



Molecular Imaging CRO Network

Micron's ViewPoint

---

---

臨床試験における  
PETを用いた画像解析/画像評価

---

---



## 目次

はじめに	3
画像データの取得 / 前処理	3
画像解析	5
画像評価	6
おわりに	7
参考文献	8

### 免責事項

本文書に記載された内容は、予告無しに変更される場合があります。

株式会社マイクロンは、本文書に関していかなる種類の保証（商用性および特定の目的への適合性の黙示の保証を含みますが、これに限定されません）も致しません。

株式会社マイクロンは、本文書に含まれた誤謬に関しての責任や、本文書の提供、履行および使用に関して偶発的または間接的に起こる損害に対して、責任を負わないものとします。

執筆者から事前に書面による許可を得ることなく、本文書のいかなる部分も複製、再販売または改変することを禁じます。

## はじめに

Positron Emission Tomography（以下、PETとする）は、放射性医薬品を生体内に投与し、その医薬品から放出される放射線を検出する画像診断装置である。一般的な検査であるComputed Tomography（以下、CTとする）やMagnetic Resonance Imaging（以下、MRIとする）は臓器や腫瘍の形態を描出できるが、PETは様々な生体機能や生体分子を画像化することが可能である。そのため、腫瘍系や中枢神経系を中心に様々な領域の臨床試験において、PETは広く利用されている。特に近年注目されているセラノステクス※においては診断、治療双方の評価に利用されている。

※セラノステクス：診断（Diagnostics）と治療（Therapeutics）を組み合わせた医療技術。放射性医薬品を用いて腫瘍に対して検査と治療を同時に行う。

PETを用いた臨床試験は図1に従って実施されている。前回執筆した[Micron's ViewPoint第25号](#)ではPET薬剤の投与やPET/CT装置について概説したが、今回は画像データの取得/前処理や画像解析、画像評価時の注意点について概説する。本稿が、PETを用いた臨床試験の計画に役立てば幸いである。



図1 PETを用いた臨床試験フロー（画像生成AIにより作成）

## 画像データの取得 / 前処理

### PETとCTの融合画像（Fusion Image）

PETでは様々な生体機能や生体分子の画像化が可能だが、検査時に投与した薬剤の集積度合いによっては病変や臓器の位置を正確に特定できず、画像解析や画像評価において精度が低下することが知られている。そのため近年ではPET装置とCT装置が融合したPET/CT装置を用い、図2のように形態情報の把握に優れたCT画像をPET画像と重ね合わせる融合画像（以下、Fusionとする）により、正確な診断が行われている<sup>1)</sup>。PETを用いた臨床試験においても、PET画像のみではなく、Fusion可能なCT画像も同時に取得し、解析・読影することが主流となっている。

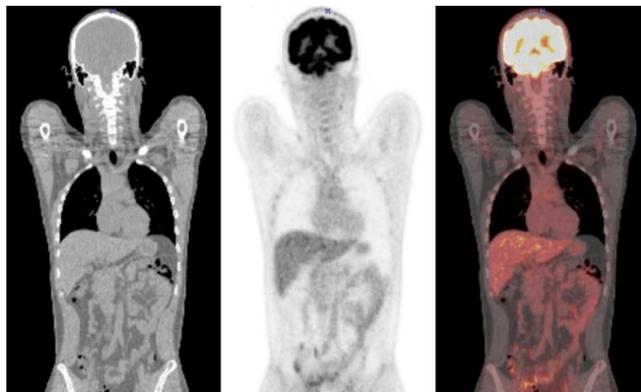


図2（左図）CT画像、（中央図）PET画像、（右図）PETとCTのFusion画像

## 画像データの取得 / 前処理

### 画像解析・評価前に必要な前処理

PET画像はCTやMRIで得られる形態画像と比較して、被験者毎に見え方のばらつきが大きく、撮像して得られた画像をそのまま評価しようとしても難しい場合がある。これは、PETはCTやMRIとは異なり、1回の検査で経時的な複数の画像（フレーム）を取得することや、比較的長時間（数十分～数時間程度）検査を行い、被験者の体動/腸管等の動きにより画像がブレてしまうためである。

特に頭部PETを用いた多くの中央判定では、PET画像を評価する前に以下のような処理をマイクロンは行っている。これらの処理を行うことにより、次章以降で説明する画像解析・評価を行う際に、適切に定量値を算出することができるようになる。処理の概要を以下に説明する。

#### 体動補正：

前述の通り長時間に渡って撮像する場合には被験者が同じ姿勢を維持するのが難しく、体動によるPET画像とCT画像のFusion時に画像のブレが生じることがある。それにより、画質の劣化や次章「画像解析」で後述する定量精度の低下が生じ、評価結果にも影響するため、画像のブレを減少させる処理を行う。

#### 加算平均：

経時的な複数の画像（フレーム）を取得する目的の一つとして、顕著な体動が確認された場合、全フレームから体動のあるフレームだけを除外し、画質への影響を最小限に抑えることができる。また、画像にはノイズと呼ばれるざらつきが存在し、画質劣化のひとつの要因となっている。そのため複数フレームの画像データを足し合わせて平均化することで、ノイズが減少し画質が改善するよう処理を行う。

#### 体軸の調整：

正確な検査結果を得るためには、すべての被験者の頭の傾きを統一する必要がある。また、評価する傾きの角度によって結果が異なる可能性があるため、規定された傾きに調整することが重要である。

なお上記の処理は、被験者間のばらつきをなくすために、同一試験内では全被験者の画像において、確実に同一の処理を行わなければならない。

## 画像解析

### 定量での画像解析（悪性腫瘍）

PETの定量評価指標にはいくつかあるが、悪性腫瘍の半定量評価として代表的なものにStandardized Uptake Value（以下、SUVとする）がある。

悪性腫瘍をPETで定性評価すると、読影経験が豊富な放射線科医であっても評価結果にばらつきが生じやすい。そのためPETの画像評価では定量的指標としてSUVという値を算出することが多く、臨床試験でも用いられている<sup>2)</sup>。SUVは組織に放射性医薬品がどの程度集積したかを表す指標であり、以下の式1により求められる。

$$\text{SUV} = \frac{\text{組織放射能[Bq]} / \text{組織体積[ml]}}{\text{投与放射能[Bq]} / \text{被験者体重[g]}} \quad (1)$$

分子：対象部位の放射能濃度

分母：放射性医薬品が体内に均一に分布したと仮定したときの、体組織1gあたりの放射能

式1より、放射線医薬品が全身に均一に分布した場合にSUVは1となり、放射性医薬品が高集積であるほどSUVは高値となる。例えばブドウ糖と同様の代謝経路であるFDGを用いたFDG-PETでは、悪性腫瘍においてSUVは高値となりやすい<sup>3)</sup>。PET画像は画像上の信号値を単位体積当たりの放射能として表示可能であるため、対象とする組織にVOI※を設定することで単位体積当たりの組織放射能（式1の分子部分）を算出している。SUVは、その算出方法によりいくつかの種類に分けられ、その例とそれぞれの特徴、注意点を表1に示す。臨床試験で使用される画像評価ではこれらの特徴と注意点を踏まえて適切なSUVが選定されているため、理解が不足していると予期せぬバイアスや誤った評価に繋がる可能性がある。そのため、SUVを含めた評価指標の選定・設計時にはPETに精通した専門家やマイクロンのようなイメージングCROに相談すべきである。

※Volume of interest：画像解析において処理が適用される特定の3次元的な関心領域

表1 SUVの例とそれぞれの特徴、注意点

定量指標	算出方法	特徴	注意点
SUVmean	VOI全体の平均値に対するSUV	VOI内のSUVがほとんど一様である場合に使用される。	VOIの大きさ・形状の影響を受けやすく測定者間誤差が大きい <sup>4)</sup> 。
SUVmax	VOI内の最大値に対するSUV	悪性リンパ腫の治療効果判定に用いられるLugano基準において、異常集積の検出に使用される。	最大値を使用するため、ノイズ等の統計的誤差の影響を受けやすい <sup>4)</sup> 。
SUVpeak	VOI内に1cm <sup>3</sup> の球体を設定し、その球体の平均値が最大となる場合の球体のSUVmean	悪性固形腫瘍の治療効果判定に用いられるPERCIST基準において使用される（次頁にて後述）。測定者間誤差や統計的誤差の影響を受けにくく、頑健性が高い <sup>4)</sup> 。	一般的な画像ビューワーでは算出できず、特殊なソフトを用いて算出する必要がある。
SUV normalized by lean body mass (SUL)	被験者体重として除脂肪体重を用いたSUV	PERCISTにて使用される。除脂肪体重を用いることで体形の影響を受けにくい値を算出できる <sup>5)</sup> 。	-

上記の注意点の他にも様々な要因により、SUVは変動することが知られている。そのためマイクロンでは適切な教育を受けた担当者が対応することで精度を担保している。変動の要因や低減させるための標準化・調和化については前回執筆した

[Micron's ViewPoint第25号](#)を参照されたい。

## 画像評価

### 悪性腫瘍の画像評価で用いられる基準（PERCIST）

悪性腫瘍の画像評価には、RECIST 1.1、irRECIST、iRECIST等いくつかあるが、その中にはPERCISTというものがある。PERCISTは、FDG-PETを用いてFDG集積強度の変化を基に悪性固形腫瘍の治療効果を判定する基準であり、非小細胞肺癌や食道癌など数多くの悪性腫瘍で用いられている<sup>6)</sup>。

このPERCISTの評価のためには、FDGの集積指標であるSUL peakやTotal lesion glycolysis (TLG) を測定する必要がある<sup>6)</sup>。SUL peakやTLGの指標の計算自体はPC上で簡単に行うことができるが、指標算出の際にはマニュアル操作にて腫瘍範囲の決定のために肝内にリファレンスとして任意のVOIを設定する必要がある。そのため、測定者間における変動を考慮しなければならず<sup>7)</sup>、臨床試験でPERCISTを用いるにはやや手間が発生する。

多種類の分子標的薬の開発により多段階の治療が準備されている現状では、形態変化のみでは診断が難しい場合がある。上記のように注意しなければならない事項があるが、主に解剖学的な治療効果を評価するRECISTと比較し、PERCISTは主に代謝情報を評価するため、抗がん剤治療に対する腫瘍反応をより適切に評価できる可能性がある<sup>8)</sup>。また、別の治療に変更する前のFDG-PETを用いた再病期診断の機会が増える傾向にあるため、PERCISTは今後使用されていくと考える<sup>7)</sup>。

CT、MRIで治療効果を判定するRECISTと比較するとPERCISTの使用実績は少ないため、臨床試験においてPERCISTを用いる際にはマイクロンへお尋ねいただきたい。

### アルツハイマー病の画像解析（センチロイドスケール）

近年、国内で初めて承認されたレカネマブは、アルツハイマー病による軽度認知障害及び軽度の認知症の進行抑制の効能・効果がある薬として注目を集めている。このレカネマブを投与するためには、臨床診断に加えてAβ（アミロイドβ）の蓄積が認められる必要がある。Aβの蓄積を証明する検査としては、アミロイドPETや髄液検査があるが、侵襲性の低いアミロイドPETが用いられることが多い。また、アミロイド蓄積を経時的に評価するためにも、アミロイドPETがよく用いられる。しかしアミロイドPETは、集積が軽度の場合、読影者間でアミロイドの蓄積が認められるかの判定結果が一致しないことが多いと言われており、評価の際には気を付ける点が多数ある<sup>9)</sup>。そこで、定量評価を行うセンチロイドスケールというものが考えられている<sup>10)</sup>。

センチロイドスケールは、確実性の高いアミロイド集積がない50歳未満の健常人の<sup>11</sup>C-PiB PETの平均値を0、典型的なアルツハイマー病患者の<sup>11</sup>C-PiB PETの平均値を100に線形スケーリング<sup>10)</sup>し、<sup>18</sup>F標識アミロイドPETの集積を100段階で表すものである。この手法を用いれば、アミロイドPET製剤の違いによらない一定した値を得ることができ、読影者に依存しない定量評価が可能である<sup>11)</sup>。しかしセンチロイドスケールの算出時には、<sup>18</sup>Fが標識された製剤の種類によって適切なパラメータを選択する必要がある点に注意しなければならない。

このセンチロイドスケールは、レカネマブの臨床試験<sup>12)</sup>をはじめとした、アミロイドPETで脳画像を撮像した際の定量評価によく用いられている。近年、アルツハイマー病の治療薬が注目されているため、今後はセンチロイドスケールも注目されていくのではないだろうか。実際、センチロイドスケールを用いた研究は国内だけをみても盛んにおこなわれており、センチロイドスケールを算出する解析ソフトもいくつか開発されている。

## おわりに

PETは様々な生体機能や生体分子を可視化し、画像化できる有用な画像検査技術である。臨床試験においてもがんを含め様々な疾患の評価に用いられており、特にセラノスティクスの開発においては今後も重要な役割を果たすことが見込まれる。PETの画像解析や画像評価には様々な種類があるが、本稿で紹介したようにそれぞれに特徴や特有の注意点があり、画質や算出値に影響を与え得る。そのため、これらを理解した上で適切な治験や研究デザインを行わなければ評価結果の品質は担保できない。PETを用いた評価方法は日々アップデートされており、今後も臨床開発において重要な役割を担うと考えられる。

マイクロンは、イメージング技術を用いた臨床試験を支援しているイメージングCROであり、PETを用いた臨床開発の支援に関して、多くの経験と実績があります。本稿で述べた臨床開発におけるPETを用いた画像解析や画像評価に加えて、PETを用いた臨床試験のモニタリング、PET薬剤の製造、画質の標準化を目的とするファントム試験を含むPET撮像施設のハンドリング、臨床試験のトータルサポートが可能です。また、国内におけるPETを専門とした放射線科医のKOLと強いネットワークを構築しており、PETを用いた臨床試験のコンサルティングが可能です。詳細については下記お問い合わせよりご連絡ください。

## 会社概要

### 所在地

東京本社	〒108-0075 東京都港区港南二丁目13番40号 品川TSビル5階 TEL.03-6631-3691
大阪支社	〒532-0003 大阪市淀川区宮原四丁目5-36 ONEST新大阪スクエア6階 TEL.06-6399-0007
名古屋事業所	〒474-8511 愛知県大府市森岡町七丁目430番地 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター第3診療棟5階 TEL.0562-46-2105

### 事業内容

1. イメージング技術を活用した医薬品、診断薬、医療機器、バイオマーカーの開発支援
2. 臨床開発支援（モニタリング、品質管理、イメージング・コアラボ業務、画像解析、読影支援等）
3. PET薬剤の治験薬GMP製造支援
4. 臨床開発に係るコンサルティング

### ホームページ

<https://micron-kobe.com>

### LinkedIn

<https://www.linkedin.com/company/micron-imaging/>

### お問合せEmail

[imagingbiomarker@micron-kobe.com](mailto:imagingbiomarker@micron-kobe.com)

## 参考文献

1. Beyer, T., Townsend, D.W., Czernin, J. et al. The future of hybrid imaging—part 2: PET/CT. *Insights Imaging* 2, 225–234 (2011). <https://doi.org/10.1007/s13244-011-0069-4>
2. Gu, F., Wu, Q. Quantitation of dynamic total-body PET imaging: recent developments and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 50, 3538–3557 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06299-w>
3. Ozaki, K., Harada, K., Terayama, N. et al. FDG-PET/CT imaging findings of hepatic tumors and tumor-like lesions based on molecular background. *Jpn J Radiol* 38, 697–718 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11604-020-00961-1>
4. De Luca, G.M.R., Habraken, J.B.A. Method to determine the statistical technical variability of SUV metrics. *EJNMMI Phys* 9, 40 (2022). <https://doi.org/10.1186/s40658-022-00470-2>
5. Zhao, J., Xue, Q., Chen, X. et al. Evaluation of SUVlean consistency in FDG and PSMA PET/MR with Dixon-, James-, and Janma-based lean body mass correction. *EJNMMI Phys* 8, 17 (2021). <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00363-w>
6. 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. doi: 10.2967/jnumed.108.057307. PMID: 19403881; PMCID: PMC2755245.
7. 断層映像研究会雑誌 第46巻 第1号; 非小細胞肺癌治療効果判定におけるGI-PETを用いたPERCIST評価の再現性の検討; 比嘉大地ら
8. Min SJ, Jang HJ, Kim JH. Comparison of the RECIST and PERCIST criteria in solid tumors: a pooled analysis and review. *Oncotarget*. 2016 May 10;7(19):27848-54. doi: 10.18632/oncotarget.8425. PMID: 27036043; PMCID: PMC5053692.
9. Matsuda H, Ito K, Ishii K, et al. Quantitative evaluation of 18F-Flutemetamol PET in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease: A multicenter study. *Front Neurol* 2021; 11:578753
10. Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, et al. The Centiloid project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimers Dement* 2015 ; 11:1-15.
11. 臨床核医学2022 Vol.55 No.3; アルツハイマー病におけるアミロイドおよびタウPETの現状; 松田博史
12. [https://medical.eisai.jp/products/leq\\_info/clinical-results01](https://medical.eisai.jp/products/leq_info/clinical-results01)