

頭頸部領域における CT 像と FDG-PET 像との 重ね合わせ画像の臨床的検討

小豆島正典, 守口 齊, 東海林 理, 坂巻 公男,
*石川 義人, *工藤 啓吾, **佐藤 方信

岩手医科大学歯学部歯科放射線学講座

(主任: 坂巻 公男 教授)

*岩手医科大学歯学部口腔外科学第一講座

(主任: 工藤 啓吾 教授)

**岩手医科大学歯学部口腔病理学講座

(主任: 佐藤 方信 教授)

(受付: 1999年2月18日)

(受理: 1999年3月8日)

Abstract : Image fusion using PET and CT from the head and neck region was performed with the use of external markers on 7 patients with squamous cell carcinoma. The purpose of this study was to examine a resultant error and the clinical usefulness of image fusion.

Patients had primary lesions of the tongue, the maxillary gingiva or the maxillary sinus. All patients underwent PET with FDG and CT to detect tumor sites. Of these 7 patients, diagnostic images and the clinical observation found 6 cases of regional lymph node metastasis of the neck. To ensure the anatomical detail of the PET images, small radioactive markers were placed on the philtrum and below both earlobes. The PET image and CT image were then overlapped on a computer.

The image fusion of PET and CT was successfully performed on all patients. The superposition error of this method was examined between the PET and CT images. The accuracy of fit measured as the mean distance between the PET and CT image was in the range of 2-5 mm. PET-CT superimposed images produced an increase in the localization of tumor FDG uptake and localized FDG uptake on the palatine tonsils.

The marker system described here for the alignment of PET and CT images can be used on a routine basis without the invasive fixation of external markers, and also improve the management and follow up on patients with head and neck carcinoma.

Key words : Image fusion, PET, Head and neck

Clinical study of the image fusion between CT and FDG-PET in the head and neck region
Masanori SHOZUSHIMA, Hitoshi MORIGUCHI, Satoru SHOJI, Kimio SAKAMAKI, *Yoshihito ISHIKAWA,
*Keigo KUDO, **Masanobu SATOH
(Department of Dental Radiology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka, 020-8505 Japan)
*(First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka, 020-8505 Japan)
**(Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka, 020-8505 Japan)

緒 言

癌細胞では、正常な細胞と比較しグルコースやアミノ酸代謝が亢進していると言われている。グルコースの類似体である 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) を用いた positron emission tomography (PET) は、このような癌細胞の特性を利用した新しい核医学検査である。PET は ^{99m}Tc や ⁶⁷Ga をトレーサーとして用いた従来の scintigraphy と比較し、病巣に対する特異度や感度にすぐれ、空間分解能も格段に向上した。しかしながら FDG-PET は CT や MRI といった画像診断法と比較すると、グルコース代謝という機能的診断には優れているが形態学的診断に劣る。PET は転移性リンパ節に集積する FDG を画像化できるが、そのリンパ節がどの領域に存在するかは判断できない。したがって FDG の集積部位を同定するには、CT や MRI などの形態画像と比較しなければならない。

大脳領域には、FDG が生理的に集積し CT でもその局在が識別できる部位、すなわち前交連 (AC) と後交連 (PC) が存在する。この領域では AC-PC を基準点として PET と CT との画像合成が行われ、脳の生理学的機能や疾患の研究に利用されてきた^{1, 2)}。しかしながら口腔領域には、FDG が生理的に集積する部位はなく PET 診断の弱点となっていた。今回我々は、この弱点を克服すべく患者の皮膚面に放射性同位元素 (RI) のマーカーを装着して PET 撮像を行い、このマーカーを基準点として PET と CT との画像合成を行った。本研究では、画像合成を行った際、PET と CT の画像が正しく重ね合わせられているかを調査し、原発巣の PET 像が CT 像にどのように反映されるのかを分析した。

対象症例および方法

1. 対象症例

対象症例は、頭頸部領域に悪性腫瘍を持ち、放射線治療や腫瘍摘出術が行われる前に PET

と CT が施行された 7 症例とした。これら症例の原発巣の組織型はすべて扁平上皮癌であり、舌癌が 5 例、上顎歯肉癌が 1 例、上顎洞癌が 1 例であった。7 例中 6 例は画像診断や臨床所見からリンパ節転移があると判断された。対象症例には糖尿病患者はなく、PET 検査前 3 - 4 時間は糖分の摂取を控えさせた。

2. PET 撮像

FDG は仁科記念サイクロトロンセンターにて合成された。撮像に用いたポジトロンカメラは、同施設内にある HEAD TOME IV (Shimazu Co., Kyoto, Japan) である。この装置の軸方向における視野中心の固有分解能 (半値幅: FWHM) は 6 mm である。本研究では約 6.5 mm 間隔で 14 枚の連続スキャンを行った。検査中の頭部の位置移動を防ぐため、熱可塑性の樹脂にて患者ごとのフェイスマスクを作り検査時に装着させた。FDG の集積部位を解剖学的に同定するため、RI マーカーを人中と両側耳朶直下の皮膚面に装着した。RI マーカーは、FDG を水で希釈し内径 3 mm、長さ 7 mm のポリプロピレン製カプセルに詰め作成した。PET 検査に際しては、外部線源による 15 分間のトランスミッションスキャンを行い、体内放射線吸収率分布のデータを得た。その後、マーカーを装着し 185 MBq を目標に FDG を静注した。PET データの取得は、FDG 投与 50 分後から開始し 10 分間のスタティックスキャンデータが得られた。

3. CT 撮影

CT スキャンはできるだけ Frankfort horizontal plane を基準として行い、5 mm のスライス幅を持つ軸方向データを得た。全症例に造影剤が使用された。得られた CT データは dicom server (ACS; GE Yokogawa Medical Systems, Tokyo, Japan) に自動転送された。

4. 画像合成

PET データと CT データはワークステー

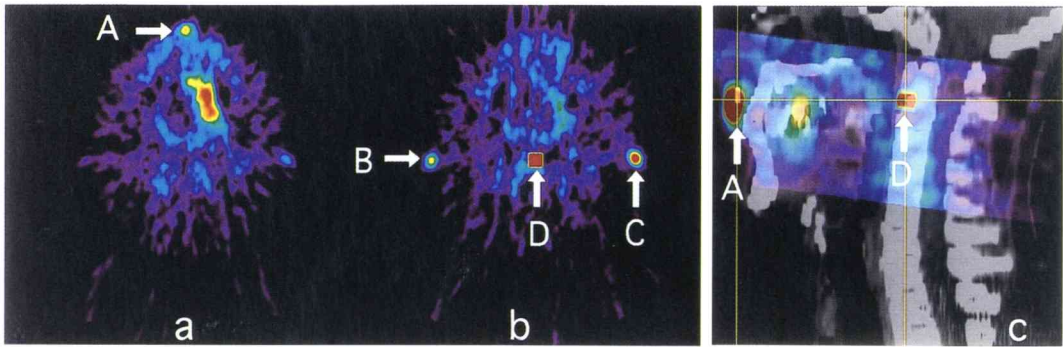


Fig. 1. Three RI markers are displayed in PET images. A, B and C show RI markers given to the under nose and right side earlobe, left side earlobe, respectively. D in the midpoint of B and C was calculated using the computer. A and D in the PET and CT images were superimposed by sagittal (c). The color images show the PET images, and the gray image shows the CT image.

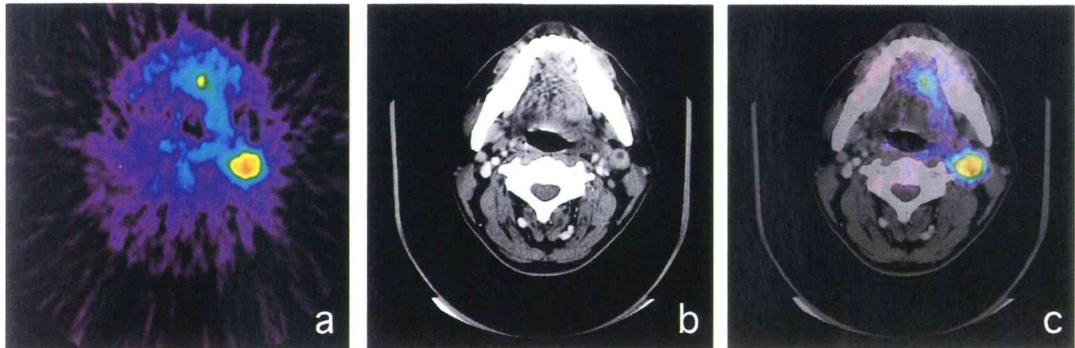


Fig. 2. PET (a) and CT (b) show re-sliced transverse images. The PET image and CT image were overlapped on a computer (c). The red region reveals highly accumulation of FDG. This case is tongue cancer with lymph node metastasis in superior internal jugular nodes.

ション (Indy, Silicon Graphics, CA, USA) に転送され, 画像処理ソフトウェア (Dr.View: Asahi Kasei Joho System Co., Tokyo, Japan) にて解析された。Dr.View には大脳の前交連 (AC) と後交連 (PC) を用いた画像重ね合わせ用アプリケーションが搭載されている。しかしながら口腔領域には, 生理的に FDG が集積される部位がないため, 左側耳朶の下と右側耳朶の下に装着した RI マーカーの midpoint を求めるアプリケーションモジュールを新たに作り, その midpoint を PC ポイントとみなした。人中に装着した RI マーカーはそのまま AC ポイントとみなした。CT 撮影の際には, マーカーを装着して撮影せず, Dr.View 上の CT 画像で人中と両側耳朶のポイントをマウスで入力し, 仮想の

AC-PC ポイントを作成した。各画像はマーカーで作られる平面を基準として再配置され, 再度 5 mm 幅で軸方向にスライスし直された。その後 CT と PET の画像重ね合わせが行われた。

5. PET データの分析

FDG が最も集積している部位に関心領域 (ROI; region of interest) を設定した。ROI の大きさは直径 10 mm の円形とし, そこに含まれる放射能の最大値を求めた。FDG 集積は, 各組織によっても異なるほか FDG の投与量と体重によっても変化する。そこで次式に示すような, FDG 集積を体重と FDG 投与量で標準化した SUV (standardized uptake value) を求め

Table 1. The superposition error between PET and CT images.

Case	regional LN	X-error (mm)	Y-error (mm)
1	Sup. Int. node	5.85	2.70
2	Sup. Int. node	1.80	2.70
3	Sup. Int. node	0.00	3.43
4	Submand. node	3.60	3.60
5	Submand. node	0.90	8.10
6	Mid. Int. node	0.45	11.70
	Mean	2.10	5.37
	S. D	2.23	3.71

The error was shown at the absolute value. Sup. Int. node; superior internal jugular nodes, Mid. Int. node; mid internal jugular nodes, Submand. node; submandibular node

FDG の集積度とした。

$$SUV = \frac{\text{mean activity of ROI (Bq/ml)}}{[\text{injected FDG dose (Bq)} / \text{body weight (g)}]}$$

結 果

1. RI マーカーとしての FDG 至適希釈倍率

FDG をマーカーとして用いるために、RI の至適希釈倍率を求めた。FDG を 10^3 倍、 10^4 倍、 10^5 倍に希釈し、カプセルに封入してマーカーとした。これらの RI マーカーを患者に装着しエミッションスキャンを行い、それぞれのマーカーの SUV を測定した。その結果、癌病巣の一般的な SUV 値 (3-10) に近似する 10^3 倍がマーカーとして適切であることがわかり、以下の研究ではこの希釈倍率を採用した。

2. PET と CT との画像合成

3 個の RI マーカーを装着しエミッションスキャンを行った舌癌症例の FDG-PET 画像を Fig. 1a, b に示す。A は人中、B は右側耳朶、C は左側耳朶のマーカーを示し、赤いポイントとして表示されている。B と C は同一スライス上にあるが、A は Fig. 1b のスライスより 6.5mm 上方のスライスに存在した。Fig. 1b の D は B と C との中間点であり、コンピューター上で計算し画像化したポイントである。同様の処理は CT でも行ったが、A, B, C に相当する各点は

解剖学的 landmark を参考にディスプレイ上でマウス入力した。それぞれの画像の矢状方向画像を作り、A と D が重なるように手動で調節したのが Fig. 1c である。カラー画像は PET、グレーは CT 画像である。さらにこれらの画像を A-D line に平行に 5 mm 幅でスライスし軸方向画像を作成した。Fig. 2a と Fig. 2b はそれぞれスライスし直した PET と CT 画像であり、同一スライス面を示している。Fig. 2c はこれらの画像の合成画像である。この症例は、左側の上頸部にリンパ節転移を持つ舌癌症例であるが、Fig. 2a では原発巣の一部と転移性リンパ節に FDG の集積上昇が見られ、赤く描出されている。この部位における SUV は 5.3 と高値を示した。重ね合わせ画像を見ると PET における転移性リンパ節の位置はわずかにずれていることがわかった。

3. 転移性リンパ節における合成画像の誤差

合成画像において CT 画像と PET 画像との重ね合わせ誤差を調べた。原発巣はリンパ節と比較し、病巣が大きく形も不整であることが多く病巣の中心部を求めることは難しい。転移性リンパ節は、一般的に小さな球形を呈しているため、病巣の中心部を求めることは容易であることから、転移性リンパ節を対象として重ね合わせの誤差を調べた。Fig. 3ab の画像は、前述

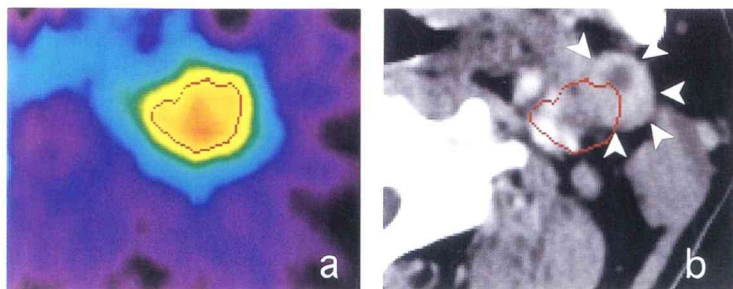


Fig. 3. PET (a) and CT (b) show the extension image of metastatic lymph node in Fig. 2. The equivalence ROI was set at the metastatic lymph node on PET image (a). The red line on CT image (b) presents the ROI of the PET image. The arrow heads reveal metastatic lymph node on CT.

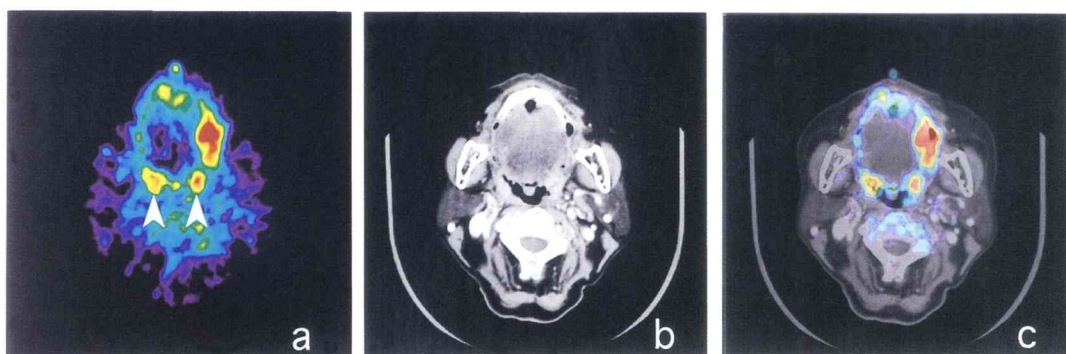


Fig. 4. Three transverse images are the same patient images of gingiva carcinoma of maxilla. There were the accumulation of FDG in the arrows. As a result of superimposed the PET image (a) on the CT image (b), it was found that FDG accumulation corresponded to the palatine tonsil (c).

症例の左側上内深頸リンパ節の拡大像を示している。リンパ節のPET画像において、ある一定のFDGの取り込み部分（赤線）を示す部位にROI（等値ROI）を設定した。この領域は、Fig.3bのCT像において赤い線で示した部位に相当する。生体の実際の長さに換算した場合、PET画像はX軸方向（左右方向）に5.85mm、Y軸方向（前後方向）に2.70mmずれていることが判明した。転移性リンパ節を持つ患者6例を対象に、PET画像とCT画像との合成誤差を測定した。その結果をTable 1に示した。対象とした所属リンパ節は、上内深頸リンパ節、顎下リンパ節、中内深頸リンパ節とした。下頸部リンパ節も転移性リンパ節の好発部位ではあるが、PETでは9.1cmしかスキャンできないため、この領域にまでスキャンすることは困難で

あった。6例におけるリンパ節の誤差の絶対値はX軸では 2.10 ± 2.23 mm、Y軸では 5.37 ± 3.71 mmでありY軸方向の誤差が大きかった。またZ軸方向に関しては1スライス分、すなわち5mmを越える誤差はなかった。またリンパ節の所属部位で比較すると、マーカーを置いた部位から遠い顎下リンパ節や中内深頸部リンパ節では、他の領域に比べY軸の誤差が大きかった。

4. 画像重ね合わせによる原発巣のPET画像とCT画像との比較

対象患者7例について、マーカーによる画像重ね合わせを行い、原発巣のPET画像とCT画像とを比較した。その結果、CT画像で指摘された原発巣は、PETによって良好に描出され、SUVは平均5.3と高値を示し、その範囲は

臨床所見とほぼ一致した。しかし PET では原発巣以外の部分、すなわち口蓋扁桃にも FDG の集積が高いことが重ね合わせによりわかった。Fig.4a-c にその例を示す。本症例は左側上顎歯肉部を原発巣にもつ歯肉癌である。原発巣と思われる部位に SUV6.5 を示す FDG の集積上昇が認められ、赤い領域として描出されている (Fig.4a)。しかしその後方 (矢印) にも 2 か所の FDG の集積上昇が認められ、SUV3.3 を示している。Fig.4a の PET 所見からは、咽頭後リンパ節の転移あるいは歯肉癌の浸潤が疑われる。しかしながら CT と PET を重ね合わせることで、この FDG の集積部位は、口蓋扁桃に相当することがわかり、臨床的所見からもリンパ節転移や病巣の浸潤の可能性は否定された (Fig.4c)。同様な所見は 7 例中 4 例に認められ、扁桃部では、FDG 集積が上昇する可能性が示された。

考 察

頭頸部癌の画像診断にとって PET は新しい画像診断法である。¹⁸F (フッ素) で標識されたグルコース誘導体の FDG は、細胞内に取り込まれたあと、それ以上代謝されず細胞内に蓄積される。PET で画像化された FDG の集積は、正常細胞よりもグルコース代謝が活発な癌細胞の存在の可能性を示している^{3, 4)}。

Jabour⁵⁾ らは 12 人の頭頸部癌患者に FDG PET を行い、原発巣の検出率が 100% という報告をしている。また原発巣のみならず転移性リンパ節へも FDG が集積されるという報告^{6, 7)} もいくつかあり、FDG-PET の頭頸部癌での有用性が報告されている。

¹⁸F の半減期は ⁶⁷Ga や ^{99m}Tc とは異なり約 110 分ときわめて短い。そのため放射性同位元素を製造するサイクロトロンが検査施設に近接していなければならない。CT を撮影する場所と PET を撮像する場所が離れている場合、それらの画像が同一スライスでスキャンされることは不可能である。また PET のスキャン時間は、トランスミッション時間を含むと約 90 分必要な

ため、CT で用いられる撮影基準面に患者の頭部を長時間固定することも難しい。以上のような PET 検査の特性から、CT と PET の画像合成は容易ではなかった。しかし精度の高い診断を行うためには PET のような機能画像と CT/MR といった形態画像との重ね合わせは欠くことはできない。画像の重ね合わせ方法としては、大別して次のような方法が報告されている。(1) 生体に本来備わっている組織を基準点 (intrinsic marker) を用いて重ね合わせる方法⁸⁾、(2) 生体にマーカーを装着し、このマーカーを基準点として重ね合わせる方法⁹⁾、(3) 組織の輪郭像を利用して重ね合わせる方法^{10, 11)}、である。しかしながら頭頸部領域では生理的に FDG が集積する組織はないため、RI マーカーによる重ね合わせだけが残された方法である。大脳領域では、intrinsic marker として AC と PC が使用されてきた。いくつかの画像処理用ソフトウェアには、AC-PC による画像の重ね合わせのモジュールが搭載されているが、本研究で使用した Dr.View もその一つである。しかし頭頸部領域には AC-PC に相当する集積部位がないため、本研究では両側耳朶に取り付けた RI マーカーの中点を求めるサブルーティンを新たに作り、仮想の PC ポイントを求めた。人中に付けたマーカーはそのまま仮想の AC ポイントとみなし、Dr.View 上で PET と CT 画像の再配置画像を作成することができた。Braams ら¹²⁾ は頭頸部領域で RI マーカーを用いて PET を撮影したことを報告している。しかしながら、彼らは、コンピューター上で PET と MR 画像を再度スライスし直し、画像を重ね合わせることはしていないし、何をマーカーに用いたかも記述していない。本方法では、患者に投与する直前の FDG を 10³ 倍に希釈することによってマーカーを作った。しかもマーカーを装着する部位は、CT で容易に識別されうる人中と耳朶に設定したため、CT を撮影する際にはあえて外部のマーカーを用いる必要はなく、本方法は非常に簡便な方法と思われる。

病巣の小さな転移性リンパ節を対象にすると、画像合成におけるPET画像とCT画像の空間的な誤差は約2-5mmであることがわかった。病巣の大きな原発巣においても誤差は同程度であろう。この誤差は、放射線治療や外科的処置をする際の術前診査として容認できない数値ではない。マーカーが作る基準平面よりも転移性リンパ節が離れるにつれ、Y軸誤差は大きくなり中内深頸部では約12mmであった。これは体幹に対する頭部の角度が、PETを撮像する場合とCTを撮影する場合とで異なりやすいことが主な原因と思われる。したがって中頸部や下頸部を中心に診断を行う場合には、マーカーを顔面部ではなく頸部に設置することが望まれる。しかしその際のCT検査は、エックス線造影剤を封入するなどして製作したマーカーをPET撮影時に装着した部位に装着して撮影する必要がある。

頭頸部癌患者7例を対象に、PETで描出される原発巣がCTでどのように反映されているかを調べた。病巣の範囲という点で、PETは臨床所見をよく反映していた。しかし、7例中4例において口蓋扁桃にFDGの集積が認められた。もし画像の重ね合わせをせずに、PET画像だけで舌や歯肉後方に発生する悪性腫瘍を診断するとき、病巣の範囲を過大に評価する可能性がある。この領域では、病巣が扁桃と同一スライスに含まれることが多いため、形態画像と機能画像との合成が特に必要であろう。Jabourら⁵⁾は口蓋扁桃や口蓋垂、アデノイドでFDGの集積が上昇していることを報告している。これらではリンパ組織や腺細胞が多く分布していることから、このことがFDGの集積の原因と推測される。

細胞の糖代謝マーカーとしてのFDGは、悪性病変ばかりでなく正常組織や良性腫瘍、炎症性病変にも集積されることがあり悪性腫瘍と誤診されることがある¹³⁾。FDG-PETの正診率を向上させるためにはこれらの偽陽性症例を少なくする必要がある。RIの集積を定量的に表示できるPET画像とCT/MRに代表される形態

画像との正確な重ね合わせは、偽陽性率の減少につながるものと思われる。

結 論

FDG-PET画像とCT画像との重ね合わせ像を得るため、RIが特定の領域に生理的に集積することを利用する方法や組織の輪郭像を利用する方法が行われてきた。しかしながら頭頸部領域では生理的にFDGが集積する部位がない。本研究では被験者の皮膚にRIマーカーを装着し重ね合わせ像を得る方法を採用した。本方法はサーバーからのデータ取得から重ね合わせ像を得るまでのコンピュータ操作時間が約20分以内と短時間で済み、マーカーの設定も容易であることから日常的に臨床応用できる。CT画像との重ね合わせにより、この領域におけるFDG-PETの診断精度の向上が示唆された。

文 献

- 1) Friston, K. J., Passingham, R. E., Nutt, J. G., Heather, J. D., Sawle, G. V., and Frackowiak, R. S.: Localization in PET images: direct fitting of the intercommissural (AC-PC) line. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9: 690-695, 1989.
- 2) Minoshima, S., Koeppe, R. A., Mintun, M. A., Berger, K. L., Taylor, S. F., Frey, K. A., and Kuhl, D. E.: Automated detection of the intercommissural line for stereotactic localization of functional brain images. *J. Nucl. Med.* 34: 322-329, 1993.
- 3) Som, P., Atkins, H. L., Bandoypadhyay, D., Fowler, J. S., MacGregor, R. R., Matsui, K., Oster, ZH. Sacker, D. F., Shiue, C. Y., Turner, H., Wan, C. N., Wolf, A. P., and Zabinski, S. V.: A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J. Nucl. Med.* 21: 670-675, 1980.
- 4) Hawkins, R. A., Hoh, C., Dahlbom, M., Choi, Y., Gaspy, J., Tse, N., Slamon, D., Chen, B., Messa, C., and Maddahi, J.: PET cancer evaluations with FDG. *J. Nucl. Med.* 32: 1555-1558, 1991.
- 5) Jabour, B. A., Choi, Y., Hoh, C. K., Rege, S. D., Soong, J. C., Lufkin, R. B., Hanafee, W. N., Maddahi, J., Chaiken, L., Bailet, J., Phelps, M. E., Hawkins, R. A., and Abemeyor, E.: Extracranial head and neck: PET imaging with 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose and MR imaging correlation. *Radiology.* 186: 27-35, 1993.
- 6) Minn, H., Joensuu, H., Ahonen, A., and Klemi,

- P. : Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors. *Cancer*. 61 : 1776-1781, 1988.
- 7) Rege, S. D., Chaiken, L., Hoh, C. K., Choi, Y., Lufkin, R., Anzai, Y., Juillard, G., Maddahi, J., Phelps, M. E., and Hawkins, R. A. : Change induced by radiation therapy in FDG uptake in normal and malignant structures of the head and neck : quantitation with PET. *Radiology*. 189 : 807-812, 1993.
- 8) Kessler, M. L., Pitluck, S., Petti, P., and Castro, J. R. : Integration of multimodality imaging data for radiotherapy treatment planning. *Int. J. Radat. Oncol. Biol. Phys.* 21 : 1653-1667, 1991.
- 9) Vikhoff-Baaz, B., Bergh, A. C., Starck, G., Ekholm, S., and Wikkelso, C. : A new set of fiducial markers for MRI, CT and SPET alignment. *Nucl. Med. Commun.* 18 : 1148-1154, 1997.
- 10) Pietrzyk, U., Herholz, K., Fink, G., Jacobs, A., Mielke, R., Slansky, I., Wurker, M., and Heiss, W. D. : An interactive technique for three-dimensional image registration: validation for PET, SPECT, MRI and CT brain studies. *J. Nucl. Med.* 35 : 2011-2018, 1994.
- 11) Pelizzari, C. A., Chen, G. T., Spelbring, D. R., Weichselbaum, R. R., and Chen, C. T. : Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 13 : 20-26, 1989.
- 12) Braams, J. W., Pruijm, J., Freling, N. J., Nikkels, P. G., Roodenburg, J. L., Boering, G., Vaalburg, W., and Vermey, A. : Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. *J. Nucl. Med.* 36 : 211-216, 1995.
- 13) Strauss, L. G. : Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results : a major problem in the diagnostics of oncological patients. *Eur. J. Nucl. Med.* 23 : 1409-1415, 1996.