文に引用した、掲載済みの査読付き英語論文 2 編を以下に記す。

I . Fukai S, Daisaki H, Shimada N, Ishiyama M, Umeda T, Yamashita K, Miyaji N, Takiguchi T, Kawakami H, Terauchi T. Evaluation of data-driven respiratory gating for subcentimeter lesions using digital PET/CT system and three-axis motion phantom. Biomedical Physics & Engineering Express, 2022 Dec 16;9(1). (Impact factor = 1.4)

II . Fukai S, Daisaki H, Ishiyama M, Shimada N, Umeda T, Motegi K, Ito R, Terauchi T. Reproducibility of the principal component analysis (PCA)-based data-driven respiratory gating on texture features in non-small cell lung cancer patients with ^{18}F -FDG PET/CT. Journal of Applied Clinical Medical Physics, 2023 May;24(5):e13967. (Impact factor = 2.1)

論文概要

2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG) を用いた Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) 検査は、悪性腫瘍の病期診断、転移および再発診断、良悪性の鑑別、治療効果判定などに利用され、本邦の臨床画像診断において必要不可欠な検査法の一つである。近年では、肺がん領域を中心として PET 画像から算出されるテクスチャー特徴量を治療反応の予測などに応用する研究も活発化している。これまで PET 装置は空間分解能が低いことが課題とされてきたが、現在では高い空間分解能を有した半導体 PET 装置が普及しつつあり、従来装置では困難とされてきた 10 mm 以下の微小病変の検出や高精度な定量評価の実現が期待されている。

一方、PET 撮像中は呼吸運動の影響を受けるため、肺や横隔膜付近の腹部病変は呼吸性移動により幾何学的不鮮鋭に画質劣化する。この呼吸性移動による PET 画質の劣化は、病変位置の誤認識、偽陰性による診断能の低下、不正確な定量情報の算出などを引き起こす恐れがあり、核医学画像診断の有用性や信頼性を担保するためにも対策が求められている。

PET 撮像中の呼吸性移動への対策として、データ駆動型呼吸同期 PET 撮像法 (Data-driven respiratory gating PET imaging method: DDG 法) が臨床導入された。この DDG 法は、撮像した PET データをレトロスペクティブに解析することで、デバイスレスかつ簡便に呼吸同期 PET 画像を取得できるのが特徴である。これまで複数の先行研究において、DDG 法の適用は呼吸性移動を伴う病変の幾何学的不鮮鋭を改善し、画質や定量値の精度向上に寄与することが報告されている。一方、半導体 PET 装置の登場により新たに評価が求められる 10 mm 以下の微小病変に対する DDG 法の画質改善については未解明である。また、DDG 法の適用が病変部のテクスチャー特徴量に影響

を与える可能性が考えられるが、これまでに十分な評価は実施されていない。本学位論文では、DDG 法が呼吸性移動を伴う微小病変の画質と定量値の改善に寄与するのか検討した。副次研究として、肺がん病変を対象に DDG 法の適用の有無による、テクスチャー特徴量の再現性を検討した。

方法として、National Electrical Manufacturers Association (NEMA) ボディファントム内に ^{18}F -FDG を含む 4, 5, 6, 8, 10, 13 mm の微小球体を封入し、被検者体内の微小病変を模擬した。3 軸動体ファントムを用いて呼吸運動を模擬し、PET 撮像を行った。撮像した PET データから DDG 法を適用した呼吸同期 PET 画像と非適用の PET 画像を再構成し、両者を画質と定量値の観点から評価した。画質評価では病変部の Contrast を算出し、定量値の評価では病変部の Maximum Standardized Uptake Value (SUVmax) を計測した。テクスチャー特徴量の再現性に関する評価では、肺がん患者 20 名の臨床データに対して画像解析ソフト (LIFEx) を用いてレトロスペクティブに解析を行い、病変部のテクスチャー解析を実施した。解析により得られた合計 46 種類のテクスチャー特徴量を DDG 法の適用の有無で比較し、Lin の一致係数と Percentage difference を用いてその再現性について評価した。

呼吸性移動を伴う微小病変に対する DDG 法の画質と定量値に関する評価では、DDG 法の適用により大きさが 6 mm 以上の微小球体において Contrast と SUVmax の上昇が確認された。10 mm 微小球体の場合、Contrast は 67.4%, SUVmax は 45.2% 上昇した。テクスチャー特徴量の再現性に関する評価では、合計 46 種類のテクスチャー特徴量のうち 3 種類 (6.5%) が Lin の一致性の評価基準を満たさず、4 種類 (8.7%) が Percentage difference の評価基準を満たさない結果となった。39 種類 (84.8%) のテクスチャー特徴量において、DDG 法の適用時と非適用時の再現性が確認された。

本学位論文では, DDG 法の適用により呼吸性移動を伴う微小病変の画質と定量値が改善することが解明された. また, 肺がん PET 画像の有するテクスチャー特徴量の多くは DDG 法を適用した場合と非適用の場合で再現性を有することが解明された. 本学位論文内での 2 つの検討により得られた新たな科学的知見は, ^{18}F -FDG PET/CT 検査における DDG 法の有用性解明に寄与し, 核医学画像診断における DDG 法の更なる臨床普及につながると考えられる.

目次

第1章 序論

1.1	核医学.....	1
1.2	^{18}F -FDG PET/CT.....	3
1.3	半導体 PET/CT 装置.....	7
1.4	PET 撮像中の呼吸性移動.....	10
1.5	呼吸性移動の対策.....	12
1.6	データ駆動型呼吸同期 PET 撮像法	13
1.7	Bayesian penalized likelihood 画像再構成法.....	16
1.8	テクスチャー解析.....	17

第2章 呼吸性移動を伴う微小病変の画質と定量値に関する評価

2.1	目的.....	22
2.2	方法.....	23
2.3	結果.....	28
2.4	考察.....	33
2.5	結論.....	36

第3章 肺がんを対象としたテクスチャー特徴量の再現性に関する評価

3.1	目的.....	37
3.2	方法.....	39
3.3	結果.....	43
3.4	考察.....	49
3.5	結論.....	51

第4章 総括.....	52
謝辞.....	53
参考文献.....	54
研究業績.....	60

第 1 章 序論

1.1 核医学

核医学とは、医薬品に放射性同位元素を標識した放射性医薬品を用いて疾病の検査や治療を行う臨床分野である[1]. 疾病の検査を行う核医学検査では、放射性医薬品を人体に投与し、被検者の体内から放出される放射線を体外から撮像することで放射性医薬品の生体内分布を画像化して診断が行われる。核医学検査で用いられる代表的な撮像装置として、ガンマカメラと Positron emission tomography (PET) がある。ガンマカメラの撮像では、放射性同位元素から放出されたガンマ線のうち、検出器前面のコリメータを通過したものがシンチレータと相互作用することで発光し、光電子増倍管 (Photomultiplier tube: PMT) を通してデジタル変換された電気信号として増幅される。この電気信号は位置演算回路などを経由して位置情報をもつ電気信号となり、被検者の生体内分布が画像化される[2] (図 1). また PET 撮像では、放射性同位元素から放出される陽電子が電子と結合し、消滅した際に発生する 1 対の消滅放射線を同時計数回路で計測することにより、同時計測線上の位置情報をもつ信号が得られ、被検者の生体内分布が画像化される[2] (図 2).

画像診断の分野において、Computed tomography (CT) や Magnetic resonance imaging (MRI) 検査は生体内の形態情報を用いて診断が行われるのに対し、核医学検査は生体内の代謝状態などを反映した機能情報を中心に診断が行われるのが特徴である。現在は、ガンマカメラと CT の複合装置である Single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) 装置、PET と CT の複合装置である Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) 装置、PET と MRI の複合装置である Positron emission tomography/magnetic resonance imaging (PET/MRI) 装置な

どが臨床で普及しており, 機能情報と形態情報を同一検査時に取得することが可能となっている. 本学位論文内で使用した, PET/CT 装置の Discovery MI (GE Healthcare) の装置外観を図 3 に示す.

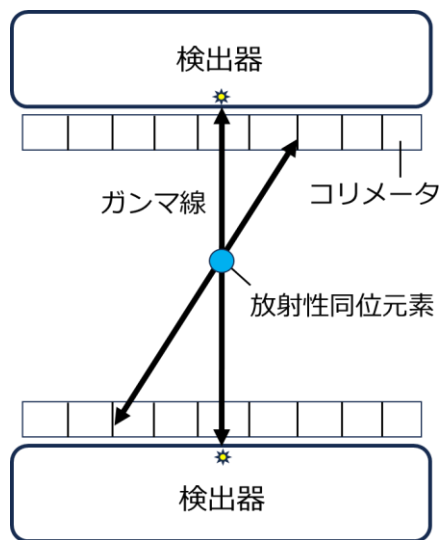


図 1 ガンマカメラの撮像原理

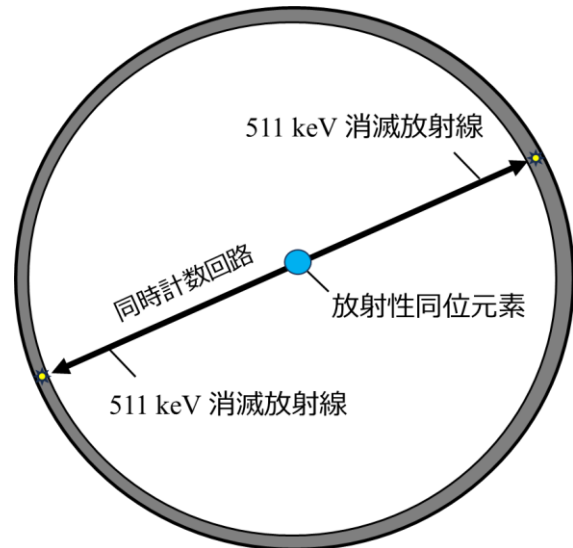


図 2 PET の撮像原理



図 3 PET/CT 装置 (Discovery MI)

1.2 ^{18}F -FDG PET/CT

2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG) を用いた PET/CT 検査 (^{18}F -FDG PET/CT) は、悪性腫瘍の病期診断、転移および再発診断、良悪性の鑑別、治療効果判定などに利用され、臨床画像診断において必要不可欠な検査法の一つである[3,4]. この ^{18}F -FDG PET/CT では、被検者体内の糖代謝状態が 3 次元で画像化される. 本邦では、2002 年に悪性腫瘍を中心とした 12 の疾患に対して保険適用となり、2010 年には早期胃がんを除く全ての悪性腫瘍に対して保険適用が拡大された. 図 4 に ^{18}F -FDG の化学構造を示す. ^{18}F -FDG は Glucose の 2 位にある水酸基を Fluorine-18 (^{18}F) で置換したものである[1]. また、放射性同位元素である ^{18}F は自然界に存在しない元素であるため Oxygen-18 (^{18}O) に陽子を照射することで人工的に作られる.

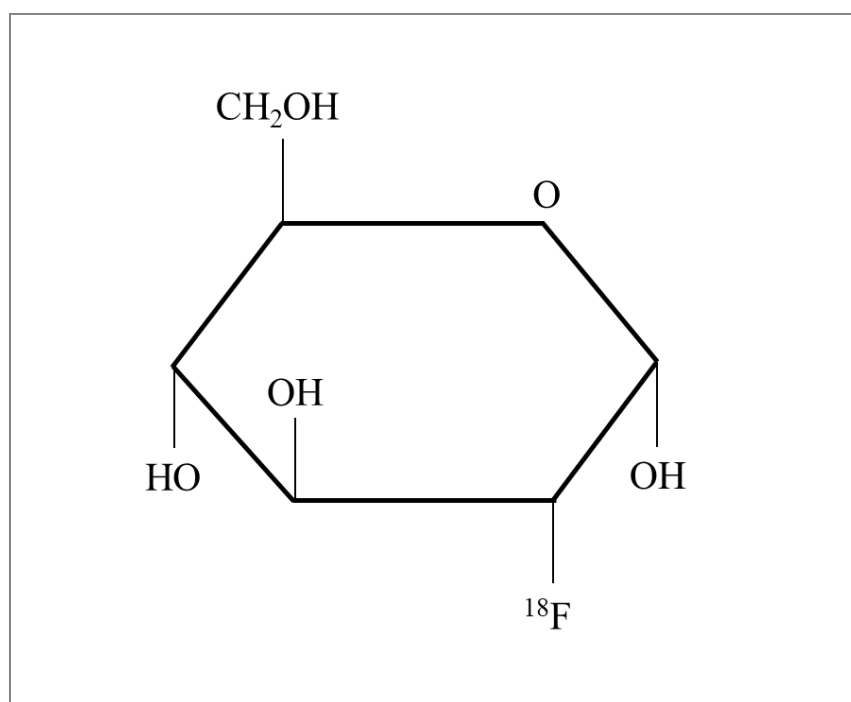


図 4 ^{18}F -FDG の化学構造

図 5 に ^{18}F -FDG の腫瘍細胞への集積機序を示す[1]. 正常細胞のエネルギー生成はミトコンドリアによる酸化的リン酸化が主体であるが, 腫瘍細胞のエネルギー生成は解糖系による割合が増加するため糖代謝が活発化する. また, 腫瘍細胞はがん遺伝子による影響を受け, Glucose transporter (GLUT) の発現が亢進し, 解糖系酵素の Hexokinase の活性が亢進する. Glucose は Hexokinase によって Glucose 6-phosphate (Glucose-6P) へと変化した後に解糖系代謝に進む. 一方, 検査に用いられる FDG は FDG 6-phosphate (FDG-6P) へと変化した後も代謝を受けずに腫瘍細胞内に留まるため, FDG の集積は経時的に増加する. この集積機序はメタボリックトラッピングと呼ばれ, 腫瘍細胞により形成される悪性腫瘍は, PET 画像において陽性像として描出される.

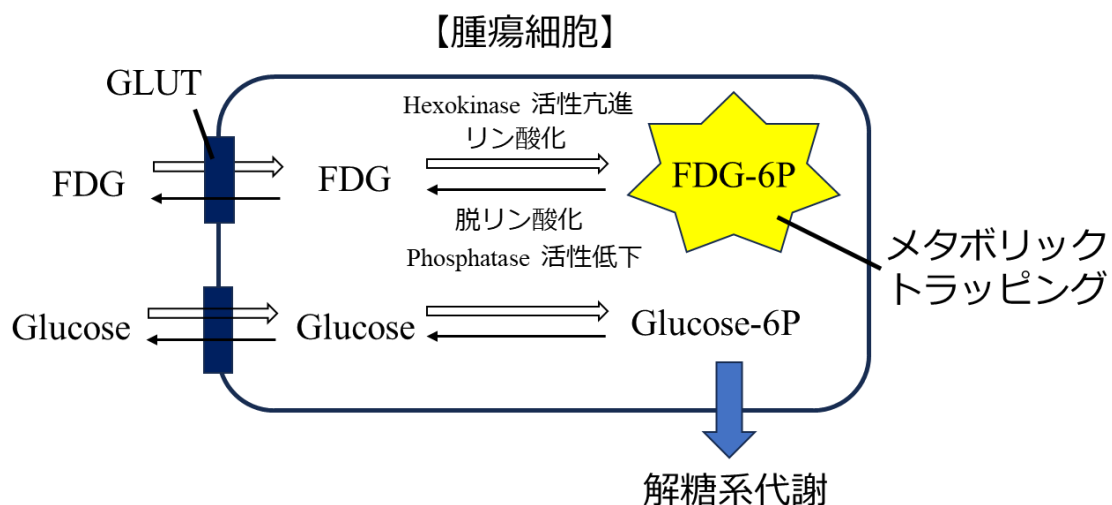


図 5 ^{18}F -FDG の集積機序

悪性腫瘍の治療効果判定は形態診断によるサイズをもとに行うのが一般的である. 一方, 治療後の腫瘍縮小と腫瘍代謝の反応が乖離する症例も多く存在する. ^{18}F -FDG PET/CT では糖代謝の状態を客観的に評価するため, 全身に分布した投与薬剤の平均

放射能濃度に対する関心領域 (Region of interest (ROI), Volume of interest (VOI)) の放射能濃度の比である Standardized Uptake Value (SUV) が広く臨床利用されている. SUV の算出式を式 1 に示す[5].

$$\text{SUV} = \frac{\text{組織放射能濃度 (kBq/mL)}}{\text{投与放射能 (MBq) / 体重 (kg)}}$$

式 1

ここで, 人体の比重は 1.0 g/mL と仮定されるため, 投与した薬剤が全身に均等に分布した場合の SUV は 1.0 となる. SUV には関心領域内の最大値を反映した Maximum Standardized Uptake Value (SUVmax), 関心領域内の最大値近傍の値を反映した Peak Standardized Uptake Value (SUVpeak), 関心領域内の平均値を反映した Mean Standardized Uptake Value (SUVmean) などがある.

一般的に SUV は被検者の体重を用いて正規化されるが, 脂肪細胞は薬剤の取込みが低い傾向にあるため体脂肪率の違いによる影響を受ける. そのため, 除脂肪体重を用いて正規化した Standardized Uptake Value lean body mass (SUL) や, 体表面積を用いて正規化した Standardized Uptake Value body surface area (SUVbsa) などの定量指標も考案されている [6,7].

現在, 日本では解析者間の関心領域設定の再現性に優れる SUVmax が最も汎用的に利用されている. また, 10 mm の微小病変を対象とした画質担保に向けた標準化が推進されており, その PET 画像から算出される SUVmax や SUVpeak など定量値に関しても信頼性を確保することが求められている[8].

欧州では, 除脂肪体重で正規化した SUL を用いて関心領域内の最大値近傍の値を反映する Peak Standardized Uptake Value lean body mass (SULpeak) が治療応答における再現性の観点から推奨されている[7]. 代表的な SUV を表 1 に示す.

表 1 代表的な SUV

SUV	正規化	表示値
SUVmax	体重	最大値
SUVpeak	体重	最大値近傍 1 cm ³ の平均値
SUVmean	体重	平均値
SUL	除脂肪体重	最大値
SUVbsa	体表面積	最大値
SULpeak	除脂肪体重	最大値近傍 1 cm ³ の平均値

1.3 半導体 PET/CT 装置

半導体は様々な分野の製品に利用され、PET/CT 装置においても従来から利用されてきた PMT を単元素半導体のシリコン光電子増倍管 (Silicon photomultiplier: SiPM) に置き換えた半導体 PET/CT 装置が登場した。現在、本邦で販売されている半導体 PET/CT 装置の概要を表 2 に示す[9]。

表 2 半導体 PET/CT 装置の概要

	GE Healthcare	Philips Healthcare	Siemens Healthneers	United Imaging Healthcare	Canon Medical Systems
装置名	Discovery MI	Vereos	Biograph Vison	uMI 550	Cartesion Prime
体軸 FOV* (cm)	20.0	16.4	26.1	24.4	27.0
横断 FOV (cm)	70.0	76.4	78.0	72.2	78.0
シンチレータ	LYSO**	LYSO	LYSO	LYSO	LYSO
クリスタル (mm)	4.0×5.3×25	3.9×3.9×19	3.2×3.2×20	2.8×2.8×16	4.1×4.1×20
時間分解能 (psec)	382	332	214	372	258
空間分解能 (mm)	4.2	4.0	3.6	3.0	N/A
感度 (cps/kBq)	13.7	5.7	16.4	10.2	13.5

*FOV: Field of view

**LYSO: Lutetium-Yttrium-Silicon-Oxygen (Cerium)

半導体 PET/CT 装置は、従来の PET/CT 装置と比較して装置価格が高額であるものの従来装置と比較して多くの長所がある。一つ目の長所として、画質の向上が挙げられる。半導体 PET/CT 装置は時間分解能に優れるため、Time of flight (TOF) の性能が向上しており、被検者体内での消滅放射線の発生位置をより正確に推定することができる (図 6)。この TOF の性能向上は信号とノイズの分別に効果的であり、消滅放射線の

発生位置近傍では信号量が増加することから画像コントラストの向上に寄与する[10]. また, SiPM は小型であることからシンチレータとの接続部における検出器デザインの歪み (Decoding error) を軽減することが可能であり, 空間分解能の向上に繋がる. 現在, 半導体 PET を用いることにより 10 mm 以下の微小病変を評価できる可能性が報告されている[11].

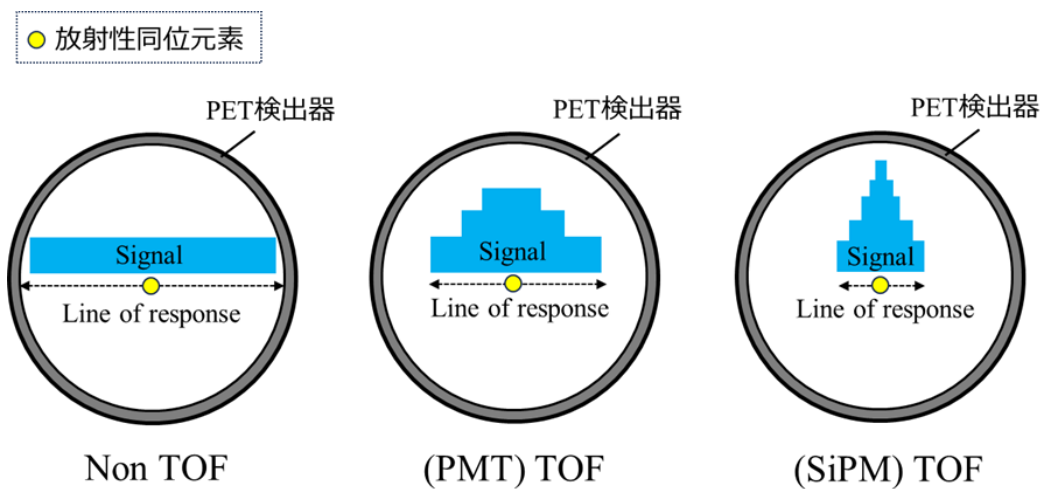


図 6 TOF の性能比較

TOF では 1 対の消滅放射線が PET 検出器に到達する時間差から, 同時計数線上の消滅放射線の発生位置が推定され, 発生位置近傍での信号量が増加する. また, SiPM は PMT と比較して同時計数線上のより狭い範囲まで消滅放射線の発生位置を推定可能であるため, 発生位置近傍での信号量は更に増加する。

半導体 PET/CT 装置の長所の二つ目に定量精度の向上が挙げられる. この理由として, PET の信号計測では放射能濃度が高まるほど同時計数カウントの数え落とし (計数損失) が多く発生するが, SiPM は高速な信号処理が可能な特性を有することから計数損失が少なく計数率特性に優れる. 計測された同時計数カウントは, クロスキャリ

ブレーションにより放射能へと変換され、定量値の算出が行われるため、計数率特性の向上はより正確な定量値の算出に繋がる。

最後に半導体 PET/CT 装置の画質と定量精度の向上は、従来装置よりも少ない投与放射能や短い撮像時間で合計の同時計数カウントが低下した場合でも、従来と同等の画質や定量精度を実現できる可能性がある。そのため、検査時間の短縮による被検者の負担軽減や低放射能投与による被ばくの低減などに半導体 PET/CT 装置を利用することもできる[12]。

1.4 PET 撮像中の呼吸性移動

PET 撮像には数分間の時間を要するため、撮像中は呼吸運動による影響を受ける。この呼吸運動により、肺内病変や横隔膜付近にある腹部病変の位置は呼吸周期ごとに移動（呼吸性移動）するため、PET 画像上の病変は幾何学的不鮮鋭に画質が劣化する。図 7 に静止状態と Superior to Inferior (SI) 方向に 10 mm の呼吸性移動をした場合を比較した PET 画像を示す。

この呼吸性移動による PET 画質の劣化は、病変位置の誤認識、偽陰性による診断能の低下、不正確な定量情報の算出などを引き起こす恐れがあり、核医学画像診断の有用性や信頼性を担保するためにも対策が求められている [13,14]

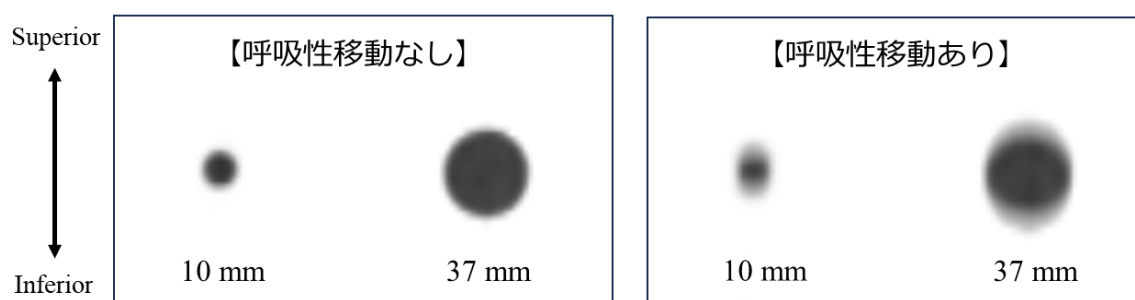


図 7 呼吸性移動の有無による PET 画像の比較

呼吸性移動の有無で 10 mm および 37 mm 球体の PET 画像を比較した場合、呼吸性移動ありでは球体が幾何学的不鮮鋭に画質が劣化している。

肺内病変の呼吸性移動は、SI 方向に対して大きく、3.6 秒前後の呼吸周期になることが報告されている[15]。一方、Left to Right (LR) 方向や Anterior to Posterior (AP) 方向にも呼吸性移動は生じている。さらに、同じ肺内病変であっても下葉は移動量が多い傾向があり、胸壁など構造物に付着した病変の場合には移動量が少なくなるなど多様

な肺内挙動を示す. また, 呼吸性移動の影響を受ける代表的な腹部臓器の肝臓では, 自由呼吸下における平均移動量が SI 方向に 9.9 mm, LR 方向に 3.1 mm, AP 方向に 2.9 mm であったことが報告されている[16].

1.5 呼吸性移動の対策

PET 撮像中の呼吸性移動への対策として、これまで様々な方法が試みられてきた。その方法は大きく分けると 2 つに分類され、被検者の呼吸運動を制限して呼吸性移動の影響を低減する方法と呼吸データを取得、処理することにより呼吸性移動の影響を低減した画像を作成する方法がある。代表的な撮像法と概要を表 3 に示す[17-20]。

表 3 呼吸性移動に対する PET 撮像法

撮像法	被検者負担	操作者負担	概要
DIBH 法*	高	低	息止めの繰り返しにより呼吸運動を制限
腹部圧迫法	高	低	被検者の腹部圧迫により呼吸運動を制限
外部デバイス法	低	高	デバイス追跡で呼吸データを取得、手動処理
DDG 法**	低	低	撮像中の呼吸データを解析、自動処理

*DIBH 法: Deep inspiration breath hold method

**DDG 法: Data-driven respiratory gating PET imaging method

表 3 の PET 撮像法の中では、被検者負担の少ない外部デバイス法が比較的多く実施されてきた。しかしながら、外部デバイス法はデバイス設定や呼吸データの手動処理に多くの時間を要するため、臨床でのスループットが大きく低下する。また、外部デバイスによる呼吸追跡は体内臓器の動きを直接反映していないなど課題もある。このような背景から、外部デバイス法の臨床利用は限定的であり、撮像法による恩恵を受ける被検者は多くなかった。そのような中、データ駆動型呼吸同期 PET 撮像法 (Data-driven respiratory gating PET imaging method: DDG 法) という新たな PET 撮像法が商用の PET/CT 装置に搭載され、臨床導入が開始された[20,21]。

1.6 データ駆動型呼吸同期 PET 撮像法

DDG 法は, PET 撮像データをレトロスペクティブに解析することにより, 呼吸性移動による影響を低減した PET 画像を取得する方法である. この DDG 法は, 撮像時の条件設定に基づき自動で解析と処理が行われるため, 操作者は煩雑な作業を必要とせず, 被検者はデバイス装着が不要なことから, 操作者にも被検者にも負担なく利用できるのが特徴である. そのため, 今後は臨床での更なる普及が期待される. DDG 法の呼吸性移動の解析にはいくつかの方法があり, 医療機器メーカーごとに異なる解析法が採用されている. 表 4 に各社の DDG 法と解析法を示す[22-24].

表 4 各医療機器メーカーの DDG 法

医療機器メーカー	名称	解析方法	解析対象
GE Healthcare	Advanced Motion free	Principal component analysis	主成分因子
Siemens Healthineers	Onco Freeze AI	Spectral analysis method	カウント変動
United Imaging Healthcare	Digital self-gating HYPER FOCUS	Center of mass	重心位置

本学位論文では, Principal component analysis (PCA) を用いて呼吸性移動の解析を行う GE Healthcare の Advanced Motion free (AMF) を使用した[25]. AMF では, 撮像した PET リストモードデータに対してソフトウェア内部で 5 段階のデータ処理が実施され, PET 撮像中の呼吸性移動が解析される (図 8). また, PET 撮像中のリストモードデータの時系列の動きは式 2 および式 3 を用いて算出される[25].

$$d_i = \bar{d} + \sum_{k=1}^k (w_{ik} \times p_k)$$

式 2

$$w_{ik} = p_k \times (d_i - \bar{d})$$

式 3

ここで d_i は時間ごとの PET リストモードデータ, \bar{d} は PET リストモードデータの
 平均値, w_{ik} は重み因子, p_k は基底ベクトルの主成分である.

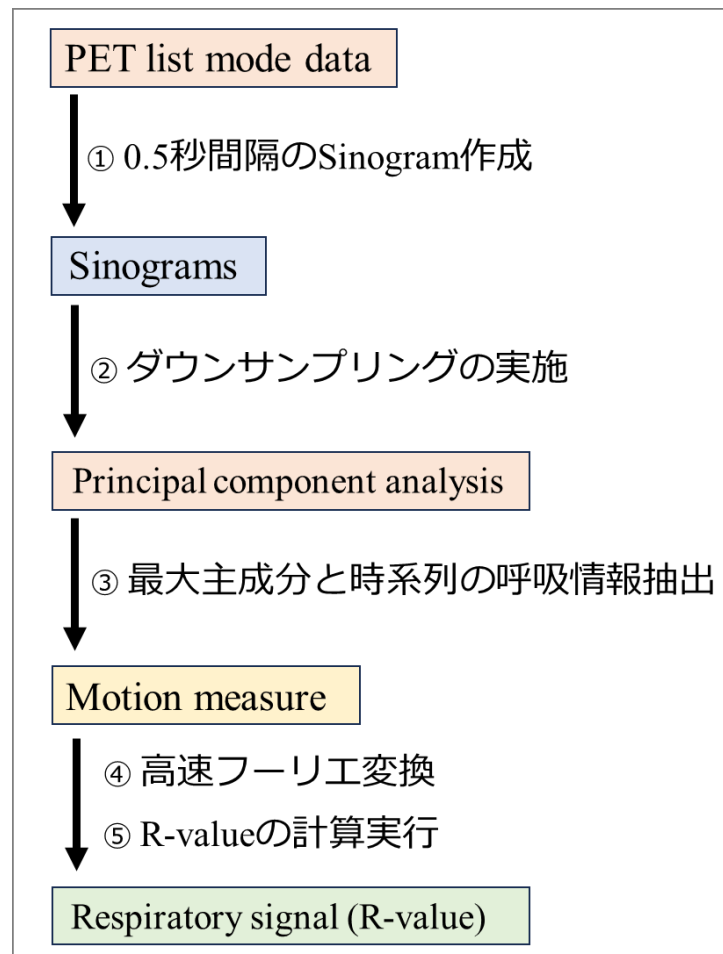


図 8 AMF による呼吸性移動解析の流れ

AMF の設定項目には、呼吸信号の強度を表す R 値の許容閾値、各呼吸周期での Trigger からデータ抽出の開始位置を決定する Offset、その抽出データ量を決定する Width がある[25] (図 9). 臨床の PET 撮像で AMF を設定した場合、撮像中の呼吸性移動の解析結果が R 値の許容閾値を超えた場合のみ、Offset と width に従った呼気位相に基づく呼吸同期 PET 画像が自動的に画像再構成される. AMF の推奨される設定値として、R 値 = 15, Offset = 30%, Width = 50%が報告されている[26,27].

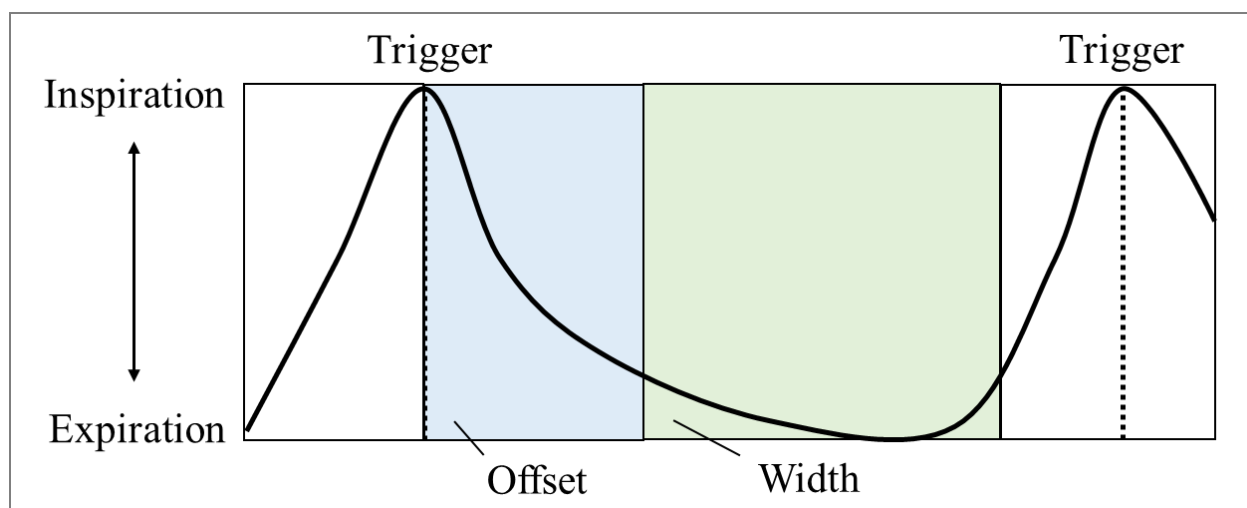


図 9 AMF による呼気位相の抽出

青色は各呼吸周期での最大吸気位置となる Trigger から、データ抽出の開始位置を決定する Offset の範囲を示す. 緑色は各呼吸周期の呼気位置でのデータ抽出量を決定する Width の範囲を示す.

1.7 Bayesian penalized likelihood 画像再構成法

これまでの PET 画像再構成法には、最尤推定に基づく Ordered subsets expectation maximization 画像再構成法 (OSEM 法) が多く用いられてきた。しかしながら、OSEM 法の画質は設定する更新回数の影響を受け、高い更新回数に設定するほど空間分解能は向上するが統計ノイズも増加するため、十分な更新回数を設定することは困難であった。この課題に対して、ベイズの定理に基づく罰則付き最尤推定画像再構成法 (Bayesian penalized likelihood 画像再構成法: BPL 法) が開発された[28]。

BPL 法では、画像再構成時に PET 画像の画素値に関する事前情報を利用し、統計ノイズが増加しないよう罰則関数 (Penalty function) を再構成に組み込むことにより、更新回数が増加した場合でも統計ノイズの増加を抑えることができる。そのため、BPL 法では OSEM 法と比較して高い更新回数の設定が可能となることから、PET 画像の空間分解能および画質と定量値の向上が期待されている。

BPL 法は、GE Healthcare の PET/CT 装置に搭載され臨床導入が開始されている[28]。先行研究において、BPL 法は OSEM 法と比較して 10 mm 以下の微小病変に対する画質と定量値を向上させることや、肺病変に対する正診度の向上に寄与することが報告されている[29,30]。また、BPL 法の設定項目として β 値がある。この β 値は罰則の度合いを決定するパラメータであり、高く設定するほど統計ノイズを抑えた PET 画像が再構成され、低く設定するほど空間分解能が向上した PET 画像が再構成される。現在、最適な β 値の設定に関する複数の研究が行われており、日常臨床に用いる β 値は 400 や 600 などが提案され、微小病変の検出を主な目的とする場合には β 値 200 などが提案されている[11,29,30]。

1.8 テクスチャー解析

テクスチャーとは物体の質感を表現する概念であり、テクスチャー解析はその質感を特徴量として数値化する画像解析法である。PET 画像のテクスチャー解析では、画像は複数段階の Grey-level に画素値の変換処理が実施され、その画像上において ROI や VOI を設定することにより薬剤集積の不均一性が評価される。また、テクスチャー解析は隣接する画素に対して複数のベクトル方向から実施される (図 10)。

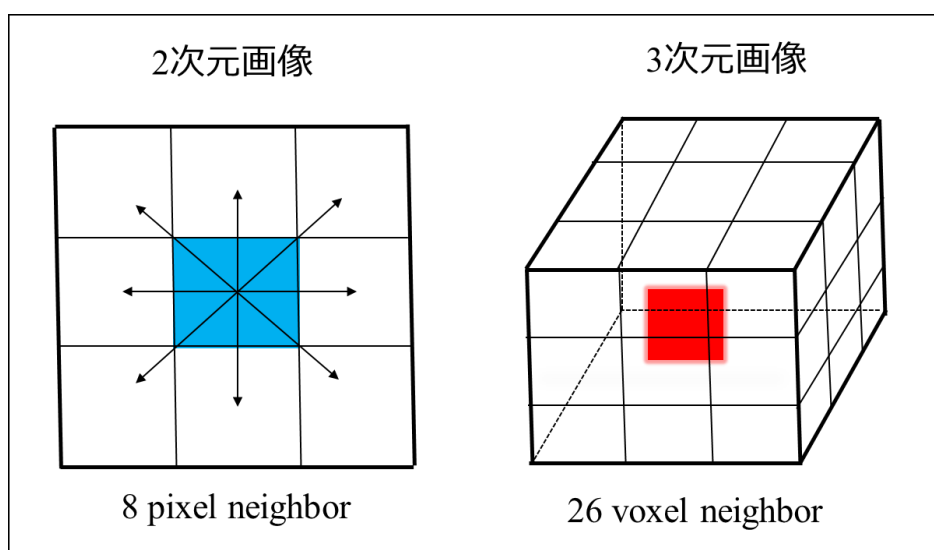


図 10 画素の隣接

2次元画像では、1つの Pixel (中央青色) に 8つの Pixel が隣接し、対角を結ぶ 4方向のベクトルに対してテクスチャー解析が実施される。3次元画像では、1つの Voxel (中央赤色) に 26の Voxel が隣接し、対角を結ぶ 13方向のベクトルに対してテクスチャー解析が実施される。

PET 画像上の悪性腫瘍から算出されたテクスチャー特徴量は、治療反応や予後の予測、良悪性の鑑別に利用できる可能性があることが報告されており、投与薬剤の取込み量を反映した SUV とは異なる新たな評価指標の一つとして今後の発展が期待されている[31-34]. その一方で算出される画像特徴量の再現性、算出元となる PET 画質に対する標準化、画像特徴量の算出プロセスなど多方面で課題があり、今後の発展に向けて更なる評価が必要とされている[35-38].

現在、画像特徴量には 400 種類を超える非常に多くの種類が存在する[37]. 画像特徴量は 1 次統計量と 2 次統計量に分類され、代表的な 1 次統計量として Histogram 特徴量 (HISTO) がある. Histogram とは度数分布を表現するグラフであり (図 11), HISTO のテクスチャー解析では、画素値の分布パターンからその歪度や尖度を計算する.

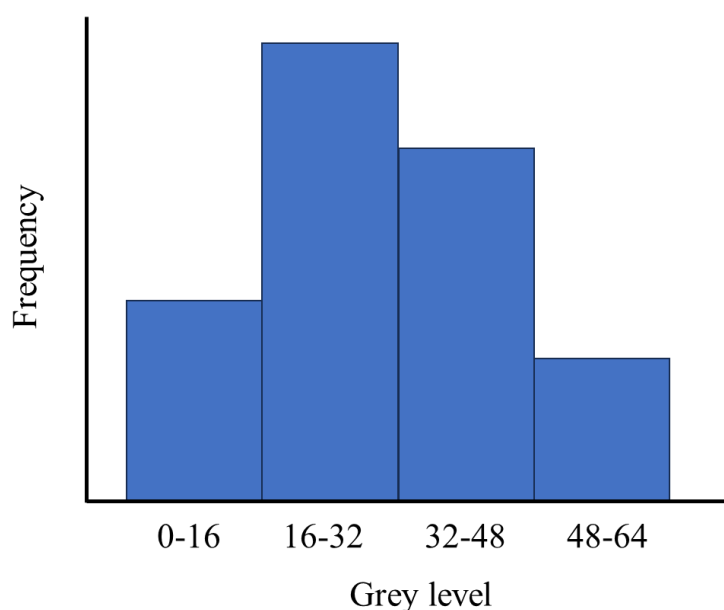


図 11 Histogram

64 段階の Grey-level を 16 段階ごとに分類した際の Histogram 例.

一方、テクスチャー解析における主たる画像特徴量は、原画像を任意の行列配置に変換することで得られる 2 次統計量である[38]. 代表的な 2 次統計量として、Grey level co-occurrence matrix (GLCM), Grey-level run length matrix (GLRLM), Grey-level zone length matrix (GLZLM), Neighborhood grey-level difference matrix (NGLDM) がある.

GLCM は、対象 Voxel と隣接 Voxel の配置 (Pair) の組み合わせからテクスチャー特徴量を計算する方法である. 右方向に計算した場合の GLCM へのマトリクス変換例を図 12 に示す.

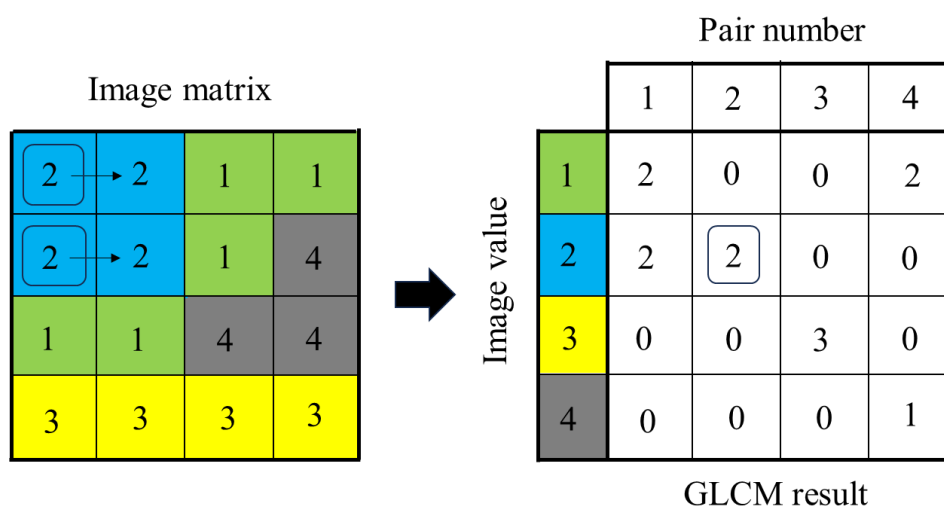


図 12 GLCM へのマトリクス変換

Image matrix 内の数字は各マトリクスの画素値である. Image matrix 内の枠線で囲まれた画素値 2 を計算する場合、画素値 2 から画素値 2 となる Pair は 2 つ存在するため、GLCM result の 2-2 (計算対象の画素値-Pair の画素値) は 2 となる。

GLRLM は, 対象 Voxel と同等の画素値を持つ特定方向への連続した Voxel の配置 (Run) の組み合わせからテクスチャー特徴量を計算する方法である. 右方向に計算した場合の GLRLM へのマトリクス変換例を図 13 に示す.

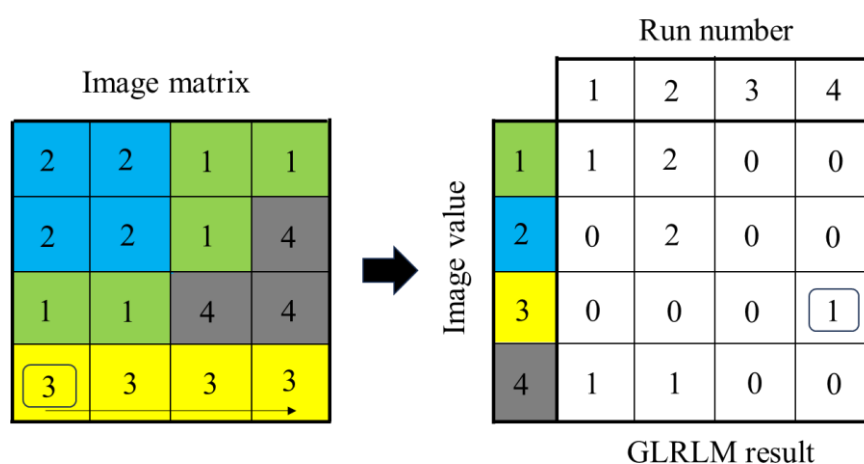


図 13 GLRLM へのマトリクス変換

Image matrix 内の数字は各マトリクスの画素値である. Image matrix 内の枠線で囲まれた画素値 3 を計算する場合, 右方向に画素値 3 が 4 つ連続した Run が 1 つ存在するため, GLRLM result の 3-4 (計算対象の画素値-連続するマトリクス数) は 1 となる。

GLZLM は, 対象 Voxel と同等の画素値を持つ Voxel 領域の配置 (Zone) の組み合わせからテクスチャー特徴量を計算する方法である. GLZLM へのマトリクス変換例を図 14 に示す.

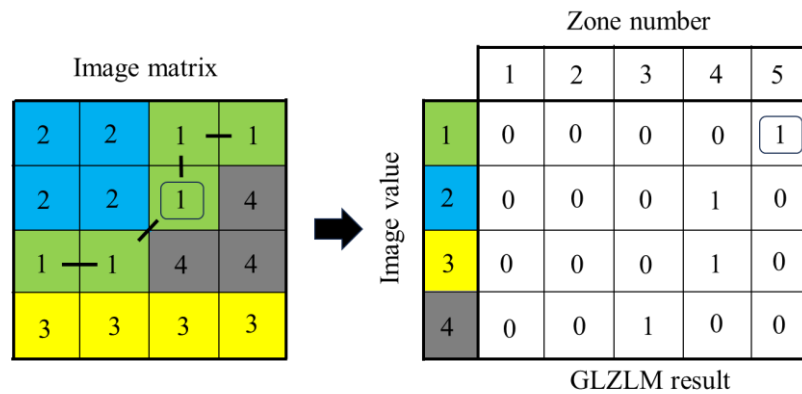


図 14 GLZLM へのマトリクス変換

Image matrix 内の数字は各マトリクスの画素値である。Image matrix 内の枠線で囲まれた画素値 1 を計算する場合、画素値 1 が 5 つ連続した Zone が 1 つ存在するため、GLZLM result 内の 1-5 (計算対象の画素値-連続するマトリクス数) は 1 となる。

NGLDM は、対象 Voxel の画素値と隣接する Voxel の平均画素値との絶対誤差の総和からテクスチャー特徴量を計算する方法である。NGLDM へのマトリクス変換例を図 15 に示す。

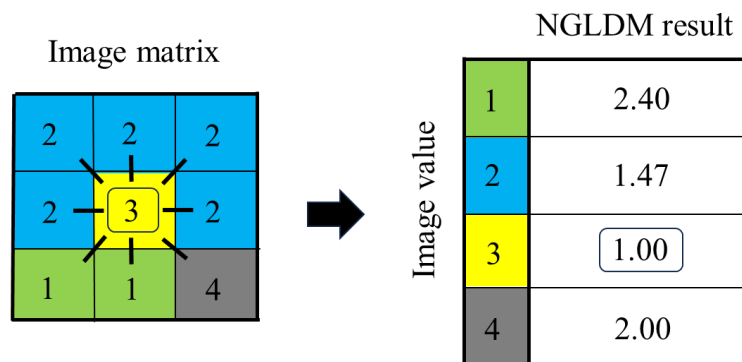


図 15 NGLDM へのマトリクス変換

Image matrix 内の数字は各マトリクスの画素値である。Image matrix 内の枠線で囲まれた画素値 3 を計算する場合、隣接する 8 画素の平均画素値は 2 であるため、その絶対誤差の総和である NGLDM result 内の画素値 3 は 1.00 と計算される。

第2章

呼吸性移動を伴う微小病変の画質と定量値に関する評価

2.1 目的

^{18}F -FDG PET/CT は、悪性腫瘍の病期診断、転移および再発診断、良悪性の鑑別、治療効果判定などに利用され、本邦の臨床画像診断において必要不可欠な検査法の一つである[3,4]. 近年では、SiPM を採用した半導体 PET/CT 装置が登場し、10 mm 以下の微小病変の検出や定量値の精度向上が期待されている[11]. 一方、PET 撮像中は呼吸性移動により病変部の画質が幾何学的不鮮鋭に劣化することで、病変位置の誤認識、不正確な SUV 算出、偽陰性の増加などが生じる可能性があり対策が求められている [13,14].

この呼吸性移動への対策として DDG 法の臨床導入が新たに開始された[20,21]. DDG 法は、病変部の幾何学的不鮮鋭を改善し、画質と定量値を向上させることが報告されている[21,39]. 一方、呼吸性移動を伴う微小病変に対する DDG 法の有用性についてはこれまで評価、解明されていない. 本研究では、DDG 法が呼吸性移動を伴う微小病変の画質と定量値の改善に寄与するのか解明することを目的とする.

2.2 方法

【ファントム実験】

PET/CT 装置には, SiPM 半導体 PET 検出器を搭載した Discovery MI (GE Healthcare) を用いた. National Electrical Manufacturers Association (NEMA) ボディファントム (Data Spectrum, 図 16a) 内に直径 4, 5, 6, 8, 10, 13 mm の 6 つの微小球体 (図 16b) を設置し, 放射能濃度比 が 8:1 (42.4 kBq/mL [微小球体]:5.3 kBq/mL [Background (BG) 部]) となるように ^{18}F -FDG 溶液を封入し, 腹部の微小病変を模擬した[11]. 封入放射能の測定には CRC-25 PET (Capintec) を用いた. 動体ファントムには, UniTraQ (APEX Medical, 図 16c) を使用し, 3.6 秒周期で SI 方向に 9.9 mm, LR 方向に 3.1 mm, AP 方向に 2.9 mm 移動する 3 軸方向の呼吸運動を模擬した[15,16] (図 17).

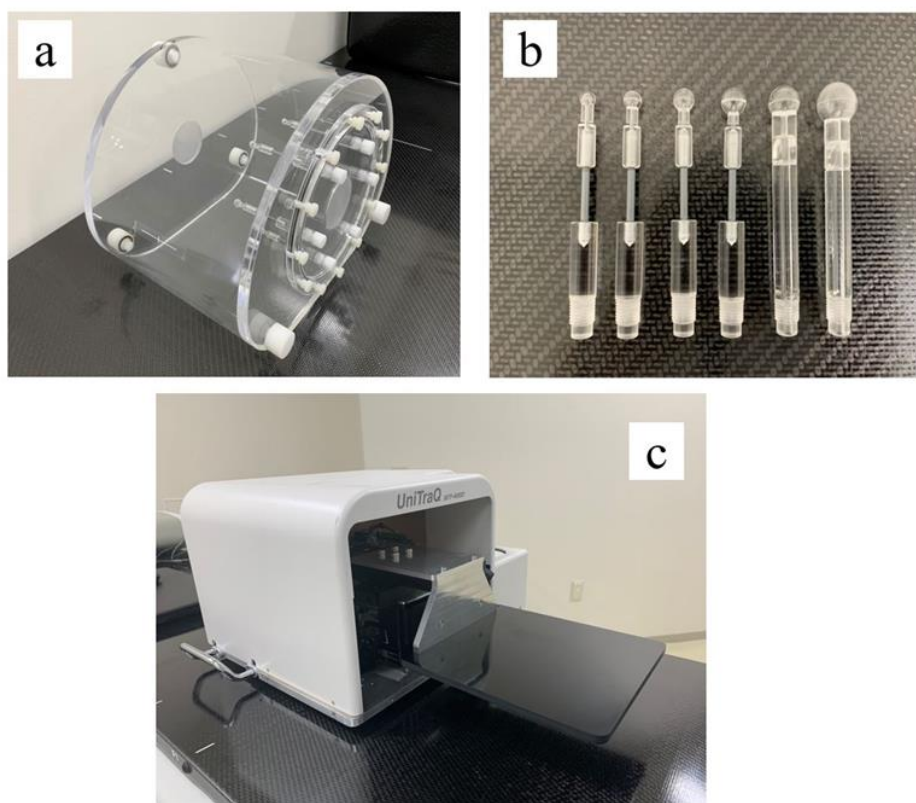


図 16 使用器具 (a: NEMA ファントム, b: 微小球体, c: 動体ファントム)

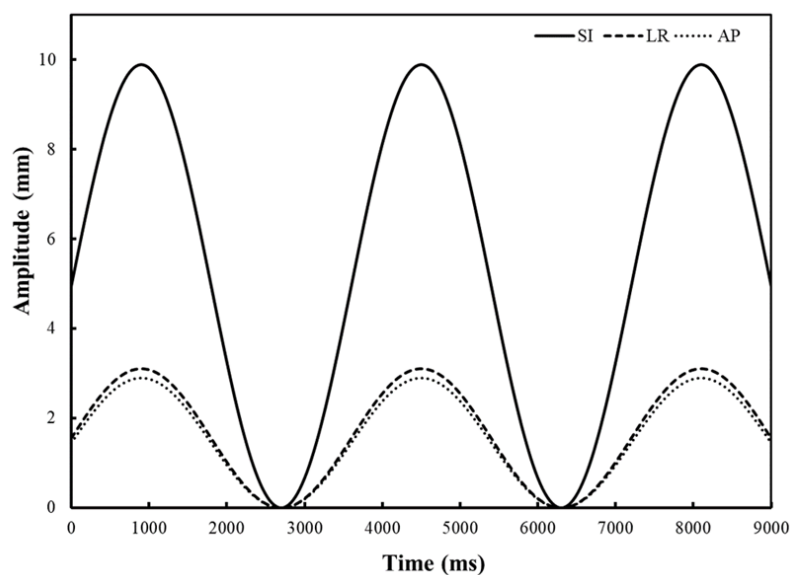


図 17 3 軸方向への入力波形

図内の実線は SI 方向, 粗い破線は LR 方向, 細かい破線は AP 方向への運動を示す.

【PET/CT 撮影】

NEMA ファントムを動体ファントム上に配置し, 静止状態で CT を撮影した. CT の撮影条件は, 120 kV 管電圧, 512×512 マトリクス, 3.75 mm スライス厚, 500 mm FOV, 0.98 mm Pixel size に設定した. 続いて, 静止状態と呼吸運動を模擬した状態で PET を撮像した. PET の撮像条件は, 256×256 マトリクス, 2.79 mm スライス厚, 500 mm FOV, 1.95 mm Pixel size で 10 分間のリストモード収集に設定した. 撮像した PET リストモードデータは, 2 分間の取得間隔となるよう分割処理を実施した[40]. PET 撮像中の波形はシステム内部のデータベースから抽出した.

【画像再構成】

PET の画像再構成には, BPL 法 (Q.Clear, GE Healthcare) を使用し, β 値 は 500 に設定した. PET 画像再構成により, 静止状態 の No motion PET (NM-PET), 動体で DDG 法を非適用の No gating PET (NG-PET), 動体で DDG 法を適用した Data-driven respiratory gating PET (DDG-PET) の 3 つの PET データセットグループを取得した. DDG 法は R 値 = 15, Offset = 30%, Width = 50% に設定した [26,27].

【画像解析】

PET 画像は, 画像解析ソフトウェア RAVAT (日本メジフィジックス) を使用して解析した. CT 画像を参照し (図 18a), NEMA ファントム内に封入した各微小球体に円形の VOI および ROI を配置した (図 18b). また, PET 画像中央 5 スライス の BG 部に直径 10 mm の円形 ROI を 12 個 (合計 60 個) 配置した (図 18c).

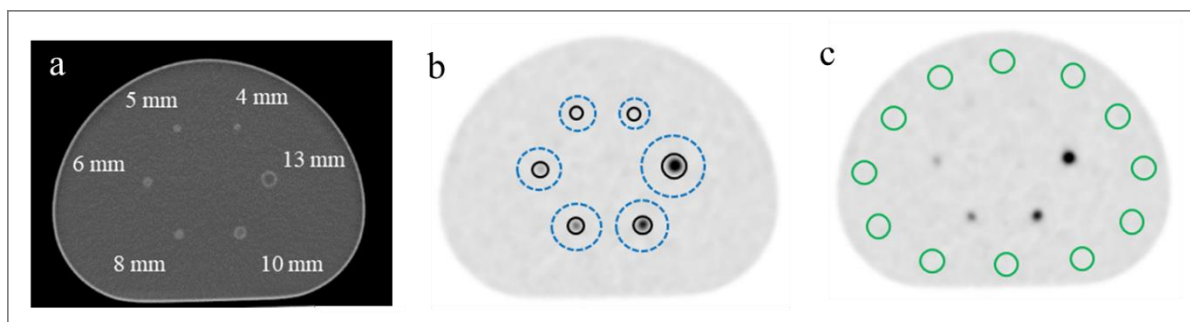


図 18 RAVAT での画像解析

a: CT 画像, b: 微小球体の VOI と ROI 設定, c: BG 部の ROI 設定. 図 18b 内, 黒色の実線は CT 画像を参照して設定された各球体に一致する ROI, 青色の点線は各球体を覆う VOI を示す. 図 18c 内, 緑色の実線は BG 部に設定された直径 10 mm の ROI を示す.

【画質と定量値の評価】

各 PET 画像から定量評価指標として, SUVmax, SUVpeak, BG 部 ROI の平均 SUV である BGmean を算出した. 画質評価指標として, 各球体での Contrast (Q_H) を式 4 により算出した[40]. また, 各評価指標に対して, DDG 法の適用による改善率を表す, Improvement rate (IR) を式 5 より算出した.

$$Q_H = \frac{C_{H, t\text{ mm}} / C_{B, 10\text{ mm}} - 1}{A_H / A_B - 1} \times 100 (\%)$$

式 4

ここで $C_{H, t\text{ mm}}$ は $t\text{ mm}$ 微小球体の平均 ROI カウント, $C_{B, 10\text{ mm}}$ は 60 個の BG 部 ROI の平均カウント, A_H は微小球体内の封入放射能濃度 (42.4 kBq/mL), A_B は BG の封入放射能濃度 (5.3 kBq/mL) を示す.

$$IR = \frac{(DDG_{PET} - NG_{PET})}{NG_{PET}} \times 100 (\%)$$

式 5

ここで DDG_{PET} は DDG 法を適用時の各評価指標の算出値 (SUVmax, SUVpeak, BGmean, Q_H), NG_{PET} は DDG 法を非適用時の各評価指標の算出値を示す.

【統計解析】

統計解析には, EZR (自治医科大学) を使用した[41]. 3 つの PET データセットグループ間の差は Steel-Dwass test と Kruskal-Wallis test を使用して比較した. 評価結果は Box plots を用いて中央値 と 四分位範囲 (Interquartile ranges (IQR); 25 to 75 percentile) で表記した. 本研究では, 0.05 未満の *P*-values を統計的に有意とした.

【臨床患者に対する適用】

DDG 法の臨床患者に対する適用確認のため, 研究対象期間内に PET/CT 検査が実施され, 上腹部に 10 mm 以下の微小病変が確認された 2 名の臨床患者を対象に SUVmax の計測を実施した. 本研究にあたり, 公益財団法人がん研究会倫理審査委員会の倫理承認を得た (No. 2021-GB-029).

対象患者はファントム実験で使ったものと同一の半導体 PET/CT 装置で撮影され, 検査目的は肝内胆管癌 (Patient1) と肝膿瘍 (Patient2) の全身評価であった. 各患者は ^{18}F -FDG 投与前に 6 時間以上の絶食を実施した. 投与後 60 分間の安静待機後, 自由呼吸での CT 撮影と自由呼吸での PET 撮像をベッド位置あたり 2 分間 (DDG 法の適用範囲は 4 分間) 実施した. 続いて, ファントム実験と同様の条件にて PET 画像再構成が実施され, 微小病変部の SUVmax が計測された.

2.3 結果

【波形】

動体ファントムを用いた PET 撮像中の波形を示す (図 19). 観測された最大 R 値は 321 であり, 平均呼吸周期は 3.6 秒, Trigger 数は 165 であった.

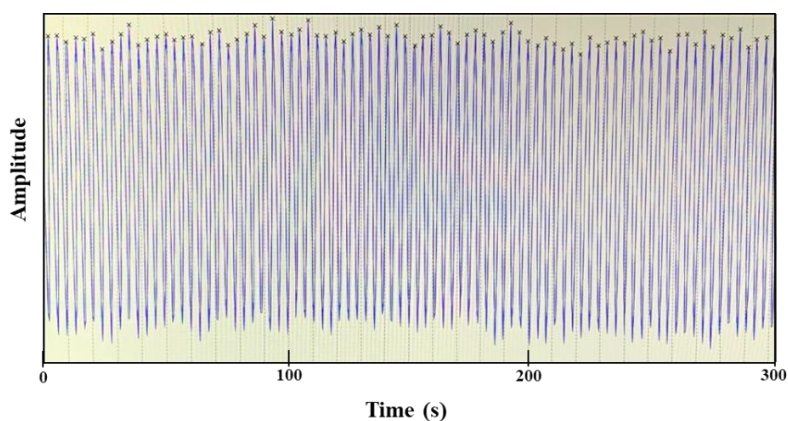


図 19 PET 撮像中に観測された波形

PET 撮像中の振幅 (相対値) に関する波形が経時的に表示される.

【画質と定量値の評価】

図 20 に 3 つの PET データセットグループの PET 再構成画像を示す.

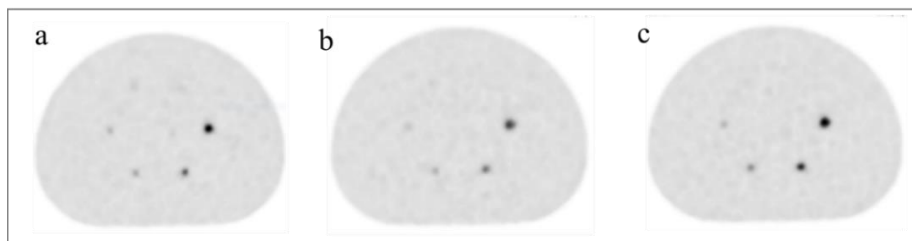


図 20 PET 再構成画像

a: NM-PET, b: NG-PET, c: DDG-PET. 各 PET 画像は Window level の最大値が SUVmax = 8, 最小値が SUVmin = 0 で表示されている.

各 PET データセットグループの SUVmax, SUVpeak, BGmean, Q_H の評価結果を図 21, 22, 23, 24 にそれぞれ示す.

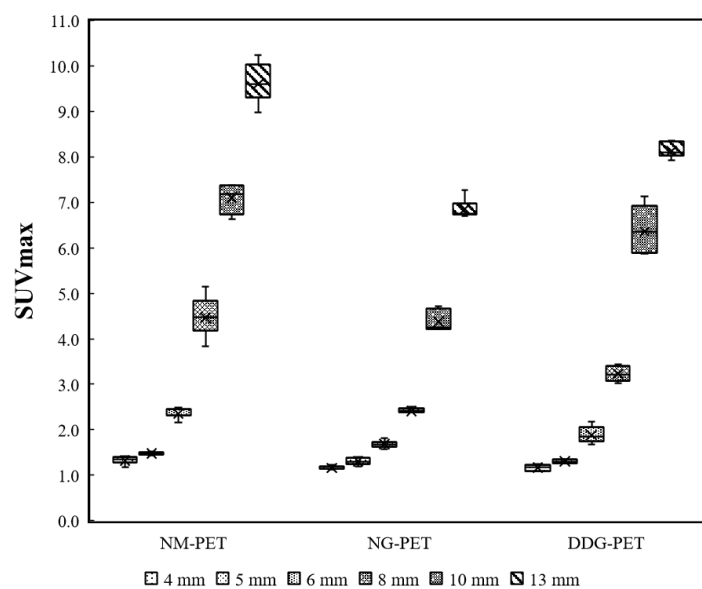


図 21 SUVmax の評価結果

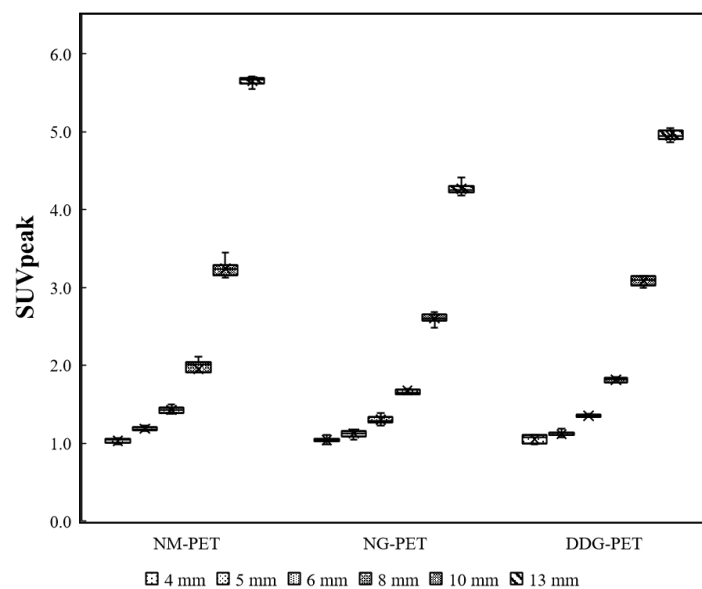


図 22 SUVpeak の評価結果

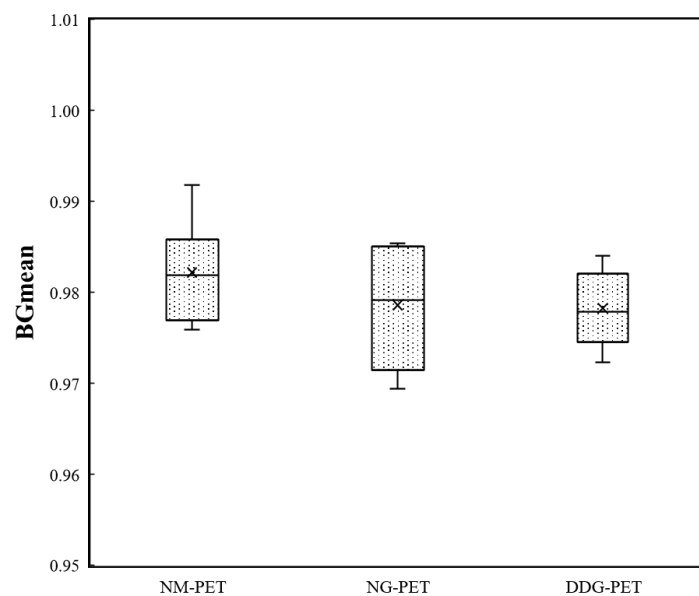


図 23 BGmean の評価結果

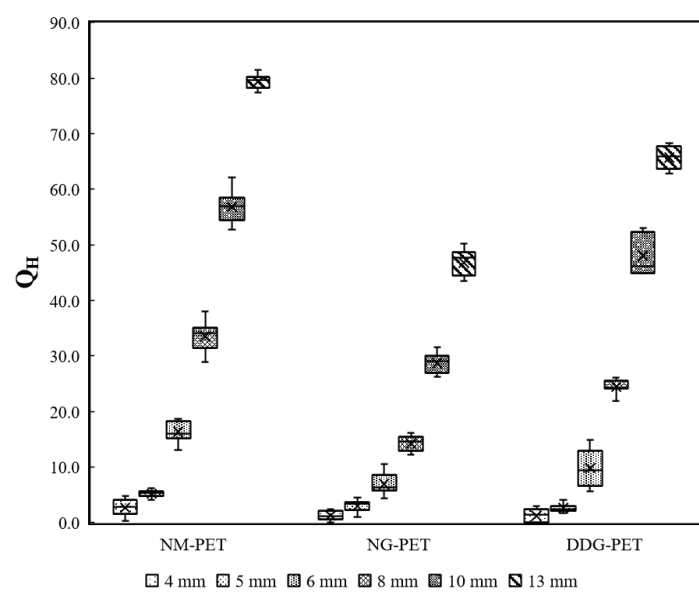


図 24 Q_H の評価結果

呼吸運動のない NM-PET と比較して、呼吸運動を伴う NG-PET と DDG-PET の SUVmax, SUVpeak, Q_H は低下する傾向を示した。呼吸運動を伴う場合、DDG 法を非適用の NG-PET と比較して、DDG 法を適用した DDG-PET の SUVmax, SUVpeak, Q_H は

上昇する傾向を示した. NM-PET, NG-PET, DDG-PET の 10 mm 球体における SUVmax は各々7.3, 4.3, 6.4 ($p < 0.001$) であった. NM-PET, NG-PET, DDG-PET の 10 mm 球体の SUVpeak は各々3.2, 2.6, 3.1 ($p < 0.001$) であった. NM-PET, NG-PET, DDG-PET の 10 mm 球体の Q_H は各々57.0, 29.1, 46.1 ($p < 0.001$) であった. NM-PET, NG-PET, DDG-PET の BGmean は各々0.98, 0.98, 0.98 ($p = 0.07$) で同等であった. 全ての PET データセットグループにおいて, 球体のサイズが小さいほど SUVmax, SUVpeak, Q_H が低下した. NM-PET および DDG-PET の 13 mm 球体の SUVmax は封入放射能の理論値である 8.0 を超える高値を示した.

【改善率の評価】

IR の評価結果を表 5 示す.

表 5 IR の評価結果

Sphere (mm)	SUVmax (%)	SUVpeak (%)	Q_H (%)	BGmean (%)
4	-	-	-	
5	-	-	-	
6	14.7	-	-	
8	32.4	10.4	71.0	-
10	45.2	18.6	67.4	
13	18.7	16.1	40.4	

DDG 適用法の適用により, 6 mm 以上の微小球体で SUVmax の IR が上昇した. 同様に DDG 適用法の適用により, 8 mm 以上の微小球体で SUVpeak と Q_H の IR が上昇した. BGmean は DDG 法を適用した場合も IR は上昇しなかった. 10 mm 微小球体の IR は SUVmax, SUVpeak, Q_H で各々45.2%, 18.6%, 67.4% であった.

【臨床患者に対する適用】

図 25 に 2 名の臨床患者の腹部微小病変に対する SUVmax の解析結果を示す. 最大直径 10 mm の肝内胆管癌患者 (Patient1) の SUVmax は DDG 法の適用前 3.73, DDG 法の適用後 4.82 であった. 最大直径 10 mm の横隔膜下にある肝膿瘍患者 (Patient2) の SUVmax は DDG 法の適用前 3.49, DDG 法の適用後 4.29 であった.

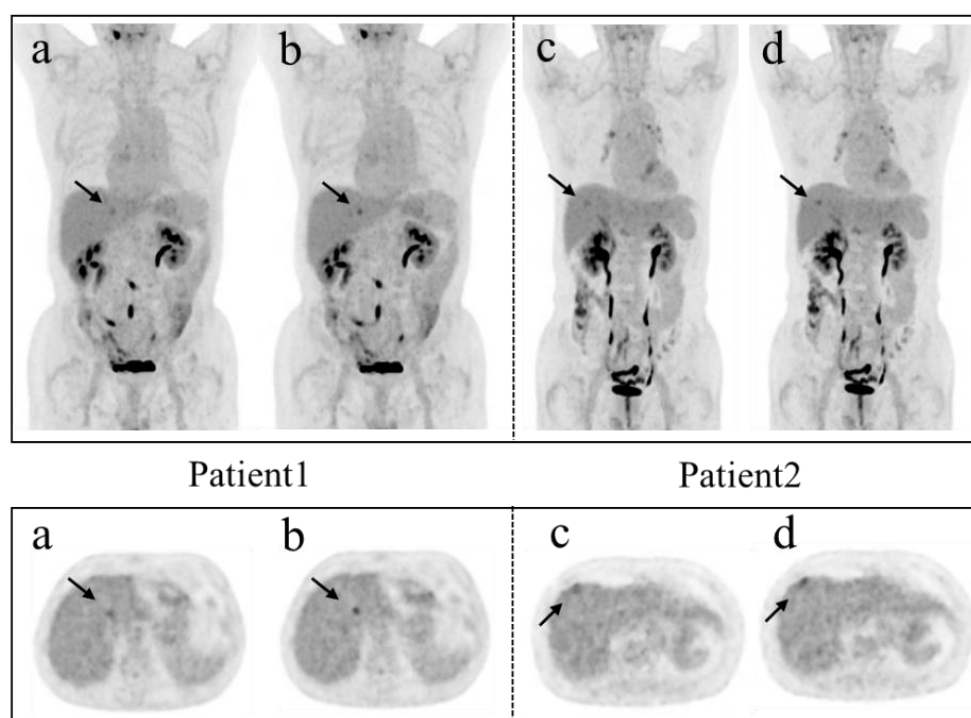


図 25 臨床患者の PET 画像

2 名の臨床患者 (肝内胆管癌 (Patient1) と肝膿瘍 (Patient2)) の微小病変は, DDG 法の適用前 (a,c) と比較して DDG 法の適用後 (b,d) に SUVmax が上昇し, より幾何学的鮮鋭に描出されている.

2.4 考察

半導体 PET/CT 装置と DDG 法を組み合わせることで、呼吸性移動を伴う微小病変を評価できる可能性がある[9,11,21,39]. 一方, DDG 法が 10 mm 以下の微小病変に対して画質と定量値の改善に寄与するのかは解明されていない. 本研究では, DDG 法が呼吸性移動を伴う微小病変の画質と定量値の改善に寄与するのかが, 3 軸動体ファントムを用いた実験により評価した. 本実験では, NEMA ファントムと微小球体を用いて上腹部の微小病変を模擬したが, 上腹部には肝臓など呼吸運動の影響を受ける臓器がある. また, 臨床での呼吸性移動量や呼吸周期は患者ごとに異なるが, 本研究では先行研究を参照し, 3.6 秒周期で 3 軸方向への移動を伴う呼吸運動を再現した[15,16].

ファントム実験で計測された最大 R 値は約 320 であり, 本研究において取得されたデータは呼吸運動を十分に伴うファントム実験としての妥当性を示すものと考えられる [26]. 画質と定量値の評価では, 静止状態と呼吸運動による動体時の PET データセットグループを比較した場合, 動体時の PET データセットグループは画質と定量値が低下した. これは微小病変であっても呼吸性移動が画質と定量値に影響を与えると考えられる. また, 全ての PET データセットグループにおいて球体サイズが小さくなるほど, 画質と定量値が低下した. この原因には, 部分容積効果による PET 画像カウント損失の影響が考えられる[42]. SUVmax の評価では, 13 mm 球体では封入した理論値を超える高い SUVmax が確認された. この原因には, Point-spread function (PSF) に由来する Over shoot 現象の影響が考えられる[43].

呼吸運動を伴う動体の PET 撮像では, NG-PET と比較して DDG-PET は SUVmax, SUVpeak, Q_H が上昇する傾向を示し, IR の評価により球体サイズ別に各評価指標の改

善率が明らかとなった. これは 10 mm 以下の微小病変においても, DDG 法の適用が呼吸性移動を伴う病変の画質と定量値の向上に寄与すると考えられる.

一方, 5 mm 以下の微小球体では DDG 法を適用した場合も画質と定量値は上昇しなかった. この理由として, 部分容積効果や装置本来の空間分解能の限界で球体の放射能集積を計測できていない可能性が考えられる[9,42]. また, 動体ファントムで再現した呼吸性移動の最大振幅が約 10 mm (各側で 5 mm) であることが影響している可能性が考えられる. すなわち, DDG 法では 50%の呼気位相を抽出することで呼吸同期 PET 画像が再構成されるが, 5 mm 以下の球体サイズでは動体での PET 撮像中に静止位置での局在カウントが積算されないため画質の改善に寄与しない可能性がある[21,25,27]. また BGmean は, DDG 法の適用の有無による有意差が認められなかった. この結果は DDG 法を適用した場合も BG での統計ノイズは増強することなく画質と定量値の改善に寄与することを示唆する.

臨床患者に対する評価では, 最大径が 10 mm 以下の腹部の微小病変が存在する 2 名の患者において DDG 法の適用により SUVmax が上昇することが確認された. ファントム実験と臨床患者での共通した SUVmax の上昇は, DDG 法の適用が臨床での呼吸性移動を伴う微小病変においても画質や定量値の改善に寄与することを示唆する. 臨床患者から, 静止状態での画質や定量値に関する真値を得ることは困難であるが, 本研究の結果は DDG 法を適用しない通常の PET 撮像では, 呼吸性移動を伴う微小病変の画質や定量値が過少評価されている可能性を示唆するものである.

本研究にはいくつかの制限がある. 1 つ目に, 本研究で動体ファントムを用いて再現した呼吸波形は 3 軸の剛体な呼吸波形であるため, 人間の本来呼吸とは異なる可能性がある. 人間の呼吸には, ベースラインドリフトや振幅変動, 不規則な呼吸パターンが

含まれる[44]. 2 つ目に, 今回の DDG 法は PCA のみでの分析が使用されており, 他の分析法では異なる結果となる可能性がある. 臨床で商用 PET/CT 装置に搭載される DDG 法は Spectral analysis method (SAM) や Center of mass (COM) など異なる呼吸運動の解析法が採用されている [23,24]. 3 つ目に, CT 画像と PET 画像の位置ずれによる減弱補正の影響は評価されていない. DDG 法に用いる CT 画像が PET 画像に影響を与えることが報告されている[45]. Pan らは, 低線量のシネ CT 画像を DDG 法に採用することにより定量値が上昇することを報告した [46]. 最後に, 本研究では固定の β 値が画像再構成に使用された. 本研究で使用した β 値 = 500 は, 臨床での悪性腫瘍の評価において適切な設定値と考えられるが, 微小病変の評価に特化した場合には最適でない可能性がある[11,29,30].

2.5 結論

呼吸性移動を伴う微小病変に対し, DDG 法の適用による PET 画像の画質と定量値の影響を評価した. DDG 法を適用した場合, 6 mm 以上の微小球体において画質と定量値が上昇し, 10 mm 以下の微小病変を腹部に有する臨床患者の定量値は上昇した. DDG 法の適用は, 呼吸性移動を伴う微小病変の画質と定量値の改善に寄与する.

第3章

肺がんを対象としたテクスチャー特徴量の再現性に関する評価

3.1 目的

肺がんはがん関連死の主な原因であり，継続的な対策が必要である[47]. ^{18}F -FDG PET/CT 検査は，非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer: NSCLC) の診断と管理において重要である[48-50]. NSCLC では，PET 画像から得られる SUV などの定量値が局所再発や胸膜浸潤の予測因子として利用できる可能性がある[51-53]. また，ラジオミクス分野では，PET 画像から得られるテクスチャー特徴量が NSCLC に対する治療反応や予後の予測，良悪性の鑑別に利用できる可能性がある[31-34].

一般的に肺内病変は呼吸性移動の影響により画質と定量値が低下する[13,14]. この呼吸性移動への対策として，新たに DDG 法の臨床利用が開始された[20,21]. DDG 法は，デバイスレスかつ操作者の負担なく呼吸同期 PET 画像を取得可能なことから，臨床において広く普及が期待されている PET 撮像法である. また，DDG 法は被検者体内の放射能分布に基づく呼吸性移動を解析することから，従来の外部デバイス法と比較して，より直接的に体内臓器の動きを反映した呼吸同期 PET 画像になると考えられている[26]. DDG 法が適用された場合，呼吸性移動を伴う病変の幾何学的不鮮鋭が改善し，PET 画像の画質と定量値が向上することが報告されている[21,39]. 一方で DDG 法による幾何学的不鮮鋭の改善により PET の画質が変化し，テクスチャー特徴量など画像特徴量に影響を与える可能性がある.

これまでに PET 画像に基づく画像特徴量を対象として，呼吸同期 PET 撮像の適用の有無による再現性を比較した先行研究がいくつか報告されている. Yip ら，および

Oliver らは、デバイス法による呼吸同期 PET 画像と非呼吸同期の PET 画像を比較し、両者の画像特徴量に違いがあることから、呼吸同期 PET 撮像を適用した場合には画像特徴量の取扱いに注意して、呼吸同期 PET 画像から得られる画像特徴量を利用することを推奨している[54,55]。一方で Grootjans らは、60 名の肺癌患者を評価し、呼吸同期 PET 画像と非呼吸同期 PET 画像の画像特徴量はコホート全体で有意差はなく、堅牢性を有していたことを報告している[56]。同様に Faist らは、SAM に基づく DDG 法を用いて、DDG 法適用の有無による画像特徴量の再現性を評価し、多くの画像特徴量は DDG 法の適用の有無によらず高い再現性を有していたことを報告している[57]。

関連する先行研究の結果は様々であり、PET 画像に基づく画像特徴量の再現性の解明には更なる評価が必要と考えられる。また、これまでに PCA に基づく DDG 法を用いてテクスチャー特徴量の再現性を評価した研究報告はない。本研究では、 ^{18}F -FDG PET/CT における NSCLC 患者を対象に、PCA に基づく DDG 法の適用の有無によるテクスチャー特徴の再現性を評価し、解明することを目的とする。

3.2 方法

【NSCLC 患者】

臨床診療で ^{18}F -FDG PET/CT を受けた 20 人の NSCLC 患者をレトロスペクティブに解析した. 各患者は, $\text{SUV} \geq 2.5$ 以上の 10-64 mm の肺内病変を有していた[51,57]. 公益財団法人がん研究会倫理審査委員会により本研究は承認された (No. 2021-GB-029).

【PET/CT 撮影】

PET/CT 装置には Discovery MI (GE Healthcare) を用いた. 全ての患者は, ^{18}F -FDG (4 MBq/kg) の投与前に 6 時間以上の絶食を行った. 薬剤投与から 60 分間の安静待機後, 自由呼吸で CT 撮影と PET 撮像を実施した. CT 撮影条件は, 120 kV 管電圧, 512×512 マトリクス, 3.75 mm スライス厚, 500 mm FOV, 0.98 mm Pixel size に設定した. PET 撮像条件は, 256×256 マトリクス, 2.79 mm スライス厚, 500 mm FOV, 1.95 mm Pixel size で 1 ベッド位置あたり 2 分間 ($\text{BMI} < 22$) もしくは 2.5 分間 ($\text{BMI} \geq 22$) のリストモード収集に設定した. DDG 法の適用範囲は 2 倍の収集時間に設定した.

【画像再構成】

PET 画像再構成には, BPL 法 (Q.Clear, GE Healthcare) を使用し, β 値 500 で再構成した. DDG 法は R 値 = 15, Off-set = 30%, Width = 50% に設定した [26,27]. DDG 法適用の有無を選択することで, 各患者から DDG 法を非適用の No gating PET (NG-PET) と DDG 法を適用した Data-driven respiratory gating PET (DDG-PET) の 2 つのパターンの PET 画像を取得した.

【画像解析】

テクスチャー解析には画像解析ソフトウェア LIFE_x を使用した[58]. 画像解析では, 全ての PET 画像を 2 mm 間隔の等方性ボクセルへ変換し, 64 段階の Grey-level に離散化処理を実行した [36]. その後, 各患者の NSCLC 病変に対して, SUV_{max} から 40% の範囲となる VOI (VOI_{40%}) を設置した. VOI_{40%} は, 再現性に優れることからテクスチャー解析において汎用的に利用されている[59]. 各 NSCLC 病変から, 以下に示す合計 46 種類の画像特徴量を算出した.

1 次統計量として, 3 種類の定量的 (Quantitative) 特徴量 (SUV_{mean}, SUV_{max}, Total lesion glycolysis), 6 種類の Histogram (HISTO) 特徴量 (Skewness, Kurtosis, Excess kurtosis, Entropy_log10, Entropy_log2, Energy), 5 種類の Shape (SHAPE) 特徴量 (Volume (mL), Volume (voxel), Sphericity, Surface, Compacity) の合計 14 種類を算出した.

2 次統計量として, 7 種類の GLCM 特徴量 (Homogeneity, Energy, Contrast, Correlation, Entropy_log10, Entropy_log2, Dissimilarity), 11 種類の GLRLM 特徴量 (Short-run emphasis, Long-run emphasis, Low gray-level run emphasis, High gray-level run emphasis, Short-run low gray-level emphasis, Short-run high gray-level emphasis, Long-run low gray-level emphasis, Long-run high gray-level emphasis, Gray-level non-uniformity for run, Run length non-uniformity, Run percentage), 11 種類の GLZLM 特徴量 (Short-run emphasis, Long-run emphasis, Low gray-level run emphasis, High gray-level run emphasis, Short-run low gray-level emphasis, Short-run high gray-level emphasis, Long-run low gray-level emphasis, Long-run high gray-level emphasis, Gray-level non-uniformity for run, Run length non-uniformity, Run percentage), 3 種類の NGLDM 特徴量 (Coarseness, Contrast, Busyness) の合計 32 種類を算出した.

【データ分析】

Lin の一致相関係数 (ρ_c) を用いて, NG-PET と DDG-PET 間の各特徴量の相関性を評価した (式 6).

$$\rho_c = \frac{2 \rho \sigma_x \sigma_y}{\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + (\mu_x - \mu_y)^2}$$

式 6

ここで σ_x と σ_y は NG-PET と DDG-PET の標準偏差, μ_x と μ_y は NG-PET と DDG-PET の平均値, ρ は NG-PET と DDG-PET の Coefficient of the correlation である. 計算により得られた ρ_c を表 6 の通り定義した. また本研究では, Unacceptable strength に該当する画像特徴量を再現性なしとして定義した[57].

表 6 Lin の一致相関係数の定義

ρ_c	Definition
≥ 0.99	High strength of agreement
0.95 to < 0.99	Substantial strength of agreement
0.90 to < 0.95	Moderate strength of agreement
0.80 to < 0.90	Poor strength of agreement
< 0.80	Unacceptable strength

Percentage difference (%Diff) を用いて NG-PET と DDG-PET 間の各特徴量の変動性を評価した (式 7).

$$\%Diff = \frac{(\mu_y - \mu_x)}{\mu_x} \times 100$$

式 7

ここで μ_x と μ_y は各々 NG-PET と DDG-PET の中央値である。また本研究では, %Diff > 10% の有意な変動性を示す画像特徴量を再現性なしとして定義した[57].

【統計解析】

統計解析には, EZR (自治医科大学) と Statistics Toolkit (Chinese University of Hong Kong) を使用した[41]. 結果は中央値と四分位範囲 (IQR; 25 to 75 percentile) で表記した. NG-PET と DDG-PET の差の比較には Wilcoxon signed-rank test を使用した. 本研究では 0.05 未満の P -values を統計的に有意とした.

3.3 結果

【NSCLC 患者】

図 26 に NG-PET と DDG-PET で画像再構成された, 下葉 NSCLC 患者 (Patient1) と上葉 NSCLC 患者 (Patient2) の病変部の解析例を示す. また, 表 7 に本研究で解析された合計 20 名の NSCLC 患者の概要を示す. NSCLC 病変の局在位置は 11 病変が上葉, 1 病変が中葉, 8 病変が下葉に位置していた. NSCLC 病変の平均腫瘍サイズは CT 画像計測において 28.2 mm であった.

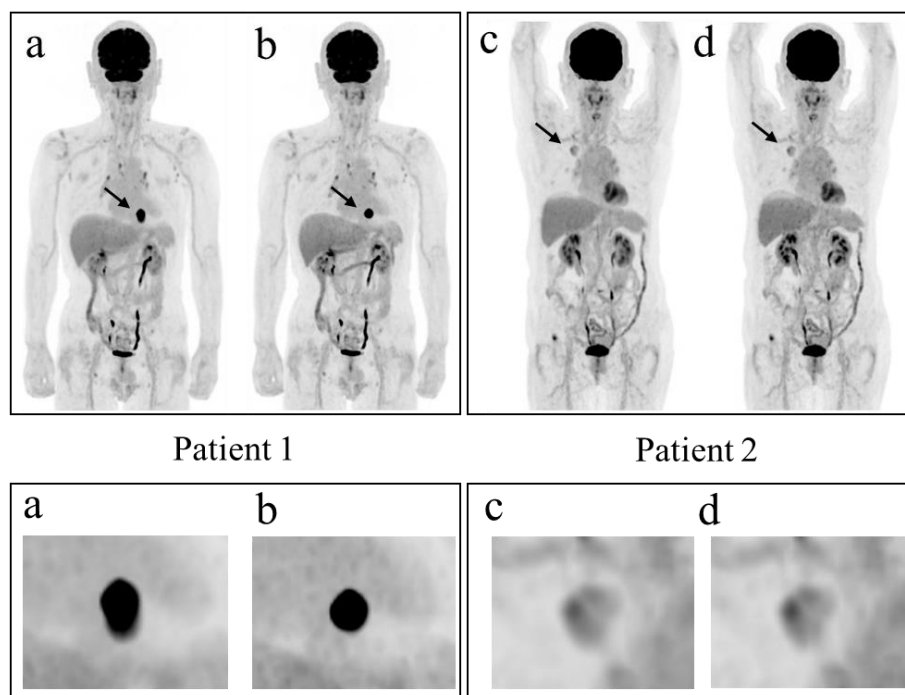


図 26 臨床患者の解析例

Patient1 は DDG 法の適用前 (a) から適用後 (b) に扁平上皮癌の代謝形態が変化した. Patient2 は DDG 法の適用前 (c) から適用後 (d) に肺腺癌の病変部内における不均一性が変化した.

表 7 NSCLC 患者の概要

Characteristics	
Mean age (y)	69.2
Mean tumor size (mm)	28.2
Gender	
Male	12
Female	8
Histology	
Adenocarcinoma	15
Squamous cell carcinoma	5
Location	
Superior lobes (right)	10
Superior lobes (left)	1
Middle lobes (right)	1
Inferior lobes (right)	4
Inferior lobes (left)	4

【Lin の一致相関係数】

表 8 に Lin の一致相関係数の解析結果を示す. High strength of agreement は 5/46 (10.9%) の特徴量, Substantial strength of agreement は 16/46 (34.8%) の特徴量, Moderate strength of agreement は 14/46 (30.4%) の特徴量, Poor strength of agreement は 8/46 (17.4%) の特徴量, Unacceptable strength of agreement は 3/46 (6.5%) の特徴量であった. 再現性のない Unacceptable strength of agreement は, GLZLM 特徴量の long-zone emphasis, long-zone low gray-level emphasis, long-zone high gray-level emphasis であった.

表 8: Lin の一致相関係数の解析結果

Image features	Lin's concordance correlation coefficient	Level of agreement
Quantitative		
SUVmean	0.97	Substantial strength
SUVmax	0.96	Substantial strength
Total lesion glycolysis (TLG)	1.00	High strength
First Order		
HISTO_Skewness	0.85	Poor strength
HISTO_Kurtosis	0.82	Poor strength
HISTO_Excess kurtosis	0.82	Poor strength
HISTO_Entropy_log10	0.97	Substantial strength
HISTO_Entropy_log2	0.97	Substantial strength
HISTO_Energy	0.97	Substantial strength
SHAPE_Volume (mL)	0.99	High strength
SHAPE_Volume (voxel)	0.99	High strength
SHAPE_Sphericity	0.95	Moderate strength
SHAPE_Surface (mm ²)	0.99	High strength
SHAPE_Compacity	0.98	Substantial strength
GLCM		
Homogeneity	0.94	Moderate strength
Energy	0.94	Moderate strength
Contrast	0.91	Moderate strength
Correlation	0.91	Moderate strength
Entropy_log10	0.99	Substantial strength
Entropy_log2	0.99	Substantial strength
Dissimilarity	0.94	Moderate strength
GLRLM		
Short-run emphasis (SRE)	0.94	Moderate strength
Long-run emphasis (LRE)	0.92	Moderate strength
Low gray-level run emphasis (LGRE)	0.94	Moderate strength
High gray-level run emphasis (HGRE)	0.96	Substantial strength
Short-run low gray-level emphasis (SRLGE)	0.92	Moderate strength
Short-run high gray-level emphasis (SRHGE)	0.97	Substantial strength
Long-run low gray-level emphasis (LRLGE)	0.96	Substantial strength
Long-run high gray-level emphasis (LRHGE)	0.85	Poor strength
Gray-level non-uniformity for run (GLNU)	0.96	Substantial strength

Run length non-uniformity (RLNU)	1.00	High strength
Run percentage (RP)	0.90	Moderate strength
NGLDM		
Coarseness	0.94	Moderate strength
Contrast	0.90	Poor strength
Busyness	0.81	Poor strength
GLZLM		
Short-zone emphasis (SZE)	0.86	Poor strength
Long-zone emphasis (LZE)	0.67	Unacceptable strength
Low gray-level zone emphasis (LGZE)	0.93	Moderate strength
High gray-level zone emphasis (HGZE)	0.97	Substantial strength
Short-zone low gray-level emphasis (SZLGE)	0.86	Poor strength
Short-zone high gray-level emphasis (SZHGE)	0.96	Substantial strength
Long-zone low gray-level emphasis (LZLGE)	0.60	Unacceptable strength
Long-zone high gray-level emphasis (LZHGE)	0.71	Unacceptable strength
Gray-level non-uniformity for zone (GLNU)	0.97	Substantial strength
Zone length non-uniformity (ZLNU)	0.99	Substantial strength
Zone percentage (ZP)	0.91	Moderate strength

Bold: Non-reproducible

【Percentage difference】

表 9 に %Diff の解析結果を示す. %Diff > 10% は 9/46 (19.6%) 画像特徴量で確認された. その内, NG-PET と DDG-PET 間で統計的な有意差があったのは 4/46 (8.7%) 特徴量であった. 再現性のない画像特徴量は, GLRLM 特徴量の gray-level nonuniformity for the run, run-length nonuniformity, NGLDM 特徴量の Busyness, GLZLM 特徴量の short-zone high gray-level emphasis であった.

表 9 %Diff の解析結果

Image features	NG-PET		DDG-PET		%Diff	P-values
Quantitative	Median	IQR	Median	IQR		
SUVmean	6.80	3.00 – 8.34	6.92	3.83 – 8.49	1.65	< 0.001*
SUVmax	10.65	5.10 – 13.60	10.88	6.37 – 13.98	2.16	< 0.001*
Total lesion glycolysis (TLG)	27.79	6.47 – 59.99	25.62	6.25 – 58.25	-7.83	0.083
First Order						
HISTO_Skewness	1.68	0.99 – 3.15	1.69	1.18 – 3.42	0.73	0.48
HISTO_Kurtosis	4.92	2.37 – 12.93	5.67	2.86 – 16.15	15.14	0.50
HISTO_Excess kurtosis	1.92	-0.63 – 9.93	2.67	-0.14 – 13.15	38.75	0.50
HISTO_Entropy_log10	1.34	0.97 – 1.39	1.32	1.05 – 1.39	-1.29	0.37
HISTO_Entropy_log2	4.44	3.22 – 4.60	4.38	3.48 – 4.61	-1.29	0.37
HISTO_Energy	0.05	0.05 – 0.13	0.05	0.05 – 0.11	-0.63	0.67
SHAPE_Volume (mL)	4.69	1.25 – 7.93	4.50	1.18 – 7.24	-3.92	< 0.001*
SHAPE_Volume (voxel)	586.00	155.75 – 990.75	563.00	147.00 – 904.50	-3.92	< 0.001*
SHAPE_Sphericity	0.82	0.77 – 0.85	0.82	0.76 – 0.88	-0.56	1.000
SHAPE_Surface (mm ²)	1692.57	660.71 – 2400.53	1695.66	608.92 – 2294.44	0.18	0.002*
SHAPE_Compacity	2.68	1.93 – 3.29	2.68	1.93 – 3.18	0.00	0.001*
GLCM						
Homogeneity	0.34	0.26 – 0.48	0.34	0.27 – 0.45	-0.72	0.35
Energy	0.01	0.00 – 0.02	0.01	0.00 – 0.02	9.51	0.76
Contrast	20.64	5.69 – 50.35	21.65	7.10 – 48.97	4.87	0.070
Correlation	0.61	0.43 – 0.65	0.57	0.43 – 0.64	-7.12	0.007*
Entropy_log10	2.10	1.84 – 2.52	2.12	1.85 – 2.45	1.15	0.81
Entropy_log2	6.97	6.11 – 8.36	7.05	6.13 – 8.14	1.15	0.81
Dissimilarity	3.54	1.84 – 5.70	3.55	2.07 – 5.61	0.29	0.070
GLRLM						
Short-run emphasis (SRE)	0.94	0.90 – 0.96	0.94	0.91 – 0.96	-0.38	0.57
Long-run emphasis (LRE)	1.28	1.18 – 1.46	1.29	1.19 – 1.50	1.42	0.67
Low gray-level run emphasis (LGRE)	0.00	0.00 – 0.01	0.00	0.00 – 0.01	-8.27	0.005*
High gray-level run emphasis (HGRE)	523.65	109.77 – 769.05	534.13	174.95 – 792.82	2.00	0.001*
Short-run low gray-level emphasis (SRLGE)	0.00	0.00 – 0.01	0.00	0.00 – 0.01	-9.07	0.002*
Short-run high gray-	497.12	99.54 – 716.38	496.19	157.58 – 742.50	-0.19	< 0.001*

level emphasis (SRHGE)						
Long-run low gray- level emphasis (LRLGE)	0.00	0.00 – 0.02	0.00	0.00 – 0.01	-0.27	0.002*
Long-run high gray- level emphasis (LRHGE)	626.47	170.60 – 1024.57	664.89	233.96 – 1057.68	6.13	0.006*
Gray-level non- uniformity for run (GLNU)	29.88	14.08 – 52.13	26.26	14.01 – 50.75	-12.12	0.015*
Run length non- uniformity (RLNU)	451.96	133.25 – 742.85	392.39	127.29 – 696.58	-13.18	< 0.001*
Run percentage (RP)	0.92	0.88 – 0.95	0.92	0.87 – 0.94	-0.53	0.57
NGLDM						
Coarseness	0.01	0.01 – 0.04	0.01	0.01 – 0.04	-4.07	0.55
Contrast	0.17	0.11 – 0.29	0.17	0.10 – 0.34	1.09	0.43
Busyness	0.21	0.09 – 0.71	0.13	0.08 – 0.50	-37.28	0.006*
GLZLM						
Short-zone emphasis (SZE)	0.59	0.45 – 0.69	0.63	0.50 – 0.71	6.86	0.012*
Long-zone emphasis (LZE)	25.89	9.08 – 147.20	26.43	8.58 – 141.23	2.08	0.25
Low gray-level zone emphasis (LGZE)	0.00	0.00 – 0.01	0.00	0.00 – 0.01	-5.55	0.007*
High gray-level zone emphasis (HGZE)	445.56	101.08 – 622.41	445.33	148.53 – 685.93	-0.05	0.003*
Short-zone low gray- level emphasis (SZLGE)	0.00	0.00 – 0.01	0.00	0.00 – 0.00	-17.32	0.12
Short-zone high gray- level emphasis (SZHGE)	246.40	43.12 – 382.73	292.39	68.54 – 460.53	18.67	0.002*
Long-zone low gray- level emphasis (LZLGE)	0.06	0.01 – 4.14	0.06	0.01 – 1.75	-7.58	0.15
Long-zone high gray- level emphasis (LZHGE)	16159.34	7056.12 – 34578.40	20941.71	3687.14 – 40876.91	29.60	0.33
Gray-level non- uniformity for zone (GLNU)	8.98	4.27 – 14.25	9.18	4.19 – 16.90	2.24	0.96
Zone length non- uniformity (ZLNU)	41.56	10.68 – 155.70	45.96	17.74 – 134.37	10.59	0.87
Zone percentage (ZP)	0.36	0.13 – 0.51	0.36	0.15 – 0.54	0.10	0.13

*Statistically significant, **Bold**: Non-reproducible

3.4 考察

肺がんのラジオミクスの可能性を追求するために多面的な検証が必要である[35,36]. DDG 法の適用は画質と定量値の改善に有用であるが, PET 画像特徴量に影響を与える可能性がある[21,39]. 本研究では, NSCLC を対象に PCA に基づく DDG 法適用の有無によるテクスチャー特徴量の再現性を一致性と変動性の観点から評価した.

本研究では 20 名の NSCLC 病変を解析した結果, 合計 39/46 (84.8%) と多くの種類のテクスチャー特徴量が再現性を有していた. この高い再現性の理由として, $VOI_{40\%}$ で囲まれる範囲は NSCLC 病変中央部の特徴量を評価しており, DDG 法による幾何学的不鮮鋭の改善は病変外側の輪郭に対して影響するためと考えられる[59]. そのため, 各 NSCLC 病変から抽出されるテクスチャー特徴量は DDG 法を適用した場合も非適用の画像特徴量と変わらずに再現性を有すると考えられる. また, 病変に対する VOI の設定方法と離散化処理は PET 画像の特徴量に影響を与える可能性があるが, 本研究で採用された $VOI_{40\%}$ と 64 段階の離散化処理は標準的である[35,38].

本研究でのテクスチャー特徴量の再現性の割合は 84.8% と高く, Faist らの SAM に基づく DDG 法が高い再現性を有していたとする先行研究を支持する結果であった[57]. これら解析手法の異なる DDG 法での共通した高い再現性は, 他の解析法を採用した DDG 法とも互換性がある可能性を示唆している.

一方で GLRLM および GLZLM 計算に基づく一部のテクスチャー特徴は再現性がないという結果となった. これらの特徴量は多くのボクセルを含む大規模な Run や Zone のスケールから計算されるため再現性の低下に影響したと考えられる[60,61]. また, 再現性がない特徴量は DDG 法の適用により幾何学的不鮮鋭が削減された影響を

受けていると考えられる. 本研究で確認された, GLCM 計算に基づく画像特徴量が高い再現性を有することは先行研究においても報告されている[36].

本研究にはいくつかの制限がある. 1つ目は, 自由呼吸の CT を減衰補正に使用したことである. 減弱補正に使用される CT 画像が DDG 法の PET 画像の品質に影響を与えるため, 算出される特徴量にも影響を与える可能性がある[45,46]. 2つ目は, R 値 15 以上を呼吸運動の基準として使用したことである[26]. PET 撮像中に NSCLC 病変が体内でどれだけの呼吸性移動が生じていたのか, 実際の移動量に関する情報を研究内で追求することは困難であった. 3つ目は, 対象の腫瘍サイズを 10 mm 以上に限定したことである. 微小病変の評価は呼吸運動の影響のほか部分容積効果や装置の空間分解能など様々な影響が混在するため評価結果の解釈が難しい[9,11,13,14,42,43]. 最後に, 本研究は限られた数の臨床患者を対象として, 単一施設かつ単一の PET/CT 装置を用いて実施された. この研究デザインは, 装置間のバイアスを軽減できるが, 施設や装置固有の性能などが本研究の評価結果に影響を与える可能性が含まれる.

3.5 結論

肺がん病変を対象に DDG 法の適用の有無による, テクスチャー特徴量の再現性を一致性と変動性の観点から評価した. 解析した合計 46 種類の画像特徴量のうち, 39 種類 (84.8%) の画像特徴量は DDG 法の適用時と非適用時の再現性を有していた. DDD 法を適用した場合においても, 肺がん病変のテクスチャー特徴量は非呼吸同期 PET 画像との再現性を有する.

第4章 総括

本学位論文では「 ^{18}F -FDG PET/CTにおけるデータ駆動型呼吸同期 PET 撮像法の評価」を研究テーマとして、近年登場したデータ駆動型呼吸同期 PET 撮像法 (DDG 法) に関する未解明な課題についての研究成果をとりまとめた。第 1 章「序論」では、本研究テーマと関連の深い用語について、これまでに行われた先行研究や現在の動向などに触れながら解説した。第 2 章「呼吸性移動を伴う微小病変の画質と定量値に関する評価」では、DDG 法が微小病変においても画質と定量値の改善に寄与することが解明された。第 3 章「肺がんを対象としたテクスチャー特徴量の再現性に関する評価」では、肺がん PET 画像の有するテクスチャー特徴量の多くは、DDG 法を適用した場合と非適用の場合で再現性を有することが解明された。本学位論文内での 2 つの検討により得られた新たな科学的知見は、 ^{18}F -FDG PET/CT 検査における DDG 法の有用性解明に寄与し、核医学画像診断での更なる臨床普及につながると考えられる。

謝辞

本学位論文内の研究遂行および論文作成にあたり、終始懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました、群馬県立県民健康科学大学大学院、診療放射線学研究科の大崎洋充教授に心より御礼を申し上げます。また、本学位論文内での研究に際し、医学的知見をご教授いただきました、石山光富先生、中野祥子先生、有坂有紀子先生、技術的支援をいただきました APEX Medical 株式会社の川上秀之様に厚く御礼を申し上げます。

本学位論文のご校閲を賜りました、群馬県立県民健康科学大学大学院、診療放射線学研究科の小倉敏裕教授、佐々木浩二教授、渡部晴之准教授、福島県立医科大学の織内昇先生に厚く御礼を申し上げます。

日常業務と学業の両立をご理解いただき、大学院への進学を後押ししていただきました、がん研究会有明病院核医学部の寺内隆司先生、小泉満先生、小山眞道先生、画像診断センター核医学チームの故滝口智洋副技師長、永井一夫技師長、高津一朗副技師長、大澤敦主任、島田直毅主任、診療放射線技師の皆様方に心より御礼を申し上げます。最後に大学院での取り組みを応援してくれた両親、進学を許可してくれていつも心の支えになってくれた妻と子供に心から感謝いたします。

参考文献

1. 日本核医学技術学会. 新核医学技術総論 臨床編. 山代印刷株式会社. 2020 年 3 月出版.
2. 日本核医学技術学会. 新核医学技術総論 技術編. 山代印刷株式会社. 2020 年 3 月出版.
3. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb;42(2):328-54.
4. Almuhaideb A, Papathanasiou N, Bomanji J. ^{18}F -FDG PET/CT imaging in oncology. *Ann Saudi Med*. 2011 Jan-Feb;31(1):3-13.
5. Beattie BJ, Akhurst TJ, Augensen F, Humm JL. SUVfdg: A standard-uptake-value (SUV) body habitus normalizer specific to fluorodeoxyglucose (FDG) in humans. *PLoS One*. 2022 Apr 21;17(4):e0266704.
6. Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A. Standardized Uptake Values of FDG: Body Surface Area Correction is Preferable to Body Weight Correction. *J Nucl Med*. 1994 Jan;35(1):164-7.
7. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1(Suppl 1):122S-50S.
8. Akamatsu G, Shimada N, Matsumoto K, Daisaki H, Suzuki K, et al. New standards for phantom image quality and SUV harmonization range for multicenter oncology PET studies. *Ann Nucl Med*. 2022 Feb;36(2):144-161.
9. Surti S, Karp JS. Update on latest advances in time-of-flight PET. *Phys Med*. 2020 Dec;80:251-258.
10. Lois C, Jakoby BW, Long MJ, Hubner KF, Barker DW, et al. An assessment of the impact of incorporating time-of-flight information into clinical PET/CT imaging. *J Nucl Med*. 2010 Feb;51(2):237-45.
11. Miwa K, Wagatsuma K, Nemoto R, Masubuchi M, Kamitaka Y, et al. Detection of sub-centimeter lesions using digital TOF-PET/CT system combined with Bayesian penalized likelihood reconstruction algorithm. *Ann Nucl Med*. 2020 Oct;34(10):762-771.

12. 猪又嵩斗, 佐藤郁, 茨木正信, 小南衛, 木下富美子, 篠原祐樹, 他. SiPM 半導体 PET/CT 装置による全身 ^{18}F -FDG PET 検査の低投与量化: 仮想低投与量画像を用いた検討. 日本放射線技術学会雑誌. 2023 Oct 20;79(10):1127-1135.
13. Callahan J, Kron T, Schneider-Kolsky M, Hicks RJ. The clinical significance and management of lesion motion due to respiration during PET/CT scanning. *Cancer Imaging*. 2011 Dec 28;11(1):224-36.
14. Liu C, Pierce LA 2nd, Alessio AM, Kinahan PE. The impact of respiratory motion on tumor quantification and delineation in static PET/CT imaging. *Phys Med Biol*. 2009 Dec 21;54(24):7345-62.
15. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, Shimizu S, van Herk M, 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 Jul 15;53(4):822-34.
16. Hu Y, Zhou YK, Chen YX, Zeng ZC. Magnitude and influencing factors of respiration-induced liver motion during abdominal compression in patients with intrahepatic tumors. *Radiat Oncol*. 2017 Jan 10;12(1):9.
17. Kawano T, Ohtake E, Inoue T. Deep-inspiration breath-hold PET/CT of lung cancer: maximum standardized uptake value analysis of 108 patients. *J Nucl Med*. 2008 Aug;49(8):1223-31.
18. Huang TC, Wang YC, Chiou YR, Kao CH. Respiratory motion reduction in PET/CT using abdominal compression for lung cancer patients. *PLoS One*. 2014 May 16;9(5):e98033.
19. Nehmeh SA, Erdi YE, Ling CC, Rosenzweig KE, Schoder H, et al. Effect of respiratory gating on quantifying PET images of lung cancer. *J Nucl Med*. 2002 Jul;43(7):876-81.
20. Kesner AL, Chung JH, Lind KE, Kwak JJ, Lynch D, et al. Validation of Software Gating: A Practical Technology for Respiratory Motion Correction in PET. *Radiology*. 2016 Oct;281(1):239-48.
21. Walker MD, Bradley KM, McGowan DR. Evaluation of principal component analysis-based data-driven respiratory gating for positron emission tomography. *Br J Radiol*. 2018 May;91(1085):20170793.
22. Thielemans K, Rathore S, Engbrant F, Razifar P. Device-less gating for PET/CT using PCA. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* 2011; 3904-3910.

23. Schleyer PJ, O'Doherty MJ, Barrington SF, Marsden PK. Retrospective data-driven respiratory gating for PET/CT. *Phys Med Biol*. 2009 Apr 7;54(7):1935-50.
24. Bundschuh RA, Martínez-Moeller A, Essler M, Martínez MJ, Nekolla SG, et al. Postacquisition detection of tumor motion in the lung and upper abdomen using list-mode PET data: a feasibility study. *J Nucl Med*. 2007 May;48(5):758-63.
25. Khamis H, Wollenweber S. MotionFree: Device-less digital respiratory gating technique, seamlessly integrated in PET imaging routine. GE Healthcare white Paper 2019: 1-12
26. Walker MD, Morgan AJ, Bradley KM, McGowan DR. Evaluation of data-driven respiratory gating waveforms for clinical PET imaging. *EJNMMI Res*. 2019 Jan 3;9(1):1.
27. Liu C, Alessio A, Pierce L, Thielemans K, Wollenweber S, et al. Quiescent period respiratory gating for PET/CT. *Med Phys*. 2010 Sep;37(9):5037-43.
28. Ahn S, Ross SG, Asma E, Miao J, Jin X, et al. Quantitative comparison of OSEM and penalized likelihood image reconstruction using relative difference penalties for clinical PET. *Phys Med Biol*. 2015 Aug 7;60(15):5733-51.
29. Teoh EJ, McGowan DR, Macpherson RE, Bradley KM, Gleeson FV. Phantom and Clinical Evaluation of the Bayesian Penalized Likelihood Reconstruction Algorithm Q.Clear on an LYSO PET/CT System. *J Nucl Med*. 2015 Sep;56(9):1447-52.
30. Kurita Y, Ichikawa Y, Nakanishi T, Tomita Y, Hasegawa D, et al. The value of Bayesian penalized likelihood reconstruction for improving lesion conspicuity of malignant lung tumors on ^{18}F -FDG PET/CT: comparison with ordered subset expectation maximization reconstruction incorporating time-of-flight model and point spread function correction. *Ann Nucl Med*. 2020 Apr;34(4):272-279.
31. Cook GJ, Yip C, Siddique M, Goh V, Chicklore S, et al. Are pretreatment ^{18}F -FDG PET tumor textural features in non-small cell lung cancer associated with response and survival after chemoradiotherapy? *J Nucl Med*. 2013 Jan;54(1):19-26.
32. Tixier F, Hatt M, Valla C, Fleury V, Lamour C, et al. Visual versus quantitative assessment of intratumor ^{18}F -FDG PET uptake heterogeneity: prognostic value in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2014 Aug;55(8):1235-41.

33. Pyka T, Bundschuh RA, Andratschke N, Mayer B, Specht HM, et al. Textural features in pre-treatment [F18]-FDG-PET/CT are correlated with risk of local recurrence and disease-specific survival in early stage NSCLC patients receiving primary stereotactic radiation therapy. *Radiat Oncol*. 2015 Apr 22;10:100.
34. Palumbo B, Bianconi F, Palumbo I, Fravolini ML, Minestrini M, et al. Value of Shape and Texture Features from ¹⁸F-FDG PET/CT to Discriminate between Benign and Malignant Solitary Pulmonary Nodules: An Experimental Evaluation. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Sep 15;10(9):696.
35. Cook GJR, Azad G, Owczarczyk K, Siddique M, Goh V. Challenges and Promises of PET Radiomics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Nov 15;102(4):1083-1089.
36. Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan PE, Le Rest CC, et al. Characterization of PET/CT images using texture analysis: the past, the present... any future? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jan;44(1):151-165.
37. Xu H, Lv W, Zhang H, Ma J, Zhao P, et al. Evaluation and optimization of radiomics features stability to respiratory motion in ¹⁸F-FDG 3D PET imaging. *Med Phys*. 2021 Sep;48(9):5165-5178.
38. Piñeiro-Fiel M, Moscoso A, Pubul V, Ruibal Á, Silva-Rodríguez J, et al. A Systematic Review of PET Textural Analysis and Radiomics in Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Feb 23;11(2):380.
39. Kang SY, Moon BS, Kim HO, Yoon HJ, Kim BS. The impact of data-driven respiratory gating in clinical F-18 FDG PET/CT: comparison of free breathing and deep-expiration breath-hold CT protocol. *Ann Nucl Med*. 2021 Mar;35(3):328-337.
40. Fukukita H, Suzuki K, Matsumoto K, Terauchi T, Daisaki H, et al. Japanese guideline for the oncology FDG-PET/CT data acquisition protocol: synopsis of Version 2.0. *Ann Nucl Med*. 2014 Aug;28(7):693-705.
41. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):452-8.
42. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med*. 2007 Jun;48(6):932-45.

43. Kidera D, Kihara K, Akamatsu G, Mikasa S, Taniguchi T, 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 Feb;30(2):97-103.
44. Tsutsui Y, Kidera D, Taniguchi T, Akamatsu G, Komiya I, et al. Accuracy of amplitude-based respiratory gating for PET/CT in irregular respirations. *Ann Nucl Med*. 2014 Oct;28(8):770-9.
45. Thomas MA, Pan T. Data-driven gated PET/CT: implications for lesion segmentation and quantitation. *EJNMMI Phys*. 2021 Aug 28;8(1):64.
46. Pan T, Lu Y, Thomas MA, Liao Z, Luo D. New Data-Driven Gated PET/CT Free of Misregistration Artifacts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021 Apr 1;109(5):1638-1646.
47. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.
48. Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):32-9.
49. Takeuchi S, Khiewvan B, Fox PS, Swisher SG, Rohren EM, et al. Impact of initial PET/CT staging in terms of clinical stage, management plan, and prognosis in 592 patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 May;41(5):906-14.
50. Kubota K, Matsuno S, Morioka N, Adachi S, Koizumi M, et al. Impact of FDG-PET findings on decisions regarding patient management strategies: a multicenter trial in patients with lung cancer and other types of cancer. *Ann Nucl Med*. 2015 Jun;29(5):431-41.
51. Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Maki M, Momose M, et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with ¹⁸F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med*. 2006 Mar;47(3):426-31.
52. Kohutek ZA, Wu AJ, Zhang Z, Foster A, Din SU, et al. FDG-PET maximum standardized uptake value is prognostic for recurrence and survival after stereotactic body radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015 Aug;89(2):115-20.

53. Ito R, Iwano S, Kishimoto M, Ito S, Kato K, et al. Correlation between FDG-PET/CT findings and solid type non-small cell cancer prognostic factors: are there differences between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma? *Ann Nucl Med*. 2015 Dec;29(10):897-905.
54. Yip S, McCall K, Aristophanous M, Chen AB, Aerts HJ, et al. Comparison of texture features derived from static and respiratory-gated PET images in non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2014 Dec 17;9(12):e115510.
55. Oliver JA, Budzevich M, Zhang GG, Dilling TJ, Latifi K, et al. Variability of Image Features Computed from Conventional and Respiratory-Gated PET/CT Images of Lung Cancer. *Transl Oncol*. 2015 Dec;8(6):524-34.
56. Grootjans W, Tixier F, van der Vos CS, Vriens D, Le Rest CC, et al. The Impact of Optimal Respiratory Gating and Image Noise on Evaluation of Intratumor Heterogeneity on ^{18}F -FDG PET Imaging of Lung Cancer. *J Nucl Med*. 2016 Nov;57(11):1692-1698.
57. Faist D, Jreige M, Oreiller V, Nicod Lalonde M, Schaefer N, et al. Reproducibility of lung cancer radiomics features extracted from data-driven respiratory gating and free-breathing flow imaging in [^{18}F]-FDG PET/CT. *Eur J Hybrid Imaging*. 2022 Oct 30;6(1):33.
58. Nioche C, Orlhac F, Boughdad S, Reuzé S, Goya-Outi J, et al. LIFEx: A Freeware for Radiomic Feature Calculation in Multimodality Imaging to Accelerate Advances in the Characterization of Tumor Heterogeneity. *Cancer Res*. 2018 Aug 15;78(16):4786-4789.
59. Bashir U, Azad G, Siddique MM, Dhillon S, Patel N, et al. The effects of segmentation algorithms on the measurement of ^{18}F -FDG PET texture parameters in non-small cell lung cancer. *EJNMMI Res*. 2017 Dec;7(1):60.
60. Yamashita S, Okuda K, Nakaichi T, Yamamoto H, Yokoyama K. Texture Feature Comparison Between Step-and-Shoot and Continuous-Bed-Motion ^{18}F -FDG PET. *J Nucl Med Technol*. 2021 Mar;49(1):58-64.
61. Crandall JP, Fraum TJ, Lee M, Jiang L, Grigsby P, et al. Repeatability of ^{18}F -FDG PET Radiomic Features in Cervical Cancer. *J Nucl Med*. 2021 May 10;62(5):707-715.

研究業績

筆者が群馬県立県民健康科学大学大学院の博士後期課程在学中 (2021 年 4 月から 2024 年 3 月) の 3 年間に取り組んだ研究業績を以下に記載する。

【筆頭論文】

Fukai S, Daisaki H, Shimada N, Ishiyama M, Umeda T, Yamashita K, Miyaji N, Takiguchi T, Kawakami H, Terauchi T. Evaluation of data-driven respiratory gating for subcentimeter lesions using digital PET/CT system and three-axis motion phantom. Biomedical Physics & Engineering Express, 2022 Dec 16;9(1). (Impact factor = 1.4)

Fukai S, Daisaki H, Ishiyama M, Shimada N, Umeda T, Motegi K, Ito R, Terauchi T. Reproducibility of the principal component analysis (PCA)-based data-driven respiratory gating on texture features in non-small cell lung cancer patients with ¹⁸F-FDG PET/CT. Journal of Applied Clinical Medical Physics, 2023 May;24(5):e13967. (Impact factor = 2.1)

Fukai S, Daisaki H, Umeda T, Shimada N, Miyaji N, Ito R, Takiguchi T, Terauchi T. Impact of patient body habitus on image quality and quantitative value in bone SPECT/CT. Annals of Nuclear Medicine, 2022 Jun;36(6):586-595. (Impact factor = 2.6)

【講演・セミナー等】

講演者: 深井 翔平 (主催: Novartis Pharma 株式会社, 開催: 2023 年 10 月 13 日)

放射線核種療法 web seminar -ルタテラ治療と運用に向けた病院体制を考える-

ルタテラ治療導入までの流れと現在の運用体制

【学会発表】

深井 翔平, 大崎 洋充, 梅田 拓朗, 島田 直毅, 宮司 典明, 滝口 智洋, 寺内 隆司, 川上 秀之.

3 軸動体ファントムを用いた呼吸性移動下の微小集積に対するデータ駆動型呼吸同期 PET 撮像法の評価. 第 50 回日本放射線技術学会秋季学術大会. 2022.

石川 一磨, 久保田 千裕, 大崎 洋充, 深井 翔平, 安本 佳章, 坂下 哲哉. モンテカルロ法による ^{177}Lu イメージングの定量値の再現性に関する研究. 第 43 回日本核医学技術学会総会学術大会. 2023.

久保田 千裕, 石川 一磨, 大崎 洋充, 深井 翔平, 安本 佳章, 坂下 哲哉. モンテカルロ法による ^{177}Lu イメージングの定量値精度に関する研究. 第 43 回日本核医学技術学会総会学術大会. 2023.

Kazuki Motegi, Kosuke Yamashita, Noriaki Miyaji, Shohei Fukai, Tomohiro Takiguchi, Takashi Terauchi. The validation for new automated analysis software based the Japanese standard PET imaging protocol. 13th World Federation of Nuclear Medicine and Biology. 2022.