

¹⁸F-NaF を用いた全身 PET 撮像のための標準的プロトコール 暫定版

日本核医学会・PET 核医学委員会

2018/9/14 版

1. はじめに

本文書では日本核医学会が提案する、骨転移治療や診断等の単施設または多施設臨床研究における ¹⁸F-NaF(フッ化ナトリウム (F-18) 注射液) を用いた全身 PET 撮像の標準的な検査プロトコールについて説明する。

本文書はあくまで標準的なプロトコールを提案することから、研究の目的に応じて本文書で記載されているプロトコールを修正しても差し支えない。

本文書にて提案されるプロトコールは、欧米諸外国における骨転移診断の単施設または多施設臨床研究における ¹⁸F-NaF を用いた PET 撮像プロトコール [1, 2]、2006 年から 2008 年に実施された日本核医学会ワーキンググループの活動報告 [3]、および本邦で計画されている医師主導治験の検査プロトコールなどを参考にしている。

2. 特徴と目的

¹⁸F-NaF は、骨代謝異常の検出に用いられる高感度の骨集積性の PET トレーサである [4]。¹⁸F-NaF が骨に取り込まれるメカニズムは、^{99m}Tc 標識リン酸化合物の取り込み機構に類似しているが、より速い血液クリアランスおよび骨への高い集積(約 2 倍)を示すことが知られており、良好な薬物動態特性を有する。¹⁸F-NaF の集積は、血流および骨のリモデリングを反映する。

¹⁸F-FDG は多くの悪性腫瘍で高集積を示し、X 線 CT、MR および従来の腫瘍シンチグラフィよりも多くのがん診断に対して有効であると考えられる。しかし、骨病変の検出、特に造骨性骨転移の検出では偽陰性を示す可能性が高く [5]、¹⁸F-FDG を用いた全身 PET 撮像のみでは骨転移検出には不十分な場合があり、^{99m}Tc 標識リン酸化合物を用いた骨シンチグラフィが必要とされているのが現状である。

¹⁸F-NaF を用いた全身 PET 撮像は、全身の 3 次元断層画像が容易に得られ、全身の骨病変を一度に評価できる検査法である。近年では、PET/CT 装置を用いた ¹⁸F-NaF の機能画像と CT 画像の形態画像を組み合わせたハイブリッドイメージング技術が専ら一般的である。PET/CT 装置の導入は、良性病変と転移のより正確な区別が可能となり、特異度を有意に改善し

た。さらに、PET/CT 装置では、Standardized Uptake Value (SUV) を用いた簡易的な定量評価が可能であり、骨転移治療の効果判定への応用が期待される [6]。

本暫定標準的プロトコールは臨床研究の質を向上させることを念頭に暫定的に作成されたため、本邦で計画されている医師主導治験の臨床プロトコールの修正に伴って今後改定される可能性がある。

3. 撮像

撮像の準備から終了までの各手順について述べる。

3.1. PET 装置および撮像の体制

“PET イメージングにおける撮像法の標準化とデータの品質管理および撮像施設認証に関するガイドライン” [7] に基づき、データの品質管理を行う必要がある。

なお、同一被験者を対象とした治療前後の PET 撮像は同一個体の装置で撮像することを原則とするが、装置が故障した際の取扱いなどは個別の研究プロジェクトで決定しておく必要がある。

3.2. 薬剤

¹⁸F-NaF は、「日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準」 [8] に「フッ化ナトリウム (F-18) 注射液」として掲載されている薬剤である。

3.3. 撮像前までの被験者管理

¹⁸F-NaF の迅速な排泄を促進することによる放射線被ばくの低減および画質の向上を目的として、禁忌でない限り投与前後に十分な飲水を行うことが望ましい。例えば、欧米のガイドラインでは検査前 1 時間以内に水を約 450 mL 以上、¹⁸F-NaF 投与後にも約 450 mL 以上飲むことが推奨されている [1, 2]。また、撮像開始直前に排尿させて膀胱部の被ばくを低減させることが望ましい。

患者は絶食する必要がなく、日常服薬している薬を服用することも差し支えない [1, 2]。しかしながら、ビスホスホネート、抗ホルモン療法、化学療法、放射線療法などによる治療が ¹⁸F-NaF の集積および骨転移治療などの効果判定に及ぼす影響は未だ十分に解明されていないため、個別の研究プロジェクトで服薬状況などを管理することが望ましい。

3.4. 投与放射エネルギー

^{18}F -NaF を用いた全身 PET 撮像では有限の時間内で造骨性病変の集積亢進を検出すること、または溶骨性病変の不均一集積を検出することが目的であることから、PET 検査で得られる画質を保証するためには、一定以上の放射エネルギーの ^{18}F -NaF を投与することが重要である。また、被験者への投与放射エネルギーを設定する際は、事前に被験者の被ばく線量、PET 検査に関わるスタッフの被ばく低減などの安全管理、 ^{18}F -NaF を合成するホットラボの能力、および撮像に用いる PET 装置の性能を考慮する必要がある。

本暫定プロトコールにおける標準投与放射エネルギーは、1.5~3.7 MBq/kg [2] (例えば、体重 30~70 kg の被験者に 3.7 MBq/kg 投与した場合には 111~259 MBq 投与することになる) とするが、個別の研究プロジェクトの事情によっては、投与放射エネルギーを標準の投与放射エネルギーより多く [9]、あるいは少なく設定してもよい。

投与放射エネルギーの増減は、PET 撮像時の計数量の増減に繋がり、PET 画像の画質を劣化させることがある。PET 画像の画質は投与放射エネルギーだけでなく、装置性能や画像処理条件に依存するため、撮像時間 (§3.8) や画像再構成条件 (§3.11) と合わせて検討し、日本核医学会が別途定める「 ^{18}F -NaF を用いた全身 PET 撮像のためのファントム試験手順書 暫定版」に従ってファントム実験を行い、PET 装置ごとに決定することが望ましい。

^{18}F -NaF は、一般に高い骨病変対バックグラウンド比が得られるため、Time of flight (TOF) 技術を搭載した PET/CT 装置を用いた場合、111~185 MBq (1 ベッドポジションあたり 2 分) でも十分な画質および定量精度が得られたと報告されている [9]。

3.5. 投与方法での留意点

投与時の体位は、ベッドまたは安楽椅子上での仰臥位、もしくは坐位とする。 ^{18}F -NaF は静注によって投与する。また、投与後速やかに生理食塩水を使用して投与経路に通水し、経路内に残留した ^{18}F -NaF も投与に供する必要がある。

投与量を正確に測定するために、使用したシリンジ、エクステンションチューブ、投与針等に残留した放射エネルギーを、投与後速やかに測定し、投与前後の放射能測定値と測定時刻を用いて正味の投与放射エネルギーを求めなければならない。

3.6. 待機時間

本暫定プロトコールにおける撮像開始までの待機時間は 30~50 分を基本とする [1, 2] が、個別の研究プロジェクトもしくは被験者の事情 (例えば、腎機能が低下している場合) によっては、より長くあるいは短く設定しても良い。また、四肢の良好な画像を得るためにはより長い待機時間が有効であり、四肢の診断を目的とした撮像では 90~120 分の待機時間が必要とされている [1, 2]。

SUV などの定量評価を行う研究プロジェクトでは、例えば 45 分 ±5 分など許容される範囲を設定することが望ましい。その際、許容範囲外に撮像を開始した逸脱データの取扱いに関しては個別の研究プロジェクトにより決定されることが望ましい。

撮像開始までに被験者のポジショニングに要する時間を考慮し、指定の待機時間の後にエミッション撮像が行えるように検査手順を検討しなければならない。またエミッション撮像前にトランスミッションスキャンや X 線 CT 撮影を行う場合には、その時間も考慮しなければならない。

3.7. 被験者のポジショニング

撮像の体位は原則仰臥位とする。

上肢の位置は、描出が予想される骨病変の位置や被ばく線量、体幹部の X 線 CT 画像の画質、および個別の研究プロジェクトの適応疾患等を考慮して決定する。

撮像中の被験者体動は画質の劣化を引き起こすことから、体動は可能な限り抑制し、頭頸部や上肢がリラックスし、静止した状態を確保できるポジショニングで撮像する。また、治療効果判定やフォローアップの PET 撮像では初回と同様の体位で撮像することが望ましい。

3.8. 撮像時間

一般に 1 ベッドポジションあたり 3 分前後の PET 撮像を行うが、撮像時間は良質な画像が得られるように設定すべきである [1]。また、被験者の体格に依存しない一定の画質を得るために被験者の体格に応じて撮像時間を増減することが望ましい。

TOF 技術を搭載した PET/CT 装置では、1 ベッドポジションあたり 2 分 (111~185 MBq) でも十分な画質および定量精度が得られたと報告されている [9]。

なお、寝台が多段階移動して全身撮像する装置では、オーバーラップの条件も含めて良質な画像が得られるように設定する [10]。

PET 画像の画質は、PET 装置の性能、被験者の体

格、投与量および撮像時間などに依存するため、投与放射線量 (§3.4) と合わせて検討する必要がある。実際の撮像時間は日本核医学会が別途定める「¹⁸F-NaF を用いた全身 PET 撮像のためのファントム試験手順書 暫定版」を参考にして、必要があれば変更する (§6)。

3.9. 撮像範囲

撮像範囲は、頭頂部から下肢末端までの全身撮像を基本とするが、個別の研究プロジェクトにより決定される。なお、同一被験者を対象とした治療前後の PET 撮像やフォローアップの PET 撮像では、撮像時間や投与放射線量など含めて原則初回と同条件で撮像する。

3.10. 減弱補正用データの収集

PET 専用装置ではエミッション撮像終了後に減弱補正用のトランスミッション撮像を行う。トランスミッション撮像の収集時間は、個別の研究プロジェクトにより決定されるが、外部線源の放射線強度および体内の残留放射線を考慮して決定すべきである [11]。

PET/CT 装置では通常エミッション撮像の前に位置決め用および減弱補正用の X 線 CT 撮影を行う。ただし、エミッション撮像中に被験者が動いた可能性があり、再度減弱補正用の X 線 CT 撮影を行った方がよいと判断される場合には、必要に応じてエミッション撮像終了後に再度減弱補正用の X 線 CT 撮影を行う。

減弱補正用データの収集時間および補正法の選択については、PET 画像の画質に影響を与えるため、日本核医学会が別途定める「¹⁸F-NaF を用いた全身 PET 撮像のためのファントム試験手順書 暫定版」に基づいて確認し、画像再構成条件 (§3.11) も含めて必要があれば変更を行う (§6)。

3.11. 画像再構成

PET 画像の画質は画像再構成条件に依存することから、ファントム試験などを用いて画質の基準を満たす再構成条件を決定する (§6)。

なお、骨病変の検出能や画質向上に point spread function (PSF) 技術や TOF PET を組み込んだ画像再構成法は有効であるが、PSF 技術は 1 画素の定量値が変化するため、例えば SUV を用いた骨転移治療の治療効果判定など定量的効果判定を行う研究プロジェクトでは採用しないことが望ましい [12]。TOF PET も放射線分布や病変の大きさに依存して定量値が変化するが [13, 14]、個別の研究プロジェクトにより決定されるべきである。また、PSF 技術や TOF PET は視覚評価に影響するため視覚的スコアを用いた研究プロジェクトでは PSF や TOF 使用画像と非使用画像を混在させな

いことが望ましい。

骨病変の検出能を重要視する、あるいは SUV を用いないなどの研究プロジェクトを行う場合は、骨病変の検出に適する画像再構成法の採用を妨げないが、その場合は当該画像に加え、画質の基準を満たす画像 (§6) の 2 種類を画像再構成する [15]。

3.12. 撮像後の被験者管理

撮像後は、被験者の有害事象の有無を医師または医師の指示を受けたものが確認する。

検査終了後は、被験者の放射線被ばくを最小限にするためにも水分を多めに摂取し、¹⁸F-NaF を排泄するように指示する。ただし、被験者に腎機能低下がある場合には水分摂取を指示しない。

また、介護者、被験者以外の者および一般公衆に対する被ばく線量を軽減するため、管理区域から退出する前の排尿や被験者から被ばくを防ぐ措置などについて被験者、介護者および業務従事者に指導する [16]。

4. 画像の評価

¹⁸F-NaF を用いた全身 PET 画像の評価は、視覚的に PET 画像の読影を行う一方、単位体重あたりの投与量に対する集積比である SUV を診断の補助に用いる方法が一般的に用いられている。SUV は撮像条件や画像再構成条件に依存するため、その値だけでなく、視覚的評価も含めて総合的に判断することが重要である (§3.6, §3.8, §3.11)。

5. 被ばく線量

¹⁸F-NaF による全身被ばく線量 (実効線量) は 0.017 mSv/MBq [17] であり、185 MBq 投与時は 3.1 mSv である。

また、⁶⁸Ge/⁶⁸Ga 線源による減弱補正用のトランスミッション撮像の被ばく線量は 0.2~0.26 mSv であり [18]、¹⁸F-NaF による被ばく線量と比較して十分少ない。

他方、PET/CT 装置を用いた場合、被ばく線量は一般に X 線 CT 撮影による被ばく線量の占める割合が大きくなる。近年では、X 線 CT 装置 (アプリケーション含む) およびプロトコールの多様化により、代表的な X 線 CT 線量を述べることは誤解を招くことがあるので、X 線 CT 装置およびプロトコール固有の被ばく線量を推定することが望ましい [1]。減衰補正およびエミッション画像との融合に用いられる典型的な成人における全身 X 線 CT 撮影の実効線量は、管電圧 120 kVp、管電流 30 mA、0.5 秒/回転、およびピッチ 1 の撮影条

件において 3.2 mSv である [1]。

6. 撮像条件の決定指針

^{18}F -NaF を用いた全身 PET 撮像の投与放射エネルギー (§3.4)、撮像時間 (§3.8)、および画像再構成条件 (§3.11) を決定するときには、日本核医学会が別途定める「 ^{18}F -NaF を用いた全身 PET 撮像のためのファントム試験手順書 暫定版」に基づくファントム試験を行って、求められる画質が得られるような撮像条件を PET 装置ごとに決定することが望ましい。さらに必要があれば、再度投与放射エネルギー (§3.4)、撮像時間 (§3.8)、および画像再構成条件 (§3.11) の決定を行ってもよい。

参考資料

資料 1 PET 施設調査票

資料 2 PET 撮像施設認証の受審要項

資料 3 ^{18}F -NaF を用いた全身 PET 撮像のためのファントム試験手順書 暫定版

以上

参考文献

- [1] Segall G, Delbeke D, Stabin MG, et al: SNM practice guideline for sodium ^{18}F -fluoride PET/CT bone scans 1.0. J Nucl Med 2010; 51(11): 1813–1820. §1, §3.3, §3.3, §3.6, §3.6, §3.8, §5, §5
- [2] Beheshti M, Mottaghy FM, Payche F, et al: ^{18}F -NaF PET/CT: EANM procedure guidelines for bone imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42(11): 1767–1777. §1, §3.3, §3.3, §3.4, §3.6, §3.6
- [3] 宇野公一, 井上登美夫, 山口慶一郎, 他: 各種骨病変検出における臨床的有用性と医療経済効果に関する骨シンチグラフィと ^{18}F -fluoride PET の比較検討. RADIOISOTOPE 2009; 58(7): 461–468. §1
- [4] Blau M, Nagler W, Bender MA: Fluorine-18: a new isotope for bone scanning. J Nucl Med 1962; 3: 332–334. Eur J Nucl Med 1998; 25(9): 1244–1247. §2
- [5] Bury T, Barreto A, Daenen F, et al: Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med 1998; 25(9): 1244–1247. §2
- [6] Cook G Jr, Parker C, Chua S, et al: ^{18}F -fluoride PET: changes in uptake as a method to assess response in bone metastases from castrate-resistant prostate cancer patients treated with ^{223}Ra -chloride (Alpharadin). EJNMMI Res 2011; 1(1): 4. §2
- [7] 日本核医学会 分子イメージング戦略会議および PET 核医学委員会: 「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」の追補 1 “—PET イメージングにおける撮像法の標準化とデータの品質管理および撮像施設認証に関するガイドライン (2012 年 7 月 31 日) —”. available online at JSNM official page. §3.1
- [8] 日本核医学会 PET 核医学委員会・分子イメージング戦略会議: 日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準 第 5 版 (2016 年 11 月 2 日). available online at JSNM official page. §3.2
- [9] Kurdziel KA, Shih JH, Apolo AB, et al: The kinetics and reproducibility of ^{18}F -sodium fluoride for oncology using current PET camera technology. J Nucl Med 2012; 53(8): 1175–1184. §3.4, §3.4, §3.8
- [10] 戸博紀, 大塚信昭, 富永孝宏: 三次元 ^{18}F -FDG PET/CT 収集におけるオーバーラップ数の検討. 日放技学誌 2006; 62(6): 855–862. §3.8
- [11] 藤埜浩一, 岡尚嗣, 織田圭一, 他: PET 画像の標準化ガイドラインに関する研究班報告. 日放技学誌 2005; 61(1): 42–54. §3.10
- [12] Boellaard R: Need for standardization of ^{18}F -FDG PET/CT for treatment response assessments. J Nucl Med 2011; 52(Suppl 2): 93S–100S. §3.11
- [13] Akamatsu G, Mitsumoto K, Taniguchi T, et al: Influences of point-spread function and time-of-flight reconstructions on standardized uptake value of lymph node metastases in FDG-PET. Eur J Radiol 2014; 83(1): 226–230. §3.11
- [14] Prieto E, Dominguez-Prado I, Garcia-Velloso MJ, et al: Impact of time-of-flight and point-spread-function in SUV quantification for oncological PET. Clin Nucl Med 2013; 38(2): 103–109. §3.11

- [15] FDG-PET/CT Technical Committee. FDG-PET/CT UPICT, Quantitative Imaging Biomarkers Alliance. Version 2.0. Publicly Reviewed Version. QIBA, Dec, 2014. available online at RSNA.org/QIBA official page. §3.11
- [16] PET 検査施設における放射線安全の確保に関する研究班: FDG-PET 検査における安全確保に関するガイドライン (2005 年). 核医学 2005; 42(2): 1-26. §3.12
- [17] Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, et al: Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. A fourth addendum to ICRP Publication 53. ICRP Publication 53. www.icrp.org 2013. available online at ICRP official page. §5
- [18] Wu TH, Huang YH, Lee JJ, et al: Radiation exposure during transmission measurements: comparison between CT- and germanium-based techniques with a current PET scanner. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31(1): 38-43. §5