

行政院所屬各機關因公出國人員出國報告書

(出國類別：實習)

至美國芝加哥大學放射醫學系影像研究中心  
進行相關核醫分子影像之實習

服務機關：核能研究所

出國人職稱：副研究員

姓名：陳家杰

出國地區：美國

出國期間：92.11.05~92.12.20

報告日期：93.03.22

J3/  
C09204390

## 摘 要

本次公差，主要是至美國芝加哥大學放射醫學系影像研究中心進行相關核醫分子影像之實習，時間為11月5日至12月20日計45日，指導之教授主要為陳津渡教授。

實習期間除了參觀芝加哥大學相關之核醫及影像設施外，亦實際了解芝加哥大學附屬裝置首座PET之情況，同時也了解該大學動物飼養中心之經營及其規模和服務之現狀。

芝加哥大學核醫等相關影像中心，主要為放射醫學系，以陳津渡教授為主的一個教授群所組成，以陳津渡教授為領導人，潘小春教授、高建民教授及Patric教授，其中潘小春教授負責影像軟體及相關支援芝加哥大學影像儀器設立時之影像軟體建立，高建民教授建立相關PET及其影像處理事宜，而Patric教授則負責建立相關之高能微量元素量測技術之開發。

芝加哥大學在影像儀器尚有MRI、PET、ESR等儀器，主要為應用及自行開發，此點可以作為本所自行開發儀器之參考，例如ESR影像儀器，自行設計大中小各種用途之影像儀，除了人員訓練外，對產品開發後又可技轉收費，一舉數得。對新進人員之訓練也很重視，如新進教授除參與學校內大型計劃累積經驗外，學校給新進教授約6年的試用期自由發揮，以建立自我之領域及成績，6年後再檢討其成就考慮續聘或轉成永久教授，此方面可作為本所新進或科聘人員訓練之參考。

在動物飼養及研究方面，主要採自給自足之經營方式。動物中心先建立自我之水準，使符合FDA等國際水準，再以一流的服務水準、專業的技術，對外收費服務，本所藥理影像及動物飼養方面可以參考其經營方式對外服務。

## 目 錄

	頁 碼
一、目 的	3
二、過 程	4
三、心 得 與 建 議	32

## 一、目的

本次公差拜訪美國芝加哥大學影像中心，主要是了解美國中西部在核子醫學及分子影像科學之現況及未來趨勢，同時參觀相關分子影像及分子醫學與核子醫學等核心實驗室與設施和動物實驗室，檢討本所及國內核醫分子影像研究應用之發展現況即將來之策略，同時也試圖建立本所與該機構合作之管道，以協助本所核醫分子影像研發之應用發展符合國際水準。本次公差對核醫分子影像進行相關學理及技術之研習，希望能充實本所在影像醫學及核醫研製開發之最新知識科技，以達到國際水準。

此次公差目的另一方面了解美國在核醫分子影像之現況未來外，也希望能加強和美國芝加哥大學醫學計劃之關係，同時藉以確定本所及國內核醫分子影像之研發方向，以為國內未來藥物研發、應用、生產供應及技術服務之參考與依據。

## 二、過程

### (一) 行程：

訪問主要行程與內容如下表：

日期	星期	主要行程
11月5日	日	啟程前往芝加哥
11月6日 至12月19日	一	■ 於芝加哥大學影像醫學研究室實習並參觀該校及 附屬醫院影像中心和動物飼養研究中心
12月20日	二	1. 經洛杉磯國際機場回中正機場
		■

## (二) 前往 University of Chicago 參訪及實習。

本次實習，主要是至美國伊利諾州芝加哥市之芝加哥大學的 Department of Radiology 陳津渡教授處研習有關核醫分子影像相關軟體知識。

芝加哥視為美國第三大都市，人口約七百萬，市區規劃整齊完善。由於芝加哥市坐落於密西根湖西岸，飲用水來自密西根湖（面積有八個台灣大），對湖水的保育可由完善的都市廢水處理作業系統看出，國內在此應可以好好學習。芝加哥大學坐落於芝加哥市中心偏南位置的海德堡公園區（Hyde Park），東邊靠近密西根湖，校園佔地約 211 畝，計有 243 間建築，在美國算是一個中型的大學。該大學創於 1890 年，由洛克菲洛基金所創的一個私立大學，目前有 2160 左右之僱用教職人員，大學部學生 4100 人左右，研究生 8890 人左右，這是一個以研究生為主的一個學校。芝加哥大學醫院系統相當龐大，除了龐大完整的醫療設施外，計雇用了約 12456 位相關的工作員工，故芝加哥大學在生醫學研究上地位相當崇高。

芝加哥大學雖然是私立的中型大學，對芝加哥市而言是一個相當驕傲的寶貝，在過去一百多年間芝加哥大學就出了超過 70 多位諾貝爾獎的得主，今年的文學獎得主也是由芝加哥大學教授取得，故芝加哥大學應該是全世界最多諾貝爾獎得主的學院。該學院為了保持良好的傳統，教授的薪水相當高，一般而言為公立大學的二倍以上，加上芝加哥市生活機能完善，海德堡區自由風氣很盛，學校設備完善，研究風氣很優良，自然能吸引很多優秀學者到來，芝加哥大學除了諾貝爾獎得主多外，我國的院士也相當多，至少有五位以上，所以該校和我國的關係也相當密切。

Department of Radiology 在芝加哥大學為相當早的一個系所，教授約有 20 多個，在核子醫學上早期貢獻相當大，目前核醫界用得最多的同位素  $^{99m}\text{Tc}$

即為該校發展出來的。該系也是美國很早即擁有迴旋加速器的系所之一，目前中國籍教授至少有三位，除了陳津渡教授外，另外有潘小春教授、高建民教授等二位，三位都在影像相關領域工作，其中潘教授專長主要在影像整理方面、高教授則為 PET 方面的影像專家，二位教授和陳津渡教授及另一為 Patric Riverer 教授共同組成了一個影像研究小組，支援所有相關部門影像研究問題，可以說是全世界陣容最完整的一個影像研究團隊。國內除了本所外，國家衛生研究院、陽明大學、榮民總醫院、長庚醫院等也和他們建立了許多合作關係。

在芝加哥大學實習期間，除參觀該校之相關設施外，主要的也對核醫分子影像、腦中樞神經、生物分子治療方面 (Molecular Therapy) 進行一些的研究，收獲相當多，分述如下：

#### 1. 參觀相關之設施

Department of Radiology 相當完善，對本所而言各有特色。本所在中型迴旋加速器、microPET、microSPECT/CT 方面設備相當齊全，可說已達世界水準，但在 MRI、ESPR、Fluorescence 方面則較缺，該系相當完善，對本所影像長期發展上可以參考。

##### A. microPET 設施：

microPET 設施在國內已有二座，芝加哥大學在此方面較我們落後一些，陳津渡教授正籌畫建立一套系統於該系內，預計明年即可完成。高建民教授正著手自建一套簡易的系統，該系統和目前的傳統環形偵測器 PET 不同，而是具有二個偵測器，分別置於桌上相對位置，偵測時將動物置於二偵測器中間即可得到相關影像，該偵測器之特點如下：

- a. 相當簡單輕便，可以放置於桌上，且可以自由移動，對實驗室而言，相當方便。

- b. 價錢將比現在的設施便宜，一般實驗室均負擔得起，故可大量推行。
- c. 一次可以對三隻動物進行攝影分析，比現在商業設施一次只能進行一或二隻動物進步。
- d. 動物和偵測器的位置可以依目的調整，有別於現在固定的方式。
- e. 由於其非全面式的偵測方式，在 efficiency 方面恐怕較差，此必須用軟體來調整，對一般影像分析應該不會造成太大的困擾。
- f. 兩個偵測器若拉得太近恐怕會有 Backscatter 的問題產生，造成背景值太高，影響 Resolution，高教授也說應該可以用軟體克服，故沒有太大的問題。

此設施目前正在組合狀態，高教授認為一台 microPET 對一個研究工作者也許太貴了，microPET 以後在藥物發展及核醫分子影像的貢獻將越來越重要，若能發展較經濟型的動物研究用影像設施，雖然在影像解晰度上也許沒有現在商業產品好，但若能普遍應用於中小型實驗室內，對研究的貢獻將會很大的。

高教授在此方面的設計相當新穎，且從開始即和廠商進行配合，目前所有的零配件都由廠商提供，自己不用負擔太多的經費，成功以後的推廣，廠商自會配合，為相當好的一個模式，值得我們參考。

## B. MRI 設施

MRI 設施目前在醫院之使用已相當的普遍，別於偵測硬組織的 X-ray，CT，MRI 可以偵測軟組織，故和 CT 相輔相成，對醫院在偵檢病灶上為一不可缺少的項目，本所在分子影像設施上若能再擁有一套 microMRI 將更趨完善。

MRI 不同於一般核醫影像設施，需要使用放射線同位素，故沒有使用放射線同位素的限制，但 MRI 本身有高磁場的問題，Resolution 方面也沒



有一般核醫分子影像中心好 (MRI Resolution 只到 mm，而核醫影像一般可達 um 甚至至 nm 之範圍)，但因為不用放射線同位素為其一特點，故和核子醫學檢驗比較各有特色。

芝加哥大學擁有一套動物用 MRI，屬於 GE 廠牌，但因年代久遠，已進行數次 Update 的改進，目前所有的操控系統、軟體等皆為 Bruca 系統，雖然軟硬體不同廠牌，但其在工作上及維修上都沒有問題，主要是該單位研發專業人員，本身在該系統有充分的了解，自行及廠商之維護皆能做到最高的需求。

該套 MRI 系統，主體安置在地下室的一間五坪大小左右的房間內，整個房間為一個龐大的圓形設施所塞滿，而軟體及相關操控系統則在隔壁房間內，故其磁場不會影響到任何操控人員。本所若要建立一相似的 MRI 系統，對磁場的防護必先要有一套管理，以減少工作人員不必要的暴露。

由於 MRI 的解析度和 CT 可以相抗衡，且可以偵檢軟組織，在一般核子醫學診斷檢查上，已是很普遍的搭配系統。PET/CT、PET/MRI 都有人在使用，故本所在核醫分子影像核心設施之建立上遲早需要一 MRI 診斷儀，以輔助核醫之診斷。

### C. ESR 設施

ESR 能作影像分析，是本次公差第一次發現的事，一般 ESR 的用處為化學之分析，如食品科學等之應用，清華大學精密儀器中心之 ESR 主要的服務也是在做化學分析及自由基測定之用，本所之 ESR 主要是用在量測 Analine 照射後之自由基變化，並作為工業照射高劑量量測之用，尚未考慮在影像分析方面之用途，

芝加哥大學之 ESR 設施相當先進，但只有一套系統是外購的，此系統和美國 NIST 所擁有用來計測自由基系統者類似，且只能進行化學分析之用，並非該實驗室主要的功能，他們仍保存它可能是用來服務醫院內或學

校內要求的化學自由基分析用。該實驗室本身組成了小型、中型、大型等三套系統，其中小型和中型系統已經完成並開始進行影像分析，而大型設施則已大致完成，正進行最後之組裝測試階段。

ESR 小型設備不但已完成且發表了相當多相關的影像工作。該小型 ESR 設備相當的小，只能進行小鼠之影像處理工作，加上適當之顯影劑可以看到小鼠體內缺氧組織之結構，但解析度 (resolution) 相當差，無法和核醫之 SPECT 及 PET 影像相提並論。在發表的文章上可以看出其影像結構，雖然已經可以辨識出缺氧和充氧組織，但解析度相當粗糙，實用價值不高，不過假以時日 ESR 技術改進後，可能將成為另外一個影像診斷工具，讓醫師們多一個選擇。

ESR 中型設備只比小型設備要大一點，但已經可以進行大鼠等相似大小動物的研究工作。另外，大型設備預計可以進行像人等大小尺寸大型動物之研究工作，相信若解析度高到實用價值時，則可以進行相關之研究工作，且可以進行一般人體之偵檢工作。

ESR 實驗室的經驗相當難得，以現有有限之經費，進行相關短中長期研究工作之規劃，並以最經濟的方式自行開發相當有價值之設施及技術，以發揮知識經濟時代的精神，將自我之知識具體化以開發新的專業領域。

ESR 實驗室的成功，除了相關的設施硬體外，影像軟體人才的投入也佔了一個重要的角色。該設施主要影像化之設計由潘小春教授等參與，將設施所測試到的一些電子信號轉變成一個影像，故影像技術在將來之醫學上將佔有一重要之角色，任何非穿入式及非破壞性的偵檢工作，都需要有一清晰的影像來顯示其內部之立體結構。影像研究者可以配合各種檢測儀器，將其檢測結果如超音波、X-ray 等作成清晰的立體彩色影像，提供醫師一個很好的檢測工具。

#### D. Fluorescence 設施

芝加哥大學在 Fluorescence 設施之研究上主要是和 Argon National Laboratory 合作，由於 Fluorescence 設施需要一 intensity 很高之 X-ray 或加馬射線，此種設施一般大學院校很難擁有，因就近之 Argon National Laboratory 即有相關之設備，故在暫時不需要重複投資下，雙方合作進行一系列之共同開發。芝加哥大學方面由年輕的教授 Patric Riverer 負責，主要原理是以一強大的射線轟擊一個樣品，在樣品旁設置一個 Fluorescence detector；樣品 k 層電子受到激發後會產生 fluorescence，由此 fluorescence 所產生之能階可分析該樣品之成分，由於 X-ray 或加馬射線，沿著樣品做平行掃射，最後用影像技術做出各個成分分布之影像圖出來，對樣品不但可進行定點成分分析，更可經由此作成定點成分定量分析，成效相當顯著。

由於目前該項工作只能在 Argon National Laboratory 進行，故在實用上受到了很大的限制，目前 Dr. Patric 也只能進行一些理論和計算方面的工作。例如，對一些化學或污染東西的實際污染情形，可以看出實際之污染點及污染種類和污染量，對除污工作相當有效。另外，對犯罪證據之分析、中草藥農藥重金屬污染之調查更可以做到精確之程度，故在分析化學上不但可測知特殊化學物之量更可知其實際分布，將使現代之分析化學快速且準確做判讀。

芝加哥大學在合作開發上由此點可以看出對新進研究人員之重要性。新進研究人員受到經費及設施之不足，不可能自己擁有現代化之設備，但先進之科技研發對新進人員將來之發展相當重要，所以利用合作成果共享之方式，藉由國家實驗室高貴之儀器設備進行相關之研究工作，一方面充實自我，一方面得以發表文章廣建知名度，假以時日，經費和實力都充實後再建立自己的設施和研究室，並成就自我的領域。本所在國內具有相當優良之研究設施及實驗環境，若能在國內發揮協助國內相關研究之

功能，相信可以為國內培養出一批優秀之研究工作人員來。

芝加哥大學由於研究精神及專業相當受重視，在此之工作者可以不受打擾全心全力投入工作，也因為研究風氣很盛，研究室彼此之競爭及壓力也相當大，故此風氣也造就了芝加哥大學今日的成就。所以競爭能提升實力造就成功在此得到了很明顯的例子，芝加哥大學今年檢討研究人員的流動性，結果發現有終生職的教授一年離職的少於十個人，可見高薪、好環境、研究氣氛高的地方還是留得住人才的。

由芝加哥大學及其附屬醫院影像設施之研究及相關實驗室可以看出，目前醫院及研究單位在影像方面還是以核子醫學、MRI、CT 等三種設施為主題，核子醫學方面則以 PET 之研究及發展佔了很大的部分，高建民教授說中西部醫院在裝置及引進 PET 方面，速度不若美國東岸來得積極快速，芝加哥大學醫院現在才開始要裝置 PET，但一次即要引進四套設備，頗有後來居上之勢。目前光芝加哥一地大概就有十套左右，故 PET 的成長在這幾年相信會很樂觀。CT 和 MRI 因各有其特點，在配合 PET 或 SPECT 上以 FUSE 的方式相輔相成對醫師診斷病情功不可沒，至於其他的影像設施目前多半還在研發階段，假以時日，相信也會有新的影像工具發展出來。

在影像解析度言，放射線核醫還是最高的，其餘的影像工具想趕上核醫之解析度恐怕不容易，對癌症之檢查越早越有治癒的希望，故精益求精為核醫最重要的目標，除了再次縮小可測之體積外，從功能上著手，配合分子生物研究之開發，及早找出癌細胞之特殊分子結構，如 Receptors 等，再設法標幟並開發診斷和治療之方法，對核醫分子影像之發展將有很大之幫助。

核子醫學除了診斷外，還可以進行治療之功效，此點為 MRI 所無法比擬的，目前在此方面之研究國內國外都很重視，相信不久對核子醫學將是另一塊很大的領域，本所在此宜加緊腳步，以免落後。

#### E. 動物實驗中心 (Animal Resource Center)

芝加哥大學附設醫院內之動物實驗室為所有大學機構內規模最大者，位於附設醫院地下第二層，提供所有芝加哥大學的動物相關研究，該中心所有的實驗動物從猴子、豬隻、小白兔、小狗、到大鼠、小鼠一應俱全，除了一般動物房外，最重要的 SPF 更是重點，該中心已通過 ASDC、FDA 等之認證，可以進行相關之研究。

動物實驗中心面積整個比本所 052 館要大，但管理得有條有理，面積雖然大但要應付全芝加哥大學及醫院所有的動物實驗，顯得非常擁擠，一方面要應付全校之需求一方面又要保持既有的水準，人員的訓練和素質的管理為一大考驗，目前計有三位專職獸醫師，六十多位工作人員對外提供收費服務。

動物實驗中心的經營以使用者付費方式為準，所有的服務該中心皆可代勞，除了提供、照顧相關實驗動物外，也可代為進行相關之動物實驗，付費方式是每小時收費約六十美金，養小老鼠方面一籠一隻一天 0.65 美金，從飼養、照顧、清理、消毒、換籠子等等，其實收費相當合理，對研究者可以說相當划算，又省錢、省地方、又可得到最高級的服務、研究數據又是最權威的，大家樂於使用。

另外該研究中心提供二間實驗室免費給託養動物者在此進行任何實驗，免費的原因是該研究工作的動物已經在此託管且付了費用，故不需要再收錢，對一些研究工作者相當方便。

在動物管理方面，依動物的清潔度需求，中心做了很嚴格的區隔，動物的流動管理也很重要，任何從 SPF 出去的動物，出去時一定跟著最嚴格的籠子走，以保護該隻動物。做完研究處理後，該動物回動物中心，不准回到 SPF 飼養室，而是待在另一個房間進行相關的養護，以維護 SPF 飼養室之安全。另外還有一動物處理室，研究完後之動物可以自己殺掉或委託

她們處理，全部都要收費處理。

動物實驗中心目前以收費方式經營，故對參觀者相當熱心與禮貌。所有參觀者一定要穿上防護套具，安全把關很嚴謹，穿戴防護衣之地方男女分開，並派專人指導，可見其經營之用心。

本所的 SPF 動物飼養中心雖然規模遠小於該校之動物中心，但目標應該都是提供服務，故管理上可以效法的地方很多，如 SPF 動物管理及提供實驗設施、待進行相關動物研究及處理並收費等，本所將來在法人化後，很多機構都可以提供類似的服務以自給自足，相信該動物中心經營方式，及提供參觀、服務收費方式都值得效法。

## 2. 實習方面：

### a. $^{18}\text{F}$ FDG 之生化途徑

$^{18}\text{F}$ FDG 為現今最重要的 PET 核醫用藥物，全世界的 PET 影像中心幾乎都在使用  $^{18}\text{F}$ FDG， $^{18}\text{F}$ FDG 為葡萄糖分子之衍生物，由於生物細胞新陳代謝都需要消耗能量，而葡萄糖為生物最重要的能量分子，故任何細胞只要進行代謝作用即會消耗並吸收葡萄糖，葡萄糖之衍生物  $^{18}\text{F}$ FDG 自然也會被吸收進入細胞並進行釋放能量的一系列化學反應，由於發炎組織或癌細胞組織之新陳代謝比一般組織細胞要高，故將吸收大量的  $^{18}\text{F}$ FDG，PET 即可經由偵測出  $^{18}\text{F}$ FDG 之  $^{18}\text{F}$  的放射線反應而察知發炎或癌細胞組織的所在，由於 PET 所看到的是解糖作用的新陳代謝，故 PET 所偵測到的  $^{18}\text{F}$  活性可以看做是細胞組織的功能，而非單純的細胞組織。

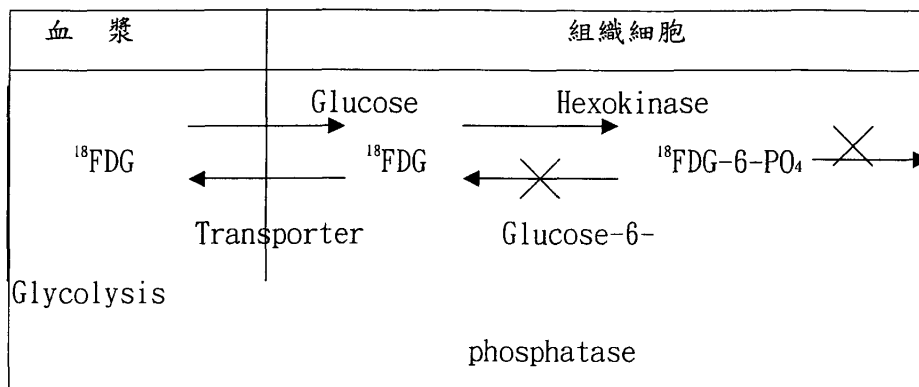
細胞的解糖作用 (Glycolysis) 相當複雜，當 glucose 或  $^{18}\text{F}$ FDG 進入細胞後，Hexokinase 酵素將 Glucose 和  $^{18}\text{F}$ FDG 接上一個 Phosphate 而成 Glucose-6- $\text{PO}_4$  及  $^{18}\text{F}$ FDG-6- $\text{PO}_4$ ，Glucose-6- $\text{PO}_4$  再進行後續的解糖作用而成 Glucose-1-6-di $\text{PO}_4$ ，但  $^{18}\text{F}$ FDG-6- $\text{PO}_4$  無法進行下一階段的解糖作用，只能保存成  $^{18}\text{F}$ FDG-6- $\text{PO}_4$ ，更由於  $^{18}\text{F}$ FDG-6- $\text{PO}_4$  無法穿過細胞膜而被留置在

細胞內故由 PET 可以看出  $^{18}\text{FDG-6-PO}_4$  之所在位置。

在正常的細胞組織內，一個葡萄糖分子在解糖作用過程中至形成 Lactose 止將有二個 ATP 之產生，從 Lactose 再接下去的 TCA cycle 等分解轉化作用一直到最後分解成  $\text{CO}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$ ，再產生 36 個 ATP，故一個葡萄糖完全解離成  $\text{CO}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$  時將有 38 個 ATP 產生效果卓著。對於癌細胞組織，由於癌細胞無法進行 TCA cycle，所有之解糖作用只能到達 Lactose 就停止了，癌細胞因新陳代謝相當旺盛，為取得足夠之能量只好拼命的吸收葡萄糖，故癌症細胞葡萄糖和  $^{18}\text{FDG}$  的攝取量相當大，以一次只能產生 2 個 ATP 來彌補 38 個 ATP 之量，故葡萄糖和  $^{18}\text{FDG}$  的攝取量必相當於正常細胞的 19 倍才可以趕上正常細胞應有之功能，由此可知  $^{18}\text{FDG}$  的攝取量也相對的會增加很多，故在 PET 偵檢上可以區分出癌細胞和一般發炎細胞的不同處而可以區分癌細胞和發炎細胞。

$^{18}\text{FDG}$  的好處是他可定量細胞的新陳代謝功能活性，另一重要特性為  $^{18}\text{FDG}$  本身可以進出細胞，但當他被解糖酶 Hexokinase 改成  $^{18}\text{FDG-6-PO}_4$  後即無法穿過細胞膜被鎖在細胞內， $^{18}\text{FDG-6-PO}_4$  也不能被 Glucose-6-Phosphatase 轉回  $\text{FDG}$ ，故只能以  $^{18}\text{FDG-6-PO}_4$  之形式留存於細胞內，這些特性使  $^{18}\text{FDG-6-PO}_4$  成為核醫功能影像上最重要的一個放射性同位素藥物，廣泛的被全世界醫師所愛用。

PET 和  $^{18}\text{FDG}$  目前成了分不開的二個名詞，由於  $^{18}\text{FDG}$  的好處使 PET 的銷售成長驚人，而 PET 的引入更刺激  $^{18}\text{FDG}$  的銷售，可見一個成功的核醫藥物可以帶動多少的市場，本所若能在藥物上拓展前途必看好。



b. 核醫在基因之治療研究

核醫在基因治療，也就是在分子生物治療應用之領域已廣為大家所了解，國內除了榮民總醫院、陽明大學外，本所亦已投入相當的人力物力，可見核醫在此領域之發展將很重要。

正確且非侵入式的偵測出位置及基因表現之量，將為基因治療的一大突破性且為判斷之一大利器。

分子醫學 Molecular Medicine 為物理學、生物學、醫學等各研究領域的人共同合作，探討疾病的基本錯誤發生點，並進行開發分子改變以達到徹底治療的一個整合性學科。

目前在核醫分子影像用於基因治療，主要是在 Imaging Marker Gene 的使用，將此基因和治療基因同時放在同一個 vector 中，使此 marker gene 和 therapeutic gene 同在同一個 promoter 的控制下，即可利用核醫分子影像技術觀測並判斷治療基因 therapeutic gene 表現。

Marker gene 之偵測可分好幾種方式，直接偵測基因為一種方式，但每一細胞擁有的基因數很少，不容易看到，或偵測 messenger RNA 之量，因為量只比 DNA 要多一點，故不容易偵測到，目前大部分皆以偵測



marker gene 的蛋白質和細胞接收器為主要對象。

Marker Enzymes for Imaging of Gene Expression

enzyme	Substrate (Prodrug)	Mechanism	(Label) Potential in Vivo Imaging Application
Herpes-Simplex-Virus Thymidine Kinase	FIAU, FIVAU, FIVRU, FHPG	Phosphorylation of the prodrug; incorporation of radiolabeled product into DNA	PS, SPECT (I-125) PET (F-18)
Cytosine deaminase	5-Fluorocytosine	Deamination of the prodrug; The product enters dUTP (and) RNA biosynthesis pathway	PET (F-18)
$\beta$ -Galactosidase	TGTC	Hydrolysis of the $\beta$ -glycoside bond; formation of a gadolinium complex with higher relaxivity	MRI (Gd)
Tyrosinase	<sup>14</sup> C-Tyrosine Tyrosine DoPa	Oxidation of Substrates into DOPA chrome, Polymerisation into melanin	PET, PS, SPECT ( <sup>111</sup> In), NMR (Fe)

大部分的 prodrug-converting enzyme，可以用來偵測 therapeutic suicide-gene expression，例如在 cancer gene therapy.

HSV1-tk(gene)所產生之 HSV1-TK(protein)為最有名的 marker gene 的偵測目標，當 HSV1-tk(gene)被植入癌症細胞後，除了可以當作 marker gene 外，本身也是一個自殺基因，此基因將產品 HSV1-TK (protein) 可以將 deoxythymidine 之類似物磷酸化 (phosphorylate)，此物若被加入 DNA 中將抑制 DNA 之複製而造成細胞死亡，nucleotide 被磷酸化後，即不能離開細胞，被標幟過後之此類 nucleotide 因為不能離開細胞，故可以用來判定細胞個體內 HSV1-tk (gene) 基因之表現。

此系統被研究和利用的相當多，我國基因治療之研究也多以此系統為研究對象，本所、中研院、榮陽團隊亦以此項研究為其核醫分子影像研究之題目，故此基因療法的研究非常熱門。

Cytosine deaminase 為另一個受到重視的研究題目，此酵素不存在於人體，但可在大腸桿菌內找到，Cytosine deaminase 在細胞內會轉換無毒的 radiofluorinated 5-fluorocytosine 成 5-fluorouracil，此 5-fluorouracil 可以用 PET 追蹤，因此可以追蹤 gene therapy，radiofluorinated cytosine 及其類似物可以用來追蹤基因治療，此系統之缺點為 5-fluorouracil 無法滯留於細胞內，會隨著時間而流出，故使用上較不方便。

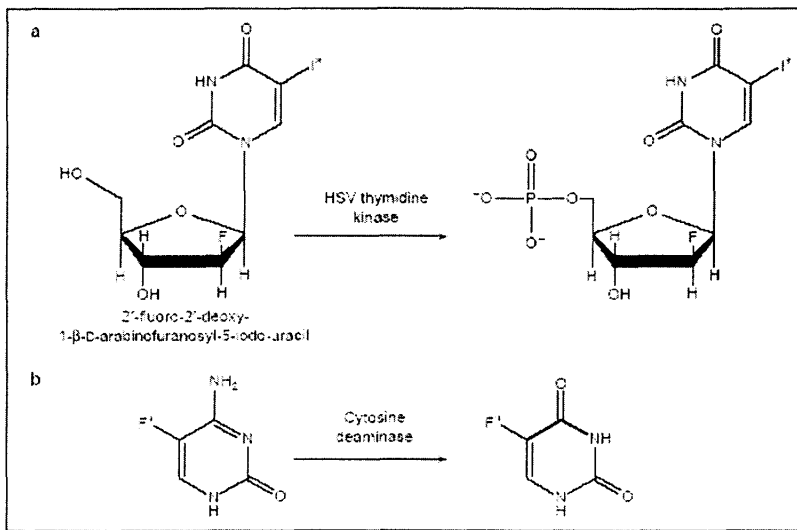


Figure 1  
 (a) Phosphorylation of 2'-fluoro-2'-deoxy-1-β-D-arabinofuranosyl-5-iodo-uracil (FIAU) by herpes-simplex-virus thymidine kinase with the formation of the corresponding 5' monophosphate. The substrate is transported across the plasma membrane and the product is retained within the cell expressing the marker enzyme. (b) Deamination of 5-fluorocytosine by cytosine deaminase with the formation of 5-fluorouracil. The product can leave the transfected cell. The position of gamma-emitting (<sup>125</sup>I) or positron-emitting (<sup>18</sup>F) isotope substituents is indicated with an asterisk.

另外一個系統為黑色素產生 melanogenesis 相關酶系統，  
 tyrosinase 的 expression 已可以用影像的方法來偵測，此酵素在黑色  
 素產生方面角色相當重要，如下圖所示，先將 Tyrosine 轉變成 DOPA  
 (dihydroxyphenyl alanine)，再將 DOPA 轉成 DOPA quinone，最後聚合成  
 Melanin 黑色素，Melanin 對金屬有很大的吸附力 (35%左右)，尤其是  
 鐵，此為用 MRI 偵測黑色素癌的一個原理。人類腎臟細胞株若以帶有該  
 酵素的 cDNA 的 Vector 處理後，其酵素之強度和控制組比較結果，有八  
 倍強。此說明了 tyrosinase 可引起 melanin 黑色素之形成，melanin  
 可以吸收大量的金屬故可由 MRI 或 PET 等偵測到，由於 melanin 對細  
 胞有毒，所以可以作為癌症治療的一種基因治療法。

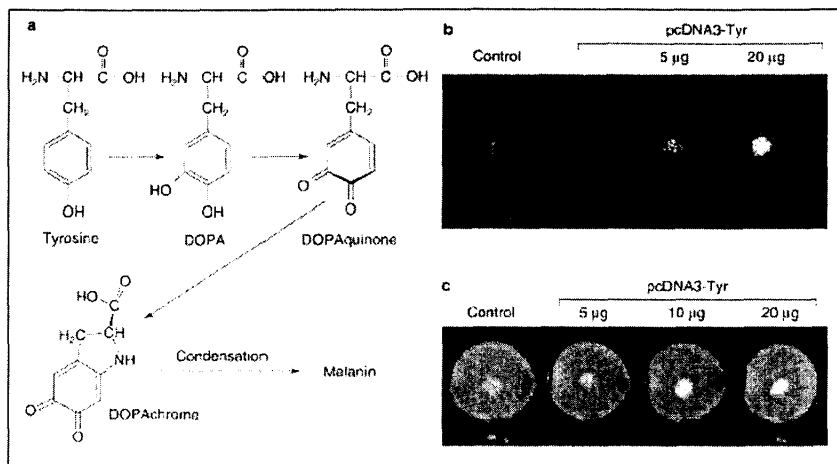


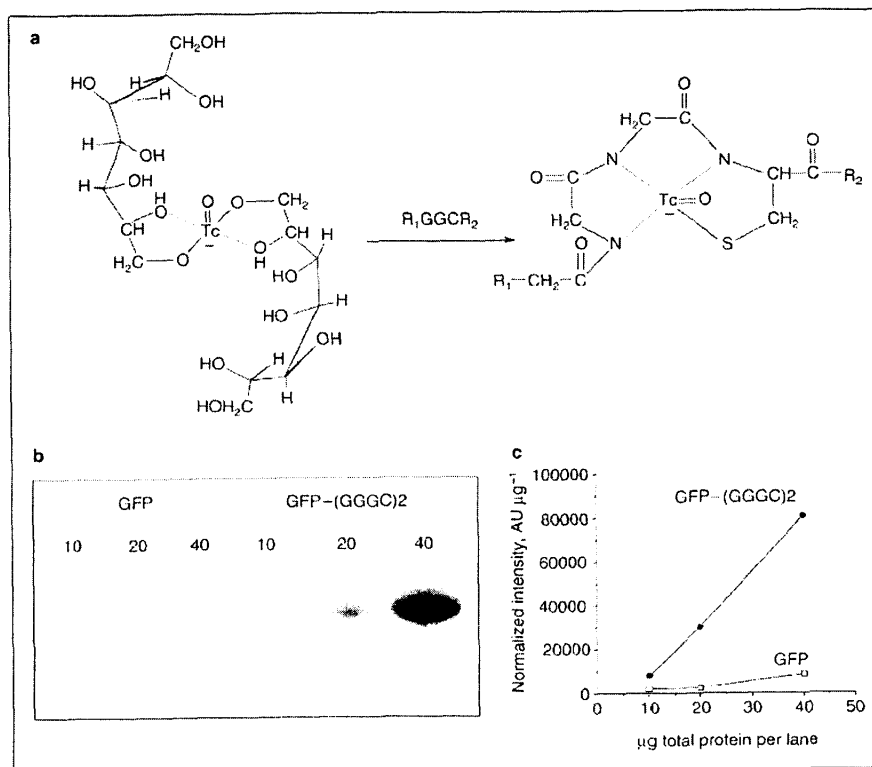
Figure 3  
 (a) One of the pathways of melanin formation. Tyrosinase catalyses the first two reactions, which yield dihydroxyphenylalanine (DOPA-quinone). Cyclisation into DOPAchrome yields one of the direct melanin precursors. (b) Tyrosinase-transfected 293 cells produce a high signal that is detectable by nuclear imaging because of  $^{111}\text{In}$  accumulation and binding to melanin. Cells accumulated 0.9 ng indium per  $1.10^6$  cells in 24 h after transfection of the cells with a saturating amount of plasmid (20  $\mu\text{g}$ ). (c) NMR imaging of 293 cells transfected with different amounts of pcDNA3-Tyr vector reveal the correlation between signal intensity and the amount of vector used for transfection. Cells were cultured in the presence of iron in culture medium for 24 h. (b,c) Reprinted with permission from Ref. 22.

在細胞接收器 Receptor 上，也是基因治療法所常用者，上述基因由其蛋白質酵素來偵測基因療法，最大的缺點是放射線同位素標幟之探針等物質必須通過細胞膜，否則就無法運用，至於在 Receptor 則不需要透過細胞膜即可達成，理論上較容易。

將 Receptor 當作是 Imaging Marker 者有很多，其中 Transferrin Receptor (TfR) 相當有名，在一些癌細胞中 TfR 常有 Overexpress 之現象，故常常被用來當作癌症治療或腫瘤診斷之用，將人類之 Transferrin (Tf) 共價接合上 dextran-coated monocrySTALLINE-iron-oxide nanoparticle (MION)，此複合物 Tf-MION 可由 NMR 偵測得到(因為含有鐵)，任何 overexpress TfR 之癌細胞將可由 Tf-MION 和 NMR 來偵測出來，故 TfR 系統可以用來當作基因治療或癌症治療之偵測工具。

另外一些細胞表面之 c-terminal 短 peptide 和 perrtechnetate  $[(^{99\text{m}}\text{Tc})\text{O}_4]$  有很高的親合力，故可以利用此一特性偵測基因之表現，目前正受到注意

者為一個具有 DGC (diglycylcysteine) 之金屬接合 Peptide, 此 peptide 可以當作 gene expression markers. Glucoheptonic 或 glucaric acids 結合之 oxo ( $^{99m}\text{Tc}$ ) technetate 和 GGCpeptide 可以結合, 故可作為核醫分子之偵測用。



**Figure 5**  
 (a) Transchelation of oxotechnetate from a complex with glucoheptonic acid to a peptide bearing diglycylcysteine motif. (b) Autoradiography of a polyacrylamide-gel electrophoresis of control *Escherichia coli* protein lysates [clones transformed with a control green-fluorescent-protein (GFP) construct] and *E. coli* expressing a GFP-fusion protein bearing a diglycylcysteine C-terminal repeat. (c) Normalized semiquantitative autoradiography of the gel presented in (b). The amounts of protein lysate are indicated.

基因治療法為現今很重要的核醫癌症治療法，成功與否要以種入之基因是否有表現出來，而核醫等之影像技術正好可以提供這方面非侵入式的檢查，目前各種重要的工具都在積極發展中，由於核子醫學至今為所有影像醫學中解析度最高者，希望核醫在分子影像技術上能提供更好的影像服務。

### c. 影像研究方面

核子醫學影像的開發已有一段時間，進步相當快速，目前為醫院內最重要的診斷工具之一，每一個醫院都有核醫影像相關部門，大醫院內每月操作上百至上千份的影像工作，該技術提供醫師非侵入式直接診斷體內的相關病灶，對醫師的診斷幫助很大，尤其在影像醫學及電腦科技飛速進步，Tomograph 的應用更讓現今所有之診療儀器，幾乎都接上運算快速的電腦，加上進步神速的電子工業，故對複雜的影像工作，已可以輕易的完成。

核醫影像之目的，主要是得到人體內標幟放射線同位素物質的分布，並據以為判斷病情之依據，最適宜的放射線為 80-500 keV (或是 annihilation photon 511 keV) 之加馬射線， $\alpha$ -particle 不能穿透人體，而 $\beta$ -particle 只能透過 mm 深度，用途很少，至於由電子所產生的 Bremsstrahlung 則因一般強度皆不高，用途較少。

影像系統因此需要具有一副對加馬射線偵測效率很高之偵測系統 (Detector)，此系統最好能有能量區分能力，可以把因為 Compton Scattering 失去能量的加馬射線拒絕掉 (rejected)，例如 Sodium Iodide 因有上述功能，且價格合理，最常被使用作為偵測器的材料之一。

1940 年代，首次嘗試以單一偵檢器繞著頭部攝影之方式進行放射核子影像造影，當初只能區分頭部左邊或右邊具有放射性反應而已。1950 年代則有顯著的改造，Ben Cassen 首次引進了 rectilinear Scanner (直線偵測器)，此儀器以點字方式將放射線反應點，紀錄紙上以顯出病灶的形狀，現在相關之偵檢儀，很多都是此種儀器之改良型，且沿用至今。由於一點一點的測試要花很多時間，Hal Anger 於 1953 年建立了依次可記錄所有點的機器，建立了第一台加馬射線攝影機，1950 年代後期，Anger 以一個大面積的 NaI(Tl) 晶體及一個 PMT 管取代了 film-screen 系統，大大的改進

此儀器的功能，此即為' Anger Scintillation Camera" 系統之最初形式，至今改良了好幾代，影像品質、偵測效率及容易使用方面，至今尚無人能比，在臨床診斷上，已經成為一影像標準。

Anger Scintillation Camera 的原理相當簡單，加馬射線經過準直儀 (Collimator) 後，在 NaI(Tl) 晶體上變成光點，以光電管放大成電子信號後經由 Position Logic Circuits 定位後，顯像於陰極射線管螢幕上。目前更使用 tomography 等電腦影像技術，使影像之獲取及品質更加清晰，而在個人劑量之吸收上也能減到最低程度。

核醫影像主要使用的利器，以 SPECT 和 PET 二者為主。SPECT 中文名稱為單光子掃描儀，SPECT 是傳統的核子醫學檢查儀器，它的解析度雖不若正子掃描儀 (PET) 好，但因為搭配的放射藥物選擇較多、特異性較高，可廣泛用於診斷絕大多數癌症和心臟病。尤其搭配 CT 定位後，可提供清楚的病灶解剖位置給醫師，讓醫師做正確診斷和治療。由於其價錢較便宜發展較早，醫師對其熟悉度及信賴度相當大，故仍是醫院內最重要的核醫設施。本所新進發展的新藥如 <sup>99m</sup>Tc-TRODAT 也是以 SPECT 為主要的監測儀器，其實全世界上市之核醫藥物中除了 18F-FDG 外，皆為 SPECT 的使用藥，可見 SPECT 為現今最重要的核醫設施。SPECT 可使用鎘、鎂、鉍、放射性碘、MP59 等多種放射性藥物，也可用氟 18 去氧葡萄糖 FDG，檢查的癌症相當多樣，還可透過細胞對藥物攝取狀況，研判病灶屬良性或惡性腫瘤，亦或只是單純發炎。SPECT 加 CT 造價僅兩千多萬，比 PET 的七、八千萬便宜許多，雖在癌症篩檢上，PET 解析度較好，但在心臟病篩檢上，兩者的效果幾乎沒有差異。而且健保對 SPECT 有給付，PET 則需要民眾自費數萬元。

傳統核醫掃描是將放射性製劑在人體器官內三度空間(3-D)分布之狀況以兩度空間(2-D)的方式表現出來。這種核醫造影有它的限制。

第一，距離偵測頭（晶體）表面愈遠其空間解像力（spatial resolution）愈差。也就是說深部的病變不易看出，例如以放射性核種標記單株抗體偵測早期再發癌症組織。其次，病變與正常組織之間的對比（contrast）可提高診斷率，但是，在傳統核醫掃描上有大量的背景（background/ underlying）或前景（foreground/overlapping）組織放射性圍繞在病變周圍，這會降低對比度，限制了病變的診判。第三，就實際之應用上而言，針對每一種放射性核種，我們所能給予一個病人最高的放射線活性通常有其上限。由於這種限制，每單位時間的 disintegration（dpm）或 count 數（cpm）也自然而然有了上限。這些限制使得照相時間需要加長，病人或器官之移動造成解像力下降。第四，對於小病變之診斷較困難，例如，小的骨病變造成下背痛，診斷上受到限制。第五，新的掃描製劑如 HMPAO 腦掃描，傳統的儀器完全無能為力。這些困難點皆有賴 SPECT 技術予以解決。

SPECT 是用來將放射性製劑在組織內或體內的分布狀況作不同切面的重組的方法，其目的就是要消除上述傳統核醫掃描受到的限制。雖然目前大家都能了解其電腦重組的機轉與 CT scan 很近似，但是，這種觀念的起始其實比 x-ray CT scan 及 MRI 更早。David E. Kuhl 在 1956-1958 年於美國 Virginia 海軍醫院服役時從一本腹部橫切面解剖圖上得到靈感，橫切面所得的資料對傳統的平面資料應有所助益。回到 University of Pennsylvania 之後，與 Roy Edwards 共同開發縱切面與橫切面的掃描機。1963 年的這第一個 SPECT 系統是用直線掃描機作基本架構的。每一個 detector 配備一個 focused collimator。detector 裝在 U 型的軌上。距實用還有很長一段距離。



第一部以閃爍攝影機繞著病人旋轉的 SPECT 系統是由 John W. Keyes 等人於 1977 年所提出的。這部機組他們稱之 Humongotron。雖然他們聲稱可以得到高解析度與高對比 ( high-resolution, high-contrast ) 的影像，而且還能定量，但是，就 19 年後的今天看來，當時的影像顯然不夠理想。至於 SPECT - single photon emission computed tomography 這個名詞則是 Jaszczak 於 1979 年定名的。

目前一般所通稱的 SPECT 系統純粹是指 rotating camera SPECT，亦即攝影機是繞著病人旋轉的系統。1981 年 GE 公司推出 400T 型機種，該機組之特點是將閃爍攝影機的兩臂裝在一個環內，偵測頭則由另一端的鉛塊與之達到平衡 ( conterbalanced )。其解像力 ( FWHM ) 約 15 mm。這種 SPECT 系統由繞著病人作 360° 旋轉取得全方位之加馬射線，稱之 full angle tomography。不到幾年之後幾乎所有的廠牌都有類似的機組推出。到了 1984 年左右這種 SPECT 系統的解像力已可達 11 mm。

SPECT 儀器在品質上主要被內構造的結構所影響，偵檢頭內晶體大小厚薄對影像的解析度敏感度有很大的影響，也是 SPECT 最貴的部分，另外對光電倍增管的排列及其密度性能也很重要，但這些影響都不及最外層的 collimator 準直儀，一個準直儀可以簡單的把吸收的信號減到剩 20% 以下，故準直儀的設計相當重要，SPECT 系統偵測頭內的 NaI(Tl) 晶體其計數效率 ( counting efficiency ) 約在 70% 左右。但是，為了提高解像力，加上了準直儀之後，計數效率約剩下 0.01% 左右。若要提高計數敏感度則必須在準直儀之設計上下功夫。過去我們對於準直儀之了解是敏感度與解析度之間有相互消長之關係，高敏感度準直儀之解析度不好；而相對的，高解析度準直儀之敏感度不好。general/all purpose 準直儀則在解析度與敏感度之間取得折衷的效應。fanbeam 準直儀聲稱可以同時改進敏感度與解像

力。這與傳統的 parallel hole collimator 的觀念似有不同，易言之，在最佳掃描狀況下 fanbeam 準直儀之敏感度與解析度皆優於高解析度準直儀。而且，當射源與準直儀之距離增加時，解像力低於高解析度準直儀。

SPECT 為目前最普遍的一種核醫核心設施，且廣泛的為全世界核醫界使用，由於配合 SPECT 之核醫藥物為現今最多最重要者，可預見的未來亦將是最主要的核醫工具。本所目前雖已發展出 PET 相關之核醫藥物，但對於 SPECT 相關藥物及技術之發展也應加強，以配合時代的需求。

PET 正子斷層掃描儀，一個正子造影的大略流程包括由小型醫用迴旋加速器經過熱核室(Hot cell)製作的藥物注射進病人體內後，使用正子斷層掃描儀(PET Scanner)造影，再以電腦工作站系統進行影像處理；

正子放射斷層攝影術是現今最先進的醫療技術之一，其功能包括對癌症的偵測，心臟血流灌注及心肌存活的檢定，腦部病變的診斷等。正子放射斷層攝影準確度，比一般傳統診斷方法高出 10~30%，並可對 40~50%的病例，改善其治療有效程度。世界各國醫療機構，採用正子放射斷層攝影術約有 300 所，而 University of Chicago 將設置三台偵測儀。

1930 年物理學者已明白放射核種的「正子發射」作用，可以利用作為檢測動物體的新陳代謝。1950 年代 Ter-Pogossian 提出「雖然正子放射性物質的半衰期很短，但因其具有與細胞新陳代謝所需的特性，所以可作為研究動物細胞新陳代謝之直接工具」。因此在 50 年到 70 年間，相繼發展出利用碘化鈉作偵測器的各型儀器，利用正子放射核種，在一些研究中心實驗應用，但進步仍是緩慢的，直至開始利用迴旋加速器(Cyclotron accelerator)作為製造正子放射核種以後，方便性與穩定性大為增加，PET 才廣泛被採用，如波士頓的麻省總醫院，奧亥荷大學及加大柏克萊分校等成為開風氣之先。1970~80 年間，將 PET 從研究轉推廣至臨床用途上，機器

亦從單片發展為碘化鈉-32 圓型掃描，可顯示出 2 公分以內的影像，以加州大學洛城分校醫學中心之努力最為顯著。1980 年以後迴旋加速器簡單及縮小化，使 PET 應用藥品的供應方面變得更為單純，費用減低，又將掃描環改進及增加單機內之數量，同時大量應用電腦合成方式，使 PET 影像可顯示出 1 公分以下之病灶，世界各地的醫學中心開始紛紛採用，到目前已約有 263 個以上的 PET 中心設立了。

因為經過多年在 PET 藥物及機械的改進使正子放射掃描無論在腫瘤診斷上，腦細胞新陳代謝上或心臟細胞活性偵測上都有確實的診斷效果，又 1994 年日本山中湖 HIMEDIC 開設健檢中心，利用 PET 對健康人作體檢，成果肯定，開拓了 PET 作為健檢中心一環的另一應用方向。

PET 一是近幾年來核子醫學中一門發展相當快速且嶄新的影像診斷技術。其方法乃是將經由正子射出核種標幟的核子醫學藥劑，以靜脈注射或吸入的途徑注入人體，然後等待一段特定的時間後，再使用正子射出斷層掃描儀予以示蹤測定，藉以了解該放射性追蹤劑在人體內的分布狀況或新陳代謝是否異常。PET 所使用的核子醫學藥劑是多屬具有高度專一性的生命基質或其衍生物之標化物，或某些特定的藥物，可以針對某個特定組織或器官，以定量的方式測定其單位體積內的放射性濃度，藉以了解該特定組織或器官對該特定藥劑中物質的代謝情形，進而探討出疾病的致病機轉，因此，PET 所能提供的是有關人體中特定組織或器官的生理、生化和代謝活動方面的資訊，以及其大略解剖結構的相對位置。由於絕大多數人類疾病的發生初期，其生理、生化和代謝活動方面的變化皆在解剖結構方面的變化之先，而 PET 便能精確地提供這方面質與量的資訊。PET 是屬於三度空間的造影掃描，所得影像為包含立體及三個斷層切面的影像，其影像品質與解析度皆優於一般核子醫學掃描及 SPECT 許多。且除了核子醫學藥劑及儀器本身有些許的放射性外，整個檢查過程對病人本身並不會造成

任何傷害，因此可以達到『早期診斷，早期治療』的功效。由以上的概述可知，PET 所提供的臨床診斷資訊和許多其它的診斷用影像技術在基礎上是有相當大差異性的，相信其未來發展與應用的方向及層面定是無可限量的。正子造影其基本原理，利用正子衰變同位素標幟藥物注入體內，當釋放的正子，遇到細胞之電子時產生「互毀反應」(annihilation reaction)，形成一對方向相反的 511 KeV 加馬射線，經正子造影偵測器測得後，再經電腦運算重組劃出影像。正子造影的追蹤劑利用的正子放射核種，主要有碳-11( $^{11}\text{C}$ )、氮-13( $^{13}\text{N}$ )、氧-15( $^{15}\text{O}$ )及氟-18( $^{18}\text{F}$ )，半衰期約 2 分鐘到 110 分鐘不等，標示到葡萄糖、氨基酸、水等可參與人體代謝化合物而不致改變化合物的生物反應特性。

利用  $^{18}\text{F}$ -FDG 正子造影是收集新陳代謝的影像而非組織結構的影像。正子造影是利用電腦的三度空間影像技術來準確地追蹤注入於受檢患者的身體內的放射性核種，以測出新陳代謝有否異常。癌症細胞相對於正常的細胞，有較高的新陳代謝速度，葡萄糖及其衍生物  $^{18}\text{F}$ -FDG 之吸收也較多，所以癌症細胞相對於其他的正常的細胞可輕易被偵測出來，同時正子造影亦可輕易的偵測出頭腦及心臟的新陳代謝的情形。

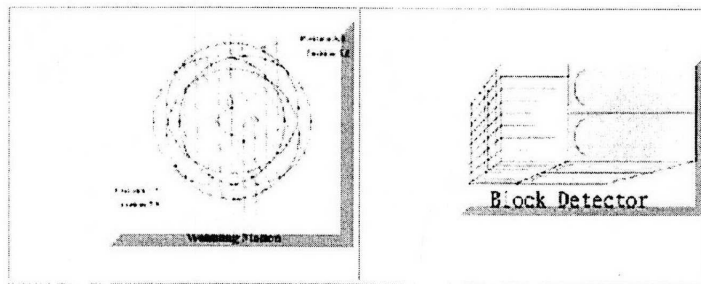
由於當前核子醫學的發展神速，本次核子醫學學會的年會上，就有及高比例的專業研究是針對正子造影所做的研究發表。而那些研究報告都不約而同指出正子造影對癌症診斷及追蹤的準確性。現在有約百分之三十五至六十四的各種癌症的癌症患者的醫療計劃因為採用了正子造影掃描而改變，而其中又以肺癌、乳癌、大腸癌、黑色皮膚癌及其他難以辨識的癌症最為顯著，正子造影未來應用的方向及層面可以說是不可限量。正子造影，除了在癌症的檢驗之外，尚有其他功能，如老人痴呆症等，及其他用於心臟疾病在其未發病前的偵測效果。

美國聯邦健保財政總署已於1998年1月批准使用正子造影來偵察及判斷肺癌及評估肺部的硬塊腫節。同年七月，美國健保局已批准使用正子造影來評斷淋巴癌及評估大腸癌及黑色皮膚癌再發的可能性。而國內則尚未有健保給付，對其發展多多少少有所影響。全世界約有300個正子中心，以美國最多佔32%，德國其次25%，日本第三8.4%，大陸第四4.6%，擁有三台的中心有美國加州大學洛杉磯分校，日本山中湖健檢中心。芝加哥大學則預計有3座，頗有後來居上之趨勢，機種方面則以西門子產品167台(佔63.4%)為最多。

正子造影系統自1950年代早期發展至今已經經歷了數十年的光景，研究學者不斷的發展與改進不同的系統型式。例如：1962年發展出32 discrete NaI(Tl)偵測器系統以及Massachusetts General Hospital 1972年發展的PC-I系統，PC-I系統包含兩個Bank的偵測器，每個Bank有127個偵測器。這些系統只能算是準切面式系統(quasi-tomographic)，直到X-ray CT在1972年發明之後才進入真正的斷層攝影。

X-ray CT發明之後，首先是華盛頓大學M. M. Ter-pogossian、M. E. Phelps、E. J. Hoffman等人發展出的PETT(positron emission transaxial tomography)I-III系列以及UCLA的Z. H. Cho、J. K. Chan、L. Eriksson等人發展出的CRTAPC(circular ring transaxial position camera)。PETT系統採用六邊型偵測器矩陣(hexagonal detector array)以橫移兼旋轉的動作方式取樣，而CRTAPC系統則是固定式取樣。稍晚，UC Berkeley的T. F. Budinger、S. E. Devenzo發展出環圈狀(circular ring)系統。至此，研究學者提出許多不同的偵測器和偵測器幾何排列方式，由平面型到六邊型、從六邊型到環圈式排列、再從單環演變成多環。偵測器材質也從原本的NaI(Tl)變成了BGO、CsF和BaF<sub>2</sub>。

偵測器幾何排列方式基本上分為平面、多邊型、環圈式，為了包覆軸向的厚度於是發展出了多環(multiple ring)系統。若有  $n$  個偵測器環，則同時可以組出  $2n-1$  個軸向切面各偵測器環之間以 septa 相隔開。環圈狀多環系統成為商業市場上的主流，為了提高解析度提出了不同的取樣方式，擺動式 wobbling motion 取樣就是其中一種。雖然 wobbling motion 是一種廣泛使用的取樣方式，但是取樣的均勻度不足，取樣間隔不一是其缺點。在此之後許多學者試著改變取樣時偵測器的幾何運動方式，以求有更好的解析度和取樣均勻度。另外 block detector 也大幅的減小偵測器面積，提高了影像解析度，例如：西門子 ECAT EACT HR+掃描儀就是以 4 個光電倍增管前方連接 BGO 晶體，晶體上劃分為  $8 \times 8$  個小格，每個格子皆為一個  $4.05 \times 4.39\text{mm}$  大小的偵測器。



在傳統的多環系統中採用的 2D 擷取訊號方式，以 septa 將各個偵測器環分隔開，interlayer crossing 只能在兩個偵測器環之間； $N$  個偵測器環，可產生  $2N-1$  個切面，但如此在 septa 阻隔之下有許多的成對光子訊號損失。為了提高取樣敏感度而出現了"septa-less"的 3D 擷取方式。如此 interlayer crossing 可大幅增加，相同的軸向 FOV 之中可以形成更多的內插切面，軸向切面厚度相對減低，由於取樣敏感度增加，相對的檢查所需要注射的追蹤劑活性也跟著下降。

近年來正子造影系統依然不斷的演進，偵測器的晶體材質 LSO、YSO 等也陸續提出。由於功能性的正子造影在影像上無法清晰的顯示解剖結構，正子造影和電腦斷層、磁振造影整合的研究也已陸續發展出實驗機種；例如：匹茲堡大學將西門子 SOMATON CT Scanner 和 ECAT ART PET Scanner 整合成所謂的"SMART" PET-CT 掃描儀，將電腦斷層和正子造影的影像整合在一起，同時兼顧解剖結構和功能性影像，PET-CT、PET-MRI 似為將來的趨勢。

PET 現今已成為核醫界最重要的影像設施，配合上  $^{18}\text{F}$ -FDG 之使用，PET 可以輕易地看見病徵及其代謝功能，此為其他影像工具很難達到的境界，雖然 PET 現在只有  $^{18}\text{F}$ -FDG 一種商業化藥劑，但由於其解析度、低背景之優點及 C、O、N 等生理代謝元素的同位素，已經使其在未來超越 SPECT 的可能性大大的提昇，國內外各大醫院爭相採購 PET 作為其醫院現代化之指標，故本所在此方面的相關研發必須加緊以免脫離主流。

自電腦斷層掃描發明之後，利用電腦強大的運算能力重組出的斷面影像為近代的醫療做出了不小的貢獻。一般的電腦重組斷面影像都是利用最基本的反向投影法(Back Projection)配合影像重組濾鏡(Filter)重組影像，又稱為濾鏡式反投影組像法(Filtered Back Projection; FBP)，FBP 是一種快速有效的影像重組方式。在電腦科技快速進步之下，今日電腦的運算處理的速度已不可同日而語，一種反覆分析疊代式的影像重組運算方式已被發展出來運用在新型的醫學影像儀器上。

在核子醫學領域，單光子射出斷面攝影 SPECT、正子射出斷面攝影 PET，較前期的機種多半用 FBP 來重組影像，而近幾年來的機種多以配備疊代式影像重組(Iterative Reconstruction)軟體來消除假影改善影像品質。綜合各式不同的疊代式影像重組法，主要的優點是：改善影像品質、增加信

號雜訊比(Signal/Noise)、消除高活性時的斑紋狀假影(Streak Artifacts)、增加衰減校正的正確性。對於疊代式影像重組 Iterative Reconstruction 簡單的說，是一種將測量到的投影資料和數量化投影資料互相比較調整的 “回饋式迴圈” 法。

就這樣反覆的比較、減少差異、疊代出新的影像直到影像估計值中的資料收斂趨近於某程度條件的影像為止。不同的疊代運算法達到收斂程度的速度不同，所需要的次數也不一樣。

電腦斷層掃描發明加上電腦硬體的進步，已經提高了影像醫學的清晰度及正確性，未來影像醫學在醫學診斷上將更加的重要，目前核醫分子影像的發展可說是影像醫學重要的一個里程。



### 三.心得與建議

1. 本次公差美國芝加哥大學，發現核醫分子影像研究中影像處理研究方面，對核醫等影像醫學相當重要，國內只有少數研究單位之少數學者進行零星式的研究，所內目前有物理組詹美齡小姐等少數幾人參與，建議本所能加強影像軟硬體之設施及相關人員之培訓以加強核醫分子影像之研究實力。
2. 動物實驗室方面，本所以有國內一流的 SPF 動物培養室，由於往後本所相關之核醫分子影像中心將進行對外收費服務，建議本所動物培養室進行相關之國際認證，以提昇本所將來之服務品質，以達到諸如美國 FDA 等機構之認同，並爭取相關之研究服務機會。
3. 硬體研發方面，限於經費不可能所有貴重設備都購齊，芝加哥大學採用對外合作或自行研製的方式以克服此項限制，本所在經費日益困難之際，也建議以對外合作以取得使用貴重儀具之機會或自行開發研製等方式，如 MRI 等設施，由於物理組已有自行研製 PET 之經驗，相信所內應已具備相關人力及經驗。
4. 對外合作關係之建立，不但可彌補本身不足之處，也可藉由相互學習，提昇本所之能力，更可因此建立廠官學研等上下整合之關係，不但節省經費更可和應用和研究等起同步作用，避免和外界脫節，本所在核醫研發上，目前國內已有很好的合作關係外，更宜趁此機會向國際發展，爭取實質之合作機會，以提昇實力並進軍國際。
5. 在人才培育方面芝加哥大學對新進及資深人員皆很重視，新進人員將決定該校未來的成就及能力，全力栽培、訓練及鼓勵，並由資深人員帶隊給予適當的環境及工作磨練，該校更給新進人員相當長的試用時間，讓其成長並發揮所長，待其成熟後再聘為正式教授，故新進人員皆能努力求知全力

以赴，並設法在資深人員帶領下，全心學習，以求自我成長，對資深研發人員，提供更優惠之條件及環境，鼓勵其發揮，並帶領新人創造最好的研究成果，本所目前正在轉形期間，如何留住資深人員及鼓勵新進人員貢獻心力，實應好好策劃，故精益求精，開花結果並達到永續經營之成效。