

NIRS-R-19

放射線医学総合研究所



890000189

特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」

(昭和59年度～63年度)

最終報告書

平成2年3月



放射線医学総合研究所

Final Report on the Project Research
“Medical Use of Accelerated
Heavy Ions”

(April 1984 ~ March 1989)

March 1990

National Institute of Radiological Sciences

9-1, Anagawa 4-chome, chiba 260, Japan

特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」 最終報告書目次

特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」 総括	恒元 博	1
I 医用重粒子加速器に関する調査研究 総括	丸山 隆司	7
1 重粒子線がん治療装置の設計	河内 清光, 小川 博嗣, 佐藤 健次, 山田 孝信, 山田 聡, 遠藤 真広, 金井 達明, 佐藤 幸夫, 板野 明史, 金沢 光隆, 平尾 泰男, 丸山 隆司, 隈元 芳一, 遠藤 有聲, 松本 啓, 河野 俊之	9
Design of Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba	K. Kawachi, H. Ogawa, K. Sato, T. Yamada, S. Yamada, M. Endo, T. Kanai, Y. Sata, A. Itano, M. Kanazawa, Y. Hirao, T. Maruyama, Y. Kumamoto, K. Endo, S. Matsumoto and T. Kohno	
2 重粒子線がん治療装置の概念設計	丸山 隆司, 野田 豊, 隈元 芳一, 金井 達明, 河内 清光	17
Heavy Particle Medical Accelerator at NIRS	T. Maruyama, Y. Noda, Y. Kumamoto, T. Kanai, and K. Kawachi	
II 重粒子線治療システムに関する研究 総括	森田 新六	29
a 重粒子線治療に関する臨床的研究 総括	森田 新六	31
1. 速中性子線治療の適応	恒元 博, 森田 新六, 久保田 進, 中野 隆史, 佐藤真一郎, 熊谷 和正, 安藤 興一, 中村 譲, 古川 重夫, 川島 勝弘, 丸山 隆司, 平岡 武, 星野 一男, 河内 清光, 金井 達明, 福久健二郎	32
Fast Neutron Therapy	H. Tsunemoto, S. Morita, S. Kubota, T. Nakano, S. Sato K. Kumagai, K. Ando, Y. Nakamura, S. Furukawa, K. Kawashima, T. Maruyama, T. Hiraoka, K. Hoshino, K. Kawachi, T. Kanai and K. Fukuhisa	
2. 放医研医用サイクロトロンによる陽子線照射	森田 新六, 恒元 博, 久保田 進, 中野 隆史, 佐藤真一郎, 坂下 邦雄, 柴山 晃一, 古川 重夫, 中村 譲, 平岡 武, 川島 勝弘, 金井 達明, 遠藤 真広, 河内 清光	40

Proton Radiotherapy for Superficial Tumors and Ocular
Malignancies by NIRS Medical Cyclotron

S. Morita, H. Tsunemoto, S. Kubota, T. Nakano, S. Sato,
K. Sakashita, K. Shibayama, S. Furukawa, Y. Nakamura, T. Hiraoka,
K. Kawashima, T. Kanai, M. Endo and K. Kawachi

b	重粒子線治療に関する技術的研究 総括	川島 勝弘	46
1	粒子線に対するガスのw値の決定		
	平岡 武, 川島 勝弘, 星野 一雄, 福村 明史		48
	Determination of w-value for particle beams in several gases		
	T. Hiraoka, K. Kawashima, K. Hoshino and A. Fukumura		
2	垂直陽子線治療装置		
	金井 達明, 河内 清光, 平岡 武, 野田 豊, 川島 勝弘, 中村 譲, 古川 重夫, 佐藤真一郎, 森田 新六, 柴山 晃一, 坂下 邦夫, 恒元 博		53
	Vertical irradiation system for proton radiation therapy		
	T. Kanai, K. Kawachi, T. Hiraoka, Y. Noda, K. Kawashima, Y. Nakamura, S. Furukawa, S. Sato, S. Morita, K. Shibayama, K. Sakashita and H. Tsunemoto		
3	放医研サイクロトン速中性子線の胸部不均質組織における線量分布計算法に 関する研究		
	中村 譲, 古川 重夫, 飯沼 武, 川島 勝弘, 星野 一雄, 平岡 武, 丸山 隆司, 坂下 邦雄, 恒元 博		59
	Dose Distributions in Thorax Inhomogeneity for Fast Neutron Beam from NIRS Cyclotron		
	Y. Nakamura, S. Furukawa, T. Iinuma, K. Kawashima, K. Hoshino T. Hiraoka, T. Maruyama K. Sakashita and H. Tsunemoto		
4	粒子線のマイクロドシメトリー —その計測—		
	野田 豊, 丸山 隆司		66
	Microdosimetric Measurements for Radiotherapy and Radiation Protection		
	Y. Noda and T. Maruyama		
5	放医研サイクロトン陽子線の治療用ボラスの作成法		
	古川 重夫, 中村 譲, 森田 新六, 赤沼 篤夫		80
	Construction and Clinical Application of Bolus for Proton Beam Radiotherapy Using NIRS Cyclotron		
	S. Furukawa, Y. Nakamura, S. Morita and A. Akanuma		
c	重粒子線の治療に関する生物学的研究 総括	大原 弘	85
1	線量平均LETと細胞致死効果		
	大原 弘, 五日市ひろみ, 福津久美子		87
	Dose average LET and cell lethality		
	H. Ohara, H. Itsukaichi and K. Fukutsu		

2	WR151327による速中性子線障害の防護	安藤 興一, 小池 幸子, 古川 重夫, 勝見 俊昭, 大原 弘, 松下 悟, 増田 康治, D. J. Grdina	94
	Radioprotection by WR151327 from normal tissue damage caused by fast neutrons	K. Ando, S. Koike, S. Furukawa, T. Katsumi, H. Ohara, S. Matsushita, K. Masuda and D. J. Grdina	
3	中性子及び陽子線の膵臓組織における放射線障害の研究	坪内 進, 福津久美子, 五日市ひろみ, 大原 弘	104
	A trial for the quantitative determination of the acute radiation-induced pancreatic islet cell death irradiated with 200 KVp x-rays and 30Mev fast neutron beams	S. Tsubouchi, K. Fukutsu, H. Itsukaichi and Ohara	
d	重粒子線治療計画に関する研究 総括	飯沼 武	108
1	重粒子線治療計画のシミュレーションシステム	遠藤 真広, 河内 清光, 平尾 泰男, 飯沼 武, 中野 隆史, 佐藤真一郎, 久保田 進, 森田 新六, 恒元 博	109
	A Simulation System for Heavy Ion Treatment Planning	M. Endo, K. Kawachi, Y. Hirao, T. Inuma, T. Nakano, S. Sato, S. Kubota, S. Morita and H. Tsunemoto	
2	重粒子線治療の対象疾患の選択の科学的方法について —子宮頸癌に対する陽子線治療のもつ潜在的臨床有用性の研究—	中野 隆司, 森田 新六, 恒元 博, H. D. Suit	114
	Evaluation of Proton Therapy for Cancer of Uterine Cervix	T. Nakano, S. Morita, H. Tsunemoto and H. D. Suit	
III	重粒子線治療のための医学診断に関する調査研究 総括	山崎統四郎	127
a	診断用核医学薬剤の開発に関する調査研究 総括	山崎統四郎	129
1	標識リガンドの開発とその評価	井上 修	131
	Evaluation of Various Kinds of Ligands as Radiotracers for PET Studies	O. Inoue	
2	¹⁴ C標識高比放射能放射薬剤の自動生産	鈴木 和年	139
	Automatic Production of ¹⁴ C-labelled Radiopharmaceuticals with High Specific Activity	K. Suzuki	
b	核医学の測定技術の開発に関する研究 総括	野原 功全	148
1	頭部用高解像力ポジトロンCT装置の研究	野原 功全, 富谷 武浩, 山本 幹男, 村山 秀雄, 田中 栄一	150

Study on a High Resolution Positron Emission Tomography Scanner
for Brain Study

N. Nohara, T. Tomitani, M. Yamamoto, H. Murayama
and E. Tanaka

2 動物用小型高解像力ポジトロンCTの開発

富谷 武浩, 村山 秀雄, 山本 幹男, 野原 功全, 田中 栄一 157

Development of a High Resolution Positron CT for Animal Studies

T. Tomitani, H. Murayama, M. Yamamoto, N. Nohara
and E. Tanaka

3 ECT用逐次近似型画像再構成法の基礎的研究

村山 秀雄, 野原 功全, 田中 栄一 162

Fundamental Studies on Iterative Reconstruction Methods

for Emission Computed Tomography

H. Murayama, N. Nohara and E. Tanaka

4 全身用ポジトロンCT装置 POSITOLOGICA II のコンピュータシステムと
ソフトウェアの開発

遠藤 真広, 松本 徹, 飯沼 武, 館野 之男, 野原 功全 170

Development of computer system and software of POSITOLOGICA II:

a whole body positron emission tomograph

M. Endo, T. Matsumoto, T. Inuma, Y. Tateno
and N. Nohara

c 画像診断の臨床応用に関する研究 総括

福田 寛 176

1 [¹⁴C] Ro15-1788 による脳内ベンゾジアゼピン受容体の研究

篠遠 仁, 井上 修, 山崎統四郎, 伊豫 雅臣, 伊藤 高司,
端本 譲二, 館野 之男, 池平 博夫, 鈴木 和年, 平山 恵造 178

A Study of Benzodiazepine Receptor in Human Brain Using

[¹⁴C] Ro15-1788 and Positron Emission Tomography

H. Shinotoh, O. Inoue, T. Yamasaki, M. Iyo, T. Itoh,
K. Hashimoto, Y. Tateno, H. Ikehira, K. Suzuki
and K. Hirayama

2 [¹⁴C] N, N-Dimethylphenylethylamine の脳内動態

—B型モノアミン酸化酵素の測定について—

篠遠 仁, 井上 修, 山崎統四郎, 富永 俊義, 端本 譲二,
伊豫 雅臣, 伊藤 高司, 池平 博夫, 館野 之男, 鈴木 和年 187

Kinetics of [¹⁴C] N, N-Dimethylphenylethylamine in the Brain

—Measurement of Brain MAO-B Activity—

H. Shinotoh, O. Inoue, T. Yamasaki, T. Tominaga, K. Hashimoto,
M. Iyo, T. Itoh, H. Ikehira, Y. Tateno and K. Suzuki

- 3 ^{11}C -N-メチルスピペロンによるヒト脳内ドーパミンD2受容体の画像化および受容体結合量の定量
 福田 寛, 篠遠 仁, 山崎統四郎, 井上 修, 米澤 久司,
 須原 哲也, 古関 安里, 館野 之男, 鈴木 和年, 伊豫 雅臣,
 西尾 正人, 伊藤 高司 192
 Visualization and Quantification of Dopamine D2 Receptors in
 the Living Human Brain with 3-N- [^{11}C] methylspiperone Using PET
 H. Fukuda, H. Shinotoh, T. Yamasaki, O. Inoue,
 H. Yonezawa, T. Suhara, A. Koseki, Y. Tateno,
 K. Suzuki, M. Iyo, M. Nishio and T. Itoh
- 4 N-13 Ammoniaを用いたDynamic PETによる心筋血流量の臨床的評価
 吉田 勝哉, 福田 寛, 遠藤 真広, 福田 信男, 飯沼 武
 山崎統四郎, 館野 之男, 加賀谷秋彦, 氷見 寿治, 増田 善昭,
 稲垣 義明 198
 Assessment of Myocardial Blood Flow Using N-13 Ammonia
 and Dynamic PET in Man
 K. Yoshida, H. Fukuda, M. Endo, N. Fukuda, T. Iinuma,
 T. Yamasaki, Y. Tateno, A. Kagaya, T. Hyomi, Y. Masuda
 and Y. Inagaki
- 5 N-13アンモニアダイナミックポジトロンCTを用いた局所心筋血流量の解析
 -理論と方法-
 遠藤 真広, 吉田 勝哉, 福田 寛, 飯沼 武, 山崎統四郎,
 館野 之男, 増田 善昭, 稲垣 義明 203
 Measurement of regional myocardial blood flow Using N-13
 ammonia dynamic PET-Theory and methodology
 M. Endo, K. Yoshida, H. Fukuda, T. Iinuma, T. Yamasaki,
 Y. Tateno, Y. Masuda and Y. Inagaki
- 6 MRIの臨床応用 -ハイブリッド画像の臨床的検討-
 池平 博夫, 福田 信男, 山根 昭子, 鳥居伸一郎, 松本 徹,
 飯沼 武, 館野 之男 209
 Clinical Trial of MRI
 Clinical Evaluation of Hybrid Image
 H. Ikehira, N. Fukuda, T. Yamane, S. Torii, T. Matsumoto,
 T. Iinuma and Y. Tateno
- 7 Gd-DTPAによるMRI腎動態機能検査
 池平 博夫, 鳥居伸一郎, 山根 昭子, 福田 信男, 柴田 貞夫,
 遠藤 真広, 松本 徹, 篠遠 仁, 飯沼 武, 館野 之男 215
 Evaluation of the Renal Kinetic Function, Using MRI
 by Gadolinium-DTPA
 H. Ikehira, S. Torii, T. Yamane, N. Fukuda, S. Shibata,
 M. Endo, T. Matsumoto, H. Shinotoh, T. Iinuma and Y. Tateno

- 8 核磁気共鳴映像法の基礎的検討
 福田 信男, 山根 昭子, 池平 博夫, 遠藤 真広, 鳥居伸一郎,
 日下部隆則, 西沢かな枝, 平岡 武, 星野 一雄, 川島 勝弘222
 Evaluation of Non-uniformity Separated from Statistical
 Noise of MRI-A Phantom Study
 N. Fukuda, T. Yamane, H. Ikehira, M. Endo, S. Torii,
 T. Kusakabe, K. Nishizawa, T. Hiraoka, K. Hoshino
 and K. Kawashima
- 9 MR用造影剤Gd-HIDAの有用性の検討
 山根 昭子, 池平 博夫, 福田 信男, 福田 寛, 館野 之男,
 古川 重夫, 古田 忠昭, 松井 正宏228
 The Study of Gd-HIDA as a contrast agent of MR
 using exipermental animals
 T. Yamane, H. Ikehira, N. Fukuda, H. Fukuda, Y. Tateno,
 S. Furukawa, T. Furuta and M. Matsui

特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」総括

班長 恒 元 博

概 要

特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」は昭和59年度から昭和43年度にわたって実施された。

本特別研究では、重粒子線治療の適応を速中性子線と陽子線による臨床トライアルの成果によって分析すること、重粒子線治療に関する物理・生物学的基礎研究、並びにポジトロン核種による画像診断の研究が重点となり、その研究の成果は平成元年度からの特別研究「重粒子線によるがん治療法に関する調査研究」に引き継がれることになった。

一方、重粒子線治療は「対がん10ヶ年総合戦略」に組込まれた研究として位置づけられ、平成5年度には重粒子線治療臨床トライアルの開始が予定されている。この研究を支えるために重要な役割を果たす医用重粒子加速器を整備するために、昭和59年度には重粒子線がん治療装置の「概念調査」が行なわれることになり、医療目的のために製作される重粒子加速器の性能が公式に討議されることになった。昭和60年度には装置の「概念設計研究」のもとで加速器の仕様が決った。ヘリウムからアルゴンまでのイオンをがん治療に利用するため条件を満たす加速器としてシンクロトロンが適当であるとして選択されたが、その仕様は昭和61年3月6日、7日の両日、放医研講堂において開催された「Interuational Workshop on the NIRS Particle Medical Accelerator」のもとで内外の研究者を交えて詳細に討議された。その結果、粒子の加速エネルギーはシリコンイオンについて800MeV/nと決まり、イオンの出力と高度の治療技術に対応するため、主加速器のリングを2重とする画期的な設計方針が採用されることとなった。昭和61年度には装置の「基本設計」が、そして、昭和62年度には、その「詳細設計」がすゝめられた。これから製作が行なわれる重粒子線がん治療装置は、Heavy Ion Medical Accelerator

in Chibaを基本として、「HIMAC」と称ばれることになった。HIMACを製作するために必要な費用は、詳細設計をすゝめる段階で頭初の予定を上回る結果となったために紆余曲折があり、装置製作に関する大蔵省原案は昭和62年12月26日に行なわれた局長折衝の段階を経て最終的に決った。その結果、装置の基本仕様に大巾な変更は無いものの、建屋と生物系ビームラインの一部について設計変更があり、昭和63年12月21日にはHIMACの着工式を挙行することができた。

速中性子線の利用を嚆矢として始まった粒子線の医学利用は、放射線治療と診断の両面にわたって放射線医学の将来にかゝる研究内容が含まれている。HIMACは、医療用としては世界で初めて製作される重粒子線治療装置である。重粒子線治療が円滑に進み、その内容が適確に評価できる医療体制の整備がこれからの重要な課題となるであろう。

「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」のもとで実施された研究の主な内容は以下のとおりである。

1. 医用重粒子加速器に関する調査研究：

重粒子加速器を設計するため必要となったイオン源開発試験装置、荷電変換試験装置、ビーム監視装置等の試作試験が行なわれた。しかし、医用重粒子線研究部が昭和62年5月20日に発足してから、加速器に関する主要な研究は同研究部に移行することになった。

2. 重粒子線治療システムに関する研究：

重粒子線治療が開始されるまでに、重粒子線の吸収線量の測定法が定まり、主要臓器について耐容線量が確認されると共に精度の高い治療計画システムが整備されていなくてはならない。しかし、特別研究の期間中に直接利用できる重粒子線は無く、速中性子線と陽子を主力線源として重粒子線による治療を目標にして研究を進めた。

速中性子線治療は昭和50年に始まり、昭和63年12月までに治療を受けた症例は1717例である。すでに、唾液腺がん、骨肉腫、パネコースト腫瘍、前立腺がん等の症例が速中性子線に適応することが明らかになっている。

しかし、速中性子線に適応があると評価された症例は何れも比較的表在する臓器の症例に限られ、深部臓器がん、例えば膵がん等の治療に対する速中性子線の効果は未だ明らかでない。すなわち、線量分布を改善する方針のもとに重粒子線治療の適応を改めて評価することが極めて重要であることが指摘されている。一方、治療病歴登録システムに入力された速中性子線治療症例の成績を再評価するための研究が始まった。この研究は analysis of neutron therapy (ANT) と呼ばれ、未登録症例の入力と入力情報の充実に重点を置いて研究が進められている。

陽子線治療は70MeV 陽子を用いて昭和59年から始まり、昭和63年12月までに60の症例について治療が終了している。昭和62年10月に陽子線治療用の垂直ビームポートが速中性子線治療室内に完成してからは、眼球腫瘍の治療研究が積極的に行なわれている。特に、小児の網膜芽細胞腫 retinoblastoma の陽子線治療が全身麻酔のもとで行なわれたことは世界で初めてのことである。しかし、1週間に1度、陽子線治療に割当られるマシンタイムのもとで至適線量配分を定めることは極めて困難であり、陽子線による網膜の耐容線量を確認することが、当面する研究課題になっている。

一方、陽子線治療技術に関して、重要な前進があった。その1つは、陽子線治療用ポーラス作製装置の開発である。この装置によって、予め入力された情報にしたがって表面の変曲と組織の密度差を補正するポーラスを組織等価のゲル状の物質を用いて製作することができるようになり、掘削型のポーラス作製装置を利用する場合よりも、ポーラス製作に要する時間は短縮され、製作費用も安い。このポーラス作製装置の性能を改善し、重粒子線治療に役立てることがこれからの重要な課題である。

陽子線治療に関して導入されたもう1つの技術は、簡易型陽子線治療計画システムである。このシステムとポーラス作製装置を連結するソフトウェアの開発によって陽子線の治療計画とポーラス

の製作が一連のシステムとして作動することになる。

重粒子線治療計画に関する研究分野では VAX-8250型計算機が導入されてから治療計画のシュミレーションの研究が可能になった。その結果、dose-volume ヒストグラム法を応用することによって、正常組織の線量被ばくを定量的に評価して、重粒子線治療の適応を線量分布の面から科学的に評価することができるようになった。臨床トライアルの成果に基づき研究のみで、重粒子線の適応を評価することはできない時代になっている。

一方、生物学的研究によって、速中性子線の RBE は、腫瘍径が大きくなるほど大きな値になることが分った。速中性子線の対象疾患を決めるに際して、局所進行がんが先ず取り上げられたが、その理論的根拠が漸く示されたことになる。また、膵と肝臓などの、正常組織に対する速中性子線の影響に関する研究も進んだ。

重粒子線線の生物効果に関する研究は、重粒子線治療用リッジフィルター ridge filter の設計に欠くことができない。かねてより、理化学研究所において開発が進んでいたリングサイクロトロンが完成し、重粒子線が研究用に利用できるようになった。

放医研と理化学研究所との間には、すでに、「重粒子線の医学・生物学研究に有用な照射法に関する研究・及び物理生物学的研究」に関する討議が進められ、その共同契約書が平成元年3月22日にまとまった。これで、放医研の重粒子加速器が完成するのに先立って、物理・生物基礎研究が実施できるようになった。

3. 重粒子線治療のための核医学診断に関する調査研究：

ポジトロン核種を用いて行なわれている画像診断は、正常組織の機能を反映する診断法なので、放射線損傷を定量的に評価するために極めて重要な役割がある。しかし、現在のところ脳を受容体の解析を目的とするポジトロン薬剤の開発とその診断応用が重点となって研究が進み、放射線損傷に関する研究は次期特別研究に引きつけられることになった。

この分野では、RO. 15-1788による脳のベンゾジアゼピン受容体に関する研究が注目され、解像力の高い頭部用ポジトロン CT の研究にも大き

な前進があった。

展 望

重粒子線治療の臨床トライアルは、1975年からLBLにおいて先ずヘリウムイオンを用いて開始され、1989年の現在、ネオンイオンの治療に研究の焦点は移っている。一方、放医研の重粒子線がん治療装置（HIMAC）が世界では初めての医療用重粒子加速器として着工されて以来、EC諸国では重粒子線治療を目指す研究計画（EULIMA：European Light Ion Medical Accelerator）が精力的に討議されている。さらに、photon beam

治療の延長上にある陽子線治療についても国際的なプロジェクト研究としての色彩がつよい。

線量分布の改善と共に局所放射線効果の向上と局所治癒との関連を追及する荷電粒子線治療の研究には放射線医学の将来がかゝっていると云っても過言ではない。国際的な視野のもとで重粒子線治療に関する研究を評価し発展させることが必要である。

特別研究に参加され、惜しめない協力をいただいた内外の研究者の方々は勿論のこと、研究を支えていただいた広い分野の方々に感謝の詞を挙げる。

I 医用重粒子加速器に関する調査研究

医用重粒子加速器に関する調査研究（総括）

丸 山 隆 司

我が国における最近の死因別死亡率の第一位は、悪性新生物である。X線CT、核磁気共鳴法など画像診断の進歩に伴い、がんの早期発見と精密診断が可能となり、早期がんの中には、手術や放射線により治癒できるものがでてきた。手術は非常に有効ながん治療法ではあるが、健常組織にキズをつけるばかりか、患者の体力を著しく低下させることがある。早期発見・早期治療によってがんの治療ができて、予後に損傷を残すことはさげねばならない。放射線による損傷も決して無視できないが、照射範囲をせばめて無駄な被ばくをなくし、標的であるがん組織に局限して線量を与えれば、放射線による非確率的影響のみならず確率的影響の発生も低下することができる。放射線治療の最大の利点は、治療後の機能保存にある。この利点を活かしたがん治療につとめることこそ、我々に与えられた使命である。

1975年11月から、医療用サイクロトロンを利用した速中性子線治療を実施し、さらに、1979年10月から70MeV陽子線によるがん治療を行っている。これまでに約1500人のがん患者の治療を行い、臨床医学面のみでなく物理・生物学の基礎研究の面でも貴重な経験と数々の成果をあげてきた。これまでの研究成果と経験から、速中性子線は、生物効果は大きい、人体内の線量分布は ^{60}Co γ 線の場合と同様には Δ 指数関数的であり、がん組織のまわりの健常組織に損傷を与える可能性が大きい。一方、陽子線は、体内でブラック・ピークを有し、リッジフィルタの使用により、ある深さ部分に集中的に線量を与えることができ、深部線量分布は大きく改善される。しかし、高エネルギー陽子線の生物効果は小さく、治療成績の向上を期待することができない。さらに、がん組織は低酸素状態であり、酸素効果のない放射線ががん治療に適している。効果的ながんの放射線治療には、陽子線のようなブラック・ピークを有し、速中性子線より大きな生物効果を有する放射線こそ属望される場所である。

当初、 π 中間子によるがん治療についても検討された。しかし、 π 中間子は、その生成が中性子のように核反応によるため、がん治療を行うに十分な粒子数を得ることが困難であると共に、体内でがん治療にとってあまり効果的でない2次粒子の発生が多いなどの欠点が指摘された。陽子線のエネルギーアップなども含め、新しい、効率的ながん治療のための放射線について調査研究をつづけた結果、経済性など広い視野からみて、重粒子線のがん治療への応用こそ治療成績の画期的向上をもたらすものと結論された。

さて、重粒子線のがん治療を絵にかいた餅にしないため、現実性のある「重粒子線がん治療装置」の放医研への導入をめぐる、装置の建設計画にも積極的に参画した。時には、計画を推進するため組織の問題にまで関係し、研究業務から逸脱することもあった。現在の重粒子線研究部が新設されるまでは、準備班や準備室に協力し、放医研外部の専門家の御指導を仰ぎながら、重粒子線がん治療装置の設計などを推進してきた。この研究課題の実施状況を年度順に概観することで成果のまとめとしたい。

昭和59年度：医用重粒子線加速器の性能について検討し、国内4社にその性能を示し、加速器の第一次概念設計調査を依頼した。4社からの回答を所外専門家の協力により詳細に検討した。

昭和60年度：医用重粒子加速器建設企画班が設置された。この企画班を中心に概念設計研究が続行された。医用重粒子加速器という名称を「重粒子線がん治療装置」とし、以後、公式名称として使用されることになった。所内外の若手加速器科学者で組織されたワーキンググループが主体になって、重粒子線がん治療装置の技術的検討が行われた。

昭和61年度：企画班が重粒子線がん治療装置建設準備室になり、いよいよ、絵に書いた餅ではなくなってきた。概念設計の段階から、加速器構成各部の基本設計に入った。重粒子線がん治療装置の

うつわとなる建屋の設計も実施された。

重粒子線がん治療装置が国際的にも例のないものだけに、建設段階にも研究開発（R&D）の必要な部分がある。医療用として安定性が高く、強力で保守が容易であり、荷電量の大きい重イオンを長時間供給できるイオン源が要求される。このため、昭和60年度にはイオン源開発試験装置を設計試作し、さらに、61年度は荷電変換試験装置と

ビーム監視試験装置を試作した。これらの装置は重粒子線がん治療装置の建設に重要な役割を果たしている。

昭和62年度および昭和63年度は、新設された重粒子線研究部を中心に重粒子線がん治療装置の設計が急ピッチで進み、本研究の最終年度（63年度）には完全に研究は終了した。

河内 清光, 小川 博嗣, 佐藤 健次
 山田 孝信, 山田 聰, 遠藤 真広
 金井 達明, 佐藤 幸夫, 板野 明史
 金沢 光隆, 平尾 泰男

(医用重粒子線研究部)

丸山 隆司, 隈元 芳一 (物理研究部)
 遠藤 有聲, 松本 啓, 河野 俊之
 (客員研究官)

Design of Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba

Kiyomitsu Kawachi, Hirotsugu Ogawa, Kenji Sato,
 Takanobu Yamada, Satoru Yamada, Masahiro Endo,
 Tatsuaki Kanai, Yukio Sato, Akifumi Itano,
 Mitsutaka Kanazawa, Yasuo Hirao, Takashi Maruyama*,
 Yoshikazu Kumamoto*, Kuninori Endo**,
 Satoru Matsumoto**, Toshiyuki Kohno**

Division of Accelerator Research

* Division of Physics

** Research Fellow

The project to construct a Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC) started at NIRS in 1984, and the final design studies, including the buildings, have already been completed based upon radiation oncological requirements. HIMAC comprises two ion sources, an RFQ linac, an Alvarez linac, a synchrotron, a high-energy beam transport system, and radiation oncological facilities. The main accelerator synchrotron consists of double rings operated at a repetition rate of 0.5 Hz, with a phase difference of one half period. The required ion species lie between helium and argon in order of atomic number. The

output energy varies from 100 to 800 MeV/u for ions with a charge-to-mass ratio of $1/2$. Radiation oncological facilities include all of the treatment and paramedical facilities as well as experimental facilities for radiation oncology physics and biology. The sophisticated treatment facilities consist of a beam delivery system, a patient positioning system, and a treatment planning system. These systems comprise all of the devices necessary for three-dimensionally conformed irradiation which is required for heavy-ion treatment. The entire HIMAC facility will be completed in 1993.

1. 緒 言

重粒子線がん治療装置の本体は重イオン加速器であり、医学専用としては世界で最初のものである。本装置は、“対がん10カ年総合戦略”の一環として建設されるもので、昭和59年度に概念調査、昭和60年度に概念設計研究を実施した。この段階で、重イオン加速器を医療用として適用し得るための、さまざまな条件を満足する本装置の基本的構成がまとまった。これは、単に患者を治療するだけでなく、そのための基礎的研究、将来への展望も含め、さらには最新の加速器技術の背景も踏まえて決定された。

昭和61年度には基本設計を実施し、イオン源やライナック等の入射器系は、実施設計に移行できる程に具体化してきた。昭和62年度には詳細設計を実施したが、同時に入射器系の製作を開始した。

本装置は、重イオン加速器として、我が国最大のものであり、世界的にも極めてユニークな特徴を持ったものである。医療装置として、患者の安全性を追求することは勿論、装置の信頼性と安定性には、特別の配慮を必要とする。装置設計の各段階において、常に、この点を重視し、多くの議論と検討を行ってきたが、現在の製作段階におい

ても、さらに、詳細な詰めを行い、検討を続けている。ここでは、本装置の設計の概要を述べることにする。

2. 加速装置

a. 全体構成

本装置に要求される、核子当り800MeVという高エネルギーで重粒子を加速するためには、それぞれのエネルギー領域に適したいくつかの加速器を組み合わせて全体を構成することが、技術的、経済的に有利である。種々検討した結果、この重粒子線がん治療装置は、イオン源、前段加速器(RFQライナック及びアルバラライナック)、主加速器(シンクロトロン)が連結した複合加速器の構成が最も合理的であることが分かった。

特に、前段加速器の中でも低エネルギー部に、RFQライナックを配したのは、近年、この種のライナックが陽子や重イオン加速器で注目を浴び、このプロジェクト開始と共に技術的に進歩し、信頼性も格段に向上したためである。また、アルバラライナック前段に置くものとして、バンチャーを必要とせず、加速高周波の周波数を同一にすることにより、極めて整合性も良い。重粒子線がん治療装置の全体構成を図1に示す。

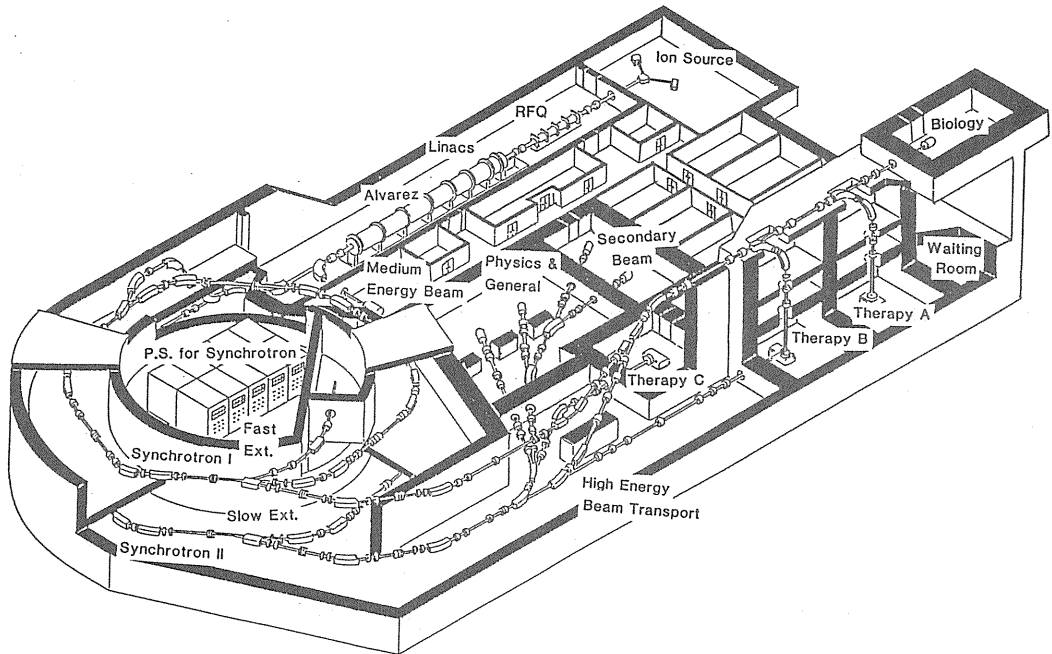


図 1 重粒子線がん治療装置全体鳥瞰図

b. 入射器系

1) イオン源

重イオン加速器のイオン源として必要なことは、まず前段加速器のライナックで加速するのに都合の良い荷電質量比を持った重イオンをつくり出すことである。また、それら等の重イオンが、最終

的に必要とするイオン強度を満足しているか否かが、イオン源選択の重要な鍵となる。まず重粒子線治療で必要とする線量率から、各所におけるビーム損失や透過率等を仮定して、イオン源として必要な強度を評価してみた。代表的なイオン種について、その必要強度を表1に示す。

表 1 イオン源必要強度の推定

イオン種	He ²⁺	C ⁶⁺	Ne ¹⁰⁺	Si ¹⁴⁺	Ar ¹⁸⁺
標的上の強度 (pps)	1.1 x 10 ⁹	1.8 x 10 ⁸	3.1 x 10 ⁷	4.1 x 10 ⁶	2.4 x 10 ⁶
治療照射系透過率			0.1		
ビーム輸送系透過率			0.9		
シンクロトロン取出し強度 (pps)	1.2 x 10 ¹⁰	2.0 x 10 ⁹	3.4 x 10 ⁸	4.6 x 10 ⁷	2.7 x 10 ⁷
シンクロトロン繰り返し率 (Hz)			0.5		
取出し効率			0.8		
加速効率			0.9		
RF 捕獲効率			0.8		
周回ビーム強度 (ppp)	4.2 x 10 ¹⁰	6.9 x 10 ⁹	1.2 x 10 ⁹	1.6 x 10 ⁸	9.3 x 10 ⁷
入射効率			0.5		
入射時間 (μsec)			76.8		
入射イオン強度 (pps)	1.1 x 10 ¹⁵	1.8 x 10 ¹⁴	3.1 x 10 ¹³	4.1 x 10 ¹²	2.4 x 10 ¹²
入射イオン電流 (eμA)	350	170	50	9.2	6.9
ビーム輸送系透過率			0.75		
荷電変換効率	1.0	0.93	0.67	0.52	0.18
	(1+ → 2+)	(2+ → 6+)	(3+ → 10+)	(4+ → 14+)	(6+ → 18+)
アルバレイナック透過率			0.9		
RFQ ライナック透過率			0.8		
ビーム輸送系透過率			0.7		
イオン源電流 (eμA)	470	160	59	13	34

本装置では、加速するイオン種が多いこと、また医療装置として安定性を重視するため、技術的にある程度確立され、製作費も比較的安価であることを条件に、PIG イオン源と、ECR イオン源の2種類を選定した。

一般に PIG イオン源は、寿命が短く、イオン価数の低いものに対する強度は高いが、価数の増加に伴って急激に強度が低下する傾向にあった。昭和60年度からは、放医研で独自に PIG イオン源の開発試験研究を実施し、イオン源のガス供給、並びにアーク放電をパルス化し、多価イオンを多く発生させ、イオン源の長寿命化に成功している。この試験研究の結果、炭素やネオンでは、このイオン源で十分な強度の得られる見通しがついた。現在、ビーム加速に対する電圧のかけ方、並びに多価イオンの発生率向上と安定化について、さらに試験研究を継続している。

一方、ECR イオン源は PIG イオン源に比較して、長寿命で多価イオンの生成に適し、保守の容易なこと等多くの特徴を持っている。しかしながら、現状では医療に必要なイオン強度が充分とは言えず、比較的低原子番号で、荷電質量比が小さくても良い場合は PIG イオン源が有利である。シリコン、アルゴンのように比較的原子番号

が高くなりさらに多価を必要とする場合は、将来的に ECR イオン源が有利と思われ、ネオン以上の原子番号のイオンでは、ECR イオン源の採用される可能性が高い。したがって、本装置では、将来的に安定したイオンの供給を配慮して、PIG イオン源及び ECR イオン源各1台を配置することにした。

2) 低エネルギービーム輸送系

低エネルギービーム輸送系は、2種のイオン源からのビームを静電四極電極で集束させ、分析用電磁石で荷電状態の異なる粒子を選別する。この粒子のビーム強度をビーム診断機器内のファラディカップで測定し、加速電極を通してさらに静電四極電極で集束を図る。

PIG イオン源及び ECR イオン源から送られてくるビームを、スイッチング電磁石により入射方向を振り分け、同一の RFQ ライナック入射ラインにビームを乗せる。さらにビーム診断機器によりビームエミッタンスや強度、ビームプロファイル等を観測しながら、三連静電四極電極により、ビームに集束・散放作用を加え、RFQ ライナックの入射条件に合うように整形調整する。この輸送系におけるビームのエネルギーは、イオン種によらず、核子当たり 8 keV である。

3) RFQ ライナック

この加速器は、縦方向のビーム加速は勿論のこと、横方向の集束にも高周波電場を用いるのが特徴で、大強度の低速イオンビームを安定に加速するのに適したライナックである。しかも次段に使用するアルバレイナックに対する整合性も良い。この加速器では、イオン源から取り出した 8 keV/u の重イオンを、 800 keV/u まで加速する。高周波は、次段のアルバレイナックとの整合性を考えて、 100 MHz としている。全長約 7.3 m 、直径約 60 cm である。

4) アルバレイナック

粒子の加速エネルギーが高くなると、RFQ ライナックのような電場による集束力は弱くなるので、集束力には、電磁石を用いたドリフトチューブ型のライナック (DTL) が用いられる。ビーム強度及び加速エネルギー領域等の観点から、本装置ではアルバレイナックが適していると判断した。高周波加速周波数は、このライナックでも 100 MHz を用いており、タンクの空洞は直径約 2.2 m 、長さ約 24 m である。全体は3つのタンク

に分割され、106組のドリフトチューブで構成される。このライナックの入射エネルギーは、 800 keV/u 、最終の加速エネルギー 6 MeV/u である。RFQ 及びアルバレイナックで加速できる重粒子の荷電質量比は $1/4$ から $1/7$ までの間のイオンである。

5) 中エネルギービーム輸送系

核子当り 6 MeV に加速した重粒子ビームに残された核外電子をすべて剥ぎ取るために、荷電変換器を備えている。この荷電変換器を通すことにより、 6 MeV/u シリコンイオンの約 52% が、またアルゴンイオンの約 18% が全ての電子を剥ぎ取られる筈である。これ等のイオンの内、ほとんどのイオンは荷電質量比 $1/2$ または、それに近い値となる。さらに、デバンチャーを設置して、ビームの運動量の拡がりやを少なくし、シンクロトロンへの入射を容易にしている。

また、核子当り 6 MeV の重粒子を、このビームラインの途中から分岐して、中エネルギービーム照射室に導入し、実験にも使用できる設計となっている。入射器系の全体図を図2に示す。

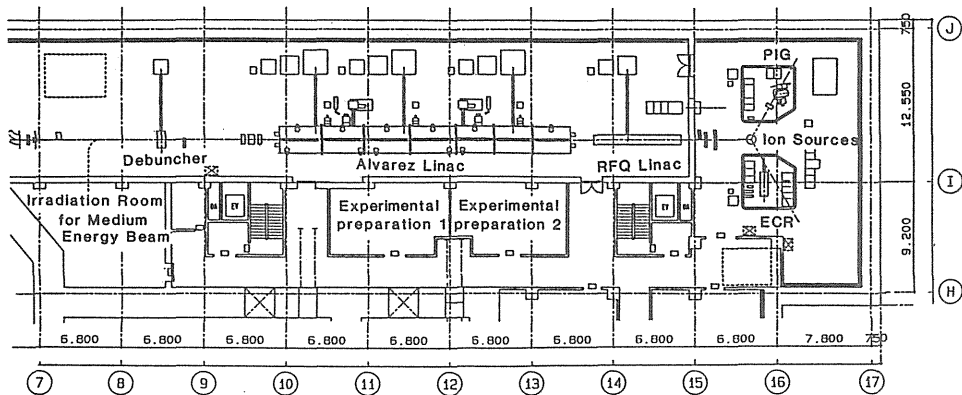


図2 入射器系全体図

c. 主加速器 (シンクロトロン)

この主加速器シンクロトロンの最大の特徴は、分離機能型の2つのリングで構成されていることである。この2つのリングは、ほとんど同一の機器構成になっており、地下1階と地下2階に重ね合わせた形で配置される。それぞれのリングの格子構造はFODO型、6超周期、12格子で構成され、直径 41.3 m 、周長は 130 m である。シンクロトロンへの入射エネルギーは 6 MeV/u で、加速エネルギーは、荷電質量比 $1/2$ の重粒子に対し

100 MeV/u から 800 MeV/u まで連続可変である。双方のリングは、電磁石のパターン運転において、励磁波形の位相を互いに 180 度ずらして運転すること以外、基本的には全く独立した機能をもたしてある。

主加速器を2リング構成としたのは、全ての重粒子線に対して、治療に必要なビーム強度を確保するための一つの手段として、また、治療装置として必須の条件である水平・垂直ビームによる同時照射を実現し、安定した、信頼性の高いビー

ムの供給を容易にするための技術的理由に基づくものである。すなわち、イオン源強度が十分でない重粒子のビーム強度に対する要求を満たすためには、主加速器シンクロトロンで少なくとも1 Hz 運転を実現することである。しかし、1 台のシンクロトロンでの1 Hz 運転は、電磁石電源等の電気施設が巨大化して高価であり、技術的にも開発要素が多い。そこで、このシンクロトロンを2リング構成とし、各々を0.5Hz 運転すれば、電源の立ち上げを遅くでき、水平・垂直同時照射も実現できる。そうすれば、患者の病巣では実質的に1 Hz 運転を達成できたのと同じ効果が得ら

れ、ビーム強度及び製作技術面の解決策となる。さらに、2リング構成にしたことで、単なる水平・垂直同時照射ではなく、それぞれ異なるエネルギーで照射できる。すなわち、垂直・水平両方向から照射する場合、一般にからだの表面から病巣に到る距離が異なるので、この方式は極めて有効である。また、一方のリングが故障した場合、他方のリングを利用できる可能性があり、治療を完全に中止する最悪の事態の確率が小さくなる。さらに、電磁石電源の入力を平滑化でき、電力系統への対策が容易になる等の効果がある。

このシンクロトロンの主な緒元を表2に示す。

入射エネルギー	6(MeV/u)
出射エネルギー	100 - 800(MeV/u)($q/A = 1/2$)
格子構造	FODO(12 格子、6 超周期)
平均直径/周長	41.2(m)/ 129.6(m)
偏向電磁石：数/長さ	12/3.4(m)
磁場：最小/最大	0.11(T)/1.5(T)
曲率半径	6.5 m
最大磁場勾配	2(T/sec)
4 極電磁石：数/長さ	24/0.4(m)
磁場勾配：最小/最大	0.51(T/m)/7.0(T/m)
繰り返し数	0.5(Hz)
周回周波数：入射時/最高エネルギー	0.262(MHz)/1.951(MHz)
取出しビームスピル	< 400(m sec)
高周波加速空洞：数/加速電圧	2(/ring)/6(kV/cavity)
周波数：最小/最大	1(MHz)/7.5(MHz)

3. 照射施設

a. 高エネルギービーム輸送系

上、下2つのリングから取り出されたビームは、それぞれ、3つの治療室と、3つの実験照射室に配送される。その配置図を図3及び4に示す。

まず、上のリングから取り出したビームは、図3からわかるように治療室A及びBの垂直照射に供給される。また最も高い位置に達したビームラインを延長し、水平ビームとして生物照射室に供給される。この生物照射室は地上に設置されている。

次に、下リングから取り出したビームは図4に

示された通り、同じ地下2階のレベルで、治療室B及びCへ水平ビームとして供給される。また、照射実験のために、汎用照射室へ2コース、2次ビーム照射室へ2コースが設けられる。さらに、図3に示される通り、治療室Bへ導くコースの途中からビームを立ち上げ、上リングのコースに合流させ、治療室A及びBの垂直ビーム、生物照射室の水平ビームのコースへ供給することも可能である。

この輸送系の特徴は、通常の物理実験等と異なり、次々に入れ替わる患者毎に、ビームを輸送す

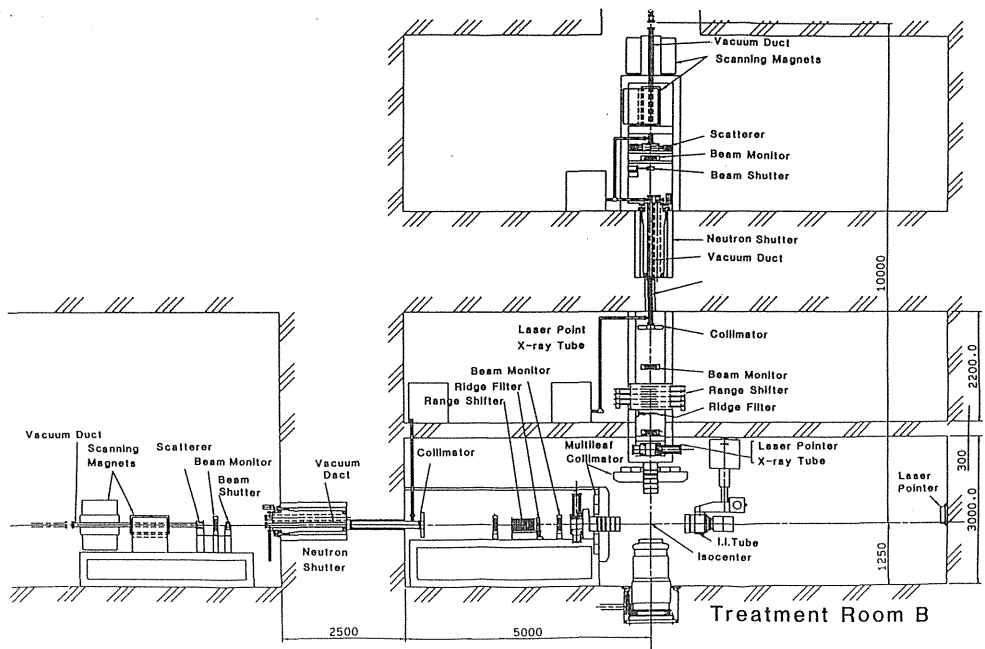


図 5 治療室 B 照射系機器配置図

に、重粒子線は直進性が強く、一様な強度を持つ広いビームに変換することは容易ではない。本照射装置では、一对の走査偏向電磁石を直交するように配置し、90度の位相差を持たせた正弦波形で励磁すると、ビームは進行方向に垂直な面に対し、円運動する。これをワブラー電磁石と呼ぶ。これを散乱体に当てると、照射位置ではある面積にわたって平坦な照射野が得られる。ビームの円運動の半径は励磁電流を変え、また散乱体の厚さを変えることにより任意の大きさの一様な照射野が得られる。この照射装置では、最大22cmφの照射野を目標に設計してある。

2) ブラッグピークの拡幅

ビーム輸送系を通して得られる重粒子線は単色エネルギーのものであり、そのエネルギーに応じた特定の深さにブラッグピークを形成する。しかし、がん病巣はブラッグピークの幅より一般に大きいと予測され、病巣全体に一様な線量を照射するためには、ブラッグピークを拡幅する機器を必要とする。当然、病巣は患者毎に異なるため、相当数のリッジフィルターを用意しなければならない。これ等を患者毎に取り換えるため交換器で対応する。また、病巣の深さも患者毎に異なり、患者毎に入射エネルギーを換えるところは、電磁石等のパラメータは勿論、同じ病巣厚でも入射エネ

ギーによってリッジフィルターを変換しなければならない。一般にエネルギーの微調整には、レンジ・シフターを使用する。

3) 多葉コリメータ

一様に拡大した照射野の内、病巣の形状に合わせて、必要な部分のみにビームを絞る装置が多葉コリメータである。本機器は、5mm幅の88枚の鉄板できており、22cm角の任意の照射野を形成できる。また、病巣の3次元的な形状に合わせた、重粒子線の原体照射を行うためには、前述のレンジ・シフターと組合せて各リーフは、高速にしかも正確に制御されなければならない。

また、3次元照射を行わない場合は、病巣の深さ方向の形状を合わせるために患者の体輪郭や体内の電子密度を補正するボラスを患者毎に交換することが必要である。さらに、小さい照射野で、輪郭を正確に決める場合には、患者毎の専用コリメータを、患者に接近して装着する必要がある。

4. 全体制御系

本装置の制御システムは、極めて複雑な計算機システム構成となっている。本装置は、大きく分けると入射器系、主加速器系、高エネルギービーム輸送系、照射系の4つの部分（以下サブ系と呼ぶ）で構成され、これ等各サブ系は、それぞれ異

なる制御計算機を採用し、独自に運転制御を行っている。これ等各サブ系の制御計算機の上位に、全体を統括、管理する全体制御系を置き、本装置の制御系全体としては、階層構造を形成している。

各機器制御でパラメータ調整等の操作、並びに監視は、各サブ系毎の制御系が担当し、全体制御系は運転操作に際し、各サブ系の制御系に対して

パラメータの設定、システムの起動及び停止等をマクロ命令により行うと同時に、インターロック等を含む装置全体の統括的な管理を行う。また、放射線安全管理、電力、空調、冷却水等の施設管理計算機の情報も合わせて運転操作を行うことになっている。制御系全体構成の概念図を図6に示す。

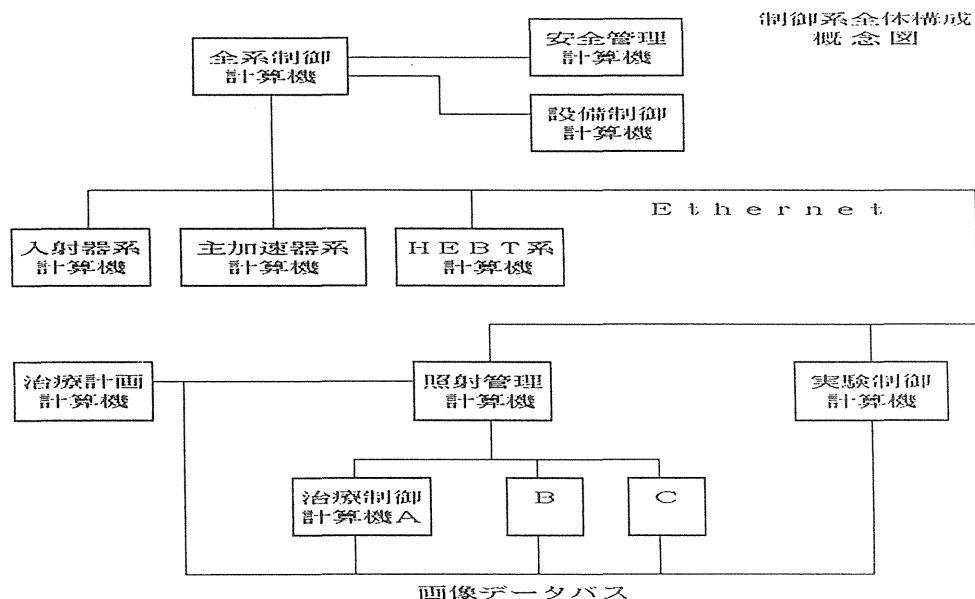


図6 制御系全体構成概念図

5. 結論

以上、本装置設計の概要について記述したが、本装置は、医療専用の重イオン加速装置としては世界で最初のものであり、特に、その安全性と信頼性に関しては万全の配慮を行っている。同時に、本装置が将来にわたって世界的にも極めてユニークな装置として存続し、また、医療用として多くの可能性を追求できるように、装置には未完のあらゆる配慮が行われている。例えば、加速器としては、将来上下リングを連結し、極短時間照射を実現するために、片方のリングを蓄積リングとして改良できる可能性を残してある。このことは、上リングで加速した重粒子で発生させた2次ビームを蓄積し、陽電子放出核ビームで治療を行い、照射部位の照合もできる。また、片方をブースターとして使用し、アルゴンより重い粒子の加速も可能になる。一方、さらに高度の技術による照射法の開発も、照射系の走査電磁石源等の改良により

追求できる可能性を残している。

しかし、単にねらった場所に正確に、安定したビームで照射するだけでなく、患者の病巣の位置、向きを計画通りに正確に設定することがもっと重要であり、並行して、患者位置決め装置の開発を行っている。この件に関しては、別途報告される筈である。

研究発表

- 1) S. Yamada, et. al. : HIMAC Project at NIRS, Proc. of 6th Symp. on Accel. Sci. & Tech. : 1987
- 2) 河内：重イオン加速器の医学利用計画，日本原子力学会誌 29 : 1087-1091, 1987

重粒子線がん治療装置の概念設計

物理研究部
丸山 隆司, 野田 豊
技術部
隈元 芳一
医用重粒子線研究部
金井 達明, 河内 清光

Heavy Particle Medical Accelerator at NIRS

Takashi Maruyama, Yutaka Noda, Yoshikazu Kumamoto*,
Tatsuaki Kanai** and Kiyomitsu Kawachi**,

Division of Physics,

* Division of Technology Services

** Division of Accelerator Research

Since 1975, the NIRS research group has performed the clinical trials of fast neutron and proton radiotherapy against malignant diseases, using a medical cyclotron accelerator. The results of the clinical trials have shown that fast neutrons kill hypoxic cells and that protons permit better localization of the dose profile at the cancer, although the trials are not yet completed. As a consequence of these results, the use of heavy particles such as ^4He , ^{28}Si and ^{40}Ar ions was proposed, because the heavy particles could kill tumour cells which are radioresistant due to hypoxic levels or due to other specific biological factors, and because the heavy particles have the advantage over fast neutrons that they permit better localization of the dose at the target volume of cancer.

This paper describes the concept of the

most appropriate heavy particle accelerator for the future clinical programme of radiotherapy at NIRS. The accelerator system is capable of delivering a variety of particles, from protons to argon ions, with energies up to 600 MeV/amu and intensities of the order of 10^7 to 10^9 ions/sec. The injector system comprises two penning ion gage and two Electron Cyclotron Resonance (ECR) sources, which produce particles with 8 keV/amu; a Radiofrequency quadrupole (RFQ) linac, which accelerates the particles to 600–1,000 keV/amu; and a pair of Alvarez linacs, each followed by a stripper. At injection, the beam energy is 6 MeV/amu and the particles are fully stripped. Acceleration to 600 MeV/amu is accomplished in a strong-focussing synchrotron.

1. 緒言

加速されたHe, C, Ne, Si, Arなどの原子核を重粒子線と呼ぶことにする。米国のLBL（ローレンス・バークレイ研究所）が1974年から、BEVALACとして知られている大型加速器を用いて、重粒子線のがん治療を行っている。そこでの物理・生物学における研究成果が、放医研の重粒子線がん治療装置建設計画を推進する上で重要な手がかりを与えた。

この報告書は昭和59年（1984年）度から開始された特研の初期の段階における重粒子線がん治療に関する基本的考え方、およびそのために用いられる重粒子線がん治療装置の概念設計についてまとめたものである。現在、建設されている重粒子線がん治療装置および重粒子線がん治療に関する考え方と異なる部分があるかも知れない。河内らの報告書は最近のものであるので、本報告と比べていただき、歴史的な流れをつかんでいただくためにもお役に立つかと思ひ、あえて筆をとった次第である。

2. 重粒子線の特徴

重粒子線は飛程の終端部分で、その運動エネルギー

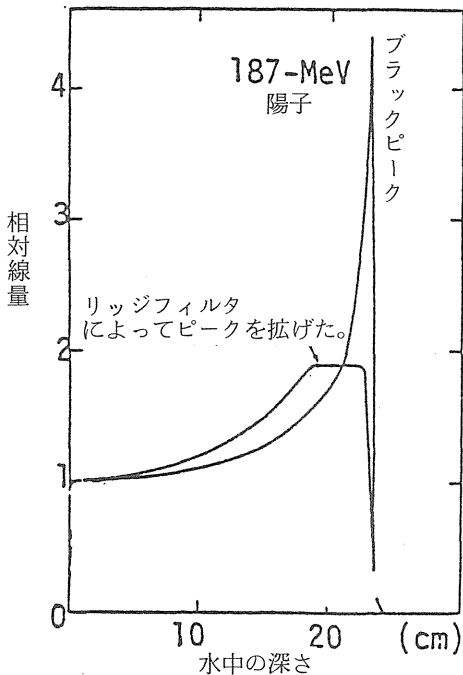


図1 Bragg peak, 1例として陽子線のBragg peakとRidge filterにより peakを広げた場合の概念図。

ギーのほとんどすべてを失うため、媒質中に図1のようなブラックピークを生ずる。エネルギー損失の割合は、荷電量の2乗に比例し、速度の2乗に逆比例する。また、飛程は重粒子の質量に比例し、荷電量の2乗に逆比例する。重粒子の運動エネルギーと人体組織中の飛程との関係は、図2に

Lawrence Berkeley Laboratory

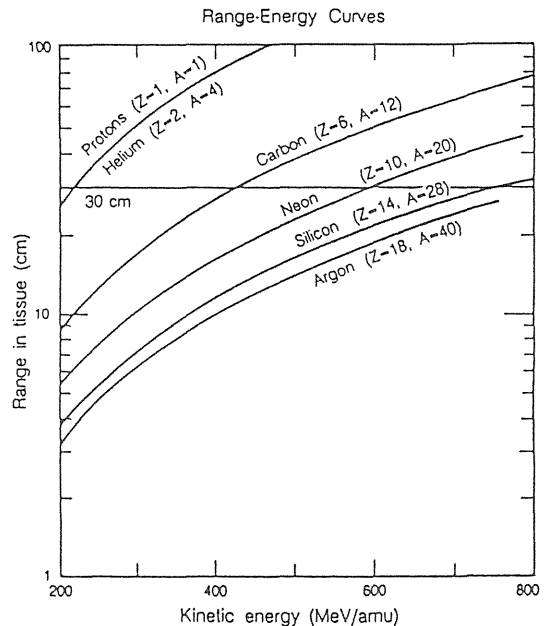


図2 LBLのデータにもとづく、重粒子線の飛程とエネルギーとの関係。

与えられている。人体の体幹部の厚さを30cmとすれば、これを完全に透過するには、荷電量（図でZ）によるが、陽子からSi重粒子では核子あたり200~800MeVのエネルギーが必要である。ブラックピークは非常に鋭いが、標的となるがん組織はある大きさをもっている。治療の際、標的に線量を付与するため、このピークを拡大すると共に、3次元的ながん組織に局限して重粒子線を照射できるように特殊な機器が用いられる。図3は、 $10 \times 10 \text{ cm}^2$ の照射野で深さ10cmに中心のある $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ の立方体の容積のがんを治療することを想定して、深さ10cmでの線量を1.0とした種々の放射線の水中深部線量分布を示している。荷電粒子の線量分布は、リッジ・フィルタやモジレータによってブラック・ピークを拡大した後のビームに対して得られたものである。重粒子線の代表として400MeV/u（核子あたり400MeVの意）のNeビームの分布を示している。重粒子線の例では、拡大ピーク部分の生物効果が深さと共に異なるた

め、治療の際に拡大ピーク部分の生物効果を均等にすようナリッジ・フィルタが用いられているので、物理的には平坦な分布にはならない。

重粒子線は、そのトラックに沿って、非常に密に電離および励起を生じ、トラック・コアは直径20nm以下であるが、 δ 線の拡がりは数100 μ m程度に及ぶ。ところで哺乳動物の細胞の直径は、ほぼ20~30 μ mであるので、トラック・コアは細胞や細胞核に比べて非常に小さい。しかし、細胞の中の生物学的に感度の高い部位は非常に小さく、10nm程度と考えられる。そのため、重粒子線は、そのように微小な重要部分に高密度で大量のエネルギーを付与し、標的に決定的損傷を与えることになる。X、 γ 線や陽子線などとは異なり、酸素濃度に関係なく、がん細胞に致死効果をもたらす。

3. 大型加速器に要求される性能

がん治療のために、物理的、生物学的にすぐれた性質を有する重粒子線を発生させるためには、大型加速器と治療照射装置が必要である。しかも、放医研に設置するからには、医療専用の装置でなければならない。治療のほかに、次のような業務を遂行できるものであってほしい。

- (イ) 重粒子線画像による診断
- (ロ) 自放射化元素による治療標的と照射標的との照合
- (ハ) 短寿命ポジトロン放出放射性粒子加速とその加速粒子によるポジトロンCT

このほかに、重粒子線の医学利用を支援し、推進するための物理、生物学などの基礎研究、さら

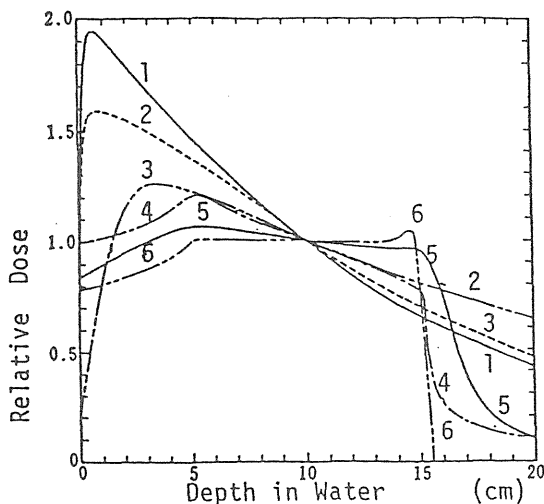
表1 重粒子線がん治療装置の要求性能

	保証値	目標値
粒子の種類	$^4\text{He} \sim ^{28}\text{Si}$ 、 ^{40}Ar	
最大エネルギー	^{28}Si 飛程 20cm (600MeV/u)	^{28}Si (800MeV/u)
最小エネルギー	^4He 飛程 4cm (100MeV/u)	
ビーム強度	2.2×10^{10} ^4He 粒子数/sec 3.7×10^9 ^{12}C 粒子数/sec 1.6×10^9 ^{20}Ne 粒子数/sec 8.4×10^8 ^{28}Si 粒子数/sec 5.0×10^8 ^{40}Ar 粒子数/sec	
デューティ・ファクタ	40%以上	
信頼性	95%	
反復率	1Hz、400msec/パルス	
エミッタンス	2×10^{-5} mrad以下	
運動量のひろがり	$\Delta P/P < 2 \times 10^{-3}$	
ビームの特性 照射野(最大)	15 × 15 cm ²	30 × 30 cm ²
ペンシルビーム	10mm ϕ 以下	5mm ϕ 以下
最大飛程	20cm	30cm
15 × 15 cm ² での線量率	2 Gy/min ^4He 2 Gy/min ^{12}C 1 Gy/min ^{20}Ne 0.25 Gy/min ^{28}Si 0.25 Gy/min ^{40}Ar	全粒子について 10 × 10 cm ² で 5 Gy/min
照射装置	スカタリング/閉塞リング ワブラ方式	スポット走査法

に、医用重粒子線加速器に関する研究も実施しなければならない。これらの目的のため、いろいろな種類の重粒子線の加速が要求された。研究的にはウランなど“超重粒子”も要求されたが、少くとも表1に示すような加速粒子と加速器の基本的性能が必要とされた。加速粒子としては、 ^4He から ^{40}Ar までで、この中で、最小限 ^4He 、 ^{12}C 、 ^{20}Ne 、 ^{28}Si および ^{40}Ar を含めることとした。LBLのデータによれば、がん治療には ^{28}Si が最適と考えられる。粒子の質量が大きくなると図1に示したブラック・ピークに至るまでのプラトー領域で

のRBEが大きくなり、深部にあるがんの治療で利得とされているビーム入射表面近傍での放射線損傷が増加する。研究上の興味はあるが、医療には ^{40}Ar まで加速できればよいとされた。

加速エネルギーについては、最小エネルギーとして、 ^4He で5cmの飛程を考慮して100MeV/uとした。 ^{28}Si で30cmの組織内飛程が必要である。図2から、この条件をみたま加速エネルギーは750MeV/uである。多少の余裕をみて、最大エネルギーを800MeV/uとした。これらのことから、加速器の性能としては、すべての加速粒子について



1. ^{60}Co ガンマ線
2. Be(d, n)B 反応による中性子線 (重陽子 50 MeV)
3. 22 MV X線
4. ネオン 400 MeV/u
5. π 中間子 85 MeV
6. 陽子線 160 MeV

図3 各種放射線の水中での線量分布 $10 \times 10 \text{ cm}^2$ の照射野で、深さ10cmで基準化してある。

て100~800MeV/uの範囲内で連続可変であることが望ましい。しかし、加速器制御の自動化を考える場合は、ステップ可変方式にせざるを得ないであろう。

ビーム強度は、 ^{28}Si (600MeV/u) を $10 \times 10 \text{ cm}^2$ の照射野で厚さ20cmのがん組織に5Gy/minの線量率で照射するとして、 8.4×10^8 粒子/secが必要となる。患者への重粒子線照射は、それぞれの患者について決められた治療計画に従って行われる。投与される線量は患者によって異なり、微妙な線量制御が要求される。重粒子線の出力が瞬間的なパルス状では制御が困難である。出力は連続が理想であるが、シンクロトロンを主加速器とすれば、それは不可能である。しかし、より理想に近づけるため、パルスの繰返しは少なくとも1Hzとし、1パルスあたり400msec以上にわたって一様な強度の出力を供給するものでなければならない。

患者の治療スケジュールとビーム輸送技術に融通性をもたせるため、duty factorを40%以上とした。高エネルギービームの効率的な輸送のため、エミッタンスや運動量の拡がりを表1の値のように選んでいる。重粒子線診断など一次粒子の計数を行う実験では、出力の低いビームの供給が要求されており、すべての種類の重粒子線について 10^6 (粒子/sec) 以下としている。

4. 医療用重粒子線に要求される特性

重粒子線治療で要求されるビームの特性は表1にまとめられる。均等な線量分布を有する大きな照射野の重粒子線を得るには、特別の照射技術を開発しなければならない。Harvardの陽子線治療が開発され、LBLで使用されている2重散乱体法、さらにワブラー・スキニング法などで最大照射野を確保することは可能であろう。

一方、眼の黒色腫などの治療には直径数mmのペ

ンシルビームが要求されている。物理や生物学の実験では、短い時間巾の早いビーム取り出しが要求されており、治療ビームとは全く異なる特性が必要とされている。

5. 重粒子線がん治療装置使用施設

重粒子線によるがん治療では、照射が標的だけに行われるよう位置決めを入念にする必要がある。照射は2～3分以内で終了するが、位置決めは20分位を要することもある。加速器を効率的に使用する立場から、治療室を多数用意し、ある室で照射が終了したらすぐ別の室で照射ができるようにビームの切替えを迅速に行う。ここでは4つの治療室を予定している。現在広く利用されている医用電子線加速器や ^{60}Co γ 線照射装置では、照射ヘッドは照射部位を中心とできるので、患者に無理な姿勢を取らせないで治療が可能である。重粒子線では、照射ヘッドを回転して種々の方向からビームを照射することは困難である。そこで、4照射室のうち2室は水平および垂直ビームによる治療ができるように、他の2室は水平ビーム治療のみとする。4室に順番にビームを配送することにより、1時間に約3人の患者の治療ができる。

照射室は治療室のほかに、物理、生物研究用、RIビーム利用室および診断実験室の4室が必要である。治療室の出入扉はできるだけ開閉が容易であることが要求されている。このため、迷路の構造が多少複雑になることが予想される。加速器系と照射室は同一階とするが、遮蔽を完全にするためそれらは地下2階に設置する計画である。

6. 重粒子線がん治療装置の設計理念

医療用加速器の設計にあたっては、高い信頼性と安全性、運転の容易性、さらに建設・運転コストの最適性などを確保する必要がある。この要求を満たす加速器としてシンクロトロンが選ばれた。シンクロトロンは我が国でも高エネ研で使用されており、上記の特性が要求される医学・生物学の目的に十分適している。すでに、LBLでは医療用重粒子線加速器の設計が行われている。放医研の重粒子線がん治療装置の建設計画にLBLの計画が参考にされている。

6. 1 主加速器

医療用加速器の場合、できるだけ余裕をもたせて設計することは、将来、得策と考えられる。現

在、建設が予定されているのは、放医研に隣接する旧土木研究所跡地で、上底123m、下底160m、高さ96mの台形状である。この土地の中に加速器と8つの照射室を中心とした施設を、同一平面上に建設するには、シンクロトロンの大きさも必然的に決まってくる。加速エネルギーの保証値は ^{28}Si イオンで600MeV/uであるが、余裕をみて800MeV/uを設計の目標にしたい。600MeV/uで平均の軌道半径は18m程度である。800MeV/uで設計しても予定地内にはおさまると考えられる。

6. 2 入射器

シンクロトロンへの入射器として、直線加速器(ライナック)が広く用いられている。シンクロトロンは短い時間内に入射された粒子をゆっくりと高エネルギーに加速していく装置であり、入射器はパルス状に高い強度の粒子を射出する直線加速器が都合がよい。核子あたり10MeV程度の直線加速器としてはアルバレ型が適当である。

最近、低エネルギー領域の直線加速器としてRFQ(Radio Frequency Quadrupole)直線加速器が開発された。RFQは単純な装置であるが、これによりアルバレ型の前置入射器としてこれまで広く用いられてきた高電圧のCockcroft-Walton装置と低速パンチャの使用が必要でなくなった。RFQからのビームは、Cockcroft-Walton装置よりもっと高いエネルギーで、アルバレ型直線加速器と直接、マッチし、その結果アルバレ型直線加速器の長さが短縮できる利点をもつ。

6. 3 イオン源

最も広く用いられている重粒子イオン源は、PIG(Penning Ion Gauge)イオン源である。このイオン源の特徴は、その構造が簡単で信頼性が高く、気体および固体の両方を電離でき、しかも安価であることである。Arなど高い荷電数の粒子のイオン源として、ECR(Electron Cyclotron Resonance)イオン源がある。このイオン源は、さらに研究開発をすすめる必要がある。

放医研の重粒子線がん治療装置に用いられるべき加速器は、ECRまたはPIGイオン源-RFQ・アルバレ型直線加速器-シンクロトロンという構成の複合加速器であり、より高い加速効率を得るため、粒子の荷電数を上げる荷電変換装置を数カ所に配置した図4のような構成になろう。

6. 4 医療用照射施設と設備

シンクロトロンで加速された重粒子線は医療用

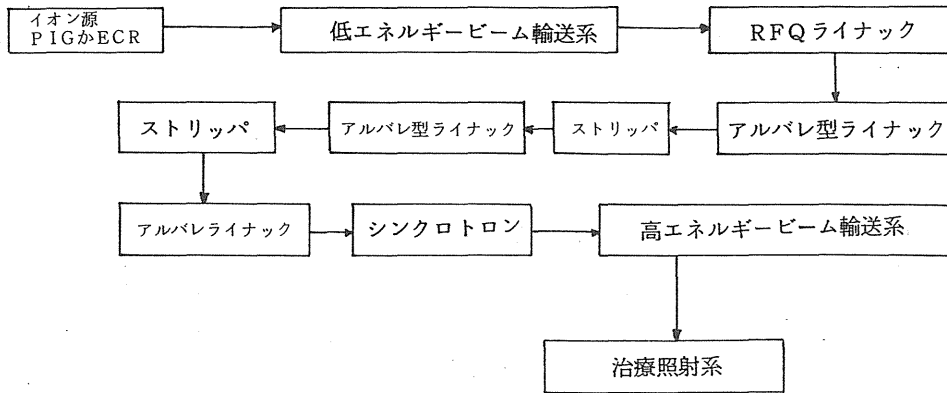


図4 重粒子線がん治療装置の基本構成

照射室に配分される。放射線治療では、治療しようとするがん組織だけに効率的に放射線の線量を照射しなければならない。照射すべき標的の容積の決定から計画された線量分布で標的に放射線を照射するまでのことを治療計画という。治療計画に従って正確に照射を行うためには、放射線源と患者との位置関係を高精度に決定しなければならない。特に、重粒子線治療では、線量分布の限局性と生物効果とを最大の利得としているので、治療における患者の位置決めは非常に重要である。この位置決めは、重粒子線照射室内に設置したX線CT装置などを用いて、入念に行われる。従って、加速器の経済的利用のため、照射室を多数設置し、準備、位置決め、照射を交互に行うのがよい。放医研の計画では、照射室を4室設け、患者の1門（1照射野1方向照射を1門とする）照射に20分を要するとし、1時間に合計12人の患者を治療することにしている。20分の中には、ビーム・ポートの切替えに5分、照射に1分程度が含まれる。照射は、本来、360°方向から自由に行われるのが理想である。医療用ライナックやベータトロンの照射ヘッドは回転照射ができるようになっている。重粒子線では回転照射がむずかしいので、4室のうち少なくとも2室には水平および垂直照射用の2本のビーム・ポートを設ける。

このように、重粒子線治療では治療室から治療室、水平から垂直方向へとビーム・ポートの迅速な切替えが要求される。さらに、重粒子線の種類やエネルギーを短時間に切替えられることも治療には必要である。当初は切替えに時間を要するが、経験を積むことにより、また装置に改良等を加えることにより将来に可能性を残したい。

治療は、午前9時～正午、午後2～5時の1日6時間行われ、午後6時～翌朝7時を基礎・応用研究のマシントimeとする予定である。このスケジュールは月曜日～金曜日まで週5日間実施される。土曜日と日曜日は隔週メンテナンスか共同研究が実施されることになろう。治療は当初、He, C, Ne粒子で行われるが、のちにはC, Ne, Si粒子が主として利用されることになろう。共同研究は医学利用が中心となるが、Ar以上の原子番号の重粒子の利用も考えられる。しかし、治療以外の研究ではビーム強度は低くてもよい。

患者を取扱う治療用照射室は常に整理・整頓され、清潔に保持されなければならない。従って、医学利用のための加速器物理、医学物理、生物学等の基礎的研究は、治療用照射室で行うべきではない。生物系照射室は細胞など微細な試料からサルやウサギなど中型動物まで取扱えるものでなければならない。加速器および医学物理研究では大型機器の使用や複雑な測定配置による実験が行われる。そのため、複数の照射コースと広い照射室が要求される。放射化ビームについては、将来かなりの研究開発要素を含んでいるが、半減期の短い陽電子放出核種として ^{19}Ne などの使用が考えられている。 ^{19}Ne は、シンクロトロンで加速された ^{20}Ne をBeに衝突させて生成される。 ^{19}Ne 粒子で人体組織をたたくと同時にポジトロンCT等で画像診断することにより、新しい診断法の確立が期待される。放射化ビームの利用研究ではビームの生成と測定とを行うために比較的広い照射室が必要となる。一方、重粒子線による診断では、人体を透過した後の残留エネルギーの情報を画像化することになり、従来のX線診断とは質的に異っ

た診断が期待できる。診断研究のためにも専用照射室が必要である。これらの利用計画を実行するため、重粒子線がん治療装置使用施設には次のように8つの照射室を設置する。

a. 治療照射室：A, B, C, Dの4室

A室：垂直および水平ビームポート

B室：垂直および水平ビームポート

C室：水平ビームポート

D室：水平ビームポート

b. 生物系照射室：水平ビームポート1本

c. 物理系照射室：水平ビームポート3本

d. 放射化ビーム利用室：水平ビームポート1本

e. 診断実験室：水平ビームポート1本

加速器を用いたがん治療では、加速器本体と治療装置とを別々に制御する方式が採用される。医療専用機関では、理工学研究機関と異なり加速器関係の研究者や技術者の数を最小限にし、医師、看護婦など医療関係者の数を十分に確保せざるを得ない。従って、加速器の制御は、運転開始から終了までの操作を自動化する。加速器の運転の保守を容易にするため、加速器本体のみならず付属する各種装置の故障等の診断もできるだけ自動化する。前述のように、医療用では患者に加速重粒子線を照射するが、それぞれの患者により照射する重粒子の種類やエネルギーが異なる。照射はできるだけ短時間に終了しなければならず、この短い照射時間に治療計画された重粒子線を安定に供給できるように制御されるべきである。さらに、重粒子線の種類やエネルギーの切替えをスムーズに行い、必要なビームを照射室から照射室へ、ビーム輸送ラインからラインへ迅速に確実に切り替えられねばならない。

7. 重粒子線がん治療装置とその使用施設の設計

重粒子線がん治療装置はイオン源からシンクロトロンまでの加速器系、垂直・水平ビームポートを設置した治療用照射室等すべての照射室および水平ビーム輸送ライン系は地下2階レベルに設置する。図5は重粒子線がん治療装置および照射室の配置計画図を示す。

重粒子加速器と照射装置の概要を以下に述べる。

a. イオン源

4基のイオン源、すなわちPIG型2基とECR型2基を設置する。各イオン源に独立した電源を

置く。イオン源からの出射エネルギーは6 keV/u以上で、荷電対質量比は1/7以上とする。

b. 低エネルギービーム輸送系

1) それぞれのイオン源に専用ラインを設け、その専用ラインには各種ビーム診断器およびアナライザーを設ける。

2) 4基のイオン源を切替える際、それぞれのイオン源から得られたビームを、スイッチング電磁石の切替のみで容易にRFQ直線加速器に入射できるようにするため周期性をもたせる。

3) RFQ直線加速器とのマッチングおよびシンクロトロン入射に必要な時間中のビームパルスをつくるため、各種ビーム診断機器およびチョッパーを設ける。

c. RFQ型直線加速器

1) RFQへの入射エネルギーは8~10keV/uで、出射エネルギー600~1,000keV/uに加速する。

2) 周波数はアルバレ型直線加速器と同じ100MHzとする。

3) 規格化アクセプタンスを $0.6\pi\text{mm}\cdot\text{mrad}$ とする。

d. 直線加速器間

1) バンチャを設置し、ほどけたビームバンチを再バンチし、アルバレ型直線加速器とのマッチングを取る。

2) バンチモニタ、プロフィールモニタおよびビーム強度モニタを設置する。

3) タンク間距離を2m程度として、Qマグネットを含む上記の機器を設置するよう工夫する。

e. アルバレ型直線加速器

1) RFQ直線加速器が入射した600~1000keV/uの粒子を、2基のアルバレ直線加速器で6MeV/uに加速する。

2) 周波数は100MHeとする。

f. 荷電変換装置

1) フォイルによる荷電変換装置をアルバレ型直線加速器の出射口近傍に設置する。

2) フォイルを連続して交換できる自動交換装置を設置する。

g. 中エネルギービーム輸送系

1) 粒子の運動量の拡がりを抑えるため、デバンチャーを設置する。

2) 将来、アルバレ型直線加速器で8MeV/u程度まで加速させることを考え、約10mの延長ス

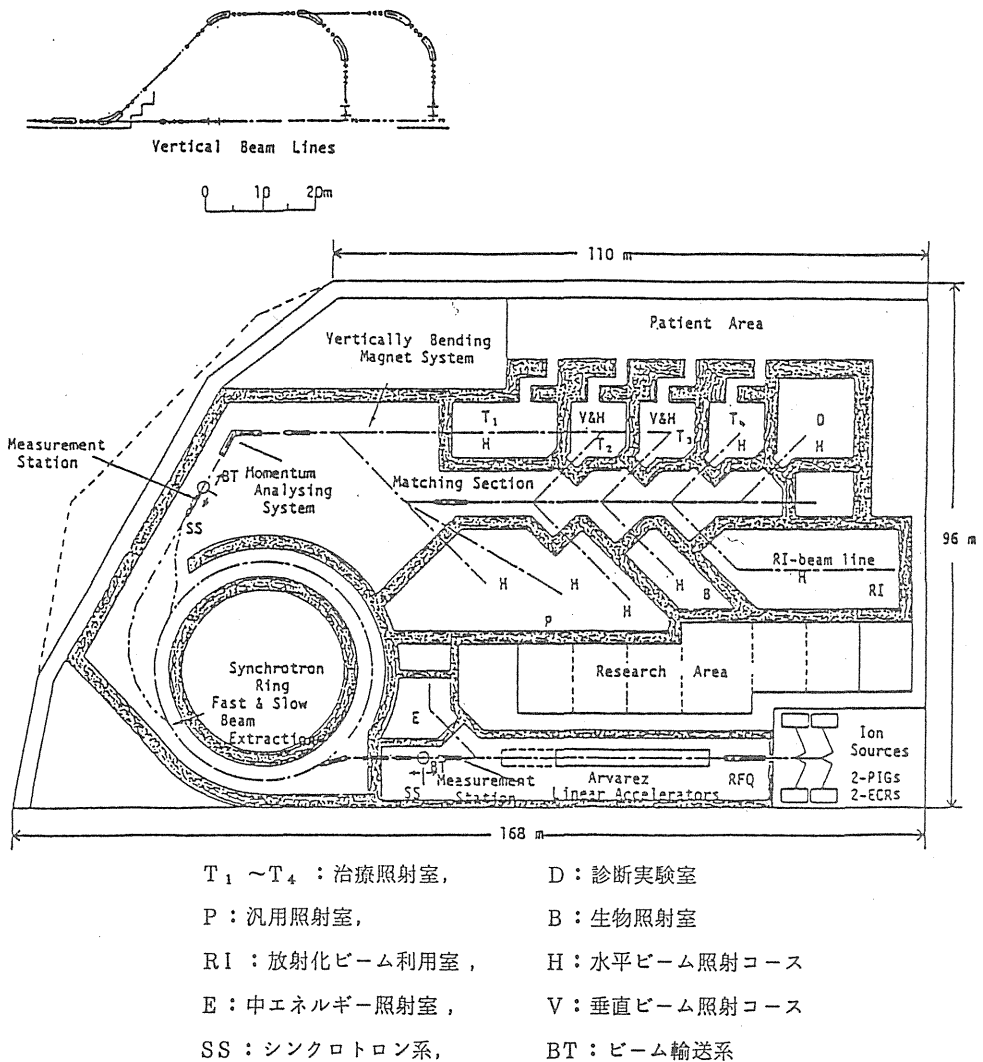


図5 重粒子線がん治療装置および照射室の配置計画図(下)、垂直ビーム系(上)

ペースを用意しておく。

3) 偏向電磁石を用いた運動量分析モニタを設置すると共に、中エネルギービーム利用室(図5のE)への輸送系を設ける。

4) シンクロトロンとのマッチングを可能にする各種診断機器を設置する。

h. シンクロトロン

1) 荷電対質量比 $1/2$ のイオンに対しての最大エネルギー設計値を $800\text{MeV}/u$ とする。遅い取り出しビーム持続時間巾(フラット・トップ) 400msec 以上で、繰り返し周波数 1Hz でのシンクロトロンの運転を実現する。

2) シンクロトロンへの重粒子の入射エネルギーを $6\text{MeV}/u$ とする。

遅い取り出しビームの強度確保のために、20回程の多重回転入射を行う。これに伴うビーム・エミッタンスの増大に対応して、シンクロトロン・リングの規格化アクセプタンスを、次のようにする。

$30\pi\text{mm} \cdot \text{mrad}$ (水平方向)

$3\pi\text{mm} \cdot \text{mrad}$ (垂直方向)

入射粒子の運動量巾は、 $\Delta P/P = \pm 3 \times 10^{-3}$ とする。速い取り出しビームの場合は、多重回転入射ビームを一度に取り出すことによる高エネルギービーム輸送系の規模増大化を避けるため、スクレーバによって適切なエミッタンスにする。

3) ラティス構造は機能分離型・強集束構造とする。偏向電磁石中での垂直方向ベータトロン振

巾 βY を約7mmとし、有効磁場領域の高さは50mm以上とする。

4) 入射時軌道修正用ならびに加速器制御用に、ビームの位置、強度、位相等の診断機器を設置する。

i. 高エネルギー・ビーム輸送系

1) 遅い取り出しおよび速い取り出しビームに共用するビーム輸送系とする。輸送系はユニット化、モジュール化すると共に、エミッタンス測定部およびビーム振り分け部前後の直線部の輸送系は完全アクロマチック系とする。

2) 患者治療位置でのビーム像は、半径5mm以内、像中心点でのふらつきは ± 2.5 mm以内とする。

3) 各照射室へのビームの振り分けは5分以内に迅速に行うこととする。

j. 照射系

1) 治療室は4室とし、2室には垂直・水平の2照射コースを設け、他の2室は水平のみの1コースとする。水平照射室の1つは、水中飛程20cm以下の重粒子線について、照射野3cm ϕ 以下の小照射野治療用とする。他の5コースは、飛程30cm以下の重粒子線について、照射野22cm ϕ 以下の治療に用いる。

2) 生物照射室には水平照射コースを設ける。

3) 医学・加速器物理等汎用実験室には水平照

射コースを3本設置する。照射野は10cm ϕ 以内とし、全重粒子について800MeV/uの粒子を利用できるようにする。

4) 診断実験室には水平照射コース1本を設け、HeおよびC粒子について50cm以下の飛程に限定して利用する。

5) 放射化ビーム利用室は、輸送系の規模増大、汚染の拡がり为了避免のため、高エネルギー・ビーム輸送系の下流側に設ける。放射化ビームとしては、600MeV/uの ^{20}Ne をBeターゲットにあてたとき、 0° 方向に出射する ^{19}Ne を分離して利用する。

6) 中エネルギー照射室には、アルバレ直線加速器からの6MeV/uの水平ビームコースを設置する。

k. 全体制御系

1) 重粒子線がん治療装置を総合制御するため複数台のコンピュータによって効率的に処理する制御システムを構成する。

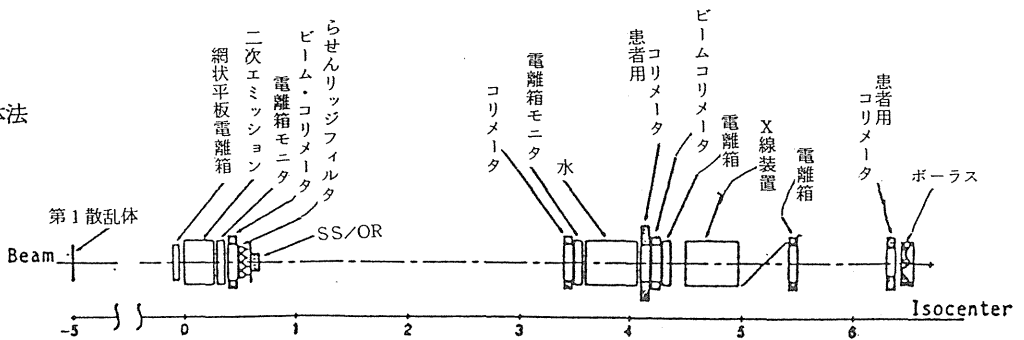
① 中央制御系：加速器系、ビーム輸送系の運転・操作

② 照射制御系：照射系の運転・操作

③ 管理系：全体監視、安全管理、記録、表示

④ ハードウェア制御系：加速器系、ビーム

2重散乱体法



磁気偏向法

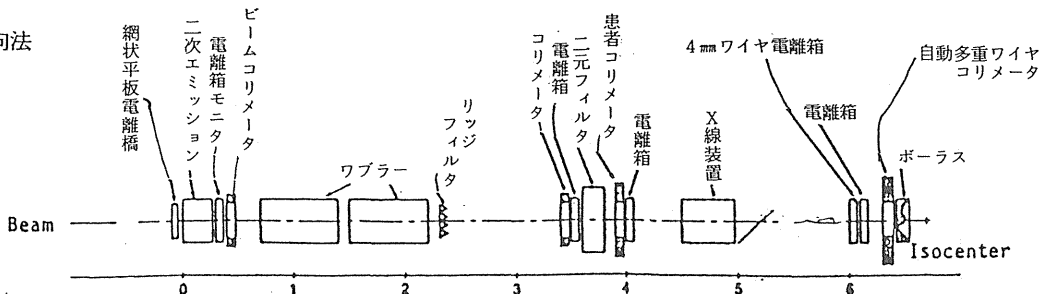


図6 ビーム拡大法、2重散乱体法(上)と磁石偏向法(下)

輸送系、照射系などの各部装置のハードウェア制御

その他、治療計画用計算機システム等との結合も考慮する。

2) 加速器系、ビーム輸送系の運転操作を中心とした中央制御室は地上部分に設置する。

3) 照射制御室は地下2階の照射室に近接して設置する。

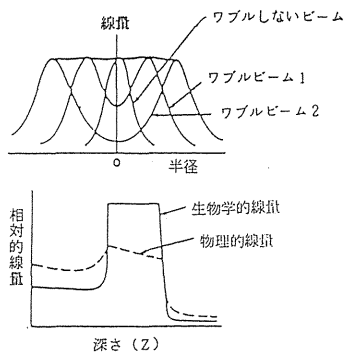
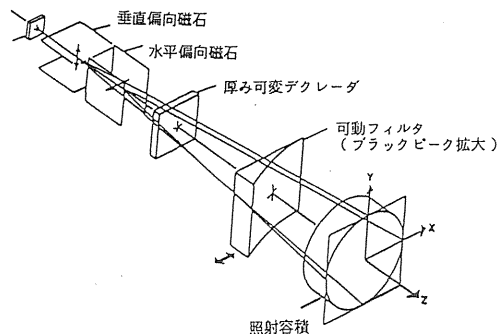


図7 ワブラ法のご概念説明図

1. 治療照射装置システム

眼のメラノーマなどの治療には、2~10mmφの非常に細いビームが用いられる。しかし、大部分のがん治療には最大で30×30cmの照射野が要求されている。LBLなどでは、図6上部に示す2重散乱法が開発されている。この方式では、加速器から取り出された細いビームは、初段の散乱体で散乱され、ガウス分布のビーム・プロファイルとなる。ビームの一様性をはかるため、初段の散乱体と患者のほぼ中間に、閉塞リングと呼ばれる第2散乱体を設け、これによってビームの中心部分を切り取る。初段の散乱体の厚さや第2散乱体の位置などを適当に選ぶことによって、患者の位置で空間的に一様な分布が得られる。

HeからAr粒子まで、4~30cmの飛程のビームを必要な照射野に広げるには、2重散乱体法よりワブラあるいは走査用磁石を使う方法が優れている。この方式は図6の下部に示すように散乱体を利用していないので、照射系でのエネルギー損失がないのも利点である。図7は、ワブラ法のご概念説明図と配置図を示している。水平および垂直偏向用2極電磁石を操作することにより、断面が2つのピークを有する線量分布の円形ビーム2組が得られる。この2組を重ね合わせると一様なビームが得られる。この方式では、患者の位置で±2%の一様性を有する直径30cmの照射野が得られる。可動式ウェッジ・フィルタを使って、ブラック・ピークを広げ、図7の左下に示すビーム・プロファイルが深さ方向に得られる。重粒子線がん治療装置にはワブラ方式が採用される予定である。

II 重粒子線治療システムに関する研究

重粒子線治療システムに関する研究（総括）

森 田 新 六

日本の放医研において究極の放射線治療方法、重粒子線治療が出来るということは、がんの治療患者にとって大きな福音であり、日夜心血をそそいでがん治療を行っている我々医療スタッフにとっても非常な喜びである。

速中性子線、陽子線の粒子線治療は従来のX線・ γ 線の光子線治療に比べると、放射線生物学的効果の上でも、物理的線量分布の上でも、一段と難しい治療法である。粒子線そのものの性質を利用するために、その利点、欠点を正確に把握した上での、厳格な対処が要求されている。それでも速中性子線治療は従来のX線治療の延長的感覚で、陽子線治療は、浅在性腫瘍のみが対象になったので、従来の電子線治療の継続といった形で治療されてきた。すなわち診断法や治療計画法、照射技術法ではかなり正確なものになったが、治療感覚では従来とそれほどかけ離れたものではなかったということである。

しかし次の重粒子線治療はさらに一段と難しさが増してくる。この難しさを、照射野のマージンのとり方で比較すると、光子治療では10～5ミリ、陽子線治療では2～1ミリ、重粒子線治療では0.5～0.3ミリということになる。この治療をするためには、物理学、生物学、医療工学、診断学、などに裏付けられた、最高の治療概念、治療技術が必要になってくるであろう。

現在までの我々の重粒子線治療に対する知識は少なく、今後その積み重ねが重要なポイントになるが、しかし速中性子線治療、陽子線治療を通して得られた基礎的、臨床的知識は、他の施設では得られない貴重なものであり、その価値は真に大きなものである。

放医研でなければ重粒子線治療は成り立たないという自覚をもって、研究、診療をつづけることが我々の義務であり、責任である。

昭和59年より開始されたこの研究課題は4小課題に分けられる。すべて5年後に開始される重粒子線治療のための基礎的研究であり、その確実な

進歩は、将来につながるものであった。

a. 重粒子線治療に関する臨床的研究では、昭和50年より続けられている速中性子線治療の継続とその治療成績の評価であり、また昭和54年より続けられている陽子線治療とその成績の評価である。それぞれ患者数は1,700名強、60名強となっているが、この間さしたるトラブルもなく、安定したビームを供給してくれているサイクロトロン of 技術スタッフの方々に改めてお礼申し上げたい。

昭和62年からの陽子線垂直ビームポートでの治療は新しい展開を伴った、多くの治験を我々に与えてくれた。

b. 重粒子線治療に関する技術的研究では陽子線照射の治療技術の開発がめざましく、水平ビームポートにおける、スポットスキャン法の活用、垂直ビームポートでのワブラー法による拡大ビームの利用は、コンピューター制御での照射方法の確立であった。

放射線治療の基本が線量であるとの観点から、速中性子線、陽子線の線量の日米間の相互比較を行って、線量測定法を明確にしたことは意義が高い。また臨床面では肺の不均衡組織での線量分布が明らかにされ、コンピューター制御の治療計画に応用されている。

陽子線照射の線量分布の利点を再現するための種々の研究が行われ、治療計画法、照射技術法の確立に結びついている。X線CT画像に対応したボラス自動作成装置が完成したのもその一つである。

c. 重粒子線の生物効果に関する研究では、速中性子線、陽子線の臨床例での正常組織の耐容線量に関する研究（NSD, TDFの計算）がなされた。陽子線や重粒子線の物理学的特性と生物学的効果の特異性が、筑波大粒子線センターやアメリカ・ローレンスバークレイ研究所との相互交流、国際間交流研究を通して明らかにされた。また理研の生物実験用ポートを整備して、重粒子線の基礎実験を行う計画も進行中である。

これらの国内、国外研究施設との交流は、単に基礎分野にとどまらず、臨床分野でも、積極的に推進すべきことと考えている。

d. 重粒子線治療計画に関する研究では、正確なターゲットボリュームの診断が、重粒子線治療成巧のポイントであるとの観点から、陽子線治療におけるX線CTの活用が臨床面で自由に使いこなされるまでになっている。MRI、ポジトロン

CT、エコーを含んだ総合的画像診断を、いかに重粒子線治療に組み込むかが、今後の研究課題であろう。

MGH/LBLで開発された重粒子線治療計画プログラムを、放医研のVaXに移植して、実情に合せた改良がなされている。重粒子線治療の適応症を定めるにも、これらコンピューターの力をかりた分析は重要なポイントとなる。

重粒子線治療に関する臨床的研究（総括）

森 田 新 六

新しい治療法の臨床トライアルを開始するとき、その治療効果をどのように正当に評価するかが問題になる。アメリカ RTOG では定められたプロトコルに従って、症例を 2 群に分けて、新しい治療法と従来の治療法の比較を行う、いわゆるランダムマイゼーションを行っている。患者の治療をドライに割り切って、科学的に評価の対象にするのはどうかという感じがしないわけではない。‘医は仁術’なので、患者との心の触れ合いが大切で、医療は常に患者が中心であることを忘れてはならない。患者のためになる治療、社会復帰後一番良い状態でいられる治療を考えねばならない。患者、特に悪性腫瘍患者は弱い立場にあるので、新しい治療法がたとえ最上の治療法と考えても、それを一方的に押しつけることをしてはならない。病気に対するあらゆる治療法を患者や家族に十分に理解してもらい、その中から選択してもらった上で、最善の治療をするのが医療側の責任である。

治療法が評価できるかどうかのポイントは患者数である。速中性子線治療では、各委員会や班研究の先生方の御協力で多くの患者を治療してきた。現在までにコンピューター入力されている疾患数を表 1 にまとめたが、コンピューター入力はオフ・ラインでなされているため、入力が完全でなく現在 1,747 名の治療患者のうち 1,255 名（72%）が入力されているにすぎない。放医研方式のランダムマイゼーション（サイクロトロン稼働期が中性子線治療、調整期が X 線治療の 2 群に分ける方法）でトライアルを行った疾患は、放医研独自で子宮頸癌、他施設との共同で喉頭癌のブースト照射、膀胱癌の術前照射であった。その他の疾患は患者数が少なく、しかも中性子線治療を目的に全国から集まってくるという実情（パンコスト型肺癌、悪性黒色腫、骨肉腫、軟部組織肉腫など）があって、ランダムマイゼーションは行われていない。ランダムマイゼーションはこのような実情をわきまえた上で、慎重に対処するべきである。

各疾患毎の治療成績の評価は毎年、論文として

発表されているが、全体としての分析と評価が ANT の会を中心にして行われた。

陽子線治療では、エネルギーが 70MeV で浅在性腫瘍が治療対象となり、しかもマシンタイムが週 1 回であったため、患者数は 60 名になったにすぎない。このうち 40 例が浅在性腫瘍、20 例が眼球腫瘍であった。地下垂直ビームポートでの治療は水平ビームポートに比べて、患者の固定、照射の容易さで格段の進歩となった。多くの知験を得たが、特に眼球腫瘍に対する照射での 1 ミリ前後の精度での再現性や、また全身麻酔下での小児網膜芽細胞腫の世界で初めての治療は、垂直ビームの利点が活かされた結果であった。眼球メラノーマに対する陽子線照射は手術摘出よりは眼球保存の点で優れており、X 線や電子線では不可能な治療法なので、最も優れた治療法と云うことができる。このような疾患に対するランダムマイゼーションの是非はおのずと判断されよう。

5 年後の重粒子線治療につながるものとしては、速中性子線の生物効果よりは陽子線の線量分布であったと思われる。前者の特長は他の粒子放射線と比べても、かなり優れたものであるが、それでも抵抗性癌や難治性癌の治療では、放射線障害が防げとなって、最後の一押しの線量が不足した。障害をあまり考えないで済む部位での成績が良かったのはこれを裏付けている（耳下腺癌、パンコスト肺癌、術前照射としての骨肉腫、悪性黒色腫など）。眼球腫瘍のような小さな部位に大線量を集中照射する治療は理論より、実践であり、これに対する考察と工夫は重粒子線治療に直接結びつくものである。生物効果が無い分、照射線量を増しても抵抗性腫瘍は手術的摘除が必要であったので、生物効果と線量分布の特長を合せ持つ重粒子線治療の効果が大いに期待されるものである。

速中性子線治療の適応

恒元 博, 森田 新六, 久保田 進,
中野 隆史, 佐藤真一郎, 熊谷 和正
(病院部)
安藤 興一, 中村 譲, 古川 重夫
(臨床研究部)
川島 勝弘, 丸山 隆司, 平岡 武,
星野 一男 (物理研究部)
河内 清光, 金井 達明
(医用重粒子線研究部)
福久健二郎 (技術部)

FAST NEUTRON THERAPY

Hiroshi Tsunemoto, Shinroku Morita, Susumu Kubota,
Takashi Nakano, Shinichiro Sato, Kazumasa Kumagai, ¹⁾
Koichi Ando, Yuzuru Nakamura, Shigeo Furukawa, ²⁾
Katsuhiko Kawashima, Takashi Maruyama, Takeshi Hiraoka,
Kazuo Hoshino, ³⁾
Kiyomitsu Kawachi, Tatsuaki Kanai, ⁴⁾ and Kenjiro Fukuhisa, ⁵⁾

- 1) Division of Hospital
- 2) Division of Clinical Research
- 3) Division of Physics
- 4) Division of Accelerator Research
- 5) Division of Engineering

Clinical trials with fast neutrons started at National Institute of Radiological Sciences (NIRS) on November 1975. Between November 1975 and March 1989, 1732 patients who had locally advanced cancers or radioresistant cancers participated to the clinical trials. Those patients who received fast neutrons, obtained by bombarding a thick Beryllium target with 30 MeV deuterons, were treated by applying the schedules, where fast neutrons alone, mixed schedule or fast neutron boost were selected according to either sites of di-

sease or response of tumor to photon beams.

The results showed that carcinoma of the salivary gland, carcinoma of the prostate and Pancoast tumor as well as osteosarcoma are indications for fast neutron therapy. In the treatment of soft tissue sarcoma and malignant melanoma, surgery was combined with fast neutron irradiation in order to preserve function of extremities and to minimize surgical margins.

Five year survival rates of the patients participated were evaluated in the series of

patients, whose records of treatment were registered into the NIRS Radiation Therapy Recording System. The Five year survival rates of the patients were 66.1% for head and neck cancer, 33.4% and 30.3% for carcinoma of the lung and the esophagus, respectively. For the patients suffering from osteosarcoma, soft tissue sarcoma or malignant melanoma, survival rates were 57.7%, 64.5% or 41.9% at five years after completion of

fast neutron therapy.

Complications were acceptable when the treatments were performed with total doses equivalent to TDF 100 delivered in six weeks.

It was suggested that dose distributions of fast neutrons have to be improved in order to enhance the effects of high LET radiations in the treatment of cancers arising from deeply seated organs.

1. 緒言

放医研における速中性子線治療は、昭和50年11月に開始され、平成元年3月までに1,732名の患者が治療を受けた。

速中性子線には、高LET放射線として、酸素効果OERが低く、放射線損傷の回復を抑制することの他、速中性子線を照射することによって細胞分裂に伴う放射線感受性の変動が少なくなる等の生物学的特徴がある。

放射線は、がん罹患症例の40~50%の治療に用いられているが、がんの局所治癒をさらに向上させること、及び正常組織の放射線損傷をさらに軽減することが当面する課題になっている。

しかし、高エネルギーX線を上回る線量分布の改善は速中性子線治療には望めない。速中性子線治療によって、局所治癒の向上に果す高LET放射線の役割を追及することが臨床トライアルの目的である。

2. 研究方法

a. 速中性子線治療の対象：

局所進行がんと放射線抵抗性腫瘍の症例が速中性子線治療の対象となった。放射線抵抗性の腫瘍として選択されたのは、骨肉腫、悪性黒色腫と軟部肉腫である。

速中性子線による治療症例は紹介患者の中から選択された。治療は、患者本人と家族によって認められた「承諾書」が病院部長によって確認された後に開始できることになっている。

b. 治療技術：

速中性子線治療には、30MeV (d) + Be中性子線が用いられた。治療装置のコリメーターに

原体絞り機構を組み込み、垂直ビームによって治療を行なうことができたのは、1975年当時、放医研が世界では唯一の施設であった。

欧米では、現在、全回転照射方式の速中性子線治療装置が導入され、その治療成績が高エネルギーX線治療と比較される研究体制となっている。速中性子線治療は、毎週火、水、金曜日の3日実施され、基本的線量配分、1620cGy/18F/4 weeks, はTDF100に相当する。通常、標的容積にはTDF 100~120に相当する線量がshrinking fieldを用いて照射されている。頭頸部の皮膚・粘膜の放射線反応を指標にした場合の速中性子線 (30MeV (d) + Be) によるNSD (noninal standard dose) とTDF (time dose and fractionation factor) は以下に示すとおりである。

$$TDF = 0.016 \cdot d^{1.202} \cdot n^{1.141} \cdot t^{-0.141} \dots (1)$$

d...dose per fraction,

n...number of fractions

t...time of treatment (days)

$$NSD = TD \cdot N^{-0.11} \cdot T^{-0.11} \dots (2)$$

TD...total dose,

N...number of fractions

T...overall time (days)

c. 治療成績の評価法：

速中性子線を照射した場合の腫瘍と正常組織の反応は、5段階方式のscore法によって記録され、線量とその効果関係が評価された。しかし、速中性子線照射によって現れる正常組織の早期効果は、score法によってかなりの精度で定量的に評価できることが分ったが、一方肺組織のように、生理的機能を有する臓器の損傷評価については尚、解決すべき問題がのこされている。さらに、正常組織の晩期放射線効果の現れ方には個人差が大きく、

適切な評価法が検討されなければならない。

速中性子線治療の病歴は、従来の放射線治療と同様に「新病歴システム登録用シート」に記入され情報処理されている。しかし、これだけでは治療成績の線量・効果関係の評価が十分でない場合が予想されるため、評価方法の各論として新たな病歴解析法（ANT：analysis of neutron therapy）が設けられた。

3. 結果

平成元年3月までに1,732症例が速中性子線治療を受け、1,390症例の病歴について、そのシステム入力が終わった。

すでにシステム入力終了した登録内容の分析と、速中性子線治療の適応に関する研究の評価を行なう。

a. 病歴登録による速中性子線治療成績の分析：

平成元年3月までに登録された症例1,390例の部位男女別治療患者数は表1に示すとおりであり、男性は771例は女性の585名よりも多い。部位別で症例数が最も多いのは頭頸部（275）、子宮頸部

表1 速中性子線治療症例と疾患別分類（1989年までにシステム登録が終了した症例）

部位	男 (%)	女 (%)	合計 (%)
Osteosarcoma	48(6.2)	49(7.6)	97(7.0)
Sarcoma	48(6.2)	47(7.6)	95(6.8)
Melanoma	39(5.1)	34(5.5)	73(5.3)
Head and neck	201(26.1)	74(11.9)	275(19.8)
Esophagus	98(12.7)	21(3.4)	119(8.6)
Stomach	10(1.3)	7(1.1)	17(1.2)
Colon and Rectum	12(1.6)	7(1.1)	19(1.4)
Lung	96(12.5)	28(4.5)	124(8.9)
Bone	6(0.8)	2(0.3)	8(0.6)
Soft tissues	12(1.6)	14(2.3)	26(1.9)
Breast	11(1.4)	2(0.3)	13(0.9)
Uterine cervix	---	192(31.0)	192(13.8)
Corpus uteri	---	32(5.2)	32(2.3)
Ovary	---	29(4.7)	29(2.1)
Vagina and Vulva	---	5(0.8)	5(0.4)
Prostate	76(9.9)	---	76(5.4)
Urinary bladder	29(3.8)	9(1.5)	38(2.7)
Kidney	4(0.5)	3(0.5)	7(0.5)
Brain	26(3.4)	23(3.7)	49(3.5)
Nervous system	0	3(0.5)	3(0.2)
Thyroid	7(0.9)	8(1.3)	15(1.1)
Lymph node	14(1.8)	2(0.3)	16(1.1)
Others	34(4.4)	28(4.5)	62(4.5)
Total	771(100.0)	585(100%)	1,390(100.0%)

(192)、肺(124)、食道(119)の順になっている。放射線抵抗性腫瘍では、骨肉腫(97)、軟骨肉腫(95)、悪性黒色腫(73)の順となり、発症頻度が低い疾患であるにも拘わらず、かなりの症例数が蓄積されている。

放医研における初回治療症例数の経年変化を主要部位別に調査した結果が表2である。1980年に

表2 速中性子線初回治療症例の年次推移

部位	1975	'76	'77	'78	'79	'80	'81	'82	'83	'84	'85	'86	'87	'88	'89
Osteosarcoma	1	20	10	12	11	5	10	6	7	1	3	6	3	2	
Sarcoma	2	7	10	3	10	20	19	5	6	2		3	7	1	
Melanoma	2	10	12	2	10	9	6	4	2	3	2	1	4	4	2
Head and neck	2	9	7	8	22	42	25	23	21	19	6	23	33	31	4
Esophagus		1	14	24	13	15	18	14	8	8	1	2		1	
Lung	1	12	12	7	5	11	11	13	16	8	10	7	8	2	
Uterine cervix	3	24	23	27	18	24	13	15	13	10	6	5	6	2	3
Urinary bladder	1	3	5		2	3	8	3	3	1	1	3	2	2	1
Prostate		1	1	7	4	11	3	2		1	4	13	21	6	2
Brain		3	4	4	2	5	6	9	8	6	1		1		
others	4	21	23	18	23	17	18	40	16	18	7	16	14	14	3
Total	16	111	121	112	120	162	137	134	100	77	41	79	99	66	15

症例数のピークがあり、その前後に症例が集中している。丁度、1979年から1981年に至る3年間は、厚生省がん研究助成金が交付され、「粒子線と手術とによるがん治療向上に関する研究」(恒元班)が行なわれた時期に相当し、研究に参加した外科系の臓器別専門医との研究協力が積極的に進められている。臨床に関連するプロジェクト研究を進めるに当たり、がん研究助成金に相当する「研究班」を組織することが、成果を向上させるために重要な寄与になることが示唆されている。

一方、頭頸部がんの症例は全期間を通じてその数は平均し、一方前立腺がんの症例は1986年から1987年にかけて増加している。頭頸部領域の腫瘍について、千葉大学医学部耳鼻咽喉科教室との間に続いた研究の協力が、症例数を保証するための重要な役割を果している。

1) 研究関連施設：

速中性子線治療は関連する医療施設からの紹介患者について行なわれている。紹介された症例数が最も多かったのは千葉大学(384)であり、次いで千葉県がんセンターの順となっていて、放医研が存在する地域の医療施設が速中性子線治療を進めるために重要な役割を果していることが分る(表3)。

表3 速中性子線治療適応症例の紹介施設

部位	秩 府	徳島大	徳島大	徳島大	徳島大	徳島大	徳島大	徳島大
Osteosarcoma	11	57	1	1	1	6	2	1
Sarcoma	18	13	3	2			18	1
Melanoma	9	4			1	9		2
Head and neck	78	5	65	13		1	2	1 3
Esophagus	71	1	1	1	5			1
Lung	15	28	2	5	1			3 1
Uterine cervix	48		1	5	20	21		14
Prostate	44	1			30			
Urinary bladder	22			7				3
Brain	1	1			9			3 10
others	67	19	11	10	11	10	18	5 3
Total	384	129	84	74	48	47	40	31 20

一方、医療施設が所属する機関別に分類すると、大学病院とがん専門病院の寄与は大きい(表4)。

表4 速中性子線治療適応症例を紹介した施設の所属

部位	大学	がん研	がん研	がん研	がん研	がん研	がん研	がん研
Osteosarcoma	25	65	1	1		1		4
Sarcoma	48	17	4	3	2	1		20
Melanoma	33	14	4	4		2	1	15
Head and neck	157	72	10	6	5			4 21
Esophagus	76	2	5		6	5	3	1 21
Lung	38	33	18	3		1	2	5 24
Uterine cervix	55	25	24	23	3	21	16	1 21
Prostate	74	1						
Urinary bladder	29		5	1				
Brain	20	1	5	2	3	9	6	
others	108	43	18	9	5	12	6	5 49
Total	663	273	94	52	24	52	34	16 182

しかし、民間の診療施設から紹介された症例のかなりが(182)速中性子線の適応症例として治療され、登録されている。すなわち、国公立の大病院のみではなく、放医研の病院が果してきた地域医療への貢献と実績を十分参考にして臨床トリアルの方針は討議されなければならない。

2) 速中性子線治療症例の年齢分布:

速中性子線治療を受けた症例の年齢分布を主要部位別に調査した結果が表5である。

骨肉腫は、学令期に発生頻度が高い疾患であり、その傾向は本調査の上にも良く反映され、10才から14才代にかけて症例数のピークがある。悪性黒色腫は黒子が悪性化する傾向そのままに発症数は高年齢層に多い。

表5 速中性子線治療症例の年齢分布

部位	0-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-
Osteosarcoma		7	32	20	12	6	9	5	4	1	1
Sarcoma	1	4	3	6	9	17	18	16	9	11	1
Melanoma					2	6	12	16	20	13	4
Head and neck			1	3	10	17	34	67	82	47	14
Esophagus						3	11	19	41	41	4
Lung						2	15	25	35	44	3
Uterine cervix					2	17	51	63	47	12	
Prostate							1	3	26	39	7
Urinary bladder							3	4	15	12	4
Brain		1		3	3	9	11	9	11	2	
others	1	1	3	9	9	20	52	63	54	34	6

頭頸部、食道、肺の悪性腫瘍の症例は、60~70才代に集中しているのに反して、子宮頸部がんの症例数は50才代にピークがある。

泌尿器系の前立腺、膀胱のがんの症例数は60~70才代にその頻度が高い。

一方、軟部肉腫、脳腫瘍の症例は、世代を通じて分布する傾向がある。

3) 速中性子線による実行治療の内容:

速中性子線に適応のある症例が治療の対象となったことを反映して、放射線単独治療症例が最も多く、登録された1,390例中の1,180例(84.8%)が放射線のみにより治療をうけている。

一方、食道、肺、子宮頸部のがんの治療について、化学療法はかなりの症例に併用されている(表6)。

表6 速中性子線治療の実行治療内容(主要部位別の治療区分)

部位	放射線	手術+放射線	放射線+化学療法	その他の組み合わせ
Osteosarcoma	95	2		
Sarcoma	83	3	7	2
Melanoma	66	2		5
Head and neck	244	10	7	15
Esophagus	90	4	10	15
Lung	87		35	2
Uterine cervix	161	2	24	5
Prostate	73		3	
Urinary bladder	36		2	
Brain	43		2	4
others	202	4	35	11
total	1,180	27	125	58

4) 速中性子線治療における治療区分：

放医研における初回治療例を“前治療なし”，速中性子線治療のために，紹介される以前に手術，放射線治療，化学療法などが計画的に実施された場合を“計画的継続治療”として実行治療を区分した。“非計画的治療”の中には速中性治療が対症的に実施された症例などが含まれている。

表7に示すように，“前治療なし”と“計画的継続治療”を合せた症例は1,064例となり，全症例の76.5%について速中性子線は根治目的に使用されている。

表7 速中性子線治療症例の治療区分

部位	前治療なし	計画的継続治療	非計画的継続治療	その他の治療
Osteosarcoma	16	53	16	12
Sarcoma	23	40	26	6
Melanoma	43	16	12	2
Head and neck	122	105	41	7
Esophagus	79	29	10	1
Lung	81	27	13	3
Uterine cervix	121	33	34	4
Prostate	27	29	20	
Urinary bladder	23	1	12	2
Brain		42	4	3
others	75	79	85	13
total	610	454	273	53

a) 計画的継続治療の内容：

放医研以外の施設において，速中性子線治療に先立って行なわれた計画的治療の内容が表8に紹介されている。

骨肉腫の治療では先ず支配動脈から化学療法剤が動注され，軟部肉腫については手術によって病理組織が確認され，速中性子線は術後に照射されている。

喉頭がんの治療の場合，30GyのX線照射に引きつづき，速中性子線を標的容積にブースト照射する方針にしたがって協力研究が癌研病院・頭頸科と放医研の間で実施された。

子宮体部がんの治療には手術が先行する。国立がんセンター・婦人科との協力によって子宮腺がん症例の治療が計画された。

脳腫瘍の治療は，先ず開頭手術によって腫瘍の

表8 速中性子線治療が計画的実行された場合、紹介病院において実施された治療の区分

部位	手術	放射線	化学療法	免疫療法	手術+放射線	放射線+化学療法	手術+化学療法	その他の治療
Osteosarcoma	6		40		1	2	2	2
Sarcoma	31		3			1	3	2
Melanoma	5	6	1		2	1		1
Head and neck	24	61	12		2	2	3	1
Esophagus	13	3			8	1	1	3
Lung	7	13	3		1	1	1	1
Uterine cervix	31		1			1		
Prostate	17			9				3
Urinary bladder	1							
Brain	23	3			12		1	3
others	54	9	1		5		8	2
total	212	95	61	9	32	8	19	18

病理組織が確認されるため，速中性子線による治療は術後照射となっている。

その他の症例を含めて術後照射の症例が多く，速中性子線治療の場合でも，外科との協力が極めて重要であると結論できる。

b) 非計画的継続治療の内容：

速中性子線治療を前提とせずに行なわれた他施設の治療内容を見ても，外科療法の頻度が高い。手術の後に局所再発した症例のなかには速中性子線による根治治療が可能となる例もかなり見受けられる(表9)。

表9 速中性子線治療の目的が計画でなかった場合に紹介病院において実施された治療の区分

部位	手術	放射線	化学療法	免疫療法	手術+放射線	放射線+化学療法	手術+化学療法	その他の治療
Osteosarcoma	8	2	3					3
Sarcoma	12	2	1		3	2	2	4
Melanoma	6		2				2	2
Head and neck	15	4	1		11	6	1	3
Esophagus	7				1		1	1
Lung	2	3	6			1		1
Uterine cervix	21	4				2	3	4
Prostate	5			8			1	6
Urinary bladder	6	1	1		1	1	2	
Brain	3				1			
others	39	4	5	1	11		18	7
total	124	20	19	9	28	12	30	31

しかし，すでに放射線治療を受けた症例について速中性子線治療を依頼された場合には正常組織

に耐容線量の余裕がなく、根治的に治療を行なえば放射線損傷の発生が確実なため苦労を重ねた。

速中性子線治療に際して、心を砕いたのは非計画的継続治療への対応であった。

5) 治療成績：

a) 速中性子線治療終了時における一次効果：

速中性子線治療が終了した時点における成績は、一次効果として登録されている。すなわち、臨床的にみて腫瘍が治癒したと判定された場合は「一次治癒」、腫瘍が局所治癒に近い場合は「軽快」とし、次いで「著効」「有効」の順に治療効果は判定された。「著効」とは腫瘍容積の減少が治療開始前の1/2に近い場合、「有効」とは腫瘍容積の減少がわずかに認められる場合を示し、「効果なし」は腫瘍がかえって増大した場合である。

速中性子線治療による「一次治癒」は445例、「軽快」は441例であり、両者を合せると治癒率は全例の63.7%になる。

「一次治癒」は、頭頸部、子宮頸部、前立腺などの accessible organ に多い。一方、骨肉腫はX線所見のみで治療判定は困難である(表10)。

表10 速中性子線治療終了時の一次治療効果

部位	一 次 治 癒	軽 快	著 効	有 効	無 効	不 詳	死 亡	未 観
Osteosarcoma	8	46	15	23	2	3		
Sarcoma	30	25	9	30	1			
Melanoma	15	36	7	9	2	3		1
Head and neck	114	88	25	39	5	2	2	
Esophagus	19	35	13	32	2	3	8	7
Lung	27	66	11	12	2	3	3	
Uterine cervix	115	38	22	13	1	1	1	
Prostate	52	15	4	5				
Urinary bladder	2	23		12		1		
Brain		9	5	22	11		2	
others	63	60	34	73	6	9	5	2
total	445	441	145	270	32	25	21	10

速中性子線治療が終了した時の「軽快」症例の中から「一次治癒」に移行する場合もかなり見受けられた。

速中性子線の術前照射を受けた症例は2~3週間後に手術を受け、腫瘍残存が明らかになった症例には salvage surgery などの処理が準備された。

表11 速中性子線治療症例の5年、10年生存率：

	Previously Untreated			Previously Treated		
	No. Patients	5 years Survival(%)	10 years Survival(%)	No. Patients	5 years Survival(%)	10 years Survival(%)
Head & Neck	225	88.1	88.1	48	55.9	55.9
Brain	42	46.3	28.3	7	0	-
Lung	108	33.4	33.4	16	20.5	-
Esophagus	107	30.3	26.2	11	45.4	45.4
Osteosarcoma	69	80.0	57.7	28	27.7	27.7
Sarcoma	62	86.6	64.5	32	21.4	21.4
Melanoma	59	45.1	41.9	14	43.2	43.2
Prostate	56	70.5	70.5(8yr)	20	71.2	71.2(8yr)
Bladder	24	58.1	58.1(9yr)	14	12.0	-
Uterine cervix	153	40.4	38.2	38	40.3	33.0
Others	153	53.9	48.3	98	33.6	30.6

b) 速中性子線治療を受けた症例の5年生存率：

悪性腫瘍の治療にとって、局所治療の向上が最も重要な課題であるが、最終的には生存率によって治療成績は評価されている。表11には、速中性子線治療を受けた症例の5年、10年生存率が、主要臓器毎に示され、同時に初回・計画的治療 (previously untreated) 群と非計画的継続治療 (previously treated) 群について治療成績が比

較されている。

初回・計画的治療群の5年生存率は、高エネルギーX線治療と比較しても遜色がなく優れ、局所再発例についても、速中性子線は優れた効果を示している。

b. 速中性子線治療適応に関する研究成績：

速中性子線治療の成績は対象臓器毎にまとめられ、随時、学会に報告されてきた。表12はその成

表12 速中性子線 30(d) + Be による治療適応

	RT-only	Preop. RT	Postop. RT
brain astrocytoma	—	—	○
meningioma	—	—	○
glioblastoma	—	—	—
head and neck	○	—	—
salivary gland	◎	—	◎
lung : adenocarcinoma	○	—	—
Pancoast tumor	◎	—	—
esophagus	○	○	○
pancreas	—	—	—
uterine cervix	○	—	—
prostate	◎	—	—
urinary bladder	—	—	—
osteosarcoma	◎	◎	—
soft tissue sarcoma	○	◎	○
melanoma	○	◎	—

◎：速中性子線治療が明らかに有利。
○：線量分布が改善されれば高 LET 放射線治療の効果がさらに明確になる。
—：速中性子線の効果はまだ明らかでない。

果を評価してまとめた速中性子線治療の適応である。唾液腺の腫瘍、骨肉腫、軟部肉腫、パネコースト腫瘍、前立腺がん、悪性黒色腫は速中性子線による治療に適応している。

悪性髄膜腫、頭頸部腫瘍、食道、子宮頸部がんの治療についても、対象を嚴重に選択することによって速中性子線の特徴は治療成績の向上に反映されるであろう。

しかし、多型性神経膠腫と睪がんについては速中性子線治療の寄与は未だ明確ではない。

前特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」以降に集計された速中性子線治療の成績以下のとおりである。

1) 中咽頭がんの治療：

中咽頭がんの治療について速中性子線の治療は期待が持てる。速中性子線で治療された T3 症例の 3 例はすべて局所制御されたのに反して、X線治療による局所制御は 4 例中 2 例である (表13)。

表13 速中性子線 30(d) + Be による中咽頭がんの治療成績

	patients	local control				complications
		T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	
neutrons	7	—	3/3	3/3	0/1 6/7 (85.7%)	3/7
photons	6	—	1/2	2/4	— 3/6 (50%)	1/6

(December 1987)

2) 上咽頭がん：

上咽頭がんの治療成績は、外部照射に腔内照射を併用することによってかなり改善されている。しかし、上咽頭がん T4 症例の治療成績は未だ十分でない。上咽頭がん T4 症例を X線 で治療した場合の局所制御率は 1/3 (33.3%) であったが、

速中性子線を用いた場合には 4/6 (66.6%) となり速中性子線による局所制御率の改善が期待されている (表14)。

表14 速中性子線 30(d) + Be による上咽頭がんの治療成績

	patients	local control				complications
		T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	
neutrons	9	—	2/2	1/1	4/6 (66.6%)	7/9 (77.7%)
photons	15	—	5/5	6/7	1/3 (33.3%)	12/15 (80%)

(December 1987)

3) 耳下腺がん：

耳下腺がんは slow growth 傾向を示す腫瘍である。slow growth 傾向を示す腫瘍について、速中性子線の生物学的効果比 (RBE) は大きい。速中性子線治療を受けた 35 例の耳下腺がんの 27 例 (77%) が局所制御され、唾液腺腫瘍が高 LET 放射線の適応であることが実証された (表15)¹⁾。

表15 速中性子線 30(d) + Be による耳下腺がんの治療成績

	Number of patients	Complete regression	Complication
Locally advanced Carcinoma	5	3 (60.0%)	1
Postoperative radiotherapy	14	14 (100%)	1
Radiotherapy for recurrence	16	10 (62.5%)	2
Total	35	27 (77.0%)	4

4) 悪性黒色腫：

悪性黒色腫は放射線損傷から回復する傾向が強い腫瘍であり、X線治療の場合には fraction size の大きい照射法がすゝめられている。しかし、悪性黒色腫ほど臨床病型によって放射線感受性を異にする腫瘍は少ない。悪性黒色腫を速中性子線によって治療するに当って、salvage surgery を前提にした根拠は、悪性黒色腫の臨床病型の特徴にある。

皮膚・悪性黒色腫の stage I 症例を速中性子線によって治療し、その成果が表16に示されている。治療を受けた 22 例のうち 4 例が放射線単独治療によって局所治癒し、17 例が salvage surgery の対象になった。手術を受けた 17 例の全例が局所制御され、悪性黒色腫の治療に当り、外科治療と放射線治療との協力は治療成績の向上に欠くことができない¹⁾。

5) 前立腺がん：

速中性子線は高分化型の腺がんの治療に効果があると予測されている。前立腺がんは X線 に対しても、良好な反応を示すことが分っているが、治療成績をさらに向上させるために速中性子線によ

る治療が試みられている。

速中性子線によって治療を受けた前立腺がんの56例中50例(89.3%)が局所制御されたが、放射線損傷を軽減することが今後の課題となっている²⁾。

表16 速中性子線30(d)+Beによる皮膚悪性黒色腫(sage I)の治療成績

Site	No. patients	Response		Moist reaction	Follow-up	
		CR*	PR** (S·CR)***		months	dead
H & N	7	3	4 (4/4)	-	3-86	3
Leg (sole)	15	1	14 (13/13)	4	8-108	5
	22	4	18 (17/17)	4	3-108	8

* CR = complete regression, ** PR = partial regression, *** S·CR = complete regression with surgery.

表17 速中性子線30(d)+Beによる前立腺がんの治療成績

Number of Patients	56
Local control	50 (89.3%)
Local failure	6 (10.7%)
Complication	10 (17.8%)
Metastases	20 (35.7%)

4. 討 論 :

1989年の現在、速中性子線治療を行なっている17施設のうち、11の施設には回転照射機能を有する装置が導入されている。かつて、重陽子をBerylliumのtargetに衝突させて放出される速中性子線が治療の主流として用いられたが、現在この方法を採用している施設は、放医研と東大・医科研を含めて3施設にすぎない。欧米の11施設では、陽子を加速するシステムが採用され、装置を小型化して医療施設に導入されている。放医研において速中性子線治療が開始された当時、原体絞りを採用して垂直ビーム治療を行なった施設は放医研が唯一の施設であったが、現時点ではすでに旧式となった。

一方、速中性子線治療の適応として、唾液腺がん、骨肉腫、軟部肉腫と前立腺がんを指名することについては国際的に合意がなされ、放医研の研究成果による、パネコースト腫瘍と悪性黒色腫についても今後の研究に強い関心が寄せられている。しかし、深部臓器のがんの治療について、速中性子線治療の特徴は未だ十分に実証されていない。

高エネルギーの速中性子線を用いても、その線量分布にはX線以上の優位は望めず、高LET放

射線の特徴を追及するについても速中性子線には限界がある。

陽子線は、飛程の終末部に密度の濃い電離を生じてブラッグ・ピーク(Bragg peak)を作るが、その生物学的性状から陽子線治療は高エネルギーX線治療の発展段階と考えることができる。

高LET放射線が、がん治療に果す役割は重粒子線を利用することによって明確になるであろう。

5. 結 論 :

高エネルギーX線治療装置が導入されてから、放射線治療成績の向上は著しい。高LET放射線は、X線による局所治癒をさらに向上するために導入され、先ず速中性子線による臨床試行が行なわれた。

速中性子線治療技術も改善され、放射線感受性の低い腫瘍を中心に、速中性子線に適応する疾患が明らかになった反面、線量分布の制約によって深部臓器の腫瘍の治療についてその適応は明確になっていない。

重粒子線を利用することによって、高LET放射線が悪性腫瘍の治療に果す役割が明確になることを期待している。

研究発表

1. Tsunemoto, H., Morita, S., Satoh, S., Iino, Y. and Yoo, Y. : Present status of fast neutron therapy in Asian countries. *Strahlenther. Onkol.*, 165, 330-336, 1989.
2. Tsunemoto, H., Morita, S. and Shimazaki, J. : Fast neutron therapy for carcinoma of the prostate, (In) Karr, J. and Yamanaka, H. ed: *Prostatic Cancer*, 383-391, 1989, Elsevier Science Publishing Co. New-York.

放医研医用サイクロトロンによる陽子線照射

森田 新六, 恒元 博, 久保田 進,
 中野 隆史, 佐藤真一郎, 坂下 邦雄,
 柴山 晃一 (病院部)
 古川 重夫, 中村 譲 (臨床研究部)
 平岡 武, 川島 勝弘 (物理研究部)
 金井 達明, 遠藤 真広, 河内 清光
 (重粒子線研究部)

Proton Radiotherapy for Superficial Tumors and Ocular Malignancies by NIRS Medical Cyclotron.

Shinroku Morita, Hiroshi Tsunemoto, Susumu Kubota,
 Takashi Nakano, Shinichiro Sato, Kunio Sakashita,
 Koichi Shibayama (Hospital),
 Shigeo Furukawa, Yuzuru Nakamura (Clinical Research),
 Takeshi Hiraoka, Katsuhiko Kawashima (Physics),
 Tatsuaki Kanai, Masahiro Endo, Kiyomitsu Kawachi
 (Accelerator Research)

Proton radiotherapy has been started in November 1979. The characteristics of proton beam is very sharply defined dose distribution which means no radiation exposure beyond the bragg peak and very few side scatter in collimated beam.

The beam range of 70 MeV proton is only 38 mm in the tissue, so superficial tumors or ocular malignancies are indicated for the treatment.

The confirmation of the correct positioning, re-reproducibility of the set up and immobilization during the irradiation time are the most important factors.

Total 60 patients were treated between 1979 and 1988.

Clinical results were as follows : 1) super-

ficial tumors : 40 patients were treated, 67.5 % of them were locally controlled by irradiation alone and 30% were controlled with salvage surgery. Skin reaction after proton irradiation was mild to moderate in general, in spite of a relatively big radiation dose.

2) ocular malignancies : 20 patients (17 of malignant melanoma, 3 of retino blastoma) were treated. In malignant melanoma, 2 of local control, 10 of tumor regression, 1 of recurrent and 4 of severe radiation retinopathy were observed. There was no radiation cataract, however, 3 of eyes were enucleated due to glaucoma or recurrence.

In retinoblastoma, 5 tumors were treated, 3 of them were locally controlled, however, 2 of them were residual or recurrent and

were retreated by HPD treatment method. Two of radiation retinopathy were observed

in spite of relatively low radiation dose, however, there was no radiation cataract.

1. 緒言

放射線治療の対象は悪性腫瘍であり、人体のどこにでも適応される。腫瘍の発生母地と周辺正常組織の位置的関連は、放射線治療の治癒と障害の観点から、重要な意味合いをもつ。腫瘍の位置、浸潤、進展範囲は、エコー、シンチ、X線CT、ポジトロンCT、MRI/S、などを駆使して診断すれば、検査部位によっても異なるが、脳、頭頸部などの静止性の良い部位では、ミリ単位の精確さで診断することも可能になっている。腫瘍と正常組織、臓器がミリ単位で判別できれば、放射線治療もそれに応じた精確さが要求されてくる。現在の治療用放射線の中で最も優れた線量分布を有する陽子線を用いれば、この要求に対応が可能であり、実際放医研の治療でも、眼球腫瘍では1～2ミリの精度で実行されてきた。このような正確な照射をするにはどうしたらよいかの研究が陽子線治療計画として検討され、進歩している。

放医研医用サイクロトロンで70MeVまで加速された陽子線の安定したビームが用いられてきた。70MeVビームの均一軟部組織内（水中）の深達距離は38.5ミリで、37.8ミリにBraggピークを有する。ピーク巾は3.3ミリである¹⁾。従って対象疾患は浅在性腫瘍の皮膚癌、皮下軟部組織肉腫、表在転移リンパ節、と眼球腫瘍であり、特に昭和62年以降は眼球腫瘍中心のトライアルが進行した。同じ医用サイクロトロンで加速される、優れた生物効果の速中性子線による悪性腫瘍治療も数多くの臨床例があるが、その治療結果をみると、局所制御効果は優れているが、局所放射線障害も同様にきびしい。すなわち障害をあまり考えないで済む部位の治療では良好な結果を期待出来る、というもので、線量分布の重要性が改めて示唆されている²⁾。

筑波大学粒子線医科学センターの250MeV陽子線による深部臓器の治療³⁾と相応して、陽子線治療の基礎的、臨床的研究を進めることは、単に放医研の重粒子線治療の基礎的研究にとどまらず、日本の粒子線治療、さらには放射線治療全体の発展のために、真に有益である。

2. 研究方法

a. 陽子線の線量分布

陽子線の特徴は優れた線量分布である。加速エネルギーによって一定の飛程をもつビームは飛程の終端で一度にエネルギーを放出して、その後方へのビームの到達はない（Braggピーク現象）。ピークの線量を100とすれば、入射面での線量は20弱である。しかし実際の臨床応用では、腫瘍の大きさには厚さがあるので、ピーク巾を拡げなければならない。ピーク巾はRange modulatorを回転させて拡げるが、この場合の入射面の線量は80近くになる（ピークを拡げる巾によって異なる）（図1）。また側方への散乱が少ないのも特徴で、入射面でコリメータなどで、きれいな分布を作ればそのままずっと深いところまで、その分布を保つことができる。

b. 患部の固定

陽子線では非常に限局した部位の照射が可能だが、この場合、限局した部位が固定されて、動かないことが条件となる。呼吸などの生理的な動きは止めることが出来ないので、これを計算して対処しなければならないが、体の傾きや体動のためのずれは極力抑えて、再現性を考えた固定を行わねばならない。

放医研では、1) アクリル板と円筒による任意の角度に回転可能な固定用器、2) 発泡スチロール製の体位固定用の型、3) マスク（シェル）、で体位と体動の固定を行っている。特に頭頸部の照射の際には密着度の高いシェルをつくらないと固定は十分でない。眼球腫瘍の場合はこの他に眼球の偏位・固定が必要であり、成人の場合は一点（点光源）を凝視する方法で、小児の場合は全身麻酔下で、コンタクトレンズ様吸着盤を用いる方法で行っている。偏位の方向は腫瘍に向うビームから水晶体を避ける位置関係である。

c. ボーラス

陽子線の加速エネルギーが一定ならば、ビームの飛程は常に一定である。従って腫瘍の体表からの距離に合わせて、飛程を調節しなければならない。このためにはビームの途中に計算された吸収体を

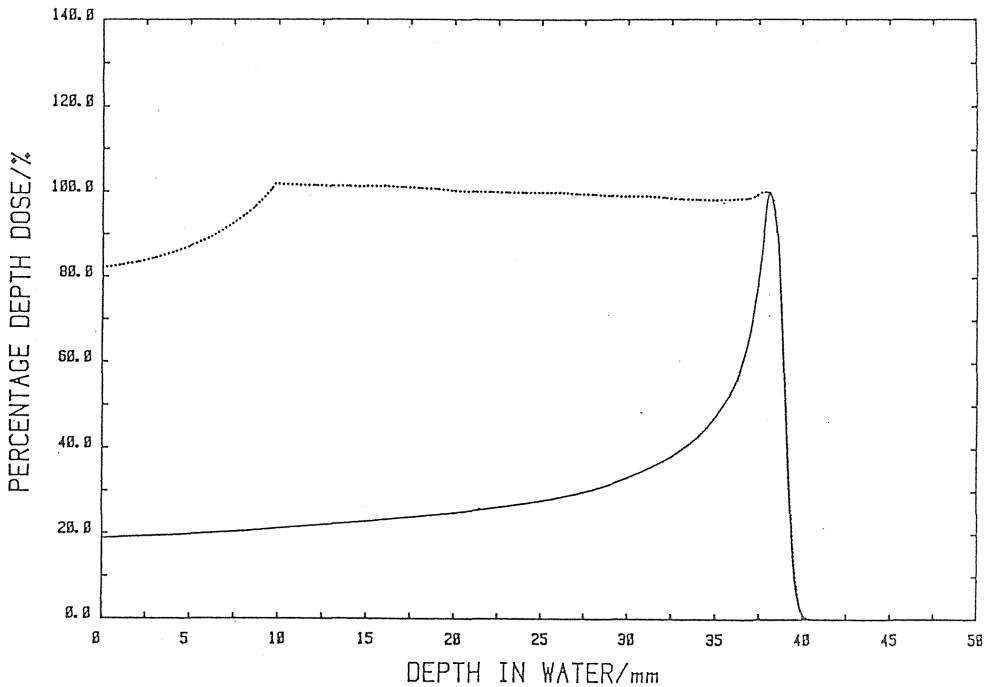


図1 70MeV陽子線の深部線量分布とレンジモジュレータによるピーク拡大ビーム (平岡、1982)

置けばよいが、レンジシフターやボラスがこれにあたる。レンジシフターは薄いアルミ板の組み合せて、数ミリ単位の飛程の調節が可能である。ボラスは組織等価性の材質 (CT 値が水に近い) を用い、腫瘍の深部側の形状に合わせたビームの整形を細かく行うのに利点がある。放医研ではX線CTの各スライス毎の画像をコンピュータ入力することで、自動的にボラスを作成する装置を開発した。直径5ミリのコーティングされた棒の束で鋳型を作り、そこにボラス剤を流し込んで、固型のボラスを作成する。ボラス剤は古川の開発した、透明・ゲル状高分子化合物製剤が用いられる⁽⁴⁾。

d. 照射筒の作成

照射野は必要かつ最小限度の範囲でなければならない。汎用照射室の水平ビーム治療では照射方法を、スポット・スキャン方式⁽⁵⁾、主体で行っていたが、地下照射室の垂直ビーム治療では、ブロード・ビーム方式 (ワブラー法⁽⁶⁾で12センチ直径の均一性のあるビームに拡大) を用いている。ブロードビームは5ミリ巾の多葉コリメーターで細かく整形される。眼球腫瘍の場合は、直径10~25ミリの真鍮性の照射筒が、症例毎に用意されて、水晶体などカットしたい部分を10ミリ厚の真鍮板でカッ

トして用いている。この照射筒は腫瘍の直前に置かれるので、ビームの側方散乱がカットされて非常にシャープな線量分布となる (図2)。

e. 照射スケジュール

陽子線照射スケジュールは週一回のマシントイムで、一回大線量、少分割照射である。基本線量配分は $TD=4000^{CGY} / 4 \text{回} / 4 \text{週間}$ (TDF120) で、照射範囲の大小によって増減される。陽子線単独照射の他に、X線、中性子線などの併用照射があるが、これは線量分布を良くして、大線量を照射するのに適している。例えばブースト照射として、X線、中性子線を TDF80~100まで照射した後、陽子線を TDF130~160まで照射する、などである。一回照射線量の最高は眼球腫瘍に 7×15 ミリの照射野で、 1400^{CGY} 照射した例であった。合計照射線量の最高は $5200^{CGY} / 4 \text{回}$ (TDF 186) であった。

3. 症例

1979年から1988年末までに59名、60例の浅在性腫瘍、眼球腫瘍患者の治療を行った。1987年10月までは汎用照射室の水平ビーム (45名)、以降は地下照射室の垂直ビーム (14名) を用いた。年齢分布は3ヶ月児から84才までの男28名 (平均年齢

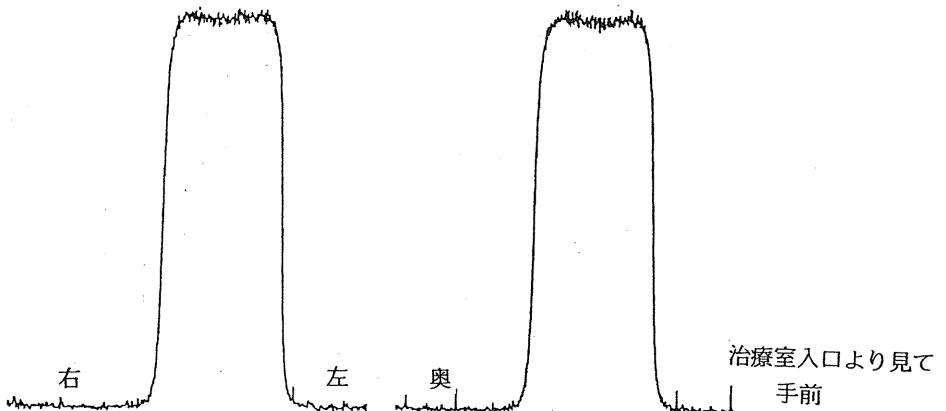


図2 垂直ビームポートの陽子線等線量曲線、15ミリ直径のブロックコリメーター使用(平岡、1986)

56才), 女31名(平均50才)であった。

a. 浅在性腫瘍

40例の内訳は、1)皮膚がん:6例,2)悪性血管内皮腫:2例,3)耳下腺悪性腫瘍:3例,4)乳がん皮膚転移:7例,5)軟部組織肉腫:7例,6)悪性黒色腫:9例,7)転移性頸部リンパ節:6例,であった。根治照射は22例(55%),姑息照射6例(15%),手術併用12例(30%),陽子線単独照射20例(50%),ブースト照射20例(50%)。照射線量の平均は根治照射例でTDF109.1(75~160)であった。TDF160を照射した転移性頸部リンパ節例の実際の照射量はX線3060^{CGy}/17回/25日+中性子線900^{CGy}/9回/21日+陽子線2000^{CGy}/2回/14日,であった。

b. 眼球腫瘍

20例の内訳は、1)脈絡膜メラノーマ(悪性黒色腫とメラノサイトーマ):17例,2)網膜芽細胞腫:3例。

照射線量はメラノーマで平均TDF137(80~186),網膜芽細胞腫で77.6(70~93)であった。実際の照射線量はTDF186例は前述のとおりであるが,TDF70例は2800^{CGy}/4回/22日である。

4. 結果

a. 浅在性腫瘍

1)局所制御率,陽子線照射単独で67.5%(27/40),照射後の手術切除を加えると97.5%(39/40)であった。腫瘍残存例は第1例目の皮膚癌再発例(TDF80)のみであった。放射線抵抗性癌は照射後に腫瘍が残存したので手術摘出を行った。耳下腺腫瘍の2/3,軟部組織肉腫の3/7,悪性黒色腫の7/9が適応であった。悪性黒色腫は照射の

みで局所制御出来たもの2例(中性子線1100^{CGy}+陽子線2000^{CGy}(TDF140)と陽子線単独5000/5回(TDF150)),この他に手術標本に癌細胞を認めなかった1例(中性子線1260^{CGy}+陽子線3000^{CGy},TDF160)があった。9例のうち5例が良好な経過を示している(表1)。

b. 眼球腫瘍

1). 眼球メラノーマ

成人に発生した悪性黒色腫14例,メラノサイトーマ2例,黒色腫1例,を治療した。経過観察期間は6ヶ月から3年6ヶ月。

a). 腫瘍反応

i)局所制御:2例(メラノサイトーマ例,3000^{CGy}/3回(TDF80)と黒色腫例,3900^{CGy}/3回(TDF140)。ii)縮小(50-100%):7例(悪性黒色腫例6例,5000^{CGy}/5回(TDF150)とメラノサイトーマ1例,3500^{CGy}/5回(TDF90)。iii)縮小(0-50%):3例,iv)不変:3例,v)再発:1例(悪性黒色腫,5000^{CGy}/5回(TDF150)。vi)不明:1例。

b). 放射線障害の発生

i)障害なし:0例,ii)軽度(網膜症軽度,視力障害なし):6例,iii)中等度(網膜症中等度,視力低下):6例,iv)高度(網膜症高度,視力消失):2例,v)眼球摘出:2例,vi)不明:1例。高度の障害を起した症例は黄斑部に5000^{CGy}/5回照射された悪性黒色腫例と視神経乳頭部に3500^{CGy}照射されたメラノサイトーマ例であった。また障害のために眼球摘出を余儀無くされたのは視神経乳頭部に3000^{CGy}/3回照射したために視神経中心血管が閉塞,(血管内皮細胞の増殖),して新生血管性緑内障を生じたメラノ

表1 浅在性腫瘍の陽子線治療結果（1979～1988、放医研）

疾患	患者数	照射線量 平均TDF	治療方針			陽子線照射		腫瘍反応			皮膚反応		
			根治	姑息	手術併用	単独	ブースト	制御	縮小	摘除	軽度	中等度	高度
皮膚癌	6	97.5	5	1	•	5	1	5	1	•	4	2	•
悪性血管内皮腫	2	114.5	2	•	•	2	•	2	•	•	•	2	•
耳下腺悪性腫瘍	3	113.3	1	•	2	•	3	1	•	2	1	2	•
乳癌皮膚転移	7	104.7	5	2	•	3	4	7	•	•	2	2	3
軟部組織肉腫	7	91.0	2	2	3	5	2	4	•	3	5	1	1
悪性黒色腫	9	122.1	2	•	7	3	6	2	•	7	3	6	•
転移性頭部リンパ節	6	126.6	5	1	•	2	4	6	•	•	3	2	1
合計 (%)	40	109.5	22 (55)	6 (15)	12 (30)	20 (50)	20 (50)	27 (67.5)	1 (2.5)	12 (30)	18 (45)	17 (42.5)	5 (12.5)

表2 眼球悪性腫瘍の陽子線治療結果（1985～1988、放医研）

疾患	患者数	照射線量 平均TDF	腫瘍反応					放射線障害			手術摘出
			制御	縮小	不変	増大	不明	白内障	網膜症	網膜剥離	
黒色腫 (成人)	17	137	2	10	3	1	1	0	4	0	3*
網膜芽細胞腫 (小児) 腫瘍5個	3	77.6	3	1**	0	1**	0	0	2	0	0

* : 新生血管性緑内障2例、再発1例

** : 光化学療法（HPD）により再治療して制御。

サイトーマ例，と巨大腫瘍を制御出来ずに緑内障を併発した悪性黒色腫例（6000^{CGY}／5回）であった。

なお白内障や網膜剥離を生じた例は現在のところ一例もなかった（表2）。

2) 網膜芽細胞腫

小児3例の年齢は1才，9ヶ月，3ヶ月であった。照射線量はそれぞれ，2800^{CGY}／4回（TDF70），3400^{CGY}／4回（TDF93），2800^{CGY}／4回（TDF70）である。

a) . 腫瘍反応，3例の合計5個の腫瘍を対象とした。

i) 局所制御：3／5，1個は縮小したが残存したので，光凝固で制御（4視神経乳頭径で2800^{CGY}照射），1個は2視神経乳頭径の大きさの腫瘍で2800^{CGY}照射したが，3ヶ月後に再発，光化学療法で再治療。

ii) 放射線網膜症の発生：2／3，1才児と3ヶ月児で，それぞれ2800^{CGY}照射後，残存，再発して光化学療法を追加した後，1年目と6ヶ月目に発症した。患児の視力は不明，水晶体の混濁は認めていない。（表2）

4. 討 論

陽子線治療の対象疾患の第一はその優れた線量分布の特徴である，腫瘍に近接する重要器官，臓器を避けて，腫瘍のみに大線量を照射できる，利点を生かせる疾患ということになる。放医研の陽子線の飛程が38ミリなので，対象が限局され，浅在性腫瘍と眼球腫瘍が治療された。優れた線量分布を生かすための，正確な治療計画，緻密な照射技術のための研究は我々に多くの治療経験を与えてくれた。重粒子線治療に直接結びつく基礎的研究として大いに評価出来る。

今迄に治療された浅在性腫瘍症例から陽子線照射の皮膚の耐容線量を求めた⁷⁾。毎週一回の照射スケジュールの場合，NSD（Nominal Standard Dose）とTDF（Time Dose Fractionation）を現わす公式は， $NSD(P) = D \times N^{-0.20} \times T^{-0.11}$ ， $TDF(A) = 0.00198 \times n^{1.159} \times d^{1.45} \times t^{-0.59} \times (A/100)^{0.28}$ となった。D：総線量，N：照射回数，T：照射期間（日数），d：一回線量，A：照射野項。照射野の大きさによる影響はかなり大きい，10×10平方センチの照射野の耐容線量は一回線量で8.15^{Gy}，総線量32.6^{Gy}（TDF=90），

4平方センチだと、一回線量で15.1^{Gy}、総線量60.7^{Gy} (TDF≒240)となる。

眼球腫瘍は成人メラノーマと小児網膜芽細胞腫に分けて考える必要がある。成人メラノーマの腫瘍制御には、5000^{CGy}/5回 (TDF150)以上の照射線量が必要であり、もしこの線量がまともに網膜に照射されれば、網膜症の発症は避けられない。しかしこの場合、照射範囲が小さいことで黄斑部や視神経乳頭部の障害による視力低下は避けることが可能になる。正確な治療計画と照射技術が必要なのはこの点にある。眼球を摘出せずに、悪性腫瘍が制御でき、その上視力が保存できればこの上の喜びはないので、この治療法は非常に優れているとの評価を得ている。

アメリカ・ボストン・MGHの眼球悪性黒色腫の陽子線照射は1000例をこえる治療症例がある⁸⁾。この病院の照射線量は7000^{CGy}/5回/7~10日で、結果として、腫瘍の消失又は瘢痕化が12%、縮小12%、ほとんどの腫瘍が徐々に縮小している。障害は新生血管増生による紅彩炎と緑内障が15%にみられ、そのうちの33%が眼球摘出されている。白内障は33%にみられたが、視力の保存率は5年後でも69%であるという。

小児網膜芽細胞腫の陽子線照射は世界で初めての試みであった。成人メラノーマの治療経験から正確な照射が出来ることを確認して、照射線量を従来のX線の多分割照射の線量に合せて、2800^{CGy}/4回/4週 (TDF70)を基本線量として治療した。結果として3例の5個の大小の腫瘍のうち、3個を局所制御中、1個の残存、1個の3ヶ月後の再発、2例の網膜症の発生(1年後及び6ヶ月後)であった。このことから腫瘍制御が思ったほどでなく、障害発生が予想外に多かったことが判明した。さらに時間をかけて経過観察が必要だが、現在のところ、陽子線照射の我々のスケジュール、少分割、一回大線量照射が小児の網膜に不適だったものと考えている。従来のX線多分割照射と比較したとき、たとえ局所制御率が同じであっても、障害発生が多くなるのでは、網膜の障害が失明につながるので、決して良い治療法とは言えない。少数例でも貴重な治療経験であり、これを元にして、小児網膜の放射線耐容線量を求めたい。

多分割、一回小線量照射という従来の方法に合せた治療法の可能性は、現在の我々の陽子線治療

方法が、眼球を吸着、偏位させるのに全身麻酔を行っているので、発育期の小児に対する全身麻酔の影響を考えると、無理の多いものとする。

5. 結 論

放医研で行ってきた陽子線治療の現在迄の臨床結果をまとめた。陽子線は線量分布上非常に優れた利点があり、大線量を照射して局所制御率を高め、しかも障害発生を低く抑えることが可能なので、単にむずかしい部位の照射のみならず、あらゆる部位で現在の放射線治療に代ることが出来るようになる。まだ検討の余地は多いが、将来大いに期待出来る治療法にまちがいない。

研究発表

- 1) 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。日医放会誌，42：30~54，1982。
- 2) 森田新六，恒元 博，青木芳朗，他：高LET放射線治療の現況。癌の臨床，33：1647-1654，1987。
- 3) 北川俊夫：深部臓器がんに対する陽子線治療。癌の臨床，34：1839~1844，1988。
- 4) 古川重夫，中村 謙，平岡 武，他：陽子線治療用ボラスの開発とその応用。放治システム研究，supple 4：88-91，1988。
- 5) 河内清光，金井達明，松沢秀夫，他：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。
- 6) 金井達明，平岡 武，野田 豊，他：垂直陽子線治療システムについて。放治システム研究，supple 5：88-91，1988。
- 7) 恒元 博，森田新六，佐方周防：多分割照射法，放射線治療効果の評価。癌の臨床，33：1579-1589，1987。
- 8) Gragoudas, E. S., Seddon, J. M., Eagan, K. M., et al: Long-term results of proton beam irradiated uveal melanomas. Ophthalmology, 94: 349-353, 1987.

重粒子線治療に関する技術的研究（総括）

川島 勝弘, 平岡 武, 星野 一雄,
 福村 明史, 丸山 隆司, 野田 豊,
 中島 敏行 (物理研究部)
 河内 清光, 金井 達明
 (医用重粒子線研究部)
 中村 譲, 古川 重夫 (臨床研究部)
 森田 新六, 坂下 邦雄 (病院部)

1. 緒 言

本研究は、粒子線治療を正確に、しかも再現性良く実施するために必要な物理学および技術工学に関する研究を行うことを目的として行われた。本研究での対象放射線としては、当初は、d(30)Be中性子線と70MeV陽子線に研究の重点をおいた。サイクロトロンに性能向上に伴い90MeV陽子線や重イオンについても研究を開始し、将来の重粒子線治療のための基礎情報がわずかではあるが得られつつある。

本研究グループの成果により、垂直陽子線治療ポートも完成し、中性子線および陽子線による癌の放射線治療の臨床試行が実施されている。

2. 研究内容

上記の研究目的を達成するために、陽子線を用いた照射技術（イ. ワブラー法によるプロフィールの平坦化, ロ. デグレーダによるブラッグピークの拡張化, ハ. レンジシフターによるビームの体内深達度の調整）と、線量測定（イ. 吸収線量の絶対測定, ロ. 体内線量分布の測定法など）、患者周辺技術（イ. ボーラス作製, ロ. 患者固定法, ハ. 患者モニタリングなど）並びに放射線防護の研究に大別しておこなった。これらの研究は、カーボン、ネオンイオンなどの重粒子線治療技術研究の基礎となるものであり、重粒子線がん治療の際に予想される物理学的、工学技術的問題点の把握に資するところ大である。

3. 結 果

a. 陽子線治療ポート

当初は、汎用照射室で水平陽子線ビームを利用していましたが、患者の固定などの面からも極めて扱い難いものであったので、昭和59年度から、垂直陽子線治療ポートの建設を開始し、62年度から治療に供することができるようになった。従来のビームスポット法に代るワブラー法の採用により、 $10 \times 10 \text{cm}^2$ まで一様なビームプロフィールをえるとともに、患者治療の照射時間も短くすることができた。そこで、63年度は、特に眼球腫瘍の照射のために、水相当厚15mmのレンジモジュレータの設計、製作を行い、その線量分布の測定を行った。また、垂直陽子線治療に対応する簡便な治療計画ソフトウェアをパーソナルコンピュータ上に実現し、より正確な陽子線治療を可能にした。

b. 線量測定

電離箱法による、陽子線、重陽子線、 ^3He といった粒子線に対する絶対吸収線量およびそれらの線量分布の評価法を確立した。ちなみに、70 MeV陽子線、90MeV陽子線、43MeV重陽子線および99MeV ^3He の水中でのブラッグピークの位置は、それぞれ、38.0mm, 57.0mm, 7.60mm, および6.04mmである。また、水カロリメータの開発と改良にも取組み精度の良いものが得られつつある。そのほか、速中性子線の胸部不均質組織中の線量分布の補正についても研究を行い、乗乗TAR法が、3%の精度で実用に利用できることも確認した。

c. 患者固定およびボーラス

水ボーラスおよび水性ボーラス材の開発を行い、患者の皮膚などへの密着性の良い形状適合度が高く、組織等価性の良い材料を得ることができた。患者個々に対するボーラスの作成も、従来のエン

ドミル切削とは異なる、型形成ピン挿入方式を採用し、短時間に精度の高いポーラスを簡単に作成することを可能にした。体表面密着型ポーラスのみならず、飛程を考慮した不整形コリメータの自動作成もできるようになった。

d. 放射線防護

放射線防護の物理的基礎データをえることを目的とし、中性子線および陽子線治療時の患者とその環境場での被曝の防護計算に必要な平均線質係数決定のため、LET 比例計数管による Y 分布の測定も行った。患者の照射野外の正常組織での平均線質係数は、 $d(30)\text{Be}$ 中性子線および 70 MeV 陽子線に対し、およそ $Q(n) = 9.1$ およ

び $Q(p) = 8.5$ 以下であった。

4. 討論および結論

陽子線垂直ビームポートを完成させたことにより、重粒子線がん治療に関連する基礎的問題をおよび治療システムに関するシミュレーションをおこない、照射技術、線量測定技術、患者周辺技術、放射線防護の問題点を把握するための糸口ができた。これらの技術に関する経験、方法論の確立は、将来における重粒子線によるがん治療法の研究において充分その成果が活かされるものと期待される。

粒子線に対するガスのW値の決定

平岡 武, 川島 勝広, 星野 一雄,
福村 明史 (物理研究部)

Determination of w-value for particle beams in several gases

Takeshi Hiraoka, Katsuhiko Kawashima, Kazuo Hoshino
and Akifumi Fukumura

Division of Physics

The differential w-values were measured for proton, deuteron, ^3He ion, neutron and ^{60}Co gamma-ray beams. The measurements were made by eight ionization chambers with different shapes and sizes. The gases investigated were air, argon, nitrogen, carbon dioxide, methane and methane based tissue-equivalent gas, and the density of the gases at 0°C , 101.3kPa is 1.293, 1.784, 1.250, 1.977, 0.717 and $1.142\text{mg}/\text{cm}^3$, respectively. The tank gases were used of pure grade. The gas flow rate was approximately $10\text{ml}/\text{min}$. For proton, deuteron and ^3He ion beams, a monitor ionization chamber constructed with very thin plates was located in front of the exit window. Nitrogen gas with a flow rate of $40\text{ml}/\text{min}$.

was used as the ionized gas and -1000V was applied on the high voltage plate. For neutron beams, The target current on the Beryllium was used as a beam monitor.

The differential w-values were determined from the Bragg-Gray cavity theory. For the 70MeV proton beams, we estimated the w-value of 35.3, 27.0, 36.5, 34.3, 27.9 and 30.4eV in the gases mentioned above, respectively. Our results agree with those recommended in ICRU report 31. Similar results were also obtained for the other particle beams. The use of these w-values for the evaluation of absorbed dose with ionization chambers for proton beams gave good agreement with a tissue-equivalent calorimeter.

1. 緒言

放射線の吸収線量を評価する場合、電離箱による方法が精度や便利さから最も一般的であり、現在ほとんどこの方法により絶対線量の評価が行われている。この方法にはBragg-Grayの空洞理論が適用され線量評価が成されるが、そのためには阻止能とW値の2つの物理パラメーターを知らな

ければならない。このうち阻止能は比較的精度良く算定できるが、W値は実験により求めなければならないため、全ての放射線に対して今だ不十分なデータしかない。空気以外のガスのW値について特にこのことが問題となる。放医研では速中性粒子線や陽子線の治療が行われており、重粒子線治療へ発展しようとしている。これらの放射線には組織等価プラスチック壁の電離箱と、組織等価が

スを組合せて線量評価するのが精度の点で一般的である。そのためにはこのガスのW値が正確にわからなければならない。この研究では重粒子線に対するW値を評価することを目標に、放医研サイクロトロンから得られる陽子線、重陽子線、 ^3He 粒子線、速中性子線に対する6種類のガスのW値を測定した。また比較のため ^{60}Co ガンマ線についても測定を行った。ここで求めたW値は微分型W値（以後W値と記す）である。

2. 研究方法

a. W値の計算法

密度 ρ_1 のガス g_1 を満した電離体積Vを有する電離箱の壁による吸収線量Dmは、Bragg-Grayの空洞理論により次式で与えられる。

$$Dm = \frac{Q_1}{V\rho_1} W_1 \frac{(S/\rho)_m}{(S/\rho)_1} \quad (1)$$

次に同じ電離箱に異なったガス g_2 （密度 ρ_2 ）を満して前と同じ条件で照射した場合の電離箱壁による吸収線量Dmは次式で与えられる。

$$Dm = \frac{Q_2}{V\rho_2} W_2 \frac{(S/\rho)_m}{(S/\rho)_2} \quad (2)$$

ここで両式のQとWは1と2によって示されたそれぞれのガスに対する電荷とW値である。 $(S/\rho)_m$ は壁材の平均質量衝突阻止能（以下阻止能と略記）である。 $(S/\rho)_1$ と $(S/\rho)_2$ はそれぞれがガス g_1 と g_2 の阻止能である。(1)式と(2)式から次式が得られる。

$$\frac{W_1}{W_2} = \frac{Q_2}{Q_1} \frac{(S/\rho)_1}{(S/\rho)_2} \frac{\rho_1}{\rho_2} \quad (3)$$

上式の阻止能比は比較的エネルギー依存性が小さく、また計算により正確に求められる。従って、W値の比が評価できることになる。

b. 阻止能の算出

陽子以上の重い荷重粒子に対する阻止能の理論的取扱いはBetheの式により次式で与えられる。

$$S/\rho = \frac{0.30707}{\beta^2} \frac{Z}{A} \left\{ \ln \left(\frac{2mc^2\beta^2}{1-\beta^2} \right) - \beta^2 - \ln I - \frac{C}{Z} - \delta \right\} \quad (4)$$

ここで mc^2 は電子の静止エネルギー。 $\beta = v/c$ で、 c と v はそれぞれ光子と入射粒子の速度である。 Z , A , I はそれぞれ阻止物質の原子番号、原子量、平均励起エネルギーである。 C/Z は内殻補正項、 δ は密度効果補正項である。このうち後者は入射粒子の静止エネルギー程度から影響が起きるので、ここでは零とした。 C/Z にはAnderson and Zieglerの補正值を用いた。我々は以前行った測定からI値を評価し、(4)式により測定に用いた放射線に対する阻止能の値を計算し表1に与えてある。 ^{60}Co ガンマ線に対する値はICRUレポート37の値を用いた。

c. 放射線源

W値の測定に用いた放射線源は以下の通りである。

1) ^{60}Co ガンマ線

線源電離箱間距離 (SCD) = 80cm。照射野 (A) = $10 \times 10 \text{ cm}^2$ 。線量率 (\dot{D}) $\approx 0.5 \text{ Gy/min}$ 。

2) 70MeV陽子線

照射位置から6m上流に1mm厚のアルミニウム散乱フィルムを設置。A = $4 \times 4 \text{ cm}^2$ 。 $\dot{D} \approx 15 \text{ Gy/min}$ 。

3) 35MeV重陽子線

A = $4 \times 4 \text{ cm}^2$ 。 $\dot{D} \approx 80 \text{ Gy/min}$ 。

4) 99MeV ^3He 粒子線

A = $4 \times 4 \text{ cm}^2$ 。 $\dot{D} \approx 50 \text{ Gy/min}$ 。

5) 速中性子線

30MeV重陽子線を厚いベリリウムターゲットに衝突させて発生する速中性子線。A = $11.4 \times 11.4 \text{ cm}^2$ 。SCD = 200cm。 $\dot{D} \approx 0.5 \text{ Gy/min}$ 。

d. 電離箱

測定には平行平板形 (P.P.)、円筒形 (Cyl.) 及び球形 (Sph.) の電離箱8本を用いた。表2にそれら電離箱の型名、形状、電離体積、壁材質、壁厚、電極間隔及び断面図が示してある。陽子線に対しては全ての電離箱を、 ^{60}Co ガンマ線に対しては6種類を用いた。重陽子線と ^3He 粒子線には飛程の関係で平行平板形を、また速中性子線にはA-150及びルサイト壁の電離箱を測定に用いた。





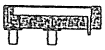


e. 照射条件

W値の測定に用いたガスは空気、アルゴン、窒素、二酸化炭素、メタン、組織等価であり、これらの0°C 1気圧での密度はそれぞれ1.293, 1.784, 1.250, 1.977, 0.717, 1.142 mg/cm^3 である。全て

表1 評価した各ガスの阻止能

Gas	Cobalt-60 0.4MeV electron	Proton 70MeV proton	Deuteron 35MeV deuteron	Helium-3 95MeV ³ He	Neutron 3MeV proton
AIR	1.902	8.433	25.51	63.25	68.77
TEG	2.178	9.650	29.48	72.72	80.96
N ₂	1.914	8.502	25.76	63.82	69.64
CO ₂	1.906	8.370	25.26	62.71	67.84
AR	1.558	6.799	19.89	50.11	51.39
CH ₄	2.576	11.51	35.55	87.21	99.28

表2 測定に用いた電離箱の特徴

Chamber	Shape	Volume (ml)	Wall mat.	Wall thick. (g/cm ²)	Gap length (mm)	Schematic cross
150-TG	Sph.	0.922	A-150	0.142		
576-RTG	Sph.	1.06	A-150	0.570		
426-TTG	Cyl.	0.132	A-150	0.177	1.4	
401-ETG	P.P.	0.360	A-150	0.007	4	
T2	Cyl.	0.530	A-150	0.112	2.3	
PP-1	P.P.	0.603	Lucite	0.190	5	
1.3-TC	Cyl.	1.44	Teflon+ Carbon	0.336	3	
Fontenay	Cyl.	1.42	Aluminum	1.35	4	

高純度タンクガスで、約10ml/minの流量率で測定した。電荷測定は振動容量電位計 (Cary Model 401) デジボルを接続して行った。

陽子線、重陽子線、³He粒子線に対しては、薄いアルミニウムフォイルを電極とする電離箱をモニタとした。これには窒素ガスを40ml/minで流し、-1000Vの印可電圧で作動させた。速中性子線に対しては、ベリリウムターゲット上の電流をモニタとした。

3. 結果及び討論

a. イオン再結合損失

放医研サイクロトンから得られる70MeV陽子線のくり返し周波数は19MHzである。従って、電離箱中でのイオンの易動度から考えると、イオ

ン再結合損失に対してこの陽子線は連続放射線として扱うことができる。平行平板形電離箱 (Type PP-1) に各測定ガスを満し、飽和特性を測定しイオン収集効率を求めた。その結果、収集効率が0.5以上ではBoagの一般再結合に対する理論式と良く一致した。重陽子線及び³He粒子線に対しても同様の測定を行ったが、イオン収集効率はやはり前記したBoagの理論と一致した。このことは、これらの粒子線に対しては一般再結合損失の影響が大部分であることが判明した。

電離箱への印可電圧は形状、大きさ及び線量率によって異なるが、300~1000Vを加えた。これらは計算から、イオン再結合損が0.1%以下になる様な電圧である。速中性子線は直接電離放射線でないため、イオン再結合損失も壁材質によって

表3 70MeV陽子線に対する電離箱の極性効果

Chamber	TEG	AIR	N ₂	CO ₂	CH ₄	AR	Absolute Mean
426-TTG	-.19	-.07	-.12	-.14	-.35	-.30	.20 _{±.11}
401-ETG	.21	.15	.07	.10	.02	-.44	.17 _{±.15}
150-TG	.01	-.04	.11	.02	.12	-.28	.10 _{±.10}
PP-1	.16	.15	.26	.07	.26	.07	.16 _{±.09}
1.3-TC	.10	.07	.14	.13	.09	.04	.10 _{±.04}
Fonaenay	-.02	.09	-.01	.00	-.08	.00	.03 _{±.04}
576-RTG	-.09	.00	.01	.00	.37	.23	.12 _{±.15}
T2	.06	-.07	-.01	.04	.08	-.09	.06 _{±.03}
Absolute Mean	.11 _{±.08}	.08 _{±.05}	.09 _{±.09}	.06 _{±.06}	.17 _{±.14}	.18 _{±.15}	

表4 70MeV陽子線に対する各ガスの電離電荷

Chamber	TEG	AIR	N ₂	CO ₂	CH ₄	AR
426-TTG	1.177	1.000	0.950	1.562	0.958	1.449
401-ETG	1.172	1.000	0.949	1.571	0.958	1.462
150-TG	1.176	1.000	0.942	1.562	0.963	1.470
PP-1	1.178	1.000	0.939	1.571	0.946	1.453
1.3-TC	1.167	1.000	0.948	1.536	0.962	(1.420)
Fontenay	1.180	1.000	0.944	1.571	0.960	1.455
576-RTG	1.176	1.000	0.942	1.550	0.960	1.462
T2	1.169	1.000	0.939	1.564	0.954	1.447
Mean	1.174 _{±.005}	1.000	0.944 _{±.004}	1.561 _{±.012}	0.958 _{±.005}	1.457 _{±.009}

表5 評価した w 値

Gas	Cobalt-60	Proton	Deuteron	Helium-3	Neutron
AIR	33.97 [*]	35.3	35.6	35.7	35.4
TEG	29.4	30.4	30.9	31.0	31.0 [*]
N ₂	35.1	36.5 [*]	36.5 [*]	36.5 [*]	36.2
CO ₂	33.4	34.3	34.7	34.9	35.2
AR	26.0	27.0	27.0	27.4	(30.3)
CH ₄	26.6	27.9	28.2	28.3	28.2

大きく異なるため、A-150及びルサイト壁の電離箱を使用した。速中性子線に対するイオン再結合損失による誤差は最大0.2%と見積った。

b. 極性効果

正及び負の印可電圧により得られる電荷をそれぞれ (+) 及び (-) とすると、極性効果 (%) は次式により求めた。

$$\text{極性効果} = \frac{(+)-(-)}{(+)+(-)} \times 100 \quad (5)$$

70MeV 陽子線に対する前記電離箱の極性効果を表3に示す。重陽子線及び³He粒子線でも同様の結果であった。⁶⁰Coガンマ線と速中性子線は間接電離放射線であることから、両者は似た結果が得られた。但し、荷電粒子線にくらべると極性効果は大きかった。ガスでは一般にアルゴンとメタンの極性効果が大きい値を示した。

光子に対する極性効果は、コンプトン散乱により放出又は流入する電子によって説明されている。粒子線に対するこの効果を正確に説明することは、これらの結果からは困難である。電離箱の形、大きさ、ガス、壁材質、絶縁体と言った電離箱に原因する因子と、入射粒子のエネルギーやその種類と言った因子が複合して現われるものと考えられる。

c. W値

表4には70MeV陽子線に対して、電離箱に各ガスを満たしたときの電荷を示してある。ここでは空気の値を1に規格化してある。アルゴンガスを満たした1.3-TCの値を除けば、各ガスの値は良く一致している。⁶⁰Coガンマ線の場合も、この電離箱でのアルゴンガスと他のガスの平均値を比較してみると、やはり2.1%低い値を示している。従って、W値の計算にはこの値は除いてある。

図1及び表5に各放射線に対して求めたガスのW値を示してある。W値の絶対値は規準の値を設定して評価した。表の*記号の値がそれを示す。速中性子線に対するアルゴンガスの値だけが異常に大きい値である。速中性子線によって壁から放出される2次荷電粒子のスペクトル分布がわからないが、多くの高LET粒子を含んでおり、これらの影響や、またガスの純度や阻止能の評価精度等が複雑に影響し合っているものと考えられる。純度の影響によるものか希ガスは昔から異常な電離現象を起すガスとして知られており、その様な

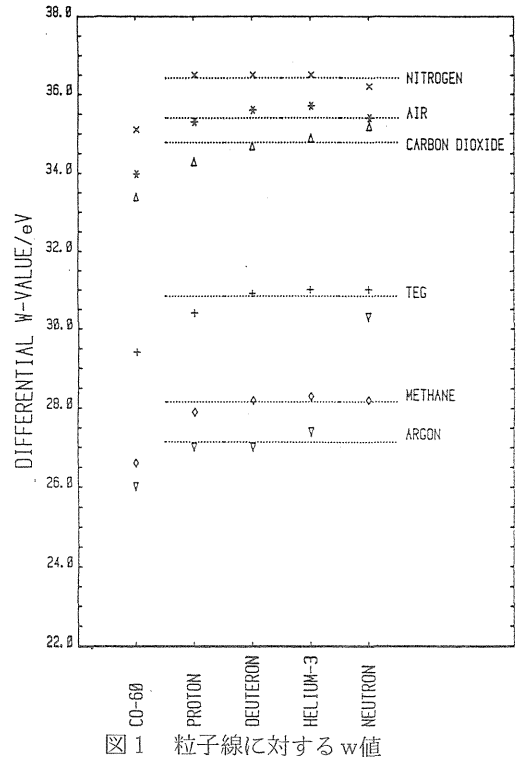


図1 粒子線に対するw値

現れの一つかも知れない。この異常値を除けば、ここで用いた粒子線の範囲では、W値はほぼ一定と考えられる。図1の点線はこれら粒子線の平均値を示している。

4. 結論

陽子線、重陽子線、³He粒子線及び速中性子線に対する空気、組織等価、窒素、二酸化炭素、アルゴン、メタンガスのW値を求めた。これら粒子線に対する各ガスの平均のW値はそれぞれ、35.5, 30.8, 36.4, 34.8, 27.1, 28.2eVであった。これらの値はICRUレポート37の値とも良く一致している。ここで求めたW値の算定精度は4.3%と評価した。

米国の重粒子線治療用線量のプロトコール(AAPMレポート16)に於て、陽子線に対する空気のW値は34.3eVが勧告されている。しかしここでの測定結果でも明らかな様に、約3%小さい値である。

線量測定用ガスとしては、希ガスであるアルゴンは不安定な場合が多く、窒素、組織等価、空気を用いることが有効と思われる。

放射線医学総合研究所

金井 達明, 河内 清光 (医用重粒子線)

平岡 武, 野田 豊, 川島 勝弘 (物理)

中村 譲, 古川 重夫 (臨床)

佐藤真一郎, 森田 新六, 柴山 晃一,

坂下 邦夫, 恒元 博 (病院)

Vertical irradiation system for proton radiation therapy

National Institute of Radiological Sciences

Tatsuaki Kanai, Kiyomitsu Kawachi

(Division of Accelerator Research)

Takeshi Hiraoka, Yutaka Noda, Katsuhiko Kawashima

(Division of Physics)

Yuzuru Nakamura, Shigeo Furukawa (Clinical Research)

Shin-ichiro Sato, Shinroku Morita, Kouichi Shibayama,

Kunio Sakashita, and Hiroshi Tsunemoto (Hospital)

A new beam course for proton radiotherapy was constructed at National Institute of Radiological Sciences. The vertical beam line, which is assumed to be suitable to radiation therapy, have a scatterer, wobbler magnets, monitor chambers, a range modulator, a multi-leaf collimator and other patient positioning devices

The devices of the irradiation system were controlled by a micro-computer. A single radius beam wobbling method was adopted for broadening the accelerated beam. Physical characteristics of the irradiation system were examined. And a simple treatment planning system was prepared for the proton therapy.

1 諸言

従来の X・ γ 線を使った放射線治療に比べて、陽子線を使った放射線治療の最大の特徴は、線量分布にある。その優れた線量分布をもつことから、従来の放射線治療成績を上まわるものとして期待され、米国ハーバード大学、スウェーデンのウプサラ大学、日本では放医研での水平治療コース、又筑波大学での本格的な垂直治療コース等の施設で

の臨床トライアルが世界的でなされている。陽子線治療には、まず第一に250MeV程度のエネルギーに陽子を加速する巨大な加速器が必要で、現在の所、放射線治療用ライナックのように医者が簡単に手に入れ、保守等も容易であるとは言えない規模である。従って高エネルギー陽子線の医学利用は、一部の研究施設での臨床トライアルに限られている。

これが全国に普及し、各地の病院で陽子線治療

が行われるためには、加速器の小型化、照射装置の小型化と高精能化及び信頼性の向上、運転、保守の自動化・簡単化など、普及型の治療施設に対する特別な開発が必要となってくる。

本報告では、その放医研の特別研究の一つの柱として、サイクロトロンエネルギーを90MeVに上げるのに伴い、より本格的な陽子線治療を目指して垂直陽子線治療装置を建設整備した。垂直陽子線治療装置の建設を通して、普及型陽子線治療施設を試みた結果を報告する。

2 装置の概要

垂直陽子線治療装置は、放医研サイクロトロンの中性子治療装置と同じ室内に設置した。建物の大きさから、散乱体から床面までの距離は約3 m 80cmに制限されている。床から1 mの高さに照射面を設定し、装置としての全体の高さは約2 m 80 cmとした。図1に、90度偏向電磁石によりビームを垂直陽子線治療装置コースに導いた後の装置概念図を示す。装置は、散乱体と走査電磁石及び多葉のコリメータとからなる照射野を形成する部分、

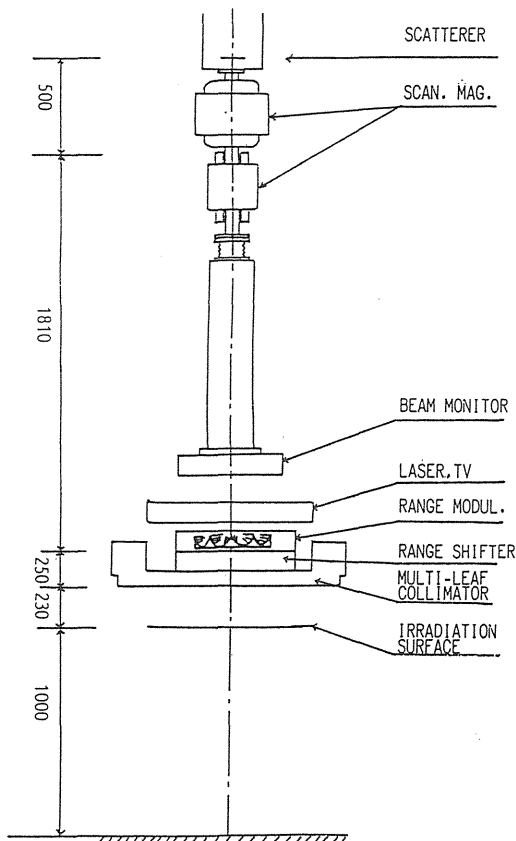


図1 垂直陽子線治療装置の全体図

線量を制御するモニター部、レーザーポインター、テレビからなる患者位置決め部、及び深部方向への線量分布形成及び調節を行うレンジ・モジュレータ、レンジ・シフターとから成る。又、目の治療用ツープス、ボラス台などのアダプターは多葉コリメータに取り付けられる。ビーム調整は、散乱体等ビームを乱すものはすべて取り除いた状態で、照射面の中心軸上になるべく小さいスポットを作るように行う。放医研サイクロトロン陽子線では、現在最大約25nA程度の電流値が確保されている。

3 Wobbler 法によるビームの拡大

加速された1 cm内外の直径を持つ陽子線を10cm直径以上に拡大して様な照射野を作るためには、リング散乱体方式、さらにWobble方式などが工夫されている。Renner, Chuらが提案したWobble方式では、少ない散乱体で広い照射野を得るため、三通りの半径で散乱したビームを回転させて重ね合わせている。しかし、この方法では、複数の半径での照射を行って初めて様な照射野が得られるため、そのあいだでの患者の動きが問題になる。高い線量率で照射し、短時間のうちに照射を完了させるためには、一回の円走査で様な照射野ができるように回転半径、散乱の大きさを調節することが必要となる。ここでは、散乱したビームを一つの半径で回転させて様な照射野を得る一重Wobbler法を採用した。散乱したビームの強度分布を完全なGauss分布とすると、強度が $1/e$ になる距離の約1.1倍の半径で円走査すれば5%以内で様な照射野を得ることが出来る。70MeV陽子線に対する散乱体の厚さは、照射面で約140mmφの大きさに照射野が得られるように、金0.1mmを使った。散乱体で失われるエネルギーは約1 MeV、70MeVで散乱体による体内での飛程の減少は約1 mmである。実際には、散乱ビームの強度分布がガウス分布と少し異なっていることから、Wobblerの半径を散乱ビームの強度が中心強度 $1/e$ になる半径と同じにした時に、様な強度分布が得られるということがわかった。図2に、最適のWobbler半径にした場合に得られ、散乱ビームの強度分布を示す。図の場合より、Wobbler半径を大きくすると、中央部の強度が小さくなり、Wobbler半径を小さくすると、中央部の平坦度はよくなるが、大きな照射野は得ら

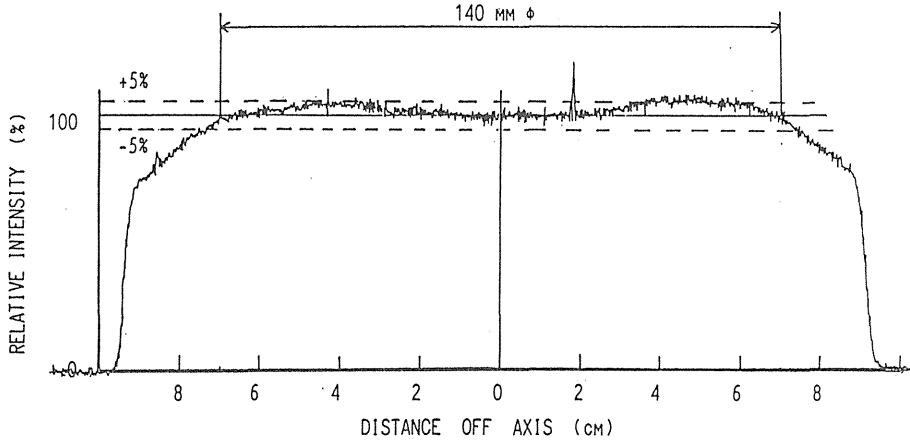


図2 一重ワブラー法により実現した一様な照射野。辺縁は、コリメータで遮蔽して、一様な照射野の部分のみを使用する。

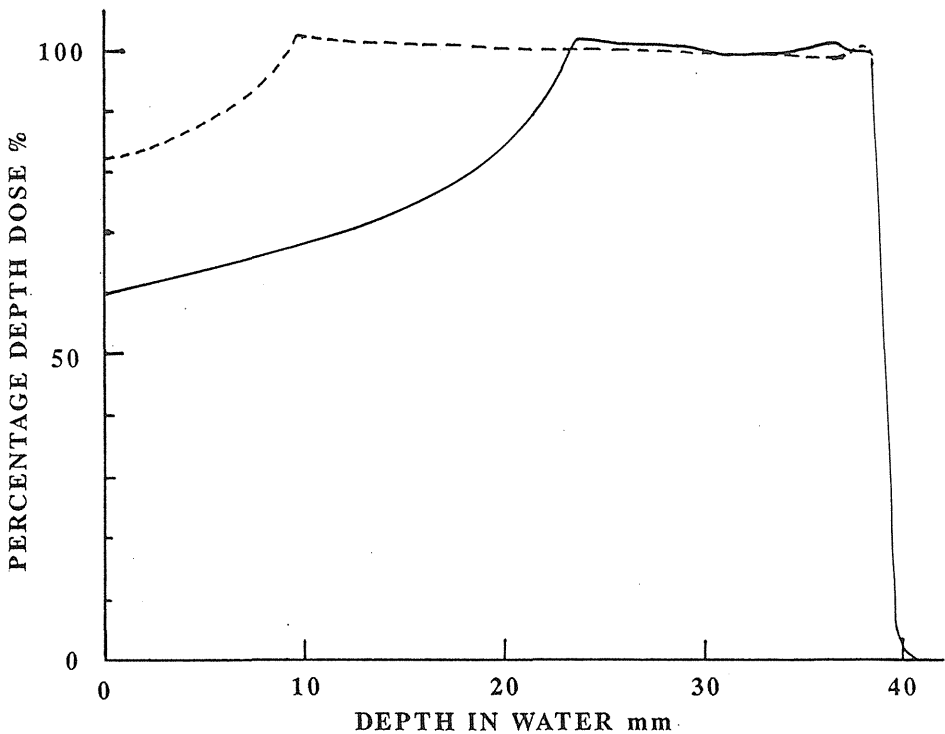


図3 70MeV陽子線の30mm、15mmに拡大ブラッグピークを作ったときの深部線量分布。

れなくなった。最適な Wobblers 半径に於けるビームの有効利用率（加速した全陽子線に対する一様な照射野内に入る陽子数の割合）は、約26%である。

4 レンジ・モジュレータ及びレンジ・シフター

拡大ブラッグピークを形成するために、所定の厚さと角度を持つ階段状の屋根片形の羽根を回転させるレンジ・モジュレータを設計・製作した。

材質はアルミニウム又はルサイトにし階段は各々0.5 mm及び1.0 mmステップで製作した。これは水相当厚で各々1.03 mm及び1.175 mmステップに相当する。各羽根が照射野を一回走査する毎に、ブラッグピークの位置は深部方向に最深部から所定の深さまで走査する。8枚の羽根を約100rpmで回転して使用する。これにより1秒間に13往復のブラッグピーク走査を行うことになる。図3に、70MeV陽子線により30mm（アルミニウム製レンジ・モ

ジュレータ)及び15mm(ルサイト製レンジ・モジュレータ)幅の拡大ブラッグピークを作ったときの深部線量分布を示す。拡大ブラッグピーク内での線量一様性は非常に満足できるものであった。

レンジ・シフターは、体内での飛程の調節に使用する。最小0.25mm厚、最大16mm厚のアルミニウム板を7枚組合わせて、水相当で、0から67.25mmまで0.5295mmステップで自由に体内飛程を調節できる。

5 多葉コリメータによる照射野形成

本装置では、一様な最大140mmφの円形照射野を散乱体及びWobbler電磁石で作り、照射野は患者近くの高葉コリメータで決定する。散乱体、Wobbler電磁石によるビームの仮想焦点は、2m程度遠方にあるはずであるが、実際には、レンジ・モジュレータなどによる散乱の影響で仮想焦点は近くなった。図4に、照射面付近での線量率の変化を示す。図4の縦軸は、電離電流の平方根

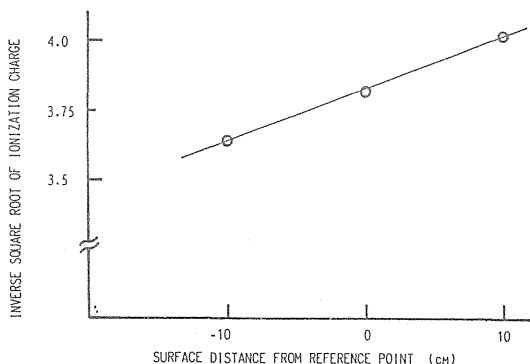


図4 照射面高さを変化させた時の線量率の平方根の逆数。直線は $1/r^2$ 則で、上流約2mの所に仮想焦点がある場合である。

の逆数である。30mmのレンジ・モジュレータを使用した場合も、15mmのレンジ・モジュレータを使用した場合も相対的な結果は全く同じであった。図から、照射面より上流約2mの所を仮想焦点とした $1/r^2$ で減衰する振舞いを示している。図5には、照射面付近での多葉コリメータを6×6cmの正方形にした時の照射野の大きさの変化を示す。□がレンジ・モジュレータなしの場合、△と○がそれぞれ15mm、30mmのレンジ・モジュレータを使った場合の測定結果である。●は、Monte Carloによる計算結果である。図6には、多葉コリメータによる半影の大きさを図示した。□、△、○は図5の場合と同じで、塗りつぶしたものは、

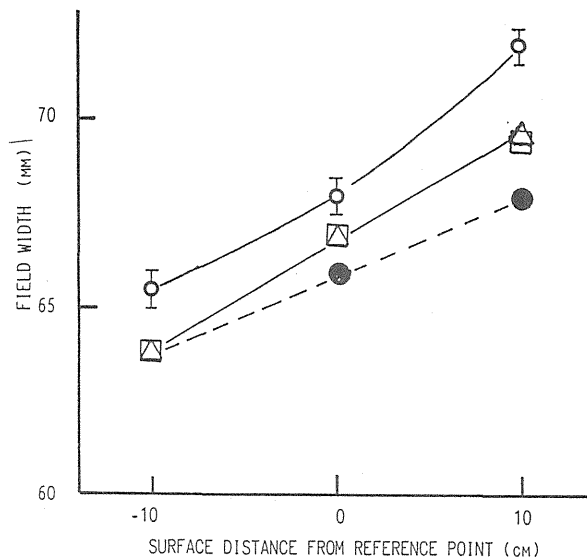


図5 多葉コリメータを6×6cmにした時の照射野の大きさ。照射面の高さを変化させている。

それぞれの場合のMonte Carloによる計算結果である。照射面の高さと共に直線的に広がって入ることがわかる。半影が0になる点を外挿とすると、照射面上方約25cmになり、多葉コリメータの位置に一致する。

眼球内腫瘍の治療では、照射野が10mm~20mm直径と非常に小さい。この場合は、半影をさらに小さくするために、多葉コリメータの下に、専用の患者コリメータを取り付け、患者とコリメータ間の距離を5~15mm程度に位置づけるようにした。この場合の半影は、コリメータからの距離にしたがって図7のように大きくなっている。通常の場合治療の半影は約1mm程度の距離で使用している。

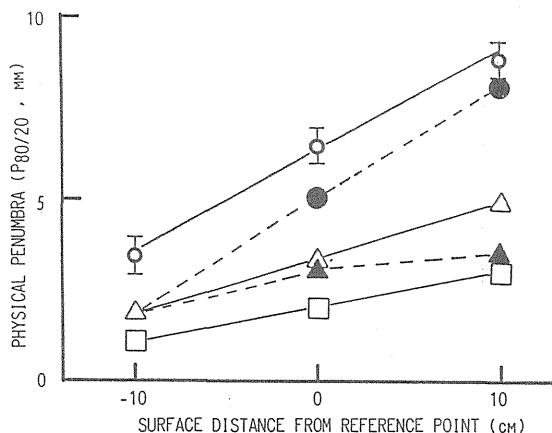


図6 多葉コリメータによる半影の大きさ。照射面の高さを変化させている。

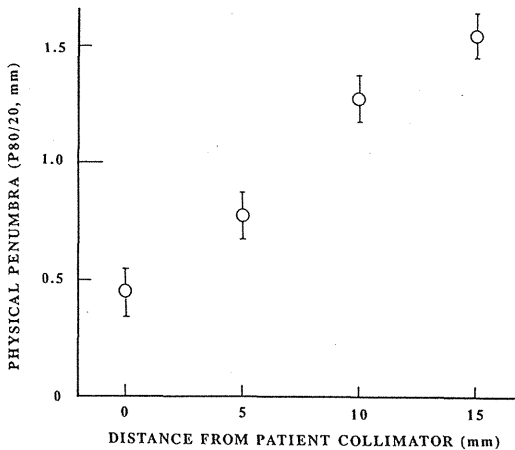


図7 眼の治療用に使用している患者コリメータによる半影の大きさ。

以上の治療装置の物理特性の結果は、a) 散乱体・ワブラーによるビームの広がり角度、b) レンジ・モジュレータによる散乱、c) a) と b) の角度の仮想焦点が異なることによる照射野分布が照射位置によって変化することなどの影響が合わさって出てきたものと解釈できる。

従って、ワブラー法によって照射野の切れよい陽子線治療装置を作るには、1) レンジ・モジュレータ、レンジ・シフター等の散乱体から照射野を決定するコリメータまでの距離と、コリメータから照射面までの距離の比を大きくする。2) そのことによって深部線量分布を乱さない程度に、その比を限定することが必要である。

6 簡易陽子線治療計画

90MeV 陽子線では体内の飛程が6 cm程度になり、正確な治療計画が必要になる。放医研では、簡易陽子線治療計画システム (HIPLAN) を設計・完成した。CT とのデータのやりとりは磁気テープを用い、治療計画のための計算機は、PC9801を使用した。

HIPLAN では、CT 画像の読み込み、CT 画像表示、治療領域の入力、水相当の深さの計算、ボラスの形状の出力、多葉コリメータ形状の出力、線量分布の計算・表示を容易に行うことができ、ボラス又は患者コリメータの作成のために、その形状を自動ボラス合成装置に出力することができる。

図8に、HIPLANでの陽子線治療計画の流れを示す。HIPLANでは、治療姿勢が決った患者に対し、Targetを入力し、線量分布を計算し、

簡易陽子線治療計画プログラム (HIPLAN)

1. CT画像読み込み
2. SCOUT VIEW 表示
3. スライスCT画像表示
4. TARGET 入力
5. CT値 Water Equevalence Length 変換 (線量分布、ボラス形状の計算)
6. SCOUT VIEW 上に TARGET を表示する。
7. コリメータ形状編集
8. 線量分布再計算
9. ボラス製作データ出力
10. コリメータ製作データ出力

図8 簡易陽子線治療計画プログラムのブロック・ダイアグラム。

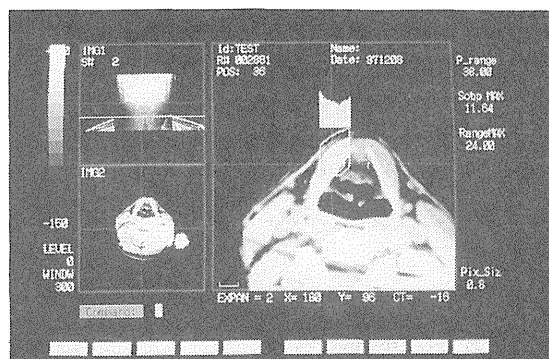


図9 HIPLANスライス画像、ボラス形状の表示例。

コリメータ、ボラスの形状を決めることを目的にしている。従って、まず患者を治療状態にしてCT画像を取ることから始める。ビームの方向は固定で画像の上から下にビームが走ることを前提にしている。

図9に、Targetを入力し、スライス毎の線量計画、ボラス形状を表示した画面を示す。

CT値と水相当厚変換は、LBLで採用されている次式を使用した。

CT値<55の場合

$$CW = 0.9987723 + 0.0019693(\text{CT値}) - 0.0000001(\text{CT値})^2$$

CT値>55の場合

$$CW = 1.0239689 + 0.0009536(\text{CT値})$$

(1 pixelの水相当の長さ) = CW(pixelの長さ)

図10には、すべてのスライスに対しTarget領



図10 HIPLAN多葉コリメータ形状の表示例。

域入力終了した時点で、SCOUT VIEWでの多葉コリメータの形を編集している画面を示す。

以上のように、その機能、操作性から充分使用に耐えかつ又安価な治療計画システムを実現することができた。

7 結論

新しい垂直陽子線治療装置を設計・製作を行い完成した。治療装置の建設には、そのビーム拡大・線量制御のための電離箱モニター、照射野形成のためのコリメータなどのビームハンドリング装置の建設から、それらを総合的に制御する制御装置、実際に治療を行えるようにするための簡易の陽子線治療計画プログラムの作成まで含まれる。又、治療を始めるにあたっての装置の基本的物理特性を測定し、充分治療に使用できることを確認し、又、普及型の陽子線治療装置の設計における問題点を指摘した。

放医研サイクロロン速中性子線の胸部不均質組織

における線量分布計算法に関する研究

中村 讓 古川 重夫 飯沼 武
 (臨床研究部)
 川島 勝弘 星野 一雄 平岡 武
 丸山 隆司 (物理研究部)
 坂下 邦雄 恒元 博 (病院部)

Dose Distributions in Thorax Inhomogeneity for Fast Neutron Beam from NIRS Cyclotron

Yuzuru Kutsutani-Nakamura, Shigeo Furukawa, Takeshi A. Iinuma,
 Katsuhiro Kawashima*, Kazuo Hoshino*, Takeshi Hiraoka*, Takashi Maruyama*,
 Kunio Sakashita** and Hiroshi Tsunemoto**

Division of Clinical Research

*Division of Physics

**Division of Hospital

The power law tissue-air ratio (TAR) method developed by Batho appears to be practical use for inhomogeneity corrections to the dose calculated in a layered media for photon beam therapy. The validity was examined in applying the modified power law TAR and the isodose shift methods to the dose calculation in thorax tissue inhomogeneity containing the boundary region for fast neutron beam. The neutron beam is produced by bombarding a thick beryllium target with 30MeV deuterons. Lung phantom was made of granulated tissue equivalent plastic, which resulted in

density of 0.30 and 0.60g/cm³. Depth dose distributions for neutron beam were measured in thorax phantom by an air-filled cylindrical ionization chamber with TE plastic wall. The power law TAR method considering TAR of zero depth at boundary was compared with the measured data and a good result was obtained that the calculated dose was within $\pm 3\%$ against the measured. But the isodose shift method is not so good for dose calculation in thorax tissue inhomogeneity using fast neutron beam.

1. 緒言

速中性子線は従来の放射線治療で用いられている photon と比べた場合正常組織より腫瘍への効

果が高いことが期待され、放射線医学総合研究所(以下放医研という)では、昭和50年11月からその臨床トライアルが実施されている。

肺組織は軟部組織に比べて密度が小さく¹⁾²⁾,

しかもその値は年齢，正常，異常等によって異なる。水を1とした相対電子密度で比較した場合，正常0.2~0.4，異常0.1~0.6との報告があり³⁾⁴⁾，肺癌および食道癌の治療の際にはそれを考慮した線量計算をする必要がある。

速中性子線の線量分布は photon と似ているので⁵⁾，速中性子線の胸部不均質組織での線量分布は photon で用いられている補正法が適用できると考えられる。photon での胸部不均質組織の線量分布は水中の標準線量分布を補正し求める方法が一般的である。そこで肺組織を含めた胸部組織中の線量分布を測定し，photon で用いられている補正法が速中性子線に対しても適用できるかどうか検討した。

2. 方法

速中性子線源は放医研サイクロトロンから発生する30MeV 重陽子（電流30 μ A）を厚いベリリウムターゲットにあて生ずる速中性子線を用いた。速中性子線は垂直下方に射出される。コリメータは圧縮木材（Benelex 402）と鋼材とから構成され，照射野は鋼材によって作られる⁶⁾。

組織等価（以下 TE という）ファントムは TE プラスチック（密度（ ρ ）=1.10 g/cm³）を用いた⁷⁾。肺ファントムの材料は密度を0.03 g/cm³と0.06 g/cm³になるように McGinley による方法を用い⁸⁾，TE プラスチックを粉碎機（池田理化製ウィレヤ粉碎機W-100）で1 mm ϕ （ ρ =0.30 g/cm³）と2 mm ϕ （ ρ =0.60 g/cm³）の粒状にしたもの（以下これを肺用 TE プラスチックという）を用い，肺ファントムは枠組みされたプラスチック板（板の厚さ1 mm，枠の大きさ20 \times 20cm²）をサララップで包み，それに密度0.30 g/cm³および0.60 g/cm³の肺用プラスチックを入れ，肺ファントムの厚さは1 cm，2 cm，3 cmの3種類を作成した。肺部ファントムはTEファントム，肺ファントム，TEファントムの順に重ねた。線量計は空気を電離気体とした内径6 mm，長さ16 mm，壁厚0.5 mmのTEプラスチック製円筒形電離箱に4.5 mmのTEプラスチックビルドアップキャップを被せたものを用いた。

ファントム中の線量分布はビーム軸上の線量を測定した。

不均質組織中の線量分布の補正法としてはべき乗 TAR および等線量移動法を用いた。等線量移

動法は Sundom の方法を⁹⁾，べき乗 TAR 法は Batho¹⁰⁾および Sontag¹¹⁾の方法を基に次に示す方法を求め，それを用いた。

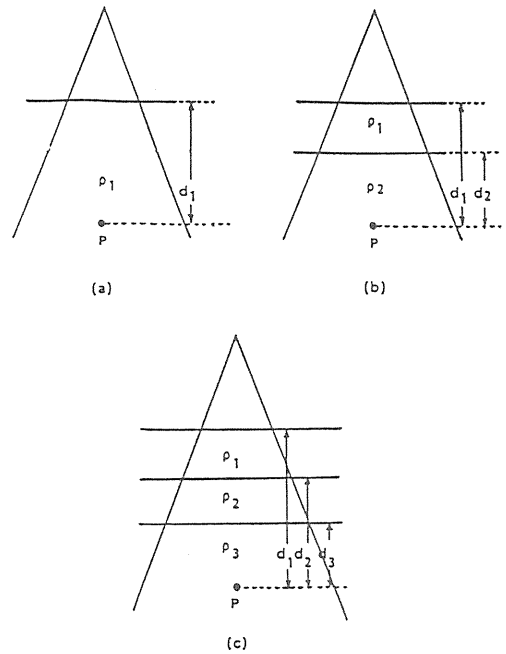


図1 不均質組織の説明図

胸部不均質組織中の線量分布補正法 —べき乗 TAR 法

図1(a)示されるに密度 ρ_1 の組織中における深さ d_1 （点P）での線量 D_1 は空中線量は D_{air} とすると(1)式で表される。

$$D_1 = D_{air} T(d_1, A) \rho_1 \dots \dots \dots (1)$$

ただし，A：深さ d_1 での照射野，

T(d_1, A)：密度1.0g/cm³の組織中，深さ d_1 ，照射野Aでの TAR

密度 ρ_1 の組織中の TAR は(1)式から(2)式で表される。

$$D_1 / D_{air} = T(d_1, A) \rho_1 \dots \dots \dots (2)$$

密度 ρ_0 の組織中，深さ d_1 （点P）での TAR および線量をそれぞれ $T_0(d_1, A)$ および D_0 とすると $T_0(d_1, A)$ は(3)式で表される。

$$T_0(d_1, A) = D_0 / D_{air} = T(d_1, A) \rho_0 \dots \dots (3)$$

(2)式と(1)式を(3)式，すなわち $T_0(d_1, A)$ を用いて表すとそれぞれ(4)式と(5)式で表される。

$$D_1 / D_{air} = T_0(d_1, A) \rho_1 / \rho_0 \dots \dots \dots (4)$$

$$D_1 = D_0 T_0(d_1, A) (\rho_1 - \rho_0) / \rho_0 \dots \dots \dots (5)$$

もし密度 ρ_0 の組織中の TAR および線量がかかると密度の異なる組織（密度 ρ_1 ）での TAR および線量は(4)式および(5)式を用い求めることができる。

(5)式で、 $\rho_0 = \rho_1$ の時、(5)式は(6)式と表される。

$$D_1 = D_0 \dots\dots\dots (6)$$

速中性子線の測定に用いられるTEファントムの密度は通常 $1.0\text{g}/\text{cm}^3$ でない場合が多いので、 $T_0(d_1, A)$ および D_0 を用いて表した方が一般的である。

次に図1(b)に示されるように密度 ρ_1 の組織中に密度 ρ_2 の組織がある時、点Pでの線量を D_2 とすると D_2 と D_1 との比は(7)式または(8)式で表される。

$$\begin{aligned} D_2/D_1 &= T(d_2, A)^{\rho_2}/T(d_2, A)^{\rho_1} \\ &= T(d_2, A)^{\rho_2-\rho_1} \dots\dots\dots (7) \end{aligned}$$

$$D_2/D_1 = T_0(d_2, A)^{(\rho_2-\rho_1)/\rho_0} \dots\dots\dots (8)$$

ただし、 d_2 は密度 ρ_2 の組織中の入り口から点Pまでの距離である。

(7)式は(9)式に、(8)式は(5)式とから(10)式のように表される。

$$D_2 = D_1 T(d_2, A)^{\rho_2-\rho_1} \dots\dots\dots (9)$$

$$\begin{aligned} D_2 &= D_1 T_0(d_2, A)^{(\rho_2-\rho_1)/\rho_0} \\ &= D_0 T_0(d_1, A)^{(\rho_1-\rho_0)/\rho_0} \\ &\quad \cdot T_0(d_2, A)^{(\rho_2-\rho_1)/\rho_0} \dots\dots\dots (10) \end{aligned}$$

(10)式でもし $\rho_0 = \rho_1$ の時、(10)式は(11)式で表される。

$$D_2 = D_0 T_0(d_2, A)^{(\rho_2-\rho_0)/\rho_0} \dots\dots\dots (11)$$

Fig. 1(c)に示す2つの密度の異なる組織に密度 ρ_3 の組織が加わった場合、密度 ρ_3 の組織の入り口から点Pまでの距離を d_3 、点Pでの線量を D_3 とすると D_3 は(12)式または(13)式で表される。

$$\begin{aligned} D_3 &= D_1 T(d_2, A)^{\rho_2-\rho_1} \\ &\quad \cdot T(d_3, A)^{\rho_3-\rho_2} \\ &= D_1 T_0(d_1, A)^{(\rho_1-\rho_0)/\rho_0} \dots\dots\dots (12) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} D_3 &= D_0 T_0(d_1, A)^{(\rho_1-\rho_0)/\rho_0} \\ &\quad \cdot T_0(d_2, A)^{(\rho_2-\rho_1)/\rho_0} \\ &\quad \cdot T_0(d_3, A)^{(\rho_3-\rho_2)/\rho_0} \\ &= D_0 T_0(d_1, A)^{(\rho_1-\rho_0)/\rho_0} \dots\dots\dots (13) \end{aligned}$$

(13)式でもし $\rho_0 = \rho_1$ の時、(13)式は(14)式と表される。

$$D_3 = D_0 T_0(d_1, A)^{(\rho_1-\rho_0)/\rho_0} \dots\dots\dots (14)$$

もし密度が既知の組織中のTARおよび線量が分かればそれと異なった密度の組織中の線量は(5)式、(6)式および(9)~(14)式を用いて求めることができる。

一般に密度の異なる組織が n 層あった時のその層での点Pの線量 D_n は(15)式で表される。ここで d_i は点Pから i 組織の層の入り口までの距離を、 ρ_i は i 層の密度である。

$$D_n = D_0 T_0(d_1, A)^{(\rho_1-\rho_0)/\rho_0} \dots\dots\dots (15)$$

深部量百分率の場合の照射野はファントム表面での照射野(A_0) がとられるので A_0 と A との関係は(16)式で表される。

$$A_0 = A \frac{f}{f+d} \dots\dots\dots (16)$$

ただし、 f :線源-ファントム表面間距離(SSD)

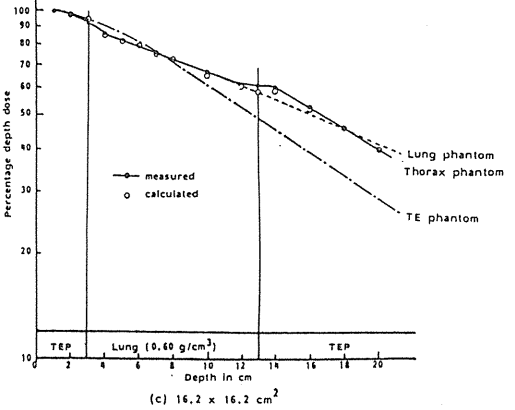
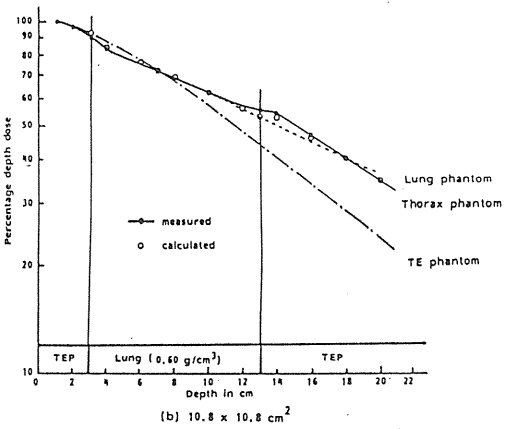
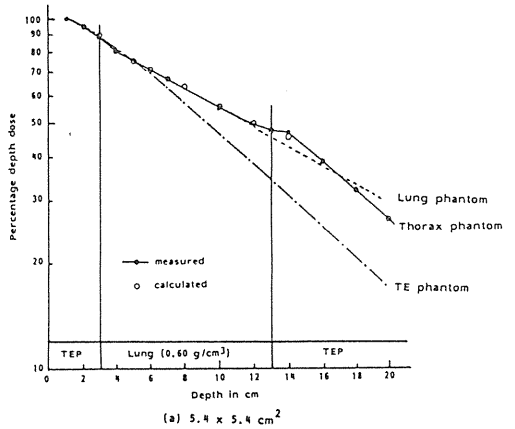


図2 胸部ファントム (TE 3cm+肺 10cm + TE 10cm) 中の線量分布の測定値とべき乗TAR法との比較 (肺ファントムの密度 $0.60\text{g}/\text{cm}^3$)

3. 結果および考察

a. 胸部ファントム中の線量分布とべき乗 TAR 法との比較

TE ファントム 3 cm (密度 $1.10\text{g}/\text{cm}^3$) の次に、密度 $0.60\text{g}/\text{cm}^3$ の肺ファントム 10cm をおき、その後 TE ファントム 10cm (密度 $1.10\text{g}/\text{cm}^3$) をおいて胸部ファントム中の深部量百分率を測定した。線源-ファントム表面間距離 (SSD) を 190cm 、ファントム表面での照射野 (A_0) 5.4×5.4 , 10.8×10.8 および $16.2 \times 16.2\text{cm}^2$ の胸部ファントム中の深部量百分率の測定結果をそれぞれ図 2 (a), (b) および (c) に黒丸で示す。実線は黒丸を結んだものである。鎖線は TE ファントム中の深部量百分率、点線は TE ファントム 3 cm の後に肺ファントムをおいた場合の深部量百分率の測定結果をそれぞれ示している。

胸部ファントム中の線量分布と均一 TE ファントム中の線量分布との比較では深さとともにその差は大きく変わるが、TE ファントム後におかれた肺ファントム中の線量分布とは深さ 20cm までそれ程大きく相違していない。

次に、べき乗 TAR 法を用いて深部線量を計算するために(11)式および(14)式における TAR は測定された TE ファントム中の照射野 5×5 , 10×10 , $15 \times 15\text{cm}^2$ の TAR の値を用い、この照射野以外の照射野については用いる深さにおいて照射野と TAR を両対数にして、その線形補間により求め、密度は $\rho_0 = \rho_1 = \rho_3 = 1.10\text{g}/\text{cm}^3$, $\rho_2 = 0.60\text{g}/\text{cm}^3$ を用いた。

図 2 の白丸はべき乗 TAR 法により求めた胸部ファントム中の深部量百分率の計算値である。胸部ファントム中の線量分布の測定値と計算値との比較では TE ファントムから肺ファントムに入る領域では計算値は実測値より深部量百分率で $1 \sim 3\%$ 多くなり、逆に肺ファントムから後方に入る領域では計算値は実測値より深部量百分率で $1 \sim 3\%$ 少なくなっているが良く一致している。

胸部ファントムのビーム入射側の TE ファントムの厚さを厚く 5cm にした場合、深部量百分率の測定結果を図 3 の黒丸として示す。照射野、照射条件は図 2 と同様である。実線は図 2 の白丸の時と同様べき乗 TAR 法で求めた深部量百分率の計算値を示したものである。ビーム入射側の TE ファントムの厚さが厚くなくても図 2 と同様の結

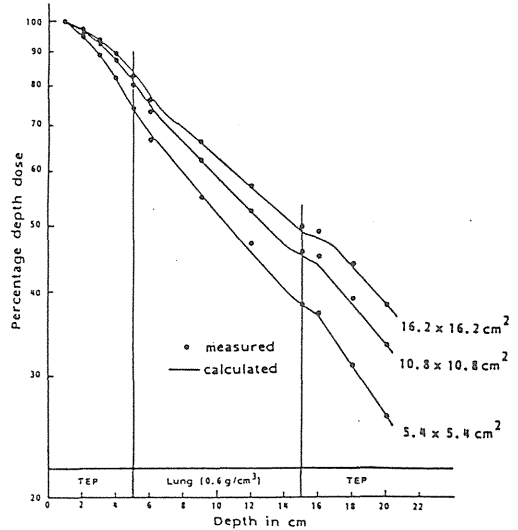


図 3 胸部ファントム (TE 5cm + 肺 10cm + TE 10cm) 中の線量分布の測定値とべき乗 TAR 法との比較 (肺ファントムの密度 $0.60\text{g}/\text{cm}^3$)

果が得られ、不均質組織の境界近傍での値の相違がみられるが深部量百分率で多くて $\pm 3\%$ の差で良く一致している。

次に肺ファントムの密度を小さくし、人体肺組織の平均値近くである $0.30\text{g}/\text{cm}^3$ の肺用 TE プラスチックで作成した肺ファントムを用いた場合の胸部ファントム中の深部量百分率を SSD= 175cm , $A_0 = 5.0 \times 5.0$, 10×10 , $15 \times 15\text{cm}^2$ の条件で測定した。ビーム入射側の TE ファントムの厚さを 3cm にした場合を図 4 (a) に、厚さを 5cm にした場合の測定結果を図 4 (b) にそれぞれ黒丸として示す。実線はべき乗 TAR 法により求めた計算値である。

線量分布の実測値と計算値との比較では傾向は図 2 および図 3 と同様であるが、肺ファントムの密度が $0.30\text{g}/\text{cm}^3$ と小さくなったためか密度 $0.60\text{g}/\text{cm}^3$ と比べ、値の差が生じ、とくに大照射野不均質組織の境界近傍と小照射野の肺ファントムに入った領域で大きく、しかし深部量百分率で $\pm 4\%$ 程度の相違である。

b. 胸部ファントム中の線量分布と等線量移動法との比較

図 4 (b) で示したビーム入射側の TE ファントムの厚さを 5cm とした胸部ファントムを用い、同じ条件で TE ファントム中の深部量百分率を基に photon で用いられている Sundom の等線量移動法の移動距離を肺ファントムの厚さの半分とした測定結果を黒丸で示し、実線は黒丸を結んだもの

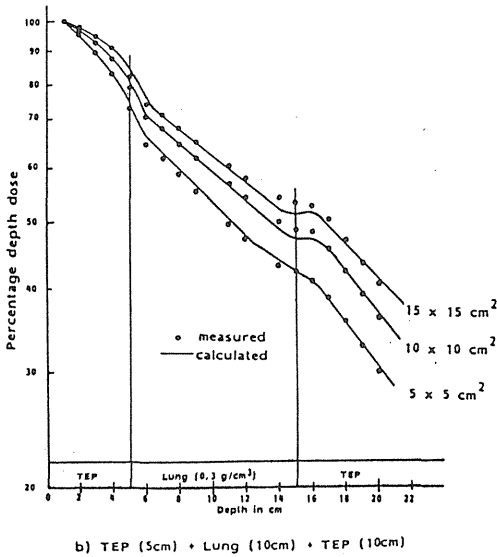
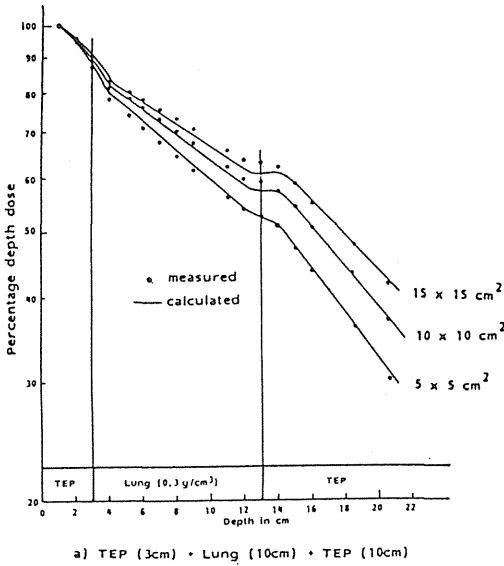


図4 胸部ファントム中の線量分布の測定値とべき乗TAR法との比較
(肺ファントムの密度 0.30 g/cm^3)

である。両者は大きく相違している。肺ファントム中では等線量移動法による計算値は実測値より高く、肺ファントムに入る領域、すなわち1cm深くなった6cm深さにおいて両者の差は最大になり、深さが増すと計算値の傾斜が実測値に比べて大きいので8cm程度深くなった13~14cm深さ、すなわち肺ファントム後方の境界近くで等しくなっている。肺ファントム後方の境界領域では計算値より高くなり、後方のTEファントム1cm深さ、すなわち16cm深さでその差が最大になり、それより5cmの深さまでは実測値の傾斜の方が計算値より急

なので、深さ20cm近くでは両者は等しくなり差が小さくなっている。

c. 胸部不均質組織中の境界領域の線量分布

図2の胸部不均質組織中の深部量百分率において実測値を実線で、肺ファントムの後方も肺ファントムとした場合と肺ファントムの代わりにTEファントムをおいた均一ファントム中の深部量百分率の実測値をそれぞれ点線と鎖線で示してある。肺ファントムに入る境界領域では実線で示す胸部不均質組織中の実測値は密度の小さい肺ファントム中であっても鎖線で示すTEファントム中の実測値より低くなり、一方肺ファントムから出る境界領域では実線は肺ファントムの密度より大きいTEファントム中であっても点線で示す肺ファントム中の実測値より高くなっている。組織の密度の影響より後方から散乱される線量の影響が大きく、肺ファントムに入る境界領域では散乱線量は少なくなり、逆に肺ファントムを出る領域では散乱線量は多くなっているためと考えられる。

図5で示した等線量移動法で求めた深部量百分

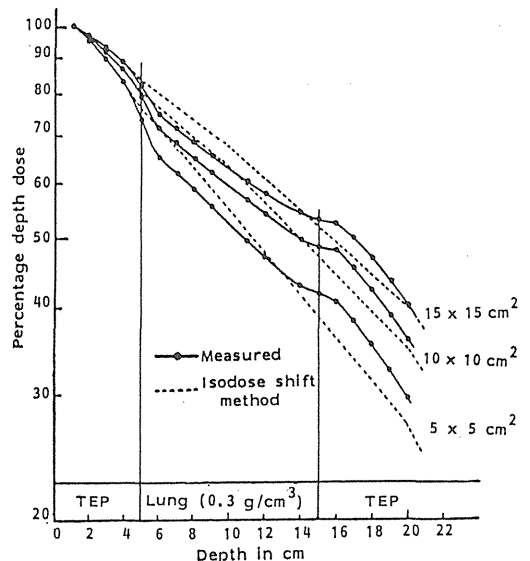


図5 胸部ファントム (TE 5cm+肺 10cm+TE 10cm) 中の線量分布の測定値と等線量移動法との比較
(肺ファントムの密度 0.30 g/cm^3)

率を不均質組織の境界領域においてみてみるとこの散乱線の考慮がなされていないことが分かる。

一方図2~4で示したべき乗TAR法で求めた計算値は実測値に近いので散乱線量の考慮が含まれていると考えられるが、深部量百分率の値で最大4%程度実測値と差を生じている。そこで補正

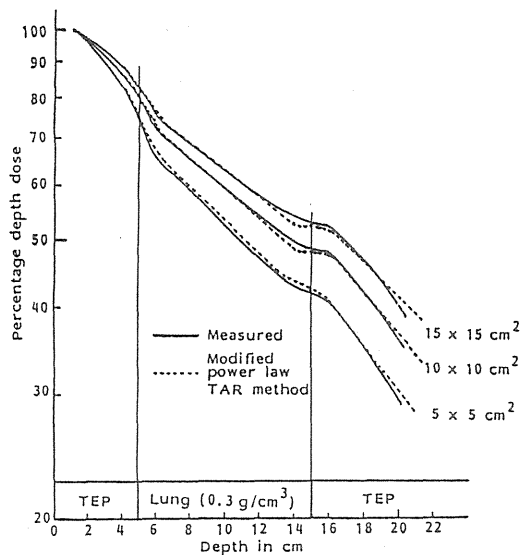


図6 胸部ファントム (TE 5cm+肺 10cm+ TE 10cm) 中の線量分布の測定値とべき乗TAR法との比較 (肺ファントムの密度 0.30 g/cm^3)

係数を肺ファントムに入る境界でより小さく、肺ファントムから出る境界でよりおきくなるようにするために、この2つの境界で新たに表面でのTARの項を加え、肺ファントムの入射側では $d_2 = 0$ とした(11)式を、射出側では $d_3 = 0$ とした(14)式を用いた。図6にそれらを考慮したべき乗TAR法の計算値を点線で、また実測値を実線で示す。他の点での改善が少ないので $\pm 3\%$ 程度の差があるが両者かなり一致しているといえる。

ここで等線量移動法による計算値をより実測値に近づけるための方法について考えてみると図5から肺ファントム中での深部量百分率の傾斜が実測値に比べて大きいのでそれに合わせるためには等線量移動距離を長くすることが考えられるが肺ファントムに入った境界での実測値は計算値より低く、しかもその後の領域では実測値が急減に低くなっているのでその差を補正しなければならない。等線量移動法はテレコバルト γ 線に適した補正法でphotonエネルギー、SSDが変わった場合はそれに応じて移動距離を変えて用いられるが、図2に示した速中性子線の深部量百分率はテレコバルト γ 線に似ていてもSSDが速中性子線の場合175cmであり、テレコバルト γ 線の75cmに比べ大きく違い、速中性子線の散乱係数 (scatter factor) はテレセシウム γ 線より大きく、表面近くの散乱線量はphotonに比べて高くなり密度の

異なる肺ファントムとの境界領域では速中性子線特有の線量分布を示していると考えられ、等線量移動法の適用を難しくしている。

最後に van Dyk が報告しているように、患者の肺の密度は異なっている場合があり、肺の密度を考慮した補正をする必要がある。その点、本報で採用したべき乗TAR法は散乱線量および密度についての考慮がなされており、 $\pm 3\%$ 程度の精度でえられ速中性子線の良い補正法と考えている。

4. 結論

Photonで用いられている等線量移動法は速中性子線の胸部不均質組織の線量分布補正法として必ずしも適用できない。これは不均質組織の境界領域では速中性子線特有の散乱線の影響があるため、その考慮がなされていないことおよび適用されるために特別の補正法係数を考慮する必要があることなどによる。

べき乗TAR法は速中性子線の胸部不均質組織の境界領域を含めた線量分布補正法として実用的である。本報で用いたべき乗TAR法の計算値は実測値に対し $\pm 3\%$ 程度で一致した結果がえられた。

本稿を終えるにあたり、安定したビームの供給に留意された放医研技術部サイクロトン管理課の諸氏に謝意を表す。

文 献

- 1) Fowler, J. F., Young, A. E. : The average density of health lung. A. J. R. 81 : 312-315, 1959.
- 2) 尾内能夫, 都丸禎三, 入船寅二, 内田 勳 : 写真法による肺ファントムの平均密度の推定と4.3MV X線および ^{60}Co γ 線による中胸部食道の回転照射の組織補正係数. 日医放会誌. 29 : 1397-1404, 1970.
- 3) Van Dyk, J., Keane, J. J. et al. : Lung density as measured by computerized tomography. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 8 : 1363-1372, 1982.
- 4) Van Dyk, J. : Lung dose calculations using computerized tomography. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 9 : 1035-1041, 1983.
- 5) 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. 日医放会誌. 37 : 248-255, 1977.

6) 丸山隆司, 稲田哲雄, 平岡 武, 河内清光, 橋詰 雅, 恒元 博, 久津谷讓, 梅垣洋一郎 : 速中性子線治療用コリメータの設計およびその特性. 日医放会誌. 38 : 633-642. 1976.

7) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄 : 中性子線用組織等価物質の試作. 日医放会誌, 36 : 420-424, 1976.

8) McGinley, P. H., McLaren, J. R. : Perturbation of neutron dose distributions by lung tissue. Med. Phys. 1 : 219-222, 1974.

9) Sundom, L. : Dose planning for irradiation on thorax with ^{60}Co in fixed-beam teletherapy. Acta Radiol. (Therapy Phys. Biol.) 3 : 342-352, 1965.

10) Batho, H. F. : Lung corrections in cobalt 60 beam therapy. J. Cana. Assoc. Radiol. 15 : 79-83, 1964.

11) Sontag, M. R., Cunningham, J. R. : Correction of absorbed dose calculations for tissue inhomogeneities. Med. Phys. 4 : 431-436, 1977.

〔研究発表〕

1) 中村 讓, 古川重夫, 飯沼 武, 川島勝弘, 星野一雄, 平岡 武, 恒元 博 : 放医研サイクロトロン速中性子線の胸部不均質組織における計算法の検討. 日医放会誌. 45 : 1532-1539, 1985.

2) 中村 讓, 古川重夫, 飯沼 武, 川島勝弘, 星野一雄, 平岡 武 : 放医研サイクロトロンによる速中性子の胸部不均質組織の境界領域における線量分布. 日医放物理会誌. 6 : 97-104, 1986.

物理研究部 野田 豊 丸山 隆司

Microdosimetric Measurements for Radiotherapy and Radiation Protection.

Division of Physics ; Yutaka Noda, Takashi Maruyama

Neutrons produced by bombarding a 4 mm thick beryllium target with deuterons of 30 MeV and 70MeV 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 counters, an LET-1/2-SW counter and LET-5-SW counter. The TE gas employed is the propane based mixture, and a pressure of 67.7 torr provided an effective sphere diameter of $2 \mu\text{m}$ for LET-1/2-SW counter. Alpha particles emitted from Cm-244 have an energy of approximately 5.8MeV, and the energy loss in a $2 \mu\text{m}$ path length of propane based TE gas was calculated to be $79.2\text{keV}/\mu\text{m}$. For the improvement of S/N ratio, a probe-type charge sensitive pre-amplifier built in a first stage FET was used. Electronic signals were amplified and processed with a home made spectroscopy logarithmic amplifier and a

multichannel analyzer. The logarithmic amplifier made it possible to measure the dose distributions in lineal energy from less than $50\text{eV}/\mu\text{m}$ to $2000\text{keV}/\mu\text{m}$ 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 proton and gamma-rays 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 and the average quality factor for radiations outside the primary beams was determined by using calculated with separately $d(y)$ -distribution of a Photon fields.

はじめに

マイクロドシメトリーとしての付与エネルギー分布の測定は、H. H. Rossi ら¹⁾ (1955) による低圧球型比例計数管 (LET 計数管) の開発と、それによる速中性子の測定から始まった。これは組織等価プラスチックによる球形状の比例計数管

に比例計数ガスとして組織等価ガス (T. E. ガス) を用い、低圧下で動作させることにより、直径 $1 \mu\text{m}$ 程度の軟組織の中で『微視的線量の分布』を実験的に測定するものである。電離放射線による計数管内 (微小球内) での付与エネルギー E (keV) をその微小球の平均の弦の長さ \bar{l} (μm) (球の場合は $\bar{l} = 2 \cdot d / 3$, d は球の直径) で

除したものを線エネルギー (Lineal energy) $Y = E/\bar{l}$ (keV/ μ m) で表す。この比例計数管によるパルス波高分布 (付与エネルギー分布; Y 分布) が Y の頻度分布 $f(y)$ [$\int f(y)dy = 1$] を表す。この付与エネルギー分布より、頻度 $f(y)$ 分布および線量 $d(y)$ 分布を、それぞれの平均値 (頻度分布の平均 Y 値; \bar{Y}_F , 線量分布の平均 Y 値; \bar{Y}_D) を算出し、これらの値や分布曲線により放射線場における放射線の線質を評価する。

我々は (重) 粒子線治療を効率的に推進するため、速中性子線および陽子線治療における患者および医師などの術者の被曝低減のための物理的基礎資料を、線量・線質と生物効果関係の解析データを提供することを目的として、ナイロン、組織等価プラスチック等のファントムを用いて、LET 計数管と Log アンプの組合せにより、照射部位内外での広い範囲の付与エネルギー分布を測定した。水中での LET (keV/ μ m) と放射線の線質係数; $Q_{(w)}$ との関係定義した 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}_F を算出した。

ここでは新たに γ 線の寄与を評価した解析処理法 (Y 分布上において γ 線による Y 分布を差し引いた) により、速中性子線及び陽子線治療時における種々の付与エネルギー分布測定の結果について、再計算を行なった。その結果について報告する。

1. 付与エネルギー分布測定装置

測定場が加速器周辺であるため、その付与エネルギー分布は電子による数 10eV/ μ m から反跳核や重荷電粒子による 2 MeV/ μ m までの広い範囲の測定を必要とした。このような広範囲 (10^5 倍のダイナミックレンジ) のパルス波高分布を通常 (リニアスケール) のスペクトロスコーピーの方法で行うと、エネルギー範囲を数段に分けて測定することとなり、測定時間や収集データの演算処理にいろいろな問題点を伴う結果となる。これらの問題点を解決する方法として、パルス波高値を対数変換増幅器により対数圧縮し、一括して測定する付与エネルギー分布測定装置および測定法²⁾ を確立した。

1) 組織等価球型比例計数管 (LET-1/2-SW, LET-5-SW型計数管)

ここに用いた LET 計数管は Walled Type のシ

ングルワイヤ型^{3, 4)} である。この計数管は P. W. Benjamin ら⁵⁾, (1968) の設計に基づくものである。図 1. に LET-1/2-SW 型計数管の構造を示す。この計数管は内径 12.7mm \ll LET-5-SW 型; 125.7mm 以下同様 \gg , 壁厚 1.27mm \ll 2.29mm \gg の導電処理を施した球形の組織等価プラスチック (Sonka⁶⁾; A150 T. E. Plastic) を陰極とし、7 μ m 径の金メッキされたタングステン線を陽極とする LET 計数管である。この計数管はガス増幅度が球内のどの位置にあっても一定となるような形状設計が成されている。外圍容器は 0.178mm \ll 1.27mm \gg 厚さのアルミニウムにより気密構造となっている。エネルギー校正は計数管に内蔵された ²⁴⁴Cm 線源を直径方向にコリメートした α 線 (平均エネルギー; 5.8 MeV) により行う。この出し入れは計数管の向きを上向きまたは下向きにセットすることによって行われる。

2) 組織等価比例計数ガス (T. E. ガス) およびエネルギー校正

使用した T. E. ガスは高いガス増幅率を持ち、組織と等価な原子組成となるようなプロパンベースの混合ガス (D. Srdoc⁷⁾, 1970) を使用した。その混合比は C₃H₈; 54.6%, N₂; 5.26%, CO₂; 40.16% であり、25°C 1 気圧で、密度は $\rho = 1.7674 \times 10^{-3}$ g/cm³ である。LET 計数管の直径を ID (cm), 組織等価球径を d (μ m) とすると、計数管内ガス圧力 P (torr) は

$$P \text{ (torr)} = 43.00 \cdot d / ID$$

面密度 R (g/cm²) は $R \text{ (g/cm}^2\text{)} = 2.3255 \times 10^{-6} \cdot P \cdot ID$ となる。

LET-1/2-SW 型および LET-5-SW 型計数管の種々の組織等価球径における計数管ガス圧力とその α 線による付与エネルギー校正値 (計算値) を表 1. に示す。

3) 初段 FET 分離型チャージセンシティブプリアンプ

広範囲にわたる付与エネルギー分布 ($3 \times 10^1 \sim 2 \times 10^6$ eV/ μ m) を対数変換増幅方式により測定するには、低ノイズ特性、出力 DC 電圧レベルの安定性 (0.05mV 以下) などを考慮しなければならない。本装置の設計試作に当たり、①計数管アノードワイヤと初段 FET (ゲート) を最短接続 (直結) すること、②測定領域および計数管特性に合わせた最適回路定数を容易に選択できること、③実装測定時の取り扱いを簡便にすること、

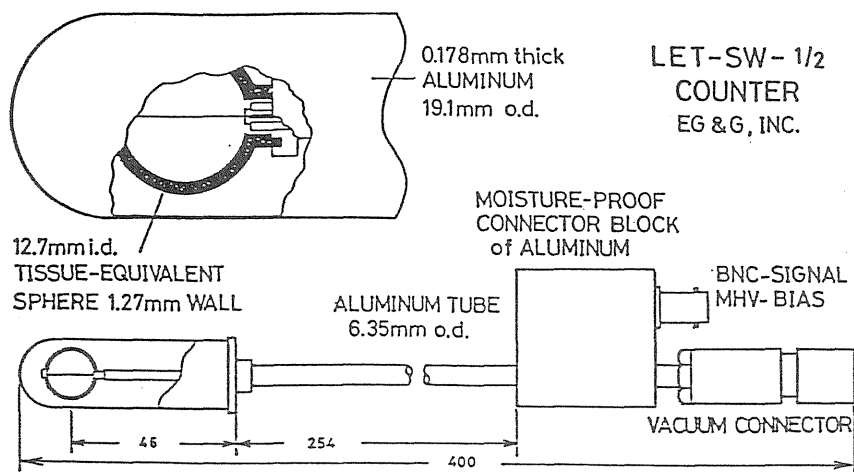


図1 LET-1/2インチシングルワイヤー型球型比例計数管の構造図。

表1 C₃H₈-base 組織等価ガスにおける組織等価球径に対する計数管ガス圧力 (torr) とα線による付与エネルギー (y 値) の校正値。

組織等価球径 (μm)	1.0	2.0	3.0	5.0	10.0
LET-1/2-SW					
計数管ガス圧力 (torr)	33.86	67.72	101.6	169.3	338.6
y 校正値 (keV/μm)	78.78	79.16	79.56	80.44	83.16
LET-5-SW					
計数管ガス圧力 (torr)	3.42	6.84	10.26	17.10	34.20
y 校正値 (keV/μm)	78.71	79.04	79.38	80.11	82.31

C₃H₈-base 組織等価ガス 《C₃H₈:54.60%, N₂:5.26%, CO₂:40.16%》
 密度 ρ=1.7674×10⁻³gr/cm³ at 25°C 760mmHg
 内部校正線源 ²⁴⁴Cm 平均α線エネルギー; 5.796MeV

などを考慮して初段 FET 入力部 (初段 FET, テストパルス回路, 負帰還容量 C_f, 負帰還抵抗 R_f) を主回路より分離 (多芯同軸ケーブル 1.5m) させた。実装としては, BNC コネクタ部を延長して初段 FET 入力部を内蔵させた (プローブ型)。電源部に関しては種々の供給方式を検討した結果, 信号雑音比において電源内部抵抗の小さい密閉式鉛蓄電池によるバッテリー駆動方式とした。通常の使用条件下において, 連続使用は約 60 時間である。

4) 対数変換増幅部

本測定系においては V. Radeka⁸⁾ (1973) の対数電荷増幅器および A. Ito⁹⁾ (1980) の対数増幅器の回路を基本にして, 対数変換特性の安定度の向上および回路調整の簡易化を図るため, 温度制御および DC サーボフィードバック回路を付加した対数変換増幅部を設計試作した。対数変換増幅部の基本回路を図 2. に示す。DC サーボフィ

ードバックは対数変換 T_r のリファレンス電流 (I_{ref} = 0.07 μA) を一定 (安定化) とすることにより, 約 4.5 デカードの対数変換直線性を得ている。この回路定数における対数変換入力電流範囲は 4 × 10⁻³ ~ 1 × 10⁻⁷ A の負方向性のユニポーラパルス電流である。入力部反転増幅器は増幅度 1.2 倍, 最大出力波高電圧 -16V の BLR 付き DC アンプである。また, 対数変換出力部はウィンドー増幅器の構成とし, マルチチャンネル波高分析器への出力とした。なお, 前段のスペクトロスコーピーアンプは増幅度約 4 倍, パルス波形整形は CR 微分 1 段, RC 積分 1 段および T 型アクティブフィルタ (時定数; 2 μsec) 構成の全段直結型の DC 増幅器を設計した。この増幅系には最終出力段より初段へ DC サーボフィードバック回路を付加し, 出力 DC 電圧レベルの変動を抑えた。これは市販のスペクトロスコーピーアンプに CR 微分時定数が複数ある場合は, ユニポーラパルスの

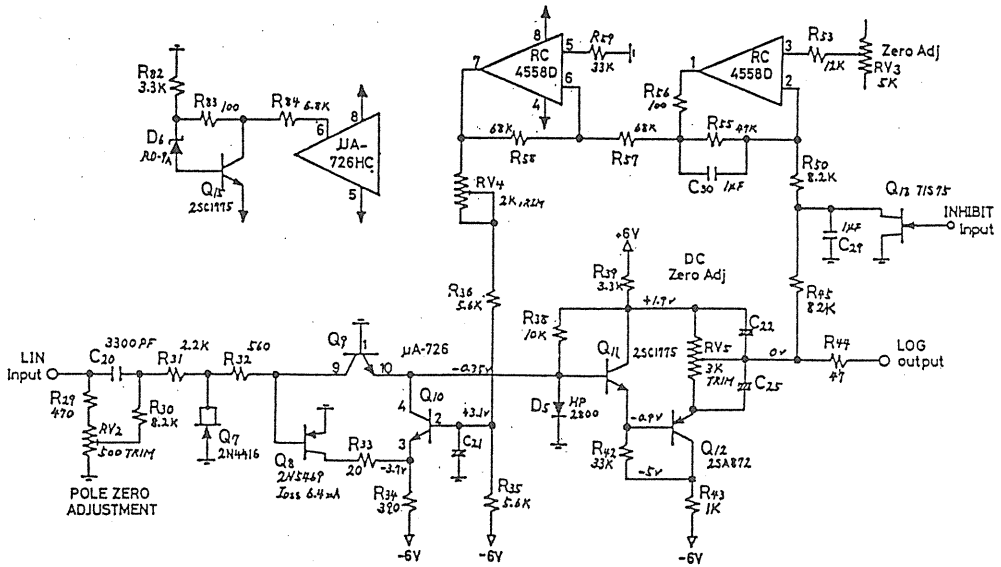


図2 DCサーボフィードバックおよび温度コントロールを付加した対数変換増幅部の基本回路図。

アンダーシュートが生じ、対数変換部で擬似ノイズパルスの発生など悪影響を及ぼすこと、また、対数変換入力部でのDC電圧レベルを±0.2mV以内にすること、などにより全段直結型のDCアンプ構成の増幅器を試作し使用した。前述の試作したモジュール構成による付与エネルギー分布測定装置のブロックダイアグラムを図3. に示す。個々のモジュールに供給される電源部（検出器バイアス電源、エネルギー校正用PG電源およびプリアンプ電源）はそれぞれ独立電源とした。これは信号GNDと電源GNDなどによるアースループを無くし、外来誘導ノイズによる影響を軽減するためである。対数変換増幅部からの出力は512チャンネル波高分析器により、約110channel/decadeでデータ収集を行った。

データ処理はRS-232Cを介して16ビットパー

ソナルコンピュータ（NEC PC-9801）とBasicプログラムにより演算処理を行なった。

2. 測定及び解析処理

LET 計数管の印加電圧は-700V~-850Vとし、計測系全体での測定レンジは50eV/ μm ~2000 keV/ μm を確保した。Y分布における校正はそれぞれの組織等価球径におけるY校正値を基準とし、パルスジェネレータにより100eV/ μm ~1000keV/ μm の範囲で校正を行った。内部線源； ^{24}Cm α 線のY分布の分解能（FWHM）はLET-1/2-SW型で約20%（2 μm 径）、LET-5-SW型で約18%（3 μm 径）であった。この対数変換増幅器による波高分布スペクトルは、横軸（PHA channel number）が Lineal energy Yの対数値 Log Yとなり、縦軸（PHA counts channel）

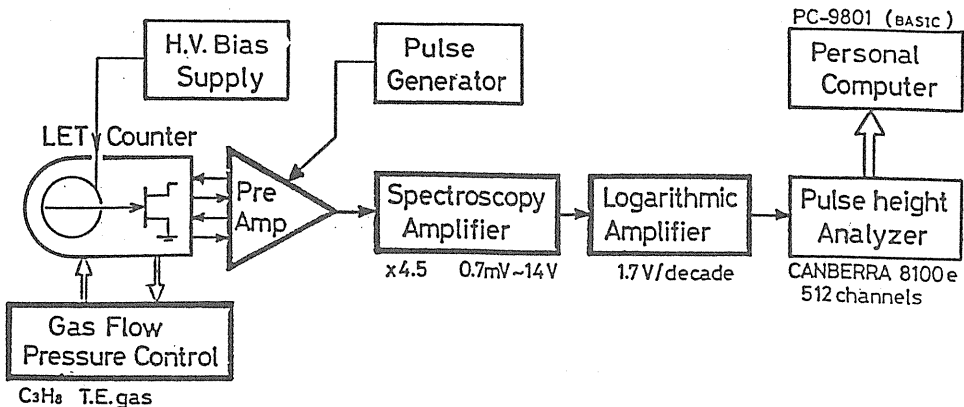


図3 対数変換増幅器をもちいた付与エネルギー分布測定装置のブロックダイアグラム。

が $n(Y_i) = f(Y_i) \cdot \Delta Y_i$ をあらわす。 i は channel number である。 $\Delta Y_i = Y_i - Y_{(i-1)}$ は Y による頻度分布 $f(Y)$ にチャンネル当りのスパン幅 ($\Delta Y_i = Y_i - Y_{(i-1)}$: keV/ μ m) を乗じた値である。従って各チャンネル当りのカウント数 (N_i) に Y_i 値を乗ずることにより線量の重みを付加した Lineal energy Y による線量分布 $d(Y) = Y \cdot n(Y)$ が求められる。これらの $f(Y)$ 分布の平均 Y 値; \bar{Y}_F (頻度平均), $d(Y)$ 分布の平均 Y 値; \bar{Y}_D および高 LET 成分の補正を行なった重みづけ線量平均; Y^* 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 による線量分布曲線が $Y \cdot d(Y)$ 分布であり, その分布曲線の下面積が線量を表わす。次に $Y \cdot d(Y)$ 分布より近似的に $L = Y$ とし, ICRP 勧告による線質係数 $Q(L)$ を L 値の 3.5keV/ μ m \sim 175keV/ μ 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}_F となる。

これらの諸量を別表に解析処理の定義式として示す。

データ処理の過程においては, それぞれのデータの Y 値校正曲線により, 5eV/ μ m \sim 5000keV/ μ m の基準化したチャンネル (0 \sim 599ch) に再スターした。ノイズ等により低 LET 領域 (100eV/ μ m 以下) の測定値がない場合は ^{60}Co の分布により外挿を行い, 解析処理の Y 分布の下限値を 50eV/ μ m に統一した。また, γ 線による低 LET 領域 (50eV/ μ m \sim 10keV/ μ m) の演算評価は ^{60}Co の Y 分布を基準として, 低 LET 領域 (100eV/ μ m \sim 500eV/ μ m) のそれぞれの積分値が等しくなるような補正値を乗じて γ 線成分の寄与を差し引いた。 α 粒子や反跳核等の高 LET 成分 (80keV/ μ m 以上) の評価は Y 分布上での演算処理が出来ないため, 120keV/ μ m 以上の Y 分布値より推定した。図 4. に Y 値校正曲線により再スターした ^{60}Co γ 線, 30MeV の速中性子線および 70MeV 陽子線の空中での付与エネルギー波高分布 $n(Y)$ と $Y \cdot d(Y)$ 分布曲線を示す。 γ 線領域と高 LET 領域に分けた解析処理法による 30MeV 重陽子線の Be (d, n) B 反応による速中性子線照射場におけるファントム

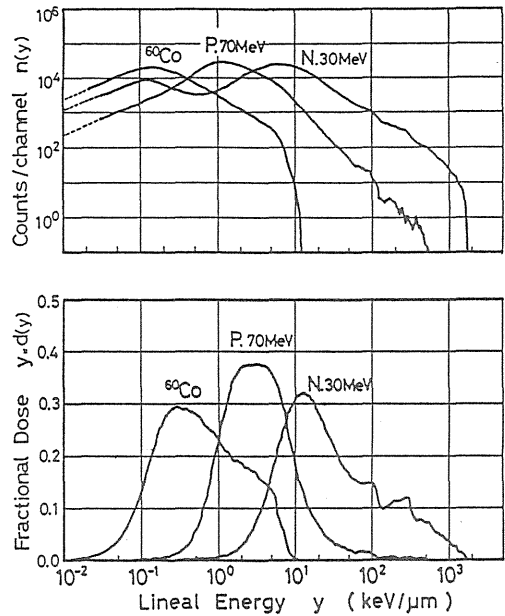


図 4 Y 値校正曲線によりノーマライズした ^{60}Co γ 線, 30MeV 重陽子の Be (d, n) B 反応による中性子線および 70MeV 陽子線場の付与エネルギー波高分布 ($n(y)$ スペクトル) と $Y \cdot d(y)$ 分布曲線。

中での付与エネルギー波高分布 $n(y)$ と $Y \cdot f(Y)$ 分布曲線および $Y \cdot d(Y)$ 分布曲線を図 5. に示す。また, 種々の γ 線場および中性子線場での付与エネルギー分布の平均 Y 値とその成分比を表 2. に示す。

3. 速中性子線場での付与エネルギー分布

1) 30MeV 重陽子線による Be (d, n) B 反応による速中性子線について, LET-1/2-SW 型比例計数管を用いて, 組織等価ガス圧を変えて, 1 \sim 3 μ m の組織等価球径におけるファントム中での付与エネルギー分布を測定した。その付与エネルギー分布の $Y \cdot f(Y)$ 分布曲線と $Y \cdot d(Y)$ 分布曲線を図 6. に, その解析処理結果を表 3. に示す。LET 計数管の動作可能な組織等価球径は低ガス圧下での印可電圧 (アーク放電) とガス増幅率 (信号雑音比) との関係より, LET-1/2-SW 型で 1 μ m 以上, LET-5-SW 型で 2 μ m 以上であり, それぞれの計数管における付与エネルギー分布のダイナミックレンジとしては 2 μ m 径および 3 μ m 径が最良であった。組織等価球径の減少とともに, γ 線による低 LET 領域における変化は僅かであり, α 線や反跳核による高 LET

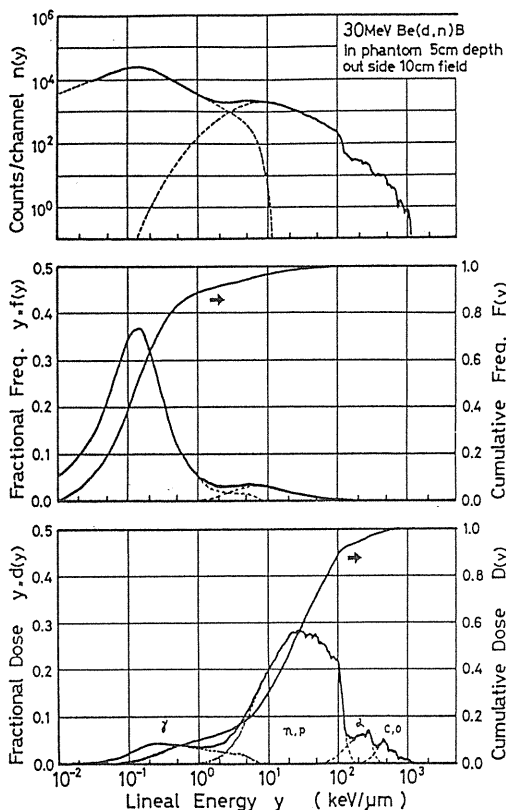


図5 30MeV重陽子におけるBe(d, n) B反応による中性子線の照射野外での付与エネルギー分布の $y \cdot f(y)$ 分布および $y \cdot d(y)$ 分布曲線。

領域の成分比が増加することが判った。

2) LET-1/2-SW型計数管を使用し、組織等価球径を $2 \mu\text{m}$ にし、16, 22.5, 30MeV重陽子線によるBe(d, n) B反応の速中性子線について、組織等価プラスチック中(0, 2, 5cm深さ)でのそれぞれの付与エネルギー分布を測定した。図7. に5cm深さにおける付与エネルギー分布と $y \cdot f(y)$ 分布および $y \cdot d(y)$ 分布曲線を、表4. にそれぞれの解析処理結果を示す。重陽子線エネルギーの変化による y 分布の変化は顕著で、エネルギーの増加とともに反跳陽子による y 分布は低い方にずれ、 α 線、反跳核等の高LET成分が増加する。深さ方向においては、高LET成分の減少と γ 線成分の増加が見られ、平均 y 値によく表わされている。

3) 30MeV重陽子線によるBe(d, n) B反応による速中性子線について、LET-1/2-SW型計数管を用いて、照射野外でのファントム中5cm深さにおける付与エネルギー分布を測定した。図8.

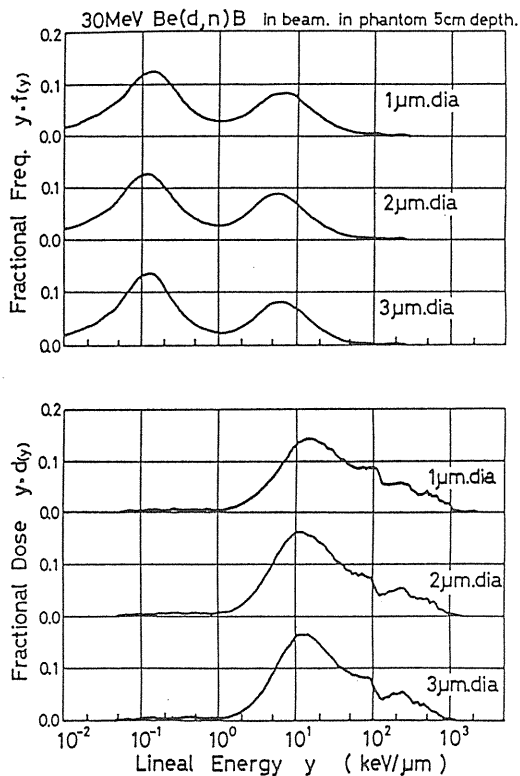


図6 30MeV陽子におけるBe(d, n) B反応による中性子線の組織等価球径に対する付与エネルギー分布の $y \cdot f(y)$ 分布および $y \cdot d(y)$ 分布曲線。

にその y 分布の $y \cdot f(y)$ 分布曲線および $y \cdot d(y)$ 分布曲線を、その解析処理結果を表5. に示す。照射野から離れるにつれ、 α 粒子、反跳核等の高LET領域の y 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 y 分布は増加する。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。この傾向は平均 y 値および平均線質係数 Q_F 値においてもよく表されている。

4. 陽子線場での付与エネルギー分布

1) 70MeV陽子線による照射野内での測定を、LET-1/2-SW型を用いて、組織等価球径を $2 \mu\text{m}$ に設定し、2mm径の黄銅製コリメータを介して、計数管球径位置での y 分布の計測をルサイト吸収板により、プラトー域(ルサイト厚 25mm^2 以下)、ブラッグピーク(ルサイト厚 30.5mm^2)および後端部(ルサイト厚 32mm^2)で行った。図9. にその y 分布の $y \cdot d(y)$ 分布曲線を、その解析処

表2 γ 線場 (^{60}Co 、 ^{241}Am)、中性子線場および陽子線場における付与エネルギー分布の平均 y 値とその成分比。

線種		\bar{Y}_F	\bar{Y}_D (keV/ μm)	Y^*	Counts (%)	Dose (%)
γ 線場	^{60}Co γ	0.32	1.20	1.19	—	—
	* _{WL} ^{241}Am γ	1.04	2.49	2.49	—	—
中性子線場 0.8MeV	$\gamma+n$	2.50	49.0	28.3	> α ; 0.09	> α ; 4.4
	n	26.1	55.9	32.2	n; 8.3	n; 83.1
	* _{WL} * _{Udg} γ	0.34	1.28	1.27	γ ; 91.6	γ ; 12.5
2.8MeV	$\gamma+n$	3.09	48.7	30.5	> α ; 0.07	> α ; 3.4
	n	26.0	54.0	33.8	n; 10.6	n; 86.5
	* _{WL} * _{Udg} γ	0.35	1.29	1.28	γ ; 89.3	γ ; 10.1
中性子線場 16MeV	$\gamma+n$	13.6	79.3	24.0	> α ; 1.2	> α ; 11.5
	n	17.3	79.8	24.1	n; 76.9	n; 88.0
	* _{SW} γ	0.34	1.25	1.24	γ ; 21.9	γ ; 0.54
22.5MeV	$\gamma+n$	11.1	83.7	20.4	> α ; 1.2	> α ; 13.9
	n	13.4	84.1	20.5	n; 81.7	n; 85.6
	* _{SW} γ	0.33	1.25	1.24	γ ; 17.1	γ ; 0.51
26MeV	$\gamma+n$	10.3	87.2	19.5	> α ; 1.3	> α ; 15.9
	n	12.2	87.6	19.6	n; 83.1	n; 83.6
	* _{SW} γ	0.33	1.25	1.24	γ ; 15.6	γ ; 0.50
30MeV	$\gamma+n$	9.94	96.5	20.2	> α ; 1.4	> α ; 17.9
	n	12.8	97.1	20.3	n; 75.9	n; 81.4
	* _{SW} γ	0.31	1.21	1.20	γ ; 22.7	γ ; 0.71
35MeV	$\gamma+n$	9.66	101.8	18.8	> α ; 1.5	> α ; 19.4
	n	11.4	102.3	18.9	n; 83.1	n; 80.1
	* _{SW} γ	0.34	1.26	1.25	γ ; 15.4	γ ; 0.54
陽子線場 70MeV	$\gamma+p$	1.99	6.93	5.67	> α ; 0.01	> α ; 0.00
	p	2.11	7.00	5.72	p; 93.2	p; 98.8
	* _{SW} γ	0.35	1.50	1.49	γ ; 6.8	γ ; 1.2

LET-1-Wall_Less (*_{WL}) ; C₃H₈ T.E. gas 33.86torr 2.0 μm dia. in Air. in Beam.
 LET-1/2-SW (*_{SW}) ; C₃H₈ T.E. gas 67.72torr 2.0 μm dia. in Air. in Beam.
 Calculation. y_{region} ; 50eV/ μm ~2000keV/ μm

表3 30MeV重陽子によるBe(d, n)B反応の速中性子線での組織等価球径に対する付与エネルギー分布の平均 y 値とその成分比。

組織等価球径 in Phantom	in Beam	\bar{Y}_F	\bar{Y}_D (keV/ μm)	Y^*	Counts %	Dose %
					> α n γ	> α n γ
1.0 μm dia.	n+ γ	6.35	93.3	21.8	0.97 41.5 57.5	17.2 79.7 3.1
	n	14.5	95.8	22.4		
1.5 μm dia.	n+ γ	6.02	76.4	20.7	0.73 45.3 54.0	14.6 82.7 2.8
	n	12.7	78.0	21.3		
2.0 μm dia.	n+ γ	5.24	67.3	19.9	0.61 42.9 56.5	14.2 82.6 3.1
	n	11.7	69.4	20.5		
3.0 μm dia.	n+ γ	5.17	61.9	20.5	0.60 41.5 59.1	13.4 83.4 3.2
	n	12.2	63.9	21.1		

LET-1/2-SW ; C₃H₈ T.E. gas. in Phantom. 5cm depth. in Beam.
 Calculation. y_{region} ; 50eV/ μm ~2000keV/ μm

表4 16, 22.5, 30MeV重陽子におけるBe(d, n)B反応による中性子線の照射野内(ファントム中)での付与エネルギー分布の平均Y値とその成分比。

in Beam in Phantom		\overline{Y}_F	\overline{Y}_D	Y^*	Counts %			Dose %		
		(keV/ μ m)			> α	n	γ	> α	n	γ
16 MeV										
0cm depth	n+ γ	7.83	61.3	23.1	0.59	47.7	51.7	9.6	88.3	2.1
	n	15.9	62.7	23.6						
2cm depth	n+ γ	6.19	54.6	23.2	0.42	38.0	61.6	8.2	88.6	3.2
	n	15.6	56.5	24.0						
5cm depth	n+ γ	5.22	60.8	23.2	0.39	30.7	68.9	9.3	86.5	4.2
	n	16.1	63.6	24.2						
22.5 MeV										
0cm depth	n+ γ	7.61	67.5	20.4	0.74	58.7	40.6	12.2	86.1	1.7
	n	12.6	68.6	20.7						
2cm depth	n+ γ	6.81	67.8	21.1	0.65	49.6	49.7	11.9	85.7	2.4
	n	13.2	69.4	21.6						
5cm depth	n+ γ	5.99	68.7	21.2	0.55	41.9	57.5	11.7	85.2	3.1
	n	13.7	70.8	21.9						
30 MeV										
0cm depth	n+ γ	7.01	83.4	19.8	0.90	55.5	43.6	16.2	81.8	2.0
	n	12.2	85.0	20.2						
2cm depth	n+ γ	6.44	75.6	19.7	0.75	55.1	44.2	14.6	83.4	2.1
	n	11.3	77.1	20.0						
5cm depth	n+ γ	5.83	73.9	19.7	0.68	48.8	50.5	13.6	83.7	2.7
	n	11.5	75.9	20.3						
10cm depth	n+ γ	5.10	74.6	19.7	0.59	40.9	58.5	13.7	82.7	3.6
	n	11.9	77.4	20.4						

LET-1/2-SW ; C₃He T.E.gas 67.72torr. 2 μ m dia. in Phantom. in Beam.
Calculation. y_{region} ; 50eV/ μ m~2000keV/ μ m

理結果を表6. 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、ブラッグピーク近傍で著しい変化を示している。平均Y値によってもその傾向をよく表わしている。プラトー域では陽子によるY分布はルサイト厚(深さ)が増すにつれ高LET側にずれ、ピーク後端部では中性子による 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ナイロンファントム中(0.5cm深さ)での付与エネルギー分布をLET-1/2-SW型を2 μ m径に設定し、ビーム周りについて測定した。図10. にその付与エネルギー分布のY・d(Y)分布曲線を、その解析処理結果を表7. に示す。照射野から離れるにつれて、Y分布の変化はファントム表面部(ブラッグピーク前方域)で著しく、これは陽子エネルギー

の高い領域において散乱が少ないことによる。表7. (0cm深さ)の \overline{Y}_F , \overline{Y}_D 値の変化によく表わされている。

3) 陽子線遮蔽物質として、その漏洩放射線のY分布をLET-1/2-SW型を2 μ m径に設定し、それぞれの物質の厚さを70MeV陽子線のレンジの1.2倍の厚さにして、Y分布の測定をした。その解析処理結果を表9. に示す。その原子番号の高い物質ほどその分布は高いLETの方にずれ、 γ 線の寄与は減少している。これは α 粒子、反跳核の寄与が大きいことを示している。

4) 陽子線治療および中性子線治療時における治療室端および迷路部での付与エネルギー分布をLET-5-SW型を3 μ m径に設定し、測定した。その結果を表10. に示す。陽子線照射位置と迷路部入口までの距離が中性子線の場合と比して近い

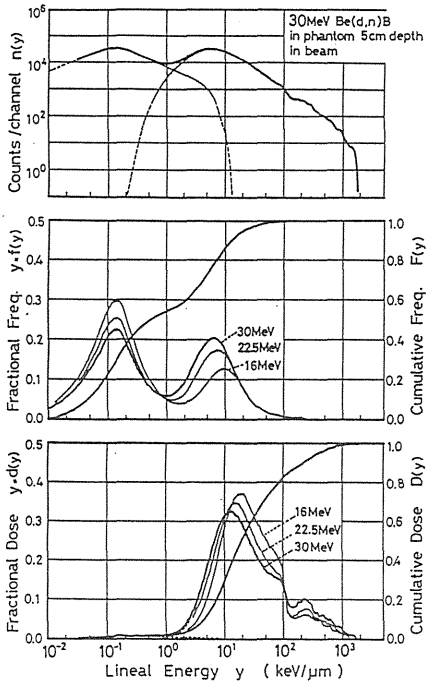


図7 16, 22.5, 30MeV重陽子におけるBe(d, n) B反応による中性子線の照射野内での付与エネルギー波高分布と $y \cdot f(y)$ 分布および $y \cdot d(y)$ 分布曲線。

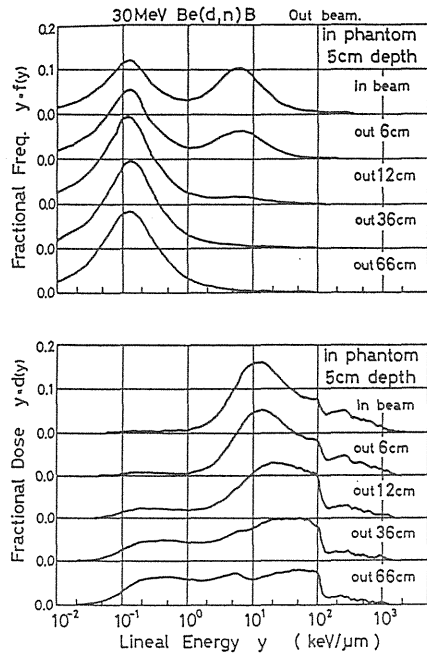


図8 30MeV重陽子におけるBe(d, n) B反応による中性子線の照射野外（ファントム中）での付与エネルギー波高分布と $y \cdot f(y)$ 分布および $y \cdot d(y)$ 分布曲線。

表5 30MeV重陽子におけるBe(d, n) B反応による中性子線の照射野外（ナイロンファントム中）での付与エネルギー分布の平均 \bar{y} 値、平均線質係数とその成分比。

Outside in Phantom 5cm depth		\bar{Y}_F	\bar{Y}_D (keV/ μ m)	Y^*	\bar{Q}_F	\bar{Q}^*	Counts %			Dose %		
							> α	n	γ	> α	n	γ
in Beam	n+ γ	6.20	78.1	20.1	8.88	3.81	0.72	37.9	61.4	14.6	82.7	2.7
	n	12.2	80.2	20.6	9.10	3.91						
Out 6cm	n+ γ	4.32	74.7	20.5	8.89	3.90	0.46	31.6	68.0	13.3	81.9	4.8
	n	12.9	78.4	21.5	9.29	4.09						
Out 8cm	n+ γ	2.25	61.4	23.3	9.05	4.43	0.18	11.1	88.7	8.8	78.7	12.5
	n	17.5	70.2	26.5	10.2	5.04						
Out 12cm	n+ γ	1.63	59.5	21.2	8.37	4.03	0.12	8.4	91.5	8.7	74.1	17.2
	n	15.9	71.8	25.4	9.94	4.83						
Out 20cm	n+ γ	1.27	54.0	19.3	7.67	3.66	0.09	6.0	93.9	7.6	68.4	24.0
	n	15.7	70.7	25.0	9.82	4.76						
Out 36cm	n+ γ	0.90	45.7	17.5	6.85	3.32	0.05	3.4	96.6	6.4	57.7	35.9
	n	16.7	70.7	26.6	10.2	5.06						
Out 51cm	n+ γ	0.76	40.0	15.8	6.19	3.01	0.04	2.6	97.4	5.4	51.4	43.2
	n	16.4	69.5	27.0	10.2	5.19						
Out 66cm	n+ γ	0.70	34.4	14.5	5.70	2.75	0.03	2.4	97.6	5.0	47.4	47.6
	n	15.1	64.6	26.5	10.0	5.03						

LET-1/2-SW ; C₃H₆ T.E. gas 67.72torr. 2 μ m dia. in Phantom. 5cm depth. 11.4x11.4cm collimated.
Calculation. y -region ; 50eV/ μ m \sim 2000keV/ μ m

表6 70MeV陽子線による照射野内、深さ方向での付与エネルギー分布の平均 y 値とその成分比。

I. Lucite mm ^t (H ₂ O)		\bar{Y}_F	\bar{Y}_D (keV/ μ m)	Y^*	Counts %			Dose %		
					> α	p	γ	> α	p	γ
0 (1.9)	p+ γ	1.02	3.20	3.06	0.0	98.4	1.6	0.0	99.55	0.45
	p	1.03	3.20	3.07						
10 (13.4)	p+ γ	1.17	3.21	3.08	0.0	99.4	0.6	0.0	99.84	0.16
	p	1.17	3.21	3.09						
20 (24.9)	p+ γ	1.43	3.26	3.17	0.0	99.7	0.4	0.0	99.92	0.08
	p	1.44	3.26	3.17						
25 (30.7)	p+ γ	1.82	3.38	3.32	0.0	99.7	0.3	0.0	99.95	0.05
	p	1.83	3.38	3.32						
28 (34.1)	p+ γ	2.44	3.88	3.81	0.0	99.7	0.3	0.0	99.96	0.04
	p	2.44	3.88	3.81						
30 (36.4)	p+ γ	4.74	7.30	7.08	0.0	99.7	0.3	0.0	99.98	0.02
	p	4.76	7.30	7.08						
30.5 (37.0)	p+ γ	7.08	11.7	11.1	0.0	99.5	0.5	0.0	99.98	0.02
	p	7.12	11.7	11.1						
32 (38.7)	p+ γ	8.49	25.0	22.8	0.0	46.4	53.6	0.0	98.16	1.84
	p	17.9	25.5	23.2						

2mm. dia. Collimated Beam.
 LET-1/2-SW ; C₃H₈ T.E. gas 68torr. 2 μ m. dia. in Air. in Beam.
 Calculation. y-region ; 50eV/ μ m~2000keV/ μ m

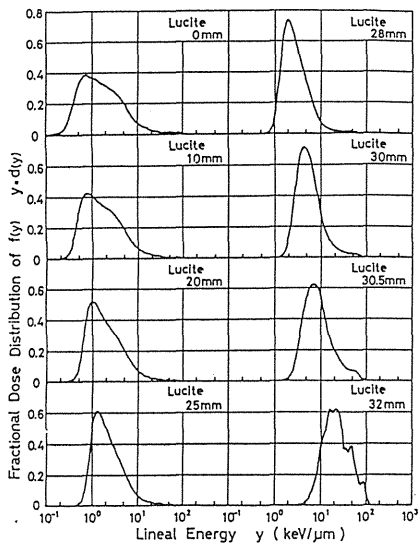


図9 70MeV陽子線による照射野内、深さ方向(ルサイト吸収板による)での付与エネルギー分布の $y \cdot d(y)$ 分布曲線。

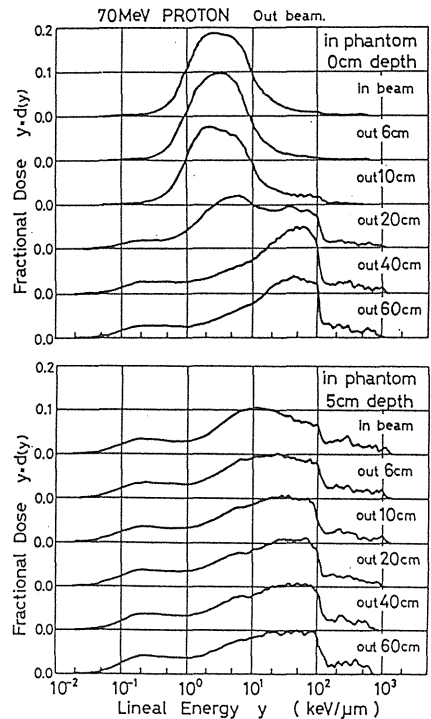


図10 70MeV陽子線による照射野外(ファント表面およびブラッグピーク後方域)での付与エネルギー分布の $y \cdot d(y)$ 分布曲線。

表7 70MeV陽子線による照射野外（ナイロンファントム表面）での付与エネルギー分布の平均y値、平均線質係数とその成分比。

Outside in Phantom 0cm depth		\bar{Y}_F	\bar{Y}_D (keV/ μ m)	Y^*	\bar{Q}_F	\bar{Q}^*	Counts %			Dose %		
							> α	p	γ	> α	p	γ
in Beam	p+ γ	2.07	7.47	5.96	2.34	1.13	0.01	91.6	8.4	0.00	98.6	1.4
	p	2.23	7.55	6.02	2.36	1.14						
Out 6cm	p+ γ	1.96	6.84	5.44	2.19	1.03	0.01	90.4	9.6	0.20	98.1	1.7
	p	2.13	6.93	5.51	2.21	1.15						
Out 10cm	p+ γ	1.87	9.40	7.25	2.78	1.38	0.02	79.0	21.0	0.58	95.4	4.0
	p	2.26	9.40	7.49	2.84	1.44						
Out 20cm	p+ γ	1.79	33.3	16.3	6.03	3.10	0.06	28.2	71.8	4.23	82.1	13.6
	p	5.46	38.3	18.6	6.82	3.54						
Out 30cm	p+ γ	1.64	44.7	20.0	7.39	3.80	0.08	16.3	83.6	6.23	76.9	16.9
	p	8.30	53.5	23.7	8.70	4.51						
Out 40cm	p+ γ	1.50	52.9	22.9	8.47	4.36	0.08	8.3	91.7	6.71	73.2	20.1
	p	14.4	65.8	28.4	10.4	5.39						
Out 60cm	p+ γ	1.41	53.3	22.2	8.42	4.22	0.10	7.3	92.6	8.26	70.4	21.3
	p	15.0	67.4	27.9	10.5	5.30						

LET-1/2-SW ; C₃H₈ T.E.gas 67.7torr 2 μ m.dia. in Phantom. 0cm depth. 6x6cm collimated.
Calculation. γ -region ; 50eV/ μ m~2000keV/ μ m

表8 70MeV陽子線による照射野外（ブラックピーク後方域）での付与エネルギー分布の平均y値、平均線質係数とその成分比。

Outside in Phantom 5cm depth		\bar{Y}_F	\bar{Y}_D (keV/ μ m)	Y^*	\bar{Q}_F	\bar{Q}^*	Counts %			Dose %		
							> α	p	γ	> α	p	γ
in Beam	p+ γ	1.13	63.3	16.1	7.16	3.05	0.10	7.6	92.3	11.2	63.7	25.1
	p	11.0	84.0	21.0	9.23	3.99						
Out 6cm	p+ γ	1.11	57.3	17.4	7.24	3.30	0.08	6.7	93.2	9.5	63.5	27.0
	p	11.89	77.9	23.3	9.56	4.43						
Out 10cm	p+ γ	1.07	52.5	17.7	7.15	3.36	0.07	6.9	93.0	8.4	64.9	26.7
	p	11.3	71.2	23.6	9.40	4.49						
Out 20cm	p+ γ	1.07	46.2	18.6	7.23	3.53	0.07	6.1	93.8	7.2	64.5	28.3
	p	12.4	63.9	25.3	9.70	4.82						
Out 30cm	p+ γ	1.04	46.7	18.2	7.11	3.46	0.06	6.4	93.5	7.2	64.7	28.1
	p	11.5	64.4	24.8	9.52	4.70						
Out 40cm	p+ γ	1.07	45.2	18.7	7.25	3.55	0.07	6.3	93.6	7.2	64.8	28.0
	p	12.14	62.2	25.4	9.70	4.82						
Out 60cm	p+ γ	0.99	44.6	17.7	7.05	3.35	0.07	5.3	94.6	7.5	61.2	31.3
	p	12.7	64.3	25.0	9.79	4.75						

LET-1/2-SW ; C₃H₈ T.E.gas 67.72torr. 2 μ m.dia. in Phantom. 5cm depth. 6x6cm collimated.
Calculation. γ -region ; 50eV/ μ m~2000keV/ μ m

表9 70MeV陽子線による種々の遮蔽物質における漏洩放射線の付与エネルギー分布の平均y値、平均線質係数とその成分比。

Atomic Thickness Number (mm ²)			\bar{Y}_F	\bar{Y}_D	Y^*	\bar{Q}_F	\bar{Q}^*	Counts %			Dose %		
			(keV/ μ m)	(keV/ μ m)	(keV/ μ m)	(keV/ μ m)	(keV/ μ m)	(keV/ μ m)	> α	p	γ	> α	p
Lucite 40	p+ γ		1.41	75.3	15.7	7.54	2.98	0.16	8.5	91.3	15.2	60.7	24.1
		p	12.4	98.7	20.2	9.62	3.83						
Aluminium A=13 22	p+ γ		1.70	67.0	18.0	7.91	3.42	0.18	9.5	90.3	13.5	63.7	22.8
		p	13.6	86.3	22.8	9.94	4.34						
Copper A=29 8	p+ γ		2.07	58.6	21.8	8.60	4.13	0.18	10.4	89.4	11.4	70.0	18.6
		p	16.0	71.7	26.4	10.3	5.01						
Molybdenum A=42 7	p+ γ		2.37	57.1	24.2	9.11	4.60	0.19	10.7	89.1	9.2	74.8	16.0
		p	18.3	67.7	28.5	10.7	5.41						
Silver A=47 8	p+ γ		2.32	65.5	25.0	9.70	4.74	0.24	9.4	90.3	12.6	71.4	16.0
		p	20.3	77.7	29.4	11.4	5.59						
Cadmium A=48 9	p+ γ		2.64	65.8	25.2	9.79	4.79	0.27	11.3	88.4	12.9	73.0	14.1
		p	19.6	76.3	29.1	11.2	5.53						
Tin A=50 12	p+ γ		2.48	65.9	25.1	9.78	4.78	0.26	10.3	89.4	12.4	72.8	14.8
		p	20.0	77.1	29.3	11.3	5.56						
Lead A=82 10	p+ γ		3.92	69.4	28.0	10.6	5.31	0.42	15.7	83.9	12.3	79.1	8.6
		p	22.2	75.7	30.4	11.5	5.78						

LET-1/2-SW ; C₃H₈ T.E.gas 68torr. 2 μ m.dia. in Air. in Beam. 4x4cm collimated.
Calculation. y-region ; 50eV/ μ m~2000keV/ μ m

表10 70MeV陽子線および30MeV中性子線の治療時(ナイロンファントム照射)における照射室内および迷路での付与エネルギー分布の平均y値、平均線質係数とその成分比。

Room Area			\bar{Y}_F	\bar{Y}_D	Y^*	\bar{Q}_F	\bar{Q}^*	Counts %			Dose %		
			(keV/ μ m)	(keV/ μ m)	(keV/ μ m)	(keV/ μ m)	(keV/ μ m)	(keV/ μ m)	> α	p	γ	> α	p
70MeV Proton													
Therapy Room end Point_A	p+ γ		0.90	33.9	21.7	7.43	4.13	0.02	2.1	97.9	2.49	59.8	37.7
		p	26.33	53.6	34.0	11.3	6.46						
Therapy Room end Point_B	p+ γ		0.90	32.9	21.8	7.41	4.14	0.02	2.2	97.8	1.87	60.6	37.5
		p	25.8	51.8	34.0	11.3	6.46						
Maze Space Entrance_C	p+ γ		0.75	30.5	20.8	7.07	3.94	0.02	1.3	98.7	1.38	53.7	44.9
		p	31.3	54.2	36.5	12.0	6.94						
Maze Space Center_D	p+ γ		0.50	20.6	15.8	5.36	3.00	—	0.6	99.4	—	39.5	60.5
		p	34.6	50.2	38.1	12.0	7.24						
30MeV Neutron													
Therapy Room end Point_A	n+ γ		0.58	20.0	13.7	4.90	2.60	0.01	1.2	98.8	1.82	41.6	56.6
		n	21.3	44.6	30.0	10.0	5.70						
Therapy Room end Point_B	n+ γ		0.57	20.7	13.3	4.86	2.52	0.01	1.1	98.9	2.14	40.6	57.2
		n	21.1	46.8	29.5	10.0	5.61						
Maze Space Entrance_C	n+ γ		0.50	19.9	13.8	4.92	2.61	0.01	0.9	99.1	1.06	39.6	59.3
		n	23.0	47.3	32.3	10.7	6.13						
Maze Space Center_D	n+ γ		0.51	24.2	15.3	5.52	2.90	0.01	0.6	99.4	1.60	38.3	60.1
		n	30.3	59.0	36.7	12.4	6.96						

LET-5-SW ; C₃H₈ T.E.gas 10.26torr. 3 μ m.dia. Treatment condition. in Air.
Calculation. y-region ; 50eV/ μ m~2000keV/ μ m

別表 付与エネルギー分布解析処理式

Lineal Energy Density ; y $y = E/\bar{l}$
 E ; Energy Deposited by an Events Size
 \bar{l} ; Mean Chord length. r = radius of sphere $\bar{l} = 4r/3$

Differential Distribution of the Number of Events in the Events Size y .

Log Amp. Spectra. X-axis : Log y_i
 Y-axis : $N_i = f(y_i) \cdot \Delta y_i$ $f(y_i) = N_i / \Delta y_i$

Frequency Mean of $f(y_i)$; \bar{Y}_F
 $\bar{Y}_F = \int y \cdot f(y) dy / \int f(y) dy = \sum y_i \cdot N_i / \sum N_i$

Dose Mean of $f(y_i)$; \bar{Y}_D
 $\bar{Y}_D = \int y^2 \cdot f(y) dy / \bar{Y}_F \cdot \int f(y) dy = \sum y_i^2 \cdot N_i / \sum y_i \cdot N_i$

Dose Mean of $f(y_i)$, Corrected for saturation ; Y^*
 $Y^* = \int y_{si}^2 \cdot f(y) dy / \bar{Y}_F \cdot \int f(y) dy = \sum y_{si}^2 \cdot N_i / \sum y_{si} \cdot N_i$
 $y_{si} = y_i (1 - \exp(-(y_i/125)^2))$

Mean Quality Factor ; \bar{Q}_F
 $\bar{Q}_F = \int Q(L) \cdot D(L) dL / \int D(L) dL = \sum Q(L) \cdot A(L) \cdot \Delta y_i / \sum A(L) \cdot \Delta y_i$

Mean Quality Factor ; \bar{Q}^* $\bar{Q}^* = 0.19 \cdot Y^*$

Cumulative Dose of $f(y_i)$; $D(y)$
 $D(y) = \int d f(y) dy = \sum (y_i \cdot N_i / \sum y_i \cdot N_i)$

Fractional Dose Distribution of $f(y_i)$; $y \cdot d f(y)$
 $y \cdot d f(y) = y^2 \cdot f(y) / \bar{Y}_F \cdot \int f(y) dy = y_i^2 \cdot N_i / \Delta y_i \cdot \sum y_i \cdot N_i$

Distribution of Dose in LET ; $D(L)$ $D(L) = A(L) / \int A(L) dL$

Distribution of Absorbed Dose in LET ; $A(L)$

$$A(L) = k \cdot (y \cdot N(y) - y^2 \cdot (dN(y)/dy))_{L=y}$$

$$= k (y_i \cdot N_i - y_i^2 (\Delta N_i / \Delta y_i)) / \Delta y_i \cdot \sum y_i \cdot N_i$$

$$(k = 2.547 \times 10^{-8} / r^2)$$

Quality Factor as a Function of LET in water ; $Q(L)$

LET ∞ (keV/ μ m)	$Q(L)$
≤ 3.5	1
7	2
23	5
53	10
≥ 175	20

ICRP Publication 26, 1977

$$y_i \leq 3.5 \quad Q(L) = 1$$

$$y_i \geq 175 \quad Q(L) = 20$$

$$3.5 \leq y_i \leq 175 \quad Q(L) = 1.4573 - 0.9529 \cdot X(L) + 0.4008 \cdot X(L)^2 + 0.0930 \cdot X(L)^3$$

$$X(L) = \text{Log}(y_i)$$

め、治療室端、迷路入口付近において差が見られるが迷路中間部においては殆ど差がなく、 γ 線による線量寄与率は約60%程度であった。

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 s/n 特性 (機械的振動による雑音) が悪く、低 LET 領域の評価が困難であったが、 ^{60}Co γ 線による低 LET 領域の Y 分布の外挿により、解析処理時における低 LET 領域の下限値を限定 (50eV/ μ m) することにより、付与エネルギー分布の平均 Y 値、平均線質係数 \bar{Q}_F の数値の信頼性は向上した。

照射野内での付与エネルギー分布に関しては、

Y 分布の変化は速中性子線においては有意な差は認められなかったが、陽子線においては深部線量分布曲線に見られるようにブラッグピークの前後で著しく変化し、その Y 分布の平均 Y 値およびその成分比においても有意な値が決定できた。照射野外における付与エネルギー分布に関しては、特に陽子線の照射野近傍において、深さ方向による変化が特徴的であり、照射部位近傍の正常細胞がうける散乱線や2次放射線の被曝の物理的評価としては陽子線照射が中性子線照射に比して有意であることを平均 Y 値および平均線質係数 \bar{Q}_F により示している。20cm以上離れた部位での平均 Y 値および平均線質係数 \bar{Q}_F は中性子線、陽子線ともほぼ同程度となり、大きな変化は見られなかった。

参考文献

- 1) H. H. Rossi and W. Rosenzweig : Radiology, 64, 404-411 (1955)
- 2) 野田 豊 : 放射線 Vol. 12, No. 1 / 8, 11-24 (1985)
- 3) G. D. Oliver, W. H. Grant and J. B. Smathers : Radiat. Res., 61, 366-373 (1975)
- 4) G. Luxton, P. Fessenden and W. Hoffmann : Radiat. Res., 79, 256-272 (1979)
- 5) P. W. Benjamin, C. D. Kemshall and J. Redfearn : Nucl. Instr and Meth., 59, 77-85 (1968)
- 6) F. R. Shonka, J. E. Rose and G. Failla : Progress in Nuclear Energy, Series 12, 1, 184-187 (1958)
- 7) D. Srdoc : Radiat. Res., 43, 302-319 (1970)
- 8) V. Radeka : Nucl. Instr and Meth., 113, 401-412 (1973)
- 9) A. Ito and R. M. Henkelman : Radiat. Res., 82, 413-429 (1980) (LOG Amp ; Private Communication)
- 10) R. Eickel and J. Booz : Rad. and Environm. Biophys., 13, 145-165 (1976)
- 11) P. Kliauga and R. Dvorak : Radiat. Res., 73, 1-20 (1978)
- 12) J. C. McDonald, I. C. Ma and L. Zeitz : Radiat. Res., 77, 221-232 (1979)
- 13) M. N. Varma, J. W. Baum, P. Kliauga and V. P. Bond : Radiat. Res., 88, 466-475 (1981)
- 14) J. Fidorra and J. Booz : Phys. Med. Biol., 26, 27-41 (1981)
- 15) Workshop on the practical implementation of Microdosimetric counters in Radiation protection : Radiat. Prot. Dosim., Vol. 9 No. 3 (1984)
- 16) ICRU Report No. 16 : Linear Energy transfer (1970)
- 17) ICRU Report No. 26 : Neutron Dosimetry for Biology and Medicine (1977)
- 18) ICRU Report No. 36 : Microdosimetry (1983)

放医研サイクロトロン陽子線の治療用ボラスの作成法

古川 重夫, 中村 讓 (臨床研究部)
森田 新六 (病院部), 赤沼 篤夫
(東京大学医学部放射線医学教室)

Construction and Clinical Application of Bolus for Proton Beam Radiotherapy Using NIRS Cyclotron

Shigeo Furukawa, Yuzuru Kutsutani-Nakamura, Shinroku Morita¹⁾,
and Atsuo Akanuma²⁾

Division of Clinical Research,

1) Division of Hospital,

2) Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo.

Proton beam radiotherapy at the NIRS was started in Oct. 1979. The range of proton beam with 70MeV is 38mm in water. One of the best advantage for proton beam has the possibility to avoid to dose to critical organ perfectly and to be fitted spreadout preteau peak to target thickness. In this study of construction method for bolus, water was

considered to be used as new bolus in clinical application of proton beam radiotherapy. These bolus were adopted as it was transparent, water equivalent material to be closed contact to the patient skin surface and convenient for clinical use.

Key Words : Proton beam, Bolus, Radiotherapy.

1. 緒 言

陽子線治療の特長は荷電粒子である陽子線のもっている性質を生かし、病巣の深さおよび厚さに応じた線量分布をつくって治療できる点にある。放医研で治療に用いられている陽子線エネルギーは当初60MeV, その後70MeVであり、その飛程から深部腫瘍の治療には適していないが、浅在および表在の腫瘍を対象として、陽子線の特長を生かした精度の良い線量分布で治療を実施するための

治療装置および治療技術を開発し、その臨床トライアルが実施された。すなわち放医研では1979年10月から陽子線の臨床トライアルを開始し1987年10月までに46症例を経験した。陽子線治療は従来の photon とは異なり、飛程距離より深い所では線量寄与が全くないので病巣を飛程内に収めることが不可欠である。皮膚表面の形状、体内の密度等を考慮して陽子線の飛程を正確に病巣深さに適合させるためにボラスが用いられる。陽子線治療用ボラスとしては当初歯科用アルギン酸、シ

リコンゴム等を用いていたが、ポーラスの材質、作成法等について検討を行い、現在は水および水性ゲル等が用いられている。本報告では主として水および寒天ポーラスの作成法およびその臨床応用について述べる。

2. ポーラス作成上の基本的考え方

陽子線治療用ポーラスを作成する際の重要なことはビーム方向における皮膚からの病巣最大深さを正確に計測することである。そのためにX線CTによる撮影が行われる。

放射線治療の手順を簡単に示す。すなわち、①病巣の位置、大きさおよび形状等を正確にとらえ、②用いるビームの線量分布を考慮しながらビームを患部に照射する方向および照射体位を決定し、③病巣部の体横断面における線量分布を計算し、④線量分布が至適線量分布となっているかを確認し、⑤治療装置の照射条件を決定・チェックし、⑥治療を開始する。

陽子線治療用ポーラスを作成するには次のことが考慮される。

1) まず治療照射体位での病巣の位置、大きさおよび形状等を正確にとらえることが重要である。そのためにX線CTを撮影し、病巣にあったビーム方向を決定し、その角度および体位を保つように固定具が用いられる。現在の陽子線は水平ビームが用いられている。体位は主として横臥体位が取られる。

2) 患部の皮膚表面の形状および病巣深さに応じた陽子線治療用ポーラスを作成するために、X線CTによりビーム中心軸に沿い体横断像を撮影する。皮膚表面の形状およびとくに病巣の深さを計測する。皮膚面から病巣最大深さを求め、飛程距離になるようにポーラスの厚さを決める。その際、ポーラスのビーム入射側の表面の形状をどんな形状にするかが問題になるが、現在は平坦にするか、または皮膚表面と同様の形状にするか、2通りの方法を採用している。

3) ポーラスの材質は陽子線の飛程および線量分布が水等価深さ、すなわち密度が 1 g/cm^3 として求められているので水等価物質であることが望まれる。そのために水および寒天を用いる。

4) ポーラスの位置は患者から離し照射口か、患者の皮膚表面に密着するかの方法があるが、後者の皮膚に密着する方法を用いる。

5) 60MeV および70MeV 陽子線の飛程はそれぞれ27mmおよび38mmであるのでポーラスを作成する際の厚さはこの値を用いる。

3. ポーラスの作成方法

ポーラスは次の手順により作成される。

①患者の体位は照射体位で照射部位をビーム方向に正確に向けて固定する。必要があれば固定具を用いる。②照射野中心および照射野を皮膚面上にマークして、石膏ギプスにより患部の鋳型をとる。③患部の鋳型を基に石膏模型を作成する。その際、照射野中心および照射野のマークが石膏に写っているかを確認する。④石膏のマークを基に患部の体表面の形状を作るために0.5mm厚さの塩化ビニールカルサイト板をヒーターで暖めて軟化させ、石膏模型に押さえつけながら体表面の形状を形成する。⑤これを2組作成し水ポーラスおよび寒天ポーラス作成用の基板とする。1枚は患者の皮膚面側に用いられ体表面に固定しやすいように少し大きめにする。⑥形成された大きめの基板を石膏模型に乗せ、その上にチューインガムベースをポーラス厚さになるように盛り、もう1枚の基板をのせ、固定し、貼り合わせ、ポーラス作成用型枠容器とする。ポーラスのビーム入射側を平坦にする場合は基板の代わりに平板を用いる。もし寒天ポーラスを作成する時は寒天を流し込む時の温度が高くなり、チューインガムが柔らかくなるので容器の側壁は塩化ビニールまたはルサイト板を用いる。水ポーラスを作成する場合基板が比較的平らで大きめの照射野の時の側壁は同時にチューインガムの代わりに塩化ビニールまたはルサイト板が用いられる。側壁を板で作る場合は皮膚面の形状を取得するために曲線定規等が用いられる。⑦出来上がったポーラス作成用型枠容器の中に水または寒天を注入し、それぞれ水または寒天ポーラスとする。寒天ポーラスの場合は石膏模型の患部に直接サララップをしきそれにポーラス作成用型枠を直接おき、それに寒天を流している。水ポーラスの場合水漏れが問題となるので、水漏れがないように周囲を補強する。⑧作成されたポーラスの厚さの適否については患者にポーラスを装着してX線CT画像を撮影し、ポーラス表面から病巣深さまでを計測する。必要があれば亚克力板等にて補正する。

ポーラス作成の流れを図1に示す。

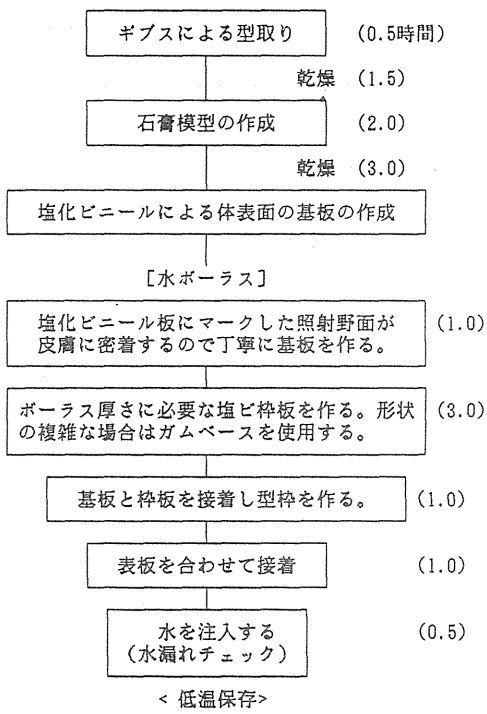


図1 ボーラスの作成手順

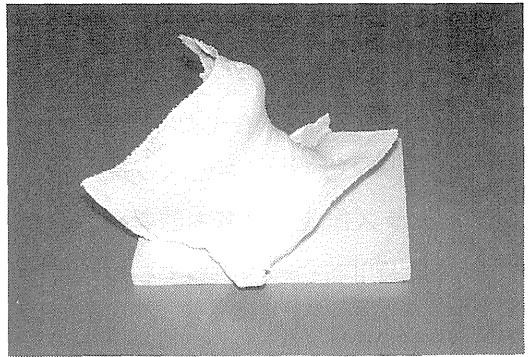


図3 型取りされた患部の鋳型



図4 患部の石膏模型と寒天ボラス

4. 結果および考察

作成されたボラスについて、1) 寒天ボラス、2) 側壁をチューインガムを用いて作成した水ボラス、3) 側壁をルサイト板を用いて作成した水ボラスについて症例を例に示す。

1) 甲状腺癌のリンパ節に照射するために寒天ボラスを使用することとして作成された。作成された患者の石膏ギプスおよび患部の鋳型を図2および3に、この患部の鋳型に石膏を流して作成された患部の石膏模型を図4にそれぞれ示す。この時患部の位置および照射野の大きさを知る上で皮膚面上にマークされたビーム中心軸および照射

野が石膏模型に写っているのが分かる。患者のX線CT画像を基にビーム入射面を平坦にし、そこから病巣深さまでが陽子線70MeVの飛程距離の38mmになるように作成された寒天ボラスを図4の左側に、ボラスをバンソコウで固定し患者にブレスネットで装着された状態を図5に、X線CTで撮影された患者の横断画像を図6にそれぞれ示す。図6からボラスは患者の患部に良くフィットされていることが分かる。

2) 左上眼瞼の悪性血管腫の眼瞼のみを照射するために水ボラスを、またボラスの側壁にガ



図2 石膏ギプスによる型取り



図5 患者に装着された寒天ボラス

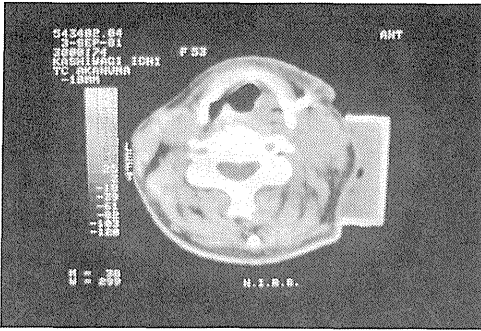


図6 患者に装着した寒天ボラスのX線CTによる横断像

ムベースを用いることとして作成された。患者の顔面石膏模型とそれに水ボラス作成用型枠容器に水を注入し作成されたボラスを図7に、作成された水ボラスを患者に固定された状態を図8にそれぞれ示す。側壁にガムベースを用いる方法は比較的容易にボラスを作成することができるが、ボラスの厚さを正確にすることが課題である。通常はX線CT画像から読みとられた厚さに応じた支柱を4隅に固定し、ビーム側の基板をその上に置き作成された。患者の皮膚面に接する側の基板は固定しやすいように大きめの基板が用いられる。



図7 側壁にガムベースを用いたボラスと患者の模型

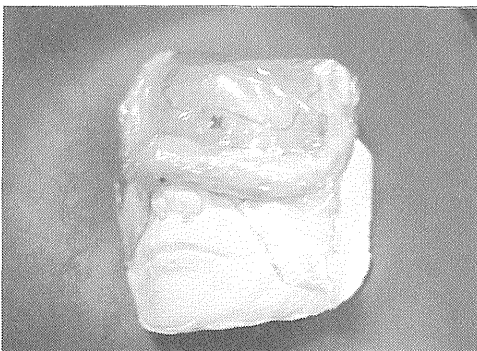


図8 患者模型に装着した水ボラス

3) 前胸壁皮膚の悪性 histiocytoma の手術後の再発症例で胸壁全厚を照射するために水ボラスが用いられた。照射野が比較的大きいのでボラス作成用外枠容器の側壁は塩化ビニール板で作成され、その厚さはX線CT画像から胸壁の脂肪層までが陽子線の飛程距離になるようにして決められた。作成された水ボラスを図9に、照射体位で患者に装着された水ボラスを図10にそれぞれ示す。

このように癌病巣、リンパ節、再発部位等の皮膚面および比較的浅い腫瘍に対しボラスを皮膚面等に直接接する形で水、寒天ボラスが作成され、約25症例に用いられた。

陽子線治療をより効果的に又精度よく治療を実施するためにボラスの使用は不可欠である。陽子線臨床トライアルの開始時期の12症例ではアルギン酸またはアクリル板等をボラス材として使用していたが作成技術の未熟さや患者固定法の不備等もあり、治療の際の患者のセットアップから照射までかなりの時間を要していた。それを寒天ボラス、水ボラスを使用したボラス作成法を考案し大幅に時間を短縮することができた。しかし水ボラスの作成に要する時間はギプスで型

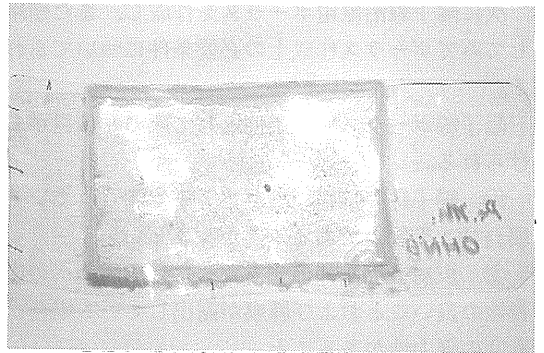


図9 胸部用水ボラス

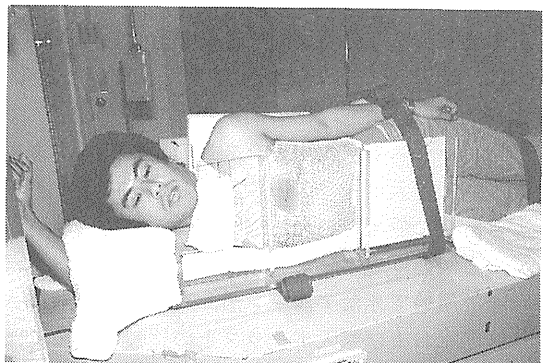


図10 照射体位で固定された水ボラス

を取り始めてから2.5～3日位かかるので患者の少ない時は良いものの1日3人以上治療する場合は人手を確保する必要があり、やはり手間、時間を要する作業である。また治療の際の患者のセットアップから照射終了までの時間は15分以内と極度に短縮された。それは寒天、水ともに透明であるので、ビーム中心に皮膚および水ボラスにマークした印を基にレーザ光線を用い容易に設定することができたためである。

陽子線ボラス材としては水ボラスおよび寒天ボラスのどちらも再現性やビームへの患者のセットアップは簡単に行えることができ、陽子線治療用ボラスとして適すと考えている。

陽子線ボラスを患者に密着した方が良いか、皮膚から離しビーム射出口に取り付けた方が良いか議論する必要があるが、現在放医研の治療用陽子線のエネルギーは現在は最大70MeVと低く、その飛程は38mmなのでより精度を上げる点から皮膚面に密着する方法を第1に考えて採用した。

水ボラス作成法の中で側壁にチューインガムベースを用いたがこの方法を採用することにより作成時間の短縮化と容易に作成することを可能した。

次に陽子線治療用ボラスを作成し、また使用してみてボラス作成上の必要条件についてふれる。

陽子線ボラス材の条件として次の9項目があげられる。

① 陽子線の飛程距離が水等価で測られている場合は水等物質であることが望ましい、

② 皮膚表面を補償するためには皮膚面への密着性の良いことおよび腫瘍が露出している場合は適度の弾力性があること、

③ ビームのセットアップのために皮膚マークに照準するためおよび材質の均一性を把握する上でも透明であること、

④ 加工性、⑤ 均一性、⑥ 再現性、⑦ 保存性、⑧ 経済性、⑨ 消毒が可能なこと

水ボラスと寒天ボラスとの比較では、まず②の点で寒天ボラスの長所としてあげることができ、次に敢えていえば寒天に少々コストがかかることがあげられ、それ以外は両者とも似ている。今まで用いてきたアルギン酸、シリコンゴムボラスと水および寒天ボラスとの比較では後者は①、③の点ですぐれ、また⑧の点で経済的であり、

安価に作成することができる。

放医研での陽子線治療は週1回の照射間隔で行われているがチューインガムは温度が高くなると柔らかくなることなどから、寒天ボラスの形が崩れないようにボラスを石膏模型にはめて冷蔵庫に入れて保管している。

水および寒天を陽子線治療用ボラスとして使用し一応の成果を修めたが、水の状態で使用することは必ずしも良いとはいえず陽子線治療用ボラスの最適素材とその作成法について検討し改良していきたいと考えている。

研究発表

- 1) Akanuma, A., Majima, H., Furukawa, S. et al. : Compensation techniques in NIRS proton beam radiotherapy. Int. J. Radia. Oncol. Biol. Phys., 8 : 1629-1635, 1982.
- 2) 古川重夫, 赤沼篤夫, 青木幸昌他 : 陽子線治療のボラスの作成. 放治システム研究 2 : 303-313, 1985.
- 3) 古川重夫, 中村 讓, 平岡 武, 川島勝弘, 森田新六, 赤沼篤夫, 近藤純夫, 下川 渉 : 陽子線治療用ボラスの開発とその応用. 放治システム研究 Suppl. 4 : 136-139, 1987.

重粒子線の治療に関する生物学的研究（総括）

大原 弘（障害基礎研究部）

1. 生物研究のねらい

この特研では「癌の放射線治療に重粒子線を利用する計画」が近い将来放医研に実現することを念頭に置いて大型加速器の利用によって得られる種々の放射線ビームの生物効果とその医学利用の研究を目的とした。この観点から、1) 学問的にも技術的にも「重粒子線治療」の基礎となる研究、2) 「中性子線治療」の改善に資する基礎研究を5年間の調査研究の主題と定めた。従来特研では速中性子線 ($d \rightarrow Be$, Ed. 30MeV) と陽子線 (70 MeV) の生物効果研究が進められて来たが、この特研でヘリウム α 線 (12–18.5MeV)、炭素線 (12MeV) が利用可能となった。他に東大医科研の速中性子線 ($d \rightarrow Be$, Ed. 16 MeV)、筑波高エネルギー放射光施設の軟X線 (9–10nm)、米国加州大LBLのネオン線 (420MeV)、アルゴン線 (470 MeV) などを利用した。これらのビームの利用と研究の遂行に当り積極的に共同研究システムの開発を図った。また、内外の関連研究所の主催するシンポジウム (放医研1986, 1988, 理研1986, 1987, 横浜市大医1988)、ワークショップ (GSI 1987, MRC 1987)、共同研究検討会 (高エネ研1986, 1988) などに積極的に参加した。

2. 研究成果の概要

1. 速中性子線に関する生物効果の研究

正常組織障害研究ではマウス皮膚反応と下肢大腿骨短縮を指標として分割照射法により急性効果と晩発効果を観察した。この結果、1. 速中性子線による障害は分割照射をしても、分割回数を増しても回復効果は顕著でないこと、2. 障害はエネルギーに依存し、低エネルギーでは大きくなること、3. 晩発障害は急性障害に比べて大きくなると予想されること、等が明らかになった。しかし、ハムスターに速中性子線全身照射を与え、すい臓のラ氏島細胞におこる核濃縮 (4–5時間後) を細胞死の指標として細胞死の線量効果を求めた

が、別掲の報告にある通り、中性子線の効果はX線に比較して強調できる程の効果を示さなかった。再生系組織と異なる組織の細胞障害検索とその定量化は今後重要な研究課題となるであろう。

速中性子線による腫瘍の不活化を考える上で、腫瘍の低酸素細胞分画の存在とその影響を無視することは出来ないという観点から、成長しても低酸素分画を示さない腫瘍 (NFSa R1137株) と低酸素細胞分画を拡大して成長する腫瘍 (NFSa) の放射線生物学的特徴を医科研と放医研の速中性子線について調べて比較した。この比較で医科研の中性子線は放医研の中性子線より高い効果 (比較値1.8) を示している。この傾向は、腫瘍の増殖遅延効果 (同約1.3) ならびに治癒効果 (同約1.3) でも同様であった。また、腫瘍で中性子線の殺細胞効果を予測するのに有用な細胞不活化数式モデルとしては所謂 α β モデルが最も適していることも明らかになった。これらの知見は臨床治療に有用と考えられる。

高LET放射線の殺細胞効果の機構を探る目的で培養細胞 (V79) を使って防護剤 (WR151326) の効果を放医研のサイクロトロンならびにバンデグラフの中性子線を用いて調べた。DMF としてはX線で約2.0、中性子線で1.3–1.5 という値が得られたが、増感剤でも防護剤でも薬剤との併用効果の研究は今後も続けるべきである。

2. 重粒子線の効果に関する研究

放医研のヘリウム α 線ビームを厚さの異なるアルミニウム散乱体に通過させると18–80KeV/ μ mの範囲で、また12MeVの炭素線と α 線を混合して200–400KeV/ μ mの範囲で線量平均LETを変えられる。この両域での生物効果は単純なLETの関数で表現出来ない事また治療用重粒子線ビームがこの範囲のLETスペクトラムを有している事などに注目すればLETと細胞致死効果の関連を調べることは重粒子線治療照射技術のために今後とも重要な研究となる。高エネ研の軟X線を利用してDNAに取込まれたBr分子のAUGER

効果を調べた結果は高 LET 線と同様高密度のエネルギー付与を与えられた細胞の反応を示す良い例と考えられる。

LBL のネオン線 (420MeV/amu) を用いた細胞致死効果実験はこのビームが低酸素条件で有効なこと、またアルゴン線 (470MeV/amu) による NFSa 腫瘍治療実験ではほぼ中性子線と同程度の RBE が得られている。この点で治療への応用に望みが持てるが、アルゴン単独照射で線量の増加と共に RBE が低下することが見出され粒子線

生物効果の複雑さを予想させる。ビームの形成に重要なデグレーダーの設計には細胞実験とともにこのような治療実験も欠かせない。今後も LBL での実験は重要な知見を提供することになるだろう。

今後の目標となるのは、第一に生物実験用デグレーダーの試作であり、それによる広範囲にわたる生物実験の遂行であろう。その為には、ビームの物理学的特性を生かすべく物理研究グループとの協調による生物研究の進展を図る必要がある。

線量平均 LET と細胞致死効果

大原 弘, 五日市ひろみ,
福津久美子 (障害基礎研究部)

Dose average LET and cell lethality

H. Ohara, H. Itsukaichi, and K. Fukutsu

Division of Radiation Hazard

Effects of ${}^4\text{He}$ (15~65KeV/n) and ${}^{12}\text{C}$ (12 KeV/n) ion particle beams as well as those of two mixed radiations were investigated by establishing dose-survival curves in Chinese hamster V-79 cells. The obtained survival curves were fitted to the model of Kellerer & Rossi's equation in order to define the change of parameter α as a function of dose average LET. Increase of dose average LET in the range less than 75KeV/ μm resulted in a linearly increasing function of parameter α . Between the range of 200

and 300KeV/ μm single irradiations of carbon ions resulted in a peak-forming type of increase in the change of parameter α . When cells were irradiated with two different ions sequentially as to give the same value of dose average LET to the irradiation with single ions, the effects of irradiations were different. The results not only suggests independent action of the two ions but also invalidness of dose average LET as useful measure to define the biological effects caused by high LET radiations.

1. 緒 論

LETとは、放射線の軌跡に沿って付与されるエネルギーを長さ1ミクロン当りの電気量(eV)で表現した物理学的な数量である。放射線生物学で放射線の線質効果による生物効果比(RBE)を表現する上でLETが重要であると指摘したのはZIRCLE(1954)¹⁾である。その後、BAREN-DSEN(1963)²⁾, TODD(1967)³⁾, SKAAS-GUARD(1967)⁴⁾, BLAKELY et al.(1985)⁵⁾らの研究により、LETと細胞致死効果(またはRBE)の関連がかなり明らかになり、LETの変化に対して放射線の細胞致死効果は100-200KEV/ μm の範囲で極大となる事が明らかになっている。

放射線が細胞に与える生物効果は起源的には軌跡に沿って生じる遊離電子の作用によるものであり、その遊離電子による時間的または空間的エネルギー付与が異なるため誘導される生物効果も異なってくる。多くの場合、高LET放射線と低LET放射線の違いはエネルギー付与の量的な差と考えられて来た。LETと生物効果に関する研究は、加速器の発達につれて最初は重陽子やヘリウムのような軽い粒子²⁾について1960年代に始まったが、その後1975年に重粒子用加速器ベヴァラック(BEVALAC)がLBLで完成してからカーボン、ネオン、アルゴンなどの重粒子イオンの研究^{6, 7)}が始まり、1980年に入って西独ダルムシュタットのGSIで重粒子加速器ユニラックの利用が可能になるとウラニウムの様な高い原子番号

($Z > 12$) のイオンの加速と実験が可能となり、 10^3 – 10^4 KEV/ μm 域に及ぶ高い LET を与える粒子線の研究⁸⁾が可能になって来ている。したがって、この様な研究の過程から遊離電子のマイクロ域の分布が明らかになれば生物効果も計算出来るようになると期待されるが、現在ではそれを可能にする適当なモデルが未だ出現していない。

放射線治療に重粒子線を利用する試みが始められてからほぼ10年になる。この間に大型加速器の開発は世界各国で盛んになり、多種の異なる線質の放射線が医療に應用される可能性が広がって来ている⁹⁾。特に、現時点で治療に應用が見込まれているイオン核種は最大の生物効果を与える LET 領域からやや生物効果がやや低下する領域に分布する LET を与えるイオンが多い^{7, 8, 9)}。LET の一方向的な増加に対して生物効果が増加的と減弱的反応の両面を顕わすという現象は粒子線の医学利用にとって大きな問題である。一般に、治療に用いられる粒子線ビームの拡大ピーク部分は決して単一エネルギーでも単一 LET 構成でもなく、むしろ幅広いエネルギーと LET 分布構成になっている⁷⁾。したがって、ここではこの事実に着目して粒子線の標的細胞に与える線量平均 LET と生物効果を考慮することを目的とし、治療の標的となる組織において均一的な生物効果を達成する基礎としたい。

2. 材料と方法

2. 1 細胞培養法：主な実験に用いた細胞はチャイニーズハムスター繊維芽細胞 V-79 細胞系培養株であった。細胞の培養にはイーグルの MEM 培養液に15%の牛胎児血清と100国際単位のパニシリン G 及び100 μg ストレプトマイシンを加えたものを用いた。細胞の培養は実験培養も継代株も5%炭酸ガス培養法により維持し、培養温度は36.5–37.5°Cであった。

実験培養は原則として照射実験日の一日前に調製することとし、対数増殖期に在る維持継代株細胞をファルコン社製径35mmのプラスチック培養皿の中央部直径10mmの円形領域内に $2 - 3 \times 10^5$ 細胞を1.0mlの培養液に懸濁して移植し、一夜炭酸ガス培養用インキュベーター内に静置した。これにより細胞は培養皿の照射野内に密生して付着生育し、照射標的として確保される。

2. 2 細胞照射法：実験用細胞は照射直前に

サイクロトン実験棟第7照射ポートの照射準備室に持込まれ、以後照射終了まで室温に置かれた。照射時以外細胞は卓上簡易型クリーンベンチ下に置いてあるが、温度ならびに培養用の気相の管理には特別に注意を払っていない。照射に当り、まず培養液を取り除き、培養皿をプラスチック製照射用板の培養皿保持用の穴にはめ込む。通常、6–7枚の培養皿を1本の生残率曲線描画に使用する。培養皿の蓋は照射時には使用せず、通常サララップで覆って蓋の代用とした。照射用プラスチック板はビームラインに垂直方向に保持され、細胞移植面はビームラインに直交直立するよう保持される。1本の生残率曲線を描くのに必要な照射時間は試験する粒子線と照射条件によって異なるが、平均して15–20分以内で終了するように照射を行った。照射中の細胞は培養液の補充なしで空中に放置されるが、この照射時間内に細胞はコロニー形成能を著しく損う事はなかった。照射が終了すると、培養皿を取り出し細胞に1–2mlの培養液を加え、細胞の乾燥を防ぐと共に、照射前培養液を取り除く際に培養液の残滴と共に照射野から外れて存在していた浮遊生細胞が照射された付着細胞群に混入するのを防ぐため、細胞表面を一度洗浄してから改めて新しい培養液を補充した。照射を終了したシリーズの培養皿は細胞培養室に戻し、細胞は細胞生残率を検定するため再移植された。

2. 3 細胞生残率検定法：照射後培養室に戻された細胞は0.1%トリプシン液処理により分散し、血清を含む増殖用培養液に懸濁、クォーターカウンターを用いて細胞濃度を調べて、照射線量に応じて生残細胞コロニーが検定皿当り50–100個形成されるように移植量を調整して再移植した。細胞は移植後1週間炭酸ガス培養を行ってから10%ホルマリン液で固定、1%メチレンブルー溶液を用いて染色後生残コロニー数を検定、照射実験群と非照射対照群とのコロニー形成能(率)の比から各線量に対する細胞生残率を求めた。得られた細胞生残率の線量効果関係は、Kellerer & Rossi (1972)¹⁰⁾の α/β モデル (Linear-quadratic model) に適合させ、生残曲線のパラメーターを求めた。また、2種の粒子線の混合放射の効果や混合照射計画は基本的にこのモデルを参考にして実験を計画した。

2. 4 重粒子線と LET 変化：この研究には3種の粒子線、なすわち⁴He, ³He, Cビームを

用いた。これらの粒子は放医研サイクロトロンによって加速され、汎用照射室第7ポートを用いて実験を行なった。ビームラインの設計ならびに組み立ては放医研・医用重粒子加速器研究部金井らによって完成された重粒子ビームラインを用いた(本報告物理学的研究報告参照)。いずれの粒子においても異なる厚さのアルミニウム箔を吸収体に用い、それをビームラインの下流末端に置いて自動回転装置を用いて吸収体を交換し、細胞の照射に用いるビームに異なる値のLETを与えた。ヘリウムイオン線は $70\text{KeV}/\mu\text{m}$ 迄の領域で異なるLET値を得る事が可能であったが、C線の単一ビームによって与えられるLETの範囲は $225-370\text{KeV}/\mu\text{m}$ であった。C線とヘリウム $\cdot\alpha$ 線の混合照射の場合 ^3He 線を利用するのは両イオンの加速条件を等しく出来るためであり、ビームの交換が数分という短時間に可能となった。

3. 実験結果

Fig-1はチャイニーズハムスターV-79系培養細胞を照射して得られる生残率曲線の ^4He 線に

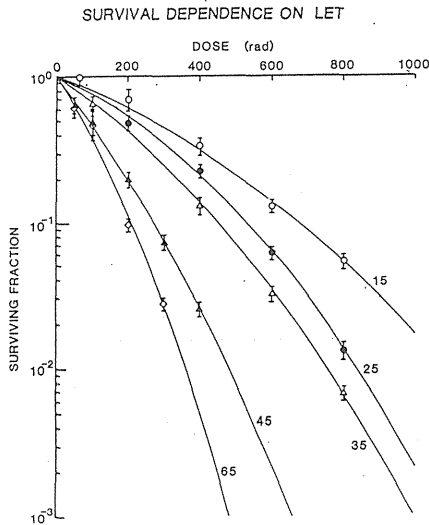


図1 チャイニーズハムスターV-79系細胞の生残曲線からみた $^4\text{He}\cdot\alpha$ 線にたいするLET依存性。

よる線量平均LETの変動に対する細胞致死効果曲線の変化を示す。各々の曲線の脇に付してある数字はその曲線が得られた時にHe線が与えた線量平均LETを示している。この実験では $65\text{KeV}/\mu\text{m}$ までの範囲で5段階のLET値について細胞の生残曲線を求めた。この範囲のLET域では細胞致死効果はLETの増加と共に高まり、その

曲線は穏やかな初期勾配と広い肩幅をもつ低LET域の反応から、急峻な勾配と狭い肩幅をもち指数関数的直線に近い反応に変わる。生残率10%を与える線量を $15\text{KeV}/\mu\text{m}$ の値を基準にたいして比較してみると65, 45, 35, $25\text{KeV}/\mu\text{m}$ の各値についてその線量比(RBE)は3.3, 2.5, 1.5, 1.3となった。この傾向は生存率5%レベルにおけるRBE変化についても同様である。

A COMPARISON BETWEEN SINGLE AND MIX IRRADIATION DOSE (rad)

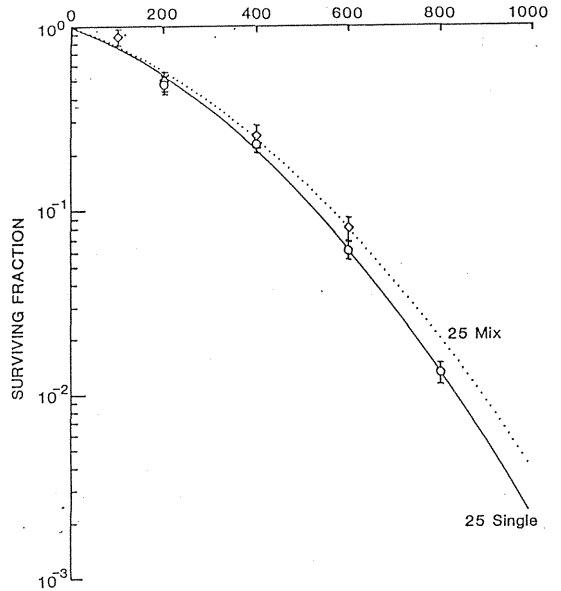


図2 チャイニーズハムスターV-79細胞の ^4He 線による単一エネルギー照射および混合エネルギー照射における同一LETの線量効果。

Fig-2は、線量平均LET $25\text{KeV}/\mu\text{m}$ を細胞に与える ^4He 線の単一エネルギービームによる照射の効果と2種(65と $15\text{KeV}/\mu\text{m}$)の単一エネルギービームを用いて最終的に同じ線量平均LET $25\text{KeV}/\mu\text{m}$ を細胞に与えるようにした混合照射の効果を示している。これは混合照射の効果と2種のビームがそれぞれ与えるLETをその線量配分に従って得られる平均値によって代表出来るか否かを調べることを目的としたものである。この場合、細胞が受ける線量平均LETは計算によって等しくなるように線量配分を行っているが、実験結果の比較は両者の効果がほぼ等しいことを示している。この結果はHe線の混合照射の場合は、放射線が与える線量平均LETの単純な比例関係によって、引越こされる生物効果の予測が可能と

CHANGE IN SURVIVAL PARAMETER (α)
AS A FUNCTION OF LET

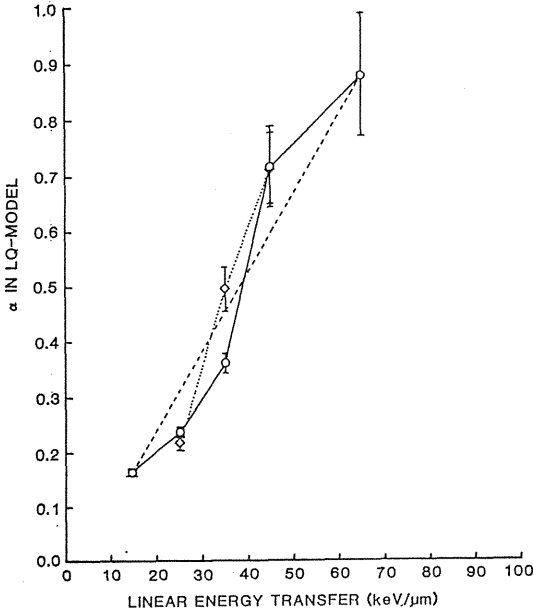


図3 生残曲線の初期勾配 (LQ - モデルの α 値) の LET に対する変化。

なることを意味している。

Fig-3 はこれらの単一エネルギービーム実験 (○) および混合照射実験 (◇) による細胞の生残曲線が示すパラメータ [α/β モデルの数式表現における1次項の係数 α] と LET の相関を示す。単一エネルギーあるいはその混合照射によって得られた生残率曲線は Kellerer & Rossi^{10, 11} の理論に従いその数式表現に適合させた。その1次項の係数 (α) は生存曲線の初期勾配に相当している。実験した LET 領域では LET の増加に対する生存曲線の係数 α 変化は単一エネルギー照射の場合も混合照射の場合も LET の変化に対して殆ど同じく増加的变化を示しており、15~80 KeV/ μ m の範囲では一般に係数の α の増加は LET の増加と比例関係にあるとみる事が出来る。線量平均 LET の増加に対する曲線の初期勾配の増加は単独照射の場合でも混合照射の場合でもこの範囲ではほぼ直線的増加と見て良い。

Fig-4 は12MeV/nに加速された¹²C線と同じ加速条件で得られる³He線を利用して、それぞれ単一イオンならびに単一エネルギーによる照射の効果及び異なるエネルギーの異種イオンによる混合照射の効果に関する実験結果を示す。¹²C線については、⁴He線の場合と同様、アルミ箔の

SURVIVING FRACTION BY
¹²C-³He BEAM IRRADIATION

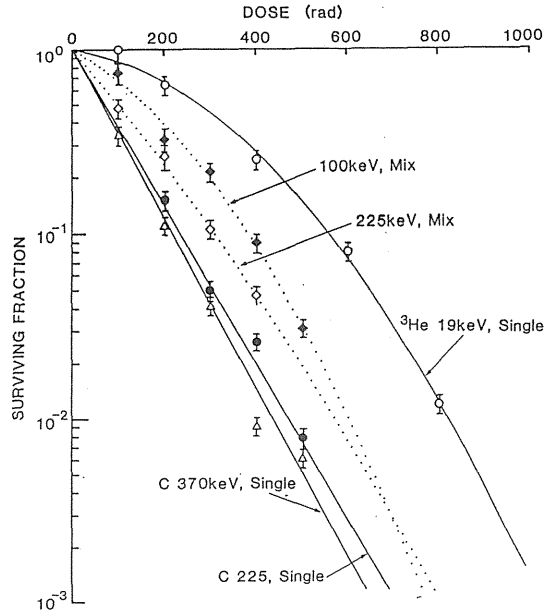


図4 ³Heによる α 線および¹²C線の単一エネルギー照射効果と混合エネルギー照射効果。

吸収体の厚さを変えると225-375KeV/ μ mの範囲で種々の値のLETを与えるビームが得られる。そこでこの範囲の線量平均LET細胞に対する線量致死効果を調べた。⁴He線に比べて線量平均LETは4~6倍の値を与える。C線単独照射によるチャイニーズハムスターV-79細胞の線量致死効果は肩の無い直線的な指数関数曲線を示した。¹²C線の細胞生残曲線は低線量領域で典型的な高LET放射線反応型であったが、³He線 (19 KeV/ μ m単一ビーム) に対する生残曲線と最終勾配がほぼ同じとなった。2種の単一イオンビームのが与える細胞致死効果は本質的に⁴He線の場合と同様LETに依存していると見られる。一方、混合照射実験は2種の異種イオンの組合せを用いた。その結果はそれぞれMixと表示されている曲線に示されている。しかし、線量平均LETが225KeV/ μ mの実験結果では明らかに単一ビーム照射と混合照射の間に大きな差を生じている。

Fig-5 に示した結果は生残曲線のLQモデル適用によって得られた初期勾配 (α) の変化を線量平均LETの変化に対応させた結果である。混合放射線実験による係数 α の変化は19KeV/ μ mの始点から375KeV/ μ mの終点を結ぶ直線上に沿って増加したが、C線による単一照射実験にお

LET DEPENDENCY OF α IN LQ-MODEL

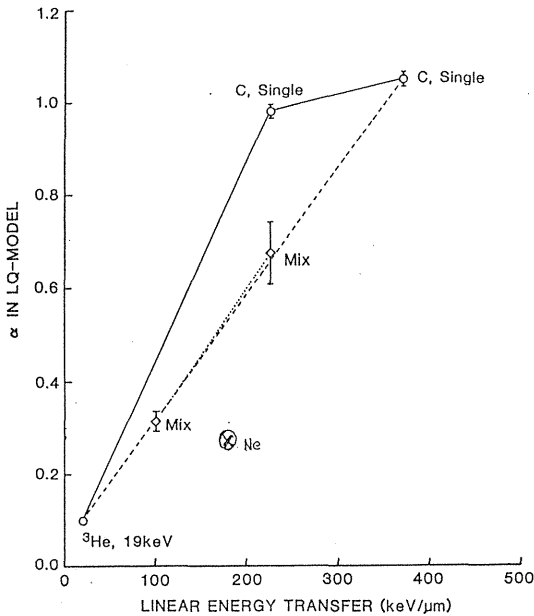


図5 生残曲線のパラメーター (α) の LET 変化にたいする変動。

ける係数 α の変化は混合照射の場合とは明らかに異なり、同じ LET を与える両者の点は離れて存在し共通の増加曲線に含まれる可能性は無いと思われる。

4. 考 察

従来、LET と生物効果 (RBE) の関係は混合照射という実験では示されていない。多くの場合、LET の変化は単一種の放射線で与えられており、異なる線質の放射線による混合照射の効果を同じ LET のスケールで考えたものは無い。その意味でヘリウム α 線と C 線の混合照射の効果は新しい試みである。放射線治療を目的にして重粒子線ビームを考える時その一次ビームは余りにピークが狭く実際の応用には殆ど意味を持たないように思われる。粒子線ビームの治療への応用が拡大ピークの利用にあるとすれば、それが変動に富んだ物理量に満ちている領域であるだけにそれに反応する生物効果も理論的には複雑になると考えて当然だろう。しかし、全体的には物理量の変動を平均化された量 (例えば、線量平均 LET) で表現できればその照射の効果はそれに反応する生物効果 (RBE) も個々の物理量に対応し、個別的には異なる生物効果 (RBE) を平均された量で表わすことが可能であると考えられる。もし、これが標

的組織または細胞で正しいとか、または凡そでも或る種のシュミレーションが可能となることであれば重粒子線の治療ビーム設計は確かなものになるであろう。

高 LET 放射線は今まで高いエネルギーと密なイオン化濃度を被射体及び標的物質に与えると簡単に理解されてきたが、種々の粒子線が研究に用いられその生物効果が明らかになると例えば約20年前に建てられた高 LET 領域に置く細胞致死に関する概念として存在するオーバーキル仮説も検討が必要と思われる。LET の増加に従って起る細胞致死効果に関する RBE の変化は今まで少なくとも4つの研究グループによって明らかにされている²⁻⁴⁾。その代表的な例を Fig-6 に示す。この変化の特徴は他の場合とも共通している結果である。横軸の物理量である LET 量の表現にはそれぞれ違いがあるが、RBE の増加は100-200KeV/ μ m の範囲で極大となることである。Fig-1 および 4 に示された実験結果は細胞致死効果 (RBE) は横軸に線量平均 LET を採用しても本質的に細胞の失活曲線が LET の増加に従って変化する様式は今まで知られている変化と何ら変わりなく、同種のイオンビームでも異なる種のイオンビームでも共通な変化として認められる³⁻⁴⁾。しかし、Fig-3 と 4 に示された結果は、少なくとも混合照射の場合、得られた生物効果が必ずしも線量平均 LET と比例しないことを示唆している。つまり、線量平均 LET は生物効果を予測する指標としては確実性に欠けると云える。その典型的な例が C 線と ³He 線の混合照射の結果である。混合照射の場合、C 線の様な高 LET 線は混合照射に使う低 LET 線に比べて合計線量で占める配分線量は著しく小さくなる。つまり、線量平均 LET で 2 つの混合する放射線の線量配分を決めると高 LET 線の flux 分画は相対的に小さくなる。従って、標的組織の細胞が受ける放射線の核種は Fig-5 の実験の場合ヘリウム線が大部分となると予想される。標的集団で不活化される細胞が殆どヘリウムに抛ると考えると、実際には LET 効果は標的照射野で測定された線量平均 LET よりも低くなると見てよい。Fig-6 の混合照射の効果が直線的になるのは殆どの生物効果が Fig-3 の様にヘリウム線の反応に抛ることを示唆している。一方、C 線の単独照射の効果はエネルギー依存性であるが、200-300KeV/ μ m の範

囲で係数 α の増加が鈍る事が注目される。つまり、炭素イオン線によるRBEの増加はこの辺りの領域で極大となるのではないかと想定される。

重粒子のみならず古典的な α 線による実験においてもLETがある範囲(100-200KeV/ μ m)を越えると生物効果が低下することは知られていた。BARENSEN²⁾はこの現象に対してオーバーキル仮説(Overkill)を提唱、これが永らく認められていたが、KRAFT⁸⁾は最近この仮説に対して重粒子の場合には別の放射線のトラック構造に依存した効果が特徴的であると主張している。西独の重粒子線研究所(GSI)でKRAFTが調べたヘリウム他のウランウムのような高い原子番号を有する重粒子線の生物効果研究の結果に依ればLETの座標軸に対してイオン毎に極大ピークが存在することが明らかになっている⁸⁾。これによればC線のピークの位置はFig-6のC線単独照射による生残曲線の係数 α の増加が鈍る位置とほぼ一致する。また、LET vs RBE 曲線の極大ピークの左側で100KeV/ μ m以下の範囲のLETを与える γ 線、X線、重陽子線、中性子線などが示すRBEはイオン種や線質の相違が有っても共通の上向曲線上に存在すると云われている⁸⁾。この実験のヘリウム線混合照射では単一ビームと生物効果が一致したのはLETが100KeV/ μ m以下の範囲にあるためと思われる。従って、C線との混合照射の結果はC線の特徴が関連していることを強く示唆している。KRAFT^{8, 9)}が主張する粒子線の生物効果はその放射線のトラック構造に関連すると言う仮説は検討に値する。

5. 結 論

⁴He線(15-65KeV/n)およびC線(125KeV/n)を用いて、各粒子線単独照射の効果と2種の混合照射による細胞致死-線量効果関係をチャイニーズハムスターV-79培養細胞で求めた。細胞不活化を α/β モデル式に適合させ、生残曲線の係数(α)の変化を線量平均LETの概念で規定することを試みた。線量平均LETと α の増加は75KeV/ μ m以下の範囲では直線的な相関として得られるが、LETが200-300KeV/ μ mの範囲では単独イオン照射には直線増加は認められず、イオン特有の極大ピークを形成すると考えられる。また、イオン種の異なる粒子線の混合照射は同じ線量平均LETを与える単一イオン照射と生物効

果を異にする。この結果は2種のイオン線が独立して作用している可能性と同時に線量平均LETが高LET域では生物効果を規定する指標にならない事を示唆している。

6. 参考文献

1. Zircle R. E. :The radiobiological importance of linear energy transfer. Radiation Biology Vol.1, Ed. by A. Hollaendar, McGraw Hill, N. Y., pp315-350, 1954.
2. Barendsen G. W., Walter H. M. D., Fowler J. P., and Bewley D. D. :Effects of different ionizing radiations on human cells in tissue culture. III. Experiments with with cyclotron accelerated alpha particles and deuterons. Radiat. Res. 18, 106-199, 1963.
3. Todd P. W. :Heavy-ion irradiation of cultured human cells, Radiat. Res. Suppl. 7, 19-207, 1967.
4. Skaasguard L. D., Kihlman B. A., Parker L., Pujara C. M., and Richardson S. :Survival, chromosome abnormalities, and recovery in heavyion- and X-irradiated mammalian cells, Radiat. Res. suppl. 7, 208-221, 1967.
5. Blakely E. A., Ngo, F. Q. H., Curtis S. B. and Tobias C. A. :Heavy-ion radiobiology: Cellular studies. In Adv. in Radiat. Biol., New York, vol. 11, 295-389, 1983.
6. Lyman J. T., Howard J., Kansten L., and Alonso J. R., Radiological physics of heavy charged-particle beams used for therapy, Biological and medical research with accelerated heavy ion at the Bevalac, 1997-1980, LBL-11220, 319-324, 1980.
7. Blakely E. A., Tobias C. A., Yang T. C. H., Smith K. C., and Lyman J. T. : Inactivation of human kidney cells by high energy monoenergetic heavy-ion beams. Radiat. Res. 80, 122-160, 1970.
8. Kraft G. :Radiobiological effects of very heavy ions:Inactivation, induction of chromosome aberrations and strand breaks, Nuclear Sci. Appl. 3, 1-28, 1987.

9. Kraft G. :On the interpretation of radiobiological experiments performed with heavy charged particle. , GSI-88-33, preprint, Juli, 1988.
10. Kellerer A.M. & Rossi H.H. , The theory of radiation action, Curr. Top. Radiat. Res. Q. , vol. 8, 85-98, 1972.
11. Bird R.P. , Zaider M. , Rossi H.H. , The sequential irradiation of mammalian cells with X-rays and charged particles of high LET, Radiat. Res. 93, 444-452, 1983.

WR151327による速中性子線障害の防護

安藤 興一, 小池 幸子, 古川 重夫 (臨床),
勝見 俊昭 (研究生), 大原 弘 (障害基礎),
松下 悟 (動植課), 増田 康治 (九大医・放)
D. J. Grdina (Argonne National Lab.)

Radioprotection by WR151327 from normal tissue damage caused by fast neutrons.

Koichi Ando, Sachiko Koike, Shigeo Furukawa,
Toshiaki Katsumi, Hiroshi Ohara^{1*},
Satoru Matsushita^{2*}, Kouji Masuda^{3*} and
David J. Grdina^{4*}

Division of Clinical Research

^{1*} Division of Radiation Hazards

^{2*} Division of Technical Service

^{3*} Kyusyu University

^{4*} Argonne National Laboratory

Summary

Recent investigations into protection against high-LET radiation have centered around the thiophosphorates. It is reported that administration of WR2721 before neutron irradiation has resulted in dose modification factor (DMF) of 1.3 through 1.4, and that WR151327 shows DMF of 2.2 after fission neutron irradiation, a figure being much larger than that after γ -ray irradiation in the same LD_{50/6} assay. In this communication, we investigated the in vivo protective effectiveness of WR151327 against cyclotron fast neutron irradiations and compared it with γ -ray irradiations. The following results

were obtained.

- (1) Radioprotection by WR151327 for both early and late reactions was demonstrated in skin shrinkage as well as leg contraction.
- (2) The magnitude of radioprotection was identical between early and late reactions as far as the same tissues were concerned.
- (3) WR151327 showed significant protection from fast neutrons, even though the magnitude of protection was smaller after fast neutrons than after γ -rays.
- (4) Skin shrinkage caused by radiation was associated with skin hyperplasia.

1. 緒言

速中性子線のエネルギーは弾性散乱により原子核へ付与される。水中では90%のエネルギーが水素原子に吸収されて反跳陽子を生み、10%は酸素原子に吸収される。これらの二次粒子が生体内・細胞内で更にエネルギー付与を行なっているわけだが、その結果速中性子線の線型エネルギー付与(LET)は広い分布幅を示す。例えば16MeVおよび35MeVの重陽子線をベリリウムターゲットに当てて得られる速中性子線のLETの分布は、10ないし20keV/ μ mにピークをもち、下限は数keV/ μ mから上限は1000keV/ μ mまで広がっている(Raju 1980)。 ^{60}Co γ 線のLETはピーク値で0.3ないし0.5keV/ μ mであるが、上限は30keV/ μ mまで広がっている。即ち、速中性子のLETと ^{60}Co γ 線のLETとは、ピーク値では異なっているものの、その分布には重複している部分が少なからずある。こうした観点からすると、「速中性子線は高LET線だから直接作用が主であり、ラジカルスカベンジャーのような間接作用の修飾物質は効果が無い」という考えは、単純化しすぎた内容と思われる。事実、最近WR-2721を始めとしたThiophosphoate系薬剤の中に、低LET線に対するのと同等か、あるいはそれ以上の防護効果を高LET線に対して示す例が報告されてきた(安藤1987)。このうちWR151327は原子炉から得られるfission neutronによるLD₅₀値(腸管死)を2.2倍にした、という報告(Connor et al 1982)があり、この値は ^{60}Co γ 線に対する防護効果を上回るものである。我々は、放医研サイクロトロン速中性子線による正常組織障害を定量化し、更にWR151327による防護効果について実験的研究を行なったので、ここに報告する。

2. 研究方法

培養細胞では、V79チャイニーズハムスター細胞を用いた。15%牛胎児血清を加えたF10培地中で培養し、対数増殖期の細胞を照射し、コロニー形成能をもって細胞生存率を求めた。

マウスは放医研で生産・飼育されているC3H/Heの雌雄を8ないし12週令時に用いた。照射後マウスはSPF施設あるいはコンベンショナル施設にて飼育されたが、いずれの場合にも12時間間隔で照明有無のコントロールをしておいた。

照射にはサイクロトロン速中性子線(30MeV d-Be; 線量率0.4ないし0.7Gy/分)、 ^{137}Cs γ 線(線量率0.7ないし1.8Gy/分)200kVpX線(線量率0.8Gy/分)を用いた。局所照射では麻酔下にマウス右側下肢のみを照射した。

WR151327は生食水で溶解した後、その400mg/kgをマウス腹腔内に投与し、30分後に照射を開始した。局所照射時にはネブタール麻酔を施したが、全身照射では麻酔をしなかった。またWR151327の代謝活性産物WR151326は培養細胞に対して用いた。

効果検出法: 培養細胞ではコロニー形成能を用いた。骨髄・腸管障害を調べるには全身照射後のLD_{50/30}およびLD_{50/7}を用いた。皮膚反応を調べるには入墨法を用いた。即ち、下肢背側の皮内に墨汁を二ヶ所点状に入れ、照射後この二点間距離を計測し、照射前の値との比を $1 - b/a$ として求めた。ただし、 a と b はそれぞれ照射前と後の二点間距離である。下肢が照射されると拘縮が起こる。下肢拘縮の程度を定量化するために非照射側の下肢長を測定し、反対側の被照射下肢長との差を求め、これを指標とした。一群10匹の動物を用い、ある一定の皮膚短縮率および下肢拘縮を半数の動物にもたらすのに必要な線量を、それぞれ50% Skin Shrinkage Doseおよび50% Leg Contracture Doseとしてプロビット分析法にて求めた。

3. 結果

a. in vitro

4 mMのWR151326を培養液中に加えてからV79細胞をX線あるいは速中性子線で照射した。コロニー形成能で調べた細胞生存率は薬剤添加により明らかに上昇し、20%細胞生存率をもたらす線量と比較すると、薬剤の防護係数(Dose Modification Factor; DMF)はX線で2.2、速中性子線で1.3であった(Fig. 1)。

b. in vivo

1) 全身照射

骨髄障害に対するWR151327の防護作用を γ 線について調べた(Fig. 2)。LD_{50/30}は γ 線単独群では7.8(7.7-7.8) Gyであり、WR151327を投与した群では17.0(16.8-17.3) Gyとなり、DMFは2.2であった。

速中性子線の腸管障害では、LD_{50/7}が8.4

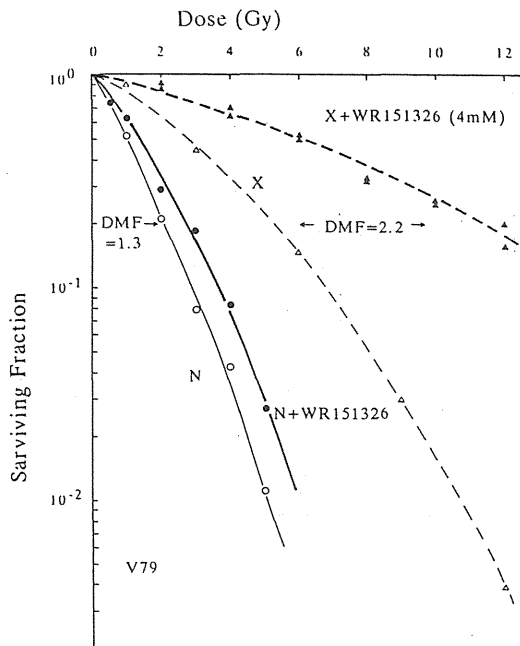


Fig.1 V 79 チャイニーズハムスター培養細胞の放射線殺細胞作用に対する防護剤 (WR 151326) の効果。X ; X線、N ; 速中性子線、DMF ; 防護係数

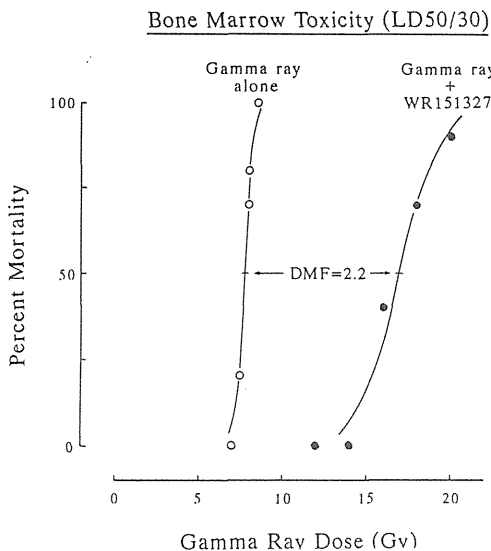


Fig.2 放射線骨髄死に対するWR 15132の防護効果 (ガンマ線)

(8.3-8.5) Gy から10.4 (10.2-10.6) Gy へと増加し、DMF は1.2 であった。γ線による LD_{50/7}は、照射単独で14.1 (13.8-14.4) Gy であるのに対して、薬剤投与により20.8 (19.8-21.6) Gy となり、DMF は1.5であった (Fig. 3)。

2) 局所照射

γ線照射後の皮膚短縮 (Fig. 4 a) の経時的

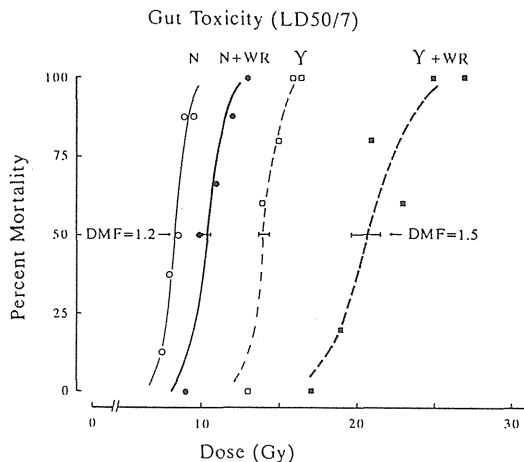


Fig.3 放射線腸管死に対するWR 151327の防護効果 (γ ; ガンマ線、N ; 速中性子線)

変化を1年間に渡って調べた。皮膚短縮は照射後24日目で既に認められたが、それは線量に依存していた。照射後の時間経過とともに皮膚短縮が進行し、その進行度は線量に依存していた。照射後約200日目から以降は一度の短縮率にとどまっていた。以上の経時的変化はWR151327を投与しておいた場合でも同様に認められた (Fig. 4 b)。γ線照射後早期 (50日目) および晚期 (260日目) における皮膚短縮率と50% skin shrinkage Doseとの関係を求めた (Fig. 5)。早期反応と晚期反応を比較すると、i) 同一線量では晚期反応の方が早期反応よりも強くなり、ii) 線量効果曲線の勾配は晚期反応の方が早期反応よりも急峻になっていた。WR151327投与により、早期・晚期いずれの反応も軽減化された。また、20%ないし40%の皮膚短縮率をもたらす線量を比較してDMFを求めると、早期反応では1.6ないし1.7、晚期反応では1.7ないし1.8となり、両反応間におけるDMFは類似していた。一方、速中性子線の場合 (Fig. 6)にも、WR151327による防護は認められ、γ線の場合と同様に20%ないし40%の皮膚短縮率におけるDMFは、早期反応・晚期反応ともに1.3ないし1.5であった。速中性子線に対する防護効果はγ線に対するものより少なかった。20%ないし40%皮膚短縮率において速中性子線のγ線に対するRBEを求めると、照射単独の早期反応で2.4ないし2.8、晚期反応で2.1ないし2.4であった。WR151327を用いた場合早期反応でのRBEは3.0ないし3.2、晚期反応では2.8ないし3.0であった。即ち、i)速中性子線のRBEは晚期反応の方がむしろ小さく、ii)防護剤を投与した方がRBE

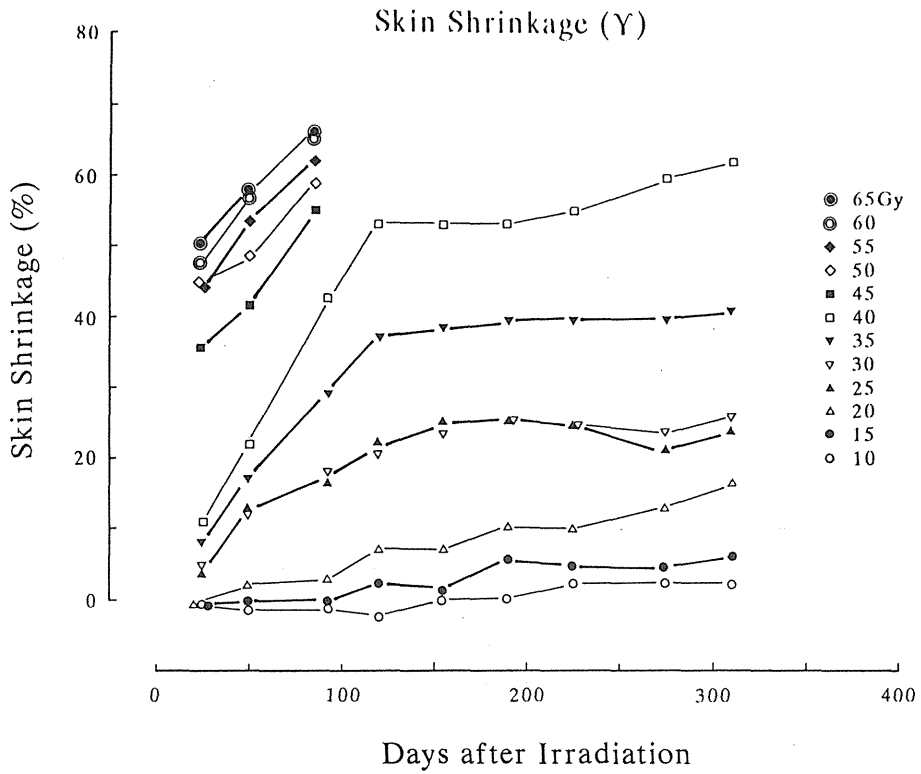


Fig.4a ガンマー線照射による皮膚障害の経日的変化

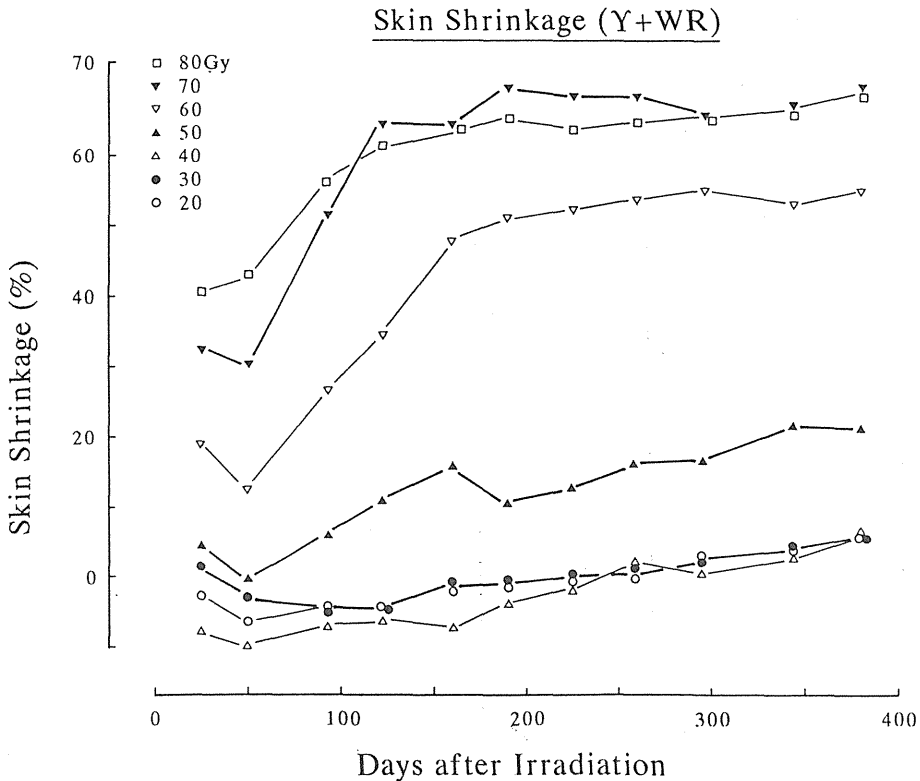


Fig.4b WR 151327 を投与されたマウスにおけるガンマー線皮膚障害の経日的変化

Skin Shrinkage (Y)

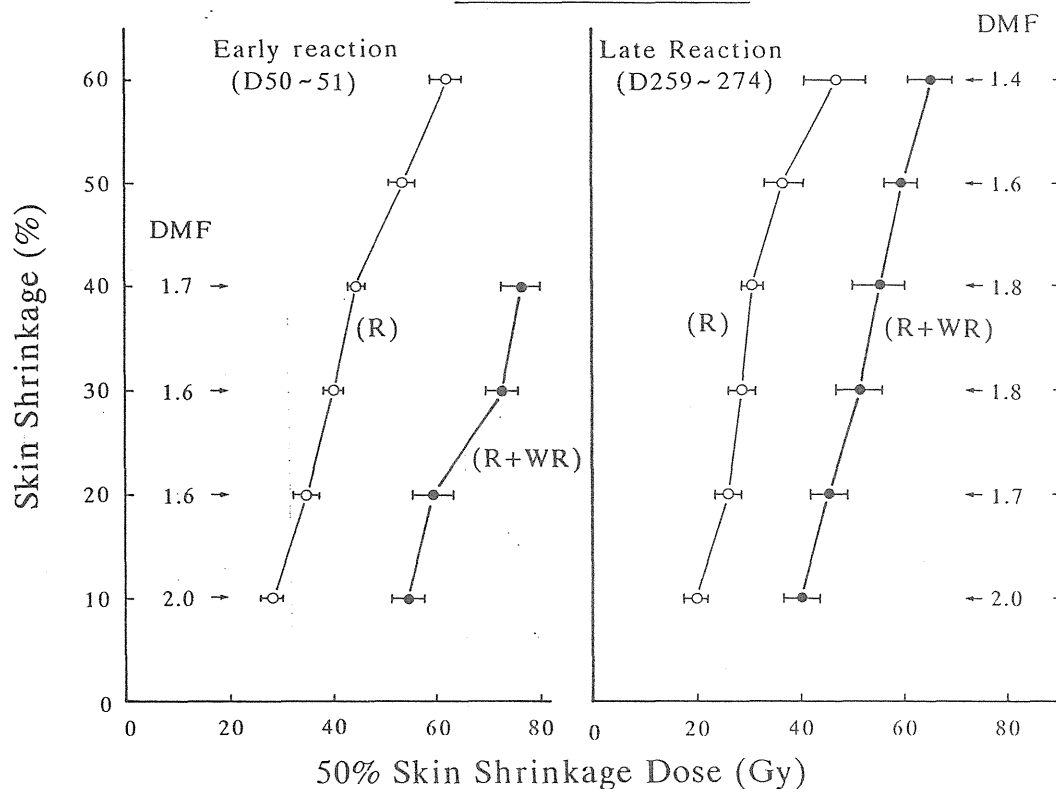


Fig.5 WR 151327によるガンマー線皮膚障害の防護効果。(左図；早期皮膚反応、右図；晚期皮膚反応、DMF；防護係数)

Skin Shrinkage (N)

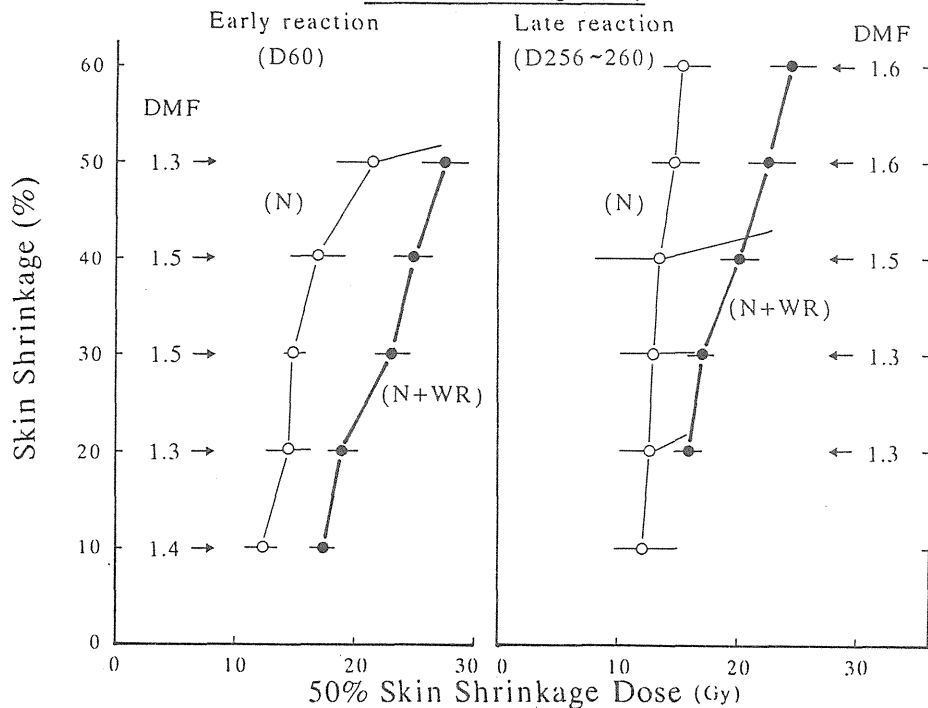


Fig.6 WR 151327による速中性子線皮膚障害の防護効果(左図；早期皮膚反応、右図；晚期皮膚反応)

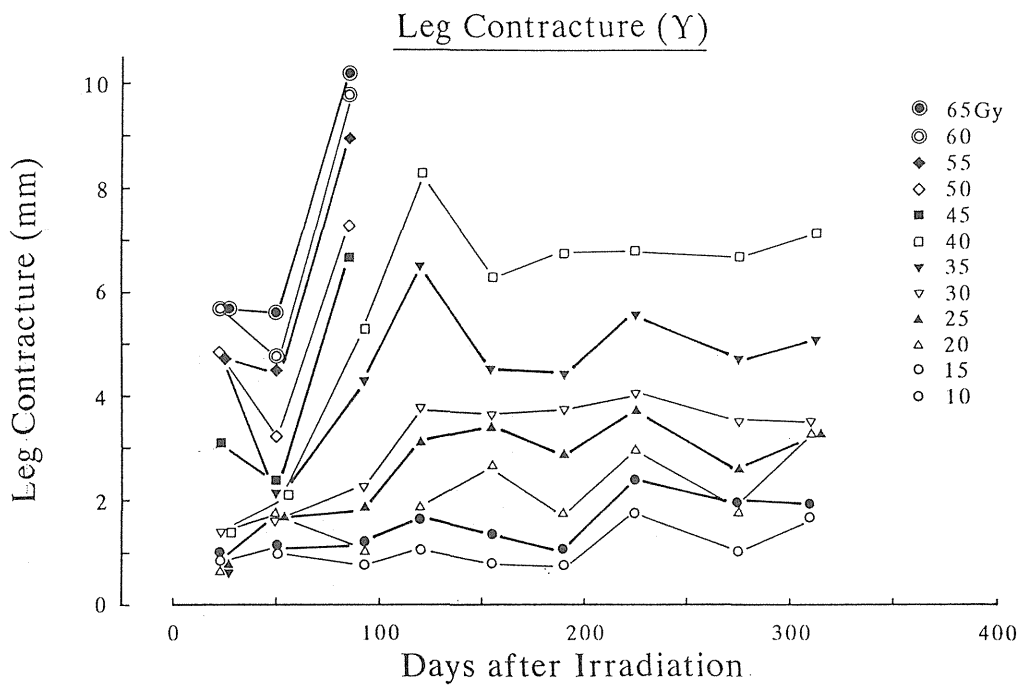


Fig.7a ガンマー線照射による下肢拘縮の経日的変化

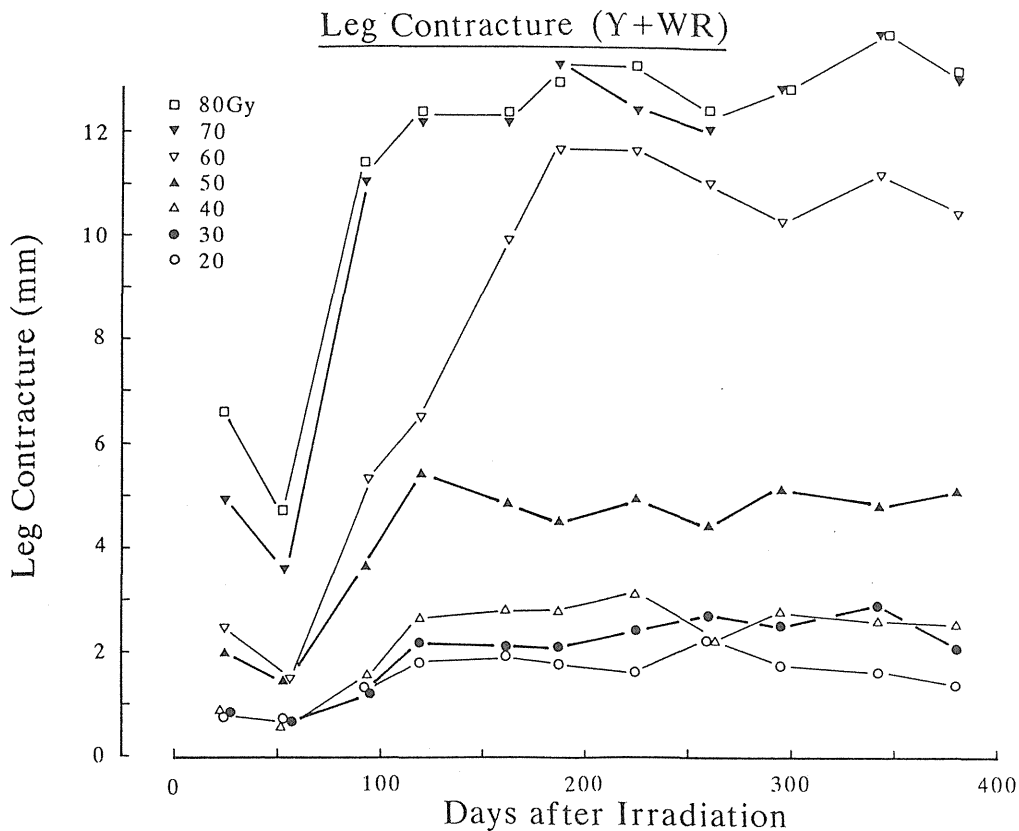


Fig.7b WR 151327 を投与されたマウスにおけるガンマー線下肢拘縮の経日的変化

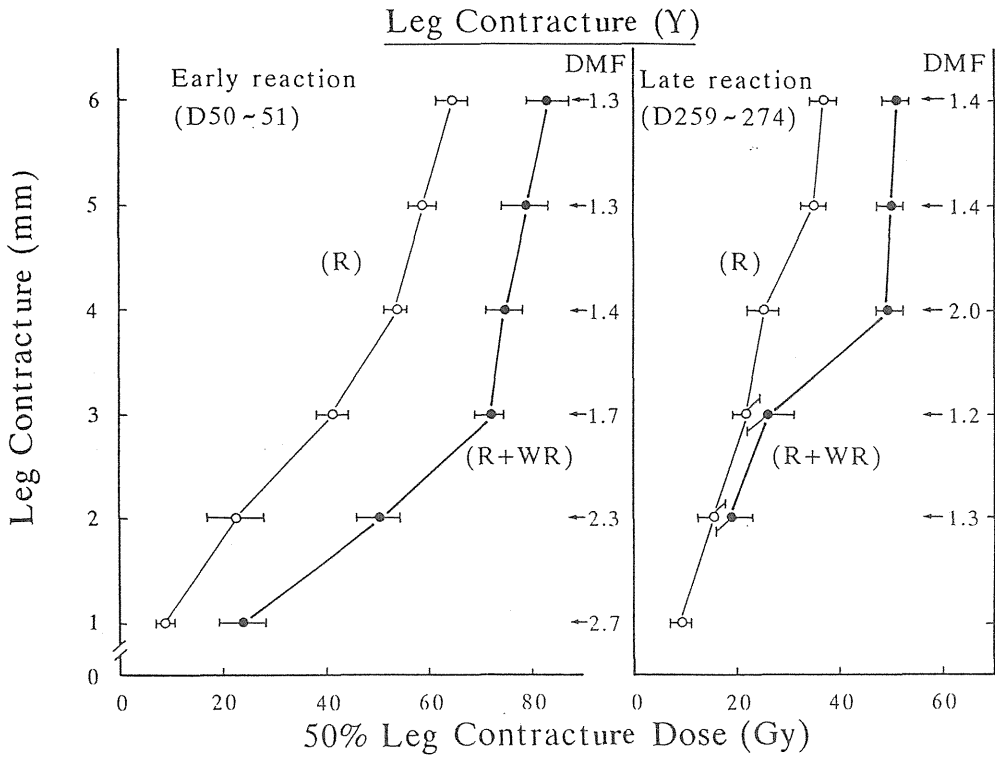


Fig.8 WR 151327 によるガンマー線下肢拘縮の防護効果 (左図; 早期反応、右図; 晩期反応)

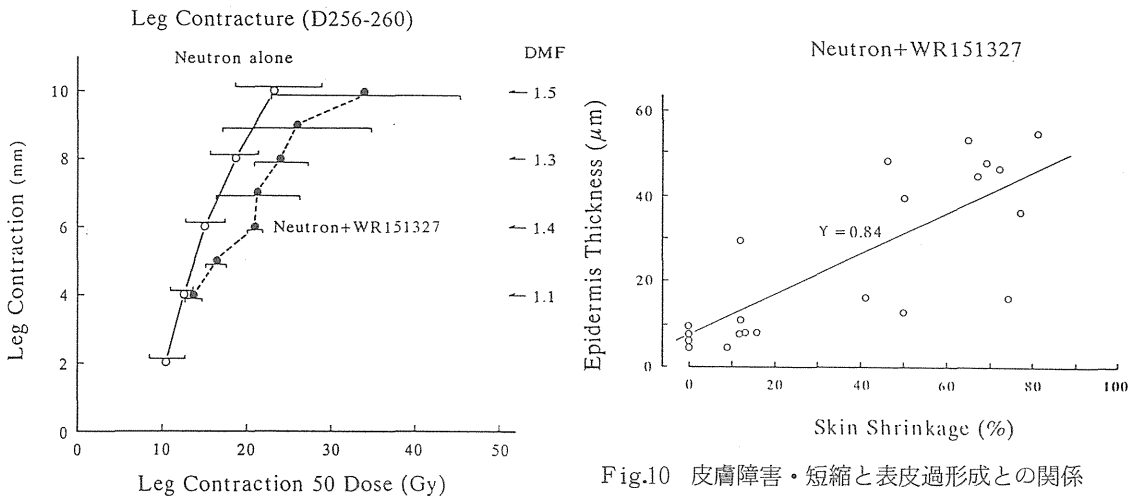


Fig.9 速中性子線の下肢拘縮作用 (晩期反応) に対するWR 151327の防護効果

は大きかった。

γ 線による下肢拘縮の経時変化を調べた (Fig. 7 a)。照射後24日目で既に拘縮は認められ、その程度は線量に依存していた。時間経過とともに拘縮は進行したが、約200日以降は略々一定の拘縮の値となっていた。同様な変化はWR151327を投与しておいた場合にも認められた (Fig. 7 b)。

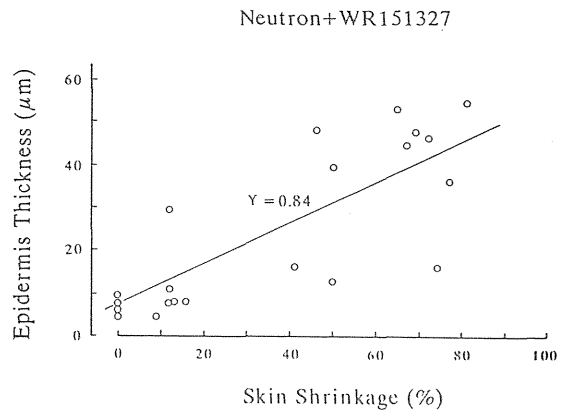
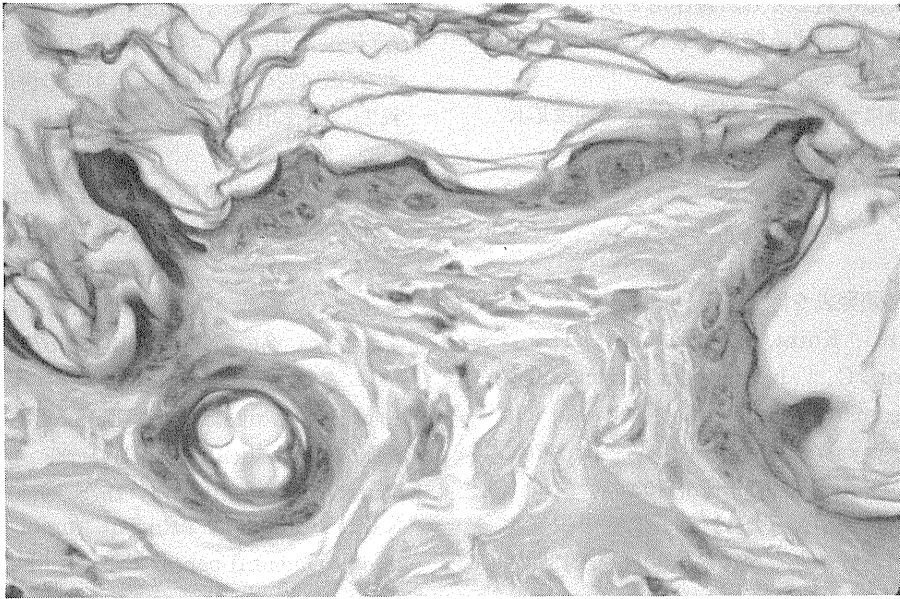
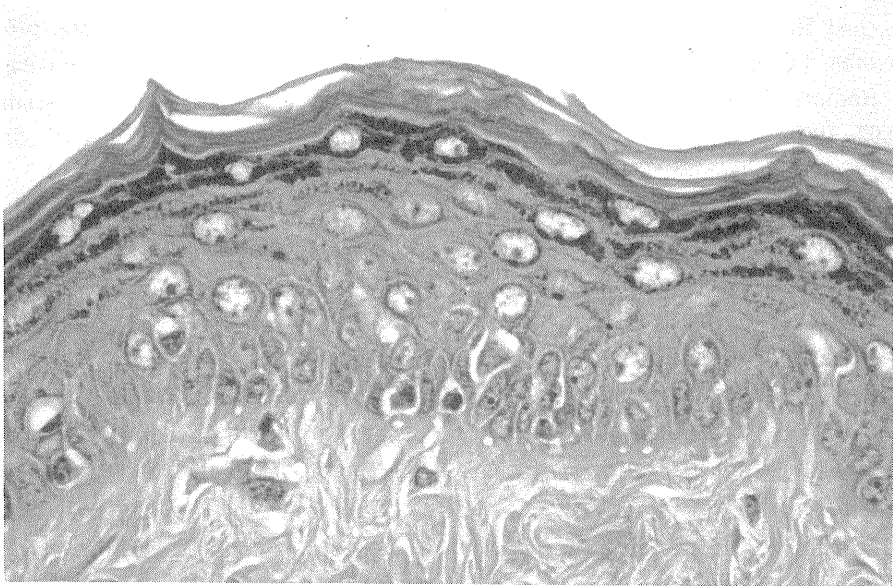


Fig.10 皮膚障害・短縮と表皮過形成との関係

早期 (50日目) と晩期 (260日目) について、線量と下肢拘縮量との関係を調べると (Fig. 8)、線量に依存した拘縮が明瞭に認められ、防護剤によるDMFを2ないし6mmの拘縮値で調べると、早期反応で1.3ないし2.3、晩期反応で1.2ないし2.0であった。速中性子線による下肢拘縮を照射後260日目で調べた (Fig. 9)。防護剤によるDMFは4mmの拘縮値では1.1であったが、6mm以上の拘縮値では1.3ないし1.5であった。



Picture A: 非照射正常マウス下肢部の組織像 (X 400)。
表皮 (epidermis) は 1~2 細胞層で構成されている。



Picture B: 速中性子線 16Gy被照射後 260 日目のマウス下肢部組織像 (X 400)。
表皮は 5~7 細胞層を示し、明瞭な過形式状態である。真皮の線維化も認められる。

照射後 1 年経過した時点で下肢の皮膚の病理組織標本を作成した (Picture A と B)。写真 A は正常下肢部皮膚であり、表皮は薄く 1 ないし 2 層の細胞で構成されていた。写真 B は速中性子線 16 Gy 照射後の組織像である。表皮の過形成が顕しく、細胞層は 5 ないし 6 層になっていた。このような表皮の過形成を顕微鏡下で計測した。そして皮膚の短縮と対応させたところ、表皮の過形成と

皮膚の短縮との間に正の相関が認められた (Fig. 10)。

結 語

WR151327 による速中性子線および γ 線に対する防護効果について調べて以下の結果を得た (表 1)。

1. WR151327 は、速中性子線による早期・晩期

- いずれの反応に対しても防護作用を示した。
2. 速中性子線に対する防護効果は γ 線に対するものよりも少なかった。
 3. 同一組織については、早期および晩期反応に対する防護剤の効果は同一であった。
 4. 皮膚の短縮は同時に表皮の過形成を伴っていた。

研究発表（口頭発表を除く）

1. Ando, K., Koike, S., Fukuda, N. and Kanehira, C.: 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(11), 1398-1400, 1984
3. 安藤興一：放射線生物学, 梅垣洋一郎編「がんと放射線治療」, コロナ社, 1984
4. Ando, K. and Koike, S.: The relationship between lung colony and in situ assays. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11, 1495-1502, 1985
5. Ando, K., Koike, S., Ikehira, H., Hayata, I., Shikita, M. and Yasukawa, M.: Increased radiosensitivity of a recurrent murine fibrosarcoma following radiotherapy. *Jpn. J. Cancer Res.* 76, 99-103, 1985
6. 安藤興一：治療談話会記録「癌と免疫」, 臨床放射線, 30(4), 495-496, 1985
7. 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, 佐藤眞一郎, 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, 日医放会誌45(3), 531-535, 1985
8. 向井稔, 安藤興一, 小池幸子, 石川達雄, 竜崇正, 長島通, 長尾孝一, 磯野可一：マウス線維肉腫(NFSa)に対するOK-432の局所投与と放射線の併用療法-併用効果と組織学的検討, 癌と化学療法 13(3), 556-562, 1986
9. 岩川真由美, 高橋英世, 直家雅彦, 栗山裕, 大沼直躬, 江藤孝夫, 安藤興一, 小池幸子：小児術中照射の基礎的検討, *J. Jpn. Soc. Cancer Ther.* 21(6), 1260-1256, 1986
10. 向井稔, 安藤興一, 小池幸子, 長尾孝一, 磯野可一：C3Hマウス線維肉腫(NFSa)に対するOK-432の局所投与と放射線の併用効果-TCD₅₀と作用機序, 癌と化学療法13(2), 3432-3435, 1986
11. 安藤興一：治療談話会記録「fractionation(I)」臨床放射線 31(10), 1131-1132, 1986
12. 安藤興一：増感, 防護剤の現状と将来(3)化学防護剤, 癌の臨床 33(13), 1679-1683, 1987
13. Ando, K., Koike, S. and Fukuda, N.: Relative biological effectiveness of fast neutrons determined by three endpoints. R. F. Kallman 編「Rodent tumor models in experimental cancer therapy」Pergamon Press, 1987
14. Sakai, N., Kubota, M., Shikita, M., Yokota, H. and Ando, K.: Intracolon diversity of fibrosarcoma cells for the production of macrophage colony stimulating factor and granulocyte colony stimulating factor. *J. Cell Physiol* 133, 400-404, 1987
15. Ando, K., Koike, S., Shikita, M., Hayata, I., Ohtsu, H. and Satoh, S.: Radiosensitivity of late recurrences following radiotherapy of murine fibrosarcomas. *Radiat. Res.* 113, 334-345, 1988
16. 向井稔, 安藤興一, 小池幸子：C3Hマウス線維肉腫(NFSa)に対するOK-432の1週間隔2回の腫瘍内投与と放射線の併用効果, 癌と化学療法15(4), 631-635, 1988
17. 安藤興一, 館野之男：腫瘍に対する放射線治療効果の予測法, 放射線生物研究22(4), 301-323, 1988
18. Matsumoto, T., Ando, K. and Koike, S.: Significance of bacterial flora in abdominal irradiation induced inhibition of lung metastases. *Cancer Res.* 48, 3031-3034, 1988
19. Ikehira, H., Yamane, T., Fukuda, N., Ando, K., Aoki, Y., Koike, S., Endo, M., Matsumoto, T., Iinuma, T., Fukuda, H. and Tateno, T.: Fundamental tumor perfu-

sion analysis with nuclear magnetic resonance imaging using gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid. *Am. J. Physiol. Imaging* 3, 7–9, 1988

20. Isii, T., Ando, K. and Koike, S. : Biological effectiveness of fast neutrons on a murine osteosarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16, 693–699, 1989

中性子及び陽子線の膵臓組織における放射線障害の研究

坪内 進 (福井医大)
福津久美子, 五日市ひろみ,
大原 弘 (障害基礎)

ABSTRACT

A trial for the quantitative determination of the acute radiation-induced pancreatic islet cell death irradiated with 200 KVp x-rays and 30 MeV fast neutron beams.

Susumu Tsubouchi*, Kumiko Fukutsu**,
Hiromi Itsukaichi**, and Hiroshi Ohara**
(*Fukui Medical School, **Division of Radiation
Hazard)

Quantitative counting of acute islet cell death of the golden hamster pancreas was adopted for the determination of radiation injury as one of the model in the slowly growing tissues (or slowly renewing tissues), such as liver, salivary gland, pancreas, kidney etc.

First mode and dose response relationship of x-ray induced rapid cell death (interphase death) in golden hamster pancreatic islet cell death was investigated after 10-350 Gy irradiation with the dose rate of 4.5Gy/min. With a latent period of 2-3 hours, pycnotic cells began to appear after irradiation. Then they reached maximum at 4-5 hours, and at 6 hours later on, their nuclei lysed completely. From the disappearance rate of the nuclei, the mean life span of pycnotic cells was estimated to be approximately 2 hours or less. Thereafter these remnants of dead cells were scavenged from the islets within

16 hours after irradiation. The mode of cell death was almost identical irregardless of different irradiation doses. Therefore through the counting of both pycnotic nuclei and normal looking nuclei at 4-5 hours after irradiation, it was possible to determine the radiosensitivity of the islet cells. Cell death by x-ray was dose-dependent and stochastic throughout all dose range even in a surviving fraction of 10^{-4} order. Thus obtained radiosensitivity of the islet cells was 62.5 Gy of D_{01} and 3.2 of n number. Unfortunately, however, in neutron irradiated pancreas, quantitation of cell death was not possible unlike in x-rays. This is because the maximum neutron dose rate available was 0.5-0.6 Gy. Therefore initial aim for the study on comparative biological effect of x-ray and neutron through the acute pancreatic cell death was failed by the dose rate problem.

1. 緒言

高LET放射線による癌治療は原理的に従来の高エネルギーX線や電子線のそれと比べて細胞の回復力を強く抑制するため放射線抵抗性の腫瘍に適用可能である。しかしこれはあくまで腫瘍のみの立場からの考えであって、治癒後の視点からは腫瘍周囲の正常組織障害、腫瘍を根治させる視点からは腫瘍内の間質の放射線障害をも考慮しなければならない。腫瘍細胞への放射線効果はあくまで正常組織障害の包括的理解のなかで位置づけられるべきであろう。現在高LET放射線治療の適用が経験則から表層や頭頸部等の腫瘍に限られているような感があるが、正常組織障害が部分的にしか把握されてない現在、高LETの放射線治療はまだ適用の可能性が汲み尽くされたとは言いがたい。

正常組織障害では早期反応ではクロノゲネシチーや皮膚反応、晩期反応では組織の萎縮、硬化等が用いられているが、目的の組織そのものの障害は検定のシステムの問題を含めて不十分にしか検討されていない。現実の組織障害の発現においては旺盛な増殖を示す粘膜上皮や皮膚表皮が標的

になる可能性は少なく、むしろ緩慢に増殖するかもしれないのは殆ど増殖しない肝臓、膵臓、腎臓等の実質や、更には各臓器組織の間質にある平滑筋や血管等が障害の標的としての主役を担うものと思われる。しかしこうした緩増殖組織実質そのものの障害についての直接的な情報は少ない。従って本研究は条件的細胞再生組織（又は緩増殖組織）に属する膵臓や肝臓、唾液腺等の実質の放射線障害を定量的に把握することを企画した。このため先ず膵臓ランゲルハンス島（膵島）をモデルとして、取り上げ、急性障害を中心に特に細胞死について検討を行い、最終目標として中性子と陽子線のRBEを求めようと試みた。

2. 研究方法

ハムスターを全身照射することにより生ずる膵島の細胞死について組織学的に検索した。膵島の各々の細胞種毎の検索はインスリン、グルカゴン、ソマトスタチンの抗体を使用して酵素抗体法によりA、B、D細胞を染め分けて行った。

X線照射は線量率4.5Gy/分、中性子照射は0.5-0.6Gy/分で行った。線量は10-350Gyまでの範囲の各線量を用いた。

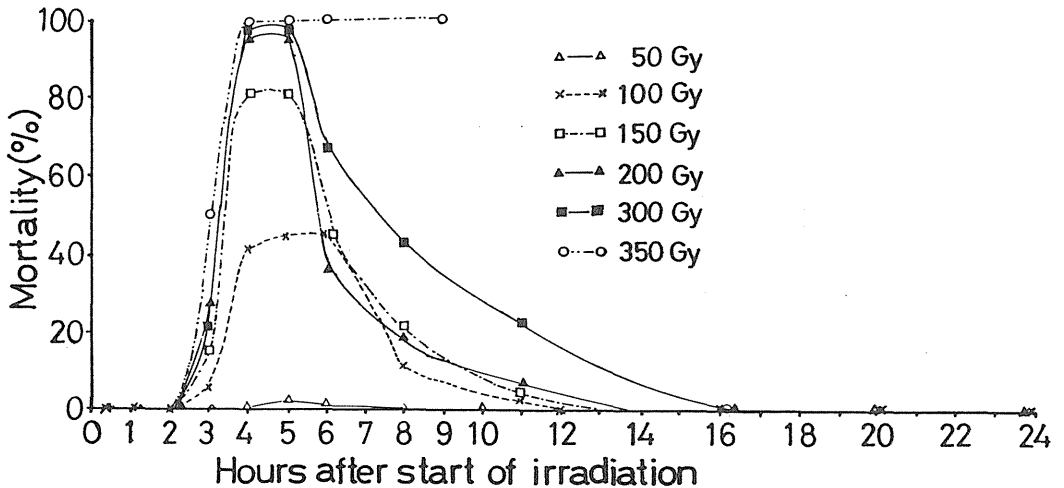


図1 X線照射開始後の膵島実質細胞の核濃縮の頻度

3. 研究結果

図1にX線照射後の経時的な正常核細胞と核濃縮細胞の和に対する核濃縮細胞の比率を示す。核濃縮細胞は2-3時間で増加しはじめ350Gyを除きピークは4-5時間であり、その後核の融解共にその比率は減少する。即ち細胞死のは300Gy

まではほぼ同じ限られた時期に発現しその後は極めて少ないことを示唆する。図2に図1における細胞死のピークの照射後4-5時間以降の減衰曲線から死細胞核の消失の平均寿命(1/e)を求めるとほぼ2時間の値を示し、一旦核濃縮に至った細胞は速やかに融解することを示す。図には示さないが融解せず生残した細胞は融解細胞の組織

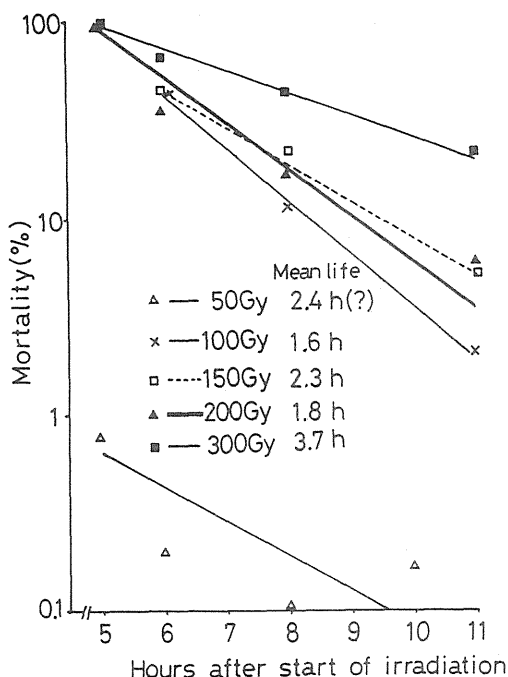


図2 X線による照射開始4-5時間以後での濃縮核の消失直線、濃縮核の平均寿命、mean life span(1/e)、を示す。

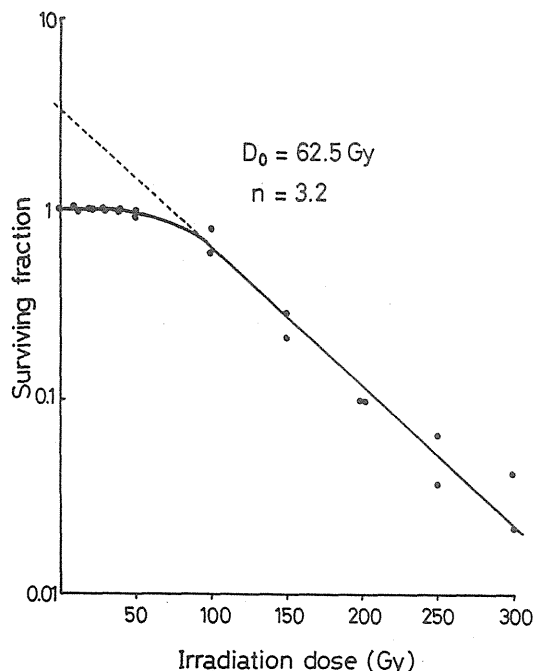


図3 X線による照射開始4-5時間でのハムスター-腓島細胞の線量生残率効果

への吸収の終了と共に16-20時間で再構築される。従って濃縮核のピークで且つ融解前の4-5時間で核濃縮の細胞の比率を求めることにより腓島細胞

の放射線による生残率を求めることができることを意味する。

図3にこうして照射後5時間で求めた腓島細胞の線量生残率効果を示す。Doが62.5Gy, nが3.2の値を示す。50GyまでがDqに相当する。

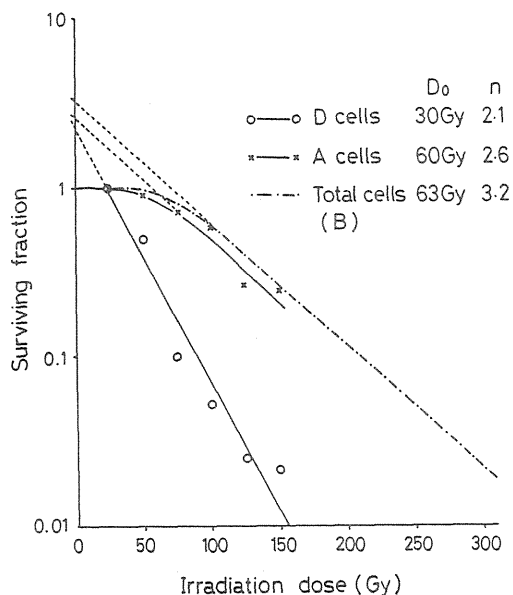


図4 X線による照射開始後5時間での腓島のA、D及び全細胞(B細胞)の線量生残率効果

図4に酵素抗体法によるA, B, D, 細胞の選別染色からA細胞とD細胞の生残率を示す。B細胞は約8割以上を占め全細胞の生残率とほぼ同じになる。3種のうちD細胞が感受性であることを示す。

こうしたX線でのデータをもとに中性子照射による線量生残率効果を求めその結果を図5に示す。ここで中性子のデータは照射開始後5時間のものでは細胞死がX線のものより極めて少なく、むしろ照射開始後6-8時間のものに核濃縮像が多く見られることからこの6-8時間での死細胞の比率を示した。X線のは前述のごとく照射開始後5時間のもを示している。中性子照射ではX線とあまり変わらず差がないことを示す。当初点数が少ない段階で強引に直線を引き差があるようにも見たが全体としては差がないと言わざるをえない。すなわちこうしたことは中性子照射ではX線照射のような高い線量率が出せないため結論から先に述べると今回中性子で腓島細胞死の定量的把握は困難であることを示し、RBEを求める試みは頓座した。図1, 3に示すように腓島細胞においては線量率約4.5Gy/minのX照射により

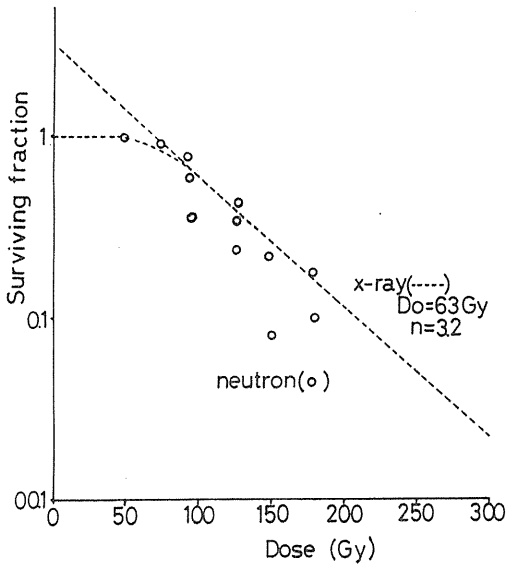


図5 中性子による照射開始後6-8時間でのハムスター腓島細胞の線量生残率効果

50Gy以上で多くの細胞死が検出できるようになる。しかも核濃縮のみた細胞死は4-5時間をピークに発現する(図1)。中性子照射では0.5-0.6 Gy/minが限度のために100Gy照射では3時間20分も掛りX線と同じ基準で細胞死発現様式を考える事ができない。腓島細胞がX線では高線量で発現し、且つ死細胞発現ピークが4-5時間という制約から中性子とX線の比較は现阶段においては諦めざるをえない結論になった。従って当初、

企図した緩増殖系細胞のRBEを照射直後に求めることはさしあたり不可能と観念せざるをえなくなった。

従って昨年度の半ばから、方針を変え、従来の考え方からのクロノゲネシチーによる中性子、X線の生物効果の比較を行うことにした。材料として肋骨骨髓と腸上皮ですることにして仕事を進めX線と現在同じ線量率が使える数Gyから15Gyの線量域でRBEの検討行っておりこの点では確実なデータがでており主力を注いだ。この骨髓と腸上皮の課題は平成元年度の外来研究員の採択課題になり筆者が引き続いてこのテーマで外来研究員に採用されたため今年度報告ではこのクロノゲネシチーの成果は来年度に先送りし、この報告では当初のテーマ通りの腓島の結果に関する問題点について言及しておいた。

4. 所感

放医研サイクロトロンでの生物及び治療での照射が现阶段では最高の線量率が0.5-0.6Gy程度であり、繰り返しになるが当初企図した腓島細胞死の定量化が遂行出来ないことになり無念というほかはない。より包括的な生物作用の理解のためにもまた同様に治療面においては能率と新しい可能性のためにもより高い線量率が得られることを期待したい。

重粒子線治療計画に関する研究（総括）

臨床研究部 飯沼 武

本研究が重粒子線治療システムに関する研究の中で、1つのサブテーマとして取り上げられた理由にはこの研究の成果が最終的に重粒子線がん治療装置が稼動を始める時点では技術的に成熟したシステムとして完成していなければならないという条件があるためであろう。事実この治療計画がシステムとして動かなければ、重粒子治療は行えないからである。

私はその意味で、この研究は重粒子線治療システムに関する研究の中でも早目に目途をつけ、実際に使える装置をメーカーに作ってもらわねばならないと考えている。そこで以下の2つの研究論文はいずれも主として、米国に留学して勉強してこられた2人の研究者の成果である。

遠藤氏は米国バークレイ市のローレンスバークレイ研究所 (LBL) に学び、重粒子線の治療計画そのものの研究に従事してきたが、そこで利用されている治療計画プログラムを放医研の Vax コンピュータに移植し、それによって重粒子線治療計画のシミュレーションをやっている。今回は子

宮頸癌の外部照射計画のシミュレーションの結果を示すが、今後も多くの症例について、X線 CT の3次元画像を用いるシミュレーションを継続して行う予定である。

一方、中野氏は米国ボストン市のマサチューセッツ総合病院 (MGH) に留学され、陽子線の治療の臨床ならびに治療計画の実際を研究した。ここでの研究論文は陽子線による子宮頸癌の外部照射がどのような線量容積ヒストグラムとなり、結果的には原発巣の線量をどの程度増やすことができ、局所制制率が上昇させられるかを予測しようとするものである。このような方法論は放射線治療学には従来なかったもので、重粒子線治療計画のシミュレーション (遠藤の論文) にも直接役に立つものである。

今後の研究としては一方で重粒子治療計画のシミュレーションを高度化するとともに、その成果をもとに具体的な装置として重粒子線がん治療装置の入力システムにするための詳細設計を行い、予算化していくことが必要である。

重粒子線治療計画のシミュレーションシステム

遠藤 真広, 河内 清光, 平尾 泰男
 (医用重粒子線研究部),
 飯沼 武 (臨床研究部),
 中野 隆史, 佐藤真一郎, 久保田 進,
 森田 新六, 恒元 博 (病院部)

A Simulation System for Heavy Ion Treatment Planning

Masahiro Endo¹, Kiyomitsu Kawachi¹, Yasuo Hirao¹,
 Takeshi Inuma², Takahumi Nakano³, Shinichiro Sato³,
 Susumu Kubota³, Shinroku Morita³ and Hiroshi Tsunemoto³

1. Div. of Accelerator Research
2. Div. of Clinical Research
3. Div. of Hospital

In order to perform simulation study of heavy ion radiotherapy, we constructed a simulation system for heavy ion treatment planning. Software used in the system was transplanted from Lawrence Berkeley Laboratory (LBL) where trials of heavy ion radiotherapy are going on. Hardware configurations of the system are as follows. The central processing unit is VAX 8250 (Digital Equipment Corp.) with 8 Mega Byte (MB) main memory, associated with 456 MB magnetic disk unit and 1600/6250 BPI magnetic tape unit. The image processing unit is RAMTEK-9465 (RAMTEK Corp.) with 20 inch CRT display.

Functions of the simulation system are;

- 1) Input of XCT-images taken by YMS CT-8600 (Yokogawa Medical System Incorp).
- 2) Interactive entry of contours of target and critical organs onto XCT-images which

are displayed on the CRT-monitor.

- 3) Examination of target volume and critical organs from beam's eye view, in which the source of radiation is a viewpoint from which to gauge anatomical relationship.
- 4) Calculation and display of 3-dimensional dose distributions.
- 5) Calculation of beam parameters (residual range, ridge filter width etc).
- 6) Design of collimators and compensators.
- 7) Analysis and comparison of 3-dimensional dose distributions of different plans using dose-volume histogram.

Using this system, we so far performed simulation studies of a cancer of cervix uteri, a Pancoast-type lung cancer, a cancer in the eye and a salivary gland tumor etc, among which a treatment planning of the cervical cancer was described in detail.

1. はじめに

重粒子線治療の実現には、多額の費用と多大の労力が必要である。したがって、対象症例の選択は十分慎重に行い、最も適切なものを選択する必要がある。このためには、治療開始の相当以前から治療計画のシミュレーションを具体的な症例に対して行い、重粒子線の特徴を良く把握しておくことが重要と考えられる。我々はこの目的に供するため、現在、重粒子線治療を行っている米国ローレンスバークレイ研究所の放射線治療計画プログラムを本研究所計算機システムに改造移植した。本報告ではこの概要と治療計画例について報告したい。

2. システム構成とソフトウェアの概要

図1は本研究所計算機のシステム構成を示したものである。計算機本体はDEC製のVAX8250であり、8MBのメインメモリが付属している。補助記憶としては磁気ディスク装置RA81（記憶容量456MB）を用い、データ交換用に6250/1600BPIの磁気テープ装置TU81+が付属している。また、画像処理用にRAMTEK製のRAMTEK-9465が付属している。使用オペレーティングシステムはVMSであり、放射線治療計画のソフトウェ

アは大部分、FORTRANにより書かれている。

図2はシミュレーションシステムによる作業の流れを示している。最初に治療患者の標的領域を含むCTが撮影され、磁気テープを介して入力される。3次元治療計画を行うため、3次元のCTデータが必要であり、また標的に隣接する重要臓器のdose-volume（線量-容積）ヒストグラムを得るため、CTの撮影範囲はこれらを含むように十分広くとる必要がある。スライス間隔は治療精度により決めるが、通常、躯幹部で5~10mm、頭頸部で3~5mmである。なお、CT装置は横河メディカルシステム製のCT8600を用いている。

次に、照射する重粒子線の種類をヘリウム、ネオン、シリコンのうちから選び、照射門数と方向を決める。この照射門数と方向の決定はbeam's eye viewを用いたいわゆるvirtual simulationにより行う。すなわち、照射方向から標的と重要臓器の重なり具合を観察し、重要臓器ができるだけ照射野から外れるような照射方向を選択する。また、それぞれの照射方向に対して照射線量を決める。

次いで、上のようにして決められた治療計画に対して3次元線量分布を計算する。照射野の形状は、照射方向からみた標的輪郭に適切なマージンを付加することにより自動的に決められる。線量

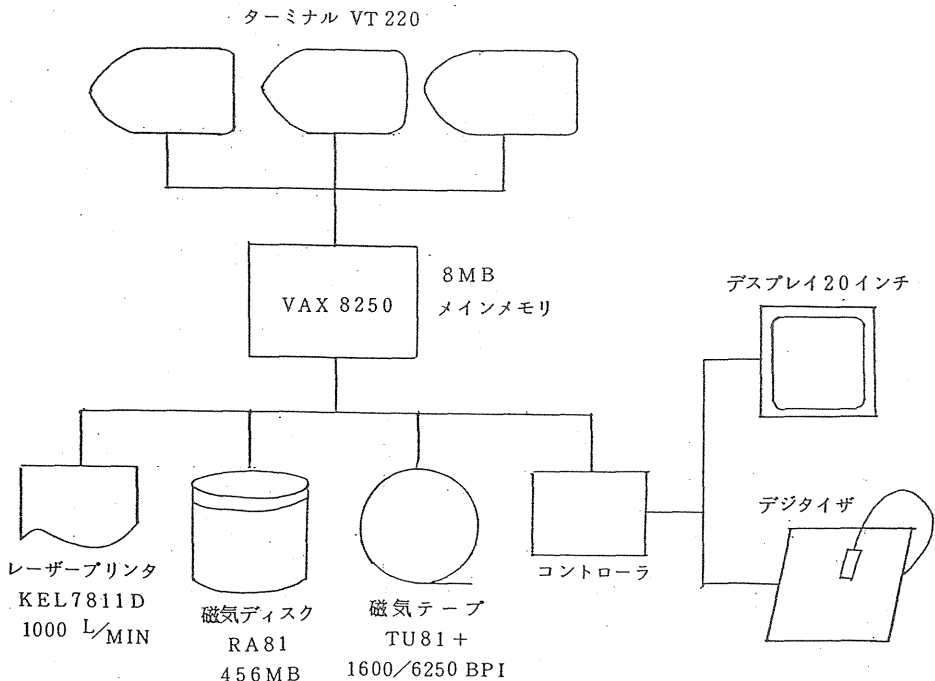


図1 VAX 8250 計算機システム

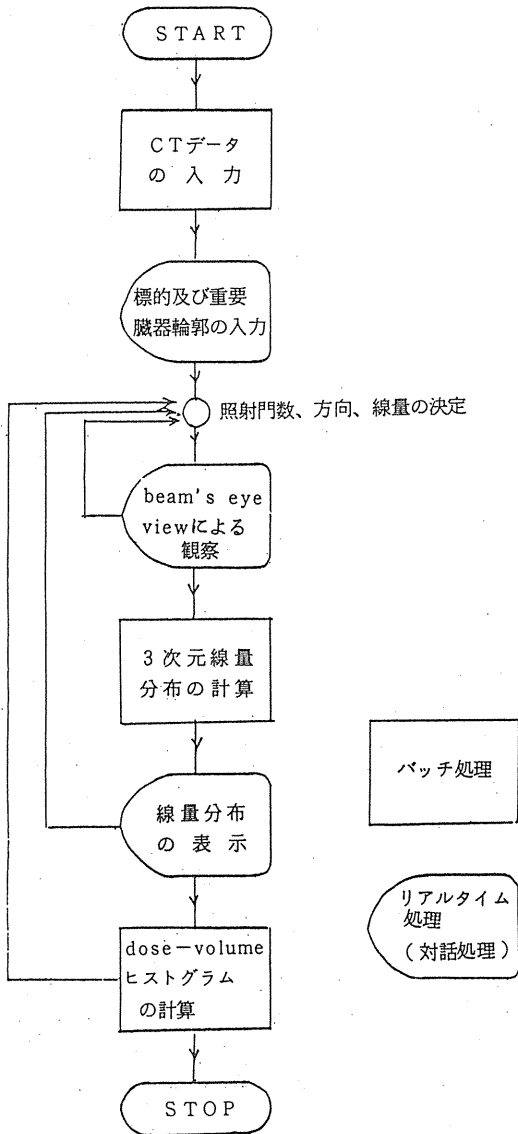


図2 シミュレーションシステムによる操作の流れ

分布計算に先立って、ビームの飛程や拡大ピーク幅が決められ、また補償フィルターの設計が行われる。以上を含む重粒子線の線量分布計算法の概略は付録で述べる。

線量分布の評価は、CT画像上に等線量曲線を重畳表示する従来からの方法により視覚的に行う。なお、本システムは全てのCTスライスでの観察が可能である。また、標的と重要臓器のdose-volume (線量-容積) ヒストグラムを計算し、線量分布を定量的に評価することも可能である。

3. 治療計画例

本システムを用いて、現在までに子宮頸癌、耳下腺腫瘍、眼球内腫瘍、パネコースト肺癌などの治療計画シミュレーションを試みた。まだ、例数が少なく系統的に論ずる段階ではないので、治療計画が実際にはどのように行われるかを示すため、子宮頸癌の例について紹介したい。

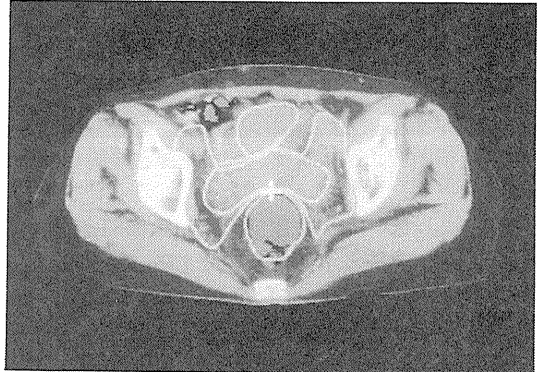


図3 標的(縮少標的含む)と重要臓器(直腸及び膀胱)の輪郭

図3は標的及び重要臓器(膀胱及び直腸)の輪郭を、標的のほぼ中央でスライスしたCT画像上に入力したものである。図の中心の輪郭が標的のものであり、腫瘍本体のみを含む内部輪郭と、骨盤リンパ節までを含む外部輪郭の二重構造となっている。ここで、内部輪郭に囲まれた容積がいわゆる縮少標的 (cone down target) である。また図の上部の輪郭は膀胱を、下部の輪郭は直腸を示す。図4は標的の輪郭が相続くCT画像(スライス間隔1cm)上で、どのような形状となっているかを示したものである。

図5は横断像(左上)から再構成された冠状断

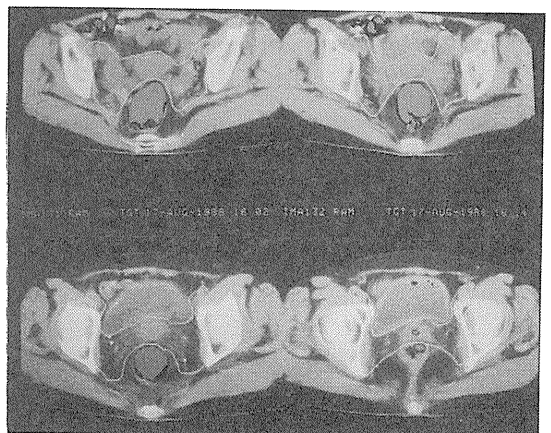


図4 相続くCT画像上での標的輪郭

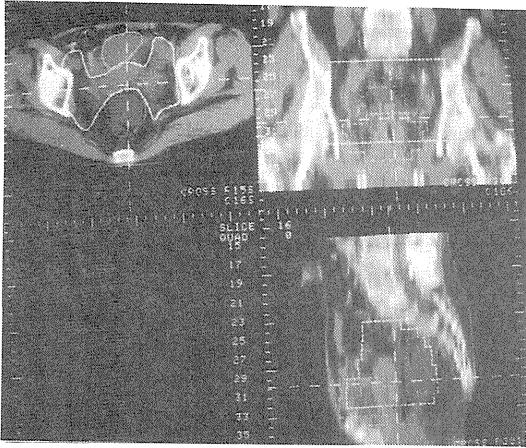


図5 横断像、冠状断像、矢状断像と標的及び重要臓器の輪郭

像(右上)及び矢状断像(左下)に標的と重要臓器の輪郭を重畳表示したものである。これらの画像は前後方向及び側方向からのbeam's eye viewになっていて、これらの方向から照射を行う際の解剖学的位置関係が把握できる。ところで、放医研で建設中の重粒子線がん治療装置(HIMAC)においては、照射方向の制限などにより躯幹部の治療は前方及び左右両側方からの固定3門照射を基本とする。したがって、このような場合には前節で述べたvirtual simulationaを行う必要が無く、図5により各門の照射線量を決定する。

この子宮頸癌の例に対しては、リンパ節を含む標的全体に50Gy(但しコバルト等価線量)以上、縮小標的に60Gyを照射することを目標としている。この目標を満たす治療計画として、標的全体を左右2分割し、左側部分には左方より、右側部分に右方よりそれぞれ30Gyを照射することにした。また、前方より20Gyを標的全体に照射し、縮小標的に10Gyを追加照射することにした。粒

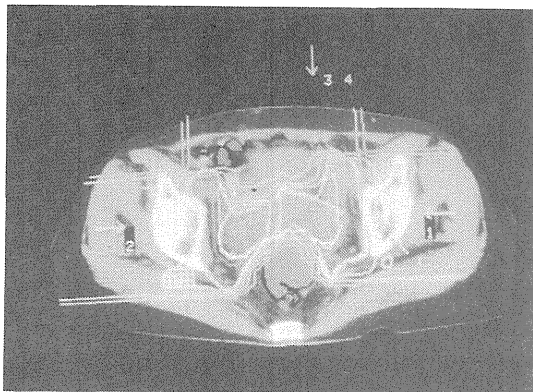


図6 子宮頸癌治療計画例の線量分布の表示

子としてはヘリウムを用いた。表1はこの治療計画のbeam・パラメータをまとめたものである。

図6は上記の治療計画に対する線量分布であり、図7はそのdose-volumeヒストグラム(積分形)である。図7より直腸への照射線量は問題とならないことがいえる。また、膀胱についても30Gyを越えて照射されるのは全体の15%以下の容積であり、許容範囲と考えられる。一方、標的全体および縮小標的には目標線量が投入されているのがわかる。

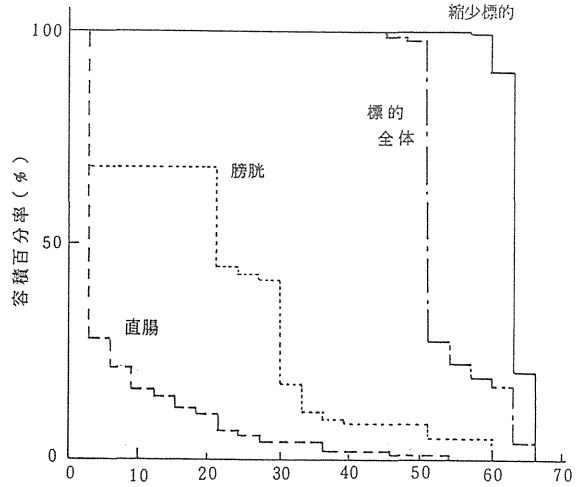


図7 dose-volumeヒストグラム(積分形)

4. おわりに

重粒子線治療計画のシミュレーションの目的は最初に述べたように、重粒子線の特徴を把握しその適応を決定する資料とすることである。このためには、同一症例に対して光子治療の治療計画を行い、線量分布やdose-volumeヒストグラムを重粒子線治療計画と比較することも重要である。現在のところ、本システムには光子治療の治療計画の機能が備っていない。今後、この点の整備を進めるとともに多数例のシミュレーションを実施し、系統的な知見を得る予定である。

付録、重粒子線の線量計算

一般に重粒子線は散乱が非常に少ないため、1次線の線量計算だけで実用上十分な精度が得られる。また、線源標的間距離が非常に大きい(10m以上)ため、平行ビームと考えてよい。このため、CTスライスと平行なビームの場合、3次元の線量分布計算は、各CTスライス上の2次元計算に

分解できる。

図8, 9は線量分布計算の原理を示したものである。まず, 補償フィルターを設計するため, 図8に示すように, 各CTスライス上でビーム経路に沿った標的の前縁と後縁までの水等価長 $W_1(Y, z)$, $W_2(Y, z)$ 求める。水等価長はCT値を

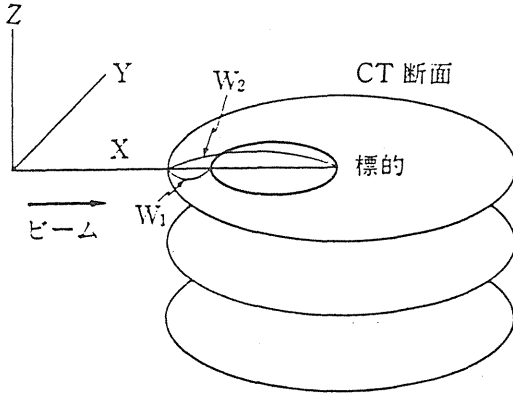


図8 重粒子線の線量分布計算(1)

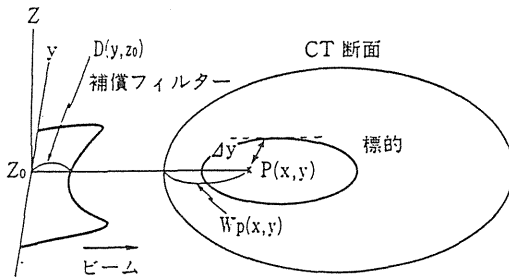


図9 重粒子線の線量分布計算(2)

電子密度(水等価長単位)に変換し, それを経路に沿って加算することにより得られる。これらを用いて, 重粒子線の飛程 R , 標的最大厚(拡大ピーク幅) W , 補償フィルターの厚さ $D(Y, z)$ は

$$R = \max_{y, z} \{ W_2(y, z) \} \quad (1)$$

$$W = \max_{y, z} \{ W_2(y, z) - W_1(y, z) \} \quad (2)$$

$$D(y, z) = R - W_2(y, z) \quad (3)$$

によって計算できる。

次に図9に示すように, 線量計算点 $P(x, Y)$ までのビーム経路に沿った水等価長 $W_P(x, Y)$ を計算する。ここで注意すべきは, $W_P(x, Y)$

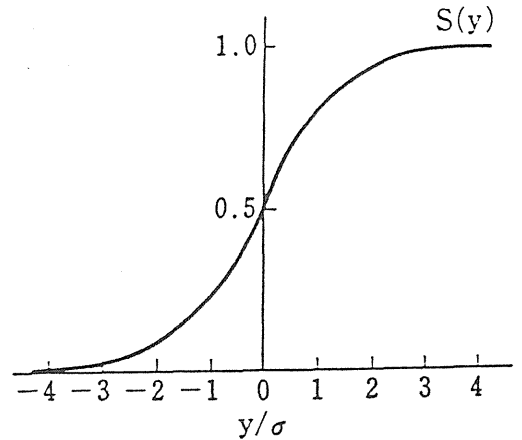


図10 側方散乱の補正係数 $S(y)$

には補償フィルターの厚さ $D(x, z_0)$ (z_0 : スライスの位置)が含まれていることである。すなわちCT値より求めた体内の水等価長を $W_P'(x, Y)$ とすれば

$$W_P(x, Y) = D(Y, z_0) + W_P'(x, Y) \quad (4)$$

この W_P を用いて, P 点の線量は

$$D_P = D_r \times P(W_P - R + R_0) \times S(\Delta Y) \quad (5)$$

ここで, D_r は拡大ピーク線量(コバルト等価線量), P は深部線量百分率(拡大ピーク線量を100%とする), R_0 はそのビームの最大飛程である。 $S(\Delta Y)$ は側方散乱の影響を考慮したもので, ΔY は点 P と標的外縁の Y 方向の距離である。 $S(\Delta Y)$ は誤差関数により

$$S(y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{y/\sigma} e^{-t^2} dt \quad (6)$$

のごとく与えられる(図10)。ここで, σ は散乱の大きさにより決まり, 通常は $1 \sim 2$ mm である。

3次元の線量分布を求めるには, 以上の計算を各CTスライスについて繰り返せばよい。

[研究発表]

遠藤真広, 河内清光, 平尾泰男, 中野隆史, 佐藤真一郎, 久保田進, 森田新六, 恒元博: 重粒子線治療計画のシミュレーションシステム, 日本放射線腫瘍学会誌 Vol. 1 Sup.1 pp. 12, 1989

重粒子線治療の対象疾患の選択の科学的方法について

—子宮頸癌に対する陽子線治療のもつ潜在的臨床有用性の研究—

中野 隆史, 森田 新六, 恒元 博, (放医研病院部)
H. D. Suit (MGH)

Evaluation of proton therapy for cancer of uterine cervix

T. Nakano, S. Morita, H. Tsunemoto, H. D. Suit*

Division of Hospital, NIRS

* Dept. of Radiation Medicine, Massachusetts General Hospital

ABSTRACT

The potential therapeutic impact of proton beam therapy on the treatment of stage III cancer of the uterine cervix was studied by comparative 3-dimensional treatment planning system and a review of literature as to causes of failure following conventional treatment. The literature review clearly demonstrated that increasing in dose to target tissues provided high probability of local control but the frequency of radiation related complications also increased with dose. Our analysis of the published data indicated that the local control rate increased by 8 % per each 10Gy increase in dose. A treatment technic which realizes a superior dose distri-

bution should provide better local control and complication rates. The dose distributions obtainable by proton beam technics were compared with those by x-ray technics. An analysis of dose volume histograms reveals that the treatment volume for proton beam therapy is sufficiently smaller than that for x-ray therapy and that an increment in dose to target tissues of 20 to 30Gy should be obtained with no or negligible increase in dose to the rectosigmoid colon, bladder and small intestine. Accordingly, proton beam therapy would be preferable to achieve an improved local control rate and/or a decrease the probability of complication in patients with uterine cervix cancer.

1. 緒言

重粒子線治療の特徴は空間的線量分布の優秀性, 高線量付与 (LET)に伴う生物学的特性が挙げられる。

治療対象の選定に当たっては 1. 線量分の改善,

2. 高 LET に由来する高 RBE, 低 OER により生存率あるいは治療後の生活状態の質的改善が得られるか, の 2 点に絞って検討が必要である。その場合, まず線量分布の改善を検討し, 次に高 LET 放射線の生物効果が有用であるかどうかを議論し, 重粒子線の種類を決定することが適当と

考えられる。

本報告ではこのうち前者の線量分布の改善により臨床成績の向上が得られるかについて、陽子線治療による子宮頸癌治療に対する臨床有用性の検討を行った。

陽子線はこの持つ Bragg ピークを適当に調整し、限局性の固形癌に適用することにより優秀な線量分布を実現できる^(1, 2)。この陽子線を利用することにより、眼球悪性黒色腫⁽³⁾や脊索腫、頭頸部の軟骨肉腫、脊椎周囲の腫瘍⁽²⁾で良好な治療成績が報告されている。そこで、他の腫瘍に対しても陽子線治療の適応が検討されているが、これまで陽子線治療により利得が得られる腫瘍を科学的に選定する方法が確立していないため、陽子線治療の有用性に関する評価には時間がかかっている。この研究は陽子線治療により臨床利得が得られる治療部位を同定するための研究の一つである。

子宮頸癌に対する放射線治療は腔内照射と外部照射の併用治療が有力な治療法としてすでに確立している⁽⁴⁾。しかし、この治療成績が全体として良好であるにも関わらず、2期3期では骨盤内再発や放射線障害は無視できない頻度で認められる。そこで我々はこの腔内照射と外部照射の併用療法において、外部照射を慣用X線照射から陽子線治療に換えて行うことにより局所制御の改善が得られないかどうかを検討した。このために3次元線量計算システムを使用して、子宮頸癌3期患者の陽子線治療とX線治療の両方の線量分布を作製し、比較検討した。さらに、臨床文献の分析により子宮頸癌における局所制御と放射線障害の線量効果関係を検討し、線量分布の改善が実際、治療成績の向上に寄与するかどうかについても議論した。

2. 研究方法

3次元治療計画システムはMGHで開発され、陽子線治療や慣用X線治療に役立っている^(5, 6)。このシステムは線量分布のみでなく治療領域や正常組織の線量容積ヒストグラムを作製することができる。EMI スキャナーにより子宮頸癌3期症例の骨盤CT画像が撮影され、この分析に使用された。治療領域は子宮腔2/3、子宮傍結合織、内外腸骨リンパ節、総腸骨リンパ節とした。また、S状結腸直腸、膀胱、小腸を線量を規定する重要

臓器と考えた。骨盤CT画像の各スライス毎に治療領域と重要臓器の輪郭を入力し、Beams' Eye View画像で照射方向と照射野を設定した。以後、これに従って治療計画システムにより陽子線とX線の線量分布が自動的に製作された。陽子線治療ではボラスとレンジモジュレーションも入力パラメータに従って自動的に設定された。両治療ビームとも半影幅はほぼ等しいので治療縁を9mmに設定した。

腔内照射と外部照射の合成線量分布は線質や分割法が異なり、生物効果が異なるので分析に意味をなさないので、陽子線とX線による外部照射のみの線量分布図を比較検討した。この比較研究に使用した治療方法の種類は表1に示した。これらは各種の中央遮閉を用いる前後対向2門照射法、箱型4門照射法から構成されている。X線前後対向2門照射法では子宮頸部の病巣を全骨盤前後対向2門法で行い、引続き骨盤リンパ節への追加照射を中央遮閉対向2門照射法で行った。X線箱型4門照射法では子宮頸部病巣は側方2門照射で行った。陽子線治療では骨盤内病巣に対向2門照射で適当な線量分布が構成されるようにそのエネルギーとボラスを調整した。そしてこれらの治療方法の線量分布を比較分析した。ここで特に、正常組織の被曝線量を同じにした場合、中央病巣にどの程度線量の増加が可能か、治療線量を同じにした場合、正常組織の被曝線量はどの程度減少するかについて分析した。このために線量分布図を視覚的に比較するのみでなく、治療領域と重要な正常組織の線量容積ヒストグラムを作製し被曝線量を定量的に比較検討した。

3. 結果

a. 文献データの比較分析

1) 転帰解析：表2は子宮頸癌の転帰解析を示している。子宮頸癌の放射線治療後の転帰は臨床病期毎に異なっている。1期や2A期では骨盤内再発のみに比べ再発転移や遠隔転移のみ、による死亡が主であるが、2B期、3期、4期では再発転移や遠隔転移に加えて局所再発のみによる死亡が多くなっていた^(7, 8, 9, 10)。

局所制御率と線量効果関係：子宮頸癌患者における局所制御率や放射線障害と線量との関係进行分析している論文は余り多くない。いくつかの報告の子宮頸癌2期3期の投与線量と局所制御率の関

Table 1. Treatment Plans for Study

Field Name	Prescribed dose		Weight of Beams
	Pelvis	Cervix	
XAP 50-20	50 Gy	20 Gy	APPA-WP 20 Gy, APPA-CS 30 Gy
XBO 50-20	50	20	APPA-CS 30 Gy, LOP 20 Gy
XBO 50-30	50	30	APPA-CS 20 Gy, LOP 30 Gy
XBO 50-40	50	40	APPA-CS10Gy, APPA-WP10Gy, LOP30Gy
PRT 50-20	50	20	APPA-CS 20Gy, APPA-WP 30Gy
PRT 50-30	50	30	APPA-CS 30Gy, APPA-WP 20Gy
PRT 50-40	50	40	APPA-CS 40Gy, APPA-WP 10Gy
PRT 50WP	50	50	APPA-WP 50Gy
PRT 60-30	60	30	APPA-CS 30Gy, APPA-WP 30Gy
PRT 60-40	60	40	APPA-CS 20Gy, APPA-WP 40Gy

APPA-WP: Antero-posterior opposing ports with whole pelvis fields. APPA-CS: Antero-posterior opposing ports with central shield. LOP: Lateral opposing ports.

Table 2.

STAGES	No.case	5ys surv.%	Pelv.Rec. %	P.R.& D.M.%	D.M.%	References
< Ref.1 >						
St 1	1801		5.6	2.2	3.2	
St 2A	1962		14.5	2.3	5	
St 2B	2233		20.6	4.7	8.6	7
St 3	1660		25.8	11	9.7	
St 4	171		32.2	33.3	8.8	
< Ref.2 >						
St 1B	281	87	0.7	5.7	7.8	
St 2A	88	73	1.1	11.4	15.9	8
St 2B	252	68	8.7	8.7	15.1	
St 3	212	44	14.6	21.2	18.4	
St 4A	16	-	18.7	56.2	18.7	
< Ref.3 >						
St 1	142	88	2.1	2.6	5	
St 2	245	69	12	2.5	9	
St 3	467	54	20	5	14.5	10
St 4A	61	25	32	4	20	
St 4B	62	10	32.5	10	45	

係が図 1 に示されている^(8, 9, 33)。線量効果関係はロジステック曲線で表示した。各施設間で治療成績には多少の相違がみられるが、通常の治療線量領域では投与線量と局所制御率の間にはおおよそ直線近似が可能であった。そして 1 Gy につき 0.8% の比率で局所制御が上昇する関係が認められた。

2) 放射線障害と線量の関係^(11, 19)

いくつかの子宮頸癌の文献の照射線量と放射線障害頻度の関係が図 2 a に示されている^(11, 13)。このデータはそれぞれが治療方法や線量の計測部位が異なり、また患者の選択に色々な因子が加わっ

ているため、相互の比較は必ずしも容易でない。これを見ると、膀胱の障害は 80Gy 以上の被曝により著しく増加している。一方、直腸の障害では障害の発生線量は文献毎に異なるが、線量が増加すれば明らかに障害が増加していた。

同様の関係は全骨盤外部照射線量と障害発生率の間に認められる⁽¹⁷⁻¹⁹⁾。図 2 b は腔内照射と外部照射の併用治療に於ける、全骨盤照射の線量と障害発生率との関係を示している⁽¹⁷⁻¹⁸⁾。高度の障害発生率は 40Gy で 3.2%, 50Gy で 11%, 60Gy で 20% と報告されている。これらのデータ

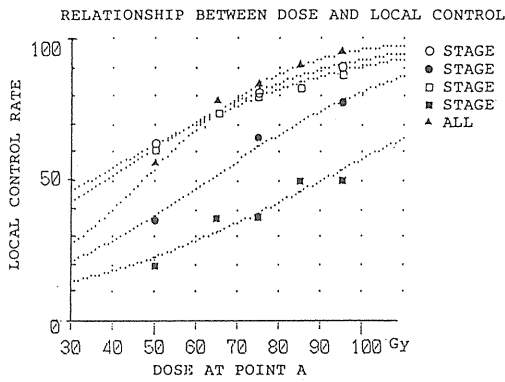


Fig1

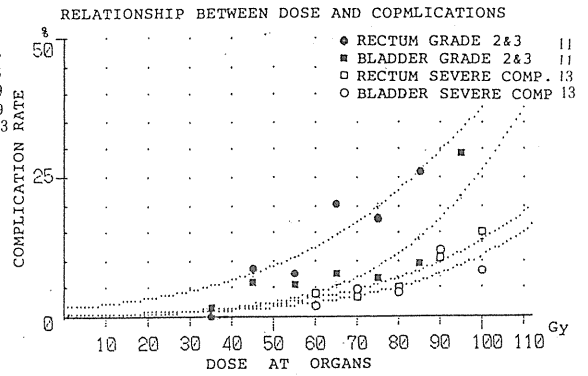


Fig2a

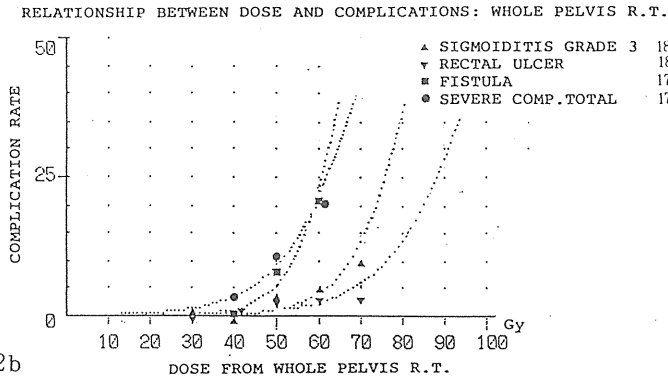


Fig2b

は外部照射を腔内照射と併用する場合、外部照射40Gy以上の線量が障害の発生に関係することを示している。

3) 異なる治療方法間での臨床成績の比較検討
表3に異なる治療方法間の治療成績をまとめて示した。腔内照射と外部照射の併用治療は1期で80-90%、2期で70-60%、3期で35-60%の5年生存率であり、高度の障害は数%以下である(8, 9, 13)。

これに対し、4門箱型外部照射単独治療は1期から3 a期の症例で41%、3 b期4期で20%の生存率であり、障害発生率は70Gy照射された症例で9%であった⁽²⁰⁾。他の報告では5年生存率は16%で3年以上の生存者の22%が高度の障害になったとされる⁽²¹⁾。これらのデータは腔内照射と外部照射の併用療法と比較して満足できるものでないことは明かである。

2期、3期子宮頸癌に対する回転照射単独療法⁽²²⁾は3年生存率がそれぞれ80%、67%と良好であるが、高度の障害発生率は3年間の観察で10%と、低いとは言えない。しかし2軸回転照射⁽²³⁾になると生存率も向上し、障害発生率も数%に低下している。

良好な治療成績が3 b期癌の子宮傍結合織への組織内刺入療法で報告されている⁽²⁴⁻²⁶⁾。65%が5年生存し、局所制御率は85%であり、障害発生率は8%であった。他の報告⁽²⁷⁾では局所制御率は良好なもの、障害発生率が33%と高率であった。

4) 線量分布の解析

図3に線量分布の解析の一例として、中央部30 Gy 骨盤リンパ節領域に50Gyの線量分布が各種示されている。陽子線の線量分布は治療域に最適な線量が投与されており、X線による2種類の線量分布と比較して、周囲の重要臓器の被曝を十分に避けた最適な線量分布が実現していた。異なる治療方法間の正常組織に対する線量分布は線量容積ヒストグラムで定量的に比較できた。治療領域と3つの正常組織の線量容積ヒストグラムが図4に示されている。3つの治療法の線量分布においては治療領域には50Gyの95%以上が包含されている。PRTやXBOでは治療領域に50Gy照射するのにそれぞれ51Gy、52Gy要するのに対し、X AP線量分布は治療領域に50Gyの線量を投与するために最大55Gyの線量が必要である。線量容積ヒストグラムでみると、陽子線治療では他の2

Table 3. COMPALISON OF CURAVILITY AND COMPLICATION IN VARIOUS MODALITIES .

MODALITIES	SURVIVAL	COMPLICATION	Reference
Intracavitary & external RT			
St 1B	87	Grade 3 Complication St 1B 7.9 2A 8.1 2B 14.9 3B 7.1 4A 14.3	8
2A	73		
2B	68 cumulative 5ys		
3	44		
4A	16		
St 1	88	Severe Complication St 1 3.2 2 2.7 3 5.2 4 13.6 Total 4.2	10
2	69		
3	54 absolute 5ys		
4A	25		
4B	10		
External RT			
4 fields Box			
60Gy	25%/28 3y NED	severe complication 4% /28 9% /44	20
>70Gy	25%/48 //		
St 2	37% /12 for 5y	severe complication 5/104 5%	21
St 3	18% /72		
Rotation 1-axis			
St 1	86%	Diarrhea 65% severe complication 8% < < 17%	22
St 2	80 for 3y		
St 3	67%		
Rotation 2-axes			
St 2	75%	severe complication 6/140 4%	23
St 3	30.3% for 5y		
St 4	13%		
Interstitial Implant			
St 3	70% for 5y	severe complication 4/49 8%	24,25,26
(Local control rate)			
St 1+2	(mean follow up) 100%	severe complication 7/21 33%	27
St 3b	(26 month) 86%		

種のX線治療に比べて、正常組織の被曝線量容積が極めて少なく、最適な線量分布であることを示している。これらは、同じ治療線量が投与されたならば、陽子線治療が最も正常組織の被曝線量を少なくすることができる事を示している。ここで、X線対向2門照射と箱型4門照射法を比較すると、小腸の被曝線量が少ない点で箱型4門照射法のほうが優秀な線量分布であった。よって、リンパ節の照射線量を50Gyに固定して、中央線量を20Gy, 30Gy, 40Gy, 50Gyに増加した場合を陽子線治療とX線箱型4門照射法で比較検討した。直腸S状結腸, 膀胱, 小腸の3臓器で多数の照射方法による線量容積ヒストグラムを比較するために前述の折れ線による線量容積ヒストグラムを棒グラフに変換して検討した。図5 a, b, cにそれぞれ直腸S状結腸, 膀胱, 小腸の棒グラフ化した線量容積ヒストグラムが示されている。この3臓器全てにおいて、陽子線で40Gyを中央病巣に投与した線量分布 (PRT50-40) は箱型4門照射で中央

病巣に20Gy投与した分布 (XBO50-20) よりも障害発生に関係する40Gy以上の正常組織の被曝線量容積が小さい事が判る。さらに直腸を除く膀胱と小腸については陽子線で中央病巣50Gyの線量分布 (PRT50WP)の方が箱型照射で中央病巣20Gyの分布 (XBO50-20) に比べて依然その線量容積が小さかった。よって、陽子線治療ではX線治療に比べて正常組織の被曝線量を同じ程度に抑えて、中央病巣線量を20Gyから30Gy増加した線量分布を実現することができる。

陽子線治療の各種の線量分布 (PRT50-20, 50-30, 50-40, 50WP) の間で40Gy以上の線量容積の増加を比較すると、中央線量が20, 30, 40, 50 Gyと増加するにつれ、直腸S状結腸の被曝線量容積 (Fig. 5 a) の増加の程度は、膀胱 (Fig. 5 b) や小腸 (Fig. 5 c) に比べ著しく増加した。また小腸では30Gy以上の線量容積はほとんど増加せず、膀胱でもその増加はわずかであった。このことは3つの臓器のうち、とくに直腸S状結

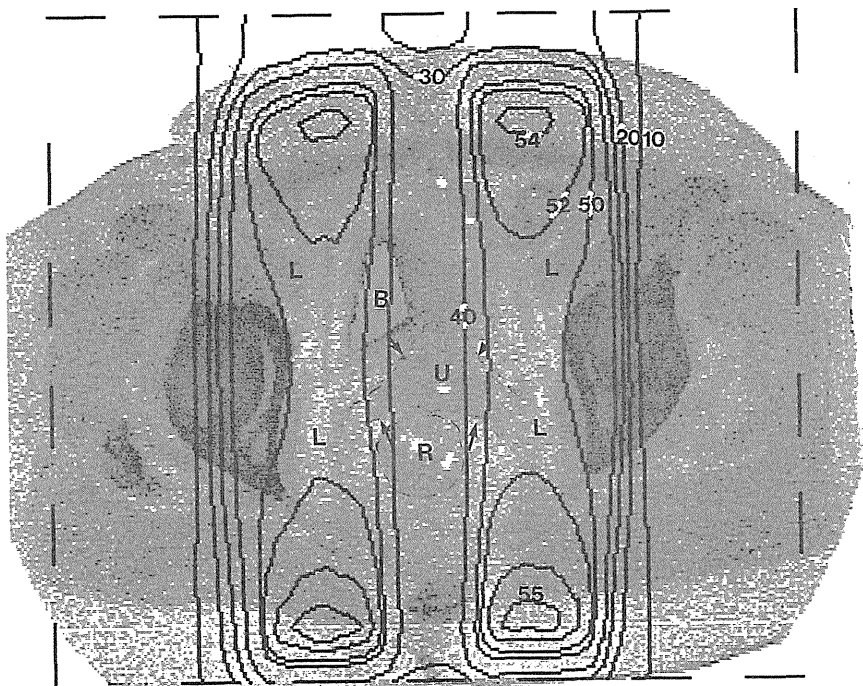


Fig 3a X線対向2門照射 (XAP 50-30) の線量分布
 U:子宮、B:膀胱、R:直腸、L:リンパ節領域

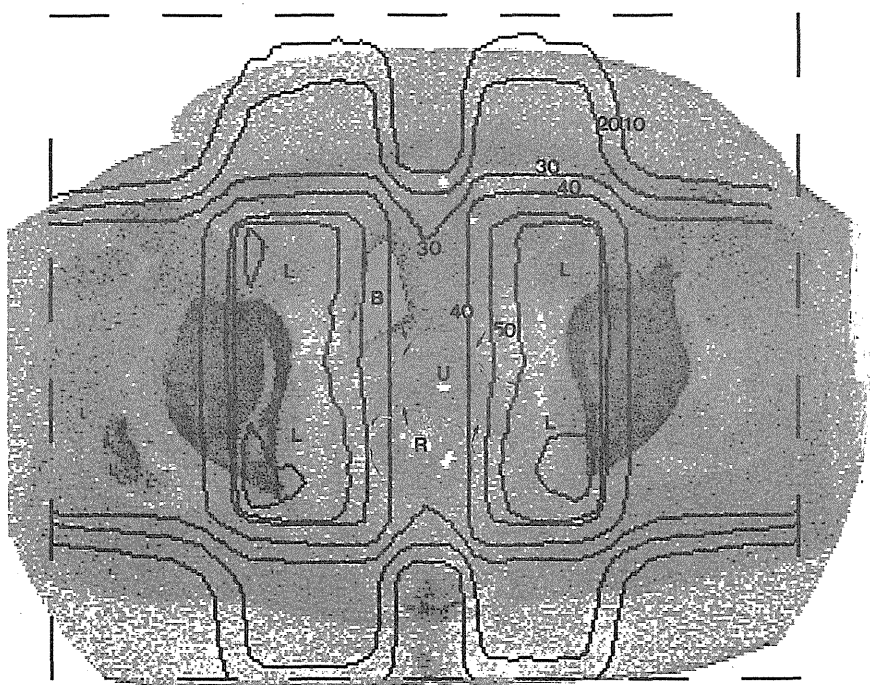


Fig 3b X線箱型4門照射 (XBO 50-30) の線量分布
 U:子宮、B:膀胱、R:直腸、L:リンパ節領域



Fig 3c 陽子線 (Prot 50-30) の線量分布
 U : 子宮, B : 膀胱, R : 直腸, L : リンパ節領域

Fig4 Dose Volume Histograms of Target and Normal tissues for three Treatment Plans

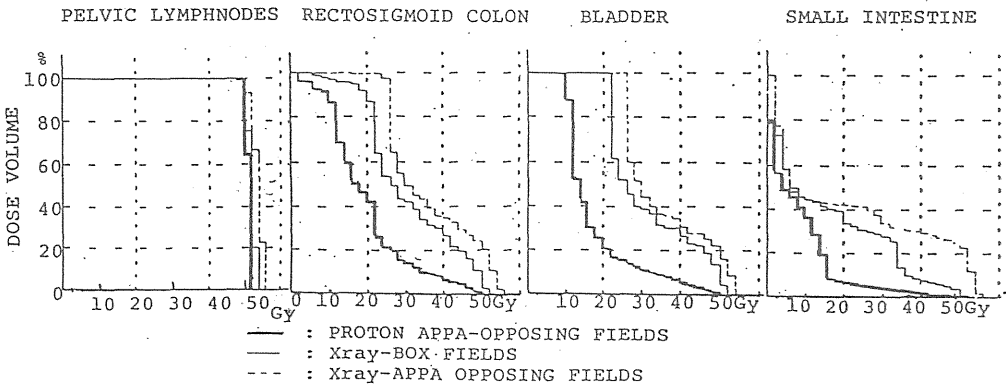


Fig5a Dose Volume Histogram of Rectosigmoid Colon

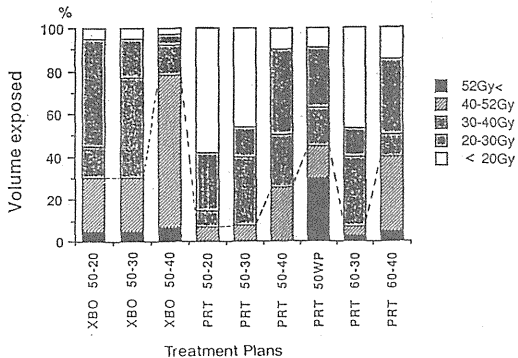


Fig5b Dose Volume Histogram of Bladder

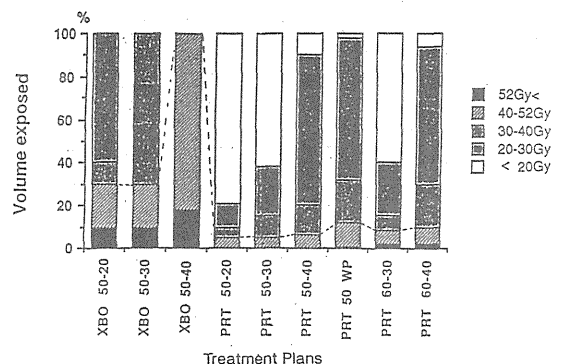
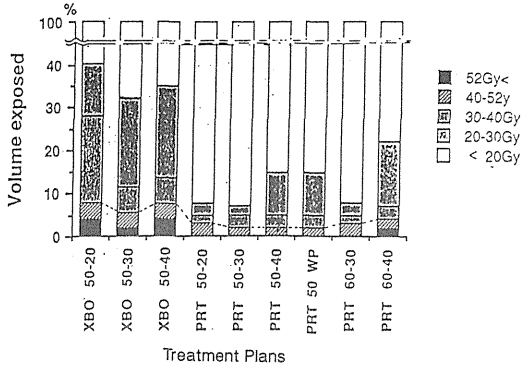


Fig5c

Dose Volume Histogram of Small Intestine



腸の線量容積が中央線量を増加することにより著しく影響されることが示された。

4. 討 論

線量分布の改善や放射線生物学、臨床腫瘍学の発展に基づいて、放射線治療の局所制御の改善のために多くの努力が払われている⁽²⁸⁾。本研究は子宮頸癌患者に対する陽子線治療の臨床有用性について検討したものである。X線外部照射で子宮頸癌の投与線量を規定する正常組織は直腸S状結腸、膀胱、小腸である⁽²⁹⁾。また外部照射法における全骨盤照射の意義は2b期、3期の子宮頸癌で腔内照射線源からの線量の不十分な病巣の線量を補う事にある。しかし、全骨盤照射は腔内照射に比べて放射線障害の発生に、より大きな影響を及ぼすことが指摘されている⁽¹⁷⁾。それ故に、X線外部照射法の代わりに陽子線が使用された場合、その線量集中性の良さにより障害が軽減するばかりか病巣線量の増加により患者の局所制御率を向上させる事が期待された。しかし、実際、定量的にどの程度の臨床利得が得られるかを予測することは容易でない。幸い陽子線のRBEやOERはX線とほとんど変わらないのでX線治療の臨床データを陽子線治療の生物効果に外捜して利用することができる^(1, 29, 30)。

子宮頸癌の放射線治療後の転帰は臨床病期毎に異なっている。多くの文献で2b期や3期では遠隔転移もさることながら局所再発のみで死亡する症例が多い^(8, 16, 31)。さらに、この病期の骨盤内再発のうち骨盤内リンパ節領域の再発は比較的少なく、子宮頸部や傍結合織の再発が主であった。特に腫瘍容積の大きな腫瘍は非常に局所制御率が低く、予後が不良であった^(4, 32)。これらの事

から子宮頸癌2期、3期、とりわけ大きな腫瘍容積を持つ患者では骨盤内の局所制御の改善が生存率の向上に結び付くことが示唆された。Suitら⁽²⁸⁾も局所制御率の改善が生存率の向上に寄与する腫瘍として頭頸部腫瘍や子宮頸癌などを挙げている。

しかし、照射線量と局所制御、あるいは線量と放射線障害の線量効果関係について詳述している臨床論文は多くない。本研究では特に、2期3期の症例で線量と局所制御の間の関係を明らかにし得た。局所制御について線量効果関係を見ると10Gyの線量増加で約8%の局所制御率の向上が見込めることが示された。これらの結果より、2期3期の症例では子宮頸部や傍結合織に高線量を照射することにより骨盤内腫瘍を局所制御率を改善でき、患者の生存率の向上に寄与することが強く示唆された。

しかし、これらの報告は同様に骨盤内に高線量を投与すると放射線障害も増加させてしまうことを示していた。それ故に、3期症例では放射線障害を認めた患者がそうでない患者より生存率がやや良好との報告すら認められる⁽¹³⁾。これらの報告は2期、3期症例では慣用放射線治療は周囲の正常組織の耐容量以下の線量では腫瘍を制御できにくい事を示唆している。

異なる照射方法の臨床データの比較分析からも、適当な線量分布を持つ治療方法はより良い局所制御率で低い放射線障害発生率を示していた。最も良好な治療成績は組織内刺入療法⁽²⁶⁾で、大きな傍結合織や骨盤壁の病巣のみに十分な線量を与えるものであった。

以上より子宮頸部から傍結合織の腫瘍に周囲の正常組織を避けて十分に線量を与えることが2期3期症例の治療成績の改善に必須であることが明らかとなった。

本研究では3次元線量計算システムによる線量分布に関する定量的な分析により陽子線の線量分布がX線の線量分布より優秀であることが示された。外部照射からの40Gy以上の線量容積が放射線障害を有意に増加させることが文献的に示唆されたので、40Gy以上の線量容積の多寡を比較検討した。これによると重要臓器への被曝線量は陽子線治療により著しく減少させることができた。陽子線治療により正常組織の被曝線量をX線治療の場合と同じに抑えて、標的領域におおよそ、20

Gy から30Gy の線量の増加が得られた。この照射線量の増加により、15%から25%の局所制御の向上が期待される。Suit の見積法⁽²⁸⁾によると陽子線治療により少なくとも10%から15%の生存率の向上が得られる事になるが、これは一般に有意義な臨床的向上と考えられる⁽¹⁾。

故に、子宮頸癌の3期に対して陽子線治療を適用することは臨床試行に際して十分価値があるものと考えられた。

5. 結 論

子宮頸癌3期症例に対する陽子線治療の潜在的治療利得について3次元治療計画システムによる線量分布の解析と慣用X線治療の治療不成功例の原因について文献的考察を加えることにより検討した。

文献的考察からは治療線量を増加すると明らかに局所制御率も増加するが放射線障害も同様に増加する事が示された。このうち投与線量と局所制御率の関係では、10Gy の線量増加で平均8%の局所制御率の増加が得られる事が判った。

また報告された各種の治療方法の比較分析により優秀な線量分布を実現できた治療方法は局所制御率が高く、放射線障害も低い事が確認された。

3次元治療計画システムを使って陽子治療によって実現できる線量分布とX線治療の線量分布との優秀性を比較検討した。線量容積ヒストグラムにより定量的に比較検討したところ、陽子線の治療容積はX線治療に比べ十分に小さく、さらに直腸や膀胱小腸など周囲正常組織の被曝線量を同じ程度に抑えて20Gy から30Gy の線量増加が見込める事が判った。これは約15%から20%の局所制御率の改善に匹敵し、10%から15%の生存率の向上が期待できる。

よって、子宮頸癌は陽子線治療の対象とした場合、有効な臨床成績の向上を得る事ができる対象と考えられる。

本研究は文献の分析と3次元線量計画システムによる線量分布の解析により色々な腫瘍に対する陽子線治療の持つ臨床有用性を証明する一つの方法を示した。これは重粒子線治療の新しい対象疾患を捜し出すためにも重要と考えられる。

REFERENCES

1. Munzenrider, JE. et al. *Seminars in Oncology* 8:110-124, 1981
2. Austin-Seymour, M. et al. *Rad. Research*, 104, S-219-S-226, 1985
3. Gragoudas, E. S. et al. *Ophthalmology*, 94, 349-353, 1987
4. Fletcher GH. *Textbook of radiotherapy* 3rd:720-773, 1980 Lea & Febinger, Philadelphia.
5. Goiten, M., et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9, 777-787, 1983
6. Goiten, M., et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9:789-797, 1983
7. Brady, LW. et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12:549-557, 1986
8. Perez, CA. et al. *Cancer* 51:1393-1402, 1983
9. Chism, MSE. et al. *Am. J. R.* 123, 84-90, 1974
10. Arai T. et al. *Jap. J. Cancer Clin.* 25: 605-612, 1979
11. Kottmeier, HL. et al. *Am. J. Obst. Gynecol.* 82:74-82, 1961
12. Kottomeier, HL. *AM. J. Obstet. Gynecol.* 88:854-866, 1964
13. Perez, CA. et al. *Cancer* 54:235-246, 1984
14. Pourquier, H. et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 8:1887-1895, 1982
15. Buchler, DA. et al. *Radiology* 110:687-690, 1970
16. Perez, CA. et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 5:373-382, 1979
17. Hamberger, AD. et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9. 367-371, 1982
18. Chau, PM. et al, *Am. J. R.* 87:22-40, 1962
19. Strockbine, MF. et al. *Am. J. R.* 108: 293, 1970
20. Castro, JR. et al. *Radiology* 95:163-166, 1970
21. Akine Y. et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12:1611-1616, 1986

22. Koeck, G. P. et al. *Am. J. R.* 96:81-91, 1966
23. Ulmer, HU. et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9:809-812, 1983
24. Perempree, T. et al. *Cancer* 42:1105-1113, 1978
25. Perempree, T. et al. *Cancer* 46:1485-1491, 1980
26. Perempree, T. et al. *Cancer* 52:748-750, 1983
27. Aristizabal, SA. et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9:1013-1017, 1983
28. Suit, HD. *Cancer* 50:1227-1234, 1982
29. Suit, HD. et al. *J. Can. Assoc. Radiol.* 31:35-39, 1980
30. Hall, EJ. et al. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 4:1009-1013, 1978
31. Jampolis, S. et al. *Radiology* 115:681-685, 1975
32. Arai, T. et al. *Acta Obst. Gynec. Jpn.* 37:2731-2738, 1985
33. Reddy, EK. et al. *Cancer* 47:1916-1919, 1981

III 重粒子線治療のための医学診断に 関する調査研究

重粒子線治療のための医学診断に関する調査研究（総括）

山崎統四郎（臨床研究部）

核医学関連の診断技術を中心に本研究を進めた。核医学診断の基本はトレーサ法であり、その多くは体外計測法によって行われる。言い替えれば非侵襲的な方法で、対象とする臓器の機能や腫瘍の性質を測定・評価することを可能とする診断技術である。本法では極めて微量の放射薬剤をトレーサとして用いるために、個体や臓器に対しての負荷・負担は認められず、ありのままの機能や代謝の状態を知ることが出来る。

ポジトロンCT (PET) は、核医学診断技術の中で最も注目されている最先端技術であるが、その理由はこれに利用される陽電子（ポジトロン）放出アイソトープの多くが ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O などの生理的な身体構成元素であるからに他ならない。これらの元素は各種の化合物にラベルされて放射薬剤ないしトレーサとして用いられる場合に、化合物本来の性質が損なわれる事はない。

ポジトロン放出アイソトープ（ポジトロン・エミッター）は、消滅放射線と呼ばれ180度反対方向に向かう2本の γ 線を同時に放出しながら崩壊するために、定量性に優れた外部計測が可能となる。このことからその測定技術に関する研究も急務であった。即ちトレーサとしての放射薬剤（診断用核医学薬剤）の開発とその体内分布の測定法の確立によって、はじめてPETの臨床への応用が可能となる。また新規に開発されたトレーサと測定法の開発により、臨床における新しい方法論も開発されることになる。

本研究では以上のポジトロンCTに関する基礎ならびに臨床的研究に加えて、磁気共鳴映像法 (MRI)に関する研究も併行して行われた。

診断用核医学薬剤の開発に関する調査研究では、生命現象における特異的な現象を捉えることを中心の課題として、レセプター（受容体）と酵素活性を測定するためのポジトロン・エミッター標識薬剤の開発を行うとともに、これらを用いた受容体測定技術の開発をいち早く手掛け、その定量法に関しても研究を進めた。PETを用いた生体で

の受容体と酵素活性の測定は、長い間の研究者の夢であったが、その一部が実現したことの意義は大きい。

特に、生体での受容体密度はmg蛋白当り pmol オーダーといわれ、これを測定するためには、トレーサの物質としての量がレセプター密度に対応する極めて少ないものでなくてはならず、しかも測定に十分な量の放射能（放射性同位元素）をこれに標識する必要がある。本研究で開発された一連の標識リガンドのうち、中枢性ベンゾディアゼピンレセプターの測定を目的とした ^{11}C -Ro15-1788は1984年度に開発されたもので、その後の研究の基本となったものである。

このほか前臨床段階のものとして ^{18}F -6-Fluoro-9- β -D-ribofuranosylpurineなどが合成され、肺における細胞膜輸送の研究などが行われた。

核医学の測定技術の開発に関する研究では、高解像力ポジトロンCT装置の開発と画像構成法の研究がなされた。まずプロトタイプの高解像力ポジトロンCTとして動物用小型高解像力ポジトロンCT装置が開発され、世界中のPET研究グループからの注目を集めた。特に空間分解能の限界を極めた半値幅2.8mmの高分解能を達成したことの意義は大きい。臨床における実用性も考慮して頭部用高解像力ポジトロンCT装置の開発も行われたが、実際の開発は新技術開発事業団の協力により、浜松フォトニクス株式会社によってなされた。開発後、放射線医学総合研究所でその評価がなされたが、その結果、断面層内（視野中心）での半値幅3.5mm以下と、実用機としては最高のものであった。

画像再構成法の研究ではフィルタ型逐次近似アルゴリズムが収束性や雑音特性に優れた特性を有する事が解明された。

画像診断の臨床応用に関する研究では、ポジトロンCTとMRIを用いた研究がなされた。

ポジトロンCTを用いた研究は新規に開発され、臨床に供されたポジトロン・エミッター標識薬剤

を応用した一連の研究に加えて、従来からのトレーサを用いた心筋血流の測定や癌診断法の開発研究が行われた。

標識リガンドを用いたものとして、各種疾患と正常例を対象とした脳内ベンゾジアゼピン受容体の測定や加齢による線条体ドーパミンD₂レセプター結合能の変化の測定などを行ない、生体を対象としたレセプター測定の基本が確立された。レセプターや酵素活性の測定は神経情報伝達における最も特異的な切口を捉えるものであり、生命

現象の謎解きにおける有力な武器と考えられ、今後の本研究の発展が期待される。

このほか従来からいわれているように、PETは生体の血流・代謝の情報を測定する上でも優れた手段であり、この領域での研究も併行して行った。

MRIは最近その普及が著しく、臨床応用も広く行われているが、本研究ではGa-DTPAなどの造影剤を用いた研究やその基礎となる基礎的・物理的研究も含めて行われた。

診断用核医学薬剤の開発に関する調査研究（総括）

山崎統四郎（臨床研究部）

ポジトロンCT (PET)の意義とその応用面での可能性は、測定に際して使用するトレーサによって異なる。トレーサとして用いられる ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F は核反応によって生産される。照射により、ターゲット内で生成し、回収される放射性同位元素 (RI) はそのままの化学形で臨床利用が可能のものもあるが、化学処理を加えて、必要な標識分子に変換したり、さらに臨床的価値の高い複雑な標識薬剤に変換して利用する。

本研究の目的は新規のポジトロン・エミッター標識薬剤を開発し、その評価とこれを用いた診断法の開発を行おうとするものである。

最近の診断用核医学薬剤の研究は、より特異性の高いものの開発へと向かっているが、特にIn-Vivoでの受容体測定を目的とした標識リガンドの開発が注目を集めている。一般に短寿命ポジトロン・エミッターによる標識合成は、半減期が短いことと標識化合物の純度、比放射能、および最終的な放射能（量）が臨床利用の上で満足されるものでなければならないから、迅速で放射化学的収率の高い標識法が必要である。特にレセプター研究のための標識リガンドでは、非常に高い比放射能で薬剤を合成する技術が要求される。

本特別研究ではいくつかの標識リガンドが開発されているが、この場合極めて高い比放射能を有することが前提となる。従来から生体でのレセプター分布の測定を目的とした研究がなされてきたが、その技術開発にはかなりの年月を要している。これはレセプター測定に耐えうる高い比放射能リガンドの合成が、技術的に困難であったためである。

本研究においても比放射能の向上には多くの努力を必要としたが、結果的には満足すべき比放射能を有する ^{11}C 標識化合物が得られた。また後述する数種の化合物を自動的に合成できる装置を試作し、目的とする放射薬剤を高収量、高比放射能、高純度で生産できたことで、その性能を実証した。特に1984年以降、世界的にも最高レベルの

比放射能での ^{11}C 合成が可能となったことは、放射線医学総合研究所でのポジトロンCT研究の中でも特筆すべき事柄である。

1988年度末までの5年間に診断用ならびに実験用に生産された主な ^{11}C 標識化合物はRo15-1788, N-methylspiperoneなどの7種類のものである。

生体 (In Vivo)でレセプターの測定を行う場合、目的に合い測定に耐え得るリガンドを選択して、標識合成を行う必要がある。このためには ^3H などを標識した候補リガンドでの基礎的ならびに前臨床的な研究がなされなければならない。臨床研究を前提とした場合、ここでのリガンドの選択が最も重要であり、これによりその後の研究の成否が決定される。特に多数の動物を使った標識リガンドの体内挙動の評価は多大の労力と忍耐を必要とする分野である。

本研究でも多数の標識リガンドの体内分布、生体内での安定性などが評価され、有用性が確信された時点でその安全性が確認され、臨床に供されることになる。

一般にIn Vitroでのレセプター測定は、その定量法が確立されているが、In Vivoでは内在性リガンドの問題や平衡状態下での解析が行えないことなどの問題があり、その定量法は確立したものとは云いがたい。本特研ではIn Vivoでのレセプター結合の定量解析に関する研究も併行して行った。

リガンド-レセプター結合を対象とした一連の研究で最も重要と思われた成果はレセプター結合能 (BP) の動的変動過程が検出されたことであろう。これは強制水泳などを負荷したマウスでの脳内標識リガンド動態が、コントロールに比べて著しく変化し、In-Vivoの結合速度が遅延する現象を見つけたことである。

^{11}C 以外では ^{18}F を用いた標識合成と ^{18}F 化合物を用いた動物レベルの研究を行っている。

^{18}F 標識化合物としては、 ^{18}F -6-Fluoropurine (^{18}F -FP)、 ^{18}F -6-Fluoro-9- β -D-ribofuranosyl-

purine (^{18}F -FPR)などであるが、これらのマウス体内分布と肺における細胞膜輸送機構の研究を行った。両標識化合物の体内分布を比較すると、 ^{18}F -FPR は血液、肺、心などで摂取率が高く、塩基形とリボント形の間で、体内分布のパターンに差が見られた。

プリンとピリミジンのヌクレオシドに共通の担体輸送系の阻害剤であるジピリダモールの肺 ^{18}F -FPR 摂取率への影響を検討した結果、肺摂取率

は著明に減少し、この化合物がヌクレオシド輸送系の基質となり、担体輸送を受けることが判明した。一方 ^{18}F -FP の場合は単純拡散によると思われた。このほか ^{18}F -FPR の肺内移行過程を解析し、理論的考察を行った。

これらの膜輸送系の研究は現時点で直ちに臨床に直結するものではないが、生命現象を追求する上での一つの示唆を与えてくれるものである。

標識リガンドの開発とその評価

臨床研究部 井上 修

Evaluation of various kinds of ligands as radiotracers for PET studies

Osamu Inoue

Division of Clinical Research

Various kinds of ^3H -labeled ligands [Ro15-1788, PK11195, cyanoimipramine (CNIMP), SCH23390, and N-methylspiperone (NMSP)] have been evaluated as radiotracers for the in vivo study of receptors.

Regional distribution of radioactivity at various intervals after the intravenous injection of each tracer into mice with or without various dose of carrier were measured, and values were expressed as % Dose/g tissues. Ro15-1788, PK11195, SCH23390 and N-methylspiperone were found to be suitable radiotracers for the PET studies due to their high specific binding to corresponding receptors in vivo. Ro15-1788 was selected as a model ligand for the quantitative analysis of receptors in vivo, and free ligand concentration

in plasma was determined by organic solvent extraction and ultrafiltration method. Two compartment model analysis was performed for the quantification of benzodiazepine receptors, and binding potentials in cerebral cortex, cerebellum and pons-medulla were calculated.

In order to clarify whether dynamic changes in receptor function can be detected or not, forced-swimming task was loaded. Significant alterations in in vivo binding of ^3H -Ro15-1788 and ^3H -NMSP in forced-swum mice were observed. Saturation experiments indicated that such changes in in vivo binding of ^3H -Ro15-1788 were mainly due to the changes in rate of association or disassociation rather than B_{max} values.

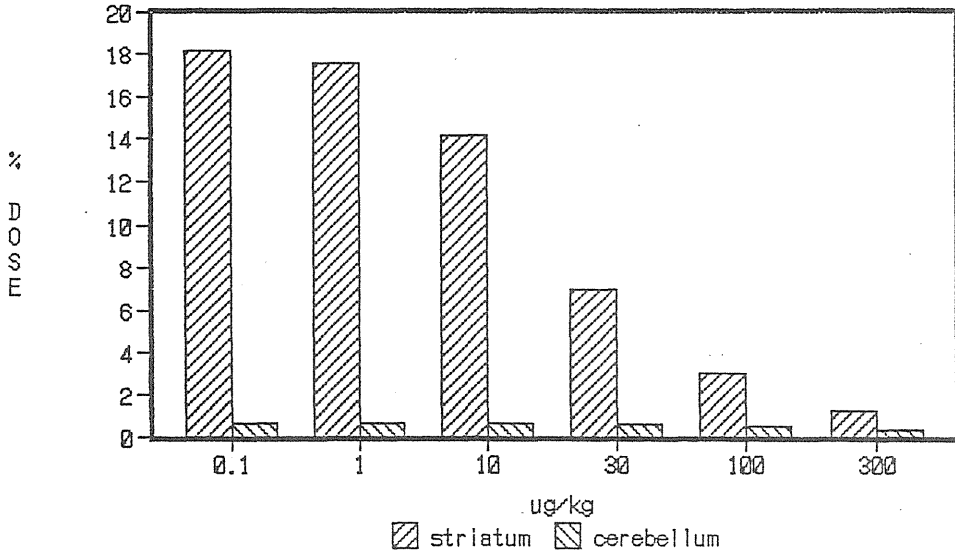
1. 序 論

近年 PET の領域においては、主に中枢神経系を測定対象として各種レセプタの分布やその結合特性を定量解析するための技術開発が進められている。これまでにインビトロの系におけるレセプタの結合に関しては膨大な知見が蓄積されているが、インビボの系での定量解析法に関しては未解明の部分が多い。

本研究においては、最終的にヒトの中枢神経系

におけるレセプタの結合特性を定量測定することを目標として、以下の項目に関する検討を行ってきた。

- a. 標識リガンドの選択基準の設定
- b. 標識リガンドの体内挙動の評価
 - 1) インビボでの分布
 - 2) 生体内での安定性
- c. レセプタ結合能 (BP) 定量評価法の確立
 - 1) 血中遊離型リガンド濃度の迅速定量法
 - 2) コンパートメントモデルによる定量法



の確立

d. レセプタ結合能 (BP) の動的変動過程の検出

Time course of ratio of radioactivity following injection of ³H-SCH 23390

2. 研究方法

a. リガンドの選択基準の設定と標識リガンドの選択

標識リガンドの体内挙動とPETにおける外部計測法の特性を考慮して選択基準を設定し、図-1に示す各種リガンドを評価の対象とした。

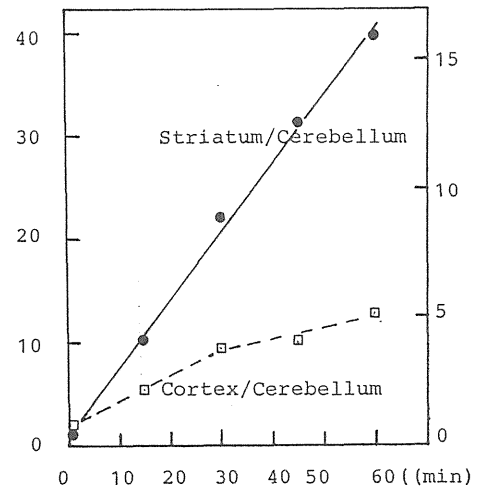
b. 標識リガンドの体内挙動の評価

1) インビボでの分布

各リガンドの³H標識体0.2ml(約2μCi, 1μg/kg以下)を雄性マウス(ddYまたはC3H)の尾静脈より投与し、経時的に屠殺して血液および各臓器の重量と放射能を測定し、投与量に対する相対濃度(%Dose/g)を求めた。脳については、大脳皮質、海馬、線条体、小脳、橋-延髄などの局在分布をも同様な方法で測定した。放射能測定は燃焼法または溶解法にて行った。結合の飽和性および非特異結合の特性を調べるために、各種濃度の非放射性リガンドを担体としてトレーサと同時に投与し、同様な方法で各部位における放射能濃度の分布を測定した。

2) 生体内での安定性

³H-Ro15-1788についてその注射液0.2ml(1-2μCi)を雄性マウスに静注し、30分後に全脳を摘出した。脳を生理食塩水1mlにてホモジネートに



し、その中の0.2mlを抽出効率を算出するための標準液としてサンプリングし、燃焼法にて放射能を測定した。残液に担体として非放射生のRo15-1788 1mgを添加し、ジクロメタン2mlにて放射性物質を抽出した。(抽出効率95%以上)。抽出物を2種類の溶媒系(ジクロメタン:メタノール/9:1, ヘキサン:ベンゼン:ジオキサン:水酸化アンモニウム/70:50:45:5)を用いて薄層クロマトグラフ法によりその化学形を分析した。

c. レセプタ結合能 (BP) の定量評価法の確立

³H-Ro15-1788による中枢性ベンゾジアゼピンレセプタ活性の定量測定をモデル系としてとりあ

げ、以下の検討を行った。

1) 血中遊離型リガンド濃度の測定

血液における代謝物は溶媒抽出法にて、また蛋白結合率は限外濾過法にて求めた。³H-Ro15-1788液0.2ml (4 μCi) をマウスに静注し、経時的に屠殺してヘパリン採血を行った。各時点において採血した血液をプールし、一部は燃焼法にてその放射能濃度を測定した。残液にジクロロメタン2 mlを加え攪拌した後その1 mlを採取し、放射能を測定し、有機溶媒に抽出される放射性物質の割合を求めた。なお³H-Ro15-1788自体の抽出効率は98%以上であった。

次にマウスの血漿を遠心分離した後、³H-Ro15-1788を加え、37°Cで10分間インキュベーションした後、限外濾過法 (AIRPRESS-30) にて蛋白成分との結合率を測定した。

2) コンパートメントモデルによる定量解析

³H-Ro15-1788をマウスに静注した後の血中遊離型リガンド濃度の時間曲線を入力関数とし、大脳皮質、小脳、橋-延髄における放射能動態を出力関数として、最も簡単なコンパートメントモデル

を用いて、レセプタ画分への移行定数 k_1 およびレセプタ画分からの解離定数 k_2 をカーブフィッティングにより求め、次式に従ってベンゾジアゼピンレセプタの結合能 (BP) を算出した。

$$BP = k_1 / k_2 = 1 / Kd \cdot B_{max}$$

d. レセプタ結合能の動的変動の検出

リガンド-レセプタ結合の物理的的刺激による変化を外部計測法にて検出できるか否かについて検討するために、強制水泳を負荷したマウスにおける³H-Ro15-1788, ³H-N-メチルスピペロンの動態を測定した。直径25cmの水槽に16-18°Cの水を満たし、マウスを5分間強制水泳させ、直後に各トレーサを静注した。

3. 結果

b. 標識リガンドの体内挙動の評価

1) インビボ結合

Ro15-1788, PK-11195, SCH23390, N-メチルスピペロンはいづれもそれぞれ中枢性ベンゾジアゼピンレセプタ、末梢性ベンゾジアゼピンレセ

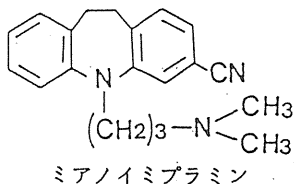
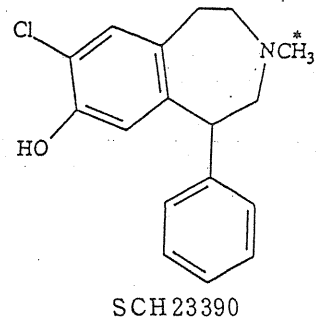
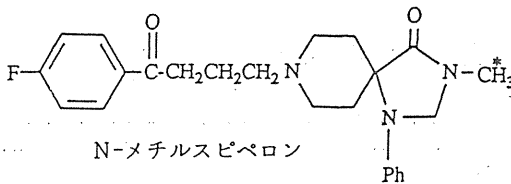
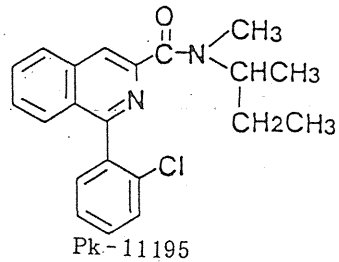
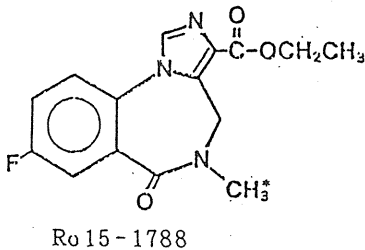


図-1 各種リガンドの構造式

プタ, ドーパミンD₁レセプタ, ドーパミンD₂レセプタと選択的に結合し, インビボの系においても全放射能の90%以上が, レセプタとの特異結合によるものであることが判明した。シアノイミ

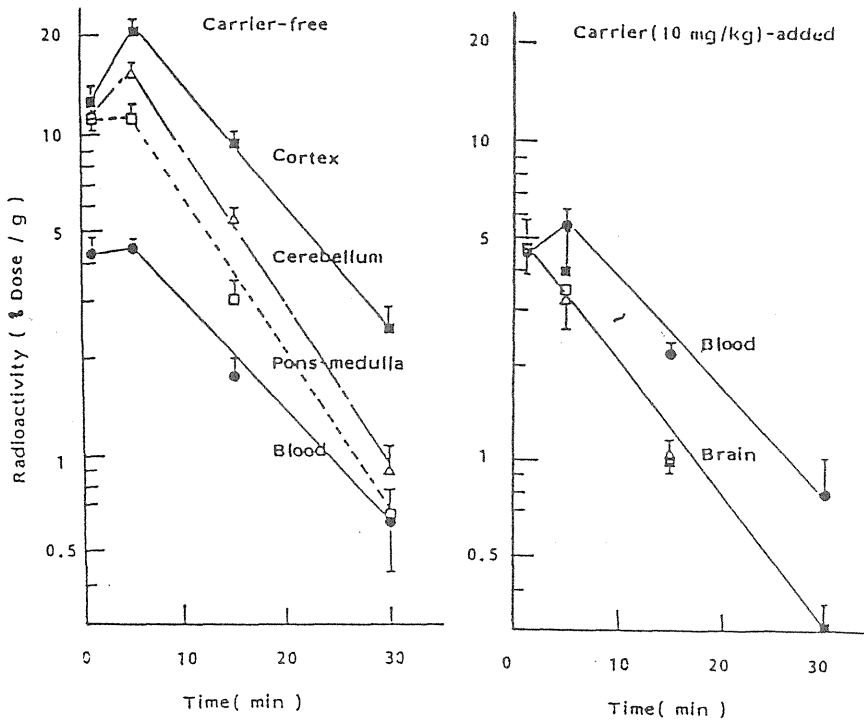
プラミンはいわゆるイミプラミン結合部位を特異的に認識しインビボにおいても50%以上の特異結合があることが判った。

図-2に例として³H-Ro15-1788をそれぞれ担

Distribution of ¹⁴C-Cyanoimipramine in mice (%Dose/g)

	1min	10min	20min	30min
Blood	4.49 ± 0.39	3.18 ± 0.09	2.67 ± 0.17	1.86 ± 0.09
Brain	3.93 ± 0.46	4.79 ± 0.27	5.95 ± 0.34	4.51 ± 0.39
Lung	45.8 ± 7.74	34.2 ± 6.79	22.3 ± 4.07	15.6 ± 4.73
Heart	18.7 ± 2.73	5.30 ± 0.31	4.03 ± 0.38	2.62 ± 0.11
S. Int	2.42 ± 0.17	4.74 ± 1.02	6.18 ± 0.37	4.98 ± 0.44
Liver	2.99 ± 0.34	5.85 ± 0.59	8.00 ± 0.12	6.53 ± 0.72
Kidney	11.9 ± 2.24	20.4 ± 2.53	25.9 ± 2.79	19.0 ± 0.20
Muscle	3.31 ± 0.58	2.39 ± 0.34	2.35 ± 0.36	1.33 ± 0.14
Testis	1.10 ± 0.11	1.34 ± 0.15	2.09 ± 0.14	1.94 ± 0.34

Three mice in each group; average ± 1SD



Biodistribution of ³H-Ro 15-1788 in control mice with or without carrier ligand (n=3)

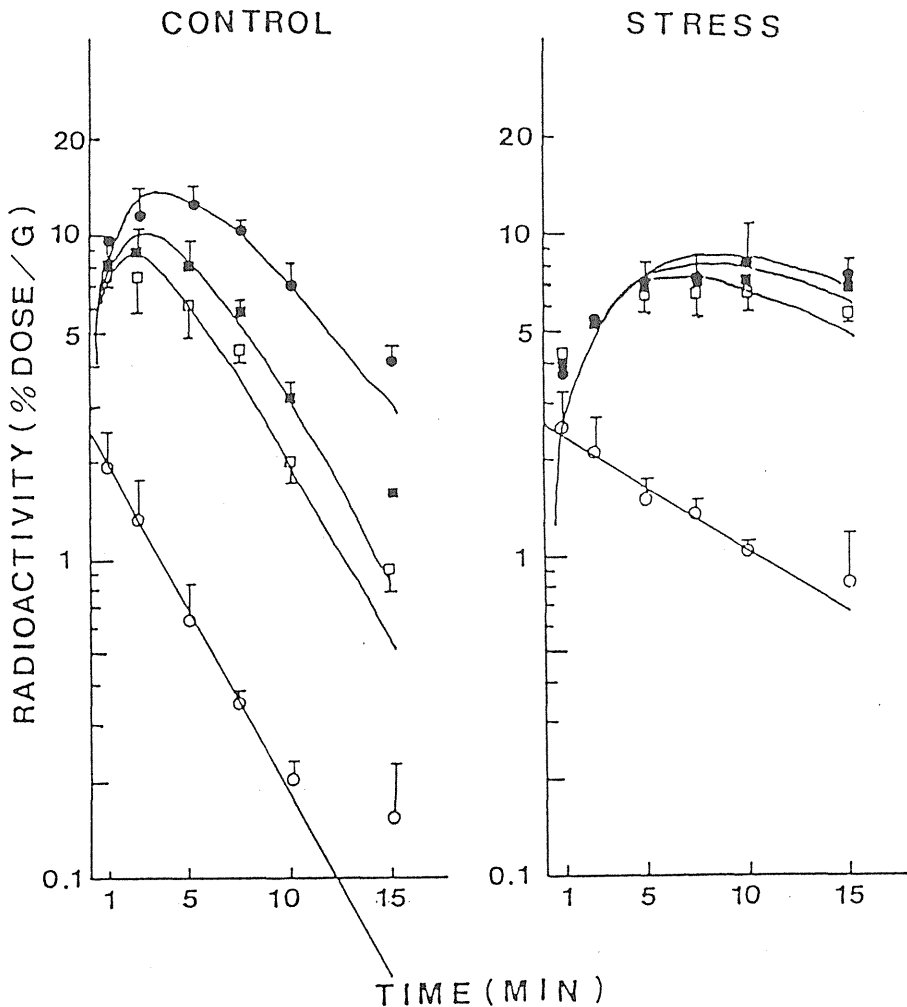


Fig. 2-6 Biodistribution of ^3H -Ro 15-1788 after i.v. injection in the mice. (●):cerebral cortex, (■):cerebellum,(□):pons-medulla,(○):free ligand concentration in plasma. The solid lines in the figure are calculated values according to Eqs.9 and Eqs.10.

体無添加および10mg/kgの担体を添加した状態でマウスに静注したときの血中および脳内動態を示す。 ^3H -Ro15-1788は静注後速やかに脳に移行し、5分後の局在分布は、ベンゾレセプタ密度分布とよく対応した。血中、脳内放射能共に、一次指数関数的にその放射能は減少し、かつそれぞれの消失率は殆ど同じであることから、リガンドレセプタ結合が速やかに steady-state に到達するものと推定された。一方担体を同時投与すると、脳内放射能濃度は血中濃度よりも低く、また脳内の

局在分布差も消失した。このことは、Ro15-1788と脳組織との非特異結合は極めて小さいことを意味しており、外部計測法の制約からみて大きな利点であることが判った。

^3H -PK-11195は表-1に示すように、静注直後から肺、心、副腎、腎等に高濃度に集積した。飽和実験の結果、脳を除いた各臓器における放射能集積の大部分はレセプタとの特異結合であることが判明した。 ^3H -SCH23390、 ^3H -N-メチルスピペロン共にそれぞれ線条体におけるドーパミンD₁

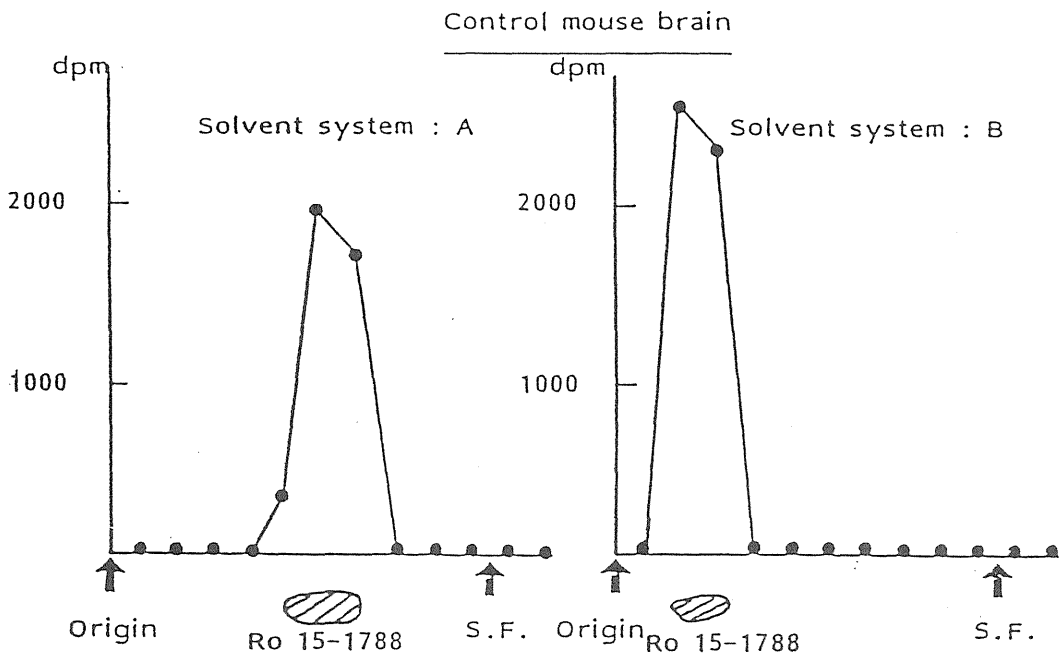


Fig 6-8 TLC of radioactive materials in the brain at 30 min after injection of ^3H -Ro 15-1788

または D_2 レセプタと選択的に結合し、かつその結合は飽和性であった。図-3に ^3H -SCH23390の投与量を変化させた時の静注45分後におけるマウスの線条体と小脳における放射能集積の変化を示す。線条体においてはリガンド濃度の増加に伴い、放射能集積の著明な現象が認められるのに対し、小脳では変化を認めなかった。このことは、小脳には、殆ど特異結合分画がないことを意味しており、脳における遊離型リガンド濃度と非特異結合分画を推定するための対照部位として使えることが示された。事実、放射能の線条体/小脳比を静注後の時間に対してプロットすると図-4に示すように良好な直線が得られ、この勾配をレセプタの結合能の指標とすることができることが判った。シアノイミプラミンのマウス脳内動態はRo 15-1788と比較すると、結合速度、解離速度共に非常に遅く、徐々に脳の特定部位に集積していることが判った。

2) 体内での安定性

^3H -Ro15-1788静注30分後における脳内の放射能は図-5に示すようにRo15-1788以外のピークを認めず、末梢で生成した代謝物は血液-脳関門を通過しにくい事が判った。従って、外部計測法においても充分使用できる標識リガンドであることが示された。

c. レセプタ結合能 (BP) の定量評価法の確立

1) 血中遊離リガンド濃度の測定

正常マウスにおける ^3H -Ro15-1788静注後の血漿中の放射能のうち、有機溶媒抽出率を表-2に示す。血漿蛋白との結合率は40~50%であった。

2) コンパートメントモデルによる定量解析

^3H -Ro15-1788静注後のマウスにおける血液および脳における放射能動態を表-2に示す。各部位における放射能動態を出力関数とし、前記の血中遊離型リガンド濃度変化を入力関数として、コンパートメントモデルを用いて解析した結果を表-3に示す。

d. レセプタ結合能の動的変動の検出

図-6に ^3H -Ro15-1788のそれぞれ正常および強制水泳を負荷したマウスにおける脳内動態を示す。強制水泳負荷によりトレーサの脳内動態は著しく変化し、インビボの結合速度が遅延することが判った。前記と同様の方法で血中遊離型リガンド濃度を測定し、レセプタの結合能の変化を定量解析した結果、強制水泳群では正常群と比較し、大脳皮質で約60%、小脳で約30%、橋-延髄で約20%の低下が認められた。投与するリガンド濃度を変化させ、飽和実験を行った結果、この結合能の低下は主として、 B_{max} の変化よりも見かけ上の飽和定数 ($K' = 1/K_d'$) によるものである

	1	2.5	5.0	7.5	10	15 min
Plasma	3.90±0.53	2.66±0.44	1.27±0.19	0.696±0.03	0.398±0.03	0.312±0.07
Cerebral Cortex	9.58±0.06	11.78±2.12	12.54±2.06	10.17±0.55	7.02±1.23	4.17±0.42
Cerebellum	8.32±1.04	8.81±1.77	8.04±1.49	5.84±0.42	3.22±0.29	1.56±0.09
Pons-Medulla	7.60±0.57	7.51±1.69	6.11±1.25	4.46±0.39	1.97±0.25	0.899±0.12
unmetabolized % in plasma	65.2±4.8	47.8±9.1	28.2±1.4	23.1±1.8	20.0±0.6	21.3±2.9

ことが示された。

³H-N-メチルスピペロンの線条体の集積も強制水泳の負荷によって著明に低下したが、小脳への集積にはそれほどの変化は認められなかった。

4. 考 察

今回評価した標識リガンドはいずれも、インビボでのレセプタ研究に有用であることが判った。そこで¹¹Cによる標識合成、製剤化の検討を行い、放射性薬剤としての前臨床段階における有効性と安全性の評価を経て、臨床利用を開始した。これらの詳細に関しては、鈴木、篠遠等の報告書に述べられている。

現在では既に数多くの標識リガンドが開発されており、その中にはヒトでの臨床利用が可能なものも多数にのぼる。従って、今後の研究としては標識リガンドの生体内動態の意味づけやその生理的意義についてより詳細な検討が必要とされると考えられる。インビボの系におけるリガンド-レセプタ結合に関しては未だ体系的な研究が進められておらず不明な点も多いが、特に留意すべき点はインビトロの系とは異なって、平衡状態下での解析が行えないという点にある。換言すれば、速度論的な解析で得られる定数の意味づけを行い、従来求められていたKdやB_{max}に代えてビボの系に固有の指標を確立する必要があるといえる。この点に於て、³H-Ro15-17888や³H-N-メチルスピペロンの動態が強制水泳によって著明に変化すること、およびその変化が見かけ上の親和定数の変

Analysis of biodistribution of ³H-Ro 15-1788 in the brain.

Control

	K1(min ⁻¹)	K2(min ⁻¹)	BP(K1/K2)
Cerebral Cortex	3.91	0.269	14.5
Cerebellum	3.91	0.471	8.32
Pons-Medulla	4.10	0.649	6.31

化によるものであることが判明したことの意義は大きいと考えられる。

我々は引き続いて各種の薬物その他の負荷実験を進めているが、その中には、インビトロの系では相互作用を認めないが、インビボの系ではレセプタの結合能を著明に変化される例をいくつか見出ししている。これらの現象を解明することにより、PETによるレセプタ測定領域において新しい展開が期待できよう。

研究発表

- 強制水泳によるマウス脳ベンゾジアゼピンレセプター機能変化のIn Vivo測定：ポジトロントレーサスタディの応用。Bull. Jap. Neurochem. Soc., 23, 30, 1984. 井上修他
- Alterations in biodistribution of ³H-Ro15-1788 in mice by acute stress: Possible changes in in vivo binding availability of brain benzodiazepin receptor. Int. J. Nucl. Med. & Biol., 12, 369, 1985. Inoue, O. et al

- ¹¹C-Ro15-1788注射液の前臨床段階における有効性と安全性の評価。核医学 22, 1711, 1985. 井上修他
- ¹¹C-Ro15-1788ポジトロンCTによるin vivoベンゾジアゼピンレセプターの研究。核医学 22, 1739, 1985. 篠遠仁, 山崎統四郎, 井上修他
- Computer-Controlled large scale production of high specific activity ¹¹C-Ro15-1788 for PET studies of benzodiazepine receptors. Int. J. Appl., Radiat Isotopes, 36, 981, 1985. 鈴木和年, 井上修他
- Pk-11195の放射性医薬品としての可能性。核医学 22, 1385, 1985. 井上修他
- Synthesis and evaluation of ¹¹C-cyanoimi-
paramine. Nucl. Med. Biol. 14, 6,, 567, 1987. Hashimoto, K., Inoue, O. et al
- Specific Biodetection of B16 mouse melanoma in vivo by syngeneic monolonal antibody. J. Investigative Dermatology, 89, 3, 225, 1987. Yamasaki, T., Wakabayashi, S., Inoue, O. et al
- Changes in in vivo binding of ³H-Ro15-1788 in mouse brain by reserpine. Nuc Med. Biol., 15-6, 637-644, 1988. Hashimoto, K., Inoue, O. et al
- 血中遊離リンガド濃度の迅速測定及びベンゾジアゼピンレセプター活性の定量解析に関する研究。核医学 25-11 1235-1243, 1988. 橋本謙二, 井上修他

^{11}C 標識高比放射能放射薬剤の自動生産

鈴木 和年 (技術部サイクロトン管理課)

Automatic Production of ^{11}C -labelled Radio-pharmaceuticals with High Specific Activity

Kazutoshi Suzuki

Division of Technical Services

Abstract

An equipment has been developed for the automatic synthesis of ^{11}C -labelled radiopharmaceuticals with high radiochemical purity and high specific activity at high radiochemical yield. The equipment was designed to carry out the following processes automatically: leak check of the system; drying the radioactivity flow line by heating reaction vessels under a pure nitrogen gas flow; loading nitrogen gas into the target box; successive conversion of the generated ^{11}C to $^{11}\text{CO}_2 \rightarrow ^{11}\text{CH}_3\text{OH} \rightarrow ^{11}\text{CH}_3\text{I} \rightarrow ^{11}\text{C}$ -labelled compounds; purification of the compounds by high performance liquid chromatography.

^{11}C -labelled Ro15-1788, DMPEA, MMBA, NMS, CNIMI, PK11195 and SCH23390 ready for i.v. injection could be synthesized totally 342 times with the equipment. 1.9-3.0 GBq of ^{11}C -labelled radiopharmaceuticals were synthesized with the specific activity of 19-56 GBq/ μmol and the radiochemical purity of >98%, in the average routine productions for clinical purposes. Bacteria and pyrogen were not detected in any product. The products have been used for in vivo visualization or quantitative analysis of receptors and in vivo determination of enzyme activity in human brain by positron emission tomography (PET).

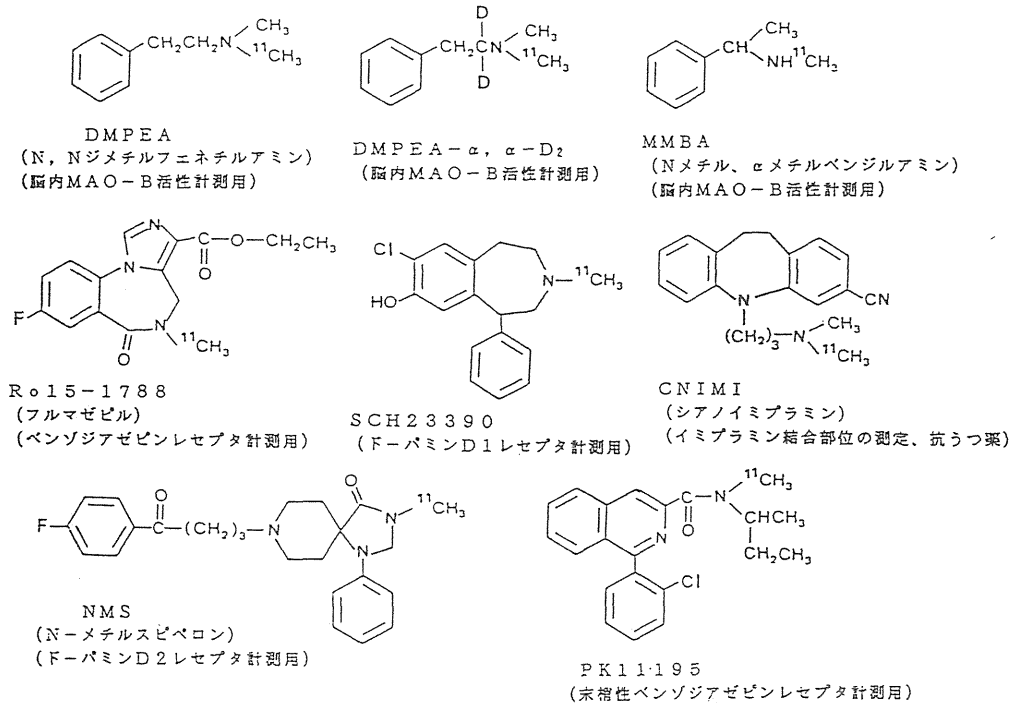
1. 諸言

in vivo での脳内レセプタの分布や各種疾患との関連、酵素活性の測定などはポジトロン核医学の最も大きなテーマの1つである。特に短半減期核種 ^{11}C (半減期20分) を標識した放射薬剤は ^{18}F 標識放射薬剤とともにその中心的な役割を果たしている。レセプタ研究用の標識リガンドにおいては、対象となるレセプタの存在量が微量であること (通常 pmol/mg タンパク以下) と、リガンド

自体の薬理効果が無視できないことから、非常に高い比放射能で薬剤を合成する技術が要求される。

理論的な ^{11}C の比放射能は非常に高いが ($3.5 \times 10^5 \text{GBq}/\mu\text{mol}$)、現実には非放射性同位体の混入が避けられず、 $0.4 - 5 \text{GBq}/\mu\text{mol}$ 程度の比放射能が通常得られるレベルである。 $37 \text{GBq}/\mu\text{mol}$ の比放射能を有する ^{11}C 標識薬剤 370MBq (通常1回の投与量) 中には $0.01 \mu\text{mol}$ の主成分が含まれるが、例えば、ターゲット中に 0.8ml の空気が混入することにより比放射能は半分の19

表1. 放医研で生産されている主な ^{11}C 標識放射薬剤



★SCH 23390: (R)-(+)-8-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-5-phenyl-1H-3-benzazepine 7-ol hemimaleate

★PK 11195: 1-(2-chlorophenyl)-N-methyl-(1-methylpropyl)-3-isoquinoline carboxamide

GBq/ μmol に低下し、主成分量は2倍の0.02 μmol に増加する。従って、ターゲット、輸送経路、使用薬品などからの空気(特に炭酸ガス)の混入を厳密に防止しなければ、満足のいく比放射能を有する薬剤は得られない。さらにリガンドの種類によっては、比放射能が変化することにより体内動態が変化する場合もあるので、定常的に高比放射能薬剤を生産することは極めて重要である。

本報では、高比放射能 $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ の製造法と、それを反応中間体とした各種 ^{11}C 標識放射薬剤(表1参照)の生産ならびにそれを実現した自動合成装置について述べる。

2. 研究方法

a. 自動合成装置の開発

装置は以下の点を自動的に行なうよう設計した。1) 系のリークチェック, 2) 超高純度窒素ガス(純度99.9998%以上, $\text{CO} < 0.5\text{ppm}$, $\text{CO}_2 < 0.1\text{ppm}$)を流しながら、反応容器やCuOカラムを加熱することによる合成経路全体の乾燥と窒素ガス置換, 3) ターゲットボックスへの窒素ガス

充填(14kg/cm²), 4) 生成した ^{11}C の $^{11}\text{CO}_2 \rightarrow ^{11}\text{CH}_3\text{OH} \rightarrow ^{11}\text{CH}_3\text{I} \rightarrow$ 最終化合物への連続的な変換, 5) 反応混合物の分離系への移送, 6) 分取用高速液体クロマトグラフによる目的化合物の分離精製。図1にその合成経路を示す。系は放射性物質が流れる主経路とその支援経路に分かれている。主経路では、経路の内容積を極力小さくして、炭酸ガス(空気)の混入を減らすよう、使用部品に留意した。使用チューブは外径1/16"内径0.5mmのSUS316チューブ(ガス入り口からV4まで)と外形3mm内径2mmのテフロンチューブ(V4以降)を使用した。反応容器はどれも内容積10ml程度で、液の逆流防止トラップを備えている。溶媒溜は反応混合物をガスの混入なしに液クロ用カラムに注入するためのものであり、光電スイッチは溶媒溜の液面レベルを検知して溶媒の流れを制御し、反応混合物の拡散を最小にし、良い分離を行なうためのものである。溶出液はRC3(特殊小型放射線モニター)とUV(紫外線吸光度計, 254nm)でモニタした。副経路はナイロンチューブ、電磁弁、減圧弁などからなり、圧縮空

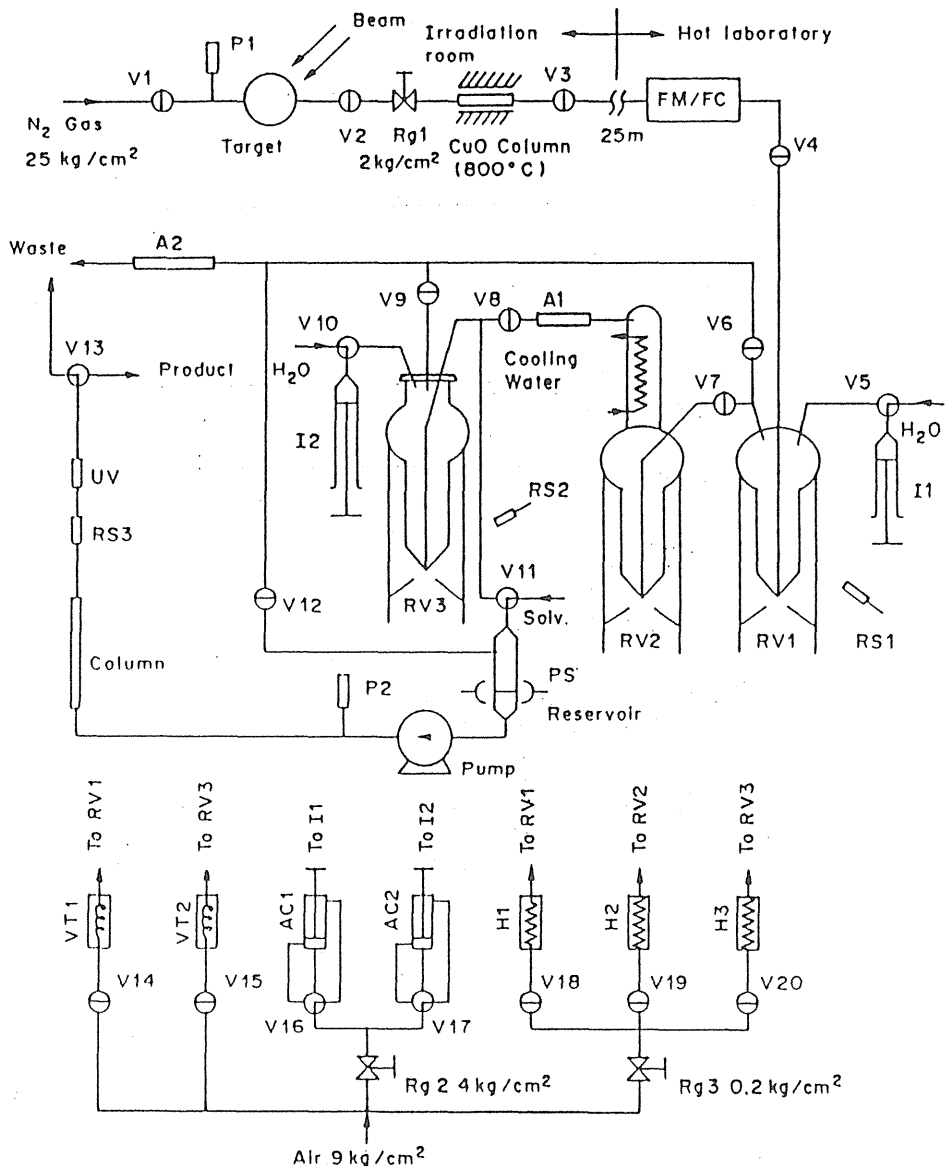


Fig. 1. Schematic diagram of the apparatus for the automatic production of $[^{11}\text{C}]\text{RO 15-1788}$; V1-V20; electric valves, RV1-RV3; reaction vessels connected to standardized attachments with cooling, heating and temperature measuring devices, P1 and P2; pressure transducers, Rg1-Rg3; pressure regulators, FM/FC; flow sensor/controller, I1 and I2; syringes for water injection, AC1 and AC2; air cylinder, H1-H3; heaters, VT1 and VT2; Vortex tubes for cooling, RS1-RS3; radioactivity sensors, PS; photosensor, u.v.; detector for u.v. absorption, A1; absorber (Askalite/ P_2O_5), A2; absorber (Molecular Sieve 5A).

気 (9 kg/cm^2) を冷却用 (9 kg/cm^2 ; ボルテックスチューブ), 加熱用 (0.2 kg/cm^2 ; 内部通過型円筒ヒータ), 試薬注入用 (4 kg/cm^2 ; エアシリンダ, 電磁弁, 注射筒の組み合わせ) に分配し, 主経路を補助している。この自動合成装置は集中制御システムで効率良く制御される。これにより, タイムシーケンス制御機能だけでなく, 放射能, 流量, 温度, 圧力, 光センサなどからの多種多様な信号を基にした高度なフィードバック制御が可

能となった。

図2に ^{11}C 生産用ターゲット容器を示す。これはアルミニウム製で, ビーム入り口直径20mm, 出口直径30mm, 長さ150mm, 内容積75mlである。ビームがターゲット中で散乱により失われるのを防ぐため, 円錐形をしている。ゴム製“O”リングはビーム照射中, 放射線分解で炭素を放出して比放射能を下げる可能性があるので使用せず, 代わりにメタルシールでターゲットガスを保持する

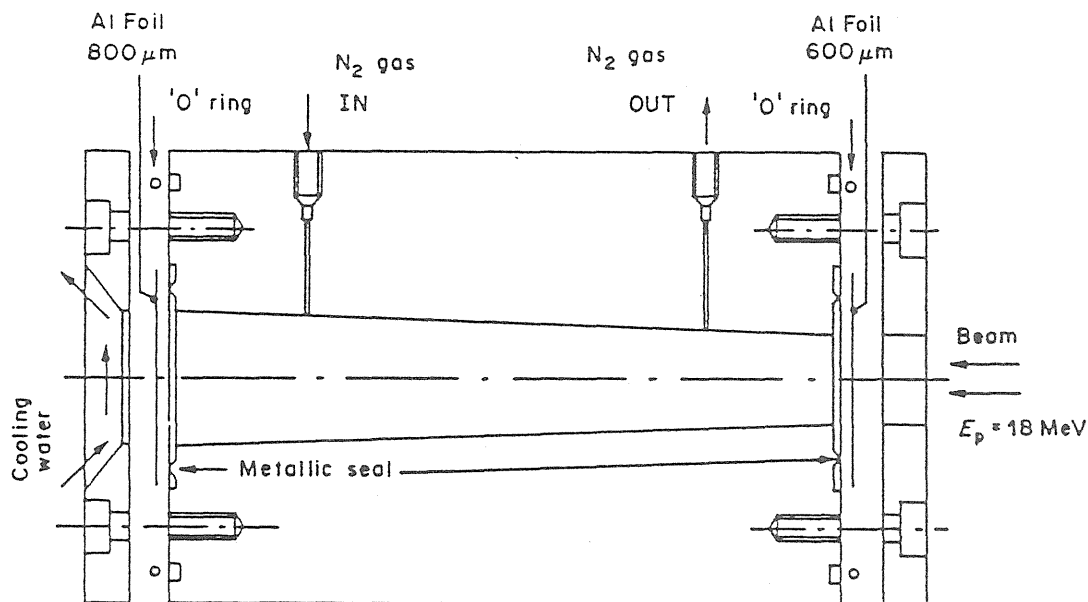


Fig. 2. Diagram of the target box. The inner surface is entirely of metal (Al) and the gas line connectors were designed for minimum volume.

構造とした。ジョイント類はデッドボリュームを最小とするため、液クロなどで使用される押しネタイプとした。

b. 試薬および方法

1) LiAlH₄ (LAH) / THF 溶液の調製

図3にTHF蒸留装置を示す。蒸留フラスコにTHFとLAHを入れた後、窒素ガスによる加圧と真空ポンプによる吸引を繰り返すことにより、経路内を不活性雰囲気とした。THFは密閉系、窒素ガス雰囲気下で、LAH錠剤(Fluka Chemical Corp.)を封入したバイアル瓶中に蒸留した。このようにして得られたLAH飽和THF溶液1mlを、N₂ガス置換したガラス製シリンジで採取し、同様の方法で蒸留した乾燥THF50ml中に加え以下の実験に使用した。このようにして調製した溶液はN₂ガス雰囲気下、冷凍庫内に保存することにより、6ヶ月程度にわたり、何度も繰り返し使用可能であった。

2) 合成準備と照射

照射前に、図1に示した反応経路は純窒素ガス気流中(100ml/分)でCuOカラム(800°C), RV1, RV2, RV3(120°C)を1~2時間加熱することにより乾燥した。超高純度窒素ガスを14kg/cm²でターゲット中に充填し、18MeVプロトン(600μmアルミニウム窓通過後は14.2MeV)10~20μAで30~60分間照射した。プロトンビームはアルミ製コリメータ(内径10mm,長さ30mm)

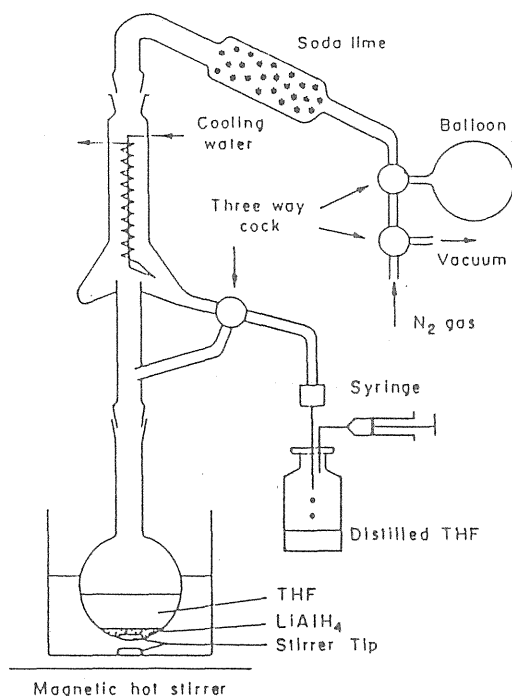


Fig. 3. Apparatus for THF distillation.

で絞り、ターゲット容器に当たらないように照射した。

照射中、各々の反応容器に(RV1: 0.8ml LAH/THF溶液, RV2: 1ml HI, RV3: 反応試薬0.5ml)試薬を加え、平行して高速液体クロマトグラフ系(ポンプ, カラム, チューブ類)を滅菌した溶離液でよく洗浄した。

表2. ^{11}C によるメチル化反応条件

化合物	原料	アルカリ	反応溶媒	反応温度 (°C)	反応時間 (分)
R015-1788	1 mg	NaH 1 mg	DMF 0.5 ml	50	1
DMPEA	10-50 μl	10N-NaOH 5-20 μl	アセトン 0.5 ml	70	3
MMBA	15 μl	1N-NaOH 5 μl	DMF 0.5 ml	50	1
CNIMI	1-3 mg	-	DMF 0.6 ml	70	3
NMS	1 mg	NaH 1 mg	DMF 0.5 ml	25	1
PK11195	1-5 mg	NaH 1 mg	DMF 0.5 ml (0-30%DMSO)	50	3
SCH23390	1.6 mg	-	DMF 0.5 ml	80	3

表3. ^{11}C -標識化合物のHPLCによる分離・分析条件

化合物	カラム	溶離液
R015-1788	A	a : b = 35 : 65
	B	a : b = 60 : 40
DMPEA	C	c : d : e = 96.7 : 3.2 : 0.06
	D	c : d : e = 90.7 : 9.1 : 0.2
MMBA	A	a : f = 40 : 60
	B	a : g = 40 : 60
CNIMI	E	a : h : i = 71.4 : 28.6 : 0.03
	F	a : h : i = 74.8 : 24.9 : 0.25
NMS	E	a : j : k = 49.8 : 49.8 : 0.5
	F	a : l = 75 : 25
PK11195	E	a : m : n = 70.9 : 29.1 : 0.05
	F	a : m : n = 75 : 25 : 0.05
SCH23390	E	a : o = 85 : 15
	F	a : p = 85 : 15

各化合物の上段は分離条件を、下段は分析条件を表す。

カラム： A ; Megapak SIL C₁₈、 B ; Finepak SIL C₁₈、 C ; Megapak SIL、 D ; Finepak SIL
E ; Megapak SIL C₁₈T、 F ; Finepak SIL C₁₈T

溶離液： a ; アセトニトリル、 b ; 6mM-リン酸、 c ; クロロホルム、 d ; メタノール
e ; アンモニア、 f ; 3mM-リン酸+13mM塩酸、 g ; 9mM-リン酸
h ; 水、 i ; ジメチルアミン、 j ; 0.03M-酢酸アンモニウム、 k ; 酢酸
l ; リン酸二水素カリと1-オクタンスルホン酸ナトリウムの10mM水溶液
m ; 0.01M-酢酸アンモニウム、 n ; リン酸、 o ; 0.05M-酢酸アンモニウム、 p ; 0.2M-酢酸アンモニウム

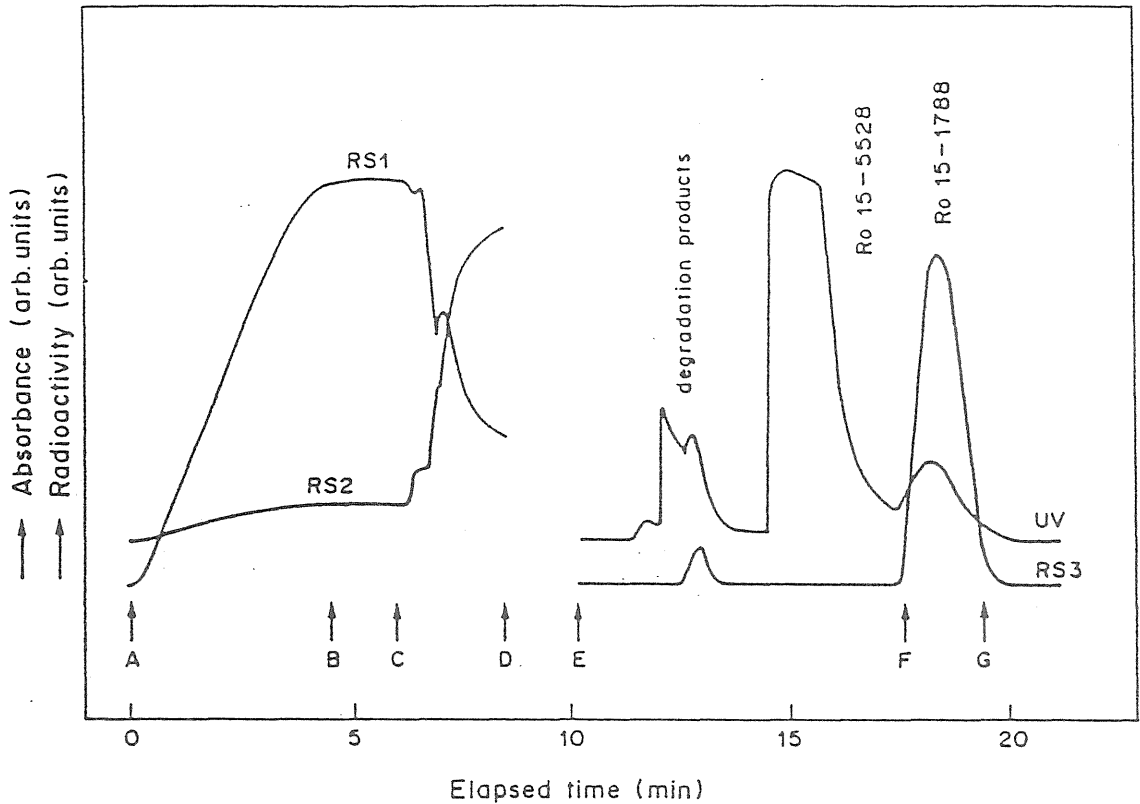


Fig. 4. A typical example of the automatic production of [^{11}C]RO 15-1788. RS1-RS3, u.v.; outputs from the corresponding sensors shown in Fig. 1. A; start of synthesis, collection of $^{11}\text{CO}_2$ into RV1, B; THF evaporation, C; cooling of RV1 and water injection, $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ preparation and collection in the cooled RV3, D; reaction of $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ with RO 15-5528 at 50°C for 1 min, transfer the mixture into the reservoir, E; start of purification, F and G; start and end of [^{11}C]RO 15-1788 separation.

3) 診断用 ^{11}C 標識化合物の合成

^{14}N (p, α) ^{11}C 反応で生成した ^{11}C は 800°C に加熱したCuOカラムに通して $^{11}\text{CO}_2$ にした後、 -5°C 以下に冷却したRV1中に $280\text{ml}/\text{min}$ の流速で通すことにより、 $4^{11}\text{CO}_2 + 3\text{LAH} \rightarrow 2\text{LiAlO}_2 + \text{LiAl}(\text{O}^{11}\text{CH}_3)_4$ 反応で捕集した。 $100\text{ml}/\text{min}$ の窒素ガス気流中、 130°C で70秒間加熱することによりTHFを留去した。RV1を冷却後、 0.2ml の水を加え、 $4\text{LiAl}(\text{O}^{11}\text{CH}_3)_4 + 4\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Al}(\text{OH})_3 + \text{LiOH} + 4^{11}\text{CH}_3\text{OH}$ 反応により ^{11}C 標識メタノールを得た。これを 130°C で還流しているHI (RV2) 中に導き、 $^{11}\text{CH}_3\text{OH} + \text{HI} \rightarrow ^{11}\text{C}\text{H}_3\text{I} + \text{H}_2\text{O}$ 反応で $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ に変換した。これをアスカライトと五酸化リンで精製したあと、 -10°C 程度に冷却した反応容器RV3中に捕集した。室温 $\sim 80^\circ\text{C}$ で1~5分間反応させることにより、表1の目的放射薬剤に対応する反応基質をメチル化した。それぞれの化合物に対する個々の反応条件を表2にまとめた。反応混合物を溶媒溜に移し、

目的標識化合物をラジオ-HPLCにより分離精製した。個々の化合物に対する分離条件を品質管理用分析条件と共に表3に示す。以上の反応、分離精製の様子を ^{11}C -Ro15 1788を例として図4に示す。ここで、RS1, RS2, RS3, UVなどの略号は図1における、それぞれの検出器からの出力信号を表す。

製品の品質検査項目は個々の化合物ごとに異なるが、放射化学純度、原料混入量、比放射能、pH、核種純度、発熱物質や細菌などの有無などは、共通の検査項目である。これらのうち、発熱物質と細菌試験は検査に1時間以上を必要とするため、人体投与前の事前検査は不可能で、 ^{11}C が完全に崩壊してからの事後検査とした。その他の検査項目は、最終製品製造後2~5分以内に全ての検査を行った。分析条件は表3に示す通りである。発熱物質の検出は溶液のpH調整後、Pyrogen 試薬を用い、転倒法または和光純薬製トキシノメータ ET-201)を用いて行った。

製品中の好気性・嫌気性菌の検出はBactec Model R301 (Johnston Laboratory, Inc.) で行なった。

3. 結果

a) 自動合成装置

今回試作した自動合成装置は、温度、圧力、流量、放射線、電磁弁、ポンプ等のモニタ・制御が容易で、しかも保守改造が容易であった。また、装置、制御プログラムの一部を変更することにより、表1に示すような $^{11}\text{C}_3\text{H}_3\text{I}$ を反応前駆体とする多数の ^{11}C 標識化合物を高品質かつ高収量で生産することができた。実際のホットランでは数回のキー操作のみで精製された目的化合物を得ることができた。照射終了から分離精製までの所要時間は化合物の種類により多少異なるが、18~25分の間であった。この装置を用いて既に342回の生産(153回は核医学診断用)が行われてきたが装置本体の故障で生産が不可能になったことはなかった。

b) 診断用 ^{11}C 標識化合物の合成

63年度末までの5年間に、診断用ならびに実験用に生産された ^{11}C 標識化合物に対する製造結果を、それぞれの化合物に対する放射薬剤としての品質管理基準(放射線医学総合研究所内規)の一部と共にまとめて表4に示す。表から明らかのように製品は全て放射線医学総合研究所の基準を満足していた。診断用の製品の場合、事後ではあるが発熱性物質、好気性菌、嫌気性菌の検査も行われ、何れの場合も陰性であった。

核医学診断用の一回あたりの生産量は通常1.9~3.0GBqであったが、必要に応じ3.7~11GBq程度生産することも可能であった。これは、一台のポジトロンカメラを用いて30分程度の診断を連続して3回行うことのできる量に相当する。 ^{11}C NMSの場合、放射化学的純度が95.3%と極めて低い例があったが、これは放射線分解が原因であった。この場合にはエチルアルコールとポリソルベート-80をそれぞれ0.8%、1.5%加えることにより、放射化学的純度を98.3%(平均)程度にまで上げ

表4. ^{11}C 標識放射薬剤製造結果

化合物	生産量 GBq	放射化学純度 %	比放射能 GBq/ μmol	原料混入量 $\mu\text{g}/0.4\text{GBq}$
R015-1788	0.8-1.3 (>0.11)	98.0-100 (>96)	4.1-120 (>1.9)	0.07-5.0 (<30)
DMPEA	0.5-2.8 (>0.2)	>99 (>95)	- (-)	<0.5 (<500)
MMBA	3.0-4.1 (>0.2)	>99 (>95)	44-96 (-)	<1 (<100)
CNIMI	0.6-4.3 (>0.4)	98.5-100 (>95)	15-70.3 (>1.1)	<0.1 (<10)
NMS	0.4-6.9 (>0.4)	95.3-100 (>95)	8.5-85 (>1.1)	0.1-4.6 (<10)
PK11195	2.2-5.8 (>0.4)	>99.5 (>95)	44-67 (>1.1)	1.6-3.2 (<10)
SCH23390	2.0-5.4 (>0.4)	>99 (>95)	27-50 (>1.1)	0-1.2 (<10)

括弧内の数値は放医研の品質管理基準

ることができた。その他の化合物の放射化学的純度は何れも98%以上であった。比放射能は、診断用薬剤のルーチン生産では19~56GBq/ μmol 程度(最大120GBq/ μmol)であった。

表に示した結果は照射条件に大きく依存するが、ルーチン生産における作業者の放射線被曝低減と

いう観点から、通常の照射は最大生産能力(照射時間や照射電流)の $1/2 \sim 1/3$ 以内で行ったものである。

4. 討 論

今回試作した自動合成装置は5年間に渡り342回 ^{11}C 標識化合物を生産するのに使用され、その性能、耐久性などを実証した。この装置を用いて製造された ^{11}C 標識化合物は何れも高純度、高比放射能で生産され、脳内レセプタや酵素のPET研究を遂行するのに十分なレベルであった。また、3.7~11GBqの薬剤が1回の照射で得られるため、ポジトロンカメラが1台でも3回程度の診断に利用することが可能であった。これは、サイクロトロンのマシントimeに制約があり、また、一度合成を行なうと、装置内の経路が水や他の化学薬品などで汚染され、残留放射能も高いため、次の合成は半日以上待たねばならない点などを考慮すると非常に優れた点であった。

しかし、この装置は ^{11}C 標識化合物製造の準備作業、標識合成、分離精製などを自動的に行うように設計されているが、溶媒の除去、生理食塩水への溶解、滅菌ろ過などの調剤過程は手作業で行わねばならない。この過程を自動化して作業者の放射線被曝を低減することが今後の課題である。

本研究において最も苦労した点は、比放射能の向上であったが、炭酸ガスによる経路の汚染防止や合成時間の短縮を以下のようにして達成し、満足すべき比放射能を有する ^{11}C 標識化合物が得られた。1) ターゲット物質として超高純度窒素ガスの使用、2) 円錐型ターゲットボックス(内容積75ml)や細いチューブ(内径0.5mm)の使用により系路内の体積縮小、3) 系路の乾燥とガス置換、4) ゴムの放射線分解対策としてメタルシール方式の採用、5) 自動化や反応分離条件の最適化による標識合成、分離精製時間の短縮、6) 炭酸ガスの吸蔵が少ないLAHの入手(FLUKA社製LAH)、7) 不活性ガス雰囲気下に於けるLAH/THF溶液の調製・保存、そして1回当たりの使用量の低減(約1mg)、8) 気密性がよく、接ガス部がクリーンな電磁弁、継手類の入手、試作。ここで得られた比放射能レベルは世界的に見ても最高レベルであり、PETによるin vivoでの脳内レセプタ計測用としても十分使用することができた。

従来、LAHのTHF溶液は使用直前に調製するのが良いとされていたが、ルーチン生産でそれを

毎回実行することは大変で、かつ、LAHの活性や炭酸塩の吸蔵量などにバラツキが大きいなどの問題もあった。図3に示した方法でLAHのTHF溶液を調製し、窒素ガス雰囲気下で冷凍庫中に保存することにより、6ヶ月程度にわたり、37GBq/ μmol 程度の比放射能で繰り返し ^{11}C 標識化合物の製造に使用できたことは省力化、製品の品質安定化にとり、重要であったと考える。

5. 結 論

^{11}C で標識したRo15-1788, NMS, DMPEAなど7種類の化合物を自動的に合成できる装置を試作した。この装置は342回に渡る生産にも耐え、かつ目的放射薬剤を高収量、高比放射能、高純度で生産できたことにより、その性能を実証した。

製造された放射薬剤の品質は、薬剤の種類、照射量、使用目的などにより異なるが、診断用薬剤のルーチン生産に限れば、1回当たりの生産量は1.9-3.0GBq、放射化学的純度98%以上、比放射能19-56GBq/ μmol 程度であり、何れの場合も細菌、発熱物質などは検出されておらず、脳内におけるレセプタや酵素活性の研究に十分使用することができた。

研究発表

1. Suzuki K., Inoue O., Hashimoto K., Yamasaki T., Kuchiki M. and Tamate K.: Computer Controlled Large Scale Production of High Specific Activity C-11-Ro15-1788 for PET Studies of Benzodiazepine Receptor. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 36, 971-976, 1985.
2. Suzuki K.: A Central System for the Simultaneous Control of Several Equipments in the Preparation of Radiopharmaceuticals. "Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds, 1984", VIENNA, IAEA-CN-45 63, pp67-75, 1985.
3. Suzuki K., Inoue O., Tamate K. and Mikado F.: Production of 3-N- [^{11}C] methylspiperone with High Specific Activity and High Radiochemical Purity for PET Study -Suppression of its Radiolysis -, *Appl. Radiat. Isot.*, in print.

4. Suzuki K. and Inoue O.: Production of Radiopharmaceuticals with High Specific Activity. Proceedings of the 2nd International Symposium on Advanced Nuclear Energy Research – Evolution by Accelerators – Mito, January 24–26, 1990.
5. Suzuki K.: Derelopment of a Multi-purpose Equipment for the Repeated Syntheses of ¹⁴C-labelled Alkyl Iodides with High Specific Activity. *Radiochimica Acta*, in Print.

核医学の測定技術の開発に関する研究 総括

野原 功全 (物理研究部)

加速器で生産されるポジトロン放出核種を利用したポジトロンCTが、がんの診断および治療効果の判定に有用であることは既に知られているところである。それ故、これらの診断法の開発のために必要な精度の良い診断情報を提供する測定技術の開発が重要となる。本報告はこのような観点に立って行われた核医学分野における測定技術の開発研究について、当期間内の成果をまとめたものである。この間の核医学測定技術の開発状況を世界的に観ると、ポジトロンCT装置の設計の基本的概念がほぼ定まって、検出器リングが多層化され、実用の段階に入り、各研究施設での装置開発がメーカーによる製品化へと移行していった時期である。一方、高解像力装置および検出器リング静止型装置の開発研究が進み、加えて、逐次近似型画像再構成法の研究も盛んに行われた時期である。本研究所でもこれらの研究に積極的に取り組み、下記の如く先導的にして優れた成果をあげた。

高解像力ポジトロンCT装置は、個々の研究報告にもあるように、従来技術をそのまま利用して実現できるものでなく、そこには何らかの工夫や開発が必要であった。動物用小型高解像力ポジトロンCT装置の開発は高分解能達成の突破口を開く研究であった。それまでのポジトロンCT装置の分解能は検出器部品としての光電子増倍管の寸法に制限されて、小さな結晶を使用することができず、最高6mm程度にとどまっていた。そこで、光電子増倍管の光電面内側の偏った位置にグリッドを設け、光電子の流れを制御できるようにした特殊なグリッド付光電子増倍管を開発して、一本の光電子増倍管に小型のBGO結晶2個を結合し、位置判別を行うという方法により高分解能検出器を実現した。この検出器を使用して、単層の検出器リングではあるが小動物用装置を試作し、空間分解の限界を極めた半値幅2.8mmの高分解能を達成した。

また、この時期、これまでのCTの画像再構成法として使われてきた解析的な重畳積分型アルゴ

リズムに対し、エミッションCTでは投影データが元来負でない整数値であることや、3次元の投影データ収集が行われた場合の再構成法として有用であるなど、エミッションCTの画像再構成に適した性質をもちあわせている逐次近似型再構成アルゴリズムが注目を集めるところとなり、この研究も大いに進展した。ここでは、当時考えられる殆どの逐次近似型再構成アルゴリズムを取り上げ、さらに当所において案出された荷重共役傾斜型最小自乗法やフィルタ型逐次近似アルゴリズムの新しい再構成法を追加して、それらの特性を分析、比較し、フィルタ型逐次近似アルゴリズムが収束性や雑音特性に優れた特性を有することを究明した。

頭部用高解像力ポジトロンCT装置の開発では、高分解能を狙いながらも実用的な装置を目指した。実用装置であるためにはある程度の感度をもっている必要があり、測定対象を多層で観察できることが条件となる。また、3次元的に高解像力であるべきである。そのために小型BGO検出器を稠密に、かつ多層に配置できるような構造の検出器の開発が必要であった。そして、新技術開発事業団との協力において浜松ホトニクス株式会社により、4連の小型光電子増倍管が特別に開発され、小型BGO結晶の使用が可能となり、5層の検出器リングをもつ高解像力ポジトロンCT装置が実現した。本装置は昭和63年8月に放医研ポジトロン棟開発室に設置され、装置の性能について物理的および臨床的評価を行った。その総合性能は今日在る実用機種と比較しても格段に優れている。空間分解能は視野中心において断層面内で半値幅3.5mm、体軸方向で半値幅6mm以下を達成し、感度も10kcps/ μ Ci/ml前後とほぼ満足すべき値を有している。本装置による臨床試行では、脳の線条体を被殻と尾状核頭に分離して描出するなど、鮮明なポジトロン断層像を提供した。

既存の全身用ポジトロンCT装置に関しては、コンピュータシステムおよびソフトウェアが充実

し、減衰補正や計数損失補正等により定量性の向上をはかるとともに、動態スキャンや心拍同期スキャン、さらにはスキャノグラフィなど各種の計測法が可能となって、広範な臨床利用が行われた。

以上が本研究の概要である。本研究を遂行するにあたり、高分解能ポジトロンCTの開発研究では、光電子増倍管からシステム全体に至るまで浜

松ホトニクス株式会社の絶大な協力を得、新技術開発事業団を含めた官民共同の有機的な研究体制の意義を認識した。本報告をまとめるにあたり、関係者各位に深甚の謝意を表す。また、本研究に理解と協力をいただいた当研究所の技術部サイクロトロン管理課、技術課、安全課の各位にも深甚の謝意を表す。

頭部用高解像力ポジトロンCT装置の研究

野原 功全, 富谷 武浩, 山本 幹男,
村山 秀雄, 田中 栄一 (物理研究部)

Study on a High Resolution Positron Emission Tomography Scanner for Brain Study

N. Nohara, T. Tomitani, M. Yamamoto, H. Murayama and E. Tanaka

Division of Physics

The potential of high resolution positron emission tomography (PET) scanners has been recognized in nuclear medicine for many years. The spatial resolution of PET scanners is usually limited by the finite size of crystals such as bismuth germanate (BGO). To attain high resolution as well as high sensitivity, it is essential to use a large number of small BGO crystals arranged in close-packing on circular rings. In developing high resolution PET scanners, however, there are two physical factors limiting the spatial resolution. One is the finite range of positrons before annihilation and the other the deviation from 180 degrees of annihilation photons. The effect of the factors on the spatial resolution has been evaluated for positron-emitting sources as a function of detector ring radius.

A high resolution PET scanner has been developed for brain study, aiming to have spatial resolutions as high as less than 4-mm FWHM in tomographic plane and less than 6-mm FWHM in axial direction at the detector ring center. For the goal of the high resolu-

tions a multi-segment type of photomultiplier tubes has been specially designed and developed, which allows one tube to be directly coupled by four BGO crystals. The scanner consists of five detector rings of 47-cm in diameter, using all 1200 BGO crystals each measuring 5 mm × 12 mm × 30 mm. The scanner provides simultaneous 9 images by combination of in-plane and cross-plane, offering a 24-cm dia. × 7.4-cm field-of-view. Physical performance of the scanner was investigated. At the ring center, the spatial resolution in the tomographic plane was measured to be 3.5-mm FWHM. The axial resolution was measured to be 5.7-mm FWHM for in-plane and 5.3-mm FWHM for cross-plane. Sensitivity for a 20-cm dia. uniform source was measured to be 9.5 kcps/μCi/ml for in-plane and 15.3 kcps/μCi/ml for cross-plane. The scanner is now in clinical use for brain study, producing good images showing clear separation between caudate nucleus and putamen in striatum of a normal volunteer.

1. 緒言

ポジトロンCT (PET) の高解像力化は装置開発の当初から臨床的な要求が強く、BGO結晶の小型化や小型光電子増倍管の開発を行いつつ研究が進められてきた。高解像力化を計る上での問題は、使用する結晶を小型化することによる感度低下で、間接的に高解像力化の限界を与えている。しかしこれとは別に、空間分解能の限界を与える直接的な因子として、ポジトロン消滅事象における物理的特性に基づくものがある。高解像力PETを実現するためには、このような物理的な限界を知っておく必要がある。そして、その限界分解能に目標を定めて、それを実現するための検出器の部品を準備しなければならない。ここでは設計に資する基礎的資料として、種々のポジトロン放出核種にたいする解像力の限界を評価した。

また、検出器系を静止の状態で使用したいという臨床的な要求も強い。従来のリング型PETでは、良好な解像力を得るために検出器リングを機械的に走査する必要があり、これが臨床利用上の一つの問題となっていた。ここでは静止型PET装置の可能性についても研究し、静止型PETとしたときのサンプリングと再構成法の問題を検討し、検出器を静止したままでも高い解像力を得る可能性を見出した。

昭和61年度より新技術開発事業団との協力により、浜松ホトニクス株式会社において頭部用高解像力ポジトロンCT装置の試作を開始した。三次元的に高分解能を達成するためには検出器の開発から始める必要があった。装置の目標解像力として、断層面内の分解能を3~4 mm、体軸方向の分解能を6 mm以下に設定し、そのための検出器として、小型の特殊な光電子増倍管を開発して使用することにした。また、検出器リングの走査としてはゆすり走査型と静止型のいずれでもデータ収集が可能であることを目指した。昭和63年度に、高解像力PET装置としてそのハードウェアと基本的なソフトウェアを完成し、装置をポジトロン棟開発室に搬入して、物理的な性能評価試験を行うとともに若干の臨床の評価も行った。

このような研究内容について以下に述べる。

2. 研究方法

本研究を遂行するにあたって検討または解決す

べきおもな項目は、PET分解能の物理的限界、静止型PETとしたときでも高分解能を達成するためのサンプリングおよび再構成アルゴリズム、および、高分解能PET用検出器部品の入手の可能性である。

a) 空間分解能の限界

高分解能PETを実現するにあたり念頭におかねばならぬことは、空間分解能には限界があるということである。その理由としては、物理的にはポジトロン飛程と消滅光子の角度揺動があり、工学的には検出器に使用する部品、すなわち、結晶や光電子増倍管が有限の大きさを持っているということである。もう一つには、装置の高分解能化にともなう感度の低下により、臨床上的実用性の観点からの制限がある。物理的制限に関しては、文献からポジトロン飛程についての実験データを利用し、ポジトロン最大エネルギーが異なる3種のポジトロン放出核種に対して評価を行った。また、角度揺動に関しても文献の実験データを基に導出されている実験式を利用して、PET視野内

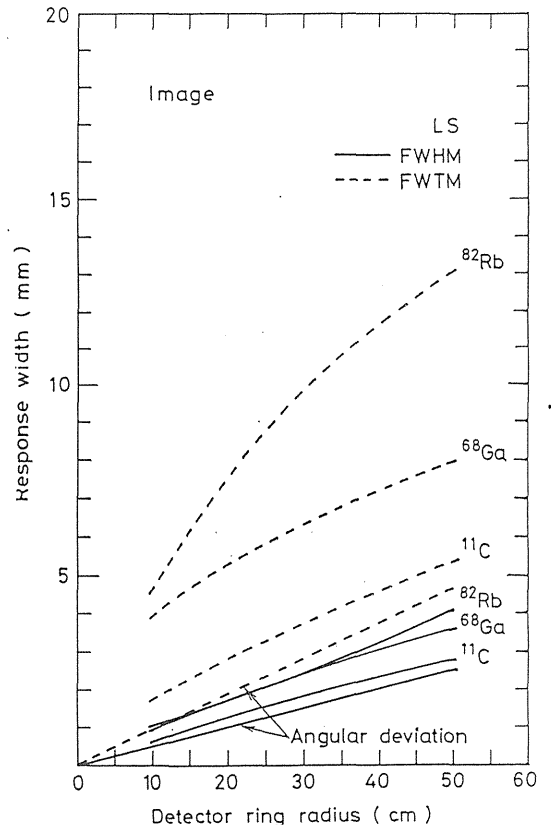


図1 ポジトロン飛程および消滅光子の角度揺動のみによる空間分解能

の各位置における線線源に対する応答関数を求め、図1に示すごとく、検出器結晶幅が無限小のときの極限の空間分解能を評価した。これに工学的制約である検出器結晶の幅を重畳積分することにより総合の分解能を種々の大きさの検出器リングについて評価することができる。実用性の限界として、スライス当りの感度は20cm直径の円筒線源に対して10kcps/ μ Ci/ml程度を目処とした。

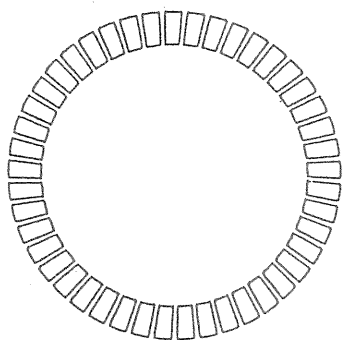
b) 静止型PETの可能性

コンピュータ断層における直線サンプリングは目標となる空間分解能の半値幅の半分以下の細かさが必要であることはよく知られている。しかし、実際の離散的な検出器を用いて静止型のPETとする場合には、直線サンプリングは検出器の配列に依存して検出器結晶の間隔となり、同時計数検出器対のもつ空間分解能幅の2倍以上に粗く、検出器固有の分解能を生かし得ない。しかし、上記のようなサンプリング要求はフィルタ逆投影法のような解析的な再構成法を使用することから生ずるもので、もし、画像再構成法に逐次近似型のよう

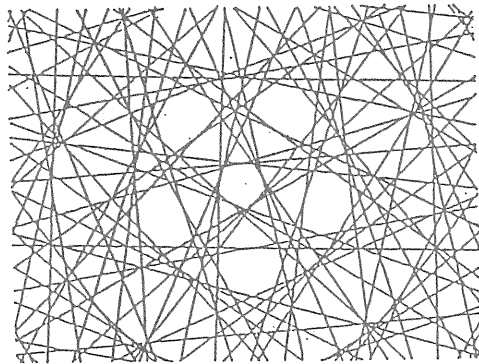
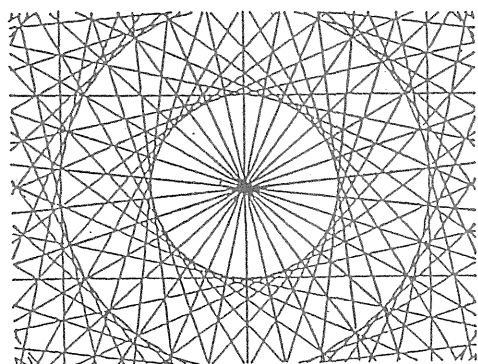
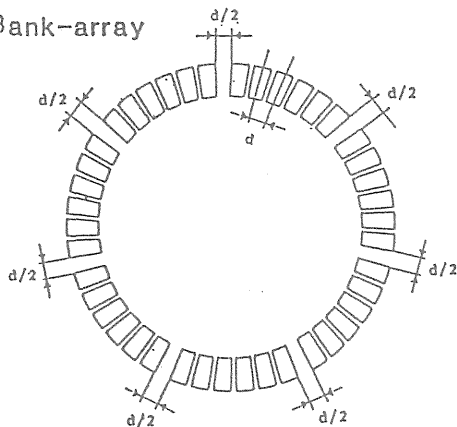
な適当な再構成アルゴリズムを用いるなら、サンプリングに対する上記の制約は緩められる。そして、静止型PETでも検出器分解能を有効に生かすことが出来る。本研究ではこの考え方に基づいて研究を進め、画像面におけるサンプリング特性を改善する方法として検出器のバンク配列を提案する。シミュレーションによりその具体的な配列は図2に示すごとく全検出器を奇数個のバンクに分割し、各バンク間の隙を検出器間隔の半分 に等しくした「バンク配列」が有効であった。実際の検出器リングは240個の検出器を1バンク当り16検出器として15バンクに分割したバンク配列を採用している。

本装置における静止型検出器系によるデータ収集では逐次近似型画像再構成が必要であるが、従来の方法では極めて長い計算時間を要するので、高速逐次近似型再構成アルゴリズムの開発研究も実施した。このアルゴリズムでは2, 3回の近似でほぼ良好な画像が得られ、実用化の見通しを得ている。この研究については別報を参照されたい。

Uniform-array



Bank-array



Coincidence line pattern

図2 検出器の均等配列とバンク配列およびそれらの同時計数サンプリングパターン

c) 高解像力PET装置

高解像力PETを実現するためには使用部品の入手の可否が問題を決する。既存の部品を使用して高分解能を達成することも全く不可能ではないが、そのためにはかなり複雑な検出器構造とそれに必要な電子回路系を必要とする。多数の検出器を使用する実用機ではこのような複雑な構造は避けることが肝要である。ここでは高分解能の検出器を実現するために、特別に4連の小型光電子増倍管(R3309)を開発して使用した。この光電子増倍管は23mm幅×11mm高×68mm長のガラス管に4チャンネルの光電子増倍管を封入したもので、このような構造の採用によって4個の小型BGO結晶を直に光電子増倍管に光学結合することが可能となる。図3はこの光電子増倍管の外観写真である。本研

究では、5mm幅×12mm高×30mm長のBGO結晶を使用し、4個のBGO結晶を1本の光電子増倍管に結合したものを検出器の最小単位としている。この検出器を4個まとめて1つのカセットに入れ、光学的に遮蔽する。1個のカセットには16個のBGO結晶が中心間隔6mmで配列され、これを1バンクと呼んでいる。15個のカセットを直径47cmの円周上に配列して1検出器リングを形成する。カセット間には3mmのギャップを設けてバンク配列としている。

ガントリーは5層の検出器リングで構成され、1リング当たり240個、全部で1200個のBGO結晶を使用している。相隣る検出器リングの中心間距離は16mmである。検出器リングの作るインプレーンと隣合う検出器リングの間に作られるクロス

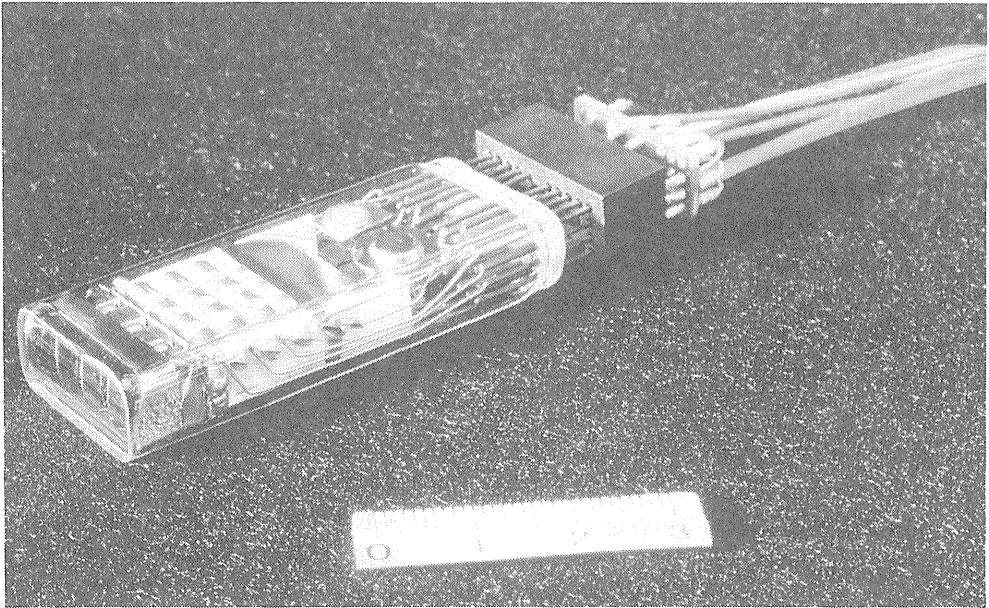


図3 4連の小型光電子増倍管(R3309)

プレーンとの間隔は8mmとなる。インプレーンおよびクロスプレーンを併せて全部で9スライスの断層像を同時にデータ収集することが出来る。本装置は体軸方向の走査モードを持っており、検出器リングを体軸方向に移動させることによりスライス間隔をさらに細かくすることが可能である。検出器リングの移動距離は16mmの整数等分の細かさで選択できる。ガントリーは -20° から 90° までの任意の角度に傾けることができ、患者は座位の状態ですべての測定を受ける。図4は試作された頭部用高解像力PET装置である。

3. 結果

空間分解能の限界についての計算結果は図1に示した通りである。同図は3種のポジトロン核種の線線源に対する再構成像から、線線源応答の半値幅および $(1/10)$ 値幅を検出器リングの半径の関数として求めたものである。

試作装置の物理的基本性能として、空間分解能を実験的に評価した結果を図5に示す。空間分解能は0.55mm内径のガラス管に封入された ^{68}Ge 線線源で測定した。視野中心軸上における空間分解能は、半値幅で表すと、断層面内では半径方向お

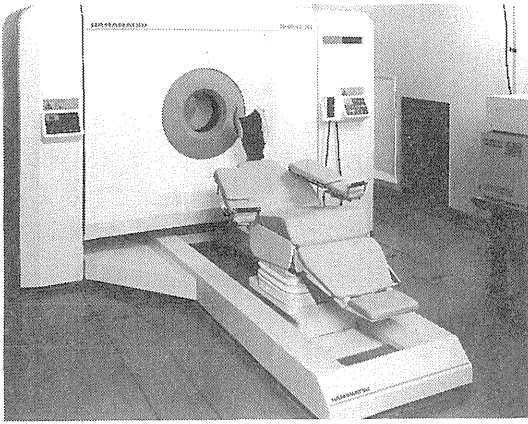


図4 頭部用高解像力ポジトロンCT装置

よび接線方向ともに3.5mm, 中心軸から離れるにしたがって分解能は低下し, 中心から10cmの位置では半径方向が6.6mm, 接線方向が4.4mmであった。

本装置の大きな特長の一つは体軸方向にも高分解能であるということである。図6に示すように体軸方向の分解能は中心軸でインプレーンは5.7mm, クロスプレーンは5.3mmであった。これらの分解能も中心から離れるにしたがって低下し, 中心から10cmの位置でインプレーンは7.0mm, クロスプレーンは9.8mmであった。図7は6本の線線源を断面面に直角に半径上に一列に並べて撮像したときの再構成像とそのプロフィールである。線線源の間隔は20mm, データ収集は1mmピンの幅で行われている。

感度は20cm直径の円筒ファントムに充填された水溶液線線源に対して測定され, エネルギー・ディスクリミネータのレベルが350keVの設定で, インプレーンが9.5kcps/ μ C/ml, クロスプレーンが15.3 kcps/ μ Ci/mlと所期の値を得ている。また, 図8は ^{11}C -Nメチルスビペロンによるボランティアの線条体の描出例である。尾状核頭と被殻が明瞭に分離描出されている。

4. 討 論

高分解能PETを実現するために, 空間分解能を制限する諸因子を研究し, 物理現象としてポジトロン の 飛程と消滅光子の角度揺動がつくる分解能の限界を評価した。角度揺動のみによる空間分解能は検出器リング中央部が最も悪く, 視野周辺部にいくにしたがって小さくなるのがわかる。

静止型PETにおいて高分解能を達成するためにバンク配列を提案し, その有用性を示した。この

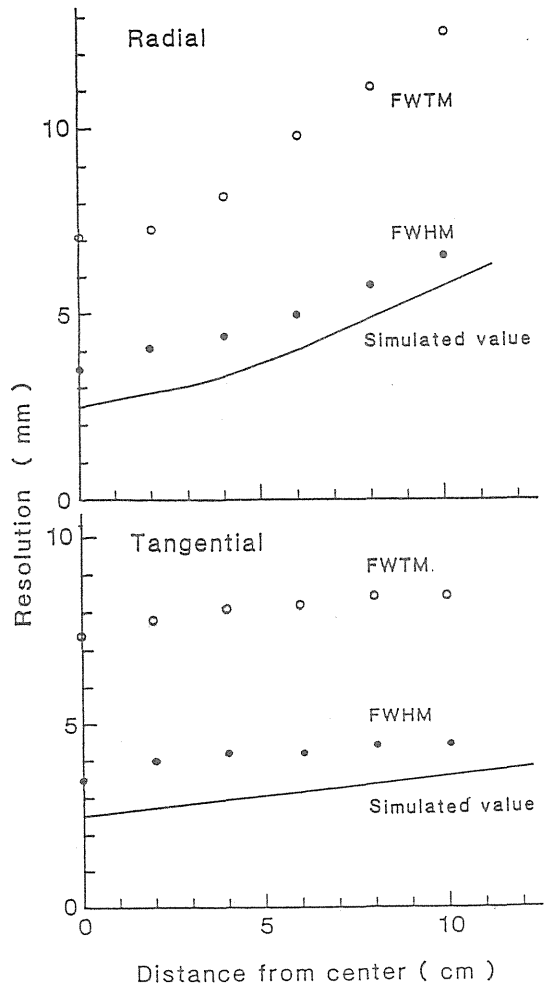


図5 断層面内の空間分解能
半径方向(上)と接線方向(下)の半値幅 (FWHM)と(1/10)値幅(FWTM)
実線は結晶の幾何学的寸法から求められた分解能

配列法は検出器リングの中心近傍のサンプリングの分布を一様化する効果を持ち, 一般に用いられている均等配列におけるサンプリングの中心集中を避けることが出来る。シミュレーションおよびファントム実験でゆすり走査型と静止型のPETでの分解能を比較した結果では分解能に殆ど差を認めなかった。検出器リング面内の機械走査を除くことは体軸方向への速い走査を容易にするので, 有限の検出器リングでの連続的な3次元イメージングを可能にする。

また, 画像再構成には, EMアルゴリズムまたは重畳積分法とEMアルゴリズムを組み合わせたハイブリッド法が有用であること, そして, 開発

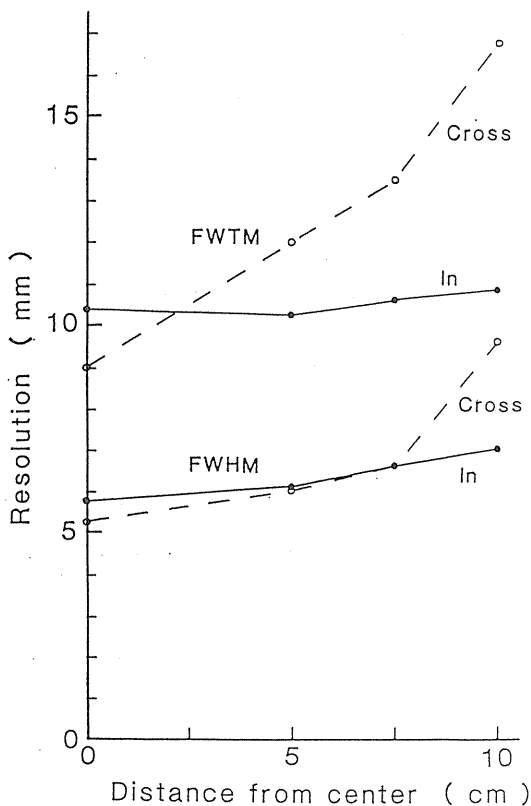


図6 体軸方向の空間分解能
インプレーン(実線)とクロスプレーン(破線)の半値幅(FWHM)と(1/10)値幅(FWTM)

した高速逐次近似型再構成アルゴリズムは数回の逐次近似でほぼ良好な再構成画像を提供し、他の再構成法と比較しても、再構成の収束速度のみならず統計雑音に対しても優れた特性を有していることを確認した。

5. 結論

PETの空間分解能の限界を水中におけるポジトロン飛程と消滅放射線の角度揺動から評価した。検出器幅を与えることで総合的な分解能も推定することが出来るようになった。また、高解像力PET装置は4連の小型光電子像倍管の開発により設計の基本方針が決まり、それにバンク配列と高速逐次近似型再構成アルゴリズムを組み合わせることにより実現した。本装置の空間分解能は視野中心軸上において、断層面内では半径方向および接線方向ともに3.5mm半値幅、また、体軸方向にはインプレーンが5.7mm半値幅、クロスプレーンが5.3mm半値幅であり、目標通り3次元的に高分

解能を達成したことを確認した。システムの感度は20cm直径の線源に対してインプレーンおよびクロスプレーンでそれぞれ9.5および13.5 kcps/ μ Ci/mlであり、満足すべき結果を得た。

[研究発表]

- 野原 功全, 田中 栄一, 富谷 武浩, 山本 幹男, 村山 秀雄: 高解像力ポジトロンCTにおけるポジトロン飛程の影響。Med. Imag. Tech., 2 S, 55-56, 1984.
- 野原 功全, 富谷 武浩, 山本 幹男, 村山 秀雄, 田中 栄一: ポジトロンCTの空間分解能の物理的限界。Med. Imag. Tech. 3 S, 87-88, 1985.
- 野原 功全, 富谷 武浩, 山本 幹男, 村山 秀雄, 田中 栄一: ポジトロンCTの空間分解能の物理的限界。Med. Imag. Tech, Vol. 3, 81-85, 1985.
- E. Tanaka: Some physical aspects of high resolution positron emission computed tomography. Proc. Intern. Symp. on Current and Future Aspects of Cancer Diagnosis with Positron Emission Tomography (PET 85), 254-267, Sendai, Oct. 14-18, 1985.
- N. Nohara, E. Tanaka, T. Tomitani, M. Yamamoto and H. Murayama: Analytical study of performance of high resolution positron emission computed tomographs for animal study. IEEE Trans. Nucl. Sci., NS-32, 818-821, 1985.
- E. Tanaka: Recent progress on single photon and positron emission tomography — from detectors to algorithms —. IEEE Trans. Nucl. Sci., NS-34, 313-320, 1987.
- E. Tanaka: A fast maximum likelihood algorithm for stationary positron emission tomography based on a modified EM algorithm. IEEE Trans. Med. Imag., MI-6, 98-105, 1987.
- E. Tanaka: A filtered iterative reconstruction algorithm for positron emission tomography. Information Processing in Medical Imaging, ed. C. N. de Graaf and M. A. Viergever, 217-233, Plenum Publishing Corporation, 1988.

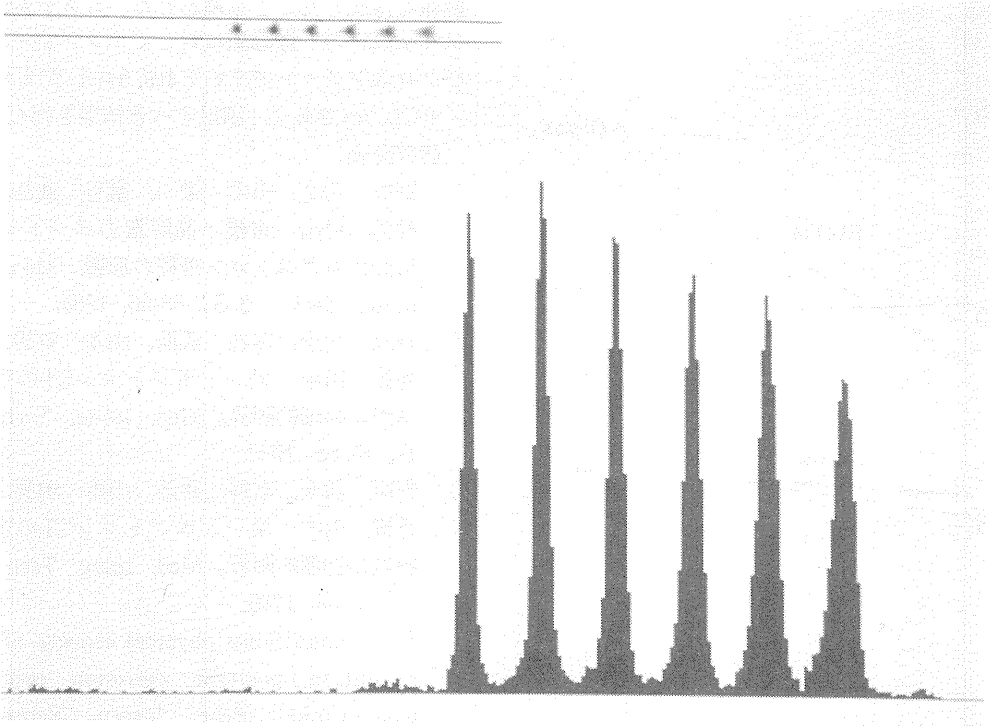


図7 2 cm間隔の6本の線線源の再構成像とそのプロフィール(1画素1 mmで表示)

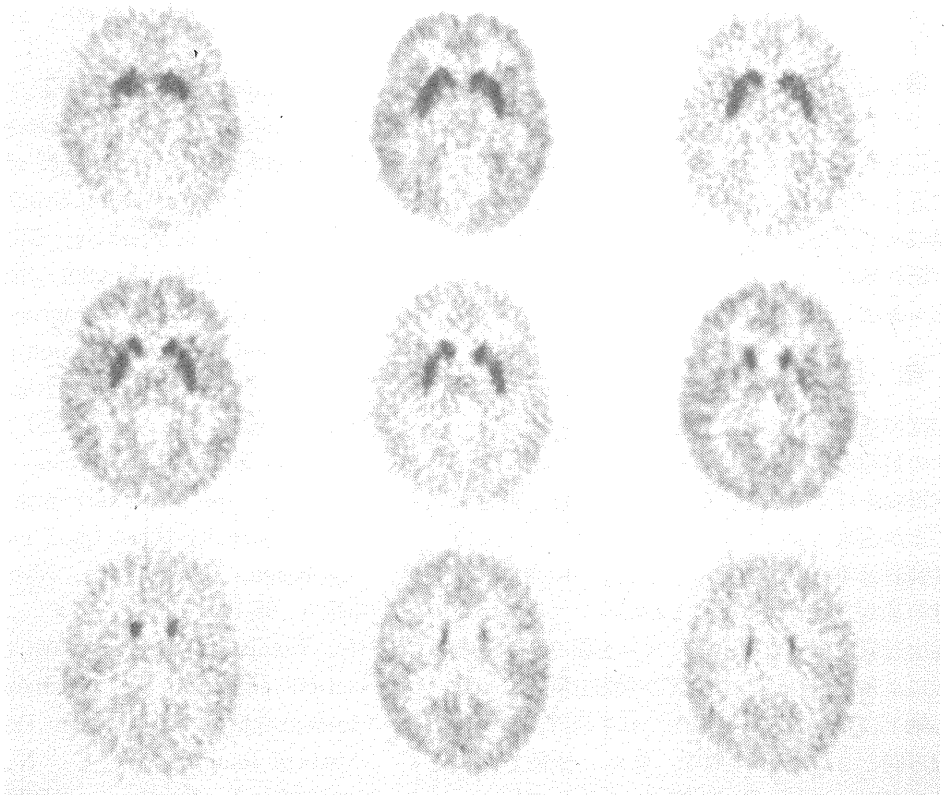


図8 ^{11}C -Nメチルスピペロンによるボランティアの線条体描出例(スライス4 mm間隔)

動物用小型高解像ポジトロンCTの開発

富谷 武浩, 村山 秀雄, 山本 幹男,
野原 功全, 田中 栄一 (物理研究部)

Development of a High Resolution CT for Animal Studies

Takehiro Tomitani, Hideo Murayama, Mikio Yamamoto
Norimasa Nohara and Eiichi Tanaka

Division of Physics

A single ring high resolution positron computed tomography for animal studies was developed which utilizes 64 gridded rectangular photomultipliers (13mm square) and 128 rectangular Bismuth Germanate (BGO) crystals (4 mm wide, 10mm high and 20mm long). Two crystals are coupled to a single photomultiplier. A photomultiplier is incorporated with a grid near the photocathode which controls photoelectron transport of a half part of a tube. At quiescent state, the grid potential is so held that it does not interfere with the electron transit to first dynode. On arrival of an event, an anode pulse generates a negative pulse which is fed to the grid and suppresses electron transport on grid side. A pulse at the anode originated from the grid side decreases after electron transit time through dynode stages. This allows the identification of fired side of the photocathode by pulse shape discrimination technique. 64 twin BGO

units are arranged in accordance with POSIT-
OLOGY under the restriction that the distance
between two crystals in a detector unit is
fixed. This yields about 20 different coinci-
dence pairs per a projection bin of 0.5mm, with
which fine sampling is feasible and projection
data are robust against detector malfunctions.
Gantry rotates 360 degrees back and forth
repeatedly. Detector ring, animal port and
field of view diameters are 265, 135 and 128
mm, respectively. The spatial resolutions in
fwhm after unfolding source spread (2 mm dia.)
were 2.2mm at center and 3.3mm (tangential)
and 3.6mm (radial) at 60mm from the center.
High spatial resolution enables us the meas-
urements of not only medium size animals
such as monkeys, rabbits and dogs but also
small size animals such as rats, hamsters etc.
Tests on animal studies exhibits satisfactory
imaging characteristics.

1. 緒言

ポジトロンCT装置の開発の歴史は、頭部用の
1リング型装置に始まり、全身用、多リング化、
高解像力化の経過を順調にたどったが、解像力6
mm (半値幅)程度で、行き詰まった感があった。

その理由は、ディスクリットなユニットを使用す
ると、光電子増倍管の小形化に限界があり、制約
を受けるためである。我々は一本の光電子増倍管
を二分割する案を思い付き、光電子増倍管の光電
面の近傍にグリッドを設け、ちょうど三極真空管
と同様な原理で、光電子の流れを制御できる特殊

な光電子増倍管の開発をメーカーに依頼し、実現をみた。一方、陽電子放出核種標識薬剤の開発では、新規薬剤の動物試験が必要不可欠だが、薬剤の代謝挙動を試験するには動物が小形なため従来のポジトロンCTでは解像力が不足し、イン・ビボの測定は不可能であった。このような事情から、動物用の小型高解像力ポジトロンCTの開発の必要性が生じた。動物用小型高解像力ポジトロンCTに上述の光電子増倍管のアイデアを適用して、装置の開発に着手した。

2. 装置

a. グリッド付き光電子増倍管

光-電気信号変換素子である光電子増倍管は位置情報を与えないので、通常は蛍光体結晶と光電子増倍管を1対1に結合して一つのシンチレーション・カウンター・ユニットとして使用する。このため、位置検出器としての分解能は、光電子増倍管の寸法により制約される。したがって、位置分解能を良くするにはより小形の光電子増倍管を開発する必要が生ずるが、光電子増倍管の小形化は単なる相似縮小することができない。なぜなら、光電子増倍管はガラス管に電子増倍部を封入した一種の真空管であり、機械的強度を保つために、ガラスの厚さを薄くするには自ずと限界があり、小形化するにつれて、光電面の有効面積が縮小してしまい、性能が低下するからである。これを回避するには、光電子増倍管に位置情報を検知する機能を持たせればよいわけだが、以前に提案されたアイデアは、光電面の外側に電極を設け、これに適当な電圧を印加して、光電子の走行を抑制する方法であったが、ガラス越しに電圧を印加するため、高電圧を要する欠点があり、実用するに至らなかった。より実際的なアイデアは、光電子増倍管の内部の光電面の近傍にグリッドを設け、光電子の走行を制御する考えである。この方法は、3極真空管の動作原理と類似しており、低い電圧で制御できる。このように考えると、一本の光電子増倍管を多数に分割できそうに思えるが、実際には、光電面から放出される光電子は広いエネルギー・スペクトクを持っており、極端に複雑な構造をとると、光電子の電子光学的特性を損ねるので、光電面を二分割するに止め、光電面の約4分の1程度を覆う蜂の巣状構造を有したグリッドを設けた光電子増倍管を開発した。第1図はグリッド

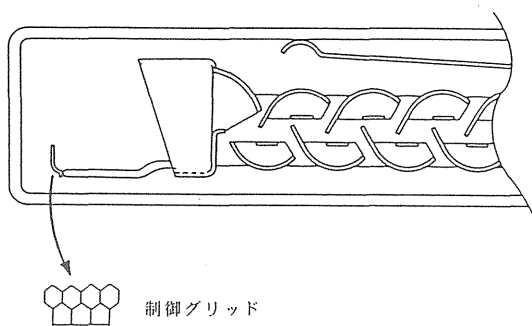


図1 グリッド付き光電子増倍管の構造図。グリッド電極は標準型のその空き端子を利用して外部に引き出されている。

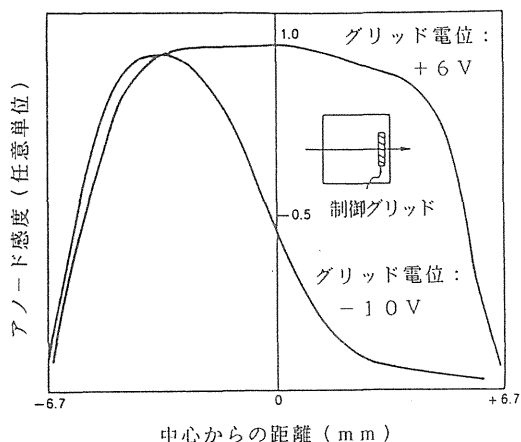


図2 グリッド付き光電子増倍管の光電面感度分布図。図の上部の曲線はグリッドに正電圧を印加した定常状態の光電面感度分布、図の下部の曲線はグリッドに負電圧を印加した状態の光電面感度分布を示す。

ド付き光電子増倍管の構造の模式図である。第2図にグリッドに電圧を印加しない場合と印加した場合の光電面感度分布の例を示す。これより、グリッドに電圧を印加すると光電面の約半分の部分の感度が効果的に低下することがわかる。第3図にグリッド付き光電子増倍管とゲルマニウム酸ビスマス (BGO) 結晶を組み合わせた対BGOユニットの写真を示す。BGO結晶の寸法は幅4mm、高さ10mm、厚さ20mmで、光電子像倍管の受光面は13mm角である。一個の光電子増倍管に2個BGO結晶を結合する。

b. 装置の構成

本ポジトロンCT装置は1リング構成で、BGOユニット64個で1リングを構成しており、全体として、128個のBGO結晶が使用されている。64個の対BGOユニットは、いわゆるPOSITOLOGY配

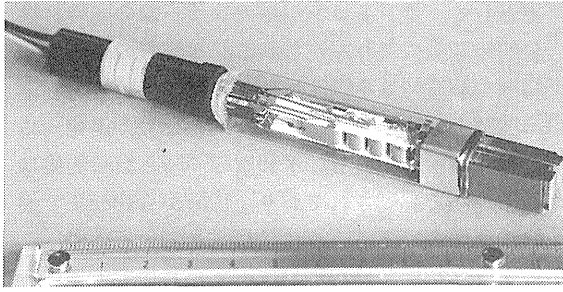


図3 対BGO検出器ユニットの外観写真。

列により決定した。そのため、プロジェクションの1ピンには、約20のサンプリング点が含まれており、きわめて冗長度が高く、故障した検出ユニットがあっても、なんらアーチファクトを生ずることなく、正常にCTイメージの測定ができる。POSITOLOGYに必要な、ガントリーの回転は装置が動物用であるため、簡素化を計り、連続回転方式は採らず、360度の回転と往復運動を併用した。往復運動を採用したため回転部分から静止部分への信号伝達はケーブルによる方式を採用した。回転に伴う余剰のケーブルはスプールに巻取る方式を用いた。往復運動の反転時に全体の運動時間に対して0.5%程度の停留時間があるものの、ほぼ連続的に測定できる。第4図に装置全体の外観写真を示す。

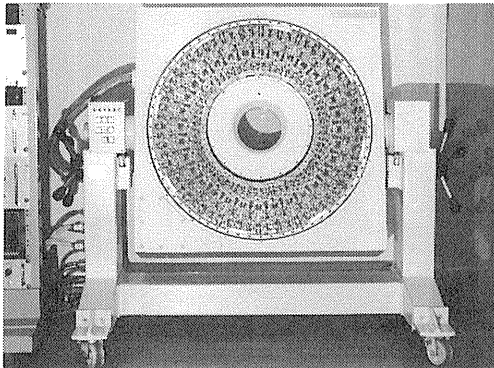


図4 動物用小型高解像力ポジロンCTの外観写真。

3. 性能

a. 解像力

^{68}Ga の棒状線源(内径2mm)を用いて、解像力を測定した結果を第5図に示す。このイメージから解像力を測定した結果を第6図に示す。線源の広がりを補正し、装置そのものの解像力もあわせて示してある。解像力は有効視野中央では半値幅にして、2.8mm、中心から60mm離れた点では、

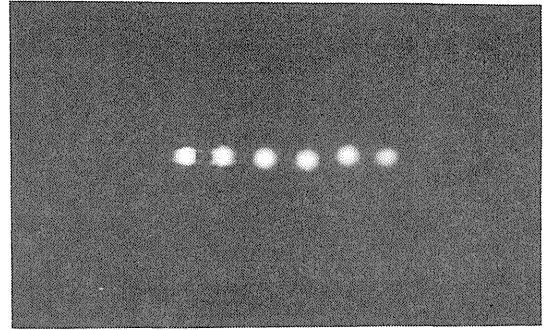


図5 内径2mmの ^{68}Ga 棒状線源を10mm間隔で測定したイメージ。図の左側が装置の中央で、右端は中央から50mm離れた点に対応する。半径方向では4.2mm、接線方向では3.9mmであった。なおこの値は、線源の広がりの補正、 ^{68}Ga のポジロン(最大エネルギー1.90MeV)の飛程の補正、消滅ガンマ線の角分布の補正は行っていない。線源の広がりに比べると、あとの二つの因子の影響

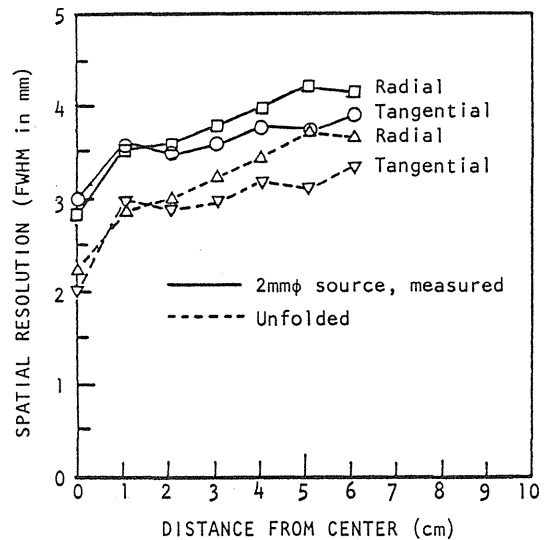


図6 ^{68}Ga の棒状線源(内径2mm)を用いて測定した本装置の位置分解能特性。測定結果を実線で示し、線源の広がりを補正した結果を点線で示す。

響は無視できる。線源の広がりの補正をすると、解像力は有効視野中央では2.2mm、中心から60mm離れた点では、半径方向では3.6mm、接線方向では3.3mmであった。

b. 時間分解能

ポジロンは短寿命なため、急速に減衰する。したがって、R. I.の分布を経時的に測定するためには、装置は投与直後の高計数率にもじゅうぶん正確に動作する必要がある。高計数率特性は

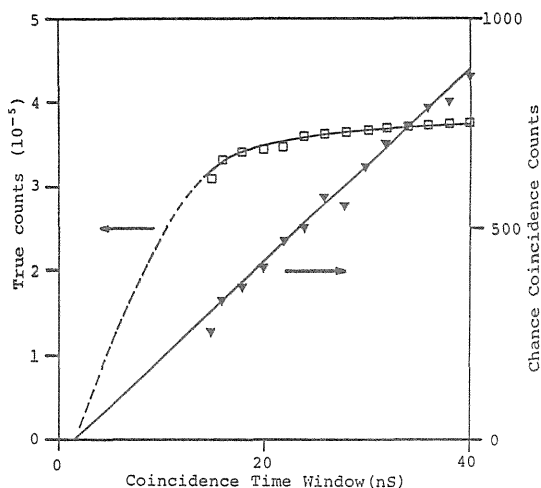


図7 時間分解能特性。同時計数効率を同時計数時間幅の関数として示してある。あわせて偶発同時計数率も同時計数時間幅の関数として示してある。

主として、ポジトロン消滅ガンマー線の同時計数分解時間幅により左右される。本装置の同時計数時間分解能特性を同時計数効率の同時計数時間幅の関数として第7図に示す。あわせて、偶発同時計数率も示してある。本装置の同時計数時間幅は基準電圧で制御されており、12nsから40nsまで連続的に可変できるように設計されているので、このような特性試験が容易に行えたわけである。

C. 動物試験結果

本装置は主として、サル、イヌ、ウサギなどの中形動物を対象に設計されているが、ラット、モルモット、ハムスターなどの小形動物でも一応有意なイメージが得られる。その一例として、ラットに ^{18}F 標識NaFを投与し、その頭部を測定した結果を第8図に示す。 ^{18}F 陰イオンは骨に集積する事が知られている。写真では、ラットの頭蓋骨が明瞭に描出できている。

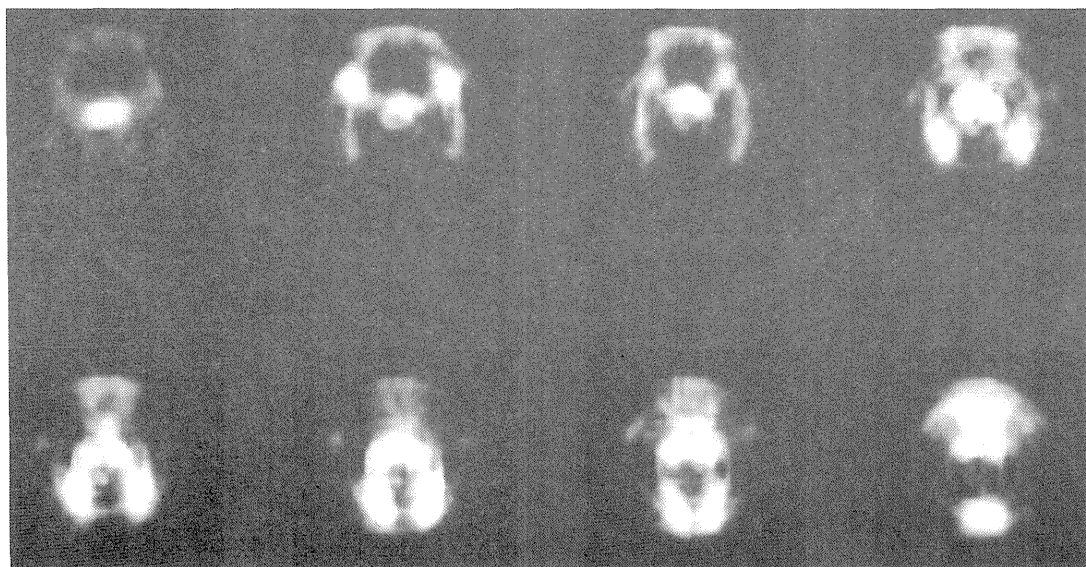


図8 ^{18}F 標識NaFを投与したラットの頭蓋骨の測定例。直径20mm程度のラットの頭蓋骨が明瞭に描出されており、本装置の高分解能特性をよく示している。

第9図には、当研究所で ^{11}C 標識に成功したベンゾジアゼピンのアンタゴニストとして知られているRo-1788をウサギに投与し、頭部を測定した結果を示す。ウサギの脳皮質が明瞭に描出できている。

4. 結論

世界のポジトロンCT装置高分解能化の流れの中で、数多くのアイデアが出されていたが、新規開発性の高いものであったり、荒唐無稽のものであったりしたため、実現性に乏しかったが、グリッド付き光電子増倍管のアイデアは既成の技術の延長線上にあり、実現性の高いアイデアであったた

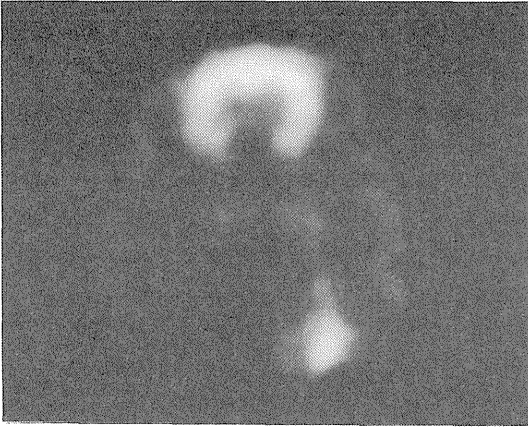


図9 ^{11}C 標識ベンゾジアゼピンのアンタゴニストであるR-1788を投与したウサギの頭部の測定例。ウサギの脳皮質が明瞭に描出できている。

め、短期間に開発に成功した。位置分解能約3 mmの性能は開発当時はむろん、2年後に米国ローレンス・バークレー研究所で人体頭部用の装置が開発されるまで、世界最高性能の記録を保持し得た。

〔研究発表〕

1. T. Tomitani, N. Nohara, H. Murayama, M. Yamamoto and E. Tanaka: "Development of a high resolution positron CT for animal studies," IEEE Trans. Nucl. Sci., NS-32, 822-825, 1985.
2. H. Murayama, E. Tanaka, N. Nohara, T. Tomitani, M. Yamamoto and T. Hayashi: "Twin BGO detector for high resolution positron emission tomography," Nucl. Instr. Meth., 221 (3), 633-640, 1984.
3. H. Murayama, E. Tanaka, N. Nohara, T. Tomitani, M. Yamamoto and T. Hayashi: "A BGO detector unit for high resolution positron computed tomographs," Med. Imag. Tech., 1 S, 76-77, 1983.

ECT用逐次近似型画像再構成法の基礎的研究

村山 秀雄, 野原 功全, 田中 栄一 (物理研究部)

Fundamental Studies on Iterative Reconstruction
Methods for Emission Computed TomographyHideo Murayama, Norimasa Nohara and Eiichi Tanaka
Division of Physics

Recently, iterative reconstruction methods have been received considerable attention for their use in emission computed tomography. Compared to an analytical method such as the convolution backprojection (CONVO) method, iterative reconstruction methods have advantages that the sampling requirement may be relaxed and we may realize the full use of detector resolution in stationary positron computed tomography.

The iterative reconstruction methods appropriate for emission computed tomography were compared in regard to their algorithms. It was shown that the Expectation Maximization (EM) algorithm is similar to the Additive Simultaneous Iterative Reconstruction Technique (ASIRT), and the Gradient (GRADY) method, and the Image Space Reconstruction Algorithm (ISRA) has a simplified algorithm of the Multiplicative Simultaneous Iterative Reconstruction Technique (MSIRT).

The performances of the eight methods were investigated by computer simulation generating their iterative reconstruction images of a mathematical phantom in 64×64 pixels. Both noise-free and noisy projection sets generated from the mathematical phantom were used in these simulation studies. Three fitness functions were introduced to analyze the convergence of the iterative reconstruction methods quantitatively. Each fitness

function is a measure of the difference between the reconstructed image and the mathematical phantom, or a measure of the rate of convergence.

For the noise-free projection sets, the fastest convergence was obtained using the Filtered Iterative Reconstruction Algorithm (FIRA) method, the second was the Conjugate Gradient method in weighted version (CONGRW), and the slowest was the ISRA method. The MSIRT method had faster convergence and better image quality than the ISRA method. In spite of slow convergence of both the methods, the MSIRT and the ISRA methods are promising tools for volume imaging, namely, three-dimensional image reconstruction because they reduce the size of large, sparsely populated arrays of projection data by back-projecting them directly into a more compact image matrix.

Simulation studies using noisy projection sets suggested that, though the EM method gave good estimates for the same projection set among all the methods reported here, the fast methods such as the FIRA and CONGRW methods were good candidates for practical image reconstruction. The FIRA method provided low noise reconstructed images with the automatic non-negativity constraints, and comparatively stable image quality for iterations after the optimum at 2-4 iterations.

1. 緒言

ポジトロンECT(PET)やシングルフォトンECT(SPECT)などの放射型CT(ECT)の画像再構成法として、多くは通常のX線CTで用いられる重畳積分法もしくはフーリエ変換法などの解析的手法が利用されてきた。しかるに、ECTでは投影データが元来負でない整数値であることや、検出器の3次元的配列により同時に3次元の投影データを収集して感度を向上できる等の特徴がある。近年、このようなECTの特徴を生かす試みとして、新しい逐次型画像再構成法の研究が急速に進められてつある。

Sheppらが提案した期待値最大化アルゴリズム(Expectation Maximization Algorithm, EM)法は収束性が数学的に証明されており、逐次近似画像の総和が自動的に測定投影データの総和に等しくなることや、原理的にいずれの画素値も負値にならないことが保証されているなどの利点があるため、ECTへの実用化が大いに期待されている。しかし、収束速度が遅いためEM法の改善がいくつか提案されている。特に、フィルタ型逐次近似再構成アルゴリズム(FIRA)法は、画像上の各点における収束速度の差が少なく、数回の逐次近似回数で良質の再構成画像が得られる。

その他にも、加算式同時逐次近似(Additive Simultaneous Iterative Reconstruction Technique, ASIRT)法や乗算式同時逐次近似(Multiplicative Simultaneous Iterative Reconstruction Technique, MSIRT)法、および最急降下式最小自乗逐次近似(Gradient Method, GRADY)法や共役傾斜式最小自乗逐次近似(Conjugate Gradient method, CONGR)法などがある。投影データに重みをつけて最小自乗近似を行う荷重型CONGR(CONGRW)法は収束性の改善が期待できる。一方、PET装置の多層化および高解像力化に伴い、逐次画像再構成の計算に必要な計算機の記憶容量は急激に増加する傾向にある。記憶容量の効率的利用をはかるために、Daube-Witherspoonらは像空間逐次近似アルゴリズム(Image Space Reconstruction Algorithm, ISRA)法を提案した。この方法は測定投影データの逆投影画像を基準にして、これと推定投影データの逆投影画像との比較から画像の補正を行う点に特徴がある。

本論文では、いくつかの典型的な逐次型画像再

構成法について分析した結果を報告する。

2. 研究方法

a) アルゴリズム

簡単のためにここでは一平面内の画像および投影データの組を考える。図1のように対象とする

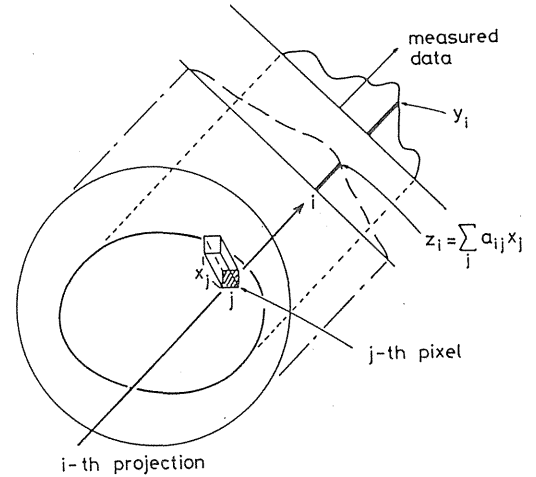


図1 再構成画像の領域と投影データ

領域は円形内とした。この領域はJ個の画素で構成されているものとし、その各画素に1からJまでの通し番号をつける。j番目($j=1, \dots, J$)の画素における画素値は x_j で表す。

投影データの組に対してはその投影方向に関する区別をせずに、1からIまでの通し番号をつける。i番目($i=1, \dots, I$)の測定投影データは y_i とする。以下の議論においては投影データ y_i が統計雑音を含まないものと仮定する。

j番目の画素内に分布する線源がi番目の投影データとして検出される確立を a_{ij} で表す。ただし、すべての画素jに対して a_{ij} が次式を満たすと仮定する。

$$\sum_{i=1}^I a_{ij} = 1 \quad (j=1, \dots, J) \quad (1)$$

すなわち、 a_{ij} はiに関する規格化がおこなえるものとする。

逐次型画像再構成法を用いて得られたn回目の逐次近似画像を $x_j^{(n)}$ と表せば、この画像を元にして作成される推定投影データ $z_i^{(n)}$ は次式で与えられる。

$$z_i^{(n)} = \sum_{j=1}^J a_{ij} \times x_j^{(n)} \quad (i=1, \dots, I) \quad (2)$$

各逐次型画像再構成法のアプローチは、 $(n+1)$ 回目の逐次近似画像 $x_j^{(n+1)}$ を与える式によって表せる。本論文で考察する再構成法は、EM, ISRA, ASIRT, MSIRT, GRADY, CONGR, CONGRW, FIRA の 8 つの逐次型アプローチである。

b) 逐次近似画像の比較法

1) 数学的ファントムの作成

各種の逐次型画像再構成法によって作成される逐次近似画像を比較するために、計算機によるシミュレーション実験を行った。使用した数学的ファントムを図2のAに示す。ファントムの形状は画素の辺の長さを単位とした円の直径等で与えられており、各領域ごとの線源濃度はカッコ内の相対値で示されている。

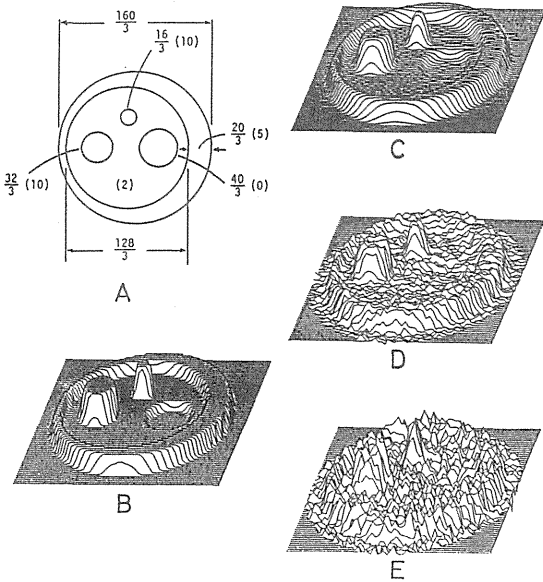


図2 (A) 数学的ファントム、(B) その画像、(C~E) CONVO法を用いた再構成画像。(Cは雑音を含まない投影データ。D、Eはそれぞれ全計数値 1×10^6 および 2×10^5 の雑音を含む投影データによる。)

以下における画像再構成では具体例として高解像力PET装置を使用した場合を想定する。このPET装置は240個の検出器が円環状ガントリーに6mm間隔で等間隔配列されているものとし、投影データの標本化は画素の辺の長さ(1.5mm)に等しい標本間隔で行うものとする。投影方向は0.75度ごとに等間隔で240方向が得られる。以上の想定に基づいて、測定投影データ y_i ($i = 1, \dots, I$) を計算した。

図2のBは、ファントムAの線源分布画像を鳥かん図で表示したものである。本論文中の鳥かん図表示はすべて 64×64 ($=4096$) 画素数の正方形画面に内接する円形画面上で表示した。図2のCは、通常の重畳積分法によって得られた再構成画像である。その重畳フィルタ関数にはShepp-Loganの関数を使用した。図2のD、Eは、雑音を含む投影データを用いた場合の再構成画像であり、総計数値はそれぞれ 1×10^6 および 2×10^5 である。

逐次近似画像は逐次近似回数 n に依存するだけでなく、 $n=0$ で与えられる初期推定画像にも依存する。以下の逐次近似画像で使われた初期画像はすべて同一であり、その画素値 $x_j^{(0)}$ は次式で与えた。

$$x_j^{(0)} = \frac{1}{J} \sum_{i=1}^I y_i \quad (\text{for all } j) \quad (3)$$

すなわち、初期画像は全画面上で一定の画素値をとり、その総和が測定投影データの総和に等しい。

2) 適合関数

種々の画像再構成法の良否を判定するには、それぞれに作成された画像が真の画像にどれだけ近い像であるかを示す客観的な尺度(適合関数)が必要となる。特に、逐次型画像再構成法ではアルゴリズムの繰り返しによって各逐次近似ごとに作成画像が更新されるので、再構成画像を定量的に評価するための適合関数を定義しなければならない。

最も信頼し得る適合関数は作成画像 x_j と真の画像 T_j の相対誤差のみで表されたものである。しかるに、実際のECT画像再構成においては真の画像 T_j が未知のため、このような適合関数の利用は不可能である。実用上は実測投影データ y_i と推定投影データ Z_i の相対誤差で表された関数を用いる。ここに、

$$Z_i = \sum_{j=1}^J a_{ij} x_j$$

1) 平均誤差関数: $m(x_j)$

$$m(x_j) = \left(\sum_{j=1}^J |x_j - T_j| \right) / \left(\sum_{j=1}^J T_j \right) \quad (4)$$

2) 偏差自乗関数: $N^2(x_j)$

$$N^2(x_j) = \sum_{j=1}^J (y_i - Z_i)^2 \quad (5)$$

3) 対数尤度関数: $l(x_j)$

$$l(x_j) = \sum_{j=1}^J (y_j \log Z_i - Z_i) \quad (6)$$

以上の3つの適合関数は、逐次近似回数 n の関数として表すことができる。前節と同じ数学的ファントム(図2のA)および初期画像(3式)に基づいて計算機によるシミュレーション実験を行い、それぞれの逐次近似画像 $x_j^{(n)}$ ごとに適合関数 $m(x_j^{(n)})$, $N^2(x_j^{(n)})$, $l(x_j^{(n)})$ を求めた。

3. 結果

a) アルゴリズムの分析

以下ではアルゴリズム相互の相違点や類似点を分析する。

EM法では初期画像 $x_j^{(0)}$ がいずれの画素でも負値でなければ、つねに $x_j^{(n)}$ は負値にならない。EM法とASIRT法のアルゴリズムを分析することにより、両者は類似の関係にあることが認められる。すなわち、両者は共に補正項として投影データの推定値誤差 $(y_i - z_i^{(n)})$ を各画素に配分する。

その配分の重みがASIRT法では a_{ij} に比例するだけであるのに対して、EM法では a_{ij} のみならず前回の逐次近似値 $x_j^{(n)}$ に比例する。このように、前回の逐次近似画像も補正因子に寄与させるEM法はASIRT法より良好な収束性を期待し得る。

GRADY法のアルゴリズムは、平均自乗関数 $N^2(x_j^{(n+1)})$ を評価関数として用いる。補正項は $(y_i - z_i^{(n)})$ の成分を各画素に割り当てたものであり、評価関数が極小値をとるように補正項の係数が選ばれる。一方、CONGR法はGRADY法の変形であるが、単に $(y_i - z_i^{(n)})$ に比例する補正項のみではなく、前回の補正画像成分を考慮してその成分をあらかじめ取り除く。初期の補正が主に低周波成分の補正であることから、CONGR法では誤差の高周波成分の補正を強調する効果が生じる。従って、CONGR法はGRADY法より良好な収束性を期待し得る。

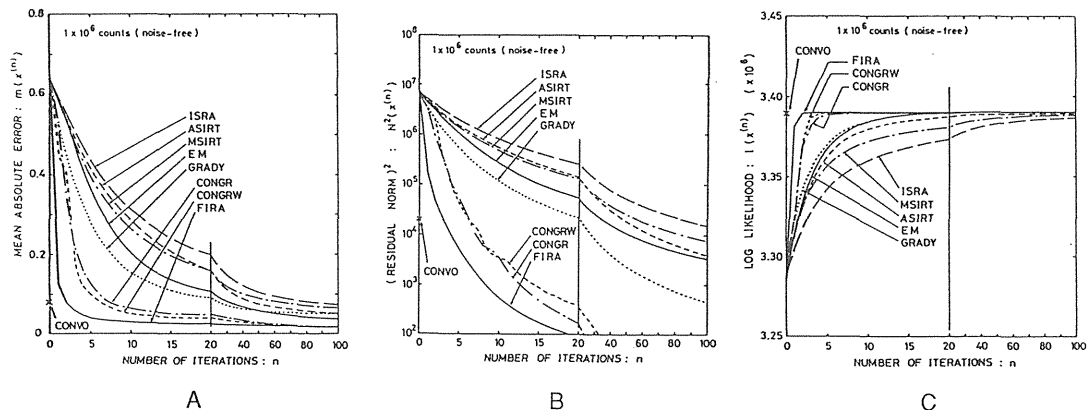


図3 (A) 平均誤差関数、(B) 偏差自乗関数、(C) 対数尤度関数。

ISRA法とMSIRT法はアルゴリズムの式の比較により類似性の高いことが判明する。前者が y_i および z_i の単純逆投影画像の比を補正因子とするのに対して、後者は各逆投影方向の因子 a_{ij} の和 $\sum_{j=1}^J a_{ij}$ によって規格化した逆投影像で補正因子を形成する。すなわちISRA法はMSIRT法のアルゴリズムを簡素化した画像再構成法である。

b) 雑音を含まない再構成画像の比較

図3のAは $m(x_j^{(n)})$ を n の関数として表したグラフである。グラフを見やすくするために適合関数 $m(x_j^{(n)})$ は各画像再構成法の逐次近似像ごとに線で結び、 $n=0$ から100までを図に表示した。同様にして $N^2(x_j^{(n)})$, $l(x_j^{(n)})$ を n の関数として各画像再構成法ごとにグラフで表したのが、

それぞれBおよびCである。

$m(x_j)$, $N^2(x_j)$ は x_j が真の画像 T_j に近づくに従い減少し、0に漸近するが、 $l(x_j)$ は逆に増加し、一定の上限値に近づく。比較のために、重畳積分法の再構成画像(図2のC)に対する適合関数を図3の縦軸($n=0$)上にx印で示した。同一の逐次近似回数の画像の中では図3のいずれの適合関数で見てもCONGR法がつねに最良の収束性を示し、反対に、ISRA法は最も遅い収束性を示した。また、EM法とGRADY法は両者ともASIRT法およびMSIRT法に比べてつねに収束性が良好であった。

EM法とGRADY法を互いに比較する場合、 $N^2(x_j^{(n)})$ および $l(x_j^{(n)})$ のグラフで見ると、GRADY法の方がつねに収束性は良好であった。

しかし、 $m(x_j^{(n)})$ のグラフで見ると、GRADY法がEM法より収束性が良いのは初期の逐次近似回数に対してのみであり、 n が一定値より大きくなると逆にEM法の方が良い収束性を示すようになった。

ASIRT法とMSIRT法を互いに比較すると、 $l(x_j^{(n)})$ で見る限り前者の方がつねに良好な収束性を示した。しかし、 $m(x_j^{(n)})$, $N^2(x_j^{(n)})$ のいずれのグラフで見ても、ASIRT法がMSIRT法より収束性に優るのは $n=20$ 程度までであり、 $n=40$ 以上ではMSIRT法の方が収束性は良好になった。以上のように画像再構成法の収束性を定量的に比較する場合は、使用する適合関数によって、その収束度の判定結果が依存することに注意する必要がある。

重畳積分法の再構成画像よりも良好な適合関数を与える逐次近似回数 n の中で最小の n の値をC

ONVO等価逐次近似回数と名づける。 $m(x_j)$, $N^2(x_j)$, $l(x_j)$, のそれぞれのCONVO等価逐次近似回数をそれぞれ $n(m)$, $n(N^2)$, $n(l)$, で表し、これらの値を各画像再構成法ごとに求めて表としたものを表1に示した。

表1 CONVO等価逐次近似回数の比較

Method	CONVO equivalent iteration number		
	$n(m)$	$n(N^2)$	$n(l)$
FIRA	2	3	2
CONGRW	6	6	4
CONGR	8	6	6
GRADY	25	21	20
EM	31	35	19
ASIRT	46	48	35
MSIRT	62	57	>100
ISRA	82	86	>100

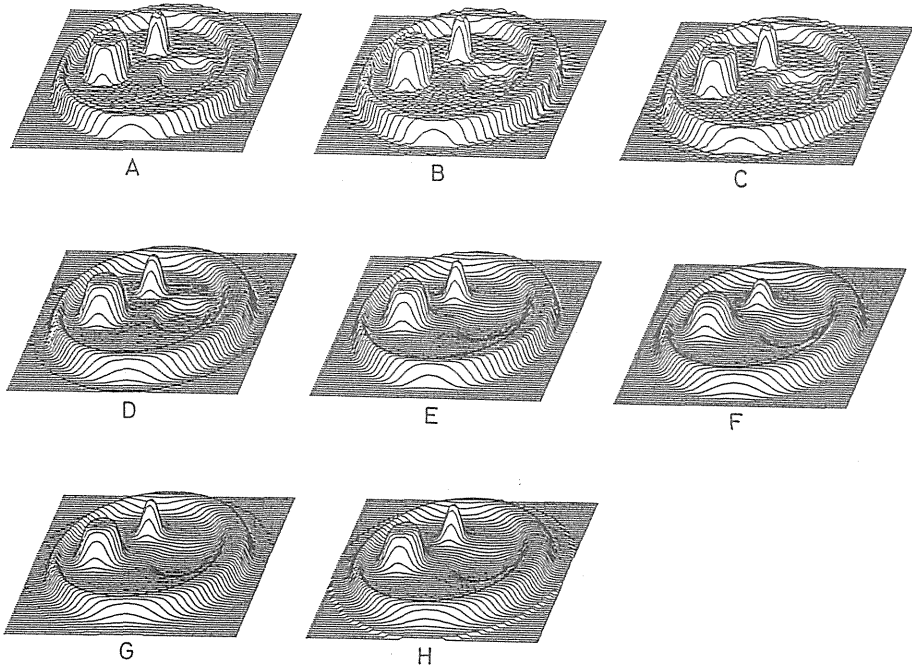


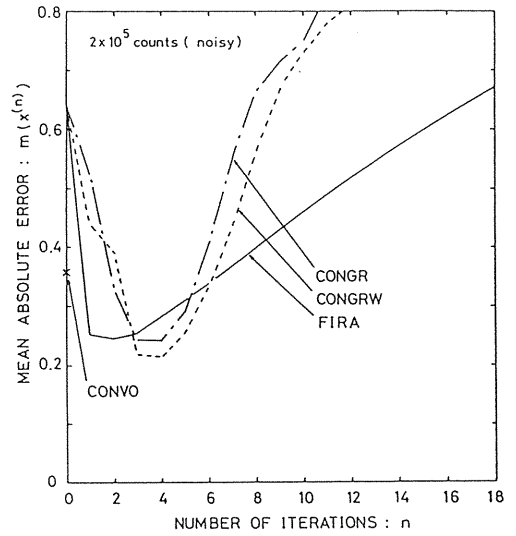
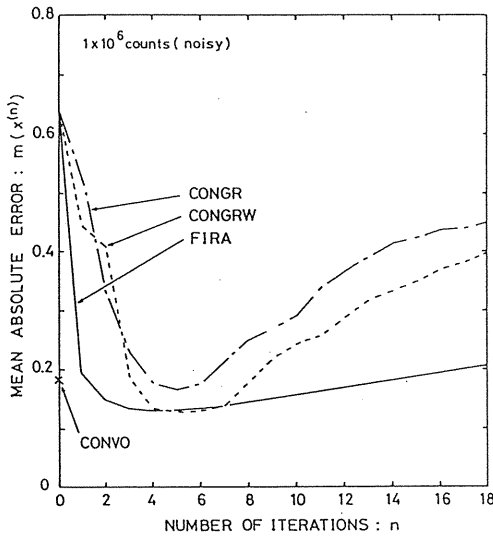
図4 逐次近似回数20回の再構成画像（雑音を含まない投影データによる）

$n(l)$ の値の小さい方が良い収束性をもつとみなせば、画像再構成法の収束性はFIRA, CONGRW, CONGR, GRADY, EM, ASIRT, MSIRT, ISRA法の順に優劣の序列が得られる。他の2つのCONVO等価逐次近似回数 $n(N^2)$, $n(l)$ の中で、すべての画像再構成法に対して $n(m)$ と近い値を与えるのは $n(N^2)$ であった。

$n(l)$ はISRA法とMSIRT法に対して $n(m)$

より大幅に大きな値を示す傾向があった。これは、ISRA法やMSIRT法のように直流成分の補正が不十分な逐次近似画像に対して、対数尤度関数 $l(x_j)$ が容易にその上限値へ近付けないためである。

図4は各再構成法によって作成された再構成画像の例であり、いずれも逐次近似回数が $n=20$ の逐次近似画像である。



A

B

図5 平均誤差関数〔(A) 全計数値 1×10^6 、(B) 全計数値 2×10^5 の投影データによる〕

c) 統計雑音を含む再構成画像の比較

図5に雑音を含む投影データを用いて得られた $m(x,^{(n)})$ のグラフを例示する。統計数値はAが 1×10^6 、Bが 2×10^5 の場合であり、収束速度の速い3つの再構成法FIRA, CONGRW, CONGRのみを示す。雑音を含まない投影データを用いたときと同様に、FIRA法はもっとも良好な収束性能をもつ。これはFIRA法が高周波の信号に対しても回復が速いことと、比負画素値特性をもつことに起因する。

CONGR法はFIRA法のような非負画素値特性をもたないために低濃度値の雑音が増強されて再構成画像の画質を劣化させる。CONGRW法も非負画素値特性をもたないが、各投影データの大きさに逆比例する重荷をつけた評価関数を適用しているために、低い計数の投影データに優先権を与え、低濃度値の雑音を抑制する性質をもつ。

図6に統計数値が 1×10^6 の場合についてCONGR, CONGRW, FIRAの各再構成法による再構成画像を鳥かん図で例示する。CONGRW法はCON

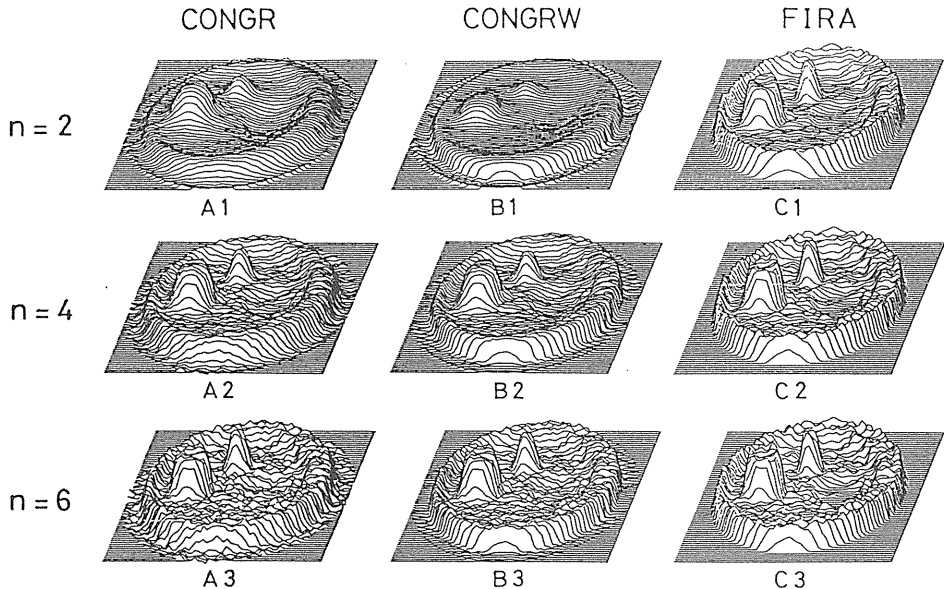


図6 逐次近似回数2、4、6の再構成画像 (CONGR法: A1、A2、A3、CONGRW法: B1、B2、B3、FIRA法: C1、C2、C3)

GR法に比べて画像周辺での低濃度領域における雑音が少ないことが認められる。FIRA法は逐次近似回数2~4で十分良質の再構成画像が得られると同時に、その最適逐次近似回数を超えてもCONGR法やCONGRW法に比べて画質の劣化は緩やかであり、安定性も優れていることが確かめられる。

4. 討 論

近年、計算機技術の進歩により、高速の演算装置が安価に入手できるようになってきた。パイプライン処理を行う並列計算機やスーパーコンピュータが更に普及すれば、今迄画像の作成に長時間を要するために利用されることの少なかった逐次型画像再構成法も臨床において使用できるようになるであろう。従ってECTに適した逐次型画像再構成法の特性を研究して、実用化をはかる努力が今後は重要となるであろう。

本論文中では各画像再構成法の特徴を分析するために幾つかの仮定を設けて考察対象を簡素化した。第1に逐次近似の初期画像は全画面上で同一画素値をもつと仮定したが、実用的には重畳積分法の再構成画像を初期画像にするなどの方法が考えられ、収束性の向上がはかれるであろう。

第2に、ファントムの形状は図2Aのみを考えたが、ファントムの形状の違いにより各画像再構成法の特性が異なる場合もあり得るので、種々の形状のファントムによる実験も試みる必要がある。

最後に、本論文では一平面内に投影データを限定し、しかも不完全投影データの組ではないと仮定した。しかるに、逐次型画像再構成法が解析的方法に比べて有利となるのは、不完全投影データの条件下や3次元投影データによる3次元画像再構成の分野であり、このような場合は重畳積分法のような解析的方法は適用が難しくなる。特に、3次元画像再構成においては計算機技術の進歩に依存するのみでなく、より収束性の良いアルゴリズムの開発が要求される。

5. 結 論

EM法はASIRT法およびGRADY法にアルゴリズムが類似していることを示すと同時に、補正項の因子を比較してEM法がASIRT法よりは収束性の良いことを推定できた。また、ISRA法はMSIRT法のアルゴリズムを簡素化した方法であり、CONGR法は誤差の高周波成分を強調する効果が

アルゴリズムに含まれていることを示した。

計算機によるシミュレーション実験により、同一の数学的ファントムおよび初期画像を用いて逐次近似画像を作成した。これらの画像を鳥かん図表示で比較することにより、画像再構成法の収束性の比較を行い、アルゴリズムの分析による結果の正しいことを裏づけた。特にEM法とASIRT法は画像周辺において0の値に速く安定に収束することがわかり、反対にISRA法とMSIRT法は直流成分の収束性の遅いことが判明した。

逐次近似画像の収束性を定量的に分析するために3つの適合関数を導入した。これらに基づく収束性の比較により、FIRA, CONGRW, CONGR, GRADY, EM, ASIRT, MSIRT, ISRA法の順で収束性の良いことが判明した。

FIRA法は非負特性をもち、数回の逐次近似回数で良質な再構成画像が得られるために、ECT画像再構成法として実用化が期待できる。

[研究発表]

- 1) Tanaka E, Nohara N, Tomitani T and Yamamoto M: Utilization of non-negativity constraints in reconstruction of emission tomograms. Proc. of 9th Conf. of Information Processing in Medical Imaging, Washington D. C., June 10-14, 1985, ed. S. L. Bacharach, Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht, 1986, pp. 379-393
- 2) Tanaka E: Recent progress on single photon and positron emission tomography — from detectors to algorithms —. IEEE Trans Nucl Sci NS-34 (1) : 313-320, February, 1987
- 3) Tanaka E: A fast reconstruction algorithm for stationary positron emission tomography based on a modified EM algorithm. IEEE Trans Med Imag MI-6 (2) : 98-105, 1987
- 4) 村山秀雄, 田中栄一, 野原功全, 富谷武浩, 山本幹男: ECT 逐次型画像再構成法の比較. 核医学24 (6) : 797-807, 1987
- 5) 村山秀雄, 田中栄一, 野原功全: ECT用逐次近似型画像再構成法の特性. Med Imag Tech 5 : 255-256, 1987
- 6) 村山秀雄, 田中栄一, 野原功全: ECT画像再構成におけるFIRA法とCONGR法の特性.

- Med Imag Tech 6 (2) : 255-226,1988
- 7) Tanaka E : A filtered iterative reconstruction algorithm for positron emission tomography. In:Information Processing in Medical Imaging,de Graaf CN,Viergever MA (ed.),New York,Plenum Publishing Corp pp.217-234,1988
- 8) Murayama H, Tanaka E and Nohara N : Comparative studies on various iterative image reconstruction algorithms for emission tomography. Med Imag Tech 7 : 55-73,1989

全身用ポジトロンCT装置POSITOLOGICA IIの コンピュータシステムとソフトウェアの開発

遠藤 真広 (医用重粒子線研究部)
松本 徹, 飯沼 武, 館野 之男 (臨床研究部)
野原 功全 (物理研究部)

Development of computer system and software of POSITOLOGICA II : a whole body positron emission tomograph.

Masahiro Endo¹, Toru Matsumoto², Takeshi Iinuma²,
Yukio Tateno² and Norimasa Nohara³

1. Div. of Accelerator Research
2. Div. of Clinical Research
3. Div. of Physics

Since a whole body PET-scanner POSITOLOGICA II was installed at the National Institute of Radiological Sciences in 1982, improvements of the computer system and developments of new software have been continuously made to correspond to clinical requirements. As the result, POSITOLOGICA II pos-

sesses one of the most powerful systems and sophisticated software in Japan. This report describes the present status of the computer system and software of POSITOLOGICA II. It also discusses problems which still exist, and proposes a future computer system for the PET study.

1. はじめに

ポジトロンCTは生きているヒトの生理学及び生化学的過程を映像化し、また定量的に計測する強力な方法である。ポジトロンCTにより例えば、脳内のブドウ糖代謝が非侵襲的に計測され、脳の機能とエネルギー代謝の関係についての重要な知見が数多く得られた。最近では、ポジトロンCTは神経伝達物質の受容体の脳内分布や心機能の解明にも用いられるようになってきている。このようなポジトロンCTの分野の拡大により、より大規模なコンピュータシステムやさらに洗練されたソフトウェアが必要となり、ポジトロンCTの臨

床応用はこれらにより制限されているという状態が出現している。

ところで、全身用ポジトロンCT装置POSITOLOGICA IIは放医研に1982年に設置されたが、臨床上の要請を満たすため、システムとソフトウェアについて絶えず改良を行ってきた。その結果、POSITOLOGICA IIのシステムとソフトウェアは、ポジトロンCT装置としては非常に強力なものとなっている。ここでは、これらについて報告し、今後の装置設計の資料としたい。

2. コンピュータシステム

図1は、POSITOLOGICA IIのコンピュータシ

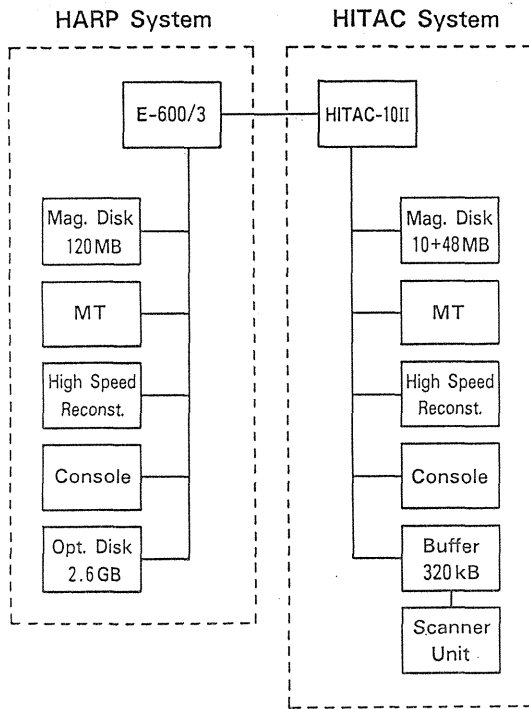


図1 POSITOLOGICA II コンピュータシステム

システムの構成を示したものである。図に示すように本システムは2つの部分に分れる。図の右側のサブシステム (HITACシステム) は導入当初からのものであり、HITAC-10II コンピュータ、2つの磁気ディスク装置 (プログラム用10MB及びデータ用48MB)、磁気テープ装置 (1600BPI)、高速演算器、画像ディスプレイ付きの操作卓及びバッファメモリとスキャナユニットからなる。スキャナユニットは検出機構、走査機構及び寝台から構成されている。

検出機構は、それぞれ160個のBGOシンチレーション検出器リング3段より構成される。なお、各検出器は、連続回転により均等な標本密度が得られるように特別に設計された間隔に配列されている。また、同一リング内の検出器間だけではなく、隣接するリングの検出器間でも同時計数を行う。したがって、5スライス (層内3スライス、層間2スライス) の画像が同時に得られる。

同時計数された検出器のアドレスは θ 座標に変換され、ヒストグラムモードで (投影データとして) バッファメモリに蓄積される。バッファメモリ内のデータは、スキャン終了と同時に磁気ディスクに転送される。投影データは最大 256×2

56マトリックスで収集されるため、バッファのサイズとしては、 $256 \times 256 \times 5$ (スライス) = 327,680ワードが必要である。収集された投影データは、被写体の吸収と検出器の感度むらが補正された後、高速演算器により画像再構成される。

以上は導入当初のコンピュータシステムの機能であり、ポジトロンCTのシステムとして最小限に備えるべき機能といえる。しかし、ポジトロンCTの臨床研究には生理学的生化学的情報を得るため、より高度な画像処理機能が必要であり、上記の機能はこの観点からは全く不十分のものであった。HITACシステムの画像処理機能の不備を補うため、核医学データ処理装置HARPが1984年に導入され、HITACシステムとオンライン接続された。HARPシステムは図1の左側に示されるように、E-600/3コンピュータ、120MBの磁気ディスク装置、磁気テープ装置及びカラー画像ディスプレイ付きの操作卓からなっている。HARPシステムの導入により、ダイナミック画像の処理機能が格段に向上した。次いで、1986年にシステムのスループットを向上させるため、高速演算器がHARPシステムにも付加され、さらに1987年に光

表1 POSITOLOGICA II システムのソフトウェア

HITAC : データ収集

- スタティックスキャン
- ダイナミックスキャン
- 心電図同期スキャン
- スキャノグラフィー

前処理

再構成

HARP : 前処理

再構成

データ補正

放射能減衰と数え落とし

生理パラメータ

脳ドブウ糖消費率

脳血流/脳酸素消費率

ディスク装置 (2.6GB) が、記録能力の向上を目的として付加された。

3. ソフトウェア

表1はPOSITOLOGICA IIのコンピュータシステムに搭載されたソフトウェアを示したものである。HITACシステムのソフトウェアとしては、データ収集、スキャンデータの前処理、画像再構成、画像表示がある。一方、HARPシステムのソフトウェアとしては、スキャンデータの前処理、画像再構成、放射能減衰及び数え落としの補正、生理的パラメータの算出などがある。また、HARPシステムはそれ以外に一般的な核医学用画像処理プログラムを搭載している。

3.1 データ収集

データ収集プログラムには、スタティックスキャン、ダイナミックスキャン、心電図同期スキャン及びスキャノグラフィーの5つのモードがある。スタティックスキャン・モードではサンプリング間隔は2mmであり、角度間隔は $180^\circ / 256 = 0.70^\circ$ である。データ収集マトリックスは 256×256 であり、データ収集時間は検出器リングの1回転に要する時間 (1.8秒) の整数倍をとりうる。スキャン後、バッファメモリのデータをディスクに転送するのに12秒を要し、その間のスキャンは禁止される。

ダイナミックスキャン・モードではマルチフレームの連続スキャンが行える。サンプリング間隔は2mmまたは4mmであり、角度間隔は $180^\circ / 128 = 1.41^\circ$ である。データ収集マトリックスは 256×128 (2mmサンプリング) または 128×128 (4mmサンプリング) である。バッファメモリを分割し、メモリとディスク間のデータ転送とスキャン (メモリへの書き込み) を同時に行う。このため、フレーム間の継ぎ目なしのデータ収集を行えるが、フレーム時間はメモリとディスク間のデータ転送時間よりも短くすることはできない。最小のフレーム時間は、 256×128 マトリックスに対しては9.0秒 (検出器リング5回転)、 128×128 マトリックスに対しては5.4秒 (3回転) である。

心電図同期スキャン・モードでは、心電波形に同期したデータ収集が行われる。現在の方法では、2つの心時相 (例えば拡張末期と収縮末期) のデータが 128×128 マトリックスで収集され、プレセットされた心拍数だけ蓄積される。トリガーとして

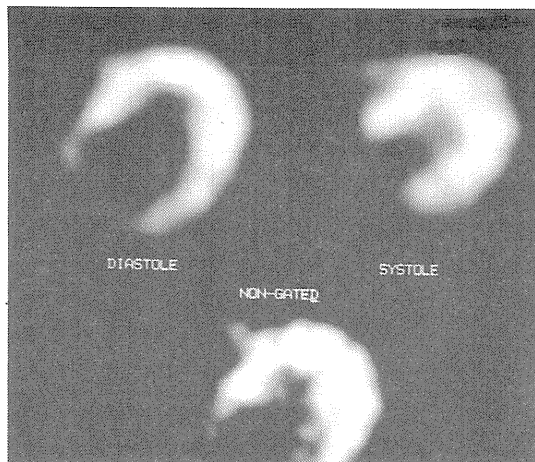


図2 正常人の心電図同期スキャン画像の例 ($^{13}\text{NH}_3$ 投与による心筋像)

のR波からの遅延時間及びサンプリング幅は可変となっている。図2はN-13アンモニア静注後の心筋像の心電図同期及び非同期像を示したものであり、心筋壁が収縮末期に肥厚している様子が良くわかる。

スキャノグラフィー・モードでは、検出器を固定して寝台を移動することでスキャノグラム (RIの全身分布) を撮像する。横断方向のサンプリング間隔は6mm、体軸方向のサンプリング間隔は6, 12, 18, 36mmの4つが選択できる。ピクセル・サイズは体軸方向のサンプリング間隔によらず $6 \times 6 \text{mm}^2$ であり、6mm以外のサンプリング間隔に対しては補間処理が行われる。一回のスキャンに要する時間はほぼ10分であり、128方向の画像が同時に得られる。図3はスキャノグラムの例であり、N-13アンモニア水溶液静注後の正常人の画像である。図は128方向から3方向を選んで表示

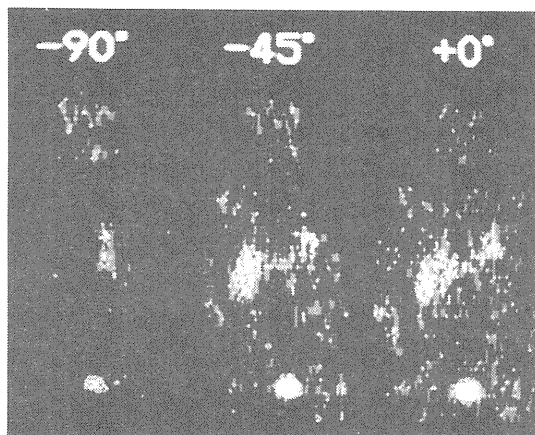


図3 正常人のスキャノグラムの例 ($^{13}\text{NH}_3$ 投与)

している。

3.2 前処理と画像再構成

前処理とは収集データに対して被写体での吸収と検出器の感度むらを補正する処理をいい、画像再構成の前に行う必要がある。前処理の計算は補正後のエミッションデータを $P(t, \theta)$ とすると

$$P(t, \theta) = \frac{E(t, \theta)}{A(t, \theta) \cdot D(t)} \quad (1)$$

で与えられる。ここで、 t はサンプリング座標、 θ はサンプリング角度である。 $E(t, \theta)$ は測定エミッションデータであり、 $D(t)$ は検出器効率、 $A(t, \theta)$ は被写体の吸収 $A(t, \theta)$ を平滑化したものである。 $D(t)$ や $A(t, \theta)$ は RI 投与前に外部線源を用いて行われるブランク及びトランスミッション・スキャンにより求められる。 $A(t, \theta)$ を平滑化するのはその信号対雑音比を向上させるためである。

画像再構成は高速演算器により重畳積分法を用いて行われる。使用フィルターは Shepp と Logan によるもの、及びそれにガウス関数を重畳積分したものである。再構成画像のマトリックスはデータ収集マトリックスと無関係に 64,128,256 が選択できる。

前処理及び画像再構成を HITAC 及び HARP の両システムのいずれでも可能としたため、操作に柔軟性が増大した。たとえば、

- (1) HITAC でデータ収集を行いながら、HARP で他の患者のデータ処理を行う。
- (2) 患者 2 人のデータを HITAC 及び HARP で同時処理する。などが可能となった。この結果、サイクロトロンのマシントイム 1 単位 (3 時間) につき、従来 2-3 スタデイの処理しかできなかったものが、4 スタデイまで可能となった。ここで、スタデイとは患者に 1 回 RI を投与することによって行われる一連のスキャンをいう。

表 2 はそれぞれのシステムについて前処理及び画像再構成に要する時間を示したものである。式 (1) の $A(t, \theta)$ は前処理(1)のステップで計算され、 $P(t, \theta)$ は前処理(2)のステップで計算される。表 2 により、これらの処理に必要な時間を推定できる。例えば、典型的な心臓スキャン (N-13 アンモニアを用いる) は 20 及び 6 フレームのダイナミックスキャン (128×128 収集マトリックス)

表 2 前処理と再構成の処理時間

	HITAC	HARP
前処理(1)		
A(t, θ) の計算	3 2 0 sec	1 9 0
前処理(2)		
E(t, θ) の計算	S ^a 4 1	3 4
	D ^b 2 2 + 1 0 × n ^c	1 3 + 9 × n
再構成		
	S 6 6	9 4
	D 7 + 1 3 × n	6 + 1 8 × n

a スタティック・スキャン

b ダイナミック・スキャン (データ収集と再構成とも 128×128 マトリックス)

c フレーム数

と 1 回のスタティックスキャンから構成されるため、HITAC では 1083 秒、HARP では 1058 秒を要する。

3.3 放射能減衰と数え落としの補正

一般に陽電子放出核種の半減期は短かいため、スタデイ中の放射能の減衰は無視できず、ダイナミックスキャン中の減衰が無視できないこともしばしば起る。このため、定量的ポジトロン CT を行うには、そのような減衰を補正する必要がある。この補正は λ (min⁻¹) を崩壊定数、 T (min) を時間原点 (通常は RI 投与時にとられる) からフレーム収集時までの間隔としたとき、 $\exp(-\lambda T)$ を乗ずることにより行える。

定量的ポジトロン CT に必要なもう一つの補正として、高計数率における数え落としの補正がある。最近のポジトロン CT 装置は通常、数百もの検出器を用いるが、これらは同時計数回路の数を減らすためグループに分けられる。例えば、POSITOLOGICA II は 480 (= 3×160) 個の検出器からなり、それらはそれぞれ 16 個の検出器からなる 30 (= 3×10) グループに分けられる。このため、同時計数回路の数は、全ての検出器対を直接、結線した場合の 12800 (= 2×80×80) から 50 (= 2×5×5) に減少する。しかし、検出器のグループ分けによりグループ内の検出器のアドレス決定に付加的な時間が必要となり、この種のポジトロン CT 装置における数え落としの主な原因となる。

数え落としの補正係数 F は単一光子計数率 N_s (Mcps) を用いて、

$$F = (1 + \tau N_s)^{-2} \quad (2)$$

のようにあらわされる。ここで、 τ (μsec) はアドレスエンコーダの実効不感時間である。POSITOLOGICA II では N_s をスキャン中に計測し、それぞれのフレームの画像データに F を乗じて補正を行っている。

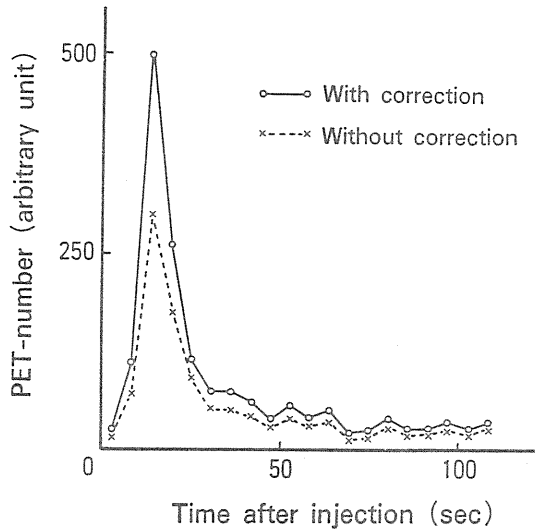


図4 放射能減衰と数え落とし補正の効果
($^{13}\text{N H}_3$ 投与後の左心房の時間放射能曲線)

図4は減衰と数え落とし補正の効果を示したものである。図は $N-13$ アンモニア静注後の左心房の時間放射能曲線を示している、点線は補正前の曲線であり、実線は補正後のものである。

3.4 生理パラメータの計算

ポジトロンCTコンピュータシステムの目的の一つとして、生理パラメータの計算がある。現時点ではHARPシステムには、これらの計算をルーチン的に行うことが可能なプログラムが二つ搭載されている。すなわち、局所脳血流量 ($r\text{CBF}$) / 局所脳酸素消費率 ($r\text{CMRO}_2$) の計算プログラムと局所脳ブドウ糖消費率 ($r\text{CMRGlc}$) の計算プログラムとである。

$r\text{CBF}/r\text{CMRO}_2$ は $\text{O}-15\text{O}_2$ と $\text{O}-15\text{CO}_2$ の定常状態の画像からハマスミス病院の方法により計算される。図5は慢性脳梗塞の患者の $\text{O}-15\text{O}_2$ と $\text{O}-15\text{CO}_2$ の画像であり、図6は $r\text{CBF}$, $r\text{CMRO}_2$ 及び局所酸素摂取率 ($r\text{OEF}$) の計算画像である。 $r\text{CBF}$, $r\text{CMRO}_2$ 及び $r\text{OEF}$ が図の梗塞域で低下していることは、組織の非可逆的な変化を示唆するものといえる。

$r\text{CMRGlc}$ は $F-18\text{FDG}$ (フルオロデオキシグルコース) の定常状態画像からUCLAの方法によ

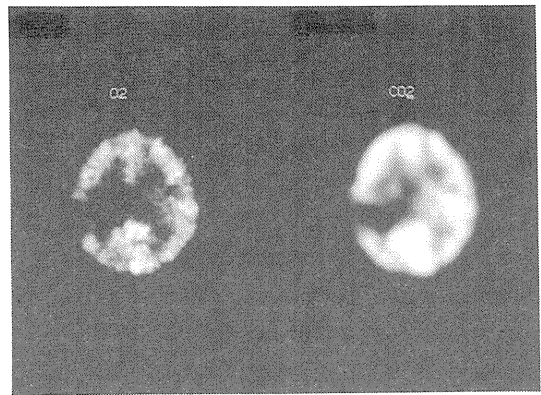


図5 慢性脳梗塞患者の $\text{O}-15\text{O}_2$ (左) 及び $\text{O}-15\text{CO}_2$ (右) 画像

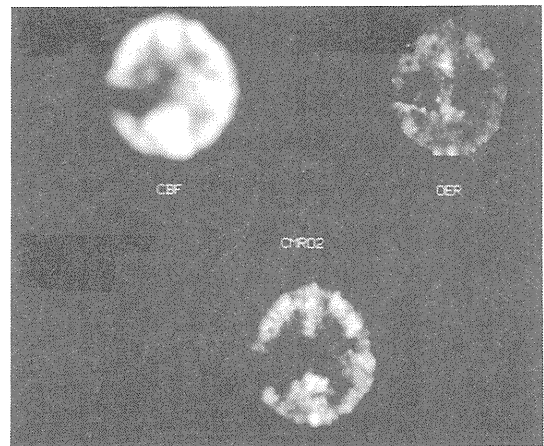


図6 $r\text{CBF}$ (左上)、 $r\text{OEF}$ (右上) 及び $r\text{CMRO}_2$ (下) の画像。図5より計算したものである。

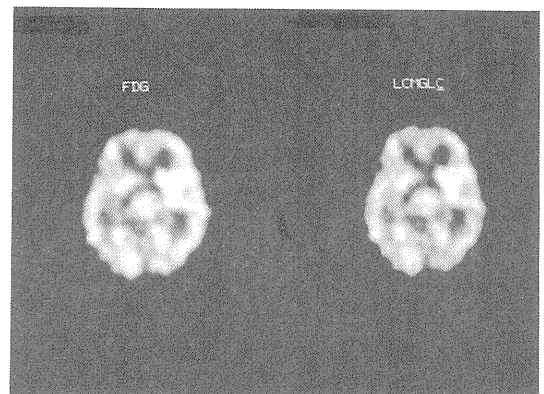


図7 正常人の FDG (左) 及び $r\text{CMRGlc}$ (右) の画像

り計算される。図7は正常人の FDG の画像とそれから計算された $r\text{CMRGlc}$ の画像である。

4. 考 察

本報ではPOSITOLOGICA IIのコンピュータシステムとソフトウェアについて報告し、5年間にわたる改良の結果、十分に臨床に役立つようになったことを述べた。しかし、POSITOLOGICA IIのシステムでは解決できない問題も残されている。最後に、それらを解決するための新しいシステムに必要な機能について考察したい。

POSITOLOGICA IIのシステムは、ヒストグラムモードのデータ収集を行うだけで、リストモードのデータ収集を行うことはできない。これは、リストモード収集にはヒストグラムモード収集よりもはるかに大きなディスク容量が必要であり、HITACシステムのディスク(48MB)では不可能であることによる。例えば、N-13アンモニアを用いた心臓ポジトロンCTの場合、 $2 \sim 4 \times 10^7$ カウントのデータを収集する必要がある。これをヒストグラムモードで収集するには10MBのディスク容量が良いが、リスト収集するには80~160MBが必要となる。

しかし、リスト形式のデータはヒストグラム形式よりもはるかに柔軟性があり、例えば生理信号同期スキャンやダイナミックスキャンにおいてフレームの編集などの後処理が可能である。最近、デジタル技術が非常に進歩し、1GBを越えるディスク装置が入手可能となってきた。したがって、今後のポジトロンCT装置には、ヒストグラム収集を可能とするこのような大容量ディスクを装備する必要がある。

ポジトロンCTの画像により生理的機能の局在は鮮明に描写されるが、解剖学的情報はほとんど提供されない。目的とする臓器に正確にROIを設定するためには、同一断面を撮像したX線CTやMRIの画像を利用する必要がある。異なる画像モダリティ間のデータ通信は現状では困難であり、解剖学的情報はハードコピーにより提供される。このため、画像の正確な位置合せは困難なことが多い。

最近、画像データの通信システムがPACS(医用画像管理システム)の要素技術の一つとして開発されつつある。今後のポジトロンCTシステムは解剖学的情報を提供する画像モダリティとの通信を可能とするため、PACSの標準的なインターフェースや通信ソフトウェアを装備すべきものと

考える。再現性の良い患者固定法やデジタル技術を利用した異種画像間の位置合せ法も開発する必要がある。

以上のことから、今後のポジトロンCTシステムは、1) データ収集用として、1GB以上のディスクを持ったマイクロコンピュータ、2) HARPのような核医学データ処理装置、3) PACSの標準的なインターフェースと通信ソフトウェア、4) 基礎研究用の汎用スーパーミニコンピュータから構成されるべきものとする。また、これらはお互いにオンライン結合され、トータルPACSのローカルノードの一つとなる。これは将来のポジトロンCT研究センターに導入され、ポジトロンCT研究へのインパクトは大変に大きいものがあると思われる。

謝 辞

本研究の一部は、(株)日立メディコとの共同研究によってなされたものである。関係者の御協力に深く感謝致します。

研究発表

- 1) 遠藤真広, 松本徹, 飯沼武, 篠遠仁, 山崎統四郎, 館野之男, 大串明, 熊本三矢戒: POSITOLOGICA IIを用いた全身スキャン方式の開発とその性能評価, 核医学 23: 1025-1036, 1986
- 2) 遠藤真広, 野原功全, 飯沼武, 篠遠仁, 田中栄一, 吉田勝哉, 氷見寿治, 加賀谷秋彦, 大串明, 井上慎一: 全身用ポジトロンCT装置POSITOLOGICA IIの計数率特性と数え落としの補正. RADIOISOTOPES 36:221-226, 1987
- 3) 遠藤真広, 松本徹, 氷見寿治, 飯沼武, 山崎統四郎, 館野之男, 吉田勝哉, 加賀谷秋彦, 増田善昭, 稲垣義明, 大串明, 井上慎一: POSITOLOGICA IIによる心電図同期ポジトロンCT-加算パルス数と復元誤差の関係を中心に-. 核医学 25: 223-229, 1988
- 4) M. Endo, T. Matsumoto, T. Iinuma, Y. Tateno, N. Nohara, A. Ogushi and M. Kumamoto: Computer system and software of POSITOLOGICA II: a whole body positron emission tomograph. Frontiers Med. Biol. 1: 217-227, 1989

画像診断の臨床応用に関する研究（総括）

グループリーダー：福田 寛

まとめ

本特研において、分担した課題は「画像診断に関する臨床的研究」であるが、主としてポジトロンCTと磁気共鳴CTを用いて研究を行った。

ポジトロンCTは、生体の代謝情報・機能を定量的な画像として表示する優れた研究手段であり、各種臓器、特に脳の機能の解明の有力な手段と考えられている。また、増殖・代謝が亢進している癌の検出、悪性度の判定、治療効果の判定を行うための有用な手段でもある。ポジトロンCTを用いて脳・心臓・腫瘍について表-1に示すような多彩な研究が行われた。詳細については、それぞれの項目で述べられるので、ここでは、ポジトロンCTによる癌診断法の開発について述べる。癌は、増殖のためのエネルギー源としてのグルコース代謝、蛋白合成源としてのアミノ酸代謝が亢進している。これらの多少は癌の種類によらず、むしろ増殖速度（悪性度）に依存していると考えられる。一方、癌は発生母地の特異的形質・代謝能を保持していることがある。甲状腺癌におけるヨード摂取能などが代表的な例である。したがって、ある臓器だけに特異的な代謝の基質あるいは、受容体結合物質などのポジトロン標識化合物を用いれば、そこから発生した癌だけに特異的な診断が可能である。特異的代謝の保持の程度は、その癌の分化度を表すと考えられる。エネルギー代謝・アミノ酸代謝などの非特異的代謝と特異的代謝の分化度の両面から癌の代謝を眺めようというのが、ポジトロンCTによる癌診断の基本戦略である。ここでは ^{18}F -フルオロデオキシガラクトース ^{18}F FDGalによる肝細胞の診断について述べる。ガラクトースは、肝において代謝されて糖たんぱくの原料となるか、あるいはグルコースに変換されてエネルギー源となる。ガラクトース代謝酵素は、肝に極めて多量に存在するので、肝のマーカー酵素と考えることができる。 ^{18}F FDGalはガラクトースの類似化合物であるが、代謝の最初の2段階ま

でしか進行せず、組織内にトラップされてしまう化合物である。基礎的・臨床的研究により、 ^{18}F FDGalは、肝のガラクトース代謝能を反映するトレーサであることが明かとなった。 ^{18}F FDGalの腫瘍集積性を見ると、メラノーマ、乳癌、未分化肝癌、グリオーマにおいては、比較的低い値を示した。（1.2~1.5%dose/g程度）。ところが、高分化型の肝癌である。C3H自然発生肝癌では正常肝の80~90%（16~18%dose/g）というきわめて高い値を示した。このデータは、この肝癌が正常肝の持つガラクトース代謝をかなり保持していることを示している。代謝分析行ったところ、 ^{18}F FDGalの腫瘍内代謝パターンは、正常肝に極めて近いことが明らかとなった。一方、エネルギー代謝の指標である、 ^{18}F -デオキシグルコース（ ^{18}F FDG）のとりこみを見ると、この肝癌の増殖速度が遅いので、極めて低く正常肝と類似していた。また未分化肝癌である、AH109Aでは、 ^{18}F FDGalのとりこみは低く ^{18}F FDGのとりこみは極めて高かった。したがって、この肝癌の場合は、増殖速度が速く、未分化でガラクトース代謝能を失っていると言える。このような方針に従って、診断を行えば、癌のcharacterizationが可能と考えられる。

次に核磁気共鳴CTについて述べる。低磁場の装置を用いる核磁気共鳴映像法（MRI）は、 ^1H を対象とする画像診断が主となる。しかし、X線CTの様な単なる形態画像ではなくその画像は、物質の差および存在状態の違いによって生じるスピン密度（プロトン密度）、 T_1 および T_2 緩和時間の影響を受けることになるので、ある程度まで質的診断が可能である。またX線CTに比べて密度分解能が高いという特徴を持っている。さらに、Ga-DTPAなどの造影剤を組み合わせることにより、血流などの機能情報も引き出すことができる。このような特徴を利用して表-1に示すような、
1) 臨床診断研究、2) 造影剤を用いた臓器・腫

瘍血流診断，臓器機能診断，およびこれらの研究を支援する，3) 基礎的・物理的研究が行われた。

以上の成果を踏まえて，平成元年度から始まった，新特研においては，ポジトロンCT法および

MRI,MRS法（核磁気共鳴スペクトロスコピー）により(1)癌の診断および治療効果の判定法の開発，(2)正常臓器の機能評価法および放射線障害の評価法の開発を主として，研究をすすめることになる。

[¹¹C] Ro15-1788による脳内ベンゾジアゼピン

受容体の研究

篠遠 仁, 井上 修, 山崎統四郎,
伊豫 雅臣, 伊藤 高司, 橋本 謙二,
館野 之男, 池平 博夫 (臨床研究部)
鈴木 和年 (サイクロトロン管理科)
平山 恵造 (千葉大学神経内科)

A Study of Benzodiazepine Recetor
in Human Brain Using [¹¹C] Ro15-1788 and
Positron Emission Tomography

Hitoshi Shinotoh, Osamu Inoue, Toshiro Yamasaki,
Masaomi Iyo, Takashi Itoh, Kenji Hashimoto,
Yukio Tateno, Hiroo Ikehira, Kazutoshi Suzuki*,
Keizou Hirayama**

Division of Clinical Research, *Section of Cyclotron

** Department of Neurology, School of Medicine, Chiba University

The kinetics of [¹¹C] Ro15-1788 were investigated on four healthy volunteers both without any previous treatment and with oral administration of saturating doses of cold Ro15-1788. The results indicated that [¹¹C] Ro15-1788 associates and dissociates to specific and nonspecific binding sites rapidly and has a high ratio of specific receptor binding to nonspecific binding in vivo. Thus [¹¹C] Ro15-1788 is a suitable radioligand for the study of benzodiazepine receptors (BDZ-R) in vivo in humans.

Then BDZ-R binding was investigated in 11 patients with spino-cerebellar degeneration using positron emission tomography and [¹¹C] Ro15-1788. The patients consisted of 7 patients with sporadic olivo-ponto cerebellar

atrophy (OPCA) (mean age 60.3±9.7 y.o., disease duration 2 - 8 years), and 4 patients with cerebellar cortical atrophy (CCA) (mean age 61.0±4.7, disease duration 7-25 years). Six healthy volunteers (mean age 53.4±13.4 y.o.) were recruited as controls. Brain Blood radioactivity ratio at 30 min following injection was obtained from each brain regions as an index of BDZ-R binding.

The results indicate that BDZ-R binding in the cerebellar cortex of the OPCA patients was higher than that of the controls (P<0.01, t-test). BDZ-R binding in the cerebellar cortex of the CCA patients was lower than that of the controls, although the difference was not statistically significant. BDZ-R binding in the cerebrum in the OPCA patients and

in the CCA patients was the same as in the controls.

We speculate that there might be a compensatory mechanism in the cerebellar cortex of the OPCA patients which increases BDZ-R

1. 緒言

ベンゾジアゼピン系薬物は、抗不安薬、睡眠薬、抗てんかん薬、筋弛緩薬として広く臨床利用されている薬物であるが、ベンゾジアゼピン系薬物の薬理効果は脳内の特異的なベンゾジアゼピン受容体を介して発揮されることが知られている。

ベンゾジアゼピン受容体に対する内在性リガンドの存在も想定されているが現在のところ同定されておらず、ベンゾジアゼピン受容体の生理的意義は現在のところ明らかとは言えない。しかしベンゾジアゼピン受容体は脳内の代表的な抑制性伝達物質であるγ-アミノ酪酸 (GABA) の受容体の下位群 (GABA_A) と機能的に関連し受容体複合体を形成している点からも、ベンゾジアゼピン受容体の存在は興味深く思われる。

動物実験においては急性ストレスやてんかんによって急性のベンゾジアゼピン受容体の変化が認められることが報告され、また人の剖検脳の検索ではハンチントン舞踏病、アルツハイマー病、脊髄小脳変性症などにおいてベンゾジアゼピン受容体の異常が報告されている。これらの精神神経疾患におけるベンゾジアゼピン受容体の病態を知ることが、合理的な薬物治療を進める上で重要であろう。

本研究では [¹¹C] Ro15-1788 とポジトロンCTによるベンゾジアゼピン受容体の測定法について検討し、続いてこの方法を用いて脊髄小脳変

binding in the residual nervous cells instead of the Purkinje cell loss and the compensatory mechanism may mask the loss of the original binding sites.

性症におけるベンゾジアゼピン受容体の異常について検討した。

2. 研究方法

a. 健常成人における [¹¹C] Ro15-1788の動態

1) 対象

25歳から53歳の健常男性成人4名を対象とし、各被験者において [¹¹C] Ro15-1788の脳内および血液中動態を測定する対照実験と、あらかじめ大量の非標識のRo15-1788を投与する飽和実験との2回の測定を行った(表1)。

2) 方法

これらの健常成人に [¹¹C] Ro15-1788を静脈投与し、ポジトログラフィーにて1分間のダイナミックスキャンを20-40回繰り返す。経時的な脳内放射能を測定した。また経時的に静脈採血し、ウェル型カウンターにて血液中総放射能およびクロロフォルム中に抽出され未変化体の [¹¹C] Ro15-1788の放射能を測定した。

脳内および血液中の放射能は半減期補正を行い、体重1gあたりに投与された [¹¹C] Ro15-1788の放射能との比により表した。

$$\frac{\text{組織放射能}/\text{cm}^3}{\text{投与された放射能}/\text{g体重}}$$

b. 脊髄小脳変性症におけるベンゾジアゼピン受容体

1) 対象

表1 健常成人4名における [¹¹C] Ro15-1788の投与量。

被験者	年齢/性別	対照実験		飽和実験			
		[¹¹ C] Ro15 の投与量		非標識 Ro15 の投与量		[¹¹ C] Ro15 の投与量	
		(mCi)	(μg)	(mg)	(mg/kg)	(mCi)	(μg)
1	49 / 男性	9.5	12.6	20	0.3	3.0	64
2	50 / 男性	5.0	3.0	30	0.5	6.1	0.7
3	53 / 男性	6.1	1.9	50	1.1	6.1	1.9
4	25 / 男性	4.9	1	150	1.8	4.9	6.7

上記、健常成人を対象とした測定で [^{11}C] Ro15-1788の安全性および有効性を確認した後に、脊髄小脳変性症患者を対象としてベンゾジアゼピン受容体の測定を行った。

対象は千葉大学神経内科に通院中または入院中の患者で、孤発性オリブ橋小脳萎縮症(OPCA) 7例、晩発性皮質性小脳萎縮症 2例、Holmes型遺伝性小脳性運動失調症(Holmes型) 2例である(表2)。服用薬物は、ビタミン剤、緩下剤などのみとし、精神神経薬は少なくとも検査の2週

間前から中止した。

38歳から70歳までの健常成人6名を対照群として比較検討した。対照群の平均年齢は 53.3 ± 13.4 歳(mean \pm SD, n=6)であった。

各被験者には、検査内容の十分な説明をし検査承諾書を得た。

これら対照群、OPCA群、LCCAとHolmes型症例を合わせた小脳皮質萎縮症群(CCA)の3群についてポジトロンCT検査の結果を比較検討した。なお、OPCA群の平均年齢は 60.3 ± 9.7

表2 脊髄小脳変性症症例の概要

症例	年齢/性別	経過	重症度	X線CT		診断
				第4脳室拡大	小脳萎縮	
1.	44/女性	2年	軽度	軽度	軽度	OPCA
2.	66/女性	5年	中等度	中等度	軽度	OPCA
3.	72/女性	5年	重度	中等度	中等度	OPCA
4.	61/男性	6年	重度	著明	中等度	OPCA
5.	52/女性	6年	重度	著明	中等度	OPCA
6.	59/女性	8年	重度	著明	著明	OPCA
7.	68/男性	8年	重度	著明	著明	OPCA
8.	56/男性	7年	軽度	なし	軽度	LCCA
9.	67/男性	13年	重度	軽度	著明	LCCA
10.	62/女性	20年	重度	なし	著明	Holmes
11.	59/女性	25年	重度	なし	著明	Holmes

歳(n=7)であり、小脳皮質萎縮症群では 61.0 ± 4.7 歳(n=4)であった。

2) 方法

測定方法は、前記の対照実験と同様である。 $[^{11}\text{C}]$ Ro15-1788の投与時の比放射能は $450 \pm 320\text{Ci}/\text{mmol}$ であり、投与量は $7.1 \pm 2.8\text{mCi}$ 、 $8.6 \pm 7.7\mu\text{g}$ (mean \pm SD, n=19)であった。

3. 結果

a. 健常成人における $[^{11}\text{C}]$ Ro15-1788の動態

1) 対照実験における動態

$[^{11}\text{C}]$ Ro15-1788は静脈投与後すみやかに脳内に取り込まれ、脳内放射能は20分以内に最高値に達した。静脈投与後初期(5分以内)の放射能分布は、大脳皮質、大脳基底核、視床、小脳皮質などにほぼ同等に高く、脳血流の分布に従ったものと思われた。しかし、時間経過とともに放射能

の脳内分布は変わり、静脈投与後20分以降には大脳皮質に最も高く、大脳基底核、視床、小脳皮質の分布は中等度で、脳幹、白質の分布は低くなった(図1, 6a)。

血液中総放射能は $[^{11}\text{C}]$ Ro15-1788の静脈投与後5分までは徐々に減少し、5分以降にはほぼ定常状態を保つか、あるいは5分から10分にかけて一過性に軽度増加した。クロロフォルムに抽出された分画の放射能は測定終了時まで徐々に減少し、5分以降には血液中総放射能との差が開いていった(図6a)。

2) 飽和実験における $[^{11}\text{C}]$ Ro15-1788の動態

飽和実験では被験者に大量の非標識のRo15-1788を服用させたが、自他覚的な症候は認められなかった。

飽和実験では、脳内放射能の最高値は $[^{11}\text{C}]$ Ro15-1788の静脈投与後2分にあり、その後はす

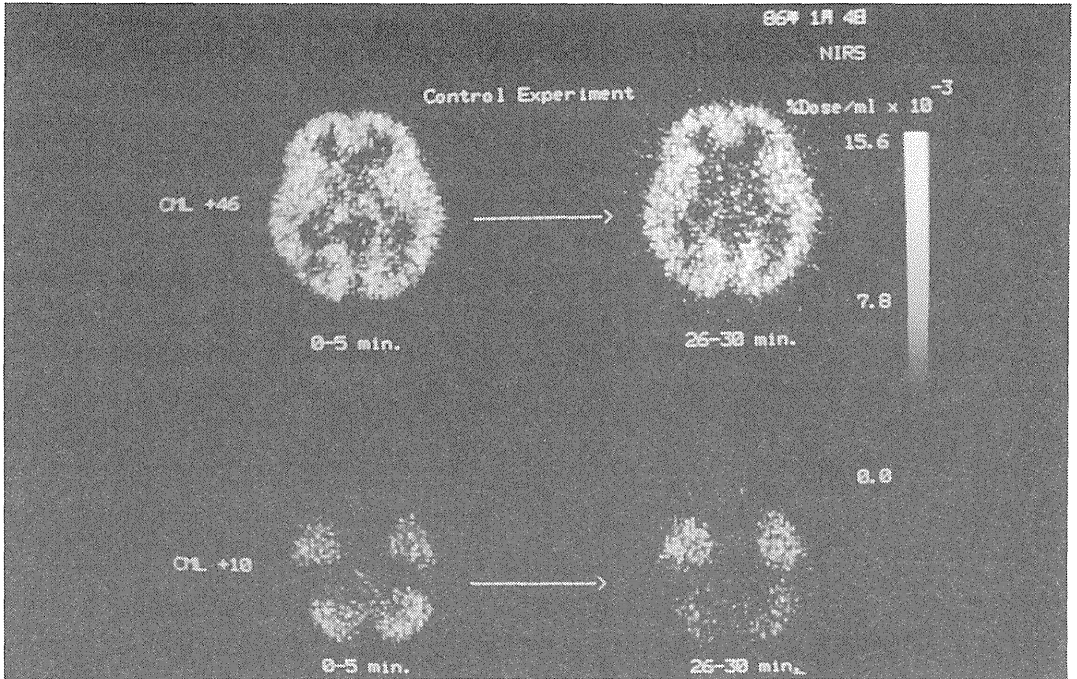


図1 $[^{11}\text{C}]$ Ro15-1788 を健常成人(被験者4)に静脈投与したときの経時的なポジトロンCTの画像。左の画像は静脈投与後最初の5分間の画像であり、右の画像は静脈投与後26-30分後の画像である。後半の画像では、知られているベンゾジアゼピン受容体の分布とおおよそ一致する ^{11}C 分布を示している。

みやかに減少し脳内領域による放射能の分布の差異は見られなかった(図2)。 $[^{11}\text{C}]$ Ro15-1788の静脈投与後30分の時点の脳内各関心領域の放射能を対照実験と比べると、大脳皮質で最も減少が著しく平均74%減少していた。最も大量の非標識のRo15-1788を服用した被験者4の大脳皮質では約80%減少していた。被験者4の対照実験と飽和実験の前頭皮質と小脳皮質の時間放射能曲線とを重ねて示す(図3)。血液中の放射能動態には対照実験と飽和実験との間に一定の差異は見られなかった。

b. 脊髄小脳変性症におけるベンゾジアゼピン受容体

1) 脊髄小脳変性症における $[^{11}\text{C}]$ Ro15-1788の動態

OPCA症例における大脳の放射能動態は健常成人と同様であった(図4, 6b)。しかし小脳皮質では健常成人とは異なる放射能動態を示した。健常成人では $[^{11}\text{C}]$ Ro15-1788の静脈投与後初期の小脳皮質における放射能分布は大脳皮質、大脳基底核、視床とほぼ等しく、放射能の最高値は3-8分にあり後半には大脳基底核、視床とともにやや減少した。これに対して、OPCA症例で

は静脈投与後初期の小脳皮質における放射能分布が大脳皮質、大脳基底核、視床などと比べて低く、放射能の最高値が健常成人より遅く16-20分に見られ、後半には小脳皮質の放射能分布は大脳基底核、視床と比べて高くなった(図4, 6b)。

小脳皮質萎縮症群における大脳の放射能動態も健常成人と同様であったが、小脳皮質における放射能動態は健常成人ともOPCA症例とも異なった。すなわち、小脳皮質における $[^{11}\text{C}]$ Ro15-1788静脈投与後初期の放射能は大脳基底核、視床に比べて低く、小脳の最高値は3-5分にあり、その後は測定終了時まで徐々に低下した(図5, 6c)。3群の血液中の放射能動態は、ほぼ同様であった。

2) 脊髄小脳変性症におけるベンゾジアゼピン受容体

対照群、OPCA群、小脳皮質萎縮症群の各被験者について、前頭皮質、大脳基底核、視床、小脳皮質における $[^{11}\text{C}]$ Ro15-1788静脈投与30分後の脳と血液(抽出分画)との放射能の比を求め、これをベンゾジアゼピン受容体結合能の指標とした。

3群間で一元配置分散分析を行うと小脳皮質の

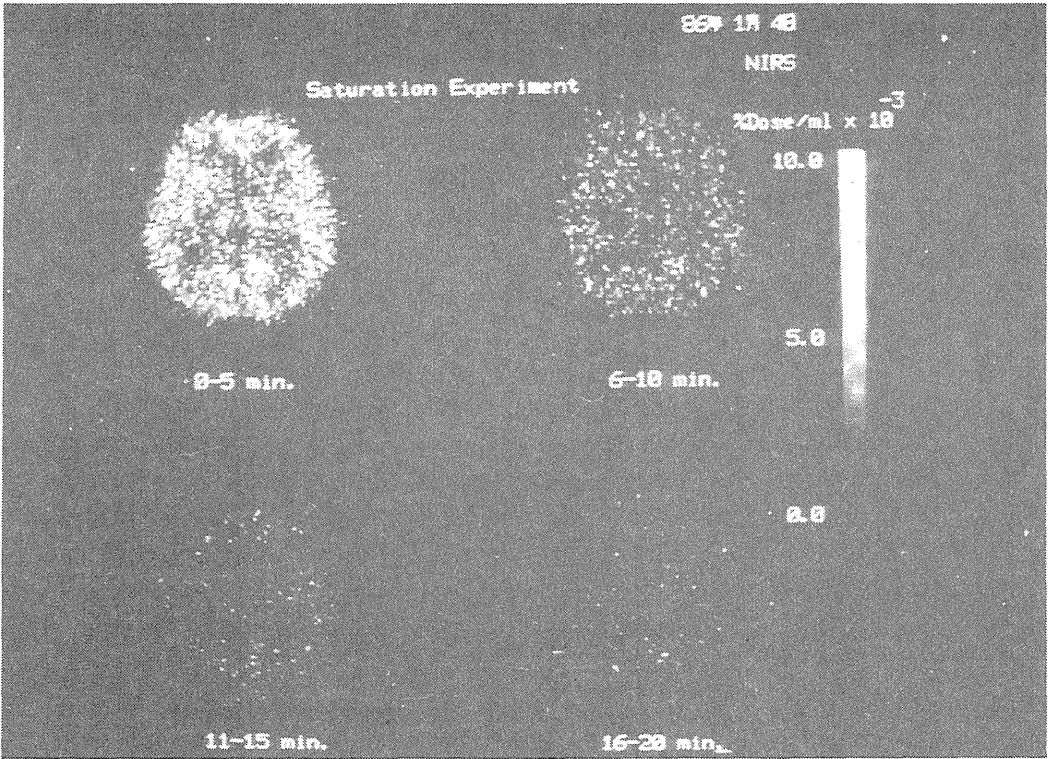


図2 飽和実験におけるポジトロンCT画像(被験者4)。静脈投与後初期には脳内に高く取り込まれる(左上の画像)が、その後すみやかに脳内の ^{11}C は洗い出される。

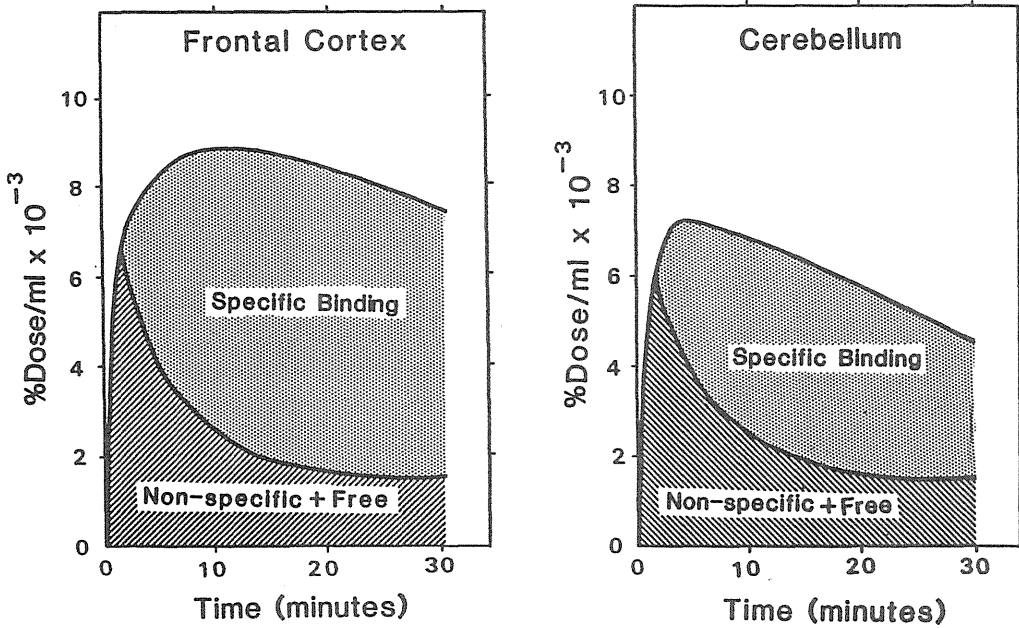


図3 同一被験者(被験者2)における対照実験と飽和実験の時間放射能曲線(前頭皮質および小脳を重ねて示した)。対照実験と飽和実験との放射能の差が特異的結合した $[^{11}\text{C}]\text{R}015-1788$ の放射能である。

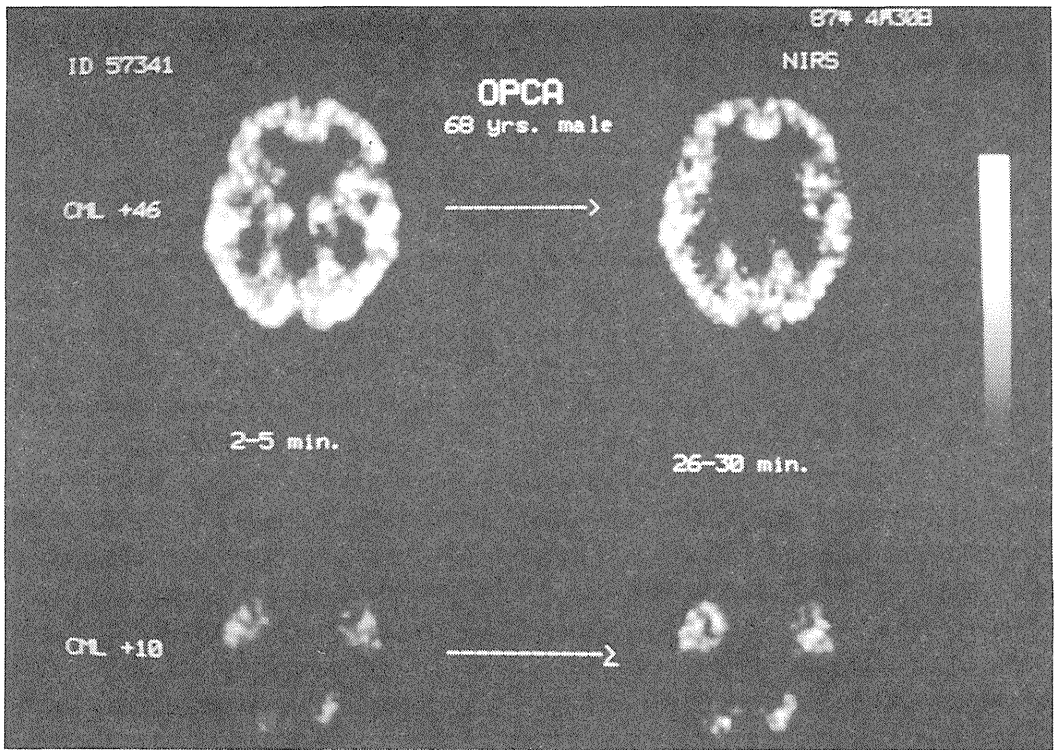


図4 オリーブ橋小脳萎縮症症例(症例7)に $[^{11}\text{C}]R\text{o}15-1788$ を静脈投与したときの画像。大脳における ^{11}C 分布は健常成人と変わらないが、小脳における ^{11}C の分布は静脈投与後初期には低く、後半にはむしろ高くなっている。

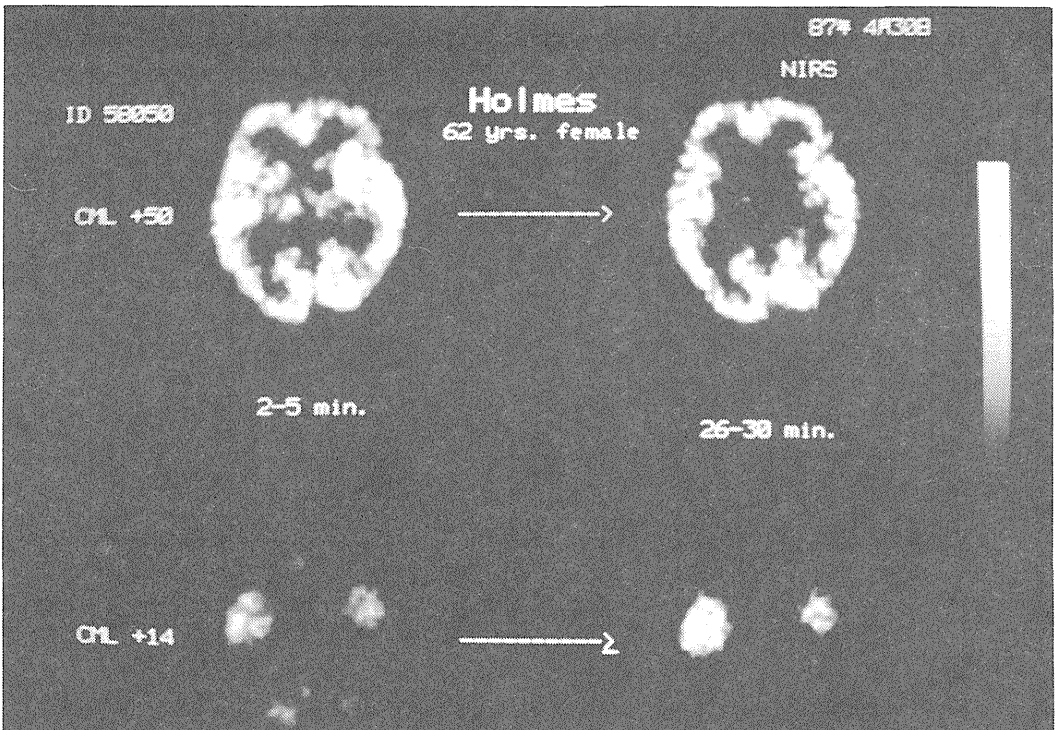


図5 小脳皮質萎縮症症例(症例10)に $[^{11}\text{C}]R\text{o}15-1788$ を静脈投与したときの画像。大脳における ^{11}C の分布は健常成人と変わらないが、小脳における ^{11}C の分布は健常成人ともOPCA症例とも異なり、静脈投与初期の分布が低く、後半においても低くなっている。

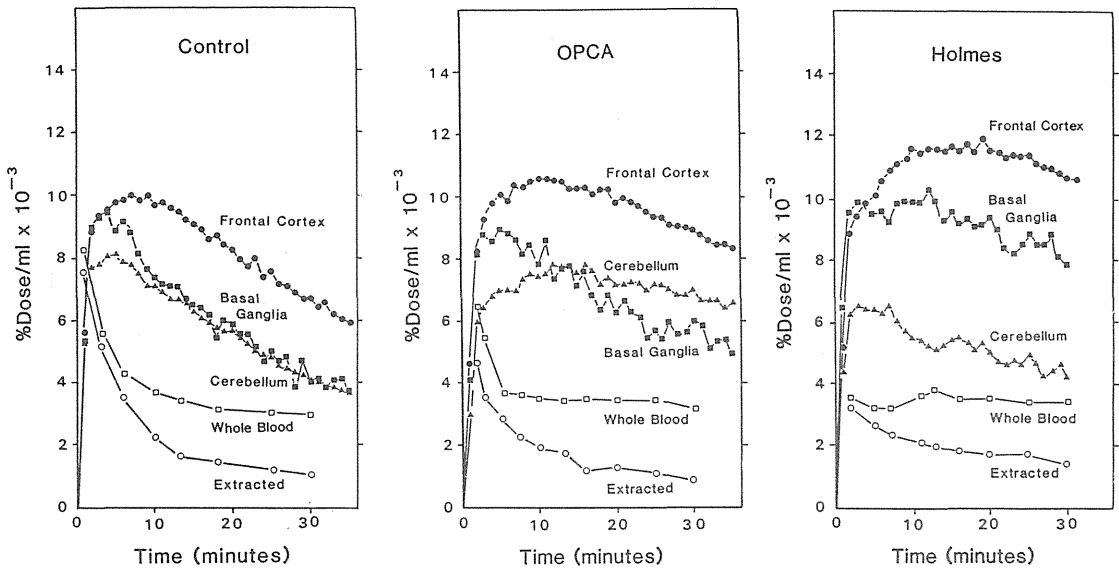


図6 健康成 (a)、オリブ橋小脳萎縮症症例 (b)、小脳皮質萎縮症症例 (Holmes型) (c)における $[^{11}\text{C}]\text{R}015-1788$ 静脈投与後の時間放射能曲線。

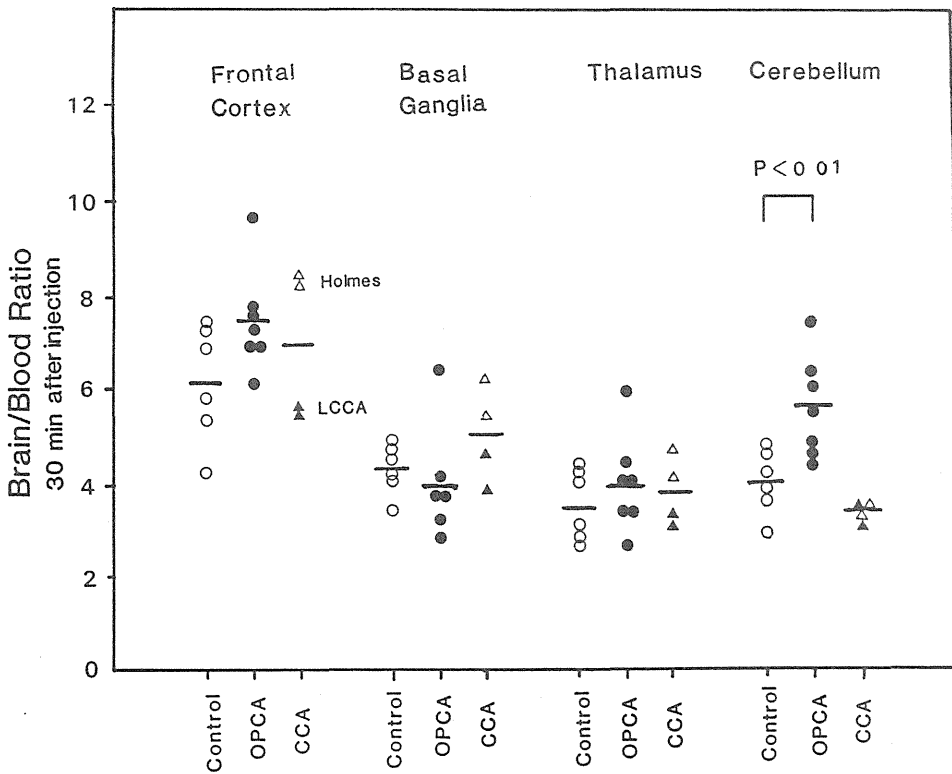


図7 対照群 (Control)、オリブ橋小脳萎縮症群 (OPCA)、小脳皮質萎縮症群 (CCA) における脳内各領域の $[^{11}\text{C}]\text{R}015-1788$ 静脈投与30分後の脳血液比。

みで有意の差が見られた ($P < 0.01$) (図7)。次に小脳皮質について対照群とOPCA群、小脳皮質萎縮症群との各2群間の脳血液比を比較した (t -検定)。その結果、OPCA群の小脳皮質における脳血液比は対照群と比べて有意に高かった。 ($P < 0.01$)。対照群の小脳皮質における脳血液比が 4.0 ± 0.7 (mean \pm SD, $n = 6$) であるのに対し、OPCA群では 3.4 ± 0.2 ($n = 4$) で、平均43%高かった。小脳皮質萎縮症群の小脳皮質における脳血液比は 3.4 ± 0.2 ($n = 4$) で、有意の差ではないが対照群と比べて平均15%低かった。

4. 討 論

a. 健常成人における [^{11}C] Ro15-1788の動態

[^{11}C] Ro15-1788の静脈投与後すみやかに脳内放射能は高くなり、 [^{11}C] Ro15-1788の脳内移行性は良好と考えられた。静脈投与後初期の分布は脳血流に依存すると考えられたが、20分以降には大脳皮質に最も高い放射能がみられ、大脳基底核、視床、小脳皮質では中等度で、脳幹では低いなど、知られている脳内ベンゾジアゼピン受容体の分布とほぼ一致した分布を示した。

脳内放射能は20分以内に最高値に達し、脳内放射能と血液中放射能(抽出分画)の比も一定に近づき、血液中と脳内の [^{11}C] Ro15-1788はすみやかに平衡状態に近づくものと考えられた。

飽和実験では血液中の [^{11}C] Ro15-1788の動態には変化がないが、脳内放射能の動態は著しく変化した。飽和実験において脳内放射能が静脈投与後2分から急速に減少するのは、脳血流に従って脳内に分布した [^{11}C] Ro15-1788があらかじめ投与されていた大量の非標識のRo15-1788に拮抗阻害され脳内のベンゾジアゼピン受容体とほとんど結合できずに洗い出されるためと考えられる。すなわち、飽和実験における脳内放射能は脳血管内および非特異的結合と遊離型の [^{11}C] Ro15-1788の放射能であり、対照実験と飽和実験との放射能の差はベンゾジアゼピン受容体に特異的に結合した [^{11}C] Ro15-1788の放射能と考えられる。この同一被験者における対照実験と飽和実験の結果から、 [^{11}C] Ro15-1788の静脈投与30分後の大脳皮質の放射能のうち少なくとも80%以上がベンゾジアゼピン受容体に特異的に結合した [^{11}C] Ro15-1788の放射能と考えることができる。

以上 [^{11}C] Ro15-1788は静脈投与後、すみや

かに脳内に高く取り込まれ、準平衡状態に達するのが速く準平衡状態では脳内放射能のうち特異的結合の占める割合が高く、ポジトロンCTで脳内ベンゾジアゼピン受容体を測定するのに適した標識リガンドであることが明かとなった。

b. 脊髄小脳変性症におけるベンゾジアゼピン受容体

OPCA群および小脳皮質萎縮症群の小脳皮質において [^{11}C] Ro15-1788静脈投与後初期の放射能分布が低いのは、両疾患群において小脳の局所脳血流が低いためと考えられる。

一方、OPCA群の小脳皮質において、遅れて放射能が高くなっていくのはベンゾジアゼピン受容体結合能が高いことを示し、小脳皮質萎縮症群の小脳皮質において、後半でも放射能が低いままでとどまるのはベンゾジアゼピン受容体結合能が低いことを示すものと思われる。

[^{11}C] Ro15-1788静脈投与後30分の時点における脳血液比をベンゾジアゼピン受容体結合能の指標とする方法により、OPCA群の小脳皮質のベンゾジアゼピン受容体結合能は対照群に比べて有意に高いとの結果が得られた。小脳皮質萎縮症の小脳皮質では対照群と比べてやや低い傾向が見られた。

"Nervous" mutant mouseは発育過程で著しいプルキンエ細胞の脱落をきたす突然変異マウスであり、小脳皮質ベンゾジアゼピン受容体の結合部位数は発育とともに減少していく。このことから従来、小脳皮質のベンゾジアゼピン受容体はプルキンエ細胞上に存在するのであろうと考えられてきた。

小脳皮質のベンゾジアゼピン受容体が、主としてプルキンエ細胞上に存在するのであれば、疾患の進行とともに著しいプルキンエ細胞の脱落をきたす脊髄小脳変性症では、小脳皮質のベンゾジアゼピン受容体は疾患の進行とともに著しく減少していくことが予想される。今回検討した脊髄小脳変性症はOPCA群および小脳皮質萎縮症群ともに比較的進行した重度の症例が多く、プルキンエ細胞の脱落は著しいものと推測された。

しかし本研究の結果、小脳皮質萎縮症群の小脳皮質のベンゾジアゼピン受容体結合能は軽度減少の傾向が見られたが、OPCA群の小脳皮質ではむしろ対照群と比較して増加していた。

OPCA群の小脳皮質においてベンゾジアゼピ

ン受容体結合能の増加が起こる原因としては、残存する小脳皮質の神経細胞にベンゾジアゼピン受容体を代償的に増加させるような何らかの機構が働くのであろう。

小脳皮質萎縮症群における小脳皮質のベンゾジアゼピン受容体結合能は、対照群と比較して有意の差ではないが低下傾向が見られた。小脳皮質萎縮症群の小脳皮質ではOPCA群におけるベンゾジアゼピン受容体を代償的に増加させる機構が働いていないか、あるいは十分ではないのであろう。

OPCAと小脳皮質萎縮症の小脳における病理の主な差は、両疾患ともプルキンエ細胞の脱落をきたすが、OPCAではそれに加えて小脳白質の変性、萎縮が強いことである。OPCAではむしろ橋核小脳路、オリブ小脳路の変性が一次的に生じ、小脳皮質の変性は経シナプ的に生じると考えられている。すなわち、OPCAの小脳皮質においてベンゾジアゼピン受容体結合能を増加させる機構が働くには、橋核小脳路などからの入力途絶することにより、いわゆる脱神経過敏あるいはこれと類似の機構が働くのではないかと推察される。

5. 結 論

a) [^{11}C] Ro15-1788は脳内移行性が良好であり、準平衡状態に達するのが速く、準平衡状態では特異的結合の割合が高く、脳内ベンゾジアゼ

ピン受容体をポジトロンCTにて測定するのにすぐれた標識リガンドであることが明かとなった。

b) オリブ橋小脳萎縮症の小脳皮質では、ベンゾジアゼピン受容体結合能は対照群と比べて有意に高かった。小脳皮質萎縮症の小脳皮質のベンゾジアゼピン受容体結合能は低下傾向にあった。これらから、二次性（経シナプス性）小脳皮質萎縮では小脳皮質のベンゾジアゼピン受容体結合能が代償的に増加するが、原発性小脳皮質萎縮ではこれが生じないものと推察された。

〔研究発表〕

- 1) 篠遠 仁, 山崎統四郎, 井上 修, 伊藤高司, 橋本謙二, 館野之男, 池平博夫, 鈴木和年, 樫田義彦: ^{11}C -Ro15-1788ポジトロンCTによる *in vivo* ベンゾジアゼピン・レセプターの研究。核医学22: 1789-1797, 1985.
- 2) Hitoshi Shinotoh, Toshiro Yamasaki, Osamu Inoue, Takashi Itoh, Kazutoshi Suzuki, Kenji, Hashimoto, Yukio Tateno, and Hiroo Ikehira: Visualization of specific binding sites of benzodiazepine in human brain. 27: 1593-1599, 1986.
- 3) 篠遠 仁, 館野之男, 平山恵造: 脊髄小脳変性症におけるベンゾジアゼピン受容体 — ポジトロンエミッショントモグラフィーによる測定 — . 臨床神経, 28: 437-446, 1988.

[^{11}C] N, N-Dimethylphenylethylamine の脳内動態

— B型モノアミン酸化酵素の測定について —

篠遠 仁, 井上 修, 山崎統四郎,
 富永 俊義, 橋本 謙二, 伊豫 雅臣,
 伊藤 高司, 池平 博夫, 館野 之男
 (臨床研究部)
 鈴木 和年 (サイクロトロン管理課)

Kinetics of [^{11}C] N, N-Dimethylphenylethylamine in the Brain

-Measurement of Brain MAO-B Activity-

Hitoshi Shinotoh, Osamu Inoue, Toshiro Yamasaki,
 Toshiyoshi Tominaga, Kenji Hashimoto, Masaomi Iyo,
 Takashi Itoh, Hiroo Ikehira, Yukio Tateno,
 Kazutoshi Susuki*

Division of Clinical Research,

* Section of Cyclotron

Carbon-11-labelled N, N-dimethylphenylethylamine ([^{11}C] DMPEA) was synthesized by the reaction of N-methylphenylethylamine with [^{11}C] methyl iodide. This newly synthesized radiotracer was developed for the purpose of *in vivo* measurement of monoamine oxidase-B activity in the brain using a metabolic trapping method. Initially, biodistribution was investigated in mice. The rapid and high uptake of ^{11}C radioactivity in the brain was observed following intravenous injection of [^{11}C] DMPEA, the peak of which was reached at 1 min, followed by a decrease at 1–5 min and slowly thereafter. The ^{11}C radioactivity at 60 min following *i. v.* injection of [^{11}C] DMPEA was decreased in a dose related manner by the pretreatment of l-deprenyl but not decreased by clorgyline.

The results suggest that MAO-B activity in the mouse brain can be estimated by [^{11}C] DMPEA *in vivo*.

The kinetics of [^{11}C] DMPEA in the human brain were determined using positron emission tomography and showed that ^{11}C radioactivity increased gradually over 60 min following initial rapid uptake of ^{11}C radioactivity, with basal ganglia and thalamus showing high accumulation. The results suggest that the distribution of [^{11}C] DMPEA may reflect the regional MAO-B activity in the human brain, but [^{11}C] DMPEA needs to be modified for the measurement of MAO-B activity in the human brain because MAO-B activity in the human brain seems to be much higher than that in the mouse brain.

1. 緒言

モノアミン酸化酵素は、体内に広く分布し種々のモノアミンの酸化的脱アミノ化の触媒を行っている。モノアミン酸化酵素は基質の差異によってA型とB型とに分類される。A型モノアミン酸化酵素が主としてセロトニンやノルアドレナリンを基質として脱アミノ化し、clorgylineによって選択的に阻害されるのに対し、B型モノアミン酸化酵素は、主としてフェネチラミンやベンジラミンを基質として脱アミノ化し、l-deprenylによって選択的に阻害される。

B型モノアミン酸化酵素は、剖検脳を用いた検索では加齢、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、アルコール依存症、自殺、感情病などで変化していることが報告されており、ポジトロンCTによってこれらの疾患における変化を捕らえることができれば、診断および病態生化学の研究において重要な情報をもたらすものと考えられる。

B型モノアミン酸化酵素をポジトロンCTで測定する方法については、すでに酸素自殺基質であるl-deprenylやclorgylineにポジトロン放出核種を標識する方法が検討されている。これに対して、井上らは代謝蓄積型トレーサであるN-[methyl- ^{14}C] N, N-dimethylphenylethylamine (^{14}C DMPEA) によるB型モノアミン酸化酵素の測定法を検討した。

^{14}C DMPEA のマウスにおける動態については井上らにより次のように報告されている(図1)。すなわち、 ^{14}C DMPEA は脂溶性が高いため一回循環で脳内に高く取り込まれる。脳内に取り込まれた ^{14}C DMPEAの一部は脳内のB型モノアミン酸化酵素によって脱アミノ化される。その代謝産物である ^{14}C dimethylamineはpKa値が高いために脳血液関門を通過できずに脳内に蓄積される。一方、代謝を受けていない ^{14}C DMPEAはすみやかに脳内から洗い出されていく。したがって、 ^{14}C DMPEAを投与してから一定時間後(60分後)には ^{14}C dimethylamineのみが脳内に残り、その量はB型モノアミン酸化酵素の活性を反映する。

今回、われわれは ^{14}C DMPEAを標識合成し、マウスおよび人における動態を検討した。

2. 方法

a. ^{14}C DMPEAの標識合成

^{14}C は18MeVのプロトンを照射して ^{14}N (P, α)反応にて生成した。生成した ^{14}C は800°Cに加熱したCuOのカラムを通し、 ^{14}C CO₂に変換した。 ^{14}C 標識ヨウ化メチルは ^{14}C CO₂をLiAlH₄によって還元し、 ^{14}C methanolを濃縮したヨウ化水素酸の中を窒素流を通して蒸留して得た。続いて、N-methylphenylethylamine、 ^{14}C 標識ヨウ化メチル、水酸化ナトリウムを混合して、0.5–1.0mlのアセトンの中で70°Cで5分間加熱した。生成された ^{14}C DMPEAは、高速液体クロマトグラフィーにて分離精製した。 ^{14}C DMPEAの合成時間は照射終了から35分であった。 ^{14}C DMPEAの生成量は13–90mCiであり、化学純度は99%以上であり、比放射能は100mCi/ μmol 以上であった。

b. マウスにおける体内動態

C3Hマウスの12週の雄(体重33g)を用い、尾静脈から50 $\mu\text{Ci}/0.2\text{ml}$, 2.3 $\mu\text{g/kg}$ の ^{14}C DMPEAを投与した。マウスを1, 5, 15, 30, 60分後に屠殺し、各組織を取り出し、重量を測定し、ウエル型カウンターにて放射能を測定した。

c. B型モノアミン酸化酵素阻害剤の影響

モノアミン酸化酵素阻害例の ^{14}C DMPEAの動態における効果を調べるために、マウスに ^{14}C DMPEAの投与の60分前にl-deprenylをそれぞれ0, 0.01, 0.1, 10mg/kg投与し、またclorgylineを10mg/kg投与し、 ^{14}C DMPEAの投与60分後にマウスを屠殺し、脳内放射能を測定した。

d. 人における ^{14}C DMPEAの動態

別に行ったマウスの実験で十分安全性の評価を行った上で、4人の48才から72才の男性を対象として ^{14}C DMPEAの脳内動態を検討した。被験者には十分検査内容を説明し、検査承諾書を得た。

各被験者に9.1 \pm 2.9mCi (mean \pm sd; 18 μg)の ^{14}C DMPEAを静脈投与し、脳内放射能をポジトログラフィーにて測定した。1分または2分のダイナミックスキャンを繰り返し、30分から60分間測定した。また経時的に静脈採血を行い、血液中総放射能をウエル型カウンターにて測定した。

脳内放射能および血液中放射能は、投与量との比にて現した(% dose/ml)。

表1 $[^{11}\text{C}]$ DMPEAをマウスに静脈投与したときの体内分布。

Tissue	1 min	5 min	15 min	30 min	60 min
Brain	7.9 ± 0.4	5.1 ± 1.0	3.9 ± 0.4	3.5 ± 0.1	2.8 ± 0.3
Heart	5.4 ± 0.3	2.9 ± 0.3	1.5 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.4 ± 0.1
Lung	7.9 ± 0.6	4.3 ± 0.5	2.0 ± 0.1	1.3 ± 0.0	0.7 ± 0.2
Liver	3.2 ± 0.9	4.2 ± 0.7	2.1 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.8 ± 0.1
Spleen	2.1 ± 0.6	3.9 ± 0.7	3.9 ± 0.3	2.5 ± 0.1	1.4 ± 0.4
Kidney	11.3 ± 1.7	12.0 ± 2.1	9.4 ± 1.5	5.7 ± 0.1	4.0 ± 1.0
Small intestine	4.8 ± 1.0	4.5 ± 0.3	2.1 ± 0.1	1.5 ± 0.4	0.9 ± 0.1
Testis	1.5 ± 0.2	1.9 ± 0.5	1.7 ± 0.2	1.3 ± 0.1	1.0 ± 0.1
Muscle	3.7 ± 0.7	2.3 ± 0.2	1.7 ± 0.3	0.9 ± 0.1	0.4 ± 0.1
Blood	2.3 ± 0.3	1.9 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.2 ± 0.1

Mean uptake ± s.d. (% dose/g) of three mice.

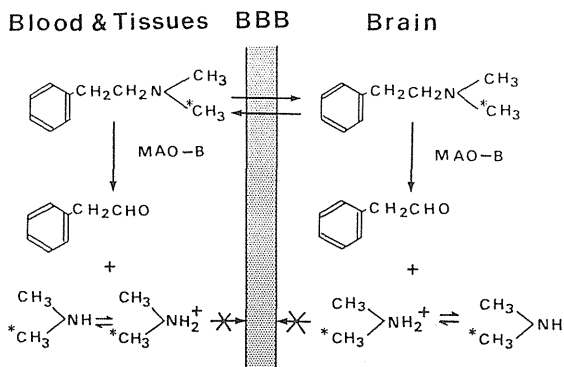


図1 DMPEAによる脳内B型モノアミン酸化酵素活性測定法。

* : ^{14}C または ^{11}C による標識の位置。

BBB : 脳血液関門

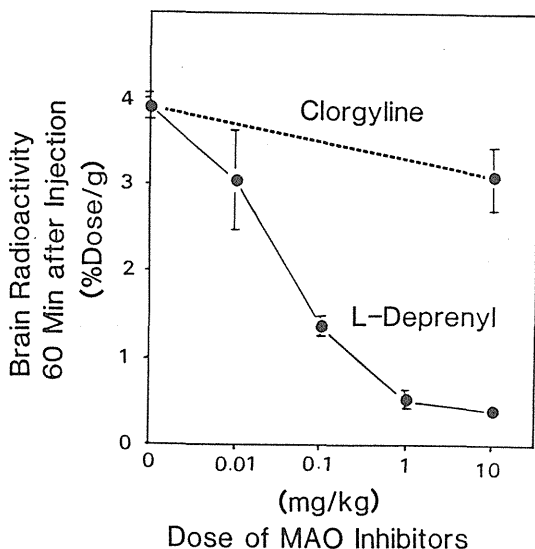


図2 モノアミン酸化酵素阻害剤のマウス脳における $[^{11}\text{C}]$ DMPEAの動態におよぼす影響。

3. 結果

a. マウスにおける動態

$[^{11}\text{C}]$ DMPEAは、各体内臓器に良く取り込まれ、血液中の放射能はすみやかに低下した(表1)。 ^{11}C は腎に最も高く取り込まれ、続いて脳と肺においても高い取り込みが見られた。脳では ^{11}C の取り込みのピークは静脈投与後1分であり、その5分間で速やかに低下した。血液中の ^{11}C の放射能も静脈投与後すみやかに低下し、脳の放射能と比べてずっと低い値となった。

b. モノアミン酸化酵素阻害剤の影響

$[^{11}\text{C}]$ DMPEAの静脈投与後60分のマウスの脳内放射能は前投与したl-deprenylによって用量依存的に低下した(図2)。血液中の放射能については大きな変化はなかった。Clorgylineの前投与では脳内放射能はほとんど変化を受けなかった。これらの結果は、静脈投与された $[^{11}\text{C}]$ DMPEAはB型モノアミン酸化酵素で選択的に代謝され、 $[^{11}\text{C}]$ DMPEAをマウスに投与した60分後の脳内放射能は、脳内のB型モノアミン酸化酵素の活性を反映することを示す。

c. 人における動態

$[^{11}\text{C}]$ DMPEAの静脈投与後の ^{11}C の脳内取り込みは高く、最初の4-6分間にて速やかに集積し、その後は検査終了時まで徐々に増加した(図3, 表2)。脳内の ^{11}C の分布は、視床、大脳基底核、大脳皮質、小脳皮質において高かった(図4)。脳幹では ^{11}C の中等度の集積が見られ、血液中の放射能は脳内に比べて著しく低かった。

4. 討論

マウスにおける $[^{11}\text{C}]$ DMPEAの動態は、井上らが報告した $[^{14}\text{C}]$ DMPEAの動態と同

表2 $[^{11}\text{C}]$ DMPEAを健常成人に静脈投与したときの脳および血液中の分布。

Brain region	0-2 min	5-6 min	9-10 min	29-30 min	59-60 min
Frontal cortex	4.2 ± 2.7	8.9 ± 2.8	9.4 ± 2.8	9.9 ± 2.7	11.7 ± 3.2
Temporal cortex	4.5 ± 2.4	8.9 ± 2.4	9.5 ± 2.3	9.6 ± 2.4	11.2 ± 1.6
Occipital cortex	4.6 ± 2.4	9.3 ± 1.9	9.8 ± 2.4	10.3 ± 2.9	10.9 ± 0.8
Basal ganglia	4.5 ± 2.5	9.0 ± 2.1	10.1 ± 2.1	11.6 ± 2.6	11.8 ± 2.7
Thalamus	4.7 ± 1.9	9.9 ± 2.7	11.1 ± 3.1	11.8 ± 3.0	12.1 ± 2.1
Cerebellum	4.2 ± 2.0	8.4 ± 2.2	8.9 ± 2.4	9.2 ± 2.6	9.8 ± 1.0
Brain stem	3.1 ± 2.1	5.1 ± 2.9	5.7 ± 3.0	6.0 ± 3.0	7.8 ± 1.5
Blood	9.5 ± 2.8	3.3 ± 0.3	2.4 ± 0.2	1.5 ± 0.1	1.1 ± 0.1

Mean uptake ± s.d. (% dose/ml × 10⁻³) of four subjects (two subjects)

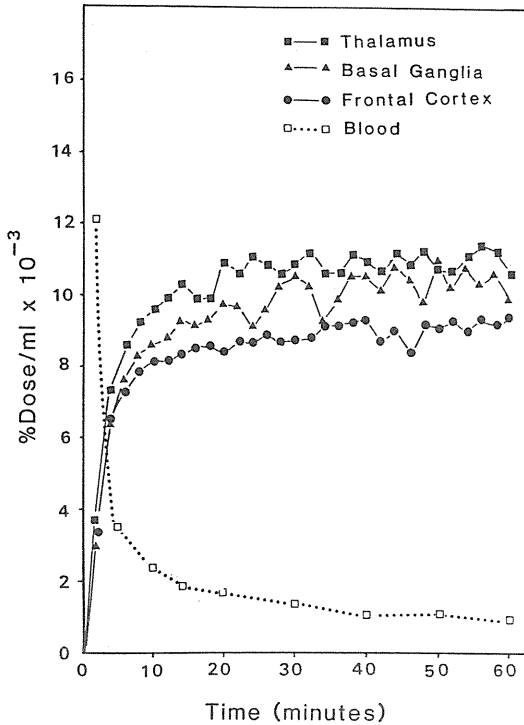


図3 $[^{11}\text{C}]$ DMPEAを健常成人に静脈投与したときの ^{11}C の動態。

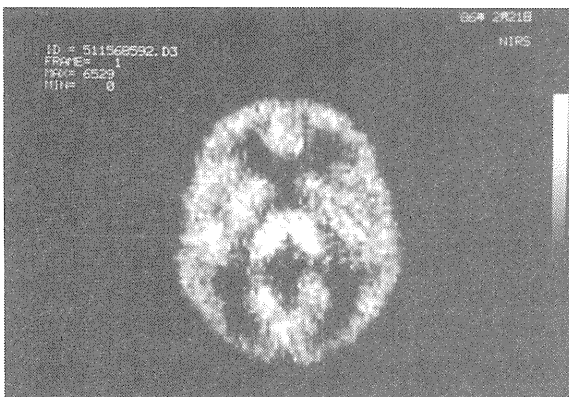


図4 $[^{11}\text{C}]$ DMPEAを健常成人に静脈投与したときの3～30分後のポジトロンCT画像。

様であった。 $[^{11}\text{C}]$ DMPEA静脈投与後初期にマウスの脳内の ^{11}C 放射能がすみやかに低下するのは代謝されていない $[^{11}\text{C}]$ DMPEAがすみやかに洗い出されるためと考えられる。その後(静脈投与後15-60分), ^{11}C のクリアランスが遅くなるのは $[^{11}\text{C}]$ dimethylamineが脳内に蓄積されるためと考えられる。

B型モノアミン酸化酵素阻害剤である1-deprenylによって用量依存的にマウスの脳内放射能が減少することからは、ポジトロンCTを用いた外部計測法によって脳内のB型モノアミン酸化酵素の活性を評価することが可能であることを示す。

しかし、人の脳における ^{11}C の動態からは静脈投与され、脳内に取り込まれた $[^{11}\text{C}]$ DMPEAのほとんどは洗い出されることなく、脳内で代謝され、脳内に蓄積されるものと考えられた。これは人の脳ではマウスの脳と比べてB型モノアミン酸化酵素の活性が著しく高いことを示す結果と考えられた。現在まで、マウス脳と人の脳のB型モノアミン酸化酵素の活性を比較した報告はないが、ラット脳と比べて、人の脳ではB型モノアミン酸化酵素の活性が高いことが報告されている。

ポジトロンCTの画像からは、視床と大脳基底核において大脳皮質などと比べて ^{11}C の集積がやや高かった。この分布は脳血流の分布に従って分布するトレーサの分布とは異なる。こうした視床と大脳基底核に高い分布は、B型モノアミン酸化酵素の活性が視床と大脳基底核において高いことを反映しているものと考えられる。人の剖検脳において視床と大脳基底核のB型モノアミン酸化酵素の活性が大脳皮質に比べて高いことが報告されている。

このように人の脳においても $[^{11}\text{C}]$ DMPEAの分布はある程度B型モノアミン酸化酵素の分布

を反映しているものと考えられる。しかし、マウス脳に比べて人の脳のB型モノアミン酸化酵素の活性が著しく高いとすれば、種々の疾患におけるB型モノアミン酸化酵素の活性の変化を評価するには $[^{11}\text{C}]$ DMPEAでは十分ではない。すなわち、B型モノアミン酸化酵素による代謝を受ける速度がもっと遅いトレーサを選択する必要があるであろう。

β -phenylethylamine やその他のアミンの α 位に重水素を標識すると脱アミノ化が阻害されることが知られている。最近、われわれは $[^{11}\text{C}]$ N, N-dimethylphenylethylamine- α , α - d_2 を標識合成し、このトレーサにおける重水素のアイソトープ効果を *in vivo* で検討した。その結果、 α 位の水素を重水素で置換することによって $[^{11}\text{C}]$ dimethylamine の産生が有意に減少することが示された。この $[^{11}\text{C}]$ DMPEA- α , α - d_2 は人の脳のB型モノアミン酸化酵素の活性を測定するのに有力なトレーサと考えられる。

その他、人の脳において $[^{11}\text{C}]$ DMPEA投与後に ^{11}C が蓄積されていく原因としては、いわゆるアミンの非特異的結合部位と $[^{11}\text{C}]$ DMPEA またはその代謝産物が結合し、このアミンの非特異的結合部位にマウスと人とで著しい差異があるのかもしれない。

5. 結 論

a. $[^{11}\text{C}]$ DMPEA は、マウスでは1-deprenylの前投与により用量依存的に ^{11}C の脳内集積が低下し、 ^{11}C の脳内集積はB型モノアミン酸化酵素の活性が反映しているものと考えられた。

b. 人ではマウスとは異なり、 $[^{11}\text{C}]$ DMPEAの静脈投与後、 ^{11}C の脳内集積は徐々に増加し、マウス脳と比較してB型モノアミン酸化酵素の活性が著しく高いものと考えられた。したがって人の脳内B型モノアミン酸化酵素の活性を測定するには $[^{11}\text{C}]$ DMPEAよりも脱アミノ化の遅いトレーサを選択する必要があるものと考えられた。

[研究発表]

Hitoshi Shinotoh, Osamu Inoue, Kazutoshi Suzuki, Toshiro Yamasaki, Masaomi Iyo, Kenji Hashimoto, Toshiyoshi Tominaga, Takashi Itoh, Yukio Tateno, and Hiroo Ikehira: Kinetics of $[^{11}\text{C}]$ N, N-Dimethylphenylethylamine in mice and humans: Potential for measurement of brain MAO-B activity. *J. Nucl. Med.*, 28: 1006-1011, 1987.

^{11}C -N-メチルスピペロンによるヒト脳内ドーパミン

D2 受容体の画像化および受容体結合量の定量

福田 寛, 篠遠 仁, 山崎統四郎,
井上 修, 米澤 久司, 須原 哲也,
古関 安里, 館野 之男 (臨床研究部)
鈴木 和年 (サイクロトロン管理課)
伊豫 雅臣 (国立精神・神経センター,
併任研究員)
西尾 正人 (下総療養所, 併任研究員)
伊藤 高司 (日本医科大学, 外来研究員)

Visualization and Quantification of Dopamine
D2 Receptors in the Living Human Brain with
3-N- [^{11}C] methylspiperone Using PET

Hiroshi Fukuda, Hitoshi Shinotoh, Toshiro Yamasaki, Osamu Inoue,
Hisashi Yonezawa, Ari Koseki, Tetsuya Suhara, Yukio Tateno
Kazutoshi Suzuki, Masaomi Iyo
(National Center of Neurology and Psychiatry)
Masato Nishio (National Psychiatric Institute of Shimofusa)
Takashi Itoh (Nippon Medical School)

Spiperone is a potent antagonist fo dopamine D2 receptors in the brain. 3-N- [^{11}C] methylspiperone (^{11}C -NMSP), a spiperone derivative, was synthesized by N-alkylation of spiperone with [^{11}C] methyl iodide for the visualization and quantification of dopamine receptors in the brain using PET. Age related decrease of ^{11}C -NMSP binding to the striatum was studied in healthy normal volunteers and the binding capacity was also examined in patients with Parkinson's disease and striatonigral degeneration (SND).

After intravenous injection of ^{11}C -NMSP, 5 sequential 2 min scan followed by 16 sequential 5 min scan were performed using

a PET system. Region of interests to the striatum, cerebral cortex and cerebellum were outlined in the brain image and were plotted against time. The radioactivity in the striatum, in which much D2 binding site exists, was the highest among the brain and gradually increased with time. On the other hand, that in the cerebellar cortex, in which only non-specific binding site exists, peaked within 10 min, followed by rapid decrease. The ratios between striatum and cerebellum, which correlate with specific binding of ^{11}C -NMSP, increased with time and had a linear relationship against time. Quantification of specific binding was evaluated by taking receptor-

ligand association rate constant "K3" in 3 compartment model. The constant K3 was evaluated from the slope of the striatum to cerebellum ratio versus an equivalent time which was calculated by the radioactivity in the cerebellum.

Decrease of K3 value with increase of age was observed. The values in Parkinson's disease

were almost the same or slightly higher than those in age-matched control, however, a significant decrease compared to the normal value was observed in SND.

The possible explanations for unchange or slight increase in Parkinson's disease and the decrease in SND were discussed.

1. 緒言

ポジトロン標識リガンド（受容体結合物質）による脳内神経受容体の画像化およびその定量にかんする研究はフランスのフレデリック・ジョリオ病院の Comar らによるものが最初である（1973年）。その後、1983年、Wagner らは ¹¹C-N-メチルスピペロン (¹¹C-NMSP) を用いて、ポジトロン CT による D₂ ドーパミン受容体の画像化と定量に成功して以来、ドーパミン系、セロトニン系、オピエイト系などの多くの受容体系において、研究が拡がりを見せている。これらの手法は医学の最後のターゲットである「脳機能の解明」の有力な手段であるばかりでなく、精神分裂病、そううつ病などの精神疾患の病態の解明に大きく貢献すると考えられる。

本研究においては、脳内ドーパミン D₂ 受容体測定用のリガンドである、¹¹C-N-メチルスピペロンを用いて、健常人の加齢に伴う、結合能の変化について検討した。さらに、黒質線条体のドーパミンニューロンの変性が、中核をなすパーキンソン病類似の症候群を示す線条体黒質変性症 (SND) についても、結合能の定量を行った。

2. 研究方法

a. 対象

22歳から72歳の健常成人12名（男性11名，女性1名）および、患者群としてパーキンソン病5例，線条体黒質変性症4例を対象とした（表-1）。パーキンソン病と線条体黒質変性症との臨床的鑑別は、臨床症状の伸展様式（パーキンソン病ではN字型または逆N字型に症状が伸展するが、線条体黒質変性症では両下肢から動きが悪くなることが多い）、臨床症状（パーキンソン病では安静時振戦を示すことが多いが、線条体黒質変性症では

表1 パーキンソン病、線条体黒質変性症の症例SND：線条体黒質変性症

症例	年齢/性別	経過年数	振戦	筋固縮	無動	重症度	L-ドーパ治療に対する反応	臨床診断
1.	61/女性	3	+++	++	+	II*	未	PA
2.	68/女性	3	+	+	+	III*	有効	PA
3.	74/女性	11	++	++	+	III*	有効	PA
4.	71/女性	3	++	++	++	IV*	有効	PA
5.	61/女性	11	+	+++	+++	V*	有効	PA
6.	48/女性	2	+	++	++	IV*	やや有効	SND
7.	59/女性	3	-	++	++	IV*	無効	SND
8.	68/女性	3	+	++	++	IV*	やや有効	SND
9.	66/女性	8	+	+++	+++	V*	やや有効	SND

PA：パーキンソン病

SND：線条体黒質変性症

振戦が目立たないことが多い）進行速度（パーキンソン病に比べて、線条体黒質変性症では病状の増悪の速度が速い）、L-ドーパ治療に対する反

応（パーキンソン病では著効を示すことが多いが、線条体黒質変性症ではX線CT上、小脳橋萎縮の有無（パーキンソン病では小脳、橋萎縮を伴うこ

とはないが、線条体黒質変性症では病理学的に約2/3の症例でオリブ橋小脳病変を伴う) などから行った。病例6から9までの線条体黒質変性症の症例ではX線CT上いずれも軽度から中等度の第IV脳室の拡大を認めた。

症例2から9までの症例では、L-ドーパ、抗コリン薬、アママンジン、プロモクリプテンなどを治療薬として服用していたが、ポジトロンCT検査の少なくとも48時間前からは総ての中樞神経作用薬の服用を中止した。

b. 検査方法

1) 放射薬剤¹¹C-NMSPは、鈴木らの方法により合成した高比放射能の¹¹C-ヨウ化メチルを前駆体としてスピペロンのN-メチル化反応により合成した。¹¹C-NMSPの放射線分解を防ぎ、製剤の安定性を保つために、最終製剤には1.5%のポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートと0.8%のエチルアルコールとを添加した。合成終了時の比放射能は、0.6~1.5Ci/ μ mole、放射化学的純度は96%以上であった。また、被検者への静注時の比放射能は、0.16~1.14Ci/ μ moleであった。

2) ポジトロンCT (PET)

装置は日立メデイコ社製のポジトロジカIIを用いた。この装置は、18mm間隔で3リングの検出器

を有し、5スライスの画像を同時に得ることができる。空間分解能は、10mm (FWHM) である。

最下層スライスが被験者のOrbito-metal lineから10mm上方で平行になるようにPET装置のベッドに被験者を安静閉眼仰臥させ、PET検査を行った。トレーサは肘静脈から約30秒かけて投与した。投与時の放射能は6.8から11.5mCiで、比放射能から算出した投与薬剤量は5.4から18.2 μ gであった。トレーサ投与直後より約90分間にわたり2分間および5分間のダイナミックデータ収集を行った。また、トレーサ投与と反対側の肘静脈より経時的に血液採取を行い、遠心分離の後、血中放射能の測定をウエル型カウンタで行った。ウエル型カウンタおよびキュリーメータの相互較正は⁶⁸Ge標準液を用いて行った。また、得られたデータは¹¹Cの半減期20.3分で半減期補正を行った。

c. データ解析・定量法

線条体とドーパミンD₂受容体との結合能の定量は、(1)式によった。すなわち、線条体と小脳の比を縦軸にとり、小脳の放射能の経時変化から求めた equivalent time を横軸にとると、前者と後者の間には、直線関係が成立する。この傾きK₃をもって、結合能とした。(1)を導くにあたって、図-1に示した3コンパートメントモデルを仮定した。ここで、1) 測定時間内のパーバミンD₂

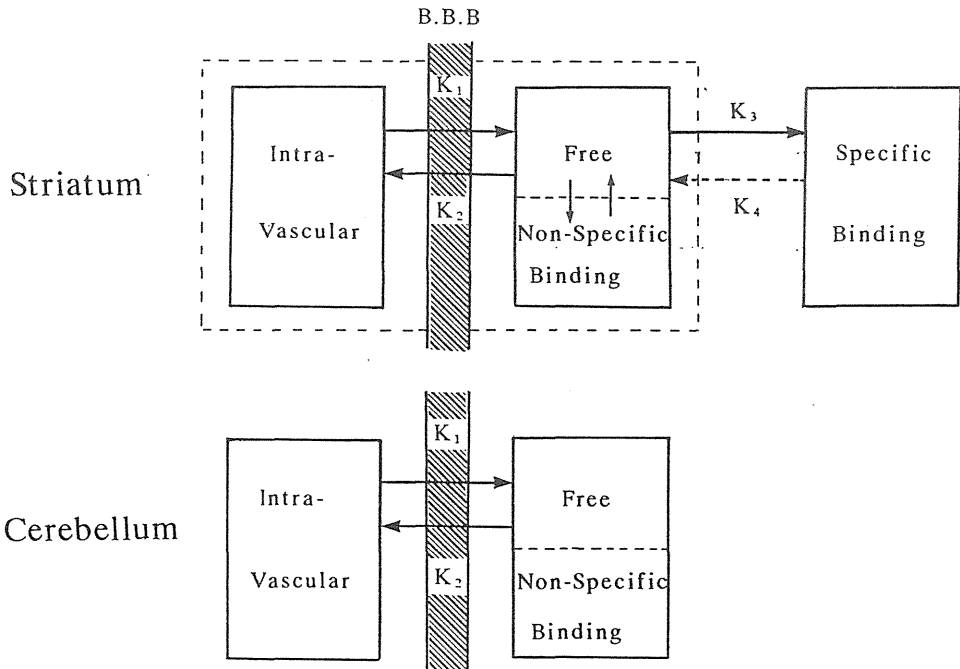


図1 ¹¹C-NMSPの受容体結合に関するコンパートメントモデル

受容体からの¹¹C-NMSPの解離は無視できること (K4 = 0), 2) 小脳には特異的受容体は存在しないこと, 3) 線条体と小脳における遊離型および非特異的結合の量・挙動はそれぞれ等しいこと, 4) 線条体における特異的結合の速度定数 (K3) がK2に比べて十分に小さいこと, などの仮定を置くと, 小脳全体を1つのコンパートメントと考えることができる。しかもこのコンパートメントが線条体においても等しいと仮定すれば小脳の放射能を入力関数とし, これと線条体の特異的結合との2コンパートメントにより, 特異的結合の速度定数K3を求めることができる。

$$\text{Ast}(T) / \text{Acb}(T) = 1 + K_3 \int_0^T \text{Cb}(t) dt / \text{Cb}(T) \dots\dots(1)$$

Ast(T) : 線条体の放射能

Acb(T) : 小脳の放射能

Cb(t) : t時間後の小脳の放射能

3. 結果

¹¹C-NMSPの静注後, 脳内の放射能は速かに上昇して, 線条体では測定終了時までゆるやかな放射能の上昇がみられた。これに対して, 前頭葉などの大脳皮質では, 10分から15分で最高値に達した後に, ゆるやかに減少した (図-2)。そ

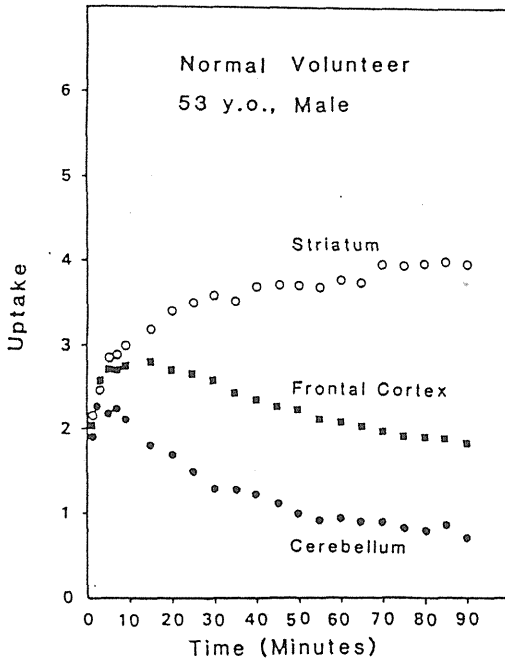


図2 53歳健常男性に3-N-[¹¹C]メチルスピペロンを静脈投与したときの時間放射能曲線。

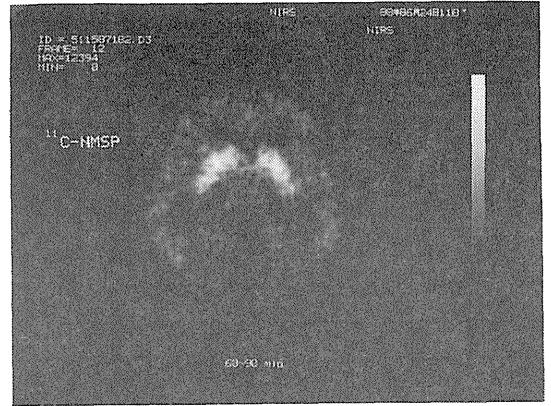


図3 ¹¹C-NMSPによる脳のポジトロンCT像。線条体に高い集積が見られる。

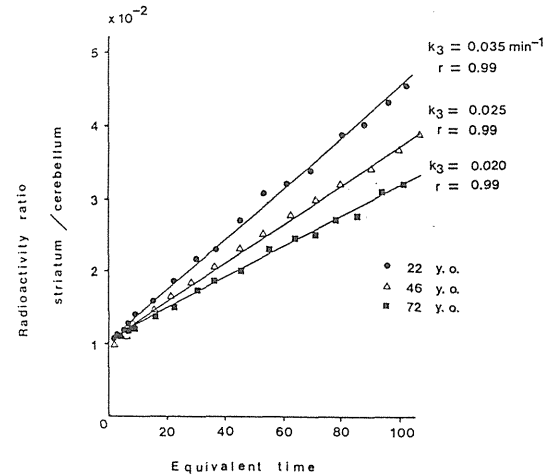


図4 線条体/小脳比と等価時間 (equivalent time) の関係。

いずれも良い直線性が得られるが, 加齢に伴って直線の傾きが小さくなる。

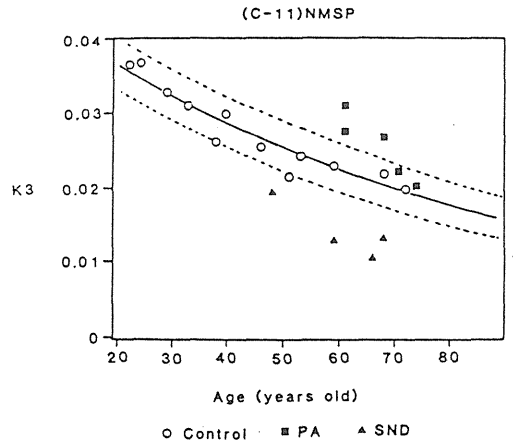


図5 健常成人 (○)、パーキンソン病 (■)、線条体黒質変性症 (▲) の k₃。

の結果、静注30分後には、線条体の明瞭な画像が得られた(図-3)。

線条体と小脳の比を経時的に求め、これを縦軸として横軸に、小脳の放射能の経時変化から求めた equivalent time をとると、極めて良好な直線性が得られた。また若年者ほど、傾きが大きいことがわかる(図-4)。この直線の傾き K_3 を健常人について求め、横軸に年齢をとると、 K_3 は、加齢とともに減少していた(図-5)。一方、パーキンソン病の症例においては、 K_3 の値は、正常人と同程度を示すものから、やや高い値を示すものまで見られた。最も高い K_3 を示したのは、L-ドーパ治療を全く行っていない症例1であった(図-5)。パーキンソン病群5例(女性5例、平均年齢 67.0 ± 5.9 歳)の K_3 と46歳以上の健常成人群6名(男性5名、女性1名、平均年齢 58.2 ± 10.1 歳)の K_3 とを比較したが有意の差は見られなかった ($P > 0.05$)。

線条体黒質変性症の4例はいずれも健常成人と比べて K_3 の値は低く(図-5)、ポジトロンCTの画像上も線条体の放射能集積の辺縁が不明瞭であり、小さく描出された。線条体黒質変性症4例(男性1例、女性3例平均年齢 60.3 ± 9.0 歳) K_3 と健常成人群6名(上記)の K_3 とを比較すると線条体黒質変性症群の K_3 は有意に低かった ($P < 0.01$)。

4. 考 察

^{11}C -NMSP については、すでにいくつかの施設において臨床利用され、標識合成、脳内動態、解析について報告されている。われわれが今回健常成人を対象として測定した ^{11}C -NMSP の動態は、これまでの報告と一致するものである。

すなわち ^{11}C -NMSP は線条体に高く集積し、大脳皮質へも中等度の集積が見られ、小脳への集積は低い。NMSP はドーパミン D2 受容体とセロトニン受容体とに親和性を持つが、両受容体の相対的な分布から、線条体への ^{11}C -NMSP の集積は、大部分ドーパミン D2 受容体と結合したものであり、大脳皮質への集積はセロトニン受容体と結合したものと考えられている。小脳にはドーパミン受容体およびセロトニン受容体は存在しないので小脳への ^{11}C -NMSP の集積は極めて低くなるものと考えられる。また ^{11}C -NMSP は測定時間内には線条体にほぼ不可逆的に結合していく

と考えられている。実際われわれの測定においても線条体と小脳の放射能の比が良好な直線性を示したことから ^{11}C -NMSP は線条体に不可逆的かつ定常的に結合していくものと考えられた。

以上小脳には特異的結合が存在しないこと、 ^{11}C -NMSP が線条体に不可逆的かつ定常的に結合していくことを前提とすると、線条体と小脳の放射能の経時的な比を equivalent time を横軸に表し、その傾きを求めると脳内の遊離型の ^{11}C -NMSP から特異的結合(ドーパミン D2 受容体)への結合速度定数 " K_3 " を求めるところができる。 K_3 はドーパミン受容体の結合能、すなわち受容体の数 (B_{max}) と親和性 ($1/K_d$) との積を表す。

equivalent time を求めるには脳への入力関数としての血漿中の ^{11}C -NMSP の未変化体の濃度を求める必要があるが、簡単な有機溶媒抽出法では未変化体の濃度を求めることは困難であることが判明した。そこで小脳には特異的結合が存在せず、 ^{11}C -NMSP の代謝産物は脳内には移行しないことから、小脳の時間放射能曲線から equivalent time を求めた。これは K_1 、 K_2 が十分に大きく、脳血液関門間の平衡がすみやかに達成されること K_3 の値が K_2 に比べて十分に大きいことを前提としている。しかし、 K_2 と K_3 の値の差がそれ程大きくない場合には特異的結合 (K_3) があるかないかで K_2 の値が変化することになり小脳の放射能変化を入力関数とすることはできない。Wong らは、血中の未変化体の量を数式によって評価して、3コンパートメントモデルを解くことによって $K_1 \sim K_3$ を求めている。その結果、 K_3 と K_2 の値の差は十分に大きくないとしている。しかし、この方法にも若干問題点があり、検討が必要である。

健常成人12名について上記方法で K_3 を求めたところ、加齢とともに単一指指数関数的に減少していた。Wong らは、22名の健常男性(19歳~73歳)と22名の健常女性(19歳~67歳)について ^{11}C -NMSP の静脈投与後43分から49分の尾状核と小脳の放射能の比を求め加齢の影響を検討したところ、男性では単一指指数関数的に減少し、女性で直線的に減少していた。すなわち加齢により尾状核のドーパミン D2 受容体は減少するが、その様相は男性と女性とで異なり、男女差には性ホルモンが関与するのであろうと考えた。今回測定した健

常成人は12名中11名（女性1例は68歳）が男性であり、Wongらの報告した男性群の結果と同様の結果を示したものと考えられた。従来からドーパミン系は加齢の影響を強く受けることが知られている。

今回測定した疾患群はほとんどが女性である。しかし全例が閉経後であるためドーパミンD₂受容体における男女差はないであろうと考え、ほとんどが男性である対照群と比較し下記の考察を行った。

パーキンソン病症例のK3は健常成人と変わらないものから、やや高いものまで見られた。Lドーパ治療を未施行症例1のK3が最も高かったことから、未治療のパーキンソン病症例では黒質線条体ドーパミンニューロン変性のために線条体のドーパミンD₂受容体が脱神経過敏を引き起こしているのではないかと推察される。症例2, 3, 4においてK3が健常成人と変わらないのは、脱神経過敏をきたしたドーパミンD₂受容体がLドーパ治療を行ううちに正常化してくるためではないかと推察される。最も重度の症例5ではK3がやや高い。このことからパーキンソン病においてLドーパ治療が無効になってくるのはドーパミンD₂受容体の変化（down regulation）のためではないだろうと考えられる。むしろ黒質線条体ドーパミンニューロンの変性が著しく、Lドーパ治療を行ってもドーパミンをシナプス小胞に保てず、シナプスのドーパミン欠乏状態が続き、ドーパミン受容体が再び脱神経過敏を示して来るのではないかと推察される。

線条体黒質変性症ではK3の低下が見られた。発症から2年の症例6が最も健常成人に近く、発症から8年の症例9のK3が最も低かった。線条体黒質変性症は黒質線条体ドーパミンニューロンの変性の他に、被殻の小型神経細胞が脱落しグリオシスをきたす疾患である。むしろ被殻病変が黒質病変に先行すると考えられており、supranigral form of parkinsonismと考えられている。尾状核には一般にきわめて軽度の変化しか認められない。しかがって、線条体黒質変性症におけるK3の低下は被殻のドーパミンD₂受容体を有する神経細胞の変性、脱落によるものであろうと推察される。こうした線条体黒質変性症の線条体におけるドーパミンD₂受容体結合能の低下は、Lドーパ治療に対して不応性であることを良く説明する。

本研究の対象とした線条体黒質変性症は、いずれも第IV脳室の拡大を認め診断的にはほぼ確実な症例を選択した。しかし、パーキンソン病と線条体黒質変性症とは臨床的にはしばしば鑑別が困難な例がある。そのような場合に、ポジトロンCTによるドーパミンD₂受容体の測定は有用な補助診断法となるのではないかと考えている。

〔研究発表〕

1. 伊豫雅臣, 山崎統四郎, 福田 寛, 井上 修, 鈴木和年, 篠遠 仁, 伊藤高司, 米澤久司, 西尾正人, 古閑安里, 福井 進, 館野之男
加齢に伴う線条体D₂ドーパミン受容体結合能の低下核医学, 26: 213-220, 1989.
2. 館野之男, 篠遠 仁, 青墳章代, 平山恵造, 福田 寛, 井上 修, 鈴木和年, 山崎統四郎, 伊豫雅臣, 米澤久司, 西尾正人, 伊藤高司
3-N-[¹¹C]メチルスピペロンによるドーパミンD₂受容体の定量的評価
…パーキンソン病と線条体黒質変性症について…
厚生省上村班「中枢神経障害の発症及び診断に関するサイクロトロン核医学の応用に関する研究」
63年度研究報告書: 48-53, 1989.

N-13 Ammonia を用いた Dynamic PET による

心筋血流量の臨床的評価

吉田 勝哉*, 福田 寛, 遠藤 真広,
福田 信男, 飯沼 武, 山崎統四郎,
館野 之男, 加賀谷秋彦*, 氷見 寿治*,
増田 善昭*, 稲垣 義明* (*千大三内)

Assessment of Myocardial Blood Flow Using N-13 Ammonia and Dynamic PET in Man

Katsuya Yoshida*, Hiroshi Fukuda, Masahiro Endo,
Nobuo Fukuda, Takeshi A. Inuma, Toshiro Yamasaki,
Yukio Tateno, Akihiko Kagaya*, Toshiharu Himi*,
Yoshiaki Masuda*, Yoshiaki Inagaki

Division of Clinical Research

*Chiba University

Positron emission tomography (PET) offers the potential capability of noninvasive measurement of myocardial blood flow. The purpose of the present study was to measure regional myocardial blood flow using N-13 ammonia and dynamic PET. The results were as follows :

(1) Serial PET images.

Serial 5.5-second PET scans were performed after the intravenous bolus injection of N-13 ammonia in 15 cardiac patients and 5 normal subjects. The results indicate that initial passage of the tracer through the heart can be observed with this technique.

(2) Myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy.

Thirteen patients with hypertrophic cardiomyopathy, and with a considerably thickened ventricular wall (25mm or greater), were

selected for this study in order to minimize errors due to partial volume and spillover effects. Using left atrial and myocardial time-activity curves, regional myocardial blood flow was calculated using the first-pass flow model. Mean myocardial blood flow ranged from 47.8 to 76.5 ml/min per 100g (63.0 + 9.4). Regional myocardial blood flow in the septum was significantly lower than in the anterior and lateral walls of the left ventricle.

(3) Assessment of the effects of coronary vasodilators.

We have also assessed the effects of coronary vasodilators (dipyridamole ; DP, nitroglycerin ; TNG, nifedipine ; NIF) on percent changes of regional myocardial blood flow by using this technique 11 cases (3 hypertrophic cardiomyopathy ; HCM, 2 normal, 6

coronary artery disease ; CAD) with DP, 9 cases (4 HCM, 1 normal, 4 CAD) with TNG and 4 cases (4 HCM) with NIF. DP increased myocardial blood flow in every segment (71 +31%, mean+SD) in patients with HCM and in normal subjects. In the cases of CAD, mean percent changes of myocardial blood flow were 11+23% and 87+33% in the segments supplied by stenosed coronary arteries

more than 50% and less than 50%, respectively. However, TNG did not show remarkable changes (3 +14% in HCM, -3 +4% in normal, 14+10% CAD>50%, 16+9% CAD <50%). NIF increased myocardial blood flow 20+12% in every segment.

These results indicate the potential usefulness of PET to assess regional myocardial blood flow in man.

1. 緒言

我々は $^{13}\text{NH}_3$ をトレーサーとして使用し、循環器領域へのPositron Emission Tomography (PET) 診断の応用を試みている。最終目標は局所心筋血流量の非侵襲的かつ定量的な測定である。そこでこの目標に向けて以下の臨床的課題について研究を行ってきた。

- 1回のデータ収集時間が5.5秒のFast Dynamic Studyを行ない、各種心疾患例で画像を検討する。
- 部分容積効果の影響が無視できる肥大型心筋症の症例を対象として選択し、局所心筋血流量の定量算出を試みる。
- 各種心疾患例にDipyridamole, Nitroglycerine, Nifedipineなどの冠拡張薬を使用し、心筋血流の変動をとらえる。

2. 研究方法

使用したPET装置はPOSITOLOGICA-IIである。被検者は検査台上に仰臥位とし、 $^{13}\text{NH}_3$ 水溶液を約10mCi上腕正中静脈から急速静注した。静注と同時に5.5秒ずつ連続20回データを収集し、さらに同一部位で30秒のデータ収集を追加した。

a. 連続横断画像の検討

正常5例、心筋梗塞4例、肥大型心筋症6例、拡張型心筋症5例を対象に上記方法でFast Dynamic Studyを行ない、得られた連続横断画像を検討した。

b. 肥大型心筋症の局所心筋血流量算出

心筋が著に肥厚した肥大型心筋症13例を対象として選択した。 $^{13}\text{NH}_3$ 連続横断画像の左房腔および左室心筋に関心領域を設定し、それぞれの時間放射能曲線を得た。左室心筋については、全症

例PET画像とはほぼ同一断面で造影CTを行ない、心筋壁厚を測定して、壁厚が25mm以上ある部位に関心領域を設定した。これにより部分容積効果等による誤差の影響を5%以下にすることができた。

血液値の算出にあたっては、Mullaniらが提唱したFirst Pass Flow Modelを応用して、次式により局所心筋血流量(RMBF)を得た。

$$\text{RMBF} = \frac{\text{Cm}(T)}{\int_0^T \text{Ca}(t) dt \cdot \rho}$$

Tはトレーサーの初回循環終了時、Cm, Caは心筋、動脈血(左房腔)の放射能濃度(PET number min per pixel), ρ は心筋密度(1.05g/ml)である。

c. 各種冠拡張薬による心筋血流変動の測定

1) 再現性： $^{13}\text{NH}_3$ による心筋血流測定を50~60分間隔で無負荷で2回行ない、本法の再現性を検討した。対象は心筋梗塞2例、肥大型心筋症4例、拡張型心筋症1例の計7例である。

2) Dipyridamole 負荷：安静時血流計測後約50分後に、Dipyridamole 0.35-0.56mg/kgを4分かけて静注し、静注終了2分後に2回目の $^{13}\text{NH}_3$ 静注を行ない、負荷前と同様の方法で撮像を行った。対象は正常2例、虚血性心疾患6例、肥大型心筋症3例の計11例である。

3) Nitroglycerin 負荷：安静時血流計測後約50-60分後にNitroglycerin 0.3mgを舌下し、再度計測を行った。対象は正常1例、虚血性心疾患4例、肥大型心筋症4例の計9例である。

4) Nifedipine 負荷：安静時血流計測後約30-40分後にNifedipine 10mgを舌下し、さらに約20分後に再度計測を行った。対象は肥大型心筋症4例である。

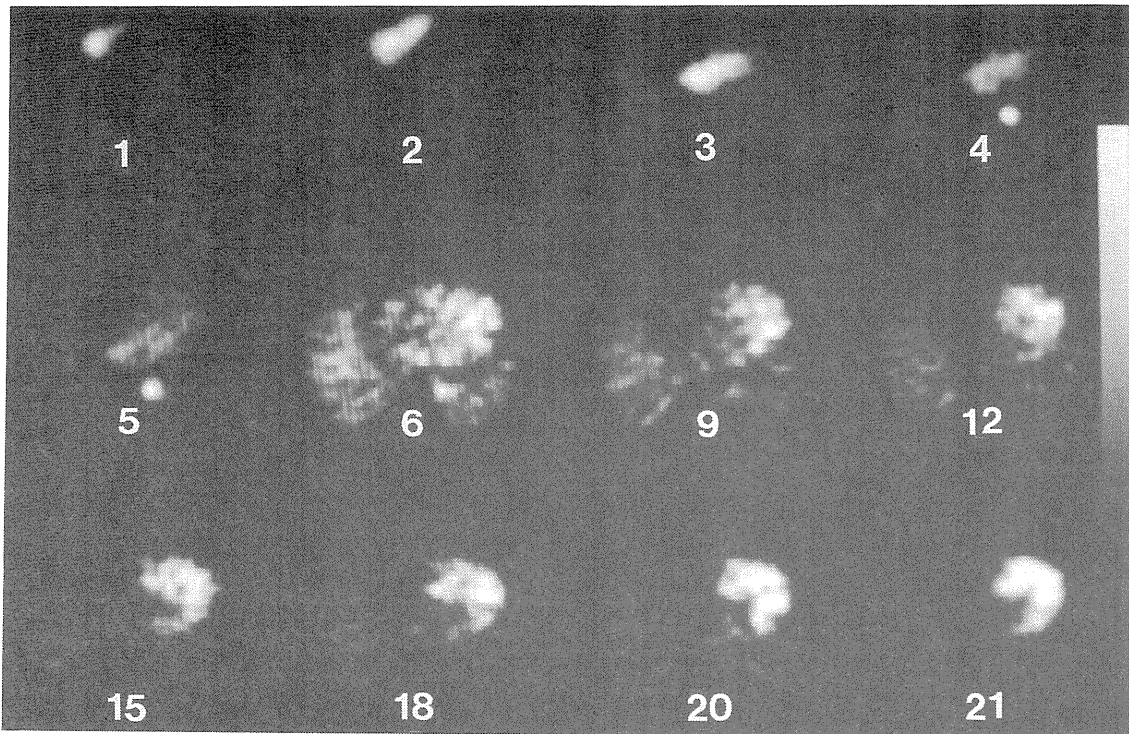


図1 肥大型心筋症（66歳男性）のDynamic 画像

3. 結果

a. 連続横断画像の検討

トレーサーが右心腔、左心腔を経て心筋に取り込まれる状態を、全例で連続横断画像としてとらえることができた（図1）。

心筋梗塞例では、心筋横断画像で梗塞部位に一致してトレーサーの取り込み低下を認めた。肥大型心筋症例では、静注初期の心プール画像で左室内腔の減少化がとらえられた。拡張型心筋症例では右心腔、左心腔の拡大、心不全によるトレーサーの流れの遅延を認めた。

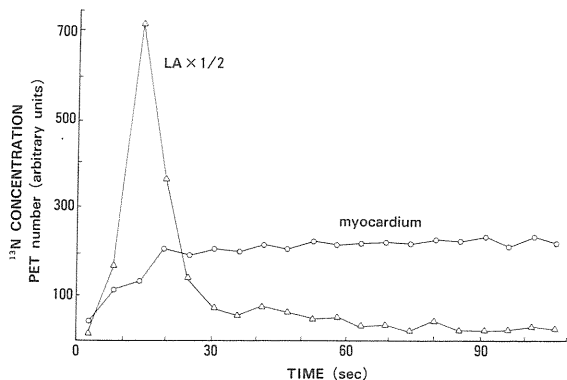


図2 図1の症例の左房腔と左室心筋での時間放射能曲線

b. 肥大型心筋症の局所心筋血流量

左房腔（動脈血）と左室心筋の時間放射能曲線（図2）をもとに計算した肥大型心筋症13例の平均心筋血流量は、 63.0 ± 9.4 ($47.8 \sim 76.5$) ml/min / 100gであった。左室中央横断での心室中隔部位の血流は 55.9 ± 10.5 で、前壁 64.1 ± 9.1 、側壁 68.0 ± 11.1 ml/min / 100gに比較して有意に低下していた ($P < 0.01$)。遺伝性の明らかな5症例のうち3症例で特に心室中隔の血流低下が著しく、画像上も中隔でのトレーサーの取り込み低下が明らかであった（図3）。

c. 各種冠拡張薬による心筋血流変動の測定

1) 再現性：心筋血流値の再現性は、7例21部位で誤差 $6.3 \pm 5.6\%$ 、相関係数 $\gamma = 0.91$ 、回帰曲線 $Y = 0.90X + 6.9$ であった。肥大型心筋症3例9部位の誤差は $3.1 \pm 3.8\%$ で、他の4例12部位の誤差 $8.6 \pm 5.7\%$ に比べ、より良い再現性を示した ($P < 0.05$)。

2) Dipyridamole 負荷（図4）：正常例、肥大型心筋症例では全ての部位において局所心筋血流量の増加を認めた。増加率は $71 \pm 31\%$ であった。一方冠動脈病変のある例では病変部位に一致して局所心筋血流量の増加不良または減少が認められ ($11 \pm 23\%$)、非病変部の反応は症例によってさ

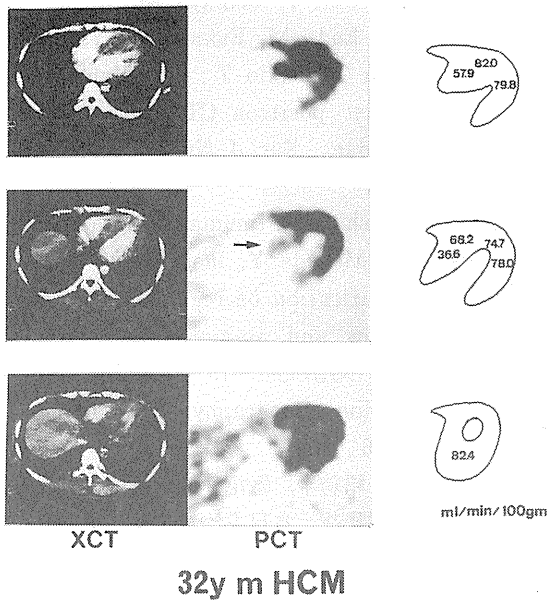


図3 肥大型心筋症（32歳男性）のX線CT画像と¹³NH₃画像。心室中隔部（矢印）の血流が特に低下している。

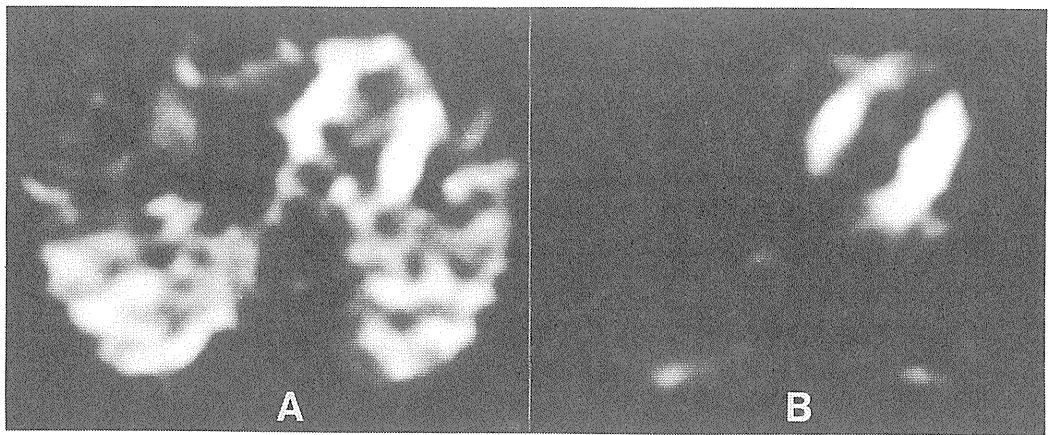


図4 陳旧性心筋梗塞（50歳男性）例の安静時（A）とDipyridamole 負荷時（B）の画像。

臨床的な面からは、まず5.5秒単位のデータ収集によるFast Dynamic Studyを各種心疾患例について行ない、良質な連続横断画像が得られることを確認した。

さらに部分容積効果による誤差の影響が無視できる、心筋が著名に肥厚した肥大型心筋症例を対象として選択し、局所心筋血流量の算出法について検討した。今回算出された心筋血流量の平均値は、従来の侵襲的な方法で算出された血流量値とほぼ同程度であった。また心室中隔の血流が他部位に比較し低下している点は、冠細小動脈の病変

まざままで、平均 $87 \pm 33\%$ 増加した。

3) Nitroglycerin 負荷：心筋血流の変動はDipyridamole に比べるとごく僅で、正常例で $-3 \pm 4\%$ 、肥大型心筋症で $3 \pm 4\%$ 、虚血性心疾患の病変部で $14 \pm 10\%$ 、非病変部で $16 \pm 9\%$ であった。

4) Nifedipine 負荷：肥大型心筋症4例で $20 \pm 12\%$ 心筋血流が増加した。

4. 討 論

¹³NH₃、⁸²Rb、H₂¹⁵Oなどによる局所心筋血流量の算出に限らず、各種代謝トレーサーによる解析の場合も、トレーサー静注初期の動態を経時的にとらえることが必要である。このためにはDynamic Studyを行なうことになるが、血流トレーサーのように動態が速い場合は秒単位のデータ収集が要求される。さらに心臓では左心腔に関心領域をとることで動脈入力関数を非侵襲的に得られる反面、高計数率時のPET装置の定量性が問題となる。我々はこのためにいくつかの臨床的および基礎的課題の研究をすすめてきた。

が心室中隔を中心にみられたとする諸家の剖検例の報告と一致する所見である。

虚血性心疾患例などでは、現時点で心筋放射能濃度を定量化することは困難であるが、同一部位の変化率を計測することは可能である。そこでまず無負荷での繰り返し検査による再現性を検討した後、各種冠拡張薬による心筋血流変動をとらえる研究をすすめてきた。

今後さらに正常壁厚の場合の心筋放射能濃度の定量化、¹³NH₃による心筋血流算出に際しての取り込み率の変動による誤差の検討などの課題があ

る。これらについても現在研究中である。本報告書の遠藤らの研究を参照されたい。

5. 結 論

$^{13}\text{NH}_3$ を用いた心PET検査により、以下の臨床的結論を得た。

① 5.5秒毎のFast dynamic studyにより各種心疾患例で良質な連続横断画像が得られた。

② 肥大型心筋症13例について局所心筋血流量を算出した。平均血流量は $63.0 \pm 9.4 \text{ ml/min/100g}$ であった。心室中隔の血流が他部位に比し有意に低下していた。

③ 各種心疾患例でDipyridamole, Nitroglycerin, Nifedipineなどの冠拡張薬を使用し、安静時血流との変動を検討した。

研究発表

- 1) 穴戸文男, 館野之男, 吉田勝哉, 池平博夫, 山根昭子, 福田信男, 山崎統四郎, 鈴木和年, 中山 隆, 入江俊章, 福士 清, 井上 修, 増田善昭: $^{13}\text{NH}_3$ による心筋ポジトロンCTイメージングの心筋梗塞診断への応用-Positologica-11による経時的イメージと多断層イメージ。核医学21: 799-804, 1984
- 2) 吉田勝哉, 今井 均, 宿谷正毅, 増田善昭, 稲垣義明, 穴戸文男, 田町誓一, 池平博夫, 山崎統四郎, 館野之男: ポジトロンCTによる $^{13}\text{NH}_3$ 静注後の体内動態の研究-正常および心筋梗塞例での検討-。呼吸と循環32: 741-746, 1984
- 3) 吉田勝哉, 氷見寿治, 今井 均, 宿谷正毅, 増田善昭, 稲垣義明, 山崎統四郎, 館野之男: ポジトロンCTによるN-13アンモニアの心筋への取り込みの検討; 肥大型心筋症を中心に。J Cardiology 15; 377-385, 1985
- 4) 吉田勝哉, 氷見寿治, 増田善昭, 稲垣義明, 福田信男, 山崎統四郎, 館野之男: 心ポジトロンCTにおけるFast Dynamic Studyの有用性, 核医学22: 861-866, 1985
- 5) 吉田勝哉, 遠藤真広, 氷見寿治, 宿谷正毅, 増田善昭, 稲垣義明, 篠遠 仁, 福田信男, 山崎統四郎, 飯沼 武, 館野之男: ^{13}N -アンモニアポジトロンCTによる局所心筋血流量測定-肥大型心筋症を対象に-。核医学23: 403-407, 1986

- 6) Yoshida K, Himi T, Shukuya M, Masuda Y, Inagaki Y, Endo M, Fukuda N, Yamasaki T, Iinuma T, Yukio T: Fast dynamic study in cardiac positron CT using ^{13}N -ammonia in man. Eur J Nucl Med 12: 226-230, 1986
- 7) Endo M, Yoshida K, Iinuma T, Yamasaki T, Tateno Y, Masuda Y, Inagaki Y: Non-invasive quantification of regional myocardial blood flow and ammonia extraction fraction using Nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. Annals Nucl Med 1: 1-6, 1987
- 8) 遠藤真広, 野原功全, 飯沼 武, 篠遠 仁, 田中栄一, 吉田勝哉, 氷見寿治, 加賀谷秋彦, 大串 明, 井上慎一: 全身用ポジトロンCT装置POSITOLOGICA-11の計数率特性と数え落としの補正。Radioisotopes 36: 221-226, 1987
- 9) 氷見寿治, 加賀谷秋彦, 吉田勝哉, 諸岡信裕, 渡辺 滋, 増田善昭, 稲垣義明, 遠藤真広, 山崎統四郎, 館野之男: ポジトロンCT診断上のPit Fall: 組織内トレーサー量と壁厚の問題。J Cardiology 17: 831-836, 1987
- 10) 遠藤真広, 松本 徹, 氷見寿治, 飯沼 武, 山崎統四郎, 館野之男, 吉田勝哉, 加賀谷秋彦, 増田善昭, 稲垣義明, 大串 明, 井上慎一: POSITOLOGICA-11による心電図同期ポジトロンCT-加算パルス数と復元誤差の関係を中心に-。核医学25: 223-229, 1988
- 11) 氷見寿治, 遠藤真広, 加賀谷秋彦, 吉田勝哉, 増田善昭, 稲垣義明, 福田 寛, 福田信男, 飯沼 武, 山崎統四郎, 館野之男: ポジトロンCTによる局所心筋血流量の測定-ジピリダモール負荷についての検討-。核医学25: 451-454, 1988
- 12) Yoshida K, Endo M, Himi T, Kagaya A, Masuda Y, Inagaki Y, Fukuda H, Iinuma T, Yamasaki T, Fukuda N, Tateno Y: Measurement of regional myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy: Application of the first-pass flow model using [^{13}N] ammonia in man. Am J Phys Imag (印刷中)

N-13アンモニアダイナミックポジトロンCTを 用いた局所心筋血流量の解析—理論と方法

遠藤 真広¹, 吉田 勝哉², 福田 寛³,
飯沼 武³, 山崎統四郎³, 館野 之男³,
増田 善昭², 稲垣 義明²

1 医用重粒子線研究部

2 千葉大学医学部

3 臨床研究部

Measurement of regional myocardial blood flow using N-13 ammonia dynamic PET —Theory and methodology.

Masahiro Endo¹, Katsuya Yoshida², Hiroshi Fukuda³,
Takeshi Iinuma³, Thoshiro Yamasaki³, Yukio Tateno³,
Yoshiaki Masuda² and Yoshiaki Inagaki²

1 Div. of Accelerator Research

2 Chiba University School of Medicine

3 Div. of Clinical Research

Position emission tomography (PET) offers the potential capability of noninvasive measurement of regional myocardial blood flow (RMBF) in man. Because N-13 ammonia exhibits properties which to some extent resemble those of the radioactive microsphere, we developed a first-pass flow method for noninvasive measurement of RMBF. In the present method, RMBF was determined by dividing myocardial activity at time T by arterial input integrated from the injection start to that time, where time T is the endpoint of first circulation of N-13 ammonia. Also in the present method a time-activity curve of left atrium was used as the arterial

input function to make the procedure totally noninvasive. To validate the present method, we first compared it with the compartment analysis, and then compared activity of left atrium with that of a peripheral artery. 5 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and with a considerably thickened ventricular wall, were selected for the comparison between the first-pass flow method and the compartment analysis. The relationship of RMBFs by the two methods was $y = 1.8 + 1.097x - 0.002037x^2$ ($n=30$, $SEE=5.5$), where x (ml/min/100g) was obtained by the compartment analysis, while y (ml/min/100g) by the first-pass flow method. The result

indicated that both were almost identical in physiological flow range (100ml/min/100g) but that the first-pass flow method underestimated RMBF in the higher flow range due to venous leakage of N-13 ammonia. With regard to the validation of noninvasive measurement of arterial input function, activity of left atrium measured by PET was compared with arterial blood activity determined

by well counting. 11 human subjects were studied with N-13 ammonia, and 6 subjects with C-11 CO. High correlations were shown between the both measurements of activities. As the conclusion, we could at least measure RMBF of HCM patient in the physiological flow range by the present method. The future extension of the method was discussed.

1. はじめに

局所心筋血流量 (RMBF) が非侵襲的かつ定量的に測定できれば、その臨床的意義は大きい。ポジトロン CT はすぐれた時間分解能と画像の定量性のため、この目的にかなった方法といえる。N-13アンモニアは放射性マイクロスフェアに良く似た性質を持つトレーサーであり、ポジトロン CT を用いて RMBF を計測する可能性が示唆されて以来、多くの研究が主として動物を用いて行われてきた。しかし、現実の臨床例で RMBF を非侵襲的に計測するには、なおいくつかの困難がある。

その第一は、現在のポジトロン CT 装置の解像度が心臓の定量的画像を得るには不十分なため、部分容積効果が無視できないことである。第二は N-13アンモニアの組織摂取率は100%ではなく、また血流量に依存して変化するため、それによる誤差が生ずることである。第三は、侵襲度の高い動脈血の連続採血が必要なことである。

ここでは、第一の困難を取りあえず回避するため、部分容積効果が問題とならない、心筋の著明に肥厚した肥大型心筋症を対象として選択した。そして、組織取り込みの問題に焦点を絞って検討し、動脈入力関数をもとに組織からの洗い出しの割合を最小とするような時相を個々の症例で選択し、その時相までの心筋の取り込みにより局所心筋血流量を求める方法を開発した。また、第三の困難に対しては、左心房の時間放射能曲線を動脈入力関数として用いることを試みた。これらの結果はいずれも満足すべきものであり、少なくとも肥大型心筋症の生理的範囲の RMBF を定量的かつ非侵襲的に計測する方法を確立しえたといえる。ここでは、これらの概要を報告する。

2. 理論

2. 1 初回循環法 (first-pass flow method)

N-13アンモニアを経静脈的に投与したとする。N-13アンモニアは血液の流れに沿って、右心系から肺をめぐる左心系を通して全身へ送り出される。全身に送られた N-13アンモニアの一部は心臓の栄養血管である冠動脈に入る。動脈血中の N-13アンモニアは心筋の毛細血管を循環する際、一時的には細胞中にほぼ100%取りこまれ、大部分はそこで代謝固定され、一部は血管中に洗い出される。

いま、N-13アンモニア投与後の時刻 t における心筋の単位重量あたりの放射能を $Q(t)$ 、動脈血中の放射能濃度を $Ca(t)$ 、N-13の組織滞留の割合を $E(t)$ 、RMBF を F と書くと、時刻 $t = T$ における放射能 $Q(T)$ は

$$Q(T) = E(T) \times F \int_0^T Ca(t) dt \quad (1)$$

これから

$$F = \frac{Q(T)}{E(T) \int_0^T Ca(t) dt} \quad (2)$$

ここで、一般には $E(T) \leq 1$ であるが、N-13アンモニアは一時的には組織中にほぼ100%滞留することから、 T を適当に選べば $E(T) = 1$ が成り立つと予想される。この場合、積分時間 T をどのように選ぶかが重要なポイントとなるが、我々は T として投与された N-13アンモニアのピークが通り過ぎた時点 (N-13アンモニアの初回循環が終了した時点) を選択した (図2の矢印)。言い換えればこのような T に対して $E(T) = 1$ が成り立つと仮定したのである。この仮定が成り立

つならば式(2)は

$$F = \frac{Q(t)}{E(T) \int_0^T Ca(t) dt} \quad (3)$$

となる。

また、Ca(t)は末梢血の連続採血により求める代わりに左心房の時間放射能曲線を用いることにした。左心房を用いる理由は、解剖学上、十分に大きな容積を持ち、心筋のまじりの少ないROIを容易に設定できるからである。以上をまとめると、我々の開発した方法とは、ダイナミックポジトロンCTを用いてQ(t)及びCa(t)を心筋と左心房の時間放射能曲線から求め式(3)によりFを計算するものであり、これを初回循環法(first-pass flow method)と呼ぶことにした。

2. 2 コンパートメント解析

前節で述べた初回循環法は原理的には簡明であり、また血液の採取が原則として不要という、患者の負担の少ない優れた方法である。しかし、次の2つの仮定にもとずいているため、その仮定の妥当性を吟味せねばならない。すなわち、

- (1) 初回循環の終了時点までN-13アンモニアの組織からの洗い出しが無く、E(T) ≈ 1と考えられる。
- (2) 左心房の時間放射能曲線により、心筋の動脈入力関数を表現できる。

(1)の仮定の吟味のため、心筋におけるN-13アンモニアの動態についてコンパートメントモデルをたて、その解析結果からRMBFを求め、初回循環法の結果と比較した。また、RMBFの計算結果のT依存性を検討した。(2)については左心房に設定したROIの放射能と末梢動脈中の放射能を比較した。

ここでは、解析に用いたコンパートメントモデルについて述べる。図1は解析に用いたコンパートメントモデルを示したものである。第一のコンパートメントは自由なN-13よりなり、これには血液、間質、細胞中の代謝されていないN-13(N-13アンモニア($^{13}\text{NH}_3$)やN-13アンモニウムイオン($^{13}\text{NH}_4^+$))が含まれる。また、第二のコンパートメントは代謝固定されたN-13よりなる。これらのコンパートメントの単位重量あたりの放射能を Q_1 、 Q_2 とすると、この間には

$$\left. \begin{aligned} \frac{dQ_1}{dt} &= F \cdot Ca - kQ_1 - F \frac{Q_1}{Vd} \\ \frac{dQ_2}{dt} &= kQ_1 \end{aligned} \right\} \quad (4)$$

の関係が成立する。ここで、FはRMBF、kはコンパートメント1から2への移行率であり、Vdコンパートメント1におけるN-13のdistribution volumeである。コンパートメント2から1への移行は非常に遅いため図1では無視している。

式(4)を解くと心筋の放射能Q(t)は

$$Q(t) = Q_1(t) + Q_2(t) = (Ae^{-at} + B) \otimes Ca(t) \quad (5)$$

ここで、 \otimes は重畳積分を示す。また

$$\left. \begin{aligned} A &= F \frac{F/Vd}{k + F/Vd} \\ B &= F \frac{k}{k + F/Vd} \end{aligned} \right\} \quad (6)$$

式(6)よりRMBFは

$$F = A + B \quad (7)$$

したがって、実測したQ(t)とCa(t)に式(5)をあてはめることでA、Bを求めるならば、式(7)によりFを求めることができる。

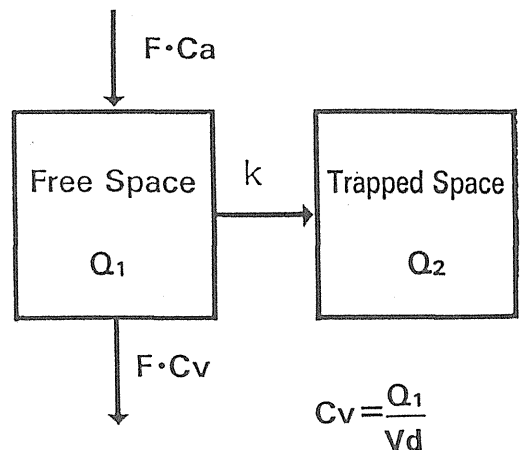


図1 心筋におけるN-13アンモニア動態の解析モデル

3. 方法

3.1 ポジトロンCTの施行

使用したポジトロンCT装置はPOSITOLOGICA IIである。被験者は検査台上に仰臥位とし、N-13アンモニア水溶液を約10mCi、上腕正中静脈から急速静注した。静注と同時に5.5秒ずつ連続20フレームのデータ収集を行った。画像データはピクセル・サイズ2.4mm、マトリックス・サイズ128×128でデータ収集され構成された。この条件における装置の空間分解能は13mmFWHMであり、またスライス厚は13mm (in plane)、10mm (cross plane)である。したがって、通常の壁厚(約10mm)の心筋に対しては部分容積効果が無視できない。我々は結果の定量性を保障するため、壁厚が25mm以上の肥大型心筋症を対象として選んだが、この場合、部分容積効果は高々5%以内となる。対象として選んだ症例は5例であり、そのうちの2例はジピリダモール負荷によりRMBFを増加させた。

3.2 RMBFの計算

上記症例のポジトロンCT画像において、心筋上にROIを設定し、心筋の時間放射能曲線 $Q(t)$ を求めた。使用した心筋の領域は全患者合計で30であった。また、ROIを左心房に設定することで、動脈入力関数 $Ca(t)$ を求めた。このデータをもとに式(3)から初回循環法によりRMBFを計算した。計算に用いた時刻 T は、それぞれの動脈入力関数から求めたが27.5秒(5フレーム終了時)~38.5(7フレーム終了時)の間であった。統計精度の良い $Q(t)$ については、 T を変化させて式(3)より計算される F と T の関係求めた。また、同じ $Ca(t)$ と $Q(t)$ について、式(5)の曲線あてはめを行い得られるパラメータ A 、 B をもとに式(5)からRMBFを求め、初回循環法と比較した。

3.3 左心房と末梢血の放射能の比較

動脈入力関数として左心房の時間放射能曲線を用いることの妥当性を検討するため、N-13アンモニア投与後の同じ時刻の左心房と末梢動脈血の放射能を比較した。比較に用いた症例数は11であり、計測条件などは3.1で述べたものと同様であるが、心筋の壁厚については特に限定していない。また、ポジトロンCTは投与後3~4分に30秒スキャンを施行し、施行中に採取した末梢血の

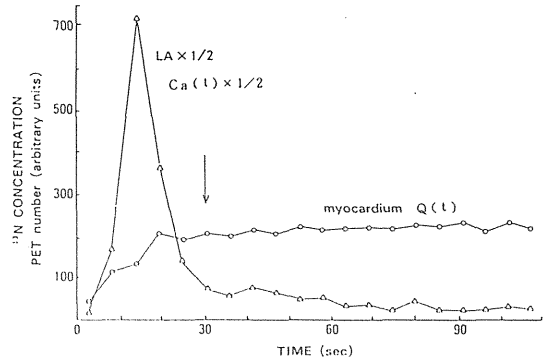


図2 心筋及び左心房の時間放射能曲線

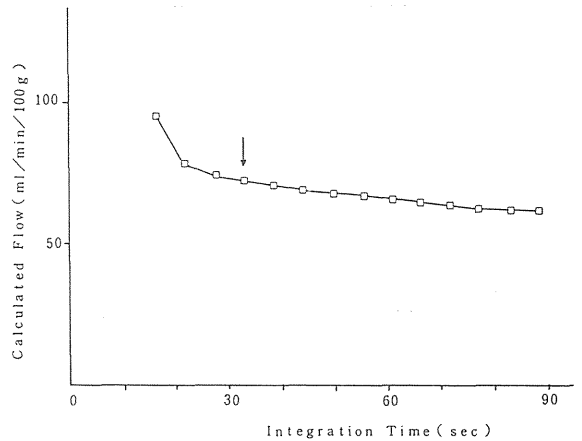


図3 初回循環法の計算結果と積分時間Tの関係

放射能と、左心房のROI値から換算される放射能を比較した。なお、これらの放射能は減衰を補正したものをを用いた。

同様な比較をC-11CO平衡スキャン時の左心房の放射能と末梢血の放射能についても行った。この比較に用いられた症例数は6である。

4. 結果

図2は心筋と左心房の時間放射能曲線を示したものである。図の矢印はこの $Ca(t)$ に対して、RMBFの計算に用いた積分時間 T の位置を示す。この曲線に対して、 T を変化させてRMBFを計算し、両者の関係を見たものを図3に示す。また、図4は初回循環法とコンパートメント解析の結果得られるRMBFを比較したものである。両者は生理的範囲の血流量(約70ml/min/100g)で良く一致しているが、値が大きくなるにつれて次第に比例関係が成立しなくなる。

図5は左心房と末梢血のN-13放射能を比較したものであり、図6は両者のC-11放射能を比較

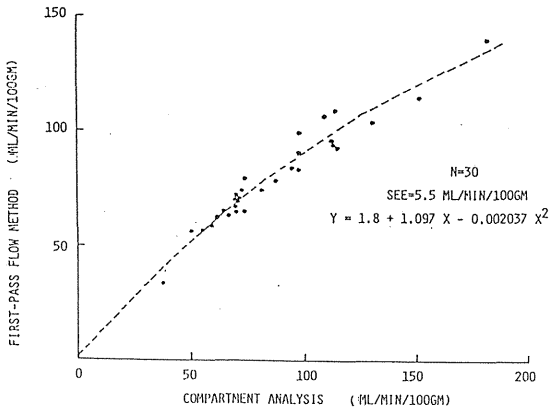


図4 コンパートメント解析 (x) と初回循環法 (y) の比較

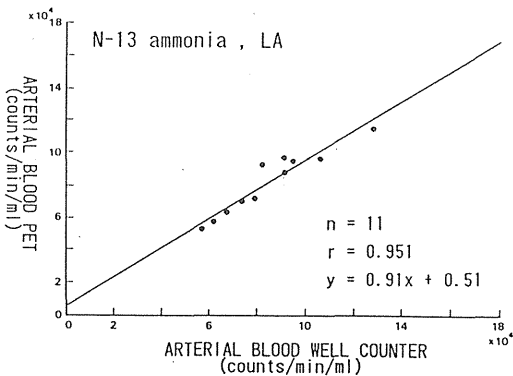


図5 ポジトロンCTで計測した左心房の放射能と末梢動脈血の放射能の比較 (N-13 アンモニア投与時)

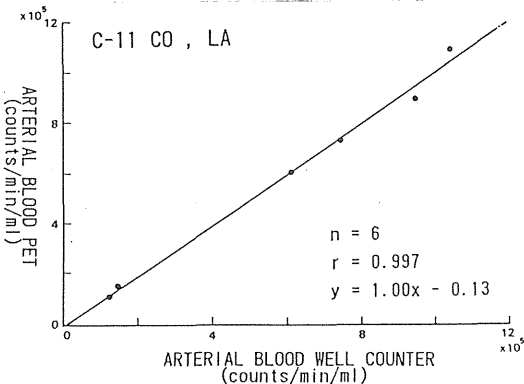


図6 ポジトロンCTで計測した左心房の放射能と末梢動脈血の放射能の比較 (C-11 CO 平衡スキャン)

したものである。両者の相関はよく、特にC-11 についての一致は非常に良い。

5. 考察

本報告では、局所心筋血流量 (RMBF) を求める方法として、初回循環法を提案し、その妥当性を吟味した。初回循環法により得られるRMBFが妥当であるためには、前にも述べたように積分時間Tの間の組織からの洗い出しが無視できねばならない。

図3は、TとそのTに対して計算されるRMBFの関係 (Time-Flow 曲線) をみたものである。図に示すように積分時間Tを大きくすると、計算されるRMBFは2相性に減少する。図2と図3をあわせて考えるならば、最初の急激な減少は、心腔の放射能が筋肉にわずかにもれこんでいるためのQ(t)の過大評価が、Tが大きくなるとき急激に減少することによって理解できる。一方、引き続きゆるやかな減少は、心筋組織からの洗い出しによるものと解釈される。したがって、洗い出しの影響を少なくするには、Tをできるだけ小さくする必要がある。しかし、Tを小さくし過ぎると心腔の放射能がもれこんでいる領域に入り、RMBFの過大評価を招く。両者の誤差のバランスを考えるならば、我々の提案している初回循環終了時 (図2, 3に矢印で示している) にTを選ぶのが適当であろう。

Tを上記のように選んだ場合、若干の洗い出しが存在し、その割合はRMBFの増大とともに増加すると考えられる。図4はコンパートメント解析によるRMBF (x) と初回循環法のRMBF (Y) を比較したものであり、RMBFの小さいとき両者の一致は良いが、値が大きくなるにつれてコンパートメント解析によるRMBFの方が大きくなっていく。これは、まさに初回循環法の洗い出しのRMBF依存性を示したものと考えられる。両者の間に2次関数をあてはめるならば、

$$Y = 1.8 + 1.097x - 0.002037x^2 \quad (8)$$

の関係が得られる。いま、xのいくつかの値に対してy/xを求めてみると表1のようになり、生理的血流量であるx=50~100ml/min/100gにおける両者の相異は高々10%以内である。コンパートメント解析の値が正しいRMBFを示しているという確実な保証は無いのであるが、RMBFを過小評価しているとは考えにくい。動物実験

表1 初回循環法とコンパートメント解析の比較

x	y/x
50 ml/min/100 g	1.03
70	0.98
100	0.91
150	0.80
200	0.70

x : コンパートメント解析によるRMBF

y : 初回循環法によるRMBF

の結果などから判断しても、初回循環法の値と正しいRMBFとの差は、ほぼ表1に示したものの以内に入ると考えられる。

また、本方法の第二の仮定である左心房の時間放射能曲線を動脈入力関数として用いることの妥当性は図5及び図6により強力に支持されている。図に見るように抹消血と左心房の放射能の一致は非常に良い。時間放射能曲線を得る際の計数率は図5、図6の場合よりも高いが、計数率特性の補正は十分、正確に行っているため、この場合の誤差要因とはならない。

以上のことから、我々は本報において、少なくとも肥大型心筋症の生理的範囲内のRMBFを定量的かつ非侵襲的に計測する方法を確立したといえる。次の問題は第一に負荷時に増大したRMBFを求めることであり、第二に壁厚が正常または薄い症例に対して本方法を適用することである。

第一の課題に対しては、図4のごときコンパートメント解析によるRMBFとの換算曲線を用いることにより、少なくともコンパートメント解析によるRMBFをより容易に求めることはできる。後者の値が正しいRMBFであるという確実な保証は無いのだが、動物実験の結果などから判断して、少なくとも負荷時についてより正しい値を示しているものと考えられる。しかし、この点の詳細はさらに検討する必要がある。

第二の課題の対しては、我々は因子分析を用いて心筋と心腔の放射能の混りを補正する方法を提案していて、十分に信頼できる結果を得ているが、これについては別に報告されよう。

[研究発表]

- 1) 吉田勝哉, 遠藤真広, 氷見寿治, 宿谷正毅, 増田善昭, 稲垣義明, 篠遠 仁, 福田信男, 山崎統四郎, 飯沼武, 館野之男: ^{13}N -アンモニアポジトロンCTによる局所心筋血流量測定—肥大型心筋症を対象に—, 核医学23:403-407, 1986
- 2) Yoshida K., Himi T., Shukuya M., Masuda Y., Inagaki T., Endo M., Fukuda N., Yamasaki T., Iinuma T., Tateno Y.: Fast dynamic study in cardiac positron CT using ^{13}N -ammonia in man. Eur J Nucl Med 12:226-230, 1986
- 3) Endo M., Yoshida K., Iinuma T., Yamasaki T., Tateno Y., Masuda Y., Inagaki Y.: Noninvasive quantification of regional myocardial blood flow and ammonia extraction fraction using nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. Annals Nucl Med 1:1-6, 1987
- 4) 氷見寿治, 遠藤真広, 加賀谷秋彦, 吉田勝哉, 増田善昭, 稲垣義明, 福田寛, 福田信男, 飯沼武, 山崎統四郎, 館野之男; ポジトロンCTによる局所心筋血流量の測定—ジブリダモール負荷についての検討—, 核医学 25:451-454, 1988
- 5) Yoshida K., Endo M., Himi T., Kagaya A., Masuda Y., Inagaki Y., Fukuda H., Iinuma T., Yamasaki T., Fukuda N., Tateno Y.: Measurement of regional myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy: Application of the firstpass flow model using [^{13}N] ammonia in man. Am J Phys Imag 4:97-104, 1989

MRIの臨床応用

— ハイブリッド画像の臨床的検討 —

池平 博夫, 福田 信男, 山根 昭子,
鳥居伸一郎, 松本 徹, 飯沼 武,
館野 之男

Clinical Trial of MRI Clinical Evaluation of Hybrid Image

Hiroo Ikehira, Nobuo Fukuda, Teruko Yamane,
Shinichiro Torii, Toru Matsumoto, Takeshi Iinuma
and Yukio Tateno

Division of Clinical Research.

In our evaluation we utilized the Asahi Mark-J MRI system, with a resistive vertical quadrupolar electromagnet (0.1 Tesla) and a proton resonance frequency of 4.5 MHz.

Our main imaging methods are the inversion-recovery of IR, saturation-recovery, or SR, and calculated T_1 . Difference, or D images, constructed by subtracting the data of the IR signal from that of the SR signal, have also been obtained in some cases.

The system allows averaging of raw data. Hybrid images were constructed from two or more images to obtain clear definition of areas of interest. By using the hybrid image, several tissues of different relaxation times

can be shown in the same image.

Application in our study of the newly developed hybrid image indicates its importance in the detection and diagnosis of lesion, especially the detection of the differentiation of an edematous lesion from a tumor, and also abnormal fluid collection such as the pleural effusion or ascites.

We hope that these example make clear the great potential of hybrid images in the determination of the size, location and the grade of abnormal lesions due to the nice contrast between normal and abnormal tissue.

1. 緒言

現在MRIで使用されている画像は、適当なパルス系列によって得られる信号そのものを画像化したものと、それらの信号より計算によって求めたNMR信号の基本となるパラメータの値を画像

化したものの二種類である。

前者としてはSE (Spin echo) 像, IR (inversion recovery) 像あるいはSR (saturation recovery) 像などがあり, 後者としてはNMRの三要素すなわち T_1 , T_2 および水素原子核(プロトン)密度などのパラメータを画像としたものがあげられる。

これらの画像のうち SN 比が高く解剖学的に良好な画像が得られるのは、NMR 信号そのものを画像化したものである。しかし、このような画像は一部の緩和時間の領域のみが強調され、その他の信号強度が落ちて画像全体としては観察しにくくなることが多い。

そこでわれわれは、異なる画質の画像を重ね合わせることによっていわゆるハイブリッド (Hybrid, 複合) 画像を作成し、一部を前回報告したが²⁾、今回ハイブリッド画像について総合的に検討を加え臨床診断に有効であることがわかったので報告する。

2. 研究方法

使用した装置は旭 Mark-J、常伝導空芯 4 コイル縦型静磁場 0.1 Tesla、プロトンの共鳴周波数 4.5MHz の MRI である。

パルス系列は SR 法および IR 法と必要に応じて T₁ 計測用のパルス系列を用い、記載は NMR 研究会の方法に従った。本装置のパルス系列の詳細についてはすでに報告してあるので本稿では省略する^{3, 4)}。

データ収集は 256×256 で行い CRT の画像表示は補間を行って 512×512 にて行った。

画像間の加算平均はそれぞれの生データ相互間で行い、加算プログラムは装置の画像処理システム組み込みのソフトを使用した。

加算平均による複合画像の作成に用いた画像としては SR 像、IR 像および T₁ 像作成時に SR 信号と IR 信号 (ただし T₁ 像作成時の IR 信号は絶対値をとったものではない) の差を画像化した D (difference) 像を利用した。

対象とした症例は昭和 59 年 4 月から 6 月の間に当研究所において MRI を行った患者約 40 例のうちから随時抽出し、NMR 検査終了後画像データ処理を行った。

3. 結果

症例 1 K. C. 72 歳, 女性

肺癌の多発性脳転移の症例である。

Figure 1 (a) は OM +40 mm での横断像で IR (600, 1,000) の画像である。病巣は右後頭葉と左前頭葉に低信号領域として描出されている。しかし局所のコントラストが強すぎるために、浮腫と考えられる領域の信号強度が、脳脊髄液と同様

になりその区別が不明瞭である。これに対して Fig. 1 (b) に示す同じ断層面の SR (300) の画像では脳実質と脳脊髄液の区別は良いが病巣の把握が不十分である。

そこで、これら 2 つの画像を合成した画像を Fig. 1 (c) に示した。この画像では IR 像や SR 像に比較してそれぞれの欠点を補って病巣部の描出および周囲組織との関連が明瞭となっている。特に右後頭部の病巣では中心部の腫瘍と周辺の浮腫の程度の微細な描出が可能であった。Fig. 1 (c) に腫瘍部、および浮腫と考えられる部分をそれぞれ A, B で示した。

症例 2 T. S. 65 歳, 男性

左頭頂部の多形膠芽腫の症例である。

左頭頂部に広い範囲の浮腫をとともなう脳腫瘍の例である。Fig. 2 (a) には OM +45mm での IR (600, 1,000) 像である。これによると左頭頂部の広い範囲に低信号領域として病巣部が描出され、左側脳室後角の消失と中心線の右方へのシフトが見られる。しかし病巣部は浮腫も含めて一様に信号が低くその内部の状態は把握することが困難である。

Figure 2 (b) は同じレベルの SR (500) 像である、SR 像では全体の信号強度は強くなるが病巣部のコントラストが悪く、わずかに浮腫の強い部分のみ描出されているにすぎない。

そこでこれら 2 種の画像を合成したものが Fig. 2 (c) でハイブリッド画像の方が他の 2 種の画像に比べて病巣の構造がよく描出され腫瘍と浮腫の区別も不可能ではない。Fig. 2 (c) に浮腫と判定した領域を矢頭で腫瘍と判定した部分を矢印で示した。

Figure 3 (a), (b), (c) は同一症例の前額断層で、それぞれ IR (300, 1,000) 像, SR (500) 像およびそれらを合成したハイブリッド画像である。

これらで明らかのように SR 像では病巣領域の判定が、コントラストが付きにくいために困難であり、IR 像では全体の信号レベルが下がって雑音の多い画像となり、一様に低信号領域として描出されて脳脊髄液と病巣の区別ができなかった。しかし Fig. 3 (c) のハイブリッド像は病巣の辺縁と中心の差が描出されて浮腫と腫瘍の違いが分かった。

症例 3 M. K. 53 歳, 男性

胸部は肺よりの信号が弱いために、MRI の応用は肺腫瘍などの占拠性病変が中心となっている。

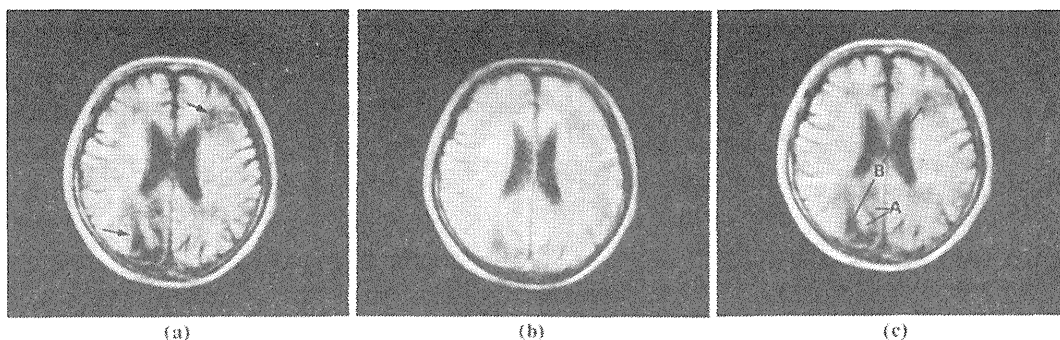


Fig. 1 Case 1. 72 years old female, multiple metastatic brain tumor from lung cancer.

(a) is the IR image, $T_d=600$ msec, $T_r=2,000$ msec, at OM +40 mm level.

(b) is the SR image, $T_r=300$ msec at same level.

(c) is the hybrid image of Fig. 1(a) and Fig. 1(b).

The image of Fig. 1(c) has better contrast than the other images, and the mass in right occipital lobe is clearly shown.

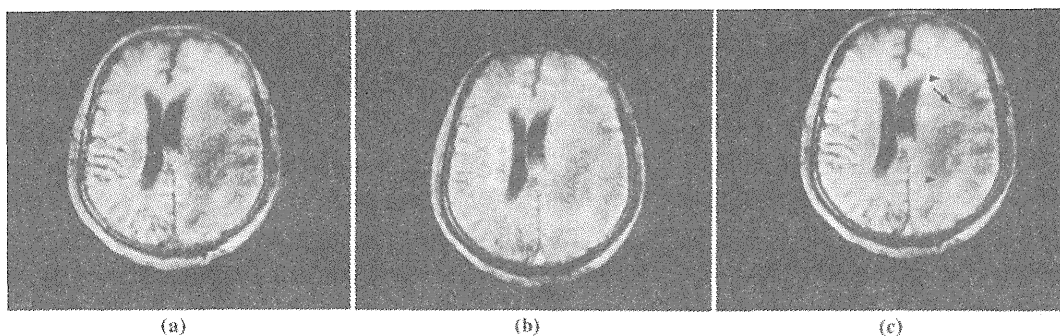


Fig. 2 Case 2. 65 years old male, left parietal glioblastoma multiforme.

(a) is the IR image, $T_d=600$ msec, $T_r=1,000$ msec, at OM +45 mm level.

(b) is the SR image, $T_r=500$ msec at same level.

(c) is the hybrid image of Fig. 2 (a) and Fig. 2 (b), and it is clearer than the other images.

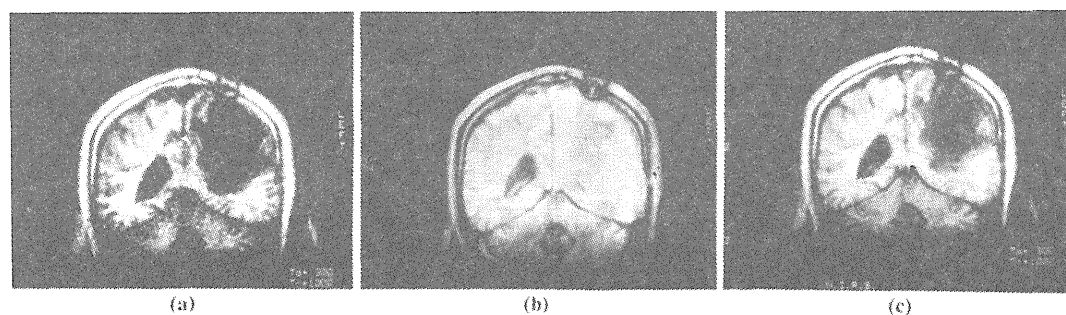


Fig. 3 These are coronal images of same patient Case 2.

(a) is the IR image, $T_d=300$ msec, $T_r=1,000$ msec.

(b) is the SR image, $T_r=500$ msec.

(c) is the hybrid image of Fig. 3 (a) and Fig. 3 (b).

Only with the hybrid image we can detect the grade of the brain edema.

本症例は右上縦隔肺癌に両側肺の胸水をともなった患者である。

Figure 4 (a), (b), (c)には肺野の前額断像でそれぞれ IR (600, 1,000) 像, IR (100, 1,000) 像およびそれらの合成像を示し, Fig. 5 (a), (b), (c)には, 腫瘍部の横断層像を示した。条件はそれぞれ IR (350, 1,000) 像, D (300, 1,000) 像と

それらの合成画像である。

Figure 4 (a)および Fig. 5 (a)では胸部の全景は良く描出されているが T_1 の長い領域は信号強度が落ち腫瘍と血管や気管との関係が不明瞭である。特に横断像では胸水が全く描出されていない。

そこで T_1 の長い領域を強信号領域として描出するパルス系列, すなわち IR (100, 1,000) 像

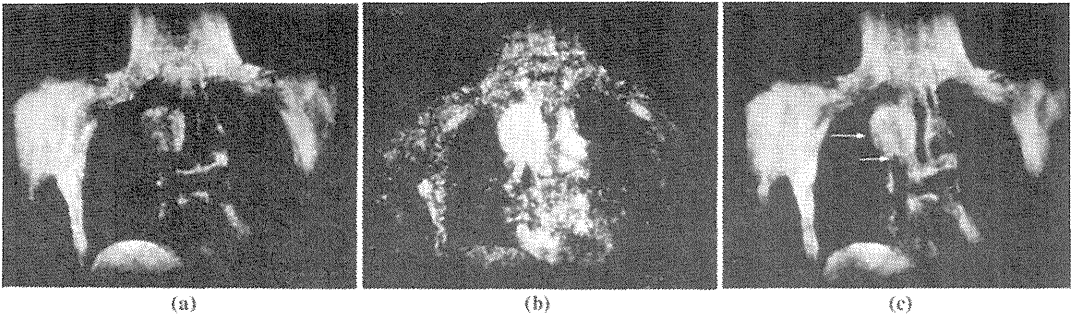


Fig. 4 These are same patient's images, Fig. 4 (a), (b), (c) are coronal images and Fig. 5 (a), (b), (c) are transverse images. Case 3. 53 years old male, upper mediastinal lung cancer with bilateral pleural effusion.

- (a) is the IR image, Td=600 msec, Tr=1,000 msec.
- (b) is the IR image, Td=100 msec, Tr=1,000 msec.
- (c) is the hybrid image of Fig. 4 (a) and Fig. 4 (b), and with this image we can be identified the occlusion of the vena cava and shift of the trachea to the left.

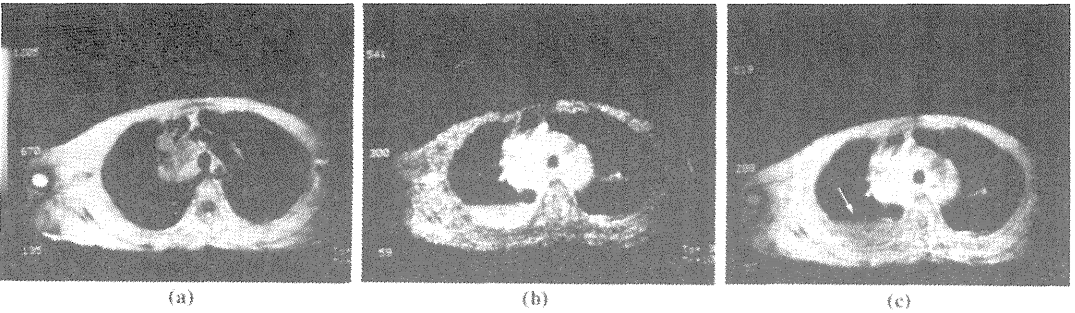


Fig. 5 (a) is the IR image, Td=350 msec, Tr=1,000 msec.
 (b) is the D image, Td=300 msec, Tr=1,000 msec.
 (c) is the hybrid image of Fig. 5 (a) and Fig. 5 (b), and both the bilateral pleural effusion and tumor are clearly visualized. This indicates the utility of hybrid images in imaging slice with tissues of radically different T₁ values.

(Fig. 4 (b)) およびD像 (Fig. 5 (b)) をそれぞれ Fig. 4 (a), Fig. 5 (a) と合成した複合画像 (Fig. 4 (c), Fig. 5 (c)) を作成した。

複合画像には、腫瘍と上大静脈の閉塞との関係や気管の圧排の状況が明瞭となり、横断像では胸水の描出が明瞭となった。

症例 4 M. Y. 65歳, 女性

膵臓癌により大量の腹水をともなった症例である。Fig. 6 (a)にはIR (400, 1,000) 像を示した。腫瘍は椎体腹側に描出されている (矢印) が、この条件では腸管および腹水あるいは胆嚢、腎などがほとんど描出されていない。

Figure 6 (b)はD (300, 1,000) 像である。D像では腸管と腹水の分離が明瞭となり、血管と腎臓および胆嚢の描出も認められるが肝臓は描出されていない。これに対しFig. 6 (c)に示した複合画像では腫瘍および腹部諸臓器の描出が明瞭となり腸管の分離も明瞭となり臨床的な所見を取るのに有効であった。

症例 5 T. E. 47歳, 女性

子宮頸部癌, IIb期の症例である。

骨盤領域は骨によるアーティファクトがなく正中矢状断像が容易に得られるMRIが有効な部分である。

Figure 7 (a)は骨盤部の正中矢状断IR (300, 1,000) 像である。本像ではコントラストが強すぎるために子宮、膀胱などの描出が不明瞭となる。

Figure 7 (b)はSR (500) 像である。本像では子宮、膀胱の区別がつくが脂肪の信号が強く腹部内臓器の描出が不十分である。

これら2種類へ画像を合成したものがFig. 7 (c)に示した画像で、子宮の形態および骨盤臓器との関係が明瞭となり腫瘍の広がり判定にも有効であった。病変部を矢印で示した。

4. 討 論

NMR画像はSR像, IR像あるいはSE像などのように信号を画像化したものでは、選択された

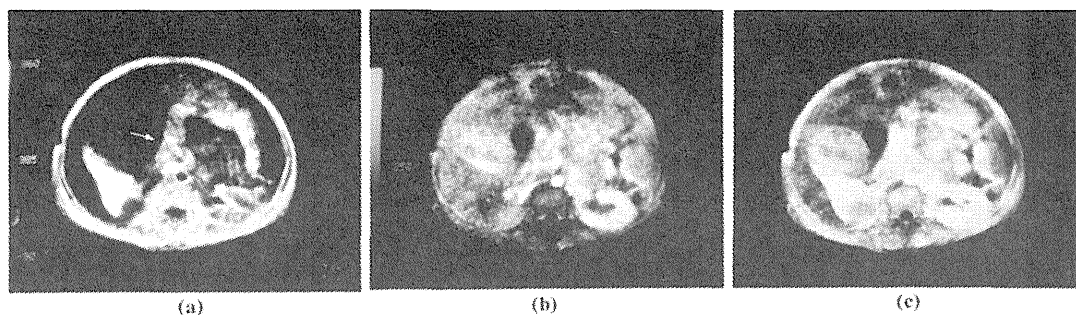


Fig. 6 Case 4. 65 years old female, pancreas cancer with ascites.

(a) is the IR image, Td=400 msec, Tr=1,000 msec.

(b) is the D image, Td=300 msec, Tr=1,000 msec.

(c) is the hybrid image of Fig. 6 (a) and Fig. 6 (b).

With the hybrid image we can be clearly observed the atrophied liver, enlarged gall bladder, and ascites etc. The pancreatic tumor can be seen in front of the vertebrae.

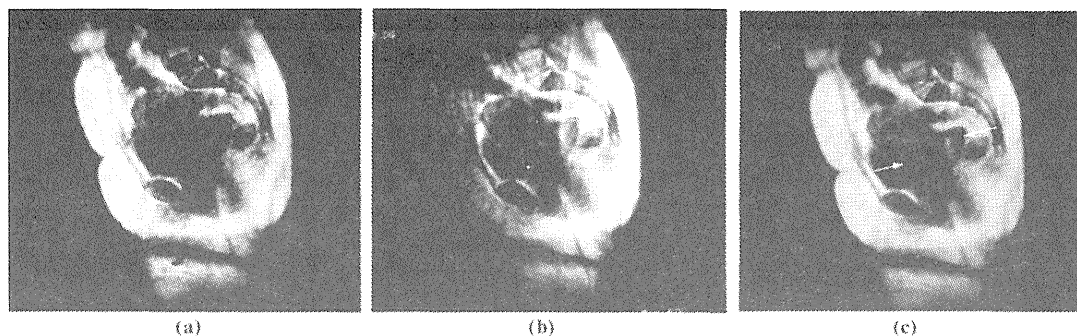


Fig. 7 Case 5. 47 years old female, uterine cervical cancer stage IIb.

(a) is the IR image, Td=300 msec, Tr=1,000 msec.

(b) is the SR image, Tr=500 msec.

(c) is the hybrid image of Fig. 7 (a) and Fig. 7 (b). The hybrid image clearly displays the uterus and other internal structure of the pelvis.

パルス系列によって強調される T_1 、 T_2 および水素原子核（プロトン）密度の組み合わせが決まるために、それら NMR の要素となるパラメータの強調の比重によってその画質が決定されるので、同一画像上に全ての組織をコントラスト良く描出させることはその性質上非常に困難である⁵⁻⁷⁾。

今回われわれが検討を加えたハイブリッド（複合）画像は、基本的には核医学で良く利用される重ね合わせ画像の考え方に似たものである。すなわち形態画像に病変が描出されている画像を重ね合わせるという基本的考えに基づいたものである。

ただし核医学で一般に利用されている X 線 CT と核医学イメージの合成との違いは、第一に同一断面のしかも NMR 画像という同質の画像の重ね合わせであるという点と第二に病変部のみを強調するためだけでなく、信号の弱い IR 像を信号が強く撮像時間も短い SR 像で補うことによって画像としてもコントラストがついて見易い画像となり加算回数が少なくすむことによって撮像時間

を短縮するために利用できるという点である。

NMR のハイブリッド画像の特徴としては、形態が良く描出されている画像に病変部の描出された画像を重ね合わせた場合、同一体位同一断面で撮像した画像であるため全くずれることなく合成することが可能であるという利点がある。また膀胱など同一断面で一度に描出することが困難な部位に対しては上下数段面を重ね合わせることによって同一画像上に描出させることが可能である。このような重ね合わせ画像をもハイブリッド画像とわれわれは称している。

このような方法は、われわれの経験では、同一断面内に非常に緩和時間の異なる領域があった場合や病変部の T_1 が非常に長いために通常の繰り返し時間 (Tr=1,000 msec) の IR 像では全く弱い信号になってしまうような、たとえば胸水あるいは腹水の描出に有効であった。

実際には形態画像として Td=300msec 以上 Tr=1,000msec (あるいは 2,000msec) の IR 像を利用

し病巣の描出にはIR (100, 1,000) 像やD (300, 1,000) 像を利用した。

またIR像ではコントラストを出すためには繰り返し時間をあまり短くすることができず、しかも信号強度が弱いので普通何回か加算平均が必要となり一回の撮影に時間がかかるのが実情である。

そこで、画像のコントラストは良くないが強い信号強度が得られるSR像は、繰り返し時間を相当短くすることができ、繰り返し時間の短いものほど T_1 の影響によってコントラストがつくために、IR像とSR像の合成はコントラストの良い画像をしかも短い時間で得られるという利点を持っており、また浮腫と腫瘍の分離を判定するのに有効であった。

5. 結 論

MRIの画像はパルス系列の変化によって非常に多様であるが、さらにハイブリッド画像が加わるとますます多様化する。しかし合成の方法によって臨床的に非常に有効な画像の生まれる可能性が以下のように認められた。

1. 同一画像上に T_1 値の非常に長い病巣を良好な形態画像に重ねて描出することによって病巣と周囲臓器との関係を明瞭にすることができた。

2. SR像 ($T_1=500\text{msec}$) とIR像 ($T_d \geq 300\text{msec}$, $T_r=1,000\text{msec}$ or $2,000\text{msec}$) の合成では画像の信号強度が上がるために見易い画像ができ、また浮腫の程度や浮腫と腫瘍の分離に有効であった。

3. IR ($T_d \geq 300\text{msec}$, $T_r=1,000\text{msec}$ or $2,000\text{msec}$) 像とD (300, 1,000) 像との合成像

は、胸水あるいは腹水の描出に有効であった。

[文 献]

- 1) 有水 昇: 臨床医家からみたNMR-CTその役割と展望。新医療11(5): 19-24, 1984
- 2) 池平博夫, 福田信男, 館野之男, 他: NMR-CTの臨床応用(第3報) — 肝および脾疾患への応用 —。核医学21: 1277-1284, 1984
- 3) 福田信男, 池平博夫, 館野之男: NMR-CTの初期使用経験。画像診断3: 1805-1093, 1983
- 4) 池平博夫, 福田信男, 館野之男: NMR-CT Mark-Jの臨床使用経験(第一報)。核医学21: 269-272, 1983
- 5) 鳥居伸一郎, 池平博夫, 福田信男, 他: NMR-CT画像診断のための信号強度地図作成の試み, 核医学21: 1481-1485, 1984
- 6) Wehrli FW, MacFall JR, Shutts D, et al: Mechanisms of Contrast in NMR imaging. J Comput Assist Tomogr 8: 369-380, 1984
- 7) Crooks LE, Hoenniger J, Arakawa M, et al: High-resolution magnetic resonance imaging. Radiology 150:163-171, 1984

[研究発表]

池平博夫, 福田信男, 山根昭子, 鳥居伸一郎, 松本 徹, 飯沼 武, 館野之男: NMR-CTの臨床応用(第4報) — ハイブリッド画像の臨床的検討 —。核医学, 22, 67-73, 1985

Gd-DTPA による MRI 腎動態機能検査

池平 博夫* 鳥居伸一郎* 山根 昭子*
 福田 信男* 柴田 貞夫** 遠藤 真広*
 松本 徹* 篠遠 仁* 飯沼 武*
 館野 之男*

*臨床研究部

**環境衛生研究部

Evaluation of the Renal Kinetic Function, Using MRI by Gadolinium-DTPA

Hiroo Ikehira*, Shinichiro Torii*, Teruko Yamane*,
 Nobuo Fukuda*, Sadao Shibata**, Masahiro Endo*,
 Toru Matsumoto*, Hitoshi Shinotoh*, Takeshi Iinuma*
 and Yukio Tateno*

* Division of Clinical Research

** Division of Environmental Health

The evaluation of the renal kinetic function in rabbits, using MRI by Gd-DTPA was tried experimentally.

The changes of Gd-DTPA concentration on relaxation rates ($1/T_1$) followed continuously for 90 minutes after intravenous injection of Gd-DTPA (0.05mmol/kg) with calculated T_1 (300, 1000) images.

GFR (glomerular filtration ratio) values were calculated without blood sampling, and also regional MRI renography were made in the whole kidney, the renal cortex, the renal medulla and also the renal pelvis in the possible cases.

Two kinds of renal dysfunction models were made, they were ureteral occlusion model in 5 rabbits and renal artery stenosed model in three rabbits.

The calculated GRF value of the control rabbit was 3.7 ± 0.9 ml/min. And the MRI regional renography and GFR values were useful for the detection of the regional renal function in the NMR tomographic image.

In conclusion, the MRI renography using Gd-DTPA proposed useful data for regional renal kinetic study, and it will be possible to get GFR value without blood sampling.

1. 緒言

先に Gd-DTPA による MRI 腎動態機能検査法について報告したが¹⁾, 今回家兎を用いて尿管

結紮モデルと腎動脈狭窄モデルを作成し, MRI 局所レノグラムの各病態での変化と, 非観血的手法によって GFR 値の算出を試み, いずれも腎動態機能の評価に有効であると考えられたので報告

する。

2. 研究方法

使用したMRI装置は常伝導型旭Mark-J (0.1 Tesla, プロトン共鳴周波数4.5MHz), パルス系列はT₁ (300, 1,000) を用いた¹⁾。

T₁値の測定は腎全体, 腎皮質, 腎髄質および腎盂に定形ROI (resion of interest) 処理を行いROI内の平均値を求めた。レノグラムには求めたT₁値の逆数を取って, 縦緩和率 (1/T₁) で表示し解析を行った。

GFRの算出法は単一コンパートメントモデルにもとづいて, 腎皮質部のGd-DTPA濃度の変化が血中よりのGd-DTPAクリアランスを示していると仮定し, 分腎でのGFR値を補遺A₇式とA₈式により求めた。

A₇式は

$$G = \frac{I}{rX_0}$$

A₈式は

$$G = \frac{\beta I}{rR_0}$$

(詳細は補遺参照)

である。GはGFR値 (ml/min), γ は腎皮質部の局所レノグラムのいわゆる排泄相¹⁾の縦緩和率減衰の時定数 (min), Iは投与したGd-DTPA量 (mmol), X₀は血中のGd-DTPA濃度の0時理論値で, 家兔の循環血液量を体重の7.4%とした²⁾ (mmol/ml), R₀は腎皮質部の局所レノグラムのいわゆる排泄相より実験的に求めた縦緩和率の0時外挿値 (sec⁻¹), β は縦緩和率が造影剤濃度と比例関係にあると仮定した場合の比例数³⁻⁵⁾ (ml · sec⁻¹ · mmol⁻¹) である。 β の実測値は対照例により7.5 × 10³ × ml · sec⁻¹ · mmol⁻¹とした。

Gd-DTPAは先に報告した方法に従って標識調整を行い, 注射剤として使用した¹⁾。

実験には生後約1年のオス家兔を用い, Gd-DTPAの投与量は0.05mmol/kgとしたが, 家兔の体重はいずれも約4kgであったので, 1羽当たりの投与量は0.2mmolとした。

検査はネブタール1.5~2.5mg/kgで麻酔下に行い, Gd-DTPA投与前および耳静脈より投与

後直ちに先に述べたパルス系列で測定を開始し, 連続的に90分間計測を行った。

尿管結紮モデルは, 開腹して左尿管近位部を後腹膜脂肪組織より剥離後, 4号絹糸にて1か所完全に結紮を行い作成した。NMR検査は手術適宜間隔をおいて経日的に手術側と非手術側を冠状断像によって同時に測定した。

腎動脈狭窄モデルは, 開腹後同様に右腎動脈を剥離し, 動脈にツベルクリン針 (26G) を並置して4号絹糸にて1か所合わせて結紮し, ツベルクリン針を抜去して作成した。NMR検査は術後1日から5日の間に行った。

Table 1 Calculated GFR values under different experimental conditions, using about one year old male rabbits and their body weights were about 4 kg. GFR values were calculated with clearance equations A₇ or A₈ which are explained in this paper. The a, b, c, d, and e indicate each rabbit

Condition	No.	GFR (A ₇) (ml/min)	GFR (A ₈) (ml/min)
Control	9	3.7 ± 0.9	3.8 ± 1.3
Ureter occlusion 1 hour later			
operated side	a	1.11	0.48
non operated side	a	2.93	3.12
Ureter occlusion 1 day later			
operated side	b	2.42	3.50
c	c	1.89	2.66
d	d	0.65	0.99
non operated side	b	3.54	3.36
c	c	3.28	2.63
d	d	3.19	3.37
Ureter occlusion 6 days later			
operated side	a	3.94	4.83
b	b	0.96	1.27
non operated side	b	3.00	3.01
Ureter occlusion 2 weeks later			
operated side	c	2.03	2.66
non operated side	c	2.45	2.21
Ureter occlusion 3 weeks later			
operated side	a	4.69	4.96
b	b	0.57	0.81
non operated side	a	2.01	1.98
b	b	1.86	1.92
Ureter occlusion 4 weeks later			
operated side	a	1.44	1.70
e	e	1.25	1.51
non operated side	e	1.89	2.16
Renal artery stenosis model			
operated side	3	0.76 ± 0.26	0.95 ± 0.22
non operated side	3	3.02 ± 0.38	2.92 ± 0.20

3. 結果

a. GFR について

測定算出した GFR 値をそれぞれの状態について Table 1 に示した。

計算法については、 A_7 式 A_8 式ともほぼ同様の値を示したが、 A_8 式による値は全体的に A_7 式に比べて高値であった。

対照例では $3.7 \pm 0.9 \text{ ml/min}$ 、尿管結紮例で結紮側で手術直後 $0.48 \sim 1.11 \text{ ml/min}$ と低値を示した家兎では、6日後には $3.94 \sim 4.8 \text{ ml/min}$ 、3週間後では $4.69 \sim 4.96 \text{ ml/min}$ 、と回復傾向を示した、さらに4週間後では $1.44 \sim 1.70 \text{ ml/min}$ と再度低値となった。また非手術側は、手術直後で $2.93 \sim 3.12 \text{ ml/min}$ 、3週間後で 2.0 ml/min 前後と大きな変化は見られなかった。

腎動脈狭窄例では、狭窄側で $0.76 \pm 0.26 \text{ ml/min}$ と低値を示したが、対側では $3.02 \pm 0.38 \text{ ml/min}$ 前後という値であった。

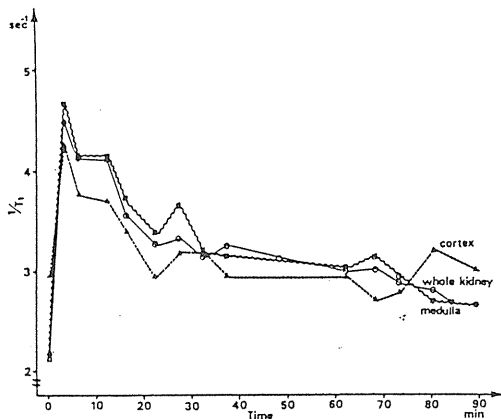


Fig. 1 The change in longitudinal relaxation rates ($1/T_1$) of the whole kidney, the renal cortex, and the renal medulla, following intravenous injection of Gd-DTPA (0.05 mmol/kg) in the control rabbit.

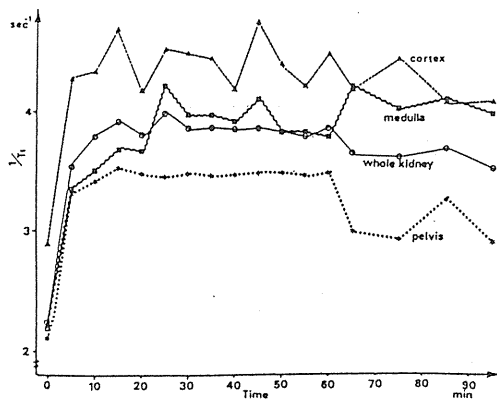


Fig. 2a

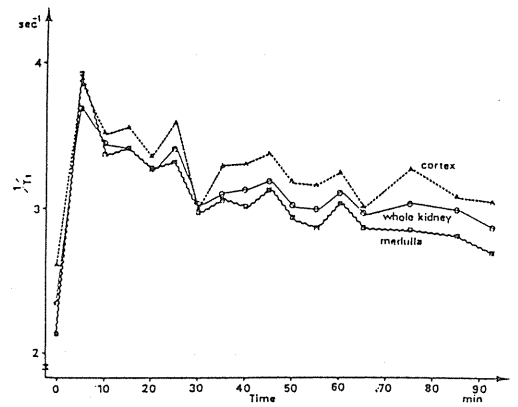


Fig. 2b

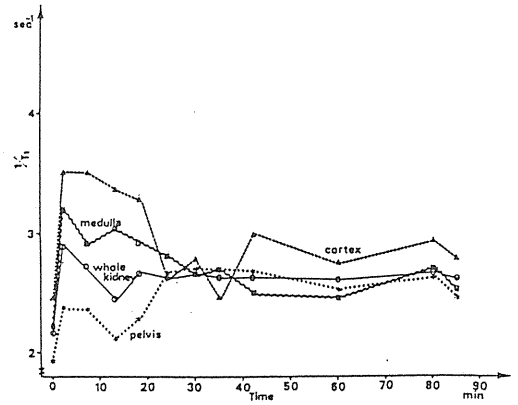


Fig. 2c

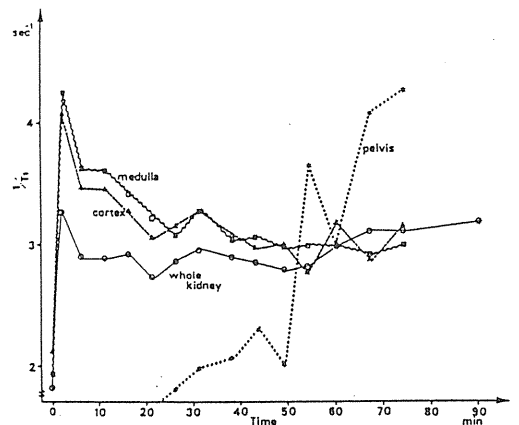


Fig. 2d

b. 局所レノグラムについて

対照例の局所レノグラムを Fig. 1 に、また尿管結紮例のそれを Fig. 2 a ~ f に、腎動脈狭窄例のグラフは Fig. 3 に示した。

対照例では局所レノグラムも腎全体のレノグラムも、Gd-DTPA 投与直後に最大値となり、いわゆる半減期約20分で減衰するパターンを示した。また腎盂は画像上分離できなかった¹⁾。

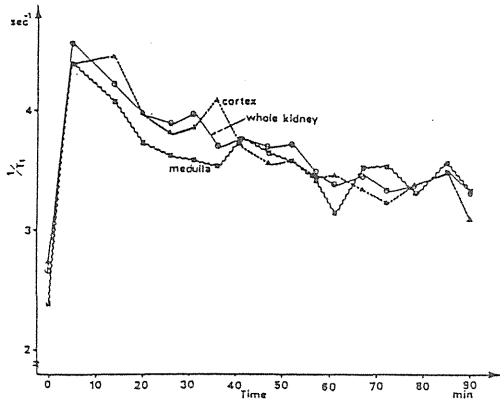


Fig. 2e

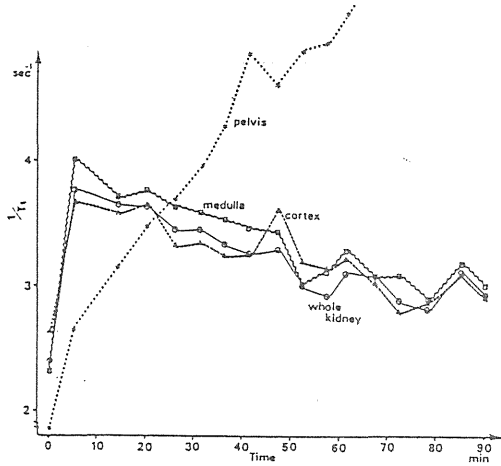


Fig. 2f

Fig. 2 The change in longitudinal relaxation rates ($1/T_1$) of the whole kidney, the renal cortex, the renal medulla and if possible the renal pelvis also, following intravenous injection of Gd-DTPA (0.05 mmol/kg) in the experimental ureter occluded rabbit in Table I.

a: Post operation about one hour later, operated side. b: Post operation about one hour later, non operated side. c: Post operation 6 days later, operated side. d: Post operation 3 weeks later, operated side. e: Post operation 3 weeks later, non operated side. f: Post operation 4 weeks later, operated side.

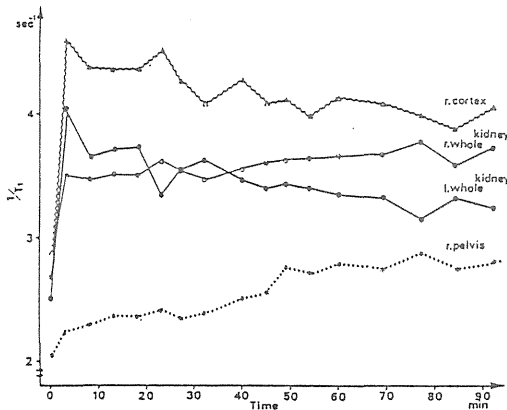


Fig. 3 The change in longitudinal relaxation rates of the whole kidney, the renal cortex, the renal medulla and the renal pelvis following intravenous injection of Gd-DTPA (0.05 mmol/kg) in the experimental right renal artery stenosed rabbit, post operation 5 days later.

尿管結紮モデルでは、非手術側の局所レノグラムは Fig. 2 b, e に示すように、わずかに排泄

相の傾きが緩やかになっているが全体のパターンはほぼ対照例と同様で、手術後の時間経過によっても大きな変化は見られなかった。さらに形態的变化も生じていなかった、しかし結紮側では腎腫大と腎盂の拡大を認めた、手術4週間後の $1/T_1$ 画像を Fig. 4 a~b に示した、a は投与前、b は投与後5分、c は投与後20分、d は投与後90分の画像である。

結紮側の局所レノグラムは Fig. 2 a, c, d, f にそれぞれ手術直、術後6日目、同じく3週目、同じく4週目のグラフを示した。

手術直後では腎皮質部からの Gd-DTPA のクリアランスはほとんど見られず、腎盂への造影剤の貯留がすでに認められていた。術後6日目では腎皮質部よりのクリアランスの回復が見られたが、腎盂への造影剤の貯留は経時的に増大する傾向が認められた。術後3週目では腎皮質部よりのクリアランスはほぼ正常パターンに回復したが、腎盂への造影剤の貯留はさらに明瞭となった。術後4週目になると腎皮質部のクリアランスは再度不良となり、腎盂への造影剤の貯留は著しく増加した。

腎動脈狭窄モデルでの局所レノグラムでは、やはり腎皮質部よりのクリアランスが低下しており、腎盂への造影剤の貯留傾向が見られた、なお非手術側のレノグラムはほぼ正常であった。Fig. 3 は手術後5日目の局所レノグラムである。

4. 討論

a. GFR について

DTPA は GFR 物質として、核医学腎機能検査で利用され、GFR の標準物質であるイヌリンのクリアランス比でも非常に良い相関が得られている⁶⁾。

しかし核医学検査でのクリアランス測定は、採血法が主であり腎臓を含む画像のみでの計測は事実上不可能であった。ところが、NMR-CT では腎盂に貯留する造影剤の影響をほとんど受けることなく、腎皮質部局所の造影剤濃度の変化を捉えることができるので、分腎でのクリアランス測定が可能である。

また縦緩和率は造影剤の濃度が適当な範囲ならばその濃度に比例すると仮定できるので³⁻⁵⁾、採血することなく GFR の算出が可能であった。

われわれの試算した GFR 値は $0.8 \sim 1.2 \text{ ml/kg/min}$ と、文献のイヌリンクリアランス値(家兎

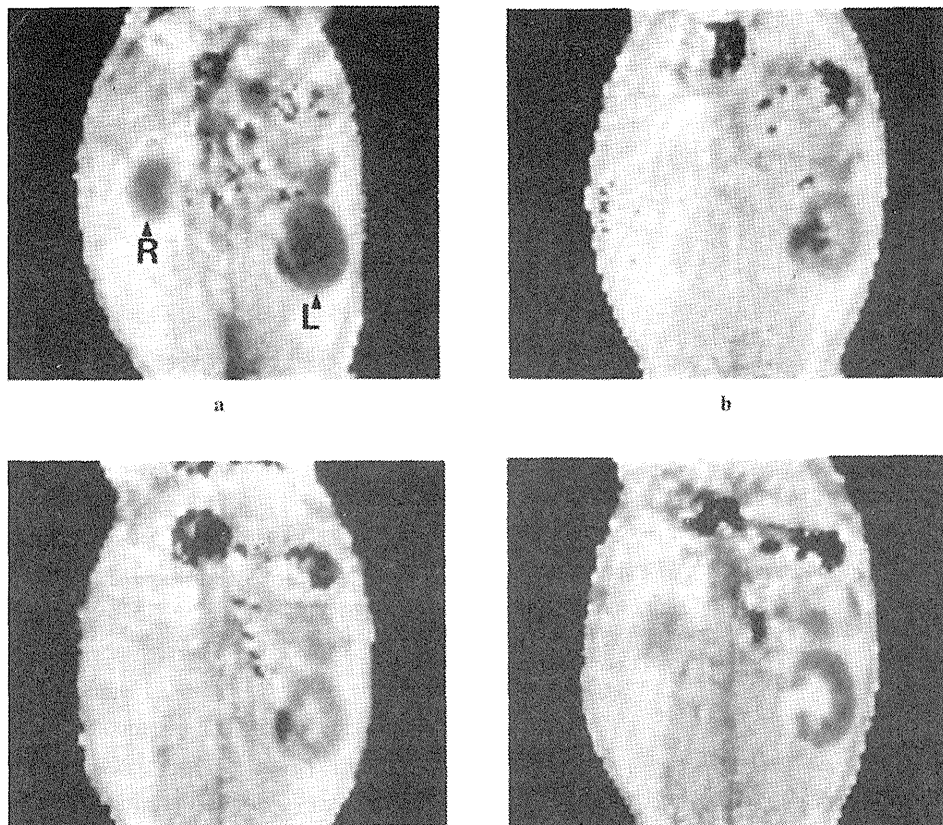


Fig. 4 Coronal $1/T_1$ images prior to (Fig. 4a), 5 min (Fig. 4b), 20 min (Fig. 4c) and 90 min (Fig. 4d) following the intravenous injection of Gd-DTPA (0.05 mmol/kg) in ureter occluded rabbit, post operation 4 weeks later. (L=left kidney, R=right kidney)

で $2.2\sim 4.2\text{ml/kg/min}$ ⁷⁾と比較してほぼ満足のいく値であった。

また疾患モデルにおいても、分腎機能評価の良い指標となる可能性が認められた。

b. 局所レノグラムについて

MRIの局所レノグラムで、RIレノグラムに比べて優れていると考えられる点は、まず腎臓の局所の造影剤の変化を断層像でしかも散乱線などの影響を受けることなく捉えることができること、さらに縦緩和率を測定すると局所の造影剤濃度の変化を直接捉えることができるので、腎局所機能をより正確に知ることができるという2点である。

特に腎疾患モデルにおいて、尿管結紮後の腎皮質機能の変化を明瞭に捉えたことは、今後尿管閉塞などの際の残存腎機能の推定に有効であると考えられる。

また T_1 画像を基にした、縦緩和率 ($1/T_1$) 画像は造影剤濃度との対応がつくので、造影剤濃度の変化を解析するためには非常に有効な画像で

あると考えられる^{1, 3, 4)}。

しかし、MRIでの動態解析は、現在のところ計算による T_1 画像などで行うのが最も良いと思われ、撮影に時間を要するので、RIのように実時間に近い状態で造影剤濃度の変化を正確に追うことは困難であるため、腎臓への造影剤の初期分布相を解析することは今後の検討課題として残っている。

5. 結論

MRIを利用し、Gd-DTPAを用いて腎動態機能検査を試み、非観血的にGFRを測定し、ほぼ満足のいく結果が得られた。またGFR値は分腎機能を推定するために、有効な指標となることが示唆された。

縦緩和率による、MRI局所レノグラムおよび $1/T_1$ 画像は、断層画像において腎局所の病態を把握するために有効であった。

今後さらに、ヒトへ応用した場合には、大動脈

などの縦緩和率の変化から、全体としてのGFR値を得ることもできると思われ、疾患への応用について具体的検討を行う必要がある。

補 遺

糸球体濾過率 (GFR) の計算法⁸⁾、血中からのGd-DTPAの減衰は、

$$X = X_{0e} - \frac{t}{\gamma} \dots\dots\dots A_1$$

となる。ここでXは時刻tにおけるGd-DTPAの濃度で単位はmmol/ml、X₀は造影剤投与時の理論的濃度で単位はmmol/ml、γは測定された縦緩和率の減衰の時定数で正の値である、単位はmin。

血中からのGd-DTPAの単位時間当たりのクリアランスは

$$-V \frac{dx}{dt} = GX \dots\dots\dots A_2$$

で示される。ここでVは循環血液量、GはGFR値である。単位はVはml、Gがml/minである。

またA₁式を時間で微分すると

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{X_0}{\gamma} e^{-\frac{t}{\gamma}} \dots\dots\dots A_3$$

よってA₂、A₃式より

$$G = \frac{V}{\gamma} \dots\dots\dots A_4$$

またVに関して

$$V = \frac{I}{X_0} \dots\dots\dots A_5$$

ここでIはGd-DTPAの投与量、単位はmmolである。また測定された縦緩和率の0時外挿値をR₀とし、R₀は血中のGd-DTPAと比例関係にあると仮定すると³⁻⁵⁾、その比例定数をβとして、組織の影響を無視すれば

$$R_0 = \beta X_0 \dots\dots\dots A_6$$

が成立する。

以上より、GFRを求める式として、

A₄、A₅より

$$G = \frac{I}{\gamma X_0} \dots\dots\dots A_7$$

A₆、A₇より

$$G = \frac{\beta I}{\gamma R_0} \dots\dots\dots A_8$$

の2式が得られる。これらA₇式とA₈式を用いてGFRの算出を行った。

文 献

- 1) 池平博夫, 山根昭子, 福田信男, 他: ガドリニウムDTPAによるNMR-CT腎動態機能検査法の試み。核医学, 22: 219-224, 1985
- 2) 松岡 理: 1980年版比較実験動物学概論実験動物からヒトへの外挿——その考察と資料——, 第2版, ソフトサイエンス社(株), 東京, 1980, P. 248
- 3) Gore JC, Doyle FH, Pennock JM: Relaxation rate enhancement observed in vivo by NMR imaging, Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging, Partain CL, James AE, Rollo FD, Price RR. eds. W. B. Saunders, Philadelphia, 1983, pp. 94-106
- 4) Strich G, Hagan PL, Gerber KH, et al: Tissue distribution and magnetic resonance spin lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA. Radiology 154:723-726, 1985
- 5) Morgan LO, Nolle AW: Proton spin relaxation in aqueous solutions of paramagnetics. II. Cr⁺⁺⁺, Mn⁺⁺, Ni⁺⁺, Cu⁺⁺ and Gd⁺⁺⁺. J Chem Phys 31:365-368, 1959
- 6) 木下文雄, 安河内浩: 診療核医学, 泌尿生殖器系疾患, 金原出版, 東京, 1979, pp. 241-243
- 7) 竹内 啓: 医学統計・数値表, 第一版。小泉明, 山中 学, 日本評論社(株), 東京, 1981, pp. 244-245
- 8) 池平博夫, 内山 暁, 有水 昇, 他: 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——。核医学20: 1163-1173, 1983

【研究発表】

池平博夫, 鳥居伸一郎, 山根昭子, 福田信男, 柴田貞夫, 遠山真広, 松本 徹, 篠遠 仁, 飯沼武, 館野之男: ガドリニウム DTPA による MRI 腎動態機能検査 (第 2 報) — 局所レノグラムと非観血的 GFR 測定法について —。核医学, 22, 1615-1624, 1985

核磁気共鳴映像法の基礎的検討

福田 信男, 山根 昭子, 池平 博夫,
遠藤 真広 (臨床研究部)
鳥居伸一郎 (慈恵医大)
日下部隆則 (大分医大)
西沢かな枝 (杏林大)
平岡 武, 星野 一雄, 川島 勝弘
(物理研究部)

Evaluation of Non-Uniformity Separated from Statistical Noise of MRI-A Phantom Study

Nobuo Fukuda, Teruko Yamane, Hiroo Ikehira
Masahiro Endo, Takeshi Hiraoka*, Kazuo Hoshino*,
Katsuhiko Kawashima*, Shinichiro Torii**, Takanori Kusakabe***,
Kanae Nishizana****,

Division of Clinical Research

* Division of Physics

** Jikei Medical University

*** Oita Medical University

**** Kyorin University

In magnetic resonance imaging, structured noise is influential and important in clinical imaging. Structured noise is composed of statistical noise and non-uniformity, and it is impossible to separate both completely. So we considered new image quality parameters for it, and they can emphasize each effect respectively, especially LCV (local coefficient of variation), FNUf (fractional non-uniformity for fine pixel) are very useful in evaluation of image quality of magnetic resonance.

These image quality parameters were examined and verified in various conditions (averagings, slice thickness, great ROI size, etc.). For its practicality and rationality, we thought, they are relevant to assess and standardize the image quality.

1. 緒 言

1983年4月に本研究所に設置された0.1テスラ常伝導電磁石型の全身用核磁気共鳴映像装置旭

Mark-Jを用いて、下記のような基礎的検討を施行した。

i) NMR (磁気共鳴画像診断法) の臨床利用に際して最も基本的な画質評価法。

ii) NMR (核磁気共鳴) 現象の基本的パラメータとしてのプロトン縦緩和時間 (T1) の物理的影響因子である流速効果の基礎的検討と、その血流速分布画像化法への応用。

iii) フリツケ・ゲル化学線量計における放射線照射線量と $1/T1$ との線形関係の検出とその線量分布画像化法への応用。

紙数の関係で、均一MRIファントムによる画質評価の基礎的検討について詳述する。

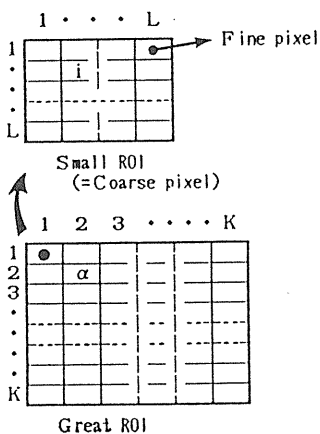
MRIにおける統計雑音と不均一性の分離評価。

2. 目的

一般に医用画像に影響する画質を規定する因子として、信号対雑音比 (SNR), 空間分解能,

コントラスト分解能の3指標が重要である。MRIの場合には、他に静磁場の不均一性やラジオ波 (Rf) 送受信系の不完全さに起因する画質信号強度の不均一性が問題になる。空間分解能の評価には、X線CTの場合にも常用されるMTF測定がそのままつかえるが、これに対しMRIの場合、SNRについて空間的に不均一な雑音 (structured noise) を形成するため両者を厳密に分離評価することは理論的に不可能である。しかし両者の影響を別々に浮き上がらせることで近似は可能である。

そこで、MRI画質の雑音と不均一性の分離評価のための実際的なプログラムを開発し、その有用性を検討した。



1. Average of great ROI; $\langle X \rangle$

$$\langle X \rangle = \frac{1}{K^2} \cdot \frac{1}{L^2} \sum_{\alpha=1}^{K^2} \sum_{i=1}^{L^2} X_{\alpha i}$$

L^2 is equal to the number of fine pixels composing a small ROI (=Coarse pixel). K^2 is equal to the number of small ROI's (=Coarse pixel) composing a great ROI. $X_{\alpha i}$ denotes the signal intensity in the 'i' fine pixel of the 'alpha' coarse pixel. The following, f; fine pixel; c; coarse pixel.

2. Global variance of fine pixel value; V_f

$$V_f = \frac{1}{K^2} \cdot \frac{1}{L^2} \sum_{\alpha=1}^{K^2} \sum_{i=1}^{L^2} (\langle X_{\alpha i} \rangle - \langle X \rangle)^2$$

3. Global coefficient of variation for fine pixel; GCV_f

$$GCV_f = \frac{\sqrt{V_f}}{\langle X \rangle}$$

4. Local coefficient of variation; LCV

$$V_{\alpha} = \frac{1}{L^2} \sum_{i=1}^{L^2} (X_{\alpha i} - \langle X_{\alpha} \rangle)^2$$

$$\langle X_{\alpha} \rangle = \frac{1}{L^2} \sum_{i=1}^{L^2} X_{\alpha i}, \quad LCV = \frac{1}{K^2} \sum_{\alpha=1}^{K^2} \frac{\sqrt{V_{\alpha}}}{\langle X_{\alpha} \rangle}$$

5. Global coefficient of variation for coarse pixel; GCV_c

$$V_c = \frac{1}{K^2} \sum_{\alpha=1}^{K^2} (\langle X_{\alpha} \rangle - \langle X \rangle)^2, \quad GCV_c = \frac{\sqrt{V_c}}{\langle X \rangle}$$

6. Fractional non-uniformity; FNU

$$FNU_f = \sqrt{GCV_f^2 - LCV^2}, \quad FNU_c = \sqrt{GCV_c^2 - \left(\frac{LCV}{L}\right)^2}$$

図1 画質パラメータの定義と記号

3. SNRと不均一性の分離評価 (図1)

たとえば、大関心領域 (great ROI) を $L \times L$ fine pixel から成る小関心領域 (small ROI) の $K \times K$ 個の集合と考えて計算する。また、個々のピクセルを fine pixel, small ROI を coarse

pixel と考える。

Great ROIにおけるすべてのfine pixelsについての平均信号強度, 分散をそれぞれ average of great ROI ($\langle X \rangle$), global variance of fine pixel value (V_f) とする。よって、変動係数である global coefficient of variation (GCV_f)

は $\sqrt{V_f} / \langle X \rangle$ と表される。次に、 $L \times L$ fine pixelsから成る coarse pixelに注目し、おのおのすべての coarse pixelの信号強度の変動係数(標準偏差/平均値)を計算し、この平均値を local coefficient of variation (LCV) とする。LCVは統計雑音を表し、これの逆数をSNRと考える。 $L \times L$ 個の fine pixelから成る各 coarse pixelを一つの単位として考えた場合、coarse pixelの平均信号強度の great ROIにおける変動係数を global coefficient of variation for coarse pixel (GCVc) と考える。

不均一性については、GCVfの2乗からLCVの2乗を差し引いてルートした値を fractional non-uniformity for fine pixel (FNUf) とし、通例のピクセル値について考えたものである。coarse pixelについて考えた不均一性としては、GCVcの2乗からLCV/LKの2乗を差し引いたものをルートして把握するもので、これを fractional non-uniformity for coarse pixel (FNUf) と考える。今回は主にLCV, FNUfについて検討した。

4. 装置, 方法

MRI装置は、旭 Mark-J, 0.1 Teslaを使用し、対象には以下のファントムを用いた。

円柱状均一ファントム

$\phi 19 \times 12$ cm, NiSO₄ 4.5mM/ℓ

測定項目および条件としては、1) 積算回数依存性: SR (1000), 265×256, スライス厚(公称)10mm, 積算回数1~5回の raw dataの加算の場合と、積算回数1回の image dataを1~5回加算した場合、なお、積算回数1回を average 1 とする。2) スライス厚依存性: SR (1000), 256×256, スライス厚5, 8, 10, 12, 15, 17, 20mm, 積算回数各1回。3) ピクセルサイズ依存性: SR (1000), 128×128, 256×256, 512×512, おのおのスライス厚10mm, 積算回数128×128, 256×256は2回, 512×512は1回。4) スライス面方向依存性: 横断, 冠状断, 矢状断, 斜断, おのおのSR (1000), 256×256, スライス厚10mm, 積算回数1回。5) 大関心領域のサイズ依存性: SR (1000), 256×256, スライス厚10mm, 積算回数1回, 10×10 fine pixelの1 coarse pixelを一定にして, great ROIの大きさを1×1~15×15 coarse pixelまで変えた場合。6) 同時多層断層撮影の場合: SR (300), スライス枚数3, SR (500), スライス枚数5, 以下SR (700), スライス枚数7, SR (900), スライス枚数9, SR (1000) スライス枚数11, おのおの256×256, スライス厚10mm, 積算回数1回。

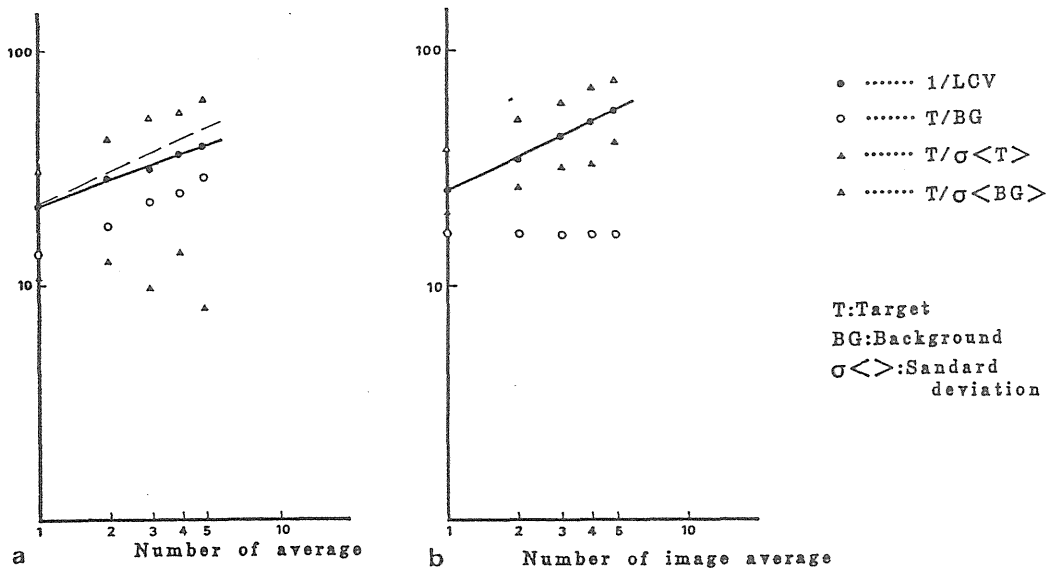


図2 各種の信号対雑音比指数に及ぼす加算平均回数の効果

縦軸には本文で定義した各種の信号対雑音比の指標を対数スケールで、横軸には加算平均回数をMとして \sqrt{M} を対数スケールでプロットしている。aは周波数領域、bは実空間領域の可昇平均を示している。

表1 各種の信号対雑音比指標と \sqrt{M} (M : 加算平均回数) の両対数線形回帰パラメータと相関係数

	r	a	b	$y=ax+b$
1/LCV	0.977 ± 0.021	0.76 ± 0.042	3.25 ± 0.13	$(x, y) = (\ln \sqrt{M}, \ln 1/LCV)$
$T/\sigma < T >$	0.510 ± 0.54	0.40 ± 0.45	2.80 ± 0.26	$(x, y) = (\ln \sqrt{M}, \ln T/\sigma < T >)$
T/BG	0.968 ± 0.020	0.90 ± 0.065	2.77 ± 0.13	$(x, y) = (\ln \sqrt{M}, \ln T/BG)$
$T/\sigma < BG >$	0.954 ± 0.029	0.84 ± 0.062	3.59 ± 0.11	$(x, y) = (\ln \sqrt{M}, \ln T/\sigma < BG >)$

r ; Coefficient of correlation T ; Target BG ; Background $\sigma < >$; Standard deviation

ここで、1 coarse pixel (=small ROI) は 10×10 fine pixel とした。great ROI については、4) effect of direction of slice で 8×8 および 5) を除き 12×12 coarse pixel とした。すべて body coil を用い、その磁場の中心部で撮像し、条件は臨床条件を加味したものとし、測定回数は同一項目を同一日に測定することなく、3回ずつ行った。ただし、1) の image data average, 6) だけは1回のみである。

5. 結果

1 積算回数依存性 (図2-a, b, 表1)

SNRを示すものとして、1/LCVの他に、 T/BG (T : Target, BG ; Backgroundの信号強度), $T/6 < T >$, $T/6 < BG >$, ($6 < >$; standard deviation) が考えられ、それぞれを両対数グラフにプロットした (BG は 5×5 coarse pixel, 1 coarse pixel 10×10 は fine pixel)。1/LCV, T/BG , $T/6 < BG >$ が直線的な相関

を示し、1/LCVがSNRをよく反映していると考えられる。ランダム雑音の場合の $\ln \text{SNR}$ vs. $\ln \sqrt{N \text{ave}}$ ($N \text{ave}$: 積算回数 N 回) の理論直線の勾配は0.1となるわけであるが、1/LCVの場合、今回の測定結果では、0.72~0.80となり、雑音の非ランダム性によると考えられる。 T/BG , $T/6 < BG >$ はほぼ平行な直線となっているが、これは分母の値の大きさによるものと考えられる。

比較のため image data average をとって見たところ、1/LCV はやはり直線的な相関を示すが、 T/BG はほぼ横軸に平行となり、理論的に矛盾しない結果を得た。

SNRの評価には1/LCV, T/BG , $T/6 < BG >$ いずれも指標となるが、以上の結果および計算画像の場合を考えると、1/LCVがより有用であると考えられる。

2 スライス厚依存性 (図3-a, b, 表2)

スライス厚を5, 8, 10, 12, 15, 17, 20mmとしたときの1/LCV, T/BG を両対数グラフ

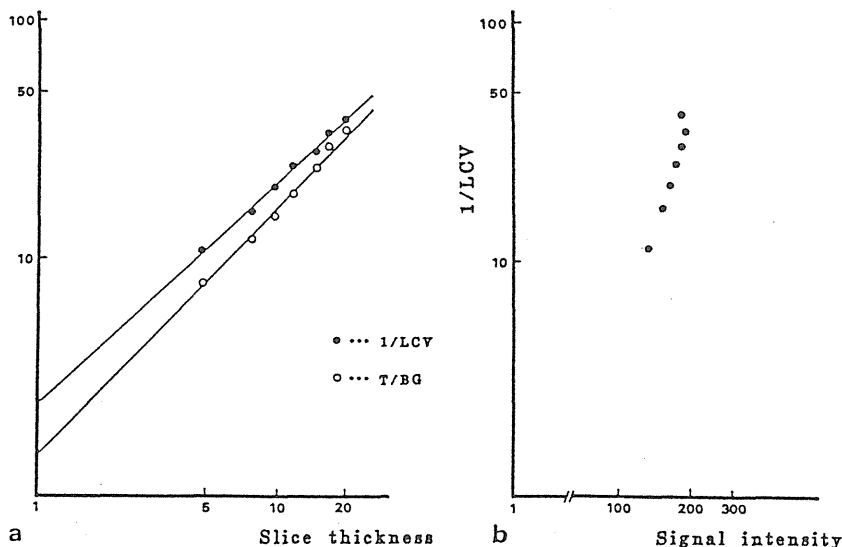


図3 a. 1/LCV, T/BG とスライス厚の両対数線形回帰
b. 1/LCVと信号強度の両対数線形回帰

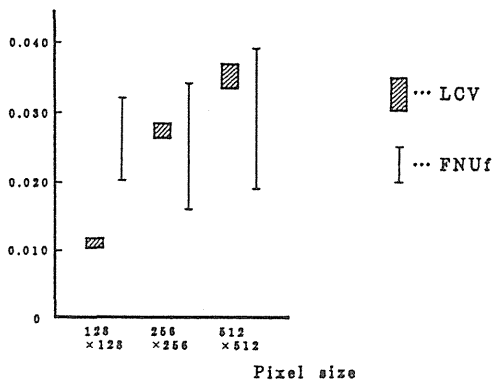


図4 1/LCV、FNUfとピクセル・サイズの関係

にプロットした。双方とも直線的な相関を示した。また、1/LCVとsignal intensityについても両対数グラフにプロットしてみると勾配が急峻な直線状の相関を示し、1/LCVがsignal intensityに敏感であると考えられる。

3 ピクセルサイズ依存性 (図4)

pixel size 128×128, 256×256, 512×512としたときの、LCV, FNUfについて調べた。ただし、512×512は256×256のraw dataを2回積算して補間したものである。以後、LCV, FNUf比較のために、LCVは逆数を取らずに双方とも同一グラフに示した。

空間分解能は考慮しておらず、SNRの点から見た128×128と256×256の場合のLCVの比較については後述する。

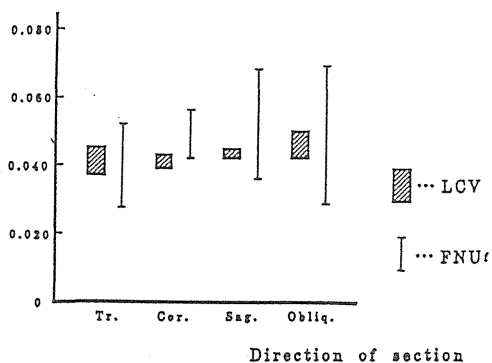


図5 1/LCV、FNUfとスライス方向の関係

4 スライス方向依存性 (図5)

スライスの方向が画質に及ぼす影響をみたものであるが、横断、冠状断、矢状断、斜断いずれの場合も有意な差は認められなかった。

5 大関心領域のサイズ依存性 (図6)

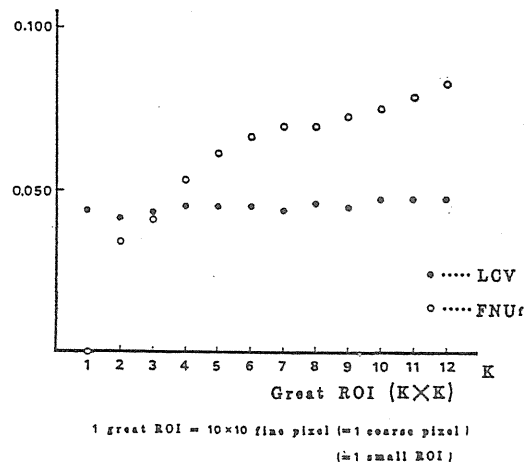


図6 1/LCV、FNUfとgreat ROIのサイズとの関係、great ROIを拡大するとFNUfは増加するが、LCVは余り変わらない。

Small ROI (coarse pixel) を10×10 fine pixelと一定にしてgreat ROIを徐々に大きくするとLCVはほぼ一定であったが、FNUfは次第に大きくなった。このことは今回の目的にとって重要な結果と考えられるので、後述する。

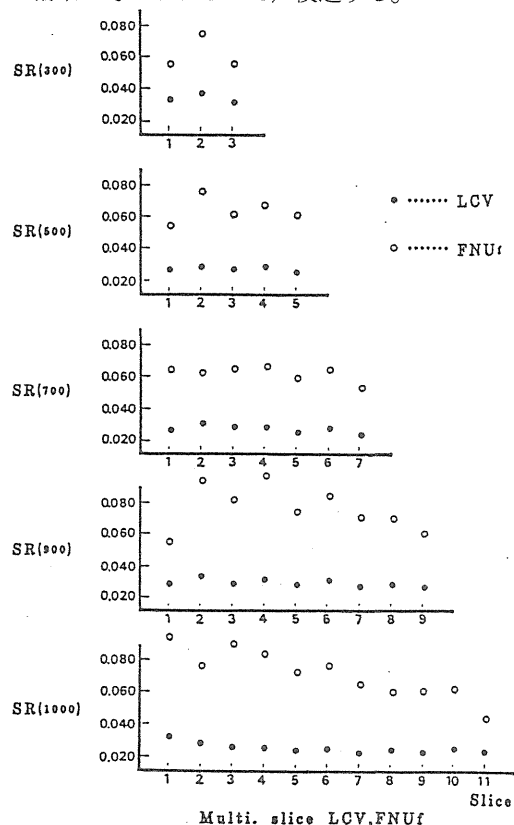


図7 同時多層断層撮影法の場合のスライス番号とLCV、FNUfの関係

6 同時多層断層撮影の場合 (図7)
臨床条件における場合であるが、スライス枚数

が多くなるにつれて、FNUf にばらつきが出てくる傾向がうかがえる。

表2 各種の信号対雑音比指標と \sqrt{S} (S:スライス厚)の両対数線形回帰パラメータと相関係数

	r	a	b	$y=ax+b$
1/LCV	0.984±0.011	0.710±0.090	1.476±0.251	(x, y)=In \sqrt{S} , In 1/LCV)
T/BG	0.980±0.016	0.840±0.130	0.957±0.391	(x, y)=(In \sqrt{S} , In T/BG)

T; Target BG; Background r ; Coefficient of correlation

6. 考 察

構造化された雑音 (structured noise) において、統計雑音と不均一性を厳密に分離評価することは理論的に不可能である。しかし、低周波成分を差し引くことによって空間的に定常な統計雑音が、また、高周波成分を差し引くことによって不均一性が近似的に評価できると考えられる。

Small ROI (Coarse pixel)を取った場合は統計雑音が強調される。すなわち、LCVは統計雑音を表し、高周波成分を意味する。

高周波成分と低周波成分の和によって両者が把握されると考え (上記)、変動係数の2乗を分散と同じように扱うことによって、GCVfとLCVより不均一性を表すFNUfが導かれる。

1/LCVがSNRをよく反映することは、average, slice thicknessの結果から明らかであり、前述したように計画画像の場合への応用を考えると有用性は高いと考える。

ピクセルサイズ依存性においては、SNRだけを考えて場合、128×128の信号強度は256×256の2の2乗倍となるが、1 fine pixelについての雑音のバンド幅が $\sqrt{2}$ 倍となるため、全体としてSNRは2の3/2乗となる⁴⁾。しかし、サンプリングタイムが同じ場合は雑音のバンド幅の影響を考慮する必要はなく、SNRは2の2乗倍となるが、ここで問題となるのが補間の影響である。結果より256×256の1/LCVは37.0、128×128の1/LCVは90.9で37.0の2の2乗である。148.0よりかなり小さい値となっているが、これは補間の影響と考えられる。よってSNRについて検討する場合には補間のないraw dataについて行う必要がある。

不均一性の分離評価に関しては、great ROI sizeの結果に非常に端的に現れている。small ROIを一定にしてgreat ROIを大きくした場合、LCVはほぼ一定であるが、FNUfは徐々に大き

くなっており、これはLCVが雑音の高周波成分を示すもので構造をもった雑音から減じることによって不均一性が強調されるという考えを裏づけるものであり、LCV, NFUfなど定義された各数の妥当性を示すものと考えられる。

現状では、MRIの画質評価には統一的なものがなく、臨床画像においてはとくにその基準設定など困難な点が見受けられる。今回の雑音と不均一性の分離評価は、簡単でありその妥当性からも有効な方法と考える。さらに、画像処理効果の評価、不均一ファントムへの応用、定量性の検討によって、より有用性が高まると考える。

研究発表

日下部隆則 (大分医大)

福田信男, 館野之男 (臨床研究部)

中泉京子, 中澤一志 (旭メディカル)

MRIにおける統計雑音と不均一性の分離評価の試み

NMR医学6, 260-266, 1987.

西沢かな枝, 蜂屋順一, 古屋儀郎 (杏林大)

福田信男, 遠藤真広 (臨床研究部)

MR画像におけるコントラスト・ノイズ比 (CNR) の評価

日本磁気共鳴医学会雑誌, 8, 255-261, 1989.

柿本茂文, 上嶋康裕 (旭メディカル)

森脇正司 (旭化成)

福田信男, 池平博夫 (臨床研究部)

鳥居伸一郎 (慈恵医大)

今井均 (千葉大)

NMR-CTによる血流イメージングの検討

NMR医学4, 2, 6, 10, 1984.

平岡武, 星野一雄, 川島勝弘 (物理研究部)

福田信男, 池平博夫 (臨床研究部)

中沢一志 (旭メディカル)

MRIによる線量分布の画像化日医放46, 503-505, 1986.

MR用造影剤 Gd-HIDA の有用性の検討

山根 昭子, 池平 博夫, 福田 信男,
 福田 寛, 館野 之男, 古川 重夫,
 古田 忠昭, 松井 正宏
 (旭化成医療科学研究所)

The study of Gd-HIDA as a contrast agent
 of MR using exiperimental animals

Teruko Yamane, Hiroo Ikehira, Nobuo Fukuda,
 Hiroshi Fukuda, Shigeo Furukawa, and Yukio
 Tateno, Tadaaki Furuta* and Masahiro Matsui*

Division of Clinical Research

* Laboratory of medical science Asahichemical ind-
 ustry Co.,LTD.

The Gd-HIDA (N-2,6-dimethylphenyl carba-
 moylmethyl-iminodiaceticacid) has structure
 of $Gd^{+3} : HIDA (1:2)$ and the tightest stabi-
 lity constant which was about $pK_{ML} = 12.5$,
 $pK_{ML2} = 10.5$ and this compound has good
 relaxivity. To evaluate this compound as an
 hepatic MR contrast agent. The log-tudinal
 relaxation rate ($R1 = 1/T1$) values were
 measured using rats with cirrhosis of the

liver and rabbits with tumor of the liver as
 clinical diseasemodels. The imaging puls sequ-
 ence was T1 ($Tr = 1000msec$, $Td300msec$), T1
 va-lues ($R1 = 1/T1$) were calculated. The
 injected dose was 0.05 mmol/kg each cases
 by 0.1 tesra Mr-CT.

The result, we found this compound is use-
 ful as an hepatic MR contrast agent.

1. 緒 言

HIDA (hepatoiminodiaceticacid=N-2, 6-
 ジメチルフェニルカルバモイルメチルイミノ二酢
 酸) は図¹ aのような構造式で示され, 生体内で
 速やかに肝胆道系へ集積する特性を有する配位子
 である。核医学では, ^{99m}Tc との錯体が肝胆道
 系シンチフォトグラフィ用として人体に使用され
 ており, この錯体に関しては, 生化学的なデータ
 が多数報告されている。

著者らはこのことに着目し, 磁性体金属 Gd^{+++}

(ガドリニウム)との錯体を合成した。この錯
 体は図¹ bで示したように, 金属:配位子(1:
 2)の組成を持つ常磁性金属錯塩であり, 安定度
 定数も高いので, 実験動物を使用してMRI用の
 肝機能障害の診断薬としての有用性を種々検討し
 興味ある結果を得た。

2. 研究方法

a: 装置及び方法

MR-CT装置は常伝導型旭 Mark-J (0.1 Tesra,
 プロトンの共鳴周波数4.5MHz) コイルは直径24

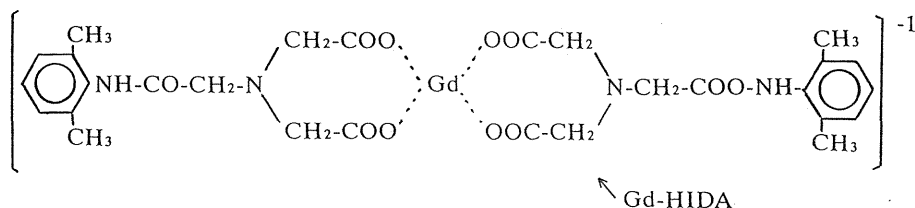
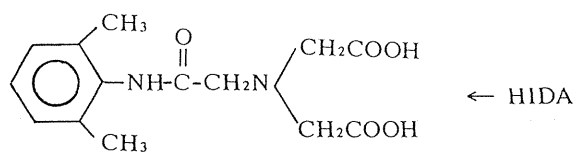


図1 HIDAとGd-HIDAの化学構造

cmの人体用を使用，パルス系列はT₁ (Td300, T R1000)で撮像し，各画素ごとに1/T₁ (縦緩和率，以後R₁)の逆数変換を行ってR₁画像を作成した。

b: 錯体の合成

松井らにより次の手法で合成した。即ち，ガドリニウム (Gd) の塩酸塩溶液 (Gd³⁺ 100mmol/L) に尿素をGdの8倍モル添加し，50-60℃に加熱したHIDA溶液に少しずつ加えていきGd-HIDA溶液とした。この溶液を凍結乾燥すると錯体の固形物が得られた。このGd-HIDAの固形物は用に望み滅菌食塩水に溶解し，フィルターを(MILLEX-HA 0.45μm)通し，実験に供した。

c: 実験動物疾患モデル

肝腫瘍モデルとして雄家兎の肝臓にVX2を移植し，約2週間後腫瘍の直径が3cmに成長したものの，肝硬変のモデルとしては，wistar系雄ラットに20%四塩化炭素(オリーブ油溶液)0.5ml/100gを週2回経口的に連続投与(2-5ヶ月)したものをそれぞれモデルとしてMRの測定に供した。実験動物は予めネブタールで麻酔し，上記のGd-HIDA溶液を家兎は耳静脈，ラットは尾静脈から0.05mmol/Kg投与した。

Gd-HIDAの投与量は予めそれぞれ濃度の異なるGd-HIDAの溶液を入れたファントムで縦緩和率(1/T₁)を測定し，0.05-0.1mmol/Kgが最適濃度であると考えられるので，投与量はすべて0.05mmol/Kgでおこなった。表¹

投与後，経時的にT₁値を測定し画像上でROI処理を行いROI内の平均値を求めた。

表1 Gd-HIDAの濃度と緩和率の比較

Contents	H ₂ O : D ₂ O		Gd-HIDA(mMol)		
	1 : 1	0.05	0.1	0.5	
Relaxivity (sec ⁻¹)	1.74	2.59	9.71	11.1	

d, 肝，血液中のGdの濃度はICP分析法，波長幅(310.05μm)で測定した。

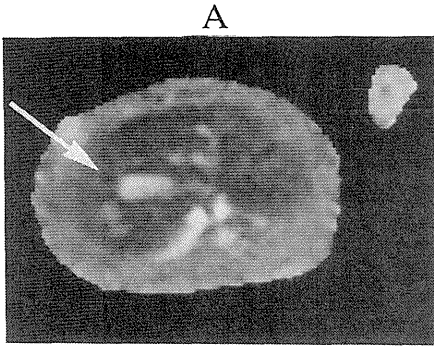
e, ラットの胆汁の採取

ラットは胆嚢を持たないので，輸胆管にプラスチックチューブを挿入し，Gd-HIDA静注前と静注後1時間おきに胆汁を採取しT₁値を測定しGdの経時的残留量を観測した。

3. 結果

a, 合成したGd-HIDAは，図1で示したような金属と配位子1:2の組成の錯体で錯生成定数はpK_{M1}=12.5, pK_{M2}=10.5と安定な錯体であった。

b, 写真₁は担癌家兎の肝臓のAはGd-HIDA投与前，Bは投与5分後のMR像で，投与前に比べて肝実質，腫瘍の本体，ネクローゼの部分，および周辺の脂肪組織が鮮明に描出された。図₂は，画像上の縦緩和率(以下R₁で示す)を経時的に計測しプロットしたものでAは，静注後Gd-HIDAは速やかに肝に取り込まれ，15分後から30分後に肝胆道系へ排泄されることを示唆している。Bは腫瘍，Cは腫瘍のネクローゼ部位を計測したもので，腫瘍へはGd-HIDAは取り込まれていないので，R₁が変化しないことをしめしている。



B

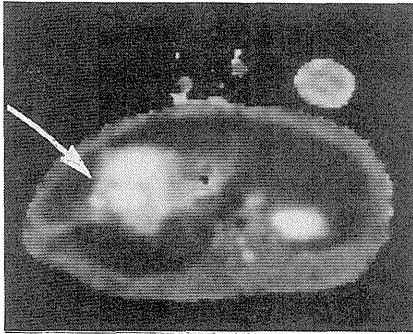
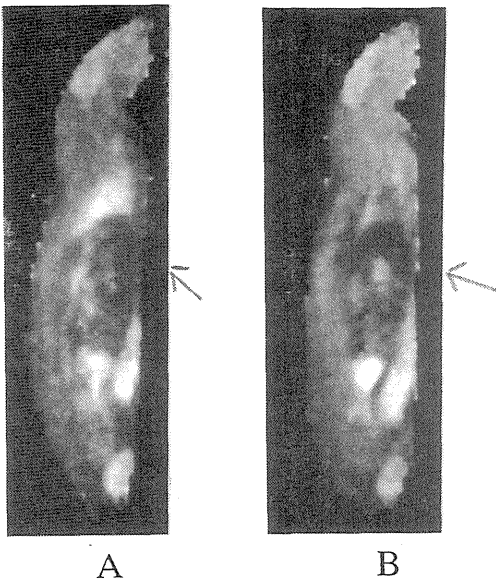


写真1 胆癌家兎の肝のMR像(冠状断)

A...Gd-HIDA投与前

B...Gd-HIDA投与後



A

B

写真2 ラットのMR像(矢状断)

A...Gd-HIDA投与前

B...Gd-HIDA投与後

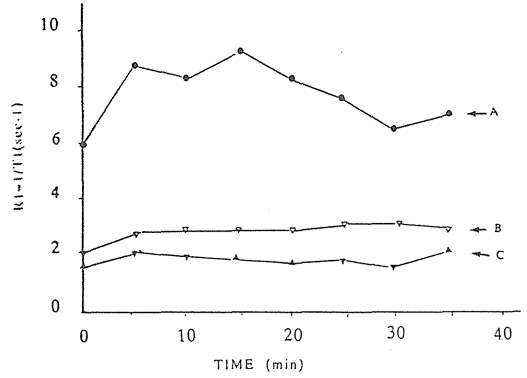


図2 胆癌家兎へGd-HIDA投与後R1の経時変化曲線

A...肝細胞 B...肝腫瘍 C...ネクローゼ

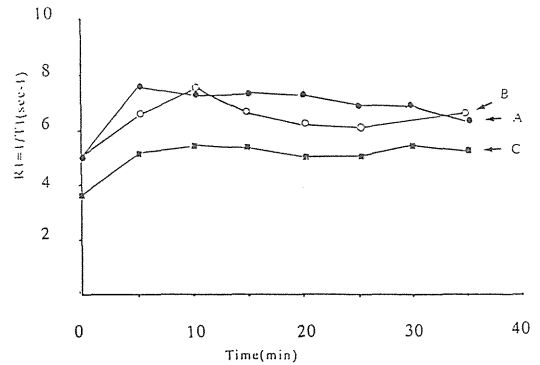


図3 ラットへGd-HIDA投与後のR1の経時変化曲線

○...正常ラット

●...CCl₄投与開始5ヶ月後

■...CCl₄投与開始2ヶ月後

c, 写真₂は正常ラットのMR像でAはGd-HIDA投与前, Bは投与後約10分後, 矢印の肝は投与後の画像が鮮明に描出されてる。図₃は四塩化炭素投与開始2ヶ月後と5ヶ月後のラットにGd-HIDAを投与し, 画像上のR₁を経時的にプロットし, 同時に測定した正常ラットと比較したもので, 正常ラット肝では静注後速やかに肝のR₁は高くなり, 1時間以内で静注前のR₁にもどるが, 2ヶ月後では, R₁はゆっくり上昇する。5ヶ月後では, R₁の上昇も下降も共に緩慢になっていることが示される。

d, 表₂はGd-HIDA静注後のラットの肝及び血液中のHIDAの残留量を示し, 表₃は, 同じく胆汁のT₁値の変化を示し, Gd-HIDAは静注後そのほとんどが肝に集積されて胆道をへて排泄されることが証明できる。

表2 ラット肝および血液中のHIDAの濃度

sample No.	Liver			
	befor injection	after injection of HIDA		
Gd contents (ppm)		5 min	30 min	60 min
	-0.010	0.945	0.650	0.602
S.D. (ppm)	0.0022	0.0040	0.0030	0.0035
Blood				
Gd contents (ppm)	-0.010	0.945	0.650	0.602
S.D. (ppm)	0.0022	0.0040	0.0030	0.0035

表3 ラット胆汁のT1値の比較

	T1 values(ms) of rat vile				
	befor injection	0-1hr	1-2hr	2-3hr	3-4hr
128 scan	915	597	767	826	978
256 scan	921	603	789	871	911

4. 討 論

HIDA はすでにテクネチウム錯体として核医学の肝機能診断薬として使用されているが、電離放射線の被曝があり、分解能の点でも不十分であり、断層像での経時的観察は不可能である。実験の結果から、Gd-HIDA は安定度定数も高く静脈投与後選択的に肝臓に集積、排泄され、その緩和効果も大きく画像診断の技術を高めることができること、さらに緩和率を画像上で経時的にプロットすれば、間接的に薬物の動態を観察できることがわかった。しかし、図2に見られるように、胆汁のR₁値が投与後30分以後にわずかに高くなる傾向が見られこれが肝臓のkupfferに取り込まれたことが示唆され、この点に関して一考を要する。

5. 結 論

MRI用の造影剤としてはGd-DTPAが最もよく知られ、かつ現在人体に用いる唯一の薬剤として認められている。しかし、組織特異性がなく、そのほとんどが細胞外液に分布し腎から迅速に体外へ排泄されてしまうため応用範囲が限られる。肝胆道系に集積される造影剤としてLaufferらのFe(EHPG)⁻が知られているが上記の動物実験からGd-HIDAも肝胆道集積性が高く、投与量も0.05mmol/Kg前後で十分解析可能であり、かつ

この錯体の錯生成定数は $pK_{ML} = 12.5$, $pK_{ML2} = 10.5$ と生体内での安定度も高いので、kupffer細胞に取り込まれない工夫をすれば、MR用肝機能障害の診断薬として効果が期待できる。

学会発表

第27回 日本核医学会 長崎 昭和63年10月