

—原 著—

分化型甲状腺癌のアブレーション効果判定に関する 多施設共同研究に向けた技術的検討： アンケート調査とファントム評価

土屋 沙貴¹⁾ 阿部 真治¹⁾ 藤田 尚利¹⁾
西本 卓矢¹⁾ 櫻木 庸博¹⁾ 小芝有美子²⁾
米田 和夫¹⁾ 加藤 克彦²⁾

1) 名古屋大学医学部附属病院医療技術部放射線部門

2) 名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻

Technical Validation of Imaging Parameters for Multicenter Study about Effect Measurement of Remnant Ablation in Patients with Differentiated Thyroid Cancer : Questionnaire Survey and Phantom Experiment

Saki TSUCHIYA¹⁾, Shinji ABE¹⁾, Naotoshi FUJITA¹⁾,
Takuya NISHIMOTO¹⁾, Yasuhiro SAKURAGI¹⁾, Yumiko KOSHIBA²⁾,
Kazuo YONEDA¹⁾ and Katsuhiko KATO²⁾

1) Department of Radiological Technology, Nagoya University Hospital

2) Department of Radiological and Medical Laboratory Sciences,
Nagoya University Graduate School of Medicine

(article received : Sep 1, 2016)

Summary

Toward multicenter study about effect measurement of ablation in cases thyroid remnant tissue using I-131 after total thyroidectomy (remnant ablation) in Japan, obtaining clinical data has been performed. In this study, we made a survey by questionnaire on equipment and acquisition parameters used for diagnostic scintigraphy from eight hospitals that have been performed remnant ablation. And we performed a phantom study based on acquisition parameters in our hospital in order to evaluate the visually detectable activity of residual tissue. In this study, we acquired data of whole body (WB), planar, and single photon emission computed tomography (SPECT) images using neck phantom with I-131 NaI capsule. According to the survey by questionnaire, the dose of I-131, intervals between ingestion and imaging, and bed speed of WB differed among eight hospitals. In the phantom study, we could detect low radioactivity of 1.66 kBq (WB, bed speed : 10 cm/min), 1.39 kBq (planar, 5 min acquisition), and 4.69 kBq (SPECT). The detectability was improved by extending the acquisition time in WB and planar imaging. Hence it is necessary to perform phantom experiment at other hospitals and standardize some imaging parameters such as bed speed of WB and acquisition time of planar imaging. And we need to examine criteria to determine whether remnant ablation succeeded from not only technical but also clinical aspect.

Key words : I-131, Thyroid, Remnant ablation, Gamma camera

1. 緒 言

甲状腺癌は内分泌腺に発生する癌の中で最も頻度が高く、全悪性腫瘍の約1.2%を占めている¹⁾。甲状腺癌の患者に対してはいずれの組織型でも手術療法が第一選択となるが、全摘術を行っても甲状腺組織を完全に取り除くことはできない²⁾。全摘術後に甲状腺組織が残存する割合は約9割といわれ、computed tomography (CT) や超音波などの形態画像診断で同定できない場合でも微小な組織が残存していることが多い³⁾。残存組織は除去されることが望ましく、それを目的として行われる iodine (I)-131 内用療法はレムナント・アブレーション（以下 アブレーション）といわれている。アブレーションにより、1) 血清サイログロブリン（thyroglobulin : Tg）値の信頼性が増しフォローアップが容易になる、2) アブレーション前には発見不可能であった病変の発見によりステージングが可能になる、3) 微小な残存病変を除去でき補助療法の役割を果たすという報告^{4,5)}や、局所再発や遠隔転移、死亡のリスクが減少するという報告がある^{6,7)}。

アブレーションでは治療数日後に I-131 シンチグラフィを撮像し、残存組織への I-131 の取り込み確認が行われる。さらに治療半年～1年後には効果判定のため、血液検査による血清 Tg 値と甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone : TSH）値の測定、および I-131 を用いた診断シンチグラフィの撮像が行われる⁸⁾。診断シンチグラフィにおいては、頸部への集積が視覚的に認められなければ残存組織が除去され、アブレーションが成功したと診断される。

現在愛知甲状腺研究会が多施設の臨床データを用いた、アブレーションの効果判定に関する多施設共同研究に向けての取り組みを始めている。しかし診断シンチグラフィの撮像に使用する装置や収集条件は施設ごとに異なり、残存組織の検出能に差が生じる可能性がある。そこで本研究では愛知甲状腺研究会の取り組みに参加しているアブレーション実施施設に対し、診断シンチグラフィの撮像に使用する装置や各種条件についてアンケート調査を行った。これによって多施設から臨床画像を集めるにあたり、施設間でどれほど条件

に差があるか、検出能に差が生じる要素が存在するかについて検討した。

加えてアブレーションの効果判定では微小な残存組織への I-131 の集積の有無を評価しなければならず、施設間における収集条件の違いが検出能の差につながる事が予想される。よって各施設で残存組織の検出能を評価することが必要と考える。そこで本研究では自施設における診断シンチグラフィの収集条件を基にファントム実験を行った。実験により I-131 診断シンチグラフィ上の集積を視覚的に検出できる放射能の下限値を求め、検出能の指標として評価した。さらに whole body (WB) の寝台速度や planar の収集時間を変えることにより、検出能に変化が生じるかを調べた。

2. 方 法

2-1. アンケート調査

愛知甲状腺研究会に参加しアブレーションを実施している8施設において、診断シンチグラフィの収集条件に関するアンケート調査を行った。アンケート項目は以下の通りとした。(1) 使用薬剤と投与量、(2) 治療から診断シンチグラフィ撮像までの期間、(3) 診断シンチグラフィにおける薬剤投与から撮像までの日数、(4) single photon emission computed tomography (SPECT) 装置、(5) コリメータ、(6) シンチレタ厚、(7) 収集する画像の種類および条件 (a) WB : マトリックス数、拡大率、寝台速度、(b) planar : マトリックス数、拡大率、収集時間、(c) SPECT : 撮像の有無

2-2. ファントム実験

International atomic energy agency (IAEA) 甲状腺ファントム ITS 型（京都科学）の甲状腺部に I-131 ヨウ化ナトリウムカプセル 3.7 MBq (6 mmφ×18 mm, 富士フィルム RI ファーマ) を配置した (Fig. 1 (a))。これにより甲状腺全摘後、残存組織のある患者の頸部を模擬した。このファントムを SPECT-CT 装置 Symbia T6 (Siemens Healthcare) に high energy (HE) コリメータ (10 cm における感度 135 cpm/μCi, システム分解能 13.4 mm) を装着して収集した。撮像した画像は WB, planar, SPECT 横断像である。今回の実験では、自施設で過去に収集された臨床データを利

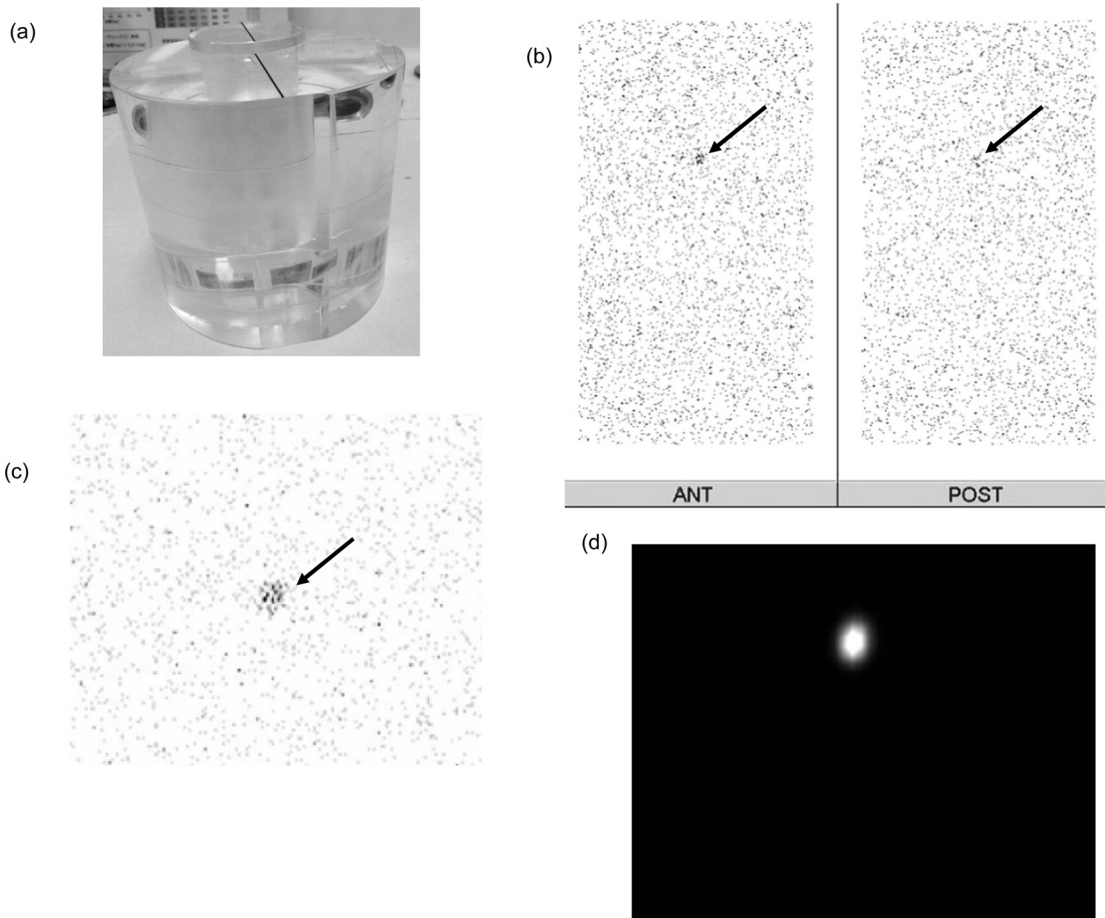


Fig. 1 Neck phantom (a : structure of the phantom, b : WB, c : planar, d : SPECT)
 頸部ファントム (a : ファントム写真, b : WB 像, c : プラナー像, d : SPECT 像)

用してさらなる検討を行うため、自施設において臨床で用いているものと同一の収集・再構成条件を用いた。エネルギーウインドウはすべての撮像で $364 \text{ keV} \pm 7.5\%$ とした。WB の収集条件はマトリックス数 $256 \times 1,024$ 、拡大率 1.00、ピクセルサイズ 4.8 mm とした。寝台速度は臨床条件である 10 cm/min に加え 5, 15 cm/min の計 3 種類とした。planar の収集条件はマトリックス数 256×256 、拡大率 1.00、ピクセルサイズ 4.8 mm とした。自施設ではアブレーション後の診断シンチグラフィにおいて planar 収集は行っていないが、その他の I-131 シンチグラフィで planar 収集する際の条件を基にして撮像を行った。収集時間は臨床条件である 5 分に加え 10, 15 分の計 3 種類とした。SPECT の収集条件は収集範囲 360° 、サンプ

リング角度 5.625° (64 views)、マトリックス数 128×128 、拡大率 1.23、ボクセルサイズ 3.9 mm、収集時間 30 sec/view とし、連続収集モードで自動近接収集した。SPECT の再構成法は three dimensional ordered subset expectation maximization (3D-OSEM) を用い、iteration を 6, subset を 4 とした。CT 画像による減弱補正を行い、散乱線補正は行わなかった。なお後処理フィルタとして Gaussian filter (半値幅 10 mm) を用いた。収集はカプセルの検定日から約 70~130 日後の期間において数日置きに同一条件で繰り返し行った。放射能減衰によりおよそ 7.23 kBq ($0.195 \mu\text{Ci}$) ~ 0.095 kBq ($0.003 \mu\text{Ci}$) の範囲で複数の放射能の画像を得た。

上記の方法で得られた画像からカプセルによる

集積を視覚的に検出できるか，核医学専門医 1 名による評価を行った。評価者にはランダムで各種画像を提示し，集積箇所を正しく回答できれば検出可能，できなければ検出不可能とした。視覚評価の環境は通常の読影時と同様になるよう，自施設のアイソトープ検査室内の読影端末（EIZO 社製 RadiForce RX220）を用いて行った。臨床でアブレーションの治療効果判定を行う際に甲状腺が存在した頸部周辺を中心に読影を行うことを想定し，画像上の集積の位置が可能な限り同一になるよう位置合わせをした。計 7 種類の条件の画像（寝台速度 5，10，15 cm/min の WB，収集時間 5，10，15 分の planar，SPECT）ごとに，視覚評価で検出可能であった放射能の下限値を検出能の

指標として比較した。

3. 結 果

3-1. アンケート調査

アンケート結果を **Table 1**，**2** に示す。施設 A は自施設とした。使用核種については，全 8 施設のうち I-131 が 5 施設，I-123 が 1 施設，診断シンチグラフィの撮像を行っていない施設が 2 施設であった。SPECT 装置は，Infinia，（GE Healthcare），SKYLight（Philips Healthcare），Symbia T6，Symbia T16（以上 Siemens Healthcare），E.CAM，Symbia E（以上 東芝メディカルシステムズ）であった。使用コリメータは I-131 を使用している 5 施設全てにおいて HE，I-123 を使用し

Table 1 Answers of questionnaires : protocols and gamma cameras
アブレーション実施施設に対するアンケートの回答：収集プロトコルと使用機器

Institute	Isotope	Dose [MBq (mCi)]	Intervals between isotope therapy and tracer study [months]	Intervals between uptake and imaging [days]	Model name (Manufacturer)	Collimator	Thickness of scintillator [inch]
A	I-131	185 (5)	7	4	Symbia T6 (Siemens)	HE	3/8
B	I-131	370 (10)	9	3	Symbia E (TOSHIBA)	HE	3/8
C	I-131	370 (10)	3-6	1 and 3	E.CAM (TOSHIBA)/ Symbia T16 (Siemens)	HE	5/8
D	I-131	185 (5)	12	3	Infinia (GE)	HE	3/8
E	I-131	185(5)	6	5	Infinia (GE)	HE	3/8
F	I-123	18.5 (0.5)	6	1	SKYLight (Philips)	LEGP	3/8
G	None	—	—	—	—	—	—
H	None	—	—	—	—	—	—

Table 2 Answers of questionnaires : acquisition parameters
アブレーション実施施設に対するアンケートの回答：収集条件

Institute	WB			Planar			SPECT
	Matrix	Magnification	Bed speed [cm/min]	Matrix	Magnification	Acquisition time [sec]	
A	256 × 1,024	1.00	15	—	—	—	○
B	256 × 1,024	1.00	15	128 × 128	1.00	600	○
C	256 × 1,024	1.00	8	—	—	—	○
D	256 × 1,024	1.00	8	—	—	—	○
E	256 × 768	1.00	5	—	—	—	○
F	512 × 1,024	1.00	7	—	—	—	×
G	—	—	—	—	—	—	—
H	—	—	—	—	—	—	—

ている施設では low energy general purpose (LEGP) であった。シンチレータ厚は 1 施設のみで 5/8 インチ, それ以外では 3/8 インチであった。WB は診断シンチグラフィを実施している 6 施設全てで撮像されていた。planar は 6 施設中 1 施設 (使用核種は I-131), SPECT は 6 施設中 5 施設 (I-131 を使用している施設全て) で撮像されていた。1 施設のみで行われていた planar の収集条件はマトリックス数 128×128 , 拡大率 1.00, 収集時間 10 分であった。

3-2. ファントム実験

ファントム収集により得られた画像を Fig. 1 (b)~(d) に示す。図中のカプセルの放射能は全て 4.69 kBq で, Fig. 1 (b) は寝台速度 5 cm/min で WB 収集して得られた画像, Fig. 1 (c) は 5 分間の planar 収集で得られた画像, Fig. 1 (d) は SPECT 収集で得られた画像である。また視覚評価の結果を Fig. 2 に示す。WB で撮像した画像から視覚評価により信号を検出可能で

あった放射能の下限值 (検出能) は寝台速度 5 cm/min で 1.17 kBq ($0.032 \mu\text{Ci}$), 10 cm/min で 1.66 kBq ($0.045 \mu\text{Ci}$), 15 cm/min で 2.56 kBq ($0.069 \mu\text{Ci}$) であった。planar における検出能は 5 分収集で 1.39 kBq ($0.038 \mu\text{Ci}$), 10 分収集で 1.171 kBq ($0.032 \mu\text{Ci}$), 15 分収集で 0.76 kBq ($0.021 \mu\text{Ci}$) であった。WB では寝台速度が遅いほど, planar では収集時間が長いほど検出能が高くなった。SPECT における検出能は 4.69 kBq ($0.127 \mu\text{Ci}$) であった。

4. 考 察

4-1. アンケート調査

アンケートの結果から, 診断シンチグラフィを撮像していない施設が 2 施設あった。外来アブレーションの実施要項⁸⁾では診断シンチグラフィの撮像と血液検査を行うことを推奨しているが, 撮像を行っていない施設では Tg および TSH の値や臨床所見を基に経過観察を行っていた。経過

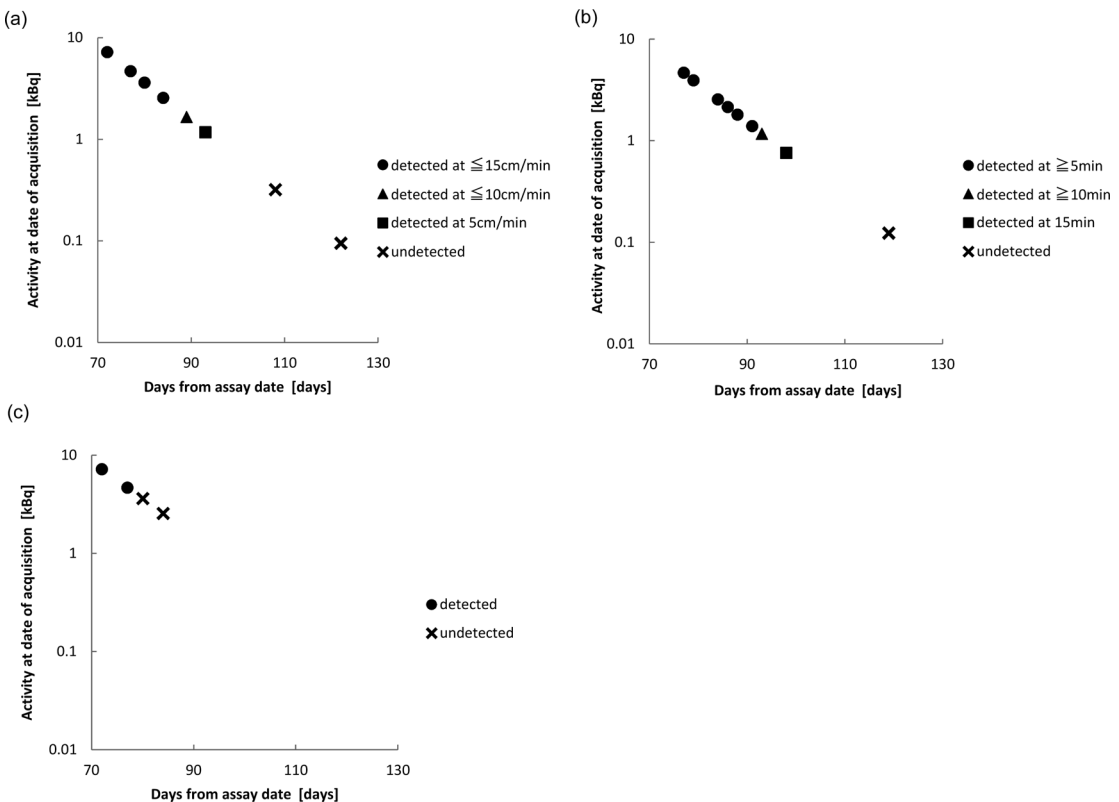


Fig. 2 Results of visual evaluation (a: WB, b: planar, c: SPECT)
視覚評価の結果 (a: WB, b: プラナー像, c: SPECT)

観察に診断シンチグラフィと血液検査の両方を用いるとは明言されていないのではないかという、各種ガイドラインや実施要項に対する解釈の違いが理由の一つとして挙げられる。また診断シンチグラフィを撮像する場合 I-131 投与前に TSH 値を上昇させる必要があり、甲状腺ホルモン薬の休薬または遺伝子組み換えヒト型（recombinant human：rh）TSH 製剤の投与による外因性刺激が行われる。甲状腺ホルモン薬の休薬を行った場合は、倦怠感など甲状腺機能低下症の症状が生じることが多いため身体的負担が大きい。外因性刺激の場合甲状腺機能低下症の症状は無いが、rhTSH 製剤が高価なことから経済的負担が大きい。ヨウ素制限なども含め、様々な面で患者に負担がかかるということは診断シンチグラフィの問題点であり、撮像を行っていない施設からもそれに対する懸念を示す意見があった。

診断シンチグラフィの撮像を行っている施設についても、撮像する画像の種類が異なった。WB は全身検査のため検査時間が長くなるが、残存組織以外に転移や再発があった場合に発見できる可能性があるという利点から、診断シンチグラフィを撮像している施設全てにおいて撮像されていると考えられる。一方 planar は 1 施設のみで撮像されていた。撮像部位が全身ではないため検査時間を短縮しやすく、目的とする部位に注目した画像が得られるという利点が挙げられる。一方で撮像部位外に転移が生じている可能性から、planar を撮像せず WB を撮像する施設が多くみられたと考えられる。SPECT は 5 施設で撮像されており、診断シンチグラフィを撮像している施設のうち 1 施設では撮像されていなかった。SPECT は集積の位置を三次元的に特定しやすいという利点がある。一方で検査時間が大幅に長くなる点と、同時に CT 撮像を行う場合被ばくが増える点がデメリットとして挙げられることから、WB や planar で集積が確認され、その集積の三次元的な位置同定が必要となった際に SPECT 収集を行うことが適切ではないかと考える。また SPECT は WB や planar と比べて収集・再構成条件が多数ある分、施設間において残存組織の検出能に差が生じる原因となる要素が多数存在する点についても注意が必要である。

I-131 を使用する施設と I-123 を使用する施設がみられたが、使用核種の違いから様々な面で差が生じる。まず半減期や β 線の放出の有無、投与量の違いから被ばく線量に差が生じる。また放出される γ 線のエネルギーは I-131 が 364 keV なのに対し I-123 は 159 keV であり、159 keV の方がガンマカメラでの撮像に適したエネルギーとなっている。さらにエネルギーの違いにより使用コリメータも異なるため、画像の空間分解能に差が生じ、検出能が変わると考えられる。I-123 を使用している施設では被ばく低減や γ 線のエネルギーの違いを重視しているのではないかと考えられる。一方で I-123 は残存組織や転移・再発検索をするには半減期が短すぎるという意見もあり、診断精度を重視して I-131 を使用している施設が世界的に多い⁹⁾。今回のアンケートで I-131 を使用している施設が多くみられた理由の一つとしても上記の点が考えられる。

また同じ核種を使用している施設間でも投与量、撮像までの日数、WB の寝台速度などに大きくばらつきがみられた。例えば **Table 1** 中の施設 A（自施設）では 5 mCi 投与で 4 日後に寝台速度 10 cm/min で撮像しているのに対し、施設 C では 10 mCi 投与で 1、3 日後に寝台速度 8 cm/min で撮像しているというように、施設間で異なっている条件が複数存在する場合もあった。加えてシンチレータ厚の差や SPECT 装置のばらつきによるコリメータの性能、画像処理の方法などの差により、仮に同一条件で収集したとしても感度や空間分解能が異なる可能性が考えられるため、アンケート結果だけでは検出能の差を客観的に判断することはできない。今後多施設からアブレーション後の診断シンチグラフィの臨床画像を集めるには、画像を提供する各施設においてファントム実験を行って実際に検出能を比較し、必要があれば WB の寝台速度や planar の収集時間といった条件を統一すべきであると考えられる。

4-2. ファントム実験

WB は自施設の臨床条件（寝台速度 10 cm/min）で撮像した画像では 1.66 kBq まで視覚的に検出可能であった。planar においては、収集時間 5 分で 1.39 kBq まで検出可能であった。現在自施設では臨床で planar 収集を行っていないが、

いずれも臨床での投与量を 5 mCi として計算すると、カプセルと同じ大きさの集積ならば 0.001% 以下の集積まで検出できることになる。ただし実際の残存組織の大きさは CT などの形態画像診断で同定できないような微小なものも多く、それによる検出能の変化については今後さらなる検討が必要と考える。アンケート結果において WB の寝台速度の差が目立ったため、今回の実験では 3 種類の寝台速度にて収集した。その結果寝台速度を抑えて収集時間を延長することにより検出能が向上することが確認された。planar も WB と同様 3 種類の収集時間にて収集したが、収集時間の延長に伴い検出能は向上した。signal to noise ratio (SNR) の改善によるものと考えられるが、収集時間の延長は患者の負担増加やスルーボットの低下につながる。よってどれほどの放射能まで検出できればよいか線引きをしたうえで、前述のような収集時間延長によるデメリットとのバランスを考慮して収集時間を決定するべきである。

SPECT は WB や planar と比較して検出できる放射能の下限値が 4.69 kBq (臨床で 5 mCi 投与とすると約 0.003%) と高く、検出能が大きく劣る結果となった。Geerlings らは分化型甲状腺癌の再発例において、WB に加えて SPECT の撮像を推奨しており¹⁰⁾、本結果とは異なる結果を示している。今回の実験における WB 収集では体軸方向の長さ約 40 cm の検出器上を 5, 10, 15 cm/min で移動するため、ファントム内のカプセルはそれぞれ約 8, 4, 2.7 分間視野内に存在したことになる。planar 収集はベッドの移動が無いため収集時間の分だけ (今回の実験では 5, 10, 15 分間) 視野内にカプセルが存在する。一方今回の SPECT 収集では、1 view 当たりの収集時間が 30 秒となっていた。またカプセルの放射能が極めて低いことから分化型甲状腺癌の再発例における集積と比較して得られるカウントが少なく、1 view あたりの投影データ、もしくは投影データを 3D-OSEM で再構成する過程においてカプセルの信号がノイズに埋もれたということが予想される。以上の点からカプセルの集積が視覚的に検出されず、SPECT において検出能が劣ったと考えられるが、原因について今後さらに詳細な検討

が必要である。SPECT 画像は三次元的な集積の位置同定に優れているが、今回の結果から WB や planar で検出できた集積が SPECT において検出できない可能性があることを念頭に置く必要があると考える。また SPECT においては画像再構成法やフィルタ、散乱線補正、減弱補正、空間分解能補正など、WB や planar 像には無い多くの因子が画質に影響を及ぼす。施設間で検出能を比較する際にはさらに、アンケート調査の考察でも述べたような撮像装置の性能や、画像再構成および各種補正に用いられるアルゴリズムなどの違いも考慮しなければならない。よって撮像および処理条件の比較だけでなく、やはり実験による客観的な検出能の比較が必要と考えられる。

今回の実験はバックグラウンドや他の高集積部位が全く無い条件下で行われた。I-131 は甲状腺組織自身や甲状腺由来の組織への特異性が強いが、臨床では患者によって唾液腺などに強く集積することが考えられる。周囲の集積の影響により、今回の実験結果とは検出能が異なる可能性がある。

今回は自施設の臨床条件で収集・再構成した場合の検出能を求めたが、どれほどの放射能が集積した場合に有意な甲状腺組織の残存が疑われるかという、臨床的な観点からの検討は行われていない。よって技術的にだけでなく臨床的にも、画像から視覚的に検出可能となるべき放射能について検討し、最終的にはそれらが検出可能となるよう撮像条件を最適化することも必要であると考ええる。さらに画像を提供する全施設において実験による検出能の評価を行い、アブレーションの効果判定を客観的かつ施設間で差のないものとしていきたい。

5. 結 論

アブレーション効果判定に関する多施設共同研究に向け、技術的な基礎検討を行った。臨床での診断シンチグラフィの収集条件についてアンケート調査を行ったところ、施設ごとに差がみられた。自施設の臨床条件を基に行ったファントム実験では、寝台速度 10 cm/min の WB 収集で 1.66 kBq (0.045 μ Ci)、5 分間の planar 収集で 1.39 kBq (0.038 μ Ci)、SPECT 収集で 4.69 kBq (0.127

μCi) の信号まで検出された。

6. 謝 辞

本研究を行うにあたりアンケートにご回答をいただいた、愛知医科大学病院，旭労災病院，安城更生病院，大須診療所，岡崎市民病院，名古屋第二赤十字病院，藤田保健衛生大学病院の皆様，そして本研究にご協力いただいた富士フィルム RI ファーマの高柳典正様，高橋清志様に心より御礼申し上げます。

7. 参考文献

- 1) 大西 洋，唐澤久美子，唐澤克之：がん・放射線療法2010. 第1版：747-755，篠原出版新社，2010
- 2) Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, et al: Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 6th edition: 918-937, Wolters Kluwer, 2013
- 3) 日本内分泌外科学会，日本甲状腺外科学会：甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010年版. 金原出版株式会社，2010
- 4) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al: Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, **19** (11): 1167-1214, 2009
- 5) Lamartina L, Durante C, Filetti S, et al: Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer and Radioiodine Remnant Ablation: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab*, **100**(5): 1748-1761, 2015
- 6) Mazzaferri EL and Jhiang SM: Long-Term Impact of Initial Surgical and Medical Therapy on Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *Am J Med*, **97**(5): 418-428, 1994
- 7) Mazzaferri EL and Kloos RT: Current Approaches to Primary Therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, **86** (4): 1447-1463, 2001
- 8) 日本医学放射線学会，日本核医学会，日本甲状腺学会，他：残存甲状腺破壊を目的とした I-131 による外来治療実施要項. 第2版，日本核医学会
- 9) Lind P and Kohlfürst S: Respective Roles of Thyroglobulin, Radioiodine Imaging, and Positron Emission Tomography in the Assessment of Thyroid Cancer. *Semin Nucl Med*, **36**(3): 194-205, 2006
- 10) Geerlings JA, van Zijl A, Lohmann EM, et al: The value of I-131 SPECT in the detection of recurrent differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun*, **31**(5): 417-22, 2010