

特別研究「粒子加速器の医学利用
に関する調査研究」 最終報告書

(昭和54年度～58年度)

放射線医学総合研究所



890000183



昭和59年12月

放射線医学総合研究所

NIRS-R-10

Final Report “Medical Application of Particle Accelerator”

April 1979—March 1983

December 1984

National Institute of Radiological Sciences

9-1, Anagawa 4-chome, Chiba, Japan

特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」 最終報告書目次

特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」 総括	恒元 博	1
I 粒子線治療に関する基礎的及び臨床的研究		
a 粒子線治療効果改善に関する研究 総括	恒元 博	5
1 頭頸部がんの速中性子線治療	恒元 博, 森田 新六, 石川 達雄, 鎌田 信悦	6
Clinical Trials with Fast Neutrons for Locally Advanced Head and Neck Cancer (NIRS)		
H. Tsunemoto, S. Morita, T. Ishikawa and S. Kamata		
2 肺癌の速中性子線治療	森田 新六, 恒元 博, 石川 達雄, 荒居 竜雄	12
Fast Neutron Radiotherapy for Carcinoma of the Lung at NIRS		
S. Morita, H. Tsunemoto, T. Ishikawa and T. Arai		
3 消化器系悪性腫瘍の速中性子線治療	石川 達雄, 五味 弘道, 中野 隆史, 青木 芳朗 森田 新六, 荒居 竜雄, 恒元 博	19
Fast Neutron Therapy for Carcinoma of the Digestive Organs		
T. Ishikawa, H. Gomi, T. Nakano, Y. Aoki, S. Morita, T. Arai, and H. Tsunemoto		
4 子宮頸部扁平上皮癌の速中性子線治療	荒居 竜雄, 森田 新六, 中野 隆史, 五味 弘道 恒元 博, 笠松 達弘, 近江 和夫	24
Fast Neutron Radiotherapy for Advanced Carcinoma of the Uterine Cervix		
T. Arai, S. Morita, T. Nakano, H. Gomi, H. Tsunemoto, T. Kasamatsu and K. Ohmi		
5 泌尿器系癌の速中性子線治療	伊藤 晴夫, 井坂 茂夫, 布施 秀樹, 島崎 淳	31
Fast Neutron Therapy for Carcinomas of Bladder and Prostate		
H. Ito, S. Isaka, H. Fuse, and J. Shimazaki		
6 骨・軟部組織肉腫に対する速中性子線照射の役割とその治療成績	高田 典彦, 保高 英二, 梅田 透, 桑原竹一郎, 館崎慎一郎	37
Treatment of Bone & Soft Part Sarcoma with Special Reference to the Role of Fast Neutron Radiotherapy		
N. Takada, E. Hodaka, T. Umeda, T. Kuwahara and S. Tatezaki		

7	悪性黒色腫の速中性子線治療 恒元 博, 森田 新六, 石川 達雄, 森 俊二	44
	Clinical Trials with Fast Neutrons for Malignant Melanoma H. Tsunemoto, S. Morita, T. Ishikawa and S. Mori	
8	放医研における陽子線治療の臨床 森田 新六, 荒居 竜雄, 石川 達雄, 古川 重夫, 久保 貴利 大原 弘, 河内 清光, 平岡 武, 赤沼 篤夫 安藤 興一 中村 譲, 金井 達明, 恒元 博	50
	Clinical Experiences of Proton Therapy at NIRS S. Morita, T. Arai, T. Ishikawa, S. Furukawa, T. Kubo H. Ohara, K. Kawachi, T. Hiraoka, A. Akanuma, K. Ando, Y. Nakamura, T. Kanai and H. Tsunemoto	
b	粒子線治療に必要な病巣診断法に関する研究 総括 飯沼 武	57
1	CT画像を用いた粒子線治療計画システム 中村 譲, 遠藤 真広, 飯沼 武, 古川 重夫, 宍戸 文男 恒元 博, 村上 優子, 青木 芳朗, 久保田 進, 荒居 龍雄	59
	Patient Beam Positioning System for Treatment Planning of Particle Beam Therapy Using CT Images Y. Kutsutani – Nakamura, M. Endo, T. A. Iinuma, Y. Murakami Y. Aoki, S. Kubota, S. Furukawa, F. Shishido, T. Arai and H. Tsunemoto	
2	X線CT装置の低コントラスト検出能を測定するための新しいファントム 遠藤 真広, 飯沼 武	68
	A New Phantom for Evaluation of Low Contrast Detectability of X-ray CT Scanner M. Endo and T.A. Iinuma	
3	BPS(Beam Pointer System)による治療計画とその臨床 —子宮頸癌の傍大動脈リンパ節移転について— 久保田 進, 荒居 龍雄, 恒元 博, 中村 譲	74
	Irradiation Treatment Planning Using B.P.S. (Beam Pointer System) Irradiation for Paraortic Node Metastases from Carcinoma of Uterine Cervix S. Kubota, T. Arai, H. Tsunemoto, Y. Kutsutani – Nakamura	
c	粒子線の医学利用に関する物理的研究 総括 丸山 隆司	79
1	治療用速中性子線の線量分布 星野 一雄, 川島 勝弘, 平岡 武, 中村 譲, 古川 重夫	81
	Dose Distribution of a Fast Neutron Radiotherapy Beam K. Hoshino, K. Kawashima, T. Hiraoka, Y. Kutsutani – Nakamura and S. Furukawa	

2	陽子線線量の日米国際相互比較 川島 勝弘, 平岡 武, 星野 一雄, 松沢 秀夫 橋詰 雅, 河内 清光, 金井 達明	88
	Proton Dosimetry Intercomparison between Japan and USA K. Kawashima, T. Hiraoka, K. Hoshino, H. Matsuzawa T. Hashizume, K. Kawachi and T. Kanai	
3	荷電粒子線の線量・線質分布 平岡 武, 川島 勝弘, 星野 一雄, 河内 清光, 金井 達明	94
	Dose Distributions for Proton Beams T. Hiraoka, K. Kawashima, K. Hoshino, K. Kawachi and T. Kanai	
4	Rossi 型比例計数管によるファントム内外での y 分布の測定と防護への応用 野田 豊, 丸山 隆司	104
	Microdosimetric Measurements for Radiotherapy and Radiation Protection Y. Noda, T. Maruyama	
5	放射線防護のための医用サイクロトン施設での 2, 3 の測定 丸山 隆司, 野田 豊, 隈元 芳一, 倉田 泰孝, 石沢 義久	112
	Some Experiments for Radiation Protection in NIRS Cyclotron Facility T. Maruyama, Y. Noda, Y. Kumamoto, Y. Kurata and Y. Kokuzawa	
d	粒子線の生物学的効果に関する研究 総括	118
	大原 弘	
1	放医研サイクロトンによる腫瘍の治療効果および正常組織障害に関する実験的研究 安藤 興一, 小池 幸子, 福田 信男	120
	Biological Effectiveness of Particle Beam Generated from NIRS Cyclotron – Tumor and Normal Tissue K. Ando, S. Koike, N. Fukuda	
2	放医研サイクロトン速中性子線の細胞致死効果 大原 弘, 五日市ひろみ, 野尻 イチ, 横田 昌彦	127
	Study on the Effects of NIRS Cyclotron – Produced Fast Neutrons Cultured Mammalian Cells H. Ohara, H. Itsukaichi, I. Nojiri and M. Yokota	
3	C_3H マウスおよびヌードマウスにおける 30MeV 速中性子線の皮膚に与える線量効果 大原 弘, 古川 重夫, 恒元 博	132
	Study on the Effects of NIRS Cyclotron – Produced Neutrons (30 MeV [d,n]) on Skin of Mice H. Ohara, S. Furukawa and H. Tsunemoto	

- 4 中性子線と X 線の混合二分割照射によるマウス扁平上皮癌由来の培養細胞における回復に関する研究
馬嶋 秀行, 大原 弘, 安藤 興一, 恒元 博 136
The Repair of Sublethal Damage in Cultured Cells Derived from a Mouse Squamous Cell Carcinoma Following Mixed Irradiations with Neutrons and X-rays
H. Majima H. Ohara, K. Ando and H. Tsunemoto
- 5 放医研70MeV 陽子線の細胞致死効果と他施設間相互比較
大原 弘, 五日市ひろみ, 安藤 興一, 小池 幸子, 浦野 宗保, 稲田 哲夫
広川 裕, 佐藤 真一郎, 平岡 武, 河内 清光, 金井 達明 142
Study on Biological Effectiveness of NIRS Cyclotron – Produced Protons and Its Comparison with MGH and Tsukuba University Protons
H. Ohara, K. Ando, S. Koike, H. Itsukaichi, M. Urano
T. Inada, H. Hirokawa, S. Sato, T. Hiraoka
K. Kawachi and T. Kanai
- 6 放医研サイクロトロンによる速中性子線の造血幹細胞に対する効果
小島 栄一, 大原 弘 146
The Biological Effects of NIRS Cyclotron – Produced Neutrons on Hematopoietic Stem Cells in Mice.
E. Kojima and H. Ohara
- e 大型加速器の診断・治療への応用に関する基礎的研究 総括 丸山 隆司 151
- 1 医用重粒子加速器
河内 清光, 丸山 隆司, 松沢 秀夫 153
Heavy Particle Accelerator for Medical Use
K. Kawachi, T. Maruyama and H. Matsuzawa
- 2 スポット走査法による 3 次元原体照射
金井 達明, 河内 清光, 松沢 秀夫, 稲田 哲雄 158
Three-Dimensional Beam Scanning for Proton Therapy
T. Kanai, K. Kawachi, H. Matsuzawa and T. Inada
- 3 拡大ビームによる 3 次元原体照射
金井 達明, 河内 清光, 松沢 秀夫, 稲田 哲雄 163
Broad Beam Three-Dimensional Irradiation for Heavy Ion Therapy
T. Kanai, K. Kawachi, H. Matsuzawa and T. Inada
- 4 放医研陽子線治療装置の開発
河内 清光, 金井 達明, 松沢 秀夫, 中村 譲, 稲田 哲雄 169
Development of the NIRS Proton Therapy Facility
K. Kawachi, T. Kanai, H. Matsuzawa, Y. Nakamura and T. Inada

II 粒子加速器によるラジオアイソトープ生産およびその医学利用に関する研究

- a 加速器生産核種による標識薬剤の合成とその実用化に関する研究 総括
山崎統四郎 175
- 1 脳内 MAO-B 活性評価の為にポジトロントレーサーの開発：
その理論的解析と ^{11}C -ジメチルフェネチルアミンの評価
井上 修, 福田 信男, 山崎統四郎, 鈴木 和年, 富永 俊義 176
Development of Positron Tracer for In Vivo Estimation of Brain MAO-B
Activity. Theoretical Consideration of Metabolic-Trapping Tracers and
Evaluation of ^{11}C -N,N Dimethylphenylethylamine
O. Inoue, T. Tominaga, N. Fukuda, K. Suzuki and
T. Yamasaki
- 2 アンモノリシスによる N^{13} 標識合成法の開発と応用
入江 俊章, 井上 修, 山崎統四郎, 鈴木 和年, 富永 俊義 182
Labeling of ^{13}N -Adenosine, Nicotinamide and P-phenylethylamine
by Ammonolysis
T. Irie, O. Inoue, K. Suzuki, T. Tominaga and T. Yamasaki
- 3 ^{55}Mn ($\text{p}, 4\text{n}$) ^{52}Fe 反応による ^{52}Fe と、ミルキングによる $^{52\text{m}}\text{Mn}$ の生産
鈴木 和年 188
Production of ^{52}Fe by the $^{55}\text{Mn}(\text{p}, 4\text{n})$ ^{52}Fe Reaction and Milking of
 ^{52}Mn from ^{52}Fe
K. Suzuki
- 4 静注用 $^{13}\text{NH}_3$ と L-(^{13}N)グルタミン酸の自動生産
鈴木 和年, 玉手 和彦, 朽木 満弘 196
Automatic Production of $^{13}\text{NH}_3$ and L-(^{13}N)glutamate Ready for
Intravenous Injection
K. Suzuki, K. Tamate and M. Kuchiki
- 5 ^{18}F -2-フルオロデオキシグルコース合成装置
長町 信治, 入江 俊章, 井上 修, 山崎統四郎, 石松 健二 203
Production System for ^{18}F -2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose
S. Nagamachi, T. Irie, O. Inoue, T. Yamasaki and K. Ishimatsu
- 6 ポジトロン標識脳イメージング剤の開発：
 ^{18}F -9-Benzyl-6-Fluoropurine の脳における Metabolic Trapping Mechanism について
福士 清, 入江 俊章, 井戸 達雄, 井上 修,
山崎統四郎, 野崎 正 208
F-18-Labelled 9-Benzyl-6-Fluoropurine, a New Type of Metabolically-
Trapped Agent for Brain Studies
K. Fukushi, T. Irie, T. Ido, O. Inoue, T. Yamasaki and
T. Nozaki

b	ポジトロン・コンピューター横断イメージングに関する研究 総括	田中 栄一	214
1	ポジトロン CT における新サンプリング法の開発研究 -Positology-	山本 幹男, 田中 栄一, 野原 功全, 富谷 武浩, 村山 秀雄	217
	A New Method for Fine and Uniform Sampling in Positron Emission CT- Positology-	M. Yamamoto, E. Tanaka, N. Nohara, T. Tomitani, H. Murayama	
2	ポジトロン CT 用検出器の開発	村山 秀雄, 田中 栄一, 野原 功全, 富谷 武浩	226
	Development of Detectors for Positron Computed Tomography	H. Murayama, E. Tanaka, N. Nohara, T. Tomitani and M. Yamamoto	
3	頭部用ポジトロン CT 装置 POSITOLOGICA I	富谷 武浩, 田中 栄一, 野原 功全, 山本 幹男, 村山秀雄	232
	Positron CT "POSITOLOGICA I" for Head Studies	T. Tomitani, E. Tanaka, N. Nohara, M. Yamamoto and H. Murayama	
4	多層型ポジトロン CT 装置の動作特性の解析的研究	田中 栄一, 野原 功全, 富谷 武浩, 山本 幹男	238
	Analytical Study of the Performance of Multilayer Positron Emission Computed Tomographs	E. Tanaka, N. Nohara, T. Tomitani, M. Yamamoto H. Murayama and M. Endo	
5	全身用ポジトロン CT 装置 POSITOLOGICA II	野原 功全, 田中 栄一, 富谷 武浩, 山本 幹男, 村山 秀雄	243
	A Multi-slice Whole-body Positron Emission Computed Tomograph, POSITOLOGICA II	N. Nohara, E. Tanaka, T. Tomitani, M. Yamamoto and H. Murayama	
	ポジトロン CT における散乱線同時計数のソフトウェア的補正	遠藤 真広, 飯沼 武	249
	Software Correction of Scatter Coincidence in Positron CT	M. Endo and T. A. Iinuma	
7	TIME-OF-FLIGHT 型ポジトロン CT とその利点の評価に関する調査・研究	山本 幹男, 富谷 武浩, 田中 栄一, 野原 功全, 村山 秀雄	256
	TIME-OF-FLIGHT Positron CT and the Advantage Assessment	M. Yamamoto, T. Tomitani, E. Tanaka, N. Nohara, H. Murayama	

	TOF 型ポジトロン CT における画像再構成に関する理論的研究 富谷 武浩, 田中 栄一, 山本幹男	274
	Image Reconstruction Algorithm and Noise Propagation of Photon TIME-OF-FLIGHT Assisted Positron Computerized Tomography T. Tomitani, E. Tanaka and M. Yamamoto	
c	加速器生産核種の診断利用に関する研究 総括	館野 之男 283
1	$^{11}\text{CO}_2$, ^{11}CO による局所肺機能測定法 —肺における RI 減衰曲線の検討— 力武 知之, 松本 徹, 館野 之男, 木村啓二郎	284
	Measurement of Regional Pulmonary Function with Carbon – 11-Labeled CO_2 and CO — Studies of Radioactive Gas Clearance Curve — T. Rikitake, T. Matsumoto, Y. Tateno, K. Kimura	
2	^{11}CO ガス吸入投与による RI-Angiography —赤血球標識に関する in vitro 法との比較— 力武 知之, 館野 之男	289
	RL-Angiography by the ^{11}CO Gas Ingalation Method – Comparative Study of Red Blood Cell Labelling to the in vitro Method – T. Rikitake, Y. Tateno	
3	^{18}F による骨肉腫のポジトロンシンチグラム — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ —ピロリン酸シンチグラムとの比較検討— 力武 知之, 館野 之男	293
	Osteosarcoma in ^{18}F Bone Positron Scintigram – Comparative Study with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate— T. Rikitake, Y. Tateno	
4	脳血管障害における ^{18}FDG , $^{13}\text{NH}_3$, ^{11}CO によるポジトロン CT イメージングの有用性 宍戸 文男, 館野 之男, 池平 博夫, 高島 常夫, 山崎統四郎 入江 俊章, 玉手 和彦, 鈴木 和年, 中山 隆 山浦 晶	296
	Clinical Usefulness of Positron Computed Tomographic Imaging with ^{18}FDG $^{13}\text{NH}_3$ and ^{11}Co in Cerebrovascular Diseases F. Shishido, Y. Tateno, H. Ikehira, T. Takashima, A. Yamaura T. Yamasaki, T. Irie, K. Tamate, K. Suzuki, T. Nakayama	
5	^{13}N -アンモニア, ^{11}C -一酸化炭素を用いたポジトロン CT による脳腫瘍の診断 宍戸 文男, 館野 之男, 山崎統四郎, 玉手 和彦 鈴木 和年, 中山 隆, 高島 常夫	302
	Positron CT Imaging with ^{13}N -Ammonia and ^{11}C -Carbonmonoxide in Intracranial Tumors F. Shishido, Y. Tateno, T. Yamasaki, K. Tamate K. Suzuki, T. Nakayama, T. Takashima	
6	てんかん患者のポジトロン CT 宍戸 文男, 館野 之男, 田町 誓一, 高島 常夫	305
	Positron CT of Epilepsy F. Shishido, Y. Tateno, S. Tamachi, T. Takashima	

- 7 ^{18}F FDG ポジトロン CT 像による局所脳ブドウ糖消費率計測の新しい方法
 遠藤 真広, 宍戸 文男, 福田 信男, 松本 徹, 飯沼 武
 館野 之男, 山崎統四郎, 高島 常夫, 田町 誓一 310
 A New Method for Analyzing the Local Cerebral Metabolic Rate of Glucose
 Using an ^{18}F FDG Positron CT-Image
 M. Endo, F. Shishido, N. Fukuda, T. Matsumoto, T. A. Iinuma,
 Y. Tateno, T. Yamasaki, T. Takashima and S. Tamachi
- 8 心ポジトロン CT における Fast Dynamic Study の有用性
 福田 信男, 山崎統四郎, 館野 之男, 吉田 勝哉, 氷見 寿治 314
 Usefulness of Fast Dynamic Study in Cardiac Positron CT
 N. Fukuda, T. Yamasaki, Y. Tateno
 K. Yoshida, T. Himi
- 9 ^{123}I 標識 6 ヨードメチル-19-ノルコレステロールによる副腎シンチグラムの臨床的価値
 館野 之男, 宍戸 文男, 福士 清, 入江 俊章, 鴨井 逸馬
 松浦 啓一, 高木八重子, 橋本 省三, 堀田とし子, 有水 昇
 井戸 達雄, 小嶋 正治, 前田 稔, 小川 弘, 伊藤 隆之 318
 Clinical Values of Adrenal Scintigraphy by ^{123}I -6- β -Iodomethyl-19-
 Norcholesterol (^{123}I -NCL)
 Y. Tateno, F. Shishido, I. Kamoi, K. Matsuura, Y. Takagi
 S. Hashimoto, T. Hotta, N. Arimizu, K. Fukushi, T. Irie,
 T. Ido, M. Kojima, M. Maeda, H. Ogawa and T. Itoh
- 10 ^{123}I -ヒプル酸ナトリウムによる腎機能の評価
 宍戸 文男, 館野 之男, 福士 清, 入江 俊章, 岩田 錬
 玉手 和彦, 鈴木 和年, 中山 隆, 山崎統四郎, 松本 徹
 村上 優子, 池平 博夫, 栗栖 明 323
 Regional Kidney Function Assessment with ^{123}I -hippuran
 F. Shishido, Y. Tateno, K. Fukushi, T. Irie, R. Iwata
 K. Tamate, K. Suzuki, T. Nakayama, T. Yamasaki,
 T. Matsumoto, Y. Murakami, H. Ikehira, A. Kurisu
- 11 ^{123}I ヒプル酸ナトリウムによる移植腎機能検査
 一局所レノクフムおよび腎血流イメージについて—
 池平 博夫, 館野 之男, 宍戸 文男 329
 Evaluation of Transplanted Kidney Function with ^{123}I -Ortho-
 Iodo-Hippurate
 H. Ikehira, Y. Tateno, F. Shishido

I 粒子線治療に関する基礎的及び 臨床的研究

特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」 総括

班長 恒 元 博

1 緒 言

原子力委員会は昭和44年6月19日、昭和45年度より放射線医学総合研究所にサイクロトロンを建設することが適当であると決定した。当時、速中性子線陽子などの粒子線を医療に利用することの意義について巾の広い論争が続いており、この決定によって日本もこの論争に参加して粒子加速器の医学利用に関する研究に寄与できる様になった。放医研における粒子加速器の医学利用に関する研究は以下の段階を経て実施されて来た。

- a. 中性子線等の医学利用に関する調査研究(昭和45年～昭和50年)
- b. サイクロトロンの医学利用に関する調査研究(昭和51年～昭和53年)
- c. 粒子加速器の医学利用に関する調査研究(昭和54年～昭和58年)

はじめの中性子線等の医学利用に関する調査研究は江藤秀雄氏(前科学研究官)のもとに指導されたが、最終年度は梅垣洋一郎氏が特研班長になった。この研究の中に占めるサイクロトロンの導入と放射線治療と短寿命 RI 生産設備の整備は大きな比重となり、van de Graff generator を用いて細々と続けられていた低エネルギーの速中性子線治療は昭和50年の11月になって漸く30 MeV (d → Be) 中性子線を利用する治療へ移行することができた。

特研班長梅垣洋一郎氏の指導のもとに進められたサイクロトロンの医学利用に関する調査研究では速中性子線治療臨床トライアルは順調な滑り出しを見せ、陽子線治療のために必要な技術開発が進み、診断面では短寿命ポジトロン CT の生産設備整備と頭部用ポジトロン CT の製作が何れも最終段階を迎えることになった。この3年にわたる特別研究の期間中に、粒子線を使いこなして研究を進める基盤ができたと言ってよく、特別研究としては第3期に当たる粒子加速器の医学利用に関する研究を進めるためのエネルギーが貯えら

れたと評価できる。

2 研究の目標と経過

a. 研究組織と目標

過去3年間にわたって続けられた速中性子線治療臨床トライアルによって、治療をはじめる時点の線量配分 (1560rad/12fraction/4weeks) は臨床的に実用可能なことが分かってきたので、今期は速中性子線を必要としている症例(適応)を明確にすること、陽子線治療臨床トライアルの開始が治療面における研究目標になった。一方診断面では全身用ポジトロン CT をできるだけ早い時期に完成させ、画像診断の分野に生化学的画像診断の価値を位置づけることが最大の研究目標となった。

しかし、加速器の医学利用に関する研究は荷電粒子線を応用する方向へ世界の目は注がれはじめていた。この特別研究を計画する時期にはまだ時期尚早の論議もかなり強かった重イオン加速器の導入に関する調査研究を採用した目的も21世紀を目指す医療を考えてのことであった。

研究組織は以下のとおりである。

班長 恒 元 博 臨床研究部長(現病院部長)

- 1) 粒子線治療に関する基礎的及び臨床的研究
 - a) 粒子線治療効果改善に関する研究
 - b) 粒子線治療に必要な病巣診断法に関する研究
 - c) 粒子線治療に関する物理的研究
 - d) 粒子線治療に関する生物学的研究
 - e) 大型加速器の診断・治療に関する研究
- 2) 粒子加速器によるラジオアイソトープの生産及びその医学利用に関する研究
 - a) 超小型サイクロトロンの核医学診断利用に関する研究
 - b) 加速器生産核種による標識薬剤の合成とその実用化に関する研究

- c) ポジトロンコンピューター横断イメージングに関する研究
- e) 加速器生産核種の診断利用に関する研究

以上の研究を支えるもう1つの組織として2つの委員会が設けられている。

- 1) 粒子線治療研究委員会
- 2) 短寿命及び陽電子 RI の医学利用に関する研究委員会

粒子線治療研究委員会ははじめ速中性子線治療研究委員会として昭和54年4月1日に発足したが、その内容の中に陽子線が加わり、また将来には重イオンの利用が計画されるに及び、昭和57年12月14日付で現在の名称に変更された。短寿命 RI 委員会は昭和53年4月1日付で成立している。

この2つの委員会は、放医研以外の施設の専門家を招き、それに直接研究を担当している研究者が加わって組織されている委員会であり、新しい医療をはじめめるための倫理委員会としての性格を有する研究の評価機関である。両委員会は年に2回の頻度で開かれ、年度のはじめには研究計画が、年度の終わりには研究成果の内容がそれぞれ討議され、助言を受けることになっている。

粒子線治療研究委員会で速中性子線、及び陽子線治療のプロトコルが承認され、短寿命 RI 委員会の席上で標識薬剤の安全性の審議が行なわれたことなどが両委員会における業務内容の例である。

b. 研究経過

- 1) 粒子線治療に関する基礎的及び臨床的研究

昭和54年10月26日に70 MeV 陽子線による治療が開始された。これが本研究における最も重要な成果の1つであったが、また多くの問題ものこされている。

放医研の陽子線治療は「サイクロトロン安全専門委員会」から「放射線安全会議」の審議を経て昭和54年10月25日付の許可を得て実施されさらに昭和55年2月27日付の通達によってこの研究は臨床トライアルとして認知されることになった。

この臨床トライアルを開始するに当たり、陽子線の治療効果を追及する研究の他に、新たに採用された治療技術、すなわち、陽子線の spot beam scanning system が果たしてがん治療の場の中に位置づけられ、活用できるか否かを見極めることが重要な研究課題となっていた。このシステムは陽子の細いビームを先ず2次元に走査し、その3

次元走査も可能にする画期的な技術であり、臨床上何ら支障なく利用できることが確かめられた。荷電粒子線の利益を十分に生し切るために、スポットビームスキニングシステムは掛け替えのない技術として利用される時代が来るであろう。しかし、陽子を使い、精度の高いがん治療を目標にする時には治療計画法はこれまでよりもさらに改善されなければならない。

その期待を満たしてくれたのが放射線治療における beam pointer system (BPS) である。X線CTが放射線治療に与えた利益には計り知れないものがあるが、X線CTを放射線治療のシミュレーターとして活用できる希望がこのBPSによってもたらされた。しかし、診断用の装置を兼用するのではなく、治療計画専用のX線CTの開発が必要となろう。

速中性子線の高いエネルギー賦与を生かす目的を生かすとすれば標的容積を限局しなければならず、頭頸部領域、食道、骨の悪性腫瘍、パネコースト型肺がん等の治療に速中性子線治療によるメリットが認められているのはむしろ当然であろう。

陽子線治療は予備的な臨床研究として低エネルギー(70MeV)陽子線の水平ビームを用いて先ず開始されたが、治療対象が限られたこと、水平ビーム利用による治療技術上の困難が重なり、臨床トライアルの計画は遅れがちであった。陽子線のエネルギーを90MeVに高め、垂直ビームとして利用する計画を特別研究の期間中に実現すべく努力を傾けたが果たせず、250MeVのエネルギーを有する陽子線を垂直ビームとして使用する本格的な施設の完成を筑波大学粒子線医科学センターに譲る結果となった。

次期医用加速器の候補になっている重粒子加速器を利用する研究方針は昭和55年3月に「医用重粒子加速器」としてまとめられ、600MeV/amuの加速性能を有する装置の導入が計画されている。

- 2) 粒子加速器によるラジオアイソトープの生産及びその医学利用に関する研究

日本で最初に開発された2世代にわたるポジトロンCTのうち、頭部診断に専用する「ポジトログジャーI」は昭和54年に完成し、次いで開発された全身用装置「ポジトログジャーII」は昭和57年に実用段階に入った。

サイクロトロンによって生産される陽電子放出核種はいずれも半減期が短く、その核種も

炭素(¹¹C),窒素(¹³N),酸素(¹⁵O),フッ素(¹⁸F),など生体を構成している物質である。すなわち,ポジトロンCT上にとらえられる画像は生体の生理情報を示すことになり,X線CTの形態診断と,核磁気共鳴現象を画像化できるNMR-CTとの三者の画像を用いて情報を総合することにより疾患像がより明瞭にとらえられることになる。

放医研において生産される短寿命RI標識化合物の多くは独自に開発された自動合成装置によって薬剤化され患者の診断に供給されている。

すなわち,RI生産設備とポジトロンCTの開発は特別研究の中で実現された,それは共に我国における先導的役割を果たしてきた。

しかし,研究をすすめる段階にも隘路があるのはむしろ当然である。「ポジトロジカーII」は通産省工業技術院におけるプロジェクトとの共同開発研究の側面があり,製作を担当する企業との間に行なわれた研究調整にかなりのエネルギーが支払われていた。

また,生産される放射薬剤の種類が増加するにつれてRI生産から臨床試行に至る,動物実験を含めた実験施設整備が必要になってきた。

これから,脳に集まる情報の解析が重要な研究課題になって行くが,ポジトロン核医学の発展する場がより大きく広がっていくと考えている。

3 研究交流

粒子加速器の医学利用を目標にしているこの研究は国内は勿論のこと海外の研究組織との交流を深めることにより刺激を受け,自らを評価する機会を持つことができた。その中の主要な組織は以下のとおりである。

a. 国内の組織

1) 厚生省がん研究助成金

a) 粒子線と手術による治療向上に関する研究

昭和54年から昭和56年にわたる3年間,恒元が班長を務め,脳腫瘍から骨肉腫まで,10にのぼる主要臓器がんの外科治療の専門医と共に速中性子線治療効果を評価して速中性子線治療の基礎を固めることができた。

b) 映像(imaging)によるがん診断技術の開発

昭和54年から昭和56年にわたる3年間,

飯沼が班長として研究を指導し,ポジトロンCTの性能向上に寄与した。

2) 文部省科学研究費,がん特別研究I

a) 粒子加速器によるがん診療の基礎的研究

b) 高LET放射線によるがん治療及び診断の基礎的研究

2) 海外の組織

a) IAEA Research Project, Coordinated Programme on Exploration of the Possibility of high LET Radiation for Non-conventional Radiotherapy in Cancer.

1980年より研究契約が結ばれている。

b) US-JAPAN Cooperative Cancer Research Program, High LET and Allied Areas in Radiotherapy.

1975年に準備会議が開かれ,それ以降はほぼ1年毎に開催地を日本と米国で分担する方針のもとにセミナーが実施され,日本の粒子線治療の発展に大きく寄与し,現在では対等の立場で討議がすめられる様になった。

4 技術部サイクロトロン管理課の業務によってビームが供給された。

昭和58年度の各研究グループ等の使用マシントイムは以下のとおりである。

速中性子線治療	186.9時間 (20.5%)
陽子線治療	19.0 " (2.1%)
短寿命RI生産と研究	266.5 " (29.1%)
物理実験	201.5 " (22.1%)
生物関連実験	111.8 " (12.2%)
放射線安全管理測定	12.1 " (1.3%)
サイクロトロンの改良開発研究	60.0 " (6.6%)
調整運転	56.0 " (6.1%)
計	912.8 " (100%)

サイクロトロンのマシントイムの調整について,折りにふれて研究者側から意見が寄せられている。研究の内容によってサイクロトロンの運転時間の延長が認められているが,勤務体制の上で基本となる時間配分の変更は許されていない。重粒子加速器が将来建設される見通しが得られた段階で加速器の運転体制について良識にもとづいた合意を固める必要があろう。

優良なビームを目的に応じて供給する努力を傾けていただいた諸氏に感謝の詞を奉げる。

5 結 論

この特別研究は前特別研究「サイクロトロン
の医学利用に関する調査研究」を基礎にして、治療、
及び診断の両面について粒子線を利用することの
意義を追及することが研究の主旨であった。そし
て、もう1つの意義は研究の成果を将来の重イオン

の医学利用計画に生かすことであった。これらの
目標を達成するために十分な業績をあげた分野も
あり、また力が及ばなかった領域もある。しかし、
研究の内容も、川の流れに例えれば、溪流が河の
中程に進みつつある実感は得られたと評価してい
る。粒子線の医学利用に関する研究をこれからも
着実に前進させていく所存である。

粒子線治療効果改善に関する研究（総括）

恒元 博

昭和54年に陽子線治療臨床トライアルが開始されたことにより、線量分布の改善を指向する放射線治療本来の研究にも新たな局面が開け、生物効果の寄与に重点を置く速中性子線治療と共のがん治療における放射線の果たす役割が総合的に研究できる様になった。

日本におけるはじめての陽子線治療は昭和54年10月26日に開始された。最初の症例は皮膚の再発がんであった。陽子線のエネルギーは放医研サイクロトロンによって制約され、利用可能なビームエネルギーは70MeVであり組織中のrangeは36mmである。

したがって、臨床トライアルの対象になる疾患は表在性腫瘍に限られ、正常組織の放射線反応の評価に重点を置くPhase I studyと陽子線の制がん効果を推定するPhase II studyが主たる研究目標となっている。しかし、放医研の物理グループが世界に先駆けて開発した「陽子線スポットスキニングシステム」が臨床的に十分活用できることが分かったことは、これからの荷電粒子線治療の発展に寄与するところが非常に大きいと考えられる。

また、陽子ビームの方向が水平である治療技術上の難点は、患者の位置決めに大きな困難を与え、臨床トライアルの実施に苦勞が多かった。90Mevにまで高められた垂直陽子ビーム利用の早期実現が望まれている。

速中性子線治療は昭和50年11月から昭和58年3月までに1,171例の症例を対象にして実施された(表1)。頭頸部、食道、婦人科領域のがんはそれぞれ100例を越えているが、その他の部位ではそれ以下の少数例に止まり、速中性子線治療の利点と問題点を更に詳しく調査し、評価するためには対象となる症例の選択と症例数の増加という相反する課題に取り組まねばならない。

声門上部喉頭がん、パンコースト型肺がん、食道がんの一部、骨肉腫の様に、速中性子線の効果がX線と比較して良好であると認められている

領域のがんは、比較的限局して存在し、標的容積target volumeが限定されるので、速中性子線が周囲組織に与える影響は少なくなっている。

すなわち、高LET粒子線のがんの治療に有効に利用する条件の一つは「線量分布の改善」であることが示唆されていると言えよう。

一方、口腔がんや、子宮頸部がんの様に放射線治療方針が確立され、その中で小線源治療が重要な寄与をしている領域では、高LET粒子線といえども局所効果の改善に寄与する巾は狭い。

脳腫瘍の中でも悪性度が特に高く、予後不良な悪性神経膠腫症例に速中性子線をboost照射すれば、欧米の臨床トライアルによって速中性子線治療のイメージを低下させる結果になった脳組織壊死の頻度は改善され、生存率の向上傾向が認められている。

速中性子線治療成績を科学的に評価することは、高LET放射線治療の死命にもかゝる重要な事項であり、さしあたり放医研において計画が進められている重イオン加速器導入の意義にも密接に関連している。

粒子線治療効果改善に関する研究は、これまでよりもさらに意義のある研究として次期特別研究の中に引きつがれて行くのであろう。

表1 <速中性子線治療例>

1975年-1984.3 NIRS

治療部位	例数	初回治療	再発
頭頸部	272	196	76
肺	99	93	6
食道	125	115	10
肝・胆・脾	35	33	2
婦人科領域	226	164	62
泌尿器	64	56	8
骨	78	67	11
軟部組織	89	64	25
悪性黒色腫	60	45	15
脳	55	46	26
その他	68	42	26
計	1,171	921	267

頭頸部がんの速中性子線治療

恒元 博, 森田 新六 (病院部)
石川 達雄 (臨床研究部)
鎌田 信悦 (癌研)

Clinical Trials with Fast Neutrons for Locally Advanced Head and Neck Cancer(NIRS)

Hiroshi Tsunemoto, Shinroku Morita,
Tatsuo Ishikawa*, Shinetsu Kamata**

Division of Hospital,

*Division of Clinical Research

**Cancer Institute

One hundred ninety six (196) patients with head and neck cancer were treated with 30 meV (d → Be) neutrons at the hospital of NIRS, between November 1975 and March 1983. They were suffering from advanced carcinoma of the head and neck and were previously untreated. Among them, 150 patients, who have been completed their follow-up studies, were candidates for evaluation of the clinical results.

1. Complete regression of the tumor was observed in 87 patients (58%), 31 of whom received salvage surgery. The complications scored grade 4 were observed in 10 patients, and the trismus was one of the marked side effects.
2. Fast neutrons were effective for treatment of locally advanced cancers and radioresistant

tumors arising from the head and neck region in selected cases, such as supraglottic cancer of the larynx, carcinoma of the salivary gland and osteosarcoma of the maxillary sinus. On the other hand, it was suggested that an additional effect using fast neutrons would not be expected for carcinoma of the tongue or carcinoma of the maxillary sinus were interstitial irradiation and salvage surgery are the major modality of the treatment, i.e.

3. A formula was proposed to estimate the nominal standard dose for the skin of the head and neck, which is as follows.

$$NSD(n) = TD \cdot N^{-0.11} \cdot T^{-0.11}$$

TD : total dose

N : number of fractions

T : overall time in days

1 緒言

頭頸部領域に発生するがんは、それぞれの部位

によって独立した臓器がんの様に治療方針も、また治療成績にも差があり、一括して速中性子線治療成績を討議するのにはやや困難が伴う。しかし、

速中性子線の局所治療効果は頭頸部がんについて確認されつつあるのが現状であり、治療対象を定め、目標を明確にすることが速中性子線を使用する場合には重要である。

米国において実施されている臨床トライアルによると、頭頸部扁平上皮進行がん、及び頸部転移リンパ節の局所制御率は速中性子線の mixed schedule 治療によって明らかに好転¹⁾²⁾、欧州から唾液腺がんについて75%に及ぶ高い局所制御率が速中性子線治療によって得られたと報告されたもの、その他の頭頸部領域のがん治療に果たす速中性子線の役割の評価は未定である。³⁾

放医研において実施されている速中性子線の利用状況を頭頸部がんについて討議する。

2 研究方法

1975年11月から1984年3月までに頭頸部がん進行症例196例と再発がん症例76例が30MeV (d → Be)中性子線によって治療を受けた。新鮮症例198例中調査が実施された150例について速中性子線治療成績を検討する。

速中性子線治療は速中性子線単独治療 (neutron only), mixed schedule, 速中性子線の boost 照射による3種類の線量配分の用いて実施されたが、mixed schedule を使用する頻度は比較的少ない。

速中性子線照射による線量と効果関係を推定する手段として生物学的等価 TDF による治療計画法⁴⁾を採用した。標的容積に TDF110に相当する線量を照射する方針が頭頸部がん治療において基準になっている。

放射線治療を実施した場合の正常組織反応、及び腫瘍の効果を記録するために5段階評価による score system⁵⁾を採用した。皮膚反応を例にとると、放射線反応が零の場合は score 1, 軽い皮膚紅班は score 2 となり、乾性皮膚反応、湿性皮膚反応、及び皮膚の潰瘍はそれぞれ、score 3, 4, 5 となる。放射線照射によって腫瘍が臨床的に消失した場合は score 1 と評価され、complete regression (CR)として記載され、腫瘍が残存した場合の2～5の score は partial regression (PR)として記録することにした。

下顎がんの様に速中性子線を術前照射として利用する場合には TDF60に相当する線量を照射してから手術に移行することにし、術後照射の場合

には TDF80に相当する線量が用いられた。

速中性子線の boost 治療は X 線4000rad を照射した後に標的容積に向けて実施されている。

3 結果

a 総論

1) 局所制御率

速中性子線治療を受け評価の対象になった頭頸部がん進行・新鮮症例の局所制御、及び局所放射線損傷を示す成績が Table 1 に示される。速中性子線のみによる局所制御率は56/150(37%)であるが、salvage surgery によって局所制御できた31例を加えると、全症例の局所制御率は58% (87/150)になる。

Table 1 Result of fast neutron therapy for advanced head and neck cancer (NIRS)

(Analized at November 1984)

		CR	SR	Complication	
FOM	T3-T4	8	1	—	1
Palate	T3	2	2	—	1
Gum	T3-T4	10	1	4	1
Tongue	T2-T4	17	2	1	2
Mucosa	T3-T3	2	—	1	—
Oropharynx	T3-T4	3	1	—	2
Nasooarynx	T2-T4	5	2	—	—
Larynx	T1-T4	49	30	11	—
Hypopharynx	T2-T3	9	3	5	1
Max. Sinus		17	—	6	2
Parotid GI					
Primary		4	1	3	—
Post. op		11	(11)	—	—
Others		11	4	—	—
		150	56(37 %) 31(26.6%) 87(58 %)		10 (6.6%)

score 4 以上の正常組織の放射線反応は早期反応を含めて10例に観察された。Table 2 はその10症例について放射線損傷の特徴を記載した表である。速中性子線治療中に発生した強い mucositis は治療の一時中断、線量の10～20%減少、または治療終了後の経過によって何れも回復可能な損傷と位置づけられる。一方、上顎がん、咽頭がんの治療に伴って発生した trismus にはかなり程度の強いものがあり、訓練を繰り返しても難治な場合

Table 2 List of the patients developed marked complication during or after fast neutron therapy

CODE	AGE,SEX	SITE	MODE	TDF	COMPLICATION
53190	32 ♂	Max. sinus	B	111 (720/8f)	Trismus
54714	55 ♀	Max. sinus	B	120 (1490/13f)	Bleeding
51967	64 ♀	Tongue	B	110 (919/8f)	Mucositis (E)
51376	46 ♂	Tongue	N	57 (Needling)	Ulcer
53037	73 ♂	FOM	N	110 (1830/17f)	Mucositis (E)
54333	74 ♂	Paleta	B	120 (670/7f)	Mucositis (E)
50933	40 ♀	Tonsil	B	104 (780/6f)	Trismus
51309	65 ♂	Tonsil	B	100 (1361/11f)	Mucositis (E)
55080	46 ♀	Gum	Pre.op	55 (100mg)	Mucositis (E)
55189	75 ♀	Hypopharynx	B	121 1200/11f+P)	Tracheostomy

(E): Early reaction

がある。また、速中性子線照射後に手術を行なった上顎がんの1症例(54714)は露出した骨の表面からの持続的出血に長時間悩まされた。すなわち、微細な血管群の放射線影響はX線よりもやや強いと考えた方がよく、若し手術を前提とするならば上顎がんの術前照射に必要な線量をTDF100以下に設定すべきであろう。

頭頸部領域のがん治療に果たす salvage surgery の役割は重要である。手術が技術的に不可能と判定される症例は無いが創傷治癒が遅延する場合は時に認められている。一般的に、速中性子線による照射容積は当然のことながら最小限に止めなければならない。

2) 耐容線量

150例の頭頸部がん新鮮症例の中から速中性子線単独治療を行なった28例を抽出して皮膚放射線反応 score により名目的標準線量 nominal atandard dose (NSD) を計算する公式を求めた。

Table 3 に示すように皮膚の乾性皮膚反応 (score 3) を基準にして NSD は(1)式により計算できる。

Table 3 NSD formulas for various radiations

I. X-RAYS:

$$NSD = TD \cdot N^{-0.24} \cdot T^{-0.11}$$

II. NEUTRONS:

A: 16 MeV (d → Be)

$$NSD = TD \cdot N^{-0.08} \cdot T^{-0.11}$$

B: 30 MeV (d → Be)

$$NSD = TD \cdot N^{-0.11} \cdot T^{-0.11}$$

$NSD(n) = TD \cdot N^{-0.11} \cdot T^{-0.11} \dots \dots (1)$ TD ; total dose , N ; number of fraction
T ; overall time.

X線治療と速中性子線の生物作用の違いは放射線の初期反応過程における回復の差に置かれているので分割照射の“N”に関する常数の値がNSDを求める時には重要になる。16MeV (d → Be) 中性子線のNSD計算式はハーマスミス病院の臨床トライアルによって求められ、Nの常数は-0.08となり、今回求めた30MeV (d → Be) 中性子線の値、-0.11よりも低い値になっている。これは速中性子線のLETの大きさが両者について異なっているためであり、ちなみにLETの頻度分布(\bar{Y}_F)は16MeV (d → Be) 中性子線では8.9 KeV/u、30MeV (d → Be) 中性子線では6.2KeV/uとなっている。

放医研における速中性子線治療の線量配分は“ $N^{-0.08}$ ”により定められているので、臨床トライアルの経過をさらに分析して、線量配分に関する修正が必要になって来ると考えている。

b 各 論

1) 喉頭がん :

喉頭がんの治療につき、速中性子線のboost照射を基本治療スケジュールと定め臨床トライアルを進めた。その線量配分はすでに述べた様に、X線治療を行なって先ず4000cGyの線量を照射し、標的容積に速中性子線を集中して総線量がTDF110~120に相当するまで治療を続けることにした。しかし、臨床トライアルの後半に入り、X線量を3000cGyとし、速中性子線量を相対的に

増加させ、局所制御の傾向に変わりがあるか否かを検討している。

1975年から1983年までに速中性子線の boost 治療は Table 4 に示す50例である。この中で癌研病院頭頸科との共同研究によって治療を実施した31例について調査した治療成績と対照症例との成績比較が Table 5 に示されている。すなわち、速中性子線治療は声門上部がんの治療に効果的であるとの傾向が認められ、その傾向は T 1 ~ T 4 の各症例について共通した事実である。しかし、声帯から発生したがんについては、速中性子線と X 線治療群との間に局所制御率の差は認められていない。速中性子線治療の特徴を明らかにさせるためには、同じ臓器がんに関心を合わせてみた場合にも適切な配慮が必要になろう。

Table 4 Patients suffering from CA. of the larynx treated with fast neutron boost (NIRS)

	T1	T2	T3	T4
N0	13	17	9	4
N1	—	—	5	—
N2	—	—	2	—
N3	—	—	—	—
	13	17	16	4

Table 5 Local control rate of carcinoma treated by neutron boost*

	T1	T2	T3	T4
Glottic	3/5 (48/57)	5/8 (8/19)	0/2 (3/27)	0/1 (0/1)
Supra-glottic	2/2 (4/8)	3/3 (12/34)	4/6 (7/31)	2/2 (2/27)
Sub-glottic		1/1 (0/5)	0/1 (0/5)	

(): Treated by X-ray 1964-1971

*: Cancer Research Institute Hospital

一方、boost 照射する速中性子線の至適線量を推定することも臨床トリアルに求められている課題の1つであり、その成績は Fig 1, 2, 3 によって示される。

Fig. 1 と Fig. 2 においては、TDF によって現わされる総線量を横軸にとり、縦軸には総線量の中に含まれた速中性子線量が示され、両者の関連の

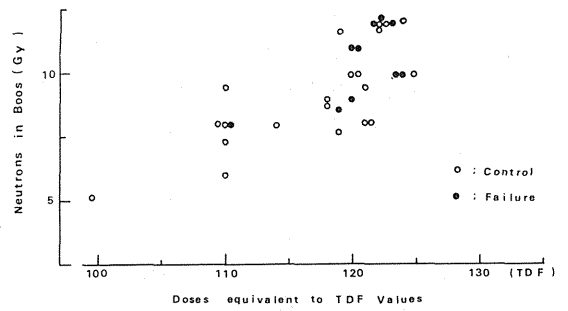


FIG. 1 LOCAL CONTROL OR FAILURE OF CA. OF THE LARYNX (T1, T2) IN NEUTRON BOOST (NIRS)

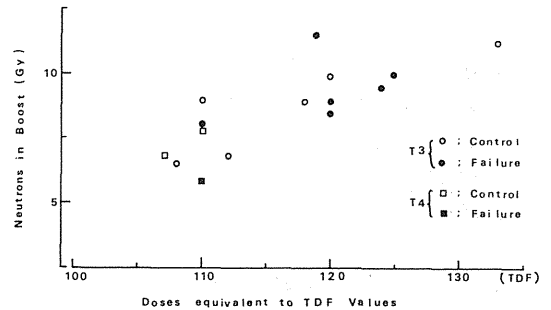


FIG. 2 LOCAL CONTROL OR FAILURE OF CA. OF THE LARYNX (T3, T4) IN NEUTRON BOOST (NIRS)

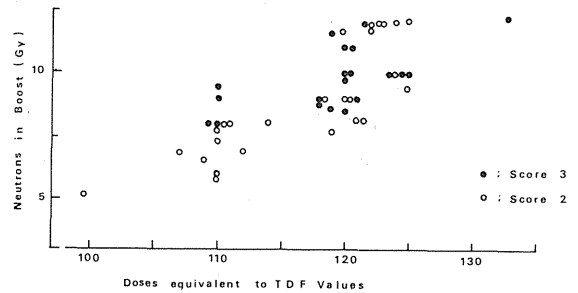


FIG. 3 REACTIONS OF EPITHELIUM OF THE HEAD & NECK IN NEUTRON BOOST FOR CA. OF THE LARYNX (NIRS)

もと喉頭がんの局所制御の様子が観察できる。T 1, T 2 症例を対象にした Fig 1 によると、総線量が TDF110 に相当する領域では 1000cGy の boost 線量のもとにかなり良好な局所制御率が得られるのに反して、TDF120 に相当する領域では速中性子線の boost 線量を 1000cGy 以上に増加させても局所制御は目立って向上しているとは思えない。一方、T 3, T 4 症例が対象になっている Fig 2 によると、速中性子線の線量が或る水準以

下になると腫瘍残存の頻度が高まる傾向が窮える。

すなわち、これまでに明らかになった事実から、boost 照射する速中性子線量は1000cGy を上限とし、局所進行症例では700cGy 以上の速中性子線量が必要であると推定した。

速中性子線の boost 治療を正常組織反応の面から調査した成績が Fig 3 である。Fig 3 に示す合併症の score 3 は皮膚では dry desquamation に相当し、十分耐容できる線量であるが、速中性子線の boost 線量が800cGy を越えるとその発現頻度が上昇する。

以上の成績から、喉頭がんの治療に速中性子線を boost 照射する場合には、速中性子線の線量を800cGy を基準として対処し、さらに進行症例について臨床所見を観察しつつ線量を加減する様な、肌目細かな治療が希まれる。

2) 下咽頭がん

下咽頭がんの新鮮症例9例のうち、速中性子線治療のみで局所制御できた症例は3例のみで、他の症例はすべて salvage surgery の対象にならざるを得なかった。

下咽頭がんは放射線治療の対象となり得るの可否かを定める重大な課題が粒子線治療に求められている現況を率直に受け止め、線量分布の改善につとめつつ臨床トライアルを進めなければならない。

3) 唾液腺がん

唾液腺がん新鮮症例4例中1例は速中性子線治療によって局所制御され、残る3例は salvage surgery を受けている。salvage surgery をうけた3例中の1例には病理組織学上、腫瘍細胞の残存はなく、速中性子線単独治療例が遠隔転移のために死亡した他はすべて生存中である。

唾液腺がんは欧米の臨床トライアルの例にもれず、速中性子線にたいする感受性は良好である。

4) 上顎がん

上顎がんの進行症例中全身状況が不良で治療を中止した2例を除く15例について治療成績を調査した。この15例中6例が salvage surgery によって局所制御されたが、そのうちの3例が上顎骨より発生した骨肉腫症例であった。上顎骨から発生した骨肉腫は4例あり、3例が局所制御されたことになる。四肢に発生した骨肉腫に対する速中性子線の RBE (relative biological effectiveness) が高い事実が頭頸部領域においても実証されたこ

とになる。

しかし、臨床トライアルに依頼される上顎がん症例は進行症例の中でも特に重症例が多い。上顎がんの発生頻度が低下しつつあるとはいえ、速中性子線治療の評価はこの領域に関しては未定である。

5) 舌がん

進行した舌がん症例17例が速中性子線治療臨床トライアルの対象になったが、Table 1 に示す様に期待を裏切る結果になった。しかし、T 3, T 4 の舌がん症例の中でリンパ節が N 2, または N 3 を示す場合の2年生存率が40%を上廻ることは稀であり、放医研における調査でも16%~35%の2年生存率の範囲内に止まる。⁶⁾

放射線治療のみならず、がん治療の限界を超えた症例が速中性子線治療の対象に止むを得ず止められた状況がうかがえる。

7) 下顎がん

下顎がんの放射線治療に、手術は可くことができない合併治療の手段である。Table 1 に示す様に10例の進行下顎がん症例のうち、放射線治療単独にて局所治癒できた症例は1例にすぎず、少なくとも骨破壊を伴った症例は salvage surgery の適応になる。一方、適切な化学療法剤を併用して照射線量を減少させ、手術のリスクを弱め、さらに局所制御率を向上させる方針には説得力がある。この場合、併用する化学療法剤の至適治療量を定める必要がある。Table 6 は下顎がん3例、口腔がん1例、上顎がん1例の計5例について Pepleomycin を併用して速中性子線を術前照射した場合の治療成績である。その結果術前に照射する速中性子の線量を TDF60 に相当する線量とした場合に併用する Pepleomycin の量は総量20mg が適切であることが分かった。この治療方針のもとに実施された治療成績は良好である。

4 討 論

頭頸部がんは子宮頸がんとともに放射線治療の対象となり得る領域であり、舌がんを含む口腔がんの治療には小線源治療が応用されて優れた成績が得られ、外科療法は salvage surgery として形成外科療法の進歩を取り入れて治療成績の向上に寄与している。したがって、頭頸部がん治療に求められている目標は、局所進行がんの治癒を向上させ、治療成績をさらに高めることに尽きると言

Table 6 Combined treatment of fast neutrons and chemotherapy for advanced head and neck cancer (NIRS)

(NIRS)
(Analyzed at November 1984)

CODE	AGE/ SEX	SITE	TDF	PEPLEOMYCIN (mg)	SCORE	RESULT
55067	52♂	Gum T4	60	100	4	SR*
55057	71♀	Gum T4	49	17.5	3	SR
55080	46♂	Gum T4	55	100	4	SR
55012	61♀	Oral Cavity T3	60	20	3	SR
54900	62♀	Max. Sinus	75	45	2	SR

*Local control by salvage surgery

えよう。

局所進行がんを対象にして実施された速中性子線治療の効果は、喉咽頭の声門上部がん、及び唾液腺がんについて顕著であり、頸部転移リンパ節の治療に期待が持てたが、下咽頭がんについてはその期待を裏切る結果になっている。

一方、骨肉腫の治療に関しては四肢と同様に好成績が速中性子線治療によって得られている。

すなわち、速中性子線が示す高いエネルギー賦与は頭頸部がんの治療に役に立てる見通しが得られたと考えられる。

頭頸部領域の皮膚反応により、そのNSDを推定する計算式が求められた。しかし、分割照射数Nに係る常数の値が、放医研の速中性子線治療臨床トライアルを開始する時期に利用した値とやや相異なるので、その常数を正しく評価して最も適切な線量配分に至る努力を傾けることが速中性子線治療を定着させるための重要な課題になっている。

5 結論

昭和50年11月から昭和58年3月までに進行した頭頸部がんにかかり速中性子線治療を受けた196例の新鮮症例のうち150例につき追跡調査を終了し、以下の成績が得られた。

- a. salvage surgery を合併した31例を含め58%の局所制御が得られた。著しい皮膚粘膜反応は10例(6.6%)であった。
- b. 喉頭の声門上部がん、唾液腺がん、及び上顎骨肉腫症例の治療に関して速中性子線は優れた局所効果を示した。

- c. 頭頸部皮膚の名目的標準線量は次式によって示される。

$$NSD(n) = TD \cdot N^{-0.11} \cdot T^{-0.11}$$

- 1) Griffin, T.W., Davis, R., Laromore, G.E., Hussey, D.H., Hendrickson, F.R. and Rodriguez-Artunet, A., Fast Neutron irradiation of metastatic cervical adenopathy: the results of a randomized RTOG study, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, **9**, 1267-1270, 1983.
- 2) Griffin, T.W., Davis, R., Hendrickson F.R., Maor, M.H. and Laramore G.E.: Fast neutron radiation therapy for unresectable squamous cell carcinomas of the head and neck: the results of a randomized RTOG study, In *US-JAPAN Cooperation Cancer Research Program "Advances and New Techniques in Radiation Oncology Research"*, Seattle, May 2-4, 1983.
- 3) Wanbersie, A.: The European experience in neutron therapy at the end of 1981. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, **8**, 2145-2152, 1982.
4. 中村 譲: 速中性子線治療における生物学等価 TDF による治療計画法, 日本医放会誌, **38**, 950-960, 1978.
5. Padiation effects to tumors and normal tissue reaction, 特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」, 第2集, 378-385, NIRS-M-40.
6. 恒元 博: 速中性子線治療の現状 “特に頭頸部がんの治療を中心に”, 頭頸部腫瘍, **10**, 1-8, 1983.

肺癌の速中性子線治療

森田新六, 恒元 博,
荒居竜雄(病院部)
石川達雄(臨床研究部),

Fast Neutron Radiotherapy for Carcinoma of the Lung at NIRS

Sinroku Morita, Hiroshi Tsunemoto, Tatsuo Ishikawa* and
Tatsuo Arai

Division of Hospital

* Division of Clinical Research

Eighty one patients (58 males and 23 females) of previously untreated carcinoma of the lung, who were irradiated with fast neutron between November 1975 and March 1984 at NIRS, were analysed. Radiation treatment was usually given to the primary site, hilum and upper mediastinum with two parallel opposing fields, using shrinking field technique. Only five cases (6%) were treated with fast neutron alone, the other were treated with neutron-photon mixed fractionated schedule (31 cases, 38%) and neutron boost (45 cases, 56%). There were 7 cases of stage 1 (all are adeno carcinoma), 13 cases (16%) of stage 2, 34 cases (42%) of stage 3 and 27 cases (33%) of stage 4. As to the histological classification, squamous cell carcinoma was 27 cases (33%), adeno carcinoma was 40 cases (49%), large cell carcinoma was 7 cases and anaplastic

carcinoma was 7 cases. Treatment results were as follows: 1) Cumulative 3 and 5 years survival rates of each stages were 52% and 52% in stage 1, 43% and 0% in stage 2, 24% and 19% in stage 3 and 4% in stage 4 respectively. Twenty two cases (11 of stage 3 and 11 of stage 4) of Pancoast type tumor were especially analysed and 23% of 5 year cumulative survival rate was observed. 2) Complete regression of local tumor (score 1) was observed in 47% (38/81), partial regression (score 2) was 45% and regrowth (score 3-5) was 8%, respectively. 3) Severe radiation complication (score 4) was observed in 6 cases (13%) and no lethal complication (score 5) was observed. 4) The dose between TDF** 110 and 120 was estimated as the optimal range of fast neutron irradiation for carcinoma of the lung.

** TDF = Time Dose Fractionation. TDF 100 = 6000 cGy/30 f/6 wks.

1. 緒言

癌治療で、手術には、完全に癌をとり切れた場合癌細胞が零になるという確実性があるが、照射にはいつも癌細胞残存の危険性がまつわりつく。また、手術で罹患臓器を摘出すると、その臓器の機能が無くなるが、照射ではそのようなことはおこらない。

癌の治療法を決定する決め手は、治癒率の良いこと、治療後の機能障害（副作用）少ないことである。患者がより良い状態で社会復帰するには、これら条件を満足する、より質の良い治療法が選択されなければならない。

肺癌は年々増加の傾向にあり、現在では最も重要な癌治療の対象疾患と言える。肺は左右に2個存在するとはいえ、生命を維持する上で他の癌の母地である胃・子宮・乳房・などとは比べようもない程重要な臓器である。肺癌治療の場合、放射線治療の実績は未だ十分でないので、手術が第一選択手段となっているが、はたして重要な臓器の片方の機能を無くしたり、低下させたりするような治療法がより質の良い治療法と言えるかどうか。I期癌では、手術と放射線治療の治療成績の差は少ないので適応さえ慎重に定められれば、機能障害の少ない放射線治療がもっと積極的に導入されても良いのではないかと考える。しかしそれには、現在よりさらに強力な放射線治療方法の開発で治療実績を高めることが必要なことは言うまでもない。手術と放射線のお互いの治療法の長所を生かして治療すれば、より良い結果が得られるし、また化学・免疫療法を加えた集学的治療で、さらに優れた成績が得られると思われる。

放医研では昭和50年11月に医用サイクロトロン速中性子線治療を開始して、その症例数は今迄に1200例を超えた。このうち肺癌は107例（9%弱）で、その内訳は新鮮例81例、再発または転移例26例であった。今回はこの新鮮例につき、新しい強力な治療法としての、速中性子線治療を検討し、至適線量の範囲を推察したので報告する。

2. 研究方法

a. 症例

症例は昭和50年11月より59年3月迄に、放医研医用サイクロトロン速中性子線照射をおこなった肺癌新鮮症例81例で、男58例（72%）、女23例

（28%）である。年齢分布では40才以下2例、41才～50才7例、51才～60才15例、61才～70才31例（38%）、71才～80才26例（32%）、81才以上なし、60才から80才迄が全体の70%を占めている。

b. 治療方法

1) 照射方法:原発巣、同側肺門、縦隔を含めた範囲に、対向2門照射で、縦隔、肺門にはTDF 80前後（4500ラド相当）、原発巣には、照射野を絞ってTDF 110（6500ラド相当）以上を目標に照射した。速中性子線単独照射:5例（6%）中性子線とX線を交互に照射するミックスドビーム法:31例（38%）、X線を4000ラド前後照射した後に速中性子線を追加照射するブースト法:45例（56%）。

2) 化学療法は維持療法として使用。積極的な併用療法は行っていない（小細胞癌および少数のブースト治療例は除く）。

c. 期別分類および病理組織別分類（表1）

症例の期別分類（UICC,1978）では、1期7例（1a:6例、1b:1例、全例腺癌）、2期13例（16%）、3期34例（42%）、4期27例（33%）。

TNM分類では、T 1:2例、T 2:29例、T 3:50例、N 0:8例、N 1:21例、N 2:50例、NX:2例、M 0:54例、M 1:27例であった。

組織別分類では、扁平上皮癌27例（33%）、腺癌40例（49%）、大細胞癌7例（9%）、小細胞、未分化癌7例（9%）であった。

3. 結果

a. 期別分類別累積生存曲線（図1）

現在迄の症例数の少ない状態での、治療成績の傾向を知る目的で、累積生存曲線を期別で比較した（図1）。

白丸が1期、三角が2期、四角が3期、黒丸が4期で、特別にパンコスト型肺癌例を菱形で加えてある。

累積生存率は、1期:3年52%、5年52%、2期:3年43%、5年0%、3期:3年24%、5年19%、4期:3年4%、4年4%、またパンコスト型肺癌（3期11例、4期11例）:3年23%、5年23%

1期の腺癌とパンコスト型肺癌に優れた成績が示されたことは、速中性子線の優れた局所制御効果を示していると考えられる。2期の5年生存率が下がっているが、これは本来ならば30から40%の間

肺癌の速中性子線治療

症例分布 1) 期別分類及び組織別分類

(昭和51年1月～59年3月, 放医研)

組織別	I	II	III	IV	計 (%)
扁平上皮癌		5	16	6	27(33)
腺癌	7	8	11	14	40(49)
大細胞癌			5	2	7(9)
小細胞癌			2	5	7(9)
計 (%)	7(9)	13(16)	34(42)	27(33)	81(100)

2) TNM分類

T1 : 2(2%) NO : 8(10%) MO : 54(67%)
 T2 : 29(36%) N1 : 21(26%) M1 : 27(33%)
 T3 : 50(62%) T2 : 50(62%)
 NX : 2(2%)

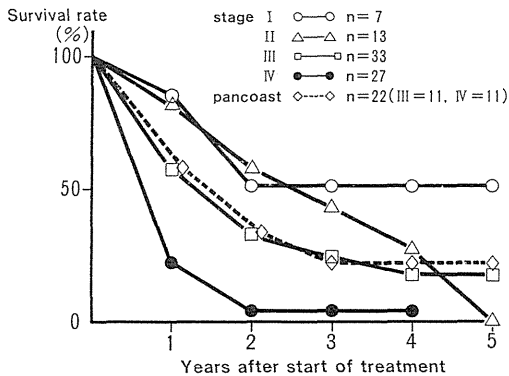


Fig.1 Cumulative survival curves of lung cancer, treated with fast neutrons. (NIRS, 1975~1984)

にくるべきものと考えられる。

81例のうち現在生存者は20例で、最長6年1月である。

b. 腫瘍縮小スコアとT分類の関連

放医研では速中性子線の効果判定に、スコア制を用いている²⁾。腫瘍の効果判定スコアでは、スコア1が腫瘍の消失、スコア2が50%以下に縮小したもの、スコア3は50%以下にならなかったもの、スコア4は縮小なし、スコア5は腫瘍の増大を意味する。効果判定の時間は治療開始後6月目である。

表2では腫瘍スコアと腫瘍の大きさとの関連を検討した。たて軸にスコアを1～5まで、横軸にT分類。観察期間を1年未満、1～2年、2

年以上に分けた。白丸が現在生存者、黒丸が死亡例。全体で検討するとスコア1は47% (38/81)、スコア2が45.5% (37/81) スコア3以上が7.5% (6例)、観察期間の1年未満は50% (41/81)、1～2年が30% (24/81)、2年以上が20% (16/81)であった。

スコアとT分類の各組合せで検討すると、2年以上生存するには、スコア1であること(75%)、しかも現在生存者のほとんど(95%)はスコア1であること。スコア2では1年未満例が62%であること、2年以上例はT2群が31%に対し、T3群は14%であること、スコア1-T2群では現在生存者が死亡例より多い(11:8)こと、などが明らかである。

c. 腫瘍縮小スコアと組織型の関連

表3に腫瘍効果と組織分類別の関連性を示した。扁平上皮癌群では、1年未満59%、1～2年30%、2年以上11%、腺癌群では、1年未満45%、1～2年28%、2年以上28%、であった。大細胞癌、小細胞、未分化癌は症例数が少ないので検討していない。

スコア1の腺癌群に2年以上例で、しかも現在生存者が多くみられる。しかしスコア2では、1例の腺癌の2年以上生存例、(TDF 115 照射例で6カ月の時点では腫瘍が残存していたが、その後消失した。このように十分線量照射した例では、長期間で腫瘍が消失することをしばしば経験する)をのぞけば、扁平上皮癌と腺癌は全く同じ傾向と言ってよい。腺癌の成績が比較的良好なのは、期

肺癌の速中性子線治療

腫瘍縮小スコアと組織型の関連 ○生存中 ●死亡 (昭和51年1月～59年3月：放医研)

腫瘍縮小スコア		組織型				計 (%)
		扁平上皮癌	腺癌	大細胞癌	小細胞癌	
1	1年未満	○○ ●●●	○○○ ●●●	●		12(32)
	1～2年	○ ●●●	○○○○ ●●●	●	○ ●	14(36)
	2年以上	●●	○○○○○○○ ●●	○		12(32)
2	1年未満	●● ●●●●●●●●	●● ●●●●●●●●	●●	●●●	23(62)
	1～2年	●●●●	●●●●	●	●	10(27)
	2年以上	●	○ ●	●		4(11)
3	1年未満	●	●●		●	4
	1年以上					
4	1年未満	●				1
	1年以上					
5	1年未満		●			1
	1年以上					
計 (%)	1年未満	16(59)	18(45)	3	4	41/81(50)
	1～2年	3(30)	11(28)	2	3	24/81(30)
	2年以上	3(11)	11(28)	2	0	16/81(20)

別，発生部位別の差が出ているためと考えられる。

d. 至適照射線量の考察

図2は肺癌を照射した際の照射線量の至適範囲を検討するためのもので，線量（TDF:Time Dose Fractionation）に対する腫瘍縮小スコアと組織反応スコアの関連性である。組織反応スコアは放射線障害の指標となるもので，放医研では各臓器部位ごとに細かく定めてあるが²⁾，その全般的な基準は，スコア1が組織障害の無かったもの，スコア2が障害が出たが，軽度で一過性のため治療の必要のないもの，スコア3は中等度の一時的な障害で，内科的治療を要するもの，スコア4は高度で，持続的で，長期間の内科的治療や，外科的治療を要するもの，スコア5は致命的障害，となっている。

図の右側は腫瘍スコアの考察で，白丸がスコア1，即ち腫瘍が消失したもの，二重丸は6月の時点ではスコア2だったのが後にスコア1になったもの，黒丸はスコア2から5までで，腫瘍の残存または再発を意味している。T分類の

T1・T2の群およびT3の群でこのような分布状況になった。

図の左側は線量と障害のスコアとの関連で，少なくとも6カ月以上の経過観察を行なった症例の分布状況である。白四角は，障害が無かった（スコア1）か，有っても軽度で治療の必要のなかったもの（スコア2）。黒四角が中等度以上の障害で，一時的あるいは持続的な治療を必要としたもの（スコア3から5）を意味する。尚，スコア4（高度の障害）は6例（13%）でスコア5（致命的障害）は0例であった。

この図の分布状況から，至適線量を推察すると，T1・T2の群では，TDF110以上の局所制御率が76%（13/17）に対し，以下では54%（7/13），T3の群ではTDF117以上が67%（10/15）に対し，以下が34%（11/32）であった。肺癌の局所制御には腫瘍の大きさ，拡がりによって，この程度の線量が必要であることが示されている。また障害のグループでは，中等度以上の障害の発生頻度が，TDF120以上で60%（6/10）に対し，以下で41%（15/37）であることから，肺線維症に代表される放射線障害に耐えうる線量の上限が，TDF120あたりにあると考えられる。

以上のことから結論として，T1・T2群では，TDF110から120迄がT3群ではTDF117から120迄が至適線量であると推察出来た。

4. 討論

今回検討された81例の症例数では，明確な結論を出すには，まだ数不足であるが，しかし累積生存率で示された1期腺癌及びびまん性肺がんの良好な成績は速中性子線の優れた局所制御効果を示すものとして評価出来るといえる。

1期癌の根治照射の治療成績を文献的に考察すると，梅垣，5年:35%（17例）¹⁾，宮田，3年:17%（17例），阿部，5年:50%（6例），中川，5年:26%（15例）⁵⁾，金田，5年:14%（7例），小野，5年:22%（27例）⁷⁾などであり，各々症例数は少ないけれども，放射線で十分根治出来る可能性を示している。

今回の報告では速中性子線でI期（全例腺癌）の5年累積生存率は52%（7例）であった。国立ガンセンターの1期腺癌の5年粗生存率は33%（15例）⁷⁾であり，これらに比べても速中性子線の局所制御能力の優秀さは明らかと思われる。ちな

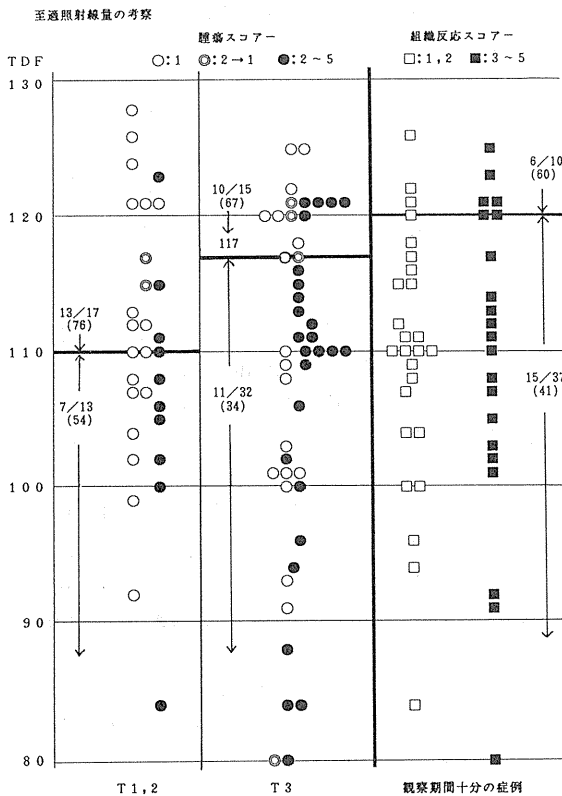


Fig. 2 肺癌の速中性子線治療

みに手術成績は49.1% (79例)¹⁾, 42.6% (治療手術例の全国統計)²⁾であり, 放射線治療患者の種々のハンディキャップを考えれば, 放射線治療成績との差はそれほど有るとはいえない。

パンコスト型肺癌のX線・γ線による根治治療はむずかしい。酒井³⁾は2年生存率22% (9例), 平均生存月数9.2月, 加藤⁴⁾は生存月数4~10カ月 (6例), 沢田⁵⁾のX線治療例も平均生存月数4.2カ月 (5例)と報告されている。

今回の我々の報告で5年累積生存率23%はHilaris¹²⁾のラドンシード刺入で17% (53例)やPaulson¹³⁾の術前照射と広範切除の34% (46例, 切除率66%)と匹敵するものであった。これも速中性子線の優れた局所制御効力を示す例と言える。この理由はパンコスト型肺癌は肋骨や脊椎への骨破壊があるとは言え, 発生部位が肺尖部で, TDF 100 を超えて根治線量を照射しても, 障害発生にそれほど気をくばらなくても良いことが大きな利点となっているためと言える。今回例では現在5例の生存者 (最長4年10月) がいるが, 2年以上例 (7例) の照射線量は平均でTDF 115.5であった。(全例ではTDF 109.2)。

今回はT分類を考慮した局所制御の有無と障害発生頻度という単一な関連から, 至適線量を推定してみたが, 図2にしめされたごとく局所制御, 障害共に広いばらつきがあり, 明確な線を引きことは出来なかった。これは種々の因子が関与するためであるが, しかし, TDF 110以上 120以下は一応の目安となる線量範囲と言ってよい。これを更に明確にすめには, 部位別 (肺野型, 肺門型) による分類, 組織型別 (扁平上皮癌, 腺癌, 未分化癌), 照射野の大小別, などで細かく分析検討することが必要である。

国立ガンセンターの肺癌の死因¹⁴⁾のうち42%は遠隔転移, 20%は原発再発, 28%はその両方である。局所再発の関与するのは50%であり, 今回の報告でしめされた速中性子線の局所制御の優秀さが, 局所再発の防止に有効に利用されれば, 肺癌の治療成績は確実に向上すると確信する。

5. 結論

放医研医用サイクロトン速中性子線による肺癌の治療を検討した。I期腺癌とパンコスト型肺癌の5年累積生存率は, 52%と23%であり, これらは速中性子線の優れた局所制御能力を示す

ものである。

肺癌照射の至適線量は, T 1・T 2群でTDF 110 ~ 120, T 3群でTDF 117 ~ 120であった。

参考文献

- 1) 梅垣洋一郎, 砂倉瑞良, 坪井栄考, 北川俊夫: 肺癌の放射線療法. 癌の臨床, 21, 1229~1237, 1975
- 2) 特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」報告書 第2集, 378~385, 1981.
- 3) 宮田佐門: 肺癌の非観血的治療, 根治的放射線治療. 肺癌, 24: 117~125, 1984.
- 4) 阿部光幸, 小野山靖人, 藪本栄三, 西台武弘, 浜川純一, 灘井智代子: 肺癌放射線治療成績の改善に関する研究. 日医放会誌, 37, 325~334, 1972.
- 5) 中川英二: 肺癌の放射線治療に関する臨床的研究. 日放医会誌, 35: 119~141, 1975.
- 6) 金田浩一, 木下 巖, 中川 健, 大川智彦, 杉山丈夫, 古川一介: I, II期, 肺癌の放射線治療, 肺癌, 17, 289~297, 1977.
- 7) 小野良祐, 砂倉瑞良, 北川俊夫, 尾形利郎, 未舛 恵一: 放射線による肺癌治療に関する研究, 肺癌, 16, 343~355, 1976.
- 8) 全国肺癌患者登録 (第5報) 1980.
- 9) 酒井邦夫, 稲越英機, 北村達夫, 椎名 真, 他: Pancoast 型肺癌の放射線治療, 臨床放射線, 27, 727~730, 1982.
- 10) 加藤敏郎, 小池脩夫, 新部英男, 村上優子, 他: 胸壁浸潤型及び Pancoast 型 肺癌の放射線治療, 肺癌, 14: 43~53, 1974.
- 11) 沢田勤也, 福岡誠吾, 関 保雄, 田中文隆, 他: Pancoast 型肺癌に対する速中性子線治療について, 癌の臨床, 29: 111~114, 1983.
- 12) Hilaris, B.S., Luomanen, R.K., Manan, G.D. and Henschke, U.K.: Interstitial Irradiation of Apical Lung Cancer, *Radiol.* 99, 655~660, 1971.
- 13) Paulson, D.L.: Carcinomas in the superior pulmonary sulcus, *J. Thorac./Cardiovasc. Surg.*, 70, 1095~1101. 1975.
- 14) 梅垣洋一郎, 砂倉瑞良: 肺癌のすべて, 放射線療法, 内科シリーズ, 南江堂, 1974.

消化器系悪性腫瘍の速中性子線治療

石川 達雄(臨床研究部)
 五味 弘道, 中野 隆史
 青木 芳朗, 森田 新六
 荒居 竜雄, 恒元 博
 (病院部)

Fast Neutron Therapy for Carcinoma of the Digestive Organs

Tatsuo Ishikawa, Hiromichi Gomi, Takashi Nakano,
 Yoshiro Aoki, Sinroku Morita, Tatsuo Arai, Hiroshi Tsunemoto

Between November 1975 and March 1984, one hundred and sixty seven patients suffering from carcinoma of the digestive organs were treated with fast neutrons at NIRS. Primary lesions of 167 patients were esophageal cancer (125 patients), gastric ca. (15), bile-duct and pancreatic ca. (18) and colon ca. (9). Clinical results of the fast neutron therapy for esophageal cancer were analysed for the patients treated with preoperative or radical irradiation, in com-

parison with photon beam therapy. This study showed that fast neutron therapy for esophageal cancer had some advantages in the treatment of the patients whose tumors were spiral or funnelled type in X-ray findings and deeply invaded type in pathological findings. In clinical results of the fast neutron therapy for another lesion except the esophagus, complete regression (CR) was achieved in two cases suffering from pancreatic ca. or colon ca.

1 緒言

近年、わが国においては癌による死亡者数が増加しその数は年間17万人にも及んでいるが、なかでも高齢者における発生頻度が増加しているために外科治療に代って放射線治療の重要性が年々増している。しかしながら放射線治療の治療成績は今日の治療技術の進歩にも拘わらず未だに満足される値ではなく、とりわけ近年増加傾向にある肺癌、肝癌、大腸癌などに対する治療成績は極めて不良となっている。更にわが国では発生頻度が依然として最も高い胃癌に対しても放射線治療はほ

とんど無力であると言っても過言ではない。この理由はこれらの部位に発生した癌が極めて放射線抵抗性であることによるものであり、これらの部位の癌には局所効果をいかに増強せしめるかという問題が最大の課題となっている。そこでわが国の速中性子線治療の臨床トライアルではこれらの放射線抵抗性癌を治療対象の中に入れて治療を行ってきた、1975年より開始した速中性子線治療トライアルは開始後10年目を迎えて1000例を越える症例に治療が行われた。このうち消化器系腫瘍には食道癌、胃癌、肝胆膵癌、大腸癌などに治療が行われている。今回はこれらの消化器系悪性腫

瘍の速中性子線治療例について食道癌を中心に検討しその治療成績を報告する。

2. 研究対象並びに方法

1975年11月に速中性子線治療の本格的な臨床トライアルが開始されて以来1984年3月迄に速中性子線治療を行った消化器系悪性腫瘍の症例数は167例である。このうち食道癌が最も多く125例であるが、胃癌は15例、肝胆膵癌は18例、大腸癌は9例である。これらの症例は主として外科治療が不可能であると判定されたために速中性子線治療が選択され行われた。これらの症例の中には再発に対する治療例が約3分の1を占めている。また食道癌125例のうち44例は術前照射として速中性子線治療を行い切除標本による病理組織学的検討が行われ治療効果の解析を行った。

速中性子線治療には30MeV $d \rightarrow Be$ 速中性子線を用いた。ビームは垂直ビームであり60Co γ 線と同様の深部線量を持ち線量率は11.4cm \times 11.4cmの照射野で40rad/minである。治療スケジュールは速中性子線治療研究委員会の定めにより速中性子線単独治療 fast neutron only, 混合照射 mixed schedule, 速中性子線によるブースト治療 fast neutron boost の3つの治療法を用いた。これらの治療法は治療部位に応じて選択した。すなわち、根治線量を用いる場合には混合照射またはブースト治療を用い約TDF110に相当する線量を照射し、また食道癌の術前照射では速中性子線単独治療によりTDF60に相当する線量を照射した。

3. 成績

a 食道癌の速中性子線治療成績

1) 術前照射例の組織学的効果

術前照射例の効果を病理組織学的に検討した結果、表1のごとき結果が得られた。すなわち速中性子線を導入した初期の段階では速中性子線治療単独で術前照射を行っており、これらの症例の治療効果を photon による治療効果と比較すると著効例 (Ef 3) が得られる割合は速中性子線治療例では13.3%, photon では12.8%であり photon による効果と差を認めず、有効例 (Ef 2) の得られる割合において速中性子線治療の方がわずかに約10%高くなっているにすぎない。しかし現在多くの施設で行われている化学療法との併用による

表1 合併療法別にみた組織学的効果

術前照射法		組 織 学 的 効 果		
		Ef ₁	Ef ₂	Ef ₃
照射単独	速中性子線 15	6 (40.0%)	7 (46.7)	2 (13.3)
	"Co γ 線 39	21 (53.9)	13 (33.3)	5 (12.8)
+BLM 免疫療法	速中性子線 18	3 (16.7)	8 (44.4)	7 (38.9)
	"Co γ 線 64	16 (25.0)	36 (56.2)	12 (18.8)

術前照射法と同様のスケジュールで速中性子線治療を用いた結果では、速中性子線治療例の組織学的効果は著効例 (Ef 3) が38.9%であり、photon による結果が18.8%であったことに比較して著効例が約10%高く得られている。この化学療法との併用による術前照射法は今日最も効果的な術前合併療法として用いられている治療法であるが、今回の検討では速中性子線をこの治療法に導入することによりさらに優れた効果が得られており速中性子線治療は新たな術前合併療法の開発のために寄与するものと思われる。

さらに原発巣のタイプを食道癌取り扱ひ基準の分類に従って分け、原発巣のタイプ別に治療効果を分析し食道癌における速中性子線治療の有用性を検討した。原発巣のX線像により食道癌をタイプ別に分類し治療効果を検討した結果を表2に示した。また症例数は少ないが著効例 (Ef 3) が得られた割合を比較するとX線像がらせん型、ロート型を呈する食道癌の症例において速中性子線治療は従来の放射線治療と比較して有用性が認められている。すなわち、らせん型では photon 治療例の効果が Ef₂50.8%, Ef₃10.4%であるが速中性子線治療例の効果は Ef₂37.4%, Ef₃31.3%となっている。またロート型では従来の放射線治療ですべて Ef₁であったにもかかわらず速中性子線治療を行った1例は Ef₂が得られている。一方原発巣の病理組織所見にもとづいてタイプ分類し治療効果を検討した結果が表3である。この検討には原発巣の病理組織学的所見により外膜浸潤の程度を分類し a₀a₁, a₂a₃の2群に分けて速中性子線の効果を検討した。速中性子線治療では a₀a₁と判定した15例の効果は Ef₂が53.3%, Ef₃が20.0%であり、a₂a₃と判定した症例では Ef₂が38.9%, Ef₃

表2 X線型と効果

X線型	速中性子線				“Co γ 線			
	例数	Ef ₁	Ef ₂	Ef ₃	例数	Ef ₁	Ef ₂	Ef ₃
表在	1	1 (100)	0	0	3	0	1 (33.3)	2 (66.7)
腫瘍	4	0	3 (75.0)	1 (25.0)	6	0	3 (50.0)	3 (50.0)
据歯	10	3 (30.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	25	9 (36.0)	11 (44.0)	5 (20.0)
らせん	16	5 (31.3)	6 (37.4)	5 (31.3)	67	26 (38.8)	34 (50.8)	7 (10.4)
ロート	2	0	2 (100)	0	2	2 (100)	0	0

表3 壁深達度と効果

深達度	速中性子線				“Co γ 線			
	例数	Ef ₁	Ef ₂	Ef ₃	例数	Ef ₁	Ef ₂	Ef ₃
$\alpha_1\alpha_2$	15	4 (26.7)%	8 (53.3)	3 (20.0)	28	5 (17.9)	14 (50.0)	9 (32.1)
$\alpha_1\alpha_2$	18	5 (27.8)	7 (38.9)	6 (33.3)	75	32 (42.7)	35 (46.6)	8 (10.7)

が33.3%であったが、これを従来の放射線治療例と比較すると $\alpha_2\alpha_3$ の症例において Ef₂ が46.6%、Ef₃ が10.7%と治療効果が不良となっている。すなわち原発巣の壁深達度が深いタイプの食道癌において速中性子線の有効性が認められている。また組織型別に検討した結果では高分化型扁平上皮がんに対して従来の放射線治療よりも優れた効果を認めた。

2)放射線根治照射例の治療成績

外科治療が行われず放射線治療が選択された症例の局所制禦率を表4に示した。photonと速中性子線の局所制禦率を比較するとphotonによる局所制禦率は29.6%であったが速中性子線治療例では44.1%の値が得られており速中性子線治療を行うことにより局所制禦率は約10%向上することが認められている。また治療法別に局所制禦率を検討した結果では混合照射法よりもブースト治療の方が局所制禦率は良好な結果であったがこの理由には両治療群の間に進行度の差が関与していることが考えられ今後の検討が必要と思われた。

表4 食道癌の局所制禦率 —TDF90 \leq —

治療法	症例数	CR%
F—N	34	15 (44.1%)
Mixed schedule	20	7 (35.0)
Boost therapy	14	8 (57.1)
Photon	81	24 (29.6)

CR:complete regression

そこでこれらの症例についても原発巣のX線所見に基づいてタイプ分類し速中性子線治療とphoton治療の効果を比較した。この検討には食道癌取り扱い規約の分類を更に腫瘤陰影の性状によって2型に分類した(表5)。このタイプ分類にしたがって速中性子線とphotonの局所制禦率を比較すると、速中性子線治療の有用性は腫瘤型食道癌のうち不整陥凹を認める症例やらせん型、ロート型の症例において得られており術前照射例

表5 食道癌のX線型と局所制禦率

X線所見		局所制禦率	
型	性状	F-N	Photon
腫瘍	平滑	0	1/1(100)%
	不整・陥凹	4/5(80)	4/14(29)
鋸歯	不整	1/3(33)	1/2(50)
	深い		
	潰瘍	0/1(0)	0/2(0)
らせん	不整	7/11(64)	13/26(50)
ロート		2/4(50)	2/6(33)

における検討結果と同様の結果が得られた。これらの症例は従来の放射線治療では効果は認められても縮小効果が得られるにすぎず、治癒させることは困難であった。従ってこれらの症例に速中性子線治療の効果が期待できることは速中性子線治療が食道癌の放射線治療成績向上のために寄与するものと考えられる。

b その他の消化器癌の速中性子線治療成績

食道癌を除いたその他の消化器系悪性腫瘍の速中性子線治療例は42例であり胃癌が15例、肝胆膵癌が18例、大腸癌が9例である。これらの症例は全て腺癌であり消化器系腺癌は極めて放射線抵抗性である。従って、これらの症例もその多くは外科治療が第一選択にされており速中性子線治療の目的は術後再発や術前照射に用いられ、放射線単独治療例として速中性子線治療を行った症例はわずかに15例にすぎない。このうち原発巣に照射した症例の治療成績を表6に示した。治療効果の判定には速中性子線治療研究委員会が定めた判定基準にしたがって score 分類した。胃癌5例の治療効果は score 2 (縮小率50%以上) が4例であり score 3 (縮小率50%未満) が1例であったが、肝

表6 原発巣治療効果

治療対象	例	Score				
		1	2	3	4	5
胃癌	5	0	4	1	0	0
肝・胆道癌	7	1	1	2	3	0
大腸癌	3	1	1	1	0	0

胆膵癌及び大腸癌では score 1 (消失) が各々1例ずつ得られている。このうち大腸癌の1例は治療後4年を経過し健在である。未だ治療症例数が少なく結論を得るまでには至らないが、極めて放射線抵抗性である消化器系腺癌において局所制禦率が得られたことは速中性子線治療の有用性を示すものとして期待される。

4. 討論

わが国の速中性子線クリニカルトライアルは開始以来9年を経過し1000例を越える症例に治療が行われた。この間速中性子線治療の対象ならびに治療法についてたび重なる討論がなされ治療法にも改善が加えられた結果、過去に報告されている様な強い放射線障害も経験されることなく経過し今日では根づいた一治療法と言えるまでに成長した。そしてこれ迄の治療例についての臨床的研究によって速中性子線治療が有用となる疾患が序々に明らかにされつある。骨肉腫、パンコースト型肺癌、喉頭癌などの疾患はその例として挙げられよう。

本稿では消化器系悪性腫瘍の速中性子線治療例について検討しその有用性を明らかにした。食道癌以外の治療症例数は未だ少ないが、食道癌においては従来の放射線治療と較べて治療効果が約10%高く得られることが明らかとなり、また他の部位の消化器癌においても局所制禦率例が得られる可能性が示唆された。

食道癌は高齢者に発生し局所進行癌が多いためその治療成績は極めて不良な疾患である。わが国の食道癌の治療は中山らにより積極的に外科治療が推進されたためその治療レベルは諸外国のリーダーシップを取る程に高く、わが国では食道癌に対しては外科治療が第1選択にされているが、その5年生存率は約15%となっている。放射線治

療成績においてはその治療対象の多くが外科治療の限界を越えた症例が多いために更に不良であり5年生存率は5%前後の値となっている。この原因には多くの因子が挙げられるが外科治療における理由は術後早期に縦隔再発を来たすことに由るものであり、放射線治療においては局所制禦率が低いことに由っている。従って外科治療では放射線治療が合併療法として用いられており、また放射線治療では局所制禦率を向上させるための研究がなされて来たが、その成果は未だ不十分であり食道癌の治療成績を向上させるためには放射線治療効果を更に一層増強せしめることが今日尚重要な課題となっている。今回の検討結果では食道癌に速中性子線治療が有用であるという結果を得たが、更に食道癌のタイプ別に分けて検討した結果ではらせん型、ロート型の食道癌や壁深達度が深い症例、高分化型扁平上皮癌などに速中性子線治療が有効であるという知見を得た。すなわち、これらの症例が食道癌における速中性子線治療の適応症例と言えよう。従来の放射線による食道癌の治療成績についての報告ではこれらのタイプの食道癌は放射線抵抗性であることが報告されている。速中性子線治療がこれらの症例に効果を發揮する治療法となり得れば食道癌の治療成績向上に極めて重要なことであり今後の検討に期待される。

一方、胃癌、肝胆膵癌、大腸癌など消化器系腺癌の放射線治療成績は食道癌よりも更に悪く、われわれの施設における5年生存率をみても胃癌、大腸癌は共に約2%の5年生存率であり肝胆膵癌にいたっては2年以上の生存例が得られていない。この理由にはこれらの治療例がいずれも進行癌であったことにもよるが、同時にこれらの消化器系腺癌は著しく放射線抵抗性であることに由っている。今回の検討では未だ症例数は少ないが膵癌および大腸癌において各々1例づつ局所制禦例が得られたことは速中性子線治療の有用性を示唆するものとして期待されよう。しかし、膵癌の局所制禦例は消化管潰瘍による出血で失っている。この速中性子線による消化管に対する障害は子宮頸癌の治療例の中にも経験されており速中性子線治療上の留意点として指摘される。現在われわれの施設における治療は垂直ビーム1門により行われるために照射法は対向2門照射が限界となっておりその線量分布は極めて不満足な状態にある。

従って腹部消化器癌に対してはこの消化管の障害について考慮すべきであり、速中性子線治療の特性を生かした治療を行うためには小さな照射野で行うブースト治療法が至適治療法になるものと思われる。

5. 結論

消化器系悪性腫瘍の速中性子線治療例について食道癌を中心に臨床的検討を行い速中性子線の有用性を明らかにした。

食道がんの外科治療には現在多くの施設で術前照射が用いられその評価についての報告では術前照射による効果が予後と相関することが報告されておりより効果的な術前合併療法の開発が望まれている。また放射線治療においても局所制禦率の向上が強く望まれている。これまでに速中性子線治療を行った症例の治療効果を検討した結果、速中性子線治療は食道がんの治療成績向上のために有用な治療法となることが示唆され、また従来の放射線治療に抵抗性であったタイプの食道がんにより高い効果を示すことが明らかとなってきた。今後はさらに治療症例を重ね食道がんにおける速中性子線治療の有用性をより明らかにするとともに食道がんのタイプ別に速中性子線治療の適応について明確にする必要があるものと思われる。一方、食道がん以外の消化器がんの速中性子線治療例は未だ症例数が少ないが大腸がんでは治癒例が得られており、これらの消化器腺がんに対する有用性も期待された。

参考文献

- 1) R. Stone: Neutron therapy and specific ionization. *Amer. J. Roentogenol.*, 59, 771-785 1948.
- 2) 中山恒明: 胸部食道全別出術 日外会誌 51, 310-315, 1950.
- 3) 寛 弘毅, 他: 胸部上中部食道癌の放射線治療癌の臨床 11, 677-685, 1965.
- 4) 阿部光幸, 他: 食道癌に対する放射線治療成績 日本医放会誌 31, 1264-1269, 1972.
- 5) 森田皓三, 他: 食道癌の放射線治療成績癌の臨床 20, 199-206, 1974.
- 6) 石川達雄, 他: 局所知見からみた食道癌放射線治療適応 癌の臨床, 26, 775-780, 1980.

子宮頸部扁平上皮癌の速中性子線治療

荒居 竜雄, 森田 新六
五味 弘道, 恒元 博
中野 隆史(病院部)
笠松 達弘, 近江 和夫
(国立がんセンター病院)

Fast Neutron Radiotherapy for Advanced Carcinoma of the Uterine Cervix

Tatsuo Arai, Shinroku Morita*, Takashi Nakano, Hiromichi Gomi
Hiroshi Tsunemoto, Tatsuhiro Kasamatsu* and Kazuo Ohmi*

Division of Hospital,

* Department of Gynecology, National Cancer Center Hospital

Fast neutron therapy for locally advanced (stage 3b and 4a) carcinoma of the uterine cervix was started in November, 1975 at the NIRS. To evaluate the clinical results of fast neutron therapy, 145 patients of carcinoma of the uterine cervix, treated with fast neutron (64 cases) and photon (81 cases), were examined. The whole pelvis was irradiated by two opposing external portals with a mixed schedule, three times weekly by photon therapy and twice weekly by neutron therapy.

Five year cumulative survival rate indicated 43% (18/42) in neutron therapy and 52% (27/52) in photon therapy, however, no statistical significant difference was observed. There was no significant difference of the frequency or degree of late radiation complications in both groups.

To obtain some useful information to demonstrate the advantages of neutron therapy, the

histological classifications, K, L and S types (WHO) and R and S types (NCCH), were studied. We expected that neutron therapy might be more effective to radioresistant tumors, such as K type and R type, however, the results were contrary to our expectations. The local control rates of K type were 60% with neutron therapy and 88% with photon therapy. The rates of R type were almost the same with neutron therapy (55%) and photon therapy (52%).

These results showed that there was little advantage in using neutron therapy on such advanced carcinoma of the uterine cervix under the present treatment, however, the result (5 year survival rate = 27%) of recurrent tumor which was treated by fast neutron alone with relatively smaller field, indicated some expectation to be able to obtain the better result through the change of treatment method.

1. 緒言

過去の経過を調べると、時代の社会背景と医学の進歩に応じて、人命を脅かす疾病は変わってくる。昭和の初めより日本人の生命を奪い、恐怖的であった結核は戦後出現したストマイやパスの特効薬のお陰で死亡者は急減し、今では平凡な1つの病気となってしまった。昭和30年より50年代にかけて脳卒中が死亡率の1位となった。これは長年使用してきた血管の老化による成人病であるから寿命と考えられた。しかし病気の本態が明らかにされて、食事療法や生活環境の整備などで見事にこの難病も制圧されてしまった。そして癌が三番目の難病として登場し、昭和56年(1981年)より死亡率のトップとなり確実に経年的増加を続けて、死亡者の4人に1人を占めるにいたった。

癌の治療法は以前より手術と放射線と薬品の3つであったが、最近では免疫療法や温熱療法が治療の補助的役割を果たすようになった。治療法の選択は治療基準ができていて、治癒率が予測できる手術と放射線が第一手段であることに変わりない。放射線治療は1899年に最初に実施されてから85年の歴史がある。この間に治療装置はめざましい発展をとげ、各種放射線が治療に利用されるようになった。その中でサイクロトロンによる速中性子線照射と陽子線照射は最高の治療法といえる。

放射線の癌細胞に対する感受性は線質や線量により異なることは、放射線生物学の研究で明らかにされている。日常診療に利用されている電離放射線(コバルト60や超高压X線)で効果の小さい悪性腫瘍は放射線抵抗性癌といわれ、特別の場合を除いて治癒は期待できない。放射線で治らない

癌は2つの型がある。すなわち、骨肉腫やメラノーマなどの放射線抵抗性癌と小さな癌は治せるが容積が大きいため治せない癌である。子宮頸部扁平上皮癌は比較的治し易い癌であるが、癌の容積が大きくなると治しにくくなる。そこで速中性子線の威力である独特な生物効果を利用して、進行期子宮頸癌の大きな癌の治療法の開発を試みた。

2. 研究方法

a) 症例

子宮頸癌の放射線治療による常識的な治癒率はI b期90%、II期70%、III期40%、IV期15%である¹⁾²⁾。I期II期は手術が可能で、日本では大部分の症例は手術が実施される。III期は骨盤壁に癌が浸潤していて、根治手術は不可能で放射線治療が行われるが、癌の容積が大きく治療は困難である。IV期癌は2つに分けられて、子宮の近接臓器である直腸、膀胱に浸潤しているのがIV a期、遠隔臓器に転移があるのがIV b期である。

III期は表1に示すように、癌の容積の小さいものはかなりよく治すことは可能であるので、難治性癌を対象とする速中性子線治療から除いて、癌容積が100g前後の(中)と150g以上の(大)を研究症例として選んだ。これらの症例の放射線治療における癌の局所残存と再発の発生頻度は約30%で、これを半分にすることを期待した。またIV a期も5年生存率が30%以下で治癒率が低いので、速中性子線による治癒率の向上を期待して研究対象に加えた。昭和51年より57年までの7年間に、これらの症例を2群に分けてランドマイズド、クリニカルトライアルを実施した。

表1 子宮頸部扁平上皮癌III期の転機解析

腫瘍容積	症例	初 回 治 療 後				
		経過良好	残存再発	転 移	再発転移	他 病 死
小 (50g前後)	59	83%	9%	5%	—	3%
中 (100g前後)	243	46%	23%	15%	5%	1%
大 (150g前後)	119	35%	34%	20%	7%	4%
計	421	48%	24%	15%	5%	8%

b) 照射法

1) 前期治療法

昭和51年より54年までは外部照射を全骨盤で、速中性子線80rad週2回、X線170rad週3回の混合照射で5週間行った。外部照射終了後にRalsを用いて腔内照射2回分割でA点線量1000rad照射した。

対照群はX線180rad週5回照射で5週間半に5000radとRals治療でA点1000rad照射した。速中性子線量は昭和54年より障害が強いという理由で、10%減の72radで実施された。

2) 後期治療法

昭和55年より57年までは治療効果を高める目的で照射方法が変更された。すなわち、外部照射は速中性子線を週2回全骨盤照射(1回線量72rad)X線は中央遮蔽で週3回照射(1回線量170rad)で行った。腔内照射はRals照射でA点線量2000radに増加された。

対照群は外部照射をX線で全骨盤週2回照射

(1回の線量235rad)と中央遮蔽週3回照射(1回の線量170rad)で実施し、Ralsによる腔内照射をA点線量2000rad併用した。

3. 結果

a) 生存率

速中性子線治療群と対照群の5年生存率と3年生存率を表2に示した。速中性子線治療群の5年生存率は18/42例43%、対照群は27/52例52%で対照群の方がよかったが、統計的に有意差は認められなかった。3年生存率も45%と53%で全く同じ結果であった。この研究の主目的の1つは癌が大きいために、従来の放射線では治らない症例を速中性子線治療で効果をあげることにあった。そこで腫瘍容積(大)群で比較してみたが、速中性子線群の5年生存率9/25例36%と対照群8/19例47%で、残念ながら治療成績の向上は得られなかった。なお治療法が違う前期と後期との間には治癒率の差は認められなかった。

表2 治療成績

		(合 計)					
速中性子線治療	5年生存率	腫瘍容積	・大	9/25	36%	18/42	43%
			中	9/17	53%		
	3年生存率	腫瘍容積	・大	15/38	40%	29/64	45%
			中	14/26	54%		
対 象 群	5年生存率	腫瘍容積	・大	8/19	47%	27/52	52%
			中	19/33	58%		
	3年生存率	腫瘍容積	・大	16/37	43%	43/81	53%
			中	27/44	61%		

b) 局所障害発生頻度

子宮近接の臓器である直腸、膀胱、S字結腸、小腸の放射線障害は、その程度により一過性障害で治療の必要のないものを(+), 持続的障害で内科的治療を必要とするものを(++), 高度の障害で外科的治療を必要とするものを(+++), 障害死を(++++)に分類した。障害の発生頻度を表3に示すが、障害の程度は2群の間に相違は認められなかった。すなわち高度の障害で外科的治療を必要とした症例は速中性子線群は0, 対照群2例(何れも直腸障害で人工肛門造設), 放射線障害死は速中性子線群2例, 対照群1例で、何れも小腸障害によるものであった。速中性子線治療例では

2例とも前期治療法の初め頃の症例であり、皮下硬結も高度であったことにより、昭和54年より速中性子線量を10%減少して、1回の照射線量は72radで治療されるようになった。

c) 病理組織学的分類の検討

子宮頸癌は病理組織学的に複雑の要素があつて、扁平上皮癌と腺癌及び混合癌より構成されているが、日本人の場合は扁平上皮癌が95%を占めると考えられている。扁平上皮癌のなかでも分化度、角化度、細胞の大きさなどが異なるので、研究者により分類法が異なっている。20年前に書かれたパターンソンの教科書³⁾に早期癌の20%に放射線抵抗性癌があると記載されている。しかし臨床的に

表3 局所障害発生頻度

障 害	速 中 性 子 線 治 療			対 照 群
	前 期 (1回80rad)	後 期 (1回72rad)	計	
(-)	12例	17例	29例	28例
(+)	3	5	8	6
(+)	4	3	7	6
(+)	0	0	0	2
(+)	2	0	2	1
不明	6	11	17	23
計	27	36	63	66

それ程多いとは考えられないが、抵抗性癌は存在し病理組織学的にまだ形態は明らかにされていない。婦人科学会が採用しているWHO分類⁴⁾(角化型及び非角化型大細胞癌と小細胞癌の3群に分ける)と国立がんセンターで開発したRS型⁵⁾分類(放射線感受性良好型と不良型の2群に分ける)について、治療効果の解析を行った。

表4はWHO分類による角化型(K)、非角化型大細胞癌(L)と小細胞癌(S)における局所制御率と転移発生率及び国立がんセンター分類による

抵抗性癌(R)と感受性癌(S)の結果を示す。WHO分類による局所制御率は速中性子線群が(L)で29/37例78%、対照群は(K)で8/9例88%と好結果を得ている。局所の制御率は(K)がむづかしいとされている⁶⁾ので、速中性子線による治療率の向上を期待したが、(K)に効果が見られず治し易いとされる(L)がよいという逆の結果となってしまった。症例の悪性度をみる1つの手段として、遠隔転移の発生率を調べた結果は速中性子線群が若干多かったが、有意差は認められない

表4 病理分類と生存率との関係

子宮頸部扁平上皮癌(III b期・IV a期)
のK・L・S型組織の分類別と
局所制御率・遠隔転移発生率

(I)局所制御率(%)

	中性子線群	X線群
K	60(9/15)	88(8/9)
L	78(29/37)	58(23/40)
S	50(1/2)	80(4/5)

(II)遠隔転移発生率(%)

	中性子線群	X線群
K	33(5/15)	0(0/9)
L	30(11/37)	28(11/40)
S	50(1/2)	20(1/5)

子宮頸部扁平上皮癌(III b期・IV a期)
のR・S型組織分類別と
局所制御率・遠隔転移発生率

(I)局所制御率(%)

	中性子線群	X線群
R	55(11/20)	52(11/21)
S	85(28/33)	76(25/33)

(II)遠隔転移発生率(%)

	中性子線群	X線群
R	35(7/20)	29(6/21)
S	30(10/33)	18(6/33)

程度であった。国立がんセンター分類でも放射線抵抗性癌である(R)では両治療群ともほとんど同じ結果で、感受性がよく治し易いとされている(S)で速中性子線は好結果を示し、この分類でも期待を裏切る結果であった。

d) 転帰解析

図1に再発、転移が治療後いつ出現したのかを、腫瘍容積(大)と(中)に分けて、速中性子線治療群と対象群を対比させて示した。臨床における治療効果の評価として再発、転移及び再発転移の出現頻度と時期が違ふことを期待した。すなわち

速中性子線の生物効果の特長の1つはOERの影響が少ないということで、子宮頸癌の臨床上的効果として再発及び再発転移の出現率が減少すること。特長のもう1つは癌細胞の亜致死状態からの回復がおそいということで、臨床では再発の発現時期がおそくなることが期待された。これらの点に注意して速中性子線治療群と対照群、腫瘍容積(大)と(中)を検討すると両群の間に特長な相違は認められず、同傾向であった。ということは子宮頸部扁平上皮癌の速中性子線治療はすぐれた効果を示さなかったと考えられる。

(●再発 ○転移 ×再発転移)

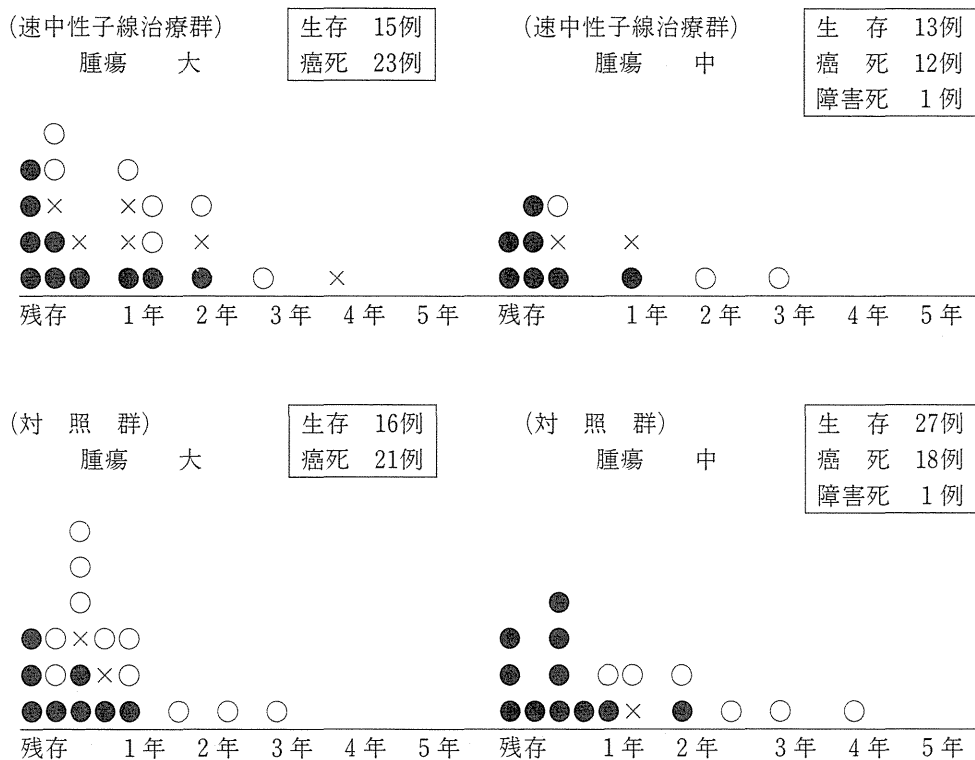


図1 3年生存者の転帰解析

4. 討論

放医研の速中性子線治療は、この方面の先進国である米国との協力研究ということで昭和50年末より開始された。基礎研究は線量測定および細胞による生物効果の研究を、米国と同じ実験を同時

刻に実施することで成果をあげた。臨床面においては米国で開発された速中性子線とX線の混合照射が用いられ、すでに実施されている照射法をなかば踏襲するかたちで研究診療が開始された。子宮頸癌の治療法は混合照射で、全骨盤腔を5000 rad照射することがサイクロトン委員会できめら

れた。

米国の治療結果は Moralls が 1981 年に報告している⁷⁾。それによると、pilot study では速中性子線の治療効果が認められたが randomized clinical trial では局所制禦率、生存率および障害発生率で若干よい成績であったが、有意差が認められるものではなかったと述べている。放医研では III b 期の症例のなかから腫瘍容積（中）と（大）を選んで、最初は追試というかたちで、次いで独自の照射法を作成して研究を行ったが、結果は Moralls と同じように速中性子線の治療効果は認められなかった。森田⁸⁾は病理組織学的に治療効果の検索を行い、WHO 分類の KLS 型と RS 型分類について局所制御との関係を検討した。その 1 部を組織学的検討の項で紹介したが、難治性癌に対する速中性子線の効果を明らかにすることはできなかった。このことは転帰解析における再発と転移の出現頻度と時期についても同じ

であった。Moralls も述べているように、子宮頸癌は腔内照射が併用される特殊な癌である。実際に治療した印象では好結果を示した症例も認められたが、全体としては期待を裏切る結果であった。治療効果が発揮できる症例を発見する努力が不足していたようである。腔内照射が実施できない再発癌の速中性子線治療ではかなり好成績で、症例は少ないが、5 年生存率は 8/30 例 26.7% であった。一般に実施されている再発癌の治療成績は予後が悪く、10~20% の治癒率である⁹⁾。速中性子線治療における 8 例の生存症例を表 5 に示す。症例 3 と 4 は手術後の再発であるが、大きな腫瘍であった。症例 5, 7, 8 は放射線治療を十分実施したあとに骨盤壁と腔断端部に再発した症例で、小さな照射野（5 × 5 cm）による速中性子線の単独治療で効果をあげたものである。これらの症例は速中性子線治療でなければ治癒は不可能であったと考えられる。

表 5 子宮頸癌再発における速中性子線治療の治癒症例

No.	氏名	年齢	前回の治療	再発部位	照射野	線量	TDF	障害
1	O・K	61	放射線	骨盤壁	大	N500, × 4000	100	(+) 尿路変更
2	M・M	48	放射線	"	中	N700, × 2800	93	(-)
③	N・M	28	手術	骨盤腔リンパ節	大	N320, × 4400	90	(-)
④	M・K	43	手術	骨盤壁	大	N600, × 4200	107	(-)
⑤	M・I	62	放射線	腔断端	小	N1400,	88	(+) 尿路変更
6	H・A	53	放射線	骨盤壁	大	N1300, × 1290	102	(-)
⑦	S・K	53	放射線	"	小	N1400,	86	(+) 膀胱潰瘍
⑧	A・M	50	放射線	"	小	N1400,	86	(+) 膀胱潰瘍

症例 2 と 6 は治癒しているが、照射技術の問題として、大きな照射野で大線量が照射されているにもかかわらず障害が発生していないということは理解できないことであった。

再発例の治療経験から子宮頸癌の放射線単独治療においても、癌の残存しそうな症例に対して、照射野を縮小した Boost 治療を行うとか、混合照射でなしに速中性子線の週 5 回分割による単独治療を行うとか照射法を変えて研究を実施すれば、治療効果をあげうる余地が残されていると考えられる。

5. 結論

a) 子宮頸部扁平上皮癌の混合照射による速中性子線は生存率、局所障害発生率、病理分類による局所効果、及び転帰解析において特長ある成果をあげることはできなかった。

b) 速中性子線による再発癌の治療成績はよい結果であったので、照射法の改善—たとえば速中性子線の照射野縮小による Boost 治療や単独治療の実施により治療効果の向上に期待がもたれる。

参考文献

- 1) 荒居竜雄, 森田新六, 久保田進, 和田進, 栗栖明, 福久健二郎: 女性性器癌の放射線治療, 総合臨床, 32, 1600-1604, 1983.
- 2) Perez C.A., Breaux S., Madoc-Jones H., Bedwinek J.M., Camel H.M. Purdy J.A., Walz BJ; Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. *Cancer* **51**, 1393-1402, 1983.
- 3) Paterson R.: The treatment of malignant disease by radiotherapy. Second Edition, Edward Arnold, London 1963.
- 4) Poulson H.E.: Histological typing of female genital tract tumors. Gen va. WHO, 57, 1975.
- 5) 瀬戸輝一, 近江和夫; 放射線治療の病理, 混成癌系腫瘍の放射線感受性, 癌の臨床別冊, 新編, 癌・放射線療法, 篠原出版, 東京 16-20, 1978.
- 6) Wentz W., Reagan J.W.: Survival in cervical cancer with respect to cell type. *Cancer* **12**, 384-388, 1959.
- 7) Morales P., Hussy H., Maor M.H., Hamberger A.D., Fletcher G.H.: Preliminary report of the M.D. Anderson Hospital randomized trial of neutron and photon irradiation for locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int., Radiation Oncology Biol., Phys.*, **7**, 1533-1540, 1981.
- 8) 森田新六, 荒居竜雄, 恒元博, 笠松達弘, 近江和夫, 福久健二郎; 速中性子線照射をした子宮頸癌使用例の組織型分類と局所制御の関連性. 癌の臨床, 30, 1280-1284, 1984.
- 9) 高見沢裕吉, 河西十九三, 荒居竜雄: 再発子宮頸癌の治療, 癌の臨床, 29, 1079-1084, 1983.

泌尿器系癌の速中性子線治療

伊藤 晴夫, 井坂 茂夫, 布施 秀樹
島崎 淳 (千葉大学 医・泌)

Fast Neutron Therapy for Carcinomas of Bladder and Prostate

Haruo Ito, Shigeo Isaka, Hideki Fuse, and
Jun Shimazaki

School of Medicine, Chiba University

Preoperative radiation for invasive carcinoma of the bladder was done by cyclotron (17 cases) or linear accelerator (20 cases). The field covered urinary bladder, and the dose was TDF 60. Tumor downstaging was seen in 8 of 17 (47%) patients treated by fast neutron, and in 8 of 20 (40%) patients by X-ray. Histopathological judgement disclosed a 80% effectiveness in fast neutron and 71% in X-ray, if GII_a (Oboshi's classification) or more was considered as effective. Thus, there was a tendency that fast neutron was better than X-ray concerning early effects. The survival rate of the patients received the preoperative irradiation was better than that of patients without preoperative irradiation. For example, the two-year survival rates of the former and the latter were 67.4 and 51.5%, respectively.

Nineteen patients of biopsy proven localized carcinoma of the prostate were treated with a curative intent utilizing external fast neutron

irradiation. Ten cases were irradiated by fast neutron alone and 9 cases by mixed fast neutron and X-ray, dose being from TDF 100 to TDF 131. Difficulty in urination ameliorated in almost all cases. Histopathological effect was recognized in 75% of cases judged 3 to 6 months after the radiation treatment. In the follow-up period of average 43 months (range 4 to 60 months) local recurrence was seen in 2 patients, distant metastasis in 3, and elevation of serum acid phosphatase in 3. Responsiveness to endocrine therapy which was added to these 8 patients was good and 6 patients were alive. There were no treatment failure among other 11 patients. Actuarial survival rate of stage C patients treated by fast neutron seemed to be better than that of stage C patients treated by endocrine therapy. As side effect stricture of rectum was seen in one patient and curvature of penis in another.

1. 緒言

泌尿器科領域における悪性腫瘍では膀胱癌と前

立腺癌がもっとも頻度が高い。浸潤性膀胱癌に対してはおもに膀胱全摘出術が行なわれるが、その予後は良好とは言えない。そこで、膀胱全摘出術

後の予後を改善させる目的で速中性子線または X 線による術前照射を行った。一方、前立腺癌に対しては初回治療として内分泌療法が施行されることが多いが、薬剤による副作用は無視できないものがあり、その局所コントロールの程度と期間は必ずしも明らかでない。よって、限局性の前立腺癌に対する根治療法として、速中性子線による放射線療法を行なった。両疾患に対する速中性子線療法の予備成績についてはすでに発表した²⁾、³⁾その後、症例数も増えたので、それらの結果について報告する。

2. 研究方法

a. 膀胱癌

1) 対象

原発性膀胱癌で膀胱全摘出術の適応のある者で、次の場合は除外した。①年齢が75才以上。②合併症もしくは全身状態不良のため根治手術が不可能な場合。③ CIS 症例。④遠隔転移を認めるもの。

2) 照射方法

17症例(男13例, 女4例;年齢は50~73才, 平均64才)に対してはサイクロトロン(放射線医学総合研究所)による速中性子線術前照射を行った。20症例(男18例, 女2例;年齢は47~74才, 平均65才)に対してはリニアック X 線(以下 X せんとする)により術前照射を行なった。

照射野は膀胱部とし、内尿道口近くの腫瘍は尿道側に照射野をひろげた。速中性子線は1回130 rad, 週3回, 計7回を前後2門照射で行なった。X 線の場合は1回300 rad, 週5回, 計10回を前後2門で照射した。いずれの場合も前2回に対し、後1回の割合である。また、両群とも、time dose and fractionation (TDF)⁷⁾⁶⁰である。

手術法は骨盤内リンパ節郭清を伴なう根治的膀胱全摘出術が33例、郭清を伴わない単純膀胱全摘出術が4例であり、治癒切除33例、非治癒切除4例であった。尿路変更は回腸導管造設術31例、尿管皮膚瘻術6例であった。24例については術後化学療法を併用した。照射終了後手術までの期間は5日から2週であった。

3) 効果判定方法

近接効果のうち腫瘍縮小効果は照射前後の膀胱造影における陰影欠損の長径と短径の積より比較した。

downstaging 効果は摘出標本で判定された

pathological stage を clinical stage と比較した。照射の病理組織学的効果判定は大星ら⁸⁾の分類によった。

遠隔効果は局所再発率および生存率により判定した。

b. 前立腺癌

1) 対象

stage C 以下の限局性前立腺癌19例を対象とした。年齢は50才代1例, 60才代7例, 70才代9例, 80才代2例で、平均は68才であった。stage は A 2例, B 5例, C12例であり、組織分化度は高分化型4例, 中等度分化型10例, 低分化型15例であった。

照射方法として線種は速中性子線単独10例, 速中性子線と X 線混合9例であり、照射野は原発巣のみ5例, 小骨盤照射後原発巣に絞ったもの2例, 小骨盤12例であった。線量は TDF100~109が16例, 110~131が3例であった。

3. 結果

a. 膀胱癌

1) 近接効果

術前照射による腫瘍縮小効果は表1に示したごとくであり、速中性子線が X 線に比し優れている傾向をみたが、判定不能例が多く、現時点では優位な差はみられなかった。

downstaging 効果は速中性子線で17例中8例(47%)に、X 線で20例中8例(40%)に認められた。両者による差はみられなかったが、照射により、合計37例中16例(43%)に downstaging がみられた。

表1 腫瘍縮小効果
(膀胱造影による計測)

	速中性子線	X 線
50%以上縮小	3	1
50%未満縮小	1	3
不変	2	4
判定不能	11	12

病理組織学的効果は表2に示した。G II a 以上を有効とすると、速中性子線で80%，X線で71%の有効率であった。

表2 病理組織学的効果
(大星分類による)

	G I	G II a	G II b	G III	G II a以上%
速中性子線	3	7	5		12(80)
X線	5	7	3	2	12(71)

2) 遠隔成績

術前照射を行なった37例中1年以上経過した23例の生存率を術前照射なしの膀胱全摘出術33例のそれと比較すると(図1), 2年生存率は前者で67.4%, 後者で51.5%であり, 照射により生存率の向上する傾向がみられた。なお, 例数が未だ少ない

ので, 速中性子線群とX線群別の生存率は算出しなかったが, 両群における生存中のもはそれぞれ12例と16例であった。癌死は4例と2例であり, 他因死はそれぞれ1例であった。局所再発を示したものは前者では無く, 後者でも1例のみであった。

b. 前立腺癌

1) 短期効果

前立腺摘出術例および経尿道的前立腺切除術例を除くと排尿障害は7例中6例に自覚的改善がみられた。触診および尿道撮影より判定可能であった例では6例中6例に改善をみた。

照射終了後3~6ヶ月に施行した前立腺生検での照射効果は effect I 1例, effect II A 1例, effect II B 1例, effect III 1例であった。

2) 長期効果

経過観察期間は4ヶ月より60ヶ月, 平均43ヶ月であるが, この間に2例で局所再発がみられた。遠隔転移が3例で証明され, また, 血中酸フォスファターゼの上昇が3例にみとめられた。この群での照射による制癌期間の平均は16ヶ月であった。これらの8例に対しては内分泌療法を追加したが, 本療法に対する反応性は良好で, 6例は生存中である(図2)。これ以外の11例では制癌されており, 脳卒中および老衰の各1例以外に死亡例はなかった(図3)。上記2群のうちの stage C 例の実測生存率を図4に示した。historical control ではあるが, stage C で内分泌療法を行なった群と比較すると良好な傾向がみられた。

副作用としては1例に直腸狭窄, 1例に陰茎の屈曲がみられたが, 外科的治療は行なわず経過観察中である。

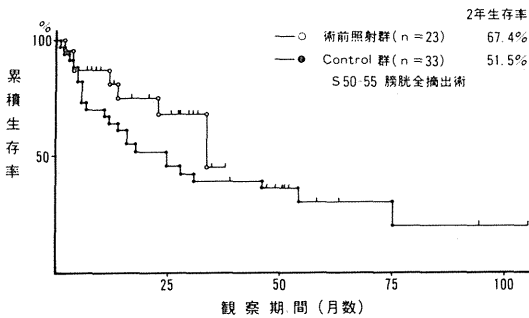


図1 術前照射の予後に及ぼす影響

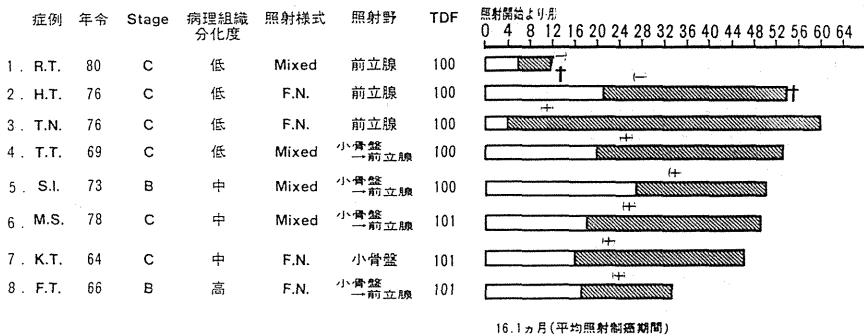


図2 前立腺癌根治照射後の再燃に対する追加内分泌療法施行例, ()内は内分泌療法反応性を示す

症例	年齢	Stage	病理組織分化度	照射様式	照射野	TDF	照射開始より月
1. T.U.	71	B	中	F.N.	小骨盤	100	0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72 76 80 84 88 92 96 100
2. T.S.	79	C	低	F.N.	前立腺	100	↑ (転移中)
3. M.M.	58	A	高	Mixed	小骨盤 一前立腺	102	
4. M.K.	64	B	中	F.N.	小骨盤 一前立腺	106	
5. K.T.	69	A	高	Mixed	小骨盤 一前立腺	100	
6. M.O.	70	C	中	Mixed	小骨盤 一前立腺	108	
7. S.S.	85	C	中	F.N.	前立腺	100	
8. M.E.	64	C	中	Mixed	小骨盤 一前立腺	124	
9. S.M.	75	C	中	F.N.	小骨盤 一前立腺	100	
10. K.S.	69	C	中	Mixed	小骨盤 一前立腺	105	↑ (老衰)
11. Y.T.	74	B	高	F.N.	小骨盤 一前立腺	110	

図3 前立腺癌根治照射後再燃をみない例

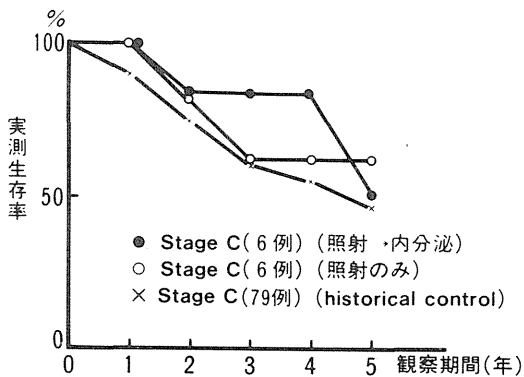


図4 前立腺癌根治照射後の予後

4. 討論

浸潤性膀胱癌の治療における放射線療法の役割については未だ確立された見解はない⁹⁾。しかし、膀胱の移行上皮癌¹⁰⁾のみでなく、扁平上皮癌¹¹⁾も放射線感受性を有するといわれる。術前照射の効果については、これを疑問視する者もある。たとえば、Scanlon ら¹²⁾は術前に大量の照射を行っても、少量でも、膀胱全摘出後の生存率に差をみないので、照射よりも化学療法をすすめている。しかし、術前照射が有効との報告は多い¹³⁾。ただし、ここで術前照射の効果は照射のみの群あるいは膀胱全摘出術の historical control と比較されているので注意が必要であろう。

術前照射が有効と考えられる理論的根拠としては、手術操作中の腫瘍細胞のごぼれ、あるいは切除線における腫瘍の顕微鏡的拡がりのための局所再発¹⁴⁾、および手術による腫瘍細胞の播種のための遠隔転移¹⁵⁾の予防があげられる。われわれの症

例でも局所再発がきわめて少なくなっている。最近の症例ではリンパ節郭清術を併せ行なっているので、局所再発の減少がすべて術前照射のためによるとは断定出来ないが、局所再発の防止に役立っていると推測される。

血流あるいは組織の低酸素状態が放射線感受性に多大の影響をおよぼすことはよく知られている。速中性子線は低酸素細胞に対しても oxygen enhancement ratio が X 線に比して小さいので¹⁶⁾、よりよい効果が期待されよう。われわれの結果では downstaging あるいは病理組織学的効果において X 線に比し速中性子線が勝っている傾向がみられた。

対照が historical control ではあるが、自験例では生存率が術前照射により向上する傾向がみられた。症例数が未だ少ないので downstaging の有無別には検討していないが、downstaging のみられる群はこれのみられない群に比し予後が良いという¹⁷⁾。このことは特別の腫瘍、たとえば放射線に感受性のある腫瘍を選択したにすぎないのかもしれない。あるいは downstaging の著しい例では放射線単独で治癒する可能性を示唆する¹⁸⁾。事実、術前照射後、摘出標本に腫瘍の残存をみとめない割合は照射なしの例よりはるかに高いという¹⁰⁾。なお、術前照射中にシス・プラチナム投与を併用すると、さらに有効との報告がある¹⁹⁾。

副作用としては線量が TDF60 と少ないので当然ではあろうが、腸狭窄、腸潰瘍等重篤なものはみられなかった。膀胱癌に対する放射線照射の副作用としてビタミン B₁₂ の吸収障害とそれによる末梢神経障害および貧血が指摘されたが²⁰⁾、われわれの症例ではみとめられなかった。

内分泌療法は現在でも前立腺癌に対して先ず考慮されるべき治療法とされるが、その副作用とともに、内分泌療法により得られる局所コントロールの質と期間については不明な点もある¹⁾。一方、限局性前立腺癌に対する根治的前立腺摘出術あるいは放射線療法の局所コントロール率は良いことが知られている²⁾。X線あるいはコバルト60による体外照射の多数例での検討によると、局所再発は3%のみであり、5年実測生存率は78%という²¹⁾。予後は当然、進展度および悪性度により異なってくるであろうが、われわれのstage C前立腺癌に対する根治照射例の実測生存率はhistorical controlではあるが、内分泌療法を施行したstage C前立腺癌のそれを上まわる傾向を示している。なお、ここで注目すべきことは放射線療法後stage Dに進行しても内分泌療法が有効であることである。これより、限局性前立腺癌に対しは先ず放射線療法を行ない、内分泌療法は温存出来ることがわかる。これらはすべて速中性子線単独あるいは速中性子線とX線との混合照射であり、X線との比較は出来ないが、最近X線による照射も行なっているので、これについては今後検討する予定である。

われわれは経験していないが、前立腺全摘出後の局所再発、あるいは不十分摘出にさいして、照射療法を追加すると良い成績が得られるという²²⁾。とくに、不十分摘出後4ヶ月以内に照射した場合の予後は良い。このような追加治療の際には手術後の局所の低酸素状態が考えられるため速中性子線が特に有効であろう。

治療法の選択にさいしては腫瘍細胞の性質を知ることが出来れば有意義であり、われわれも内分泌療法反応性などについて検討を行なっている。²³⁾²⁴⁾フローサイトメトリー²⁵⁾などの手法により将来、個々の症例の癌細胞の性質がわかるようになれば、よりよい治療法を選ぶことが可能となるかもしれない。

副作用は5~10%に膀胱および腸の障害があるといわれる²⁶⁾。自験例では直腸狭桜窄1例、陰茎屈曲1例をみた以外は特に重篤なものはない。

5. 結論

浸潤性膀胱癌に対する術前照射(TDF60)により腫瘍縮小効果、downstaging効果、病理組織学

的效果などの近接効果がみとめられた。速中性子線はX線に比し、より有効である傾向を示した。生存率も術前照射により向上する傾向がみとめられ、特に局所再発が少なかった。

限局性前立腺癌に対する速中性子線による根治照射(TDF100~131)により排尿障害改善効果、腫瘍縮小効果、病理組織学的効果などの短期効果を高率に認めた。予後は内分泌療法施行群に比し良好な傾向を示した。照射後、局所再発あるいは遠隔転移をみた場合にも追加内分泌療法によく反応した。

副作用としては前立腺癌根治照射例に直腸狭桜窄および陰茎屈曲をそれぞれ1例認めた。

参考文献

- 1) Whitmore, W.F.Jr.: Radiation therapy for prostatic cancer. *J. Urol.*, **131**, 957, 1984.
- 2) 伊藤晴夫: 粒子線と手術とによる泌尿器癌の治療効果改善に関する研究, 厚生省がん研究助成金による研究報告集, 422-423, 1979.
- 3) 伊藤晴夫: 粒子線と手術とによる泌尿器癌の治療効果改善に関する研究, 厚生省がん研究助成金による研究報告集, 244-246, 1980.
- 4) 伊藤晴夫: 放射線と手術とによる泌尿器癌の治療効果改善に関する研究, 厚生省がん研究助成金による研究報告集, 94, 1981.
- 5) 丸岡正幸, 安藤 研, 野積邦義, 伊藤晴夫, 島崎 淳, 松寄 理, 森田新六, 恒元 博: 前立腺癌の速中性子線療法. *日泌尿会誌*, **74**, 409-417, 1983.
- 6) 井坂茂夫, 五十嵐辰男, 伊藤晴夫, 村上光右, 秋元 晋, 島崎 淳, 松寄 理, 恒元 博, 中山朝行: 進行性膀胱腫瘍に対する術前照射の近接効果. *日泌尿会誌*, **74**, 1778-1783, 1983.
- 7) Orton, C.G. and Ellis, F.: A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, **46**, 529-537, 1973.
- 8) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎: 癌放射線療法の病理. *医学のあゆみ*, **61**, 618-730, 1967.
- 9) Droller, M.J.: The controversial role of radiation therapy as adjunctive treatment of bladder cancer. *J. Urol.*, **129**, 897-903, 1983.
- 10) Prout, G.R., Slack, N.H. and Bross, I.D.J.:

- Irradiation and 5-fluorouracil as adjuvants in the management of invasive bladder carcinoma. A cooperative group report after 4 years. *J. Urol.*, **104**, 116–129, 1970.
- 11) Prempre, T. and Amornmarn, R.: Radiation management of squamous cell carcinoma of the bladder. *Acta radiol.*, **23**, 37–42, 1984.
 - 12) Scanlon, P.W., Scott, M., Segura, J.W.: Comparison of short-course, low-dose and long-course, high-dose preoperative radiation for carcinoma of the bladder. *Cancer*, **52**, 1153–1159, 1983.
 - 13) Van der Werf-Messing, B.: Preoperative irradiation followed by cystectomy to treat carcinoma of the urinary bladder category T3NX, 0–4M0. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, **5**, 395–401, 1979.
 - 14) Whitmore, W.F.Jr.: Integrated irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Brit. J. Urol.*, **52**, 1–9, 1980.
 - 15) Nickson, J.J. and Glicksman, A.S.: Preoperative radiotherapy in cancer. *J.A.M.A.*, **195**, 922–926, 1966.
 - 16) 恒元 博: 新しい放射線治療. 臨泌, **34**, 507–517, 1980.
 - 17) Van der Werf-Messing, B.: Carcinoma of the bladder treated by preoperative irradiation followed by cystectomy. *Cancer*, **32**, 1084–1088, 1973.
 - 18) Veenema, R.J., Harisiadis, L., Chang, C., Puchner, P., Romas, N., Wechsler M. and Guttman, R.: Bladder carcinoma: preliminary external radiotherapy used as a means for selecting complete treatment. In: *Carcinoma of the Bladder. Edited by J.G. Connolly. New York: Raven Press*, **183**, 1981.
 - 19) Herr, H.W., Yagoda, A., Batata, M., Sogani, P.C. and Whitmore, W.F. Jr.: Planned preoperative cisplatin and radiation therapy for locally advanced bladder cancer. *Cancer* **52**, 2205–2208, 1983.
 - 20) Kinn, A-C. and Lantz, B.: Vitamin B12 deficiency after irradiation for bladder carcinoma. *J. Urol.*, **131**, 888–890, 1984.
 - 21) Kurup, P., Kramer, T.S., Lee, M.S. and Philips, R.: External beam irradiation of prostate cancer. Experience in 163 patients. *Cancer*, **53**, 37–43, 1984.
 - 22) Ray, G.R., Bagshaw, M.A. and Freiha, F.: External beam radiation salvage for residual or recurrent local tumor following radical prostatectomy. *J. Urol.*, **132**, 926–930, 1984.
 - 23) Matsumura, T., Naito, H., Yamaguchi, K., Ito, H., Matsuzaki, O., Kambegawa, A. and Shimazaki, J.: Histochemical observation of R 1881-binding protein in human prostatic cancer. *Urol. int.*, **38**, 25–28, 1983.
 - 24) 島崎 淳, 伊藤晴夫, 宮内大成, 布施秀樹, 井坂茂夫: 前立腺癌の内分泌療法. *Oncologia*, **10**, 82–98, 1984.
 - 25) White, R.V.: Nonsurgical management of patients with stage D₁ adenocarcinoma of prostate: Risks vs benefits. *Urology*, **24**, 12–15, 1984.
 - 26) Pilepich, M., Perez, C.A., Walz, B.J., Zivnuska, F.R.: Complications of definitive radiation therapy for carcinoma of the prostate. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, **7**, 1341–1348, 1981.

骨・軟部組織肉腫に対する速中性子線照射の 役割とその治療成績

高田 典彦・保高 英二
梅田 透・桑原 竹一郎
(千葉県がんセンター)
舘崎 慎一郎
(富山医科歯科大学医学部)

Treatment of Bone & Soft Part Sarcoma with Special Reference to the Role of Fast Neutron Radiotherapy

Norihiko Takada, Eiji Hodaka, Tohru Umeda,
Takeichiro Kuwahara, Shinichiro Tatezaki

Division of Orthopedic Surgery
Chiba Cancer Center

* Toyama Medical and Dental Univeristy

The pre-operative radiotherapy and systemic chemotherapy is effective in reducing the size of the tumor and making the tumor respectable.

The results achieved with systemic chemotherapy are ultimately reflected in improved survival. Moreover, limb-saving procedure in the treatment of bone and soft part sarcoma has become possible with rationality in carefully selected patients. Fifty-four patients with osteosarcoma and seven patients with soft part sarcoma were treated with fast neutron radiotherapy at our hospital in the recent 9 year-

duration. Twenty-nine (54%) patients with osteosarcoma underwent en bloc resection of the tumor. No patients had evidence of local recurrence of the tumor and overall 25 patients are alive without distant metastasis after 6 to 96 months follow-up.

Based on the effective fast neutron radiotherapy schedule, the limb salvation in the treatment of the sarcoma is most desirable if it is indicated without risk of decreased radicality of the treatment.

1. 緒言

骨・軟部組織肉腫、とくに骨肉腫の予後は過去の治療法の如何に拘らずきわめて悲観的で、大半の症例が肺転移にて死亡した。しかしながら近年の制癌剤の開発・投与方法の改善により四肢悪性腫瘍治療成績は飛躍的に上昇しつつある。その背景には多専門医によるチーム治療があげられ、放射線療法、化学療法、手術療法などの集学的治療が行なわれている。骨軟部悪性腫瘍は従来、放射線抵抗性腫瘍とされ、主として対症療法として用いられていた。しかし近年、線質の改良や照射技術の改善により術前大量照射が可能となり、相当の効果が得られてきており、さらに1975年より放医研にて速中性子線照射臨床応用され、周辺の皮膚障害を少なくしつつ腫瘍組織に対するより有効な治療手段となりつつある。以上の点を考慮しつつ本編では速中性子線照射による骨・軟部組織への治療効果なたにその役割について述べ、あわせて速中性子線術前照射導入の最終的目標せある患肢温存手術の適応と治療成績について報告する。

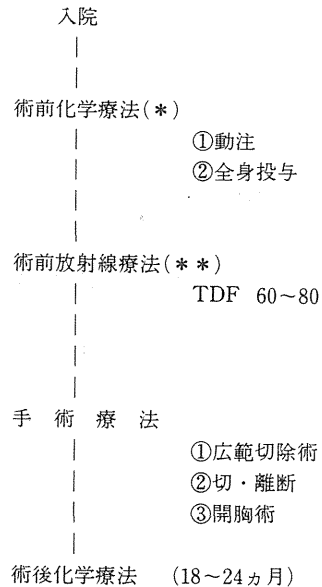
2. 集学的治療法としての骨・軟部肉腫の治療

骨・軟部組織肉腫治療の原則は化学療法、放射線療法、手術療法ならびに胸部外科治療などの多専門医による集学的治療にある。化学療法においては肉眼的には確認され得ない微小転移巣(micrometastasis)の概念が普及し、術前より制癌剤を投与し術後も継続して系統的に全身的化学療法を施行することにより、その治療成績は飛躍的に改善しつつある。⁽¹⁾⁽²⁾

表-1にわれわれの骨肉腫に対する治療スケジュールを示す。⁽³⁾生検にて病理組織診断を確定すると共に、術前化学療法を開始する。術前化学療法としては動脈内持続制癌剤注入法(intra-arterial infusion, 以下動注と略す)と全身投与方法を行っている。動注法ではAdriacin (ADR), Cis Platin (CDDP)を主体とした制がん剤を3~6週間投与している。全身投与方法は遠隔転移例が局所投与では不十分と考えられる症例に対してVincristin (VCR), High dose Methotrexate (HD-MTX), CDDP, ADRを投与するもので1~2クール投与を原則としている。患肢温存手術の適応となる症例では速中性子線照射をひきつづ

き行う。切断術の適応例では直ちに手術療法に移行している。以降、全身的化学療法を18ヵ月~24ヵ月継続して行う。この期間中に遠隔転移、とくに肺転移出現した場合は全身的化学療法を強力に施行した後、開胸術を行うことを原則としている。

表1 骨・軟部肉腫の治療法



注：(*)：ADR, VCR, HD-MTX, CDDPなどの多剤投与
(**)：患肢温存の適応のない症例では省略

3. 速中性子線照射

①症例：我々の速中性子線(Fast Neutron, 以下F.S.と略す)照射は術前照射を原則とし、F.N.照射の腫瘍組織への影響とF.N.照射により患肢温存手術が可能となるかどうかの検討がその目的である。昭和50年10月、放医研にて速中性子線のclinical trialが開始されて以来、現在迄54例の骨肉腫、7例の軟部肉腫が治療された。骨肉腫については、発生年齢は平均14歳、発生部位は大腿骨下端54%、脛骨上端26%と膝関節周辺に大半の症例が集中している。

②適応：F.N.照射の適応は骨肉腫の場合、以下の如くである。①局所条件として、罹患骨全長の1/3以下、病的骨折のないこと、骨外への巨大な腫瘤形成、皮膚への浸潤などのないことなどがあげ

られる。②全身的条件として系統的化学療法が継続して行なわれていること、遠隔転移がないか、またはあっても良くコントロールされていることなどである。軟部組織肉腫については四肢発生例で遠隔転移がなければ全てF.N.照射の適応とした。

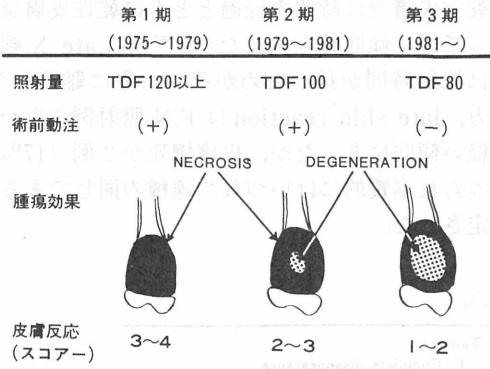


図1 速中性子線照射法の変遷

③照射方法 (図1)

我々のF.N.照射は術前照射を原則とした。照射方法は90~130radを週3回、総量660radより2,040rad照射した。F.N.照射は単独あるいは

boost 治療が行なわれたが、治療目的によって多少の変遷をとげ現在にいたっている。第1期は昭和50年より54年までで術前動注を行い、できるだけ高濃度の制癌剤を持続的に局所腫瘍に作用させ、ひきつづきTDF (time,dose,fractionation) 120以上のF.N.照射を行ったもので腫瘍効果、皮膚反応などを中心に検討した。第2期はすでに第1期の検討結果により治療効果はきわめて良好であったにも拘わらず、周辺正常組織障害とくに晩期皮膚障害は患肢温存を図る外科的治療を行う上で重大な障害になる事が予想された。第2期では照射範囲の設定の変更、すなわち罹患肢皮膚の一部を照射野より外し、循環障害、皮膚拘縮の軽減を図り、同時に照射線量をTDF100前後に減量した。第3期は患肢温存を目的とした時期であり昭和56年以降実施している。F.N.照射後、切断をさけて切除+再建術を行うにあたって最大の条件は局所が良くコントロールされていることと皮膚を中心とする周辺正常組織障害が最小限であることにある。その為、まず術前動注を中止し照射前の血管・皮膚障害を防止し、照射前の治療はぜないう化学療法のみとし、一方F.N.照射量はTDF80とし、照射終了後2ヵ月以内に病巣切除手術を行うスケジュールである。

表2 Macroscopical skin reaction by radiation(Total 43 cases)

	early skin reaction				late skin reaction		
	reddening	desquamation		ulceration	atrophy	pigmentation	necrosis
		dry	moist				
⁶⁰ Co Linac X-ray (18 cases)	18/18	18/18	7/18(39%)	1/18(5%)	8/8	8/8	4/8(50%)
Fast Neutron (25 cases)	25/25	25/25	9/25(36%)	0/25	6/12(75%)	9/12(75%)	2/12(17%)

4. 治療効果の判定

治療効果判定のため臨床症状、X線所見、血管像、R.I.スキャン、皮膚ならびに腫瘍の病理組織学的所見などについて⁶⁰CO、LinacX線照射例とF.N.照射例とを比較検討した。⁶⁰COあるいはLinacX線大線量照射例は18例であり、200~300rad/日、週5回照射で総線量9,000~13,000radを2~3ヵ月間に照射したものである。総合的評価については放医研速中性子線委員会の作成した腫瘍および正常組織についてそれぞれ5段階に分け

たscore

system (表2) を採用した。照射開始より照射終了後2ヵ月以内の変化を早期反応として記載し、それ以降の変化は晩期反応とした。

5. F.N.照射の効果

①臨床像の変化

照射後のX線像の変化はいづれの線種でも基本的には同じであり、骨硬化像の増強、骨膜反応の硬化像などが主たる所見である。したがって照射範囲内における腫瘍の境界は鮮明となるが骨腫

瘍では腫瘍の縮小効果は少ない。血管造影像による変化は hypervascularity の減少, 消失が主要所見である。照射による血管の減少, 消失の機序は照射により血管ならびにその周辺組織に凝固壊死をきたし, 血管の閉塞, さらに血管の消失をきたすものである。骨スキャン像の変化は病巣の中心部のみドーナツ型に uptake の減少するものや全体的に uptake の減少するものがみられたが, いづれにせよ照射直後でなく数ヵ月後に uptake の減少が認められた。

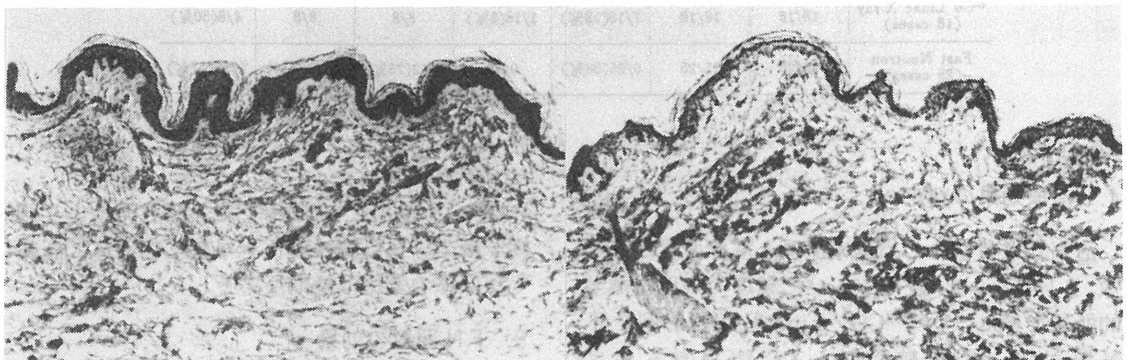
②皮膚・筋肉の変化 (表3)

照射による皮膚の変化を肉眼所見と病理組織所見に分けて検討した。肉眼所見としては, 照射直後より照射終了後2ヵ月までに出現する変化を

early skin reaction とし, 軽度変化より順に発赤・紅斑, 乾性皮膚炎, 湿性皮膚炎, 潰瘍形成に分布した。照射流量後3ヵ月以上経て出現する皮膚変化は late skin reaction とし, 萎縮, 色素異常, 皮膚壊死に分類した。その結果, いづれの線種でも発赤, 乾性皮膚炎までは必発であり, 乾性皮膚炎は約1/3の症例にみられた。F.N.照射例では乾性皮膚炎は時間の経過とともに乾性皮膚炎になっていく傾向がみられたが, ⁶⁰Co, Late X 線例では照射時間が長いいためかその治療に難渋した。一方, late skin reaction は F.N.照射例の方がやや軽い傾向にあったが, 皮膚壊死が2例(17%)にみられ本質的にはいづれの線種の同じであると判定された。

表3 治療効果判定

<p>A) Early Effect Scores for Evaluation of Fast Neutron Therapy</p> <p>Tumor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Disappear 2) Regressing, less than half of original 3) Regressing, larger than half size 4) No shrinkage 5) Growing <p>Skin reaction:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) No change 2) Mild erythema 3) Marked erythema with or without dry desquamation 4) Moist desquamation 5) Ulceration <p>B) Late Effect Scores for Evaluation of Fast Neutron Therapy</p>	<p>Tumor:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Complete disappearance 2) Incomplete disappearance 3) Residual but non growing tumor 4) Residual and slowly growing tumor 5) Rapidly growing tumor <p>Skin or Mucous membrane:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) No change 2) Dryness 3) Atrophy 4) Ulceration 5) Incurable ulceration <p>C) 正常組織についてのスコア:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 臨床的に障害がみとめられない 2) 臨床的に障害が検出できる 3) 治療を必要としない程度の障害 4) 治療によって回復可能な程度の障害 5) 回復不可能な障害
---	--



a) 軽度変化

b) 中等度変化

図2 照射後の皮膚の組織変化

照射後皮膚の組織学的変化(図2)は hyperkeratosis, 表皮萎縮, マルピギー層の偏平化

と空胞形成, 色素細胞の移動・増生, 細胞浸潤, elastolysis, 皮下の凝固変性などが主たる所見で

あった。一方、筋肉・腱では横紋の消失、凝固、萎縮、筋線維の断裂、核融解がみられ、血管・神経ではその他に変性、細胞浸潤、膨化、elastic fiberの断裂などが認められた。

表4 放射線照射の腫瘍細胞への影響

腫瘍細胞への影響	⁶⁰ Co, Linac X-ray		fast neutron	
	~9,900 rad	10,000 rad~	~1,790 rad	1,800 rad~
I. 腫瘍細胞残存	4/9 (44.5%)	1/8 (12.5%)	2/15 (13.3%)	0/6
II. 変性腫瘍細胞残存	3/9 (33.3%)	1/8 (12.5%)	5/15 (33.3%)	0/6
III. 腫瘍細胞なし	2/9 (22.2%)	6/8 (75%)	8/15 (53.4%)	6/6 (100%)

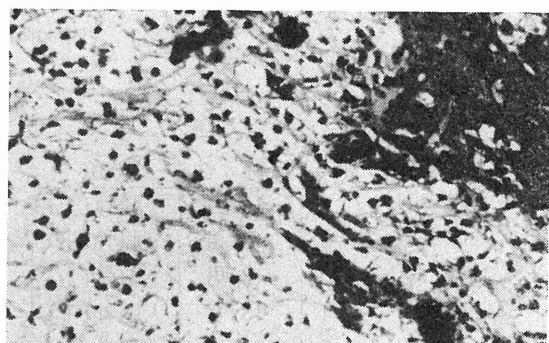
③腫瘍細胞の変化 (表4)

照射後の腫瘍細胞への影響は原則として切除あるいは切断肢全割標本にて検討し、F.N.照射例と⁶⁰Co, Linac X線照射例(以下コントロール群とす)と比較した。

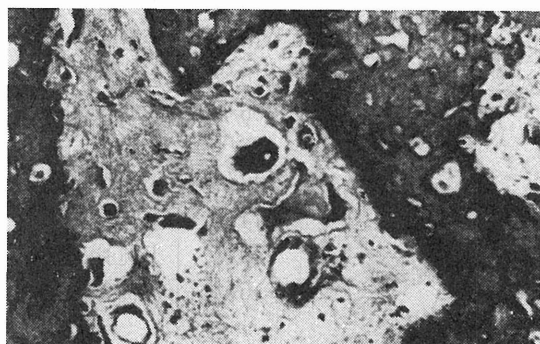
early effectでは骨肉腫では骨殻を縮小することは不可能であり score 3以下の症例はみられなかった。late effectでは図-3に示すごとく active degenerated, disintegratedに分けられ、それぞれ score 4.5, score 3, score 2.1に相当している。active(腫瘍細胞残存)では腫瘍のどこかに照射の影響をほとんど浮けない細胞の残存がみられたものである。degenerated(変性腫瘍細胞残存)ではかなり変性がみられ、核内空胞や核濃縮が認められるが、なお核の染色性や細胞形態が残存している。active(残存腫瘍細胞なし)では腫瘍性類骨の変性、腫瘍細胞の消失など complete necrosisの像を示す。その結果として、コントロール群では10,000rad以下の照射線量では78%に score 3以上がみられ、10,000rad以上照射で75%に score 2以下を認めた。一方、F.N.照射例では1,800rad以上の全例に score 2以下、即ち腫瘍細胞の消失を認めた。以上の結果、骨肉腫の場合、F.N.1,800rad照射で⁶⁰Co, Linac X線10,000rad照射相当ないしそれ以上の damageを腫瘍細胞に与え得るものと推定された。

④線量減少による変化 (表5)

患肢温存を図る上で最大の障害になることは late skin reactionであり、前述の検討でも線種に



a) active (score 4, 5)



b) degenerated (score 3)



c) disintegrated (score 2, 1)

図3 腫瘍細胞の組織変化

関係なく相当の皮膚障害がみられることが判明した。そこで TDF を80以下に減少し、皮膚障害を最小限にし、かつ腫瘍の中心部はやや active cellの残存がみられても周辺組織ならびにいわゆる reactive zoneに腫瘍の残存がなければ再発の危険なく en blocに切除可能であると考え、昭和56年より実行した。皮膚 score は score 3が5例(33%), score 2が10例(67%)であり score 4, 5は1例もみられなかった。一方、腫瘍 score は

表5 TDF80照射例 (時和56年~59年)

No.	年齢/性	部位	score			予後(月)
			皮膚	腫瘍細胞		
				中心部	周辺部	
1	14/男	脛骨(上)	3	4	2	生(58)
2	8/男	脛骨(上)	2	3	3	生(40)
3	8/男	上腕骨(上)	3	1	2	生(40)
4	13/女	大腿骨(下)	2	4	2	生(38)
5	11/男	大腿骨(下)	2	1	2	死(14)
6	16/女	大腿骨(下)	2	4	2	死(8)
7	10/男	大腿骨(下)	3	3	2	生(28)
8	18/女	脛骨(上)	3	2	2	生(27)
9	18/男	上腕骨(上)	3	2	2	生(23)
10	56/男	大腿骨(下)	2	2	2	生(22)
11	26/女	脛骨(上)	2	2	2	生(21)
12	48/男	大腿骨(下)	2	2	2	生(7)
13	14/男	上腕骨(上)	2	3	2	生(6)
14	10/女	上腕骨(上)	2	2	2	生(6)
15	15/女	上腕骨(上)	2	-	-	生(5)

中心部では score 4 が 3 例 (20%), score 3 が 3 例 (20%) で他は score 2, 1 であった。周辺部では score 3 が 1 例で残りは全例 score 2 であり, T.D.F.80 以下の照射で腫瘍をコントロール可能であると考えられた。しかし照射後時間が経てば局所再発する可能性も考慮し, 照射後 1~2 ヶ月以内に手術的に腫瘍切断を行うことを原則とした。

6. 患肢温存治療

54 例の骨肉腫のうち, F.N.照射後, 患肢温存手術を行った症例は 29 例 (54%) である。原発巣の病期 (Stage) は Enneking⁽⁴⁾ の分類によれば骨肉腫は全て Stage-II B あるいは Stage III であり, 骨内のみに限局していることはきわめて稀である。Enneking によればこれらの Stage は全て切・離断術の対象となってしまう。この考え方はあまりに radical すぎるので, 我々は術前照射の合併療法も含め, Stage-II B をさらに細分類した。⁽⁵⁾ (図 4) 患肢温存手術を行うにあたって, 全身的条件として①全身の化学療法が持続的かつ強力に行なわれること, ②遠隔転移がないこと, があげられ, 局所条件として病巣が骨長軸方向

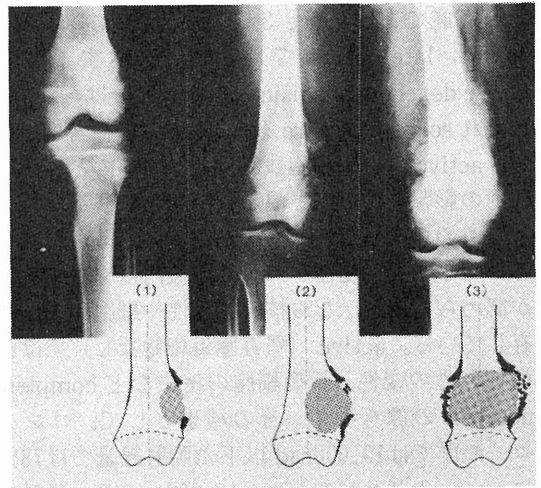


図-4 Stage-II B の細分類

で罹患骨の 1/3 ないし 1/4 以下であり, 原則として Stage-II A, Stage-II B-(1), (2) がその適応となる。手術時期については F.N.照射後の早期皮膚障害が鎮静化するまで強力な全身化学療法を行いつつ待期しているが, 一方照射により一旦障害を受けた腫瘍細胞のうち, sublethal cell の回復の可能性の為, 照射後少なくとも 2 ヶ月以内に病巣

切断を行っている。局所再発は1例もないが、術後軟部類組織障害などにより5例が後に切断のやむなきになっている。死亡4例を除いた25例の生存期間は最短6ヵ月より最長96ヵ月であった。

7. 討 論

骨肉腫のごとくきわめて早期に遠隔転移をきたす確率の高い悪性腫瘍では、できるだけ速く病巣の完全切除を図るという意味で早期切断を行い、その後、強力な全身的化学療法を施行し患肢の犠牲により救命を図るのが一般的である。しかし整形外科医にとっては患肢温存への追及努力を図ることは当然である。我々は表-1に示したごとく初診時より潜在的肺転移を意識した強力な全身化学療法を行い、速中性子線照射も隔日照射法で4週間に照射終了とし、術前・術後も継続して全身的化学療法が行なわれるようにしている。

患肢温存手術の適応は速中性子線照射の適応と全く同じであるが、局所的には①照射後の皮膚の状態が良く、②晩期皮膚反応が軽く、③術後の脚長差の出現などを考慮し、対象年齢は発育線の閉鎖前後、即ち13~14以上が望ましい。

従来、放射線抵抗性腫瘍とされていた骨・軟部肉腫、とくに骨肉腫では切断不可能例や進行例にのみ対症的な意味で照射が行なわれてきた。その後、線質の改善、照射技術の進歩により大量照射が可能となった。筆者の術前放射線照射に対する考え方は、放射線療法の価値は無益な切断を避け患肢温存を意図するところにあり、全身的化学療法を伴ってはじめて意義があるものと考えている。速中性子線照射例54例のうち、対症的照射例を除く根治的照射例47例の cumulative 5-year survival rateは67%であり、コントロール群の5年生存率19%と比較してきわめて良好であり、この好成績は強力で持続的な全身的化学療法の併用によって得られたものと筆者は考えている。

速中性子線照射は1938年、Stone(1948)⁶⁾によっではじめた試みられたが、晩期放射線障害が予想以上に強かった為、中断されていた。その後、測定技術や治療技術の進歩によって過去に一度利用を断念させられたF.N.治療が再び見直され、わが

国で1975年より放医研で速中性子線治療臨床トリアルが行なわれている。我々の自験例ではF.N.線の腫瘍細胞への破壊力は⁶⁰Co, LinacX線などのコントロール群に比し約5倍相当を推定され、F.N.の治療効果比は高いものと考えている。

8. 結 論

昭和50年より54例の骨肉腫、7例の軟部肉腫に速中性子線治療が行なわれ、29例(54%)が患肢温存手術を受けた。これらの5年累積生存率は67%であった。その背景には速中性子線を中心とした術前放射線療法による局所病巣制圧、全身的化学療法の継続による潜在的肺転移巣の制圧などの集学的治療法の進歩がある。今後の問題点としては将来の post-irradiation sarcoma 発生の可能性や術後十分な患肢機能の獲得にあるが、放射線治療の骨・軟部肉腫治療に占める位置もこの患肢温存の可能性の追及にあり、治療成績の向上にともない、重要な研究課題であると信じている。

参 考 文 献

- 1) 高田 典彦, 保 高 英 二:
骨肉腫の化学療法, 癌と化学療法,
7, 994~1011, 1980.
- 2) Sutow, W.W.: Multi-drug Chemotherapy in Primary Treatment of Osteosarcoma, *J. Bone & Joint Surg.*, **58-A** 629, 1976.
- 3) 高田 典彦, 保 高 英 二
骨肉腫の治療法
臨床整外, 14 756~764, 1979.
- 4) Enneking, W.F.: A system for the surgical Staging of Musculoskeletal Sarcoma. *Clin. Orthop.* **153**, 106-120, 1980.
- 5) 高田 典彦, 保 高 英 二,
梅 田 透:
小児骨肉腫における患肢温存治療
癌と化学療法,
10, 1416~1427, 1983.
- 6) Stone, R.S.: Neutron Therapy and Specific ionization, *Am. J. Radiol.* **59**, 771-785, 1948.

悪性黒色腫の速中性子線治療

恒 元 博
森 田 新 六 (病院部)
石 川 達 雄 (臨床研究部)
森 俊 二 (岐阜大学)

Clinical Trials with Fast Neutrons for Malignant Melanoma

Hiroshi Tsunemoto, Shinroku Morita, Tatsuo Ishikawa*,
and Shunji Mori**

Division of Hospital

* Division of Clinical Research

** Gifu University

Between November 1975 and March 1983, 54 patients suffering from malignant melanoma were treated with 30 MeV $d \rightarrow Be$ neutrons, of whom 39 had the tumor arising from extremities and 15 were suffering from the head and neck melanoma. Evaluation was made for 33 patients with previously untreated tumor, in which 21 were suffering from melanoma of the extremities and the other had tumors of the head and neck.

1. Of 21 patients with melanoma of the skin of the extremities, 19 were stage I and the other two cases were stage II, and III.

Complete regression of the tumor was observed in 2 cases in the treatment of radiation only, whereas the salvage surgery was successfully applied to 17 patients for getting local control of the tumor following the treat-

ment of fast neutron only.

Skin reactions of score 4 or 5 were developed in 6 cases (28%).

Cumulative 5 years survival rate was 47% in 21 patients.

2. Twelve patients suffering from melanoma of the head and neck were treated with fast neutrons.

Only two patients could survive over 5 years and the others were expired within 5 years. The reasons could be explained by the fact that the incidence of the advanced stage of the tumor was higher in the head and neck region compared with the disease of the extremities.

3. Preoperative irradiation of fast neutrons is recommended in order to manage the melanoma arising from extremities.

1 緒 言

悪性黒色腫は放射線感受性が著しく低い腫瘍として世に知られ、腫瘍が小さくても転移の起こる

頻度は極めて高い。また宿主と特異な免疫応答関係を示す特徴がある。

悪性黒色腫が放射線に抵抗を示す証拠として、放射線損傷からの回復が旺盛である事実がある。人、

または動物由来の悪性黒色腫細胞に X 線を照射した場合、その線量-生存確率曲線 (dose-cell survival curve) の肩 (shoulder) が大きくなる傾向があり、小線量照射を受けた細胞群の中に損傷から回復して生き残る細胞がかなり存在することが示されている。¹⁾しかし in vitro と in vivo における細胞の生存環境の相異が放射線感受性に影響するとの議論もあり、悪性黒色腫の放射線抵抗性のすべてが線量生存確率曲線の特徴によって解決するものではない。²⁾

一方、速中性子線は X 線よりもエネルギー賦与が高い粒子線であり、その影響を受けて線量-生存確率曲線の肩が小さくなる傾向がある。

速中性子線を悪性黒色腫の治療に応用する目的は、基礎研究によって確かめられた速中性子線の利点をがん治療の場の中で確認することにある。

2. 症 例

1975年11月から1983年3月までに速中性子線治療は54の悪性黒色腫症例について実施された。その中で皮膚原発の腫瘍を持つ症例は39例、頭頸部に原発病巣を持つ群は15例である (Table 1)。両群の新鮮症例21、及び12例を治療評価の対象にした。

皮膚の再発黒色腫10例を除き、44例について調査した患者の年齢構成は、Table 2 に示す様に60才台が頂点になっている。

Table 1 Number of the Cases Suffering from Malignant Melanoma Treated with Fast Neutrons (NIRS)

Site	Status	No.
Skin		39
	Previously untreated	21
	Post-operative RT	8
	Recurrence	10
Head and Neck		15
	Previously untreated	12
	Post-operative RT	3
Total		54

Table 2 Age Distribution of the Patients with Malignant Melanoma (NIRS)

Site	Sex	20	30	40	50	60	70	80
Skin	M	-	2	-	3	5	4	2
	F	-	-	2	5	5	1	-
		-	2	2	8	10	5	2
Head and Neck	M	-	1	1	-	4	2	-
	F	-	1	-	3	1	2	-
		-	2	1	3	5	4	-

* Patients with recurrent tumor were excluded.

3. 治療方針

速中性子線治療は30MeV (d → Be) 中性子線を用いて実施された。この速中性子線の線量分布は60Co γ 線の線量分布に匹敵し、SSD175cm, 10×10、cmの照射野の条件で測定した組織等価ファントームの10cm深さにおける深部線量率は56.6%である。

組織等価線量計を用い、STD200cm, 11.4×11.4 cmの照射野, 30 μ A の出力のもとで測定した線量率は42rad/min., 混在する γ 線は主ビームの4%以下である。³⁾

速中性子線治療には3種類の基本スケジュールが用いられた。

- 速中性子線単独治療 (neutron only)
- 混合照射 (mixed schedule)
- 速中性子線の boost (neutron boost)

速中性子線単独治療の線量配分には、はじめ1560rad/12fractions/4 weeks が主として用いられていたが、6週間の over-all time にしたがって進められている標準的な X 線治療とその成績を比較するために、最近では1620rad/18fractions/6 weeks のスケジュールを使う頻度が増えてきている。

mixed schedule は月曜、金曜日の2日間に速中性子線72radを照射し、残る3日間は X 線170radを照射する週間スケジュールを6週間にわたって繰返す方法である。mixed schedule は胸腔、及び腹腔内臓器がんの治療に使われる頻度が高い。

neutron boots は X 線治療を先行させ、線量が4000radになった時に照射野を縮小し、標的容積に速中性子線を集中する方法である。

悪性黒色腫の治療には、腫瘍の放射線抵抗性に

重点を置き、速中性子線単独治療が専ら用いられた。

治療線量は、速中性子線 (30MeV (d → Be)) の生物学的効果を取り入れた線量計算法により⁷⁾、TDF (time dose and fractionation factor) 110 ~ 120に相当する線量を照射することとし、残存腫瘍には salvage surgery が適用されている。

Salvage surgery の方法として、通常の手術の他に凍結手術も積極的に合併されている。

最近では速中性子線を手術に先立って照射し、(術前照射)、切除する正常組織の範囲を縮小すると共に、局所再発を予防する方針で stage I 症例が治療されている。

速中性子線治療による局所効果を腫瘍と正常組織について共に評価するために5段階に分けた score system を用いた。その基準は以下のとおりである。

a. 腫瘍効果に関する score system

- 1) 腫瘍が完全に消失した場合
- 2) 腫瘍の大きさがはじめの 1/2 以下になった場合
- 3) 腫瘍は縮小したがはじめの大きさの 1/2 に達しなかった場合
- 4) 腫瘍は大きくならなかったが縮小傾向のない場合
- 5) 腫瘍がかえって大きくなった場合

b. 皮膚反応を評価する score system

- 1) 反応が認められない場合
- 2) 皮膚の紅斑
(医療を必要としない)
- 3) 著しい皮膚紅斑、または dry desquamation
(一時的医療処置を必要とする場合)
- 4) moist desquamation
(短期間の医療処置が必要な場合)
- 5) 皮膚の潰瘍
(長期間の医療処置が必要な場合)

晩期皮膚反応 (late reaction) の評価には皮膚の fibrosis が基準になるが、記載の方針は上記皮膚反応 score に準じて行なわれた。

4. 悪性黒色腫の分類

a. 臨床的分類

悪性黒色腫の前がん病変としてメラノサイトの悪性増殖と考えられる悪性黒子 (lentigo maligna) と、表皮と真皮の境界部を占拠する母斑

細胞 (junctional nevus cell) の活性状態がある。

悪性黒子型黒色腫は悪性黒子より発生する。

表在拡大型と結節型の黒色腫は共に活性境界母斑細胞に由来し、最初から垂直方向に増殖したのが結節型黒色腫である。

- 1) 悪性黒子型黒色腫 lentigo maligna melanoma (LMM)
- 2) 表在拡大型黒色腫 superficial spreading melanoma (SSM)
- 3) 結節型黒色腫 nodular melanoma (NN)
- 4) 末端黒子型黒色腫 acral lentiginous melanoma (ALM)
palmar-plantar-sohungal melanoma (PSM-M)

b. 病期分類 (UICC による)

悪性黒色腫の病期分類は垂直方向の進展を加味して定められる。

Stage I: 原発病巣のみ, 1 a label 3 まで

I b label 4, 5

Stage II: 所属リンパ節転移(+), または原発巣に接して衛星病巣(+), または所属リンパ節流域のリンパ節転移(+)

Stage III: 所属リンパ節に接して遠位リンパ節転移(+)

Stage IV: 遠隔転移(+)

5. 治療成績

a. 皮膚の悪性黒色腫

速中性子線治療を受け、評価の対象となった皮膚原発悪性黒色腫・新鮮症例21例の病期分類は Table 3 に示す通りで、Stage I b 症例が15例と最も多い。

Table 4 には皮膚悪性黒色腫の臨床分類、発生部位、及び局所制御率が示してある。ALM 症例が16例と全症例の76%を占め、日本人にこの種の症例が多い事実を裏書している。

局所制御率は score 1 を CR (complete regression), score 2, 3 を PR (partial regression), score 4 を MR (minor response) として示されている。放射線単独治療によって根治できた黒色腫は2例 (RT), 速中性子線照射と salvage surgery (N+S) の合併療法によって21例

中17例が根治できたことになる。

Fig. 1 は皮膚悪性黒色腫の新鮮症例、術後残存腫瘍に対する照射例、及び再発症例の追跡調査に

Table 3 Status of the Patients with Malignant Melanoma of the Skin Referred to Fast Neutron Therapy (NIRS)

Stage	No. Patient
I a	4
I b	15
II	1
III	1
Total	21

Table 4 Result of Fast Neutron Therapy for the Patients with Malignant Melanoma of the Skin.

	Site	No Case	Result		
			CR (RT)	CR (N+S)	MR
ALM	Sole	12	2	8	2
	Hand	4	—	4	—
NM	Nose	2	—	2	—
	Ear Lobe	1	—	1	—
	Neck	1	—	1	—
LMM	Nose	1	—	1	—
	Total	21	2	17	2

よる累積生存率曲線である。新鮮症例の生存率は治療開始5年を経過して47%を示し、Stage I (b) 症例の増加にしたがって生存率に向上のきざしが認められている。しかし、術後残存症例では速中性子線を照射しても5年以上生存できる症例は現在のところ得られていない。局所再発症例の半数は1年以内に死の転帰をとることが分る。

発生母地に腫瘍細胞を残さないことが、すなわち患者の治療率向上に連なる前提である。

以上の事実が明らかになってきたので、臨床トリアルの後半から岐阜大学皮膚科教室との協力研究により、術前照射を悪性黒色腫の治療方針として積極的に導入することにした。その術前照射の成績が Table 5 に示されている。

術前照射は8例について実施され、その半数の4症例は切断手術を受けていない。心疾患のために死亡した症例(NO.17)を除きすべての症例が生きている。

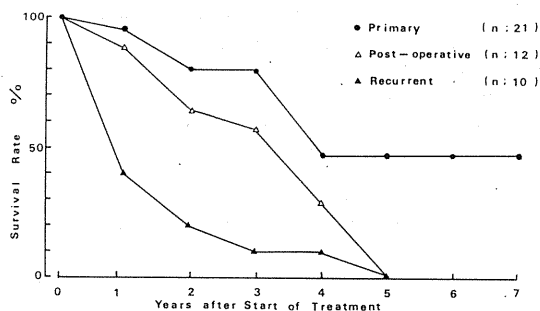


Fig. 1 Cumulative Survival Rates of the Patients suffering from Malignant Melanoma of the Skin treated with Fast Neutrons (NIRS) (November 1983)

Table 5 Results of Preoperative Irradiation of Fast Neutrons for the Patients with Malignant Melanoma (Feb. 1984)

Case No.	Site	Type	Stage	Dose (rad)	Score (skin)	Chemo. T.	Status
17	Toe	ALM	Ia	1560	1 (*)	—	+ (Heart D.)
18	Sole	ALM	Ib	1960	3 (*)	BCG	3 y 11 Mo
26	Eer	NM	Ib	1210 (P: 2000)	2	—	3 y 6 Mo
27	Mandible	NM	Ib	2160	2	—	3 y 4 Mo
28	Finger	PSM	Ib	1170	2 (*)	Bestatin	3 y 4 Mo
30	Sole	ALM	Ib	1710	2	Bestatin	2 y 11 Mo
33	Heel	ALM	Ia	1970	1	BCG	2 y 9 Mo
34	Sole	ALM	Ib	1880	3 (*)	BCG	1 y 10 Mo

(*): Amputation

b. 頭頸部の悪性黒色腫

Fig. 2 に示したとおり、口腔、鼻腔などの頭頸部領域に発生し、速中性子線治療を受けた悪性黒色腫・新鮮症例の累積5年生存率は16%であり、再発腫瘍症例は3年以上生存していない。頭頸部悪性黒色腫症例における予後不良の原因の1つは Table 6 に示す様に進行症例が多いことによって説明される。

悪性黒色腫の病期分類に関しては TNM 分類

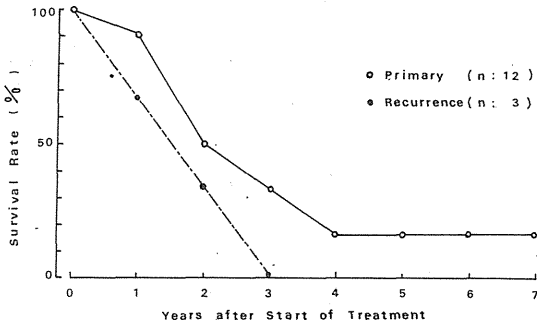


Fig. 2
Cumulative Survival Rates of the Patients suffering from Malignant Melanoma of the Head and Neck treated with Fast Neutrons (NIRS) (November 1984)

の中の T 分類は採用していないことになっているが、原発腫瘍の大きさとリンパ節転移の状況を明らかにするため、敢えて T 分類を含めて別期を分けてみることにした。

その結果、速中性子線治療を受けた症例のすべてが Stage III に属することが明らかであり、さらに悪性黒色腫を局所治癒させるためには頭頸部の扁平上皮がん症例と同じように salvage surgery が必要なことが分かった。

進行した頭頸部悪性黒色腫の中でもリンパ節転移がなければ長期生存させ得ることもこのトライアルによって明らかにされている (症例:51912, 50622)。

c. Complication

速中性子線は脂肪組織に X 線よりも14%多く吸収される。したがって速中性子線治療を行なう場合には皮膚、及び皮下組織に現われる放射線損傷の大きさに懸念がもたれていた。

しかし、score 5 に相当する皮膚損傷は33例中1例に観察されたのみであり、このトライアルに採用された線量配分は臨床上適切であることが分かった。足趾、特に踵はもともと放射線感受性の高い部位であり、速中性子線に対する反応も強く

Table 6 Result of Fast Neutron Therapy for the Patients with Malignant Melanoma of the Head and Neck.

Case No.	Age	Sex	Primary site	TNM	Treatment	Result	
						Local	Survival
51318	71	F	Lip NM	T2N0M0	N (S*)	CR	3Y6M (+)
51538	51	F	Gum NM	T3N0M0	N	PR	3Y4M (+)
51614	69	M	Gum NM	T3N0M0	N (S)	PR	1Y1M (+)
52923	63	M	Gum NM	T3N3M0	N (S)	CR	1Y9M (+)
50885	39	M	Gum NM	T4N1M0	N	PR	1Y8M (+)
50713	69	F	Gum NM	T3N3M0	N	PR	1Y (+)
50874	75	F	Palate NM	T3N1M0	N	PR	5M (+)
51912	62	M	Palate NM	T3N0M0	N (S)	CR	7Y
50622	54	F	Nasal cavity ?	T3N0M0	N (S)	CR	8Y9M
50875	38	F	Parnasal cavity ?	R	N (S)	CR?	11M (+)
51953	72	M	Nasal cavity	TN2M0	N	CR	2Y3M (+)
52529	63	M	Nasal cavity	R	N	PR	2Y4M (+)

* Criosurgery

現われる傾向がある (Table 7)。

Table 7 Damage of Normal Tissue (skin) Following Fast Neutron Therapy for Malignant Melanoma (NIRS)

Site of Tumor	Reaction Score				
	1	2	3	4	5
Skin	1	3	11	5	1
Head and Neck	-	4	6	2	-

6. 討 論

悪性黒色腫の治療には、さらに解決を迫られている課題が多い。治療を手術に頼る側から見れば、機能を温存するためには手術侵襲を減じつつ局所制御の向上を企てることと、遠隔転移を防ぐ対策を練ることが重要課題であるが、放射線治療の分野では悪性黒色腫の放射線抵抗性の本質を見極めて、局所制御を向上できる技術と治療方針を探究しなければならない。遠隔転移への対策は局所治療を旨とする放射線治療においても手術と同じ考え方である。

悪性黒色腫の放射線感受性の低さの理由づけを求めて数多くの論議があった。しかし、一時、有力であった低酸素細胞 fraction の増加に悪性黒色腫の低放射線感受性の本質を求める意見が力を弱め、細胞環境の変化よりも悪性黒色腫細胞自身にその原因があるとする考え方が再び有力になってきた。⁵⁾この事実を反映として、1 fraction の照射線量を200radとせず400~800radとした場合に、悪性黒色腫の局所制御率が向上する臨床成績が報告されている。⁶⁾⁷⁾⁸⁾

メラニン色素を産出して表皮に分布し、皮下組織を紫外線から保護してきた色素細胞は電磁放射線に対して抵抗性を示すのはむしろ当然であるかもしれない。

悪性黒色腫の放射線抵抗性が細胞の線量一生存確率曲線の肩の大きさに求められることが明らかになれば、高 LET 放射線は魅力ある治療手段になるはずである。もしこの仮定が正しければ、速中性子線よりもさらに LET の高い粒子線、すなわち重イオンによって悪性黒色腫の局所制御が向上するにちがいない。

しかし、悪性腫瘍を患者の求めに応じて上手に治すことががん治療の使命である。すぐれた治療手段についても必ず欠点と限界があるので、病気を治すことに関する自己主張が強すぎたはいけない。

速中性子線の特徴は、単独治療においても、また手術との合併療法のなかにも生かされつつある。それにつけても進行した症例があまりにも多い。悪性黒色腫を早期に発見し、症例毎に適切に対応できる手段と思想を広めることは、有効な化学療法の適用と共に重大事なのである。

7. 結 論

1975年11月から1983年3月までに30MeV (d → Be) 中性子線によって治療した悪性黒色腫54例の成績を評価して以下に示す結論を得た。

a. 皮膚の悪性黒色腫・新鮮症例21例について、速中性子線単独治療によって2/21、手術との合併療法によって17/21の局所治療が得られた。累積5年生存率は47%である。速中性子線の術前照射は悪性黒色腫の治療に関して適用されるべきすぐれた方法である。

b. 頭頸部原発の進行悪性黒色腫12例を速中性子線を用いて治療し、2例の長期生存例が得られた。

c. 皮膚、及び頭頸部に発生し速中性子線治療を行なった症例に現われた重篤な complication は1/31の比率であった。

参考文献

- 1) Dewey, D.L.
The radiosensitivity of melanoma cells in culture.
Brit. J. Radiol., **44**, 816-817, 1971.
- 2) Thomson, L.F., Smith, A.R. and Husuphrey, R.M.
The response of a human malignant melanoma cell line to high LET radiation. *Radiology*, **117**, 155-158, 1975.
- 3) 星野一雄, 川島勝弘, 平岡武, 久津谷讓 : 放医研サイクロトロンからの速中性子線の線量分布, 日本医放会誌, **37**, 67~74, 1977.
- 4) Nakamura, Y.
Treatment planning method in the use of the TDF biological concept in fast neutron therapy. *Nippon Acta Radiol.*, **38**, 950-960, 1978.

放医研における陽子線治療の臨床

森田新六, 恒元 博, 荒居竜雄
 (病院部) 石川達雄, 安藤興一
 古川重夫, 中村 謙, 久保貴利
 (臨床研究部) 大原 弘 (生理病理研究部)
 河内清光, 金井達明, 平岡 武
 (物理研究部) 赤沼篤夫 (東大)

Clinical Experiences of Proton Therapy at NIRS

Shinroku Morita, Hiroshi Tsunemoto Tatsuo Arai,
 Tatsuo Ishikawa*, Koichi Ando*, Shigeo Furukawa*,
 Yuzuru Nakamura*, Takatoshi Kubo*,
 Atsuo Akanuma†, Kiyomitsu Kawachi**,
 Tatsuaki Kanai**, Takeshi Hiraoka**,
 Hiroshi Ohara***

Division of Hospital

* Division of Clinical Research

** Division of Physics

*** Division of Physiology and Pathology

† Tokyo University, School of Medicine

Clinical trial of 70 MeV proton radiotherapy have been carried out since 1979 at NIRS. The characteristics of NIRS-proton are 70 MeV of energy, 38mm of beam range in the water, 'spot scanning method' for the irradiation technique, once a week of machine time, 40 Gy per 4 fractions in 4 weeks (TDF 120) as a standard irradiation dose, and so on.

Twenty seven patients (28 irradiated fields) were treated with proton by the end of October, 1984. They were consisted of 9 cases of skin

cancer, including a skin metastasis from breast cancer, 5 cases of soft tissue sarcoma, 3 cases of parotid tumor, one case of breast cancer, 3 cases of malignant melanoma and 7 cases of neck nodes metastasis. In total, complete regression was observed in 67%, salvage operation were performed in 7 cases (all were radioresistant cases), partial regression were observed in 2 cases. Only 2 cases had the severe late radiation complication.

From these preliminary results, we made the

conclusions such as follows; if the tumor was small, it was well controlled with the full dose of proton irradiation without any severe radiation complication, however, if the tumor was large or radioresistant, salvage operation was necessary for control of it. Severe radiation complication was only observed in 2 cases of recurrent cases who had previously irradiated.

1 緒言

放医研医用サイクロトロンによる粒子線治療は、速中性子線を用いて、昭和50年11月より開始された。速中性子線は酸素効果などの生物学的利点の特徴であり、難治性あるいは放射線抵抗性腫瘍の局所制御に優れた効力を認めることが出来た¹⁾。しかし子宮頸癌のクリニカル・トライラルで示された治療成績は、X線治療と大差ないものであった²⁾。これは現時点の速中性子線治療の線量分布の悪さが、従来の線量集中能力の優れた腔内照射の治療成績を越えることが出来なかったことを意味している。いかに優れた生物効果があろうとも、周辺臓器の放射線障害をおそれて十分線量の照射が出来ないのでは局所制御の最後の詰めで失敗してしまうということである。

一方陽子線は、生物効果こそないが、線量集中能力は全ての外照射放射線の中で最も優れており、局所に大線量を集中することで、局所制御を高め、周辺臓器の障害の発生を抑えることが可能、という特徴を持っている。一般に癌の治療で手術と放射線を比較したとき、癌の局所制御という点では、手術療法により確実性があるが、臓器の機能保存という点では、放射線治療が優れている。したがって陽子線照射で局所制御の確実性が高まるならば、患者の完全な社会復帰に関しては、この方がより質の良い治療法であると言えることが出来る。

放医研では昭和54年11月より陽子線治療を開始した。現在はエネルギー不足から治療症例数は多くないが、物理、生物実験、臨床の治療計画法などの基礎的事項の考察は確実に進展している。今回は現時点での経過につき臨床面での報告をする。

The irradiation dose of TDF 120 - 160 was well tolerable in the limited irradiation volume of previously untreated cases. We are now planning the energy up to 90 MeV, the beam will reach at 60 mm of depth in the tissue. So we are expecting that the deeper sheated malignancy are able to treat by our machine.

2 研究方法

a. 放医研陽子線治療の研究目的

1) 低 LET 放射線の線量分布の改善と癌の局所治療の関連性を追求すること。2) 陽子線照射技術、システム、技法の確立をめざすこと。

b. 照射の条件 (表1)

陽子線エネルギーは70MeV。陽子線の水中(生体内では均一な軟部組織)での飛程は38ミリ、したがって対象疾患は浅在性の腫瘍にかぎられる。汎用照射室内の治療室で水平ビームを利用するので、横向き、一門、固定照射となり、ビーム照準の際には、臥位の患者の位置・固定関係に多少の問題が生ずる。照射術式としてのスポット・スキャン方式³⁾は放医研独自のもので、その実用性・将来性は極めて優れたものである。ブロード・ビームを用いた照射術式も用意されているが、現在まで使用の機会がない。

表1 照射の条件

エネルギー：70 MeV
陽子線飛程：0 ~ 38 mm
横向き、一門、固定照射、 スポット・スキャン方式
マシンタイム：週1回、
基本線量配分：TDF 120
<u>TD 4 0 0 0 ラド / 4 回 / 2 2 日</u>

照射野の大きさは10×10ミリより200×200ミリまでで、10ミリ角のスポットが照射範囲を移動して、照射しない部位、倍量照射する部位など不正形照射野も自由に形成することが出来る。現在までの使用実績は、大半が50×50ミリ前後で最大が

140×120ミリの乳癌胸壁皮膚転移例，最小が25×20ミリの眼瞼腫瘍例であった。

陽子線は，加速エネルギーに従った深さでビームがびたりと止まり，側方散乱が少ない線量分布をもっているが，これは電子線と比べた場合，照射容積を著しく限局出来る点で優れている。したがって周辺臓器への影響が少なくなり，照射線量は正常組織の耐容量を越えて投与することが可能となる。放医研で定めた基本線量配分はマシンタイムの関係で，TD4000ラド，4分割，22日(TDF120)，週1回，1回1000ラドである。

表2

治療の手順

患者来院⇨ 臨床診断 (治療(照射)の前歴とStage分類)

臨床検査

診断的X-CT (腫瘍の局在)

⇩

第1治療日(木曜): 陽子線治療カンファレンス ①

(適応の決定, 治療方針, 治療計画, 治療条件)

⇩

型どり

ボアラス・固定器具作成 ,

治療用X-CT

⇩

第4治療日(月曜): 連絡会(医療, 技術, 物理, 生物, 各チーム合同)

⇩

第7治療日(木曜): check up X-CT (ボアラス, 固定具をつけて)

陽子線治療カンファレンス ②

(計画の確認, 患者OK, 計画OK, 用意OK, 変更?)

⇩

治療計画の入力

第8治療日(金曜): 照射

第14治療日(木曜): 患者follow up, check up X-CT

陽子線治療カンファレンス ③ 諸条件再考

c. 治療の手順(表2)

治療計画にはX線CT診断を十分に活用している。腫瘍の局在, 大きさ, 拡がり, 厚さ, 深さなどを, X線CTで測定する。局在は陽子線治療の適応を決める手がかりとなり, 大きさ, 拡がりには照射野の大きさや, ブロックの位置の指標となる。厚さはレンジ・モジュレーターで調節され, 深さはボアラスで調節される。

表2のような流れにしたがって遂行され, 第8治療日に第1回目の照射が行なわれる段取りとなる。

3 結果

a. 症例(表3)

昭和54年10月より59年10月迄に陽子線照射を行った適応症例の一覧表を表3に示す。症例数は27例, 照射部位は28部位である。症例の適応対象は, 陽子線の加速エネルギーの関連上, 浅在性の腫瘍にかぎられている。一般に, このような腫瘍は最初から陽子線の適応と考えられる例は少なく, 手術療法, あるいは電子線照射の適応と考えられる症例が多い。したがって照射方法で

はブースト照射(電子線や中性子線照射後の追加照射)や既往に照射歴のある再発症例の単独照射が多かった。陽子線単独照射例は11例, ブースト照射例16例, 中性子線とのミックス照射例1例であった。照射線量は, 陽子線単独照射例では規定通り(TDF120)に照射したのが2例, それ以外はむしろ抑え目であった。ブースト照射例ではTDF160(10,000ラド相当)迄照射したのが2例あり, その他も多目の線量であった。

b. 治療成績(表4)

今回の照射効果判定は, 腫瘍の局所制御状況お

陽子線治療患者

(S54年10月~59年10月, 放医研)

病歴番号	氏名	年齢	病気部位	照射方法	線量TDF	反応スコア		転帰
						腫瘍	皮膚	
1	53214	三〇栄	64皮膚Ca 男	N(E)→P	8 0	2	3	CLLを合併 cryosurgery
2	53376	山〇徳〇	78耳下腺Ca 男	E,N→P	1 4 0	ope	3	良好
3	50054	小〇節〇	63線維Sa 男	E→P	8 7	1	2	死亡6ヶ月(再発転移)
4	53697	染〇芳〇	80線維Sa 男リンパ節	P	40Gy/4f/22d 1 2 0	1	3	
5	53748	八〇の〇	60耳下腺Ca 女	N→P	1 0 0	ope	3	良好 聴力低下(?)
6	53775	高〇き〇	70乳Ca 女胸壁再発	P	26Gy/2f/8d 1 0 6	1	3	生存 前回治療部潰瘍
7	53898	河〇紀〇	57耳下腺Ca 男	N→P	1 0 0	1	2	良好
8	53890	益〇一	57悪性黒色腫 男	N→P	1 3 3	ope	3	良好
9	54180	小〇エ〇	54乳Ca 女胸壁再発	P	26Gy/2f/8d 1 0 6	1	3	良好
10	53877	政〇元〇	77舌Ca 男リンパ節	E→P	1 2 0	1	3	死亡2ヶ月(他因)
11	54303	木〇幸〇	42乳Ca 女胸壁再発	E→P	1 2 0	1	3	他部位に再発 化学療法
12	54340	柏〇い〇	53甲状腺Ca 女リンパ節	P	24Gy/3f/15d 7 2	1	3~4	患側腕の脱力 (神経麻痺)
13	54395	生〇忠	62皮膚Ca 男	P	40Gy/4f/22d 1 2 0	1	3	死亡3ヶ月(転移)
14	54486	加〇は〇	59皮膚Ca 女	P	30Gy/3f/15d 9 0	1	2	良好
15	53972	大〇広	26線維Sa 男	P	30Gy/3f/21d 8 0	1	4	難治性潰瘍
16	54765	山〇喜〇	73悪性線維性 男組織球腫	N,P>Mix.	1 3 0	1	1	肺転移
17	54704	有〇雪〇	36乳Ca 女胸壁再発	P(E)	28.8Gy/4f/28d 7 5	1	2	他胸壁に再発 (電子線照射)
18	54871	山〇友〇	72悪性黒色腫 男口唇	X→N→P	1 2 8	ope	3	死亡(転移)
"	"	"	" リンパ節	"	1 2 8	ope	2	
19	55011	露〇仁	7平滑筋Sa 男	P	20Gy/2f/8d 6 0	ope	3	術前照射 良好
20	55032	峰〇照〇	83口腔Ca 女リンパ節	X→N→P	1 6 0	1	1	良好
21	51155	村〇孝〇	46乳Ca 女胸壁再発	E→P	8 1	1	2	良好
22	55189	鈴〇は〇	75下咽頭Ca 女リンパ節	X,N→P	1 6 0	1	1	良好 気管切開
23	55524	川〇栄〇郎	71悪性黒色腫 男腫	N→P	1 4 0	ope	3	良好
24	54976	岡〇貞〇	80喉頭Ca 男リンパ節	N→P	1 2 8	1	2	死亡(原発)
25	55721	志〇か〇	59乳Ca 女乳房	γ→P	1 4 0	1	3	
26	54598	思〇喜〇江	65乳Ca 女胸壁再発	P	40Gy/5f/36d 1 0 5	1	3	
27	55243	齊〇茂	71滑膜Sa 男左大腿再発	P	30Gy/2f/8d 8 1	3	2	

表4 陽子線 (70MeV) 治療成績

27症例, 28部位

(昭和54年~59年, 10月 放医研)

疾患	照射部位数	CR	Salvage ope.	PR	LE
皮膚癌*	9	8		1	
乳癌	1	1			
軟部組織肉腫	5	3	1	1	1**
耳下腺癌	3	1	2		
メラノーマ	3		3		
リンパ節転移	7	6	1	1	1**
計	28	19	7	2	2

* : 転移乳癌を含む。

** : 放射線治療後の再発症例

CR : Complete regression (score 1)

PR : Partial regression (score 2, 3)

LE : Late effect (score 4)

よび正常組織の障害の程度で示された。疾患別に考察すると、皮膚がん(乳癌の皮膚転移例を含む)9例のうちCR(Complete regression), スコアー1, が8例, PR(Partial regression), スコアー2と3, が1例。乳癌1例はCR。軟部組織肉腫5例ではCR3例, PR1例(短期経過観察中), 手術1例(術前照射例)。耳下腺癌3例のうちCR1例, 手術2例。悪性黒色腫3例は全例手術施行。リンパ節転移例7例のうちCR6例, PR1例, 手術1例であった。全体のCRは19例(67%), 手術を必要としたもの7例(全例が放射線抵抗性腫瘍), PR2例であった。

正常組織の反応は表1のスコアーをみてもわかるように, スコアー1(放射線障害なし)3例, スコアー2(軽度の一過性障害で治療を必要としない)8例, スコアー3(中等度の持続性障害で内科的治療を要する)15例(54%), スコアー4(高度の持続性で外科的治療を要する)2例であった。スコアー5(致命的障害)はなかった。スコアー4の症例は既往に根治線量の照射歴があり, 組織の耐容量の極端に低下していた例であった。

c. 70MeV 陽子線の適応症例 (表5)

以上の結果から, 70MeV 陽子線の適応症例を表5のごとくまとめた。原発がんとして現在迄の治療実績疾患が選ばれているが, この他に考えられる疾患としては, 乳癌(現時点ではT1, エネルギーの上昇後十分の深達度が得られればT2

迄), 網膜芽細胞腫(子供の患眼固定などのむづかしい問題はある)などがある。

d. TLD 測定結果 (表6)

表1の症例23は右踵の悪性黒色腫である。速中性子線で広範囲に照射(TD1320ラド, 12分割, TDF82)した後, 陽子線を局所に絞って追加照射した。(1600ラド, 2分割, TDF48)。陽子線は踵に垂直に照射されたが, 骨への照射をさける目的で, 22ミリの水ボーラスを用いた(X線CTで腫瘍及び皮下組織の厚さを16ミリと測定した)。

表5 70MeV陽子線の適応症例

a. 原発がん

- 1) 皮膚がん T3迄の原発腫瘍
P, N → P (boost)
- 2) 耳下腺がん 原発, 術後残存
- 3) 軟部組織肉腫, 原発(根治, 術前)
術後残存.
- 4) 悪性黒色腫. Salvage ope. (機能温存)

b. 再発がん

- 1) 乳がんの皮膚転移 胸壁, 電子線との効果比較
- 2) 転移性リンパ節 N1,
N3, X, N → P (boost)

ボースの内側に表6の図のごとく TLD 素子を
設置し、陽子線照射を実測した。表6に実測値を
示した。初回治療では腫瘍の中心に予定線量の

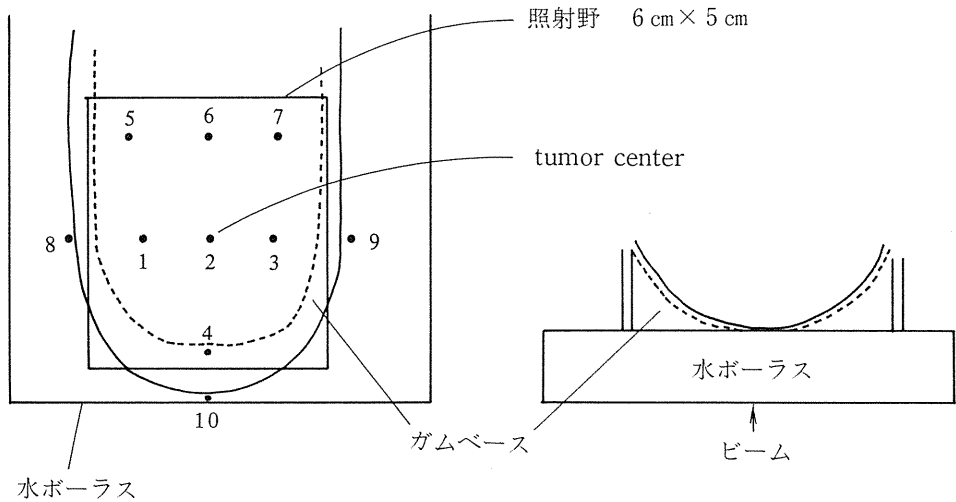
98.9%が照射されている。更に1週間後の第2回
目の照射でも、同様の数値で再現性のあることが
確認された。

表6 症例 23 (55524) TLD測定値

(測定者：放医研物理 川島勝弘)

陽子線照射日	58年11月4日	11月11日
照射線量	800 (rad)	800 (rad)
TLD NO.	実測値	実測値
1	769	805
2	826	762
3	779	803
4	593	592
5	685	699
6	718	727
7	750	707
8	33.4	351
9	0.4	34
10	7.7	73

TLDのNO.と位置



4 討論

放医研の陽子線は加速エネルギーが十分でなく、
対象疾患もかぎられているため、まだ症例数が少
ない。したがって臨床結果として結論を出せる段
階ではない。しかし個々の症例の臨床経験は真に
貴重なものであり、これらを踏まえて次への進展

が期待されているところである。しかし現時点で
の印象を述べるならば、陽子線治療の臨床効果は
次のごとくである。1)以前に照射歴のない症例
(新鮮あるいは再発例)ならば、線量を十分照射出
来て、高い局所制御効果と、低い障害発生頻度を
示すことができる。2)以前に照射歴があり、組織
の放射線耐容量の低下している症例では、抑え目

の線量の照射で現在のところ局所は制御されているが、きびしい障害を伴っている例が多くみられる。3)放射線抵抗性腫瘍の悪性黒色腫や耳下腺癌では、十分量の照射でも局所は制御されず、残存腫瘍の手術的切除を必要とする。

放医研の将来計画は次のごとくである。1)陽子線のエネルギーが90MeVに増加されること。この場合のビームの深達度は水中64ミリとなるので、対象疾患も現在よりはもう少し深在の腫瘍に上げられ、腫瘍の大きさもT2まで含まれる。頭頸部腫瘍のほとんどや、一部の皮下腫瘍、あるいは大きな転移性リンパ節も照射可能となってくる。2)地下照射室での垂直ビーム照射。現在のビームポートは横向きな、寝た位置の患者の固定、照準には多少の不便さがある。むしろ水平ビームでは坐位の方が照準しやすいが、患者の体位の中で一番安定して動きの少ないのは仰臥位であり、垂直ビームの場合は現在より容易でかつ正確なビーム照準が可能になってくる。

このためには今より一層正確な target volume の診断を X 線 CT, NMR, ポジトロン CT などを駆使して行い、更にビーム照準のための微細なずれもゆるされない患部の固定法や、治療計画から照射迄の一連の流れを確立させねばならない。3)物理研究部の開発する三次元スポットスキャン法による照射の実現に努力すること。

梅垣 (1983)⁴⁾による放射線治療の将来予測では現在の低 LET 放射線治療は理論的にはすべて陽子線治療におきかえることが可能で、特に早期癌に適応されるのがよいという。この考えを参考にして陽子線治療の最終目的を推測すれば、1)早期癌の治療をして臓器の機能保存を図ること。2)進

行癌の治療では、他放射線、例えば中性子線などの照射後ブースト照射として十分線量を照射して癌の完治をめざすことであろう。

重イオン粒子線治療は速中性子線と陽子線の長所を組み合わせ理想的な放射線として、我々の目標となっている。更にエネルギーが高くなった場合の陽子線や、重イオン粒子線では体の深部の腫瘍に照射する必要が生じ、治療計画やビーム照準の一層の正確さ、確実さが要求される。そのためには現在行っている陽子線治療技術の種々の考察が非常に重要であり、おろそかには出来ないことである。

文献

- 1) 恒元 博
速中性子線治療の臨床評価
日医放会誌, 42, 823-847, 1982.
- 2) 森田 新六, 荒居 竜雄,
恒元 博, 笠松 達弘,
近江 和夫, 福久 健二郎
速中性子線照射をした子宮頸癌症例の組織型分類と局所制御の関連性。
癌の臨床, 30, 1280-1284, 1984.
- 3) 河内 清光, 金井 達明,
松沢 秀夫, 中村 譲,
稲田 哲雄
スポット走査法を用いた陽子線治療装置。
日医放会誌, 42, 467-475, 1982.
- 4) 梅垣 洋一郎
癌診療における放射線治療の寄与と将来予測。
放射線医学大系, 30, 39-49, 1983.

粒子線治療に必要な病巣診断法に関する研究 (総括)

飯沼 武(臨床研究部)

1. 緒言

本研究は正確な線量分布を投入できる粒子線治療のための精度のよい病巣診断法を確立することにある。より具体的には、当時、本格的な実用化が始まった全身用 X 線 CT 装置を治療計画に導入することが計画された。本研究では X 線 CT 装置自体の性能評価に関するものとその CT 装置を用いた治療計画システムの試作とその臨床利用の概略を述べる。

2. X 線 CT 装置の導入と性能評価

筆者らは1973年の X 線 CT 発明以来、画像再構成処理の理論を中心に検討を続けていたが、本特別研究の開始に際して、放射線治療計画における X 線 CT の重要性を十分認識していた。本サブ・グループ設置の目的は放射線治療に有用な X 線 CT の選定、導入とその治療計画への応用であった。

がんの放射線治療計画としては頭部用ではなく、全身用 X 線 CT の導入が決められたのは勿論であるが、スキャン方式として第三世代とするか、第四世代とするかについて検討が進められた。当時は X 線 CT 像を用いて治療計画を実施できるシステムは極めて少なく、最終的には治療計画のプログラムを持ち、後述する患者指示用ビーム・ポインタシステム (BPS) を共同研究で試作するという条件で、Pfizer 社の CT0450 (第四世代) を導入した。CT0450は600個の BGO シンチレーション検出器を輪状に固定配列し、X 線管が扇ビームを放射しつつ、連続回転する方式で、スキャン時間最短 5 秒の当時としては最新鋭の装置であった。

我々が最初に行った仕事は X 線 CT の性能評価に関する基準を作成し、日本全国に統一的な性能を維持できるよう勧告することであった。その成果として、日本医師会雑誌 VOL.88, No.8 PP.759

-771, 1982に「X 線コンピュータ断層撮影装置の性能評価に関する基準(第2次勧告)」を発表した。その中で、とくに重要なものとして X 線 CT の低コントラスト分解能を測定する新しい材質を考案し、それを用いたファントムを作成した。これについては後出の遠藤の論文に詳しい。

3. ビーム・ポインタシステムの試作とその応用

本研究で CT0450 を導入した1979年当時は X 線 CT 像を直接、放射線治療計画に利用し得るシステムは殆どなかったので、我々は本 CT の導入に当たり、次のような条件をつけることにした。

(1) X 線 CT 装置の CRT 表示装置で、X 線 CT 像上に治療計画がマン・マシン相互作用のもとで行えること。(2)その治療計画にもとづく放射線ビームの入射位置を患者皮膚面に直接、マークするシステムを附設すること。(3) X 線 CT 像の治療計画後に必要とあれば、線量分布図を計算して、重ねて表示できるようにすることの3点である。

以上をもとに、後出の中村の論文に詳しいビーム・ポインタ・システム (BPS) のハードウェアとソフトウェアの研究が行なわれた。BPS の内容は後述の論文にゆずるとして、開発の考え方を中心に述べる。X 線 CT 像は横断面の断層像であり、本質的に放射線治療計画を立案するのに適している。そこで、癌病巣を撮像した後、X 線 CT 像上で、医師が標的容積をライトペンなどで指示すれば、それに対応した治療ビームの入射方向、照射野、門数などが、X 線 CT 像と標的容積を視覚的に判断しながら決定できるようなソフトウェア体系を X 線 CT に組みこむことにした。また、必要とあれば、治療ビームの条件が決まった段階で、線量分布計算も行えるようにし、視認による最適化の参考とする。これは各横断面毎に 3 次元的に表示され、医師によって確認されるようにした。

このようにして行った最適な治療計画で決まる治療ビームの入射位置を各横断面毎に患者の皮膚

面にマークすることを目的とし、X線CTにヘリウム・レーザのポインタをもつ3次元移動ロボットを取りつけた。このポインタはCTの計算機の指示で、3次元的に移動し、レーザー・ビームを指向でき、治療ビームの入射方向をシミュレートし、患者の皮膚面を照射する。術者はそのレーザーの点にマークを手でつけることによって終了する。このシステム全体がBPSである。

我々は理想的には、X線CTと治療用のライナックをオン・ライン結合し、CT像での治療計画の結果が直ちに、ライナックの駆動制御用計算機の入力となり、CT上の患者ベッドがライナック

に移動して、照射が開始できることを考えていたが、X線CTとしては診断上の用途も多くある上、最初の試作でもあるので、BSPによって経験を積むことにした。

最後に、本研究を終えるに当たり、Pfizer CT0450はメーカーが業界から手を引いたため、製造中止となったので、5年間のリース終了と共に新しい機種に更新されることになり、BPSの開発研究に終止符が打たれることになった。しかし、我々としては世界でも最も早くX線CTによる放射線治療計画システムを手がけた経験を今後の新しいシステムに生かしていく考えである。

CT画像を用いた粒子線治療計画システム

中村 謙, 遠藤真広, 飯沼 武
 古川重夫 (臨床研究部)
 宍戸文男 (秋田脳研)
 恒元 博, 青木芳朗
 荒居龍雄 (病院部)
 村上優子 (秋田大学)
 久保田進 (筑波大学)

Patient Beam Positioning System for Treatment Planning of Particle Beam Therapy Using CT Images

Yuzuru Kutsutani-Nakamura, Masahiro Endo,
 Takeshi A. Iinuma, Yuko Murakami**, Yoshio Aoki*,
 Susumu Kubota***, Shigeo Furukawa, †Fumio Shishido,
 Tatsuo Arai* and Hiroshi Tsunemoto

Division of Clinical Research

* Division of Hospital

** Akita University Medical School

*** Tsukuba University Medical School

† Research Institute for Brain and Blood Vessels Akita

Computed tomography (CT) provides information about patient contours and localization of both tumor and sensitive normal structures, and is expected to significantly improve the accuracy of calculated dose distributions in treatment planning. Therefore, most whole body CT scanner systems commonly include software for dose distribution calculation in treatment planning. But it is usually impossible to mark treatment parameters, such as the beam directions, corners of radiation fields and the center

of tumor, on the skin surface of a patient.

We have developed a new optical positioning apparatus (OPA) and attached it to a commercial CT scanner (Pfizer/AS & E model 450). We have also developed an operation software for consistently carrying out treatment planning using CT images and for marking the determined treatment parameters on the patient skin surface for fast neutron beam therapy containing conventional photon therapy. It was named the patient beam positioning system (BPS).

The OPA is an optical apparatus which can irradiate a laser spot beam for any direction on the patient's skin surface. Four parameters are needed to control the OPA. The source position of the light spot beam can be rotated around the central axis of the gantry on the transaxial plane (α rotation) and it can be translated in the direction of the central axis (z translation). The light spot beam can be aligned in any direction by two axis rotation of tilt angles on the transaxial plane (β rotation) and on the longitudinal plane (γ rotation). α of the rotation angle is within $\pm 100^\circ$ and z of the translation length is 0–300 mm. β of the tilt angle on the transaxial plane is within $\pm 120^\circ$ and γ of the tilt angle on the longitudinal plane is within $\pm 45^\circ$.

1. 緒言

放射線治療の重要な治療技術は癌病巣に線量を集中させ、周囲の正常組織への線量を最小にした線量分布（以下この線量分布を最適線量分布という）で精度よく照射し、癌を治療させることにある。速中性子線などのような粒子線治療においては photon を主体とした従来の放射線治療に比べより高い精度の治療技術が要求される。

近年 X 線 CT が出現し、①癌の診断および病巣の位置、拡がり、②体輪郭および病巣周囲臓器の位置、輪郭、更には③組織の不均質性などの定量化した情報を含んだ CT 画像を利用できるようになり、CT 画像を放射線治療計画に利用し、より精度の高い放射線治療を行うことが可能となった^{1)–9)}。

そこで CT 画像のもつ高度の定量化した情報を基に、CT のコンピュータを利用して治療計画用ソフトウェアおよびハードウェアを作成し、CT に組み込み、治療計画の機能をもたせ、現状の放射線治療計画にも十分利用でき、しかも速中性子線などの粒子線治療計画用 CT を開発するための第一歩としての治療計画システムの開発を試みた。すなわち、現在の全身用 X 線 CT には CT 画像を直接利用して線量分布計算を行うプログラムが開発され、CT に組み込まれつつあるが^{9),10)}、決定した照射条件を患者に位置決めする付帯装置がなく、直接患者にマークすることは不可能であるので、CT 用位置決め装置を試作して CT に付設さ

The OPA is connected with the computer system (DEC PDP LSI-11) of the CT. By observing CT images on the CRT screen of the CT console, target volume is defined, and field size and beam direction of each beam are decided enclosing the target volume by interactive operation.

In this report on the first version of the software, the center of tumor, and the central beam axes and the four corners of the rectangular field are marked on the skin by the OPA. The spot size of laser beam is about 6 mm and total accuracy of hardware for marking on the skin surface is within ± 2.5 mm. Clinical work using the BPS has been started.

せ治療計画を行うビームポインタシステムを作成した。

本報ではビームポインタシステム作成の基本的考え方およびシステムの概要について述べる。

2. 研究方法

a. ビームポインタシステム基本設計

まず、CT 画像を用いて治療計画を行うビームポインタシステムを作成するうえでの基本方針を示す。

ビームポインタシステムの基本システムには、CT (Pfizer/AS&E 全身用 CT モデル450) およびそのコンピュータシステム (DEC LSI-11) を使用し、照射条件を患者に位置決めするための CT 用位置決め装置を新たに作成し、CT に付設させ、撮影した CT 画像を直接用いて治療計画を行い、決定した照射条件を患者に位置決めするまでを一貫して行うソフトウェアを作成する。操作は CT のオペレーションコンソールを用い、CRT に表示した CRT 画像をみながら対話形式で治療計画を行う。患者に位置決めする照射条件は各ビームの線源位置からのビーム中心軸および照射野コーナ、ならびに病巣中心の前 (上) 方点および左右の側方点で、本報で用いる照射野は矩形照射野を対象とする。

次に CT 画像を用いて治療計画する際の基本的考え方を示す。撮影された患者の CT 画像と治療装置の線源との相対的位置関係は Fig 1 に示す関係にあると考える。すなわち、CT 画像は通常は

患者の体軸方向に対して垂直に、しかも平行に並んでいて線源はその周囲にあり、ビーム中心軸は病巣中心を通り、線源位置は病巣中心を通る平面上にあってしかも病巣中心から用いる治療装置および照射法に応じた線源-病巣間距離 (STD) にある。CRT に CT 画像とあわせ表示されるビーム中心軸および照射野、ならびに照射条件を患者

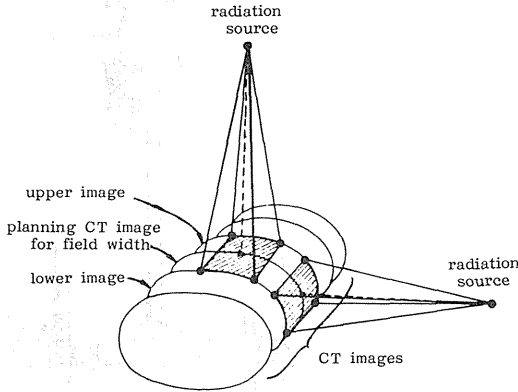


Fig. 1 CT を用いた治療計画における患者の CT 画像と治療装置の線源との位置関係

に位置決めする際はこれらの照射条件が、Fig.1に示す立体的位置関係にあるものとし、あたかもこの線源位置から照射されているように表示され、マークされる。

b. 位置決め装置の設計・製作

位置決め装置は照射条件を精度よく患者へマークすることを基本に考え、照射条件を 1 点 1 点光線でマークする方式を採用し、基本動作パラメータは Fig. 2 に示す 4 つのパラメータにより行う。すなわち、①光源位置を患者横断面内を半径 (r) で回転し (α という)、かつ②患者の体軸方向に並進し (z)、さらに③光線の照射方向を 2 軸、横断面方向 (β) および縦断面方向 (γ) に回転する 4 つである。

患者へのマークは患者の上方から左右100°の範囲を安全に、しかもすべての照射条件について行え、しかも患者体表面上での指示精度を ± 1 mm にすることを設計目標とした。各動作パラメータはパルスモータで動作させることとして、その動作条件を Table 1 に示す。

Table 1 第 1 表 光学的位置決め装置の動作パラメータとその動作条件

パラメータ	動作範囲	1ステップ当りの実動作
α	-2000~2000ステップ (-100°~100°)	0.05°
β	-2400~2400 (-120°~120°)	0.05°
γ	-900~900 (-45°~45°)	0.05°
Z	-240~0 (-30 ~ 0cm)	1.25 mm

但し光源の回転半径 (r) 60cm

top view

side view

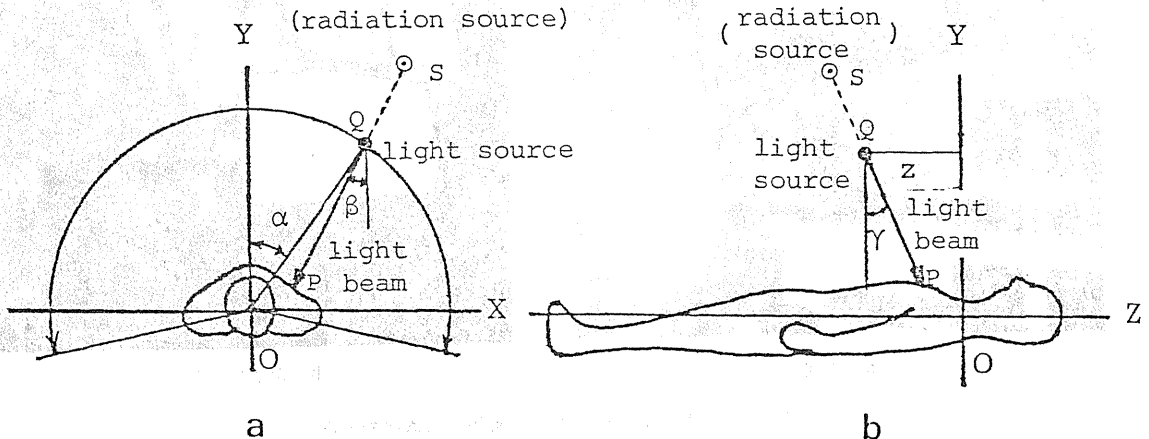


Fig. 2 光学的位置決め装置の基本動作パラメータ

光学的位置決め装置は光学ヘッド部とその駆動部とからなり、光学ヘッドは He-Ne レーザを光源にもち、レーザ光をファイバグラスで導き、ファイバヘッドから光線として照射される。設計され

た光学的位置決め装置の構造図を Fig. 3 に示す。CT に取り付けられた光学的位置決め装置の外観図および光学ヘッド部をそれぞれ Fig. 4 (a) および (b) に示す。

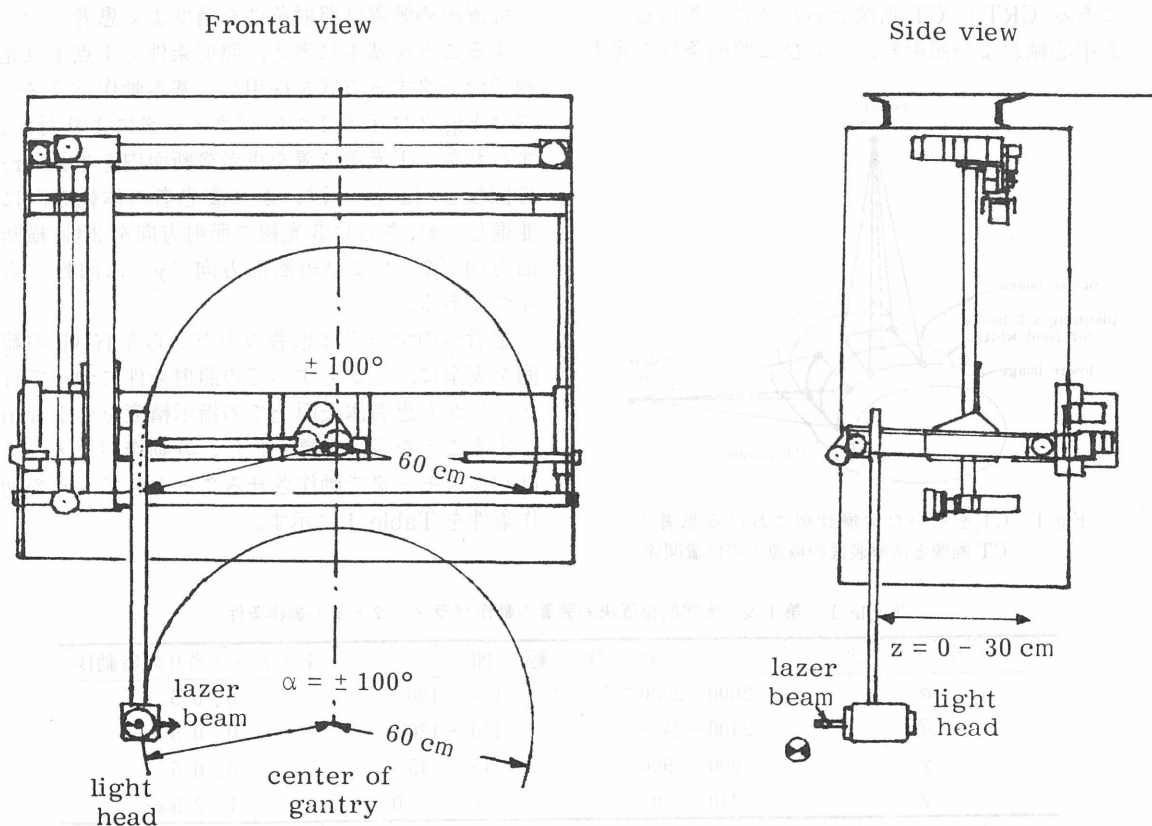
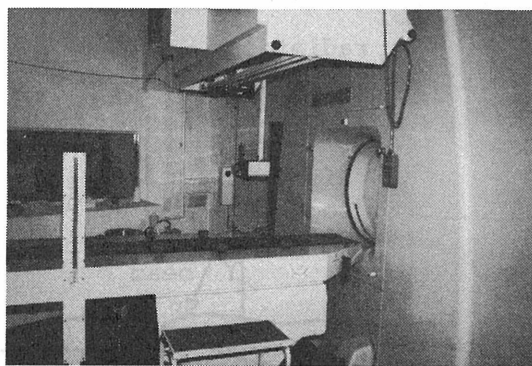
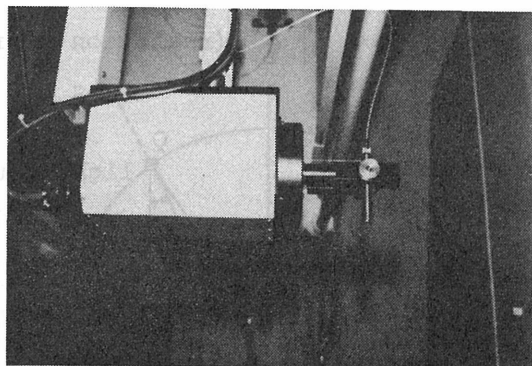


Fig. 3 光学的位置決め装置の構造図



(a) 外図,



(b) 光学ヘッド

Fig. 4 CT に取り付けられた光学的位置決め装置

c. ビームポインタシステムの操作法

ビームポインタシステムによる治療計画の操作手順を Fig. 5 に示す。

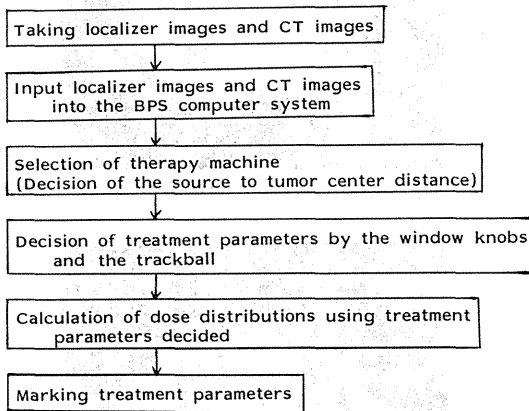


Fig. 5 ビームポインタシステムの操作手順

1) CT により撮影された病巣部の CT 画像およびローカライザ画像 (スキャノグラム) を登録する。CT 画像撮影のスライス位置 (Cut position) を入力する。CT 画像の登録の際、病巣領域の両端画像および病巣の拡がり最大となる CT 画像を照射野決定画像として指定する。病巣領域の体軸方向の両端画像は照射野縦方向の上限および下限画像となる。照射野決定画像は横照射野の決定に使用される。

2) 治療装置を選択する。使用する治療装置の STD はあらかじめ入力されており、線源位置は縦照射野の中心の面上にあり、3) で入力される病巣中心から距離 STD の所にある。CT 画像上に表示される照射野はあたかもその線源から照射されているように表示される。

3) 登録された照射野決定画像を CRT に表示し、照射野およびビーム方向等を CT 画像に重複表示し、病巣領域に適する照射野をあらかじめ定められた照射術式により設定する。線量分布計算が必要な場合は CT に組み込まれた線量分布計算プログラムを用いて行い、計算に時間を要する場合は患者の皮膚面に基準点をマークし、患者を撮影台から下ろす。照射条件が決まった段階で再度患者を撮影台にのせ、基準点に合わせる。必要があれば CT を撮影し再チェックする。

4) 決定した照射条件を患者体表面上に光学的位

置決め装置を用いてマークする。

d. 照射野の決定法

本方式による照射野マークは矩形照射野とし、各門の照射野コーナは 4 点あり、照射野の縦方向は体軸を、横照射野は体軸に直角方向となっている。

1) 縦照射野

縦照射野は上限および下限画像の撮影位置から決定される。さらにローカライザ画像を CRT に表示し、縦照射野の上限および下限位置をノブにより入力する方法と、上限画像の撮影位置と縦照射野をキーにより数値として入力する方法も可能である。

2) 横照射野

横照射野の入力方法を Fig. 6 に示す。まず、① CRT に照射野決定画像を表示し、②病巣中心をトラックボールにより入力する。次に③ビーム方向 (中心軸) は病巣中心を回転中心にし、ノブ (mean) により入射角を入力する (Fig. 6 (a))。④照射野はノブ (width) を回転することにより照射野の幅を開閉し、ちょうど病巣領域と思われる位置を指定する (Fig. 6 (b))。

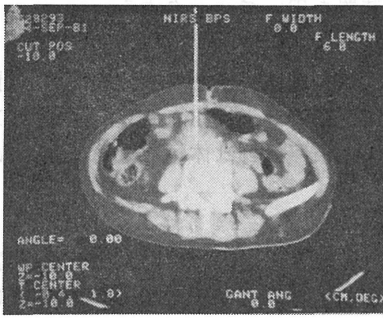
以上の操作は CRT を見ながら対話形式で行われる。設定した照射野は数値として CRT に表示され、その値を参考にしながら設定できる。

多門照射の場合は以上の操作を繰り返す。2 門目および 3 門目が入力された例を Fig. 6 (c) および (d) に示す。マークの最大門数は 3 門、またマークできる範囲は機械的仕様から患者横断面の上方からの回転角約 $\pm 100^\circ$ までである。

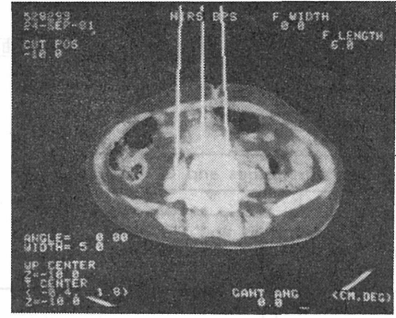
3) 照射野の確認

照射野決定画像を用いて設定した各門の入射角および照射野を他の CT 画像上に表示してその適否を確認する。すなわち、各 CT 画像上に表示された照射野内に完全に含まれない場合は、病巣中心位置を変えたり、照射野を広げたりして修正する。照射野決定以外の CT 画像へ照射野を表示した例を Fig. 7 に示す。

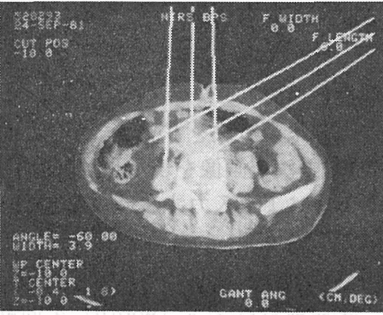
Fig. 7 (a) および (b) は病巣中心から 1.0 cm 上または下の CT 画像を、(c) は照射野端、すなわち上限画像を、(d) は照射野上限画像より 1.0 cm 上方、すなわち照射野外の CT 画像をそれぞれに示す。Figs. 7 (a) および (b) は病巣が完全に照射野内に含まれており、(c) はビーム方向からみて、病巣中心から下方のみが含まれているが、



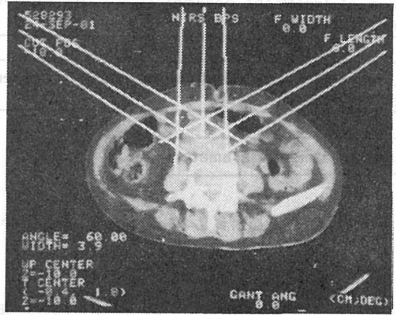
(a) 1 門目のビーム中心軸の入力,



(b) 同照射野の入力 (1 門目の設定),

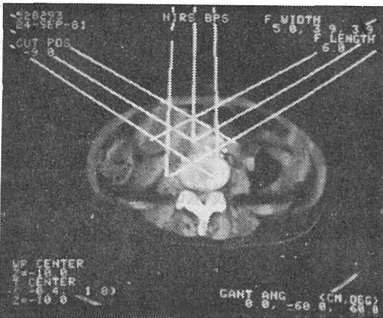


(c) 2 門目の設定,

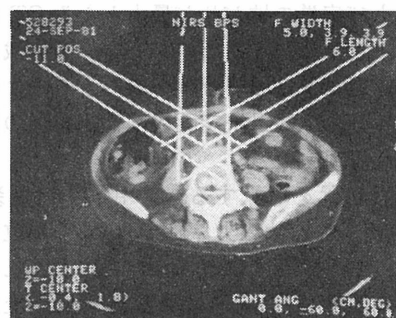


(d) 3 門目の設定

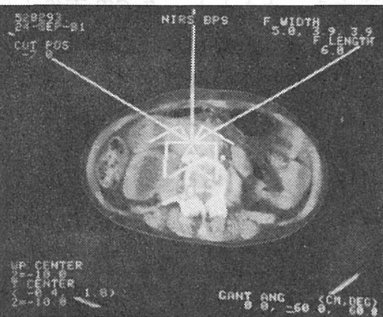
Fig. 6 照射野決定画像を用いてビームの入射方向 (中心軸) と照射野を設定する手順



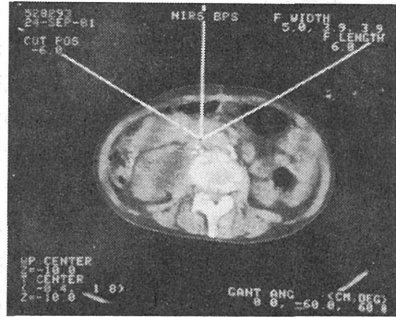
(a) 照射野決定 (中心) 画像 1 cm 上方,



(b) 同 1 cm 下方,



(c) 照射野上限画像,



(d) 上限画像 1 cm 上方 (照射野外の画像)

Fig. 7 設定した 3 門のビーム方向と照射野を他の CT 画像に表示し, その適否の確認

表示は一部分のみ表示されている。(d)は照射野外のためビーム中心軸のみ表示されている。

e. 照射条件の患者への位置決め

患者に位置決めされる照射条件は、前述したように病巣中心の前方点および左右の側方点、ならびに各門のビーム中心軸および4つの照射野コーナである。それらの各点に対する光学的位置決め装置の4つの動作パラメータは次のように決められる。

まず、Fig.2に示すように体軸方向をZ軸とし、その横方向をX軸、縦方向をY軸とする。次にマークする点(P)と線源(S)とを結び、Z軸の周りに半径60cmの円筒を作り、直線PSとの交点をQとする。直線QPの下方からのフレ角が β 、Qと原点(O)とを結び直線QOのY軸からのフレ角が α 、QのY軸からの距離が z 、直線QPのY軸からのフレ角が γ とそれぞれなる。

これらの動作パラメータは自動的にコンピュータで計算され、目的とする点がファイバーヘッドから発せられるレーザ光線により指示され、体表上の点をマジックインク等でマークする。光学的位置決め装置により患者体表面にマークされている状況をFig.8に示す。皮膚面でのレーザ光は幾分拡がり約6mm ϕ である。マーク終了後必要があればマークされた照射野等にカテーテル用のキーファ線等を張り、CT画像を撮影し確認する。

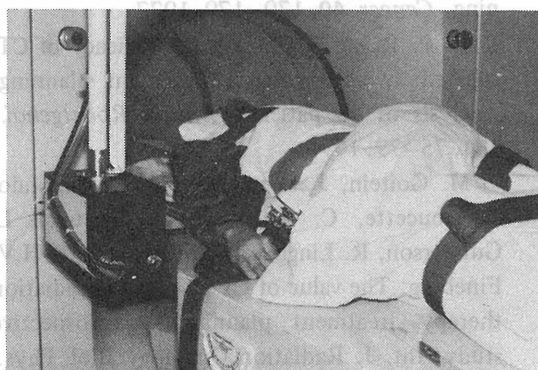


Fig.8 光学的位置決め装置を用いて照射条件を患者体表面にマークしている状況

3. 結果および考察

製作されたビームポインタシステムによるマークの総合精度は、現時点ではCTガントリー中心

軸上で設定値に対し $\pm 2.5\text{mm}$ で設定可能である¹²⁾。光学的位置決め装置自体の指示精度は、Table 1に示した動作パラメータの値から、設計目標である皮膚面上の値 $\pm 1\text{mm}$ と少し離れた値が得られているが、設計目標値より幾分悪いのは、CTおよび撮影されたCT画像の絶対座標に対する光学的位置決め装置の動作パラメータの据付誤差が含まれるからで、その精度を上げることにより設計目標値に達するものと考えている。

ビームポインタシステムを用いた治療計画に要する時間は約50分である。すなわちCT画像の撮影に1cm間隔で10スライス程度撮影するものとして15分、照射野設定の治療計画に15分、1門当りのマークに5分程度を要する。線量分布計算が必要な場合にはさらに20分程度の時間を必要とする。本システムではデータの転送に他の媒体を介することなく、CTコンピュータ内で行えるので結果的には時間の短縮につながると考えている。時間短縮のためにはより臨床経験を積み、操作の簡易化を図り、さらにソフトウェアの改善が必要である。またマークを一連の操作として行わずに別に分けて行えば、患者が撮影台上にいる時間はCTの撮影と照射条件をマークする時で、しかも別々に行えるので患者への負担はより軽くなる。

照射野のマークは患者の上方から左右100°の範囲内が可能であり、それ以上の角度では撮影台の天板により不可能である。こうした範囲外の角度での照射野のマークを行いたい場合は、病巣中心に対し180°回転した反対方向にマークをし、照射する際治療装置のガントリーを逆に180°回転して行う方法を採用している。¹⁾ 近半導体管の内面測速(速中性子線治療においてはSTDを200cm程度の長い距離を用いている。通常のX線シミュレータでは、4倍の電流値を必要とし、それに比べ、本システムではSTDに関係なくあたかも線源位置から照射されているように位置決めすることがができる。また速中性子線単独照射のみならずX線との併用照射も行われており、STDが異なってもそれらのことを自動的にコンピュータが計算し、それに適した位置決めが行える。

次にCT画像を用いた治療計画の問題点として、横照射野に比べ縦照射野の精度が悪いことがあげられる。CTの撮影間隔をより狭くする方法によりある程度解決できるが、撮影枚数が増し撮影時間が長くなる。画質の良いローカラライザ画像を併

用する方法が考えられる。縦照射野の入力の際、ローカライザ画像を用いる方法および任意に数値で入力できる方法も取り入れた。また患者病巣部のCT撮影の体位について治療照射時と同体位でなければならないが、撮影とマークする時の時間による変動、呼吸による動き、さらに基準点による患者設定の再現性などを考慮したマークは当然考慮しなければならない問題であり、今後の課題と考えている。

最後に光学的位置決め装置について述べる。位置決め装置を作成する際照射条件を精度よくマークすることと同時に、マークの際の患者との衝突、CT撮影の際の支障等の配慮から天吊型とし、光学ヘッドの回転半径(r)は60cmとなり、駆動機構は大きく、重量も重く(約300kg)なった。また指示精度をあげるためにパルスモータを用いたので、マークに時間を要することになった。光線にHe-Neレーザを用いたが、皮膚面では散乱等により幾分ビームサイズが大きくなるが、輝度および焦点などの観点から最適であると考えている。

今後は本来の速中性子線治療にあった不整形照射野をマークするために病巣の形状にあった治療計画を行うソフトウェアを作成することを考えている。

4. 結 論

CT画像を直接利用して治療計画し、決定した照射条件を患者体表面にレーザ光線でマークする光学的位置決め装置を開発、試作した。その動作パラメータおよび動作条件は光学ヘッドを患者横断面内での回転半径(r)を60cmとし、上方からの回転角(α)を $\pm 100^\circ$ 、体軸方向への並進(z)を0~300mm、光線の横断面内の下方からのフレ角(β)を $\pm 120^\circ$ 、縦断面内のフレ角(γ)を $\pm 45^\circ$ とし、またパルスモータの1ステップ当たりの回転角を 0.05° 、並進距離を1.25mmとしてシステムを作成した。実用的照射条件をマークするには十分である。現時点での総合指示精度はCTガントリー中心軸上で、設定値に対し ± 2.5 mm以内で設定可能である。CTを安全に撮影し、かつマークを安全に行うために光学的位置決め装置は天吊型とし、光学ヘッドの回転半径を60cmにしたため、駆動機構は大がかりなものとなった。

本装置の開発により、速中性子線治療を対象とした、CTを利用した治療計画に有用であり、本格

的粒子線治療を対象とした治療計画システムを作成する基礎となったと考えている。

参考文献

- 1) E.C. McCullough, J.T. Payne, H.L. Baker, R.R. Hattery, P.F. Sheedy, D.H. Stephens & E. Gedgaudus: Performance evaluation and quality assurance of computed tomography scanners with illustrations from the EMI, ACTA and Delta scanners. *Radiology*, **120**, 173-188, 1976.
- 2) M.E. Phelps, E.J. Hoffman & M.M. Ter-Pogossian: Attenuation coefficient of various body tissues, fluids and lesions at photon energies of 18-163 keV. *Radiology*, **117**, 573-583, 1975.
- 3) J.R. Stewart, J.A. Hicks, M.L.M. Boone & L.D. Simpson: Computed tomography in radiation therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **4**, 313-324, 1978.
- 4) R.A. Geise & E.C. McCullough: The use of CT scanners in megavoltage photon-beam therapy planning, *Radiology*, **124**, 133-141, 1977.
- 5) J.E. Munzenrider, M. Pilepich, J.B. Rene-Ferrero, I. Tchakarova & B.L. Carter: Use of body scanner in radiotherapy treatment planning. *Cancer*, **40**, 170-179, 1977.
- 6) D. P. Ragan & C.A. Perez: Efficacy of CT-assisted two-dimensional treatment planning: Analysis of 45 patients. *Am. J. Roentgenol.*, **131**, 75-79, 1978.
- 7) M. Goitein, J. Wittenberg, M. Mendiondo, J. Doucette, C. Friedberg, J. Ferrucci, L. Gunderson, R. Linggood, W.U. Shipley & H.V. Fineberg: The value of CT scanning in radiation therapy treatment planning: A prospective study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **5**, 1787-1798, 1979.
- 8) P.H. Hobday, N.J. Hodson, J. Husband, R.P. Parker & J.S. Macdonald: Computed tomography applied to radiotherapy treatment planning: Techniques and results, *Radiology*, **133**, 477-482, 1979.
- 9) E.S. Chernak, A. Rodrigues-Antunez, G.L. Jelden, R.S. Dhallwal & P.S. Lavik: The use of

computed tomography for radiation therapy treatment planning. *Radiology*, **117**, 613-614, 1975.

10) M.R. Sontag & J.R. Cunningham: Clinical application of a CT based treatment planning system. *Computerized Tomography*, **2**, 117-

130, 1978.

11) 中村 譲, 遠藤真広, 古川重夫, 飯沼 武久保田 進, 青木芳朗: 放医研治療計画用 CT ビームポインタシステムの位置決め精度, 放射線治療システム研究, Suppl.No. 1, 88-91 1984.

X線CT装置の低コントラスト検出能を測定する ための新しいファントム

遠藤真広, 飯沼武 (臨床研究部)

A New Phantom for Evaluation of Low Contrast Detectability of X-ray CT Scanner

Masahiro Endo and Takeshi A. Inuma
Division of Clinical Research

It is possible to produce Xyron (styrene grafted polyphenylene ether) having different electron densities but virtually the same effective atomic number. The difference between the CT numbers obtained with two Xyron types of different electron densities was shown both theoretically and experimentally to be constant

regardless of the effective photon energy. A phantom for evaluation of low-contrast detectability of X-ray CT scanners was produced from these two types of Xyron, and was shown to be effective for both comparative studies and daily quality assurance.

1. はじめに

X線CT装置の普及はきわめてめざましいものがある。放射線治療の分野においても、X線CTは病巣位置の診断や治療経過の観察などに必要不可欠のものとなっている。特に高い精度の要求される粒子線治療においては、X線CT装置は絶対に必要である¹⁾。しかし、実際の臨床の場で使われているX線CT装置の性能はさまざまであるので、それを真に有効利用するには、その性能を十分調査し評価することが必要である。本研究所においても、X線CT装置の導入以来、それを粒子線治療を中心とする放射線治療に応用すると同時に(治療への応用は別に報告される)、X線CT装置の性能評価法の研究を精力的に行ってきた。そ

の中には、X線CTの空間分解能の測定法の研究²⁾や性能評価法を一つの体系として確立し、資料として報告したもの³⁾などがある。本報はその引き続きで、実用的に重要なコントラスト検出能の評価法の研究を報告するものである。

X線CTの性能のうちで、減弱係数の僅かな差を検出する能力(以下低コントラスト検出能という)は、臨床的にきわめて重要であり、それを評価するため様々な方法が提案されている^{4)~6)}。これらの方法は、主として、二つの物質——例えば水とポリスチレン——の減弱係数の相対的な差にもとづいている。しかし、実効原子番号の異なる物質の減弱係数の差は光子エネルギーによって変化するから、上述のような二つの物質の減弱係数の差を利用する方法の結果は、X線CT装置の実

効エネルギーにより異なることになる。

このことが特に問題となるのは異なる機種の X 線 CT 装置の性能を比較する場合であり、実効エネルギーの異なる機種の間で、低コントラスト検出能を比較する簡単な方法は、従来、存在しなかった。本報は光子エネルギーに依存せずに低コントラスト検出能を測定するためのファントムを製作し以上のような問題を解決しようとしたものである。

2. 材料及び方法

a. ザイロン

ファントム材料としてザイロン (スチレングラフト化ポリフェニレンエーテル) を用いた。ザイロンの化学形を Fig. 1 に示す。図よりザイロンは、ポリフェニレンエーテル (PPE) とポリスチレン (PS) により構成されていることがわかる。ザイロンの著しい特徴は、PPE と PS の構成比を自由に調整でき、実効原子番号を等しいまま、電子密度を変化させることである。本研究では

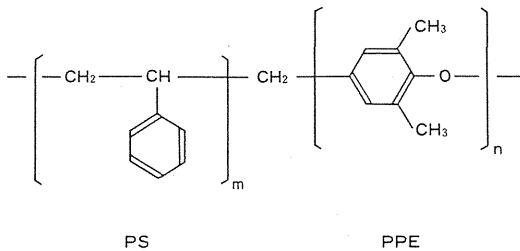


Fig. 1 ザイロン (スチレングラフト化ポリフェニレン・エーテル) の化学構造
PS:ポリスチレン, PPE:ポリフェニレン・エーテル

PPE を54重量パーセント含むザイロン A と、50重量パーセント含むザイロン B を用いた。これら 2 種類のザイロン及び水の電子密度, 実効原子番号を Table 1 に示してある。

ところで、任意の光子エネルギー E (ke V) における線減弱係数 $\mu(E) \text{ cm}^{-1}$ は次のように近似される。⁷⁾

$$\mu(E) = \rho_e \times 10^{-24} \left[9.8 \times \frac{Z_{\tau}^{3.8}}{E^{3.2}} + 1.25 \times \frac{Z_R^{2.0}}{E^{1.9}} + 0.597 \times e^{-0.0028(E-30)} \right]$$

ここで、 ρ_e は電子密度 (electron/cm³) であり、 Z_{τ} と Z_R はそれぞれ光電効果と Rayleigh 散乱に対する実効原子番号である。ザイロン A と B 及び水に対する ρ_e , Z_{τ} , Z_R は Table 1 に示されている。

Fig. 2 はザイロン A と B 及び水の減弱係数を光子エネルギーの関数として示したものである。Fig. 2 のデータを使って求めたザイロン A, B の CT 値を Fig. 3 に示す。図よりザイロン A と B の CT 値の差は、光子エネルギー 50~80ke V の範囲 (これは X 線管電圧に換算して 80~140k V に相当する) で、約 5 HU (Hounsfield 単位) の一定値を取ることがいえる。

b. ファントム

実験では 2 種類のルサイト製円筒形水ファントム (直径 20cm) を用いた。ファントム A は Fig. 4 に示すように、ザイロン A とザイロン B の直方体を挿入したものであり、ザイロンの CT 値の正確な測定に用いた。ファントム B は Fig. 5 に示すザ

Table 1 ザイロンとの水の特性

	水	ザイロン A	ザイロン B
PPE含有率* (%)		54	54
密度 (/cm ³)	1.000	1.070	1.064
電子密度 (el/cm ³)	3.347×10^{23}	3.451×10^{23}	3.432×10^{23}
Z_{τ}^{***}	7.45	6.00	5.99
Z_R^{***}	7.16	5.76	5.75

* PPE含有物と密度は測定値であり、電子密度と実効原子番号は参考文献7)の方法により求めた計算値である。

** 光電効果に対する実効原子番号

*** Rayleigh散乱に対する実効原子番号

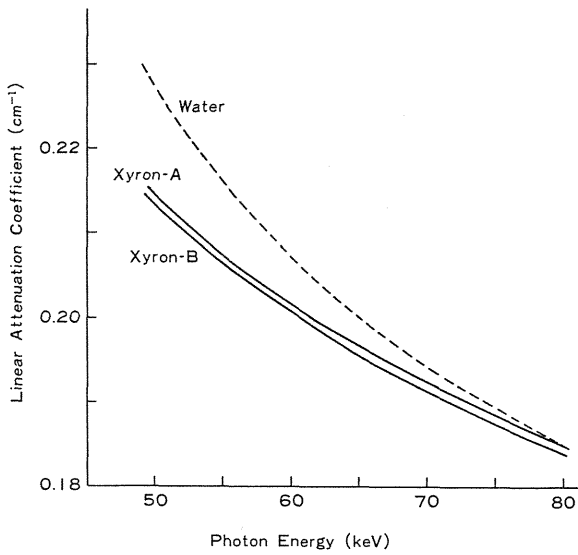


Fig. 2 水とザイロン A と B の線減弱係数の計算値。光子エネルギーの関数として示す。

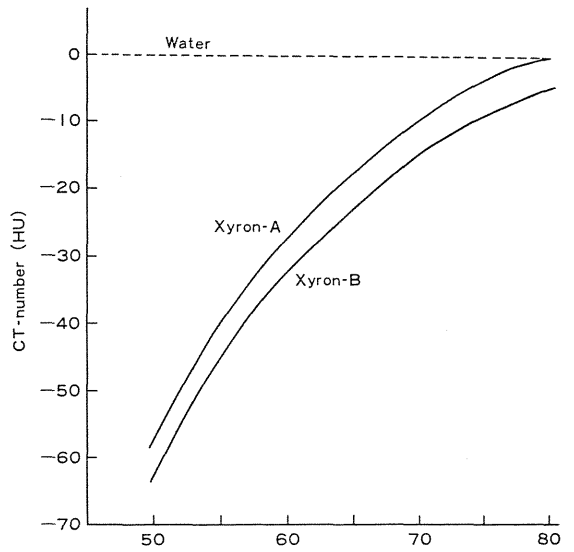


Fig. 3 水とザイロン A と B の CT 値の計算値。光子エネルギーの関数として示す。

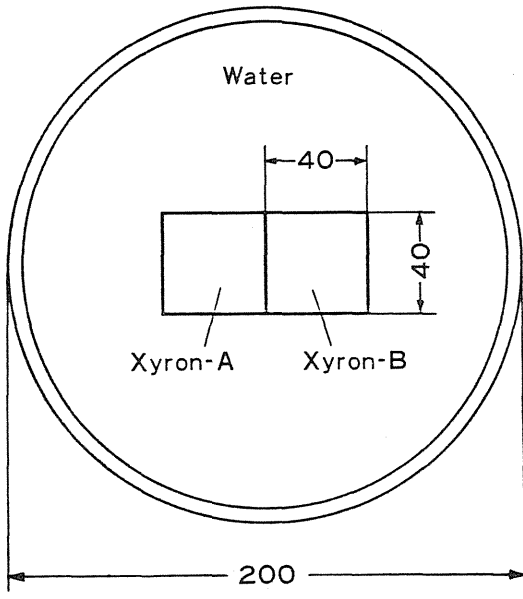


Fig. 4 ザイロン A と B の CT 値の測定に用いたファントム A の横断面。数字は mm 単位。

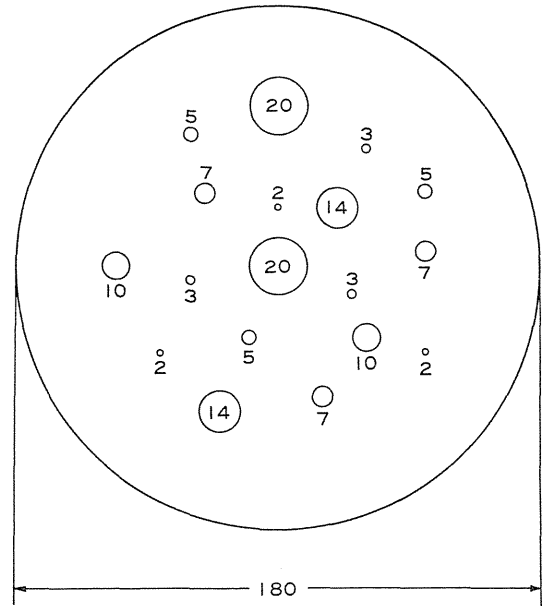


Fig. 5 ファントム B の低コントラスト挿入物の横断面。直径180mmのザイロン A の円板に直径2-20mmの円形の空孔に同じ直径のザイロン B の小円柱を空気を残さないように押し込んで製作したもの。小円柱(欠損)の CT 値は、円板にくらべて5HU 小さい。

イロン A とザイロン B からなる円板を水ファントムに挿入したものであり、このファントムにより低コントラスト検出能を評価した。Fig. 5 に示す円板は、ザイロン A の円板にあげられた円筒形の空孔に2-20mm 直径のザイロン B の円柱を空気を残さないように押し込んで製作したものである。図に示す円柱の配置は低コントラスト検出能を評価するため他の研究で用いられたもの⁸⁾と同様にした。両方のファントムで、水中への挿入物の厚さは30mm とし、スライス厚の変化による影響をなくした。

c. 方法

CT 値の測定

ファイザー製 AS&ECT-450 (放医研) と GE 製 CT/T-8800 (東大) を用いて、ザイロン A と B の CT 値を決定した。これらの X 線 CT 装置は、20 cm 水ファントムを用いて、ファントム中いたるところで、水の CT 値が 0 となるように、CT 値の較正を行った。なお、この較正は本論文の全ての X 線 CT 装置に対して行った。

ファントム A のスキャンは、AS&ECT-450 に対しては X 線管電圧 80-130kV で、CT/T-8800 に対しては 80-120kV で行った。画像上で 15×15 の関心領域を設定し、その平均 CT 値を求めた。

2) X 線管電圧による画像の変化

X 線管電圧による画像の変化は、CT/T-8800 によって測定した。ファントム B を、X 線管電圧 80, 90, 100, 110 及び 120kV に対して、ミリアンペア・秒の最大値 (1152mAs) を用いてスキャンし、得られた画像の低コントラスト検出能を比較した。

3) 異なる機種間の比較

異なる機種間の低コントラスト検出能の差を見るため、GE 製 CT/T-8800, 東芝製 TCT-60A, 日立製 CT-W3, テクニケア製 Delta-2020, シーメンス製 Somatom-III 及び EMI 製 CT-1010 を比較した。ファントム B をルーチンの条件でスキャンし、各画像の低コントラスト検出能を検討した。

3. 結果及び考察

a. CT 値の差

AS&E CT-450 により測定した 2 種類のザイロンの CT 値を X 線管電圧の関数として Fig. 6 に示す。図よりこれらの測定値は Fig. 3 の計算値と同様な傾向を示すことがわかる。また、CT-450 と GE 製 CT/T-8800 による 2 種類のザイロンの CT

値の差は、Fig. 7 に示すように、X 線管電圧が 80 から 120kV の 5HU 近辺のほぼ一定値をしめした。これらの結果は、2.a 項で述べた計算結果と一致し、ザイロン A と B により光子エネルギーに依存しない低コントラスト検出能の評価が可能とな

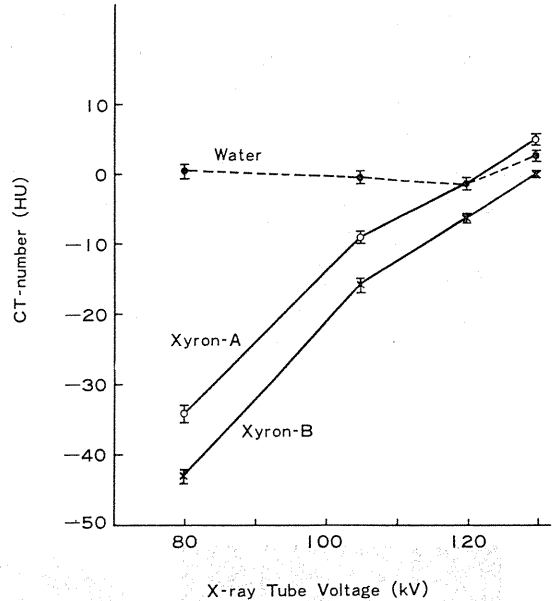


Fig. 6 ファイザー製 AS&ECT-450 により測定された水とザイロン A と B の CT 値の X 線管電圧による変化。

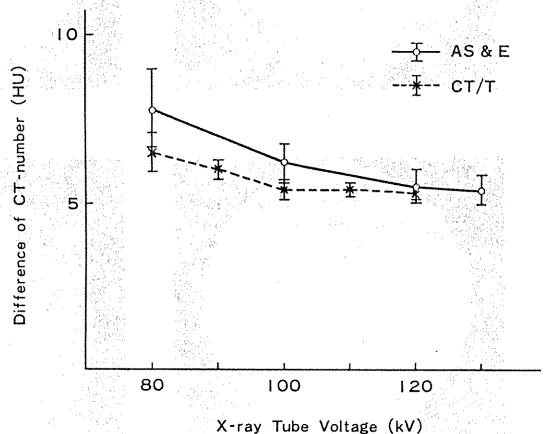


Fig. 7 AS&E CT-450 と GE CT/T-8800 について測定した 2 種類のザイロンの CT 値の差。X 線管電圧の関数として示してある。誤差の範囲は 2 種類のザイロンの平均値の標準誤差から求めたもの。

ることを示している。

b. X線管電圧による画像の変化

Fig. 8はCT/T-8800により、異なる管電圧(80, 90, 100, 110及び120kV)に対して、最大のミリアンペア・秒(1152mAs)で得られた画像を示している。80kVおよび90kVにおいては検出される欠損の最小の直径は7mmである。これは100kVおよび110kVに対しては5mmであり、120kVに対しては3mmである。2mmの欠損は、いずれの画像の上でも検出できなかった。図に示した高電圧ほど検出能が改善される傾向は、電圧が高くなるほど統計雑音が減少することに由来するものと考えられる。なお、Fig.8の画像中にはザイロンとCT値の較正に用いた水との減弱係数の差にもとづくカップリング効果が観測されているが、これにより低コントラストの検出能が劣化しているとは言えない。

これらの結果により、ファントムBは光子エネルギーによらない低コントラスト検出能の評価に

有効であることが示された。また、このファントムでは従来の方法に比較して評価を簡単に行うことができるから、日常の品質管理に適していると考えられる。

c. 異なる機種間の比較

Fig. 9は2.c.3)項で示した6種類のX線CT装置により、ルーチンの使用条件のもとで得られたファントムBの画像を示す。検出可能な最小の欠損の直径は画像a)で3-5mm, b)で5-7mm, c)で5-7mm, d)とe)で7mm, f)で10mmである。なおカップリング効果のため、10mmの欠損をc)とe)のハードコピー上で検出するのは困難であるが、CRTモニター上でウインドウを変化させれば検出できる。実際の患者の解剖はファントムBよりもはるかに複雑なため臨床における比較は困難であるが、上述の結果は、それぞれのX線CT装置の臨床上の能力とほぼ対応しているようにおもえる。

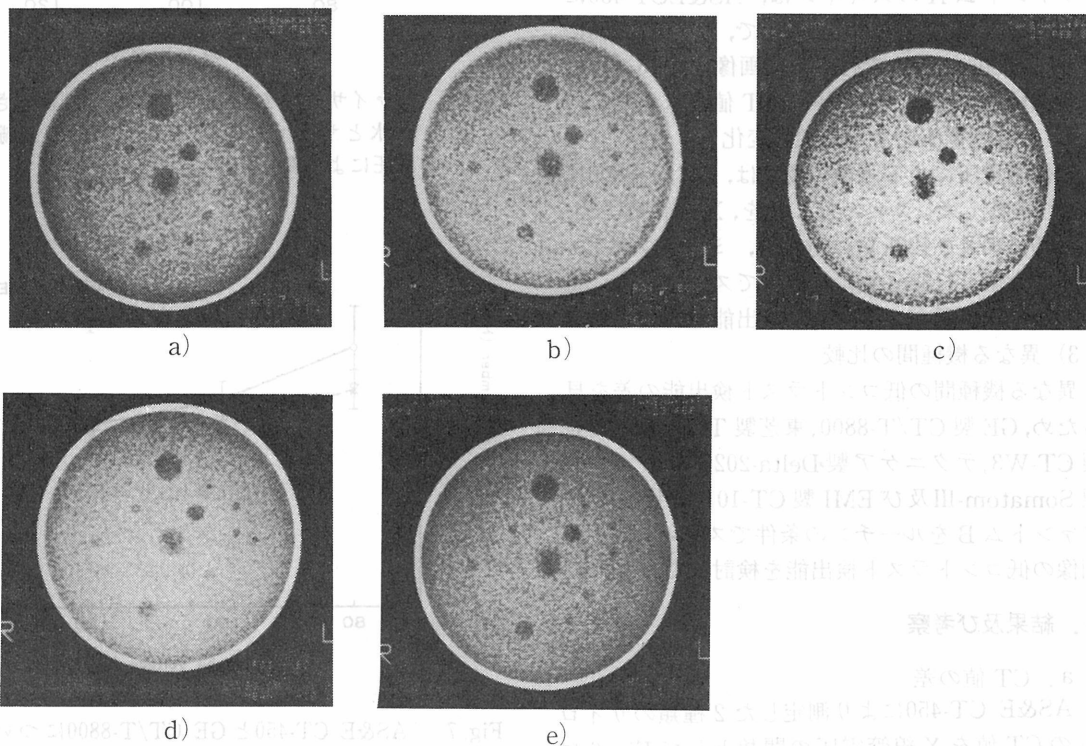


Fig. 8 X線管電圧によるファントムBの画像の変化。ファントムBをGE製CT/T-8800により、最大のミリアンペア秒(1152mAs)で撮影した。X線管電圧は、a) 80kV, b) 90kV, c) 100kV, d) 110kV, e) 120kVである。

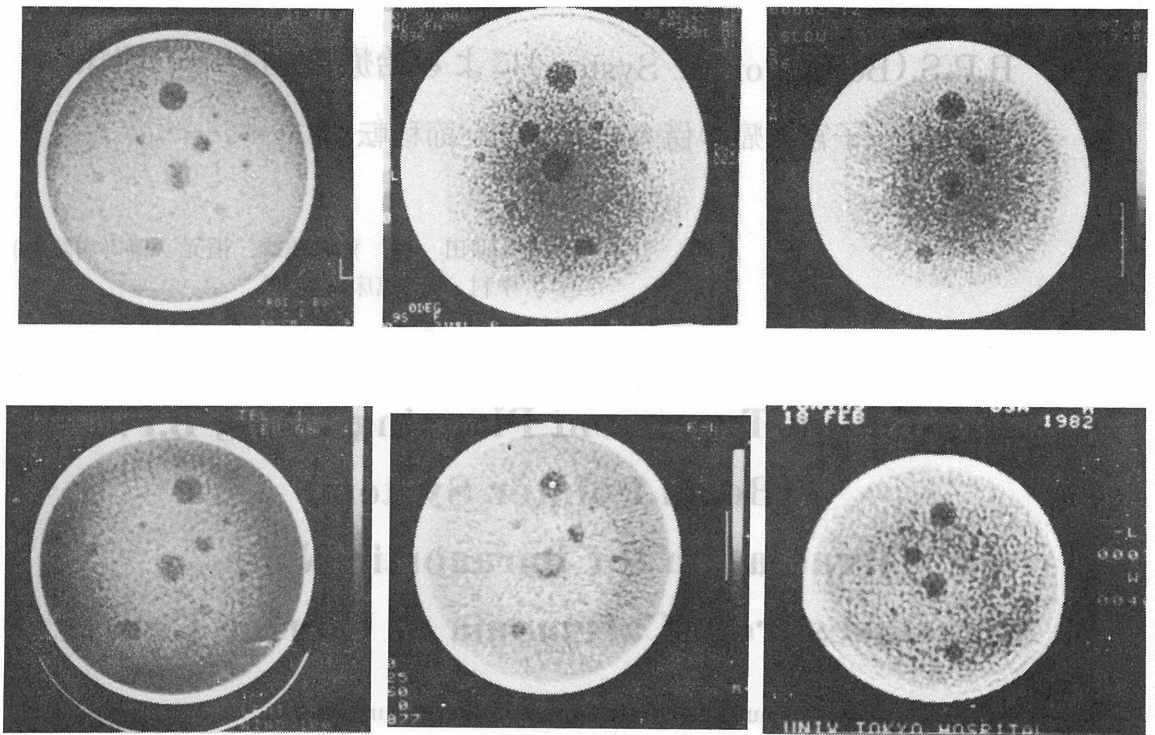


Fig. 9 6種類のX線CT装置によるファントムBの画像の変化

4. 結論

80-130kVの範囲のX線管電圧に対して、CT値の差が一定値5HUを持つ2種類のザイロンを用いて、低コントラスト検出能を評価するファントムを製作した。このファントムによる評価は光子エネルギーによらないため、異なる種類のX線CT装置の比較及び日常の品質管理に有用と考えられる。

参考文献

- 1) Chen GTY, Castro JR, Quivey JM: Heavy charged particle radiotherapy. *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* **10**: 499-529 1981.
- 2) 遠藤真広, 飯沼武: X線CT装置の空間分解能測定法の比較. *日医放物理部会誌*, **2**, 3-12, 1982.
- 3) 竹中栄一, 飯沼武, 遠藤真広他: X線コンピュータ断層撮影装置の性能評価に関する基準(第2次勧告). *日本医師会雑誌*, **88**, 759-771, 1982.

- 4) McCullough EC, Payne JT, Baker HL et al: An evaluation of the quantitative and radiation features of a scanning X-ray transverse axial tomograph: The EMI scanner. *Radiology* **111**, 709-715 1976.
- 5) Phantoms for performance evaluation and quality assurance of CT scanners. *American Association of Physicist in Medicine (AAPM)*. 1977.
- 6) Cohen GC, DiBianca FA: The use of contrast-detail-dose evaluation of image quality in a computer tomographic scanner. *J. of Computer Assist. Tomo*, **3**, 189-195 1979.
- 7) McCullough EC: Photon attenuation in computed tomography. *Medical Physics*. **2**, 307-320 1975.
- 8) Proposed amendment to the performance standards for diagnostic X-ray equipment concerning computed tomography X-ray system. *Bureau of Radiological Health (BRH), FDA* 1978.

B.P.S.(Beam Pointer System)による治療計画とその臨床 —子宮頸癌の傍大動脈リンパ節移転について—

久保田 進, 荒居龍雄, 恒元 博 (病院部)
中村 讓 (臨床研究部)

Irradiation Treatment Planning Using B.P.S. (Beam Pointer System) Irradiation for Paraaortic Node Metastases from Carcinoma of Uterine Cervix

Susumu Kubota, Tatsuo Arai, Hiroshi Tunemoto,
Yuzuru Kutsutani-Nakamura*

The University of Tsukuba
Institute of Clinical Medicine

* National Institute of Radiological Sciences

From 1971 to 1973, we treated 16 patients with paraaortic nodes metastases from cervical carcinoma at NIRS. With the use of Beam Pointer System (B.P.S.), treatment planning was carried out for these patients. Process of treatment planning using B.P.S. can be divided in 5 components, 1st: CT scan on the couch, 2nd:

determining of target volume on CT images, 3rd: selection of irradiation modality, 4th: marking of tumor margin on the skin of patient following laser spot beam, 5th: checking treatment field by simulator. With the use of B.P.S., patients with paraaortic node metastasis could be treated without serious gastrointestinal complications.

1. 緒言

子宮頸癌は放射線療法の対象となる悪性腫瘍のなかでは比較的良く制御されている。しかしながら、しばしば放射線治療の対象となる頸癌Ⅲ期における放射線治療後の予後を見ても、約半数が初回治療に失敗している。このうちの約13.3パーセントは局所制御はされたにもかかわらず、転移をみた症例である¹⁾。頸癌の標準放射線治療では、骨盤内リンパ節は治療容積に含まれるが、傍大動脈リンパ節は照射されない。傍大動脈リンパ節は転移

の主経路であり、この部位の照射が治癒向上の鍵となるものと思われる。しかしながら、傍大動脈リンパ節転移の照射により、消化器障害が多発することが報告されている²⁾³⁾。的確に Target Volume をつかみ、かつ正確な照射ができれば、障害を起こさず治療をおこなうことが可能である。Beam Pointer System (B.P.S.)はCT画像をもとにして、スキャナーに取り付けられた、レーザー光線が、Target Volume の辺縁を正確に示す装置であり、放射線治療の治療計画のために作られた⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。B.P.S.を子宮頸癌の傍大動脈リンパ節転

移患者の治療計画に用い、その利点と問題点について検討を行った。

2. 研究方法

a. 対象

昭和55年から58年の間に16人の子宮頸癌の傍大動脈リンパ節転移患者の治療計画に、B.P.S.を用いた。表1に患者の一覧表を示す。病期はII b 2人、III b 12人、IV b 2人、年齢は37才から80才まで分布し平均年齢は58歳であった。

b. 治療法

初期においては照射法に一定の決まりが無く、開創照射、振り子、種々の照射法を試みましたが、現在はずぎのような照射法を多く用いている。照射は10 MV X線をうい対向二門で開始し、消化管及び脊髄に高線量の放射線が照射されないように、4、

000cGy 照射後に BPS (Beam Pointer System) を用いて CT で認められるリンパ節に照射野を絞り、前斜二門に変更した。対向二門照射における照射野の上縁は第二腰椎上縁まで、下縁は骨盤照射との重複をさけ、第5腰椎上縁とした。幅はCT画像を参考にして決定したが7~10cmであった。B.P.S.による照射野の設定の手順と大凡の所要時間を下記に示したが、全過程を終了するのに105分~125分を要した。

手順	必要な時間
1) スキャン	30分
2) 照射容積の決定。	10~20分
3) 照射法の選択とファイルの作成	35分
4) レイザー光線によるマーク	20分
5) シミュレータによるマーク	10~20分

表1 B. P. S. の傍大動脈リンパ節照射への利用例一覧

n o	年 令	病 期	照射法と線量	消化器症状	転帰	生存期間
1	54	III b	c 40G y	2	死亡	1年2ヶ月
2	64	III b	f 20G y + 26G	1	死亡	1年
3	48	III b	d 50G y	1	死亡	1年6ヶ月
4	78	III b	b 56G y	2	死亡	1年
5	80	III b	e 54G y	1	死亡	8ヶ月
6	51	IV b	a 47G y	3	死亡	11ヶ月
7	69	II b	b 60G y	2	死亡	6ヶ月
8	54	III b	b 50G y	2	死亡	2年5ヶ月
9	73	III b	c 60G y	3	死亡	6ヶ月
10	72	IV b	a 30G y	2	死亡	6ヶ月
11	37	II b	b 50G y	0	生存	1年11ヶ月
12	65	III b	b 50G y	3	死亡	1年9ヶ月
13	48	III b	b 50G y	1	生存	2年
14	51	III b	b 50G y	0	死亡	8ヶ月
15	49	III b	c 46G y	1	死亡	5ヶ月
16	39	III b	b 50G y	1	生存	1年6ヶ月

3. 代表症例

症例1

48才女性、頸癌III b, 扁平上皮癌, 昭和54年8月15日から22日まで入院して、放射線治療を受ける。外照射は全骨盤にて2160cGy/12fr照射後、中央遮蔽に変えて4960cGy/24fr. まで照射した。この間に腔内照射を4回おこない、A点線量は1852cGyであった。退院後外来にて経過の観察をおこなっていた。56年9月に腰痛で来院し、左鎖骨上窩にリンパ節を触知したため、コバルト60にて4,900cGy/14fr., 11MeV電子線にて600cGy一回照射した。またCT検査にて第4腰椎から第2腰椎の間に累々と融合した傍大動脈リンパ節を認め(図1 a), 10MV X線で4門照射で5,000cGy/25fr照射した。図2は標的容積とB.P.S.の示すレーザービームの関係を示している。照射後腰痛は消失し、4ヶ月後に撮影したCT検査で腫瘍はほぼ消失した。(図1 b) しかしながら翌57年8月に再び腰痛が出現し、腰椎のX線撮影にて

第3腰椎の破壊像とCT検査にて第5腰椎外側のリンパ節の再発を認めた。このため再び照射を行い、一時腰痛の改善をみたが、58年4月25日に死亡した。

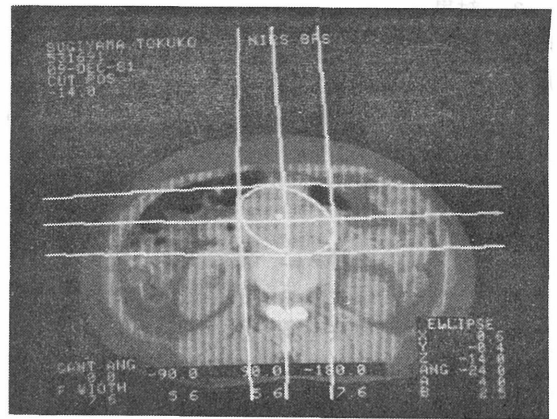


図2 B.P.S.を用いた照射野の決定
腫瘍は楕円形で近似され、入射されるx線は白線で示されている。

症例2

48才女性、子宮頸癌III b, 扁平上皮癌, 昭和57年8月に子宮頸癌III bにて入院し放射線治療を行なった。入院時のCT検査では約1 cm弱のリンパ節の腫大を認めたが(図3 a), リンパ節転移の確信がもてず、治療は行わなかった。昭和58年1月のCT検査でリンパ節の増大を認め(図3 b), リンパ節転移と考えた。第2から第4腰椎までの後腹膜腔に対して、前後二門8 x 8 cmの照射野で4000cGy/20fr照射し、その後CT検査で認められる縮小したリンパ節にB.P.S.を利用して、左右斜二門5 x 6 cmの照射野を設定し1000cGy/5 f追加した。58年6月17日のCT検査ではリンパ節の著名な縮小を認めた(図3 c)。昭和60年1月現在再発なく外来に通っている。

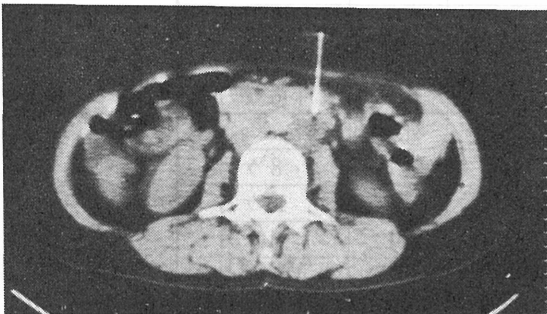
4: 結果

a: 生存率

昭和60年1月の時点では最長生存期間は2年9ヶ月で、生存は4例だが再発、転移を認めていない。またCutler & Fderen法により求めた2年累積生存率は17%であった。

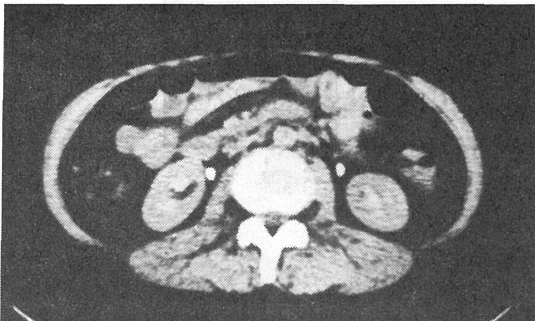
b: 副作用

照射中の治療による副作用として、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹痛などの消化器症状が14例に認められた。消化器症状を次のように0~4度に分類し



1-a

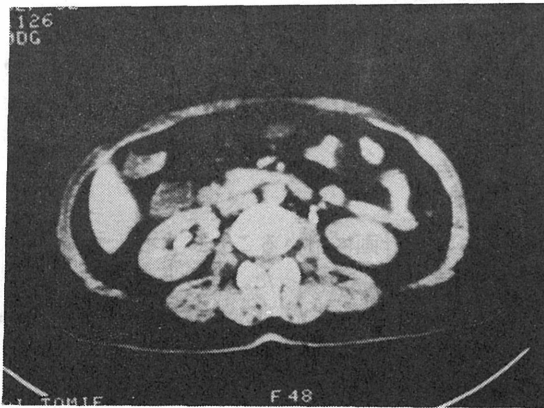
治癒前のCT画像、腰椎の全面に大動脈を取り囲む腫大、融合したリンパ節が認められる。CT下にて吸引細胞診を行い、Class Vであった。



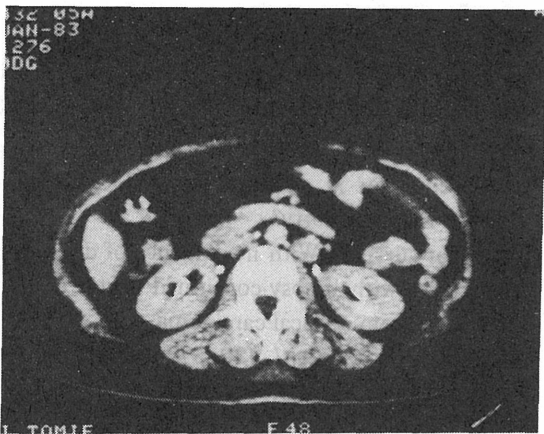
1-b

傍大動脈リンパ節照射4ヶ月後のCT画像
リンパ節の縮小が顕著に認められる。

図1 症例1のCT画像



3-a) 初回入院時はリンパ節腫大は明確ではない。



3-b) 5ヶ月後の明らかにリンパ節の腫大を認める。



3-c) 傍大動脈リンパ節治療後5ヶ月、リンパ節の縮小を認める。

図3 症例2のCT画像

た。まったく症状を示さないものを0度、食欲不振または嘔気を示したものを1度、嘔吐を示したものを2度、上記何れかの症状に腹痛を伴ったものを3度、潰瘍、レイウスを来したものを4度とした。0度は2例、1度は6例、2度は5例、3度は3例に認められ4度を示した症例は見られなかった。

5. 討論

a) 照射容積と照射法について、
椎体の前縁を走る多数のリンパ管は第二椎体前方にある乳糜槽に終わり、胸管となるため対向二門照射による照射溶液は容積は上方では第2腰椎上縁まで、下方は骨盤照射との重複をさげ、第5腰椎上縁とした。対向二門照射における照射野の幅は7~10cmとした。症例3においては第2腰椎から第5腰椎上縁の間のリンパ節に直交四門50Gyの照射を行ったが、転移リンパ節脊椎側の椎体に再発を認めており、椎体も照射容積に含める必要があると思われる。照射法としては対向二門、振子照射、前方三門照射などを、試みたが、現在は対向二門で40Gy照射後に、消化管に高線量照射されるのをさげ、左右前斜めから二門照射をおこなっている。図4にこの照射をおこなったときの標的面積と線量分布図を示す。CTにて明らかに腫瘍を認めるところを標的面積A、腫瘍の存在が推定されるところを標的面積Bとする。標的面積Aには100% (6000cGy) から90% (5400cGy) の吸収線量の中に含まれている。標的面積Bも70% (4200cGy) 以上の線量の中にある。また要注意臓器の吸収線量として腎臓はほぼ10% (600cGy)、脊髄は60% (3600cGy) と耐容線量以下で、消化管の吸収線量は70% (3600cGy) 以下が大半をしめ、最大線量は80% (4800cGy) で、しかもその面積はきわめて狭いことがわかる。

b) B.P.S.の利点と問題点

B.P.S.は放射線治療専用のCTのシステムであり、硬い flat couch、や位置ぎめ用のビームをそなえており、診断用のCTに比べると治療時と同じ体位がとれるようになっており、皮膚面上に正確に腫瘍の輪郭を描くことができる。しかしながら、全過程を終了するまでに一時間以上、時には二時間も時間がかかった。

2と3の過程は患者をCT台上に拘束する必要がないので、CTスキャンのみを行い2、3の過程

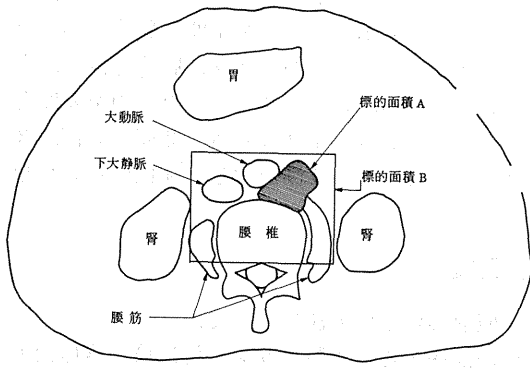


図 4-a (標的面積)

標識面積 A は CT で腫瘍が認められる領域をさし、標的面積 B は腫瘍の存在が想定される領域をしめす、ここでは、腹部大動脈、下大動脈の周囲、腰椎、腰筋も含む。

れなければ、局所制御の向上は臨めない。今後腹部骨盤の陽子線治療や原体照射など行うときには、照射の再現性を高める研究を行う必要があると思われる。

6. 結論

B.P.S.を治療計画に用いることにより、正確な照射野の設定が可能となった。しかし照射時の再現性を持たせる点については、今後の研究を要する。また対象とした、子宮頸癌の傍大動脈リンパ節転移の患者は B.P.S.を用いて、照射野を縮小することができ、重篤な消化器障害を起こさずに、治療が可能であった。

参考文献

- 1) 荒居 龍雄, 森田 新六, 久保田 進, 栗栖明, 福久 健二郎: 女性性器癌の放射線治療, 総合臨床, 32, 1600-1604, 1983.
- 2) Steven Piver M., Barlow Joseph J., Ramachandra Krishnamsetty
Five-year survival (With no evidence of disease) in patients with biopsy-confirmed aortic node metastasis from cervical carcinoma.
Am. J. Obstet. Gynecol. **139**, 575, 1981.
- 3) Steven Piver M., Barlow Joseph J.
High Dose Irradiation to Biopsy Confirmed Aortic Node Metastases from Carcinoma of the Uterine Cervix. *Cancer* **39**, 1243-1246, 1977.
- 4) 中村 譲, 遠藤 真広, 古川 重夫, 飯沼武, 久保田 進, 青木 芳朗: 放医研治療計画 CT ビームポインターシステムの位置決め精度, 放射線治療システム研究 suppl. No. 1 88-91, 1984.
- 5) 中村 譲, 遠藤 真広, 飯沼 武: 放射線治療計画専用 CT, 映像情報: 13, 130-134, 1981.
- 6) 中村 譲, 飯沼 武: 放射線治療計画専用 CT ビームポインターシステム: 放射線治療と CT, 秀潤社: 55-63, 1983.
- 7) Endo M., Kututani-Nakamura, Y. Murakami Y., Shindo F., Inuma T., Tsunemoto H., Inoue M., Oshima M.
Patient beam positioning system using CT images. *Phys. Med. Biol.*, **27**, 301-305, 1982.

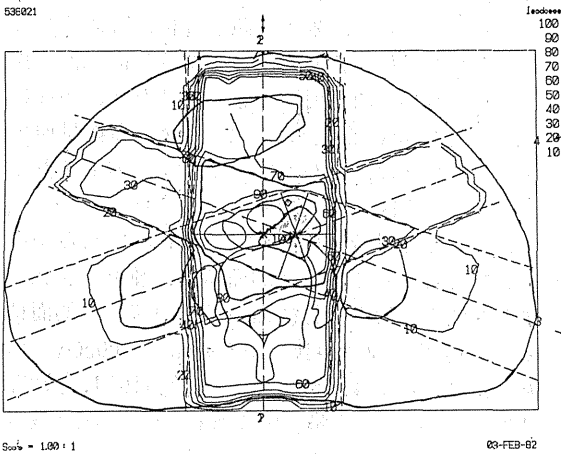


図 4-b (線量分布図)

照射野 8×12 cm, 対向 2 門で 4000cGy 照射後、CT で認められる領域に 5×5 cm の照射野で照射野を行った時の合成線量分布図。

図 4 標的面積と線量分布図

終了後に、4, 5 の過程を行うことより患者の拘束を少なくできた。我々は B.P.S. で皮膚面上にかいた腫瘍の輪郭をシュミレーターを用いて形照射野になおした。このとき皮膚のたわみを考慮にいれ、1 cm 以上外側を照射野の辺縁とした。たとえ、標的容積を正確につかみ、かつ正確な照射野の設定が出来たとしても、照射時にその再現性が保証さ

粒子線の医学利用に関する物理的研究（総括）

丸山 隆 司（物理研究部）

本研究は、サイクロトロンからの陽子線のエネルギーを90MeV程度にアップし、重イオン粒子のイオン価を増加させると共に、粒子線に関してビーム制御のシステム化を目指した照射技術、線量計測ならびに防護について物理的研究を行い、粒子線の医学利用のための基礎資料を得ることを目的として、5年間にわたって地道な研究をつづけてきた。この間に速中性子線治療は1,000例を突破し、陽子線治療は30例に近づいたことは、裏方さんの役割を果たしてきた本研究グループにとっては喜ばしいことである。

陽子線の水平ビームを用いたスポット・スキヤニング方式による治療装置は、昭和54年に完成した。この装置は陽子線の物理的特性を利用して、1cm×1cmの正方形ビームをコンピュータで制御された2基の電磁石で、X線CTなどで綿密に治療計画された照射部位を x 、 y 方向にわたって2次元的にスキヤンする（河内ら）。深さ方向についてはブラックピークをレンジ・モジュレータによって拡大している。エネルギーが70MeVの陽子線は、ヒトの軟組織中で約4cmの飛程を有するので、比較的表在性の悪性腫瘍の治療に有効である。その場合にはボラスを使うことによって深さ方向の線量分布も限定することは可能である。治療すべき腫瘍はパンケーキ型というより球型に近い形状をしており、2次元的にビームを限定しただけでは陽子線の特性を十分活かした照射方法とはいえない。そこで、深さ方向、すなわち Z 方向にもビームを限定する照射方法について考案した。その1つが散乱体によるビーム拡大法と拡大ビームを使った3次元照射法である（金井ら）。散乱体を使った場合、その中での陽子線のエネルギー吸収が起こるため、より高い陽子線エネルギーが必要となる。もう1つの方法は回転モジュレータを利用した、スポット走査法による3次元原体照射である（金井ら）。この方式は将来の重粒子線治療にも利用できるものと期待されている。治療のためには照射技術だけではなく病巣部位を

破壊するに必要且つ十分な線量を与えることが必要である。速中性子線治療の場合も $^{60}\text{Co}\gamma$ 線治療と同様に、ファントム中での線量分布のデータが必要である。速中性子と物質との相互作用により、高LETの反跳核（反跳陽子も含む）などが生ずると共に低LETの2次 γ 線も発生する。また、中性子発生用ターゲットからの初期 γ 線も混在する。ファントム中での線量分布測定は高LET成分と低LET成分のそれぞれについて行うべきであろうが、通常は両者を合わせたトータル線量で測定されている。病巣領域に均等に線量を与えるため、ウエッジフィルタが用いられる。種々のフィルタを作成し、それらを用いた場合の線量分布についても測定を行った（星野ら）。

一方、陽子線治療においても線量分布のデータが必要である。実験と計算の両面からスポット・スキヤニングビーム、ブロードビームおよびスポットビームの陽子線の水ファントムなどの中での線量分布を研究してきたが、その成果をまとめた（平岡）。70MeV陽子線の線量分布を求めめるための実験および計算技術は、さらにエネルギーの高い陽子線にも適用できる。3次元ビーム・スキヤニング法の導入によって、大照射野での原体照射が可能となるが、複雑化される陽子線線量分布を容易に決定する上で本研究の成果は注目される。

現在、陽子線の生物・医学への利用は、我が国の放医研、東大および京大をはじめ、米国でも数カ所で行なわれている。これらの研究施設から報告される基礎医学・生物学および臨床医学データを比較する上で、それらの基礎である線量を同一尺度で評価することは重要である。このため、陽子線の線量計測法をも含め、一定条件下で同一施設での測定による陽子線線量の相互比較が行われてきた（川島ら）。

ICRPが勧告する正当化と最適化、さらに線量当量限度を含めた線量制限体系を医用サイクロトロンに適用することを目的に、放射線防護の研究をすすめてきた。速中性子線治療や陽子線

治療における患者の防護の立場から、治療条件で正常組織が受けると思われる放射線の線質についてマイクロシメトリ実験が行われてきた（野田ら）。また、医用サイクロロン施設の中で患者だけでなく医療や研究に従事する人達、いわゆる放射線作業従事者への安全管理のため、残留放射能の測定などが行われてきた（丸山ら）。

以上、5年間の研究成果の1部を紹介したが、粒子線の医学利用を推進する立場から生物実験などへの協力を含め、種々の面で当グループは関与しており多大の成果を挙げたと自負している。しかし、残念ながら経済的、社会的理由により、当初計画した90MeV陽子線垂直ビーム治療装置の完成をみずに本研究を終ってしまった。

治療用速中性子線の線量分布

星野一雄, 川島勝弘, 平岡 武
(物理研究部)
中村 讓*, 古川重夫 (臨床研究部)

Dose Distribution of a Fast Neutron Radiotherapy Beam

Kazuo Hoshino, Katsuhiro Kawashima, Takeshi Hiraoka
Yuzuru Kutsutani-Nakamura* and Shigeo Furukawa*

Division of Physics, * Division of Clinical Research

The fast neutron beam from NIRS cyclotron has been in use for the clinical trial of radiotherapy since November 1975. The beam is produced by bombarding a thick beryllium target with 30 MeV deuterons (d(30)Be-neutron).

An air-filled thin tissue equivalent plastic (TEP, density: $\rho = 1.1\text{g cm}^{-3}$) wall cylindrical ionization chamber with TEP caps of various thickness was used to measure the dose build-up in air of a neutron beam. The maximum dose was found to occur at thickness of 0.5g cm^{-3} . It is comparable to Co-60 gamma rays. The dose build-up curve is similar to the d(30)Be-neutron at Texas A&M University Variable Energy Cyclotron (TAMVEC) data in a TEP phantom.

An air-filled waterproofed cylindrical ionization chamber with TEP wall were used to measure depth doses, isodose distributions (unwedged and wedged beams) and tissue peak dose ratios for neutron beam. A $40 \times 40 \times 50\text{ cm}^3$ Lucite container filled with tissue equivalent

liquid (TEL, $\rho = 1.08\text{g cm}^{-3}$) was the phantom for all measurements. The central axis depth dose curves are similar to those for Co-60 gamma rays and d(30)Be-neutron at TAMVEC. However, depth dose curves were slightly field size dependent, compared with those for Co-60 gamma rays.

The isodose curves for unwedged neutron beam are also similar to those for Co-60 gamma rays, but the region of less than 10% dose at outside the main beam were increased.

The wedge isodose angles have been designed 30° , 45° and 55° . The agreement obtained between measured wedge isodose angles and those designed values was satisfactory. The isodose curves for wedged neutron beam were slightly roundish, compared with those for Co-60 gamma rays. The dose distribution produced by combining two wedged neutron beams (wedge isodose angle of 45°) at right angles to each other was satisfactory for practical use.

※旧姓 久津谷

1. 緒言

放射線医学総合研究所における、医用サイクロトロンによる速中性子線治療の clinical trial は、昭和50年11月に開始された。我々は、この clinical trial のために、まず、基本的な線量分布の測定を行った。次に、病巣領域を均等な線量分布にするための、ウエッジフィルターの作製と、これによる線量分布の測定を行った。これらの結果は、それぞれ日本医学放射線学会雑誌に発表した¹⁾、²⁾。本報告は両論文をまとめたものである。但し、照射野係数、 γ 線混在比、ウエッジフィルターの作製およびそのための基礎実験等については、紙数の都合で割愛し、速中性子線の線量分布にしぼって報告する。

サイクロトロンにより加速された30MeV重陽子をベリリウムターゲットにあて発生させた速中性子線（以後、d(30)Be-中性子線と記す）が使用され、少量の γ 線を含むが、本報告で言う速中性子線の線量分布は、電離箱で測られた。中性子線と γ 線による電離量分布を指す。

2. 方法

a. ビルドアップ

組織等価プラスチック³⁾(TEP, 密度 $\rho=1.10\text{g/cm}^3$)製円筒型電離箱(内径6mm, 長さ16mm, 壁厚0.5mm, 電離気体: 空気)に種々の厚さのTEPキャップを被せて、ビルドアップを測定した。この場合、電離箱はビーム中心軸上の線源電離箱間距離(SCD)200cmの空中に置き、この位置での照射野(A)を $11.4\times 11.4\text{cm}^2$ とした。

b. ファントム中の線量分布

1) 深部量百分率および等線量分布

ファントムはGoodmanの処方⁴⁾に従った組織等価液(TEL, $\rho=1.084\text{g/cm}^3$)を用いた($40\times 40\times 50\text{cm}^3$)。検出器はTEP製空気密封防水型の円筒型電離箱(内径6mm, 長さ20mm, 壁厚2mm)である。これを遠隔操作型3次元スキャナに取り付け、ビーム中心軸およびそれに直角の方向に走査して、ファントム内各所の電離量を測定した。患者の照射はSSD法およびSTD法で行われるので、それぞれの場合に適合した測定を、各種照射野(A_0 およびA)について実施した。通常、SSD(線源表面間距離)は175cm, STD(線源病巣間距離)は200cmであるが、ウエッジフィ

ルター使用時のSSDは190cmである。これはウエッジフィルターが線源より140cmの位置に取り付けられるためである。なお、ウエッジフィルターの材質はポリエチレンで、角度(フィルター角, α)は26, 40, 50°である。これらの測定値より深部量百分率曲線を作製した。また、深部量百分率とデクレメント値⁵⁾より、等線量曲線を作製した。

2) 組織/ピーク線量比

ビーム中心軸上のSCD=200cmの位置に前記防水型電離箱を固定し、TELファントムを移動して深さdを変え、各種照射野Aにて測定した。但し、防水型電離箱は、小照射野(2.9×2.9 および $5.7\times 5.7\text{cm}^2$)の場合には大き過ぎるので、小型のTEP製円筒型電離箱(内径6mm, 長さ6mm, 電離気体: 空気)とTEPファントムを用いて、前者と同様な方法で測定した。これらの測定値より組織/ピーク線量比(TPR(d, A))を計算した。

3. 結果

a. ビルドアップ

ビルドアップ曲線をFig. 1に示す。最大値は $0.4\sim 0.6\text{g/cm}^2$ の厚さにわたって存在する。この厚さは単位密度の軟組織における4~6mmに相当する。

b. ファントム中の線量分布

1) 深部量百分率 Fig. 2にSSD=175cm, $A_0=5\times 5, 10\times 10, 15\times 15\text{cm}^2$ のビーム中心軸上の深部量百分率(P(d, A_0))曲線を実線で示す。基準深は0.5cmとした。⁶⁰Co- γ 線の水中での同曲線を破線で示し比較した。これらの曲線は単位密度ファントム中における値に補正してある。この比較から、中性子線の方が⁶⁰Co- γ 線より照射野依存性の大きいことが分る。●印はTAMVEC*のd(30)Be-中性子線の $A=10\times 10\text{cm}^2$ の値である⁶⁾。

2) 等線量分布

a) 基本的な等線量分布

SSD形における等線量曲線の例として、 $A_0=5\times 5, 10\times 10\text{cm}^2$ の場合をFig. 3に示す。線量の100%はビーム中心軸上深さ0.5cmの点とした。両者共、左右の対称性は良好なので片側だけ並べ

*Texas A&M University Variable Energy Cyclotron

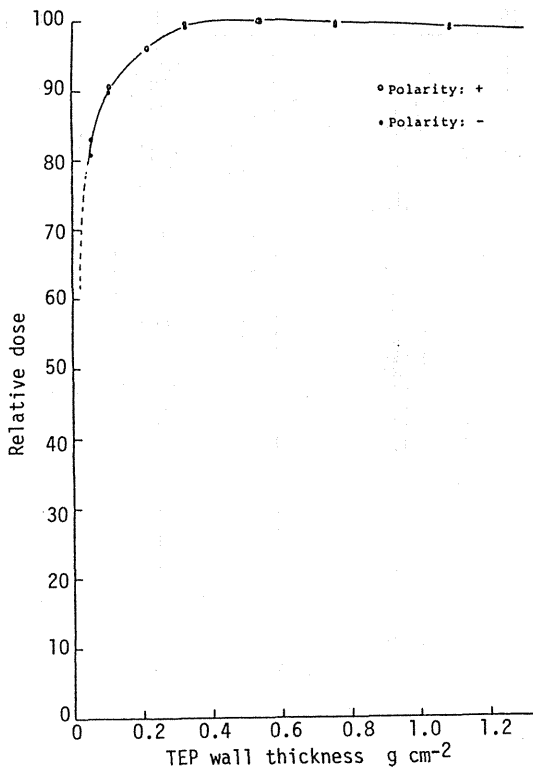


Fig. 1 電離箱壁厚変化に伴う線量のビルドアップ。

て比較した。この他、 $A=7.5 \times 7.5$, $15 \times 15 \text{cm}^2$ についても等線量曲線を作成した。これらの結果から、照射野外の10%以下の領域は、照射野の増加と共に著しく拡大することが分った。

一方、STD形の例として、基準の深さ10cm (従ってSSD=190cm), $A=10 \times 11.4 \text{cm}^2$ の等線量曲線をFig. 4に示す。この他、 $A=4 \times 7.5$, 5.8×5.7 , 11.4×11.4 , $17 \times 17 \text{cm}^2$ についても等線量曲線を作成した。照射野外の10%以下領域はSSD形と同傾向を示す。

b) ウェッジフィルター使用時の等線量分布

SSD形として、まず $\alpha=40^\circ$ のウェッジフィルター使用時の、 $A_0=5.4 \times 5.4$, $10.8 \times 10.8 \text{cm}^2$ の等線量曲線を作成し検討した。線量の100%はビーム中心軸上深さ1cmの点とした。Fig. 5に $10.8 \times 10.8 \text{cm}^2$ の場合を例示する。両者共、深さ6cmでの等線量曲線の接線の勾配は、ほぼ 45° になっている。しかし、勾配は深さが6cmより浅くなると徐々に急になり、深くなると緩かになる。10cm深さでは約 40° であった。照射野外の10%以下の領域

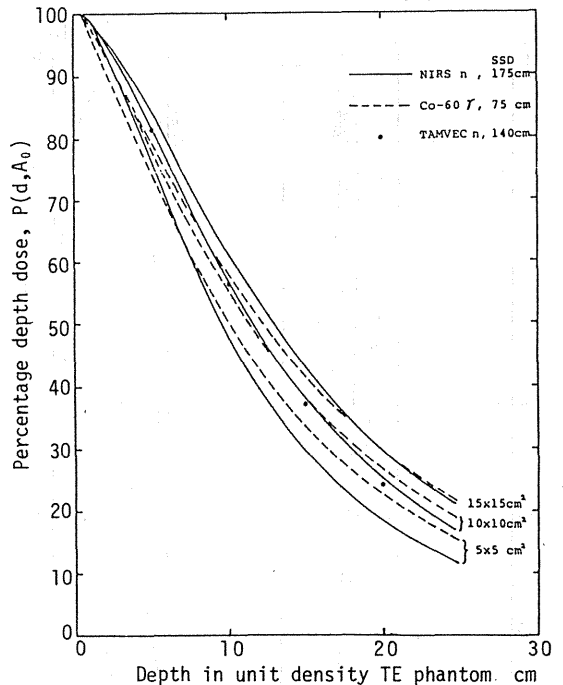


Fig. 2 組織等価物質ファントム (密度: 1gcm^{-3} 換算) 中における各種照射野の深部量百分率 $P(d, A_0)$

が照射野の増加と共に拡大する傾向は、基本的分布の場合と同様であった。その他、 $\alpha=26^\circ$ で $A_0=5.4 \times 5.4 \text{cm}^2$, $\alpha=50^\circ$ で $A_0=10.8 \times 10.8$ の場合についても等線量曲線を作成した。勾配は前者が約 30° , 後者が約 55° になっている。線量分布の傾向は $\alpha=40^\circ$ の場合と同様であった。一方、STD形の例として、 $\alpha=40^\circ$, 基準の深さ6cm (従ってSSDは194cm), $A=5.7 \times 5.7 \text{cm}^2$ の場合の等線量曲線をFig. 6に示す。深さ6cmでの勾配もほぼ 45° となっている。

3) 組織/ピーク線量比

各種dおよびAにおける測定値より計算したTPR(d, A)を、正方形照射野の一辺の長さに対してプロットして、Fig. 7に示すような曲線を得た。

4. 討論

ビルドアップの実験は平衡厚を求めるために行ったが、ファントム中の深さ0.05~1.0cmの範囲内で散乱係数の変化がなければ、このデータよりファントム中のピーク深が推定できよう。推

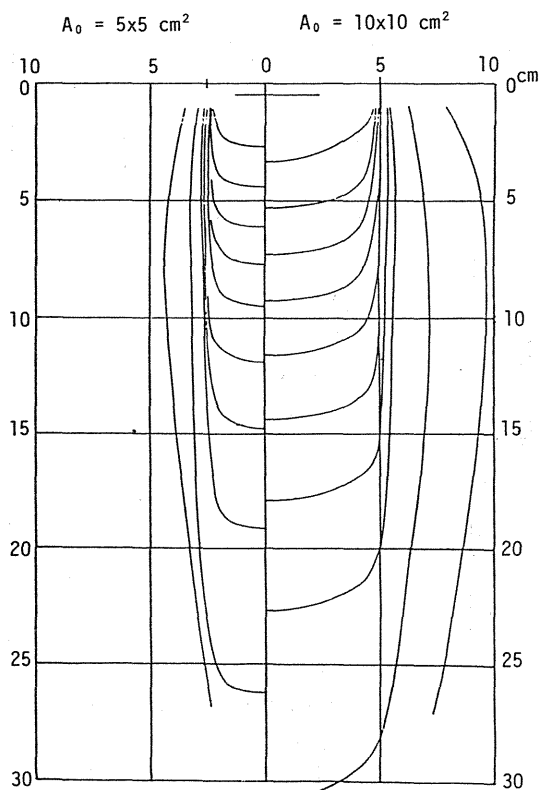


Fig. 3 SSD 形等線量曲線, SSD=175cm, $A_0=5 \times 5 \text{ cm}^2$ および $10 \times 10 \text{ cm}^2$.

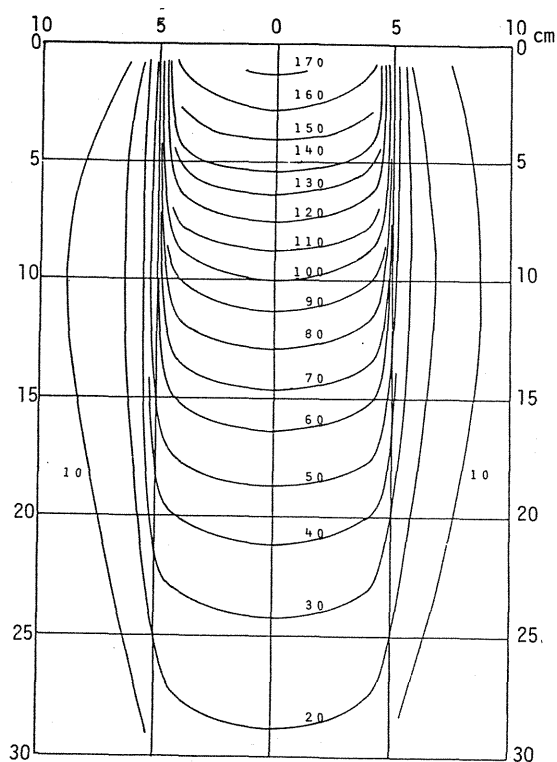


Fig. 4 STD 形等線量曲線, STD=200cm, $A=10 \times 11.4 \text{ cm}^2$, ビーム中心軸上深さ10cmを基準 (100%) にした場合。

定したピーク深は単位密度組織等価物質に換算して0.5cmであり、 ^{60}Co - γ 線と類似した。また、TAMVECのd(30) Be-中性子線のTEファントム中での結果と一致した⁶⁾

$A_0=10 \times 10 \text{ cm}^2$ における深部量百分率はTAMVECのd(30) Be-中性子線と、SSDの相違を補正すると大変良く一致した。(Fig. 2の●印は補正せず示してある)。

$A_0=10 \times 10 \text{ cm}^2$ における等線量曲線の ^{60}Co - γ 線との比較をFig. 8に示す。照射野辺縁部の形状は両者さして変らぬが、照射野外の10%以下領域は中性子線の方が拡大していることが分った。深部量百分率の ^{60}Co - γ 線との比較は前章で述べた。これらの比較から、d(30) Be-中性子線の方が ^{60}Co - γ 線より散乱され易いことが示唆された。

ウエッジフィルターの設計はdose gradient法⁷⁾を採用して行われた。フィルター角 α とビーム中心軸上での等線量曲線の傾斜角 ϕ (ウエッジ角)は(1)式の関係にある²⁾。

$$\alpha = \tan^{-1} \left\{ b \frac{\mu(y_0)}{\lambda} \tan \phi \right\} \dots \dots (1)$$

$$\text{但し, } b = \frac{f + y_0}{a}$$

ここで、 a , f はそれぞれ線源からウエッジフィルター底面、ファントム表面までの距離であり、 y_0 はファントム表面からウエッジフィルター設計上の基準深までの距離である。また、 λ はウエッジフィルター物質の線吸収係数であり、 $\mu(y_0)$ は y_0 における深部量百分率の線量勾配である。実測値より作成されたウエッジフィルター使用時の等線量曲線の y_0 における ϕ は、ほぼ予定通りになっていた。 y_0 以外では前章で述べた通り浅いところで急になり、深いところで緩かになった。このことは μ 値が深さにより変化することを示している。頭頸部などの比較的浅い病巣部と、胸部部などの比較的深い病巣部の治療の場合とでは、 y_0 を異にするウエッジフィルターの使用が望ましく、実用上 $y_0=6 \text{ cm}$ と 10 cm の2種類を備えるといよい。

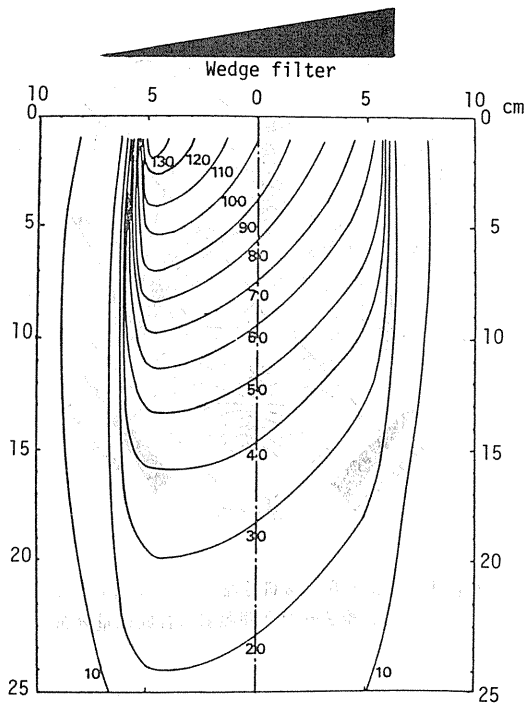


Fig. 5 ウエッジフィルター使用時のSSD形等線量曲線, フィルター角 40° , SSD=190 cm, $A_0=10.8 \times 10.8 \text{ cm}^2$.

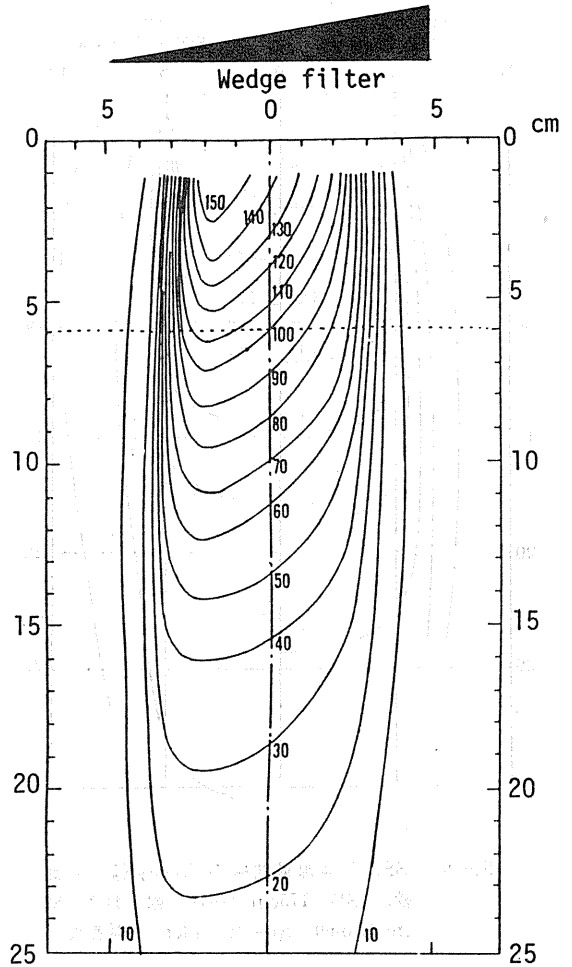


Fig. 6 ウエッジフィルター使用時のSTD形等線量曲線, フィルター角 40° , STD=200 cm, $A=5.7 \times 5.7 \text{ cm}^2$, ビーム中心軸上深さ6 cmを基準(100%)とした場合。

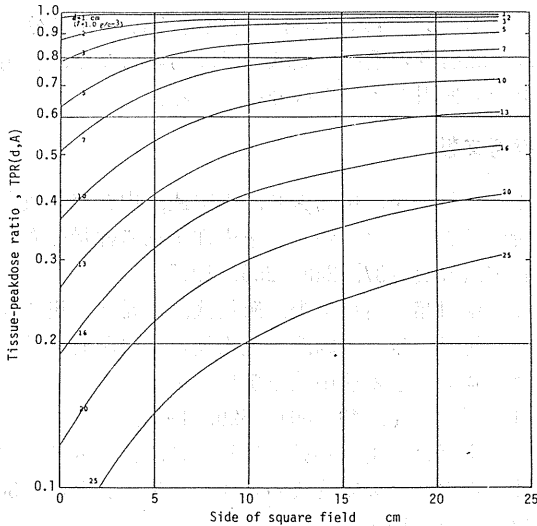


Fig. 7 各種深さおよび照射野における組織/ピーク線量比 TPR (d, A)

Fig. 9に Fig. 6の線量分布を深さ6 cmで直角に交差した2門照射の合成線量分布を示す。ビーム中心軸の交点での線量を100%にして表示してあるが、照射野が重なった領域ではほぼ均等な線量分布となっており、実用に供し得る線量分布であると思われる。

ウエッジフィルターによる線量分布は、欧米の施設からの報告^{6),8),9),10)}と比較し基本的には同等と考えられる。基本的線量分布が $^{60}\text{Co-}\gamma$ より平坦度においてやや劣るので、ウエッジフィルター使用時の線量分布は、中心軸から離れるに従い丸

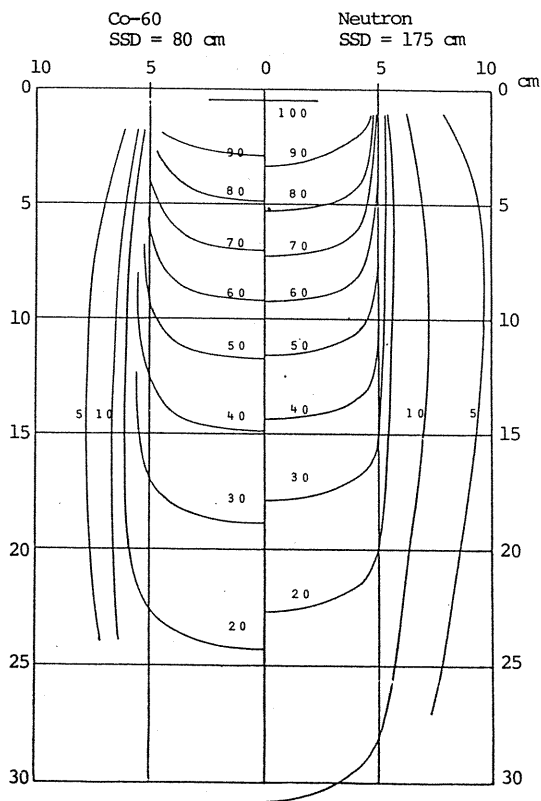


Fig. 8 SSD形等線量曲線のCo-60 γ 線との比較, SSD=175cm (中性子線)および80cm (Co-60) $A_0=10 \times 10 \text{cm}^2$ (両者共)

みを帯びてくる。

5. 結論

放医研サイクロトロンによる, d (30) Be-速中性子線の線量分布を, TEP-空気電離箱を用いて測定し, 治療のための基礎資料として不可欠な, ビルドアップ, 深部量百分率, 等線量分布および組織/ピーク線量比を求めた。

ビルドアップおよび深部量百分率は, TAMVECのd (30) Be-速中性子線のそれらと良く一致した。

^{60}Co - γ 線と比較すると, ピーク深および深部量百分率の様子はほぼ類似している。しかしながら, 深部量百分率の照射野依存性は, 速中性子線の方が大きい。また, 等線量曲線の照射野外10%以下領域は速中性子線の方が大きい。

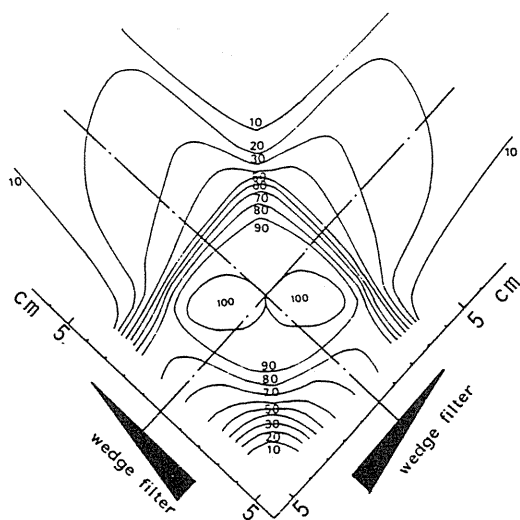


Fig. 9 Fig. 6の線量分布を深さ6cmで直角に交差させた2門照射の合成線量分布

ウェッジフィルター使用時の等線量曲線は, ウェッジフィルター設計上の基準深において, ほぼ予定通のウェッジ角となっていた。また, 欧米の施設のものとはほぼ同様であった。しかし ^{60}Co - γ 線と比較すると, ビーム中心軸から離れるに従い丸みを帯びてくる。

ウェッジ角 45° , 直角2門照射の合成線量分布は, 照射野の重なる領域ではほぼ均等になり, 実用上十分使用できる線量分布である。

参考文献

- 1) 星野一雄, 川島勝弘, 平岡武, 中村譲: 放医研サイクロトロンからの速中性子線の線量分布。日本医放会誌37, 248~255, 1977.
- 2) 中村譲, 古川重夫, 飯沼武, 恒元博, 川島勝弘, 星野一雄, 平岡武, 丸山隆司: 放医研サイクロトロンによる速中性子線用ウェッジフィルター。日本医放会誌, 43, 691~699, 1983.
- 3) 平岡武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 中性子線用組織等価物質の試作。日本医放会誌, 36, 420~424, 1976.
- 4) Goodman, L.J.: A modified tissue equivalent liquid. *Health Phys.*, 16, 763, 1969.
- 5) Orchard, P.G.: Decrement lines: A new presentation of data in Cobalt 60 beam

- dosimetry. *Brit. J. Radiol.*, **37**, 756–763, 1964.
- 6) Smith, A.R., Almond, P.R., Smathers, J.B. and Otte, V.A.: Dosimetric properties of the fast neutron therapy beams at TAMVEC. *Radiology*, **133**, 187–193, 1974.
- 7) Hope, C.J. and Orr, J.S.: Computer optimization of 4 MeV treatment planning. *Phys. Med. Biol.*, **10**, 365–373, 1965.
- 8) Williams, J.R., Bonnegt, D.E. and Parnell, C.J.: The fixed horizontal neutron therapy beam at Edinburgh: Dosimetry and radiation protection. *Brit. J. Radiol.*, **52**, 197–208, 1979.
- 9) Hogstrom, K., Smith, A.R., Almond, P.R., Otte, V.A. and Smathers, J.B.: Computer dosimetry for flattened and wedge fast neutron beam. *Med. Phys.*, **3**, 26–30, 1976.
- 10) Shapiro, P., August, L.S. and Theus, P.B.: Computer generation of dose distribution for a fast neutron therapy beam. *Med. Phys.*, **6**, 12–20, 1979.

陽子線線量の日米国際相互比較

川島勝弘, 平岡武
 星野一雄, 松沢秀夫
 金井達明, 河内清光
 金井達明(物理研究部)
 橋詰雅*
 (* 麻布大学獣医学部)

Proton Dosimetry Intercomparison between Japan and USA

Katsuhiko Kawashima, Takeshi Hiraoka, Kazuo Hoshino,
 Hideo Matsuzawa, Tadashi Hashizume*, Kiyomitsu Kawachi
 and Tatsuaki Kanai
 Division of Physics

One of the proton beam dosimetry inter-comparisons as a primary basis for biological inter-comparisons or clinical trials was made between Japan and the United States at National Institute of Radiological Sciences (NIRS) on April in 1980. Co-60 photon calibration in air was made for field size of 10×10 cm at 80 cm from the source using Shimazu Co-60 teletherapy unit. Proton tissue dose measurements in phantom were made at the depth of 1.5 cm for spread out Bragg peak and at the surface for unmodulated beam using NIRS-Chiba Isochronous Cyclotron. Field size of 6×6 cm was configured using spot beam scanning system for proton radiotherapy.

Proton energy at the entrance for unmodulated beam is 68 MeV which is deduced from the measurement of range in water. Average energy

at the depth of 15 mm in lucite phantom for modulated beam is estimated as 38.5 MeV which is calculated by taking account of each lucite thickness of the 2.5cm-modulator and its angle at the circumference.

Results of dosimetry inter-comparisons performed on proton beam between Japan and US held at NIRS are discussed with uncertainties. The results of inter-comparison are shown in dividing into four categories. To achieve further good agreement, the followings should be checked in future inter-comparison beforehand.

1. Saturation correction for charged particles.
2. Stability of monitor instrument.
3. Equivalent photon (Co-60) response.
4. Conversion factor, $1/K_T$, including W-value and stopping power.
5. Ratio of response for the chambers filled with TE gas and air if one wants to use air-chamber.

1. 緒言

現在、本邦で粒子線のクリニカルトライアルを行っている施設は、放医研、東大医科研、筑波大

粒子医科学の3施設だけである。なんとか生物実験を行っている施設として、東大核研、理研、京大化研があげられる。したがって、数少ない施設から発表される臨床結果、実験結果を有効に生か

すためには、情報の交換を可能とし、同一の基盤でその検討ができるようにすることである。そのための第一歩としては、照射する線量に施設間で差のないことが要求される。特に臨床例の場合には、適応症例を数多く得ることは難かしく、世界的規模で症例検討を行うことが、短期間でのクリニカルトライアル成功の可否を判断するために必要である。従って、線量の統一も国内のみならず、国際間で行うことが必要となってくる。

しかし、国内をみても、コバルト γ 線、高エネルギー x 線、電子線といった通常の放射線に対する線量統一がやっと成果をあげつつある現況から判断し、粒子線線量の統一は、測定理論、物理学的パラメータ、測定装置など未解決の問題も多く、それを乗り越えて線量の統一を図ることは容易なことではない。

速中性子線線量の国際相互比較は、1973年にICRU主催で米国BNLで行われた通称INDI¹⁾に参加したのを皮きりに、その後もこれまでに日米の施設間で国際相互比較を行い、良い成績を得ている^{2),3)}。

放医研における速中性子線の臨床トライアルは1967年5月にヴァンデグラフを用い、d(2.8)+Be中性子で行ったのが始まりである。サイクロトロンを用いたd(30)+Be中性子による本格的なトライアルは1975年1月から開始されている。その翌年の1976年に日米間で2度の線量相互比較がタイミング良く行われている。

一方、陽子線の臨床トライアルは、放医研では70MeVの陽子線水平ビームを用いて1979年10月から開始された。翌年の4月には、第1回目の陽子線の線量相互比較が放医研において日米間で行われた⁴⁾。また、第2回目米国Harvard大サイクロトロンによる160MeV陽子線を用いて行われていた。⁴⁾本報告書は第1回目の分をまとめたものである。

2. 研究方法

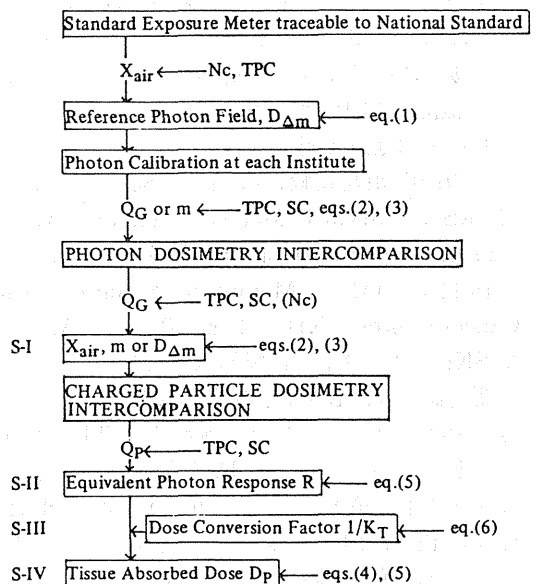
a) 相互比較のためのフローチャート

時間と経費をかけて行われる国際相互比較で実りある結果を得るためには、それなりの入念な準備が必要である。そのためには、何が問題点で、何が比較すべき量なのかを分析してかからねばならない。Fig. 1は、電離箱線量計を用いて相互比較を行う場合の最低基準を満たすためのフローチャートである⁵⁾。

ヤートである⁵⁾。

まず、相互比較に参加する各施設とも、⁶⁰Co γ 線または2~4 MVX線に対し国家標準にトレーサブルな標準放射線場並びに、リファレンス線量計が設備されていなければならない。次いで、粒子線の相互比較に用いる線量計の感度校正もしくは電離ガス質量 m の測定を前もって行うことが相互比較参加以前に要求される。

相互比較の実行では、第一段階としてまず⁶⁰Co γ 線などによる光子線量の相互比較を行い、空中照射線量 X_{air} から空中組織吸収線量 $D_{\Delta m}$ で比較を行い、質量 m の確認をする。次は課題の放射線ビームを用いて相互比較の核心に入っていくことになる。第二段階として、線量計の光子等価レスポンス R で比較を行う。これは、線量計の材質、形状や構造、印加電圧による線種と線質による差をみるための比較で、第一段階で良く一致していても、この段階で差の出ることは良くある。最終(第四)段階としては、組織吸収線量 D_p の比較を行うことであるが R から D_p へ換算するための変換係数 K_T の比較が第三段階での相互比較とし



TPC: temperature-pressure correction
 SC: saturation correction for recombination of ions
 N_c: exposure calibration factor

Fig. 1 荷電粒子の吸収線量の相互比較のためのフローチャート

て行われなければならない。K_TはW値や阻止能など物理学的パラメータを色々含んでおり、その評価の仕方各研究者の測定理論に基づいて行われるので、第二段階のRでは差があるにも拘らず最終のD_pの比較では偶然良い一致になることも起りうる。

b) 測定のための理論

Fig. 1中に示したeq. (1)からeq. (6)をまとめてTable 1の形で記載してある。添字のG, P, TEP, TEGは標準γ線場, 相互比較を行う荷電粒子場, 組織等価プラスチック, 組織等価ガスを表わしている。また、量記号としてのPは線量計の挿入による放射線場の乱れに対する擾乱(補正)係数である。これにはdisplacementに対する変位係数と2次荷電粒子フルエンスの擾乱に対する補正を主とするフルエンス補正係数とからなると考えられる⁶⁾。

ここでは組織等価線量計すなわち、組織等価壁(TEP), 組織等価ガス(TEG)でできた電離箱線量計を用いた場合の理論式として書いてあるが、TEPおよびTEGを他物質として置き換えれば一般性を持たせた式となる。したがって、速中性子線の場合や、高エネルギーχ線, 電子線に対しても拡張して用いることができる。ただし放射線が間接電離粒子ならば、eq(6)の右辺を[(μ_{tr}/ρ) tissue, TEP]で除する。

c) 参加施設と測定器

この国際相互比較に参加した施設は、放医研(NIRS), Harvard Medical SchoolのMassachusetts General Hospital (MGH)の他に、東大医科研(IMS), Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (SKI)の4施設である。IMSおよびSKIではプロトン治療施設は有していない。

測定器には、各施設自家製の線量計を用いている。SKIでは、特に組織等価熱量計(TE-Cal)を持参している。しかしIMSを除いた3施設では共通の電離箱として、米国Far West Tech社のIC-18 (TEP, 内径0.18インチ)を用いることを申し合わせ、第二段階で起りうる誤差を少なくするための配慮を行った。

d) 相互比較の照射条件

⁶⁰Coγ線は島津遠隔治療照射装置を用い、80 cmSCD, 照射野10×10cm², 空中で測定を行った。

陽子線はNIRS-Chiba Isochronous Cyclotron

(仏, Thomson-CSF)を用いて発生させた。照射野は測定位置にて6×6 cm²の大きさをもちいた。測定位置およびビームの線質としては、モジュレートなしの場合には表面位置(その点での陽子線のエネルギー68MeV)で、ブラックピークを2.

The exposure meter calibrated for ⁶⁰Co γ rays is used to determine the dose D_{Δm} to the center of a small mass of tissue Δm situated in free space in ⁶⁰Co photon beam where the exposure is measured to be X_{air}.

$$D_{\Delta m} = X_{air} \cdot \left[\left(\frac{W}{e} \right)_{air} \right]_G \cdot \left[(\mu_{en}/\rho)_{tissue,air} \right]_G \cdot A_{tissue} \cdot \beta_{tissue} \quad (1)$$

When a tissue equivalent ionization chamber used for the charged particle dosimetry is located in the same reference photon field, referred to by the subscript G, a response of the chamber Q_G will be given

$$D_{\Delta m} = \frac{Q_G}{m} \cdot \left[\left(\frac{W}{e} \right)_{TEG} \right]_G \cdot \left[(S/\rho)_{TEP,TEG} \right]_G \cdot \left[(\mu_{en}/\rho)_{tissue,TEP} \right]_G \cdot P_G \quad (2)$$

Equating eqs. (1) and (2) and solving for the mass m of gas in a cavity gives

$$m = \frac{Q_G}{X_{air}} \cdot \frac{\left[(W/e)_{TEG} \right]_G}{\left[(W/e)_{air} \right]_G} \cdot \frac{\left[(S/\rho)_{TEP,TEG} \right]_G}{\left[(\mu_{en}/\rho)_{TEP,air} \right]_G} \cdot \frac{P_G}{A_{tissue} \cdot \beta_{tissue}} \quad (3)$$

If the tissue equivalent ionization chamber is located in a tissue equivalent phantom in the charged particle beam, referred to by the subscript P, application of Bragg-Gray cavity theory gives the tissue absorbed dose D_p in the form

$$D_p = \frac{Q_p}{m} \cdot \left[\left(\frac{W}{e} \right)_{TEG} \right]_P \cdot \left[(S/\rho)_{tissue,TEG} \right]_P \cdot P_p \quad (4)$$

The quotient R of the response Q_p of the chamber for the charged particle beam by its sensitivity Q_G/D_{Δm}, to ⁶⁰Co photon can be written

$$R = Q_p / (Q_G / D_{\Delta m}) = K_T \cdot D_p \quad (5)$$

The quotient R can be called equivalent photon response. From the above equations,

$$K_T = \frac{\left[(W/e)_{TEG} \right]_G}{\left[(W/e)_{TEG} \right]_P} \cdot \frac{\left[(S/\rho)_{TEP,TEG} \right]_G}{\left[(S/\rho)_{tissue,TEG} \right]_P} \cdot \left[(\mu_{en}/\rho)_{tissue,TEP} \right]_G \cdot \frac{P_G}{P_P} \quad (6)$$

Table 1 線量相互比較フローチャートに必要な物理量と関係式

5cm幅に拡張したモジュレートビームの場合にはルサイトファントム中1.5cm（その点での陽子線の平均エネルギー38.5MeV）の深さで測定を行った。なお、線量率は、日常陽子線治療に用いているものと、その $1/10$ のもの（図表には、高線量率と低線量率と表記）との2種類で測定を行った。これはイオンの再結合損失に対する影響を検討するためである⁷⁾。日常の線量率は、モジュレートした場合、1スポット（ $1 \times 1 \text{ cm}^2$ ）あたりで、80~200Gy/minのものを用いている。したがって、 $6 \times 6 \text{ cm}^2$ を1律に10Gy照射するためには1.8~4.5分を要する。これはスポット走査法⁸⁾を使って照射野の拡大を図っているためである。線量分布の一様性は深部方向、プロフィールともに良好で⁹⁾、この技術の優秀さを物語っている。

3. 結果および討論

Fig. 2は陽子線の照射基準位置からのずれによる誤差を示すもので、基準位置から1cmずれた場合でも約0.5%程度に収まる。Fig. 3は相互比較期間内におけるモニタ線量計の安定度を示したものである。陽子線の場合、相互比較の結果はモニタカウントあたりの吸収線量として報告することになるので、モニタ線量計の安定度の良否が、相互比較の成功の鍵をにぎる因子の1つとなる。測定実施中における最大値と最小値との比は1.024とまずまずの結果となったが、1%以下であることが望ましい。

Table 2は、IC-18線量計の高線量率プロトンビームのイオン再結合損失に対する補正值である。

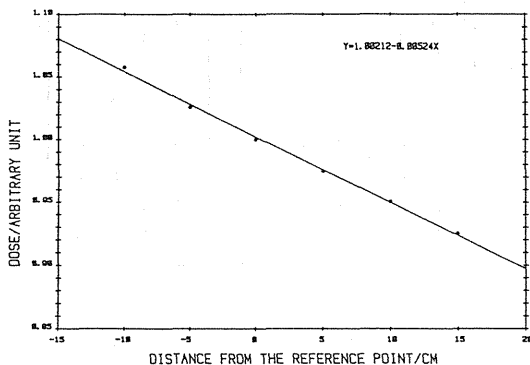


Fig. 2 陽子線照射基準位置からの変位と線量との関係

各施設により印加電圧に差があり補正值にも差がみられる。必ずしも高压の順番通りになっておらず、構造的な差が内在するためなのか、Boag理論に合っていないのは気になる。

Table 3は、第一段階の比較に類するもので、 ^{60}Co 線に対して、電離ガスが空気の場合とTEGの場合とのレスポンスの比をとったもので、本来同じ比になると予想されるものであるにもかかわらず差が生じている。

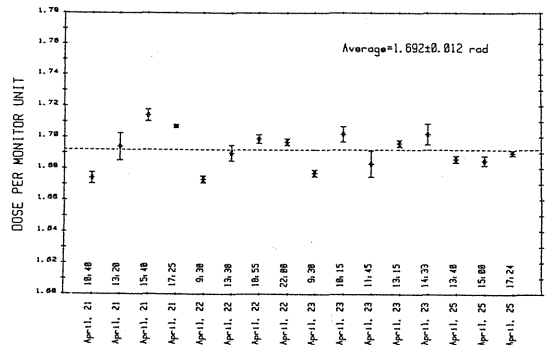


Fig. 3 相互比較期間中における陽子線用モニタ線量計の安定度

Table 2 高線量率陽子線に対するIC-18線量計の各施設の印加電圧とイオンの再結合損失 補正係数

Participant	Correction Factor	Bias Voltage
MGH	1.025	+300V
SKI	1.002	+250V
NIRS	1.00	-500V

Table 3 ^{60}Co 線に対する各種電離箱の電離ガスがTEGと空気の場合とのレスポンスの比(相互比較第一段階類似)

Detector	Response Ratio TEG/Air
SKI IC-17	1.167
SKI T-2	1.169
MGH IC-18	1.149
NIRS PP-1	1.157
NIRS 401-ETG	1.153
IMS PPTe	1.148
mean	$1.157 \pm 0.078\%$

Table 4 TEG 電離箱のモニタカウンタあたりの γ 線等価レスポンス, R_e (相互比較第二段階)

Detector	Unmodulated Beams		Modulated Beams	
	low dose rate	high dose rate	low dose rate	high dose rate
NIRS PP-1	1.64	16.3	2.41	24.3
NIRS IC-18	1.65	16.6	2.40	24.1
MGH IC-18	1.68	16.8	—	24.8
IMS PPTE	1.62	16.5	2.40	24.4
SKI IC-18	1.68	16.8	2.44	24.4
Mean	1.65	16.6	2.41	24.4
C.V.	1.6%	1.3%	0.8%	1.0%
Max/Min	1.037	1.031	1.017	1.029

Table 4 f 第二段階での比較の結果で、 γ 線等価レスポンス R_e について、TEG 電離箱についてのみ比較したものである。線量率による差はみられない。

Table 5 は第三段階での比較の結果で、吸収線量変換係 1 / K_T として各施設が TEP-TEG 線計に対して評価した値である。最大 4% の差があり、R から D_p を求めるときに大きな差の原因となることが予想される。

Fig. 4 a, 4 b は第四段階での比較の結果である。Table 3 や Table 4 の結果からはさらに大きな差となっても何ら不思議はないと思われたが、4 種類の測定条件に対して変異係数 1.2~1.9% と全て 2% 以下に収まる好結果となった。これは各段階での誤差が補償しあったためであって、全不確定度は ± 3% を越えている。現状では補正係数

や物理パラメータをどう評価するかも課題の一つであるが、将来は事前に十分検討し合い、統一できるものは統一させてから相互比較をする必要がある。

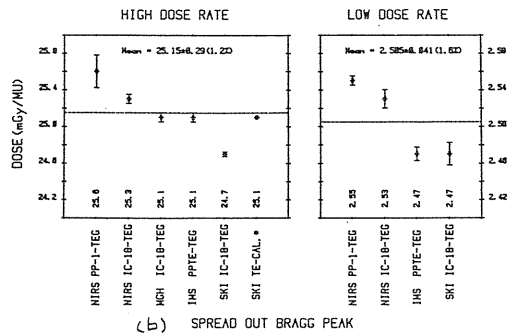
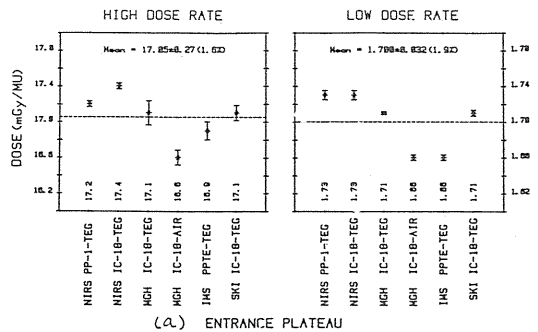


Table 5 各施設で用いた、TEP-TEG 電離箱に対する吸収線量変換係数, 1 / K_T (相互比較第三段階)

Participant	Unmodulated Beams	Modulated Beams
NIRS	1.051	1.051
MGH	1.019	1.011
IMS	1.028	1.028
SKI	1.019*	1.011*
SKI		1.035**
mean	1.029 ± 0.015 (1.5%)	1.027 ± 0.017 (1.7%)

* SKI used MGH's values for the purpose of comparison.
 ** the chamber value is compared to the tissue calorimeter in the spread out Bragg peak.

Fig. 4 モニタカウンタあたりの陽子線の組織吸収線量。

- (a) 非モジュレートビーム, d = 0 cm
- (b) モジュレートビーム, d = 1.5 cm

4. 結論

放医研サイクロトロンから発生する陽子線について日米間で線量の相互比較を行い約2%以内の一致をみた。しかし、各段階での誤差は大きく今後検討を要する。また、今回モニタ線量計の安定度は十分であったとはいえ、Tip-to-Tip法の採用もかかる場合必要と思われる。陽子線については今後も相互比較を繰り返す必要がある。

参考文献

1) ICRU; An International Neutron Dosimetry Intercomparison, ICRU Report **27**, 1978 .

2) 平岡武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫, 橋詰雅, 米国中性子線施設の線量相互比較, 日本医放会誌, **37**, 949-955, 1977

3) K. Kawashima, K. Hoshino, T. Hiraoka, H. Matsuzawa, T. Hashizume, A. Itoh, P.R., Almond, J.B. Smathers, and H. Bichsel; The Second Neutron Dosimetry Intercomparison Between Japan and USA, *Jpn. Radio. Phys.*, **1**, 31-40, 1981.

4) 川島勝弘, 平岡武, 星野一雄, 加速重粒子の吸収線量の測定の研究, 悪性腫瘍の重粒子線治療の基礎的研究(竹中栄一編)-昭和56年度研究成果報告, 50~57, 1982

5) K. Kawashima, K. Hoshino and T. Hiraoka; Charged Particle Dosimetry Intercomparison with an Ionization Chamber, *Nat. Inst. Radiol. Sci. Ann. Rept.*, (NIRS-21), 5-6, 1982.

6) 川島勝弘, 尾内能夫, 放射線の測定と測定器, 放射線医学大系(放射線物理学), **34**, 35-57, 1984, 中山書店, 東京.

7) T. Hiraoka, K. Kawashima and K. Hoshino; Ion recombination loss in ionization chambers irradiated by proton beams. *Brit. J. Radiol.*, **55**, 585-587, 1982.

8) 河内清光, 金井達明, 松沢秀夫, 中村譲, 稲田哲雄, スポット走査法を用いた陽子線治療装置, 日本医放会誌, **42**, 467-475, 1982

9) 平岡武, 川島勝弘, 星野一雄, 河内清光, 金井達明, 松沢秀夫, スポットスキヤニング陽子線の線量分布-レンジモジュレーターによる影響, 日本医放会誌, **43**, 1214-1223, 1983

荷電粒子線の線量・線質分布

平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄,
河内清光, 金井達明 (物理研究部)

Dose and Quality Distribution for Charged Particle Beams

Takeshi Hiraoka, Katsuhiro Kawashima, Kazuo
Hoshino, Kiyomitsu Kawachi and Tatsuaki Kanai

Division of Physics

In order to obtain a large field radiotherapy with desired shapes and dose localizations, a spot beam scanning system with 70 MeV protons has been used since 1979 at the National Institute of Radiological Sciences. The beam has some special characteristics in dose distributions compared with ordinary broad beams. Necessary isodose curves can easily be calculated for any field and modulator used by the superposing of the empirically obtained spot beam data. The penumbra of the field obtained by the spot scanning system is relatively large because the distance from the range modulator to the treatment position is over 20 cm. Considerable improvement of the penumbra at the edge of the field is shown by the use of a block colli-

mator. Three ionization chambers with different type were used to measure the influence of cavity sizes and shapes on the dose distributions. From the measurement of depth dose with these chambers, most consistent data were obtained by the shape of parallel plate. Deuteron and helium-3 beams can also used to irradiation of small specimen of the biological samples. For this purpose, a range modulator with thin film was constructed for each beams. Reasonable dose distributions have been obtained. LET distribution of the modulated beams was calculated for proton, deuteron and helium-3 beams. As a result, the biological samples can be irradiated with LET ranging from 2 to 50 keV/ μm .

1. 緒言

線量分布の改善を主体とした陽子線や重荷電粒子線の臨床医学への応用が1946年 Wilson¹⁾によって発表された後、約20年後にこれらの放射線による治療が米国、スウェーデン、ソ連に於て開始され、現在では2000人を越す患者がこれらの粒子線による治療が行なわれた。

1979年放医研ではスポットスキヤニング法に

よる70MeV陽子線治療を開始した。エネルギーの関係から飛程が4 cm程度であるため表在性の腫瘍にしか利用できないが、既に20名を越える適応患者の治療が行なわれた。現在90MeVへの陽子線エネルギー増加の調整段階にあり、より多くの患者への適応が期待されている。

ここでは70MeV陽子線の特徴、線量分布の測定性、等線量曲線の計算法性、半影の改善法等と、生物照射が可能となる重陽子線、 ^3He 粒子

線の線量分布と、またこれら荷電粒子線の線質分布について述べる。

2. 方法

スポットスキニング法は入射陽子線のエネルギーを減少することなく大照射野による照射が可能であるばかりでなく、任意の照射野に任意の線量配分が可能である極めて合理的な特徴をそなえている。この装置の動作原理やその性能については既に詳しく報告^{2,3)}されているのでここでは省略する。スポットビームの組合せによってスキニングビームの線量分布を求めることができるが、それらの計算方法は他に報告^{4,5)}されているのでここではそれらの結果について述べる。線量測定には簡便でしかも精度の高い電離箱法を用いた。電離箱には空洞の形状の違いによる線量測定への影響を求めため3種類がもちいられそれらを Fig. 1 に示す。各電離箱の縮尺が異なるため大きさの相対関係は示してない。平行平板型 (PP-1) は自製でu サイト壁にアクアダックを塗布したもので、電離体積は60Co ガンマ線の校正により0.603ml である。球形 (IC-17) と円筒型 (IC-18) は米国 Far West Technology 社製で両者とも組織等価プラスチック⁶⁾を壁材とし、電離体積はそれぞれ0.955と0.132ml である、PP-1電離箱を標準とし絶対線量の評価を行っている⁷⁾が、治療や生物照射時にはこの電離箱によりモニター電離箱を校正している。比電離の大きな荷電粒子線を電離箱で測定する場合、イオン再結合損失による電離イオンの収集効率が問題となる。陽子線測定の場合1000V/cm²相当の電圧を各電離箱に加えたため、再結合損失補正係数は全て0.2%以下⁸⁾であったので、分布測定にはこれらの補正を加えてない。また重陽子線や³He 粒子線に対しては陽子線に対する値の1.6倍の電圧を加えたため、補正係数は全て0.3%以下となり、やはり分布測定への補正は加えてない。深部線量分布の測定は薄いポリエチレンの袋の後ろに電離箱を配置し、これらを遠隔操作により前後に動かして深さを変え測定した。従ってSSDを一定にした線量分布の測定と言える。

下⁸⁾であったので、分布測定にはこれらの補正を加えてない。また重陽子線や³He 粒子線に対しては陽子線に対する値の1.6倍の電圧を加えたため、補正係数は全て0.3%以下となり、やはり分布測定への補正は加えてない。深部線量分布の測定は薄いポリエチレンの袋の後ろに電離箱を配置し、これらを遠隔操作により前後に動かして深さを変え測定した。従ってSSDを一定にした線量分布の測定と言える。

3. 結果

a. 70MeV 陽子線

1). 陽子線の特徴

70MeV 陽子線の特性を調べるため、水中での深部線量分布を正確に求めた。PP-1 電離箱により測定した4×4 cm²照射野の中心軸上の深部線量分布を Fig. 2 に示す。測定値の誤差表示は8回の異なった測定日での標準偏差値を示す、陽子線の物質中での平均2乗散乱角は飛程の末端近くまでは小さいので、照射野をこれより大きくしても分布に変化は見られない。ブラッグピークの位置は37.81±0.13mm、ピーク幅はFWHMで3.31±0.09mm、であった。プラトーとピーク線量比は5.834±0.051で、Litton⁹⁾による70MeV 陽子線に対する計算値6.60より小さい値である。ブラッグピークを越した50%線量となる深さを平均飛程として求めた所38.50±0.11mmで、この飛程より Tabl¹⁰⁾から求めたエネルギーは68.2±0.2 MeV である。線量分布の飛程末端部の傾斜から平均飛程 Rm = 38.50mm、外挿飛程 Re = 38.91mm が求められ、飛程のストラグリング δR は次式で表される¹¹⁾。

$$\frac{SR}{R_m} = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \frac{Re - R_m}{R_m} = 0.012$$

Wilson¹²⁾は単一エネルギーの陽子線のストラグリングに対する近似式を次の式により与えている。

$$\frac{SR}{R} \approx 0.24K^{-0.1}E_0^{-0.5}$$

ここでKは陽子線の運動エネルギーとその静止エネルギーの比で、E₀は陽子線の静止エネルギーである。この式に70MeVの値を代入すると0.01と言う値が得られる。実験値と理論値とは良く一致しており、このことは入射陽子線のエネルギーが均一であることを示している。

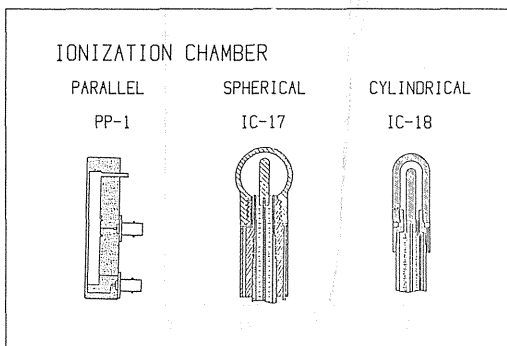


Fig. 1 荷電粒子線線量測定に用いた電離箱

2). キャビティサイズの影響

電離箱の形状や電離体積の分布測定への影響を求めため Fig. 1 に示した球型及び円筒型電離箱と、やはり Far West Technology 社製平行平板型電離箱 (EIC-1) の3種類を用いた。EIC-1

は外挿型であるため電極間隔を可変とすることができるが、分布測定時の電離体積は0.360ml ほぼ PP-1 と同じと考えられる。導電性ポリエチレンを壁材とし壁厚が 7 mg/cm^2 と非常に薄く、より分布測定に適している。Fig. 3 にこれら3種類

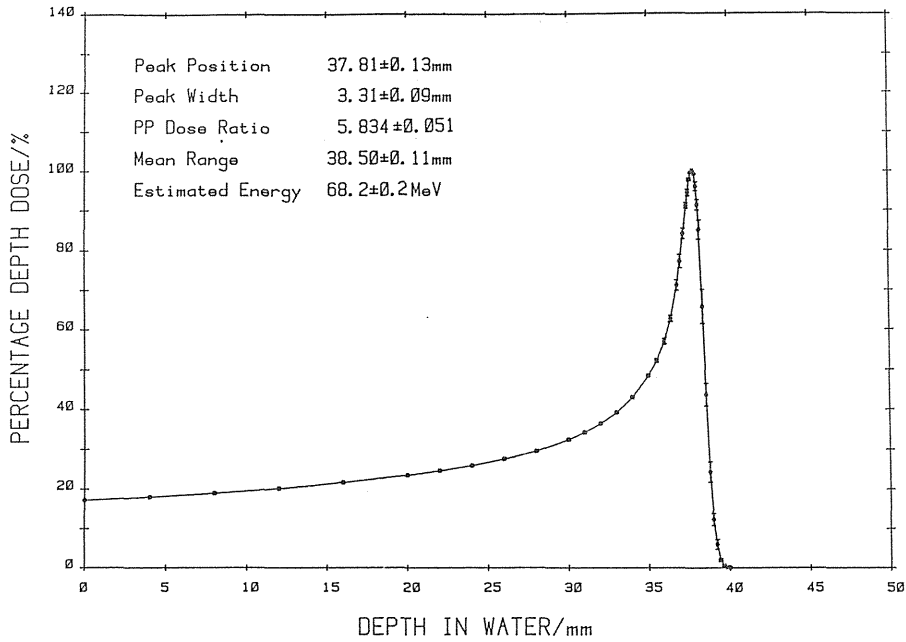


Fig. 2 70MeV 陽子線の深部線量分布

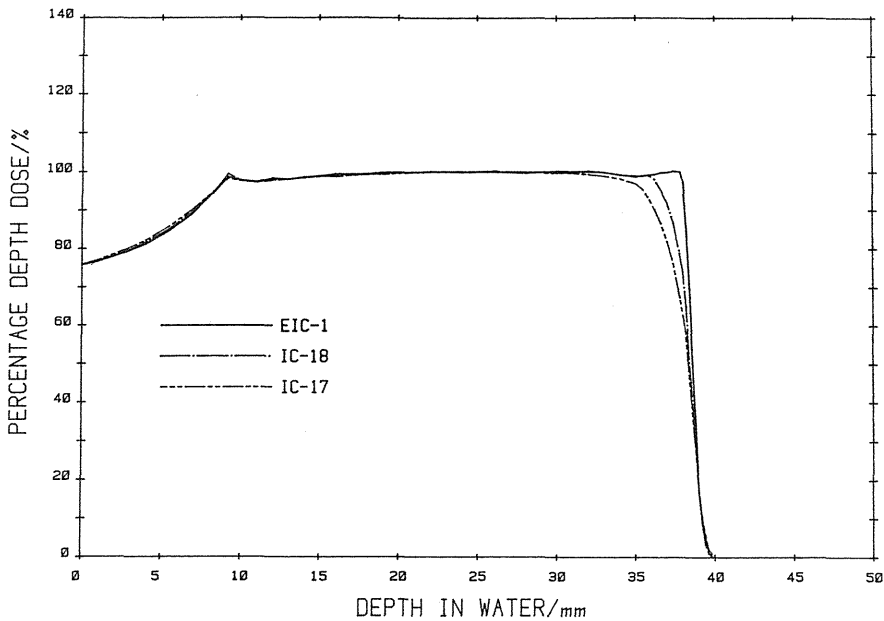


Fig. 3 3種電離箱によるモジュレートビームの深部線量分布

の電離箱により測定したモジュレートビームの深部線量分布を示す。線量分布が急激に変化しない領域に於ては3者ともほぼ等しい値を示すが、ブラッグピーク付近に於て大きく異なる。IC-17の値は特に大きく異なり、またIC-18は電離体積が0.132mlと可成り小さいが、円筒型であることと中心電極の影響により図の様に分解能を劣化している。EIC-1でも電極間隔の影響を考えなければならないが、電離ガスの密度は水のその1/1000程度であるため、例えば5mmの電極間隔でもここでのエネルギー損失は5 μ m程度の水に相当するため、ほとんど無視できる。図には示していないが、Fig. 2に示すモジュレートしてない深部線量分布を3者で測定した所、プラトー領域ではほとんど同じであるがブラッグピークで大きく異なる。EIC-1のブラッグピークの値を100%とした場合、IC-18とIC-17の値はそれぞれ79と68%であった。従ってこの様な荷電粒子線の深部線量分布の測定には必ず平行平板型電離箱を用いる必要がある。しかしこれらの放射線に対しても横分布の測定には、横方向への幾何学的構造の小さい、即ちIC-18の様な構造の小型電離箱を用いなければならない。

3). 線量分布

a). 深部線量分布

陽子線を治療に用いる場合には腫瘍内を均一な線量域で照射する必要がある。そのためには鋭いブラッグピークを持つ分布を腫瘍の大きさに合わせて拡大しなければならない。レンジモジュレーター（以後RMと略記）またはリッジフィルターと呼ばれる厚さの異なる吸収体を適当な時間間隔で通過させることにより平坦部分を得ることができる。Fig. 4に放医研で治療に用いられている70MeV陽子線の25mmRMによる分布の拡大の様子を示す。吸収板を通過しない陽子線は37.8mmにピークを有する分布を示すが、これにルサイト1mm厚ステップで全体が25段階の吸収板通過後の分布を組合せることにより平坦な分布が得られる。即ち図の実線で示した分布をそれぞれ加え合わせることで、点線で示した様な平坦な線量分布が得られる。ルサイトの厚さは水に変換した場合は1.15倍に相当するので、25段階のルサイトを用いたRMでは約30mmの平坦な線量分布が得られる。腫瘍の大きさに合わせて10, 15, 20, 25, 30mm厚さの5種類のRMを試作した。それらに対する深部線量分布をFig. 5に示す。モジュレートしてないビームは3.31mmの半

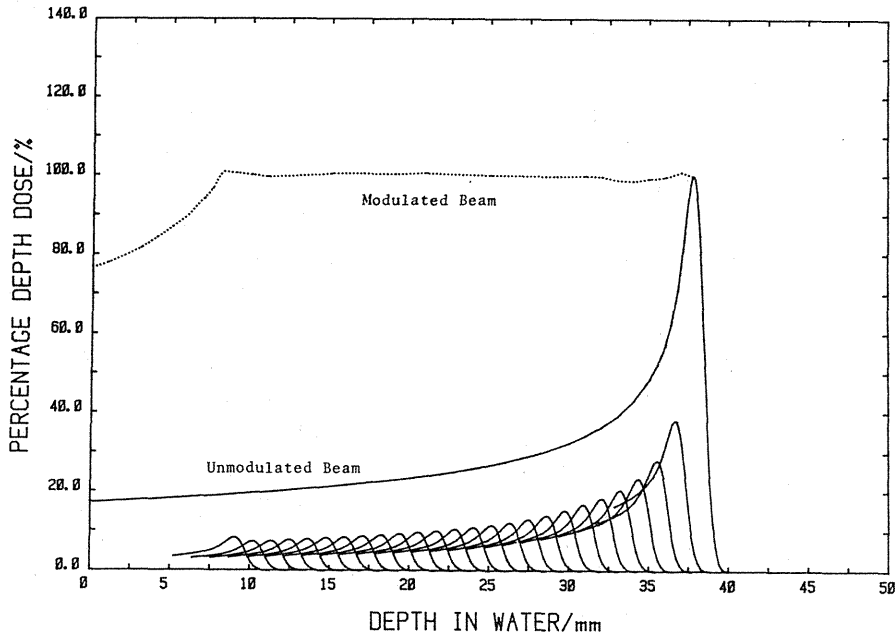


Fig. 4 レンジモジュレーターによる70MeV陽子線のブラッグピーク拡大図

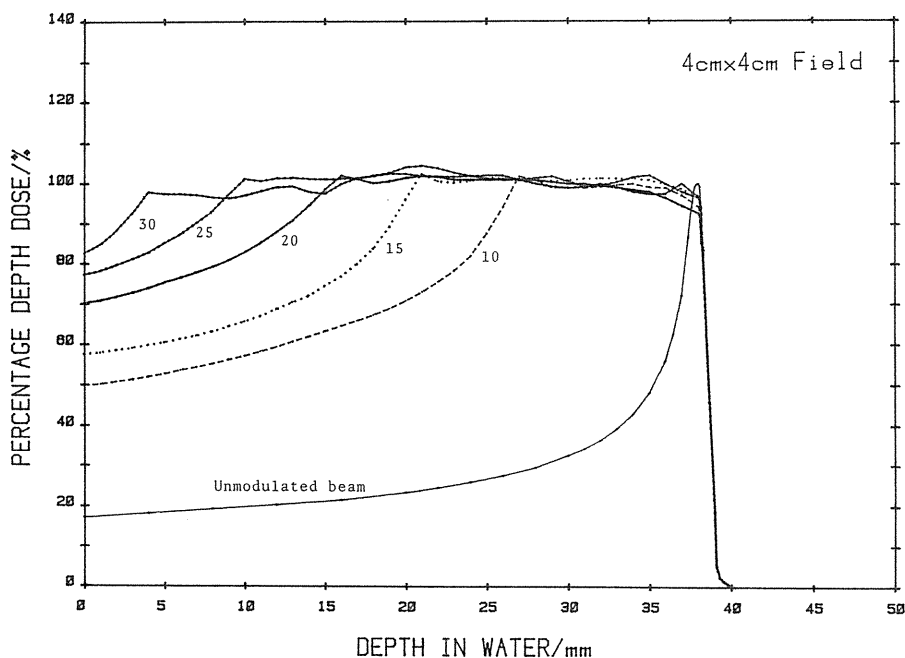


Fig. 5 10~30mmレンジモジュレーターに対する深部線量分布

値幅 (FWHM) を持つ鋭いブラッグピークを有するが、全ての RM は 1 mm ステップでルサイト板の厚さが調整してあるため、ピークの重なり合いはほとんどゆるやかな平坦分布となって表されている。スポットビームのスキャン速度の深部線量分布への影響を無くするため、RM は 1200 rpm で開店させている。腫瘍の大きさにより適当な RM を用いれば表面線量を大きく改善できるが、70MeV ビームは表在性の治療に限られるため、ほとんどの治療には 25mm RM を用いている。

b). 等線量曲線

スキャンニングビームの等線量曲線の算出法は即ち詳しく報告^{4,5,7)}しているもので、ここでは手法について簡単に述べる。任意の RM に対する任意の深さのスポットビームの横分布を求め、またこのビームの深部線量分布とから、各深さでの照射野内のスポットビームからの分布寄与を加算することによって等線量曲線が求められる。Fig. 6 に 15, 25mm RM にたいする $6 \times 6 \text{ cm}^2$ 照射野の等線量曲線を 90% から 10% まで 10% 間隔の曲線として示す。左右については対称形であるため図には半分ずつ示してある。また図には横方向には 5 mm 間隔、深さ方向には 2 mm 間隔に点が打たれているが、これらの位置での線量を計算し内挿

により等線量曲線を求めた。スポットビームの広がりには RM での散乱により、ビルドアップ領域を除けば浅い所ほど大きいいため半影は深さによって異なるが、この領域を除けば全ての RM に対して同じ形を示す。これは異なった RM であっても同じ深さに寄与する陽子線は同じ厚さのルサイト板を通過するためである。スキャンニングビームの線量分布はスポットビームの重ね合わせとして形成されるが、スポットビームの横方向への影響はほぼ 2 cm 以内であるため、 $4 \times 4 \text{ cm}^2$ 以上の照射野の半影は全て等しくなる。

c). 半影の改善

スキャンニングビームでは照射野を限定するためのコリメーターを必要としないと言う利点があるかわり、そのため半影はコリメートされたビームにくらべて多少悪くなる。その最大の原因はビームが RM によって散乱されるため、治療位置はできるだけ RM に近い所で行うことが望ましい。この半影の改善には、(1) スポットサイズを小さくする、(2) 最外側のスポットの線量を増加させる、(3) ブロックコリメーターと併用すること等が考えられる。(1) の方法により可成りの改善が見込まれるが、患者の動きが分布に大きく影響することになる。(2) の方法を用いる場合

を計算すれば、照射野内の線量の平坦度を3%以内に保ち半影を改善するためには、最外側の線量を8%増加させることが最適値となる⁷⁾。しかしこの方法も際立った改善とはならない。(3)の方法はRM, ブロックコリメーター, 治療位置と言った相対関係によって異なるが、基準治療位置での等線量曲線をFig.7に示す。図には25mmRMの6×6cm²照射野の値を示すが、Fig.6にくらべて半影の大きな改善が見られる。但しスキミングは8×8cm²の照射野とし、ブロックコリメーターで6×6cm²の照射野にカットした。従って半影については一般のブロードビーム照射性とはほぼ同じ分布が得られたことにな

る。Fig.6ではビルドアップ領域を除けば浅い所ほど広がりが大きい、Fig.7ではわずかであるが深い所ほど広がりが大きい。この理由は、RMによる影響はブロックコリメーターで一様に除去されるため、横方向の広がりは陽子線の多重散乱による効果のみに原因している。計算により求めた等線量曲線は実験値とくらべて1mm以内の良一致であった。

b. 43MeV 重陽子線

放医研サイクロトロン能力からして、治療は不可能であるが生物体照射実験が可能と思われる重陽子線の照射場を確立した。Fig.8に43MeV重陽子線の深部線量分布を実線で示す。ブラッグ

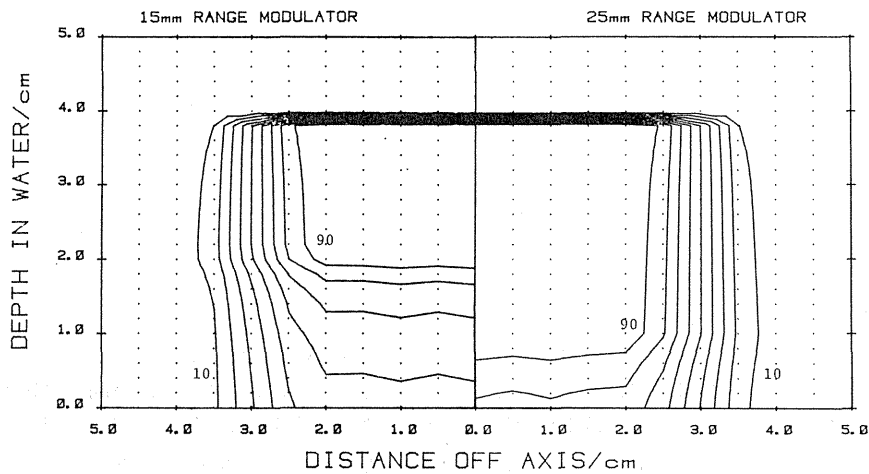


Fig. 6 15, 25mmレンジモジュレーターに対する等線量曲線

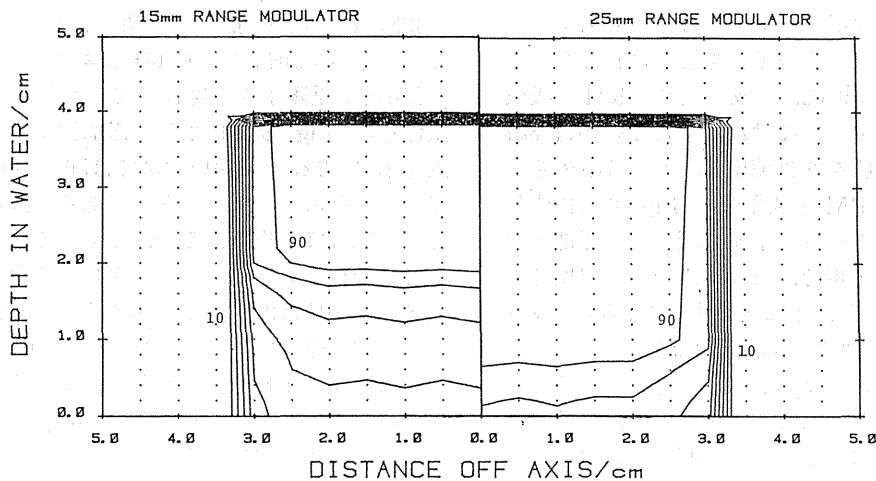


Fig. 7 ブロックコリメーターの組合せによる15, 25mmレンジモジュレーターに対する等線量曲線

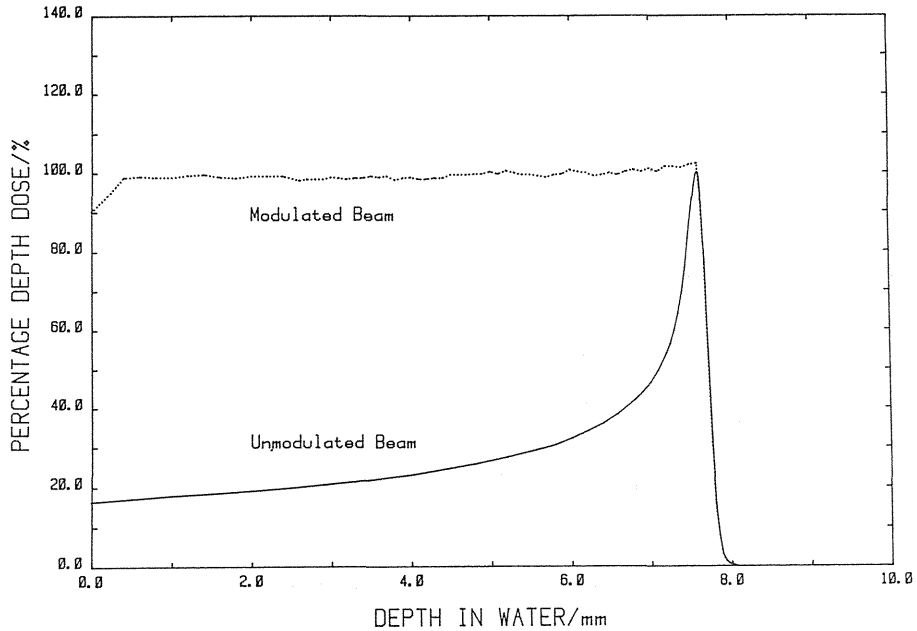


Fig. 8 43MeV 重陽子線の深部線量分布

ピークの位置は7.60mm, このピーク幅は0.62mmと70MeV陽子線にくらべて極めて鋭いピークを形成している。ピーク・プラトー線量比は6.10でありほぼ陽子線と同じである。平均飛程は7.73mmで、この値より算定した入射エネルギーは38.3MeVである。サイクロトロンビームダクトの窓, 照射場形成装置の窓, 2個のモニター線量計をビームは通過するが, これらの全体の厚さは0.181/cm²あり, これらによってエネルギー損失が必然的に行なわれる。生物照射体を均一な分布で照射するためにはブラッグピークの拡張をしなければならないが, ピーク幅が0.62mmと狭いため, RMの吸収板のステップを薄くしなければならない。0.188mm厚さのマイラー膜を29枚使用し, 6×6cm²の照射野を照射できるRMを試作した。Fig. 8に拡張した深部線量分布を点線で示す。図の如く深部方向の線量は極めて平坦で, ±1.5%以内の平坦度である。マイラーの厚さは水に変換すると1.3倍の厚さに相当するため, 平坦領域は7.3mmとなる。横分布はフィルムの黒化により決定したが, 上下及び左右方向で多少の差があるが, ±3%以内の線量均一度を保つためには4×4cm²の照射野に限られる。これは入射重陽子線のエネルギー損失をなるべく少なくするために, 散乱体をビーム中に挿入しな

いたためである。アウスや培養細胞の照射場としては充分満足できるものである。

c. 99MeV³He 粒子線

重陽子線と共によりLETの高い³He粒子線による生物照射場の確立を試みた。Fig. 9に99MeV³He粒子線の深線量分布を示す。ピーク位置, ピーク幅, ピーク・プラトー線量比, 平均飛程, 入射エネルギーの値はそれぞれ, 6.04mm, 0.42mm, 6.67, 6.12mm, 85.0MeVである。ピーク幅は43MeV重陽子線よりも狭く, 鋭いブラッグピークを示す。前記した0.188mm厚マイラー膜23枚を使用し, 重陽子線の場合と同じ大きさのRMを試作した。Fig. 9に拡張した深部線量分布の測定点を示す。2mmより深い領域では50~100μm間隔で測定しその値をプロットしてある。浅い領域においてはほぼ平坦であるが, 深くなるにつれて山と谷の変化が大きく, ブラッグピーク付近では最大値と最小値は20%近くに達する。これはブラッグピークの幅にくらべて使用したRMのマイラー吸収膜の1枚当りの厚さが厚すぎるためである。より平坦な分布を作るために100μm程度のマイラー膜によるRMを現在試作中である。

d. 荷電粒子線の線質分布

Fig. 10に放医研サイクロトロンから得られる

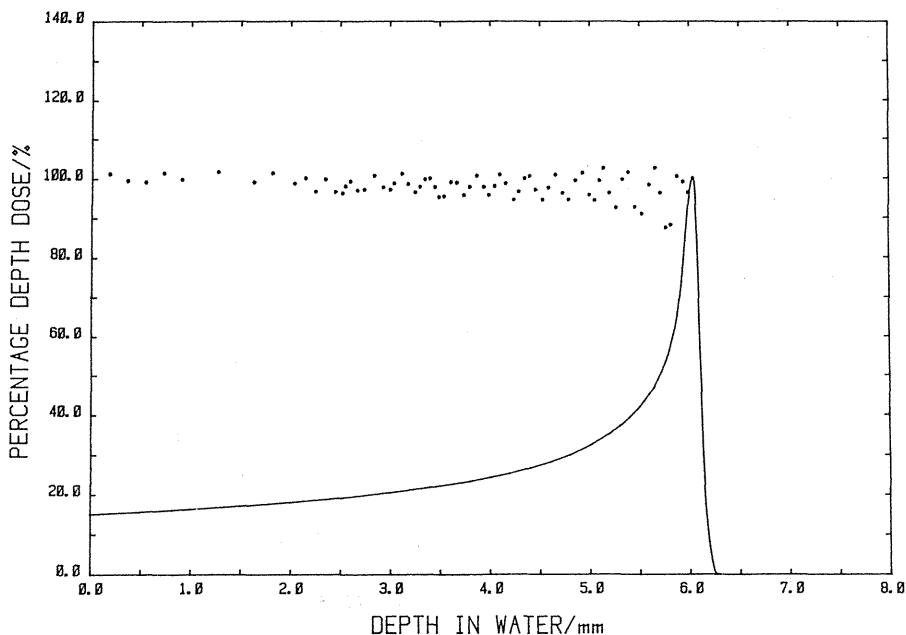


Fig. 9 99MeV ^3He 粒子線の深部線量分布

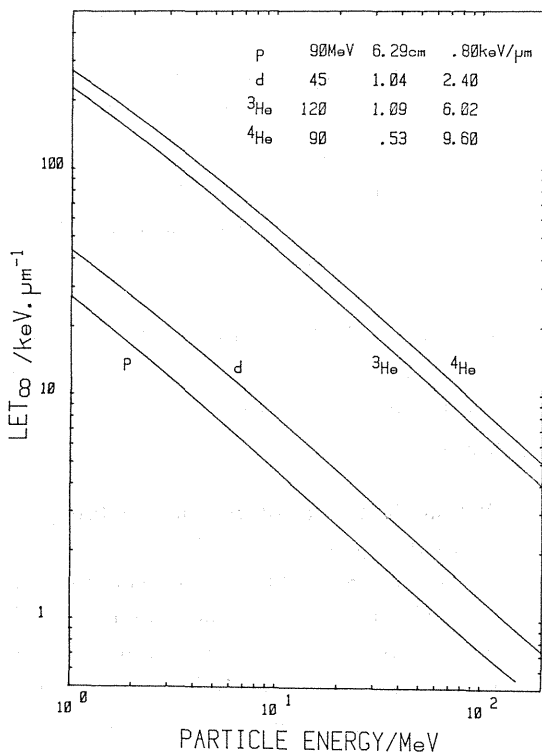


Fig. 10 荷電粒子線のエネルギーと LET との関係

荷電粒子線で、エネルギー的に生物医学利用が可能と思われる粒子線のエネルギーと LET との関係を示す。同じ粒子でもエネルギーによって LET は大きく異なり、また粒子の違いによる LET の差は大きい。現在サイクロトロンエネルギーの増強の調整を行っているが、その結果陽子、重陽子、 ^3He 、 ^4He 粒子線のエネルギーは図には示す様にそれぞれ 90, 45, 120, 90MeV となる。またこれら粒子の射程は水中でそれぞれ 6.24, 1.04, 1.09, 0.53cm となりそれらの最大エネルギー値での LET はそれぞれ 0.80, 2.40, 6.02, 9.60KeV/ μm となる。但しこれらの値は計算値であり必ずしもこれらの値を満足するとは限らない。Fig. 11 に今まで線量分布を求めた 3 種類の粒子線のモジュレートビームに対する線質分布の計算結果を示す。陽子線は 25mm RM の値であり、Fig. 4 からわかる様にモジュレートされない分布の割合が多いため、深さと共に平均 LET が大きくなる。即ち平均エネルギーは深さと共に小さくなる。ビルドアップ領域にはブラッグピークを越す低エネルギー成分の寄与がないため、平均 LET は急激に小さくなる。重陽子線に対しても傾向は全く同じであるが、単位深さ当りの平均 LET の増加率は極めて大きい。 ^3He 粒子線も重陽子線と似た傾向を示す

が、入射位置での平均 LET が 4 倍ほど大きい。これら 3 つの粒子線により、陽子線では 2 ~ 5 KeV/ μm , ^3He 粒子線では 15 ~ 50 KeV/ μm の LET の生物効果の実験が可能であることがわかる。但し深さと共に LET が大きく異なるので培養細胞や小さな生物体の照射が望ましい。

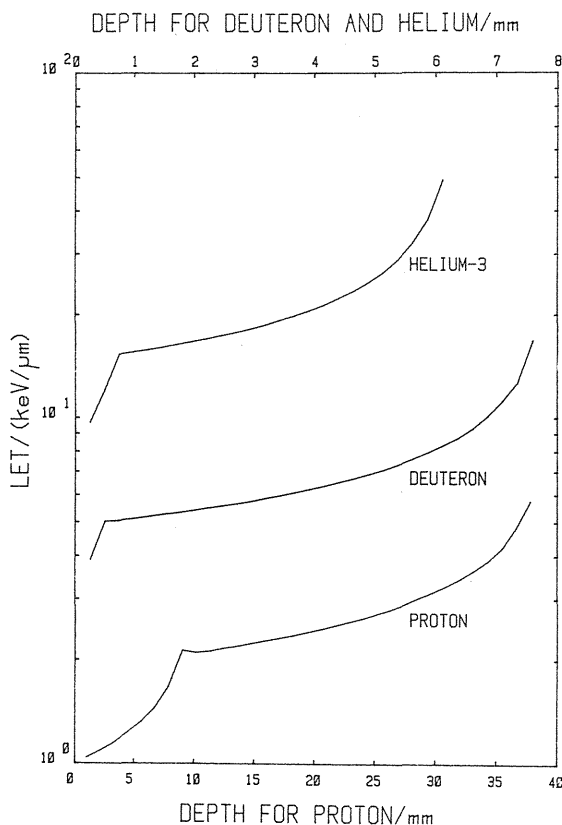


Fig. 11 モジュレートビームに対する粒子線の LET 分布

4. 討論

荷電粒子線の線量測定に簡便で精度の高い電離箱法を用いた。電離箱の形や大きさの違いによる線量分布への影響や、イオン再結合損失による影響について検討し、精度の高い線量分布の測定が可能となった。70 MeV スポットスキャンニング陽子線の等線量曲線を、任意の RM や任意の照射野に対して計算する方法も確立した。25 mm RM を使用した $6 \times 6 \text{ cm}^2$ 照射野に対する等線量曲線の実測値と計算値は、10% 以上の線量域に於て 1 mm 以

内で一致した。これはスポットビームの測定データを使用しているためであるが、横分布がガウス分布と良く一致していることに依る。他の RM に対する実測値はないが、25 mm RM に対する精度と同じであると推測することは容易である。半影はブロックリメーターと併用することにより大きく改善できたが、この位置もできるだけ患者の治療部位近くに置くことが望ましい。重陽子線や ^3He 粒子線の深部線量分布の測定から、RM を試作し平坦な線量分布を得ることができた。但し ^3He 粒子線では平坦度に多少の問題があり、現在 100 μm 厚さのマイラー膜による RM を試作中である。荷電粒子線の LET 分布を計算により求め 2 ~ 50 KeV/ μm の実験が可能であるが、これらのデータと生物データの結果により、将来の重粒子線治療の基礎データを得ることができる。

5. 結論

- (1) 電離箱による線量測定法の問題点を検討し、より精度の高い線量分布測定法を確立した。
- (2) スポットスキャンニングビームの等線量曲線の算出法を確立し、半影の改善法を求めた。
- (3) 重陽子線、 ^3He 粒子線の照射場を完成し、重粒子線治療のための基礎データ取得への応用が可能となった。
- (4) 荷電粒子線の線質分布を求め、生物データとの組み合わせより RM の設計基準とすることができる。

稿を終わるに臨み、本研究の遂行に当り安定ビームを供給をいただきましたサイクロロン管理課の諸氏に深く感謝します。

参考文献

- 1) Wilson, R.R.: Radiological use of fast protons. *Radiology*, **47**: 487-491, 1946
- 2) Kanai, T., Kawachi, K., Kumamoto, Y., Ogawa, H., Yamada, T., Matsuzawa, H. and Inada, T.: Spot scanning system for proton radiotherapy. *Med. Phys.*, **7**: 365-369, 1980
- 3) 河内清光, 金井達明, 松沢秀夫, 中村 譲, 稲田哲雄; スポット走査法を用いた陽子線治療装置, 日本医放会誌, **42**: 467-475, 1982
- 4) Hiraoka, T., Kawashima, K., Noshino, K.,

- Kawachi, K., Kanai, T. and Nakamura, Y.: Dose distributions of 70 MeV proton scanning beams for radiotherapy. Proc. 7th Int. Conf. Use. Computers in Radiation Therapy. Ed. by Y. Umegaki, 377-381, 1980
- 5) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 河内清光, 金井達明, 松沢秀夫; スポットスキヤニング陽子線の線量分布-レンジモジュレーターによる影響-. 日本医放会誌, **43**: 1214-1223, 1983
- 6) Shonka, F.R., Rose, J.E. and Failla, G.: Conducting plastic equivalent to tissue, air and polystyrene. Progress in Nuclear Energy. Series, **12.1**: 184-187, 1958
- 7) 平岡 武: 高エネルギー陽子線の吸収線量の算定とその線量分布に関する研究。日本医放会誌, **42**: 30-54, 1982
- 8) Hiraoka, T., Kawashima, K. and Hoshino, K.: Ion recombination loss in ionization chambers irradiated by proton beams. Br. J. Radiol., **55**: 585-587, 1982
- 9) Litton, G.M., Lyman, J. and Tobias, C.A.: Penetration of high energy heavy ions, with inclusion of coulomb, nuclear, and other stochastic processes. UCRL-17392 Rev., 1968
- 10) Janni, J.F.: Calculations of energy loss, range, path-length, straggling, and the probability of inelastic nuclear collisions for 0.1- to 1000-MeV protons. AFWL-TR-65-150, 1966
- 11) Holloway, M.G. and Livingston, M.S.: Range and specific ionization of alpha-particles. Phys. Rev., **54**: 18-37, 1938
- 12) Wilson, R.R.: Range, straggling, and multiple scattering of fast protons. Phys. Rev., **71**: 385-386, 1974

Rossi 型比例計数管によるファントム内外での y 分布の測定と防護への応用

野田 豊, 丸山 隆 司 (物理研究部)

Microdosimetric Measurements for Radiotherapy and Radiation Protection

Yutaka Noda, Takashi Maruyama
Division of Physics

Neutrons produced by bombarding a 4 mm thick beryllium target with deuterons of 30 MeV and 70 MeV proton beams are used for a clinical trials of radiotherapy in NIRS cyclotron facility.

Microdosimetric measurements for neutrons and protons were carried out using a tissue-equivalent (TE) proportional counter, LET-1/2-sw counter (manufactured by EG & G Co. Ltd.). The TE-gas employed is the propane based mixture, and a pressure of 68 torr yield an effective sphere diameter of 2 μm . The energy loss in a 2 μm pathlength of propane based TE-gas was calculated to be 81.7 keV/ μm .

For the improvement of S/N ratio, a probe-type charge sensitive preamplifier built in a first stage FET was used. Electronic signals were amplified and processed with a homemade spectroscopy logarithmic amplifier and a multi-channel analyzer. The logarithmic amplifier made it possible to measure the dose distribu-

tions in lineal energy from less than 100 eV/ μm to 2000 keV/ μm at the same time. The number of pulse as a function of lineal energy in logarithm was stored and then processed with a personal computer (PC-9801). The measurement were also made on mixed radiation fields of neutron and gamma-rays produced by 30 MeV deuteron in order to investigate the variation of dose distribution in lineal energy. The differential distribution of dose in lineal energy, $d(y) = y \cdot n(y)$ was normalized to yield the fraction of dose deposited per unit of lineal energy. On the basis of these distributions, the dose-averaged LET for radiations outside the primary beams was determined and the average quality factor to patients was estimated to be about 9.1 at 5 cm from the edge of primary beam for a square field of 11.4 \times 11.4cm at 200 cm from the target.

目的

放医研サイクロトンによる速中性子線および陽子線治療における、照射部位外での正常組織の

被曝評価の基礎資料を得ることを目的とし、Rossi (1955)が提唱した測定方法である組織等価球型比例計数管を用いて、速中性子線及び陽子線照射時のファントム内外の広い範囲の付与エネルギー分布

(y 分布)を測定し、水中での LET (KeV/μm) と放射線の線質係数 Q (L) との関係を定義した ICRP 勧告 (ICRP 26, 1977) に基づき、治療照射野外での平均の線質係数 \bar{Q} を算出し、混合放射線場での放射線防護のための LET スペクトロメトリの測定法の確立を行った。

測定器及び測定、解析方法

検出器は EG&G 社の LET-1/2-SW 型、球型比例計数管を用いた。この検出器は内径12.7mm径の導電処理をした組織等価プラスチック (A150 TE Plastic) を陰極とし、7 μm dia の金メッキされたタングステン線を陽極とするシングルワイヤー型の球型比例計数管であり、ガス増幅度が球中のどの場所でも一定となるような形状設計がなされている。使用した比例計数ガスはプロパンベースの組織等価ガス (54.6% C₃H₈, 40.1% CO₂, 5.26% N₂ 混合ガス) を管内圧力68torr に封じ込め、約 2 μm 径の組織等価球として用いた。使用したチャージセンシティブプリアンプは本検出器の特性に合わせて、低ノイズ化のためにバッテリー駆動方式とし、悪条件下での電源ノイズ特性の改善、又、初段 FET 回路部を検出器と直結させるため、接続 BNC コネクタ部に内臓させたプローブタイプのプリアンプを試作した。この結果、種々の測定状況時の対応性の向上と低ノイズ計測を可能とした。

付与エネルギーの計測レンジは数10eV/μm~10 KeV/μm の電子より反跳核等の数100 KeV/μm~数 MeV/μm の広範囲にわたり、通常のスเปクトル計測では数回の利得変更を必要とするため、測定上の精度の確保及びデータ解析等に種々の問題が生じる。従って、全計測レンジにわたる同時計測及び LET 分布解析処理の簡易化のために LIN-LOG 変換増幅器 (対数増幅器) を用い、LOG スペクトルを得る構成とした。使用した対数増幅器は RADECA (1973) の回路を参考に対数直線性、安定性を向上すべく、DC サーボフィードバック回路を付加した DC 結合型直線増幅器と対数増幅器を試作した。本対数増幅器の対数特性は約4.5デカードの直線性を確保した。Fig-1 に LET スペクトロメータのブロックダイアグラムを示す。検出器の印加電圧は-780~-850V とし、計測系全体での測定レンジは100eV/μm~2,000KeV/μm を可能とした。y 分布に於ける校正は検出器内臓の²⁴⁴Cmα線 (平均α線エネルギー5.8

MeV)により球形直径において81.72KeV/μm を基準とし、パルスジェネレータで100V/μm~1 MeV/μm の範囲で校正を行った。内部α線の y スペクトルの分解能 (FWHM) は約20%であった。

対数増幅器からの対数変換された LET 波高分布は512チャンネルマルチアナライザによりデータ収集を行った。

データ処理はパーソナルコンピュータ (PC-9801 NEC) により行った。Fig.2 に y 分布のデータ解析に於ける処理式を示す。詳細については省略するが、対数増幅器からの対数変換された

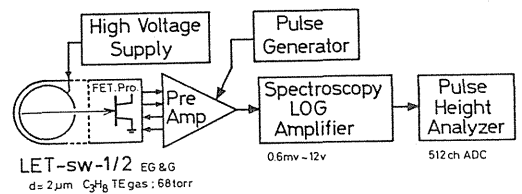


Fig. 1 LET スペクトロメータのブロックダイアグラム

THEORETICAL

Lineal energy : $y = E/T$ E: energy deposited by an events size
T: mean chord length

Differential distribution of the number of events in the events size y
 $f(y) = Ni / \Delta yi$ LOG AMP SPECTRA X: Log yi
Y: f(y)·Δyi

$$\text{Frequency mean of } f(y) : \bar{Yf} = \int y \cdot f(y) dy / \int f(y) dy = \frac{\sum yi \cdot Ni}{\sum Ni}$$

$$\text{Dose mean of } f(y) : \bar{YD} = \int y^2 f(y) dy / \bar{Yf} \int f(y) dy = \frac{\sum yi^2 \cdot Ni}{\sum yi \cdot Ni}$$

$$\text{Fractional dose distribution of } f(y) : y \cdot d(y) = y^2 f(y) / \bar{Yf} \int f(y) dy = \frac{y^2 \cdot Ni}{\sum yi \cdot Ni}$$

Distribution of dose in LET : $D(L) = A(L) / \int A(L) dL$

Distribution of absorbed dose in LET : $A(L)$

$$A(L) = \frac{2547 \cdot 10^{-8}}{r^2} (y \cdot Ni - y^2 \frac{dNi}{dy})_{L=y} = \frac{k}{\Delta yi \sum yi Ni} (yi Ni - y^2 \frac{dNi}{dy})$$

$$\text{Absorbed dose average LET : } \bar{D} = \int L \cdot D(L) dL = \frac{\sum yi \cdot A(L) \cdot \Delta yi}{\sum A(L) \cdot \Delta yi}$$

$$\text{Mean quality factor : } \bar{Q} = \frac{\int Q(L) D(L) dL}{\int D(L) dL} = \frac{\sum Q(L) A(L) \Delta yi}{\sum A(L) \Delta yi}$$

Quality factor as a function of LET : $Q(L) = C_0 + C_1(Lny) + C_2(Lny)^2 + C_3(Lny)^3$

LET _∞ keV/μm in water	Q(L)	
< 35	1	C ₀ = 1.4573
3.5-7.0	1-2	C ₁ = -0.9529
7.0-23	2-5	C ₂ = 0.4008
23-53	5-10	C ₃ = 0.0930
53-175	10-20	(3.5 ≤ yi ≤ 175)
> 175	20	Q(L) = 1 (yi ≤ 3.5)
After ICRP and ICRU (1963)		Q(L) = 20 (yi ≥ 175)

Fig. 2 LET 解析処理の定義式

波高分布は横軸が lineal energy y ($y=E/\bar{l}$) を $\log y$ とし、縦軸は y の頻度分布 $f(y)$ にチャンネル当たりの y 値(対数的に変化する)のスパン幅 $\Delta y_i = y_i - y_{i-1}$ KeV/ μ m を乗じた $f(y) \cdot \Delta y_i = N_i$ を表示する。従って各チャンネル当たりのカウント数 (N_i) に y 値を乗ずる事により線量の重みを付加した y の線量分布 $d(y) = y \cdot f(y)$ が求められる。これらの $f(y)$, 及び $d(y)$ の分布の平均値 \bar{Y}_F (頻度分布の平均 y 値), \bar{Y}_D (線量平均の y 値) は放射線の線質を表すパラメータとなる。線量分布 $d(y)$ の分布面積を 1 にノーマライズした lineal energy y の対数値による y の線量分布曲線が $y \cdot d(y)$ であり, 又, $d(y)$ の積分曲線 $D(y) = \int y \cdot d(y) dy$ をデータ解析により求めた。次に $y \cdot d(y)$ 分布より近似的に $L=y$ (linear energy transfer; LET) を $\log L$ として吸収線量分布を求め, ICRP 勧告による線質係数 $Q(L)$ を L 値の $3.5 \text{KeV}/\mu\text{m} \sim 175 \text{KeV}/\mu\text{m}$ の範囲を 3 次式でフィットし, $Q(L)$ 曲線を求め, LET 分布の線量分布曲線 $D(L)$ と $Q(L)$ を乗じた $Q(L) \cdot D(L)$ の積分値を $D(L)$ の積分値で割った値が LET 分布の平均線質係数 \bar{Q} となる。本報告においては照射野内に関しては \bar{Y}_F , \bar{Y}_D 及び $y \cdot d(y)$ 曲線を, 照射野外のデータには \bar{Q} 及び $Q(L) \cdot D(L)$ 曲線を表示する。なお, \bar{Y}_F 値は低い y 分布 ($100 \text{eV}/\mu\text{m}$ 以下) が評価されない (ノイズ域により) ため, 計算の下限値により影響を受け, 又, \bar{Y}_D 値は高い y 分布 (数 $100 \text{KeV}/\mu\text{m}$ 以上) の計数値の統計変動により影響を受けるため, 数値そのものの定量性は非常に困難であることを前知されたい。

速中性子線場での測定及び結果

- 1) 16, 22.5, 26, 30, 35MeV 重陽子による Be (d,n) B 反応中性子について, 空気中での付与エネルギー分布を測定した。その結果を Table 1 及び Fig. 3 に \bar{Y}_F , \bar{Y}_D 及び $y \cdot d(y)$ 曲線を示す。重陽子のエネルギーによる y 分布の変化は顕著で, 重陽子のエネルギーが減少するにつれて, 反跳陽子による付与スペクトルは y 分布の高い方にずれると共に, α 粒子及び反跳核等による付与エネルギーは減少する事を示している。この分布の変化は \bar{Y}_F , \bar{Y}_D 値にもよく反映されている。
- 2) 30MeV 重陽子によるファントム中の深さによる付与エネルギー分布の測定結果を Fig. 4 及び Table 2 に示す。表面及びファントム中での y

分布に大きな差は見られないが, 低 LET 及び高 LET 側にわずかな差が見られる。

- 3) 30MeV 重陽子による照射野外でのファントム内 2.5cm 深さでの付与エネルギー分布の測定を横方向及び前方向について行った。その結果を Table. 3, Fig. 5, Fig. 6 及び Table 4, Fig. 7, Fig. 8 に \bar{Y}_F , \bar{Y}_D , Q_F , $y \cdot d(y)$ 分布, $Q \cdot D(L)$ 分

Table. 1 重陽子エネルギー: 16, 22.5, 26, 30, 35MeV に於ける Be(d,n)B 反応による空気中での中性子線の \bar{Y}_F , \bar{Y}_D 値

3e (d,n) B Reaction Neutrons			
Deuteron Energy (MeV)	Calculate y-range (keV/micron)	\bar{Y}_F	\bar{Y}_D
16	0.08-2000	14.6	85.2
22.5	0.08-2000	11.9	89.8
26	0.08-2000	11.1	93.3
30	0.08-2000	10.7	101.
35	0.08-2000	10.4	109.

LET-1/2-SW Propane TE gas 68 torr. 2 micron dia. 11.4x11.4 cm field. on axis. in Air.

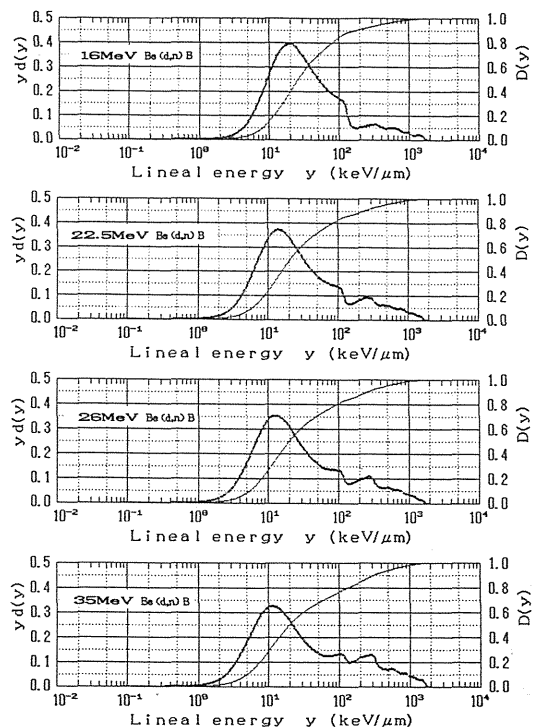


Fig. 3 重陽子エネルギー: 16, 22.5, 26, 35MeV に於ける Be(d,n)B 反応による中性子線の $Y \cdot d(y)$ 分布及び $D(y)$ 曲線

Table. 2 30MeV 重陽子によるファントム内での
中性子線の \overline{Y}_F , \overline{Y}_D 値

Be (d,n) B Reaction Neutron Deuteron Energy 30 MeV			
TE. Black Depth (mm)	Calculate y-range (keV/micron)	\overline{Y}_F	\overline{Y}_D
0	0. 10-2000	6. 30	89. 1
20	0. 10-2000	7. 44	80. 9
50	0. 10-2000	6. 74	79. 1
100	0. 10-2000	5. 82	79. 9

11.4x11.4 cm field on axis. in TE. Black Phantom.
LET-1/2-SW Propane TE gas 68 torr. 2 micron dia.

Table. 3 30MeV 重陽子に於ける Be(d,n)B 反応
による中性子照射野外での y 分布に
於ける \overline{Y}_F , \overline{Y}_D 値及び平均線量係数 \overline{QF}

Be (d,n) B Reaction Neutron Deuteron Energy 30 MeV				
Nylon Outside (cm)	Calculate y-range (keV/micron)	\overline{Y}_F	\overline{Y}_D	\overline{QF}
on axis	0. 10-2000	6. 45	85. 0	9. 0
6	0. 10-2000	5. 35	84. 2	9. 2
8	0. 10-2000	4. 21	89. 8	9. 5
12	0. 10-2000	2. 36	82. 1	9. 2
20	0. 10-2000	1. 70	67. 6	8. 2
36	0. 10-2000	1. 22	56. 3	7. 3
51	0. 10-2000	1. 04	49. 7	6. 6
66	0. 10-2000	0. 97	40. 9	6. 0

LET-1/2-SW Propane TE gas 68 torr. 2 micron dia.
11.4x11.4 cm field. in TE. Black Phantom 5 cm Depth. Benelex side.

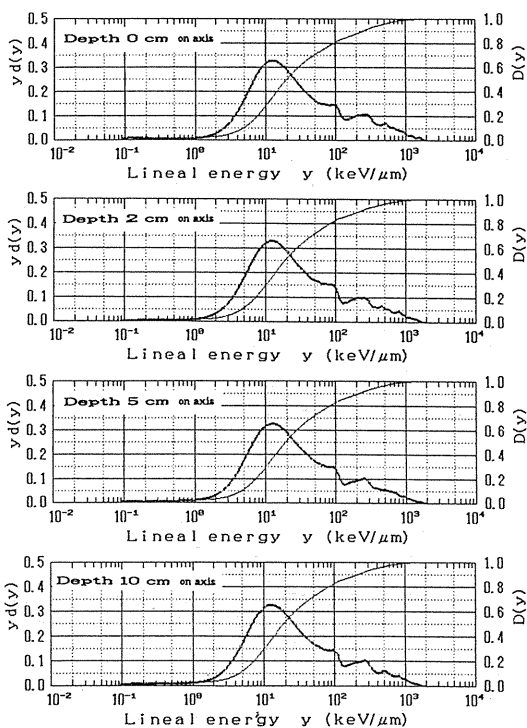


Fig. 4 30MeV 重陽子に於ける Be(d,n)B 反応による
中性子線 $Y \cdot d(y)$ 分布及び $D(y)$ 曲線

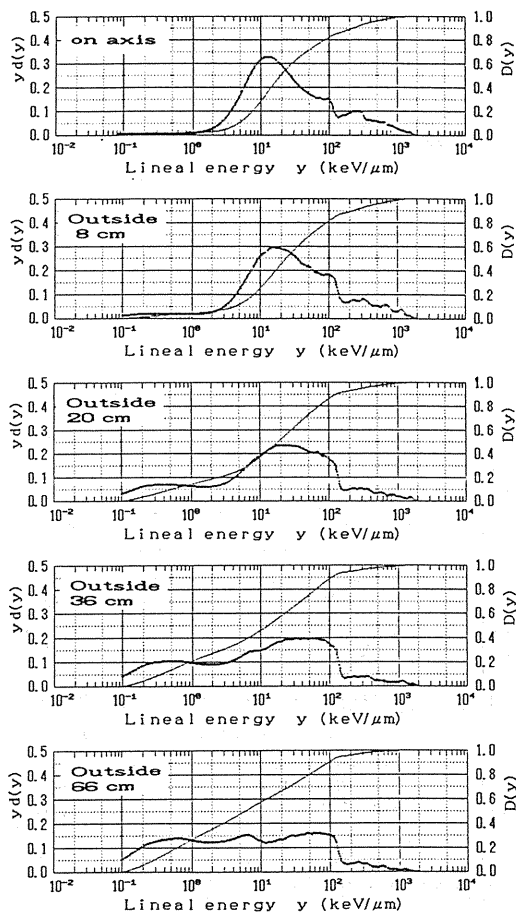


Fig. 5 30MeV 重陽子に於ける Be(d,n)B 反応による
中性子線の照射野外での $y \cdot d(y)$ 分布及び
 $D(y)$ 曲線

Table. 4 30MeV 重陽子に於ける Be(d,n)B 反応による中性子照射野外での y 分布に於ける \overline{Y}_F , \overline{Y}_D 値及び平均線質係数 \overline{Q}_F

Be (d,n) B Reaction Neutron Deuteron Energy 30 MeV				
TE. Black Outside (cm)	Calculate y-range	\overline{Y}_F	\overline{Y}_D	\overline{Q}_F
	(keV/micron)			
on axis	0.09-2000	6.82	90.0	9.3
5.7	0.09-2000	8.03	111.	9.9
6.7	0.09-2000	3.16	81.5	9.9
7.7	0.09-2000	3.92	108.	10.6
8.7	0.09-2000	2.61	79.7	9.9
10.7	0.09-2000	2.03	75.4	9.1

LET-1/2-SW Propane TE gas 68 torr. 2 micron dia. 11.4x11.4 cm field. in TE.Black Phantom 2 cm Depth. Iron side.

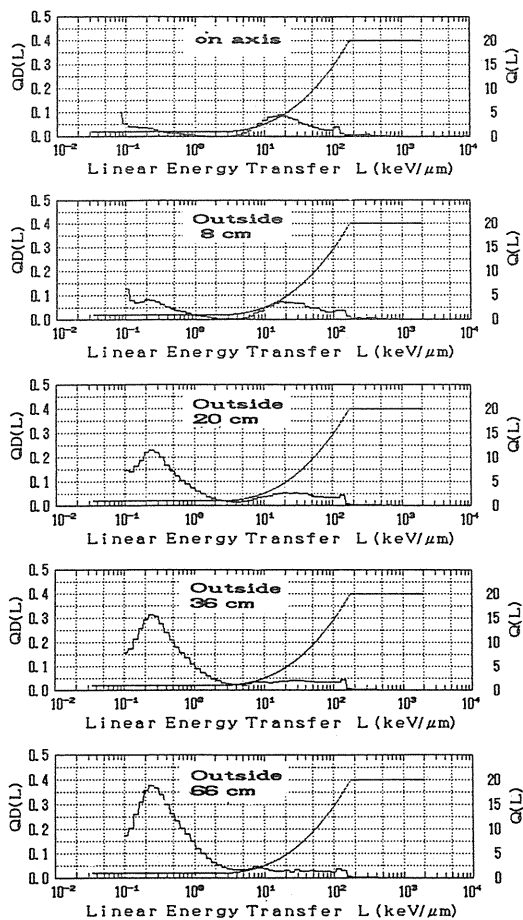


Fig. 6 30MeV 重陽子に於ける Be(d,n)B 反応による中性子線の照射野外での $Q \cdot D(L)$ 曲線

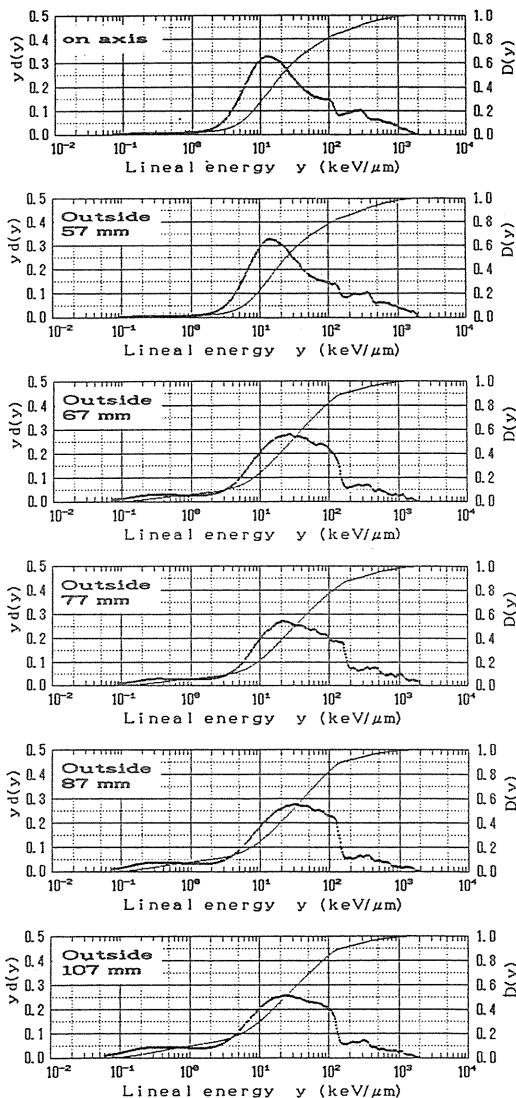


Fig. 7 30MeV 重陽子に於ける Be(d,n)B 反応による中性子線の照射野外での $y \cdot d(y)$ 分布及び $D(y)$ 曲線 (鉄側)

布曲線を示す。照射野から離れるにつれ、 α 粒子反跳核等の高 LET 領域の付与エネルギー分布は減少し、反跳核子によるその分布は平坦となり、低 LET 領域の付与エネルギー分布は高くなっている。これは治療ビーム外の散乱線や漏洩線による低エネルギー中性子や γ 線の寄与が大きいことを示す。この傾向は \overline{Y}_F , \overline{Y}_D , \overline{Q}_F の数値においてもよく表わされている。又、速中性子線治療用コリメータには鉄とベネレックスとで構成されてお

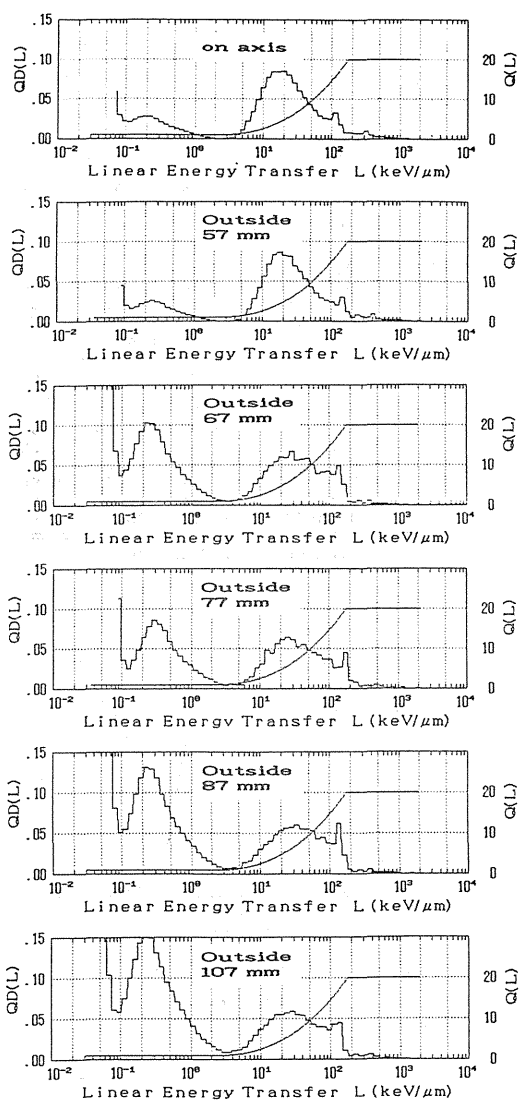


Fig. 8 30MeV 重陽子に於ける Be(d,n)Be 反応による中性子線の照射野外での Q · D(L) 曲線 (Benelex 側)

り、それぞれの物質の異いが $y \cdot d(y)$ 分布において、おおよそ $20\text{KeV}/\mu\text{m}$ を境にして鉄側の方がベネレックス側より高 LET 領域で増加し、低 LET 側で減少している事がわずかな差であるが判明した。

4) 速中性子線治療時に於ける照射室内の散乱線の線質を LET-5-SW (5 インチ LET 径カウンター) 検出器を用いて照射室の端部及び迷路入口及び迷路中央部で測定を行った。その結果を

Table.5 速中性子線治療時に於ける照射室内及び迷路での y 分布による \bar{Y}_F , \bar{Y}_D , \bar{Q} 値

Be (d,n) B Reaction Neutron Deuteron Energy 30 MeV				
Out Beam Room Area	Calculate y-range (keV/micron)	\bar{Y}_F	\bar{Y}_D	\bar{Q}_F
Therapy Room end point	0.04-2300	0.65	25.6	5.6
Maze space entrance .2m	0.06-2300	0.60	22.9	5.5
center 4m	0.07-2300	0.69	42.0	7.9

LET-5-SW Propane TE gas 10 torr. 3 micron dia. Bias -780v Treatment condition. in Air.

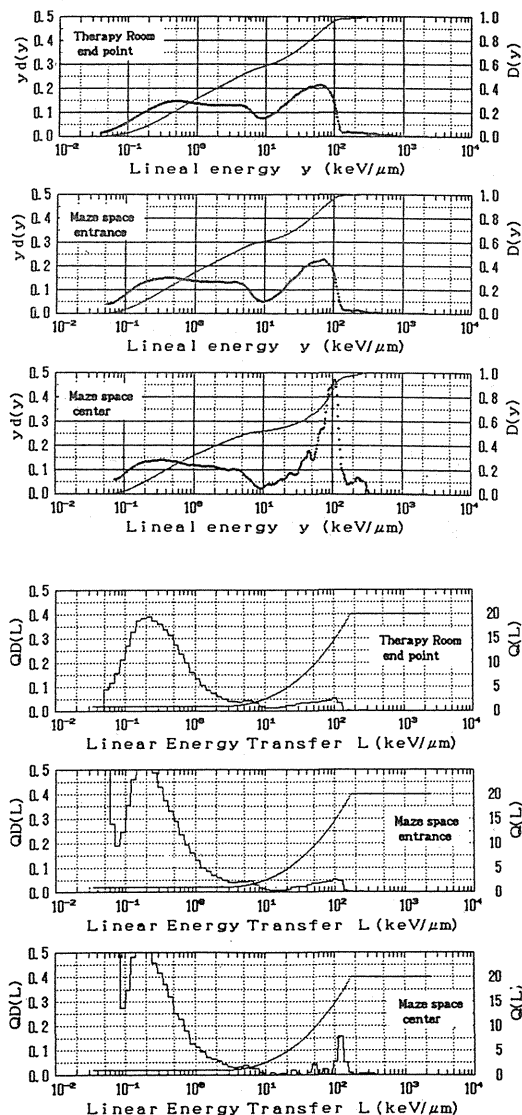


Fig. 9 速中性子線治療時に於ける照射室内及び迷路での $y \cdot d(y)$ 分布及び $Q \cdot D(L)$ 曲線

Table 5, Fig. 9 に示す。y・d(y)分布においては散乱 γ 線、及び低エネルギー中性子の寄与が大きい、迷路中央部に於いては低エネルギー中性子線の分布が顕著に表われている。従って \bar{Y}_D 値は y・d(y)分布が示す如く高い値を示している。

陽子線場での測定及び結果

1) 70MeV 陽子線による照射野内での測定を、2mm径の黄銅製コリメータを介して、ルサイト吸収板により、プラトー域 (ルサイト厚さ 25mm以下)、ブラッグピーク (ルサイト厚 30.5mm) 及び後端部 (ルサイト厚さ 32mm) で球径位置での y 分布の計測を行った。その結果を Table 6 と Fig.10 に示す。y・d(y)分布の深度分布変化は陽子線の深部線量分布と同様に、ブラッグピーク近邊で著しい変化を示している。 \bar{Y}_D 値によってもそ

の傾向をよく表している。プラトー域では陽子による y 分布はルサイト厚さ (深さ) が増すにつれて高 LET 側にずれ、ピーク後端部では中性子に

Table. 6 70MeV 陽子線による照射野内深さ方向の y 分布に於ける \bar{Y}_F , \bar{Y}_D 値 (Lucite 吸収体による)

70 MeV Proton				
Lucite Absorber (mm)	Calculate y-range	\bar{Y}_F	\bar{Y}_D	QF
		(keV/micron)		
0	0.13-500	1.07	4.26	1.63
10	0.13-500	1.21	4.85	1.56
15	0.13-500	1.30	3.67	1.54
20	0.13-500	1.49	4.08	1.55
25	0.13-500	1.90	4.50	1.58
28	0.13-500	2.53	4.56	1.63
30	0.13-500	4.91	7.61	2.65
30.5	0.13-500	7.34	12.2	3.99
32	0.13-500	11.1	28.4	7.94

LET-1/2-SW Propane TE gas 68 torr. 2 micron dia. 2 mm dia. Collimated Beam. In Air.

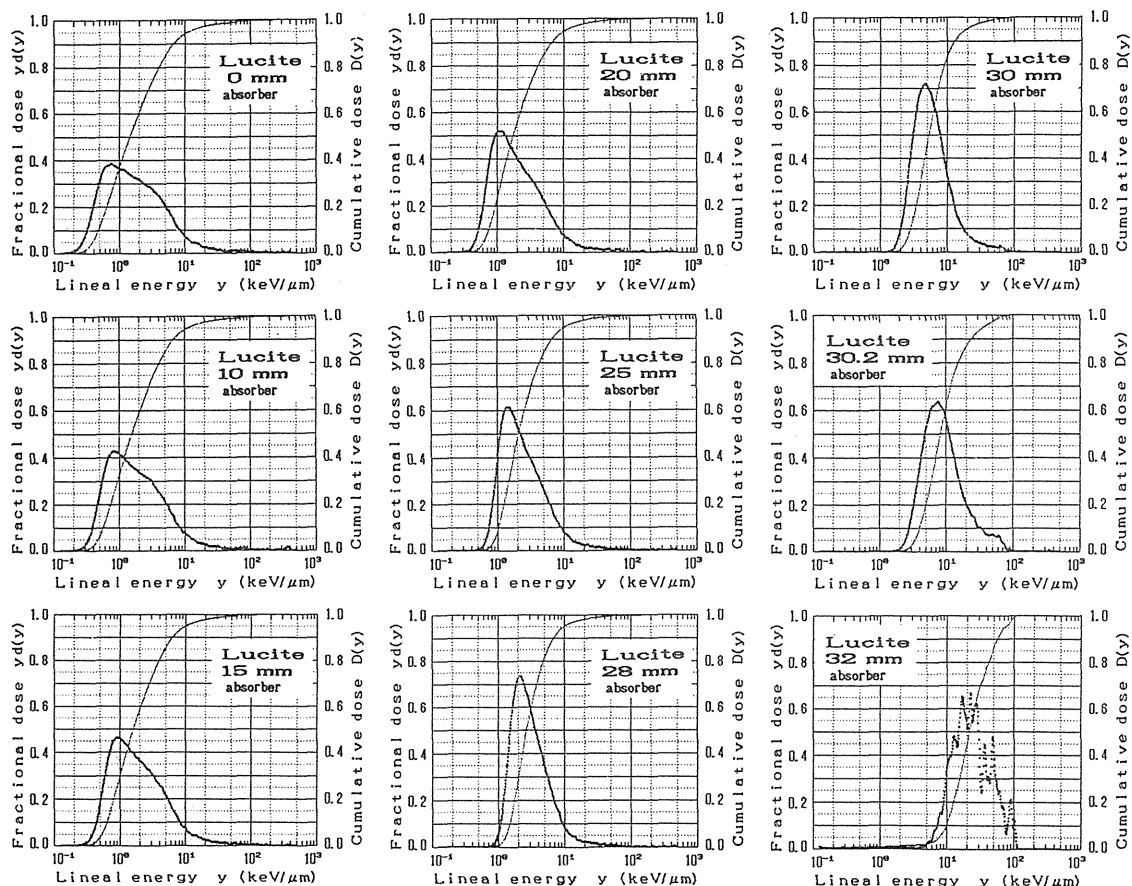


Fig.10 70MeV 陽子線による照射野内深さの Y 分布に於ける Y・d(y)分布及び D(y)曲線 (ルサイト吸収体による)

よる γ 線, 反跳陽子, α 粒子, 反跳核等の広範囲の y 分布を示している。

2) 70MeV 陽子線による照射野外でのファントム内 5 cm 深さでの付与エネルギー分布の測定をピーク後端部, 横方向について測定した。その結果を Table 7 に示す。大きな変化は見られないが散乱線の寄与を受けている事が判る。

3) 陽子線遮蔽物質としてその漏洩放射線の y 分布を測定した。その結果を Table 8, Fig.11 に示す。原子番号の高い物質ほどその分布は高い LET の方にずれている。これは α 粒子, 反跳核の寄与が大きい事を示している。

Table. 7 70MeV 陽子線による照射野外 (ブラッグピーク後方域) での y 分布に於ける $\overline{Y}_F, \overline{Y}_D, \overline{Q}_F$ 値

70 MeV Proton				
Nylon Outside (cm)	Calculate y-range	\overline{Y}_F	\overline{Y}_D	\overline{Q}_F
		(keV/micron)		
on axis	0.15-1120	2.94	95.4	8.2
5	0.15-1120	2.19	78.9	7.7
10	0.15-1120	2.08	81.3	7.8
15	0.15-1120	1.97	87.9	7.7
25	0.15-1120	1.96	88.9	7.8

LET-1/2-SW Propane TE gas 68 torr. 2 micron dia.
4x4 cm Broad Beam in Nylon Phantom 5 cm Depth.

Table. 8 70MeV 陽子線による種々の遮蔽物質に於ける漏洩放射線の y 分布に於ける $\overline{Y}_F, \overline{Y}_D, \overline{Q}_F$ 値

70 MeV Proton						
Materials Thickness (mm)	Density (g/cm ³)	Proton Range (mm)	Calculate y-range	\overline{Y}_F	\overline{Y}_D	\overline{Q}_F
				(keV/micron)		
Lucite 40	1.20	34.4	0.35-1140	4.66	81.6	8.7
Aluminium 22	2.70	19.7	0.26-1170	4.12	90.4	9.7
Titanium 14	4.54	13.0	0.26-1170	4.31	89.6	9.8
Lead 8.5	11.34	7.98	0.26-1170	6.38	98.6	11.2
Copper 8	8.92	7.12	0.36-1136	5.59	99.5	10.4

LET-1/2-SW Propane TE gas 68 torr. 2 micron dia.
4x4 cm Broad Beam. In Air.

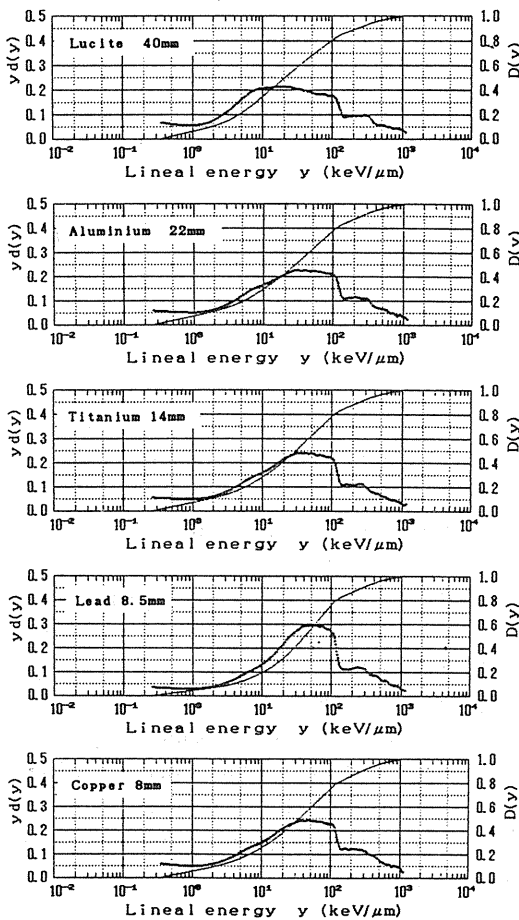


Fig.11 70MeV 陽子線による種々の遮蔽物質に於ける漏洩放射線の $Y \cdot d(y)$ 分布及び $D(y)$ 曲線

まとめ

陽子線場の付与エネルギー分布計測は中性子線場に比して雑音特性が悪く, 低 LET 領域の評価が困難であるが, 照射野内での付与エネルギー分布の変化は速中性子に比して有意な差は認められなかった。陽子線に於いてはピークの前後で著しく変化し, 陽子線の深部線量特性を表している。照射野外に於いては ICRP の勧告による平均線質係数の算定を行った。30MeV 重陽子による速中性子に対する照射野外近邊での平均の線質係数は約 9.5 であり, 70MeV の陽子線の場合, 約 7.8 であった。陽子線の場合ピークの後方域では速中性子線の場合と比して大きな差は認められない。又, 速中性子線治療用コリメータからの漏洩線についての測定と平均線質係数を用いて照射部位から 10 cm の位置での, 100 ラドの中性子線照射の場合の線量当量は約 10 レムと推定された。

放射線防護のための医用サイクロトロン

施設での 2, 3 の測定

丸山隆司, 野田 豊 (物理研究部)
隈元芳一 (技術部サイクロトロン管理課)
倉田泰孝, 石沢義久 (技術部放射線安全課)

Some Experiments for Radiation Protection in NIRS Cyclotron Facility

Takashi Maruyama, Yutaka Noda, Yoshikazu Kumamoto*,
Yasutaka Kurata** and Yoshihisa Kokuzawa**

Division of Physics

* Section of Cyclotron, Division of Technical Services

** Section of Health Physics, Division of Technical Services

For the uses of cyclotron in safety, various experiments for radiation protection have been carried out by the health physicists and staff of Radiation Safety Division at NIRS. As an example of these results, this report will provide gamma-ray spectra from radioactive materials directly or indirectly produced by interactions of accelerated particles with these materials. The gamma-ray spectra in various irradiation rooms, such as fast neutron therapy room and short-lived radioactive nuclides production room, were measured with a Ge(Li) semiconductor detector at various times elapsed after beam-shutdown. The residual radioactivity in patients treated with fast neutron and 70MeV-proton radiotherapy

was determined with a whole body counter.

It was found that the predominant radionuclide in the room of cyclotron vault and irradiation rooms except for the neutron therapy room was ^{56}Co as a long-lived radionuclide. In the fast neutron therapy room, a large amount of ^{56}Mn and ^{24}Na was detected immediately after beam-shutdown, but a small quantity of long-lived nuclides were masked behind these short-lived nuclides on the gamma-ray spectra. The induced radioactivity in patients was 300nCi per treated neutron dose (200 rad) for ^{24}Na and 450nCi per 1000rad proton dose for positron emitters.

1 緒言

昭和54年4月から昭和58年3月までの5年間、医用サイクロトロンは大きなトラブルもなく、順調に運転されてきた。この間に陽子線治療の臨床トライアルが始まり、合計8本のビーム・トランスポートを使い、次のような割合で研究や業務が行なわれた。

速中性子線治療：0.3，陽子線治療：0.1，短寿命RI製造：0.3，物理・生物実験：0.25，サイクロトロン管理課の保守点検等：0.05。

現在もほぼ同じスケジュールで運転されている。サイクロトロンの医学利用に伴う放射線防護は、使用目的や使用時間などいろいろな因子に左右される。ICRPが勧告している線量制限体制を遵守した安全管理を遂行するには、放射線利用の実態を把握すると共に、その利用に伴う作業環境および周辺環境に放射線場の特性を知っておく必要がある。例えば、速中性子線治療時の患者の放射線防護の場合、治療部位への線量投与については治療にあたる医師などが関係しているが、コリメータからの漏洩線は防護に関係している。治療照射後の治療機器周辺の残留放射能は患者ばかりか医師などにも大きな影響を与える。照射室の遮蔽壁からの漏洩放射線については、ルーチンである放射線安全管理業務に委ねられるが、患者を含めた放射線場での防護にはまだ研究的要素が残っているようである。

本報告は放射線防護の目的で行った測定の結果と作業環境での場の実態について述べることにする。

2 方法

a. 残留放射能

1) スペクトルの測定

Ge半導体検出器を用いて、サイクロトロン棟内の照射室、本体室等の残留放射性物質からの γ 線スペクトルを測定した。使用直後では各室とも ^{56}Mn および ^{24}Na が優勢のため、他の核種からのピークがマスクされてしまうので、サイクロトロンが休止してから約1週間後にスペクトル測定を実施した。放射化されに物質はターゲット系、コリメータ系などかなり大きな構造体が対象となる。そのため、実験室で自己吸収のない小さな試料を測定する場合のように放射能を決定すること

はしないで、相対値を算出することにした。

2) 空間線量および線量分布の測定

照射室内の γ 線の空間線量率および線量率分布を電離箱サーベイメータやGM計数管サーベイメータで測定した。空間線量率分布の測定は、従来通り室内に1~2m間隔でx,y方向にひいた格子点上でを行い、その結果にもとづいて等線量率分布を作成した。照射室内にはエリアモニタが取り付けられており、そのモニタ読み値と室内の線量率分布との対応を明確にした。

3) 治療患者の残留放射能

下腹部に200ラドの速中性子線治療を受けた女性患者と頭部に1,000ラドの70MeV陽子線治療を受けた男性患者について、ヒューマン・カウンタ(10インチ ϕ NaI(Tl)シンチレータ使用)で椅子式あるいはスキャン方式で放射能を測定した。

校正定数は ^{24}Na を用いたファントム実験によって得られているデータ¹⁾を参考にして算出した。

b. レム・カウンタの校正

1) エッチピット法を用いたレム・カウンタ

中性子の環境モニタとして微量中性子の積算線量当量を測定するため、エッチピット法を応用したレム・カウンタを試作した。これは20century社製のレム・カウンタの減弱材を使用し、BF₃比例計数管の代わりに α 線ラジエータつきポリカーボネイト・フィルムを検出器としたFig.1のようなカウンタである。^{1,2)}カウンタに入射した高速中性子は減速材の中で熱中性子となり、これが α 線ラジエータである ^{10}B により $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応で α 線を放出する。 α 線はポリカーボネイトに衝突してこれにキズをつける。ポリカーボネイトを電気化学的方法でエッチングすることにより、このキズは大きくなり顕微鏡で見えるようになり、これをエッチピットという。エッチピットの数は入射した中性子の数に比例するので、エッチピットの計数により中性子フルエンスの測定ができる。

2) 標準中性子場での校正

市販されているレム・カウンタ(Studsvik社製)とエッチピット法を用いたレム・カウンタ(以下、飛跡検出器内臓レム・カウンタという)を電子技術総合研究所(電総研)の標準中性子場で校正した。フルエンス・レム変換係数は障害防止法告示

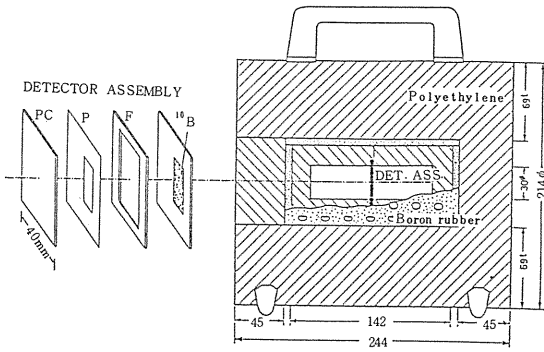


Fig. 1 飛跡検出器内蔵レム・カウンタの断面図

の値を利用した。

3 結果および討論

a. 残留放射能

1) 空間線量率とスペクトル

Figs. 2～5はそれぞれサイクロロン本体室、短寿命R1製造照射室、生物照射室（速中性子治療用ターゲットがある）および速中性子線治療室の測定点における空間線量率とγ線のスペクトルを示す。測定はいずれもサイクロロンが停止してから1ヶ月後に行なわれた。照射直後では⁵⁶Mnと²⁴Naが優位を占め、それ以外の核種のスペクトルはこの2核種からのγ線にマスクされて検出できなかった。測定した各室は、設置されている装置・機器、加速粒子やターゲットなど残留放射能に影響を与える因子が異なるため、γ線スペクトルも異なる。速中性子治療室を除いて共通しているのは中位寿命核種として⁵⁶Coが多くみられることである。この核種は鉄に由来するものである。Tables 1～4にスペクトルから検出されるバックグラウンド以外の核種とその半減期、γ線のエネルギーと放出率(%), 25cmでの計数効率を参考にして推定した相対効率とそれを用いて評価した⁵⁶Coの放射能に対する相対量および生成反応の例を示した。速中性子線治療室ではコリメータの最上部と最下部に鉛シャッターが取り付けられており、これらを閉じるとターゲットやコリメータの残留放射能からのγ線を遮蔽するようになっている。それらのシャッターを開くと、同じ位置でFig. 6に示すスペクトルとなる。⁵⁶Coや⁶⁰Coなどがターゲットやコリメータに生成されていることがわかる。いずれも0.511MeVのピー

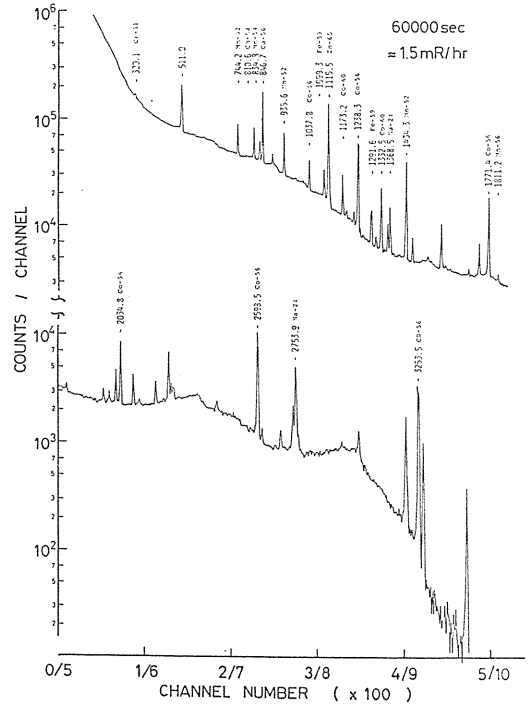


Fig. 2 本体室内での残留放射性物質のγ線スペクトル（空間線量率 1.5mR・hr⁻¹）

Table. 1 本体室内で検出される主な放射性核種 (Fig. 2より)

RADIONUCLIDE HALF-LIFE	E _γ (KeV)	I _γ (%)	CPS/R.Eff	RELATIVE QUANTITY	PRODUCTION REACTION
Cr-51 27.8 d	320.1	9.9	6.1	.62	Cr-50 (n, γ)
	511.0	—	100.5	—	
Mn 52 5.55 d	744.2	56	25.8	.33	Fe-56 (P, γn)
	935.6	93	30.5		
	1434.3	100	35.6		
Mn-54 312.5 d	834.8	100	16.1	.16	Fe-56 (d, α)
Co-56 77 d	846.7	100	90.1	(1)	Fe-56 (P, n)
	1238.3	68	66.8		Fe-56 (d, 2n)
	1771.4	16	16.5		
	2598.5	17	16.9		
	3253.5	7.4	7.3		
Co-58 71.3 d	810.6	99	25.61	.26	Ni-58 (P, n)
Co-60 5.26 y	1173.2	100	14.6	.15	Co-59 (n, γ)
	1332.5	100	14.1		
Fe-59 44.6 d	1099.3	56	12.1	.21	Fe-58 (n, γ)
	1291.6	44	9.2		
Zn-65 244 d	1115.5	50	102.	2.1	Cu-65 (P, n) Cu-65 (d, 2n)
Na-24 15 hr	1368.5	100	8.8	.09	Al-27 (n, α)
	2753.9	99	8.1		Na-23 (n, γ)

RELATIVE EFFICIENCY R.Eff = 0.523 E_γ^{-0.431} at Co-56
r = .897

クについては核種の同定が困難であった。

2) 患者の放射能

Fig. 7はそれぞれ速中性子線および陽子線治療を受けた患者からの γ 線スペクトルを示す。速中性子線は人体で減速し、熱中性子となって人体に捕獲され、 ^{38}Cl 、 ^{24}Na 、 ^{49}Ca を生成したと考えられる。下腹部に200radの速中性子を照射したとき ^{24}Na が300nCi(放射直後に外挿して)生成されることがわかった。 ^{38}Cl や ^{49}Ca は半減期が短いので ^{24}Na に着目すればよい。陽子線治療では陽電子消滅線と考えられる0.511MeVにピークがみられた。 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O などいろいろな核種が

考えられるが、 ^{11}C (半減期20分)として1,000radで460nCiの残留放射能が推定された。

^{24}Na および ^{11}C の照射線量率定数はそれぞれ1.84および0.58mR/hr.mCi at 1 mであるので、患者の身体による自己遮蔽無視しても患者の近傍で1 $\mu\text{R/hr}$ を超えることはありそうもない。

b レムカウンタの校正

50KeV~4 MeVまでの4点の単一エネルギーの中性子と ^{252}Cf および $^{241}\text{AmBe}$ の中中性子線源について、市販のレム・カウンタと飛跡検出器内蔵型レム・カウンタを校正した。その結果をTables 5と6に示す。線量率が高い場合やパルス状放射

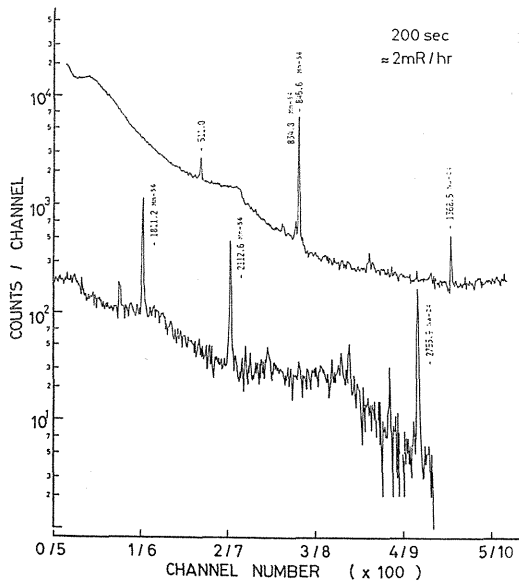


Fig. 5 速中性子治療室、コリメータ直下ベッド上での γ 線スペクトル(2つのシャッターを閉じた)(空間線量率 2 mR \cdot hr $^{-1}$)

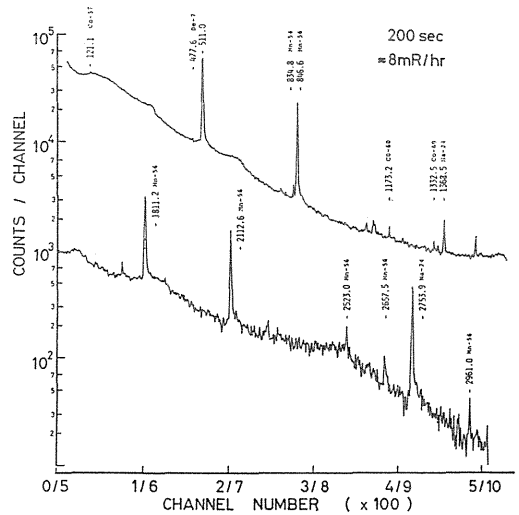


Fig. 6 速中性子治療室、Fig. 5と同一点(2つのシャッター全開)(空間線量率 8 mR \cdot hr $^{-1}$)

Table. 4 速中性子治療室ベッド上で検出される主な放射性核種(Fig. 5より)

RADIONUCLIDE HALF-LIFE	E_γ (KeV)	I_γ (%)	CPS/R.Eff	RELATIVE QUANTITY	PRODUCTION REACTION
	511.0	-	11	-	
Mn-54 312.5 d	834.8	100	4.2	.042	Fe-56 (d. α)
Mn-56 2.576 hr	846.7	99	101	(1)	Mn-55 (n. γ)
	1811.2	30	28.2		
	2112.6	15.5	15.6		
	2523.0	1.5	1.6		
Na-24 15 hr	1368.5	100	7.1	.07	Al-27 (n. α) Na-23 (n. γ)
	2753.9	100	6.7		

RELATIVE EFFICIENCY R.Eff = 90.04 E_γ^{-746} at Mn-56
 $r = .987$

Table. 5 レム・カウンタの校正定数

RADIONUCLIDE HALF-LIFE	E_γ (KeV)	I_γ (%)	CPS/R.Eff	RELATIVE QUANTITY	PRODUCTION REACTION
Be-7 53.5 d	477.6	10.3	1.59	0.15	C-12 (^3He . 2α)
	511.0	-	216	-	
Mn-54 312.5 d	834.8	100	4.7	.05	Fe-56 (d. α)
Mn-56 2.576 hr	846.7	99	98.7	(1)	Mn-55 (n. γ)
	1811.2	30	29.9		
	2112.6	15.5	15.4		
	2523.0	1.5	1.12		
Co-60 5.263 y	1173.2	100	1.66	.02	Co-59 (n. γ)
	1332.5	100	1.65		
Na-24	1368.5	100	6.19	.06	Al-27 (n. α) Na-23 (n. γ)
	2753.9	99	5.87		

RELATIVE EFFICIENCY R.Eff = 366.2 E_γ^{-782} at Mn-56
 $r = .998$

Table. 6 電総研の標準場における飛跡検出器内蔵型レム・カウンタのレスポンス

	50keV	350keV	1.2MeV	4.0MeV	²⁵² Cf	²⁴¹ Am-Be
標準場の中性子フルエンス率 ($n \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{sec}^{-1}$)	225	755	1021	255	76.3	90.2
単位面積あたりのエッチピット数 ($\text{pits} \cdot \text{cm}^{-2}$)	0.083	0.793	1.57	0.594	0.140	0.159
単位フルエンスあたりのピット数 ($\text{pits} \cdot \text{cm}^{-2} / n \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{sec}^{-1}$)	0.00037	0.00105	0.00154	0.00233	0.00184	0.00176
換 算 係 数 ($n \cdot \text{cm}^{-2} / \text{mrem}$)	292000	66600	28800	24500	29300	26800
ピット・レスポンス ($\text{pits} \cdot \text{cm}^{-2} / \text{mremh}^{-1}$)	108	69.9	44.2	56.4	53.9	47.2
比 率	2.29	1.480	0.936	1.195	1.142	1.000

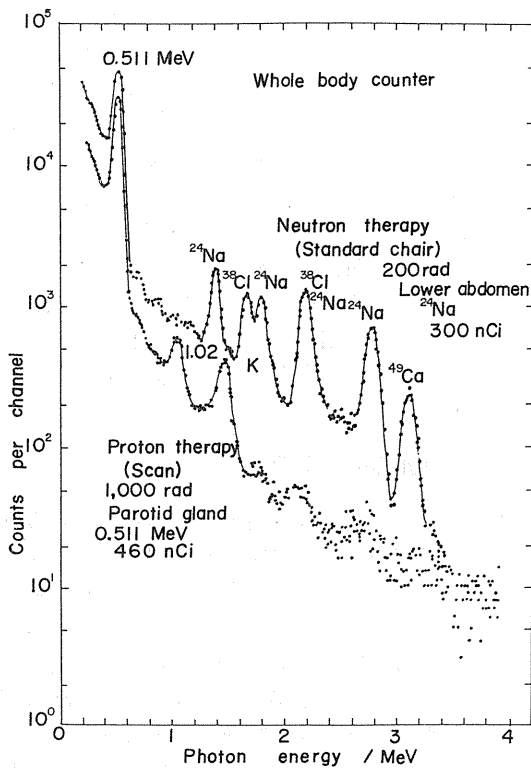


Fig. 7 速中性子線および陽子線治療後の患者の全身γ線スペクトル

線場での測定には市販で計数管を用いたレム・カウンタが使用できないことがあるし、環境モニタのように長期の測定でも電源が必要でないことなどから、そのようなとき飛跡検出器内蔵型レム・カウンタは有効である。

4 結論

(1) 医用サイクロトン施設における日常の安全管理は放射線利用後の残留放射能管理でもある。幸いまだ長寿命RIは微量にしか検出していない。例えば本体室ではビーム・ストップや振分けマグネットの近傍で、速中性子線治療後に数100 mR/hr以上の線量率を観測するが、これは⁵⁶Mn、²⁴Naなど短寿命RIがほとんどである。しかし、⁶⁵Znや⁶⁰Coなど比較的半減期の長いRIも蓄積されつつあるので、今後も本体室や一部照射室のバックグラウンドは上昇していくであろう。

現在、放射線安全課が専門のGe半導体検出器を購入し、1年に2回行なわれる定期安全点検で本体室や照射室の室内残留放射能が測定されている。それらの結果は陽子線治療の行なわれている汎用照射室についても特に残留放射能の問題がないことを示している。

(2) 治療後の患者の対内に生成された放射能による、まわりの人達への被曝は、 $\mu\text{R/hr}$ のオーダーであり全く問題がないことがわかった。これは照射野が限定されていることや中性子の場合にエネルギーが高いことなどによると思われる。

(3) レム・カウンタの校正ができたので、ルチンの安全管理でも中性子線量当量が測定できることになった。

参考文献

- 丸山隆司, 飯沼武: ヒューマンカウンタによる全身²⁴Na量の測定, 日医放射学会誌, 26, 1531-1538, 1967.

粒子線の生物学的効果に関する研究 総括

大 原 弘 (生理病理研究部)

この特研における生物研究グループの研究目的は、放医研サイクロトンによってつくられる速中性子線及び陽子線の生物学的効果を調べることであるが、サイクロトンから得られる速中性子線及び陽子線が細胞や腫瘍並びに正常組織に与える生物学的作用を細胞生物学的な定量的解析方法を通じて追求し、得られた結果が治療技術の発展に還元されることを目指した。

研究グループとしては構成員の専門分野に応じて *in vitro* 細胞研究グループ、*in vivo* 個体組織研究グループと大別したが、研究課題はできるだけ共通性をもつようにその選択に心掛けると共に、中心課題として治療の実行、治療効果の評価、改善を考える上で必要とする実験研究を進める努力をした。このような背景のもとに進められた研究課題と研究成果は次のように要約される。

(1) 中性子線の線質効果

実験研究に供した13種の培養細胞及び実験腫瘍細胞株が、放医研サイクロトン30MeV中性子線に対して示した細胞生存率-線量効果反応曲線(生存率曲線)には低線量域(200ラド以下)で高いRBEを示すものと、逆にRBEが線量の増加と共に高くなる場合があったが、いずれも最終的には線量とRBEの関係はX線のようなリファレンスビームによる生存率曲線から得られる D_0 値と試験放射線による生存率曲線の D_0 値との比すなわち D_0 値のRBEに近づく。後者の例は諸外国の実験例には報告されておらず、これは放医研の中性子線(30MeV)に特異的なものであると判定される。生物学的にはこの細胞の反応は中性子線による細胞の放射線障害修復能の阻止が不完全であり、このような細胞の場合、分割照射実験で中性子線照射に対する細胞の修復能が働いていることが証明できる。治療用ビームに関するこのような知見は、中性子線であればすべてその生物学的効果は一様であると云うのではなく、その物理学的なLETスペクトルの複雑な多様性から来る生

物効果の変動を示唆するものであろう。放医研サイクロトロンの場合、このような残存する細胞修復能を除去するには、可変エネルギー効果を利用して比較的高いLETを生じる16MeV等の低エネルギー中性子線の適用が考えられる。

(2) 分割照射の効果

分割照射は治療における基本的な照射法であり、中性子線治療では引き続いて行なう照射の間隙に誘導される細胞修復が問題となる。培養細胞並びに腫瘍細胞を用いて得られた実験結果は、細胞致死効果で多分割照射の効果を見る場合、そのRBEは一般にその細胞集団を構成する細胞の単一照射生存率曲線に依存する。つまり、放医研中性子線の場合、細胞が修復能不完全阻止型であれば、細胞集団の不活化曲線の勾配は緩やかで、単一照射に比較して低いRBE値を示すが、修復完全阻止型の感受性の高い細胞ではほとんど単一照射に近いRBEを示す。前者の場合、分割線量を多くすればRBEは高くなるであろう。

(3) 正常組織の感受性

正常組織の研究では皮膚と骨髄細胞及び脾臓細胞について中性子線に対する線量効果反応が検討された。皮膚の場合、障害をあらわす皮膚反応値は中性子線の場合、数百ラドから直線的に増加する。仮に、LINEWEAVER-BURKの式に近似した線量効果曲線から計算されるRBE値の高線量域での取れん値は急性、晩発効果ともさして差がなく、1.75~1.6の間にある。この値は細胞不活化に関して得られた値に近い。一方、造血細胞では、一般に低いLET線に対して高感受性であるため、生存率曲線の最初の部分では、RBE値は1.1~1.3になる。造血細胞の中で脾臓細胞ではミソニグゾールで感受性に転化する分画の細胞が中性子線に高いRBEを示し、中性子線がOERを低くしている事実を証明できた。又、この低酸素分画は中性子線エネルギーの変化によく対応し、LETの高

い16MeV ビームに対しては最も高い RBE を示した。このように正常組織細胞の反応は中性子線にかなり敏感であり、RBE 値からみた場合、無限増殖細胞群及び腫瘍細胞群のそれと大差ない。

(4) 腫瘍の不活化

腫瘍細胞の中性子線による不活化は培養細胞に関する知見と異なっている。すなわち、in vivo 照射による腫瘍細胞生存率の RBE は 1 回照射よりも 5 分割照射の方が高くなつた。更に、注目すべき知見は腫瘍治癒率 (TCD₅₀) からみた RBE は 1 回照射が最も高く、また分割照射の RBE もこれと同様に高い値(約3.0)を示していることである。これらの知見は少なくとも中性子線の腫瘍不活化効果は in vitro の研究から予想される以上に効果的であり、混合照射実験の結果を考え合わせると中性子線は標的組織でその線量が多くなるに従って不活化効果を増すものと予想される。この知見は治療効果を考える上では重要なものである。この中性子線の効果を生かす治療技術の開発が望まれる。

(5) 陽子線の線量分布効果

粒子線の中で陽子線はヘリウム線と共に最もす

ぐれた線量分布効果を示すといわれている。放医研70MeV陽子線は約4cmの飛程をもち、その拡大ピーク(1~4cmの深さ)で線量分布の一様性が物理学的線量測定で確かめられている。培養細胞、腫瘍細胞ともその拡大ピーク内の細胞生存率の変化は一定しており、生物学的効果からも陽子線ビームの線量分布の優秀さが証明できた。また、筑波大学及びMGH病院(米国、ボストン)における陽子線の効果と相互比較研究の結果は、ほぼ一致するものであった。これらの知見は陽子線ビームの治療応用への信頼性を裏付けると共に、その応用の拡大が望まれる。

以上の如く、この特研で得られた研究成果は、重粒子線研究への展望をいくつか与えている。その最大の課題はやはり線量分布であり、また同時に正常組織への障害である。特に、後者は、機能的障害も然ることながら、発癌も含めた晩発効果を重視すべきである。しかし、これらの課題の解決には、細胞不活化や放射線障害に関する基本的な解析研究がその基盤にあって達成されることになるだろう。その意味で、生物学的研究と物理学的研究の密接な協調が必要であり、また、その上に立脚した臨床研究への発展と交流が活発化するものと期待される。

放医研サイクロトロンによる腫瘍の治療効果 および正常組織障害に関する実験的研究

安藤 興一, 小池 幸子,
福田 信男 (臨床研究部)

Biological Effectiveness of Particle Beams Generated from NIRS Cyclotron —Tumor and Normal Tissues—

Koichi Ando, Sachiko Koike, Nobuo Fukuda
Division of Clinical Research,

Biological effectiveness of 30 MeV $d^+ \rightarrow$ Be fast neutron and 70 MeV protons was investigated on experimental tumors and normal tissues of C3H mice. Relationship between cell survivals and tumor control probabilities indicated that single doses of fast neutron achieved 50% tumor control probability with less cell killing than other radiation modalities. It was suggested that cell killing efficiency of fast neutron could be much higher at large dose-low cell survivals than at middle dose-middle cell survivals. Mixing fast neutrons and γ rays with daily intervals resulted

in marginal synergism on micro-tumors in the lung but not on leg-tumors with moderate size. Recurrent tumors after radiotherapy showed radiosensitivity higher than the original tumors. Genetic alternation induced by radiotherapy is a possible explanation for the phenomenon. Proton beams at NIRS and PARMS showed RBEs of between 0.9 and 1.1. Proton irradiations combined with a hypoxic cell sensitizer, Misonidazole, gave a therapeutic gain factor (TGF) of 1.2 when squamous cell carcinoma and skin tissues were concerned.

1. 緒言

放射線を用いる悪性腫瘍の治療は、双刃の剣である。腫瘍細胞を不活化とせて腫瘍を治癒せしめる事ができるが、同時に不可避的に照射された周囲の正常組織にも影響を与え、それは放射線発癌を含む晩期障害を患者にもたらす危険を伴っている。放射線治療の基本は腫瘍治癒効果を高め、同時に正常組織の障害を最小にする事である。この

基本目標を生物学的側面から達成させる努力は、腫瘍の放射線感受性を高める研究および正常組織を防御する研究とを推進させてきている。例えば高圧酸素療法や低酸素細胞増感剤が前者であり、おもに低LET線による腫瘍治癒効果を高める。一方、サイクロトロンにより得られる速中性子線は、酸素効果比 (oxygen enhancement ratio; OER) が比較的小さいため、腫瘍内の低酸素細胞を不活化する能力が高い。また細胞周期依存性

(Cell cycle dependency) が小さい事および亜致死障害・潜在的致死障害からの回復 (repair) が小さい事も速中性子線の特徴である。臨床では速中性子線は単独で使用される以外に X 線・r 線との併用 (mixed beam) や化学療法との併用も行なわれており、こうした併用療法の効果を実験的に調べる事が本研究の目的の一つである。

放医研サイクロトロンから得られる70MeV 陽子線が臨床上用いられるようになった。陽子線は線量分布の点で速中性子線より優れている。陽子線の LET は速中性子線よりも低いが、それでも数パーセントの高 LET 成分を含むと言われている。我々は、陽子線の腫瘍および正常組織に対する効果を調べるとともに、低酸素細胞増感剤との併用効果についても検討した。

2. 研究方法と材料

a. 実験腫瘍と動物—用いた動物は C₃H マウスであり、腫瘍は C 3 H 雌マウスに自然発生した線維肉腫 (NFSa) と扁平上皮癌 (NR-S 1) である。液体窒素下に保存しておいた腫瘍を同系マウス皮下に移植し、適当な腫瘍径に達したときにこれを外科的に摘出した。ハサミで細切後、腫瘍細片をピーカーに移した: このピーカーには前もって 0.2% のトリプシン液を 20ml 加えておいた。37°C で 5 分間腫瘍片をトリプシン液中で攪拌し、上清みを捨て、新たにトリプシン液を加え、更に 20 分間攪拌した。その後上清をステンレスメッシュ (200 番) にてろ過し、単細胞浮遊液とした。位相差顕微鏡下で生細胞数を計数したが、95% 以上は生きた細胞が得られた。なお、2 つ以上の細胞が集まった細胞塊は 1% 以下であった。こうして得られた単細胞浮遊液を 10% 牛血清を含むハンクス氏液にて適当な濃度に希釈した後、マウス下肢部皮下あるいは尾静脈内に注射した。

b. 放射線—放射線は以下のものを用いた; 30MeV 重陽子をベリリウムに当てて得られる速中性子線 (0.7Gy/分), 70MeV 陽子線 (90Gy/分), ⁶⁰Co γ 線 (0.7Gy/分, FSD47cm), ¹³⁷Cs γ 線 (0.7Gy/分, FSD36cm) および 200kVp X 線 (2.4 Gy/分, FSD30cm, 0.5mm Al+0.5mm Cu)。腫瘍の照射には 3 cm \times 20cm の矩形照射野および 3 cm 幅のドーナツ形照射野を用いた。X 線の場合を除いて、適当な厚さのアクリル板により build-up を得た。pentobarbital (50mg/kg) 麻酔下で腫瘍局所を

照射した。全身照射時には 5 mm 厚のアクリル板でできた容器にマウスを入れ、麻酔は行わなかった。

c. 検定法

1) 腫瘍組織

a) 肺コロニー法

a-1) Type A assay: 腫瘍細胞をマウス皮下に移植し 8 ないし 10mm 直径の腫瘍に成長した時、腫瘍を照射した。腫瘍は無菌的に外科摘出し、細切・トリプシン処理により単細胞浮遊液を作製し、適当な細胞数を含む 0.5ml 量を尾静脈に投与した。なお、肺コロニー数を増やす目的で、recipient マウスには前日 150mg/kg のサイクロフオスファミール 13 日後に肺を摘出し、肺表面上の結節 (コロニー形成能をなくしておいた腫瘍細胞 10⁶ を生細胞と混合させた浮遊液を静注した。10 日ないし 13 日に肺を摘出し、肺表面上の結節 (コロニー) 数を肉眼的に計数した。

a-2) Type B assay: 100Gy 照射しておいた腫瘍細胞 10⁶ と生細胞の混合液を、前日サイクロフオスファミドで前置したマウスの尾静脈に投与した。適当な時間後に、ネブタール麻酔下にこれらマウスの胸部のみを照射した。10 日ないし 13 日後に肺を摘出し、ブアン氏液にて固定・染色した後、肺コロニー数を計数した。

b) TCD₅₀法: 下肢部皮下に移植した腫瘍細胞が 7mm 直径の大きさの腫瘍に達した時、麻酔下にこれを照射した。その後週一回腫瘍径をノギスで測り、照射後 120 日目まで腫瘍の再発率を調べた。各照射線量と腫瘍治癒率との関係をプロビット分析により求めた。

c) TD₅₀法: 限界希釈により単細胞浮遊液を作製し、これをマウスに移植した。その後 60 日間腫瘍の出現率を観察した。結果はプロビット法で分析した。

d) TRT₅₀法: 腫瘍照射後ノギスにて週 3 回腫瘍径を計測した。照射後日数と腫瘍体積との関係を片対数表上にプロットし、腫瘍再増殖曲線を得た。各照射線量群のうち、50% の腫瘍が照射時の体積の 5 倍に達するまでの日数を求めた (TRT₅₀)。

2) 腫瘍細胞の機能: 線維肉腫 NFSa は骨髄幹細胞 (CFU-GM) を刺激・分化・増殖せしめ、マクロファージや顆粒球細胞を産生させる。この機能は NFSa の産生する Colony Stimulating Factor (CSF) によって行なわれている。CSF 活性の

測定は、in vitro の骨髓細胞培養系を用いて行なった。

3) 正常組織

a) 皮膚反応: 照射7日前に下肢部の体毛を除毛剤にて脱毛した。照射後6日目から35日まで1日間隔で皮膚反応のスコアを求め、全期間中のスコアを平均して、これを Mean Skin reaction とした。

b) 粘膜反応: 放射線口腔死 (Radiation Oral Death) を調べた。麻酔下にマウス全頭部を照射した。照射後20日目における LD₅₀ 値 (LD_{50/20}) をプロビット法により求めた。

c) 骨髓幹細胞: 脾コロニー法により CFUs の放射線感受性を調べた。

3. 結果

a

速中性子線の腫瘍に対する効果 (文献 1, 2, 3, 4, 5) 線維肉腫細胞を用いて、腫瘍細胞に対する速中性子線単独および γ 線との混合照射法の

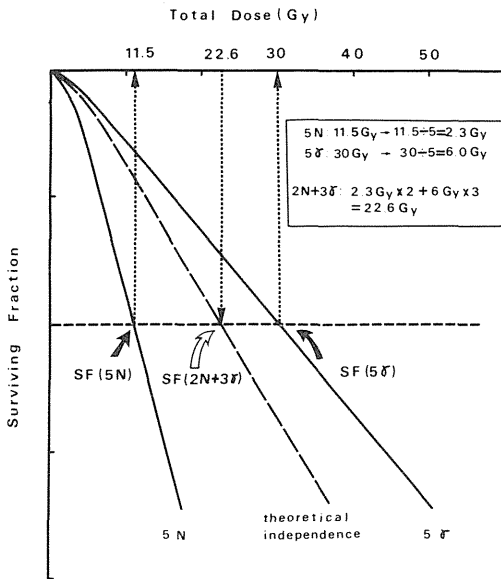


Fig 1. 速中性子線と γ 線混合照射の方法。実験的に 5 分割照射で速中性子線単独および γ 線単独照射時の生存率曲線を求める。次に一定の生存率を与える線量を各線質毎に求め、その線質の 1 分割線量を求める。そして混合照射線量、即ち速中性子線 2 分割プラス γ 線 3 分割の全線量を計算する。この過程を種々の生存率で行う。

効果について調べた。

1) 殺細胞効果: ここでは細胞が腫瘍塊 (7 mm 直径) を形成した場合 (a-1) と微小腫瘍の場合 (a-2) とに分けて調べた。

a-1) 腫瘍細胞の放射線感受性: Type A 肺コロニー法によって放射線感受性を調べた。速中性子線では 5 分割照射後と 1 回照射後では Do 値が同一であった (1.85Gy と 1.81Gy) が、 γ 線では 5 分割照射の Do 値 (5.55Gy) は 1 回照射のそれ (4.38Gy) より有意に増大していた。次に混合照射法の効果を調べた。速中性子線を 2 回、 γ 線を 3 回計 5 分割照射が、それぞれの線質の単独分割照射法の和よりも有効か否かを検討した (Fig. 1)。結果は、混合照射法は速中性子線と γ 線の効果の和である事が判った。Do 比で調べた RBE は 1 回照射: 2.4, 5 分割照射: 3.0, 混合照射法: 1.3 であった (Fig. 2)。

a-2) 微小腫瘍の放射線感受性: Type B 肺コロニー法を用いた。 γ 線および速中性子線の Do 値を、細胞静注後の時間経過とともに調べると、(γ) 1.73Gy と (N) 0.87Gy (4 時間目), (γ) 1.59Gy (24 時間目), そして (γ) 1.20Gy と (N) 0.94Gy (48 時間目) であった。Do 比での RBE 値は 2.0 (4 時間目) および 1.3 (48 時間目) であった。次に静注後 48 時間後における RBE 値を生存率の比からみた場合、1 回照射では 1.7 ないし 2.2 して

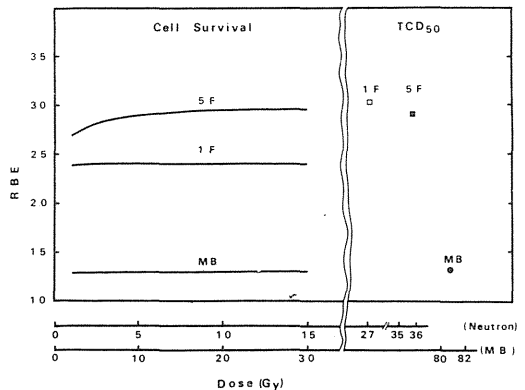


Fig 2. NFSa 腫瘍に対する速中性子線の RBE。左図は細胞生存率、右図は腫瘍治癒率を示す。図中 1F, 5F, MB はそれぞれ 1 分割, 5 分割そして混合照射を意味する。生存率では分割照射で RBE が高くなるが、治癒率では分割照射と 1 回照射で RBE が同一であった。

て4分割照射では2.8であった(速中性子線4 Gyから8 Gyまで)。次に静注48時間後の微小腫瘍に対する混合照射法の効果を検討した。速中性子線と γ 線をそれぞれ2回ずつ計4分割照射した。6種類の組み合わせがあったが、 D_0 値でみるかぎり、速中性子線と γ 線の順番が大きな差をもたらす事はなかった。 D_0 値でみたRBEは1.40から1.62の間であった。カイ平方検定により、混合照射法の相乗効果の有無を調べると、 γ - γ -N-Nの群を除いて、相乗作用が認められた。この作用が認められた群に共通したことはN-rの組み合わせが含まれる、という点であった。

2) 腫瘍治癒効果: TCD_{50} 法により腫瘍治癒における速中性子線単独および混合照射法(速中性子線2回と γ 線3回、計5分割)の効果を調べた。 γ 線単独1回照射での TCD_{50} は83.2Gyであり、NFSa腫瘍が放射線抵抗性である事が判る。 γ 線5分割照射により TCD_{50} は104.4Gyに増えた。速中性子線の場合、1回および5分割照射で TCD_{50} はそれぞれ27.1Gyおよび35.8Gyであった。 TCD_{50} の比で調べたRBEは1回照射で3.1、5分割照射で2.9であった。混合照射法は相加的效果が認められ、そのRBEは1.3であった(Fig. 2)。

3) 速中性子線照射後に出現した再発腫瘍: 放射線治療に失敗して再発した腫瘍について、その生物学的特徴を調べた。混合照射あるいは γ 線1回照射後180日目から200日目に出現した後期再発腫瘍(組織学的にはもとの腫瘍と同じ線維肉腫であり、また、CSF産生能もあり、染色体分析により、再発腫瘍である事を確かめた)が三つ得られた。これらの再発腫瘍間で共通に認められた事は i) 造腫瘍性がもとの腫瘍細胞よりも低い、ii) 増殖が遅い、iii) 放射線感受性が高いという点であった。放射線感受性は、腫瘍増殖遅延、腫瘍治癒率そして腫瘍細胞生存率(Type A肺コロニー法)の三検定で調べた。再発腫瘍の放射線感受性が高い理由は、 D_0 値が小さい事および造腫瘍性が低い事の二点である、と思われた。再発腫瘍中の低酸素細胞分画の大きさは、もとの腫瘍中のそれより大きいものと小さいものがあつた。

b 速中性子線の正常組織に対する障害(文献6, 7)

1) 口腔粘膜: 放射線口腔死による LD_{50} 値を線質毎に調べた。 γ 線1回照射では $LD_{50}/20$ は18.4Gy

であり、速中性子線では11.7Gyであった。(RBE=1.6)。2分割照射でのRBEは、分割間隔が1ないし2日の場合は、1.9であった。

2) 骨髄幹細胞: 脾コロニー法により、CFUsの放射線感受性を調べた。全身照射直後に調べた場合、X線と速中性子線の D_0 値はそれぞれ0.94Gyと0.93Gyであり、RBEは1.0であった。次に照射後6時間目に調べると、それは1.02Gyと0.90Gyであり、RBEは1.1であった。この細胞に特有な事は、照射後に外挿値(extrapolation number)が減少する点である。これは照射後に、単位容積中のCFUs数(CFU濃度)が減少する事に関連があると思われる。

c. 陽子線の腫瘍および正常組織に対する効果(文献6, 8, 9, 10)

1) 皮膚および扁平上皮癌に対する70MeV陽子線の効果を照射単独および低酸素細胞増感剤との併用について調べた。拡大されたブラッグピーク(Spread Out Bragg Peak; SOBP)に一致した皮膚反応および腫瘍増殖遅延効果が認められた。SOBPにおけるRBEは、200kVpX線を対照としたとき、腫瘍と皮膚ではともに0.8であった。RBE(x/r)は0.85であるから、RBE(r/p)は0.9となる。次にMisonidazole 1mg/kgと陽子線の併用について検討した。照射30分前にMisonidazoleを腹腔内投与した。腫瘍の増感比(Sensitize Enhancement Ratio: SER)はX線と陽子線でそれぞれ1.7および1.6であり、皮膚のSERはそれぞれ1.3および1.4であった。従って、Misonidazole併用による治療効果比(Therapeutic Gain Factor; TGF)はX線で1.3、陽子線で1.2であった。

2) 口腔粘膜に対する陽子線の効果: 全頭部を陽子線SOBPで1回照射し、放射線口腔死の $LD_{50}/20$ 値を求めた。 LD_{50} は陽子線で18.2Gy、 γ 線で18.4Gyそして200kVpX線で15.4Gyであり、陽子線のRBEは γ 線を対照にすると1.0であり、X線を対照にとると0.85であった。

3) 放医研陽子線と筑波大学粒子線医学センター陽子線との比較: 同一腫瘍を同一時に2施設、3線質で照射し、陽子線の効果を調べた。線維肉腫細胞を肺コロニー法で調べた。細胞は照射24時間前に静注しておいた。 γ 線を対照にして、また0.01の生存率をもたらす線量を比較してRBEを求めた。放医研および筑波大学の陽子線はともに

RBE (p/r) 1.1を示した。

4. 討 論 (文献11)

我々の実験で得られた速中性子線の RBE を以前我々の研究室で得られた値とともにまとめて表 1 に示した。各組織内で 1 日照射と分割照射の方が 1 回照射よりも大きな RBE を示していた。分割照射の方が大きな RBE を示す事は他の研究者の報告とも一致しており、その理由は分割照射中の repair に由来すると考えられている。速中性子線が repair を抑制する事は我々の実験 (腫瘍、微小腫瘍そして口腔粘膜) でも認められている。repair の抑制は腫瘍でも正常組織でも起こる為、速中性子線の治療効果比が得られるか否かは各組織の repair 抑制の程度によって決まると思われる。Withers は分割照射の実験データを基にして、正常組織の後期障害について速中性子線の RBE を述べている。彼によれば速中性子線の線量/分割が 0.4Gy 以下では repair を含む分割照射効果がなく、従って RBE が大きくなるから、それ以上の線量/分割を用いた方がよい、としている。後期障害が問題となる組織は、脊髄、腎、肺などの分裂時間が長い細胞から構成されている。低 LET 線治療では小線量域の repair 能が分裂時間の長い細胞の方でより高いという Withers の仮説が正しいとすれば、高 LET 速中性子線は大線量小分割照射法をとるべきであろう。

大線量小分割照射の最極端は 1 回照射である。我々の実験では腫瘍治癒で調べた RBE は、分割照射も 1 回照射も同一であった。この事は同一腫瘍の細胞生存率でみた RBE は分割照射の方が大きかった事と矛盾する。そこで細胞生存率と腫瘍治癒率との関係を調べたところ、速中性子線 1 回照射と他の照射法 (速中性子線分割照射や r 線 1 回・分割照射を含む) との間では、同一治癒率を得る上で必要な生存率が異なる事が判明した (Fig 3)。この異いの理由として、速中性子線の細胞不活化率がより大きくなっている、という可能性を示した (Fig 4)。

速中性子線と r 線の混合 (mixed beam) 実験では、(i) 多分割混合照射法の効果判定法を提唱し、(ii) 腫瘍および微小腫瘍に対する混合照射法の効果を調べた。その結果、分割間隔が一日である場合は、二つの線質間相互作用は弱いものであった。特に腫瘍の場合には相互作用は検出できなかった。

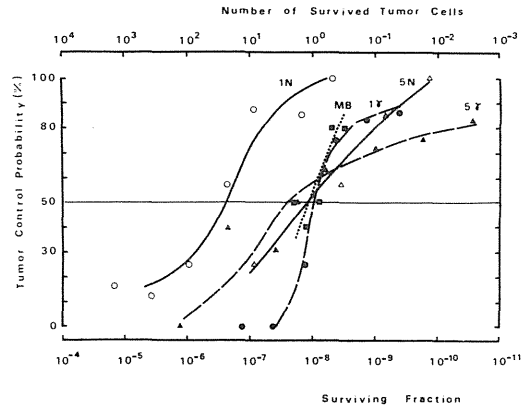


Fig 3. 細胞生存率と腫瘍治癒率との関係。速中性子線 1 回照射では、高い生存率で治癒が得られている。

HYPOTHESIS

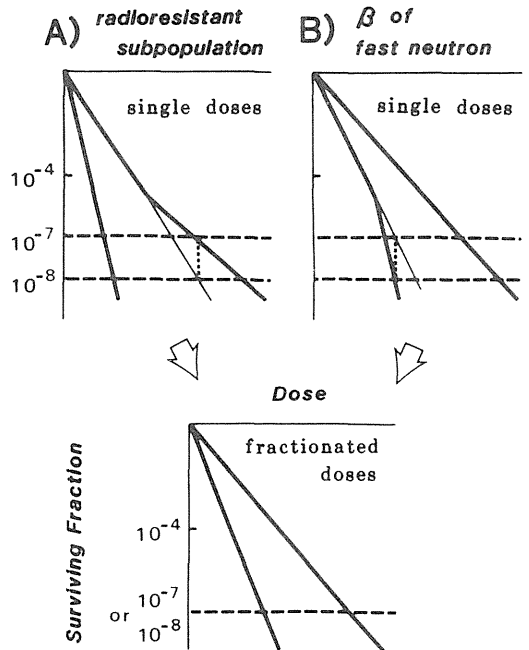


Fig 4. 低い生存率における速中性子線と γ 線の効果に関する仮説 A) 腫瘍中に γ 線抵抗性の細胞亜集団が含まれている可能性、B) 速中性子線の生存率曲線が大線量、低生存率域で、より急峻に曲っている可能性。A), B) いずれも図 3 に示した速中性子線 1 回照射の効果について説明できる。

この結果は EMT 6 腫瘍での結果と異なっているが、その相異の理由は腫瘍細胞の免疫原性にあると思われる。

放射線治療後再発腫瘍の放射線感受性は高かった。これは初回治療時の放射線照射により腫瘍細胞が遺伝的変異を起こしたためと考えられる。同様な報告がマウス乳癌についてもなされている。注意すべき点は、再発腫瘍の放射線感受性は、新しく非照射マウスに移植してから調べた、という事である。人での再発腫瘍は周囲の正常組織も照射されており、その影響は再発腫瘍の放射線感受性を大きく左右するであろう。従って、今後は正常組織障害（特に血管・血流）と腫瘍の放射線感受性との関係を明らかにする必要があると思われる。

陽子線の生物学的効果比 (RBE γ/P) は口腔粘膜で1.0皮膚では0.9であり、扁平上皮癌0.9そして線維肉腫の微小腫瘍で1.1であった。これらの値はハーバード大学で得られた値1.1ないし1.3に近いが、どちらかというとき小さかった。陽子線の RBE は小さいので、腫瘍に対する生物学的効果を速中性子線ほどには期待できない。そこで低酸素細胞増感剤である Misonidazole との併用を試みた。腫瘍における SER は1.6であったが、皮膚の SER は1.4であった。皮膚の中にも低酸素細胞が含まれていると思われた。口腔粘膜では Misonidazole は影響しなかった。従って、皮膚反応に関与する細胞（おそらく基底細胞）中に低酸素状態の細胞が極微量含まれているが、口腔粘膜ではこのような細胞を検出できなかったわけである。この両組織間の相違の理由は放射線量の大きさの違いによる。口腔粘膜障害では18Gy 近傍の線量 (γ 線) を使ったが、皮膚反応で増感が認められた線量は30Gy 以上であり、20Gy 以下では増感は認められなかった。低酸素細胞が含まれる正常組織としては、皮膚の他に食道と Testis が知られている。正常組織中に低酸素細胞が存在する理由は不明である。

5. 結論

a) 速中性子線の腫瘍治療効果は分割照射も1回照射と同じであり、これは速中性子線の細胞不活化率が大量域で強いためと考えられる。

b) 速中性子線と γ 線との相互作用は、分割間隔が一日の場合、微小腫瘍では認められたが、

大きな腫瘍では検出されなかった。

c) 放射線治療後再発腫瘍は、もとの腫瘍よりも放射線高感受性であった。

d) 陽子線に低酸素細胞増感剤に併用すると、治療効果比1.2が得られた。

e) 放医研と筑波大学陽子線の効果は同程度であり RBE は0.9ないし1.1であった。

参考文献

- 1) Koichi Ando, Sachiko Koike, Nobuo Fukuda and Chihiro Kanehira: Independent effect of a mixed-beam regimen of fast neutrons and gamma rays on a murine fibrosarcoma. *Radiat. Res.*, **98**, 96-106, 1984.
- 2) 安藤興一; 速中性子線は低 LET 線の線量を節約するだけか? 癌の臨床 30, 1398-1400, 1984.
- 3) 安藤興一; 放射線生物学, がん放射線治療 (梅垣洋一郎, 日本エム・イー学会) 34-35, 1984
- 4) Koichi Ando, Sachiko Koike, Hiroo Ikehira, Isamu Hayata, Mikio Shikita and Mieko Yasukawa. Increased Radiosensitivity of a recurrent murine fibrosarcoma following radiotherapy. *GANN* **76**, 99-103, 1985.
- 5) Koichi Ando, Hiroshi Ohara, Nobuo Fukuda Hideyuki Majima and Sachiko Koike: Effects of fast neutrons on experimental tumors in fractionated schemes. US-Japan Seminar "High LET particle irradiation and other approaches to increase effectiveness of radiation therapy for Cancer" Oct 2-5. 1982
- 6) 安藤興一, 小池幸子, 福田信男, 金井達明, 平岡武, 河内清光, 陣内研一; 放射線口腔死における線質効果および2分割照射の効果; 日医放会誌 **43**, 349-354, 1983.
- 7) 安藤興一, 小池幸子, 陣内研一; 速中性子線照射後の骨髓幹細胞 (CFUs) の生存率; 逆転した PLD repair 日医放会誌臨時増刊号85 1980. (口頭発表)
- 8) 馬嶋秀行, 安藤興一, 小池幸子, 古川重夫, 平岡武, 河内清光, 金井達明; 放医研陽子線のマウス腫瘍及び皮膚に対する効果; 日医放会誌 **42**, 308-316, 1982.
- 9) 馬嶋秀行, 安藤興一, 小池幸子, 古川重夫, 平岡武, 河内清光, 金井達明; 陽子線と Hypoxic cell sensitizer 併用における生物効果; 日医

放会誌 42, 398-405, 1982.

10 安藤興一, 小池幸子, 河内清光, 平岡武, 大原弘, 横田昌彦, 稲田哲雄, 広川祐, 佐藤真一郎, 江口清美, 浦野宗保; 放医研および筑波大学治療用陽子線の生物学的効果比; 日医放誌, (in

press)

11) Koichi Ando and Sachiko Koike: Relationship between long colony and in situ assays. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phy.* (in Press)

Table 1 放医研サイクロترون速中性子線のRBE

生物効果 の基準		腫瘍				正常組織		
		線維肉腫		扁平上皮癌		口腔粘膜	皮膚	骨髓幹細胞
		7mm腫瘍	微小腫瘍	Do	Do	LD ₅₀	Skin Score	Do
照射 法	1回	2.4	3.1	1.7-2.2	1.9*	1.6	2.0*	1.2-1.3*
	分割	3.0	2.9	2.8	3.1*	1.9		
	混合	1.3	1.3	1.4-1.6				

*200kVp X線で得られた値を補正係数0.85でもってr線等価に補正したもの

放医研サイクロトロン速中性子線の細胞致死効果

大原 弘, 五日市 ひろみ
野尻 イチ (生理病理研究部)
横田 昌彦 (日大歯学部 研究生)

Study on the Effects of NIRS Cyclotron-Produced Fast Neutrons Cultured Mammalian Cells

Hiroshi Ohara, Hiromi Itsukaichi, Ichi Nojiri and
Masahiko Yokota*
Division of Physiology and Pathology
* Nihon Univ.

Various lines of cultured mammalian cells, including 8 human and 5 rodent cell lines, showed different radiosensitivity against 30 MeV neutrons. Particularly, the width of shoulder in their survival curves was varied from cell line to cell line, so that RBE-s as a function of survival levels was also varied. However, the obtained data indicated that RBE-s in terms of Do values of the survival curves was close to 1.7. It was also

1. 緒言

培養細胞を用いて試験放射線の致死効果を調べる意義は、試験放射線の生物学的効果を定義する基本的な情報となる。特に、その細胞生存率に関する線量効果曲線、すなわち生存率曲線は、細胞自体の放射線感受性をあらわすのみならず、試験放射線の効果と基準となる放射線の効果との比較によっては新しく開発された放射線の生物学的評価が可能となる。

この研究は放医研サイクロトロンの中性子線に関して総計13株の人癌及びげっ歯類由来の培養細胞について、主として30MeV速中性子線を中心

found that cell killing was found closely associated with the change in LET of neutrons beams. The results suggest that the RBE-s of neutrons on cell killing is variable in a low dose range, but at high dose range it is represented by RBE of Do. Multi-fractionation schedules were found to be effective for cell inactivation with less ability of repair.

とした照射実験を行い、それぞれの株細胞の生存率曲線を求め、その解析から治療用速中性子線の生物学的効果を評価しようと試みた。得られた結果は、放医研速中性子線の特異性を示すものと云える。

2. 研究方法

1) 培養細胞: 実験に使用した培養細胞株の中で、人癌由来株は8種で、その中に子宮頸癌、肺癌、脳腫瘍、小児腫瘍由来株が含まれる。また、げっ歯類細胞株は、マウス腫瘍及び支那ハムスター細胞株が5種含まれる。

2) 細胞生存率検定法: 実験に用いる細胞は原

則として対数増殖期に在るものとし、単離細胞のコロニー形成能を指標として生存率を計算した。

3) 照射法: 中性子線の照射はすべてサイクロトロン棟治療ポートを使用し、治療用コリメーターの直下に被験細胞を有する培養器を固定、20×20cmの照射野を用いて照射実験を行なった。

4) 線量測定: 線量測定は患者治療に於ける測定法に従い、測定チェンバーを被験細胞固定位置に固定後、ラドメーターに接続、一定カウントの線量値の読みを温度、気圧の変動により補正、照射線量を算出した。度重なる実験の平均値は約73 rad/minであった。

5) RBE 値の算定: RBE 値は被験細胞の中性子線によって得られる生存率曲線のパラメーターを最小自乘法により、マルチターゲット及び $\alpha\beta$ モデルの両式にあてはめて求め、得られた理論曲線が各線量域で与える生存率と X 線によって得られた生存率との比として求めた。勿論、各生存率曲線をあらわす数式のパラメーターの比較も行い、その値の比も RBE 考えた。

3. 結果

1) 放医研速中性子線の細胞不活化と RBE

Fig. 1 及び 2 は試験細胞株の中で得られた生存

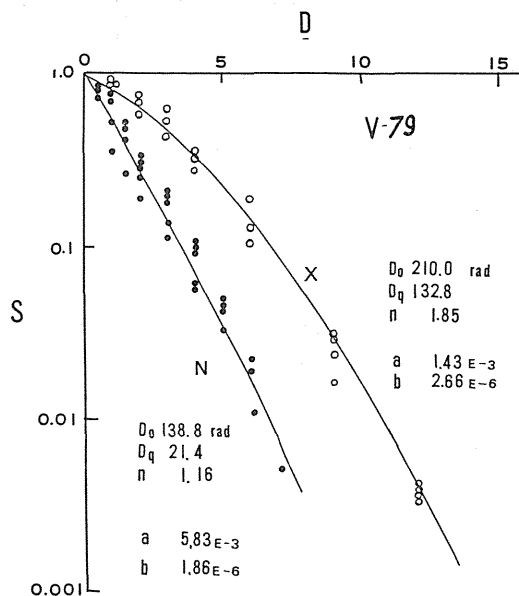


Fig. 1 支那ハムスターV79株の30MeV 中性子線による生存率回線

率曲線の代表的な例を示す。Fig. 1 に示した支那ハムスターV79株の生存率曲線 N は30MeV 中性子線照射によって得られるものであるが、曲線は殆ど指数関数的な直線的減少曲線となる。この反応は諸外国の文献によく一致するもので中性子線の細胞不活化効果として極めてふつうのものである。しかし、Fig. 2 に示した HeLa 細胞 (人癌由来) は、諸外国の例 (Nias et al, 1972) と異なり、低線量域の致死効果が強くなく、明らかに曲線の肩部を残しており、曲線の直線部 (中高線量域) で傾斜が強くなっている。このように中性子線で肩部を残す反応は今までに報告は少なく、この現象は同じ HeLa 細胞で他施設ではみられないことから、放医研30MeV 中性子線に対する細胞の特異的な反応と考えられる。

Fig. 3 は、平行して行なわれた X 線照射と中性子線照射によつて得られた生存率曲線が与える各放射線の効果と同じレベルで、その効果を起こすのに必要な線量を計算し、二者の値を比較したものであり、この RBE 値の変動は、いわば中性子線の治療上の利点としてよく指標に用いられる。Fig. 3 で横軸に生存率 (S.F.) の高い値は低線量域

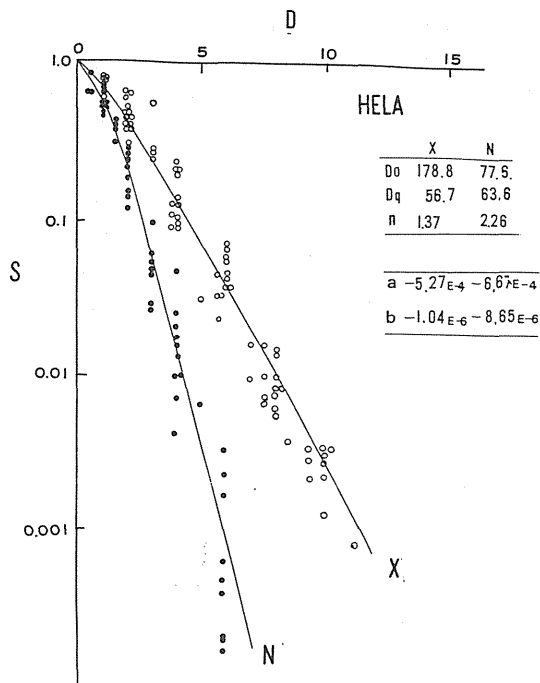


Fig. 2 人癌由来ヒール細胞の X 線及び30MeV 中性子線に対する生存率回線

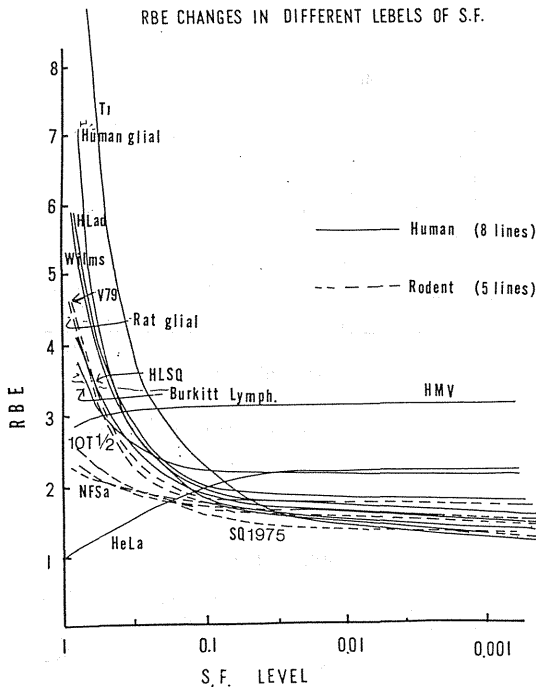


Fig. 3 各種細胞株の RBE VS 生存率に関する変動

であり、低い生存率は高線量域を示す。また、RBE 値の変動曲線で右方に行くに従って上下変動が著しいのは細胞生存率曲線では肩部が小さく直線的なものであることを意味している。この中で、2 種の人癌細胞株、すなわち、HeLa 細胞と HMV 細胞株は共に RBE 値が低線量 (高生存率) 域から高線量域 (低生存率域) へと高くなって行くことが特徴的である。また、動物細胞 NFSa (マウス線維芽肉腫), SQ-1975 (マウス扁平上皮癌) 細胞株では RBE 値の変動が低-高線量域を通じて少ないことも特徴的であり、これは中性子線の曲線が低線量域で X 線のそれとほぼ平行に走る肩部を有することを意味している。

2) 分割照射と RBE

Fig. 4 はマウス繊維芽細胞 10T 1/2 株細胞の増殖飽和期における多分割照射実験の結果を示す。黒点の示す生存率の変化は 200 ラド/回の線量を 10 回細胞集団に与えたとき、各回に細胞集団が示す生存率をプロットしたものであり、これは多分割照射生存率曲線と云われる。又、実験はこのような照射スケジュールの過程で各回の照射間隔の間

に細胞が修復能を完全に発揮したと仮定して得られる生存率の理論的变化を示す。X 線の場合この両者はよく一致した。しかし、中性子線の場合、生存率 (黒ダイヤ印) は明らかに理論曲線と合致せず、それらは、中性子線 1 回照射による生存率曲線 (白ダイヤ印及び点線) と一致している。このことは、中性子線の多分割 (5 分割) 照射では、細胞の修復能は全くみられないことを意味する。従って、分割照射曲線から得られる RBE 値は、1 回照射曲線の場合に得られる X 線と中性子線の比よりも明らかに大きくなる。つまり、分割照射の RBE は X 線の場合よりも高く、治療における分割照射には都合がよい、一方、Fig. 5 に示した HeLa 細胞に関する実験例は、中性子線 1 回照射による生存率曲線 (N single 点線) に沿って中性子線 5 分割照射による生存率曲線 ($\Delta \square \square$ 印) が走る場合は一つもなく、すべて 1 回照射生存率曲線より上位に位置する。これは HeLa 細胞が Fig. 2 に示したような中性子線に抵抗性でいずれの分割照射 1 回線量 (75, 150, 300 ラド/回) に対しても細胞修復能を発揮し、回復現象を見せるからに他ならない。このような例では分割照射の RBE は前者 (Fig. 4) のように高くなく、その効果は X 線の場合とさして変わらない場合もある。Fig. 6 は多分割照射による RBE と 1 回照射線量の関係を示した。この結果によれば、Fig. 5 のような中性子線に抵抗性の細胞集団でも 1 回分割照射線量を高くすれば、RBE 値は最大値に近づくものと考えられる。

3) 中性子線エネルギーと RBE

Fig. 7 は中性子線のエネルギーを 16~35 MeV の間で 5 段階に変化させた時、得られる生存率の

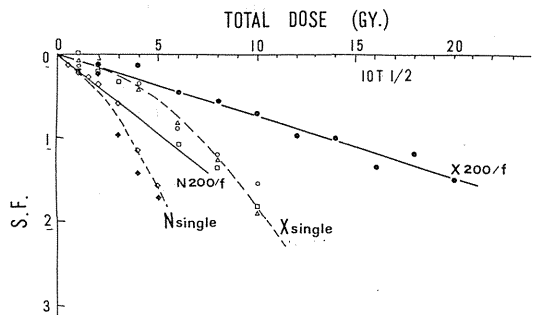


Fig. 4 マウス 10T 1/2 細胞の増殖飽和状態における X 線及び中性子線の多分割照射の効果

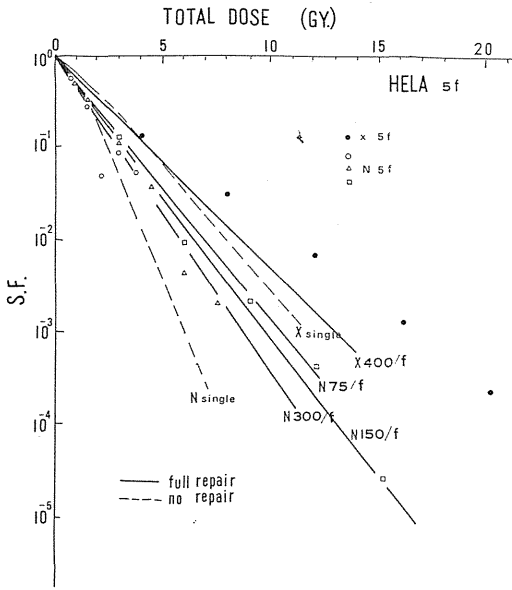


Fig. 5 ヒーラ細胞における多分割照射の効果

線量効果反応を HeLa 細胞を用いて調べたものである。Fig. で 3 本の曲線は、夫々、X 線 (X), 35MeV 中性子線 (黒角印), 及び 16MeV 中性子線 (黒逆三角印) による細胞の生存率曲線を示す。HeLa 細胞の場合、エネルギー (重陽子) の増加とともに生存率曲線は肩部を顕著に現れて来る。16 MeV では曲線は殆んど肩部を消失し、指数関数的に直線に近くなる。

4. 討論

物理研究グループの放医研中性子線に関する LET スペクトルの解析によれば、ピーク位置の LET (Y KeV/u) は 35MeV ~ 16MeV の間で 6 ~ 12KeV/u の変化を示すものと考えられる。又、1977年の米国との相互比較研究等の結果から放医研 30MeV 中性子線は、米国 NRL 研究所の 35 MeV 中性子線とほぼ等しいスペクトラムを示す (Ito. 1979 in Heavy Particle Radiotherapy by Raju 1980)。この結果は、ここで得られた中性子線にたいする 2 種の細胞生存率曲線が多分大きな関連をもつものと考えられる。図 8 に示した 3 種の細胞は放医研以外の中性子線施設で得られ、放医研のそれと比較できるデータを有するものであるが、図に示した RBE の変化はこれらの細胞

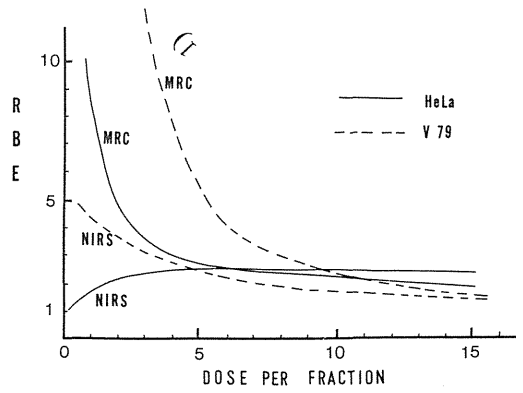


Fig. 6 多分割照射における RBE と 1 回照射線量の関係

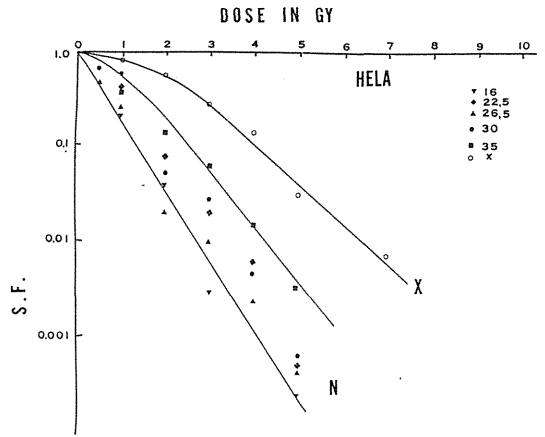


Fig. 7 ヒーラ細胞における中性子線エネルギーの変動と細胞不活化

が施設間で大きな生存率曲線の形態的变化を示すことを意味している。この結果からみれば放医研 30MeV 中性子線は LET が低いと予想されるのは明らかで、Fig. 3 ~ Fig. 7 に至る一連の結果は恐らく中性子線の物理的性質に起因していると考えられる。同時に、細胞の方にも感受性の変動が株間にあるのは明らかであるが、HeLa 細胞などは比較的細胞修復能が強いので、ある程度 LET が高くなると修復能が消失しないのであろう。このように考えると LET と細胞不活化との相関関係は高 LET 線の研究では重要な意味をもつことを示唆している。諸外国の実験例は殆んど Fig. 1 に示した高感受性の V-79 株の実験例が多

いのであるが、恐らく治療では各腫瘍組織の放射線感受性は一様であるとは思われない。その意味で、この研究結果は今後の重粒子線研究にも一つの示唆を与えるものだろう。

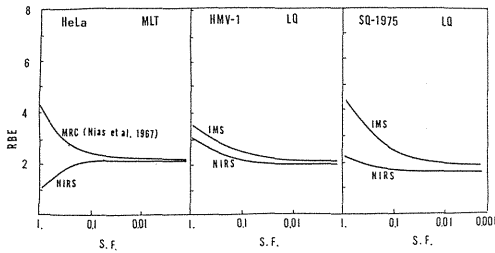


Fig. 8 3種の細胞株におけるRBEの変動に関する施設間の比較

5. 結論

放医研中性子線によって得られた細胞不活化曲線は、種々の細胞が異なる感受性をもつことを示唆すると同時に、細胞の不活化が中性子線のLETと密接な関連を有することを示唆している。中性子線の細胞不活化効果は、治療で集積される線量がかなり高線量になることを想定するとそのRBEは細胞生存率曲線のDo値RBEに相当すると思われる。

参考文献

- 1) Raju, M.R.; Heavy Particle Radiotherapy, pp. 73-169, Academic Press, 1980
- 2) Nias, A.H.W. et al. *Int. J. Radiat. Biol.* **23**, 559-569, 1973.

C₃H マウスおよびヌードマウスにおける 30MeV 速中性子線の皮膚に与える線量効果

大原 弘 (生理病理研究部)
古川 重夫 (臨床研究部)
恒元 博 (病 院 部)

Study on the Effects of NIRS Cyclotron-Produced Neutrons (30 MeV [d,n]) on Skin of Mice

Hiroshi Ohara, Shigeo Furukawa* and Hiroshi Tsunemoto**

Division of Physiology and Pathology

* Division of Clinical Research

** Division of Hospital

The effects of the 30 Me neutrons for therapy were studied on mouse skin, according to a standard criteria, and the dose response effects of the skin damage was established. It was assumed that the dose response curves for X-rays were of sigmoid-shape, thus fitting the curve by the modification of the Line-weaver-Burk's equation, and so was for neutrons, too. But, the neutron curves looked superficially linear. There was no difference in the response to the neutrons between two different strains of mice, C3H and

nu/nu. The neutron RBE-s vs X-rays were varied depending on irradiation dose. The fluctuation of RBE-s for acute effects was high at low dose range, being similar to those change in cultured cells. However, the late effect RBE-s showed less fluctuation in a wide range so far tested. The plateau response of skin damage was not obtained for neutrons in the dose range tested, so that the minimum dose to induce the maximum effect can not be defined in the present study.

1. 緒 言

放射線治療医が直面する一つの問題として、治療過程で正常組織の照射を避けられない場合がある。皮膚などの照射はその1例であり、放射線照射による正常組織の耐容線量や正常組織不活化に関する線量効果は、中性子線治療においても重要

な意味を持つ。この研究は放医研30MeV中性子線のマウス皮膚に対する障害について、現在最も一般化している皮膚反応 (SKIN REACTION) 法を用いて、中性子線の線量効果を調べたものである。

2. 研究方法

a) 実験材料: 実験に使用した動物は8週令の C_3H/He 系, 雄マウスと同じく8週令の雄ヌードマウス(nu/nu NIRS)であり, 両者とも体重は約24gであった。マウスの両下肢を脱毛剤にて除毛し, 7日後に左側下肢に速中性子線及びX線を照射し, 右側を対照とした。照射にはマウス腹腔にネプタール(0.6mg/g体重)を注射し, 麻酔下にて行った。ヌードマウスは麻酔のみ行った。

b) 照射法

速中性子線照射は放医研サイクロン30MeV治療用ビームを用い, 治療用コリメーター直下に, ルサイト板を固定, 麻酔したマウス数匹を貼付けテープ固定をした上で, マウスの左下肢のみを照射した。照射野は 2×20 cmとし, マウスの右下肢及びその他の部分は照射野を避けるように固定した。照射線量は平均73ラド/分であった。中性子線に対するリファレンスビームとしてはX線を用いた。X線照射法は中性子線の場合に準じた。

c) 皮膚反応検定

皮膚反応の判定基準は相沢²⁾が確立したものをを用いた。この判定基準に基づき, 照射後30日以内は週6回, 照射後30~100日までは週1回の観察を行ない, 前者の期間を急性反応, 後者の期間を晩期反応として観察記録を集積した。

3. 結果

Fig 1には, C_3H 及びnu/nu両系のマウス下肢に種々の線量を1回又は分割照射(2f, 3f, 5f)し, 照射後, 0-30日(早期反応)及び30-100日(晩期反応)の各期間に観察された皮膚反応の平均値を照射線量に対してプロットしたものである。Fig 1, A(上部パネル)(A)は早期反応, またB(下部パネル)(B)は晩期反応の線量効果反応となる。下部パネル(B)の曲線2f, 3f, 5fはそれぞれ2, 3, 5分割照射実験の結果を示す。実験点の推移から求められる線量効果反応のあてはめは, ここではX線の早期反応がS字曲線に類似する変化を示すことに注目し, LINEWEAVER-BURKの式を用いて曲線を画いた。その結果, あてはめ曲線は各実験群で, 実験値すなわち皮膚反応と照射線量の関係をよく表わすものとなった。早期反応(Fig.1, A)では, X線の反応はS字型シグモイドとなる(曲線X)。また, 中性子線に対す

る反応は線量が高くなると僅かに変動が大きくなるが, さらに高い線量域の実験結果を欠くために, 反応がプラトーに達する強さが定められない。Fig 1, AでN曲線の末端部を二つの点線に分けたのは, 中性子線による皮膚反応の最高値を3.5及び5.0に仮定した場合に予想される曲線の軌跡である。同様にFig.1, Bでは, 中性子線で最高値を5.0及び3.5と仮定した曲線の軌跡が点線で画かれている。但し, X線は最高値を3.5と仮定している。

Fig 1の結果で1回照射の場合, X線と中性子線の効果の差は明らかであるが, 分割照射を行なった晩期反応でも中性子線の皮膚不活化効果は強く, 分割照射による障害の修復効果は, 各実験点が1回照射のそれと同位置に在ることをみれば, 効果がないと判定される。これに対してX線に対する反応はばらつきを示し, 5分割曲線が右方に

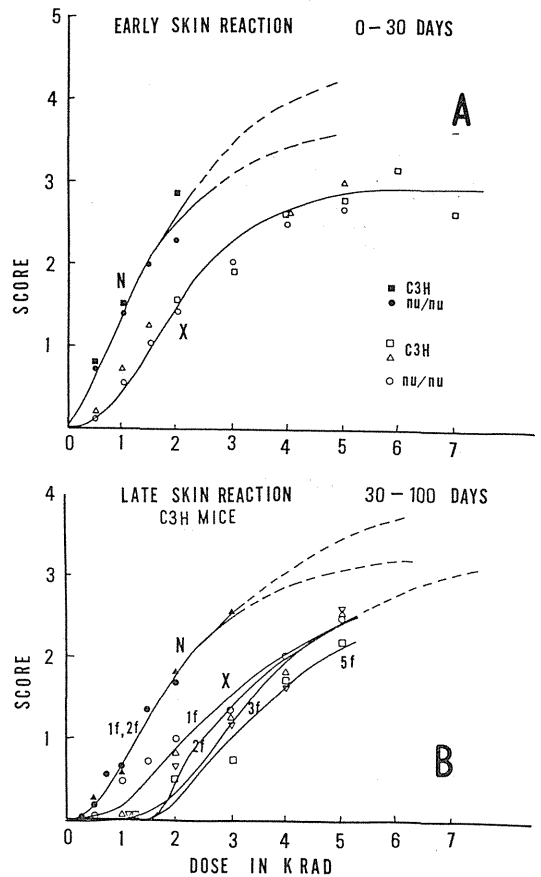


Fig. 1 マウス皮膚反応の線量効果

片寄ることをみれば修復効果を認めることができる。

Fig 2. は、皮膚反応の強さと RBE の関係を示す。上記の LINEWEAVER-BURK の式から得られる各実験群のある皮膚反応を起こすのに必要な線量を計算し、同じ効果を起こすに必要な線量比を中性子線と X 線照射群の間で求めた。等効果線量の比較値(線量比 X/N) の変化は、Fig 1 の如くなる。この結果からみると、中性子線の 1 回照射は低線量で高い RBE を示し、次第に線量の増加と共にほぼ一定の値に収れんする。これと対称的なのは晩期反応で線量効果に対する RBE の変化は殆んどみられない。また、1 回、分割のいずれの場合も、高線量域では、非常に近い値に達することが知られた。これらの収れん値は放医研 30MeV 中性子線によって得られた培養細胞及び腫瘍細胞が示す RBE 値に近い。

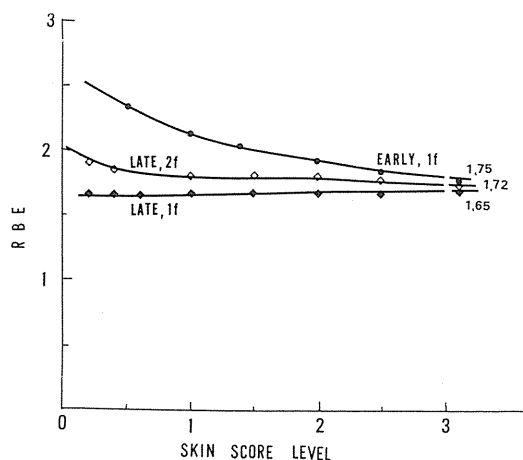


Fig. 2 皮膚反応とRBE

4. 討 論

Denekamp et al³⁾, Field, Bewley & Van den Brenk⁵⁾,²⁾らが規定した肉眼的放射線皮膚反応の基準は、今尚、多くの研究者らによって、皮膚の障害判定の検出方法として用いられ、臨床の場でも応用されている。この実験に採用した反応基準は、相沢³⁾らが、1973年に放医研バンデグラーフ中性子線の皮膚に対する効果を研究した際に採用されたものであり、基本的には上記研究者らの用い

た基準にdry desquamationからmoist desquamationと続く反応の過程や晩期反応で再生毛のgraying, 皮膚のatrophy等が判定に採用されている。

従来、皮膚反応に関する線量効果曲線は、その皮膚反応判定基準の性質から、高線量域でプラトーを形成することになるが、低中線量域では、線量増加にともなう反応の強さの増加は直線的な増加とみなされている場合が多い。しかし、Fig 1の結果にみられるように、低LET放射線に対する線量効果曲線がシグモイド型の変化と仮定すると、線量効果に関する直線的な反応の増加部分は、1,000~3,000ラドの線量域に限られてしまう。今、放射線効果の比較を異なる線質の放射線を用いて行う場合、反応の対線量増加を直線的な変動とみなして、これを数式直線にあてはめることは容易であるが、直線部分からはずれている線量域の実験を加味して考慮する場合はそのあてはめが精度の低下を招くことになる。特に、高LET線の場合、低線量域と逆になりに高い線量域での実験値が、治療線量に大きな意味をもって来るものと考えられる為、この皮膚反応の線量効果曲線は単に直線増加部における比較では得られないものと考えられる。その為、ここでは、シグモイド曲線の一つを表現するLINEWEAVER-BURKの式を用いた。この式を次の数式で示されるように変形して、線量効果関係を表わした。

$$SC/SC_{max}-SC=D$$

ここで、D=照射線量、SC=観察した反応値、SC_{max}=観察で期待される最高反応値、またはプラトーに達した時の反応値とする。この式のもう一つの利点は、式の両辺を対数にとり、左辺log(SC/SC_{max}-SC)を右辺logDに対してプロットすれば直線関係が得られることである。このようなあてはめは、低線量域の変化を線質効果として表現できると共に、高線量域で現実に1回照射や分割照射実験が難しい高線量効果を推定できる。

しかし、一方でこの式の適用には理論的に式の適用が皮膚反応の不活化機構を説明するかどうか疑問がある。それはこの式が本来酵素分子の基質濃度-反応理論に用いられているので、皮膚反応スコアと線量の関係が酵素分子と基質のような対応関係にあるとは思えないからである。

一般に、高LET放射線の生物効果の特徴は、細胞や組織に修復を起こさせないことにある。従っ

て、放射線効果とくに線量効果は1回または分割照射にかかわらず、その集積線量が重要な意味をもっている。ここに示した皮膚反応の線量効果は、細胞で得られたRBE変化と極めて類似した事象を示しており、又その高線量域における効果が、治療のみならず放射線の生物効果を考える上で重要な指標を与えるものと考えられる。

5 結 論

マウスの皮膚にX線及び30MeV速中性子線を照射して皮膚反応に関する線量効果曲線を求めた。マウス皮膚反応は使用した2系統の動物種間で差はみられず、X線の線量増加に対する皮膚反応はシグモイド(S字状)曲線をたどるとみられる。また、このS字状曲線の変化に対してはLINEWEAVER-BURKの式がよく適合することが発見された。従って、X線を基準とした中性子線のRBE値の変化はこの式のあてはめによって算出された。皮膚反応におけるRBEの線量に対する変動は基本的に細胞不活化の場合と類似しており、急性反応ではRBEは低線量域で高く、線量増加と共に一定の値約1.65-1.75に近づく。一方晩期反応は線量による変動は少ないが、中性子

線では早期反応共々、プラトー域に達する線量が規定できなかった。

参考文献

- 1) Raju, M., *Heavy Particle Radiotherapy* Academic Press, pp 188-251, 1980
- 2) 相沢恒, CH₃/He マウスの皮膚に及ぼす速中性子線およびX線の1回照射, 2分割照射の影響. 日医放誌, 33巻 602-614頁, 1973
- 3) Denekamp, J., Fowler, J.F., Kragt, K., Parnell, C.J. and Field, S.B. Recovery and repopulation in mouse skin after irradiation with cyclofron neutrons as compared with 250-kV X-rays or 15-MeV electrons, *Radiat. Res.*, **29**, 71-84, 1966.
- 4) Field, S.B. The relative biological effectiveness of fast neutrons for mammalian tissues. *Radiology*, **93**, 915-920, 1969.
- 5) Bewley, D.K., Field, S.B. and Morgan, R.L. The response of Pig skin to fractionated treatments with fast neutrons and X-rays. *Brit. J. Radiol.*, **40**, 765-770, 1967.

中性子線と X 線の混合二分割照射による マウス扁平上皮癌由来の培養細胞における回復に関する研究

馬嶋秀行(東京大学医学部放射線基礎医学教室)

大原 弘(生理病理研究部)

安藤興一(臨床研究部) 恒元 博(病院部)

The Repair of Sublethal Damage in Cultured Cells Derived from a Mouse Squamous Cell Carcinoma Following Mixed Irradiations with Neutrons and X-rays

Hideyuki Majima, Hiroshi Ohara*, Koichi Ando** and
Hiroshi Tsunemoto***

Department of Radiation Biophysics,
Faculty of Medicine, Tokyo University.

* Division of Physiology and Pathology,

** Division of Clinical Research,

*** Division of Hospital,

The effect of combined high-and low-LET irradiations on the cultured murine squamous carcinoma Sq-1979 cells were studied. Neutrons were produced by NIRS cyclotron by bombarding 30 MeV deuterons on a beryllium target. An X-ray unit was operated at 200 kVp. The cells were irradiated with split-dose schedules to investigate the repair capability. The Elkind-type recovery curves were obtained in 4 irradiation schedules, i.e., X-X, X-N, N-X, and N-N. X-ray

and neutrons doses were 6 Gy and 4 Gy respectively. The most substantial repair was observed following two X-ray doses, although the mixed beam modalities inhibited the repair of sublethal damage as well as the two neutrons doses. This would suggest that the repair of sublethal damage might depend on the quality of radiation even that is used for the second radiation in a split dose experiment.

1. 緒言

一般に細胞に X 線を照射した場合、亜致死障害

の回復が観察される¹⁾が、これに対し、高LET (Linear Energy Transfer)放射線を照射した場合には亜致死障害の回復は全く示されないか、ある

いは非常に小さく観察される^{2)~7)}。高 LET 線は他に、酸素効果比の減少⁸⁾⁹⁾、潜在的致死障害 (Potentially Lethal Damage, 以下 PLD) 回復の抑制¹⁰⁾¹¹⁾、細胞周期内における放射線感受性変化の減少^{12)~14)}などの特徴をもち、悪性腫瘍の治療に有効な手段として注目されているが、正常組織に対する障害が大きい^{15)~17)}、などの欠点を合わせてもつ放射線である。これらの欠点を補うため、近年、高 LET 線と低 LET 線を組み合わせて照射する混合照射法が提唱され、アメリカ合衆国、および日本で臨床トライアルが行われ、良好な治療成績が報告されている。^{18)~20)}

本実験では、まず^{18)~20)} 1 回目照射線量 (Dose/fraction) として、iso-effect を与える線量、すなわち X 線で 6 Gy、中性子線で 4 Gy を選び、分割照射法の原理を応用して、X 線単独照射、中性子線単独照射および X 線と中性子線の組み合わせによる混合照射等を行い、いわゆる Elkind 回復曲線を、次いで、分割照射法の二回目照射の線量を変化させ、二回目照射に用いる放射線に対する細胞の生残率曲線を求めた。得られた結果を考察するにあたりここでは、中性子線と X 線の混合照射により得られた生存率が、各々の放射線を単独照射したときの生残率の積に等しい場合を相加効果、それより低い場合を相乗効果と定義し、得られた生残率あるいは生残率曲線の形状より混合照射における効果を考えた。

2. 研究方法

1) 細胞と培養方法

実験に用いた細胞は、マウス頬部自然発生扁平上皮癌細胞株、Sq-1979細胞である。細胞は、10%牛胎児血清添加のEagle MEM培養液を用い、37℃、5%炭酸ガス培養法により培養した。細胞集団の倍加時間は約14時間で、細胞の播種率 (Plating efficiency) は30~50%であった。対数増殖期にある細胞を0.1%トリプシンと0.5%EDTA液の等量混液を用いて単離分散させ、血球計算盤を用い細胞濃度を測定し、細胞をプラスチックのフラスコ (Falcon 社製#3012) に約100コの生残細胞コロニーを形成するよう希釈して播種した。播種後2~3時間培養し、放射線照射に供した。照射後、細胞は炭酸ガス培養に戻し、9~14日間生残細胞コロニー形成のため培養し、固定を行い、細胞生残率を求めた。

2) 照射方法

X 線照射には、島津社製信愛250型 X 線装置を用い、200kVp, 20mA, S.S.D. 50cm, 0.5mm Cu ならびに0.5mmAlフィルター使用(HVL: 1.2mmCu)の条件下で照射した。平均線量率は約1.0Gy/minであった。細胞は室温下にて回転しながら照射した。

中性子線照射は、放射線医学総合研究所 (放医研) 医用サイクロトロンで加速した30MeV重陽子のBe(d,n)B反応によって生じた治療用速中性子線を用い、室温照射を行った。実験用フラスコは、中性子線のビルドアップを防止するため、10mmのルサイト板2枚を通して固定した。線量測定は実験用フラスコの固定位置でEG&G社製0.1mCi電離箱を用いて行われ、照射線量率は、およそ0.7 Gy/minであった。

3. 結果

1) X 線および速中性子線の一回照射に対する細胞生残率曲線と中性子線の RBE

Sq-1979細胞の中性子線およびX線に対する細胞生残率-線量効果曲線 (以下、生残率曲線) を Fig.1に示した。実験点は3個のフラスコを用い求

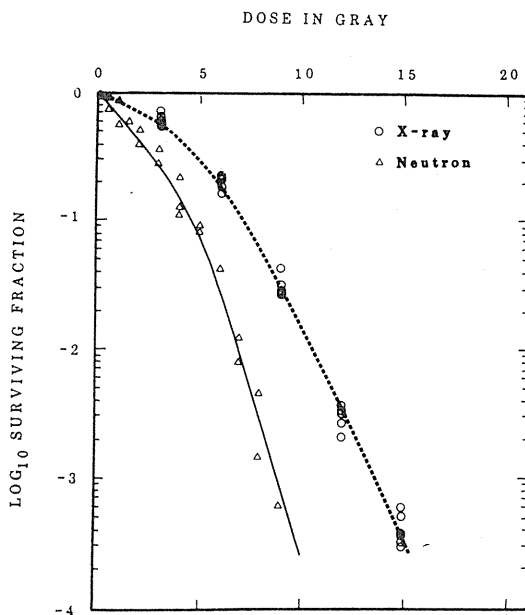


Fig. 1 中性子線及びX線に対するSq-1979細胞の生存率曲線

めた実験結果の平均を表わすが、低線量域 (X線: 0~9 Gy, 中性子線: 0~6 Gy) の実験点は LQ モデル (linear-quadratic model) に適合させて曲線を描き、また、高線量域 (X線: 9~15 Gy, 中性子線: 5~9 Gy) の実験点はシングルヒットマルチターゲットモデルに適合させて曲線

を合成した。生残率曲線の上記各線量域でのパラメーターは Table 1 に示した。この結果に基づいて中性子線に対する細胞の RBE 値を算定すると、 D_{010} 比では 1.71、また、低線量域での RBE 値は、生残率 90% で 3.72、50% で 2.03、10% で 1.52、5% で 1.45 となった。

Table 1 生存率曲線のパラメーター及び中性子線の RBE

The Extrapolation numbers and D_{0s} of x-ray and neutron cell survival curves and the RBEs at various survival levels.

	X-RAYS	(CALCULATED DOSE)	NEUTRONS	(CALCULATE DOSE)	RBE X/N
Multi-Target Model D_0	1.38 Gy	(9 - 15 Gy)	0.808 Gy	(5 - 9 Gy)	1.71
n	20.0	(9 - 15 Gy)	52.3	(5 - 9 Gy)	
Linear-Quadratic Model α	$3.49 \times 10^{-2} \text{ Gy}^{-1}$	(0 - 9 Gy)	$2.99 \times 10^{-1} \text{ Gy}^{-1}$	(0 - 6 Gy)	
β	$3.89 \times 10^{-2} \text{ Gy}^{-2}$	(0 - 9 Gy)	$3.84 \times 10^{-2} \text{ Gy}^{-2}$	(0 - 6 Gy)	
90% S.F.	1.26 Gy		0.338 Gy		3.72
50% S.F.	3.80 Gy		1.87 Gy		2.03
10% S.F.	7.26 Gy		4.78 Gy		1.52
5% S.F.	8.34 Gy		5.76 Gy		1.45

2) X線, 中性子線による分割照射と混合分割照射による細胞の回復

X線, 中性子線の二分分割照射ならびにその二分分割照射法のどちらか一回を X線または中性子線とする混合分割照射を行い、照射間隔を変化させた時の生残率の変動を求めた。一回の照射線量は、互いに iso-effect を示す放射線線量とし、この場合、X線 6 Gy, 中性子線 4 Gy を一回線量とし用いた。すなわち、X線では 6 Gy + 6 Gy, 中性子線では 4 Gy + 4 Gy, 混合照射では、X線 6 Gy および中性子線 4 Gy の組み合わせとした。実験は各組とも同じ世代の細胞を用い、同じ培養条件下において照射を同時に平行して行った。4組の実験結果は Fig. 2 に示したが、これは、それぞれの Elkind 型回復曲線の比較となる。

X線二分分割照射では、照射間隔 3 時間で生残率は最初のピークに達し、その後、照射間隔 10 時間から 22 時間まではほぼ一定の値となった。これに対して、中性子線二分分割照射による曲線は、サイクロトロンマシンタイムの都合により、照射間隔 7 時間から 22 時間までの間は実験点を欠いているが、X線の場合に顕著な 3 時間目のピークは認められず、照射間隔における生残率は、4組の照射法 (X-X, X-N, N-X, N-N) の中で一番低い値

となった。中性子線二分分割照射の場合、照射間隔を 30 時間に延長しても、細胞の生残率は依然として X-X の回復レベル (図中、点線) のおよそ 30% であった。

X線を一回目の照射とした混合分割照射の場合に得られた曲線は、全体として、X線二分分割照射

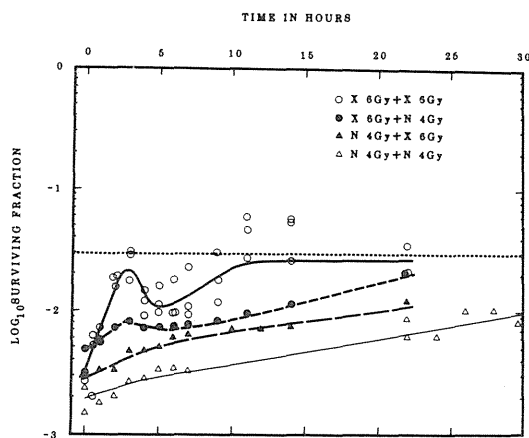


Fig. 2 X線+X線, X線+中性子線, 中性子線+X線及び中性子線+中性子線の二分分割照射実験

の曲線によく似た形を示した。すなわち、照射間隔3時間で生残率のピークがあり、以後5時間から22時間まで生残率は緩慢ではあるが上昇を続け、X線二分割実験レベルに近づいている。しかしながら、照射間隔3時間における生残率上昇の程度は、X線二分割照射曲線の場合に比較して小さい。次に、中性子線を1回目の照射とする曲線では、X線二分割およびX線+中性子線で示されたような3時間のピークは認められなかったが、生残率は5時間まで上昇し、以後22時間までゆるやかに上昇を続けている。

4. 討 論

今まで、放医研30MeV (d → Be) 速中性子線の培養細胞の致死効果に関して得られたRBE値(対X線)は、生残率10%で1.41~2.24²¹⁾²²⁾、またDo値の比較では、1.33~2.12²³⁾²⁴⁾と報告されている。本実験で用いられたSq-1979細胞は、扁平上皮癌由来の細胞で、そのX線照射による生残率曲線(Fig. 1)は広い肩を有する細胞である。また、中性子線一回照射による生残率曲線をみても依然として顕著な肩の存在がみられる。Fig. 1に示された生残率曲線から得られるパラメーターによって計算されたRBE値(Table 1)は、生残率10%で1.52、Do値の比較では1.71であったが、すでに他の細胞系で得られるRBE値に関する上記変動の中では、Do値は中間値に近く、低線量域のRBE値は小さめとなった。

二分割照射法によって検定される亜致死障害について調べた結果(Fig. 2)では、この細胞はX線に対して典型的なElkind repair¹⁾を示した。Fig. 3に示した4組の実験はそれぞれ一回線量がiso-effectを与えるはずであるから、もし修復が各照射後に完全におこれば最終的に4組の曲線はX線と同じレベルに達すると仮定される。しかし、中性子線二分割照射の場合、X線二分割照射で照射間隔3時間の時点に認められたElkind repairに相当する生残率のピークはみられず、曲線は、照射間隔の増加と共に非常に緩慢な速度で上昇した。これは、照射間隔を22~30時間に延長して得られた実験結果(Fig. 2)から明らかであるが、中性子線によって誘導れた障害の細胞における回復がX線の場合に得られた回復レベルと比較して非常に効率が低く、緩慢な速度で行われていることを示唆している。

線質の異なる二種の放射線を混合照射するとき、両放射線の照射間隔を種々に変化させたときの細胞生残率の変化は、Fig. 2に示されるように、X線が一回目の照射となる場合、照射間隔3時間で生残率上昇のピークが現われたが、これに対し、中性子線が一回目の照射となる場合は、Elkind repairに相当するはっきりしたピークは3時間では現われなかった。また、照射間隔22時間では、X線を一回目の照射とした時、二回目の照射の中性子線に対する生存率は、X線単独二分割照射により求めた生残率に近づいたのに対し、中性子線を一回目の照射とした時、二回目の照射のX線に対する生残率は近づかなかった。これらの結果は、混合照射をした場合、細胞に対する致死効果が最初に照射された放射線の障害に対する経時的な回復と大きく関係している可能性を示している。

しかし、混合照射を行ったとき、細胞の放射線障害に対する回復が一回目に照射される放射線の線質により誘導されるのであれば、X線が一回目に照射された場合には、照射間隔3時間をおいたとき、Elkind repairを示すはずであるが、本研究で照射間隔を3時間としたときの混合照射群では、一回目の照射をX線、あるいは中性子線にしても求められた生残率は上昇せず、Elkind repairを抑制する形態を示した。混合照射を行う際、その照射間隔を短くすれば、一回目に照射した放射線と二回目に照射した放射線が何等かの協合効果を示すことが推測される。同じような結果はDurandとOlive²⁵⁾およびRailtonら⁴⁾の報告にも示されている。混合照射の効果は、両放射線の照射間隔が短いときは相乗効果があると考えられるが、明確な結論を得るためには高LET線による細胞修復の過程がさらに詳細に研究される必要がある。

5. 結 論

- 1) Sq-1979細胞の不活性化に関する30MeV (d → Be) 中性子線のRBE値(N/X)は、シングルヒットマルチターゲットモデルにより得られたDo比では1.71、LQモデルにより求められた生残率比では、細胞生残率5%から90%の範囲で1.45ないし3.72が得られた。
- 2) 30MeV (d → Be) 中性子線による亜致死障害回復は、緩慢に起こると考えられる。すなわち、

照射間隔30時間をおき中性子線二分照射しても、予想された回復は得られなかった。

3) 30MeV (d⁺→Be) 中性子線と X 線の混合照射の効果は、照射間隔を短くした場合、どちらの放射線を先に照射しても亜致死障害の回復を抑制する効果が得られた。照射間隔を長くした場合では、一回目に照射する放射線が中性子線であるとき、生残率は上昇せず、障害回復を抑制する効果が得られた。

参考文献

- 1) Elkind M.M. and Sutton, H.: Radiation response of mammalian cells grown in culture. 1. Repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells. *Radiat. Res.*, **13**, 556–593, 1960.
- 2) Schneider, D.O. and Whitmore, G.F., Comparative effects of neutrons and x-rays on mammalian cells, *Radiat. Res.*, **18**, 286–306, 1963.
- 3) Nias, A.H.W., Greene, D. and Major, D., Constancy of biological parameters in a 14 MeV neutron field, *Int. J. Radiat. Biol.*, **20**, 145–151, 1971.
- 4) Railton, R., Lawson, R.C. and Porter, D., Interaction of γ -ray and neutron effects on the proliferative capacity of Chinese hamster cells, *Int. J. Radiat. Biol.*, **27**, 75–82, 1975.
- 5) Hall, E.J., Roizin-Towle, L., Theus, R.B. and August, L.S., Radiobiological properties of high-energy cyclotron-produced neutrons used for radiotherapy, *Radiology*, **117**, 173–178, 1985.
- 6) Ngo, F.Q.J., Han, A., Utsumi, H. and Elkind, M.M., Comparative radiobiology of fast neutrons: Relevance to radiotherapy and basic studies, *Int. J. Radiation oncology Biol. Phys.*, **3**, 187–193, 1977.
- 7) Durand, R.E. and Olive, P.L., Fast neutron effects on multicell spheroids, *Brit. J. Radiol.*, **50**, 423–429, 1977.
- 8) Raju, M.R. and Jett, J.H., RBE and OER variations of mixtures of plutonium alpha particles and X-rays for damage to human kidney cells (T-1), *Radiat. Res.*, **60**, 473–481, 1974.
- 9) Barendsen, G.W., Koot, C.J., van Kersen,

G.R., Bewley, D.K., Field, S.B. and Parnell, C.J., The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity human cells in culture by ionizing radiations of different LET, *Int. J. Radiat. Biol.*, **10**, 317–327, 1966.

- 10) Hall, E.J. and Kraljevic, U., Repair of potentially lethal radiation damage: Comparison of neutron and X-ray RBE and implications for radiation therapy, *Radiology*, **121**, 731–735, 1976.
- 11) Shipley, W.U., Stanley, J.A., Courtenay, V.D. and Field, S.D., Repair of radiation damage in Lewis lung carcinoma cells following in situ treatment with fast neutrons and γ -rays, *Cancer Res.*, **35**, 932–938, 1975.
- 12) Withers, H.R., Mason, K., Dubravsky, N., Barkly, H.T., Brown, B.W. and Smathers, J.B., Response of mouse intestine to neutrons and gamma rays in relation to dose fractionation and division cycle. *Cancer*, **34**, 39–47, 1974.
- 13) Hall, E.J., Bird, R.P., Rossi, H.H., Coffery, R., Varga, J. and Lam, Y., Bio-physical studies with high-energy argon ions. 2. Determinations of the biological effectiveness, the oxygen enhancement ratio, and the cell cycle response, *Radiat. Res.*, **70**, 469–479, 1977.
- 14) Raju, M.R., Bain, E., Carpenter, S.G., Jett, J., Walters, R.A., Howard J. and Powers-risius, P., Effects of argon ions on synchronized Chinese hamster cells, *Radiat. Res.*, **84**, 152–157, 1980.
- 15) Stones, R.S., Neutron therapy and specific ionization, Janeway Memorial lecture. *Am. J. Roentgenol. and Radium Therapy*, **59**, 771–785, 1948.
- 16) Hussey, D.H., Fletcher, G.H. and Caderao, J.B., Experience with fast neutron therapy using the Texas A&M Variable Energy Cyclotron, *Cancer*, **34**, 65–77, 1974.
- 17) Catterall, M., The results of randomized and other clinical trials of fast neutrons from the Medical Research Council Cyclotron, London, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **3**, 247–253, 1977.
- 18) Hussey, D.H., Parker, R.G. and Rogers, C.C., Evolution of dosage schedules at the fast neu-

- tron therapy facilities in the United States, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **3**, 255–260, 1977.
- 19) Peters, L.J., Hussey, D.H., Fletcher, G.H., Baumann, P.A. and Olson, M.H., Preliminary report of the M.D. Anderson Hospital Texas A&M Variable Energy pilot study, *Am. J. Roentgenol.*, **132**, 637–642, 1979.
- 20) 恒元 博, 速中性子線治療の臨床評価, 日本医放会誌, **42**, 823–847, 1982.
- 21) Todd, P., Geraci, J.P., Furcinitti, P.S., Rossi, R., Mikage, F., Theus, R.B. and Schroy, C.B., Comparison of the effects of various cyclotron produced fast neutrons on the reproductive capacity of cultured human kidney (T-1) cells, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **4**, 1015–1022, 1978.
- 22) Ohara, H., Mikage, F. and Maruyama, T., Biological effectiveness of the NIRS cyclotron produced neutron beams for radiotherapy on cultured mammalian cells, Presented at the first “High LET and allied Area in Radiotherapy” Seminar under The US-JAPAN cooperative Cancer Research Program, May 22–23, 1979, Kyoto Univ., Kyoto, Japan
- 23) 渡部郁雄, 稲田哲雄, 小川史顕, NIRS サイクロトン速中性子線およびパン・デ・グラフ速中性子線の培養細胞 (L5178Y) に対する細胞不活化効果。
日本医放会誌, **37**, 976–978, 1977.
- 24) Inada, T., Kawachi, K., Kanai, T. and Nojiri, I., Inactivation of cultured human tumor cells irradiated by cyclotron neutrons and protons, *J. Radiat. Res.*, **22**, 143–153, 1981.
- 25) Durand, R.E. and Olive, P.L., Irradiation of multi-cell spheroids with fast neutrons versus X-rays: A qualitative difference in sublethal damage repair capacity or kinetics, *Int. Radiat. Biol.* **30**, 539–592, 1976.

放医研70MeV 陽子線の細胞致死効果と他施設間相互比較

大原 弘, 五日市ひろみ (生理病理研究部)
安藤興一, 小池幸子 (臨床研究部)
浦野宗保 (MGH 病院)
稲田哲雄, 広川 裕 (筑波大学放射線)
佐藤真一郎
平岡 武, 河内清光, 金井達明 (物理研究部)

Study on Biological Effectiveness of NIRS Cyclotron-Produced Protons and Its Comparison with MGH and Tsukuba University Protons

Hiroshi Ohara, Koichi Ando*, Sachiko Koide*,
Hiromi Itsukaichi, Muneyasu Urano***, Tetsuo Inada†,
Hiroshi Hirokawa†, Shinichiro Sato†, Takeshi Hiraoka**,
Kiyomitsu Kawachi** and Tatsuaki Kanai**

Division of Physiology and Pathology

* Division of Clinical Research

** Division of Physics

*** Massachusetts General Hospital, Harvard University,
USA

† Tsukuba Univ.

The biological effectiveness of the protons produced in three different places, namely, NIRS, MGH, and Tsukuba University, were studied by using two different kinds of tissue cultured cell lines, Chinese hamster CHO cells and HeLa S3 cells, and one tumor cells, mouse fibrosarcoma, NFSa. Cell survival curves were established by irradiating each of cell materials at each place of the irradiation source, and the resulting survival curves were the subjects of com-

parison. Cell lethality was checked by the method of colony formation and cell survivals were assayed by counting the surviving cell colonies. As the results of the comparison, there are no significant difference in cell lethality between these three different sources of protons. The RBEs obtained in the present study, the proton RBEs vs X-rays and ⁶⁰ cobalt-gamma rays, were varied 0.89 – 1.09 and the average was 1.0.

The depth-dose distribution of biological

effects was measured by using HeLa S3 cells for the NIRS protons. The variation of cell survivals with single dose of 600 rads of 70 MeV protons as a function of depth was constant within a spreadout Bragg peak, of which width was 39

mm. But, there was no biological effect beyond the peak. It was demonstrated that NIRS protons offer a potential application for radiotherapy as those of protons in MGH.

1. 緒言

加速器を用いてつくられる放射線の中で陽子線は、飛程の安定性、ブラッグピークの形成、散乱の少なさ等の特性から、物理学者の間では早くから治療への応用性が高いと見込まれていたものである。臨床的には、1950年代にスウェーデンとアメリカでその治療への応用が始まったが、1960年代に入ってハーバート大学（アメリカ）で本格的に治療応用が進められている。

陽子線ビームは放射線の中で線量分布の最も優れたものと認められており、標的組織に集中的に線量を与えるには最適のものである。この研究は放医研サイクロトロンが作り出す70MeV陽子線ビームの生物効果を細胞レベルで調べ、他施設との相互比較を行ない、70MeV陽子線の生物学的評価を行なったものである。

2. 研究方法

a. 実験材料：実験には支那ハムスター卵巣細胞（CHO細胞）、ヒーラ細胞及びマウス線維芽肉腫（NFSa）細胞を用いた。CHO細胞はMcCoy 5 a 培地に15%の牛胎児血清を加え、また、ヒーラ細胞はF10培地に10%牛胎児血清を加えて通常の炭酸ガス培養で維持した。NFSa細胞はC₃H系マウス下肢部に移植継代されている腫瘍で、径数ミリに達したものをを用いた。

b. 照射法：培養細胞CHO株は培養フラスコに、対数増殖細胞を付着させ、照射野に置いて照射した。また、腫瘍を有する下肢部を照射野に置き、照射した。

c. 生残率検定法：培養細胞は照射後、トリプシンで分散、単離細胞とし再移植してコロニー形成法により生残細胞の数を求めた。腫瘍細胞は腫瘍照射後、腫瘍を細切、トリプシン処理を行ない単離細胞液の調製、同系マウスの肺に注入して、肺コロニー形成法により生残細胞の数を求めた。生残率はいずれも非照射対照との比で求めた。

d. 照射施設：研究対象とした陽子線は、放医研サイクロトロン70MeV陽子線、筑波大学粒子線センター160MeV陽子線、及びハーバート大学（米国、ボストン）マサチューセッツ総合病院（MGH）160MeV陽子線であった。

3. 結果

Fig 1はCHO細胞におけるX線、コバルト⁶⁰ガンマー線及び日米両施設（放医研-MGH）における陽子線に対する生残率曲線を示す。点線はMGH放射線部における陽子線とガンマー線の細胞に対する生残率曲線を示し、実線は放医研におけるX線、ガンマー線、陽子線に対する細胞生残率曲線を示す。ガンマー線、陽子線に対する、反応は両者でよく一致しており、施設間およびエネルギーの差による相異はない。これらの曲線の直線部におけるDo値（63%不活化率）を各放射線群

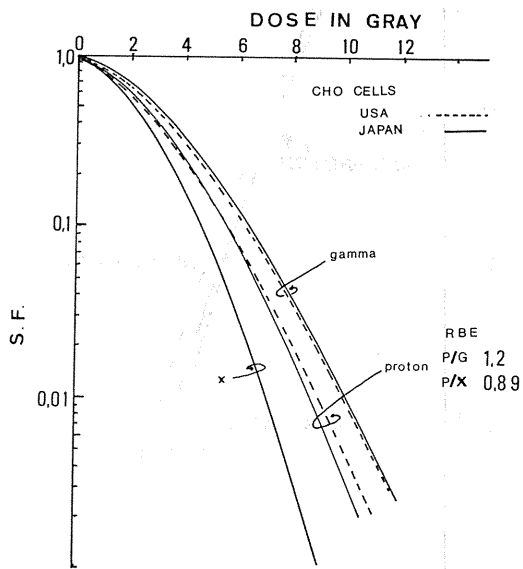


Fig. 1 支那ハムスターCHO細胞の日米2施設間における陽子線の細胞不活化

間で比較すると、陽子線の RBE は対ガンマー線で1.2, また対 X 線で0.89となった。

Fig 2 は、NFSa 腫瘍細胞不活化効果に関する筑波大学粒子線センター (PARMS) 陽子線と放医研70MeV 陽子線の相互比較の結果である。この実験ではコバルト⁶⁰ガンマー線が参考放射線として用いられた。in vivo 照射ではガンマー線と陽子線の効果に Fig 1 における培養細胞のように大きな差はなかったが、生残率1%レベルにおける RBE は3回の実験結果の平均で両施設とも1.06であった。

Fig 3 は放医研サイクロトロン70MeV 陽子線の治療用拡大ピーク内外における細胞生残率の分布を示す。陽子線ブラッグピークは深さ5mm~34mmに至る29mm幅で拡大されている。陽子線拡大ピーク内で細胞の照射位置は培養フラスコのピー

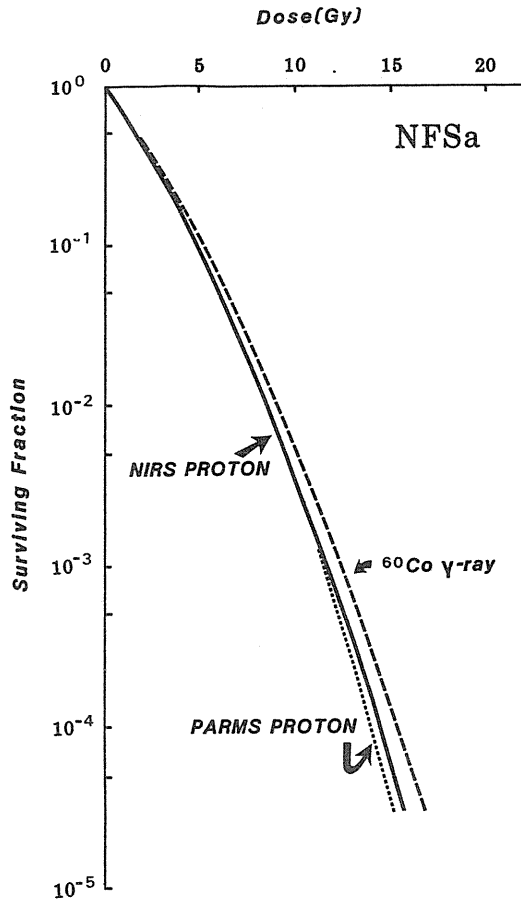


Fig. 2 マウス線維芽肉腫 NFSa 細胞の放医研と筑波大学陽子線施設における不活化

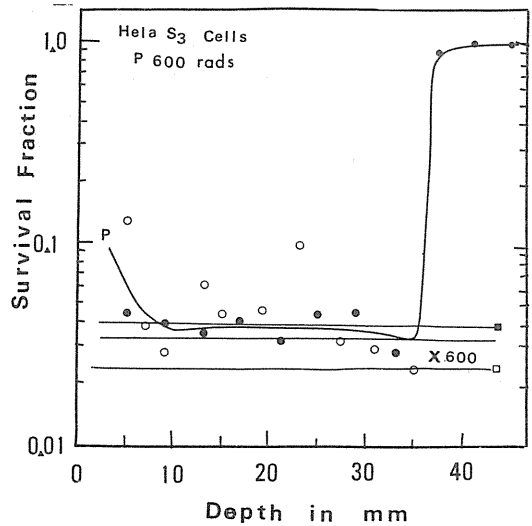


Fig 3 放医研70MeV 陽子線拡大ブラッグピーク (幅39mm) における細胞致死効果

ム入射側にルサイト板を置き、その厚さを調節することによって定めた。陽子線600ラド1回照射によってそれぞれの位置で測定された細胞生残率は、多少の変動はあるにしても、ほぼ実線通りに変化した。すなわち、陽子線拡大ピークの外側では細胞の生残率は著しく高くピークの内側ではかなり安定した細胞致死効果が得られた。参考の為に X 線600ラド1回照射によって得られる細胞生残率は口印で示される位置にあり、そのレベルに水平線を引いて示してある。この結果は、Fig 1 の生残率曲線の比較と相似であり、また、陽子線のブラッグピークが優れた線量分布効果をもっていることを示している。

4. 討論

Raju (1980) によれば、陽子線に関する各施設で得られた生物実験に関する対 X 線の RBE は0.6~1.2に分布している。この平均値は0.918となる。また、対コバルトガンマー線の陽子線 RBE は1.18となる。これと同様に Urano ら (1984) は、正常及び腫瘍組織を含め13種の生物実験系でその陽子線 RBE は1.09~1.32の間分布し、平均値は1.1と1.2の間に位置すると報告している。これ等はいずれも拡大されたブラッグピークが示す値であり、本研究の結果もこれに準ずるものと考えて差支えない。Raju ら (1978) は、陽子線の拡大ピーク内での細胞致死効果の変動を記載しているが、

その飛程末端部直後における生残率の著しい増加は陽子線の線量分布がいかに優れているかを示すものである。Fig. 3の結果は、全くこの結果を立証するものであると同時に、放医研の陽子線に関するビーム作りも治療応用への有用性を見事に示していると云える。陽子線の最大特徴の一つはブラッグピーク後方、すなわち陽子線の飛程以遠には全く放射線効果をもたないことであり、標的腫瘍組織の近傍にある正常組織は飛程の後方で完全に保護されることを意味する。ここに報告された結果は、1980年日米相互比較研究において得られたものと、1983-1984にかけて筑波大学との協同研究において相互比較を行なった結果の一部を示した。これらの相互比較研究の結果では陽子線の生物学的効果に施設間で有意差はなく、また、陽子線エネルギーの差による生物効果にも差はないと考えられる。

5. 結論

陽子線のin vitro及びin vivo照射における細胞レベルでの生物効果すなわち細胞致死効果は、相互比較対象となった3施設間で有意差はみられなかった。RBE値は実験によって多少の変動はあるものの、平均値としてほぼ1.0と云う値が与えられる。この値はほぼ今迄各陽子線施設および種々の生物実験で与えられた陽子線のRBE値変動幅内にあった。また、陽子線の線量分布に関する実験

は、陽子線飛程内及び拡大ブラッグピーク内で細胞極めて安定した細胞致死効果が得られ、物理学的な線量分布と生物学的効果はよく一致した。これは陽子線の優れた線量分布特性を証明するものと考えてよい。

6. 参考文献

1) Raju, M., *Heavy Particle Therapy*, Academic Press, 1980, pp 188-251, 1980.

2) Urano, M., Verphy, L.J., Goiten, M., Tepper, J.E., Suit, H.D., Mendiondo, P.O., Gragoudas, E.S., and Koehler, A.,
Relative Biological Effectiveness of Modulated Proton Beams in Various Murine Tissues.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., **10**, 509-514, 1984.

3) 安藤興一, 小池幸子, 河内清光, 平岡 武, 大原 弘, 横田昌彦, 稲田哲雄, 広川 裕, 佐藤真一郎, 江口清美, 浦野宗保, 放医研および筑波大学治療用陽子線の生物学的効果比, 日医放誌, 印刷中, 1985年

7. その他

この実験に御協力いただいた、米国 MGH 病院放射線部, 浦野宗保博士, 及び筑波大学基礎医学系稲田哲雄教授に感謝する。

放医研サイクロトロンによる速中性子線の造血 幹細胞に対する効果

小島 栄一 (障害基礎研究部)
大原 弘 (生理病理研究部)

The Biological Effects of NIRS Cyclotron-Produced Neutrons on Hematopoietic Stem Cells in Mice.

Eiichi Kojima and Hiroshi Ohara*

Division of Radiation Hazards,

*Division of Physiology and Pathology

The variation of neutron RBEs in different energies was studied by the comparison of dose-survival relationships of hematopoietic stem cells (CFUs) of bone marrow and spleen cells of ddY-SLC mice. The donor mice were exposed to 16, 22.5, 26, 30 and 35 MeV energies of the NIRS cyclotron-produced neutrons with graded doses of 50 – 500 rads. Within 2 hours after exposure, all of the donor samples were prepared for the transplantation into the recipients irradiated previously with 800 R of X-rays. The exogenous spleen colony countings were made for the determination of cell survivals 9 days after irradiation and transplantation.

The dose-response relations of femoral CFUs against different energies of neutrons and X-

rays were found to be of an exponential type. The RBEs in terms of D_{50} were 1.39, 1.23 and 1.26 for 16, 30 and 35 MeV neutrons, respectively. The dose-response relations of splenic CFUs, on the other hand, showed an essentially biphasic nature when irradiation dose was increased to over 200 rads. The RBEs obtained for the secondary slopes were 2.42, 1.67 and 1.86 for 16, 30 and 35 MeV neutrons, respectively. The maximum RBEs were obtained for 16 MeV neutrons and, no significant change in RBEs was observed for the initial slope but for 16 MeV neutrons (1.23). We found that the neutrons did modify the slopes of the secondary resistant portion of splenic CFUs curves more effectively than those of the first sensitive portion.

1. 緒言

造血組織に対する中性子線の効果は、急性の造血系機能障害あるいは晩発障害として白血病を引き起こすことから、中性子線治療の際に重要な問題となる。放医研サイクロトンから発生する速中性子線の正常組織に対する生物学的効果については、これまでいくつかの材料で検討されているが、ここではマウスを用いて、放医研サイクロトン速中性子線の造血幹細胞に対する不活化効果の動態解析を行い、その生物学的特性を明らかにしたので、その結果を報告する。

2. 研究方法

a. 実験材料：8～9週令の ddY-SLC 系雄マウスを用いて、造血幹細胞の検討を行った。その検定には、骨腔に存在する骨髄細胞ならびに軟組織である脾臓細胞中の多能性造血幹細胞 (CFU_s) を利用し Till と McCulloch¹⁾ の外因性脾コロニー形成法を用いた。X線あるいは中性子線を照射した donor マウス (3～7匹) から照射後2時間以内に大腿骨中の骨髄細胞ならびに脾臓細胞を採取して、TC-199液でそれぞれ適当数の有核細胞を含む約0.2mlの細胞浮遊液を作製し、それを3～4時間前に致死線量 (800R) を照射しておいた recipient マウスに静注した。そして、移植後9日目に形成される脾コロニー (CFU_s) 数を算定した。一点を求めるのに10匹の recipient マウスを使用した。

b. 中性子線照射：放医研サイクロトンの治療用照射装置を用い、サイクロトンにより加速された重陽子をベリリウムターゲットに当て ⁹Be 16, 22.5, 26, 30, 35MeV (d,n) ¹⁰B 反応によって生じた速中性子線を照射した。donor マウスはコリメータ直下の位置 (FSD; 145cm) でネンプタール麻酔下で照射された。線量率は30MeV 中性子線照射の場合で約70rad/分であった。照射線量は50～500rad の範囲である。

c. X線照射：信愛250型を用い、200kVp, 20mA 0.5mmCu+0.5mmAL フィルター、半価層1.17mmCu, FSD; 54.5cm の条件で行った。線量率は約80rad/分で、照射線量は95rad～476rad の範囲である。なお、照射に際しては、donor マウスはネンプタールにて麻酔した。

d. 生残率の検定：donor マウスの生残率は、

recipient マウスの脾臓表面に形成されたコロニー数、donor マウスの大腿骨あるいは脾臓当りの全有核細胞数および移植細胞数から、それぞれ器官当りの全 CFUs を計算し、非照射マウスの CFUs 数を対照として生残率を求めた。生残率曲線は、 $S = 1 - (1 - \exp -D/Do)^n$ 式に適合させた。

3. 結果

a. 骨髄細胞 CFUs に関する放医研サイクロトン速中性子線および X 線の線量-生残率曲線を Fig.1 に示した。生残率曲線のパラメーターならびにそれから求め得た速中性子線照射による細胞致死効果に関する RBE 値を Table 1 にまとめた。図から明らかなように、骨髄 CFUs の生残率曲線は直線性を示した。速中性子線による細胞不

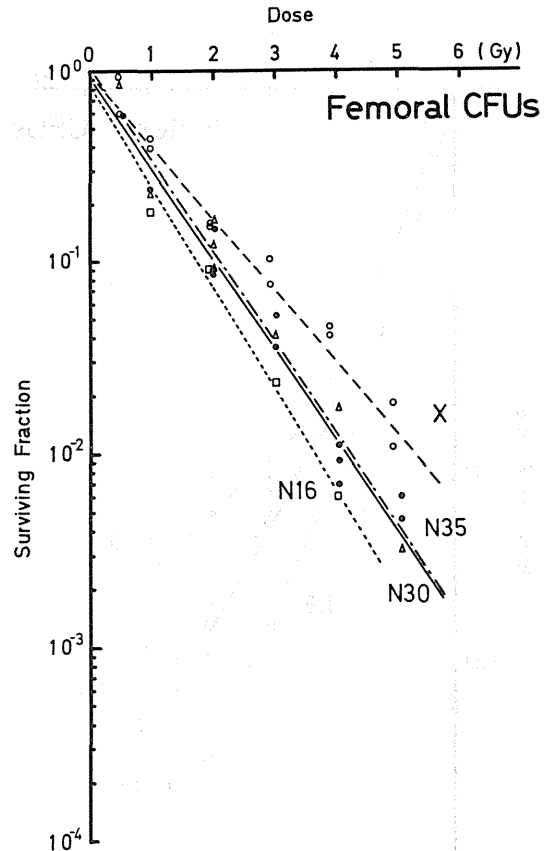


Fig. 1. 中性子線および X 線に対する骨髄細胞 CFUs の線量-生残率曲線 (□… □: 16MeV 中性子線, ●—●: 30 MeV 中性子線, △---△: 35MeV 中性子線, ○--○: X 線)。

活化曲線の特徴は、外挿値 (n) にほとんど変化がなく、 D_0 値に大きな変化が現われた。エネルギー変化に関する RBE 値 (D_0 比) は、35MeV 中性子線 (N35) で 1.26, 30MeV 中性子線 (N30) で 1.23, および 16MeV 中性子線 (N16) に対しては 1.39 となった。RBE 値は、35MeV 中性子線と 30MeV 中性子線照射との間にほとんど差がないが、16MeV 中性子線照射では最も高くなった。

b. 脾細胞 CFUs の (対 X 線) - 生残率曲線は、200rad 付近で変曲点をもつ二相性となるのが特徴である (Fig.2)。中性子線は、生残率曲線の最初の高感受性部分より低感受性部分の傾斜を急峻にする。したがって、生残率曲線は全体として直線に近くなる。すなわち、中性子線の効果は低線量域に比して高線量域で顕著になっている。高線量域での RBE 値は、 D_0 比で求めると、35MeV の場合で

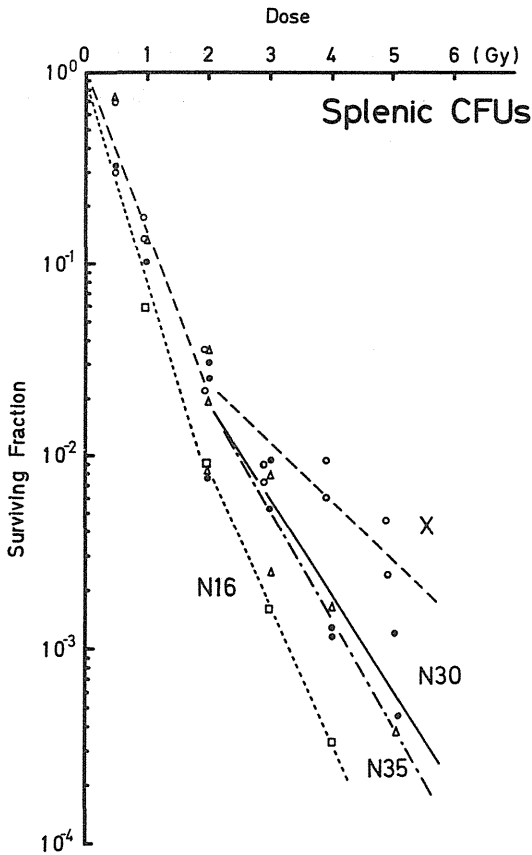


Fig. 2. 中性子線および X 線に対する脾細胞 CFUs の線量-生残率曲線 (シンボルは Fig. 1 と同じ)。

1.86, 30MeV で 1.67, および 16MeV では 2.42 を示した (Table 1)。他方、低線量域では、 D_0 比で、35MeV : 1.05, 30MeV : 1.08, および 16MeV : 1.31 となった (Table 1)。16MeV 中性子線による CFUs 不活化効果は、低線量および高線量の両域において大きく、その RBE は最大となった。

c. 速中性子線のエネルギー変化 (16, 22.5, 26, 30, 35MeV) に対する CFUs 致死効果の変動を Fig. 3 に示した。中性子線を 200rad あるいは 400rad 照射した場合について骨髄細胞ならびに脾細胞 CFUs のそれぞれの生残率 (上図) および X 線と対比した生残率比 (生残率の X/N 比) (下図) でみると、その変化は、ほぼエネルギー順位にしたがう傾向が認められた。この場合、中性子線の照射線量が高い程効果が高いこと、また、組織間で比較すると、骨髄 CFUs より脾 CFUs の方がエネルギー順位による効果が大であることがわかった。

4. 討論

造血幹細胞 (CFUs) に対する速中性子線の不活化効果については、これまでに、いくつかの報告がある。すなわち、Broerse らは、14MeV, D-T 中性子線と 300kVp, X 線との対比で骨髄細胞 CFUs

Table 1. 骨髄細胞 CFUs および脾細胞 CFUs の生残率曲線パラメーターと RBE 値

		X-Rays (200 kVp)	Fast Neutrons (Cyclotron)		
			16 MeV	30 MeV	35 MeV
Femoral CFUs					
Parameter	D_0 (rad)	113.1	81.6	92.1	90.0
	n	1.03	0.87	0.92	1.10
RBE	D_0	1.00	1.39	1.23	1.26
	D_{10}^{-2}	1.00	1.44	1.25	1.24
Splenic CFUs					
s.p.c.*					
Parameter	D_0 (rad)	52.3	42.6	51.0	46.6
	n	1.04	0.86	0.89	1.35
RBE	D_0	1.00	1.23	1.03	1.12
	$D_{5 \times 10^{-2}}$	1.00	1.31	1.08	1.05
i.p.c.**					
Parameter	D_0 (rad)	147.2	60.8	88.0	79.2
	n	0.08	0.24	0.18	0.22
RBE	D_0	1.00	2.42	1.67	1.86
	$D_{5 \times 10^{-3}}$	1.00	1.79	1.33	1.44

* 生残率曲線の感受性域 (低線量域)

** 生残率曲線の抵抗性域 (高線量域)

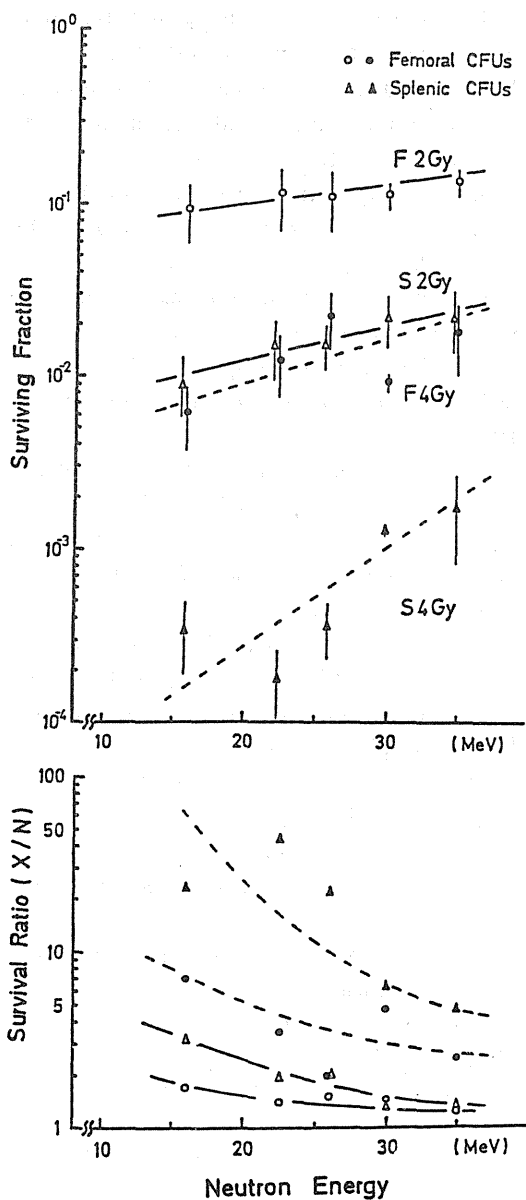


Fig. 3. 速中性子線のエネルギー変化に対する骨髄細胞 CFUs および脾細胞 CFUs の生残率の変動 (○—○: 骨髄細胞 CFUs; 200rad 照射, ●—●: 骨髄細胞 CFUs; 400rad 照射, △—△: 脾細胞 CFUs; 200rad 照射, ▲—▲: 脾細胞 CFUs; 400rad 照射)。

に関して RBE 1.1 を得た。また, Hendry³⁾ は 14 MeV D-T 中性子線を照射した骨髄細胞 CFUs についてわずかに高い RBE 値 (Do 比で 1.2) を報告

している。Carsten ら⁴⁾ は, 13.4 MeV の速中性子線を照射した結果, 250kVp, X 線との対比で RBE (Do 比) 0.85 とや、低い値を得た。著者らは, 16 MeV ~ 35 MeV の範囲で得られる中性子線を用いた時, 骨髄細胞 CFUs に関する RBE 値 (Do 比) は 1.39 ~ 1.23 となり, 他の報告と比べて少し高い値を得た。他方, 脾細胞 CFUs に関する RBE 値については, Hendry³⁾ が Do 比で 1.32 と報告しているほかは比較し得る結果がない。ここでは RBE 値は低線量域で低く (1.31 ~ 1.05), 高線量域で高い値 (2.42 ~ 1.67) を得た。これらの RBE 値の相違は, 検定に用いたマウスの系統差や用いた中性子線のエネルギー, 照射方法などの条件の違いに起因するものと考えられる。ともあれ, CFUs に関する RBE 値は, 放射線感受性の高い造血幹細胞の致死によって惹起される放射線誘発骨髄死 (LD_{50/30}) を指標とした場合の RBE 値^{5)~7)} とほぼ一致している。

Fig. 1, 2 に示されるように, 骨髄細胞ならびに脾細胞 CFUs の生残率曲線は, 共通してほとんど肩がなく, 中性子線照射によって変化するのは Do 値である。いいかえれば, CFUs の放射線感受性に対する高 LET 効果は Do のに現われている。したがって, RBE 値の算定には, 第一義的には Do 値が有用であろう。

骨髄と脾臓の間で, 細胞の放射線感受性ならびに, 反応に差異が認められた。その原因の詳細については, まだ明らかではないが, 造血細胞間の増殖率の差異や, 細胞分化過程による放射線感受性の違い, そして, 骨髄細胞の場合は骨による吸収の寄与などの生理学的条件によることが考えられる。両者の, 生残率曲線を比較すれば, 骨髄細胞 CFUs の生残率曲線が直線性である (Fig. 1) のに対し, 脾細胞 CFUs のそれは二相性を示し (Fig. 2), 両者の間に顕著な違いが観察された。すなわち, 脾細胞 CFUs の中には放射線感受性を異にする細胞集団があり, その高感受性細胞集団の感受性は骨髄細胞より高く, 抵抗性細胞集団はより抵抗性と見られる。脾臓では, この抵抗性部分 (高線量域) が中性子線によってたゞかれて, 生残率曲線が直線に近くなる。この生残率曲線の解析から, 逆にその CFUs 集団中には, いわゆる, 放射線生物学的な抵抗性細胞が 4 ~ 8 % 存在することがわかる。興味あることは, 骨髄細胞の中には約 3 % の低酸素細胞 (但し, CFC-C) が緻密骨中に

存在している⁹⁾という知見である。このことは、低酸素細胞、あるいは、放射線抵抗性であるGo期の正常造血幹細胞が中性子線によってたゞかれて、放射線障害からの回復、再生に必須な細胞集団に対してまでも重大な影響を与える可能性を暗示する。

現在、種々のエネルギーの速中性子線照射を行った時に得られたCFUsのRBE値の変動と中性子線エネルギーによるLET分布の変動⁹⁾との関連性、および、CFUsの酸素効果に関しても解析を進めている。

5. 結論

放医研サイクロトロン速中性子線の造血幹細胞(CFUs)に関するRBE値はほぼ中性子線エネルギー順位に従って変動する。中性子線はCFUsの生残率曲線においてDo変化をもたらし、とくに、脾のCFUsのX線放射線抵抗性部分を強く修飾する。現在、治療に用いられている30MeV中性子線のRBE値はDo比で骨髄では1.23、脾臓の場合は、低線量域で1.08、高線量域で1.67となった。

参考文献

- 1) Till, J.E. and McCulloch, E.A.: A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat. Res.*, **14**, 213-222, 1961.
- 2) Broerse, J.J., Engels, A.C., Lelieveld, P., Van Putten, L.M., Duncan, W., Greene, D., Massey, J.B., Gilbert, C.W., Hendry, J.H. and Howard, A.: The survival of colony-forming units in mouse bone marrow after *in vivo* irradiation

with D-T neutrons, X- and gamma-radiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, **19**, 101-110, 1971.

- 3) Hendry, J.H.: The response of haemopoietic colony-forming units and lymphoma cells irradiated in soft tissue (spleen) or a bone cavity (femur) with single doses of X rays, γ rays or D-T neutrons. *Brit. J. Radiol.*, **45**, 923-932, 1972.

- 4) Carsten, A.L., Bond, V.P. and Thompson, K.: The r.b.e. of different energy neutrons as measured by the haematopoietic spleen-colony technique. *Int. J. Radiat. Biol.*, **29**, 65-70, 1976.

- 5) Sawada, S. and Yoshinaga, H.: The relative biological effectiveness of X-ray, Co^{60} gamma-ray, and 14.1 MeV fast neutron for acute death in mice. *Nipp. Act. Radiol.*, **23**, 1080-1084, 1963.

- 6) Geraci, J.P., Jackson, K.L., Christensen, G.M., Thower, P.D. and Fox, M.S.: Cyclotron fast neutron RBE for various normal tissues. *Radiology*, **115**, 459-463, 1975.

- 7) Muramatsu, S. and Maruyama, T.: Biological effects of NIRS-cyclotron fast neutrons on the acute 30 day mortality and the testis weight loss of mice. *Nipp. Act. Radiol.*, **37**, 991-994, 1977.

- 8) Allalunis, M.J., Chapman, J.D. and Turner, A.R.: Identification of hypoxic population of bone marrow cells. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **9**, 227-232, 1982.

- 9) Noda, Y.: in personal communication.

大型加速器の診断・治療への応用に関する基礎的研究 (総括)

丸 山 隆 司(物理研究部)

放医研で行ってきた速中性子線治療および陽子線治療の臨床試行の経験から、高LET放射線の放射線生物学的特性と物理的空間線量分布の特性を兼備した重粒子線あるいは π^- 中間子のがんの治療成績向上のために効果的であることが予想される。しかし、重粒子線と π^- 中間子とは下記のような特徴がある。

- ① 重粒子線は加速された粒子をそのまま利用するので、ビームの取出しが容易に必要な治療線量を十分に確保しやすい。
- ② π^- 中間子は2次的に発生させた粒子であり、必要な線量率を得るために、大量のビーム電流が必要であると同時に中性子など他の2次粒子の発生率が高く、周辺のバックグラウンドを高くする。しかし、重粒子線治療では加速粒子そのものを利用するため、バックグラウンドも低く病院内に設置できる。
- ③ 重粒子線はビームの制御が容易で、加速粒子のエネルギー切換えや複数の照射室へのビームの配分が比較的容易である。
- ④ 重粒子線は治療への応用だけでなく、放射線診断ならびに核医学にとってきわめて有用である。放医研ではサイクロトロン of 医学利用により、基礎医学および臨床医学の両面で重粒子線のがん治療の基盤となるべき、多くの経験を有することができた。この経験を活用し、医用重粒子加速器の建設をはかり国民的ニーズであるがん治療成績の向上と診断面での質的進歩を推進すべきであると考えられる。

このような観点から、昭和54年度から始まった粒子線等の医学利用に関する特別研究の中で、医用重粒子加速器の放医研への導入を目的として、本研究を遂行することになった。初年度は重粒子線の物理的、生物学的特性とそれががん治療の応用に関して調査研究を行い、「医用重粒子加速器」と題する報告書を出版した。

重粒子線治療適応疾患として具体的に、悪性黒色腫、下垂体腫瘍、膵癌、肺癌など約20の癌が列

挙された。統計的にみた場合、1990年には重粒子線治療対象患者は約6,000人/年と推定される。これらの患者が重粒子線治療により救命されることになれば、その効果ははかり知れない。この数は放医研の現在の人力などを考慮して患者を厳選した場合であるから、実際にはもっと多くなる。

医用重粒子加速器の導入により重粒子線による癌治療成績の向上は勿論であるが、癌治療技術の開発、それに付随する診断技術の進歩、さらには小型で安価な新しい医用加速器の開発・普及へと、今世紀最大の国民的ニュースといえる癌撲滅のために大きな成果が期待される。現在、世界的にみても重粒子線の医学利用は、米国バークレイ研究所のベバトロンで試験的に行われているにすぎない。このように、早急に医用重粒子加速器を設置し重粒子線治療を行うことは国立放射線医療機関としての放医研の使命でもある。

昭和56年10月1日、所内に「医用重粒子加速器建設準備委員会」が設立され、さらに11月10日には同委員会に設計・技術、利用および立地・安全の3ワーキング・グループが設置された。委員会およびワーキング・グループのメンバーのほとんどは本特別研究班員である。この年に行われた調査研究では治療にはSi、イオン、診断にはCイオンが最適であるが、基礎研究には陽子からAr、さらにFe、Krイオンも必要という結論が得られた。さらに、検討がすすめられ、主加速器としてシンクロトロンが考えられるが、設置予定用地の制約などからSiイオンで核子あたり600~800MeVが必要であることが結論された。昭和57年度までに医用重粒子加速器の構想は明らかになった。一方、米国のベバトロン2号やカナダのマリア計画も進展していることから、これらの研究グループと積極的に情報交換を行い、技術的な面だけでなくコスト・ダウンをねらって経済面からも協力態勢をつくるよう努力したい。

昭和58年度には、医用重粒子加速器建設計画の具体化をはかるため、重粒子加速器建設準備班が

設置された。重粒子加速器建設の具体的青写真作成には責任ある組織をつくり、これが諸作業を行うべきである。しかし、諸般の事情から「班」という形で作業をすゝめることになった。昭和54年当初に比べると少しづつではあるが、夢は現実化

されようとしている。

昭和65年には放医研に医用重粒子加速器が建設され、国民の期待する癌の撲滅が重粒子によって少しでも役立つよう今後とも本調査研究をすゝめていきたい。

医用重粒子加速器

河内 清 光
丸山 隆 司
松沢 秀 夫(物理研究部)

Heavy Particle Accelerator for Medical Use

Kiyomitsu Kawachi, Takashi Maruyama, Hideo Matsuzawa

Division of Physics

This report is mainly concerned with the future plan of heavy particle accelerator for medical use. The accelerator requirements were determined from the experience of the particle radiotherapy at the NIRS and from the various physical, biological and clinical heavy particle data at the LBL by the ideas of the users working group.

The outline of these requirements are as follows:

1. 緒言

放医研では医用サイクロトロンが完成し、速中性子線治療及び陽子線治療の臨床トライアルを実施し、それぞれの有用性を確かめているが、さらに、今回の粒子特研では、医用サイクロトロンに続く、次期大型粒子加速器について調査検討を進めてきた。これまでの速中性子線及び陽子線の臨床トライアルから得られている結果を総合すると、前者の高LET放射線の特性と、後者の優れた物理的空間線量分布の特性を兼ね備えた重粒子線、あるいは負 π 中間子線治療を実用化することにより、癌の治療成績はさらに向上するものと期待される。しかしながら、重粒子線治療と負 π 中間子線治療を、主として、医療技術の面から、また研究用としての側面から比較すると、重粒子線治療には次のような利点があった。

まず第1に、ビームの取り出しが容易で、治療に必要な線量率を十分確保できる。

第2に、ビームの制御が容易で、加速粒子のエ

1. Particle species are the ions from He to Si and Ar.
2. The accelerators energy is continuously variable in the ranges from 100MeV/amu to 600MeV/amu for all above mentioned particle.
3. The beam intensity is the dose rate of 5Gy/min for the treatment volume of 10cm square field and 20cm depth except Si and Ar.

ネルギー切り替え、複数の照射室へのビーム配分が比較的容易に行える。

第3に、加速粒子そのものを利用するので、負 π 中間子に比較すれば不必要な二次粒子の発生が少ない。したがって周辺の環境に及ぼす影響が比較的少なく、病院敷地内の設置も可能である。

第4に、重粒子線と負 π 中間子線を比較しても、生物学的効果はほぼ同等である。

第5に、LETの異なるいろいろな重粒子を加速して利用できるのも、基礎的研究においても、臨床的研究においてもその結果を明確に評価できる。

以上の観点から放医研では、次期大型加速器として、将来、医学研究用の重粒子加速器を建設することを目標に調査検討を進めた。

2. 医用重粒子加速器の規模

a. 加速器利用者の要求

今まで、医療用として利用されてきた加速器は、主として、核物理等の研究目的にすでに利用されており、医用として使える程度であった。また、

我が国で使用する時は、既に諸外国では医療用として存在していた。しかしながら、次期計画の医用重粒子加速器となると、いくつかの特殊な原子核実験用のものしか存在せず、医学研究用として合理的な装置は世界中でまだ一台も製作されておらず、新たに設計製作せざるを得ない。しかも、そこには多くの開発研究要素が含まれている。

放医研は、加速器から得られるビームを利用して研究することが主目的であり、医学用として多少の技術開発は可能であっても、医用重粒子加速

器本体の設計製作は、現在の放医研の要員では不可能である。そこで放医研としては、医用重粒子加速器の利用者が中心となって、設計・製作を委託するための性能仕様の基本となる本加速器の具備すべきビームの条件を第一次要求案としてまとめた。その概要を表1に示す。この要求案は、利用者が治療、診断、基礎（物理、生物）のグループ毎に、基礎的研究から臨床的研究に到るあらゆる研究を網羅し、決定したものである。

表1 加速器性能 第一次要求案

	治療	診断	物理（放射線、生物）
加速粒子	<ul style="list-style-type: none"> ・ C, Ne, Si (主) ・ Ar (試験的) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ He, C (主) 他は試験的 ・ Radioactive Beam 	<ul style="list-style-type: none"> ・ p-Ar ($1 \leq A \leq 40$) ・ Fe, Kr (但し治療の要求で可)
エネルギー	<ul style="list-style-type: none"> ・ Si が体内で 26-30cmの飛程を持つこと。 (700-750MeV/u) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Cが水中で45cmの飛程を有すること。 (570MeV/u) ・ $\Delta E/E: 0.1\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 50MeV/u (minimum) ・ 800MeV/u (maximum) (但し治療の要求で可) ・ 連続可変 (少なくとも段階的)
ビーム強度	<ul style="list-style-type: none"> ・ 5 Gy/min (平均線量率) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 10^6 p/sec (計数用) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 Gy/min (平均線量率) ・ 100 Gy/min (ピーク線量率) ・ 10^6 p/sec (計数用)
ビーム特性	<p>◎時間構成</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 可能な限り長い一様なDC状 (100 msec 以上) のビーム。 <p>◎照射野</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ $30 \times 30 \text{cm}^2$ (少なくとも $20 \text{cm} \phi$) <p>◎照射方式</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ スポットスキャン ・ ブロードビーム (散乱体方式) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2Hz 以下 ・ 100msec 以上/pulseの取り出し時間 <p>CT用: 40cm幅</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ラジオグラフィ一用 $40 \times 40 \text{cm}^2$ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2Hz 以下 ・ 100msec 以上/pulseの取り出し時間 ・ duty factor $\geq 25\%$ ・ pulse 状ビーム (早い取り出し) 可能 <ul style="list-style-type: none"> ・ $10 \text{cm} \phi$ (均一性 $< \pm 2\%$) ・ ペンシルビーム (narrow beam)

b. 最高加速エネルギー

第一要求案を基にして、まずSi粒子が、人体軟組織中で約28cmの飛程を必要とすることからSi粒子を900MeV/amuに加速することを目標に予備的研究を行った。この加速エネルギーを決めた根拠は、加速エネルギーの約20%を照射野拡大のための散乱体中で、失うことを仮定した。この結果、入射器としての線型加速器は、RFQ、アルバレ全体を含めて、約35mの直線距離を必要とし、また、主加速器シンクロトロンは直径は45mに達した。さらに、ビーム輸送系を含めて検討すると、建屋の外壁は、予定した敷地一杯になるため、装置の輸送、搬入、安全管理上の面からも再検討が必要となった。

第二次案としては、次の点を考慮して、医用重粒子加速器の規模を再検討することとした。すなわち、

- (1) 医学研究用として、利用効率を考えた最適加速器の規模
- (2) その加速器の設計、建設、維持の容易性
- (3) 敷地面積、及び形状による制約

その結果、第二次の要求案として、Siで利用効率を考えた最適加速器規模を目標に検討した。そこで、重粒子線治療を予定している対象疾患部位の治療容積と、その必要な深さ（飛程）等に関する過去の治療データを調査した。その結果、日本人患者の場合の最大飛程は18cmであれば殆どの治療が可能であることがわかった。

重粒子線が、従来の放射線治療法を改善すると考えられる物理、生物学的根拠は少なくとも二つある。その1は、腫瘍組織に集中的な不活化を起こさせる（線量及び生物効果の局在性）であり、その2は、腫瘍の放射線抵抗性分画とみられる低酸素細胞を不活化する効果が高いことである。種々の放射線についてこの二つの効果をLBLのデータから比較すると、線量生物効果の局在性についてはC粒子が最も有効であり、生物効果の酸素濃度依存性（OER）については、Ar、Si粒子が最も有効なことを示している。しかし、重粒子加速器で得られる個々の放射線は各々特徴があって、各粒子の性能の多様性は治療の対象となる腫瘍の部位、病理学的性質の多様性に応じて選択できる利点がある。したがって、重粒子線の治療適応条件を得るためにSi、Ar粒子の利用は欠かせない。第二次案としては、Si粒子の加速エネルギーを

600MeV/amuとした。このエネルギーでは、図1に示す通り、Si粒子で20cm以上の飛程を確保できる。ただし、この場合、電磁石によるビーム拡大方式、あるいは、放医研の陽子線治療システムとして開発されたスポット・ビーム・スキャンニング方式を重粒子線にも適用できることを前提としている。若し、これ等の方法が不可能であれば、散乱体を使用せざるを得ない。一様な照射野を得るために、二重散乱体方式を採用すれば、散乱体中で約20%のエネルギーが損失すると考えられる。したがって、加速エネルギー600MeV/amuのSi粒子でも入射時は約480MeV/amuとなり、人体中での飛程は、14.5cmとなる。C、及びNe粒子については、600MeV/amuの加速エネルギーで散乱体を利用して、必要な飛程を確保できる。Ar粒子については10~14cmの飛程が利用可能となる。

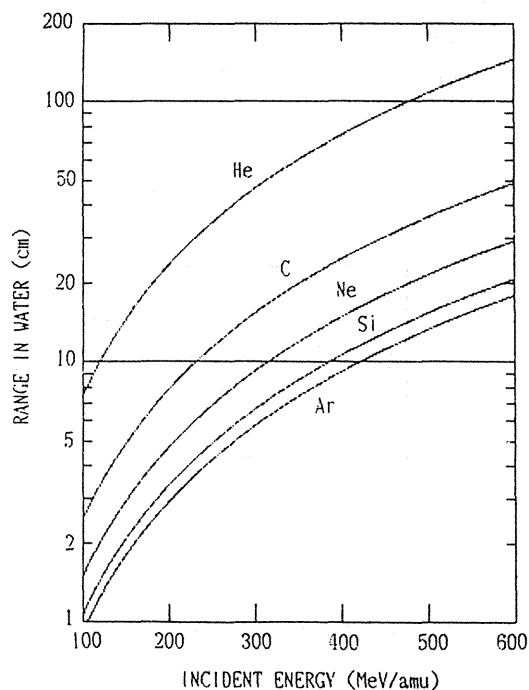


図1. 各種粒子のエネルギーと水中における飛程の関係。

一方、加速器の面から考えるならば、最高エネルギーをできる限り低くすることは、加速器を単に小さくするだけでなく、ビーム輸送系や、照射装置を小型化することが可能であり、治療を行う上で、操作し易いものとなるであろう。しかし、必要以上にエネルギーを低く押えることは、対象となる症例を少なくするので、前述の600Mev/amuは医用重粒子加速器にとって最適条件と言える。

c. ビーム強度について

各加速粒子に対するビーム強度については、最大平均線量率が治療に必要とする線量率で与えられているので、各粒子を600Mev/amuに加速した時、体内の全標的領域内に所定の線量率を確保できるフルエンス率を計算する。また、ピーク線量率は、duty factorを1%以下にするならば、最大平均線量率が満足される時可能な数値となる。計算にあたっては次のような仮定を設定した。

1) 治療に必要とする最大平均線量率を5Gy/minとする。

2) 最高加速エネルギーを600Mev/amuとして、治療に必要とするエネルギーあるいは、治療のために得られる最高入射エネルギー(E_0)について計算した。

3) 各粒子のRBE値は考慮していない。

4) ϕ は、1cm²の照射野当たり、1Gy/minを与えるフルエンス率とする。

5) 100cm²の照射野で表面から20cmの深さまで全部を標的領域と仮定した。ただし、Si, Arは、上記表に示す範囲内とする。

6) 最終的に粒子束(dN/dt)を得るのに、照射野拡大のための散乱体等により、患者に達するまでのビーム損失に対する安全係数を10とした。

主要な粒子の必要ビーム強度の計算結果を表2に示す。

前述のビーム強度が確保されていれば、低いビーム強度に対するフルエンス率10⁶p/secは、充分可能であるが、ビーム監視法と制御について検討の必要があろう。

表2 ビーム強度(毎秒当たりの粒子数)

粒子	飛程 (cm)	原子 番号	質量 数	E_0 (MeV/amu)	ϕ (cm ⁻² sec ⁻¹)	dN/dt (P/sec)
He	20	2	4	180	4.3×10^6	2.2×10^{10}
C	20	6	12	350	7.4×10^5	3.7×10^9
Ne	20	10	20	476	3.3×10^5	1.6×10^9
Si	14.5	14	28	480	1.7×10^5	8.4×10^8
Ar	12.5	18	40	480	1.0×10^5	5.0×10^8

3. 医用重粒子加速器の性能仕様

a. 主加速器から取り出す加速粒子の性能

1) 加速粒子の種類

He → Si, Ar (少なくともHe, C, Ne, Si, 及びArは含むものとする。)

2) 加速エネルギー

全ての加速粒子について、主加速器からの取り出しエネルギーは、100Mev/amu → 600Mev/amuの範囲で連続可変とする。但し、後述のC-2の自動化の条件によっては、少なくとも上記エネル

ギー範囲で、100Mev/amuの間隔で段階状の取り出しが可能になること。

3) ビーム強度

弱: 10⁶ P/sec 以下 (全ての粒子について)

強: He 2.2 × 10¹⁰ P/sec 以上を確保すること。

C 3.7 × 10⁹ "

Ne 1.6 × 10⁹ "

Si 8.4 × 10⁸ "

Ar 5.0 × 10⁸ "

4) 主加速器から取り出すビームの運動量中及び

エミッタンス

$$\Delta p/p: < 2 \times 10^{-3}$$

$$\text{エミッタンス: } < 2 \times 10^{-5} \text{ m} \cdot \text{radians}$$

但し、ビーム輸送及び医療照射に支障のない値とすること。

b. 医療施設における各加速粒子のビームの性能

1) 照射野

最大照射野: $30 \times 30 \text{ cm}^2$

一様性: $< \pm 2\%$

照射野拡大には、二重散乱体法を確実に導入し、かつ、電磁石による拡散法、あるいは、スポット・スキヤニング法を用いるようにする。

最小は $5 \text{ mm}\phi$ 以下のペンシルビームの利用を可能にすること。

2) ビームの時間構造

a) 可能な限り長い、一様な強度を持つビーム (125 msec 以上/pulse) を取り出し得ること。必要なビーム強度を確保し、かつ 2 Hz 以下で duty factor $\geq 25\%$ とする。

b) 物理・生物等の特殊な実験用として、 2 Hz で短い時間幅の取り出しを可能にすること。

c) a) b) 項に記された遅い取り出しと早い取り出しチャンネルはそれぞれ一本とし、それぞれのビームは各照射室へ同じビーム・ラインで導くものとする。

3) Radioactive beam の利用

診断用、あるいは治療計画用として、陽電子放出核種の Radioactive beam の利用を可能にすること。

c. 医用重粒子加速器施設

1) 照射室

a) 治療室: A, B, C, D, 4室

A, B は、垂直・水平双方のビームを利用できる。

C, D は、水平ビームのみ利用できる。

b) 生物系照射室: 1室 水平ビーム1本

c) 物理系照射室: 1室 水平ビーム1本

d) 汎用照射室: 1室 水平ビームポート

3本以上

e) 放射性ビーム利用室: 1室 水平ビーム1本

f) 診断実験室: 1室 水平ビーム1本

2) 加速器本体の制御と、治療・診断の制御は分離する。加速器の制御は、可能な限り少人数で操作できるようにし、運転開始から終了までの操作を自動化する。また、故障等の診断も自動化する。

3) 運転の稼働効率を高めるため、イオン源は4基を設置し容易に切り換えられるようにする。さらに同一イオン源による加速エネルギーの変換も短時間に、且つ、容易に行えるようにすること。

4. 結論

次期大型加速器として医用重粒子加速器を選択し、将来の利用者を中心に、その性能仕様をまとめた。この加速器の規模は、Si 粒子での治療が可能になることを目標に決めてあり、それより重い粒子線による治療は、比較的浅在性のものに限られることになる。一方、Si 粒子より軽い粒子については、全ての領域の治療が可能になる筈である。

この性能仕様を基に、次期関連特別研究の中で、医用重粒子加速器の設計・製作を具体化して行くことにしている。

スポット走査法による3次元原体照射

金井 達明 河内 清光
 松沢 秀夫 (物理研究部)
 稲田 哲雄 (筑波大学 基礎医学系)

Three-Dimensional Beam Scanning for Proton Therapy

Tatsuaki Kanai, Kiyomitsu Kawachi, Hideo Matsuzawa
 and Tetsuo Inada*

Division of Physics

* Tsukuba University

It is important to localize the dose to the target volume in radiation therapy. Using some excellent properties of proton beams sufficiently, such as a well determined range and a straight trajectory tissues a, a three-dimensional beam scanning method has been developed. The system consisted of the previously reported two-dimensional beam scanning system and of a variable thickness energy absorber. The two-

dimensional beam scanning system and the thickness of the absorber were controlled by a beam monitor. A typically conformed dose distribution with the three-dimensional beam scanning system was measured by a specially designed multiwire ionization chamber. The results have shown that the system was satisfactory working and considerably reduced the dose out side of the target volume.

1. 緒言

陽子線, α 線及び重粒子線などの荷電粒子線は, 人体組織中で側方への散乱が小さく, 比較的ゆらぎの少ない飛程を持つ。又, その飛程の直前で, 持っているエネルギーの大部分を周りの物質に放出する。このことから深部線量分布で見ると, 鋭い“Braggピーク”と呼ばれるピーク部を形成し, 飛程より深い領域には, 全く線量を与えない。(重荷電粒子線の場合は, 人体組織中の原子核との核反応により多少の fragmentation tail と呼ばれ

る尾を引く)

回転するレンジ・モジュレータにより, 鋭い Bragg ピークを腫瘍の大きさに合わせて広げ, 正常組織部では低く, 腫瘍領域は高い線量分布を作ることができる。このように, 陽子線等の荷電粒子線の放射線治療への適応に対する最大の特徴は, 線量を腫瘍領域に集中でき, 周辺の正常組織を, 他の放射線治療に比べて, 保護できることである。しかし, 正確に標的領域のみに高線量を集中し, 正常組織には, 腫瘍領域の線量より少なくするには, 新しい照射方式を開発, 確立しなければなら

ない。

陽子線を用いたスポット・スキャンニング方式は1), 照射野内で任意の陽子線強度分布を作ることが成功させた。この方式は、さらに、患者を動かすことなく3次的にビームを腫瘍領域に集中させることも可能である。

本論文では、3次元スポット・スキャンニング照射の原理と実験結果について報告する2)。

2. 3次元スポット・スキャンニング

a. 照射法の原理とシステム

いままでの、2次元スポット・スキャンニング照射法は、ビームに垂直な面に対し、任意の大きさを持つ照射野に任意の線量を配分することが可能であった。勿論、計画した標的領域に、一様な線量分布を形成することも可能で、照射中の安定度も満足すべきものであった。ただし、病巣厚に応じた深さ方向への Bragg ピークの拡大には、回転式の飛程調整器を用いていた。

ここに述べる、3次元スポット・スキャンニング照射法では、ビームに垂直な照射野だけでなく、ビームと平行な深さの方向へも電子計算機で制御し、標的領域に効率よく Bragg ピークを集中しようとしている。原理的には、まず、標的領域をビームに垂直な面で、1 mm 間隔にスライスする。つぎ

に各スライス面毎に照射野形状と、その中の各スポット毎の線量の比率を決定し、電子計算機の補助記憶装置 (disk) に格納する。また、各スポットの線量の比率は、ビームの軸に平行なそのスポットの病巣厚から決定される。エネルギー減速材として用いているルサイト板の厚さと、その厚さに対する線量の比率は、図1のグラフから求めている。以上の3次元スポット・スキャンニングのためのデータ編集の流れを図2に示す。

現在、それぞれの深さにおける照射野形状、ならびに各スポット毎の線量は、既存の照射野入力表示装置から入力し、スポット・スキャンニング用のデータに編集する。この段階における線量は、最大の線量値を1.0とした場合の比率で設定されており、実際の照射では、治療計画の線量とモニターの感度の情報を与えることにより最終的なスキャンニング・データが完成する。

今回の実験システムでは、スポット・スキャンニング法を取り入れた、従来の放医研陽子線治療装置3)に、新たに電子計算機で制御可能なエネル

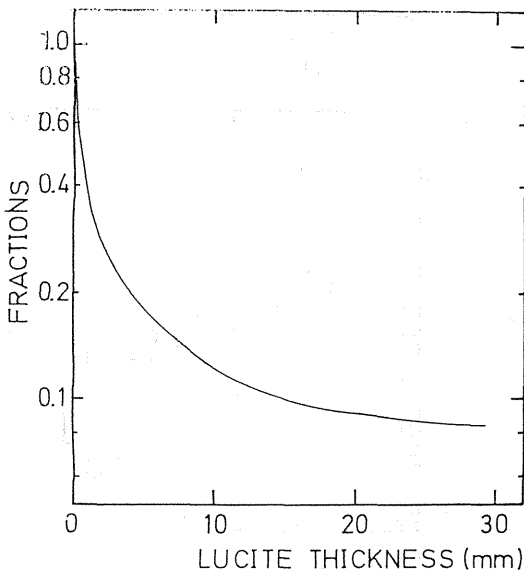


図1. 拡大 Bragg ピークを作るための、ルサイト減速材の各厚さにおける線量の配分比率

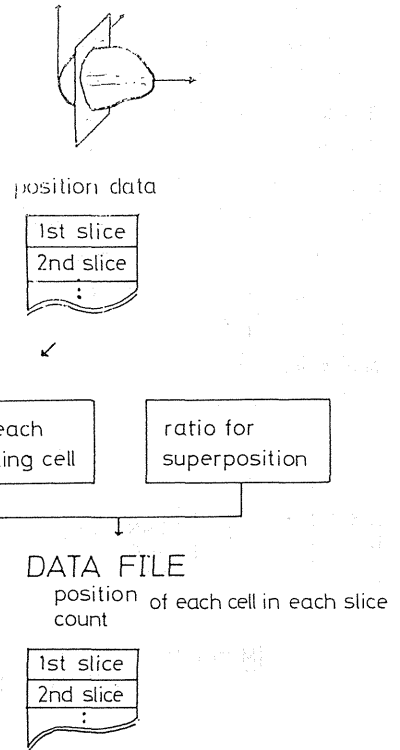


図2. 3次元スポット・スキャンニング用データ編集の流れ図

ギー減速装置を追加した。この装置は、被照射体に入射する陽子のエネルギーを変えるエネルギー減速器と、その遠隔制御器から構成されている。

エネルギー減速器は、陽子ビームの引き出し口と被照射体の間に設置され、アクリル板で製作されたエネルギー吸収体により、入射陽子の飛程を変えるものである。本機器は、直径50cmの2枚の円板に、有効直径10cmの円形の穴をそれぞれ7個あけ、0～6mmの1mmステップと0～42mmの7mmステップのルサイト板を装着する。こら等2枚の円板にはめこまれたルサイト板を組合わせて、0～48mmまでの有効厚を設定できるようにした。また、2枚のルサイト板の間隔は1mm以下である。

一方、遠隔制御器は、操作室からエネルギー減速器を制御し、指定する吸収体の厚さを設定することができる。また、電子計算機より、各スライス毎のスキャンニング終了の信号を受けると、吸収体の厚さを変えるためのadvanceの信号を送る。続いて、吸収体が所定の厚さに設定されると、動作終了の信号を受けて、電子計算機へ準備完了の信号を送る。

3次元スポット・スキャンニング照射では、まず、標的領域の最も深い位置に入射陽子線の飛程を合わせて、エネルギー減速器の厚さを設定し、第1面のスポット・スキャンニング照射を行う。これが終了すると、エネルギー減速器に“advance”の信号が送られ、同時に電子計算機では、次のスライスの照射データが、補助記憶装置が読み込まれる。エネルギー減速器が所定の厚さに設定され、電子計算機が“ready”の信号を受けると、第2面の照射が再開される。以下、この手順は、標的領域の最も浅い照射が終了するまで繰り返される。この流れを図3に示す。

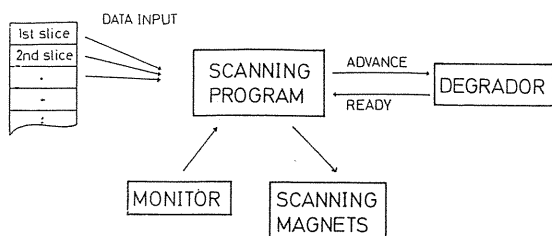


図3. 3次元スポット・スキャンニング照射の流れ図

以上の照射により、標的領域は入射陽子線の Bragg ピークで万遍無く覆われ、一様な高線量域で囲まれることになる。

b. 3次元スポット・スキャンニングによる照射例

2次元スポット・スキャンニングの手動による重ね合わせで確かめた3次元スポット・スキャンニング照射法の予備実験に用いた例を、再度本実験システムで試みた。まず、図4の右の太線で囲まれた部分を標的領域とする。これをビームに垂直な面で、ルサイト1mmに当価な厚さでスライスする。a, a', b, b', c, c', dは、それぞれ左図に示すA, A, B, B, C, C, Dのような大きさの断

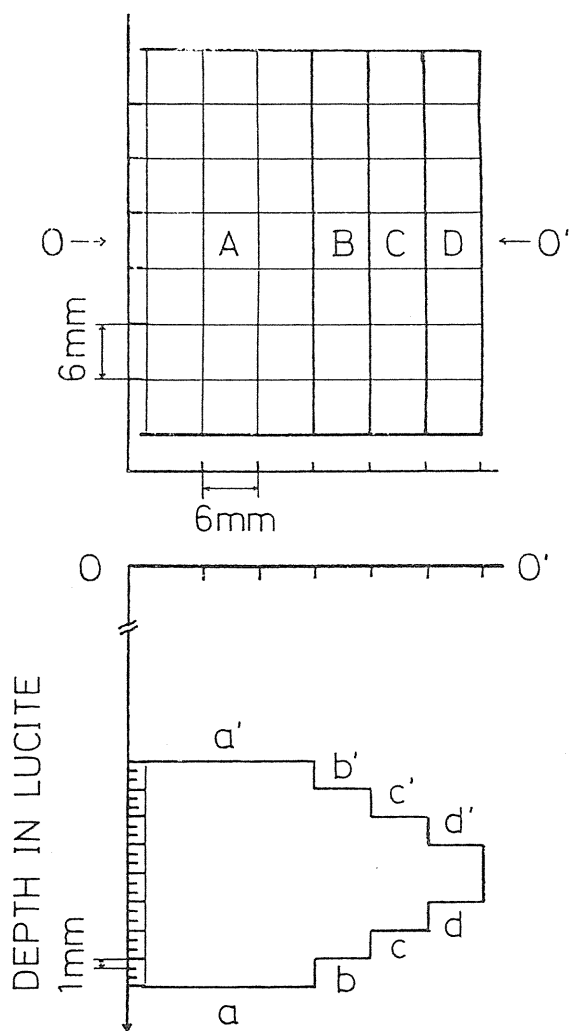


図4. 3次元スポット照射例のデータ説明図

面を持つ。また、各スライスにおいて太線で囲まれた領域毎に、異なった線量が、それぞれのスポットの病巣に応じて、図1のグラフに基づいて配分される。

ここで注目すべき事柄は、同じ深さのスライス面の中でも、各スポットの線量は同じではないということである。このように、同じ照射野内で、スポット毎に線量を変えて照射できるのは、スポット・スキニングの特徴で、この方式をもって初めて実現される。

編集されたデータで照射した例を図5に示す。

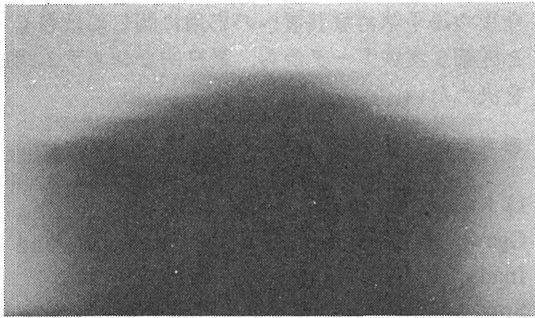


図5. 3次元スポット・スキニングによる照射例

フィルムにより、高線量域が、計画した標的領域と一致することはわかる。しかしながら、フィルムの感度のエネルギー依存性のために、標的領域内の線量の一様性は観測できなかった。

したがって、多芯電離箱を製作し、正確な線量分布を求めることを試みた。この多芯電離箱を用いた測定のための幾何学的配置を図6に示す。

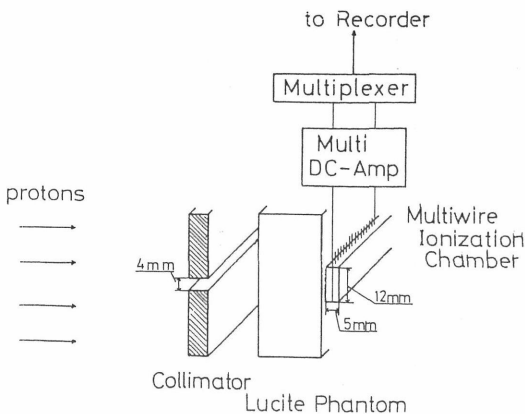


図6. 多芯電離箱を用いた測定系の概念図

多芯電離箱は、直径0.18mmの百本の銅線を1mm間隔で張り、その両側に2本のリボン状の電極を張ってある。その高さは12mmで、1本の芯線に対する有感容積は $1 \times 12 \times 5 \text{ mm}^3$ である。実際には、 $\pm 10\%$ (最大) のバラツキがあり、測定結果は各チャンネル毎の感度で補正を加えている。また、電極の根元近くにおける感度の歪みと、入射粒子の散乱成分の検出もれを防ぐために、入射陽子線は4mmの高さに真鍮板でコリメートした。陽子線のファントム内の空間線量分布を求めるために、適当な厚さのルサイト板を電離箱とコリメータの間に挿入し測定した。

図7に結果の1例を示す。偏向してない時のビームの中心軸を含む面の、3次元のスポット・スキニングによる線量分布である。標的領域はほぼ100%で覆われているが、横への拡がりは予測より大きかった。これは、現在のシステムが予備的なものであり、ビーム輸送途中に挿入された散乱体が多いことによるものと思われる。飛程終端部は、入射エネルギーが低いこともあって、かなり良い立ち下がりを示した。他のいくつかの結果においても、3次元スポット・スキニングが、実用と共に得るものであることが示された。

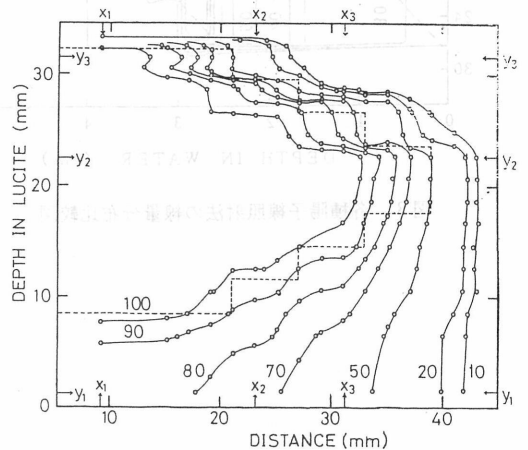


図7. 多芯電離箱を用いた測定結果の1例

3. 討 論

今までの2次元の照射法による線量分布と、本システムで得られる線量分布との差を具体的に図示してみる。

計算に基づく本照射例の線量分布は、図8の実線で示した等線量分布曲線のようになる。従来の陽子線照射で得られる100%の高線量域は鎖線で示されているように、標的領域よりも大きくなる。標的領域の再深部に合わせたボーラスを使用しても、点線で囲まれた部分が高線量域となる。また、何れの場合も周囲のプラトー部の線量が3次元スポット・スキャンニング照射法に比べて、高いことがわかる。

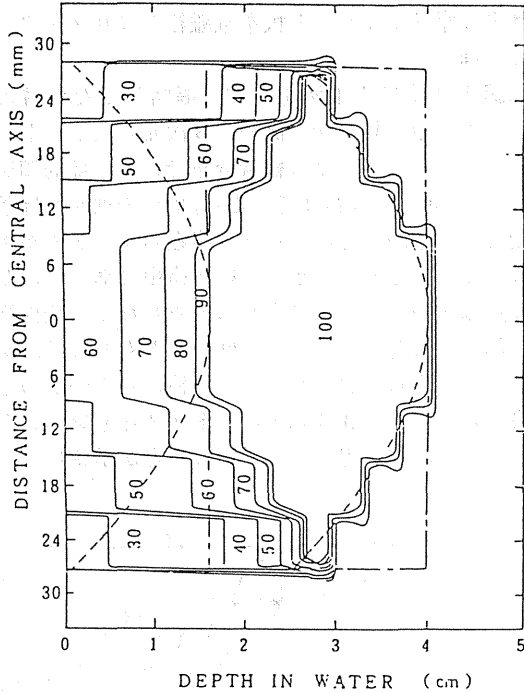


図8. 各種陽子線照射法の線量分布比較図

システム内ビーム・コースに挿入された散乱体により、側方への散乱がかなり大きいのが、これは、現システムの陽子線エネルギーが低く、側方へ散乱し易いことも原因になっている。高エネルギー陽子線、あるいは、もっと側方散乱の小さい重粒子の場合は、この効果は小さくなる。又、エネルギー減速器を液体にし、体に密着させる方法も有効となるであろう。

このように、本照射法では標的領域外の線量をかなり低減出来ることがわかる。さらに、ボーラスの製作なしに、陽子線の飛程と標的領域の境界を一致させることが可能である。しかしながら、今後の陽子線治療装置への応用に関してはさもっと詳細な実験データから、最終的なシステム構成を決めたい。

参考文献

- 1) Kanai, T., Kawachi, K., Kumamoto, Y., Ogawa, H., Yamada, T., Matsuzawa, H. and Inada, T.
Spot scanning system for proton radiotherapy.
Med. Phys., **7**, 365-369, 1980
- 2) Kanai, T., Kawachi, K., Matsuzawa, H. and Inada, T.,
Nucl. Instr. Meth., **214** 491 1983.
- 3) 河内清光, 金井達明, 松沢秀夫, 中村譲, 稲田哲雄: スポット走査法を用いた陽子線治療装置。
日医放学会誌, **42**, 467-475, 1982.

拡大ビームによる 3 次元原体照射

金井 達明(物理研究部)

河内 清光()

松沢 秀夫()

稲田 哲雄(筑波大学, 基礎医学系)

Broad Beam Three-Dimensional Irradiation for Heavy Ion Therapy

Tatsuaki Kanai, Kiyomitsu Kawachi, Hideo Matsuzawa
and Tetsuo Inada*

Division of Physics

* Tsukuba Univ.

Three dimensional irradiation system is proposed in this paper, which use scatterers for spreading beam laterally. This system is easily achieved by ordinary techniques using a movable multi-leaf collimator, a variable thickness water column and a computer for their control. This method is applicable to radiotherapy facilities of light heavy ions, protons or Helium ions. Target

volume of convex shape can be irradiated three dimensionally by this method. And also, the applicability of this method to heavy ion radiotherapy is examined. The results of the method applied to the heavy ion radiotherapy encourage us and it is possible to introduce this method to heavy ion radiotherapy facilities.

1. 緒言

重荷電粒子を利用する治療施設における, 最初に直面する解決すべき問題は, 加速された細い線束を病巣領域に一樣な線量を照射できるように拡大することである。放医研では「スポット走査法」を試み, 良好な成績を得ている 1)。他方, 米国のパークレイ, ハーバードの治療施設では, 散乱体とビームストッパーを組合わせた多重散乱による拡大法を採用している。後者は, 散乱体中での荷電粒子のエネルギー損失が問題なければ, 単純で, かつ, 安価な装置で, 広い照射野を得ることができる特徴がある。放医研において開発した 3 次元

的ビーム・走査法は, 線量の治療部位への集中という観点から, 最も成功している方法である 2)。G.T.Y.Chen や M.Goitein の推定によると, この 3 次元照射による正常細胞への積算線量は, 通常の陽子線照射法に比較して, 8~18% 軽減されることになる 3)。この走査法による 3 次元的照射には, いくつかの問題点が存在する。第 1 に線量を 3 次元的にモニターするために, 全体の照射時間が長くなること。第 2 に, 照射中に治療部位が動くと, 一樣な線量分布が得られないということである。以上の欠点は, 反応の早い走査電磁石の開発, 応答速度の早いモニター系の開発によって克服できる可能性もあるが, ここでは走査法によ

らないで、散乱体によるビーム拡大法の最適化とその拡大ビームを使った3次元照射を実現する方法について述べる 4) 5)。

2. 多重散乱によるビーム拡大法

散乱体を通過した後の荷電粒子の、多重散乱による角度分布は、第1次近似で Gauss 分布になる。散乱体から Z_1 だけ離れた所でのビーム強度分布は、

$$f_{R_1}(r_1) = 1/(\pi R_1^2) \cdot \exp(-r_1^2/R_1^2) \dots \dots \dots (1)$$

$$R_1 = Z_1 \langle \theta_1 \rangle \dots \dots \dots (2)$$

で与えられる。ここで、 $\langle \theta_1 \rangle$ は散乱体を通過した後の平均散乱角である。図1のように、2つの散乱体とビームストッパーを組合わせた後のビーム強度分布は、

$$F(x; R_1, k) = \frac{2}{R_1^2 \pi^2 k^2} e^{-x^2/k^2}$$

$$\iint_0^\pi \exp\left[-\left(1 + \frac{1}{k^2}\right)y^2 + \frac{2xy \cos \theta}{k^2}\right] d\theta \, y \, dy \dots \dots \dots (3)$$

$$R_2 = Z_2 \langle \theta_2 \rangle \dots \dots \dots (4)$$

$$\langle \theta_2 \rangle \text{ は第2散乱体での平均散乱角} \dots \dots \dots (5)$$

$$k = R_2/R_1; \quad x = r/R_1; \quad y = r_1/R_1 \dots \dots \dots (6)$$

で表される。ここで、 y の積分範囲は、 $[0, a]$ 及び $[b, \infty]$ である。ただし、

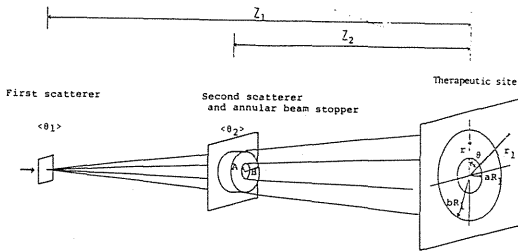


図1. 環境ビーム・ストッパーと二重散乱体を使ったビームの拡大法。 Z_1 , Z_2 は第1及び第2散乱体から照射位置までの距離。 $\langle \theta_1 \rangle$ と $\langle \theta_2 \rangle$ は第1, 第2散乱体での平均散乱角。 A, B は、環状ビームストッパーの円径, 外径。 aR_1 , bR_1 はビームストッパーの照射位置へ投影した時の円径, 外径。

$$a = (Z_1 / (Z_1 - Z_2)) \cdot A/R_1 \dots \dots \dots (7)$$

$$b = (Z_1 / (Z_1 - Z_2)) \cdot B/R_1 \dots \dots \dots (8)$$

式(3)より、分布 F の形は (k, a, b) の3つのパラメータのみで決定され、 k は、分布 F の広がり的大小と強さを決定するスケーリング因子であることが分かる。

以上の方式は、ビームストッパーとして図2に示したような円筒形、二重リング状のビームストッパーも同様に適用される。

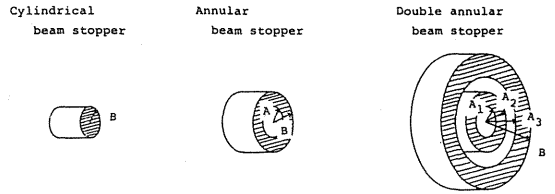


図2. 3種のビームストッパー。

図3に一重リング状ビームストッパーを使って一様なビーム強度分布になるように試行錯誤により (k, a, b) のパラメータを求めた場合の強度分布を示す。

一様なビームを以上のような方法で作る場合、照射系を設計する上で、加速粒子を有効に照射に利用することを考慮に入れねばならない。このことは照射室のバックグラウンド放射線の低減にも役に立つ。ビームの有効利用率を、第1散乱体に入射する線束に対する一様な有効照射野半径以内の線束の割合と定義する。図4に、有効利用率のパラメータ b に対する変化を図示した。図より、 $b=0.6$ 近傍においてリング状、二重リング状ビームストッパーの両方について、有効利用率は最大になることが分かる。

以上のシミュレーションの結果、散乱体とリング状のビームストッパーを組み合わせた比較的簡単な照射系でも、一様な強度分布の照射野を得ることができることが分かった。又、加速された粒子のうち、得られる一様な照射野内に利用される粒子の割合は、最適な散乱体とリングの組み合わせを用いれば、約30%になることも判明した。この方法による照射系では照射野内のどの地点も同時に線量が与えられるので、被照射体が動いていても、与えられる線量は、静止している照射体と殆ど同じになるという利点を持っている。

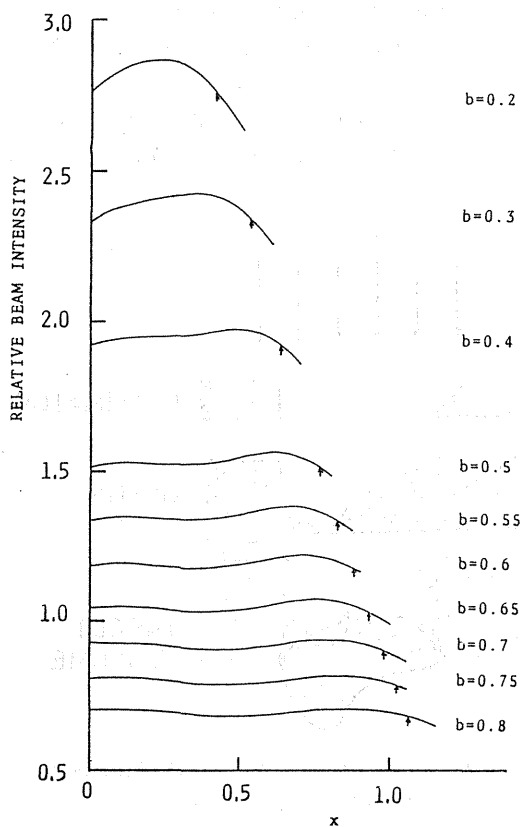


図3. パラメータ b を変化させて得られた様な強度分布。

次章では、この拡大ビームの利点を生かして、さらに3次的に被照射体を照射する方法について議論する。

3. 拡大ビームを使った3次元照射

a. 拡大 Bragg ピーク

単一入射エネルギーの陽子線の水中、または物質中での深部線量分布は、鋭い Bragg ピークを持つ。この Bragg ピークを治療部位の大きさに合わせて深部方向に広げるためには、いろいろな厚さのエネルギー減速材を通過させ、浅い方向にシフトした深部線量分布を重ね合わせる方法をとっている。作られた線量分布を $D(r)$ とすると、

$$D(r) = \sum_{i=0}^n K_i \cdot d(r+ti) \dots\dots\dots(9)$$

とする。ここで $d(r)$ は単一入射エネルギーの陽子線が入射した場合の深部線量分布で、 r は深さ、 ti は i 番目の減速材の水相当の厚さで、深部線量

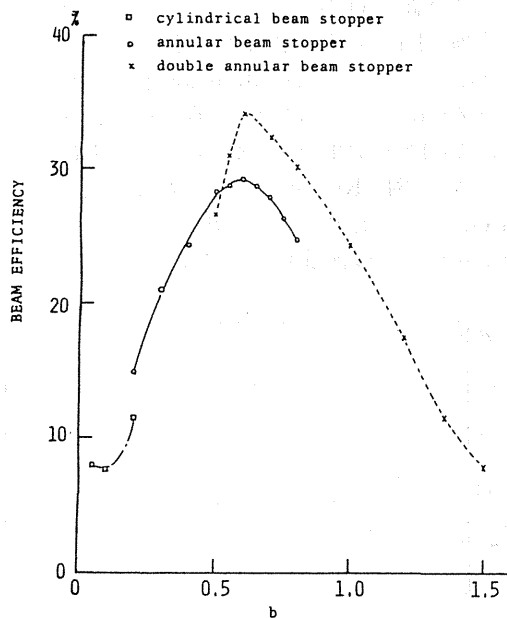


図4. ビームの有効利用率

分布をシフトさせる厚さに相当する。 n は、重ね合わせる単一入射エネルギーの深部線量分布の数で、減速材のステップの数に相当する。 K_i は、 i 番目のシフトした単一入射エネルギーの深部線量分布を重ね合わせる際の比率である。通常最大の治療部位の厚さに相当する範囲内で、線量が一定になるように、試行錯誤で比率 K_i を求める。

ここで、陽子線照射の場合、飛程より深い所への線量の寄与は全くないことに注目すると、 $r+ti$ が飛程より大きい場合、 $K_i \cdot d(r+ti) = 0$ であり、Bragg ピークの中を広げるために、 $K_i \cdot d(r+ti)$ を付け加えても、 $D(r)$ の値は全く変化しない。したがって拡大した Bragg ピークの線量は、その中の大きさにほとんど依存しないし、重ね合わせる量の比率の例 $\{K_i/K_0\}$ も、拡大 Bragg ピーク中に依存しない。したがって拡大した Bragg ピークの中は重ね合わせる単一入射エネルギー深部線量分布の数 n 、又は、最大のエネルギー減速材の厚さ tn のみで決定される。

図5に、上記の関係を160MeV陽子線の深部線量分布を使ってシミュレートした結果を示す。図中の実線は、単一入射エネルギーの深部線量分布 $d(r)$ である。図中破線は、12.24cmに Bragg ピークを拡大した時の線量分布 $D(r)$ である。この時、 K_0 を1とし、単一入射エネルギーの Bragg

ピークの値を100%とした。この時の重ね合わせの比例列 $\{Ki\}$ を使い最大のエネルギー減速材の厚さだけを変え、7.12, 3.56cmの中の大 Bragg ピークを作ったのが図中の一点鎖線及び点線である。この図から明らかなように、同じ重ね合わせの比率の例 $\{Ki\}$ を使って、異なる中の大 Bragg ピークを作ることができ、又その大 Bragg ピークの線量も同じになることが分かる。

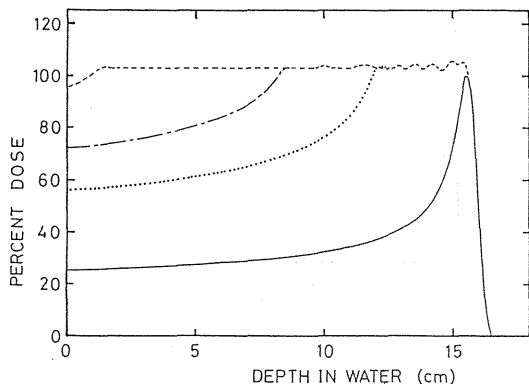


図5. 160 Mev 陽子線の深部線量分布。
実線は、単一入射エネルギーの場合の深部線量分布。破線、一点鎖線及び点線は、統一的な重ね合わせの比率列を使って作った14.24cm, 7.12cm, 3.56cmの中の大 Bragg ピーク。

b. 3次元照射法

図6にボラスをおいた時の陽子線の組織内での通過を模式的に示した。太い実線で囲まれた領域は、治療部位を示し、破線は単一入射エネルギーの陽子線が各々の厚さのエネルギー減速材を通過した後のシフトした Bragg ピークの位置を模式的に示した。まず最初に治療部位の最深のスライス面のうち、治療部位のみを照射するようにコリメータをセットする。この面の照射(K_0 の比率だけ照射する)をおこなった後、エネルギー減速材の厚さを増し、次の面の照射を行う。この際、コリメータは、この面の治療部位の大きさに設定しなおす。このようにして、エネルギー減速材の厚さに連動して、コリメータを治療部位の形状、大きさに合わせて、動かせば治療部位のみを Bragg ピークで照射することができる。前節でも述べたように、拡大した Bragg ピークは、統一的な重ね合わせの比例 $\{Ki\}$ を用いることによつて、任意

の拡大 Bragg ピーク巾のものを作ることができ、さらに、その線量の値は、拡大 Bragg ピークの中に依存しない。したがって、上記の方法によって Bragg ピークを治療部位の範囲内のみで重ね合わせても、明らかにその中で一様な線量分布を構成できる。

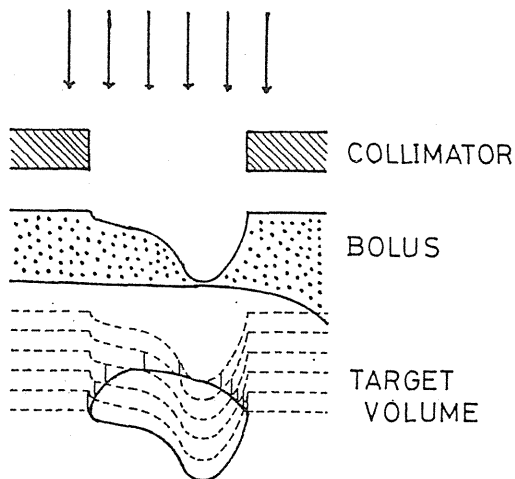


図6. ボラスをおいた時の陽子線の組織内通過の模式図。

全体の照射系を模式的に書くと、図7のようになる。この時、多重羽根コリメータを利用すれば3次元的に治療部位を照射することが可能である。

c. 重荷電粒子の場合

炭素、ネオン又はシリコンなどの重荷電粒子は、生物学的効果が大きく、線量を治療部位に集中できる放射線治療の線源として大きな期待がいだかれている。そこでこれ等の放射線に前節までに検討した3次元照射法の適用を考えてみる。

重荷電粒子線は、被照射物質の原子核との反応により、核分裂片を多数放出する。それらの核分裂片は、原子番号や質量数は入射粒子より小さく、親の核の速度とほとんど同じ速度で放出される。この核分裂片の依存により、深部線量分布は、陽子線あるいは α 粒子の場合と異なり、Bragg ピークの深部方向に Fragmentation tail と呼ばれている尾を引く。すなわち、式(9)において、 $r+ti$ が飛程より大きい領域では、 $Ki \cdot d(r+ti)$ は零にはならなくなり、陽子線の場合のように、同じ重ね合わせの比率列 $\{Ki\}$ を使って異なる巾の大 Bragg ピークを作ることとはできなくなる。

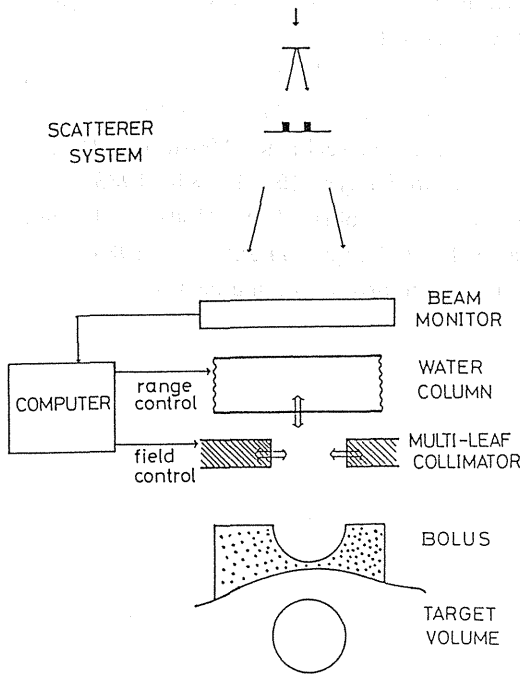


図7. 広いビームによる三次元照射のシステム。

重荷電粒子線の平均 LET の値は水中の深さによって異なり、入射面付近では小さく、Bragg ピーク付近では非常に大きくなる。そして Fragmentation tail は、質量の小さな荷電粒子による寄与であるから一般に LET は小さく、したがって RBE も小さい。そこで、RBE を考慮した Co 相当線量での深部線量分布を考えると、Bragg ピークはより鋭くなり、Fragmentation tail の存在による誤差は無視できる可能性がある。そこで、Ne 670 MeV/n の深部線量分布と LET 分布の実験結果 6) 及び半経験的な RBE-LET の関係式 7) を使って、3次元照射をシミュレートしてみた。図8に Ne670MeV/n の水中における深部線量分布を示す。図9はシリコン個体検出器で得られた、線量平均の LET である。Lyman の RBE-LET の半経験式を使って、Co 相当線量で考えた 12cm 中の拡大 Bragg ピークが平坦になるように、重ね合わせの {Ki} を使って、拡大 Bragg ピークの中が 10, 8, 6, 4cm の場合の Co 相当深部線量分布の計算を行った。図10にその結果を示す。

すべての拡大 Bragg ピークの線量値は、約90%以上の線量を与えており、この試算は生物学的データのあいまいさなども存在するが、広いビー

ムによる重粒子線の3次元照射法の可能性に非常に勇気づけられる結果が得られた。

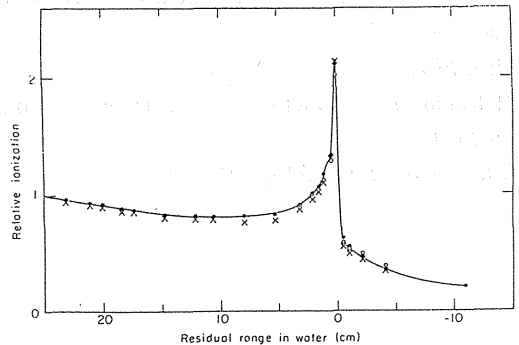


図8. Ne 670 MeV/n の深部線量分布。

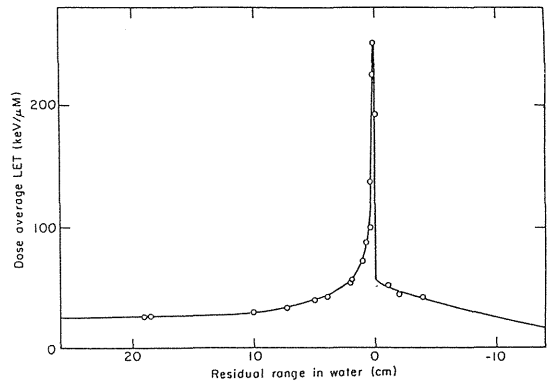


図9. Ne 670 MeV/n の線量平均 LET。

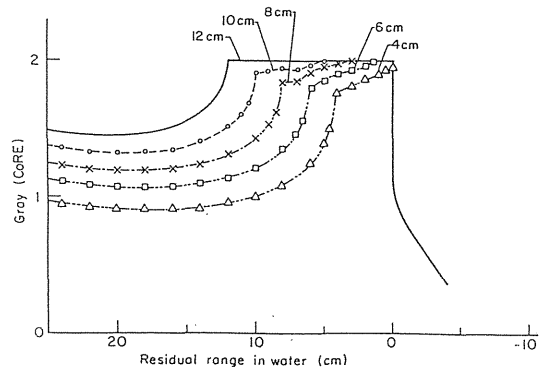


図10. Ne 670 MeV/n の三次元照射。統一的な重ね合わせの比率列を使って 12, 10, 8, 6, 4cm に Bragg ピークを拡大した場合の Co 相当深部線量分布。

参考文献

- 1) Kanai, T., Kawachi, K., Kumamoto, Y., Ogawa, H., Yamada, T., Matsuzawa, H. and Inada, T.
Med. Phys., **7**, 365–369, 1980.
- 2) Kanai, T., Kawachi, K., Matsuzawa, H. and Inada, T.
Nucl. Instr. Meth., **214**, 491, 1983.
- 3) Goitein, M., Chen, G.T.Y.; *Med. Phys.*, **10**, 831–840, 1983.
- 4) 金井達明, 河内清光, 松沢秀夫, 稲田哲雄: 日医放学会物理部会誌, 1 33–44, 1981.
- 5) Kanai, T., Kawachi, K., Matsuzawa, H. and Inada, T. *Med. Phys.*, **10**, 344–346, 1983.
- 6) Llacer, J., Tobias, C.A., Holley W.R. and Kanai, T., *Med. Phys.*, **11** 266–278, 1984.
- 7) J. Lyman, private communication.

放医研陽子線治療装置の開発

河内 清光 (物理研究部)
金井 達明 ")
松沢 秀夫 ")
中村 謙 (臨床研究部)
稲田 哲雄 (筑波大学)

Development of the NIRS Proton Therapy Facility

Kiyomitsu Kawachi, Tatsuaki Kanai, Hideo Matsuzawa,
Yuzuru Nakamura and Tetsuo Inada**

Division of Physics
Division of Clinical Research

** University of Tsukuba

As proton beam from the NIRS cyclotron is useful for superficial and short range tumor therapy, a new beam line system has been constructed in large irradiation room of cyclotron building exclusively for proton radiotherapy.

Though it has been very difficult to provide a uniform and desirable proton dose distribution over a large field of tumor, we have developed a epoch-making spot scanning method. The 10mm square spot beam of protons is digitally controlled by minicomputer and directed at any point in a radiation field by scanning magnets. This system has made it possible to achieve a radiation field of any irregular shape and intensi-

ty distribution, and to correct any fluctuation in the beam intensity.

In the practical application, the other devices such as range modulator, multi-leaf collimator, treatment cone and field illuminator are also necessary for proton radiotherapy facility. They are assembled in the treatment head at the end of the beam transport. After investigating the system characteristics, and confirming the safety, reliability and reproducibility of the proton radiotherapy facility, it has been used for the clinical trials since October 1979, and 25 patients were treated up to the end of March, 1984 with this facility.

1. 諸言

放医研サイクロトロンは、完成後、速中性子線治療の臨床試行に、また、ポジトロン放出核種生産による核医学診断に重要な役割を果たし、良好な成績を取めてきた。このサイクロトロンでは、さらに軟組織中で約 4 cm の飛程を持つ 70MeV

の陽子線を供給することも可能であり、頭頸部を主とした表在性の腫瘍治療に利用できる。しかし、そのためには陽子線の特徴である線量分布の局在性を活かせる治療装置の開発が必要になった。

陽子線治療に必要な照射技術に関しては、米国のバークレー、ボストン及びスウェーデンのウプサラなどで、それぞれ研究開発されてきた。^{1), 2)}

しかしながら、放医研サイクロtronを利用した場合の陽子線の飛程は短く、適応症例の範囲をせばめないためにも、その飛程を有効に利用することが必要であった。そこで、放医研サイクロtron棟の汎用照射室内に新しいビーム・ポートを設け、陽子線治療専用の照射室を設置した。この水平ビーム・ポートに陽子線の特徴を活かし、病巣に対し適格な照準照射の行える治療装置を開発設置したので、その機能と装置の性能について報告する。

2. 開発装置の概要とその機能

放医研における陽子線治療施設の特徴は、治療の際に必要な広い照射野の作り方にある。従来の一般的な照射野拡大法は、(1)電磁石による発散法、(2)散乱体法³⁾、(3)線型走査法²⁾などであった。(1)の場合は安定した照射野均一度は得られないし、(2)の場合は散乱体中のエネルギー損失を無視できず、飛程短縮による適応症例の減少につながるので好ましくない。(3)の場合は陽子ビームを走査する点では放医研と同じであるが、ビーム強度が時間的に変動する場合均一度が悪い、などの欠点があった。本装置では、垂直・水平偏向電磁石を並べて陽子ビームを走査するが、ビーム強度の変動を監視しながら偏向電磁石の励磁電源を電子計算機で制御するスポット・スキャンニング法を考案した。⁴⁾

以下に各装置毎の概要と機能について述べる。

a. 水平陽子線治療用ビーム・ポート

陽子線治療を主目的として設計、配置したビーム・ポートで、走査用垂直・水平偏向電磁石、スポット・ビーム形成のための2個のスリット・ボックス、高速ビーム・シャッター、ビーム強度を監視する3個の電離箱及び大小のビーム・ダクトなどが含まれる。各機器はそれぞれ以下に述べるような機能を持っている。

1) スリット・ボックス

1個のスリット・ボックスは上下、左右の組み合わせから成り、患者治療位置において1cm角のスポット・ビームにする。

2) 高速ビーム・シャッター

このビーム・シャッターは、遮蔽部の面積を小さくして、応答を早くすることを目的とし、照射線量の性度向上と異常時の安全性の確保に役立っている。

3) 走査用電磁石励磁電源

走査用電磁石励磁電源は、後述の電子計算機よりアナログ信号(0~+10V)を受け、これをリファレンス信号として、電磁石への出力電流を制御している。したがって、通常の長時間電流安定は勿論のこと、インダクタンス負荷(5mH)において高速度電流設定が要求される。

4) 走査用垂直・水平偏向電磁石

最大磁場を1000 Gaussと比較的小さくしたのは、繰り返し走査に対し、安定で、再現性の良い動作特製を確保するのに、ヒステリシスの小さい領域を選んだためである。

5) モニター電離箱

ビーム強度を監視するモニター電離箱は、このビーム・ポートに3個ある。第1はこのビーム・ポートの最上流にあって、入射するビーム強度を監視している。第2はビーム・ポート最終端より約10cm上流に設置されており、スリットで整形された後の、実際に照射するビーム強度を監視している。この電離箱は直径31cmの円形の有感領域を持ち、しかも、照射線量を決定するので、感度は全領域にわたって一様で安定でなければならない。第3はビーム・ポート最終端の、照射野外に設定してある。スポット・スキャンニングの場合、ビームの最初の到達点に指定してあり、ビーム・ポートの途中に異常があるか否かを検出するためである。これら、第1、第2、第3のモニター電離箱を以後、それぞれM1・M2・M3とする。

b. スポット・スキャンニング制御装置

前述のビーム・ポートの各機器は、小型電子計算機TOSBAC-40C(T-40C)により制御されており、両者の仲介役を果たしているのがビーム・コントロール・インターフェイス(BCI)である。本装置の概略ブロック図を図1に示し、システムの動作を順を追って以下に説明する。

1) まずT-40Cには、あらかじめ照射野を1cm角のスポットに分割し、照射する順に各スポットごとの線量と座標(X, Y)の値を編集して、格納しておく。

2) 70MeVに加速した陽子ビームは、調整後、治療用ビーム・ポートに入射すると、M1を通過してビーム強度が図1の(1)の条件を満足す

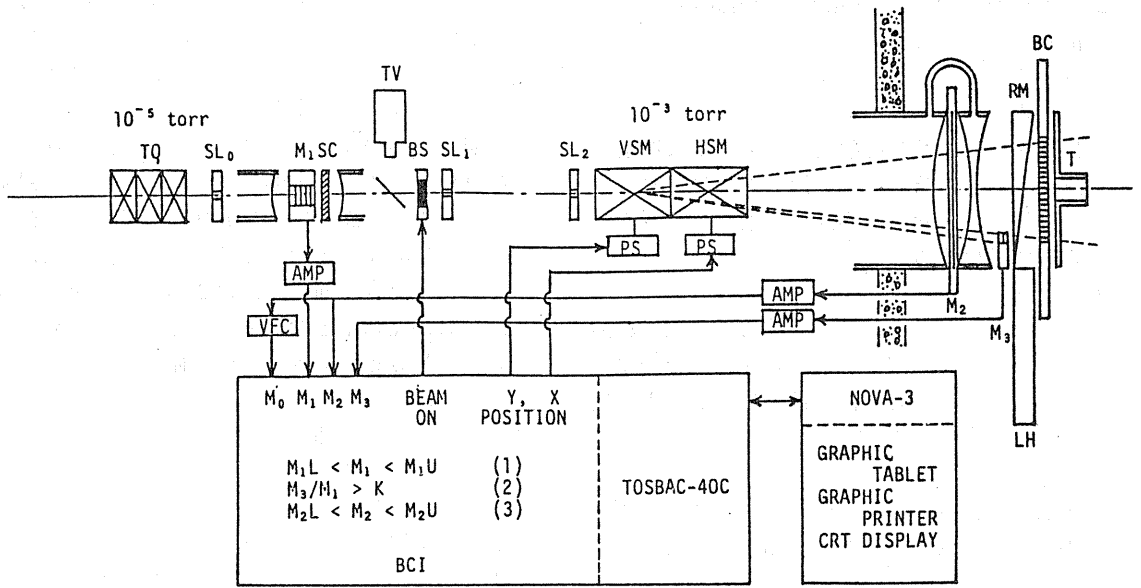


図1. スポット・スキャンニング装置の信号入出力概念図。

- る範囲内にあることを確認し、BCIは“シャッター開”の信号を出力する。
- 3) シャッターが開くと、スポットの位置の情報として $X=0$, $Y=0$ が与えられ、ビームは M_3 に当たる。これがスポット・スキャン開始の初期状態である。
 - 4) BCIは M_1 , M_3 の信号から図1の(2)の条件を満足するか否かを調べる。すなわち、この条件を満足しない場合には、シャッターが上がりきっていないとか、何らかの障害物があると考えられる。この条件が満足されると、照射野の第1点のビーム位置の情報を読み出し、照射が開始される。
 - 5) 照射中は陽子線の照射線量率に比例した M_2 のアナログ信号を周波数変換したパルスとして受信し、T-40Cに格納してある照射中のスポットの線量計数値から、1パルス検出ごとに差し引き、零になると次のスポットへ移動し、照射が行われる。
 - 6) 照射中は常に線量率が適当か否かを、 M_1 及び M_2 により監視し、ビーム強度があらかじめ設定された許容範囲内であれば、スキャンニングは照射終了まで継続される。途中で異常が発生した場合には、割込が発生し、スキャンニングを中断し、その時点までの進行

状況が Status として読み取られ、同時にビームはマスキングポイント M_3 の位置に避難させられ、“シャッター閉”の信号が出力される。

- 7) ビームを再調整する間に、残りの照射データは T-40C 内で再編集される。
- 8) ビームの調整が終了し、図1の(1)の条件が満足されれば再起動をかけ、中断時点以後のスキャンニングが、3)項より後の手順で繰り返される。

c. 陽子線治療照射装置⁵⁾

陽子線治療において、均一に照射野を拡大すると同時に、腫瘍厚に応じて深さ方向へも均一な線量を与えなければならない。また、実際の治療では他にも具備すべき機器があり、これらを治療室内に照射装置としてまとめた。照射装置に組み込まれた主な機器とその機能の概要を示す。

1) 飛程調整器 (Range modulator)

病巣厚を考慮した深さ方向の線量分布形成のために、扇状の亚克力板の層を作り、高速で回転させ、これを透過して入射する陽子のエネルギーを変動させ、病巣内に均一なピーク線量分布を形成させる。

2) 多重羽根絞り器 (multi-collimator)

散乱体法による照射を行う場合には、主コリメータとしての働きをする。

スポット・スキャンニング法による照射では、照射開始及び照射終了時の無駄な照射を避け、飛程調整器により照射野外に散乱された粒子を取り除き、実際の照射野の辺縁をさらに明確にする。

3) アプリケータ

スポット・スキャンニング法による陽子線照射野の場合に、円形の照射野を作るためにも必要であり、さらに、患部の位置設定と固定にも重要な働きをする。

4) 位置きめ用光源

患者の位置きめと照射野確認のための光源は、半透過型反射鏡とレンズを組合わせた広い平行光線及びビーム中心軸を模擬するレーザー光線から成る。

3. 結果と考察

前述の各装置の調整と、特性に関する試験結果について、以下に報告する。

a. 励磁電源の応答速度

電子計算機によるスキャンニング・マグネットを制御する場合、その応答速度はほぼ励磁電源の応答速度によって決まる。したがって、本装置走査電磁石の励磁電源に改良を加えた結果、スポットビームの移動速度は、患者照射位置において約 1 cm/msec となり、高速度電流設定の目的はほぼ満足された。

b. 照射野の平坦試験

スポット・スキャンニング法による照射の最大の特徴は、かなり広い照射野にわたって均一な線量を与えることである。18cm×18cmの照射野に対するビームプロファイルをフィルムによ

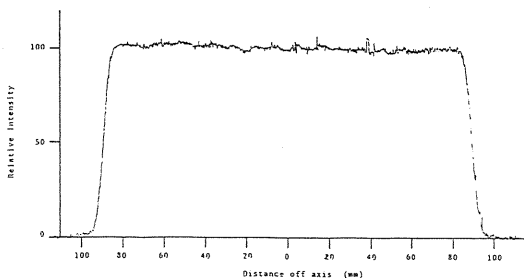


図2. 照射野 (18×18cm²) の平坦度。

り調べた。その結果を図2に示す。照射野内の線量分布の平坦度は±2%の範囲内にあった。

一方、このスポット・スキャンニング法では、何らかの異常が検出されるとスポット・ビームは照射野外のマスキングポイントへ移され、再起動により照射が再開される。その場合に観測される線量の誤差は、100 (Gy・min⁻¹) の線量率で-1.5radが検出される。この値は一般に治療を行う場合と同様に、以上の照射量を考えれば、0.75%以下となって、治療を行うために必要な線量分布の均等度は充分確保されていることがわかる。

c. 等線量分布均曲線

線量分布の均一度は、ビームに垂直な平面のみならず、ビーム軸に平行な深部線量分布も目的の病巣厚にわたって均一でなければならない。本装置では、病巣厚に応じて飛程調整器を取り換えることにしているが、病巣部に相当するメサ・ピーク (mesapeak) の部分で線量の変動は±3%の範囲内であった。

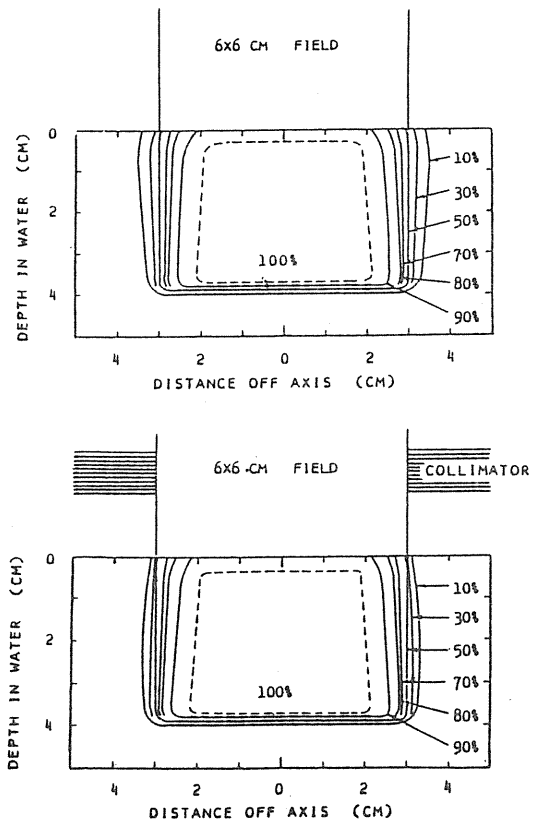


図3. 陽子線の等線量分布図。

図3には、6 cm×6 cmの照射野をスポット・スキャンニング法で照射し、水ファントム中で約3.6cmの深さにわたって、均等な線量部分を作る飛程調整器を使った場合の等線量分布曲線を示す。図3(a)はスポット・スキャンニングのみでコリメータは使用していない。図3(b)はコリメータ(多重羽根絞)も使用した場合を示している。照射野内の線量分布に両者の違いはないが、(b)では照射野辺縁の切れが鋭くなっている。飛程調整器が照射位置よりも20cm上流にあるため、散乱によりかなりビームが広

がることを示している。したがって、多重羽根絞りは、厚い飛程調整器を使用した場合、特に顕著になる照射野外への散乱線を取り除くために有効な働きをすることが確認された。

d. 不均等照射

スポット・スキャンニング法による照射では均一な照射野を作るだけでなく、不整形でしかも不均等な照射野であっても正確に、1回の照射で達成できる。図4に打ち抜き照射を含む不均等照射野例を示す。

474—(50)

A TYPICAL EXAMPLE OF SPOT SCANNING

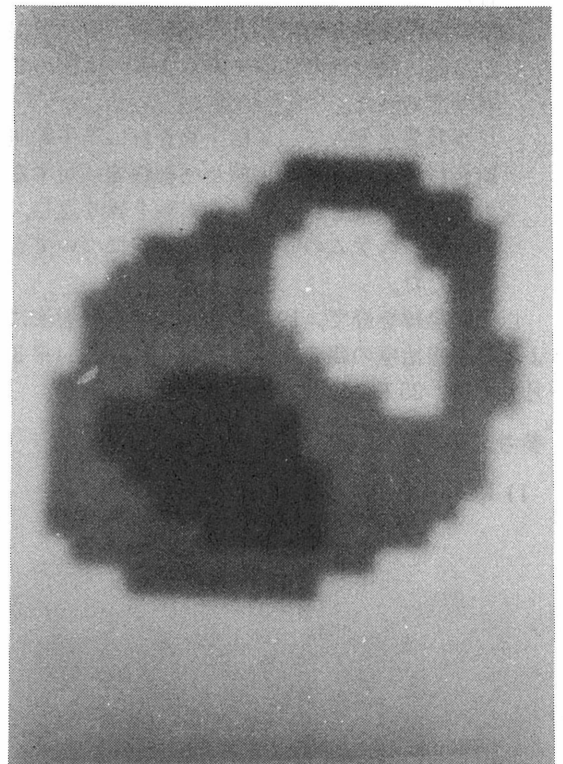
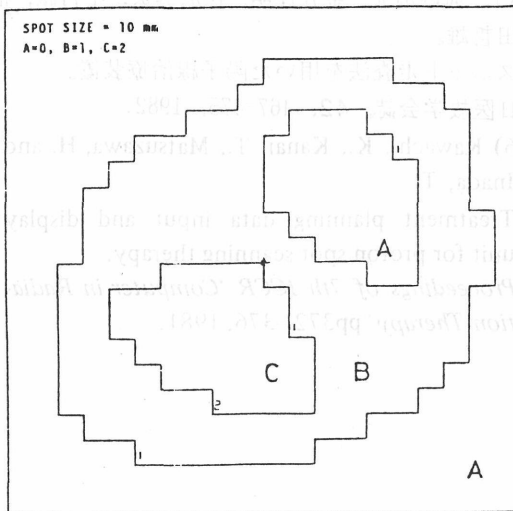


図4. 不整形照射例。

- 1) 図4(a)は計画照射野の入力図で、Aの線量は0であり、Bに囲まれた部分は打ち抜き照射となる。
- 2) 図4(b)は上記の制御によりスポット・スキャンが行われた結果を示している。打ち抜き部分は、この照射で1%以下の線量であり、線量率を落とすか、または照射線量を高くすれば(実際の治療線量は、フィルムを照射した場合の5倍以上である。)さらに、この割合

は改善される。この結果にしめされるごとく、どのような不整形、不均等照射も計画通り正確に実行されることがわかった。また、このような照射に対するスポット・データの編集及びT-40Cへの入力は煩雑であったが、NOVA-3を主体にした照射野入力表示装置⁶⁾を開発した。その結果入力データの誤りがなくなり、照射の精度及び再現性も極めて信頼度の高いものとなった。

4. 結 論

スポット・スキャンニング法による陽子線治療装置は全て順調に作動し、満足すべき試験結果が得られた。すなわち、

(1) スポット・ビームの走査速度：1 (cm/msec)

(2) 病巣線量の平坦度：

イ) ビーム軸に垂直な面に対し、 $\pm 2\%$ 以内。

ロ) 深部方向に対し、 $\pm 3\%$ 以内。

(3) 異常発生時の線量変化：

約 -2 cGy。(ビーム中心近傍で発生した場合)

(4) 厚い飛程調整器の用いられる場合、多重羽根絞り器は照射野の外縁を鋭くするのに極めて有効であった。

本装置を使って、各種生物資料に陽子線照射を行い、陽子線の生態及び細胞等に対する生物学的反応を調べる基本実験を繰り返し、同時にシステムの安全性と信頼性についても確認した。

以上の経緯を経て、1979年10月より本照射法による陽子線治療の臨床試行が開始され、1984年3月までに、25人の患者が治療された。

参考文献

1) Koehler, A.M. and Preston, W.M.

Protons in Radiation Therapy.
Radiology, **104**, 191-195, 1972.

2) Larsson, B.

Pre-Therapeutic Physical Experiments with High Energy Protons.

Brit. J. Radiol., **34**, 143-151, 1961.

3) Koehler, A.M., Schneider, R.J. and Sisterson, J. M.

Flattening of protons dose distributions for large-field radiotherapy.

Med. Phys., **4**, 297-301, 1977.

4) Kanai, T., Kawachi, K., Kumamoto, H., Ogawa, H., Yamada, T., Matsuzawa, H. and Inada T.

Spot Scanning system for protons therapy.

Med. Phys., **7**, 365-369, 1980.

5) 河内清光, 金井達明, 松沢秀夫, 中村讓, 稲田哲雄。

スポット走査法を用いた陽子線治療装置。

日医放学会誌, **42**, 467-475, 1982.

6) Kawachi, K., Kanai, T., Matsuzawa, H. and Inada, T.

Treatment planning data input and display unit for proton spot scanning therapy.

Proceedings of 7th ICCR 'Computer in Radiation Therapy' pp372-376, 1981.

II 粒子加速器によるラジオアイソトープ 生産およびその医学利用に関する研究

加速器生産核種による標識薬剤の合成と その実用化に関する研究（総括）

山崎統四郎（臨床研究部）

総括

RI 薬剤開発グループとしては「加速器の医学利用に関する特別研究」の一貫として、以下の重点項目を設定し、研究開発を進めてきた。

1), RI 薬剤の臨床利用の為に安定した供給体制の確立（自動合成装置の開発）

2), 新しい標識合成反応, および標識技術の開発

2), 新しいトレーサー法および RI 薬剤の開発
小型粒子加速器により生産される RI は ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F 等その物理半減期がきわめて短いため、大量の RI を用いて標識合成し、かつ人体に投与しても安全な剤型に短時間で調整しなければならない。従って合成に伴う諸工程は遠隔化ないし、自動化にする必要があるし、自動化に際しては最終製剤の品質の再現性に充分留意しなければならない。そこで現在の所最も臨床的有用性が高いと考えられている、 ^{52}Fe -製剤, ^{13}N -アンモニア注射液, ^{13}N -グルタミン酸注射液, ^{18}F -フルオロデオキシグルコース (^{18}F FDG) について、その自動合成装置の試作研究を進め、それぞれ安定した RI 製剤の臨床供給が可能となった。これら自動合成装置の開発に際しては、特に操作の簡便性、再現性に重点をおき、また各自動合成を一括して制御しうる集中制御法の開発も併せて進めた。

前述したようにこれらの RI の半減期は短かいので、標識合成に用い得る反応経路はきわめて限られているのが現状である。特に ^{18}F や ^{13}N については、生物学的には重要な同位元素であるにもかかわらず、そのトレーサーとしての利用は標識合成的な制約が大きいためにあまり進んでいない。我々はこの2つの核種の新しい標識合成反応の開発を重点的に進め、(1)クラウン-エーテル法を用いた ^{18}F の置換反応による合成反応を開発し、 ^{18}F -プリン, ^{18}F -プリンボンド, ^{18}F -ベンジルプリンを開発した。また(2)アンモノリス法によ

る ^{13}N の迅速合成法により、 ^{13}N -アデノシン, ^{13}N -ニコチン酸, ^{13}N -PEA を合成した。これらの新しい標識化合物について、その体内分布を詳細に検討した結果、 ^{18}F -ベンジルプリンが脳に極めて高い放射能の集積を認め、かつ長時間脳内に放射能が保持される事が判明した。このトレーサーの集積機序はきわめて興味あるもので、その高い脂溶性の為に血液-脳関門を容易に通過し、脳内の酸素で急激に加水分解され ^{18}F -イオンを生成する。この ^{18}F -イオンがその電荷の為に脳内にトラップされている事が判明した。このような代謝変換型トレーサーは、いろいろな応用が可能であり、 ^{18}F -ベンジルプリンを始めとする6-ハロベンジルプリン類を用いて、脳からのアニオンの排泄に関する研究が現在進められている。一方このようなトレーサーをうまくデザインする事により、従来の方法では不可能であった、脳内の酵素活性を測定する事が理論的には可能である。我々はこの新しいトレーサー法について理論的解析を行い、その結果に基づいて、ドラッグデザインを行った結果、 ^{11}C -ジメチルフェネチルアミンが特異的に脳内の MAO-B 活性を測定し得る事を見出した。

また将来のポジトロントレーサー法の重要なターゲットとして、レセプター活性のインビボ評価法についての情報収集、理論解析を集中的に進め、ベンゾジアゼピンレセプターを測定する方法の開発に着手した。それに伴い、高比放射能リガンドの標識合成技術の開発に関する予備的検討を同時に進行させ、高比放射能ヨウ化メチル (^{11}C) 自動合成装置の基本設計を完了させた。

以上のように新しいトレーサーのドラッグデザイン、標識技術の開発、体内挙動の評価法の開発、製剤化技術の確立等、一貫した開発研究を進めた結果、かなり成果が得られ、将来へ向けての展望が開けた。

脳内 MAO-B 活性評価の為のポジトロン
トレーサーの開発：その理論的解析と ^{11}C
—ジメチルフェネチルアミンの評価

井上 修, 福田 信男,
山崎 統四郎 (臨床研究部)
鈴木 和年 (サイクロトロン管理課)
富永 俊義 (東京大学薬学部)

**Development of Positron Tracer for in vivo
Estimation of Brain MAO-B
Activity: Theoretical Consideration of
Metabolic-trapping Tracers and Evaluation
of ^{11}C -N,N Dimethylphenylethylamine**

Osamu Inoue, Toshiyoshi Tominaga, Nobuo Fukuda,
Kazutoshi Suzuki and Toshiro Yamasaki

Division of Clinical Research,

In order to develop a suitable radiotracer for the estimation of brain enzyme activity, we performed a theoretical consideration about a principle of metabolic-trapping tracer method using a simplified model. Both the specificity and the measurable range of enzyme activity of this method were found to be much dependent upon the enzymatic properties of substrate-tracer. The measurable range of brain enzyme activity was found to be from zero to the maximum value which was dependent upon two factors; the elimination rate of substrate-tracer from the brain (K_{el}) and the V_{max}/K_m value of substrate. The detectable range of changes in enzyme

activity can be made wider by using another substrate as a tracer which has a lower V_{max}/K_m value or larger K_{el} value. The specificity can be also favorably designed by selection of substrate with various enzymatic or physicochemical properties as a tracer. N, N-dimethylphenylethylamine (DMPEA) was selected as a substrate-tracer for the estimation of brain MAO-B activity. Very high accumulation of radioactivity into mouse brain at 1 min after intravenous injection of ^{11}C -DMPEA, and a long-term retention of radioactivity in the brain were observed. ^{11}C -DMPEA seemed to be metabolized to ^{11}C -dimethylamine by brain MAO, and be trapped by

the blood-brain barrier. When various dosage of 1-deprenyl (a specific MAO-B inhibitor) were pretreated, brain radioactivity at 1 hr after injection of ^{11}C -DMPEA significantly decreased in a dosage (1-deprenyl)-dependent way, while pretreatment with clorgyline (a specific MAO-A inhibitor) had no effect. This decrease in radioactivity might be due to the decrease of the production rate of labeled metabolite (^{11}C -

dimethylamine) in the brain. The relationship between the radioactivity remaining at 1 hr after injection and MAO-B activity remaining in the brain was quite parallel. ^{11}C -DMPEA seems to be a specific radiotracer for the external detection of alterations in MAO-B activity in the brain with a fair sensitivity.

Key words: Metabolic-trapping, Brain, MAO-B Positron tracer.

[始めに]

モノアミン酸化酵素 (MAO) はその基質特異性と阻害剤感受性により A 型及び B 型に区別されており、脳内における分布や機能がそれぞれ異なっているといわれている⁽¹⁾。分裂病、うつ病、アルコール中毒等においては MAO 活性の異常があると推定されているが、現在の所直接検証する方法がない。Invivo における脳内の functional な MAO 活性は、単に MAO の量のみならず、内在性の阻害因子との相互作用により、動的に変動している事が予想される。従ってポジトロントレーサーにより、Invivo での functional な MAO 活性を測定する事は、病態の把握のみならず、脳の機能における MAO の意味を明らかにする上で大きな意義があると考えられる。著者等はメタボリックトラッピングの原理を応用する事によって脳内酵素活性をインビボで評価出来るのではないかと考えた。今回このようなメタボリックトラッピングトレーサーを開発する上で問題となる点について簡単なモデル系を用いて理論的考察を行い、その結果に基づいて脳内 MAO-B 活性を特異的に評価し得るトレーサーをデザインし、 ^{11}C 標識 N, N ジメチルフェネチルアミンについて検討した。

(1) メタボリックトラッピングトレーサーを用いる脳内活性評価法の開発に関する理論的考察 1. メタボリックトラッピングトレーサー法の原理

この方法の原理を図-1, A, B, に示す。

すなわち、血液-脳関門を通過し易く、脳内で特定の酵素によって生成される代謝物が脳内にトラップされ、かつ未来変化体の基質そのものの脳からの排泄が速いような基質をトレーサーとして

用いると、酵素活性の程度に応じて図 1-B に示すように脳内放射能の経時変化は異なってくる。

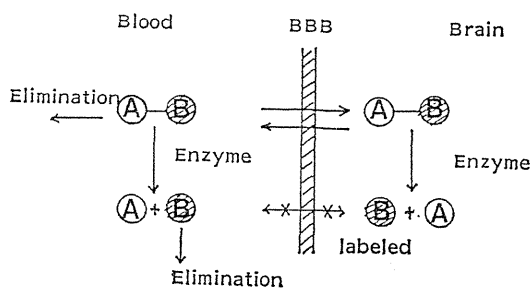


Fig. 1-A Metabolic-trapping radiotracer.

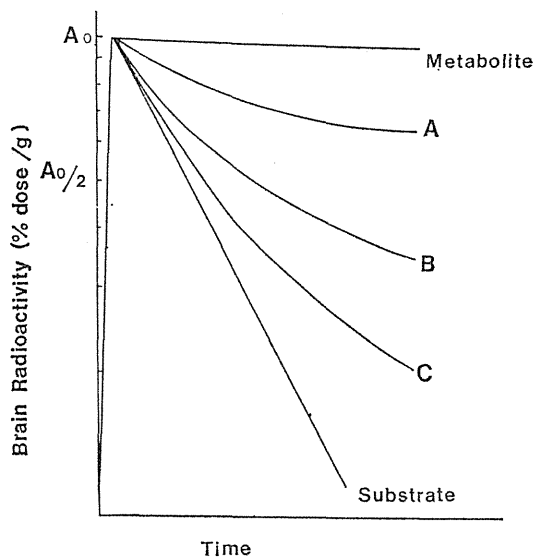


Fig. 1-B Radioactivity [curve in the brain under various degree of enzyme activity.

図-1 A, B
メタボリックトラッピング法の原理

従って放射能を測定する事により逆に酵素活性が推定される。このような目的のためには、トレーサーは以下の条件を満たす必要がある。

- 1) 脳への移行性が高い事
- 2) 脳内での代謝がその酵素に対する特異性を有し、代謝物が長時間脳内に停まる事
- 3) 未変化体の脳からの排泄が速い事

またこの方法においては、どの程度の酵素活性の変動範囲が測定できるかという点も大きい問題点である。そこで上記の項目につき解析し、基質として用いるトレーサーの酵素化学的性質によって、測定範囲および感度がどのように変わるかという点に関しても、理論的解析を行った。

2. 酵素活性の測定範囲および感度

このようなメタボリックトラッピングトレーサー法により、検出できる酵素活性の変動範囲はどの程度であるかについて簡単なモデル系を用いて算出してみた。このモデル系においては以下の仮定を行った。

- 1) 基質トレーサーは初回通過のみで脳内に移行し、2回目以後の血流では脳に移行しない (A_0 , 初期脳放射量)。
- 2) トレーサーは脳内で酵素により代謝され、代謝物は完全に脳内にトラップされる ($T_{1/2} = \infty$)。一方未変化体の基質トレーサー自体は一次反応式に従って脳組織から排泄される。
- 3) 内在性基質の存在は無視する。

脳内の総放射能 (AT) は未変化体の基質放射能 A_s と代謝物放射能 A_m の総和である。(各放射能は物理的半減期補正を行ったものとする。

$$AT = A_s + A_m \quad \dots\dots\dots(1)$$

(1) 各成分の経時的变化は次式ようになる。

$$\frac{dA_s}{dt} = -(K + KeI)A_s \quad \dots\dots\dots(2)$$

$$\frac{dA_m}{dt} = K \cdot A_s \quad \dots\dots\dots(3)$$

ここで

$$K: \text{酵素反応速度定数} = \frac{V_{ma} \times}{K_m} = \frac{K_2 [E]}{K_m}$$

KeI : 基質の排泄速度定数

(2), (3)を積分すると

$$A_s(t) = A_0 e^{-(K + KeI)t} \quad \dots\dots\dots(4)$$

$$A_m(t) = \frac{K}{K + KeI} A_0 [1 - e^{-(K + KeI)t}] \quad \dots\dots\dots(5)$$

十分に時間が経過した後には脳内放射能は代謝物の放射能と等しくなる。

$$A_t(\infty) = A_m(\infty) = \frac{K}{K + KeI} \cdot A_0 \quad \dots\dots\dots(6)$$

従って脳内放射能の消失曲線は $A_m(\infty) = K \cdot A / (K + KeI)$ の値に収束するような曲線となる。今 $A_m(\infty)$ の初期放射能 A_0 に対する比を d とすると

$$a = \frac{A_m(\infty)}{A_0} = \frac{K}{K + KeI} \quad \dots\dots\dots(7)$$

ここで KeI すなわち基質の脳からの排泄速度定数が大きい場合について、 d と酵素反応速度定数 K との関係を図一(2)に示す。

図一(2)から明らかかなように d の値は酵素反応速度定数 K が大きくなるに従って1に近づく。すなわち脳内へ移行したトレーサーの殆んどが代謝物に変換されてしまい脳内放射能は減少しない事を意味している。検出装置その他の性能からみて、外部計測により有意差を判定でき得る領域は $a = 0$ すなわち、酵素活性が0の領域から $a = Z$ に至る範囲になる。基質の脳からの排泄速度定数 KeI 大きい程、測定可能な K の領域は広げる事が判る。

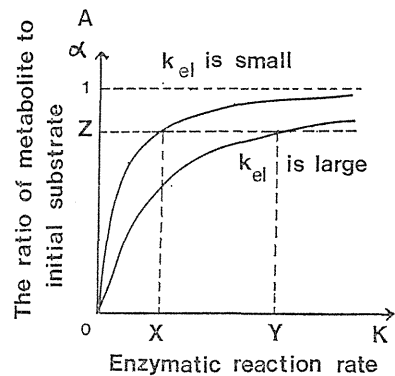


図-2 α と、酵素反応速度 (K) との関係

aの曲線の変化はKが小さい程大きくなり感度が良くなる事を示してゐる。従つて脳内の酵素反応速度定数Kが小さい程、つまり活性が小さい酵素程鋭敏にその変化を検出できる事が判る。逆にKの値が非常に大きいと、酵素活性の変動に伴うaの変化は僅かであり、大きな活性変動が起きていない限り外部測定によりその変化を検出する事は不可能である。この事を利用する事によって、Kが非常に大きい基質トレーサーを用いる事によって酵素の局在分布の抽出がインビボでできる事を示している。前述したように酵素反応速度定数KはK₂とK_mによって定まり、酵素濃度(E)に比例する。同一酵素濃度においてはK₂はV_{max}に比例する事から、化学修飾によりV_{max}/K_mの値を変える事によって、測定できる酵素濃度の変化は任意に選択できる事が判る。(II) N-メチル標識 (11C) ジメチルフェネチルアミンの評価とその応用

以上の考察結果に基づいて、モノアミン酸酵素(MAO)を対象としてN-メチル標識芳香族アミン類についてそのトレーサーとしての性質の評価を行つて来た(2, 3)。いろいろな基質の酵素化学的性質を比較検討して結果N,Nジメチルフェネチルアミン(DMPEA)がMAO-Bに対する特異性、測定範囲共に最も適していると予想されたので、11C標識化および体内分布について検討した。

1. 方法

N-メチル(11C)DMPEAは14N(p,a)11C反応により生成した11CO₂から11Cヨウ化メチルを合成し、N-メチルフェネチルアミンとNaOH存在下50°Cで5分間反応させ、反応液をTLCにて精製し、クロロホルムにて抽出した後、生理食塩水とした。

11C-DMPEA 約10 μ Ci(0.2ml)をC3H(11週令,♂)マウスに一群3匹静注し、投与後、1分、30分、60分における体内分布を臓器摘出法にて求めた。予め、1-deprenyl(0, 0.01, 0.1, 1, 10mg/kg i.v.)またはclorgyline(0, 10mg/kg i.v.)を前投与し脳の各MAO活性を種々の程度に阻害したマウスに11C-DMPEA 約10 μ Ci(0.2ml)を静注し、静注後1時間の脳における放射能を比較検討した。阻害実験における脳内の各残存MAO活性は、14C-セロトニン(0.1mM)および14C-フェネチルアミン(0.01mM)を基質と

してラジオメトリックな方法で求めた(4)。

2. 結果

11C-DMPEAは11Cヨウ化メチルとの一段階反応で5分間の反応で30%以上の収率で標識可能であった。マウスにおける体内分布の結果を表-1に示すが、11C-DMPEAは投与後1分間で既に脳への高い移行を認め、以後比較的長く脳内に停まった。一方血中放射能は脳の放射能と比較すると非常に低くかつ速やかに減少した。図-3に11C-DMPEAの静注後約1時間の脳放射能に及ぼすMAO阻害の影響を示す。1-deprenylによる前処理でMAO-Bを特異的に阻害した場合には用量依存的にきわめて感度よく脳放射能は著明に減少したが、clorgyline処理によりMAO-Aを阻害してもControlとほぼ同等の脳放射能が残存した。1-deprenyl阻害下における残存MAO活性と、投与1hr後の脳放射能との関係を図-4に示すが、11C-DMPEAは非常に広範囲のMAO-B活性の変化を検出し得る事が判る。

なお、1-deprenyl, clorgyline共に10mg/Kgの前処理においては、14C-DMPEAの投与30秒後における脳への移行にはcontrol群と有意差を認めなかった。

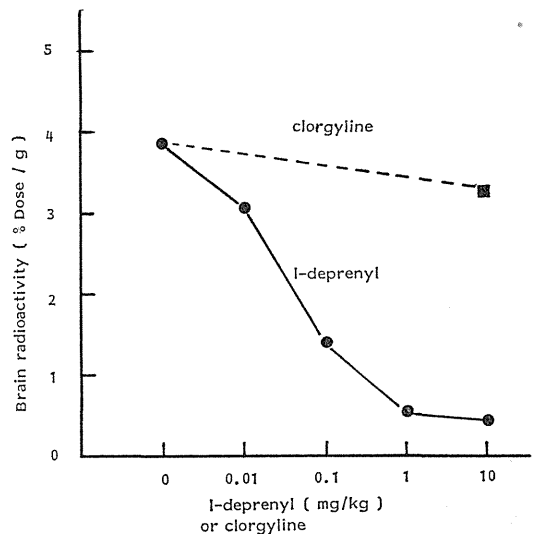


Fig. 3 Effect of MAO inhibition on the brain radioactivity at 60 min after injection of C-11 labeled DMPEA.

3. 考 察

DMPEA は脂溶性が高い為脳への移行が非常に速く、投与後1分で約9%dose/gと最も高い放射能を認めた。脳の放射能と比較すると血中の放射能はかなり低い事と併せ考えると、ほとんど One-pass で移行した ^{11}C -DMPEA によるものが大部分であると考えられる。この事は血中からの再還流による影響を殆ど除外できるという点からみて非常に利点である。1-deprenylで脳内のMAO-Bを特異的に阻害すると、deprenylの用量依存的に投与1時間後の脳放射能は減少していた。一方 deprenyl を10mg/kgの用量で前処理しても投与1分後の脳放射能には control 群との間に有意差を認めなかった事からこの放射能の減少は ^{11}C -DMPEAの脳の移行を妨げている事によるものではない。 ^{14}C -N-メチルフェネチルアミンは脳に移行したのちMAOにより代謝され ^{14}C -メチルアミンに変換され脳内にトラップされる事が、既に判明している(2)。従って同様にMAOの基質である ^{11}C -DMPEAもcontrol群のマウスにおける脳内のMAOにより極性物質である ^{11}C -ジメチルアミンに変換されて、脳内にトラップされている事が容易に推察される。

pargyline (100mg/kg ip) で脳内のMAOを完全に阻害した条件下においては、 ^{14}C -DMPEAはきわめて速く移行した後再び非常に速く脳から

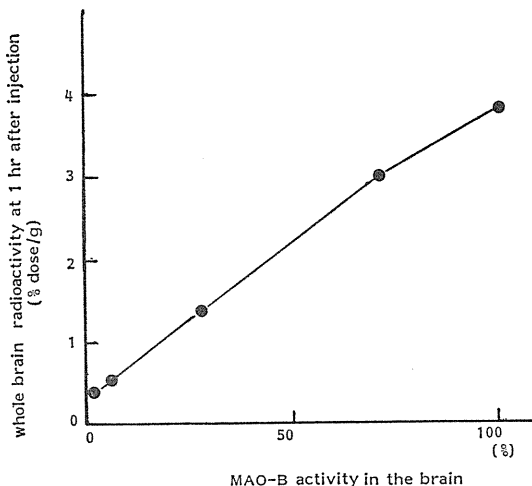


Fig. Relation between brain radioactivity at 1 hr after injection of ^{11}C -DMPEA and brain MAO-B activity.

Table 1 Organ distribution of ^{11}C -DMPEA in mice
% Dose/g organ

Organ	Time after administration (min)		
	1	30	60
Blood	3.32±1.47	0.52±0.14	0.13±0.04
Liver	2.93±0.21	1.95±0.18	0.85±0.29
Kidney	9.55±1.76	9.62±3.90	8.65±5.46
Lung	8.77±0.69	2.02±0.54	0.54±0.06
Heart	5.89±1.83	0.97±0.21	0.15±0.03
Muscle	2.55±0.34	1.39±0.48	0.45±0.32
Brain	9.45±2.10	4.72±0.27	3.81±0.07

Three mice in each group; average±1 s.d.

排泄される事が判っている。従って、1-deprenyl 前処理による投与1時間後の脳放射能の著明な減少は主に脳内で生成される ^{11}C -ジメチルアミンの量に依存すると考えられる。clorgyによりMAO-Aを特異的に阻害しても、脳の放射能すなわち脳内で生成される ^{11}C -ジメチルアミンの量は、control群と比較して大きな減少を認めなかった。このことは ^{11}C -ジメチルアミンの量は、control群と比較して大きな減少を認めなかった。このことは ^{11}C -DMPEAが主にMAO-Bの活性の変化にのみ特異的に反応して脳の放射能の経時変化に変化が起こることを示している。すなわち脳内MAO-B変動を外部計測によりとらえ得る特異的なトレーサーであるといえよう。

4. 結 論

- ^{11}C -DMPEAは脳のMAO-Bの変動を特異的に検出し得るトレーサーとして有用であった。
- このようなトレーサーの開発には、簡単なモデル系を用いた理論的考察が非常に有用であった。

参考文献

- Neff NH, Yang HYT
Another look at the monoamine oxidases and the monoamine oxidase inhibitor drugs. *Life Sci*, 14, 2061-2074, 1974
- Inoue O A new metabolically trapped agent by brain monoamine oxidase: N-methyl labeled (^{14}C) N-methylphenylethylamine (^{14}C -MPFA). *Eur J Nucl Med* 8, 385-388, 1983.
- 井上 修, 富永俊義, 山崎統四郎, 他: 脳内MAO活性の *In vivo* 測定を目的としたラジオトレーサー基質の比較検討, 神経化学, 22225-227,

1983.

4) Fowler CJ, Ekstedt B, Egashira, et al: The interaction between human platelet mono-

amine oxidase, its monoamine substrates and oxygen. *Biochem Pharmacol* **28**, 3063–3068, 1979.

アンモノリシスによる ^{13}N -標識合成法の開発と応用

入江 俊章, 井上 修, 山崎統四郎 (臨床研究部)
鈴木 和年 (サイクロトロン管理課)
富永 俊義 (東京大学薬学部)

Labeling of ^{13}N -Adenosine, Nicotinamide and P-phenylethylamine by Ammonolysis

Toshiaki Irie, Osamu Inoue, Kazutoshi Suzuki*,
Toshiyoshi Tominaga** and Toshiro Yamasaki
Division of Clinical Research

*Section of Cyclotron, Division of Technical Services

**Tokyo University

The labeling of adenosine and nicotinamide with nitrogen-13, a short-lived positron emitter, was tried by ammonolysis of 6-halogenated ribofuranosylpurine and nicotinic acid chloride in aqueous N-13 ammonia solution. From examination of the labeling condition, it was found that adenosine and nicotinamide could be labelled with N-13 in an amino or amidegroup by a short-time reaction. The radiochemical yields were about 20% for adenosine and 28% for nicotinamide. The labeling was possible in a non-carrier-added state.

Nitrogen-13-labelled β -phenethylamine (^{13}N -PEA) was synthesized by Hofmann rearrangement of ^{13}N -phenylpropionamide prepared from phenylpropionyl chloride and aqueous ^{13}N -ammonia solution. The reaction proceeded rapidly with a fairly good yield. Nitrogen-13 PEA was isolated using preparative thin-layer chromatography, and organ distribution in mice was studied preliminarily. After intravenous administration of ^{13}N -PEA, high accumulation and long-term retention of the radioactivity were observed in the brain and the heart.

1. 緒言

窒素 (N) は、炭素 (C)、水素 (H) と並ぶ重要な生体構成元素の一つであるが、その陽電子放出核種である ^{13}N の標識化合物の研究は ^{11}C と比較すると非常に少なく、 ^{13}N -アンモニア (文献) や ^{13}N -グルタミン酸 (文献 2) 等の報告がみられるに過ぎない。この理由としては (1) ^{13}N の物理的半減期が 10 分と非常に短い事 (2) 有用な化学的合成の反応経路が限定される事が挙げられる。しかしながら生体内においては、核酸、アミノ酸、ア

ミン等 重要な含窒素生理活性物質が多数存在し、その代謝や動態を InVivo で測定する事は重要な意味をもつと考えられる。また同一化合物をトレーサーとして用いる場合においても、 ^{11}C 標識と ^{13}N 標識とを併用する事によって、体内での代謝過程に関するより詳細な情報がとれる事が期待される。 ^{13}N -アンモニア水は、非常に簡便な方法で大量に調整が可能であるので、各種標識化合物のプレカーサーとして有用であると考え、アデノシン、ニコチンアミド、フェネチルアミンについて標識合成および予備的な体内分布の検討を

行った。

2. 実験方法

^{13}N アンモニア水 ($^{13}\text{N}-\text{NH}_3$) は、鈴木等の方法(1)に従い ^{16}O (p,n) ^{13}N -化合物を、デバルタ合金または塩化チタンで還元して製した。 ^{13}N -アデノシンと ^{13}N -ニコチンアミドについては、それぞれ 6-ハロゲノ (F または Cl) プリンリポシド、ニコチン酸クロライドを基質とし、適当な塩基の存在下 ^{13}N -アンモニア水と反応させ、生成物を薄層クロマトグラフ法または高速液体クロマトグラフにて分析し、基質濃度、反応時間、温度、塩基濃度、キャリアアンモニア濃度等の標識条件と標識収率との関係を探った。最適条件下で、 ^{13}N -アデノシンおよび ^{13}N -ニコチンアミドを合成し、単離精製を試みた、 ^{13}N -フェネチルアミン (PEA) は、第1段階として、フェニルプロピオンイルクロライドと ^{13}N -アンモニア水とを反応させて ^{13}N -アミドを合成し次に Hofmann 転位反応により標識化を行い更に溶媒抽出による単離法の検討を行った。 ^{13}N -ニコチンアミドおよび ^{13}N -PEA については、単離後 TLC にて放射化学的純度を確認した上で、マウス (C 3 H, ♂) に投与し経時的な体内分布をもとめた。また ^{14}C -PEA を用いて標的臓器への集積機序について若干の検討を加えた。

3. 結果

3-1) 標識合成について

図-1)に ^{13}N -アデノシンならびに ^{13}N -ニコチンアミドのまた図-2)に ^{13}N -PEA の標識合成

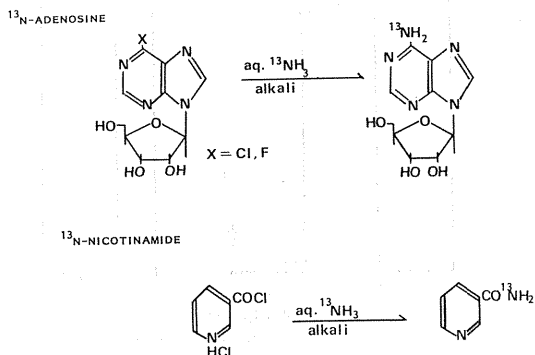


図-1 ^{13}N -アデノシン、ニコチンアミドの標識合成法

の反応経路を示す。 ^{13}N -アンモニア水をプレカーサーとした標識合成反応には、基質の種類および濃度、キャリアアンモニア濃度等が大きく影響した。表-(1)に、 ^{13}N -アデノシンの標識収率と塩基量との関係をまた、表-(2)に ^{13}N -ニコチンアミドに対する同様の標識結果をまた図-3に反応濃度と反応時間の影響を示した。 ^{13}N -PEA については、第1段階の酸アミドの標識合成は non-carrier-added の状態でも50%以上の高い収率で行えるが、第二段階において、基質と次亜臭素酸ナトリウムとの量比が最終収率に大きく影響する事が判明した(表-③)。 ^{13}N -アデノシンは 6-F-プリンリポシドを基質とした時、最適条件下では24%の収率で得られ、Porapak-

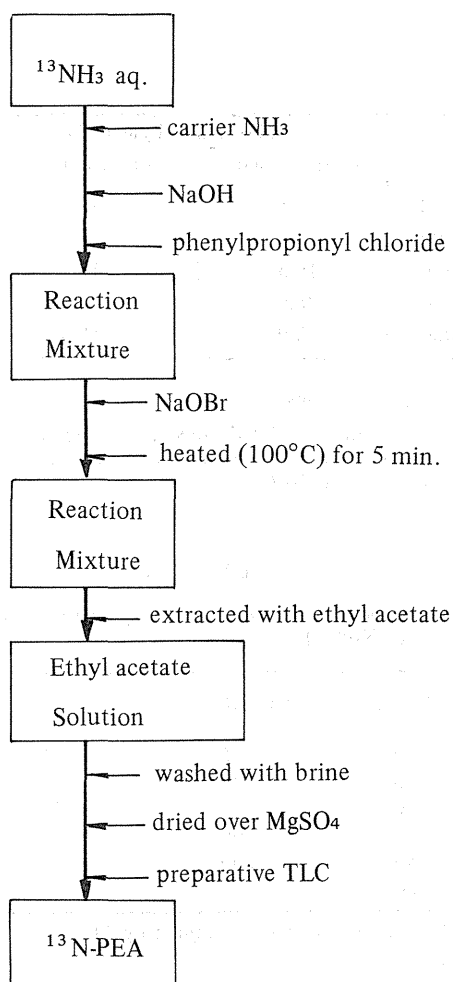


図-2 ^{13}N -PEA の標識合成法

表-1 ^{13}N -アデノシンの標識収率

Alkali dependence (PH in reaction medium)			
aq NaOH	PH	radiochemical yield (%)	
		F-deriv.	Cl-deriv.
-	10.8	18.2	-
10^{-5}N	10.8	20.4	2.3
10^{-3}N	10.9	22.5	-
10^{-2}N	11.2	21.2	3.5
10^{-1}N	12.0	24.5	5.2

Reaction conditions

ac. ^{13}N -ammonia : 200 μl
 carrier 1N NH_4OH : 5 μl
 aq. NaOH : 20 μl
 substrate : 10 μmol
 temp. and time : 100°C, 10 min

表-2 ^{13}N -ニコチンアジの標識収率

alkali (umol)	radiochemical yield (%)	
	carrier-added	non-carrier-added
10 - 50	< 2	< 2
100	14.6	6.4
200	19.5	18.9
500	28.5	25.3
1000	18.9	19.3

Reaction conditions

aq. N-13 ammonia: 250 μl , substrate : 140 μmol ,
 carrier ammonia (in carrier-added) : 10 μmol ,
 1 min reaction at 20°C.

表-3 ^{13}N -PEA の標識収率

Labelling efficiency of ^{13}N - β -phenethylamine (^{13}N -PEA)

Carrier NH_3 (μmol)	NaOBr (μmol)	Yield (%)
0	5	5
10	20	32
50	20	15
50	100	50
50	200	25
50	400	0

Labelling efficiency was determined by TLC as described in the text.

Reaction conditions

phenylpropionyl chloride 60 μmol , total volume 1 ml,
 100°C, 5 min (Hofmann reaction).

Q カラムに反応生成物を吸着させ 水 ついでメタノールで溶出すると図-④に示すように95%以上の放射化学的純度で単離精製が出来た。一方 ^{13}N -ニコチンアミドは non-Carrier-added の ^{13}N -アンモニア水を用いて約25%の高収率で標識が可能であり、標識生成物はラジオ高速液体クロマトグラフ法にて確認できたが (図-5), 通常のクロマトグラフィーでは単離できなかった。 ^{13}N -アンモニアのアセトン液中で反応させたところ, 5 μmol のキャリアアンモニア存在下で

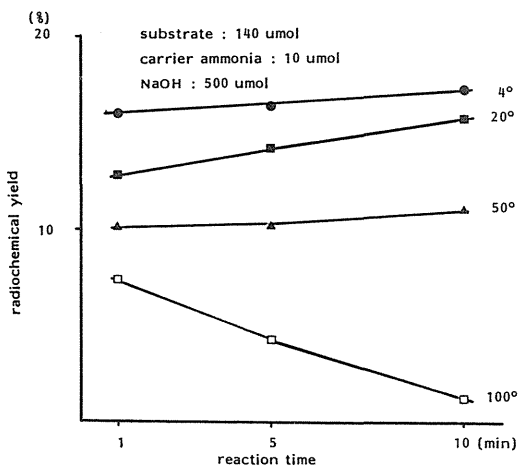


図-3 ^{13}N -ニコチンアミドの反応条件

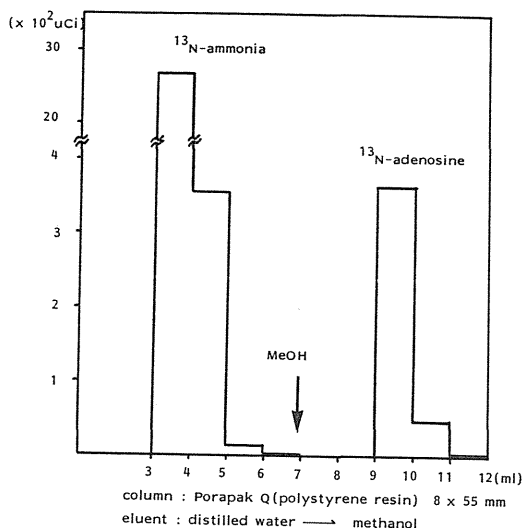


図-4 ^{13}N -アデノシン反応液のカラムクロマトグラム

99%以上の収率で標識合成ができた。この反応後、 ^{13}N -PEA は最適条件下で約50%の高収率で標識可能であったが溶媒抽出法での単離収率は50%以下であった。

-(2) 体内分布の検討

前記の非水溶媒系で合成した ^{13}N -ニコチンアミドをシリカゲルカラムで精製しマウスに投与して、1分後および15分後の体内分布を求めた。その結果を表(4)に示す。静注後1分ですでに各臓器に比較的均一に分布し、以後15分まではそれほどの放射能の増域を認めなかった。 ^{14}C -ニコチンアミドの体内分布と比較すると、 ^{14}C -ニコチンアミドは小腸等の細胞増殖が速い部位に高い集積を認めたのに対し、 ^{13}N はその集積が約1/4程度に低下

(表-4)

Organ distribution of ^{13}N -nicotinamide (% Dose/g)

Organ	Time after injection (min)	
	1	15
Blood	3.11±0.71	1.91±0.61
Liver	2.76±0.43	2.96±0.32
Kidney	3.82±0.56	5.28±0.09
Heart	3.60±0.90	3.18±0.09
Lung	3.41±0.91	2.74±0.44
Brain	1.10±0.33	2.11±0.37
Muscle	2.31±0.35	1.99±0.27
S. Intes	3.41±0.74	3.77±1.29

していた。またニコチンアミドは水溶性であるにかかわらず、脳に比較的高く取り込まれている事から、脳への取り込みに際して能動的なキャリアが存在する事が示唆された。 ^{13}N -PEA 静注後のマウスにおける体内分布を表-5に示す。静注後速やかに脳および心臓へ移行し、以後放射能は保持された。一方 ^{14}C -PEA の分布データを比較すると (図-6) 脳および心筋への取り込み率

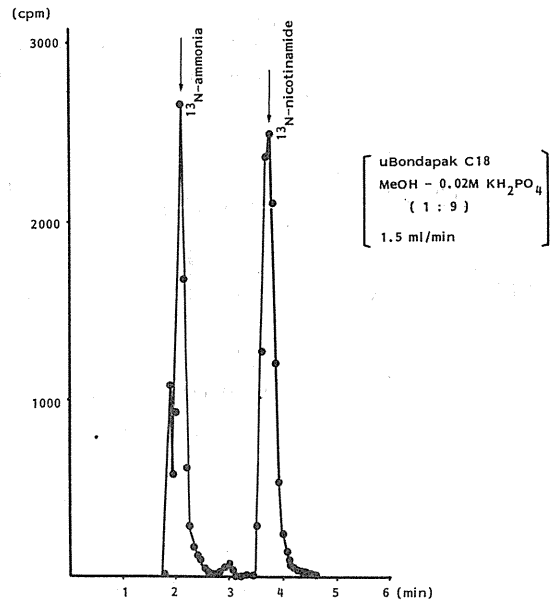


図-5 ^{13}N -ニコチンアミドの液体クロマトグラム

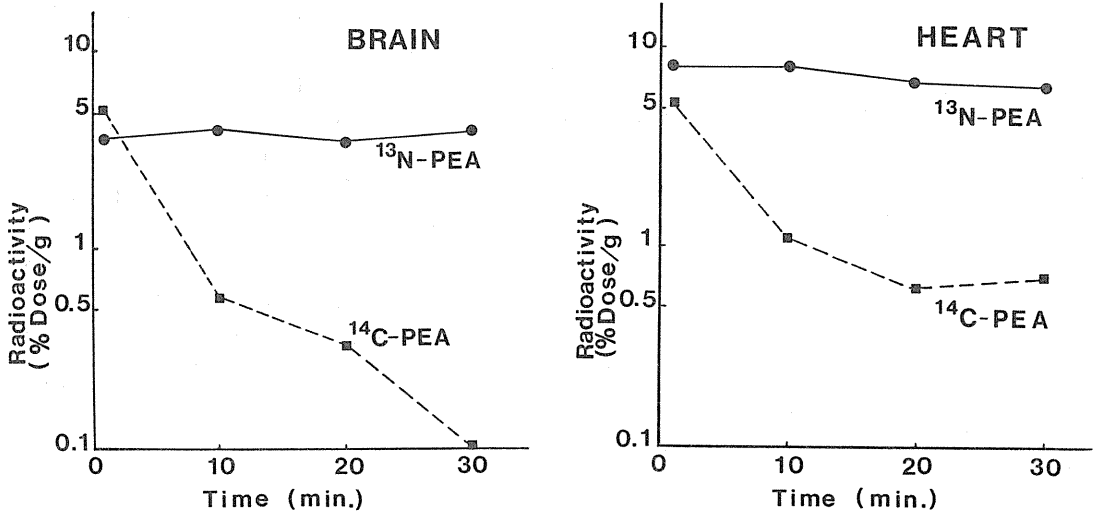


図-6 ^{14}C -PEA と ^{13}N -PEA の体内挙動の比較

(表-5)

Organ distribution of ^{13}N -PEA in mice*
% Dose/g Organ

Organ	Time after injection (i.V.) (min)			
	1	10	20	30
blood	2.24±0.46	1.46±0.04	1.47±0.12	1.41±0.13
liver	2.89±0.34	4.44±0.30	4.74±0.75	3.77±0.47
heart	7.90±1.58	8.17±0.47	6.73±1.58	6.15±0.80
lung	9.07±1.91	2.95±0.14	2.94±1.15	2.15±0.56
brain	3.66±0.30	4.05±0.40	3.48±0.91	3.89±0.49

*male ddy mice (13 weeks, about 40g), average ±1st. S.D.

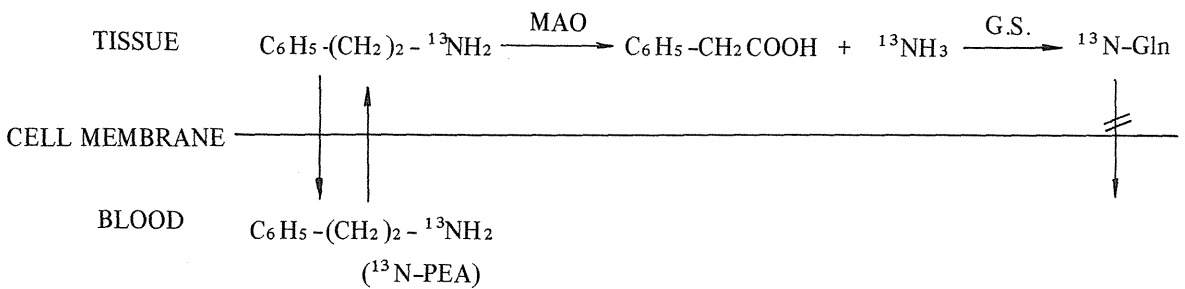


図-7 ^{13}N -PEA の組織への集積メカニズム

は ^{14}C と ^{13}N で相違を認めないが、 ^{14}C の場合は速やかに各臓器から消失する事が判明した。以上の事実から ^{13}N -PEA の場合には各組織内で何らかのメタボリックトラッピングを受けている事が示唆された。PEA はモノアミン酸化酵素の良好な基質である事から組織中でフェニル酢酸とアンモニアに迅速に分会される事が予想される。 ^{13}N -アンモニアを静注すると、 ^{13}N -Glutaminl 等に代謝変換される事が知らされている。(文献3)以上の事から ^{13}N -PEA 静注後の体内動態は図-7に示す機構によって説明でき得ると考えられる。

4. 考察

一般にアンモノリスによる反応は、中性形の NH_3 分子の存在率、基質の置換反応の起こりやすさ、および基質自体あるいは生成物の分解速度の程度により反応収率が左右される。今回の検討では、水溶液の ^{13}N -アンモニアをプレカーサーとして使用したので、水による加水分解が起こり安い

事が要因に予想されるが、それでも最適条件下ではかなりの収率で ^{13}N -標識化合物が合成可能であった。従って、アセトンやアルコールの ^{13}N -アンモニアをプレカーサーとに用いると、より高収率で標識合成が行えるものと期待され現在検討を加えている。

各標識化合物の体内挙動について、予備的に検討した結果 ^{13}N -PEA は脳や心臓にきわめて高く集積し、かつ、特異的なトラッピング機構により、その放射能が組織中に保持される事から、トレーサーとしての応用の可能性が大きい事が示唆される。また今回は検討していないが、 ^{13}N -アデノシンも同様に心筋等に取りこまれた後、 ^{13}N -PEA と同様なトラッピングを受けるものと予定され、心筋の機能評価に関する応用の可能性が大きいと思われる。

5. 結論

^{13}N -アンモニアをプレカーサーとして用いる事により ^{13}N -アデノシン、 ^{13}N -PEA 等の重要

な生理活性物質の標識合成が可能であった。動物実験の結果から、 ^{13}N -PEA のトレーサーとしての有用性が示唆された。

参考文献

1) Suzuki K., Tamate K., *Int. J. Appl. Radiat Isot* **35**, 771-777, 1984.

2) Gelbard A.S., Clarke L.P., McDonald J.M., Moneham W.G., Bury R.S.T, Tikoo T.Y., Laughlin J.S., *Radiology* **116**, 127-132, 1975.

3) Cooper A.J.L., McDoneld J.M., Gelbard A.S., Gledhill R.F., Duffy T.E., *J. Chem.* **254**, 4982-4992, 1979.

$^{55}\text{Mn}(p,4n)^{52}\text{Fe}$ 反応による ^{52}Fe と、
ミルキングによる $^{52\text{m}}\text{Mn}$ の生産

鈴木 和 年
(技術部サイクロトン管理課)

Production of ^{52}Fe by the $^{55}\text{Mn}(p,4n)^{52}\text{Fe}$
Reaction and Milking of $^{52\text{m}}\text{Mn}$ from ^{52}Fe

Kazutoshi Suzuki

Section of Cyclotron Division of Technical Services

The excitation functions were measured for the nuclear reactions of $^{55}\text{Mn}(p,4n)^{52}\text{Fe}$ and $^{55}\text{Mn}(p,n)^{55}\text{Fe}$ by using thin manganese disks, specially prepared under a pressure of 200–250 kg/cm^2 at 400–500°C for 0.5–1 hour. The maximum of the excitation function curve for the $^{55}\text{Mn}(p,4n)^{52}\text{Fe}$ Reaction was 1.4 mb at $E_p = 54$ MeV. From the yield curve, 670 $\mu\text{Ci}/\mu\text{A.h.}$ of ^{52}Fe was estimated to be produced with 0.45% ^{55}Fe contaminant in the energy region between 73 and 39.5 MeV.

^{52}Fe was produced in the target matrix at the yield of 85–93% to the expected value from the yield curve in the energy region of 60 to 45 MeV. The radionuclidic purity of ^{52}Fe was more than

99% and radiochemical yield was 70–92%. The purified ^{52}Fe was used clinically in the chemical form of sodium iron(II) citrate, to investigate the iron incorporation ability of bone marrow in the lumbar of a few patients whose pelves were treated by radiation to cure uterine cancer.

$^{52\text{m}}\text{Mn}$ was recovered several times by eluting the anion exchange column adsorbing ^{52}Fe with 6N-HCl at 99.9% radionuclidic purity and ca 86% yield to the expected value.

The estimation of the thickness uniformity of a manganese disk were carried out. The amount of ^{55}Fe in a large quantity of ^{52}Fe could be determined in 1–2 days from EOB by analyzing decay curve of Mn K_{α} -X ray.

1. 緒言

^{52}Fe (半減期 8.3 時間, β^+ : 56.5%, $\gamma_{168.7\text{Kev}}$: 99.2%) は核医学上有用な核種であり⁽¹⁻³⁾, また心筋診断に有効な $^{52\text{m}}\text{Mn}$ (半減期 21.1 分, $\beta^+ + \text{EC}$: 98.25%) の親核種^(4,5) としても認識されている。鉄の他の放射性同位元素は, 対内診断用には半減期や崩壊形式が適当ではない。

^{52}Fe は $^{52}\text{Cr}(^3\text{He}, 3n)^{52}\text{Fe}^{(6-8)}$, $^{50}\text{Cr}(\alpha, 2n)^{52}\text{Fe}^{(9,10)}$, $^{55}\text{Mn}(p, 4n)^{52}\text{Fe}^{(4,11)}$, $\text{Ni}(p, \text{spallation})^{52}\text{Fe}^{(4,12)}$, $^{54}\text{Fe}(\gamma, 2n)^{52}\text{Fe}^{(13)}$ など種々の核反応で生産される。これらの核反応はいずれも反応率が低いが, そのうちでは (P, 4n) 反応と (P, spallation) 反応が最も反応率が高い。放医研のサイクロトロンのように 60MeV 程度のプロトンが効果的に利用できる場合は, (P, 4n) 反応が反応率の

点で最も優れている。しかしながら、 $^{55}\text{Mn}(\text{P}, 4\text{n})$ ^{52}Fe 反応と $^{55}\text{Mn}(\text{P}, \text{n})$ ^{55}Fe 反応は共に励起関数に関する報告がないため、 ^{52}Fe を高純度、高収率で得るためのプロトンのエネルギー領域は不明である。 ^{55}Fe は γ -線を放出せず測定が極めて困難であるが、半減期が2.7年と非常に長く、血液、脾臓、骨髄などに大きな被ばく線量を与えるため⁽¹⁴⁾、その混入量を決定する必要がある。

本報では $^{55}\text{Mn}(\text{P}, 4\text{n})$ ^{52}Fe 反応と $^{55}\text{Mn}(\text{P}, \text{n})$ ^{55}Fe 反応の励起関数測定と ^{52}Fe の半自動生産について述べる。

2. 研究方法

a. 試料の調整

マンガンの薄膜は市販されておらず、真空蒸着やメッキでも励起関数測定に使用可能な薄膜が得られないため、錠剤成型器を用いて直径12 mm、厚さ100mg/cm²程度のペレット調整を試みた。

200メッシュ、99.9%純度のマンガン粉末を800 kg/cm²で0.5~1時間程加圧することにより、ペレットを作製したが、非常に壊れやすく、使用に耐えなかった。そこでこのマンガン粉末とアルミニウム粉末とを重量比1対1で混合してペレットを調整したところ、使用可能なペレットが得られた。しかしながら、 ^{55}Fe の励起関数測定用には収率と測定上の問題から、このペレットは不適であった。最後にホットプレスを用いて上記マンガン粉末を400~500℃、200~250kg/cm²で0.5~1時間程放置することにより、半融した硬いマンガンペレットを得ることができた。この方法の欠点は、ホットプレスの温度降下に時間がかかるため、1日に1~2ヶのペレットしか作製できない点である。サイクロトロンビームによる照射のように、ビームが試料の一部にしか当たらない場合、試料の厚みの均一度は測定結果に直接影響を与える。そこで、放医研バンデグラフで発生させた中性子でマンガンペレットを均一に放射化し、 $^{55}\text{Mn}(\text{n}, \text{r})$ ^{56}Mn 反応により ^{56}Mn を生成させた。 ^{56}Mn の生成量を、内径3 mm、長さ50mmの鉛製コリメータを通し、ペレットの種々の位置で、Ge(Li)半導体検出器を用いて測定することにより、ペレットの厚みの均一度を測定した。

b. 照射

ペレットは、前後20 μm のAL箔を持つ厚さ1 mm、内径12.5mmの黄銅製容器に封入した。これ

とエネルギー減弱用の100 μm 銅箔を10~15ヶ交互に重ね、これを図1のように、放医研サイクロトロンを用いて加速した73MeVと60MeVのプロトンで同時に照射した。各ペレットでのプロトンエネルギーは、畑ら⁽¹⁵⁾のRange/Stopping Power表を用いて計算した。図中、コリメータ(内径6 mm、長さ30mm)もリペラ(内径20mm、長さ30mm)もアルミニウム製である。リペラはビームがホイルやターゲットに当たった時に出る二次電子を再びターゲット側に押し戻し、正確な電流値を得るためのものである。リペラを使用しない場合、ビームの種類やエネルギー、膜などにより多少異なるが、5~10%程度高い読みを与えた。

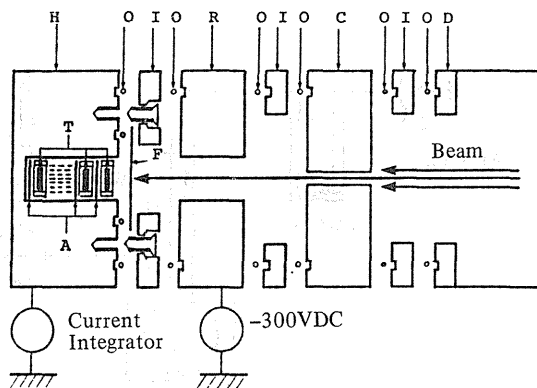


Fig. 1 Irradiation Device for the Excitation Function Measurement by the Stacked-Foil Method. A: Absorber, C: Collimator, D: Beam Duct, F: Vacuum Foil, H: Target Holder, I: Insulator, O: 'O' ring, R: Repeller, T: Target

c. $^{52}\text{FeCl}_3$ とジェネータ法による $^{52\text{m}}\text{MnCl}_2$ の製造

製造用には、マンガン粉末を用いて2 g/cm²のペレットを、ホットプレスを用いて調整した。照射は60MeVのプロトン2~4 μA で行った。照射後、ターゲットをトロッコ、滑車、エアシリンダなどを用いて、遠隔的にホットセル内まで輸送し、電動ドライブ、マニピュレータを使って分解し、照射マンガンを取り出した。これを無機核種分離精製装置の一部を使用して溶解・分離・精製を行った。溶解液中にはターゲット物質のマンガンが二価の状態で大量に存在し、その中に不純物として含まれていた鉄と核反応で生成した ^{52}Fe などが0.1~数mg含まれている。しかし、6 N-HCl中で

は二価のマンガンは錯陰イオンを形成しないため、陰イオン交換カラムに吸着せず、使用する陰イオン交換樹脂も少量で十分であった。これに対し、鉄は FeC_4^- を形成して強く陰イオン交換カラムに吸着する。一方 ^{52}Fe は ^{52}Fe $\xrightarrow[\text{半減期}8.27\text{時間}]{\beta^+57\%, \text{EC}43\%}$ $^{52\text{m}}\text{Mn}$ により、 $^{52\text{m}}\text{Mn}$ に変わる。この時の $^{52\text{m}}\text{Mn}$ の生成量は次式で表される。

$$N_2 = \frac{\lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} N_1^0 (e^{-\lambda_1 t} - e^{-\lambda_2 t}) + N_2^0 e^{-\lambda_2 t} \quad \dots\dots\dots(1)$$

ここで、添字 1, 2 はそれぞれ ^{52}Fe , $^{52\text{m}}\text{Mn}$ を表す。

λ は壊定数、 t はマンガンを溶出してからの経過時間、 N^0 は $T=0$ の時に存在する核種の原子数、 N_2 は経過時間 t における $^{52\text{m}}\text{Mn}$ の原子数をそれぞれ表わす。 N_2 は経過時間 N_2 が最大となる時間 T_{max} は次式で表される。

$$T_{\text{max}} = \frac{\ln(\lambda_2/\lambda_1)}{\lambda_2 - \lambda_1} = 1.67\text{時間} \quad \dots\dots\dots(2)$$

従って、 ^{52}Fe を陰イオン交換カラムに吸着させ、しばらく放置した後、6 N-HCl で $^{52\text{m}}\text{Mn}$ を溶出させる。この操作を繰返すことにより、半減期 21.1 分の $^{52\text{m}}\text{Mn}$ を十時間以上にもわたって入手可能である。 ^{52}Fe は 0.1N-HCl で簡単に溶出することができる。図 2 に、この時用いたシステム図を示す。

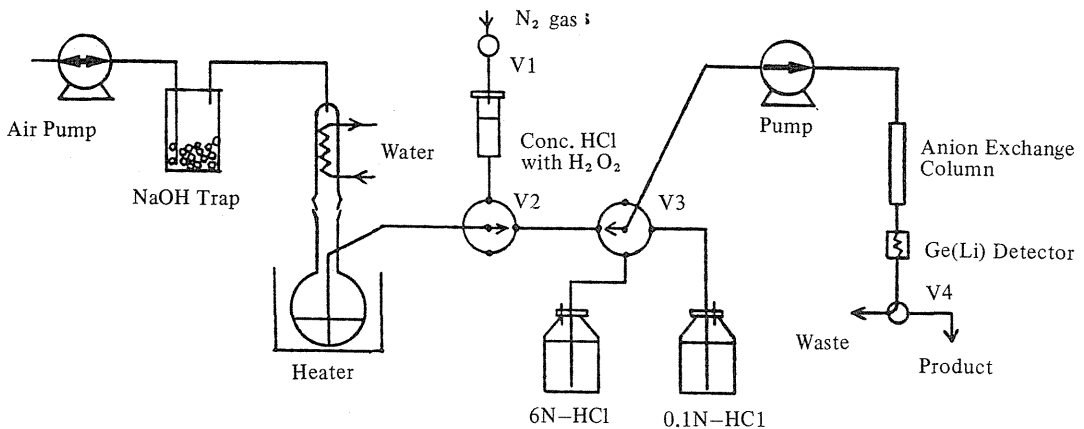


Fig. 2 Diagram for the Production of ^{52}Fe and $^{52\text{m}}\text{Mn}$
V1-V4: Electric Valves
Ge(Li) Detector is Coupled to Computer-based Pulse Height Analyzer

d. ^{52}Fe 中の ^{55}Fe の定量

^{52}Fe 中の ^{55}Fe の定量は、上のようにして調整した ^{52}Fe 溶液を一滴ずつ、ポリイミド製 KAPTON 膜 (1.09mg/cm², 東レ KK) 上に滴下、蒸発乾固することにより、点線源を作製し、Si(Li) 半導体検出器を用いて行なった。

測定日時の制約がない場合、 ^{52}Fe , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{52}Mn などが十分に減衰した後、 ^{55}Fe 由来の $\text{MnK}\alpha^-$, $\text{K}\beta-X$ 線 (^{55}Fe は γ -線を放出しない) を測定し、その比から(4)式により線源の厚さ t が求まり、(3)式より自己吸収係数と、自己吸収がない場合の係数率が求まる。この際、散乱の影響は無視でき、かつ、 $\text{K}\alpha^-$, $\text{K}\beta-X$ 線の検出効率等しいとし

た。

$$f_{s1} \equiv m_1/n_1 = \frac{1 - e^{-\mu_{s1} t}}{\mu_{s1} t}$$

$$f_{s2} \equiv m_2/n_2 = \frac{1 - e^{-\mu_{s2} t}}{\mu_{s2} t} \quad \dots\dots\dots(3)$$

$$R \equiv \frac{m_1}{m_2} = \frac{n_1}{n_2} \cdot \frac{\mu_{s2}}{\mu_{s1}} \cdot \frac{1 - e^{-\mu_{s1} t}}{1 - e^{-\mu_{s2} t}} \quad \dots\dots\dots(4)$$

ここで、

- f_{s1} , f_{s2} : $\text{K}\alpha^-$, $\text{K}\beta-X$ 線の自己吸収係数
- n_1 , n_2 : 自己吸収が無い場合の計数率
- m_1 , m_2 : 実際の計数率

μ_{S1}, μ_{S2} : 線源物質中での質量吸収係数
 t : 線源の厚さ

しかし、臨床用に ^{52}Fe を生産する場合、その純度は可能な限り早く決定しなければならない。同一エネルギーを放出する核種が n ヶ存在する場合、その壊変定数を $\lambda_1, \lambda_2 \dots \lambda_n$, 種々の時刻における m 組の実測値を $(Y_1, t_1), (Y_2, t_2) \dots (Y_m, t_m)$, $t=0$ における各核種からの計数値を A_1, A_2, \dots, A_n とすると、任意の時刻 t における全計数値 Y は、

$$Y = A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t} + \dots + A_n e^{-\lambda_n t} \dots (5)$$

と表される。最小二乗法を用いて $A_1, A_2 \dots A_n$ を求めると、

$$(A) = [Z]^{-1} (T) \dots (6)$$

ここで、

$$(A) = \begin{pmatrix} A_1 \\ A_2 \\ \vdots \\ A_n \end{pmatrix} \quad (T) = \begin{pmatrix} \sum_{i=1}^m Y_i e^{-\lambda_1 t_i} \\ \sum_{i=1}^m Y_i e^{-\lambda_2 t_i} \\ \vdots \\ \sum_{i=1}^m Y_i e^{-\lambda_n t_i} \end{pmatrix}$$

$[Z] =$

$$\begin{bmatrix} \sum_{i=1}^m e^{-\lambda_1 t_i} e^{-\lambda_1 t_i} & \sum_{i=1}^m e^{-\lambda_1 t_i} e^{-\lambda_2 t_i} & \dots & \sum_{i=1}^m e^{-\lambda_1 t_i} e^{-\lambda_n t_i} \\ \sum_{i=1}^m e^{-\lambda_2 t_i} e^{-\lambda_1 t_i} & \sum_{i=1}^m e^{-\lambda_2 t_i} e^{-\lambda_2 t_i} & \dots & \sum_{i=1}^m e^{-\lambda_2 t_i} e^{-\lambda_n t_i} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sum_{i=1}^m e^{-\lambda_n t_i} e^{-\lambda_1 t_i} & \sum_{i=1}^m e^{-\lambda_n t_i} e^{-\lambda_2 t_i} & \dots & \sum_{i=1}^m e^{-\lambda_n t_i} e^{-\lambda_n t_i} \end{bmatrix}$$

$[Z]^{-1}$ は $[Z]$ の逆行列、ただし、 $m > n + 1$ を満足しなければならない。通常、 n は $2 \sim 4$, m は 10 から数百の範囲である。以上のようにして求めた $A_1, A_2 \dots A_n$ と各核種の X -線放出率(EC崩壊の場合、 K 殻蛍光 X -線放出率、 $K\alpha_1, K\alpha_2, K\beta$ 線の相対強度などから計算)、検出効率などから $t=0$ における、それぞれの核種の放射エネルギーが求まる。これらの核種のうち一つが $\text{Ge}(\text{Li})$ 半導体検出器などで定量できれば、検出効率が不明であったり、自己吸収や散乱の割合が大きい場合にも、他の核種の定量が可能である。

3. 結果

a. マンガンペレットの厚みの均一度測定

図3に、マンガンペレットを中性子で放射化して生成した ^{56}Mn の強度とペレット位置との関

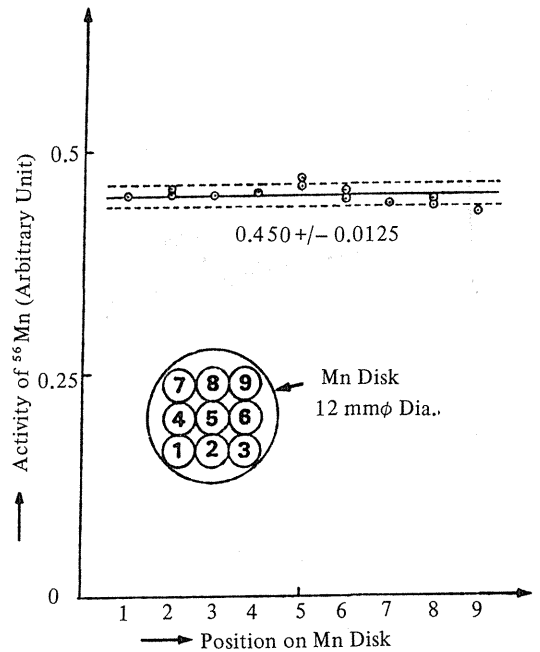


Fig. 3 Thickness Evaluation of Mn Disk at Various Position

係を示す。これは、ペレットの種々の位置で、鉛製コリメータ(内径 3mm , 長さ 50mm)を通して $\text{Ge}(\text{Li})$ 半導体検出器で 846.8KeV (放出率 98.9%)の γ -線を測定することにより得られた。測定は正味の計数値が一万になるまで継続し、減衰補正した値を示してある。各測定点における結果の平均値は 0.450 ± 0.0125 であった。計数一万の統計誤差、 $\pm 1\%$ を考慮に入れると $2 \times (0.0125 - 0.0045) / 0.450 = 0.036$, 即ち 4% 程度と推定される。

b. 励起関数

図4にプロトンエネルギー(E_p) $73 \sim 40\text{MeV}$ の範囲内での $^{55}\text{Mn}(\text{p}, 4n)^{52}\text{Fe}$, $^{55}\text{Mn}(\text{p}, n)^{55}\text{Fe}$ 反応に対する励起関数を示す。 ^{52}Fe の反応断面積 σ は $E_p = 54\text{MeV}$ で最大値 1.4mb であった。これに対し、 ^{55}Fe に対する σ は E_p の増加と共に単調減少傾向を示した。図5には、ビームの出口エネルギーを 39.5MeV とした時の入射エネルギーに対する ^{52}Fe と ^{55}Fe の収率をその比 $^{55}\text{Fe}/^{52}\text{Fe}$ とともに示した。図から分かるように、 ^{52}Fe の収率は、 $E_p = 73\text{MeV}$ と 60MeV に対してそれぞれ $670 \mu\text{Ci}/\mu\text{A.h}$, $380 \mu\text{Ci}/\mu\text{A.h}$, であり、その時の ^{55}Fe の混入量は ^{52}Fe に対しそれぞれ 0.44% , 0.50% となること

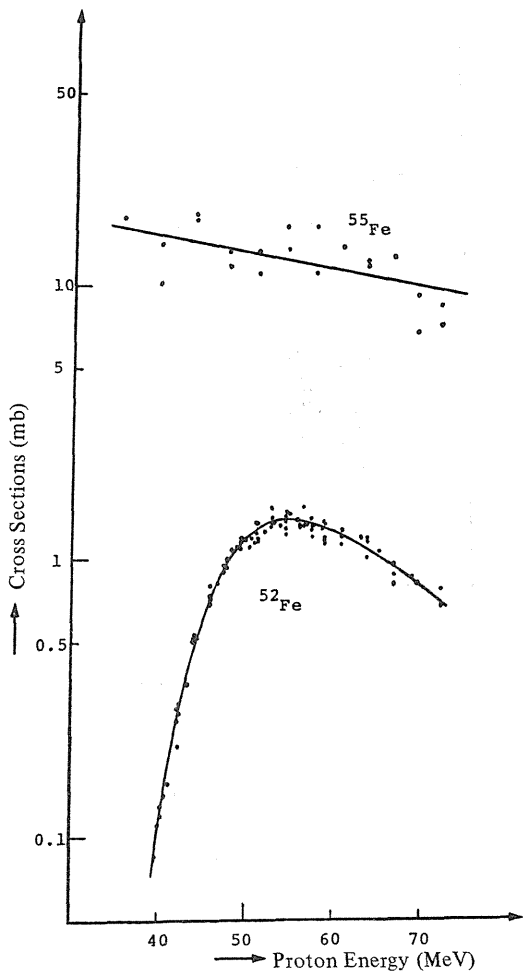


Fig. 4 Excitation Functions of ^{52}Fe and ^{55}Fe

が予想される。入射エネルギーが増加するにつれ、 ^{52}Fe は純度、収量共に向上することが期待される。入射エネルギーを一定にした場合には、出口エネルギーを数 MeV 上げることにより、 ^{52}Fe の収量をそれほど低下させることなく、純度向上が期待できる。

c. $^{52}\text{FeCl}_3$ と $^{52\text{m}}\text{MnCl}_2$ の生産

図 6 に、ターゲット溶解液からの $^{52\text{m}}\text{Mn}$ の分離、ミルキングによる $^{52\text{m}}\text{Mn}$ の生成と ^{52}Fe 回収の一例を示す。この時の試料は、6 g の照射 Mn ディスクを濃塩酸 35 ml と 0.5 ml の過酸化水素で溶解酸化し、蒸発乾固後 6 N-HCl 60 ml で再溶解することにより調整した。この図はカラム出口に配置した Ge(Li) 半導体検出器で溶出液を連続的にモニタし、 γ -線スペクトル上の 3 々の関心エネルギー領域のネットカウント変化を同時に記録したものである⁽¹⁶⁾。図から、試料添加時や $^{52\text{m}}\text{Mn}$ 溶出時には、 ^{52}Fe はカラムからブレイクスルーしないこと、 ^{52}Mn は試料添加後の 6 N-HCl 洗浄で除去されること、(1)式より予想されるように、送液停止時間が長くなるにつれ、 $^{52\text{m}}\text{Mn}$ 生成量も増大すること、0.1N-HCl を流すことにより、 ^{52}Fe が溶出し、その後は $^{52\text{m}}\text{Mn}$ も溶出ししないこと、などの様子が分かった。1434 KeV の γ -線は $^{52\text{m}}\text{Mn}$ のみならず ^{52}Mn から放出されるが、ここでは $^{52\text{m}}\text{Mn}$ からはほとんど (0.24%) 放出されない ^{52}Mn の主放出 γ -線である 936 KeV (94.5%) も同時にモニタしており、ミルキング時における 1434 KeV の γ -線ピークは $^{52\text{m}}\text{Mn}$ 由来のものであることが分かる。

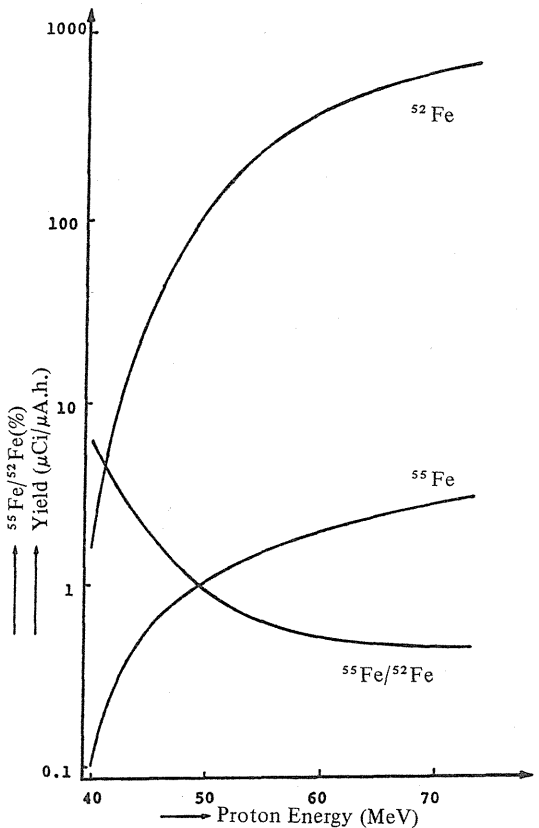


Fig. 5 Yield of ^{52}Fe with contamination level of ^{55}Fe Calculated on condition that beam exit energy is 39.5 MeV.

^{52}Fe は 60~45 MeV のエネルギー範囲のプロトンを使用して生産された。ターゲット中での ^{52}Fe の収量は図 5 から期待される値の 85~93% であっ

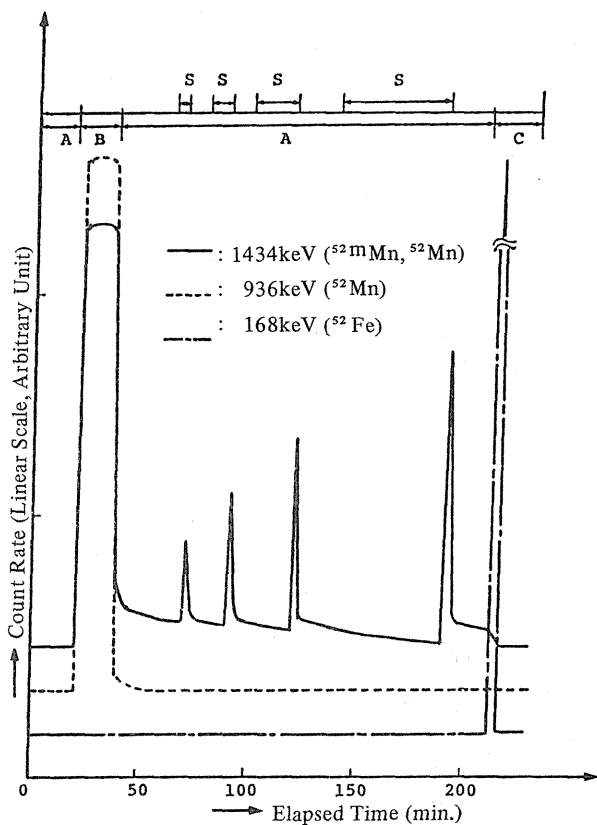


Fig. 6 Typical Elution Pattern of Dissolved Target Solution from Anion Exchange Column.

Column: 8mmφ x 50mm, Dowex 1-X8
Flow Rate: 2.8ml/min

S; Stop

Sample: Dissolved Target Solution (4.4g Mn in 60ml of 9N-HCl)

Eluent: A; 6N-HCl, B Sample, C; 0.1N-HCl

Detector: Ge(Li) Detector
Simultaneous Monitoring of 168, 936 and 1434 keV γ -Rays

た。 ^{52}Fe 分離精製時の放射化学収率は70~92%の範囲で、その核種純度は照射終了時において99%以上であった。この時検出された不純物は ^{55}Fe (0.4~0.7%), ^{52}Mn (0.01~0.05%, ^{52}Fe から生成)で、その他 ^{67}Ga , ^{54}Mn , ^{51}Cr , ^{48}V , ^{47}Sc などが微量検出された。

図7に示すように1 mCi以上の ^{52}mMn が、2.8 mCiの ^{52}Fe (照射終了時)より、数度に渡りミルクングすることができた。この時の収率は ^{52}Fe からの計算値に対し85~87%であり、核種純度は99.9%程度であった。この時、 ^{47}Sc , ^{54}Mn , ^{67}Ga , ^{48}V などが微量検出された。

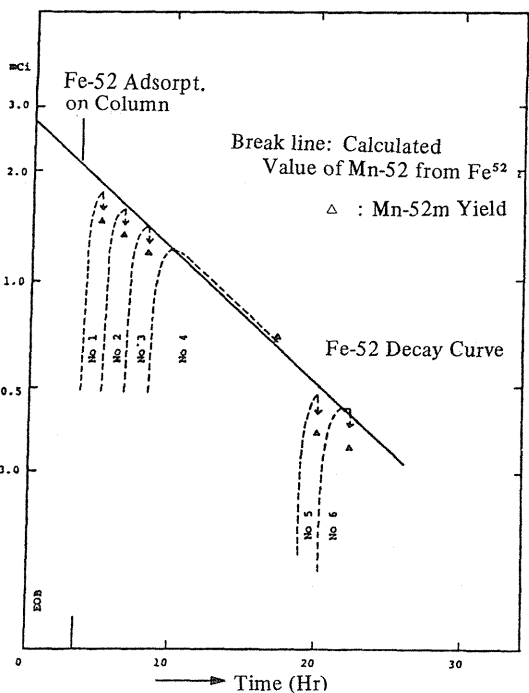


Fig. 7 Milking Curve of ^{52}mMn from ^{52}Fe

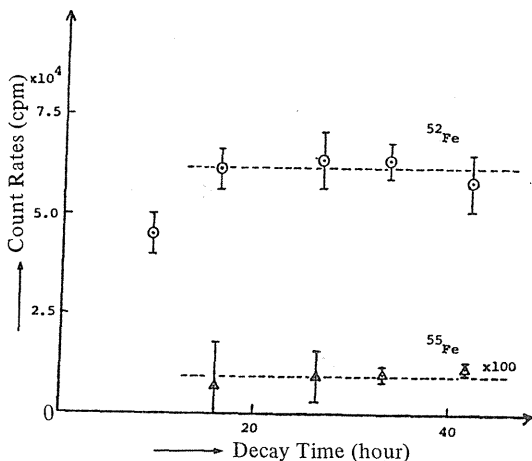


Fig. 8 Count Rate of Mn-K X-Ray from ^{52}Fe and ^{55}Fe at EOB Obtained by Decay Curve Analysis

d. 副生 ^{55}Fe の定量

図8に ^{52}Fe 点線源から放出される、MnのK α -X線に対する減衰曲線より得られた、 ^{52}Fe , ^{55}Fe 由来の照射終了時換算計数率を示す。各点は、照射終了時9時間から50時間の間に得られた50点の測定値を、時系列順に10点ずつ5グループに分け、それぞれのグループに対し2-dで述べた方法

で ^{52}Fe と ^{55}Fe の計算率を求めた。簡単のため、 ^{52}Mn 、 ^{54}Mn 由来の $K\alpha-X$ 線からの寄与は無視した。各点につけたバラツキ表示は95%信頼限界範囲を示す。この結果と ^{52}Fe 、 ^{55}Fe の $K\alpha-X$ 線放出率より $^{55}\text{Fe}/^{52}\text{Fe}=0.7\%$ が得られた。

一方、同一試料を照射終了35日後に、 ^{55}Fe 標準溶液より作製した点線源と比較し、かつ自己吸収補正することにより、 $^{55}\text{Fe}/^{52}\text{Fe}\sim 0.4\%$ という結果が得られた。

4. 討論

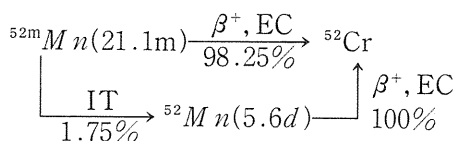
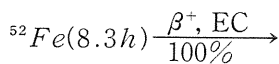
図5で得られた結果を、表1の文献値と比較した場合、1) ^{52}Cr (^3He , 3n) ^{52}Fe に比し、収率は高いが混入 ^{55}Fe の割合が高い、2) ^{50}Cr (^4He , 2n) ^{52}Fe に比し収率・純度共によい、3) Ni (P. spallation) ^{52}Fe に対しては収率は同程度であるが純度はよい。4) 他の ^{55}Mn (P.4n) ^{52}Fe に比し

収率が高い、などの特徴がある。(P.4n)反応の文献値が、本報告と同一の核反応を使用しているにも関わらず低収量であるのは以下の理由によるものと思われる。1) Sahaらはターゲットに MnO_2 を使用しているため、実効収率が低い。ターゲット出口エネルギー不明のため、収量の比較困難。2) ThomasらはMn粉末を銅箔で挟み、 $70\mu\text{A}$ の高電流値で照射している。このような条件下ではMn粉末は焼結することが予想され、厚みに局所的なバラツキを生じ、収率低下をもたらしているものと思われる。本報告では試料作製にホットプレスを使用し、高温・高圧でMnディスクを作製したため、照射中の試料の厚み変化がなく、高い収量が得られたものと思われる。

^{52}Fe 崩壊後の ^{52}Fe 溶液中には ^{52}Mn が0.01~0.05%検出されたが、これは、 ^{52}Fe が次の崩壊型式により生成した

Table 1 ^{52}Fe Production Reactions

Particle	Reaction	Particle Energy	Yield ($\mu\text{Ci}/\mu\text{Ah}$)	$^{55}\text{Fe}/^{52}\text{Fe}$ (%)	Reference
^3He	$^{52}\text{Cr}(^3\text{He}, 3n)$	45.5MeV	50	0.001	6
	$^{52}\text{Cr}(^3\text{He}, 3n)$	33	20	< 0.07	7
	$^{52}\text{Cr}(^3\text{He}, 3n)$	40	50		8
^4He	$^{50}\text{Cr}(^4\text{He}, 2n)$	65	8	5-6	9
	$^{50}\text{Cr}(^4\text{He}, 2n)$	30	3.3	14	10
P	$^{55}\text{Mn}(p,4n)$	65	160	< 3	11
	$^{55}\text{Mn}(p,4n)$	70	200	0.7	4
	Ni(p, spallation)	200	120	2.0	4
	Ni(p, spallation)	588	700	3.3	12



^{52}Mn によるものと思われる。 ^{52}Mn の生成量は36時間後に最大となり、最初の ^{52}Fe 量の0.09%に達する。 ^{52m}Mn の場合は1.67時間後に最大となり、開始時の ^{52}Fe 量の86.9%となる。

^{55}Fe の崩壊曲線解析による定量では、照射終了

後10時間程度では、 ^{55}Fe に対する ^{52}Fe の割合が二桁程高く、 ^{55}Fe 定量誤差が非常に大きくなる。また、照射終了後時間が経ち過ぎると ^{52}Fe の壊変補正計数が大きくなりすぎ、 ^{52}Fe の定量誤差が大きくなる。従って ^{55}Fe の定量は照射終了後1~2日の間に行うのが適当と思われる。本実験では ^{52}Mn や ^{54}Mn からの $K\beta-X$ 線(5.95KeV)の寄与を無視しているため、 ^{55}Fe 量は多少高め値が得られているものと思われる。Mnの $K\beta-X$ 線(6.49KeV)を解析すればこのような影響は避けられるが、その放出率が $K\alpha-X$ 線の13.5%しかないと、測定誤差が大きくなる。このようにして得られた結果は、他の核種が崩壊後、 ^{55}Fe 標準点

線源と比較することにより得られた結果と多少異なる。しかしながら、大量の ^{52}Fe 中における ^{55}Fe 定量の困難さを考えればこの程度の誤差はしかたないものと思われる。

5. 結論

ホットプレスを使用することにより、薄くて固いMnディスクの作製に成功した。このMnディスクを用いて励起関数の測定と、 ^{52}Fe の生産を行った。励起関数の測定結果から $^{55}\text{Mn}(P,4n)^{52}\text{Fe}$ 反応の反応断面積の最大値は $E_p=54\text{MeV}$ で 1.4mb であった。 73MeV から 39.5MeV のプロトン利用することにより ^{52}Fe は $670\mu\text{Ci}/\mu\text{A.h}$ の収率で得られ、その時の副生核種 ^{55}Fe は ^{52}Fe に対し0.45%の割合で生成することが推定された。

$60\sim 45\text{MeV}$ のプロトンを使用した ^{52}Fe の生産では、励起関数から期待される値の85~93%が得られ、70~92%の放射化過学的収率で、核種純度99%以上の ^{52}Fe が得られた。このようにして得られた ^{52}Fe はクエン酸ナトリウム鉄の形で、子宮癌で全骨盤照射を受けた患者数人に対し、腰椎の骨髄の鉄取り込み能を知る目的で放医研の医師らにより静脈投与された。

^{52m}Mn は ^{52}Fe を吸着した陰イオン交換カラムから6 N-HClでミルクングすることにより、計算値の86%程度の収率、99.9%程度の核種純度で得られた。

おわりに、本研究にあたり、技術的支援をいただいた玉手彦氏、朽木満弘氏、中山隆氏、本研究の推進を奨励していただいた榎田義彦博士、井戸達雄博士、山崎統四郎博士、平本俊幸博士、高エネルギープロトン照射をしていただいたサイクロトン管理課の方々、バンデグラフ照射をしていただいた村越善次氏ら、に厚く感謝致します。

参考文献

- 1) Anger H.O. and Van Dyke D.C., *Science*, **144**, 1587 (1964)
- 2) Mary E.A., O'Connell, Hous J. and Lewis S.M. *British J. Radiology*, **50**, 419 (1977)
- 3) Knopse W.H., Rayudu G.V.S., Cardello M. et al. *Cancer*, **37**, 1432 (1976)
- 4) Ku H.T., Richards P., Stang G.L. et al. *Radiology*, **132**, 475 (1979)
- 5) Atcher W.R., Friedman M.A. Huizenga R.J. et al. *J. Nucl. Med.* **21**, 565 (1980)
- 6) Greene M.W., Lebowitz E., Richards P. et al. *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **24**, 451 (1973)
- 7) Rayudu G.V.S., Shrazi S.P.H., Fordham E.W. et al. *ibid.*, **24**, 451 (1973)
- 8) Murakami Y., Akiba F. and Ezawa O. *Radio-pharmaceuticals and Labelled Compounds*, p. 257, IAEA, Vienna (1973)
- 9) Yano Y. and Anger H.O. *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **16**, 153 (1965)
- 10) Thakur M.L., Nunn A.D. and Waters S.L. *ibid.*, **22**, 481 (1971)
- 11) Saha G.B. and Farrer P.A. *ibid.* **22**, 495 (1971)
- 12) Sodd V.J., Scholz K.L. and Blue J.W. *Med. Phys.* **1**, 25 (1974)
- 13) Lindner L. and Johanna C.K. *Radiochimica Acta*, **26**, 97 (1979)
- 14) Lillicrap. S.C., Heather S. and Clink H.M. In *Radioactiv Isotopen in Klinik und Forschung*, Band 12. *Int. Symp. Bad. Gastein. ed. Höfer* (Egerman) 1976
- 15) Hata K., Baba H. and Baba S. *JAERI-M* 5558, 1974
- 16) Suzuki K. *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **35**, 801 (1984)

静注用 $^{13}\text{NH}_3$ と L-(^{13}N)グルタミン酸の自動生産

鈴木和年 玉手和彦 朽木満弘
(技術部サイクロトン管理課)

Automatic Production of $^{13}\text{NH}_3$ and L-(^{13}N)glutamate Ready for Intravenous Injection

Kazutoshi Suzuki, Kazuhiko Tamate and Mitsuhiro Kuchiki

Section of Cyclotron,
Division of Technical Services

An equipment has been developed for an automatic production of $^{13}\text{NH}_3$ and L-(^{13}N)-glutamate for an intravenous injection. Up to 250 mCi of $^{13}\text{NH}_3$ and 60 mCi of L-(^{13}N)-glutamate were produced at radiochemical purities of 99.9% with the equipment. The required time were 8.2 and 17.5 minutes, respectively. Pyrogen and glutamate dehydrogenase (GDH) were not detected in the product. The solution was obtained without any sterile proce-

dures other than the filtration with an autoclaved ultrafilter (NMWL=10,000) assembly at the final production stage.

Penetration ratios through the filter were $< 3 \times 10^{-6}$ and $2 \times 10^{-7} \sim 6 \times 10^{-7}$ for GDH and E. Coli endotoxin, respectively. A new 47 mm ϕ filter holder with a small dead volume (≈ 0.6 ml) was devised for an easy assembling of the sterilized filter.

1. 緒言

半減期9.96分の N-13はアンモニアやアミノ酸の形で核医学分野で広く用いられている⁽¹⁻³⁾。この核種は水をターゲットとして、 $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$ 反応により生成するが、その大部分(90%以上)は $^{13}\text{NO}_x^-$ の化学形で生成する。そのため、 TiCl_3 ⁽⁴⁻⁵⁾やデバルダ合金^(6,7)で還元して $^{13}\text{NH}_3$ を得る。これは固定化したグルタミン酸脱水素酵素などを利用して容易にL-(^{13}N)グルタミン酸に変換される^(2,8,9)。

$^{13}\text{NH}_3$ の自動生産法についても既に報告されて

いる^(5,7)。しかしながら、自動合成装置を用いて酵素による $^{13}\text{NH}_3$ とL-(^{13}N)-グルタミン酸の合成について報告した⁽¹⁰⁾。しかしながら、自動合成装置を用いて静注薬を得る場合、電磁弁やポンプなど装置内に組込んだ部品類の滅菌は困難な場合が多く、経路を大量の注射用蒸留水で洗浄する程度の対策しかなかった。特に酵素を用いた合成では、蒸気滅菌など熱による滅菌は不可能であり、また、固定化した酵素の、カラムからの溶出も抗原抗体反応などとの関連から非常に問題である。

Koppensteinerら⁽¹¹⁾は発熱物質を除く方法について種々検討した結果、限外ろ過膜を用いる方

法が最も適用範囲が広く、有効であると報告した。しかしながら、サイクロtron製放射薬剤は、1) 半減期が非常に短い、2) 試料の最終体積が数mlの場合が多い、などの特徴があるため、限外ろ過膜の保持容器に対する工夫が必要である。

ここでは、製造の最終段階で限外ろ過膜を使用した、 $^{13}\text{NH}_3$ とL- (^{13}N) -グルタミン酸の自動生産について述べる。

2. 研究方法

a. 装置

装置は以下の諸過程を自動化するように工夫されている。1) 注射用蒸留水のターゲット容器への充填、2) 固定化酵素カラムと陽イオン交換カラムの無菌リン酸緩衝液と酢酸緩衝液によるコンディショニング、3) デバルグ合金を用いた $^{13}\text{NH}_3$ の合成、4) セファロース 4 B 担体に固定化されたグルタミン酸脱水素酵素 (GDH) を用いた L- (^{13}N) -グルタミン酸の合成、5) 限外ろ過。

装置のブロック図を 1 図に示す。実際には 4 組の反応容器と 1 組の 4 方向流路切換バルブが組込まれていて、4 回まで反応容器を取換えずに生産できるようになっているが、ここでは簡単のため省略している。バルブ類の切換えは GM 管、伝導度センサ、タイマなどからの信号で自動的に行なわれる。伝導度センサは非放射性液体の流れを監視するためのものである。液体の移動用には 1 気圧の、また限外ろ過用には 3.6 気圧のヘリウムが用いられた。

蒸留所要時間を短縮して、 ^{13}N の実質収量を増大させるため、放射能濃度の高い部分のみを余熱した反応容器に導いた。トラップ 1 は液を反応容器中へ導入する際、発生するガスによる逆圧を避けて照射液を効率よく反応容器に移すため、反応容器直前に置いた。

操作に関しては、図 1 の流路系が CRT に表示され、動作中の流路のみが点滅してオペレータの理解を容易にしている。照射前には、反応容器の選択、仕事の選択などで 2 ~ 3 回のボタン操作が必要であるが、照射終了後は一切のマニュアル操作なしに最終製品を得ることができる。

b. 試薬および方法

1) 固定化酵素カラムの調整

2 g の CNBr-activated sepharose 4 B を 15 ml の 1 mM-HCl 中で 1 時間膨潤させた後、

ガラスフィルタ上、300 ml の 1 mM-HCl で洗浄した。このようにして処理したセファロースと 30 mg のグルタミン酸脱水素酵素 (P-L Biochemicals 社) を室温で 10 ml の 0.1 M-NaHCO₃-0.5 M NaCl (pH=8.5) 溶液中で 3 時間攪拌することにより、酵素をセファロースに固定化した。これを同一溶媒 300 ml で洗浄後、15 ml の 1 M エタノールアミン (pH=8) 中、室温で 2 時間放置することにより未反応官能基を脱活性した。これを 300 ml の 0.1 M ホウ酸緩衝液 (pH=8.5) と 300 ml の 0.1 M 酢酸緩衝液で交互に洗浄した後、内径 6 mm、長さ 150 mm のガラスカラムに充填し、0.1 M リン酸緩衝液 (pH=7.6) 300 ml で洗浄した。

2) $^{13}\text{NH}_3$ と L- (^{13}N) -グルタミン酸の自動生産

N-13 は注射用蒸留水 (ターゲット容器: チタン製内径 40 mm、厚さ 10 mm) を放医研サイクロtronで加速した 18 MeV のプロトンで照射することにより生産した。照射は 10 ~ 25 μA の電流値で 10 ~ 30 分間行った。生成した $^{13}\text{NO}_x$ の 100 mg のデバルグ合金と 200 mg の水酸化ナトリウムで還元することにより $^{13}\text{NH}_3$ を得た。

L- (^{13}N) -グルタミン酸は、 $^{13}\text{NH}_3$ 溶液を、20 mM- α -ケトグルタル酸、3 mM-NADH、0.2 mM-ADP、0.2 mM-EDTA の 0.1 M リン酸緩衝液 (pH=7.6) 1 ml と一緒に固定化酵素カラムにロードし、0.1 M リン酸緩衝液 (pH=7.6) を 2.2 ml/min の流速で流すことにより、合成された。これを Dowex 50X-8 陽イオン交換樹脂に吸着させ、0.1 M-酢酸緩衝液 (pH=4.0) を 8.6 ml/min の流速で流すことにより、精製 L- (^{13}N) -グルタミン酸溶液を得た。この溶液を、蒸気滅菌した限外ろ過膜 (分子量 1 万用) に通すことにより、細菌、発熱物質、酵素を含まない、L- (^{13}N) -グルタミン酸溶液を得た。

図 2 に L- (^{13}N) -グルタミン酸自動合成の一例を示す。図中 A、B...M は合計経路の動作状態の変化点を表す。各状態の説明は表 1 にまとめた。表中の数字は図 1 中の数字と同じであり、それらが動作中であることを意味する。図 2 の放射能曲線は、各状態に対応する GM 管からの信号を自動的に切換えることにより得られた。曲線の上昇点、下降点は閾値と微分値より検出された。

3) 限外ろ過

限外ろ過法による高分子物質除去の信頼性を確

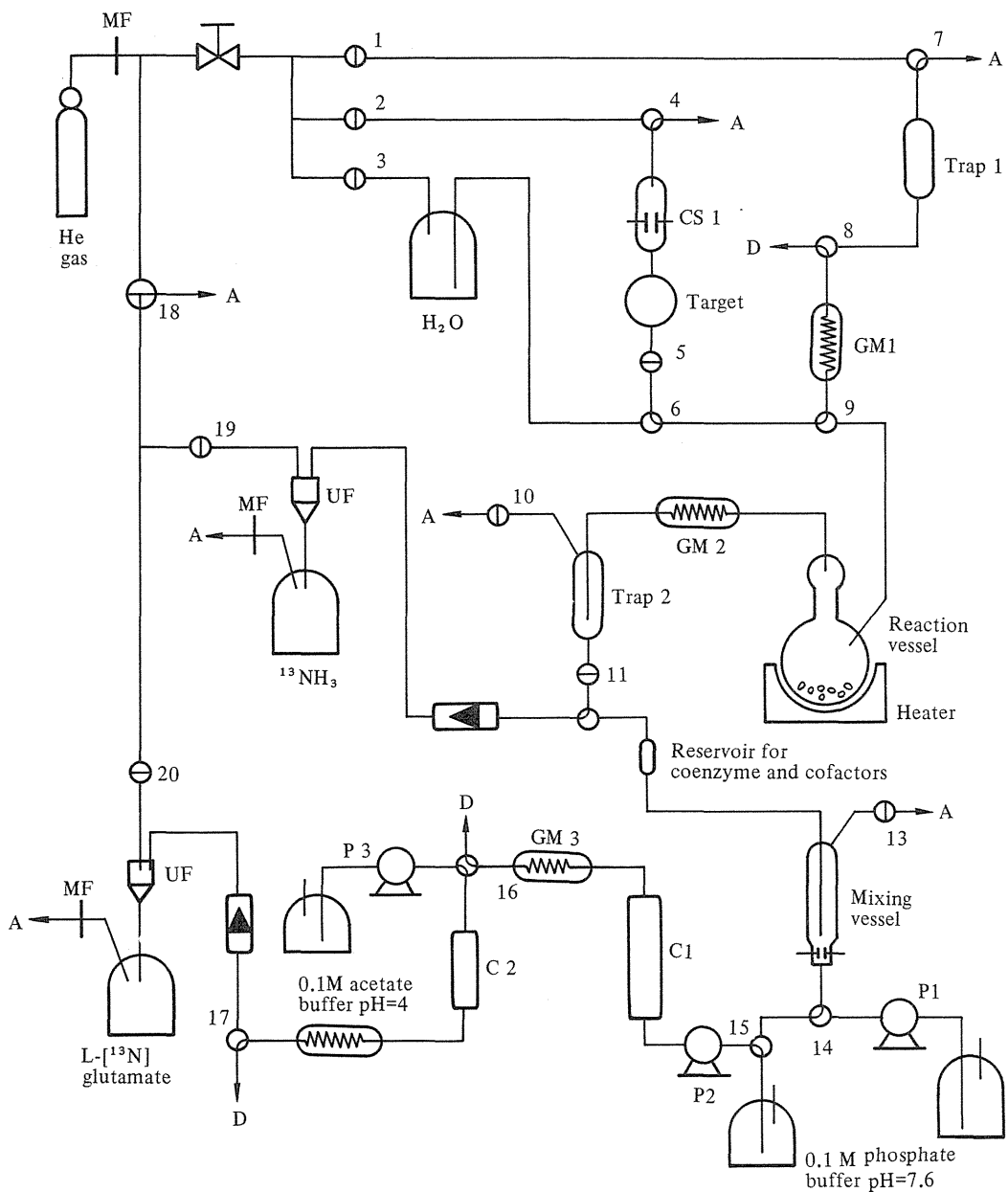


Fig. 1 Block diagram for the automatic production of $^{13}\text{NH}_3$ and L- ^{13}N] glutamate. MF: Millex Filter, UF: 25 mm ϕ Ultrafilter, GM: Geiger-Müller tube. CS: conductivity sensor, A: to air, D: to drain, C1: enzyme column, C2: Dowex 50 column. electric valves, regulator, check valve, peristaltic pump.

Table 1 Explanation of each stage in Fig. 3

Stage	Valve	Pump	Heater	GM	CS	Timer	Comment
A							Irradiation
B	2, 4, 5	2		1A			Purge out the solution to drain
C	2, 4, 5, 8	2	on	1B			into trap 1
D	1, 7, 8, 9, 10	2	on	1B			from trap 1 into reaction vessel
E	3, 5, 6	2	on		1A		Filling H ₂ O into target box/reduction
F	10	2	on	2A			Reduction
G	10	2	on	2B			Reduction/Evaporation of ¹³ NH ₃
H	1, 7, 8, 9, 11, 12, 13	2,3				30 sec.	Transfer of ¹³ NH ₃ into mixing vessel
I	10, 13, 15 if CS2 on 10 if CS2 off	2,3		3A 3A	2B		Synthesis of L-(¹³ N)-glutamate
J	13, 15, 16 if CS2 on 16 if CS2 off	2		4A 4A	2B		Synthesis & Purification
K	16, 17, 20	2		3B			Synthesis, Purification & Collection
L	17, 20	3		4B			Purification & Collection
M	18, 20					4 min	Ultrafiltration
							End

A & B in a GM column mean waiting for start and end of a radioactivity peak respectively.

A & B in a CS column mean waiting for contact and discontact with a solution respectively.

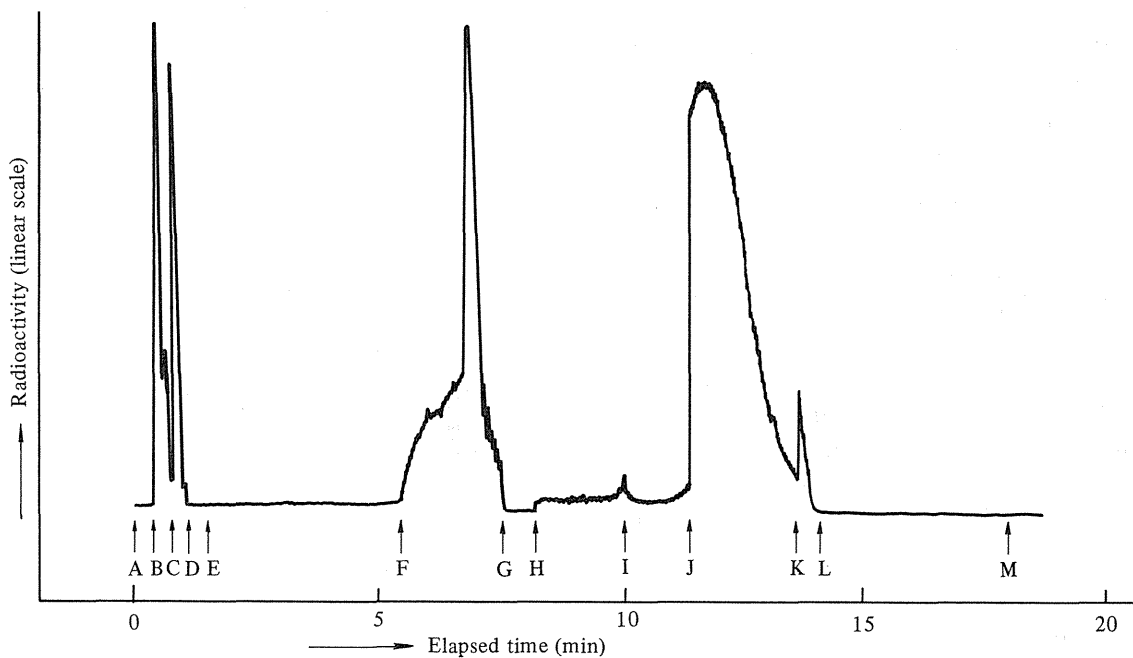
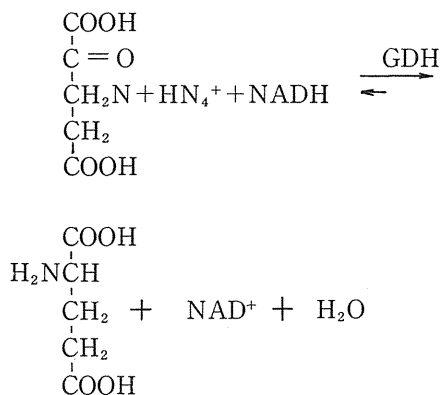


Fig. 2 A typical example of the automatic production of L-[¹³N] glutamate. Explanations of each stage are summarized in Table 1. The chart was obtained with 25 mmφ ultrafilter.

かめるため、グルタミン酸脱水素酵素 (GDH) と E. Coli endotoxin (発熱物質の一例) の限界ろ過膜透過率を測定した。GDH を高感度で定量するため、1.2mM-NADH, 20mM- α -ケトグルタル酸ナトリウム, 0.27M-NH₄Cl, 0.4mM-ADP の 0.1M リン酸緩衝溶液 1.6ml を含む吸光度セルに、GDH の 0.1M リン酸緩衝溶液 1.6ml を導入し、340 nm での NADH の吸光度減少を連続的に記録した。この時の反応は次式で⁽¹²⁾, 反応速度は GDH 濃度に比例するため、吸光度の減少速度から GDH 濃度が算出できる。



GDH の 0.021, 0.074, 0.26, 0.91 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 溶液を用いたキャリブレーションカーブより、この方法による GDH 検出限界は 0.006 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度であった。2 mg/ml 溶液の限外ろ過液中には GDH は検出されなかったため、GDH の限外ろ過膜透過率は 3×10^{-6} 以下と推定された。

E. Coli endotoxin についても同様に、500, 280, 90, 50, 30, 5, 0.5, 0.05, 0.005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 溶液を調整し、各々の限外ろ過溶液を無菌バイアルに収集した。これらろ液中の E. Coli endotoxin は Mallinckrodt 社の Pyrogen 試薬 (E. Coli endotoxin の検出限界 $\approx 0.05 \text{ ng}/\text{ml}$) を用いて検出した。発熱物質は 280 と 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のろ液中にのみ検出されたため、透過率は $2 \times 10^{-7} \sim 6 \times 10^{-7}$ と推定された。

4) 限外ろ過容器の試作

限外ろ過膜を使用した、短寿命放射性化合物溶液の無菌化・無発熱物質化には、膜のろ過速度の増加、容器内残液の減少、ろ過終了点の遠隔的検知、などの諸問題を解決しなければならない。ここでは図 3 に示すようにろ過容器の構造を工夫

することにより、容器内残液を増加することなく、口径の大きなろ過膜が使用でき、ろ過速度の向上を達成した。また、ろ液の滴下を光電センサで直接監視し、滴下間隔が設定時間以上になった場合をろ過の終了点とすることにより、遠隔検知を可能とした。

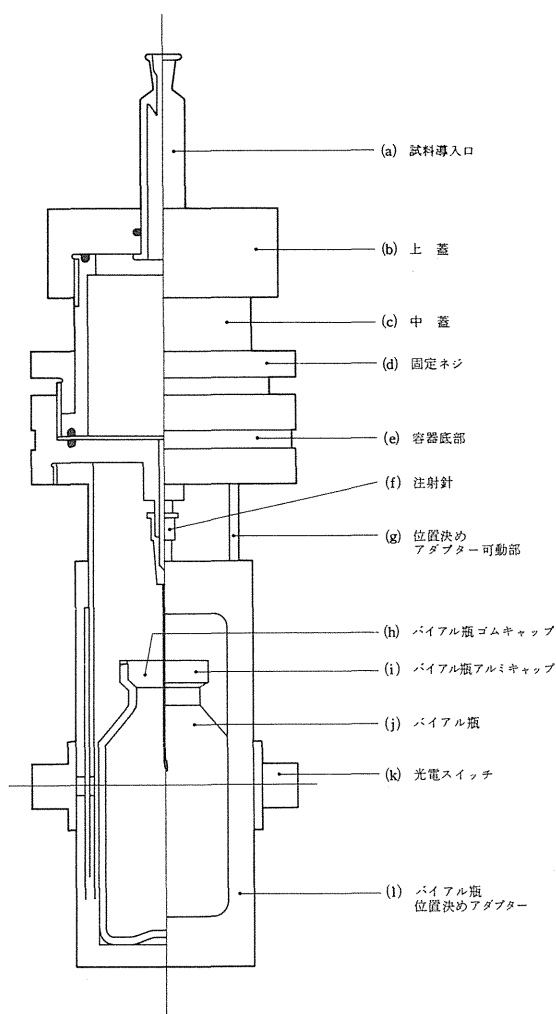


図 3 静注薬調整用濾過装置本体組立図

5) 品質検査

$^{13}\text{NH}_3$ とL- (^{13}N) -グルタミン酸の放射化学的純度は図4に示すように、陽イオン交換カラム YEW CX-1 (横河電機)を用いて1分以内に決定された。図1のクロマトグラムは $^{13}\text{NO}_3^-$, $^{13}\text{NH}_3$, L- (^{13}N) -グルタミン酸の分離度を調べるため、別々に調整した試料の混合物を分析することにより得られた。このように迅速な品質検査は ^{13}N のように半減期が非常に短い場合に特に有効である。

L- (^{13}N) -グルタミン酸溶液中のGDH濃度と発熱物質の有無は、b-3で述べた方法で、限外ろ過の前後で調べた。

好気性菌、嫌気性菌の有無は Johnston Laboratories社の Bactec Model R301を用いて検定した。

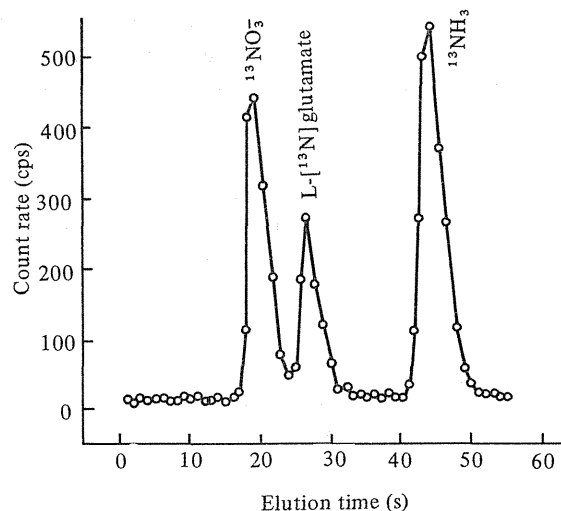


Fig. 4 An elution curve of intentionally mixed $^{13}\text{NO}_3^-$, $^{13}\text{NH}_3$ and L- $[^{13}\text{N}]$ glutamate. Analytical condition: column; YEW CX-1 4.6 mm ϕ x 50 mm Eluent; 5 mM HNO_3 . Flow rate; 1.6 mL/min.

3. 結果

a. $^{13}\text{NH}_3$ とL- (^{13}N) -グルタミン酸の自動生産
18MeVのプロトン15~25 μA で注射用蒸留水を20~30分間照射することにより、250mCi程度の $^{13}\text{NH}_3$, 60mCi程度のL- (^{13}N) -グルタミン酸が得られた。この時の収率、合成時間、製品の品質などについて表2に示す。 ^{13}N が崩壊後、Ge(Li)

半導体検出器を用いて測定した結果、 ^{18}F , ^{48}V などの混入は認められなかった。両溶液とも、発熱物質や細菌は検出されず、放射化学的純度も99.9%と非常に高いことが認められた。ろ過する前のL- (^{13}N) -グルタミン酸溶液中のGDH濃度は検出限界(0.006 $\mu\text{g}/\text{ml}$)程度であったので、限外ろ過液中のGDH濃度は膜透過率(3×10^{-6} 以下)を考慮に入れて、 $0.006 \times 3 \times 10^{-6} \approx 2 \times 10^{-8} \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下と推定した。

装置の性能試験として、10分間照射と化学処理を繰返したところ、56分間で毎回100mCi程度の $^{13}\text{NH}_3$ を、反応容器を交換することなしに、4ロット得ることができた。これは化学処理中に、次の照射準備や照射が可能のため時間の短縮ができたためである。

Table 2 Results for an automatic production of $^{13}\text{NH}_3$ and L- (^{13}N) -glutamate

	$^{13}\text{NH}_3$	L- (^{13}N) -glutamate
Radiochem. yield (with decay corr.)	80 +/- 7 %	43 +/- 7 %
Radiochem. purity	99.9 +/- .1 %	99.9 +/- .1 %
Pyrogen	not detected	not detected
Bacteria	not detected	not detected
Enzyme	-----	< $2 \times 10^{-8} \mu\text{g}/\text{ml}$
Sample volume	3-5 ml	9-11 ml
pH	6-7.5	5-7
Preparation time	8.2 +/- 1.5 m.	17.5 +/- 2.0 min.

4. 討論

$^{13}\text{NH}_3$ のように半減期が非常に短い放射薬剤の生産では、合成時間の短縮が収量増加に直結する。そこで、1) より効果的な蒸留装置の開発(図2中、D-G間の時間短縮)、2) 大口径の限界ろ過膜使用(L-M間の時間短縮)、3) 高活性酵素カラムの使用(H-K間の時間短縮)、などを検討中である。

L- (^{13}N) -グルタミン酸溶液は、冷蔵庫中(約5 $^{\circ}\text{C}$)に保存された同じ固定化酵素カラムを用いて、1~2週間間隔で8回生産された。この時、蒸気滅菌した限外ろ過セットと無菌バイアルの使用以外、経路の無菌化処理は一切行わなかったが、いずれの最終製品中にも、発熱物質、細菌、GDHは検出されなかった。一方、限外ろ過をしない溶

液中には、発熱物質、細菌共に検出され、GDHは検出限定程度であった。

る発熱物質などの高分子物質除去法は、放射薬剤製造にも効果的に使用できることが判明した。

一方、試作した限界ろ過容器により直径47mmのろ過膜が、デッドボリューム0.6mlで使用可能となり、またろ過の終了点も光電スイッチで容易に検出できるようになったため、限外ろ過法は、今後、静脈注射用短寿命放射薬剤の調整に広く使用されるものと思われる。

5. 結論

静注用 $^{13}\text{NH}_3$ とL-(^{13}N)-グルタミン酸用の自動合成装置の開発を行った。この装置を用いて、250mCi程度の $^{13}\text{NH}_3$ 、60mCi程度のL-(^{13}N)-グルタミン酸が99.9%程度の放射化学的純度で自動的に合成された。所要時間はそれぞれ8.2+/-1.5分、17.5+/-2.0分であった。最終製品中には発熱物質、細菌、GDH共に検出されなかった。合成にあたり、蒸気滅菌した限外ろ過膜セットを用いる以外、経路の無菌化処理は一切行わなかった。今回試作した装置は、自動合成装置であり、合成経路の滅菌が極めて困難で、しかも固定化酵素カラムを使用しているため熱滅菌は不可能で酵素の最終製品中への混入もある、など静注薬製造には最悪の条件を備えているにもかかわらず、本報のような成果が得られた事は、今後の自動合成装置の開発にとっても非常に有意義であったと考える。

おわりに、本研究にあたりいろいろなご支援をしていただいた、中山隆氏、山田孝信氏、福士清氏、樫田義彦博士、井戸達雄博士、山崎統四郎博士、平本俊幸博士、 ^{13}N 生産のために照射をしていただいたサイクロトン管理課の方々に厚く感謝致します。

参考文献

- 1) Reiman R.E., Rosen G., Gelbard A.S., Benua R.S. and Laughlin J.S. *Radiology*, **142**, 495-500, 1982.
- 2) Gelbard A.S., Benua R.S., Reiman R.E., McDonald J.M., Vomero J.J. and Laughlin J.S. *J. Nucl. Med.* **21**, 988-991, 1980.
- 3) Shishido F., Tateno Y., Yamasaki T., Irie T., Inoue O., Tamate K., Suzuki K., Nakayama T., Takashima T., Yamaura A., Kurusu A. and Ikehira H. *Kaku Igaku* **19**, 1035-1038, 1982.
- 4) Krizek H., Lembares N., Dinwoodie R., Gloria I., Lathrop K.A. and Harper P.V. *J. Nucl. Med.* **14**, 629-630, 1973.
- 5) Ido T. and Iwata R. *J. Labeled Compd. Radiopharm.* **18**, 244-246, 1981.
- 6) Gelbard A.S., Clark L.P., McDonald J.M., Monahan W.G., Tilbury R.S., Kuo T.Y.T. and Laughlin J.S. *Radiology*, **116**, 127-132, 1975.
- 7) MacDonald N.S., Cook J.S., Birdsall R.L. and McConnel L.J. trans. *Am. Nucl. Soc.* **33**, 928, 1979.
- 8) Cohen M.B., Spolter L., MacDonald N., Chang C.C. and Takahashi J. *Radiopharmaceuticals* p. 184 (Society of Nuclear Medicine, New York, 1975).
- 9) Cooper A.J.L. and Gelbard A.S. *Anal. Biochem.* **111**, 42, 1981.
- 10) Suzuki K., Tamate K., Nakayama T., Yamasaki T., Kasida Y., Fukushi K., Maruyama Y., Maekawa H. and Nakaoka H.J. *Labeled Compd. Radiopharm.* **19**, 1374-1375, 1982. (Abstr.)
- 11) Koppensteiner G., Krüger D., Osmers K., Pauli W., Woog H. and Zimmerman G. *Drugs Made Ger.* **19**, 113, 1976.
- 12) Fahien L.A. and Cohen P.P.: L-Glutamate Dehydrogenase (Frog and Tadpole Liver) p. 839 (Academic Press, New York, 1970).

^{18}F -2-フルオロデオキシグルコース合成装置

長 町 信 治 (臨床研究部, 研究生)

入 江 俊 章, 井 上 修, 山 崎 統四郎 (臨床研究部)

石 松 健 二 (株日立メディコ)

Production System for ^{18}F -2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose

Shinji Nagamachi*, Toshiaki Irie, Osamu Inoue,
Toshiro Yamasaki and Kenji Ishimatsu**

*Research Fellow
Division of Clinical Research
Shimadzu Corp.

**Hitachi Medical Corp.

We have developed a production system for ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (^{18}F -2FDG), which assures reliable production with easy handling and reduces radiation exposures to the operator. In NIRS, a manual synthesis method was developed by T. Ido, T. Irie and collaborators and synthesized ^{18}F -2FDG was supplied for clinical use from 1980. Chemical procedures of this system are the same as in the manual method. This system has 2 operation modes. One is a remote controlled manual operation mode, the other is microcomputer controlled automatic operation mode. We developed 2 types of sensors for this system. One is a liquid sensor and the other is a radiation sensor. The costs of these sensors are comparatively low. 18 liquid sensors and 4 radiation sensors are assembled in the system for monitoring of liquid

or activity transfer. In remote controlled mode, we tested this system 5 times and synthesized ^{18}F -2FDG was supplied for clinical use once until summer in 1982. The mean radiochemical yield of ^{18}F -2FDG from the target gas recovery with decay time correction was about 8%, that is the same as in the manual synthesis. It took about 2 hours from end of bombardment to end of synthesis. Since this time is shorter than in manual synthesis, the available activity at end of synthesis is increased. Works before and after every run (for example, sterilization, mounting or dismounting) are comparatively complicated. For practical fully automated synthesis, it is necessary to develop easy procedure of synthesis and easy and reliable way of sterilization and mounting or dismounting.

1. 序論

^{18}F -2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose (^{18}F -2 FDG)は、Sokoloff¹⁾らによって開発されたデオキシシングルコース法による局所ぶどう糖消費率の計測を生体において外部計測によりおこなうためのトレーサーとして非常に重要なものである。^{2),3)} ^{18}F -2 FDGの合成法は、井戸らによってBNLにおいて確立された。⁴⁾ 放医研においても、井戸、入江らによって ^{18}F -2 FDGが合成され、1980年より臨床に利用されてきている。⁵⁾ しかし、手作業による合成では作業者の被曝が非常に大きく、また、合成そのものあるいは合成および製剤化に伴う作業も簡単ではなく、そのために臨床利用が制限されていた。

我々は、作業者の被曝を減らし、また、容易な操作および作業により、再現性のある合成をおこなうことができるような自動合成装置を開発することを目標として ^{18}F -2 FDG自動合成装置の開発を

おこなった。合成手法そのものは、入江、井戸らにより放医研で確立された方法をそのまま取り入れた。

^{18}F -2 FDG遠隔あるいは自動合成の試みは、UCLAとBNLにおいて始まり、^{6),7)} 東北大の岩田、井戸らが全自動合成に成功した。⁸⁾

ここでは、我々のおこなった ^{18}F -2 FDG自動合成装置開発のうち、装置の紹介と遠隔操作による合成に関するデータについて示す。⁹⁾

2. システムと合成手順

図1に合成装置の概念図を示す。この図には含まれていないが、ターゲットガス充てん装置が照射室内におかれている。図1に示す装置本体はホットセル中におかれている。両者はニッケルパイプにより接続されている。装置本体は、幅40cm奥行45cm高さ50cmのラックマウント用ユニットケースに組み込まれている(図2参照)。コントローラは外部にあり(図3参照)、マイクロコン

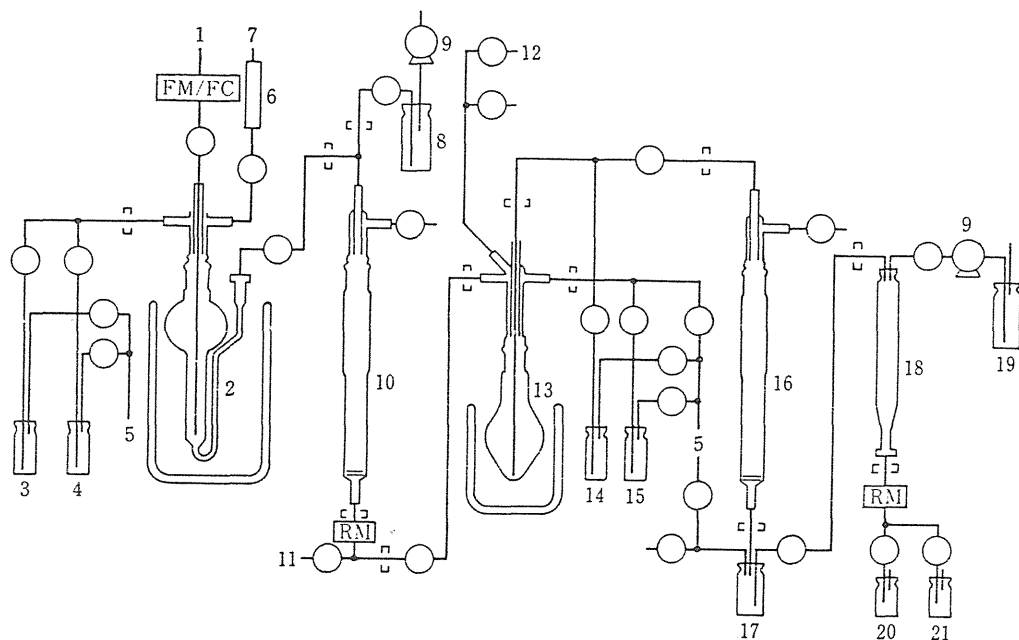


図1 ^{18}F -2 FDG自動合成装置

1: $^{18}\text{F}_2$ 回収ライン, 2: 反応容器とドライアイスアセトンバス, 3: TAG フレオン溶液, 4: ヘキサン, 5: ヘリウムガス, 6: ソーダライムカラム, 7: バック, 8: ヘキサン/エーテル, 9: 定流量ポンプ, 10: シリカゲルカラム, 11: ウェイト, 12: 真空ポンプ, 13: 反応容器とオイルバス, 14: 塩酸, 15: 蒸留水, 16: イオン交換樹脂カラム, 17: バッファーバイアル, 18: アルミナカラム, 19: 蒸留水, 20, 21: サンプルングバイアル, ○: 電磁弁, □: 液体センサ, FM/FC: フローメータ/コントローラ, RM: 放射線モニター

ピューターシステムと接続されている。

このシステムには、コントローラ上の手動スイッチを利用する遠隔操作モードと、マイクロコンピュータにより駆動される自動運転モードのふたつの運転モードがある。運転モードの切換えはコントローラ上のスイッチによりおこなわれている。マイクロコンピュータシステムは6800をプロセッサとし、カラーディスプレイ、プリンター、2台のデジタルカセットMTおよびFDG合成装置のためのインターフェイス回路を含む。プログラムはBASICで書いた(一部はマシン語)

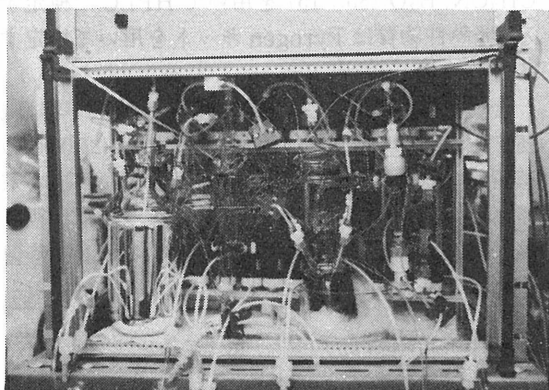


図2 FDG自動合成装置 本体



図3 FDG自動合成装置 コントローラー

我々はこのシステムのために2つの新しいセンサーを開発した。ひとつは液体センサーであり、もうひとつは放射線センサーである。液体センサーとしては、それまでに電気伝導度を利用して水の有無を検出するもの、光センサーにより液面

を検出するものなどがあつたが、前者は電気伝導度のあるものにしか利用できず、後者は液面しか検出できなかった。我々の考案した液体センサーは、テフロン管あるいはガラス管の外側でLEDとフォトトランジスタ(あるいはフォトダイオード)を中心を通る線上で向かい合わせて配置するものである。中が気体のときとくらべ、中に透明な液体があるとその液体がレンズの作用をして光を集めるためにフォトトランジスタの出力は大きくなる。また、液面があるときには液面により光がけられるのでフォトトランジスタの出力は気体よりも小さくなる。このようにしてパイプの中に液体があるのか気体があるのか液面があるのかという3つの状態を外部より識別することができる。必要な電気回路も簡単であり、きわめて安価なセンサーであると言える。このシステムには、18個の液体センサーが組込んであり、系路内の液体の移送等をモニターできる。

もうひとつのセンサーは、放射線センサーである。従来、放射線センサーとしては、イオンチェンバーを使ったもの、半導体を使ったものなどがあつたがいずれも高価であり、また高電圧を用いるものが多い。我々は、自動合成装置に組込むための安価で高電圧を必要としないセンサーとして、NaI(Tl)シンチレーターとフォトダイオードの組合せを考案した。1.85MBq(50 μ Ci)以上のポジトロンエミッターに対し、充分な感度を持つので我々の使用目的には充分にかなうものである。このシステムには、4系統の放射線センサーが組込んであり、系路内のRIの移送とか濃度のモニターに用いる。

いずれのセンサーの信号もマニュアルコントローラーを通してマイクロコンピュータに取り込まれ判断の基準にされる。またこれらの信号は表示されるので、オペレーターにとっても判断の基準となる。

次に生産の手順について説明する。内径2.7cm長さ14.5cmのニッケル製のターゲットチェンバーに約24kg/cm³ネオンガス(この中には0.1~0.2%のF₂ガスも含まれている)を充てんし、ターゲット入口で16MeVの重陽子ビーム10~15 μ Aで約2時間照射する。照射後、¹⁸F-2FDGはいかに示すステップにより合成される。

ステップ1, 3, 4, 6-tri-O-acetyl-glucal (TAG)の注入-TAGのフロン溶液を反応容器

1 (図1中の2)にHeガスにより圧送する。反応容器はドライアイス-アセトンバスにより-78℃に冷却されている。TAGは約40mg, フレオンは数□である。

ステップ2, $^{18}\text{F}_2$ の回収—ターゲット中で生産された $^{18}\text{F}_2$ は電磁弁, マイクロコントローラ及び約10mのニッケルチューブを通して反応容器に送られる。 $^{18}\text{F}_2$ の回収には約30分かかる。

ステップ3, シリカゲルカラムへの移送—生成物を含むフレオン11溶液はヘリウム圧により内径1.5mm長さ10mmのシリカゲルカラム (図1中10)へ圧送される。

ステップ4, 反応容器のリンズ—数mlのn-ヘキサンが反応容器に注入され, つづいて, シリカゲルカラムに圧送される。これにより反応容器内に残った生成物を洗い出す。

ステップ5, シリカゲルカラムクロマトグラフィ—シリカゲルに吸着された生成物のうち, ^{18}F 標識 3, 4, 6-tri-o-acetyl-2-fluoro-D-glucopyranosyl fluorideがn-ヘキサン/エーテル (3:4)により抽出される。カラムの出口には放射線センサーがあり, RI濃度のモニターを用いて分離をおこなう。glucopyranosyl fluorideの抽出には約15分かかる。分離されたものは直接, 反応容器2 (図1中13)に送られる。

ステップ6, エバポレーション—分離抽出された生成物は, 反応容器2中でまずエバポレートされる。約20分かかる。

ステップ7, 塩酸注入と加水分解—1N 3mlの塩酸がHeにより圧送され反応容器2に注入される。続いて, 130℃のオイルバスで約30分間, 加水分解される。

ステップ8, 純粋化—加水分解後の生成物は, レジンカラム (図1中16)とアルミナカラム (図1中18)により純粋化される。レジンカラムは内径0.8cm長さ8cmで塩酸の除去に用いられる。アルミナカラムは内径が6cm長さ6cmであり, ^{18}F -イオンの除去に用いられる。アルミナカラムには, チャコールも入れられていて, 着色した副生成物の除去に用いられる。まず, 加水分解後の生成物がHe圧によりレジンカラムに注入される。次に5ml蒸留水が反応容器に注入され, つづいてレジンカラムに圧送される。このようにして反応容器残った生成物が洗い出される。レジンカラムにたまった生成物を含む水は, 自然落下により, バッ

ファーバイアル (図1中17)にたまる。圧送すると塩酸が除去されないことがあるのでこのようにしてある。次にバッファーバイアルにたまった水溶液はアルミナカラムに圧送され, 続いてポンプ (図1中9)により押し出される蒸留水により押しされ, アルミナカラムを通過する。アルミナカラムの出口には放射線センサーがあり, RI濃度の大きい部分のみを分離抽出する。

これらのステップのあと, ^{18}F -2 FDGの水溶液はミリポアフィルターを通して無菌化され, 適量の塩が加えられて注射用薬剤となる。放射化学純度はBondapak C18 Carbo hydrate カラムと $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (85:15)を用いてHPLCで検定する。発熱性物質はPyrogenキットを用いて検定する。

合成の前にはすべての反応容器, カラム等は滅菌する。レジンカラムは装置に組込む前に500mlの蒸留水で洗う。照射後は反応容器2より下流の系路にはエチルアルコールを充てんし, 無菌状態を保つ。合成前にアルコールはHeガスおよび蒸留水により洗い流す。

3. 結果と議論

我々はこの装置を用いて, 1982年7月までに遠隔操作モードで5回の生産をおこない, そのうち1回を臨床に提供した。

表1にこの5回の生産試験におけるターゲットからの $^{18}\text{F}_2$ の回収と, 収量のデータを示す。 $^{18}\text{F}_2$ の回収率は理論収量より計算してある。ターゲットガスの準備は1% F_2 を含むネオンガスと純粋ネオンガスをターゲットガス供給装置によりターゲットを系路につないだまま混合する予定であったが, 当時は購入した1% F_2 のネオン混合ガスの質が悪く, うまくいかなかったので, この実験のときには, 専用の真空系を用いてターゲットラインからはずしておこなった。57.5%の回収率は以前のデータよりもすこし悪い。回収率は, ターゲットガス自体の組成のほかに, ターゲット内部及び配管の内部の状態に大きく依存する。これらを確実にコントロールする技術はまだ確立されていないようである。

表1の放射化学収量は回収量を100%としたときの値である。図4にシリカゲルクロマトグラフィの時間と放射能濃度の典型的なパターンを示す。図の斜線の部分を抽出している。

放射化学純度は5回の試験で85~95%であった。EOBからEOSまでは、約2時間かかった。これは手で合成していたころに比べ、約1時間短縮された。これにより得られるFDGの量は1.4倍となる。最終生成物の収率は従来とあまりかわってはいない。

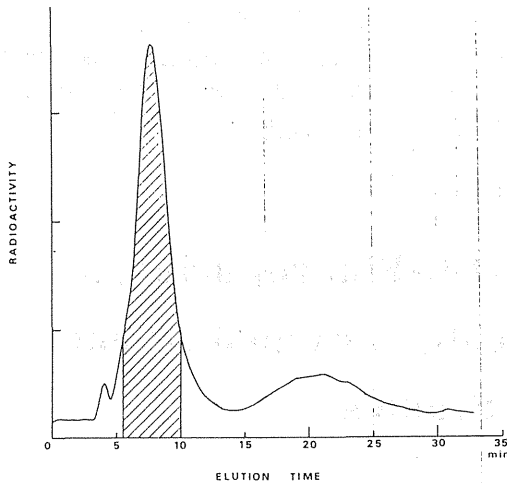


図4 シリカゲルカラムクロマトの例
(斜線の部分を抽出)

表1 ターゲット回収率および収率

Percent recovery of ^{18}F from target chamber	$57.5 \pm 10.4(\%)$
Distribution of ^{18}F	
Reaction solution	70.6 ± 8.1
Reaction vessel residual	16.9 ± 6.3
Soda lime trap	4.5 ± 0.6
Gas trap	7.9 ± 5.4
Radiochemical yield	
Silica gel chromatography	32.4 ± 2.0
Purification	8.0 ± 2.7

我々はこのようにして、全自動合成への見通しを持つことができた。コントロール系から考えると、全自動合成へ至るには2つの道がある。ことつは、このように多くのセンサーを組み込み、各ステップ毎にいかに合成がうまくおこなわれているかを常に監視し、何か不都合なことを発見した場合には有能なオペレーターがおこなうのと同レベル

の判断と対策をおこないながら合成をすすめてゆく方法である。そのためには、かなりの判断能力をもつようなソフトウェアを開発することが必要となろう。もうひとつの道は、合成反応の過程をさらに簡略化し、部品、機構等の改良により各ステップ毎の操作の信頼性を上げた上でタイムシーケンスぐらいのもので(いわゆるバカチョン)合成をおこなうことである。このような合成装置をブラックボックス化の上では後者の方法をとる方が好ましいのは言うまでもない。

合成操作そのものを別にしても、この装置で問題となったのは、反応前後の準備、後始末の煩雑さ、系の無菌化をいかに保つかという2点が主なものである。前者は具体的にはカラムとか反応容器類を容易でしかも確実に脱着できる方法を開発しなければならない。後者については、加水分解以後の系路はすべてディスポタイプとすることが好ましい。さらに、このような装置が真のブラックボックスとなるためには、検定および製剤化の自動化も含め、交換する部分(カラム類、原料類、系路も含め)すべてを、カートリッジ式にワンタッチで交換できるようなものにする必要がある。

最後に、この研究をおこなうにあたって、御指導、御教示いただいた、東北大井戸先生、岩田先生、放医研 樫田先生、館野先生、理研 野崎先生、千葉大 有水先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) Sokoloff, L., et al. *J. Neurochem.*, **28**, 898- , 1977.
- 2) Reivich, M., et al. *Cir. Res.*, **44**, 127- , 1979.
- 3) Kuhl, D., et al. *Ann. Neurol.*, **8**, 47 1980
- 4) Ido, T., et al. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **14**, 175 1978
- 5) Irie, T., et al. *Radioisotopes*, **31**, 11 1982
- 6) Fowler, J., et al. *J. Nucl. Med.*, **22**, 376 1981
- 7) Barrio, J., et al. *ibid.*, **22**, 372, 1981
- 8) Iwata, R., et al. *Int. J. of Appl. Rad. & Isotopes*, **35**, 445 1984
- 9) Nagamachi, S., et al. *RADIOSOTOPES*, **32**, 359, 1983

ポジトロン標識脳イメージング剤の開発：

^{18}F -9-Benzyl-6-Fluoropurineの脳における Metabolic Trapping Mechanismについて

福 士 清, 入 江 俊 章,
井 上 修, 山 崎 統 四 郎 (臨床研究部)
井 戸 達 雄 (東北大学サイクロ, RI セ)
野 崎 正 (理研)

F-18-Labelled 9-Benzyl-6-Fluoropurine, a New Type of Metabolically-Trapped Agent for Brain Studies

Kiyoshi Fukushi, Toshiaki Irie, Tatsuo Ido*, Osamu Inoue,
Toshiro Yamasaki and Tadashi Nozaki**

Division of Clinical Research

* Tohoku Univ., The Cyclotron Radioisotope Center

** The Institute of Physical and Chemical Research

We have investigated a new type of metabolic-trapping mechanism for nuclear medical brain imaging. A lipophilic purine nucleoside analog, F-18-labelled 9-benzyl-6-fluoropurine, showed a rapid and high brain uptake, 6.12%/g at 5 min post injection in mice, while 6-fluoropurine and the analogous 9-ribosyl derivative showed only 1.12 and 0.33%/g, respectively. F-18 radioactivity from the 9-benzyl compound was retained in the brain much longer than in the other organs studied except bone; the brain-to-blood ratio reached 3.7 at 30 min and 12.4 at 1 hr postinjection. The chemical form of F-18 in blood and brain tissue was determined by column chromatography (alumina eluted with water). At 5 min after injection of F-18 9-benzyl-6-fluoropurine into mice, all the activity

present in both brain and blood is in the form of F-18 fluoride. Incubation of F-18 9-benzyl-6-fluoropurine with blood and brain homogenate in pH 7.6 Tris-HCl buffer at 37°C showed that brain had a much higher rate of defluorination than blood. Incubation with calf intestine adenosine deaminase showed that this enzyme metabolized 9-benzyl-6-fluoropurine and defluorinated it in the brain.

9-Benzyl-6-fluoropurine enters into the brain mainly because of its lipophilic properties and is rapidly defluorinated. Diffusion of F-18 fluoride from the brain is inhibited by the blood-brain barrier, resulting in long-term retention by the brain. This new type of metabolic trapping may be useful for the design of new brain imaging agents.

1. はじめに

脳では、プリン類は脳の活発なエネルギー代謝に関係して重要である一方、種々のレベルで、脳機能を調節することにも関与している。とくに adenosine については、脳血流量の調節(1)、皮質ニューロン活動の抑制(2)、benzodiazepine 系薬剤—受容体相互作用の修飾(3)の諸作用の報告がある。そこでわれわれは、脳の adenosine 代謝をポジトロン CT でイメージングすることを企て、プリン類の¹⁸F による標識に着手した。

イメージングを目的としたプリンの標識については、前田らの¹³¹I-6-Iodopurine(4)があるのみで、¹⁸F による標識は報告がない。今回、フッ素化試薬として、Ag¹⁸F および 18-crown-6 / K¹⁸F を使い、プリン核の 2 位または 6 位に¹⁸F を導入し、いくつかの¹⁸F 標識プリン誘導体を合成することに成功した。そこで、これらの誘導体の体内挙動について検討した結果、¹⁸F-9-benzyl-6-fluoropurine は、マウス脳への高い摂取率を示し、また、adenosine analog として、adenosine deaminase により代謝を受けることが判った。これについて報告する。

2. 方法

a. ¹⁸F 標識プリン誘導体の合成

1) ¹⁸F-2-fluoro-9-benzylpurine (5)

まず、フッ素試薬である Ag¹⁸F を以下の方法で調製する。Ne ガスの³He 照射により¹⁸F を得、ガラス照射容器内壁を AgF の methanol 飽和溶液 10ml で洗い、¹⁸F を溶出する。これに、担体 AgF (~150mg) と ether 20ml を加え、Ag¹⁸F の沈澱を得る。反応には、この Ag¹⁸F と 2-chloro-9-benzylpurine 50mg を xylene 2 ml に加え、1 時間 reflux、溶媒抽出により精製する。

Ag¹⁸F からの放射化学収率 6.5%。

2) ¹⁸F-6-fluoropurine (6)

まず、無水の K¹⁸F を得るため、¹⁸O 濃縮水のプロトン照射により¹⁸F の水溶液を得、これに KF 5 μmol を加え、電子レンジにて乾固する。この K¹⁸F に 18-crown-6 100 μmol を含む DMF 1 ml を加え、80°15 分間攪拌、K¹⁸F を溶解させる。これに、trimethylpurin-6-ylammonium chloride 34 μmol を加え、80°30 分間攪拌する。精製には、ethanol-ethylacetate (1 : 9) を溶出液として

用い、SEP-PAK (silica gel) 濾過および silica gel column chromatography をおこなう。放射化学収率 38%。

3) ¹⁸F-6-fluoro-9-β-D-ribofuranosylpurine (6)

2) と同様にして K¹⁸F の DMF-crown ether 溶液を調製し、これに、9-β-D-ribofuranosylpurin-6-yl-trimethyl monium chloride 30 μmol を加え、60°20 分間攪拌する。溶出液として ethanol-ethylacetate (1 : 4) を用い、2) と同様の方法で精製する。放射化学収率 63.5%

4) ¹⁸F-9-benzyl-6-fluoropurine (5)

2) で得られた¹⁸F-6-fluoropurine をベンジル化して合成する。すなわち、2) の SEP-PAK 濾液を溶媒留去し、それに、DMSO 200 μl、K₂CO₃ 塩 30mg、benzyl chloride 50 μl を加え、50°40 分間攪拌する。反応液を silica gel column に乗せ、benzene-ethylacetate (3 : 2) で溶出、精製する。7-ベンジル体はカラムに吸着、除去される。¹⁸F-6-fluoropurine からの収率 40%。

5) 注射液の調製

¹⁸F-6-fluoropurine および リボース体は生食に溶解する。一方、ベンジル体は Nikkol HCO-60 数滴を用いて乳化液とし、ミリポアフィルター (0.45 μ) で濾過する。

b. マウス体内分布の測定法

トレーサー溶液 200 μl を、マウス (C 3 H, male, 25-35g) 尾静脈内に注入、一定時間後、エーテル麻酔下に断頭、主要臓器を摘出、組織重量と放射能を測定、摂取率を計算する。

c. ¹⁸F-イオンの分析法

有機形の¹⁸F と¹⁸F-イオンとの分離・定量には、Gallagher ら(7)のアルミナ法を用い、ベンジル体については、ethylacetate 抽出法も併用した。アルミナ法の場合、被験液 (組織ホモジェネート、酵素反応液など) 100 μl をアルミナ小カラム (0.6 × 6 cm) に乗せ、生食 5 ml で溶出する。有機形¹⁸F がほぼ定量的に溶出されるのに対し、¹⁸F-イオンはアルミナに吸着される (break through 1% 以下)。

3. 結果

a. ¹⁸F 標識プリンのマウスにおける体内分布

の比較：

Table 1-4に、4種類の ^{18}F 標識プリン誘導体のマウス体内分布を示した。プリン6位の ^{18}F 標識体、すなわち、フリー塩基である ^{18}F -6-fluoropurine (Table 1)、リボース体 (Table 2)、及びベンジル体 (Table 3)では、骨の放射能が経時的に増大しており、これは、 ^{18}F がプリン核から解離し、 $^{18}\text{F}^-$ イオンに変化していることを示唆している。一方、プリン核の2位の標識体では、静注後1時間経ても骨への集積はみられないことから、 $^{18}\text{F}^-$ イオンは生じていないと考えられる (Table 4)。一方、脳への取込みでは、 ^{18}F -6-fluoro-9-benzylpurine のみが高い移行性を示し、静注後5分では6.12%/gの摂取率であった。この化合物の場合、骨および脳以外の組織では、 ^{18}F が速かに消失しているが、これは、 $^{18}\text{F}^-$ イオンが尿中へ排泄されることによる。 ^{18}F が脳ではretentionされるのに対し、血液中の $^{18}\text{F}^-$ は速かに尿へ排泄されて減少するため、brain-to-blood ratioは時間とともに増大し、静注60分後では、その値は10.4であった。また、 ^{18}F 放射能の脳からの消失は単一指数的であり、その半減期は76分であった (Fig. 1)。

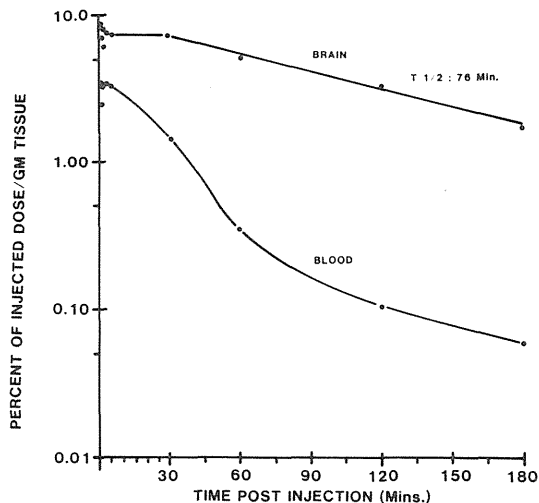


Fig. 1 Time course study of ^{18}F activity in mouse brain and blood after intravenous injection of ^{18}F labeled 9-benzyl-6-fluoropurine.

Table 1. Effect of time on tissue distribution of F-18 activity from F-18 6-fluoropurine in C3H mice

Tissue	5 min	30 min	60 min
	% administered dose/g		
BRAIN	1.12	0.68	0.60
Blood	5.66	1.85	1.60
Bone	2.68	5.73	8.68
Kidney	5.58	2.53	1.58
Heart	2.58	0.80	0.58
Lung	3.23	1.10	0.89
Liver	5.26	0.92	0.63
Muscle	1.33	0.54	0.41
Spleen	2.11	0.83	0.64

Mean of three animals for carrier amount of 0.046 mg/kg.

Table 2. Effect of time on tissue distribution of F-18 activity from F-18 6-fluoro-9- β -D-ribofuransylpurine in C3H mice

Tissue	5 min	30 min	60 min
	% administered dose/g		
BRAIN	0.33	0.18	0.13
Blood	7.35	1.16	0.39
Bone	4.53	11.51	10.91
Kidney	7.04	2.07	0.71
Heart	9.25	2.51	0.52
Lung	4.52	0.97	0.31
Liver	2.57	0.75	0.24
Muscle	1.56	0.86	0.28
Spleen	1.99	0.49	0.22

Mean of three animals for carrier amount of 0.14 mg/kg.

Table 3. Effect of time on tissue distribution of F-18 activity from F-18 9-benzyl-6-fluoropurine in C3H mice

Tissue	5 min	30 min	60 min
	% administered dose/g		
BRAIN	6.12	4.48	3.96
Blood	2.93	1.22	0.38
Bone	3.82	8.53	9.86
Kidney	5.43	2.34	1.66
Heart	6.10	1.54	0.32
Lung	2.81	0.80	0.29
Liver	1.97	0.78	0.18
Muscle	2.74	0.85	0.28
Spleen	1.35	0.58	0.18

Mean of three animals for carrier amount of 0.11 mg/kg.

Table 4. Comparison of biodistribution in mice between F-18 2-fluoro-9-benzylpurine and 6-fluoro-9-benzylpurine in the presence of 10 mg carrier per kg at 60 min. after injection.

Compound	2-FBP		6-FBP	
	% dose/g	tissue-to-blood ratio	% dose/g	tissue-to-blood ratio
Brain	1.08	0.64	2.62	3.16
Bone	1.06	0.63	19.4	23.4
Kidney	4.36	2.60	2.58	3.11
Heart	1.48	0.88	1.42	1.71
Lung	1.32	0.79	0.74	0.88
Liver	3.06	1.82	0.64	0.77
Muscle	0.28	0.52	1.51	1.82
Spleen	0.95	0.57	0.76	0.92
Blood	1.68	-	0.83	-

Mean of three animals.

b. ^{18}F -9-benzyl-6-fluoropurine のマウス脳内での ^{18}F -イオンへの変換：

前述のように、 ^{18}F -9-benzyl-6-fluoropurine (以下 ^{18}F -BP) の脳への集積には、脂溶性の性質と共に、6位置換体の特徴である代謝性(脱フッ素化)が必要である。これは、 ^{18}F -BP が passive diffusion により血液-脳関門を通過して脳に入り、そこで、代謝を受けて ^{18}F -イオンに変換され、その結果、 ^{18}F の放射能が脳内に保持されている可能性を示唆している。これを確かめるため、 ^{18}F -BP をマウスに静注、1分および5分後に断頭、血液と脳組織ホモジェネートを得、 ^{18}F の化学形を分析した。その結果、脳では、1分では79%、また5分では94%が ^{18}F -イオンとして存在し、一方血液では、それぞれ、73%と99%であった。

c. 血液および脳組織ホモジェネートを用いた、マウス、ラット、ヒト間の、 ^{18}F -BP 脱フッ素活性の比較：

^{18}F -BP を加水分解する活性を、組織間あるいは種の間で比較するため以下の方法を用いた。まず、Tris-HCl buffer pH7.6を用い、脳ホモジェネートおよび血液希釈液を調製する。この1mlに1-10 nmol のキャリアを含む ^{18}F -BP 溶液を加え、37°C でインキュベートし、一定時間毎に反応溶液100 μ l を採取、アルミナろ過法で ^{18}F -生成量を測定する。Fig. 2 に、マウスの血液および脳ホモジェネートの場合の結果の例を示した。このようなデータにもとづき、反応の初速度と用いた組織量とから、

組織の ^{18}F -BP defluorination 活性の指標として、反応溶液1ml中に1gの組織を加えた時の ^{18}F -BP が $\frac{1}{2}$ になるのに要する時間 $T_{1/2}$ を計算することができる。

マウスでは、脳および血液の $T_{1/2}$ はそれぞれ0.36, 1.45min/g であり、脳の方が血液よりも約4倍高い脱フッ素活性を持つことが判った。一方、Wistar ラットでは、脳の $T_{1/2}$ は2.93min/g であるのに対し、血液は4.04min/g の $T_{1/2}$ を示した。更に、ヒトの血液の場合には、 $T_{1/2}$ が2.3min/g であり、マウスおよびラットに匹敵する defluorination 活性みられた。

d. ^{18}F -BP の adenosine deaminase による加水分解：

プリン類の6位ハロゲン置換体を脱ハロゲンする酵素としては、6-haloadenosine に対する adenosine deaminase (ADA) (8) と、6-haloadenosine monophosphate を加水分解する adenylyate deaminase (AMPDA) (9) とが知られている。この二つの酵素はまた、脳および血液に存在する。そこで、 ^{18}F -BP について、これらの酵素により実際に代謝されるか否かを調べてみた。Table 5 では、牛小腸 ADA に対する ^{18}F -BP の反

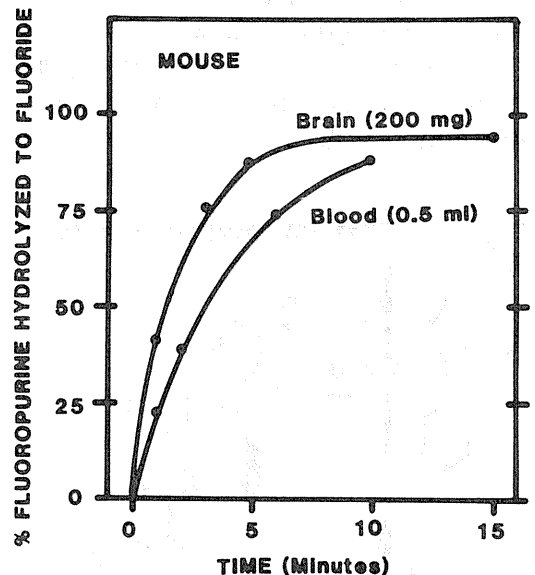


Fig. 2 Hydrolysis of ^{18}F -labeled 9-benzyl-6-fluoropurine by mouse tissues in vitro. Reaction conditions were 0.2 M Tris-HCl buffer pH 7.6, at 37°C. ^{18}F -9-benzyl-6-fluoropurine concentration was: (a) brain, 3.0 n mole; (b) blood, 2.6 n mole.

応性を、フリ一塩基およびリボース体のそれと比較して示した。リボース体の脱フッ素化速度を1.0とすると、ベンジル体およびフリ一塩基形の速度比は、それぞれ、 1.8×10^{-4} および 1.9×10^{-5} であ

る。一方、家免筋 AMPDA の場合には、反応溶液 1 ml に 1.9 unit の酵素を加え、37° で 40 分インキュベートしたが、 ^{18}F -BP は全く脱フッ素化されてなかった。

Table 5. Relative Hydrolysis Rate of F-18 6-Fluoro-9-Substituted Purines by Calf Duodenal Adenosine Aminohydrolase.

Compound	ADA (μg) ^a	Vo ^b	V(rel) ^b	T _{1/2} (min) ^c	V(rel) ^d
9-Ribosyl (48 nmol)	0.0167	1754	100	7.9	100
9-Benzyl (1.5 nmol)	167	0.133	0.018	3.1	0.026
Free base (0.85 nmol)	133	0.014	0.0019	27	0.0037

^a Incubation temperature is 37°C in 0.2M Tris buffer, pH 7.6.

^b Initial rate: Vo is calculated from % defluorination in an initial 0–60 sec, which was corrected to equal amount of ADA, that is Vo = % defluorination/min/ μg ADA.

^c 50% Hydrolysis: T_{1/2} = time (min) at 50% defluorination.

^d V (rel) = 1/T_{1/2}/ADA (μg).

4. 考察

以上の結果から、 ^{18}F -BP は、いままでの脳イメージング剤とは異なるメカニズムで脳に集積していると考えられる (Fig. 3)。静脈内に投与された ^{18}F -BP は、速かに血液—脳関門を通過する。脳の中にはこれを代謝しうる酵素が存在し、 ^{18}F FBP は脱フッ素化される。 ^{18}F -イオンは水溶性で

あるから、血液—脳関門を透過できず、脳内に保持される。

脂溶性人工基質の脳移行性と代謝変換を利用する方法において、代謝酵素の同定はとくに重要である。プリン核の 2 位と 6 位の C- ^{18}F 結合の、マウス体内における脱フッ素化の比較では、6 位置換体のみが代謝を受けた。従って、 ^{18}F -BP を代謝している酵素は、恐らく、プリン核の 6 位と 2 位を区別しており、この意味で、プリンに特異性を持つ酵素であるとかんがえられる。ここでは、プリン代謝酵素のなかでもとくに、プリン核 6 位を代謝する ADA と AMPDA とについて調べ、その結果、牛小腸 ADA が ^{18}F -BP を脱フッ素化しうることが判った。従って、この化合物は血液—脳関門を通過しうる adenosine analog であると言える。

^{18}F FBP を adenosine 代謝のトレーサーとして核医学利用するためには、安全性の問題に加えて、更に、二つの問題が残されている。ひとつは、 ^{18}F -BP の脳内での加水分解が ADA 単独でなされていることの証明である。もう 1 つの問題は、 ^{18}F -イオンの脳局所における生成量が、局所の酵素活性または基質代謝回転速度のような注目する代謝活性に比例しているか否かを明らかにすることである。

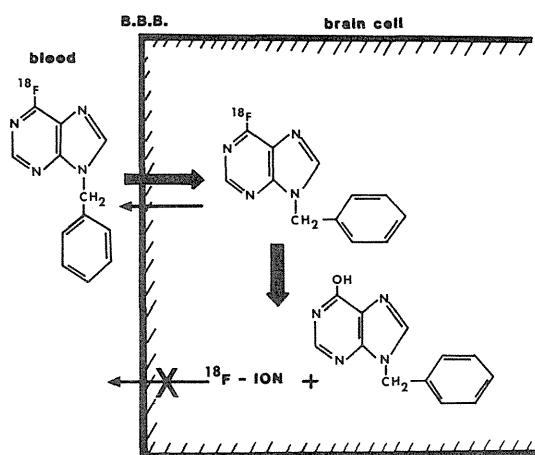


Fig. 3 The metabolic trapping mechanism.

参考文献

- 1) Winn H.R., Welsh J.E., Rubio R. and Robert M.; Changes in brain adenosine during bicuculline-induced seizures in rats. Effects of hypoxia and altered systemic blood pressure. *Circ. Res.* **47**, 568-77, 1980.
- 2) Mendelson W., Kuruvilla A., Watlington T., Goehl K., Paul S.M. and Skolnick P.; Sedative and electroencephalographic actions of erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine (EHNA): relationship to inhibition of brain adenosine deaminase. *Psychopharmacology*, **79**, 126-129, 1983.
- 3) Norstrand I.F., Debons A.F., Libbin R.M. and Slade W.R., Jr.; Effect of inhibition of purine enzymes on benzodiazepine binding in the human brain. *Enzyme*, **29**, 61-65, 1983.
- 4) 前田辰夫, 小牧専一郎, 鴨井逸馬, 小島正治, 永尾公一郎: 悪性腫瘍親和性ラジオアイソトープ標識化合物の開発(第2報)—6-¹³¹I-purine について—
Radioisotopes **18**, 432-435, 1969.
- 5) Irie T., Fukushi K., Inoue O., Yamasaki T., Ido T. and Nozaki T.; Preparation of ¹⁸F-labeled 6- and 2-fluoro-90benzylpurine as a potential brain-scanning agent. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **33**, 633-636, 1982.
- 6) Irie T., Fukushi K. and Ido T.; Synthesis of ¹⁸F-6-fluoropurine and ¹⁸F-6-fluoro-9-⁻-D-ribofuranosylpurine. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **33**, 445-448, 1982.
- 7) Gallagher B.M., Ansari A., Casella V., Christman D.R., Fowler J.S., Ido T., MacGregor R.R., Som P., Wan C.N., Wolf A.P., Kuhl D.E. and Reivich M.; Radiopharmaceuticals XXVII. ¹⁸F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: Tissue distribution and imaging studies in animals., *J. Nucl. Med.*, **18**, 990-996, 1977.
- 8) Chassy B.M. and Suhadolnik R.J., Adenosine aminohydrolase. *J. Biol. Chem.*, **242**, 3655-3658, 1967.
- 9) Murray A.W. and Atkinson M.R.; Adenosine 5'-phosphorothioate. A nucleotide analog that is a substrate, competitive inhibitor, or regulator of some enzymes that interact with adenosine 5'-phosphate. *Biochemistry*, **7**, 4023-4029, 1968.

ポジトロン・コンピューター横断 イメージングに関する研究 (総括)

田 中 栄 一 (物理研究部)

Eiichi Tanaka

Division of Physics

The potential of positron imaging has been recognized for many years in our institute. The first positron emission computed tomograph (PCT) was developed in 1979. The device is a single slice machine having 64 bismuth germanate (BGO) detectors, and has been used for brain studies. In 1980, a research project for developing a multi-layer whole-body PCT was started under the cooperation of the Ministry of International Trade and Industry.

Performance of BGO scintillation detectors was first investigated, and "quad-BGO detector units" were developed for the new whole-body PCT. The unit consists of 4 BGO crystals and 2 photomultiplier tubes. Analytical studies were made on the count rate performance of the PCT. Count rates of various events (singles, true coincidences, scattered coincidences, etc.) were formulated as functions of geometric design parameters, and the results were applied to design the PCT. Electronic systems for fast

coincidence, data encoding and data acquisition were also investigated. Another problem was mechanical scanning of the detector ring, since the spatial resolution depends on the linear sampling interval of projection data. Continuous rotation methods (POSITOLOGY) were developed, and the sampling characteristics were studied. The whole-body PCT system, POSITOLOGICA II, was completed and installed in 1983. The device has three detector rings consisting of 480 BGO crystals and 240 photomultiplier tubes. The device provides five slice images simultaneously with a spatial resolution of 8–12 mm in FWHM.

Theoretical studies on time-of-flight(TOF) PCT were also made. An optimal method of data acquisition and image reconstruction was found, and the degree of improvement in signal to noise ratio brought by the TOF informations was estimated quantitatively.

1. はしがき

粒子加速器の医学利用の1つとして、サイクロトロンで生産される陽電子(ポジトロン)放出核種の診断への利用が重要であることは早くから指摘されていた。当研究所においても、昭和47年頃より、2個のガンマカメラを対向させて陽電子消滅光子の同時計数を利用して計測する「対向型ポジトロンカメラ」の研究を行い、2つの機種を開

発した。その1つはアンガー型ガンマカメラに焦点検出器を組合わせたもの、他は多結晶型の高速度ガンマカメラを対向させたものである。

一方、放射性核種を用いた体軸断層法、すなわちエミッションCTに関しては、昭和47年頃よりシングルフォトンECT装置の開発研究およびCT画像再構成法に関する研究を行った。昭和48年頃より、X線CTの出現とともにCT画像再構成技術も急速に進歩し、これらの技術を取り入れ

たポジトロン CT 装置が米国で試作され、その臨床的有用性が改めて認識されるようになった。昭和52年に Cho らによって、ゲルマニウム酸ビスマス (BGO) がポジトロン CT の検出器として有用であることが指摘され、わが国でも良質の BGO シンチレータが生産されるようになった (日立中央研究所)。放医研においても、これらの先端技術を利用したポジトロン CT の重要性を認識し、昭和53年より BGO シンチレータを検出器とした頭部用ポジトロン CT 装置の開発研究を開始し、日立メディコ社および日立中央研究所の協力を得て、昭和54年にその試作装置 (POSITOLOGICA I) を完成した。

昭和54年、粒子加速器の医学利用に関する特別研究の開始とともに、前記頭部用ポジトロン CT 装置の周辺機器の整備、画像再構成および画像処理ソフトウェアの開発等を行って、物理的基礎的性能の研究および臨床への実用化を行った。

昭和54年より、通産省工業技術院の医療福祉機器技術研究開発委託制度のテーマとして、全身用多段階ポジトロン CT 装置の開発がとりあげられ、放医研が研究協力を行って装置の試作を技術研究組合医療福祉機器研究所 (日立メディコ社、日立製作所中央研究所、浜松フォトニクス社が分担) に委託した。この試作第一号機 (POSITOLOGICA II) は昭和57年始めに完成し、放医研に設置された。以下に、本特別研究期間に実施した主な研究内容と成果の概要をのべる。

2. おもな研究事項と成果

ポジトロン CT 装置の開発にあたり、必要な研究事項は多岐にわたった、当初、BGO シンチレーション検出器の消滅光子に対する特性には未知の部分が多く、とくに BGO の発光効率 は従来の NaI (Tl) シンチレータの約12%程度にすぎず、かつ発光減衰時間も比較的長い (300ns) のので、高速同時計数に必要な時間分解能を向上するための基礎研究を実施し、検出器の構造および附属電子回路の検討を行った。その結果、既在の高性能光電子増倍管を用いて必要な解像力をうるために、特殊構造の「4 連結 BGO 検出器ユニット」を開発して、これを全身用ポジトロン CT 装置に用いることとした。このユニットは、4 個の BGO 結晶 (各15×24×24mm) に2つの光電子増倍管を結合し、電気的に位置弁別を行うものである。また、

次代の高解像装置用として、さらに小型の BGO 結晶 (4×10×20mm) 2 個を1本の光電子増倍管に結合した検出器の開発研究を実施し、解像力 2 ~ 3 mm を得る見通しを得た。後日、この検出器ユニットは動物用高解像力ポジトロン CT 装置に使用された。

検出器をリンク状に配列した装置では、検出器を機械的に走査して、測定投影データのサンプリング間隔を検出器間隔より十分小さくする必要がある。この問題に関しては、すでに頭部用装置の開発にあたってくわしく検討し、検出器を円周上に不均等間隔で配列してこれを連続回転する方式を考案した。全身用装置の開発にあたり、検出器の配列密度を大きくしたときの問題点を検討し、また4連結結晶 BGO 検出器を採用するためにこれに適した検出器配列、サンプリング特性を研究し、良好な結果を得たのでこれを採用した。

ポジトロン CT 装置のおもな性能は、検出感度、解像力、スライス幅、スライス数、高計数率特性等である。さらに、画質および定量性を劣化する要因として、散乱同時計数および偶発同時計数によるバックグラウンドが問題となる。これらの特性は、検出器ユニットの構造と特性のほか、検出器系の幾何学的構造に関係するので、新しい装置の試作にあたっては、予じめ性能を予測して幾何学的構造の最適化をはかる必要がある。当時、BGO 検出器を使用した多層型装置は海外においても皆無に近く、実験データも公表されていなかった。そこで、BGO 検出器の利用に主眼をおいて、多層装置の特作特性の解析的研究を実施し、各種の計数率を設計パラメータの関数として表示する計算式を求めて、設計の指針とする一方、頭部用装置を用いてこれらの計算結果を実験的に確認した。また、全身用装置では、データ量が極めて多いために、データ収集・処理に係る電子回路系の効率化は極めて重要である。この点に関しても、メーカーと協力して研究を進めた。

イメージの定量化に関して、いくつかの補正が必要である。すなわち、同時計数を形成する検出器対の同時計数感度およびサンプリング密度の補正、消滅光子の体内吸収の補正、散乱同時計数および偶発同時計数の補正等である。感度およびサンプリング密度の補正には、通常リング状の校正用線源 (^{68}Ge — ^{68}Ga) が用いられているが、この線源の保守は使用者にとって大きな負担となるので、

小さな板状線源を患者と検出器リングの間で回転する方式を考案した。また、偶発同時計数は、遅延同時回路を設けて、ハード的に自動補正する方式を開発した。散乱同時計数の補正は最も問題の多い点であるが、シミュレーション研究および実験データによる検討を行って、ソフト的に補正する方法の研究を行って良好な結果を得た。

一方、飛行時間(Time-of-flight, TOF)型ポジトロンCTの可能性は早くから注目されていた。これは、一対の消滅光子が各検出器に検出される時刻の差を測定してその時間差から陽電子の消滅点の位置を推定し、この位置情報を利用することによってポジトロンCTイメージの信号対雑音比の向上をはかる方法である。昭和55年頃より、米国とフランスにおいて、CsF結晶を検出器としたTOF型ポジトロンCT装置の試作が開始された。著者らも、早くからTOF型ポジトロンCTにおけるデータ収集法、画像再構成法、およびそれによって得られる信号対雑音比の改善度を理論的に追及した。その結果、前記の改善度を最高にするデータ収集法および画像再構成法を米仏に先がけて確立した。なお、昭和55年9月より約2年間、山本幹男主任研究官がワシントン大学(セントル

イス市)に留学し、Ter-Pogossianらと協力してTOF型ポジトロンCT装置の開発に参画し、同装置の完成に貢献するとともに、前記の信号対雑音の改善度に関する理論を実証した。

3. おわりに

通産省工業技術院との協力によって試作した全身用ポジトロンCT装置(POSITOLOGICA II)は昭和57年2月に放医研に設置され、稼動を開始した。当初、機械系、電子回路系等に多くの故障が発生したが、試作担当メーカーの絶え間ない努力によって逐次改善されて、臨床研究に使用されるようになった。

その後、国内にもポジトロンCTが急速に普及しつつあるが、それには当研究グループが行って来た一連の開発研究の成果が大きな貢献をなしたものと信じる。この研究を通じて、高度技術を結集した大型機器の開発に当たって、官産学の近密な協力の重要性を改めて認識した。こゝに、通産省工業技術院、医療福祉機器研究所、各メーカーの方々、およびこの研究に理解と協力を頂いた当研究所の技術部サイクロトロン課、技術課、安全課の方々に深甚の謝意を表する。

ポジトロンCTにおける新サンプリング法の開発研究

—Positology—

山本幹男, 田中栄一,
野原功全, 富谷武浩,
村山秀雄 (物理研究部)

A New Method for Fine and Uniform Sampling in Positron Emission CT

—Positology—

Mikio Yamamoto, Eiichi Tanaka, Norimasa Nohara,
Takehiro Tomitani, Hideo Murayama
Division of Physics

A rotary positron-emission computed tomography system has been proposed in which detectors are mounted unequally spaced on a ring, so as to provide fine and uniform linear sampling during a 360° rotation of the ring around its centre. The usefulness of a simple iterative method for searching for a suitable arrangement of detectors is shown, and the dependence of sampling characteristics of such an arrangement on various parameters is clarified. These parameters include the number of detectors I , and the gaps between the adjacent detectors (referred to as angular separations). It is concluded that if the sum total of the

angular separations is approximately larger than the angle A subtended at the centre by one detector unit (i.e. if $360^\circ - IA > A$), a detector arrangement having satisfactory sampling characteristics for positron reconstruction tomography can be determined. Using this iterative method, a 64-detector arrangement of a prototype rotary positron ECT system for head named POSITOLOGICA I was designed and found to be almost optimal under the given conditions. This scan method is successfully applied to body devices, POSITOLOGICA II with quad-detectors and III with twin detectors.

1. はじめに

ポジトロン CT¹⁻²⁾においては、解像力(半値幅)が検出器の幅の半分で制限され、それより良くすることは不可能に近い。したがって、検出器幅の半分で制限され、それより良くすることは不可能に近い。したがって、検出器幅の半分の解像力を実現する良いサンプリング法が求められてきた。

良いサンプリング法に対する必要条件を以下に列挙する³⁻⁶⁾。

- i) 線型サンプリング間隔が検出器巾の1/4以下であること (サンプリング定理より)。
- ii) サンプリング密度が均一に近いこと。(信号対統計雑音比が悪くならないために³⁻⁶⁾)
- iii) 角度サンプリングが充分細かいこと。
- iv) サンプリングに冗長度があること (ある検出器が故障しても画像に支障をきたさないため³⁻⁸⁾)。

最新設計のポジトロン CT は大多数が小さな検出器を多数円周上に配列した、リング型¹⁻²⁾である (Fig. 1) サンプリングは検出器同志を結んだ線 (同時係数線) で代表される。リング型では、何も走査しない静止状態 (Fig. 1) では、ある方向に平

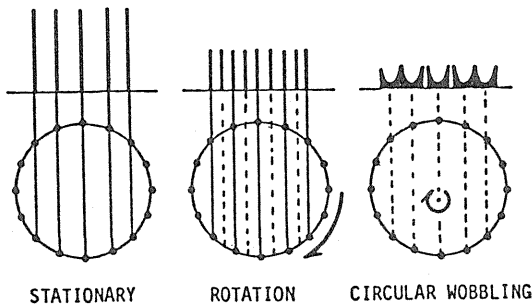


Fig. 1 リング型ポジトロン CT のサンプリング特性

- 左) 静止状態：線型サンプリングは検出器間隔、角度サンプリング数は検出器数と等しい、
- 中) 検出器間隔の半分の回転走査：線型サンプリングは検出器間隔の半分、角度サンプリング数は変化せず、
- 右) 円型ゆすり走査 (wobble)：線型サンプリングは充分細かくなるが、その密度分布は凸凹となる。

行な線で代表され線型サンプリングの間隔は検出器間隔と等しく、必要条件より4倍以上も荒い。検出器間隔の半分の回転走査を行うと (Fig. 1 中), 線型サンプリング間隔は検出器の半分になるが、まだ必要条件より2倍以上も荒い。そこで、1979年になって、検出器リング全体を円型にゆする走査 (Wobble, Fig. 1 右) が Ter-Pogossan らによって採用され、以後広く採用されている。この方法は、線型サンプリング密度を十分に細かくすることはできるが、その密度分布は凸凹であり、サンプリングの冗長度もない。

そこで、放医研を中心とする本グループは、上記の必要条件をすべて充分満足させる新しいサンプリング法を開発し、Positology 法と名付け、既に3台の装置⁴⁻¹⁵⁾に採用したので、この原理と方法ならびに装置の設計およびサンプリング特性についてここに報告する。

2. 新方式 (Positology 方式) の原理

新しいサンプリング法の原理は、検出器を不均等間隔に配列し、回転走査を行うことである (Fig. 2)。

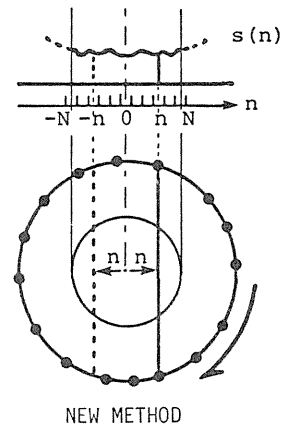


Fig. 2 新方式 (Positology 方式)

不均等間隔に検出器が配列されたリングが回転される。1対の検出器を結ぶ同時計数線は360°回転する間に2回ある投影方向に平行になり $\pm n$ にサンプリング点を作る。線型サンプリング密度 $s(n)$ はすべての検出器対で作るサンプリング点の頻度分布であり、投影方向には依らない。

具体例としては、

- i) 検出器を円周上に不均等間隔に配列し連続的に転走査を行うもの²⁻⁶⁾、
- ii) 検出器を変形リング上に不均等に配列し限定角回転走査を行うもの⁷⁾、などである。

ここでは i) を中心に記す。

円周上に配列された検出器において、i 番目と j 番目を結ぶ直線（同時係数線）は、検出器リングが360°回転走査される間にある投影方向に対して2つのサンプリング点を作る (Fig. 2)。その点は中心からの距離を x とすると次式で表される。

$$x = R \left| \cos \frac{Q_j - Q_i}{2} \right|, \quad \dots\dots\dots(1)$$

ここで、R は検出器リングの直径、 θ_i, θ_j は i 番目と j 番目の検出器の位置を示す。これをデジタル・コンピュータで扱えるように、幅 Δx にてデジタル化すると、

$$n_{ij} = \left[(R/\Delta x) \left| \cos \frac{Q_j + Q_i}{2} \right| + 0.5 \right] \text{の整数部} \quad \dots\dots\dots(2)$$

と表わせる。

直線サンプリング密度分布 $s(n)$ は、 $\pm n_{ij}$ のすべての検出器対に関する頻度分布である。この分布 $s(n)$ は n に関する偶関数である。また $s(n)$ があらゆる透視方向に関して同一であることは、この方式の特長である。

3. 線型サンプリング密度分布の均一さの指標線型サンプリング密度分布

$s(n)$ はリング上への検出器の配列によって変化する。したがって最も統計雑音を小さくするような配列を、ある指標を用いて見つける必要がある。

測定された投影データは各チャンネルにおける計数に応じて Poisson 変動している。この投影データはサンプリング密度分布の不均一さを補正されなければならない、そのために $s(n)$ にて割算される。したがって小さな $s(n)$ の値は、補正後の統計雑音を増幅する。

超理想的な全く均一な分布と比較した $s(n)$ による雑音の増加度を $(FOM)^{-1}$ とすると、次式で表わされる³⁻⁶⁾。

$$(FOM)^{-1} = \left(\sum s(n) \sum \frac{1}{s(n)} \right)^{1/2} (2N+1)^{-1} \quad \dots\dots\dots(4)$$

最適検出器配列を見つけるための指標としては次式で定義される Uniformity index を用いる⁴⁻⁶⁾。

$$\text{uniformity index} = \{ (FOM)^{-1} - 1 \} \times 10^5 \quad \dots\dots\dots(5)$$

4. 最適検出器配列の見つけ方

リング上への検出器配列を決める上での物理的条件をまず与える、検出器の数 I、検出器リングの半径 R、視野の大きさ、デジタル化のチャンネル幅 Δx 、検出器ユニットの幅の角度表示 A (度) がそれらである。

上記条件が与えられた時の最適検出器配列の見つけ方は、コンピュータを用いた逐次探索法⁴⁻⁶⁾が最もすぐれている。中心から検出器対を結ぶ線までの距離 x が実際にはデジタル化され n として扱われ、他の方法²⁾で見出す配列の、 $s(n)$ よりも、デルタルを前提とするコンピュータによる逐次探索の方が $s(n)$ の均一さが勝る。

開発した逐次探索の過程³⁻⁶⁾は次のごとくである (Fig. 3)。

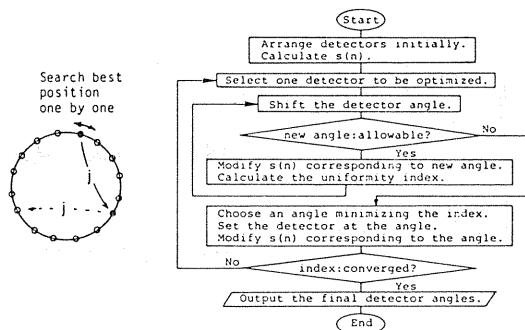


Fig. 3 最適検出器配列を見出す逐次探索法

- i) リング上へ検出器を任意に初期配列する。
- ii) 最適化のために動かす一つの検出器を選ぶ。
- iii) 選ばれた検出器を隣とぶつかるまでの動ける範囲内で少しずつ動かし、 $s(n)$ を作って見て、5 式の uniformity index が最適となる位置に固定する。
- iv) ii) にもどり次に動かす検出器を選び iii) を実行する過程を繰返す。

- v) Uniformity index が全く変化しなくなったら、その検出器配列を最適配列の一つ（極値）とみなす。
- vi) i) の初期配列, ii) の検出の選ぶ順番, iii) の検出器を動かすきざみ, これらがこの逐次探索のパラメータであるが、これらをかえて i) ~ v) を実行し、得られた極値の中から最も小さい uniformity index のものを最適検出器配列とみなす。

5. 本方式ならびに逐次探索法の試験

本走査方式ならびに逐次探索法の特徴を調べるために、次の条件でコンピュータによる逐次探索を行った。

条件は、距離のデジタル化のチャンネル幅 Δx を充分細かく $\Delta x = R/200$ にとった。得られた $s(n)$ は 5 点スムージング後 uniformity index で評価した。視野の半径は $R/2$ (± 100 チャンネルに対応) とした。ここで R は検出器リング半径。

50個の検出器を配列したときの線型サンプリング分布 $s(n)$ の例を Fig. 4 に示す。(a) の均等配列ではサンプリング 0 の点が多くあるが、(b) の不均等配列では細かく充分均一なサンプリングが得られている。

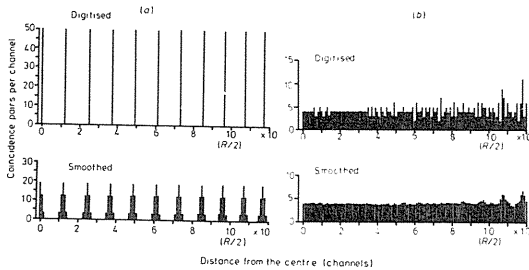


Fig. 4 線型サンプリング密度分布 $s(n)$ の比較 (a) 均等 (b) 不均等検出器配列の回転で得られる分布。
下は上を 5 点スムージングしたもので (b) ではこれを $R/2$ まで最適化するよう検出器配列を決めた。検出器数は 50, 全隙間は 12.5°

前章 ii) の動かす検出器の選び方については、均一にすべての検出器を選ぶという条件で、 j 個おきに検出器を順次選び最適化する。この j を jump

number と呼ぶと、逐次探索はこの j に依存する。その様子を Fig. 5 に示す。逐次探索の回数は全検出器が 1 回選択され最適化された場合を 1 回と数える。順次隣りの検出器を選択する $j = 1$ の場合が、収斂値も最も良いことがわかった。

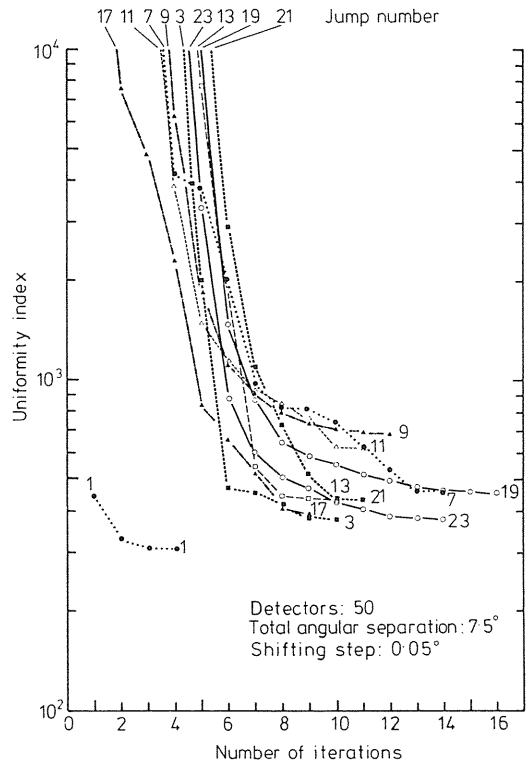


Fig. 5 到達 index と収斂速度の jump number 以在性 jump number はいくつ飛びに最適化する検出器を選ぶかを示す。全検出器を 1 回選択すると 1 iteration と数える。

6. サンプリングの均一度と必要隙間の関係

検出器を不均等間隔に配列するという事は、検出器ユニット間に隙間をばらまくことを意味する。このすき間 (gap, angular separation) の 360° にわたる合計を M (度) とすると、次式が成立する。

$$M = 360 - IA \quad (6)$$

この M (total angular separation) が大きくなると検出効率が低下する。同時計数の $M = 0$ に対する相対的検出効率は次式で表わされる、

$$\text{相対検出効率} = [1 - (M/360)]^2 \quad (7)$$

したがって、いかに少ない全隙間 M で合理的な均一さのサンプリング密度分布 $s(n)$ を実現できるかが、現実には重要である。

どのくらいの全隙間で充分な $s(n)$ の均一度が得られるかを検出器数50の場合について調べた。Fig. 6 にその結果を示す。Fig. 6 (a) によって、 $M = 7 \sim 8^\circ$ にて充分な $s(n)$ の均一さが得られることがわかる。360°を検出器個数 50 でわると 7.2° であり、 M がほぼ検出器 1 個分に相当する。典型的な検出器配列を Fig. 7 に示す。

検出器個数と到達 uniformity index との関係をも M をパラメータとして Fig. 8 に示す。Index = 88の横線は検出器配列がリング型であることによる理論的限界値を示す。

与えられた M に対しては検出器個数が増加する程均一な $s(n)$ が得られることが Fig. 8 よりわかる。

充分な $s(n)$ の均一性を得られるために必要な M はほぼ検出器数 I の逆数に比例していることが Fig. 8 よりわかる。検出器一個分のすき間で uniformity index 500以上の充分な $s(n)$ の均一さ

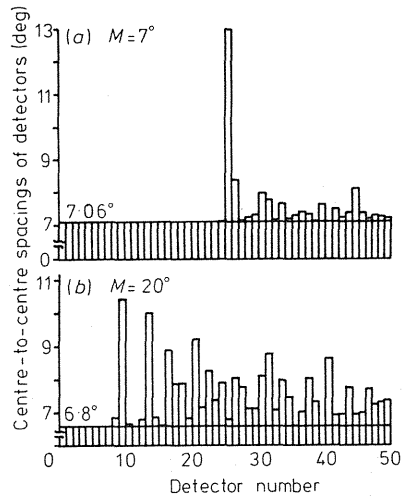


Fig. 7 検出器配列 (検出器中心間距離にて表示)

(a) 典型的な小さい全隙間の例 (Fig. 6 の E)

(b) " 大きい " (" J)

7.06°と6.8°の横線はそれぞれの検出器ユニット幅を示す。横線の上が検出器ユニット間の隙間を示す。

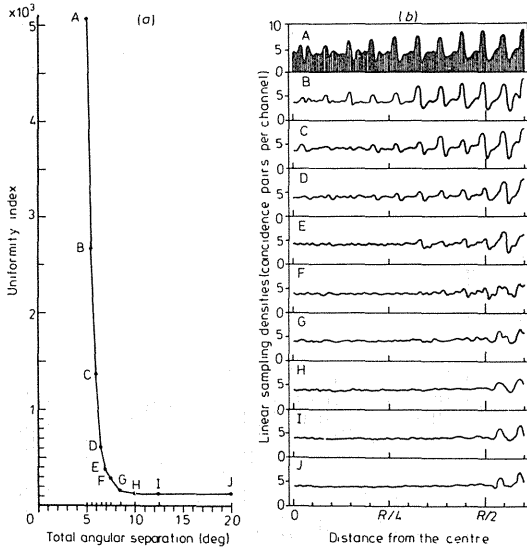


Fig. 6 全隙間と線型サンプリング密度分布の関係

(a) 全隙間と uniformity index の関係, 検出器数50.

(b) 全隙間 $5^\circ \sim 20^\circ$ ((a)と(b)の A~J が対応) の $s(n)$.

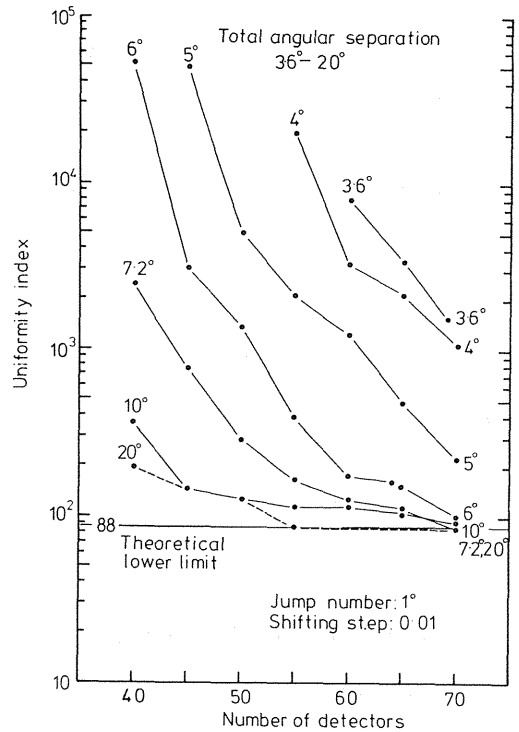


Fig. 8 検出器数と到達 uniformity index の関係, パラメータは全隙間 M .

が得られることが、このデータからもわかる。7式で与えられた相対検出効率はこの場合、 $[I / (I + 1)]^2$ であり、検出効率の損失は無視できる程充分小さい。

7. 頭部用装置への採用

本走査方式を採用した最初の試作装置(頭部用)の検出器配列が1978年に設計され、完成装置 POSITOLOGICA I は放医研にて1979年より臨床研究に用いられた。

本装置の検出器リング (Fig. 9) は64個の BGO シンチレータ (12mm幅×20mm高さ×24mm深さ) を検出器として用い、220mm半径 (R) のリング上に不均等配列したものである。したがって、全リングにしめるシンチレータの比は56%とかなり小さいが、これは前章で明らかにしたように本走査法に原因があるのではなく、予算によって検出器数が制限されたことによる。

各検出器ユニットはシンチレータの幅よりも大きいので、不均等配列のために与えられた全隙間 M は11.2°である。デジタル化のチャンネル幅 Δx は2mmであり、検出器幅の1/6と充分細かくとった。

最適化された検出器リングと検出器中心間の間隔を Fig. 9 に示す。また、検出器リングを一回転させて得られるサンプリング分布を Fig.10 に示す。一点をサンプルする検出器対の数が縦軸に示されており、視野内 (R/2まで) の平均は11.9である。

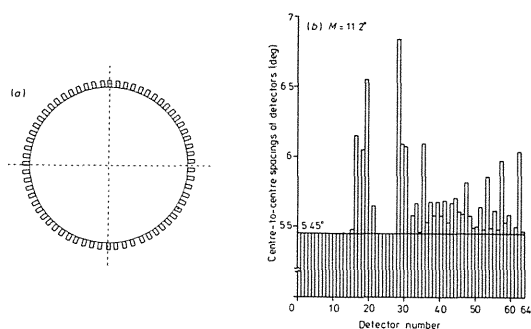


Fig. 9 頭部用装置 POSITOLOGICA I の検出器配列

- (a) 64個の BGO シンチレータが四角で表わされている。
- (b) その検出器中心間角度表示。5.45°以上が隙間。

重要な中心付近の平均は11.3で、最低が11、最高が12であり、理想的に設計できた。一点をサンプルする検出器数が多いことは本走査方式の大きな特長であり、何個かの検出器が故障しても画像にはほとんど支障がない。

なお、走査は360°連続回転 (1回転/秒) で、電力はスリップ・リンクで AC100V が供給され、デジタル化された出力信号の回転部より静止部への転送は、開発されたロータリー・ホットカップラにて行なわれている^{8,10)}。このことは全身用の POSITOLOGICA II^{6,12,13)} III¹⁵⁾でも同様である。

8. 全身用装置への採用

本走査方式を採用した全身用装置が2台製作され1台は放医研で、他は京都大学にて臨床研究に使用されている。これらは POSITOLOGICA II^{6,12,13,14)} および III と呼ぶ。

POSITOLOGICA II が大きく I と異なる点は、II では Fig.11~13 に示すように4つのシンチレーターが一つのユニット化された4連検出器を用いていることである。

半径425mmのリング上に40個の4連検出器ユニット (シンチレータは160個) を配列した。4つの検出器が一組みとなっているので不均等配列する自由度は小さいが、やはり1シンチレータ幅程の全隙間で充分均一な $s(n)$ がえられることがわかった (fig.14)。

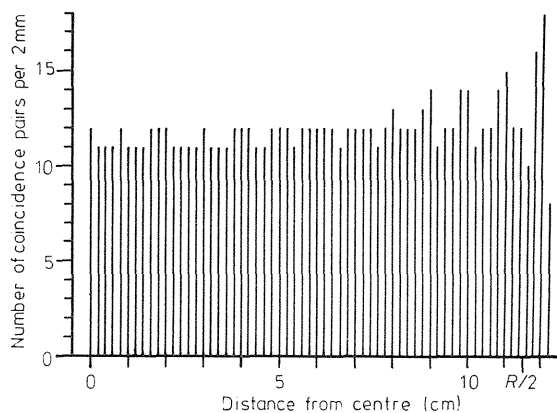


Fig. 10 POSITOLOGICA I の線型サンプリング密度分布。縦軸は一点をサンプリングする検出器対数を示す。視野半径は $R/2=11.5$ cm。

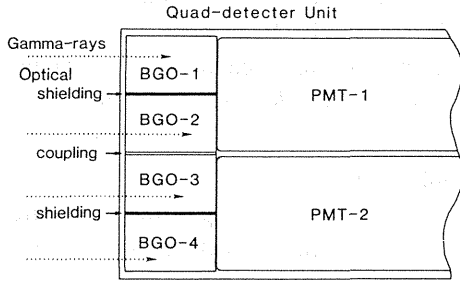


Fig.11 4連検出器
 小さなBGO(幅15mm) 4つを2本の光電子増倍管で区別する¹⁴⁾。

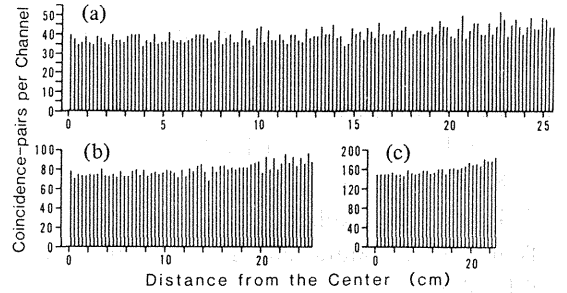


Fig. 14 POSITOLIGICA IIのサンプリング密度分布
 (a) $\Delta x = 2 \text{ mm} = (1/7.5)$ BGO幅, (b) $\Delta x = 8 \text{ mm}$. (a)をまとめることにより (b), (c) として用いることも可能。

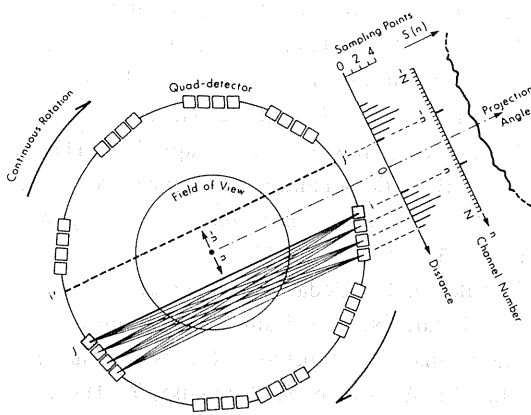


Fig. 12 4連検出器の場合のPositology
 4連検出器の1対で三角形のサンプリング分布が1回転で2つできる。

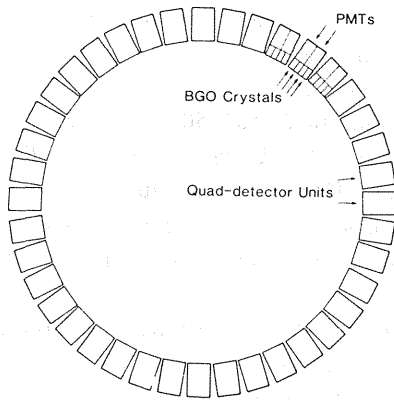


Fig. 13 POSITOLIGICA IIの不均等検出器配列

9. 結論

検出器を不均等間隔にリング上に配列し360°回転させ走査方式(Positology方式)を提案し、数台のポジトロンCT装置に採用した。

本走査方式は次の特長をもつことがわかった：
 i) 充分細かく均一な線型分布 $s(n)$ が、1つの検出器を取り除いた程度の無視できる程小さな効率の損失と引きかえに実現される。

- ii) $s(n)$ は投影方向に依らず一定である。
- iii) 角度サンプリング数は検出器数に無関係に任意に選べる。
- iv) 一点をサンプリングする検出器対が多数あり、何個かの検出器が故障しても画像にほとんど影響しない。

本方式で用いられる不均等な検出器配列は4章に記されたコンピュータを用いた逐次探索法にて決定することができる。

さらに、360°回転でなく、限定角回転でも似たようなサンプリングの特長を持たすことができることが研究の結果わかってきている⁷⁾。

謝辞

本研究は本所臨床研究部、日立製作所中央研究所・日立メディコ・浜松ホトニクス各社の御協力により成されたもので、参加された方々に感謝いたします。

参考文献

1. 山本幹男：ポジトロン CT 映像法—PET—。医学のあゆみ 122：1289—1225, 1983
2. 田中栄一, 山本幹男：ポジトロン・コンピュータ・トモグラフィ。日本物理学会誌 39 370—377, 1984.
- 3) Tanaka, E., Nohara, N., Yamamoto, M., Tomitani, T., Murayama H., Ishimatsu, K., Takami, K.
“Positology” — the search for suitable detector arrangement for positron ECT with continuous rotation.
IEEE Trans. Nucl. Sci. **26** 2728—2731, 1979.
- 4) Yamamoto, M., Nohara, N., Tanaka E.
A new scanning method for fine and uniform sampling in positron emission CT. INSERM (Paris) **88** 201—214, 1979.
- 5) Yamamoto, M.
Detector arrangement and sampling characteristics of a rotary positron computed tomography.
Physics in Medicine and Biology, **26** 489—499, 1981.
- 6) Yamamoto, M., Kawaguchi, F.
Quad-detector arrangement and sampling characteristics in rotary positron tomography: POSITOLOGIA II.
IEEE Trans. Med. Imaging, **MI-1**, 136—142, 1982.
- 7) Tanaka, E., Nohara, N., Yamamoto, M., Tomitani, T., Murayama, H., Tateno, Y., Ishimatsu, K., Takami, K.
Rotational positron computed tomographs.
Medical Radionuclide Imaging 1980, **Vol. 1**, IAEA-SM-247/54, 165—172, 1981.
- 8) Nohara, N., Tanaka, E., Tomitani, T., Yamamoto, M., Murayama, H., Suda, Y., Endo, M., Iinuma, T., Tateno, Y., Shishido, F., Ishimatsu, K., Ueda, K., Takami, K.
POSITOLOGICA: A positron ECT device with a continuously rotating detector ring.
IEEE Trans. Nucl. Sci. **NS-27** 1128—1136, 1980.
- 9) Tanaka, E., Nohara, N., Yamamoto, M., Tomitani, T., Murayama, H., Iinuma, T., Suda, Y., Endo, M., Tateno Y., Shishido, F., Ishimatsu, K., Takami K., Ueda, K.
A positron emission computed tomography: “POSITOLOGICA”. *Radioisotopes* **29** 44—45, 1980.
- 10) Tomitani, T.
Electronics System for positron computed tomography “POSITOLOGICA” dedicated to heed studies.
Nucl. Instr. Meth. **197**, 507—516, 1982.
- 11) Murayama, H.,
A single timing discriminator for a BGO scintillation detector.
Nucl. Instr. Meth., **177** 433—440, 1980.
- 12) Tanaka, E., Nohara N., Tomitani, T., Yamamoto, M., Murayama, H., Iinuma, T., Tateno, Y., Ishimatsu, K., Takami, K., Hayashi, T.
A Wholebody positron tomograph, POSITOLOGIA II, — design and performance evaluation.
Nuclear Medicine and Biology, (Pergamon Press), **1**, 535—538, 1982.
- 13) Takami, K., Ueda, K., Okajima, K., Tanaka E., Nohara N., Tomitani T., Yamamoto, M., Murayama, H., Shishido, F., Ishimatsu, K., Ohgushi, A., Inoue, S., Takakusa, Y., Hayashi, T., Nakase, S. Performance study of whole-body, multislice positron computed tomograph.
IEEE Trans. Nucl. Sci. **NS-30**, 734—738, 1983.
- 14) Murayama, H., Nohara, N., Tanaka, E., Hayashi, T.
A quad BGO detector and its timing and positioning discriminator for positron computed tomography.
Nucl. Instr. Meth.
Nucl. Instr. Meth. **192**, 501—510, 1982.
- 15) Okajima, K., Ueda, K., Takami, K., Ishimatsu, K., Hayashi, T., Torizuka, K.
Performance study of the whole-body multi-layer positron computed tomography — PCTW II —.
IEEE Trans. Nucl. Sci., **NS-32**, 907—906, 1985.
- 16) Murayama, H., Tanaka, E., Nohara, N., Tomitani, T., Yamamoto, M.
Twin BGO detectors for high resolution positron emission tomography. *Nucl. Instr. Meth.* **221** 633—640, 1984.

17) Tanaka, E., Nohara, N., Tomitani, T., Yamamoto, M., Murayama, H., Yamazaki, T.
High resolution Positron Computed Tomography for animal studies.
Takeda Science Foundation Symposium on

Bioscience, 1984 in press.
18) Tomitani, T., Nohara, N., Murayama, H., Yamamoto M., Tanaka E.: Development of a high resolution positron CT for animal studies.
IEEE Trans. Nucl. Sci. **NS-32**, 822–823, 1985.

ポジトロン CT 用検出器の開発

村山 秀雄, 田中 栄一
野原 功全, 富谷 武浩 (物理研究部)

Development of Detectors for Positron Computed Tomography

Hideo Murayama, Eiichi Tanaka, Norimasa Nohara,
Takehiro Tomitani and Mikio Yamamoto

Division of Physics

Quad BGO detectors and the timing and positioning discriminators have been developed for high sensitivity multilayer positron computed tomographs. Each detector consists for rectangular BGO crystals and two cylindrical photomultiplier tubes. The design allows good optical coupling between the crystals and the photomultiplier tubes, which is essential in order to obtain good time resolution with reasonable spatial resolution of the system. The discriminator consists of a time pick-off circuit based on the first photoelectron detection method and a positioning circuit. The positioning circuit identifies the crystal absorbing an annihilation photons.

The design criteria of the electronic system and the performance are described. With a suitable optical configuration of the detector, the erroneous positioning due to statistical noise is negligibly small and the coincidence time resolution for annihilation photon pairs is about 3.6 ns fwhm. The unit works satisfactorily at a count

rate up to at least 360 kcps.

Twin BGO detectors and timing pulse shape discriminators for crystal identification have been developed for high spatial resolution positron emission tomography. Each detector consists of two BGO crystals and one single photomultiplier tube. The tube has a grid covering half the area of the photocathode window, and opposite to which stands one of the BGO crystals. The amplitude of the anode signals for the scintillation events in the grid side crystal is modulated by supplying negative pulses to the grid. Crystal identification is achieved by pulse shape discrimination for the detector signals.

The design criteria of the electronic system and the performance are described. With suitable pulse shape discrimination, the erroneous positioning due to statistical noise is negligible and the coincidence time resolution for annihilation photon pairs is about 5.8 ns fwhm.

1. 緒言

ポジトロン CT は現在実用化の段階に到達し、

その医学的な有用性も広く認識されてきたが、代謝に関する測定を正確に行うには、より空間分解能が高く、高感度で高速の装置が望まれる。近年

開発されたゲルマニウム酸ビスマス (BGO) 結晶を検出素子に用いた BGO シンチレーション検出器は、511keV の消滅放射線に対して高い阻止能と大きいフォト・フラクションをもつことから、ポジトロン CT 用検出器としては最適である¹⁾。

ポジトロン CT 装置の検出感度を向上するには、被検体のまわりに多数の小型の BGO シンチレーション検出器をリング状に稠密に配列する必要がある。また、このような検出器リングを多層に重ねて、同時に多層の断層イメージを得ることがポジトロン放出核種の 3 次元イメージングでは重要である。しかるに、BGO 結晶と結合する光電子増倍管 (PMT) の小型化には限度があるため、検出素子の小型化に伴い BGO 結合と PMT との良好な光学的結合は困難となる傾向がある²⁾。BGO 結晶は消滅放射線に対する蛍光量が少なく、屈折率も 2.15 と大きいために、なるべく PMT との光学的結合を良くしてエネルギー分解能および時間分解能を劣化させないようにすることが、良質のポジトロン CT 画像を得るために不可欠である。

以上の困難を克服するために、2 種類の新しい BGO 検出器系を開発した。1 つは 4 つの BGO 結晶と 2 つの PMT から成る 4 連結 BGO 検出器³⁾であり、もう 1 つは特殊なコントロール・グリッドをもつ PMT に 2 つの BGO 結晶を結合した 2 結晶 BGO 検出器⁴⁾である。以下にこれらの検出器系の詳細をを述べる。

2. 研究方法

a. 4 連結 BGO 検出器

1) 原理

4 連結 BGO 検出器の構成を Fig. 1 に示す。4 つの BGO 結晶 (C 1 ~ C 4) はおおよそ幅 15mm (W)、高さ 24mm (H)、長さ 24mm (L) であり、2 つの円筒型の PMT の直径は 29mm (D) である。結晶 C 2 と C 3 との間は厚さ 0.5mm の透明なシリコン・ゴム接着剤で充填し、光学的結合をした。一方、外側の結晶 C 1 と C 4 はそれぞれ C 2 および C 3 の間に厚さ 0.5mm の反射材を挿入して光学的遮断をした。各 PMT は透明なシリコン・ゴムによりそれぞれを 2 結晶と結合させ、その他の結晶表面はすべて反射材で覆った。

外側の結晶 C 1 もしくは C 4 で蛍光発光した場合は一方の PMT のみから出力信号を得るが、内側の結晶 C 2 もしくは C 3 の場合には 2 つの

A quad BGO detector

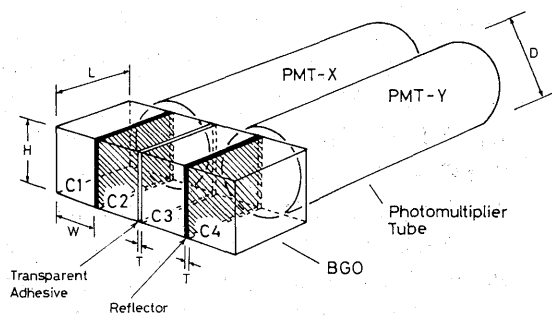


Fig. 1 4 連結 BGO 検出器の構造

PMT で同時に出力信号を得る。どの結晶で蛍光発光が起きたのかという判定は両 PMT の出力信号の大きさの比によって決定される。

Fig. 2 は試作した 4 連結 BGO 検出器の十分な位置弁別能力を示す実測データの 1 例である。この図は両 PMT のそれぞれの出力信号 X および Y の同時計数を行い、X と Y の同時計数事象に対する 2 次元分布を等高線表示で表したもので、消滅放射線を 4 つの BGO 結晶に一樣に照射した場合の測定データである。一樣照射にもかかわらず、4 つの結晶 C 1 ~ C 4 に対応した 511keV の全エネルギー・ピーク $M_1 \sim M_4$ がそれぞれ形成されている。これは BGO 結晶の屈折率が 2.15 であるの

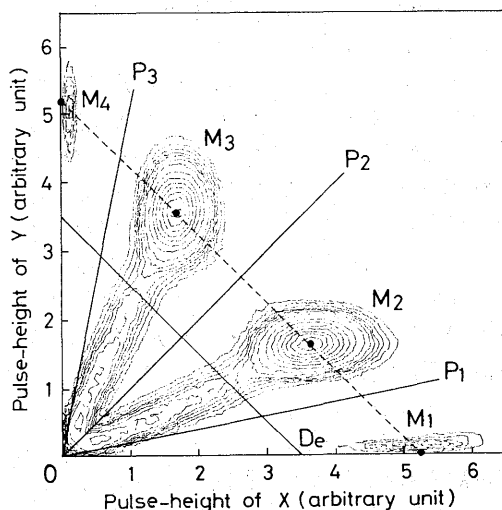


Fig. 2 511keV 消滅放射線を一樣に照射して得た 4 連結 BGO 検出器の 2 出力に関する同時計数 2 次元波高分布

に対して、結晶 C 2-C 3 間は1.45であり、屈折率が大きいことに由来し、4 連結 BGO 検出器の安定した位置弁別能力を保証している。

4 つのピーク $M_1 \sim M_4$ が X 軸に対して傾き -45° の直線 (Fig. 2 中の破線) 上にあることから、両 PMT の出力信号 X と Y の和が入射ガンマ線のエネルギー・ピーク情報を保持していることがわかる。直線 De は350keV のエネルギー・ピーク弁別レベルである。原点を通る3つの直線 P_1, P_2 , および P_3 は後述するタイミング位置弁別器が関与する区分線であり、これらの区分線によってつくられる4つの領域がそれぞれのBGO結晶に対する消滅放射線の計数領域である。

ピーク $M_1 \sim M_4$ の分布に幅をもたらす主な原因は、PMT の第1ダイノードで得られる光電子数の統計的変動である。簡単な計算によれば、この統計的変動による結晶の位置誤認率は点 M_2 , および M_3 が線分 M_1M_4 を3等分する位置にある場合が最も小さい。

2) タイミング位置弁別器

Fig. 3 に4 連結 BGO 検出器用タイミング位置弁別器の構成を示す。2つのPMTから得られるそれぞれのアノード信号は両PMTのアノードを直接結合することによって信号電流を加算し、その加算信号をリーディング・エッジ型弁別器に入力する。最良の時間分解能を得るために、どちらかのPMTの第1ダイノードに最初に到達した光電子を検出し(先頭光電子検出法)⁵⁾、タイミング信号を取り出した。

エネルギー信号は両PMTのそれぞれのダイノード信号 X と Y をアナログ演算器 $(X+Y)$ によって加算して得る。このエネルギー信号を波高弁別器で選別し、350keV以上の事象に対してのみ出力ロジック信号を得た。位置信号は2ビットのロジック信号として、それぞれを独立した2つの弁別回路より引き出す。一方の弁別回路は演算器 $(X-Y)$ とコンパレータ I_1 とから成り、もう一方は演算器 $[k \cdot \text{Max}(X, Y) - (X+Y)]$ とコンパレータ I_2 から成る。ここに $\text{Max}(X, Y)$ は X と Y のうち大きい方のあたいを意味し、k は可変定数である。前者の弁別回路は Fig. 2 における $y=x$ の区分線 P_2 に相当し、後者は2つの区分線 P_1 および P_3 に相当する。k=1.2の場合に P_1 および P_3 はそれぞれ最適区分線 $y=0.2x$ および $y=5x$ となる。

高計数率特性を損なわないようにダイノード信号は立上り100ns, パルス幅400nsのユニポーラ・パルス波形に整形した。2ビットの位置信号は整形パルスのピーク時点でタイミング信号と同期して出力されるため、高速かつ安定な位置弁別が行えた。

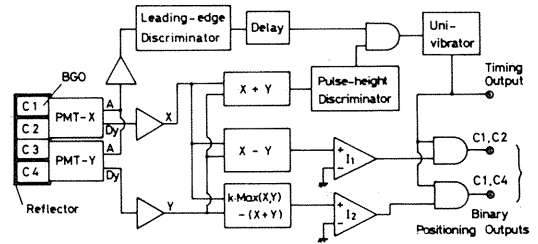


Fig. 3 4 連結 BGO 検出器用タイミング位置弁別器の構成

b. 2 結晶 BGO 検出器

Fig. 4 に2 結晶 BGO 検出器の構成を示す。2つのBGO結晶C1とC2はおのの幅4mm(W), 高さ10mm(H), 長さ20mm(L)である。各結晶の両側にはそれぞれ幅1mm(S), 高さ10mm(H), 長さ15mm(T)の鉛セプタを加えて、ガンマ線の多重相互作用による位置弁別能力の劣化を防ぐと共に、広い視野内で高い分解能のポジトロンCT画像が得られるようにした。PMTは断面が13mm(D×D)の角形で、その管内には光電面の片側半分の領域に対してのみメッシュ状のコントロール・グリッドを備えている。

通常、コントロール・グリッドの電圧は+5Vに保たれており、光電面から第1ダイノードに向かう光電子の針路を妨げることはない。従って、どちらのBGO結晶で蛍光発光しても、その直後は同じシンチレーション電流パルスがアノードより得られる。アノード出力信号は広帯域増幅器を経て、約50keVのしきい値の高速波高弁別器に入力する。高速波高弁別器が駆動すると、その出力ロジック信号は遅延回路を経てから負パルス発生器を駆動する。負パルスはコントロール・グリッドの電圧を約400nsの間-12Vに下げるために、その間はC1側より得られた光電子が第1ダイノードに到達できない。一方、C2側の光電子はコ

ントロール・グリッドの電圧変化に影響されることなく容易に第1ダイノードに到達する。PMT内の信号の伝達時間は約24nsであり、BGOのシンチレーション減衰時定数300nsに比べてはるかに短いので、C1側のアノード出力パルスは最初の一定時間 λ のみ指数関数的に減弱し、以後は急速にベースラインへ戻るユニポーラ・パルス波形となる。

以上のようにして、C1とC2に対するそれぞれのアノード出力波形は異なるので、波形弁別器を用いれば結晶の弁別が可能となる。

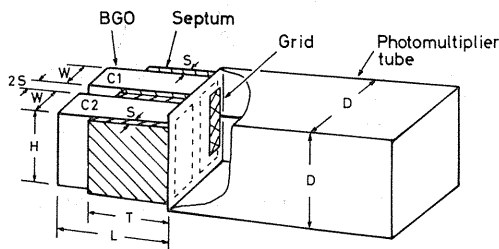


Fig. 4 2結晶BGO検出器の構造

2) タイミング波形弁別器

2結晶BGO検出器用タイミング波形弁別器の構成図をFig. 5に示す。タイミング信号は先頭光電子検出法を用いてリーディング・エッジ型弁別器より得る。一方、位置信号は1ビットのロジック信号として出力される。

波形弁別のために入力信号はパルス波形整形回路を通過する。この回路は1段遅延整形回路とRC積分回路を結合したもので、使用した遅延線の遅延時間はC1側のアノード出力信号の幅 λ に等しい。従って、整形パルス波形は立上がりからピーク時点までC1とC2の両信号に対して同一波形となり、両者に同一のエネルギー弁別器が使用できる。C1とC2に対する信号の差異は整形パルス波形のピーク時点以降の減衰波形に現れるため、整形パルス波形がベースラインに到達するゼロクロス時間を測定することにより、波形弁別が容易に行える。

簡単な計算によると波形弁別の信号対雑音比が最良となる条件は、 $\lambda = 208\text{ns}$ とし、C1およびC2に対する整形パルス波形の振幅を $t = 416\text{ns}$ の時点で比較することである。

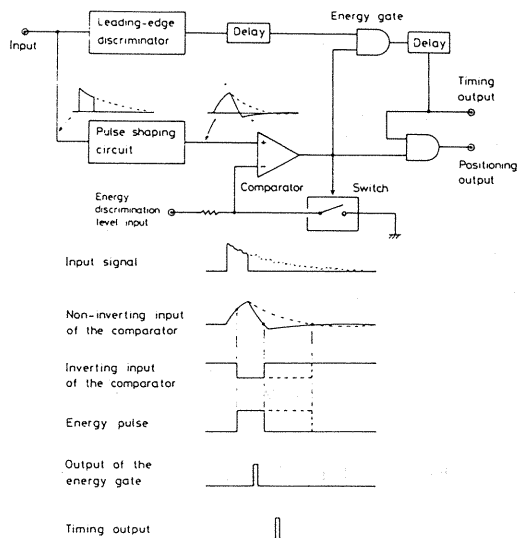


Fig. 5 2結晶BGO検出器用タイミング波形弁別器の構成

3. 結果

a. 4連結BGO検出器の性能

Fig. 6に数kcpsの計数率下における4連結BGO検出器の位置弁別特性を示す。図の実験結果は2mmのコリメートした消滅放射線ビームを検出器の正面に垂直に照射しながら移動して、各位置信号の計数率値をそれぞれのビーム位置ごとに測定して得た。4つの曲線のおのおのが4連結BGO検出器の4つの結晶のそれぞれに対応する応答関数である。応答関数はすべて15mmの半値幅をもち、結晶幅と一致している。4連結BGO検出器は360kcpsの高計数率下でも正常な位置弁別が行えることを実験により確認した。

消滅放射線の照射によって得られるエネルギー信号の波高分布は、すべての結晶にたいしてほぼ同一であり、エネルギー分解能は25%であった。2つの4連結BGO検出器を用いて対消滅放射線の同時計数を行なった場合の時間分解能は、半値幅3.6ns、10分の1幅で7.1nsであった。

b. 2結晶BGO検出器の性能

Fig. 7に2結晶BGO検出器の位置弁別特性を示す。図の実験結果は1mmのコリメートした消滅放射線ビームを検出器の正面に垂直に照射しながら移動して得た各結晶ごとの応答関数である。2つの応答関数は共に結晶幅4mmに等しい半値幅を

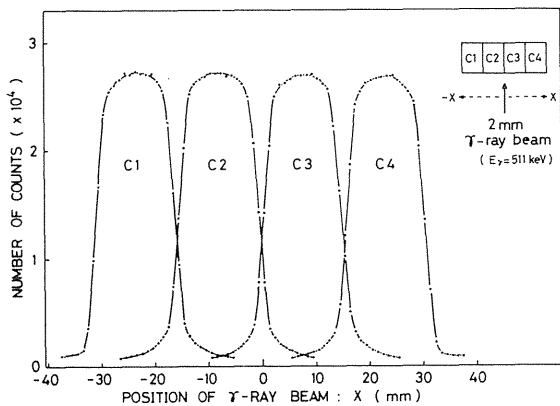


Fig. 6 4連結BGO検出器の位置弁別特性

もち、良好な位置弁別特性が得られた。

消滅放射線の照射によって得られるエネルギー信号の波高分布は、両結晶共ほぼ同一であり、エネルギー分解能は30%であった。2つの2結晶BGO検出器を用いて対消滅放射線の同時計数を行った結果、時間分解能は半値幅で5.8ns, 10分の1幅で11.9nsであった。

4. 討論

2結晶BGO検出器のエネルギー分解能および時間分解能が4連結BGO検出器より劣るのは、前者のBGO結晶の幅が小さいためにPMTとの光学的結合が劣化したことが主原因と考えられる。2結晶BGO検出器はコントロール・グリッドをもつ特殊なPMTを必要とするのに対して、4連結BGO検出器は通常のPMTを利用できる利点がある。しかるに、後者は広い視野内で高い解像力を得るためのセプタを使用できず、結晶を更に小型化すると内側2つの結晶とPMTとの光学的結合が劣化するなどの欠点をもつ。解像力が3mm位の高解像力ポジトロンCT用検出器としては2結晶BGO検出器の方が優れている。

5. 結論

円形リング状に小型の検出素子をできるだけ稠密に配列する必要のあるポジトロンCT装置において、BGO結晶の小型化はその屈折率が大きいためPMTとの光学的結合が困難であった。しかるに、BGOの大きな屈折率を利用することにより、結晶の稠密な配列を可能にする4連結BGO

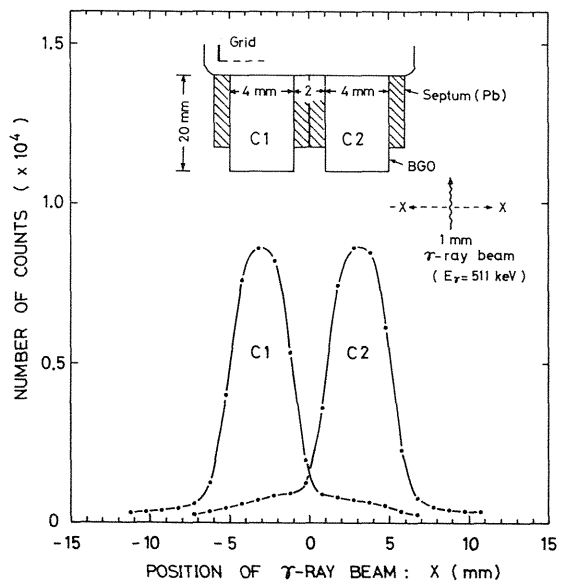


Fig. 7 2結晶BGO検出器の位置弁別特性

検出器が開発できた。

稠密な検出器配列を更に進めるためには、BGO結晶とPMTの結合面積を大きくできる角形PMTが望ましい。また、位置弁別能力をもつPMTが有用である。その1つの試みとして、コントロール・グリッド付き角形PMTを用いた2結晶BGO検出器を開発した。

6. 参考文献

- 1) Cho, Z.H. and Faruki, M.R.
Bismuth germanate as a potential scintillation detector in positron cameras.
J. Nucl. Med. **16**, 1174–1176, 1977.
- 2) Derenzo, S.E., Budinger, T.F. and Vuletich, T.
High resolution positron emission tomography using narrow bismuth germanate crystals and individual photosensors.
IEEE Trans. Nucl. Sci. **NS-30**, 665–670, 1983.
- 3) Murayama, H., Nohara, N., Tanaka, E. and Hayashi, T.
A quad BGO detector and its timing and positioning discrimination for positron computed tomography.
Nucl. Instr. Meth. **192**, 501–511, 1982.

4) Murayama, H., Tanaka, E., Nohara, N., Tomitani, T., Yamamoto, M. and Hayashi, T. Twin BGO detectors for high resolution positron emission tomography. *Nucl. Instr. Meth.* **221**, 633–640, 1984.

5) Murayama, H. A simple timing discriminator for a BGO scintillation detector. *Nucl. Instr. Meth.* **177**, 433–440, 1980. . .

頭部用ポジトロン CT 装置 POSITOLOGICA I

富 谷 武 浩
田 中 栄 一
野 原 功 全
山 本 幹 男
村 山 秀 雄 (物理研究部)

Positron CT“POSITOLOGICA I”for Head Studies

Takehiro Tomitani, Eiichi Tanaka, Norimasa Nohara,
Mikio Yamamoto and Hideo Murayama

Division of Physics

A positron emission tomography for head studies was developed. The device is incorporated with 64 Bismuth Germanate crystals (12 mm wide x 20 mm high x 24 mm deep). Detectors are arranged on a ring in a pseudo-random position determined by “POSITOLOGY”, which, along with continuous rotation of the ring, enables us fine and uniform lateral sampling, in contrast to conventional stationary circular ring positron CT. Its field of view is 24 cm in diameter with a slice thickness adjustable between 1 cm and 2 cm. Maximum rotation speed of the detector ring is 60 rpm. Signals from the rotor are transmitted via rotary photo-coupler based on a new principle. Its data transmission speed is about 1 Mcps.

In the device is implemented delayed coincidence circuit independent of prompt coinci-

dence circuit to measure random coincidence and two-fold multi-event rejectors. External sources for detector calibration and transmission measurement are incorporated inside the slice shield, so as to correct for self absorption of the object based on measurement.

Measured spatial resolution with a line source of 2 mm diameter turned out to be 5.8 mm FWHM at center and less than 9 mm FWHM within a circle of 16 cm diameter water phantom. Measured sensitivity including scattered coincidence events is 17 kcps/ μ Ci/ml for a 20 cm diameter water phantom and 2 cm slice thickness. Owing to good time resolution of detector units and careful designing of the fast electronics, coincidence time windows can be set as low as 7 ns at a cost of 10% efficiency loss.

1 緒言

頭部用ポジトロン CT を開発するに当り、次の

ような方針に基づき試作を行った。

1) 消滅ガンマ線 (511keV) に対し、高い検出効率を有する BGO (ゲルマニウム酸ビスマス) シン

チレータを用いる。

2) BGO は NaI (Tl) に比べ、光出力が1/5~1/6と小さいので、タイム・ピック・オフ回路を最適化し、同時計数時間幅をなるべく小さくし、偶発同時計数を少なくする。

3) 頭部のとくに大脳皮質の代謝をある程度精密に測定し得るよう解像力の高いこと。

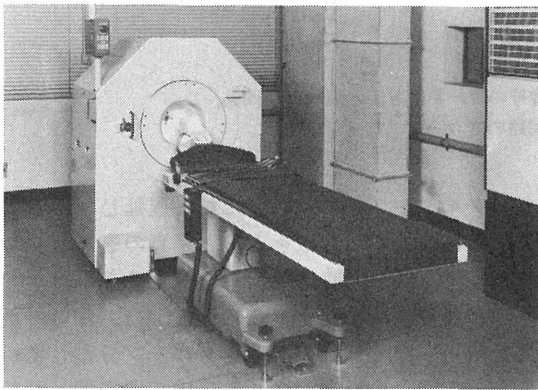
4) 離散的な検出器を円環上に均一に検出器を配置すると、プロジェクション測定で、ラテラル・サンプリング密度が不足するが、この欠点を改良するため、検出器を円環上に不規則に配置し、ガントリーの回転を並用する POSITOLGY (別項目「ポジトロン CT におけるサンプリング法の研究」参照) を採用し、ラテラル・サンプリング数を十分ににする。

5) 遅延同時計数回路を設け、偶発同時計数を同時測定する、多事象除去回路を設けるなどの方法により、測定されるデータの信頼性を高める。

6) ポジトロン CT の定量性のよい利点を生かすため、被写体の自己吸収は、外部線源を用いて、透過測定を行い、正確に補正する。

2. 装置の構成

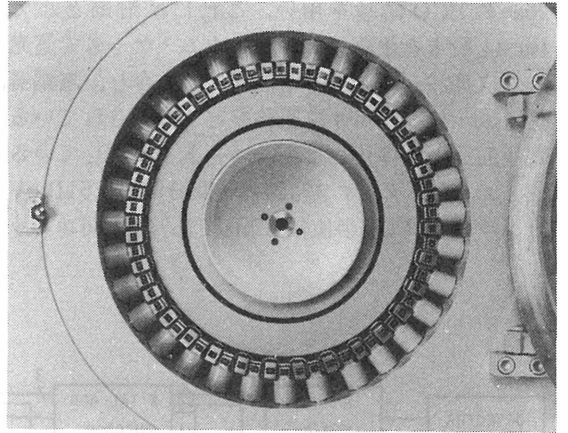
a. ガントリー 装置の外観写真を第1図に示し、検出器部分の拡大写真を第2図示す。装置の断面図を第3図に示す。装置は、静止部と回転部より成り、回転部には検出器、増幅器、タイム・ピック・オフ回路、検出器アドレス・エンコーダ、同時計数回路、低、高圧電源がある。回転部は、大口径のベアリング・ユニットで支えられており、検出器位置のブレを少なくするよう、検出器の近



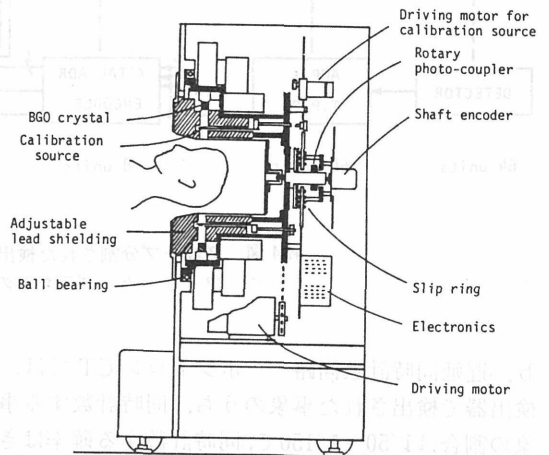
第1図 高解像力頭部用ポジトロン CT 装置“POSITOLOGILA I”の外観写真。

くに設けられている。回転部は、静止部にあるモータにより、ベルトを介して駆動され、回転速度は可変でき、最高毎秒1回転である。

検出器の個数は64個で、直径44cmの円環上に、POSITOLGY によって決められた不均等な間隔で配置されている。被写体ポートおよび有効視野は直径24cmである。スライス・シールドは厚さ8cmの鉛より成り、そのほぼ中央の直径31cmの位置に校正用外部線源を挿入する間隔が設けられて



第2図 64個の BGO 検出器の不均等配置を示す検出器部の拡大写真。



第3図 “POSITOLOGILA I” の検出器、スライス・コリメータの外部線源駆動機構、ロータリー・フォト・カップラ、スリップ・リングの構造を示す断面図。

いる。このスライス・シールドは2分割されており、一方は回転部、他方は、静止部に支持されており、後者はネジ機構により移動でき、断層スライス厚を10mmから20mmまで可変できる。

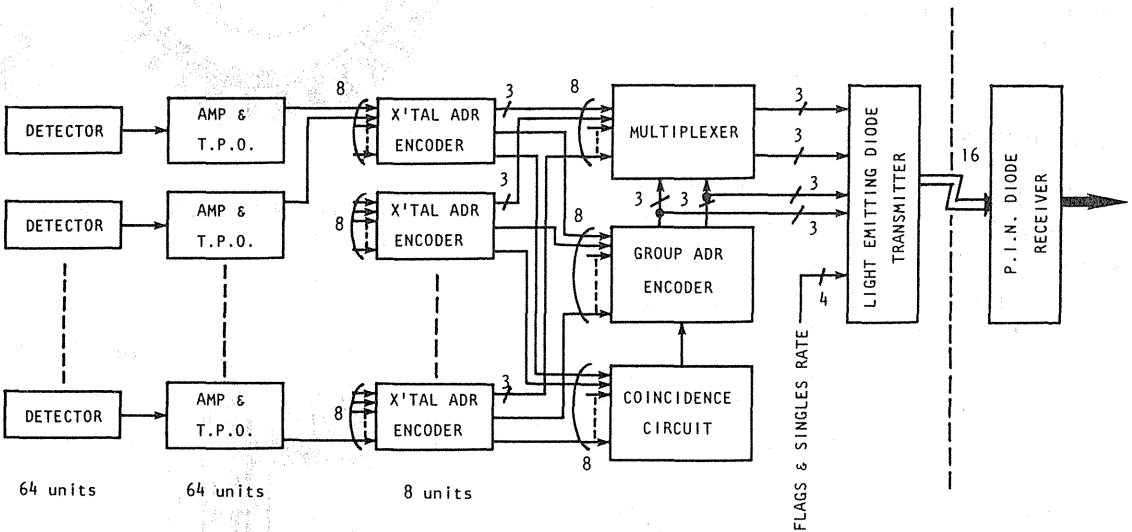
回転部への電力はスリップ・リングを介し、AC100Vで供給され、回転部に必要な低、高圧電源はこのACより回転部上で作られる。回転部から静止部への信号伝送は後述のロータリー・フォト・カップラにて行なわれている。

b. 検出器 検出器は幅12mm、高さ20mm、奥行26mmのBGO結晶を用い、これに反射剤としてBaSO₄粉末を塗布、アルミニウム・ケースで遮光し、直径29mmの光電子増倍管に光結合し、増幅器、タイム・ピック・オフ回路などで構成されている電子回路と一体化して、ユニットを形成している。タイム・ピック・オフ回路の時間分解能は511keVガンマ線に対し、半値幅5.2nsであった。同ユニッ

トのエネルギー分解能は半値幅20%であった。

3. データ収集装置および処理法

a. 同時計数回路構成 64個の検出器間で同時計数をとると、 $O_64C_2=2016$ 通りの組み合わせがあるが、このうち視野内を通るものは約1/3の768通りあり、莫大な数になるが、64個の検出器をグループに分割し、各グループ間で同時計数をとると同時計数対を減らす事ができる。8個の検出器を1グループとし、8グループに分割すると、1グループは対向する5グループと同時計数をとればよく、同時計数対は $5 \times 8/2=20$ ですむ。各検出器のタイミング信号をグループ内で論理和をとり、他のグループのタイミング信号と同時計数をとる。各グループ内の検出器番号は別に一時記憶しておく、同時計数が検知されたら出力すればよい。第4図にこの方式のブロック・ダイアグラムを示す。



第4図 グループ分割された検出器の番号のコード化方法と同時計数回路、フォト・カップラなどの電子回路のブロック・ダイアグラム。

b. 遅延同時計数回路 ポジトロンCTでは、検出器で検出された事象のうち、同時計数する事象の割合は1/50~1/150で、同時計数する確率はきわめて低い。これは主として幾何学的制約による。このため、圧倒的多数の事象は無効であり、偶発的に同時計数をする確率は無視できない。偶発同時計数はアクティビティーの量の二乗に比例し、同時計数時間幅に比例する。偶発同時計数は、一

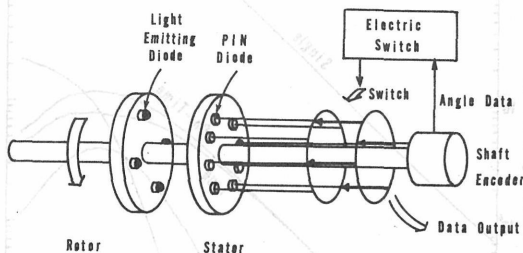
方のタイミング信号を他方に対し遅延している、いわゆる遅延同時計数をとると、真の事象は同時計数せず、偶発同時計数のみを測定できる。

c. 多事象除去回路 この装置では、同時計数対を減らすために、検出器をグループ分割しているが、このため、同一グループ内で偶発同一計数が起ると偽の位置信号を出すので、同一グループ内で2個以上の事象が起きると、以降の処理を禁

止する多事象除去回路を考案した。

前項の遅延同時計数回路により、偶発同時計数は除去できるが、グループ間で3個以上の事象が同時計数すると、偽のグループ信号を出力する。この装置では、3個以上のグループに信号が同時検知されたことを検出する電子回路を考案し、このような多事象も除去している。

d. ロータリー・フォト・カップラ この装置は、検出器部が連続回転するので、信号の伝送にケーブルを用いることはできない。またスリップ・リングは高速パルスの伝送には適用できない。このため、非機械的で、高速パルス伝送可能な光による回転部から静止部への平行な信号伝送法を開発した。その原理を第5図に模式に示す。回転側で、送るべき信号パターンに従って発光ダイオードを並べておき、パターンを受信する。光源が回転しているため、受光ダイオードのパターンは回転角だけずれているが、別に回転角を角度エンコーダで測って、回転分だけ、信号パターンをシフトしてやれば、回転部の信号パターンを復元できる。この方法の変形として、固定部から回転部へ信号を送ることもできる。すなわち、角度エンコーダの信号に従って、あらかじめ送るべき信号パターンをシフトしておき、発光ダイオードをオンまたはオフすれば、受光側ではシフトすることなく信号パターンは再現できる。



第5図 ロータリー・フォト・カップラの原理を示す模式図。

e. データ収集 この装置では、検出器位置が不規則なため、検出器対ごとに、プロジェクション・ラインの角度と、中心からの距離をテーブルに蓄えておき、検出器番号対をエントリーにしてケーブル索引する。検出器の回転は角度エンコーダの信号をプロジェクション角より引き算して補

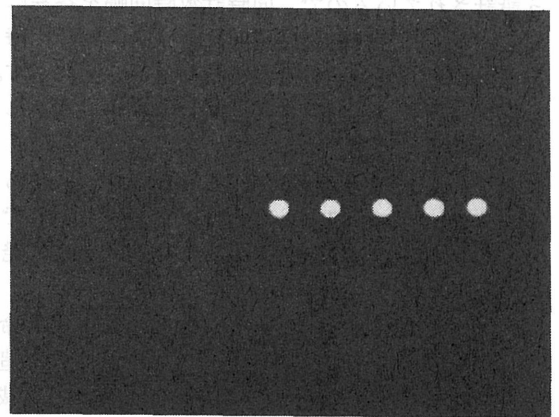
正する。この装置では装置が試作機であるため、上記の処理をハード的に行わず、電子計算機により、ソフト的に事象ごとに処理する方法を採った。反面処理時間が長くなり、データ収集速度は25 kcpsに制約された。

f. データ補正と画像構成

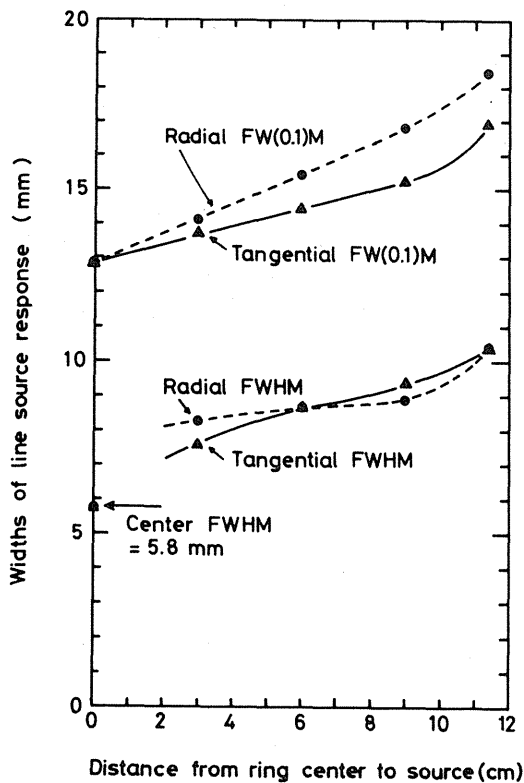
1つのデータ・セットは即発同時計数データと、遅延同時計数データからなっており、偶発同時計数を除去するため、前者から後者を引く。1つの断層スライスを得るには、検出器特性を測るブランク・データと被写体の自己吸収を測定するためのトランスミッション・データを外部線源を用いて測定し、ラジオ・アイソトープを投与した被写体を測るエミッション・データを測定する。エミッション・データはブランク・データより、検出器特性とサンプリング密度を補正し、トランスミッション・データから自己吸収補正を行ったのち、通常の一次元フィルター法により画像再構成する。

4. 装置の特性

a. 位置分解能 内径2mmの棒状線源を用いて位置分解能のテストを行った結果を、半値幅と、10分の1幅について、中心からの距離の関数として第7図に示す。半値幅に関しては、半径方向と接線方向との間に優位な差はないが、10分の1幅に関しては、中心から離れるにしたがって、半径方向の方が悪くなっているが、中心から離れるにしたがって細長い結晶を斜に線源が見込むため、位置応答特性のすそが広がるためと思われる。



第6図 直径2mmの棒状線源を視野中心から3cm間隔で並べた位置分解能テストの画像。

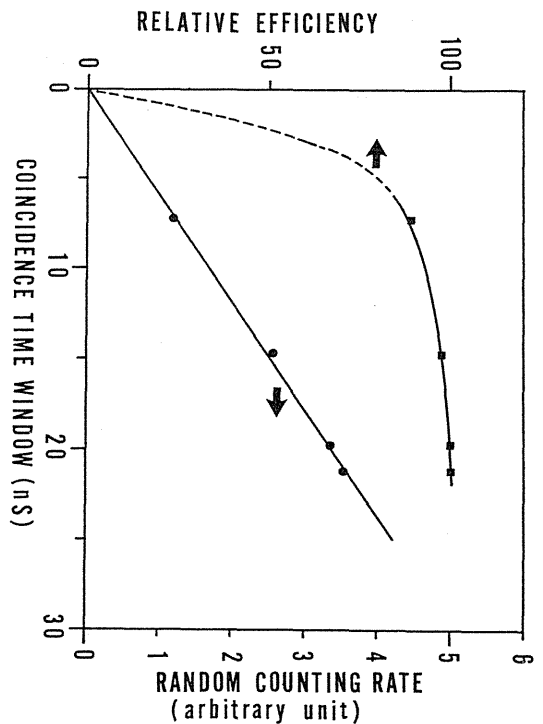


第7図 位置分解能のテスト結果を、半値幅、10分の1幅を半径方向、接線方向につき、中心からの距離の関数として示した図。

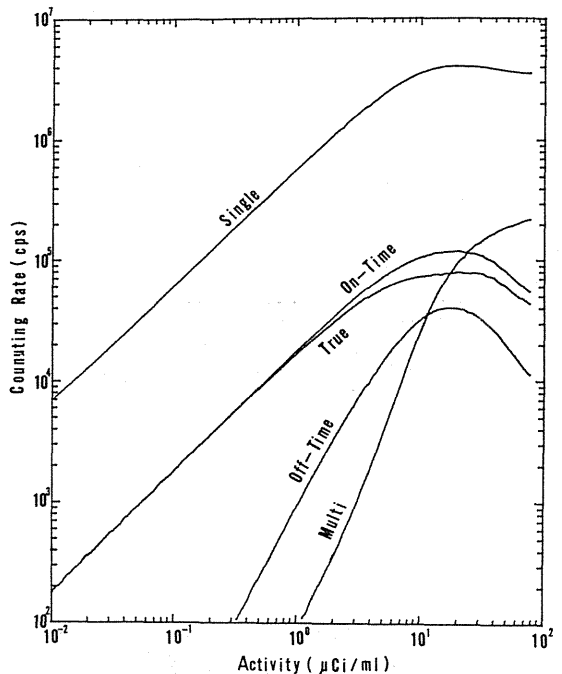
b. 同時計数時間幅特性 この装置では、同時計数時間幅は系全体を単一の電源で制御できるよう設計されているので、同時計数時間幅を容易に可変できる。同時計数時間幅に対する、相対同時計数効率と、偶発同時計数の特性を第8図に示す。偶発同時計数は同時計数時間幅にきれいに比例しており、よく理論と一致している。

他方、相対効率は、同時計数時間幅が7 nsでも90%あり、他のBGOを用いたポジトロンCTでは20ns程度に設定されているのに比べると、偶発同時計数を約3分の1に軽減している。

c. 計数率特性 ポジトロン放出核種が短寿命である事を利用して、装置の特性の経時変化を追うと、短時間で、計数率特性を調べられる。半減期9.96分の ^{13}N で標識した NH_3 水溶液を円板状ファントムに入れ、単一事象、即発同時計数、遅延同時計数、多事象計数の各計数率を測定した結果を第9図に示す。遅延同時計数率すなわち偶発



第8図 同時計数時間幅に対する、相対計数効率(4角)と、偶発同時計数率(3角)。



第9図 “POSITOLOGICA I”の計数率特性。 ^{13}N NH_3 水溶液を満たした、直径20cmの円筒形ファントムを用い、スライス厚は2cmである。

同時計数率はほぼアクティビティーの二乗に比例している。多事象は、2成分より成り、第1の成分は同一のグループ内で2個以上の事象が検出された場合で、第2の成分は異なったグループで、3個以上の事象が検出された場で、前者はほぼアクティビティーの二乗に比例し、後者はほぼ3乗に比例するので、図のごとく、2つの傾斜を持った折線になっている。実際の投与量は1～5 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ であるが、計数率特性はこの領域では単調な関数になっており、計数率補正を行えばよい直線性が得られる。

5. 結論

頭部専用のポジトロンCTとして開発されたPOSITOLOGILA Iの位置分解能は、視野の中心で、半値幅6mmで、直径16mmの範囲では半値幅8.5mm以下であった。直径20cmの水ファントムに対する検出感度は、スライス厚2cmでは、 $0.46\text{cps} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ ($17\text{kcps} \cdot \mu\text{Ci}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$)であった。これらの性能は、設計時に予測した値とほぼ一致し、満足すべきものである。特に位置分解能に関しては、じゅうぶんなラテラル・サンプリングが得られるPOSITOLOGY方式を採用したため、有効視野内で一様であり、良質な画像が得られた。

参考文献

1) N. Nohara, E. Tanaka, T. Tomitani, M. Yamamoto, H. Murayama, Y. Suda, M. Endo, T. Iinuma, Y. Tateno, F. Shishido, K. Ishimatsu, K. Ueda and K. Takami: POSITOLOGICA: A positron ECT Device with a Continuously Rotating Detector Ring, *IEEE Trans.*

Nucl. Sci. **NS-27**, 1128–1136, 1980.

2) H. Murayama: A Simple Timing Discriminator for a BGO Scintillation Detector. *Nucl. Instr. and Meth.* **177**, 433–440, 1980.

3) T. Tomitani: Electronics System for Positron Computerized Tomography “POSITOLOGICA” Dedicated to Head Studies, *Nucl. Instr. and Meth.* **197**, 507–516, 1982.

4) H. Murayama, E. Tanaka and N. Nohara: A New Method for Measuring the Statistical Resolution of Scintillation Detector, *Nucl. Instr. and Meth.* **164**, 447–451, 1979.

5) E. Tanaka, N. Nohara, M. Yamamoto, T. Tomitani, H. Murayama, K. Ishimatsu and K. Takami: “Positology” – The Search for Suitable Detector Arrangements for a Positron ECT with Continuous Rotation, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-26**, 2728–2731, 1979.

6) Y. Yamamoto, N. Nohara and E. Tanaka, A New Method for Fine and Uniform Sampling in Positron Emission CT, Proc. 6th Intern. Conf. Information Processing in Medical Imaging, Paris, July 2–6, 1978.

7) M. Yamamoto, Detector Arrangement and Sampling Characteristics in a Rotary Positron Emission CT, *Phys. Med. Biol.* **26**, 489–499, 1981.

8) E. Tanaka, N. Nohara, T. Tomitani, M. Yamamoto, H. Murayama, T. Iinuma, Y. Suda, M. Endo, Y. Tateno, F. Shishido, K. Ishimatsu, K. Takami and K. Ueda: A Positron Emission Computed Tomograph: “POSITOLOGICA”, *Radioisotopes.* **29**, 134–135, 1980.

多層型ポジトロン CT 装置の動作特性の解析的研究

田中栄一, 野原功全, 富谷武浩
山本幹男, 村山秀雄 (物理研究部)
遠藤真広 (臨床研究部)

Analytical Study of the Performance of Multilayer Positron Emission Computed Tomographs

Eiichi Tanaka, Norimasa Nohara, Takehiro Tomitani,
Mikio Yamamoto, Hideo Murayama and Masahiro Endo*

Division of Physics,

*Division of Clinical Research

In multilayer positron emission computed tomography (PECT), cross-layer coincidence is used for imaging as well as in-layer coincidence. The image-forming performance of a PECT system for true and background images depends not only on detector characteristics but also on various geometrical parameters such as detector ring diameter, patient port diameter, slice thickness, and shape of the shielding for blocking unwanted radiations. This paper presents analytical expressions of event rates for extended sources (uniform cylinder phantom). The analysis is

simplified by "rotation transform", by which three-dimensional photon detection problems are solved by two-dimensional treatment. Event rates of singles, unscattered true coincidence, and single- and double-scattered coincidence are formulated for a uniform cylinder phantom as functions of various design parameters. Angle factors for Compton scattering and other parameters used in the evaluation are presented. Scatter components in projections and their effect on the reconstructed images are also evaluated.

1 はしがき

ポジトロン CT (以下 PCT という) 装置の動作特性すなわち, 検出効率, 計数率特性, 体内散乱光子の影響等は, 検出器の特性のみならず, 装置の幾何学的構造やスライスシールドの形状・寸法等に関係する。一般に PCT の各種の特性は互いに相反することが多く, たとえば検出効率の向上

は散乱成分の増大や偶発同時計数の増加をまねく傾向がある。したがって, 新しく PCT 装置を設計・開発を行う場合には, あらかじめこれらの動作特性を予測し, 幾何学的な構造の最適化をはかることが極めて重要である。この問題に関して, 従来 Derenzo ら¹⁻⁴⁾の報告があるが, いずれも極めて簡単なモデル, たとえば一層の検出器リングをもつ装置の軸に沿って置かれた線状線源に対して

求めたもので、これらの結果から有限な大きさの線源（患者）に対する諸特性、または多層型の装置の層間イメージの特性を予測することは極めて困難である。

著者らは、新しく全身用多層型 PCT 装置の試作を行うにあたり、リング配列多層 PCT 装置の特性に関する解析的研究を行い、各種事象の計数率を設計パラメータの関数として表示し、特性の予測と設計パラメータの最適化をはかる研究を実施した。この研究の詳細の原著論文⁹⁾にくわしく報告されているが、本報告は数式の導出過程等を省略してその内容の要点をまとめたものである。

2. 解析の方法

この研究では、Fig. 1 に示すようなリング配列型検出器を有する多層 PCT 装置を想定し、その軸に沿って一様な放射能濃度をもつ円柱状線源（媒質は水）を置いた場合に得られる各種事象の計数率を求めることを主眼とする。陽電子消滅光子は線源から 3 次元的に一様な角度分布で放出されるが、検出器に検出される各事象を 3 次元的な問題として扱うことは極めて複雑である。そこで以下にのべる「回転変換」の原理を導入して、計算を 2 次元的に行う方法を採用した。

すなわち、線源中の任意の点から互いに反対方向に放出された一対の消滅光子の飛跡があるとき、この飛跡を Fig. 1 の z 軸を中心軸として回転し、その飛跡が y-z 面に平行になるようにする。PCT 装置の検出系は z 軸に対して回転対称であるから、このような回転を行ってもこの消滅光子に対する検出系の計数特性は変化しないことは明らかである。線源から放出されるすべての消滅光子についてこのような回転変換を行ったとすると、

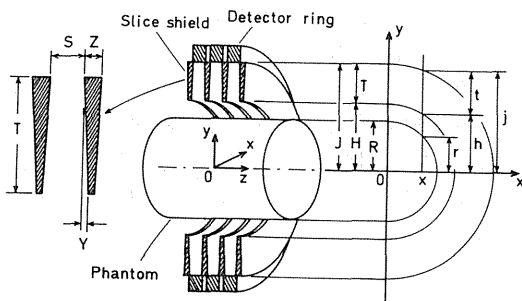


Fig. 1 多層型ポジトロン CT 装置の構造

それぞれの回転角は $0^\circ \sim 180^\circ$ に互って一様に分布し、線源が z 軸に対して回転対称である限り、線源分布も変化しない。しかし、この回転変換を行うと、y-z 面に平行に放出される消滅光子の角度分布はもはや一様ではなく、 $\cos\phi$ に比例することが証明できる。ここに ϕ は飛跡が y 軸となす角度である。そこで以下の解析では、放出される消滅光子はすべて上記の角度分布に従って y-z 面に平行に放出されると仮定して行い、計算結果を著しく簡略化することができた。

3. 各種事象の計数率

問題とする事象の計数率は、同時回路とは無関係に検出器に検出される「シングル計数率」、イメージを形成する「真の同時計数率」、消滅光子が線源内で散乱されたのち同時計数する「散乱同時計数」である。シングル計数率は消滅光子が直接検出されるもの N_0 、一回散乱後検出されるもの N_{0s} 、2 回散乱後検出されるもの N_{0d} を求めた。PCT 装置の計数率特性を制限する偶発同時計数は、全シングル計数率の自乗に比例するため、シングル計数率はできるだけ小さいことが望まれる。真の同時計数率は装置の検出感度を示すもので、できるだけ高いことが要請される。散乱同時計数は、バックグラウンドとしてイメージのコントラストを低減する。この散乱同時計数も、一回散乱のもの N_1 と 2 回の散乱現象を含むもの N_2 を考慮した。後者の 2 回散乱同時計数は 2 つの成分よりなり、その 1 つは 1 対の消滅光子の双方がともに一回散乱される成分 N_{2s} 、他派 2 つの光子のうち 1 個が 2 回散乱される成分 N_{2d} である 3 回以上の散乱を含む事象は無視した。計算に用いた各種のパラメータの記号とその定義を Table 1 にまとめた。表中 P は検出器のリング上の配列密度である。また、 $F_{(x)}$ は検出器の感度の角度依存性を示す量で、視野中心にある線源に対する値を 1 とし、線源の視野中心からの距離 x の関数として表した。計算結果を以下に示す。

(a) 真の同時計数率 N_t

$$N_t = 2\psi\epsilon^2 P^2 \int_0^R F^2(x) G_t(x) r e^{-2\mu r} dx, \dots\dots\dots(1)$$

$$G_t(x) = \frac{S^2}{2j} - \frac{(Y - |Y|)^2}{2t}, \quad -tS/(2j) < Y < Z/2. \dots\dots\dots(2)$$

$$\bar{G}_t(x) = \frac{2hS^2}{j(j+h)} \left((1-\gamma)^2 - \frac{j+h}{4t} (\gamma - |\gamma|)^2 \right),$$

$$\gamma = (tZ - 2jY)/(2hS), \quad -tS/(2j) < Y < Z/2.$$

.....(3)

ただし、層間同時計数については、(2)式の $G_t(x)$ の代りに(3)式で示される $\bar{G}_t(x)$ を用いる。

(b) シングル計数率 N_0, N_{0s}, N_{0d}

$$N_0 = 2\psi\epsilon P\mu^{-1}G_0 \int_0^R F(x)(1 - e^{-2\mu x}) dx, \dots\dots(4)$$

$$N_{0s} = 4\psi\epsilon_1 P\mu_1^{-1}g_{0s}\langle F \rangle G_0 \int_0^R [1 - (1 + 2\mu_1 r) \exp(-2\mu_1 r)] dx, \dots\dots(5)$$

$$N_{0d} = 4\psi\epsilon_1 P\mu_1^{-1}g_{0d}\langle F \rangle G_0 \int_0^R [1 - (1 + 2\mu_1 r + 2\mu_1^2 r^2) \exp(-2\mu_1 r)] dx. \dots\dots(6)$$

$$G_0 = S(S + 2Y)/T. \dots\dots(7)$$

(c) 一回散乱同時計数率 N_1

$$N_1 = 8\psi\epsilon\epsilon_1 \mu P^2 g_1 \langle F \rangle G_1 \int_0^R F(x)r^2 \exp [- (\mu + \mu_1)r] dx, \dots\dots(8)$$

$$G_1 = \frac{S^3}{J^2} \left(1 + \frac{2H}{3T} + \frac{2JY}{TS} \right), \dots\dots(9)$$

$$\bar{G}_1 = \frac{2S^3}{J^2} \left(1 + \frac{2H}{3T} + \frac{2JY}{TS} - \frac{TW^2}{HS^2} + \frac{T^2W^3}{3H^2S^3} + \frac{H}{6T} (\gamma' + |\gamma'|)^3 \right), \dots\dots(10)$$

$$\gamma' = \frac{TZ - 2JY}{2HS}, \quad W = S + Z. \dots\dots(11)$$

(d) 二回散乱同時計数率 N_{2s}, N_{2d}

$$N_{2s} = 8\psi\epsilon_1^2 \mu_1^2 P^2 g_{2s} \kappa_s \langle F \rangle^2 G_1 \int_0^R \left[\kappa_s^2 \sinh^{-1} \left(\frac{r}{\kappa_s} \right) + r\sqrt{r^2 + \kappa_s^2} - 2r\kappa_s \right] \exp(-2\mu_1 r) dx, \dots\dots(12)$$

$$\kappa_s = G_0^2 / (2\sqrt{\pi}\rho_s G_1), \dots\dots(13)$$

Table 1 パラメーターの定義と数値例
(数値例は図2の計算に用いたもの)

Quantity	Symbol	Units	Example
Activity density	ψ	dps/ml	
Attenuation coefficient of water for 511 keV photons	μ	cm ⁻¹	0.0958
Attenuation coefficient of water for scattered photons	μ_1	cm ⁻¹	0.103
Detector efficiency for 511 keV photons	ϵ		0.7
Detector efficiency for scattered photons	ϵ_1		0.8
Detector packing ratio	P		0.9
Energy threshold of detectors	E_t	keV	350
Relative detector response	$F(x)$		1
Radius of detector ring	J	cm	50.0
Inner radius of slice shield	H	cm	34.0
Depth of slice shield	T	cm	16.0
Slit width of slice shield at detector face	S	cm	2.4
Thickness of slice shield at detector face	Z	cm	0.6
Parameter defining wedge-shaped slice shield (see Fig. 1)	Y	cm	0
Radius of cylindrical phantom	R	cm	

$$N_{2d} = 8\psi\epsilon\epsilon_1 \mu_1^2 P^2 g_{2d} \kappa_d \langle F \rangle^2 G_1 \int_0^R \left[(2r^2 - \kappa_d^2) \sinh^{-1} \left(\frac{r}{\kappa_d} \right) - 3r\sqrt{r^2 + \kappa_d^2} + 4r\kappa_d \right] \exp(-2\mu_1 r) dx, \dots\dots(14)$$

$$\kappa_d = G_0^2 / (2\sqrt{\pi}\rho_d G_1). \dots\dots(15)$$

式中、 G 又は \bar{G} で示す量、たとえば $G_t(x)$ 等はスライスシールドの幾何学的効率を表し、 G は層内イメージ、 \bar{G} は層間イメージに対応する。散乱現象を含む計数率の式には g および ρ の記号が用いられているが、この g は光子が線源内でコンプトン散乱してスライスシールドの作る方向に沿って単位角度内に散乱し、かつそのエネルギーが検出器の検出しきい値以上である確率であり、 ρ は2回散乱の場合の2つの散乱点の z 方向への距離を表すパラメータである。この g および ρ の計算式は原著論文に示されているが、ここでは単にその数値を検出しきい値の関数として Table 2 に示すにとどめる。また、 $\langle F \rangle$ の平均値である。

Table 2 散乱パラメーターの定義と数値例

Factor	Quantity	Symbol	Unit	Threshold energy (keV)				
				255	300	350	400	450
Angle factor	Single events							
	Single scattered	g_{0s}	radian ⁻¹	0.35	0.29	0.23	0.17	0.098
	Double scattered	g_{0d}	radian ⁻¹	0.19	0.12	0.074	0.036	0.011
	Single-scattered coincidence	g_1	radian ⁻²	0.23	0.21	0.19	0.17	0.13
	Double-scattered coincidence							
Spatial spread factor	Two-photon single-scattering	g_{2s}	radian ⁻²	0.12	0.10	0.072	0.046	0.021
	One-photon double-scattering	g_{2d}	radian ⁻²	0.093	0.069	0.047	0.028	0.012
	Two-photon single scattering	ρ_s		0.60	0.57	0.53	0.47	0.37
	One-photon double scattering	ρ_d		0.55	0.51	0.46	0.38	0.28

4. 計算結果の一例

代表的な全身用多層装置について行った計算結果の一例を Fig2に示した。図は種々の直径の円柱上線源に対する各事象の計数率を示したもので、縦軸はz軸方向の単位長さ(1 cm)当たり1 $\mu\text{Ci}/\text{mlk}$ 線源濃度に対する計数率で表されている。計算に用いたパラメータの数値は Table 1に示した。検出器には BGO (ゲルマニウム酸ビスマス, $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$) 結晶を仮定し、消滅光子に対する検出効率 ϵ は0.7, 散乱光子に対する平均効率 ϵ_s は0.8と仮定した。図からわかるように、この例では、層間のイメージの真の同時計数率 \bar{N}_i は層内イメージの真の同時計数率 N_i より少し高いが、これらの量の関係はスライスシールドの長さおよび形状に

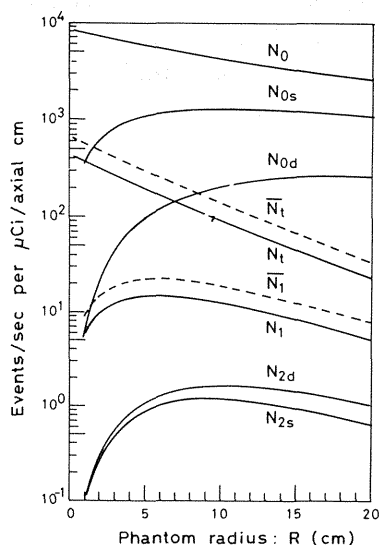


Fig. 2 多層型ポジトロン CT 装置の動作特性の一例

よって任意に調整できる。また、2回散乱同時計数は1回散乱同時計数に比してほぼ1桁低いことが予想されている。全シングル計数率は、 N_0 , N_{0s} および N_{0d} の和として与えられるが、さらに同時計数回路のタイムウィンドウの値を与えれば、偶発同時計数率を線源強度の関数として容易に推定することができる。

5. 再構成イメージ中の散乱同時計数の寄与

消滅光子が線源中で散乱されたのち同時計数されると、光子の飛跡が散乱点で曲げられる結果誤った位置情報を与え、再構成イメージにバックグラウンドとして観測される。この再構成画像中の散乱成分は、散乱同時計数率だけでなく、投影データに含まれる散乱成分の分布の形状に関係するので、この分布を求める必要がある。そこで、散乱同時形状がすべて1回散乱であると仮定して、投影の分布 $p(s)$ を求めた結果次式を得た。

$$p(s) \propto \int_{-R}^{+R} \int_{-r}^{+r} \lambda(E_0, \theta) \frac{d\theta}{ds} (r+y) \exp[-\mu(r+y)] \exp(-\mu_s L) dy dx \quad (\theta < \theta_m) \quad \dots\dots\dots(16)$$

ここに L は Fig 3において、角度 θ で散乱された光子が通過する線源中の飛程の長さ、 μ_s は散乱光子に対する減弱係数である。また、 $\lambda(E_0, \theta)$ は消滅光子が散乱角 θ で散乱される。単位立体角当りの確率、 θ_m は散乱光子のエネルギーが検出器のしきいエネルギーに相対する散乱角である。この式を用いて $p(s)$ を求め、これから重畳積分法で画像再構成を行い、その全計数率として全章で求めた全散乱同時計数率を用いることによって、再構

成されたイメージ中の散乱成分を推定することができる。

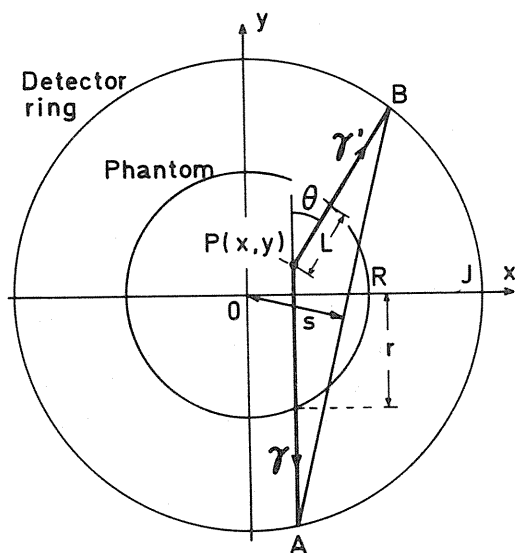


Fig. 3 散乱同時計数の投影分布の計算

6. おわりに

以上の解析の結果は、放医研頭部用ポジトロンCT装置 (POSITOLOGICA I)⁶⁾で得られた実験結果と比較した結果、各種の計数率および散乱同時計数の成分についてよく一致することが確かめられた。さらに、その後全身用多段装置 (POSITOLOGICA II) の試作を行ったが、その実験データとも照合して、実用範囲内でよく一致することがわかった。この解析結果は、今後も新しい装置の開発に有用であると考えられる。

参考文献

- 1) Derenzo SE., Zaklad H., Budinger TF.: Analytical study of a high-resolution positron ring detector system for transaxial reconstruction tomography. *J. Nucl. Med.* **16**: 1166-1173, 1975.
- 2) Eriksson L., Cho. ZH.: Efficiency optimization analysis for dynamic function studies with 3-D transaxial positron cameras. *Comput Biol. Med.* **6**: 361-372, 1976.
- 3) Carroll LR., Hendry GO., Currin JD.: Design criteria for multi-slice positron emission-computed tomography detector systems. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-27**, 485-488, 1980.
- 4) Derenzo SE.: Method for optimizing side shielding in positron-emission tomographs and for comparing detector materials. *J. Nucl. Med.* **21**: 971-976, 1980
- 5) Tanaka E., Nohara N., Tomitani T., Endo M.: Analytical study of the performance of a multiplayer positron computed tomography scanner. *J. Comput. Assist. JTomography scanner.* *J. Comput. Assist. Tomogr.* **6**, 350-364, 1982.
- 6) Nohara N., Tanaka E., Tomitani T., Yamamoto M., Murayama H., Suda Y., Endo M., Iinuma T., Tateno Y., Shishido F., Ishimatsu K., Ueda K., Takami K.: POSITOLOGICA: a positron ECT device with a continuously rotating detector ring. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-27**, 1128-1136, 1980.

全身用ポジトロンCT装置 POSITOLOGICA II

野原功全, 田中栄一, 富谷武浩
山本幹男, 村山秀雄 (物理研究部)

A Multi-slice, Whole-body Positron Emission Computed Tomograph, POSITOLOGICA II

Norimasa Nohara, Eiichi Tanaka, Takehiro Tomitani,
Mikio Yamamoto and Hideo Murayama

Division of Physics

A whole-body positron emission computed tomographic device has been developed. The device is composed of three rings of detectors which provide five simultaneous images from three intra-ring slices and two inter-ring slices. Each detector ring is composed of 40 quad BGO detector units arranged at unequal spacings on a circle of 85 cm in diameter. Each quad detector unit consists of four rectangular BGO crystals (15mm wide \times 24mm high \times 24mm long) coupled to two 29-mm diameter photomultiplier tubes (Hamamatsu Photonics, R1362). The arrangement of detectors has been determined by computer iteration so as to provide a reasonable density uniformity in the linear sampling for a 2-mm bin-width. The detector rings have a packing fraction of 0.9 and are separated from each other by 36-mm crystal center-to-center. A continuous rotation mode of the detector rings is employed to this system for data sampling. The detec-

tor gantry is rotated continuously at 30 rpm. Electric power to the rotating gantry is supplied through slip rings and coincident detection data are extracted by a 32-bit rotary photo-coupler.

The device has a patient port of 54 cm in diameter and provides a field of view of 45 cm in diameter times 9.6 cm in axial length with the five slices. The spatial resolution in reconstructed image for a 2-mm diameter Ge-68 line source is, in radial direction, 9.2 mm FWHM at the central region and 10.8 mm FWHM at a distance 20 cm from the ring center and, in tangential direction, 9.8 mm FWHM and 12.2 mm FWHM, respectively. The sensitivity for a 20-cm diameter water phantom is 25.5 kcps/ μ Ci/ml for the intra-ring slice and 33.6 kcps/ μ Ci/ml for the inter-ring slice, with subtraction of scattered component. The device is now in use of clinical tests.

1. 緒言

全身用ポジトロン CT 装置の開発は昭和54年度より、通産省工業技術院・医療福祉機器技術研究開発委託制度のテーマとして採択され、科学技術庁放射線医学総合研究所との協力研究によりその開発が進められた。受託機関として技術研究組合医療福祉機器研究所が装置の製作にあたった。昭和57年2月に装置の大略を完成し、放射線医学総合研究所に搬入、設置し、その後も引き続き、機器の整備、性能の改善、ソフトウェアの開発等を進めながら、現在、臨床利用を実施中である。

2. 検出器系

完成時における本装置の外観を Fig. 1 に示す。そのシステム構成は Fig. 2 に示すように、検出器ガントリ、寝台、操作卓および HITAC 10II/L を主体とする画像情報装置から成っている。この他にカラーディスプレイ、マルチフォーマットカメラ等が接続されている。本装置を開発するにあたり、全身用の装置とするために検出器リングの直径を大きくする必要があるが、そのために生ずる感度低下を最小限にとどめよう、本装置の検出器系には多くの工夫がなされている。すなわち、陽

電子消滅放射線に対して高い検出効率をもつ BGO 検出器を使用し、これを3層の円形リング状に配列して幾何学的効率を大きくした多層リング検出器構造をとっている。また、高い検出器開口率（検出器リングの円周に占める検出器結晶の割合）と良好付時間分解能を達成するために、特殊な4連結 BGO 検出器を開発、採用している。

Fig. 3 は検出器ガントリの断面図である。検出器は直径85cmの円周上に1リング当たり40個配置され、各検出器は4個の角形 BGO の結晶(15mm幅×

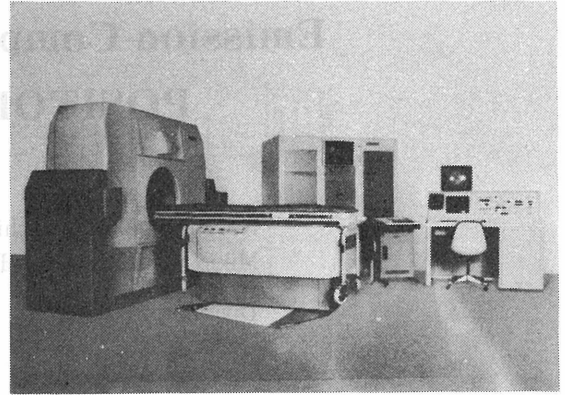


Fig. 1 全身用ポジトロン CT 装置
POSITOLOGICA-II

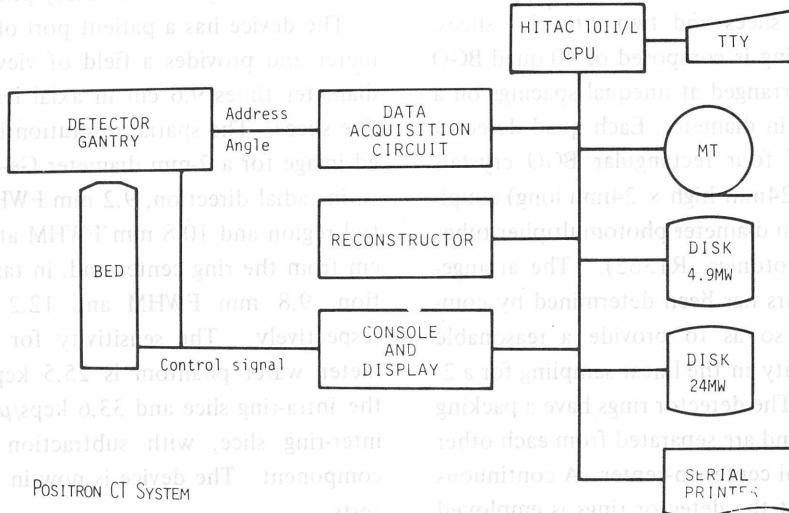


Fig. 2 POSITOLOGICA-IIのシステム構成

* 受託機関：技術研究組合医療福祉研究所(株)日立メディコ、(株)日立製作所中央研究所、浜松ホトニクス(株)

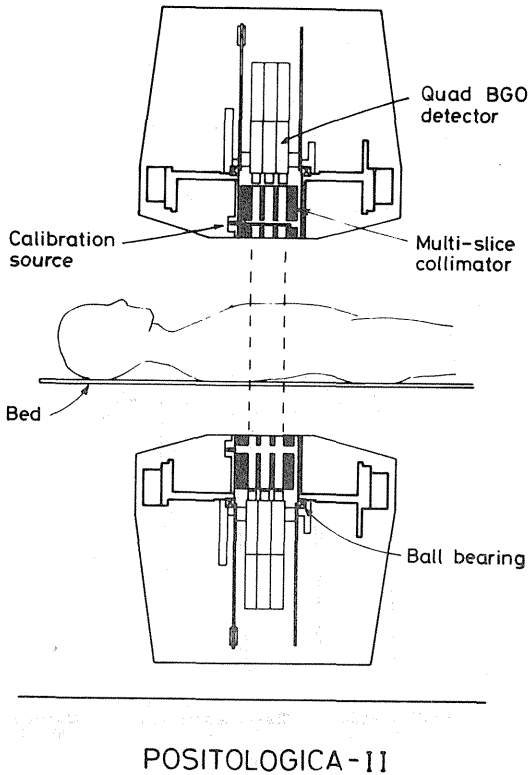


Fig. 3 検出器リングの断面図

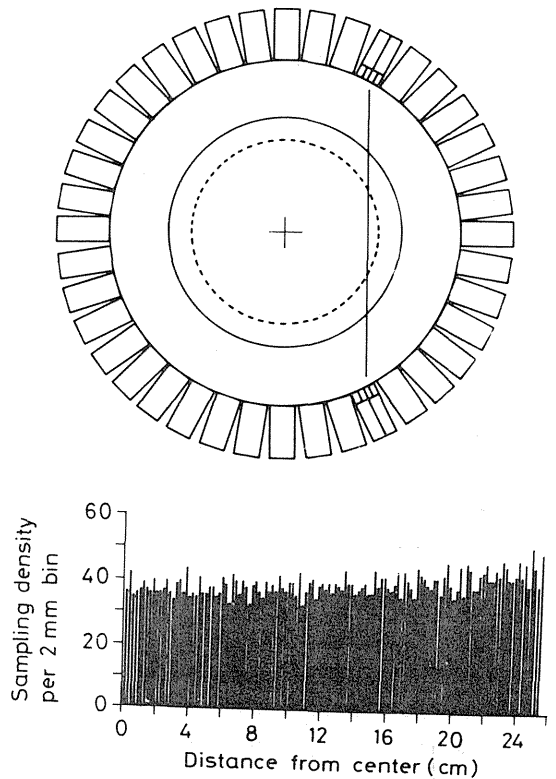


Fig. 4 検出器配列とサンプリング密度分布

24mm高×24mm長)からなっている。したがって、3リングで総数480個のBGO結晶が使われている。検出器リングの内側にはスライス外からの γ 線入射を制限するためのスライスコリメータがはめ込まれている。コリメータは内径54cm、外径84cmのドーナツ状鉛板4枚から成り、その内部に検出器感度校正用の $^{68}\text{Ge}-^{68}\text{Ga}$ 線源が組込まれている。

検出器走査はこれまでに開発した頭部用ポジトロンCT装置ですでに実績のある不均等検出器配列、連続回転型の走査方式を採用している。この走査方式は検出器冗長度と一様性のよいサンプリング密度分布をもつ優れたサンプリング特性を提供する²⁾。Fig. 4は本装置の検出器配列がつくるサンプリング密度分布を示している。検出器配列はコンピュータにより逐次探索して求めたものである³⁾。直線サンプリングの間隔は2mm、その密度分布は±17%の一様性である。また、本走査方式の角度サンプリングは相当の任意性をもつが、ここでは1.4°間隔を採用している。

3. 4連結BGO検出器

BGO結晶は検出効率が高いという特長をもつ一方、シンチレーションの光収量が小さいという欠点をもち、小型の結晶に合わせて小径の光電子増倍管を使用すると、結晶の屈折率が高いこともあって十分光を集めることができず、良好な検出器時間分解能を得ることができない。この問題を解決するためにFig. 5に示すような構造の4連結BGO検出器を開発した⁴⁾すなわち、短形のBGO結晶を4個1列に連結し、これを2本の光電子増倍管で見込む構造である。連結された4個のうち内側2個の結晶は透明な接着剤によって互いに光学的に結合されており、他の接合面は反射材によって遮光されている。 γ 線検出結晶の判別は2本の光電子増倍管の出力比をとることによって行なわれる。このような検出器構造をとることにより、密配列された小型BGO結晶に対しても大きな面積の光電陰極面で光学結合することができ、実験的に同時計数時間分解能3.5ns(半値幅)とい

う良好な値を得ている⁴⁾。

空間分解能については、 γ 線が検出器前面に垂直に入射するときを入射角 0° として、種々の入射角における単一検出器応答および同時計数検出器応答を実測した結果では、これらの半値幅は Fig. 6 に示すように、入射角 $0^\circ \sim 30^\circ$ の範囲では一様である。単一検出器応答の半値幅が大きな入射角に対しても増大しないのは、注目する結晶の前側に在る別の結晶の遮蔽効果によるもので、この

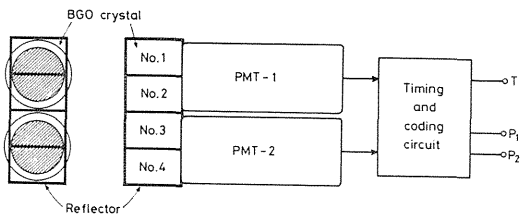


Fig. 5 4 連結 BGO 検出器

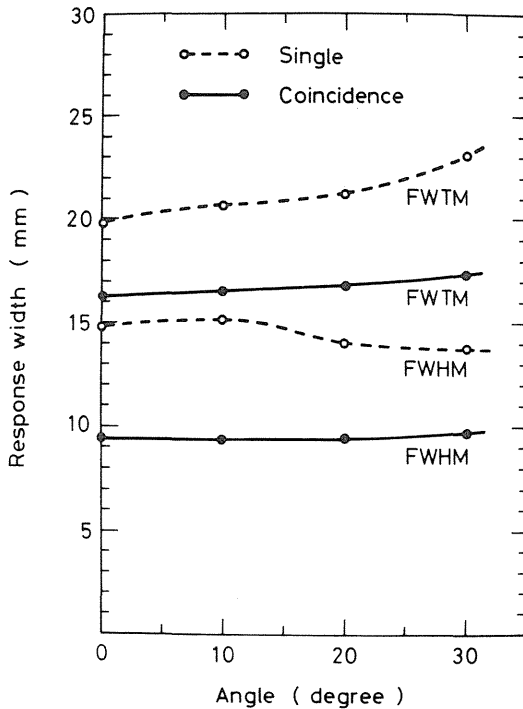


Fig. 6 消滅光子の入射角に対する 4 連結 BGO 検出器の単一検出器応答幅および同時計数検出器応答幅の依存性

遮蔽効果が同時計数検出器対の空間分解能をこの角度範囲で $9.4 \sim 9.7$ mm (半値幅) という一様性の良いものにしてている⁵⁾。Fig. 7 および Fig. 8 はそれぞれ 4 連結 BGO 検出器の入射角 0° における単一検出器応答および同時計数検出器応答である。コンプトン散乱による隣接結晶への漏れ込みは 0° 入射のとき 5% であり、本検出器の位置弁別が極めて良好に行なわれていることを示している。

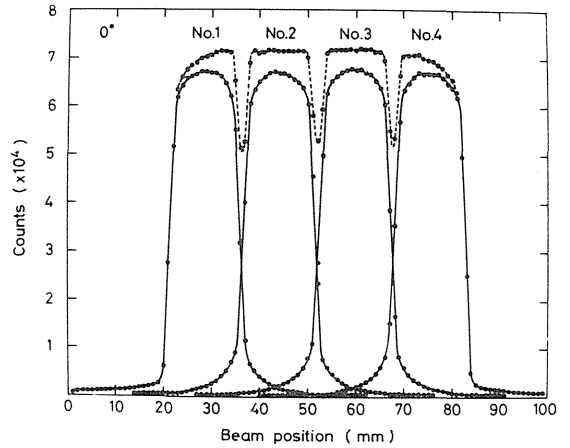


Fig. 7 0° 入射における単一検出器応答

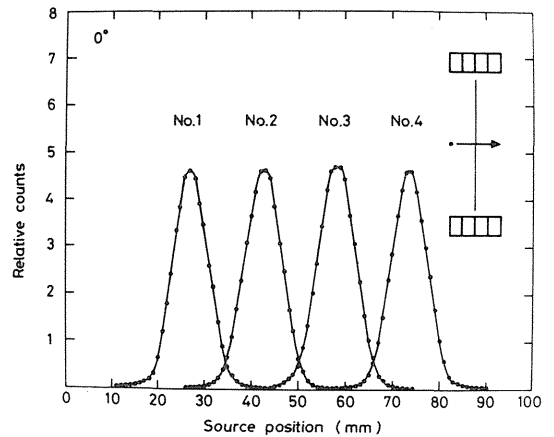


Fig. 8 正面对向位置における同時計数検出器応答

4. 性能

各検出器間的高速同時計数はリング上の検出器を10グループに分けてグループ間で行い、各グループは同一リング上および隣接リング上の対向する位置にあるそれぞれ5グループと同時計数対を形成している。また、偶発同時計数に対する補正を行うために遅延同時計数回路を備えており、偶発同時計数事象を同じ位置情報の同時計数値から差し引くようにしている。これらの同時計数情報は32チャンネルの回転フォトカプラを介して、非接触で回転系から静止系に取り出される。検出器系への電力は3チャンネルのスリップリングを通して供給している。本装置は3層の検出器リングとそれらのリングの間につくる計5面のスライスを同時に撮影することができる。スライス厚は24mm、スライス中心間距離は18mm、撮影領域は45cm ϕ \times 9.6cmである。

直径2mm ϕ の ^{68}Ge - ^{68}Ga 棒線源による空間分解能の測定結果は Fig. 9 に示すごとく、視野中心から半径20cmの位置にかけて、半径方向の分解能が9.2mm (半値幅) の範囲に、また、接線方向のそ

れは9.8mm (半値幅) から12.2mm (半値幅) の範囲にあり、ほぼ、予測通り視野内にわたりほぼ一様な分解能を得た。

感度については、本装置が全身用であることから大きな直径のファントムに対する値も知る必要がある。Fig. 4 はファントム直径を10cmから40cmまで変えて測定した本装置の感度を示している。これらの値は同時計数から散乱同時計数成分を差し引いた真の同時計数値である。たとえば20cm直径の水溶液線源ファントムにたいしては、リング内スライスで $25.5\text{Kcps}/\mu\text{Ci}/\text{ml}$ 、リング間スライスで $33.6\text{Kcps}/\mu\text{Ci}/\text{ml}$ である。散乱同時計数成分は投影データにおける裾野の部分から推定している。なお、これらの値は理論的に求められる値と非常に良い一致を示している⁶⁾。

5. 討論

本装置は全身用多断層ポジトロン CT 装置として世界で初めて BGO 検出器を使用したものであり、全身用であるために検出器リング直径を大きくすることによる感度の低下を極力押さえることに最大の努力をほらい、実用に供し得る性能を達成し得たと考える。設計努力のいくつかは既述のごとく、①検出効率の高い BGO 結晶を使用したこと、②検出器開口率を大きくとるために4連結

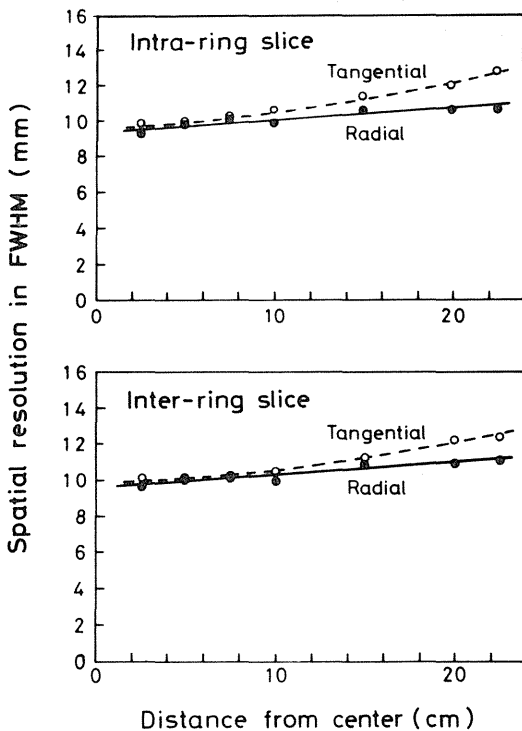


Fig. 9 全身用ポジトロン CT 装置の空間分散能

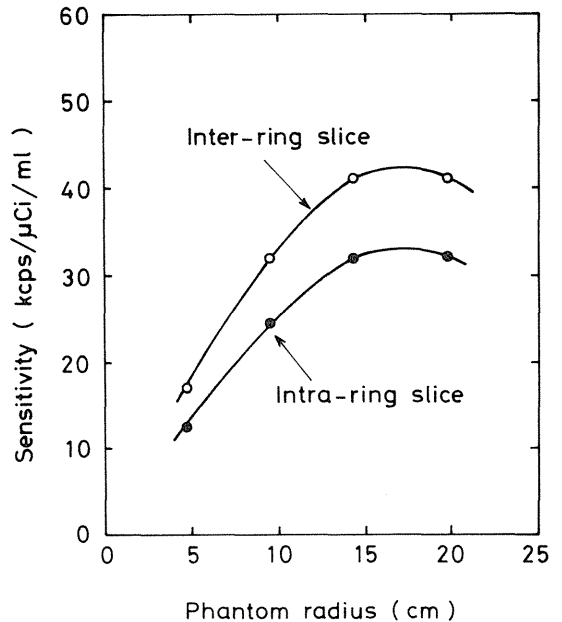


Fig.10 円柱状ファントムに対する真の同時計数率

検出器を採用したこと。③不均等検出器配列のための隙間を最小にとどめたことなどである。また、検出器走査方式は独創的であり、サンプリングの観点から理想に近いものであるが、保守にやゝ難があるのも事実である。

6. 結論

本装置は設計において予測した通り、高検出感度、高時間分解能を達成し、装置として十分に臨床利用に供し得るものであり、多くのソフトウェアとの結合により、核医学診断機器として極めて有用であると云える。

参考文献

- 1) N. Nohara, E. Tanaka, T. Tomitani, M. Yamamoto, H. Murayama, Y. Suda, M. Endo, T. Inuma, Y. Tateno, F. Shishido, K. Ishimatsu, K. Ueda and K. Takami; POSITOLOGICA: A positron ECT device with a continuously rotating detector ring. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-27**, 1128–1136, 1980.
- 2) E. Tanaka, N. Nohara, M. Yamamoto, T. Tomitani, H. Murayama, K. Ishimatsu and K. Takami: "Positology" – The search for suitable

detector arrangements for a positron ECT with continuous rotation. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-26**, 2728-2731, 1979.

- 3) M. Yamamoto and F. Kawaguchi: Quad-detector arrangement and sampling characteristics in rotary positron tomography: POSITOLOGICA II, *IEEE Trans. Med. Imag.*, **MI-1**, 136–142, 1982.
- 4) H. Murayama, N. Nohara, E. Tanaka and T. Hayashi: A quad BGO detector and its timing and positioning discrimination for positron computed tomography. *Nucl. Instr. Meth.*, **192**; 501–511, 1982.
- 5) N. Nohara, E. Tanaka, H. Murayama, K. Ishimatsu and T. Hayashi: Performances of quad BGO detectors for positron emission computed tomography. Proc. 4th Symp. on Physical and Technical Aspects of Computed Tomography. Tokyo, Sept. 17–19, 1981, pp. 75–76.
- 6) E. Tanaka, N. Nohara, T. Tomitani and M. Endo: Analytical study of the performance of a multilayer positron computed tomography scanner. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **6**: 350–364, 1982.

ポジトロン CT における散乱線 同時計数のソフトウェア的補正

遠藤真広, 飯沼武 (臨床研究部)

Software Correction of Scatter Coincidence in Positron CT

Masahiro Endo and Takeshi A. Inuma

Division of Clinical Research

This paper describes a software correction of scatter coincidence in positron CT which is based on an estimation of scatter projections from true projections by an integral transform. Kernels for the integral transform are projected distributions of scatter coincidences for a line source at different positions in a water phantom and are calculated by Klein-Nishina's formula. True projec-

tions of any composite object can be determined from measured projections by iterative applications of the integral transform. The correction method was tested in computer simulations and phantom experiments with Positologica. The results showed that effect of scatter coincidence are not negligible in the quantitation of images, but the correction reduces them significantly.

1. はじめに

ポジトロン CT は, 人体の生理学的な過程 (糖代謝や酸素消費など) の定量的な分布を与える強力な方法として基礎から臨床に至る医学の多くの分野の期待を集めている。しかし, このような定量的な分布を得るためには, ポジトロン CT 装置の定量性を確立することが前提となる。ここで, 定量性を確立するとは, 測定されるポジトロン CT 値と放射能濃度との間の 1 対 1 の関係を得ることである。

ところで, ポジトロン CT の定量性には多くの因子が関係し, その取り扱いはきわめて複雑である。ここでは, 検出器半径が小さいとき, 大きな

影響を与える散乱線同時計数²⁾のソフトウェア的な補正について考察したい。

2. 方法

a. 補正法

いま $E(t)$ をある投影角における同時計数の分布としよう。すると,

$$E(t) = P(t) \cdot A(t) + S(t) \quad \dots\dots\dots(1)$$

ここで, $P(t)$ は被写体の放射能分布の線積分であり, 理想的な投影と考えられる。 $A(t)$ は被写体内での γ 線の減弱を示す因子であり, $S(t)$ が散乱線によって作られる投影である。偶発同時計数は何

らかの方法で補正されているものとする。

本研究では散乱線の投影 $S(t)$ を

$$S(t) = \int G(t, x) P(x) dx \dots\dots\dots(2)$$

のように近似する。ここで、 $G(t, x)$ は位置 t に依存する積分核で Fig. 1 に示すごとく x の位置の線線源の散乱線分布を正規化したものである。すなわち

$$G(t, x) = H(t, x) / L \dots\dots\dots(3)$$

Fig. 1 に示すように、 $H(t, x)$ は直径20cmの円筒形水ファントム内の長さ L の線線源（強度一定）からの散乱線の投影である。ファントム内の放射能分布が一定であれば式(2)は散乱線同時計数の投影の正確な結果を与え、それ以外では近似的な結果を与える。積分核 $G(t, x)$ はポジトロン CT 装置の幾何学的寸法を知ることにより、Klein-仁科の式を用いて計算できる³⁾。Fig. 2 は Positologica⁴⁾ について算出された $G(t, x)$ の例である。

式(2)を式(1)に代入して

$$\frac{E(t)}{A(t)} = P(t) + \int \frac{G(t, x) \cdot P(x)}{A(t)} dx \dots\dots(4)$$

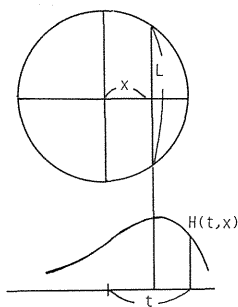


Fig. 1 $H(t, x)$ の位置の線線源の散乱分布関数。線線源は直径20cmの水ファントム内に投影の方向に平行に置かれている。線線源の長さは L であり、その強度分布は一様である。

改めて $E(t)/A(t)$ を $Q(t)$ と書き、線形の演算子 $\boxtimes G(t, x) \cdot / A(t) dx$ を F と書くならば、式(4)は

$$Q(t) = (1 + F)P(t) \dots\dots\dots(5)$$

式(5)で $P(t)$ が求めるものであり、 F および $Q(t)$ は与えられている。 $P(t)$ は式(5)より、次に示すように逐次的に解くことができる。すなわち

$$\left. \begin{aligned} P_0(t) &= Q(t) \\ P_1(t) &= Q(t) - FP_0(t) \\ &\dots\dots\dots \\ P_k(t) &= Q(t) - FP_{k-1}(t) \end{aligned} \right\} (6)$$

ここで k は繰り返しの数であり、 k が無限大になるとき $P_k(t)$ は $P(t)$ に収束する。

b. 計算機シミュレーション

上記の補正法の効果を確認するため Positologica について計算機シミュレーションとファントムを用いた実験を行った。計算機シミュレーションでは、放射能濃度と減弱係数の既知の分布（シミュレーションファントム）に対して、式(1)の $E(t)$ を計算した。

式(1)右辺の第1項、 $P(t) \cdot A(t)$ は真の同時計

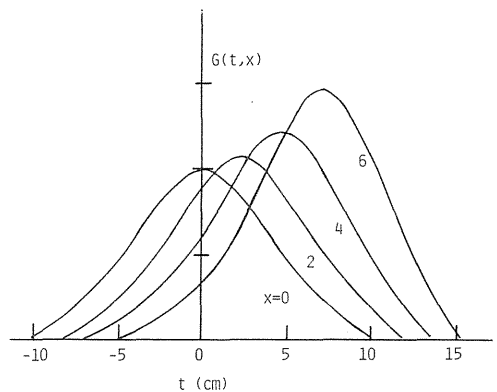


Fig. 2 Positologica に対して求めた位置に依存する積分核 $G(t, x)$ (cm単位) はファントム内の線線源の位置を示す。

数の投影を示している。これは $P(t)$ と $A(t)$ をシミュレーションファントムについて算出することで求めることができる。散乱線同時計数の投影 $S(t)$ は、rotation transform を利用することにより円形対称のファントムについて求めることができる。

このようにして求めた $E(t)$ を上記の散乱線補正法により処理した後、画像再構成を行った。比較のため散乱補正を施さない投影も画像再構成した。シミュレーションには一様な減弱係数を持つ 2 種類の 20cm 径の円筒形ファントムを用いた。Fig. 3 はシミュレーションに用いたファントムの

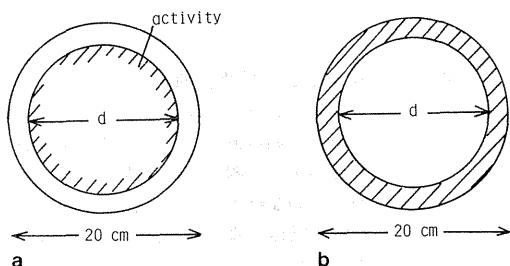


Fig. 3 シミュレーションファントムの横断面。
外側の円の直径は20cmであり、内側の円の直径は d である。

- a. 内側の円の内部に放射能を含むファントム (disk 型)
- b. 二つの円の間に放射能を含むファントム (ring 型)

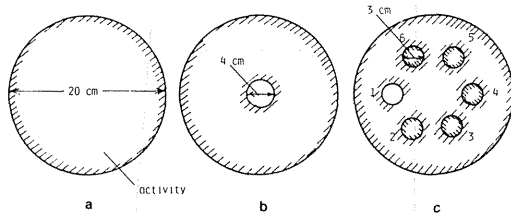


Fig. 4 実験に用いたファントムの横断面。
ファントムの外径は全て20cmである。

- a. ^{68}Ga 水溶液を満した円筒形ファントム (disk)
- b. a のファントムに中心軸に沿って 4 cm 径のルサイト円柱を挿入したもの
- c. 異なる放射能濃度の ^{68}Ga 水溶液を含む小円筒を a のファントムに挿入したもの (6-hole)。線形性を測定するために用いる。

横断面を示す。Fig. 3 a) は直径 d の円の内部に放射能を含む disk 型のファントムを示している。同様に Fig. 3 b) は二つの円の間に放射能を含む ring 型のファントムを示している。disk 型のファントムでは d として、 $d=10.0, 20.0\text{cm}$ の値を用いた。ring 型のファントムでは d として $d=5.0, 15.0\text{cm}$ の値を用いた。ファントムの構成物質は全て水であり、その減弱係数は 0.0958cm^{-1} であると仮定した。

C. 実験

実験では、3種類の直径20cmの水ファントムを用いた。Fig. 4 にそれらの横断面を示す。Fig. 4 a) は ^{68}Ga の水溶液で満たされた円筒形ファントムを示す (disk)。Fig. 4 b) は、Fig. 4 a) の円筒の中心軸に沿って同心円筒状に 4 cm 径のルサイト製円柱を入れたものである。ルサイトの部分は放射能が含まれない (void)。Fig. 4 c) は、異なる放射能濃度の ^{68}Ga 水溶液を含む 6 本の小円筒を Fig. 4 a) の円筒ファントムに挿入したものである (6-hole)。このファントムでは、20cm 径の円筒自身が ^{68}Ga の水溶液により満たされ、バックグラウンドの放射能分布を与える。これらのファントムを Positologica の視野中心に置きデータ収集を行った。収集データから、最初、偶発同時計数を差し引き、次に上記の散乱線同時計数の補正を行い、最後に画像再構成を行った⁹⁾。比較のために散乱補正なしの画像再構成も行った。ファントム内の減弱 $A(t)$ は理論的な減弱係数 (水に対して 0.0958cm^{-1} 、ルサイトに対して 0.1109cm^{-1}) を用いて計算した。

3. 結果

a. 計算機シミュレーション

Fig. 5 は disk 型のシミュレーションファントム ($d=20.0\text{cm}$) に対する結果を示している。図は繰り返しの効果を示すもので、図の曲線はファントムの中心を通る直線上の再構成値の分布を示している。点線はソフトウェア補正の逐次の結果を示し、 k は繰り返しの数を意味する (ここで、 $k=0$ は散乱補正無)。実線は真の同時計数からの結果である。点線と実線の差は、 k を 0 から 3 に変化させると急激に少なくなるのでこの研究では k は常に 3 とした。

Fig. 6 は disk 型のファントムのシミュレーション結果を示している。Fig. 6 a) と Fig. 6 b)

はそれぞれ $d=10.0\text{cm}$ と $d=20.0\text{cm}$ の場合である。Fig. 7 は ring 型ファントムのシミュレーション結果を示している、Fig. 7 a) と Fig. 7 b) はそれぞれ $d=5.0\text{cm}$ と $d=15.0\text{cm}$ の場合である。Fig. 6 と Fig. 7 の曲線は Fig. 5 と同様にファントムの中心を通る直線上の再構成値の分布を示している。それぞれの図にて曲線 a) (実線) は真の同時計数からの再構成結果を曲線 b) (点線) は全ての同時計数 (真の同時計数と散乱線同時計数の和) からの散乱補正なし ($k=0$) の再構成結果を示している。曲線 a) と b) の差より散乱同時計数の影響は再構成画像上で相当に大きいことがわかる。それぞれの図で、曲線 c) (一点鎖線) は散乱補正を行った場合 ($k=3$) の全ての同時計数からの再構成結果を示す。各図より曲線 b) と曲線 a) はほぼ一致していることがいえる。

b. 実験

Fig. 8 及び Fig. 9 は、それぞれ disk ファントムと void ファントムについての実験結果を示している。点線は散乱補正無し ($k=0$) の結果であり、実線は散乱補正有り ($k=3$) の結果である。補正により放射能の分布が著しく改善されている。

Fig.10は 6-hole ファントムの結果を示してい

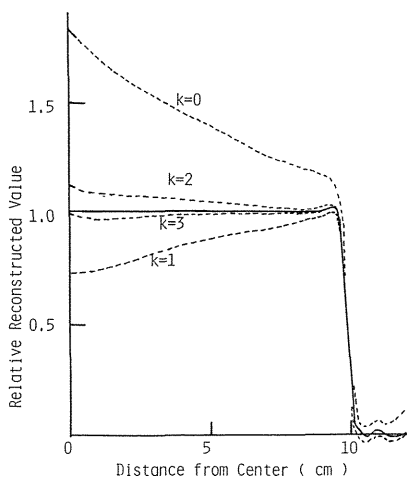


Fig. 5 繰り返しの効果。曲線は disk 型のシミュレーションファントム ($d=20\text{cm}$) の中心を通る直線上での再構成値の分布を示す。点線はソフトウェアの補正の逐次的な結果である (k は繰り返しの数)。実線は真の同時計数からの再構成結果を示す。

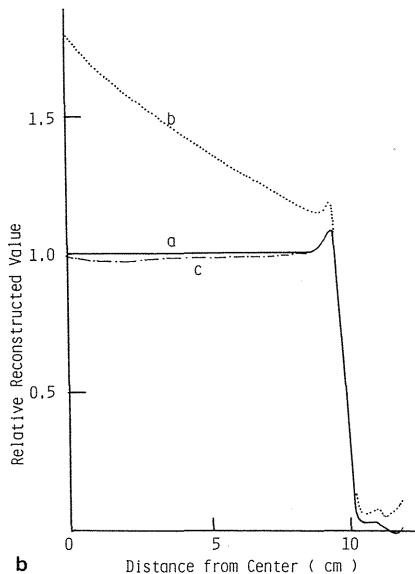
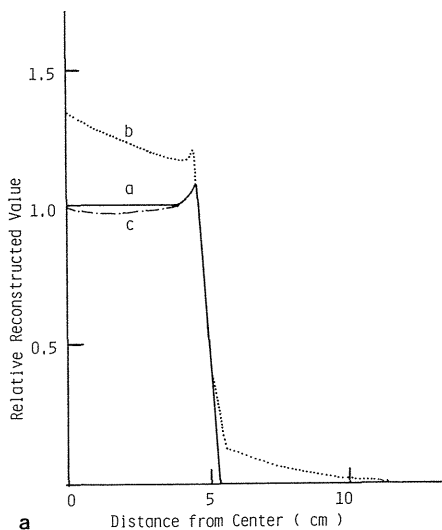


Fig. 6 disk 型ファントムのシミュレーション結果。曲線はファントムの中心を通る直線上での再構成値の分布を示す。図 a $d=10\text{cm}$ 、図 b $d=20\text{cm}$ 。曲線 a (実線) は真の同時計数からの再構成結果であり、曲線 b (点線) と曲線 c (一点鎖線) は全ての同時計数からの、それぞれ散乱補正無し (曲線 b) と有り (曲線 c) の再構成結果である。

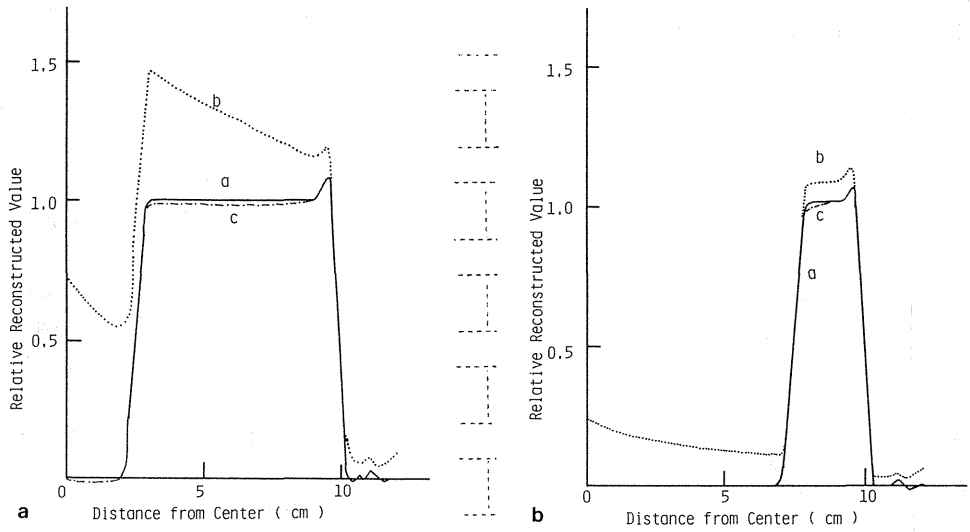


Fig. 7 ring型ファントムのシミュレーション結果。曲線はファントムの中心を通る直線上での再構成値の分布を示す。図 a $d=5$ cm, 図 b $d=15$ cm。曲線 a (実線) は真の同時計数からの再構成結果であり, 曲線 b (点線) と曲線 c (一点鎖線) は全ての同時計数からの, それぞれ散乱補正無し (曲線 b) と有り (曲線 c) の再構成結果である。

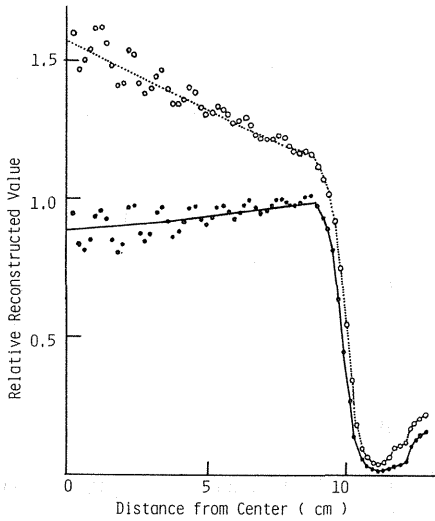


Fig. 8 disk ファントムの実験結果。曲線はファントムの中心を通る直線上での再構成値の分布を示す。点線は散乱補正無しの結果であり, 実線は補正有りの結果である。

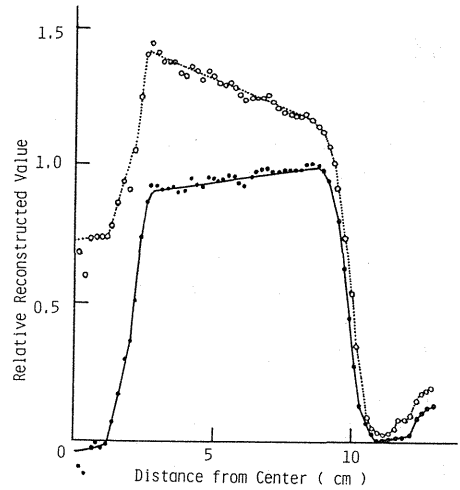


Fig. 9 void ファントムの実験結果。曲線はファントムの中心を通る直線上での再構成値の分布を示す。点線は散乱補正無しの結果であり, 実線は補正有りの結果である。

る。図は円筒内の放射能濃度と再構成された画素値（ポジトロン CT 値）との関係を示したものである。点線は散乱補正無しの結果であり、実線は散乱補正有りの結果である。補正により放射能濃度と画素値の線形性は改善されたことがわかる。また、この改善は、特に低い放射能濃度の領域において著しい。

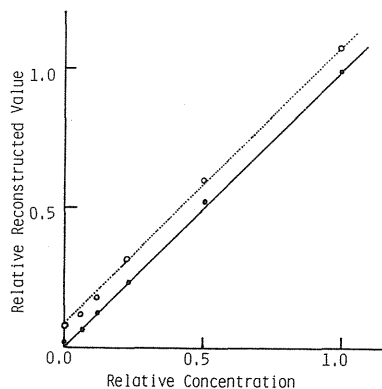


Fig.10 6-hole ファントムの実験結果。グラフは小円筒内の放射能濃度と再構成された画素値 (PCT 値) との関係を示す。点線は散乱補正無しの結果であり、実線は補正有りの結果である。

4. 考察

Fig. 6-10に示したように Positologica の画像から定量的情報を得ようとする際、散乱線同時計数の影響は無視できない。ポジトロン CT を定量的な道具として使うためには、何らかの方法によりこれを補正しなければならない。

補正法の一つにて被写体外の領域で観測される同時計数を測定される投影から差し引く方法がある。これは、被写体外からの同時計数は少なくともその領域における散乱同時計数の正しい評価になっていることにもとづいている。しかし、検出器 ring の直径が比較的小さい場合、一様な放射能分布を持った被写体に対してこの方法では被写体中心での散乱の効果をおおよそ1/2に過小評価してしまう²⁾。

また、減弱補正に際して測定されたトランスミッションデータを用いる方法もある。この方法は、トランスミッションの測定データにも散乱線が含まれていて、エミッションデータにおける散

乱線の影響を部分的に打ち消すということにもとづいている。この方法は一様な放射能分布を持った被写体に対して良好な結果を与える。しかし、放射能分布が大きく変化するような被写体に対しては大きな誤差を与える⁶⁾。

この問題に関し、Bergström などは簡単な線形演算を用いて、真の同時計数から近似的な散乱同時計数を推測する方法を報告している⁷⁾。彼らの方法では位置に応じて変化する積分核を用いて積分変換を行う。この積分核は指数関数で表現され、そのパラメータは実験データに対してカーブフィットすることにより得られる。彼らは、一様な放射能分布の被写体に対しても、また放射能分布が大きく変化するような被写体に対しても等しく良好な結果を示した。しかし、彼らの方法は経験的なものに基礎を置いていて一般性に難があると考えられる。位置に応じて変化する積分核が他の装置についても指数関数になるとは限らない。たとえ指数関数になるとしても、そのパラメータはそれぞれの撮像条件（デスクリの設定、スライス厚など）に対して、複雑な方法により決める必要がある。

本論文では、Bergström らの方法と同様に、位置に依存する積分核 $G(t, x)$ を用いた積分変換を行い、同様に良好な結果を得ている。本論文では積分核 $G(t, x)$ は既知のパラメータより算出しているが、これによりこの問題の一面が明らかにされたものと考えられる。

本論文では、対象を20cm直径の円筒形の被写体に限っている。しかし、本方法は積分核の算出の際のパラメータを変更することにより任意の直径の円筒形の被写体に拡張できる。また、人体の横断面の良い近似である楕円柱に対して本方法を拡張することを検討している。

参考文献

- 1) Hoffman, E. J., Huang, S. C., Phelps, M. E., Kuhl D. E.
Quantitation in positron emission computed tomography: 4. Effect of object size.
J. Comput. Assist. Tomogr. **5**, 391-400, 1981.
- 2) Tanaka, E., Nohara, N., Tomitani, T., Endo, M.
Analytical study of the performance of a multi-

layer positron computed tomography scanner.
J. Comput. Assist. Tomogr. **6**, 350–364, 1982.

3) Endo, M., Inuma, T. A.

Software correction of scatter coincidence in positron CT.

Eur. J. Nucl. Med. **9**, 391–396, 1984.

4) Nohara, N., Tanaka, E., Tomitani, T., Yamamoto, M., Murayama, H., Suda, Y., Endo, M. Positologica: A positron ECT device with a continuously rotating detector ring.

IEEE Trans. Nucl. Sci. **NS-27**, 1128–1136, 1980.

5) Endo, M., Inuma, T. A., Tanaka, E., Tateno, Y.: Effect of correction function on image

characteristics of Positologica: A positron CT device for the head.

Eur. J. Nucl. Med. **7**, 130–136, 1982.

6) 遠藤真広, 飯沼武, 野原功全, 富谷武浩, 山本幹雄, 村山秀雄, 田中栄一: 頭部用ポジトロンCT装置 POSITOLOGICA I の定量性.
Medical Imaging Technology **1**, 23–27, 1983.

7) Bergström, M., Eriksson, L., Bohm, C., Blomqvist, G., Litton, J.

Correction for scattered radiation in a ring detector positron camera by integral transform of the projections.

J. Comput. Assist. Tomogr. **7**, 42–50, 1983.

TIME-OF-FLIGHT 型ポジトロン CT と その利点の評価に関する調査研究

山本幹男 富谷武浩 田中栄一
野原功全 村山秀雄 (物理研究部)

TIME-OF-FLIGHT Positron CT and the Advantage Assessment

Mikio Yamamoto, Takehiro Tomitani, Eiichi Tanaka,
Norimasa Nohara, Hideo Murayama

Division of Physics

TIME-OF-FLIGHT positron emission computer tomography (TOF-PET), has been developed recently in the world. The background, detection principle, device, image reconstruction method, performances are described. The gain of image quality achieved by the utilization of TOF

information is shown in images and a graph, and is discussed.

Experiments are done on the first practical TOF-PET, named Super PETT I, developed by M.M. Ter-Pogossian M. Yamamoto et al in Washington University, St. Louis.

1. 背景

1982年以降、陽電子消滅対光子が対内を飛行する時間差情報 (time-of-flight : TOF) を利用して、画質を飛躍的に向上させ、TOF-ポジトロン CT が開発され、ポジトロン CT の新たな潮流となってきた (table 1, FIG. 1 - 3)。

一般に、ポジトロン CT (PCT)¹⁾⁸⁵⁾ (FIG. 4. Table 2) は生体内での生理学的・生化学的機能の定量的研究・診断に用いられる^{1-3,61-63)}。脳・心臓・腫瘍などから精神科にまで、その応用は急速に広がってきている。¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F など、生体を構成している元素自身の RI (radio isotope) の化合物をトレーサとして生体に投与し、その断層分布を高い定量性をもって画像化できることを、

PCT は特長としている。

PCT では、解像力および定量性ととも測定の高速度が大切である。高速スキャンは患者の拘束時間を短くするだけでなく、時間的に速い代謝現象を追うには必須である¹⁹⁾。

測定の高速度のための装置に関する開発研究は以下のように進んできた：

- 1) 多断層を同時に撮影できる装置の開発 (FIG. 3)^{67,8-12,64-65)}。
- 2) 高速走査法 (wobble^{68-69,65)} や Positology^{4-12,64)} の開発。
- 3) 検出効率の高い検出器 Bi₄Ge₃O₁₂ (BGO) の採用。
- 4) 時間特性が良く高計数率にも耐える検出器、CsF の採用^{17,18)}。

Table 1 Time-of-flight ポジトロンCT

1985年2月 放医研 山本幹男

機関名 (所在地) 開発者名	装置名 (臨床利用開始時)	サイズ ‡ スライス数	検出器 リング数	解像力 半値幅 (mm)	‡‡ 感度
ワシントン大学 (セントルイス市) Ter-Pogossian 山本幹男 1980-1982 Fick, Hood	Super PETT I (1982年4月)	全身 7	CsF 4 BaF ₂	1 2 8	1 7. 4 6. 1
	Super PETT II (数台製作中)	頭部・全身 7	BaF ₂ 4	5	
LETI : 開発 (グルノーブル市) Allamond, Laval フレデリック・ジュリオ : 設置 (オルセー市)	TDV 1 (1983年6月)	全身 7	CsF 4 BaF ₂	1 1 8	1 4. 3 4. 7
テキサス大学 (ヒューストン市) Mullani	TOFPET I (1983年10月)	全身 9	CsF 5	1 0	

‡スライス数は同時に測定できる断層数。

‡‡感度は 20cmφ RIファントムに対し kcps / Ci / ml / スライス。

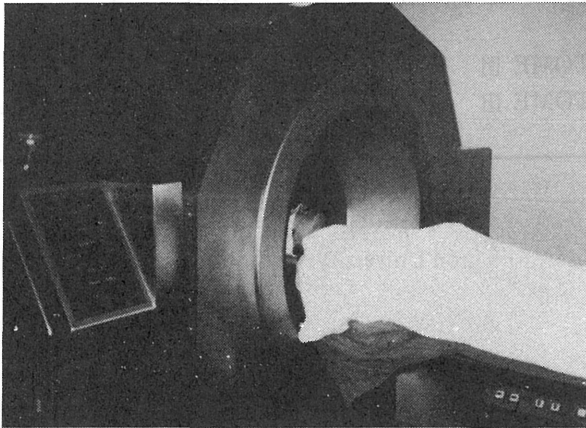


Fig. 1 初めてTOF-PCTの利用に成功した Super PETT I。頭部の断層撮映頭は自分用マスクで固定されている。左手はモニタおよび操作盤で、ベッドの位置、断層面が垂直となす角度、計数率などを表示する。

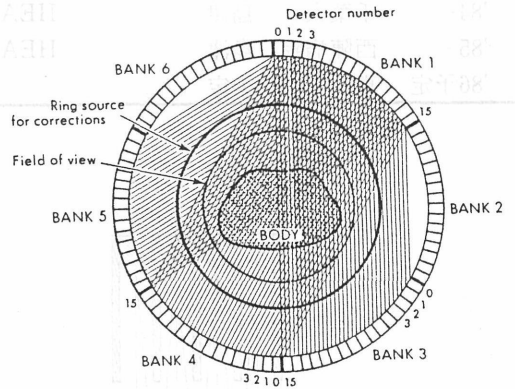


図2 Super PETT I の検出器配列。検出器リング、校正用リング線源、視野の直径はそれぞれ90, 60, 45cm。1つのbankは対向する3つのbankと同時に計測される。

臨床 利用年	設置機関	設計・製作	名称	視野	検出器		解像力 (半値巾mm)
					リング数	検出器	
1975-77	放医研	放医研・東芝	焦点検出器	全身	—	Na I	6
'77-82	放医研	放医研・東芝	多結晶対向型	全身	—	Na I	8
'79-82	放医研	放医研・日立	POSITOLOGICA I	頭部	1	BGO	6
'79-81	秋田脳研	秋田脳研・島津	HEADTOME I	頭部	1	Na I	11
'81-	秋田脳研	秋田脳研・島津	HEADTOME II	頭部	3	Na I	10
'81-	中野病院	秋田脳研・島津	HEADTOME II	頭部	2	Na I	10
'81-	東北大	UCLA・ORTEC	ECAT II	全身	1	Na I	19(9.5)
'82-	放医研	放医研・日立	POSITOLOGICA II	全身	3	BGO	9
'83-83‡	京都大	日立	PCT H1	頭部	4	BGO	7
'83-	秋田脳研	秋田脳研・島津	HEADTOME III	全身	3	BGO	8(6.5)
'83-	京都大	日立・放医研	POSITOLOGICA III	全身	4	BGO	7
'83-84‡	九州大	島津	HEADTOME II	頭部	2	Na I	10
'84-	群馬大	日立	PCT H1	頭部	4	BGO	7
'84-	九州大	島津	HEADTOME III	頭部	3	BGO	8(6.5)
'84-	放医研	放医研 浜松ホトニクス	POSITOLOGICA IV	動物	1	BGO	3
'84-	千葉大	島津	HEADTOME III	全身	2	BGO	8(6.5)
'85-	西陣病院	島津	HEADTOME III	全身	2	BGO	8(6.5)
'86予定	東北大学	未定		全身	4		

‡: 一時的使用

感度を犠牲にしたときの値: () 内

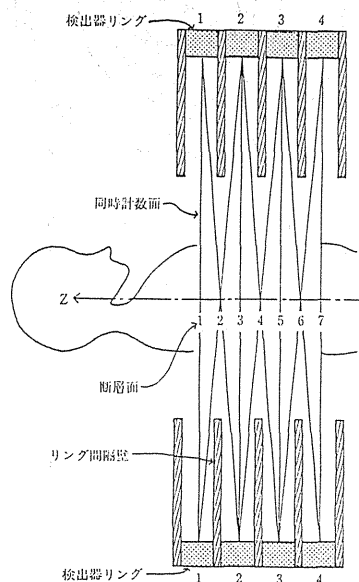


図3 断面概念図¹⁾

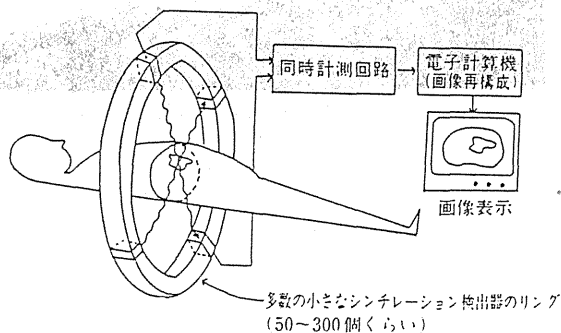


図4 ポジトロンCT装置の概念図¹⁾

体内陽電子放出 RI の放出した陽電子が消滅するとき、反対方向に放出する 2 本の 511 KeV の γ 線を同時計測する。

さらに、時間特性の良い検出器系の開発^{71-73,80-83} (Table 3, 4) ならびに放医研を中心とした TOF を利用する新しい CT 画像再構成法の開発研究^{74-78,48,51-52} を伴い、1980年から1983年にかけて実用的 TOF-PCT 装置の開発競争が行われた¹⁹⁻²⁰。1982年春に、St. Louis 市 Washington 大学のグループ (M.M. Ter-Pogossian を責任者とし、放医研山本幹男を含む) が Super PETT I と名付けた TOF-PCT の開発に初めて成功した¹⁹⁻²⁷。その後、フランス Grehoble 市 LETI³⁶ および Houston 市 Texas 大学³⁷ の両グループにても開発された。

以下に Super PETT I を例にとり TOF-PCT とその利点の評価について記す。

なお、実験的研究は Washington 大学において行われたものである。

2. 測定原理

2. 1. 対光子の放出 (質量のエネルギーへの転換)

ポジトロン CT には、陽電子 (positron: 記号では e^+ または β^+) を放出して崩壊する特別な RI のみを使用できる (Table 2)。これらは短寿命であり、¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F などは医用の小型サイクロトロンでも生産できる。⁵² mMn, ⁶⁸Ga, ⁸²Rb などは寿命の長い親核種の崩壊によって生成されるのでサイクロトロンのない施設でも使用できる。静注または吸入などで投与され、体内に分布した陽電子放出 RI は陽電子を放出する。

陽電子 e^+ は電子 e^- の反粒子であり、質量は等しく電荷は逆の $+$ をもつ。放出された陽電子はすぐ近くの電子と結合し、両者の質量は 2 個の 511keV

Table 3. PROPERTIES OF SCINTILLATION MATERIALS FOR POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY⁴²⁾

	plastic (pilot U)	plastic (10% Pb) ^a	Na I (Tl)	liquid xenon	BGO	CsF	BaF ₂
Density (gm/cm ³)	1.03	1.17	3.67	3.06	7.13	4.61	4.8
Atomic numbers	6,1	6,1,82	11,53	54	83,32,8	55,9	56,9
Hygroscopic?	NO	NO	YES	(-108°C) ^b	NO	VERY	NO
Linear attenuation coefficients at 511 keV (cm ⁻¹):							
Photoelectric	0	0.008	0.060	0.061	0.393	0.087	0.085
Compton	0.096	0.106	0.268	0.215	0.510	0.334	0.353
Total	0.096	0.114	0.328	0.275	0.903	0.420	0.438
Photoelectron yield (511 keV)	730	250	2,500	4,000	400	150	200;800
Scintillation decay time (nsec)	1.4	2	230	2.7;27	300	2.5	0.8;630
Wavelength at max emission (nm)	432		415	180	480	390	225;310
Refractive Index	1.58		1.85		2.15	1.48	1.56
Photoelectrons/nsec	500	180	11	?	1.3	60	250;1.3
Pulse height resolution (FWHM)	-	-	7%		12%	25%	13%
Pulse height threshold (keV)	100	100	100	100	400	100	100
Time resolution (FWHM nsec) ^c	0.2	0.4	1.5	0.2	5	0.4	0.3
Detection efficiency ^c	20%	22%	49%	49%	77%	50%	60%
TOF Figure of merit ^d	0.20	0.12	0.16	1.2	0.3 ^e	0.6	1.2

^aPilot PS/Pb with 10% Pb by weight (mole fraction 0.627%)

^bBoiling point at 1 atm pressure

^cFor a 20mm×20mm×40mm deep detector and threshold as given. Packing fractions of 95% for plastic, BGO, and BaF₂, 90% for Na I (Tl), 80% for CsF, and 100% for liquid Xenon have been assumed.

^dTOF figure of merit = (efficiency)² / (time resolution)

^etime resolution of 2 nsec used to correspond to a 30 cm diam phantom

Table 4. PROPERTIES OF SEMICONDUCTOR MATERIALS FOR POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY⁽²⁾

	Ge	HgI ₂	CdTe
Density	5.38	6.3	6.2
Atomic number	32	80,53	48,52
Linear attenuation coefficients at 511 keV (cm ⁻¹):			
Compton attenuation (cm ⁻¹)	0.407	0.442	0.441
Photoelectric attenuation (cm ⁻¹)	0.019	0.269	0.098
Total	0.426	0.711	0.539
Band gap (eV)			
Band gap (eV)	0.66	2.22	1.50
Electron mobility μ (cm/sec per V/cm)	4500	94	1050
Hole mobility μ (cm/sec per V/cm)	3500	4	80
Typical electric field E (V/cm)	5,000	40,000	2,000
Electron transit time (ns/mm)	10	30	50
Hole transit time (ns/mm)	10	600	600
$\mu\tau$ (electrons)	>1	1x10 ⁻⁴	1x10 ⁻¹
$\mu\tau$ (holes)	>1	1x10 ⁻⁵	8x10 ⁻¹
Trapping distance $E\mu\tau$ (electrons) (cm ⁻¹)	>10 ⁴	4cm	2cm
Trapping distance $E\mu\tau$ (holes) (cm ⁻¹)	>10 ⁴	0.4cm	0.2cm
Number of e-hole pairs			
Number of e-hole pairs	170,000	70,000	110,000
Pulse height resolution			
Pulse height resolution	1%	5%	5%
Time resolution			
Time resolution	0.4 nsec	2 nsec?	0.8 nsec?
Pulse height threshold (keV)			
Pulse height threshold (keV)	100	400	100
Detection efficiency α			
Detection efficiency α	5%	70%	66%
Figure of merit for TOF			
Figure of merit for TOF	0.70	0.25	0.54

α For a 20 mm×20 mm×40 mm deep detector and threshold as given. Packing fraction 95%.

の光子（図中では簡便のため γ 線と記す）のエネルギーに変化して消えてしまう。そのさい、2 個の光子は反対（ $\sim 180^\circ$ ）方向に同時に発射される（FIG. 5 b）。

2. 2. ポジトロン CT の測定原理

511keV の光子を 2 つの検出器がほぼ同時（約 20ns 以内）に検出（同時計測 : coincidence）すれば、陽電子放出 RI がそれら 2 つの検出器の間の「どこか」に存在すると生情報を得る（FIG. 5 b）。これが従来の PCT の測定原理である。単一の光子を放出する RI の分布を測定する場合には物理的コリメータを必要とすると（FIG. 5 a）、PCT では同時計測がその役割を果たす。

なお、光子が体の組織などで散乱された後同時計数される散乱同時計数や、違った陽電子消滅より発射された光子が偶然に同時計数する偶発同時計数は、RI の正しい位置を示さず、雑音としての

役割を果たす。

2. 3. TOF-ポジトロン CT の測定原理

TOF-PCT では、2 つの検出器の間の「どこ」という 1 次元多生情報を測定する（FIG. 5 c, FIG. 7）。

もし RI が 2 つの検出器の真中にあれば、RI 近傍より発射された 2 個の光子がそれぞれの検出器に到着するまでの飛行時間 t_2 と t_1 は等しい。RI がどちらかの検出器に近ければ t_1 と t_2 には差があり、 $(t_2 - t_1)$ を測定することによって、2 つの検出器の中心から RI までの距離、TOF が次式を用い求める、

$$x = (t_2 - t_1) \cdot c / 2$$

ここで、 c は光子の速度である。

もし、TOF の測定精度が、求める断層画像の解

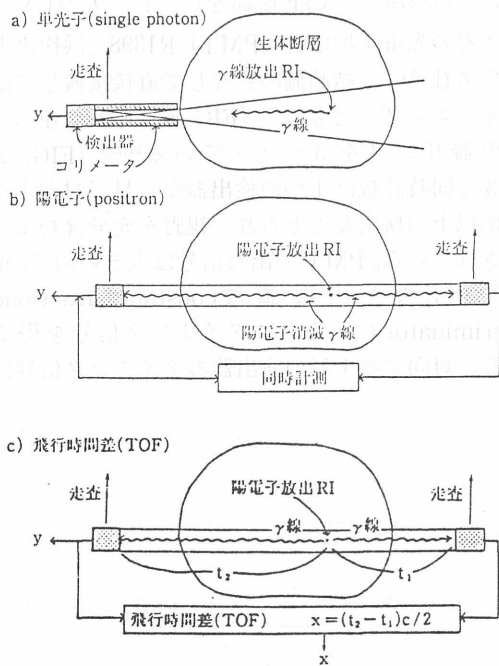


図5. 測定原理の違い。1)

TOF resolution of point sources of positrons

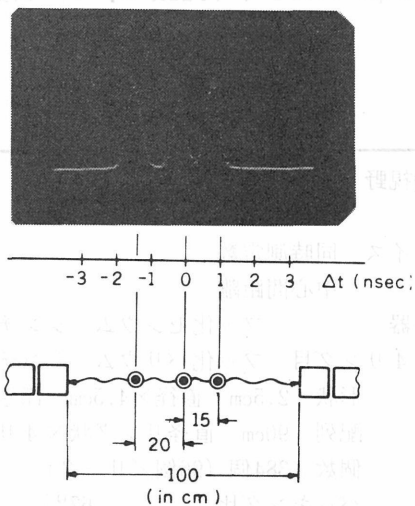


図7. 3つの線源のTOF応答。

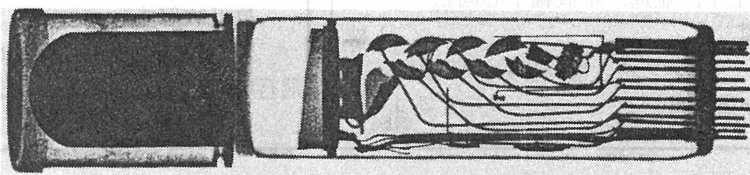


図6. TOF用CsF検出器のX線写真⁷³⁾

結晶のフロントはタイミング特性を良くするためトーム型にしてある。

像力 (1.5-0.3cm) 程度であれば、TOFの出力位置 x に対応する画像上の位置に、計数ごとに点を打ってだけで求める画像が得られるという便利な方法となる。

しかし、光速で体内の一部分を通過する時間差を測定するので、現在の最高技術を駆使しても、TOFの誤差は上記の10倍ほどであり (FIG. 6)、TOFのPCTの利用は長年遠い将来の夢とされてきた。

3. TOF-PCT 装置

3. 1. TOF 用検出器系

核医学では検出効率が重要であり、TOFを用いないPCTには、検出効率の高いBGOシンチレーション検出器が多く用いられている。TOF用検出器としてまず注目されたのはフッカセシウム (CsF) シンチレータである^{82,72)}。CsFには強い潮解性があり、キャンニングを必要とするが、NaI (TI) よりも検出効率が高くかなり速いという特

長がある (Table 3)。そこで TOF-PCT を開発した前記 3つのグループとも、この検出器を用いた。

Super PETT I (Table 5. 6) では、25mm

Table 5. Super PETT I の特徴¹⁹⁾

有効視野	断層直径	45cm
	体軸方向	11.5cm
スライス	同時測定数	7
	中心間距離	1.5cm
検出器	フッ化セシウム シンチレータ	
	4 リング目 フッ化バリウム シンチレータ	
	形状	2.5cm 直径×4.5cm 深さ
	配列	90cm 直径リング状×4 リング
	個数	384個 (96個/リング)
	パッキング比	67%
出力情報	同時計数検出器対+飛行時間差	
解像力モード選択	コリメータ電動挿入	
	穴形状	高解像力 10×25mm
		低解像力 直径25mm
検出器リング運動	ウォブル, 回転, 体軸方向並進	
ガントリ運動	ティルト	+90°, -20°
ベッド運動	上下, 並進, 垂直軸中心回転	
最小走査時間		1秒
補正用線源	リング状 電動挿入・回転	
心拍との同期撮影可		

$\phi \times 45\text{cm}$ 深さの CsF 結晶を $1\frac{1}{8}$ インチの UV ガラス窓の光電子増倍管 (PMT) R1398 (浜松ホトニクス社)⁵⁴⁾ に、結晶側の窓なしで直接接続してからキャニングしたもの⁷³⁾ (FIG. 6) を 96個並べた検出器リングを 3つもっている^{21,25)} (FIG. 2. 3)。同時計数は 1つの検出器から見て対向する 32個以上の検出器ととられ、視野を充分含むようにされている。PMT の出力信号は大きいので、増幅器を必要とせず、直接 constant fraction discriminator に入力し、タイミング信号を得ている。対向する 1対の検出器のタイミング信号は、

Table 6. Super PETT I の性能

解像力	高解像力モード	8 mm
	低解像力モード	12mm
感度	(直径 20cm 円筒型均一ファントム)	
	低解像力モード (計数/秒/ $\mu\text{Ci/cc}$)	
	14,800/ストレート・スライス	
	20,800/クロス・スライス	
	121,600/7スライス (推定)	
	モード比 (高解像力/低解像力)	0.35
飛行時間差情報による実行増感度	(直径 35cm 円筒型均一ファントム)	
	極低放射能レベル	3倍
	通常用いられる放射能レベル	5~8倍
飛行時間差情報分解能 (全システム, 半値幅)		0.5×10^{-9} 秒 = 7.5cm

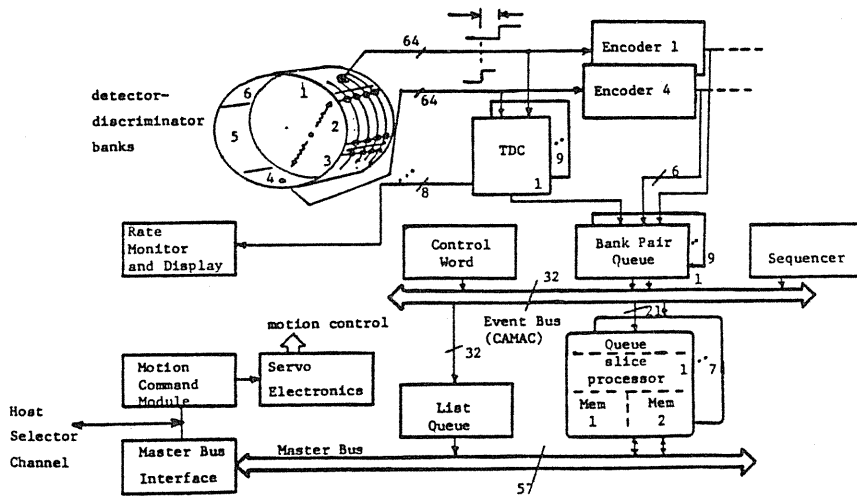


図 8 Super PETT I Block Diagram. ²⁴⁾

時間一振幅変換器によって TOF 位置信号に変換される (FIG. 8)²⁴⁾。

1 対の良質な上記検出器によるベンチ・テストでは、150keV でエネルギー弁別を行ない、TOF の誤差は半値幅で 5.7cm (380 ps) を記録した。装置に組み込まれた 1 万を越える検出器対に対しても、大多数が 7.5cm (500 ps) 以下である。弁別エネルギーを上げれば TOF は向上するが、検出効率は低下する。

1982 年になって、フッ化バリウム (BaF_2) シンチレータ^{55,83,80)}が、TOF-PCT により適していることが、発見された。 BaF は潮解性がなく検出効率は CaF よりも少し高い。そして、225nm にピークを持つ紫外光が非常に速い減衰特性を持っている。しかし、この紫外光は全発光量の 1/5 以下である (Table 3)。

25mm × 45mm の BaF_2 を $1\frac{1}{8}$ インチのクォーツ

窓 PMT R1668 (浜松ホトニクス社) に接続した 1 対の検出器によって、5.1cm (340 ps) を記録した。 BaF_2 の反射材としては、3 μm の Al_2O_3 反射材が推奨されている⁸⁰⁾。

TOF-PCT 用検出器の良さを示す figure-of-merit (FOM) は次式で表される^{74-75,42)}、

$$\text{FOM} = (\gamma \text{線検出効率})^2 / (\text{TOF 時間分解能})$$
 これは、同一時間測定した場合に得られる画像の信号対雑音比の 2 乗に比例するように定められている。TOF の測定誤差は、シンチレータの深さが短いほど小さくなるが、検出効率は低下する。前記のような口径の検出器では深さが 3-5 cm の間に最適値 (FOM の最大値) が存在する。

各種の検出器について、2 × 2 cm × 4 cm 深さに大きさを固定した場合の FOM の比較を Table 3-4 に示す。

固体検出器の中で BaF_2 は最も FOM が良いので、前記 Super PETT I ならびに LETI の装置の第 4 検出器リングは BaF_2 が用いられ、さらに、現在世界で製作中または計画されている数台の TOF-PCT にも BaF_2 が用いられようとしている。

3. 2. 機構

Super PETT I は TOF の実用化に初めて成功したことを最大の特徴とする。しかし、いわゆる実験機ではなく、臨床的使いやすさを追及した実用機で、そのために種々の機構をもっている

(FIG. 9. Table 5. 6)^{21,25,19)}。

4 つの検出器リングで、1.5cm 間隔の 7 断層面 (スライス) が同時撮像される (FIG. 3)。断層面内のサンプリングを細かくするために、検出器リングは電動で連続ウォブル (ゆすり運動) ならびに小さな角度の回転運動される。さらに、検出器リングが z 軸 (FIG. 3) に沿っても ±1 cm ほど測定中にスキャンされ、細かいスライス間隔での同時撮像を可能とし、三次元イメージングへの道を開く。

検出器リングがティルトすることにより、垂直断面だけでなく上下の斜め切りができる。また、ベッドが床面上を回転 (ベッド尾端を左右に振れる) することにより、左右の斜め切りも可能となった。解像力モードの高/低の切り換え、ならびに体による γ 線の吸収補正用リング線源の挿入・回転も電動でなされる。

4. TOF を用いる画像再構成法

4. 1. 原理

従来の PCT では、2 つの検出器の間のどこに RI があるかは全く測定されていない (FIG. 5 b)。それでも各角度への透影データを基にして、X 線 CT 類似のコンピュータ断層画像再構成法 (CT 法) によって、実用的解像力の画像を得てい

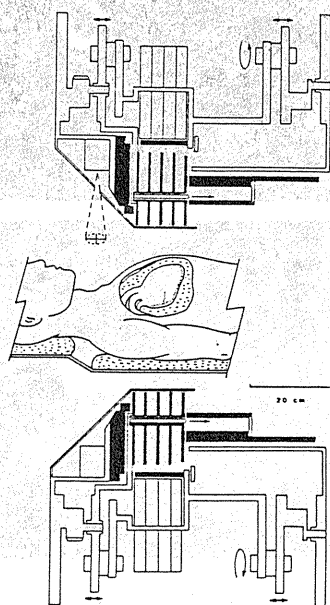


図9 Super PETT I 断面略図。

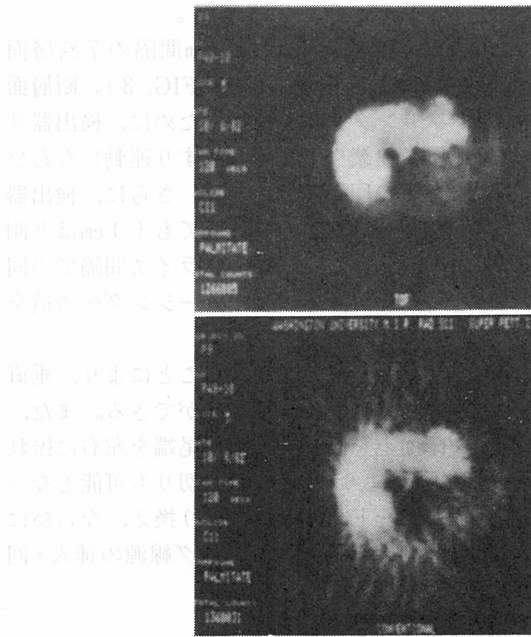


図10 Super PETT Iによる ^{11}C -パルミチン酸投与、上腹部断層像の比較
上：TOF使用，下：TOF不使用（通常方式），
肝臓および心筋に分布している（Washington Univ. : Ter-Pogossian et al.）

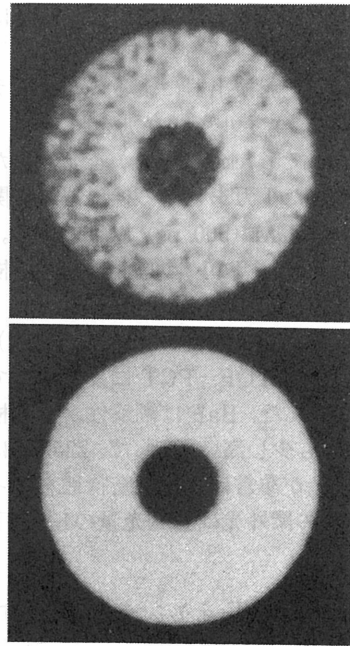


図11 Super PETT IによるTOFの効果
35cm直径の均一（中央以外）RI ファントム，
同じ収集データを基に（上）TOFを使用せず，
（下）TOFを使用して，画像再構成した
（Washington Univ. : M. Yamamoto et al.）

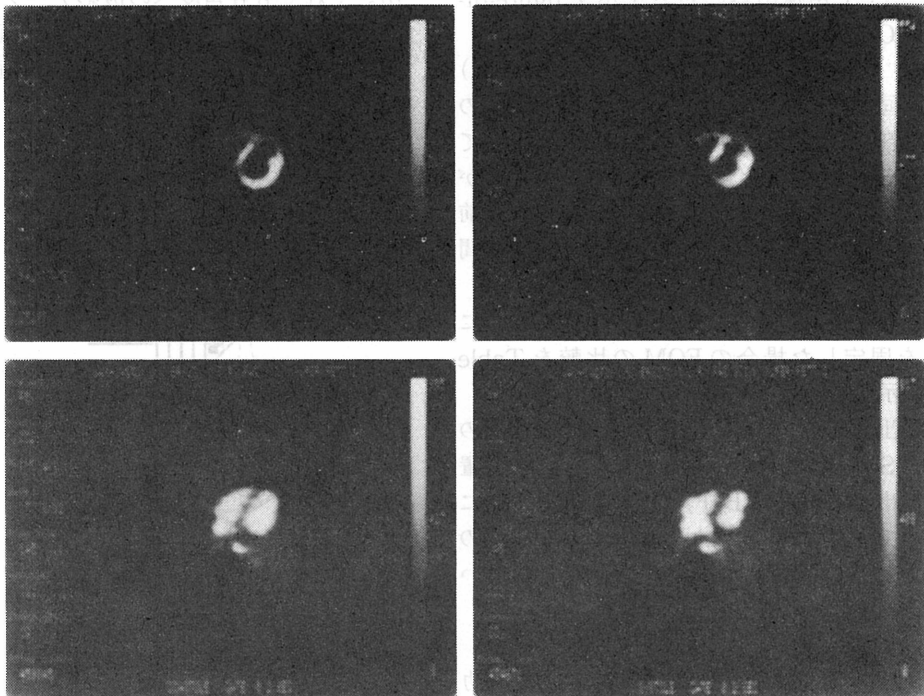


Fig.12 心拍同期心撮影像（1心拍5等分して測定）。
左:拡張終期，右:収縮終期。
上:C-11パルミチン酸（心筋），下:C-11 CO（血液分布）。

る。そこで、糖度は不十分でも、TOF で得たもう 1 次元多い実測情報 (FIG. 7. 13) を基に新しい画像再構成法 (TOF-PCT 法) を開発して、従来法より良質の画像を得た (FIG. 10-12)。

従来の CT 法では、検出器を結ぶ線に沿っては情報がないのでその方向には等濃度の書き込み (FIG. 14 左) を行なう。TOF-PCT 法 (FIG. 14 右) では、TOF の出力点を中心とした「ある濃度分布」をその方向にカウントごとに書き込み前段画像を作り、測定終了後この前段画像に、最終画像中の点応答関数が求めるものとなるような 2 次元点対象関数を重畳積分する、というのが原理的アルゴリズムである。上記の「ある濃度分布」を TOF における点応答関数 (FIG. 7. 13) と等しくした場合に画像中の信号対雑音比は最も高くなる^{74-78,48,51}。Super PETT I では、この関数として半値幅約 7.5cm のガウス関数を使用している⁵²。

4. 2. 実際のアロリズム

実際に研究用として開発したアルゴリズムでは、正確な心電同期画像を得ること、およびあらゆる研究に対処できることを考慮して、測定データはリストモードとして収集した (FIG. 15. 16)。それを、従来の CT 法のシングラム (透視データ：

中心からの距離 d と撮影方向の 2 次元配列) に TOF も加えた 3 次元シングラム $s(t, d, \theta)$ に変換し、 t 方向に半値幅約 7.5cm のガウス関数でスムージングしたものを各角度より前段階上へ書き込む。前段画像から最終画像への変換のフィルタリングは処理速度の速い周波数空間で行なった⁵²。

4. 3. 最適フィルタ

最終画像における信号対雑音比を最高にする、上記で使用するフィルタの一般式を周波数空間で次式に示す。書き込みまたはスムージング用フィルタを $G(T)$ 、前段画像から最終画像への変換フィルタを $H(R)$ とする。

$$G_1(T) = \exp[-2\pi^2(\sigma_{TQF}^2 - \sigma_{BEAM}^2) \cdot T^2]$$

$$H_2(R) = \exp[+2\pi^2(\sigma_{TQF}^2 - \sigma_{RESQ}^2) \cdot$$

$$R^2]/I_0[-2\pi^2(\sigma_{TQF}^2 - \sigma_{BEAM}^2) \cdot R^2]$$

ここで、 T および R は周波数空間における TOF 座標と 2 次元周波数空間における距離である。3 種の標準誤差は、それぞれ、同時計数のビーム幅、

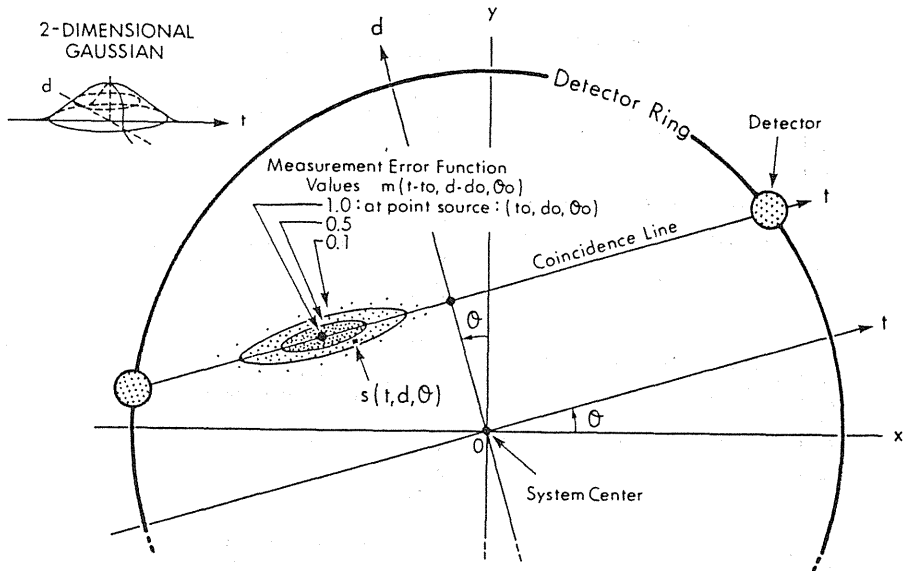


Fig.13 座標系と位置検出の誤差関数。

検出器系による位置の誤差と TOF による位置の誤差があるので、2 次元 Gaussian を仮定。

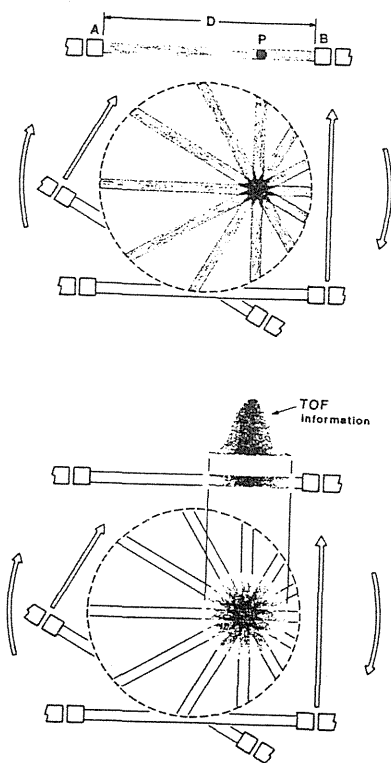


Fig.14 上:従来法, 下:TOF法⁷³⁾

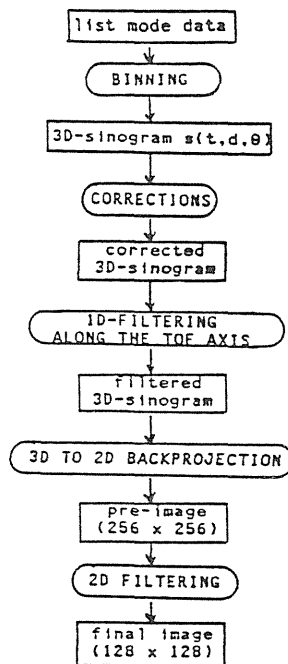


Fig.16 処理の流れ図²²⁾

EVENT WORD (every count)

Bit (starting with high-order bit)

- 1--- "1" (indicates event word)
- 2---
- 3---
- 4---
- 5--- Time-Of-Flight information (0-127)
- 6---
- 7---
- 8---
- 9--- detector ring of 1st bank (0-3)
- 10--
- 11-- detector ring of 2nd bank (0-3)
- 12--
- 13-- bank pair (0-8)
- 14--
- 15--
- 16--
- 17-- address of detector in 1st bank (0-15)
- 18--
- 19-- address of detector in 2nd bank (0-15)
- 20--
- 21--
- 22--
- 23-- wobble point* (0-95)
- 24--
- 25--
- 26--
- 27--
- 28--
- 29--
- 30--
- 31--
- 32--- blank

CONTROL WORD (every wobble point)

Bit (starting with high-order bit)

- 1--- "0" (indicates control word)
- 2--- "1" (to prevent EOF bit pattern)
- 3---
- 4---
- 5--- Z-axis scan information
- 6---
- 7---
- 8---
- 9---
- 10--
- 11--
- 12-- Biological gating information
- 13--
- 14--
- 15--
- 16--
- 17--
- 18--
- 19-- Detector ring rotation information
- 20--
- 21--
- 22--
- 23--
- 24--
- 25--
- 26--
- 27--
- 28-- wobble point* (0-95)
- 29-- *(same information as in event word)
- 30--
- 31--
- 32--- blank

Fig.15 Super PETT I のリスト・モードのビット・パターン²²⁾

TOF の点応答関数の幅、最終画像における点応答関数の幅（分解能）と対応している。これらの関数は Gaussian と仮定されている。I[·]は0-order の第1種 Bessel 関数である。

4. 4. 諸補正

FIG. 15に示すハードの出力を3次元シノグラム s (t, d, θ) の番地に変換することを FIG. 16中 で binning と称する。この過程でいくつかのテーブル索引を行なう。TOF 信号 t の原点は検出器ペアごとに部品の中での delay に差があるのでずれ (offset) ている。これを補正するため既知のリング線源をあらかじめ測り (FIG. 17, 18) 各ペアごとのずれ分をテーブル化しておき利用する (FIG. 19) 52)。

2. 2節に記した偶発同時計数は、視野外を通る検出器ペアの計数に現れるので、それを基に差引く。また、TOF を利用してソフトウェアで信号と雑音を区別する方法²⁷⁾は更に有効である (FIG. 20)。

各検出器ペアごとに検出効率も異なるが、これも均一なリング線源をあらかじめ測り補正用に供

す。体組織による光子の吸収・散乱による減弱もリング線源内に体を入れた状態 (FIG. 2) で計測したデータを基に行なう。

5. TOF 利用の評価

TOF 利用の効果を評価する指標として、同一の装置によって収集した同一のデータを用い、TOF 情報を利用した場合と利用しない場合の画質の違

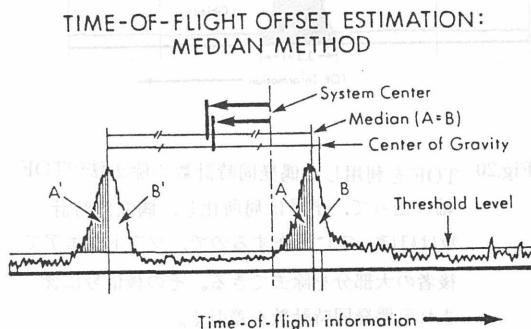


Fig.18 TOF の原点のずれ検出法²²⁾

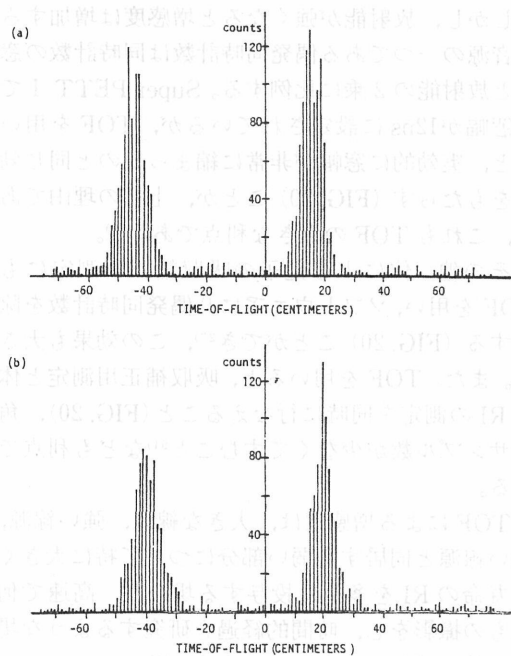


Fig.17 TOF 出力の。リング線源の測定 (Fig.20参照)。原点がずれている。

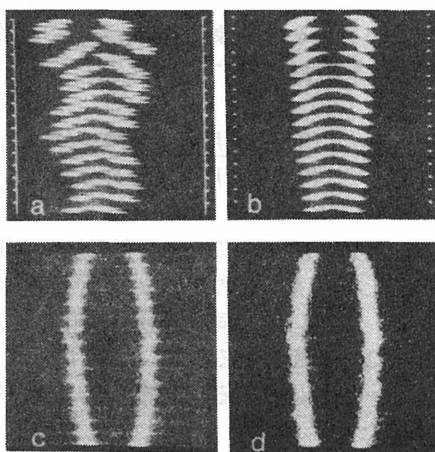


Fig.19 TOF 測定における原点のずれの補正の効果²²⁾ リング線源 (直径60cm) の測定。a,b:TOF の計数頻度分布。横軸は TOF (128チャンネル) で、上から下に同時計数線が表示されている。a:原点のずれの補正前, b:補正後。c,d:3 D-サイノグラムの1つの角度の表示 (128×128), bの縦を再編したもの。横軸は TOF で縦軸は距離。c:サンプリング密度の補正前, d:補正後。

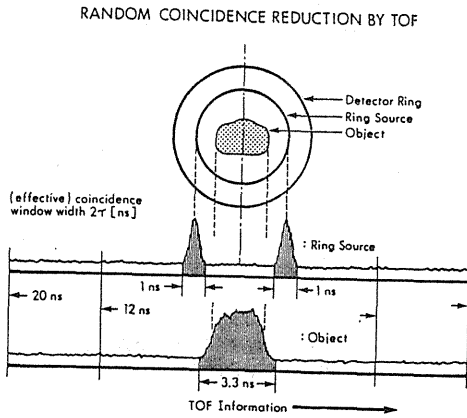


Fig.20 TOFを利用した偶発同時計数の除去法²⁷⁾TOF軸に沿って、信号は局所化し、偶発同時計数はほぼ一定に分布するので、ソフトウェアで後者の大部分を除去できる。その後信号に含まれる偶発同時計数を差引く。

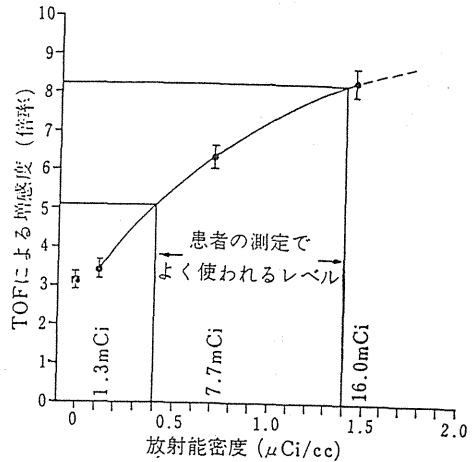


Fig.21 TOFによる増感度の放射能レベル依存性^{26,19)}増感度とはTOFの使用は何倍の計数を用いたことに相当するかを意味する。直径35cmの均一円柱ファントムの測定、総放射能はmCiにて図中に記入、四角いデータはコンピュータ・シミュレーションの結果、標準誤差がパーで行されている。

い (FIG. 10・11) を、画像中の統計雑音の分散の比 (TOFによる増感度) で、次式のように表す、

$$\text{増感度} = \frac{(\text{TOFを用いない時の分散})}{(\text{TOFを用いた時の分散})}$$

増感度は、TOFの利用はTOFを利用しない場合と比し、同じ画質を得るのに何分の1の測定時間ですむのか、あるいは、同時計数の検出効率は何倍になったことに相当するのか、を表す。

円柱状均一線源に対する理論的研究により次式が与えられた、

$$\text{増感度} = \frac{(\text{線源の直径})}{1.5 (\text{TOF位置誤差半値幅})}$$

これは、TOFを用いない場合は、注目線源から遠くで発生した雑音も像に影響を与えるのに対し、TOFを用いると影響を与えないことによる (FIG. 10, 14)。

Super PETT Iによる直径35cmの均一RIファントム実験では、FIG. 21のような結果を得ている²⁶⁾。放射能が0近辺では、上記理論は実験とよ

く一致している。

しかし、放射能が強くなると増感度は増加する。雑音源の一つである偶発同時計数は同時計数の窓幅と放射能の2乗に比例する。Super PETT Iでは窓幅が12nsに設定されているが、TOFを用いると、実効的に窓幅が非常に縮まったのと同じ効果をもたらす (FIG. 20) ことが、上記の理由であり、これもTOFの大きな利点である²⁶⁾。

その他、体による光子の吸収補正用測定にもTOFを用い、ソフトウェアに偶発同時計数を除去する (FIG. 20) ことができ²⁷⁾、この効果も大きい。また、TOFを用いると、吸収補正用測定と体内RIの測定を同時に行なえること (FIG. 20)、角度サンプル数が少なくてすむこと⁵¹⁾なども利点である。

TOFによる増感度は、大きな線源、強い線源、強い線源と同居する弱い部分について特に大きく、短寿命のRIを多量に投与する場合や、高速で何枚もの撮影をし、時間的経過を研究するような場合に特に適しているといえよう^{26,19)}。

6. 今後の課題

TOF-PCTは解像力も改良しつつ、その台数

は1985年までには世界で10台近くに達する様子である。

今後の研究課題を以下に列挙する：

- 1) 高解像力に重点をおくと、密度が高く検出効率が良い検出器を小さくできる BGO シンチレータを従来法 (TOF を用いない) で用いる PCT が良い。一方、高速化に重点をおくと、タイミング特性のよい BaF を用いる TOF-PCT が良い。しかし、これらの中間での選択はどのへんから別れるかについては、検出器が異なることから検出効率・散乱線の寄与など多くの因子を考慮した総合的な検討が必要である。
- 2) 理想としては、1台で解像力・タイミング・効率ともにすぐれた TOF-PCT 用の検出素子の開発が必要である。
- 3) TOF-PCT ではより複雑なデータ処理が必要なので、高速データ処理法の開発も必要である。
- 4) TOF の特長を生かした新しい TOF-PCT 法の研究も引き続き重要である。

7. 参考文献

- 1) 山本幹男: ポジロトロン CT 映像法-PET-。医学のあゆみ 122:1218-1225, 1983.
- 2) 田中栄一, 山本幹男: ポジロトロン・コンピュータ・トモグラフィ。日本物理学会誌, 1984 印刷中。
- 3) Yamamoto, M. Positron emission tomographs in Japan. *Med. Imag. Tech.*, **1** 35, 1983.
- 4) Tanaka, E., Nohara, N., Yamamoto, M., Tomitani, T., Murayama, H., Ishimatsu, K., Takami K.: "Positology" - the search for suitable detector arrangement for positron ECT with continuous rotation. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **26**, 2728-2731, 1979.
- 5) Yamamoto, M., Nohara, N., Tanaka, E.: A new scanning method for fine and uniform sampling in positron emission CT. *INSERM (Paris)* **88**, 201-214, 1979.
- 6) Tanaka E., Nohara N., Yamamoto M., Tomitani T., Murayama H., Tateno Y., Ishimatsu K., Takami K.: Rotational positron computed tomographs. *Medical Radionuclide Imaging 1980*, **1**, IAEA-SM-247/54 165-172, 1981.
- 7) Yamamoto M.: Detector arrangement and sampling characteristics of a rotary positron computed tomography. *Physics in Medicine and Biology*, **26**, 489-499, 1981.
- 8) Yamamoto M., Kawaguchi F.: Quad-detector arrangement and sampling characteristics in rotary positron tomography: POSITOLOGICA II. *IEEE Trans. Med. Imaging*, **MI-1**, 136-142, 1982.
- 9) Tanaka E., Nohara N., Yamamoto M., Tomitani T., Murayama H., Iinuma T., Suda Y., Endo M., Tateno Y., Shishido F., Ishimatsu K., Takami K., Ueda K.: A positron emission computed tomography: "POSITOLOGICA". *Radioisotopes*, **29**, 302-303, 1980.
- 10) Nohara N., Tanaka, E., Tomitani T., Yamamoto M., Murayama H., Suda Y. Endo M., Iinuma T., Tateno Y., Shishido F., Ishimatsu K., Ueda K., Takami, K. POSITOLOGICA: A positron ECT device with a continuously rotating detector ring. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-27**, 1128-1136, 1980.
- 11) Tanaka E., Nohara N., Tomitani T., Yamamoto M., Murayama H., Iinuma T., Tateno Y., Ishimatsu K., Takami K., Hayashi T.: A Whole-body positron tomograph. POSITOLOGICA II, - design and performance evaluation. *Nuclear Medicine and Biology* (Pergamon Press), **1**: 535-538, 1982.
- 12) Takami K., Ueda K., Okajima K., Tanaka E., Nohara N., Tomitani T., Yamamoto M., Murayama H., Shishido F., Ishimatsu K., Ohgushi A., Inoue S., Takakusa Y., Hayashi T., Nakase S.: Performance study of whole-body, multislice positron computed tomograph. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-30**, 734-738, 1983.
- 13) Endo M., Iinuma T.A., Nohara N., Tomitani T., Yamamoto, M., Murayama, H., Tanaka, E.: Quantitation in POSITOLOGICA I: a positron CT device for the head. *Med. Imag. Tech.* **1**, 23-27, 1983.
- 14) Murayama H., Tanaka E., Nohara N., Tomitani T., Yamamoto M., Hayashi T.: A BGO detector unit for high resolution positron computed tomographs. *Med. Imag. Tech.* **1S**, 76-77, 1983.
- 15) Nohara N., Tanaka E., Tomitani T., Yamamoto M., Murayama H.: Design consideration

- of a high resolution positron emission computed tomograph. *Med. Imag. Tech.* **1S**: 78–79, 1983.
- 16) Shishido F., Tateno Y., Suda Y., Iinuma T., Endo M., Ido T., Fukushi K., Irie T., Iwata R., Fukuda N., Tanaka E., Nohara N., Tomitani T., Yamamoto M., Murayama H., Soga K., Suzuki K., Tamate K., Kurisu A., Takashima T.: Cerebral positron CT with ^{13}N -ammonia and ^{11}C -carbon monoxide. *Nuclear Medicine Japan* **17**, 821–824, 1980.
- 17) Yamamoto M., Ficke D.C., Ter-Pogossian MM.: Performance study of PETT VI, a positron computed tomograph with 288 cesium fluoride detectors. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-29**, 529–533, 1982.
- 18) Ter-Pogossian M.M., Ficke D.C., Hood J.T. Sr. Yamamoto M., Mullani N.A.: PETT VI: A positron emission tomograph utilizing cesium fluoride scintillation detectors. *J. Comput Assist Tomogr.* **6**, 125–133, 1982.
- 19) 山本幹男: スーパー・ペットの現状, 放射線科 1:44–55, 1983.
- 20) 山本幹男: Dr. Ter-Pogossian との 2 年間, 日医物理会誌 3:59–63, 1983.
- 21) Ter-Pogossian M.M., Ficke D.C., Yamamoto M., Hood J.T.: Design characteristics and preliminary testing of Super PETT I, a positron emission tomograph utilizing photon time-of-flight information (TOF PET). Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc.*, **448**, 37–41, 1982.
- 22) Yamamoto M., Hoffman GR., Ficke DC., Ter-Pogossian MM.: Imaging algorithm and image quality in time-of-flight assisted positron computed tomography: Super PETT I. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc.* **448**, 125–129, 1982.
- 23) Holmes T.J. Snyder DL., Ficke DC., Yamamoto M.: Maximum-likelihood estimation applied to some calibration problems in time-of-flight emission tomography systems. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc.*, **488**, 161–166, 1982.
- 24) Ficke DC., Beecher DE., Blaine G.J., Hitchens RE., Holmes T.J. Ter-Pogossian MM., Yamamoto M.: TOF acquisition: System design and experimental results. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc.*, **488**, 139–141, 1982.
- 25) Ter-Pogossian MM., Ficke DC., Yamamoto M.: Super PETT I: A positron emission tomograph utilizing photon time-of-flight information. *IEEE Trans. Med. Imag.* **MI-1**, 179–187, 1982.
- 26) Yamamoto M., Ficke DC., Ter-Pogossian MM.: Experimental assessment of the gain achieved by the utilization of time-of-flight information in a positron emission tomograph (Super PETT I). *IEEE Trans. Med. Imag.* **MI-1**, 187–192, 1982.
- 27) Yamamoto M., Ficke DC., Ter-Pogossian MM.: Effect of the software coincidence timing window method in time-of-flight assisted positron computer tomography: Super PETT I. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-30**, 711–714, 1983.
- 28) Yamamoto M.: Filtering in Image reconstruction in time-of-flight positron CT. *Med. Imag. Tech.* **1S**, 80–81, 1983.
- 29) Murayama H., Tanaka E. Nohara N., Tomitani T., Yamamoto M.: Twin BGO detectors for high resolution positron emission tomography. *Nucl. Instr. Meth.*, **221**, 633–640, 1984.
- 30) Yamamoto M.: Time-of-flight positron CT. *Jpn Radiol. Phys. Supplement-19*, 1–20, 1984.
- 31) Yamamoto M. Ter-Pogossian MM.: Super PETT – Time-of-flight positron CT. *Jap. J. Med. Imag.* **3**, 557–568, 1984.
- 32) Nohara N., Tanaka E. Tomitani T., Yamamoto M., Murayama H.: Effects of positron range in high resolution positron computed tomography. *Med. Imag. Tech.*, **2S**, 55–56, 1984.
- 33) Tanaka E., Nohara N., Tomitani T., Yamamoto M., Murayama H., Yamazaki T.: High resolution Positron Computed Tomography for animal studies. *Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience*, 1984.
- 34) Nohara N., Tanaka E., Tomitani T., Yamamoto M., Murayama H.: Analytical study of performance of high resolution positron emission computed tomographs for animal study.

- IEEE Nucl. Sci.* **NS-32**.
- 35) Tomitani T., Nohara N., Murayama H., Yamamoto M., Tanaka E.: Development of a high resolution positron CT for animal studies. *IEEE Nucl. Sci.* **NS-32**.
- 36) Gariod R. Allemand R. Cormoreche E. Laval M. and Moszynski M.: The "LETI" positron tomograph architecture and time-of-flight improvements. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 25–29, 1983.
- 37) Mullani NA, Wong WH, Hartz RK., Yerian K., Philippe EA. and Gould KL.: Design of TOF PET: a high resolution time-of-flight positron camera. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 31–36, 1983.
- 38) Ter-Pogossian MM., Ficke, DC., Yamamoto M. and Hood JT: Design characteristics and preliminary testing of SUPER PETT I, a positron emission tomograph utilizing photon time-of-flight information (TOF PET). Time-of-flight tomography. *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 37–41, 1983.
- 39) Yamashita T. and Hayashi T.: Photomultiplier tube for TOF positron CT. Time-of-flight tomography. *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 45–49, 1983.
- 40) McIntyre, J.A. Plastic scintillators for time-of-flight tomography. Time-of-flight tomography. *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 51–58, 1983.
- 41) Farukhi Mr: Fast inorganic scintillators for time-of-flight tomography. Time-of-flight tomography. *IEEE Comp. Soc. Pub. No.488*: 59–62, 1983.
- 42) Derenzo, S.E. Comparison of detector materials for time-of-flight positron tomography. Time-of-flight tomography. *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 63–68, 1983.
- 43) Huang S.C., Hoffman E.J., Ricci A.R. and Phelps M.E. Effect of detector size and geometry on image signal-to-noise ratio in positron computed tomography. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 69–74, 1983.
- 44) Llacer J., Spieler H. and Goulding FS: Theoretical analysis of the use of germanium detectors for time-of-flight emission tomography. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 75–81, 1983.
- 45) Gregory R.: Some limitations of time-of-flight detectors. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 83–87, 1983.
- 46) Tomitani, T. A maximum likelihood approach to timing in scintillation counters. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 89–93, 1983.
- 47) Garderet P. and Campagnolo E.: Image reconstruction using time-of-flight information in the LETI positron tomography system. Time-of-flight tomography. *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 97–100, 1983.
- 48) Tanaka E.: Line-writing data acquisition and signal-to-noise ratio in time-of-flight positron emission tomography. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 101–108, 1983.
- 49) Wong W.H., Mullani N.A., Philippe E., Hartz R. and Gould K.L.: The effects of intrinsic geometric resolution and time-of-flight resolution on image quality. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 109–112, 1983.
- 50) Chesler, D.A.: Noise power spectrum in time-of-flight tomography. Time-of-flight tomography. *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 116, 1983.
- 51) Tomitani T.: Simulation study of reconstruction with practical writing functions and noise evaluation in time-of-flight assisted positron computed tomography. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 117–124, 1983.
- 52) Yamamoto M., Hoffman, G.R, Ficke D.C and Ter-Pogossian M.M: Imaging algorithm and image quality in time-of-flight assisted positron computed tomography: SUPER PETT I. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 125–129, 1983.
- 53) Politte D.G and Snyder D.L A simulation study of design choices in the implementation of time-of-flight reconstruction algorithms. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 131–136, 1983.

- 54) Ficke, D.C, Beecher DE, Blaine GJ, Hitchens RE, Holmes TJ, Ter-Pogossian MM and Yamamoto M: TOF acquisition: system design and experimental results. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 139-141, 1983.
- 55) Vacher J., Allemand R., Laval M., Moszynski M. and Odru R.: New development on detection and fast timing on the time-of-flight LETI device. Time-of-flight tomography. *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**,
- 56) Holmes TJ, Blaine GJ, Hitchens RE and Ficke DC: Implications of event rate and study parameters on system architecture. Time-of-flight tomography. *IEEE Comp. Soc. Pub.* **No. 488**
- 57) Hartz R., Philippe E., Wong, W.H, Yerian K. and Mullani N. Implementation of real-time image reconstruction. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 153-160, 1983.
- 58) Holmes, T.J, Snyder D.L, Ficke D.C and Yamamoto M. Maximum-likelihood estimation applied to some calibration problems in time-of-flight emission tomography systems. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 161-166, 1983.
- 59) Molnar, C.E VLSI systems for time-of-flight PET. Time-of-flight tomography, *IEEE Comp. Soc. Pub.* **488**, 167-170, 1983.
- 60) 飯沼武, 山本幹男, 秋山芳久: 検出器における進歩. 臨床医学, 10, 9-12, 1984.
- 61) 舘野之男編: ポジロトロンCT. 医学書院, 1983.
- 62) 田中栄一: ポジロトロン・エミッターを用いた核医学用コンピュータ断層映像法の現在と将来. 応用物理, 51, 272-278, 1982.
- 63) 田中栄一, 村山秀雄: エミッションコンピュータトモグラフィ. *Radioisotopes*, 32, 457-524, 1983.
- 64) 野原功全: POSITOLOGICA. 放射線科 1, 37-43, 1983.
- 65) 菅野巖, 上村和夫: ハイブリッドエミッショントモグラフィ. 放射線科 1:24-36, 1983.
66. 富谷武浩: ガンマ線飛行時間法を用いたポジロトロンCTの画像復元雑音特性. 放射線科 7, 52-64, 1980.
- 67) Ter-Pogossian M.M, Mullani NA, Hood J.T, Higgins C.S, Currie C.M: A multislice positron emission computerized tomograph (PETT IV) yielding transverse and longitudinal images. *Radiol.* **128**, 477-484, 1978.
- 68) Ter-Pogossian M.M, Mullani N.A, Hood J.T, Higgins C.S, Ficke D.C: Design considerations for a positron emission transverse tomograph (PETT V) for imaging of the brain. *J. Comp. Assist. Tomog.* **2**, 539-544, 1978.
- 69) Bohm. C., Eriksson L., Bergstrom M., Litton J., Sundman R., Singh M.: A computer assisted ring detector positron camera system for reconstruction tomography of the brain. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-25**, 624-637, 1978.
- 70) Cho. Z.H, Chan. J., Eriksson L.: Circular ring transaxial positron camera for three-dimensional reconstruction of radionuclide distribution. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-23**, 613-622, 1976.
- 71) Allemand R., Gresset C., Vacher J. Potential advantages of a cesium fluoride scintillator for a time-of-flight positron camera. *J. Nucl. Med.*, **21**, 153-155, 1980.
- 72) Mullani N.A, Ficke D.C, Ter-Pogossian MM: Cesium fluoride. A new detector for positron emission tomography. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-27**, 572-575, 1980.
- 73) Ter-Pogossian M.M, Mullani N.A, Ficke D.C, Markham J., Snyder DL: Photon time-of-flight-assisted positron emission tomography. *J. Comp. Assist. Tomogr.* **5**, 227-239, 1981.
- 74) Tomitani T., Tanaka E.: Noise characteristics of positron CT using time-of-flight. *Third symposium on physical and technical aspects of transmission and emission computed tomography*, pp. 92-93, 1980.
- 75) Tomitani T.: Image reconstruction and noise evaluation in photon time-of-flight assisted positron emission tomography. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-28**, 4582-4589, 1981.
- 76) Snyder D.L, Thomas L.J, Jr., Ter-Pogossian M.M: A mathematical model for positron-emission tomography systems having time-of-flight measurements. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*

NS-28:

- 77) Snyder D.L.: Some noise comparisons of data-collection arrays for emission tomography systems having time-of-flight measurements. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-29**, 1029–1033, 1982.
- 78) Philippe E.A., Mullani N., Wong W., Hartz R.: Real-time image reconstruction for time-of-flight positron emission tomography (TOF PET). *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-29**, 524–527, 1982.
- 79) Tanaka E., Inuma T.A.: Correction function for optimizing the reconstructed image in transverse section scan. *Phys. Med. Biol.* **20**, 789–798, 1975.
- 80) Wong W.H., Mullani N.A., Wardworth G., Hartz R.K., Bristow D.: Characteristics of small barium fluoride (BaF) scintillator for high intrinsic resolution time-of-flight positron emission tomography. *IEEE Nucl. Sci.* **NS-31**, 381–386, 1984.
- 81) Moszynski M., Bengtson B.: Status of timing with plastic scintillation detectors. *Nucl. Instr. Meth.* **158**, 1–31, 1979.
- 82) Moszynski M., Allemand R., Laval M., Odru R., Vacher J.: Recent progress in fast timing with CsF scintillators in application to time-of-flight positron tomography in medicine. *Nucl. Instr. Meth.* **205**, 239–249, 1983.
- 83) Laval M., Moszynski M., Allemand R., Cormoreche E., Guinet P., Odru R., Vacher J.: Barium fluoride inorganic scintillator for sub-nanosecond timing. *Nucl. Instr. Meth.* **206**, 169–176, 1983.
- 84) Soussaline F., Comar. D., Allemand R., Campagnolo R., Laval M., Vacher J.: New developments in PET instrumentation using the time-of-flight information. ed. Widen L.: in *The metabolism of the human brain using PET*, Raver Press, Stocholm, 1983.
- 85) Yamashita Y., Uchida H., Yamashita T., Hayashi T.: Recent developments in detectors for high spatial resolution positron CT. *IEEE Nucl. Sci.* **NS-31**, 424–428, 1984.

TOF 型ポジトロン CT における画像再構成に関する理論的研究

富 谷 武 浩
 田 中 栄 一
 山 本 幹 男 (物理研究部)

Image Reconstruction Algorithm and Noise Propagation of Photon TIME-OF-FLIGHT Assisted Positron Computerized Tomography

Takehiro Tomitani, Eiichi Tanaka and Mikio Yamamoto

Division of Physics

Positron computerized tomography (PCT) utilizes positions of detector pair in coincidence to determine projection line. Position information along the line is indetermined in conventional PCT's. In principle, position along this line may be determined by photon time-of-flight (TOF) difference, yet timing accuracy of the present state of the art is not sufficient enough for this application. However, TOF information will supplement the position information along projection line in such a way that position along projection line may be confined to finite region, which results in the suppression of noise enhancement in reconstruction process.

A reconstruction algorithm for TOF-PCT based on back-projection with one-dimensional

weight and two-dimensional filtering is presented. Also a formula to evaluate the variance of the reconstructed image. The analysis indicates that the image variance is minimal when time spread function of the TOF measurement itself is used as one-dimensional weighting function.

The advantage of TOF-PCT over conventional PCT was investigated in view of noise figure. Noise figures of liquid Xenon, CsF and BaF₂ were calculated, which are considered as candidates to TOF-PCT at present. It turned out that BaF₂ is the best scintillator for TOF-PCT. TOF-PCT with BaF₂ is advantageous over conventional PCT with BGO when the object size exceeds 12 cm in typical applications.

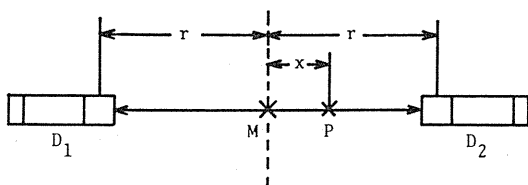
1. 緒言

ポジトロン CT では、ポジトロンの消滅にともなう放射される対ガンマ線がたがいにほぼ反対方向に放射される性質を利用し、対ガンマ線を同時計数して、2つの検出器の位置により、コリ

メータを用いずにプロジェクション・ラインを決定し、CTの画像再構成法を用いて、ポジトロン放出核種の分布を求めている。一般にCTでは、プロジェクション・ライン上の位置情報は無いので、画像再構成操作はプロジェクション・データに一種の微分処理をする。このため、プロジェクショ

ン・データに含まれる雑音の高周波成分が増強されてしまう。

ポジトロン CT では対ガンマー線の一方が検出器に到達する時間（飛行時間・Time-of-Flight, TOF）はその飛行距離に依存するので、対ガンマー線の TOF 差を測定すれば、プロジェクション・ライン上の位置を原理的には決定できることは古くから指摘されていた。第1図で線源位置がある点から1.5cmずれると（図で、 $X=1.5$ cmの場合）、一方のガンマー線の飛行距離は1.5cmだけ短くなり、他方は、1.5cmだけ長くなるので、差引き3cmの飛行距離差になり、TOFにして0.1 nsになる。実際のガンマー線検出器の時間分解能はもっともよいプラスチック・シンチレーターでも半値幅0.2nsであり、空間分解能にして、半値幅3cmに相当し、精度はじゅうぶんではない。その消滅ガンマー線（0.511MeV）に対する検出効率はきわめて低いので実用にはならない。現実のシンチレーターの時間分解能は満足すべきものではないが、従来のポジトロン CT がプロジェクション・ライン上の位置情報をまったく使っていないのに比べ、時間情報を加味すると、ポジトロン消滅位置をある範囲に局限できるので、それに適した画像再構成をすれば、それにとまなう高周波雑音増強を軽減でき、画質を向上できる可能性がある。これは、みかけ上、検出効率が増加したのと同じ効果になる。



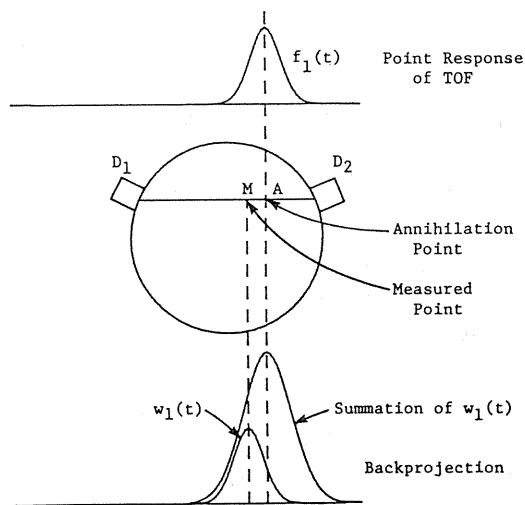
第1図 消滅ガンマー線の飛行時間とポジトロン消滅位置との関係を示す図。

この研究では、TOF 情報を用いたポジトロン CT の画像再構成法を述べるとともに、従来のポジトロン CT に比べて、画像再構成に伴う雑音増強をどれだけ軽減できるかを検討し、実際のシンチレーターの性能比較を行った。

2. ガンマー線飛行時間差ポジトロン CT の画像再構成の理論

a. 2次元デコンボリューション法による画像再構成

TOF 情報の精度はふじゅうぶんなので、有限の時間分解能を考慮した画像再構成法を導く。点上の線源を考えると、放射された対ガンマー線を多数検出すると、あるプロジェクション・ライン上に、TOF 分解能に従った広がりを持った頻度分布が得られる。1個のイベントが得られたとき、その推定位置は、測定点のまわりに分布し、その確立は上述の確立分布になる（第2図上部）。したがって、1イベントが与えられたときにこの確立密度関数を画面上に書き込めばよさそうである。つまり、プロジェクション・ライン上に飛行時間差で決定された点を中心に、確立密度関数を書くわけである。この種の関数を書き込み関数と呼ぶことにする（第2図下部参照）。この書き込み操作をバック・プロジェクションと呼ぶ。このようにして、濃淡を持った線をあらゆる方向にわたって重ね書きすると、点線源のボケた画像が得られ、これに適当な2次元フィルターを作用させ、点に戻してやればよい。しかし、点線源を真の点に戻してしまうと、高周波成分を増強し過ぎ、有限のイベント数のデータでは、ポアソン雑音を極端に



第2図 バック・プロジェクションの原理説明図。点Aはポジトロン線位置、点Mはイベントが測定されたときのTOFで決定された位置。

増強してしまう。このため、雑音を低減するため、画像再構成の空間分解能を有限に止めなければならない。空間分解能は、雑音との兼ね合いで決定され、イベント数に依存する。

画像再構成のための2次元フィルターを導出するための数学的準備として、次のオペレーターを定義する。

回転平均——2次元関数 $f(X, Y)$ を、原点を中心に回転し、重ね合わせた関数を与える演算で、軸対称の2次元関数を与える。r を2次元極座標表示の半径方向の成分とすると、次式で定義される。

$$M[f(x, y)](r) = \frac{1}{2\pi} \int_0^{2\pi} f(r\cos\theta, r\sin\theta) d\theta \dots\dots\dots(1)$$

もし、 $f(X, Y)$ が X, Y おおのについて原点対称であれば、次式になる。

$$M[f(x, y)](r) = \frac{1}{\pi} \int_0^{\pi} f(r\cos\theta, r\sin\theta) d\theta \dots\dots\dots(1)'$$

1次元および2次元フーリエ変換

$$F(X) = F^1[f(x)](X) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x) e^{2\pi i x X} dx \dots\dots\dots(2)$$

$$F(X, Y) = F^2[f(x, y)](X, Y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) e^{2\pi i(xX + yY)} dx dy \dots\dots\dots(2)'$$

ただし、ここで小文字の変数および関数は、実空間の変数、関数を表わし、対応する大文字の変数、関数は周波数空間のそれを表わすものとする。

$f_1(t)$ を TOF の時間分散関数とする。t は空間の単位に換算して計るものとする。添字は1次元関数を表わす(第2図参照)。1つの同時計数対が検出されると、その検出器対の位置からプロジェクション・ラインが決定される。さらに、TOF情報により、このプロジェクション・ライン上の位置 M が決定される。M 点を中心にプロジェクション・ライン上に $W_1(t)$ なる重みの関数(書

き込み関数)を画面上の書き込む。この $W_1(t)$ は後に雑音を最小にするように選ぶ。

イベントごとに $W_1(t)$ なる書き込み関数を画面上に記録し、イベントを多数蓄積すると、いわゆる、バック・プロジェクションが得られる。これに2次元画像再構成フィルター $h(r)$ を重畳重畳させる。 $h(r)$ は軸対称である。

Dirac のデルタ関数 δ_1 を用いると、この画像再構成アルゴリズムの点応答 $g(r)$ は次式で表せる。

$$g(r) = \int_0^{2\pi} [\delta_1 * f_1 * w_1](r\cos\theta) \delta_1(r\sin\theta) \frac{d\theta}{2\pi} * * h(r) = M[\delta_1 * f_1 * w_1](r) * * h(r), \dots\dots\dots(3)$$

ただし、* と * * はおのおの1次元および2次元重畳積分を表す。式中、 $\delta * f_1 w_1$ は一対の同時計数対で決まるプロジェクション・ライン上のバック・プロジェクション濃度を表し、 θ に関する積分は、同時計数対の方向に関する重ね合わせを表す。得られた2次元バック・プロジェクション像に2次元画像再構成フィルター $h(r)$ を作用させることを(3)式は意味する。

1次元と2次元の関数が混在すると紛らわしいので、1次元関数 f_1, w_1 から次の2次元関数を定義する。

$$w(x, y) = w_1(x) \cdot \delta_1(y), \quad f(x, y) = f_1(x) \cdot \delta_1(y). \dots\dots\dots(4)$$

次に(3)式を2次元フーリエ変換する。(3)式の右辺のフーリエ変換の積分と、回転平均の積分の順序を交換すると、次式が得られる。

$$G(R) = F^2[M[f * * w](r) * * h(r)](R) = M[FW](R)H(R). \dots\dots\dots(3)'$$

この式より $H(R)$ を求める。

$$H(R) = \frac{G(R)}{[FW](R)} \dots\dots\dots(5)$$

これが、周波数空間で表わされた2次元画像再構成フィルターである。ここで、点応答 $g(r)$ が $\delta(r)$

のとき、すなわち、ボケを伴わない完全な画像再構成をすると、 $G(R) = 1$ となり、分母の F および W は $R \rightarrow \infty$ で 0 となるので、 $H(R)$ は無限大となる。すなわち、測定されたプロジェクション・データ中に雑音が含まれていると、信号の周波数成分は帯域が限られているのに対し、雑音の周波数成分は平坦なため、雑音の高周波成分が著しく増強されることになる。そのため、有限の空間分解能の画像で満足しなければならない。 $G(R)$ はロー・パスフィルターノ役割をしている。この事情は TOF-PCT に限らず、X 線 CT、普通の PCT にも共通している。

b. 分散

この節では、再構成画像の単位絵素の分散を求め、測定データに含まれているポアソン雑音が再構成画像にどのように影響するかを調べる。つぎに、分散を最小にできるように書き込み関数 $W_1(t)$ を求める。

測定データに含まれるポアソン雑音は、バック・プロジェクションと画像再構成のプロセスにより、画面上に広く伝播してしまうので雑音の寄与を論ずるとき、すべてのプロジェクション・データからの寄与を考慮しなければならない。ここでは、従来の PCT で行なわれるのと同様に一様線源を考える。従来の PCT では、再構成画像のある点の分散は、線源の広がり依存し、大きさが無限大になると、分散も無限大になる。TOF-PCT では、画像再構成過程で信号の伝播する領域は有限なため、線源の大きさが無限大であっても分散は有限である。計算上の便宜から、ここでは線源の大きさは無限大の場合を考える。線源強度は単位面積当たりの断層面内へのカンマー線対放射率を v とする。再構成画像のある点の単位面積当たりの絵素値の分散 V は、(5) 式のフィルターを用いた場合、次式で表せる。

$$V = 2\pi a \int_0^\infty M[(w * h)^2](r) r \cdot dr \quad \dots(6)$$

ただし、式中の e は測定系の検出効率、 τ は測定時間を表す。2次元フーリエ変換のパーセバルの定理により次のように表せる。ここで、 $a = Ve\tau$ とおく。

$$V = 2\pi a \int_0^\infty M[(FH)^2](R) R \cdot dR \quad \dots(6)'$$

ただし、ここでフーリエ変換の二重積分と回転積分は可換であると仮定している。

$H(R)$ に (5) 式の右辺を代入する。

$$V = 2\pi a \int_0^\infty R \cdot dR \frac{G^2(R) \cdot M[W^2](R)}{\{M[FW](R)\}^2} \quad \dots(6)''$$

分母を取り出して考えると、シュバルツノ不等式により、

$$\begin{aligned} \{M[FW](R)\}^2 &= \frac{1}{\pi^2} \left\{ \int_0^\pi F_1(R \cos \theta) \right. \\ &\quad \left. W_1(R \sin \theta) d\theta \right\}^2 \\ &\leq \frac{1}{\pi} \int_0^\pi F_1^2(R \cos \theta) d\theta \cdot \frac{1}{\pi} \int_0^\pi W_1^2(R \cos \theta) d\theta \\ &= M[F^2](R) \cdot M[W^2](R), \quad \dots(7) \end{aligned}$$

となる。等号は、 $F(R) = W(R)$ のときに成立する。 $f_1(t)$ および $w_1(t)$ が正規化されていれば、 $F(R) = W(R)$ のとき等号は成立する。このとき分散 V は、

$$V \geq 2\pi a \int_0^\infty \frac{G^2(R)}{[F^2](R)} R \cdot dR = V_{\min} \quad \dots(8)$$

となり、結局 $W(R) = F(R)$ 、すなわち、 $w_1(t) = f_1(t)$ のとき分散は最小になる。これは、書き込み関数として、TOF の時間分散化 $f_1(t)$ を用いればよいことを意味する。このとき 2次元画像再構成フィルターは次式になる。

$$H_{op}(R) = \frac{G(R)}{M[F^2](R)} \quad \dots(9)$$

分母に $F(R)$ が 2 回表れるのは、時間分散関数 $F(R)$ を打ち消すためと、書き込み関数 $W(R)$ によるボカシを打ち消すためであると解釈できる。

c. 従来型 PCT と TOF-PCT との比較

再構成画像に含まれる画像は、空間分解能に依存するので、空間分解能を規定し、両者の画像再構成法を雑音量の観点から比較する。従来型 PCT では、一様線源の再構成画像の分散は線源の大きさに比例することが分かっている。TOF 時間分散関数 $f_1(t)$ 、再構成の点応答関数 $g(r)$ とともにガウス関数であると仮定する。

$$f_1(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_\tau}} \exp\left\{-\frac{t^2}{\sigma_\tau^2}\right\} \quad \dots\dots\dots(10)$$

$$d_{ep} = \sqrt{2} tw \quad \dots\dots\dots(16)$$

$$g(r) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} \exp\left\{-\frac{r^2}{2\sigma^2}\right\} \quad \dots\dots\dots(11)$$

(8), (9)式の分母に表れる回転平均は,

$$M[F_1](R) = \exp\{-2\pi^2\sigma_\tau^2 R^2\} I_0(2\pi^2\sigma_\tau^2 R^2) \quad \dots\dots\dots(12)$$

となる。ただし、 I_0 は0次のベッセル関数を表す。(9)式の2次元画像再構成フィルターと、(8)式右辺の分散は、

$$H_{op}(R) = \frac{\exp(-2\pi^2\sigma^2 R^2)}{\exp(-2\pi^2\sigma_\tau^2 R^2) I_0(2\pi^2\sigma_\tau^2 R^2)} \quad \dots\dots\dots(13)$$

$$V_{min} = 2\pi a \int_0^\infty \frac{\exp(-4\pi^2\sigma^2 R^2)}{\exp(2\pi^2\sigma_\tau^2 R^2) I_0(2\pi^2\sigma_\tau^2 R^2)} R dR \quad \dots\dots\dots(14)$$

となる。2次元画像再構成フィルター $H_{opt}(R)$ を σ_τ/σ をパラメーターとし、 $1/\sigma$ を単位に、第3図に示す。現空間に戻したフィルターの形を σ 単位に第4図に示す。分散 V_{min} を σ_τ/σ の関数として第5図に示す。分散は $\sigma_\tau/\sigma > 2$ の範囲で、 σ_τ/σ が大きくなるにしたがい、 σ_τ/σ に漸近する。このとき、

$$V_{min} \approx \frac{a}{8} \frac{\sigma_\tau}{\sigma^3} = 0.69 \frac{atw}{rw^3}, \quad (\sigma_\tau/\sigma) > 2 \quad \dots\dots\dots(14')$$

となる。ただし、 tw はTOF時間分解能の半値幅を空間距離に換算した値、 rw は再構成像の分散 V_{con} は、直径 d なる一様な円板状線源では、次式であらわせる。

$$V_{con} \approx 0.0353 \frac{ad}{\sigma^3} = 0.46 \frac{ad}{rw^3} \quad \dots\dots\dots(15)$$

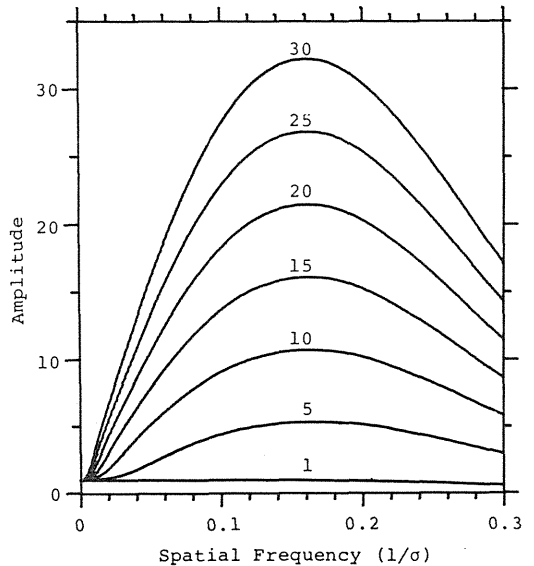
(10)式と、(11)式とを比較すると、TOF-PCTの分散は、

なる直径の円板状線源に対する従来型PCTによる再構成画像の分散に等しいことがわかる。直径 d の一様な円板状線源のTOF-PCTによる再構成画像の中心における分散を計算した結果を直径の関数として第6図に示す。パラメーターはTOF時間分散を示し、 σ_τ/σ で表わしてある。比較のため、従来のPCTの分散も示してある。同図より明らかなように、円板の直径 d が $d < \sqrt{2} tw$ のときには、TOF-PCTの分散は従来型PCTの分散にほぼ等しく、TOF-PCTの利得はない。反対に、 $d > \sqrt{2} tw$ のときには、TOF-PCTの分散は、ほぼ一定の値になり、円板直径にはあまり依存しないことが分かる。

すなわち、TOF-PCTが従来のPCTに比較して有効になるのは、線源の大きさが $\sqrt{2} tw$ より大きいとき、言いかえれば、TOFの測定誤差よりも大きな線源に対して有効なことが結論できる。

このことは直観的にも理解できる。

TOF-PCTの観点から核種のシンチレーターの評価する上で、時間分解能と、検出効率の双方を考慮しなければならない。(10)式中の a は $V\epsilon y$ であり、 V は線源強度、 τ は測定時間、

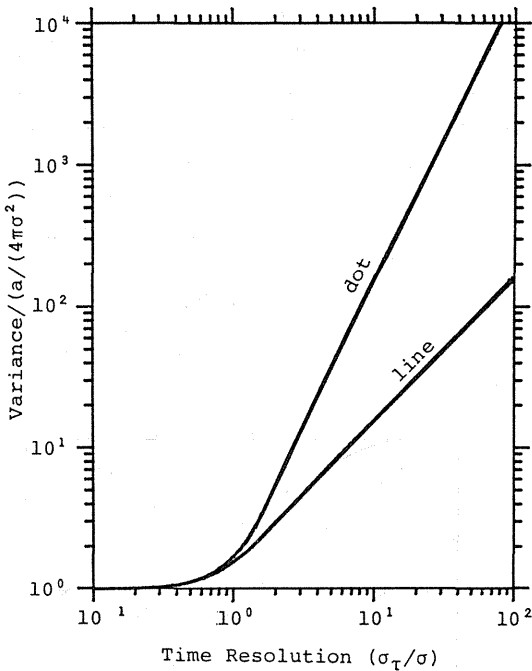


第3図 空間周波数領域で表された2次元画像再構成フィルターの半径方向の断面。周波数は $1/\sigma$ 単位。

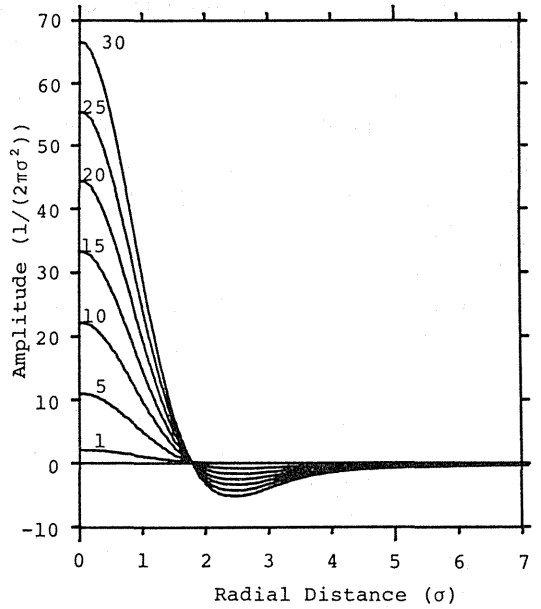
ϵ は検出器系の検出効率である。 ϵ は PCT の場合、同時計数をとるため、個々の検出器の効率 ϵ_d の 2 乗に比例する。再構成画像内の相対的雑音量は、 $\sqrt{\text{分散}} / (\text{平均強度})$ で表わせ、 $\sqrt{\epsilon\sigma_\tau} / \epsilon = \sqrt{(\sigma_\tau/\epsilon)}$ に比例する。すなわち、 $\sqrt{d_{ep}} / \epsilon_d$ に比例する。そこで雑音、指数 N_f を次式で定義する。

$$N_f = \frac{\sqrt{d_{ep}}}{\epsilon_d} = 1.19 \frac{\sqrt{t_w}}{\epsilon_d} \quad \dots\dots\dots(17)$$

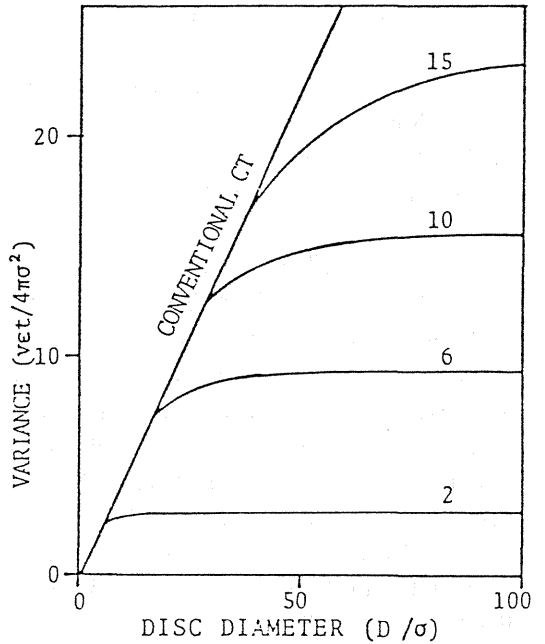
従来型 PCT の雑音指数も、円板状線源の直径 d を代入すれば、この式で計算でき、直接比較できる。



第 5 図 無限に広がった一様線源の TOP-PCT の再構成画像の分散。横軸は TOP-PCT 時間分解能を示し、 σ_τ/σ で表してある。



第 4 図 現空間で表された 2 次元画像再構成フィルターの半径方向の第 4 図。単位は σ 。



第 6 図 一様な円状線源の再構成画像の中心の分散。横軸は円板状線源の直径で、 σ を単位にとっている。パラメーターは TOP 時間分解能を σ_τ/σ で表してある。

3. ガンマー線飛行時間法ポジトロン CT の性能評価

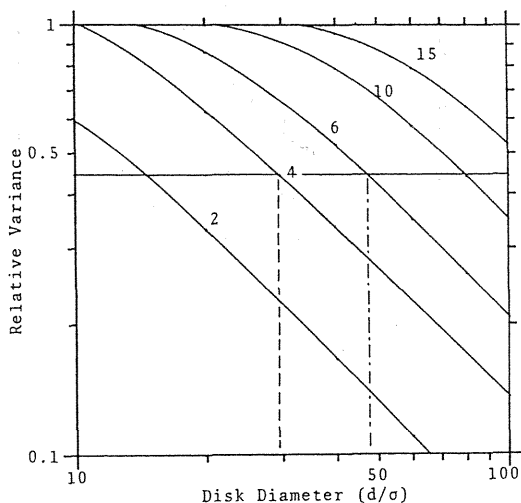
同一の検出器，構成を用いた場合，TOF-PCTの方が従来のPCTの比べて信号対雑音比の点で優れているのは，第5，6図より明らかだが，この章では，現実には即して，TOF-PCTの評価を行う。従来型ポジトロンCT法にもっとも適した検出器は検出効率の高さから，BGOである。しかし，BGOの時間分解能は半値幅にしてせいぜい5 ns（空間距離45cm）であり，とてもTOF-PCT法を適用できない。一方TOF-PCTに適した検出器としては，CsF，BaF₂，液体Xe，などが考えられるが，いずれも実効原子番号がBGOに比べて低く，検出効率の点で劣る。したがって，検出効率の点で優れているBGOの検出器を用いた従来型PCTと，時間分解能の点で優れているCsF，BaF₂，液体Xeなどの検出器を用いたTOF-PCTとを比較検討する必要がある。第1表に，これらのシンチレーターの特性をまとめてある。第2表には，時間分解能と，検出効率のデータから，(17)式より計算した雑音指数をまとめてある。表のa)は5 mm（幅）X10mm（高さ）X40mm（厚さ）の検出器を用いた場合であり，超高分解能システムを想定している。b)は，10mm（幅）X20mm（高さ）X40mm（厚さ）の検出器を用いた場合で，現在実用になっている高分解能システムを想定している。同表の上段は検出器を密に配列した場合で，下段は検出器の吸湿性を考慮して実際に可能なと思われる間隔を検出器にとった場合で，BGO，BaF₂では反射材の厚さ0.5mmを，NaI(Tl)では反射材およびハーメティック・シールの厚さ1 mmを，CsFの場合吸湿性が極度に大きいため，2 mmを仮定して，ちょう密度（packing fraction）を計算している。BGOの場合は，TOF-PCT法を適用できないので，雑音指数は直径30cmの円板状線源を仮定して比較を行った。表から明らかのように，速いシンチレーターの中では，BaF₂を用いたTOF-PCTがもっとも雑音指数が低く，BGOを用いたPCTのその約2/3になっている。第2表ではBGOの雑音指数は30cm直径の円板を仮定しているが，逆にどの程度の大きさの被検体で，両者の雑音指数が等しくなるかを調べる。第7図は，同一の検出器，構成のシステムで従来型のPCTに対するTOF-PCTのバリアン

スの比を円板直径の関数と示したもので，バリアンスは円板の中心の値と比較している。

BaF₂とBGOのシステムを比較するには，このグラフがBaF₂の従来型PCTに対するTOF-PCTのバリアンスの比を表すものと考ええると，BGOの従来型PCTは検出効率がBaF₂に比べると約1.5倍大きいので，BaF₂の従来型PCTに比べ，BGOの従来型PCTのバリアンスは約1/(1.5)²，すなわち，0.44程度になる。

これをグラフに横線で示してある。この横線と曲線との交点の，横軸の与える直径の円板状線源で，両者のバリアンスが等しくなることを示している。再構成画像の分解能を半値幅1 cm，BaF₂の時間分解能を半値幅4 cm時間分解能にして半値幅0.27ns)とすると， $\sigma_r/\sigma = 4$ で，バリアンスが等しくなる直径は29σであり，12cmとなる。同様にCsFのときは，効率はBaF₂はほぼ同じで，TOF分解能は半値幅6 cmであり，直径は50σ，すなわち20cmでバリアンスは等しくなる。

人体臓器の大きさは，直径にしておよそ，脳は，12~18cm，心臓は8~12cm，肝臓は10~20cmである。したがって，CsFの限界直径20cmという値は人体臓器より大きく，BGOを用いた従来型PCTの方が優れている。それに対し，BaF₂の限界



第7図 従来型PCTの再構成画像の分散に対するTOP-PCTの分散の比。横軸は，σ単位で計った円板状線源の直径を表す。図の中央の横線はBGOを用いた従来PCTの分散を示す。

第1表 ポジトロンCTに用いられるシンチレータの特性

	BGO	NaI(Tl)	liquid Xenon	CsF	BaF ₂
Atomic number	83,32,8	53,11	54	55,9	56,9
Density (g/cm ³)	7.13	3.67	3.06	4.61	4.88
Decay time (ns)	300	230	34	2.8	0.6, 620
Wave length maximum (nm)	480	410	180	390	220,310
Refractive Index	2.15	1.85	?	1.48	1.56
Relative light yield	15	100	190	6	8,12 ^{c)}
Photoelectron yield	370	2500	4800	150	200, 800
Hygroscopic ?	NO	YES		VERY	NO

第2表 ポジトロンCTに用いられるシンチレーション・カウンターの雑音指数。

表 a) は 5 mm (幅) X10mm (高さ) X40mm (厚さ) の結晶の雑音指数, 表 b) は10mm (幅) X20mm (高さ) X40mm (厚さ) の結晶の雑音指数を示してある。各表の上半分は, ちょうど密に配置した場合, 下半分は実際の構成を考え, 適当な間隙を結晶間にとった場合の雑音指数を示す。

a) 5 mm wide × 10 mm high × 40 mm deep crystal

Scintillator	BGO	NaI(Tl)	liquid Xenon	CsF	BaF ₂
Time resolution (ns)	3.5	1.4	0.3 ^{d)}	0.4	0.3
Efficiency	0.78	0.48	0.45	0.54	0.55
Noise figure	7.0	11.	5.8	5.6	4.7
Packing fraction	0.9	0.8	1	0.6	0.9
Effective efficiency	0.70	0.38	0.45	0.32	0.50
Noise figure	7.8	15.	5.8	9.3	5.3

b) 10 mm wide × 20 mm high × 40 mm deep crystal

Scintillator	BGO	NaI(Tl)	liquid Xenon	CsF	BaF ₂
Time resolution (ns)	3.5	1.4	0.3	0.4	0.3
Efficiency	0.84	0.49	0.46	0.56	0.56
Noise figure	6.5	12.	5.7	5.4	4.6
Packing fraction	0.95	0.9	1	0.8	0.95
Effective efficiency	0.80	0.44	0.46	0.45	0.53
Noise figure	6.9	13.	5.6	6.7	4.9

直径は12cmであり、代表的人体臓器の直径と同程度かまたは小さく、BaF₂を用いた TOF-PCT は、BGOを用いた従来型 PCT の性能に匹敵する。

4. 結論

この研究では、(1)ポジトロン消滅対ガンマ線の飛行時間差を利用した TOF 型ポジトロン CT の画像再構成方を導き、(2)再構成画像に含まれる雑音を最小にする書き込み関数を導出し、(3)各種シンチレータの性能を比較検討し、BaF₂シンチレータがもっとも優れているとの結論を得た。また、BGOシンチレータを用いた従来型ポジトロン CT に比べ、直径12cm以上の被写体では、BaF₂を用いた TOF 型ポジトロン CT が雑音の点で優れていることが分かった。

参考文献

1) T. Tomitani: "Image Reconstruction and Noise Evaluation in Photon Time-of-flight assisted Positron Emission Tomography". *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **NS-28**: 4582-4589, 1981.

2) T. Tomitani: "Simulation Study of Reconstruction with Practical Writing Functions and Noise Evaluation in Time-of-flight assisted Positron Computed Tomography". *IEEE Com. Soc.*, **82CH1791-3**, 117-124, 1982.

3) T. Tomitani: "A maximum Likelihood Approach to Timing in Scintillation Counters", *ibid*, 89-93, 1982.

4) E. Tanaka: "Line-Writing Data Acquisition and Signal-to-Noise Ratio in Time-of-Flight Positron Tomography". *ibid*, 101-108, 1982.

5) T. Tomitani and E. Tanaka: "Noise Characteristics of Positron CT using Time of Flight". *Proceedings of the third Symposium on Physical and Technical Aspects of Transmission and Emission Computed Tomography Jointed with 7th ICCR*, 92-93, 1980.

6) 富谷武浩: "ガンマ線飛行時間法を用いたポジトロン CT の画像復元と雑音特性". 放射線 3 (3), 52-63, 1980.

7) 富谷武浩: "シンチレーション・カウンターのタイム・オフの理論". 放射線 9 (2)50-59, 1982.

加速器生産核種の診断利用に関する研究 (総括)

館野之男(臨床研究部)

臨床グループのこの5年間の研究は大きく二つの分野に分けられる。第1はC-11, N-13, O-15, F-18 関係のポジトロン核種を用いての臨床研究であり, 第2は短寿命核種としてのI-123標識化合物を用いての研究である。

1. ポジトロン標識化合物を用いての研究

この関係の研究はおよそ3期に分れる。

第1期はこれ以前すでに完成していた多結晶型ポジトロンカメラを用いてC-11一酸化炭素ガス, C-11二酸化炭素ガス, N-13アンモニア, F-18などの臨床応用を研究した時代で, これはほぼ54年度に相当する。このうちガス状のものは各種を組合せて局所肺機能測定に用いたり(1), 経気道的血管造影法という新しい検査技術を開発(2)するのに用いたりした。またF-18は骨シンチグラムに用いた(3)。

第2期は頭部用ポジトロンCTが完成し, またF-18標識フルオロデオキシグルコースが使えるようになって, 多数の脳疾患について脳血流および脳ぶどう糖代謝の両面からポジトロンCTをやった時代である。これは55年度, 56年度に相当する。この時期の臨床データの主なものは(4), (5), (6), (7)で, この関連の研究は「ポジトロンCT」という書名のモノグラフ(館野之男編, 232ページ, 医学書院, 1983年)にまとめてある。

第3期は全身用のポジトロンCT装置が使えるようになった時代である。この時代はN-13アンモニアを用いた心臓の研究も行われるようになっ

た(8)。またこの時代にはO-15のオンライン生産システムが完成し, O-15標識二酸化炭素およびO-15標識酸素ガスを用いての脳血流および脳酸素代謝についても研究が行われた。

2. I-123標識化合物を用いての研究

I-123標識化合物を用いての研究は54年度および55年度を中心にI-123標識ヨードメチルノルコンステノールによる副腎シンチグラムの研究が行われた。この標識化合物による研究はそれまでのI-131標識によるものより格段に優れた成績が得られた。なお, これはこの標識化合物について第3相の研究まで進んだ世界最初の報告となった(9)。

56年度および57年度はI-123標識ヒップランに重点をおいて臨床研究を行った。ヒップランはI-131標識で長い間使われていたものであるが, I-123標識に変えたことで大量投与が可能になり腎臓のファンクショナルメーキングが可能となることを証明した(10)。この結果をもとにこの研究では移植腎の機能検査を集中的に行った(11)。

なおI-123関係の標識化合物についての研究は, この頃より製薬メーカーがI-123の生産および販売に手を出し始めたので放医研としてはこのヒップランをもってプロジェクトを終了することとした。なお, 放医研が行ったI-123関係の臨床研究は54年以前に行われたヨードナトリウムによる甲状腺の検査およびI-123標識ローズベンガルによる胆道系の検査の二つを加え4種類の標識化合物となった。

1. $^{11}\text{CO}_2$, ^{11}CO による局所肺機能測定法

—肺における RI 減衰曲線の検討—

力武 知之 松本 徹
館野之男(臨床研究部)
木村啓二郎(筑波大学臨床医学系)

Measurement of Regional Pulmonary Function with Carbon-11-labeled CO_2 and CO —Studies of Radioactive Gas Clearance Curve—

Tomoyuki Rikitake, Toru Matsumoto, Yukio Tateno,
Keijiro Kimura*

Division of Clinical Research

*Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

The single breath measurement with $^{11}\text{CO}_2$ and ^{11}CO , using inhalation system and a coincidence positron camera combined with an on-line computer system has been employed to evaluate regional pulmonary blood flow and diffusing capacity in three normal volunteers and seven patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), old lung tuberculosis and benign tumor. Regional clearance rate constant (λ) and distribution index ($\lambda_i/\lambda t$) were calculated from monoexponential removal curves measured by external counting over the chest in supine position. This process was performed in a short period of breath-holding (10–20 sec.) after a single breath of these radioactive gases mixed with room air. These parameters were calculated

for each lung fields divided into four zones (bilateral upper and lower lung region). In our method, the activity of the inspired mixture were 5–35 mCi/L and each value in each lung region can be measured with time interval for one second.

While the clearance rate of $^{11}\text{CO}_2$ seemed to be mainly limited by pulmonary blood flow, it was considered that the rate of ^{11}CO were limited by not only the diffusing capacity but also the perfusion in each lung field. In normal subject, the distribution of regional clearance rate was showed approximately even for $^{11}\text{CO}_2$ and ^{11}CO . In contrast, the distribution of these parameter was showed uneven in patients with lung disease, particularly with COPD.

1. 緒言

サイクロンにより生産される短寿命 RI ガスの臨床的利用は、歴史的には古く、1945年 Tobiasら¹が¹¹C を最初に用いており、その後1960年代に Dyson, West, Dollery らが肺血流分布の変化、あるいは立位正常肺の換気血流比の不均等性について報告している。これらは Hammersmith Hospital の院内サイクロンによる RI ガスを用いて測定されたが、RI の半減時間がきわめて短く、サイクロンの病院内設置が必要条件であり、また、0.51MeV と高エネルギーのポジロン放出核種であるために、測定機器上に難点があるなど、臨床応用という点では決定的な欠点があった。

その後、¹³³Xe による局所肺機能測定法が確立されて以来、より安価で、半減期も5.27日と扱い易い¹³³Xe が多く用いられるようになり、短寿命陽電子放出核種である¹¹C、¹⁵O、¹³N など短寿命 RI の医学利用は一時停滞していた。しかし、これらが CO₂、O₂、N₂、CO など生体にとって重要な生理ガスに標識され、動態測定に重要な定量性の面でも優れており、他の RI による測定では困難な、肺における気相と液相の接点についての情報を得ることができ、医療被曝を軽減しうるなど利点は多く、近年、測定機器の開発、電子計算機の普及とともに、短寿命 RI の診断的利用についての再検討の機運が高まりつつある。

放射線医学総合研究所では医用サイクロンにより生産される短寿命陽電子放出核種のうち、¹¹C、¹³N を用いて CO₂、CO、N₂ の標識ガスによる局所肺機能測定法の検討を行なっているが、本論文では、¹¹CO₂、¹¹CO ガスの1回吸入法により得られた RI 動態曲線より¹¹CO₂、¹¹CO の肺からの消失率について検討した結果を報告する。

2. 研究方法

a. ¹¹CO₂、¹¹CO ガスの生産

¹¹C は半減期20分の陽電子放出核種であり、窒素ガスをターゲットとして12MeV の加速陽子を照射することにより、¹⁴N (p,α)¹¹C の核反応をおこさせ生成される。この¹¹C を CuO の充填した700℃の反応管を通すことにより¹¹CO₂を、また Zn 粉末の充填した400℃の反応管により還元処理を行ない、98%以上の放射線純度をもつ¹¹CO を生産

した。これら¹¹CO₂、¹¹CO の標識ガスを連続的にまた数分の待ち時間でくり返し生産し、これらの RI ガスを用いて1回吸入法による肺機能検査を行なった。

b. 検査方式および計算法

仰臥位の被験者に対し、上下対向型ポジロンカメラを焦点面が前胸壁より約10cmの深さに照準させ、開放回路でマウスピースをくわえさせ、RI ガスの生産を待ち、生産と同時に5~30mCiの¹¹CO₂あるいは¹¹COガスをインジェクターにより吸入装置に入れた。二連球で送気混合しながらアクリル性吸入ボックスの総量をILにした後、ただちに安静呼吸位によりRIガスを吸入させ15~30秒間の呼吸停止の後、室内空気により洗い出しを行ない、この間のRI動態を収録した。なお、呼吸ガス中の¹¹CO₂はソーダライムに吸着させ、¹¹COは活性炭を通過させた後にナイロンバックに収集し、RIの減衰を待って処理した。測定後、呼吸停止時の約20秒間の加算したデジタルイメージをもとに、左右上下肺野について関心領域を設定して、各領域の動態曲線を求めた。

¹¹CO₂および¹¹COのカウントは¹¹Cの崩壊を補正して時間軸にプロットすると、再循環の影響のない呼吸停止後の約10秒間では、ほぼ mono exponential に減衰するため、各領域のイニシャルスロープを最小二乗法により、 $Y = Ae^{-\lambda t}$ (Y: t秒後のカウント, A: 初期カウント, λ: 指数係数) の式に指数回帰させ、RIの肺消失率の指標として回帰式の指標係数(γ)を用いた。また、局所肺領域の指数係数(γ_i)の全肺(γ_t)に対する比(γ_i/γ_t)を求め、¹¹CO₂と¹¹COの肺消失率分布のパラメータとして用いた。

c. 対象

¹¹CO₂、¹¹CO 測定を連続して実施し、電算機によりデータを収録し得た正常3例、肺疾患7例(慢性閉塞性肺疾患5例、陳旧性肺結核症1例、良性肺腫瘍1例)を対象とした。各症例の総合肺機能、動脈血ガス分析の成績は、正常例の肺活量(%VC)が $\bar{m} = 95.3\%$ 、一秒率(FEV1.0%) $\bar{m} = 78.6\%$ 、FEV1.0%、 $\bar{m} = 53.7\%$ と一秒率の低下が著しかった。これは対象として慢性閉塞性肺疾患が5例とそのほとんどを占めるためと考えられる。疾患例の血液ガスでは動脈血酸素分圧(PaO₂)は $\bar{m} = 77.3\text{mmHg}$ 、動脈血炭酸ガス分圧(PaCO₂) $\bar{m} = 40.8\text{mmHg}$ と軽度の低酸素血症を示す例が

認められた。

3. 結果

$^{11}\text{CO}_2$ および ^{11}CO ガスの肺消失率の指標として、呼吸停止10秒間のRI減衰曲線に回帰させた指標関数の指数係数(γ)を全肺野、および左右上下肺野の各領域別に算出した。正常例における $^{11}\text{CO}_2$ の γ は $\bar{m}=0.037$ であり、 ^{11}CO の $\bar{m}=0.031$ との間に大差は認められなかったが、疾患例では $^{11}\text{CO}_2$ が $\bar{m}=0.038$ で正常例とほぼ近似した値であるのに対し、 ^{11}CO は $\bar{m}=0.018$ ときわめて低値であり、 $^{11}\text{CO}_2$ の γ との差は大きかった。しかし、疾患例の $^{11}\text{CO}_2$ の γ 値は0.015~0.084と各症例間のばらつきが大きく、一概に ^{11}CO の消失率のみが低下しているとはいえない。この点を明らかにするために、各領域ごとに $^{11}\text{CO}_2$ と ^{11}CO の γ 値の相関を求め、図1に示した。正常例の左右上下肺領域における $^{11}\text{CO}_2$ と ^{11}CO の γ の間には、 $y=0.533x+0.009$, $r=0.68$, $p<0.015$ の相関が認められ、 ^{11}CO に比べて $^{11}\text{CO}_2$ の消失率がやや大きい傾向が認められた。疾患例では $^{11}\text{CO}_2$ の γ 値が小さい部

分では ^{11}CO の γ が負の値となる。すなわち、カウントの減衰がみられず、経時的にカウントが増加する領域も一部にみられ、 $y=0.182x+0.010$, $r=0.40$, $p<0.05$ と正常例に比較するとばらつきが大きく、また、 $^{11}\text{CO}_2$ の消失率に対し ^{11}CO の消失率が低下する領域が多いことを示していた。

肺消失率分布のパラメータとしては、局所肺領域の全肺野に対する指数係数比(γ_i/γ_t)を用い、この分布指数はRIの消失率が全肺野で均等であるとの仮定のもとに、これに対する比を示したものである。正常例では $^{11}\text{CO}_2$ の左右上下領域における γ_i/γ_t は $\bar{m}=0.77\sim 1.18$ であり、上下肺領域の差は小さく、また ^{11}CO も0.76~1.14で上下差は小さく、ともにばらつきも比較的小さかった。これに対し、疾患例では $^{11}\text{CO}_2$ の γ_i/γ_t は $\bar{m}=0.66\sim 1.46$ であり、ばらつきも大きく、 ^{11}CO も $\bar{m}=0.81\sim 1.28$ と各領域の平均指標は比較的一定しているかに見えるが、標準偏差(SD)0.68~1.15が示すごとく、各症例間のばらつきはきわめて大きかった。

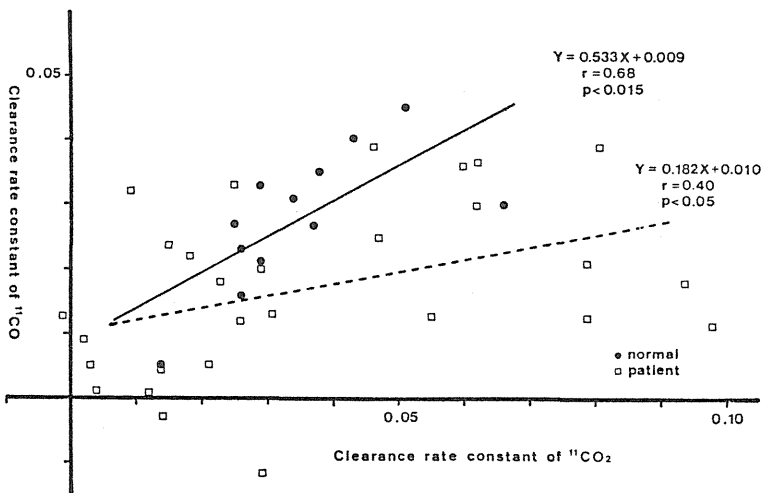


Fig. 1 Correlation between clearance rate constant of $^{11}\text{CO}_2$ and ^{11}CO for normal subjects (●) and patients with lung disease (□).

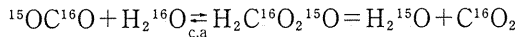
4. 討論

a. 標識ガスの肺からの消失

組織代謝で生じた CO_2 は、毛細管血に入り、肺に到達した混合静脈血より肺胞気中に拡散し、た

だちに平衡状態に達するため、一部の CO_2 は呼気により体外に排出される。肺胞気中においては、 CO_2 の肺胞一終末毛細管較差はほとんどみられず、平衡に要する時間はきわめて短く、毛細管血が肺胞を通過する時間の約1/10といわれている。これ

は CO₂の拡散能が O₂の約20倍と非常に大きいためと考えられているが、¹¹C 標識 CO₂の場合、非標識 CO₂と同じ生理学的行動をとるため、¹¹CO₂も肺胞内では毛細管血とただちに平衡状態となり、吸入後の呼吸停止時に関心領域から減衰する放射能は局所の肺血流によって限定され、従って消失率は肺血流分布を示すパラメータになると考えられる。West らは Hammersmith-Hospital のサイクロトロンで生産される短寿命陽電子放出核腫のうち、おもに半減時間 2 分半の¹⁵C 標識 CO₂を用いており、今回われわれの用いた¹¹C 標識 CO₂とはその動態には若干の相違が認められる。標識 CO₂の放射能の減衰には、肺胞気中の標識 CO₂が肺毛細管血へ移行し、肺血流によって関心領域外へ消失するという二つの段階があるが、C¹⁵-O₂は下記の化学式に示されるごとく、



(c,a: Carbonic anhydrase)

RI が血中の H₂O にとりこまれるため、肺胞気より血中に移行する速度はきわめて大きく、血中への直接注入にほぼ匹敵しており、関心領域からの消失は肺血流のみに依存すると考えられている。これに比較すると¹¹CO 標識 CO₂は、肺胞気より血中への移行は C¹⁵O₂の1/10の速度であるが、肺胞からの¹¹CO₂の消失率は、C¹⁵O₂の約1/2であるとの報告¹⁷⁾もあり、われわれの成績でも正常例の γ が $\bar{m}=0.037$ であるのに対し疾患例でも $\bar{m}=0.38$ と肺全体としての差は小さく、疾患例においても¹¹CO₂の肺胞から血中への移行率の影響が少ないことを考慮にすると、¹¹CO₂の消失率も肺血流分布の分析に十分応用され得るものと考えられる。

CO は混合静脈血中には存在せず、Hb との結合能がきわめて大きいため、肺胞気から血中への移行は呼吸生理学的な拡散により限定されると考えられており、1 回換気法、定常状態法などの肺拡散能測定の指標ガスとして用いられといことは衆知のことである。しかし、RI 標識 CO の消失は、体外より肺胞内と血中の両者をカウントするため、血中への移行と肺血流による関心領域外への消失との二要素に依存しており、必ずしも拡散能を示すものではなく、とくに血流障害のある領域では肺血流により消失率が大きく左右される可能性があると考えられる。

b. ¹¹CO₂と¹¹CO の消失率および分布

肺野からの消失率の指標として算出した指数係

数 (λ) について、¹¹CO₂と¹¹CO の相関を示した図 1 より、疾患例の各肺領域を大別すると、正常例と同様に¹¹CO₂の λ に比例して¹¹CO の λ 増加する部分と、¹¹CO₂の λ が大きいにもかかわらず¹¹CO の λ がきわめて小さい部分、および¹¹CO₂、¹¹CO の λ がともに低値を示す部分の 3 群が認められる。正常例と同様に¹¹CO₂の λ に比例して¹¹CO の λ が増加する領域は、機能的には正常と考えられるが、¹¹CO₂の λ が 0.05 を越えるあたりからは¹¹CO₂の λ の増加があまりみられなくなる。これは¹¹CO₂の λ が、0.05 までの部分は、毛細管血流量の増加により、¹¹CO の消失率もおもに血流に依存して増大するが、血流が一定量以上になり十分大きい場合には、CO が拡散能のみに依存して消失するために増加が頭打ちになるものと推定される。一方、¹¹CO₂の λ が大きいにもかかわらず、¹¹CO の λ がきわめて低値である領域が疾患例の中に認められるが、これは血流が十分あるにもかかわらず、CO の消失率が低下する。すなわち拡散能が選択的に障害されたものと解釈され得る。これらは Case 7 の右下肺、Case 8 の右下肺、Case 9 の右上肺、左下肺に認められるが、とくに Case 9 は大部分の領域において¹¹CO の消失率が低下しており、この症例の低酸素血症の主因の一つとして、拡散能障害があることが推定された。また、疾患例の中で¹¹CO の λ が著しく低下している領域のうち、¹¹CO₂の λ も 0.02 以下できわめて小さい部分は、肺血流障害が¹¹CO の消失率の低下に大きく作用していると考えられた。

このように、¹¹CO₂の消失率が肺血流に依存し、¹¹CO の消失率は、肺血流の λ の低い部分では肺血流の影響が大きく、肺血流の λ の高い部分では本来の拡散能に主として依存するとの解釈により、その分布をみると正常例では¹¹CO₂の λ 分布は上下差が小さく、これは臥位測定で、前胸壁から約 10cm の深さにおける断層面を検出しているために、肺血流が均等となる結果と考えられる。また、¹¹CO の λ は Case 1 の左下肺、Case 2 の右上肺領域のように低値を示す部分もあるが¹¹CO₂の λ 値とパラレルで一般には上下差が小さいといえよう。これに対して疾患例における¹¹CO₂の λ は、症例により分布のばらつきが大きく、血流分布の不均衡性がみられ、とくに慢性閉塞性肺疾患でこの傾向が強かった。¹¹CO で示される分布も不均等で、¹¹CO₂の分布とはパラレルでない部分に

については拡散能分布にも不均等性のあることが示された。

c. 測定上の問題点

$^{11}\text{CO}_2$, ^{11}CO ガスによる検査は、測定機器に全面的に依存しているといっても過言ではないが、とくに、ポジトロンカメラの開発進歩は重要な役割を占めている。今回は放医研で試作された上下に検出面が固定されたポジトロンカメラにより測定したために、臥位測定のみを施行したが、肺血流が重力依存性に分布し、換気もこの影響を強く受けることを考慮すると、坐位または立位測定の方が呼吸生理学情報としては、他の肺機能との対比という面からみても有利と思われる。また、 $^{11}\text{CO}_2$, ^{11}CO ガスの投与量と最高計数率との関係を見ると (Fig. 3), ^{11}C の投与量と最高計数率には、 $y=66x+330$, $r=0.88$, $P<0.001$ の相関がみられ、平均投与量は 16.6mCi/L であるが、約 35mCi/L の投与で、今回使用したポジトロンカメラの最高計数率に達しており、短時間における動態測定の場合、統計変動の少ないデータを収集するにはやや難点があると思われた。短寿命陽電子放出核種は被験者および検者に対する被曝量が少ないという点が最大の利点であるが、mird 法による全身被曝量の試算では $^{11}\text{CO}_2$ で 20mrad/mCi , ^{11}CO

では $11\sim 14\text{mrad/mCi}$ であり、この点でもポジトロンカメラの計数率が向上すれば、投与量が少なくすむため、被曝量の軽減を計ることが可能であろう。

5. 結論

肺の換気と血流分布の測定は種々の核種が用いられており、気相と液相の情報を個別に得ることが可能となった。しかし、その接点ともいべき肺胞-肺毛細管におけるガス交換の情報を得るには、 CO_2 , CO , O_2 などの生理的ガスへの標識が必須であり、この面での報告は少ない。われわれは ^{11}CO 標識 CO_2 と CO による 1 回吸入法で得られた肺領域の減衰曲線より、 $^{11}\text{CO}_2$ と ^{11}CO の吸入直後の動態について検討し、血流障害領域と拡散能障害領域とを大別し、肺疾患においては、これらの不均等分布が著明であることを認めたのでこれを報告した。

参考文献

1. 力武知之, 松本徹, 館野之男, 木村啓二郎
 $^{11}\text{CO}_2$, ^{11}CO による局所肺機能測定法—肺における RI 減衰曲線の検討—
核医学, 10, 521~528, 1979.

¹¹C CO ガス吸入投与による RI-Angiography /

—赤血球標識に関する in vitro 法との比較—

力武知之, 館野之男(臨床研究部)

RI-Angiography by the ¹¹C CO Gas Inhalation

Method —Comparative Study of Red Blood Cell Labelling to the in vitro Method—

Tomoyuki Rikitake, Yukio Tateno
Division of Clinical Research

Angiography is widely used in the course of vascular disease treatment. In order to practise this procedure easily and noninvasively, ¹¹C-carbon monoxide gas inhalation RI-angiography method is introduced. The labeling rate and blood uptake by the in vitro labeling or the inhalation labeling were examined in this work.

About 15 mCi of ¹¹C-carbon monoxide diluted with one liter of the air. Five volunteers inhaled the RI gas by single breath method. The ¹¹C-carbon monoxide uptake to the pulmonary blood flow was measured with a positron-camera which was connected to on-line computer. RI activities at thigh and in the expiratory gas were also measured by external counting. The mean value of pulmonary blood flow uptake in five healthy men was 45.7%/20 sec. The activities of venous blood, which was

punctured five minutes after inhalation, were counted for calculation of the labeling rate of red blood cells. About Ninety nine percent of ¹¹C-carbon monoxide activities were observed in red blood cells in average.

A U-shaped glass tube was used for in vitro labeling. ¹¹C-carbon monoxide gas diluted with the nitrogen gas was introduced into this tube and heparinized blood diluted with saline water was bubbled. The flow rate of this gas, which contained 100 μ Ci ¹¹C-carbon monoxide per 1 ml nitrogen gas, was 100 ml/min. After 10 minutes bubbling, the blood trapped 24.7% of ¹¹C-carbon monoxide activity. The mean value of red blood cell labeling rate was 99.0%.

Though both methods showed very high rate in the red blood cell labeling, the inhalation method was more simple.

1. 緒言

今日の核医学の進歩は著しく、日常診療に必要な脈管形態の情報は簡便な RI-Angiography で十

分な場合が多い。RI-Angiography を行なう場合、画像を向上させるためには赤血球の標識を行なうことが望ましいが、その方法はいずれも問題点を残している。in vitro で行なう方法では、採血した

血液の標識処理は複雑で厳重な無菌操作が要請され、標識の至るまでは簡便とはいえない。in vivo 法による標識法もピロリン酸などを用いて試みられているが、安定した高い標識率を得られるには至っていない。

一酸化炭素のヘモグロビン親和性は古くより知られているが、これを用いた RI-Angiography を実現するには数多くの問題が残されていた。本研究ではサイクロトン生産の ^{14}C CO ガス吸入投与方法による RI-Angiography の実用性について in vitro 法も加えて標識法の比較検討を行なった。

2. 研究方法

a. 装置

^{14}C は、その放出ポジトロンを消滅時に高エネルギー対向ガンマ線を出す。画像としてこれを測定するには、ポジトロンカメラの使用が望ましい。今回の研究ではアンガー型の大視野ガンマカメラに多結晶型焦点検出器を併用したポジトロンカメラに専用のコリメータを装着して用いた。

b. 放射性薬剤の製造

^{14}C CO ガスは放射線医学総合研究所サイクロトン製造放射薬剤基準に従って製造したものを用いた。この薬剤の放射純度は98%以上であった。これを窒素ガスと共に取り出し、in vivo 法および in vitro 法に用いた。

c. in vivo 標識による検査法

被験者にマウスピースおよびノウズクリップを使用して、開放回路系で呼吸を行う。呼吸は J-バルブを介し呼吸回路に導かれ、ダグラスバッグに回収される。RI ガスボックスは J-バルブに近い呼吸回路上に三方活栓で連結されている。被験者は呼吸終末より、1 l の空気に混合した約15mCi の ^{14}C CO ガスを吸入し、20ないし30秒の呼吸停止を行なう。この後に肺内ガスの washout を行なう。RI 投与時から肺における ^{14}C CO の残留放射能をポジトロンカメラを使用して測定し、32×32のマトリックスを組んでコンピューターに記録した。終了後胸部に関心領域を定めて、RI ガスの血流へのクリアランスを求めた。体内に吸収された ^{14}C CO および呼吸として排出された ^{14}C CO のアクティビティは、直径2インチのシンチレーターにレイトメーターを接続して、RI 動態を吸入時より約5分間測定した。なお、体内動態の測定は左大腿で行なった。投与5分後にヘパリン加注射筒により

約5 ml の静脈採血を行ない、毛細管法によりヘマトクリット値を測定した。さらにこの静脈血のうち全血1 ml を試験管に分け、残り約4 ml を3000rpm で5分間遠心沈澱を行ない、分離した血漿から約2 ml を別の試験管に分けた。この全血および血漿標本はウェル型シンチレーションカウンターを用いて測定した。測定終了後標本の重量を求めた。測定値の重量補正および減衰補正を行ない、ヘマトクリット値により血球部への摂取率を計算し、これを赤血球標識率とした。

d. in vitro 標識による検査法

被験者からヘパリン採血した血液5 ml に生食2 ml を加え、ガラス製の標識容器に稀釈血液を入れる。この容器は上下をゴム栓で封を行ない、0.22 μm のミリポアフィルターおよび注射針を介して、サイクロトンのターゲットルームへパイプで連絡する。 ^{14}C CO 含有窒素ガスはこの回路によって標識容器に導かれ、小気泡として稀釈血液槽を通過する。通気後 C で述べた方法で赤血球標識率を求めた。

別にこれと同じ条件の稀釈血液サンプル7 ml を同形の容器に入れ、100 $\mu\text{Ci/ml}$ の濃度の ^{14}C CO ガスを100ml/min で10分間通気を行ない、キューリーメーターにより血液へのトラップ量を求めた。

e. ポジトロンシンチグラムの作製

吸入投与を行なって採血した後、ポジトロンカメラにより体の各部を測定し、CRT より撮像を行なった。in vitro 法で標識した稀釈血液約5 ml (約10mCi) を採血した被験者に投与して、吸入投与同様にポジトロンシンチグラムの撮像を行なった。

3. 研究結果

a. 吸入投与方法における肺胞から血流へのクリアランス

図は吸入法を行なって得られたダイナミックカーブの1例である。横軸は吸入開始からの時間(sec.) で、縦軸は胸部残留放射能(□)、大腿(○) および呼吸ガス(△) の放射能において、それぞれ最高計数率を100とした時の計数率の百分比を現わしている。胸部の残留放射能は6秒時に最高であった。呼吸停止時に肺血流に吸収され、13秒間はほぼ一定の減衰を示し、再循環の現われる時に減衰率は低下する。吸入開始後約10秒で ^{14}C CO を含む血流が大腿に達し、50秒間上昇を続け

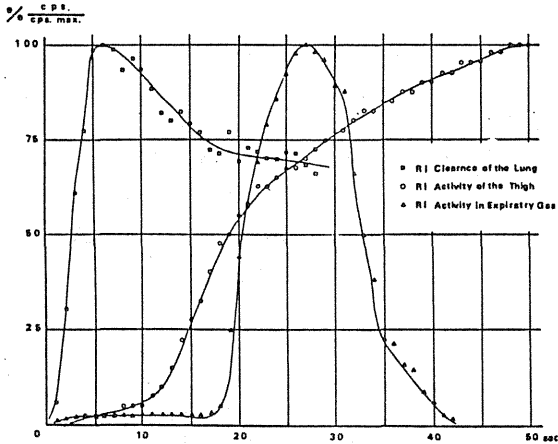


Fig. Dynamic curves after ^{11}C -carbon monoxide gas inhalation.

These are the dynamics curves of the activities in the chest (\square), expiratory gas (Δ) and at the thigh (\circ). The flat part in the curve of the expiratory gas due to the interval of breath holding. The activity of the chest increased rapidly after inhalation, and which was washed out by the pulmonary blood.

た。呼気ガス中の RI は呼吸の再開と共に呼出され、再開後10秒でピークに達し、30秒後には排出はほとんど終了している。

肺からの ^{11}C Oの吸収を求めるにあたり、5名の被験者のデータを呼吸停止6秒後から12秒まで、1秒ごとのカウントを最小二乗法を用いて $Y = A \cdot e^{-\lambda t}$ の式に回帰させた。なお、吸入開始6秒後を $t = 0$ とした。これから得られる指数係数 λ (sec^{-1})を呼吸停止中に ^{11}C Oが胸部から消失する率の Index とした。この λ をクリアランスレイトを表す式 $Y' = 100(1 - e^{-\lambda t})$ に代入してレイトを求めた。表はこの結果で λ の値は最高0.0430、最低0.0154だった。クリアランスは1秒間で平均3.1%、20秒間で45.7%で、20秒での最低は26.5%、最高で57.7%だった。

b. 吸入投与方法および in vitro 標識における標識率

吸入投与5分後に採血した血液の標識率は健常被験者5名の平均が98.9%、最低で97.9%と高値を示した。in vitro 法で標識した4名は98.3%、98.6%、99.6%、99.6%と平均99.0%になる高値を示し、吸入法とほぼ同様の標識率であった。

Table ^{11}C -carbon monoxide clearance from the lung
Exponential index values (λ) were calculated by the least square method and clearance rates were calculated by the upper equation.

Case No.	λ (sec^{-1})	$t=1$ (%/sec)	$t=20$ (%/20 sec)	Labeling rate (%)
1	0.0277	2.7	42.5	98.3
2	0.0154	1.5	26.5	98.7
3	0.0430	4.2	57.7	99.8
4	0.0334	3.3	48.7	97.9
5	0.0377	3.7	53.0	99.8
mean	****	3.1	45.7	98.9
S.D.	****	0.9	10.8	0.9

$$^{11}\text{C}\text{O clearance from the lung } **Y' = 100 * (1 - e^{-\lambda t}) **$$

c. in vitro 法による希釈血液の ^{11}C Oのトラップ

標識容器に導入された気体量は約1 μ 、導入された ^{11}C Oは100mCiと計算され、この間に希釈血液に取り込まれたRI量は24.7mCiであった。従って血液にトラップされた率は24.7%であった。

d. ポジトロンシンチグラム

^{11}C O吸入投与後ポジトロンカメラで撮像したシンチグラムは、橈骨動脈と尺骨動脈を区別することができるが、動脈弓以後の血管像の識別はできなかった。

4. 討論

RI-Angiographyを行なうにあたり、RIを血管内にプールするために、RISAを用いたり、 ^{51}Cr などによる赤血球標識が行なわれ、また ^{99m}Tc が試みられるなど数多の方法が報告されているが、RI-Angiographyを行なうために必要な高い標識率が得られるようになったのは近年のことである。これらの標識法は被験者の赤血球の洗浄をくり返すため煩雑で一般化し難い。このため in vivo 標識法が試みられているが、標識法は必ずしも安定しないようである。

本研究での ^{11}C Oによる赤血球標識率は、吸入法でも in vitro 法でも99%を示し、 ^{99m}Tc で開発された種々の方法よりも高率である。RIが血液にトラップされる率は in vitro 法の24.7%にくらべ、吸入法での肺血流移行率の平均45.7%は高率であ

る。 ^{11}CO in vitro 標識法は血液サンプルの容器移動が2回必要であるが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を用いた場合に必要となる incubation や赤血球洗浄を行う必要がなく、容易と言えるが吸入法はさらに簡単である。投与量を定めるにあたり、in vitro 法は投与前に正確に決められるが、吸入法は実験者の生理的および病理的状态に左右され、前もって体内への投与量を定めることが難しい。本吸入法は1回吸入法であるため20ないし30秒後の呼吸停止を行なうが、これは重症心肺患者にとって負担である。血液への投与量の問題を含めて再呼吸法に改良し、投与 RI ガス濃度を測定する装置への改良が望ましい。

5. 結論

RI-Angiography を行なうにあたり、 ^{11}CO ガス

を用い、吸入法による標識を試み、同核種の in vitro による標識と比較検討した。赤血球標識率は共に99%と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ に較べて高かった。吸入法は in vitro 法に比べ簡単であった。また、いずれも Angiography を行なうに十分な投与量を確保できた。 ^{11}CO ガスを使用するにはサイクロトロンやポジトロンカメラなどの普及が前提条件であるが、これらが実現した場合、広く行なわれる方法と考える。

参考文献

1. 力武知之, 館野之男
 ^{11}CO ガス吸入投与による RI-Angiography—赤血球標識に関する in vitro 法との比較
核医学, 16, 529~534, 1979.

^{18}F による骨肉腫のポジトロンシンチグラム — $^{99\text{m}}\text{Tc}$ —ピロリン酸シンチグラムとの比較検討—

力武知之,
館野之男 (臨床研究部)

Osteosarcoma in ^{18}F Bone Positron Scintigram —Comparative Study with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate—

Tomoyuki Rikitake, Yukio Tateno

Division of Clinical Research

The purpose of this study is to evaluate the scintigrams of the bone lesion images using Na^{18}F and a positron camera. The seven patients suffering from osteosarcoma (2 osteolytic type, 4 mixed type and 1 osteoplastic type) were injected about 10 mCi Na^{18}F in saline water intravenously and were subjected to scanning 2 hours later. One week after this examination, the patients were subjected to $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate scintigrams. These two kinds of scintigram were compared.

In the osteolytic type patients, both radio-

activities increased on the circumferential parts of the bone lesions. On the central parts of the bone lesion, where the tumor tissues were scarcely calcified, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate uptakes increased but ^{18}F uptakes did not.

In the osteoplastic patient, the radioactivities of both nuclides accumulated on the lesion with a high affinity, where calcification was found in the radiography.

As far as the bone scintigrams with ^{18}F were concerned, the accumulation on non-calcified tumor tissues of osteolytic type was very low.

1. 緒言

^{18}F は骨への親和性が高く、シンチグラム用の製剤として着目されていたが、臨床応用の検討はいまだに充分とは言えない。 ^{18}F は崩壊形式が100%のポジトロン放出で、半減期が約2時間と短い上に、臨床応用を行うためには、現状ではサイクロトン生産核種を用いなければならないことが ^{18}F の実用化を遅らせている理由である。

放射線医学総合研究所では、約10年前のサイクロトン設置の目的の1つとして ^{18}F の生産を挙げていたが、 ^{18}F を用いた骨のポジトロンシンチグラムの臨床利用を行うには骨腫瘍の病巣描出性が従来の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 化合物より秀れていることを証明する必要がある。本研究では、骨融解性病変および骨硬化性病変の両像を呈する骨肉腫を選び、X線写真および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ —ピロリン酸塩のシンチグラムを加えて、 ^{18}F のポジトロンシンチグラム像の比

較検討を行った。

2. 研究方法

a. 使用薬剤

Na¹⁸Fは放射線医学総合研究所サイクロトロン製造放射薬剤品質管理基準にのっとり製造した。ピロリン酸塩標識キットは第1ラジオアイソトープ研究所製のピロリン酸塩標識キットを用い、^{99m}Tcで標識を行った。

b. 測定装置

^{99m}Tc-ピロリン酸塩の測定には第視野型東芝製シンチカメラ(GCA-202型)を用い、波高値140KeV、ウィンドウ幅20%を使用し、42,000ホールの高分解能コリメーターを装着した。¹⁸Fの測定にはこのガンマカメラを像検出器として、これに多結晶型進点検出器を併用した対向型ポジトロンカメラを用いた。像検出器には専用のコリメーターを装着して、無効計数率の軽減を計った。

c. 症例および撮影法

骨肉種疾患患者7例を選び両シンチグラムを撮像した。年齢は8歳から14歳まで、うち女子は6例であった。全例の病巣が膝関節周囲であった。X線写真所見により、カルシウムの沈着程度で3群に分けると、2症例は骨融解の著明なタイプに属し、1症例は骨硬化が著しいタイプで、他の4症例は混合型であった。

これらの全例にNa¹⁸F生食液約10mCiを静注した。この後2ないし4時間の間にポジトロンカメラを用いて全身の撮像を行った。その後1週間以内に^{99m}Tc-ピロリン酸塩15mCiを投与し、6時間以後にガンマカメラによる全身の撮像を行った。

3. 研究結果

症例1, 13歳男子の骨融解型症例では^{99m}Tc-ピロリン酸塩によるシンチグラムで、X線写真の陰影欠損部の周辺骨組織には高い集積を示している。これと同時に陰影欠損部においても周辺軟部組織にくらべ、やや高い集積を示している。この症例の¹⁸Fポジトロンシンチグラムでは、欠損部周辺骨組織への¹⁸Fの集積はピロリン酸塩程ではないが高くなっている。また腫瘍部を含め、軟部組織にはほとんど集積がない。

骨融解傾向の強い症例2もほぼ同様所見であった。

症例3. 混合型の症例で、11歳の女子。病巣は

右大腿骨遠位端である。病巣の中心に骨融解像があり、その周辺に骨硬化部が散在している。この症例の^{99m}Tc-ピロリン酸塩シンチグラムでは融解の著しい病巣の中心部にやや集積の低下がみられるが、周辺の骨組織や石灰化の悪い軟部組織には集積の増加がみられる。¹⁸Fを用いたポジトロンシンチグラムでは、病巣の中心部において、ピロリン酸塩程著明ではないが集積の低下がみられる。病巣周辺の骨組織では症例1同様に集積が高く、軟部組織への集積はない。

これらの所見は同じ混合型である症例4~6でも同様であった。

症例7. 14歳の女子の骨硬化型の症例である。右膝関節部のX線写真で、大腿骨遠位端を中心とした硬化像がみられる。ピロリン酸塩シンチグラムでは硬化病巣に著しく高い集積を示している。¹⁸Fのポジトロンシンチグラムでは、ピロリン酸塩のシンチグラムと同じ様に骨硬化部へ高い集積を示しているが、軟部組織における活性はピロリン酸塩とは異り、ほとんどみられなかった。

4. 討論

近年 Methylene Diphosphonate (MDP) 等の製剤が開発され、骨シンチグラム用のリン酸化合物は使用し易くなった。骨シンチグラム製剤としての^{99m}Tc標識リン酸化合物の使い易さは、ひとつには^{99m}Tcの物理的性質により、またひとつにはMDの血液からのクリアランスの速さのためであろう。

いっぽう事素の代謝は¹⁸Fが実験的に使用されるようになって以来、検討が行われており、クリアランスの速さは識られていた。人体における¹⁸Fの血中活性はMDPのそれとほぼ同様の下降曲線となり、ピロリン酸塩や他のリン酸化合物に較べるとクリアランスは速い、¹⁸Fの尿中への排出は血液からのクリアランスとは異り、ピロリン酸塩やMDP等の諸リン酸化合物に較べて、減衰の補正を行ってもはるかに少い、フッ素は尿以外に排出されず、臓器内移行の多い事がわかる。周知の様にフッ素は骨への臓器親和性が高く、静注投与1時間後のラットでは50~60%が骨へ集積し、残りのほとんどは尿中へ排泄される。これに較べリン酸化合物では尿中への排泄が多い。従って¹⁸Fの骨標識効率は高い。

¹⁸Fおよびリン酸化合物の骨集積機序の詳細は明

解とは言えないが、 ^{18}F は骨塩結晶のハイドロキシアパタイト中の OH^- イオンと置換してフルオロアパタイトを形成するものとされ、骨基質に高い効率でとりこまれる。逆にバックグラウンドとなる軟部組織での集積は血液からのクリアランスが速いため、著しく低い、このようにフッ素は目的臓器への集積効率が高いため、 ^{18}F は骨シンチグラム用の核種として有利と言えよう。

5. 結論

7名の骨肉腫患者を骨融解型、混合型および硬化型の3群にわけ、各例に ^{18}F および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩を投与し、X線像を加えて、シンチグ

ラムを比較した。

骨硬化型では両シンチグラムとも病巣に高い集積を示し、融解型の場合、 ^{18}F は骨欠損部での陰性像がピロリン酸塩に較べて明瞭であった。骨外腫瘍、軟部組織での取り込みは ^{18}F ではほとんどみられなかった。

参考文献

1. 力武知之, 館野之男
 ^{18}F による骨肉腫のポジトロンシンチグラム— $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸シンチグラムとの比較検討—日本医学放射線学会雑誌第, 39: 620~625 1979.

脳血管障害における¹⁸FDG, ¹³NH₃, ¹¹COによる ポジトロンCTイメージングの有用性

宍戸文男, 館野之男, 池平博夫,
山崎統四郎, 入江俊章 (臨床研究部)
玉手和彦, 鈴木和年, 中山 隆
(サイクロトロン管理課)
高島常夫* (千葉大学医学部)
山浦 晶 (研究生, 千葉大学)

Clinical Usefulness of Positron Computed Tomographic Imaging with ¹⁸FDG, ¹³NH₃ and ¹¹CO in Cerebrovascular Diseases

Fumio Shishido, Yukio Tateno, Hiroo Ikehira,
Tsuneo Takashima*, Akira Yamaura*, Toshiro Yamasaki,
Toshiaki Irie, Kazuhiko Tamate, Kazutoshi Suzuki,
Takashi Nakayama,

* School of Medicine, Chiba University

Positron computed tomography (PCT) was performed with 3 volunteers and 17 patients with cerebrovascular diseases. A positron computed tomograph developed in our institute and named "POSITOLOGICA-I" was used in this study. The used radiopharmaceuticals for this study were ¹⁸F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose solution (¹⁸FDG), ¹³N-ammonia solution (¹³NH₃) and ¹¹C-carbonmonoxide gas (¹¹CO) as indicators of abnormalities in local cerebral glucose use, relative perfusion and blood volume, respectively. These agents were synthesized in our institute.

Cerebral activity distributions in normal subject were the same as ¹⁸FDG and (¹³NH₃) images. There were defects of same size in the old infarcted area among ¹⁸FDG, ¹³NH₃ and X-ray CT (XCT) images. On the contrary rela-

tively early lesions within about one month after onset had various accumulation patterns. The case with early cerebral infarct showed more extensive lesion indicated by ¹⁸FDG and ¹³NH₃ images than XCT images. There were remarkable decrease of glucose utilization and perfusion within the lesion of watershed area of cerebral arteries. The area of increased perfusion and low glucose use was clearly shown within early infarctions by ¹⁸FDG and ¹³NH₃ PCT imaging. The cases with broad infarct in the distributions of middle cerebral artery had less uptake in ipsilateral thalamus of ¹⁸FDG and ¹³NH₃ than that of contralateral thalamus. ¹⁸FDG and ¹³NH₃ PCT images were useful for evaluating effects of STA-MCA anastomosis. PCT imaging using ¹³NH₃ and ¹¹CO had also usefulness in diagnosing as arterio-venous mal-

formation.

The PCT method with ^{18}F FDG, ^{13}N H_3 and ^{11}C should be useful in diagnosing as cerebrovascular disease and in defining the location and extent of altered brain in cerebral metabolic

1. 緒言

脳内の局所糖代謝を知る放射性薬剤の1つとして ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose 注射液 (^{18}F FDG) が利用可能である。 ^{18}F FDG は2-deoxy-D-glucoseと同様に、脳組織ではブドウ糖の担体によって脳組織内に取り込まれる。細胞内の ^{18}F FDG はブドウ糖と同様に hexokinase により ^{18}F FDG-6-phosphate となるが、以後は代謝を異にし、 ^{18}F FDG-6-phosphate は G-6-phosphate 脱水素酵素の基質とはならず、代謝は進行しないため、 ^{18}F FDG-6-phosphate は脳組織内に貯えられることになる。したがって ^{18}F FDG-6-phosphate の分布は脳内の糖代謝を反映していることになるとされている。

^{13}N -アンモニア ($^{13}\text{N}\text{H}_3$) は静注されると、分子の形で拡散によって、脳組織へ入っていくが、その分布を規定する要因の1つは脳血流分布である。脳組織に取り込まれた $^{13}\text{N}\text{H}_3$ はすみやかにグルタミンを介してアミノ酸プールに入っていくが、このアミノ酸プールからの排出はゆっくりしているため、 ^{13}N の放射能分布を規定する主たる要因は血流であるといえ、もちろん、 $^{13}\text{N}\text{H}_3$ の脳組織内への拡散には PH, 脳内アミノ酸の代謝状態、血中アンモニア濃度、なども影響を与えることは否定できないが、これらがほぼ同一の条件では $^{13}\text{N}\text{H}_3$ 投与後の ^{13}N の分布は血流を反映していると考えられる。

^{11}C は血中へモグロビンと結合し、一酸化炭素へモグロビンとなり、血液中にのみ存在することより、 ^{11}C の分布は血液プールの状態すなわち血液量を示すと考えられている。

今回われわれは以上の観点に立って、 ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose 注射液 (^{18}F FDG), ^{13}N -アンモニア注射液 ($^{13}\text{N}\text{H}_3$), ^{11}C -一酸化炭素ガス (^{11}C) を脳血管障害患者に投与し、PCT イメージングを行ってきた。これらの結果を XCT と比較しながら検討を加えると PCT イメージ

and circulatory conditions in vivo.

Key words: positron CT, F-18-fluorodeoxyglucose, N-13-ammonia, C-11-carbonmonoxide, cerebrovascular diseases.

ングは臨床上必要な意義をもつ診断法であることが確認されたので、ここに報告する。

2. 研究方法

a. 放射性薬剤

^{18}F FDG, ^{13}N アンモニア注射液, ^{11}C ガスの3者とも放射線医学総合研究所「サイクロトロン製造放射薬剤品質管理基準」に従って製造したものをを用いた。

b. ポジトロン CT 装置

PCT イメージングにはわれわれの研究所で開発した POSITOLOGICA-I を使用した。この装置は頭部専用の装置であり、その空間分解能は視野の中心部で6 mm (半値幅) を示し、感度はスライス厚2 cmで、19KCPS/ $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ である。

c. PCT 撮影法

放射性薬剤の投与に先立ち、POSITOLOGICA-I に組み込まれている ^{68}Ge - ^{68}Ga の線源で、吸収補正を正確に行うための透過データを収集する。透過データ収集後、 ^{18}F FDG, $^{13}\text{N}\text{H}_3$ は静注で、 ^{11}C は1回吸入法で投与する。 ^{11}C 吸入後は20~30秒間の呼吸停止を行う。 ^{18}F FDG, $^{13}\text{N}\text{H}_3$ の静注は撮影と同様の体位で行われ、安静仰臥で閉眼の状態である。静注後から撮影終了まで同様な体位を続けた。 ^{11}C の吸入は、坐位で行われたが、撮影は安静仰臥位で閉眼の状態で行った。呼吸再開後の1~2分間の呼気はダグラスバックに捕集した。 ^{18}F FDG の投与量は5~10mCi, $^{13}\text{N}\text{H}_3$ は20~30 mCi, ^{11}C は40~50mCi を目標にしている。 ^{18}F FDG では静注30~40分後から、 $^{13}\text{N}\text{H}_3$ では静注3~5分後から、 ^{11}C では吸入3~5分後からデータ収集を開始した。

スライス厚は2 cmとし、眼窩外耳道線 (OM line) に平行な断面で、1 cm間隔に5~6スライスを撮影した。一断面の総カウントは2~5 $\times 10^6$ カウント程度になるように撮影時間を設定した。PCT 撮影の当日に PCT と同一断面の XCT イメージを撮影している。使用した XCT 装置は

Pfizer/AS&E0450scanner である。

d. 対象

3名の正常ボランティア, および14例の虚血性脳血管障害(うち脳梗塞10例, 一過性脳虚血発作4例), 2例の動静脈奇形, 1例の陳旧性脳出血の20例について, PCT検査を行なった。うち¹⁸F, ¹³Nの放射活性のFDG, ¹³NH₃, ¹¹COの3種のPCTが可能だったのは6例であり, 他は¹³NH₃, ¹¹COの2種である。

3. 研究結果

a. 正常者の分布パターン

¹⁸FDG, ¹³NH₃の2種類のイメージとも左右ほぼ対称で同様なパターンを示し, XCTのイメージと比較して考えると, 灰白質に一致して高い集積を示すことが確認できた。¹⁸F, ¹³Nの放射活性の高い領域は, 大脳皮質, 線状体, 視床, 脳幹, 小脳であった。線状体の中では尾状核を区別して認識することが可能であったが, 被殻と漆蒼球とを区別するのは不可能であった。前障を分離して確認するのも困難であった。以上の灰白質の領域に対して, 白質の領域は¹⁸F, ¹³Nともに低いRI集積を示した。脳室の部位は, ¹⁸F, ¹³Nともに著しく低い分布を示した。

¹¹COによるイメージは静脈洞や, 動静脈の集まっている部位に高い放射能が認められた。上矢状静脈洞, Galen大静脈, insula付近などに一致していた。

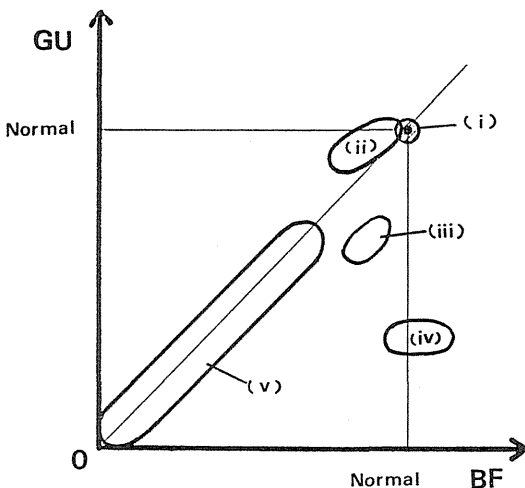


Fig. Relationships between glucose utilization and blood flow in the lesions of ischemic cerebrovascular diseases.

b. 虚血性変化を示す症例

1) 古い多発性脳梗塞

63歳男性例で, 1年前と2年前の2回の発作を起こした症例である。脳梗塞の病巣はXCTでは左側頭葉と左後頭葉に明瞭な低吸収域として表現されている。¹³NH₃のイメージもこれとほぼ同様で, XCTイメージと一致した欠損として示されている。

2) 比較的早期の脳梗塞

49歳男性例で, 突然の左同名半盲にて発症した症例である。本症例は発症10日後の¹³NH₃のイメージではXCTで低吸収域として描出されている右後頭葉内の病巣の左側の辺縁部に一致して正常よりも高い集積が認められた。病巣の中心部および, 右側は低い集積であった。

本症例の発症40日後の¹³NH₃のイメージでは, 発症10日後のイメージで高い集積を示した部位も含めXCTの病巣とほぼ一致して欠損像として描出されていた。

3) 多発性脳梗塞

40歳男性例で, 両側の中大脳動脈の閉塞による多発性脳梗塞の症例である。左半球の前頭葉後方に認められる病巣は2か月以上経過した古い梗塞巣で, 右半球に広範囲に広がる梗塞巣は比較的新しい(約1か月)病巣である。古い梗塞巣では,¹⁸FDG, ¹³NH₃のイメージとも, 周囲の正常組織との境界が明瞭なくさび型の欠損として描出されている。病巣の大きさは, XCTとほぼ同一である。

一方比較的新しい梗塞巣と考えられる右半球ではさまざまな集積様態を示している。中大脳動脈と前大脳動脈の境界領域では, 他の梗塞巣よりも著しい¹⁸FDG, ¹³NH₃の低下を示した。シルビウス裂周辺付近の病巣では, ¹⁸FDGのイメージでは集積低下を示すもの, ¹³NH₃のイメージでは正常よりもやや高い集積を示している。視床は左右ともXCTでは正常吸収値を示していたが, ¹⁸FDGおよび¹³NH₃のイメージともに集積の低下を示す所見であった。集積低下は¹⁸FDGのイメージのほうが著明である。右半球全体としてみると, XCTで異常を示す領域は¹⁸FDG, ¹³NH₃のイメージで異常を示す領域よりも限定された部分にのみ認められた。

4) 一過性脳虚血発作および脳梗塞

37歳男性例で, 一過性の失語症を繰り返し, 3回目に左大脳半球の広範囲の梗塞となった症例で

ある。失語症の他に右不全片麻痺が出現している。発作1週間後のXCTイメージでは左前頭葉から側頭葉、頭頂葉に及ぶ広い範囲に低吸収域を認め、左被殻から尾状核にかけて造影増強効果が認められている。発症10日後の脳血管撮影では左中大脳動脈の三叉部の狭窄が認められた。

PCTは発症1か月後に行われた。 ^{18}F FDG, ^{13}N のイメージとともに同様な所見で、左半球の前頭葉、頭頂葉に及ぶ広い範囲で集積の低下を示した。左側の線状体も描出されていない。この領域はXCTでも低吸収域として示されていた。一方XCTでは視床は正常吸収値を示しているが、 ^{18}F FDG, ^{13}N のイメージとも集積の低下を示していた。その集積程度は症例3と同様、 ^{18}F FDGの集積低下がより著しいという所見であった。また、本症例でもXCTのイメージは ^{18}F FDG, ^{13}N のイメージより限定された領域しか異常所見を示さなかった。

5) 一過性脳虚血発作

58歳男性例で、一過性脳虚血発作(TIA)および遷延性脳虚血発作(PRIND)を繰り返している症例である。主な症状は右上肢の不全片麻痺で、9年前、4年前、3年前、3か月前に発作を起こしている。今回も右上肢の筋力低下を訴えて来院している。右上肢の軽度の不全麻痺と筋力低下が確認されている。脳血管撮影では頭蓋内の血管には異常所見はないが、右内頸動脈の起始部に動脈硬化性のプラークが認められた。今回の発作の約2週間後にPCTが行われた。

同時に行われたXCTイメージでは、OM8のスライスで左頭頂葉の中央部の白質に小さな低吸収域を認めるのみであったが、 ^{18}F FDGのイメージでは、シルビウス裂周囲および、XCTで低吸収域を示した白質の外側の皮質に、集積の低下が認められた。 ^{13}N のイメージでは、 ^{18}F FDGのイメージよりも更に広い範囲の取り込み低下を示し、シルビウス裂周囲から前頭葉の後方にまで及んでいた。また、尾状核の ^{13}N の放射能の低下も認められた。

6) 一過性脳虚血発作

58歳男性例で、運動性失語症と右不全片麻痺で発症し、翌日には軽快したTIAの症例である。発症翌日のXCTで左前頭葉から側頭葉にかけ、低吸収域を認めている。血管造影では両側の内頸動脈の著明な狭窄を認めている。

PCTは発症2か月後に行われた。この時の

XCTでは左頭頂葉の白質の中央部に小さな低吸収域を認めるという所見のみであった。 ^{18}F FDG, ^{13}N のイメージでは集積の低下は、左頭頂葉の白質のみではなく、その外側の皮質に及んでいた。また、シルビウス裂周囲から前頭葉後方に及ぶ領域でも ^{18}F , ^{13}N の放射活性の低下が認められた。集積低下を示す領域は ^{13}N のイメージのほうが広く描出されていた。

c. 脳血管吻合術施行症例

2例について検討を行った。PCT施行後に左浅側頭動脈(STA)と中大脳動脈(MCA)の吻合術を施行し、10か月後に再度PCTを行っている症例についてみると、 ^{18}F FDG, ^{13}N ともに手術前低下を示した左シルビウス裂周囲で、集積の回復が認められている。左不全片麻痺の程度もより軽度となっている。

2例目は52歳女性で、高血圧と糖尿病の治療中に左不全片麻痺を示した症例である。2年前より左上肢のしびれ感を伴う左不全片麻痺を訴えている。XCTでは右半球の萎縮の所見が認められた。脳血管撮影では左内頸動脈の完全閉塞と、右内頸動脈の50~60%の狭窄という所見であった。最初のPCT施行40日後に右側のSTA-MCA anastomosisを行い、術後約40日後に再度PCTを行っている。2回目のPCTでは ^{18}F FDGのイメージが行えなかったため ^{13}N のイメージのみしか比較できなかったが、右頭頂葉の ^{13}N の放射活性の回復が明らかとなっている。術後左上肢の臨床症状は軽快している。

d. 動静脈奇形症例

17歳男性例で、右後頭葉の動静脈奇形の症例である。主訴は右下側の同名1/4盲で、5年前より右視野に閃輝暗点を伴う拍動性の頭痛を訴えていた。X線CTでは左後頭葉に不規則な高吸収域が認められ、造影増強効果が陽性である。脳血管撮影の所見より確定診断を行った。

^{11}C を用いたPCTイメージングでは、動静脈奇形の存在する部位に一致した著しい ^{11}C 放射活性の増大が認められた。さらに ^{13}N のイメージでは同じ部位で、 ^{13}N の放射活性の低下が認められた。

4. 討論

a. ポジトロンCT計測法

ポジトロンCT計測法の利点は生体内の代謝や

循環の情報を定量的に計測できることにありとされ、特に脳の局所の代謝や循環の情報の取得についてポジトロン CT に期待が集まっている。

今回われわれは¹⁸FDG, ¹³NH₃, ¹¹CO の 3 種類の放射性医薬品を用いてイメージングを行った。これらは現在まだ定性的なものに留まっているが、非侵襲的検査法ではこれまで確認できなかった代謝と循環の重要な情報を知ることが可能であることが明らかとなった。

これには 2 つの要因が考えられる。1 つは使用した PCT 装置の空間分解能が非常にすぐれている点である。われわれの使用した POSITOLÓGICA-I は現在臨床利用が行われている PCT 装置の中でも最も高い空間分解能と適切な感度を持つ装置である。さらに¹⁸FDG, ¹³NH₃, ¹¹CO の 3 種類の放射性薬剤によってそれぞれどう糖代謝、血流量、血液量が測定できたことも重要な点であった。

以上の要因により、われわれは大脳皮質の代謝・循環の情報だけでなく、視床、尾状核、被殻を区別することが可能で、おのおのの部位別の糖代謝、灌流の状態を検討することが可能になったのである。

b. 虚血性病巣

1) 病巣の広がりに対する XCT の検出限界

XCT の低吸収域を示す領域と灌流低下および糖代謝低下を示す領域とを比較してみると、梗塞の発生時期により、病巣描出が異なっていることが明らかとなった。

症例 1, 症例 3 の左半球の病巣のように、発症後 2 か月以上を経過した梗塞巣では X 線低吸収域、糖代謝低下域、灌流低下域ともに一致し、かつ健常部位との境界も鮮明である。糖代謝・灌流の低下の程度も著しいという所見を示している。

これは病巣の壊死部が健常部位と明瞭に区別され、器質化の段階に入っているものと考えられる。一方発作 1 か月程度以前の病巣では、糖代謝低下域および灌流低下域と X 線低吸収域の不一致が認められている。症例 3, 症例 4 が示すように糖代謝および灌流の低下は X 線 CT では正常吸収値を示した領域でも認められた。XCT は障害を受けている組織の一部しか表現していないことが確認されたものと考えられる。

2) 糖代謝低下域と灌流低下域との差異

糖代謝低下域と灌流低下域との広がりを比較す

ると、梗塞となった症例では大きな差異は認められなかったが、症例 5, 6 のごとく、一過性脳虚血発作を繰り返す症例では、灌流低下域の方がわずかに広い範囲を示すことが明らかとなった。これらの症例はいずれも内頸動脈に異常がある症例であることから次のような仮定が考えられる。内頸動脈の異常により片側の脳血流の低下が慢性的に続いているが、糖の消費は摂取率の上昇などの代償機構が働き、ほぼ正常に保たれている。過労などの原因により、血流が一時的に更に低下し、この代償機構も及ばなくなり一過性の脳虚血発作をひき起こすと考えられる。このような症例の場合、糖代謝低下域が、梗塞を起こし、非可逆的な状態となっているのか、可逆的な状態にとどまっているのか、治療の上からも興味深い問題である。

3) water-shed infarction

1 か月程度の比較的新しい病巣でも、症例 3 にみられるように著しい糖代謝、灌流の低下を示す領域も認められる。この部位は前大脳動脈と中大脳動脈の境界部位 (water-shed area) に相当すると考えられる。このことは血管の境界部位では一度障害が起こると、回復しにくく、他の部位に先がけて、病巣の固定化・器質化が起こってくると推定される。

4) Luxury perfusion syndrome

症例 2, 症例 3 に認められるように灌流のみが増加を示す部位が梗塞巣内に認められることが確認可能であった。¹³NH₃を用いた PCT では¹³N の放射能の増加は、組織の pH がアシドーシスにより低下するなどの原因も否定できないが、XCT で造影増強効果が認められていることから、少なくとも一部は灌流の増加の要因により、¹³N の放射能が増加したと推定される。Luxury perfusion syndrome の領域が視覚的にとらえ得ることが確認できたことは、¹³NH₃による PCT イメージングの有効性を示すものであろう。当然ながら、luxury perfusion を示す部位の糖代謝は低下しているが、この部位の糖代謝は他の luxury perfusion を示していない梗塞巣よりはやや糖代謝の活性が残っていると考えられる所見も確認できた。

5) 視床の代謝と循環

中大脳動脈領域の広範な梗塞を起こした症例で、患側の視床の糖代謝・灌流の低下が確認された。XCT では視床に異常所見はない。

Kuhl らはこの現象の原因として、(i)浮腫によ

り視床への循環系が圧迫されるため、(ii)皮質へ神経線維を送っている視床神経細胞のワラー変性のため、(iii)視床神経細胞への皮質からの刺激がなくなったため、の3つをあげ、このいずれか、あるいはその複合であろうとしている。われわれの所見を検討してみると、糖代謝の低下の方が著しく、灌流の低下は少ない。このことは浮腫による循環障害を考えるよりは、視床の神経細胞のワラー変性あるいは視床の神経細胞への刺激の減少による変化が考えやすいであろう。

6) 虚血病巣内での糖利用と灌流との関係

糖利用 (GU) と灌流 (BF) との関係は GU を縦軸に BF を横軸にしてグラフとして表現してみると図のごとくにまとめられる。すなわち、正常では $GU \geq BF$ ($GU = \text{Normal}$) … (ii), 中大脳動脈領域の広範な梗塞の患側視床にみられた $GU < BF < \text{Normal}$ … (iii), Luxury perfusion は $BF \geq \text{Normal} > GU$ … (iv), 梗塞として XCT で検出可能な病巣では $GU = BF < \text{Normal}$ … (v) の5つの関係が確認できたわけである。おのおの、虚血の病巣の時間経過の一断面をみているわけであるが、虚血が起こった場合 (i) から出発し、どの付近までなら (i) にもどることができるのか、あるいはどのような経過をたどって、(v) に行きついてしまうのか、まだすべての場合について推測するのは困難であるが、少なくともいくつかの点が確認されたわけであるから、今後更に検討を加えていけば、明らかになっていくものと考えられる。

c. 虚血病巣に対する外科的治療の効果判定

虚血性病巣に対する治療の効果判定にポジトロン CT イメージングを用い、外科的治療によって血流の回復のみではなく、糖代謝の回復すなわち脳の機能の回復を視覚的に確認することが可能であることを示した。定性的ではあったが、症例6が示すように、STA-MCA anastomosis により、一部の糖代謝はたしかに回復しているのが確認できる。術前の PCT では糖代謝低下域は灌流低下域よりもせまく描出されており、現時点ではこのような所見を示す内頸動脈の狭窄の症例では STA-MCA anastomosis を行うべきではないかと考えられる。

d. 脳動静脈奇形の診断

確定診は脳血管撮影によることが多く、非観血的診断法は XCT 脳スキャンがある。XCT のみで

は脳腫瘍との鑑別が困難である。しかし、PCT では ^{11}CO を用いれば血液量の著明な増大が明らかになり、 $^{13}\text{NH}_3$ を用いれば、血管の奇形の領域の灌流低下が確認できる。この所見は脳腫瘍では $^{13}\text{NH}_3$ の集積増加をみることで明瞭に鑑別できる。したがって ^{11}CO , $^{13}\text{NH}_3$ を用いた PCT で、脳動静脈奇形の診断が可能と考えられ、この点でも PCT は臨床的に重要な非侵襲的診断法であると考えられた。

5. 結論

^{18}FDG , $^{13}\text{NH}_3$, ^{11}CO を用いて、脳血管障害患者の PCT イメージングを行い、次の結論をえた。

(i) 正常者では糖代謝と灌流はほぼ同一のパターンのイメージである。

(ii) 古い脳梗塞では糖代謝低下域、灌流低下域、および X 線吸収域とがほぼ一致する。

(iii) 前大脳動脈と中大脳動脈の境界領域では糖代謝低下、灌流低下が著しい。

(iv) 灌流のみが高値を示し、糖代謝は低下する。いわゆる "luxury perfusion" がイメージとして確認できる。

(v) 中大脳動脈領域の広範囲の梗塞では患側の視床に糖代謝と灌流の低下が認められる。

(vi) 比較的新しい脳梗塞では、XCT の示す低吸収域は、糖代謝、灌流の低下を示す領域の一部しか描出していないことが確認された。

(vii) TIA の症例で、灌流低下域の方が糖代謝低下域よりも広い範囲として描出されていたこと。

(viii) STA-MCA 吻合術後に糖代謝の回復が確認可能で、効果判定に利用可能と考えられる。

(ix) 動静脈奇形の症例では ^{11}CO , $^{13}\text{NH}_3$ を用いた PCT が有用で、血液量の増加の状態、領域、および灌流の低下を示す領域の確認が可能であった。

参考文献

1. 宍戸文男 館野之男 池平博夫 高島常夫 山崎統四郎 入江俊章 玉手和彦 鈴木和年中 山 隆 山浦 晶
脳血管障害における ^{18}FDG , $^{13}\text{NH}_3$, ^{11}CO によるポジトロン CT イメージングの有用性
核医学, 19:987~998, 1982.

¹³N-アンモニア, ¹¹C-一酸化炭素を用いた ポジトロンCTによる脳腫瘍の診断

宍戸文男(秋田脳研)

舘野之男, 山崎統四郎(臨床研究部)

玉手和彦, 鈴木和年, 中山 隆(技術部)

高島常夫(研究性千葉大学)

Positron CT Imaging with ¹³N-Ammonia and ¹¹C-Carbonmonoxide in Intracranial Tumors

Fumio Shishido, Yukio Tateno**, Toshiro Yamasaki**,
Kazuhiko Tamate***, Kazutoshi Suzuki***
Takashi Nakayama***, Tsuneo Takashima*

Research Institute of Brain and Blood Vessels Abita

*School of Medicine, Chiba University

**Division of Clinical Research

***Section of Cyclotron, Division of Technical Services

Positron computed tomography (PCT) with Positologica-I was performed in cases with intracranial tumors following administration of ¹³N-ammonia solution (¹³NH₃) and ¹¹C-carbonmonoxide gas (¹¹CO). The ¹³NH₃ images of the patients with meningioma and fibrosarcoma showed high uptake of ¹³NH₃ in the tumor lesions. There was reduced uptake of ¹³NH₃

in the surrounding area of the tumor, when the surrounding tissues were suspected of edema. The ¹¹CO image revealed various manners of ¹¹CO-hemoglobin accumulation in the tumors. The PCT imaging using ¹³NH₃ and ¹¹CO provides a new non-invasive method for differential diagnosis and fundamental physiological differences of intracranial tumors.

1. 緒論

ポジトロンCT (PCT) イメージングは使用するトレーサに由来する特性と、計測する方法論から由来する特性の2つの点でこれまでのRI画像診断とは異なった特長をもつ非侵襲的画像診断法として位置付けられている。

現在脳腫瘍の診断はX線CT (XCT) と脳血管撮影によるところが大きい、PCTが利用可能

であれば腫瘍の質的診断に欠かせない診断法になりうると考えられる。そこでわれわれは脳腫瘍患者についても若干の検査を行ったので、その結果について報告する。

2. 研究方法

a. 放射性薬剤

¹³N-アンモニア注射液 (¹³NH₃) および¹¹C-一酸化炭素ガス (¹¹CO) を使用した。これらは放医

研で制定した「サイクロトロン製造放射薬剤品質管理基準」に従って製造されたものである。

b. PCTの撮影

放医研で開発したPCT装置であるポジトログラフ-Iでデータの収集を行い、Interdata8/32により画像再構成を行い、サクラマルチフォーマットカメラにてイメージをX線フィルムに記録した。

撮影はまず、ポジトログラフ-Iに組み込まれた⁶⁸Ge-⁶⁸Ga線源を用いて透過データを収集することからはじめられる。その後¹³NH₃では15~30mCiを静注によって、¹¹COは30~50mCiを1回吸入した後に20~30秒間の呼吸停止を行って、体内に投与した。撮影開始時間は¹³NH₃、¹¹COともに投与3分後とした。

断層面は眼窩外耳道線に平行とし、撮影時間は1スライスあたり3~10分で、総カウントが2~3×10⁶カウント程度になるよう撮影時間を設定している。

PCT撮影後には、Pfizer/AS&ECTスキャナー0450型により同一断面のXCT撮影を行っている。

3. 結果

a. 天幕の髄膜腫

症例は51歳女性、13年前に手術を行い、再発の疑いをもたれた患者である。手術では腫瘍の部分切除と右後頭葉切除が行われ、術後に5250radの放射線照射を行っている。1年前にXCTで小脳上面から中脳後面に直径3~4cmの石灰化した腫瘤はやや増大している。脳血管撮影によると、腫瘍の栄養血管は左天幕動脈、右内頸動脈の上方への偏位がみとめられる。

¹³NH₃のイメージではXCTで石灰化のあった部位に¹³Nの著明な摂取があり、中心部は¹³Nの放射能が低下している。腫瘍への集積は大脳皮質の正常部の数倍である。

¹¹COのイメージでは¹³NH₃の著しく高い集積があり、その集積はドーナツ状で中心部の¹¹Cの放射能は低下している。

b. 蝶形骨翼の髄膜腫

症例は61歳女性、3年前より吐瀉、けいれんのない数秒間の意識喪失発作が時々出現し、某医を受診し脳腫瘍の疑いありとして、来院した患者である。XCTでは左蝶形骨翼の外側1/3付近に3cm直径程度の辺縁が高吸収値を示す円形の腫瘤がみ

とめられる。腫瘍の後方に接する左側頭葉の一部に浮腫によると考えられる低吸収域が存在する。

¹³NH₃のイメージではXCTとほぼ一致して¹³Nの放射能の著しい亢進が認められる。境界は鮮明で、集積はほぼ均一である。左側頭葉はXCTで浮腫の存在が考えられるが、このためと考えられるが、¹³Nの放射能が低下している。腫瘍の前方である左前頭葉にはXCTでは浮腫は明らかでなかったが、¹³Nの放射能の低下している部位が認められ、浮腫がこの部位にも及んでいることが推定される。

¹¹COのイメージでは周囲よりも高い¹¹Cの放射能が認められるが、前述の症例程ではなく、わずかに血液量の増大が認められるにすぎない。

c. 線維肉腫

症例は44歳男性、1年前に右眼球突出から右前額部の腫瘍として、抗癌剤の動注を受けた症例である。動注後一部切除を行ったが、再発をおこし、来院している。XCTでは頭蓋内への浸潤が認められ、中央部が低吸収域でその周囲に軽度にCT値の上昇した領域があり、さらにその外側に浮腫と考えられる低吸収域が存在するという所見であった。浮腫によると思われる左半球の圧排も認められる。

¹³NH₃のイメージでは、中央部は¹³Nの放射能が低く、その周囲は高くなっている。さらにその外側は¹³Nの集積が低下している。左半球は圧排をうけている他に、視床、後頭葉を除き大脳皮質の¹³NH₃摂取が全体的に低下している。

¹¹COのイメージでは中央部の壊死と考えられる部位では集積は著しく減少しているが、その周囲では高い集積を示す。また、浮腫と考えられる領域では¹¹Cの放射能が亢進しているとも受けとれる所見を示している。

d. 脳腫瘍と鑑別すべき諸疾患

脳腫瘍と鑑別しなければならない疾患のうちわれわれが経験した、動静奇形、てんかん、脳梗塞の症例の特徴を検討した。

動静脈奇形の症例では病巣の¹³NH₃の集積は低下し、¹¹COを集積は著しく高いという所見であった。また¹¹COの分布は病巣全体にほぼ均一である。てんかんの発作間歇期と思われる症例では¹³NH₃の集積は低下を示し、¹¹COの変化は明らかではなかった。

脳梗塞の症例では発症の時期により異なっていく

るが、発作後1～2か月では $^{13}\text{NH}_3$ のイメージでは集積の低下を示す。 $^{13}\text{NH}_3$ の集積亢進を示すのは発症後2週～1か月程度の症例である。

4. 討論

これまでわれわれの経験した脳腫瘍の症例は髄膜腫2例、線維肉腫1例と少ないが、いずれの場合も、 $^{13}\text{NH}_3$ の腫瘍への取り込みが著しく高いこと、 ^{11}CO の取り込みの増加は腫瘍の状態により変化すること、等が確認できる。また脳腫瘍と鑑別すべき動静脈奇形、てんかん、脳梗塞等とは $^{13}\text{NH}_3$ 、 ^{11}CO の分布パターンが異なっていることから、PCTにより非観血的な鑑別も可能になることが推定される。

さらにこれらの鑑別診断のみならず、腫瘍の質的な診断情報を知るという点でも有効ではないかと考えられる。 $^{13}\text{NH}_3$ の分布が脳腫瘍組織でどのようなしくみで集積していくのかは推測の域を出ないが、腫瘍の増殖により脳血液関門が破壊され、その部位は腫瘍血管でおきかわると考えられるので、心筋などと同様に NH_4^+ の形でも細胞内に拡散していくことも考えられ、腫瘍の新生血管が多ければ集積も高くなることが予想される。また、

腫瘍内の活発なアミノ酸代謝を反映して、アンモニアの要求性が高まっていることも考えておく必要がある。

^{11}CO のイメージは血液量の分布を示すものであるから腫瘍が血液に富むものか否か、血管系の発達した腫瘍か否かという腫瘍の血管系に関する情報が得られる検査として意義が認められる。

5. 結論

少ない症例ではあるが、 $^{13}\text{NH}_3$ 、 ^{11}CO を用いたPCTイメージングの脳腫瘍診断における意義について検討を加えた。本法は脳腫瘍の鑑別診断、および質的診断に利用できる可能性をもっており、今後さらに研究を進めていく価値のある問題であると考えられる。

参考文献

1. 宍戸文男, 館野之男, 山崎統四郎, 玉手和彦, 鈴木和年, 中山 隆, 高島常夫
 ^{13}N アンモニア, ^{11}C 一酸化炭素を用いたポジトロンCTによる脳腫瘍の診断
核医学, 19, 1035～1037, 1982.

てんかん患者のポジトロンCT

六戸 文男 (秋田脳研)
 館野 之男 (臨床研究部)
 田町 誓一, 高島常夫 (千葉大・医)

Positron CT of Epilepsy

Fumio Shishido, Yukio Tateno*,
 Seiichi Tamachi**, Tsuneo Takashima**
 Research Institute of Brain and Blood Vessels Akita
 *Division of Clinical Research,
 **School of Medicine, Chiba University

Positron CT was performed in two epileptic patients. Positron emitting isotopes of ^{11}C , ^{13}N and ^{18}F were made at National Institute of Radiological Sciences using cyclotrone. Device of Positron CT is "POSITOLOGICA" which has a ring of unequally spaced 64 bithmus germanate detectors arranged in a circle, and the ring rotates continuously.

^{11}CO binds with hemoglobin in red cell tightly and circulates in vessels of brain, so ^{11}CO image shows local cerebral blood volume. $^{13}\text{NH}_3$ was injected intravenously, and diffused easily to the brain tissue and then was incorporated into a glutamate-glutamine pool of large size and slow turnover rate. Amount of $^{13}\text{NH}_3$ uptake to brain depends on local capillary perfusion. ^{18}FDG was analogous substance of glucose, and incorporated into the brain competitively with same carrier of glucose. It is phosphorylated to ^{18}FDG -phosphate by hexokinase but it is not metabolized furthermore. And only a little ^{18}FDG -6-phosphate is dephosphorylated. Amount of ^{18}F accumulated in the brain tissue depends on local glucose utilization.

Case 1. This is a 49 year-old man who had five years' history of convulsive seizures. CT scan reveals progressive right hemispheric atrophy, and high density area in right frontal lobe but was not enhanced with contrastmedia. Positron CT of $^{13}\text{NH}_3$ shows decreased accumulation of ^{13}N in right frontal lobe and the area surrounding the sylvian fissure.

Case 2. Thirty-three years old man was found unconscious 3 years ago and convulsive seizure was noted 3 months before the Positron CT. Positron CT of $^{13}\text{NH}_3$ and ^{18}FDG reveals decreased uptake in left temporo-occipital region. Area of decreased of ^{18}FDG is smaller than that of $^{13}\text{NH}_3$. It seems that the area of decreased glucose metabolism is smaller than the area of decreased perfusion. This finding of decreased uptake of $^{13}\text{NH}_3$ and ^{18}FDG in interictal state is same as report of Kuhl et al. But there are reports that cerebral blood flow is increased while interictal state measured by ^{133}Xe method. And it is mentioned that epileptogenic focus is fluctuating state functionally and metabolically.

Positron CT of epileptic patient is valuable

in diagnosis and therapy, especially surgical

procedure was intended.

1. 緒言

近年、診断機器の著しい発達により、一つの疾患をさまざまな方面からとらえることができるようになった。その一つとしてX線CTスキャンがあり形態学的異常を容易にかつ侵襲なく診断することが可能となった。しかし、てんかんのような機能的異常に関してはX線CTは十分とはいえず、なお脳波検査が最も重要であると思われる。一方中枢神経系の電気生理学的機能の発現には必ずエネルギーを要し、中枢神経においては主にブドウ糖の好氣的代謝からATP生産を行い、これによりエネルギーは供給されるが、脳内でのブドウ糖の貯蔵は少なく、常に血流よりブドウ糖と酸素の供給が必要である。生化学的エネルギー代謝が亢進すれば、これに伴う局所の血流も増加する。したがって、てんかん患者について局所脳ぶどう糖代謝、局所血流量を検査することは大切である。

2. 研究方法

a. 局所脳血液量の測定

^{14}CO は赤血球のヘモグロビンと結合し、非拡散性であるので局所血流量をあらわす。投与量は一回の吸気に混じり吸入させ、20~30秒間呼吸を停止させる。

b. 局所脳血流の測定

$^{13}\text{NH}_3$ は拡散性物質で静注されると血流量にしたがって脳組織に分布する、脳組織内に取り込まれたアンモニアは速やかに代謝されてグルタミンとなる。このグルタミンの脳組織からの排出は遅いので、perfusionの状態を反映していると言える。

c. 局所脳ぶどう糖消費の測定

^{18}FDG は局所ぶどう糖消費量をあらわすとされている。sokoloffらの2-deoxy-D- ^{14}C glucoseを用いる定量的オートラジオグラフと同様の原理であり、glucoseと同carrierによって競合的に血液脳関門を通過し、細胞内でブドウ糖と同じhexokinaseによりリン酸化を受け ^{18}FDG -6-リン酸となる。しかしglucoseのようにこれ以上の代謝を受けることなく ^{18}FDG -6-リン酸

で止まり、脱リン酸を受けることもごく少量であるので、 ^{18}F の局所への集積量はglucoseのその局所での消費量と平衡関係にある。

d. 放射性薬剤の調整

以上に用いた3種の放射性薬剤は、すべて、放射線医学総合研究所「サコロロン放射薬剤品質管理基準」に従って調製したものである。

e. ポジトロンCT装置および撮影方法

測定に用いたポジトロンCT装置は我々の研究所で製作した装置、ポジトロジカIである。断層はorbito-meatal lineに平行で、スライスの厚さは2cmとし、オーバーラップさせながら1cm間隔で行った。この後にPfizer/AS&ECTスキャナー045型で同一断面のX線CTを行なった。

3. 研究結果

症例1. 49才、男性。

主訴:痙攣発作。

既往症:特になし。

家族歴:長男に痙攣発作の既往がある。

現病歴:昭和50年10月就眠中に強直性痙攣があった。同53年7月6日悪心訴え、この後強直性痙攣が頻発し痙攣重積状態となる。近医にてdiazepam投与により痙攣は消失したが、左片麻痺が残っていた。右頸動脈圧では特に異常所見は認めず、翌7月7日当院転院。

入院時所見:意識昏迷状態で刺激にて覚醒し左片麻痺を認める。

血液化学検査:GOT720単位/ml, GPT311単位/ml, LDH634単位/ml, アルカリフォスファターゼ66単位/dl, 血中アンモニア $54\mu\text{g}/\text{ml}$ と上昇, 白血球 $24,000/\text{mm}^3$ と増加。

レントゲン学的検査:CTスキャンでは右前頭葉内に高吸収部を認め、造影剤静注後も特に増強されず、正中偏位もなかった。胸部単純写では左横隔膜挙上、気管の右への偏位を認めた。

入院後経過:肝胆道検査、気管支ファイバースコープ、全身ガリウムスキャン、脳スキャンを行なったが悪性腫瘍などの所見は認められなかった。寄生虫皮内反応でも肺吸虫、犬回虫、顎口虫、フィラリア、トキソプラズマすべて陰性であり、脳内高吸収部の原因は不明である。昭和53年7月13日

の脳波では右前頭部優位にデルタ波を認める。また8月14日の脳波は右側の徐波の他に左半球では速波多く、鋭波も認められた。

8月30日頸動脈左半身麻痺をのこして退院し、外来通院にて抗痙攣剤の投与を行っていた。昭和54年2月、8月の脳波でも右前頭部優位の徐波と左頭頂部を主に鋭波が見られた(Fig. 1,2)。昭和55年6月4日混迷状態となり、この後左へ向く偏向痙攣補佐が出現し痙攣重積状態となり再入院した。痙攣後左片麻痺あり、X線CTでは右半球のい縮を認めた。が、高吸収域は川原なかった。6月5日の脳波は右半球の徐波と単発性の棘波を認めた。

ポジトロンCTによる撮影：昭和55年6月17日、 $^{13}\text{NH}_3$ 39mCi、 ^{11}C による断層像は特に以上所見なく、脳局所血液量は正常範囲と思われる。しかし $^{13}\text{NH}_3$ による像は右前頭葉、側頭葉、頭頂葉の皮質で集積低下を認め、特に前頭葉内側面、シルビウス溝に沿った部分は著名である。大脳基底核、視床は右半球の萎縮による偏位は認めるが 13

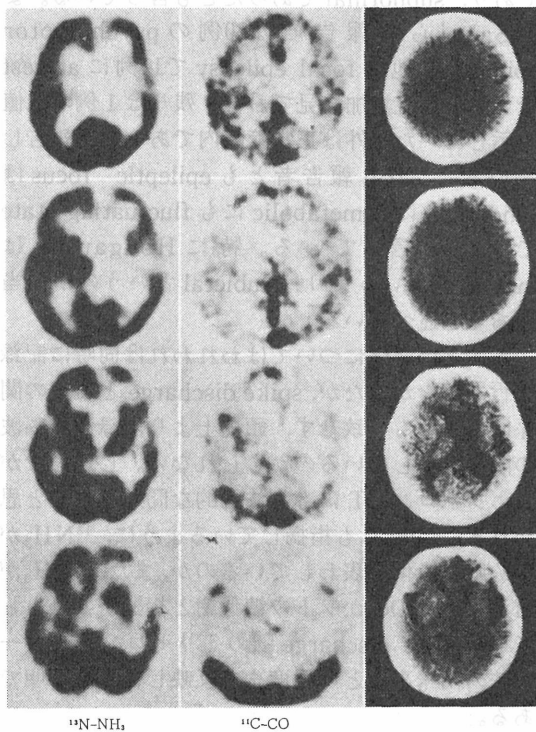


Fig.1 Positron CT and X-ray CT of case 1 (49y. male). Decreased uptake of $^{13}\text{NH}_3$ in right F-T-P area, especially medial surface of frontal lobe and the area along sylvian fissure. X-ray CT reveals marked atrophy of right hemisphere and high density area in right frontal lobe.

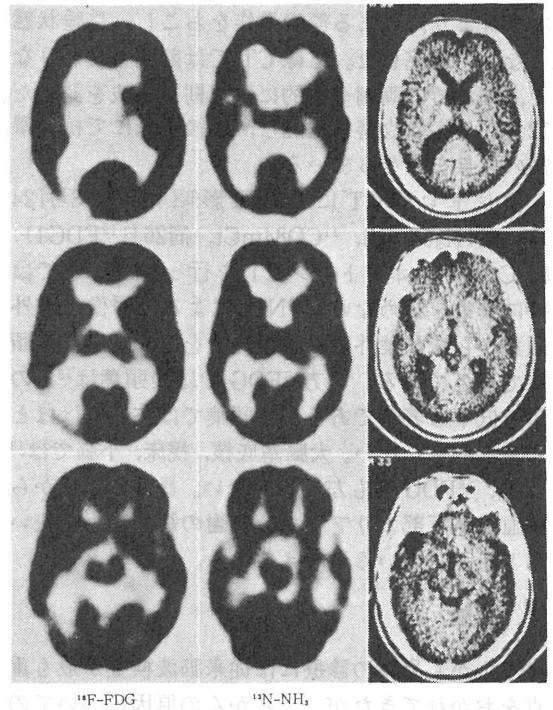


Fig.2 Positron CT and X-ray CT of case 2 (33y. male). Decreased uptake of $^{13}\text{NH}_3$ in left T-O region is wider than that of ^{18}F FDG.

NH_3 の集積はほぼ左右同程度であり、後頭葉、小脳も左右差は認められない。集積低下部の血流減少を示唆している。しかし同部分はX線CTで著名な萎縮を示しているので、単位重量あたりの脳血流量は不明である。

症例2. 33才、男性。

主訴:意識障害。

既往症・家族歴:特記すべきことなし。

現病歴:昭和53年12月に昏迷状態で発見され近医入院し、約2日で意識回復した。同54年1月5日起床時昏迷状態で頭痛を訴え、同日入院した。入院時所見:失見当識、失、失読、左同名性半盲を認めるが、運動麻痺、失語症はなかった。

検査所見:髄液検査時に異常なく、血液化学検査も正常範囲内であった。

左頸動脈写では特に異常を認めない。脳波では左頭頂部、後頭部に4~5 Hzの徐波を認めた。

入院後経過:神経学適症状は次第に改善し、頸動脈記銘力障害をのこして昭和54年1月11日退院。同年3月の脳波で左側のアルファ波出現低下と徐波を認める。翌55年1月X線CT施行。左側の脳室および脳溝の拡大がみられた。同年12月26日、

右半身よりはじまる痙攣発作をおこし、昏睡状態となり再入院した。X線CTでは前回と変わりなく、脳波では両側全体的に不規則な徐波を認めた。12月30日症状改善し退院し、以後外来にて抗痙攣剤の投与を行なっている。

ポジトロンCTによる撮影:昭和56年3月24日、 $^{13}\text{NH}_3$ 32mCi, ^{11}CO 84mCt, 同26日 ^{18}FDG 11.8mCt使用しポジトロンCTを行った。 ^{11}CO では特に異常を認めない。 $^{13}\text{NH}_3$ による断層像は左外頭葉から後頭葉外側に集積低下を認め、特に後頭葉で著名である。一方 ^{18}FDG では後頭葉は ^{18}F の集積低下は著名であるが外頭葉では左右差はほとんど認められない。大脳基底核、視床、小脳では $^{13}\text{NH}_3$, ^{18}FDG とも左右差はない。異常の所見から脳血流低下部よりブドウ糖代謝の範囲がより狭いことを示していると考えられる。

4. 結論

てんかん患者の診療には従来脳波検査が最も重点をおかれてきたが、てんかんの原因についての情報は十分とは言えない。手術的治療を考える際には、焦点の決定は深部電極を使わない限り困難であり、てんかん波の伝播の問題もあり primary focusの決定は容易ではない。X線CTスキャンは脳の形態学的異常を有するてんかんには有力な武器となっているが、CT上の異常も主に atrophyの所見であり、必ずしも focusのみを表わさず、diffuseな atrophyも多く見られ、異常所見も認められない例もかなりの率で出現している。

一方、脳血流の増減、脳ブドウ糖消費率の増減は脳の神経細胞の代謝をとらえているので、この疾患の他の一面を見ることができる。

Kuhlらはポジトロン放出核種を用い、 $^{13}\text{NH}_3$, ^{18}FDG により各々 relative perfusion, rocal cerebral glucose utilization とし三次元的に測定を行ない、partial epilepsyの患者に応用し、同時に脳波を記録して、脳波上一側性または局所性異常を有する患者の80%に、脳波異常部で局所ブドウ糖消費が14~58%減少しており、relative perfusionも低下していると述べている。この部位はX線CT上多くは異常を認めなかったとしている。また、6人の anterior temporal lobectomyを行なった患者中5人に、明らかな hypometabolic zoneとして部位を認め、手術的除去部の pathological lesionを確認し、この

pathological lesionの部位は hypometabolic zoneより狭い範囲であったと報告している。 $^{13}\text{NH}_3$ に関しては ^{13}N の集積の減少の程度は ^{18}F のそれより著/明ではないが部位は一致することを観察している。一方、2例に計3回の ictal studyを行ないブドウ糖代謝は82~130%の増加を観察し、この部は spike focus一致し、interictalでは hypometabolicであったと述べている。

今回のわれわれの症例は2例のみであり、しかも1例は ^{18}FDG を行ない得なかったがともに同位元素の集積低下を示し、Kuhlらの所見と一致する。しかし interictalでも ^{133}Xe を用いた局所脳血流量の測定で血流の増加をみたという Hougardら、Sakaiらの報告もある。しかし Hougardらの10例中5例は脳腫瘍の症例であり、interictalとはいえ光刺激を与え、痙攣は起こさないまでも、これにより著明に局所脳血流量が上昇していると述べているもので、光刺激を行っていない at restでは血流量が40~45ml/min/100gであり、subnormalであったとも言っている。またSakaiらの報告では20例の psychomotor epilepsy と他の focal epilepsyで11例に at restで著名な血流増加を見ており、残りは1例の低値を示していた以外は正常範囲内であったと報告している。これら報告者とも epileptic focusは functionalにも metabolicにも fluctuating stateであると言っている。特に Hougardらは interictalというよりは subictal というのが適当であると述べている。

脳波との関係についてはわれわれは同時に記録を行なわなかったが、spike discharge と血流の関係は必ずしも一致せず、頭皮上より記録する脳波の限界を示しているのかもしれない。しかしながらポジトロンCTにも方法論的な問題もあると思われる、Kuhlらも指摘しているように、 $^{13}\text{NH}_3$ が病的脳では何を表わしているのか、また、 $^{13}\text{NH}_3$ が血流と、 ^{18}FDG がブドウ糖代謝と相関があるとしても、spike discharge 脳のミリ秒のオーダーの出来事をどの程度まで反映し得るか不明である。

5. 結論

$^{13}\text{NH}_3$ と ^{18}FDG を用い、てんかん患者に脳のポジトロン・イメージングを行った。病巣部は interictalでポジトロン放射薬剤の低集中部とし

て表され、局所脳灌流、局所脳ブドウ糖代謝の低下を示していると思われる。 ^{18}F FDG は ^{13}N H₃に比べより以上限局した部位を示した。これら情報はてんかん患者の診断、治療効果、また、外的治療を意図した場合、重要な情報を提供すると考えられる。

参考文献

1. 宍戸文男, 館野之男, 田町誓一, 高島常夫
てんかん患者のポジトロン CT
Brain and Nerve,
34, 1161~1165, 1982.2.

7. ^{18}F FDG ポジトロン CT 像による 局所脳ブドウ糖消費率計測の新しい方法

遠藤 真広, 宍戸 文男, 福田 信男
松本 徹, 飯沼 武, 館野 之男
山崎統四郎, (臨床研究部)
高島 常夫, (千葉県がんセンター)
田町 誓一 (千葉大学医学部)

A New Method for Analyzing the Local Cerebral Metabolic Rate of Glucose Using an ^{18}F FDG Positron CT-Image

Masahiro Endo, Fumio Shishido*, Nobuo Fukuda,
Toru Matsumoto, Takeshi A. Iinuma, Yukio Tateno,
Toshiro Yamasaki, Tsuneo Takashima**, and
Seichi Tamachi***

Division of Clinical Research,

* Research Institute of Brain and Blood Vessels, Akita

** Chiba Cancer Center

*** Chiba Univ.

Recently, Phelps et al. have developed a method for analyzing the local cerebral metabolic rate of glucose (LCMRGlc) using an ^{18}F FDG positron CT-image. They calculated LCMRGlc from the equilibrium distribution of ^{18}F FDG, and their method has become a standard technique. But it has two problems, one of which is the necessity for $\text{Cp}^*(t)$, that is ^{18}F FDG concentration in arterial plasma as a function of time. The other problem is the use of normal values of rate constant $k_1^* - k_4^*$, which results in significant errors in low metabolic states, such as

ischemia. In this report, we proposed a new method by which LCMRGlc is analyzed from time variations of ^{18}F FDG distribution after injection. With our method, normal rate constants are not necessary and $\text{Cp}^*(t)$ is needed at only one point in time. We analyzed some cases with Phelps's method and our method. The results are as follows. 1) There was a good agreement between both LCMRGlc's. 2) In our method, the calculated results were fairly stable against variations of measuring parameters.

1. はじめに

従来, ^{18}F -2 deoxy-2-fluoro-D-glucose (^{18}FDG)の頭部ポジトロン CT 像から, 脳局所ブドウ糖消費率 (LCMRGlc) を求めるには, Phelps ら¹⁾によって始められた平衡状態での ^{18}FDG の分布を用いる方法が行なわれてきた。しかし, この方法には下記の2つの欠点がある。すなわち, 1) 投与時から平衡状態に達するまでの間, 動脈血漿中の放射線濃度の時間変化 $C_p^*(t)$ を詳しく測定する必要がある。2) 計算に用いる速度測定 $k_1^* \sim k_4^*$ が測定部位の値ではなく正常人の平均値であり, このため梗塞部位など病変部の計算値は実際の値と著しく異なる。

われわれはこれらの欠点を克服するため, ^{18}FDG 静注後の頭部 ^{18}FDG 像の時間変化から, LCMRGlc および速度定数 k_3^* を求める簡便な方法を考案した。この方法では, $C_p^*(t)$ の測定は任意の1点のみでよく, また事前に決められた速度定数を用いる必要がない。この方法の結果を従来の方法と比較したところ良い一致をみたので報告する²⁾。

2. 方法

a 理論と計算法

Phelps ら¹⁾によると ^{18}FDG 投与後の脳組織中の放射線濃度の時間変化 $C_i^*(t)$ は, 速度大数 $k_1^* \sim k_4^*$ および動脈血漿中の放射能濃度の時間的変化 $C_p^*(t)$ によりあらわされる。ところが, k_4^* は $k_1^* \sim k_3^*$ に比較して1桁以上小さい値であるため, 投与後1 hr 程度までの $C_i^*(t)$ の値にはあまり大きな影響を与えない。そこで, $k_4^* = 0$ とおくと, $C_i^*(t)$ は Phelps らの式 (文献1) の式 (12) により

$$C_i^*(t) = \frac{k_1^*}{k_2^* + k_3^*} \{ k_3^* + k_2^* e^{-(k_2 + k_3^*)t} \} \quad (1)$$

と近似されるここで, \otimes は重畳積分を示す。

$C_p^*(t)$ はいくつかの指数関数の和で近似されるが, 投与後1 hr 程度は, $t = 0$ 近傍でのパルス的な部分を除いて単一の指数関数でかなり精度良くあらわすことができる。

そこで

$$C_p^*(t) = fe^{-ct} \quad (2)$$

とおき, 式(1)に代入すると

$$C_i^* = a + be^{-ct} + ce^{-(k_2^* + k_3^*)t} \quad (3)$$

ここで, $c = 0.02 \sim 0.03 \text{min}^{-1}$ 程度, $k_2^* + k_3^* = 0.192 \text{min}$ (正常人灰白質) であり, b, d は同じ程度の大きさであるので, 投与後少し時間が経過すると第3項は無視できる。したがって

$$C_i^*(t) = a + be^{-ct} \quad (4)$$

$$\text{ここで } a = \frac{k_1^* k_3^*}{k_2^* + k_3^*} \frac{f}{c} \quad (5)$$

$$b = \frac{k_1^* f}{k_2^* + k_3^* - c} \left(1 - \frac{k_3^*}{c} \right) \approx \frac{k_1^* f}{k_2^* + k_3^*} \left(1 - \frac{k_3^*}{c} \right) \quad (6)$$

式(5)と式(6)より

$$k_3^* = \frac{ac}{a+b} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} \text{LCMRGlc} &= \frac{C_p}{LC} \frac{k_1^* k_3^*}{k_2^* + k_3^*} \\ &= \frac{C_p}{LC} \frac{ac}{f} \quad (8) \end{aligned}$$

ここで, C_p は動脈血漿中のブドウ糖濃度, $LC (= 0.418)$ は集中定数¹⁾, f は式(2)より, 測定中の適当な時刻 t_0 での $C_p^*(t_0)$ を用いて

$$f = C_p^*(t_0) e^{ct_0} \quad (9)$$

ポジトロン CT の測定値は放射能濃度 $C_i^*(t)$ の撮影時間での積分値である。そこで, $t = t_0$ より等しい時間 T で撮像されたひきつづく3枚の画像の同一部位の値を S_1, S_2, S_3 とすると, a, b, c は次式(10)~(12)のように計算される。すなわち

$$c = \frac{1}{T} \ln \frac{D_1}{D_2} \quad (10)$$

$$b = \frac{1}{\tau} \frac{D_1}{1 - c - cT} \quad (11)$$

$$a = \frac{1}{T} (S_1 - b\tau) \quad (12)$$

ただし, $D_1 = S_1 - S_2, D_2 = S_2 - S_3$ また

$$\tau = \frac{e^{-cT_0}}{c} (1 - e^{-cT}) \quad (13)$$

以上をまとめると次のようになる。すなわち, i) ^{18}FDG 投与後, 少し時間が経過してから1 hr の間に同一部位の3枚のポジトロン CT 像を等しい撮影時間で求め, 式(10)~(13)により a, b, c を計算する。ii) この値と撮影中の任意の時刻の動脈採決より求めた $C_p^*(t_0)$, C_p により, 式(7)~(9)を用いて k_3^* と LCMRGlc の分布を求める。

b. 測定方法

被験者に¹⁸FDGを5~10mCi程度静注し、頭部用ポジトロンCT装置 Pogitologica-I で、静注直後より平衡に達するまでの同一部位でのポジトロンCT (マトリックサイズ128×128) を撮像した。一枚の画像の撮像時間(T)は被験者ごとに異なり5~10minであった。また、同時に動脈血を経時的に採取しウェルカウンターで放射能濃度Cp*(t)を測定した。Pogitologica-Iの計測値とウェルカウンターの計測値は相互に較正されている。

¹⁸FDG投与後の適当な引き続く3枚のポジトロンCT画像より、前述の計算法でk₃*とLCMRGlcを計算した。式(10)の計算以外はすべて各画素ごとに行なったが、式(10)の計算は誤差を最小にするため脳内の平均値につき行った。一方、平衡¹⁸FDG分布よりPhelpsら¹⁾の方法でLCMRGlcを計算した。k₁*~k₄*として文献¹⁾の値を用いた。この場合、灰白質と白質はFDG分布に適当な小さい値を設定することで分離した。

3. 結果

a. 計算結果の安定性

Figure 1はCp*(t)の測定例を示している。図の実線は、Cp*(t)をプロットしたものである。また、図の破線は測定時刻をt₀(n=1, 2, 3... ..)としたとき

$$\hat{c} = \frac{1}{t_{n+1} - t_n} \ln \left\{ \frac{Cp^*}{Cp^* t_{n+1}} \right\} \dots\dots\dots(14)$$

を求め、プロットしたものである。Cp*(t)が式(2)のように単一指数関数であらわされるならば、 \hat{c} は一定で $\hat{c}=c$ となるはずである。Figure 1では15min ≤ t ≤ 60minで \hat{c} はほぼ一定で $\hat{c} \sim 0.020$ minとなった。

次にFig. 1と同じ被験者について、2で述べた方法で求めたa, b, cが計測開始時間によりどのように変化するかを調べた。この場合、¹⁸FDG投与直後より5minごとに7枚の画像を撮影し、その引き続く3枚を組合せて、計測開始時間(T₀)の異なる5つのデータセットを得た。

Figure 2はこのようにして求めたa, b, cの変化である。T₀ ≥ 10minに対してa, b, cともほぼ一定となった。またT₀ ≥ 10minのCpの値の平均値はc=0.022min⁻¹であり、Fig. 1の \hat{c} の値と良く一致している。

b. Phelpsらの方法との比較

Figure 3は同じ部位のデータをPhelpsらの方法と本方法でそれぞれ解析し比較したものである。Figure 3(a)は、Phelpsらの方法によるLCMRGlcの分布図、Fig. 3(b)は本方法によるLCMRGlcの分布図、Fig. 3(c)は本方法によるk₃*の分布図である。Figure 3(a)とFig. 3(b)は良く一致している。Figure 4はFig. 3(a)とFig. 3(b)の同じROIを設定し、LCMRGlcの絶対値を求め比較したものである。相関係数0.99、直線の傾き0.97であり、両者は非常に良く一致している。

4. 結論

頭部¹⁸FDG分布の時間変化により、LCMRGlc

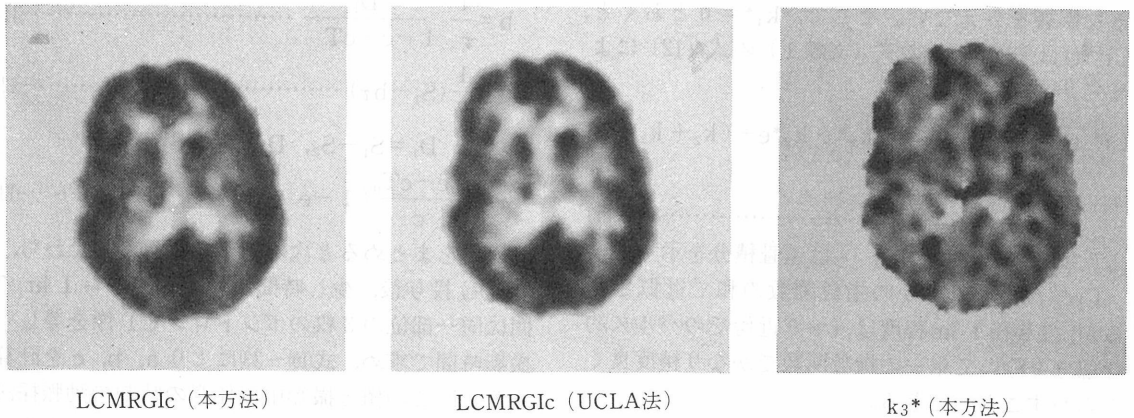


Fig. 1~3 UCLA法との比較

と k_3^* を求める新しい方法を考案した。計算結果は、測定パラメーターの変化に対して比較的、安定であり、また従来の方法の結果とも良く一致した。今後はこの方法の臨床的有効性を検討する予定である。

参考文献

1) Phelps M.E. Huang S.C. Hoffman E.J.
Tomographic Measurement of local cer-

ebural glucose metabolic rate in humans with (F-18)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. Ann. Neurol. 6, 371-388, 1979.

2) 遠藤真広, 矢戸文男, 福田信男, 松本 徹, 飯沼 武, 館野之男, 山崎統四郎, 高島常夫, 田町誓一: ^{18}F FDG ポジトロン CT 像による局所能ブドウ糖消費率計測の新しい方法. 核医学, 20, 699~702, 1983.

心ポジトロン CT における Fast Dinamic Study の有用性

福田 信男, 山崎統四郎
館野之男(臨床研究部)
吉田 勝哉, 氷見寿治
(研究生・千葉大学)

Usefulness of Fast Dynamic Study in Cardiac Positron CT

Nobuo Fukuda, Toshiro Yamasaki, Yukio Tateno,
Katsuya Yoshida*, Toshiharu Himi*

Division of Clinical Research

* Chiba Univ.

The purpose of this study is to evaluate the possibility of utilizing the Positron CT (PCT) approach to the investigation of dynamic physiologic processes of the heart. Serial 6-second PCT scans for 2 minutes (fast dynamic study) were performed in 4 normal cases after bolus venous injection of $^{13}\text{NH}_3$.

On the first image (0-6 sec), ^{13}N activity was primarily in the right atrium and ventricle. On the third image (12-18 sec), it was primarily in the left atrium and ventricle. After clearance

from blood, the left ventricular myocardium was well visualized. Myocardial time-activity curves were derived from these serial PCT images after correction for cross-contamination from blood to myocardium. Blood pool time-activity curves were determined by assigning a region of interest over the left atrium that had no effect of spillover of radioactivity from myocardium.

Our preliminary work indicated the potential usefulness of fast dynamic PCT for the observation of physiologic processes of the heart.

1. 緒言

ポジトロン CT により心筋の局所血流, 代謝を評価することが期待されている。我々はそのため局所血流量をみるトレーサーである ^{13}N -アンモニア ($^{13}\text{NH}_3$) を使用しポジトロン CT で dynamic study を行ってトレーサーの組織内動態を知ること努めている。 $^{13}\text{NH}_3$ のように心筋への取り込

み率が高く, かつ静注後 1 分以内に心筋に取り込まれてしまうトレーサーでは, その取り込み過程をとらえるために, dynamic study における 1 回のデータ収集時間を秒単位まで短くすることが必要である。

そこで今回我々は, 6 秒ずつ連続 20 回データ収集すなわち fast dynamic study を行って臨床例で $^{13}\text{NH}_3$ の心筋への取り込みをとらえた。さらに

心腔、心筋で定量的な時間放射能曲線を得るための試みを検討した。なお、6秒という短い時間間隔でのポジトロンCTの連続撮影は世界でも最初の試みである。

2. 研究

a. ポジトロンCT装置

使用したポジトロンCT装置（ポジトロジカーII）は、直径85cmの円周上に160個のBGO検出器を配列した検出器リング3層から成り、18mm間隔で5スライスの撮影を同時に行うことができる。空間分離能は半値幅として、視野中心および周辺部でそれぞれ9.2mm、12mmである。感度はリング内およびリング間スライスで28.38KCPS/ μ Ci/mlである。

b. 放射性薬剤

$^{13}\text{NH}_3$ 水溶液は、放医研サイクロトン製造放射薬剤品質管理基準に従って調整したものを用いた。

健常4例を対象とした。平均年齢は51歳である。被検者は検査台上に仰臥とし、 $^{13}\text{NH}_3$ 6.0~9.4 mCiを上腕正中静脈から約2秒以内で静注し、さらに生理食塩水約10mlでフラッシュして急速注入とした。静注と同時に6秒ずつ連続20回のデータ収集を行い、その後さらに同一部位で30秒のデータ収集を追加した。なお収集カウント数は左室中央部の1断面につき、最初の6秒で4.3~8.3万カウント、次の6秒で13.1~16.1万カウント、114~120秒で5.8~8.4万カウントであった。このようにして収集したデータは、検出器の感度不均一補正、患者測定部の γ 線減弱補正、偶発同時計数の差し引きなどの前処理を行ったのち、重畳積分法を用いて画像再構成した。

d. 時間放射能曲線

左心腔については、左室上部レベルの断面で左室心筋からの放射能濃度の混じり合いのない左房腔に関心領域（ROI）を設定した。

左室心筋については、左室中央部レベルの断面で、右心腔放射能濃度に影響される中隔を除いた左室前壁および中心部に、合計4個のROIをとり、これを平均して左室心筋の放射能濃度とした。さらに左室腔放射能濃度の左室心筋への混じり合い（Fractional spillover from blood to myocardium:FBM）を推定し、これから左室心筋の真の放射能濃度の算出を試みた。まず静注後130~160

秒に収集したデータで、最大カウントの50%を閾値として左室心筋の辺縁を決める。これをトレーサーが左室腔に存在する12-18秒の画像に重ね、その内膜面に一致する左室腔辺縁の閾値を求める。次いで右房、右室腔にトレーサーがほぼ限局する0~6秒の画像に、これと同一の閾値で右房、右室腔の辺縁を求め、その周囲に左室心筋と同じ大きさの心筋を仮想する。そして右室腔、仮想心筋の中心部にROIを設定し、右室腔放射能濃度（CB）、仮想心筋放射能濃度（CM）を求め、これよりFBMは CM/CB として算出する。そして経時的に得られる房内放射能濃度（X）、左室心筋放射能濃度（Y）から、真の左室心筋放射能濃度（Z）は、 $Z=Y-\text{FBM}\times X$ として得た。

なお時間放射能曲線の作成にあたっては減衰の補正を行い、放射能濃度は1絵素あたりのカウントを arbitrary units として表示した。

3. 研究結果

a. 連続横断面像

全例で良質な画像が得られ、 $^{13}\text{NH}_3$ が静注後右心系、肺、左心系を経て心筋に取り込まれる状態を、連続横断面像としてとらえることができた。左室中央部レベルの断面では（Fig. 1）、0~6秒で右房、右室腔にトレーサーがあり、肺を経て12-18秒で主として左室腔にトレーサーが集積する。さらに30秒あたりまでは、心腔、心筋、肺の濃度がほぼ一定となって各臓器のコントラストがつかなくなる。その後徐々に肺、心腔からトレーサーが洗い出されて、60秒あたりから左室心筋が浮かびあがってくる。

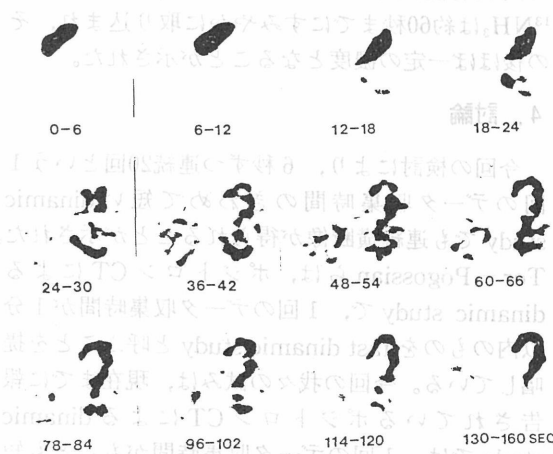


Fig. 1. 左室中央部レベル断面像

これより18mm 頭側の左室上部レベルの断面では (Fig. 2) 0-6秒で右房, 右室流出路にトレーサーがあり, 肺を経て12-18秒で左房腔にトレーサーが集積する。その後左室上部心筋が浮かびあがってくる。

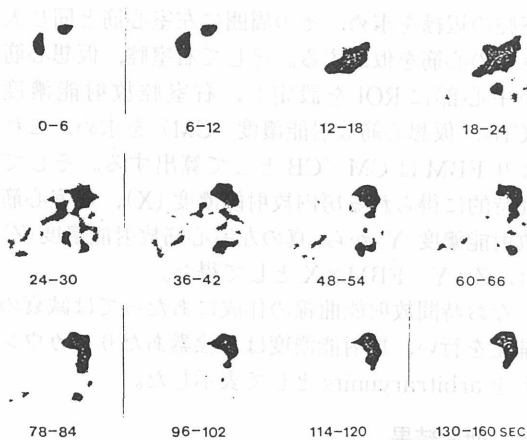


Fig. 2 左室上部レベル断面像

b. 時間放射能曲線

左心腔については, 左室上部レベルの断面で左房腔に ROI をとることで, 左室心筋からの放射能濃度の混じり合いのない, 動脈血の放射能濃度の経時変化をとらえることができた。

左室心筋については, 左室腔からの放射能濃度の混じり合いの程度 (FBM) を前述した方法により算出し, これより真の左室心筋放射能濃度を求めた。この際 FBM は38-42%であった。補正後の時間放射能曲線についてみると, 左室心筋へは $^{13}\text{NH}_3$ は約60秒までにすみやかに取り込まれ, その後ほぼ一定の濃度となることが示された。

4. 討論

今回の検討により, 6秒ずつ連続20回という1回のデータ収集時間のきわめて短い dynamic study でも連続横断像が得られることが示された。Ter-Pogossianらは, ポジトロンCTによる dynamic study で, 1回のデータ収集時間が1分以内のものを fast dynamic study と呼ぶことを提唱している。今回の我々の試みは, 現在までに報告されているポジトロンCTによる dynamic study では, 1回のデータ収集時間がもっとも短いもので, $^{13}\text{NH}_3$ のように心筋への取り込み率

が高く, 静注後1分以内に心筋にとりこまれてしまうトレーサーでも, その取り込み過程を連続横断像としてとらえ得ることが示された。これにより心腔, 心筋の時間放射能曲線から, そのトレーサーの心筋内動態を解析することも可能である。この際心臓は, 左心腔に関心領域を設定することで, 動脈血の放射能濃度も非侵襲性に知りうるという利点がある。しかしこのためには定量的な時間放射能曲線を得ることが必要で, まだいくつかの克服すべき技術的課題がある。

第1に, 心拍動や呼吸による動きの影響, および左室壁厚が正常で約10mmに対し, 現在世界的に使われている全身用ポジトロンCT装置の半値幅も約10mm前後であることなどのために, 心腔と心筋の放射能濃度が画像上で混じり合う (cross-contamination) 問題がある。Hanzeらは, 犬の実験でその補正を試みているが, 彼等の方法では心筋の壁厚, 心腔の径の正確な測定が不可欠であり, 臨床応用には問題がある。また心拍動の影響を除くため心電図同期も行っているが, 今回のように1回のデータ収集時間が秒単位の場合, これも困難である。そこで今回我々は, 心腔についてはポジトログラフIIIが多層判断装置である利点を生かし, 左室上部レベルの断面で左房腔に ROI を設定した。これにより, 心筋の影響を受けない動脈血の放射能濃度を知ることが可能となった。また心筋については, 最初の6秒の画像でトレーサーがほぼ右房, 右室腔に局限していることを利用して, 左心腔放射能濃度の左室心筋への影響を画像上で推定して, 左室心筋放射能濃度の補正を行った。

第2に, 心腔内に高濃度のトレーサーが存在する場合でもその定量が求められるので, ポジトロンCT装置の高計数率特性が問題となる。今回我々は6.0-9.2mCiの $^{13}\text{NH}_3$ を静注したが, この範囲では静注後6-18秒あたりで計数率が20-30kcpsとなり, アイソトープ濃度と計数率との直線性にズレが生じ, 10-20%計数効率が低下する。今後定量的な心腔, 心筋の時間放射能曲線を得るためには, これを補正するかあるいはトレーサー静注量をさらに少なくするか, いずれかの対策が必要である。以上の2点はポジトロンCTによる dynamic study を心臓に応用する際に解決すべき技術的課題であり, 今後定量化に向けてさらに検討を進めたい。

以上の検討により得た補正された心筋の時間放射能曲線から、健常心筋では $^{13}\text{NH}_3$ は静注後1分以内にすみやかにとりまれ、その後ほぼ一定の濃度となることが示された。Mullaniらは ^{82}Rb を使った犬の実験で、静注後の心筋への取り込み過程を時間放射能曲線としてとらえることで、トレーサーの取り込み率を測定し、これにより正確な心筋血流評価が可能であると報告している。 $^{13}\text{NH}_3$ についても、動脈血と心筋の定量な時間放射能曲線を得ることができれば、これを解析することにより局所血流を測定することが可能になると思われる。現在この点からの検討を試みつつある。

5. 結論

$^{13}\text{NH}_3$ を臨床例に静注し、ポジトロンCTにより6秒ずつ20回のデータ収集 (fast dynamic study)を行うことで、心筋への取り込み過程を連続横断像としてとらえ、左心腔、左室心筋の時間放射能曲線を得ることが可能となった。

参考文献

- 1 福田信男, 山崎統四郎, 館野之男, 吉田勝哉*, 氷見寿治* *研究生
心ポジトロンCTにおけるFast Dynamic Studyの有用性
核医学. (in press.)

¹²³I 標識 6 ヨードメチル-19-ノルコレステロールによる
副腎シンチグラムの臨床的価値

舘野 之男,	宍戸 文男
福士 清,	入江 俊章, (臨床研究所)
鴨井 逸馬,	松浦 啓一(九州大学医学部)
高木八重子,	橋本 省三(慶応大学医学部)
堀田とし子,	有水 昇(千葉大学医学部)
井戸 達雄,	(東北大学サイクロトロン R ₁ センター)
小嶋 正治	前田 稔(九州大学薬学部)
小川 弘	伊藤 隆之(第一ラジオアイソトープ研究所)

**Clinical Values of Adrenal Scintigraphy
by ¹²³I-6-β-Iodomethyl-19-Norcholesterol
(¹²³I-NCL)**

Yukio Tateno, Fumio Shishido, Itsuma Kamoi*, Keiichi
Matsuura*, Yaeko Takagi**, Shozo Hashimoto**,
Toshiko Hotta***, Noboru Arimizu***, Kiyoshi Fukushi,
Toshiaki Irie, Tatsuo Ido†, Masaharu Kojima††,
Minoru Maeda††, Hiroshi Ogawa††† and Takayuki Itoh†††

Division of Clinical Research

* Kyushu University, School of Medicine

** Keio University,

*** Chiba University,

† Tohoku University,

†† Kyushu University, School of Pharmacy

††† Daiichi, Radioisotopes Laboratories Ltd.

Clinical evaluation of ¹²³I labeled 6-β-Iodo-
methyl-19-Norcholester-5 (10)-en-3β-ol (¹²³I-
NCL) a carried out on 44 cases, which included
10 cases of Cushing syndrome and 12 cases of
primary aldosteronism. The images obtained
were superior to that of ¹³¹I-NCL. The average
dose of administered ¹²³I-NCL was 6.0 mCi,

which gave an absorbed radiation dose for the
adrenals smaller by the factor of 1/25 as com-
pared to the standard ¹³¹I-NCL dose of 1.0 mCi.
The scanning time was 48–72 hrs post injection
as opposed to 6–8 days with ¹³¹I-NCL or ¹³¹I-
19-Iodocholesterol. This is a great convenience
since it allows the examination of the patient

in a shorter intervals.

Judging from all these findings, it was concluded that $^{123}\text{I-NCL}$ is a useful radiopharmaceuticals for adrenal scintigraphy.

1 緒言

^{131}I に代わる放射性ヨウ素として、最近では ^{123}I に期待が集まっており、たとえば甲状腺スキャン剤などの大勢はすでに ^{131}I から ^{123}I に変わりつつある。その場合 ^{123}I が ^{131}I に比較してすぐれていると考えられている点は、a) 生体の受ける被曝線量を大幅に低減できる。b) 投与量が増加でき、測定精度の向上が得られる。c) 159 KeV のガンマ線を放出するのでガンマカメラによる撮影に具合が良い。d) 半減期が短いので短期間での反復検査が可能であり、また汚染、安全管理上好都合であるなどである。

放射線医学総合研究所では昭和51年に特別研究「サイクロトロン医学利用に関する調査研究」を発足させたとき、その一環としてこうした ^{123}I の利点を他の ^{131}I 標識化合物に生かすためのプロジェクトを発足させ、 ^{123}I 標識の6-メドメチル-19-ノルコレステノール、ヨウ化ヒプル酸ナトリウム、ローズベンガルなどについて研究を続けてきた。

このうち6-ヨドメチル-ノルコレステノールについては53年10月から臨床試用を始めて一応の有用性を少数の患者で確認できたので、その後、主として54年55年の2年度にわたって複数施設(放医研、九州大学、慶応大学、千葉大学)における臨床評価を行った。本論文はその報告である。

2 研究報告

a 放射薬剤

放射線医学総合研究所「サイクロトロン製造放射薬剤品質管理基準」の要件を満たした6-ヨドメチル-19-ノルコレステノール (^{123}I) 注射液 (以下 $^{123}\text{I-NCL}$ と略す)。

b 症例

放医研病院部、九州大学病院放射線科、慶応大学病院放射線科、千葉大学病院放射線科の各施設で副腎スキャンの適応ありと判断された症例、延44例。その詳細は Table 1 のとおりである。

Key words: Adrenal Scintigraphy, Iodine 123, $^{123}\text{I-6-}\beta\text{-Iodomethyl-19-Norcholesterol}$ ($^{123}\text{I-NCL}$).

3 研究結果

a 最適投与量

投与量の最低は2.6mCi, 最高は12.5mCi, 平均6.0mCiであった。使用量の少ない例として2.3mCiを使ったものに副腎正常例1例, 3.0mCiを使ったものに副腎正常例1例, クッシング症候群1例, 原発性アルドステロン症2例があり, これらはいずれも画像が得られているものの, 良好な画像を得るには一般に5mCi程度以上投与して方が良いと判断された。

b 投与から撮影までの最適間隔

副腎の描出があり, かつ経過を追って検査することのできた33例についてみると, 2日目を最適とするもの15例(45%), 3日目を最適とするもの18例(55%)であった。なおこのうちクッシング症候群では第3日目が最適と判断されたものが多く, 正常その他では第2日目, 第3日目がほぼ半々であった。

c 副腎シンチグラムの画像の質

画像の質については, ガンマ線のエネルギーが適当でかつ十分なカウントを稼げるという利点と, 検査時間が投与後2~3日目になるため身体バックグラウンドが充分下り切らないという不利益が見られた。

前者に関連して画像形成のために収集したカウントおよびそれに要した時間を見ると, 80~600kのデータを600~1,700秒で収集していた。これは6mCi投与時に100カウントのデータを収集するとして, 2日目で平均148秒, 3日目で782秒ということになる。

身体バックグラウンドについては特に2日目では腸管内, 胆嚢内のものが障害となることがあり, また3日目でも肝内のものが問題になることがあるが, ほとんどの場合, 形態・位置などから判定がついた。

副腎シンチグラムの画像の質は以上の諸因子が複雑にからみ合って決定されるので, 診断医の印象をアンケート調査した結果と, 代表的な症例と

Table 1

No	Name	Age	Sex	Date	Dosis	Diagnosis
1	Ho TI	52	m	78.10.27	2.6 mCi	Normal adrenals
2	Ho YI	65	m	78.11.10	6.7	Normal adrenals
3	Ky TS	45	f	78.11.22	7.0	Primary aldosteronism (Postoperative state)
4	Ho HO	52	f	78.12. 8	5.3	Cushing syndrome (Postoperative state)
5	Ky OK	76	m	78.12. 8	7.0	Normal adrenals
6	Ho IO	33	f	79. 2.23	5.5	Cushing syndrome
7	Ky OR	36	f	79. 3.10	7.0	Normal adrenals
8	Ho IO	33	f	79. 6.29	5.5	Cushing syndrome
9	Ho IO	33	f	79. 7.27	6.0	Cushing syndrome
10	Ky OS	33	f	79.10.31	7.0	Primary aldosteronism
11	Ke TN	32	f	79.10.31	6.0	Cushing syndrome
12	Ky WU	51	f	79.11.10	5.2	Primary aldosteronism
13	Ho YT	52	m	79.11.10	4.6	Primary aldosteronism
14	Ch TM	62	f	79.11.10	8.3	Normal adrenals
15	Ch HG	48	m	79.12. 8	8.5	Normal adrenals
16	Ch MK	48	m	79.12. 8	8.3	Normal adrenals
17	Ho AI	34	m	79.12. 8	6.5	Normal adrenals
18	Ke KY	31	m	79.12. 8	7.1	Bartter's syndrome susp.
19	Ke HI	54	m	80. 2.16	7.2	Hypertension
20	Ch HG	48	m	80. 3.15	5.8	Normal adrenals
21	Ch HM	60	f	80. 3.15	5.6	Normal adrenals
22	Ke YS	20	f	80. 3.15	5.0	Cushing syndrome
23	Ky MT	1	m	80. 3.15	3.0	Normal adrenals
24	Ky KK	27	f	80. 4.12	5.0	Primary aldosteronism
25	Ch HM	61	f	80. 4.12	5.0	Normal adrenals
26	Ho YI	56	f	80. 4.12	7.2	Normal adrenals
27	Ky MS	30	f	80. 5.31	5.0	Addison's disease, susp.
28	Ch MY	28	m	80. 5.31	12.5	Normal adrenals
29	Ky KM	33	f	80. 7.12	7.0	Primary aldosteronism
30	Ho ST	36	f	80. 9. 6	7.2	Normal adrenals
31	Ke EE	33	f	80. 9. 6	6.7	Primary aldosteronism
32	Ke NO	29	f	80.10.25	3.0	Cushing syndrome
33	Ke TK	42	f	80.10.25	3.0	Primary aldosteronism
34	Ke KN	44	m	80.10.25	3.0	Primary aldosteronism susp.
35	Ch KI	66	m	80.10.25	5.2	Normal adrenals
36	Ky MT	42	f	80.10.27	7.0	Cushing syndrome
37	Ky OS	33	f	80.10.31	7.0	Primary aldosteronism
38	Ke KH	28	m	80.11. 8	6.0	Juvenile essential hypertension
39	Ky MT	56	m	80.11. 8	5.0	Primary aldosteronism
40	Ch TK	55	f	80.11. 8	7.5	Cushing syndrome
41	Ch MM	30	f	80.11.22	7.5	Primary aldosteronism
42	Ho YW	44	m	80.11.22	7.2	Normal adrenals
43	Ky AA	30	f	80.11.22	6.0	Cushing syndrome
44	Ky KN	75	m	80.11.22	4.0	Adrenogenitalsyndrome Enzymetotal deficient

を以下に示す。

d 診断医の印象から見た価値

シンチグラムの質について、検査当日の診断医の印象をアンケート調査した結果はデータの集まった36例について次の通りであった。

- (I) 良好なイメージが得られた 24
- (II) 期待した程ではなかった 10
- (III) イメージが得られなかった 2

このうち(II)の回答をした中には、投与量が少な過ぎた(この症例は3.85mCi投与している)というもの1例、この検査の前に⁷⁵Se シンタドレンで検査してあったためバックグラウンドが高かったというもの1例が含まれるが、その他4例でバックグラウンドが高過ぎるという意見があった。

e 代表的な症例

症例2 (65歳, 男) 正常副腎

¹²³I-NCL6.7mCi 静注後2日目のシンチグラムでは肝、腸管などがかなり濃く描記され、中にさらに濃く左右両副腎が写っている。また原疾患である胃癌の肝転移も肝影上の欠損として描記されている。

症例19 (54歳, 男) 正常副腎

¹²³I-NCL6.7mCi 静注後2日目のシンチグラムでは体の輪郭が認められる中に肝影が淡く描かれ、さらにその中に両側副腎が描記されている。

症例38 (28歳, 男) 正常副腎

若年性高血圧の診断名で副腎シンチグラム施行。投与量6 mCi。3日目のシンチグラムでは肝、腸管、胆嚢などが描記されている他、左右副腎もよく描記されている左右差はない。

症例43 (30歳, 女) クッシング症候群

¹²³I-NCL 6 mCi 静注後3日目のシンチグラムでは体の輪郭がうすく写っている中に右副腎が異常に濃く描記され、左副腎は描記されていない。肝などのバックグラウンドはほとんど認められない。この症例は開腹の結果右副腎に3.2×3.3cm (13g) 大の腺腫を認め、摘出している。

症例32 (29歳, 女) クッシング症候群

¹²³I-NCL 3 mCi 静注後3日目のシンチグラムではからだの輪郭がうすく写っているなかに、それよりは濃く肝が描記され、さらに右副腎が極度に濃く写っている。左副腎が写っていない。この症例は手術により右副腎に4 cm径の腺腫があったことが確認された。

症例6 (33歳, 女) クッシング症候群

¹²³I-NCL5.5mCi 静注後2日目のシンチグラムでは(図)、肝影・腸管影が明瞭に識別できる他、左右の副腎が濃く描記され、形も左右それぞれ副腎の形に見える。この症例はこのシンチグラム所見から hyperplasia と判断されたので開腹はされず下垂体照射を行ったところ軽快し、ACTH およびコルチゾル値は現在正常上限値を保っている。



Fig. Cushing disease (Case 6)

This case has been controlled by hypophysis irradiation.

クッシング症候群ではこの他症例11および36で腺腫が確認されており、その大きさは症例11で2.5×3.0×3.5cmであった。これらの症例のシンチグラムもここに例示したものと似たものであった。

症例29 (33歳, 女) 原発性アルドステロン症

¹²³I-NCL 7 mCi 静注後3日目。平行コリメータで広い範囲を写したシンチグラムでは体の輪郭が写っているなかに左右副腎、結腸、肝が描記され、それぞれが識別できる。コンバージングコリメータで視野を限って撮影したものではほとんど均質なバックグラウンドの中に濃い左副腎と淡い右副腎とが写っている。この症例は後日の手術で左副腎の1.5cm径の腺腫が摘出された。

症例12 (51歳, 女) 原発性アルドステロン症

¹²³I-NCL5.2mCi 静注後3日目のシンチグラムでは身体バックグラウンドは症例29に比べると

低い、それでもなお肝影は識別できる。副腎は右が濃く、左が非常に薄い。コンバージングコリメータで視野を限って撮影したものは左右副腎ともより明瞭である。この症例は手術で右副腎を除去し1.5cm径の腺腫が確認されている。

症例34 (44歳, 男) 原発性アルドステロン症

^{123}I -NCLmCi 静注後2日目のシンチグラムでは、体の輪郭淡く造影されている中に肝がやや濃く写っており、さらにその中に濃い右副腎とそれよりは薄い左副腎とが写っている。手術の報告では右副腎に hyperplasia と multiple cortical nodules があつたという。原発性アルドステロン症の患者はこの他、症例10, 13, 24, 37が手術で確認がとれており、症例10は $3.0 \times 2.5 \times 1.4$ (6g) の腺腫、症例13は3.5gの腺腫が発見されており、症例24は左副腎皮質の過形成と径1cmの結節が確認されている。

症例27 (30歳, 女) アジソン病の疑

^{123}I -NCL5.0mCi 静注後3日目のシンチグラムでは、左右の副腎が明瞭に描記されている他、肝、胆嚢も識別できる。

症例44 (75歳, 男) 副腎正器症候群

^{123}I -NCL4.0mCi 投与後4日後のシンチグラムでは、身体バックグラウンドとして肝などの影が認められるが、副腎は両側とも描記されていない。酵素全欠損型の副腎生殖器症候群であるので、副腎機能が極度に定価しているためと思われる。

d 副作用

副作用関連で報告があつたのは、症例17, 21, 30の3例である。このうち17, 21の2例は一過性の心悸亢進など製剤中に含まれるアルコールの作用と思われるものであつた。特に症例17では注射のスピードが早過ぎたことが明らかにされている。また症例30は検査当日の夜胃痛を訴えたことが報告されたものであるが、これは検査のためというより原疾患(子宮癌Ⅲ期)のためと考えられている。

結局副作用およびその対策については ^{131}I 製剤と同様と考えてよい。

4 討論

副腎シンチグラム用薬剤として有用性が高く認められている ^{131}I 標識6ヨードメチルー19-ノルコレステノールの標識を ^{123}I に代えることの利点と欠点とは次のようなものである。まず利点と

しては(1)ガンマカメラであ鮮明な像が得られる。(2)被曝線量が低減できる。(3)投与からスキャンまでの時間が2~3日と短縮できる。また欠点としては(1)投与からスキャンまでの時間を長くとれないので、身体バックグラウンドの多い状態で検査しなければならない。(2)半減期が短いので供給体制の整備が厄介である。

このうち利点の(1), (3), (4)および欠点の(1)として挙げた項目は密接にからみ合っているが、全体として見れば結果のところで説明したとおり、利点の方が多くと評価できるであろう。

利点の(2)として挙げた被曝線量の低減については前論文²⁾で論じたところであるが、6 mCi という標準的な投与量で検査したとして、 ^{131}I -NCL 1 mCi 使った場合と比較すると、副腎で25分の1、生殖腺で5.8分の1となる。

欠点の(2)として挙げた供給体制に関しては、すでに供給が行なわれている無機の ^{123}I に加えて、 ^{123}I ヨウ化とプル酸ナトリウム注射、 ^{123}I ローズベンガル注射液など、 ^{123}I 製剤のレパートリーが拡がれば、あながち無理な話ではなくなるようにも思われる。

5 結論

^{123}I -NCL の臨床評価を複数施設で行い、副腎シンチグラムに使用して有効な薬剤であるとの結論を得た。

参考文献

- 1 館野之男, 宍戸文男, 鴨井逸馬, 松浦啓一, 高木八重子, 橋本省三, 堀田とし子, 有水昇, 福士清, 入江俊章, 井戸達雄, 小嶋正治, 前田稔, 小川弘, 伊藤隆之
- ^{123}I 6ヨードメチルー19-ノルコレステノールによる副腎シンチグラムの臨床的価値
核医学, 19, 245~252, 1982.
2. 宍戸文男, 館野之男, 井戸達雄,
 ^{123}I -6B-Iodomethyl-19-norcholestenol
による副腎イメージング
Radioisotopes, 29 527-532, 1980.

¹²³I-ヒプurl酸ナトリウムによる腎機能の評価

六戸 文男, 館野 之男, 福士 清
 入江 俊章, 岩田 錬, 山崎統四郎
 松本 徹, 池平 博夫, (臨床研究部)
 鈴木 和年, 中山 隆, 玉手 和彦
 (サイクロトロン管理課)
 村上 優子, 栗栖 明 (病院部)

Regional Kidney Function Assessment with ¹²³I-hippuran

Fumio Shishido, Yukio Tateno, Kiyoshi Fukushi, Toshiaki Irie,
 Ren Iwata, Kazuhiko Tamate*, Kazutoshi Suzuki*,
 Takashi Nakayama*, Toshiro Yamasaki, Toru Matsumoto,
 Yuuko Murakami**, Hazutoshi Ikehira, Akira Kurisu**

Division of Clinical Research

* Section of Cyclotron, Division of Technical Services

** Division Hospital

Serial renal scintigraphy using I-123-Ortho-iodohippurate (I-123-hippuran) was performed in cases who had been suspected of abnormality in renal function. Iodine-123 of high purity was produced by the cyclotron in our institute, and I-123-hippuran was synthesized by melting method. Dynamic renal images, subtracted renoparenchymal images, regional renograms, and functional renal images were processed from serial scintigraphic data after intravenous injection of about 2 mCi of I-123-hippuran, and were compared with the time-activity curve constructed for entire kidney.

Serial dynamic renal images with 3 minutes

intervals were indicated the morphological informations of shapes and sizes of kidneys. Regional renograms on renal parenchyma and pelvis were useful for distinguish from each function, and renal functional images were also important for assessment of regional function, as condensed into one picture. We conclude that these images and timeactivity curves processed from dynamic renal scintigraphy with I-123-hippuran provide a useful method to assess renal regional function.

Key words: regional kidney function, I-123-hippuran, dynamic image, functional image, reregional renogram.

1. 緒言

^{131}I -ortho-iodohippurate (^{131}I -hippuran)は尿管細胞に選択的に摂取され、尿中に分泌されるため腎血漿流量を示す物質として位置づけられており、分腎機能の検査のための放射性医薬品として広く臨床に利用されている。しかし ^{131}I で標識されていることにより起こってくる種々の問題点も残されている。1つは β 線放出核種であるため、被曝線量の点から投与量が限定されることである。特に腎機能の悪化した症例では被曝線量が著しく増加する。もう1つの問題は ^{131}I から放出される γ 線が364keVと高いためにシンチレーションカメラによるイメージングには適していない事である。これらの理由から良質の動態画像を得ることが困難であり、 ^{131}I -hippuranによる動態イメージング、局所レノグラム、機能イメージング等は、その有用性が主張されたが日常の臨床に利用されるに至っていない。

前述の問題点を解決するために ^{131}I のかわりに、 ^{123}I を用いてortho-iodohippurateを標識することが考えられる。 ^{123}I は159keVの γ 線の放出が主で β 線は放出せず、半減期は13時間と短い。このため腎機能の悪化した症例でも ^{131}I -hippuran程の著しい被曝線量の増加はない。また高い情報密度のイメージが得られるとされており、いくつかの施設 ^{123}I -ortho-iodohippurate(^{123}I -hippuran)の臨床への利用が試みられるようになってきている。

われわれは放医研サイクロトロンで生産された高純度の ^{123}I を用いて ^{123}I -hippuranを合成し、子宮癌患者を中心として、手術後および放射線治療後の腎機能の評価に応用した。ガンマカメラを用いて得られた経時的な動態シンチグラフィと、このデータに基づいて作成した局所レノグラム、機能イメージ等について検討したところ、これらの情報は臨床的に重要な意味をもつものであることが明らかとなったので、ここに報告する。

2. 研究

a. 放射線薬剤

放医研サイクロトロンを用い、 $^{127}\text{I}(\text{P},5\text{n})^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ の反応により、 ^{123}I を製造した。標識化はortho-iodohippurateのヨウ素原子を溶融法による同位体交換反応で置換することにより行ってい

る。使用した ^{123}I -hippuranの製法、性状、品質などは放射線総合医学研究所で定められた「サイクロトロン製造放射薬剤品質管理規準」に従っている。

b. 検出装置

使用したガンマカメラはGamma View RC-IC-1635LD(日立メディコ製)で、これにオンラインで接続されたデータ処理装置、EDR-4200HD(日立メディコ製)を使用した、コリメータは中エネルギー高感度コリメータ、MEHS(日立メディコ製)および ^{123}I 用としてわれわれが試作した、 ^{123}I 用(200keV Max)高感度コリメータを使用した。

c. 対象

検査対象は放射線治療の目的で放医研病院部に入院した患者で、子宮頸癌10例(うち手術後が3例)、卵巢癌手術後、前立腺癌、肺癌、大腿部の線維筋腫症、おのおの1例ずつ、合計14例である。

d. 検査法

被験者を腹臥位とし、背面よりガンマカメラをあて、約2mCiの ^{123}I -hippuranを肘静脈より静注した。検査の前処置は特に行っていない。投与後直後より6秒のサンプリング間隔で30分間、連続的にデータ処理装置に記録した。このデータを基に、(i)3分ごとの経時的腎シンチグラム、(ii)減算処理による腎実質イメージ、(iii)腎全体、腎実質、腎盂のおおのこの部位のレノグラム、(iv)4種のパラメータをもちいた機能イメージについて解析を行った。

これらのデータ処理は次の手順で進めた。得られたデータをまず3分ごとの動態イメージとして編集して表示した。この動態イメージの1枚目を用いて、腎全体に関する関心領域(ROI)を設定し、腎全体のレノグラムを得る。このレノグラムから、最大カウントを示す時点とその半分になる時点を求め、最大カウントを示す時点の前の1分間のイメージ(10フレームの加算)および最大カウントの半分を示す時点を中心とする1分間のイメージを作成し、前者から後者を引き算した。最大カウントの半分を示す点が求められない場合には、29~30分のイメージで代用した。また最大カウントも求まらない場合は、3分ごとの動態イメージの最初のフレームと最後のフレームを用いた。このようにして得られたイメージを減算処理による腎実質イメージとした。

腎実質イメージから腎実質レノグラムのROI

を設定した。腎盂の ROI は減算処理腎実質イメージ作成に使用した後者のイメージで設定した。おのおの ROI によるレノグラムを作成し、腎実質レノグラム、腎盂レノグラムとした、設定した ROI と得られた局所レノグラムの1例(Case 7)を Fig 1 に示した。

機能イメージは、最大カウントのカウント値(C_{max})、静注後から最大カウントを示すまでの時間(T_{max})、最大カウントを示してから最大カウントの半分になるまでの時間(T_1)、静注から第1相と第2相の変曲点までの時間(A_2)、の4種のパラメータを用いて作成し、検討を加えた。

3. 結 果

腎全体のレノグラムを町田によるレノグラムパターン分類に従って分類した。また最高カウントを示すまでの時間(T_{max})、最大カウントからの半減期を($T_{1/2}$)求めた。これらを用いた分類と対比させながら検討を加えた。

a. 腎動態イメージ

正常型(N型)を示す症例では腎の大きさ、形、が0~3分のイメージでまず描出される。その後 ^{125}I の activity は腎盂に移行し、腎盂の形が抽出され、さらに腎盂の RI activity が減少していくという変化を示した。

M_1 型を示す症例の中で腎全体のレノグラムで T_{max} の延長を示す症例、 $T_{2/1}$ の延長を示す症例が認められたが腎動態イメージでは両者ともに同様な所見を示している。腎盂の拡大と、腎盂からの RI activity の減少の遅延という所見で、腎実質の RI activity の腎盂への移行の遅れは認められなかった。また M_1 型で $T_{1/2}$ では主として実質が存在すると考えられる部位に RI activity が認められ、その形を捕らえることが可能であった。

M_1 型を示す症例は障害の程度によってさまざまな所見を示した。ほとんど N 型に近いイメージでわずかに腎実質の菲薄化が認められる程度の所見を示す例や activity の低下と実質部の菲薄化が認められる例などが認められた。

M_2 型では減算処理によりイメージが消失した。L型では腎盂の形の同定が困難で、減算処理は不可能であった。

b. 局所レノグラム

腎実質、腎盂に設定した ROI によって得られた局所レノグラムも、腎全体のレノグラムと同様に

$T_{max}, T_{1/2}$ を求めた。 $T_{max}, T_{1/2}$ の正常値はおのおの2~4分、10分以内とするのが一般的と考えられるが、われわれの検査条件では水負荷をしていないので、児玉らの水制限と水負荷時の $T_{max}, T_{1/2}$ の値の変動の結果を参考にし、 T_{max} が2~6分、 $T_{1/2}$ が12分以内を正常範囲内としてデータを整理した。

町田の分類で N 型を示す症例の中にも、腎実質と腎盂のレノグラムをみると、局所レノグラムでは異常値を示す症例が認められる。これらの腎実質レノグラムの $T_{1/2}$ 、あるいは腎盂レノグラムの T_{max} の延長を示していた。このグループを正常型と区別して、軽度排泄遅延型と呼ぶことにする。

M_1 型の症例も局所レノグラムによって、いくつかのグループに分類可能であった。1つは腎実質レノグラムの T_{max} が正常で、 $T_{1/2}$ の延長を示すものである。排泄遅延型とも言うべき型である。このグループの腎全体のレノグラムは T_{max} は正常で $T_{1/2}$ の延長というパターンが考えられたが、このようなパターンばかりでなく、 T_{max} の延長を示す症例でも実質レノグラムの T_{max} は正常という例も認められた。前者を排泄遅延 I 型、後者を排泄遅延 II 型とした。また腎実質レノグラムで $T_{max}, T_{1/2}$ ともに延長を示す例も M_1 型に含まれていた。腎実質レノグラムの T_{max} が遅延していることから、腎実質障害を伴う排泄遅延型と区分した。

M_2 型では腎全体のレノグラムの $T_{max}, T_{1/2}$ の値は求まらないが、実質レノグラムの T_{max} が求まる場合も認められた。

L型ではこの方法による解析は困難であった。

c. 機能イメージ

N型を示す症例では c_{max} の分布のイメージでは中央部に行くに従ってゆるやかな増加を示すというイメージであった。 $T_{max}, T_{1/2}$ ともにほぼ均一で、正常値の範囲を示すグレースケールで表示されている。軽度排泄遅延型では c_{max} のイメージは正常と同様なパターンであったが、腎盂の T_{max} あるいは腎実質の $T_{1/2}$ の軽度の延長という局所レノグラムから得られた情報を一枚の分布図として視覚化したものとなっている。 A_2 はほぼ均一に分布している。

M_1 型では、排泄遅延型 I 型、排泄遅延 II 型ともに機能イメージは同様な所見を示し、 T_{max} は腎実質では正常値の範囲内であるが、腎盂では異常

Table 1 Subclassification by regional renograms

Subclassification	Machida's classification	Whole kidney		Parenchyma		Pelvis	
		Tmax	T1/2	Tmax	T 1/2	Tmax	T 1/2
(I) Normal	N-type	N	N	N	N	N	N
(II) Slightly delayed excretion	N-type	N	N	N	P	N or P	N or P
				N	N	P	N or P
				N	N	N or P	P
(III) Delayed excretion-I	M ₁ -type	N	P	N	P	N or P	P
(IV) Delayed excretion-II	M ₁ -type	P	N or P	N	P	N or P	P
(V) Delayed excretion with parenchymal disorder	M ₁ or M ₂ -type	P	P	P	P	P	P

N: normal P: prolonged

Table 2 Results of regional renograms

Case No.	Machida's classification		Whole kidney		Parenchyma		Pelvis		Subclassification
			Tmax	T 1/2	Tmax	T 1/2	Tmax	T 1/2	
1.	Rt.	N	3.7	7.0	3.8	6.7	4.2	6.1	(I)
	Lt.	N	4.2	7.4	4.4	7.2	4.3	7.0	(I)
2.	Rt.	N	4.7	8.6	4.4	9.0	4.6	7.6	(I)
	Lt.	N	3.2	9.7	3.2	9.3	3.2	8.6	(I)
3.	Rt.	N	2.4	6.5	2.0	4.9	2.6	6.0	(I)
	Lt.	N	2.8	7.3	3.1	7.0	2.8	7.5	(I)
4.	Rt.	N	5.4	9.7	3.6	8.5	6.9	8.7	(II)
	Lt.	N	4.0	5.1	3.9	4.4	4.3	3.4	(I)
5.	Rt.	N	5.0	11.3	2.6	13.1	8.1	8.1	(II)
	Lt.	N	2.7	11.7	2.3	11.3	6.6	8.2	(II)
6.	Rt.	N	5.1	10.4	3.5	11.3	5.0	10.7	(I)
	Lt.	M ₁	4.9	23.0	4.9	12.4	6.7	(29.2)*	(III)
7.	Rt.	N	5.0	11.3	3.0	12.5	8.2	7.4	(II)
	Lt.	M ₁	8.4	(34.2)*	4.2	(24.8)*	10.1	(41.2)*	(IV)
8.	Rt.	M ₁	8.1	(29.9)*	3.7	24.5	8.1	(30.4)*	(IV)
	Lt.	M ₁	3.9	23.1	3.8	22.4	7.2	17.6	(III)
9.	Rt.	M ₁	10.8	6.8	3.1	14.1	10.9	6.5	(IV)
	Lt.	N	6.0	5.8	3.8	7.8	6.4	5.2	(II)
10.	Rt.	M ₁	14.8	—	8.8	—	20.4	—	(V)
	Lt.	M ₁	19.4	—	9.9	—	20.6	—	(V)
11.	Rt.	M ₂	9.6	—	6.5	(41.5)*	15.2	—	(V)
	Lt.	M ₁	5.0	15.7	3.9	12.8	9.4	13.0	(III)
12.	Rt.	N	4.2	10.3	2.5	10.1	5.9	6.9	(I)
	Lt.	M ₂	20.3	—	6.4	—	20.3	—	(V)
13.	Rt.	L	—	—	—	—	—	—	L
	Lt.	M ₁	4.3	13.1	3.3	14.0	4.3	12.7	(III)
14.	Rt.	M ₁	11.0	17.7	8.6	20.1	10.6	17.3	(V)
	Lt.	L	—	—	—	—	—	—	L

* calculated from the value of T 3/4

値を示した。 $T_{1/2}$ は腎全体に異常値が分布していた。 A_2 はほぼ均一な分布を示した。

M_1 型では実質障害を伴う排泄遅延型でCmaxのイメージは腎盂の部位に高い値の分布を示した。 T_{max} の異常値の分布は腎実質まで及ぶようになり、 $T_{1/2}$ も腎全体が異常値を示している。 A_2 でも異常が表われるようになり、腎実質部に A_2 の遅れた部位が認められた。

M_2 型ではCmaxのイメージ全体にカウントが低く腎実質にやや高い値を示すが、ほぼ均一な分布である。 T_{max} 、 $T_{1/2}$ は求まらない部位がほとんどデータ収集時間である30分で置き換えられ、最も濃いグレースケールでほとんどうめつくされている。 A_2 は値が求まらず、正常のような表示となっている。

L型では腎の輪郭が不明瞭でかつレノグラムがほとんど平坦であるため、機能イメージを形成する処理が不可能であった。

4. 討 論

子宮頸癌の治療として行われている手術および放射線療法によって合併症として尿路系障害およびそれによる腎機能の低下が認められるが、これらの変化に対する経過観察の手段として ^{131}I -hippuranによるレノグラムが必須であることが報告されている。しかし腎全体およびその周囲の組織をいっしょに計測してしまうため、閉塞性腎障害と実質性腎障害との鑑別が困難で、ガンマカメラによる動態イメージングが必要と考えられており、これまで ^{131}I -hippuranを用いた動態イメージング、局所レノグラム、機能イメージング等による解析法の臨床理容の検討が進められている。

しかし ^{131}I -hippuranを用いるため種々の問題点が残る。そこでわれわれは、 ^{125}I -hippuranを合成し、経時的に収集したデータから種々の解析法を試み、子宮頸癌患者を中心として、尿路障害および腎機能の評価に応用し、その意義を検討したわけである。

動態イメージでは腎実質の形、大きさ、および腎盂の形、大きさが明らかである。また大まかではあるが、腎実質、腎盂のおおのの部位のRI activityの動態をみることによって、その部位の機能を推定することも可能であった。

減算処理によって得られた腎実質イメージが正確に腎実質のみを表現しているのか否かは確認で

きなかったが、腎実質、腎盂の機能分布に相当した機能イメージの一種と考えられ、機能の評価に有用と考えられた。しかし腎の中心軸が回転し、腎盂が腎のイメージの中央部に位置するような場合には、この方法によって腎実質の大きさを知ることが困難と思われた。

腎を腎実質と腎盂の2つに区分して行った局所レノグラムによつて、これまでのレノグラムでは鑑別が困難であった腎実質障害と腎盂尿路系の排泄障害との鑑別が可能となった。Wangも ^{131}I -hippuranを用いて腎実質、腎髓質、腎盂尿路系の局所レノグラムを作成し、有用性を説いているが、ROIの取りかたに問題がある。われわれは ^{125}I -hippuranを用い動態イメージから腎実質、腎盂にROIを設定しているので、機能の局在を正確に把握しているというんで、Wangらの方法よりもすぐれている。腎実質、腎盂という一つの機能単位の時間放射能曲線であるから、おのおのててReno-parenchymogram, pelviogram, と呼ぶことのできるものであろう。この方法を用いると、これまでのレノグラムだけでは腎実質障害の有無の判定は困難であった症例でも鑑別可能であった。 ^{131}I を用いたこれまでのレノグラムでは、腎盂の機能が低下し、RIの排泄障害があると、腎盂に集積したRIがレノグラムに影響する割合が大きくなり、Renoparenchymogramを被ってしまうために鑑別が困難となっていると考えられる。すなわち、腎の一部の計数値が大きくなると、他の部位の情報がかくされてしまうためと説明できる。今回われわれは腎全体、腎実質、腎盂の3つのレノグラムから排泄障害I型、排泄障害II型という分類を行ったが、局所レノグラムでは同一のパターンであり、腎全体のレノグラムの表現形の違いと考えられ、これらは同一の分類項目でよいと思われる。また、今日われわれの行った症例では認められなかったが、腎実質の T_{max} の延長——すなわち腎実質障害のために腎全体のレノグラムでは腎盂機能がかくされてしまう場合の存在も考えられ、このような例にも本法は有効であろうと考えられる。

われわれの行った機能イメージのパラメータはCmax, T_{max} , $T_{1/2}$, A_2 であるが、これらは腎の局所的にRI摂取の異なる部位の推定、RIの取り込み能の程度、RIの排出能の推定、血漿流量の推定が可能とされており、これらのパラメータ

の分布図と考えられる。腎盂の排泄障害の軽度の場合には C_{max} が腎盂に限局してくると動じに T_{max} の異常値が腎盂に認められるようになってくる。さらに排障害が進むと $T_{1/2}$ の腎実質にも広がるようになっていく。腎実質に及んでいく、という経過をとると考えられる。今回われわれの行った症例のように尿路系の流出障害がおもな場合には、 A_2 の異常値の分布はレノグラムが実質障害を伴う排泄障害型の症例にのみ認められている。このように機能の情報と一の情報が1枚のイメージとして表現されるところに機能イメージの有用性が認められる。

この検査法は腎の機能と形態の2種の異なった情報を知ることが可能であった。異常のように本法は腎機能の評価法として臨床上有用な検査法と考えられた。これは ^{123}I 標識化合物を用い、ガンマカメライメージングが可能となったことが大きな要因となっており、 ^{123}I 標識化合物の有用性を示すものであろう。

5. 結 論

^{123}I -hippuran を合成し、腎盂尿路系の排泄障害が疑われる症例を主に、腎シンチグラフィを行った。得られた経時的なデータにもとずき、動態イメージ、減算処理による腎実質イメージ、局所レノグラム、機能イメージを作成し、従来から行われているレノグラムと比較し、その臨床的有用性

を検討したところ、以下の結論を得た。

1. ^{123}I -hippuran を 2 mCi 程度投与して得られた動態イメージングでは鮮明なイメージが得られ、腎の形と大きさ、腎盂の形と大きさが診断可能であった。また減算処理による腎実質イメージングも腎実質の機能、形態の診断の参考になる情報であった。

2. 局所レノグラムを検討すると、腎実質と腎盂尿路系の機能を分離して診断することが可能であり、腎機能の評価には不可欠な検査を考えられた。

3. 機能イメージは局所レノグラムの情報を1枚のイメージとして要約し、視覚化したものとして臨床上重要と思われた。

4. 以上のように 2 mCi 程度の ^{123}I -hippuran を用いた腎シンチグラフィから得られる経時的データを利用し、種々のデータ処理を行う方法は臨床上非常に有用性が高いと考えられた。

参考文献

1. 宍戸文男, 館野之男, 福士 清, 入江俊章, 岩田 鍊, 玉手和彦, 鈴木和年, 中山 隆, 山崎統四郎, 松本 徹, 村上優子, 池平博夫, 栗栖 明
 ^{123}I ヒプル酸ナトリウムによる腎機能の評価
核医学 19, 1001~1010 1082.

¹²³I ヒプル酸ナトリウムによる移植腎機能検査 —局所レノグラムおよび腎血流イメージについて—

池平博夫, 舘野之男, 宍戸文男 (臨床研究部)

Evaluation of Transplanted Kidney Function with ¹²³I-Ortho-Iodo-Hippurate

Hiroo Ikehira, Yukio Tateno, Fumio Shishido

Division of Clinical Research

A non-invasive study for evaluating transplanted kidney function was developed using ¹²³I-ortho-iodo-hippurate (OIH) with radio-nuclide image processing technique. Twenty patients with transplanted kidneys in few weeks to several years after transplantation were imaged after the administration of 1mCi ¹²³I-OIH. Functional images with 4 kinds of parameters were processed and evaluated. The one with a parameter of regional counts in early secretory phase

of renogram, multiplied by the effective renal blood flow (ERBE), seemed to be the most promising indicator for the function of transplanted kidneys. The ERBF was calculated by counting 5- and 25-minute blood samples. The functional images representing regional function of blood flow and secretion of kidneys add another valuable information to the conventional serum creatinine and BUN values.

1. 緒言

左右の分腎機能を知り得る核医学検査法は、従来より¹³¹I ヒプル酸ナトリウムによるレノグラム、^{99m}TcDMSAなどによるレノシンチグラムが利用され、簡便で非侵襲的な日常検査法としてほぼ確立されている。¹³¹I ヒプル酸ナトリウムを用いたレノグラムは腎実質、特に尿細管の機能を知る上で理想的であるが、¹³¹Iは半減期が長くしかもβ崩壊をするために、被検者の被曝量が多く、投与量が限定されて良質な画像を得ることが困難であった。

しかし短半減期核種の¹²³Iを標識したヒプル酸ナトリウムが、利用可能となったのに伴ない、

これを用い移植腎を対象として腎のイメージングによる機能検査を試みた。移植腎など、その病状経過を追跡することが必要な疾患では再現性のある、絶対評価ができる手法が必要であり、特に移植腎では尿細管機能を反映する有効腎血流量(ERBF)の変化が重要であるので、本論文では2点採血法によって測定を試みたERBF値をファンクショナルイメージに取り入れ、臨床的検討を行った。

2. 研究方法

a. 対象

移植腎患者18例、年齢は21歳から43歳まで、移植後検査までの期間は2週~10年であり、正常腎

機能の乳癌患者64歳と移植腎提供者57歳の各1例の計20例を対象とした。

b. 検査法

検査法は移植腎患者を仰臥位とし、¹²³Iヒプルス酸ナトリウム約1mCi(37MBq)を肘静脈より注入し、投与終了時から直ちにガンマカメラにより1フレーム6秒、25分間250フレームのデータを収集した。次に血中よりのヒプルス酸ナトリウムのクリアランスを2回採血法によって測定するために、ヒプルス酸ナトリウム投与後5分と検査終了時の25分に採血を行いガンマカウンタにより血中放射能を測定した。

動態イメージは15フレーム(90秒)を1フレームに編集し、全体を16の画像に再構成した。レノグラムは全体の250フレーム合成画像を用いて関心領域(以下ROIと略す)を設定し、全フレーム250点のROIレノグラムを作成した。なおROI設定の際は、移植腎が骨盤棉12、膀胱の近傍に移植されているため、レノグラムへの膀胱に集積するRIの影響を注意深く除外した。ROIの境界はデータ処理装置によるバウンダーカット法を用いて全腎と腎盂部のROIを作成し、全腎のROIから腎盂部のROIをサブトラクションすることによって作成した腎実質部分のROIを加えて合計3本のROIレノグラムを得た。

c. ファンクショナルイメージの作成

1) ピーク計数値

ROI内の各絵素におけるレノグラムのピーク計数値の分布を示すもので、画像および時間軸でのスムージングを1回行った。

2) ピーク69.3%(In 2)時間

各絵素のレノグラムにおけるピーク計数値の、69.3%(In 2)に達するのに要する時間をパラメータとし、ほぼ正常に近いレノグラムでは血流相と分泌相の変曲点に近い時間のパラメータを示すものである。

3) ピーク時間

前者と同じく時間のパラメータであるが計測開始時からピークまでの時間をファンクショナルイメージとしたものである。スムージングは同じく、画像および時間軸について1回ずつ行った。

4) 初期分泌相計数値

腎有効血流量の絶対評価を試みる手段として、レノグラムの初期分泌相としてRI注入30秒後から1分30秒までの1分間の計数値を用い、採血

によって得た¹²³Iヒプルス酸ナトリウムのクリアランス値から求めた有効腎血流量(以下ERBFと略す)を絶対値として取り入れたファンクショナルイメージ(以下ERBFイメージという)を作成した。これは、この1分間のRIの腎集積が腎尿管上皮細胞の機能、主としてヒプルス酸ナトリウムの血中からの取り込み能力を示すものと考えたことによるもので、この画像のi番目の絵素の初期分泌相計数値を X_{ei} とし、ERBF値をGとして定義すると

$$X_{ei} = GX_i / M \dots\dots\dots(1)$$

となる。ここで X_i はi番目の絵素における30秒から1分間の計数値、MはROI内の全 X_i の平均値である。またERBF値は単一コンパートメントモデルを用いて計算した。

計算式は

$$G = I\alpha / A\gamma \dots\dots\dots(2)$$

となる。GはERBF値($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$)、 γ はクリアランス曲線の時定数で正の数であり、AはRI投与後5分および25分に採血した全血1mlのRI計数値の0時外挿値($\text{count} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)、Iは投与RI計算によって得られる真の全計数値、 α はガンマカウンタの計数効率で、実測値40%とした。

3. 結果

今回のわれわれの検査法でのERBFの正常値は腎機能正常者の値から450ml/minと推定した。〔症例 No.16〕

57歳の男性で移植腎提供者である。

ERBF 650ml/min, BUN 17mg/l, クレアチニン 1.3 mg/lと正常機能を示している。動態イメージにより腎へのヒプルス酸ナトリウムの集積と排泄が良好に見られる。4~5分後尿管の描出が認められる。全腎、腎盂、腎実質部分のROIレノグラムのいずれも正常範囲パターンであると判定した。以下いずれの症例についてもレノグラム検査前の水負荷は行っていない(図1)。ファンクショナルイメージでは、ピーク計数値イメージは腎盂が高いがERBFイメージでは、腎盂の影響が少なく一部に計数値の高い所はあるが、ほぼ均一な画像が得られている。カラースケールは最高1,000ml in, 最低0 mlinに標準化されている。

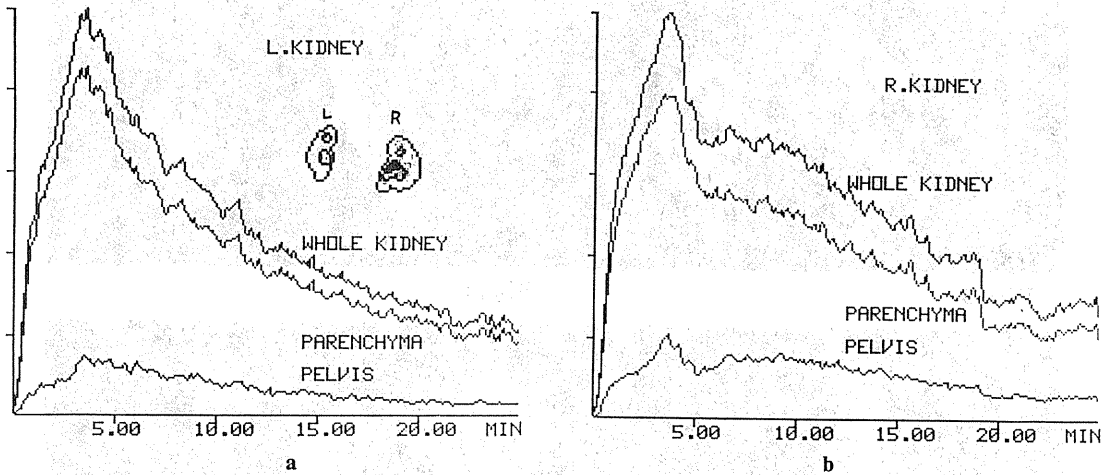


Fig. 1 Case No. 16. ROIs with his left (a) and right (b) regional renograms.

〔症例 No.17〕

38歳の男性で腎移植後2年目である。

ERBF 488ml/min, BUN 19mg/l, クレアチニン 1.4mg/dl であり移植腎患者のうち良好な機能を有している症例である。動態イメージで実質部へのヒプル酸ナトリウムの集積は、4～5分までにピークが見られ、その排泄も良好であることがわかる。レノグラムも正常型である。ファンクショナルイメージについてはピーク計数値イメージで、異常集積部や欠損部などはなく、またERBFイメージでは、症例16の正常腎イメージに比べると全体に血流およびヒプル酸取り込み能力の低下はあるが、実質部に比較的高い機能部位を認め、ほぼ正常に近い血流とヒプル酸取り込み能が保たれていることが推定された。

〔症例 No. 5〕

37歳の男性で腎移植後1年目である。

ERBF 263.4ml/min, BUN 50mg/l, クレアチニン 4.3mg/dl と腎機能低下を示す。動態イメージでは実質部へのRI集積の遅延と腎盂部へのRI貯留が見られる。膀胱への尿排泄が不良でありレノグラムは貯留型で血流も不良と考えられる。ピーク計数値イメージでは腎盂への高いRI集積を示し、ERBFイメージでも症例16の正常例に比べて血流低下が、腎全体に生じていることがわかる。

〔症例 No.4 および No.20〕

同一患者で血流状態の経過を見たもので、2か月の間に左腎が無機能になった例である。21歳の

男性で左右両側の腎移植を受けており右腎は昭和52年の2月に、左腎は昭和57年3月に移植され、No.4の検査時には左腎は移植後2週間目右腎は5年目であった。2か月後のNo.20の時までにERBFは273.7から225.5ml/minへ変化したが、BUN101から94mg/lへと大きな変化は見られない。クレアチニンも4.9mg/dlから5.3mg/dlへと大きな変化はしていなかった。ERBFイメージの比較では、右腎はほとんど変化していないが、左腎の血流およびヒプル酸取り込み能力の低下が認められ慢性あるいは急性拒絶反応による左腎機能の廃絶が確認された。

4. 討論

ここに用いた¹²³Iヒプル酸ナトリウムは、ROIレノグラム、動態イメージ、ファンクショナルイメージの作成が可能であり、従来の¹²³Iヒプル酸ナトリウムでは投与ナトリウムでは投与量が少ないために十分解析することのできなかった情報を提供してくれる。まず動態イメージの表示法については、検査時間と一枚のフィルムに入るコマ数から考えて1フレームを1～3分として、8～25フレームに編集する方法が現実的である。さらにこれをマルチフォーマットカメラによりフィルムに撮影する方法が日常検査の目的に適している。動態イメージはヒプル酸の腎実質部への集積と尿路系への排泄の状態を観察して大まかな移植腎の機能を推定するのに役立つ5)。

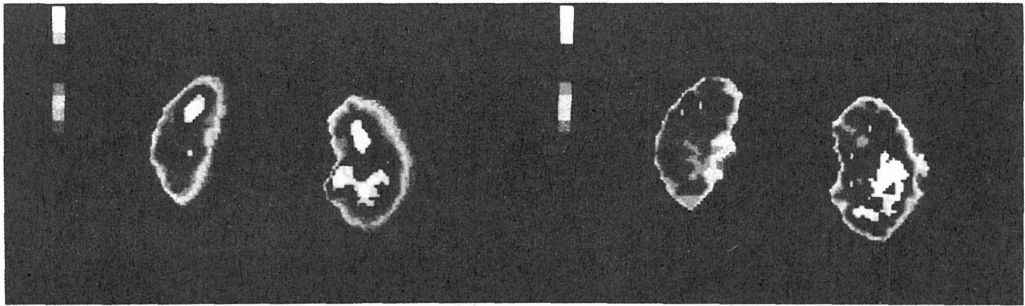


Fig. 5

Fig. 6

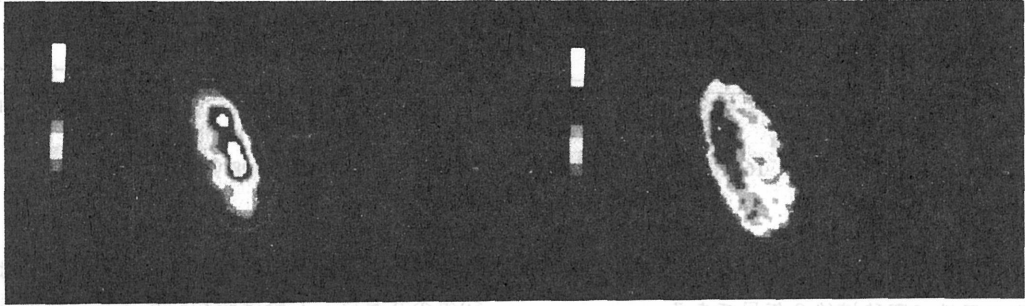


Fig. 9

Fig. 10

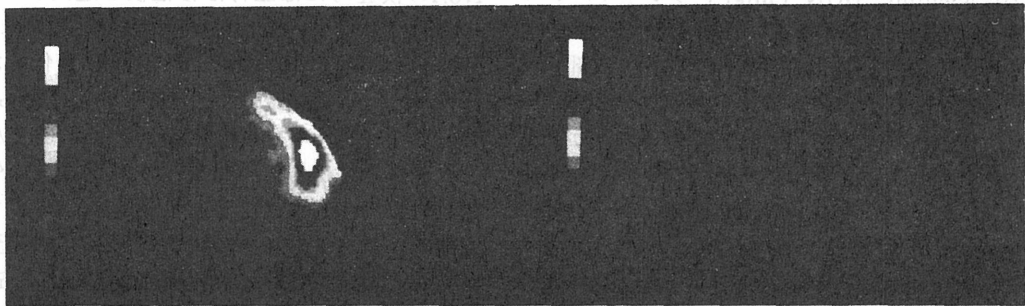


Fig. 13

Fig. 14

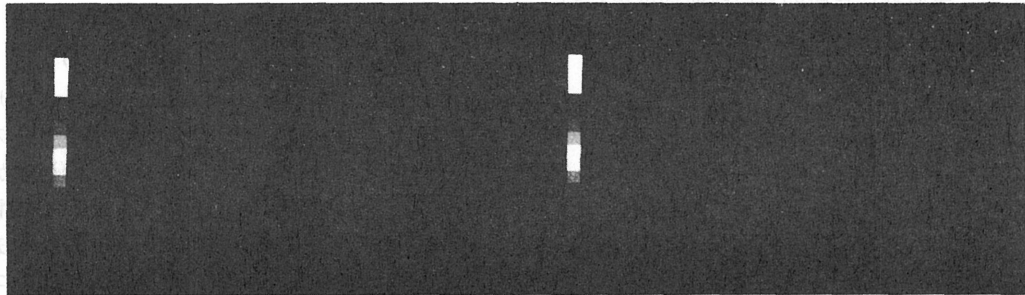


Fig. 15

Fig. 16

- Fig. 5** Case No. 16. Functional image of the peak counts. Fairly uniform function in the kidneys were observed.
- Fig. 6** Case No. 16. Functional image of the blood-flow-phase counts. ERBF this case was 650.3 ml/min.
- Fig. 9** Case No. 17. Functional image of the peak counts. There are no localized abnormal accumulation and defects. Color distribution accords with the thickness of the kidney.
- Fig. 10** Case No. 17. Functional image of the blood-flow-phase counts. Comparing with the case No. 16, there was uniform decrease in blood flow, but the parenchymal blood flow was fairly well maintained. His ERBF was 487.8 ml/min.
- Fig. 13** Case No. 5. Functional image of the peak counts. Massive accumulation in

the pelvis was observed.

- Fig. 14** Case No. 5. Functional image of the blood-flow-phase counts. Comparing with case No. 16, there was uniform decrease in the blood flow. His ERBF was 263.4 ml/min.
- Fig. 15** Case No. 4. Male, 21 years old. His left kidney was transplanted 2 weeks ago, and his right kidney 5 years ago. Functional image of the blood-flow-phase counts showed uniform decrease of blood flow in both kidneys. His ERBF was 273.7 ml/min.
- Fig. 16** Case No. 20. The functional image of the same patient at 2 months later. There was no change of blood flow in the right transplanted kidney, but there was severe decrease in the left kidney. FRBF of this time was 225.5 ml/min.

レノグラムは全腎、腎盂および腎実質部分に分けた ROI レノグラムを作成した。これにより腎盂への RI 集積による全腎レノグラムの影響をかなり除外することができた。ファンクショナルイメージのうち、ピーク時間をパラメータとしたイメージは移植腎のほとんどの症例でレノグラムでいわゆる M2 型となり、測定時間終了時近付で RI の腎への集積がピークとなるため、解析が不可能であり、有用性は認められなかった。ピーク 69.3% 時間をパラメータとしたファンクショナルイメージも今回の移植腎を対象とした検査では同様な理由で臨床的に有用性のあるものとはいえなかった。これに反しピーク時間をパラメータとしたファンクショナルイメージは、腎内の RI 集積部位とその程度が推定できるので、尿細管を含む腎のどの場所に RI の排泄障害があるかという判断ができ、排泄障害のある症例では有用なイメージはといえる。ERBF イメージは腎実質部への有効腎血流の状態に最も大きな影響を受け、この時期までに腎盂に排泄される RI は無視できるくらい少ないと考えられるものである。これに各被検査者ごとの ERBF を絶対値として乗じたパラメータのイメージは標準化したカラスケールの表示法により他の被検査者との腎機能の比較、あるいは移植後の腎機能経過を追跡する上で最も重要な腎有効血流量を画像の絶対評価によって標準化するという意味において非常に有効なファンクショナルイメージであった。また今回行った 2 点

採血法による ERBF 値の算出は検査時間内で十分に再現性ある値が得られ患者に対する負担も少なく、 ^{123}I ヒプル酸ナトリウムはこれらの新しい形の情報を与える放射性医薬品として有用であり、これによると思われる副作用は全く見られなかった。

5. 結論

移植腎患者の腎機能検査法にはこれまで、その疾病の特殊性から、腎形態、腎実質機能および尿排泄状態画像として観察できる確立した診断法は見られない。 ^{123}I ヒプル酸ナトリウムを用いて初期分泌相計数値に ERBF の情報を加えた値をパラメータとする。腎有効血流イメージともいべきファンクショナルイメージは移植腎患者の相互比較、あるいは同一患者の経過追跡の上で明らかに有用であった。

ERBF イメージは従来の移植腎機能の指標として用いられている血中クレアチニン値、および BUN 値のように腎排泄機能不全によって蓄積する物質を指標とするものでなく、ヒプル酸ナトリウムの腎からのクリアランスを求めているもので、腎尿細管機能不全に強い影響をうけるために、血中クレアチニンや BUN の値の変化よりも鋭敏に反応し尿細管機能の低下やその回復をいち早く絶対評価された画像としてとらえることができる手法であると考えられる。なおこれらのファンクショナルイメージは他の基準となる情報があって初めて有効に利用されるもので、その意味で動態イメージ、ROI レノグラムも腎機能を知る上では欠くことのできない情報であった。

参考文献

1. 池平博夫, 館野之男, 宍戸文男
 ^{123}I ヒプル酸ナトリウムによる移植腎機能検査一局所レノグラムおよび腎血流イメージについて—
核医学, 20, 1163~1172, 1983.

^{123}I ヒプル酸ナトリウムによる移植腎機能検査

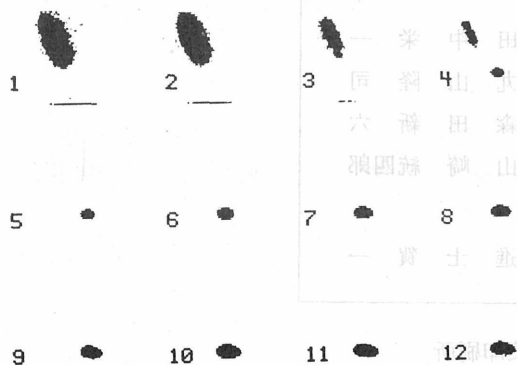


Fig. 7 Case No. 17. Dynamic images of the transplanted kidney of a 39 year-old male in 2 years after transplantation. Good accumulation and excretion were observed. Bottom spots are the urinary bladder.

最終報告書編集委員

恒元	博	田中	栄一
館野	之男	丸山	隆司
飯沼	武	森田	新六
大原	弘	山崎	統四郎
事務局			
田中	昭	進士	賀一

印刷 (株)小葉印刷所