

NIRS-M-24

特別研究「サイクロトロン<sup>57</sup>の医学利用  
に関する調査研究」報告集<sup>36</sup>

第 3 集

Collected Papers from the NIRS Project Research  
"Medical Application of the Cyclotron"

No. 3

1977年4月—1978年3月

April 1977—March 1978

放射線医学総合研究所

National Institute of Radiological Sciences  
Anagawa, Chiba, Japan

## 序

昭和51年度から開始されました特別研究「サイクロトロンの医学利用に関する調査研究」の第2年度の終りに当り、報告集第3集を刊行する運びになりました。

第1, 2集に比べて実際に放医研サイクロトロンを使って行われた研究報告が主体となっていること及びオリジナルな研究が増加したことを喜んでおります。

幸いに所内外の多くの方々の御助力により、診断の面でも治療の面でも研究は順調に進捗しております。

本報告集の刊行は、御援助を頂きました方々への私共の感謝の意の表われでもあります。今後も引き続き御協力を賜わりたく存じます。

昭和53年3月31日

放射線医学総合研究所

特別研究

サイクロトロンの医学利用に関する調査研究

班 長                      梅                      垣                      洋                      一                      郎



## 第 3 集 目 次

論文No	論文題目	著者名	雑誌(書籍)名	巻(号)頁,年	本集頁
<b>I 総説 General review</b>					
1	NIRS-Chiba ISOCHRO- NOUS CYCLOTRON 1977	H.Ogawa, Y.Kumamoto, T.Yamada and H.Hiramoto	NIRS-M-22		1
2	高エネルギー粒子線による癌の 治療	梅垣洋一郎	医用電子と生体工学	15(5)303~314,1977	19
3	高LET放射線治療	稲田哲雄, 久津谷謙	癌の臨床別冊(篠原出版) 癌・放射線療法	41~50, 1978	31
4	新しい放射線療法・サイクロトロン	恒元博	medicina	14(8)24~27,1977	41
5	医用サイクロトロンの進歩	恒元博	原子力工業	24(2)35~41,1978	
6	Proposal on hospital-based therapy oriented particle accelerators	Yoichiro Umegaki, M.D.	Presented at the third "High LET Radiotherapy Workshop" under the US-Japan Cooperative Cancer Research Program, September 29-30, 1977, Keidanren Kaikan, Tokyo Japan.		52
7	Particles other than neutrons for radiation therapy	Tetsuo Inada, Ph.D.	"		59
<b>II 物理 Physics</b>					
8	放医研サイクロトロンからの速 中性子線の線量分布	星野一雄, 川島勝弘 平岡武, 久津谷謙	日本医学放射線学会雑誌	37(3)248~255,1977	67
	Dose Distribution of Fast Neutron Beams from a NIRS Cyclotron	K.Hoshino, K.Kawashima, T.Hiraoka and Y.Kutsutani	NIPPON ACTA RADIOLOGICA		
9	放医研サイクロトロン速中性子 線の線量測定	平岡武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫	日本医学放射線学会雑誌	37(4)369~376,1977	75
	Dosimetry of Fast Neutron Beams at the NIRS Cyclo- tron	Takeshi Hiraoka, Katsuhiko Kawashima, Kazuo Hoshino and Hideo Matsuzawa	NIPPON ACTA RADIOLOGICA		

論文№	論文題目	著者名	雑誌(書籍)名	巻(号)頁,年	本集頁
10	米国中性子線施設の 線量相互比較 Neutron Dosimetry Inter- comparison between the NIRS and Institutions for Fast Neutron Therapy in the United States of America	平岡武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫, 橋詰雅 Takeshi Hiraoka, Katsuhiro Kawashima, Kazuo Hoshino, Hideo Matsuzawa and Tadashi Hashizume	日本医学放射線学会雑誌 NIPPON ACTA RADIOLOGICA	37(10)949~955, 1977	83
11	円筒型対電離箱の再結合損失 Determination of Satur- ation Current in Cylindrical Paired Ionization Chambers for Fast Neutrons	川島勝弘, 平岡 武, 星野一雄, 松沢秀夫 Katsuhiro Kawashima, Takeshi Hiraoka, Kazuo Hoshino and Hideo Matsuzawa	日本医学放射線学会雑誌 NIPPON ACTA RADIOLOGICA	37(2)185~191 1977	91
12	Some problems experienced with neutron dosimetry intercomparison at NIRS	Katsuhiro Kawashima, Ph.D., Takeshi Hiraoka, B.S., Kazuo Hoshino, B.S. and Tadashi Hashizume, Ph.D.	Presented at the third "High LET Radiotherapy Workshop" under the the US-Japan Cooperative Cancer Research Program, September 29-30, 1977, Keidanren Kaikan, Tokyo, Japan.		99
13	高エネルギー荷電粒子の空間線 量分布計算法に関する研究 Expedient Calculation Methods of Spatial Dose Distribution of High- Energy Charged Particles	河内清光 Kiyomitsu Kawachi	NIRS-R-6	1~31, July, 1977	111
14	サイクロトロン施設の遮蔽設 計と性能確認	丸山隆司, 倉田泰孝, 隈元芳一, 稲田哲雄, 橋詰雅	加速器遮蔽研究会 高エネルギー物理学研 究所	昭和52年11月7日	145
15	The Fast Neutron Radio- therapy Facility at NIRS, Chiba.	T. Maruyama, T. Inada, K. Kawashima, T. Hashizume, H. Tsunemoto, Y. Kutsutani, and Y. Umegaki	Presented at the XIV th International Congress of Radiology Rio de Janeiro, October 23-29, 1978.		161
III 放射線生物学 Radiobiology					
16	NIRSサイクロトロン速中性子線 およびバン・デ・グラフ速中性 子線の培養細胞(L5178Y)に 対する細胞不活化効化 Cell Inactivation Effects of Fast Neutrons Produced by NIRS Cyclotron on Murine Lymphoma(L5178Y) Cell in vitro.	渡部郁雄, 稲田哲雄, 小川史頭 Ikuro Watanabe, Tetsuo Inada and Fumiaki Ogawa	日本医学放射線学会雑誌 NIPPON ACTA RADIOLOGICA	37(10)976~978, 1977	187
17	サイクロトロン中性子線による 各種癌培養細胞の不活性化効 果 Inactivation of Several Human Tumour Cells after Cyclotron Neutron Irradia- tion	稲田哲雄, 春日孟, 渡部郁雄 Tetsuo Inada, Takeshi Kasuga and Ikuro Watanabe	日本医学放射線学会雑誌 NIPPON ACTA RADIOLOGICA	37(10)979~982, 1977	190
18	放医研サイクロトロン速中性子 線の深部照射に関する細胞致死 効果	大原弘, 丸山隆司	日本医学放射線学会雑誌	37(10)983~986, 1977	194



論文No	論文題目	著者名	雑誌(書籍)名	巻(号)頁,年	本集頁
	Biological effectiveness of NIRS cyclotron-produced neutrons on HeLa S3 cells in various depths.	Hiroshi Ohara and Takashi Maruyama	NIPPON ACTA RADIOLOGICA		
19	放医研サイクロロン速中性子線のマウス腫瘍に対する影響 Effect of NIRS-Cyclotron-induced Fast Neutrons on a Spontaneous Mouse Tumor.	浦野宗保, 小池幸子, 安藤興一, 鈴木康夫, 森 健 Muneyasu Urano, Sachiko Koike, Koichi Ando, Yasuo Suzuki and Takeshi Todoroki	日本医学放射線学会雑誌 NIPPON ACTA RADIOLOGICA	37(10)987~990,1977	198
20	マウスの骨髄障害死ならびに精巣重量減少にたいするサイクロロン中性子線の生物効果 Biological effects of NIRS-cyclotron fast neutrons on the acute 30 day mortality and the testis weight loss mice.	村松晋, 丸山隆司 Muramatsu, S. and T. Maruyama	日本医学放射線学会雑誌 NIPPON ACTA RADIOLOGICA	37(10)991~994,1977	202
21	ヒトのリンパ球における染色体異常誘発に関するサイクロロン速中性子線の効果 Chromosome aberrations in human lymphocytes after irradiation with NIRS-cyclotron fast neutrons in vitro. A preliminary report.	村松晋, 丸山隆司 Muramatsu, S. and T. Maruyama	日本医学放射線学会雑誌 NIPPON ACTA RADIOLOGICA	37(10)995~997,1977	206
22	サイクロロン中中性子線照射によるマウスの白内障誘発 Induction of complete lens opacities on mice by NIRS-cyclotron fast neutrons.	村松晋, 丸山隆司 Muramatsu, S. and T. Maruyama	日本医学放射線学会雑誌 NIPPON ACTA RADIOLOGICA	37(10)998~1000,1977	209
23	2MeV および 30MeV 速中性子線照射をうけたアルテミア卵の RBE Comparative effects of <sup>60</sup> Co γ-rays, 2MeV and 30MeV fast neutrons on Artemia	岩崎民子, 丸山隆司, 隈元芳一 Tamiko Iwasaki, Takashi Maruyama and Yoshikazu Kumamoto	日本医学放射線学会雑誌 NIPPON ACTA RADIOLOGICA	37(10)1001~1003,1977	212
24	COMPARATIVE STUDY ON RADIOSENSITIVITIES OF CULTURED CELL LINES DERIVED FROM SEVERAL HUMAN TUMORS UNDER HYPOXIC CONDITION	Tetsuo Inada, Tsutomu Kasuga, Ichi Nojiri, Takeshi Hiraoka and Takeshi Furuse	Gann	68,357~362; June,1977	215
25	Biological effects of fast neutrons produced by NIRS-cyclotron at deuteron energy of 30 MeV.	I. Watanabe, T. Inada, S. Muramatsu, Raymond U, T. Mauyama, T. Kasuga	Presented at the third "High LET Radiotherapy Workshop" under the US-JAPAN COOPERATIVE CANCER RESEARCH PROGRAM, September 29-30, 1977, KEIDANREN KAIKAN, Tokyo, Japan		225
26	INTERCOMPARISONS OF VARIOUS CYCLOTRON NEUTRONS AND EFFECTS OF SINGLE DOSE AND MIXED NEUTRON-PHOXTON FRACTIONATIONS ON A SPONTANEOUS MOUSE SCUMOUS CELL CARCINOMA	M. Urano and S. Koike	to be published		231

論文No	論文題目	著者名	雑誌(書籍)名	巻(号)頁,年	本集頁
27	生物学的等価線量の考え方と計算法	久津谷讓, 梅垣洋一郎	癌の臨床 別冊 癌・放射線療法 (篠原出版刊)	79~92,1978	258

#### IV 治療 Therapy

28	Tumor localization and verification for fast neutron therapy	Yuzuru Kutsutani, B. Sc. and Yoichiro Umegaki, M.D.	Presented at the third "High LET Radiotherapy Workshop" under the US-Japan COOPERATIVE CANCER RESEARCH PROGRAM, September 29-30, 1977, KEIDANREN KAIKAN, Tokyo, JAPAN		273
29	Clinical Trial with 30MeV (d-Be) Neutrons at NIRS	Hiroshi Tsunemoto, MD., Yoichiro Umegaki, MD. and Yuzuru Kutsutani, Bsc. Tatsuo Arai, MD., Shinroku Morita, MD., Yoshiro Aoki, MD., Tatsuo Ishikawa, MD. and Akira Kurisu, MD.		ibid.	281
30	Results of fast neutron therapy for carcinoma of the uterine cervix T3 and T4a.	Shinroku Morita, M.D., Tatsuo Arai, M.D., Akira Kurisu, M.D., Hiroshi Tsunemoto, M.D. and Yoichiro Umegaki, M.D.		ibid.	298
31	Fast Neutron Radiotherapy of Osteogenic Sarcoma	Masao Nakano, Yoichiro Umegaki, Hiroshi Tsunemoto, Norihiko Takada and Koshi Maruyama	Presented at the 3rd Asian Cancer Conference, Manila, September 26-30, 1977		309
32	放医研医用サイクロトロンによる速中性子線治療の臨床経験	森田新六, 恒元博, 梅垣洋一郎, 浦野宗保, 荒居竜雄, 栗栖明	癌の臨床	23(12)1136~1141,1977	321
33	速中性子線治療	恒元博	癌の臨床 別冊 癌・放射線療法 (篠原出版刊)	137~147, 1978	327
34	進行癌はどこまでなおせるか—放射線療法立場から—子宮頸癌Ⅲ期の放射線治療—	荒居竜雄, 森田新六, 梅垣洋一郎	臨床婦人科産科	31(1)23~28, 1977	339

#### V RI生産 Radioisotope production

35	Radiopharmaceuticals XXVII. <sup>18</sup> F-Labeled 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose as a Radiopharmaceutical for Measuring Regional Myocardial Glucose Metabolism in Vivo: Tissue Distribution and imaging Studies in Animals	B.M.Gallagher, A. Ansari, H-Atkins, V. Casella, D.R. Christman, J.S. Fowler, T.Ido, R.R. MacGregor, P.Som, C.N.Wan, A.P.Wolf, D.E.Kuhl, and M. Reivich	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	18(10)990~996, 1977	345
36	放医研「サイクロトロン製造放射薬剤の品質管理基準」について	放医研RI生産グループ 樫田義彦, 井戸達雄, 福士清, 入江俊章, 岩田鍊, 吉川喜久夫, 鈴木和年, 玉手和彦	放射線科学	20(12)234~239,1977	352
37	A Multi-Target Assembly in an Irradiation with High Energy Particles. Simultaneous Production of <sup>123</sup> I, <sup>62</sup> Zn and <sup>13</sup> NH <sub>3</sub>	K.Suzuki	International Journal of Applied Radiation and Isotopes	28( )663~665,1977	358



論文No	論文題目	著者名	雑誌(書籍)名	巻(号)頁, 年	本集頁
38	Fluorination with F <sub>2</sub> . A Convenient Synthesis of 2-Deoxy-2-fluoro-D-Glucose	T.Ido, C.N.Wan, J.S. Fowler and A.P.Wolf	J.Organic Chemistry	42( )2341~2342, 1977	362
IV RI計測 Radioisotope imaging					
39	A LARGE AREA MULTI-CRYSTAL POSITRON CAMERA	N.Nohara, T.Tomitani, E.Tanaka and H. Murayama, M.Nishikawa, N.Kumano and M.Kakegawa	Presented at the 15th International Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine Groningen, Netherlands September 13-16, 1977		364
40	THREE-DIMENSIONAL RECONSTRUCTION IN LONGITUDINAL TOMOGRAPHY BY MEANS OF ITERATIVE APPROXIMATION	Takehiro Tomitani and Eiichi Tanaka	Presented at the Vth International Conference on Information Processing in Medical Imaging, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee June 27-July 1, 1977		369
41	断層シンチグラフィにおける三次元分解能と最適傾斜角	福田信男, 松本徹	RADIOISOTOPES	26(10)712~714, 1977	391
42	機能画像表示における雑音解析と空間分割の最適化	福田信男, 松本徹	RADIOISOTOPES	26(9)597~601, 1977	394
43	シンチレーションカメラの感度不均一性に関する研究 —第1報 不均一性の表示法—	松本徹	核医学	14(6)849~855, 1977	399
VII 臨床核医学 Clinical Nuclear Medicine					
44	Coincidence Positron Imaging of the Liver and Heart following Rectal Administration of <sup>13</sup> N-ammonia in Liver Cirrhosis	Nobuo Fukuda, Yukio Tateno, Tomoyuki Rikitake, Toru Matsumoto, Takehiro Tomitani, Kazutoshi Suzuki, Hirofumi Koen, Hiroataka Musha and Kunio Okuda	RADIOISOTOPES	26(12)871~875, 1977	406
45	<sup>13</sup> N-Head Activity following Rectal Administration of <sup>13</sup> N-ammonia as a Portal-systemic Shunt Index	Nobuo Fukuda, Yukio Tateno, Tomoyuki Rikitake, Nobuko Sawara, Mitsuhiro Kuchiki, Hirofumi Koen, Hiroataka Musha and Kunio Okuda	RADIOISOTOPES	26(12)876~877, 1977	410
46	<sup>13</sup> N-アンモニアの臨床応用に関する基礎的研究 —動物実験に基づく代謝モデルと Functional Image—	福田信男, 松本徹, 梅垣洋一郎, 内川澄, 飯沼武, 館野之男, 力武知之, 富士清, 入江俊章, 岩田鍊, 井戸達雄, 栗栖明, 佐原伸子, 朽木満弘, 野原功全, 田口栄一, 富谷武浩, 櫻田義彦, 吉川喜久夫, 鈴木和年, 玉手和彦, 福久健二郎, 奥田邦雄, 武者広隆, 高円博文, 大久保秀樹	RADIO ISOTOPES	26(4)209~215, 1977	412
47	<sup>13</sup> N-アンモニアの臨床応用に関する基礎的研究 — Functional Image の適用例について—	"	RADIOISOTOPES	26(4)216~220, 1977	420
48	<sup>133</sup> Xe, <sup>11</sup> CO <sub>2</sub> , <sup>11</sup> CO による局所肺機能測定法	木村敬二郎, 力武知之, 館野之男, 長谷川鎮雄	呼吸と循環	25(11)1005~1009, 1977	426
49	短寿命心筋標識核種の検討 — <sup>13</sup> NH <sub>4</sub> Cl を中心とした基礎的検討—	力武知之, 館野之男, 山根昭子, 松本徹, 梅垣洋一郎	核医学	15(1)69~77, 1978	431

論文/頁	論文題目	著者名	雑誌(書籍)名	巻(号)頁,年	本集頁
50	肝循環とR I 診断	高円博文, 武者広隆, 館野之男	肺と心	24(4)287~294,1978	440
51	短年減期R I の医学利用	館野之男, 井戸達雄, 力武知之	Isotope news	№281,6~7,1977	448
<p>Ⅶ 放射線医学総合研究所 速中性子線治療研究委員会 クリニカルトライアル要領及び委員会議事録 及び厚生省がん研究助成金計画研究「速中性子線によるがん治療の適正な評価に関する研究」班会 議事録</p>					
52	子宮頸癌速中性子線治療クリニカルトライアル要領	放射線医学総合研究所 速中性子線治療研究委員会		昭和53年1月15日	450
53	昭和52年度第1回放医研速中性子線治療研究委員会議事録			昭和52年4月23日	476
54	第1回厚生省がん研究助成金班会議及び第2回放医研速中性子線治療研究 委員会議事録			昭和52年6月25日	481
55	第2回厚生省がん研究助成金班会議及び第3回放医研速中性子線治療研究 委員会議事録			昭和52年8月6日	
56	第3回厚生省がん研究助成金班会議議事録			昭和52年9月3日・4日	495
57	第4回厚生省がん研究助成金班会議議事録			昭和52年12月3日	502
58	昭和52年度がん研究助成金による研究中間報告書				511
<p>Ⅷ 放射線医学総合研究所 短寿命及び陽電子R I の医学利用に関する委員会議事録及び資料</p>					
59	昭和52年度短寿命及び陽電子R I の医学利用に関する委員会議事録			昭和52年6月11日	514
60	同上 資料 R I 生産経過及び計画について				517
61	X 特別研究 サイクロトロン <small>の</small> 医学利用に関する調査研究 班員名簿(昭和52年度)				520



I 総説 General review

NIRS-M-22

NIRS-Chiba ISOCHRONOUS CYCLOTRON 1977

February 1978

H. Ogawa, Y. Kumamoto, T. Yamada and T. Hiramoto

Cyclotron Section,

Division of Technical Services

National Institute of Radiological Sciences

Anagawa, Chiba, Japan



## 1) Introduction

In the period from January to December 1977, the NIRS-Chiba Isochronous Cyclotron had been utilized regularly for medical and biological applications, i.e., clinical trial of fast neutron therapy, radiobiology and production of short-lived radioactive materials for studies of diagnosis.

In this period, 124 patients have been treated with fast neutrons, and the total number of patients from the start (Nov. 1975) of the study amounted to 256. The distribution of patients treated was; female gynecological tumor—69, malignant bone tumor—32, carcinoma of the head and neck—32, malignant melanoma—29, carcinoma of the lung—26, soft tissue sarcoma—16, carcinoma of the esophagus—12, carcinoma of the bladder—8, carcinoma of the prostate—2, malignant brain tumor—7, chordoma—6, carcinoma of the stomach—4, carcinoma of the breast—3, others—10. About one-third of these patients were suffered from recurrent tumor.

To avoid potential hazard of clinical application of routinely produced short-lived radioisotopes, the standard of quality control of cyclotron produced pharmaceuticals was established. This standard includes general testing method of pyrogene and asepsis, and regular process of preparation for individual radioactive pharmaceuticals. Routine production of short-lived radioisotopes got fairly under way by this standard.

Followings are the distribution of clinical studies with cyclotron produced nuclides in 1977; lung function study with  $^{11}\text{CO}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$  or  $^{13}\text{N}_2$ —35, Liver scintigram with  $^{13}\text{NH}_3$ —24, myocardium with  $^{13}\text{NH}_3$ —4, bone scintigram with  $^{18}\text{F}$ —9, thyroid scintigram with  $^{123}\text{I}$ —5.

The development of the dual head multi-crystal positron camera have been continued. The detector heads and data acquisition system had been completed, and the interfacing to a

computer is in progress.

A project for proton therapy has been contemplated by the radiotherapy group, and the start of the clinical study has been programed on the middle of 1979. Although the energy obtained by the cyclotron would not be enough for proton therapy, a certain contribution on the basic study of proton therapy would be expected. A considerable effort was directed to design and realize a new beam course for this purpose.

Several troubles were happened on the machine in this period. Occurrence of cracks on the movable panels was a most serious one, we found cracks on the same positions of rotating panel in the both cavity, and one of them fused by heat. The machine was shut down over four weeks in October. While the repair additional cooling pipes were installed on the movable panels since the trouble was attributed to insufficient cooling. Damage of o-ring of vacuum chamber due to RF current was the next serious one. The other troubles were comparatively insignificant.

## 2) Machine research and improvement

The NIRS-Chiba Isochronous Cyclotron possesses sufficient flexibility to accelerate a wide variety of particles. The  $k$  number of about 90 is obtained with the existing magnet power supplies, resulting in the relation between kinetic energy and orbital frequency shown in Fig. 1.

A multi-charged heavy ion source has been developed and preliminary test has been made. The source is of PIG type with no cathod-heating filaments. The cathod and extraction slit are made of tantalum, and the anode of copper. Due to the limited space of the central region of the cyclotron, the ion source head had to be designed to be compact. The arc current was controlled with a tetrode, by varying the control grid and screen grid voltages. With an arc current of 3.6 amperes, an arc voltage of 840 volts, and a gas flow rate of 1.2 standard  $\text{cm}^3/\text{sec}$ , internal beam current of 2.0  $\mu\text{A}$  of  $\text{N}^{5+}$  ions were accelerated in the cyclotron to 135 MeV, and 1.2  $\mu\text{A}$  extracted. The maximum power of the ion source tested was about 4 kW ( $4 \text{ A} \times 1 \text{ kV}$ ).

Other efforts made on machine improvement in this period are;

- Addition of 3000 l/sec roughing pump.
- Improvement of driving mechanism of the phase slit.
- Exchange of the horizontal steering magnet coil at the beam exit with a higher ampere-turns one.
- Installation of valves in the majour branches of cooling water network.
- Water-cooling of the beam protector for the magnetic channel.
- Improvement of the beam slits in the beam courses by addition of remote control mecanism (in progress).
- Installation of a new beam course for proton therapy (in progress).
- Development of the compact trim coil power supply with jambo transistors (preliminary test).

3) Partition of machine time and used species and energies

The machine time for exploitation from January to December 1977 was divided following three periods:

- 1st period ..... 17 Jan. — 23 April
- 2nd period ..... 16 May — 30 July
- 3rd period ..... 26 Sept.— 17 Dec.

The intervals between these periods were spent for the maintenance and improvement of the machine. The partition of machine time in these periods was:

- Clinical trial of neutron therapy .... 315.5 hr
- Production of radioisotopes ..... 337.3
- Dosimetry (physical) ..... 194.7
- Biological study ..... 173.9
- Health physics ..... 37.0
- Maintenance operation ..... 168.7
- .....
- 1241.6

The species and energies utilized are shown in Table 1.

4) Radiation dose received by persons working at the cyclotron

The whole body dose received by persons working in the cyclotron building has been evaluated by film badges. For hot jobs such as repair of extraction system of the machine or preparation of radioisotopes, dose received by finger has been monitored by glass dosimeters.

Cyclotron crew

In this period, they received, in average, 0.4 rem on whole body. The maximum was 0.9 rem. Five persons engaged in hot jobs and the dose received by finger was 0.4 rem in average, and the maximum was 0.9 rem.

Radioisotope preparing crew

Eight persons worked for preparation of radioactive pharmaceuticals. They received, in average, 0.5 rem on whole body and 6.7 rem on finger.

Other staff

Their received dose has not been well known since they work also in other radiation facilities but keep same film badges. However, dose received by them is very small compared with the cyclotron crew.

5) Principal characteristics of cyclotron

Magnet

- Pole face diameter	215 cm
- Extraction radius	92 cm
- Gap	min. 16.6 cm : Field 16.5 kG
	max. 40.5 cm : Field 8.6 kG
	at $0.28 \times 10^6$
- Average field at maximum radius	14 kG
	ampere-turns
- Current stability	$\pm 20$ parts/ $10^6$
- Number of sectors	4
- Maximum spiral angle	53 deg
- Number of harmonic coil	2/sector
- Number of circular coil	12
- Approximate weight	200 ton
- Maximum power for main coil	225 kW
- Maximum power for circular coils	75 kW

Acceleration system

Number of dees	2
Width of dee	86 deg
- Beam aperture	3.8 cm
- Tuning of cavity	movable panel
- Frequency range	10.6 - 22 MHz
- Frequency stability	better than $10^{-6}$
- Orbital frequency	5.3 - 22 Mc/s
- Gain per turn	140 kV
- Mode of harmonic acceleration	1, 2
- Maximum dee-gnd voltage	50 kV
- Stability of amplitude	$10^{-3}$
- Stability of r.f. phase	0.5 deg
- Maximum r.f. input power	160 KW
- Type of r.f. protection	ignitron crowbar
- Speed of r.f. protection	-1 $\mu$ s

Ion source

- Type Livingstone-Jones
- Location internal

Extraction

- System electrostatic deflector,  
magnetic channel,  
gradient corrector

Characteristic beams

- Energy of proton 5 - 70 MeV, variable
- Energy of deuteron 10 - 43 MeV, variable
- Energy of  $^3\text{He}^{++}$  18 - 100 MeV, variable
- Energy of alpha particle 24 - 86 MeV, variable
- External current of proton 20  $\mu\text{A}$
- External current of deuteron 40  $\mu\text{A}$
- External current of  $^3\text{He}^{++}$  20  $\mu\text{A}$
- External current of alpha particle 20  $\mu\text{A}$



6) List of personnel

Cyclotron board

Chairman	HIROYOSHI IIDA	(Div. of Training School)
Vice-chairman	YOICHIRO UMEGAKI	(Div. of Clinical Research)
Vice-chariman	AKIRA KURISU	(Div. of Hospital)
	TAKASHI MARUYAMA	(Div. of Physics)
	TAKEO YAMAGUCHI	(Div. of Biology)
	HIROSHI TSUNEMOTO	(Div. of Clinical Research)
	YUKIO TATENO	(Div. of Clinical Research)
	MOTOYUKI KIKKAWA	(Div. of Technical Services)

Operation, maintenance and engineering staff

TOSHIYUKI HIRAMOTO  
HIROTSUGU OGAWA  
YOSHIKAZU KUMAMOTO  
TAKANOBU YAMADA  
MINORU MIWA  
TASUO KONDO  
YUKIO SATO  
MINORU TAZAWA  
KATSUTO TASHIRO  
NAOKATA SUZUKI  
YAWARA ITO  
HIROMI SHIBUYA (secretery)

7) Publications

K. KAWASHIMA, T. HIRAOKA, K. HOSHINO, H. MATSUZAWA.

Determination of Saturation Current in Cylindrical Paired Ionization Chambers for Fast Neutrons.

Nipp. Act. Radiol. 37 (1977) 185.

K. HOSHINO, K. KAWASHIMA, T. HIRAOKA, Y. KUTSUTANI.

Dose Distribution of Fast Neutron Beams from NIRS Cyclotron.

Nipp. Act. Radiol. 37 (1977) 248.

T. HIRAOKA, K. KAWASHIMA, K. HOSHINO, H. MATSUZAWA.

Dosimetry of Fast Neutron Beams at the NIRS Cyclotron.

Nipp. Act. Radiol. 37 (1977) 369.

S. MURAMATSU, T. MARUYAMA.

Some Biological Effects of Cyclotron Fast Neutrons on Mice.

J. Radiat. Res. 18 (1977) 14.

S. MURAMATSU, H. HANADA, T. MARUYAMA.

Comparative Studies on X-ray- and Neutron-induced Chromosome Aberrations in Pig and Human Lymphocytes.

Japan. J. Genet. 52 (1977) 462.

I. WATANABE, T. INADA, F. OGAWA.

Cell Inactivation Effects of Fast Neutrons Produced by NIRS Cyclotron on Murine Lymphoma (L5178Y) Cells in vitro.

Nipp. Act. Radiol. 37 (1977) 976.

T. INADA, T. KASUGA, I. WATANABE.

Inactivation of Several Human Tumor Cells after Cyclotron Neutron Irradiation.

Nipp. Act. Radiol. 37 (1977) 979.

H. OHARA, T. MARUYAMA.

Biological Effectiveness of NIRS Cyclotron-produced Neutrons on HeLa S3 Cells in Various Depth.

Nipp. Act. Radiol. 37 (1977) 983.

M. URANO, S. KOIKE, K. ANDO, Y. SUZUKI, T. TODOROKI.

Effects of NIRS-Cyclotron-induced Fast Neutrons on a Spontaneous Mouse Tumor.

Nipp. Act. Radiol. 37 (1977) 987.

S. MURAMATSU, T. MARUYAMA.

Biological Effects of NIRS-Cyclotron Fast Neutrons on the Acute 30 Day Mortality and the Testis Weight Loss of Mice.

Nipp. Act. Radiol. 37 (1977) 991.

S. MURAMATSU, T. MARUYAMA.

Chromosome Aberrations in Human Lymphocytes after Irradiation with NIRS-Cyclotron Fast Neutrons in vitro. A preliminary report.

Nipp. Act. Radiol. 37 (1977) 995.

S. MURAMATSU, T. MARUYAMA.

Induction of Composite Lens Opacities of Mice by NIRS-Cyclotron Fast Neutrons.

Nipp. Act. Radiol. 37 (1977) 998.

T. IWASAKI, T. MARUYAMA, Y. KUMAMOTO.

Comparative Effects of <sup>60</sup>Co Gamma-rays, 2 MeV and 30 MeV Fast Neutrons.

Nipp. Act. Radiol. 37 (1977) 1001.

K. SUZUKI, R. IWATA, K. TAMATE, K. YOSHIKAWA, T. IDO, Y. KASHIDA.

Remote-controlled System for a Large Scale Production of Short-lived Radioactive Substances with Cyclotron.

Radioisotopes, 26 (1977) 67.

K. SUZUKI, R. IWATA.

A Novel Method for the Production of  $^{13}\text{N}$  Proton Irradiation of an Aqueous Solution of Ammonia.

Radiochem. Radioanal. Lett. 28 (1977) 263.

K. SUZUKI, R. IWATA.

A Multi-target assembly in an Irradiation with High Energy Particles. Simultaneous Production of  $^{123}\text{I}$ ,  $^{62}\text{Zn}$  and  $^{13}\text{NH}_3$ .

Int. J. Appl. Radiat. and Isotopes, 28 (1977) 663.

N. FUKUDA, T. MATSUMOTO, Y. UMEGAKI, T. UCHIKAWA, T. IINUMA, Y. TATENO, T. RIKITAKE et al.

Fundamental Studies on Clinical Application of  $^{13}\text{N}$ -ammonia.

-Model of Ammonia Metabolism and Functional Image based on Animal Experiment-

Radioisotopes, 26 (1977) 209.

N. FUKUDA, T. MATSUMOTO, Y. UMEGAKI, T. UCHIKAWA, T. IINUMA, Y. TATENO, T. RIKITAKE et al.

Fundamental Studies on Clinical Application of  $^{13}\text{N}$ -ammonia.

-Clinical Trial of the Function Imaging-

Radioisotopes, 26 (1977) 216.

N. FUKUDA, Y. TATENO, T. RIKITAKE, T. MATSUMOTO, T. TOMITANI, K. SUZUKI, H. KOEN, H. MUSHI, K. OKUDA.

Coincidence Positron Imaging of the Liver and Heart following Rectal Administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia in Liver Cirrhosis.

Radioisotopes, 26 (1977) 872.

N. FUKUDA, Y. TATENO, T. RIKITAKE, N. SAWARA, M. KIKUCHI, H. KOEN, H. MUSHI, K. OKUDA.

$^{13}\text{N}$ -Head Activity following Rectal Administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia as a Porta-systemic Shunt Index.

Radioisotopes, 26 (1977) 876.

T. YAMADA, M. TAZAWA.

A Neutron Beam Shutter for Cyclotron Facility.

Nucl. Instr. and Methods, 146 (1977) 457.

"Medical Application of Accelerators"

Proceedings of NIRS Symposium held on Dec. 9 and 10, 1976.

NIRS-M-17 (1977).

P		d		$^3\text{He}^{++}$		$^4\text{He}^{++}$	
MeV	hr	MeV	hr	MeV	hr	MeV	hr
60	140.9	30	664.3	93	1	70	9.8
50	10.7	29.4*	2	60*	1	60	33.4
40	40.5	28.2	2.2	43	3	51*	7
21.5	14.5	27.5	2	31.9	1.6	50	2.5
20	42.1	22.5	10.9			45	11.5
18*	9	20	2			32	4.2
15	75	16	13.6				
12	75.8	15	3.8				
11.2	3	12	30.8				
8	23.5						
435		731.6		5.6		68.4	

Table 1. Species and energies utilized in 1977.

\* are new beams.

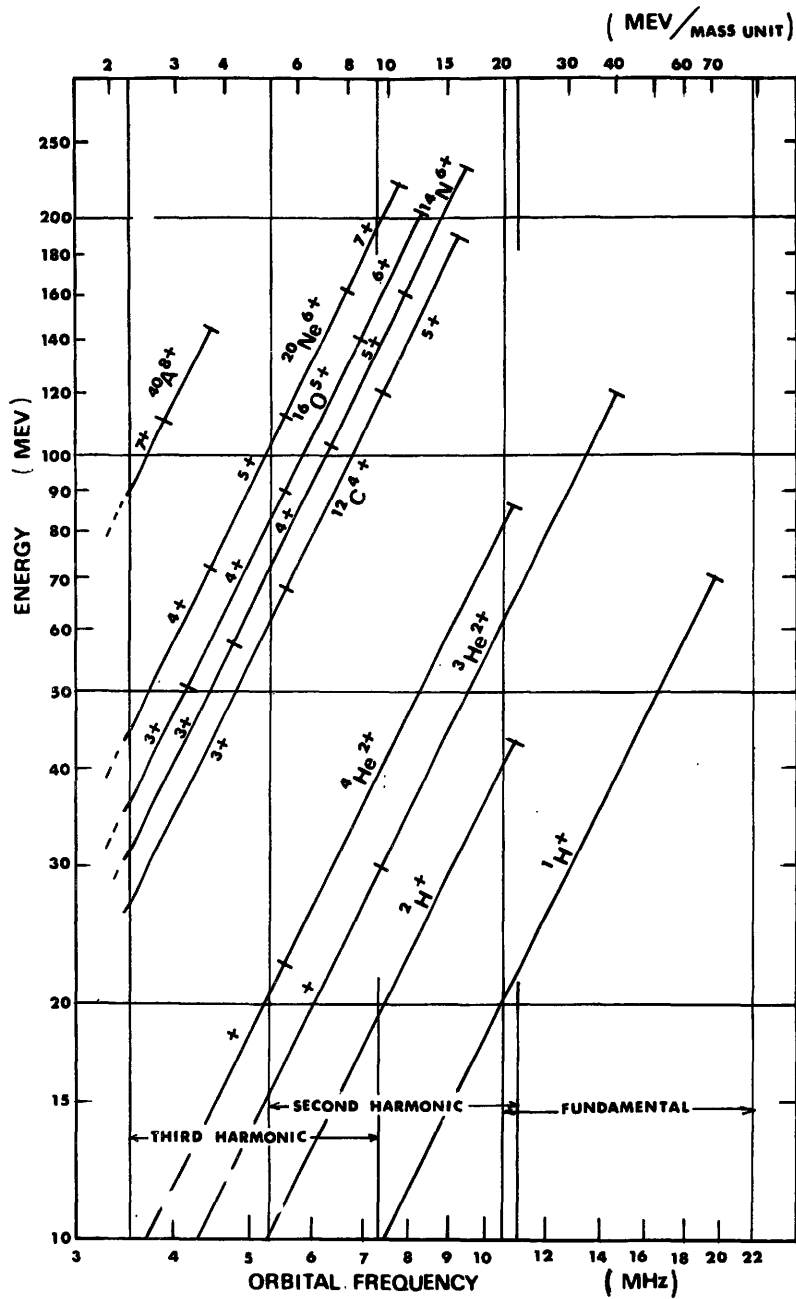


Fig. 1. Kinetic energy vs. orbital frequency of the NIRS-Chiba Isochronous Cyclotron.



1ST FLOOR

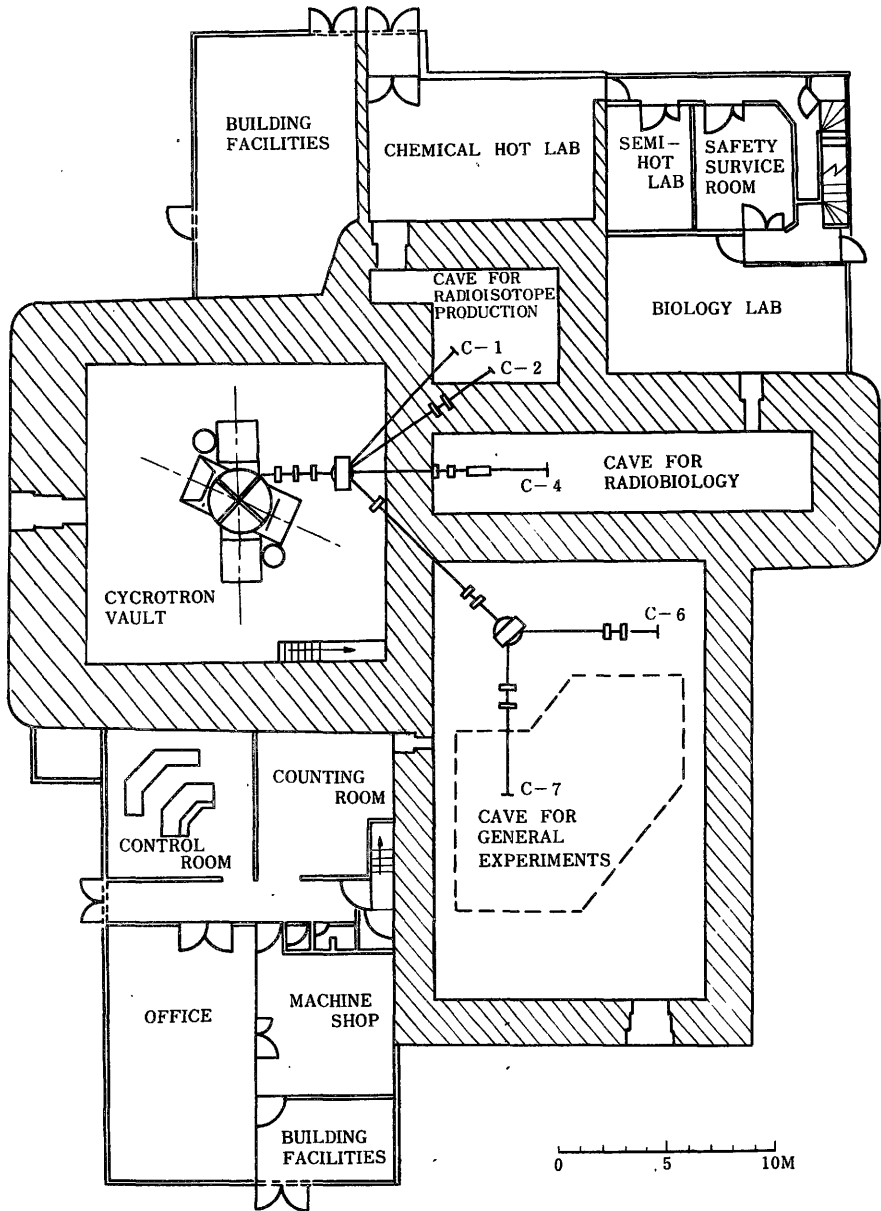


Fig. 2. Cyclotron building, 1st Floor.

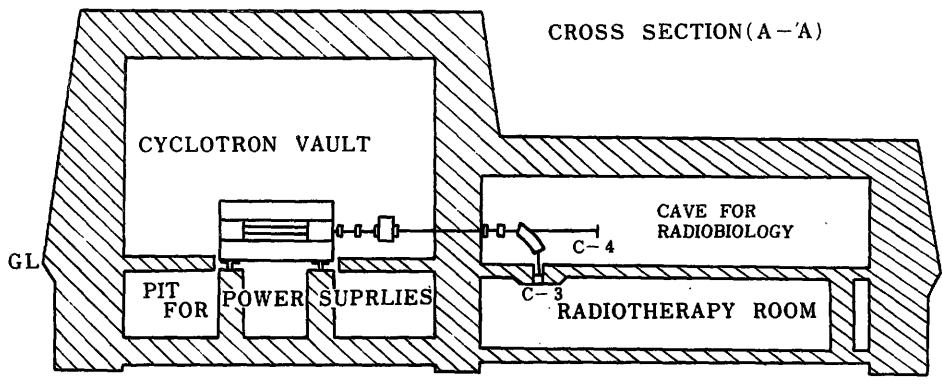
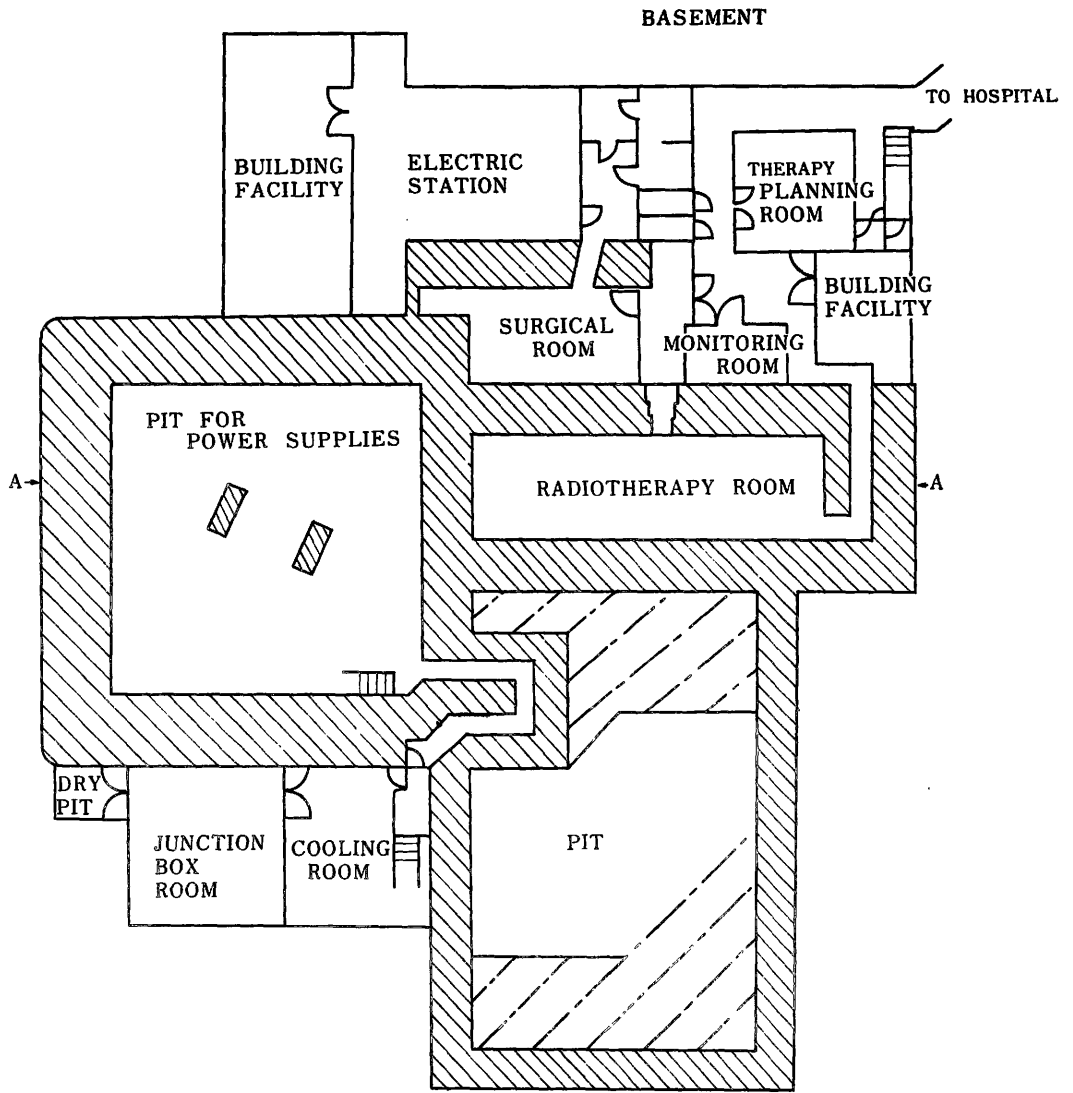


Fig. 3. Cyclotron building, basement and cross section.

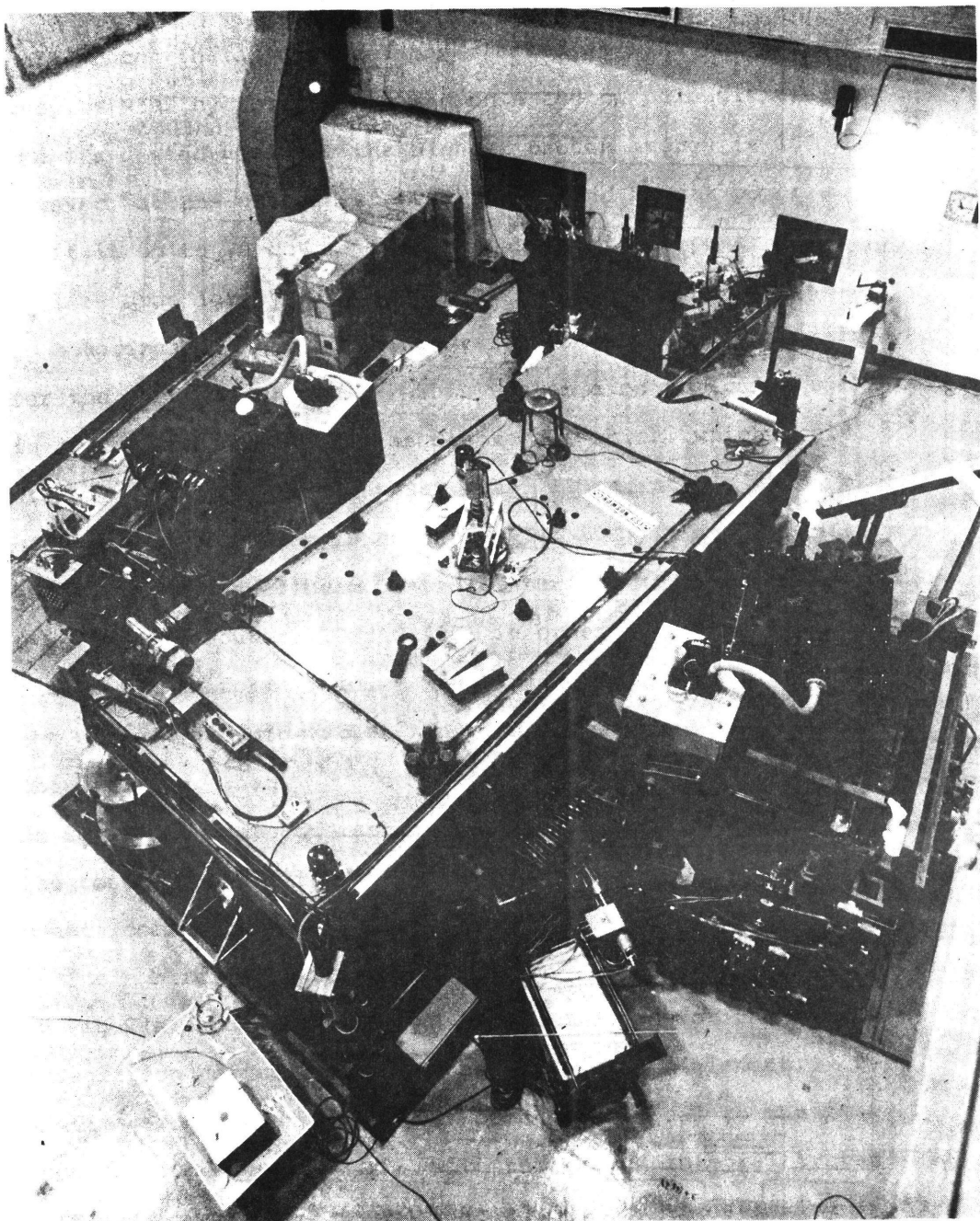


Fig. 4. Cyclotron.

## 高エネルギー粒子線による癌の治療\*

梅 垣 洋 一、 郎\*\*

## 1. 癌治療の現況

昭和51年度の簡易生命表によれば、日本の男子の0才時平均余命は72才、女子のそれは77才を超え、世界の最上位にランクされるとのことである。平均寿命が延びると当然のことではあるが、死因として癌がクローズアップされてくる。そのうえ人口構成が急速に老令化に向かい、老年人口が増加することを考慮すると、今後当分の間、癌対策が医学の最重要課題であることに変わりはないと見られる。

癌の治療手段として確実な方法は現在でも手術と放射線療法であり、化学療法、免疫療法は補助療法である。放射線治療の成績は高エネルギーX線および $\gamma$ 線大量照射装置の実用化により著しく改善されたけれども、このところやや頭打ちの傾向があり、限界を打ち破る治療法の出現が待望されている。本稿の高エネルギー粒子線治療はまさにその期待に応えようとするものである。

## 2. 放射線治療の役割

癌治療の目標として、ひとりでも多く治癒させることが第一であることはいままでもないが、同じ治るにしても社会人として生活できるような形で治ることもたいせつである。今後はあるいは社会復帰の質の方に重点がおかれるようになる可能性もある。手術でいえば、切除範囲を必要で十分な程度に局限すること、再建手術を積極的に取り入れることが最近の傾向である。放射線療法を早期の症例に行うと、治癒率が高いだけでなく治癒後の機能保存もよいので、頭頸部、子宮、皮膚等の癌では放射線療法が第一に選択される治療になっている。このような部位は目に見え、さわられるから診断が付きやすいし、治療が確実に行われるだけでなく、無駄な部分にかけずにすむから成績がよい。ところが身体の深い部分の癌は診断がむづかしいので、どうしても余裕を見て広い範囲を照射せざるをえず、その結果まわりの組織器官が広く照射されることになり、これが治療成績のあがらない第一の原因である。今後放射線療法が深部臓器の癌に対しても決定的な治

療となりうるためには、現状よりもずっと精度のよい無駄の少ない治療法を開発しなければならない。そのような工夫の一つとして開創照射法がある。開創照射とは手術的に癌病巣を露出し直接に照射する方法で、この場合には照射範囲が必要な部分だけに局限しているから治癒率がよく、機能の障害も少ないことが確かめられ、膀胱癌の標準的治療法になっている<sup>1)</sup>。しかしできることならばこのような外科的処置をせずに、身体の外からの照射で確実に治せばそれにこしたことはない。高エネルギー荷電粒子線による治療は、ラジオナイフといわれるくらいシャープな治療が可能で、その期待に応えることが可能である。

病期の進んだ癌や、悪性度が高く従来治療では成績のあがらない癌に対しては、手術、放射線、化学療法等を併用して治療効果をあげようというのが最近の方針である。この場合には少々の障害が残っても、生命にはかえられないということで、より治療効果の高い放射線の使用が求められる。高LET放射線がそれで、その一つである速中性子線による治療が実用化の段階にある。

## 3. なぜ高エネルギー粒子線治療が役だつのか

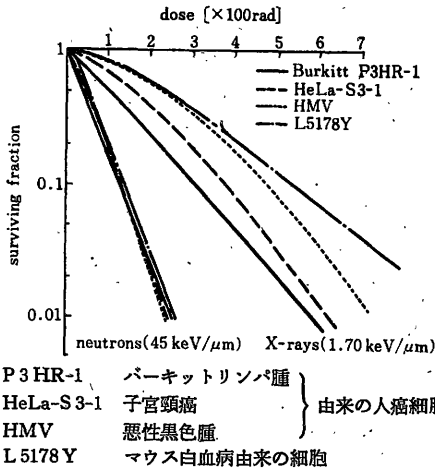
## 3-1 生物学的効果の面

従来のX線を主とした放射線治療では治療効果が少なく、治癒率の低い種類の悪性腫瘍がある。骨肉腫、悪性黒色腫、肺、消化器等の腺癌、脳の悪性グリオーマなどがそれである。これらのいわゆる放射線抵抗性腫瘍から得られた細胞を培養して、*in vitro*でのその放射線感受性を調べた結果でも、やはり放射線感受性は通常の細胞より低いようである<sup>2,3)</sup>。放射線治療により癌が治るということは、いってみれば放射線照射のもとでの正常組織細胞と癌細胞の生き残り競争であるし、またどちらが早く回復するか陣取り合戦のようなものである。照射により癌細胞が死滅した後を着実に正常組織の側の細胞が埋めていけば治る。このためには癌細胞がより早く、より多く死滅する必要がある。より早くということには、照射により正常組織の方に障害があらわれると、穴を埋めるための治癒反応が起こりにくくなるので、その前に癌細胞をできるだけ早く死滅させるという意味である。

\* 昭和52年7月11日受付

\*\* 放射線医学総合研究所

細胞は長い年月の進化の過程で獲得した放射線に対する抵抗性を身につけているが、そのおもな機能は、照射により発生した DNA の損傷を修復する能力である。特に癌細胞は発癌素因ことに突然変異発生作用による何段階かの transformation を通り抜けてきた細胞であるだけに、より多く修復能力を身につけているようである。修復能力をより多く持つ細胞が癌細胞であると、照射を受けた後により早く回復するのは癌の方で、再増殖して結局陣取り合戦で勝つから癌は治らないことになる。ところで細胞が身につけている修復能力は X 線のような低 LET 放射線に対してであって、高エネルギー重粒子線のような高 LET 線に対しては癌細胞といえども修復能力がないか、あってもはなはだ少ないことがわかっている。自然放射線の中には高 LET 放射線はあまり存在しないから、生物はこれに対する修復能力を身につける必要がなかったのである。実はそこが治療をやる側のつづめであって、高 LET 放射線で照射すれば、従来放射線感受性が高いとされていた腫瘍細胞も、低いとされていたものも、また多くの正常組織細胞もほとんど同じ感受性になってしまうことが確かめられた。(第 1 図)<sup>9)</sup>。このことから、放射線感受性が高く、従来の X 線を主とした治療でもよく治っているような腫瘍——リンパ肉腫、細網肉腫、未分化型癌、多くの早期の扁平上皮癌等——に対しては高 LET 放射線を使用する必要はないが、放射線抵抗性で難治の癌に対しては高 LET 放射線の使用により治療効果の改善が期待できることになる。事実われわれの臨床経験でも、初めにあげたいわゆる放射線抵抗性癌に対する治療効果の改善には著しいものがある。ただし高 LET 放射線の使用により正常組織の側も障害がより強くなる可能性があり、これが治

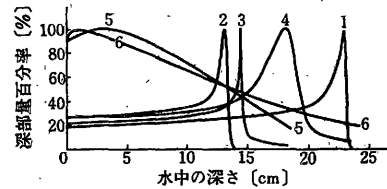


第 1 図 種々の培養細胞の X 線および速中性子線に対する放射線感受性。(Inada et al.<sup>9)</sup> による)

療の成否を左右するので、治療の実施にあたっては細心の注意を払う必要がある。つまりできるだけ照射範囲を絞り、無駄な照射を避けるということで、そのためには照準、ビームの成形法、治療精度の維持等のために従来の治療以上に装置の精度、フレキシビリティ等が要求される。けれども実情はリニアック、テレコバルト等の医療装置に比べて、既存加速器を利用する治療では制約が多くて精度のよい治療がむづかしく、これが治療成績の改善を阻んでいる。加速器を医療装置化することが理想であるが、それまでの間でも治療用諸設備の充実に努力すべきであろう。

3.2 線量分布の改善の面

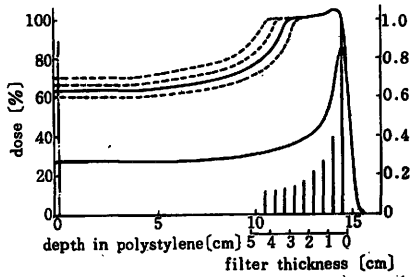
高エネルギー X 線装置は組織透過力を高め深部線量率を高め、均等な照射を可能とすることを目標として改良されてきて、現在ではほぼその目標を達成したといってもよい。けれども透過力が高いことは病巣の前後もまた多い線量で照射されることになる。診断の精度が高くないから、広い余裕を取って周囲まで照射せざるをえないとする考え方もあるが、無駄に広い範囲を照射していたのでは成績があげられないこともたしかである。高エネルギー粒子線の中で速中性子線はその線量分布が X 線とはほぼ等しいが、荷電粒子線はその飛程が定まっているために、著しく限局した線量分布が得られることに特長がある。第 2 図は種々の放射線の



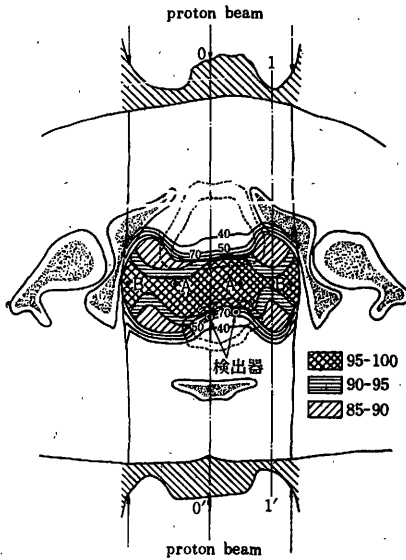
- 1: 187 MeV p (Larsson, 1961)
- 2: 190 MeV d (Tobias, 1952)
- 3: 400 MeV Ne (Tobias, 1975)
- 4: 170 MeV π (Dicello, 1975)
- 5: 35 MeV e
- 6: 30 MeV d-Be n (放医研, 1975)

第 2 図 種々の放射線の水中の深部線量百分率曲線

水中での深部線量率を示しており、荷電粒子線では飛程の終末部分にブラッグピークといわれる線量の集中が現われる。通常ブラッグピークの幅は非常に狭く、そのままでは病巣の厚さをカバーするには足りないの、飛程の少しずつ違う粒子線を重ね合わせて、丘のような線量分布を作って照射することになる(第 3 図)。対向する二方向から、更に多方向から病巣に照射すれば更に精密で無駄のない照射が可能になる。第 4 図は陽子線の前後 2 門照射で子宮頸癌の治療を行う時の線量分布の計算例で、病巣の線量に比べて、前後の器官特に膀胱や直腸の被曝線量が 50% 以下に軽減されて



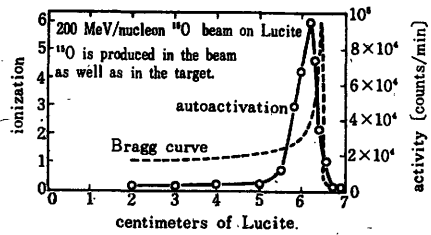
第3図 陽子線、重ね合わせ法による拡大ピークの合成



第4図 陽子線、拡大ピークと補償フィルタ使用による子宮頸癌治療の計画

いることがわかる。このような精密な線量分布を作り上げるためには、細い粒子線ビームを三次元（ビームの入射位置および飛程）制御し、病巣の点々々に打ち込む感じの治療するのがいちばんよい。また人体には肺の空気、骨など粒子の飛程に影響する組織の不均等性があるので、これを計算し補正する必要がある。この際に役立つ技術として、入射粒子による autoactivation の結果として放射されるポジトロン消滅 $\gamma$ 線の観測があげられる<sup>4)</sup>。第5図は  $^{16}\text{O}$  ビームをルサイトに入射した時の autoactivation の発生状況を示しており、 $^{16}\text{O}$  の飛程終末に近く、ポジトロン放射核種  $^{15}\text{O}$  が生成される。 $^{15}\text{O}$  はポジトロンを放射し、このポジトロンが消滅して $\gamma$ 線を放射するので、これをポジトロンカメラで計測すれば、 $^{15}\text{O}$  の位置が検出され、したがって  $^{16}\text{O}$  ビームの飛程が推定できる。

高エネルギー荷電粒子線の線量分布の利点を十分に発揮させるためには、腫瘍の拡がりの精密な診断、および人体の構造組成等線量分布計算に必要なデータの取得が必要になるが、最近のコンピュータトモグラフ

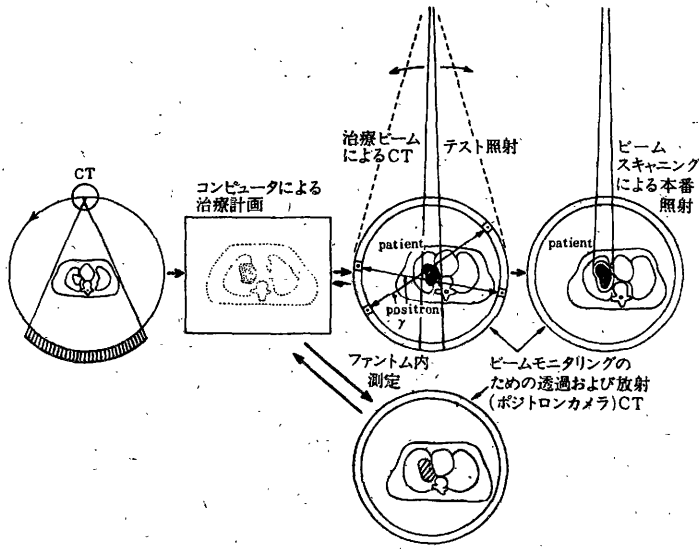


第5図  $^{16}\text{O}$  ビームをルサイトに入射した時に見られる autoactivation による  $^{15}\text{O}$  の生成 (Tobias<sup>4)</sup>, 1973 による)

ィ (CT) の進歩はこの両方を可能にしている。更に上に述べたポジトロン $\gamma$ 線を計測するポジトロンカメラも実用化されているので、荷電粒子線治療の実現のための諸条件はほぼ熟しているといえる。また荷電粒子線自体による radiography 更には CT が、従来の X 線にまさる診断データ、ことに粒子線治療に役立つデータを提供しうることが明らかにされているので<sup>5)</sup>、将来は診断と治療を兼ね、一体化した作業を可能とするような医用粒子加速器が建設されるべきである。上に述べたようなアイデアをまとめて、将来の重粒子線治療のあり方を示したのが第6図である。このような治療を実現するためには、粒子の加速、偏向、集束等の技術のほか、放射線計測、画像処理等の多方面の技術が結集される必要があり、まさに巨大科学である。

#### 4. 最初の実用的高エネルギー粒子線治療 ——速中性子線治療

前節では粒子線治療に対する期待を述べたが、なにもふんにも粒子線加速器の建設は巨額の費用を必要とする大プロジェクトであるから、一挙に計画を実現することはむづかしい。したがって各国共に既存の加速器を利用して実験的治療を行い、その評価を見きわめてから医療用加速装置の建設を進めるという方式をとっている。粒子線治療の中でも最も実現しやすいのが速中性子線治療であり、歴史的にも最も早く、既に1939年にカリフォルニア大学の Lawrence, Stone 両教授により行われている<sup>6)</sup>。しかしこの時の結果では治療効果の割合には正常組織の障害が強すぎるという判断になり中止されている。今からみると照射線量が多すぎたこともあるが、やはり治療のための諸設備や条件が十分でなかったことも、効果が十分でなかった原因と思われる。その後英国は Hammersmith 病院に医学利用を目的としたサイクロトロンを設置して、慎重に速中性子線治療についての基礎的研究を進め、1969年からは癌治療を開始した。現在までに得られた成績では、頭頸部の進行した病期の症例に有意の差で局所治療率の改善をみたほか、放射線抵抗性の腫瘍、こと



- 1) CT-コンピュータによる治療計画
- 2) 治療ビームによる CT およびファントム内測定
- 3) autoactivation によるビーム到達状況のモニタリング
- 4) ビームスキャンニングによる本番照射

第6図 将来の粒子線治療のあり方

に軟部組織の肉腫等にすぐれた治療効果を認めている<sup>9)</sup> (第1表)。

米国では一度は不成績で中止したこともあって、その再開には非常に慎重であった。しかし英国での治療成績が良好なことに刺激されたこともあって、1972年から既設の物理学研究用サイクロトロンを利用する試験的治療が3施設で始められた。1976年からは更に世界でも最大の陽子加速器のある Fermi 研究所のプロトンライナックを利用する速中性子線治療が始まっている。米国の治療成績は英国の報告ほどよくはないが、しかしかなりの治療成績の改善がみられており、特に速中性子線とX線との混合治療の成績がよいことが注目される<sup>9)</sup>。混合とはいっても同時に混合するのではなくて、週のうち2回は速中性子線治療を、あとの3回はX線を照射するという形式である。混合治療がなぜ成績がよいかについて最終的な結論はまだ下せない

が、一般に速中性子線治療の方が治療操作上のフレキシビリティが少ないから、X線治療で線量分布を改善している面が大きい。またX線では高感受性の癌細胞を、速中性子線では低感受性の癌細胞を殺滅することで、お互いに効果を増強しているという報告もある<sup>9)</sup>。

日本では 1975 年から放医研で、1976 年から 東大医科研で、それぞれ医用サイクロトロンを利用する速中性子線治療が開始された。医用サイクロトロンとはいっても、その用途が医学優先ということであって、サイクロトロンそのものは従来からの物理学研究用サイクロトロンと変りはない。ただし医学利用を目的として建設されただけあって、特に放医研の場合には後に述べるように、治療のための諸設備が充実しており、

現在のところ世界で最も治療に適した装置になっている。

米国も日本も治療を始めるにあたって、クリニカルトライアルの様式(米国ではプロトコールとよんでいる)を定め、その約束に従って治療し、成績を判定することになっている。日本のクリニカルトライアルでは第2表に示す部位の指定された病期の症例が適応と定められている<sup>10)</sup>。また 1977 年 4 月からは、子宮頸癌に対してはランドマイズドクリニカルトライアルが開始されている。けれども種々の事情からもっと状態の悪い症例を受け入れざるをえないことが多い。

放医研で治療を受けた症例は 1977 年 6 月の時点で 204 例になった。その内訳を第3表に示す。まだ治療後の経過月数も短いから治癒率として評価することはできないが、クリニカルトライアル要領で定めた治療効果および放射線障害の判定スコアを用いて評価を行

第1表 Hammersmith 病院の速中性子線治療成績。頭頸部扁平上皮癌について  
(M. Catterall<sup>9)</sup> (1975) による)

治療法	症例数	腫瘍完全消失*	再発*	障害	二次的治療*を必要とした例数
速中性子	52 +16	38 +7	0 +0	21 +2	2 +2
光子(テレコバルト ライナック)	50 +16	16 +7	9 +4	20 +2	14 +5

症例数のうち上欄は 1974 年 6 月までの症例、下欄+のついた数字は、その後 1975 年 9 月までの症例。適応とされた症例は、1) T<sub>0</sub> または T<sub>1</sub> でリンパ節転移が+ または-、2) T<sub>1</sub> または T<sub>2</sub> でリンパ節転移が+、3) 原発部位切除後固定したリンパ節転移のある症例であった。

\* 有意の差あり。



第2表(a) 放医研速中性子線治療クリニカルトライアルの適応症例 (1976-1976)

1. 悪性黒色腫	T 1-T 2 で MO
2. 骨肉腫	MO
3. 唾液腺腫瘍	MO, 場合により M 1 も
4. 胃癌	噴門部 T 3
5. 頭頸部癌	T 3 MO, 部位によっては T 2 も, NO および N+
6. 肺癌	肺野型腺癌ことに T 1 NOMO その他の組織型で T 123 MO パンコースト型癌
7. 前立腺癌	T 234 MO
8. 子宮頸癌	Stage III B' および IV A. の扁平上皮癌, 腺癌は Stage II も含める。
9. 膀胱癌	T 3 MO
10. 脳腫瘍	glioblastoma のうち適当と認める症例
11. その他	クリニカルトライアルに適当と考えられる症例

第2表(b) 日本全国での1年間の速中性子線治療適応症例数の推定

部 位	年間死亡数	適応の%	実 数
頭 頸 部	2735	30	820
食 道	4921	20	984
肺	12290	15	1944
胃	49943	2	999
直 腸	5029	10	503
骨肉腫(<30才)	164	65	100
軟 部 肉 腫	236	30	71
皮 膚 黒 色 腫	164	65	100
子 宮	10665	25	2666
前 立 腺	975	50	488
膀 胱	1798	10	180
乳 腺	2793	5	140
そ の 他	41341	2	827
計	133054	7.3	9722
推定癌罹患数	173052	5.6	9722

第2表(a) および人口動態統計から推定 (梅垣, 1976) っている。第4表は治療方法別(速中性子線単独, X線との混合, X線照射後の駄目押し治療)に見た治療効果および副作用の判定結果を示している。症例の大部分が通常の方法では治療困難な進行症例であること

第3表 放医研速中性子線治療症例の部位別内訳 (1975年11月-1977年6月)

部 位 別	症例数
女子性器癌	66
骨肉腫	24
頭頸部癌	22
肺 癌	18
悪性黒色腫	17
軟部組織肉腫	13
膀胱および前立腺癌	10
食道癌	6
脳腫瘍	5
胃 癌	5
脊索腫	4
乳 癌	3
その他	11
計	204

を考えると、この成績は予想以上によい。また心配された速中性子線による障害発生は比較的少なく、従来の低 LET 放射線治療と同等か、やや強いと思われる程度であった。

上述のような各国の速中性子線治療の成績から、この治療法の評価はほぼ確立されたとして、速中性子線治療装置の医療機器化が進められており、これを設置する施設がこの2~3年で急速に増加している。第5表は現在速中性子線治療を行っている施設、および近く開始を予定している施設の一覧表である。表からわかるように装置の大部分はサイクロトロンを使用しているが、一部の施設は D-T ジェネレータ、プロトンライナックを使用している。速中性子線治療の効果が確実に従来の X 線治療よりすぐれているならば、更に進んで高エネルギー荷電粒子線を治療に利用する根拠が設定されたことになる。速中性子線は生物学的効果は強いが、荷電粒子線のような線量分布上のメリットは持っていないので、両方のメリットを持つ重荷電粒子線の方がよりすぐれた治療効果をあげると考えられ

第4表 放医研速中性子線治療成績 照射方法と成績 (1975年11月-1976年12月)

照射法	症例数	治 療 効 果				正 常 組 織 の 障 害			
		局所治癒 (1)	著効 (2)	一時的効果 (3)	効果なし (4 & 5)	全く認めず (1)	軽度 (2)	中等度 (3)	やや強い (4 & 5)*
neutron only	46	16	17	11	2	2	8	27	9
mixed beam	47	26	10	10	1	6	6	31	4
neutron boost	36	17	9	6	4	1	7	24	4
計	129	59	36	27	7	9	21	82	17

neutron only : 速中性子線のみ照射  
 mixed beam : 速中性子線と X 線またはテレコバルト交互に照射  
 neutron boost : X 線治療後に速中性子線を追加照射  
 \* 高度の障害(5)は1人のみであった。

第5表 世界の速中性子線治療施設 (稼働中および近い将来稼働開始)

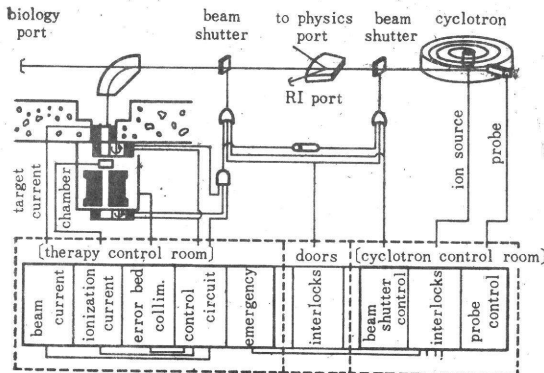
施設名	加速器	治療開始年
1. Hammersmith 病院 (英)	サイクロトロン d-16 MeV	1969
2. TAMVEC-M. D. Anderson 病院 (米)	サイクロトロン d-50 MeV	1972
3. NRL-George Town University (米)	サイクロトロン d-35 MeV	1972
4. University of Washington (米)	サイクロトロン d-22 MeV	1972
5. Fermi-Laboratory (米)	プロトンライナック p-67 MeV	1976
6. Dresden (G. D. R.)	サイクロトロン d-15 MeV	1974
7. 放医研 (日本)	サイクロトロン d-30 MeV	1975
8. 東大医科研 (日本)	サイクロトロン d-15 MeV	1976
9. Royal Infirmary, Edinborough (英)	回転照射型サイクロトロン d-15 MeV	1977?
10. Essen (独)	同上	1977?
11. Cancer Institute, Amsterdam (オランダ)	D-T generator (Philips)	1976
12. Hamburg (独)	D-T generator (A. E. G.)	1976
13. Rouvain (ベルギー)	サイクロトロン d-40 MeV?	1977?

るからである。

### 5. 放医研の速中性子線治療システム<sup>11)</sup>

前節で述べたように、現在の段階では速中性子線治療装置はまだ医療装置になってはいない。放医研の場合もそのとおりで、物理実験用に設計されたサイクロトロンを利用している。サイクロトロンの運転室と治療室は遠く離れており、治療のためのビームのオンオフ、ビームの成形、治療照準等は治療室側で行う必要がある。またサイクロトロンの利用は治療のほかにアイソトープ生産、物現学実験、生物学実験等にわたっているため、ビームの切換え等に伴う各室利用者の安全を確保する必要がある。こうした治療上の要求を満たし、事故の発生を確実に防止して、高精度の治療を実行しうるように、インタロックおよびビーム制御のシステム化をはかっている。

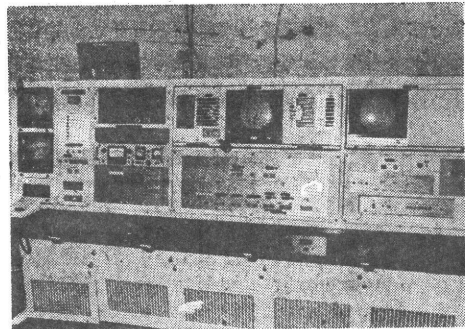
第7図は治療ビーム系統図およびインタロックシステムを示している。ビームが患者に照射される、つまりビームオンになるためには、1) 治療条件のエラー



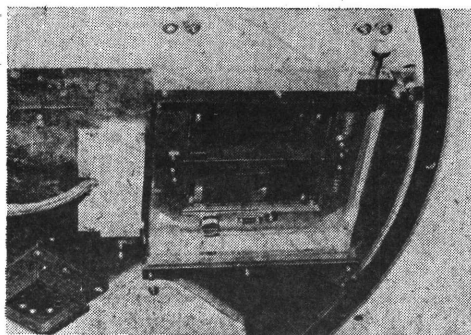
第7図 放医研サイクロトロン速中性子線治療インタロックシステム

がチェックされ安全性が確保されていること、2) 線量計およびビーム電流積算計が動作していること(つまり線量の設定は二重になっている)、3) 治療室のドア(2か所ある)が確実にしまっており内部に患者以外の人がいないこと、4) 誘導放射能による被曝を軽減するためのγ線シャッターが閉じていること、などが満足されている必要がある。インタロックシステムを複雑にすると、故障が起こりやすくなるので、適当なところで折り合うより仕方がないが、fail safeの考え方は十分に徹底する必要がある。

第8図は遠隔制御方式のパネルを示している。治療操作に伴う医師、技師の被曝を軽減するためと、治療条件設定に要する時間をできるだけ短縮するには、可能な限り遠隔制御方式を取り入れた方がよい。放医研サイクロトロンの場合、マシンタイムのコストは1分間約1万円に相当するから、まさに1秒の時間も無駄にできないわけである。

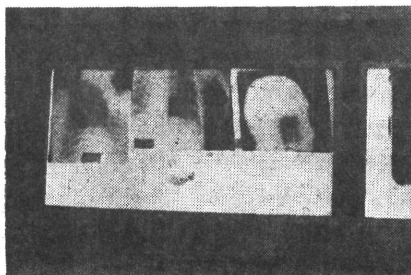


第8図 放医研サイクロトロン速中性子線治療コントロールパネル。左から、監視テレビモニター、インタロック表示、ビームポート表示および線量コントロール部、コリメータ設定および寝台制御、診断(シミュレータ)制御およびモニター CRT の順。



第9図 放医研速中性子線治療多分割コリメータ。  
8対の鉄ブロックから成るコリメータが見える。

前にも述べたように高 LET 放射線治療の場合には、少しでも無駄な照射を減らすように努めなければよい治療効果を望めないため、放医研のシステムでは8分割 16枚羽根のコリメータを使用している(第9図)。羽根の数は多ければ多いほど精密にはなるが、設定は複雑になり時間がかかる。放医研のシステムではコリメータの設定が remote と local に切り換えられるようになっているので、local にセットしてひとりの患者の治療を行っている間に次の患者の条件設定を行い、治療が終わった時に remote に切り換えると自動的にコリメータが次の患者の条件にセットされる。この機構のおかげで、貴重なマシンタイムをコリメータセッティングのために消費せずにすんでいるし、複雑なセッティングも落ち着いてできるので間違いが少ない。速中性子線照射が治療計画どおりに正しく行われたかを確認する方法として、治療室内に X 線診断装置がシミュレータとして据えつけられており、ボタンを押せば遠隔制御で治療寝台を準備位置-診断位置-治療位置のそれぞれに移動させることができる。患者の下に乳腺撮影用フィルムをおき、診断位置で X 線撮影を行ってから治療位置に移動し、速中性子線治療を行うと、X 線と中性子線の二重撮影が行われて、照射範囲を確認することができる。この操作の全体が遠隔制御で行



第10図 放医研速中性子線治療位置定め撮影フィルム。  
X線と速中性子線の二重曝射。

われるため、診断操作に要する時間は1分以内ですみ、やはりマシンタイムの節約になっている。第10図はこのようにして撮影された位置定めフィルムを示している。

患者の登録、治療履歴のファイル、治療条件の記録、治療後の追跡調査、治療成績の集計等を一貫した情報処理システムで行うように、放医研病院情報処理システムが準備されている。このシステムにはすべての癌症例が登録されており、速中性子線治療症例と、一般治療症例とのコントロールスタディが可能になっている。

治療操作の全段階について極力効率化に努めた結果、患者1人当りの平均所要時間は、治療計画、診断および入れ替えの時間を含めても7分程度ですみ、約1/3の患者には2門以上の照射を行っている。加速器による治療の場合はマシンタイムコストがきわめて高いから、治療室を複数にして、入れ替えおよび治療準備に要する時間を節約すべきであるし、将来はそれが標準となろう。ただしビームの振分けに伴う危険防止については十分な配慮を払う必要がある。

## 6. 荷電重粒子線治療の現況

### 6.1 陽子線治療

陽子線による癌治療は、現在米国の Massachusetts General Hospital (MGH) およびソビエトの2か所で行われている<sup>12)</sup>。MGH の場合は眼窩の腫瘍や前立腺癌等、比較的表在性で限局しており、隣接して感受性の高い臓器がある場合を対象として行われている。その他癌ではないが、脳下垂体腫瘍の治療も行われている。このように腫瘍の大きさが小さい場合には成績は非常によく、治療後の障害発生もほとんどない。ソビエトの治療はやや特殊で、悪性黒色腫や子宮頸癌の局所に 10000 rad 以上の大線量を一時に照射し、ただちに切除するという治療であるが、これも陽子線の線量分布が限局しているから可能なことである。ソビエトの治療で興味があるのは、食道癌の治療で、あらかじめ治療ビームの透過率から組織の厚さを推定し、そのデータに基づいてブラッグピークが食道癌の部分に集中するように、ビームのエネルギーを調節しているとのことである。これは診断と治療の一体化の第一歩である。

陽子線治療で限局した部位の照射も可能であるが、広い部分を均等に照射することもまた可能である。つまり現在のリニアックによる X 線治療とベータトロンによる電子線治療の両方を兼ねたようなものである。それにビームは三次元的に制御できる。陽子線は診断

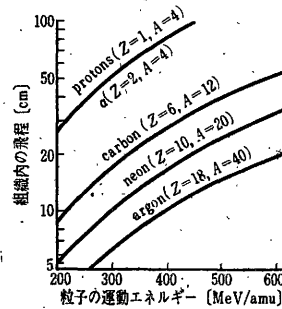
用としてもすぐれた性能を持つ。陽子線の写真で興味が高いのは、写真の定量性と再現性がよい上に、エッジ効果があることで、一見ゼロックス写真のように輪廓が強調される。

陽子線を診断用および治療用として医療機器化することについては既にいくつかの提案がなされており<sup>13)</sup>、高エネルギー粒子線治療として速中性子線の次に実現するのは陽子線であろう。放医研でも医用サイクロトロンで加速された最大 70 MeV の陽子線を治療に使用するための準備を進めており、1978 年末頃には治療を開始しうる見込みである。しかし本格的な診断および治療利用のためには 250 MeV 以上に加速されることが望ましく、現在国内では筑波の高エネルギー物理学研究所のブースターシンクロトロンが、この程度のエネルギーの陽子線を供給しうる唯一の施設である。現在高エネルギー物理学研究所と筑波大学が主になって、陽子線の医学生物学利用のための組織作りが進められているので、近い将来研究が開始されよう。しかし本格的な治療はこの装置では無理で、やはりある時期には医療施設の中に建設することが必要になるであろう。

#### 6.2 重荷電粒子線による治療

ヘリウムイオン、更に重いイオンを人体の病巣の深さまで到達させるには、GeV のオーダーの高エネルギーまで加速する必要があり、そのような加速器の数は世界的にもきわめて限られている。日本では今のところ一つもない。現在ヘリウムイオンで治療を行う計画は、米国の Lawrence Berkeley 研究所とフランスの Saclay の原子力研究所の 2 か所だけである。更に重い粒子になると、現在のところは Lawrence Berkeley 研究所の Bevalac しか加速できる場所がない。目下 Bevalac で加速された C, Ne, Ar などの重粒子を利用する物理生物学的研究が行われており、更に Ne ビームによる実験的治療も 1976 年から開始されている。まだその治療成績は報告されていないので、評価はできない。

粒子が重ければ重いほど治療効果があがるというものでもない。最もよいと思われるのは、ブラッグピークでの RBE が最も高く、入射部位からピークまでの間（これをプラトーといっている）の RBE が低いようなビームである。この意味では実は Ar は重すぎて、むしろ C または Ne が最適ではないかと考えられるようになった。もちろん粒子が重くなるほど、これを深部に到達させるに必要な加速エネルギーは第 11 図のように巨大になるから、医療用としては実現が困難になることはいうまでもない。こうした見通しから医療



第 11 図 組織内の各深さに到達させるに必要な重荷電粒子の加速エネルギー

用重イオン加速器としては、陽子から Ne まで加速ができて C までには人体を透過するくらいエネルギーに加速できるくらいの加速器が目標になるのではなからうか。Lawrence Berkeley 研究所の Grunber 博士により、そのような加速器の設計試案が作られている<sup>14)</sup>。

#### 6.3 $\pi$ 中間子による治療

$\pi$  中間子を人体に照射すると、プラトーの部分では LET が電子と同じくらい低く、ピークの部分では高 LET の性質を示すということで、癌の治療としては理想的な線源と考えられている。そのため世界の 4 か所の研究所で  $\pi$  中間子を治療に利用する研究が進められている。その概要は第 6 表のとおりである。日本でも日大グループで計画されている。しかし  $\pi$  中間子治療の最大の困難は、できるだけ純粋なビームを十分な量で発生させることにある。現在実験的にせよ治療が行われているのは Los Alamos 研究所だけである。

なぜ純粋なビームが得難いかは次の理由による。

1)  $\pi$  中間子はマイナスの電荷を持つが、同じ momentum を持つ電子と分離することができないので、電子の汚染が遅けられない。2)  $\pi$  中間子の寿命は半減期  $2.6 \times 10^{-8}$  秒と短く、治療ビームでは 6 メートル走ると半減する。変換すると  $\mu$  中間子になり、これはそのまま汚染となる。

なぜ治療に必要な強度が得難いかは、LAMPF の目標値を見ればわかる。陽子を 800 MeV, 1000  $\mu$ A という高エネルギー、大電流で加速しても、最良の条件で有効照射容積 1000 cc 当り 50 rad/min ということで、これは陽子を直接治療に用いる場合の  $10^6 \sim 10^7$  倍の陽子数を、数倍以上のエネルギーまで加速することを意味し、非常に効率が悪いことを示している。無駄になった分の陽子のエネルギーの大部分は中性子等の発生に費やされることになり、ばく大な量の二次放射線が発生され、またそのためにビームポートおよびターゲットまわりに誘導放射能が発生することになる。

第6表  $\pi$  中間子治療施設の現況

施設名	加速器と仕様	$\pi$ ビームチャンネル	$\pi$ 強度 (予定)	現況
LAMPF (Los Alamos Meson Physics Facility)	プロトンライナック 800 MeV 1000 $\mu$ A	垂直 1チャンネル	50 rad/min/l (最高出力時)	1976年から治療を開始している。出力はまだ $1/10$ 以下
SIN (Swiss Institute for Nuclear Research)	リングサイクロトロン プロトン 590 MeV 100 $\mu$ A	SMPG 方式設置を考慮中	50 rad/min/peak?	現在 3-5 rad/min で基礎実験中
TRIUMF	サイクロトロン プロトン 1) 500 MeV 100 $\mu$ A 2) 450 MeV 400 $\mu$ A	垂直 1チャンネル	10 $\times$ 10 cm の field で 60 rad/min	現在 2 rad/min で基礎実験中
SMPG (Stanford Medical Pion Generator)	エレクトロンライナック 820 MeV 350 $\mu$ A (計画中) 現在は 500 MeV 10 $\mu$ A MARK III を使用	60チャンネル超電導スペクトロメータ方式	?	現在 2-3 rad/min 位の出力で基礎実験中

Wilson の試算によると、上記の条件で LAMPF の加速器を稼働させると、ターゲット部分での放射能の量は 17 万キュリーに相当するとのことである<sup>15)</sup>。このことは防禦だけでなく、加速器の維持をきわめて困難にする要因であるし、病院内での中間子治療を可能にするかどうかの鍵になりそうである。

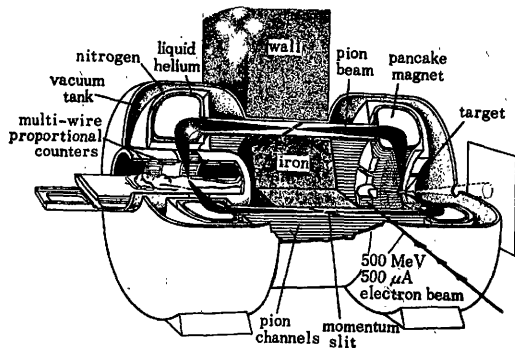
$\pi$  中間子の利点の一つとして、その粒子の質量が軽し、エネルギーも 50~100 MeV 程度で低いので、電磁偏向がしやすいことがあげられる。スタンフォード大学の SMPG 方式はこの利点をフルに活用しており、60チャンネルの超電導マグネットを放射状に並べ、 $\pi$  中間子のビームを60方向から病巣に集中する方式をとっている<sup>16)</sup> (第12図)。このため LAMPF のような1チャンネルに比べると、 $\pi$  中間子の収率はたいへんよくなるうえに、各チャンネルから入射する  $\pi$  中間子のエネルギーと線量をコンピュータにより調節することで、きわめて複雑な線量分布を形成することができる。またビームを集中することで病巣部の RBE を多少は上げられるようである。結局は  $\pi$  中間子治療をやらうとすれば SMPG 方式が必要不可欠という

ことになりそうである。ただこの方法では患者は鉄タンクの中に埋没するような形で治療するので、照準操作等がどのくらい正確にできるのか、やや気がかりなところもある。

### 7. 医用加速器建設の機運とその医療へのインパクト

粒子線治療の評価がしだいに高まるにつれて、治療を目的とした加速器を医療機器化し、病院内に建設しようとする機運が急速に高まってきた(第7表)。1976年の放医研シンポジウムは「加速器の医学利用」をテーマとして行われたが<sup>17)</sup>、その中で「病院内設置を考慮した加速器」のパネルディスカッションが行われた。この討論では全部の意見が収斂するところまではいかなかったが、その必要性はすべての参加者が認めていた。なにぶんにも治療に使えるような大型加速器は物理学者ですら手にしておらず、したがって物理学系から提案されている重粒子加速器の建設をまず始め、これに共同研究で参加すべきなのか、あるいは始めから医用加速器をめざして建設すべきなのか重大な選択である。医学側としては後者を望む意見が多い。世界各国の経験、放医研での経験等から加速器治療といえども、医療装置として病院の敷地内に建設されないと十分な効果をあげないことがわかっているからである。

これからの治療の線源として何を選ぶか、加速器として何が適当かの選択はむづかしい問題である。重粒子加速器は建設に数10億円以上を必要とするし、もし治療に役立たなかったら廃墟となり、その撤去に困ることもありうる(この点薬剤はこんな心配はない)。私が現段階で考えている粒子線治療の問題点を第8表にまとめて示した。種々のデータをあわせて考える



第12図 SMPG方式の60チャンネル  $\pi$  中間子治療装置 (Kaplan<sup>16)</sup> より転載)

第7表 病院内建設をめざした医用加速器の開発状況

著者 (メーカー名)	加速器機種	加速粒子エネルギー電流	用途	価格*	備考
T. C. C. (1976) Berkeley	AVF サイクロトロン " " CP-28 " " CP-35 " " CS-30 or 35	28 MeV p 35 MeV p 15 MeV d	速中性子線治療 " " " "	\$ 200万 \$ 280万	回転照射可能 " " " "
J. D. Hepburn (1976) AEC Ltd. Chalk River	超電導マグネット AVF サイクロトロン	30 MeV d 25 $\mu$ A	速中性子線治療	?	きわめてコンパクトになりベータトロンくらいになる
E. A. Knapp (1976) ロス・アラモス研究所	プロトンライナック	35 MeV p 100 $\mu$ A	速中性子線治療	\$ 100万	回転照射可能
Philips (1976)	D-T generator	速中性子出力 7rad/m/18mA/80cm SSD	速中性子線治療	\$ 100万	回転照射可能 (他もすべて可能)
Elliot (1976) (英)	"	7rad/m/30mA/80cm SSD	"	\$ 80万	
A. E. G. (1976) (西独)	"	5rad/m	"	\$ 90万	
Hefely (1976) (スイス)	"	50rad/m/100cm	"	\$ 80万	出力大きい焦点が大きい
T. C. C. (1976) (米)	"	20rad/m	"	\$ 100万	トリチウムガス循環方式
H. A. Grunder 他 (1976) ローレンス・バークレイ研究所	シンクロトロン	核子当り P 250 MeV/n $\alpha$ 350 C 350 Ne 400 Ar 400	荷電重粒子線治療 (インシュクタサ イクロトロンに よりアイソト プ生産)	\$ 1000万	ビーム 3-D スキャニングを考慮
E. A. Knapp 他 (1976) ロス・アラモス研究所	プロトンライナック (PIGMD)	p 650 MeV 30 $\mu$ A	$\pi$ 中間子治療 (速中性子線治療)	\$ 740万	
H. Kaplan 他 (1973) スタンフォード大	電子線ライナック (SMPG)	e 820 MeV 350 $\mu$ A	$\pi$ 中間子治療		超電導スーパーコ ータ集束方式

\* 1976 PART II で公表された価格

第8表 加速器を利用する高エネルギー粒子線治療 その特長と問題点

粒子の種類	速中性子	陽子, ヘリウム	重荷電粒子 (C, O, Ne)	$\pi$ 中間子
加速器の種類	サイクロトロン (ライナック) (D-T 発生器)	サイクロトロン (シンクロトロン) (ライナック)	シンクロトロン (サイクロトロン) (シンクロ)	陽子ライナック (サイクロトロン) (電子ライナック)
必要な加速エネルギー	p: 30~60 MeV d: 20~50 MeV	200~300 MeV (核子当り)	C: 300~400 MeV (核子当り)	p(e): 600~800 MeV
必要な強度 (粒子数)	P または d: $10^{14} \sim 10^{15}$	$10^9 \sim 10^{10}$	$10^8 \sim 10^9$	p: $10^{15} \sim 10^{16}$ e: $10^{16} \sim 10^{17}$
粒子の性質	二次粒子 荷電がないので電磁 的な制御はできない	一次粒子	一次粒子	二次粒子
粒子の純度	$\gamma$ 線の混在 5~10%	良好	良好	電子, 中性子および $\mu$ 中 間子の混在に問題あり
線量分布 (ブラッグピーク)	テレコバルト相当 ピークはない	シャープ	シャープ	ピークはあるが重荷電粒 子はシャープではない
生物学的効果* RBE ピーク/プラトー OER (ピーク部)	ピークはない 1.8~2.5 1.5~1.8	P He 1.1 1.2 2.5 2.3	C Ne Ar 1.58 1.37 0.90 1.7 1.6 <1.5	平均 1.2 2.0~2.9
autoactivation による ビームレンジのモニタ リングの可能性	なし	小	非常に大	小
加速器のコスト メンテナンスの難易な ど	比較的小型ですむ	陽子 ( $\alpha$ ) 専用と すればコスト低減 の可能性あり	かなりの高価格と なる。周辺技術の 開発を要する	加速器も最高価格である がメンテナンスに困難が 多い

\* spread out peak (4cm 幅位) についての値

と、現在すぐに実用化できるのはサイクロトロンによる速中性子線治療だが、これはもう放医研と東大医科研で行われているから、そう急いで次の施設を作る必要はないと思う。これから作るのであれば、当然荷電重粒子線をめざすべきであろう。現在の技術でも、ヘリウムまでなら治療に使えるようにシンクロサイクロトロンを建設することが可能とのことである。現在わかっている物理学および生物学的データから判断すると、重粒子線の最適な治療用粒子はおそらくCまたはNeであろう。できることならCおよびNeのビームを十分なエネルギーまで加速できる加速器（シンクロトロンが最適）が、病院内に建設可能になることが望まれる。この目的にあう加速器の設計は、Lawrence Berkeley 研究所を中心にして進められており、その基本構想はできあがっている<sup>14)</sup>。

π 中間子の治療の評価にはもうしばらく時日を要するであろう。加速器自体のコストは重粒子加速器より安価に建設できる見込みが PIGMI 建設グループから出されているが、実際には重粒子より2倍以上高くなるというのが、大部分の専門家の意見である。ビームのアウトプットコストから考えると最も高くつく治療であるし、生物学的効果の点も当初予想した値よりずっとメリットが少ない。したがって π 中間子が本命になることはおそくないだろうと予想される。

8. 加速器治療のコスト

加速器の建設、維持等にかかる費用を考えると、これによる治療費は巨額にのぼるのではないかという心配がある。現在放医研で行っているサイクロトロンによる速中性子線治療のコストは、まず患者1人当たり100万円くらいと見積もっている(第9表、第13図)。治療専用サイクロトロンを開発し、コスト低減をはか

ればその半分以下にはなるだろう。一方癌の化学療法のコストも馬鹿にならない。最近では長期化学療法という考え方が出てきており、これでは1人100万円に達することも稀ではない。治療の効率(治癒と軽快の得られる率)を考えると、加速器治療が高いとも一概にはいえない。第14図に放医研での経験をもとにして、子宮頸癌治療の場合の速中性子線治療のコストパフォーマンスの計算例を示した。II期の場合には腺癌を主とする適応が症例の10%あり、治癒率が70%から75%に改善されたと仮定、III期では50%の症例を治療し、治癒率は40%から60%に、IV期では67%の症例を治療して15%から25%に改善という見込みである。サイクロトロン治療のコストは1人63万円(mixed beam であるので)と見込むと、1人当りの治療コストはかなり増加する(III, IV期で2倍弱)が、治癒例1人当りはほとんど増加しない。また治癒例1人を増加するための追加コストは、II, III期では100~200万円であるが、IV期では400万円以上になると試算された。比較としてPS-KをIII期症例に全例使用し、5%の治癒率上昇を得たと仮定してコスト計算をすると、治癒例1人当りのコスト増加は400万円となり、サイクロトロンよりずっと高くなる。もちろんサイクロトロン治療もPS-Kも全く仮定の数字で計算しているから、結論的なことはいえないが、要するに適当な症例を選択して治療し成績があがれば、加速器の治療も社会的医療コストの面から見ても必ずしも高すぎるものではないことがおわかりいただけると思う。

ただしこのように効率的に治療を運営するためには、どうしても医療の系列化と集中化が必要で、行政の面のバックアップを積極的に行う必要があろう。

附 記 本稿では主として加速器の治療応用につい

第9表 治療用高 LET 放射線のアウトプットコストの試算 (電子線リニアックを1とした時の相対コスト)

source	1) space & housing	2) machine & maintenance	3) output factor	4) output cost
linac (X線治療)	1	1	1	1
neutron NIRS	5-7	10-15	5-10	70(40-110)
TCC (p)*	3-4	7-10	7-15	50(35-70)
proton linac**	2-4	5-10	2-4	15(7-28)
heavy ions***	15-20	30-50	0.1-1	20(2-35)
pi meson PIGMI†	10-20	20-30	10-15	250(150-375)
cyclo.††	15-20	20-30	15-30	500(225-750)

4)=[1+2]×3/2 (リニアックについては1)と2)がほぼ等しいとしている)

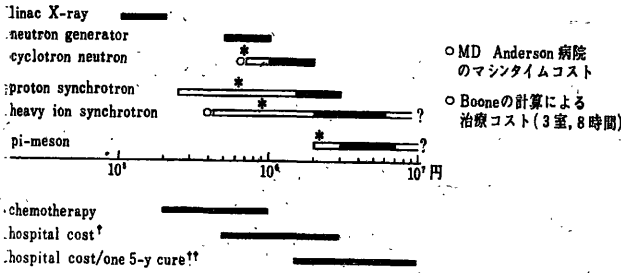
\* Cyclotron Co. で発表している p-Be タイプサイクロトロン

\*\* PIGMI グループで開発中

\*\*\* Grunder のデータによる

† Blewett 委員会のデータ他による

†† TRIUMF 他データによる

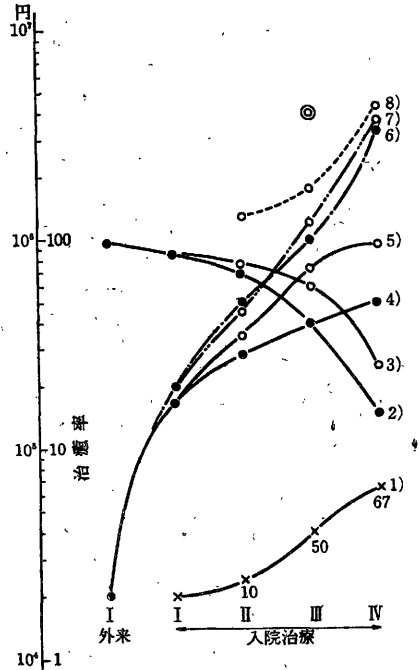


\* 治療室を複数とする場合  
 † 国立がんセンター病院入院患者1人当り入院医療費コスト  
 †† 上のコストを5年生存率で割ったもの  
 第13図 加速器治療のコスト試算(患者1人当り, 1シリーズ当り)

て述べたが、加速器には診断への利用にもきわめて広い発展の可能性があり、ME 関係の諸氏にも興味が大いと思われる。

文 献

- 1) 御厨修一, 松本恵一: 膀胱癌の術中照射, 癌の臨床, 22, 191/193 (1976)
- 2) 春日 孟, 他: 人癌培養細胞の放射線治療への応用—黒色腫細胞(HMV)とHeLa S3-1細胞の比較検討, 医学のあゆみ, 90, 326/335 (1974)
- 3) T. Inada et al.: Linear energy transfer-dependent radiosensitivity of Burkitt lymphoma cells, with special references to human melanoma HMV, Hela-S3, and L5178 Y cells, GANN, 67, 399/402 (1976)
- 4) C. A. Tobias: Pretherapeutic investigations with accelerated heavy ions, Radiology, 108, 145/158 (1973)
- 5) E. V. Benton, B. P. Henke, C. A. Tobias & M. R. Cruty: Radiography with heavy particles, LBL-2887, UC-23, TID-4500-R 62 (1975)
- 6) R. Stone: Neutron therapy and specific ionization, Amer. J. Roentgenol., 59, 771/785 (1946)
- 7) M. Catterall: The clinical effects of fast neutrons, Proceedings of an International Workshop "Particle Radiation Therapy", Oct. 1-3, 1975, Key Biscayne, pp. 425/434
- 8) D. Hussey, R. G. Parker & C. Rogers: A preliminary report of the fast neutron therapy pilot studies in the United States, *ibid.*, pp. 435/450
- 9) J. S. Rasey et al.: Cure of EMT-6 tumors by X-rays or neutrons: Effect of mixed-fractionation schemes, Radiology, 123, 207/212 (1977)
- 10) 放射線医学総合研究所: 速中性子線治療計画第一次クリニックトライアル要領, pp. 12/13 (1975-11)
- 11) 梅垣, 他: 放医研サイクロトロンによる速中性子線治療システム, 癌の臨床, 23, 277/283 (1977)
- 12) H. Smit et al.: Current status of proton therapy in North America, 7) 8) と同じ Proceeding, pp. 529/542
- 13) R. Martin, M. Foss & J. Moenich: The proton



1) サイクロトロン治療施行率 [%]  
 2) 従来の治療による治療率  
 3) 従来の治療+サイクロトロン治療で期待する治療率  
 4) 患者1人当りの治療コスト(従来の治療)  
 5) 患者1人当りの治療コスト(従来の治療+サイクロトロン治療\*)  
 6) 治療例1人当りの治療コスト(従来の治療)  
 7) 治療例1人当りの治療コスト(従来の治療+サイクロトロン治療)  
 8) サイクロトロン治療により治療例1人増加するためのコスト  
 \* サイクロトロン治療コストは1人65万円増として計算(mixed beam 治療)  
 ○ PS-K 2月間投与で5%の治療率向上が見られたと仮定した時の治療例1人当りコスト増  
 第14図 子宮頸癌病期-治療法-治療成績とコスト

- diagnostic accelerator, IEEE Trans. on Nuclear Science, NS-22, 1802/1804 (1975)
- 14) H. A. Grunder & C. W. Leeman: Present and future sources of proton and heavy ions. PART II Conf. Sept. 15-17, 1976, Berkeley, California
- 15) M. T. Wilson: Radioactivity, shielding, radiation damage and remote handling, IEEE Trans. on Nuclear Science, NS-22, 1042/1047 (1975)
- 16) H. S. Kaplan et al.: A hospital-based superconducting accelerator facility for negative pi-meson beam radiotherapy, Radiology, 108, 159/172 (1973)
- 17) 第8回放医研シンポジウム, 特集 加速器の医学利用, 癌の臨床, 23-4, 251/433 (1977)



# 高 LET 放射線治療

稲田 哲雄\* 久津谷 謙\*\*

## はじめに

癌治療に利用される高 LET 放射線として特性、発生装置によつて、中性子、重イオン（陽子、He イオン、その他の重イオン）および  $\pi^-$  中間子に分けて考えられる。

中性子はすでに実用段階にあり、その適用法によつて治療成績の改善が見込まれている。次いで陽子による治療・診断の実績がえられている。陽子線は高 LET 放射線としての特質（RBE, OER の改善）が明瞭でないが、その局所的線量付与（dose localization）が著明なることから、他の重イオン線（He, O, C, Ne イオン）と相似であり、その照射法は重イオン照射の基礎となる。

$\pi^-$  中間子線の特異な相互作用、線量分布は理想的な放射線と考えられて、大規模な発生装置が建設されている。しかし、研究の進歩につれて諸々の問題点が提起されている。これらの高 LET 放射線治療は、いずれも今後の数年内に clinical trial の結論がえられて、これまでの放射線治療方式に影響を与えることとなろう。

## 1. 速中性子線治療

速中性子線治療は 1938 年から 1944 年にかけて米国 Berkeley 研究所で Stone によつて初めて行われたが、1966 年英国 Hammersmith 病院で再開されるまで、腫瘍の効果に比べ、皮膚などの正常組織の障害の大いさのために行われなかつた。その後、物理実験などに使われていたサイクロトロンを治療用に転用したり、新たに治療用装置として開発、設置され、速中性子線治療 clinical trial が行われてきた。わが国においては、放医研、東京大学医科研に医療用サイクロトロンが稼動中であり、東北大では建設を予定している。

速中性子線は photon (X 線,  $\gamma$  線) と同様電荷をもたない放射線で、線量分布の点では photon と同じであ

るが、局所に与えるエネルギーが高いので、そのもつている生物学作用、とくに腫瘍への効果が期待されている。

速中性子線治療装置の現況と問題点について述べる。

### 1) 速中性子線治療装置

治療用装置ならテレコバルトと同程度ないしそれ以上の深部線量、線量率であることが望まれる。テレコバルトの深部量百分率は照射野  $5 \times 5$  cm, 深さ 10 cm で約 50%, 線量率は一般に数 10 rad/min であるが、速中性子線の場合 RBE を考慮すると 10 rad/min と考えてよい。深部量百分率 50% をえるに必要な中性子エネルギーは約 14 MeV<sup>1)</sup>、ターゲットから距離 (SSD) 100 cm の所で 10 rad/min をえるためには約  $10^{13}$  n/秒の中性子放出率が必要である<sup>1)</sup>。すなわち、テレコバルトと同程度の速中性子線治療装置をえるためには 14 MeV のエネルギーをもつた中性子を毎秒  $10^{13}$  個発生できる装置が必要となる。現在考えられる中性子発生装置はサイクロトロンと neutron generator である。

#### (1) サイクロトロン

サイクロトロンを用いて速中性子線を発生させる方法は、ベリリウム (Be) 金属ターゲットに加速した重陽子を当てる方法が一般的である。以下この反応を用いた場合について述べる。

重陽子の加速エネルギー ( $E_d$ ) と発生する中性子の平均エネルギー ( $\bar{E}_n$ ) との関係は報告されたデータから次式で表せる<sup>1)</sup>。

$$\bar{E}_n = 0.43 E_d$$

発生する中性子エネルギーは加速重陽子の約半分、1 MeV の時 33 MeV 必要になる。重陽子を 33 MeV 加速する装置としてはサイクロトロンとなる。

SSD 125 cm での重陽子のエネルギー ( $E_d$  MeV)  $\kappa$  に対する電流  $1 \mu\text{A}$  当たりが発生する速中性子の線量率 ( $Y$ ) は August (1973) によると次式で表せる。

$$Y = 2.7 \times 10^{-4} E_d^{2.7} \text{ rad/min}$$

重陽子の加速エネルギーの 2.7 乗に比例するのでエネルギーの高い方が効率的である。加速重陽子 33 MeV

\* 放射線医学総合研究所物理研究部

\*\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

表 1 Cyclotron facility for fast neutron therapy.

	MDAH-TAMU	NRL	NIRS	U or W	MRC	IMS-TU
Energy of d (MeV)	50	35	30	21.5	16	15
Beryllium target thickness (mm)	8.5	4.7	4.0	1.5	0.8	1.2
Mean neutron energy (MeV)	21	15	13	8	7.6	5.7
Collimator for field shaping	WEP*+B +Fe (70 cm)	Benelex (65 cm)	Benelex +Fe (130 cm)	WEP* +B (75 cm)	Pressed wood (68 cm)	B-Polyethy +Fe (80 cm)
SSD or STD (cm)	140	125	175, 200	150	116	125
Deuteron beam current ( $\mu$ A)	7	10	30	30	80	100
Tissue Kerma in air (rad/min at SSD, $10 \times 10$ cm field)	56	60	52.3, 39.9	30	40	35.2
Depth of 50% dose (g/cm <sup>2</sup> , $10 \times 10$ cm field)	13.8	12.8	11.6	10.2	8.8	9.1

MDAH-TAMU M.D. Anderson Hospital & Tumor Institute-Texas A & M University, Texas, USA.

NRL Naval Research Lab., Washington, DC, USA.

NIRS 放医研

U of W University of Washington, Seattle, USA.

MRC Medical Research Council, Hammersmith Hospital, London, UK.

IMS-TU 東大医科研

\* WEP Water-extended polyester.

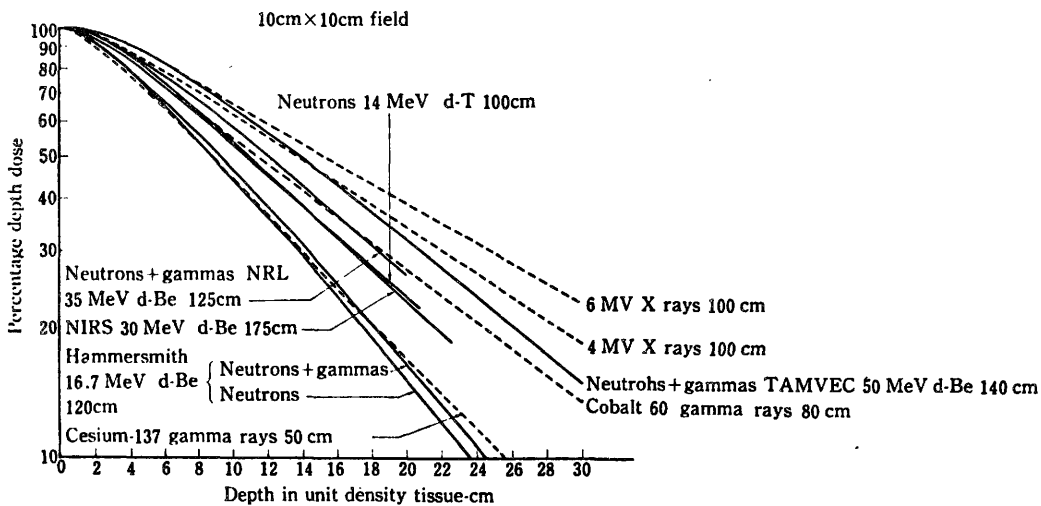


図 1 Central axis depth dose curves for various neutron and photon beams.

の時 3  $\mu$ A 以上流せると 10 rad/min (at SSD 125 cm) が保証される。

表 1 に現在サイクロトロンを用い速中性子線治療を行っている施設を示す<sup>1-5)</sup>。前 2 つ (米国 MD Anderson 病院-TAMVEC, Middle Atlantic Neutron Therapy Association (MANTA)-NRL) は物理実験に使用されていたものを治療用に転用したもので、他のものは医療用として建設されたものである。サイクロトロンの場合、

線量率が高い (30~60 rad/min) のが特徴で、RBE を考慮するとリニアック程度の線量率になる。図 1 に各施設の深部線量曲線を示す。放医研、NRL がコバルトクラスになる。放医研の場合上述した条件を十分満足しているが、電流値が大きいため照射野外の遮蔽を十分にするために STD 200 cm が採用された。東大医科研の加速エネルギーが Hammersmith 病院と同じ 15 MeV と低いのは頭頸部などの比較的浅い腫瘍を対象としているこ

表 2 D-T neutron generator.

	Manchester Glasgow	Hamburg	Karlsruhe (Heidelberg)	Amsterdam		
Manufacture	Elliot	Radiation Dynamics	Haefely	Phillips	Cyclotron Corp.	Lawrence Livermore Lab.
Type	sealed tube	rotating target	sealed tube	sealed tube	sealed tube (dual type)	rotating target
Voltage (kV)	250	500	200	250	160 180) × 2	400
Current (mA)	30	10	150	18	10	16
Out put(rad/min)	3	7.5	15	5	10	10
(n/sec)	(5 × 10 <sup>11</sup> )	(2.5 × 10 <sup>12</sup> )	(5 × 10 <sup>12</sup> )	(10 <sup>12</sup> )	(5 × 10 <sup>12</sup> )	(4 × 10 <sup>12</sup> )
Target	rare earth material	T-Ti	Ti		Cr	T-Ti
Life (hr)	150	10 (H.L.)	300		100	50
SSD or STD (cm)	80	75	100	80	80	115
Operation	1972 1973	1973	1975 (1977)	(1976)	1974	1974

と、今後  $^9\text{Be}$  (d, n)  $^{10}\text{B}$  反応以外の方法を考慮したためと考える (後述)。

## (2) Neutron generator

Neutron generator は d-T generator ともいわれ、120 kV 程度の低いエネルギーの重陽子 (d) をトリチウム ( $^3\text{T}$ ) ターゲットに当たると約 14 MeV の単色の中性子が発生する。この反応を利用した装置である。中性子エネルギーとして目標の値がえられるので治療に最適と思われるが、問題は寿命の長いターゲットを作る困難さと線量率が低いことである。現在考えられている方法は重陽子を直接加速し、トリチウムを装着したターゲットを回転させる方法と、重水素、トリチウムの混合ガスをイオン源とし、それをイオン化して加速させ、ターゲット (希土類元素, Cr, Ti) に当て中性子を発生させる sealed tube 型とがある。表 2 に治療用 d-T neutron generator の施設一覧を示す<sup>1,6-8)</sup>。前者はエネルギーが高く (400~500 kV)、電流値は小さい (10~20 mA)。後者は電圧は低く (170~250 kV)、大電流 (150 mA) を流す方法をとっている。どちらも線量率の点で今一步のところである。Cyclotron Corp. が開発した dual type は 1 台では線量率が低いのでイオン源を 2 基合わせ (図 2 参照)、倍にする方法をとっている<sup>8)</sup>。現在 4 基合わせの方法を開発している。

Neutron generator はリニアック、テレコバルトと同じ大きさに作られ、回転、振子照射が行え、従来の治療装置と同様に扱えて、運転も容易である。線量率の問題が解決されれば治療用として最適である。

## 2) 安全対策

中性子は金属などの物質を放射化するの、術者の誘

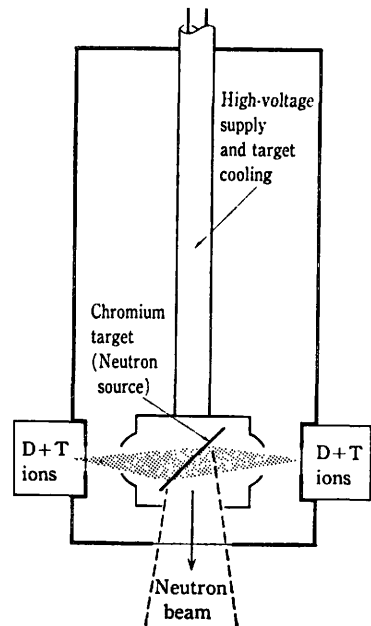


図 2 Schematic of D-T neutron generator with two opposing ion sources.

導放射線からの被曝をなくす対策と、d-T neutron generator のトリチウムの取扱いに対する対策がある。前者の場合、コリメータ、治療台、壁、床などに放射化された物質を使用しないことが望ましい。コリメータは比較的水素含有量の多い、ポリエチレン、WEP (water-extended polyester)、木材 (pressed wood, Benelex) が用いられるが、厚さの点で鉄が使われる。ターゲット、コリメータ下端にはγ線を遮蔽するためのシャッターを取付けるこ

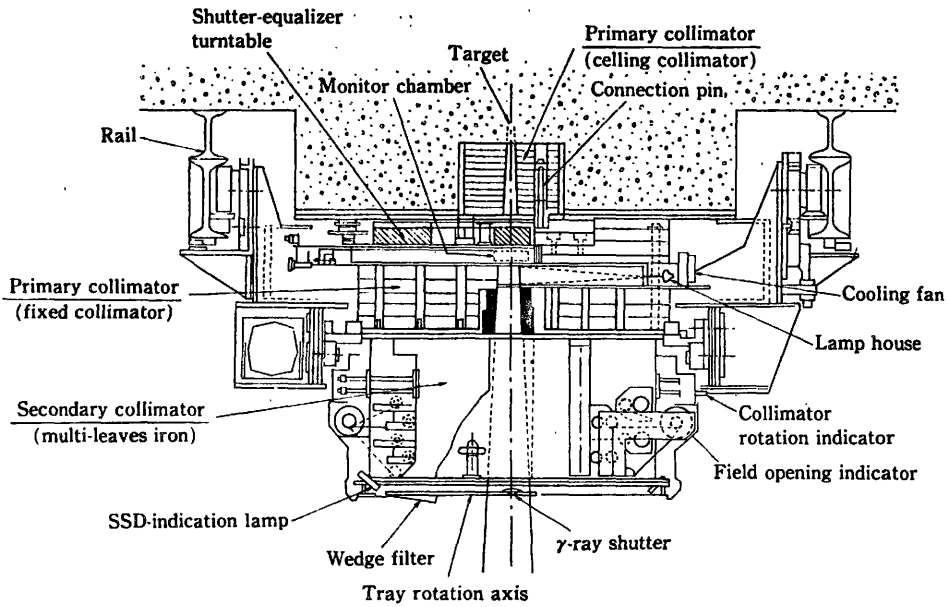


図3 Cross-section of NIRS neutron collimator assembly.

とは必須である。壁、床には通常使われる Si 系のコンクリートに代えて Ca 系のコンクリートが使われている。表面の塗装も必要である。

被曝を少なくさせる最上の方法はコリメータなどの機器の操作を遠隔で行うことである。放医研の治療機器はすべて遠隔パネルでも操作できる。またデジタル設定も可能である<sup>9)</sup>。Hamburg および Amsterdam の generator の場合；照射野の選択は32個の Cone のうち、必要なもののボタンを押すことにより自動的にセットされる。放医研コリメータの断面図を図3に示す。まず木材 (Benelux, 比重1.4) で遮蔽し、照射野はその下層にある鉄板 (左右8枚, 2cm 幅, 55cm 厚さ) で作る。不整形照射野も可能である。

Neutron generator のトリチウムの取扱いは、回転ターゲットを用いる場合、とくに交換時厳重な注意が必要で、さらにターゲット保管室が必ず付設される。その点 sealed tube 型は気体を用いているが密封されているので取扱いが簡単で、しかも寿命が長いので治療用にはこの種のものが見たい。

### 3) 今後の速中性子線治療装置

今後の治療装置は開発された neutron generator; とくに sealed tube 型となることが予想されるが、コンパクトサイクロトロンも見逃さない。英国 Edinburgh で1976年稼動したマシンは医科研と同じ型のマシンであるが、治療照射室を2室もち、1室では回転照射ができる本格的治療機である。問題は深部線量の改善であるが、

第1はターゲットを Be に代え高圧の重水素ガスまたはトリチウムガス (10~20気圧) を用いる方法<sup>10)</sup>、第2は加速粒子として陽子を用いる方法である<sup>11)</sup>。前者は Hammersmith 病院, 西独 Heiderberg で開発進行中であり、安全性、経済性の点で重水素ガスが使われよう。

Batra (1972) は 16 MeV の重陽子を重水素ガスに当て 11.3 MeV の中性子がえられ、線量率は SSD 100 cm で 18.2 rad/min/10 μA であったと報告し<sup>10)</sup>、十分コンパクトサイクロトロンによる深部治療装置の可能性を示唆している。後者は米国 Cyclotron Corp. が42 MeV プロトン加速用マシンを開発中で、Johnsen (1976) は 26 MeV の陽子を Be に当てた時深部量百分率 50% 深さは 10.2 cm (10×10 cm field, SSD 125 cm) で、線量率は 4.7 rad/min/10 μA であったと報告している<sup>11)</sup>。

米国 Fermi 研究所 (National Accelerator Lab.) では、陽子シンクロトロン (400 GeV) の injector として用いている陽子ライナックの余ったビームを途中から引出し (65 MeV p), 速中性子線治療に使っている。また治療専用機の場合、複数の患者照射室を設け、患者の setting up 中他室で照射するなどビームをより効果的に利用する治療のシステム化が課題と考える。

## 2. 重イオン治療

高エネルギー重イオンの発生には大型の加速器が必要であるため、その医学利用は世界の少数の施設に限られている。しかし、その線質・線量分布が深部の決定臓器

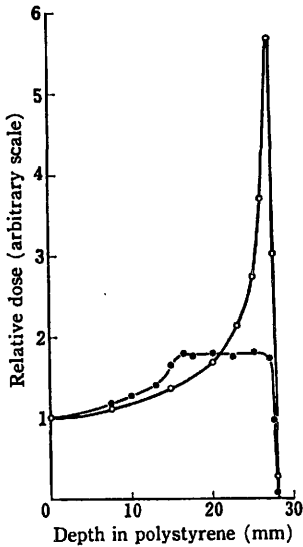


図 4

近傍の癌治療に適しており、また、その radiography が高解像力を示し、さらには核医学診断に有用な短寿命 RI 核種を生産しうることから、近年その医学利用計画が具体化してきた。

1) 陽子

陽子線による癌治療は、Dubna (ソ) の JINR シンクロサイクロトロン (以下 SC と省略) で 84 例、Moscow (ソ) の ITEP シンクロトロンで下垂体除去 19 例を含む 163 例、および Uppsala (スウェーデン) の GW-SC で約 50 例が数年前に行われた。しかし、これらの先駆例での治療成績の評価には症例数が不足であったとしている<sup>12)</sup>。ちなみに 5% の有意差には陽子治療、対照とを各 1,000 例必要と考えられた。

Boston (米) のグループが Harvard-SC を医療専用器として、160 MeV 陽子による実験治療を行っている。皮膚、脳、直腸および網膜にカテゴリーを決め、照射野形成・シミュレーションおよび患者の固定に改良を加え、これまでにえた 23 例の治療成績は良好である<sup>13)</sup>。円柱とリング型散乱体の組み合わせにより平坦度 ± 2% で直径 30 cm の照射野に 70% のビームを導いており、線量率は十分高い。散乱体により飛程が 1 cm 減少するが、約 14 cm の深部まで到達する。しかし、この飛程では腫瘍中心の深さが 10~12 cm の症例が適用限度となるゆえ、陽子エネルギーの不足を感じており、200 MeV 以上の陽子加速器が望まれている。

国内では、放医研で 60~70 MeV の陽子による頭頸部浅在治療が始められるのが、昭和 53 年度の末頃と予定されている。図 4 に放医研サイクロトロンによる 60 MeV

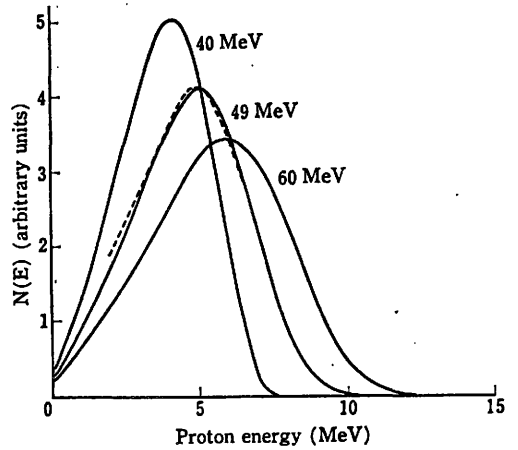


図 5

表 3 Influence of high-energy helium ions on 3 biological parameters. Overview.<sup>16)</sup>

	Spread-out peak		Plateau
	100 rad	450 rad and more	
RBE	1.9(1.6~2.3) (6 data)	1.3(1.08~1.56) (17 data)	1.0(0.7~1.1) (10 data)
OER	2.15 (1.7~2.3), (8 data)		2.3(2.2~3.1) (7 data)
PLD	No measurable difference between helium ions and <sup>60</sup> Co γ-rays.		

陽子の深部線量分布<sup>14)</sup>を示す。Bragg peak とよばれ鋭い線量極大値が飛程終端に認められる。治療のために、これを病巣サイズに適合するよう可変厚の吸収体より補正を行った例も示してある。この例では補正された深部線量分布の表面線量は最大線量の 50% を越える。なお、入射陽子照射野の飛程末端における拡がりは 50% 域で約 3 mm である。放医研サイクロトロンは、電源および冷却系の増強により 90 MeV 以上に陽子を加速きて、これは約 7 cm の深部まで到達することとなり現在の電子線治療適応の大部分に利用できることとなる。

高エネルギー物理学研究所のブースター・シンクロトロンによる 500 MeV 陽子線の医学利用計画が筑波大を中心として策定されている。これには核破砕中性と、250 MeV 以下に減速した陽子線との照射施設がまれており、昭和 53 年度から 3 年の計画が進捗している。

陽子線の RBE はほぼ 1 と考えられる。図 5 に Bra

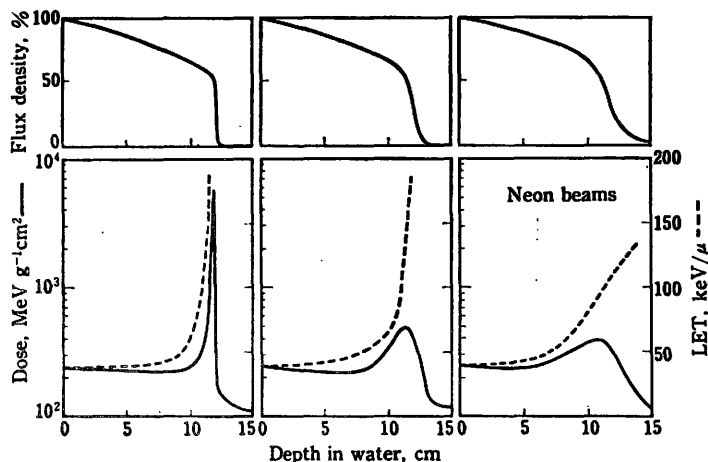


図6 Calculated flux densities, depth-dose profiles and mean LET values for neon beams of 12-cm range when ridge filters are used to spread the beam. Absorbing substance: water.<sup>19)</sup>

peak における陽子のエネルギー分布<sup>14)</sup>を示す。それぞれ 40, 49, 60 MeV の入射エネルギーの場合で、破線は 49 MeV 入射による Raju<sup>15)</sup> の実測値である。それぞれの飛程深および平均エネルギーが示されており、これらの分布に基づく LET は 10 keV/μ 以下であり、ピークの拡大や、より高エネルギーの入射によりさらに LET は低下する。よつて標準X線 (LET-3 keV/μ) との間に生物効果の明瞭な差を見出しえない。

## 2) He イオン

Berkeley (米) の 184 インチ SC により 920 MeV に加速された He<sup>++</sup> ビームにより、これまで約 500 例の脳下垂体除去がなされ、さらに現在 ±2.5% の平坦度の広い照射野がえられており、1日20人の癌治療を予定している。この Berkeley SC は現在医療専用器として運転され、治療室、制御装置も完成している。この装置の He イオン単能器としてのマシン稼働率が93%であり、安定性においても合格とみなされる。この装置は、ビーム・パルスストレッチ方式でも知られており、巾 300 μ sec (Duty cycle=2%) のパルスを 10 m sec (10%) に拡げて取り出すことができる。このためにビームの計測、照射制御が容易になり、重イオンによる CT 方式での撮影に成功している<sup>16)</sup>。

Berkeley-SC および Saclay (仏) の Saturne-SC (645 MeV He イオン) において、多種の生物照射がなされている。拡大ピークにおける RBE, OER および PLD をプラトーにおける値と比較されている (表3)<sup>17)</sup>。1回治療線量を 100 rad と考えて、深部線量分布における拡大ピークに病巣部を合致させれば、約2倍の致死効果

が期待できる、低酸素細胞への効果および PLD は低 LET 放射線による結果と同等である。

上記のいずれの SC を用いても治療可能な He イオンがえられるが、Saturne-SC は shut down して大改造を始めており、医学利用計画はない。SC についてはわが国の加速器物理学分野に十分な知識と経験の蓄積があり、その建設、維持は容易である。その本体建設費は 20~30億円程度と見込まれ、医療用サイクロtron延長線上に近いところにあり、次に述べる重イオン加速器と比較して、実現性も高いと考えている。

## 3) その他の重イオン

Berkeley の BEVALAC は、重イオン・リニアック HILAC と Bevatron を接続して、核子当たり 150~1,000 MeV まで加速する。とくに Ar (Z=18) 以下のイオンを加速して、3本の Biomedical port に供給する。うち2本が治療用で、その1が3~5 cm の照射野に 500~1,000 rad/min の線量を与え、その2がミニ・ビーム・エリアとよばれ、直径 2~3 mm の Ne イオンを数 m sec に~1,000 rad 与えるものである。本年中に治療開始の予定である。

細胞致死効果は C イオンないしは N イオンの Bragg peak において極大 RBE を示し、Ne や Ar イオンでは減少する<sup>18)</sup>。これらの重イオンの Bragg peak における LET (>500 keV/μ) では、いわゆる over-kill となるためだが、それにもかかわらず Ne や Ar を加速する理由は、拡大ピークではより低 LET となり、また核カスケードによって生じた軽い粒子の混入も LET を低下させ、拡大ピークの LET は 100~200 keV/μ に低下し

て、細胞致死 RBE の極大 LET となることによる。

図 6 に Ne イオンの深部へ到達する粒子分布 (上段) と、深部線量分布 (下段実線) およびこれに対応する LET の変化 (下段破線) を示す<sup>19)</sup>。線量分布の平坦なプラトー部の LET は低く、Bragg peak に至り急激に増高するが、左図の鋭いピークでは LET が  $200 \text{ keV}/\mu$  を越えるが、右図のごとく拡大したピークでの LET は  $100 \text{ keV}/\mu$  の近傍にあることを示す。しかしながら、このような拡大ピークを形成した場合のプラトー部での照射効果の RBE が 1 より大であつて<sup>20, 21)</sup>、その治療効果を当初の予想より減少させることとなる。

今後の BEVALAC での実験治療の成績は、世界的にも重イオン医学利用計画を左右する重要な意味をもつものとして注目される。

### 3. $\pi^-$ 中間子治療

中間子の存在は湯川理論 (1935) によつて予測され、1947年 Powell によつてその存在を立証された。 $\pi^-$  中間子の質量は電子の 273 倍、陽子の 15% にあたり、負の電荷をもっている。 $\pi^-$  中間子の癌治療の可能は 1961年 P. H. Fowler によつて提唱された<sup>22)</sup>。原子核物理実験施設を利用した生物実験が行われてきたが、米国 LAMPF (Los Alamos Scientific Laboratory's Clinton P. Anderson Meson Physics Facility) で 800 MeV 陽子ライナックが 1974年完成し、線量率の高い biomedical の実験が行われ、1976年治療が開始された。Stanford 大学で開発された超伝導コイルを用いた SMPG (Stanford Medical Pion Generator) は、広い立体角で  $\pi^-$  中間子を効率よく利用し病巣部に集中することが可能となり、 $\pi^-$  中間子治療装置の出現となつた。

#### 1) $\pi^-$ 中間子の特性

$\pi^-$  中間子治療はその飛程末端に生ずるブラックピークと、さらに生体組織中の原子核に捕獲され、それを分裂させて重荷電粒子を発生させるスター線量を生ずること、途中平坦線量分布部では低 LET 成分からなる深部線量分布を示すことが特徴である。病巣域にそのピークを合わせることに、物理的線量分布および速中性子線のような生物学的効果の両面が期待される。

$\pi^-$  中間子は陽子または電子を加速させ原子核に衝突させることにより発生する。そのさい、 $\pi^+$  および中性子 (n) も発生する。 $\pi^\pm$  は  $2.6 \times 10^{-8}$  秒の半減期でそれぞれ  $\mu^\pm$  中間子と中性微子に崩壊する。 $\mu^\pm$  はさらに  $e^\pm$  (陽、陰電子) に変わる。 $\pi^+$  は原子核の捕獲分裂 (スター生成) がなく、LET が低い。これらの混合粒子と  $\pi^-$  を分離するために電磁石で曲げる  $\pi^-$  channel が設けられる。この場合、 $\pi^- \rightarrow \mu^-$  の崩壊を少なくするため

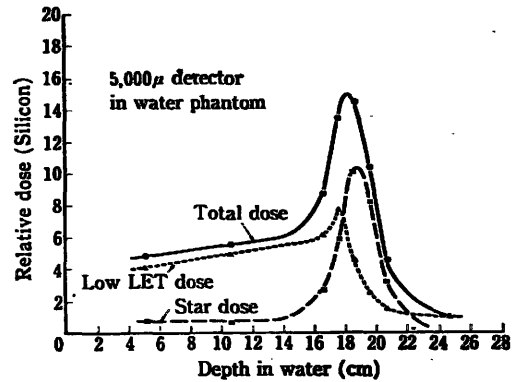


図 7 Dose distribution in phantom along the central axis of pion beam at LAMPF. (Richman, 1975)

に channel の port をできるだけ短くする必要があるが、 $\pi^-$  中間子ビームには  $\mu^-$  および  $e^-$  は避けられぬ。

LAMPF での測定結果を図 7 に示す<sup>23, 24)</sup>。760 MeV に加速した陽子をグラファイトターゲット ( $2 \text{ cm} \phi \times 1 \text{ cm}$  長、 $2.2 \text{ g}/\text{cm}^3$ ) に当て発生する  $\pi^-$  (79 MeV, 18.1 cm 飛程) の深部線量分布を求めている。Beam port の長さは 11.7 m である。入射  $\pi^-$  ビームには  $e^-$  4%、 $\mu^-$  10% 混在する。 $\pi^-$  はその飛程末で急激に減り、スターが増大する。 $\mu^-$ 、 $e^-$  は深さもともにわずかず増加する。Richman (1976) はカーボンターゲットの代わりにアルミナ ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) を使った場合、とくに電子の contamination が急増すると報告している<sup>25)</sup>。

線量率は  $\mu\text{A}$  当たり  $0.85 \text{ rad}/\text{min}$  で現在  $10 \mu\text{A}$  で利用できる。

ブラックピークを持つ粒子線治療の場合、病巣域に合わせピーク幅を広げることが要求される。通常のピーク幅は数 cm 程度であるが、エネルギー幅を広げたり、特殊なフィルターを用いてピーク幅を広げている。

#### 2) 医療用 $\pi^-$ 中間子発生装置

世界で建設されている  $\pi^-$  中間子施設は前述の LAMPF, Stanford の他、カナダ TRIUMF (Tri-University Meson Facility)、スイス SIN (Schweizerisch Institut für Nuclear Forschung) にあり、医学利用を考えている。その一覧を表 4 に示す<sup>22-26)</sup>。加速粒子は SMPG を除くと陽子である。エネルギーは 500~800 MeV、加速器はライナック、サイクロトロンが用いられている。Clinical trial が行われているのは LAMPF だけで、しかし本格的ではない。SMPG は電子線であるので陽子に比べ 1/30~1/100 線量率が低いので、多 channel で  $\pi^-$  収集効率を高めている。この Stanford 大学で開発さ

表 4 Meson facility.

	LAMPF	SMPG	TRIUMF	SIN
Accelerator	linac	linac	cyclotron	cyclotron
Particle	p	e	p	p
Energy (MeV)	800	500 (700)*	500	590
Current ( $\mu\text{A}$ )	1,000	500 (100)*	100	100
Target	graphite	$\text{Al}_2\text{O}_3$	Be	Be
Energy of $\pi^-$ (MeV)	78	54		85
	(168)	(135)		(175)
Range of water (cm)	18.8	11	(16)	20
Contamination (incident beam) (%)	14		(30)	15
Dose rate (rad/min)	8.5 (10 $\mu\text{A}$ )	1.5 (2.7 $\mu\text{A}$ )	(15)	1.8 (10 $\mu\text{A}$ )
Operation	1974	1974	1975	1974
Therapeutic trial	1976		(1978)	(1978)

\* Planned.

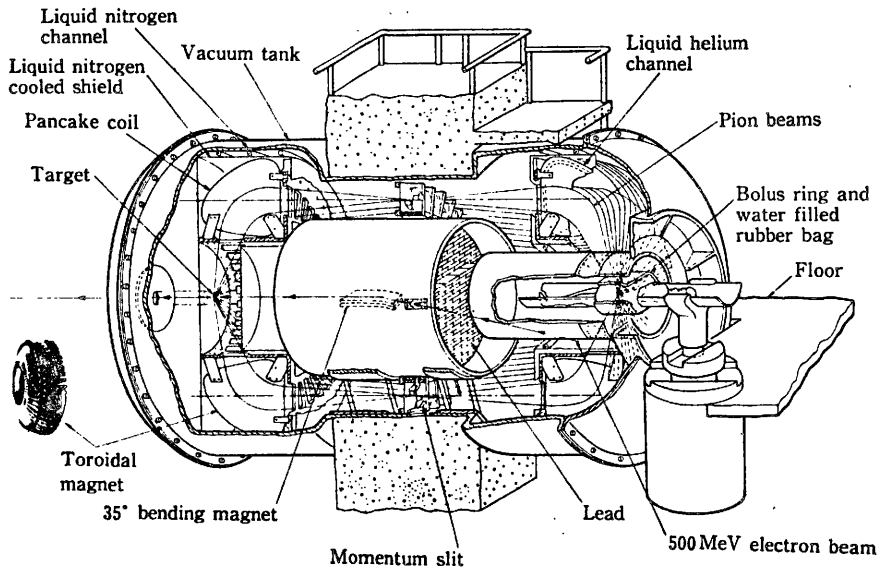


図 8 Stanford Medical Pion Generator (SMPG)。(Pistenma, 1977.)

た SMPG を図 8 に示すが、60 channel の超伝導コイルを使い広い立体角で  $\pi^-$  を利用でき、一般の beam channel と比べ 50~100 倍中間子を集められ、さらに患者の全周から病巣に照射できる点に特徴がある<sup>25)</sup>。SIN でも SMPG 型超伝導コイルを建設しており、今後この種のマグネットを使った  $\pi$  中間子治療装置が有力なものと思われる。

$\pi^-$  中間子発生用の比較についてふれる。米国で  $\pi^-$  中間子発生装置としての加速器の専門家を集めた Blewett 委員会の報告によると、現状では電子線ライナックが良

く、将来性としては陽子線ライナックが最適としている。前者は Stanford での経験があり、実用化されており、安価で簡単な加速器で、運転要員も少ないためとされるが、消費電力が大きく、電子ビームのエネルギー幅の大きいことが欠点にあげられている。後者は不確定要素があるにしても、消費電力が少なく、電流も増大でき、加速エネルギー幅が電子線に比べ 1/10 小さく、価格は電子線ライナックと同程度で、イオンへの応用の可能性があるというものである。そして陽子シンクロトロンは治療用には不適としている。



## 4. わが国の現状と将来

中性子線については、すでにわが国で行われている治療状況を、本誌で恒元が述べている。

陽子線については、放医研サイクロトロンによる60～70 MeV 陽子による頭頸部治療の開始が、昭和54年に予定されている。さらに、この装置は電源および冷却系の増強により 90 MeV 以上の陽子が加速可能となる。これは約 7 cm の飛程をもち、現在の電子線治療症例の多くをカバーできることになる。

筑波の高エネルギー物理学研究所の 500 MeV 陽子ブースターサイクロトロンによる照射施設が筑波大学で計画されており、早ければ54年度内に稼動する。この施設では原子核破砕 (Spallation) 反応による高エネルギー中性子および陽子線の医学利用が中心であり、第1次計画では陽子線診断と中性子線治療が始められる予定である。また、このブースター・ビームによる  $\pi^-$  発生装置が東京大学を中心に計画されているが、線量率は 2～3 rad/min 以下であり、基礎的実験に使用されるものと考えている。

$\pi^-$  中間子を癌治療に利用するには、所要の収率を保持しつつ、低 LET 放射線、とくに電子の混入度を低く抑える必要があり、SMPG のような収集効率がよく、分解能の良い  $\pi^-$  channel の開発も重要である。最近、日本大学が計画している医療用中間子施設案でも超電導電磁石を用いた channel の開発が考慮されている。このような装置を用いれば、上述の高エネルギー物理学研究所のビームにより 10 rad/min 程度の  $\pi^-$  中間子線照射が可能となろう。

しかし、総合的に考えて、将来の医療用加速器としては同一のビームを用いて診断・治療を行いうことが望ましい。とくに高 LET 粒子線治療においては計画精度が重要である。ちなみに Boston での陽子線治療における照射精度は 0.7 mm とされている。しかし、診断に要する透過力の要求により、その加速エネルギーはイオンの原子番号とともに高くなる。よって、現時点において、その建設費および安定性からみて大型の SC による  $\text{He}^{2+}$  イオン加速装置の計画が現実的ではあるまいかと考えている。

## 文 献

- 1) 久津谷 譲, 恒元 博: 速中性子線治療装置の現状. 日本放技学会雑誌, **29**: 458-469, 1974.
- 2) August, L.S. et al.: Fast Neutron Dose rate as a Function of Incident Deuteron Energy for D +  $^9\text{Be}$ . *Phys. Med. Biol.*, **18**: 641-647, 1973.
- 3) Smith, A.R. et al.: Dosimetric Properties of the Fast Neutron Therapy Beams at TAMVEC. *Radiology*, **113**: 187-193, 1974.
- 4) Theus, R.B. et al.: Physical Characteristics of the NRL Fast Neutron Beam for Radiation Therapy. *Cancer*, **34**: 17-32, 1974.
- 5) Parnell, C.J.: Cyclotrons: Particles, Effects of Target Thickness, Spatial Distribution, Beam Flatness. Proc. Int. Workshop on "Particle Radiation Therapy", Oct. 1-3, 1975, Florida, p. 15-31, 1976.
- 6) Barschall, H.H.: D-T Generators. Particle Radiation Therapy, *ibid.* p. 1-13.
- 7) Schmidt, V.K.A. & Dohrmann, H.: Neutronen therapieanlagen im Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg, Teil II: Die Hochleistungs-Neutronengeneratordröhre KARIN für 14 MeV Neutronen. *Atomkernenergie*, **27**: 159-160, 1976.
- 8) Brennan, J.T., Bloch, P. et al.: Recent Advances in the Development of a 14 MeV Neutron Generator Suitable for Radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, **47**: 912-913, 1974.
- 9) 梅垣洋一郎, 久津谷 譲・他: 放医研サイクロトロンによる速中性子線治療システム. 癌の臨床, **23**: 277-283, 1977.
- 10) Batra, G.J. et al.: Neutron Production from Hydrogen Isotopes. *Nucl. Inst. Methods*, **100**: 135-139, 1972.
- 11) Johnson, S.W. et al.: Neutron Generated by Protons on Beryllium. *Brit. J. Radiol.*, **49**: 974, 1976.
- 12) Graffman, S. & Jung, B.: Clinical Trial in Radiotherapy and the Merits of High Energy Protons. *Acta Radiol.*, **9**: 1-23, 1970.
- 13) Suit, H.D. et al.: Clinical Experience and Expectations: Proton and Heavy Ions. Int. Conf. Particles and Radiation Therapy II, Sep. 14-17, 1976, Berkeley.
- 14) Kawachi, K.: An Expedient Calculation Method for Proton Dosimetry. *Nippon Acta Radiol.*, **37**: 876-885, 1977.
- 15) Raju, M.R.: Heavy-Particle Studies with Silicon Detector. *Radiat. Res.*, **7** (Suppl.): 43-52, 1967.
- 16) Crowe, K.M. et al.: Axial Scanning with 900 MeV Alpha Particles. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-22**: 1752-1754, 1975.
- 17) Malaise, E.P. & Guichard, M.: Relative Biological Effectiveness, Oxygen Enhancement Ratio and Repair of Potential Lethal Damage of Helium Ions (Overview). Proc. Int. Workshop on "Particle Radiation Therapy", Oct. 1-3, 1975, Florida, p. 385-402, 1976.
- 18) Todd, P.W.: Heavy-ion Irradiation of Human and Chinese Hamster Cells in vitro. *Radiat. Res.*, **61**: 288-297, 1975.
- 19) Tobias, C.A.: Pretherapeutic Investigations with Accelerated Heavy Ions. *Radiology*, **108**: 145-

- 158, 1973.
- 20) Leith, J.T.: Tissue Biology of Helium and Heavy Ions. Int. Conf. Particles and Radiation Therapy II, Sep. 14-17, 1976, Berkeley.
- 21) Phillips, T.L. et al.: Tumor Biology of Helium and Heavy Ions. *ibid.*
- 22) Fowler, P.H. & Perkins, D.H.: The Possibility of Therapeutic Applications of Beams of Negative  $\pi^-$  mesons. *Nature*, **189**: 524-528, 1961.
- 23) Richman, C.: Characteristics of a Negative Pion Beam in a Therapeutic Application. *Radiology*, **116**: 187-189, 1975.
- 24) Richman, C.: Characteristics of a Negative Pion beam for the Irradiation of Superficial Nodules in Cancer Patients. *Radiat. Res.*, **66**: 453-471, 1976.
- 25) Pistenma, D.A., Fessenden, P. et al.: Initial Performance of the Stanford Medical Pion Generator. *Radiology*, **122**: 527-529, 1977.
- 26) Haefeli, V.P.: Der Pionenstrahl für Biologie und Medizin. *Atomkernenergie*, **27**: 171-172, 1976.
-

新しい放射線療法

サイクロトロン

恒元 博

(放医研・臨床研究部)

サイクロトロンは原子核物理研究用の加速器として発展し、大型化の道を歩んでいる。反面、放射線生物研究が進むにつれて、サイクロトロンを用いて取り出すことができるエネルギーの高い中性子線、“速中性子線”は、X線、ガンマ線、そして電子線よりも、より強い打撃を腫瘍細胞に与えることが明らかになり、サイクロトロンは医用加速器としても用いられるようになってきた。

すでに、欧州、米国においても、速中性子線による悪性腫瘍の治療トライアルがすすめられ、日本では放射線医学総合研究所と東京大学医科学研究所に速中性子線治療を主目的としてサイクロトロンが導入され、速中性子線治療効果が熱心に検討されている。

速中性子線が悪性腫瘍治療に必要な理由

現在、放射線治療には高エネルギーX線と電子線を出すリニア・アクセレーター、ガンマ線治療用のテレコバルト装置、さらに電子線治療のためのベータートロンなどが主力装置として用いられ、治療成績も向上し、社会復帰できる患者も増加している。しかし、放射線によってもう一息のところでも局所治癒させることができない場合のほかに、放射線治療がほとんど役に立たない放射線抵抗性腫瘍（悪性黒色腫、骨肉腫、線維肉腫などの軟部組織腫瘍）がある。すなわち、腫瘍中には、ある原因によって低酸素細胞が増加し、これらの細胞にX線は有効な打撃を与える手段とならない。また、放射線を照射された細胞の障害からの回復が著しいことも、放射線

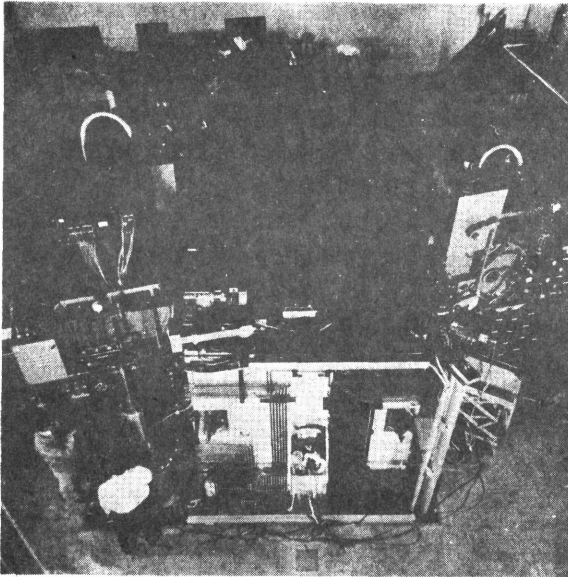


図1 放医研サイクロトロン本体

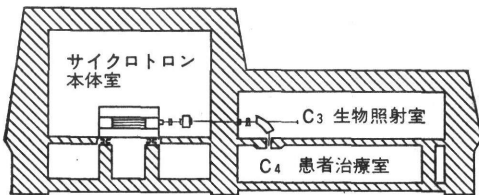


図2 放医研サイクロトロン棟の断面図

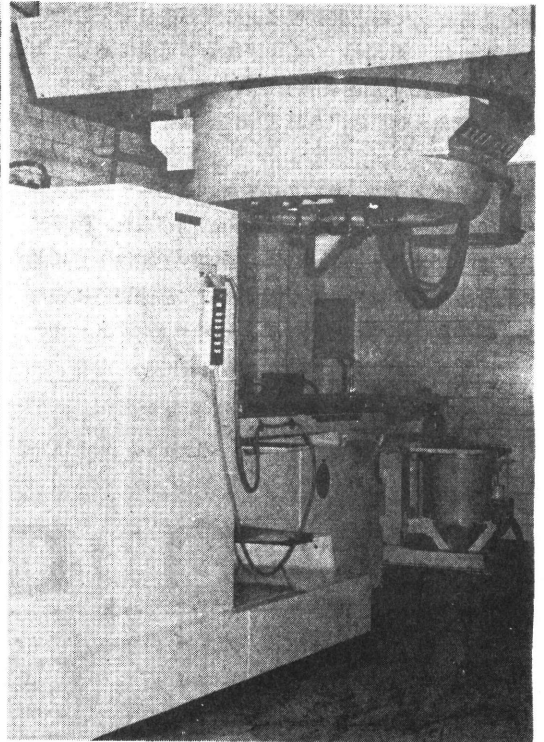


図3 速中性子線治療室 中央天井部位に見えるのが治療用コリメーター、その奥がシミュレーターである。

抗性の一つの原因と考えられている。

ところが、速中性子線の作用は組織中の酸素濃度によってX線ほど大きく影響されず、したがって低酸素腫瘍細胞に対する速中性子線の効果は大きく、さらに腫瘍細胞の放射線障害からの回復は速中性子線によってかなり抑えられることもあって、速中性子線治療は将来性のある有力な手段として登場することとなった。

### 速中性子線治療装置

速中性子線治療装置にはニュートロン・ジェネレーターとサイクロトロンとの2つの代表的なタイプがある。前者には出力がやや低い難点があるものの、小型ですむ利点があり、欧州ではかなり普及している。反面、サイクロトロンは装置がやや大型となるけれども出力は大きく、日本においてはサイクロトロンが導入された。

図1は、放医研に設置されたサイクロトロンの本体を示し、そのマグネットの重量は約200トンと、加速器としては中型である。この加速器の性能は、テレコバルト装置によるガンマ線と同程度以上の深部線量率を目的として選択され、35 MeVの重陽子加速が可能であり、実際には30 MeVの加速重陽子を厚いベリリウムのターゲットに衝突させ、放出される中性子線を治療に利用している。

図2に示すように、サイクロトンによって加速された重陽子はマグネットによって直角に曲げられ、図3に示したようなコリメーターによって中性子線は十分に遮蔽され治療利用されている。図3はまた治療室内における装置の配置状況を示し、コリメーター、コリメーター

と同じ幾何学的条件でX線による透視、撮影ができ、病巣診断と照射野の確認ができるシミュレーター、そして治療台がレール上に有機的に配置されている。

外国における速中性子線治療用のサイクロトロンは、いずれも、かつて研究用として使われた装置を転用したもので、治療は水平の中性子線ビームによって行われている。しかし、水平ビームによって行う放射線治療は、再現性を保つ点に問題があるので、放医研のシステムは実用性の上で評価されている。

さらに、シミュレーターによってX線撮影を行い、治療台をコリメーター直下の治療位置に移動させ、速中性子線治療を行うための操作はすべて図4に示す操作台によって遠隔操作できるようになっている。このシステムによって、医師および技術者の職業被曝は著しく軽減できた。

患者を安全に治療するために、専門家の協力によってコリメーターは設計された。すなわち、主な遮蔽材として、水素密度の大きいベネレックス材（ある種の圧縮木材）を用い、照射野の細かい整形には純度の高い鉄材を用いることにした。図5は、コリメーターを直下より眺めた写真である。左右8枚のスチールブロックによって、腫瘍の広がりに応じて無駄のない照射野設定ができ、さらに、治療の進行中に次の治療患者の照射野がプリセットできるようになっている。

この機械を採用することによって、患者を治療位置に固定するための時間が短縮でき、照射野設定の誤りが防げた。

現在、1時間に6名程度の患者治療が可能であり、隔

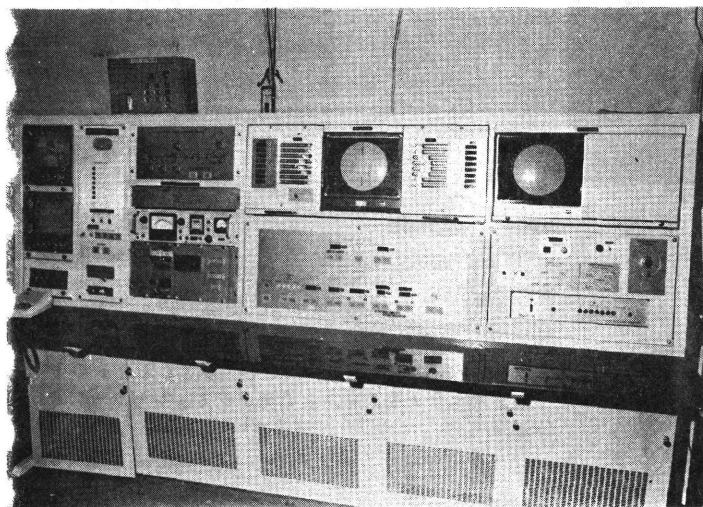


図4 速中性子線治療のための操作台

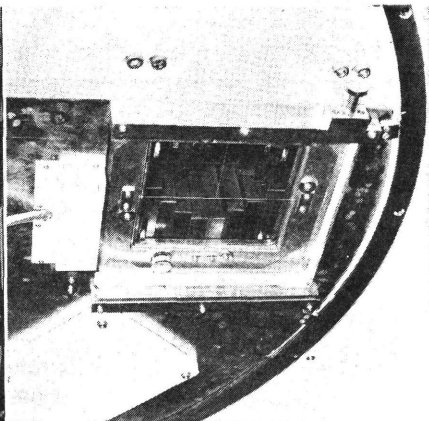


図5 コリメーターに設定された照射野  
左右8枚の鉄製ブロックを操作して、腫瘍の広がりに応じて照射野が形成され、無駄な正常組織被曝を防げるようになっている。

表 1 速中性子治療の対象となる疾患

malignant melanoma  
 soft tissue sarcomas  
 bone tumors (Osteosarcoma)  
 Ca. of the salivary glands, including residual tumors after surgery  
 Ca. of the cardia  
 head and neck tumors,  
     Ca. of the larynx (T-3)/Ca. of the oral cavity, oropharynx, nasopharynx (T-3)/Ca. of the hypopharynx (T-2 or T-3)/Ca. of the paranasal cavity, excluding reticulum cell sarcoma  
 Ca. of the lung, Pancoast tumor, etc.  
 Ca. of the prostate (T-3 or T-4)  
 Ca. of the cervix uteri (T-3)  
 Ca. of the urinary bladder (T-3)  
 (brain tumors)

Patients with remote metastasis are excluded from this trial.

表 2 速中性子による治療成績

November, 1975~December, 1976. NIRS

	response of tumor					reaction of normal tissue			
	(score)	local control (1)	decrease (2)	residual (3)	no effect (4 & 5)	no reaction (1)	mild (2)	moderate (3)	severe (4 & 5)
neutron only	46	16	17	11	2	2	8	27	9
mixed beam	47	26	10	10	1	6	6	31	4
neutron boost	36	17	9	6	4	1	7	24	4
total	129*	59	36	27	7	9	21	82	17

\* Three patients classified as others were excluded.

日の午後、週3回速中性子線治療が行われている。1カ月間の医師、技術者の放射線被曝は、10ミリレム以下である。

中性子線治療方針と治療成績

速中性子線の特徴を生かす目的で、局所進展症例、および放射線抵抗性腫瘍を治療対象に選んだ。

表1は速中性子治療対象疾患のリストである。悪性黒色腫、骨肉腫は、ともに代表的な放射線抵抗腫瘍であり、肋骨破壊と強烈的な疼痛を伴うパネコースト型肺癌も治療対象に含めた。遠隔転移のある症例は、本来、放射線治療の対象とはならないのでトライアルから除いた。

放医研における速中性子線治療は、昭和50年11月から開始され、昭和52年3月までに173名の患者が治療を受けた。すなわち、子宮頸癌などの女性性器癌56名、骨肉腫21名、頭頸部癌20名、悪性黒色腫17名、肺癌16名、軟部組織肉腫11名、泌尿器系癌6名、脳腫瘍(グリオブラストーマ)5名、その他の順となっている。

中性子線単独治療(neutron only)、中性子線照射を週2回、月曜と金曜日に行い、火、水、木曜の3日間はX

線照射を従来どおり行う方法(mixed beam)、X線治療を行ったのちに速中性子線照射を追加する方法(neutron boost)など、3種類の方法が腫瘍の組織像、腫瘍の部位などを考慮した上でそれぞれ用いられている。たとえば、骨肉腫、悪性黒色腫など、いわゆる放射線抵抗性腫瘍は、主として中性子線単独治療によって、子宮頸癌のように小腸などの重要臓器が照射野中に含まれるときにはmixed beam治療が選択されている。

速中性子線の腫瘍に対する効果はX線よりも強いと同様に、正常組織、とくに小腸に対する影響もX線よりも大きく、中性子線とX線の特長を生かして治療効果を高めようというのがmixed beam治療である。

表2は昭和51年12月までに治療を終了した患者についての治療成績である。

局所治療(local control, 1)は129名中59名、著効(decreasing, 2)36名、有効(residual, 3)27名、無効(no effect, 4&5)7名との結果であり、強い皮膚、粘膜反応は17名に認められたものの、持続的な障害をのこした症例はほとんど認められなかった。

治療対象に含めた患者のすべてが、放射線治療にとって難治性の症例であったことを考え合わせると、速中性

子線治療への期待はかなり大きい。悪性黒色腫、骨肉腫はともに遠隔転移対策が重要な疾患であるが、速中性子線治療と手術をうまく組み合わせることによって、社会復帰への可能性がある。子宮頸癌 T<sub>3</sub> の症例のなかで、とくに腫瘍が大きい患者に対する mixed beam 治療は効果がある。

**症 例 51 歳, 女性 (50622)**

左側鼻腔に原発した悪性黒色腫で、腫瘍の一部は篩骨蜂窩に達していた。昭和 51 年 2 月 16 日より速中性子線 1710 rad/16 回分割照射/41 日間の治療を行って、4 月 26 日上顎洞を開洞し、残りの腫瘍を摘出した。昭和 52 年 5 月現在、再発、転移もなく健在である。

図 6-A は治療前、B は手術直前の写真である (95 頁参照)。

**将来の展望 ■**

1940 年前後に米国のストーン博士は世界で最初の速中性子線治療を行ったが、正常組織反応が強く、この治療は一時中断されていた。しかし、絶えざる研究の積み上げによって、その原因が分析され、速中性子線トライアルが実施できるようになった。

現在のところ、速中性子線治療による合併症にそれほど大きな問題もなく、トライアルは順調にすすめられている。しかし、その適応の選択と、より確実な治療技術となるべく早く明らかにすることは、癌治療体系の中で重要である。さらに速中性子線治療は陽子線、パイ中間子、重粒子線などの粒子線治療の将来を占う重要な課題であり、それは放射線治療の転換期にふさわしい登場ともなった。

# 医用サイクロトロン<sup>①</sup>の進歩

恒 元 博\*

## I. 緒 言

医用サイクロトロンをはじめ大きな加速器ががんの治療のための装置として話題になっているが、それらの装置が実際の臨床に十分役立つためにはまだまだ長い月日が要ると考えている。しかし、発生する放射線の特徴が十分に生かされれば、がん患者の社会復帰にも、放射線治療の質を高めることにも大いに役立つ。

加速器の利用ががんの放射線治療の現実的な話題となってきた事情から話をすすめて行くことにする。

### 1. 放射線治療の役割

がんの治療の主役は現在のところ手術と放射線治療である。薬物による化学療法は最近、有力な薬剤の開発によって安定した効果も期待できるようになってきたものもう一息の感であり、免疫療法には世間をにぎわしているほどの信用はなく、全身の免疫力による二次的な効果に期待を寄せると考えた方が妥当であろう。

さて、日本におけるがんによる死亡の調査によると、ほとんどすべての臓器について死亡総数の増加が認められる(第1表参照)。昭和50年度の死亡のビッグ3は、胃がん、肺がん、肝臓がんとなり、胃がんと肝臓がんによる死亡の多いことが日本の特徴である。肺がんによる死亡数はこの10年間に約2倍になった。しかし、人口10万人当りの調査では胃がん、肺がん、子宮がん、肝がんの順となり、胃がん、子宮がんの死亡率が、わずかではあるが減少の傾向にあることは何よりと思う。おそ

らく、がんに対する知識の普及、並びに集団検診の効果かも知れないが、各人が注意することに及ぶものはないであろう。また子宮がんによる死亡の減少には、治療技術の進歩に負うところも多い。

ところで、これらのがんの治療に放射線が大きな役目をもつものには、表の中で○印を付けたが、特に◎を付けた口腔、咽頭がん、喉頭がん、子宮がん(特に子宮頸部がん)の治療には欠くことができない。

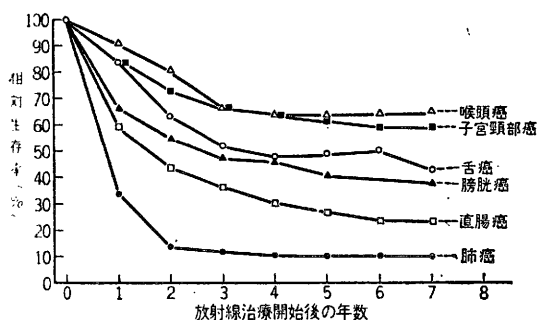
食道、肺、骨、乳房、前立腺、膀胱のがんでは、手術と放射線治療との密接な協力なくしては治療成績の改善は望めない。

反面、日本人にとって重大な胃がんは、早期の手術が唯一の方法であり、肝臓、脾臓のがんも手術に頼らなけ

第1表 厚生省統計によるがん死亡率

	昭和40年		昭和50年	
	死亡総数	人口10万人当りの死亡数	死亡総数	人口10万人当りの死亡数
口腔・喉頭	894	0.9	1448	1.3
食 道	3958	4.0	4997	4.5
胃	46385	47.2	49857	44.8
小腸・大腸	3033	3.1	5828	5.2
直腸・S状結腸	3796	3.9	5904	5.3
接 合 部				
肝 臓	8505	8.7	10588	9.5
脾 臓	3066	3.1	5635	5.1
喉 頭	792	0.8	862	0.8
気 管・肺	7725	7.9	14759	13.3
骨	1044	1.1	704	0.6
皮 膚	626	0.6	704	0.6
乳 房	1995	2.0	3289	3.0
子 宮	6689	13.4	6075	10.7
卵 巢	840	1.7	1516	2.7
前 立 腺	683	1.4	1267	2.3
膀 胱	1291	1.3	1830	1.6
腎 臓	552	0.6	940	0.8
血 病	3159	3.2	4164	3.7

\* 放射線医学総合研究所 臨床研究部室長



第1図 放医研病院部における放射線治療成績 (1961~1972)

ればならないが、診断がかなり困難である。がん診断技術の進歩も、がん治療成績改善に重要な役目を持ち、治療技術の進歩の引き金ともなる。しかし、放射線治療は手術と異なり、臓器を切除することなくがんを治癒させる利点のある反面、局所的に多少の放射線影響は避けられず、治療による利益を引きだすべく、絶えざる治療技術改善の努力が積み上げられている。

## 2. 放射線治療の方向

放射線治療によって、がんはどの程度治すことができるかということ、放射線医学総合研究所(放医研)病院部における成績を中心に検討してみる。第1図は昭和36年より47年までに放射線治療を受けた主要な臓器の患者さんの相対生存率を示している。すなわち、喉頭がん、子宮頸部がん、舌がんなどに罹った患者の半数以上が5年以上生存している。反面、肺がん、食道がんの放射線治療成績は未だかなり低い。喉頭がん、舌がんを早く発見できれば、放射線治療によってほとんど障害も残さず社会復帰させることができるけれども、発見が遅れ、病期が進むと慎重に治療を進めても治すことは大変困難となる。

病期が進み、がんが大きくなると放射線が効き難くなる理由はすべて明らかになったとはいえないが、がんが大きくなると何らかの原因で無酸素がん細胞が出現し、増加し、それが放射線を効き難くしている原因の1つと考えられている。放射線の作用は、酸素が十分に供給されている場合と、無酸素の状態とでは大きく異なり、無酸素状態では、酸素が十分に供給されている場合の約3倍の線量を与えなければ同じ生物効果が得られない。

放射線が効き難くなるもう1つの原因として、放射線を照射されて生き残ったがん細胞の障害からの回復が非常に旺盛な場合がある。すなわち、このような細胞から成立つがんに、放射線を照射しても、見かけ上がんは小

さくならず、かえって治療をつづけても大きくなって行く場合も予想される。放射線がほとんど効果を示さない、骨肉腫、黒色腫、その他の軟部組織の肉腫などの、いわゆる放射線抵抗腫瘍はこの種類のがんに属するのではなからうか。

ところが中性子線はX線と多少異なった生物効果を示すことが明らかとなってきた。すなわち、中性子線は無酸素状態のがん細胞にも、線量を僅かに増加させることによっても十分な生物作用を与えることができ、さらに中性子線を照射することにより、がん細胞の回復は著しく阻止されることもわかってきた。サイクロトロンによって放出されるエネルギーの高い速中性子線を使ってがんを治療しようとの発想は、以上の生物作用に基づく。

しかし、中性子線はがんの治療に役立つ反面、それを取りまく正常組織にも強い打撃を与えることも予測される。事実、1939年から40年にかけてStone博士によってBerkeley研究所(カリフォルニア)で行なわれた最初の速中性子線治療は、長期生存できた患者の組織障害のために中止されることになった。しかし、この苦い経験の無にすることなく続けられた地味な基礎研究によって、速中性子線を上手に使うことにより1~2割増の局所治癒が得られることが次第に明らかになり、対象疾患を嚴重に選びつつ、速中性子線治療が試みられることになった。

この他にも、がん化学療法剤と放射線、手術と放射線を組合せることにより放射線治療効果を高めようとの熱心な努力も続けられている。速中性子線治療は、これらのペースのもとに導入された治療手段であり、適応患者を選び治療を行なう約束となっている。

## II. 医用サイクロトロン-最近の動向

### 1. 医用サイクロトロンの条件

速中性子線によって、体内のいろいろな臓器から発生したがんを治療するのであるから、サイクロトロンは医用装置としての性能と機能をもっていなければならない。放射線治療装置としてサイクロトロンが備えていなければならない条件を列挙すると以下のようになる。

#### (i) 装置の信頼性

放射線治療は5~6週間にわたり、月曜から金曜にかけての5日間治療を繰り返すスケジュールを基本にして進められるので、装置の信頼性が何よりも大切である。

#### (ii) 性能

少なくとも Telecobalt 治療装置に匹敵する性能が必



要である。

○線量率……4分以内に治療が終了できる出力が望ましい。すなわち40~50 rad/分の線量率が必要である (Catteral, ハーマスミス病院)。

○深部率……Cobalt 60, SSD 80 cm, 10×10cmの照射野の条件での50%深部線量率はファントム表面から11.4cmの深さ。すなわち、この程度の深部線量率が得られなければ治療し難い。

(iii) 操作, 保守が容易であること

特に病巣に中性子線をうまく集中するために、治療装置の線源部が病巣を中心に回転できるような、いわゆるisocentricな機構のある装置が望ましい。また操作と保守に大勢の技術者が要るようでは、本当の治療装置とはいえない。

(iv) コスト

信頼性がよく性能がすぐれていても装置が大きすぎれば、病院内に設置できない。さらに導入に要するコストも医療の水準に合ったものであること。

現在、放射線治療の主力装置であるリニアアクセレーターを導入するためには、家屋を含めて1億数千万円のコストが必要である。速中中性子線治療の適応患者数の実状からみると、リニアアクセレーター導入に要する費用の2~3倍程度の費用が、医用サイクロトロンにとって常識的なところではないだろうか。

第2表 速中中性子線治療臨床トライアルを行なっている施設

研究施設	重陽子エネルギー (MeV)	ビーム方向	TSD (cm)	建造目的	治療開始
ハーマスミス病院 (英国)	16	水平	120	速中中性子線治療用	1966
M. D. アンダーソン病院 (米国)	50	水平	140	物理研究用→治療	1972
海軍研究所 (NRL) (米国)	35	水平	125	物理研究用→治療	1972
ワシントン大学 (米国)	21.5	水平	150	物理研究用→治療	1972
Fermi laboratory (米国)	65	水平	?	物理研究用→治療	1976
放医研 (NIRS) (日本)	35	垂直	200 175	速中中性子線治療用	1975
東大医科学研究所 (日本)	15	水平	125	速中中性子線治療用	1976
エチンバラ大学 (英国)	15	回転	125	速中中性子線治療用	1976
ルーバン大学 (ベルギー)	50	?	?	物理研究用→治療	?

TSD: Target surface distance

第3表 neutron generator を導入した施設

研究施設	中性子線エネルギー (MeV)	製造施設	TSD (cm)	線量率 rad/min
Manchester (英国)	14	Elliott	80	7
Glasgo (英国)	14	Elliott	80	7
Amsterdam (オランダ)	14	Philips		
Hamburg (西独)	14	AEG	80	12
Heiderberg (西独)	14	Applied Nuclear Physics (Karlsruhe)		
Swiss	14	Haefely	85	20

TSD: Target surface distance

第4表 ハーマスミス病院 (ロンドン) における頭頸部がん進行病例の放射線治療成績

	治療患者数	局所治癒	再発
中性子線治療	71	55	1
X線治療	63	27	15

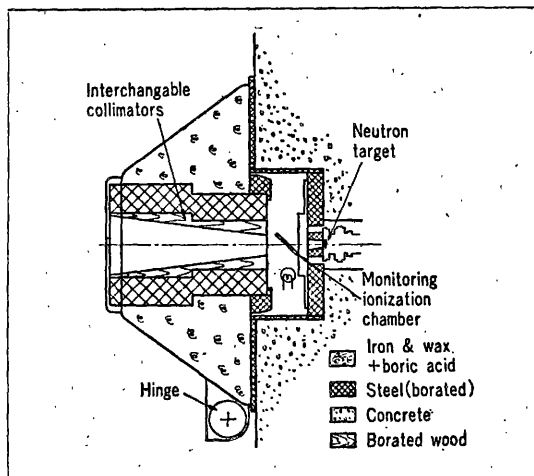
(Catteral, M., 1976)

## 2. 速中中性子線治療臨床トライアルに使用されているサイクロトロン

第2表は、現在速中中性子線治療臨床トライアルに用いられているサイクロトロンを示したもので、第3表は同じく速中中性子線治療用に導入された中性子線加速器 (neutron generator) である。

第2表に示したとおり、ロンドンのハーマスミス病院に速中中性子線治療の基礎的研究と臨床トライアルを目的としてサイクロトロンが導入され、この装置を用いて行なわれた基礎的研究は現在の速中中性子線治療の寄りどころとなり、1966年8月から、X線や $\gamma$ 線治療によって治癒の見込みが少ないがんを対象として速中中性子線治療が試みられるようになった。

第2図は重陽子 deuteron を16 MeV に加速してベリリウム (Be) の厚い板 target に衝突させ、発生した中性子線を治療部位以外に漏れないように遮蔽したコリメータである。このコリメータによる速中中性子線の遮蔽効果はかなり良好で臨床トライアルには十分に役立っているが、ビームが横向きに出てくるために治療位置に患者を固定することが容易でない場合が多く、再現性を保つこ



第2図 ハーマスミス病院 (ロンドン) における速中中性子線治療用コリメーター (中性子線が横向きに取り出される水平ビームなので治療技術上困難がある)。

第5表 放医研サイクロトロン性能

粒子	設計目標値 (MeV)	保証値 (MeV)	加速可能範囲 (MeV)
Proton	60	8-60	6-70
Deuteron	38.5	16-35	12-43
$^3\text{H}^{++}$	102	24-93	18-100
$^4\text{H}^{++}$	77	32-70	24-86

とにかなり困難があること、並びに速中性子線のエネルギーが低く (mean energy は 7MeV)、頭頸部に発生したがんのように比較的浅い腫瘍に治療対象に限られる難点がある。しかし、病期の進んだ頭頸部がんの治療に速中性子線はすばらしい治療効果を示すことが明らかにされた(第3表参照)。すなわち、頭頸部進行がんの治療成績を速中性子線、X線治療について比較すると、局所治療は速中性子線によって著しく改善でき、治療後の再発も低下する。

米国においては、M. D. アンダーソン病院 (ヒューストン)、Naval Research Laboratory (ワシントン, D. C.), ワシントン大学 (シアトル) の3施設を中心に1972年から臨床トライアルが開始され、1976年からは新たにFermi Laboratory が加わった。これらの4施設のうちワシントン大学の重陽子エネルギーが21.5MeVとやや低い以外は、いずれも治療に必要な速中性子線の深部線量率と出力が得られている。しかし、4施設とも物理研究用のサイクロトロンのビームポートの1つを速中性子線治療用に割当てたもので、いずれも水平ビームによる速中性子線治療の欠点は避けられない。

米国においてはすでに700名に近い患者について速中性子線治療がすすめられ、治療効果と速中性子線治療の特徴についての検討が進んでいる。

日本においては、2つの施設で速中性子線治療ライアルが進行中であり、東北大学医学部は近年3番目の治療施設となる予定である。

放射線医学総合研究所(放医研)では、昭和45年に特別研究「中性子線等の医学利用に関する調査研究」が発足し、速中性子線によるがんの治療、並びに短寿命ジオアイソトープによる診断を最終目的として研究められることになった。そして、研究を進めるために必要な医用サイクロトロンの仕様決定と、関連する設備設計も重要な検討課題となり、最終的にはトムソン社製 Model 70 可変エネルギーサイクロトロンが導入されることになった。このサイクロトロンの仕様は第5表のとおりで、 $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ 線治療と同様な深部線量率と出力の条件より定められたものである。完成後の物理測定結果によると、TSP (target surface distance) 200cm、 $11.4 \times 11.4\text{cm}$ の照射野での線量率は42rad/min.、10cm深さの深部線量率は59.9%で、速中性子線治療にはほぼ理想的な治療条件が得られている。

そして、重陽子線をマグネットによって垂直に屈曲させ、垂直ビームにより速中性子線治療臨床トライアルができるシステムとしたことは、放医研の最も大きな特徴で、完成した1975年当時、世界で最初の試みであった。写真1は速中性子線治療室を示す写真であり、コリメーター、シュミレーター (速中性子線治療と全く同じ幾何学的条件でX線診断ができ、治療部位に適合した照射野を決める装置)、および治療台が有機的に配置されている状況が望見できる。第3図はコリメーターの断面図である。ベネレックス材を用いた第1,2コリメーターによって最大照射野に見合った大きさに速中性子線を遮蔽し、がん病巣の形状に応じた照射野の整形は、左右それ

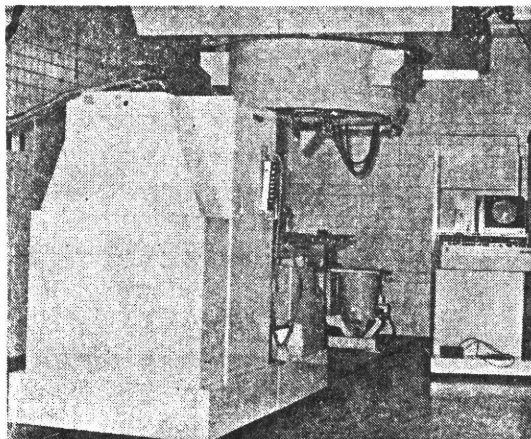
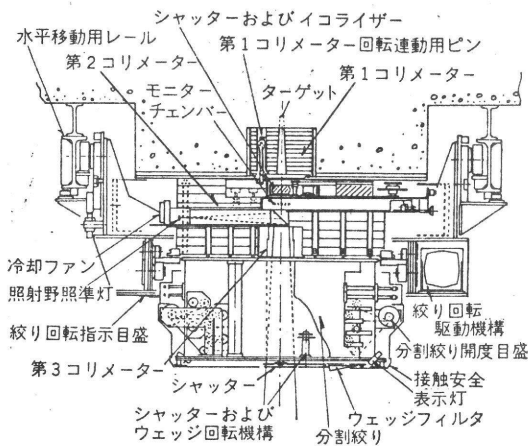


写真1 放医研中中性子線治療室、コリメーター、シュミレーターおよび治療台が有機的に配置されている



第3図 速中性子線治療用コリメーター

[第1, 第2コリメーターはベネレックス材(圧縮木材)によって中性子線を十分に遮蔽し、第3コリメーターのステール片により照射野を整形するような2段がまえばのシステムとなっている]

れ8枚のスチール板による第3コリメーターが用いら  
れることになった。

中性子線の遮蔽には大きな困難が伴うのが常識である  
が、コリメーター周辺より発生する残留放射能も低レ  
ベルであり、主要線維外の放射線量も設計時の予測をはる  
かに下回っている。

しかし、遮蔽に意を用いた結果として、コリメーター  
自体の重量が約6トンとなり、リニアアクセレーター  
のように回転照射は困難となった。

東京大学医科学研究所の医用サイクロトロンは米国サ  
イクロトロン社製の Model CS-30 が選ばれ、水平ビー  
ムを用いて速中性子線治療プロジェクトはスタートし  
た。

その点、英国、エジンバラ大学の速中性子線治療装置  
はユニークである。1つのビームポートは水平ビーム治  
療用として使用されるが、もう1つのビームは第4図の  
ようにコリメーター部ががん病巣を中心に isocentric に  
回転できる機構となっている。

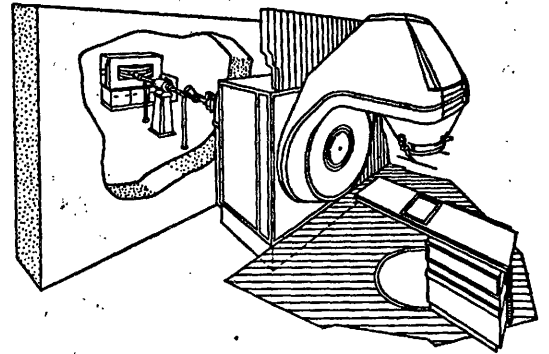
このシステムは現在の放射線治療界に容易に受け入れ  
そうであるが、図を見ても明らかなようにコリメーター  
の頭部が比較的小さく遮蔽に問題があったとのことであり、  
サイクロトロン自体出力が重陽子 15 MeV とやや  
低くハーマスミス病院の装置に比適するので、すべての  
治療対象疾患をカバーするためには物足りない。

速中性子線加速器 neutron generator は、重陽子を  
トリチウムの target に衝突させ、放出される 14 MeV  
中性子線によって速中性子線治療を行なう装置である。  
加速管が比較的短くてすみ、装置が小型化でき、回転治  
療も可能であるが、線量率が低いことが問題点である。  
この装置からの中性子線は target を中心にして  $4\pi$  方  
向に放出されるので、第5図のようにその周囲を嚴重に  
遮蔽しなければならぬが、線量率が低いので十分な遮  
蔽と線源-病巣間距離が採れない。速中性子線加速器の  
前途はなお厳しいようである。

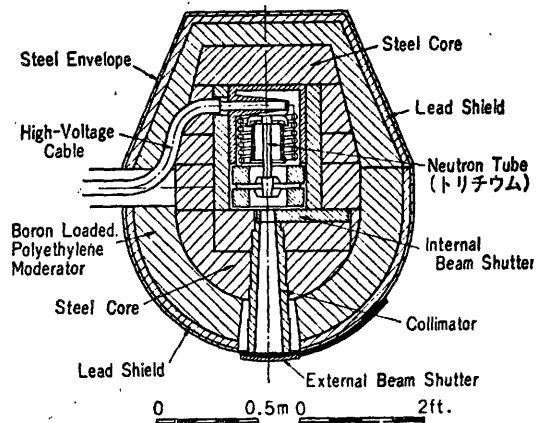
病院内設置を考慮した医用サイクロトロンの設計にも  
漸く真剣味が加ってきた昨今であるが、200~300万ド  
ル程度のコストが噂され、neutron generator にも 100  
万ドル位はかかる。

速中性子線治療が具体化するとともに、がん治療に対  
する投資ともたらされる利益、並びに装置の国内分布な  
どについての医療側の推定と合意が必要のようである。

### III. 速中性子線治療の現状



第4図 エジンバラ大学における速中性子線治療装置



第5図 Haefely Neutron Generator のヘッド部。  
(このタイプの中性子加速器ではターゲットの周囲を嚴重に遮蔽しなけれ  
ばならない)

#### 1. 速中性子線治療の対象となるがん

すでに述べたように、速中性子線治療臨床トライア  
ルは、現在、放射線治療がもてあまし気味のがん……放射  
線抵抗性のがん、および放射線にもう一つ力があれば消  
滅する可能性のあるがん……局所進行がん、を対象とし  
て開始された。以下に示す臓器のがんが速中性子線治療  
の対象に含まれている。

- (i) 放射線抵抗性がん
  - 悪性黒色腫(メラノーマ)
  - 骨肉腫
  - 軟部組織の肉腫

これらの腫瘍はX線や $\gamma$ 線、あるいは電子線が効き  
にくいと同時に肺、肝臓など遠隔臓器への転移が起  
こりやすいので薬物によるがん化学療法が必要となる場合が  
ある。

速中性子線治療の場合でも手術、その他の治療が組  
まれ、患者の社会復帰と役立てられている。

- (ii) 局所進行がん

頭頸部のがん（舌、口腔、咽頭のがん）

肺がん

食道がん、胃の噴門部のがん

子宮頸部のがん

前立腺、膀胱のがん

これらの臓器のがんの中で、速中性子線がその治療に役立つか、あるいは従来の治療法で十分治療が可能であるか、または手術、薬物による治療の方が患者さんの幸福、社会復帰に役立つか、という問題について、患者を紹介した主治医と十二分に検討し合った上で速中性子線治療を行なっている。実際に、速中性子線治療を行わずに他の治療法をすすめた患者さんの方が、治療の対象とした方々よりもはるかに多い。速中性子線はもとより放射線治療そのものが局所的な治療法であり、がんがすでに局所的な病気の範囲をこえて進行し、他の臓器に転移したり、腹水、胸水が貯った場合は、放射線治療の手をはなれた状況と判断してよく、専門医と相談の上、適切な治療を受けるべきだと考える。病気との安易な妥協は決して患者さんの幸福に連らならないことを専門医は身にしみているので、読者のご理解を望みたい。

中性子の質量はX線やγ線、いわゆる光子よりはるかに大きく、組織に与える打撃も速中性子線がX線より軽いとは考えられない。速中性子線ががんに与える打撃はX線よりかなり強烈なので、正常組織に対する影響とのバランスを考慮してはじめて、速中性子線治療がX線より有利となる厳しい治療であることも併せてご理解いた

だきたい。

## 2. 速中性子線治療効果

### (i) 放射線抵抗性がん

局所治療に関する限り速中性子線は放射線抵抗性がんの治療に必要であるとするのが、現在研究に關与しているグループの見解である。その局所治療率は悪性黒色腫の場合、X線よりすぐれている。

放射線抵抗性がんを治療対象として、速中性子線治療を今後とも持続していく。

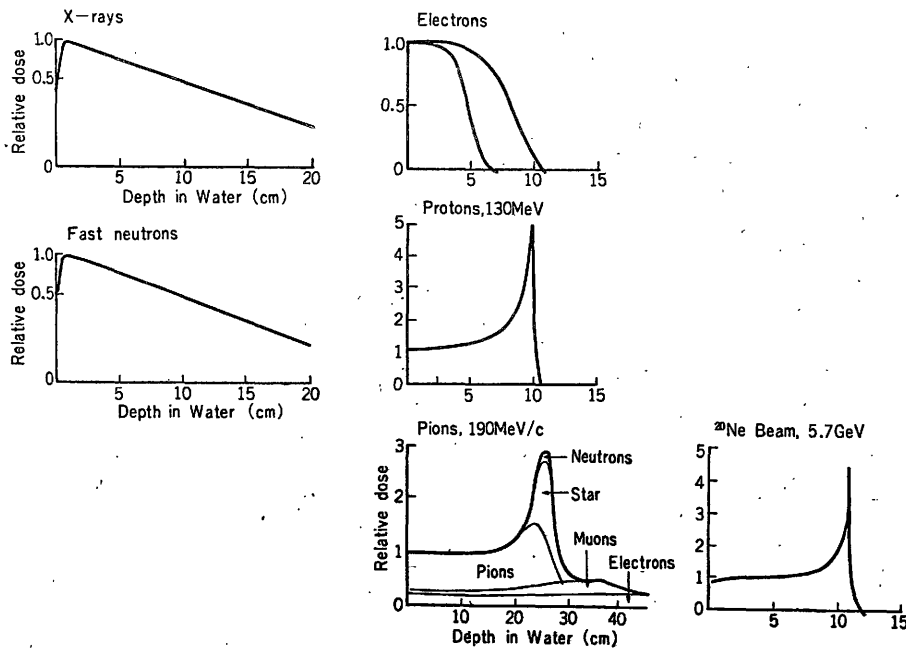
一方、速中性子線をもってしてもなお抵抗性を示す症例もあり、放射線抵抗性の本質の解明を目標にして、基礎研究はより一層前進してほしい。

### (ii) 局所進行がん

子宮頸がんの中で、がんが手拳大位に大きくなると現在までの治療法でも治癒させることがなかなか困難になり、あひるの卵より大きくなると、再発は40%をこえる。

速中性子線を用いることによって、局所再発を低下させ得ることが明らかになってきた。

肺がんの中でも肺の上葉の尖端より発生して知らぬ間に肋骨をおかし、腕や肩の神経痛が現れて初めて発見されるという厄介なタイプの肺がんがあって、特別にパネコースト型肺がんと名付けられている。この病気にかかった患者さんの強い神経の痛みはX線治療によってもなかなか鎮めることができなかったが、速中性子線治療に



第6図  
速中性子線の線量分布の片対数グラフ

よって軽快する症例も多くなってきた。

巨大な膀胱のがんや前立腺のがんに罹った患者さんの中で速中性子線治療した後、ほとんど障害もなく元気に社会復帰している患者さんがある。

昭和50年11月、速中性子線治療の臨床トライアルを開始した当初には、速中性子線を照射したがんの縮小する様子がX線より随分速かなことに驚異した時期もかなり昔のこととなり、やっと落ちつきを得て、患者の社会復帰に果たす速中性子線の役割に心を傾け、その効果に期待している現状である。

#### IV. 将来への課題

速中性子線治療の効果が専門医に認められ、支持者も増えるにつれて、その欠点も指摘されるようになった。すなわち、速中性子線の線量分布はX線とほとんど変わらず、第6図に示されるように、ファントム中での線量の減弱を片対数グラフ上で表すとX線と同じように直線となつて、もしがんが身体の奥深くにあると、それより浅い部位に位置する組織はかなりの放射線量を受けることになる。

ところが陽子線 (proton) を照射すると、ちょうど陽子がストップする飛程の終末に入射部位の数倍に近いエネルギーが放出され、いわゆる Bragg peak が形成される。したがって、陽子線治療の場合には正常組織の被曝をX線や速中性子線治療よりはるかに減少させること可能性があり、放射線治療の質も向上し治療効果も改善できる。陽子線には速中性子線のようにX線に勝る生物効果を期待できないが、がんに十分な線量が与えられことに治療効果改善の期待がある。

一方、 $\pi$  中間子 (マイナス・パイ中間子) は飛程の終末で酸素などの原子核に取り込まれ局所的に中性子が放出され、特異な線量分布の上にさらに生物効果も加味

される。しかし、 $\pi$  中間子のピーク幅は陽子より広く、反面、ネオン、ヘリウムなどの重粒子線は線量分布と生物効果を兼ねそなえ理想的なビーム像を示している。

Bragg peak をもつ放射線をがんの治療に使用しようとの考え方は10数年以前から浸透していて、陽子線によるがんの治療はスウェーデン、ソビエト、米国においてすでに経験がある。

$\pi$  中間子線治療トライアルは米国ニューメキシコ州のロスアラモス科学研究所において、800MeV 加速の陽子を利用することにより実施され、パークレイ市のローレンス研究所ではヘリウム粒子による臨床トライアルも実施されている。そして重粒子線治療にとって、ネオン粒子が最も将来性があるとの提案もある。

陽子線、重粒子線を照射した際の組織の僅かな吸収差は陽子線、あるいは重粒子線撮影とし記録することができ、すなわち、これらの放射線によって診断と治療が同じ治療ビームによって可能となり、新しい放射線治療像が浮び上ってきた。

ここで、放射線治療の現在、将来に向つての問題を整理してみる。

#### (1) 放射線治療の質の向上

(i) 再現性の確保→治療条件の照合

(ii) がんの放射線感受性を高める薬剤、および手段の開発

#### (2) 手術、化学療法との協力

がん治療体系の中での放射線治療の役割

#### (3) 高 LET 放射線利用

(i) 線源の選択、陽子線か、 $\pi$  中間子線、あるいは重粒子線(ネオン)?

(ii) 治療装置の開発は可能か→病院内設置可能な加速器の設計

放射線治療ががん局所治療法として果たす役割は重大であり、速中性子線治療は放射線治療の将来のかけ橋としての責任があると考えている。

#### ■ウラン濃縮に関する勧告■

アメリカのデューク・パロー社、エレクトロ・ニュークリオニクス社、テネシー・バレイ・オーソリティおよびエジソンエレクトリック・インスチテュートが実施したアセスメント「The Uranium Enrichment Problem: An Assessment of Opinion」では、次のことを勧告している。

政府が提唱している新しい年間880万SWUの濃縮工場は建設し、そして専用技術としてガス遠心分離法を認めるべきである。これに続く新設濃縮工場は、民間または政府のものにすべきである。また政府の濃縮工場はすべて、政府の独立した会社が運転すべきだ。

万一の場合のために、電力会社や、民間の濃縮工場や政府の濃縮工場が、信頼のおけないウラン濃

縮をしないよう、将来のウラン濃縮事業の確実な基盤を作る手段として、地域の財団を創立することを期待している。また、ウラン資源の節約をするために、0.2%の尾鉱を使用すること、およびこのような施設の安全、技術、公害および保安を包含する判定基準を、1978年までに制定すること。

(Nuclear Engineering International—England—p.13, Oct., 1977)

Proposal on the hospital-based therapy oriented  
particle accelerators

by

Yoichiro Umegaki, M.D.

NIRS

---

To be presented at the third "High LET Radiotherapy  
Workshop" under the US-Japan Cooperative Cancer Research  
Program, September 29-30, 1977, Keidanren Kaikan, Tokyo  
Japan.

Preliminary results of the fast neutron therapy suggest a promising role of the neutrons in the future cancer therapy. It will be necessary to assess the extent of contribution of the fast neutron to the radiotherapy of cancer.

In most of clinical trials, indications of the fast neutron therapy are defined to be locally advanced or highly radioresistant tumors. Of course, they are a major part of difficulties in the present cancer therapy. However, we must realize that high LET radiotherapy is a kind of local treatment and can not prevent metastasis, which inevitably accompany with those advanced cancer cases.

I have estimated the annual incidence of neutron therapy indications in Japan, according to the Phase I clinical protocol of Japan. As shown in Table 1, it was only 5.6% of the annual new cancer patients. This figure might be too conservative estimation, however, I do not like to increase the percentage of advanced stage cases, because it should be reduced further in the future. There are many number of recurrent or metastatic cancer cases. But most of them might be treated palliatively with present conventional modalities.

Because of scattered and sporadic incidence of indications for the fast neutron therapy, they must be collected from all over the country. When this net work is adequately operated, the neutron therapy will pay both medically and economically. Fig. 1 is a trial balance sheet for the neutron therapy of the cancer of the cervix. Treatment cost per patient was calculated according to the assumed treatment results for each of stages and modalities. The increase of treatment cost by the introduction of the fast neutrons seems to be compensated by the increase of cure (70%-75% for stage II, 40%-60% for stage III and 15%-25% for stage IV). The cost for one additional cure is almost same for stage II and stage III but considerably higher for stage IV, because of low 5 year survival rate in stage IV cases. This balance suggests that stage III cancer cases will be the best indications for the neutron therapy, considering a debt due to

the unestimated radiation injury. In comparison with the efficacy of chemotherapy, I have calculated a cost for PS-K, which is one of the immuno-potentiating medicaments and the best seller in Japan. It is expected that PS-K could improve the 5 year survival rate at least 5% for stage III cases. The cost necessary for one additional cure by the use of PS-K, was larger than twice of the fast neutrons. If PS-K can improve 10%, then the additional cost may be almost same. However, many doctors are thinking to give PS-K as long run treatment, and this may increase further the chemotherapy cost. PS-K was recently approved by Japanese National Health Insurance Programs. If these disbursements for the neutron therapy are justified by socio-economic concensus, the fast neutron therapy will be accepted by the medical care system.

If we assume the total number of indications of the neutron therapy in Japan is around 10,000/year, about half of them could be admitted to receive the neutron therapy, considering the social conditions related to the patients. This figure suggests that about 10 neutron or high LET therapy facilities will be necessary to treat them, provided <sup>each of</sup> these therapy oriented machines can treat 500 patients/year. I do not suggest that these 10 machines should be neutron therapy machines. Pi-meson or heavy ion machines may be better for the high LET and high precision dose distributions. However, my personal impression is that the adequately planned mixed beam therapy with neutrons and X-ray at the present time and proton beam in the future will be almost equal to Pi-meson therapy, both in the biological effectiveness and dose distribution merit. Considering the extremely high cost of Pi-meson generators for the construction and maintenance, the fast neutron therapy will be the first choice, if they are used for the treatment of advanced cancer listed up in Table 1.

There will be another very important role of particle therapy to eradicate tumors arising in less accessible organs by the conventional methods, at their earlier stages. This approach will



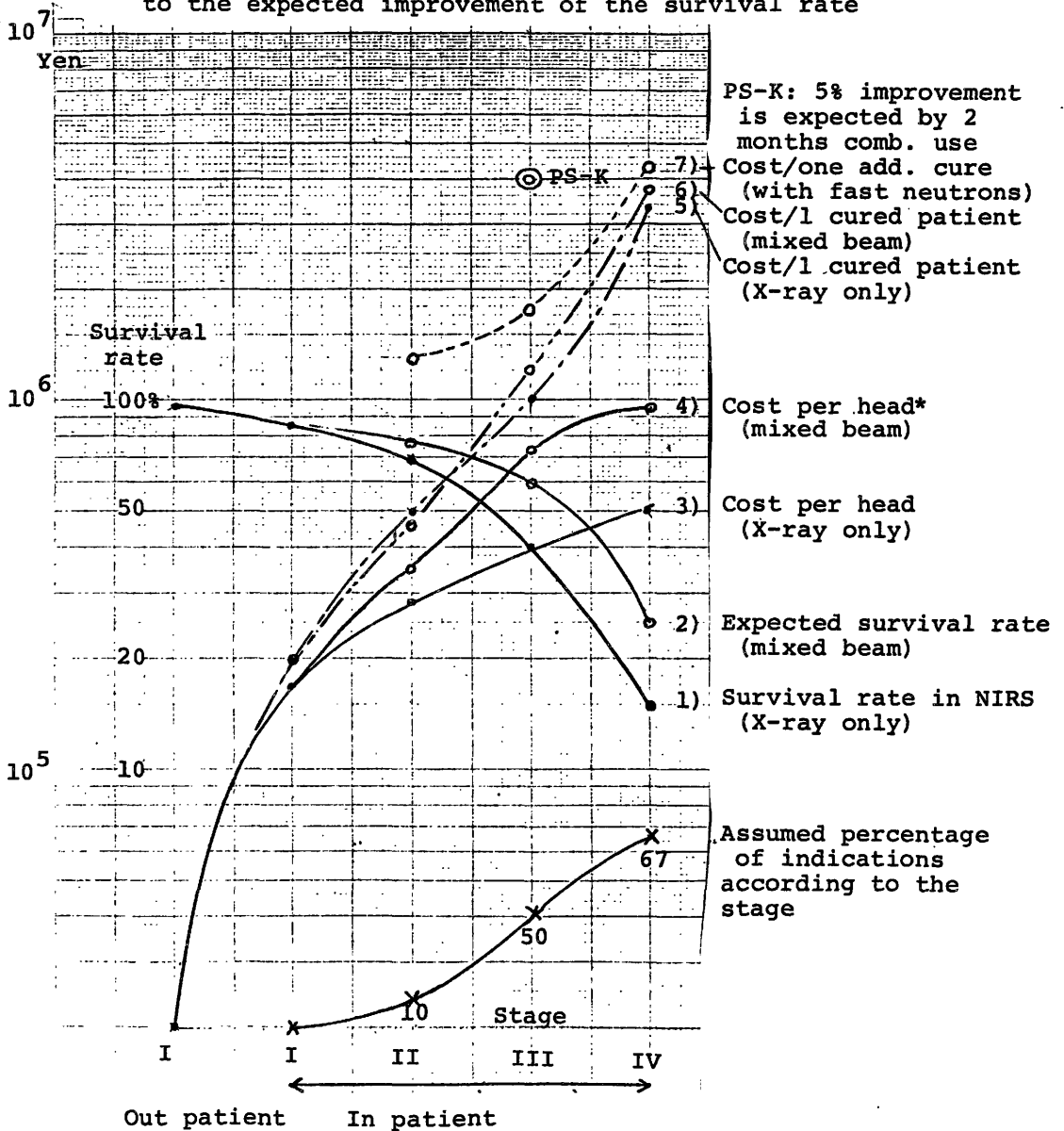
be more successful from the long range view on cancer therapy. For this purpose, the charged particle therapy combined with CT technology both for tumor localization and beam control, will be the best choice in the future. I think that the key problem in this type of treatment will be the beam monitoring during the treatment. Researches in the Lawrence Berkeley Laboratory show that the beam monitoring is possible by measuring autoactivation phenomena which will be generated by carbon and heavier particles. Autoactivation positron annihilation gamma rays could be measured by a positron camera during and after the particle therapy. The importance of beam monitoring, which was a missing link in the past, can not be overemphasized. In NIRS, we have just constructed a positron camera for the purpose of cyclotron produced radioisotope works. We also have much attention to develop CT technology necessary for particle therapy. Project of beam scanned proton therapy is also under development. All of these studies will be useful, when a heavy ion radiotherapy project start in Japan. The need of the heavy ion radiotherapy facilities will much more than that of neutron therapy, in number, because much more percentage of cancer patients will be the indications for this type of treatment in the future.

Table 1. Estimation of annual incidence of indication cases for the fast neutron therapy

Site or disease	Number of annual death*	%	Indications Number of cases
Head and Neck	2735	30	820
Esophagus	4921	20	984
Lung	12290	15	1944
Stomach	49943	2	999
Rectum	5029	10	503
Bone sarcoma	164	65	100
Soft tissue sarcoma	236	30	71
Skin melanoma	164	65	100
Uterine cervix	10665	25	2666
Prostate	975	50	488
Urinary bladder	1798	10	180
Breast	2793	5	140
Others	41341	2	827
<b>Total</b>	<b>133054</b>	<b>7.3</b>	<b>9722</b>
(Assumed annual incidence of cancer patients)	170000	5.6	9722

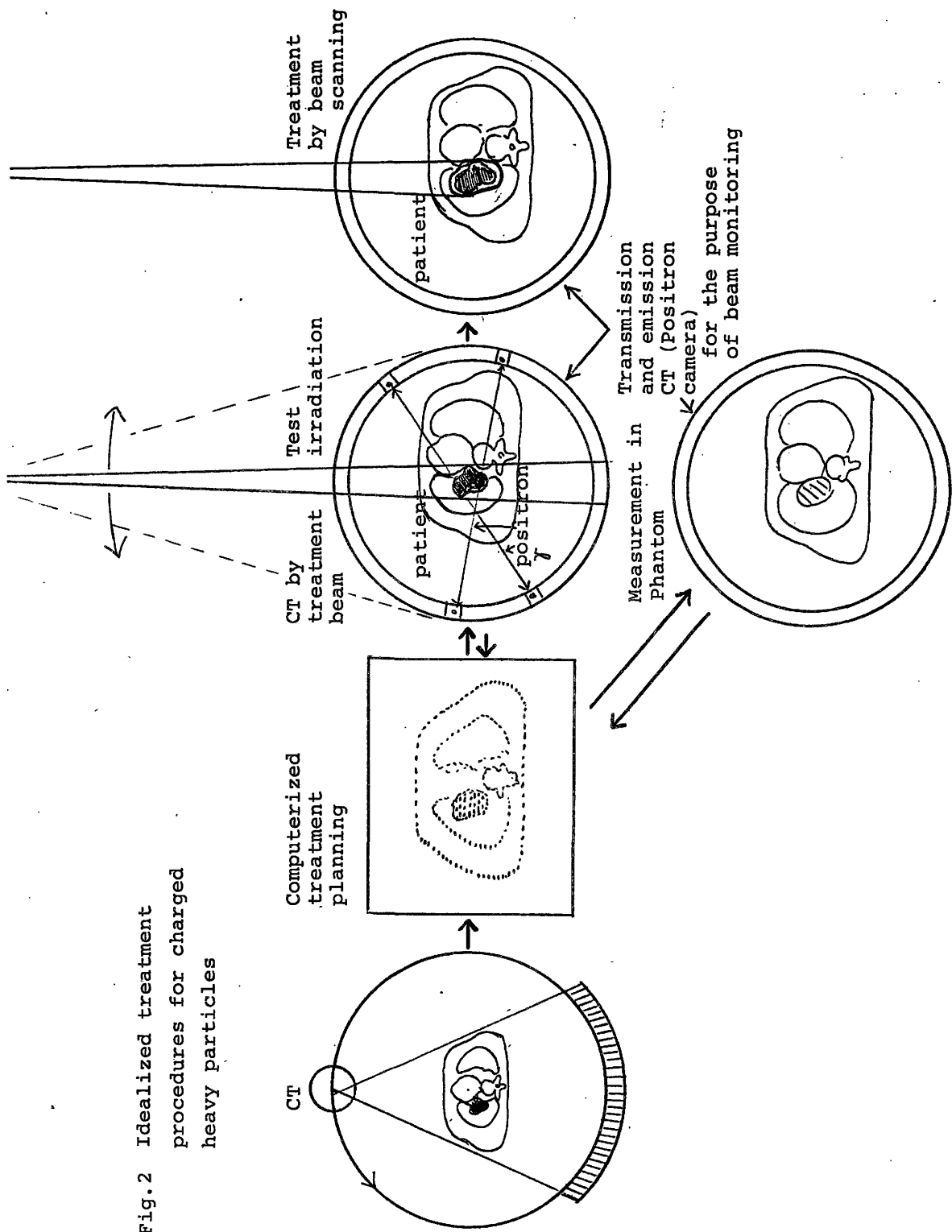
\* from the Japanese vital statistics 1973

Fig.1 Estimation of the neutron therapy cost in the cases of cancer of the cervix related to the expected improvement of the survival rate



\* Cost of mixed beam therapy in NIRS was estimated about ¥ 650,000 for each patient.

Fig.2 Idealized treatment procedures for charged heavy particles



Particles other than neutrons for radiation therapy

by

Tetsuo Inada, Ph.D.

National Institute of Radiological Sciences

4-9-1, Anagawa, Chiba, 280

It is an ideal goal to install a heavy ion accelerator, which is capable of the diagnostic and therapeutic use, in conjunction with a general hospital. A heavy ion accelerator project, named Numatron project, is now under way in Japan. However, it does not intend a hospital use but a really heavy ion acceleration such as uranium for physics research. Therefore, it is more feasible to have a plan, for the present, to utilize a light ion accelerator in a hospital intending the dose localization and the computer assisted radiography. The schedule is outlined in three steps. The first step is the preliminary design and the control study of proton beam therapy with NIRS cyclotron. Second is the biomedical use of the proton beam from the booster synchrotron at National Laboratory for High Energy Physics. Neutron therapy will be mixed at this step. And the third step is the construction of a synchrocyclotron facility to accelerate helium ion over 200 MeV/amu in conjunction with a hospital. The construction and the maintenance of synchrocyclotron for medical use are attainable from many aspects in Japan.

---

To be presented at the third "High LET Radiotherapy Workshop" under the US-JAPAN COOPERATIVE CANCER RESEARCH PROGRAM, September 29-30, 1977, KEIDANREN KAIKAN, Tokyo, JAPAN.

A proton therapy project has started at NIRS for the first step. NIRS cyclotron is based on a 200 cm pole diameter magnet and its design goal for the highest proton energy is 100 MeV. However, at the present status, the rf and magnet power supplies limit it up to 70 MeV. The increase in these power supplies will be done later on to obtain at least 90 MeV proton beam.

A horizontal beam scanning system is now under construction for therapeutic purpose. This system aims to scan a spot beam in a required field shape as discrete fashion, which could be called "spot scan" in contrast with "linear scan". The block diagram of the system is shown in Fig. 1. It is controlled by an interface, named Beam Control Interface (BCI), and aided by a 64 kbite computer (TOSBAC-40C) in order to provide irregular and/or non-uniform field. The field design data are put in by the use of "graphic tablet" and displayed on "CRT" for certainty. The data are, then, fed into BCI and the field is divided in square elements of raster. The dose,  $D_i$ , of each element of the center coordinate,  $(x_i, y_i)$ , is also given to BCI as the preset counts corresponding to  $D_i$  by the use of the tablet.

The monitor control system and the flow chart in BCI are shown in Fig.2(a) and (b), where M0 is the monitor for the fluence integration corresponding to the dose of each element. The beam spot moves out when the preset counts are equal to the integral counts of the monitor, M0. With this quick integral system, the fluctuation in beam intensity is allowed in the scanning irradiation. The fluctuation is around  $\pm 15\%$  in our cyclotron. The BCI system does also respond to the larger beam fluctuations in "fail-safe" fashion through the monitors, M1-M3. The irradiation could be

done when M1 and M2 are in the given region of the beam intensity and the ratio M3/M1 is higher than the given constant value, K, where M3 is the monitor which is set at the masked position just outside the initial spot of the field.

Beam spot shaping port is now under preparation to afford a small square spot with C<sub>1</sub> and C<sub>2</sub> collimators in Fig. 3. When the beam spot is required to cover 20x20 cm field, one line of 20 cm long can be scanned linearly within 25 msec with the scanning magnet excited by a fast power supply shown in Fig. 4. Therefore, 1x1 cm spot can be moved to the next element position within 1.25 msec. When we take, for example, 100 times longer stay or irradiation time on each element than the transit time, the field of 20x20 elements can be irradiated within 50 sec.

A typical run of BCI and the response of the scanning magnet power supply are shown in Fig. 5(a) and (b), where one line is supposed to be divided into 32 elements. Then the shorter stay time (5.5 msec) is achieved, while the magnet current is well controlled to be variable in 32 steps from -100 to +100 amperes which are enough current to generate the magnetic field to deflect 100 MeV proton beam more than 100 cm at 5 meter distance.

The work will be directed hereafter to the design study on the conversion of the spot scanning system into the vertical therapy site.

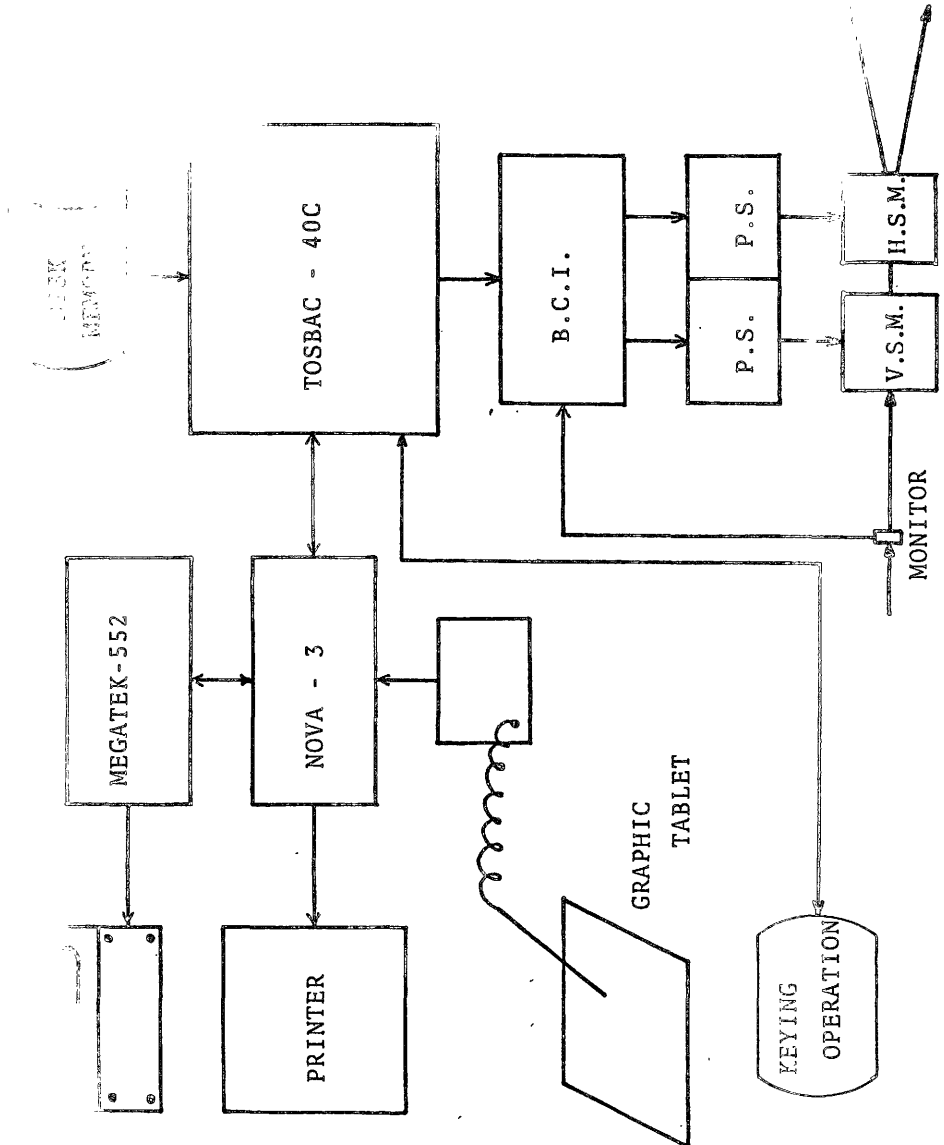


Fig. 1. Block diagram of spot scanning control system.



Fig. 2 (b). THERAPEUTIC MODE - FLOW CHART

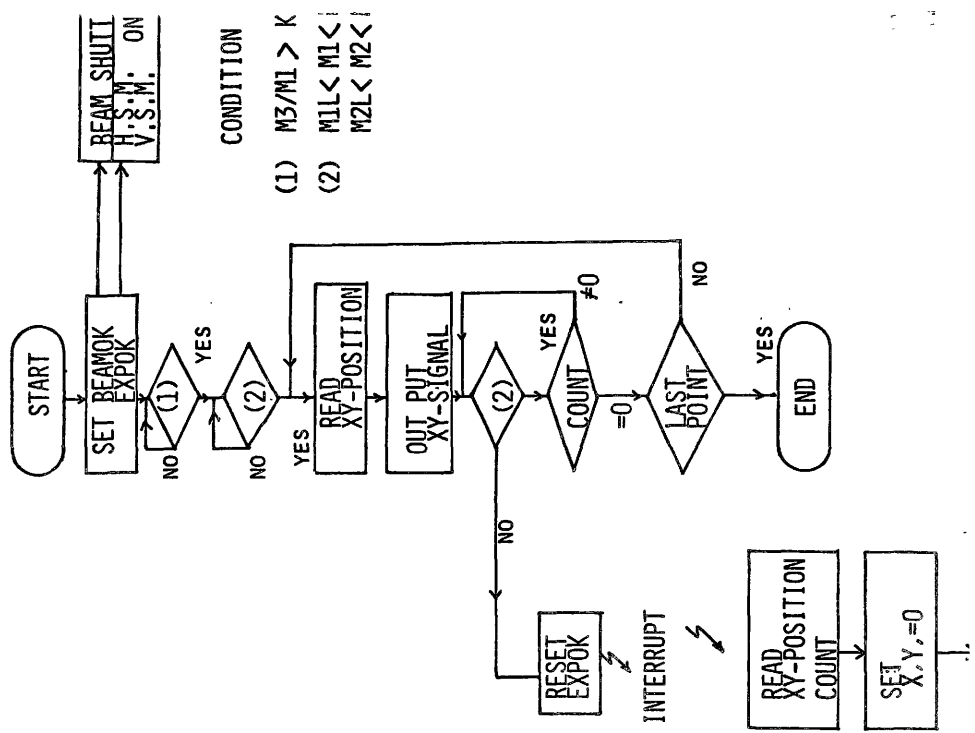
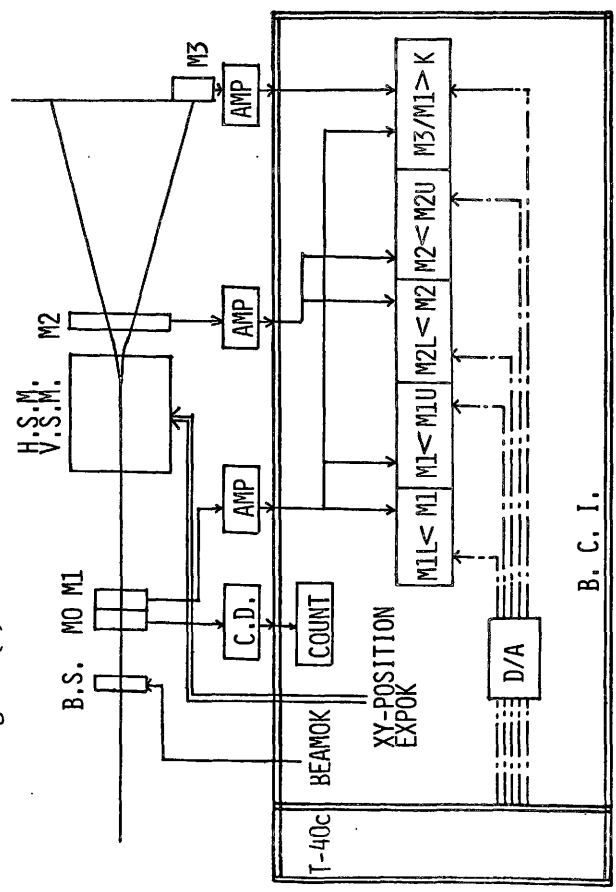


Fig. 2 (a). THERAPEUTIC MODE - CONTROL SYSTEM



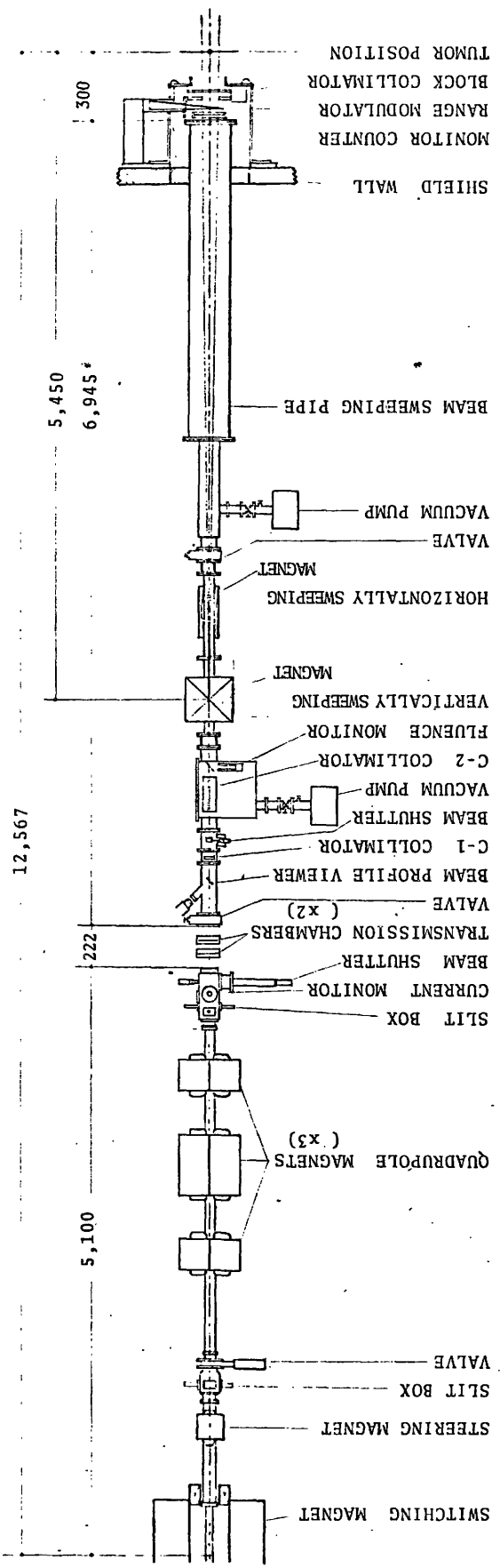


Fig. 3. Beam port for spot scanning.

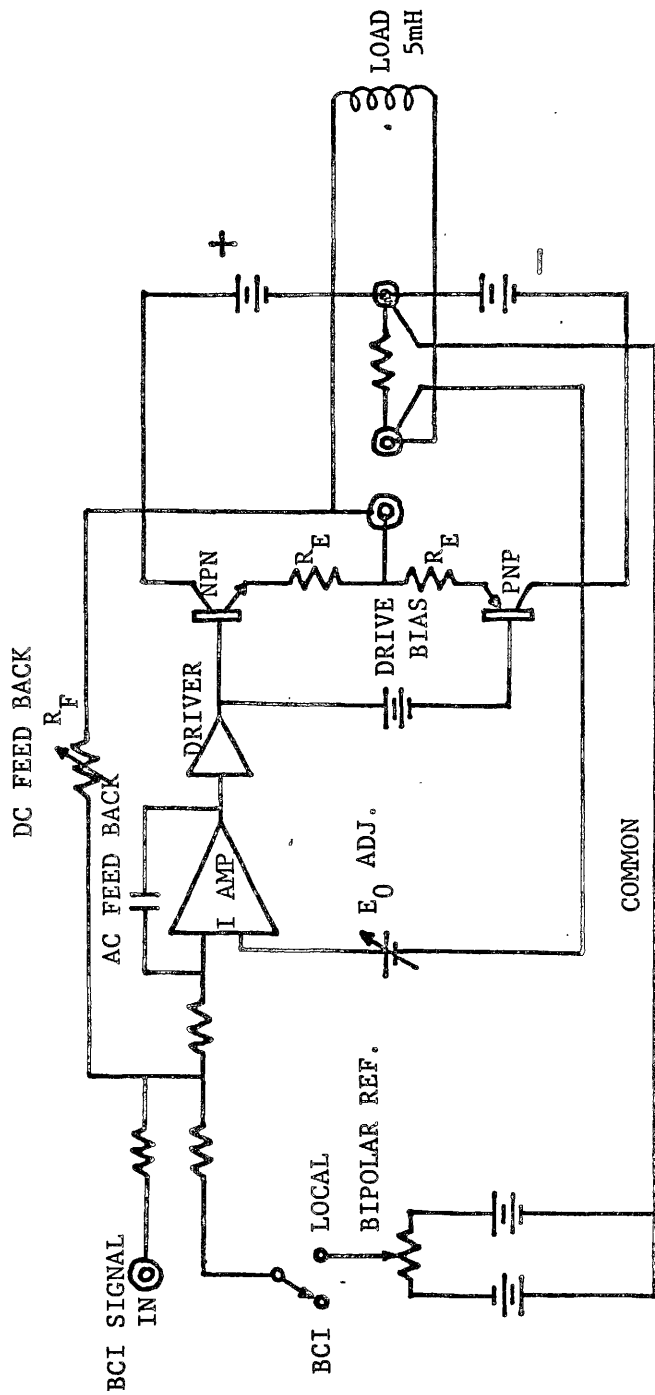


Fig. 4. Scanning magnet power supply schematic.

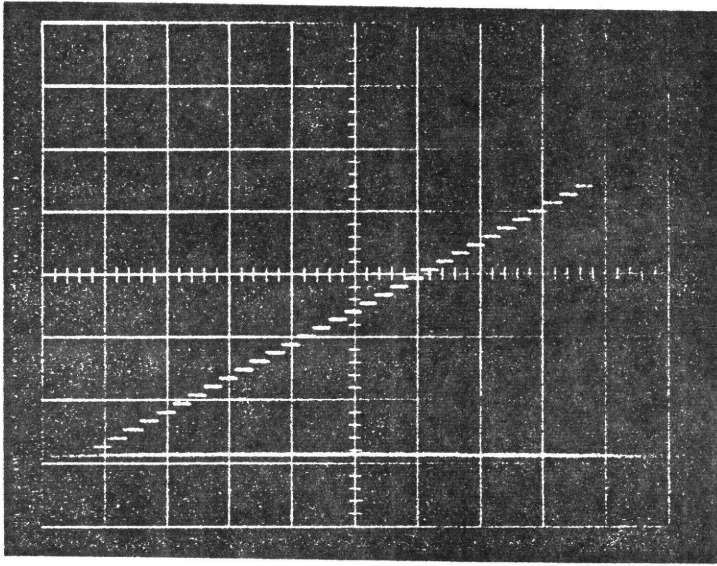


Fig. 5 (a). BCI output for one line scan with 32 steps. Stay time of each element is 5.5 msec.

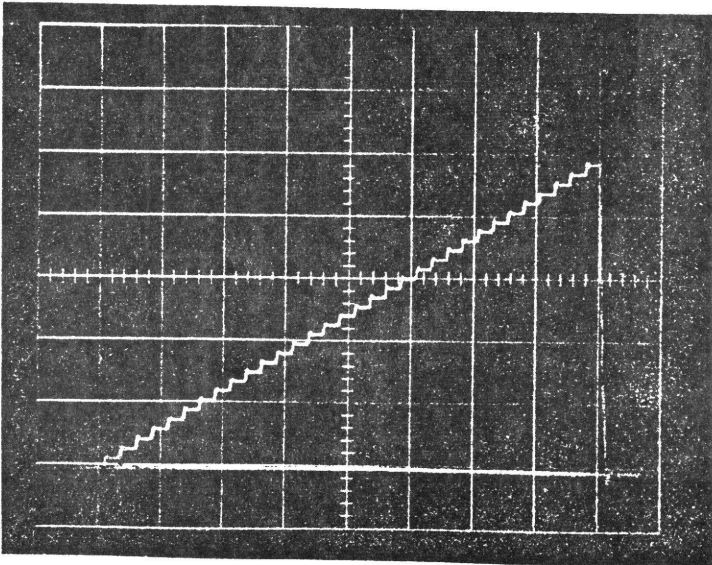


Fig. 5 (b). Response of magnet power supply corresponding to the input of (a).

## II 物理 Physics

## 放医研サイクロトロンからの速中性子線の線量分布

放射線医学総合研究所物理研究部

星野 一雄 川島 勝弘 平岡 武

臨床研究部

久津谷 讓

(昭和51年8月23日受付)

(昭和51年10月7日最終原稿受付)

### Dose Distribution of Fast Neutron Beams from a NIRS Cyclotron

K. Hoshino, K. Kawashima, T. Hiraoka and Y. Kutsutani\*

Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences Chiba, Japan

\*Division of Clinical Research

---

Research Code No.: 203

---

Key Words: Dose distribution, Fast neutron, Cyclotron

---

The fast neutron beams from a NIRS cyclotron has been in use for a clinical trial or radiotherapy with fast neutrons since November 1975. The beams are produced by bombarding a beryllium target with 30 MeV deuterons.

An Air-filled thin tissue equivalent plastic (TEP) wall cylindrical ionization chamber with various TEP cap thickness was used to measure the build-up curve in air of the neutron beams. The maximum build-up occurs at 0.5/cm<sup>2</sup>. It is comparable to Co-60 gamma rays.

The total dose distributions in a tissue equivalent (TE) phantom for neutron beams were measured with the air-filled TEP ionization chamber. The central axis depth dose curves, isodose charts, tissue-peak dose ratios and field factors were deduced from these data. The dose distribution for neutrons is similar to that for Co-60 gamma rays. However, depth dose curves for neutrons were found to be field size dependent.

An estimation of neutron and gamma tissue doses was made using the paired chamber (TEP-TE gas, C-Co<sub>2</sub>). The gamma dose in a TE phantom is only about 3% of the peak total dose from 2 to 16 cm depth.

#### I. 緒 言

近年、速中性子線による悪性腫瘍治療の有用性が見直され、数か国で基礎的あるいは臨床的研究が進められている。

放射線医学総合研究所 (NIRS) にも医用サイクロトロン<sup>1)</sup>が設置され、昭和50年11月より clinical

trial が開始された。著者等はこれに備えて、療上必要な物理的基礎データ集積を目的とした験的研究を続けているが、線量分布に関する基的データが纏まつたので報告する。

治療に使用する速中性子線は、サイクロトロンで加速された30MeV 重陽子 ( $E_d=30\text{MeV}$ ) が

い Be ターゲットに衝突の際発生するもので、若干のγ線を伴なう。本論文に述べる中性子線の“線量分布”とは、特に断わらない限り、電離箱により測られた中性子線とγ線による電離の総量の、ファントム内における分布のことを言う。

II. 実験方法および結果

1. ビルドアップ

空気を電離気体とした内径 6 mm 長さ 16 mm 壁厚 0.5 mm の組織等価プラスチック<sup>2)</sup> (TEP, 密度  $\rho = 1.10 \text{ g/cm}^3$ ) 製円筒形電離箱に種々の厚さの TEP キャップを被せてビルドアップを測定した。この場合キャップを含む壁厚は、0.055, 0.11, 0.22, 0.33, 0.55, 0.77,  $1.1 \text{ g/cm}^2$  である。ビーム中心軸上の線源検出器間距離 (SSD) 200 cm の空気中に、この電離箱を固定し、その位置での照射野 (A) を  $11.4 \times 11.4 \text{ cm}^2$  として実験した。電離は振動容量電位計 (タケダ TR-84Ms) を介

してデジタルボルトメータ (タケダ TR-6354) にて読み取った。以下全ての実験はこの方式で読み取った。

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

2. ファントム中の線量分布

a. 深部量百分率および等線量分布

$50 \times 50 \times 40 \text{ cm}^3$  の大きさの亚克力樹脂製容器に組織等価液 (TEL) を満しファントムとした。TEL は Goodman の処方<sup>3)</sup> に従い調製した ( $\rho = 1.084$ ; 実測値)。中性子線は上方からファントム液面に垂直に入射させた。線源、表面間距離 (SSD) 175 および 190 cm の位置にこのファントムを固定し測定した。前者は SSD 法による照射を、後者は STD 法にて線源病巣間距離 (STD) を 200 cm, 病巣の深さ (d) を 10 cm とした照射

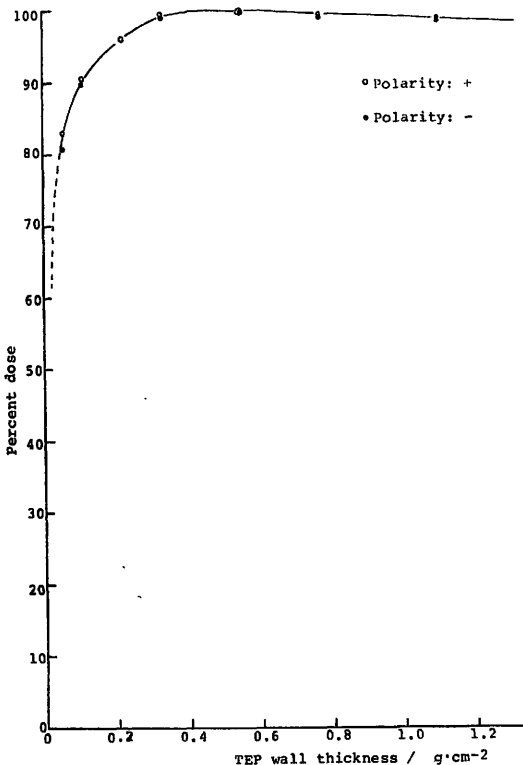


Fig. 1 Build-up curve for neutrons measured at SCD=200cm, A=11.4×11.4cm<sup>2</sup>

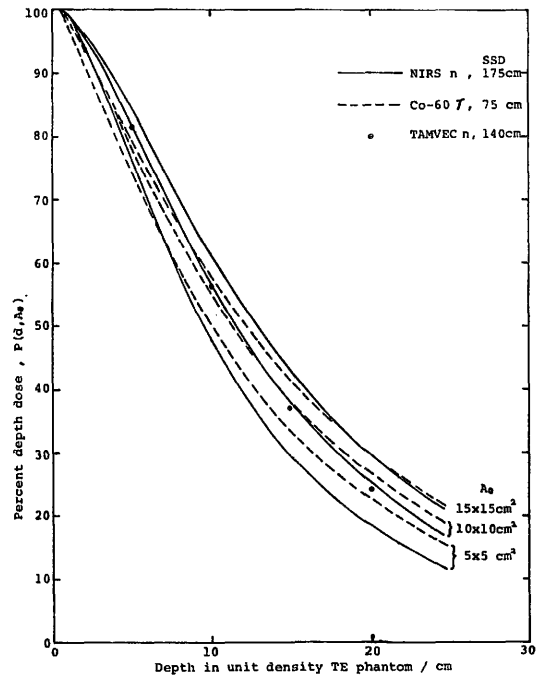


Fig. 2 Comparison of central axis depth dose curves in unit density TE phantom (or water) for neutrons and Co-60 gamma rays. The variation of the depth dose with field size is also shown in the figure.



を想定した実験である。検出器は内径6mm長さ20mm壁厚2mmのTEP製円筒形電離箱で空気密封防水型である。このTEPは導電性なる故、電離箱表面には絶縁と防水を兼ねて、厚さ1mmのアクリル樹脂キャップが被せてある。この電離箱はファントム内に設けられた三次元スキャナに取付けられ、ファントム内の任意の位置へ遠隔操作により移動される。実測は1から25cm迄の種々の深さ(d)において、その面上でビーム中心軸を通り照射野の一边に平行な線上の多数点で行なつた。これ等の実測値よりビーム中心軸上の深部量百分率およびSSDならびにSTD型等線量曲線を作製した。

Fig. 2にSSD=175cm, 表面の照射野(A<sub>0</sub>)=5×5, 10×10, 15×15cm<sup>2</sup>の場合の深部量百

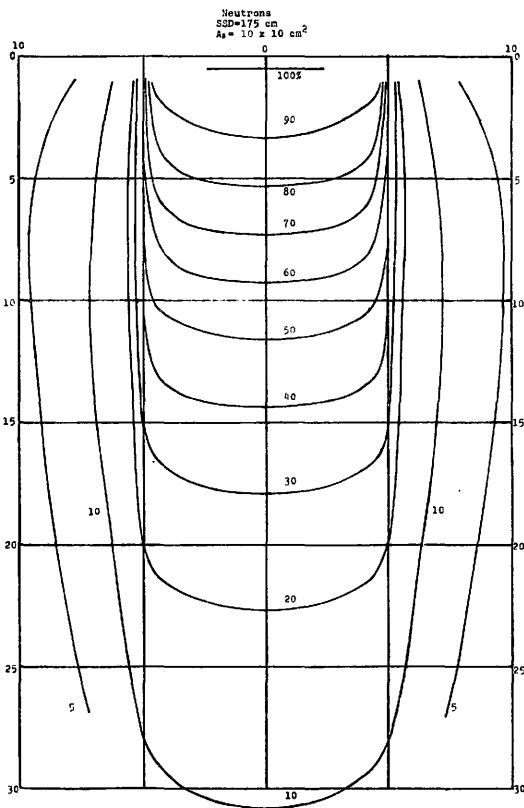


Fig. 3 Typical isodose chart in unit density TE phantom for neutrons measured at SSD=175cm, A<sub>0</sub>=10×10cm<sup>2</sup>.

分率(P(d, A<sub>0</sub>)) 曲線を実線で示す。基準深は前節Ⅱ. 1. の測定より推定して0.5cmとした。<sup>60</sup>Co-γ線の場合<sup>4)</sup>を破線で示し比較した。これ等の曲線は単位密度ファントム中における値に補正<sup>5)</sup>してある。この比較から、中性子線の方が<sup>60</sup>Co-γ線より照射野依存性の大きいことがわかる。

SSD法における等線量曲線の代表例として、A<sub>0</sub>=10×10cm<sup>2</sup>の場合をFig. 3に示す。Fig. 4, 5にはA<sub>0</sub>=5×5, 15×15cm<sup>2</sup>の場合をA<sub>0</sub>=10×10cm<sup>2</sup>と比較して示す。この他、A<sub>0</sub>=7.5×7.5cm<sup>2</sup>についても等線量曲線を作製した。これ等の図に見られるように、中性子線錐外側の10~5%の領域は照射野の増加と共に著るしく拡大することがわかる。

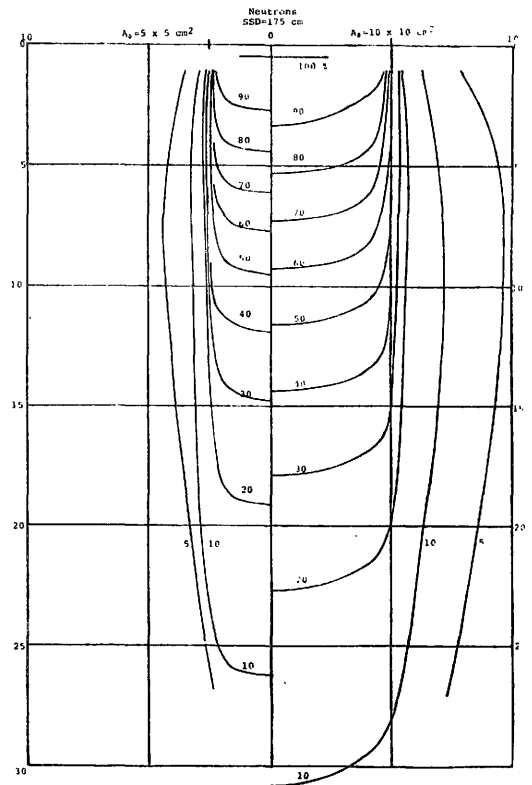


Fig. 4 Comparison of isodose charts for A<sub>0</sub>=5×5cm<sup>2</sup> and 10×10cm<sup>2</sup>.



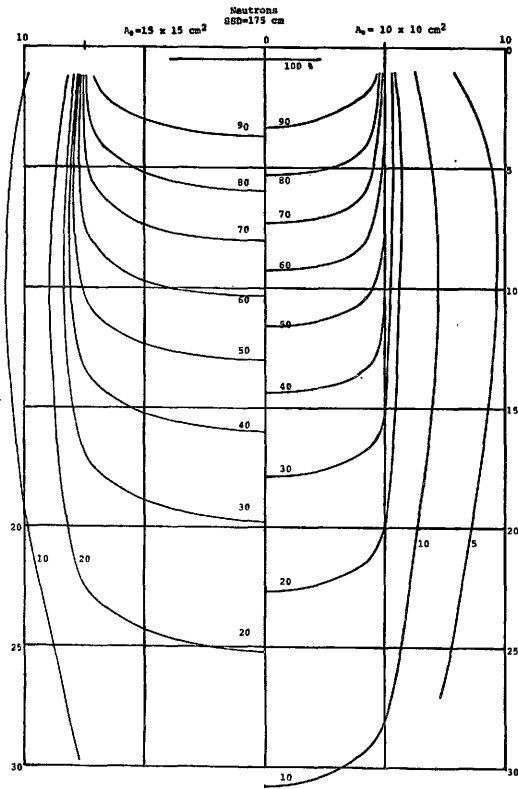


Fig. 5 Comparison of isodose charts for  $A_0=15 \times 15 \text{ cm}^2$  and  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ .

一方、STD 法の例として STD 200cm,  $d=10 \text{ cm}$ ,  $A=10 \times 11.4 \text{ cm}^2$  における等線量曲線を Fig. 6 に示す。この他  $A=4.0 \times 5.7$ ,  $5.8 \times 5.7$ ,  $8.0 \times 5.7$ ,  $11.4 \times 11.4$ ,  $17.0 \times 17.1 \text{ cm}^2$  についても等線量線を作製した。ここではビーム中心軸上の  $d=10 \text{ cm}$  での線量を基準にしてある。

b. 組織/ピーク線量比

ビーム中心軸上の SCD = 200cm の位置に電離箱を固定し、ファントムを移動することにより深さ  $d$  を 1 から 25cm 迄変えた。各深さにおいて照射野  $A$  を  $2.8 \times 2.9$  から  $22.8 \times 22.9 \text{ cm}^2$  迄種々変えて測定した。使用機器は前項 II. 2. a と同一である。但し小照射野に於ては本電離箱は大きすぎる。それ故、 $A=2.8 \times 2.9$  および  $5.8 \times 5.7 \text{ cm}^2$  の場合、内径 6mm 長さ 6mm の TEP 製円筒形電離箱 (電離気体 = 空気) を用いて、TEP<sup>2)</sup>

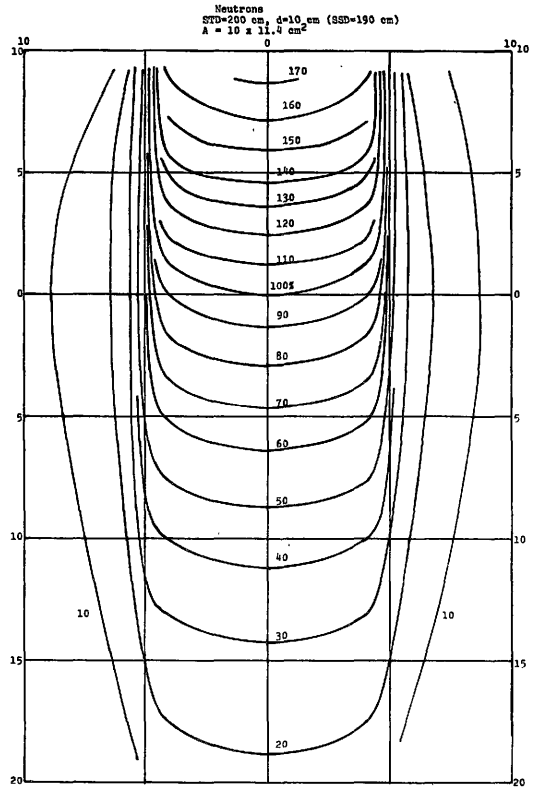


Fig. 6 Typical isodose chart in unit density TE phantom for neutrons measured at STD=200cm,  $d=10 \text{ cm}$ ,  $A_0=10 \times 10 \text{ cm}^2$ .

ファントム中で測定した。この TEP ファントムは  $20 \times 20 \times 1 \text{ cm}^3$  の板 20枚より成る。これ等の測定値から組織/ピーク線量比 (TRP( $d, A$ )) を計算した。これについての詳細は別論文<sup>6)</sup>にて述べる。ピーク深は前項 II. 2. a. 同様 0.5cm とした。またファントム密度も単位密度へ補正した。

計算された TPR( $d, A$ ) を正方形照射野の一边の長さに対してプロットすれば、各  $d$  について Fig. 7 に示すような曲線群が得られた。

c. 照射野係数

前項 II. 2. b. の  $d=1 \text{ cm}$  における測定値を用いて照射野係数 ( $F_A(A)$ ) を計算した。この場合  $A=11.4 \times 11.4 \text{ cm}^2$  を基準にした。

Fig. 8 にこの結果を実線 (measured) で示す。  $A=11.4 \times 11.4 \text{ cm}^2$  を基準にしたのは、コリメー

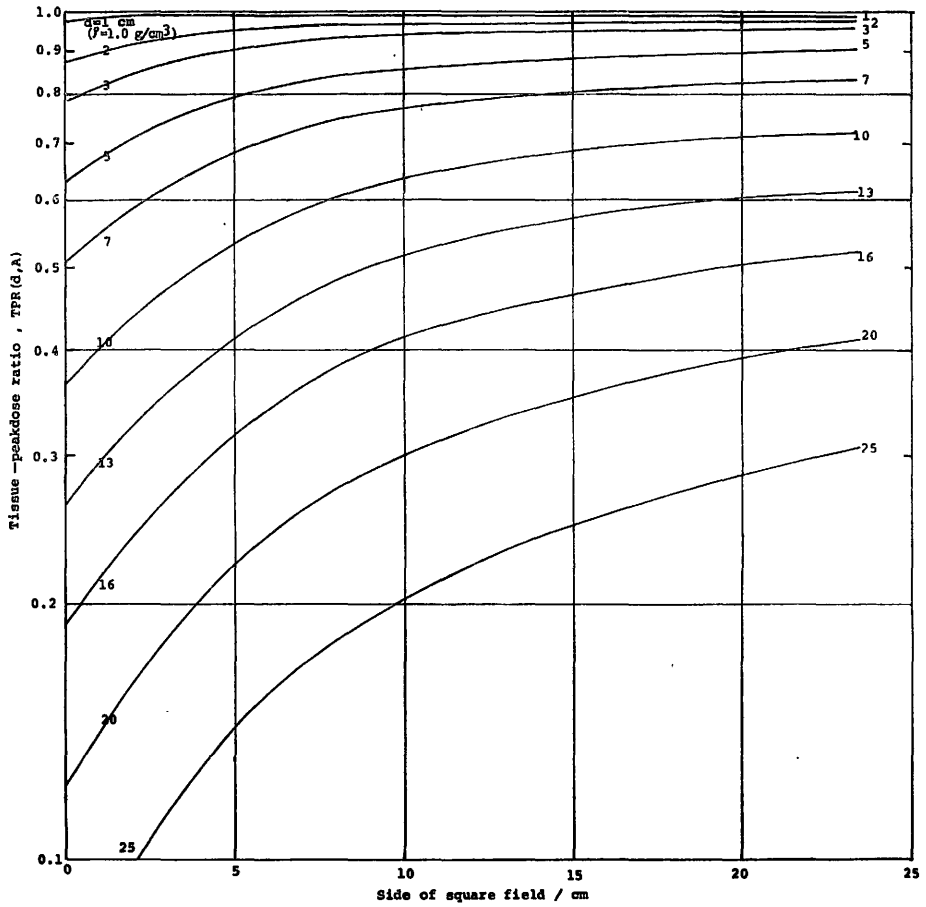


Fig. 7 Tissue-peak dose ratios for neutrons measured at SCD=200cm.

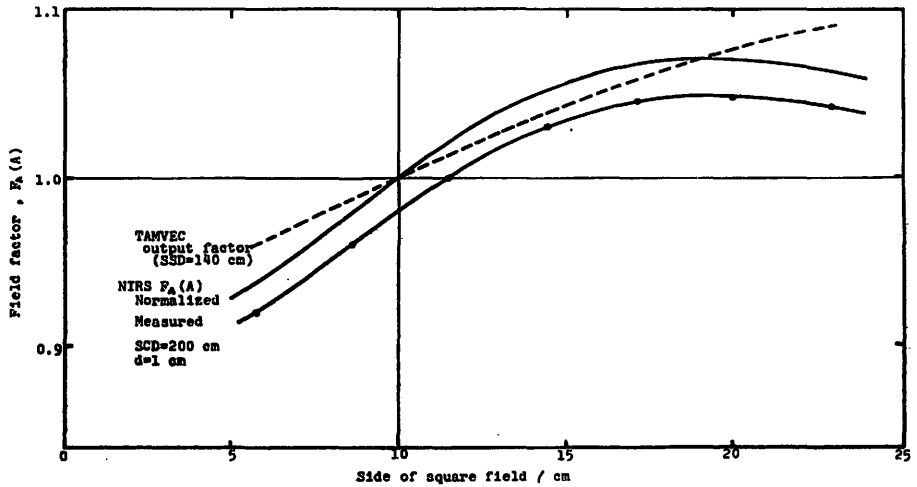


Fig. 8 Comparison of field factors for neutrons from NIRS Cyclotron and TAMVEC.

タの機構上  $SCD = 200\text{cm}$  において  $A = 10 \times 10\text{cm}^2$  が得られぬためである。他者との比較を容易にするために、 $A = 10 \times 10\text{cm}^2$  にて規格化すると実線 (normalized) のようになる。比較対照として TAMVEC の output factor<sup>7)</sup> を破線で示す。

### 3. $\gamma$ 線混在比

本実験は前節迄とは異なり、中性子線と $\gamma$ 線による組織吸収線量 (それぞれ  $D_N$  および  $D_G$  と記す) を弁別評価し、全組織吸収線量 ( $D_T$ ) に対する  $D_G$  の比を求めるために行なつた。

弁別測定は TEP 壁—TE ガス電離箱、カーボン・テフロン壁—炭酸ガス電離箱の組合せによる対電離箱法により行なつた。本測定の詳細は別論文<sup>9)</sup>にて述べるので、ここでは省略する。両電離箱共容積  $1.3\text{ml}$  の円筒形である。測定はファントム中および空気中で行なつた。いずれも  $SCD = 200\text{cm}$ ,  $A = 11.4 \times 11.4\text{cm}^2$  のみに限定した。ファントムは  $30 \times 30 \times 45\text{cm}^3$  のアクリル樹脂容器

入 TEL である。この TEL は Frigerio 等<sup>9)</sup>の処方に従い調製した ( $\rho = 1.074\text{g/cm}^3$ : 実測値)。電離箱を薄いアクリルパイプを介してファントム中へ挿入し、深さを2から20cm 迄変えて測定した。一方、空気中測定の場合には、それぞれの電離箱に TEP 又はカーボン製のビルドアップキャップを装着し測定した。

ファントム中における結果を Fig. 9 に百分率で示す。ここで、 $D_T (d=0.5)$  は II. 2. b. の  $TPR(d, A)$  を用いて実測値より推定した。一方、空気中の組織吸収線量 ( $D_{Am}$ ) の場合、 $(D_{Am})_G / (D_{Am})_T$  の百分率は 3.3% であつた。この値を参考値として Fig. 9 中にレベルで示す。

各深さにおける $\gamma$ 線の混在比は Fig. 9 の Curve 1 のように、深さ2~6cm 迄は余り大きく変化しないが、それ以上の深さでは深さと共に増加した。また、 $\gamma$ 線の吸収線量の絶対量は Curve 2 のように、深さ2~16cm 迄は全組織吸収線量の最大値の約3% であつた。

### III. 考 察

TEP 電離箱中に生ずる電離の分布をもつて線量分布と仮定したのは、 $\gamma$ 線の混在比が比較的小さく、たとえ本電離箱が中性子線と $\gamma$ 線とで感度差を有していても、それによる誤差は少く、電離は全組織吸収線量にほぼ比例すと考えられるからである。

ビルドアップの実験は平衡厚を求める目的で行なつたが、ファントム中の深さ0.05~1.0cm の範囲内で、散乱係数が変化しないとすれば、このデータよりファントム中のピーク深 (基準深) が推定できよう。推定した基準深は単位密度組織等価物質中で 0.5cm であり、<sup>60</sup>Co- $\gamma$  線と類似した。またこの値は TAMVEC の Be(d, n) 中性子線の TE ファントム中での結果と一致した<sup>7)</sup>。もとより、表面附近の線量分布を正確に評価するには、シャロー型電離箱によるファントム内での測定等が望まれるが、これに付いては今後の課題としたい。

線量分布作製の際、測定点は電離箱の実効中心がその幾何学的中心に等しいと仮定して決めた。

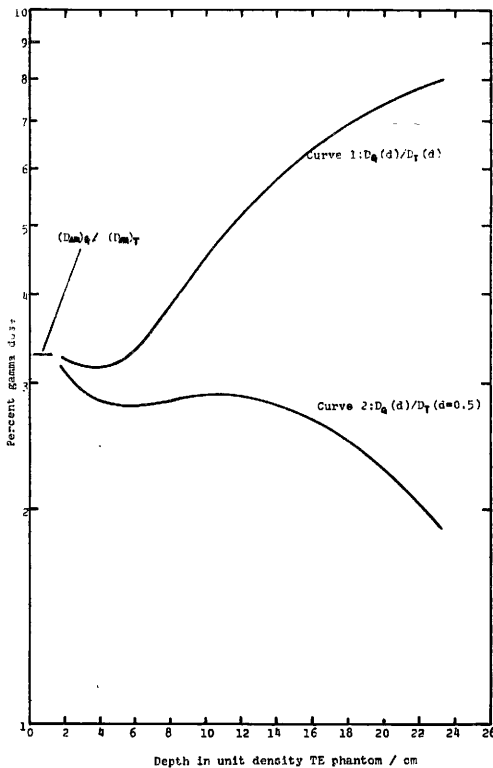


Fig. 9 Gamma ray contribution to the total dose.

また、単位密度組織等価ファントム中の分布となるよう補正を加えた。これは従来のX・γ線および電子線での習慣に従ったからで、軟組織の平均密度を  $1.0\text{g/cm}^3$  とするのが妥当か否か検討の必要があろう。ちなみに筋肉の密度は  $1.066\text{g/cm}^3$  との報告<sup>9)</sup>もある。無論筋肉以外の脂肪その他を含むから平均値はこれ以下であろうが、この問題に対する解釈は研究者により違う。例えば、Smith等<sup>7)</sup>は  $\rho = 1.065\text{g/cm}^3$  の TEL 中の分布のまま報告しているが、Bewley等<sup>5)</sup>は単位密度の組織へ変換している。一概に軟組織と言っても部位により平均密度は異なるであろう。例えば脂肪の多い腹部と筋肉質の四肢とは当然平均密度を異にしよう。従つて、各部位の平均密度を明確にしておく必要があろう。これが明確にされていれば、標準分布(単位密度 TE 中の分布)を求めておき、治療計画時に部位による密度補正を行えばよい。密度補正は照射術式が STD 法であれば、単に深さの補正のみでよいが、SSD 法であれば、この他に逆自乗則補正も必要でやや繁雑となる。この点で STD 法の方が優れている。放医研では主に STD 法で照射している。

$A_0 = 10 \times 10\text{cm}^2$  における深部量百分率を TAMVEC の Be(d, n) 中性子線 ( $E_d = 30\text{MeV}$ )<sup>7)</sup>と比較した。これを Fig. 2 中に ●印で示す。放医研の結果と殆んど一致したが、深部で僅かの差が見られる。これは SSD の相違によるもので、両者の SSD を等しく補正すると、一致は更に完全となつた。また、 $A_0 = 10 \times 10\text{cm}^2$  の等線量曲線を <sup>60</sup>Co-γ 線の場合と比較した (Fig. 10)<sup>10)</sup>。線錐周縁部の形状は両者さして変わらないが、線錐外側の 10%以下の領域は中性子線の方が拡大していることがわかつた。深部量百分率の <sup>60</sup>Co-γ 線との比較はすでに前章で行なつた。これ等の比較から、中性子線の方が <sup>60</sup>Co-γ 線より散乱され易いことが示唆された。

照射野係数を TAMVEC の output factor と比較すると (Fig. 8), 放医研サイクロトロンでは  $20 \times 20\text{cm}^2$  附近に極大を持つ曲線を示すのに対し、TAMVEC では直線に近い形を示す。このような

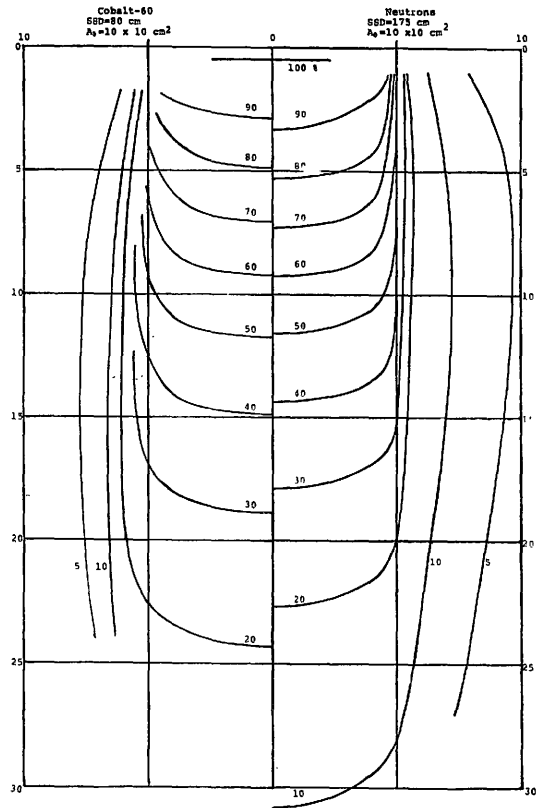


Fig. 10 Comparison of isodose charts for neutrons and Co-60 gamma rays measured at  $A_0 = 10 \times 10\text{cm}^2$ .

差異はコリメータの構造、材質の相違や、それからの距離の違いに原因するものと思われ、甚だ興味深い。

ファントム中において、混在するγ線は2成分より成ることが予想される。1つはファントム外部ですでに発生していて、中性子線と共に入射する成分、他はファントム内部で中性子線により生ずる成分である。この予想に従つて、Fig. 9の curve 2について極めて定性的に考察する。ファントム中の浅い所は、入射γ線の寄与が優勢な部分であろう。この寄与は深さの増加と共に減少するが、一方では内部発生γ線の寄与が増加して、これを補うから、全体としては余り変化の無い状態が深さ12, 13cm迄続く。これ以上の深さでは、入射γ線も内部発生γ線も共に減少の方向に向う

ので、 $\gamma$ 線組織吸収線量は減少の一途を辿る。この問題を正確に解析するには、 $\gamma$ 線のスペクトルの知見や、深さ2 cm 以下の  $D_0$  値が必要である。本実験では電離箱の大きさや形状に制限されて、2 cm 以下は測定できなかつた。しかしながら、放射線治療のための線量分布という立場からは、これ以上詳細に検討する必要はなからう。

#### IV. 結 論

放医研サイクロトロンからの速中性子線の TE ファントム中における線量分布を、TEP—空気電離箱を用いて測定し、深部量百分率、等線量曲線、組織/ピーク線量比および照射野係数を求めた。線量分布は  $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$  線の場合にほぼ類似しているが、中性子線の方が照射野依存性が大きく、線錐外側の10%以下領域が大きい。しかし、TAMVEC の Be(d, n) 中性子線の結果とは良く一致した。

照射野係数は装置により個性があり、他のデータは参考にならない。

TEP-TE ガス、カーボン・テフロン—炭酸ガス電離箱の組合せによる対電離箱法にて、TE ファントム中および空気中の組織吸収線量を、中性子線に依るものと $\gamma$ 線に依るものとに弁別して求め、全組織吸収線量に対する $\gamma$ 線組織吸収線量の比を評価した。 $\gamma$ 線組織吸収線量は、ファントム中の深さ2から16cm にわたつて、全組織吸収線量の最大値の約3%であつた。

本稿を終るに当り御校閲を賜つた放医研物理研究部松沢秀夫室長に厚く感謝の意を表すると共に、安定したビーム供給に留意された技術部サイクロトロン管理課の諸氏の御支援に感謝致します。

本論文の要旨は第35回日本医学放射線学会(昭和51年度)に於て報告した。

(この研究は厚生省がん研究費(田崎班)ならびに文部省がん特別研究費(津屋班)より一部援助を受けた。)

#### 文 献

- 1) Ogawa, H., Kumamoto, Y., Yamada, T. and Hiramoto, T.: NIRS-Chiba isochronous cyclotron 1975, pp. 1—8, 1976 National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan.
- 2) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 中性子線用組織等価物質の試作. 日本医放会誌, 36巻, 5号(1976), 420—424.
- 3) Goodman, L.J.: A modified tissue equivalent liquid. Health Phys. 16 (1969), 763.
- 4) 日本医学放射線学会物理部会: 放射線治療における  $^{60}\text{Co}$  ガンマ線および高エネルギーX線の吸収線量の標準測定法. 日本医放会誌, 31巻, 6号(1971), 723—772.
- 5) Bewley, D.K. and Parnell, C.J.: The fast neutron beam from the M.R.C. Cyclotron. Brit. J. Radiol. 42 (1969), 281—288.
- 6) Kawashima, K., Hoshino, K. and Hiraoka, T.: Tissue-peak dose ratio and scatter-phantom ratio for the 30MeV d+Be fast neutrons. (to be published)
- 7) Smith, A.R., Almond, P.R., Smathers, J.B. and Otte, V.A.: Dosimetric properties of the fast neutron therapy beams at TAMVEC. Radiology 133 (1974), 187—193.
- 8) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 放医研サイクロトロン速中性子線の線量測定. 日本医放会誌(投稿中)
- 9) Frigerio, N.A., Coley, R.F. and Sampson, M.J.: Depth dose determinations I. Tissue-equivalent liquids for standard man and muscle. Phys. Med. Biol. 17 (1972), 792—802.
- 10) Webster, E.W. and Tsien, K.C.: Atlas of radiation dose distributions. Vol. I. Single-field isodose charts. 58, I.A.E.A. Vienna, 1956.

# 放医研サイクロトン速中性子線の線量測定

放射線医学総合研究所物理研究部

平岡 武川 島勝 弘  
星野 一雄 松沢 秀夫

(昭和51年8月30日受付)

(昭和51年11月25日最終原稿受付)

## Dosimetry of Fast Neutron Beams at the NIRS Cyclotron

By

Takeshi Hiraoka, Katsuhiro Kawashima, Kazuo Hoshino and  
Hideo Matsuzawa

Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

---

 Research Code No.: 203
 

---

 Key Words: Dosimetry, Fast neutron beam, Cyclotron
 

---

The NIRS Cyclotron became operational in 1974, and has been used for physical measurements, radiobiological experiments, RI-production and clinical therapy. A 30 MeV and 30  $\mu$ A deuteron beam impinging on a thick Be target is being employed to generate a neutron beams for fast neutron therapy. A 200 cm target-tumor distance is used for most radiotherapy and obtained nearly same characteristics of build-up region and of depth dose as  $^{60}\text{Co}$  gamma rays. The beam calibration in term of absorbed dose in tissue has been based on paired chamber method. The correction factors for both initial and general ion recombination, wall materials and neutron and gamma sensitivities of the paired chambers will be discussed.

### I. 緒 言

放医研では1968年から Van de Graaff 加速器を使用し、平均 2 MeV の速中性子線<sup>1)</sup>によるクリニカルトリアルを行なってきた。LET が高く治療に有効な放射線であるが、中性子収率が低いため SSD を大きく取ることが出来ず、このため照射野が小さくて又十分な深部線量が得られず、黒色腫等の表在性腫瘍の治療に限られ一応の成果を上げてきた<sup>2)</sup>。

サイクロトンの稼働後1975年より本格的速中性子線治療が開始された。汎用照射室、生物照射

室、治療照射室及び RI 生産室があるが、ここでは治療用速中性子線についてのみ述べる。中性子線の平均エネルギーは約 13 MeV と考えられ<sup>3)</sup>、最大 20 cm 平方の照射野と  $^{60}\text{Co}$  ガンマ線に相当する深部線量が得られる<sup>4)</sup>。

組織の吸収線量の評価に於ては、エネルギーの増加と共に非弾性反応による放出粒子の影響により線量測定が複雑困難なものとなつている。ここでは対電電箱法により、サイクロトン速中性子線と混在ガンマ線の線量評価法を確立したので以下に述べる。

## II. 線源及びモニター系

当所に設置された Thomson-CSF 社のサイクロトロンは最大エネルギーで deuteron 35MeV, proton 70MeV を加速でき、その他  $\alpha$  粒子や重荷電粒子を加速し RI 生産や生物実験を目的とした本格的医用サイクロトロンである<sup>5)</sup>。速中性子線治療には 30MeV, 30 $\mu$ A の deuteron beam を 90° 曲げて 4mm 厚のベリリウムに衝突させて発生する中性子線を垂直方向に照射でき、又コリメーターは連続可変で不整形照射野が簡単に得られる特徴を有する<sup>6)</sup>。測定や計算の便利さから全て STD 法を採用しており、現在 200cm を基準としている。表面線量分布や深部線量分布はほとんど <sup>60</sup>Co ガンマ線に等価である。線量率は SCD 200cm, 11.4 $\times$ 11.4cm<sup>2</sup> 照射野の peak depth で中性子線とガンマ線の total dose で約 46rads/min である。

線量のモニターには 2 系統を用いている。主モニターは平行平板型、電離体積約 25cc の空気密封型電離箱を Target から約 50cm に配置し、この電流を Ope-Amp で増幅し積算している。補助モニターは Target 上の deuteron beam current を current integrator で積算している。治療は週 3 回 1 日おきに行なっているが、照射をはじめる前に必ずモニター校正を行なっている。後述する標準対電離箱で校正した 0.6cc の Farmer Type 電離箱（電離気体は空気 で外気に開放）を TEP Phantom 5cm 深さに置き 11.4 $\times$ 11.4cm<sup>2</sup> の標準照射野で両モニターの校正を行なっている。

主モニターの短期間での安定性は  $\pm 2\%$  以内であり、1975年11月開始された最初の治療時から現在までの感度は約 8% 変化している。長期間の感度変化は電離ガスの吸着、アウトガス、電離箱を取付けたまわりの構造物の放射化等によるものと思われる。短期間での安定性も充分とは言えず、又線量率依存性も 20 $\mu$ A 時と 30 $\mu$ A 時で 3% 異なり、deuteron beam current を出来るだけ一定に保つ様にしておかなければならない。

補助モニターの方は最初から取付けられていなかったため十分なデータが無いが、主モニターとほとんど同じ安定性が得られている。但し、最初

の 1 カ月間は非常に安定しており  $\pm 0.3\%$  以内であつたものが、最近では  $\pm 2\%$  程度の安定度になつてしまつた。

## III. 線量評価

### 1. 対電離箱法による線量評価

同じ放射線場を 2 種類の電離箱 (Suffix を T と U で表わす) で測定する場合、電離箱の読みを <sup>60</sup>Co ガンマ線でレントゲン単位で校正した値をそれぞれ  $R_T, R_U$  とすると次の関係式が得られる。

$$\left. \begin{aligned} R_T &= h r D_G + k r D_N \\ R_U &= h u D_G + k u D_N \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

$$\left. \begin{aligned} D_N &= \frac{R_T h u - R_U h r}{k r h u - k u h r} \\ D_G &= \frac{R_U k r - R_T k u}{k r h u - k u h r} \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

ここで  $D_N$  と  $D_G$  はそれぞれ中性子線とガンマ線の線量で、 $h$  と  $k$  は各電離箱のガンマ線と中性子線に対する感度で、cavity size に依存する<sup>7)</sup>。速中性子線またはガンマ線によつて発生する 2 次荷電粒子の飛程にくらべて cavity が充分小さいときは空洞原理が適用され  $h, k$  は次式で与えられる。

$$h = \frac{1}{0.943} \cdot \frac{(S_{\text{wall}}^{\text{gas}})_{\text{Co}_T}}{(S_{\text{wall}}^{\text{gas}})_T} \cdot \frac{(\mu_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_{\text{Co}_T}}{(\mu_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_T} \quad (3)$$

$$k = \frac{1}{0.943} \cdot \frac{1}{W_N/W_\beta} \cdot \frac{(S_{\text{wall}}^{\text{gas}})_{\text{Co}_T}}{(S_{\text{wall}}^{\text{gas}})_N} \cdot \frac{(\mu_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_{\text{Co}_T}}{(K_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_N} \quad (4)$$

他方 2 次荷電粒子の飛程にくらべて cavity が充分大きい場合には  $h', k'$  は次式となる。

$$h' = \frac{1}{0.943} \cdot (S_{\text{gas}}^{\text{wall}})_{\text{Co}_T} \cdot \frac{(\mu_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_{\text{Co}_T}}{(\mu_{\text{gas}}^{\text{tissue}})_T} \quad (5)$$

$$k' = \frac{1}{0.943} \cdot \frac{1}{W_N/W_\beta} (S_{\text{gas}}^{\text{wall}})_{\text{Co}_T} \cdot \frac{(\mu_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_{\text{Co}_T}}{(K_{\text{gas}}^{\text{tissue}})_N} \quad (6)$$

ここで  $S, \mu, K$  は suffix で表わした放射線によつて発生した 2 次荷電粒子のそれぞれ阻止能<sup>8)</sup>、質量エネルギー吸収係数<sup>9)</sup>、カーマ<sup>10)</sup>であり、 $W$  は 1 イオンペアを作るのに要する平均エネルギー

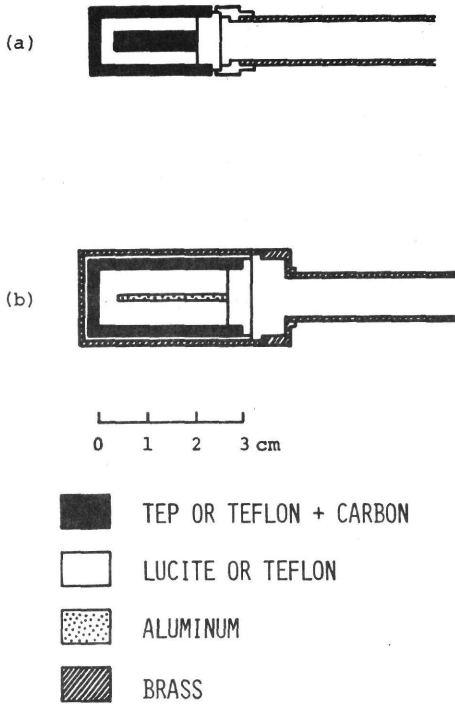


Fig. 1. Cylindrical paired ionization chambers. Ioning volume of (a) and (b) are 1.3 cc and 3 cc, respectively.

である。(3)～(6)式の内どれを取るかは電離箱の cavity size と速中性子線やガンマ線のエネルギーに依存する。

2. 対電離箱

Fig. 1 に現在標準として用いている 対電離箱の先端部を示してある。(a) は電離体積1.3cc で、中性子線とガンマ線の両方に感度を有する電離箱は我々の試作した組織等価プラスチック<sup>11)</sup>壁—組織等価混合ガス<sup>12)</sup>から成っている。他方中性子線に低い感度を有する電離箱はカーボン壁—炭酸ガスの組合せが一般的であるが、カーボンの加工性や多孔性の欠点を考えて、Shonka 等<sup>13)</sup>の提唱したプラスチックを改良してテフロン80% (wt %) にカーボン20%を加えたものを壁材質とし、炭酸ガスの組合せとした。

中心電極は cavity 中の 電解強度の差を少なくするため 4mmφ としそれぞれ 壁材質と同じ物質を

用いてあり、絶縁体もそれぞれルサイトとテフロンを用いた。壁厚は 2mm であるが荷電粒子平衡を満たすため 3mm の壁材質のキャップを付けて空中の測定を行なう。電離ガスは約 3 cc/min の割合でガスフロー型としている。(b) は 3 cc の電離体積で、(a) とほとんど同じ構造と材質であるが、中心電極のみ Aluminum の 1.6mmφ を用いてあり、cavity の均一性や電界強度の面からは (a) より多少劣ると思われる。

これら両電離箱の飽和特性は別に述べる<sup>14)</sup>のでここでは割愛するが、特に炭酸ガス電離箱では初期再結合により飽和特性が悪くなるので注意を要する。

その他 0.1cc, 0.77cc の対電離箱も線量分布の測定に使い、又高感度の 10cc 対電離箱も使用しているが、標準測定用としては上記 2 組の対電離箱を用いている。

3. 中性子線とガンマ線に対する感度

1.3cc と 3 cc 対電離箱に対して (3)～(6)式のうちどれを使うかは、使用エネルギーと cavity size に依るが、ここでは次の様に仮定して h, k を計算した。30MeV d の Be (d, n) 反応時や、この中性子線と構造物又は組織との反応によつて発生するガンマ線の平均エネルギーは 1 MeV 以上と考えられるので、Fig. 1 に示した電離箱では充分空洞理論を満足すると仮定でき、(3)式を使つて hr, hu を計算した。Fig. 2 にその結果を示してあるが、両者ともここで使われるエネルギー域ではほとんど一定であることがわかる。図中点線は Teflon+Carbon に対する h'v の値を比較のために示した。又図には示してはないが h'r の値は 0.2MeV 以上で hr 同じ値になる。

一方速中性子線と組織等価電離箱との反応に於て、gas cavity 中に寄与する電離の大部分は反陽子によるものであるので、空洞理論を満足する (4)式を用いて kr を計算した。他方 Teflon+Carbon 電離箱では C, F 元素と炭酸ガス中の O 元素の反跳及び α 粒子等が電離に寄与するため、我々の電離箱では空洞理論が満足するとは言えず、(6)式により算出することが妥当と仮定し値を求



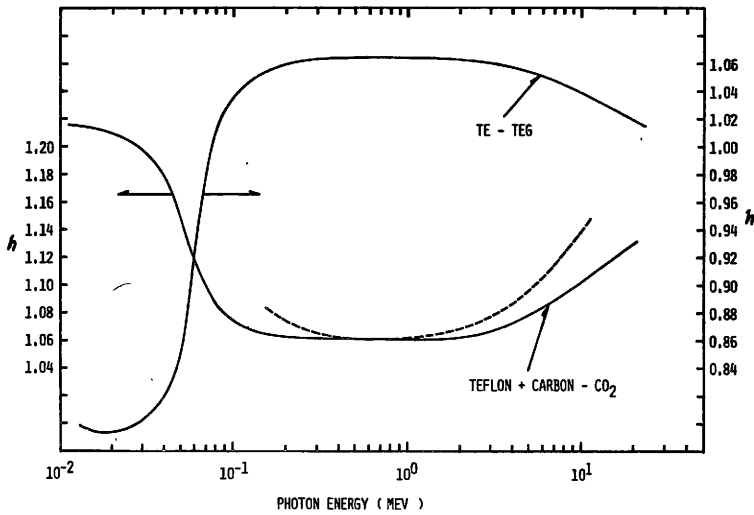


Fig. 2. Variation of sensitivity of paired ionization chamber as a function of photon energy. The solid curves are represent  $h$  values for TE-TEG and for Teflon+Carbon- $CO_2$  chamber. The dashed curve is represent  $h'$  value for Teflon+Carbon- $CO_2$  chamber.

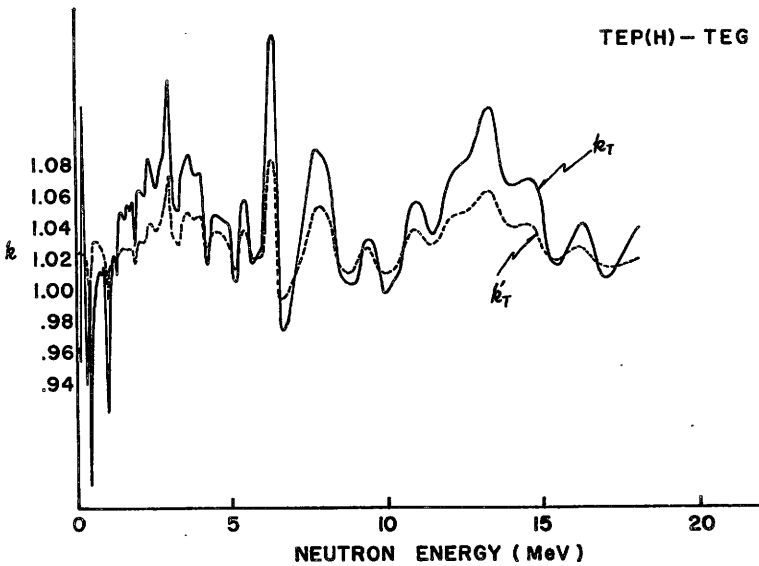


Fig. 3. Variation of sensitivity of neutron sensitive chamber as a function of neutron energy.

めた.  $k_T$  の値を Fig. 3 に,  $k'_T$  の値を Fig. 4 に示してある. Fig. 3 には又比較のために  $k'_T$  も点線で示してある.

現在高エネルギー域での核反応のデータが不足しており, カーマは 18MeV までしか計算されて

いないため,  $k$  の値も 18MeV までしか求めることが出来ない.  $k_T$  の値はエネルギーが増加しても全体的に急激な変化を示さないが,  $k'_T$  の値は約 10MeV 以上で急激に増加する曲線を示している. 30MeV d の Be (d, n) 反応によるスペクト

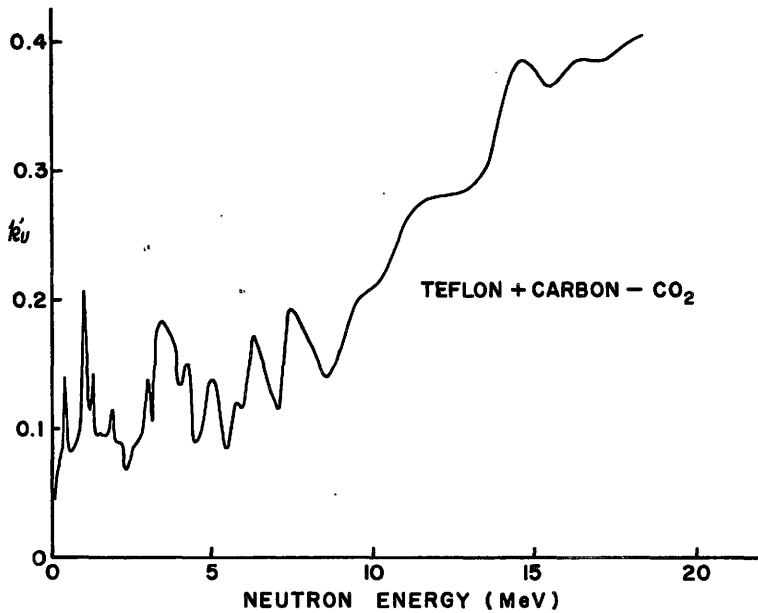


Fig. 4. Variation of sensitivity of neutron less-sensitive chamber as a function of neutron energy.

ルは他のサイクロトロンデータの<sup>15)~19)</sup>から内挿により求めたが、12MeV 付近にピークを有する広い幅をもつたスペクトルを示す。このため18 MeV 以上のカーマ値は一定の値を仮定し、スペクトルでの荷重平均値を計算することにした。

IV. 結 果

<sup>60</sup>Co ガンマ線による校正が電離箱法で線量評価する場合の基礎となつているが、医用線量地区センターとして当所にある標準線量計で校正した。

h, k の値は (3) (4) (6)式から計算し、ガンマ線と中性子線に対するスペクトルで荷重平均し、 $hf=1.06$ ,  $hu=1.06$ ,  $kr=1.05$ そして $k'u=0.304$ という値が得られた。これらの値をもとに (2) 式から中性子線とガンマ線の線量を計算し Table 1 に示す。表は空気中での吸収線量  $D_A/m$  と TEP ファントム中の  $D_N$ ,  $D_G$  の値を target current 1  $\mu C$  当たりとして示してある。SCD は 200cm である。TEP の密度は $1.10g/cm^3$  であるが深さは TEP そのものの深さを示す。治療には30 $\mu A$  の deuteron current を使用するが、標準照射野で

Table 1. Fast neutron and Gamma-ray absorbed dose per unit micro Coulomb of deuteron current on the Be target. The measurements in air and in TEP phantom were made at 200 cm target-chamber center distance for 30 MeV deuteron beam, while at 175 cm for 15 MeV.

	1.3cc	3 cc
in air	$D_N=2.05 \times 10^{-2}$ rad/ $\mu C$ $D_G=6.33 \times 10^{-4}$	$D_N=2.04 \times 10^{-2}$ rad/ $\mu C$ $D_G=1.10 \times 10^{-3}$
in phantom 5cm	$D_N=1.97 \times 10^{-2}$ $D_G=6.67 \times 10^{-4}$	$D_N=2.02 \times 10^{-2}$ $D_G=1.13 \times 10^{-3}$
10cm	$D_N=1.39 \times 10^{-2}$ $D_G=6.67 \times 10^{-4}$	$D_N=1.44 \times 10^{-2}$ $D_G=1.07 \times 10^{-3}$
15cm	$D_N=9.27 \times 10^{-3}$ $D_G=6.00 \times 10^{-4}$	$D_N=9.53 \times 10^{-3}$ $D_G=9.33 \times 10^{-4}$
20cm	$D_N=5.97 \times 10^{-3}$ $D_G=5.00 \times 10^{-4}$	$D_N=6.23 \times 10^{-3}$ $D_G=6.33 \times 10^{-4}$

total dose は46rads/min の線量率となる。この内ガンマ線は3~5%含まれている。

中性子線の収率は空中の吸収線量で既存のデータと比較し Fig.5 にその結果を示す。図中実線は August 等<sup>20)</sup>の値で、中性子収率  $Y=1.24 \times 10^{-4} Ed^{2.69}$  で近似でき、点線は Parnell 等<sup>21)</sup>による今

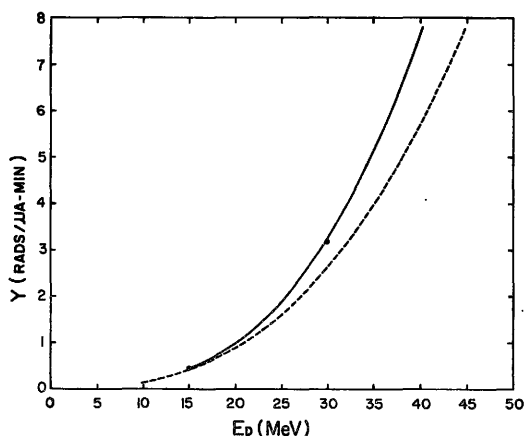


Fig. 5. Fast neutron dose rate in soft tissue as a function of deuteron energy. The filled circles are present data. The solid curve is a least-square fit to the NRL data. The dashed curve is a representation of the data summarized by Parnell et al.

までのデータから要約されたもので  $Y = 2.7 \times 10^{-4} E_d^{2.7}$  で近似できる。照射野  $5 \times 5 \text{ cm}^2$ , 125 cm SCD の値より求めたものであるが、我々は SCD 200cm で測定し、逆2乗と照射野の補正を施こして、30MeV と 15MeV の値を黒丸で示してある。我々の target assembly には target 上に電子線が出てゆくのを阻止するための装置はついていないが、August 等の曲線に近い値が得られた。

## V. 考 察

1.3cc と 3 cc の結果に多少開きが見られるが一つには次の理由によるものと解釈出来る。Fig. 1 からわかる様に 1.3cc は完全にそれぞれの壁材質で出来ているが、3 cc の場合 1mm の Lucite 又は Teflon 絶縁体の外側を 1mm の真鍮でかこみ、液体ファントム中での測定をそのまま可能にしている。 $^{60}\text{Co}$  ガンマ線での校正の際この 1mm の真鍮による減弱が校正時の感度を低く見積ることになる。1.3cc 電離箱に 3 cc と同じ厚さの Lucite+Brass の cap をかぶせて実験した所 1.6% Build-up 時より低い値が得られた。Table. 1 の値はこの補正を施こしてないが、集電極の均一性、電場の均一性や cavity size による線量擾乱等か

ら考えて、1.3cc 電離箱を標準とすることが望ましいと思われる。

1.3cc と 3 cc 電離箱に於てもう一つの差は cavity size が異なることである。この異なりが特に  $D_G$  の差に影響していることも考えられる。この点を解明するためには cavity に電離を与える電離粒子が cavity の内と外で発生する場合、又 cavity 内で飛程を終える場合、cavity を通過する場合の 4つの現象を考える必要があり、簡単な計算で求めることは困難である。我々は (6) 式を用いたが、(4) 式と (6) 式の間値を使用する必要があることも考えられる。

現在平行平板型外挿電離箱により cavity size を変えてこの差を実験的に求める計画をしている。

著者の一人が76年初め 1.3cc 対電離箱を持参し、米国の速中性子線治療3施設と線量相互比較を Total dose で行なつた結果、空中での吸収線量の比較で最大 2.6%以内で一致した。その後4月に米国から3人の物理学者が来日し、同じく相互比較を行なつた。結果は現在解析中であるが、初期の比較ではやはり同程度で一致している。我々の線量評価方法が国際的にも確かなものであることが確かめられたと言える。この点については別に報告する予定である。

Table 1 の値は対電離箱に対してイオンの再結合損失の補正を加えてある。一般にカーボン-炭酸ガス電離箱の飽和特性は悪いので、cavity size にもよるが、数百ボルト程度の印加電圧を加え、イオン再結合損失による補正を加えない場合には、ガンマ線量が負になることがあるので注意を要する。組織等価電離箱では一般再結合、Teflon+Carbon 電離箱では初期再結合が大部分をしめることが確かめられているが<sup>22)</sup>、1.3cc でそれぞれ 0.5% と 7%、3 cc ではそれぞれ 1% と 13% のこの補正を施こしてある。

ガンマ線に対する感度は 0.1MeV 以上ではほとんど平坦なレスポンスを示すので、発生するガンマ線スペクトルが多少変つてもあまり問題とはならない。しかし  $k$  の値は現在の所カーマ値の不

足から中性子エネルギー18MeV以上が計算できず、それ以上では一定の値を取らざるを得ない。又 cavity size により  $k'u$  を取つたが、完全に  $k'u$  だけとは言いきれない。ここでの計算には一定の  $W$  値を用いたが、エネルギーによつて大きく変わると言う報告<sup>28)</sup>もなされており今後の課題の一つと言える。

一般に組織等価電離箱には Rossi 等の組織等価ガスを用いているが、TEP との組織は O, C 量が大きく異なるため阻止能比の計算が入つて来るが、ガスの混合は簡単であるのでし TEP 等価ガスを用いれば、阻止能の頃は全部1と取ることができ計算が非常に簡単になり、 $h$  や  $k$  に見積もられる誤差も小さくなる利点がある。こうしたガスの開発も今後検討する予定である。

対電離箱で混在ガンマ線を評価する場合、ガンマ線量の全体にしめる割合が少ない場合誤差が大きくなることが報告されている<sup>24)</sup>。TLD, フィルム, ガイガー計数管, 比例計数管等による線量評価法が今まで使用されているが、一長一短ありいくつかの方法により決定することが望ましい。フィルム, TLD による測定を検討中である。

本研究は厚生省がん研究助成金(田崎班)の援助を受けた。

#### References

- 1) 稲田哲雄, 平岡 武, 羽部 孝, 松沢秀夫: 速中性子照射に関する研究(その1)線量分布について。日本医放会誌, 第29巻, 第5号, pp. 40—48, 1969.
- 2) Tsunemoto, H., Umegaki, Y., Urano, M., Kutsutani, Y., Inada, T. and Hiraoka, T.: Experimental Studies and Clinical Trials with Fast Neutrons. Fraction Size in Radiobiology and Radiotherapy, Igaku Shoin, Tokyo, 1973.
- 3) Smith, A.R., Almond, P.R., Smathers, J.B., Otte, V.A., Attix, F.H., Theus, R.B., Wootton, P., Bichsel, H., Eenmaa, J., Williams, D., Bewley, D.K. and Parnell, C.J.: Dosimetry intercomparisons between fast-neutron radiotherapy facilities, Medical Physics, Vol. 2, No. 4, pp. 195—200, 1975.
- 4) 星野一雄, 川島勝弘, 平岡 武, 久津谷諫: 放医研サイクロトロンからの速中性子線の線量分布。日本医放会誌, 第37巻, 第4号。
- 5) Ogawa, H., Kumamoto, Y., Yamada, T. and Hiramoto, T.: NIRS-Chiba Isochronous Cyclotron 1975, NIRS-M-11, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan.
- 6) 丸山隆司, 稲田哲雄, 久津谷諫, 平岡 武, 河内清光, 橋詰 雅, 恒元 博, 梅垣洋一郎: 速中性子線治療用コリメータの設計とその特性。日本医放会誌, 投稿中。
- 7) 松沢秀夫, 稲田哲雄, 平岡 武, 羽部 孝, 川島勝弘: 速中性子照射に関する研究(第3報)速中性子,  $\gamma$ 線に対する電離箱の感度について。日本医放会誌, 第29巻, 第8号, pp. 30—37, 1969.
- 8) Berger, M.J. and Seltzer, S.M.: Tables of Energy Losses and Ranges of Electrons and Positrons National Academy of Sciences-National Research Council, Publication 1133, 1964.
- 9) Storm, E. and Israel, H.I.: Photon Cross Sections from 1 KeV to 100 MeV for Elements  $Z=1$  to  $Z=100$ , Nuclear Data Tables, Vol. 7, No. 6, pp. 565—681, 1970.
- 10) ICRU-Report, No. 13, 1969 Neutron Fluence, Neutron Spectra and Kerma.
- 11) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 中性子線用組織等価物質の試作。日本医放会誌, 第36巻, 第5号, pp. 420—424, 1976.
- 12) Rossi, H.H. and Failla, G.: Tissue Equivalent Ionization Chambers, Nucleonics, Vol. 14, No. 2, pp. 32—37, 1956.
- 13) Shonka, F.R., Rose, J.E. and Failla, G.: Conducting Plastic Equivalent to Tissue, Air and Polystyrene, Proceeding of the Second International Conference on the Peaceful Use of Atomic Energy, Vol. 21, pp. 184—187, Geneva, 1958.
- 14) 川島勝弘, 平岡 武, 星野一雄, 松沢秀夫: 円筒型対電離箱の再結合損失。日本医放会誌, 第37巻, 第2号, pp. 185—191, 1977.
- 15) Cohen, B.L. and Falk, C.E.: (d,n) Reactions with 15-MeV Deuterons; II Neutron Energy Spectra and Yields, Phys. Rev., Vol. 84, No. 2, pp. 173—178, 1951.
- 16) Tochilin, E. and Kohler, G.D.: Neutron beam characteristics from the University of California 60 inch cyclotron, Health Physics, Vol. 1, No. 3, pp. 332—339, 1958.
- 17) Parnell, C.J.: A fast neutron spectrometer and its use in determining the energy spectra of some cyclotron-produced fast neutron beams, Brit. J. Radiol., Vol. 45, No. 534, pp. 452—460, 1972.
- 18) Meulders, J.P., Leleux, P., Macq, P.C. and Pirart, C.: Fast Neutron Yields and Spectra

- from Targets of Varying Atomic Number Bombarded with Deuterons from 16 to 50 MeV, *Phys. Med. Biol.*, Vol. 20, No. 2, pp. 235—243, 1975.
- 19) Schweimer, G.W.: Fast Neutron Production with 54 MeV Deuterons, *Nuclear Physics, A* 100, pp. 537—544, 1967.
- 20) August, L.S., Theus, R.B., Attix, F.H., Bondelid, R.O., Shapiro, P., Surratt, R.E. and Rogers, C.C.: Fast Neutron Dose Rate as a Function of Incident Deuteron Energy for D<sup>+</sup>-Be, *Phys. Med. Biol.*, Vol. 18, No. 5, pp. 641—647, 1973.
- 21) Parnell, C.J., Oliver, G.D., Almond, P.R. and Smathers, J.B.: The Dose Rate of Cyclotron-Produced Fast Neutron Beams, *Phys. Med. Biol.*, Vol. 17, No. 3, pp. 429—430, 1972.
- 22) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 対電離箱の飽和特性, その1 平行平板型. *日本医放会誌*, 第36巻, 第5号, p.450, 1976.
- 23) Dennis, J.A.: Computed Ionization and Kerma Values in Neutron Irradiated Gases, *Phys. Med. Biol.*, Vol. 18, No. 3, pp. 379—395, 1973.
- 24) Goodman, L.J. and Rossi, H.H.: The Measurement of Dose Equivalent Using Paired Ionization Chambers, *Health Physics*, Vol. 14, No. 2, pp. 168—170, 1968.
-

## 米國中性子線施設の線量相互比較

放射線医学総合研究所物理研究部

平岡 武 川島 勝弘 星野 一雄  
松沢 秀夫 橋 詰 雅

(昭和52年3月24日受付)

(昭和52年4月28日最終原稿受付)

### Neutron Dosimetry Intercomparison between the NIRS and Institutions for Fast Neutron Therapy in the United States of America

By

Takeshi Hiraoka, Katsuhiko Kawashima, Kazuo Hoshino, Hideo Matsuzawa and  
Tadashi Hashizume

Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, 280, Japan

*Research Code No.:* 203*Key Words:* Neutron dosimetry, Dosimetry intercomparison, Cyclotron

Neutron dosimetry intercomparisons were made between the National Institute of Radiological Sciences and some institutions for fast neutron therapy in U.S.A. . A physicist of the NIRS who brought 2 sets of paired chamber visited the M.D. Anderson Hospital-Texas A&M University, Naval Research Laboratory, and University of Washington. Neutrons are produced from accelerated deuterons on beryllium target whose energy range is from 16 to 50 MeV. During these visits, comparison was made on tissue absorbed dose in air, tissue absorbed dose in liquid phantom, and photon calibration of ionization chambers.

Results of this intercomparison showed good agreement for these items, except for tissue absorbed dose in liquid phantom at one institution. Difference in dosimetry method, evaluation of gamma dose, and correction for loss of ion recombination will be discussed.

#### 緒 言

Stone 等<sup>1)2)</sup>によりはじめられた速中性子線治療は MRC グループの広範囲な検討<sup>3)</sup>により再び注目を集め、現在先進世界各国で治療が行なわれ、我国に於てもこの目的で2台のサイクロトロンが運転され治療が始められた。

治療の基礎となるのは吸収線量であることは言

うを待たないが、原子核構成粒子の一つである中性子線であるため、X線電子線等とは異なつた相互作用を行ない、線量評価を複雑なものにしてゐる。その一つは必ずガンマ線が混在することによるものであり、次に飛程の非常に短い重荷電粒子が放出されることである。

充分な線量率が得られるという点で現在の中

子線治療には、一般に収率も高くターゲットアセンブリも簡単であることから  ${}^9\text{Be} (d, n){}^{10}\text{B}$  反応によるサイクロトロン中性子が用いられている。加速エネルギーやターゲットの厚さにより異なるが、混在ガンマ線量が少ないため RBE を考えれば、ガンマ線による効果は速中性子線のそれにくらべて非常に小さいと言うことで、米国に於いては速中性子線とガンマ線の Total Dose で吸収線量を表示し治療を行なっている。

著者の一人が5本の電離箱を持参し、米国の速中性子線治療施設3カ所と線量相互比較を行なつたのでその結果を述べる。

### 方 法

放医研（以下 NIRS と略記）と米国速中性子線治療3施設、即ち MD Anderson Hospital-Texas A&M University (MDAH-TAMU), Naval Research Laboratory (NRL), University of Washington (UW) と (1) 空中組織吸収線量 (2) ファントム中の組織吸収線量 (3) ガンマ線量の比較をすることとした。

中性子線量評価法としては数多くの方法があるが、精度良く簡便な方法としては電離箱法があり、全施設ともこの方法を基準としている。

#### 1) 線量評価法

NIRS では1968年から始まつたバンデグラフでの速中性子線治療による線量測定<sup>4)</sup>の基に、1975年に開始されたサイクロトロンによる速中性子線治療へこの測定法を応用した<sup>5)</sup>。この間1973年に BNL で行なわれた INDI に参加し<sup>6)</sup>線量基準の基礎を確立した。

中性子線場には多かれ少なかれガンマ線が混在するため、対電離箱法により中性子線量とガンマ線量を独立に評価することとした。この方法に於ては、ガンマ線により放出される2次電子線や、中性子線との相互作用により放出される陽子線、 $\alpha$ 粒子、その他重荷電粒子に対する阻止能、吸収係数、カーマ、W値等の評価に問題点を残している。特にカーマ値は現在信頼出来るものは18MeVまでしか計算されておらず<sup>7)</sup>、それ以上のエネルギーについては各反応の断面積のデータの不足か

らはつきりした値は求められない。

対電離箱のうち特にガンマ線に高い感度を有する電離箱の中性子線に対する感度  $k$  値の中性子線、ガンマ線に対する誤差の評価は Goodman<sup>8)</sup> によつて計算されており、又川島等<sup>9)</sup>及び Bichsel 等<sup>10)</sup>は線量測定への  $k$  値の問題点の考察を行なっている。

今回この相互比較を通じて、現在最も信頼出来るデータといくつかの仮定により NIRS のサイクロトロンに対する線量評価法を確立した<sup>5)</sup>。

MDAH-TAMU では1972年に治療を開始し、最初 MRC との比較の意味で16MeV 重陽子の  ${}^9\text{Be} (d, n){}^{10}\text{B}$  反応による速中性子線を用いたが、すぐ50MeV にエネルギーを切換えた。線量比較のために30MeV のデータも取り、今回の相互比較もこのエネルギーを中心に16MeV と両方を用いた。NRL と UW も MDAH-TAMU に引き続き治療を開始した。

米国各施設では一般には対電離箱法を使用せず、1cc 程度の組織等価電離箱で線量評価している。電離ガスの重量を標準ガンマ線量から求め、Bragg-Gray の原理に従つて total dose を算定している。この場合電子線、陽子線、 $\alpha$ 粒子、重荷電粒子等のW値や阻止能に対する寄与の割合を実験又は仮定により求めておかなければならない。一例として各施設では次の様な仮定を行なっている。UW では  $W_n = 0.85W_p + 0.15W_\alpha$ ,  $S_n = S_p$ , NRL では  $W_n = W_\alpha$ ,  $S_n = S_p$ , MDAH-TAMU では  $W_n = 0.86W_p + 0.09W_\alpha + 0.05W_\beta$ ,  $S_n = 0.77S_p + 0.18S_\alpha + 0.05S_\beta$  (50MeV) の値を使用している<sup>11)</sup>。ここで Suffix は各放射線を示す。

電離ガスは組織等価ガス (TEG) と空気を使用しており、モニタ校正等の常時の測定には空気を使用し、絶対測定の際は両ガスを用いる。これは両方の測定値に開きが出た場合、ガスの変質等のチェックが出来る利点をもっている。米国各施設の線量評価法の詳細については他の文献にゆずる<sup>12,13,14)</sup>。

#### 2) 電離箱と測定器

Table 1 に相互比較に使われた電離箱の特徴を

Table 1. Ionization chambers used for neutron dosimetry intercomparisons.  
Farmer 0.6 cm<sup>3</sup> chamber is only used for gamma ray calibration.

Institution	Type	Manufacturer	Wall material	Ionized gas	volume (cm <sup>3</sup> ) Approx.	Shape
NIRS	1.3-TE	Hand made	NIRS-TEP	TEG	1.3	Cylindrical
	1.3-T+C	Hand made	Teflon 80%+ Carbon 20%	CO <sub>2</sub>	1.3	Cylindrical
	150-TG	EG & G	Shonka-TEP	TEG	1	Spherical
	151-Mg	EG & G	Magnesium	Ar	2	Spherical
	Farmer	NE	Air equivalent	air	0.6	Cylindrical
MDAH-TAMU	57-TG	EG & G	Shonka-TEP	TEG air	1	Spherical
	63-Mg	EG & G	Magnesium	Ar	2	Spherical
	6cc-TE	Hand made	Shonka-TEP	TEG	6	Spherical
	6cc-Gr	Hand made	Graphite	CO <sub>2</sub>	6	Spherical
NRL	T-34	EG & G	Shonka-TEP	TEG air	1	Spherical
UW	47-TG	EG & G	Shonka-TEP	TEG air	1	Spherical
	TE-38	EG & G	Shonka-TEP	TEG air	1	Spherical

示す。NIRS では5本の電離箱を使用した。Farmer 0.6cc 電離箱はガンマ線の比較のみに使われ、残り4本で2組の対電離箱とした。米国側は1ccのEG&G社の組織等価プラスチック(TEP)電離箱を基準にしているが、MDAH-TAMUはこれに加え2cc Mg 壁と自家製の6cc 対電離箱を用いた。NIRSの1.3ccの自家製対電離箱は円筒型であるが、他は全て球型である。各TEP電離箱にはエネルギーに応じて適当な厚さのBuild-up capをかぶつ、又ガンマ線に高い感度を有する電離箱には電離箱壁の外で発生した反跳陽子が電離気体中に入るのを防ぐために壁材質と同じ物質のcapを陽子の飛程から厚さを計算してかぶせた。

NIRSからは電離箱とコンデンサーしかもつて行かなかつたため、測定器は各施設のものを用いることにした。MDAH-TAMUではkeithley Model 602で、UWではkeithley Model 615のMOS FET入力のエレクトロメータで、NRLではCary Model 31の振動容量電位計を使用した。各施設ともデジタルポルトメータで読取り、測定系全体を基準器で校正してある。

### 3) 中性子線場

全ての施設がサイクロトロンを使用し<sup>9</sup>Be n<sup>10</sup>B反応による中性子線を発生源としている。ターゲット厚さやエネルギーに依るが、主的には似たスペクトルを有する線源と言え、Table 2に中性子線場の比較を示す。重陽子の速エネルギーは16MeVから最大50MeVであるが、NIRSでは50MeVに対する線量評価のための定数が確立されていないため感度を取るのにどめた。

照射野は各SSDで10×10cm<sup>2</sup>で、電離箱は計学的中心で比較することにした。Shapiro等<sup>1</sup>中性子線場での電離箱の実効中心を実験的にしている。ここではこの補正を加えてないが、ソトム中での比較に於て、各電離箱のサイズ大きく異なる場合には補正する必要がある。

### 結 果

#### 1) ガンマ線量

全ての施設で中性子線量評価の基準はガンマの校正によつて行なわれているので、ガンマの比較から行なつた。各施設で決定した<sup>60</sup>Co



Table 2. Comparison of beam characteristics. Data are taken from references 10 and 24.

	MDAH-TAMU			NRL	UW
Energy of D <sup>+</sup> (MeV)	16	30	50	35	21.5
Beryllium target (thickness, mm)	intermediate 1.14	thick 3.38	thick 8.48	thick 4.7	intermediate 1.5
Mean neutron energy (MeV)	7	13	21	15	8
Collimation for field shaping	WEP+B+Fe (70 cm)	WEP+B+Fe (70 cm)	WEP+B+Fe (70 cm)	Benelex (65 cm)	WEP+B (75 cm)
SSD (cm)	127	127	140	125	150
Field size definition (Isodose-light field; 10×10cm field at SSD)	50%	50%	50%	90%	50%
Beam flattening	no	no	yes	proposed	no
Deuteron beam current (μA)	40	7	7	10	30
Depth of 50% dose (10×10 cm field, g/cm <sup>2</sup> )			13.8	12.8	10.2
Depth of d <sub>max</sub> (g/cm <sup>2</sup> )			1.07	0.55	0.30

Table 3. Results of gamma ray intercomparisons.

	MDAH/ NIRS	NRL/ NIRS	UW/ NIRS	EG&G/ NIRS
1.3-TE-TEG	1.008	1.008	1.017	
1r3-T+C-CO <sub>2</sub>	0.990	1.003	1.015	
150-TG-TEG	1.009	1.022		1.007
151-Mg-Ar	0.996			0.987
Farmer	0.991			

ソマ線の放射線場に NIRS 電離箱を置き、各電離箱の Coulomb/rad を求めガンマ線量の比較とした。但し NRL は <sup>137</sup>Cs を線源とした。吸収線量 D (rad)=0.957×0.985×X(R) で評価し NIRS との比を Table 3 に示す。

NIRS と MDAH では全て 1% 以内で一致しており、NRL とは 150TG を除いて 1% 以内の良い一致を示した。UW とは 2% 弱の一致であった。表 3 中最後の欄は EG&G 社で値付けしたものである。全体として非常に良い一致が得られたと言える。

MDAH には Radiological Physics Center があり、米国の治療用線量の 2 次標準がここに置かれている。NIRS は我国の治療用線量の標準センターであり、MDAH と 1% 以内の良い一致が

Table 4. Results of intercomparison of total tissue absorbed dose in free space.

MDAH-TAMU/NIRS		NRL/NIRS	UW/NIRS
16 MeV	30 MeV	35 MeV	21.5 MeV
1.002	1.007	0.994	1.026

得られたことは誠に意義深い。

## 2) 空中組織吸収線量

中性子線は空中と液体ファントム中の吸収線量で比較することにした。ここで吸収線量とは Total dose をさし空中での結果を Table 4 に示す。NIRS では全ての施設で 1.3cc 対電離箱と 150-TG と 1.3T+C の 2 組の対電離箱で線量評価を行なった。MDAH-TAMU では 1 組の対電離箱と 1 本の電離箱で線量を求めたが、この場合は平均値を取り、又その他の施設では単独の電離箱による線量値を NIRS の平均値と比較してみると、UW を除いて 1% 以内の一致という非常に良い結果が得られた。但し 16MeV の場合 NIRS の 150-TG の値は 7% も開きがあり、これは何か異常があつたものと思われ比較からは取り除いた。UW とは 2.6% で一致したが、基準となるガンマ線量の比較で 2% 弱の一致であつたのでこの点を考慮すればやはり良い一致である。

混在ガンマ線量の値は表には示していないが、NIRS の値は全ての施設で大きい評価となつた。

### 3) ファントム中の組織吸収線量

ファントム中での結果を Table 5 に示す。組織等価溶液は Frigerio 等<sup>16)</sup> の提唱したものを全ての場合使用した。この溶液の密度は25°Cで1.078g/cm<sup>3</sup>とされてされているが、Table 5 中深さ d はファントム表面から検出器中心までの距離をさす。

Table 5. Results of intercomparison of total tissue absorbed dose in liquid phantom. d is the distance from front surface of the phantom to geometrical center of chamber.

	MDAH-TAMU/NIRS 30 MeV	NRL/NIRS 35 MeV	UW/NIRS 21.5 MeV
d = 2 cm			1.027
5 cm	1.043		
10 cm	1.056	1.014	1.038
15 cm	1.049		
20 cm	1.060		

NRL とは深さ1点のみであるが1.4%と非常に良い一致が得られた。UW とは2.7%と3.8%の一致であつたが、空中での比較から見れば良い一致と言える。MDAH-TAMU とは最低4.3%から最大6.0%の開きがあり、空中での0.7%の良い一致からすれば説明しがたい差である。電離箱の Leakage current は無視出来るものであるし、測定系も両者で同じ状態であるので、電離ガスの Flow 系統に故障があつたか、電離箱のステム部分の違いによりここからの散乱線のきき方が異なることによることしか考えられない。期間とメンテナンスの関係でくり返し実験が行なえずこの点を解明出来なかつたが、今後別の線源によりこの点を明らかにする予定である。

### 考 察

日本から測定器を持つて行つて、測定系全体を含めての線量相互比較でないで測定系の違いに不安があつた。しかし日本電気計器検定所で校正され、 $1208.3 \times 10^{-12} \text{F}$  と値付けされたスチロー

ルコンデンサ<sup>1)</sup>を MDAH の基準測定器で校正した所 $1208.47 \times 10^{-12} \text{F}$  という値が得られた。これは0.01%という非常に良い一致であり、コンデンサを仲介にしてはいるが測定系には日米間で全く問題がないと言える。

空中組織吸収線量の比較に於て UW を除けば1%以下の極めて良い一致である。但し平均値での比較であり、電離箱での違いは2%程度あり、形状の違いはあるにしても電離体積が同じ位であるから原因を解明することはむずかしい。考えられる原因の一つとして壁材質である TEP の組成の違いがある。EG&G 社は Shonka<sup>17)</sup> の A-150 TEP で NIRS は自作<sup>18)</sup> のものを使つている。含有元素のうち特に水素含有量がエネルギー吸収に大きく寄与する。Smathers<sup>19)</sup> と川島は NIRS TEP と A-150 TEP の化学分析を同時に行なつたが、水素含有量は両者とも0.1% A-150 TEP の方が多いという結果を得た。最近伊藤<sup>20)</sup> は両 TEP を用いて同型同大の電離箱を作り、15MeV~50MeV の Be (d,n)B 反応による中性子線の測定を行ない、両 TEP の違いによる線量値の比較を実験により求めたが、最大1%以内の差での一致を得た。この結果からして2%の差を TEP だけの違いによる影響をみるのはむずかしい。

空中での比較から見れば水中での値は予想出来るものである。但し MDAH-TAMU との値は大きく開いており、この点についてはその後米国から3人の物理学者が来日し、NIRS と医科研で行なつた線量相互比較の実験や、医科研と米国施設で行なわれた第3次の比較の結果を待つて判断をせざるを得ない。

今回の線量比較は Total dose で行なつたが、混在ガンマ線量の評価も問題点の一つである。空中、ファントム中両方に於て NIRS の値は米国側施設のガンマ線量より大きく見積つている。特に NRL ではガンマ線量の中性子線量に対する割合は1.4%としているが、我々の評価では6.8%となる。これは線量評価法の違いによるものと思われ、先に行なわれた米国施設と MRC との相互

比較に於ても同様な傾向を示している<sup>11)</sup>。混在ガンマ線量の評価法も種々あるがそれぞれ一長一短あり、ガンマ線量の絶対値については今後の課題である。

我々は対電離箱を使用したので両電離箱のイオン再結合損失による補正を加えなければならない。炭酸ガスの中性子に対する飽和特性は他の線量測定用ガスに比して非常に悪く、これは初期再結合損失の影響であることを以前解明した<sup>21), 22)</sup>。川島等<sup>23)</sup>は飽和曲線から真の電離電流算定法を求めたが、ここでも NIRS のバンデグラフ及びサイクロトロン、TAMU のサイクロトロンで重陽子の加速エネルギーを変えて飽和特性を取り、補正係数を200V の印加電圧に対し1.075と求めた。TEP 電離箱の方は一般再結合損失が大部分を占めるため線量率に依存するが、補正係数は全て1%以下であった。米国側は TEP 電離箱のみによる線量評価では印加電圧を250~500V 加えているので、この点に関する誤差は少ない。

今後第2次、第3次と行なわれる線量相互比較に於ては中性子線量とガンマ線量をそれぞれ独立に比較し、又誤差の評価をも含めることが望まれる。

本研究は日本学術振興会の日米癌協力研究事業の援助を受けた。研究推進に当り、高 LET 放射線療法部長の癌研津屋旭、放医研梅垣洋一郎、学振原現吉、北村佑子の各氏に心から感謝致します。又米国側の線量評価は MDAHTAMU では P.R. Almond, J.B. Smathers, W. Grant III (NCI の Grant CA-12542 による), NRL では F. H. Attix, R.O. Bondelid, L.S. August, P. Shapiro, UW では H. Bichsel, P. Wootton, J. Eenmma の各氏によって行なわれたものであり心から感謝の意を表します。

#### 文 献

- 1) Stone, R.S.: Neutron therapy and specific ionization. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 59: 771—785, 1948
- 2) Stone, R.S. and Larkin, J.C., Jr.: Treatment of cancer with fast neutrons. *Radiology*, 39: 608—620, 1942
- 3) Pretherapeutic experiments with the fast neutron beam from the Medical Research Council Cyclotron. *Brit. J. Radiol.*, 36: 77—121, 1963
- 4) Hiraoka, T., Kawashima, K., Inada, T. and

Matsuzawa, H.: Paired ionization chambers for measurement of neutron and gamma rays. *Strahlentherapie* 141: 64—68, 1971

- 5) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 放医研 サイクロトロン速中性子線の線量測定. *日本医放会誌*, 37: 369—376, 1977.
- 6) 川島勝弘, 星野一雄, 平岡 武, 丸山隆司, 松沢秀夫: <sup>252</sup>Cf 線源のカーマ率の測定. *Radioisotopes*, 24: 3—9, 1975.
- 7) ICRU Report 13. Neutron fluence, neutron spectra and kerma, 1969
- 8) Goodman, L.J.: Uncertainty analysis for dosimetry in a mixed field of neutrons and photons. *Proc. Second Symp. Neutron Dosimetry Biol. Med.*, 227—240, 1974
- 9) 川島勝弘, 平岡 武, 星野一雄, 松沢秀夫: 対電離箱の中性子感度  $k$  の考察. *日本医放会誌*, 36: 449—450, 1976.
- 10) Bichsel, H., Eenmaa, J., Weaver, K. and Wootton, P.B.: Attainable accuracy in fast neutron dosimetry system. *Proc. Int. Workshop, Particle Radiat. Ther.*, 71—105, 1975
- 11) Smith, A.R., Almond, P.R., Smathers, J.B., Otte, V.A., Attix, F.H., Theus, R.B., Wootton, P.B., Bichsel, H., Eenmaa, J., Williams, D., Bewley, D.K. and Parnell, C.J.: Dosimetry intercomparisons between fast-neutron radiotherapy facilities. *Med. Phys.*, 2: 195—200, 1975
- 12) Almond, P.R., Smathers, J.B., Oliver, G.D., Jr., Hranitzky, E.B. and Routt, K.: Dosimetric properties of neutron beams produced by 16—60 MeV deuteron on beryllium. *Radiat. Res.*, 54: 24—34, 1973
- 13) Attix, F.H., Theus, R.B., Shapiro, P., Surratt, R.E., Nash, A.E. and Gorbics, S.G.: Neutron beam dosimetry at the NRL cyclotron. *Phys. Med. Biol.*, 16: 497—507, 1973
- 14) Bichsel, H., Eenmaa, J., Weaver, K., Williams, D.L., Wootton, P. and Wycokoff, W.G.: Fast neutron beam dosimetry: comparison of the ion chamber and proportional counter approaches. *AAPM Quart. Bull.*, 7: 93, 1973
- 15) Shapiro, P., Attix, F.H., August, L.S., Theus, R.B. and Rogers, C.C.: Displacement correction factor for fastneutron dosimetry in a tissue-equivalent phantom. *Med. Phys.*, 3: 87—90, 1976
- 16) Frigerio, N.A., Coley, R.F. and Sampson, M.J.: Depth dose determinations. I. Tissue-equivalent liquids for standard man and muscle. *Phys. Med. Biol.*, 17: 792—802, 1972
- 17) Shonka, F.R., Rose, J.E. and Failla, G.:

- Conducting plastic equivalent to tissue, air and polystyrene. Proc. Second Int. Conf. Peaceful Use of Atomic Energy., 21: 184—187, 1958
- 18) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 中性子線用組織等価物質の試作. 日本医放会誌, 36: 420—424, 1976.
- 19) Smathers, J.B.: Private communication.
- 20) Ito, A.: Neutron dosimetry intercomparison between Japan (Univ. of Tokyo) and U.S.A.. Proc. Third Symp. Neutron Dosimetry Biol. Med.
- 21) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 对電離箱の飽和特性, その1 平行平板型. 日本医放会誌, 36: 450, 1976.
- 22) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 对電離箱の飽和特性, その2 円筒型. 日本医放会誌, 37: 89, 1977.
- 23) 川島勝弘, 平岡 武, 星野一雄, 松沢秀夫: 円筒型对電離箱の再結合損失. 日本医放会誌, 37: 170—176, 1977.
- 24) Almond, P.R., Smith, A.R., Smathers, J.B. and Otte, V.A.: Dosimetric properties of the fast neutron therapy beams at TAMVEC. Proc. Second Symp. Neutron Dosimetry Biol. Med., 359—374, 1974
-

## 円筒型対電離箱の再結合損失

放射線医学総合研究所物理研究部

川島勝弘 平岡武  
星野一雄 松沢秀夫

(昭和51年8月6日受付)

(昭和51年8月30日最終原稿受付)

Determination of Saturation Current in Cylindrical Paired  
Ionization Chambers for Fast NeutronsKatsuhiro Kawashima, Takeshi Hiraoka, Kazuo Hoshino and  
Hideo Matsuzawa

Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences

---

*Research Code No.:* 203

---

*Key Words:* Initial recombination, Neutron dosimetry, Saturation curve, Paired chambers

---

A cylindrical tissue equivalent chamber, filled with tissue equivalent gas, and a cylindrical graphite or carbon mixed plastic chamber filled with carbon dioxide were used as paired chambers for the determination of neutron and gamma absorbed doses in tissue irradiated with neutrons produced by bombarding deuterons of 2.8 and 30 MeV on thick beryllium targets. Experimental and theoretical evidence is presented to show that initial rather than general recombination takes place in such chambers. The reciprocal of the current,  $i$ , in cylindrical chambers is plotted against the reciprocal of the polarizing voltage,  $V$ , the same as in parallel plate chamber, and extrapolated linearly to  $1/V = 0$  to determine the saturation current. The simple demonstration for plotting  $1/i$  against  $1/V$  is also derived according to the Jaffe theory. This linear extrapolation is strictly only correct when the values of  $V$  at which the chambers are operated without multiplication of ions are more than 200 V for the chambers used. The correction for initial recombination for 2.8 MeV-n and 30 MeV-n to the reading  $i$  which is taken at 200 V is about 2% and 1-4% for tissue equivalent chambers and about 5% and 8-15% for graphite or carbon mixed plastic chambers, respectively.

## I. 緒 言

サイクロトロンをはじめ、バンデグラーフ、中性子発生装置などから発生する速中性子線や、 $^{252}\text{Cf}$ の自発核分裂による速中性子が広く医学・生物学の分野でも利用されている昨今である。しかしこれら速中性子線は多少の差はあれ $\gamma$ 線が付随して

いる。

こうした中性子と $\gamma$ 線との混在場中の組織の吸収線量の寄与分を別々に求める方法の一つとして対電離箱法が利用されている。著者らは対電離箱に関する検討を続けているが<sup>1)~4)</sup>、いくつかの問題点のうち再結合損失の補正に関して興味ある知

見を得るに至つたので報告する。

速中性子線で電離箱を照射した場合、H, C, O, Nなどの反跳核や(n, α)反応によるα線が荷電粒子として飛び出してくる。平岡ら<sup>9)</sup>も報告しているように、X, γ線を照射したときとは異なり、一般再結合 (general or volume recombination) の他に初期再結合 (initial recombination) に対する補正も施す必要がある。Delafieldら<sup>10)</sup>は15MeV, Kühnは3.3MeVと15MeV中性子を平行平板型外挿電離箱に照射し、Jaffeの理論<sup>9)</sup>にもとづき、収集電離電流値*i*と電極間電圧*V*のそれぞれの逆数をプロットしたとき直線となることから補正値を求めたと述べている。しかし、補正の程度、直線性の成立する範囲などについては不明である。

我々はこれらの点に関し、30MeVおよび2.8MeVの重陽子を厚いベリリウムターゲットに衝突させたときに発生する中性子線を用い、平行平板型の代りに大きさなどの違う円筒型対電離箱について実験を行なつた。

## II. 実験条件および対電離箱

重陽子加速は、30MeVの場合はAVFサイクロトロン(ターゲット電流  $I_d=20\mu A$ )、2.8MeVの場合はバンデグラーフ ( $I_d=100\sim 150\mu A$ )を用いて行なつた。Beターゲットは、それぞれの重陽子の飛程に比べ十分厚いものを用いている。こうしてBe(d, n)反応により生じた連続エネルギースペクトルをもつ中性子線を、30MeV-nおよび2.8MeV-nと呼ぶことにする。

線源・電離箱間距離 SCD および照射野 A は、30MeV-n, 2.8MeV-n に対しそれぞれ SCD=200 cm,  $A=11.4\times 11.4\text{cm}^2$  および SCD=32cm, A: オープンである。全組織吸収線量率は27rad/min および3.2~4.8rad/min である。

電離箱は Table 1 に示すように A, B, C, D の4つのタイプのものを用いたがいずれも円筒型である。タイプD以外はガスフロー型である。タイプDは封じ切り型でかつ先端部も他の平端型に対し半球型をしている<sup>9)</sup>。壁物質とガスとの組合わせは、組織等価プラスチック<sup>9)</sup>と組織等価ガス

(以後 TE-TEG と略記) のものと、グラフアイト (タイプ B と D) もしくは80%テフロンと20%カーボンの混合プラスチック (タイプ A と C) と炭酸ガスの組合わせ (どちらも以後 C-CO<sub>2</sub> と略記) の2種類を対として用いている。

なお Table 1 には円筒型を平行平板型と比較するために、等価ギャップ幅 e.g.l.,  $(a-b)$  Kcyl, も示した。ただし

$$\text{Kcyl} = \sqrt{\frac{1}{2} \left( \frac{a+b}{a-b} \right) \ln(a/b)} \quad (1)$$

2a は電離箱の内径, 2b は集電極の太さを表わす。

なお、印加電圧*V*をかけたとき集電極表面での電場*X*は、

$$X = V / [\text{bln}(a/b)] \quad (2)$$

従つて、Boagによれば bln(a/b) は飽和特性を検討する上での1つの目安となる<sup>9)</sup>のでこれも Table 1 に示した。

## III. 一般再結合と初期再結合

連続的に放射している放射線に対する一般再結合(線量率に依存する)は、飽和電離電流値を*i<sub>s</sub>*とすると次のように表わせる<sup>9)</sup>。

$$\frac{1}{i} = \frac{1}{i_s} + \frac{\text{const}}{V^2} \quad (3)$$

従つて1/*i*を1/*V*<sup>2</sup>に対してプロットすれば直線となる。

一方、線量率には無関係な初期再結合の場合、1/*i*を1/*V*に対してプロットすれば直線となることが報告されている<sup>10)</sup>。

Jaffeによれば初期再結合は次のように表わすことができる。

$$\frac{1}{i} = \frac{1}{i_s} + \frac{g \cdot f(x)}{i_s} \quad (4)$$

ここで*g*は荷電粒子の飛跡に沿つてのイオン密度、イオンの拡散定数や再結合定数に関係した定数であり、変数*x*は*V*<sup>2</sup>に比例した関数で、さらに*f(x)*はHankel関数を内蔵した関数である。しかしこの*f(x)*は、 $x > 10$ に対しては、

$$f(x) \sqrt{\frac{\pi}{2x}} \quad (5)$$

と近似できるといわれている<sup>9)</sup>。

従つて(5)式は次のように変形できることになる。

$$\frac{1}{i} = \frac{1}{i_0} + \sqrt{\frac{\pi}{2}} \cdot \frac{g}{i_0} \cdot \frac{1}{V} \quad (6)$$

すなわち

$$\frac{1}{i} = \frac{1}{i_0} + \frac{\text{const}}{V} \quad (7)$$

このように初期再結合は  $1/i-1/V$  プロットで直線となることがわかる。

#### IV. 実験結果

比較のため、医療用標準線量計用円筒型電離箱の一般再結合を Fig. 1 に示した。実線 A は 20 ~ 1,000 ボルトにわたり Boag の理論通りに直線となつている。一方、実線 B は直線とはならず、Boag の理論に合わない欠かん電離箱ということになる。実線 A と B との差は単に集電極の長さが異なるだけである。

従つて、使用しようとする対電離箱が、まず低 LET 放射線に対して、 $1/i-1/V^2$  プロットをしたとき直線となることを確認する必要がある。また同時に、直線の範囲特にイオン増幅の起らない印加電圧 V の上限を知る必要がある。これに関しタイプ D について示したのが Fig. 2 の実線である。

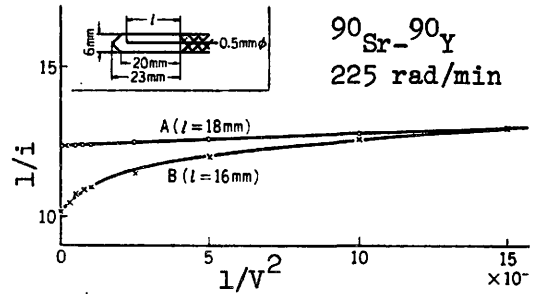


Fig. 1. Saturation curves of JAPM sub-standard dosimeter. The curves are normalized at  $15 \times 10^{-4} \text{ V}^{-2}$ . The diagram of the ionization chamber is inserted in the graph.

この場合  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  線の線量率 (5 rad/min) を線源として用いている。また、2.8MeV-n を照射した時の  $1/i-1/V^2$  プロットを比較のため点線で示した。この点線を初期再結合用に  $1/i-1/V$  プロットになおしたのが Fig. 3 の実線である。その他 Fig. 3 にはタイプ C について 2.8MeV-n を実線、30MeV-n に関する結果を点線で示してある。これから中性子線の線質による差がわかる。

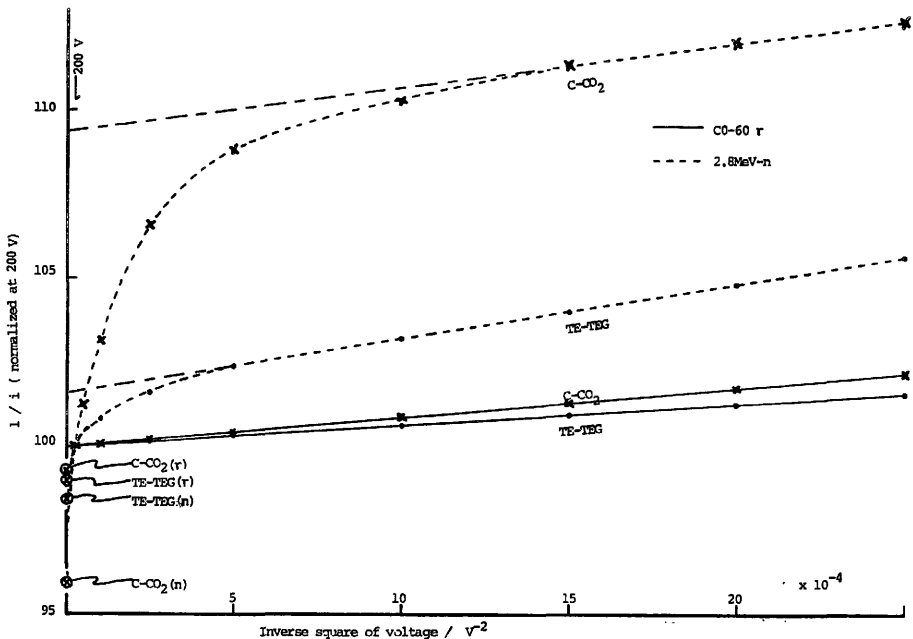


Fig. 2. Saturation curves of type-D chambers. The solid lines are the curves for  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays and the dotted lines for 2.8MeV-n. The broken lines are the curves extrapolated into the linear portion of the dotted lines to  $V_{\infty}$ .  $\otimes$  means the values of  $1/i$  at 1000V.

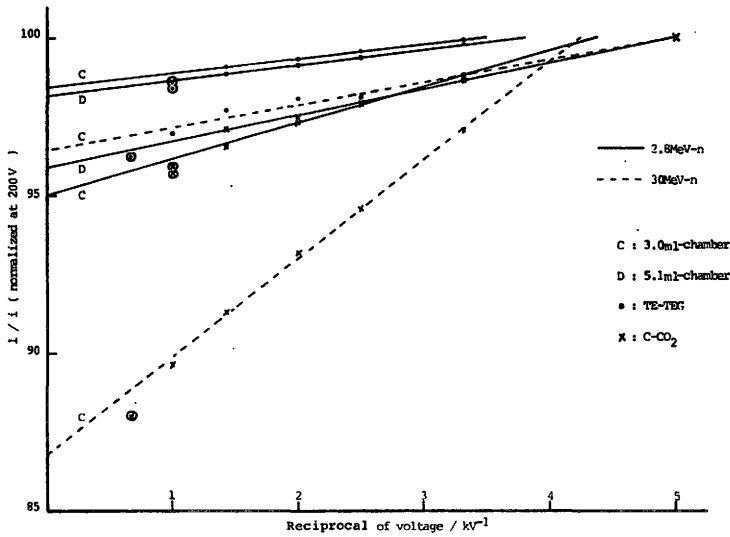


Fig. 3 Saturation curves of the paired chambers for different neutron energies. The experimental points marked by open circle are the values out of linearity.

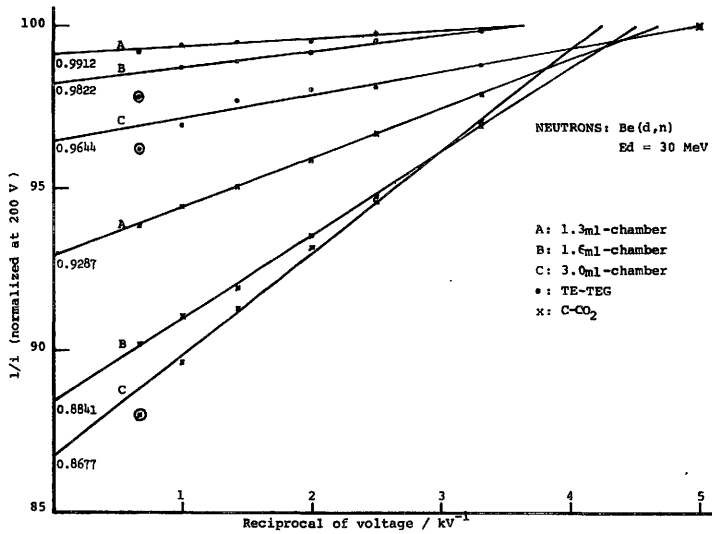


Fig. 4. Saturation curves of different paired chambers for 30MeV-n.

Fig. 4はタイプA, B, Cを30MeV-nで照射した場合の結果を  $1/i-1/V$  プロットしたものである。

V. 考察および結論

X,  $\gamma$ 線や電子線,  $\beta$ 線のような低 LET 放射線の場合, Scott ら<sup>11)</sup>の実験からも明らかなように, 1気圧前後のガス圧で用いている場合にはイ

オンの初期再結合による損失は数分の1パーセント以下と推定される。従つて速中性子測定に対電離箱を用いようとするときには, まず低 LET 放射線で飽和特性を調べ, Boag の理論に従つて動作する電離箱であることを確かめ, イオン増幅が問題とならない印加電圧の上限を知ることが先決である。



この上限の印加電圧について言及すれば、Fig. 2に⊗印で示した如く、タイプDは1,000ボルトではこの上限を越えてしまつている。Fig. 3やFig. 4からも判る如くタイプAは1,500ボルト、タイプB, Cは1,000ボルトまで  $1/i-1/V$  プロットでも直線性を有している。この上限に関して、TE-TEG と C-CO<sub>2</sub> との差はタイプB以外では見られなかつた。なお、Figs. 2, 3, 4には、この上限を越えているものには○印をつけて示した。つまり直線からはずれてしまつている。

次に  $1/i-1/V$  プロットで直線の成立する範囲であるが、TE-TEG と C-CO<sub>2</sub> とで本質的な差はないと思われる。ただし初期再結合が観測されだす点には差がある。中性子エネルギーによる差は2.8MeV-n と30MeV-n で比べる限り顕著な差はないと思われる (Fig. 3)。

TE-TEG と C-CO<sub>2</sub> との初期再結合損失が観測されだす点の差は、二次荷電粒子の差に起因するものと考えられる。C-CO<sub>2</sub> の場合、一次の荷電粒子としては反跳によるC, O, (F) と (n, α) によるα粒子が主と考えられる。従つてすべて重荷電粒子であり、初期再結合が問題となる粒子で占められている。一方、TE-TEG の場合、主たる一次の荷電粒子は反跳陽子である。2 MeV の陽子が空气中、100V/cm の電場で初期再結合により失なうイオンの損失は、計算では0.6%程度である<sup>9)</sup>。この値は、一般再結合損失と比べたとき、必ずしも観測しやすいものとはいえないであろう。

これに比べ、重荷電粒子で占められ、初期再結合が再結合損失の主因となつている C-CO<sub>2</sub> の場

合には印加電圧の低いうちから観測されることになる。こうした初期再結合と一般再結合との競合の様子は、Fig. 2の点線と鎖線との差から判断できる。一般再結合が優位を占めている TE-TEG の場合には、直線部分が C-CO<sub>2</sub> よりも可成り広範囲にまで延びている。

著者らは日常の測定では、印加電圧は一様に200ボルトをかけて使用しているが、Fig. 2の実線および鎖線から判る如く、 $V = 200$ ボルトと  $V_{\infty}$  との  $1/i$  の差は0.1%程度であり、従つて、TE-TEG, C-CO<sub>2</sub> 両電離箱について、著者らが用いた線量率では、一般再結合に対する補正は、 $V = 200$ ボルトでの  $i$  に施す必要はなく、初期再結合に対する補正だけを施せば良いことになる。

初期再結合の程度は、Fig. 3およびFig. 4から判る如く、TE-TEG と C-CO<sub>2</sub> とでは大きく異なる。これは上述の如く一次荷電粒子の差によるものであり、荷電粒子を発生させられる物質側の問題である。と同時に、発生させる側の線源の線質が變つても初期再結合の程度には差が生じることになる。その差も、TE-TEG よりも C-CO<sub>2</sub> で大きいことが判る。また、Table 1の e.g.l. や bln(a/b) から予想されるように電離箱の構造によつても可成り  $1/i$  に差が生じている。しかしながらこれは横軸の取り方を、構造に無関係に単に印加電圧の逆数としているための見掛け上の差ともいえる。

そこで、一般再結合の場合にならつて、横軸を  $V/e.g.l.$  の逆数になおしてプロットしたのが Fig. 5の実線である。さらに飽和電離電流  $i_s$  を100

Table 1. Characteristics of cylindrical paired ionization chambers

Type	Volume (ml)	Inner diameter 2a (cm)	Outer diameter of collecting electrode 2b (cm)	Equivalent gap length (cm)	b ln(a/b)	Material of collecting electrode
A	1.3	1.0	0.4	0.310	0.1833	TE or Teflon + C
B	1.6	1.0	0.2	0.440	0.1609	TE or C
C	3.0	1.2	0.16	0.597	0.1612	Al
D	5.1	1.4	0.45	0.499	0.2554	TE or C

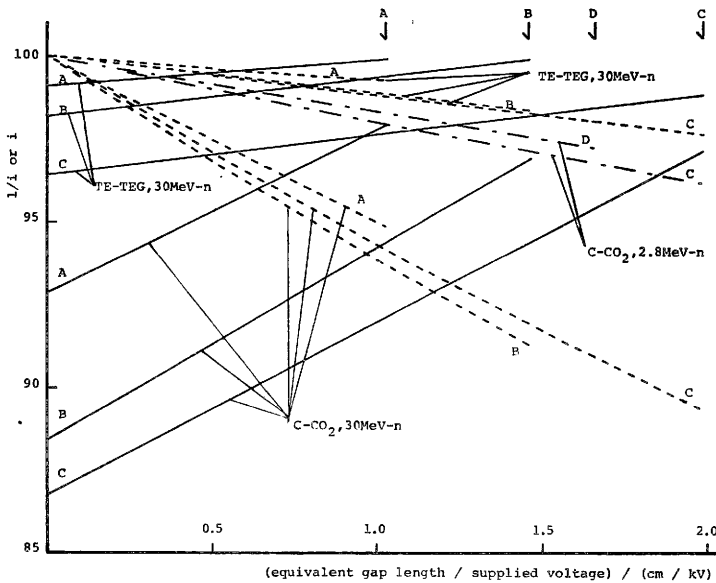


Fig. 5. Saturation curves plotting  $1/i$  or  $i$  against equivalent gap length by supplied voltage.  $1/i$  for 30MeV-n is shown by the solid lines.  $i$ 's for 30MeV-n and 2.8MeV-n are indicated by the dotted lines and the broken lines, respectively. The curves of the dotted and broken lines are normalized to 100 at  $V_{\infty}$ . The arrow corresponds to the point for each type of chamber operated at 300V.

に規格化，縦軸を  $i$  でプロットしなおしてみたのが点線である。このように再プロットしてみるとタイプの差にもかかわらず可成り一致性のある曲線群が得られる。横軸を  $V/[\ln(a/b)]$  の逆数で再プロットしたのではこのような一致性はみられない。すなわち，円筒型電離箱の飽和特性を比較する場合，一般再結合と同様，初期再結合に対しても  $V/e.g.l.$  が有用であるといえよう。

さて，Fig. 4 から一見して，どのタイプの電離箱も直線領域は 300ボルト以上では成立している。この 300ボルトに対応する  $V/e.g.l.$  の位置を Fig. 5 に矢印で示した。また，理論的に直線領域の成立するための条件  $x > 10$  について調べてみると，平行平板型電離箱の炭酸ガス (19°C, 764 mmHg) 中に  $\alpha$ 線 (イオン密度:  $6.04 \times 10^4$  イオン対/cm) が入射した場合には，電場が 352V/cm 以上で  $x > 10$  となる。そこで， $352 = V/e.g.l.$  から  $V$  を求めてみると，タイプ A, B, C, D の各々に対し，109, 155, 210 および 176ボルトと

なる。従つて，実験で得た直線領域はこれらの値よりも高いところで成立していることになる。また，上記条件で，1,000V/cm の場合の  $i/i_0$  を求めてみると 0.987 となる。これを Fig. 5 の  $V/e.g.l.$  1,000V/cm の値と比べてみると 30MeV-n の場合，イオン密度の相当に高い粒子が主流を占めていることがわかる。

ともあれ，印加電圧 200ボルトの場合，TE-TEG では 1.5~2% および 1~3.5%，C-CO<sub>2</sub> では 4~5% および 8~15% の初期再結合損失に対する補正が，2.8MeV-n および 30MeV-n を照射した場合に必要なであつた。

これらの数値は補正值としては大きなものであり，初期再結合の補正の程度とその精度が測定最終結果に大きく影響し，施設間の速中性子線量の相互比較などの場合，数%の差が容易に生じやすいことを示唆している。

本研究のために御協力いただいたサイクロトロンおよびバンデグラーフの運転担当諸氏に感謝いたします。

なお、本研究は厚生省がん研究（田崎班）および文部省がん特別研究（津屋班）の援助を受けた。

## 文 献

- 1) 平岡 武, 川島勝弘, 松沢秀夫: 対電離箱の検討. 日本医放会誌, 36: 442, 1976.
- 2) 川島勝弘, 平岡 武, 星野一雄, 松沢秀夫: 対電離箱の中性子感度,  $k$  の考察. 日本医放会誌, 36: 449—450, 1976.
- 3) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 対電離箱の飽和特性, その1 平行平板型. 日本医放会誌, 36: 450, 1976.
- 4) 川島勝弘: 対電離箱法による速中性子の吸収線量の測定. *Radioisotopes*, 24: 1515, 1975.
- 5) 川島勝弘, 星野一雄, 平岡 武, 丸山隆司, 松沢秀夫:  $^{252}\text{Cf}$  線源のカーマ率の測定. *Radioisotopes*, 24: 225—231, 1975.
- 6) Delafield, H.J., Chuang, L.S. and Holt, P.D.: Comparison of measured and computed values for the ionization in various gases irradiated with 15 MeV neutrons. *Proc. 2nd Sympo. Neutron Dosimetry in Biol. & Med.* 144—162, 1974.
- 7) Kühn, H.: Characteristics of different ionization chambers for fast neutron dosimetry. *Proc. 2nd Sympo. Neutron Dosimetry in Biol. & Med.* 241—261, 1974.
- 8) Boag, J.W.: Ionization chambers. (In) Attix, F.H., Roesch, W., Tochilin, E., ed: *Radiation Dosimetry Vol. II.* pp. 1—72. 1966, Academic Press, New York.
- 9) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 中性子線用組織等価物質の試作. 日本医放会誌, 36: 420—424, 1976.
- 10) Kara-Michailova, E. and Lea, D.E.: The interpretation of ionization measurements in gases at high pressures. *Proc. Camb. Phil. Soc.* 36: 101—126, 1940.
- 11) Scott, P.B. and Greening, J.R.: The determination of saturation currents in free-air ionization chambers by extrapolation methods. *Phys. Med. Biol.* 8: 51—57, 1963.

Some problems experienced with neutron dosimetry  
intercomparison at NIRS

Katsuhiko Kawashima, Ph.D., Takeshi Hiraoka, B.S.,  
Kazuo Hoshino, B.S. and Tadashi Hashizume, Ph.D.

Division of Physics  
National Institute of Radiological Sciences  
Chiba, Japan.

To be presented at the third " High LET Radio-  
therapy Workshop" under the US-Japan Cooperative  
Cancer Research Program, September 29-30, 1977,  
Keidanren Kaikan, Tokyo, Japan.

## INTRODUCTION

One of the neutron beam dosimetry intercomparisons as a primary basis for biological intercomparisons or clinical trials was made between Japan and the United States at National Institute of Radiological Sciences (NIRS) on April in 1976. Drs. Almond and Smathers of the University of Texas M.D. Anderson Hospital-Texas A&M University respectively, Dr. Bichsel of the University of Washington and Dr. Ito of the Institute of Medical Sciences of Tokyo University visited the NIRS. Measurements were made by all groups on the NIRS-Chiba Isochronous Cyclotron and Co-60 teletherapy unit.

For a mixed field, the familiar equations for responses  $R_T$  and  $R_U$  of the dosimeters<sup>ers</sup>, respectively, relative to their responses to one unit of tissue absorbed dose of the Co-60 gamma rays are written as

$$R_T = k_T D_N + h_T D_G \quad ( 1 )$$

$$R_U = k_U D_N + h_U D_G \quad ( 2 )$$

where the subscript T and U denote the dosimeter having approximately the same sensitivity to equal absorbed doses of neutrons and of gamma rays and the other dosimeter having a low neutron sensitivity,  $D_N$  and  $D_G$  are the absorbed doses in tissue of neutrons and of photons in the mixed field,  $k_T$  and  $k_U$  are the ratios of the sensitivities of each dosimeter to neutrons to its sensitivity to Co-60 gamma rays, and  $h_T$  and  $h_U$  are the ratios of the sensitivities of each dosimeter to the photons in the mixed field to its sensitivity to Co-60 gamma rays, respectively.

$k_T$ ,  $k_U$ ,  $h_T$  and  $h_U$  can be theoretically evaluated using kerma ratio,  $\bar{W}$ -value and stopping power ratio. Then, expressions for  $D_N$  and  $D_G$  are explicitly obtained.

## RESULTS

To elucidate the constants used in the calculation and the types of the calculations carried out, data summary forms have been sent out to each participant who asked to fill out the forms.

By Dr. Almond, some of the results of the intercomparison at NIRS have been already given at the last meeting of the High LET Radiotherapy Workshop of the US-Japan Cooperative Cancer Research Program last year. The results in further details of the intercomparison according to the data summary forms sent from each group are given in Figures 1 to 4 and Table 1.

The results of the Co-60 calibration are also shown in Table 2. Correction factors for ion recombination against each dosimeter and  $k_T$ 's and  $k_U$ 's used by each group are listed in Tables 3 and 4, respectively.

## DISCUSSION

In the overall scope of the intercomparison at NIRS, several points should be reviewed to investigate the cause of discrepancies between the groups:

- 1) Correction factor for ion recombination
- 2) Composition of Tissue Equivalent Plastic
- 3) Dependence of  $D_T$  and  $D_G$  on  $k_T$  and  $k_U$
- 4) Change in response of TE chamber

With regard to point (1), during the intercomparison at NIRS, the agreeable analytical method on saturation characteristics with experimental data was not established. Every group has used the same correction factors for both d(15)-Be neutrons and d(30)-Be neutrons. Presumably, NIRS overestimates the correction factors for d(15)-Be neutrons. On the other hand, IMS underestimates them for d(30)-Be neutrons (Figures 5 and 6).

Fairly large variations were found in the gamma ray dose in spite of good agreement in total dose. The variations may be due to the large uncertainties not only in  $k_U$  but also in correction factor for ion recombination, since the large variations in gamma dose for d(15)-Be neutrons, in spite of good agreement in  $k_U$ , are shown in Figure 4.

Point (2). Some variations in the TE-chamber responses have been expected to be due to the difference in the composition of the tissue equivalent plastic. As already mentioned by Dr. Almond, it does not appear that a slight difference between the two plastics (Tables 5 and 6) would yield more than 1 % difference in absorbed dose. By the way, in the intercomparison at NIRS three other groups except IMS were supplied with the same TE gas.

Point (3). Each group has estimated  $k_T$  and  $k_U$  according to their own belief as shown in Table 4. Distinct differences in the values of  $k_U$  for d(30)-Be neutrons have been found. To elucidate the difference in absorbed doses due to the difference in  $k_T$  and  $k_U$ , for the combination of TE-TEG chamber and C-CO<sub>2</sub> chamber same  $R_T$  and  $R_U$  which were measured by NIRS group are assigned to calculate  $D_T$  ( $D_N + D_G$ ) and  $D_G$  with  $k_T$  and  $k_U$  used by each group. The results of the calculations are shown in

Table 7. 2 % variations in total absorbed dose have been found for d(15)-Be neutrons, more variations in gamma dose for d(30)-Be neutrons.

Point (4). After the intercomparison, NIRS group reexamined the measurements in air for d(30)-Be neutrons. It has been found that the sensitivity in the evening of one of TE-chambers (denoted by 1.3-TE-TEG) was different 2% on the increase from that in the morning. In the case of gamma ray irradiation this peculiar difference has never been observed up to date.

The results of measurements by Hiraoka who visited the three major U.S. neutron therapy installations with this TE chamber show that the NIRS values are less than that of the United States institutions. The great discrepancy between U.S. and Japan made by him may be explained to be mainly due to this peculiar phenomenon. If we take into account it, the results by Hiraoka agree within 5% in absorbed dose even in phantom.

#### CONCLUSION

- (1) It is recommended that every group should tentatively use the unified values of  $k_T$  and  $k_U$  for same type of dosimeter against same neutron beam to decrease variations due to the constants used in the calculation.
- (2) The correction factor for ion recombination should be deduced from the  $1/i$  vs  $1/V$  curve measured for each neutron beam.
- (3) A change in response of TE-TEG chamber should be checked against neutron beam. Sometimes, there needs to flow TE gas for a long time before irradiation.



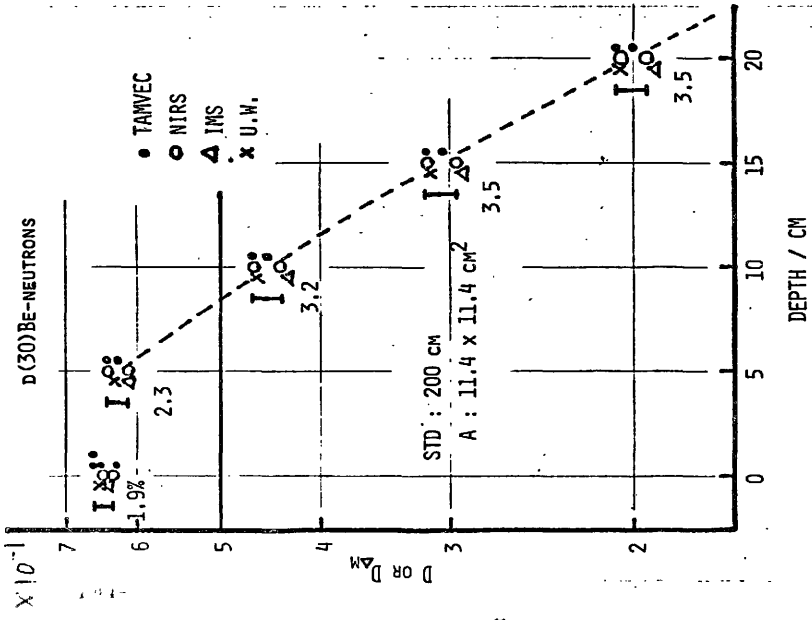


Figure 1. Total absorbed dose in air or in phantom per unit monitor count.

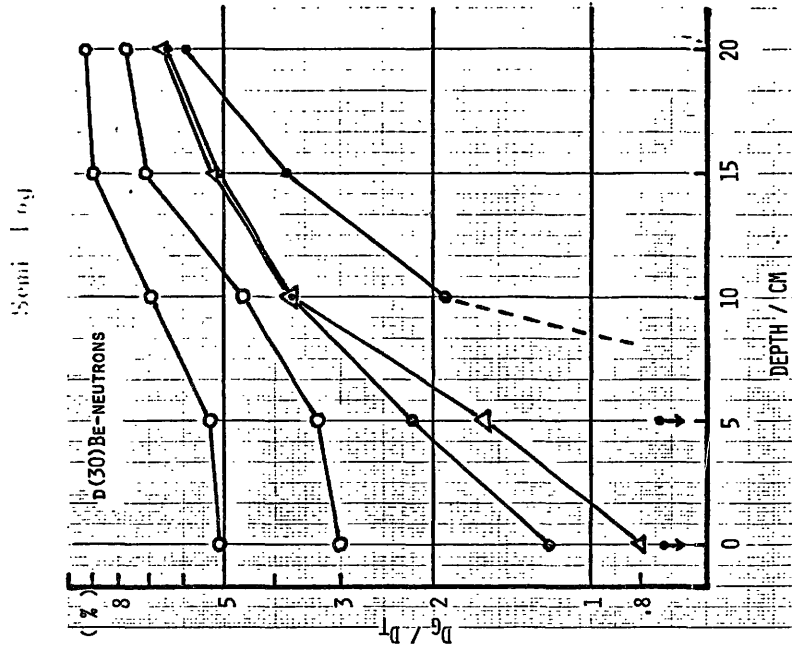


Figure 2. The ratio of gamma dose to total dose.

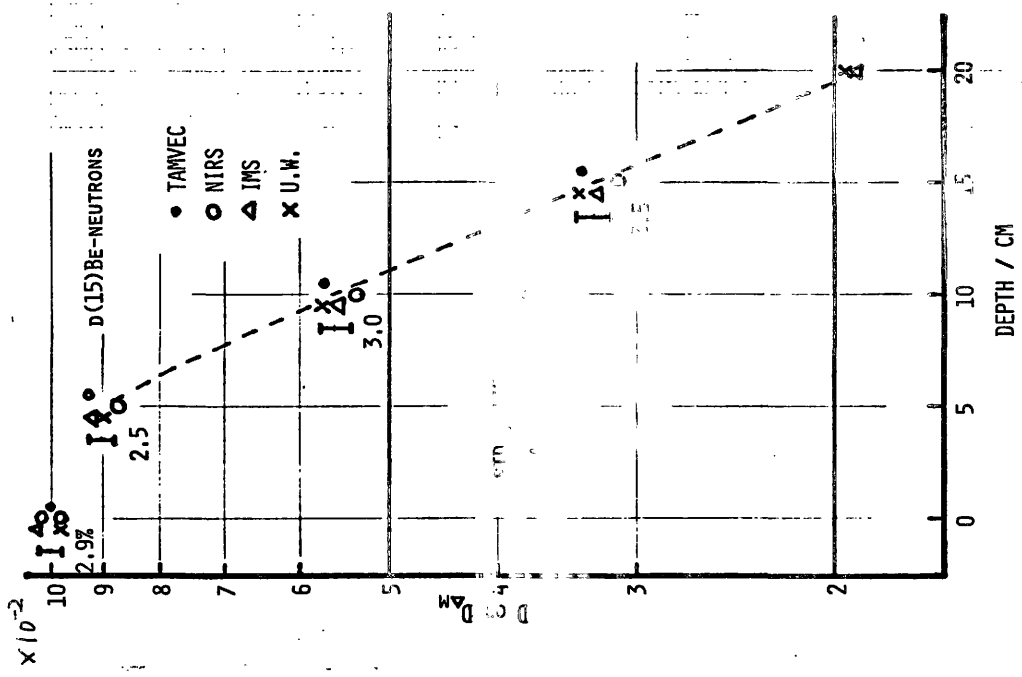


Figure 3. Total absorbed dose in air or in phantom per unit monitor count.

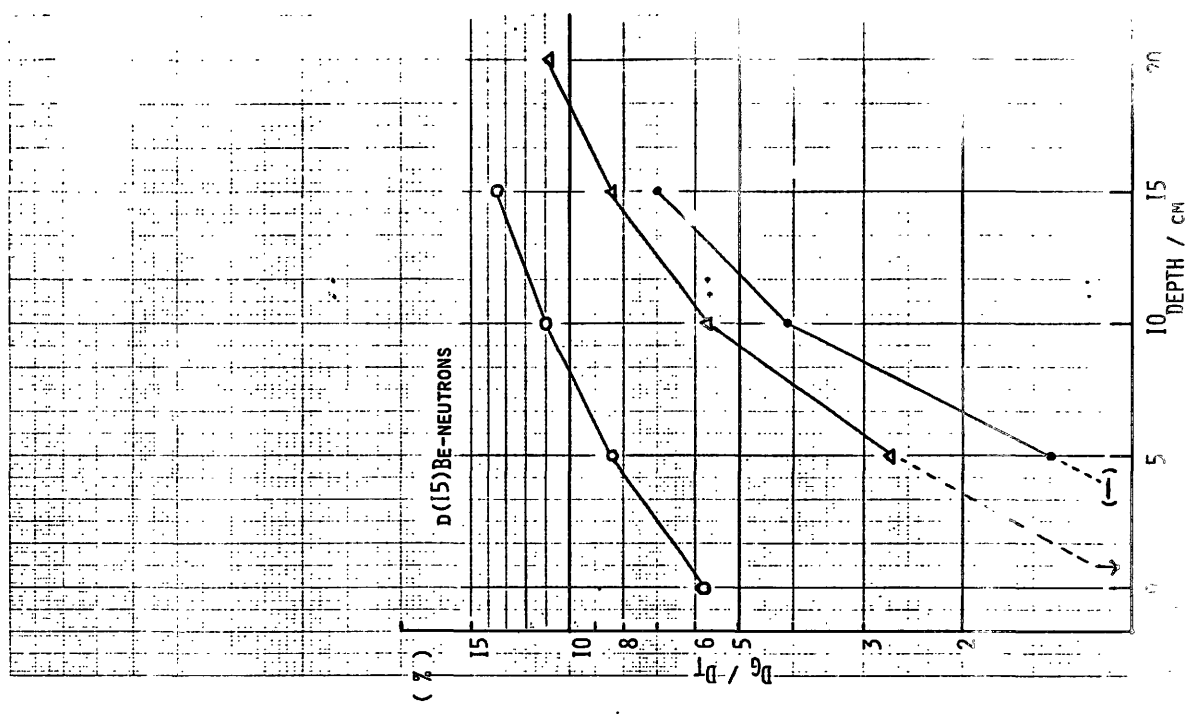


Table 1 The Results of Total Doses of Dosimetry Intercomparison at NIRS.  
( NIRS values are taken to be 1.00 )

		$D_T$	in air	5 cm	10 cm	15 cm	20 cm
d(30)-Be neutrons	NIRS 1.3-TE-TEG 1.3-C-CO <sub>2</sub>	0.981	0.955	0.946	0.943	0.942	
	3.0-TE-TEG 3.0-C-CO <sub>2</sub>	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
	UW TE-Air	1.006	0.981	0.996	0.994	1.000	
	IMS 2.6-TE-TEG 2.6-C-CO <sub>2</sub>	0.991	0.949	0.927	0.924	0.927	
	TAMVEC 57TG-Air	1.019					
	57TG-TEG 63MG-Ar	1.006	1.002	1.002	1.006	1.010	
	72TG-Air	1.025					
	6-TE-TEG 6-C-CO <sub>2</sub>	0.967	0.975	0.972	0.975	0.976	
	NIRS 1.3-TE-TEG 1.3-C-CO <sub>2</sub>	1.052	1.052	1.052	1.052		
	3.0-TE-TEG 3.0-C-CO <sub>2</sub>	1.00	1.00*	1.00*	1.00*		
d(15)-Be neutrons	UW TE-Air	0.949	0.979	1.014	1.031		
	IMS 6-TE-TEG 6-C-CO <sub>2</sub>	1.011	0.998	0.986	0.994		
	TAMVEC 57-TG-TEG 63-MG-Ar	0.969	1.008	1.012	1.024		

\* calculated by multiplying the dose at depth measured using 1.3 cc paired chambers by 1.052 which is the ratio of dose in air by 3.0 cc paired chambers to the dose in air by 1.3 cc paired chambers.

Table 2.  
Photon Calibration

Source : Co-60 gamma-rays

	$D_{\Delta m} / 2 \text{ min}$	rad/R
NIRS	70.63 rad 1.00	0.9427 (0.957 x 0.985)
IMS	70.76 1.002	
U.W.	71.05 1.006	0.9426
TAMVEC	69.91-72.40 (71.32) 1.010	0.957

Table 3.  
 CORRECTION FACTORS FOR ION RECOMBINATION

Participants	Type of chamber	Energy of Deuteron	
		30 MeV	15 MeV
NIRS	1.3cc TE-TEG	1.009	1.009
	3.0cc TE-TEG	1.037	
	1.3cc C-CO <sub>2</sub>	1.077	1.077
	3.0cc C-CO <sub>2</sub>	1.152	
IMS	TE-TEG	1.001	1.001
	Gr-CO <sub>2</sub>	1.078	1.078
UW	TE-Air	1.000	1.000
TAMVEC	57TG-Air	1.0007	
	57TG-TEG	1.0051	1.0051
	6cc TE-TEG	1.0052	
	72TG-Air	1.000	
	63MG-Ar	1.0032	1.0032
	6cc Gr-CO <sub>2</sub>	1.0392	

Table 4.  $k_T$  and  $k_U$  used by the participants.

	NIRS	IMS	TAMVEC	U.W.
TE-TEG	<sup>30 MeV</sup> 0.985	0.987	0.9879	
	<sup>15 MeV</sup> 0.981	0.969	0.9921	
TE-Air			0.9675	0.9763
				0.9658
C-CO <sub>2</sub>	0.286	0.266	0.3084	
	0.146	0.146		
Mg-Ar			0.1568	
			0.0923	

Table 5. Elemental Weight Percentages (Analyzed)

Element	A-150		NIRS		
	C	77.08 <sup>1)</sup>	77.26 <sup>2)</sup>	77.23 <sup>1)</sup>	78.10 <sup>2)</sup>
H	10.36	10.64	10.26	10.61	10.01
N	3.17	3.34	3.02	3.17	3.42
O	6.38	-	6.32	-	-
Ca	1.76	1.47	1.79	1.37	1.63
F	1.20	-	1.24	-	-
ashes	-	3.70	-	3.58	-

- 1) by Schwarzkopf Microanalytical Company in May, 1976.
- 2) by Daicel Central Laboratory in June, 1976.
- 3) by Daicel Central Laboratory in May, 1972.

Table 6. NIRS TE Plastic Elemental Weight Percentages.

Sample	Element C		Element H		Element N	
	P-1	77.77	± 0.65	10.62	± 0.11	3.14
P-s	78.28	0.15	10.63	0.05	3.16	0.01
M-1	78.25	0.54	10.65	0.09	3.17	0.05
M-s	78.08	0.19	10.54	0.03	3.20	0.03

P means TE plastic samples not yet moulded.

M means TE plastic samples already moulded.

1 denotes the large size, more than the mass of 2mg.

s denotes the small size, less than the mass of 0.5 mg.

Table 7.  
Dependence of  $D_T$  and  $D_G$  on  $k_T$  and  $k_U$

		NIRS	IMS	TAMVEC
30 MeV	in air, $R_T=0.624$	$D_T = 0.633$	0.632	0.632
	$R_U=0.020$	$D_G = 0.020$	0.037	0.001
	d = 10 cm	0.432	0.438	0.437
		0.1399	0.020	0.032
		0.007	0.007	0.007
15 MeV	in air	0.0964	0.0982	0.0993
		0.0193	0.0058	0.0056
	d = 5 cm	0.0858	0.0873	0.0883
		0.0190	0.0073	0.0071
		0.0075	0.0075	0.0075
d = 15 cm		0.0307	0.0313	0.0316
		0.00819	0.0043	0.0042
		0.0043	0.0042	0.0043

188—(86)

日本医学放射線学会雑誌 第37巻 第2号

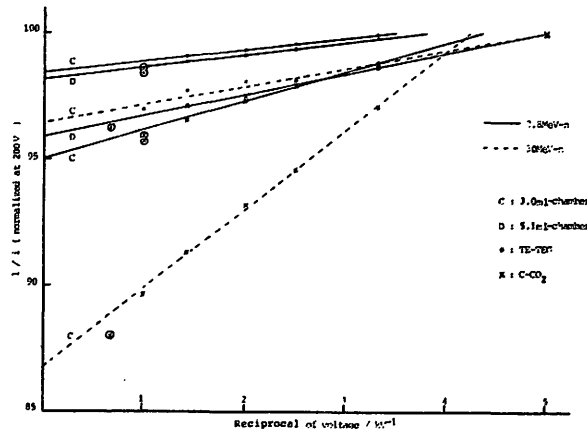


Fig. 5 Saturation curves of the paired chambers for different neutron energies. The experimental points marked by open circle are the values out of linearity.

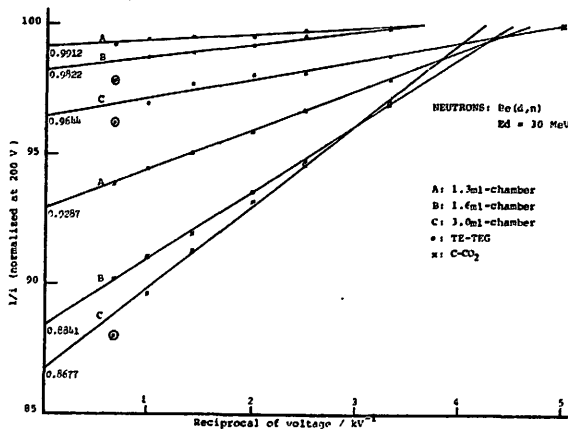


Fig. 6 Saturation curves of different paired chambers for 30MeV-n.

# 高エネルギー荷電粒子の空間 線量分布計算法に関する研究

Expedient Calculation Methods of Spatial Dose  
Distribution of High-Energy Charged Particles

July 1977

河内清光

物理研究部

Kiyomitsu Kawachi

Division of Physics

放射線医学総合研究所

National Institute of Radiological Sciences  
Anagawa, Chiba, Japan.

# 高エネルギー荷電粒子の空間 線量分布計算法に関する研究

## 目 次

第1章 緒論	1	う深部線量分布への影響	
1.1 高エネルギー荷電粒子の医学利用	1	3.3.3 深部におけるエネルギー・スペクトルの変化	
1.1.1 電子と陽子		3.4 陽子線写真分解能の算定への応用	16
1.1.2 医療用電子線の普及		3.4.1 線量分布の統計誤差の評価	
1.1.3 陽子線の医学利用		3.4.2 入射エネルギー・スペクトル幅の変化による陽子線写真への効果	
1.2 本研究の必要性和目的	2	3.4.3 分解能と癌組織の最小検出可能厚	
1.2.1 放射線治療計画用計算装置		3.4.4 陽子線写真による被曝線量	
1.2.2 陽子線治療、診断の計画		第4章 陽子線空間線量分布への多重散乱の影響	19
1.2.3 本研究の目的		4.1 陽子線の多重散乱	19
第2章 医用電子線の空間線量分布計算法		4.2 空間線量分布計算式の求め方	20
一年令拡散方程式の応用	3	4.2.1 深部線量分布と側方線量分布	
2.1 輸送理論と拡散理論	3	4.2.2 多重散乱による偏向距離標準偏差の計算	
2.1.1 モーメント法		4.2.3 側方線量分布の計算	
2.1.2 モンテカルロ法		4.2.4 パラメータの修正	
2.1.3 拡散理論		4.2.5 矩形状照射野の三次元空間線量分布の計算	
2.2 年令拡散方程式の適用	4	4.3 陽子線空間線量分布計算結果と考察	22
2.2.1 年令拡散方程式		第5章 総括	24
2.2.2 境界条件と方程式の解		謝辞	26
2.2.3 入射電子線の条件		参考文献	27
2.3 各種定数およびパラメータの検討	7	Summary	29
2.3.1 外挿飛程 $R_e$			
2.3.2 年令パラメータ $\tau$ の検討			
2.3.3 SSDの補正			
2.4 計算結果と実測値の比較および適用例	8		
2.4.1 深部線量分布の比較			
2.4.2 等線量分布曲線の比較			
2.4.3 放射線治療計画用計算装置への適用例			
第3章 陽子線深部線量分布計算法			
—陽子線写真分解能の算定への応用—	10		
3.1 陽子線深部線量分布の計算と測定	10		
3.2 陽子線線量分布計算式の求め方	10		
3.2.1 陽子フルエンス分布の計算式			
3.2.2 飛程の揺動とエネルギー分布の拡がり			
3.2.3 エネルギー分布の計算			
3.2.4 深部線量分布の計算			
3.3 計算結果と考察	12		
3.3.1 実測による計算式の検証			
3.3.2 入射エネルギー・スペクトル幅の変化に伴			



# 第1章 緒 論

## 1.1 高エネルギー荷電粒子の医学利用

### 1.1.1 電子と陽子

高エネルギー荷電粒子というのは、ICRU Report 191) に定義されている直接電離粒子であって、衝突により、電離作用を起すに十分なエネルギーを持った荷電粒子である。現在、放射線医学の分野に広く普及している X線や $\gamma$ 線、さらに、最近脚光を浴びている中性子は間接電離粒子といわれ、二次的に荷電粒子を作り出して物質中に電離を起させエネルギーを付与する。このような粒子は一般に物質中に入射すると、境界領域を除けば、粒子数は指数関数的に減少する。しかしながら、荷電粒子の場合は、粒子の種類とその粒子の持つエネルギーに応じた特定の飛程を持ち、間接電離粒子に比較して、空間線量分布に特徴を持っている。

このような荷電粒子も、その特徴から、電子と重荷電粒子の2種類に大別することができる。<sup>2)</sup> 電子と他の荷電粒子の根本的な相違はその静止質量の差にあり、現在既知の荷電粒子の中で電子の次に軽い $\mu$ 中間子でさえ、電子の206倍もの質量を持っている。さらに、荷電粒子の相互作用で最も重要なものは、一般に物質中の電子との相互作用であり、入射した荷電粒子が電子の場合、これが電子と衝突すると1回の衝突で入射エネルギーのかなりの割合を失い、その偏向角も大きい。しかしながら、重荷電粒子が入射した場合には、電子との1回の衝突で失うエネルギーの割合は小さく、偏向角も小さいのが特徴であり、また、Braggピークを生ずるのも重荷電粒子に共通した特徴である。

一般に医学利用を目的とする重荷電粒子(例えば、 $\pi$ 中間子、陽子、 $\alpha$ 粒子、窒素、炭素、ネオン等)の場合、陽子と物質の相互作用を取扱えば、他の重荷電粒子についても、ある程度外挿することが可能である。<sup>3)</sup> そのために、陽子は重荷電粒子という言葉の総称あるいは代表として置き換えられる場合が多い。

本論文では、高エネルギー荷電粒子の医学利用に最も広く関連する電子と陽子の基本的な2種類の荷電粒子について扱う。

### 1.1.2 医療用電子線の普及

各種荷電粒子に特有な空間線量分布は、放射線治療における重要な物理的因子の一つであり、古くから、電子線および陽子線利用の可能性と将来への展望が論じられていた。

電子線の医学利用に関しては、1934年BrasletとLange<sup>4)</sup>が“高速陰極線による治療の可能性と展望”について報告しているのを皮切りに、1940年にはTrumpと加速器にその名を残している有名なVande Graaff等<sup>5)</sup>が“陰極線による放射線治療”について論じている。何れの場合も当時は数MeV以下の電子線であり、組織内への透過も数mmに過ぎないが、表面より深部に変化を生じ、電子線は飛程の終端部で最大線量点を持つことを示した。従来のX線等にはみられなかったこの空間線量分布が、放射線治療へ大きな期待を抱かせた。

1940年も後半になると、高エネルギー電子線を出せるベータトロンの利用が盛んになった。Skaggs<sup>6)</sup>はこの深部線量分布を測定し、かなり深い位置まで、ほぼ様な線量分布を形成することを発表した。また、40 MeVの高エネルギー電子線では軟組織中で17 cmの飛程が得られることに興味を示されはじめた。

1950年代には、電子線のエネルギーはさらに高くなり、70 MeVまで加速可能な装置が出現した。しかしながら、高エネルギーになると、取り出された細いビームを必要な照射野の大きさに拡大するために厚い散乱体を使用するので、飛程も予測した程伸びない上、入射エネルギー幅も広くなるために、深部線量分布の下降部の勾配もゆるやかになる。この空間線量分布の欠点を解決するために、Skaggs<sup>7)</sup>等は50 MeV リニアックの細いビーム状電子線を、特殊なスキャンニングシステムにより、必要な照射野を得ることを発表した。これは、深部線量分布の均一な領域を拡大するために極めて有効であった。

このように、空間線量分布に対する魅力と研究開発の成果が、現在、一般の放射線治療施設に電子線加速装置を普及させた要因となっている。

### 1.1.3 陽子線の医学利用

1946年Wilson<sup>8)</sup>は当時建設中の加速器の紹介を兼ねて、400 MeVの陽子の放射線医学への応用について論じ、コリメートした陽子のような重荷電粒子は治療にも極めて有効であることを指摘した。陽子を利用する大きな特徴はBragg効果である。これは重荷電粒子に特有の電離形態で、物質中に入射した粒子は、エネルギーの高い領域では散乱は小さく殆んど直進し、電離能も低い。

しかしながら、その粒子の飛程終端部でエネルギーが低くなると、電離密度が急激に高くなり、いわゆるBraggピークを生ずる。これはX線や電子線の場合

とは全く異なり、他の重荷電粒子一般にも共通した空間線量分布の形であって、放射線治療には非常に魅力のある線源である。

最初の陽子線による放射線治療は、1954年パークレーにおいて脳下垂体の治療が行われた。<sup>9)</sup> しかしながら、この時の治療ではBraggピークは利用されず、透過陽子線を使い、回転により病巣線量を高くする方法を利用している。陽子線のBraggピークを利用した放射線治療は、1960年以後、アメリカのパークレー、ハーバード大学、スウェーデンのウプサラ大学、ソ連のデュブナ、レニングラード等で精力的に行われるようになった。

一方、1944年頃シカゴ大学の物理学者Andersonは、陽子が正確なエネルギーと飛程の関係を持っていることから、物質中のわずかな阻止能の差を検出するための写真に利用できることを認めている。<sup>10)</sup> 実際の陽子線写真は、1968年Koehler<sup>11)</sup>がハーバード大学のサイクロトロンを使って撮影したものが発表されている。さらに最近では陽子線の飛程を利用したものだけでなく、多重散乱を利用した写真や、透過した陽子線のエネルギースペクトルの変化から、密度の変化や空洞の存在を検出することも試みられている。<sup>12)</sup>

陽子線の医学利用に関しては、現在利用可能な施設は限られているが、放射線治療や、陽子線写真による診断に大きな期待が寄せられている。

## 12 本研究の必要性と目的

### 1.2.1 放射線治療計画用計算装置

放射線医学に関連する患者の詳細な病歴を記録したり、迅速かつ有効な放射線治療計画を行うために、最近、線量分布計算および表示を行う、小型専用電子計算機が広く導入されるようになった。<sup>13)</sup> この種の計算機は、予測される各種治療法に対応した照射パラメータを入力すると、線量分布を計算して等線量分布曲線でCRT上に表示する。<sup>14)</sup>

しかしながら、同装置に組み込まれているのは小型電子計算機であり、主記憶装置にも限界があるので、それが単に均質なファントム中の1門照射による線量分布の計算であっても、複雑な理論計算を導入することは、かなりの時間を要し不相当である。そのため、実際には1門照射による均質ファントム中の線量分布を実測したり、大型電子計算機を使用して、複雑な輸送方程式の計算を行った結果を系統的に再編集し、磁気テープや磁気ディスク等の補助記憶装置に納め、必

要に応じて内挿あるいは外挿する方法が採られている。このような線量分布の計算でさえ、従来はX線や $\gamma$ 線の腔内、組織内および外照射に対するものが主体であって、荷電粒子の場合、一般の放射線施設にもかなり普及している電子線についてさえあまり活用されていなかった。その主な原因は、電子線の線質を記述するのに、加速エネルギーや最大飛程のパラメータを与えるが、これだけでは普遍的な線量分布を画き得なかったからであろう。一般には、加速器から取り出された細いビームのエネルギーは、ほぼ単色と見做されるが、患部を治療するために必要な広い照射野を得るために散乱体を使用している。この散乱体は入射電子のエネルギーと、照射野の大きさ等により物質も厚さも異なり、電子線の線量分布を極端に変える原因となる。さらに、散乱された電子線のうち必要な照射野のみを取り出すために、各種コリメータが使用され、その形状(例えば、円形とか短形、筒状とか錐状等)や大きさが線量分布に大きく影響する。このように複雑な電子線の線量分布を、放射線治療計画用計算装置を使って、十分な精度で表現することは非常に困難であった。しかしながら、電子線とX線の混合照射や、多門照射を行う際の複雑、多様な治療計画による線量分布を、容易にかつ精度良く求める必要があり、この装置を利用した何等かの計算方法を開発する必要があった。

### 1.2.2 陽子線治療、診断の計画

従来の陽子線に関する空間線量分布の計算は、均質な組織中の線量分布を、輸送方程式を基にしたモンテカルロ法による大規模な計算で求めている。しかも、宇宙開発、原子力エネルギー、高エネルギー加速器等の放射線防護と遮蔽に関する問題が主体であって、医学利用のために開発されたものではない。

実際の陽子線治療計画においては、個々の患者について、色々な準備が必要となる。例えば、治療を行おうとする病巣は、一般にある大きさの容積を持っており、単色エネルギーで入射した陽子線のBraggピークは狭いので、病巣全体をこのピークで覆うことは不可能である。これを解決するためには、あらかじめ、適当な吸収体を通させ、ピーク領域を病巣の厚さに拡大する、いわゆる、リッジフィルター<sup>15)</sup>やモジュレータ<sup>16), 17)</sup>を設計しなければならない。さらに、複雑な体輪郭や体組織中の密度分布を考慮して、病巣領域に均一な線量を与えるためのボラスの設計も行わなければならない。また、これら種々の厚さの吸収体を通して入射する陽子線は、最早、単色エネルギーではなく、異なった広がりを持っており、このような陽子

線を用いた場合の、個々の患者に対する線量分布の計算も行わなければならない。

一方、陽子線写真撮影等の実験計画にも、あらかじめ空間線量分布を計算する必要があり、できる限り簡便な陽子線空間線量分布の計算方法を開発することが必要となった。

陽子線束は、一般に媒質中でも直進するといわれているため、その空間線量分布も深部線量分布のみで表わされる場合が多い。しかしながら、ビームのもっと正確な空間線量分布を知るには、陽子の物質中での多重散乱による影響を考慮しなければならない。特にビームが細くなればなるほど、照射野からの陽子の流出が大きく、照射野内への流入はないので、ビーム中心軸上における深部線量にも影響してくる。したがって、細束陽子線による照射野整形のためのスポット・スキヤニング・システムの開発に、その空間線量分布をあらかじめ正確に把握しておく必要があった。

### 1.2.3 本研究の目的

本研究は以上に述べた必要性に対処して、荷電粒子の簡便な空間線量分布計算法を開発し、放射線医学の分野に広く寄与することを目的としている。従来の複雑な輸送方程式を取り扱う際、利用されているモンテカルロ法やモーメント法による計算法では、余程の大型計算機でなければこれを解決することはできない。そのために、放射線医学では、物理的な因子として重要な意義を持つ線量の測定を補足する簡便な計算方法を、基本的な理論の考え方に従って導き、一部係数とパラメータの表限に、適当な仮定と修正を加えることにより、実測値と良く一致する実用的な計算式を得ることを試みた。その内容は、

第2章では、年令拡散方程式から導き出した、電子線空間線量分布の計算式を、放射線治療計画用計算装置に適用する。

第3章では、陽子線の飛程がガウス分布することを仮定し、基礎的データとなっている既知の断面積や質量阻止能を利用して、エネルギー・スペクトルや深部線量分布の計算を試み、陽子線写真の分解能の算定に適用する。

第4章では、陽子線の物質中での多重散乱による、空間線量分布への影響を考慮した計算式を導き、ビーム・スポット・スキヤニングに使用する細束陽子線の、ファントム内における等線量分布曲線を正確に把握することである。

本研究により、電子線治療計画の適確な処理が可能になり、また、新しい放射線診断・治療の展開が期待

される陽子線の医学利用への道を一步前進させることになろう。

## 第2章 医用電子線の空間線量分布計算法

—— 年令拡散方程式の応用 ——

### 2.1 輸送理論と拡散理論

輸送方程式により放射線場を正確に表現することは可能であっても、何らかの仮定や近似を織り込み、単純化しなければ解析的に厳密解を得ることは不可能である。電子線の線量計算でも輸送方程式を使用した例は数多くあり、多重散乱や角度分布、さらには空間分布の問題がモーメント法やモンテカルロ法により解かれている。また、数学的にもっと単純化された拡散理論によっても、これらの問題が扱われている例がある。

#### 2.1.1 モーメント法

モーメント法は輸送問題を強く強力な手段の一つであって、単純な形状の線源および物質に対しては最も信頼度の高い解が得られる。Lewis<sup>18)</sup>はこれを微積分拡散方程式として、無限大の均質な物質中での多重散乱の問題に適用し、小角散乱の近似をせず、大角散乱の場合には急速に収束するような球調和関数に展開して、その係数を正確に決定し、空間および角度分布に関する各種モーメント法を導き出している。Spencer<sup>19)</sup>はこのLewisの輸送方程式を連続減速のモデルと、散乱の影響とを組み合わせ、無限媒質中における電子の透過の問題に適用し、モーメント法により解を得、1 MeV以下の低エネルギー電子が、色々な物質に入射した場合の深部線量分布を計算した。その後、彼はさらに10 MeVの入射エネルギーを持つ電子にまで拡張し、水は含まれないが、低原子番号の物質中(空気、ポリスチレンも含む)の深部線量分布を計算した。<sup>20)</sup>

Adawi<sup>21)</sup>は10~25 MeVの電子が水中に入射した場合の空間線量分布を計算するのに、モーメント法を使い、Skaggs<sup>6)</sup>の測定値と良く一致することを報告している。Kessarissは10~20 MeVの電子線が水中に垂直に入射する場合の線量分布を、Lewisの輸送方程式を使い、連続減速の近似のもとにモーメント法で解析的に得ている。彼はこの解を得るのに、制動放射線の生成と吸収、および2次電子の効果も考慮している。<sup>22), 23)</sup>

### 2.1.2 モンテカルロ法

複雑な形状の媒質や、非均質系媒質の場合に輸送方程式を解析的に解くことは非常に困難であり、これを解決する手段として、計算機による“実験”といわれるモンテカルロ法が開発された。この方法により電子線の線量分布の計算を行った例としては、Leiss等<sup>24)</sup>が高速電子の減速に関する飛程の揺動(Straggling)を計算し、電離の揺動、制動放射、多重散乱等を考慮して、5~55 MeV のエネルギーで黒鉛中に入射した電子の空間分布を計算している。Perkins<sup>25)</sup>は0.4~4.0 MeV の電子が種々の吸収体に垂直に入射した場合の空間線量分布を計算し、Spencer<sup>20)</sup>のモーメント法によるアルミ中の計算結果と比較し、良く一致することを示した。BergerとSeltzer<sup>26)</sup>は主として、20 MeV の電子が水ファントム中に入射した場合の深部線量分布を求めるのに、連続減速の近似を行うと同時に、エネルギー損失の揺動を考慮した擬ったモンテカルロ法を使用している。その結果は、Kessarissのモーメント法による結果<sup>22)</sup>と比較し、ほぼ良く一致している。

### 2.1.3 拡散理論

輸送理論に基づく計算法は、前述のモーメント法やモンテカルロ法により、かなり正確な計算を行うことができるが、非常に煩雑であって、大型電子計算機を利用してもかなりの時間を要する。

拡散理論の中で、年令拡散方程式というのは、放射線(粒子)が物質中で散乱され、連続的に減速されるようすを、その放射線の老化に例えた熱拡散方程式であり、輸送方程式からも特殊な仮定と近似を行い、数学的な取り扱いによって導き出すことができる。<sup>27)</sup>

この年令拡散方程式は、多くの近似計算の中でも、最も簡単で、しかも利用範囲の広いものの一つである。特に、原子炉理論の分野では非常に有効な手段として扱われ、馴染み深いものである。<sup>28), 29)</sup> また、荷電粒子の計算にもいくつか利用されている。

Bethe等<sup>30)</sup>は厚い吸収体を通過する電子の多重散乱の問題に拡散理論を適用しており、取り扱いを簡単にするために多くの仮定を行っているが、定性的には計算結果と実験は良い一致を示している。Weymouth<sup>31)</sup>は同じ電子の多重散乱の問題をBoltzmann方程式にLaplace変換を適用し、半無限媒質の場合について解いている。散乱断面積はエネルギーに無関係であるが、エネルギー損失に関しては、エネルギーを粒子の残留飛程の関数として考慮している。しかし、残念なことに彼は電子の空間分布については計算

していない。Roesch<sup>32)</sup>は $\beta$ 線の線量分布計算に年令拡散方程式を適用し、線源から平均自由行程以上離れた点では、実験と充分良く一致することを報告している。これらの計算は何れの場合も、ビーム状の電子線が物質中に入射した場合の空間線量分布を取扱ったものではない。

本章では、有限な大きさを持ったビーム状の高エネルギー電子が物質中に入射し、連続的に減速され、電子が老化するにつれ、散乱が大きくなり拡散するモデルに年令拡散方程式を適用し、適当な仮定と近似を織り込んで解を求めることを試みる。

## 2.2 年令拡散方程式の適用

### 2.2.1 年令拡散方程式

拡散方程式は、本質的には粒子フルエンスの分布を表わしているが、このフルエンス $\Phi$ と電子線線量 $D$ には次式のような関係がある。<sup>27)</sup>

$$D = \int \Phi(E) \cdot (-dE/\rho dx) \cdot dE \quad (2.1)$$

連続減速によるエネルギー損失のモデルでは、全ての電子は平均的な割合(阻止能)で連続的にエネルギーを失う。また、媒質が一樣均質な水ファントムであって、電子の質量阻止能 $(-dE/\rho dx)$ が一定と見做される領域(0.5~2.0 MeVで±5%以内)では、線量とフルエンスは比例関係にあると考えられる。その場合、電子線線量の拡散方程式を一般的表現で書くと次式のようになる。

$$\frac{\partial D(r, \tau)}{\partial \tau} = \nabla^2 D(r, \tau) + q(r, \tau) \quad (2.2)$$

ここで、 $D(r, \tau)$ は点 $r$ における年令 $\tau$ の電子の線量を、 $q$ は媒質内での電子の発生を表わし、 $\tau$ は年令のパラメータで電子の飛行距離の増加と共に大きくなる。これが電子の空間線量分布を表わす年令拡散方程式である。

### 2.2.2 境界条件と方程式の解

方程式の数学的扱いを簡単にするために、幾何学的配置として、半無限の均質なファントムに、平行な単色エネルギーの電子線が有限の大きさで垂直に入射する場合を考える。一般に放射線治療における線量分布は、ビームの中心軸を通るX-Z平面の線量分布を議論するのが通例である。したがって、Fig. 2.1のように、Y方向には無限大で、X方向に有限なビームが入射し、深さ方向をZとしてX-Zの二次元の問題で

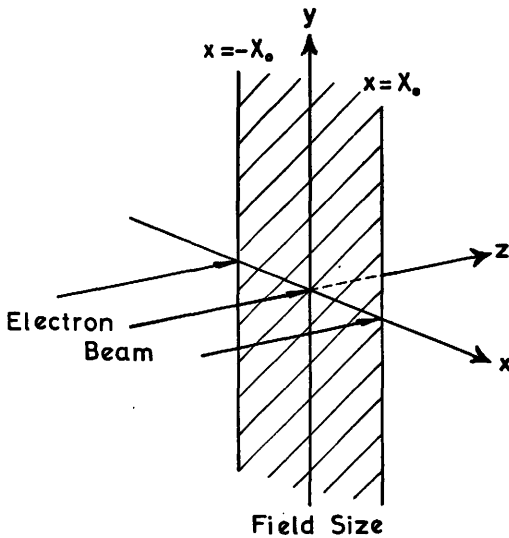


Fig. 2.1 Illustration of the geometrical configuration.

扱うことにする。さらに、ビームは  $z=0$  の表面に入射するだけで、媒質内での二次電子の発生を無視すると、(2.2)式は次のようになる。

$$\frac{\partial D(x, z, \tau)}{\partial \tau} = \left\{ \frac{\partial^2 D(x, z, \tau)}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 D(x, z, \tau)}{\partial z^2} \right\} \quad (2.3)$$

上式はビームの入射表面以外はファントム内の何処でも適用し得るものであり、ビーム入射面には次項で適当な境界条件を考慮する。

$D(x, z, \tau)$  を変数分離可能であると仮定すると、

$$D(x, z, \tau) = D_x(x) \cdot D_z(z) \cdot D_\tau(\tau) \quad (2.4)$$

と書ける。 $D_x(x)$ ,  $D_z(z)$ ,  $D_\tau(\tau)$  は各々  $x$ ,  $z$ ,  $\tau$  単独の関数であり、この変数分離の置き換えは、同時に(2.3)式の両辺が定数であるという仮定を含む。したがって、

$$\frac{1}{D_\tau(\tau)} \cdot \frac{dD_\tau(\tau)}{d\tau} = \left\{ \frac{1}{D_x(x)} \cdot \frac{d^2 D_x(x)}{dx^2} + \frac{1}{D_z(z)} \cdot \frac{d^2 D_z(z)}{dz^2} \right\} = -r^2 \quad (2.5)$$

$r^2$  は定数であり、(2.5)式の各項が定数となる時のみ、上記の仮定は満足されるから、次のようになる。

$$\frac{dD_\tau(\tau)}{d\tau} = -r^2 D_\tau(\tau) \quad (\tau > 0) \quad (2.6)$$

$$\frac{d^2 D_z(z)}{dz^2} = -\alpha^2 D_z(z) \quad (\infty > z > 0) \quad (2.7)$$

$$\frac{d^2 D_x(x)}{dx^2} = -\beta^2 D_x(x) \quad (\infty > x > -\infty) \quad (2.8)$$

ここで、 $\alpha^2 + \beta^2 = r^2$  であり、かつ、 $\alpha^2$ ,  $\beta^2$  は正の実数である。さらに、境界条件として：

- イ) 線量はファントム内の全ての点で有限な正の値をとる。
- ロ) 電子平衡の現象があるので、 $z=C$  の位置で  $D_z$  は最大値をとる。
- ハ) 制動放射による線量への寄与を無視して、電子の外挿飛程、 $z=R$  において、 $D_z=0$  となることを採用する。

まず、(2.6)式の解は

$$D_\tau(\tau) = T \exp(-r^2 \tau) \quad (2.9)$$

となる。 $T$  は任意定数である。(2.7)式の解でイ、ロ、ハ)の境界条件を満足できるのは次式である。

$$D_z(z) = A_m \cos \alpha_m (z-C), \quad (\alpha_m = \frac{m\pi}{2(R_0-C)}, m=1, 3, 5, \dots) \quad (2.10)$$

$A_m$  は任意定数である。(2.8)式の一般解は

$$D_x(x) = B \cos \beta (x-\xi) \quad (2.11)$$

(2.3)式の解は、(2.4)式から(2.9)、(2.10)、(2.11)式の積であることがわかる。これをフーリエ級数とフーリエ積分を使って変換できるような形で書く。さらに、年令拡散方程式は線型であって、全ての解の和、積も一つの解であるので、完全な解を得るために、 $\beta$ ,  $\xi$  の全体にわたって積分すると、一般解は次式のようになる。

$$D(x, z, \tau) = \sum_m \cos \alpha_m (z-C) \iint A_m(\xi, \zeta) \cdot \cos \beta (\xi-x) \cdot \exp(-r^2 \tau) \cdot d\beta \cdot d\xi \quad (2.12)$$

ここで、全ての任意定数は  $A_m(\xi, \zeta)$  の中に含めてある。

### 2.2.3 入射電子線の条件

(2.12)式の任意定数  $A_m(\xi, \zeta)$  を決定するために、線源、すなわち、電子線の入射面における条件を導入する必要がある。まず、単色エネルギーの電子線が入射する場合を考えると、その時、 $\tau=0$  であって線源を次のように定義する。

$$D(x, z)_{\tau=0} = f(x, z)$$

今、この  $f(x, z)$  を  $z$  のフーリエ級数に展開し、 $x$  のフーリエ積分で置き換えると次式のようになる。

$$f(x, z) = \frac{1}{2\pi(R_0 - C)} \sum_m \cos \alpha_m (z - C) \cdot \iint \cos \beta (\xi - x) d\beta \cdot d\xi \cdot \int_0^{R_0} f(\xi, \zeta) \cdot \cos \alpha_m (\zeta - C) d\zeta \quad (2.13)$$

線源はファントムの入射表面  $z = 0$  だけに存在するから、 $z$  の  $\delta$  関数で置き換えることができる。さらに  $f(\xi, 0) \equiv \varphi(\xi)$  として、(2.12) 式と (2.13) 式を比較すると、

$$A_m(\xi, \zeta) = \frac{1}{2\pi(R_0 - C)} \int_0^{R_0} f(\xi, \zeta) \cdot \delta(\zeta) \cdot \cos \alpha_m (\zeta - C) d\zeta = \frac{\cos \alpha_m C}{2\pi(R_0 - C)} \varphi(\xi)$$

となる。したがって、(2.12) 式の一般解は次式のように表わされる。

$$D(x, z, \tau) = \frac{1}{R_0 - C} \sum_m \cos \alpha_m (z - C) \cos \alpha_m C \cdot \exp(-\alpha^2 \tau) \cdot \frac{1}{2\pi} \iint \varphi(\xi) \cos \beta (\xi - x) \exp(-\beta^2 \tau) d\beta \cdot d\xi \quad (2.14)$$

この解は2つの部分、すなわち、深さ  $z$  方向の関数と中心軸からの距離  $x$  の関数に分けられる。

まず、深さ  $z$  方向について、 $D_z(z)$  のうち第1近似として基本モードのみを取り、 $\alpha_1 \equiv \alpha$  として、 $\alpha$  と  $C$  の値を決定する。そのため、 $D_z(0) = (\sqrt{3}/2) \cdot D_{z \max}$  とし、これを境界条件の一つに加える。これは表面線量が、深部線量最大値の80~90%に相当するという実験結果に基づく。<sup>33)</sup>

$$D_z(0) = \frac{1}{R_0 - C} \cos(-\alpha C) \cdot \cos \alpha C = \frac{\cos \alpha C}{R_0 - C} \cdot \cos \alpha C \quad (2.15)$$

また、 $D_{z \max}$  は  $z = C$  の時であり、 $D_z(R_0) = 0$  であるから、

$$D_{z \max} = D_z(C) = \frac{1}{R_0 - C} \cos \alpha (C - C) \cos \alpha C = \frac{\cos \alpha C}{R_0 - C} \quad (2.16)$$

$$D_z(R_0) = \frac{1}{R_0 - C} \cos \alpha (R_0 - C) \cdot \cos \alpha C = 0 \quad (2.17)$$

(2.15)、(2.16) 式から  $\cos \alpha C = (\sqrt{3}/2)$ 、

(2.17) 式から、 $\alpha(R_0 - C) = \pi/2$ 、でなければならぬから、

$$\alpha = \frac{2\pi}{3R_0}, \quad C = \frac{R_0}{4}$$

が得られる。

一方、一般的には、表面の電子線入射ビームの幅を、 $2X_0$  とすると線源の条件を次のように書ける。

$$\varphi(x) = D_0, \quad |x| \leq X_0 \\ \varphi(x) = 0, \quad |x| > X_0$$

ただし、 $D_0$  は入射表面で電子の強度に比例した線量とする。また、 $X$  軸方向の分布は  $\beta$  について積分すると次のようになる。

$$D_x(x, \tau) = \frac{1}{2\pi} \iint \varphi(\xi) \cos \beta (\xi - x) \cdot \exp(-\beta^2 \tau) d\xi \cdot d\beta = \frac{1}{2\pi} \int \varphi(\xi) \cdot \left\{ \frac{\sqrt{\pi}}{\tau} \cdot \exp\left\{-\frac{(\xi - x)^2}{4\tau}\right\}\right\} d\xi$$

$(\xi - x)/2\sqrt{\tau} = S$  と置くと、上式は次のように書ける。

$$D_x(x, \tau) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int \varphi(x + 2\sqrt{\tau} \cdot S) \exp(-S^2) dS$$

さらに、線源の条件に従って上式を積分すると次のようになる。

$$D_x(x, \tau) = \frac{D_0}{\sqrt{\pi}} \int_{\frac{-X_0 - x}{2\sqrt{\tau}}}^{\frac{X_0 - x}{2\sqrt{\tau}}} \exp(-S^2) \cdot dS = \frac{D_0}{2} \left\{ \operatorname{erf}\left(\frac{X_0 - x}{2\sqrt{\tau}}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{X_0 + x}{2\sqrt{\tau}}\right) \right\}$$

ただし、誤差関係  $\operatorname{erf}(x)$  は次式で与えられる。

$$\operatorname{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x \exp(-S^2) dS$$

したがって、Fig. 2. 1. に示すような幾何学的条件に対する、電子線の空間線量分布を計算する式は、次のようになる。

$$D(x, z, \tau) = A \left\{ \operatorname{erf}\left(\frac{X_0 - x}{2\sqrt{\tau}}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{X_0 + x}{2\sqrt{\tau}}\right) \right\} \cdot \cos\left(\frac{2\pi}{3R_0} z - \frac{\pi}{6}\right) \cdot \exp\left\{-\left(\frac{2\pi}{3R_0} \sqrt{\tau}\right)^2\right\} \quad (2.18)$$

ただし、全ての定数は  $A$  の中に含めてある。

## 2.3 各種定数およびパラメータの検討

### 2.3.1 外挿飛程 $R_0$

電子の入射エネルギー $E_0$ と外挿飛程 $R_0$ には、一般に次のような関係式が成り立つ。<sup>34), 35)</sup>

$$\rho R_0 = k_1 E_0 - k_2 \quad (2.19)$$

ここに、 $\rho$ は入射物質の密度、 $k_1, k_2$ は定数である。ICRU<sup>36)</sup>は水に対して、 $k_1 = 0.521 (g \cdot cm^{-2} \cdot MeV^{-1})$ 、 $k_2 = 0.327 (g \cdot cm^{-2})$ の値を勧め、5~40 MeVの範囲に対し、実際の値とは2%以下の誤差であることを述べている。本論文における計算では、 $0.5 MeV \leq E_0 \leq 2.0 MeV$ の範囲を考慮して、散乱体を使用しない場合、水ファントムに対し、 $k_1 = 0.5 (g \cdot cm^{-2} \cdot MeV^{-1})$ 、 $k_2 = 0.1 (g \cdot cm^{-2})$ の値を採用した。

さらに、広い照射野を必要とする場合、線束を拡大するために散乱体を使用している。この散乱体は、入射電子のエネルギーと照射野の大きさ等により、物質も、その厚さも異なり、電子の飛程を変えることになる。したがって、あらかじめ散乱体中でのエネルギー損失 $E_s$ を次式により求める。

$$E_s = \rho_s \cdot t \cdot (S(E_0)/\rho_s)_{col.} \quad (2.20)$$

ここに、 $\rho_s$ は散乱体の密度、 $t$ はその厚さ、 $(S(E_0)/\rho_s)_{col.}$ は散乱体の、電子のエネルギー $E_0$ に対する、衝突による質量阻止能である。(2.19)式を散乱体中でのエネルギー損失(2.20)式を考慮して、次式のような形で使用された。

$$\rho R_0 = k_1 (E_0 - E_s) - k_2 \quad (2.21)$$

### 2.3.2 年令パラメータ $\tau$ の検討

年令 $\tau$ はファントム中に入射した電子が減速されるにしたがって、増加するパラメータであるから、まず、相対的深さ $z/R_0$ の関数として次式のように表わす。

$$\sqrt{\tau} = (c z/R_0)^n \quad (2.22)$$

ただし、 $c, n$ は定数であって、実験的に得られた等線量曲線のパターンから決定される。これらにいくつかの値を適用し、入射電子線のエネルギー $E_0 = 1.5 MeV$ 、照射野の大きさ $2X_0 = 1.0 cm$ として、(2.18)式より計算してFig. 2.2に示した。a, b図の左右を対照することにより、 $c, n$ が等線量曲線の横へのふくらみに、どのように影響するかがわかる。すなわち、 $\sqrt{\tau}$ は散乱による電子の偏向を表わす。また、 $c$ の大きさは、散乱角の大きさを表わし、 $n$ は電子の入

射表面近傍における直進性を表わすのに有効な働きをしている。

実際には、入射ビームは表面において既にコリメータや散乱体による散乱線が混在し、拡がりを持っていること、また、実験結果との比較から、新たな定数を加え、

$$\sqrt{\tau} = c \left( \frac{z}{R_0} + p \right)^n \quad (2.23)$$

という式で近似した。

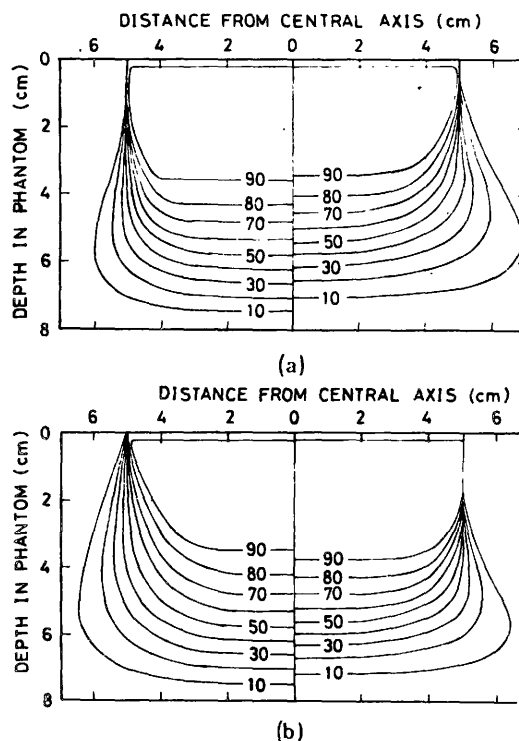


Fig. 2.2 Calculated isodose distributions in water, assuming a mono-energetic incident electron energy of 1.5 MeV and field size of 1.0 cm with a parallel beam. The values  $c$  and  $n$  are:

(a) Left side,  $c = 1.5, n = 1.0$ . Right side,  $c = 1.5, n = 3.0$ .

(b) Left side,  $c = 1.2, n = 2.0$ . Right side,  $c = 1.5, n = 2.0$ .

### 2.3.3 SSDの補正

(2.18)式は平行な電子ビームが、媒質の表面垂直に入射する場合を考えているが、実際には、糸と見做される焦点と表面までの距離(SSD: source-surface distance)Fを考慮し、ビームの拡がりによる効果を補正することにした。すなわち任意定数Aと照射野の大きさ $2X_0$ を深さ $z$ の関数表わす。ビームの拡がりのない場合のピークにおける線量を $D_0$ とし、表面における( $z = 0$ )照射野

$X_0(0)$  とすると

$$A = \frac{D_0 F^2}{(F+z)^2}$$

$$X_0 = \frac{X_0(0) \cdot (F+z)}{F}$$

となる。

以下の計算では、国立がんセンターの電子線線量分布の実測値と比較するために、 $F=60\text{ cm}$ とし、年令  $\tau$  を求めるための定数として、 $p=0.25$ 、 $c=1.0$ 、 $n=1.5$  を使用した。

## 2.4 計算結果と実測値の比較および適用例

### 2.4.1 深部線量分布の比較

まず、照射野の大きさを  $10\text{ cm}$  と一定にし、電子線の入射エネルギーを変えた場合の、ビーム中心軸上の深部線量分布を、(2.18)式を使って計算し、実測した結果と比較して Fig. 2.3 に示す。計算値は深部線量分布の肩の部分で、実測より少し低目の値を示すが、これは深さ方向の関数として、余弦関数の基本モードだけを採用して近似したことによる。しかし、その他のほとんどの領域で良い一致を示している。

次に、電子線の入射エネルギーを  $15\text{ MeV}$  と一定にし、照射野の大きさを変えた場合の (2.18)式による計算値と実測値を、ビーム中心軸上の深部線量分布で比較し、Fig. 2.4 に示した。この図で両者は非常に良く一致していることがわかる。極端に小さな

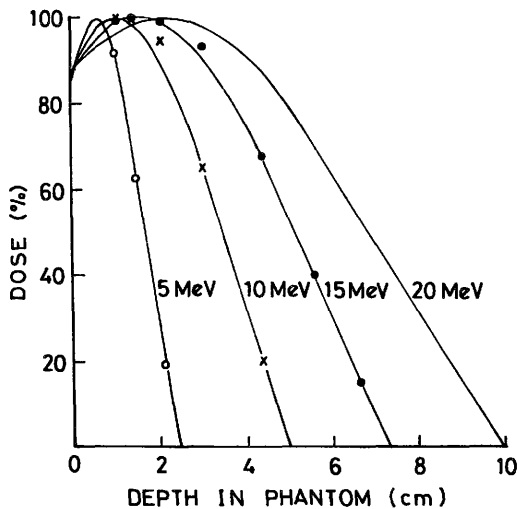


Fig. 2.3 Calculated and measured depth dose distributions on the central axis for various incident electron energies with the same field size of  $10\text{ cm}$ . Open circles,  $5\text{ MeV}$ ; crosses,  $10\text{ MeV}$ ; full circles,  $15\text{ MeV}$ .

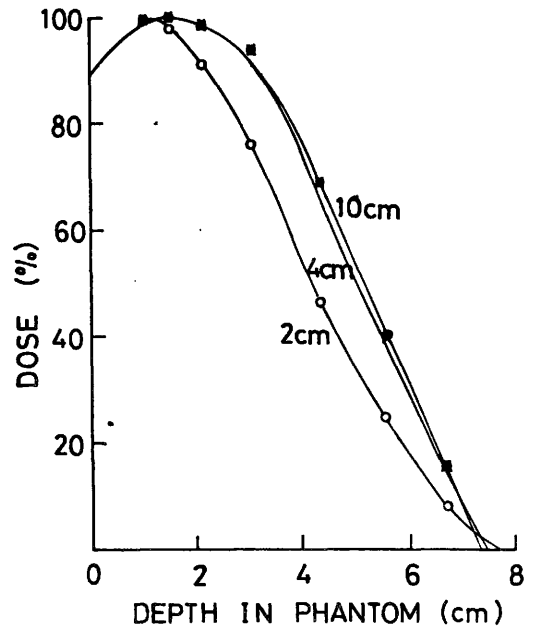


Fig. 2.4 Calculated and measured depth dose distributions on the central axis for various field sizes at an incident electron energy of  $15\text{ MeV}$ . Open circles,  $2\text{ cm}$ ; crosses,  $4\text{ cm}$ ; full circles,  $10\text{ cm}$ .

照射野の場合には、ビームの周囲の部分から、中心への流入が少ないために、全体に低い値を示す。また大きな照射野の場合に、外挿飛程が短くなっているのは、原子番号の高い、厚い散乱体を使用されているためである。この点に関しては(2.21)式の補正が有効に働いている。

### 2.4.2 等線量分布曲線の比較

(2.18)式の計算に必要な入力パラメータ、電子線の入射エネルギー  $15\text{ MeV}$  と照射野の大きさ  $10\text{ cm}$  を与え、計算した結果と、実測による等線量分布曲線を Fig. 2.5 に示す。実際の電子線の空間線量分布

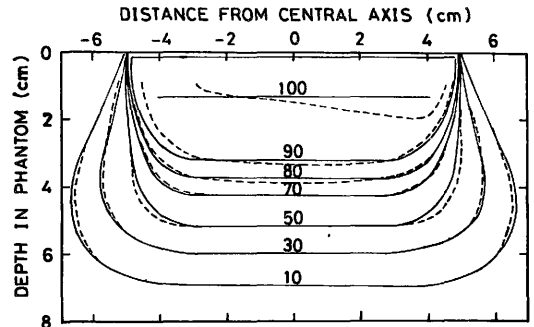


Fig. 2.5 Isodose distributions in water for an incident electron energy of  $15\text{ MeV}$  and a field size of  $10\text{ cm}$  diameter. Solid lines are for calculated and dashed lines for measured dose distributions.



は、Fig. 2.5 に点線により画かれた実測値のように、散乱体、コリメータ、加速管からの放出角度等により、いくらか非対称性を示すこともあるが、計算結果はほとんどの領域で良い一致を示している。

2.4.3 放射線治療計画用計算装置への適用例  
梅垣等<sup>13)</sup>により開発された、国立がんセンターの放射線治療計画用計算装置に、この計算方式を採用し、2つの入力パラメータ、入射エネルギーと照射野の大きさを入力するだけで、以下に示されるようなCRT表示が得られる。計算は2.5mm間隔の格子点について行われ、計算点の多少により演算時間は異なるが、1門につき20秒以内で計算される。

Photo 2.1は、Fig. 2.4と同じ照射条件、すなわち、電子線の入射エネルギー15 MeVで、照射野の大きさが異なる場合の空間線量分布曲線のCRT表示である。(a), (b), (c)は各々、照射野の大きさが2 cm, 4 cm, 10 cmに対応する。

Photo 2.2は、Dutreix<sup>35)</sup>の実測値をシミュレートしたもので、ファントムの表面に鋭い凹凸が

存在する場合の空間線量分布図である。電子は鋭い出部では外側に散乱され、くぼみの部分では内側に散乱されるので等線量分布曲線は表面の凹凸以上に変化するので凹凸のある表面に電子線が垂直に入射する場合、その両側に“hot spot”と“cold spot”ができ、線量超過とか、線量不足を来たす原因となっている。このような現象は、組織内の空洞近傍や、密度の急激に変化する所でも起ることが報告されている。<sup>37), 38), 39), 40)</sup> Photo. 2.2は、入力情報の与え方次第によって、複雑な体内の変化に対しても、(2.18)式を使って良い近似で線量分布を計算し得ることを示している。

Photo. 2.3は入射ビームが入射面に対して傾斜している場合、あるいは、ゆるやかな曲面になっている場合、体輪郭を入力し、各計算点の入射面からの距離を計算し、(2.18)式から線量分布を計算して示した。

以上の例から、放射線治療計画用計算装置にも充分活用し得る計算式であることがわかった。

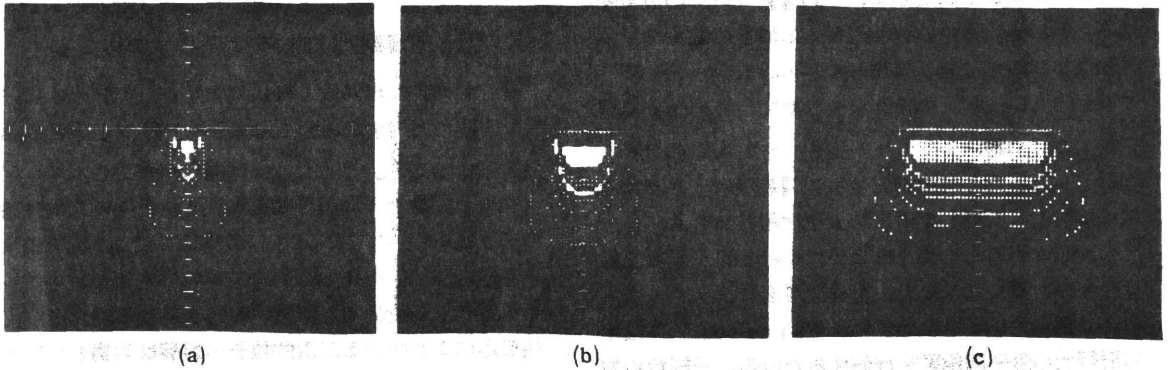


Photo. 2.1 CRT displays of calculated isodose distributions in water for various field sizes at an incident energy of 15 MeV. (a), 2 cm; (b), 4 cm; (c), 10 cm.

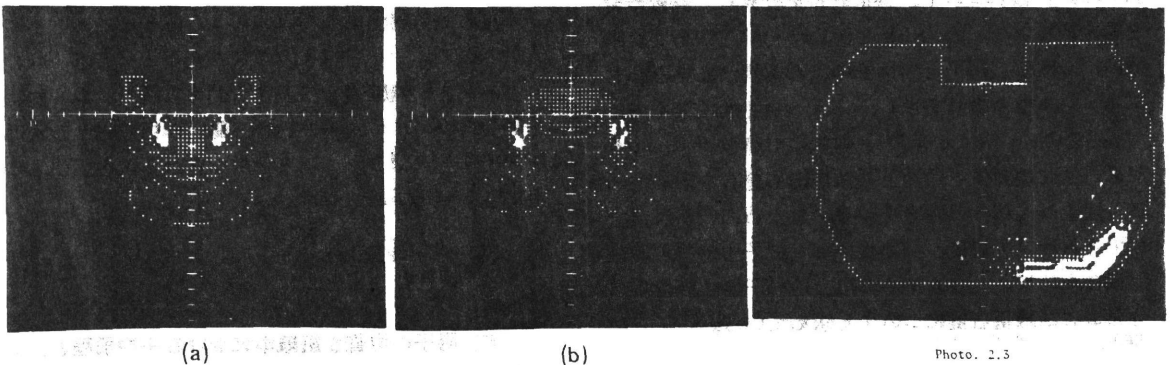


Photo. 2.2 CRT displays of calculated isodose distributions in water with sharp irregularities at the surface of phantom.

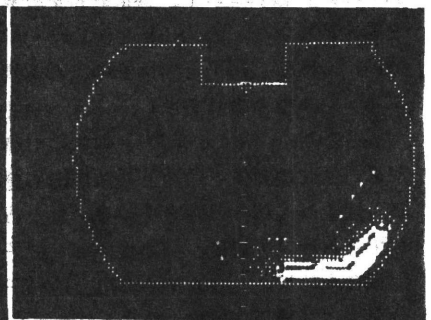


Photo. 2.3

An example of calculated isodose distribution in water with surface inclination and curvature of phantom.

## 第3章 陽子線深部線量分布計算法

### 陽子線写真分解能の算定への応用

#### 3.1 陽子線深部線量分布の計算と測定

陽子線による組織中の吸収線量は、陽子とその組織の相互作用の結果生ずるもので、中でも最も重要になるのは、電離作用によるエネルギー損失と飛程に関するものである。これらの知識は、放射線医学の分野で最も重要となる深部線量分布を計算するために必要であるばかりでなく、原子核実験や放射線物理の分野においては、古くから最も基本的な量として、実験的にも理論的にも研究されており、その内容は、荷電粒子の物質中の透過に関するレビューとして、また教科書として記述されているものが多い。<sup>2), 3), 41)~47)</sup>

陽子線の深部線量分布の計算としては、古典的な理論の扱いに基づいて、Bragg 曲線の計算法を Evans<sup>48)</sup> が教科書に記述している。彼は飛程の揺動がガウス分布することを仮定して、Bragg ピークの計算を試みているが、途中の核反応による陽子の減衰や、多重散乱については全く無視している。Litton 等<sup>49)</sup> や Wallace 等<sup>50)</sup> はそれらを含めて、Bragg 曲線、フルエンス曲線、エネルギー・スペクトル等の計算を実行し、阻止能や飛程に関する各種基礎データから詳細に検討し、計算して得た結果を使用している。

しかしながら、均質な組織中における陽子線深部線量分布の計算では、最近、輸送問題をモンテカルロ法により扱っている場合が多い。Turner 等<sup>51)</sup> は宇宙飛行士の陽子線障害を評価するために、平板状の均質を組織に、広いビームで垂直に入射する単色エネルギー 400 MeV までの陽子線、および等方的な平面源の陽子線について、線量分布を計算し、線量当量を算定している。Zerby と Kinney<sup>52)</sup> は平板状組織中における、陽子と中性子の深部線量分布を計算し、フルエンス当り吸収線量 (rad) への変換係数を求めている。Neufeld 等<sup>53)</sup> も同様の計算を行い、400 MeV までの陽子と中性子の深部線量分布を求めている。以上は人体への障害を評価するために行われた計算であるが、その後、高エネルギー粒子加速器の遮蔽計算のために、400 MeV 以上の陽子線の深部線量分布および線量当量についても求めている。<sup>54), 55), 56)</sup>

これらの計算で、特に注意しなければならないのは、

50 MeV 以上の陽子については、核反応、二次中性子の輸送、反跳核によるエネルギー附与等がモンテカルロ法により扱われているが、50 MeV 以下の陽子については、核反応を行うことなく減速することを仮定し、多重散乱による偏向や、エネルギー損失の揺動について無視していることである。

一方、Tanner 等<sup>57)</sup> は単色の高エネルギー、300 MeV の陽子線がポリスチレン中に垂直に入射した場合の深部線量分布の測定結果を、Neufeld 等<sup>53)</sup> の計算した Bragg ピークの形と比較し、かなり差のあったことを報告している。また、他の深部線量分布の測定について述べると、Larsson<sup>58)</sup> がスウェーデンのウプサラ大学における陽子線測定実験の結果をまとめて報告している。ソ連の測定データとしては、Astrakhan 等<sup>59)</sup> のものがあるが、飛程の揺動も大きく、Bragg ピークの値も低いので、計算値と直接比較できるような結果は得られていない。陽子線治療のために試作されたモジュレータを使用した深部線量分布の測定結果は Koehler 等<sup>16), 17)</sup> により報告されている。

#### 3.2 陽子線線量分布計算式の求め方

陽子が均質な半無限平板状の物質に、充分広い照射野で垂直に入射する場合の線量分布計算式を深さの函数として求める。ここでは、電離作用によるエネルギー損失の揺動を、飛程の揺動に置き換えた古典的理論の取り扱い<sup>48)</sup> に従い、さらに核反応による粒子の吸収を考慮して、物質中の陽子フルエンス分布、エネルギー分布、線量分布を計算する式を求める。ただし、核反応により生ずる二次的粒子の影響は考慮していない。

##### 3.2.1 陽子フルエンス分布の計算式

均質な被照射体組織中に入射する陽子フルエンスは、入射表面 ( $z = 0$ ) において  $F_0$  であるとする、このフルエンスは組織中を透過する間に捕獲、吸収され、一部を失う。エネルギー  $E$  なる陽子の巨視的全核反応断面積を  $\Sigma(E) (cm^{-1})$  とするならば、入射面からの距離  $z$  に到達するフルエンス  $F'(z)$  は

$$F'(z) = F_0 \exp \{ -\Sigma(E) \cdot z \} \quad (3.1)$$

となる。

一方、陽子の均質な組織中における平均飛程と、その揺動は基礎データとして、既存のものを使用できる。<sup>60)</sup>

いま、単色エネルギーで組織中に入射した陽子の平均飛程を $R(E_0)$ 、その揺動を $\sigma_R(E_0)$ とし、この陽子飛程の分布にガウス分布を仮定すると、飛程 $R$ の陽子の存在する確率 $P(R)$ は

$$P(R) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_R(E_0)} \exp\left\{-\left(\frac{R-R(E_0)}{\sqrt{2}\sigma_R(E_0)}\right)^2\right\} \quad (3.2)$$

となる。<sup>44)</sup> 陽子の飛程、すなわち、エネルギー損失の揺動の分布がガウス分布するという仮定は、古くから、断面積の急激に変化するようなエネルギー領域では曖昧になることが指摘されている<sup>61), 62), 63)</sup>が、それでも全体に及ぼす影響は小さい<sup>64)</sup>ことを考慮して用いた。

(3.1), (3.2)式より、組織内での各種核反応による捕獲、吸収をのがれて、任意の深さ $z$ に達する陽子フルエンスは次式により与えられる。<sup>49), 50)</sup>

$$F(z) = F_0 \cdot \exp\{-\Sigma(E) \cdot z\} \cdot \int_z^\infty \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_R(E_0)} \exp\left\{-\left(\frac{R-R(E_0)}{\sqrt{2}\sigma_R(E_0)}\right)^2\right\} dR \quad (3.3)$$

上式の積分を行なうために、積分変数の変換をする。

$$\beta = \frac{R-R(E_0)}{\sqrt{2}\sigma_R(E_0)}, \quad d\beta = \frac{dR}{\sqrt{2}\sigma_R(E_0)}$$

と置くと、(3.3)式は

$$F(z) = F_0 \cdot \exp\{-\Sigma(E) \cdot z\} \cdot \int_{\frac{z-R(E_0)}{\sqrt{2}\sigma_R(E_0)}}^\infty \exp(-\beta^2) \frac{d\beta}{\sqrt{\pi}} \\ = \frac{F_0}{\sqrt{\pi}} \cdot \exp\{-\Sigma(E) \cdot z\} \left\{ \frac{\sqrt{\pi}}{2} - \frac{\sqrt{\pi}}{2} \operatorname{erf} \left( \frac{z-R(E_0)}{\sqrt{2}\sigma_R(E_0)} \right) \right\} = \frac{F_0}{2} \cdot \exp\{-\Sigma(E) \cdot z\} \left\{ 1 - \operatorname{erf} \left( \frac{z-R(E_0)}{\sqrt{2}\sigma_R(E_0)} \right) \right\} \quad (3.4)$$

となる。ただし、 $\operatorname{erf}(x)$ は誤差関数であって、次のように定義されている。

$$\operatorname{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x \exp(-\beta^2) d\beta$$

(3.4)式に含まれる指数関数、誤差関数何れも、最近の電子計算機には関数サブルーチンとして組み込まれているので、任意の深さにおける陽子フルエンスは容易に計算できる。

### 3.2.2 飛程の揺動とエネルギー分布の広がり

陽子線の入射した組織中での飛程の広がり、入射陽子線のエネルギー分布の広がり $\sigma_{in}$ と、単色エネルギーの陽子線が入射した場合の、組織中での分子との衝突の統計的な変動による飛程の揺動 $\sigma_{st}$ により決定される。ここで、 $\sigma_{in}^2$ は入射陽子線のエネルギー分布の広がりに対応した、平均残留飛程の分散で示し、長さのディメンジョンを持つような表示をとることにする。この両者を含めた飛程のばらつきは、統計的には次で与えられる。

$$\sigma_0 = (\sigma_{in}^2 + \sigma_{st}^2)^{1/2} \quad (3.5)$$

したがって、 $\sigma_0^2$ は入射陽子線が単色でなく、エネルギー分布に広がりを持っている場合の飛程の分散を与える。(3.4)式に、 $\sigma_R(E_0)$ の代りに $\sigma_0$ を使い、その入射陽子線の平均残留飛程 $R_0$ を $R(E_0)$ に置換えるならば、単色の入射陽子線ではなく、正規分布したエネルギー分布を持つ入射陽子線のフルエンス分布を求めることができる。

次に組織中に入射した陽子線の、深さ $z$ におけるエネルギー分布の広がりを求めるために、その深さにおける陽子線の各残留エネルギーに対応した平均残留飛程の分散 $\sigma_R(z)^2$ を求める。これは、飛程終端(入射陽子線の表面における平均残留飛程 $R_0$ )における分散 $\sigma_0^2$ と、深さ $z$ における平均残留飛程( $R_0-z$ )の飛程を持つ陽子の組織中での揺動 $\sigma_{st}(R_0-z)$ により、次式で与えられる。

$$\sigma_R(z) = \left\{ \sigma_0^2 - (\sigma_{st}(R_0-z))^2 \right\}^{1/2} \quad (3.6)$$

すなわち、深さ $z$ における平均残留飛程は、 $(\sigma_R(z))$ の分散値を持つ。

### 3.2.3 エネルギー分布の計算

(3.6)式により得られた $\sigma_R(z)$ を用いて、また組織中の任意の深さ $z$ において、 $R$ 以上の残留飛程を有する陽子フルエンスを求める。(3.4)式を導き出した時と同様にして、

$$F(z, R) = F_0 \cdot \exp\{-\Sigma(E) \cdot z\} \cdot \int_R^\infty \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_R(z)} \exp\left\{-\left(\frac{R'-R_0-z}{\sqrt{2}\sigma_R(z)}\right)^2\right\} dR' \\ = \frac{F_0}{2} \cdot \exp\{-\Sigma(E) \cdot z\} \cdot \left\{ 1 - \operatorname{erf} \left( \frac{R - (R_0 - z)}{\sqrt{2}\sigma_R(z)} \right) \right\} \quad (3.7)$$

となる。同様に、 $R + \Delta R$ 以上の残留飛程を有する陽子フルエンスは

$$F(z, R + \Delta R) = \frac{F_0}{2} \cdot \exp\{-\Sigma(E) \cdot z\} \cdot \left\{ 1 - \operatorname{erf}\left(\frac{R + \Delta R - (R_0 - z)}{\sqrt{2}\sigma_R(z)}\right) \right\} \quad (3.8)$$

となる。したがって、深さ  $z$  において、 $R$  と  $R + \Delta R$  の間の残留飛程を有する陽子フルエンスは、(3.7)、(3.8)式により

$$\begin{aligned} \Delta F(z, R) &= F(z, R) - F(z, R + \Delta R) \\ &= \frac{F_0}{2} \cdot \exp\{-\Sigma(E) \cdot z\} \\ &\quad \cdot \left\{ \operatorname{erf}\left(\frac{R + \Delta R - (R_0 - z)}{\sqrt{2}\sigma_R(z)}\right) - \operatorname{erf}\left(\frac{R - (R_0 - z)}{\sqrt{2}\sigma_R(z)}\right) \right\} \quad (3.9) \end{aligned}$$

となる。

一方、陽子の飛程とエネルギーの関係から、残留飛程  $R$  と  $R + \Delta R$  の間にある陽子フルエンスは、残留エネルギー  $E$  と  $E + \Delta E$  の間にあるものに対応しているとすれば

$$\Delta F(z, R) = \Delta F(z, E)$$

とおける。したがって、深さ  $z$  における単位エネルギー、単位面積当りの陽子数  $N(z, E)$  は

$$N(z, E) = \Delta F(z, E) / \Delta E \quad (3.10)$$

として得られる。

### 3.2.4 深部線量分布の計算

組織中の任意の深さ  $z$  における線量は、(3.10)式で得られる陽子エネルギースペクトル、 $N(z, E)$  に、各エネルギーに対応した質量阻止能  $S(E)$  を乗じて積分したものである。

$$D(z) = \int_{\text{all } E} N(z, E) \cdot S(E) dE \quad (3.11)$$

この  $D(z)$  が深部線量分布を示すが、実際の計算では、数値積分を行っており、

$$D(z) = \sum_i N(z, E_i) \cdot \overline{S(E_i)} \cdot \Delta E_i \quad (3.12)$$

として求めている。ただし、 $\overline{S(E_i)}$  は  $\Delta E_i$  の間の質量阻止能の平均値である。

## 3.3 計算結果と考察

### 3.3.1 実測による計算式の検証

深部線量分布を計算するために必要な基礎データとして、陽子のエネルギーと飛程の関係、および、その揺動に関するものは、Janni<sup>60)</sup>の計算結果を使用した。線量計算に関する、物理的または数学的方法論も大切であるが、信頼度の高い基礎データの使用できることが、計算を成功させる鍵となる。その点、Janniの表を使用できたことが、好結果を得る原因の一つもなっている。

巨視的全核反応断面積  $\Sigma$  の値については、Koehlerのファラデーカップによる陽子電流の測定データ<sup>65)</sup>から  $0.03 \text{ cm}^{-1}$  の値を採用した。この実験は  $3 \text{ mm } \phi$  のビームを、水ファントムに垂直に入射させたもので、より広い入射ビームに対して、また、数  $100 \text{ MeV}$  以上の高いエネルギー領域の陽子に対しては、値が大き過ぎる懸念があった。<sup>50), 51)</sup> しかしながら、計算を単純化するために、核反応断面積のエネルギー依存性は無視し、また、実測値と比較するために、ポリスチレン中の深部線量分布の計算を行うが、水ファントムとポリスチレンファントムの核反応断面積の差についても無視し得るものと仮定して、 $0.03 \text{ cm}^{-1}$  の値を計算式に適用した。

計算例としては、放医研サイクロトロン陽子線を用いた実験結果と比較するために、単色エネルギーの  $40 \text{ MeV}$  と  $60 \text{ MeV}$  の陽子線入射エネルギーを採用した。計算の手順としては、まず、(3.4)式により陽子フルエンス分布を計算した。Fig. 3.1にその結果を示す。次に、(3.9)、(3.10)式より、各深さにおけるエネルギースペクトルを計算し、(3.12)式に従って、吸収線量分布を計算した。Fig. 3.2の実線による深部線量分布が、それらの計算結果を示している。

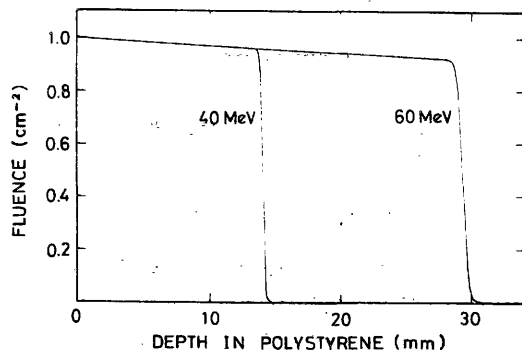


Fig. 3.1 Calculated fluence distributions in polystyrene for protons with incident energies of 40 and 60 MeV.

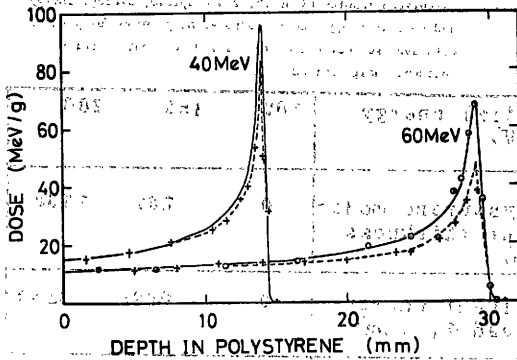


Fig. 3.2 Depth dose distributions in polystyrene for protons with incident energies of 40 and 60 MeV. Solid curves are calculated results for broad beam, and dashed curves for pencil beam of 0.3 cm in diameter, corrected for the beam divergence. For comparison, experimental data are also plotted.  $\circ$ : 1.0 cm diameter beam,  $+$ : 0.3 cm diameter beam.

一方、陽子線の深部線量分布の測定には、検知部の微小な ( $0.5 \times 0.5 \times 0.2 \text{ mm}^3$ )、逆耐電圧の高いシリコンダイオードを検出器として使用し、陽子線が照射されたことによって生ずる、ダイオードの固体電離電流を測定して求めた。ファントムには、ポリスチレンの薄板を組み合わせて、重ね合わせたものが使用された。Fig. 3.2の $\circ$ 印は、入射陽子エネルギー60 MeV、1 cm $\phi$ のビームで行った実験による、ポリスチレン中の深部線量の測定値であり、実線で示された計算結果と良く一致している。 $+$ 印は、入射陽子エネルギー40 MeVおよび60 MeVで、3 mm $\phi$ のビームによる実験結果であるが、実線で示した結果とは、深くなるに従って一致しない。これは、次章に述べる多重散乱の影響と、実際には、計算で仮定した完全に平行なビームを得ることが非常に困難であって、ビームはポリスチレン中で、徐々に拡大する傾向を示すためと考えられる。(次章参照)

さらに、3種類の入射陽子エネルギー(40、49、60 MeV)に対する、ポリスチレン中での、各Braggピークにおけるエネルギー・スペクトルの計算結果を、Fig. 3.3に実線で示す。3種類のエネルギー・スペクトルは、入射エネルギーが高くなるに従って、エネルギー・スペクトルの幅は広くなり、平均エネルギーも高くなることを示している。Fig. 3.3の点線によるエネルギー・スペクトルは、入射陽子エネルギー49 MeVのBraggピークにおけるRaju<sup>66)</sup>の半導体検出器による実測値であり、計算結果と良い一致を示している。さらに、Tschalar等<sup>62), 63)</sup>の揺動分布からのエネルギー・スペクトルの計算、および実測でも、いくら、低エネルギー領域で予測されるスペクトル

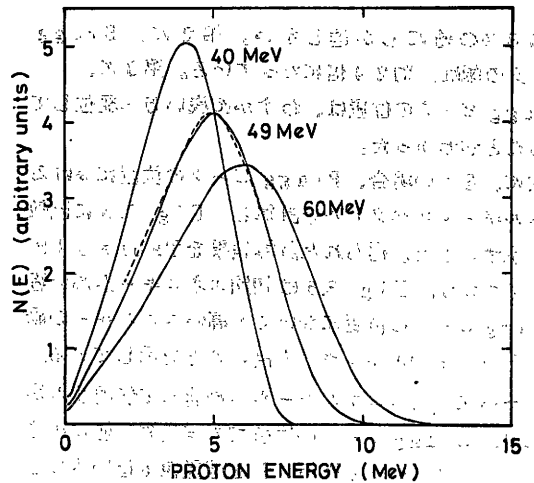


Fig. 3.3 Calculated energy distributions of protons at the Bragg peak for various incident energies. Dashed curve is the experimental datum by Raju<sup>66)</sup>

の歪もあったが、Rajuの結果<sup>66)</sup>とも大きく異なることはなかった。したがって、陽子の飛程分布について、(3.2)式のガウス分布だけで取り扱った本計算法でも、実用上充分利用できることがわかった。

以上、陽子深部線量分布、およびBraggピークにおけるエネルギー・スペクトルの計算と実測値の比較により、ここで用いた計算方法は妥当なものであると考えられる。

### 3.3.2 入射エネルギー・スペクトル幅の変化に伴う深部線量分布への影響

ポリスチレン・ファントム中の深部線量分布について、入射エネルギー・スペクトルによる依存性を計算により確かめた。

まず、ファントムに入射する陽子線の平均エネルギーは100 MeVとし、そのスペクトルは、陽子の初期エネルギーとして単色の100 MeV、150 MeV、200 MeVで与えた。後の2つの場合には、入射前に減速材を通過させ、平均100 MeVになるまで減速したものを使用した。Fig. 3.4には、単色エネルギー100 MeVで入射した場合と、初期エネルギー200 MeVから減速して100 MeVにして入射した場合の深部線量分布を、各々、点線と実線で示し比較した。両者とも、陽子の阻止能が急激に変化するまで、すなわち、Braggピークの領域にさしかかるまでは、ほぼ同じであるが、深部線量分布曲線のBraggピークの領域では大きな差を示すことがわかる。第1に、200 MeVから減速して使用した場合のBraggピークの値は、単色の100 MeVの場合に比較して

約68%の値にしか達しない。第2に、Braggピークの幅は、約2.4倍になっている。第3に、Braggピークの位置は、わずかに浅い方へ変位していることがわかった。

次に、各々の場合、Braggピークの位置におけるエネルギー・スペクトルを計算し、Fig. 3.5に比較して示す。また、得られた計算結果をTable 3.1にまとめて示す。Fig. 3.5は初期エネルギーが高い程、Braggピークの位置においても高いエネルギーの陽子が残る、平均エネルギーも高いことを示している。そのため、高いエネルギーから減速して使用する場合には、Braggピークの位置での質量阻止能は小さく、(3.12)式より計算される線量値も低いものとなる。したがって、Braggピークにおける質量阻止能を高くし、高いLETを得るためには、できる限り単色、または単色に近いエネルギー・スペクトルで入射させることが望ましい。しかしながら、現実には、

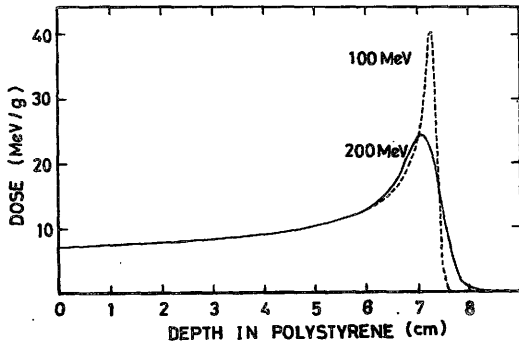


Fig. 3.4 Calculated depth dose distributions in polystyrene for protons with average incident energy of 100 MeV, but different incident energy spread. Solid curve indicates the predicted curve for the protons of incident energy spread after the degradation from 200 MeV to 100 MeV with polystyrene and dashed curve for the protons of monoenergetic incidence at 100 MeV.

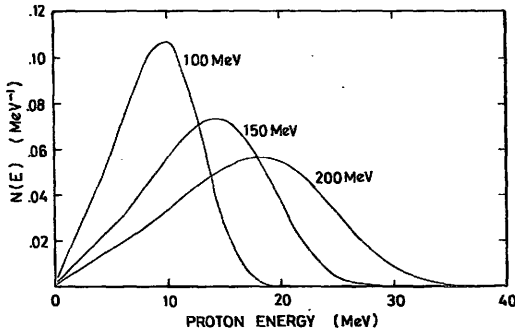


Fig. 3.5 Calculated energy distributions at Bragg peak for protons with average energy of 100 MeV, for various incident energy spreads, monoenergetic, and after degradation with polystyrene moderator from 150 and 200 MeV to 100 MeV.

Table 3.1 Calculated results of depth, range spread, average energy and dose at Bragg peak in polystyrene phantom for protons with average incident energy of 100 MeV, but different incident energy spread.

Initial energy (MeV)	100	150	200
Polystyrene moderator thickness (cm)	0	7.67	17.38
Incident energy spread $\sigma_{in}$ (cm)	0	0.085	0.189
Depth at Bragg peak (cm)	7.254	7.216	7.147
Average energy at Bragg peak (MeV)	897	1163	1459
Dose at Bragg peak (MeV/g)	40.20	3457	2732
Range spread at Bragg peak $\sigma_0$ (cm)	0.087	0.122	0.208

Braggピークを幅広く平坦にするために、リッジフィルターやモデレーターを使用し、正常組織を保護するためにポラスを使用して陽子の飛程を変えることが試みられている。

### 3.3.3 深部におけるエネルギー・スペクトルの変化

C. T. (Computerized Tomography) 方式による陽子線写真では、各入射角度毎に透過陽子の計測を行い、そのBraggピークの位置を知ることにより、体内の微小な電子密度の差を求め、二次的に画像を再構成する。このような目的のためには、実際に人体を透過する陽子の飛程として、ポリスチレンの厚さにして最大約35cmが必要である。すなわち、陽子の入射エネルギーとしては約250MeVが必要であることから、まず、250MeVの単色エネルギーの陽子線が、ポリスチレン・ファントムに入射した場合の、飛程終端における陽子フルエンス、深部線量分布、および各深さにおける陽子の平均質量阻止能を計算し、結果をFig. 3.6に示した。同図の深部線量分布は、入射陽子1個当りの線量で右側の軸の目盛りを適用する。陽子フルエンス分布と、平均質量阻止能は左側の軸の同じ目盛りを適用する。この図では陽子フルエンスは入射陽子100個当りの値で示してある。

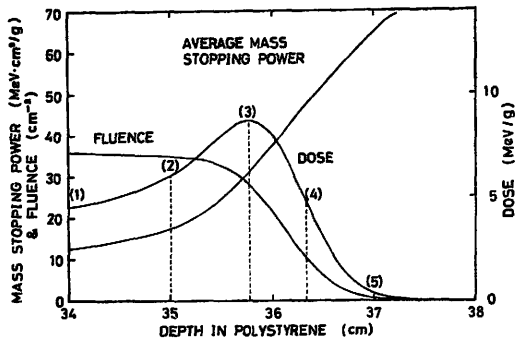


Fig. 3.6 Calculated results of proton fluence, dose distribution and average mass stopping power, as a function of depth, for an incident energy of 250 MeV.

次に、深部線量分布曲線の(1)~(5)の番号を付した各深さにおけるエネルギー・スペクトルを、1個の入射陽子当りの計算値でFig. 3.7に示した。この図から、深さを増すに従って、エネルギー・スペクトルは低い方へ移行していることが良くわかる。また、各番号に対応した深さ、1個の入射陽子当りのフルエンス、線量、および平均エネルギーについての計算結果をTable 3.2にまとめた。(3)はBraggピークの深さであり、(4)はBragg曲線の降下部における変曲点、すなわち、深部線量の変化の最も著しい位置である。

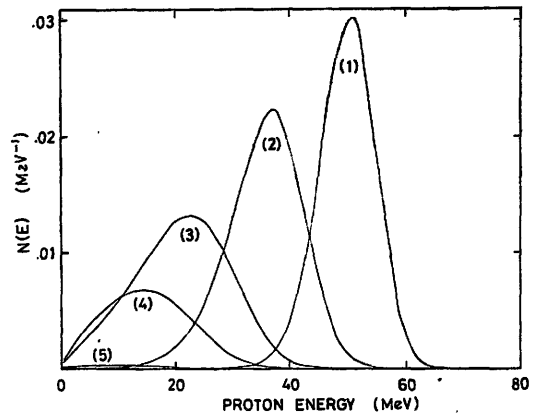


Fig. 3.7 Calculated energy distributions of protons at various depth in polystyrene, for an incident energy of 250 MeV. Curve (3) shows the distribution of protons at the Bragg peak and (4) at the peak of differential curve.

Fig. 3.6, 3.7およびTable 3.2に示された結果から、入射陽子はファントム中で深さを増すに従って減速され、平均エネルギーが低くなるので、平均質量阻止能は高くなり、Braggピークを形成するが、さらに深度を増すと、陽子フルエンスの減少が著しく線量値も低下することがわかる。

Table 3.2 Calculated data of fluence, average energy and dose at various depth in polystyrene.

Spectrum curve No.	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Depth in polystyrene (cm)	34.00	35.00	35.77	36.33	37.00
Fluence (p/cm <sup>2</sup> )	0.3606	0.3492	0.2825	0.1037	0.0046
Average energy (MeV)	50.04	34.89	20.98	14.14	9.95
Dose (MeV/g)	4.495	6.024	8.718	4.862	0.300

Note: Incident proton energy: 250 MeV (without energy spread)

Incident fluence: 1 proton/cm<sup>2</sup>

(3): The position of differential curve zero cross or Bragg peak.

(4): The position of differential curve peak.

### 3.4 陽子線写真分解能の算定への応用

#### 3.4.1 線量分布の統計誤差の評価

陽子線写真あるいは写真を組み立てるために行う、陽子フルエンスの測定、ならびに線量の測定では、測定系の統計誤差を無視するならば、計算により得られた結果が平均値として現われ、入射陽子数に応じた統計誤差を生ずるであろう。その場合の測定値は、計算値に対して二乗平均誤差をもって変動すると仮定すれば、ファントム中の任意の深さ  $z$  における陽子フルエンスの誤差  $\sigma_F(z)$  は

$$\sigma_F(z) = \pm \sqrt{F(z)} \quad (3.13)$$

で与えられ、(3.4)式を使って求められる。

一方、任意の深さ  $z$  における深部線量は、(3.12)式で与えられるので、その二乗平均誤差  $\sigma_D(z)$  は

$$\sigma_D(z) = \pm \sqrt{\sum_1 \sqrt{N(z, E_1)} \cdot \Delta E_1^2 \cdot S(E_1)^2} \quad (3.14)$$

となる。

陽子の通過する組織中にわずかな電子密度差がある場合に、3.3.3項で計算した例を使用して、その電子密度差の検出に伴う誤差を評価する。エネルギー 250 MeV の陽子を 1,000 個 ~ 10 万個入射せしめた場合について、ポリスチレン中のフルエンス、および線量の二乗平均誤差を(3.13)、(3.14)式より計算し、百分率誤差にして、Fig. 3.8 に示した。陽子フルエンスは Fig. 3.6 にも示したとおり、深さとともに単調に減少するので、百分率誤差は深さとともに大きくなる。しかしなばら、陽子線線量の場合は、観測された陽子数と、その個々のエネルギーに対応した質量阻止能の積の形で表わされるために、陽子数が減少しても、平均質量阻止能が増大することにより、(3.14)式から計算された百分率誤差は、Bragg ピークを過ぎて、深部線量分布の下降部で極小値をとることがわかった。

また、入射陽子数と誤差の関係は、フルエンス、および線量いずれの場合も、入射陽子数が  $N$  倍になったとき、百分率誤差は  $1/\sqrt{N}$  倍になることを、Fig. 3.8 は示している。

以上の結果は、入射陽子線が単色エネルギーの場合であるが、一般には、陽子線入射エネルギー・スペクトルに多少の拡がりがある場合が多い。

#### 3.4.2 入射エネルギー・スペクトル幅の変化による陽子線写真への効果

入射陽子線のエネルギー・スペクトルの拡がり異なる場合、深部線量分布の変化について、3.3.2に記述した。ここでは、陽子線写真を考慮して、平均 250 MeV の入射エネルギーで、異なるエネルギー・スペクトルを持つ陽子線がポリスチレンに入射した場合の、飛程終端近傍におけるフルエンス、および深部線量分布を、入射陽子 1 個当りの計算値で Fig. 3.9 に示した。実線は 250 MeV 単色エネルギーの陽子が入射した場合、点線は 4.0 MeV の初期エネルギーを持った陽子を、約 4.23 cm のポリスチレンにより、平均の入射陽子エネルギー 250 MeV まで減速して使用した場合の分布曲線である。後者の場合は、入射陽子線のエネルギー・スペクトル幅が広がったために、(3.5)式でも明白なように、飛程の変動幅が大きくなる。すなわち、Fig. 3.9 に点線で示した、陽子飛程末端のフルエンス分布降下部の勾配はゆるやかになり、深部線量分布も、Bragg ピークの値は低く、降下部の勾配もゆるやかになっている。

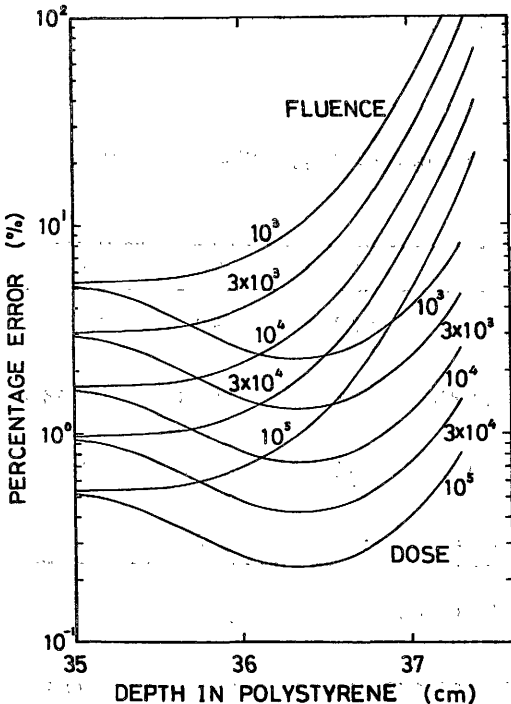


Fig. 3.8 Statistically estimated percentage error of the proton fluence and dose distributions, as a function of depth in polystyrene, for various incident proton fluences with an incident energy of 250 MeV.



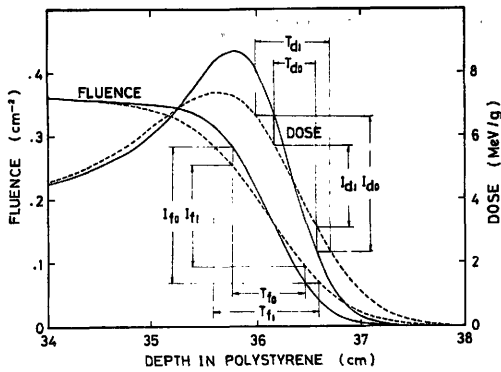


Fig. 3.9 Calculated proton fluence and dose distributions, as a function of depth, for the incident average energy of 250 MeV, but different energy spectra. Solid curves indicate the predicted curves for the protons of monoenergetic incidence at 250 MeV and dashed curves for the protons of incident energy spectra after the degradation from 400 MeV to 250 MeV with polystyrene.

陽子線写真には、陽子フルエンス分布、あるいは深部線量分布の降下直線部分を利用することを考え、Fig. 3.9に検討を加える。同図に示した文字Tはポリスチレンの厚さを示し、Iは分布の強度差を示す。T、Iの添字d、fは深部線量分布曲線、およびフルエンス分布曲線に対するものを示し、0、1の添字は各々、単色エネルギーおよび400 MeVより減速した入射エネルギー・スペクトルに対するものを示す。

2つの深部線量分布曲線から $I_{d0}$ なる強度差を得るに必要な、ポリスチレンの厚さを比較すると、 $T_{d1} > T_{d0}$ であり、同様に、2つのフルエンス分布曲線から $I_{f0}$ の強度差を得るための厚さは、 $T_{f1} > T_{f0}$ であることがFig. 3.9よりわかる。これは、いずれの場合も、同じコントラストを得るために必要なポリスチレンの厚さは、入射エネルギー・スペクトルに拡がりを持つ方が厚い。すなわち、検出に利用できる直線領域が広く、同じ濃淡の範囲に広い領域の情報を写し出すことが可能である。しかしながら、同じ厚さの差、もっと厳密には同じ電子密度の差を検出する場合には、Fig. 3.9より、厚さ $T_{d0}$ に対して $I_{d0} > I_{d1}$ であり、また、 $T_{f0}$ に対して $I_{f0} > I_{f1}$ であることがわかる。すなわち、同じ電子密度の差に対して、単色エネルギーの場合には、強いコントラストで得られることを示している。

Fig. 3.10はBraggピークと、その降下部領域の、深部線量分布およびフルエンス分布の百分率誤差を、Fig. 3.9の場合と同じく、2種類の入射エネルギー・スペクトルについて計算し図示したものである。陽子フルエンスの百分率誤差は、フルエンスの平方根に逆比例するので、Fig. 3.9の実線と点線の交点よ

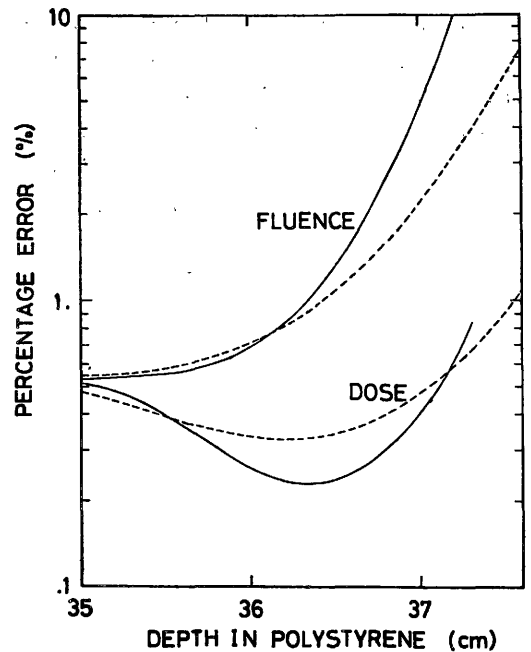


Fig. 3.10 Statistically estimated percentage error in the proton fluence and dose distributions given in Fig. 3.9, for the different incident spectra with average energy of 250 MeV.

り深い位置では、入射エネルギー・スペクトルに幅を持つ方が誤差は小さくなる。しかしながら、深部線量分布の百分率誤差は、Braggピークと、その降下部直線領域全体にわたり、単色エネルギーの場合が小さくなることを、Fig. 3.10は示している。

以上の結果は、微小な電子密度の差を、できるだけ強いコントラストで、しかも小さな誤差で検出するためには、深部線量分布曲線の降下部直線領域を利用しさらに、単色エネルギーの陽子線を利用するのが得策であることを示している。

### 3.4.3 分解能と癌組織の最小検出可能厚

陽子線写真を、陽子フルエンス、あるいは線量の測定値を再構成して作り出す場合の、データ収集法として、陽子の平均飛程の変位を観測する方法がある。ここでは、Braggピークと、Bragg曲線降下部の変曲点を検出し、平均飛程の変位を求める場合について検討した。

まず、陽子線線量を測定するために、1mm厚の検出器を積み重ねたものを使用し、Fig. 3.9のような深部線量分布曲線(Bragg曲線)が得られたと仮定する。測定値には、入射陽子数に応じて、Fig. 3.8に示された誤差が見込まれる。一方、各隣り合った層の検出器の出力の差を取り、2種類の入射エネルギー・

スペクトルに対する、Bragg 曲線の微分曲線を Fig. 3.11 に示した。実線は 250 MeV 単色エネルギーの陽子線が入射した場合を示し、点線は初期エネルギー 400 MeV の陽子を平均 250 MeV に減速したスペクトルで入射した場合を示す。これらの曲線がゼロを交差する点が、Bragg ピークの位置であり、ピークになる点が、Bragg 曲線降下部の変曲点の位置を示す。この微分曲線は 2 つの検出器の出力の差であるから、その誤差  $\sigma'_D(z)$  は (3.14) 式より得られた結果を利用して、次式により求めた。

$$\sigma'_D(z) = \{ \sigma_D(z)^2 + \sigma_D(z+\Delta z)^2 \}^{1/2} \quad (3.15)$$

ここで、 $\Delta z$  は 1 mm のポリスチレンの厚さに相当するものとする。

微分曲線のゼロ交差点、およびピークの位置が、 $\pm \sigma'_D(z)$  の値を越える位置に変位した場合に、陽子の平均飛程が変動したと認め得るものとし、その時の厚さ (mm) を分解能とする。また、正常組織と癌組織の電子密度の差が、仮に、5% あった場合を想定すると、検出可能な癌組織の厚さは上記分解能の 20 倍となる。さらに、Fig. 3.12 はこの値が入射陽子数、およびエネルギー・スペクトルに依存することを示し

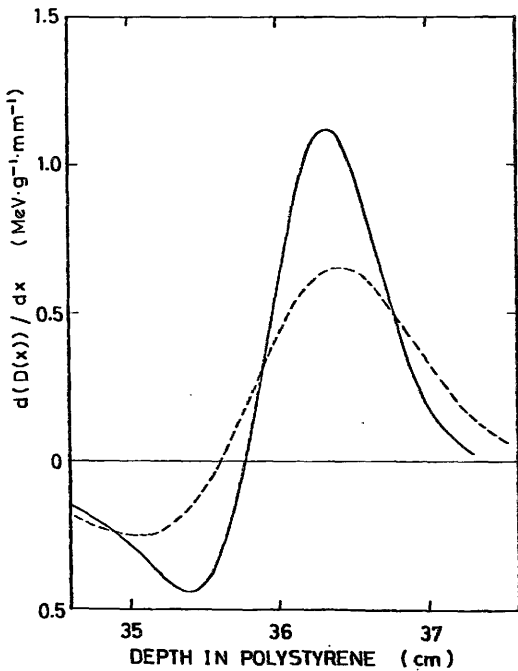


Fig. 3.11 Differential curves of the proton depth dose distributions given in Fig. 3.9, for the different incident spectra with average energy of 250 MeV.

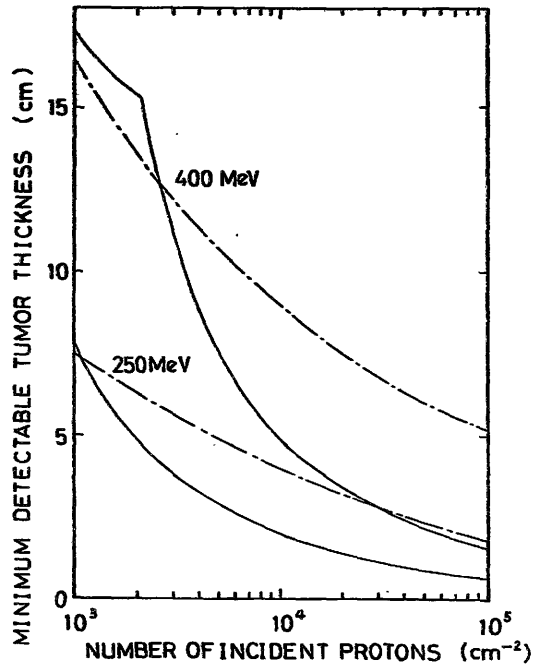


Fig. 3.12 Estimated minimum detectable tumor thickness as a function of number of incident protons, for the different incident spectra with average energy of 250 MeV. Solid curves are the results obtained by the Bragg peak detection method and chain curves the inflection point detection method of the Bragg curve, using the differential curves given in Fig. 3.11. The difference in the electron density between tumor and normal tissue of 5% was used here for the present illustration purpose only.

ている。実線は微分曲線のゼロ交差点により Bragg ピークの変位を検出する場合、一点鎖線は微分曲線のピークの位置から、Bragg 曲線降下部変曲点の変位を検出する場合の検出可能厚を示し、一般に入射陽子数が多くなると前者の方法が有利になることがわかる。以上の計算結果より、単色エネルギー 250 MeV の陽子線が組織中に入射し、透過した陽子線による Bragg ピークの変位を検出する場合、癌組織の最小検出可能厚は入射陽子数が  $10^3, 10^4, 10^5$  (protons/cm<sup>2</sup>) のとき、各々、7.8, 2.0, 0.8 (cm) であった。検出の対称が組織中の空洞の場合には、各々の 1/20 の厚さとなる。

この種の分解能の算定では、Benton 等<sup>67)</sup>のデータがある。面積 0.785 cm<sup>2</sup>、厚さ 0.667 cm の癌組織が正常組織と 5% の電子密度差のある場合、組織中で 50 cm の飛程を有する陽子により検出するのに 28,000 (protons/cm<sup>2</sup>) が必要であり、直径 0.29 cm の空洞を検出するためには、 $10^4$  (protons/cm<sup>2</sup>) が必要であるとしている。これらの結果は、飛程の長い、すなわち高いエネルギーを使用しているた

め、本論文の結果より多くの入射陽子数を必要としている。また、Moffett等<sup>75)</sup>は正常組織と3%の密度差を有し、標準偏差の6倍で検出可能とすると、3mm立方の癌組織には70MeVと150MeVの入射エネルギーの場合、各々、64,000および580,000 (protons/cm<sup>2</sup>)が必要であるとしている。

### 3.4.4 陽子線写真による被曝線量

単色エネルギー250MeVの陽子線がポリステレン・ファントムに入射し、約35cmの厚さを透過する陽子の確率は、Table 3.2より0.35で、それらの陽子の平均エネルギーは約35MeVである。したがって、1個の入射陽子フルエンス当り、約238MeVがポリステレン中で吸収されたと考え、1MeV = 1.602 × 10<sup>-6</sup> erg, ポリステレンの密度は1.06 g/cm<sup>3</sup>であるから、その線量は、

$$\begin{aligned} & 238 \times 1.602 \times 10^{-6} / (1.06 \times 35) \\ & = 1.03 \times 10^{-5} \text{ (erg/g)} \end{aligned}$$

となる。これは、1.03 × 10<sup>-7</sup> rad (または、1.03 × 10<sup>-9</sup> Gy)である。

さらに、深部線量分布の計算値は、1個の入射陽子フルエンス当り、入射面において、3.684MeV/g、Braggピークにおいて、8.718MeV/gであった。これは、各々0.59 × 10<sup>-7</sup> rad、1.40 × 10<sup>-7</sup> radに相当する。以上の結果は、Benton等<sup>67)</sup>の10<sup>6</sup> (protons/cm<sup>2</sup>)の入射に対し、0.03 radから3 radであるという報告と一致する。また、Fig. 3.12より2cm厚の癌組織を検出するのに10<sup>4</sup> (protons/cm<sup>2</sup>)が必要であるとすれば、約1mradという結果が得られる。この分解能は、1mm厚の空洞、あるいは0.3mm厚のバリウム層を検出し得る厚さにも相当する。

陽子線照射野外、すなわち、一次粒子(陽子)線束外の被曝線量で問題となるのは、核反応で生ずる $\gamma$ 線と中性子線、および $\delta$ 線が主であろう。 $\gamma$ 線および中性子線はTurner等<sup>51)</sup>の計算結果から推測すれば、250MeVの入射陽子に対しては1%以下であり、入射エネルギーが低くなれば、その影響ももっと小さくなる。陽子の電離作用により高エネルギー二次電子を生ずる確率は極めて低く、100MeVの陽子の生ずる二次電子最大エネルギーは20KeVであり、陽子の飛跡から1mm離れた所への線量寄与は無視できる。また、ButtsとKatz<sup>80)</sup>の計算結果も、1 $\mu$ 以上離れた所への線量寄与は小さく、主線束部の10<sup>-6</sup>以

下になることを示している。しかしながら、他の重荷電粒子についてみれば、陽子とはほぼ同じ飛程を持つ粒子と比較すると、粒子の原子番号が高くなるに従って、また加速エネルギーが高くなるに従って、二次粒子の影響を無視できなくなる。<sup>76)</sup> アルゴン・イオンになると、異常に高エネルギーの二次電子( $\delta$ 線)を発生し、中には数MeVに達するものもあることをHall等<sup>77)</sup>は報告している。

## 第4章 陽子線空間線量分布への多重散乱の影響

### 4.1 陽子線の多重散乱

物質中に入射した高エネルギー陽子は、電子により阻止されると同時に、原子核とのクーロン相互作用で、極くわずかなエネルギーを失い、運動の方向もわずかに偏向される。一般に、1回の相互作用による偏向角は小さいのであるが、これが数多く積算された効果を多重散乱と呼んでいる。この多重散乱の影響により、陽子線束の空間線量分布は、物質中の透過距離が増大するにつれ、照射野周辺部において大きな変化を示す。特に、細束陽子線の場合にその効果が顕著に現われ、陽子線束中央部の深部線量分布にまで影響をおよぼす。したがって、細束陽子線を利用することを前提とした照射野整形のための、スポット・スキャンニング・システムの開発設計、さらに、病巣厚さに応じてBraggピークを拡大するための、モジュレータの設計等にはこの多重散乱の効果を考慮した空間線量分布を求めることが必要になった。

陽子線を含む荷電粒子の多重散乱に関する問題は、古くから議論の対称となり文献も多い。<sup>2), 18, 68)~71)</sup>しかしながら、多重散乱の空間線量分布について具体的に扱ったのは、PrestonとKoehler<sup>72)</sup>であろう。彼らは100~200MeVの細束入射陽子線の均質な物質中における空間線量分布は多重散乱により深さと共に変化することを、アルミおよび水中の中心軸上の線量分布と、線束に垂直な方向の側方線量分布について実験と計算値を比較し一致することを示している。さらに、CarlsonとRossander<sup>73)</sup>は陽子等の加速粒子が通過する任意の物質中の、任意の深さにおける陽子線束密度を数値計算する方法を示したこれを185MeVの細束陽子線の多重散乱の効果を計算することに応用し、実測で得られた陽子線束密度分布とかなり良く一致することを示している。

一方、深部線量分布の計算と実測の比較では、Tanner 等が 300 MeV の陽子が組織中に入射した場合について実験を行い、Neufeld 等<sup>53)</sup>の計算した深部線量分布曲線と比較し、実測値は Bragg ピークの幅が広く、傾斜がゆるやかになっており、これを多重散乱の影響があったからとしている。<sup>57)</sup> また、第 3 章に述べた深部線量分布の計算結果も、Fig. 3.2 に示されたごとく、ある程度以上の照射野を持った陽子線束は、中心軸上の深部線量分布測定値と良い一致を示している。しかしながら、細束陽子線の場合、Bragg ピーク近傍の測定値は計算値よりも低く、補正を必要とすることがわかった。その理由として次の 2 点が考えられる。

1) 物質中に入射した陽子線束は多重散乱の影響を受け、深部になるに従い拡散して線束は拡大する。陽子線束の大きさは小さいほど、中心軸上の線量分布に与える影響は、周囲からの流入が少なく、流出の割合のみ大きくなるので、顕著になる。

2) 実験では理想的な平行ビームを得ることは非常に困難であり、深部になるに従って線束は拡大する傾向を示す。

したがって、本章においては、陽子線の空間線量分布に、上記 1)、2) 項を考慮し、線束の大きさにより、容易に計算する方法について述べる。

## 4.2 空間線量分布計算式の求め方

### 4.2.1 深部線量分布と側方線量分布

深部線量分布の計算法については、第 3 章に記述した。ここで必要とする深部線量分布は、充分に広い照射野を持った線束、すなわち計算上の条件は無限大の広さを持つ照射野であるが、実際には、少なくともビーム中心軸における、陽子線束の軸に垂直な方向への成分の流入と流出が平衡状態にある場合である。この条件を満足する深部線量分布を  $D_z(z)$  とする。

一方、側方線量分布はビームの入射中心軸に垂直な方向への線量分布であって、物質中の深さと共に変化する。この深さと共に変化するパラメータを  $\sigma$  とし、側方線量分布を、 $D_x(x, \sigma)$  とすると、実際の陽子線空間線量分布は次式で与えられる。

$$D(x, z) = D_z(z) \cdot D_x(x, \sigma) \quad (4.1)$$

上式における  $D(x, z)$  は、ビームの中心軸を通る面における空間線量分布であって、一般の放射線治療等で必要となる等線量分布曲線を描く基となるものである。

### 4.2.2 多重散乱による偏向距離標準偏差の計算

物質の表面に垂直に入射する陽子は、多重散乱の影響を受けた結果、飛程終端部では、入射軸に対する偏向角はかなり大きくなる。Bethe と Ashkin<sup>41)</sup> は薄い平板状の物質に垂直に入射し、この物質中で、充分多くの小角散乱を繰り返せば、その陽子の角度分布は、ガウス分布で近似できることを述べている。Preston と Koehler<sup>72)</sup> はこれを基に、入射中心軸からの偏向距離の標準偏差を平均飛程との関係で示している。さらに、水に対する半実験の近似式として、

$$\sigma_0 = 0.0307 R_0 \quad (4.2)$$

を与えている。 $\sigma_0$  は平均飛程  $R_0$  における偏向距離標準偏差である。最近、Benton 等<sup>67)</sup> は種々の荷電粒子の任意の物質に対する、一般的な近似式でこれを与えており、陽子の水に対する式は次のように書ける。

$$\sigma_0 = 0.0301 R_0^{0.896} \quad (4.3)$$

均質な物質中における、陽子の飛程内の任意の深さ  $z$  の、入射線束中心軸からの偏向距離標準偏差は、Carlsson と Rosander<sup>73)</sup> が Preston と Koehler の用いた表現法を利用して、185 MeV の無限小の陽子線束の種々物質に対する拡がりを計算し、また実測して確かめている。一方、Preston と Koehler は数値積分せず、 $\sigma(z)$  の  $\sigma_0$  に対する比を、相対飛程  $y = z/R_0$  の関数として次式を示している。

$$\frac{\sigma(z)}{\sigma_0} = \left\{ 2(1-y)^2 \ln \frac{1}{1-y} + 3y^2 - 2y \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (4.4)$$

後述の計算には (4.3)、(4.4) 式を採用した。

### 4.2.3 側方線量分布の計算

物質の表面に垂直に、無限小の陽子線束が入射したとすると、ある深さ  $z$  では、中心軸に垂直な方向への偏向距離標準偏差  $\sigma(z)$  をもって、側方へガウス分布をしていると仮定できる。その陽子線束の分布関数  $P(r)$  は

$$P(r) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma(z)} \exp \left\{ -\left( \frac{r}{\sqrt{2}\sigma(z)} \right)^2 \right\} \quad (4.5)$$

となる。しかしながら、矩形または円形照射野に適用することも考慮し、物質の表面  $z=0$  において、 $x=\xi$  の位置に Y 軸方向には無限大の線状で入射する場合を考えると、深さ  $z$  における分布関数は次式で与えられる。<sup>74)</sup>

$$L(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma(z)} \exp\left\{-\left(\frac{|\xi-x|}{\sqrt{2}\sigma(z)}\right)^2\right\} \quad (4.6)$$

Fig. 2.1 の中心軸を通る X-Z 平面上の空間線量分布を求めるために、入射表面において、 $x$  軸に沿った側方線量分布が  $f(\xi)$  で与えられれば、深さ  $z$  における X-Z 平面上の側方線量分布は次式により与えられる。

$$D_x(x, \sigma(z)) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} f(\xi) \frac{1}{\sqrt{2}\sigma(z)} \exp\left\{-\left(\frac{|\xi-x|}{\sqrt{2}\sigma(z)}\right)^2\right\} d\xi \quad (4.7)$$

上式において、 $(\xi-x)/(\sqrt{2}\cdot\sigma(z)) = \beta$  とおくと、

$$D_x(x, \sigma(z)) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} f(\sqrt{2}\sigma(z)\cdot\beta+x) \exp(-\beta^2) d\beta \quad (4.8)$$

となる。いま、 $z=0$  において、 $-X_0 \leq x \leq X_0$  の範囲の照射野内は、 $f(\xi) = D_0$  という均一な陽子線束を仮定すると、(4.8) 式の積分は次のようになる。

$$D_x(x, \sigma(z)) = \frac{D_0}{\sqrt{\pi}} \int_{\frac{-X_0-x}{\sqrt{2}\sigma(z)}}^{\frac{X_0-x}{\sqrt{2}\sigma(z)}} \exp(-\beta^2) d\beta \\ = \frac{D_0}{2} \left\{ \operatorname{erf}\left(\frac{X_0-x}{\sqrt{2}\sigma(z)}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{X_0+x}{\sqrt{2}\sigma(z)}\right) \right\} \quad (4.9)$$

誤差関数については、前出のとおりである。(4.9) 式と第 3 章による計算法で得られた深部線量分布の結果から、(4.1) 式の如く、両者の積により、空間線量分布を求めることができる。また、(4.9) 式は、第 2 章において、年令拡散方程式より導いた、電子線線量分布計算式の年令  $\tau$  を  $\sigma(z)$  に置き換えるだけで、全く同一の形をしていることがわかる。

#### 4.2.4 パラメータの修正

(4.9) 式は、均一な陽子線束が平行ビームで物質表面に垂直に入射するという、理想的な条件下で得

られたものであり、実用上は、実際の実験条件に即して、これを修正しなければならない。

まず、平行ビームの仮定ができない場合、2つの原因が考えられる。第 1 は、入射面近傍に陽子線束の収束点があって、平行な成分のみを取り出すことのできない場合、第 2 は陽子線束の線質特性を変えるために入射面の近傍に減速材や散乱体を使用する場合であって、この場合も疑似の収束点を作っていると見做される。

これらの収束点と物質の入射表面間距離を  $F$  とし、入射面  $z=0$  における照射野の大きさを  $2X_0(0)$ 、線量を  $D_0(0)$  とすれば、任意の深さ  $z$  における、物質中で散乱の影響を受けない場合の照射野および線量は、

$$X_0(z) = \left(\frac{F+z}{F}\right) X_0(0) \quad (4.10)$$

$$D_0(z) = \left(\frac{F}{F+z}\right)^2 D_0(0) \quad (4.11)$$

となる。

次に、入射面  $z=0$  において、入射線束は平行成分のみならず、偏向距離の標準偏差  $\sigma_1$  を持つ陽子線束が、照射野内に一様に分布していたとすれば、任意の深さ  $z$  における実効標準偏差  $\sigma_{eff}(z)$  は次式で与えられる。

$$\sigma_{eff}(z)^2 = \sigma(z)^2 + \sigma_1^2 \quad (4.12)$$

したがって、(4.10)、(4.11)、(4.12) を考慮すると、(4.9) 式は最終的には次のようになる。

$$D_x(x, \sigma_{eff}(z)) = \frac{D_0(z)}{2} \left\{ \operatorname{erf}\left(\frac{X_0(z)-x}{\sqrt{2}\sigma_{eff}(z)}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{X_0(z)+x}{\sqrt{2}\sigma_{eff}(z)}\right) \right\} \quad (4.13)$$

4.2.5 矩形照射野の三次元空間線量分布の計算  
さらに、矩形照射野の空間線量分布を求めるために、Y 方向に有限で、X 方向に無限大の照射野を持つ側方線量分布を、(4.13) 式と同様の手順で求めると、

$$D_Y(y, \sigma_{eff}(z)) = \frac{D_0(z)}{2} \left\{ \operatorname{erf}\left(\frac{Y_0(z)-y}{\sqrt{2}\sigma_{eff}(z)}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{Y_0(z)+y}{\sqrt{2}\sigma_{eff}(z)}\right) \right\} \quad (4.14)$$

となる。上式において、入射表面における照射野を  $-Y_0(0) \leq y \leq Y_0(0)$  とすると

$$Y_0(z) = \frac{F+z}{F} Y_0(0) \quad (4.15)$$

である。したがって矩形の照射野（入射表面において、 $-X_0(0) \leq x \leq X_0(0)$ 、 $-Y_0(0) \leq y \leq Y_0(0)$ ）に対して、ある深さ  $z$  における  $X-Y$  平面の空間線量分布は、(4.13) と (4.14) の積で表わされる。ただし、 $D_0(z)$  は両式に共通に使用されているので、結果は次式のようになる。

$$D_{X-Y}(x, y, \sigma_{en}(z)) = \frac{D_0(z)}{4} \cdot \left\{ \operatorname{erf}\left(\frac{X_0(z)-x}{\sqrt{2}\sigma_{en}(z)}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{X_0(z)+x}{\sqrt{2}\sigma_{en}(z)}\right) \right\} \cdot \left\{ \operatorname{erf}\left(\frac{Y_0(z)-y}{\sqrt{2}\sigma_{en}(z)}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{Y_0(z)+y}{\sqrt{2}\sigma_{en}(z)}\right) \right\} \quad (4.16)$$

上式と第3章で求めた深部線量分布の積により、矩形照射野の三次元空間線量分布の表示が可能となる。

### 4.3 陽子線空間線量分布計算結果と考察

陽子線空間線量分布を計算するための、各深さにおける側方線量分布計算式(4.13)は、 $x$  方向へは有限であるが、 $y$  方向へは無限大の照射野の中央を通る面に対して求めたものである。しかしながら、多重散乱による影響があまり遠くまで及ばないような条件の下では、矩形または円形照射野の中心軸を通る面の空間線量分布を、近似的に表わしていると考えられる。

まず、40 MeV および 60 MeV の単色エネルギー陽子線を直径 3 mm のコリメータ、ポリスチレン・ファントムの表面に垂直に入射させた場合について、計算および測定を行った。このような細束陽子線による実験では、計算で仮定するような理想的平行ビームを取り出すことは非常に難しく、ビームの取り出し窓およびコリメータ等の表面からの散乱で、疑似的な焦点を生ずる場合がある。この焦点は実験の種々条件により異なるので、一概に決めることは困難であった。したがって、第3章で行った実測を参考にし、40 MeV と 60 MeV 陽子線の場合、FSD（疑似焦点と入射表面間の距離）は、各々 100 cm と 65 cm であり、入射面における照射野の大きさは、3 mm  $\phi$  と 3.5 mm  $\phi$ （フィルムによる測定）として以下の計算を行なった。

このような細束陽子線の空間線量分布を計算するのに、(4.13) 式を使用することには抵抗があったが、Fig. 3.2 に示した如く、+印でプロットした中心軸上の深部線量実測値と、点線で示した計算結果は、入射エネルギー 60 MeV の場合の Bragg ピーク近傍

で、実測値がわずかに低い値を示したことを除けば、極めて良い一致を示した。これは、40 MeV と 60 MeV の場合の Bragg ピーク近傍における、偏向距離の標準偏差を(4.3)式より計算すれば、各々 0.41 mm と 0.82 mm であり、中心軸上の線量分布へは多重散乱の影響は小さく、むしろ、線束の幾何学的拡がりによる効果が大きいことを示している。しかしながら、ビーム周辺においては、円形照射野の場合の実測値と(4.13)式による計算値には、有意な差の出ることが予測される。

Fig. 4.1 には入射陽子エネルギー 40 MeV の場合、上記実験条件に合わせ、深部線量分布といくつかの深さにおける側方線量分布の計算結果を、対応させて示した。Fig. 4.1 の左側図は、最初、理想的な形状（平坦度）で入射した陽子線も、深さを増すとともに散乱されて、線束の形状が変化していることを示している。また、この変化の割合は、飛程の後半で特に大きくなる。これは、偏向距離の標準偏差の深さに対する変化が、(4.4)式により計算されていることによる。

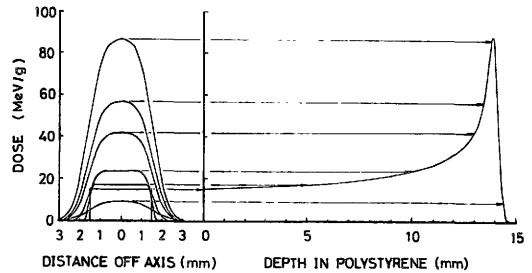


Fig. 4.1 Calculated dose distributions in polystyrene for protons with incident energy of 40 MeV. The left side figure shows the lateral dose distributions at various depths, shown by arrow on the depth dose distribution of right side figure.

同じ計算結果を等線量分布曲線で示すと、Fig. 4.2 のようになる。この図の×印の点が、最大値 100%であることを示す。Bragg ピークの 70% 以上の領域は約 0.5 mm の厚さしかなく、非常に鋭いピークであることがわかる。

入射陽子エネルギー 60 MeV の場合についても、実験条件に合わせて計算を行い、陽子飛程後半の、空間線量分布変化が著しい部分を拡大し、等線量分布曲線にして Fig. 4.3 に示した。Fig. 4.2 に比較して、幾何学的線束の拡がりも大きいので、Bragg ピークにおける線束はかなり大きくなっている。

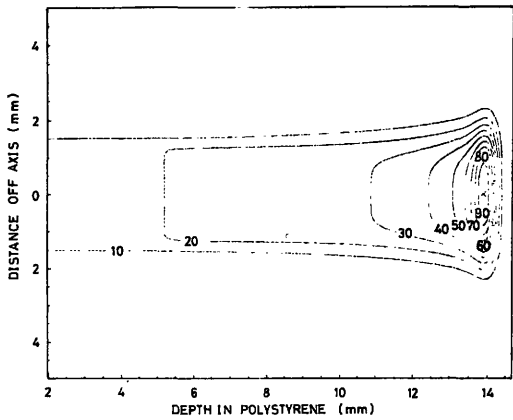


Fig. 4.2 Calculated isodose distribution in a plane containing the central axis for an incident proton beam of 3.0 mm diameter and 40 MeV.

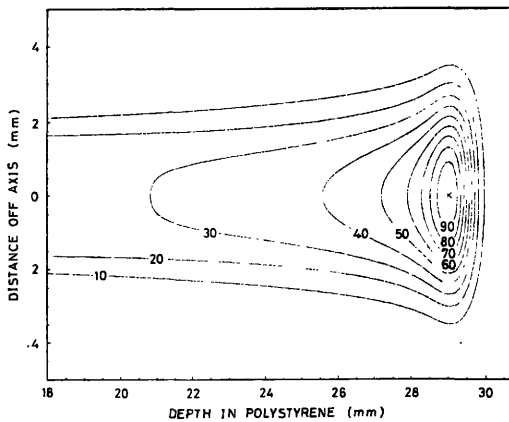


Fig. 4.3 Calculated isodose distribution in a plane containing the central axis for an incident proton beam of 3.5 mm diameter and 60 MeV.

次に、線束の大きさによる空間線量分布の差をみるために、1 cm φの照射野について計算し、3.5 mm φの照射野、入射陽子エネルギー60 MeVの場合と比較し、Fig. 4.4に示した。同図(A)は3.5 mm φの、(B)は1 cm φの各数値で示した深さの側方線量分布を示している。1 cm φの照射野の場合は、線束中央部における線量は、多重散乱の影響による周囲への流出と、周囲からの流入が平衡状態にあるため、見かけ上多重散乱の影響を受けていない。しかしながら、3.5 mm φの照射野の場合、Braggピーク近傍ではか

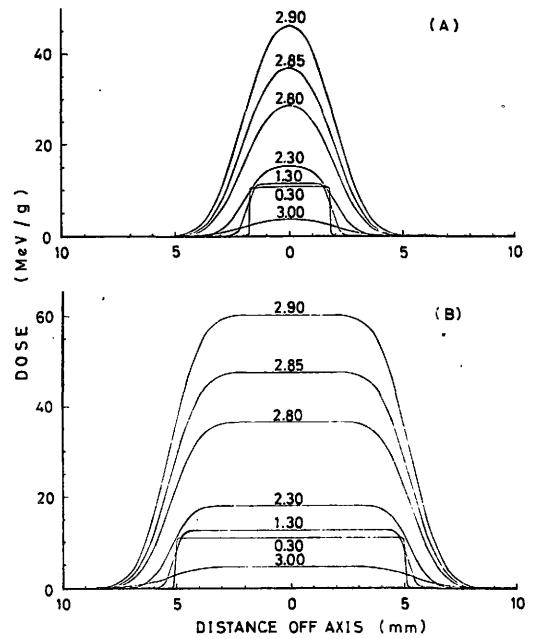


Fig. 4.4 Calculated lateral dose distributions at various depths in polystyrene phantom as a function of distance off the central axis for an incident proton beam energy of 60 MeV. (A): 3.5 mm diameter beam, (B): 10.0 mm diameter beam.

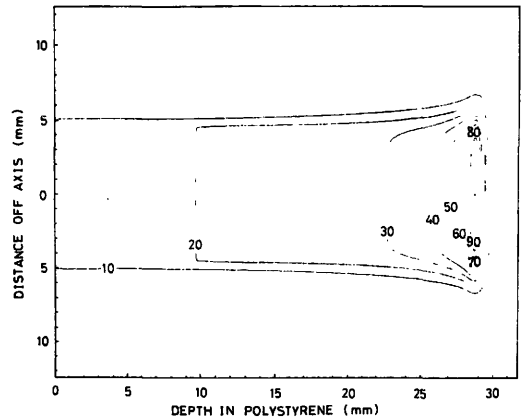


Fig. 4.5 Calculated isodose distribution in a plane containing the central axis for an incident proton beam of 10.0 mm diameter and 60 MeV.

りの影響を受けていることがわかる。Fig. 4.5には、線束中央部にあまり影響のない、1 cm φの空間線量分布の計算結果を、等線量曲線で示す。Fig. 4.4およびFig. 4.5に示された結果は、第3章で行った

実測の1 cmφの深部線量分布が、広いビームを仮定して計算した結果と良く一致したことを裏づけるものである。(Fig. 3.2参照)

以上の計算結果は、少なくとも定性的には充分満足する結果を示しているが、その過程においていくつかの問題点があった。第1に有限な照射野を持つ陽子線束の周辺部領域では、多重散乱が陽子の実効飛程に影響し、広い陽子線束の深部線量分布をそのまま適用することは、飛程終端部において問題となる。第2に、y軸方向には無限大の照射野を持つ仮定で得られた計算式(4.13)を、有限な円形照射野に対して適用する場合、陽子線束が細ければ細い程、また偏向距離の標準偏差が大きければ大きい程、線束境界近傍で実測値との差が出ると思われる。

しかしながら、この2点については、入射陽子エネルギーがあまり高くなく、散乱角の小さな領域では、飛程の揺動も、散乱による偏向距離標準偏差も小さいので、求めた計算式は有効となる。

第3は、偏向距離標準偏差を求めるのに、(4.3)式を使用したか、(4.2)式との間には、入射エネルギー60 MeVの陽子に対し、水中の場合約10%の差が生ずる。この点に関しては、もう少し正確な近似式の出現が望まれる。

一方、矩形照射野に対して使用する(4.16)式は、スポット・スキヤニング・システムの組織内における空間線量分布を、その重ね合わせにより予測することが可能になり、また、陽子線治療に必要なモジュールの設計にも威力を発揮するものと思われる。

## 第5章 総 括

放射線医学における“線量測定”は、単に吸収線量に関する理論とその測定法にとどまらず、現実には、広範囲な物理学および数学を駆使した、理論的線量計算に頼らなければならない場合も多い。しかしながら、理論的線量計算に関する問題は、過去30年間、複雑な輸送方程式の計算に頼っており、個々の患者の放射線治療計画に必要な線量分布の計算や、実験計画の段階で簡単な概算を必要とする場合、そのような複雑な計算法に頼ることは不適当であった。

本論文においては、高エネルギー荷電粒子の空間線量分布を計算するのに、複雑な輸送方程式に基づく、厳密な理論計算に頼ることを避け、むしろ古典的な手

法に基づく単純な計算法を採用した。また、計算式に含まれる係数や各種パラメータに関しては、実用に即した修正を加え、信頼度の高い基礎データを入力することにより、臨床的立場において実用的な計算法を開発した。本法に基づく空間線量分布の計算結果は、何れも実測値と良く合致するものであった。

第2章においては、電子線の入射した物質中における透過、散乱による拡散の問題を、年令拡散方程式で表わし、その解の一つが、実測による空間線量分布とかなり良く一致した。特に、年令パラメータ $\tau$ は、飛程が増加(あるいは、エネルギーが減少)するにつれて、増加するという表現にとどめた。しかしながら、(2.18)式の側方線量分布を示す成分と、(4.9)式は、全く同一の形をしており、年令 $\tau$ が深部でエネルギーの減少とともに増加するのは、散乱による偏向距離の標準偏差を表わしていると解釈することができる。

また、各施設において、電子線の空間線量分布を計算するために、(2.18)式を使用する際は、各種パラメータがその装置の特性に依存するので、エネルギーと飛程の関係、入射時の $\tau$ の値の決定に関しては、実測値を使用することが望ましい。一般に、理論的線量計算を成功させるか否かは、数学的方法論もさることながら、信頼度の高い入力データが必要であり、データの曖昧な場合には、最終的な結果も疑わしいものになりかねない。したがって、少しでも良い結果を生むためには、各種パラメータを実測により点検することが必要である。特に、本方法による計算では、散乱体の飛程に及ぼす影響が無視できないほど大きく、しかも、入射エネルギーと照射野の大きさに依存するので、各散乱体の各エネルギーに対する阻止能から、組織中における電子の飛程の短縮を求めて補正した。

電子線の組織中空間線量分布を求めるために、小型の放射線治療計画装置に適用した本計算法は、入射エネルギーと照射野を入力するだけで短時間に演算することが可能であり、また、複雑な体系に対しても充分対処し得ることが確かめられた。

第3章においては、陽子線による診断、治療の新しい技術開発を進めるために、陽子線深部線量分布の簡便な計算法を開発した。古典的なEvans<sup>48)</sup>の方法に従い、これに修正を加えて使用した近似計算でも、電子線の場合にも述べた如く、基礎データとして、信頼度の高い断面積、阻止能、粒子の飛程等の入力データを使用することにより、実測とも良く一致する満足な結果が得られた。

一般に線量計算を行う際には、初期条件を明確に記



述しなければならない。特に、入射粒子線のエネルギー・スペクトル、角度分布、強度等を高い精度で与えることが必要であるが、そのために計算を非常に複雑にしてしまう場合もある。幸いにして、本計算法では、陽子線の入射方向はビーム状で比較的一定しており、初期エネルギーとしても単一の値をとる場合はもちろん、減速材を通過した入射ビームの場合でも、入射エネルギー、および飛程の分布は、簡単なガウス分布近似の取扱いが良い結果を与え、この近似法によれば、初期条件の導入は容易である。

この計算法に基づいて、陽子線写真の実験計画のために、入射陽子数と分解能の関係を計算し、正常組織と電子密度の差を有する癌組織の最小検出可能厚の算定、および被曝線量の推定を行って、このような実用例について本計算法が有効なものであることを示した。

第4章においては、第3章で求めた陽子線深部線量分布の計算結果に、多重散乱の効果を考慮した空間線量分布の計算法を開発した。多重散乱による陽子の偏向距離の標準偏差を、ファントム中の深さの関数として表わし、側方線量分布を計算する式を導き、ビーム中心軸を通る面の、等線量分布曲線を描き出すことが可能になった。ビーム中心軸上でも、多重散乱の影響を受けるような、細束陽子線の深部線量分布について、実測値と、(4.13)式を用いた計算結果は極めて良い一致を示した。さらに、この計算法には、初期条件としての入射陽子エネルギー・スペクトル、および角度分布を、ガウス分布の近似で簡単に入力できる。しかしながら、多重散乱に関する、最も、基本的なデータである偏向距離の標準偏差について、厚い散乱体を通過した場合のデータが少なく、検討を要することがわかった。

また、この計算法は矩形照射野に対する、三次元空間線量分布の計算に適用することも可能であることを示した。

以上、高エネルギー荷電粒子(電子と陽子)について、簡便な空間線量分布の計算法を開発することに努力してきたが、放射線医学で必要とする線量分布の計算は、均質なファントム中における計算だけでなく、実際の場合に即して、筋肉、骨、低密度の肺組織や空洞等を含んだ、人体に対する計算を行わなければならない。個々の患者は、外面的な輪郭が異なるだけでなく、体内の不均質な組織の形態や密度についても異なり、従来の複雑な計算法で、このような情報を取り入れた計算を実行することは非常に困難である。本研究による簡便な計算法を採用すれば、電子計算機の容量

に余裕ができるので可能性は高い。

最近のCT(Computerized Tomography)の普及に伴い、体内の横断面の組織の形態や密度の情報が高い精度で得られるようになった。しかしながら診断用X線を使用して得られる、CT像を構成するための線吸収係数の情報は、各組織の電子密度と実効原子番号の複雑な関数になっており、これより荷電粒子の治療計画に必要な電子密度の情報のみを抽出しなければならない。この方法についてはCastro等<sup>78)</sup>が報告している。また、Goitein等<sup>79)</sup>も述べているように、治療に使用するものと同種の荷電粒子を使ってCT像を求めれば、もっと適切な結果を直接得ることができるであろう。

これらの断層図に基づいて、Janniの阻止能の表<sup>60)</sup>を利用し、各点におけるエネルギー・スペクトルおよび線量を各層毎に本論の手順に従って計算すればかなり正確な体内線量分布を計算することが可能である。今後、重荷電粒子の治療計画ではCTと、従来の放射線治療計画装置とを組み合わせ、個々の患者に対し即時に、実用的でしかも充分信頼度の高い治療計画を行える装置の開発に努力しなければならぬ。

なお、本論文内容の一部は

- 1) Physics in Medicine and Biology 20: 571~577, 1975
- 2) 日本医学放射線学会雑誌第37巻, 877~886, 1977.

に掲載されたものである。

## 謝 辞

本論文の作製にあたり、御助言、御指導を賜りました東北大学抗酸菌病研究所放射線医学核医学部門松沢大樹教授に深甚の謝意を表します。

また、本研究に対する強い関心と貴重な御助言で終始激励して下さいました放射線医学総合研究所物理研究部長橋詰雅博士、同臨床研究部長梅垣洋一郎博士、そして、本研究の遂行にあたり終始有益な助言と御指導を戴いた同物理研究部第4研究室長稲田哲雄博士に深く感謝致します。

さらに、第2章に関しては、著者のシカゴ大学留学中、同医用物理学主任教授 L. S. Skaggs 博士の有益な御助言と御指導がありました。  
ここに謝意を表します。

# 参 考 文 献

- 1) ICRU Report 19: Radiation Quantities and Units., International Commission on Radiological Units and Measurements, 1971
- 2) Uehling, E.A.: Penetration of Heavy Charged Particles in Matter., Ann. Rev. Nucl. Sci. 4: 315-350, 1954
- 3) Bichsel, H.: Charged Particle Interactions., Radiation Dosimetry vol. I (Eds. Attix, F.H., and Roesch, W.C., New York: Academic Press) 157-228, 1968
- 4) Brasch, A., and Lange, F.: Aussichten und Möglichkeiten einer Therapie mit schnellen Kathodenstrahlen., Strahlentherapie 51: 119-128, 1934
- 5) Trump, J.G., Van de Graff, R.J., and Cloud, R.W.: Cathode Rays for Radiation Therapy., Am. J. Roentgenol. & Rad. Therapy 43: 728-734, 1940
- 6) Skaggs, L.S.: Depth Dose of Electrons from the Betatron., Radiology 53: 868-874, 1949
- 7) Skaggs, L.S., Lanzle, L.H., and Avery, R.T.: New approach to Electron therapy., Second United Nations International Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy, Geneva, Switzerland. Isotopes and Medicine, United Nations, New York 26: 312-316, 1958
- 8) Wilson, R.R.: Radiological Use of Fast Proton., Radiology 47: 487-491, 1946
- 9) Lawrence, J.H.: Proton Irradiation of the Pituitary., Cancer 10: 795-798, 1957
- 10) Tobias, C.A.: Pretherapeutic Investigations with Accelerated Heavy Ions., Radiology 108: 145-158, 1973
- 11) Koehler, A.M.: Proton Radiography., Science 160: 303-304, 1968
- 12) Cookson, J.A.: Radiography with Protons., Naturwissenschaften 61: 184-191, 1974
- 13) Umegaki, Y., Sakudo, M., Amari, H., Matsukawa, S., Inamura, K., and Otani, S.: National Cancer Center Radiotherapy Computer System., Computer Programs in Biomedicine 2: 200-215, 1972
- 14) Inamura, K., Otani, S., Umegaki, Y., Sakudo, M., Amari, H., and Matsukawa, S.: Real Time Dose Distribution Display by Digital Computer., Nipp. Act. Radiol. 30: 315-333, 1970
- 15) Karlson, B.G.: Methoden zur Berechnung und Erzielung einiger für die Tiefentherapie mit hochenergetischen Protonen günstiger Dosisverteilungen., Strahlentherapie 124: 481-492, 1964
- 16) Koehler, A.M., and Preston, W.M.: Protons in Radiation Therapy., Radiology 104: 191-195, 1972
- 17) Koehler, A.M., Schneider, R.J., and Sisterson, J.M.: Range Modulators for Protons and Heavy Ions., Harvard University Internal Report, 1975
- 18) Lewis, H.W.: Multiple Scattering in an Infinite Medium., Phys. Rev. 78: 526-529, 1950
- 19) Spencer, L.V.: Theory of Electron Penetration., Phys. Rev. 98: 1597-1615, 1955
- 20) Spencer, L.V.: Energy Dissipation by Fast Electrons., NBS Monograph 1, 1959
- 21) Adawi, L.: Penetration of Electron Beams into Water below the Critical Energy., Phys. Rev. 107: 1476-1482, 1957
- 22) Kessaris, N.D.: Calculated Absorbed Dose for Electrons., Rad. Res. 23: 630-640, 1964
- 23) Kessaris, N.D.: Penetration of High-Energy Electron Beams in Water., Phys. Rev. 145: 164-174, 1966
- 24) Leiss, J.E., Penner, S., and Robinson, C.S.: Range Straggling of High-Energy Electrons in Carbon., Phys. Rev. 107: 1544-1548, 1957
- 25) Perkins, J.F.: Monte Carlo Calculation of Transport of Fast Electrons., Phys. Rev. 126: 1781-1784, 1962
- 26) Berger, M.J., and Seltzer, S.M.: Calculation of Energy and Charge Deposition and of the Electron Flux in a Water Medium Bombarded with 20-MeV Electrons., Ann. N.Y. Acad. Sci. 161: 8-23, 1969
- 27) Roesch, W.C.: Mathematical Theory of Radiation Fields., Radiation Dosimetry vol. I (Eds. Attix, F.H., and Roesch, W.C., New York: Academic Press) 229-274, 1968
- 28) Glaston, S., and Edland, M.C.: The Element of Nuclear Reactor Theory., (New York: Van Nostrand Co.), 1952
- 29) Weinberg, A.M., and Wigner, E.P.: The Physical Theory of Neutron Chain Reactors., (University of Chicago Press), 1958
- 30) Bethe, H.A., Rose, M.E., and Smith, L.P.: The Multiple Scattering of Electrons., Proc. Am. Phil. Soc. 78: 573-585, 1938
- 31) Weymouth, J.W.: Multiple Scattering in a Semi-Infinite Medium., Phys. Rev. 84: 766-775, 1951
- 32) Roesch, W.C.: Age-Diffusion Theory for Beta Ray Problems., Hanford Report No. HW-32121, 1954
- 33) Laughlin, J.S.: Electron Beams., Radiation Dosimetry vol. III (Eds. Attix, F.H., and Tochilin, E., New York: Academic Press), 91-149, 1969
- 34) Murkus, B.: Energiebestimmung schneller Elektronen aus Tiefendosiskurven., Strahlentherapie 116: 280-286, 1961
- 35) Loevinger, R., Karzmark, C. J., and Weissbluth, M.: Radiation Therapy with High-Energy Electrons., Radiology 77: 906-927, 1961
- 36) ICRU Report 21: Radiation Dosimetry; Electron with Initial Energies between 1 and 50 MeV., International Commission on Radiological Units and Measurements, 1972
- 37) Breitling, G., and Vogel, K.H.: Dosisverteilung bei der Bestrahlung inhomogener Medien mit schnellen Elektronen., Strahlentherapie 122: 321-340, 1963
- 38) Brenner, N., Karjalainen, P., Ryttila, A., and Junger, H.: The Effect of Inhomogeneities on Dose Distributions of High-Energy Electrons., Ann. N.Y. Acad. Sci. 161: 233-242, 1969
- 39) Pohlit, W.: Calculated and Measured Dose Distributions in Inhomogeneous Materials and Patients., Ann. N.Y. Acad. Sci. 161: 189-197, 1969
- 40) Starchman, D.E., and Chao, J.-H.: Perturbation of Isodose Distributions Adjacent to Cavities in Tissue-Equivalent Media During Irradiation by 10-35 MeV Electrons., Radiology 104: 177-186, 1972
- 41) Bethe, H.A., and Ashkin, J.: Passage of Radiation through Matter., Experimental Nuclear Physics vol. I, part II (Ed. Segre, E., New York: Wiley), 166-357, 1953

- 42) Whaling, W., : The Energy loss of Charged Particles in Matter., Handbuch der Physik vol. XXXIV (Ed. Flügge, S., Berlin: Springer Verlag), 193-217, 1958
- 43) Starodubtsev, S.V., and Romanov, A.M., : The Passage of Charged Particle through Matter., (Academy of Science of the Uzbek SSR ; in Russian, 1962) Translated from Russian, 1965, AEC-tr-6468.
- 44) Fano, U., : Penetration of Protons, Alpha Particles, and Mesons., Ann. Rev. Nucl. Sci. 13: 1-66, 1963
- 45) Northcliffe, L.C., : Passage of Heavy Ions Through Matter., Ann. Rev. Nucl. Sci. 13: 67-102, 1963
- 46) Raju, M.R., Lyman, J.T., Brustad, T., and Tobias, C.A., : Heavy Charged-Particle Beam., Radiation Dosimetry vol. III (Eds. Attix, F.H., and Tochilin, E., New York: Academic Press), 151-199, 1969
- 47) Bichsel, H., : Passage of Charged Particles through Matter., American Institute of Physics Handbook 3rd ed., (Eds. Gray, D.E., et. al., New York: McGraw-Hill), 8.142-8.189, 1973
- 48) Evans, R.D., : The Atomic Nucleus., (New York: McGraw-Hill), 1955
- 49) Litton, G.M., Lyman, J., and Tobias, C.A., : Penetration of High-Energy Heavy Ions with the Inclusion of Coulomb, Nuclear, and other Stochastic Processes., UCRL-17392 Rev., 1968
- 50) Wallace, R., Litton, G.M., and Steward, P.G., : Stopping Power, Range, and Thermal Ionization of any Nucleus with 0.01 to 500 MeV/amu in any Nongaseous Material, Including Nuclear Effects., UCRL-19391, 1969
- 51) Turner, J.E., Zerby, C.D., Woodyard, R.L., Wright, W.A., Kinney, W.E., Snyder, W.S., and Neufeld, J., : Calculation of Radiation Dose from Protons to 400 MeV., Health Physics 10: 783-808, 1964
- 52) Zerby, C.D., and Kinney, W.E., : Calculated Tissue Current-to-Dose Conversion Factors for Nucleus below 400 MeV., Nucl. Inst. Meth. 36: 125-140, 1965
- 53) Neufeld, J., Snyder, W.S., Turner, J.E., and Wright, H., : Calculation of Radiation Dose from Protons and Neutrons to 400 MeV., Health Physics 12: 227-237, 1966
- 54) Wright, H.A., Anderson, V.E., Turner, J.E., Neufeld, J., and Snyder, W.S., : Calculation of Radiation Dose due to Protons and Neutrons with Energies from 0.4 to 2.4 GeV., Health Physics 16: 13-31, 1969
- 55) Alsmiller, R.G. Jr., Armstrong, T.W., and Coleman, W.A., : The Absorbed Dose and Dose Equivalent from Neutrons in Energy Range 60 to 3000 MeV and Protons in Energy Range 400 to 3000 MeV., Nucl. Sci. Eng. 42: 367-381, 1970
- 56) Armstrong, T.W., and Bishop, B.L., : Calculation of Absorbed Dose and Dose Equivalent Induced by Medium-Energy Neutrons and Protons and Comparison with Experiments., Rad. Res. 47: 581-588, 1971
- 57) Tanner, R.L., Baily, N.A., and Hilbert, J.W., : High-Energy Proton Depth Dose Patterns., Rad. Res. 32: 861-874, 1967
- 58) Larsson, B., : Radiological Properties of Beam of High-Energy Protons., Rad. Res. Suppl. 7: 304-311, 1967
- 59) Astrakhan, B.V., Boreiko, V.F., and Bugarchev, B.B., : Dosimetry of the Proton Beam., Med. Radiol. 15: No.7, 55-62, 1970 (in Russian), Transl. by F.T. Kuchnir.
- 60) Janni, J.F., : Calculation of Energy Loss, Range, Pathlength, Straggling, Multiple Scattering, and the Probability of Inelastic Nuclear Collisions for 0.1 to 1000 MeV Protons., Air Force Weapons Laboratory Report No. AFWL-TR-65-150, 1966
- 61) Lewis, H.W., : Range Straggling of a Nonrelativistic Charged Particle., Phys. Rev. 85: 20-24, 1952
- 62) Tschalär, C., : Straggling Distribution of Extremely Large Energy Losses., Nucl. Inst. Meth. 64: 237-243, 1968
- 63) Tschalär, C., and Maccabee, H.D., : Energy-Straggling Measurements of Heavy Charged Particles in Thick Absorbers., Phys. Rev. B. 1: 2863-2869, 1970
- 64) Berger, M.J., and Seltzer, S.M., : Multiple-Scattering Corrections for Protons Range Measurements., Studies in Penetration of Charged Particles in Matter, NAS-NRC-1133, 1964
- 65) Koehler, A.M., : Dosimetry of Proton Beam Using Small Silicon Diodes., Rad. Res. Suppl. 7: 53-63, 1967
- 66) Raju, M.R., : Heavy-Particle Studies with Silicon Detectors. Rad. Res. Suppl. 7: 43-52, 1967
- 67) Benton, E.V., Henke, R.P., Tobias, C.A., and Cruty, M.R., : Radiography with Heavy Particle., LBL-2887, 1975
- 68) Williams, E. J., : Concerning the Scattering of Fast Electrons and of Cosmic-Ray Particles., Proc. Roy. Soc. (London) A169: 531-532, 1939
- 69) Molière, V.G., : Theorie der Streuung schnellen geladener Teilchen II Mehrfach- und Vielfachstreuung., Z. Naturforschg 3a: 78-97, 1948
- 70) Bethe, H.A., : Molière's Theory of Multiple Scattering., Phys. Rev. 89: 1256-1266, 1953
- 71) Scott, W.T., : The Theory of Small-Angle Multiple Scattering of Fast Charged Particles., Rev. Mod. Phys. 35: 231-313, 1963
- 72) Preston, W.M., and Koehler, A.M., : The Effects of Scattering on Small Proton Beams., Harvard University Internal Report, 1968
- 73) Carlson, J., and Rosander, K., : Effects of Multiple Scattering on Proton Beams in Radiotherapy., Phys. Med. Biol. 18: 633-640, 1973
- 74) Marchand, E.W., : Derivation of the Point Spread Function from the Line Spread Function., J. Opt. Soc. Am. 54: 915-919, 1964
- 75) Moffett, D.R., Colton, E.P., Concaaldi, G.A., Hoffman, E.W., Klem, R.D., Knott, M.J., Kramer, S.L., Martin, R.L., Parker, E.F., Passi, A.R., Schultz, P.F., Stockley, R.L., Timm, R.E., Skaggs, L.S., and Steward, V.W., : Initial Test of a Proton Radiographic System., IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-22: 1749-1751, 1975
- 76) Lyman, J.T., and Howard, J., : Biomedical Research Facilities and Dosimetry., Biological and Medical Research with Accelerated Heavy Ions at Bevalac 1974-1977., LBL-5610, 26-35, 1977
- 77) Hall, E. J., Bird, R.P., Rossi, H.H., Coffey, R., Varga, J., and Lam, Y-M., : Biophysical Studies with High-Energy Argon Ions. 2. Determination of the Relative Biological Effectiveness, the Oxygen Enhancement Ratio, and the Cell Cycle Response., Rad. Res. 70: 469-479, 1977
- 78) Castro, J.R., Quivey, J.M., Lyman, J.T., Chen, G.T.Y., Tobias, C.A., Kanstein, L.L., and Walton, R.E., : Heavy Ion Therapy., Biomedical and Medical Research with Accelerated Heavy Ions at Bevalac 1974-1977., LBL-5610, 198-218, 1977
- 79) Goitein, M., and Suit, H.D., : The Influence of Tissue Inhomogeneities on the Dose Distribution of Charged Particle Beams., Particle Radiation Therapy. Proceedings of International Workshop., 137-147, 1976
- 80) Butts, J.J., and Katz, R., : Theory of RBE for Heavy Ion Bombardment of Dry Enzymes and Viruses., Rad. Res. 30: 855-871, 1967

## Summary

The knowledge of the spatial dose distributions of high-energy charged particles have been very important for the medical use, and it has been necessary to establish a practical method for calculating these distributions, especially for the therapeutic application of charged particle radiations. During the last thirty years, many studies have been performed on the development of particle transport theory. The most of these transport equations, such as the moment method and the Monte Carlo method, were very complicated and essentially focused on radiation protection and safety. The present paper describes on the development of expedient calculation methods of spatial dose distribution of high-energy charged particles, such as electrons and protons for therapeutic irradiation.

The electron dose distribution calculation formula was derived from the age diffusion equation for the purpose of computer treatment planning of electron therapy. This formula is able to generate the spatial electron dose distributions in good agreement with the experimental data for various incident electron energies and field sizes. The age parameter " $\tau$ " denoted in this formula, increases with penetrating depth or degradation of electron energy, and is related with the radial deflections from the incident beam axis due to the multiple scattering along the path in the medium.

The expedient calculation method for proton dosimetry has been derived, utilizing the error function. The energy distributions of protons in Bragg peak and the depth dose distributions calculated by

these equations for incident energies of 40, 49 and 60 MeV agree well with the experimental data and results. Further, this calculation method has been applied to the proton radiography study. The resolution of the proton radiography was estimated based on the statistical error of the fluence and depth dose distribution, and the incident energy dependence of the resolution was also investigated. Apparently, the monoenergetic incidence of proton beam affords a good resolution in detecting a smaller difference in tumor thickness and, on the contrary, the spread-out energy incidence is capable of a wider dynamic range of the application. Assuming that there is 5% difference of electron density between tumor and the surrounding normal tissue, the minimum detectable tumor thickness values are 7.8, 2.0 and 0.8 cm for the monoenergetic incidence of 250 MeV proton with the fluence of  $10^3$ ,  $10^4$  and  $10^5$  protons/cm<sup>2</sup>, respectively. The radiation exposure due to this proton radiography was estimated about 1 mrad for the incident proton fluence of  $10^4$  protons/cm<sup>2</sup>.

The spatial dose distributions were obtained as the isodose distributions of the proton beams, taking into consideration the effects of multiple scattering of protons in the medium. The experimental results of the depth dose distributions for two different diameter beams are in satisfactory agreement with the calculated curves. And these results indicated that the depth dose distribution of 1 cm diameter beam was not differed from that of the broad beam, but 0.3 cm diameter beam formed a different distribution from it.

Furthermore, these calculation methods and results will be applied to design the proton range modulator and the spot scanning system for proton therapy, and also to calculate the spatial dose distributions in more realistic inhomogeneous media. The recent development and popularization of the CT(computerized tomography) system must be possible to give the required informations of the tissue density distribution or the mophological configuration for each patients. Therefore, much further effort should be concentrated on the development of future computerized radiation treatment planning system combined with the CT, expecially in the field of heavy ions radiotherapy.

## サイクロトロン施設の遮蔽設計と性能確認

放医研 丸山隆司, 倉田泰孝, 隈元芳一, 稲田哲雄, 橋詰 雅

### 1. はじめに

理工学におけるサイクロトロンの利用は、理化学研究所(理研)、東京大学原子核研究所(核研)などで古くから行われており、多くの優れた研究がなされている。最近、癌治療における高LET放射線の利用や核医学における短寿命R I核種の利用が増加するに伴い、サイクロトロンの医学利用が国際的に盛んになってきた。わが国でも東京大学医科学研究所(医科研)や放射線医学総合研究所(放医研)に医療用サイクロトロンが導入され、現在までに約300名の癌患者が速中性子線治療を受けている。また、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ などの短寿命R Iの生産とそれらの核医学への応用が試みられている。52年末には東北大学にもR I生産用サイクロトロンが建設される予定であり、他にもいくつか建設の計画があるようである。

医療用加速器の遮蔽設計については、これまで医学放射線学会の物理部会を中心に30MeVまでのベータトロンと直線型加速器を対象として、「医療用高エネルギー加速器使用室に対する遮蔽計算指針」と題する小冊子<sup>1)</sup>が出版されている。また、「速中性子線使用室に対する遮蔽計算指針」<sup>2)</sup>が医学放射線学会誌に報告されている。特に、ベータトロンや直線型加速器を使用する医療施設では、遮蔽計算の際にこの指針が広く用いられている。サイクロトロンについてもこのような指針が望まれるわけであるが、医療用のベータトロンや直線型加速器のような画一的な使用法がとられないため、指針を作成することは困難であろう。しかし、これからサイクロトロン施設の遮蔽設計をたてる場合、現状では遮蔽計算の方法さえ判然としない。今回、高エネルギー物理学研究所の加速器の遮蔽研究会に参加させていただく機会を得たので、これを機に放医研のサイクロトロン施設の遮蔽設計と性能確認試験を中心に、理研や核研のアンケート調査を参考にサイクロトロン施設の遮蔽設計についてまとめてみた。この報告書が今後サイクロトロンを建設される方々の参考になれば幸甚である。

### 2. 遮蔽設計の基礎的考え方

サイクロトロンは法律の定める放射線発生装置であり、「放射性同位元素等による放射線障害の防止」に関する法律(障害防止法)、同施行令、同施行規則、告示ならびに医療法施行規則により、許容線量当量は次のように定められている。

- (1) 居住区域および事業所外は一週間につき10 mrem (SI単位では $10^{-4}\text{Sv}$ )以下とする。
- (2) 管理区域は一週間につき30 mremを越えるおそれのある場所とする。
- (3) 職業人(放射線作業従事者)の立入区域は一週間につき100 mrem ( $10^{-3}\text{Sv}$ )以下とする。
- (4) 病院又は診療所の病室は3ヶ月につき130 mrem以下とする(ただし、普通は一週間につき1 C



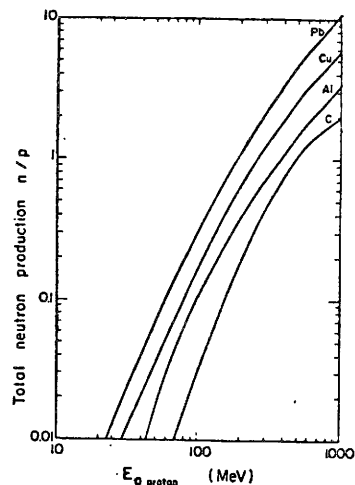
mrem 以下として計算した方がよい。) )

- (5) その他の場所は一週間につき 30 mrem 以下とする。
- (6) 医療法施行規則が適用される場合には、画壁の外側における線量率は発生装置の延使用時間が一週間当たり 24 時間以上のとき 2 mrem/hr 以下、24 時間未満のとき 4 mrem/hr 以下とする。
- (7) 人が常時立ち入る場所における空気中又は水中の放射性同位元素の許容濃度は、8 時間についての平均濃度の 2.5 倍とし、科学技術庁告示で与えられている。許容濃度については昭和 52 年 9 月 1 日から適用されている数値を用いるものとする。
- (8) 中性子線については、昭和 52 年 9 月 1 日に改正された 1 mrem に相当する中性子の粒子フルーエンスの数値を用いて、中性子ルーエンスを線量当量に変換することができる。

サイクロトロン使用施設の遮蔽壁の設計、排気・排水設備の設計などの際に、これらの法律、施行令等で定められた数値が基準となる。サイクロトロンの使用方法は施設によって異なり、また、それにより遮蔽設計の対象となる放射線の種類も異なる。さらに、サイクロトロンは加速ビームの強度に目標値を設定して設計建設されるが、完成後に運転してみないと実際の装置の性能が不明のことがしばしばある。放射線発生装置の遮蔽を考える場合、対象となる放射線の種類、エネルギー、強度についての情報が必要であるが、サイクロトロンでは陽子や重陽子など中性子を発生し易い荷電粒子をいろいろなエネルギーと強度で加速するため何を対象とするか種々問題のあるところである。基本としては中性子の発生を目的としたサイクロトロンでなくても、加速粒子と加速器構成物質などとの相互作用で発生した中性子に対する遮蔽を考えるべきである。また、空気や冷却水などの放射化についても荷電粒子だけでなく、速中性子や熱中性子による反応を考えねばならない。

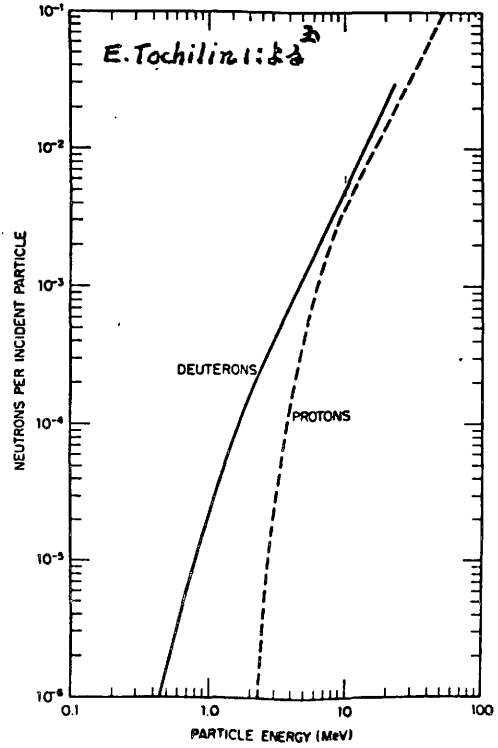
## 2.1 重荷電粒子による中性子の発生量

炭素、アルミニウム、銅および鉛の厚いターゲットに、陽子をあてたとき発生する中性子の全量 (total neutron production) を陽子のエネルギーの関数として図 1 に示す。この中性子の全量は「カスケード」と「蒸発」中性子の 2 つからなる。運動量保存則のため、カスケード中性子は入射陽子の方向に関して前方に集中するといわれている。100 MeV 以下の陽子では、カスケード中性子を無視してよく、殆んどが入射陽子の通路の後に原子核の中に残った励起エネルギーの結果として、原子核からの蒸発によって中性子が放出するといわれている<sup>3)</sup>。図 2 は陽子および重陽子による Be ターゲット (厚いターゲット) からの中性子発生量を示す。また、 $\alpha$  粒子など重粒子による中性子発生量を図 3 および表 1 に示しておく。図 1、2 および表 1 は



( 図 1 陽子による中性子発生量 )  
( Moyer による )<sup>3)</sup>

入射粒子1ヶ当りの中性子発生数で示してあるの、加速粒子のビーム電流値を粒子の電荷量(電気素量:  $1.6018 \times 10^{-19}$  クーロン)で除して粒子数を求め、図表から中性子数を求めればよい。速中性子線治療などでは厚いターゲットによる  ${}^9\text{Be}(d, n)$   ${}^{10}\text{B}$  反応からの中性子が用いられるが、この反応による中性子発生量は重陽子のビーム電流  $1\mu\text{A}$  当りの吸収線量率( $\text{rad}/\text{min}$ ,  $\times 10^{-2} \text{Gy}/\text{min}$ )で与えられている。ただし、線源-検出器間距離  $125\text{cm}$  で照射野  $5 \times 5\text{cm}$  での線量率を示している。図で実線Aは L. S. August らのデータ<sup>4)</sup>であり、点線Bは Parnell らのデータ<sup>5)</sup>によるものである。放医研の  $30\text{MeV}$  の重陽子による  $\text{Be}(d, n)$  B 反応からの中性子線量率は August らのデータとよく一致する。



(図2 陽子および重陽子による中性子)

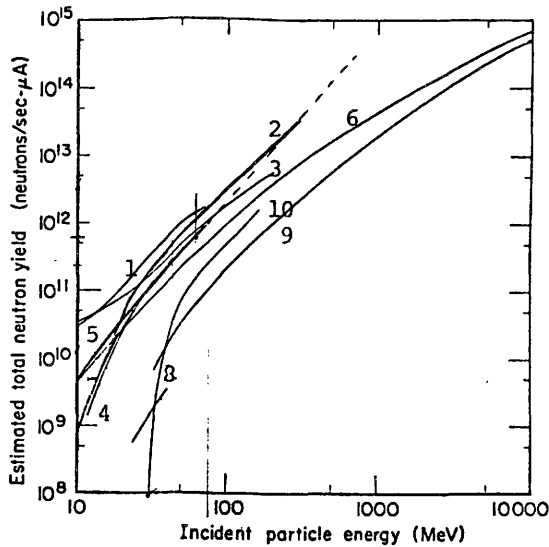


図3 重荷電粒子による種々物質からの中性子発生量 ( $\text{n}/\text{sec} \cdot \mu\text{A}$ )<sup>3)</sup>

1.  $\text{Be}(d, n)$ , 2.  $\text{U}(p, n)$ , 3.  $\text{Be}(p, n)$ , 4.  $\text{Ta}(p, n)$ , 5.  $\text{Cu}(d, n)$ ,
6.  $\text{Cu}(p, n)$ , 7.  $\text{Ta}(d, n)$ , 8.  $\text{C}(\alpha, n)$ , 9.  $\text{C}(p, n)$ , 10.  $\text{Ta}(\alpha, n)$

表1 飛程よりわずかに厚い8種類のターゲットに、重粒子をあてた  
 ときの中性子発生量(中性子数/重粒子数)  
 (Stephens と Miller による)<sup>3)</sup>

Bombarding ion	Absorber (mg/cm <sup>2</sup> Be)	Calculated energy (MeV)	Neutron yields (X10 <sup>4</sup> )							
			C	Al	Cu	Ag	Ta	Pb	Th	U
<sup>13</sup> C	0	122	8.0	14.1	17.6	19.6	18.5	18.9	24.7	25.1
	12.6	106				11.3	9.9			10.6
	20.9	92				6.9	4.8			5.2
	29.2	78				3.0	1.6			0.95
<sup>14</sup> N	0	141	10.4			19.8	19.5			
<sup>20</sup> Ne	0	201	4.83			16.2	17.1			20.2
	12.6	154	2.17			3.4	4.1			
	20.9	114				0.7	0.22			0.09

## 2.2 中子のエネルギー・スペクトル

遮蔽の基礎として、問題としている線源のエネルギー分布を知ることも必要である。重荷電粒子と物質との相互作用の結果発生する中子のエネルギー・スペクトルについては、これまで飛行時間法(TOF法)などによって測定されたいくつかのデータがある。検出器や測定器の進歩によって、測定精度も向上しているが、測定法等はこの報告書の範囲でないのでここでは省略する。

速中子治療などに用いられる中子線源として、Be(p, n), Li(p, n), Be(d, n)およびBe(<sup>3</sup>He, n)反応があり、これらについてはかなりのデータがある。<sup>6~10)</sup>

最近、ベルギーのルーバン大学のサイクロトロンで測定

された16, 33および50 MeVの重陽子による種々ターゲットから発生した中子のエネルギー・スペクトルを図5~7に示す<sup>10)</sup>。16 MeV以上の重陽子によるBe(d, n)B反応からの中子は速中子線治療の線源として広く利用されており、<sup>11~15)</sup>この反応からの中子のエネルギー・スペクトルはかなりよく研究されている。一方、(p, n)あるいは(α, n)などの反応からの中子については、このようにまとめたデータは少ない。A.A.Fleischer<sup>17)</sup>は(d, n), (p, n)反応からの中子のエネルギー・スペクトルをもとにして、中子の実効エネルギーを算出した。そのデータを図8に示す。これらの実効(又は平均エネルギー)は遮蔽を考える場合にも参考となる。52 MeVの陽子による鉄およびグラフナイトからの中子のエネルギー・スペクトルが、東大核研の中村、川端氏によって報告されている。<sup>16)</sup>

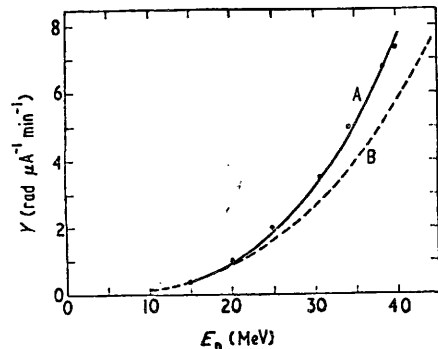


図4 重陽子によるBe(d, n)B反応からの中子発生量(SSD125cmで5×5cm)についての中子吸収線量率rad/min)

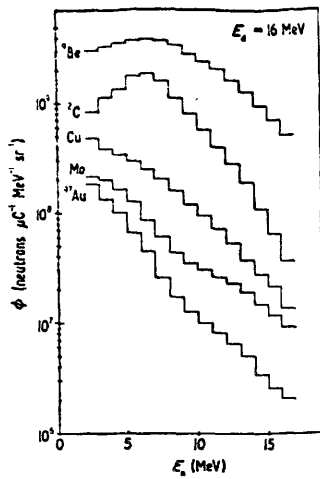


図5 16 MeV重陽子による(d, n) 反応からの中性子のエネルギー・スペクトル<sup>10)</sup>

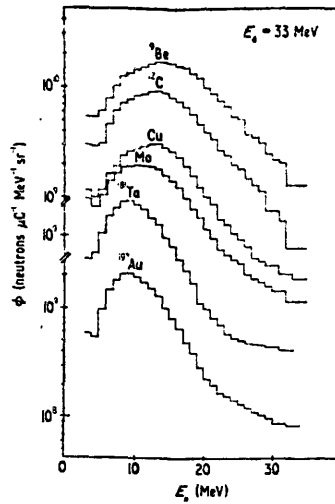


図6 33 MeV重陽子による(d, n) 反応からの中性子のエネルギー・スペクトル<sup>10)</sup>

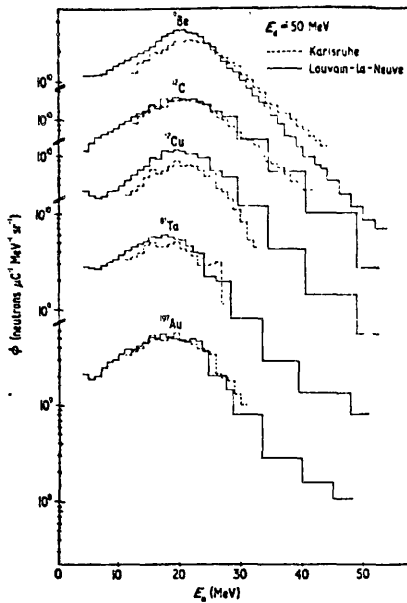


図7 50 MeV重陽子による(d, n) 反応からの中性子のエネルギー・スペクトル<sup>10)</sup>

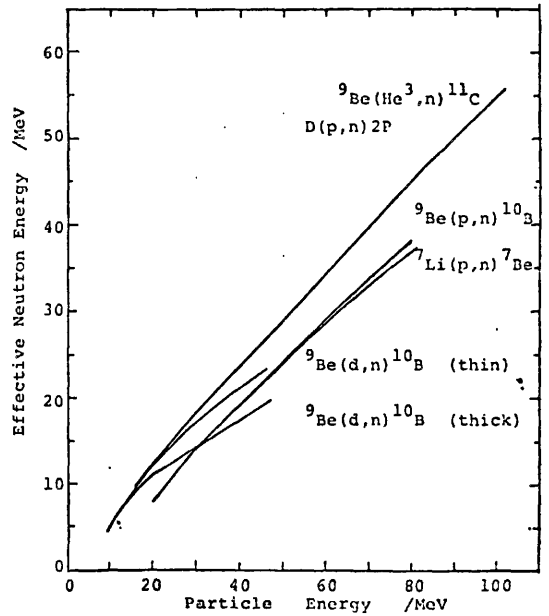


図8 種々の中性子発生反応における加速粒子と中性子の実効エネルギーとの関係<sup>17)</sup>

### 2.3 中性子の角度分布

高エネルギー荷電粒子によって(p, n), (d, n) 反応等から発生する中性子の出力は、加速粒子方向、すなわち0°方向に強い分布をもつ、いわゆるペンシル・タイプのビームである。また、エネルギー・スペクトルもビームの方向によってかなり異なる。図9にベルギーのデータを示す。16, 3

および 50 MeV の重陽子による Be (d, n) 反応からの中性子について測定されたものである。重陽子のエネルギーが増すにつれて前方への出力が増大する。0° 方向の出力の 1/2 になる角度は 16, 33 および 50 MeV でそれぞれ 18°, 12.5° および 10° であった。一方、50 MeV の重陽子による Be (d, n) 反応からの中性子について、いろいろな方向で測定されたエネルギー・スペクトルを図 10 に示す。0° 方向での中性子の平均エネルギーは 1.98 MeV であったが、30° 方向では 1.58 MeV であった。医学や工学の分野で実用化されつつある 150 kV 程度の重陽子による T (d, n) 反応からの中性子、いわゆる D-T 中性子または 1.41 MeV 中性子が等方的に放出されると全く対照的であり、D-T 中性子のデータをサイクロトロン施設の遮蔽設計に使用する場合にはこの点に注意を払うべきである。5 MeV 以上の粒子による (p, n), (d, n), (<sup>3</sup>He, n), (α, n) 反応からの中性子の角度分布によれば、90° 方向の発生量は 0° 方向のその 1/10 より大きくないといわれている。<sup>19)</sup>

#### 2.4 中性子発生に伴うガンマ線

種々のターゲット物質から (p, n), (d, n) 反応などによって発生する中性子について、2.1~2.3 で述べた。しかし、中性子だけが発生することではなく、ガンマ線など他の放射線が中性子と共に放出される。サイクロトロン施設の遮蔽設計では主として中性子が対象とされるが、場合によってはガンマ線の遮蔽を考慮しなければならない。表 2 にベルギーのルーバン大学における (d, n) 反応からの中性子発生量と

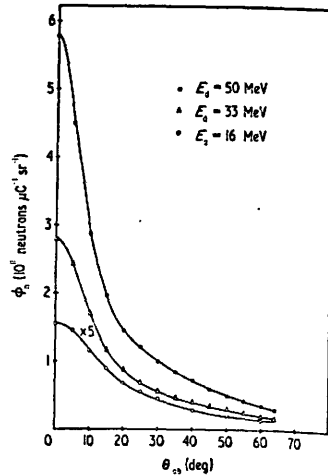


図 9 Be (d, n) 反応からの中性子の角度分布

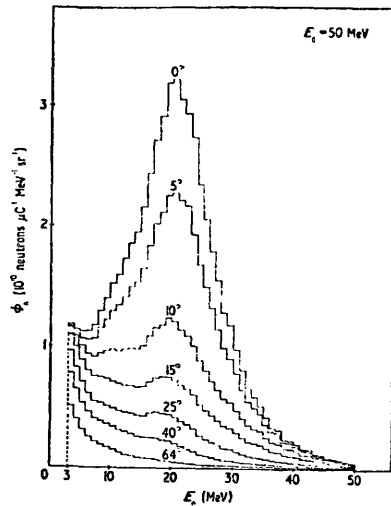


図 10 50 MeV 重陽子による Be (d, n) 反応中性子の角度によるエネルギー・スペクトル

表 2 Be (d, n) 反応中性子発生量とガンマ線発生量<sup>10)</sup>

Target (thickness)	$E_d = 16 \text{ MeV}$		$E_d = 33 \text{ MeV}$		$E_d = 50 \text{ MeV}$	
	Neutron <sup>(a)</sup> yield ( $10^6 \mu\text{C}^{-1} \text{sr}^{-1}$ )	Gamma <sup>(b)</sup> yield ( $10^6 \mu\text{C}^{-1} \text{sr}^{-1}$ )	Neutron <sup>(a)</sup> yield ( $10^6 \mu\text{C}^{-1} \text{sr}^{-1}$ )	Gamma <sup>(c)</sup> yield ( $10^6 \mu\text{C}^{-1} \text{sr}^{-1}$ )	Neutron <sup>(a)</sup> yield ( $10^6 \mu\text{C}^{-1} \text{sr}^{-1}$ )	Gamma <sup>(c)</sup> yield ( $10^6 \mu\text{C}^{-1} \text{sr}^{-1}$ )
<sup>9</sup> Be (10 mm)	30.7	3.34	275	13.7	580	14.3
<sup>12</sup> C (20 mm)	10.3	3.30	128.4	13.2	358	16.9
<sup>nat</sup> Cu (3 mm)	1.72	5.38	41.7	46.8	214	77.6
<sup>nat</sup> Mo (3 mm)	0.65	2.32	26.5	33.3	—	—
<sup>181</sup> Ta (2 mm)	0.28	1.37	20.8	20.6	103	39.8
<sup>197</sup> Au (4.5 mm)	0.30	1.37	20.6	19.0	97	38.2
<sup>9</sup> Be (1.1 mm) + Cu	26.4	4.48	130	36.7	—	—
<sup>9</sup> Be (1.1 mm) + Au	22.7	4.29	111.4	17.4	187	33.6

<sup>(a)</sup> Obtained by integration of the energy spectra from 4 MeV to the maximum neutron energy.

<sup>(b)</sup>  $E_\gamma > 60 \text{ keV}$ .

<sup>(c)</sup>  $E_\gamma > 110 \text{ keV}$ .

ガンマ線発生量を重陽子のビーム・電流当り、単位立体角当りのフラックスで示しておく。<sup>10)</sup>

放医研の16 MeVおよび30 MeV重陽子によるBe(d, n)反応中性子での経験によれば、吸収線量測定してガンマ線による線量は(n+ $\gamma$ )の全線量の5%(16 MeV)および3%(30 MeV)程度である。しかし、これらの線量は水と鉄からなるコリメータを通した後の線量である。中性子に伴って放出されるガンマ線のエネルギー・スペクトルについてのデータはあまりないが、東大核研の報告書<sup>1)</sup>がこの問題にふれており炭素と鉄に陽子があつたとき発生する光子のスペクトルを10 MeVまでであるが測定している。スペクトルの形としては、ベータトロンなどの高エネルギーX線のスペクトルに類似しているが、(p, pn $\gamma$ )、(p, p' $\gamma$ )あるいは(p, 2p $\gamma$ )などの反応からの単一エネルギー $\gamma$ 線が観測されている。<sup>1)</sup>

## 2.5 中性子線の減弱

ほぼ10 GeVまでの原子核加速器の場合には、中性子が遮蔽の形態をきめるといわれている。従ってサイクロトロンでの遮蔽設計では中性子の遮蔽を考えればよいわけである。電子炉又はD-T中性子発生装置についてはこれまでかなりの遮蔽データが蓄積されているが、<sup>18~22)</sup>サイクロトロンで放出される比較的高いエネルギーについてはあまりデータがみられない。アメリカのNRLのグループが最近速中性子線治療用ビームの種々物質による減弱を測定しているが、<sup>24)</sup>照射野が13×13 cmであって通常減弱線線としては中途半端かも知れない。放医研での測定データを図11~13に示す。測定法として、組織等価電離箱を用いて中性子+ガンマ線の全線量を求め、中性子には比較的感度が低いと思われるGM計

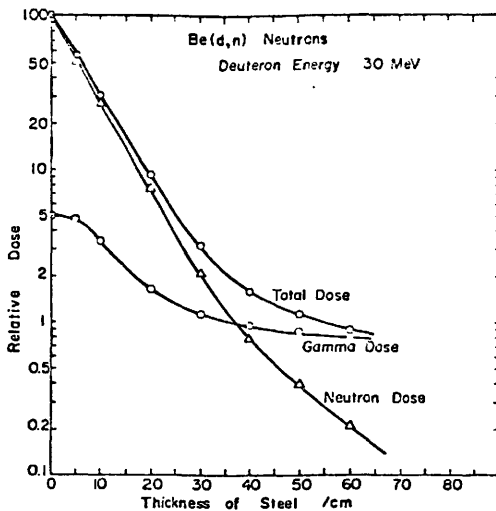


図11 鉄(密度7.8 g/cm<sup>3</sup>)によるBe(d, n) 反応中性子の成分別減弱曲線の一例

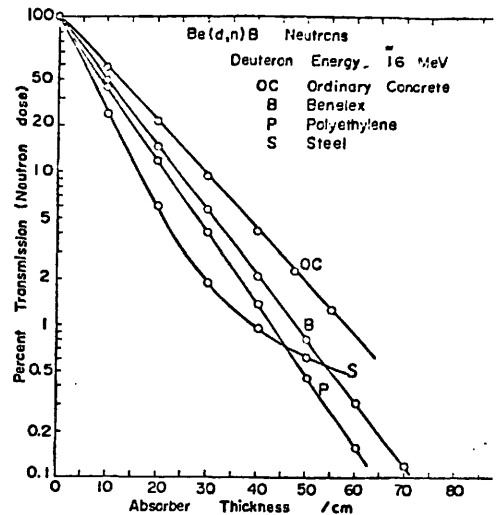


図12 16 MeV重陽子によるBe(d, n) 反応中性子の種々物質による減弱曲線

数管を用いてガンマ線を測定し、両者の差から中性子線量を推定する方法をとった。照射野はターゲットから180 cmの位置にある検出器の前面で54×54 cmであった。遮蔽試験材は検出器に密着させ、

ターゲット方向に重さねながら減弱曲線を求める方法をとった。最近、ベネレックス(密度1.4 g/cm<sup>3</sup>)と呼ばれる圧縮木材が速中性子線の遮蔽によく用いられている。図11に示すように、減弱曲線を中性子+ガンマ線の全線量で測定した場合には、遮蔽体の厚さが増すにつれて中性子との相互作用で発生したガンマ線による影響によって、減弱曲線がゆるやかになる。鉄では35 cm程度の厚さ以上になると、ガンマ線の寄与が中性子のそれを上まわることがわかる。速中性子線に対して鉄が有効な遮蔽材であることもわかる。

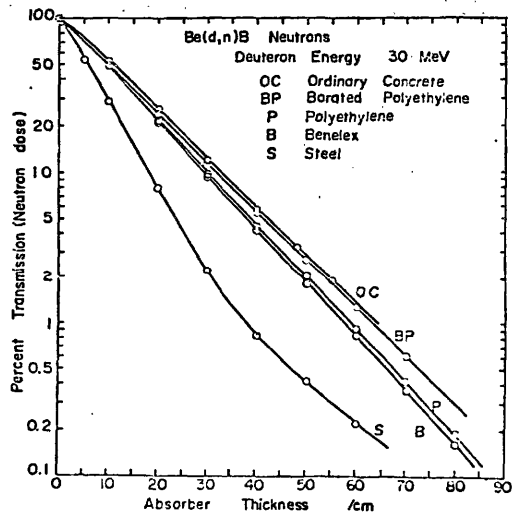


図13 30 MeV重陽子によるBe(d, n)反応  
中性子の種々物質による減弱曲線

建物の遮蔽材としては普通コンクリート(密度2.2~2.4 g/cm<sup>3</sup>)がよく用いられている。最近のNCRP(合衆国放射線防護委員会)レポート<sup>26)</sup>にコンクリートに対する単一エネルギー中性子の減弱曲線などが報告されている。図14は普通コンクリート板に垂直に入射した単一エネルギー中性子の単位フルエンス当りの線量当量指数(dose-equivalent)を示す。図12, 13に示すように中性子もX, γ線と同様に、遮蔽体の厚さと共にほぼ指数函数的に減衰する。ところが線質係数(Quality factor)は中性子のエネルギーと遮蔽体の種類によって異なる。さらに、中性子は遮蔽体中でガンマ線を生成する。従って、遮蔽

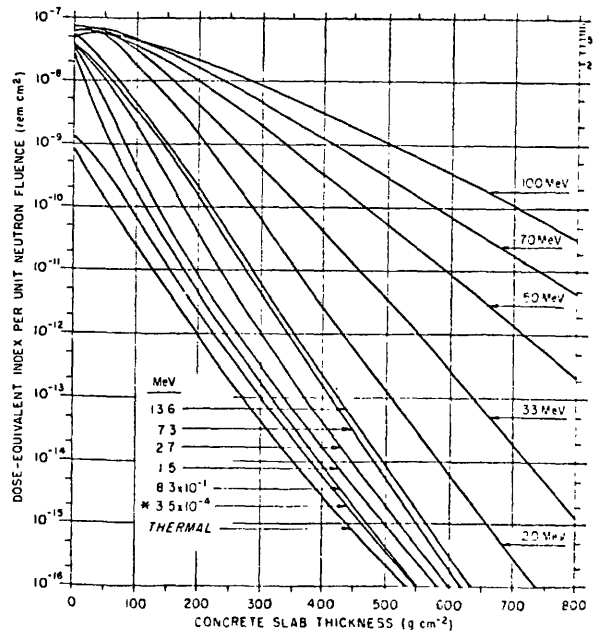


図14 単一エネルギー中性子のコンクリートによる減弱曲線<sup>26)</sup>

体の出口での線量当量指数は中性子だけでなくガンマ線からの寄与を含む。しかも、その程度は中性子のエネルギーや遮蔽体の原子組成にも関係する。NCRPレポートによれば、一次線に対する中性子の透過率Bnは次式によって中性子フルエンス率φ<sub>0</sub>から求められる。

$$\dot{H}_{Id, n} \leq \dot{H}_M = \frac{\phi_0 B_n T}{(2.8 \times 10^{-7}) d^2} \quad (1)$$

$$Bn \geq \frac{(2.8 \times 10^{-7}) \dot{H}M d^2}{\phi_0 T} \quad (2)$$

ここで、 $\dot{H}Id, n$  : 問題とする点での線量当量指数率,  $\dot{H}M$  : 最大許容線量又は線量限界,  $Bn$  : 透過率 ( $\text{rem} \cdot \text{cm}^2$ ),  $\phi_0$  : 線源から 1 m のところでの中性子フルエンス率,  $T$  : 問題とする点で代表される区域での占有係数 (occupancy factor) で, 例えば居住区域や実験室では  $T=1$ , 廊下などでは  $T=1/4$ , トイレで  $T=1/16$  とする。d : 線源と問題とする点までの距離 (m), 定数は  $2.8 \times 10^{-4} (\text{h/s}) \times 10^{-3} (\text{rem/mrem})$  で得られた変換係数である。

図 15 は種々の反応から発生した中性子に

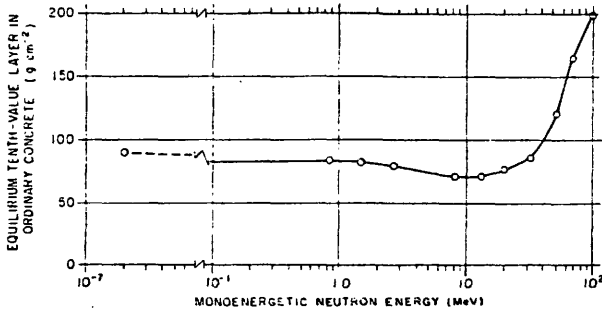
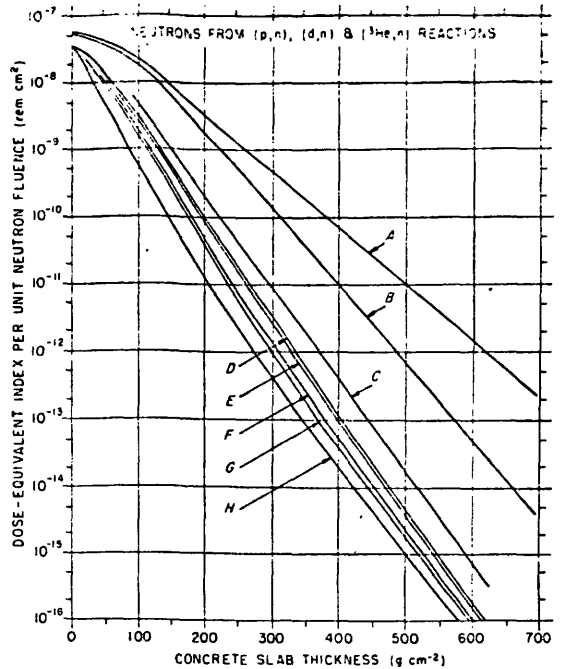


図 16 普通コンクリートの単一エネルギー中性子に対する 1/10 価層

Reaction class	Ion energy MeV	Target	Curve
(d,n)	54	Be	A
	40	Be	B
	16	Be	C (est.)
	1.6	Be	F
	18	Al	D
	14	Ta	F
	8	Ta	G
(p,n)	20	Al	D
	14	Al	E
	13	C	F
	8	C	G
	12	Ma. S. Si	G-H*
	10		
( <sup>3</sup> H <sup>+</sup> ,n)	18	Cu	F

図 15 普通コンクリートに垂直に入射し上表反応中性子の単位フルエンス当りの線量当量指数

ついて求められた単位フルエンス当りの線量当量指数での減弱曲線を示す。図 16 には、単一エネルギー中性子に対する普通コンクリートの 1/10 価層を示す。例えば、10 MeV, 10  $\mu$ A の重陽子を Be ターゲットにあてたとき発生する中性子の前方 ( $0^\circ$ ) および側方 ( $90^\circ$ ) ビームをコンクリートで遮蔽するとしたら厚さは何 cm 必要か計算してみよう。但し、ビームの大きさは 1 cm 直径とする。図 2 から 10 MeV の重陽子について中性子発生量を求めてもよいが、計算を簡略にするため NCRP データ (図 17) を用いる。7.5 MeV 以上の重陽子による Be(d,n) 反応からの中性子の角度分布は全中性子発生量の 0.5 が  $0^\circ$  方向に、その 0.1 すなわち全発生量の 0.05 が  $90^\circ$  方向といわれている。しかし  $0^\circ$  方向 1,  $90^\circ$  方向 0.1 と 2 倍に安全度をみると、 $\phi_0(0^\circ) = 2 \times 10^7 (\text{m}^2 \text{cm}^{-2} \text{sec}^{-1})$ ,  $\phi_0(90^\circ)$



$= 2.0 \times 10^6 \text{ (m}^2 \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{sec}^{-1})$ 。また  
 $T=1$  とし、線源から 5 m のところで 2.5  
 (mrem/h) に低減させるとすれば

$$B_n(0^\circ) = 8.75 \times 10^{-13}$$

$$B_n(90^\circ) = 8.75 \times 10^{-12}$$

図 15 の曲線を用いて、必要なコンクリートの厚さは  $380 \text{ g/cm}^2$  となる。密度  $2.35 \text{ g/cm}^3$  のコンクリートを考えれば、 $0^\circ$  方向の中性子遮蔽には  $161 \text{ cm}$ 、 $90^\circ$  方向には  $310/2.35 = 132 \text{ cm}$  が必要であることがわかる。

## 2.6 スカイシャインなど特別な事項

加速器使用施設がまわりの別の建物からあまり距離のないところに設置される場合

には、その施設の屋根の設計に注意を払わねばならない。屋根から漏洩した放射線が大気中の原子に散乱し、再び地上に戻ってくる、いわゆる「スカイシャイン」によって数 10 m も離れたところで法定外の放射線を観測することがある。また、最近では地下で土などと相互作用して地上に戻ってくる、いわゆる「グラウンドシャイン」も知られている。NCRP レポート 51<sup>26)</sup> によれば、屋根遮蔽の中性子透過率  $B_{ns}$  は次式で計算できる。

$$B_{ns} \leq (2.7 \times 10^{-5}) \frac{\dot{H}_M d_i^2 d_s^{16}}{\phi_0 \Omega} \quad d_s > 20 \text{ m} \quad (3)$$

$$B_{ns} \leq (3.3 \times 10^{-3}) \frac{\dot{H}_M d_i^2}{\phi_0 \Omega} \quad d_s \leq 20 \text{ m} \quad (4)$$

ここで、 $\dot{H}_M$  : 最大許容線量当量又は線量限度、 $d_i$  : 屋根の表面から 2 m の高さの点と線源との間の距離、 $d_s$  : 線源から問題とする点までの距離、 $\phi_0$  : 線源から 1 m のところでのフルエンス率、 $\Omega$  : 線源から天井を見込む立体角である。

迷路、ダクト、遮蔽扉など遮蔽設計に関連の深いものについては文献を参照されたい(例えば、3, 26)。その他、荷電粒子、中性子あるいはガンマ線による空気、水、加速器構成物質、遮蔽材などの放射化に特別の配慮が必要である。サイクロトロン使用施設の遮蔽材にはコンクリートが用いられるが、室内にはコンクリートにより減速された熱中性子が大量に生成される。一般にコンクリート遮蔽壁室内の熱中性子密度  $\phi_{th}$  は次式で近似される。

$$\phi_{th} \approx \frac{1.25}{S} Q \quad (5)$$

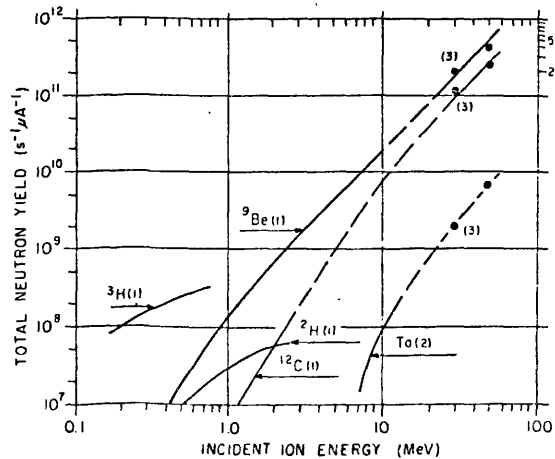


図 17 (d, n) 反応による中性子発生量  
 (4π 立体角での値を示す)

ここで、 $Q$ ：室内での速中性子数 ( $n/sec$ )， $S$ ：室内の表面積 ( $cm^2$ )である。 $(n, r)$  反応による空気中の  $^{41}Ar$  の生成などは(5)式を用いて計算される。空気の放射化では  $^7Be$ ， $^{11}C$ ， $^{13}N$ ， $^{15}O$  などが対象になろう。冷却水なども放射化される。排気、排水について遮蔽設計で考えねばならない問題がある。

### 3. 遮蔽設計の実際

わが国で現在までに建設されたサイクロトロンは東京近辺だけでも5基以上ある。その主なものを表3に示す。

表3 わが国の主なサイクロトロン

施設の名称	加速器の型式	加速粒子(陽子最大エネルギー, 出力)
理化学研究所(理研)	可変エネルギー普通型サイクロトロン	p(17.5MeV, 100 $\mu$ A), d, $\alpha$ , $C^{4+}$ $N^{4+}$
東大原子核研究所(核研)	SFサイクロトロン	p(45MeV), d, $^3He$ , $\alpha$
"	FMサイクロトロン	p(52MeV, 0.7 $\mu$ A)
東大医科学研究所(医科研)	AVF型サイクロトロン	p(26MeV, 72 $\mu$ A), d, $^3He$ , $\alpha$
放射線医学総合研究所(放医研)	扇型集束型サイクロトロン	p(60MeV), d, $^3He$ , $\alpha$
*東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンター(東北大RI)	AVFサイクロトロン	p(40MeV, 100 $\mu$ A), d, $^3He$ , $\alpha$
**原子力研究所(原研)	NECベトロ 20UR(タンデム)	p(20MeV, 5 $\mu$ A), $Cl$ , I

\* 52年末完成予定, \*\* 54年3月完成予定

#### 3.1 理化学研究所の場合

昭和41年10月にサイクロトロンが完成し、昭和42年4月～昭和43年3月に遮蔽の性能試験が行われている。このサイクロトロンは p(4～17.5MeV), d(8～25MeV),  $\alpha$ (16～50MeV),  $C^{4+}$ (48～100MeV) および  $^{4+}N$ (56～100MeV) を加速し研究に供する。遮蔽設計にあたっては、①B(d, n) 反応による中性子とガンマ線を対象とする。②重陽子エネルギーは25MeVとし、そのピーク電流は200 $\mu$ Aとする。③ビルドアップを考慮した見かけの1/10 価層を普通コンクリートで37cmとする。但し、この値は中性子だけでなく  $\gamma$  線にも適用する。④遮蔽後の線量当量見込み値として、運轉制御室で < 0.5 rem/year, 敷地境界で ~ 1 mrem/week とする。以上の前提条件にもとづき本体室の遮蔽壁の厚さが計算された。計算にあたって中性子発生量には他の実測値からの外挿で得られた値を用い、 $\gamma$  線の個数は中性子と同数とした。 $\gamma$  線のエネルギーはコンクリート中の吸収係数の実測値から決定した実効値を用いた。計算の結果は本体室で制御室方向の壁厚を2.3m, その他の横方向の壁厚を2.0m, 天井を1mとしたとき、運轉者席で中性子が  $7.3 \times 10^{-2}$  mrem/hr, ガンマ線が1.7 mrem/hr となり敷地境界で最大0.05 mrem/hr となった。しかし、実測の結果は表4の如くであった。この表はアン

Unit: mrem/h

Particle	Point of observation* Energy (current)	Point of observation*													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
$\alpha$	35 MeV (8 $\mu$ A)	1.0	20	1.3	0.4					$1 \times 10^5$					
$^3\text{He}$	27 MeV (17 $\mu$ A)	0.9	26	1.7	0.3	260	63	<0.02	$1.1 \times 10^6$	Undetectable	140	130			
P	11 MeV (15 $\mu$ A)		38						$1.7 \times 10^6$						
d	23 MeV (10 $\mu$ A)	20	630	24	7.0	5200 7800	1300	0.2	$2 \times 10^7$			360	420	35	32
Neutron spectrum**		C	B	C	C	B	B	C	A		A	A	B	B	

\* See the figure shown below, \*\* A: 20keV~10MeV, B: 0.6eV~20keV, C: <0.6eV.

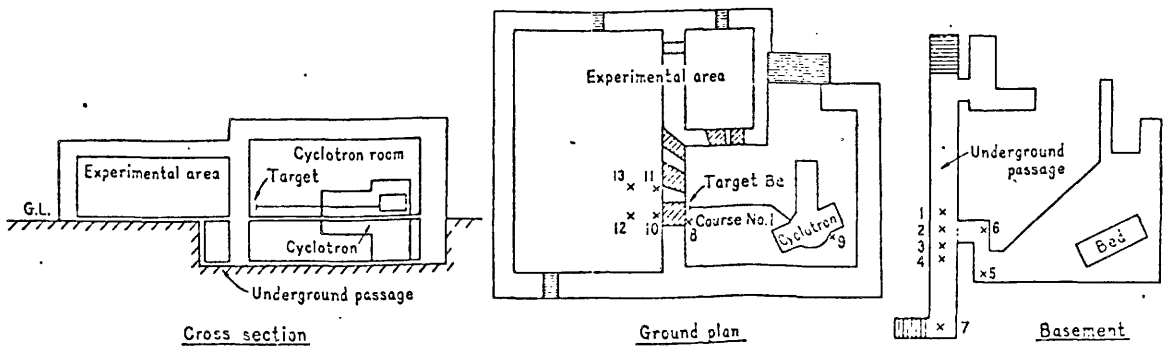


表4 理研サイクロトン施設の配置図と主要な点での線量当量率

ートにつけられたものである。

### 3.2 東大原子核研究所の場合

こゝには2基のサイクロトンがある。まずSFサイクロトンについてみると、完成は昭和46年ある。加速粒子はp(45MeV), d(35MeV),  $^3\text{He}$ (90MeV)および $\alpha$ (70MeV)である。遮蔽計算の前提条件は①50MeVの陽子10 $\mu$ Aによる中性子発生量を $10^{13}$ n/secとする。②普通コンクリートの1/10 価層として、中性子線,  $\gamma$ 線ともに25.5cmとする。③ $\gamma$ 線の線量は中性子線量の1/10とする。④管理区域境界で30mrem/weekを基準とする。これらの条件で直接線に対する遮蔽厚Lcmは  $D = D_0 10^{-\frac{L}{25.5}}$  ( $D_0$  は遮蔽がないときの問題とする点での線量当量)で求められた。スカイシャインについては線源から57mの地点での線量当量 $D_{57}$ とし,  $r$ での線量当量 $D_r$ を  $D_r/D_{57} = (\frac{5.7}{r})^{2.6}$  から求めた。その結果、本体室の壁厚を2mとし, 管理区域境界で5.21mrem/week, 事業所の境界で1mrem/weekを得ている。一方, FMサイクロトンでは①52MeVの陽子0.1 $\mu$ AがCuターゲットにあたる。②このときの中性子発生量は $2 \times 10^{10}$ n/secである。③この中性子源を点等方線源とする。④普通コンクリートの1/10 価層を40cmとする。⑤建物外壁より50m離れた地上で30mrem/week

にする。サイクロトロン稼働時間120 hr/weekとすると、速中性子フルエンス率に換算すると1 n/cm<sup>2</sup>·secになる。これらの設計前提条件にもとづき、直接線は $\frac{1}{4\pi r^2}e^{-\mu r}$ の式で遮蔽計算した。厚さ1 mの壁からの漏洩線は50 mの地点で0.26 n/cm<sup>2</sup>·secであり、天井厚0.5 mとしてスカイシャインによるものは0.5 n/cm<sup>2</sup>·secであった。SFおよびFMサイクロトン使用施設の遮蔽性能については核研のレポート<sup>16)</sup>に報告されている。

### 3.3 東大医科学研究所の場合

米国TCC社のモデルCS-30 AVF型の固定加速エネルギー型のサイクロトンである。この装置は10年間中性子治療を行っているハマスミス病院の装置と同規模のものであり、遮蔽データについてもかなり蓄積されていた。遮蔽設計は装置の製造元であるTCC社によって行われたが、地下10 mの深さのところサイクロトン施設が設置され、本体室の遮蔽壁の厚さは普通コンクリート1.5 mである。施設外への放射線は検出されていない。

### 3.4 放射線医学総合研究所の場合

このサイクロトロンは速中性子線治療と短寿命RI製造を主目的とした世界でもめずらしい医療用サイクロトンである。性能を表5に示す。

遮蔽設計にあたってはサイクロトン性能の保証値エネルギーを用いることとした。遮蔽壁の厚さの決定はまず本体室で35 MeV重陽子46 μAをTaにあてたとき発生する中性子強度を $9.2 \times 10^{12}$  n/secとし普通コンクリートで遮蔽して施設内外の線量当量を障害防止法など諸法令で定められた値以下にする。RI生産用照射室などについては表6に示す条件に従って遮蔽設計した。中性子強度の算出には文献2)を参考にした。

表5 放医研サイクロトロン性能

粒子	設計目標値 (MeV)	保証値 (MeV)	加速可能範囲 (MeV)
陽子	60	8~60	6~70
重陽子	38.5	16~35	12~43
<sup>3</sup> H粒子	102	24~93	18~100
α粒子	77	32~70	24~86

表6 遮蔽設計のための最大使用条計

照射室	ターゲット	粒子・エネルギー	ビーム電流	中性子強度
RI生産室	Ta	d, 16 MeV	40 μA	$1.2 \times 10^{11}$ n/sec
生物照射室	Be	d, 35 MeV	46 μA	$1.8 \times 10^{12}$ n/sec
治療照射室	Be	d, 35 MeV	46 μA	$1.8 \times 10^{12}$ n/sec
汎用照射室	Be	d, 35 MeV	0.1	$4.5 \times 10^{10}$ n/sec

中性子束の角度分布については、文献28と29から、 $0^\circ:1.00$ 、 $15^\circ:0.80$ 、 $45^\circ:0.25$ 、 $90^\circ:0.10$ 、 $90^\circ$ 以上で0.10の比率を算出し、これを積分して各角度方向への中性子発生量を推定した。

普通コンクリートの1/10価層およびビルドアップ係数にはD-T中性子で得られた文献19のデータを用いた。すなわち、16、35MeV重陽子による中性子に対するコンクリートの1/10価層を45cmとし、ビルドアップ係数を1.2とした。また、3MeV以上に対する中性子フル=エンス/ミリレム変換係数として、 $4800(n/cm^2)/mrem$ を用いた。サイクロトロン使用時間として、 $168(hr/week)$ を基本とし、照射室使用時間および管理区域立入時間を $48(hr/week)$ とした。すなわち、事業所境界の計算には $168(hr/week)$ 、管理区域などでは $48(hr/week)$ を用いた。遮蔽計算式は次式であった。

$$H_x (mrem/week) = \frac{\phi_0 (n/sec) \cdot A \cdot T (hr/week)}{X^2 (cm^2)} \times \frac{3600 (sec/hr)}{4800 (n/cm^2 mrem)} \times 1.2 \times 10 \frac{L_{conc}}{(TVL)_{conc}} \quad (6)$$

ここで、 $H_x$ ：線源から $x$  cmの位置での線量当量率、 $\phi_0$ ： $0^\circ$ 方向の中性子発生率、 $A$ ：角度分布補正係数、 $T$ ：使用時間、 $(TVL)_{conc}$ ：コンクリートの1/10価層、 $L_{conc}$ ：コンクリート遮蔽壁の厚さ。

スカイシャインを考慮して2. mの厚さに本体室の屋根を遮蔽した。図18に放医研サイクロトロン施

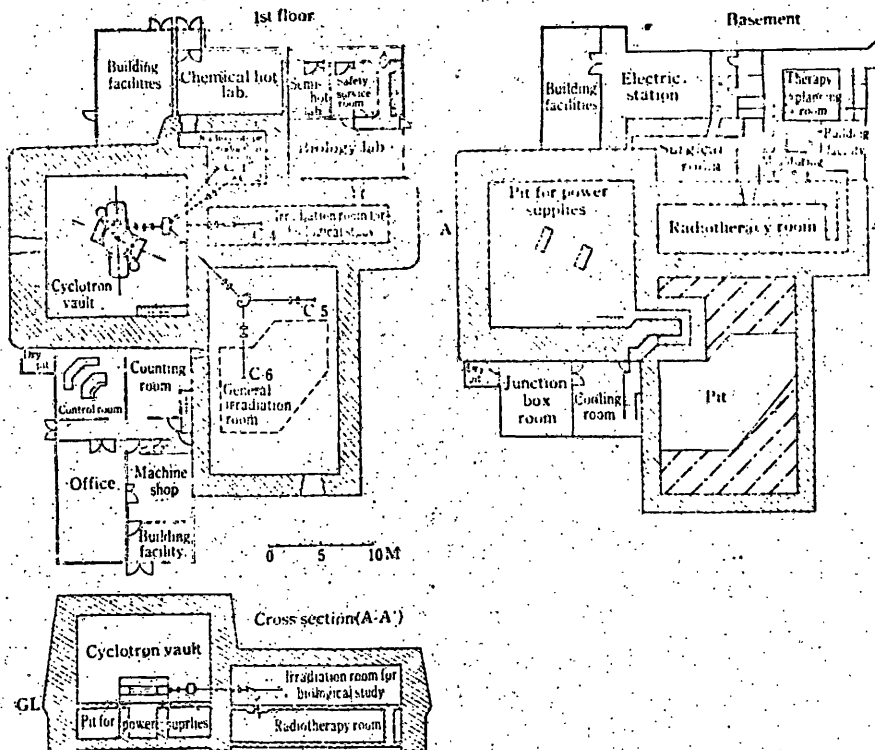


図18 放医研サイクロトロン施設の建屋

設の建屋図面を示す。本体室で最も厚いところで345 cmであり、薄いところでも300 cmである。使用前の測定では最大使用条件で運転してもシンチレーション計数管でも漏洩線の検出はできなかった等方的に中性子が放出されるD-T中性子による減弱曲線を用いて遮蔽設計されており、方向性のあるBe(d, n)反応中性子の場合には45 cmの1/10価層は厚すぎたようである。

排気については(n,  $\gamma$ )反応による $^{41}\text{Ar}$ の生成や速中性子による $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ などの生成を考慮し、RI生産照射室や本体室の空気を一時的に貯留する2基のタンク(5気圧100m<sup>3</sup>, 計1000m<sup>3</sup>)を設置した。

今後、核物理のみでなく、医家、工学などあらゆる面でサイクロトロン利用が増加するであろうができるだけ早い機会にサイクロトロン使用施設の遮蔽設計指針が作られることを切望するものである。比較的古くからサイクロトロンが使用されているのに、いざ遮蔽設計をしようと思うとなかなか適当なデータが見当たらないのは残念なことである。

まだ書き足りないことは多々あるがそれらは別の機会にして本稿を終わる。

## References

1. 医療用高エネルギー加速器使用室遮蔽計算指針委員会：日本医放誌 28, 622, (1968)
2. Tochilin, E. and Kohler, G.D.; Health Phys., 1, 332, (1958), Radiation Dosimetry Vol.3. (Eds Attix, F.H. and Tochilin, E.) Academic Press, New York, (1968).
3. Patterson, H.W. and Thomas, R.H.: Accelerator Health Physics, Academic Press, New York and London, (1973).
4. August, L.S., Theus, R.B., Attix, F.H., Bondelid, R.O., Shapiro, P. Surratt, R.E. and Rogers, C.C.: Phys. Med. Biol. 18, 641, (1973).
5. Parnell, C.J., Oliver, G.D., Almond, P.R. and Smathers, J.B.: Phys. Med. Biol. 17, 429, (1972)
6. Wachter, J.W., Santoro, R.T., Love, T.A. and Zobel: Nucl. Instr. Meth. 113, 185, (1973)
7. Bartle, C.M. and Quin, P.A.: Nucl. Instr. Meth. 121, 119, (1974).
8. Manley, J.: Phys. Rev. 130, 1475, (1963)
9. Routti, J.T.: Lawrence Radiation Laboratory Report UCRL-18514, (1969).
10. Meulders, J.P., Leleux, P., Pirart, C. and Macq, P.C.: Phys. Med. Biol. 20, 235, (1975)
11. Bewley, D.K. and Parnell, C.J.: Br. J. Radiol. 42, 281, (1969).
12. Smith, A.R., Almond, P.R., Smathers, J.B. and Otte, V.A.: Radiology, 113, 187, (1974)
13. Attix, F.H., August, L.S., Shapiro, P. and Theus, R.B.: NRL Memorandum Report 3123, (1975).
14. Wootton, P., Alvar, K., Bichsel, H., Eenmaa, J., Nelson, J.S.R., Parker, R.G., Weaver, K.A., Williams, D.L. and Wyckoff, W.G.: J. De L'association Canadienne des Radiologistes, 26, 44, (1975).
15. 平本俊幸, 小川博嗣：癌の臨床, 23, 253, (1977), 伊藤彬：癌の臨床, 23, 258, (1977)
16. 中村尚司, 川端寿男：東大原子核研究所, 安全管理レポート (1977).
17. Fleischer, A.A.: TCC Report 2005 (Cyclotron Cooperation Co. Ltd.). (1970)
18. Schmidt, F.A.R.: Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-RSIC-26, (1970)
19. Broerse, J.J. and Werver, van, F.J.: Health Phys. 12, 83, (1966)
20. Green, D. and Thomas, R.L.: Phys. Med. Biol. 14, 45, (1969)
21. Maruyama, T. and Bouts, C.J.: Phys. Med. Biol. 17, 420, (1972)
22. 中性子遮蔽専門委員会：日本医放誌 32, 689, (1972)
23. Meulders, J.P., Leleux, P., Macq, P.C., Pirart, C. and Velenduc, G.: Nucl. Instr. Meth. 126, 81, (1975)
24. Attix, F.H., Theus, R.B. and Miller, G.E.: Phys. Med. Biol. 21, 530, (1976).
25. Maruyama, T., Kurata, Y., Yoshikawa, K., Okamoto, N. and T.Wada: (in press)
26. National Council on Radiation Protection; NCRP-Report No.51. (1977)

The Fast Neutron Radiotherapy Facility at NIRS, Chiba

T.Maruyama, T.Inada, K.Kawashima, T.Hashizume,

H.Tsunemoto\*, Y.Kutsutani\* and Y.Umegaki\*

Division of Physics and Division of Clinical Research\*, National

Institute of Radiological Sciences, 9-1, 4-chome Anagawa, Chiba, Japan

abstract

Since November 1975, the NIRS (National Institute of Radiological Sciences) Medical Cyclotron has been used three times weekly for the clinical trials of fast neutron radiotherapy. For this purpose, the neutrons produced by bombarding a thick beryllium target with 30 MeV deuteron have been used. The deuteron beams initially transported in the horizontal plane are directed down by a 90° bending magnet, so that patients are irradiated with a fixed vertical neutron beams in a supine position on the treatment couch. A semi-continuously variable collimation system was developed. The collimator consists of three parts: (1) the first is a fixed square collimator made of benelex 401; (2) the second is a fixed square collimator made of Benelex 401, in which a lead shutter, a field illumination lamp system and beam monitoring transmission chamber; and (3) the third is a variable collimator which consists of 8 couples of iron slabs and can build an irregularly shaped field. The collimator system can be rotated around a beam axis.

This paper describes the design criterias and performance characteristics related to the fast neutron radiotherapy facility at NIRS. The physical characteristics of treatment beams will be presented in this paper.



### Intrroduction

In 1969, the Japan Atomic Energy Committee recommended that a medical cyclotron should be established at the National Institute of Radiological Sciences in Chiba, Japan. In March 1974, the construction of whole cyclotron facility including beam transport system was accomplished. After the tentative uses of cyclotron for the basic studies of radiation dosimetry and radiobiology, the first patient was treated on November 27, 1975. Up to this autumn, 224 cancer patients have been treated with fast neutron beams produced by bombarding a thick beryllium target with deuterons.

### Facility design criteria

(1) The 50 percent depth dose for a 10 x 10 cm field should occur 10 cm or more below the surface in a unit density tissue-equivalent medium.

(2) The dose rate should exceed 30 rad/min at 175 to 200 cm from the beryllium target.

(3) The vertical beams should be used for clinical trial of fast neutron radiotherapy, because the vertical beams are most convenient for fixed radiotherapy.

(4) The collimation system should be able to define irregular shapes by remote controls, and should be rotatable to facilitate patient set-up.

(5) The collimation and shielding should be such that the dose at 5 cm outside the beam is less than 5 percent for 10 x 10 cm field size and in regions protected by the main barrier is less than 1 percent of that on the beam axis.

(6) For the fixed radiotherapy, the flexibility of patient irradiation is restricted so that primary beams are directed only downward. This deficiency should be covered with the motions of treatment couch.

(7) A simulator should be constructed so as to simulate the neutron radiotherapy system in respect of its geometrical, mechanical and optical properties.

(8) The neutron radiotherapy beam controls should be independent of the operation of the cyclotron machine.

(9) For patient treatment planning and other technical problems, fast neutron radiotherapy should be comparable with modern super-voltage photon beam therapy.

#### Cyclotron and Cyclotron building

The cyclotron of the National Institute of Radiological Sciences is an isochronous variable energy machine manufactured by Thomson CSF Co.Ltd., France, 215 cm in diameter, designed to accelerate protons from 8 to 60 MeV, deuterons from 16 to 35 MeV, helium particles from 24 to 93 MeV and alpha particles from 32 to 70 MeV. This cyclotron is mainly used for fast neutron radiotherapy and production of short-lived radionuclides. In the cyclotron building, there are four irradiation rooms centering the cyclotron vault; namely (1) general experimental room where the clinical trial of proton radiotherapy will be started in near future, perhaps in April 1979. (2) radionuclide production room, (3) biological irradiation room and (4) fast neutron radiotherapy room.

The fast neutron radiotherapy area is centered in basement of the cyclotron building jointed to the hospital through an underpass. The fast neutron radiotherapy room is situated directly under the biological irradiation room as shown in Fig.1. There are the control room for patient

treatment, planning room of fast neutron radiotherapy and preparing room of patient treatment around the neutron radiotherapy room. Since, however, the fast neutron radiotherapy area is located at a distance from the cyclotron operation center, the patient treatment have to be carried out connecting with the operation center by interphones.

#### Neutron source and Beam collimation

Neutrons are produced by deuteron bombardment of 4 mm thick directly water cooled beryllium target. A diagram of the target assembly is shown in Fig.2. The cooling water is treated pure water flowing in a closed loop at the rate of 9 liters/min under a pressure of about 10 atm. The size of deuteron beam spot during treatment is controlled so as to be 15 to 20 mm in diameter.

The deuteron beams initially transported in the horizontal line are directed downward by a 90 degree bending magnet placed in the biological irradiation room as shown in Fig.3. The target assembly is held in a square hole made in the ceiling of the fast neutron radiotherapy room. The distance between the target and the surface of ceiling is about 35 cm and distance between the target and the floor of radiotherapy room is about 3 m 22 cm. These distances made the design of collimation system and treatment couch considerably easy. Because of proof load of the ceiling, the weight of the collimator assembly was limited to 6 tons.

The radiation beam should be well collimated to minimize penumbra and avoid unnecessary irradiation of normal tissues. The collimator system consists of the diaphragm which controls the beam size and shape, and the shielding materials around the diaphragm which reduce unwanted radiations.

A diaphragm was designed so as to make an irregular shape of field with each 8 iron slabs arranged right and left (see Fig.4). The iron slabs slide independently with motor-driving mechanisms, so that an irregular field and a square field are given by a remote controls. It is quite convenient to make treatment fields as compared with an interchangeable collimator system.

Fig.5 shows a cross sectional view of the collimator system for fast neutron radiotherapy at the National Institute of Radiological Sciences. The collimator system as shown in this figure consists of three parts. In order to reduce the weight of collimator system and to minimize induced radioactivity produced in the collimator system, the shielding materials consists of pressed wood, the so-called benelex.

The dimension of the iron slab used for the diaphragm is 55 cm in length, 29 cm width and 1.99 cm in thickness. These dimensions were determined on the basis of following considerations:

- (1) Assuming that the mean energy of neutrons produced by 35 MeV deuterons was about 15 MeV, percent transmission in total dose of these neutrons for 55 cm iron was estimated to be 5 percent or less from attenuation data of D-T neutrons.
- (2) The thickness was limited to about 2 cm for the mechanical reason, because the thinner iron slabs can be bent so as not to slide them with the motor-driving technique. And also the thinner iron slabs may not have shielding effects against radiations.
- (3) The width was limited to about 30 cm for the reduction of the weight and for the motor-driving mechanism.
- (4) The numbers of slabs were limited to each 8 right and left, because

of the maximum field size at 175 cm from the target and an optimum thickness of about 2 cm.

The side of diaphragm was shielded with a 5 cm thick and 40 x 55 cm rectangular block of iron, and a 15 cm thick and 50 cm x 55 cm rectangular block of benelex. The diaphragm assembly including the motor-driving mechanisms was constructed in a cylindrical container which consisted of 126 cm in diameter and 58 cm in height. This assembly will be called as the third collimator.

The second collimator positioned at the center of collimator system consists of a 126 cm diameter and 43.6 cm high cylindrical benelex block. A transmission chamber and a field illumination lamp system was assembled into the second collimator. At the top of the second collimator, there is a turn-table which consists of a 29 cm diameter and 6 cm thick cylindrical block of iron. The turn-table is possessed of a 10 cm diameter and 5 cm thick lead block for a gamma -ray shutter against radiations from induced radioactivity produced in the target assembly, and four holes to be placed beam flattening filters for 5 x 5 cm, 10 x 10 cm and 20 x 20 cm field size at 175 cm from the target. Since, however, some spaces made by the chamber and lamp systems may increase the penumbra width, a 17 cm long iron collimator was inserted into the bottom of the second collimator, which defined a 20 x 20 cm field at 175 from the target.

The space between the target assembly and the ceiling of the fast neutron radiotherapy room was filled with a tapered benelex layer. This part will be called as the first collimator, which defined a 20 x 20 cm field at 175 cm from the target and converged to a 3.8 x 3.8 cm opening at the target end.

The last layer of collimator system was covered with a 1 cm thick Lucite plate to decrease the lower energy neutron contribution. At the bottom of collimator system, a V-shaped turn-table was assembled, which consists of a 2 cm thick lead shutter against radiations from induced radioactivity mainly produced in the collimator system and a beam entrance under which a wedge filter and trimmers can be mounted. The total length of collimator system from the top of first collimator to the surface of the lead shutter was about 138 cm.

The collimator system from the first collimator to the third collimator are rotatable from +90 degree to -90 degree about its central axis. The collimator system excepting for the first collimator is able to be shifted about 1 m, if necessary. The turn-table of the second shutter, chamber assembly and field illumination lamp system are able to be taken out from the collimator, if necessary.

The rotation of collimator system, the motions of two turn-tables and the sliding motions of iron slabs are able to be independently controlled with a control desk in the neutron radiotherapy room or a control panel out side of the radiotherapy room. The rotation of collimator and the sliding motions of iron slabs are able to be coincided with those motions of simulator which was placed in the neutron radiotherapy room.

The points at 175 cm and 200 cm from the target are illuminated with a set of three lamps under the bottom of collimator system, respectively. The point at 200 cm is checked with side-pointers placed on the wall of the neutron radiotherapy room. The collimator axis was determined geometrically as the line passing through the center of the target and the center of the diaphragm.

The diaphragm of collimator system was designed so that the field dimensions at 175 cm from the target can be continuously variable from 0 to 20 cm for a direction of sliding movement of iron slabs and can be variable with a step of 2.5 cm width from 0 to 20 cm for a direction perpendicular to the sliding movement. The collimator system including control console was made as a part of the fast neutron radiotherapy unit together with other parts such as a treatment couch and a simulator by Toshiba Electric Co. Ltd., Tokyo, Japan.

#### Beam profile evaluation

An air-filled ionization chamber was used for the determinations of beam profiles in air and in phantom in terms of total dose. The chamber had an inner diameter of 12 mm, 27 mm in length and a wall of tissue-equivalent plastic of 3 mm thickness. The chamber had a build-up cap made of a 2 mm thick lucite for measurements in air. Neutrons were produced by 30 MeV deuteron bombardment of a 4 mm thick beryllium target. In all the measurements of beam profile, the chamber was scanned on a line perpendicular to the central axis of the primary beams.

The first measurement in air was carried out for an open field after the second and third collimator had been taken out from the collimator system. The second measurements were made on the beam profiles in air at 200 cm from the target for field sizes of 5 x 5 cm, 10 x 10 cm, 15 x 15 cm and 20 x 20 cm. These field sizes were initially determined from the geometrically extrapolated edges of the diaphragm. Fig. 6 shows the resultant total dose distributions in air. These beam profiles suggested that a beam flattening filter do not need for the fast neutron radiotherapy. No flattening filter has been

used for any physical dosimetry and clinical trials of neutron radiotherapy.

The third measurements were made on beam profiles for a field of 10 x 10 cm at 175 cm from the target on a line parallel to the direction of sliding movement of iron slabs and a line perpendicular to the direction of slab movement. Fig.7. shows the resultant beam profiles. There was not significant difference between both beam profiles. And also fig.7. demonstrates that the beam profiles were symmetrical about the central axis of the primary beams.

In order to examine shielding effect of iron slabs against primary beams, the fourth measurements were carried out on eccentric fields which were intercepted a 22.4 x 22.4 cm square field with two or four iron slabs of the diaphragm. Figs. 8 and 9 show the resultant beam profiles. In these figures, the slash marks show the position of iron slabs intercepted the square field. One and two slabs intercepting the center of field reduced primary beams to about 6 and 4 percent of central axis total dose, respectively, although the penumbra was still large. The penumbra may be improved by the use of field trimmer.

The beam profiles in a tissue-equivalent liquid phantom were measured at various depths. For an example, the beam profile measured at 0.5 cm depth in the phantom for a square field of 11.4 x 11.4 cm at 200 cm from the target was compared with the beam profiles in air as shown in fig.10. The total dose in air at 5 cm outside the primary beams was about 1.8 percent of the dose on the beam axis. The dose in phantom was about 3 percent. This means that scattered radiations from the phantom contributes significant to the dose in the penumbra.

In the shielded region away from the primary beams, a beam profile on



line perpendicular to the direction of iron sliding movement was measured with a tissue-equivalent ionization chamber. The chamber had a inner diameter of 40 mm, 40 mm length and a wall of tissue-equivalent plastic of 4 mm thickness, and was filled with a tissue-equivalent gas composed of 64.4 percent methane, 32.4 percent CO<sub>2</sub> and 3.2 percent N<sub>2</sub>. Fig.11 shows the resultant total dose distribution measured in air along a line perpendicular to the primary beam axis at 200 cm from the target. The dose at a distance of 15 cm or more from the geometrical edge of diaphragm was less than 1 percent of the on-axis dose.

#### Physical characteristics of treatment beams

Clinical trials of fast neutron radiotherapy have been carried out with neutrons from a 4 mm thick target <sup>9</sup>Be(d,n) reaction at 30 μA target current for 30 MeV of deuteron energy. Beam characteristics for fast neutron radiotherapy can be defined with dose rate in air, dose build-up at an air-tissue interface, backscatter factor, central axis percentage depth dose distribution, isodose distribution and gamma-ray contamination in neutron beams. These measurements for treatment neutron beams have been carried out in a tissue-equivalent liquid phantom (K.Hoshino et al).

Table 1 gives total dose output from a thick target beryllium bombarded with 30 MeV of deuteron energy. With 30 MeV deuterons, the total dose rate at deuteron beam current of 30 μA was 55.4 rad/min for a 10 x 10 cm field at 175 cm from the target and 41.5 rad/min for 11.4 x 11.4 cm at 200 cm.

The maximum dose build-up occurs at 5 mm depth as shown in Fig.12. Percentage depth dose distributions are normalized to 100 percent at this

depth. Depth dose distributions for various sizes of square field are shown in Fig.13. Hoshino et al suggested that the depth dose distributions for neutrons had larger field size dependency than those for  $^{60}\text{Co}$  gamma-rays.

Isodose profiles for a 15 x 15 cm and 10 x 10 cm square field in the tissue-equivalent phantom are shown in Fig.14. Profiles such as these are generated from central axis percentage depth dose distributions and transverse beam profile measurements made at various depths in the phantom, using a remote control chamber scanning apparatus specially designed for a vertical beam. The isodose profile of neutrons for a 10 x 10 cm square field at 175 cm from the target was compared with that of  $^{60}\text{Co}$  gamma-rays for a 10 x 10 cm at 80 cm from the source in Fig.15.

The gamma-ray component of the treatment beam as a function of depth in the phantom was measured with a paired chamber technique (Hiraoka et al). The paired-chambers consist of a tissue-equivalent wall-tissue equivalent gas and a carbon wall- $\text{CO}_2$  gas ionization chamber. Each chamber has an effective volume of 1.3 ml and takes the form of cylinder. The ratio of gamma-component to total dose at each depth increased with increasing depth as shown in Fig.16. However, the ratio of gamma-component to the peak total dose was about 3 percent in the range of depths from 2 cm to 16 cm in the phantom.

For a wide variety of radiotherapy techniques, the uses of wedge filter and shadow tray has been examined. Fig. 17 shows a preliminary results of beam profile in wedged field provided with a 50 degree wedge filter of polyethylene block.

## Beam control system for fast neutron radiotherapy

A control system for the radiotherapy unit which consists of the collimator assembly, the treatment couch and the simulator, located in control room adjoining to the treatment room, has been designed and constructed taking account of safety beam handling. The relevant parameters monitored are the integrated and instantaneous deuteron beam current on the beryllium target, integrated current from a transmission ionization chamber located in the second collimator, and the total elapsed time. The transmission chamber controlled the patient's exposure. The patient treatment area is in voice contact with the cyclotron operation center by interphone and is under constant surveillance via closed circuit television on the control console.

For each patient treatment, the relevant values of dose to be exposed are preset prior to the patient's exposure in the primary beams. Putting on the start switch, the gamma-ray shutter on the top of second collimator opens, the beam stoppers before and behind the switching magnet simultaneously open. In this way, the patient treatment begins automatically. When the digital counter of reading equals the preset dose, the beam stoppers and two gamma-ray shutters assembled at the top of second collimator and the bottom of the third collimator shut down automatically. The patient therapy terminates. The patient keeps at a distance from the exposure area as soon as possible after the treatment. This is done with a remote controls of treatment couch. Fig. 18 shows a block diagram of the control system.

A health physics measurement was made on gamma-ray exposure rates.

at a point under the collimator assembly after patient exposure. Fig.19 shows the resultant exposure rates as a function of elapsed time after patient exposures of total dose of 380 rad for various conditions of gamma-ray shutters. From these results, the exposure rate at a time elapsed 3 to 4 min after patient exposure is estimated to be about 5 mR/hr. Since a time required for patient positioning for radiotherapy is normally about 2 or 3 min, medical doctors and technical assistants may be exposed to low exposure levels of gamma-rays. These gamma-ray exposures may be due to residual activities of  $^{56}\text{Mn}$  and  $^{24}\text{Na}$  mostly produced by thermal neutrons.

*Acknowledgement - The authors would like to thank Drs.K.Misono, Y.Umegaki, H.Tsunemoto, A.Kurisu, T.Arai and M.Okazaki for their helpful suggestions and criticisms made in the design of radiotherapy unit, and our thanks to the faculty and staff of the Cyclotron Unit for their assistance and cooperation in the development of the fast neutron radiotherapy facility. The author also express their thank to staff of Toshiba electric Co.Ltd. for the construction of the radiotherapy unit.*

#### References

- 1) K.Hoshino, K.Kawashima, T.Hiraoka and Y.Kutsutani: Nippon Acta Radiol.  
37, 3, 248-255, (1977) In Japanese.
- 2) T.Hiraoka, K.Kawashima, K.Hoshino and H.Matsuzawa: Nippon Acta Radiol.  
37, 4, 369-375, (1977) In Japanese.
- 3) Y.Kutsutani and S.Furukawa: Oral presentation to 32th Annual meeting of  
Japanese Association of Radiological Physicists.

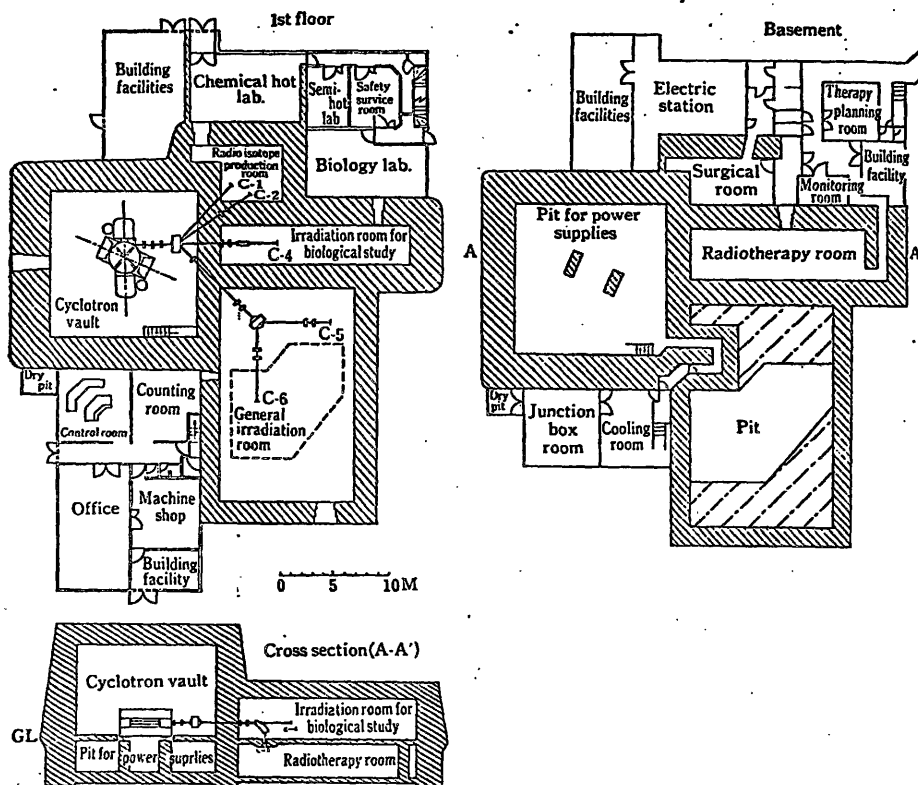


Fig.1

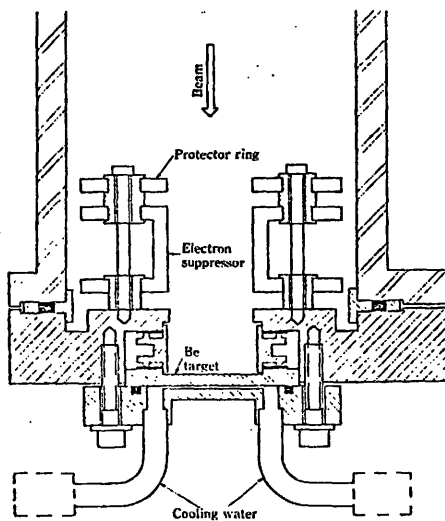


Fig.2.

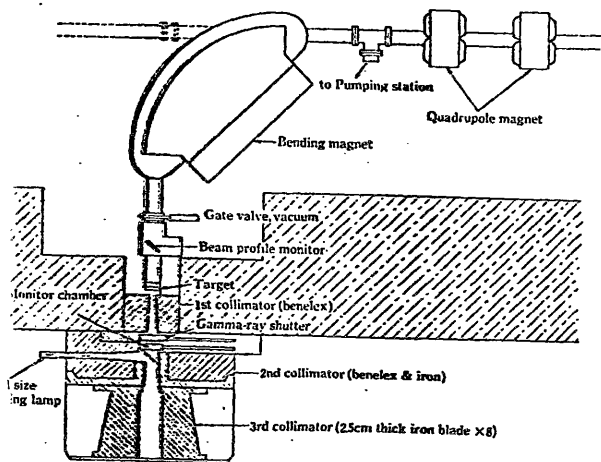
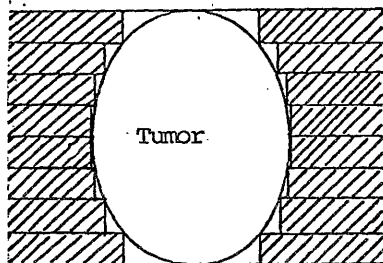


Fig.3



Multi-leaves  
collimator

Irregularly shaped field  
to protect normal tissue  
around the tumor.

Fig.4.

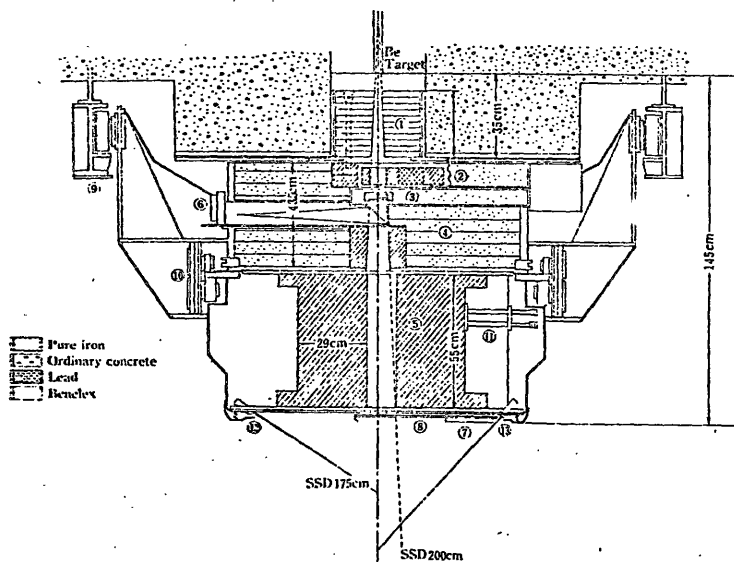


Fig. 5 Schematic drawing of collimator and shield.

1. First collimator.
2. First gamma-ray shutter.
3. Neutron beam monitor (Transmitted type ionization chamber).
4. Second collimator.
5. Third collimator. Field size definition is provided by 8 couples of iron leaves which are usually motor driven.
6. Field illumination lamp system.
7. Second gamma-ray shutter.
8. Opening window for neutron beams.
9. Gantry.
10. Turning gear. This provides to rotate the complete collimator system around beam axis.
11. Motor driving system of multi-leaves collimator.
12. Source-skin distance indicator lamp (SSD=175 cm)
13. Source-skin distance indicator lamp (SSD=200 cm)

Fig.5.

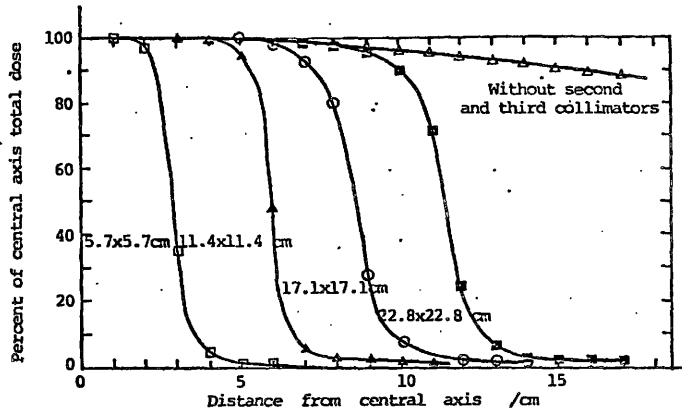


Fig.6.

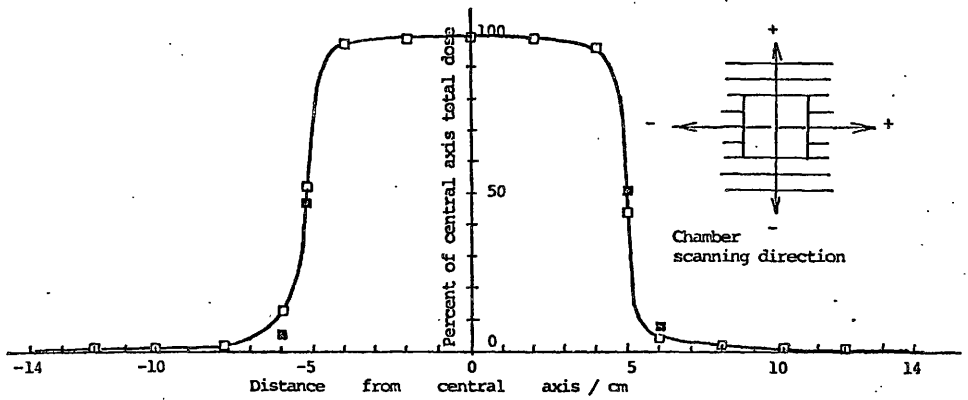


Fig.7.



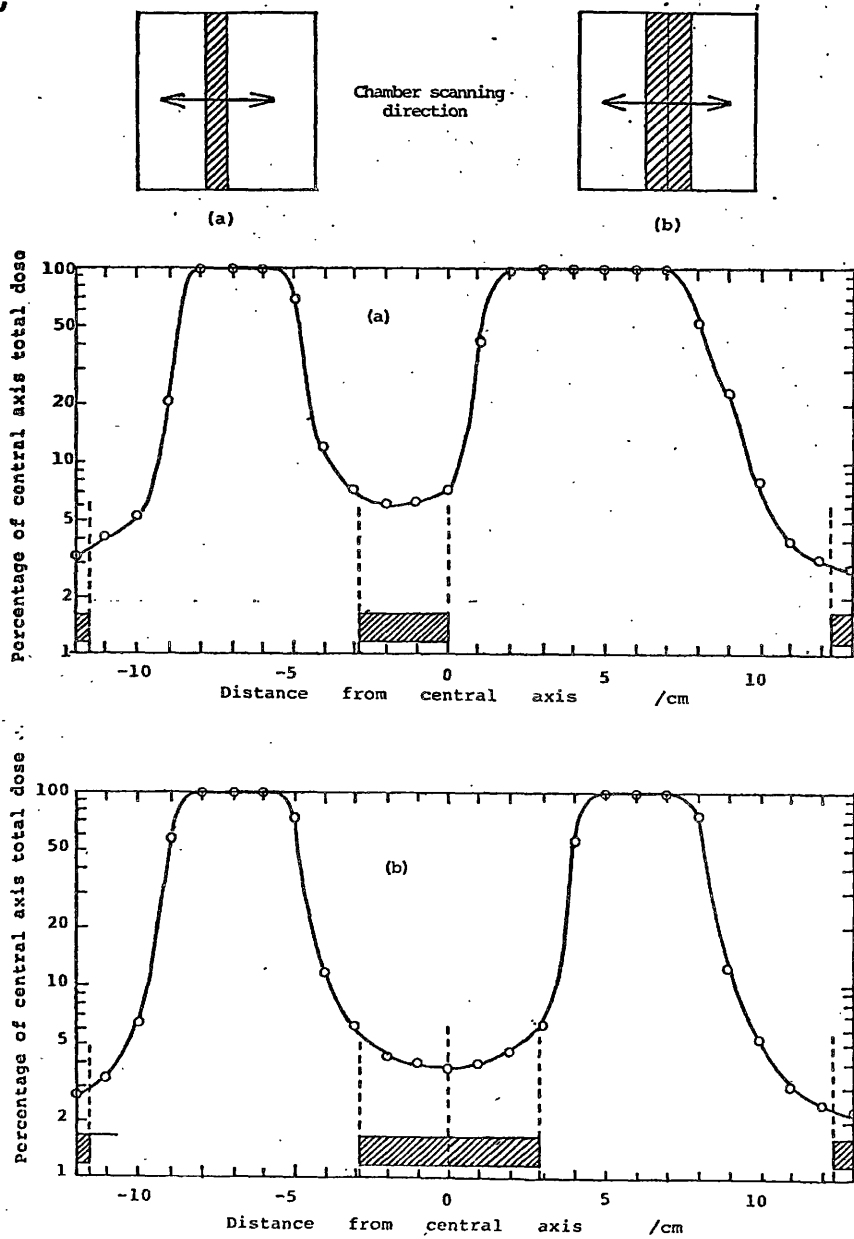


Fig.8.

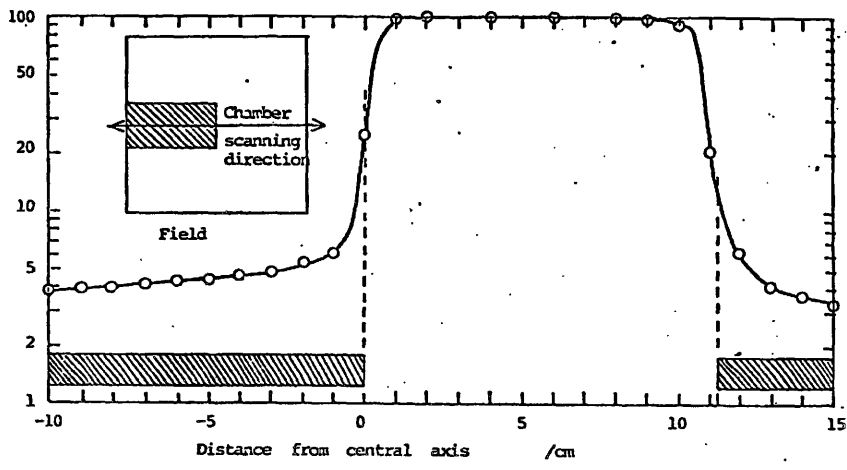


fig.9

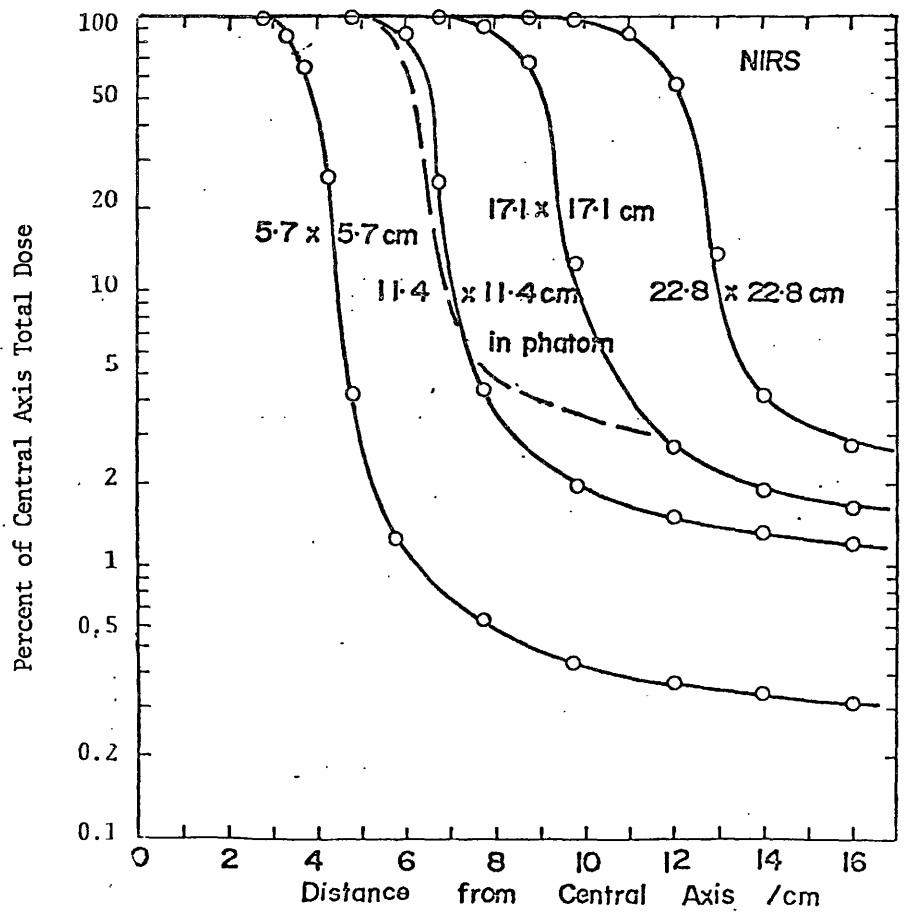


Fig.10

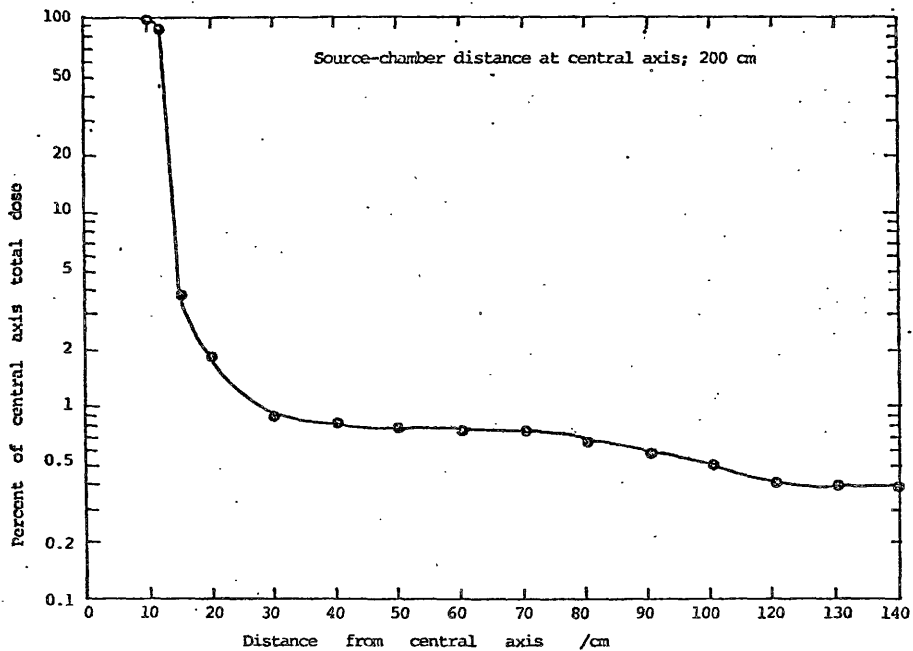


Fig.11

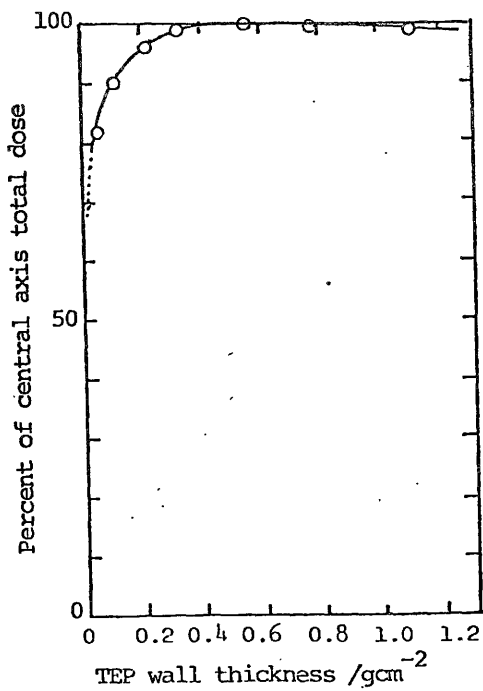


Fig.12

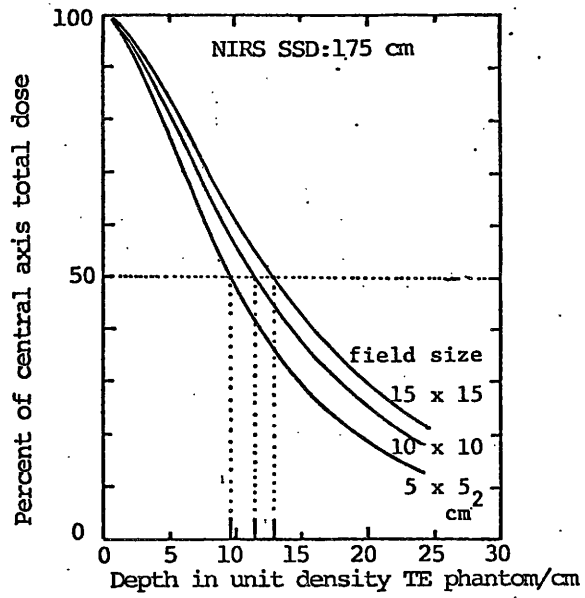


Fig.13

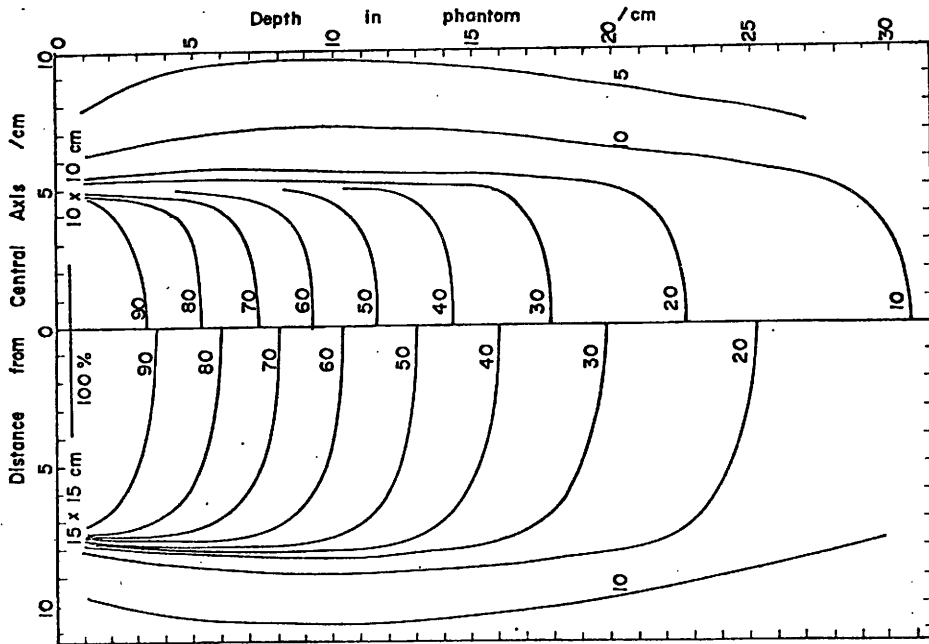


Fig.14.

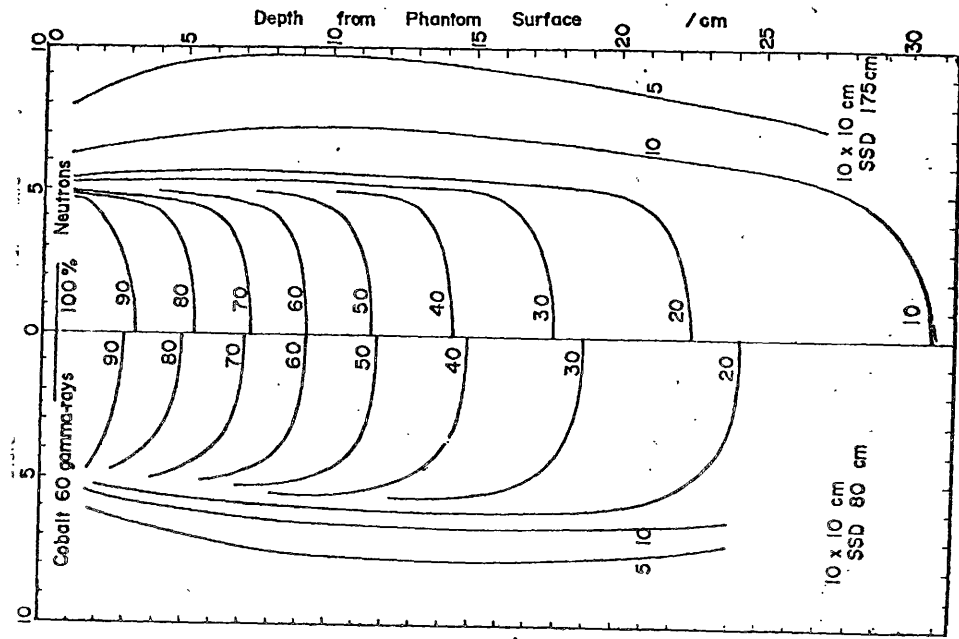


Fig.15

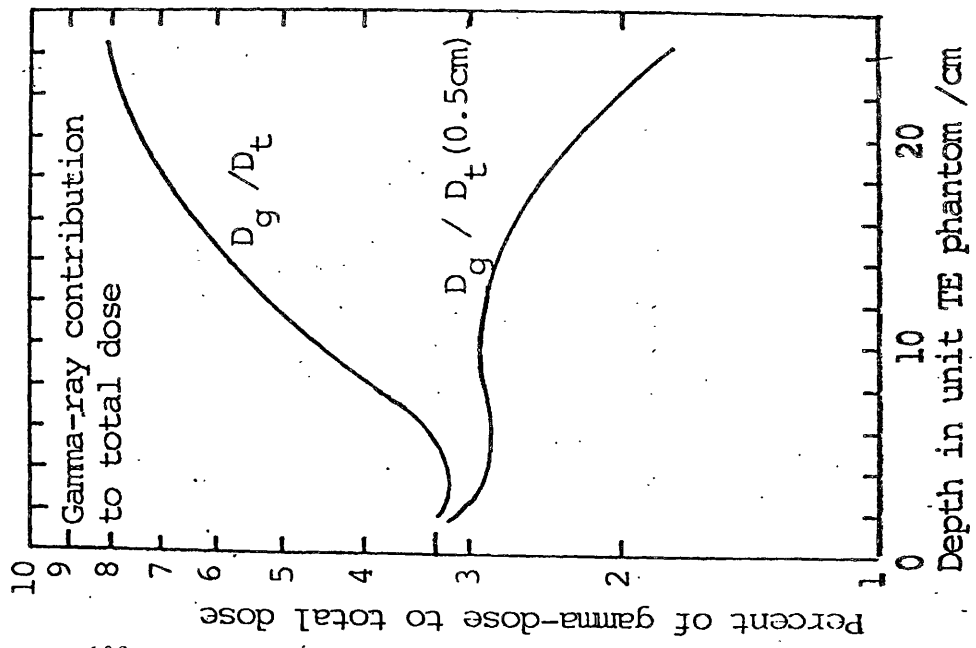


Fig.16.

**NEUTRON  
50°wedge filter**

A. = 10.8 x 10.8 cm  
SSD = 19.8 cm

TE LIQUID  
E<sub>p</sub> = 30 MeV

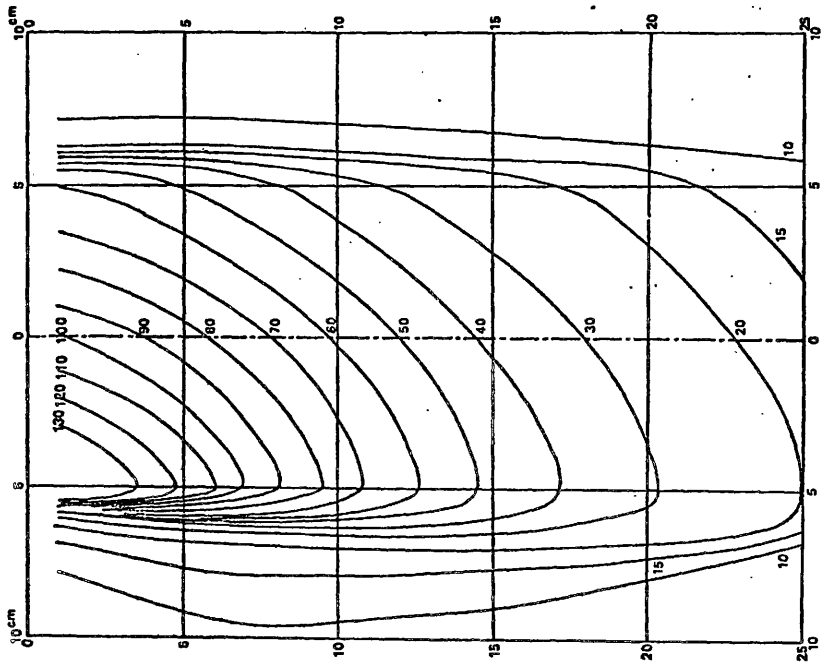
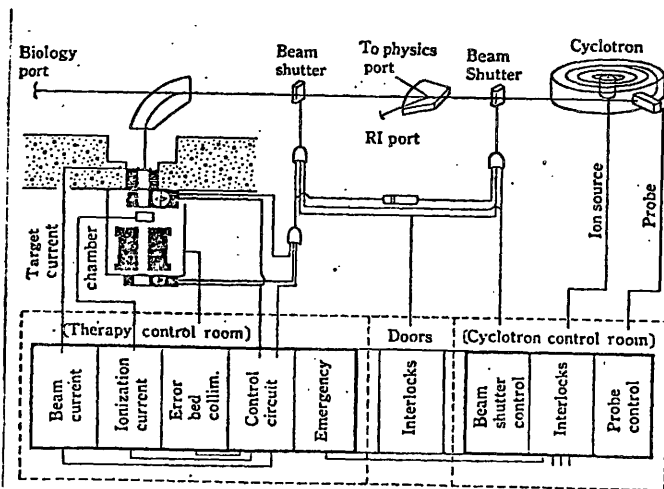


Fig.17



Schematic of irradiation control for a medical cyclotron of the NIRS.

Fig.18

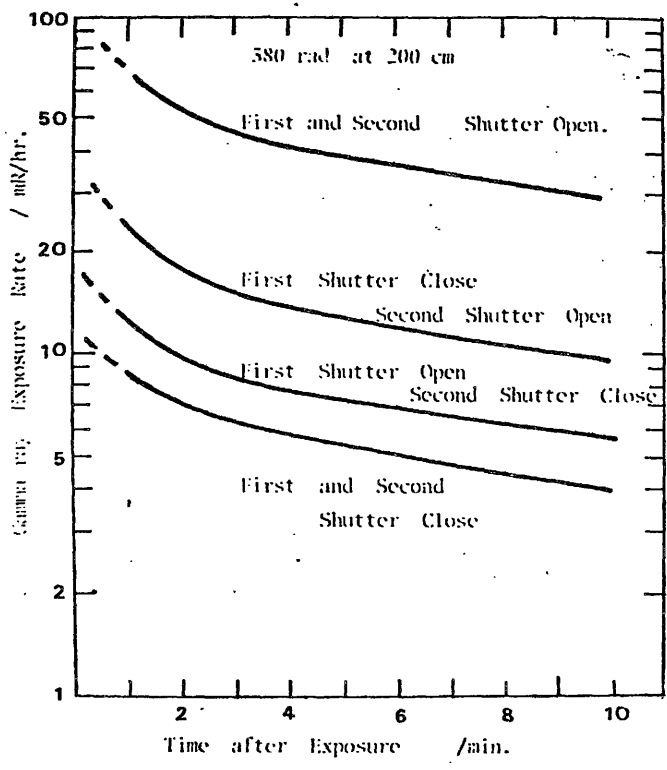


Fig. 19

Table 1.

Neutron dose output from a thick target  $^9\text{Be}(d,n)$  reaction at 30 MeV of deuteron energy

Field size	SCD* = 175 cm		SCD = 200 cm	
	rad/ $\mu\text{C}^{**}$	rad/min 30 $\mu\text{A}$	rad/ $\mu\text{C}$	rad/min 30 $\mu\text{A}$
Open field***	-	-	$2.53 \times 10^{-2}$	45.5
20 x 20 cm <sup>2</sup>	$3.09 \times 10^{-2}$	55.6	$2.33 \times 10^{-2}$	41.8
15 x 15	$3.08 \times 10^{-2}$	55.4	$2.31 \times 10^{-2}$	41.5
10 x 10	$3.08 \times 10^{-2}$	55.4	$2.31 \times 10^{-2}$	41.5
5 x 5	$2.92 \times 10^{-2}$	52.6	$2.19 \times 10^{-2}$	41.3
0 x 0	$5.52 \times 10^{-5}$		$6.91 \times 10^{-5}$	

\* Source-Chamber Distance      \*\* Target beam charge corrected for electron escaping (-4%)

\*\*\* Only first collimator      \*\*\*\* Third collimator close



Ⅲ 放射線生物学 Radiobiology

# NIRS サイクロトロン速中性子線およびパン・デ・グラフ 速中性子線の培養細胞 (L5178Y) に 対する細胞不活化効果

放医研・生理病理

渡 部 郁 雄

放医研・物理

稲 田 哲 雄

京都府立医大・放射線科

小 川 史 顕

(昭和52年 4 月 8 日受付)

(昭和52年 7 月 1 日最終原稿受付)

## Cell Inactivation Effects of Fast Neutrons Produced by NIRS Cyclotron on Murine Lymphoma (L5178Y) Cells *in vitro*.

Ikuko Watanabe<sup>1)</sup>, Tetsuo Inada<sup>2)</sup> and Fumiaki Ogawa<sup>3)</sup>

Division of Physiology and Pathology<sup>1)</sup> and Division of Physics<sup>2)</sup>, National Institute of  
Radiological Sciences; and Department of Medicine, Kyoto Prefectural  
University of Medicine<sup>3)</sup>

---

Research Code No.: 400

---

Key Words: Fast neutron, Cell inactivation

---

Cell inactivation effects of X-and fast neutron irradiation on murine lymphoma L5178Y cells were investigated by means of soft agar colony formation technique. The fast neutrons were produced by  ${}^9\text{Be} (d, n) \text{B}^{10}$  reactions at  $\overline{dE}$  of 30 MeV in NIRS cyclotron. X-ray survival parameters were  $D_0=88.8$  rad,  $D_q=115.4$  rad, and  $n=3.6$  and that of fast neutrons were 65.5 rad, 66.8 rad and 2.8 respectively. Relative biological effectiveness ( $D_0$  ratio of fast neutrons against X-rays) was calculated to be 1.33. A great decrease in  $D_q$  dose after fast neutron irradiation suggests decreased capacity of sublethal damage in the cells and thereby only small fraction of cells could recover.

高 LET 放射線の細胞不活化効果がγ線あるいはX線など低 LET 放射線に比して高いことは古くから知られており、この効果は LET がほぼ  $100\text{MeV}\cdot\text{cm}^2/\text{gm}$  位から上昇しはじめ  $1000\text{MeV}\cdot\text{cm}^2/\text{gm}$  前後で最高に達しそれ以上高い LET で

は逆に低下することが明らかにされている<sup>1,2,3)</sup>。しかしながら、これらの結果は単一エネルギーを有するイオンを線源として求められたものであり、パン・デ・グラフあるいはサイクロトロンから発生する速中性子のように広いエネルギースペ

クトルを有する線源を使用する場合、その生物学的効果比 (RBE) はエネルギースペクトルの状態によつて変化するはずである。しかしエネルギースペクトルは各種の要因によつて変りうるものであり、ある特定装置において得られたものが他にも適用できるとはいえない。そのため装置ごとに物理的特性とともに生物学的特性を明らかにすることが必要である。

以上のような必要性にもとづいて、放射線医学総合研究所 (NIRS) に設置されたサイクロトロンから発生する速中性子線の培養細胞に対する細胞不活化効果を調べ、X線およびバン・デ・グラフ加速器でえられる速中性子線 (平均エネルギー: 2.8 MeV) との対比においてその特性を明らかにしたので、その結果を報告する。

#### 実験材料および方法

**生物材料:** 生物材料としてはマウス白血病生 L5178Y 培養細胞を用いた。細胞は Fischer's medium に 10% の馬血清およびペニシリン (100 unit/ml) とストレプトマイシン (100 μg/ml) を加した培地で 37°C に保つて培養した。対数増殖期に達する細胞をキャップ付プラスチック製スピッツ遠心管にとり (細胞数  $3 \sim 5 \times 10^5$ /ml, 液量 1/ml) 定位置に保持し水平ビームで照射された。照射後直ちに新しい培地で 2 倍に稀釈した細胞浮遊液について細胞数を計測し、その一定量を 0.125% 寒天含有培地と混合し試験管に分注し、寒天の凝固をまわつて 37°C に保温した。約 2 週間後に発達したコロニー数を計測し、植込み数および活着率 (Plating efficiency) から生存率を計算した。5 回の繰り返し実験を通じて活着率は 50% ないし 70% であつた。

**X線:** 島津製信愛 250 を用いた。装置は 200 kVp 30 mA で操作され、0.5 mm Cu および 0.5 mm Al フィルターを通した時 (半価層 1.2 mm Cu) 距離 50 cm で線量率 96 ラド/分であつた。

サイクロトロン速中性子線: Thonson CSF 社 (フランス) 製円形サイクロトロンで重陽子を平均 30 MeV に加速し、厚いベリリウムターゲットで  ${}^9\text{Be}(d, n){}^{10}\text{B}$  反応によつて得られる速中

性子線を用いた。電流平均値 10 μA とした時距離 261, 187, 131, 108.5, 93.2, および 81.5 cm における線量率はそれぞれ 8.82, 17.65, 35.29, 52.94, 70.59, および 88.24 ラド/分であつた。準備された必要数の試料はそれぞれの位置にセットされ同時に 5 分 40 秒照射された。照射はあらかじめ較正されたモニター線量計の計数値から本体側における必要クローン値を求め、一定クローン値に達した時本体側において重陽子流を阻止する方法で概算線量を定めておこなつた。さらに正確な吸収線量はサルファーおよびアルミニウム薄板の放射化による測定から求めた。

バン・デ・グラフ速中性子線: 2.8 MeV に加速された重陽子を厚いベリリウムターゲットに入射させることによつて得られる速中性子線を用いた。速中性子の平均エネルギーは 2.03 MeV, 線量率はガンマフィルター至近距離で約 16 ラド/分、30 cm の距離で約 2.7 ラド/分であり、この間に数個の試料を分散配置し 38 ラドから 600 ラドにわたる各線量を 1 回の照射でおこなつた。照射後各試料の位置においたサルファーの放射能を測定して正確な線量を求めた。なおこの速中性子線の特性に関してはすでに稲田ら (4, 5) によつて報告されている。

#### 結果および議論

NIRS サイクロトロン速中性子線 ( $\bar{dE}$  30 MeV), バン・デ・グラフ速中性子線 ( $\bar{dE}$  2.8 MeV), および X線 (200 kVp) の照射によつてえられた生存曲線のパラメーターおよびそれからえられる RBE (Do 比, Dq 比, および  $D_{37}$  比) を Table. 1 に、またサイクロトロン速中性子線と X線の生存曲線を Fig. 1 に示した。

これらの生存率曲線および表から明らかのように平均 30 MeV の重陽子による  ${}^9\text{Be}(d, n){}^{10}\text{B}$  反応によつてえられる速中性子線の細胞不活化に関する RBE は平均 2.8 MeV 重陽子のそれに対して明らかに低い。しかし Dq 線量比にみられるように、NIRS サイクロトロンの 30 MeV 重陽子加速によつてえられる速中性子線においてもなお細胞の亜致死性障害の回復能は大幅に抑制されてい

Table 1. Survival curve parameters and their ratio of fast neutrons against X-rays. V.d.G. represents Van de Graaff accelerator operated at dE of 2.8 MeV.

	X-ray	Fast neutron (cyclotron)	Ratio	
			Cyclotron	V.d.G.
Do	88.8	65.6	1.3	3.4
Dq	115.4	66.8	1.7	8.3
D <sub>37</sub>	204.3	132.5	1.5	4.5
n	3.6	2.8		

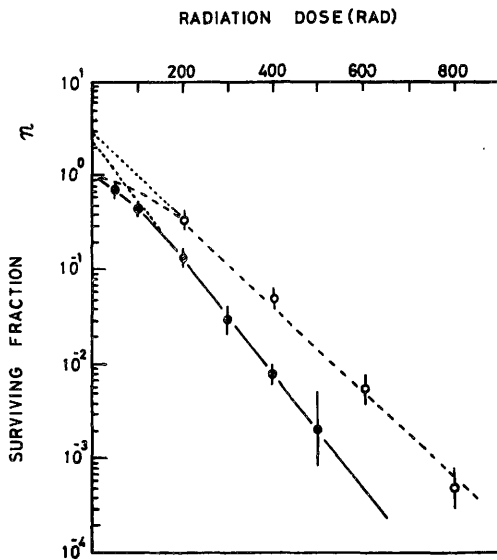


Fig. 1 Survival curves of murine lymphoma L5178Y cells after X (200 kVp)- and fast neutron (NIRS cyclotron, dE=30 MeV) irradiation. Broken line with open circles and solid line with closed circles represent X- and fast neutron survival curves, respectively. Vertical bar at each point indicates standard deviation.

る。癌治療に必要な深部線量を考慮に入れると平均エネルギー2MeVでは不十分であり、そのために生物学的効果比を多少低くおさえることもやむをえないかも知れない。

これまで同一系統の細胞株を使用して速中性子線の細胞不活化効果を調査した例がある。すな

わち、Caldwell ら<sup>6)</sup>は Hammersmith 病院のサイクロトロンを利用して L5178 Y 感受性株に平均エネルギー 6MeV の速中性子線を照射した結果 250kVp X線 (半価層1.5mm 銅) との対比で RBE (Do 比) 2.3をえた。この株は X線に対しても肩をもたない株であつた。また、Broerse と van Oosterom<sup>7)</sup> は Radiobiological Institute TNO のサイクロトロンで 15MeV の速中性子線と 300kVp X線の L5178Y 細胞に対する RBE を調べ RBE (Do 比) 1.46をえた。この株の X線感受性は本実験のそれより高いが生存率曲線は明らかに肩をもっており、その RBE 値は本実験の結果と近い。これらの報告および本実験の結果から NIRS サイクロトロンで 30MeV 重陽子加速によつてえられる速中性子線の特性は TNO 15MeV のそれに比較的近いのではないかと推定される。

参考文献

- 1) Todd, P.: Heavy-ion irradiation of cultured human cells. *Radiat. Res.*, 7: 196—207, 1967
- 2) Skarsgard, L.D., Kihlman, B.A., Parker, L., Pujara, C.M. and Richardson, S.: Survival, chromosome abnormalities, and recovery in heavy-ion- and X-irradiated mammalian cells. *Radiat. Res. Suppl.*, 7: 208—221, 1967
- 3) Barendsen, G.W.: Responses of cultured cells, tumors and normal tissues to radiations of different linear energy transfer. In: *Current Topics in Radiation Research*, (eds. M. Ebert and A. Howard), Vol. IV: 293—356, 1968 North-Holland Publ. Co., Amsterdam
- 4) 稲田哲雄, 平岡 武, 羽部 孝, 松沢秀夫: 速中性子照射に関する研究 (その 1) 線量分布について。日本医放会誌, 29: 520—528, 1969.
- 5) 稲田哲雄, 平岡 武, 羽部 孝, 松沢秀夫, 大町和千代: 速中性子照射に関する研究 (その 2) Be (d, n) 中性子の LET およびマウス脾臓細胞の二次抗体産生に対する RBE について。日本医放会誌, 29: 513—519, 1969.
- 6) Caldwell, W.L. and Lamerton, L.F.: Increased sensitivity of *in vitro* murine leukemia cells to fractionated X-ray and fast neutrons. *Nature*, 208: 168—170, 1965
- 7) Broerse, J.J. and P. van Oosterom: Effects of fast neutron irradiation on mouse leukemic cells. *Radiobiological Institute TNO Annual Report 1972*: 24—25, 1972

# サイクロトロン中性子線による各種人癌 培養細胞の不活性化効果

放医研・物理研究部

稲田 哲雄

放医研・生理病理研究部

春日 孟 渡部 郁雄

(昭和52年4月8日受付)

(昭和52年6月13日最終原稿受付)

## Inactivation of Several Human Tumour Cells after Cyclotron Neutron Irradiation

Tetsuo Inada

Physics Division, National Institute of Radiological Sciences

Takeshi Kasuga and Ikuo Watanabe

Physiology and Pathology Division, National Institute of Radiological Sciences

Research Code No.: 407

Key Words: Fast neutron, RBE, Cell survival

The biological effects of fast neutrons from thick beryllium target (d, n) reactions at 30 MeV on cell inactivation were studied in three human cell lines; Burkitt lymphoma P3HR-1, HeLa-S3 and human melanoma HMV cells which were characterized by the different sensitivities to X-rays. The  $D_q$  values of these three cell lines after neutron irradiation were determined to be 58, 63 and 67 rad, while  $D_0$  values were 13, 93 and 106 rad for P3HR-1, HeLa-S3 and HMV cells, respectively. These results indicate that the neutrons used in this experiment gave the same magnitude of effects on P3HR-1 cells, but less effects for the other two cell lines in comparison with that of 2MeV neutrons from Van de Graaff. It was also shown that recovery from sublethal damage in P3HR-1 cells was not completely suppressed with the cyclotron neutrons.

### I. 緒 言

細胞に対する電離放射線の致死効果は、LETとともに著しく増大することがよく知られている<sup>1)</sup>。しかしながら、各種の人癌由来の培養細胞の放射線感受性は、平均2MeV中性子線 ( $\bar{L}_T=45\text{keV}/\mu$ )<sup>2)</sup> に対しほぼ等しいものとなり、正常細胞と腫瘍細胞との損傷において差がなくなるもの

と考えられ、よつて癌治療に用いべき中性子線としては、これより低いLETのもので所要の治療効果をあげるべきものと推論された<sup>3)</sup>。このほど放射線医学総合研究所に設置された医用サイクロトロンにて治療に用いられている平均約13MeVの速中性子線は<sup>60</sup>Co- $\gamma$ 線とはほぼ同等の深部線量分布を示し、そのLETは、 $\bar{L}_T=20\text{keV}/\mu$  と考え

られる<sup>9)</sup>。このようなより低い LET の中性子線に対し、前述の人の癌細胞の生残率がどのように変化するかについて、またX線との対比において、その RBE が如何であるかを実験的に求めた。

II. 材料および研究方法

II-1, 細胞および培養条件

材料として X線感受性の異なる三種の人の癌由来の培養細胞を使用した。これらは、Burkitt 淋巴瘤細胞 P3HR-1 (以下 BCL と略記)、HeLa S 3-1 (以下 HeLa と略記) および Human melanoma (HMV)<sup>5)</sup> である。これらの細胞の培養培地として、F-10 medium に10% calf serum, 10% fetal calf serum, 0.05% heart infusion broth (Difco), 100Unit/ml ペニシリンおよび100μg/ml ストレプトマイシンの混合培地を用い、CO<sub>2</sub> incubator 中にて37°Cに保ち培養をおこなった。実験には指数増殖期の細胞を用いた。

II-2, 照射条件

X線照射は信愛型装置により、200kV, 20 mA にて、0.3mmCu および1mmAl フィルターを付した線源 (HVL=1.1mmCu) にておこなった。細胞容器は回転円盤上の SSD=50cm に設定され、線量率は、111 rad/min であった。

中性子線照射はサイクロトロンにより加速された30MeV、約10μA の重陽子ビームを厚いベリリウム・ターゲットに入射してえられる前方放射線場にて、SSD=80~260cm の間の6点に細胞容器 (スピッツ遠心管) を設定し、水平方向に、それぞれ500, 400, 300, 200, 100および50radとなるよう照射した。この所要ビームは3440μクーロン、所要時間は約5分40秒であった。したがって、線量率はおよそ8.7~87rad/min の間にあるが、ここで三種の細胞の不活性化につき、この範囲での線量率依存を認めなかった。

II-3, 生残率測定

適当数の細胞を約2ml の培養液にとり、X線照射容器としては、直径6cm のプラスチック組織培養皿 (Falcon #3011) を、また中性子照射容器にはプラスチック・スピッツ遠心管を使用した。ここで適当な細胞数として、培養後に約100

ケのコロニーの計数がえられるように定めた。

中性子照射実験では、細胞は照射後直ちに Falcon 組織培養皿の新たな培地に播布された。BLC は、あらかじめ培養皿上に形成された0.3% 軟寒天層上に播き、これを0.3%軟寒天混合培地にて蔽った。

照射後2週間、37°Cの CO<sub>2</sub> incubator にて培養をおこない、約50ケ以上の細胞からなるコロニーを計算した。

非照射細胞の plating 効率は本実験を通じて、いずれの cell line も60~80%であった。

生存率曲線は、各測定点の標準偏差を考慮して、 $1 - [1 - \exp(-D/Do)]^n$  型に電算機処理によりフィットさせて求めた。

III. 結果

Fig. 1 に本実験の結果を示す。X線に対する生残率の測定は速中性子線実験とほぼ並行しておこ

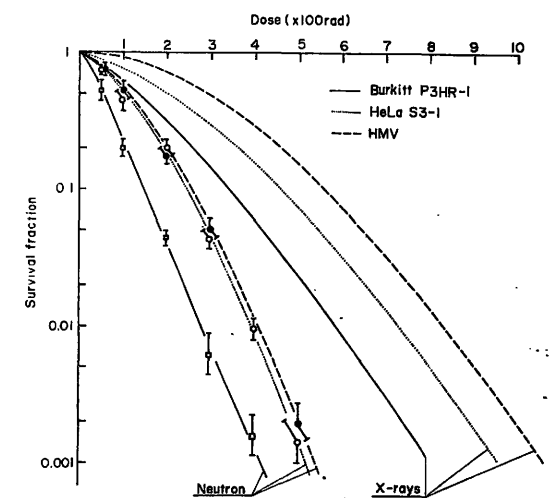


Fig. 1 Survival curves of Burkitt-lymphoma (P3HR-1), HeLa-S3 and human melanoma (HMV) cells after X-ray and cyclotron neutron irradiation.

なわれた。以前に報告したX線感受性の結果と較べると、n または Dq 値で表現される亜致死損傷回復能がやや増しているが、Do については実験誤差内で一致しており、本質的な差異はないものと考えた。これらの生残率曲線のパラメーターを



Table 1. Radiation quality and radiosensitivity of various cell lines.

Cell line	Parameter	X-ray (200 kV)	cyclotron neutron	cyclotron neutron RBE (En=13 MeV)	Van de Graaff neutron RBE (En=2 MeV)
P3HR-1	Do (rad)	123	58	2.12	2.3
	Dq (rad)	48	13	3.69	—
	n	1.5	1.2		
HeLa-S3	Do (rad)	123	63	1.95	2.5
	Dq (rad)	190	93	2.04	7.3
	n	5.0	4.2		
HMV	Do (rad)	125	67	1.87	2.5
	Dq (rad)	272	106	2.57	9.8
	n	9.1	4.9		

Table 1にまとめて示した。

これらの結果から、BLCの速中性子に対する生存曲線は  $n > 1$  であり、亜致死損傷の回復が示される。また、三種の細胞の速中性子に対する生存率曲線を比較すると、 $n$  および  $Dq$  に関してBLCと他の二種の細胞の間で差が認められるが、 $Do$  にはほとんど差がない。

Table 1にサイクロトロン中性子の200KV—X線に対するRBEを示した。 $Do$  についてのRBEは三種の細胞間で有意差がなく、約2である。それは、いずれの細胞もX線および中性子の $Do$ がほぼ同じであつたことに起因している。

細胞の放射線感受性に対するLET効果は $Do$ よりもむしろ $Dq$ のRBEによつて顕著に現われ、かつ、細胞種間の差も大きい。RBE( $Dq$ )のもつとも大きいのはBLCで、ついでHMV、HeLaの順になつている。

#### IV. 考 案

本研究に使用された三種の細胞は、いずれも人癌由来の培養細胞で、これらの株のX線感受性は、これまでに反復測定が続けられており<sup>6)</sup>、ほぼ安定した放射線感受性を保持することが確かめられている。さらに、これらの細胞の放射線感受性は $Do$ 値で比較すれば、類似した値を示すに対し、 $Dq$ または $n$ 値では顕著な差異が認められている。よつて、これらの細胞の比較使用が、LET酸素濃度等の放射線感受性への修飾効果を判定するうえで有利なものと考えられている<sup>9)</sup>。

Table 1の最右欄に文献3)に報告されている平

均2MeV中性子線 ( $\bar{L}_T = 45 \text{KeV}/\mu$ ) に対するRBE値を比較のために掲げた。この場合にも、 $Dq$  または  $n$  値の減少が著しく、生存率曲線が類似のものとなつたが、いずれの細胞においても、 $Do$  はほぼ等しく、RBE( $Do$ )が2.3~2.5であることが示されている<sup>9)</sup>。本実験に用いたサイクロトロン中性子線 ( $\bar{L}_T \approx 20 \text{KeV}/\mu$ ) に対してはとくにHeLa、HMVにおいて亜致死損傷の回復が顕著( $n=4.2$ および $4.9$ )であり、BLC生存曲線の小さい回復( $n=1.2$ )とに差が認められて、これらのX線抵抗性細胞では、2MeV中性子に対して観測されたごときBLCと同等の損傷を与えるには至らない。しかし、 $Do$ によるRBEはいずれも1.9~2.1にあつてほぼ等しく、細胞種によらないことが認められる。このことが、他の細胞種についても検証されるならば、 $Do$ の変化だけでLET効果を定量的に表現しうることになる。

サイクロトロン中性子線治療において、細胞種によつてRBE( $Do$ )は等しいが、亜致死損傷からの回復が異なることがバンデ・グラフによる2MeV中性子との著しい差である。このために、例えば2MeV中性子線治療において顕著な減少を示した<sup>9)</sup>黒色腫のサイクロトロン中性子に対する応答についてHMV細胞の不活化から推定すると、その生存率曲線に残存する肩( $n=4.9$ )によつて、0.01%生存残に要する線量は、2MeV中性子による場合( $n=1.8$ )の約2倍となることが示唆される。しかしながら、細胞による生存率がバンデ・グラフ中性子ではほぼ同等であつたことに対

し、サイクロトロン中性子照射後の回復が細胞種により異なることから、2MeV 中性子治療においてほとんど期待できなかつた分割照射効果が期待しうるものである。このような考察から、このサイクロトロン中性子は「中 LET 放射線」と看做すことができよう。

本研究でえられた LET ( $\bar{L}_D$ )—RBE (Do) 関係は、Barerdsen<sup>1)</sup>および Todd<sup>8)</sup>が T1 cell の 1% 生存率について求めた LET—RBE (D0.01) 関係に一致する。しかし、彼等の Do について求めた LET—RBE (Do) 関係は、我々の結果を中性子の LET として飛程平均 LET ( $\bar{L}_T$ )—RBE (Do) 関係にて表現した場合がより近い一致を示す。すなわち、LET—RBE (Do) 関係を考える場合、中性子線の LET として  $L_D$  より  $\bar{L}_T$  がより適した量のように思われる。

#### V. 結 語

X線感受性の異なる三種のヒトの癌培養細胞につき、これらのサイクロトロン中性子線照射後の生存率を求めた。

Burkitt 淋巴腫、HeLa S3 およびヒト黒色腫細胞についての Do はそれぞれ、58, 63, 67 rad であつて著しい差はないが、Dq が Burkitt 細胞の 13rad に対し、他の二細胞は 93, 106rad と差を生じた。バンデ・グラフによる平均 2MeV 中性子線によれば、これらの細胞の生存率はほぼ同等のものとなり、亜致死損傷の回復が小さかつたことに対比して、サイクロトロン中性子ではもつとも放射線感受性の高い Burkitt 細胞においても、その亜致死損傷からの回復能が失われない。

本研究の遂行にあたり、細胞培養を担当された野尻イチ氏に感謝致します。本研究の一部は文部省がん特別

研究 (I) 助成金によつた。

#### 文 献

- 1) Barendsen, G.W.: Responses of cultured cells, tumors and normal tissues to radiations of different linear energy transfer, *Curr. Top. Radiat. Res.*, 4: 293—356, 1968
- 2) 稲田哲雄: MeV 電子線および 2 MeV 中性子線の LET の算定に関する研究. 日本医放会誌, 31, 933—948, 1971.
- 3) Inada, T., Kasuga, T., Nojiri, I., Furuse, T. and Hiraoka, T.: Linear energy transfer-dependent radiosensitivity of Burkitt lymphoma cells, with special references to human melanoma HMV, HeLa-S3, and L5178Y cells. *GANN*, 67: 399—402, 1976
- 4) Oliver, Jr., G.D., Grant III, W.H. and Smathers, J.B.: Radiation Quality of Fields Produced by 16-, 30-, and 50-MeV Deuterons on Beryllium. *Radiat. Res.*, 61: 366—373, 1975
- 5) 春日 孟: 黒色腫・HMV 株, 人癌細胞の培養, 大星章一・菅野晴夫編集, pp. 203—215, 昭和 50 年, 朝倉書店, 東京.
- 6) Inada, T., Kasuga, T., Nojiri, I., Furuse, T. and Hiraoka, T.: Recovery in Burkitt lymphoma cells after X-ray irradiation. *GANN*, 451—453, 1976
- 7) Inada, T., Kasuga, T., Nojiri, T., Hiraoka, T. and Furuse, T.: Comparative study on radiosensitivities of cultured cell lines derived from several human tumor under hypoxic condition. *GANN*, 68, 357—362, 1977.
- 8) Todd, P.: Heavy ion irradiation of cultured human cells. *Radiat. Res. Suppl.*, 7: 196—207, 1967.
- 9) Tsunemoto, H., Umegaki, Y., Urano, M., Kurisu, A., Kutsutani, Y., Inada, T. and Hiraoka, T.: Experimental Studies and Clinical Trial with Fast Neutrons, Fraction Size in Radiobiology and Radiotherapy, *Igaku Shoin, Tokyo*, 1973



# 放医研サイクロトロン速中性子線の 深部照射に関する細胞致死効果

放射線医学総合研究所 生理病理研究部

大 原 弘

同 物理研究部

丸 山 隆 司

(昭和52年4月8日受付)

(昭和52年6月3日最終原稿受付)

## Biological effectiveness of NIRS cyclotron-produced neutrons on HeLa S3 cells in various depths.

Hiroshi Ohara and Takashi Maruyama

Division of Physiology and Pathology, and Division of Physics, National Institute of  
Radiological Sciences (NIRS), 4-9-1 Anagawa, Chiba-shi, Chiba 280*Research Code No.: 407**Key Words: Fast neutron, HeLa S3 cells, RBE in depth.*

Biological effectiveness of NIRS cyclotron-produced neutrons was studied by using HeLa S3 cells as a function of depth. The neutrons were produced by bombarding a thick beryllium target with 30 MeV deuterons.

Cells were placed in a tissue-equivalent plastic phantom at the depth of 0, 1, 5, or 10 cm from the surface, and then irradiated. Dose-survival curve of the cells showed a wide variation in the slope from experiment to experiment, while no significant difference was found between the survival curves obtained in one experiment with different depth. The RBE values obtained in terms of  $D_0$  ratio (X-rays/neutrons) varied from 1.36 to 2.04 in different experiments, and the average value was 1.69.

### 緒 論

放医研サイクロトロンを利用した速中性子線の生物材料に対する効果に関する研究の一つとして、照射野に置かれた培養細胞の線量効果反応が表層からの深さによつて、どのように変動するか HeLa 細胞を用いて調べている。線量効果反応は、まず設定した深さにおける細胞の照射線量に対する生残率曲線を求め、それから得られる平均致死線量 ( $D_0$  値, 37%致死線量) に関する RBE

値 (X線による  $D_0$  値/速中性子線による  $D_0$  値) を指標として比較を行なつた。深さによる中性子エネルギーの変動に関する解析は未了であるので、ここでは細胞の反応に関して現在まで得られた結果について報告する。

### 材料及方法

細胞と培養法 実験材料として HeLa S<sub>3</sub> 系細胞の 9 IV-1 株を用いた。細胞の培養には 10% 仔牛血清, 0.05% 心浸出液, 100 ICU/ml ペニシリン

ン, 100 $\mu$ g/ml ストレプトマイシンを添加した F10 培地を用い, 37°C で炭酸ガス培養法を利用した. 照射する細胞はあらかじめプラスチック製 フラスコ (ファルコン社, #3012) に移植され, 2~3 日間炭酸ガス培養を施されて対数増殖期にあるものとした.

照射法 サイクロトロン治療用照射室の患者用 ベットの 上に 組織等価プラスチックファントム (20 $\times$ 21 $\times$ 20cm) を 組み, コリメーター直下の 照射野の中心に 置いた. 表層から細胞までの深さは 重層するファントムの枚数を変えて調節した. 細胞の照射には フラスコの細胞付着面を線源に向けて置いた.

線量測定には EG&G 社製で 0.1ml の組織等価 電離箱を用い, それを細胞と同じレベルに 置いた. 照射野の大きさは STD 202cm で 17 $\times$ 17cm であつた. 深さ 5cm での線量率は平均 30rad/min であつた. この線量計は日米両国間での線量相互 比較に用いられた標準線量計で比較校正された ものである.

細胞の X線照射は 250KVp, 20mA, S.S.D. 50 cm 線量率 96rad/min の条件下で行なわれた.

細胞生残率の検定 細胞の生残率は照射細胞の コロニー形成能を検定し, 非照射細胞の形成能を 対照として計算した. 照射後, 細胞は単離細胞に 剥離分散され, 適当な細胞濃度で培養皿に移さ

れた約 2 週間培養後形成された生残細胞のコロニーを数えて, 生残率を求めた.

実験結果

実験で得られた結果は Fig. 1 ならびに Table 1

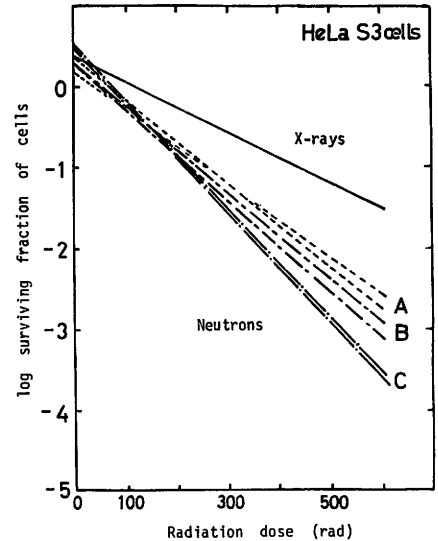


Fig. 1 Dose effect-survival curves of HeLa S3 cells against irradiation with NIRS cyclotron-produced neutrons. Various depth was obtained by layering 1-cm thick tissue-equivalent plastic phantom plates over tissue culture flasks. Two different depths were tested in one experiment. Experiment A : 0 and 5cm, Experiment B : 1 and 5cm, Experiment C : 1 and 10cm. The survival curves are expressed as a linear regression line obtained by using SOBAX ICC-2700 microcomputer program S0311.

Table 1. Characterization of dose-survival curvival curves of HeLa S3 cells irradiated with NIRS cyclotron-produced neutrons at different depth. Survival curves were characterized by the following three regression constants: Dq (quasithreshold dose, intercept at X axis), Do (37% dose), and n (extrapolation number, intercept at Y axis). The relationship between the experimental points and the linear regression line was expressed by a single number called the correlation coefficient (Corr.), which was calculated by using SOBAX ICC-2700 microcomputer program SO311.

Radiation	Exp	Dq (rads)	Do (rads)	n	Corr.	Depth (cm)	RBE (Do)
X-rays		125	130	2.5		0	1.0
Neutrons	A	41.2	95.5	1.5	0.978	5.0	1.36
		76.2	82.8	2.5	0.980	0	1.57
Neutrons	B	57.7	82.5	2.0	0.999	1.0	1.50
		52.2	77.8	1.95	0.999	5.0	1.67
Neutrons	C	79.6	64.6	3.4	0.994	10.0	2.01
		72.8	63.6	3.1	0.995	1.0	2.04
Average		63.3	77.8	2.4			1.69

にまとめた。細胞の照射に設定したファントム板の重層による深さは0, 1, 5, 10cmの4種とし、1回の実験にこの中の2種を組み合わせて、現在までA, B, Cの三回の実験を行なった。Fig. 1に示した各曲線はそれぞれ設定した深さの位置で、細胞を50, 100, 150, 200, 300, 400, および600radの各線量域で照射して得られた細胞の生残率曲線である。これらの曲線は各線量域で得られた細胞の生残率を最小自乗法による指数関数の回帰直線として求めたものである。Table 1は得られた回帰直線のパラメーターと、測定点の直線性を示す指標としてSOBAX ICC-2700マイクロコンピュータのプログラムSO311を用いて求めた相関係数(測定値と回帰直線との相関)ならびに速中性子線照射による細胞致死効果に関するRBE値を示している。Table 1の最下段に示した値は6つの曲線のパラメーターとRBE値の平均を示している。

得られた結果から、RBE値の変動をみると、その値は全体で1.36~2.04まで変化し、その平均は1.69であった。得られたRBE値を各実験群内で比較すると、2つの異なった深さの間で有意の差があるとは思われない。しかし、実験群間でRBE値を比較した場合、A群では平均1.47, B群では1.59, C群では2.03となり、その差はかなり大きい。

一方、深度別にRBE値を比較すると、0cmでは1.57, 1cmでは1.77, 5cmでは1.52, 10cmでは2.03となり、深度に応じた規則的変動とは云い難い。これらの結果から、得られたRBE値の変動は設定した深さによるものではないと思われる。

### 考 察

速中性子線照射を受ける生物体の内部で表層からの位置によつて放射線に対する線量効果反応が異なるという可能性は中性子線治療に関わりのあるものであり、その変動は中性子エネルギーの分布が深さによつて変動することによると考えられる。この問題に関する報告の中では、RBE値の変動が生物材料の置かれる位置の深さに関連していないという結果(Gragg et al : 1976<sup>3)</sup>, McNally

and Bewley : 1969<sup>2)</sup>, Nias and Major : 1971<sup>3)</sup>, Railton et al : 1973<sup>4)</sup>, Zeitz et al : 1975<sup>5)</sup>)と、反対にOER値やRBE値は照射位置の深さが増すとともに減少するという報告(Berry and Ellis : 1966<sup>6)</sup>, Berry : 1971<sup>7)</sup>, Berry and Bewley : 1974<sup>8)</sup>, Evans et al : 1971<sup>9)</sup>)とがある。後者の場合、中性子エネルギーの減少と関連していると考えられた。

この研究の一つの目的は設定した深さで速中性子線照射を行なったときに得られるRBE値の変動と中性子エネルギー分布の変動の対比であるが、得られた細胞致死効果に関するRBE値の変動は、全体的に大幅な変動(1.36~2.13)を示したにもかかわらず、深度に関連したものと認めるには至らない。その変動の特徴は実験群間で差が大きく、2種の深さの組み合わせた実験群内では著しい値の差はみられなかつた。また、深度別のRBE値の比較においても予想される中性子エネルギー低下を示唆する変化はみられなかつた。もし、中性子エネルギーの分布がこの実験の場合著しい変動がないとするならば、ここで観察されたRBE値の変動は細胞の生物学的な条件に起因する変動と考えられる。

現在進んでいる中性子エネルギーの深度分布の解析と共に今後は細胞側の条件も考慮に入れて更に解析を進めている。

### 文 献

- 1) Gragg, R.L., Humphrey, R.M. and Meyn, R.E.: The response of Chinese hamster ovary cells to fast neutron radiotherapy beams. 1. Relative biological effectiveness and oxygen enhancement ratio. *Radiat. Res.*, 65: 71—82, 1976
- 2) McNally, N.J. and Bewley, D.K.: A biological dosimeter using mammalian cells in tissue culture and its use in obtaining neutron depth-dose curves. *Brit. J. Radiol.*, 42: 289—294, 1969
- 3) Nias, A.H., Green, D. and Major, D.: Constancy of biological parameters in a 14 MeV neutron field. *Int. J. Radiat. Biol.*, 20: 145—151, 1971
- 4) Railton, R., Lawson, R.C., Porter, D. and Hannan, W.J.: Neutron spectrum dependence

- of r.b.e. and o.e.r. values. *Int. J. Radiat. Biol.*, 23: 509—518, 1973
- 5) Zeits, L., Canada, T.R., Djordjevic, B., Dymbort, G., Freeman, R., McDonald, J.C., O'Neil, J. and Laughlin, J.S.: A biological determination of the variation of fast-neutron field quality with depth, RBE, and OER. *Radiat. Res.*, 63: 211—225, 1975
  - 6) Berry, R.J. and Ellis, R.E.: A fast neutron source for radiotherapy. *Nature (London)*, 211: 267—268, 1966
  - 7) Berry, R.J.: Hypoxic protection against fast neutrons of different energies, A review, *Eur. J. Cancer*, 7: 145—152, 1971
  - 8) Berry, R.J. and Bewkey, D.K.: The importance of change in biological response with depth in tissue for collimated beams—further experimental verification. *Eur. J. Cancer*, 10: 323—325, 1974
  - 9) Evans, R.G., Pinkerton, A., Djordjevic, B., Mamacos, J. and Laughlin, J.S.: Changes in biological effectiveness of a fast neutron beam with depth in a tissue-equivalent material. *Radiat. Res.*, 45: 235—243, 1971
-

## 放医研サイクロトロン速中性子線の マウス腫瘍に対する影響

放射線医学総合研究所臨床研究部

浦野 宗保 小池 幸子 安藤 興一  
鈴木 康夫 轟 健

(昭和52年4月8日受付)

(昭和52年6月23日最終原稿受付)

### Effect of NIRS-Cyclotron-induced Fast Neutrons on a Spontaneous Mouse Tumor.

Muneyasu Urano, Sachiko Koike, Koichi Ando, Yasuo Suzuki and  
Takeshi Todoroki

Division of Clinical Research National Institute of Radiological Sciences,  
4-9-1 Anagawa, Chiba 280

---

Research Code No.: 407

---

Key Words: Fast neutron, Squamous cell carcinoma, Repair of  
potentially lethal damage

---

Effects of fast neutrons on animal tumor cells were studied *in vivo*. Experimental tumors were 5th generation isotransplants of NR-S1 squamous cell carcinoma which arose spontaneously in a C<sub>3</sub>Hf/He female mouse. Tumors were irradiated with single dose of neutrons when reached 8–10 mm in average diameter, and single cell suspension were prepared immediately. Cell survivals were determined by TD<sub>50</sub> assays. Dose-cell survival curves, if compared with those after X-rays, revealed every features of fast neutrons, namely large relative biological effectiveness, small oxygen enhancement ratio and small capacity for the repair of sublethal damage. Survival of tumors left *in situ* for 6 hours after irradiation was equivalent to that of tumors removed immediately after neutron irradiation, indicating that tumor cells irradiated with neutrons were not able to repair potentially lethal damage as well. Implications of these findings in radiation biology were discussed.

速中性子線はその生物学的な特性の故に<sup>1)</sup>新し  
治療用線源として多くの国々で注目を集めてい  
る。そしてイギリスやアメリカを始めとしてすで  
幾つかの癌治療センターで、それをを用いた癌治  
療が始められるにいたつた<sup>2-4)</sup>。われわれの研究

所にもサイクロトロンが医療用として設置され  
1975年9月より生物学的および物理学的な研究が  
始まると共に、11月末より人癌の速中性子線治療  
が開始されるにいたつた。われわれは実験動物を  
用い、速中性子線の効果について一連の研究を行

つているので、ここに報告する。

**実験材料および方法**

実験動物—腫瘍系としては、当研究所にて SPF (specific pathogen free) 条件下にて繁殖飼育している C<sub>3</sub>Hf/He マウスと、同系雌マウスに自然発生した扁平上皮癌である NR-S<sub>1</sub> の第5世代とを用いた。腫瘍は第4世代の腫瘍より単細胞浮遊液を作製、これをマウス大腿部皮下に移殖した。なお単細胞浮遊液は次の如く作製した。即ち、腫瘍を摘出し細切した後、0.1%トリプシンを含む Ca, Mg を含まない Dulbecco 氏液中で37°C, 30分間のトリプシン処理を行つた。その後、氷中にて静置、上澄をとり遠沈し、その沈渣を5%の仔牛血清を含む Hanks 氏液にて適当な細胞数を含むように再度希釈し、それを単細胞浮遊液とした<sup>5)</sup>。

中性子線照射は30MeV の重陽子をベリリウムのターゲットにあて発生せしめた中性子線にて行つた。TSD は150cm で線量率は約50rad/min であつた。マウス腫瘍の照射は正常酸素圧または低酸素圧な条件下で行つた。後者の照射には、腫瘍への血流を締めにて止めて照射される局所を照射2分前より照射中を通じて低酸素圧条件とした。正常酸素圧での照射はかかる止血を行わずマウスが通常空気呼吸を行つている状態で行つた。尚照射に際してはネプタールにて麻酔した<sup>6)</sup>。

実験方法は TD<sub>50</sub> 法、即ち被移植マウスの半数に移殖せしめるに要する細胞数を決定する方法、を用いた。腫瘍が平均8~10mm 直径に増大した時種々の線量を照射、これより単細胞浮遊液を作り、これを倍数希釈法にて6~8の異なる細胞数を含む希釈液とした後、それぞれをあらかじめ乱数化されたマウスに移殖した。尚被移植マウスには移植24時間前に <sup>137</sup>Cs 照射装置にて450rad の全身照射を行つた。移植後週に一度腫瘍増殖の有無を肉眼的に検討し、移植後60日間におよぶ各細胞数群毎の移植率に基づき TD<sub>50</sub> を logit 分析法にて算出した<sup>6)</sup>。

**実験結果および討論**

マウス腫瘍に対し正常酸素圧または低酸素圧な

条件下で種々の線量を一回照射し、直ちにこれを摘出、線量生存率関係を検討した。これと平行して単細胞浮遊液を作り、これに100%酸素ガスを3l/min で15分間流した後に種々の線量を照射、酸素条件 (Oxic) における細胞の線量生存率関係を検討した。これらの結果は Fig. 1 に示す如く

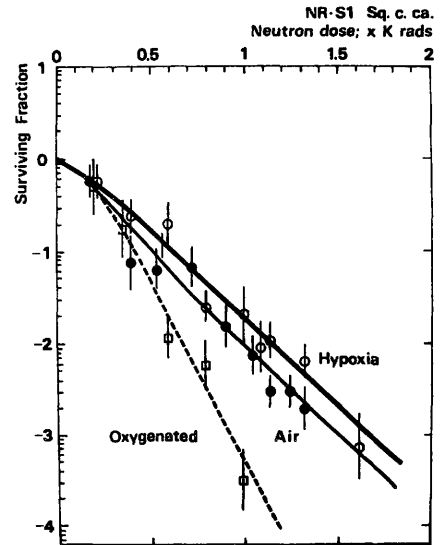


Fig. 1 Dose-cell survival curves of NR-S1 squamous cell carcinoma cells irradiated with fast neutrons under hypoxic condition (open circles) and in air (solid circles) *in vivo*. Tumor cells irradiated in oxygenated condition *in vitro* were indicated by open squares. All the surviving fractions were assayed *in vivo*.

で、X線照射による線量生存率関係と比較すると、高 LET 放射線のすべての特徴が集約的に認められた。中性子およびX線照射後の外挿値(n), Do を Table 1 に示すが、中性子線照射では RBE (relative biological effectiveness) の大きいこと OER (oxygen enhancement ratio) の小さいこと、そして外挿値も小さく sublethal damage の回復能も小さいことを示唆した。

次に中性子線照射された細胞のその PLD (potentially lethal damage) を修復しうるかどうかを検討した。平均直径8~10mm に増大した腫瘍に1330rad を正常酸素圧にて照射し、その直後あ

Table 1. Dose-cell survival relations of NR-S1 tumor cells irradiated with X-rays or with neutrons under well-oxygenated or hypoxic conditions.

Radiation		Oxic cells		Hypoxic cells	
		n	D <sub>0</sub>	n	D <sub>0</sub>
X-rays	(0h)*	10	120	2.3	360
	(6h)*			5.0	450
Neutrons		3.7	113	1.4	225

\* 0 h and 6 h indicate single dose-0h-survival curve and single dose-6 h-survival curve respectively. Tumor cells removed immediately or 6 hours after neutron irradiation behaved the same dose-cell survival relation.

るいは2時間後、6時間後に腫瘍を摘出、照射後腫瘍が生体内にとどまることによりその生存率がどのように変るかを検討した。結果はTable 2に示す如くで、1330rad 照射直後に摘出した時の生存率を1.0とすると、2時間後あるいは6時間後に摘出した時の細胞の生存率は0.86、1.04で照射直後に摘出したものと有意差がなかつた。このことよ、照射後生体内に2~6時間とどめた時、生存率が著しく上昇するX線照射と比べ大きな違いで、X線照射後にみられるPLDの修復が中性子線照射後には認められないことを示すものであり、中性子線照射の一つの大きな特徴であろう。このことはWithersらの腸管を用いた実験で、中性子線照射後には、何らの回復も認めていない

のとよく一致する<sup>10)</sup>。

通常の放射線治療を考えた時、照射後腫瘍は摘出されるのではなく生体内にとどまっているので、X線照射後にはPLDの修復が認められるが、中性子線照射後にはこれは認められないことになる。したがってRBEの算出も照射直後に腫瘍を摘出して求めた線量生存率曲線(これを便宜

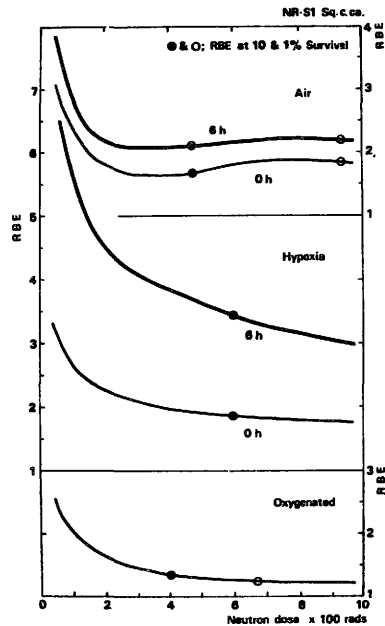


Fig. 2 RBE (relative biological effectiveness) of neutron dose. Thin and thick lines indicated by 0 h and 6 h demonstrate RBE based on the single dose-0 h-survival curve and on single dose-6 h-survival curve respectively.

Table 2. Changes of surviving fractions of NR-S1 tumor cells as a function of time left *in situ* after a neutron dose given in air.

Neutron dose (rad)	Time left <i>in situ</i> (h)	TD <sub>50</sub> (95% confidence limit)	Surviving fraction	Ratio S.F. at 0 h*
0	—	1.0(0.61-1.8) × 10 <sup>1</sup>	1.0	—
1330	0	1.7(0.95-3.0) × 10 <sup>3</sup>	0.0059	1.0
1330	2	1.5(0.87-2.4) × 10 <sup>3</sup>	0.0069	1.17
1330	6	1.8(0.49-6.4) × 10 <sup>3</sup>	0.0056	0.95

\* Ratio of surviving fraction at time left *in situ* to that at 0 h.

上 single dose-0 h-survival curve と呼ぶ)を用いた場合には、PLD の修復が考えられていないために Fig. 2 の細い実線の如く RBE は小さくなる。一方照射後 6 時間後に摘出して検討した線量生存率曲線 (便宜上 single dose-6 h-survival curve と呼ぶ) で RBE を算出すると、この曲線には PLD の修復の有無が含まれ、RBE は前者よりもはるかに大きい (Fig. 2 の太い実線)。われわれの中性子線照射による腫瘍の反応を、例えば growth delay とか  $TCD_{50}$  (50% tumor control) といつた方法でまだ検討されていないので in vivo での反応は不明だが、他のサイクロトロン中性子線による反応等<sup>11)</sup>よりみて、Fig. 2 の太い実線がより正確に in vivo での反応を反映するようである。

#### 文 献

- 1) Barendsen, G.W.: Possibilities for the application of fast neutrons in radiotherapy: Recovery and oxygen enhancement of radiation induced damage in relation to linear energy transfer. *Europ. J. Cancer*, 2: 333—345, 1966
- 2) Catteral, M.: Fast neutrons—Clinical requirements. *Br. J. Radiol.*, 49: 203—205, 1976
- 3) Berry, H.C., Parker, R.G., Gerdes, A.J.: Preliminary results of fast neutron teletherapy of metastatic cervical adenopathy. *Cancer*, 37: 2613—2619, 1976
- 4) Caderao, J.B., Hussey, D.H., Letcher, G.H., Sampiere, V.A., Johnson, D.E. and Wharton, J.T.: Fast neutron radiotherapy for locally advanced pelvic cancer. *Cancer*, 37: 2620—2629, 1976
- 5) Urano, M., Nesumi, N., Ando, K., Koike, S. and Ohnuma, N.: Repair of potentially lethal radiation damage in acute and chronically hypoxic tumor cells in vivo. *Radiology*, 118: 447—451, 1976
- 6) Urano, M., Fukuda, N., Ando, K., Koike, S. and Tanaka, N.: Tumor control and regrowth probability after a single radiation of experimental animal tumors. *J. Natl. Cancer Inst.*, 53: 517—525, 1974
- 7) Phillips, R.A. and Tolmach, L.J.: Repair of potentially lethal damage in X-irradiated HeLa cells. *Radiat. Res.*, 29: 413—432, 1966
- 8) Little, J.B.: Repair of sub-lethal and potentially lethal radiation damage in plateau phase cultures of human cells. *Nature*, 224: 804—806, 1973
- 9) Hahn, G.M., Rockwell, S., Kallman, R.F., Gordon, L.F. and Frindel, E.: Repair of potentially lethal damage in vivo in solid tumor cells after X-irradiation. *Cancer Res.*, 34: 351—354, 1974
- 10) Withers, H.R., Chu, A.M., Mason, K.A., Reid, B.D., Barkley, Jr., H.T. and Smathers, J.B.: Response of jejunal mucosa to fractionated doses of neutrons or  $\gamma$ -rays. *Europ. J. Cancer*, 10: 249—252, 1974
- 11) Fowler, J.F., Denekamp, J. and Field, S.B.: RBE values for regrowth of C3H mouse mammary carcinoma after single doses of cyclotron neutrons or X-rays. *Europ. J. Cancer* 9: 853—857, 1973



# マウスの骨髄障害死ならびに精巣重量減少にたいする サイクロトロン中性子線の生物効果

放射線医学総合研究所

村 松 晉\* 丸 山 隆 司

(昭和52年 4 月 8 日 受付)

(昭和52年 6 月 23 日 最終原稿 受付)

## Biological effects of NIRS-cyclotron fast neutrons on the acute 30 day mortality and the testis weight loss of mice.

Muramatsu, S.\* and T. Maruyama

National Institute of Radiological Sciences, Chiba 280, Japan

---

Research Code No.: 404

---

Key Words: Cyclotron, Bone marrow death, Testis weight  
loss, RBE.

---

The effectiveness of NIRS-cyclotron fast neutrons from the Be (d, n) B reaction with 30 MeV neutrons was compared with that of 200kvp X-rays in the acute mortality within 30 days after exposure and the decrease in the testis weight of mice. Then, groups of 10-weeks-old ddY-SLC male mice were exposed to graded doses over the range 96 to 864 rad of 200 kvp X-rays or NIRS-cyclotron fast neutrons.

The LD<sub>50/30</sub> values for X-rays and neutrons were 662.0 rad and 609.5 rad, respectively. The relative biological effectiveness (RBE) for fast neutrons using 30 day mortality as the endpoint for comparison and 200 kvp X-rays as the reference radiation was 1.09. The weight loss of testis was determined at 30 days after exposure, since it reached maximum at around 4 weeks after exposure in mouse. The weight of testis decreased as a function of log dose of X-rays and neutrons for the doses over the range 96 to 700 rad. The RBE values were varied according to doses, and the value at 50% weight reduction (ED<sub>50</sub>) was 2.19.

放射線医学総合研究所に設置された Thomson-CSF 社製サイクロトロンの主要目的の1つは、悪性腫瘍の速中性子線治療である。このサイクロトロン速中性子線による生物効果の研究は、生体にたいする高 LET 放射線の作用機序を明らかにすると同時に、治療を行う際に必要な基礎データ

を提供するという意味で、非常に重要である。著者らは、マウスを用いて、サイクロトロン速中性子線の生物効果に関する研究を進めてきたが、その結果の一部をまとめたので報告する。

### 材料および方法

10週齢の ddY-SLC 雄マウス800匹を使用した。

\*: 現所属農林省畜産試験場, 育種部, 遺伝障害研究室

\*Present address: Laboratory of Genetic Disorder, National Institute of Animal Industry, Chiba 280, Japan.

1群を10匹として、アクリル樹脂製照射容器に入れ、X線またはサイクロトロン速中性子線を全身1回照射した。X線照射は、200kVp, 20mA, 0.5mmCu+0.5mmAl フィルター, 94rad/minの線量率で行った。また、速中性子線の照射には、NIRS サイクロトロン<sup>1)</sup>で加速した30MeV 重陽子によって Be(d, n)B 反応から生じた速中性子線を用い、30rad/minの線量率で行った。照射線量は、X線96~864rad, 速中性子線101~700radの範囲である。線量測定は、X線については電総研で校正した標準線量計により比較校正した電離箱 (Victoreen 社製) で、速中性子線については日米線量相互比較により校正した標準線量計を基準に比較校正した組織等価電離箱 (EG & G 社製) で行なった。なお、X線のR線量は、rad/R 補正係数0.95を乗じて rad 線量に換算した。放射線の影響は、照射後30日までの死亡率、30日目の精巣重量 (各個体とも左右両精巣を1対とした新鮮生重量) の減少について研究した。

結果および考察

1. LD<sub>50/30</sub>線量

照射後30日目までの期間における死亡分布をみると (Fig. 1), X線では10日目附近にピークをもつ造血障害死のパターンを示しているが、速中性子線では高線量群になるほどピークは早い時期に移行する傾向がみられた。両線質の各線量にお

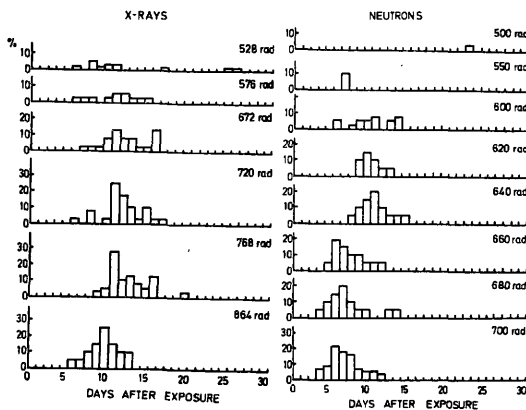


Fig. 1 Survival time distributions for mice as a function of radiation doses.

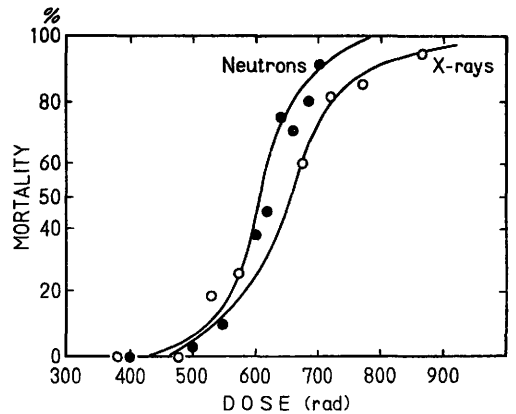


Fig. 2 Dose-effect curves for 30-day bone marrow death in mice exposed to X-rays and fast neutrons.

る30日死亡率を Fig. 2 に示した。この結果から、LD<sub>50/30</sub>線量を求めると、X線では662.0rad, 速中性子線では609.5rad となり、これを基にして求めた RBE は1.09であつた。

dd マウスに関するX線の LD<sub>50/30</sub>線量については、既にいくつかの報告がみられる。すなわち、ddN 雌640rad (10週齢)<sup>2)</sup>, ddN 雄720R (8週齢)<sup>3)</sup>, DDK 雄670R (3~4週齢)<sup>4)</sup> などの結果である。著者らの用いた ddY-SLC マウスも、これらの dd マウスと起源を同じくするものであり、えられた LD<sub>50/30</sub>値も、それらの結果と著しく異つたものではなかつた。

一方、速中性子線については、ddN 雌マウス (10週齢) にたいする14.1MeV 速中性子線 ( $\bar{E} \div 12\text{KeV}/\mu$ ) の LD<sub>50/30</sub>が、560rad, 200kVp X線にたいする RBE は、1.4と報告されている<sup>5)</sup>。また、15MeV 速中性子線 ( $\bar{E} \div 12\text{KeV}/\mu$ ) ならびにワシントン大学のサイクロトロン速中性子線 (Be(d, n) 重陽子エネルギー 21MeV) に関する急性の造血障害死にたいする RBE も、それぞれ1.1と報告されている<sup>6) 7)</sup>。これらの結果からみて、NIRS サイクロトロン速中性子線 ( $\bar{E} \div 16\text{KeV}/\mu$ ) で求めた本報の値1.1は、妥当な結果であると考えられる。速中性子線照射の場合には、骨内に存在する骨髓細胞への吸収エネルギーは他の軟組織に比べていくぶん減少し<sup>8) 9) 10)</sup>、そのた

めに全身照射による骨髄の障害が他の軟組織のそれよりも軽減されると考えられる。その結果が、X線照射と比較した死亡分布 (Fig. 1) の違いとなつて現われ、さらに LD<sub>50/30</sub> で比較した RBE 値にも反映しているのであろう。

2. 精巣重量の減少

精巣は放射線感受性が高いので、その重量減少は非常に高感度の指標となる。マウスでは、照射後4週目附近で精巣重量が最低となるので<sup>(11)(12)</sup>、照射後30日目に両群の各線量について、精巣の生重量(各線量群の各個体毎に左右両精巣を対にした)を測定し、比較した (Table 1)。

Table 1. Changes of testis weight for various doses of X-rays and cyclotron fast neutrons.

Dose*	X-rays		Neutrons	
	No.	Mean ± S.E.	No.	Mean ± S.E.
0	21	278.05±6.91	—	—
100	5	195.26±4.31	5	159.90±3.41
200	5	159.20±5.03	5	104.40±3.17
300	5	128.58±5.01	5	94.26±7.63
400	5	108.10±4.00	5	69.20±4.46
500	5	96.78±1.50	5	63.24±5.72
550	10	93.66±5.57	5	72.64±4.80
600	13	95.22±2.67	12	65.14±3.14
620	—	—	7	72.41±4.51
610	—	—	5	68.20±3.02
660	—	—	8	63.38±2.48
680	—	—	5	63.10±2.52
700	—	—	5	53.80±3.94
750	5	80.66±3.84	—	—

\* : R for X-rays, and rad for neutrons.

非照射対照群 (100日齢) の重量は、278.1mg であつた。X線照射群では、96rad で195.3mg あつたが、照射線量に比例して減少量が大きくなり、720rad では53.8mg であつた。速中性子線照射群では、100rad で160.0mg あつたが、X線の場合と同様の傾向を示し、700rad で53.8mg であつた。

非照射群の重量を基準として、それにたいする両線質の減少量を求め、精巣重量減少の線量効果

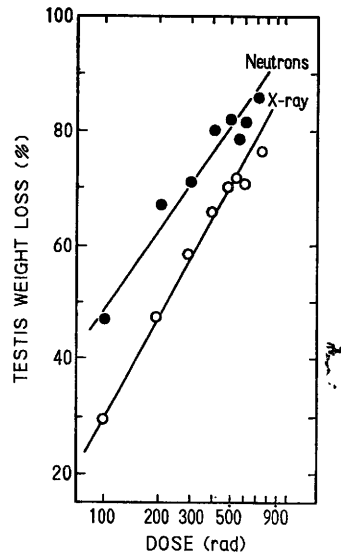


Fig. 3 Dose-effect curves for testis weight loss in mice irradiated with X-rays and fast neutrons.

関係を求めた (Fig. 3)。図から明らかなように、両群共に重量減少は、log 線量に直線性的関係を示した。その詳細については、さらに検討中であるが、減少効果は、X線よりも中性子線で大きい傾向が認められた。RBE は、中性子線量によつて変動するが、低線量域で大きく、高線量域では小さくなる傾向がみられた。重量減少が50%になる線量 (ED<sub>50</sub>) は、X線 230rad、速中性子線 105 rad で、その時の RBE は2.19であつた。精巣重量の減少は、放射線感受性の高い A, B, In 型精原細胞の死滅に起因する生殖細胞数の減少によるものであるから、サイクロトロン速中性子線の効果は、生殖能力にたいしてもX線より大きな影響を与えるものと考えられる。

要約

マウスの生体内で、放射線感受性の高い細胞再生系を指標とした急性骨髄障害死 (LD<sub>50/30</sub>) と精巣重量減少 (ED<sub>50</sub>) について、NIRS-サイクロトロン速中性子線の RBE を求めた。200kVp X線にたいする RBE は、それぞれ1.09, 2.19であつた。

文献

1) Ogawa, H., et al.: NIRS-Chiba isochronous

- cyclotron, 1975, 1—14, National Institute of Radiological Sciences, NIRS-M-11. 1975
- 2) Sawada, S. and H. Yoshinaga: *Nippon Acta Radiol.*, 23: 1080—1084, 1963
  - 3) Nakamura, W., *et al.*: *Comparative Cellular and Species Radiosensitivity* (eds. V.P. Bond and T. Sugahara), 202—210, Igaku Shoin Ltd., Tokyo, 1969
  - 4) Kondo, K., *et al.*: *ibid*, pp. 20—29, 1969
  - 5) Broerse, J.J.: *Int. J. Radiat. Biol.*, 15: 115—124, 1969
  - 6) Broerse, J.J.: *Europ. J. Cancer*, 10: 225—230, 1974
  - 7) Geraci, J.P., *et al.*: *Radiology*, 115: 459—463, 1975
  - 8) Carter, R.E., *et al.*: *Radiation Res.*, 4: 413—423, 1956
  - 9) Yamamoto, O.: *Nippon Acta Radiol.*, 23: 146—156, 1963
  - 10) Yamamoto, O.: *ibid*, 26: 446—453, 1966
  - 11) Kohn, H.I. and R.F. Kallman: *Brit. J. Radiol.*, 27: 586—591, 1954
  - 12) Silini, G., *et al.*: *Radiation Res.*, 19: 50—63, 1963
  - 13) Batchelor, A.L., *et al.*: *Biological Effects of Neutrons and Proton Irradiation*, II: 303—310, IAEA, Vienna, 1964
-

# ヒトのリンパ球における染色体異常誘発に関する サイクロトロン速中性子線の効果

放射線医学総合研究所

村 松 晉\* 丸 山 隆 司

(昭和52年4月8日受付)

(昭和52年5月9日最終原稿受付)

## Chromosome aberrations in human lymphocytes after irradiation with NIRS-cyclotron fast neutrons *in vitro*. A preliminary report.

Muramatsu\*, S. and T. Maruyama

National Institute of Radiological Sciences, Chiba 280, Japan

Research Code No.: 406

Key Words: Cyclotron, Human lymphocyte, Chromosome  
aberration, RBE.

The dose-response relationships for inducing chromosome aberrations (dicentric) in human lymphocytes were studied by whole-blood microculture following *in vitro* exposures at various doses either 200 kVp X-rays or NIRS-cyclotron fast neutrons. The yields of dicentric induced were dependent on the exposure dose of two types of radiations between 48 to 384 rad and 25 to 400 rad by X-rays and fast neutrons, respectively. The dicentric yields gave the best fit to the linear quadratic function  $Y = \alpha D + \beta D^2$ ; namely  $Y_X = 3.66 \times 10^{-4} D + 8.01 \times 10^{-6} D^2$  for X-rays and  $Y_N = 28.90 \times 10^{-4} D + 4.04 \times 10^{-6} D^2$  for fast neutrons. The RBE value of NIRS-cyclotron fast neutrons versus 200 kVp X-rays decreased with increasing neutron doses, for example from 2.3 at 50 rad to 1.2 at doses up to 300 rad.

標準化された条件下で求められたヒトの末梢リンパ球の染色体異常誘発に関する線量効果関係は、ヒトの被曝線量を推定するための生物学的線量測定、さらにはヒトにたいする種々の線質の放射線の影響を比較する手段として有用であり、かつ重要な指標である<sup>1)</sup>。そこで、著者らは、放射線医学総合研究所に設置された Thomson-CSF 社

製サイクロトロン<sup>2)</sup>について、基礎研究として、ヒトの末梢リンパ球における染色体異常の誘発に関する研究を進めてきた。本報では、その結果について報告する。

### 材料および方法

正常な日本人男子より採取した新鮮血を用い、同一個人の血液をシリーズとして研究を通じて使

\*：現所属 農林省畜産試験場，育種部，遺伝障害研究室。

この研究の一部は放射線医学総合研究所において行われた。

\*Present address: Laboratory of Genetic Disorder, National Institute of Animal Industry, Chiba 280, Japan.

用した。血液は、*in vitro* の状態でX線 (200kVp, 20mA, 0.5mmAl+0.5mmCu フィルター, 110 rads/min) またはサイクロトロン速中性子線 (加速した30MeV 重陽子によつて Be(d,n)B 反応から発生した速中性子線, 30rad/min) を照射し, 常法に従つて48時間の全血培養をした後<sup>1)3)</sup>, 低張処理, air-dry 法, ギムザ染色によつて標本を作つた。コルセミドは, 照射後1回目の分裂中期像を集めるために, 培養開始後24時間に加えた。染色体異常は, 両線質の各線量について dicentrics の出現頻度を分析した。照射線量は, X線48~384rads, 速中性子線25~400rads の範囲である。照射線量は, X線については電総研で校正した標準線量計により比較校正した電離箱 (Victoreen 社製) で, 速中性子線については日米線量相互比較により校正した標準線量計を基準に比較校正した組織等価電離箱 (EG&G 社製, 0.1cc) で測定した。なお, X線のR線量は, rad/R 補正係数0.95を乗じ, rad 線量に換算した。

**結果および考察**

非照射対照群については, 3200個の中期像を分析したが, dicentrics は観察されなかつた。照射群では, 両線質とも照射線量に比例して, 細胞当りの dicentrics 誘発頻度の増加が認められた。X線照射群の頻度は, 48rad 0.042 (21/500), 96 rad 0.103 (62/600), 192rad 0.327 (196/600), 288rad 0.680 (272/400), 384rad 1.450 (435/300) であつた。一方, 速中性子線照射群の頻度は, 25rad 0.073 (29/400), 50rad 0.105 (63/600),

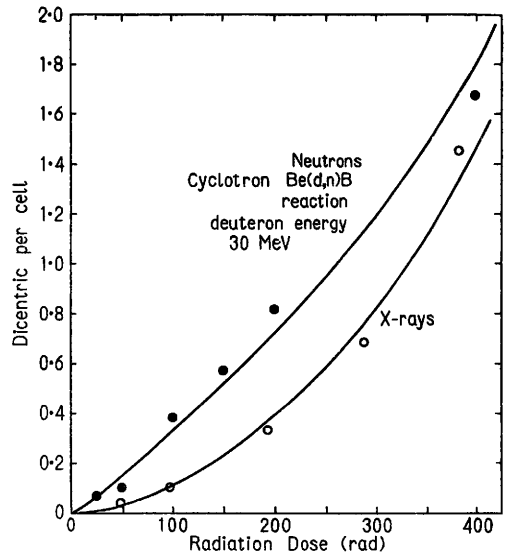


Fig. 1 Dose-effect relationships for dicentrics yield plotted against radiation dose and fitted to the function  $Y = \alpha D + \beta D^2$ .

100rad 0.383 (153/400), 150rad 0.575 (230/400), 200rad 0.815 (326/400), 400rad 1.675 (335/200) であつた。

この線量効果関係には, 最小自乗法による linear quadratic model ( $Y = \alpha D + \beta D^2$ ; Y: dicentrics の頻度; D: rad 線量;  $\alpha, \beta$ : 線量の係数) が適合したので, このモデルに従つて分析を行つた (Fig. 1)。計算によつて線量の係数  $\alpha, \beta$  を求めた結果 (Table 1), 回帰式は:—

200kVp X線

$$Y_x = 3.66 \times 10^{-4} D + 8.01 \times 10^{-6} D^2 \dots\dots (1)$$

Table 1. Comparison of the value of the coefficients  $\alpha$  and  $\beta$  in the equation  $Y = \alpha D + \beta D^2$  for dicentrics yields.

Radiation type	$\alpha \times 10^{-4}$	$\beta \times 10^{-8}$	$\alpha/\beta$ (rad)	LET (MeV cm <sup>2</sup> /g)	
				Dose Average	Track Average
D-Be NIRS cyclotron $E_d = 30\text{MeV}$	28.9	4.04	715	848	150
D-Be $E_d = 16\text{MeV}^*$	47.79	6.4	748	760	160
D-T Neutron generator $E_n = 14.7\text{MeV}^*$	20.16	8.84	296	1000	110
X-rays	3.66	8.01	45.7	—	—

\* Data after D.C. Lloyd et al (Int. J. Rad. Biol., 1976)

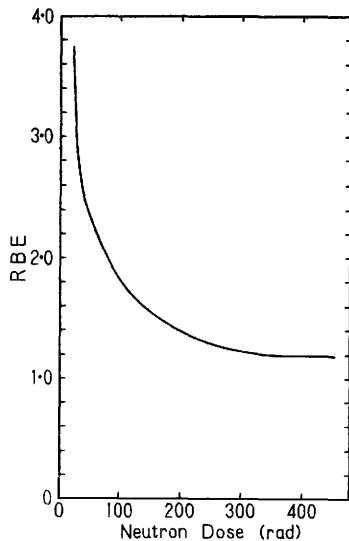


Fig. 2 Relations between the RBE of NIRS-cyclotron fast neutrons and the neutron dose for dicentric yields.

#### 速中性子線

$$Y_N = 28.90 \times 10^{-4}D + 4.04 \times 10^{-6}D^2 \dots \dots (2)$$

となつた。また、 $\alpha/\beta$  比は、X線45.7rad, 速中性子線715radとなり, 速中性子線で single track の効果が大きいことがわかつた。

X線の効果を, 既に知られている多くの報告<sup>3)-5)</sup>と比較したが, 著者らの結果はそれらと著しく異なるものではなかつた。速中性子線については, Lloyd (1976)<sup>6)</sup>の D-T neutron generator に

よる14.7MeV 速中性子線ならびに Hammersmith のサイクロトロン速中性子線についての結果と比較したが (Table 1), NIRS-サイクロトロン速中性子線の効果は, 両者の中間に位置する結果であり, LET からみても妥当と思われた。

RBE は, 単一の値とはならなかつたので, 式 (1), (2)を基にして, 速中性子線の線量について RBE を求めた (Fig. 2)。図から明らかなように, RBE は低線量域で大きく, 51rad で2.3, 100rads で1.8であつたが, 速中性子線の線量が増加すると共に小さくなり, 200rad で1.4, 300 rads 以上では1.2という値であつた。

#### 文 献

- 1) Buckton, K.E. and H.J. Evans: Methods for the analysis of human chromosome aberrations. pp. 1—66, W.H.O., Geneva, 1973
- 2) Ogawa, H., et al.: NIRS-Chiba isochronous cyclotron, 1975. pp. 1—14, National Institute of Radiological Sciences, NIRS-M-11, 1975
- 3) Muramatsu, S. and O. Matsuoka: Biological and Environmental Effects of Low-Level Radiation, I: 229—236. I.A.E.A., Vienna, 1976
- 4) Sasaki, M.S.: Biological Aspects of Radiation Protection, pp. 81—91, (eds. T. Sugahara and O. Hug), Igaku-Shoin Ltd., Tokyo, 1971
- 5) Lloyd, D.C., et al.: Intern. J. Radiation Biol., 28: 75—90, 1975
- 6) Lloyd, D.C., et al.: Ibid., 29: 169—182, 1976

# サイクロトロン中性子線照射による マウスの白内障誘発

放射線医学総合研究所

村松 晋\* 丸山 隆 司

昭和52年 4 月 8 日 受付

(昭和52年 6 月23日最終原稿受付)

## Induction of complete lens opacities on mice by NIRS-cyclotron fast neutrons.

Muramatsu, S.\* and T. Maruyama

National Institute of Radiological Sciences, Chiba 280, Japan

Research Code No.: 404

Key Words: Cyclotron, Late effects, Cataracta

Ten-weeks-old ddY-SLC male mice were given a single whole body irradiation with either 200 kvp X-rays or NIRS-cyclotron fast neutrons. And the incidence of complete lens opacities was determined in each mouse at 12 months after exposure of various doses of X-rays or fast neutrons.

In 80 control lenses, no cataract was observed. The incidence of complete opacities was 6.3% (9/144 lenses) and 32.5% (52/160 lenses) in the X-ray and neutron groups, respectively. And the difference was statistically highly significant. The increased incidence of cataract were observed over the dose range up to 576 rad and 200 rad in the X-ray and fast neutron groups, respectively. These results suggest that the NIRS-cyclotron fast neutrons are more effective than 200 kvp X-rays for producing complete lens opacities.

水晶体にたいする放射線の影響は、顔面や頭部の癌の放射線治療において重要な問題であり<sup>1)</sup>、またサイクロトロンの研究に参加していた研究者の調査では、X線の場合よりも低い線量の被曝で白内障の発生が報告されている<sup>2)</sup>。マウスの水晶体は、ヒトのそれよりも放射線感受性が高く、しかも高LET放射線では、その影響が大きいので、種々のエネルギーの中性子線や陽子線などの晩発障害の比較研究に際して、それを指標とした多く

の研究が進められてきた<sup>3)4)5)6)</sup>。

著者らは、先に NIRS-サイクロトロン速中性子線の生物効果として、全身照射を行つたマウスの骨髄障害死(LD<sub>50/30</sub>)、精巣重量減少について比較研究を進めてきた<sup>7)</sup>。本報では、晩発障害の1つである白内障の誘発についてマウスを用いて研究を進め、知見をえたので報告する。

### 材料および方法

10週齢の ddY-SLC 雄マウスを、1群10匹とし

\* : 現所属 農林省畜産試験場, 育種部, 遺伝障害研究室。

\*Present address: Laboratory of Genetic Disorder, National Institute of Animal Industry, Chiba 280, Japan.



Table 1. Incidence of complete lens opacities after exposure to X-rays or fast neutrons.

Dose (rad)	X-rays			Neutrons		
	No. eyes	Cataract	%	No. eyes	Cataract	%
Control	80	0	0.0	—	—	—
1~ 100	20	0	0.0	10	0	0.0
101~ 200	10	0	0.0	10	1	10.0
201~ 300	10	0	0.0	20	0	0.0
301~ 400	4	0	0.0	20	3	15.0
401~ 500	20	0	0.0	20	11	55.0
501~ 600	50	3	6.0	32	12	37.4
601~ 699	20	2	10.0	26	12	46.2
700~	10	4	40.0	12	10	83.3

てアクリル樹脂製照射容器に入れて200kVp X線 (96~720 rad), または NIRS サイクロトロン速中性子線 (100~700rad) を全身1回照射し, 1年後の生残個体を材料として調査した. 照射法, 線量測定の詳細については, 前報に記載した<sup>7)</sup>.

照射後1年目の生残個体は, 対照群40, X線照射群72, 速中性子線照射群80の計192匹であつた. これらのマウスの左右両眼の水晶体について, 肉眼的な観察から完全な白濁を識別できるものを白内障と判定し, 記録した.

結果および考察

放射線照射後1年目における各群の生残マウスは, 非照射対照群 (435日齢) 40, X線照射群72, サイクロトロン速中性子照射群80の計192匹で, その内訳は Table 1 に示した.

非照射対照群は, 生後435日齢に達していたが, 肉眼的に識別しうるような水晶体の白濁は観察されなかつた. 照射群では, 両群共に白内障の発現をみたが, X線照射群と速中性子照射群の発生率に差異が認められた. その発生率は, それぞれ6.3% (9/144水晶体), 32.5% (52/160水晶体) であり, 速中性子線照射群における高率の発生は統計的に有意であつた ( $\chi^2_{df=1}=18.21, P<0.005$ ).

X線照射群では, 576rad 以下の線量では発生がみられなかつたが, 高線量群では線量に比例した増加がみられた. その頻度は, 576rad で0.06, 672rad で0.10, 720rad で0.40であつた (Fig. 1). 速中性子線照射群では, 200rad 以下の線量で発

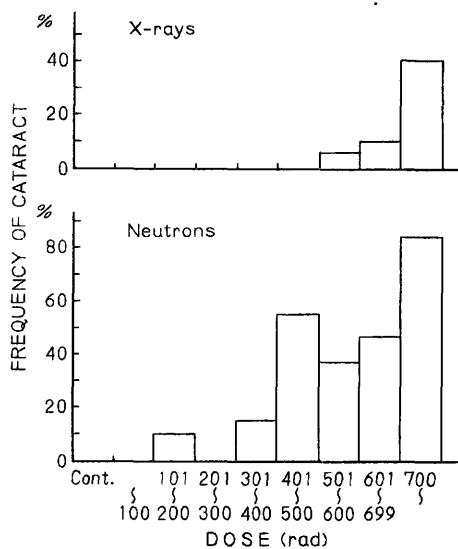


Fig. 1 Frequency of complete lens opacities in relation to the dose of X-rays and fast neutrons at 12 months after exposure.

生がみられ, 線量の増加と共に高頻度になる傾向が認められた (Fig. 1).

これらの結果は, 調査個体数も十分であるとはいえないであろうし, 照射後1年目の時点での結果のみであるけれども, 水晶体にたいするサイクロトロン速中性子線の生物効果がX線よりも大きく, 低い線量域から白内障を発生させることを示している. しがしながら, 水晶体の白濁の程度とその進行は, 照射線量と密接な関係があるので, 照射後1年目の時点の発生頻度だけで比較するこ

とには多くの問題が残るであろう。特に、水晶体の白濁の程度とその進行に関連した線量効果関係を明らかにした上で、正確な生物効果比を求めるべきであろうと考えられる。さらにクリニカルトリアルにおける分割照射のスケジュールに添った照射を行つた場合の影響などの基礎的な研究が必要であろう。

文 献

- 1) Merriam, G.R., Jr. and E.F. Focht: *Am. J. Roentgenol.*, 77: 759—785, 1957
- 2) Abelson, P.H. and P.G. Kruger: *Science*, 110: 655—657, 1949
- 3) ICRP: *Radiosensitivity and Spatial Distribution of Dose*, ICRP Pub. 14, pp. 37—50, Pergamon Press, 1969
- 4) Radnot, M.: *Atom. Ener. Rev.*, 10: 129—165, 1972
- 5) Merriam, G.R., Jr. *et al.*: *Radiation Res.*, 25: 123—138, 1965
- 6) Darden, E.B., *et al.*: *ibid.*, 43: 598—612, 1970
- 7) 村松 晋, 丸山隆司: *日医放会誌*, 37, 10, 991—994, 1977.

## 2MeV および 30MeV 速中性子線照射をうけた アルテミア卵の RBE

放射線医学総合研究所

岩崎 民子 丸山 隆司 隈元 芳一

(昭和52年 4 月 8 日受付)

(昭和52年 5 月 4 日最終原稿受付)

### Comparative effects of $^{60}\text{Co}$ $\gamma$ -rays, 2 MeV and 30 MeV fast neutrons on *Artemia*

Tamiko Iwasaki Takashi Maruyama and Yoshikazu Kumamoto

National Institute of Radiological Sciences, Anagawa, Chiba

Research Code No.: 400

Key Words: *Artemia* egg, Fast neutron, RBE.

The effects of a single exposure to 2 MeV fast neutrons from a Van de Graaff accelerator and 30 MeV from Cyclotron were compared with the effects of exposure to  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -ray irradiation on dry eggs of *Artemia*. The hatchability curves for both neutrons were characterized by the decrease in shoulder, compared to those for  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays. Relative biological effectiveness (RBE) values were found 1.12 for 2 MeV fast neutrons and 2.92 for 30 MeV by comparing the dose required to reduce hatchability to 50 per cent. The relationship between RBE and LET of *Artemia* dry eggs was discussed.

#### 緒 言

LET の異なる放射線による RBE の変化についてはこれまでに種々な材料で検討されてきた。著者らは、すでにアルテミア卵を用いて Van de Graaff からの平均2MeV 速中性子線とガンマ線照射による RBE の比較を、種々な生物学的指標に基づいて行なってきた<sup>1)</sup>。そして、速中性子線の効果は選択した生物学的指標(個体の死、細胞学的障害など)や、時間的因子によつて変わることを、平均して RBE 値は 2 に近いことを報告した。今回は、サイクロトロンおよび Van de Graaff からの速中性子線をアルテミア卵に照射し、孵化率に基づく影響を  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  線のそれと比較したものである。

#### 実験材料および方法

本実験において用いた材料は甲殻類葉脚目の *Artemia salina* (カリフォルニア産、両性生殖、染色体数  $2n=42$ ) の乾燥卵である。

ガンマ線： $^{60}\text{Co}$  2000curie の線源を用いた。卵を厚さ5mm のルサイト容器に入れ、2000rad/min の位置で照射した。線量はシーメンス社製 thimble 電離箱で測定した。

2MeV 速中性子線：Van de Graaff 加速器で2.8 MeV に加速された重陽子を厚いベリリウムターゲットにあて  $^9\text{Be}(d,n)^{10}\text{B}$  反応から発生するものを用いた(これを2MeV 速中性子という)。試料の線量はイオウ片の放射化によつて算定した。乾燥卵は厚さ12 $\mu\text{m}$  のマイラーに包み、ターゲッ

トから3cmの位置で照射。線量率は151rad/minであつた。

30MeV 速中性子線：サイクロトロンで30MeVに加速した重陽子を厚さ4mmのベリリウムターゲットにあて ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$ 反応で発生する中性子を用いた(これを30MeV速中性子という)。照射時に中性子のビルドアップを達成させるため、マイラーに包んだ卵を5mm厚さのルサイトではさんで照射した。中性子+ガンマ線の測定にはEG&G社製の0.1ml組織等価電離箱を用いた。この電離箱で測定した線量は、川島らの日米相互比較に用いられた線量計による測定値と1%以下でよく一致した。中性子照射のモニタにはカレントインテグレータを用いた。照射時間は30分であり、表1にターゲットからの距離と線量率を示す。

Table 1. The dose-rates and total doses for 30 MeV fast neutrons in each irradiation point.

Distance from target (cm)	Dose-rate (rad/min)	Total dose (krad)
8	7667	283
9	6333	230
10	4767	190
12	3500	143
14	2237	105
18	1620	67.1
22	1017	48.6
28	573	30.5
36	237	17.2

照射終了後、卵を孵化させるために人工海水に入れ、27°Cに保ち4日後にホルマリンで固定、孵化したナウプリウス幼生と卵の総数をかぞえ孵化率を求めた。

結 果

Fig. 1に示されるように、孵化曲線はガンマ線の場合典型的なシグモイド曲線を描き、肩の部分が非常に大きい。2MeV速中性子線ではこの肩の部分がやや減少し、勾配は急になり、50%孵化線量は175kradと低下する。一方、サイクロトロンからの中性子線では肩の部分が全く消失し、直線的に線量の増加に伴い孵化率は減少する(Fig. 2)。50

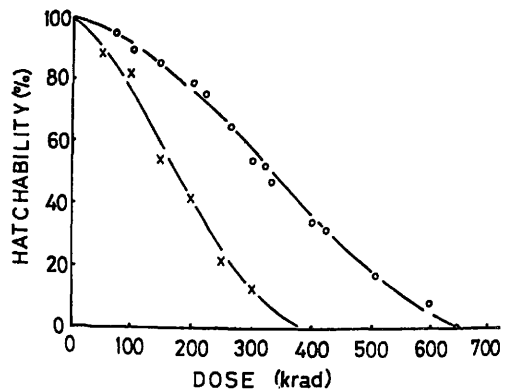


Fig. 1 Hatchability of *Artemia* eggs irradiated with  ${}^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays or fast neutrons from Van de Graaff.

○—○: Eggs irradiated with  ${}^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays.  
 ×—×: with 2 MeV fast neutrons from Van de Graaff.

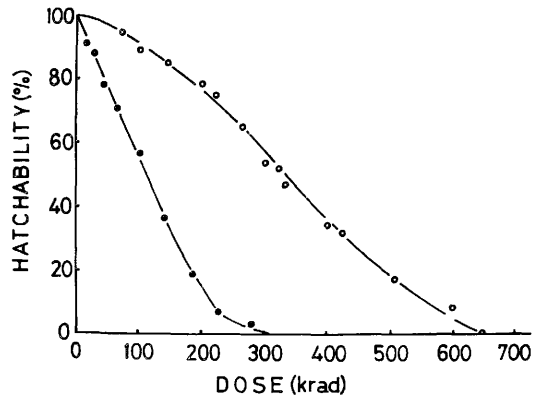


Fig. 2 Hatchability of *Artemia* eggs irradiated with  ${}^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays or fast neutrons from Cyclotron.

○—○: Eggs irradiated with  ${}^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays.  
 ●—●: with 30 MeV fast neutrons from Cyclotron.

%孵化率低下に要する線量はガンマ線で335krad, 2MeV速中性子線で175krad, 30MeVで115kradであつた。従つて、これらの値から求めたRBEはそれぞれ1.92および2.92である。

考 察

高LETの放射線の生物学的効果は、X線やガンマ線などの低い放射線のそれよりも大であることはよく知られている<sup>2)</sup>。!とくに、気乾種子ではRBE値が50~100にも達することがある<sup>3,4)</sup>。ア

ルテミア卵は種子と同様、乾燥状態にあるが、本実験で得られた RBE は 2MeV 速中性子線で 1.92, 30MeV 速中性子線で 2.92 であった。ところで、30MeV 速中性子線の LET は 2MeV のそれよりも低い<sup>5)</sup>。すなわち 31MeV 速中性子線の方が RBE が小さいと考えられるが、本実験結果はその期待に反し大きな RBE が得られた。これに対する説明として、乾燥状態で代謝が行なわれていないことから生理的变化は一応考慮外とし、また線量測定も正しいものとすれば、2MeV 速中性子線と 30MeV 速中性子線で線量率が 150rad/min と 237~7667rad/min と異なることもあるが、両者の間で生物学的障害をひき起こす物理学的初期過程の作用機構が異なるためと思われる。Bewley<sup>6)</sup> が指摘しているように、2MeV では反跳陽子による効果が大であるのに対し、30MeV ではエネルギーが高いため反跳陽子とさらに LET の高い重い粒子（たとえば、炭素、窒素、酸素原子）からの寄与により RBE が大きくなつたと考えられる。

#### 文 献

1) Iwasaki, T., Maruyama, T., Kumamoto,

- Y. and Kato, Y.: Effects of fast neutrons and <sup>60</sup>Co  $\gamma$ -rays on *Artemia*. *Radiat. Res.*, 45: 288—298, 1971
- 2) Broerse, J.J. and Barendsen, G.W.: Effects of monoenergetic neutron radiation on human cells in tissue culture. (In) *Biological Effects of Neutron and Proton Irradiation*. Vol. I, 309—432, IAEA, Vienna, 1964
- 3) Constantin, M.J. and Osborne, T.S.: Response of some seeds to unmoderated fission neutrons. (In) *Neutron Irradiation of Seeds*. Tech. Rep. Ser. No. 76, 9, IAEA, Vienna, 1967
- 4) Nilan, R.A., Konzak, C.F., Wagner, J. and Legault, R.R.: Effectiveness and efficiency of radiations for inducing genetic and cytogenetic changes. (In) *The Use of Induced Mutations in Plant Breeding*. *Radiat. Bot.* 5 (Suppl): 71—89, 1964
- 5) Oliver, G.O. Jr., Grant, W.H. III, and Smathers, J.B.: Radiation quality of fields produced by 16-, 30-, and 50-MeV deuterons on beryllium. *Radiat. Res.*, 61: 366—373, 1975
- 6) Bewley, D.K.: Calculated LET distributions of fast neutrons. *Radiat. Res.*, 34: 437—445, 1968

## —NOTE—

[Gann, 68, 357~362; June, 1977]

### COMPARATIVE STUDY ON RADIOSENSITIVITIES OF CULTURED CELL LINES DERIVED FROM SEVERAL HUMAN TUMORS UNDER HYPOXIC CONDITION\*1

Tetsuo INADA, Tsutomu KASUGA, Ichi NOJIRI, Takeshi HIRAOKA, and Takeshi FURUSE  
*National Institute of Radiological Sciences*\*2

Three human cell lines, Burkitt lymphoma cells (P3HR-1), epidermoid carcinoma cells (HeLa S3-1), and melanoma cells (HVM) were irradiated with 200 kV X-rays under three different oxygen conditions. The values of  $D_0$  and  $D_{10^{-2}}$  were estimated for survival curves, and then the dose-modifying factors (DMF) were calculated, for the oxygenated and hypoxic irradiations. These DMF values for oxygenation were not different for each cell line, but those for hypoxia revealed considerable difference for cell lines. From the comparison of modifications due to variable oxygen concentrations on the survival curves of Burkitt lymphoma cells with those of other resistant cells, it is concluded that the shoulder of the survival curves becomes larger primarily with lowering of the oxygen tension, and then  $D_0$  value increases followed by a decrease in  $n$  value, while in oxygenation, the decrease in  $D_0$  value takes place after  $n$  value becomes close to 1.

The radiosensitivity of mammalian cells increases with increasing linear energy transfer (LET) up to about 100 keV/ $\mu$ m of radiation.<sup>1)</sup> Furthermore, it was reported that the survival curves of four different mammalian cells become similar to each other after high LET irradiation, while they were considerably different after X-irradiation.<sup>4)</sup> It was also noted that such LET dependence of the survival curves was more evident in the cells with larger  $D_q$  value after X-rays. This finding will suggest that these cells have similar lethal characteristics except for regression in their recovery capacity from damage caused by high LET irradiations. Such LET dependence of radiosensitivity is known to be related to oxygen enhancement ratio (OER).<sup>1)</sup> Therefore, the main indication of LET effect in the cytotoxic phenomenon is regarded as

an increase in the radiosensitivity of hypoxic cells to high LET radiation. On the contrary, these cells show increase in the recovery capacity when they are irradiated by X-rays in a low oxygen atmosphere.

#### Materials and Methods

**Cell Lines and Culture Conditions:** Three cell lines, Burkitt lymphoma cells, P3HR-1 (courtesy of Dr. C. Sato, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya), HVM cells derived from human melanoma, and HeLa S3-1, were used in this study.

Burkitt lymphoma cells, P3HR-1, were cultured in F-10 medium supplemented with 5% calf serum, 5% fetal calf serum, 0.05% heart infusion broth (Difco), 100 U/ml of penicillin, and 100  $\mu$ g/ml of streptomycin. The cells grown in suspension in CO<sub>2</sub> gas incubator at 37° were maintained in the logarithmic growth phase by a periodical transplantation into a fresh medium. Exponentially

\*1 This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health and Welfare.

\*2 Anagawa 4-9-1, Chiba 280 (稲田哲雄, 春日 孟, 野尻イチ, 平岡 武, 古瀬 健).

growing cells were transferred into a 60-mm tissue culture dish (Falcon) for X- and  $\gamma$ -irradiations. To obtain a hypoxic or oxygenated condition, the volume of medium was reduced to 1.5 ml (1/4 of the normal amount) in order to make gas exchange effectively. Culture conditions for HMV and HeLa S3-1 were the same as those described in a previous report.<sup>5)</sup>

**Hypoxygenation and Oxygenation:** Hypoxygenation was done by using a disc-like acrylite box (15×3 cm), which has two openings with a valve on the side. Each opening was connected with a nitrogen tank and a laboratory vacuum pump ( $10^{-4}$  Torr in minimum pressure). The box was covered with a top lid of acrylite and sealed tightly with a neoprene gasket and four pairs of bolts and nuts. Two culture dishes were placed in the acrylite box. Then the box was evacuated for 2.5 min, followed by flushing 5% CO<sub>2</sub>-nitrogen gas mixture (oxygen impurity of less than 5 ppm by volume) for 2.5 min. After five repetitions of this process, the minimum and practical level of oxygen concentration reached 10  $\mu$ mol/liter.

**Measurement of Oxygen Concentration:** Oxygen ion current in the culture medium was measured by a field-effect transistor galvanometer in combination with a platinum, silver, and silver chloride electrode system,<sup>3)</sup> which was fixed in the inside of the acrylite box. Then the ion current was converted to oxygen concentration by using the calibrated factor with the present electrode system obtained for a standard oxygen concentration. More detailed description was made in a previous report.<sup>3)</sup>

**Irradiation:** X-irradiation was carried out with a constant potential unit operated at 200 kV and 20 mA with 0.3 mm copper and 1.0 mm aluminium added filtration (half-value layer was about 1.1 mm copper). The acrylite box containing two plastic dishes was placed on a turntable at 50 cm of focus-to-sample distance and irradiated at a dose rate of 105 rad/min.

## Results

The X-ray survival curves for P3HR-1, HMV, and HeLa S3-1 were obtained under various oxygen concentrations. Fig. 1 illustrates the survival curves for P3HR-1 under three different oxygen concentrations of 10, 250, and 450  $\mu$ mol/liter. As shown in Fig. 1,  $D_0$  values of these three lines are similar and the  $n$  value of the culture for the oxygenated condition (at 450  $\mu$ mol/liter) is slightly less than unity.

Figs. 2 and 3 show comparative representation of the survival curves for HeLa S3-1 and HMV under three oxygen conditions. The characteristics of these curves are summarized in Table I.

The survival curves of P3HR-1 showed a slight increase in  $D_q$  or  $n$  value with the decrease in oxygen concentration at X-irra-

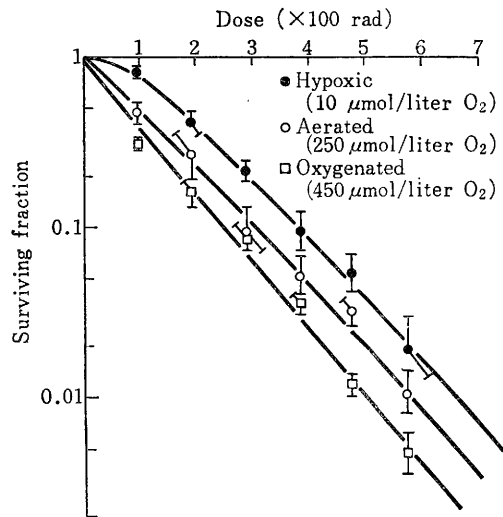


Fig. 1. Survival curves of Burkitt lymphoma cells after X-irradiation under three different oxygen concentrations

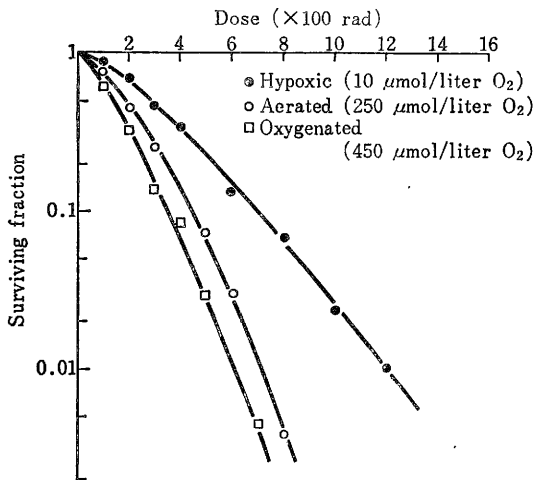


Fig. 2. Survival curves of HeLa S3-1 cells after X-irradiation under three different oxygen concentrations

## RADIOSENSITIVITY OF HYPoxic TUMOR CELLS

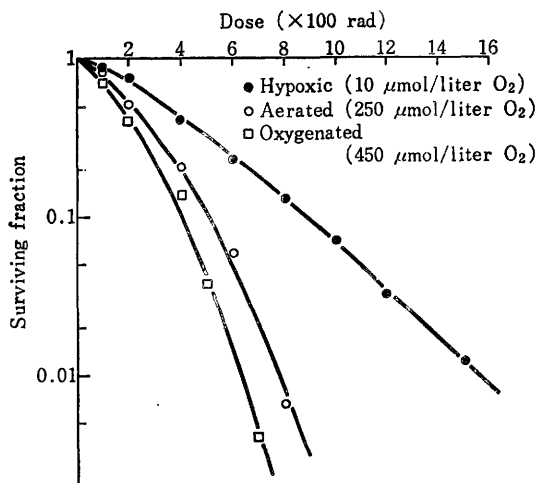


Fig. 3. Survival curves of HMV cells after X-irradiation under three different oxygen concentrations

radiation, but did not show any distinct change in  $D_0$  value. Therefore, the change in  $D_{10^{-2}}$  (the dose at 1% survival, given in the 6th column in Table I) was almost similar to that in  $D_q$ . On the contrary, survival curves of HMV and HeLa cells showed an increase in  $D_0$  followed by a decrease in  $D_q$  or  $n$  value with decrease in the oxygen concentration. From these findings, the following results will be deduced. The cells showing a small  $D_q$  value in X-ray survival curve under aerated condition, like P3HR-1, will show an increase in  $D_q$  value and little increase in  $D_0$  as in hypoxic irradiation. In contrast,

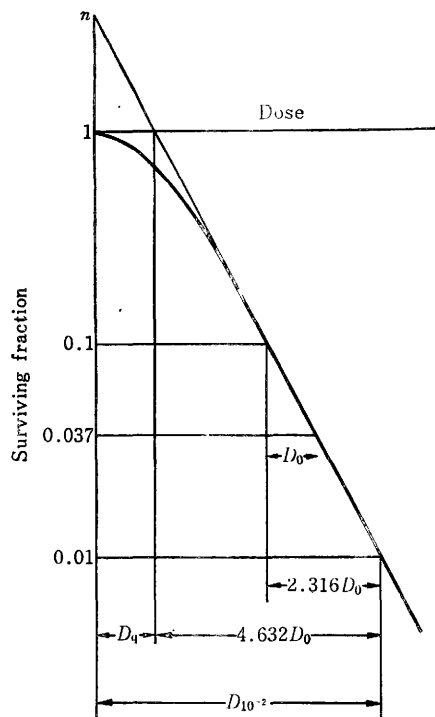


Fig. 4. Relations between the parameters,  $D_0$ ,  $D_q$ , and  $D_{10^{-2}}$ , in a log-linear type survival curve

the cell line showing a large  $D_q$  value under aerated condition, like HMV and HeLa cells, will show a decrease in  $D_q$  and a notable increase of 2-fold in  $D_0$  with irradiation under hypoxia. These changes in  $D_0$  with oxygen concentration were expressed as a dose-modifying factor (DMF) in the 3rd column in

Table I. Parameters of Survival Curves of Various Cell Lines after X-irradiation under Different Oxygen Concentrations

Cell line	Treatment	O <sub>2</sub> content (μmol/liter)	$D_0$ (rad)	$D_q$ (rad)	$D_{10^{-2}}$ (rad)	$n$
Burkitt lymphoma	Aerated	250	125	10	590	1.1
	Hypoxic	10	126	85	670	2.0
	Oxygenated	450	109	-6	506	0.9
HeLa	Aerated	250	114	182	710	5.0
	Hypoxic	10	230	152	1198	1.9
	Oxygenated	450	112	93	620	2.2
HMV	Aerated	250	114	235	765	7.3
	Hypoxic	10	322	132	1572	1.5
	Oxygenated	450	110	187	698	5.5



Table II, which was defined as the sensitivity change in  $D_0$  under different oxygen concentrations relative to that obtained under aerated condition.

**Discussions**

**Parameter Evaluation:** The parameters,  $D_0$ ,  $D_q$ , and  $D_{10^{-2}}$  are related closely to each other and determined by the linear portion of the log-linear type survival curve. These parameters were thoroughly evaluated by determining the linear line passing crossing points of the curve at  $10^{-1}$  and  $10^{-2}$  survival fraction levels. This treatment implies the following relation among these parameters. In the above treatment,  $D_0$  is the difference between the doses corresponding to log 0.1 and log 0.037 survival fraction as shown in Fig. 3. Therefore,

$$D_{10^{-2}} = D_q + \left( \log \frac{1}{0.01} / \log \frac{0.1}{0.037} \right) D_0$$

$$= D_q + 4.632 D_0, \quad (1)$$

or

$$D_0 = (D_{10^{-2}} - D_q) / 4.632. \quad (2)$$

Thus,  $D_0$  is given by the dose difference of  $D_{10^{-2}}$  and  $D_q$  divided by 4.632.

The relation obtained here was compared with the parameters denoted in Table I, and the validity was quite sufficient. Therefore, the description of these three dose values is redundant in some cases and two of them are the minimum requirements when a linear portion in the log-linear survival curve is given as mentioned above.

**Dose-modifying Factor:** The parameters defined as mentioned above gave the estimation of modification effect due to irradiation under different oxygen concentrations, in the ratio called dose-modifying factor, defined as  $DMF(D_0) = D_0$  (aerated) /  $D_0$  (treated), and  $DMF(D_{10^{-2}}) = D_{10^{-2}}$  (aerated) /  $D_{10^{-2}}$  (treated).

These ratios are summarized in the third and fourth columns of Table II. The remarkable difference in the factor with  $D_0$  under hypoxia (third column) is considerably diluted when the factor with  $D_{10^{-2}}$  (fourth column) is introduced. By the use of Eq. (1), this is interpreted by the decrease in  $D_q$  values in HMV and HeLa cells while  $D_q$  value increases under hypoxia in P3HR-1. Also, as seen in Fig. 2, the change in  $D_q$  of P3HR-1, contrary to those of HMV and HeLa cells, is closely related to the observation of the almost constant  $D_0$  values of P3HR-1 under aerated and hypoxic conditions, because the increase in  $D_{10^{-2}}$  value with the constant  $D_0$  under hypoxia should bring  $D_q$  value lower as in Eq. (2). These particular characters of P3HR-1 under hypoxia could be postulated that the lethal capacity of P3HR-1 is not affected by hypoxia attained in the present work.

**Oxygen Effect on Burkitt Lymphoma Cells:** The DMFs of these cells under oxygenated condition are not so remarkably changed from those under aerated condition. Changes in  $D_q$  values are notable in this case and

Table II. Dose-modifying Factors and OER of Various Cell Lines for Different Oxygen Concentrations

Cell line	O <sub>2</sub> content (μmol/liter)	DMF( $D_0$ )	DMF( $D_{10^{-2}}$ )	OER( $D_0$ )	OER( $D_{10^{-2}}$ )
Burkitt lymphoma	250	1.0	1.0		
	10	0.99	0.88	1.16	1.33
	450	1.15	1.17		
HeLa	250	1.0	1.0		
	10	0.50	0.59	2.10	1.94
	450	1.02	1.15		
HMV	250	1.0	1.0		
	10	0.35	0.49	2.94	2.26
	450	1.04	1.10		

DMF( $D_x$ ) =  $D_x$  (aerated) /  $D_x$  (treated)  
 OER(x) = DMF(x) oxygenated / DMF(x) hypoxic

## RADIOSENSITIVITY OF HYPOXIC TUMOR CELLS

then DMF with  $D_{10^{-2}}$  is a sensitive factor than that with  $D_0$ .

The most remarkable point observed in the oxygenated P3HR-1 is its  $n$  value which is slightly smaller than 1. An estimation using  $D_0$  and  $D_{10^{-2}}$  value in Eq. (1) gives a negative  $D_q$  value of  $-6$  rad. Since  $D_0$  value of P3HR-1 in this case was not smaller than that of other cell lines, while Sato and Kojima reported that P3HR-1 cells showed the most radiosensitive response,<sup>10)</sup> the modification of oxygen on the lethal effect due to irradiation was not singular in P3HR-1. A survival curve with  $n$  value less than 1 was reported in the cultured mammalian cells treated with bleomycin.<sup>11)</sup> Therefore, the effect observed in the present work could be interpreted partially as the additive effect of radiation and oxygen which is toxic on P3HR-1.

In the last two columns of Table II, the values of oxygen enhancement ratio (OER) for these three cell lines are summarized. Strictly, OER should be expressed as the ratio of the radiation effect under extreme hypoxia to that under a fully oxygenated condition. Such extreme condition could not be attained in many practical cases. In the present work, it is conventionally defined by the following expression:

$$\text{OER}(x) = \frac{\text{DMF}(x) \text{ oxygenated}}{\text{DMF}(x) \text{ hypoxic}}$$

where  $x$  denotes  $D_0$  or  $D_{10^{-2}}$  value.

**Pattern of the Modifying Effect of Oxygen Condition:** The recovery from sublethal damage in P3HR-1 after irradiation under hypoxic condition is observed to be possible only below the dose delivered of less than 150 rad with  $D_0$  value same as that after the aerated irradiation, while recovery in the other two cell lines seems to exist in the dose range of more than 1,000 rad with a larger  $D_0$  value than that after aerated irradiation. These facts will suggest that the hypoxic condition of 10  $\mu\text{mol/liter}$  of  $\text{O}_2$  may not strongly affect the activity of cellular respiration system in P3HR-1 but may do so on other resistant cells which contain a larger

number of mitochondria than P3HR-1 does.<sup>6)</sup> Especially in HMV, the OER ( $D_0$ ) value of 2.94 is so close to those reported for other cultured cell lines<sup>7,8)</sup> after irradiation under lower oxygen concentration than in the present work.

For the survival curves obtained for the oxygenated irradiation, the regression in the shoulder size is observed primarily as the oxygen concentration is raised, and then the decrease in  $D_0$  value occurs when the extrapolation number,  $n$ , reaches 1. These are deduced from the survival data of P3HR-1 in comparison with those of the other cells, in which increase in DMF ( $D_0$ ) value is less than that in P3HR-1 for oxygenated irradiation, while  $n$  values in these resistant cells decrease distinctly.

It is also found that modification of the cell is more effective in the resistant cells. This finding is analogous to the result reported on the modification due to LET of radiation.<sup>4)</sup> However, in the present work, variation in  $D_q$  values did not follow that of oxygen concentration, while variations in other parameters,  $D_0$ ,  $D_{10^{-2}}$ , and  $n$  values, did reasonably follow the graded oxygen concentration. Therefore,  $D_q$  value may not always be a good parameter to indicate the modifying effect on the survival due to the oxygen concentration.

(Received December 24, 1976)

### REFERENCES

- 1) Barendsen, G. W., *Curr. Top. Radiat. Res.*, **4**, 293~356 (1968).
- 2) Goldfeder, A., *Radiology*, **84**, 312~323 (1965).
- 3) Inada, T., Furuse, T., Hiraoka, T., Takahashi, I., Kasuga, T., *Natl. Inst. Radiol. Sci. Rep.*, NIRS-S-2, 44~47 (1973).
- 4) Inada, T., Kasuga, T., Nojiri, I., Furuse, T., Hiraoka, T., *Gann*, **67**, 399~402 (1976).
- 5) Kasuga, T., Furuse, T., Inada, T., Takahashi, I., *Gann-no-Rinsho*, **17**, 380~385 (1971).
- 6) Kasuga, T., Ohnuma, N., Furuse, T., Takahashi, I., Kubo, S., *Igaku-no-Ayumi*, **90**, 326~335 (1974).

T. INADA, ET AL.

- 7) Koch, C., Kruuv, J., *Radiat. Res.*, **48**, 74~85 (1971).
  - 8) Ohara, H., Inada, T., *J. Radiat. Res.*, **15**, 127~131 (1974).
  - 9) Rubin, P., Casarett, G. W., "Clinical Radiation Pathology," Vol. 2 (1968). W. B. Saunders Co., Philadelphia.
  - 10) Sato, C., Kojima, K., *Exp. Cell Res.*, **69**, 435~439 (1971).
  - 11) Terasima, T., Takabe, Y., Katsumata, T., Watanabe, M., Umezawa, H., *J. Natl. Cancer Inst.*, **49**, 1093~1100 (1972).
-

Biological effects of fast neutrons produced by NIRS cyclotron  
at deuteron energy of 30 MeV.

by

I. Watanabe (Division of Physiology and Pathology, NIRS)

T. Inada (Division of Physics, NIRS)

S. Muramatsu (Division of Radiation Hazards, NIRS)

Raymond U (Duke University)

T. Maruyama (Division of Physics, NIRS)

T. Kasuga (Division of Physiology and Pathology, NIRS)

---

To be presented at the third "High LET Radiotherapy Workshop"  
under the US-JAPAN COOPERATIVE CANCER RESEARCH PROGRAM,  
September 29 - 30, 1977, KEIDANREN KAIKAN, Tokyo, Japan

**Purpose:**

To evaluate biological effectiveness of fast neutrons and to provide basic information for therapy group, various biological materials were irradiated with fast neutrons produced by NIRS cyclotron. The cyclotron was operated at deuteron energy of 30 MeV which is the same energy with therapeutic irradiation. Biological materials used were;

- (1) tissue cultured mammalian cells (mouse leukemic L5178Y, rat glioma, human carcinoma HeLa S3, human melanoma HMV, human lymphoma Burkitt P3HR-1, Chinese hamster ovary CHO, human glial tumor and human kidney T-1), and
- (2) mouse (ddY-SLC, ♂, at 10th week).

**Results:**

**I. Single-cell survival parameters and relative biological effectiveness.**

To estimate relative biological effectiveness of fast neutrons against 200 KVp X-rays, various mammalian cells were irradiated and survival parameters were measured from the survival curve in each cell line.

**A. Mouse leukemic L5178Y cells.** (Presented by I. Watanabe and T. Inada)  
 Exponentially growing cells in suspension culture were irradiated and inoculated into soft agar medium. Fig. 1 and 2 represent the survival curve and RBE against neutron dose, respectively.

Fig. 1

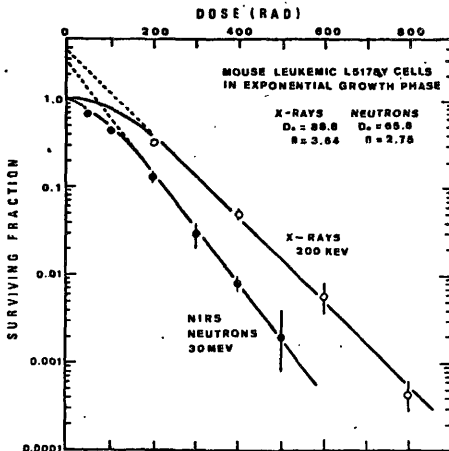
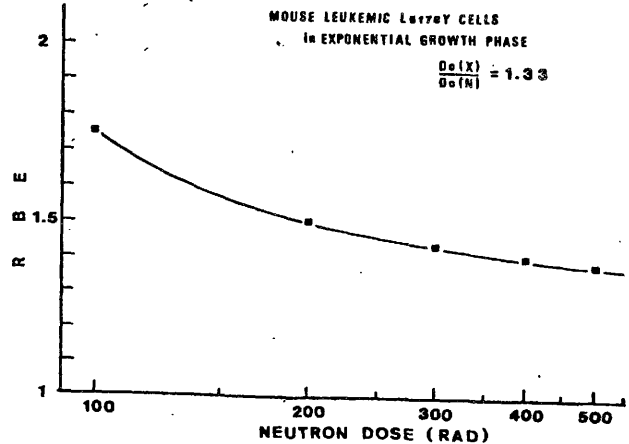


Fig. 2



B. Human Burkitt P3HR-1, HeLa S3-1, and HMV cells. (Presented by T. Inada, T. Kasuga and I. Watanabe)\* Exponentially growing Burkitt lymphoma cells in suspension were irradiated and inoculated into soft agar medium. Exponentially growing HeLa and HMV cells were trypsinized, suspended in culture medium, irradiated, and plated in plastic petri dishes. Fig. 3 and 4 show the survival curve and RBE against X-ray dose, respectively.

Fig. 3

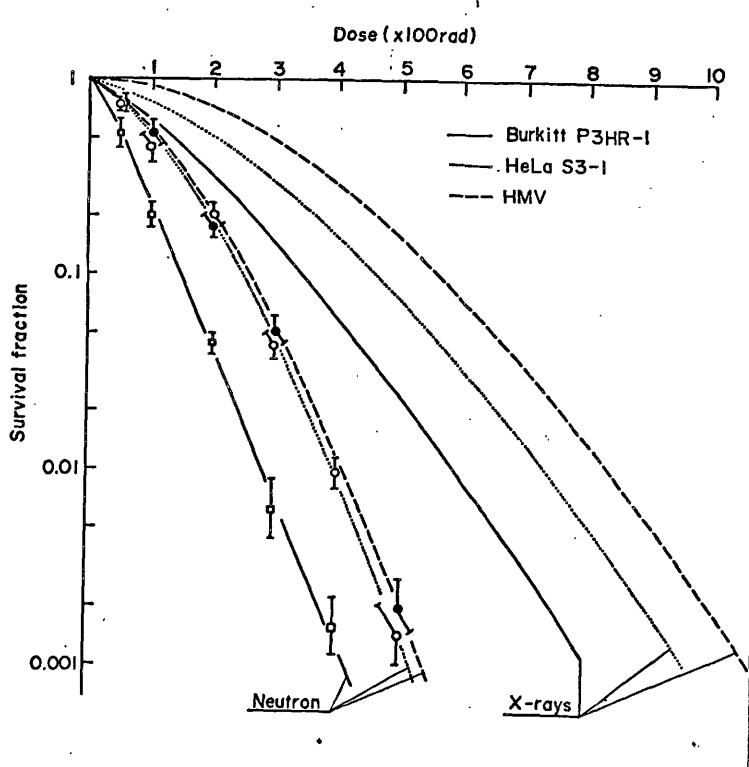
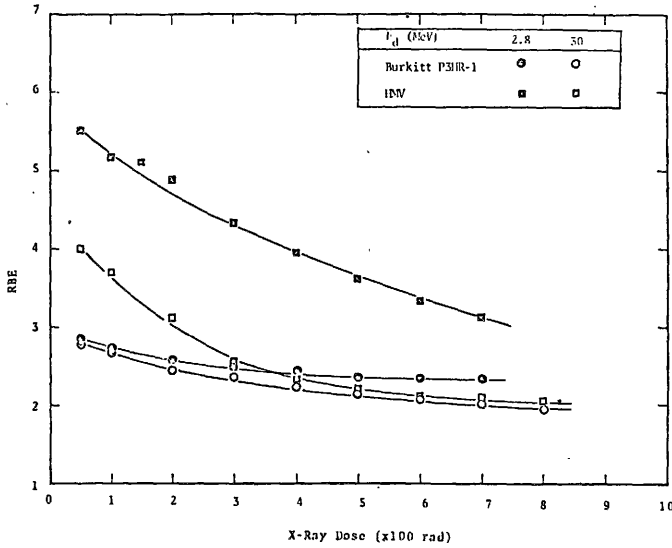


Fig. 4



C. Human kidney T-1 and glial tumor cells. (Presented by Raymond U, I. Watanabe and T. Maruyama) Exponentially growing cells were irradiated, trypsinized and plated in plastic petri dishes. The survival curves obtained from each cell line were shown in Fig. 5 and 6 respectively.

Fig. 5

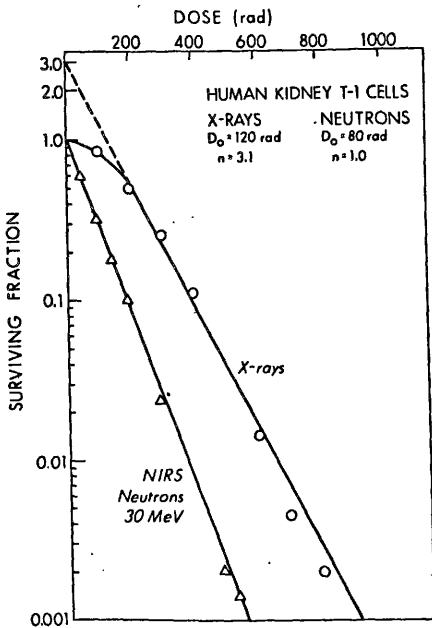


Fig. 6

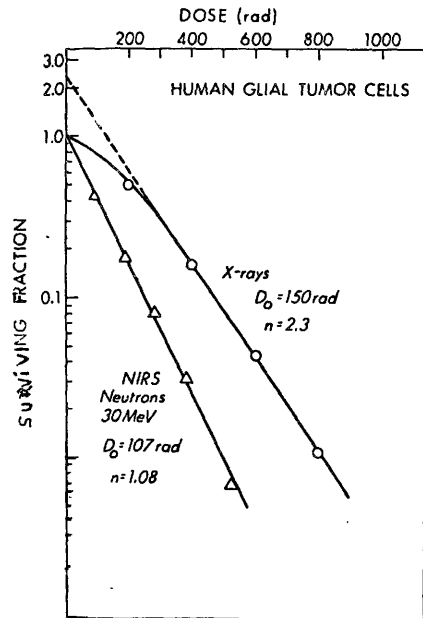
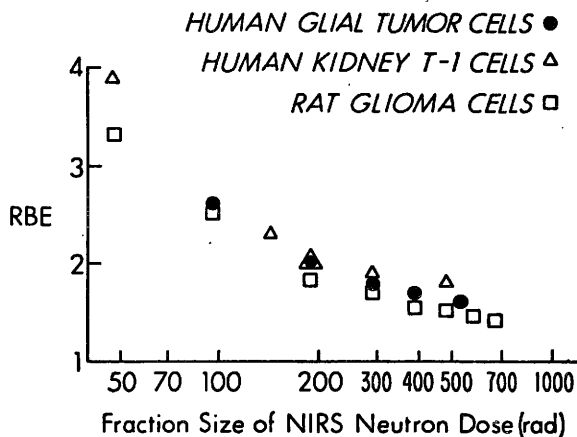


Fig. 7 represents relationship of changing RBE against neutron dose.

Fig. 7

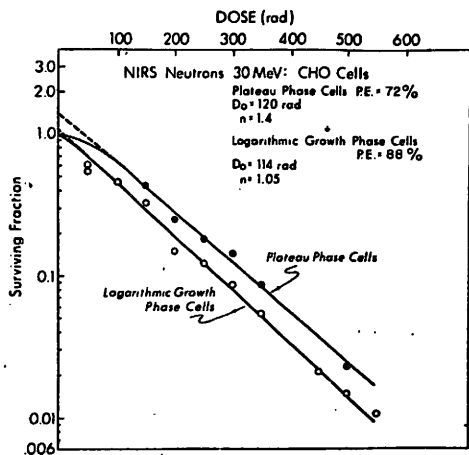


II. Radiosensitivity of cultured mammalian cells at different growth phases.

(Presented by Raymond U, I. Watanabe and T. Maruyama).

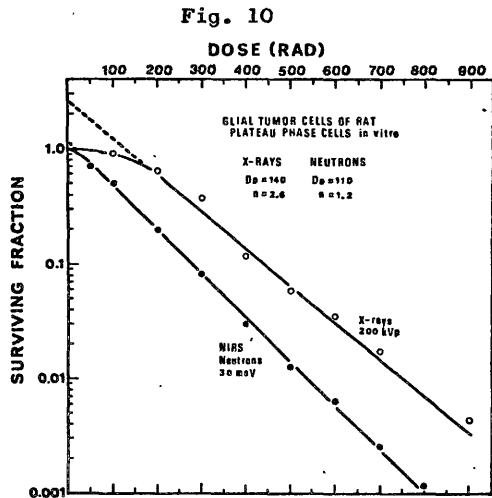
A. Chinese hamster ovary CHO cells at log phase and plateau phase were irradiated, trypsinized, and plated in plastic bottles (25 cm<sup>2</sup>) to compare radiosensitivity at different growth phases. The results indicated that plateau phase cells were more resistant than the cells in log phase, as shown in Fig. 9. The most significant change in survival curve was increased extrapolation number (n) rather than D<sub>0</sub> change.

Fig. 9





B. Rat glial tumor cells in plateau phase was irradiated simultaneously with 200 KVp X-rays and fast neutrons, trypsinized, and plated in plastic dishes. The results, as shown in Fig. 10, indicated that fast neutrons suppress shoulder in the survival curve. It is also suggested that fast neutrons of this energy might be effective to plateau phase cells.

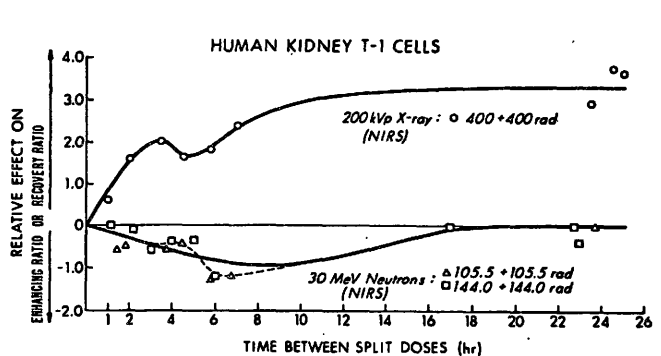


Survival parameters and RBE in terms of  $D_0$  ratio in each cell line were summarized in Table 1.

Cell line	Growth phase	$D_0$ (rad)	n	$D_q$ (rad)	$D_0(X) : D_0(n)$
Mouse L5178Y	log	66	2.8	66	1.3
Rat glial tumor	plateau	110	1.2	20	1.3
CHO	log	114	1.1	6	-
CHO	plateau	120	1.4	40	-
Human glial tumor	log	107	1.1	8	1.4
Human kidney T-1	log	80	1.0	0	1.5
Burkitt lymphoma	log	58	1.2	13	2.1
HeLa S3	log	63	4.2	93	2.0
Human melanoma	log	67	4.9	106	1.9

III. Recovery from sublethal damage. (Presented by Raymond U, I. Watanabe, and T. Maruyama). Human kidney T-1 cells in exponential growth phase were plated into plastic bottles (25 cm<sup>2</sup>) and irradiated with either 105.5 or 144.0 rads of fast neutrons. After various incubation time, the second dose of 105.5 or 144.0 rads were given. The results, indicated in Fig. 11, showed a typical Elkind type recovery when the cells were irradiated with 200 KVp X-rays, whereas no increase in survival was observed after fast neutron irradiation.

Fig. 11

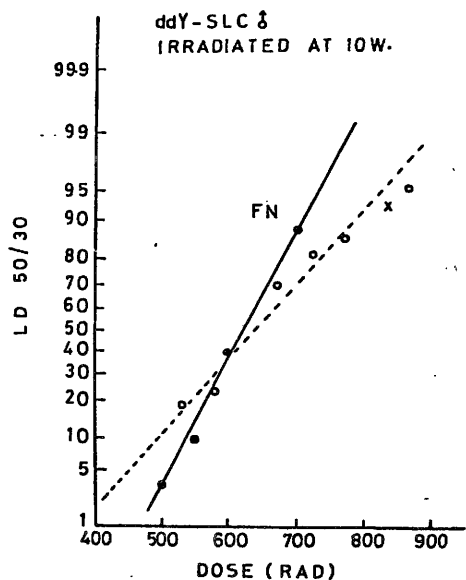


IV. Effects of fast neutrons on normal tissue of mouse. (Presented by S. Muramatsu and T. Maruyama).

Two types of assay were performed in ddY-LSC male mice to evaluate normal tissue response to fast neutrons; that is, testis weight loss and LD50/30 (bone marrow death).

The mice at age of 10 weeks were irradiated with either X-rays or fast neutrons (20 mice for each radiation dose). Number of dead mice was scored daily and LD50/30 was calculated at 28th day. Fig. 12 represents percentage of dead mice for each radiation dose and, from the data, LD50/30 was calculated to be 640 and 620 rads for X-rays and fast neutrons, respectively (RBE = 1.03).

Fig. 12



Twenty eight days after irradiation, surviving mice were killed and weight testis weight was measured. Fig. 13 shows percentage loss of individual testis against radiation dose. Calculated RBE for X-ray dose was given in Fig. 14.

Fig. 13

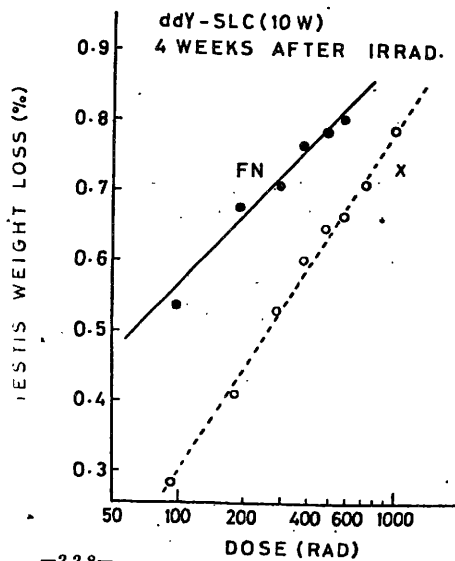
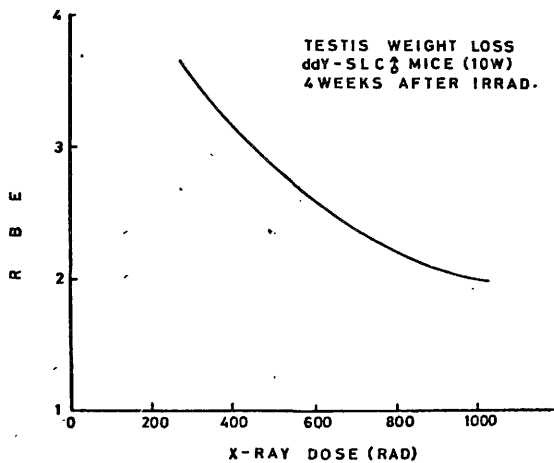


Fig. 14



### Discussion:

Using various tissue-cultured mammalian cells, survival parameters were determined at exponential growth and plateau phases. RBEs obtained with NIRS cyclotron produced fast neutron at  $E_d=30\text{MeV}$  were ranged from 1.3 to 2.1 against 200 KVp X-rays. These values were approximately half of that obtained from Van de Graaff produced fast neutrons at  $E_d=2.8\text{MeV}$ . However, the fast neutrons significantly reduced shoulder of the survival curves (see  $D_q$  in Table 1). The results indicate that, at therapeutic dose range, RBEs became higher than  $D_0$  ratio. Accordingly, no recovery from sublethal damage was observed when split dose was given at various time intervals up to 25 hours. A significantly high RBE was observed in testis when weight loss was measured at 28 days after irradiation. In contrast, RBE of bone marrow death was only 1.03. This may suggest that fast neutrons absorbed in marrow cell were either qualitatively or quantitatively changed when they passed through calcified tissue.

### Summary:

- (1) RBEs in various tissue-cultured mammalian cells were determined for NIRS cyclotron produced fast neutrons ( $E_d=30\text{MeV}$ ) by means of colony assay techniques. The value ranged from 1.3 to 2.1.
- (2) Plateau phase cells were slightly resistant than exponentially growing cells. However the fast neutrons were effective to reduce shoulder of survival curve in both exponential growth and plateau phases.
- (3) Split dose experiment, using human kidney T-1 cells, resulted no recovery from sublethal damage even at time interval of 25 hours.
- (4) RBE for testis weight loss was significantly high at 4 weeks after irradiation.
- (5) RBE for bone marrow death was only 1.03.

INTERCOMPARISONS OF VARIOUS CYCLOTRON NEUTRONS AND EFFECTS OF SINGLE DOSE AND  
MIXED NEUTRON-PHOTON FRACTIONATIONS ON A SPONTANEOUS MOUSE  
SQUAMOUS CELL CARCINOMA<sup>1</sup>

M. Urano<sup>2</sup> and S. Koike<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> This work is partially supported by U.S.-Japan Cooperative Cancer Program which has been operated by the Japan Society for Promotion of Science and the United States National Institutes of Health and partially reported at the IAEA Symposium "Radiobiological Research Needed for the Improvement of Radiotherapy" Vienna, November 22-26, 1976 and at NIRS Symposium "Medical Use of Accelerators", Chiba, Japan, December 9-10, 1976.
- <sup>2</sup> Present address: Department of Radiation Medicine  
Massachusetts General Hospital  
Boston, MA 02114
- <sup>3</sup> Experiment conducted at: National Institute of Radiological Sciences  
4-9-1 Anagawa  
Chiba 280 Japan

## SUMMARY

Effects of 30 MeV NIRS cyclotron neutrons on a murine tumor were studied. Tumors were NR-S1 squamous cell carcinoma which arose spontaneously in a female C3Hf/He mouse. TD50 or number of tumor cells to transplant a tumor in half the transplanted sites and tumor growth delay times were determined. Dose-response relations revealed that relative biological effectiveness at 10% survival was 1.89 and 1.95 for aerobic and hypoxic cells and oxygen enhancement ratio was 1.7. Tumor cells were unable to repair potentially lethal damage after neutrons. This made a sharp contrast with x-irradiated cells. Neutrons produced by 4 different cyclotrons, energy range between 16 and 50 MeV, were compared. RBE was negatively related with neutron energy for hypoxic tumor cells. Mixed beam schemes such as 2 neutron doses plus 3 x-ray doses given in 5 consecutive days were compared with 5 neutron doses and 5 x-ray doses as well. Skin reactions over tumors were also scored and tumor growth delay times were plotted as a function of skin reaction. This relation clearly indicated that no significant therapeutic gains were obtained, compared with 5 x-ray doses, by mixed beam schemes nor by 5 neutron doses except that the smallest doses in 2 schemes showed the least effectiveness over neutrons. Interpretations of these results for radiotherapy were discussed.

Radiobiological features of neutrons have been extensively studied (3) and world-wide clinical trials are in progress using various energy neutrons (4,5,6). At NIRS (National Institute of Radiological Sciences) a cyclotron which can accelerate deuterons up to 35 MeV was installed in late 1975. This machine is being operated to produce neutrons by bombarding 30 MeV deuterons to a thick beryllium target. We studied radiobiological effects of this radiation on our animal tumors and compared its dose response relation with those of different energy neutrons produced by other existing cyclotrons.

Clinical application of high LET radiation including neutrons is based on an expectation that they give a therapeutic gain relative to photons. Satisfactory treatment could be achieved however only by the most appropriate fractionation scheme. Experimental results are reported which suggest that the therapeutic gain may decrease with the increase of number of fractions (8,12), indicating that a small number of fractions could be a satisfactory treatment scheme. Besides, an idea of mixed beam treatments such as 2 fractions of neutrons plus 3 fractions of photons in 5 consecutive days is very attractive as another extreme (21). This treatment may allow the use of neutrons as a part of conventional fractionation scheme and, secondly, more patients can be treated by neutron therapy. A question must be answered, however, if this scheme can give therapeutic gain. An encouraging result is already reported which indicates the therapeutic gain of 1.2 for mixed beam treatments (20).

## EXPERIMENTAL MATERIALS AND METHODS

Animals were 8-10 week-old C3Hf/He mice derived from our specific pathogen free (SPF) mouse colonies. They were kept in our animal facilities where SPF conditions are maintained except animals who received radiations for tumor regrowth studies and those who were sent to the United States. Those animals were kept in animal facilities in the related institutes where constant temperature and humidity have been maintained. Fourth to 6th generation isotransplants of a squamous cell carcinoma which arose spontaneously in a female mouse were used throughout. The tumor was designated NR-S1 by us, has generation time of approximately 14 hours and possess very weak antigeneity (2).

Single cell suspensions were prepared by enzymatic procedure which was achieved in Ca- and Mg-free Dulbecco solution containing 0.1% trypsin (1:250, Difco, Michigan). This method is fully described elsewhere (27).

Neutrons were obtained by bombarding 30 MeV deuterons to a thick beryllium target. Doses were measured by ER & G tissue equivalent ionization chamber and were expressed as a total dose of neutrons and  $\gamma$ -rays. Dose rate was approximately 45 rads/min. at the target-tumor distance of 200 cm (15). Tumors were locally irradiated through 3 x 20 cm field for regrowth analysis while 20 x 20 cm field were used for TD50 assays. Cyclotron neutrons compared with NIRS neutrons were: IMS (Institute of Medical Sciences, Tokyo University, Tokyo), University of Washington (Seattle, Washington) and TAMVEC (M.D. Anderson Hospital, Houston, Texas). They were operated at deuteron energy of 16, 22 and 50 MeV respectively. Dosimetry intercomparisons had been carried out by physicists in related



institutes (1).

An x-ray machine was operated at 200 kVp and 20 mA. Half value layer was 0.8 mm Cu and dose rate was  $\approx$  680 rads/min. at target-tumor distance of 15 cm (25).

Tumors were irradiated under hypoxic conditions or in air. Hypoxic conditions were obtained for tumor regrowth analysis by applying a heavy brass clamp above the tumor for 2 min. before and during irradiation, while for TD50 assays it was made by sacrificing animals by nitrogen gas approximately 10 min. before irradiation. "In air" irradiation means that tumors were irradiated when animals were breathing normal air and local blood circulation was undisturbed. Animals were anesthetized by i.p. injection of 60 mg/kg Nembutal before irradiation.

Response of oxygenated cells to radiation was studied in vitro. Single cell suspension containing  $5 \times 10^6$  tumor cells/ml were exposed to 100% oxygen gas flow for 15 min. before irradiation.

Cell survival was determined by TD50 assays (27), i.e., the determination of number of tumor cells to transplant a tumor in half the transplanted sites. Tumors were irradiated when they reached 8-10 mm in diameter. Single cell suspension was prepared immediately thereafter and was diluted three-fold with Hanks medium into 6-8 doses. Each dilution was transplanted into both thighs. Recipient mice received whole body irradiation of 450 rads by  $^{137}\text{Cs}$  or 400 rads by x-rays 24 hours before transplantation and randomly assigned into experimental groups. Tumor take was examined by palpating the transplanted sites once a week. Tumors which reached 10 mm in diameter were scored as "takes". If an animal died with small nodule, it was examined by autopsy. Based on the tumor-take frequency in 60 days after transplantation TD50 was calculated by logit analysis.

Surviving fraction was represented as  $TD50$  (control)/ $TD50$  (irradiated) and dose-response curves were fitted by computer and  $m$ , extrapolation number and  $D_0$  - dose to reduce surviving fraction by a factor of  $1/e$  in the exponential portion of survival curve was determined (17,18).

Tumor growth delay (TGD) time which is a difference between time for a treated tumor to reach  $1000 \text{ mm}^3$  after treatment and that for a non-treated tumor to reach the same volume was analyzed after various doses. Three diameters of each tumor,  $a, b$  and  $c$ , were measured by a caliper at least three times a week. Tumor volume was calculated by a formula of  $\pi abc/6$  and plotted as a function of time on a semilogarithmic graph. Time for each tumor to reach  $1000 \text{ mm}^3$  was calculated by logit methods (23,26).

Early reaction of skin overlying tumor was scored and average peak reaction was calculated. Score system follows that described by Fowler et al (10).

## RESULTS

### Dose Response Relation

Tumors were irradiated under hypoxic conditions or in air and cell survivals were determined immediately thereafter. Dose-response relation of hypoxic cells represented  $D_0$  of 225 rads and  $m$  of 1.4, and that of cells irradiated in air was shifted downward indicating 40% of cells were in hypoxic fraction (Figure 1). A survival curve of well oxygenated cells irradiated in vitro exhibited  $D_0$  of 110 rads and  $m$  of 3.7. Oxygen enhancement ratio (OER), if calculated as a ratio of doses to reduce survival to 0.1, was found to be 1.7. Our pooled data indicated  $D_0$  and  $m$  for x-ray dose cell survival curves were 360 and 2.3 for hypoxic cells, and 120 and

10 for oxygenated cells respectively. Relative biological effectiveness (RBE), if represented as a ratio of doses reducing survival to 0.1, was found 1.89 and 1.95 for hypoxic and oxygenated cells respectively.

#### Repair of Potentially Lethal Damage

Tumors were irradiated with 1330 rads of neutrons under hypoxic conditions and excised for TD50 assays immediately or at 4 and 6 hours thereafter. No increase of survival was found when tumors were left in situ for 6 hours after irradiation, indicating that tumor cells were unable to repair potentially lethal damage after neutrons (Table 1). This was confirmed by further experiments. Tumors were irradiated with 1 - 3 x 560 rads of neutrons or with 1 - 3 x 1500 rads of x-rays under hypoxic conditions or in air. Time interval between doses was 24 hours and tumors were excised at 24 hours after each final dose for TD50 assays. Survival fractions were plotted as a function of total dose and found being approximately on a single dose cell survival curve after neutrons while they appeared far above the single dose-cell survival curve after x-rays (Figure 2). Dotted line connects surviving fraction after 0 rads (1.0) and that after 1500 rads of x-rays (0.166). This represents surviving fractions after multiples of 1500 rads in which tumor cells are resumed to be capable of repairing potentially lethal and sublethal damages after each dose. Experimental results were found along this dotted line, indicating that tumor cells were capable of both kinds of repair after each x-ray dose but not after neutrons.

Ratio of surviving fraction after hypoxic irradiation to that after "in air" irradiation represents the fraction of hypoxic cells in the tumor. It was 0.36, 0.53 or 0.45 after 1, 2 or 3 doses of each 1500 rads respectively.

These values were within experimental errors because of relatively large confidence limits and indicated no decrease of hypoxic fraction after each dose. That means this animal tumor did not exhibit remarkable reoxygenation if irradiated at tumor size of 250-500 mm<sup>3</sup>.

#### TGD Time and RBE after Single Dose

TGD time was examined for tumors irradiated with single dose of neutrons or x-rays. Irradiation was made under hypoxic conditions or in air 5 days after transplantation of  $2 \times 10^5$  viable tumor cells when the inoculum was expected to have formed a microcolony. According to our growth curve analysis, 5 day tumor may reach a size of 10-20 mm<sup>3</sup> and may contain  $0.5 - 1 \times 10^7$  tumor cells (doubling time is approximately 1 day). This tumor already included hypoxic foci as can be seen in Figure 3 where TGD times are plotted as a function of dose. TGD time, if tumors were irradiated under hypoxic conditions, exponentially related with radiation dose. Based on these regression lines, RBE values were calculated as a function of neutron dose (the inset curve in Figure 3) and compared with those based on dose-cell survival curve (Table 2).

It is noteworthy that tumor cells can repair the potentially lethal damage only after x-rays and that this kind of repair is not taken into account in the x-ray dose cell survival curve of tumor cells excised immediately after x-rays (0 hr x-ray survival curve). Accordingly, the survival curve of tumor cells irradiated with x-rays and excised 6 hours thereafter (6 hr x-ray survival curve) was compared with 0 hr neutron survival curve for calculation of RBE and shown in 2nd column in Table 2. RBE values based on TGD time analysis were found to be closer to them than to those on 0 hr survival curves.

RBE for tumors irradiated in air was 2.03 independently of dose if single neutron dose was larger than 800 rads while no data were available

for neutron doses smaller than 800 rads.

#### Comparison with Other Neutrons

Dose-response relations of various cyclotron-produced neutrons were examined by TD50 assays of 6th generation isotransplants of NR-S1 tumors, and are illustrated in Figure 4 together with  $m$  and  $D_0$  values. Figure 5 shows x-ray dose-cell survival curve (200 kVp) and all the neutron curves are superimposed from Figure 4. Extrapolation numbers are slightly varied for each neutron beam but no statistical difference was obtained. Therefore, RBE for various neutrons were calculated as a ratio of  $D_0$  (TAMVEC) to  $D_0$  (other neutrons)\*. RBE increased with the decrease of deuteron energy (Figure 6). NIRS neutrons were approximately 16% more effective than 50 MeV and 14% or 24% less effective than 22 or 16 MeV neutrons respectively. In this experiment  $D_0$  values for cells irradiated with both NIRS cyclotron and x-ray beams were found slightly larger than previous experiments (shown in Figure 1). This might be due to the difference in generation of tumors used for both experiments, while  $D_0$  (x-ray)/ $D_0$  (neutron) stayed constant and was 1.60 or 1.57 in this or in previous experiment respectively.

#### Fractionation and Mixed Beam

Various fractionation schemes were evaluated by TGD time analysis. Transplantation of  $2 \times 10^5$  tumor cells was followed by daily treatment 5 days later. Treatments consisted of 5 equal daily doses given in air. Schedules were 5 x-ray (X) doses, 5 neutron (N) doses, and 2 mixed beam schedules, i.e., NXXXN and XXXNN. Tumor growth and skin reactions were scored. TGD time, if plotted on a log-normal graph, was exponentially related with total dose (Figure 7). An exception was smallest 5 X doses and NXXXN

\* We followed the International Cooperative Study which represent RBE of test neutrons in proportion to 50 MeV TAMVEC neutrons (13).

which were found far below the exponential line and least effective. RBEs of 5 N doses to 5 X doses lay between 2.0 and 2.2 over a neutron dose range of 900 to 2250 rads and were equivalent to those obtained for single dose. RBE of skin reactions was also found being approximately 2.0 for the same total doses. Effects of 2 mixed beam schemes were very alike. They exhibited the same effect either on TGD time and skin reaction (Figure 7, right half).

Figure 8 demonstrates a relation between TGD time and peak skin reaction which was obtained as follows: to begin with, a linear regression was fitted between radiation dose and score of average peak skin reaction, and the dose was converted into the score. TGD times were then plotted against these converted scores. The negative values in the abscissa of Figure 8 are due to this conversion, i.e., doses less than the threshold dose which can be seen in dose vs. peak skin reaction relation are represented as negative values. Of particular interest in this figure was that almost all the data points were found on an exponential line. This might indicate that no therapeutic gain can be obtained by any fractionation schemes except the smallest doses we used.

#### DISCUSSION

The rationale of neutrons as a potential source for human cancer treatment has been discussed extensively. Our 30 MeV neutrons exhibited similar biological features as other cyclotron-produced neutrons, and RBE

lay between 22 MeV and 50 MeV neutrons. Present comparative studies showed negative relation of RBE with neutron energy as well as in other studies which employed 3 U.S. (22 MeV, University of Washington, Seattle, 35 MeV, National Research Laboratory, Washington, D.C. and 50 MeV

TAMBEK, Houston) and one England (16 MeV, Hammersmith Hospital, London) cyclotrons. <sup>(13)</sup> This relation was reported linear in a series of experiments using cultured V 79 cells while a steep increase of RBE was observed between 22 MeV and 16 MeV by other studies. Present results showed a practically linear relation between RBE and neutron energy. It must be mentioned that all the tumors were irradiated under hypoxic conditions in the present study and the RBE values were practically consistent with other results which had been obtained by aerobic irradiations. This evidence might support, at least in the energy range between 16-50 MeV, an experimental result that OER is independent of neutron energy (14).

RBE for TGD time was relatively consistent with that for dose-cell survival curve if the repair of potentially lethal damage was taken into account (Table 2). RBE for tumors irradiated under hypoxic conditions decreased with increase of dose. This decrease can be explained by reduced ability of accumulating sublethal damage from neutron irradiation compared with x-rays. For single "in air" dose greater than 800 rads, TGD time analysis showed relatively constant RBE of 2.03. This RBE value reflects that of hypoxic cells in the tumor, since a neutron dose of 800 rads eradicates more than 99.8% aerobic cells. As far as single dose irradiation is concerned, RBE value for our hypoxic tumor cells was greater than any other values found for aerobic cultured cells or for normal tissues, e.g., 1.7 and 1.45 for HeLa and L5178 cells in vitro at 1% survival respectively (H. Ohara and I. Watanabe, personal communication), and 1.7 for score 2.0 skin reaction (H. Tsunemoto, personal communication). Large RBE for our tumor results from greater effectiveness of neutrons on giving lethal damage to hypoxic cells.

It is noteworthy that RBE did not increase when fractionated doses were given in air, and was 2.0-2.2 for total neutron dose more than 1350 rads. This shows a sharp contrast with RBE for normal tissue which increases with increase of number of fractions (9,29), and features RBE for many kinds of tumors (8,11). The best explanation for this evidence could be made by the reoxygenation in the tumor. Figure 9 illustrates 5 fractionated doses vs. cell survival relation in upside down manner to simulate TGD time-dose relation. Extrapolation number and  $D_0$  which had been obtained experimentally were used; they were 10, 150 rads for x-rays in air; 5, 450 rads for x-rays under hypoxia;  $2^*$ , 110 rads for neutrons in air and 1.4, 225 rads for neutrons under hypoxic conditions respectively. Two assumptions were added: 1) hypoxic fraction was 20% and 2) reoxygenation will reduce the hypoxic fraction down to the original percentage of 20% during each treatment interval. The TGD time data shown in Figure 7 were superimposed to fit these curves by solid circles and squares. This theoretical analysis may clarify the following 3 events: 1) RBE decreases with increasing dose and reaches a practically constant values of 2.45-2.65 at total dose more than 1000 rads (dose/fraction larger than 200 rads. See the inset curve). 2) Unlike the large tumor used for TD50 assays, in this microtumor reoxygenation takes place during each treatment interval as predicted and appears to make the hypoxic cells less significant for radiotherapy. 3) Fractionated treatments of small x-ray doses, 270 rads x 5, resulted in longer TGD time than the time which can be assumed by the survival curve, i.e., 270 rads x 5 reduced survival only to  $\approx 0.5$  on the theoretical survival curve while it delayed tumor

\* Extrapolation number 2 was chosen because this can fit better to the data.



growth 2.7 days which is equivalent to reducing the survival to 0.15 since doubling time of our tumor was approximately one day (therefore surviving fraction would be  $1/2^{2.7}$ ). This evidence can be caused by the single hit event which is seen as a steep initial slope of the dose-cell survival relation curve (28) and may lead to the smaller RBE than the RBE predicted on the theoretical survival curve. In this situation as well as in the circumstances of reoxygenation, neutrons might have lost one of the theoretical advantages over photons. However, our results are contradictory. The smallest x-ray doses were still least effective as can be seen in Figure 8. This least effectiveness could be explained by the facts that a small x-ray dose can kill most aerobic cells and is by far less effective for giving lethal damage to hypoxic cells than a neutron dose, and that repopulation of surviving tumor cells might not be ignored. This may indicate that better therapeutic gain could be achieved by using small neutron doses. Experimental data are too scanty to confirm this prediction, but a possible interpretation for this evidence might be that the single hit event or reassortment into sensitive phases can be obtained after a small neutron dose as well as or more remarkably than a small photon dose. This interpretation might be supported by the evidence that the slopes of neutron dose response curves decreased only slightly with increasing fraction number (16) and that RBE for mitotic delay was greater than that for cell survival (19).

Neutrons were found effective in damaging hypoxic cells which are resistant to photons (3), and therefore have been predicted to be a skillful tool for controlling tumors which contain large foci of hypoxic

cells. The reoxygenation which has been observed frequently in fractionated treatments made hypoxic cells less critical for tumor control by reducing the hypoxic cell fraction and therefore appears to have deprived neutrons of one of the biological advantages. It is still risky, however, to draw a simple conclusion from a single animal tumor system and one normal tissue experiment while the reoxygenation is proved in many animal tumors (24). Present results might only tell us that neutrons will lose one of the biological advantages when one kind of the squamous cell carcinomas is the object of radiotherapy and the skin is the critical normal tissue. EMT-6 tumors were shown to be controlled more effectively by mixed beam treatments than by neutrons only (20) while this tumor was strongly immunogenic (22) and mixed beam schemes for C3H mouse mammary carcinoma was reported to have exhibited slightly better therapeutic gains than neutron or photon only treatments (21). We can still predict certain circumstances in which mixed beams or neutrons only schemes will result in better TGF, e.g., circumstances in which tumor cells exhibit larger RBE compared with critical normal tissue, critical normal tissue shows very small RBE, or tumors contain unreoxygenized hypoxic cells which are critical for radiotherapy (7). In addition, further studies are needed for the effectiveness of small dose fractionation schemes.

#### ACKNOWLEDGMENT

We would like to acknowledge Drs. H. Rodney Withers, Kathryn Mason, Koicki Ando (Experimental Radiotherapy, M.D. Anderson Hospital, Houston, TX); Drs. Janet S. Rasey, Robert G. Parker, Norma J. Nelson, Rita E. Carpenter (Department of Radiation Oncology, University of Washington, Seattle, Washington), Drs. S. Suzuki, H. Uchida (Institute of Medical Sciences, Tokyo University, Tokyo) and all the cyclotron operators for their sincere efforts for intercomparison studies; to Drs. Glenn Sheline (Department of Radiation Oncology, University of California, San Francisco, California) and Akira Tsuya (Department of Radiology, Cancer Institute Hospital, Tokyo) for progressing the Cooperative program, and to Drs. Yoichiro Umegaki, Hiroshi Tsunemoto, Ken Todoroki and K. Kawashima (Departments of Clinical Research and of Physics, National Institute of Radiological Sciences, Chiba) for their earnest support.

TABLE 1: Change of survival of NR-S1 tumor cells as a function of time left in situ after a neutron dose given in air

Neutron Dose (rads)	Time Left in situ (hrs)	TD50 (95% Confidence Limit)	Surviving Fraction	Ratio to S.F. at 0 hrs
0	-	1.0 (0.61-1.8) x 10 <sup>1</sup>	1.0	-
1330	0	1.7 (0.95-3.0) x 10 <sup>3</sup>	0.0059	1.0
1330	4	1.5 (0.87-2.4) x 10 <sup>3</sup>	0.0067	1.13
1330	6	1.8 (0.49-6.4) x 10 <sup>3</sup>	0.0056	0.94

TABLE 2

RBE for NR-S1 squamous cell carcinoma as a function of neutron dose; based on 3 different assay methods. Tumors were irradiated under hypoxic conditions.

Neutron	0 hr-survival curve	6 hr-survival curve	TGD time**
100	2.76	6.25	5.53
300	2.19	3.75	3.16
500	1.94	3.11	2.68
700	1.85	2.87	2.48
1000	1.78	2.57	2.33
1500	1.71	2.38	2.21
2000	1.69	2.29	2.15

\* 0 hr survival curve means:dose-cell survival curve of tumor cells removed immediately after irradiation, while 6 hr survival curve indicates that of tumor cells left in situ for 6 hrs after irradiation. Data taken from Ref. 27.

\*\* TGD time: tumor growth delay time determined at tumor volume of 1000 mm<sup>3</sup>.

## FIGURES

- Fig. 1:** Dose-cell survival curves of NR-S1 tumor cells irradiated with 30 MeV neutrons. Tumors were irradiated under hypoxic conditions (open circles) or in air (solid circles) and assayed in vivo. Dose response curve of cells irradiated in vitro in oxygen and assayed in vivo is shown by open squares. Vertical bars show 95% confidence limits.
- Fig. 2:** Dose-response curves of NR-S1 tumor cells irradiated with 1-3 neutron (left half) or x-ray doses (right half). Time interval was 24 hours and tumors were removed 24 hours after each last dose. Surviving fractions were plotted as a function of total dose. "6 h" or "0 h" means 6 hours or 0 hours dose-cell survival curve respectively and thick and thin lines indicate cells irradiated under hypoxic condition or in air respectively. Dotted line represents surviving fractions after multiple x-ray doses of 1500 rads. Vertical bars show 95% confidence limits.
- Fig. 3:** Tumor growth delay (TGD) times of NR-S1 tumors as a fraction of radiation dose. Squares and circles indicate tumors irradiated with neutrons and x-rays and irradiations given under hypoxic conditions or in air are shown by solid or open symbols. Standard deviations are presented by vertical bars. An inset curve illustrates RBE as a function of neutron dose for TGD time of tumors treated under hypoxic conditions.

- Fig. 4: Dose-cell survival curve of hypoxic NR-S1 tumor cells irradiated with various energy neutrons produced by 4 different cyclotrons. Tumors were irradiated and assayed in vivo. For abbreviations see "Materials and Methods". Vertical bars represent 95% confidence limits.
- Fig. 5: Dose-response curves of hypoxic NR-S1 tumor cells irradiated with 200 kVp x-rays. Survival curves after various neutrons are superimposed from Figure 4. Tumors were irradiated and assayed in vivo for all the studies. Vertical bars show 95% confidence limits.
- Fig. 6: Relative biological effectiveness (RBE) for NR-S1 tumor cells as a function of neutron energy. RBE is represented as a ratio of  $D_{0,50}$  (50 MeV TAMVEC) to  $D_{0,50}$  (other cyclotron).
- Fig. 7: Tumor growth delay (TGD) time of NR-S1 tumors and average peak reaction of skin overlying the tumors after fractionated x-rays, neutrons and mixed beams. They are shown as a function of total dose. Tumors were irradiated in air with 5 doses given with each time interval of 24 hours. Total doses for mixed beams (3 neutron + 2 x-ray doses) are shown by sum of x-ray doses and that of neutron doses.
- Fig. 8: Tumor growth delay (TGD) times of NR-S1 tumors as a function of peak skin reactions for fractionated doses. Based on the linear regression lines between peak skin reactions and radiation doses which are shown in bottom 2 figures in Figure 7, radiation doses were converted into scores of

peak skin reaction. Against these scores TGD times are plotted. Except 2 points, smallest 5 x-ray doses and smallest NXXXN, all the data were found on an exponential line.

Fig. 9: Theoretical 5 doses vs. cell survival curves of NR-S1 tumor cells irradiated in air with x-rays (thick line) and with neutrons only (thin line). They are drawn in upside down manner to simulate TGD times which are shown by solid circles (x-rays) and by solid squares (neutrons). RBE determined by these survival curves are illustrated as a function of total neutron doses by the inset curve (see text for details).



## REFERENCES

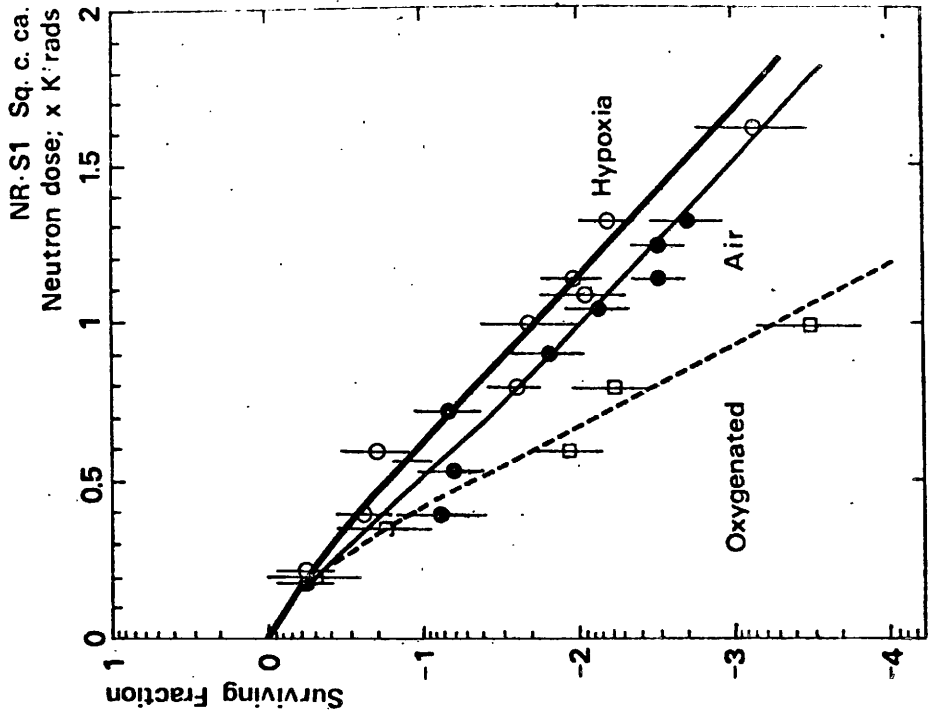
1. Almond, P.: Physics intercomparisons for neutron radiation therapy. Presented at the International Conference "Particles & Radiation Therapy Part II", September 14-17, 1976, Berkeley, California
2. Ando, K., Urano, M., Nesumi, N. and Koike, S.: Effect of *Corynebacterium liquefaciens* on a C3Hf mouse squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 37: 3115-3119, Sept 1977
3. Barendsen, G.W.: Responses of mammalian cells, tumors and normal tissues to radiations of different linear energy transfer. IN *Current Topics in Radiation Research*, Vol. 4, Ebert, M. and Howard, A. (Eds), John Willey & Sons, Inc., New York, 1968 pp. 293-356
4. Berry, H.C., Parker, R.G. and Gerdes, A.J.: Preliminary results of fast neutron teletherapy of metastatic cervical adenopathy. *Cancer* 37:2613-2619, June 1976
5. Caderao, J.B., Hussey, D.H., Fletcher, G.H., Sampiere, V.A., Johnson, D.E. and Wharton, J.T.: Fast neutron radiotherapy for locally advanced pelvic cancer. *Cancer* 37:2620-2629, June 1976
6. Catterall, M.: Fast neutrons-Clinical requirements. *Br. J. Radiol.* 49:203-205, Mar 1976
7. Denekamp, J.: The response of a mouse sarcoma to single and divided doses of x-rays and fast neutrons. *Br. J. Cancer* 29:292-299, April 1974.
8. Denekamp, J., Harris, S.R., Morris, C. and Field, S.B.: The response of a transplantable tumor to fractionated irradiation. II. Fast neutrons. *Radiat. Res.* 68:93-103, Oct 1976.
9. Field, S.B.: Early and late reactions in skin of rats following irradiation with x-rays or fast neutrons. *Radiology* 92:381-384, Feb 1969

10. Fowler, J.F., Denekamp, J., Dafrepyra, G., Harris, S.R. and Sheldon, P.W.: Skin reactions in mice after multifraction x-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 25:213-223, Mar 1974
11. Fowler, J.F., Denekamp, P.J., Page, A.L. and Begg, A.C.: Fractionation with x-rays and neutrons in mice: Response of skin and C3H mammary tumors. *Br. J. Radiol.* 45:237-249, Apr 1972
12. Fowler, J.F., Field, S.B. and Denekamp, J.: The effect of fractionated doses of neutrons on C3H mouse mammary tumours. *Eur. J. Cancer* 10: 281-285, May 1974
13. Hall, E.: Radiobiological intercomparisons in vivo and in vitro. Presented at the International Conference "Particles and Radiation Therapy Part II" September 14-17, 1976, Berkeley, California
14. Hall, E.J., Geard, C.R., Povlas, S. and Astor, M.: The oxygen enhancement ratio for high energy neutrons. *Br. J. Radiol.* 50: 679-680 Sept 1977
15. Hiraoka, T., Kawashima, K., Hoshino, K., and Matsuzawa, H.: Dosimetry of fast neutron beams at the NIRS cyclotron. *Nippon Acta Radiol.* 37:369-376 April 1977
16. Mason, K.A. and Withers, H.R.: RBE of neutrons generated by 50 MeV deuterons on beryllium for control of artificial pulmonary metastases of a mouse fibrosarcoma. *Br. J. Radiol.* 50:652-657, Sept 1977
17. Pike, M.C. and Alper, T.: A method for determining dose-modification factors. *Br. J. Radiol.* 37:458-462, June 1964

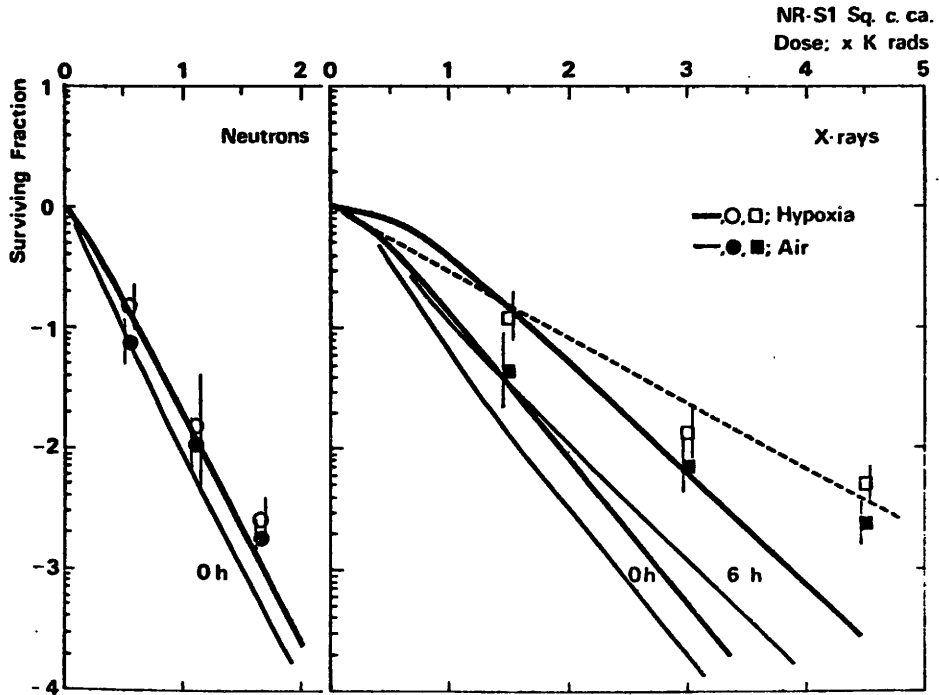
18. Porter, E.H.: **Electronic computers and survival curves**, Br. J. Radiol. 37:610-615, Aug 1964
19. Rasey, J.S., Carpenter, R.E. and Nelson, N.J.: **Response of EMT-6 tumors to single fractions of x-rays and cyclotron neutrons. Evaluation and comparison of multiple endpoints.** Radiat. Res. 71: 430-446, Aug 1977
20. Rasey, J.S., Carpenter, R.E., Nelson, N.J. and Parker, R.G.: **Cure of EMT-6 tumors by x-rays or neutrons: Effect of mixed-fractionation schemes.** Radiology 123:207-212, Aug 1977
21. Rasey (Nelson), J.S., Carpenter, R.E. and Parker, R.G.: **Response of mouse skin and the C3HBA mammary carcinoma of the C3H mouse to x-rays and cyclotron neutrons: Effect of mixed neutron-photon fractionation schemes.** Eur. J. Cancer 11:891-901 1975
22. Rockwell, S.C., Kallman, R.F. and Fajardo, L.F.: **Characteristics of a serially transplanted mouse mammary tumor and its tissue-culture-adapted derivative.** J. Natl. Cancer Inst. 49:735-749, Sept 1972
23. Suit, H.D., Sedlacek, R., Wagner, M., Orsi, L., Silobrcic, V. and Rothman, K.J.: **Effect of Corynebacterium parvum on the response to irradiation of a C3H fibrosarcoma.** Cancer Res. 36:1305-1314, Apr 1976
24. Thomlinson, R.H.: **Reoxygenation as a function of tumor size and histopathological type.** IN "Time and Dose Relationships in Radiation Biology as Applied to Radiotherapy" NCI-AEC Conference, Carmel, California, 1969, Brookhaven National Laboratory, 1969 pp. 242-254
25. Urano, M., Fukuda, N., Ando, K., Koike, S. and Tanaka, N.: **Tumor control and regrowth probability after a single radiation of experimental animal tumors.** J. Natl. Cancer Inst. 53:517-525, Aug 1974

26. Urano, M., Fukuda, N., Tsunemoto, H., Koike, S. and Ando, K.:  
Analysis of regrowth pattern of irradiated animal tumors as a  
tool in tumor radiobiology. *Nippon Acta Radiol.* 33:697-701, Aug 1973
27. Urano, M., Nesumi, N., Ando, K., Koike, S. and Ohnuma, N.: Repair  
of potentially lethal radiation damage in acute and chronically  
hypoxic tumor cells in vivo. *Radiology* 118:447-451, Feb 1976
28. Withers, H.R.: The four R's of radiotherapy. IN *Advances in  
Radiation Biology* Vol. 5, Academic Press, New York, 1975 pp. 241-271
29. Withers, H.R., Mason, K., Reid, B.O., Dubravsky, N., Barkley, H.T. Jr.,  
Brown, B.W. and Smathers, J.B.: Response of mouse intestine to neutrons  
and gamma rays in relation to dose fractionation and division cycle.  
*Cancer* 34:39-47, July 1974

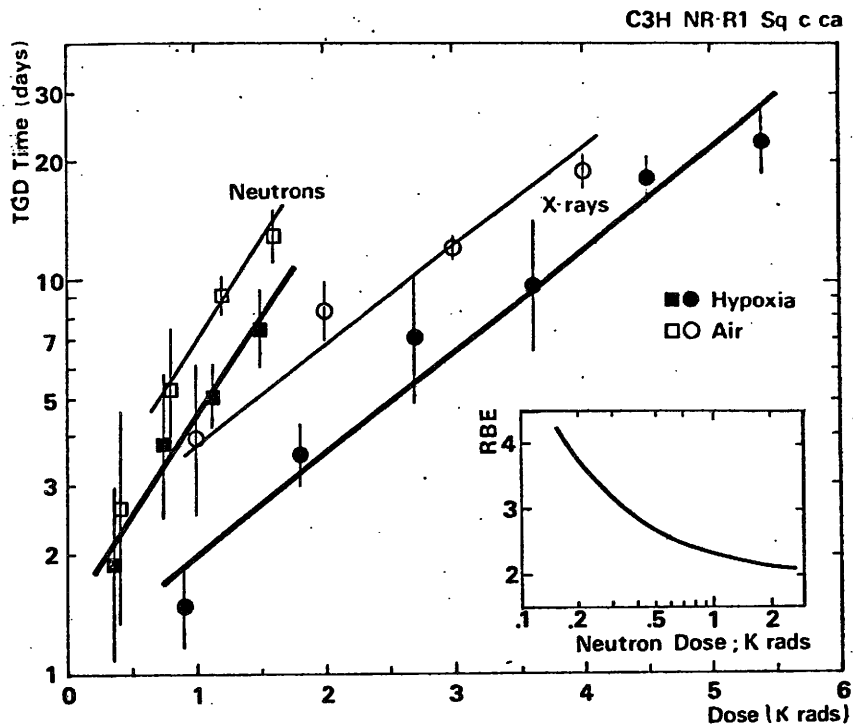
### Dose-Cell Survival Curves



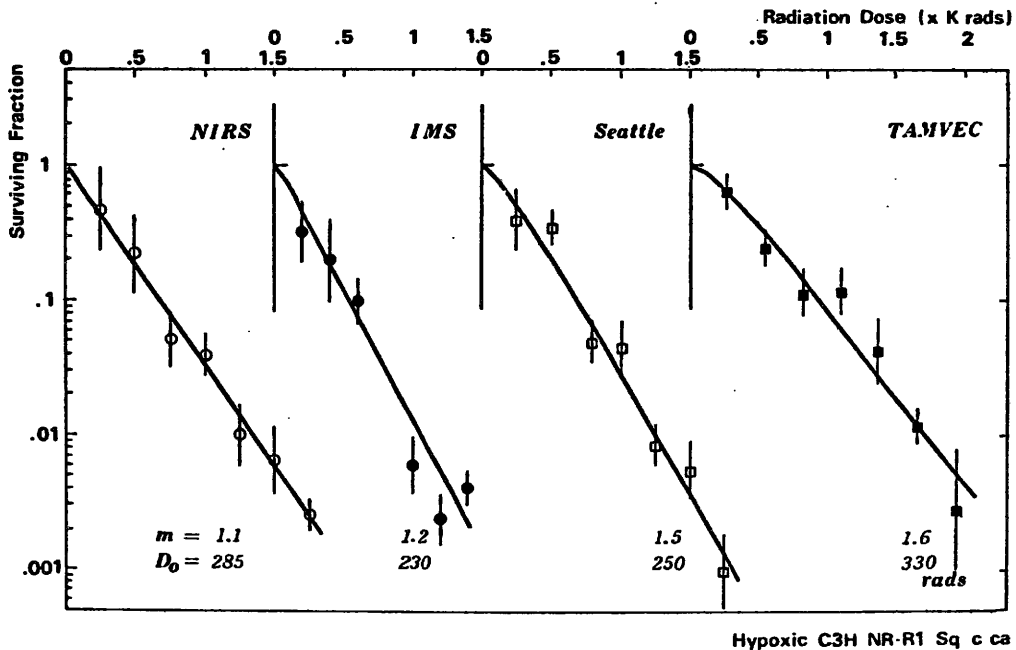
### PLD Repair in Fractionated Doses



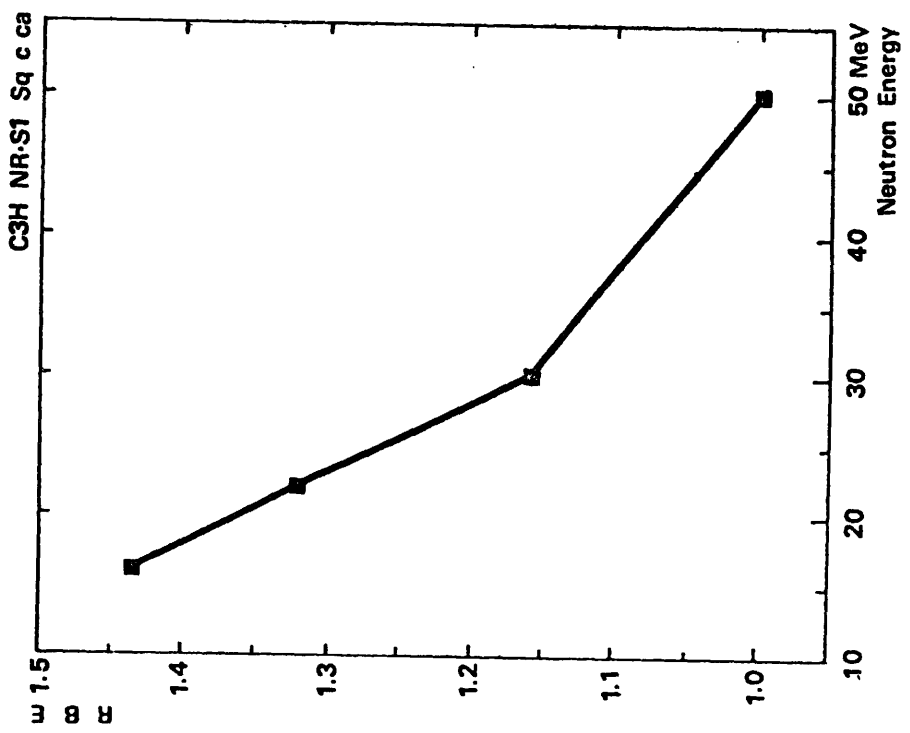
# TGD Time vs Dose; RBE



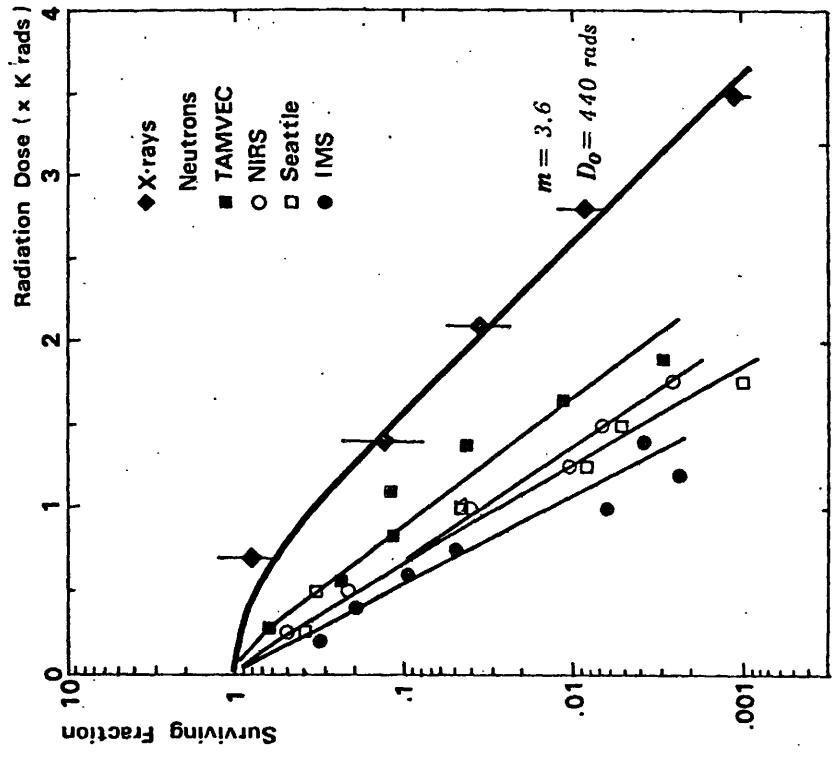
# Tumor Cell Survival Curves after Various Cyclotron Neutrons



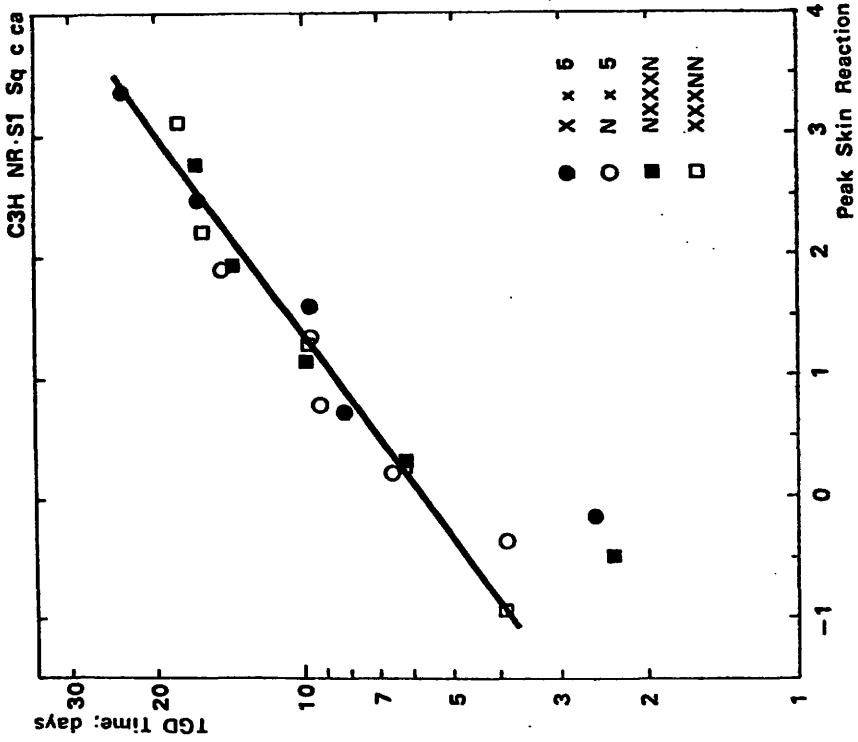
RBE



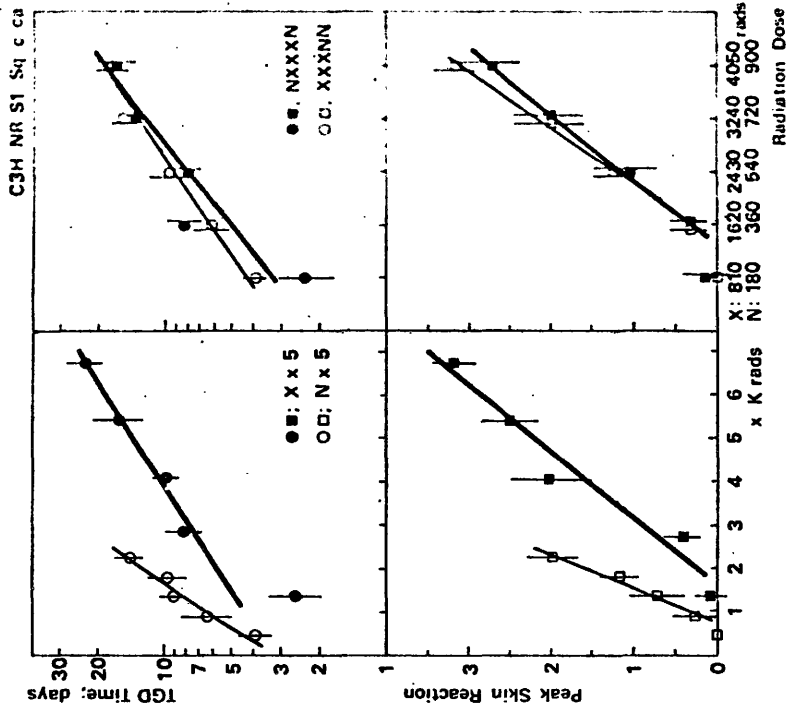
Survival Curves after Cyclotron Neutrons & X-rays



TGD Time vs. Skin Reaction

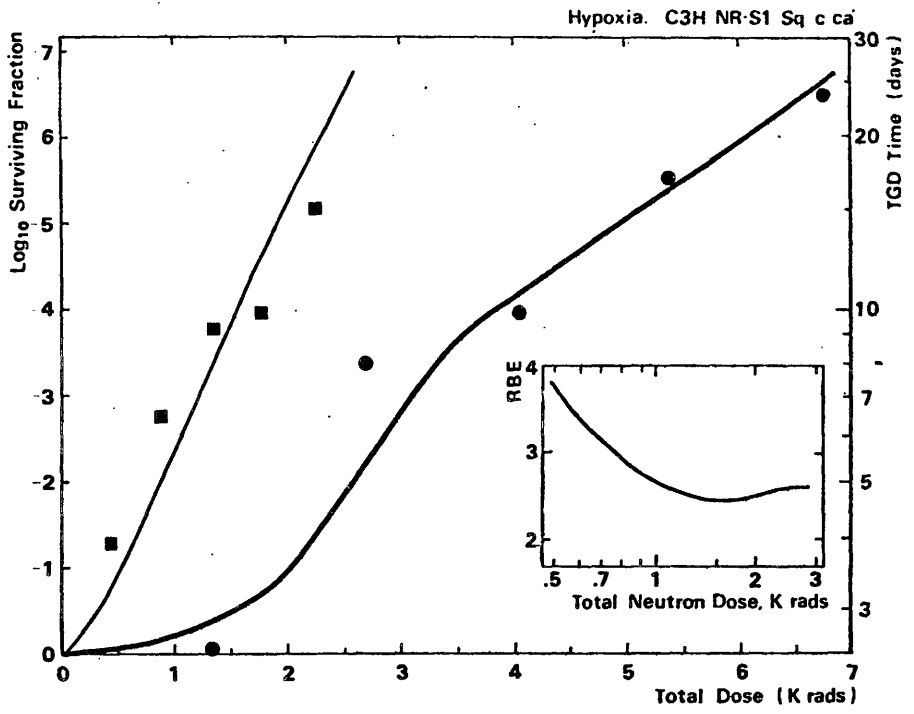


Fractionation & Mixed Beam





# Reoxygenation and RBE



# 生物学的等価線量の考え方と計算法

久津谷 讓 梅垣 洋一郎\*

## はじめに

放射線治療は高エネルギー治療装置の普及により、病巣域に集中した線量分布で治療が行えると同時に、精度の良い治療が実施されるに至った。現在はサイクロトロンによる速中性子線治療も行われ、従来の放射線と違った治療効果も期待されている。子宮頸癌の腔内照射などにおいては低線量率治療に代わり、高線量率でしかも線源を遠隔操作で行う計画された治療が実施されている。効果的治療を期待するために単純な物理的線量分布だけでは不十分で、照射法にあつた効果量として表す方が的確である。とくに不規則照射 (irregular treatment)、速中性子線との併用照射においては生物学効果を考慮した線量評価をする必要がある。これら生物学効果を考慮した治療計画を行うために、Ellis, Orton によつて提案された NSD (nominal standard dose)<sup>1)</sup>, TDF (time, dose and fractionation factor)<sup>2)</sup> を基に生物学的等価線量の考え方と計算法について述べる。

## 1. 外部照射における等価線量の計算

### 1) Nominal standard dose (NSD)

Ellis は分割照射による効果を (1) 式で示す方法を提案した<sup>1)</sup>。現在 NSD として広く臨床に用いられているものである。

$$D = (NSD) N^{0.24} T^{0.11} \dots\dots\dots(1)$$

ただし、NSD: nominal standard dose (ret)

D: total dose (rad)

N: number of fractions

T: overall time (day)

すなわち、治療計画において full tolerance を NSD ret とした時、それを与えるために分割回数 (N)、照射期間 (T日) を決めると (1) 式により総線量 (D rad)

が求められ、照射スケジュールが決定される。

速中性子線の場合、Field は (2) 式を提案した<sup>3)</sup>。

$$D_n = (NSD_n) N^{0.04} T^{0.11} \dots\dots\dots(2)$$

ただし、NSD<sub>n</sub>: NSD of neutron beam therapy (ret)

D<sub>n</sub>: total dose of neutrons (rad)

すなわち、中性子の場合 T のべき乗を X 線と同じ 0.11 とした時、N の値が 0.04 となり、X 線の 0.24 に比べ小さく、分割照射による効果は小さい。

(1) および (2) 式は正常組織 (皮膚) を対象としており、X 線の NSD (NSD<sub>x</sub>) は 1,800 ret、中性子 (NSD<sub>n</sub>) は 1,000 ret とされている。

Ellis は扁平上皮癌の場合、T のべき乗の値は 0 となり、(3) 式とした<sup>1)</sup>。

$$D = (NSD) N^{0.24} \dots\dots\dots(3)$$

組織、放射線の種類によつて N および T のべき乗の値が異なるので、それぞれ α, ρ とおき、(4) 式と表すと一般的となる。

$$D = (NSD) N^\alpha T^\rho \dots\dots\dots(4)$$

治療計画では組織、放射線などによる α, ρ を決め、N と T に対する値 (N<sup>α</sup> T<sup>ρ</sup>) を表にしておくと総線量を容易に計算できる。しかし、治療途中、照射スケジュールを変えたり、irregular treatment, mixed beam 治療の場合どのように適用してよいかむずかしい。そこでそれらを考慮して治療計画を容易に行うために次の 2 つの factor, MSD (modified NSD), TDF (time, dose and fractionation factor) を提案し、それについて述べる。

### 2) MSD (modified NSD) と TDF (time, dose and fractionation factor)

もつとも一般的な照射モデルである 1 回線量 d rad を照射間隔 x 日で等間隔で照射する治療コースを考え、N 回照射した時 full tolerance になつたとする。n 回照射したところでの線量を Dt rad、照射期間を t 日とすると D<sub>t</sub> = nd, t = nx\*\* となる。そこで MSD を (5) 式のように表し、(4) 式の NSD は (5) 式で N 回照射した full tolerance を与える特別の場合と考える。

$$MSD = Dt \cdot n^{-\alpha} t^{-\rho} = n^{1-(\alpha+\rho)} dx^{-\rho} \dots\dots\dots(5)$$

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

\*\* 照射期間は初め回照射までの期間とされていたが (n+1) 回照射までの期間とされた<sup>4)</sup>。

$$MSD_{tol} = NSD = DN^{-\alpha} T^{-\beta} = N^{1-(\alpha+\beta)} dx^{-\beta} \dots\dots (6)$$

治療コースをいくつかの treatment regimes に分け、各 regime での MSD を求める。MSD を数学的に処理し加減算が行える方法を考える。治療コースで d と x を決めると (5) 式から n のべき乗の値を逆数にした  $1/(1-\alpha-\beta) = \frac{1}{A}$  乗にしたもの、つまり  $MSD^{1/A}$  を考え、それを TDF とおく。

$$TDF = MSD^{1/A} = nd^{1/A} x^{-\beta/A} \dots\dots(7)$$

ただし、 $A = 1 - (\alpha + \beta)$

各 regime での TDF を求め、それを積算した値と full tolerance となる TDF ( $TDF_{tol}$ ) とが等しければよい。TDF<sub>tol</sub> は (7) 式から (18) 式と表せる。

$$TDF_{tol} = Nd^{1/A} x^{-\beta/A} \dots\dots(8)$$

(7), (8) 式から

$$TDF = TDF_{tol} \frac{n}{N} \dots\dots(9)$$

次の (10) 式から各 regime での TDF を積算したものは TDF<sub>tol</sub> に等しくなる。

$$\sum TDF_i = TDF_{tol} \sum \frac{n_i}{N} = TDF_{tol} \dots\dots(10)$$

すなわち、full tolerance を示す関係式が (4) 式であり、その値が NSD であつた時、それを MSD、つまり subtolerance (変数) とし、その 1/A 乗とおいた TDF は加減算が行える。

Ellis の (1) 式から X 線の  $1/A (1/A_x)$  は 1.538、Field の (2) 式から速中性子線の  $1/A (1/A_n)$  は 1.176 となるので、 $TDF_{x,tol} = 101885$ 、 $TDF_{n,tol} = 3384$  となる。Orton は  $10^{-3}$  を乗じ、X 線の  $TDF_{tol}$  をほぼ 100 とした<sup>1)</sup>。TDF に  $10^{-3}$  を乗じた値を新たに TDF とする。以上まとめて (11) 式に示す。

$$\left. \begin{aligned} TDF &= MSD^{1/A} 10^{-3} \\ MSD &= (TDF 10^3)^A \\ TDF_{tol} &= NSD^{1/A} 10^{-3} \\ NSD &= (TDF_{tol} 10^3)^A \end{aligned} \right\} \dots\dots(11)$$

治療計画では TDF の値を 1 週間あたりの分割回数毎に表を作つておくと非常に便利である。表 1~5 に Ellis の (1) 式を基にした X 線の TDF 値を示す。たとえば full tolerance 1,800 ret ( $TDF_{tol} = 102$ ) にする照射スケジュールを求める。表 5 から週 5 回、1 回 200 rad の場合、31 分割照射がほぼそれに相当する。もしこの計画で治療を開始したが 15 回照射した後、都合により週 3 回コースに切り換え治療したい。表 5 から 15 回までの TDF は 49 となるので、表 3 から TDF 53 を与える照射スケジュールをみつけると 1 回 400 rad、6 回照射がそれに相当する。

ところで X 線の  $TDF_{x,tol} = 102$  に対し、速中性子線の  $TDF_{n,tol}$  は 3.38 と値は異なる。治療効果が同じなら

TDF も同じ値になるような等価線量が求められると速中性子線との併用照射に好都合である。

## 2. 速中性子線治療における X 線等価線量の計算

速中性子線と X 線との分割照射による効果は (1), (2) から相違することがわかる。また耐容線量も異なる。

### 1) Full tolerance レベルにおける分割照射に対する速中性子線の生物学的効果比 ( $RBE_{N,tol}$ )

生物学効果比 (RBE) は同じ効果を示す線量比で表される。Full tolerance レベルでの 1 回照射の RBE を  $RBE_{S,tol}$  とすると、分割照射における RBE ( $RBE_{N,tol}$ ) は (4) 式を用い (12) 式として表される。

$$\begin{aligned} RBE_{N,tol} &= \frac{D_x}{D_n} = \frac{NSD_x N^{\alpha_x} T^{\beta_x}}{NSD_n N^{\alpha_n} T^{\beta_n}} \\ &= RBE_{S,tol} N^{\alpha_x - \alpha_n} T^{\beta_x - \beta_n} \dots\dots(12) \end{aligned}$$

$$\text{ただし、} RBE_{S,tol} = \frac{NSD_x}{NSD_n} \dots\dots(13)$$

皮膚の場合、 $RBE_{S,tol} = 1.8$  であるので次式となる。

$$RBE_{N,tol} = RBE_{S,tol} N^{0.20} = 1.8 N^{0.20} \dots\dots(14)$$

表 6 に (14) 式で示される full tolerance レベルでの分割回数に対する RBE を示す。15 分割だと 3.1 になる。

### 2) Full tolerance レベルにおける X 線と速中性子線との TDF の比 ( $R_{TDF,tol}$ )

Full tolerance レベルでの X 線と速中性子線の TDF の比 ( $R_{TDF,tol}$ ) は (11), (13) 式から次式として表される。

$$\begin{aligned} R_{TDF,tol} &= \frac{TDF_{x,tol}}{TDF_{n,tol}} = \frac{(NSD_x)^{1/A_x} 10^{-3}}{(NSD_n)^{1/A_n} 10^{-3}} \\ &= \frac{(RBE_{S,tol} NSD_n)^{1/A_x}}{NSD_n^{1/A_n}} \\ &= RBE_{S,tol}^{1/A_x} NSD_n^{1/A_x - 1/A_n} \\ &= RBE_{S,tol}^{1/A_x} (TDF_{n,tol} \cdot 10^3)^{A_n/A_x - 1} \dots\dots(15) \end{aligned}$$

皮膚の場合、次式となる。

$$\begin{aligned} R_{TDF,tol} &= 20.69 TDF_{n,tol}^{0.308} \text{ または} \\ &= 101.19/3.38 = 30.1 \dots\dots(16) \end{aligned}$$

### 3) 速中性子線の X 線と等価な TDF ( $TDF_{n(xeq)}$ )

TDF は加減算が可能であり、定数をかけても成立する。速中性子線の X 線と等価な TDF ( $TDF_{n(xeq)}$ ) は  $TDF_n$  に (15) 式で示す  $R_{TDF,tol}$  を乗ずることにより求められる。

$$TDF_{n(xeq)} = R_{TDF,tol} \cdot TDF_n \dots\dots(17)$$

皮膚の場合

$$TDF_{n(xeq)} = 30.1 TDF_n \dots\dots(18)$$

となる。

表 1 TDF factors for one fraction per week in X-ray beam therapy.

Dose/fraction (rad)	Number of fractions																
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
20	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
40	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	4
60	2	2	2	3	3	4	4	4	5	5	6	6	6	7	7	8	8
80	3	3	4	4	5	6	6	7	8	8	9	9	10	11	11	12	13
100	4	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12	13	14	15	16	17	18
110	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	18	19	20	21
120	5	6	7	8	9	11	12	13	14	15	16	18	19	20	21	22	24
130	5	7	8	9	11	12	13	15	16	17	19	20	21	23	24	25	27
140	6	7	9	10	12	13	15	16	18	19	21	22	24	25	27	28	30
150	7	8	10	12	13	15	17	18	20	22	23	25	27	28	30	32	33
160	7	9	11	13	15	17	18	20	22	24	26	28	29	31	33	35	37
170	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
180	9	11	13	15	18	20	22	24	26	29	31	33	35	37	40	42	44
190	10	12	14	17	19	22	24	26	29	31	33	36	38	41	43	45	48
200	10	13	16	18	21	23	26	28	31	34	36	39	41	44	47	49	52
210	11	14	17	20	22	25	28	31	33	36	39	42	45	47	50	53	56
220	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	60
230	13	16	19	22	26	29	32	35	38	42	45	48	51	54	58	61	64
240	14	17	21	24	27	31	34	38	41	44	48	51	55	58	62	65	68
250	15	18	22	26	29	33	36	40	44	47	51	55	58	62	66	69	73
260	15	19	23	27	31	35	39	43	46	50	54	58	62	66	70	74	77
270	16	21	25	29	33	37	41	45	49	53	57	62	66	70	74	78	82
280	17	22	26	30	35	39	43	48	52	56	61	65	69	74	78	82	87
290	18	23	27	32	37	41	46	50	55	60	64	69	73	78	82	87	92
300	19	24	29	34	39	43	48	53	58	63	68	72	77	82	87	92	96
320	21	27	32	37	43	48	53	59	64	69	75	80	85	91	96	101	107
340	23	29	35	41	47	53	58	64	70	76	82	88	94	99	105	111	117
360	26	32	38	45	51	57	64	70	77	83	89	96	102	109	115	121	128
380	28	35	42	49	56	62	69	76	83	90	97	104	111	118	125	132	139
400	30	38	45	53	60	68	75	83	90	98	105	113	120	128	135	143	150
420	32	40	49	57	65	73	81	89	97	105	113	121	129	138	146	154	
440	35	43	52	61	70	78	87	96	104	113	122	130	139	148	156		
460	37	47	56	65	74	84	93	102	112	121	130	140	149	158			
480	40	50	60	70	80	89	99	109	119	129	139	149	159				
500	42	53	63	74	85	95	106	116	127	138	148	159					
520	45	56	67	79	90	101	112	124	135	146	157						
540	48	60	71	83	95	107	119	131	143	155							
560	50	63	76	88	101	113	126	139	151								
580	53	66	80	93	106	120	133	146	160								
600	56	70	84	98	112	126	140	154									
700	71	89	107	124	142	160	178										
800	87	109	131	153	174												
900	105	131	157														
1,000	123	154															

表 2 TDF factors for two fractions per week in X-ray beam therapy.

Dose/ fraction (rad)	Number of fractions																								
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25			
20	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2		
40	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4	4	4	4	5	5	5	5	6	6	6	6		
60	2	2	3	3	4	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	9	10	10	11	11	11		
80	3	4	4	5	6	6	7	8	8	9	10	10	11	12	13	13	14	15	15	16	17	17	17		
100	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	25		
110	5	6	7	8	9	10	11	13	14	15	16	17	18	19	21	22	23	24	25	26	27	27	29		
120	5	7	8	9	10	12	13	14	16	17	18	20	21	22	24	25	27	28	30	31	32	34	35		
130	6	7	9	10	12	13	15	16	19	21	22	24	25	27	28	30	31	32	34	35	35	35	37		
140	7	8	10	12	13	15	17	18	20	21	23	25	26	28	30	31	33	35	36	38	40	41	41		
150	7	9	11	13	15	17	18	20	22	24	26	28	29	31	33	35	37	39	40	42	44	46	46		
160	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	35	37	39	41	43	45	47	49	51	51		
170	9	11	13	16	18	20	22	25	27	29	31	33	36	38	40	42	45	47	49	51	53	56	56		
180	10	12	15	17	19	22	24	27	29	32	34	37	39	41	44	46	49	51	54	56	58	61	61		
190	11	13	16	19	21	24	26	29	32	34	37	40	42	45	47	50	53	56	58	61	63	66	66		
200	11	14	17	20	23	26	29	31	34	37	40	43	46	49	52	54	57	60	63	66	69	72	72		
210	12	15	19	22	25	28	31	34	37	40	43	46	49	52	56	59	62	65	68	71	74	77	77		
220	13	17	20	23	27	30	33	36	40	43	46	50	53	56	60	63	66	70	73	76	80	83	83		
230	14	18	21	25	28	32	35	39	43	46	50	53	57	60	64	67	71	75	78	82	85	89	89		
240	15	19	23	27	30	34	38	42	45	49	53	57	61	64	68	72	76	80	83	87	91	95	95		
250	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	61	65	69	73	77	81	85	89	93	97	101	101		
260	17	21	26	30	34	39	43	47	51	56	60	64	69	73	77	81	86	90	94	99	103	107	107		
270	18	23	27	32	36	41	45	50	54	59	64	68	73	77	82	86	91	95	100	104	109	114	114		
280	19	24	29	34	38	43	48	53	58	62	67	72	77	82	86	91	96	101	106	110	115	120	120		
290	20	25	30	35	41	46	51	56	61	66	71	76	81	86	91	96	101	106	111	117	122	127	127		
300	21	27	32	37	43	48	53	59	64	69	75	80	85	91	96	101	107	112	117	123	128	133	133		
320	24	29	35	41	47	53	59	65	71	77	83	88	94	100	106	112	118	124	130	136	142	147	147		
340	26	32	39	45	52	58	65	71	78	84	91	97	104	110	117	123	129	136	142	149	155	162	162		
360	28	35	42	49	57	64	71	78	85	92	99	106	113	120	127	134	141	148	155	163					
380	31	38	46	54	61	69	77	84	92	100	108	115	123	131	138	146	154	161							
400	33	42	50	58	66	75	83	91	100	108	116	125	133	141	150	158									
420	36	45	54	63	72	81	90	99	107	116	125	134	143	152											
440	38	48	58	67	77	87	96	106	115	125	135	144	154												
460	41	52	62	72	82	93	103	113	124	134	144	155													
480	44	55	66	77	88	99	110	121	132	143	154														
500	47	59	70	82	94	105	117	129	141	152															
520	50	62	75	87	100	112	124	137	149	162															
540	53	66	79	92	105	119	132	145	158																
560	56	70	84	98	112	125	139	153																	
580	59	74	88	103	118	132	147	162																	
600	62	78	93	109	124	140	155																		
700	79	98	118	138	157	177																			
800	97	121	145	169																					
900	116	145	174																						
1,000	136	170																							

表 3 TDF factors for three fractions per week in X-ray beam therapy.

Dose/ raction (rad)	Number of fractions																																							
	4	5	6	8	10	12	14	15	16	18	20	22	24	25	26	28	30	32	34	35	36	40																		
20	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4																		
40	1	1	2	2	3	3	4	4	4	5	5	6	6	6	7	7	8	8	8	9	9	10																		
60	2	2	3	4	5	6	7	7	8	9	10	10	11	12	12	13	14	15	16	17	17	19																		
80	3	4	4	6	7	9	10	11	12	13	15	16	18	19	19	21	22	24	25	26	27	30																		
100	4	5	6	8	10	13	15	16	17	19	21	23	25	26	27	29	31	33	36	37	38	42																		
110	5	6	7	10	12	15	17	18	19	22	24	27	29	30	32	34	36	39	41	42	44	48																		
120	6	7	8	11	14	17	19	21	22	25	28	30	33	35	36	39	42	44	47	48	50	55																		
130	6	8	9	13	16	19	22	24	25	28	31	34	38	39	41	44	47	50	53	55	56	63																		
140	7	9	11	14	18	21	25	26	28	32	35	39	42	44	46	49	53	56	60	61	63	70																		
150	8	10	12	16	20	23	27	29	31	35	39	43	47	49	51	55	59	62	66	68	70	78																		
160	9	11	13	17	22	26	30	32	35	39	43	47	52	54	56	60	65	69	73	75	78	86																		
170	9	12	14	19	24	28	33	36	38	43	47	52	57	59	62	66	71	76	80	83	85	95																		
180	10	13	16	21	26	31	36	39	41	47	52	57	62	65	67	72	78	83	88	90	93	103																		
190	11	14	17	22	28	34	39	42	45	51	56	62	67	70	73	79	84	90	96	98	101	112																		
200	12	15	18	24	30	36	43	46	49	55	61	67	73	76	79	85	91	97	103	106	109	122																		
210	13	16	20	26	33	39	46	49	52	59	66	72	79	82	85	92	98	105	111	115	118	131																		
220	14	18	21	28	35	42	49	53	56	63	70	77	84	88	92	99	106	113	120	123	127	141																		
230	15	19	23	30	38	45	53	57	60	68	75	83	90	94	98	106	113	121	128	132	136	151																		
240	16	20	24	32	40	48	56	60	64	72	80	89	97	101	105	113	121	129	137	141	145	161																		
250	17	21	26	34	43	51	60	64	69	77	86	94	103	107	111	120	129	137	146	150	154																			
260	18	23	27	36	46	55	64	68	73	82	91	100	109	114	118	127	137	146	155																					
270	19	24	29	39	48	58	68	72	77	87	96	106	116	121	125	135	145																							
280	20	25	31	41	51	61	71	76	82	92	102	112	122	127	133	143																								
290	22	27	32	43	54	65	75	81	86	97	108	118	129	135	140	151																								
300	23	28	34	45	57	68	79	85	91	102	113	125	136	142	147	159																								
320	25	31	38	50	63	75	88	94	100	113	125	138	150	157	163																									
340	27	34	41	55	69	82	96	103	110	124	137	151																												
360	30	38	45	60	75	90	105	113	120	135	150	165																												
380	33	41	49	65	82	98	114	122	131	147	163																													
400	35	44	53	71	88	106	124	132	141	159																														
420	38	48	57	76	95	114	133	143	152																															
460	41	51	61	82	102	123	143	153																																
460	44	55	66	88	109	131	153																																	
480	47	58	70	93	117	140	164																																	
500	50	62	75	100	124	149	174																																	
520	53	66	79	106	132	159																																		
540	56	70	84	112	140	168																																		
560	59	74	89	118	148	178																																		
580	63	78	94	125	156																																			
600	66	82	99	132	165																																			
700	83	104	125	167																																				
800	103	128	154																																					
900	123	154																																						
1,000	145	181																																						

表 4 TDF factors for four fractions per week in X-ray beam therapy.

Dose/ fraction (rad)	Number of fractions																					
	4	5	6	8	10	12	14	15	16	18	20	22	24	25	26	28	30	32	34	35	36	40
20	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	4
40	1	1	2	2	3	3	4	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9	9	10	11
60	2	2	3	4	5	6	7	8	8	9	10	11	12	13	13	14	15	16	17	18	18	20
80	3	3	5	6	8	9	11	12	13	14	16	17	19	20	20	22	23	25	27	27	28	31
100	4	6	7	9	11	13	15	17	18	20	22	24	26	28	29	31	33	35	37	39	40	44
110	5	6	8	10	13	15	18	19	20	23	26	28	31	32	33	36	38	41	43	45	46	51
120	6	7	9	12	15	18	20	22	23	26	29	32	35	36	38	41	44	47	50	51	53	58
130	7	8	10	13	16	20	23	25	26	30	33	36	40	41	43	46	49	53	56	58	59	66
140	7	9	11	15	18	22	26	28	30	33	37	41	44	46	48	52	55	59	63	65	67	74
150	8	10	12	16	21	25	29	31	33	37	41	45	49	51	53	58	62	66	70	72	74	82
160	9	11	14	18	23	27	32	34	36	41	45	50	54	57	59	64	68	73	77	79	82	91
170	10	12	15	20	25	30	35	37	40	45	50	55	60	62	65	70	75	80	85	87	90	100
180	11	14	16	22	27	33	38	41	44	49	54	60	65	68	71	76	82	87	93	95	98	109
190	12	15	18	24	30	35	41	44	47	53	59	65	71	74	77	83	89	95	101	103	106	118
200	13	16	19	26	32	38	45	48	51	58	64	70	77	80	83	90	96	102	109	112	115	128
210	14	17	21	28	34	41	48	52	55	62	69	76	83	86	90	97	103	110	117	121	124	138
220	15	19	22	30	37	44	52	56	59	67	74	82	89	93	96	101	111	119	126	130	133	148
230	16	20	24	32	40	48	56	60	63	71	79	87	95	99	103	111	119	127	135	139	143	159
240	17	21	25	34	42	51	59	64	68	76	85	93	102	106	110	119	127	136	144	148	152	
250	18	23	27	36	45	54	63	68	72	81	90	99	108	113	117	126	135	144	153	158		
260	19	24	29	38	48	57	67	72	77	86	96	105	115	120	125	134	144	153				
270	20	25	30	41	51	61	71	76	81	91	102	112	122	127	132	142	152					
280	21	27	32	43	54	64	75	81	86	97	107	118	129	134	140	150	161					
290	23	28	34	45	57	68	79	85	91	102	113	125	136	142	147	159						
300	24	30	36	48	60	72	84	90	96	107	119	131	143	149	155							
320	26	33	40	53	66	79	92	99	105	119	132	145	158	165								
340	29	36	43	58	72	87	101	109	116	130	145	159										
360	32	40	47	63	79	95	111	119	126	142	158											
380	34	43	52	69	86	103	120	129	137	155												
400	37	46	56	74	93	112	130	139	149	167												
420	40	50	60	80	100	120	140	150	160													
440	43	54	65	86	108	129	151															
460	46	58	69	92	115	138	161															
480	49	61	74	98	123	148	172															
500	52	65	79	105	131	157																
520	56	70	83	111	139	167																
540	59	74	88	118	147	177																
560	62	78	94	125	156																	
580	66	82	99	132	165																	
600	69	87	104	139	173																	
700	88	110	132	176																		
800	108	135	162																			
900	129	162																				
1,000	152																					

表 5 TDF factors for five fractions per week in X-ray beam therapy.

Dose/ fraction (rad)	Number of fractions																																							
	4	5	6	8	10	12	14	15	16	18	20	22	24	25	26	28	30	32	34	35	36	40																		
20	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	4																		
40	1	1	2	2	3	3	4	4	4	5	6	6	7	7	8	8	9	9	10	10	10	11																		
60	2	3	3	4	5	6	7	8	8	9	10	11	12	13	13	15	16	17	18	18	19	21																		
80	3	4	5	6	8	10	11	12	13	15	16	18	19	20	21	23	24	26	27	28	29	32																		
100	5	6	7	9	11	14	16	17	18	20	23	25	27	28	30	32	34	36	39	40	41	45																		
110	5	7	8	11	13	16	18	20	21	24	26	29	32	33	34	37	39	42	45	46	47	53																		
120	6	8	9	12	15	18	21	23	24	27	30	33	36	38	39	42	45	48	51	53	54	60																		
130	7	9	10	14	17	20	24	26	27	31	34	37	41	43	44	48	51	54	58	60	61	68																		
140	8	10	11	15	19	23	27	29	31	34	38	42	46	48	50	53	57	61	65	67	69	76																		
150	9	11	13	17	21	25	30	32	34	38	42	47	51	53	55	59	64	68	72	74	76	85																		
160	9	12	14	19	23	28	33	35	37	42	47	51	56	58	61	66	70	75	80	82	84	94																		
170	10	13	15	21	26	31	36	39	41	46	51	57	62	64	67	72	77	82	87	90	92	103																		
180	11	14	17	22	28	34	39	42	45	50	56	62	67	70	73	79	84	90	95	98	101	112																		
190	12	15	18	24	31	37	43	46	49	55	61	67	73	76	79	85	97	97	104	107	110	122																		
200	13	17	20	26	33	40	46	49	53	59	66	73	79	82	86	92	99	105	112	115	119	132																		
210	14	18	21	28	36	43	50	53	57	64	71	78	85	89	92	99	107	114	121	124	128	142																		
220	15	19	23	31	38	46	58	57	61	69	76	84	92	95	99	107	115	122	130	134	137	153																		
230	16	20	25	33	41	49	57	61	65	74	82	90	98	102	106	114	123	131	139	143	147	163																		
240	17	22	26	35	44	52	61	65	70	79	87	96	105	109	113	122	131	140	148	153	157																			
250	19	23	28	37	46	56	65	70	74	84	93	102	112	116	121	130	139	149	158																					
260	20	25	30	40	49	59	69	74	79	89	99	109	118	123	128	138	148	158																						
270	21	26	31	42	52	63	73	78	84	94	105	115	126	131	136	146	157																							
280	22	28	33	44	55	66	77	83	89	100	111	122	133	138	144	155																								
290	23	29	35	47	58	70	82	88	93	105	117	128	140	146	152																									
300	25	31	37	49	62	74	86	92	98	111	123	135	148	154																										
320	27	34	41	54	68	82	95	102	109	122	136	149	163																											
340	30	37	45	60	75	89	104	112	119	134	149	164																												
360	33	41	49	65	81	98	114	122	130	147	163																													
380	35	44	53	71	88	106	124	133	142	159																														
400	38	48	57	77	96	115	134	144	153																															
420	41	52	62	83	103	124	144	155																																
440	44	55	67	89	111	133	155																																	
460	48	59	71	95	119	142	166																																	
480	51	63	76	101	127	152																																		
500	54	67	81	108	135	162																																		
520	57	72	86	115	143	172																																		
540	61	76	91	121	152																																			
560	64	80	96	128	161																																			
580	68	85	102	136	169																																			
600	71	89	107	143	179																																			
700	91	113	136	181																																				
800	111	139	167																																					
900	133	167																																						
1000	157																																							



4) 速中性子線の生物学効果比 (RBE)

速中性子線のX線等価な線量 ( $d_{n(xeq)}$ ) は中性子線量を  $d_n$  とすると (11), (17) 式から (19) 式として表される。

$$\begin{aligned} d_{n(xeq)} &= MSD_{n(xeq)} = (TDF_{n(xeq)} 10^3)^{Ax} \\ &= (R_{TDF, tol} TDF_n 10^3)^{Ax} \\ &= (R_{TDF, tol} MSD_n^{1/An})^{Ax} \\ &= (R_{TDF, tol} \cdot d_n^{1/An})^{Ax} \\ &= R_{TDF, tol}^{Ax} \cdot d_n^{Ax/An} \dots (19) \end{aligned}$$

皮膚の場合

$$d_{n(xeq)} = 9.14 d_n^{0.765} \dots (20)$$

となる。

すなわち、速中性子線のX線等価線量は中性子線量を

表 6 RBE values at full tolerance for the number of fractions in fast neutron therapy.

Fraction	RBE <sub>N, tol</sub>
1	1.80
2	2.07
3	2.24
4	2.38
5	2.48
6	2.58
7	2.66
8	2.73
9	2.79
10	2.85
11	2.91
12	2.96
13	3.01
14	3.05
15	3.09
16	3.13
17	3.17
18	3.21
19	3.24
20	3.28
21	3.31
22	3.34
23	3.37
24	3.40
25	3.43
26	3.45
27	3.48
28	3.51
29	3.53
30	3.55

表 7 TDF<sub>x</sub> values for MSD dose ( $d_x$ ) in X-ray therapy, TDF<sub>x</sub> neutron equivalents (TDF<sub>x(neq)</sub>) and MSD neutron equivalent dose ( $d_n$ ) for TDF<sub>x</sub>, and RBE values.

$d_x$	TDF <sub>x</sub>	TDF <sub>x(neq)</sub>	$d_n$	RBE
10	0.0346	0.0011	1.12	8.90
30	0.1004	0.0062	4.73	6.34
50	0.4110	0.0137	9.22	5.42
70	0.6897	0.0229	14.3	4.90
100	1.1940	0.0397	22.8	4.39
110	1.3826	0.0459	25.9	4.25
120	1.5806	0.0525	29.0	4.14
130	1.7877	0.0594	32.2	4.04
140	2.0036	0.0665	35.5	3.94
150	2.2280	0.0740	38.8	3.87
160	2.4606	0.0817	42.2	3.79
170	2.7011	0.0897	45.7	3.72
180	2.9494	0.0980	49.2	3.66
190	3.2053	0.1065	52.9	3.59
200	3.4685	0.1152	56.5	3.54
210	3.7388	0.1242	60.2	3.48
220	4.0162	0.1334	64.0	3.44
230	4.3005	0.1428	67.9	3.39
240	4.5915	0.1525	71.7	3.35
250	4.8891	0.1624	75.7	3.30
260	5.1932	0.1725	79.7	3.26
270	5.5037	0.1828	83.7	3.23
280	5.8204	0.1933	87.8	3.19
290	6.1433	0.2040	91.9	3.15
300	6.4722	0.2150	96.1	3.12
320	7.1478	0.2374	104.5	3.06
340	7.8466	0.2606	113.1	3.01
360	8.5679	0.2846	121.9	2.95
380	9.3110	0.3092	130.8	2.90
400	10.0756	0.3346	139.9	2.86
500	14.2025	0.4717	187.3	2.67
600	18.8012	0.6244	237.8	2.52
700	23.8332	0.7916	290.9	2.41
800	29.2687	0.9721	346.4	2.31
900	35.0834	1.1652	404.1	2.23
1,000	41.2571	1.3703	463.7	2.16
1,200	54.6158	1.8139	588.6	2.04
1,400	69.2335	2.2994	720.1	1.94
1,600	85.0230	2.8238	857.5	1.87
1,800	101.8850	3.3839	1,000.0	1.80

表 8 TDF X-ray equivalents for three fractions per week in fast neutron therapy.

Dose per fraction (rad)	Number of fractions																																		
	4	5	6	8	10	12	13	14	15	16	18	20	21	22	24	25	30	32	34	35															
10	1.6	2.0	2.4	3.2	4.1	4.9	5.3	5.7	6.1	6.5	7.3	8.1	8.5	8.9	9.7	10.1	12.2	13.0	13.8	14.2															
30	5.9	7.0	8.9	11.8	14.8	17.7	19.2	20.7	22.1	23.6	26.6	29.5	31.0	32.5	35.4	36.9	44.3	47.2	50.2	51.6															
50	10.8	13.5	16.1	21.5	26.9	32.3	35.0	37.7	40.4	43.1	48.4	53.8	56.5	59.2	64.6	67.3	80.7	86.1	91.5	94.2															
60	13.3	16.7	20.0	26.7	33.3	40.0	43.3	46.7	50.0	53.4	60.0	66.7	70.0	73.4	80.0	83.4	100.0	106.7	113.4	116.7															
70	16.0	20.0	24.0	32.0	40.0	48.0	52.0	56.0	60.0	64.0	72.0	79.9	83.9	87.9	95.9	99.9	119.9	127.9	135.9	139.9															
80	18.7	23.4	28.1	37.4	46.8	56.1	60.8	65.5	70.2	74.8	84.2	93.5	98.2	102.9	112.3	116.9	140.3	149.7	159.0	163.7															
90	21.5	26.9	32.2	43.0	53.7	64.5	69.8	75.2	80.6	86.0	96.7	107.5	112.8	118.2	128.9	134.3	161.2	171.9	182.7	188.0															
100	24.3	30.4	36.5	48.7	60.8	73.3	79.1	85.2	91.2	97.3	109.5	121.6	127.7	133.8	146.0	152.0	182.4	194.6	206.8																
110	27.2	34.0	40.8	54.4	68.0	81.6	88.4	95.2	102.0	108.9	122.5	136.1	142.9	149.7	163.3	170.1	204.1																		
120	30.1	37.7	45.2	60.3	75.4	90.4	98.0	105.5	113.0	120.6	135.7	150.7	158.3	165.8	180.9	188.4	226.1																		
130	33.1	41.4	49.7	66.2	82.8	99.4	107.6	115.9	124.2	132.5	149.1	165.6	173.9	182.2	198.7																				
140	36.1	45.2	54.2	72.3	90.4	108.4	117.5	126.5	135.5	144.6	162.6	180.7	189.7	198.8	216.8																				
150	39.2	49.0	58.8	78.4	98.0	117.6	127.4	137.2	147.0	156.8	176.4	196.0																							
160	42.3	52.9	63.4	84.6	105.7	126.9	137.4	148.0	158.6	169.2	190.3	211.4																							
170	45.4	56.8	68.1	90.8	113.5	136.2	147.6	159.0	170.3	181.7	204.4																								
180	48.6	60.7	72.9	97.1	121.4	145.7	157.9	170.0	182.1	194.3																									
190	51.8	64.7	77.6	103.5	129.4	155.3	168.2	181.2	194.1	207.1																									
200	55.0	68.7	82.5	110.0	137.5	164.9	178.7	192.4	206.2																										
220	61.5	76.9	92.3	123.0	153.8	184.5	199.9	215.3																											
240	68.1	85.2	102.2	136.3	170.3	204.4	221.4																												
260	74.9	93.6	112.3	149.7	187.2																														
280	81.7	102.1	122.5	163.4	204.2																														
300	88.6	110.7	132.9	177.2	221.5																														
320	95.6	119.5	143.4	191.2																															
340	102.6	128.3	154.0	205.3																															
360	109.8	137.2	164.7	219.6																															
380	117.0	146.2	175.5																																
400	124.3	155.3	186.4																																

表 9 Single session TDF ( $TDF_s$ ) as a function of dose and time in X-ray beam therapy.

Dose per fraction (rads)	Single session TDF ( $TDF_s$ )						
	Time since last treatment						
	1 day	2 days	3 days	4 days	5 days	6 days	7 days
20	0.10	0.09	0.08	0.08	0.08	0.07	0.07
40	0.29	0.26	0.24	0.23	0.22	0.22	0.21
60	0.54	0.48	0.45	0.43	0.41	0.40	0.39
80	0.85	0.75	0.70	0.67	0.64	0.62	0.61
100	1.19	1.06	0.99	0.94	0.91	0.88	0.86
110	1.38	1.23	1.15	1.09	1.05	1.02	0.99
120	1.58	1.40	1.31	1.25	1.20	1.16	1.13
130	1.78	1.59	1.48	1.41	1.36	1.32	1.28
140	2.00	1.78	1.66	1.58	1.52	1.48	1.44
150	2.22	1.98	1.85	1.76	1.69	1.64	1.60
160	2.45	2.18	2.04	1.94	1.87	1.81	1.77
170	2.69	2.40	2.24	2.13	2.05	1.99	1.94
180	2.94	2.62	2.44	2.33	2.24	2.17	2.12
190	3.20	2.84	2.66	2.53	2.44	2.36	2.30
200	3.46	3.08	2.87	2.74	2.64	2.56	2.49
210	3.73	3.32	3.10	2.95	2.84	2.75	2.68
220	4.01	3.56	3.33	3.17	3.05	2.96	2.88
230	4.29	3.81	3.56	3.39	3.27	3.17	3.09
240	4.58	4.07	3.80	3.62	3.49	3.38	3.30
250	4.88	4.34	4.05	3.86	3.71	3.60	3.51
260	5.18	4.61	4.30	4.10	3.95	3.83	3.73
270	5.49	4.88	4.56	4.34	4.18	4.05	3.95
280	5.80	5.16	4.82	4.59	4.42	4.29	4.18
290	6.13	5.45	5.09	4.85	4.67	4.53	4.41
300	6.45	5.74	5.36	5.11	4.92	4.77	4.65
320	7.13	6.34	5.92	5.64	5.43	5.27	5.13
340	7.82	6.96	6.50	6.19	5.96	5.78	5.63
360	8.54	7.60	7.10	6.76	6.51	6.31	6.15
380	9.28	8.26	7.71	7.34	7.07	6.86	6.68
400	10.05	8.93	8.34	7.95	7.65	7.42	7.23
420	10.83	9.63	8.99	8.57	8.25	8.00	7.79
440	11.63	10.35	9.66	9.20	8.86	8.59	8.37
460	12.45	11.08	10.34	9.85	9.49	9.20	8.96
480	13.30	11.83	11.04	10.52	10.13	9.82	9.57
500	14.16	12.59	11.76	11.20	10.79	10.46	10.19
520	15.04	13.38	12.49	11.90	11.46	11.11	10.82
540	15.94	14.18	13.24	12.61	12.14	11.77	11.47
560	16.85	14.99	14.00	13.33	12.84	12.45	12.13
580	17.79	15.82	14.77	14.07	13.55	13.14	12.80
600	18.74	16.67	15.57	14.83	14.28	13.84	13.49
700	23.76	21.13	19.73	18.79	18.10	17.55	17.10
800	29.17	25.95	24.23	23.08	22.22	21.55	21.00
900	34.96	31.10	29.04	27.66	26.64	25.83	25.17
1,000	41.11	36.57	34.15	32.53	31.32	30.37	29.59

表 10 Single session TDF X-ray equivalents ( $TDF_{n(xeq)S}$ ) as a function of dose and time in fast neutron therapy.

Dose per fraction (rad)	Single session $TDF_{n(xeq)}$ ( $TDF_{n(xeq)S}$ )						
	Time since last treatment						
	1 day	2 days	3 days	4 days	5 days	6 days	7 days
10	0.452	0.413	0.392	0.378	0.367	0.358	0.351
20	1.022	0.934	0.886	0.854	0.830	0.810	0.794
30	1.642	1.505	1.424	1.372	1.333	1.302	1.277
40	2.309	2.111	2.003	1.930	1.875	1.831	1.795
50	3.003	2.745	2.605	2.509	2.438	2.381	2.334
60	3.721	3.402	3.228	3.110	3.021	2.951	2.892
70	4.461	4.078	3.869	3.728	3.622	3.538	3.468
80	5.219	4.772	4.528	4.362	4.238	4.139	4.057
90	5.995	5.481	5.201	5.011	4.868	4.754	4.661
100	6.786	6.204	5.887	5.672	5.510	5.382	5.276
110	7.592	6.940	6.585	6.345	6.164	6.020	5.902
120	8.410	7.688	7.295	7.029	6.829	6.585	6.538
130	9.240	8.448	8.016	7.723	7.503	7.328	7.183
140	10.082	9.217	8.746	8.426	8.186	7.996	7.838
150	10.935	9.903	9.485	9.139	8.879	8.672	8.500
160	11.797	10.785	10.234	9.860	9.579	9.356	9.171
170	12.669	11.582	10.990	10.589	10.287	10.047	9.849
180	13.551	12.388	11.755	11.330	11.003	10.746	10.534
190	14.440	13.202	12.527	12.069	11.725	11.452	11.226
200	15.339	14.023	13.306	12.820	12.455	12.164	11.924
210	16.245	14.851	14.092	13.577	13.191	12.883	12.629
220	17.159	15.687	14.885	14.341	13.933	13.608	13.339
230	18.080	16.529	15.684	15.111	14.681	14.338	14.055
240	19.008	17.377	16.489	15.887	15.434	15.074	14.777
250	19.944	18.232	17.300	16.668	16.194	15.816	15.504

$A_x/A_n$  乗し、それに  $R_{TDF, tol}$  を  $A_x$  乗したものを乗じたものに等しい。それゆえ速中性子線の生物学効果比 (RBE) は (21) 式として表せる。

$$RBE = \frac{d_{n(xeq)}}{d_n} = R_{TDF, tol} A_x d_n A_x / A_n^{-1} \quad \dots(21)$$

または  $= R_{TDF, tol} A_n d_x^{1-A_n/A_x}$

皮膚の場合

$$RBE = 9.14 d_n^{-0.235}$$

または  $= 18.07 d_x^{-0.308}$   $\dots(22)$

表 7 に皮膚の場合の例を示す。X線の線量 ( $d_x$ ) に対する  $TDF_x$  を第 2 欄に、第 2 欄の  $TDF_x$  に対する中性子線等価 TDF ( $TDF_{n(xeq)}$ ) を第 3 欄に、X線の中性

子等価線量 ( $d_{x(neq)}$ ) を第 4 欄に、第 1 欄と第 4 欄の線量比 (RBE) を第 5 欄に示す。たとえば X線 200 rad に相当する中性子線量は 56.5 rad となる。スケジュールが同じ場合 (19) 式またはこの表を用い求められる。

表 8 に週 3 回照射の場合の 1 回線量と照射回数に対する X線と等価な TDF ( $TDF_{n(xeq)}$ ) を示す。110 rad, 15 分割 (5 週間) が X線 1,800 ret ( $TDF_{n(xeq)}=102$ ) に相当する。

### 3. 不規則照射 (Irregular treatment) および mixed beam 治療における TDF の計算

1 回あたりの線量、照射期間が変わる不規則照射について述べる。まず (7) 式を検討する。Goitein は (7) 式を次のように書き換えた<sup>5)</sup>。

表 11 TDF values for constant low dose rate and treatment time in brachytherapy.

D <sub>0</sub> constant dose rate (rads per hour)	t (treatment time in hour)																							
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	24
5	0	1	1	2	2	3	3	3	4	4	5	5	5	6	6	7	7	8	8	8	9	9	10	10
10	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	25	2
15	2	4	6	7	9	11	13	15	17	18	20	22	24	26	28	29	31	33	35	37	39	41	42	4
20	3	5	8	11	14	16	19	22	24	27	30	33	35	38	41	44	46	49	52	54	57	60	63	6
25	4	7	11	15	18	22	26	29	33	37	40	44	48	51	55	59	62	66	70	74	77	81	85	8
30	5	9	14	19	24	28	33	38	42	47	52	56	61	66	71	75	80	85	89	94	99	103	108	11
35	6	12	17	23	29	35	41	46	52	58	64	70	75	81	87	93	98	104	110	116	122	127	133	13
40	7	14	21	28	35	42	49	55	62	69	76	83	90	97	104	111	118	125	132	139	146	153	160	16
45	8	16	24	33	41	49	57	65	73	81	89	98	106	114	122	130	138	146	155	163	171			
50	9	19	28	38	47	56	66	75	84	94	103	113	122	131	141	150	159	169						
55	11	21	32	43	53	64	75	85	96	107	117	128	139	149	160									
60	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168										
65	13	27	40	53	67	80	94	107	120	134	147	160												
70	15	30	44	59	74	89	103	118	133	148	163													
75	16	32	49	65	81	97	114	130	146	162														
80	18	35	53	71	89	106	124	142	159															
85	19	38	58	77	96	115	134	154																
90	21	42	62	83	104	125	145	166																
95	22	45	67	89	112	134	156																	
100	24	48	72	96	120	144	168																	
125	32	65	97	129	162	194																		
150	41	83	124	166																				
175	51	102	153																					
200	61	122	183																					

$$TDF = nd^{1/A} x^{-\beta/A} 10^{-3} = \sum d^{1/A} x^{-\beta/A} 10^{-3} = \sum TDF_{Si} \dots\dots\dots(23)$$

ただし、

$$TDF_{Si} = d_i^{1/A} x_i^{-\beta/A} 10^{-3} \dots\dots\dots(24)$$

すなわち (7) 式は 1 回線量 d を照射間隔 x で n 回照射しているのだから d<sup>1/A</sup> x<sup>-β/A</sup> 10<sup>-3</sup> を n 倍しており、線量、照射間隔が違った場合 (24) 式で示す 1 回照射の TDF (TDF<sub>Si</sub>) をそれぞれ求め積算する意味になる。

速中性子線との mixed beam therapy の場合は (23) 式で示す速中性子線の TDF<sub>n, Si</sub> を求め、(17) 式で示す X 線等価 TDF (TDF<sub>n(xeq), Si</sub>) に換算し、それらを積算し、それに X 線の総 TDF を加える。

$$TDF_{total} = \sum TDF_{x, Sj} + R_{TDF, tol} \sum TDF_{n, Si} \dots\dots\dots(25)$$

または

$$= \sum TDF_{x, Sj} + \sum TDF_{n(xeq), Si}$$

表 9 に X 線治療の 1 回照射 TDF (TDF<sub>x, s</sub>) を、表 11 に速中性子線の X 線等価 TDF<sub>Si</sub> (TDF<sub>n(xeq), s</sub>) を示す。以上、外部照射の場合の TDF の計算法を示したがゆゑに小線源治療における TDF の計算法について述べる。

#### 4. 小線源治療における TDF の計算

小線源治療には低線量率照射の他に、ラルストロンなどの装置による高線量率による治療が行われている。それらの間の線量評価を併せ行う必要がある。

##### 1) 低線量率照射における線量—時間関係

Ellis はラジウム治療における線量—時間の関係を (26) 式として表せると報告した<sup>6)</sup>。

$$\frac{D_1}{D_2} = \left( \frac{T_1}{T_2} \right)^{0.25} \dots\dots\dots(26)$$

そして 6,000 rad, 7 日間 (168 時間) と等価な線量 (Drad) と照射時間 (T 時間) との関係 (27) 式とした。

$$D=6,000(T/168)^{0.26}=1.583 \times 10^3 T^{0.26} \dots\dots(27)$$

線量率を  $r_0$  (rad/hr) とすると  $D=r_0 T$  となるので、それを(27)式に代入整理すると

$$T=2.11 \times 10^4 r_0^{-1.351} \text{ hr} \dots\dots(28)$$

2) 低線量率治療における TDF (TDF<sub>B</sub>) と高線量率等価 TDF (TDF<sub>B(heq)</sub>) の計算

外部照射の場合と同様小線源低線量率治療の場合の MSD (MSD<sub>B</sub>), TDF (TDF<sub>B</sub>) を求める。(28)式を基に full tolerance レベルでの線量率  $r_0$  (rad/hr) と照射時間 (T hr) との関係(29)式として表す。

$$T=NSD_B r_0^{-\gamma} \dots\dots(29)$$

ただし、NSD<sub>B</sub>: NSD for low dose rate in brachytherapy それゆえ MSD<sub>B</sub> は(30)式となる。

$$MSD_B=r_0^\gamma t \text{ または } r_0^{\gamma-1} D_B \dots\dots(30)$$

ただし、t: actual treatment time for low dose rate therapy (hr)

D<sub>B</sub>: actual treatment dose for low dose rate therapy (rad)

(30)式で t のべき乗は 1 であるので

$$TDF_B=MSD_B=r_0^\gamma t \dots\dots(31)$$

Full tolerance を与える TDF<sub>B</sub> (TDF<sub>B, tol</sub>) は

$$TDF_{B, tol}=NSD_B=r_0^\gamma T \dots\dots(32)$$

(31), (32)式から低線量率治療の TDF (TDF<sub>B</sub>) は(33)式として表され、外部照射の場合の TDF で分割回数を照射時間でおきかえたことになる。

$$TDF_B=TDF_{B, tol} \frac{t}{T} \dots\dots(33)$$

小線源の場合の tolerance レベルでの TDF (TDF<sub>B, tol</sub>), NSD<sub>B</sub> は(28)式から 21100 となり、大きい。それは(30)式から線量 D<sub>B</sub> に線量率 r<sub>0</sub> の (1.351-1) 乗をかけた値を示すからである。そこで高線量率治療の場合と等価な TDF<sub>B</sub> を求める。

まず、full tolerance レベルでの TDF<sub>B</sub> の比 (RTDF<sub>B, tol</sub>) を求める。

$$RTDF_{B, tol} = \frac{TDF_{Bh, tol}}{TDF_{B, tol}} = \frac{TDF_{Bh, tol}}{r_0^\gamma T} \dots\dots(34)$$

ただし、TDF<sub>Bh, tol</sub>: tolerance TDF<sub>B</sub> for high dose rate in brachytherapy

それゆえ高線量率治療と等価な TDF<sub>B</sub> (TDF<sub>B(heq)</sub>) は TDF<sub>B</sub> に(34)式を乗じることにより求められる。

$$\left. \begin{aligned} TDF_{B(heq)} &= RTDF_{B, tol} TDF_B \\ &\text{または} \\ &= TDF_{Bh, tol} \frac{t}{T} \end{aligned} \right\} \dots\dots(35)$$

(28)式から  $\gamma=1.351$ , NSD<sub>B</sub>=21100 であるので

$$TDF_{B(heq)}=4.74 \times 10^{-5} TDF_{Bh, tol} r_0^{1.351} t \dots\dots(36)$$

表11に TDF<sub>Bh, tol</sub>=100 とした時の r<sub>0</sub>, t に対する TDF<sub>B(heq)</sub> の値を示す。

3) 低線量率治療における高線量率等価線量 (D<sub>B(heq)</sub>) の計算

(11)式から TDF<sub>B(heq)</sub> は(37)式と表せる。

$$\begin{aligned} TDF_{B(heq)} &= MSD_{B(heq)}^{1/A_h} 10^{-3} \\ &= D_{B(heq)}^{1/A_h} 10^{-3} \dots\dots(37) \end{aligned}$$

ただし、A<sub>h</sub>: value of A high dose rate in brachytherapy

(35), (37)式から

$$\left. \begin{aligned} D_{B(heq)} &= (TDF_{Bh, tol} \cdot \frac{t}{T} 10^3)^{A_h} \\ &\text{または} \\ &= (RTDF_{B, tol} r_0^{\gamma-1} D_B 10^3)^{A_h} \end{aligned} \right\} \dots\dots(38)$$

高線量率小線源治療の場合の A<sub>h</sub> の値をいかにとるかが問題である。すなわち、腫瘍だけの効果をみるなら、たとえば扁平上皮癌と同じなら A<sub>h</sub>=0.76, 正常組織、たとえば皮膚と同じなら A<sub>h</sub>=0.65 となる。Liversage の報告から推定すると A<sub>h</sub>=0.69 となり中間に相当する。

すなわち

$$\begin{aligned} D_{B(heq)} &= 1.22 \times 10^{-1} TDF_{Bh, tol}^{0.69} r_0^{0.932} t^{0.69} \\ TDF_{Bh, tol} &= (1,800)^{1/0.69} 10^{-3} = 52.2 \text{ であるので} \\ D_{B(heq)} &= 1.87 r_0^{0.932} t^{0.69} \\ &\text{または} \\ &= 1.87 r_0^{0.242} D_B^{0.69} \end{aligned} \dots\dots(39)$$

A<sub>h</sub>=0.65 (皮膚) の時

$$D_{B(heq)}=2.78 r_0^{0.228} D_B^{0.65} \dots\dots(40)$$

A<sub>h</sub>=0.76 (腫瘍) の時

$$D_{B(heq)}=0.93 r_0^{0.267} D_B^{0.76} \dots\dots(41)$$

4) 小線源治療の線量率効果比 (dose rate effect) (DRE)

低線量率治療の高線量率治療に対する線量率効果比 (DRE) は(38)式から

$$\begin{aligned} DRE &= \frac{D_{B(heq)}}{D_B} \\ &= (RTDF_{B, tol} r_0^{\gamma-1} 10^3)^{A_h} D_B^{A_h-1} \dots\dots(42) \end{aligned}$$

A<sub>h</sub>=0.69 を用いると

$$DRE=1.87 r_0^{0.242} D_B^{-0.31} \dots\dots(43)$$

線量率 (r<sub>0</sub>), 治療線量 (D<sub>B</sub>) によって異なる。線量率が高いと上がり、照射する線量が大きくなると下がる。

分割照射で治療している場合、たとえば低線量率で 1 回 2,000 rad (24時間照射) の時 DRE は 0.517 (DRE = 1.93) となり、D<sub>B(heq)</sub>=1,034 rad となる。同様皮膚の場合  $\frac{1}{DRE}=1.87$ , 腫瘍の場合  $\frac{1}{DRE}=2.06$  となる。

## おわりに

ここでは TDF を用い主に正常組織に対する耐容線量を与えるための方法について述べた。表 1 の線では Ellis の (1) 式を、速中性子線では Field の (2) 式からの factor を用いたが、(4) 式で示す組織に対するより正確な factor が求められれば、より正確な治療計画が行える。治療効果はさらに腫瘍の効果を含め評価されるべきものと考えている。たとえば、扁平上皮癌と皮膚とを比べた場合、皮膚の耐容線量で照射したとすると腫瘍への効果は (1) (3) 式から照射期間を長くした方がよい。単に Ellis の式を治療効果の判定に直接用いることは疑問を感じる。TDF を用いた計算法は数学的解法であり、TDF の是非は実は線量-効果の関係を示す基本式にある。治療計画で TDF の表を用い容易に行えるが、電卓で簡単にべき計算ができる。現在、それを用いより正確な治療計画が行える。

## 文 献

- 1) Ellis, F.: The Relationship of Biological Effects to Dose-Time-Fractionation Factors in Radiotherapy. *Current Topics in Radiation Research*, 4, Ebert, M. and Howard, A., North-Holland Publ., C., Amsterdam, pp. 357-397, 1968.
- 2) Orton, C.G. and Ellis, F.: A Simplification in Use of the NSD Concept in Practical Radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, 46: 529-537, 1973.
- 3) Field, S.B.: The Ellis Formula for X-rays and Fast Neutrons. *Brit. J. Radiol.*, 45: 315-317, 1972.
- 4) Orton, C.G. and Ellis, F.: Definition of T in the NSD Equation. *Brit. J. Radiol.*, 47: 200-201, 1974.
- 5) Goitein, M.: The Computation of Time, Dose and Fractionation Factors for Irregular Treatment Schedules. *Brit. J. Radiol.*, 47: 665-669, 1974.
- 6) Ellis, F.: Fractionation and Dose-Rate. *Brit. J. Radiol.*, 36: 153-162, 1963.
- 7) Orton, C.G.: Time-Dose Factors (TDF<sub>F</sub>) in Brachytherapy. *Brit. J. Radiol.*, 47: 603-607, 1974.
- 8) Liversage, W.E.: A General Formula for Equating Protracted and Acute Regimes of Radiation. *Brit. J. Radiol.*, 42: 432-440, 1969.



## IV 治療 Therapy



Tumor localization and verification for fast neutron therapy

by

Yuzuru Kutsutani, B. Sc. and Yoichiro Umegaki, M.D.

NIRS

---

To be presented at the third " High LET Radiotherapy Workshop " under the US-Japan COOPERATIVE CANCER RESEARCH PROGRAM, September 29 - 30, 1977, KEIDANREN KAIKAN, Tokyo, JAPAN

In June 1975, the National Institute of Radiological Sciences (NIRS) - isochronous cyclotron was utilized for studies, i.e. radiation dosimetry, radiation biology and trial production of short-lived radioisotopes.

The clinical trial of fast neutron therapy started on November 1975. At the start of the clinical trial, the deuteron current on the beryllium target was 20  $\mu$ A, but now it is increased to 30  $\mu$ A, while the deuteron energy is still at 30 MeV. About 230 patients were treated by neutrons containing mixed beam of X-rays as of July 1977.

[ Construction design of therapy machines ]

The neutron therapy system was constructed considering both the preciseness of treatment and the radiation safety.

Construction design of therapy machines are as follows:

- (1) X-ray simulator is installed in fast neutron therapy room.
- (2) Vertical neutron beam for therapy directed down by 90° bending magnet upon a patient lying horizontally on the treatment couch can be utilized.
- (3) The field size of the collimator can be adjusted in a similar way as those used can be trimmed by remote control panel.
- (4) Treatment couch is movable three dimensions using the motions of rolling and pitching etc., holding the tumor at iso-center.
- (5) All of diagnostic and therapeutic machines are operated by direct and remote control panel, and the position of setting up are expressed by digital values.

[ Collimator ]

The collimator system consists of three parts: (1) The first is a fixed square collimator made of pressed wood (Benelex 401) (27.5 cm thickness), (2) the second is a fixed square collimator made of benelex (43.5 cm thickness), in which a lead shutter, a field illumination lamp system and beam monitoring system are included, and (3) the third is a variable collimator which consists of 8 couples of iron leaves (55cm thickness x 2 cm width), and be made an irregularilly shaped field. If wanted, tungsten blocks

(5 - 8 cm thickness) are used for field shielding of valunearble region.

[ Dose distribution ]

Iron leaves shaped the treatment field are not tapered with beam divergence, but owing to both the dose distribution and relative values of the total dose measured in air and in phantom as a function of the lateral distance from the beam, the half width of 50% for transverse profile is about same value of the lateral distance from central axis. So that the field size is expressed as that of the light beam.

[ Precision of therapy machines ]

The results measured setting error of therapy machines as digital values by remote control panel are as follows:

- (1) Length of the collimator field size --- less than  $\pm 1.5$  mm
- (2) Position of the couch movement --- "  $\pm 2.0$  mm
- (3) Rotation angle of the collimator and the couch rolling --- less than  $\pm 2^\circ$
- (4) Pitching angle of the couch --- "  $\pm 2^\circ$
- (5) Position of the treatment couch to be stopped at the fixed point --- less than  $\pm 3$  mm.

[ Tumor localization procedure by the X-ray simulator ]

For long STD (200 cm), high power X-ray machine was used. A video disc recorder (VDR) is used for a patient diagnostic X-ray exposure dose reducing. The patient's diagnostic image is displayed on three monitor TV: a monitor is installed in therapy room, (2) two monito<sup>r</sup>s are set on remote control panel. One of them is with the setting scales of the collimator in front of a screen. The image is turned following rotation of the simulator, although the collimator is also ro<sup>t</sup>ed if put on switch. The fitting of the field to the shape or spread of tumor, and localization of the tumor for treatment planning, are executed on the remote control panel, CRT, by a combination of diagnostic

image from the simulator TV, with the contour given by the setting scales of the collimator opening. If a video tape recorder (VTR) is connected to this system, patient's diagnostic images are recorded into it, and the video images can be played from it.

[ Treatment planning procedure of fast neutron therapy ]

- (1) Fluoroscopy and radiophotography by the X-ray simulator.
- (2) If possible, previous procedures to be done by the simulator in fast neutron therapy room ( by reason of machine time ).
- (3) Decision of treatment conditions, example of field size, depth etc., and digital values of the collimator field opening scales.
- (4) Confirmation of the field area<sup>(a)</sup> from the positioning films exposed a patient to X-ray of simulator and neutrons under the treatment conditions.
- (5) Therapy (start).

[ Radiophotographic procedure of positioning film ]

At the first treatment, the positioning films of a patient are doubly exposed to X-rays and neutrons.

A patient gets on the treatment couch at the position of ready for the sake of personnel exposure dose reducing of staffs. The couch is moved just under the collimator and carefully set at the fixed point (Coll. 0 or 25). The positioning film is put below the patient. Field parameters are set by the collimator field opening scales on the remote panel beforehand. The patient is fixed up the field conditions. The couch is moved directly the X-ray simulator and set the fixed point (Simul. 0 or 25). The patient is checked the field center by a illumination lamp and the depth by side pointers. Medical staffs are removed from the therapy room. The positioning film is exposed to X-rays of simulator. The couch is returned to the point of Coll. 0 or 25 by the remote control panel, and the film is exposed to neutron therapy dose.

The positioning film is the Kodak X-Omat M film (XM-2). Example of positioning films is showed.

[ Conclusion ]

Tumor localization and verification system using the X-ray simulator and Kodak mammographic film is operated smoothly. Especially, all of the diagnostic and therapeutic procedures are set and controlled panel as digital values. It is very convenient to set the treatment conditions precisely and to save the treatment setting time, and is quite effective to minimized the radiation exposure to staffs.

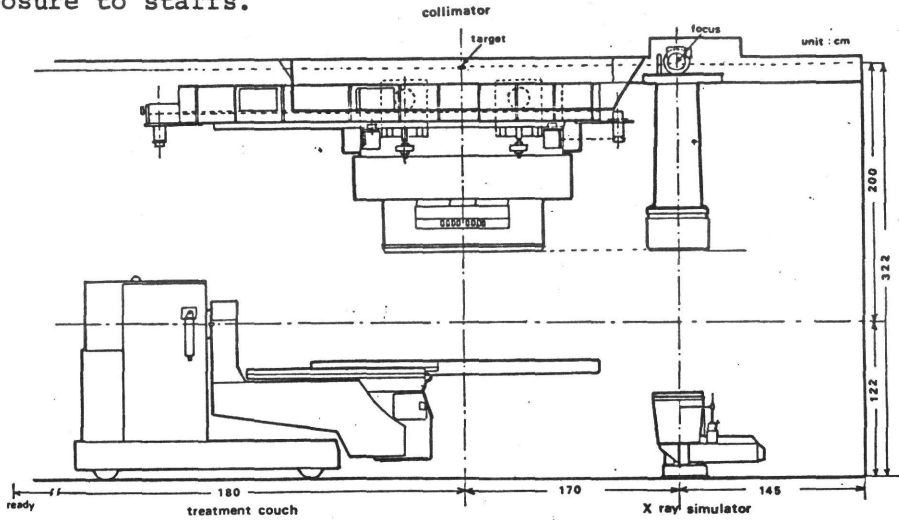


Fig. 1. Arrangement of fast neutron therapy equipments for fast neutron therapy.

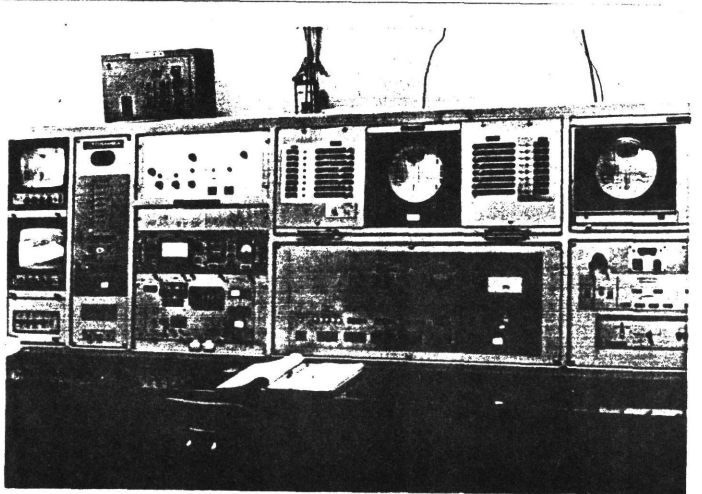


Fig. 2. Remote treatment control panel for neutron therapy.

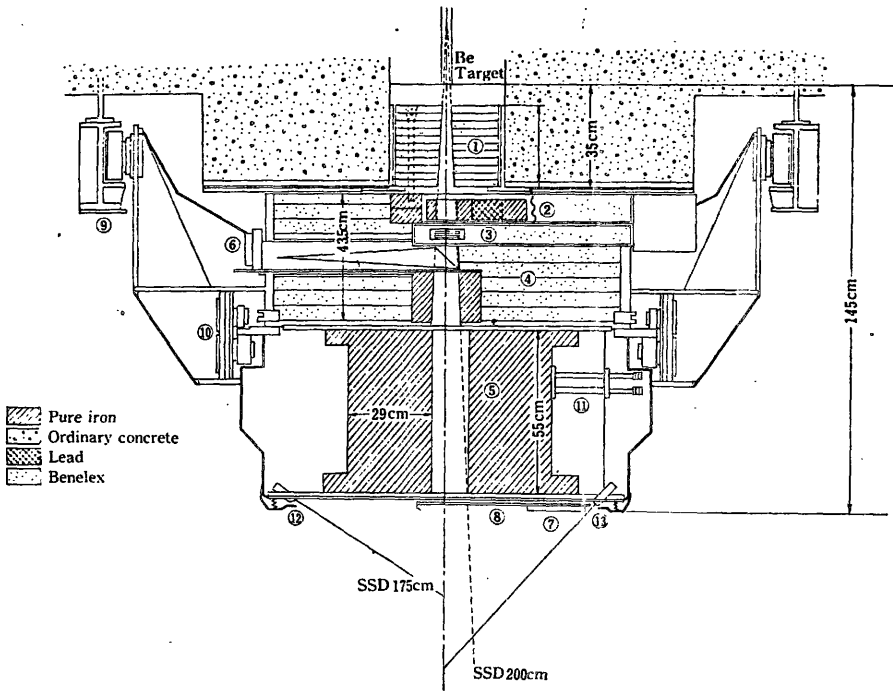
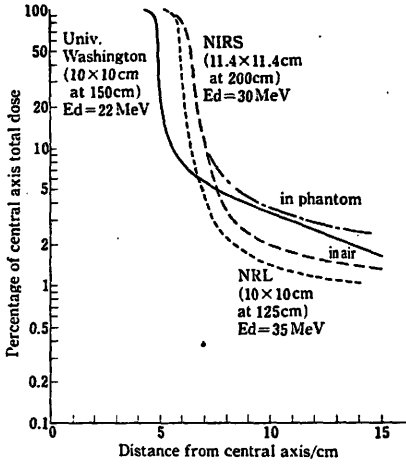


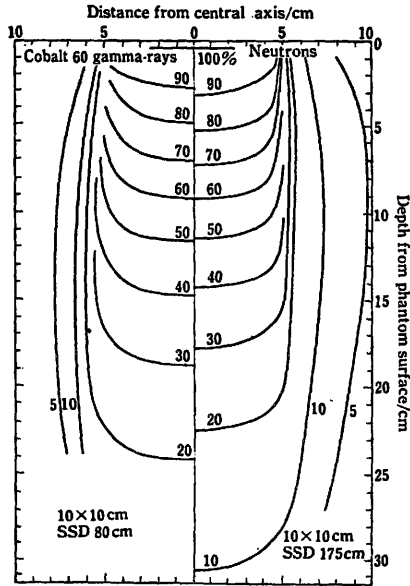
Fig. 3. Schematic drawing of collimator.

1. First collimator.
2. First gamma-ray shutter.
3. Neutron beam monitor (Transmitted type ionization chamber).
4. Second collimator.
5. Third collimator. Field size definition is provided by 8 couples of iron leaves which are usually motor driven.
6. Field illumination lamp system.
7. Second gamma-ray shutter.
8. Openig window for neutron beams.
9. Gantry.
10. Turning gear. This provides to rotate the complete collimator system around beam axis.
11. Motor driving system of multi-leaves collimator.
12. Source-skin distance indicator lamp (SSD=175 cm)
13. Source-skin distance indicator lamp (SSD=200 cm)



Transverse beam profiles measured with a TE ionization chamber. Data on "in-phantom" was obtained

Fig. 4



Isodose profiles in TE phantom

Fig. 5.

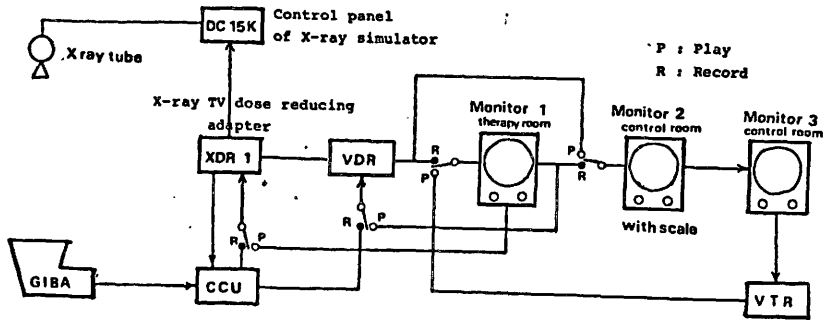


Fig. 6.

X RAY TV SYSTEM OF NIRS

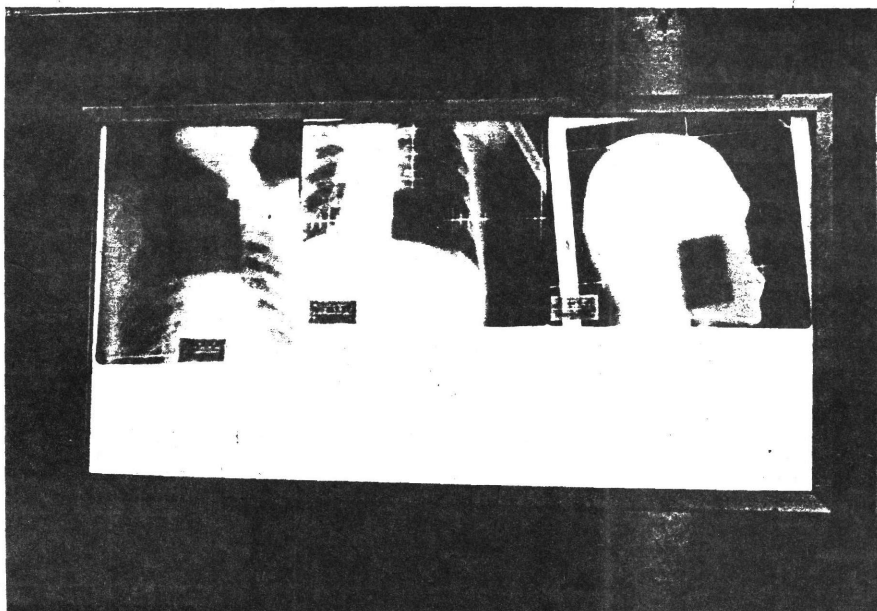


Fig. 7. Positioning films exposed a patient to X-rays and neutrons.



" Clinical Trial with 30 MeV ( d - Be ) Neutrons at NIRS "

NIRS      Division of Clinical Research,  
            Hiroshi Tsunemoto, MD., Yoichiro Umegaki, MD.  
            and Yuzuru Kutsutani, Bsc.  
            Division of Hospital,  
            Tatsuo Arai, MD., Shinroku Morita, MD.,  
            Yoshiro Aoki, MD., Tatsuo Ishikawa, MD.  
            and Akira Kurisu, MD.

Fast neutron therapy has been advocated by the radiobiological evidences of fast neutron beam, i.e. low oxygen enhancement ratio or low repair capability of the irradiated cells. On the other hand, it was suggested that late radiation damage of the normal tissue following fast neutrons would be higher than X-rays. However, there are still many problems for radiation therapy, one of which is a policy for radioresistant tumors and also improvement of <sup>the</sup> local control rate for locally advanced tumors.

This clinical trial has been started to study the indication and to develop the optimum schedule for fast neutron therapy. For the trial, 30 MeV (d-Be) neutron beam was used and the dose rate was 42 rad/min. per 20 A for 11.4 x 11.4 cm<sup>2</sup> at STD=200cm. The physical properties were almost the same as telecobalt unit, and the beam was obtained perpendicularly. The first patient, suffering from recurrent ovarian tumor within the pelvic wall has been treated on November 28, 1975, and 224 patients have been participated for this trial through July, 1977.

(Table 1)

As shown in Table 1, the female gynecological tumor was the largest number, which was reflecting the condition of NIRS Hospital that the patients suffering from gynecological tumor consisted of over 1/3 of all patients participated to radiation therapy. The numbers in the brackets in this table show the patients with local recurrent tumor (Mo).

According to the manual which was recommended by a committee for fast neutron therapy (NIRS) (Table 2), selection of the patients

was carried out.

Locally advanced or radioresistant tumors were mainly candidated for this trial, while the patients with remote metastasis at the start of therapy were excluded. Analysis of clinical data was carried out by applying the early or late effect scores which were divided five steps as shown Table 3 and 4.

Three radiotherapy schedules were introduced, i.e.

Neutron only, mixed beam, and neutron boost, and TDF formula was also introduced to analyze the clinical results ( Table 5 ).

(Results)

Table 6 shows the early effect for the patients treated from November, 1975, through March, 1977. Because carcinoma of the uterine cervix were mainly treated by mixed beam, <sup>the</sup> local control rate might become higher in Mixed beam than the other group. Normal tissue reaction scored as 4 & 5 have been improved primarily following neutron therapy. However, late reactions after completion of fast neutron therapy is the most important problem which should be carefully evaluated.

Osteogenic sarcoma:

Osteogenic sarcoma is considering as a pessimistic disease, because of their radioresistant feature and early remote metastasis. As a natural consequence, the survival rate is low.

Fig. 1 summarized survival rate of the patient suffering from osteogenic sarcoma following radiation therapy. The policy <sup>of</sup> radiation therapy for osteogenic sarcoma consists of a combination of local infusion of chemotherapeutic agents (Adriamycine) and fast neutron

therapy (Table 6)<sup>7</sup>, followed by late amputation or not.

At the present time, we are expecting to improve survival rate and local control without amputation.

Malignant melanoma :

It was suggested that radiosensitivity of malignant melanoma would depend on the site of tumor and histological evidence of the tumor tissue. Prognosis of the melanoma arising from head & Neck would be better than that of extremity or trunk (Veronesi, U, 1971). This tendency is clearly seen in our trial. However, it was suggested that some type of surgery might be necessary to control malignant melanoma (Table 8).

Soft tissue sarcoma:

Prognosis of the soft tissue sarcoma will also depend on its histological grade of malignancy of the tumor and the site of primary tumor. For 6 patients having no remote metastasis at the start of fast neutron therapy, the analysis was performed. Of 6 patients, 5 are in the local control. Among them two patients received an amputation to control the residual tumor (Table 9).

Carcinoma of the esophagus:

Under discussion between surgeon and radiotherapist, the indication for clinical trial with fast neutrons was determined as follows.

(I) Radiation therapy only:

1. The superficial or tumorous type.
2. The serrated type without penetration.

(II) Preoperative irradiation:

Since preoperative irradiation of carcinoma of the esophagus (Nakayama) has been adopted as a radical therapy technique for surgery in Japan, this method was included in the trial.

The patients suffering from the disease, classified as a<sub>2</sub> or a<sub>3</sub>, receive surgery following 3000 rad equivalent X-ray dose.

For clinical trial, the patient with disease over 10 cm, or penetration into surrounding tissue are excluded. Table-910 shows a preliminary result, and 14 months is the longest survival time for the disease free patient.

Carcinoma of the lung:

The indication for clinical trial is as follows.

- (1) Pancoast' tumor.
- (2) Localized bronchogenic carcinoma, especially hilar region ( squamous cell carcinoma ).
- (3) Solitary tumor of the lung, located in upper or middle lobe ( adenocarcinoma ).

The patients, aged over 75 years or with effusion of pleura, were excluded.

Fast neutron therapy seems to be effective to control or relief syndrom of the patients' (Fig.2).

Carcinoma of the tongue:

For radiation therapy, carcinoma of the tongue with bulky tumor (T<sub>4</sub> in old TNM) or with fixed node of the neck (N<sub>3</sub>) would considered to be difficult to control locally.

As shown in Table 10, external irradiation, equivalent to TDF 50, would be considered to be reasonable, if an interstitial irradiation was necessary to keep down the residual tumor. (Table 11).

Carcinoma of the urinary bladder:

The patients classified as T<sub>3</sub> is the indication for clinical trial.

Others:

The effect of fast neutron therapy for glioblastoma multiforme would be too early to evaluate, because of small number of patients participated or short follow-up time.

Recurrent tumors would not be the indication for this trial, because of the poor general condition or low tolerance dose of normal tissue.

"Case by case" might be the only technique for fast neutrons as same as low LET radiations.

Table 1

NUMBER OF THE PATIENTS TREATED WITH 30 MeV(d-Be) NEUTRONS ( NIRS )  
 ( November, 1975 - July, 1977 )

Female gynecological tumor	66 ( 22 )
Malignant bone tumor	29 ( 7 )
Carcinoma of the head & neck	26 ( 10 )
Malignant melanoma	25 ( 6 )
Carcinoma of the lung	21 ( 3 )
Soft tissue sarcoma	13 ( 8 )
Carcinoma of the bladder	7 ( 3 )
Carcinoma of the prostate	2
Carcinoma of the esophagus	8 ( 2 )
Carcinoma of the stomach	4 ( 2 )
Malignant brain tumor	6
Carcinoma of the breast	3 ( 2 )
Chordoma	4 ( 4 )
Others	10 ( 4 )
Total	224 ( 73 )

( ) shows the patients suffering from recurrent tumor.

" Diseases for Clinical Trial with Fast Neutrons ( NIRS ) "

Malignant melanoma

Soft tissue sarcomas

Bone tumors ( Osteosarcoma )

Ca. of the sarivary glands, including residual tumors  
after surgery.

Ca. of the cardia

Head and Neck tumors,

Ca. of the larynx ( T-3 )

Ca. of the oral cavity, oropharynx, nasopharynx ( T-3 )

Ca. of the hypopharynx ( T- 2, or T-3 )

Ca. of the paranasal cavity, excluding reticulum cell sarcoma )

Ca. of the lung, Pancoast tumor etc.

Ca. of the prostate ( T-3, or T-4 )

Ca. of the cervix uteri ( T-3 )

Ca. of the urinary bladder ( T-3 )

( Brain tumors )

-----  
Patients with remote metastasis are excluded from this trial.



T-60-3

" Early Effect Scores for Evaluation of Fast Neutron Therapy "

Tumor:

- 1) Disappear
- 2) Regressing, less than half of original
- 3) Regressing, larger than half size
- 4) No shrinkage
- 5) Growing

Skin reaction :

- 1) No change
- 2) Mild erythema
- 3) Marked erythema with or without dry desquamation
- 4) Moist desquamation
- 5) Ulceration

Lung :

- 1) No change
- 2) Pneumonitis without clinical symptoms
- 3) Pneumonitis with slight clinical symptoms
- 4) Pneumonitis with severe clinical symptoms
- 5) Fatal pneumonitis

Table - 4

TATE EFFECT SCORE :

- I. Tumor : 1 ) Complete disappearance.
- 2 ) Incomplete disappearance.
- 3 ) Residual but non growing tumor.
- 4 ) Residual and slowly growing tumor.
- 5 ) Rapidly growing tumor.

II. Skin or Mucous membrane :

- 1 ) No change.
- 2 ) Dryness.
- 3 ) Atrophy or teleangiectasis.
- 4 ) Ulceration.
- 5 ) Incurable ulceration.

Treatment Schedule for Fast Neutron Therapy

I. Fast Neutron Only :

- a). 130 rad x 12 fractions / 4 weeks
- b). 110 rad x 15 fractions / 5 weeks
- c). 90 rad x 18 fractions / 6 weeks

II. Mixed Beam :

	Mon.	Tue.	Wed.	Thu.	Fri.
Radiation	N	X	X	X	N
Dose	80	170	170	170	80
	5 weeks or 6 weeks				

III. Fast Neutron Boost :

X-rays : 4000 - 5000 rad / 5 - 6 weeks.

Neutrons : 1500 rad x-ray equivalent dose / 1.5 - 2.0 weeks by shrinking feald.

11:16

**TREATMENT RESULT (Early effect) FOR THE PATIENTS TREATED  
WITH 30 MEV (d-Be) FAST NEUTRONS (NIRS)  
November, 1975 - March, 1977.**

	Response of Tumor	Reaction of Normal Tissue							
		Local Control (1)	Decreasing Residual (2)	No effect (4 & 5)	No Reaction (1)	Mild (2)	Moderate (3)	Severe (4 & 5)	
Neutron Only	55	19	19	13	4	2	10	31	12
Mixed Beam	72	40	16	13	3	7	13	46	6
Neutron Boost	43	18	12	8	5	1	8	30	4
	170*	77	47	34	13	10	31	107	22

\* Three patients classified as others were excluded.

# OSTEOGENIC SARCOMA

FAST NEUTRON (15 CASES) 1975~

HIGH DOSE in LONG OVER-ALL TIME,

DELAYED AMPUTATION (13 CASES)

CHIBA CANCER CENTER & CHIBA UNIV.  
1971 ~ 1973

PRE OP. IRRAD. (22 CASES)

Phillips, 1969

MASSIVE PRE OP. IRRAD.

EARLY AMPUTATION (11 CASES)

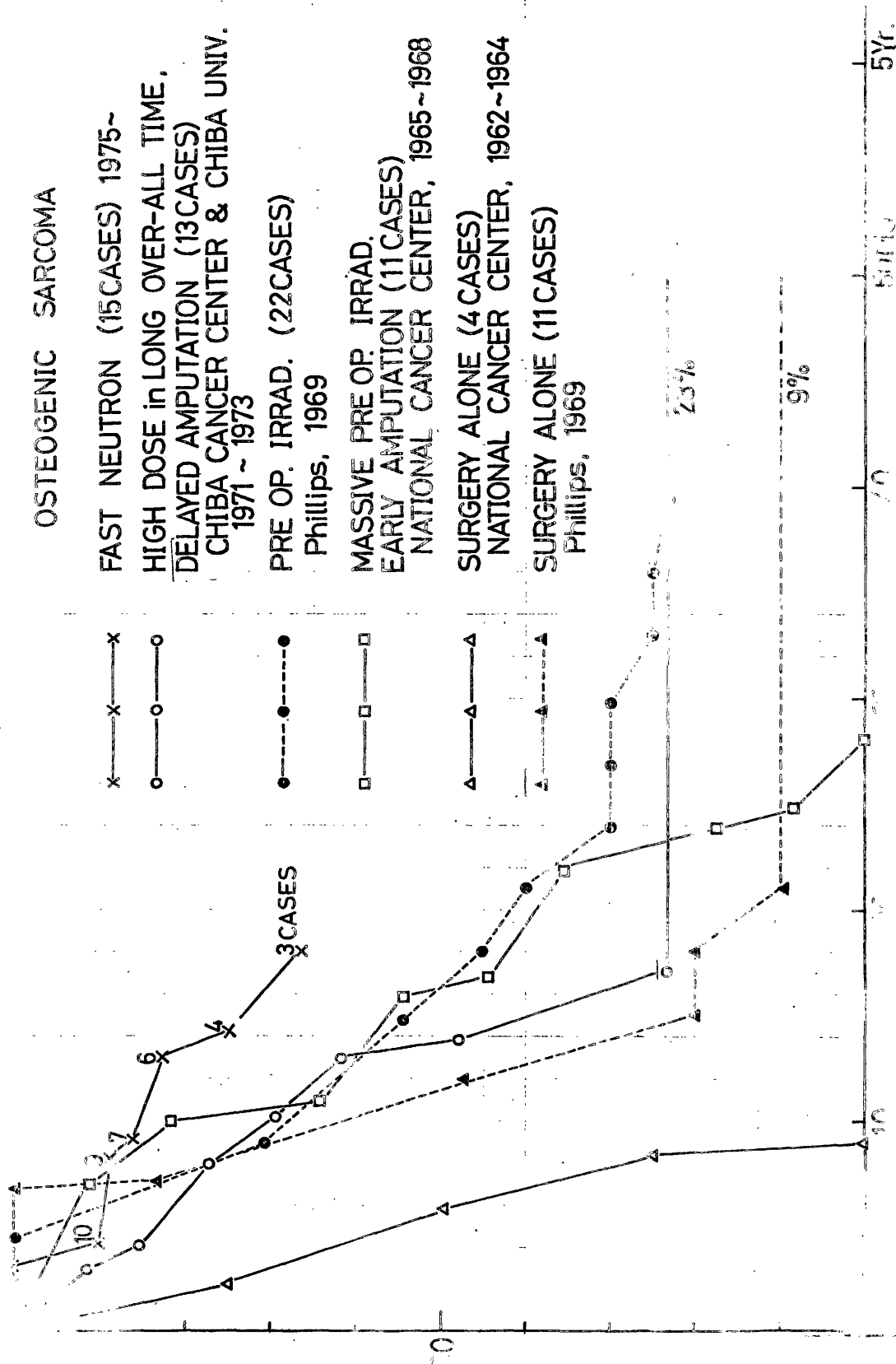
NATIONAL CANCER CENTER, 1965 ~ 1968

SURGERY ALONE (4 CASES)

NATIONAL CANCER CENTER, 1962 ~ 1964

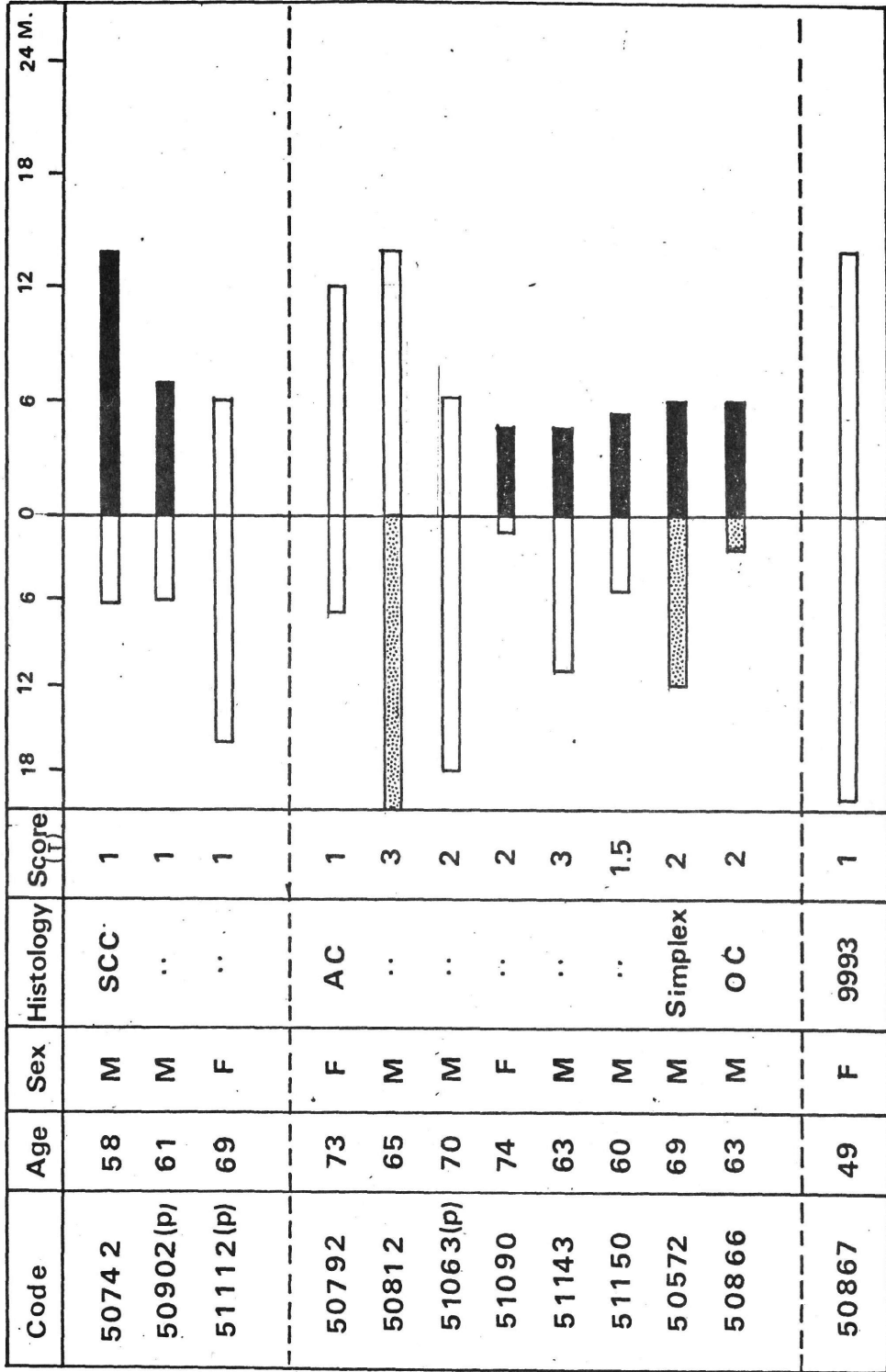
SURGERY ALONE (11 CASES)

Phillips, 1969

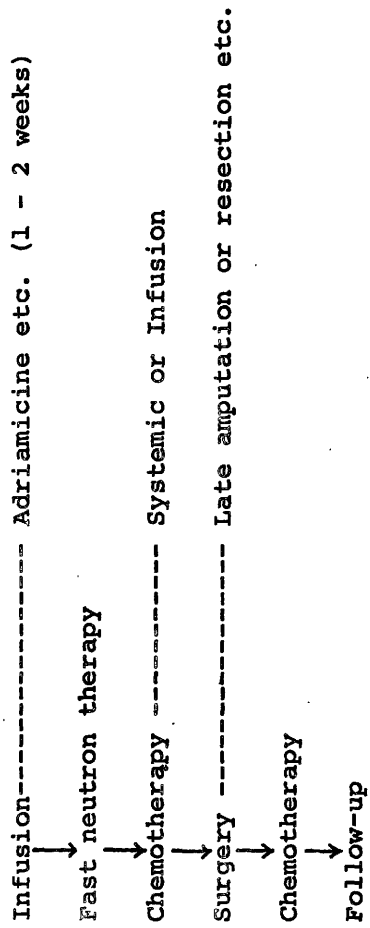


# CARCINOMA OF THE LUNG, TREATED WITH 30 MeV<sub>d</sub>-Be NEUTRONS

1977-8



A protocol for treatment of osteosarcoma.



MALIGNANT MELANOMA TREATED WITH 30 MeV(d-Be) NEUTRONS ( NIRS )

( A ) Local control rate for all patients :

- a ) November, 1975 - March, 1977 ----- 5 / 12.\*
  - b ) May, 1977 - July, 1977 ----- 4 / 5.#
- 9 / 17.

( B ) Local control rate for various primary site :

- a ) Head & Neck ----- 8 / 12.
- b ) Extremity ----- 1 / 3.
- c ) Others ----- 0 / 2.

---

\* 3 patients have received a surgical procedure after completion of the RT.

# 2 patients have received a surgical procedure.

( The patients with remote metastasis or recurrent tumor at the start of RT were excluded from analysis.



CARCINOMA OF THE TONGUE TREATED WITH 30 MeV(d-Be) NEUTRONS ( NIRS )

Code	Sex	Age	Stage	Technique	TDF	Interstitial	Score	Result
58845	Female	58	T <sub>3</sub> N <sub>1b</sub> M <sub>0</sub>	Neutron	60	6690 rad	1	Rec. +
51252	"	64	T <sub>3</sub> N <sub>2b</sub> M <sub>0</sub>	"	97	6230 rad	1	Fibrosis
51376	Male	45	T <sub>3</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub>	"	46	6000 rad	1	Control

( September, 1977 )

+ : Expired, with recurrent disease.

Result of fast neutron therapy for carcinoma of  
the uterine cervix T3 and T4a.

by

Shinroku Morita, M.D., Tatsuo Arai, M.D., Akira Kurisu, M.D.\*  
Hiroshi Tsunemoto, M.D. and Yoichiro Umegaki, M.D.\*\*

National Institute of Radiological Sciences

\* Division of hospital

\*\* Division of Clinical Research

4-9-1, Anagawa, Chiba-shi, Japan. 280.

To be presented at the third " High LET Radiotherapy Workshop "   
under the US-JAPAN COOPERATIVE CANCER RESEARCH PROGRAM,   
September 29-30, 1977, KEIDANREN KAIKAN, Tokyo, Japan.

Table - 9

SOFT TISSUE SARCOMAS TREATED WITH 30 MeV(d-Be) NEUTRONS ( NIRS )

Code	Sex	Age	Site	Histology	RT	TDF	Score	Survival
50052	Male	55	Thigh	Kaposi's sarcoma	N	100	2 (1)	14 mo.
51174	"	35	"	Liposarcoma	B	124	2 (1)	9 mo.*
51258	Female	30	Arm	"	N	100	3	7 mo.#
51275	"	34	"	Angiosarcoma	N	111	2	7 mo.#
51044	"	74	Back	Fibrosarcoma	B	168	2 (1)	9 mo.
51359	Male	23	Retro-peritoneum	Liposarcoma	M	101	2	6 mo.

( September, 1977 )

N : Neutron only. M : Mixed beam. B : Boost.

\* Pulmonary metastasis.

# Amputation.

@ 7 patients with remote metastasis at the start of RT were excluded from analysis.

CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS TREATED WITH 30 MeV(d-Be) NEUTRONS ( NIRS )

Code	Sex	Age	Histology	Technique	TDF	Score	Survival
50907	Male	73	S.C.C.	Boost	124	1	14 mo.
51021	"	57	"	Mixed	104	1	10 mo.
51374	"	76	"	"	106	1	5 mo.
51465	"	50	"	"	81	4	4 mo.*
51488	"	47	"	"	102	1	3 mo.

( September, 1977 )

\* Dead.

S.C.C ; Squamous cell carcinoma.

#### Purpose:

- 1) To control the large voluminous local tumor of stage 3 and 4a squamous cell carcinoma of the cervix uteri.
- 2) To improve of the 5 year survival rate of cervix cancer.
- 3) To study about the radiation complication on pelvic organs ( urinary bladder, rectum, sigmoid colon, small intestine-- ) caused by fast neutron mixed beam therapy.
- 4) To control the in operable large voluminous local tumor of adeno carcinoma of the cervix uteri.
- 5) To cure of the recurrent cervix cancer with relatively small irradiation dose.
- 1) - 3) as randomized clinical trial.

#### Results:

- 1) Table 1 ; The list of cases.
- 2) " 2 ; The diagram of local status after fast neutron radiotherapy on stage 3 & 4a squamous cell carcinoma.
- 3) " 3 ; The diagram on adeno carcinoma.
- 4) " 4 ; The diagram on recurrent cancer ( squamous cell carcinoma and adeno carcinoma ).
- 5) Fig. 1 ; The tumor shrinkage rate ( primary case, squamous cell carcinoma ).
- 6) Fig. 2 ; The tumor shrinkage rate ( primary case, adeno ca. ).

#### Discussion:

- 1) The schedule of mixed beam therapy which have been used for the treatment of cervix cancer in NIRS are well fit for the locally advanced squamous cell carcinoma, but for the adeno carcinoma this schedule must be changed such as fraction, 3 times fast neutron and 2 times x ray weekly or intra cavitary irradiation, from high dose rate to low dose rate.
- 2) Lymphography is necessary for the clinical staging, but now a day we haven't done it because of the lack of staff and diagnostician in our hospital.
- 3) Tissue tolerance is the critical point of re-irradiation on recurrent cancer cases as we expected.

The recurrent cancer cases are divided into two groups, the one is well tolerated and remarkably controlled cases and the other is completely damaged cases by severe complication.

4) The preparation for colostomy or urethrostomy are necessary to damaged recurrent squamous cell carcinoma.

5) It was difficult to control locally advanced recurrent adeno carcinoma.

6) About tumor response, we are satisfied with tumor shrinkage rate between 30% to 20% at end of treatment in clinically.

Most of squamous cell carcinoma are dotted between 30 to 20% range ( Fig. 1 ), but about adeno carcinoma, between 40 to 30%.

Summary:

Advanced squamous cell carcinoma of the cervix uteri was well controlled by the fast neutron radiotherapy.

We will have in expectation of good results from randomized clinical trial on cervix cancer which have been started since April, 1977.

Table 1

FAST NEUTRON THERAPY ( NIRS )  
 Tumor of the Female Genital Organs  
 ( Nov., 1975 - July, 1977 )

Cases	Stage	Histology	No.
Cervix cancer ( Primary cases )	3 or 4a	Sq. cell ca.	25
Cervix cancer ( Primary cases ) and Corpus ca.	2b or 3	Adeno ca.	11
Cervix cancer ( Recurrent cases )		Sq. cell ca.	17
"		Adeno ca.	6
Ovarial cancer ( Recurrent or Rest )		Adeno ca.	7
Uterine sarcoma			2
Total			68

Table 2

Stage 3 and 4a Squamous cell carcinoma of the Cervix Uteri

treated with NIRS Cyclotron

( Nov., 1975 - March, 1977 )

Primary Case confirmed at 31 Aug., 1977

Code	Age	Dose (TDF)	Sex	Local status																		
				2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	month								
1	50586	47	100	M																		
2	50602	52	90	M																		
3	50596	46	103	B																		
4	50703	58	98	M																		
5	50767	65	96	M																		
6	50802	48	108	B																		
7	50873	50	94	M																		
8	51015	26	85	B																		
9	51054	77	90	M																		
10	51082	61	89	M																		
11	51027	46	100	B																		
12	51098	53	90	M																		
13	51149	32	96	M																		
14	51200	52	97	M																		
15	51210	51	97	B																		
16	51262	66	101	M																		
17	51282	53	90	M																		
18	51302	43	99	M																		

Index

- † dead
- local control
- local rec.
- ▨ local cont. & complication
- ◻ local cont. but distant meta





Table 4

Recurrent Cervix Cancer  
treated with NIRS Cyclotron ( Nov., 1975 - March, 1977 )

Code	Age	Methodes and Dose(TDF)	Local status	month												
				2	4	6	8	10	12	14	16	18	20			
( Squamous cell carcinoma )																
1	49064	58	M	94	ulcer of bladder 											
2	48123	61	FN	51	rectal proc. + (?) meta(lung) → Chemoth. 											
3	50684	46	FN	62	+ local necrose → big bleeding 											
4	50724	61	B	98	(in bed) rectal ulcer 											
5	50480	57	FN	57	big + local necrose → bleeding 											
6	50144	40	B	85	+ meta(paraaortic n.) → Ch. 											
7	50639	56	FN	68	(in recto-vaginal fistel bed) 											
8	51077	52	M	72	+ locl rec. → Chemoth. → pneumony 											
9	51181	59	M	90												
10	50760	62	M	73	+ meta(lung) → Chemoth. 											
11	51074	35	FN	54	(aplast. + local necrose → big bleeding, anemia) 											
12	46478	48	M	92												
( Adeno carcinoma )																
1	50362	38	B	115	+ meta(ileus) 											
2	51119	38	M	94	+ rectal proctitis → colostomy 											
3	51175	42	M	61	pelvic bone meta → palliativ effect 											
4	51217	35	M	88	local necrose → recto vaginal fistel(colostomy) 											
5	51254	59	M	87	+ local necrose 											
6	51315	46	M	130	recto vaginal fistel(colostomy) 											
7	51287	42	M	97												

Fig. 1

TUMOR SHRINKAGE RATE Primary Case ( Squamous cell carcinoma )

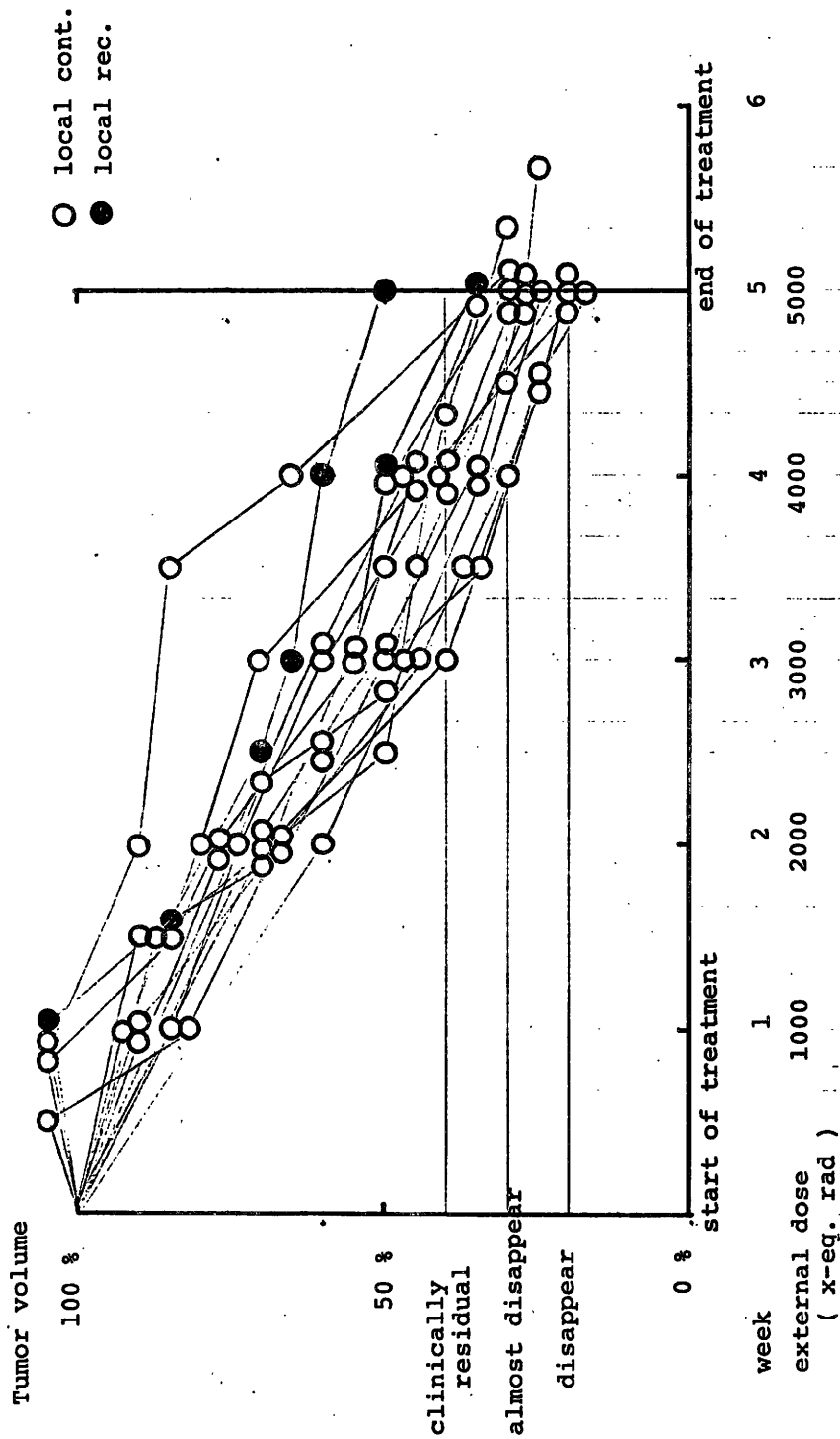
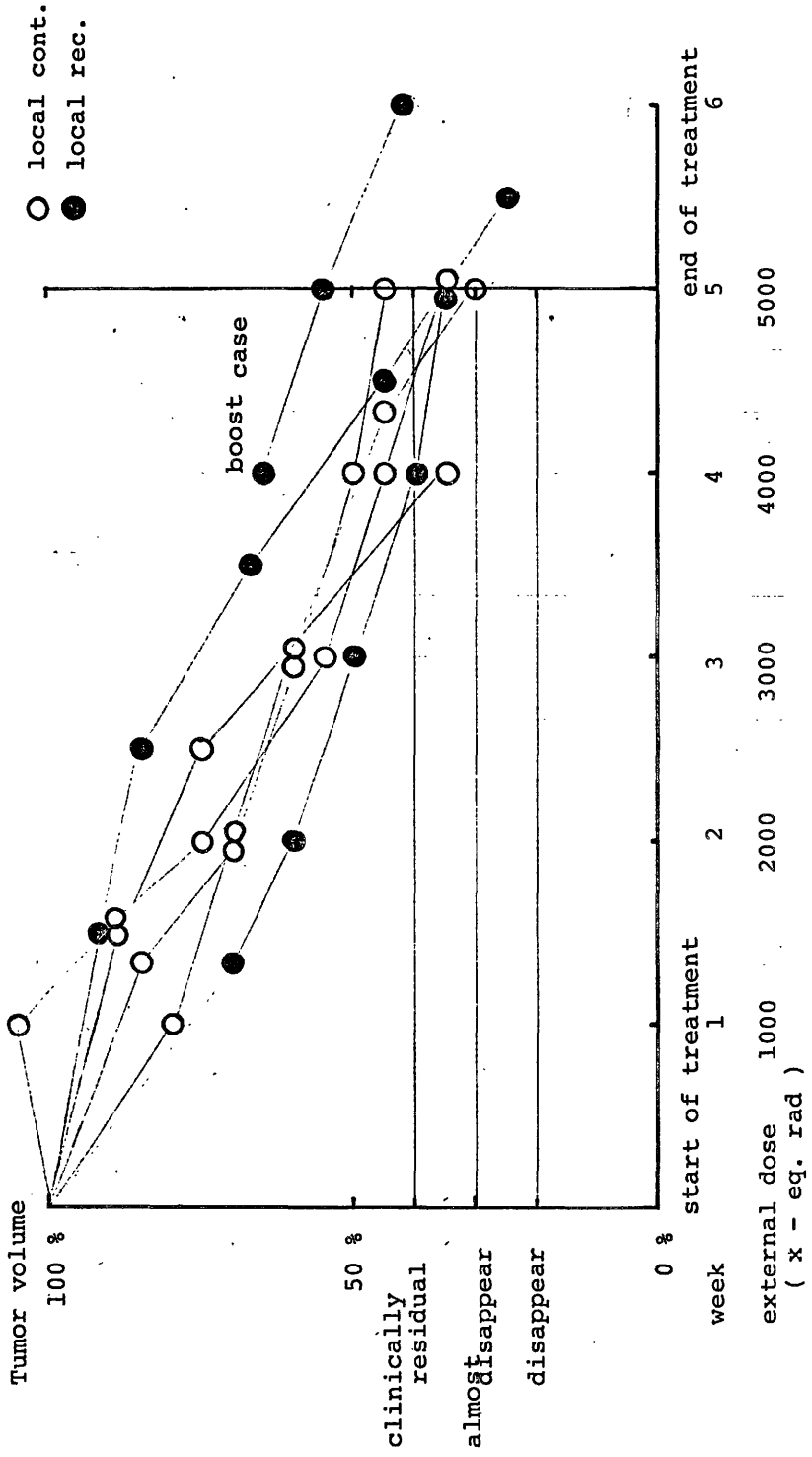


Fig 2  
TUMOR SHRINKAGE RATE  
Primary Case ( Adeno Carcinoma )



**Fast Neutron Radiotherapy of Osteogenic Sarcoma**

Masao Nakano<sup>1)</sup>, Yōichiro Umegaki<sup>2)</sup>, Hiroshi Tsunemoto<sup>2)</sup>,  
Norihiro Takada<sup>3)</sup> and Kōshi Maruyama<sup>4)</sup>

1) Radiotherapy Division, Chiba Cancer Center, 2) Division of  
Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences,  
3) Division of Orthopedic Surgery, Chiba Cancer Center, 4)  
Division of Pathology, Chiba Cancer Center

In November, 1975, fast neutron therapy of the use of NIRS medical cyclotron was started at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS), Chiba, Japan.

From the beginning of this project, surgeons and radiotherapists from Chiba Cancer Center and NIRS organized a treatment team to treat patients suffering from osteogenic sarcoma, which is considered to be one of the most radioresistant tumors and hardly curable by conventional method, with this new modality.

#### Method

Treatment schedule was as follows:

1. Clinical examinations and intra-arterial infusion chemotherapy, performed at Chiba Cancer Center Hospital.
2. Fast Neutron Therapy of primary bone lesions given at NIRS Hospital (30 MeV (d,Be)n).
3. Post-radiotherapy chemotherapy (systemic), if necessary, was given at Chiba Cancer Center Hospital.
4. Delayed amputation was done for most of cases.

By the end of July 1977, 18 cases have been treated by this treatment policy. But analysis of survival and period to metastases was made for 15 cases, except one case that had had lung metastases at first visit and two cases that had been previously treated by supervolt X-ray therapy at other hospital.

1170 - 2040 neutron rad by 6 - 12 fractions during 18 - 35 overall time were delivered for the primary lesions. In majority cases, fast neutron therapy was finished within one

month. Delayed amputation were performed between two and six months after the fast neutron therapy, for six cases that had no lung metastases. Tumor resection and artificial joint-plasty was performed for one case, whose tumor was relatively small in order to reserve the leg function.

Drugs used for intra-arterial infusion and systemic chemotherapy are Adriamycin (ADM), Methotrexate (MTX), Cyclophosphamide (CTX), 5-Fluouracil (5-Fu) and Vincristine (VCR).

Author's previous treatment policies for osteogenic sarcoma were as follows:

1. Massive preoperative irradiation and immediately performed amputation. Daily dose was 1000 - 1500 rads. 9000 - 15000 rad of total dose were delivered during 8 - 29 overall time. 5-Fluouracil was used for intra-arterial infusion. This trial was performed during 1965 - 1968 at National Cancer Center.

2. High dose in long overall time and delayed amputation (for the cases that had no lung metastases, several months after radiotherapy). Daily dose was 200 rad. 10000 - 13600 rad of total dose were delivered during 10 - 14 weeks. Intra-arterial infusion and systemic chemotherapy was also performed, but Adriamycin was not used. Several months later after radiotherapy amputation was performed for the cases that had no lung metastases. Treatment of this series was performed during 1971 - 1973 at Chiba University and Chiba Cancer Center.

## Results

1. skin reaction

Skin pigmentation and dry desquamation were seen at the end of treatment in majority of cases. In few cases, moist desquamation were seen, but became dry desquamation one month later. Scarred contracture occurred about half year later in some cases. No skin necrosis has been seen. In general, the extent of skin reaction was almost as same as or less than linear accelerator X-ray or telecobalt.

## 2. Local effects for primary bone lesions

In 17 of 18 cases, tumor regression and improvement of subjective symptom were clearly recognized. According to author's previous experience, in only 46% (six of thirteen) manifest local effect could be seen with supervolt X-ray or telecobalt. Local effect of neutron is evidently much superior to conventional treatment. (See Table 1)

From angiographic finding, tumor vessels were found disappeared completely except one case whose tumor was large mass and not effective for neutron therapy. From histological finding, in nine of twelve cases which were examined by open biopsy before and after the fast neutron therapy, complete necrosis of tumors was found. Fig.1 a and b show histological appearance of an osteogenic sarcoma before and after the fast neutron therapy.

## 3. Effects on suppression of distant metastases

Comparison was made with four groups as follows:

a) Group amputated without preoperative irradiation (4 cases, but in one case the chest X-ray check could not be made because of death at patient's home) -- at National Cancer Center, 1962 - 1964.

b) Group amputated immediately after the massive preoperative



irradiation (11 cases).

c) Group of delayed amputation high dose irradiation in long overall time (13 cases).

d) Group of neutron therapy mentioned above.

Fig.2 shows the period from the start of treatment to the onset of distant metastases. Our results were also compared with that of the paper reported by Phillips et al. in 1969.

Table 2 shows median survival and median time from the start of treatment to the onset of distant metastases. In neutron therapy group, evident delay (6 - 7 months) of occurrence of distant metastases has been seen to present time. This is considered as suppressive effect due to neutron therapy, though it may partially depend upon the effects of chemotherapy, especially new agent "Adriamycin".

#### 4. Effects on improvement of survival

Comparison of survival curves was made among our four groups and the results of the paper reported by Phillips in 1969, as showed in Fig.3. Median survivals were also compared in Table 2. From our data and that of Phillips, improvement of survival rate are seen in preoperative irradiation group than that of non-irradiated group. Long term survival rate of our treated group with high dose in long overall time is very similar to the result of preoperative irradiation by Phillips.

Furthermore, survival of neutron therapy group is seemed to be much improved than other groups, though observation period is too short.

## Discussion

Preoperative irradiation was attempted to expect the suppressive effect to metastases by immunological response of tumor. Mochizuki et al. have found that the growth rate of lung metastases is suppressed in the presence of primary bone lesion irradiated and the doubling time of lung metastases became short after the amputation. They said that high dose irradiation (15000 rad) in long overall time is useful both for 1) local control of tumor and preservation of leg function and 2) suppression of distant metastases. Above-mentioned treatment policy is also the reason of delayed amputation.

According to the fast neutron therapy, degree of skin reaction and late damage of surrounding tissue were same as or less than previous radiotherapy and the tumor control rate is much higher. From these reasons, it can be expected to avoid amputation and preserve functioning leg.

As for suppressive effect of distant metastases and improvement of survival, role of chemotherapy, especially Adriamycin developed recently, must be also evaluated. In this point, further experience will be necessary.

## Summary

At the present time, from our experience of clinical trial, although the observation period is too short to evaluate the final results, fast neutron radiotherapy is much more excellent than previous conventional treatment modalities in following points.

1) Improved local effect for primary bone lesion is evident in comparison with conventional treatment.

2) Suppressive effect for distant metastases is seen to some degree.

3) Improvement of survival is also seen.

4) Fast neutron therapy might be useful to preserve function of affected extremity of osteogenic sarcoma.

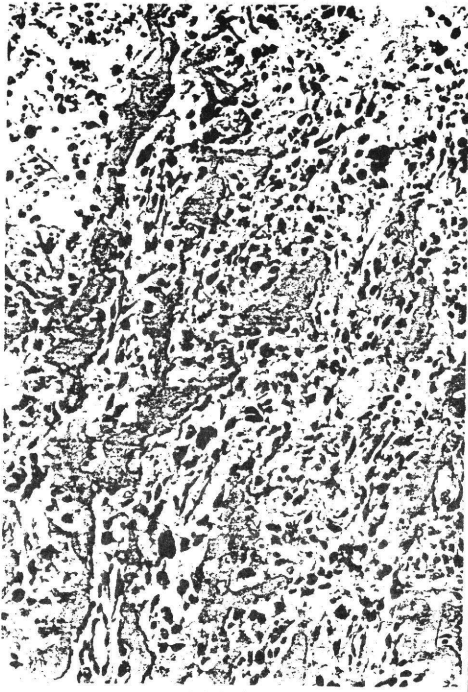


Fig.1,a

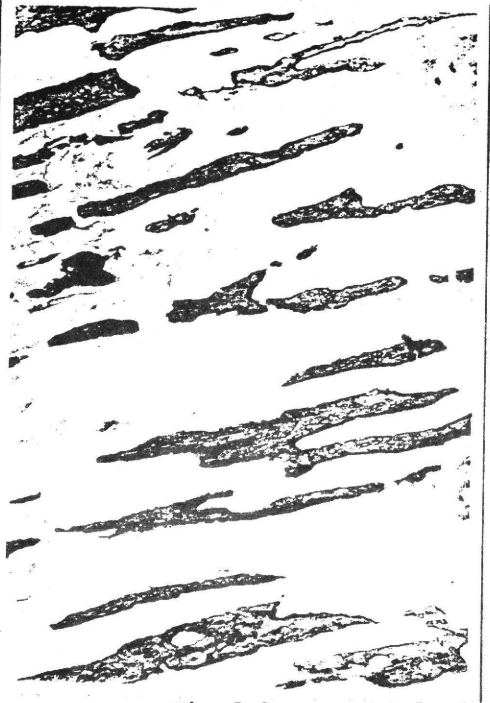


Fig.1,b

Fig.1 a, Histological appearance of osteogenic sarcoma arising in the proximal end of the right femur of a 17 years old male. b, Histological appearance of osteogenic sarcoma of the same patient 346 days after 2040 rad fast neutron radiotherapy. No tumor cells were identified.

## FIRST RECOGNIZATION OF DISTANT METASTASES FROM THE START OF TREATMENT

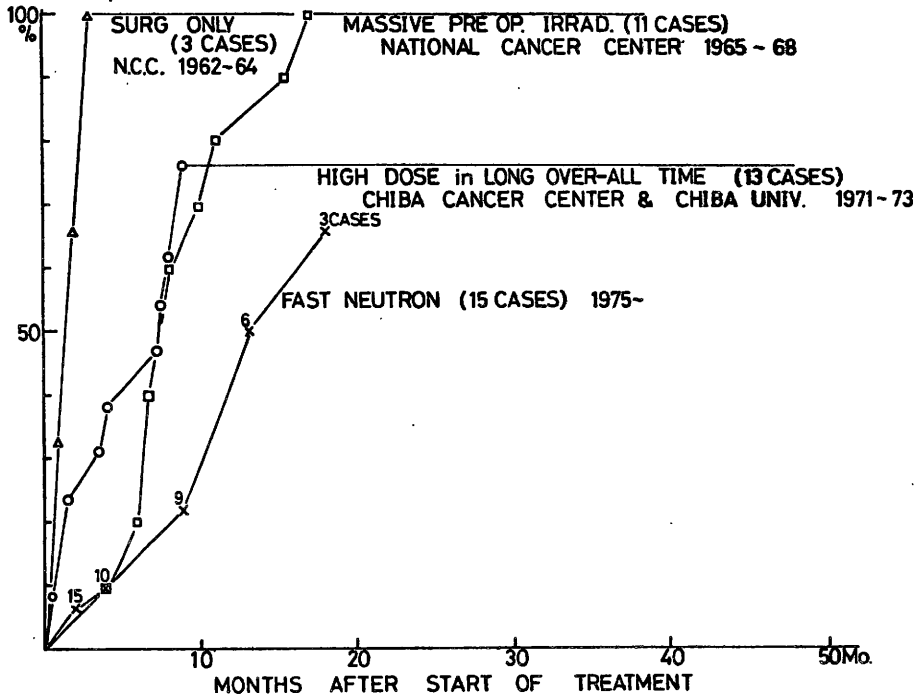


Fig.2 Time from the start of treatment to onset of distant metastases. Numbers of curve of fast neutron group show the treated cases at each time.

Table 2  
 MEDIAN SURVIVAL and MEDIAN TIME  
 TO METASTASES OF OSTEOGENIC SARCOMA

	FAST NEUTRON (15 cases)	HIGH-DOSE LONG OVER ALL TIME → DELAYED AM- PUTATION (13 cases)	PREOP. IRRAD. (22 cases) Phillips, 1969	SURGERY ALONE ( 4 cases)	SURGERY ALONE (11 cases) Phillips, 1969
MEDIAN SURVIVAL	OVER 18 MO.	14 MO.	16.2 MO.	6.0 MO.	11.4 MO.
MEDIAN TIME to METASTASES	13 MO.	6.2 MO.	7.2 MO. (MEAN)	1.3 MO.	5.8 MO. (MEAN)

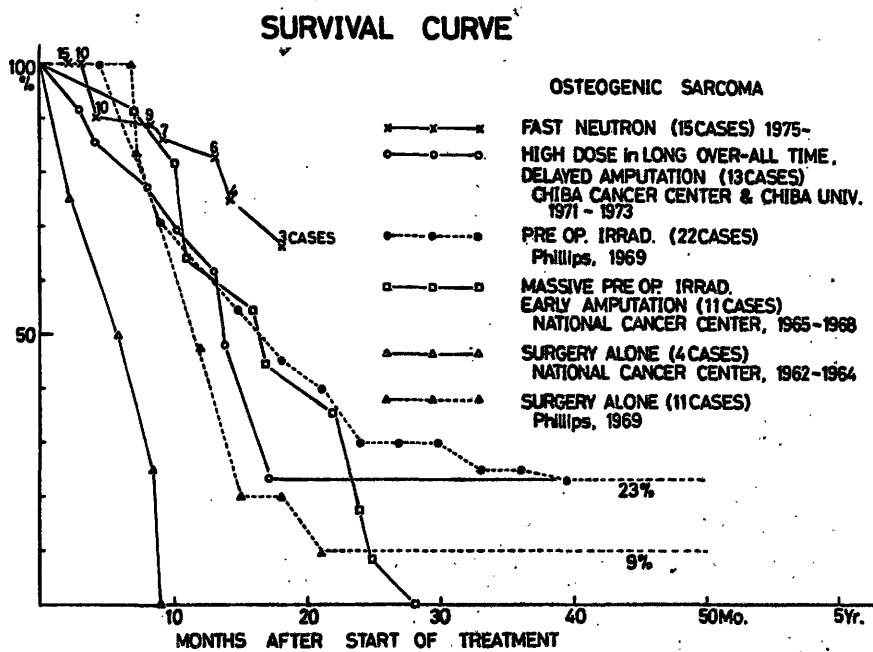


Fig.3 Survival curves of each treatment modalities. Authors' data are compared with that of Phillips et al. Numbers of curve of fast neutron group show the treated cases at each time.

Table 1

LOCAL EFFECTS OF RADIOTHERAPY

	FAST NEUTRON	SUPERVOLT X-RAY or TELECOBALT
GOOD RESPONSE	17/18 = 94%	6/13 = 46%
POOR RESPONSE	1/18 = 6%	5/13 = 38%
GIVE UP (META !)	0	2/13 = 16%



## IV. 放射線抵抗性癌克服への歩み\*

1. 放医研医用サイクロトロンによる  
速中性子線治療の臨床経験

森田 新六 恒元 博 梅垣 洋一郎  
浦野 宗保 荒居 竜雄 栗栖 明\*\*

## はじめに

放射線抵抗性癌，難治性癌に対する速中性子線治療の効果は，昨年12月第8回放医研シンポジウム“加速器の医学利用”でもとりあげられ，その発表内容は本誌の特集号(23(4), 1977.)に集録されている。今回の制癌シンポジウムでの発表は臨床経験にもとづくものなので，内容が一部重複するのはやむをえない。しかしできるだけ重複をさけ，その後の知見を加え，現在われわれの感じている問題点について考えてみようと思う。

われわれ治療医にとって速中性子線治療とは次のような感覚でうけとれた。すなわち，難治性癌にはオールマイティではないが，切り札的な力をもつこと，X線照射では治療が期待薄な腫瘍にも，中性子線照射を行えばなんとかなりそうだということ，しかし反対に中性子線といえども難治で，手術または化学療法助けをかりなければならぬ腫瘍があること，組織耐容線量の問題がかなりcriticalであること，などである。

もう1つ別の面からの実感は，放医研医用サイクロトロンが癌治療照射のために非常に都合よく設計されていることである。すなわち，すでに発表されているごとく，重直ビーム照射，多重絞りコリメーター<sup>1)</sup>，シュミレーター-X線と治療用中性子線との2重曝射フィルムによつて照射部の確認ができることなどの他に，術者の被曝防止には特別な注意がはらわれていて，治療期間中の治療医，技師の放射線被曝線量は昨年1年間を通じての平均では，γ線 10 mrem/1カ月，速中性子線，熱中性子は 10 mrem 以下/1カ月というフィルムバッジによる測定結果であつた。装置の稼働率もすぐれ，これはサイクロトロン運転関係技術スタッフの努力によるところが非常に大きく，大した故障もなく順調に治療がつづけ

られている。

昭和50年11月28日に卵巣癌再発症例の小さな腫瘤に照射を行つて以来，昨年1年間に132例の治療が行えた。その臨床結果にもとづき，症例報告を含めて，中性子線治療に関する種々の問題を検討した。

## 1. 中性子線量および生物効果に関する国際相互比較について

日本とアメリカ，ヨーロッパにおける主要な中性子線治療センターでは，中性子線量ならびにその生物効果について相互比較が行われている。すなわち各治療施設の線量測定技術を統一し，生物実験結果を直接治療線量の補正に役立てることにより，同じ基盤の上になつて臨床結果を比較し，早い時期に速中性子線治療，ひいては臨床放射線治療における high LET 放射線治療の位置づけを定めることを目的としている。

各施設間の線量測定結果を比較すると，イギリス Hammer Smith 病院の線量が標準の8%も少なめに推定されていたことが判明し，線量は訂正された<sup>2)</sup>。昭和51年夏に行われた日米間の相互比較では測定線量にほとんど差は認められなかつた<sup>3)</sup>。

速中性子線の生物学的特徴は第1に photon ビームに対する RBE (Relative Biological Effectiveness) が高いこと (2.0前後)，第2に OER (Oxygen Enhancement Ratio) が低いこと，第3に照射細胞の Sublethal damage からの回復がX線より低いこと，である。

放医研サイクロトロン (Ed=30 MeV) による浦野ら<sup>4)</sup>の動物腫瘍 NRS, sq. cell ca. での実験では，OER (in Air) は1.7，細胞生残曲線の shoulder 部の RBE は大きく，速中性子線量が大きくなるほど小さくなり，6h-survival curve の RBE が TGD (tumor growth delay) time の RBE により近く，その値は3.2~2.15の間であつた。

生物学的な相互比較も行われている。E. Hall (アメ

\* 座長：津屋 旭 (癌研)

\*\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

リカ<sup>5)</sup>によれば、各施設でそれぞれ測定した OER 値は1.5~1.7であり、RBE 値の比較では、アメリカの M. D. Anderson 病院 (Ed=50 MeV) を1.0とするとき、Hammer Smith 病院 (Ed=16 MeV) は1.40で40%の差があつた。この原因は速中性子線のエネルギーの違いだけでなく、線量、線量率、その時の組織の酸素分圧によつても異なるだろうと述べている。

放医研の治療装置はアメリカ海軍研究所 (Ed=35 MeV) とほぼ同じ加速エネルギーを有するので、RBE は M.D. Anderson 病院の約1.12倍になると考えられる。

## 2. 症例と照射方法

放医研サイクロトロン (Ed=30 MeV) の速中性子線等線量曲線は Co-60 のそれとほぼ等しい。したがつて、体の深部に存する腫瘍を治療する場合でも、対向2門照射により必要な線量を与えることができる。

昨年1年間の治療症例数は132例で、疾患別例数は表1に示すごとくである。適応症は遠隔転移のない放射線抵抗性腫瘍と原発部位の制御困難な腫瘍なので、各疾患の T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> の症例、悪性黒色腫、骨肉腫などが対象になっている。婦人生殖器官の多いのは従来よりの放医研の特色である<sup>6)</sup>。骨肉腫は千葉大学および千葉県がんセンターの治療グループと密接な協力で治療を行つている<sup>7)</sup>。

現在のところ治療のためのサイクロマシントームは週3日、午後の正味3時間半である。1時間に5~6名照

射できるから、1日20名前後、1症例の治療スケジュールは後述のごとく5~6週間だから、1カ月の新患者数は20名前後となる。サイクロ本体の整備期間を4月中旬から5月中旬、8月から9月中旬、12月中旬から1月中旬の3回とつているので、実働7カ月間であり1年間の新患者数は140名程度となる。その他のマシントームは RI 生産、物理、生物実験、安全測定などに利用されている。照射のスケジュールは速中性子線単独法で12回 (4週間)、15回、18回分割である。これは Hammer Smith 病院の総線量 1,560 rad/12回/4週間を基本にしたものである。Mixed Beam 法はX線と中性子線を交互に照射しX線3回、中性子線2回、すなわち5分割照射/週を基本とし、4, 5, 6週間の照射期間とする。週間線量は1,000 rad X線相当線量とし、症例または症状により10%程度の線量の増減が許されている。中性子線による Boost 照射法はX線によつて癌が残存しそうな場合に組織耐容量を考えたうえで中性子線を追加する治療法である。

## 3. 治療結果

X線と中性子線というように RBE の異なる放射線を Mixed 法で照射した場合の線量は、生物学的効果を考慮した TDF (time, dose and fractionation factor) で表すと都合がよい<sup>8)</sup>。従来のX線の TD. 5,000 rad/5週間は TDF で82, 6,000 rad/6週間は98となる。TDF 100の値は放医研での正常組織の耐容線量を1,800 RET としたときのものである。

図1は子宮頸癌の速中性子線による治療結果である。中性子線の線量が TDF で80から100の間にはほとんど入るのは、最初からこのような線量配分で照射計画をたてたので当然である。ただし腔内照射による線量は含まれていないが、X線照射対照群と同じ治療方針のもとに中性子照射群においても腔内照射法が併用されているので、治療成績の比較にはさしさわりのない (ラルストロンでA点線量 700~1,400 rad 1~2回分割)。

扁平上皮癌の新鮮症例は3期の大きな腫瘍または4期 a であり、Boost 症例の1例を除いて全例局所コントロールされている。この再発例は62歳の4期 a (膀胱浸潤) の患者で、X線 5,000 rad/25回を照射した後に中性子線を 400 rad/5回追加したもので、X線相当の TDF 値は98であつた。約8カ月後に局所に再発した。再治療は局所に小さく照射野を局限し、Mixed Beam 法で治療を行つた。

X線によつて治療した対照例は、昭和46年から昭和50年までの同じ病期の症例であり、局所再発率は6/28である。進行期の症例なので、転移の発生頻度も多い (7/

表1 Site of the tumor and number of the patients treated with NIRS cyclotron November, 1975-December, 1976. NIRS

Female gynecological tumors .....	38
Ca. of the uterine cervix .....	29
Ca. of the uterine corpus .....	2
Ca. of the ovary .....	6
Uterine sarcoma .....	1
Malignant bone tumor .....	20
Osteosarcoma .....	13
Others .....	7
Ca. of the lung .....	14
Malignant melanoma .....	14
Head & Neck tumors .....	17
Ca. of the urinary bladder and prostate .....	5
Ca. of the stomach & esophagus .....	7
Brain tumor .....	3
Ca. of the breast & skin .....	5
Others .....	9
Total .....	132

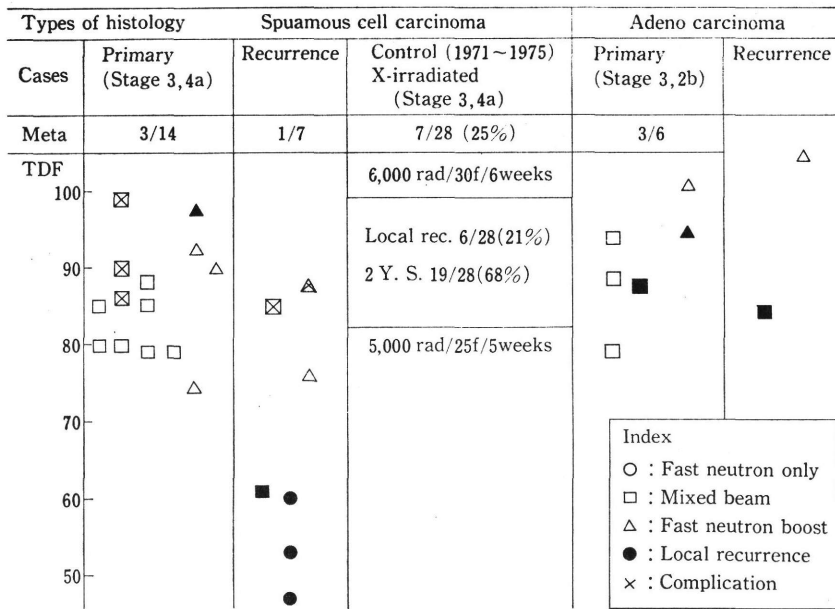


図1 Fast neutron therapy on the carcinoma of uterus(November, 1975-December, 1976. NIRS)

28).

中性子線治療による障害の発生は、いまだ経過観察期間が短く、結論することはできないが、TDFでX線相当100に近づくと頻度が高くなるようである。

子宮頸癌の中の腺癌は1例が腫瘍が大きすぎたこともあり、子宮体部が腫瘍壊死となつたため局所の制御に失敗した。他の1例は55歳のT2 BNXM0であり、Mixed Beam法によつてFn: 880rad/11回、X: 2,720rad/16回、TDF 88に相当する線量を照射した。われわれは現在中性子線の局所に対する治療効果を組織学的に検索するために、1,000 radに相当する線量毎にBiopsyをとっているが、この症例は臨床的に著効があつたようにみえたが、組織学的検索によると効果はみとめられず、9カ月後の局所再発に連なつたと考えている。しかしながら再発腫瘍が小さく、Cf-252による腔内照射<sup>9)</sup>の適応と考え癌研病院に治療を依頼した。

再発癌の再照射については、初回治療で根治照射をうけているため、組織の耐容量に余裕がなく、局所が一次治癒されても障害発生になやまされている例と、照射中の障害発生のため十分な線量の照射ができずに局所制御できなかった例に分かれた。とくに再発した局所が、腫瘍壊死となり子宮体がほら穴のようになる例は最悪の経過をたどり、照射中に腫瘍破壊のために出血を繰り返す例も経験している。

症例50844は56歳の手術不能な子宮肉腫(Leiomyo

sarcoma)で、初診時には腫瘍の大きさは小児頭大に達していた。Mixed Beam法により中性子線880 rad/11回、X線で2,720 rad/16回、TDF 88相当の線量を照射した。腫瘍の縮小状態はアンギオグラフィーで明瞭に追及できた。図2は照射前のお見を示し、矢印が腫瘍血管の範囲、動静脈吻合が観察される。図3は照射終了時のお見で縮小した腫瘍血管をみる。図4は終了後2カ月目のお見で完全に腫瘍血管は消失している。しかし残念ながら、7カ月後に肝・肺転移のため死亡した。

図5は骨肉腫の治療結果である。全症例とも十分な抗

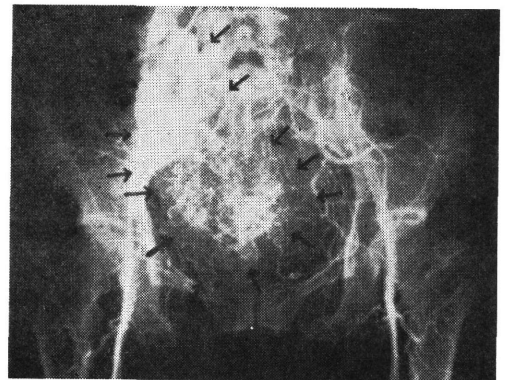


図2 Case No. 50844, In operable leiomyosarcoma of the uterus. Before of treatment. Arrow shows tumor vessels.

癌剤投与が Infusion 法で行われている<sup>7)</sup>。局所の Biopsy は照射終了後2ヵ月目に採取することとした。縦軸は TDF (X線相当), よこ軸には治療効果のスコアが示してある。病理組織像にもとづく治療効果は TDF の値が大きくなるほど強い。スコア-1は腫瘍細胞が壊死状になつている状態である。

また放射線皮膚炎などの早期障害の発生もやはり線量が多い程強く出ている。皮膚反応のスコア-4は moist desquamation に相当する。op 印は late amputation を施行した症例で、手術を受けた症例が多い。late amputation は局所の疼痛などの臨床症状を改善すること、大線量照射の結果として晩発障害が明らかとなり、皮

膚、筋肉が硬化あるいは硬結して、運動機能障害が著しく機能上有利な義肢を装着すること、などを目的として実施することの他に原発巣を除去することにより遠隔転移の機会を避けたいとする治療側の希望もある。しかし骨肉腫治療の最終目的はできるだけ患肢を温存することにあるといえよう。●印は肺転移を生じた症例を示し、かなりの症例にみとめられている。もし肺転移が個性性ならば、その転移だけを切除する方法も実際に採用されているが、多発性の場合の化学療法には大きな望みは持てない。

扁平上皮癌と腺癌で、速中性子線に対する効果に差が

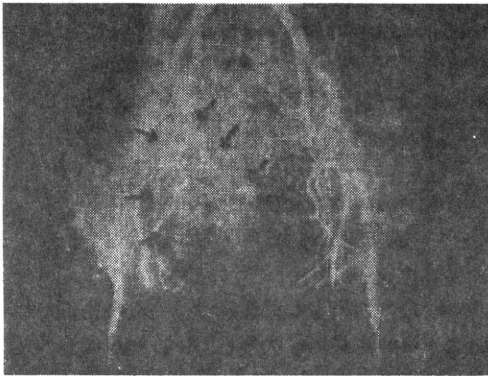


図3 Case No. 50844, End of treatment. Total tumor dose was given by mixed beam therapy (FN: 880 rads/11 fraction and X: 2,720 rads/16 f, TDF 88)

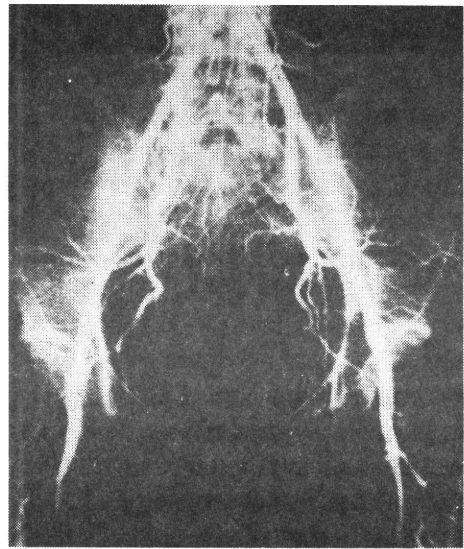
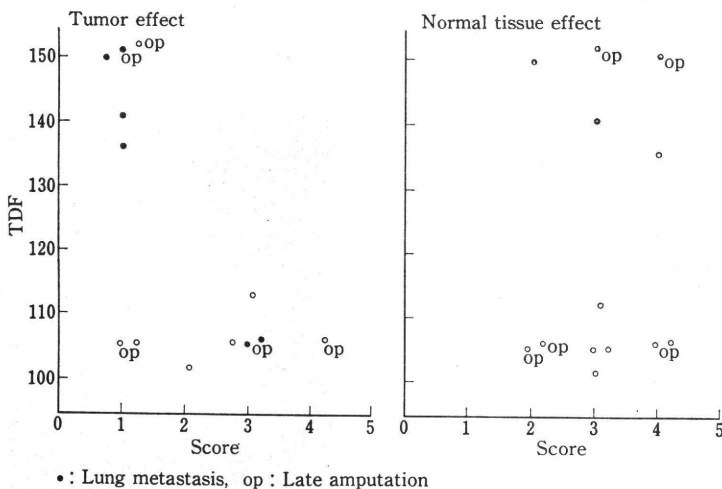


図4 Two months after treatment



●: Lung metastasis, ○: Late amputation

図5 Fast neutron therapy on the osteo sarcoma (primary cases)

November, 1975-December, 1976, NIRS

表 2 List of the patients, suffering from fixed metastatic nodes, treated with 30 MeV (d-Be) neutrons (NIRS)

Code	Age	Sex	Primary tumor	Histology	RT	TDF	Eearly effect	
							Skin	Tumor
Neck node								
51046	52	M	Unknown	Sq. cell Ca.	N	129	3~2	3~1
51146	77	M	Larynx	"	N	128	4~3	2~1
51089	62	M	"	"	N	98	3~2	2~1
Supraclavicular Node								
50460	71	M	Lung	Adeno. Ca.	B	121	3~2	2~1
51090	74	M	Stomach	"	B	118	3~	2~
51104	63	M	"	"	B	153	3~2	2~1

(February, 1977)

表 3 Treatment result for the patients treated with fast neutrons  
November, 1975–December, 1976. NIRS

	Response of Tumor					Reaction of Normal Tissue			
	(Score)	Local Control (1)	Decrease (2)	Residual (3)	no Effect (4 & 5)	no Reaction (1)	mild (2)	Moderate (3)	Severe (4 & 5)
Neutron only	46	16	17	11	2	2	8	27	9
Mixed Beam	47	26	10	10	1	6	6	31	4
Neutron boost	36	17	9	6	4	1	7	24	4
Total	129*	59	36	27	7	9	21	82	17

\* Three patients classified as others were excluded.

あるかどうか頸部リンパ腺転移例で検討した(表2)。症例数は少ないが、耐容線量を中心として十分線量を照射すれば、ともに腫瘍の消失が期待できそうである。

表3は132症例のまとめであり、治療別に効果の有無が検討された。半数以上の症例に効果が認められ、complicationはそれほどつよくなかった。速中性子線単独治療よりも、Mixed Beam法の方が局所制御率が高く、しかも組織反応も低いように思えるが、これは対象症例に違いがあり結論をだす段階ではない。

#### 4. 考 察

速中性子線を照射された細胞は回復しにくいという生物学的特徴は臨床的にも観察できる。一般的に放射線抵抗性癌をX線照射した場合、照射終了時に癌が残存した場合、癌が徐々に縮小しつづけることはまずなく、1~2カ月後に再増殖する。しかし速中性子線照射では放射線抵抗性腫瘍といえども、照射終了後もさらに縮小をつづけ、臨床的消失となった例を経験した。このことは

Hammer Smith 病院の M. Catterall も腺癌<sup>10)</sup>あるいは melanoma<sup>11)</sup> の症例で同じ状況を観察している。これ速中性子線治療の1つの特徴であるかも知れない。

1976年までにイギリスとアメリカではすでに1,000に近い治療症例数がある。イギリス Hammer Smith 病院の M. Catterall の成績<sup>12)</sup>は速中性子線の威力を示しものである。中性子線の効果がX線の場合と比較して、当に価値があるかどうかを検討するには、ランダムドクリニカルトリアルを行わねばならない。この論では頭頸部腫瘍症例(T<sub>3</sub>またはT<sub>4</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>でリンパ節転移がある)を中性子線とX線にふりわけて比べた。績を示してある。1975年までに中性子線52例、X線例、腫瘍の完全消失が37例と16例で、局所再発が0例9例、障害発生が25例と24例とのことであつた。

アメリカ M.D. Anderson 病院の治療方針には変更ある<sup>13)</sup>。最初は中性子線単独で週2回法で行つた。TI 1,920~2,240 rad/6~7週(RBE=2.4)で頭頸部腫瘍例の局所制御率は45%(17/40)、副障害率は15%(6/4

であった。週4回法(TD. 80 rad/1日/6~7週, RBE=2.95)にして、局所制御率72% (8/11), 副障害率0/11であった。しかし今年に入ってからまた週2回法にもどしたとのことである。イギリスに比べてアメリカグループの成績がやや劣るように見える理由は、エネルギーの違いによるものか、照射期間の4週間に対する6~7週間の差からくるのか、さらに今後とも検討を要する重要な課題である。

アメリカは Mixed Beam 法がより良い成績を示し、線量分布が中性子線単独よりすぐれているためと説明されているが同様に検討を要する課題となつている。

### ま と め

- 1) 昭和50年11月より51年12月までに132例の速中性子線治療を行った。
- 2) 速中性子線照射は局所進展癌に効果がある。しかし骨肉腫、悪性黒色腫などについては手術、化学療法との併用が必要である。
- 3) 正常組織の障害は TDF で100以上になるとかなり高度となる。
- 4) 治療方法の Mixed Beam 法、中性子線 Boost 法は今のスケジュールでよいが、中性子線単独法は、照射期間、分割回数に関連をさらに検討する必要がある。基本的には、1,560 rad/12回/4週間である。

### 文 献

- 1) 丸山隆司：速中性子線治療のための治療技術。癌の臨床, **23**(4): 272-276, 1977.
- 2) A.R. Smith, P.R. Almond et al.: Dosimetry

intercomparison between fastneutron radiotherapy facilities. *Medical Physics*, **2**(4): 195-200, 1975.

- 3) 川島勝弘：速中性子線の線量測定。癌の臨床, **23**(4): 268-271, 1977.
- 4) 浦野宗保・他：高 LET 放射線の生物学的効果。癌の臨床, **23**(4): 301-304, 1977.
- 5) E. J. Hall: 治療用中性子線の放射線生物学的相互比較。癌の臨床, **23**(4): 306-313, 1977.
- 6) 森田新六・他：速中性子線治療、婦人生殖器癌の適応症について。癌の臨床, **23**(4): 327-332, 1977.
- 7) 高田典彦・他：悪性骨腫瘍に対する速中性子線治療について。関東整災誌, **7**(5): 455-462, 1976.
- 8) 久津谷諫・他：速中性子線治療における病巣線量および線量分布の計算、とくに生物学的等価線量の計算。癌の臨床, **23**(4): 284-295, 1977.
- 9) 金田浩一・他：<sup>252</sup>Cf 小線源の治療経験。癌の臨床, **23**(4): 333-337, 1977.
- 10) M. Catterall: The Treatment of Patients with fast Neutrons. International Congress Series No. 249, 437-441, 1971.
- 11) M. Catterall: Clinical Experience with Fast Neutron. *Proc. roy. Soc. Med.*, **65**: 839-843, 1972.
- 12) M. Catterall et al.: First Results of a Randomized Clinical Trial of Fast Neutrons Compared with X or gamma Rays in Treatment of Advanced Tumors of the Head and Neck. *Brit. Med. J.*, **21**: 635-656, 1975.
- 13) D. Hussey: 日米癌協力研究「高 LET 放射線治療部会」第2回セミナーへの報告書。Berkeley, 1976, 10.

## 速中性子線治療

恒 元 博\*

### はじめに

中性子線治療は1930年の後半より1940年のはじめにかけて Stone<sup>1)</sup> によつて初めて試みられたが、治療による晩期放射線障害が予想以上に強かつたために中断されていた。しかし、速中性子線量測定技術が確かとなり、生物効果が明らかにされ、そして治療技術についての見通しがついたので、速中性子線治療は再び見直されるようになってきた。すでに、1966年、Hammersmith 病院において開始された速中性子線治療臨床トライアルは順調にすすみ、現在では米国、欧州、日本を含めた世界的なプロジェクトとなつた<sup>2)</sup>。

高エネルギーX線、 $\gamma$ 線による治療は、現在爛熟期を迎え、化学療法あるいは癌免疫の思考にも刺激されて、放射線治療自身が見直されている現状である。

中性子線は、高 LET (linear energy transfer) 放射線治療線源としてもつともすぐれているとはいえないが、放射線による治療効果比を改善するための1つの手段として注目されている。

### 1. 中性子線治療の特徴

速中性子線を生体に照射すると、水素など生体を構成している分子の原子核と衝突してエネルギーを与え、反跳陽子 (recoil proton) が放出される。そして、その飛程に沿つて賦与されるエネルギーはX線や $\gamma$ 線よりもはるかに大きく、それが速中性子線の生物作用を特徴づけている。

速中性子線は高 LET 放射線として、以下に示す特徴を持つている。

- 1) Oxygen enhancement ratio (OER) はX線よりも低い。
- 2) 速中性子線照射細胞の sublethal damage からの回復 repair はX線よりも障害される。
- 3) 速中性子線の正常組織に及ぼす作用をX線と比較

すると、そのRBE (relative biological effectiveness) は約2.0である。一般に、腫瘍のRBEは正常組織のそれより大きい。

- 4) potentially lethal damage (PLD) の回復は速中性子線によつて著しく障害される。

すなわち、X線照射後、障害を受けた細胞が、体液的影響によつて回復する現象は速中性子線にはほとんど認められない<sup>3)</sup>。

癌の放射線抵抗性の理由が、癌組織中の低酸素細胞の存在、あるいは放射線障害からの回復が旺盛であることなどに要約できれば、癌を局所治癒させるために果す速中性子線の役割は大きいといえる。

反面、癌細胞に対すると同じように、正常組織に対する速中性子線の作用もX線より低いとは予想できない。一方では、速中性子線を利用することによつて治療効果比が改善するとの基礎実験結果も数多く示されている<sup>4-6)</sup>。

速中性子線治療方針と治療適応の選択が、治療を進めるに当たつて、いかに重要であるかということが、以上の事実によつて明らかと考える。

### 2. 速中性子線治療装置

速中性子線治療装置にはサイクロトロンとニュートロンジェネレーターとがある。

ニュートロンジェネレーターは、加速した重陽子をトリチウム・ターゲットに衝突させ、14 MeV<sub>d,T</sub> 中性子線によつて治療を行う。この装置は、装置自体がコンパクトで、実用的であるが線量率がやや低く、深部線量の Build-up maximum が約 2 mm 程度で、skin sparing effect が十分えられない欠点がある (図1)。

一方、サイクロトロンは、装置がやや大型となる問題点があつたが、病院内設置を考えた設計と実用化がすすんでいる。図2は放医研の速中性子線治療室の様子を示し、コリメーター、シミュレーター、治療台がそれぞれ有機的に配置されている。放医研のサイクロトロンによつて 35 MeV の重陽子加速が可能であるが、実際には

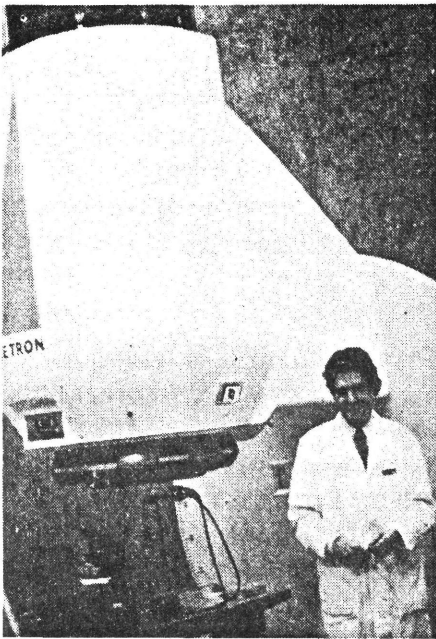


図 1 Neutron generator, installed at Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, England.

30 MeV  $d \rightarrow Be$  中性子線によって治療がすすめられている。線量率は TSD 200 cm, field size  $11.4 \times 11.4$  cm, 外部電流値  $20 \mu A$  において  $42 \text{ rad (n} \cdot \text{r) / min in air}$  であり、深さ 10 cm における深部線量率は 56.2%,  $\gamma$  線による contamination は約 4% である。

表 1 Diseases for clinical trial with fast neutrons (NIRS)

Malignant melanoma
Soft tissue sarcoma
Bone tumor (Osteosarcoma)
Ca. of the sarivery glands, including residual tumors after surgery
Ca. of the cardia
Head and Neck tumors,
Ca. of the larynx (T-3)
Ca. of the oral cavity, oropharynx, nasopharynx hypopharynx (T-3)
Ca. of the paranasal cavity, excluding reticulum cell sarcoma
Ca. of the lung, Pancoast' tumor etc.
Ca. of the prostate (T-3, or T-4)
Ca of the cervix uteri (T-3, T-4a)
Ca. of the urinary bladder (T-3)
(Malignant glioma)

Patients with remote metastasis are excluded from this trial.

### 3. 速中性子線治療の対象

局所進行癌 locally advanced tumor で Mo の症例、および放射線抵抗性癌が主な速中性子線治療対象として選ばれ、臨床トライアルがすすめられている。

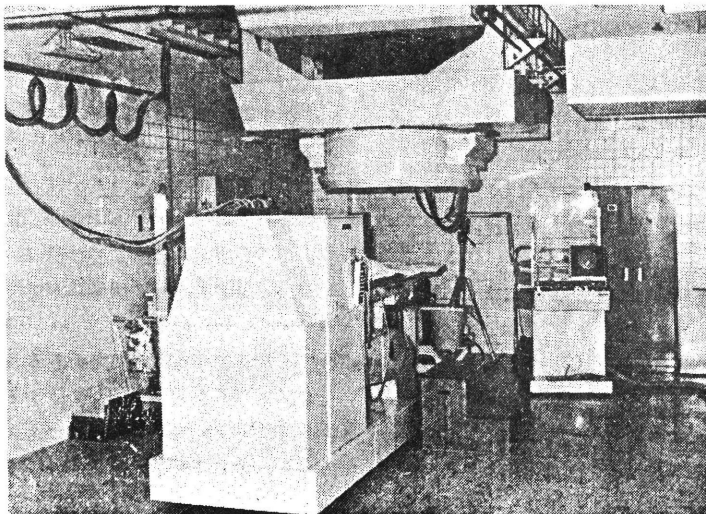


図 2 The fast neutron therapy room at National Institute of Radiological Sciences Chiba, Japan.



放射線治療に関係の深い専門家を中心に、「放医研速中性子線治療研究委員会」が昭和50年に設立され、その討議によつて作られた「クリニカルトライアル要領」に従い表1に示す悪性腫瘍を速中性子線治療の対象疾患とした。

患者数が比較的多く、トライアルの進め方に合意のえられた疾患から順次に randomized clinical trial に移行する予定であるが、放射線抵抗性癌、ならびに5年生存率が10%以下の疾患については、当面 non-randomized trial として臨床経験を重ねることにしている。

#### 4. 速中性子線治療技術

速中性子線治療の線量配分に関して、Hammersmith病院のグループより次式が提案されている<sup>2)</sup>。

$$NSD(N) = TD N^{-0.04} \times T^{-0.11}$$

TD ... total dose

N ... Number of fractions

T ... overall time

Hammersmith 病院における標準的な治療は 1,560rad (n, r) / 12 fractions / 25 day であるが、それは 16 MeV<sub>d→Be</sub> 中性子線についての線量配分であつて、重陽子エネルギーが異なれば速中性子線の RBE 値も変わることが実験的にも確かめられ<sup>7)</sup>、治療装置、あるいは治療条件によつて多少の修正が必要となる。

一方、米国におけるトライアルでは daily fractionation が基本となつている。すなわち標準的な daily fractionation における速中性子線の RBE を 3.1 と定め、中性子線単独治療 neutron only, mixed beam 治療、中性子線による boost 治療の3種類の治療が準備されている(表2)。M.D. Anderson 病院においては 50 MeV<sub>d→Be</sub> 中性子線治療では、中性子線単独治療、mixed beam 治療における中性子線1回線量はそれぞれ 80 rad 65rad と定められているが、25 MeV<sub>d→Be</sub> 中性子線を使用しているワシントン大学(UOW)においてはそれぞれ 75 rad, 60 rad とそれぞれ重陽子エネルギーの相異による補正が行われている。

しかし、速中性子線治療にとつて daily fractionation が良いのか、また、週2回あるいは3回と分割照射数が少ない方がすぐれているかの問題についてはいまだ結論が出ていない。放医研においては表3に示したスケジュールに従つてトライアルは進行中である。Mixed beam の場合には中性子線の効果にやや重点を置いて計画した。線量—治療効果関係を比較するために、耐容線量(皮膚)を基準とした RBE を 1.8 と定め、X線相当の TDF の値を症例ごとに求めることにした<sup>6)</sup>。

表2 “Standard schedules for fast neutron therapy”

MRC :	1,560rad / 12 fractions / 26 days
USA Group: RBE = 3.1	
Neutron only ...	80rad* × 4 fractions / 6-7 wks
Mixed Beam ...	(N) 65 rad × 2 fractions (X) 200 rad × 3 fractions } wk
	...6,600rad equivalent photon dose.
Boost .....	4,000-5,000rad photon dose +2,000rad X-ray equivalent dose (Neutron only or Mixed beam)

\* At UOW, 75 rad in one fraction.

表3 Treatment schedule for fast neutron therapy

#### I. Fast Neutron Only:

- a) 130 rad × 12 fractions / 4 weeks
- b) 110 rad × 15 fractions / 5 weeks
- c) 90 rad × 18 fractions / 6 weeks

#### II. Mixed Beam:

	Mon.	Tue.	Wed.	Thu.	Fri.
Radiation	N	X	X	X	N
Dose	80	170	170	170	80
	5 weeks or 6 weeks				

#### III. Fast Neutron Boost:

- X-rays : 4,000-5,000 rad / 5-6 weeks
- Neutrons : 1,500 rad x-ray equivalent dose / 1.5-2. weeks by shrinking feald

#### 5. 速中性子線治療の現状

表4は、頭頸部癌を対象として Hammersmith 病で行われた速中性子線とX線との controlled study の果である。1976年までに速中性子線、X線治療を受け T3, T4 症例の局所コントロールは、それぞれ<sup>65/71, 27/</sup>と速中性子線による治療成績がすぐれ、complication については両者の間に大きな差はない。

一方、同じ進行度の症例を治療した米国グループのライアルによると、mixed beam による治療が中性子独、または boost 治療より局所コントロール点でも障害の点でもすぐれている(表5)。

表 4 Fast neutron therapy of the advanced head & neck tumors, T-3 ~ T-4

	No. of Patients		Complete Regression		Recurrence	
	1974	1976	1974	1976	1974	1976
Neutron	52	71	38	55	0	1
Photon	51	63	16	27	9	15

(MRC)

表 5 Results in squamous carcinoma of oral cavity and oropharynx at TAMVEC (October, 1972 to May, 1975).

Irradiation	Total	Local Control	Complications	Control without complications
Neutrons only	24	11	6	5
Neutron boost	20	10	1	9
Mixed beam	8	7	0	7
Total	52	28	7 <sup>a</sup>	21

<sup>a</sup> 6 oromucosal necrosis; 1 osteoradionecrosis.

中性子線を多分割照射すると RBE は大きくなる傾向にあり、正常組織への影響が強くなることも予測される。したがって、中性子線単独治療については、臨床的に適切な治療スケジュールが求められねばならない。一方、mixed beam 治療については、速中性子線の回復抑制効果が治療効果に良い影響を与えていると考えることもできるし、X線の治療に占める役割も大きいので障害の軽減にも役立ついると考えることもできる。

表 6 は昭和50年11月より51年12月までに速中性子線治療を行った 129名の患者についての preliminary な治療成績である。いまだ治療後の経過が短く、表 7 に示した

表 7 Early effect scores for evaluation of fast neutron therapy

Tumor:

- 1) Disappear
- 2) Regressing, less than half of original
- 3) Regressing, larger than half size
- 4) No shrinkage
- 5) Growing

Skin reaction:

- 1) No change
- 2) Mild erythema
- 3) Marked erythema with or without dry desquamation
- 4) Moist desquamation
- 5) Ulceration

Lung:

- 1) No change
- 2) Pneumonitis without clinical symptoms
- 3) Pneumonitis with slight clinical symptoms
- 4) Pneumonitis with severe clinical symptoms
- 5) Fatal pneumonitis

early effect score によつて治療効果は判定されている、局所コントロール率は、中性子線単独治療の場合<sup>16/46</sup>、mixed beam 治療、boost 治療について、それぞれ<sup>28/47</sup>。

表 6 Treatment result for the patients treated with fast neutrons November, 1975-December, 1976. NIRS

	Response of tumor					Reaction of normal tissue			
	(Score)	Local control (1)	Decrease (2)	Residual (3)	No effect (4&5)	No reaction (1)	Mild (2)	Moderate (3)	Severe (4&5)
Neutron only	46	16	17	11	2	2	8	27	9
Mixed beam	47	26	10	10	1	6	6	31	4
Neutron boost	36	17	9	6	4	1	7	24	4
Total	192*	59	36	27	7	9	21	82	17

\* Three patients classified as others were excluded.

表 8 Fast neutron therapy on the carcinoma of uterus  
(November, 1975 - December, 1976. NIRS)

Types of histology		Squamous cell carcinoma		Adenocarcinoma	
Cases	Primary (T-3, 4 a)	Recurrence	Control (1971~1975) X-irradiated (T-3, 4 a)	Primary (T-3, 2 b)	Recurrence
Meta					
TDF	3/14	1/7	7/28(25%)	3/6	
100	☒ ▲		6,000 rad/30 f/6 weeks	△	☐
90	☒ ☒ ☒ ☒ ▲		Local rec. 6/28(21%) 2 Y. S. 19/28(68%)	☐ ▲	
80	☐ ☐ ☐ ☐	☒	5,000 rad/25f /5 weeks	☐	☐
70		▲			
60		● ● ●			
50					

Index

- : Fast neutron only
- ☐ : Mixed beam
- △ : Fast neutron boost
- : Local recurrence
- × : Complication

17/36 となつている。中性子線単独治療には放射線抵抗癌が、mixed beam 治療には子宮頸癌新鮮症例が含まれている。一方、中性子線単独治療における正常組織反応は他の治療群よりやや強い印象である。速中性子線による早期効果と晩発効果との関連の追跡調査結果は、この治療を継続していくためにも重要である。

1) 子宮頸癌

T-3およびT-4aの子宮頸癌の中でも、原発巣が大きな bulky tumor を速中性子線治療対象とし、mixed beam 治療によつて5,000 rad X線相当線量を全骨盤照射し、腔内照射は従来どおり併用する治療方針である。

表8に示すように、新鮮症例14例中1例を除く13例が昭和50年12月現在局所コントロールされ、治療による complication は3例である。

子宮頸癌再発症例は、本来、速中性子線治療対象とならず、治療は対症的である。患者の多くはすでに根治的放射線治療を受けているので、慎重に治療を計画しても障害はほとんど必発である。そして線量が不足すれば再発するという悪循環となる。

子宮頸部腺癌のT-2bおよびT-36例のうち2例が再発し、X線治療と比較して速中性子線治療に期待が持てるものの、それは扁平上皮癌ほどではないようである。

子宮頸部扁平上皮癌をX線で治療した対象群28例の局

所再発は6例(21%)であり、速中性子線治療では14中1例(7%)と低く、速中性子線治療の成績がすぐれている。

2) 肺癌

速中性子線治療の対象とする肺癌の順位を以下のよに定めた。

A) 部位別、組織型を考慮した適応の順位

- a) Pancoast 型肺癌
- b) 肺門部腫瘍型肺癌 (主に扁平上皮癌)
- c) 肺野腫瘍型肺癌 (扁平上皮癌, および腺癌)
- d) 未分化癌 (boost 治療などが必要な場合)

いずれもM0を原則とする。

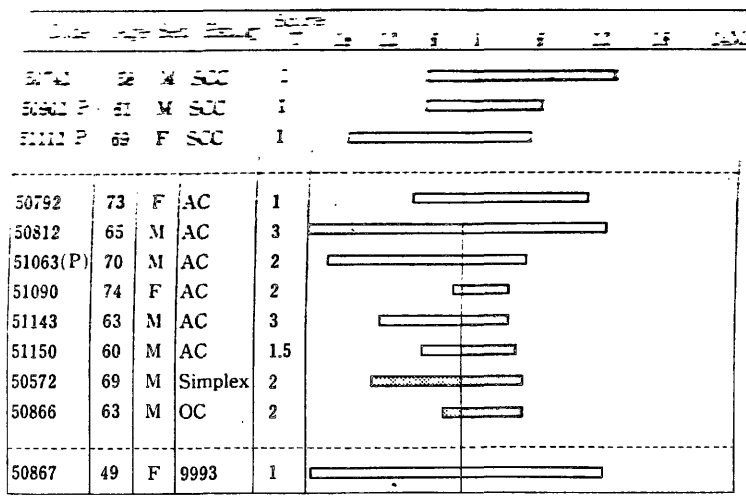
B) 手術適応および年齢を考慮した適応

- a) 癌の局所進展のため手術が困難な症例
- b) 肺機能不良のため手術が困難な症例
- c) 技術的に手術は可能でも高齢の症例

75歳以上は対症的治療が主になるので速中性子線治療の対象にはならない。

図3は速中性子線治療トライアルに含めた症例の経過であるが、腺癌の1例(50792-T2 N2 M0)以外すべてT3に属する。

Pancoast 型肺癌は3例あつたが、いずれも速中性子線によつてかなりの治療効果が期待できた。症例(511)



(P) : Pancoast type tumor  
 SCC : Squamous cell carcinoma  
 AC : Adenocarcinoma  
 OC : Oat cell carcinoma  
 □ : Alive  
 ■ : Dead  
 ▨ : with remote metastasis at the start of therapy

図3 Carcinoma of the lung, treated with 30 MeV $\alpha$ -Ba neutrons

は69歳の女性。左肺上葉に原発した癌は第2, 3肋骨を破壊し、背痛、左腕に放散する痛みははげしかつた(図4)。昭和52年1月20日より mixed beam による治療を開始し、TDF 102 に相当する線量 (X線 4,200 rad/12fractions, 速中性子線 720 rad / 8 fractions / 56 day) を与えて治療を終了した。図4-bは治療5カ月後のX線所見を示し、破壊されていた肋骨の再化骨が認められる。他の2例の pancoast 型肺癌の場合も、治療による臨床的改善は著明であった。

T2 N2 M0 の腺癌(50792)は速中性子線による boost 治療によつて1年以上にわたつて無症状に経過している。

肺癌は今後ますます増加する傾向にあり、治療専門家同志の協力が必要であるし、かなり身体的条件の悪い症例が放射線治療を受ける現状では、boost 治療が実際に役立つかも知れない。

Breur<sup>9)</sup>, Eichhorn<sup>10)</sup>によると、telecobalt 単独治療による局所コントロール率は、それぞれ33%, 16%であるのに、mixed beam 治療によると、それぞれ、54%, 48%となり、中性子線治療により局所コントロールは改善されるようである。

3) 頭頸部癌

T3 N1-3 舌癌の endophytic な進展を示す症例の治

療は困難をきわめ、治療成績も低い。これらの症例に速中性子線を外部照射し、ラジウムによる組織内照射を追加することにより局所治癒させる期待が持てるようになってきた。しかし、速中性子線量と組織内照射線量を慎重に選び過線量とならないよう留意しなければならない。

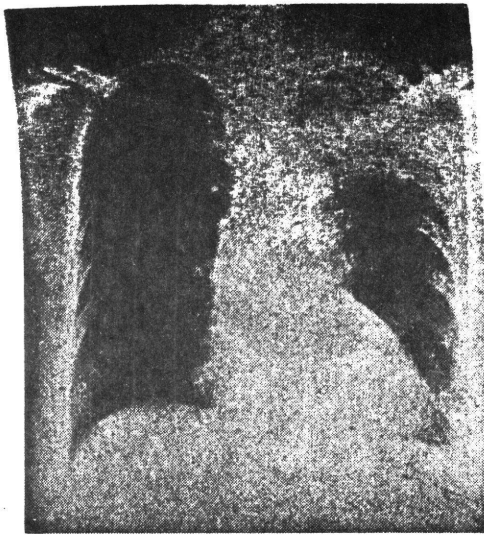
頸部固定リンパ節 (N<sub>3</sub>) 6例がトライアルに含められ、5例が局所コントロールされた。図5は喉頭癌の手術後に再発した固定リンパ節 (N<sub>3</sub>) を速中性子線と電子線との mixed beam で治療し、局所コントロールできた症例である。Parker<sup>11)</sup> の報告によつても41%の固定リンパ節局所コントロール率がえられている。

4) 泌尿器癌

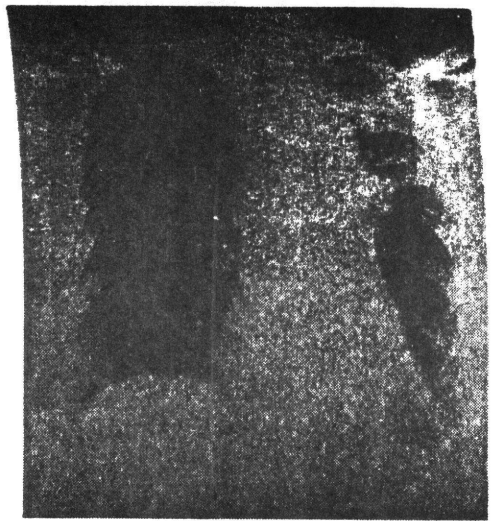
T3 Nx M0 の膀胱癌、T3 Nx M0 の前立腺癌について速中性子線治療効果が期待できる。図6は T3 Nx M0 の膀胱癌について速中性子線単独治療を行つた症例のX線所見であり、治療後にもほとんど自他覚的な障害をみとめていない。反面、T4 または再発癌を速中性子線治療してみても著効はえられず、治療中の反応、治療後の障害も著しく、治療対象とならない。

5) 骨肉腫

骨肉腫は診断が確定したとき、すでに遠隔転移を予測しなければならないほど予後の悪い腫瘍である。したが



(A)



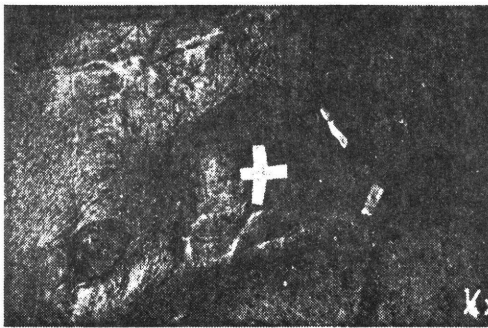
(B)

☒ 4 64 aged, female (51112).

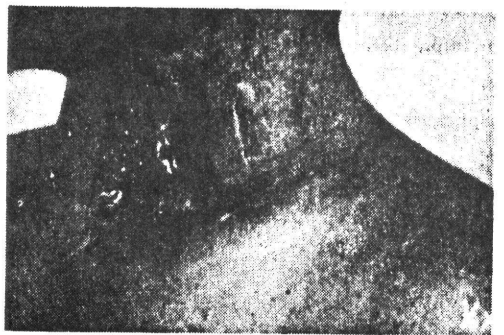
Carcinoma of the lung, Pancoast type. Squamous cell carcinoma. The patient was suffering from severe back pain since September 16, 1976. Between November 16, 1976, and January 14, 1977, 5210 rad of x-rays and 720 rad of neutrons (TDF 116, x-ray equivalent) were delivered through two opposing fields by the mixed beam.

(A) Before radiation therapy.

(B) 4 months after completion of radiation therapy. Re-calcification of the 1st and 2nd ribs could be seen.



(A)



(B)

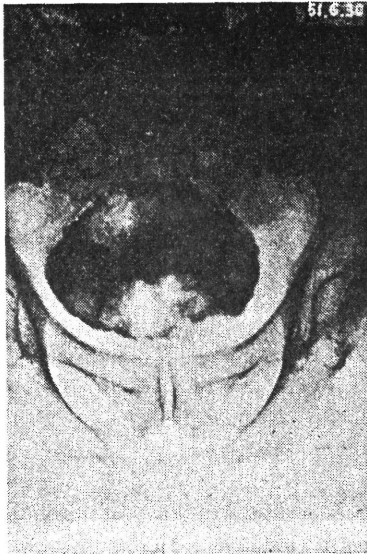
☒ 5 62 aged, male (51089).

The patient was suffering from a recurrent fixed cervical node ( $N_3$ ), which developed following a total laryngectomy for carcinoma of the larynx.

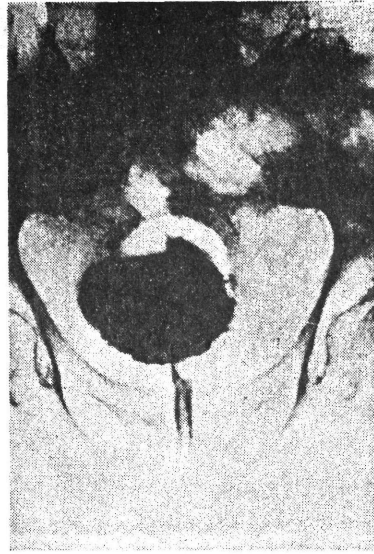
(A) Before radiation therapy.

(B) After completion of radiation therapy.

The status of local control could be obtained by a mixed beam therapy, 2720 rad of electrons and 1040 rad of fast neutrons (TDF 98, x-ray equivalent).



(A)



(B)

図 6 78 aged, male (50885)  
Carcinoma of the urinary bladder.  
The patient received a mixed beam therapy, 3,600 rad of x-rays and 800 rad of neutrons (TDF 88, x-ray equivalent), through two opposing fields.  
(A) Before radiation therapy.  
(B) After completion of radiation therapy.

表 9 Protocol for treatment of osteosarcoma

Infusion .....	Adriamycin etc. (1-2 weeks)
Fast neutron therapy	
Chemotherapy .....	Systemic or Infusion
Surgery .....	Late amputation or resection
Chemotherapy	
Follow-up	

つて、局所、全身的な化学療法は欠くことができない。  
治療方針は千葉県がんセンターとの協同研究により表 9 のように定めている (高田<sup>12)</sup>). すなわち診断が確定した後、支配動脈より Adriamycin を主とした infusion を行い、速中性子線治療に引きつづき全身的な化学療法、ならびに必要に応じて気管支動脈より化学療法剤の動法などを行って経過を観察することになっている。そし

て、もし長期間の経過観察によつて肺転移が発見できなければ、late amputation あるいは保存的手術が行われる。

local infusion によつてすでに支配領域の血管、皮下組織などに化学療法剤による影響があるので速中性子線量についてははまだ試行錯誤の段階であるが、1,560rad (n · r) / 12 fractions / 4 wks を標準とし、その 10 ~ 20% 増しの線量を照射することとしている。さらに、四肢を保存する場合も考慮に入れて、片側に必ず放射線のあたらない健康皮膚、皮下組織を残すように照射野を設定することとしている。

図 7 は昭和 51 年 12 月までに治療を終了した 13 症例についての preliminary result である。TDF が 140 を超えると正常組織反応もかなり強くなる。治療線量の多い症例に転移が多いのは、病理組織学的に悪性度の強い症例の線量を増したことが 1 つの理由かも知れない。従来の X 線治療成績との比較の上でこの治療を評価しなければならないが、社会復帰している患者もあり今後の follow-up 結果に期待したい。

6) 悪性黒色腫

悪性黒色腫は発生部位によつて放射線治療の予後も異なり、頭頸部には前癌性黒色症由来の黒色腫, malignant

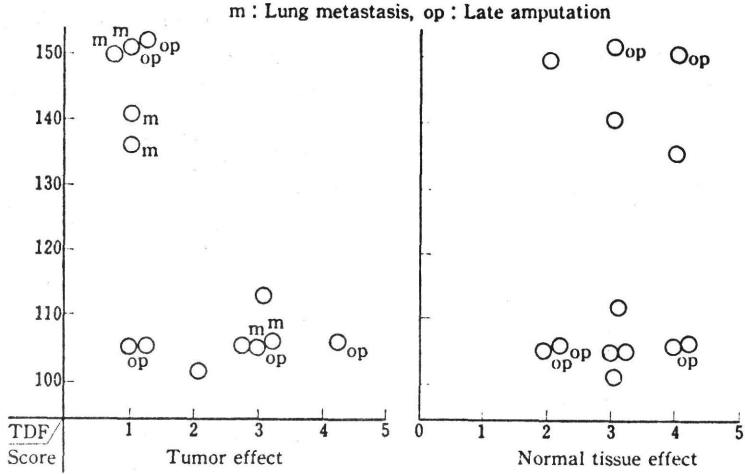


図 7 Fast neutron therapy on the osteosarcoma (primary cases)  
November, 1975 - December, 1976, NIRS

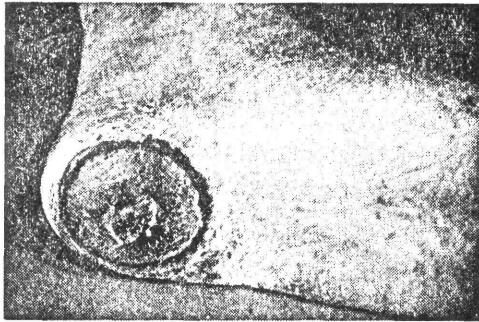


図 8 53 aged, male (50550).  
Malignant melanoma of the sole.

The patient was suffering from dark pigmented tumor of the skin of right sole and received fast neutron boost therapy, 400 rad in two fractions, following 4,000 rad of electrons. He was well without disease one year after completion of therapy.

melanocytoma その他の部位には母斑細胞性悪性黒色腫 malignant nevocytoma が多く、前者は放射線感受性も比較的良好、後者は放射線抵抗性で転移の頻度も高い。さらに spindle cell type の組織像の黒色腫は epitheloid cell type よりも比較的好感受性である。

速中性子線単独治療によつて局所治癒できた症例もある反面、治療後残存した病巣を手術することにより局所治癒できた場合もあり、速中性子線は悪性黒色腫治療の1つの手段として組込まれる価値がある。

図8は速中性子線の boost 治療によつて局所コントロールできた症例である。

### 7) 脳腫瘍

脳腫瘍のなかでもつとも悪性で予後の悪い glioblastoma multiforme (astrocytoma, grade III or IV) が速中性子線治療トライアル対象に選ばれているが、Parker<sup>11,13)</sup>の報告によつても、治療を受けた患者は42名で、治療を完了することができた30名中10名(33%)が1年以上生存しているにすぎず、脳実質の gliosis などの障害もかなりつよい、中性子線の全脳照射による治療が反省されて、現在では boost 治療に方針は変更になった。

MRC 1976年度の年報の中にも glioma を中性子線で治療する利益はないと記されている<sup>14)</sup>。放医研において

は、照射野を診断どおりに厳密に選択し、Mixed beam と boost 治療を組み合わせる治療方針で、5,500~6,000 rad X線相当線量を原発巣に与える方針によってトライアルをつづけることにしている。

## 8) 消化管の癌

### (1) 食道癌

6例が mixed beam または boost 治療によって治療され、6,500 rad X線相当の線量 (TDF 100) によって4例が local control と判定されている。いまだ症例数が少なく、観察期間も短いので正しい予測とならないが、病巣の長さが10cm以下で、X線所見で穿孔を認めない症例の速中性子線治療結果は興味深い。

食道癌は肺癌とともにその治療には大きな手術侵襲が必要であるし、高齢で栄養状態の悪い患者にとつてはかなりの負担となる。放射線治療成績も Peason<sup>15)</sup>によれば10%以下であり、速中性子線治療が食道癌治療体系の中での1つの力となることを期待したい。

### (2) 胃癌

胃癌による死亡は日本における最大の関心事であるにもかかわらず、放射線治療の果たす役割は、術中照射以外、まったく限られている。したがって、噴門部の癌のみを速中性子線臨床トライアルに含めることにした。

## 9) 軟部組織肉腫

52年3月までに11例の軟部組織肉腫が速中性子線によって治療された。11例中脂肪肉腫 liposarcoma が5例ともつとも多く、3例が治療終了の時点で局所コントロールされ、fibrosarcoma 2例中2例、kaposi sarcoma 1例、angiosarcoma 2例中1例はともに局所コントロールされている。軟部組織肉腫は病理組織の悪性度を示す grade が予後に影響するので、grade の良くない症例には chemotherapy を同時併用しなければならない。Suit<sup>16)</sup>が指摘するように、高 LET 放射線治療は軟部組織肉腫の局所治療成績を改善する1つの手段として期待している。

## 10) その他

Chordoma は良性腫瘍であり速中性子線治療の対象には含めない。しかし、臨床的には仙骨などの骨破壊を伴う難治な局所進行性の疾患であり、手術後の再発症例が痛みなどの自覚症軽減の目的のもとに治療を依頼された。速中性子線は腫瘍の縮小と自覚症の軽減には役立つようである。

乳癌は従来の治療方針で十分であるし、卵巣癌も速中性子線の治療対象にはならない。

## 討 論

速中性子線治療にとつて、現在、なお未解決な問題が

多い。適応の選択ももちろん大切であるが、速中性子線による急性反応と晩発効果との関連を目的とした上で、より優れた分割照射スケジュールを見出すことが重要である。

速中性子線を多分割照射すると、細胞周期の sensitive phase が絶えず照射を受け、分裂遅延 (division delay) も加算され、皮膚、粘膜などの正常組織障害が強くなる予測もあり、分割回数が少ない治療法が有利だとの考え方もある<sup>17)</sup>。反面、増殖の盛んな腫瘍細胞には多分割照射が有利である。

中性子線は脂肪組織に正常組織よりも吸収されやすく (15%程度)、X線との Mixed beam 治療は正常組織の晩発効果を低減する面で意義はあるかも知れない。Mixed beam 治療の場合に、中性子線は腫瘍細胞の障害からの回復を抑制するために役立つと考えられる。いずれにしても、速中性子線治療方針を整備して、そのトライアルの結論に待たねばならない。

速中性子線治療効果について、米国グループは、唾液腺癌、軟部組織肉腫に速中性子線治療の希望を持っているようであるが、その他の癌についてはいまだ明確な結論を出していない。Glioblastoma multiforme については悲観的でさえある<sup>18)</sup>。

Hammersmith 病院の MRC Cyclotron による中性子線のエネルギーが低く、平均 7.5 MeV であり、深在する腫瘍の治療には向かないので、accessible な癌のみを治療の対象に選ばざるをえず、それが好結果に連なっているとの考え方もある。

米国の Radiation therapy oncology group protocol study では、頭頸部、子宮頸癌、glioblastoma multiforme 前立腺癌については randomized study が認められ、膀胱癌および生存率が低い食道癌は non-randomized study として速中性子線治療がすすめられている。日本においては子宮頸癌について randomized study がすすめられようとしている。

しかし、すでに述べたように、速中性子線治療の対象となる癌、またはその病期は、いずれも外科側からみても、また放射線治療の立場からみても境界領域でもあり、それぞれの力が結び合わなければ解決のできない問題が多い。速中性子線治療に、その接点をより強固にする役割を期待する。

## 結 論

放射線による癌の治療は、化学療法などの進歩を考慮しても1つの頂点に立つた気配があるし、それは外科治療においても条件はおそらく同様であろう。

速中性子線は、高 LET 放射線治療の先駆として登場



したけれども, complication と failure の巾がX線よりも狭く, 切味は鋭い<sup>19)</sup>. 放射線抵抗性癌ならびに治療対象として選んだ癌について速中性子線の治療効果は確認されているが, Braagg peak を持つ放射線利用が高 LET 放射線利用の究極の姿であろう. そのためにも速中性子線治療方針, とくに線量配分について確かな解答を出すことが, 現在, 臨床トリアルに求められているもつとも重要な課題と考えている.

### 文 献

- 1) Stone, R.S.: Neutron therapy and specific ionization. *Am. J. Roentgenol.*, **56**: 771-785, 1948.
- 2) Catteral, M., Rogers, C., Thomlinson R.H. & Field, S.B.: An investigation into the clinical effects of fast neutrons, Methods and early observations. *Brit. J. Radiol.* **44**: 603-611, 1971.
- 3) 浦野宗保, 小池幸子, 鈴木康夫, 轟 健: 高 LET 放射線の生物効果. 癌の臨床, **22**: 301-304, 1977.
- 4) Field, S.B., Jones, T. & Thomlinson, R.H.: The relative effects of fast neutrons and X-rays on tumors and normal tissue in the rat, I single doses. *Brit. J. Radiol.*, **40**: 834-842, 1967.
- 5) 恒元 博, 相沢 恒: 中性子線による皮膚反応. 癌の臨床, **21**: 571-575, 1975.
- 6) Rasey, J.S., Carpenter, R.E., Nelson, N.J. & Perker, R.G.: Cure of EMT-6 Tumors by X-rays or Neutrons: Effect of mixed-fractionation schemes. *Radiology*, **123**: 207-212, 1977.
- 7) エーリック・J・ホール: 治療用中性子線の放射線生物学的相互比較. 癌の臨床, **23**: 308-313, 1977.
- 8) 久津谷 譲, 古川重夫, 梅垣洋一郎, 恒元 博, 飯沼 武: 速中性子線治療における病巣線量および線量分布の計算. 癌の臨床, **23**: 284-295, 1977.
- 9) Breur, K.: Present state and prospects of fast particle therapy in Europe, *Int. Nat. Conf. Particle and Radiation Therapy. II. Berkeley, California, Sept., 14-17, 1976.*
- 10) Eichhorn, H.J.: Experience with combined neutron and telecobalt therapy (Investigation of bronchial cancer), *Int. Nat. Conf. Particle and Radiation Therapy. Berkeley, California, Sept., 14-17, 1976.*
- 11) Parker, R.G.: Preliminary clinical results: United State program, *Int. Conf. Particle and Radiation Therapy II. Berkely, California, Sept. 14-17, 1976.*
- 12) 高田典彦, 保高英二, 門井芳晴, 井上駿一, 曾原道和: 悪性骨腫瘍に対する速中性子線療法. 関東整災誌, **7**: 455-462, 1976.
- 13) Parker, R.G., Berry, H.C., Gerdes, A.J., Soronen, M.D. & Shaw, C.M.: Fast neutron beam radiotherapy of glioblastoma multiforme. *Am. J. Roentgenol.*, **127**: 331-335, 1976.
- 14) Medical Research Council Cyclotron Unit: Annual Research and Development Report, December, 1975-December, 1976.
- 15) Peason, J.G.: The recent status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *Cancer*, **39**: 882-890, 1977.
- 16) Suit, H.D. & Russell, W.O.: Soft part tumors. *Cancer*, **39**: 830-836, 1977.
- 17) H. ロドニーウイザース: 速中性子線のクリニカルトリアルを始めるにあつての生物学的問題点について. 癌の臨床, **23**: 305-307, 1977.
- 18) Hussy, D., Paker, R.G. & Rogers, C.C.: A preliminary report of the fast neutron therapy. Pilot studies in the United States, *Particle Radiation therapy, Proceeding of an International Workshop. Key Biscayne, Florida, Oct., 1-3, 1975.* 435-450.
- 19) Catteral, M.: Clinical experience with fast neutrons. *Proc. Roy. Soc., Med.*, **65**: 839-843, 1972.

## 進行癌はどこまでなおせるか

—放射線療法立場から—子宮頸癌 III 期の放射線治療—

荒居 竜雄\* 森田 新六 梅垣 洋一郎

婦人科領域の進行癌の放射線治療といっても範囲が広すぎるので、対象を日常の診療で最も多く遭遇する子宮頸癌（扁平上皮癌）Ⅲ期の治療に限定して話をすすめたい。

放射線治療は手術と同じ局所療法である。遠隔転移を伴う症例には姑息療法を期待するのみであるが、幸いなことに子宮頸癌は原発病巣がかなり大きくても遠隔転移を有する症例は少ない。しかし局所の癌が制御できないために不幸な転機をとる人が多いので、その治療法について放医研の症例を中心に検討を試みた。

### I. 治療装置の進歩

放射線治療装置の開発はすばらしく、昭和30年以降超高圧放射線であるテレコバルト、リニアックX線が外部照射装置として、癌治療病院で多くの診療に用いられるようになった。慣用X線（200 KVP 前後のX線）では身体の深い病巣に広範囲にわたって十分な放射線量を投入することは極めて困難であったが、超高圧放射線を利用することによりそれが容易となり、治療成績は著しく向上した。Fletcher の報告<sup>1)</sup>によるとⅢ期頸癌では、超高圧X線使用以前の5年生存率は67/180例37.2%であったが、使用後は131/278例47.1%と10%の向上を示している。

子宮頸癌の放射線治療はかなり標準化されてきた。Ⅰ期Ⅱ期は腔内照射を、Ⅲ期Ⅳ期は外部照射を主体とした治療計画で治療が実施されると、どの病院でも大差のない治療成績が得られると考

えられる。表1は米国 M.D. Anderson 病院における子宮頸癌の治療成績である<sup>2)</sup>。1,700例という大症例でⅠ期Ⅱ期は日本の手術症例に劣らない優れた成績である。Ⅲ期の5年生存率は約40%である。

子宮頸癌の放射線治療を進展させてゆくには、次の二つの問題を解決する必要がある。一つは術者（医師、看護婦、放射線技師）の被曝線量をなくすることで、他の一つは直腸膀胱等の放射線障害を少なくすることである。外部照射だけで子宮頸癌の治療をやらうとする試みもあるが<sup>3)</sup>、ほとんどの病院は腔内照射と外部照射との併用療法を行っており、腔内照射の占める役割りは極めて大きい。

現在では腔内照射の線源の挿入を遠隔操作によって行ない、外部照射と同じ要領で治療できる方法（Ralstron）が日本では大勢を占めつつある。

この方法を最初に開発したのは米国の Henschke であるが<sup>4)</sup>、米国ではあまり使用されず日本で広く利用されるようになった。放射線被曝に対する国民感情の相違であるが、この治療法が子宮頸癌の治療に優れた武器となったことは確かである。

表1 M.D. Anderson 病院における子宮頸癌（扁平上皮癌）の治療成績（1954～1967年の症例1705例）

期別	5年生存率	10年生存率
I	91.5	90.0
II a	83.5	79.0
II b	66.5	57.0
III a	45.0	39.5
III b	36.0	30.0
IV	14.0	14.0

\* Tatsuo Arai et al.: 放射線医学総合研究所, 病院部

放射線治療技術の向上とは生存率を高め、障害の発生率を少なくすることである。図1、図2は放医研における治療成績である<sup>5)</sup>。Ⅲ期の症例では Ralstron を用いて腔内照射を実施している群が、従来のラジウム小線源を用いて治療した群より優れた成績を示している。これは Ralstron を使用したための効果ではなく、治療の個人化による成果と考えている。一般に Ralstron のような高線量率で治療すると、生物学的には癌細胞に対しては治療効果が減少し、正常組織細胞に対しては障害が増大するといわれている。

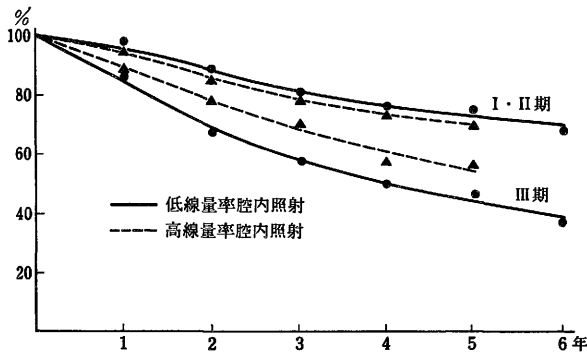


図1 放医研病院における子宮頸癌の治療成績

I, II期の症例は低線量率群92例, 高線量率群(Ralstron) 102例  
 III期の症例は // 104例, // 100例

放医研病院でよい成績を出しているのは線量を最適条件で治療し、外部照射法を病巣に応じて全骨盤腔照射と中央鉛遮蔽照射とを使い分けて治療した結果と思われる。Ralstron 以前の症例(昭和36年~42年)では病院の治療方針が決定されてなく、まだ研究診療の段階であったため、全骨盤腔照射をⅡ期の症例に、中央鉛遮蔽の照射をⅢ期の症例に行なった患者が含まれている。

II. 治療技術改善への方法

放医研病院におけるⅢ期の症例の治療成績を、子宮の癌の大きさと骨盤壁への広がりより分類すると、子宮の癌が小さく骨盤壁への広がりも小さい群の5年生存率は46/60例76.6%。子宮の癌が比較的大きく骨盤壁への広がり小さい症例、または子宮の癌が小さく骨盤壁への広がり比較的大きい症例では53/93例57%。子宮の癌が大きく骨盤壁への広がり大きい症例は29/92例31.5%となる。同じⅢ期の癌でも腫瘍の大きさにより治癒率は2倍も違ってくる。死亡原因も局所再発と転移の両方が含まれるが、局所を十分に制御することが治癒率を高める最良の方法といえそうである。大きな子宮癌(手拳大ぐらい)で骨盤

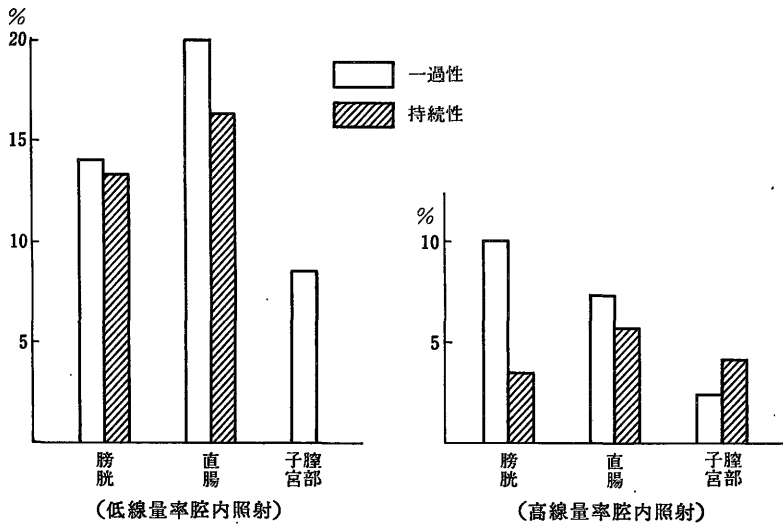


図2 放医研病院における局所障害発生頻度

低線量率75/135	55.5%	高線量率25/99	25.2%
昭和36~43年前半		昭和44年前半~45年	
一過性45/135	33.3%	一過性17/99	17.1%
持続性30/135	22.2%	持続性8/99	8%

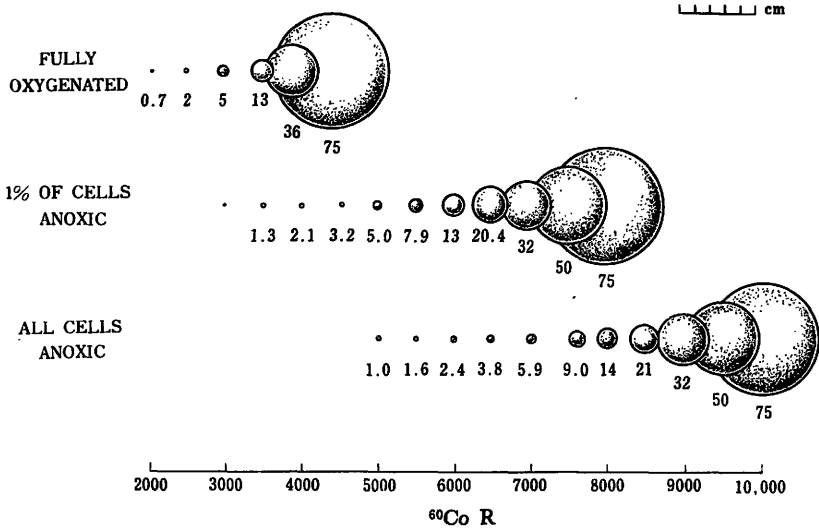


図3 種々の大きさの腫瘍を90%治癒せしめるに必要な線量 (Hewitt のデータによる Fowler et al. 1963)

壁への広がりも大きな症例の局所制御は平常の照射法ではむずかしいことが多く、新しい試みを行なう必要がある。

臨床的に十分の放射線量を照射して、なお局所に腫瘍の再発をおこし、治療が失敗するのは腫瘍の酸素分圧の問題、すなわち1%前後の酸素をほとんど含まない Anoxic Tumor Cell の存在が起因すると考えられている。癌に含まれる Anoxic Tumor Cell に対する効果をたかめ、かつ正常組織の酸素供給量の多い細胞への障害を減らす治療法は、現在考えられるものとして高圧酸素吸入照射法と高 L.E.T. (Linear Energy Transfer) の速中性子線の利用である。

放射線に効きの悪い癌（酸素を含有しない腫瘍細胞）と放射線の効く癌（酸素を十分に含有している細胞）の線量に対する治療効果を判り易く示した Fowler の模型化を図3に示す<sup>6)</sup>。これによると酸素を十分に含んでいる状態では、4,300radsの線量で直径75mmの腫瘍の90%が治癒するのに対し、1%の酸素を含まないいわゆる Anoxic な腫瘍では、8,000radsの線量が必要となる。

### III. 高圧酸素または常圧混合ガス吸入照射

患者を入れた高圧タンクを3気圧に高め、生体を高圧酸素下に管理することにより、酸素含有量

表2 放医研病院における混合ガス吸入下照射の治療成績（子宮頸癌Ⅲ期の扁平上皮癌・昭和46年～50年の症例）

	2年生存率	3年生存率	局所再発	転移出現	放射線障害
混合ガス吸入例	12/24 50%	5/12 42%	9/24 37%	7/24 33%	9/21 43%
対照例	11/19 58%	6/10 60%	5/19 26%	4/19 21%	4/16 25%

の少ない放射線抵抗性の癌細胞の感受性を高め、その状態で放射線照射を行なう治療法である。この高圧酸素下吸入照射法は進行癌を対象として1954年より英国で行なわれている<sup>7)</sup>。最近米国の病院で頸癌のⅢ期Ⅳ期に利用した報告があったので紹介する<sup>8)</sup>。連続した25例の対照群と25例のH.P.O. (Hyperbaric Oxygen) の症例を外部照射のみで6,000rads照射して比較を行なった。その5年生存率は対照群の25%に対してH.P.O.群は40%で、明らかに優れた値であるが、小線源を併用した他の病院の成績と比較すると同程度であり、特に高圧酸素下療法がよいとはいえない。局所の放射線障害（S字結腸と直腸）は対照群の6%に対してH.P.O.群では22%と明らかに多く、H.P.O.は腸の感受性をも高めるようである。

放医研病院では高圧酸素下照射は設備が必要のうえに酸素中毒等の危険が伴うので、簡便安全な

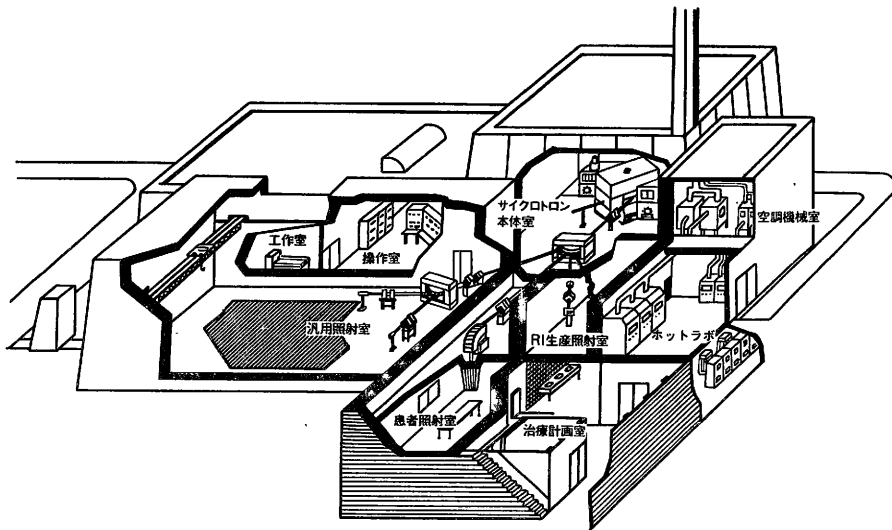


図4 放医研サイクロロン建物の内部構造

方法で、しかも酸素効果の期待が持てる常圧下95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>混合ガス吸入照射法を昭和46年より行なった。この方法の基礎的研究としての渡辺—Thomlinsonの報告によると<sup>9)</sup>、(1)Blood Pressureの増加、(2)毛細管の拡張、(3)Gas Exchangeの増加がAnoxic Cellの放射線感受性を高める原因としている。治療方法は極めて簡単で、この混合ガスをマウスピースを介して十分に吸入させながら照射するだけである。

この研究の対照群は28例、混合ガス吸入群は38例である。治療効果は表2に示す。症例が少ないので傾向として判断して頂きたいが、混合ガス吸入照射例は2年および3年生存率で少し悪い結果となっている。混合ガス吸入照射で最も期待した局所制御についてほとんど効果が認められず、しかも障害発生率が高く、重篤な小腸障害をおこし、その結果死亡したと考えられる症例が3例も認められた。障害死の3人を除いて生存率を考慮すれば対照群と同程度となる。以上のことより総合的に検討すると照射方法に若干の問題はあるにしても、この治療法は期待した効果が得られず、いささか裏切られた結果であった。

#### IV. 速中性子線治療

米国のストーン教授<sup>10)</sup>が1938年～43年に250例の進行癌に速中性子線治療を行ない17名の長期生

存者を出しながら、局所の放射線障害が多く治療を中止した。それは速中性子線の線量測定および生物効果の推定に問題があり、過線量で治療されたためと考えられている。その後基礎的研究がすすめられた結果、速中性子線は癌治療に極めて優れた放射線であることがわかった。その生物効果は次の3点である。

(1) X線に対する速中性子線のR.B.E. (Relative Biological Effectiveness) は1.0より大きい。

(2) 速中性子線の照射を受けた細胞の回復はX線より低い。

(3) 速中性子線のO.E.R. (Oxygen Enhancement Ratio) はX線より低い。

これらのことより、従来のX線やガンマー線に抵抗性を持つ癌に効果があると考えられる。現在治療を行なっているところは米国3、英国1、日本1の5施設である。

婦人科領域の治療結果について米国M.D. Anderson病院のJ.B. Caderaoの報告を説明する<sup>11)</sup>。子宮頸癌Ⅲ期の症例に3種類の照射方法を行なった。

(1) 中性子線単独治療では5/17例29%に局所制御ができて6ヵ月以上生存しているが、3例に合併症が生じている。

(2) X線治療を行ない治療の可能性が少ない症例に中性子線の追加治療を行ない(Boost Therapy)、

局所が制御できて8カ月以上の生存者は10/16例63%で、合併症は6例に認められている。

(3)計画的に最初からX線と中性子線を併用照射した(Mixed Beam Therapy)症例の局所制御例は15/18例83%(6~12カ月経過観察),合併症は現在のところ認められていない。高度の障害は6例(中性子単独が2例,追加治療群が4例)でS字結腸潰瘍3,直腸炎1,膀胱炎1であった。これらのことよりMixed Beam Therapyがよいと述べている。

放医研では昭和50年11月よりサイクロトン治療が開始された。5年の準備期間と20億円の巨費が投資された。図4は建物の内部構造を示す。51年7月までに治療した症例は91例,そのうち婦人科領域の症例は24例である。内訳はⅢ期頸癌(扁平上皮癌)8例,腺癌Ⅲ例,頸癌再発5例,体癌1例,卵巣癌再発および残存6例,線維性肉腫1例である。経過観察期間が最高8カ月であるので,晩期障害を含む治療効果について述べられないが,治療直後の腫瘍の縮少反応から判断するとかなりの効果が認められた。

Ⅲ期頸癌の新鮮治療例(扁平上皮癌)の結果を述べると,適応症例は従来の方法で治癒しにくい臨床型一子宮の大きさが手拳大ぐらいで骨盤壁への浸潤の大きいもの,または子宮の大きさは鵝卵大であるが硬い腫瘍を対症とした。

治療方法は速中性子線1回80rads週2回,10Mev X線1回170rads週3回のMixed Beam Therapyで治療した。線量は速中性子線800/rads10分割/5週間。X線2,550rads/15分割/5週で,X線換算の外部照射の合計線量は4,950radsである。(速中

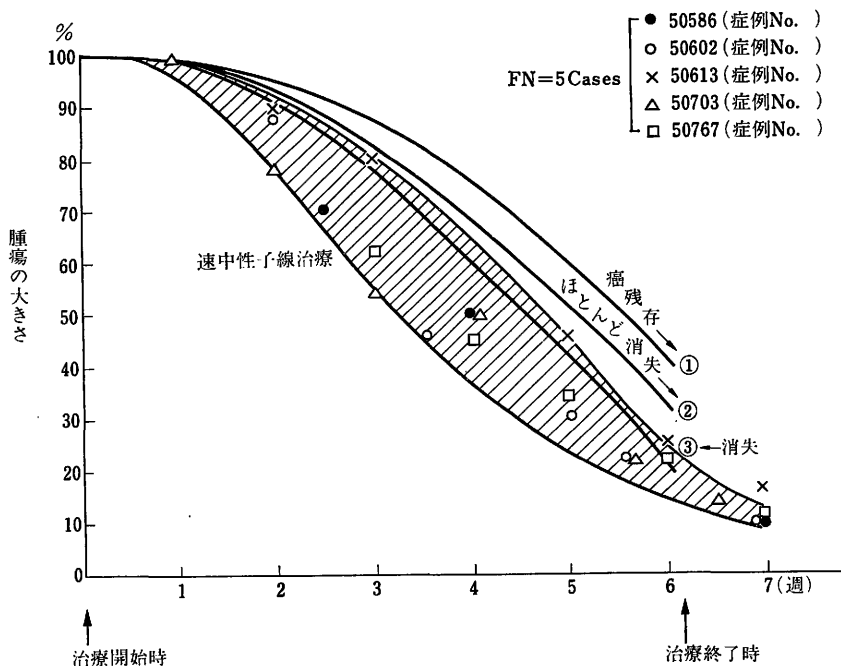


図5 速中性子線治療における腫瘍の縮小状況

- 対症①群・治療終了時腫瘍残存例：2年生存率 0/3
- 対症②群・治療終了時腫瘍ほとんど消失：2年生存率 5/8
- 対症③群・治療終了時腫瘍消失：2年生存率 5/5

性子線のR.B.Eは3.0と考えている。)腔内照射はRalstronで2回1,500rads治療された。二人の医師の内診による腫瘍の縮少状況を図5に示す。

従来の方法で治療して2年以上観察した16例を対照群として比較する。対照群を次のごとく分類した。

- (1)治療終了時癌残存群の生存例 0/3,
- (2)ほとんど消失した群の生存例 5/8,
- (3)完全に消失した群の生存例 5/5

となる。速中性子線で治療した8例のうち6カ月以上の経過のみられた5例の局所の腫瘍縮少率は,従来の方法で感受性がよく治療終了時完全に腫瘍の消失した群より早い反応を示した。このことより局所の放射線治療の制御は効果的であり,将来治癒率の向上が期待される。

V. おわりに

子宮頸癌は比較的治癒しやすい癌であるが,原発病巣に再発をおこす症例がかなりある。進行癌になるに従って腫瘍が大きくなるので,その頻度

は多くなる。Ⅲ期扁平上皮癌の放射線治療についての概略と新しい治療法について述べた。本文にはふれなかったが、放射線治療終了時、癌残存の明らかな症例で手術可能の場合、Wertheimの手術を婦人科医にやってもらい4/5例の2年以上の生存者を経験している。この方法は特殊な照射装置を持たない病院で今後必要な治療法と考えられる。

### 文 献

- 1) Fletcher G.H.: The Role of Supervoltage Therapy, Proceeding Conference on Research on the Radiotherapy of Cancer. American Cancer Society. Inc. 1960.
- 2) Fletcher G.H.: Textbook of Radiotherapy (Second Edition), Lea & Febiger Philadelphia. 1973.
- 3) 田中敬正・他：頸癌の定位装置によるリアック小照野法の治療成績，第35回日医放学会，学術発表抄録集，44，1976.
- 4) Henschke U.K., Hilaris B.S., Maham G.D.: Remote Afterloading with Intracavitary Applicators. Radiology, **83**; 344, 1964.
- 5) 荒居竜雄，森田新六，栗栖 明：子宮頸癌放射線治療による局所障害，一低線量率及び高線量率腔内照射の相違について。癌の臨床，**22**; 1417, 1976.
- 6) Fowler J.F., Morgan R.L.: Pre-Therapeutic Experiments with the Fast Neutron Beam from the Medical Research Council Cyclotron. Brit. J. Radiol., **36**; 77, 1963.
- 7) Churchill-Davidson I. Sanger C, Thomlinson R.H.: Oxygenation in Radiotherapy, II. Clinical Application. Brit. J. Radiol., **30**; 406, 1957.
- 8) Richard J.R. Johnson, Walton R.J.: Sequential Study on the Effect of the Addition of Hyperbaric Oxygen on the 5 Year Survival Rates of Carcinoma of the Cervix Treated with Conventional Fractional Irradiations. Am. J. Roentgenol, **120**; 111, 1974.
- 9) 渡辺哲敏，Thomlinson R.H.: ラット移植腫瘍RIB-5に対するX線照射の効果修飾因子について。日医放学会雑誌，**27**; 1558, 1968.
- 10) Stone R.B.: Neutron Therapy and Specific Ionization. Am. J. Roentgenol, **59**; 771, 1948.
- 11) Caderao J.B. Hussey D.H. Fletcher G.H. et al.: Fast Neutron Radiotherapy for Locally, Advanced Pelvic Cancer. Cancer, **37**; 2620, 1976.



V RI生産 Radioisotope production



**Radiopharmaceuticals XXVII.  $^{18}\text{F}$ -Labeled 2-Deoxy-  
2-Fluoro-D-Glucose as a Radiopharmaceutical  
for Measuring Regional Myocardial Glucose  
Metabolism In Vivo: Tissue Distribution  
and Imaging Studies in Animals**

B. M. Gallagher, A. Ansari, H. Atkins, V. Casella\*, D. R. Christman, J. S. Fowler, T. Ido†,  
R. R. MacGregor, P. Som, C. N. Wan, A. P. Wolf, D. E. Kuhl, and M. Reivich

*Brookhaven National Laboratory, Upton, New York,  
University of California at Los Angeles, Los Angeles, California,  
and the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania*

*$^{18}\text{F}$ -2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose ( $^{18}\text{FDG}$ ) is rapidly extracted by the mouse heart, and the radioactivity in heart (3–4% per organ) remains relatively constant for 2 hr post injection. The brain uptake (2–3% per organ) remained relatively constant throughout the time course of the study. Liver, lungs, kidneys, small intestine, and blood all showed a rapid clearance of radioactivity after injection of  $^{18}\text{FDG}$ . At 120 min the heart-to-lung ratio was 12 and heart-to-liver ratio was 32. Urinary excretion of activity was ~16% of the injected dose at 60 min. The uptake of radioactivity by dog heart following the intravenous administration of  $^{18}\text{FDG}$  was 2.8–4.1% at 60 min and 2.4% at 135 min; it was regionally distributed, the areas of highest activity being the left ventricle and the interventricular septum. The brain activity was 2.1–3.5% at 120 min, with a ratio of gray matter-to-white matter of 2–3:1. Urinary excretion in dogs was 16% and 50% of the injected dose at 60 and 135 min. The chemical form of the activity in the urine, although unidentified, was not  $^{18}\text{F}^-$ . Cross-sectional images of the myocardium of the dog after intravenous injection of  $^{18}\text{FDG}$  were obtained using emission tomography.*

J Nucl Med 18: 990–996, 1977

35

Recent attempts to measure the in-vivo myocardial distribution of C-11 labeled glucose utilizing emission tomography have not been successful, as the result of a low extraction of this compound from the coronary circulation and the widespread distribution of [ $^{11}\text{C}$ ] glucose throughout many other organs such as the lung (1). Glucose transport is a passive, carrier-facilitated process. Thus, selective accumulation within a tissue against a concentration gradient does not occur and there is merely an equilibration of in-

tracellular and extracellular glucose concentrations (2). Since glucose rapidly enters several metabolic

Received March 5, 1977; revision accepted Aug. 9, 1977.  
For reprints contact: Brian Gallagher, Dept. of Chemistry,  
Brookhaven National Laboratory, Upton, N.Y. 11973.

\* Present address: Mound Laboratory, Monsanto Research Corp., Miamisburg, Ohio 45342.

† Present address: National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1 Anagawa, Chiba-City, Japan.

pathways, however, the tendency toward equilibrium would constantly affect net glucose influx, and the subsequent redistribution of labeled metabolites would result in a continuous loss of radioactivity from the organ. It would be desirable to have a glucose analog labeled with a gamma-emitting nuclide that would be transported and phosphorylated and thus trapped intracellularly as is glucose, but that would not undergo subsequent metabolic steps with a redistribution of radioactivity. Because the hydroxyl groups at C-1, C-3, C-6, and perhaps C-4 of glucose are involved in the binding of glucose to hexokinase, glucose analogs with substituents only on the relatively non-critical 2 position—such as 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG)—are substrates for hexokinase (3).

Local cerebral glucose metabolism has been demonstrated recently in animals and humans by the use of emission tomography and the gamma-emitting glucose analog, F-18-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ FDG) (4). A discussion of the basis for the use of the deoxyglucose method for measuring local glucose metabolism has been recently published (5). This compound is a suitable substrate for hexokinase (3), and 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose phosphate was the only observed product of this reaction (4). Since this metabolic is a poor substrate for subsequent metabolic steps (6) and since the permeability of hexose phosphates is quite low, we have explored the use of  $^{18}\text{F}$ FDG as a radiopharmaceutical for studies of myocardial metabolism and imaging. Because the ischemic or hypoxic heart is dependent upon glucose as its major energy source, this compound might provide a method for the in-vivo measurement of regional myocardial glucose utilization as a probe for myocardial ischemic conditions. Our initial studies were carried out in normal animals to explore the time-distribution patterns of this compound as an agent for myocardial imaging and metabolism. In addition, cross-sectional images of the dog myocardium were obtained after i.v. injection of  $^{18}\text{F}$ FDG using positron emission transaxial tomography.

#### MATERIALS AND METHODS

**Synthesis of  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose ( $^{18}\text{F}$ FDG).** High specific activity anhydrous  $^{18}\text{F}$ - $\text{F}_2$  was produced using the  $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$  reaction with 13.8 MeV deuterons on a target consisting of 0.1%  $\text{F}_2$  in neon (7-9). The reaction of  $^{18}\text{F}$ - $\text{F}_2$  with 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal gave [ $^{18}\text{F}$ ] 3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-fluoro-D-glucopyranosyl fluoride that was hydrolyzed to  $^{18}\text{F}$ FDG (10,11). The radiochemical yield of  $^{18}\text{F}$ FDG has been increased by a factor of 2 over the previously reported procedure (10,11) by

using a  $0.7 \times 10$  cm column of silica gel and elution with ether:hexane (1:1) to separate the gluco- and mannopyranosyl fluorides. The radiochemical purity was >96% as determined by thin layer chromatography (10,11).

**Animal experiments.**  $^{18}\text{F}$ FDG was dissolved in isotonic saline and injected intravenously into 8- to 10-week-old Swiss Albino mice (BNL strain) through a lateral tail vein, or into female mongrel dogs (15-17 kg) through a leg vein. The dogs were anesthetized with sodium pentobarbital (20 mg/kg) either 15 min before administration of  $^{18}\text{F}$ FDG, or were first injected with  $^{18}\text{F}$ FDG and anesthetized 60 min later. At the desired time interval after the injection of  $^{18}\text{F}$ FDG the animals were killed by cervical fracture (mice) or by barbiturate overdose (dogs). The organs were removed, blotted to minimize adhering blood, weighed, and counted in an automated NaI well counter and the activity corrected for decay. Data are expressed as percentage of the injected dose per organ or per gram of tissue as indicated.

In some experiments, urine was collected from the animals and analyzed for the possible presence of  $^{18}\text{F}^-$  by passing aliquots of urine over 1- by 5-cm alumina column and washing with 8 ml of water, after which effluent and the alumina (containing  $^{18}\text{F}^-$ ) were counted to determine by difference the amount of  $^{18}\text{F}^-$  in the sample. The validity of this method for measuring  $^{18}\text{F}^-$  in samples was tested by passing known aliquots of  $^{18}\text{F}^-$  over identical columns and measuring both the adsorbed radioactivity and the column effluent. Less than 0.02% of the  $^{18}\text{F}^-$  broke the alumina column. Note that this

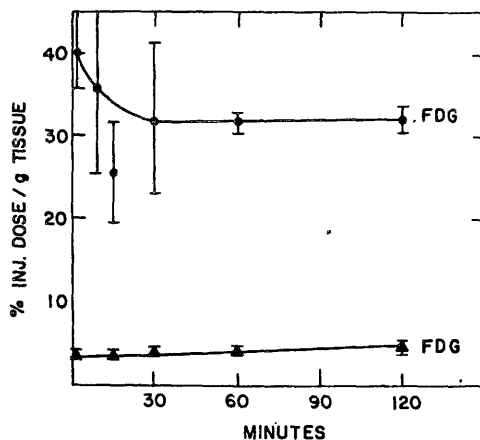


FIG. 1. Uptake of total radioactivity in mouse cardiac muscle, ●—● and mouse skeletal muscle, ▲—▲ following injection of  $^{18}\text{F}$ FDG as indicated. Each point represents the mean  $\pm$  SDM of four to eight mice.

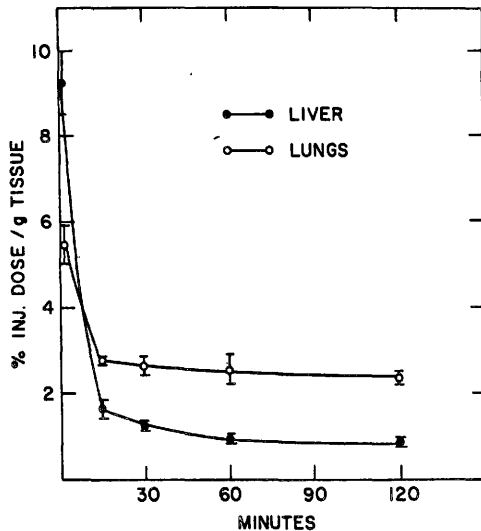


FIG. 2. Clearance of total radioactivity from mouse lungs and liver following injection of  $^{18}\text{F}$ DG. Each point represents the mean  $\pm$  SDM of four to eight mice.

method does not distinguish between radiofluoride and other metabolites of  $^{18}\text{F}$ DG that might also be retained by alumina; it served only to show that the major part of urinary activity was not  $^{18}\text{F}^-$ . Precipitation of the activity in the urine as  $\text{Pb}^{18}\text{F}_2$  confirmed that  $<0.8\%$  of the total activity was present as  $^{18}\text{F}^-$  or some labeled metabolite behaving like fluoride. In several dogs, serum glucose measurements were made in triplicate by the S.V.R. method\*, on blood drawn from a peripheral leg vein immediately before

the injection of  $^{18}\text{F}$ DG. The glucose levels ranged from 80–107 mg %.

**Imaging experiment.** Five mCi of  $^{18}\text{F}$ DG were injected intravenously into one dog (anesthetized as described above), and imaging was begun 5 min later. A series of 6-min scans were taken with the PETT III (12) instrument, with total coincidence counts ranging from  $1.2\text{--}1.9 \times 10^6$  for each of four levels investigated. The different slices were approximately 1.5 cm apart and extended from the base to the apex of the heart. Transmission scans at the various levels were made before emission tomography. A repeat scan at the level above the apex, taken at 90 min after injection, showed virtually no change from that obtained at 28 min after injection.

#### RESULTS

**Mice.** Tissue distributions of [ $^{18}\text{F}$ ] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in mice at 1, 15, 30, 60, and 120 min after injection were studied; the data are shown in Figs. 1 and 2 and Table 1. The uptake by the heart is rapid (3–4% per organ) (Fig. 2) and remains essentially unchanged up to 2 hr after injection. The rather large biologic variability in the heart uptake in mice at early times (Fig. 1) contributes to large standard deviations and therefore, from this data, it is unclear as to whether there is any significant heart clearance. The uptake by cardiac muscle was not typical of muscle tissue in general, since accumulation of  $^{18}\text{F}$ DG in skeletal muscle was significantly less than that of the heart (Fig. 1). The lungs and liver—both organs which might interfere with myocardial imaging—rapidly cleared of radioactivity (Fig. 2), and at 120 min post injection the heart-to-lung ratio was 12 and the heart-to-liver ratio was 32. Several other tissues, particularly the

TABLE 1. DISTRIBUTION OF RADIOACTIVITY IN MOUSE TISSUES FOLLOWING THE INTRAVENOUS INJECTION OF  $^{18}\text{F}$ DG

	% Injected dose/Gram tissue*				
	1 min	15 min	30 min	60 min	120 min
Heart	39.76 $\pm$ 3.36	27.5 $\pm$ 6.4	32.7 $\pm$ 8.6	31.66 $\pm$ 2.66	32.33 $\pm$ 2.7
Lungs	5.38 $\pm$ 0.41	2.71 $\pm$ 0.03	2.45 $\pm$ 0.03	2.53 $\pm$ 0.23	2.39 $\pm$ 0.13
Muscle	2.59 $\pm$ 0.11	3.81 $\pm$ 0.53	3.21 $\pm$ 0.43	4.01 $\pm$ 0.54	4.97 $\pm$ 0.78
Liver	9.60 $\pm$ 0.38	1.64 $\pm$ 0.21	1.10 $\pm$ 0.07	0.82 $\pm$ 0.08	0.89 $\pm$ 0.10
Blood	7.07 $\pm$ 0.69	1.54 $\pm$ 0.18	0.89 $\pm$ 0.11	0.55 $\pm$ 0.10	0.40 $\pm$ 0.11
Femur	1.19 $\pm$ 0.19	—	1.85 $\pm$ 0.38	2.75 $\pm$ 0.58	—
Skull	2.39 $\pm$ 0.38	3.45 $\pm$ 0.47	2.22 $\pm$ 0.64	2.62 $\pm$ 0.56	2.79 $\pm$ 0.72
Brain	4.33 $\pm$ 0.46	6.07 $\pm$ 0.94	5.31 $\pm$ 0.94	4.57 $\pm$ 0.75	3.42 $\pm$ 0.28
Kidneys	13.27 $\pm$ 1.42	2.47 $\pm$ 0.14	2.09 $\pm$ 0.54	1.14 $\pm$ 0.11	0.52 $\pm$ 0.05
Spleen	2.07 $\pm$ 0.38	2.02 $\pm$ 0.14	1.94 $\pm$ 0.18	1.88 $\pm$ 0.34	1.93 $\pm$ 0.19
Sm. Intestine	5.39 $\pm$ 0.26	2.59 $\pm$ 0.21	2.01 $\pm$ 0.41	1.73 $\pm$ 0.22	1.39 $\pm$ 0.20
Pancreas	2.57 $\pm$ 0.39	—	2.36 $\pm$ 0.22	2.45 $\pm$ 0.25	—

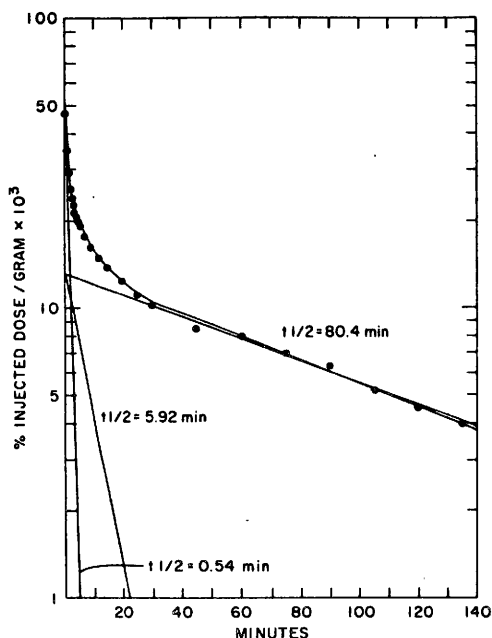
\* Mean  $\pm$  SDM for 4–8 animals per point.

blood, kidneys, and small intestine, showed a similar rapid clearance of <sup>18</sup>F<sub>2</sub> (Table 1). The brain activity remained relatively constant through the time course of the study. There was no significant increase with time in the <sup>18</sup>F activity in the skull or femur indicating minimal, if any, in vivo defluorination. This latter result was also indicated by the finding that the activity in the urine, which was 16% of the injected <sup>18</sup>F<sub>2</sub> dose after 60 min, never showed >0.8% of the total activity as fluoride or some metabolite similar to fluoride. Of the organs studied, the spleen and pancreas showed the lowest accumulation of radioactivity.

**Dogs.** The clearance of radioactivity from dog blood was best described by fitting the data to 3 components (Fig. 3). The initial component was quite rapid, with a half-life of 0.54 min, the second component had a half-life of 5.92 min, and the slow component had a half-life of 80.4 min.

With dogs, at 60 min post injection, the organs having the highest F-18 activity were the heart, brain, liver, and lungs. Although by 2.25 hr the lungs and liver had lost significant activity, the heart retained considerable activity (Tables 2, 3). Dog urine contained about 14–19% of the injected activity by 1 hr and 42–57% by 2.25 hr as determined from the activity per gram of urine and assuming a rate of urine formation of ~44 ml/kg-day (13). As in the mouse, negligible amounts of the F-18 activity in the urine appeared as <sup>18</sup>F<sup>-</sup> (0.9%). The bone activity in dogs was also very low (Table 2).

The activity in the heart was regionally localized



**FIG. 3.** Clearance of total radioactivity from blood in the dog following injection of <sup>18</sup>F<sub>2</sub>. Results are the average values from three separate experiments.

rather than uniformly distributed (Table 3). The lowest activities at 60 and 135 min were found in the left atrium, right atrium, and right ventricle; the

**TABLE 2. DISTRIBUTION OF RADIOACTIVITY IN DOG TISSUES FOLLOWING INJECTION OF <sup>18</sup>F<sub>2</sub>\***

	60 min				135 min			
	%/gram	%/gram	%/organ	%/organ	%/gram	%/gram	%/organ	%/organ
Lungs	0.0103	0.0112	3.56	1.25	0.0103	0.0101	1.19	1.44
Heart	†	†	2.82	4.10	†	†	2.40	2.45
Brain	‡	‡	2.14	—	‡	‡	3.54	2.10
Ovaries	0.0091	0.0105	0.01	0.01	0.0115	0.0338	0.001	0.017
Spleen	0.0076	0.0094	0.51	1.79	—	0.0064	—	0.90
Liver	0.0107	0.0093	3.67	2.80	0.0062	0.0069	1.82	2.54
Pancreas	0.0075	0.0064	0.23	0.17	0.0125	0.0074	0.37	0.30
Kidneys	0.0139	0.0118	0.97	0.62	0.0097	0.0076	0.50	0.50
Bone	0.0040	0.0026	—	—	0.0008	0.0016	—	—
Blood	0.0055	0.0077	—	—	0.0035	0.0040	—	—
Urine§	0.2980	0.2900	13.9	12.7	0.4170	0.5800	42.1	57.1
Muscle	0.0033	0.0057	—	—	0.0029	0.0027	—	—

\* Data is presented for 2 dogs at each time. Duplicate tissue samples from each organ were used to determine the radioactivity in each organ and the average of the two samples is shown for each determination. In all cases, the values for the two samples differed by less than 5%.

† See Table 3.

‡ See Table 4.

§ % in urine calculated by multiplying the % injected dose per gram times the rate of urine formation in dogs (~44 ml/kg/day) over the 60 min and 135 min period.

TABLE 3. DISTRIBUTION OF RADIOACTIVITY IN DOG HEART FOLLOWING INJECTION OF  $^{18}\text{F}$ FDG\*

	60 min (%/gram)		135 min (%/gram)	
	Right auricle	0.0124 (0.0115–0.0133)	0.0244 (0.0228–0.0260)	0.0098 (0.0096–0.0100)
Right ventricle	0.0126 (0.0123–0.0129)	0.0178 (0.0174–0.0182)	0.0128 (0.0120–0.0136)	0.0093 (0.0092–0.0094)
Left auricle	0.0090 (0.0086–0.0094)	0.0155 (0.0147–0.0163)	0.0088 (0.0087–0.0089)	0.0092 (0.0089–0.0095)
Left ventricle	0.0271 (0.0257–0.0285)	0.0401 (0.0390–0.0412)	0.0270 (0.0266–0.0274)	0.0172 (0.0167–0.0177)
IVS	0.0300 (0.0290–0.0310)	0.0441 (0.0426–0.0456)	0.0332 (0.0317–0.0347)	0.0195 (0.0188–0.0202)

\* Data is shown for two dogs at each time; values represent the mean and in parentheses, the range, of triplicate determinations from each region.

highest activity was found in the left ventricle and interventricular septum (IVS).

Tomographic images of the myocardium of a normal dog were obtained after administration of 5 mCi of  $^{18}\text{F}$ FDG (Fig. 4). Computer reconstruction of a series of 1 cm cross-sectional images taken beginning 5 min after injection clearly showed the left ventricle and interventricular septum.

As in the heart, the brain activity was not uniformly distributed (Table 4). The cerebral cortex showed the highest % dose/g followed by the cerebellum and medulla. In the cerebral cortex, the gray matter had approximately two to three times the activity per gram than was found in the white matter.

#### DISCUSSION

As shown by the blood clearances in both mice and dogs, the distribution of i.v.  $^{18}\text{F}$ FDG to various organs was quite rapid. The kidneys, liver, lungs, and small intestine all showed high initial levels of activity, followed by very rapid clearance. The heart and the brain showed a rapid accumulation of activity and this remained relatively constant during the time course of the study period. The uptake of radioactivity in human brain after injection of  $^{18}\text{F}$ FDG has recently been shown to be sufficient for tomographic studies for the determination of local cerebral glucose metabolism (4). These studies have demonstrated the selective distribution of  $^{18}\text{F}$ FDG in different regions of the human brain corresponding with the differential rates of glucose metabolism. The present studies on the distribution of  $^{18}\text{F}$ FDG in dog brain as determined by excision and counting (Table 4) agree quite well with tomographic data (4). The ratio of the average gray-matter metabolic rate for glucose to that of the white matter was 2.7 for humans. The similar tissue ratio for radioactivity in the dog brain ranged from ~2 to 3:1.

Although identification of the chemical form of radioactivity in the various organs was not undertaken in the present studies, the results for  $^{18}\text{F}$ FDG distribution in the heart strongly suggest that this

radiopharmaceutical is rapidly extracted from the coronary circulation and is metabolically trapped intracellularly by phosphorylation through hexokinase. In the dog the lungs and liver, both organs which might potentially serve as interfering background for imaging, undergo a rapid clearance of F-18 activity



FIG. 4. Transmission and corrected emission from base to apex of heart (top to bottom of figure) in ca 1.5 cm steps after i.v. injection of 5 mCi of  $^{18}\text{F}$ FDG. Orientation is given in top panel of corrected image using letters A, P, L, and R to indicate anterior, posterior, left and right, respectively; left ventricular wall and interventricular septum are visualized.

TABLE 4. DISTRIBUTION OF RADIOACTIVITY IN DOG BRAIN FOLLOWING INJECTION OF  $^{18}\text{F}$ FDG\*

	60 min		135 min
	%/gram	%/gram	%/gram
Cerebral cortex	0.0289	0.0471	0.0273
Gray matter	0.0280	0.0589	0.0270
White matter	0.0168	0.0184	0.0148
Cerebellum	0.0246	0.0320	0.0260
Medulla	0.0234	0.0263	0.0209

\* Data is shown for one animal at 60 min and two animals at 135 min and represent the mean for triplicate determinations.

after injection of  $^{18}\text{F}$ FDG. Thus the distribution after injection of  $^{18}\text{F}$ FDG. Thus the distribution of activity in the heart at later times may reflect primarily the initial removal of  $^{18}\text{F}$ FDG from the circulation.

Tomographic images of the normal dog heart after the i.v. injection of 5 mCi of  $^{18}\text{F}$ FDG were obtained and clearly showed the left ventricle and interventricular system (Fig. 4). By the use of tomographic imaging techniques and  $^{18}\text{F}$ FDG, it may be possible to detect regional differences in myocardial glucose utilization associated with abnormalities in myocardial metabolism. Glucose transport is closely associated with the energy demands of the cardiac muscle. For example, glucose uptake becomes progressively accelerated as the ventricle of a perfused rat heart develops more pressure. In the working rat heart there is stimulation up to five-fold in the rate of glucose uptake over that of the resting heart. Glycolysis predominates as the major energy source in the anoxic or ischemic myocardium, as opposed to  $\beta$ -oxidation, which is the primary energy source under physiologic conditions (14). Weiss et al. (1) found that the extraction of C-11-labeled glucose by the myocardium was not indicative of an altered metabolic extraction but merely reflected the result of decreased flow (increased residence time). Furthermore, the low extraction of glucose, particularly at high flow rates, coupled with the interference of lung radioactivity, precluded precise tomographic delineation of the heart with [ $^{11}\text{C}$ ] glucose.

#### CONCLUSION

The results of these studies raise many questions that form the basis for research now in progress in our laboratory. For example, from the present results with  $^{18}\text{F}$ FDG, it is not clear how well the extraction efficiency of this compound is related to glucose transport and utilization and to what extent the hemodynamic state of the coronary circulation influ-

ences glucose metabolism. The determination of the metabolic fate of  $^{18}\text{F}$ FDG after injection, and the physiologic factors influencing uptake, are necessary of course, for the interpretation of the present results and their extension to the clinical diagnostic situation. Following the intravenous administration of  $^{18}\text{F}$ FDG, however, we have consistently observed the rapid accumulation of a small fraction of the total injected radioactivity, which persists in the myocardium with a much longer half-life than in any other organ. The apparently metabolic myocardial trapping displayed by  $^{18}\text{F}$ FDG is a unique feature absent with [ $^{11}\text{C}$ ] glucose, and may provide the basis for the development of a technique to measure regional myocardial glucose metabolism. The potential importance of such a technique in the diagnosis and care of patients with cardiac disease is of considerable interest.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to express their gratitude to Dr. Thomas Ruth for his help with the data analysis.

Research was carried out at Brookhaven National Laboratory under contract with the U.S. Energy and Development Administration and supported by its Division of High Energy and Nuclear Physics and Division of Biomedical and Environmental Research, and also by the National Institutes of Health (USPHS Grant GMH6, 298-18 and RR00657).

#### FOOTNOTE

\* Calbiochem, La Jolla, Cal.

#### REFERENCES

1. WEISS ES, HOFFMAN EF, PHELPS ME, et al: External detection and visualization of myocardial ischemia with  $^{11}\text{C}$ -substrates *in vitro* and *in vivo*. *Circ Res* 39: 24-32, 1976
2. KONES RJ: Insulin, adenylyl cyclase, ions, and the heart. *Trans NY Acad Sci* 36: 738-774, 1974
3. COE EL: Inhibition of glycolysis in ascites tumor cells preincubated with 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *Biochim Biophys Acta* 264: 319-327, 1972
4. KUHLE D, REIVICH M, WOLF A, et al: Determination of local cerebral glucose utilization by means of radionuclide computed tomography and (F-18)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Nucl Med* 18: 614 (Abst)
5. SOKOLOFF L, REIVICH M, KENNEDY C et al: The [ $^{14}\text{C}$ ] Deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 28: 897-916, 1977
6. BESSELL EM, THOMAS P: The deoxyfluoro-D-glucopyranose-6-phosphates and their effect on yeast glucose phosphate isomerase. *Biochem J* 131: 77-82, 1973; and 131: 83-89, 1973
7. LAMBRECHT RM, WOLF AP: Cyclotron and short-lived halogen isotopes for radiopharmaceutical applications. In *Radiopharmaceuticals and Labeled Compounds*, IAEA-SM-171/79, Copenhagen, Denmark, 1973
8. LAMBRECHT RM, NEIRINCKX R, WOLF AP: Cyclotron

isotopes and radiopharmaceuticals. XXIII. Novel Anhydrous <sup>18</sup>F-fluorinating intermediates. *Int J Appl Radiat Isot*: in press

9. CASELLA VR, IDO T, WOLF AP: Production of anhydrous fluorine-18 for nuclear medicine. *J Label Comp Radiopharm* 13: 209, 1977 (Abst)

10. IDO T, WAN CN, CASELLA V, et al: Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. <sup>18</sup>F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and <sup>14</sup>C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Label Comp Radiopharm*: in press

11. IDO T, WAN CN, FOWLER JS, et al: Fluorination with

F<sub>2</sub>. A convenient synthesis of 2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Org Chem* 42: 2341-2342, 1977

12. PHELPS ME, HOFFMAN EJ, MULLANI NA, et al: Design considerations for a positron emission transaxial tomograph (PETT III). *IEEE Transactions on Nuclear Science*, Vol NS-23, No 1: 516-522, 1976

13. ALTMAN PL, DITTMER DS: *Biology Data Book*, vol 3. Bethesda, Federation of American Societies for Experimental Biology, 1974, p 1514

14. SOBEL BE: Salient biochemical features in ischemic myocardium. *Circ Res* 34 & 35: Suppl 3, 173-181, 1974

### THE PAUL C. AEBERSOLD AWARD FOR OUTSTANDING ACHIEVEMENT IN BASIC SCIENCE APPLIED TO NUCLEAR MEDICINE

Nominations are invited for this award, which commemorates the contributions of Dr. Paul Clarence Aegersold to the applications of nuclear physics to nuclear medicine and radiation biology, and his contributions to the Society of Nuclear Medicine.

Dr. Aegersold contributed greatly to the emergence of nuclear medicine as a discipline by his energetic leadership in the provision of cyclotron-generated and reactor-produced radionuclides, and by his numerous publications and lectures.

Above all, the Society thus signifies symbolically its appreciation of the warm and vital person who became its first Honorary Member and whose enthusiastic encouragement and support contributed importantly to the information and success of the Society of Nuclear Medicine.

Nominations should be supported by the curriculum vitae of the nominee and at least two letters supporting the nomination. These letters should describe briefly the contributions in basic science for which the nominee is proposed. The nominee need not be a member of the Society of Nuclear Medicine.

Please submit nominations and supporting documents to:

**MERLE K. LOKEN**  
Division of Nuclear Medicine  
University of Minnesota Hospitals  
412 Union St., S.E.  
Minneapolis, MN 55414

**Deadline for nominations: November 1, 1977**

## 放医研「サイクロトロン製造放射薬剤の品質管理基準」について

放医研 RI 生産グループ (櫻田義彦, 井戸達雄, 福土清, 入江俊章, 岩田錬, 吉川喜久夫, 鈴木和年, 玉手和彦)

## はじめに

サイクロトロンが放医研に設置され、昭和45年度より「中性子線等の医学利用」及び51年度より「サイクロトロン医学利用」の特別研究により、サイクロトロン生産の短半減期放射核種の核医学診断応用の研究も開始された。これを実行するにあたって多くの難問を抱えていたが、障害防止法の告示別表にない放射性同位元素を、しかも放射性医薬品基準にも記載のない核種を人体に投与する問題もその一つであった。このことに関して科学技術庁、厚生省に照会しても、現在国の機関が医薬品を製造し、使用する例がなく、満足な回答はえられなかった。たまたま、昭和48年2月に新たに $^{18}\text{F}$ 、 $^{43}\text{K}$ 等17核種が放射性医薬品として追加されたが、その10核種の最大許容濃度が障害防止法、薬事法のいずれにも示されていないこと、及び、 $^{125}\text{I}$ の最大許容濃度は障害防止法にはないが薬事法の放射性物質の別表中に認められていることを知った。このことを含めて、当時の厚生省薬事担当の豊田勤治審議官に相談したところ、法律担当事務官より「新しい放射性同位元素を別表2、3の不明核種扱いにすることは法律的に疑問である。新しい放射性同位元

素の最大許容濃度が求められるならば追加すればよい。別表の改正は法律改正ではなく、省庁の告示で可能である」との法律解釈を聞くことができた。

この問題は放医研のみならず関係する分野も広いので、アイソトープ協会医学・薬学部会内にMRCワーキンググループを組織した。参加された浦久保五郎(衛試)、岡野真治(理研)、山口千里(高エネルギー研)の諸氏及び放医研RIグループにより $^{11}\text{C}$ 等16核種について最大許容濃度が計算された。その結果は50年3月上田英雄医学薬学部会長の名を以て関係省庁担当局長に対する要望書となって提出された。中間の経過は省略するが、科学技術庁放射線安全課は医学、薬学以外の分野から追加を希望された放射性同位元素を含め表1に示す29核種の空気中及び水中の最大許容濃度について放射線審議会にはかり、本年9月告示する運びとなった。この間、莫大な数値を調査、計算、驗算されたMPCワーキンググループ、寺島、東内両技官をはじめとする放射線安全課の担当官に深く敬意を表したい。

この告示によってサイクロトロン生産の大多数の核種は不明核種扱いを免がれたが、その品質管理は先例がなく当惑した。元來放射性医薬品基準は主としてサイクロ

表1 放射性同位元素の許容濃度 (52. 9.1 追加告示)

放射性同位元素の種類	半減期	崩壊形式	生産方法	濃度		放射性同位元素の種類	半減期	崩壊形式	生産方法	濃度	
				空気中 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$	水中 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$					空気中 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$	水中 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$
$^{11}\text{C}$	20.3m	$\beta^+$		$6 \times 10^{-7}$	$2 \times 10^{-2}$	$^{81}\text{Rb}$	4.58h	EC, $\beta^+$		$4 \times 10^{-7}$	$2 \times 10^{-3}$
$^{13}\text{N}$	9.96m	$\beta^+$		$5 \times 10^{-7}$	$2 \times 10^{-2}$	$^{87\text{m}}\text{Sr}$	2.80h	IT, EC	○	$2 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-2}$
$^{15}\text{O}$	124s	$\beta^+$		$4 \times 10^{-7}$	$9 \times 10^{-2}$	$^{87}\text{Y}$	80.0h	EC, $\beta^+$		$2 \times 10^{-7}$	$9 \times 10^{-4}$
$^{28}\text{Mg}$	21.3h	$\beta^-$		$2 \times 10^{-8}$	$1 \times 10^{-4}$	$^{88}\text{Y}$	108.1d	EC, $\beta^+$		$6 \times 10^{-9}$	$4 \times 10^{-4}$
$^{28}\text{Al}$	2.24m	$\beta^-$	×	$9 \times 10^{-6}$	$5 \times 10^{-2}$	$^{111}\text{In}$	2.81d	EC		$3 \times 10^{-7}$	$2 \times 10^{-3}$
$^{33}\text{P}$	24.4d	$\beta^-$	×	$1 \times 10^{-7}$	$9 \times 10^{-4}$	$^{123}\text{Te}$	$1.2 \times 10^{13}\text{y}$	EC	×	$9 \times 10^{-8}$	$7 \times 10^{-3}$
$^{43}\text{K}$	22.4h	$\beta^-$		$9 \times 10^{-8}$	$5 \times 10^{-4}$	$^{123}\text{I}$	13.0h	EC		$2 \times 10^{-7}$	$1 \times 10^{-3}$
$^{52\text{m}}\text{Mn}$	21.3m	EC, IT, $\beta^-$	○	$1 \times 10^{-6}$	$6 \times 10^{-3}$	$^{125}\text{I}$	60.2d	EC	×	$3 \times 10^{-9}$	$2 \times 10^{-5}$
$^{52}\text{Fe}$	8.30h	EC, $\beta^+$		$4 \times 10^{-8}$	$2 \times 10^{-4}$	$^{133}\text{Ba}$	10.4y	EC	×	$1 \times 10^{-8}$	$1 \times 10^{-3}$
$^{56}\text{Co}$	77.3d	EC, $\beta^+$		$5 \times 10^{-9}$	$3 \times 10^{-4}$	$^{139}\text{Ce}$	140d	EC	×	$4 \times 10^{-8}$	$3 \times 10^{-3}$
$^{67}\text{Ga}$	78.1h	EC		$5 \times 10^{-7}$	$3 \times 10^{-3}$	$^{157}\text{Tb}$	$1.5 \times 10^2\text{y}$	EC	×	$7 \times 10^{-8}$	$2 \times 10^{-2}$
$^{68}\text{Ga}$	68.3m	EC, $\beta^+$	○	$1 \times 10^{-6}$	$6 \times 10^{-3}$	$^{157}\text{Dy}$	8.10h	EC		$1 \times 10^{-6}$	$7 \times 10^{-3}$
$^{68}\text{Ge}$	287d	EC		$3 \times 10^{-9}$	$2 \times 10^{-4}$	$^{169}\text{Yb}$	32.0d	EC	×	$4 \times 10^{-8}$	$7 \times 10^{-4}$
$^{81\text{m}}\text{Kr}$	13.0s	IT	○	$4 \times 10^{-6}$		$^{193}\text{Au}$	17.7h	EC		$7 \times 10^{-7}$	$4 \times 10^{-3}$
$^{81}\text{Kr}$	$2.1 \times 10^5\text{y}$	EC	×	$5 \times 10^{-5}$							

×；原子炉，○；ジェネレータ，無印はサイクロトロンにより生産される放射性同位元素



トロン生産核種より半減期が長い核種を扱う製薬機関を対象とした指針である。以前は病院製剤といって薬局において病院内で消費する注射薬等を製造したこともあったが、近頃はほとんど行われず、小規模の薬局製剤技術は全く研究されていない。このため内外の大学、病院、製薬機関の品質管理の指針を調査したが、適当なものが発見できなかった。やむなく独自に品質管理の指針を製作すると共に、所内に梅垣臨床研究部長を委員長とし、別記の内外の専門家による「短寿命及び陽電子R Iの医学利用に関する研究委員会」を組織して、指針案の適否をはかることにした。

「サイクロトロン製造放射薬剤品質管理基準」案は3回の委員会において検討された上、本研究所の所議の承認をえたものである。「放射性医薬品基準」は薬事法に基づく公定書であり、新しい放射性医薬品を順次追加してその安全性に留意している。将来大学、病院等においてサイクロトロン生産の放射核種の臨床応用が多くなれば、公定化されるであろうが、その際本品質管理基準は充分に役立つと信ずる。

〔特別研究「サイクロトロン」の医学利用に関する調査研究〕、短寿命R Iおよび陽電子R I等の医学利用に関する研究グループ〕

短寿命及び陽電子R Iの医学利用に関する研究委員会  
梅垣洋一郎 (放医研, 委員長), 有水昇 (千大医), 飯尾正宏 (都養育院), 浦久保五郎 (国立衛試), 小川宏 (第一R I), 奥田邦雄 (千大医), 熊沢昭良 (東大, 医科研), 金沢太冲 (国立千葉東病院), 倉田邦夫 (ダイナボットR I), 小嶋正治 (九大薬), 四方英治 (原研), 堀江武 (千大医), 野崎正 (理研), 村上悠紀雄 (都立大理), 町田喜久雄 (東大分院), 栗栖明, 橋詰雅, 樫田義彦, 田中栄一, 館野之男, 井戸達雄 (以上放医研)

## 放医研「サイクロトロン

### 製造放射薬剤品質管理基準」

#### 総 論

##### 1. 全体の構成

総論と各論とより構成される。総論は、この品質管理基準の目的、対象、滅菌法、細菌および発熱性物質試験法等について示し、各論は個々の薬剤の製造基準および純度の基準とその検定法等について示す。

##### 2. 目的

放射線医学総合研究所サイクロトロンで製造された放射性核種およびその製剤を、医療上人体に投与する際の

安全性を確保することを目的とする。

このため日本薬局方 (J P I X) および放射性医薬品基準 (厚生省) に準じて製品の純度の基準とその検定法および製造法に関する基準を示す。

##### 3. 対象となる薬剤

3・1 製造技術が完成し、医学的に有用であると断されたもので、日本薬局方および放射性医薬品基準記載のない放射薬剤を対象とする。

3・2 もっぱら静脈注射により使用されるものは製造工程が安定し、無菌的、無発熱性物質的に製造することを必要とする。

3・3 品目については、製造法、試験法が確立したものから収載する。

##### 4. 純度の検定の方法と試料のサンプリング

4・1 製品純度は原則として化学的純度、放射的純度、核種の純度、生物学的純度について検定し、度の基準に合格したものを最終製品とする。

4・2 純度検定のサンプリング量は原則として量の $1/10$ 以上とし、検定後の残液または投与後の残液は最1カ月保存する。

4・3 製品の半減期が極めて短かく、投与前にすでの検定を行いがたいもの(例えば $^{18}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ などについては、実際の投与のための製造工程と全く同じ件の工程で得られた試料に対し、上記純度検定を行い続3回以上合格したことによって製造工程が安定完了したものとする。また製造工程の重大な過程を変更し時、および長期間製造を行わなかったのちに再開するも同様に、本製造工程の検定を行う。

4・4 生物学的製剤および酵素を利用して製造し薬剤については、原則として投与前に発熱性物質試験実施する。

4・5 生物学的純度のうち無菌試験については2回以上定期的(1月・5月・9月)に、その他必要に応じて製造工程全般について試験する。

##### 5. 作業環境の検定

ホットセル、ホットラボ、合成用フード、調剤室、リーンベンチ内の落下菌試験は年2回定期的(春、秋)に、その他必要に応じて実施し作業環境の清浄を保つ。

##### 6. 製品の滅菌法

製品の滅菌は最終段階でポアサイズ0.22 $\mu\text{m}$ のメンブランフィルタを通すことによって実施する。

##### 7. 器具材料等の滅菌

7・1 製造に使用する器具は洗剤で洗浄後、精製水で洗剤をおとし、ミリQ装置によって得られる滅菌精水で3回以上洗浄し、最後に日本薬局方注射用蒸留水1回以上洗浄したものを次の方法により滅菌する。

## 放射線科学

7・2 ガラス器具など高温においても安定な材質で作られた器具は、発熱性物質を除去するため 250°C、2～5 時間乾熱滅菌を行う。

7・3 250°Cの温度に不安定なものは、121°C、20分 (1.0kg/cm<sup>2</sup>) の高圧蒸気滅菌を行う。

7・4 熱に不安定な材質は、エチレンオキシドガスにより滅菌する。

7・5 製造に使用するパイプ類は殺菌剤で殺菌したのち、日本薬局方注射用蒸留水で洗浄するものとする。

### 3. 発熱性物質試験

8・1 発熱性物質の検定はリムラス試験により実施し、その方法は別に定める。

8・2 製造工程の検定 (4・3) については必要に及び日本薬局方による発熱性物質試験 (ウサギ試験) を併せて実施する。

### 4. 無菌試験

無菌試験は検体を <sup>14</sup>C-グルコースを含む培地で培養し、発生する <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> を定量することにより実施し、その方法は別に定める。

### 10. 試薬、原材料の基準

10・1 試薬は特に定めるものの他は日本薬局方または日本工業規格試薬特級品を使用する。

10・2 原材料 (ターゲット材料) は、別に定める基準に合格したものを用いる。

### 1. 記録およびその保存

11・1 放射薬剤の製造およびその検定に関しては別に定める書式に従い記録し、保存する。

11・2 記録の保存は5年間とする。

## 試験法の部

### 発熱性物質試験法

#### 1. 原理

発熱性物質の主要な原因物質であるグラム陰性菌のエンドトキシンは、カプトガニ血球成分の凍結乾燥物 (ブゲル) とゲル化反応を行う。これによって発熱性物質の有無を判定する。

#### 2. 試験液

2・1 マイナスコントロール  
蒸留水又は生理食塩水

2・2 プラスコントロール

エンドトキシンの  $5 \times 10^{-3} \mu\text{g/ml}$  生理食塩水溶液

2・3 被験液

検定すべき液0.1ml (被験液のpHが中性から著しくずれている時には0.2M pH7.2トリス緩衝液

でpHを補正する。)

#### 3. 操作

3・1 被験液の数にマイナスコントロールおよびプラスコントロール各1本を加えたプレゲルを用意する。

3・2 アンブルカット部を消毒用アルコールでぬぐいカットする。

3・3 日本薬局方注射用蒸留水で洗浄したピペットを用いて0.1mlの蒸留水をプラスコントロールのアンブルに加え、プレゲルを溶解する。

3・4 同様に0.1mlの生理食塩水を加えて、被験液用とマイナスコントロール用のアンブル中のプレゲルを溶解する。

3・5 プラスコントロールには  $5 \times 10^{-3} \mu\text{g/ml}$  のエンドトキシン溶液を0.1ml 加え、ゆるやかに混合し、キャップでアンブルを覆う。

3・6 被験液を0.1ml 添加し、3.5と同様にする。

3・7 同様にマイナスコントロールに0.1mlの蒸留水を添加し、プレゲルを溶解する。

3・8 37°C、1時間静置して反応させる。ゆり動かしたりするとゲル化が阻害される。

3・9 室温で5分間静置後次の判定を行う。

#### 4. 判定

4・1 判定は45°の角度にアンブルを傾け、ゲル形式、流動性、粘度等の有無を調べる。

(++) : 固いゲルを形成しアンブルを傾けてもゲルの形が崩れない。

( $5 \times 10^{-3} \mu\text{g/ml}$ 以上)

(+) : ゲルを形成しているがアンブルを傾けると塊りのまま動く。

( $\sim 10^{-3} \mu\text{g/ml}$ )

(±) : 粗い顆粒状ゲルの形成および粘度の著しい増大が認められる。

( $5 \times 10^{-4} \sim 10^{-3} \mu\text{g/ml}$ )

(-) : 液状のまま殆んど変化がない。

4・2 プラスコントロールは(++)の判定がなされる必要がある。

4・3 マイナスコントロールは(-)の判定がなされる必要がある。

4・4 プラスコントロールで(±)以下に判定された場合、またはマイナスコントロールで(±)以上に判定された場合には全体のテストをやり直す。

#### 5. ゲル化阻害物質のチェック

新規の製剤についてはあらかじめ、プラスコントロールに被験液を加えてゲル化阻害物質の有無を調べる。

## 無菌試験

## 1. 原理

Bactec R301は $^{14}\text{C}$ 標識培地と培養ガスおよび放射能測定部分から構成される。検定試料(液体)を $^{14}\text{C}$ 標識グルコース等を含む培地に加えて、一定時間培養後バイアル中に放出される細菌の代謝産物である $^{14}\text{CO}_2$ を定量することにより細菌の有無を判定する。

## 2. 培地および培養ガス

2・1 培地は標識基質を含んだ好気性培地(#6 A, 青ラベル)と嫌気性培地(#7 B, 黄ラベル)の2種類がある。好気性培地バイアルには攪拌子が入っている。

2・2 培養ガスは好気性培養ガス(90%空気, 10% $\text{CO}_2$ )と嫌気性培養ガス(85% $\text{N}_2$ , 10% $\text{CO}_2$ , 5% $\text{H}_2$ )の2種類がある。

## 3. 作用原理

培養バイアルに無菌操作で試料を添加後、一定時間培養し Bactec のバイアルホルダに取り付ける。2本の針をゴムセプタムを通してバイアルに突き刺し、バイアル中の $^{14}\text{CO}_2$ ガスをボンベからの培養ガスと共に電離箱へ送り込む。Growth Index を読み取る。再びバイアルから針を引き抜き、系内のガス置換を行う。針は自動的に熱線で滅菌され、次の測定が可能な状態となる。

## 4. Growth Index

細菌の代謝により放出された $^{14}\text{CO}_2$ 量は、Growth Index と呼ばれる量で読み取られる。Growth Index 100は0.025  $\mu\text{Ci}$ に相当する。

## 5. 測定法

## 5・1 サンプル量

好気性培地と嫌気性培地に対して各1 ml, 合計2 ml 以上を必要とする。

## 5・2

①培養器の温度を $31 \pm 1^\circ\text{C}$ に保つ。

②Bactec R301 のスイッチは常に“ON”としておく。

③クリーンベンチ内に培養バイアル#6 A, #7 Bをサンプルの数だけおよびサンプル溶液, アルコールランプ, アルコール綿, 滅菌済注射筒を用意する。

④培養バイアルと試料バイアルのゴムセプタムを, アルコール綿でぬぐいアルコールランプで約1秒熱する。

注射筒で試料 1 ml を培養バイアルに加える。嫌気性バイアルの際空気への注入は極力避けること。

⑤ $31 \pm 1^\circ\text{C}$ の培養温度で好気性バイアル, #6 Aは攪拌しながら, 嫌気性バイアル, #7 Bは静置のまま培養する。

⑥次のスケジュールで Growth Index を測定する。

1日目: 2時間後1回更に2時間後1回, 2日目, 3日目, 5日目, 8日目, 14日目にそれぞれ1回測定する。

⑦測定に入る前, 5分間以上の測定間隔が生じた時および培養ガスを交換する際には, まずBactec R301の滅菌を行う。

## 放射性半減期測定法

放射薬剤の放射性半減期の測定は特に規定のない限り, 次に示す方法による。

## 1. 崩壊曲線から求める方法

試料一定量を取り, 放射線測定器 ( $\text{NaI}(\text{Tl})$ ,  $\text{Ge}(\text{Li})$  検出器または更正されたキュリーメータ) で同じ測定条件および幾何学的条件で放射能の経時変化を測定し, 対数グラフ用紙に横軸に測定時点を, 縦軸にその時の放射能をプロットする。目的核種の半減期が30分以内の $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ などに対してはその3倍半減期分以上, 半減期が30分以上の $^{18}\text{F}$ ,  $^{45}\text{Ti}$ ,  $^{62}\text{Zn}$ ,  $^{123}\text{I}$ などに対してはその1半減期分以上にわたって測定をつづける。このようにして作製した崩壊曲線に1半減期の時点で接線を引き放射能が初めの量の1/2になる時間(T)を読み取る時, その値は目的核種の半減期の95~105%である。

## 2. 2点測定法

試料一定量を取り, 同じ測定条件および幾何学的条件で, 目的とする核種の1/4, 1/2, 1, 2, 3半減期のいずれかの時間間隔で放射能残存率を測定し, 次表により試料の半減期を確認する。

2点の測定間隔	放射能残存率
1/4 半減期	80~88%
1/2 半減期	67~75%
1 半減期	47~53%
2 半減期	24~26%
3 半減期	11~13%

2点の時間間隔は原則として1半減期とするが, 目的核種の半減期が30分以内の $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ などについては2または3半減期を選ぶのが望ましく,  $^{62}\text{Zn}$ ,  $^{123}\text{I}$ などのように半減期が10時間を越える核種については1/または1/2半減期の時間間隔とすることができる。

## 各論の部

 $^{13}\text{N}$ -放射性窒素ガス

1. 本品は気体でヘリウムガス中に $^{13}\text{N}$ を窒素ガスの開

## 放射線科学

で含む。本品は少量の非放射性窒素を含むことができる。本品は定量する時、表示された時点において $^{13}\text{N}$ の表示された放射エネルギーの90~110%を含む。

### 2. 製法

10%ヘリウムを含む高純度二酸化炭素ガスにプロトン粒子を照射して $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$ の核反応により $^{13}\text{N}_2$ を製し、残留する二酸化炭素をソーダライムで吸収除去する。

### 3. 確認試験

3・1 本品について、 $\text{NaI}(\text{Tl})$ または $\text{Ge}(\text{Li})$ 検出器を用いてガンマ線スペクトルを描くとき、511keVにおいてピークを認める。

3・2 本品の一定量につき半減を測定するときの値は9.5~10.5分である。また20分の測定間隔における放射能残存率は24~26%である。

### 4. 純度試験

4・1 放射性核種異物：確認試験3・1により試験を行うとき、511keV以外にピークを認めない。

4・2 放射性異物：モレキュラーシーブ5A及びポラパックQ分析カラムを用いてラジオガスクロマトグラフィを行なうとき、 $\text{N}_2$ 以外に放射能ピークを認めない。

4・3  $\text{CO}_2$ 濃度：純度試験4・2により試験を行なうとき、同時にフレームイオン化検出器又は熱伝導度検出器により未除去の $\text{CO}_2$ の定量を行ない、その濃度は50ppm以下である。

### 5. 容器

オンラインもしくは容器100mlのゴム製気体捕集袋。

## $^{13}\text{N}$ -放射性アンモニア水

1. 本品は無色澄明な液体で $^{13}\text{N}$ をアンモニアの形で含む。本品は定量する時表示された時点において $^{13}\text{N}$ の表示された放射エネルギーの90~110%を含む。

### 2. 製法

日本薬局方注射用蒸留水にプロトン粒子を照射して $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$ の核反応によって $^{13}\text{N}$ を製する。照射後遠隔操作であらかじめ水酸化ナトリウムとデバルダ合金を入れた蒸留フラスコに移し、還元生じた $^{13}\text{NH}_3$ を無菌的に日本薬局方注射用蒸留水、日本薬局方生理食塩液、または炭酸アンモニウム等のキャリア液を入れたバイアルに捕集する。

### 3. 確認試験

3・1 本品について $\text{NaI}(\text{Tl})$ 又は $\text{Ge}(\text{Li})$ 検出器を用いてガンマ線スペクトルを描くとき511keVにおいてピークを認める。

3・2 本品の一定量につき半減期を測定するとき、その値は9.5~10.5分である。

また20分の測定間隔における放射能残存率は24~26%である。

### 4. 純度試験

4・1 放射性核種異物：確認試験3・1により試験を行うとき、511keV以外にピークを認めない。

4・2 放射性異物：陽イオン交換樹脂CV-01を充填剤とし、0.01M- $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 水溶液を溶離剤として用いて高速液体クロマトグラフィにより試験を行なうとき $^{13}\text{NH}_4^+$ の純度は99.9%以上である。

4・3 ジチゾン呈色物：本品1滴および酢酸試液1滴を濾紙または滴板にとり、これにジチゾン試液(0.01→100 $\text{CCl}_4$ )1滴を加える時緑色を呈したままである。(確認限界0.47)

### 5. pH 5~9

### 6. 容器

本品の容器は予め121°Cで20分間高圧蒸気滅菌したバイアルを使用する。

## $^{13}\text{N}$ -放射性アンモニア注射液

1. 本品は水性の注射液で生理食塩水に $^{13}\text{N}$ をアンモニアの形で含む。本品は定量する時、表示された時点において $^{13}\text{N}$ の表示された放射エネルギーの90~110%を含む。

### 2. 製法

$^{13}\text{N}$ -放射性アンモニア水の項に準ずる。

### 3. 確認試験

$^{13}\text{N}$ -放射性アンモニア水の項に準ずる。

### 4. 純度試験

$^{13}\text{N}$ -放射性アンモニア水の項に準ずる。

### 5. 発熱性物質

本品は試験をする時、これに適合する。但し、製造工程検定(総論4・3)を行って発熱性物質が混入しないことが確認された場合は本試験に代えることができる。

### 6. pH 5.6~8.0

### 7. 容器

$^{13}\text{N}$ -放射性アンモニア水の項に準ずる。

## $^{11}\text{C}$ -放射性一酸化炭素ガス

1. 本品は気体で窒素中に $^{11}\text{C}$ を一酸化炭素の形で含む。本品は少量の非放射性一酸化炭素を含むことができる。

本品は定量する時、表示された時点において $^{11}\text{C}$ の表示された放射エネルギーの90~110%を含む。

### 2. 製法

本品は高純度超乾燥窒素ガスにプロトン粒子を照射して $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$ の核反応により生成した $^{11}\text{C}$ を還元して $^{11}\text{CO}$ を製する。

### 3. 確認試験

3・1 本品について、NaI(Tl)またはGe(Li)検出器を用いてガンマ線スペクトルを描くとき511keVにおいてピークを認める。

3・2 本品の一定量につき、半減期を測定するとき、その値は19～21分である。または20分の測定間隔における放射能残存率は47～53%である。

#### 4. 純度試験

4・1 放射性核種異物：確認試験3・1により試験を行うとき、511keV以外にピークを認めない。

4・2 放射性異物：モレキュラーシーブ5A、ボラパックQ分析カラムを用いてラジオガスクロマトグラフィを行うとき、CO以外に放射能ピークを認めない。

4・3 CO濃度：純度試験4・2により試験を行うとき、同時にフレームイオン化検出器又は熱伝導検出器によりCO量の定量を行ない、その濃度は20ppm以下である。

#### 5. 容器

オンラインまたは容量200mlのゴム製気体捕集袋。

### <sup>11</sup>C-放射性二酸化炭素ガス

1. 本品は気体で窒素中に<sup>11</sup>Cを二酸化炭素の形で含む。本品は少量の非放射性二酸化炭素を含むことができる。本品は定量する時、表示された時点において<sup>11</sup>Cの表示された放射能の90～110%を含む。

#### 2. 製法

本品は高純度超乾燥窒素ガスにプロトン粒子を照射して、<sup>14</sup>N(p, α)<sup>11</sup>Cの核反応により生成した<sup>11</sup>Cを酸化して製する。

#### 3. 確認試験

3・1 本品について、NaI(Tl)又はGe(Li)検出器を用いてガンマ線スペクトルを描くとき、511keVにおいてピークを認める。

3・2 本品の一定量につき半減期を測定する時、その値は19～21分である。または20分の測定間隔における残存率は47～53%である。

#### 4. 純度試験

4・1 放射性核種異物：確認試験3・1により試験を行うとき、511keV以外にピークを認めない。

4・2 放射性異物：ボラパックQ分析カラムを用いてラジオガスクロマトグラフィを行うとき、CO<sub>2</sub>以外に放射能ピークを認めない。

4・3 CO<sub>2</sub>濃度：純度試験4・2により試験を行うとき、同時に、フレームイオン化検出器又は熱伝導度検出器によりCO<sub>2</sub>量の定量を行い、その濃度は20ppm以下である。

#### 5. 容器

オンラインまたは容量200mlのゴム製気体捕集袋。

### <sup>18</sup>F-放射性フッ化ナトリウム溶液

1. 本品は無色澄明な液体で<sup>18</sup>FをF<sup>-</sup>の形で含む。本品は定量する時、表示された時点において<sup>18</sup>Fの表示された放射能の90～110%を含む。

#### 2. 製法

日本薬局方注射用蒸留水約20mlにα粒子を照射して<sup>16</sup>O(α, pn)<sup>18</sup>Fの核反応により<sup>18</sup>Fを生成する。照射終了後、蒸留フラスコに移し、初留10mlを除いた後、リン酸(1→4)0.5mlを加えて、浴温130℃～150℃で蒸留し、無菌的にバイアルに捕集する。

#### 3. 確認試験

3・1 本品について、NaI(Tl)またはGe(Li)検出器を用いてガンマ線スペクトルを描くとき、511keVにおいてピークを認める。

3・2 本品の一定量につき半減期を測定するとき、その値は105～115分である。または110分の測定間隔における放射能残存率は47～53%である。

#### 4. 純度試験

4・1 放射性核種異物：確認試験3・1により試験を行うとき、511keV以外のピークを認めない。

#### 5. pH 5.6～7.0

#### 6. 容器

本品の容器は予め121℃で20分間高圧蒸気滅菌したバイアルを使用する。

### <sup>18</sup>F-放射性フッ化ナトリウム注射液

1. 本品は水性の注射液で生理食塩水に<sup>18</sup>Fをフッ化ナトリウムの形で含む。本品は定量する時、表示された時点において<sup>18</sup>Fの表示された放射能の90～110%を含む。

#### 2. 製法

<sup>18</sup>F-製法放射性フッ化ナトリウム溶液に準ずる。

#### 3. 確認試験

<sup>18</sup>F-放射性フッ化ナトリウム溶液に準ずる。

#### 4. 純度試験

<sup>18</sup>F-放射性フッ化ナトリウム溶液に準ずる。

#### 5. 発熱性物質

本品は試験をする時、これに適合する。

#### 6. pH 5.6～7.0

#### 7. 容器

<sup>18</sup>F-放射性フッ化ナトリウム溶液の項を準用する。

## A Multi-Target Assembly in an Irradiation with High Energy Particles.

### Simultaneous Production of $^{123}\text{I}$ , $^{62}\text{Zn}$ and $^{13}\text{NH}_3$

(Received 22 September 1976; in revised form 3 December 1976)

#### 1. Introduction

It has been pointed out that  $^{123}\text{I}$  is an ideal gamma-emitting radionuclide of radioiodines for *in vivo* diagnostic procedures. The radionuclidic purity of  $^{123}\text{I}$  via the  $^{123}\text{Xe}$  ( $\beta^+$ , EC  $\rightarrow$  2.1 hr)  $^{123}\text{I}$  reaction is higher than that of  $^{123}\text{I}$  given directly in single nuclear reactions<sup>(1-3)</sup>. In particular, the methods using natural iodine as a target material with high-energy particles, such as the  $^{127}\text{I}(p,5n)^{123}\text{Xe}$ <sup>(4,5)</sup> and  $^{127}\text{I}(d,6n)^{123}\text{Xe}$ <sup>(6)</sup> are superior to those using isotopically enriched tellurium targets such as the  $^{122}\text{Te}(\alpha,3n)^{123}\text{Xe}$ <sup>(1)</sup> and  $^{124}\text{Te}(\text{}^3\text{He},4n)^{123}\text{Xe}$ <sup>(7)</sup> in production yields.

In general, to keep the competing reactions negligible, it is desirable to use a rather thin target so that energy-degraded particles do not contribute to undesirable reactions. It is usual that the residual energy of a particle is absorbed by the backing metal or water. However, this

results in much radioactive waste, especially when high-energy particles are used.

Therefore, it is worthwhile to utilize the degraded particles after they have passed through the first target for the production of other kinds of radioisotopes in the second target, the third target, and so on. If this is possible, the following can be achieved: (1) the reduction of radioactive waste, (2) an economical production of different useful radionuclides in nuclear medicine, and (3) a simultaneous diagnosis with short-lived radioactive substances.

To realize this idea of multi-target assembly, new equipment for irradiation was constructed and tested for the simultaneous production of  $^{123}\text{I}$ ,  $^{62}\text{Zn}$  and  $^{13}\text{NH}_3$ . This is an advantageous combination, using protons of 60 MeV as incident particles, because the energy region of  $60 > E_p > 50$  MeV,  $38 > E_p > 18$  MeV and  $E_p < 18$  MeV are suitable for the production of  $^{123}\text{Xe}$  ( $\rightarrow$   $^{123}\text{I}$ ) ( $E_{\sigma_{\max}} = 55$  MeV),  $^{62}\text{Zn}$  ( $E_{\sigma_{\max}} = 25$  MeV) and  $^{13}\text{N}$  ( $E_{\sigma_{\max}} = 7.8, 10.5, 14.2$  MeV)<sup>(15)</sup> respectively.

#### 2. Irradiation Equipment and Multi-Target Assembly

The irradiation equipment designed specially for the multi-target assembly is shown in Fig. 1. The equipment consists of target holders and their guide bars, a cooling-water block, an air cylinder and a beam-duct attachment. The cooling water block is fastened to the air cylinder and used to press the target holders against the beam-duct attachment or to pull them back with hooks. All the target holders have the same diameter of 100 mm. On both sides of the holder, there are two incisions to fit on the guide bars. As well as that they have two penetrating holes and

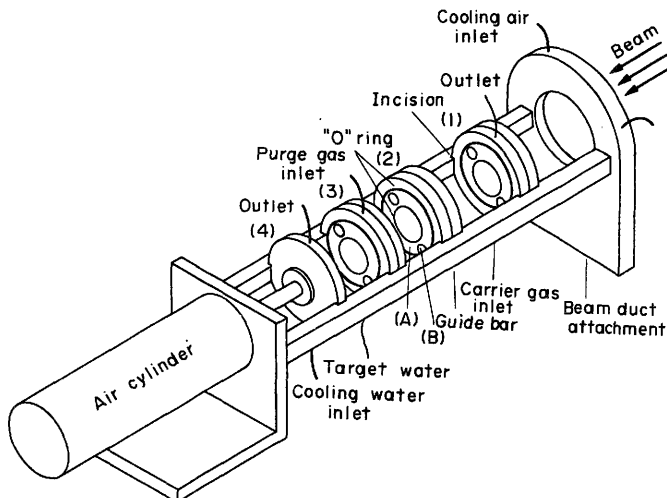


FIG. 1. Irradiation equipment for multi-target assembly; (1), (2), (3): target holders; (4): cooling water block; (A), (B): penetrating hole and channel for cooling water.

### Technical notes

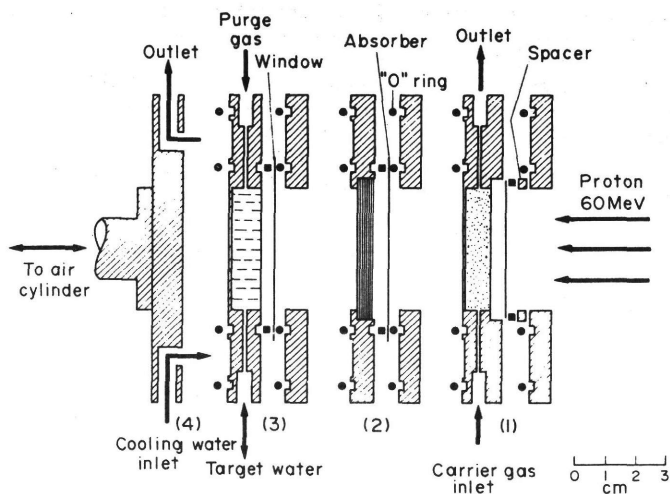


FIG. 2. Sectional side view of multi-target assembly for simultaneous production of  $^{123}\text{I}$ ,  $^{62}\text{Zn}$ ,  $^{13}\text{N}$ ; (1): NaI powder target;  $^{127}\text{I}(p,5n)^{123}\text{Xe}$ ; (2): Cu foils target;  $^{63}\text{Cu}(p,2n)^{62}\text{Zn}$ ; (3): water target;  $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$ ; (4): cooling water block.

a channel surrounded by two "O" rings for the cooling-water flow. The target materials are loaded inside the holders ( $40^\circ \times \approx 10$  mm). By pressing the holders against the beam-duct attachment with the cooling-water block, the passage of cooling water through every target holder is made possible.

Figure 2 shows a sectional side view of the multi-target assembly for the simultaneous production of  $^{123}\text{I}$ ,  $^{62}\text{Zn}$  and  $^{13}\text{N}$ . The first target holder contains a layer of NaI powder for the production of  $^{123}\text{Xe}$ , which decays to  $^{123}\text{I}$ ; the second, Cu foils for  $^{62}\text{Zn}$  and the third, distilled water for  $^{13}\text{N}$ . The incident particles are protons of 60 MeV. The thickness of the NaI powder and that of the Cu foils are chosen so that the residual energies of the protons are about 50 MeV and 18 MeV respectively after passing through the target.<sup>(8)</sup> The  $^{123}\text{Xe}$  and  $^{13}\text{N}$  produced in each target are carried out from the assembly with a carrier He gas or by a purge gas during the irradiation, while the irradiated Cu target is transferred to a hot cell after the irradiation.

### 3. Simultaneous Production and Discussion

$^{123}\text{I}$ : The  $^{127}\text{I}(p,5n)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$  reaction was used with 60 MeV protons to obtain high-purity  $^{123}\text{I}$ . About 10 MeV of the proton energy is lost in the target of  $1.5 \text{ g/cm}^2$  NaI powder. During the irradiation, the volatile products in the target are swept away by a carrier He gas (flow rate  $F_r = 20 \text{ ml/min}$ ) into a dry ice-acetone trap, where radioactive iodines produced directly and other contaminants with freezing points higher than  $-78^\circ\text{C}$  are frozen out. The He flow is then directed into the liquid nitrogen trap,

where  $^{123}\text{Xe}$  and  $^{125}\text{Xe}$  are isolated from the carrier gas and decay to  $^{123}\text{I}$  and  $^{125}\text{I}$  respectively.<sup>(9)</sup>

The  $^{123}\text{I}$  activity recovered from the liquid  $\text{N}_2$  trap was 14 mCi at  $\approx 7$  hr after irradiation for 2.5 hr with  $1 \mu\text{A}$ . No radioactive contaminants except  $^{125}\text{I}$  were detected in the solution after purging with a fresh He gas at a flow rate of 20 ml/min for 5 min. Without the treatment, the eluate from the trap contained about 1%  $^{125}\text{Xe}$  and  $2 \times 10^{-4}\%$   $^{127}\text{Xe}$  in the final solution.

$^{62}\text{Zn}$ : Stacked copper foils ( $1.6 \text{ g/cm}^2$ ) were used as the second target in which the  $^{63}\text{Cu}(p,2n)^{62}\text{Zn}$  reaction occurred. The energy of the proton after passing through the first target and absorber is about 38 MeV; 20 MeV of energy is lost in the target. This energy region is suitable for the production of  $^{62}\text{Zn}$  with less contamination of  $^{65}\text{Zn}$ .<sup>(10)</sup>

Irradiated foils were dissolved in a 1:1  $\text{HNO}_3$  solution, and the  $\text{HNO}_3$  was boiled off. After the addition of conc. HCl and evaporation to nearly dryness, a 2N HCl solution was added to the residue. The solution prepared in this way was purified by the use of Dowex  $1 \times 8$  anion-exchange resin.<sup>(11)</sup> 15 mCi of  $^{62}\text{Zn}$  was obtained without copper and its radioactive contaminants; the radionuclidic purity of the  $^{62}\text{Zn}$  was  $>99.5\%$ .

$^{13}\text{NH}_3$ : The  $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$  reaction<sup>(12,13)</sup> was used in the distilled water target with 18 MeV protons which had passed through the first and second targets. The irradiated water was introduced into a reduction vessel containing Devalda's alloy and NaOH pellets, where the  $^{13}\text{NO}_2^-$  and  $^{13}\text{NO}_3^-$  generated in the target were reduced to  $^{13}\text{NH}_3$ . Equipment<sup>(14)</sup> designed for the production of  $^{13}\text{NH}_3$  permitted us to produce  $^{13}\text{NH}_3$  repeatedly at short intervals in the yield of 8 mCi/ $\mu\text{A} \cdot 20$  min. The solution obtained in this way contained  $>99.5\%$  of  $^{13}\text{NH}_3$ .

TABLE 1. Simultaneous production of  $^{123}\text{I}$ ,  $^{62}\text{Zn}$  and  $^{13}\text{NH}_3$  with 60 MeV protons at  $1\ \mu\text{A}$

Radioactive substance	Target	Energy region	Nuclear reaction	Yield	Purity
$^{123}\text{I}$	NaI powder 1.5 g/cm <sup>2</sup>	60 ~ 50 MeV	$^{127}\text{I}(p,5n)^{123}\text{Xe}$ $\beta^+, \text{EC}/2.1\ \text{hr } ^{123}\text{I}$	14 mCi/2.5 hr	99.8%*
$^{62}\text{Zn}$	Cu foils 1.6 g/cm <sup>2</sup>	38 ~ 18 MeV	$^{63}\text{Cu}(p,2n)^{62}\text{Zn}$	15 mCi/2.5 hr	>99.5%
$^{13}\text{NH}_3$	H <sub>2</sub> O	18 ~ 0 MeV	$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	8 mCi/20 min**	>99.5%

\* Calculated value from the excitation curve<sup>(5)</sup>

\*\* Run 5 times during the irradiation of 2.5 hr

Table 1 summarizes the results obtained in the first, second and third targets with 60 MeV protons at  $1\ \mu\text{A}$ . In this work, the energy region of 50 ~ 38 MeV is not utilized. The  $^{79}\text{Br}(p,3n)^{77}\text{Kr}(\beta^+, \text{EC} \rightarrow 1.2\ \text{hr})$   $^{77}\text{Br}$  reaction is under study to fill the vacancy.

The present results demonstrate that the practicable and simultaneous production of  $^{123}\text{I}$ ,  $^{62}\text{Zn}$  and  $^{13}\text{NH}_3$  with less radioactive waste is possible by using the equipment designed in this work. Of course, another combination of radioactive substances could also be chosen after examining their excitation functions thoroughly.

**Acknowledgements**—The authors wish to thank Dr. T. Nozaki, Institute for Physical and Chemical Research and Dr. T. Hiramoto and Dr. Y. Kasida for their valuable suggestions and encouragement. Special thanks are also given to Mr. K. Tamate and Mr. K. Yoshikawa for their valuable assistance.

10. GREENE M. W. and LEBOWITZ E. *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* **23**, 342 (1972).
11. KRAUS K. A. and MOORE G. E. *J. Am. chem. Soc.* **75**, 1460 (1953).
12. GELBARD A. G., CLARK L. P., MCDONARD J. M., MONAHAN G., TILBURY R. S., KUO T. Y. T. and LAUGHLIN J. S. *J. nucl. Med.* **116**, 127 (1975).
13. VAALBURG W., KAMPHUIS J. A. A., BEERLING-VAN DER MOLEN H. D., REIFFERS S., RUSKAMP A. and WOLDING M. G. *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* **26**, 316 (1975).
14. SUZUKI K., IWATA R., TAMATE K., YOSHIKAWA K., IDO T. and KASIDA Y. *Radioisotopes Tokyo* **26**, 67 (1977).
15. NOZAKI T., private communication.

National Institute of Radiological Sciences,  
Angawa,  
Chiba,  
Japan

KAZUTOSHI SUZUKI  
REN IWATA

International Journal of Applied Radiation and Isotopes, 1977, Vol. 28, pp. 665-667. Pergamon Press. Printed in Great Britain.

### Thermal Neutron Dosimetry with Cadmium Covered $\text{CaSO}_4 \cdot \text{Dy}$

(Received 9 December 1976)

#### Introduction

THERMOLUMINESCENT materials like  $\text{LiF TLD-600}$  and  $\text{Li}_2\text{B}_4\text{O}_7:\text{Mn}$  are widely used for thermal neutron dosimetry. MAYHUGH *et al.*<sup>(1)</sup> have reported a self activation method in  $\text{CaSO}_4:\text{Dy}$  for this purpose. But this dosimeter was found to have a low sensitivity. Cadmium covered TLD materials were reported to be sensitive to thermal neutrons by NAKAJIMA *et al.*<sup>(2)</sup> and BUSTAMANTE-JUAN *et al.*<sup>(3)</sup> However, they have reported the TL response to thermal neutrons in arbitrary units and not in equivalent roentgens. The latter way of expressing neutron response in the above method is advantageous because it is independent of the TL material used and the response values can be utilized by other workers. In the design of albedo dosimeters using TLDs<sup>(4,5)</sup> cadmium is used over the side of the detector assembly away from the body for the shielding of incident thermal neutrons. But the effect of cadmium capture gamma rays on the TL materials is generally ignored. The purpose of the present work was to study the thermal neutron response of cadmium covered

#### References

1. SODD V. J., BLUE J. W. and WELLMAN H. N., Report BRH/DMRE 70-4, U.S. Dept. of Health, Education and Welfare (1970).
2. HUFF H. B., ELDRIDGE J. S. and BEAVER J. E. *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* **19**, 345 (1968).
3. MURAKAMI Y., AKIHA F. and EZAWA O. *Proc. Symp. New Devel. Radiopham. Labelled Comp.*, Copenhagen Vol. 1, p. 257. IAEA, Vienna (1973).
4. FUSCO M. A., PEEK N. F., JUNGERMAN J. A., ZIELINSKI F. W., DE NARDO S. J. and DE NARDO G. L. *J. nucl. Med.*, **13**, 729 (1972).
5. WILKINS S. R., SHIMOE S. T., HINES H. H., JUNGERMAN J. A., HEGEDUS F. and DE NARDO G. L. *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* **26**, 279 (1975).
6. WEINREICH R., SCHULT O. and STÖCKLIN G. *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* **25**, 535 (1974).
7. GUILLAUME M., LAMBRECHT R. M. and WOLF A. P. *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* **26**, 703 (1975).
8. HATA K., BABA H. and BABA S. JAERI-M 5558, Japan Atomic Energy Research Institute (1974).
9. BLUE J. W. and SODD V. J. *Uses of Cyclotrons in Chemistry, Metallurgy and Biology* (Edited by AMPHLETT C. B.), p. 138-148. Butterworths, London (1970).



CaSO<sub>4</sub>:Dy Teflon discs as a function of neutron fluence and to express the response in equivalent <sup>60</sup>Co gamma roentgens.

### Materials and Methods

CaSO<sub>4</sub> (doped with 0.05 mole atom % Dy) Teflon TLD discs (13.5 mm dia and 0.8 mm thick) made in this laboratory for β, γ personnel monitoring were used for this purpose. The dimensions of the cadmium cover used were 2.5 cm × 2.5 cm × 0.05 cm. The cadmium cover was wrapped around the TLD such that they were in contact. Thermal neutron irradiations were done at the thermal column of the CIRUS reactor. The details of irradiation facility and description of the TL reader used are given elsewhere.<sup>(6)</sup> The thermal neutron flux was determined by using thin samples of Li<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub>:Mn powder as described in LAKSHMANAN *et al.*<sup>(7)</sup> All TL measurements were made a week after irradiation. The gamma background in the thermal column was determined by encasing bare CaSO<sub>4</sub>:Dy Teflon discs inside a <sup>6</sup>Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> shield<sup>(6)</sup> and exposing them in the irradiation facility. In order to determine their inherent thermal neutron sensitivity, CaSO<sub>4</sub>:Dy Teflon discs were also kept inside 3 mm perspex capsules and irradiated in the thermal column. For gamma calibration a <sup>60</sup>Co source of 3000 Ci strength calibrated against a Victoreen chamber was used.

The inherent thermal neutron sensitivity of CaSO<sub>4</sub>:Dy Teflon discs was determined from the difference in TL sensitivity of bare and <sup>6</sup>Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> shielded TL discs. The TL sensitivity of cadmium covered CaSO<sub>4</sub>:Dy Teflon discs to thermal neutrons was determined from the difference in TL sensitivity of cadmium covered and <sup>6</sup>Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> shielded TL discs.

### Results and Discussion

The thermal neutron flux and gamma background in the irradiation facility were found to be  $8.2 \times 10^7 n/cm^2/sec$  and 1.7 R/min. The inherent thermal neutron response of CaSO<sub>4</sub>:Dy Teflon discs was found to be 0.25 R per  $10^{10} n/cm^2$ . This response is less than the response (0.38 R per  $10^{10} n/cm^2$ ) reported<sup>(6)</sup> for CaSO<sub>4</sub>:Dy powder. This could be due to the presence of Teflon which attenuates the beta rays from the activation products. Similar reduction was observed by SPURNY and PORTAL<sup>(8)</sup> for natural LiF.

The thermal neutron response of 0.5 mm thick cadmium covered CaSO<sub>4</sub>:Dy Teflon discs is shown in Fig. 1 as a function of neutron fluence. The sensitivity of these discs to <sup>60</sup>Co gamma rays is also shown in Fig. 1. This enables the thermal neutron response to be quoted in equivalent <sup>60</sup>Co gamma roentgens. It is 24 R per  $10^{10} n/cm^2$ . The minimum measurable gamma exposure in the TL Reader system used is around 2 mR and the corresponding neutron fluence obtained by extrapolation is around  $10^6 n/cm^2$ . Since the dosimeter essentially detects the capture gamma rays, its response is expected to be linear<sup>(9)</sup> with neutron fluence up to a dose of  $3 \times 10^3$  equivalent roentgens ( $1.25 \times 10^{12} n/cm^2$ ). The inherent thermal neutron sensitivity of these TL discs compared to the neutron sensitivity of cadmium covered TL discs is about 1% and can be

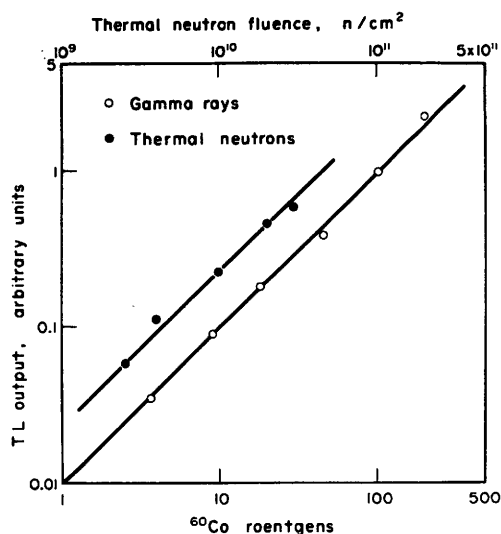


FIG. 1. Thermal neutron and gamma ray sensitivity of 0.5 mm cadmium covered CaSO<sub>4</sub>:Dy Teflon discs.

ignored. Hence bare CaSO<sub>4</sub>:Dy Teflon discs themselves can be used for gamma background measurements.

In the albedo dosimeter such as the one designed by HANKINS<sup>(4)</sup> where LiF TLD-600 is used for neutron monitoring, the effect of capture gamma rays from cadmium shield (24 R per  $10^{10} n/cm^2$ ) is negligible compared to the inherent thermal neutron sensitivity of TLD-600 ( $1520 R$  per  $10^{10} n/cm^2$ ).<sup>(6)</sup> However, the response of LiF TLD-700 used for gamma monitoring, will be influenced by the capture gamma rays from cadmium shield. When mixtures of CaSO<sub>4</sub>:Tm and <sup>6</sup>LiF are used in place of TLD-600 for the above purpose,<sup>(5)</sup> the effect of capture gamma rays from cadmium shield may be appreciable compared to the inherent thermal neutron sensitivity of the dosimeter and hence suitable corrections will have to be applied.

Division of Radiological Protection,  
Bhabha Atomic Research Centre,  
Trombay, Bombay-400 085, India

A. R. LAKSHMANAN  
R. C. BHATT

### References

- MAYHUGH M. R., WATANABE S. and MUCCILLO R., *Proc. Third Int. Conf. Lum. Dosimetry*, Riso, Denmark Vol. 3, p. 1040 (1971).
- NAKAJIMA T., TOTTI V., WATANABE S., FUJIMOTO K., MAUNG S. and NISHIMURA A., *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* **26**, 153 (1975).
- BUSTAMANTE-JUAN N. and MA. RESURRECCION PETEL, *Proc. Fourth Int. Conf. on Lum. Dosimetry*, Krakow, Poland, Vol. 3, p. 1163 (1974).
- HANKINS D. E., *Proc. Symp. on Neutron Monitoring for Radiation Protection Purposes*, Vol. II. IAEA SM-167/62, Vienna (1973).

## Fluorination with F<sub>2</sub>. A Convenient Synthesis of 2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose<sup>1a</sup>

T. Ido,<sup>1b</sup> C.-N. Wan, J. S. Fowler,\* and A. P. Wolf

Chemistry Department, Brookhaven National Laboratory,  
Upton, New York 11973

Received December 30, 1976

For many years molecular fluorine (F<sub>2</sub>) was considered to be of limited value in organic synthetic applications owing to its extreme chemical reactivity as well as difficulty in handling.<sup>2</sup> More recently, however, the use of fluorine diluted with an inert gas has led to some remarkably selective and controllable transformations such as electrophilic additions to double bonds<sup>3,4</sup> and regioselective fluorine substitution at saturated carbon.<sup>5</sup>

In our work on the development of a labeled tracer to serve as a probe for local glucose metabolism in man,<sup>6</sup> we required a convenient synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (2-FDG) that was adaptable to labeling with readily available chemical forms of fluorine-18 (<sup>18</sup>F) such as <sup>18</sup>F-labeled F<sub>2</sub>.

Previous synthetic routes to 2-FDG involve fluoride displacement on an anhydro sugar<sup>8,9</sup> and electrophilic fluorination with trifluoromethyl hypofluorite (CF<sub>3</sub>O<sup>+</sup>F).<sup>10</sup> Since both of these routes required starting materials that were not readily available and neither could be readily adapted to labeling with <sup>18</sup>F, we investigated direct fluorination with F<sub>2</sub>.

We report here the direct conversion of 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal (1) to 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-fluoro- $\alpha$ -D-glucopyranosyl fluoride (2) and 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-fluoro- $\beta$ -D-mannopyranosyl fluoride (3) by reaction with F<sub>2</sub> (Scheme I). Hydrolysis of 2 and 3 to 2-FDG and 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose has previously been described.<sup>10</sup>

Since this method can be used to prepare 2 and 3 in yields of 35 and 26%, respectively, direct fluorination followed by hydrolysis is a convenient synthetic alternative route to deoxyfluoro sugars.

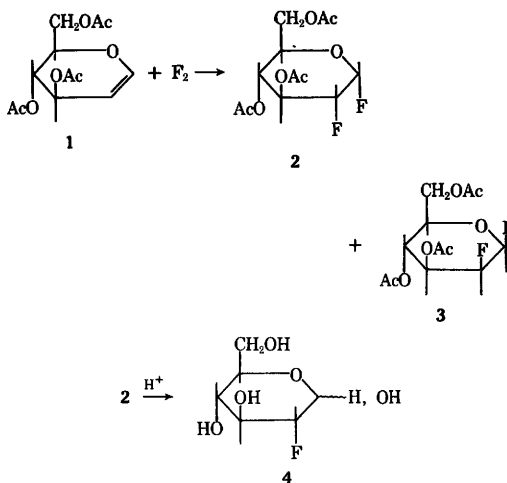
### Experimental Section

Melting points are not corrected. NMR spectra were taken with a JEOL JNM-MH-100 spectrometer using tetramethylsilane as an internal standard.

**Handling Fluorine.** F<sub>2</sub> is extremely reactive and highly toxic. Those who work with it should be familiar with the potential hazards associated with the storage and use of compressed fluorine and the proper techniques for the safe manipulation of small quantities of F<sub>2</sub> in the laboratory. A detailed description of the reactivity of F<sub>2</sub> as it applies to its safe use in the laboratory has appeared in the literature.<sup>11</sup> Systems for the remote handling of cylinders of compressed F<sub>2</sub> along with technical bulletins are commercially available.<sup>12</sup>

In this synthesis F<sub>2</sub> was passed through a sodium fluoride trap to remove HF, then diluted with argon in a nickel cylinder. Reaction vessels and related equipment exposed to F<sub>2</sub> were dried prior to use and were constructed of glass, Teflon, Kel-F, or passivated nickel or Monel. Although F<sub>2</sub> is a strong oxidant and we have experienced no difficulty when it is diluted with an inert gas prior to use in organic synthesis, we recommend adherence to these safety precautions to protect the chemist from explosion and exposure to F<sub>2</sub>.

Scheme I



**Reaction of 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-D-glucal (1) with Fluorine.** A solution of 1 (272.4 mg, 1.0 mmol) in CFCl<sub>3</sub> (10 mL, dried over 4 Å molecular sieves) was cooled to -78 °C. F<sub>2</sub> (3 mmol) diluted with argon (1:40) was passed into the solution (4–5 mL/min) for 2 h. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and the excess F<sub>2</sub> and CFCl<sub>3</sub> were removed using a stream of He. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with saturated NaHCO<sub>3</sub>. The NaHCO<sub>3</sub> layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic extracts were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and concentrated to give 288 mg of a viscous oil. GLC analysis of the oil [XE60 nitrile (20%), 6 ft × 0.25 in. column, 250 °C, 86 mL/min] showed peaks at 1.1, 2.9, 3.8, 4.6, 5.3, 6.4, and 9.1 min in an area ratio of 1.4:0.5:0.8:0.5:22.6:0.5:1.0. The three peaks at 1.1, 5.3, and 9.1 min correspond to 1, 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-fluoro- $\alpha$ -D-glucopyranosyl fluoride (2),<sup>13</sup> and 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-2-fluoro- $\beta$ -D-mannopyranosyl fluoride (3).<sup>13</sup> Compounds 2 and 3 were separated by column chromatography on 2 × 20 cm silicic acid (100 mesh) column and eluted with *n*-hexane, ether, methylene chloride, and methanol, yielding 123 mg (39.7%) of 2 and 80 mg (25.8%) of 3.<sup>14</sup> Further purification of 2 on a second column gave 108 mg (34.8%) of colorless crystals which were recrystallized from hexane-ether (1:1): mp 69–70 °C (lit.<sup>10</sup> mp 91–92 °C); NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) was identical with that of an authentic sample of 2<sup>13</sup> and showed three singlets at  $\delta$  2.1 (9 H, CH<sub>3</sub>C=O), a multiplet at 4.1–4.4 (3 H, H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>) which is overlapping with another multiplet centered at 4.6 (1 H, H<sub>2</sub>, multiplet,  $J_{H_1H_2} = 2.9$ ,  $J_{H_2H_3} = 9.5$ ,  $J_{H_2F_1} = 23.8$ ,  $J_{H_2F_2} = 46$  Hz), a quasi-triplet at 5.16 (1 H, H<sub>4</sub>,  $J = 9.5$  Hz), a multiplet at 5.25–5.8 (1 H, H<sub>3</sub>) which is overlapping with a doublet of doublets centered at 5.9 (1 H, H<sub>1</sub>,  $J_{H_1H_2} = 2.9$ ,  $J_{H_1F_1} = 51$  Hz). Compound 3 had mp 114–115 °C (lit.<sup>10</sup> mp 113–114 °C); NMR spectrum (CDCl<sub>3</sub>) was identical with that of an authentic sample of 3<sup>13</sup> and showed three singlets at  $\delta$  2.1 (9 H, CH<sub>3</sub>C=O), a doublet at 4.3 (2 H, H<sub>6</sub>,  $J = 7.5$  Hz), multiplets at 3.8–4.0 (1 H, H<sub>5</sub>), 4.3–4.8 (1 H, H<sub>2</sub>,  $J_{H_2F_1} = 7.6$ ,  $J_{H_2F_2} = 34$  Hz), 5.1–5.5 (1 H, H<sub>4</sub>) which is overlapping with a doublet of doublets (1 H, H<sub>1</sub>,  $J_{H_1F_2} = 12.8$ ,  $J_{H_1F_1} = 48$  Hz). Coupling constants for 2 and 3 are in agreement with previously reported values.<sup>10</sup>

**2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose (4).** The glucosyl fluoride 2 (108 mg, 0.35 mmol) was hydrolyzed according to the method of Adamson and

co-workers,<sup>10</sup> to give 37 mg (58.4%) of 4 which had the same  $R_f$  (0.67) on TLC [cellulose, isobutyric acid-ammonia-water (66:1:33)], on high-pressure liquid chromatography [Waters  $\mu$ Bondapak carbohydrate column, 30 cm  $\times$  4 mm,  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$  (85:15), 1.5 mL/min, retention time 6 min, refractive index detector] as an authentic sample of 4.<sup>13</sup> The NMR spectrum was also identical with that of an authentic sample of 4.

**Registry No.**—1, 2873-29-2; 2, 24679-90-1; 3, 24679-92-3; 4, 23094-77-1; fluorine, 7782-41-4.

### References and Notes

- (1) (a) Research carried out at Brookhaven National Laboratory under contract with the U.S. Energy Research and Development Administration and supported by its Division of Physical Research and Division of Biomedical and Environmental Research and also by the National Institutes of Health (USPHS Grant 2 R01 GM-16, 249-16 S1, and USPHS Grant 1-P07—RR00657-01A1). (b) National Institute of Radiological Sciences, Anagawa, Chiba-City, Japan.
- (2) (a) R. D. Chambers, "Fluorine in Organic Chemistry", Wiley, New York, N.Y., 1973, p 30 ff; (b) W. A. Sheppard and C. M. Sharts, "Organic Fluorine Chemistry", W. A. Benjamin, New York, N.Y., 1969, p 52 ff.
- (3) R. F. Merritt and T. E. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1822 (1966); R. F. Merritt, *ibid.*, **89**, 609 (1967); R. F. Merritt and F. A. Johnson, *J. Org. Chem.*, **31**, 1859 (1966); R. F. Merritt, *ibid.*, **31**, 3871 (1966).
- (4) D. H. R. Barton, R. H. Hesse, H. T. Toh, and M. M. Pechet, *J. Org. Chem.*, **37**, 329 (1972); P. D. Schuman, G. Westmoreland, R. Anderson, and D. Warner, Abstracts, 162nd National Meeting of the American Chemical Society, Washington, D.C., Sept 12–17, 1971; D. Cech and A. Holy, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **41**, 3335 (1976).
- (5) D. H. R. Barton, R. H. Hesse, R. E. Markwell, M. M. Pechet, and H. T. Toh, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3034 (1976); D. H. R. Barton, R. H. Hesse, R. E. Markwell, M. M. Pechet, and S. Rozen, *ibid.*, **98**, 3036 (1976).
- (6) M. Reivich et al., manuscript in preparation.
- (7) Fluorine-18 is a short-lived radioactive isotope of fluorine ( $t_{1/2} = 110$  min). It decays by positron annihilation resulting in the production of two 511-keV photons which can be detected outside the body barrier. Therefore it is a useful label of biologically important molecules since it can be used to probe their metabolic fate in living systems including man.
- (8) J. Pacak, Z. Točik, and M. Černý, *Chem. Commun.*, 77 (1969).
- (9) J. Pacak, J. Podešva, Z. Točik, and M. Černý, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **37**, 2589 (1972).
- (10) J. Adamson, A. B. Foster, L. D. Hall, R. N. Johnson, and R. H. Hesse, *Carbohydr. Res.*, **15**, 351 (1970).
- (11) R. Landau and R. Rosen, *Ind. Eng. Chem.*, **39**, 281 (1947).
- (12) Matheson Gas Products, Report No. G-115B and Technical Bulletin, "Fluorine".
- (13) Authentic samples of 2, 3, and 4 were prepared according to the method of Adamson et al.<sup>10</sup> The authors are grateful to Dr. R. H. Hesse for an authentic sample of 4 which served as a spectral and chromatographic standard.
- (14) The relative areas of 2 and 3 on GLC do not reflect their isolated yields because 3 undergoes decomposition on GLC.

Ⅶ RI計測 Radioisotope imaging

**A LARGE AREA MULTI-CRYSTAL POSITRON CAMERA**

**N.Nohara, T.Tomitani, E.Tanaka and H.Murayama  
National Institute of Radiological Sciences, Chiba-shi, Japan**

**M.Nishikawa, N.Kumano and M.Kegegawa  
Tokyo Shibaura Electric Co. Ltd., Kawasaki-shi, Japan**

**15th International Annual Meeting of the Society  
of Nuclear Medicine, Groningen, Netherlands**

**September 13-16, 1977**

## A Large Area Multi-Crystal Positron Camera

N.Nohara, T.Tomitani, E.Tanaka, and H.Murayama  
National Institute of Radiological Sciences, Chiba-shi,  
Japan

M.Nishikawa, N.Kumano, and M.akegawa  
Tokyo Shibaura Electric Co. Ltd., Kawasaki-shi, Japan

### 1. Introduction

The usefulness of short-lived positron emitters such as  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ , etc. in nuclear medicine has already been recognized by many investigators. To initiate diagnostic investigations with these isotopes produced by the cyclotron at the National Institute of Radiological Sciences, it was requested to build a positron camera suitable for rapid dynamic flow studies. At present, there exist a number of positron cameras based on the coincidence detection of annihilation radiations. Those are categorized into two major groups; those comprised of two planar detectors [1,2,3] and those comprised of detector elements arranged in a circular ring or hexagonal shape [4,5,6]. The former can be used both for conventional 2-D imaging and for multilayer transverse section imaging (computed tomography), while the latter is used for the section imaging with more rapid data acquisition rate than the former for a single section. In principle, however, the section imaging requires much more total counts for an image to obtain a reasonable statistical accuracy than in the case of the 2-D imaging. As a result, the planar type is more suitable for rapid dynamic studies when it is used in 2-D imaging mode. For this reason, a planar type multi-crystal positron camera was chosen for our purpose. The design features of our camera are almost the same as those developed by the MGH camera (PC-1), but some modifications such as larger detector area, simplification of electronic coding system, efficient data storage, etc. have been made. The camera has been constructed recently. This paper presents the design consideration and the preliminary results of the performance test.

### 2. Description of the system

The camera has two identical opposing detectors each consisting of a rectangular array of  $14 \times 14$  NaI(Tl) crystals ( $2 \text{ cm} \phi \times 3.8 \text{ cm}$ ) viewed by an array of 112  $3.8 \text{ cm} \phi$  photomultiplier tubes (PMT's). The detectors, having a dimension of  $39 \text{ cm} \times 39 \text{ cm}$  each, are operated in coincidence to detect two positron annihilation photons. Each crystal is viewed by two PMT's. Timing signals are generated by tunnel diode discriminators at the anode of PMT's and are shaped into rectangular pulses. The pulse width is adjustable from 15 to 100 ns. The coordinates of the crystals in coincidence are identified by the electronics shown in Fig.1. The PMT signals are ORED to be encoded into PMT row and column signals. The outputs are ANDed with the similar signals from the opposite detector to detect coincidence events in row-row and column-column mode. Each crystal row (or column) is identified by ANDing between the two adjacent PMT row (or column) signals. The coincidence matrices are defined such that each crystal is in coincidence with  $5 \times 5 = 25$  crystals in the opposite array, except the crystals located on the borders of the array. It forms  $64 \times 64$  coincidence crystal pairs in total.



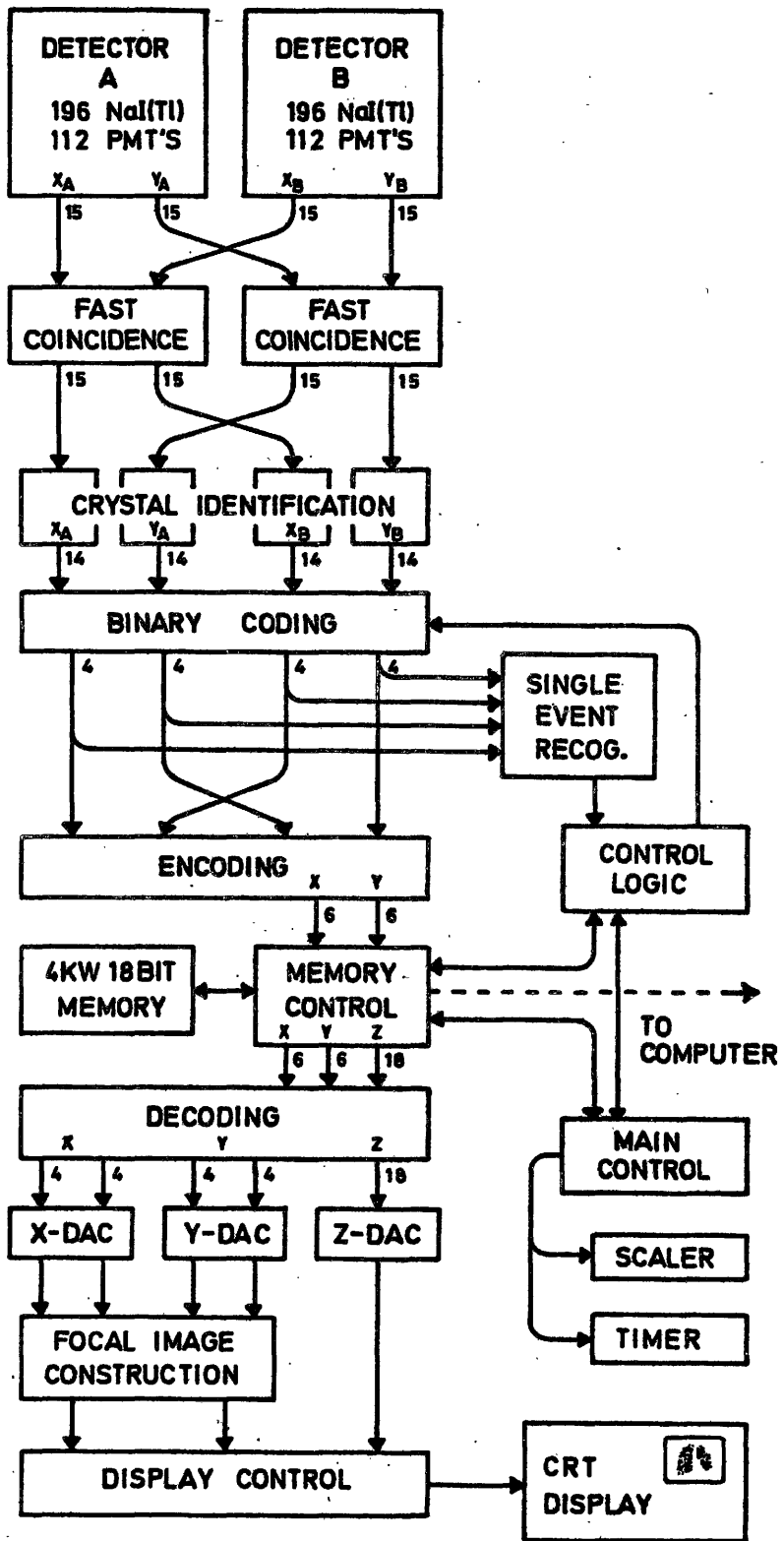


Fig.1 Block diagram of the NIRS positron camera

The digital X- and Y-coordinate signals of two detectors are latched and then converted to 4-bit binary code signals each. The four coordinate signals are further packed into a 12-bit (64 x 64 addresses, the number of coincidence pairs) binary signal by means of Read Only Memories. Thus the coincidence events are stored in one of two 4-KW 18-bit memories during the measurement. The system is also incorporated with a single event recognition circuit to reject multiple events due to accidental coincidence and multiple interactions of a photon in the detectors. The accumulated data are decoded, and the image is displayed on a CRT during or after the data acquisition either in contrast mode or isometric view mode, where the focal plane is selectable continuously between the two detector planes.

The system is greatly simplified by ORing the PMT signals in each row and column prior to coincidence operation between the two detectors, without practical effect on the high countrate characteristics. Data acquisition by a minicomputer is now planned to facilitate the dynamic functional study and computed section tomography by rotating the detectors or a patient.

### 3. Experimental results

Physical performance of the system is under evaluation and some of preliminary results are presented below.

#### 1) Time resolution

With the present system, the timing pulses reach latches after passing through several stages of logic gates, and the pulse width required to setup the latches was measured to be about 18 ns even if the coincidence pulses come exactly at a same time. Therefore, when the timing pulses are shaped into T ns in width, the coincidence resolving time of the system is substantially  $2(\sqrt{T^2 + 18^2})$  ns.

It is expected that as the discrimination level is lowered, the time resolution is improved and the detection efficiency is increased. For instance, the coincidence resolving time, at the coincidence loss of 50 %, was 28 ns for the discrimination level of 300 keV, and 12 ns for 50 keV. The corresponding efficiencies were 2.3 cps/ $\mu$ Ci and 14 cps/ $\mu$ Ci, respectively, with a detector-detector separation of 50 cm in air.

#### 2) Use of Pb absorber against Compton scattered rays

Gamma rays scattered in an object to be examined cause scattered-uncattered ray coincidences or scattered-scattered ray coincidences, resulting in deterioration of image quality. Evaluations were made on the scattered rays from energy spectra measured with one of the detectors under various conditions. When a  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$  point source was positioned at the center of the detectors separated by 50 cm, and when the source was sandwiched with 10 cm thick Lucite plates, the photofraction in the spectrum was measured to be 0.1, and the component of scattered rays was estimated to be 2.8 times that of the unscattered rays. Since an absorber attenuates more effectively scattered rays with lowered energy [2], measurement was made on the effect of a 1 mm thick Pb absorber placed at the detector face. As a result, the scattered rays were decreased by a factor of about 3.3 with 15 % loss of the unscattered rays. This implies that the scattered-uncattered coincidence and the scattered-scattered coincidence will be decreased by a factor of about 4 and 10, respectively, with about 28 % loss of true coincidence. In this estimation, angular effect of scattering is neglected. Besides, the accidental coincidence rate is also expected to be reduced by a factor



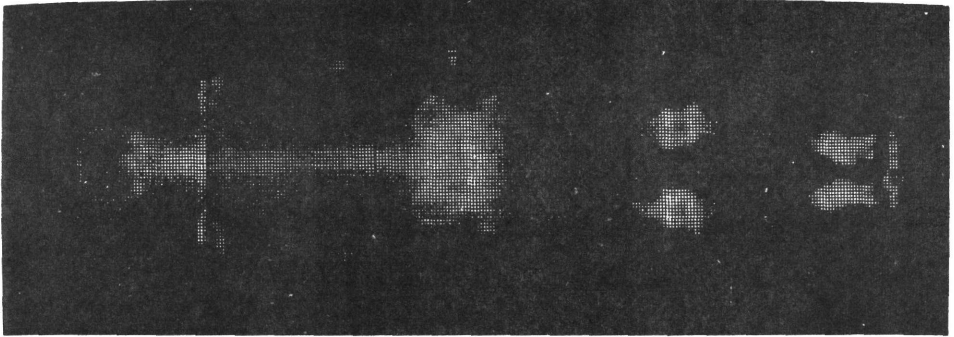


Fig.2 Bone scintigram of an 11 year old patient with  $^{18}\text{F}$ , recorded in 100 sec for each partial image.

of about 5, since the singles rate decreases by a factor of 2.3.

The positron camera is under operation for clinical test with preliminary setting of physical parameters. Detailed performance is currently being evaluated. Fig.2 shows a composite picture of 5 partial images obtained on a patient with tumor at articulation of metacarpals, 4 hours after intravenous injection of 13 mCi of  $^{18}\text{F}$ -labeled sodium fluoride.

The authors are indebted to Y.Umegaki, T.A.Iinuma, Y.Suda, Y. Tateno, T.Rikitake, Y.Kashida, T.Ido, K.Suzuki, R.Iwata, and K.Yoshikawa for their support throughout this work. The authors are grateful to Dr.G.L.Brownell and his group in developing the camera. This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health and Welfare, Japan.

#### References

- 1] C.A.Burnham and G.L.Brownell: A Multi-Crystal Positron Camera, IEEE Trans. Nucl. Sci., NS-19(3): 201-205, 1972
- 2] G.Muehlllehner, M.P.Buchin, and J.H.Dudek: Performance Parameters of a Positron Imaging Camera, IEEE Trans. Nucl. Sci., NS-23(1): 528-537, 1976
- 3] C.B.Lim, D.Chu, L.Kaufman, V.Perez-Mendez, R.Hattner, and D.C. Price: Initial Results of MWPC Positron Camera, IEEE Trans. Nucl. Sci., NS-22(1): 388-394, 1975
- 4] Z.H.Cho, J.K.Chan, and L.Eriksson: Circular Ring Transverse Axial Positron Camera for 3-Dimensional Reconstruction of Radionuclides Distribution, IEEE Trans. Nucl. Sci., NS-23(1): 613-622, 1976
- 5] M.E.Phelps, E.J.Hoffman, N.A.Mullani, C.S.Higgins, and M.M.Terpogossian: Design Consideration for a Positron Emission Transaxial Tomograph (PETT III), IEEE Trans. Nucl. Sci., NS-23(1): 516-522, 1976
- 6] S.E.Derenzo, T.F.Budinger, J.L.Cahoon, R.H.Huesman, and H.G.Jackson: High Resolution Computed Tomography of Positron Emitters, IEEE Trans. Nucl. Sci., NS-24(1): 544-558, 1977

THREE-DIMENSIONAL RECONSTRUCTION IN LONGITUDINAL TOMOGRAPHY

BY MEANS OF ITERATIVE APPROXIMATION

Vth International Conference on  
Information Processing in Medical Imaging  
Vanderbilt University, Nashville, Tennessee  
June 27-July 1, 1977

Takehiro Tomitani and Eiichi Tanaka

National Institute of Radiological Sciences  
Anagawa, Chiba-shi, Japan

THREE-DIMENSIONAL RECONSTRUCTION IN LONGITUDINAL TOMOGRAPHY  
BY MEANS OF ITERATIVE APPROXIMATION

T. Tomitani and E. Tanaka  
National Institute of Radiological Sciences  
Anagawa, Chiba-Shi, Japan

Longitudinal tomographic devices suffer from such a disadvantage that the off-focus images are superimposed on the in-focus images. In an effort to eliminate these off-focus images from the observed sectional images, here is presented an iterative approximation method similar to the iterative approximation method known as Gauss-Seidel method in linear equation theory. The condition of convergence of the present iterative approximation method was analyzed and a method to prevent apparent divergence of the iteration process at low frequency region is presented. The present iteration method was tested on the simulational phantom of liver and pancreas, which showed 2-4 iterations seems sufficient for practical purpose.

---

1. INTRODUCTION

Recently emission type transverse axial tomography has attracted special interest. This type of tomographic devices, especially those which utilize positrons, gives us good quantitative informations, although slice width is limited to 1-2.5cm at present. Besides this, there are some devices which give us depth information. The following devices can be categorized as longitudinal tomography i.e. the tomographic scanning camera type devices, the scintillation camera with rotating inclined hole collimator, the coded aperture imaging and the positron camera which utilizes two scintillation cameras or proportional counters. These devices give us poor quantitative information as to depth direction, in the sense that the absolute intensities on the sectional planes perpendicular to the detector axis can not be determined. However these devices give us image informations as a whole rather than a slice and are suitable to take images of rather large organs. Therefore these two types of tomography are complements each of the other in function.

Longitudinal tomographic devices suffer from such disadvantages that quantitative information cannot be obtained and that the off-focus images are superimposed on the in-focus images. The resultant images may be even worse than the images obtained by conventional scintillation camera.

Several investigations have been carried out to eliminate these off-focus

images. Schmidlin studied the iterative search algorithm,<sup>1</sup> which is similar to Algebraic reconstruction Technique in transverse axial tomography. Myers studied the method, in which the adjacent images are blurred by an amount equal to the response between two planes and are subtracted from the images to eliminate the off-focus images on the adjacent planes.<sup>2</sup> Chang, Macdonald and Perez-Mendez studied Fourier method.<sup>3</sup> In frequency domain, the equation in question transformed into a set of linear equations which can be solved provided the determinant of the coefficient matrix is not zero. Chu and Tam treated this problem in such a way that they utilized weighted Green's function and deconvoluted the observed images by Fourier method.<sup>4</sup>

Here is presented an iterative method to eliminate the off-focus images from the observed images. Since this method can be explained more clearly by analogy with linear equation, a brief explanation on linear equation theory is given in Sec.2-1. In Sec. 2-2, the iteration method applied to this problem is presented and in Sec. 2-3 the condition of convergence of the present iterative method is presented. In Sec. 3, the results on some simulational studies are given.

## 2. ITERATIVE APPROXIMATION METHOD

### 2-1. Gauss-Seidel's Iterative Approximation Method in Linear Equation Theory

Linear equations are represented by eq. (1), where X, F and A denote unknown vector, constant vector and coefficient matrix, respectively.

$$AX = F \quad (1)$$

This equation can be solved by means of Gauss-Seidel iterative method, when the absolute values of diagonal components of A are considerably larger than the absolute values of off-diagonal components of A.<sup>5</sup> Iteration method follows the steps shown in eq. (2).

$$X^{(k)} = X^{(k-1)} + H^{(k)}(F - AX^{(k-1)}) \quad (2)$$

which generates vector series  $X^{(1)}, X^{(2)}, \dots, X^{(k)}, \dots$ , where  $H^{(1)}, H^{(2)}, \dots, H^{(k)}$ , .... are a fixed series of matrices, and  $X^{(0)}$  is an initial approximate vector of X. This initial vector  $X^{(0)}$  is, in general, arbitrary, but the choice of  $X^{(0)}$  affects the speed of convergence of eq. (2). In practice, F itself is chosen as  $X^{(0)}$ . Thus k-th approximate vector can be obtained. True solution vector of eq. (1) is invariant with respect to the steps of eq. (2). A proper choice of a matrix series  $H^{(k)}$  enhances convergence of iteration, or, in some cases, prevents divergence. If  $H^{(k)} = H$  ( $k=1,2,\dots$ ) this process is called as stationary process. In this case, eq.(1) can be transformed into equivalent eq. (3),

$$HAX = F' \quad (3)$$

or

$$A'X = F' \quad (3')$$

where  $A' = HA$  and  $F' = HF$ . With this notation, eq. (2) is transformed to

$$X^{(k)} = X^{(k-1)} + F' - A'X^{(k-1)} \quad (4)$$

or

$$X^{(k)} = (E - A')X^{(k-1)} + F' = BX^{(k-1)} + F' \quad (4')$$

where  $B = E - A'$ .

Then  $X^{(k)}$  can be represented by eq. (5).

$$X^{(k)} = B^k X^{(0)} + \sum_{j=0}^{k-1} B^j F^j \quad (5)$$

The necessary and sufficient condition of convergence of a series in the right hand of eq. (5) is "all absolute eigen values of matrix B should be less than 1."<sup>5</sup> The simple iterative method is to choose  $H = E$ , then  $B = E - A$ . The above mentioned condition is equivalent to "all eigen values of A should be positive and less than 2." If the eigen values exceed 2, the iteration will diverge. By the choice of  $H = 2/\mu \cdot E$ , where  $\mu$  is the upper limit of eigen value of A, we can make absolute eigen values of  $E - HA = E - 2/\mu A$  less than 1, so that a series in the right hand of eq. (5) will converge. This factor  $\mu$  controls the degree of convergence, so that it can be regarded as "damping factor." If the eigen values are small, smaller value of  $\mu$  can be adopted, which enhances the speed of convergence. If the eigen values are large, we have to use large  $\mu$  so as to converge the series in eq. (5), but at a cost of convergence speed.

## 2-2. Application of Iterative Approximation Method to Longitudinal Tomography.

Here let us consider 5 sectional planes as shown in Fig. 1.  $A_i$  ( $i=1 \sim 4$ ) denotes the blurring operator, where index denotes the separation between two planes.  $I_i$  denotes the "true" image on the i-th plane and  $F_i$  denotes the observed image focused to i-th plane. Then the following equations hold:

$$\sum_{j=1}^5 A_{|i-j|} * I_j = F_i \quad (i = 1, 2, \dots, 5) \quad (6)$$

in which the operation of the type  $A_i * I_j$  means two dimensional convolution. Note that the blurring operator depends only on the separation between two planes, therefore  $|i-j|$  characterizes the blurring operator. Eq. (6) is formally analogous to eq. (1). The essential features of iteration method lie in the following steps.<sup>6,7</sup>

- (a) assume an initial approximate solution,
- (b) calculate error terms as shown in the second term of the right hand in eq. (2), no matter what arithmetic operation it may be,
- (c) correct the approximate solution to obtain better approximation of the solution,
- (d) go to step (b).

Therefore, this method can be applicable to the problem of eq. (6), provided that the operations of blurring  $A_i$ 's fairly spread out, which ensures the convergence of iteration. Calculation algorithm is essentially identical to eq. (2), except that elements of A should be replaced by blurring operator  $A_i(\underline{r})$ , vector X by a set of matrices and simple products should be replaced by convolution. As to first step (a), we usually adopt  $F_i$ 's themselves. If we choose  $H = 2/\mu \cdot E$  so as to prevent divergence, then the k-th iteration process is:

$$X_i^{(k)} = X_i^{(k-1)} + \frac{2}{\mu} \{ F_i - \sum_{j=1}^5 A_{|i-j|} * X_j^{(k-1)} \} \quad (7)$$

The damping factor,  $\mu$ , will be determined later. Note that the total counts of the approximate solution  $X_i^{(k)}$  is invariant through iteration process, and is equal to the total counts of  $X_i^{(0)}$ , because the total counts of the terms in the brackets are 0. The longitudinal section imaging gives us no informations of D.C. components of the section and little informations of low frequency components, because this method can be regarded as incomplete projection, in which angle of measurements with respect to the axis of the detector(s) is limited to  $0 \sim 40^\circ$  in practical cases.<sup>3</sup> Usually  $F_i$ 's are adopted as  $X_i^{(0)}$ 's, so that the total counts of  $F_i$ 's are preserved throughout the process. If some elements of  $A_{|i-j|} * X_j^{(k-1)}$  overflow out of the field of view, a proper weight should be multiplied to  $A_{|i-j|}$  so as to normalize the summation of  $A_{|i-j|}$  to be unity.

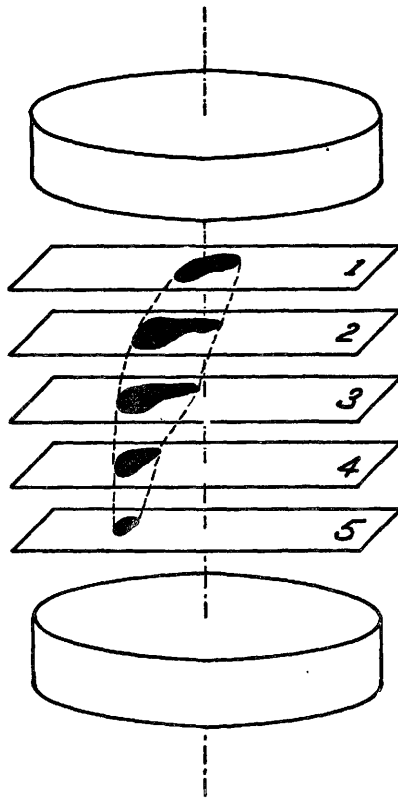


Fig. 1. Geometrical Layout of Longitudinal Tomography.

### 2-3. Condition of Convergence of Iterative Approximation Method

The condition of convergence can be found more clearly in frequency space. Fourier transformation of eq. (6) leads to eq. (8).

$$\sum_{j=1}^5 A_{|i-j|}(\omega) \cdot I_j(\omega) = F_i(\omega) \quad (i=1,2,\dots,5) \quad (8)$$

Convolutions between  $A_{|i-j|}$ 's and  $I_j$ 's in eq. (6) are replaced by simple products of scalar numbers and eq. (8) is a simple set of linear equations.<sup>4</sup> Then the condition of convergence of the iterative approximation is "all eigen values of A should be positive and less than 2" as stated in Sec.2-1. The condition of convergence is therefore frequency-dependent.

Here we assume the form of  $A_i$ 's as eq. (9) (Fig. 2 a and b), in which A's are axially symmetric and rectangular in radial direction.

$$A_k(r) = \begin{cases} \frac{1}{4\pi R_k t_k} & (R_k - t_k \leq r \leq R_k + t_k) \\ 0 & (\text{otherwise}) \end{cases} \quad (9)$$

In eq. (9),  $R_k$  and  $2t_k$  denote the mean radius and the thickness of the "ring," respectively. This type of the blurring operators simulates the condition encountered in positron cameras.<sup>4</sup> In the case of positron cameras it is advantageous to eliminate gamma-rays of small angle with respect to the detector axis, because such informations have less depth informations.

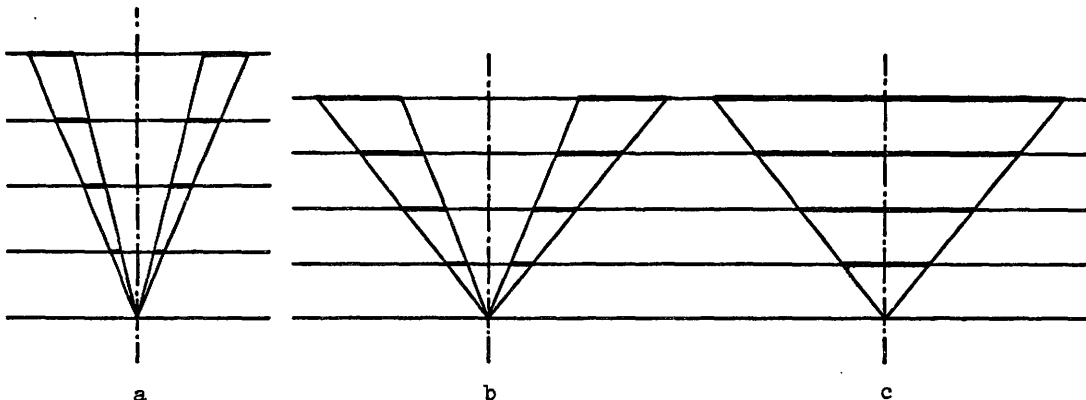


Fig.2. Geometrical Conditions of Various Blurring Operators.

In the case of the tomographic camera with rotating inclined hole collimator,  $t_k$ 's are considerably smaller than  $R_k$ 's, yet eq. (9) can be used.

Fourier transformations of eq. (9) are;

$$\begin{aligned}
 A_k(\omega) &= \int_0^{\infty} A_k(r) J_0(r\omega) r dr = \int_{R_k - t_k}^{R_k + t_k} \frac{r J_0(r\omega)}{4\pi R_k t_k} dr \\
 &= \frac{1}{4\pi R_k t_k \omega} \{r J_1(r\omega)\}_{R_k - t_k}^{R_k + t_k} \quad (10)
 \end{aligned}$$

where  $J_i(x)$  denotes  $i$ -th Bessel's function. When sectional planes are equally spaced,  $i$  spacing,  $s$ , is equal to  $ks$ , where  $s$  is the separation between two adjacent planes, and  $R_k = kR_1$ ,  $t_k = kt_1$ . Eigen values of matrix  $A(\omega)$  as a function of angular frequency can be calculated with these  $A_k(\omega)$  ( $k=1,2,3,4$ ). Two numerical examples are shown in Fig. 3 a and b as to the operators shown in Fig. 2 a and b. As to a in Fig. 2,  $s=3$ cm,  $R_1=1$ cm and  $t_1=0.25$ cm are assumed. As to b in Fig. 2,  $s=2.5$ cm,  $R_1=1.5$ cm and  $t_1=0.5$ cm are assumed. In Fig. 3 b, all eigen values of angular frequency higher than  $\sim 3.5$  are almost 1 which means that matrix  $A(\omega)$ 's are almost equal to identity matrix,  $E$ , in such frequency region. In Fig. 3, eigen values exceed 2 at lower frequency region, if we choose  $H = E$ . Since maximum eigen value of  $A(\omega)$  is 5, it seems reasonable to select  $\mu = 5$ , i.e.  $H = 2/5 \cdot E$ . Also it is apparent from Fig. 3 a and b that the latter case is more stable at lower frequency than the former. As to the example a, cone angle is between  $14^\circ$ - $23^\circ$  and as to the example b, cone angle is between  $22^\circ$ - $39^\circ$ .

Tomographic effect is better with larger cone angle, but at the expense of the spatial resolution. Cone angle should be determined by trading-off between spatial resolution and tomographic effect. Here the latter geometric condition was adopted in the simulational study.

The following scalar associated with matrix  $A$  is considered as a measure of instability of a linear equation.<sup>5</sup> Here instability means that small changes either in the coefficients or in constant terms in a linear equation lead to

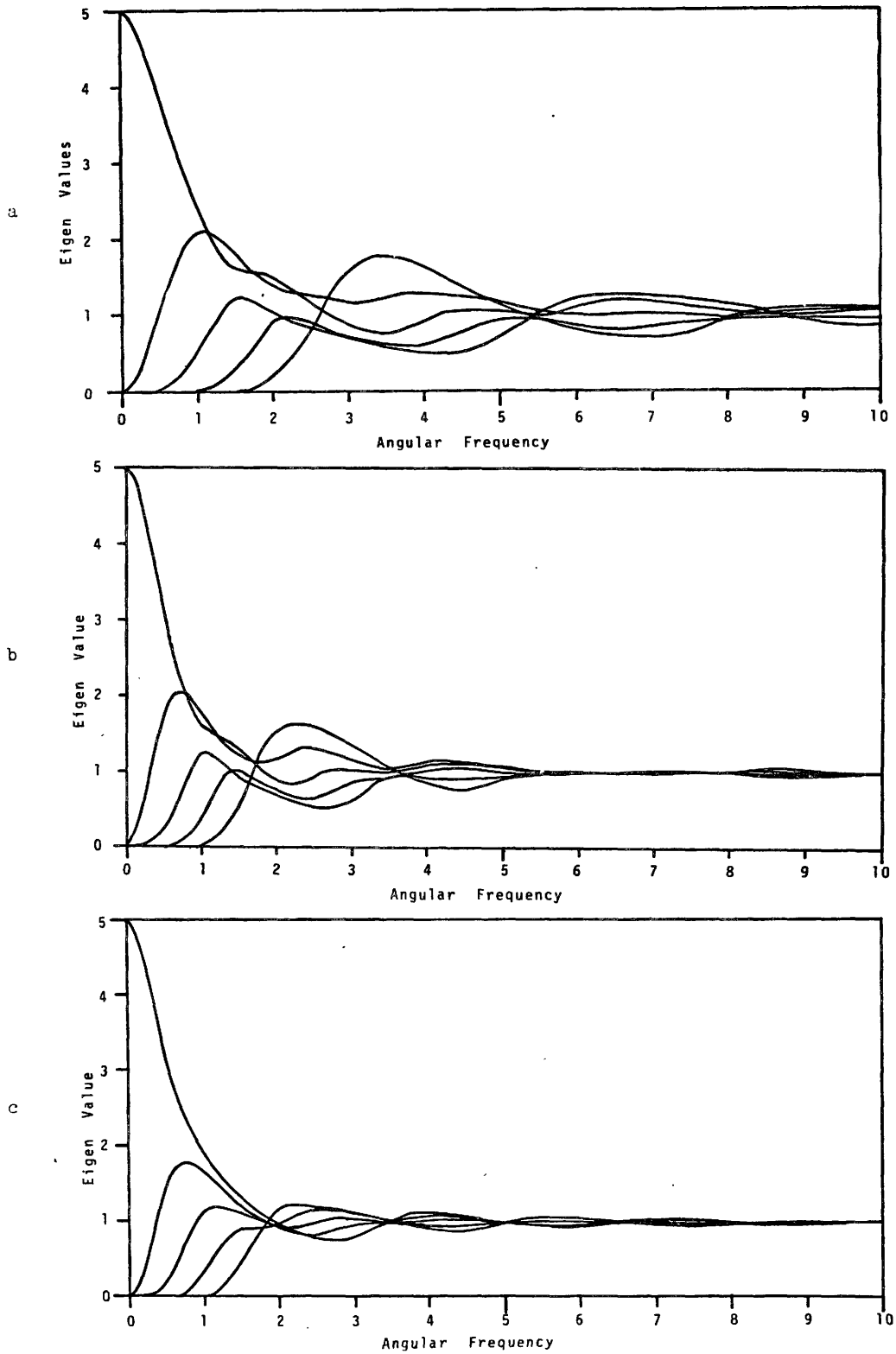


Fig. 3. Eigen Values of the Operators shown in Fig. 2.



larger variation in the solution.

$$v(A) = \frac{1}{n} \sqrt{\left(\sum_{i=1}^n \mu_i\right) \left(\sum_{i=1}^n 1/\mu_i\right)} \quad (11)$$

Here  $\mu_i$ 's ( $i=1,2,\dots,n$ ) denote the eigen values of a matrix A.  $v(A)$ 's are shown in Fig. 4 as a function of  $\omega$  in case of the blurring operators used in the examples a and b in Fig. 3. This number is equal to or larger than 1. The larger  $v(A)$  is, the more unstable the solution is.

For comparison, eigen values of "disc" type operators shown in Fig. 2c were calculated and are shown in Fig. 3c. The radii of the discs were set equal to the outer radii of the ring type operators shown in Fig. 2b. Although eigen values of disc type operators are a little smaller than those of ring type operators, but  $v(A)$  of the former is a little larger than  $v(A)$  of the latter below angular frequency of  $\sim 2$ . Anyway the difference between them is not significant. Hence disc type operators are essentially as stable as ring type operators.

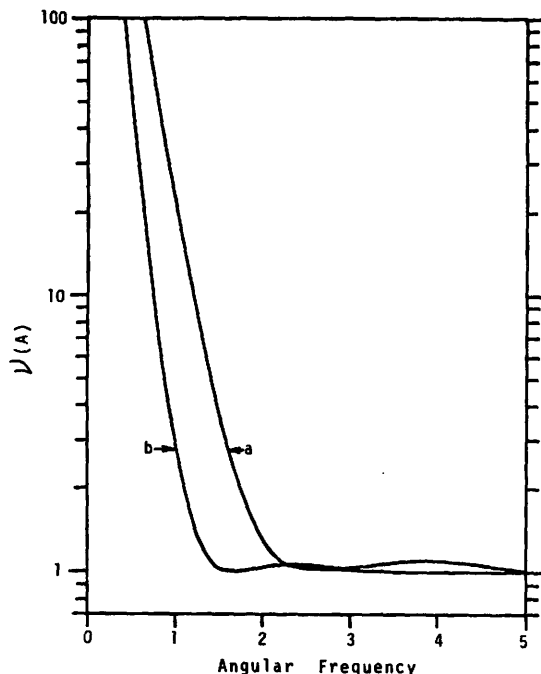


Fig. 4.  $v(A)$ 's of the Operators of a and b in Fig. 2.

#### 2-4. The Recurring Iteration Method versus the Successive Iteration Method.

The approximate solution of  $i$ -th plane in  $k$ -th iteration can be written explicitly as;

$$\begin{aligned} X_i^{(k)} &= X_i^{(k-1)} + H(F_i - \sum_{j=1}^5 A_{|i-j|} * X_j^{(k-1)}) \\ &= X_i^{(k-1)} + H(F_i - \sum_{j=1}^{i-1} A_{|i-j|} * X_j^{(k-1)} - \sum_{j=i}^5 A_{|i-j|} * X_j^{(k-1)}) \end{aligned} \quad (12)$$

p to this step,  $X_i^{(k)}$ 's ( $1 \leq j < i$ ) have been already calculated. Therefore it is possible to replace  $X_i^{(k-1)}$ 's by  $X_i^{(k)}$ 's for  $1 \leq j < i$  (underlined term in eq. (12)). We can save memories with this algorithm, because  $X_i^{(k)}$  can be stored in the same memory location of  $X_i^{(k-1)}$ . This algorithm is known as "recurring" iteration method in the linear equation theory, while the method in Sec.2-1 is known as "successive" iteration method.

In order to examine goodness of approximation, we adopted "distance"  $\theta$  defined by eq. (13).

$$\theta = \arccos\left\{\frac{(X,I)}{|X| \cdot |I|}\right\}/(\pi/2) \quad (13)$$

Images in  $N^2$  dimensional space can be regarded as vectors. In eq. (13),  $X$  and  $I$  denote the approximate solution and the true image, respectively and  $(X,I)$  denotes scalar product of them.  $|X|$  and  $|I|$  denote  $\sqrt{(X,X)}$  and  $\sqrt{(I,I)}$ . Therefore distance  $\theta$  thus defined can be interpreted as an angle between  $X$  and  $I$ . For simplicity, angle is measured in unit of radian/ $(\pi/2)$ . If two images exactly coincide each other, the angle is 0.

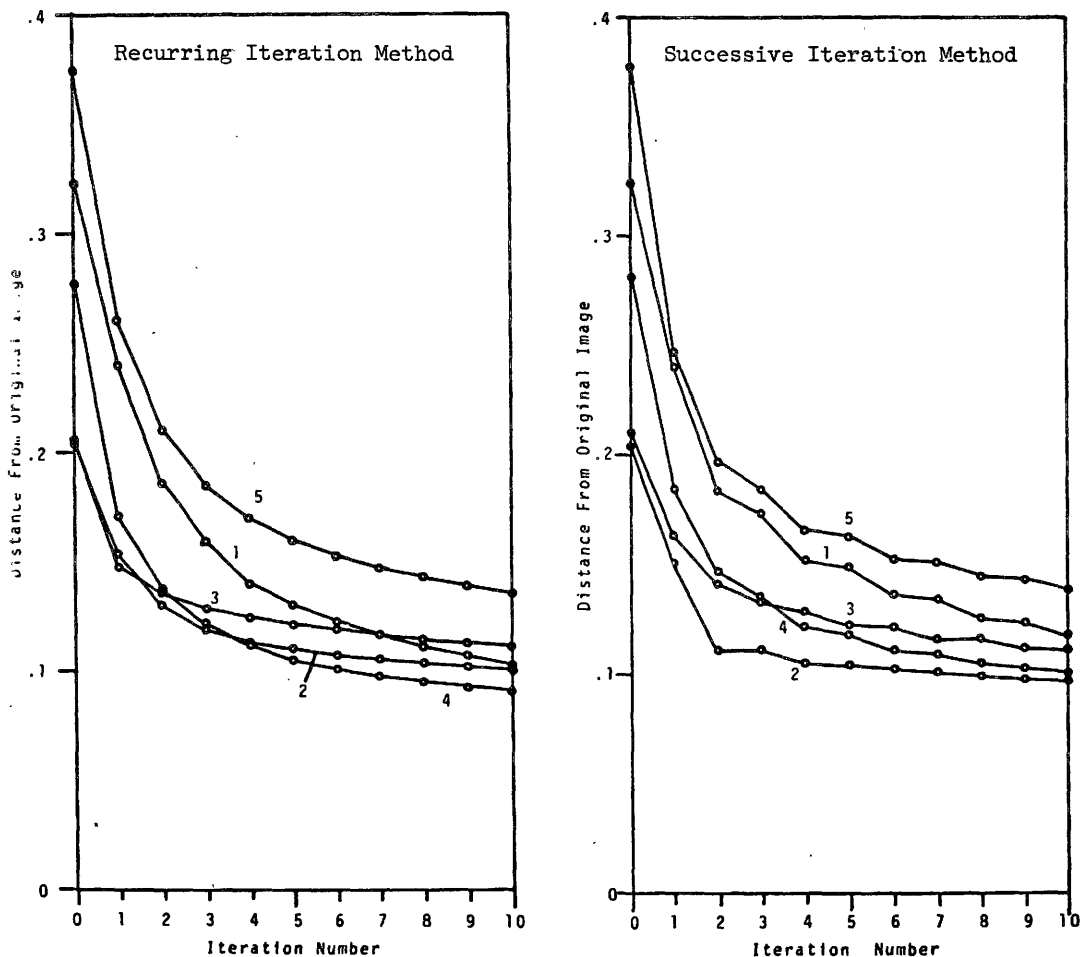


Fig. 5. Comparison of Convergence Characteristics between Successive Iteration Method and Recurring Iteration Method.

The convergence characteristics of the recurring iteration method is compared with that of the successive iteration method in Fig. 5, with the simulated phantom similar to Fig. 9. In this case  $\mu=5$  was adopted as a damping factor. From Fig. 5, the successive iteration method shows oscillation. Yet, the characteristics of convergence of this method is essentially equal to that of the recurring iteration method. Because of simplicity in algorithm, the recurring iteration method was adopted in this simulational study.

## 2-5. Convolution of Operators

Since iteration process involves convolutions of the type  $A_i * A_j$ , it is worth while to analyze the general behavior of this type of convolutions.

$$\begin{aligned} A_i * A_j(r) &= 2\pi \int_0^\infty A_i(\omega) \cdot A_j(\omega) J_0(r\omega) \omega d\omega \\ &= 2\pi \int_0^\infty \frac{1}{4\pi R_i t_i \omega} \{r J_1(r\omega)\}_{R_i - t_i}^{R_i + t_i} \frac{1}{4\pi R_j t_j \omega} \{r J_1(r\omega)\}_{R_j - t_j}^{R_j + t_j} J_0(r\omega) \omega d\omega \end{aligned} \quad (14)$$

which involves the following integral,<sup>8</sup>

$$I = \int_0^r \frac{J_1(a\omega) J_1(b\omega) J_0(r\omega)}{\omega} d\omega = -\frac{2}{\pi ab} \int \frac{\Delta(a,b,r)}{r} dr + \text{constant} \quad (15)$$

where  $\Delta(a,b,r)$  is the area of the triangle surrounded by sides a,b and r.

$$\begin{aligned} I &= \frac{1}{4\pi ab} \left( \sqrt{-r^4 + 2(a^2 + b^2)r^2 - (a^2 - b^2)} + (a^2 + b^2) \sin^{-1} \left( \frac{-r^2 + a^2 + b^2}{ab} \right) \right. \\ &\quad \left. + |a^2 - b^2| \sin^{-1} \left[ \frac{(a^2 + b^2)r^2 - (a^2 - b^2)^2}{2abr^2} \right] \right) + \frac{b}{4a} \end{aligned} \quad (15')$$

Several examples of these convolutions are shown in Fig. 6. Myers<sup>2</sup> assumed that "A<sub>i</sub> is linearly related to the plane index i such that A<sub>i</sub> = A<sub>1</sub><sup>i</sup> and A<sub>i</sub>\*A<sub>j</sub> = A<sub>1</sub><sup>i+j</sup>." From Fig. 6, it is apparent that his assumption does not hold even approximately in this case. For example, A<sub>2</sub> is not equal to A<sub>1</sub>\*A<sub>1</sub>. Nevertheless his method to eliminate off-focus blurred images is a good first order approximation. Let us examine third plane for example.

$$\begin{cases} A_1 * I_1 + I_2 + A_1 * I_3 + A_2 * I_4 + A_3 * I_5 = F_2 \\ A_2 * I_1 + A_1 * I_2 + I_3 + A_1 * I_4 + A_2 * I_5 = F_3 \\ A_3 * I_1 + A_2 * I_2 + A_1 * I_3 + I_4 + A_1 * I_5 = F_4 \end{cases} \quad (16)$$

In F<sub>3</sub>, I<sub>3</sub> is an in-focus image, while the rests are out-of-focus images of the other planes of which A<sub>1</sub>\*I<sub>2</sub> and A<sub>1</sub>\*I<sub>4</sub> are predominant. First let us apply A<sub>1</sub> to F<sub>2</sub> and F<sub>4</sub> and then subtract them from F<sub>3</sub>, then the following equation results.

$$\begin{aligned} F_3 - A_1 * F_2 - A_1 * F_4 &= (A_2 - A_1 * A_1 - A_1 * A_3) * I_1 - A_1 * A_2 * I_2 + (E - 2A_1 * A_1) * I_3 \\ &\quad - A_1 * A_2 * I_4 + (A_2 - A_1 * A_3 - A_1 * A_1) * I_5 \end{aligned} \quad (17)$$

In this equation, the terms A<sub>1</sub>\*I<sub>2</sub> and A<sub>1</sub>\*I<sub>4</sub>, the blurred images on the adjacent planes are suppressed with the residues A<sub>1</sub>\*A<sub>1</sub>\*I<sub>1</sub>, A<sub>1</sub>\*A<sub>2</sub>\*I<sub>4</sub> etc. which are much blurred compared to the images A<sub>1</sub>\*I<sub>2</sub> or A<sub>1</sub>\*I<sub>4</sub>. This explains well why Myers' method works well.

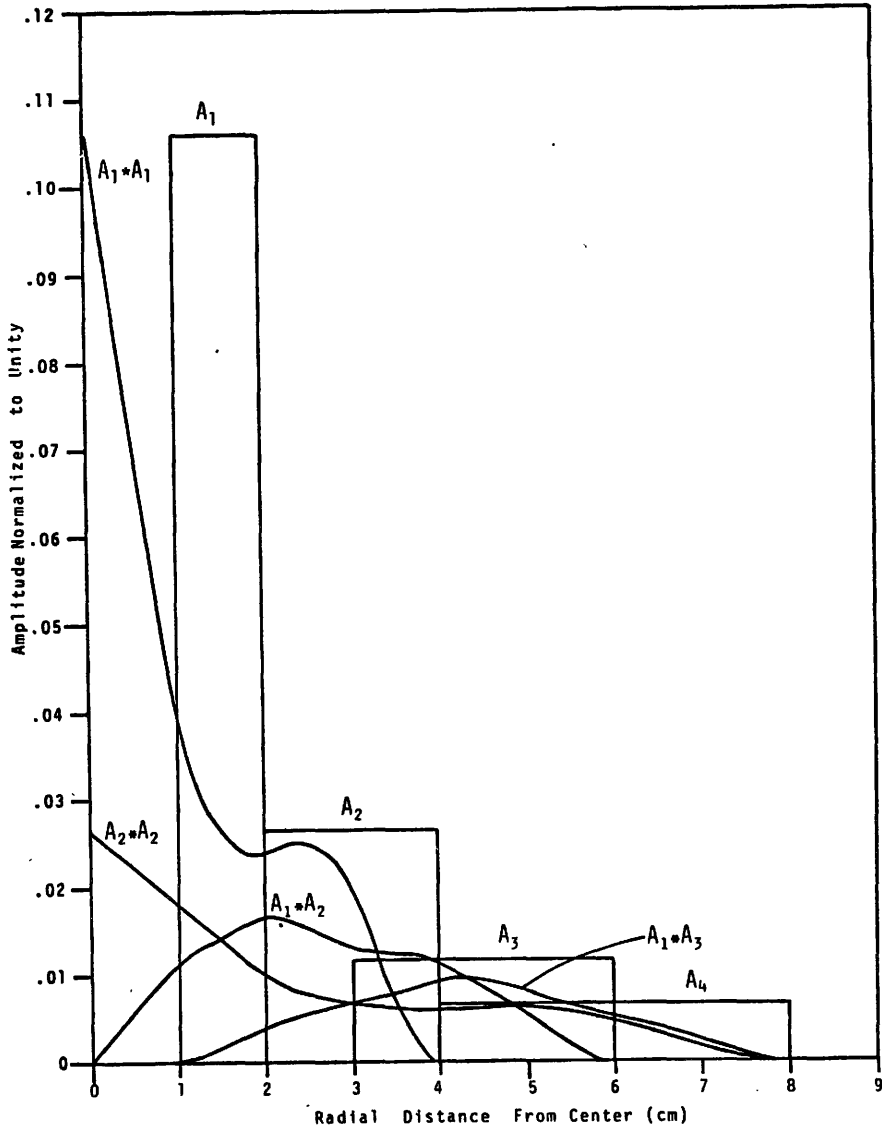
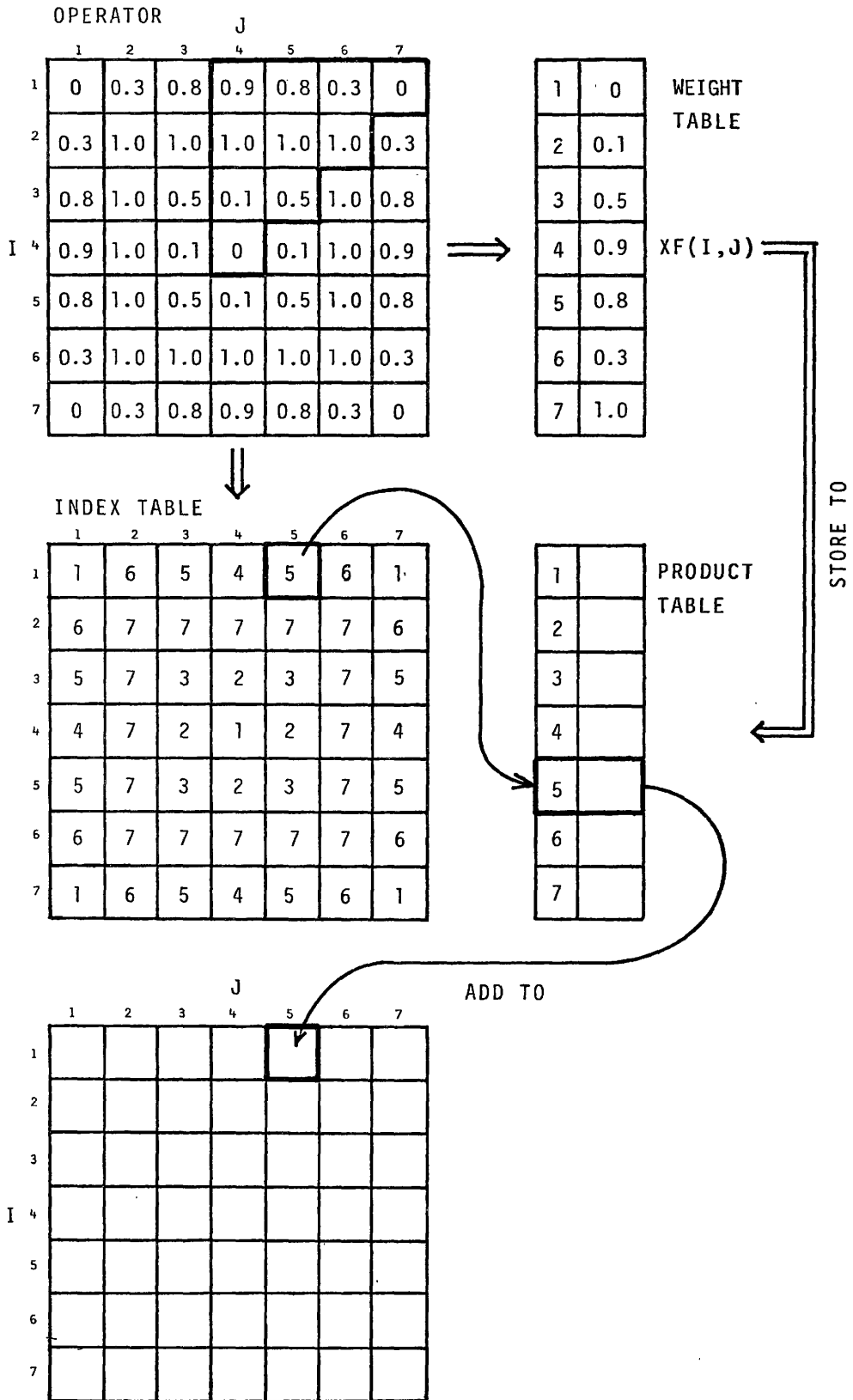


Fig. 6. Convolution of Operators.

2-6. A Convolution Algorithm to Reduce Calculation Time

In calculation of convolutions of the type  $A_i * F_j$ , simplification of calculation is achieved by taking account of the symmetries of operator  $A_i$ . In image processing, we often encounter with the convolution of two matrices, one of which has axial symmetry, therefore it seems worth while to mention briefly about this algorithm. In continuous space,  $A_i$  is symmetric with respect to the axis, but digitization process degrades symmetry, yet digitized  $A_i$  still has 4 axes of symmetry. By appropriate rearrangement of convolution procedures, basic calculation procedure in FORTRAN can be expressed as;

$$H(I+M;J+N) = H(I+M;J+N) + A(M,N)*F(I,J) \quad (18)$$



In eq. (18), we assume  $A(M,N)$  is symmetric.  $F(I,J)$  denotes one picture element to be convoluted and  $H(I+M,J+N)$  denotes picture element to which the convoluted result is accumulated.

Since  $A(M,N)$  is symmetric, we need not calculate all products of  $A(M,N) \cdot F(I,J)$ , over whole  $(M,N)$  space, but rather calculations of products over basic area of  $(M,N)$  space are sufficient. In this way multiplication arithmetic can be reduced.

The necessary procedures are schematically shown in Fig. 7. Here we assume that the matrix size of  $A(M,N)$  is smaller than that of image matrix.  $A(M,N)$  matrix is divided into two tables, i.e. "weight table" and "index table." In the weight table,  $A(M,N)$  values of basic unit are stored. We have to pre-calculate products of  $W(K) \cdot F(I,J)$  and store the results in the "product table." Index table size is equal to the size of  $A(M,N)$ , in which index of product table are stored.

First we increase  $M,N$  and in each step, the content of index table indexes into the product table and the content is read out and is added to image matrix  $H(I+M,J+N)$ . In this way, the necessary product calculations can be reduced to  $1/3 \sim 1/8$ , depending on the size of matrix  $A$ .

If there are the same matrix elements in  $A$ , then the products calculations can be reduced further. In the example shown in Fig.7, the net product calculations are reduced from 10 to 7. In total,  $7 \times 7 = 49$  product calculations are necessary in the straight forward convolution calculation, while this algorithm reduces the net product calculations to 7. A reduction factor of 7 is achieved.

### 3. SIMULATIONAL TESTS AND RESULTS

The present iterative approximation method was tested with simulated phantom of liver and pancreas. Five planes were adopted and each picture element was assumed to 1 cm x 1 cm. Separation between two adjacent planes,  $s$ , was so chosen that liver was divided into 5 slices and was set to 2.5 cm. The blurring operators shown in Fig. 2 b were adopted in this test. One plane consists of 32 x 32 picture elements.

In Fig. 9 and Fig. 13 a are shown the phantom used in this simulational study. In the display through Fig. 8 to Fig.12, one picture element is displayed as two characters in the lateral direction, so as to obtain square like display.

In Fig. 8 the conventional scintigram is shown for comparison which is the superposition of 5 images in Fig. 9.

In Fig. 10 the observed tomographic images are shown. Note that non of 3 cold spots can be discernible in the conventional scintigram and that cold spots can be barely discernible in the tomographic images in Fig. 10. Pancreas can be distinguished from liver neither in the conventional scintigram nor in the tomographic images.

In Fig. 11 are shown the restored sectional images without noise by means

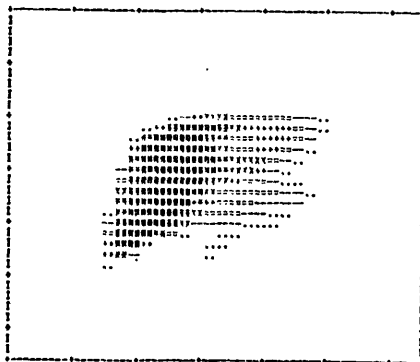


Fig. 8. Conventional Scintigram

of the present method. It is apparent that 3 cold spots can be discernible even with three iterations and that pancreas can be distinguished from liver.

In Fig. 12 are shown the restored images with noise. Here maximum intensity in the original sectional images was assumed to 400 counts that means 5 % statistical noise. Total counts in the whole images are about 170 k counts.

Noise in the observed images is correlated between sectional images, but this effect was not taken into account for simplicity. Covariance between images reduces noise effect in the iteration process, so that this simplification in the simulation leads to larger noise effect in the restored images.

The resultant images in Fig. 12 are essentially the same as Fig. 11a, b and c. Beyond 4 iterations noise increased gradually so that iteration is limited to 3 to 4 times in this example.

In Fig. 13 are shown the restored images without noise in the volumetric display along with the original and the observed images. Note that ghosts of pancreas appeared in the second and the fourth planes, which might be due to somewhat smoother shape of the pancreas. While liver and cold spots have shaper edges, so that they can be restored easily. This suggests that high frequency components can be restored easily but low frequency components are restored but slowly.

#### 4. CONCLUSION

With the present iteration method, images of sharp edges can be restored with 2 to 4 iterations but images of smoother edge can be restored but slowly. This is due to the characteristics of longitudinal tomographies, in which low frequency and D.C. components are lacking. This causes ghost of the images of smooth edges on the other planes. These ghosts are smoother in shape and may not be significant.

This method will help to distinguish overlapping organs and to find lesions on the periphery of large organs such as liver which are difficult to detect with conventional scintigraphy.

This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Cancer Research from Ministry of Health and Welfare.

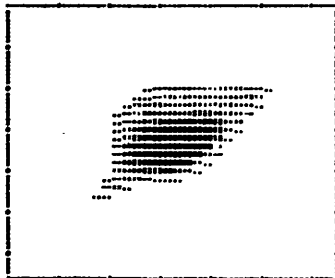
#### REFERENCES

1. P. Schmidlin, "Iterative Separation of Sections in Tomographic Scintigrams," Nuclear Medizin, 11, 1 (1972).
2. M. J. Myers, "Computer Processing in Longitudinal Isotope Tomography," 343 in Information Processing in Scintigraphy, C. Raynaud and A. Todd-Pokropek, Editors, 1975.
3. L. T. Chang, B. Macdonald and V. Perez-Mendez, "Axial Tomography and Three Dimensional Image Reconstruction," IEEE Transactions on Nuclear Science, NS-23, No. 1, 568 (1976).

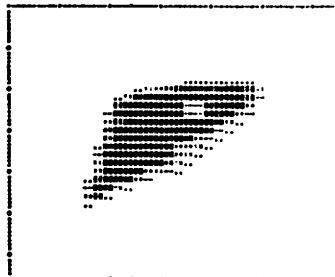
4. G. Chu and K. Tam, "Three-dimensional Imaging in the Positron Camera Using Fourier Techniques," Phys. Med. Biol. 22, 45 (1977).
5. D. K. Faddeev and I. S. Gradshteyn, Applied Calculation Methods of Linear Algebra, Section 2 and Section 3, Government Printing Office for Physical and Mathematical Bibliography, Moscow (1963) (in Russian).
6. T. A. Iinuma and T. Nagai, "Repetitive Correction for a Finite Resolving Power of the Collimator in Radioscanning," Int. J. Appl. Rad. Isot. 18, 325 (1967).
7. T. A. Iinuma and T. Nagai, "Image Restoration in Radioisotope Imaging Systems," Phys. Med. Biol. 12, 501 (1967).
8. I. S. Gradshteyn and I. M. Ryzhik, Table of Integrals, Series, and Products, 696, A. Jeffrey, Translation Editor, Academic Press, New York and London, (1965).



Plane 1



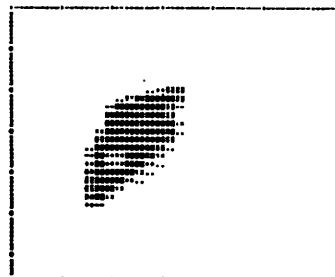
Plane 2



Plane 3



Plane 4



Plane 5

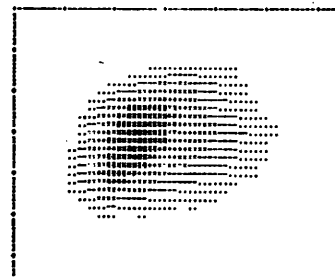
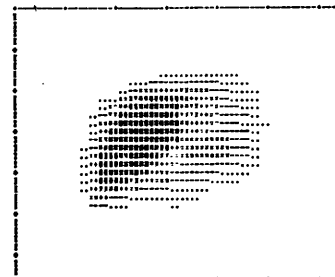
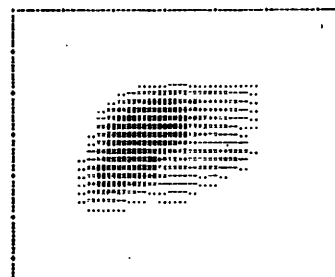
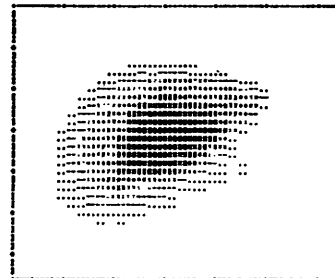
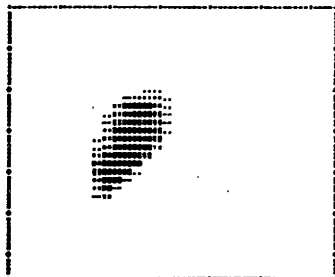
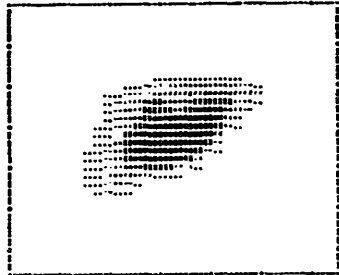


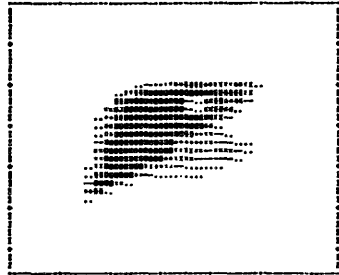
Fig. 9. Original Images.

Fig. 10. Observed Images.

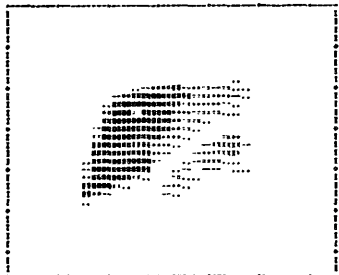
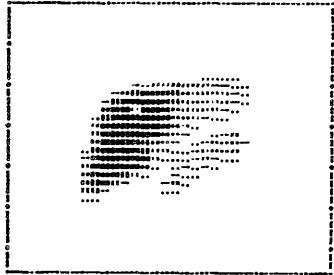
Plane 1



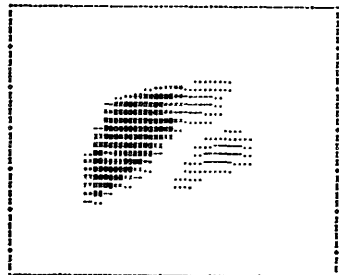
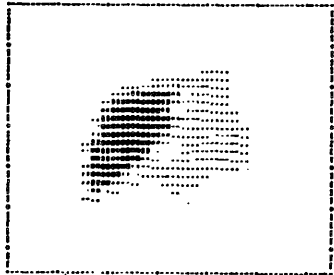
Plane 2



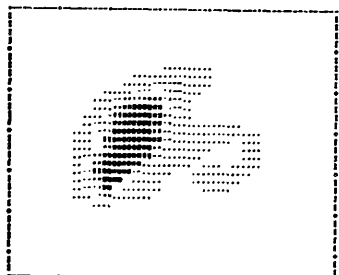
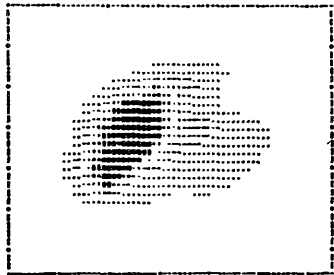
Plane 3



Plane 4



Plane 5

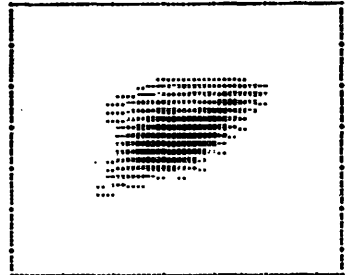
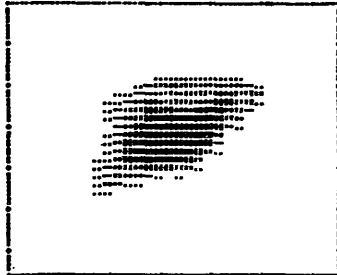


First Iteration

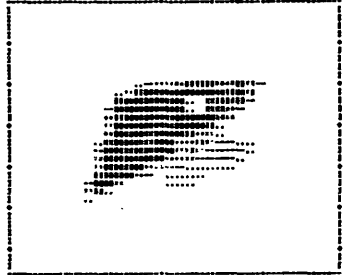
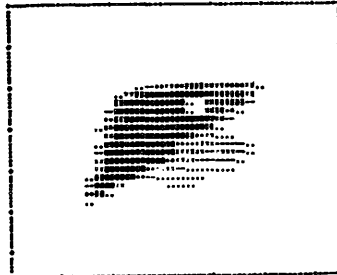
Third Iteration

Fig. 11. Restored Images (without noise).

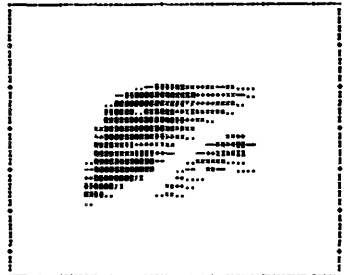
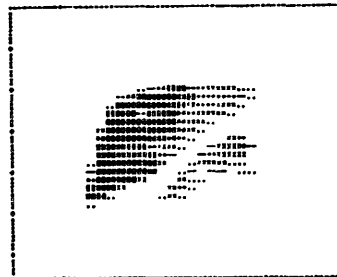
Plane 1



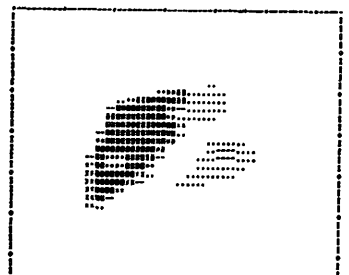
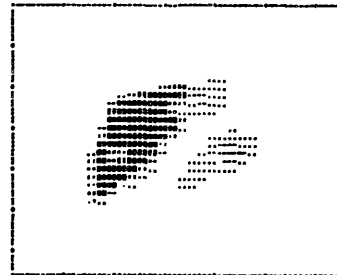
Plane 2



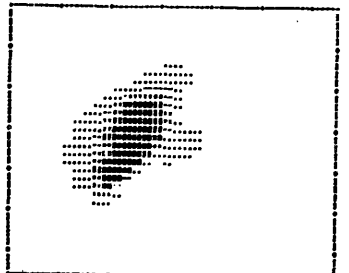
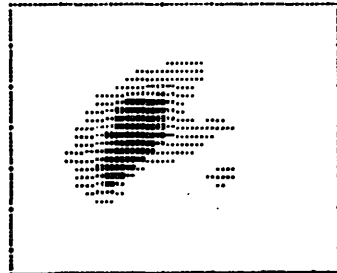
Plane 3



Plane 4



Plane 5

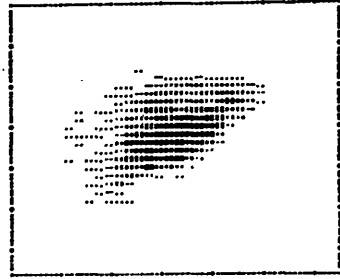


5-th Iteration

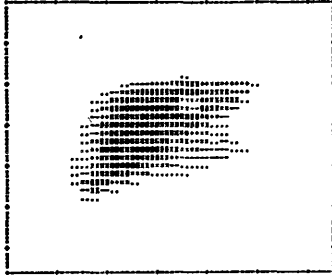
10-th Iteration

Fig. 11. Restored Images (without noise).

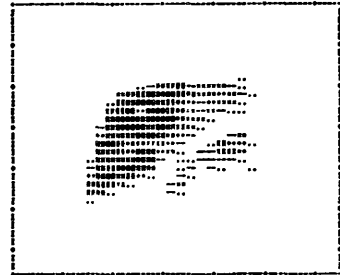
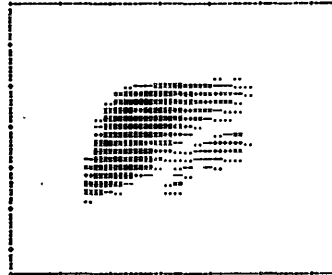
Plane 1



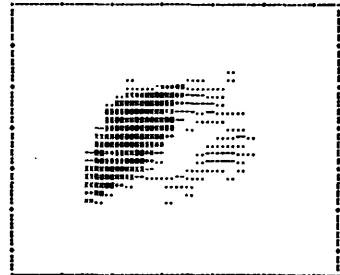
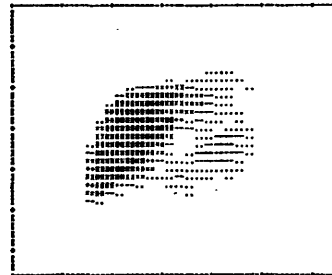
Plane 2



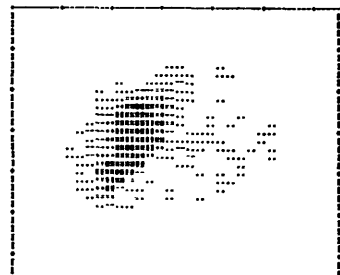
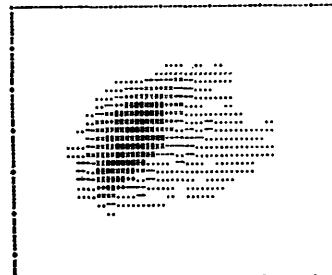
Plane 3



Plane 4



Plane 5

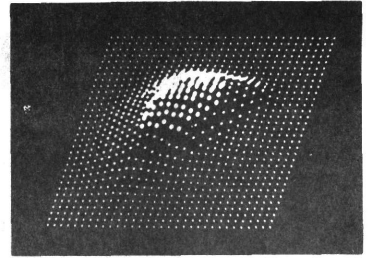
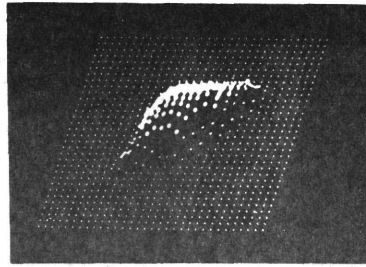


First Iteration

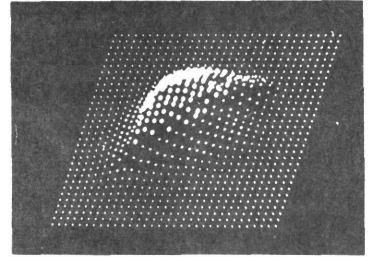
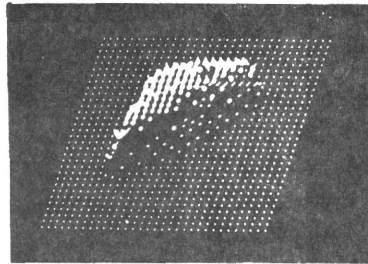
Third Iteration

Fig. 12. Restored Images (with noise).

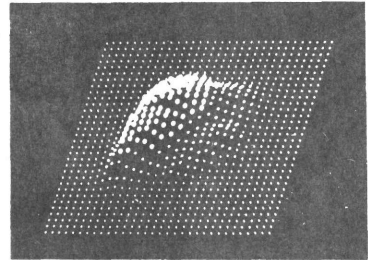
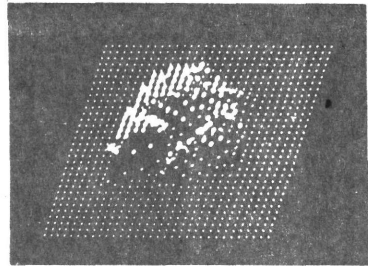
Plane 1



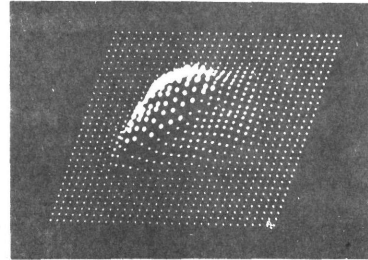
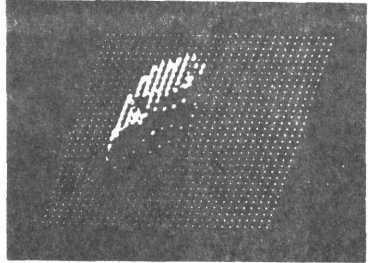
Plane 2



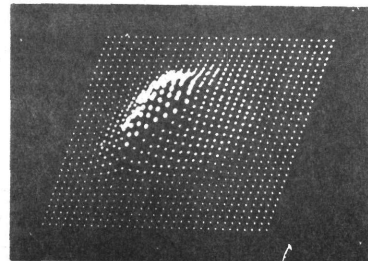
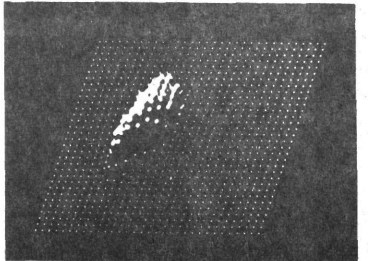
Plane 3



Plane 4



Plane 5

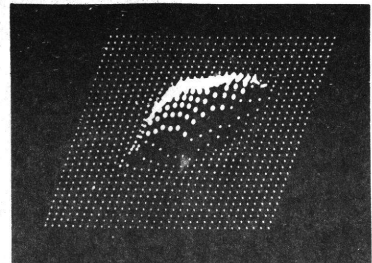
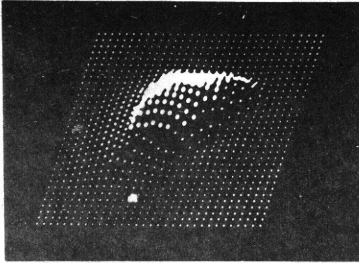


Original Images

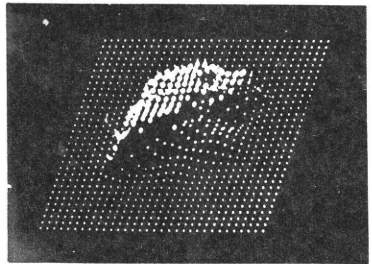
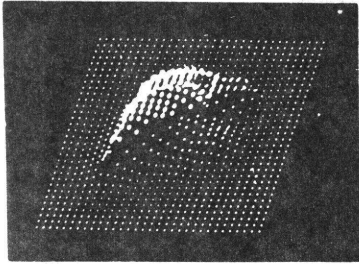
Observed Images

Fig. 13. Volumetric Display (without noise).

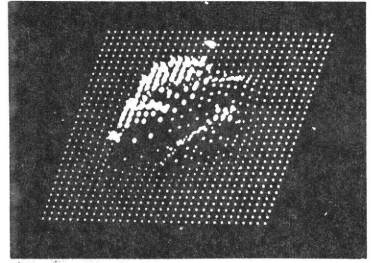
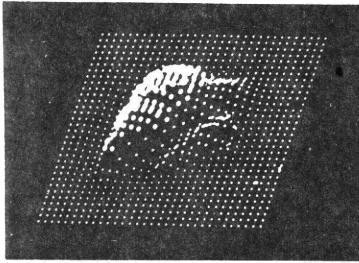
Plane 1



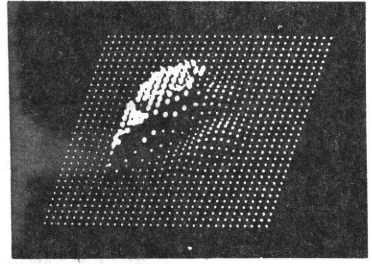
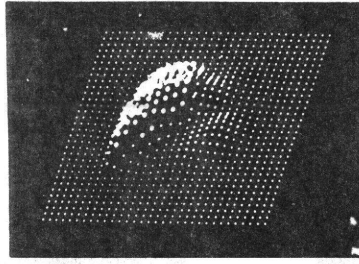
Plane 2



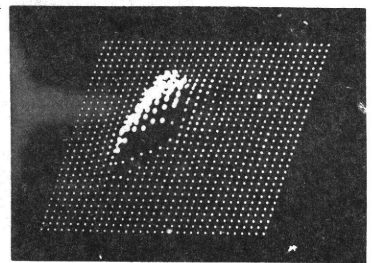
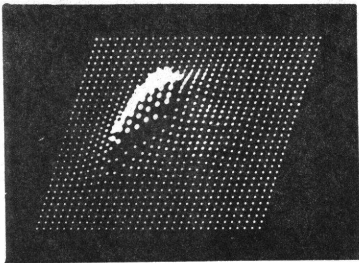
Plane 3



Plane 4



Plane 5

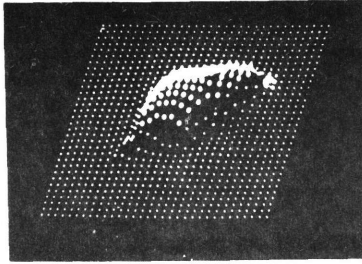


First Iteration

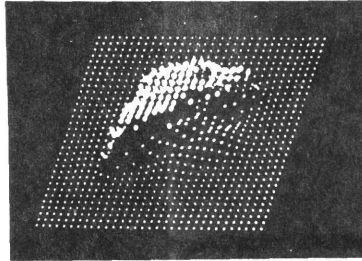
5-th Iteration

Fig. 13. Volumetric Display (without noise).

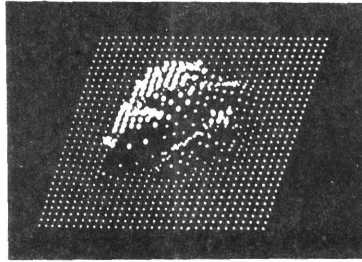
Plane 1



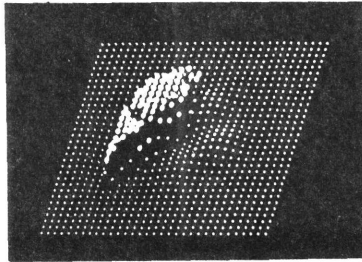
Plane 2



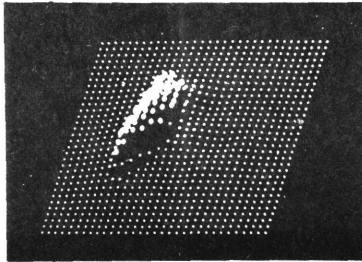
Plane 3



Plane 4



Plane 5



10-th Iteration

Fig. 13. Volumetric Display (without noise).

## 断層シンチグラフィにおける三次元分解能と最適傾斜角

福田信男, 松本 徹

放射線医学総合研究所臨床研究部

280 千葉市穴川4-9-1

1977年6月8日受理

## 1. はじめに

回転式斜平行多孔型コリメータによる断層シンチカメラ<sup>(1~4)</sup>においては、検出器の軸に対してある角度 $\theta$ で孔をあけた斜平行多孔型コリメータをシンチカメラに装着し、これを一定の角速度 $\omega$ で回転させると同時に、コリメータの回転と同期させてベッドを円運動させる方式を採用している。ベッドの回転半径を $R$ とすると、シンチレータの平均発光面からの距離が $R/\tan\theta$ で規定される焦点面上の点線源は、静止した点像を描くのにに対し、その焦点面から $\Delta b$ だけずれた面上の点線源は、半径 $\Delta b \tan\theta$ の円を描くことになる。本研究の目的はコリメータの厚さと、孔の直径を固定した場合について、孔の傾斜角 $\theta$ の関数として、焦点面内の二次元空間分解能と、深さ方向の分解能とを総合した三次元分解能の理論式を定義し、さらに一様平面線源に対する感度の傾斜角依存性について考察し、これらの結果を総合して、傾斜角の最適化理論を展開することにある。

## 2. 深さ方向分解能の傾斜角依存性

断層カメラにとって重要な性能である深さ方向の分解能は、この方式の場合には、野原らの指摘するように、焦点面からずれた点線源に対してはドーナツ状にぼかされるので、カメラの位置分解能を単純に孔の傾斜角 $\theta$ により深さ方向に換算した値をもって代用するわけにはいかない。野原らは、焦点面上の点線源に対する応答の半値幅が、焦点面からのずれによって2倍となるときその点線源の焦点面からの距離をもって深さ方向分解能と定義している。これは測定が容易で

かつ断層効果を的確に表現するパラメータとして重要であるが、その表式が傾斜角 $\theta$ の解析的な式として得られないので、最適傾斜角の理論式を導出するのには使えない。そこでここでは、焦点面から上下方向へのズレの関数としての、トモグラフモードの点線源応答の中心の値についての式を導出し、これを深度方向の応答関数、depth spread function (DSF)と命名し、これの半値幅により、深度方向分解能を表示することにする。

斜平行多孔型コリメータが静止しているという意味での静止モードの場合の点線源応答 $PSF_s(r)$ が、軸対称なガウス関数

$$PSF_s(r) = \frac{a^2}{\pi} e^{-a^2 r^2} \quad (1)$$

で表わせるものと仮定する。ここで $a$ は静止モードの半値幅 $FWHM_s$ と

$$a^2 = \frac{4 \ln 2}{(FWHM_s)^2} \quad (2)$$

という関係にある。これのフーリエ変換で与えられる静止モードの $MTF_s(\nu)$ は、

$$MTF_s(\nu) = e^{-\frac{\pi^2 \nu^2}{a^2}} \quad (3)$$

となる。

以上を出発点として、コリメータとベッドを同期して1回転させるトモグラフモードの場合に考察を進める。1回転させるという操作はフーリエ領域では、焦点面から $\Delta b$ だけずれた面においては、半径 $\Delta b \tan\theta$ の円のフーリエ変換である $J_0(2\pi\nu\Delta b \tan\theta)$ を(3)に乗ずるといことにはかならないので、トモグラフモードの $MTF$ は、

$$MTF_t(\nu; \Delta b, \theta) = e^{-\frac{\pi^2 \nu^2}{a^2}} J_0(2\pi\nu\Delta b \tan\theta) \quad (4)$$

となる。ただし $J_0(x)$ はゼロ次のベッセル関数を表す。この式から、ドーナツ型のトモグラフモードの点

Three Dimensional Resolution and Optimal Angle of Inclination in Tomographic Scintigraphy. Nobuo FUKUDA and Toru MATSUMOTO: Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1, Anagawa, Chiba-shi 280, Japan.



線源応答関数,  $PSF_z(r)$  は, フーリエ逆変換により,

$$\begin{aligned} PSF_z(r; \Delta b, \theta) &= \int_0^{\infty} e^{-\frac{r^2 + \Delta b^2 \tan^2 \theta}{2\nu}} J_0(2\pi\nu\Delta b \tan \theta) \\ &\quad \times 2\pi\nu J_0(2\pi\nu) d\nu \\ &= \frac{a^2}{\pi} \exp[-a^2\{r^2 + (\Delta b \tan \theta)^2\}] \\ &\quad \times I_0(2a^2 r \Delta b \tan \theta) \end{aligned} \quad (5)$$

となる。ただし  $I_0(x)$  はゼロ次の変形ベッセル関数である。

そこで, 深さ方向の応答関数  $DSF$  を, (5) で  $r=0$  とおいたものと定義すると,

$$DSF(\Delta b, \theta) = \frac{a^2}{\pi} e^{-a^2(\Delta b \tan \theta)^2} \quad (6)$$

となる。トモグラフィモードのときの深さ方向の半値幅  $FWHM_d$  を

$$DSF\left(\frac{FWHM_d}{2}; \theta\right) = \frac{1}{2} DFS(0; \theta) \quad (7)$$

で定義すると, (2), (6), (7) から,

$$FWHM_d = FWHM_z / \tan \theta \quad (8)$$

という関係式が成立つことがわかる。(8) がトモグラフィモードの場合に, 深度方向分解能を傾斜角  $\theta$  の関数として表現する式であり, 傾斜角の最適化理論の出発点となる基本定理である。

なお, 以上の導出は, 簡単のために, 静止モードの点線源応答が単一の軸対称ガウス関数で記述される場合についてのみ述べたが, この基本定理は, 任意の数のガウス型関数の線型重ね合わせで記述される場合についても成立する。また, さらに楕円形ガウス関数で記述される静止モードの点線源応答の場合にも (8) は成立する。

### 3. 三次元分解積および平面線源感度の傾斜角依存性と, 最適傾斜角の導出

本方式の断層シンチグラフィの断層面内および深度方向の分解能を総合して表現する指標として, 焦点面の分解能の半値幅を直径とし, 深度方向の分解能の半値幅を高さとする円柱の体積を分解体積とよぶことにする。以下, この指標の傾斜角依存性について考察する。

まず焦点面の半値幅については, 直径  $\rho$  の円柱状孔の垂直横断面に対して角度  $\theta$  だけ斜めに切断して生ずる楕円の長径に比例すると考えてよいので,  $\cos \theta$  に反比例することになる。

$$FWHM_d \propto \frac{1}{\cos \theta} \quad (9)$$

つぎに, 深度方向の半値幅  $FWHM_d$  については (8), (9) より

$$FWHM_d \propto \frac{1}{\sin \theta} \quad (10)$$

ということになる。

したがって, 分解体積 resolution volume (RV) は

$$RV \propto (FWHM_z)^2 FWHM_d \propto \frac{1}{\cos^2 \theta \sin \theta} \quad (11)$$

という傾斜角依存性を示すことになる。

シンチグラフィにおけるもう一つの重要なパラメータとして, 理論的にはコリメータからの距離に依存しないはずの, 無限一様平面線源に対する感度, plane sensitivity (PS) がある。これは斜行する孔の長さ ( $\cos \theta$  に反比例する) の2乗に反比例し, 孔の斜切断面積 ( $\cos \theta$  に反比例する) に比例するので, 結局

$$PS \propto \frac{1}{\frac{\cos \theta}{\cos^2 \theta}} = \cos \theta \quad (12)$$

PS が  $\cos \theta$  に比例することになる。

以上で, 平面線源に対する感度と分解体積の傾斜角依存性がわかったので, つぎにこの両者の比をとってこれを性能指数 performance index (PI) とよぶことにして, これを最大ならしめる最適傾斜角  $\theta_{opt}$  を決めよう。

(11) と (12) により

$$PI = \frac{PS}{RV} \propto \frac{\cos \theta}{\frac{1}{\cos^2 \theta \sin \theta}} = \cos^3 \theta \sin \theta \quad (13)$$

となるので,

$$\frac{dPI(\theta)}{d\theta} \propto -3 \cos^2 \theta \sin^2 \theta + \cos^4 \theta$$

から

$$1 - 4 \sin^2 \theta = 0 \quad (14)$$

を解くと,

$$\theta_{opt} = \sin^{-1}(1/2) = 30^\circ$$

という最適傾斜角がもとめられる。

野原らの採用したコリメータの孔の傾斜角は正に  $30^\circ$  であり, 本報文のような性能指数から見た場合に最適傾斜角を採用していたことになる。

### 4. 結論

回転式斜平行多孔型コリメータによる断層シンチグラフィについて, その点線源応答関数を理論的に導いた。これを出発点として, つぎの諸結果を得た。

1) 孔の傾斜角が  $\theta$  である場合に, 焦点面の半値幅

は  $\cos \theta$  に反比例する。

- 2) 深度方向の半値幅は焦点面のその  $1/\tan \theta$  で与えられ、したがって  $\sin \theta$  に反比例する。
- 3) 焦点面の半値幅を直径とし、深度方向のそれを高さとする円柱の体積で与えられる分解体積は  $\cos^2 \theta \sin \theta$  に反比例する。
- 4) 面線源感度は  $\cos \theta$  に比例する。
- 5) 面線源感度と分解体積の比で与えられる性能指数は  $\cos^3 \theta \sin \theta$  に比例する。
- 6) 性能指数を最大ならしめる最適傾斜角は  $30^\circ$  である。

終わりに臨み、有益な議論をしていただいた、放射線医学総合研究所物理研究部の野原功全、田中栄一両先生に深く感謝いたします。

#### 文 献

- 1) 舘野之男, 他: 第9回日本アイソトープ会議報告文集 B/(7)-2, p.346 (1969)
- 2) G.S. Freedman: *J. Nucl. Med.*, **11**, 602 (1970)
- 3) G. Muehllehner: *ibid.*, **11**, 347 (1970)
- 4) 野原功全, 田中栄一: 核医学, **14**, 89 (1977)

# 機能画像表示における雑音解析と空間分割の最適化

福田信男, 松本 徹

放射線医学総合研究所臨床研究部

280 千葉市穴川4-9-1

1977年5月14日受理

指数関数項にあてはめられる放射能動態曲線の各パラメータの有効不偏分散の理論式を, Fisherの情報マトリックスおよびCramér-Raoの不等式により, 導出した。これを用いて, パラメータの変動係数は放射性薬剤投与量の平方根に反比例することを導いた。またパラメータ地図としての $N \times N$ 分割機能画像の場合に, 各 pixelの信号対雑音比は $N$ に反比例することになり, これを用いて, 全機能画像の情報容量を最大ならしめるものとしての, 最適分割数の理論式を導出した。これらの理論式を $^{133}\text{Xe}$ の肺からの洗い出し曲線から得られた試験関数の場合について適用し, その有用性を認めた。

## 1. はじめに

機能画像(functional image)とは, 放射性薬剤投与後の被験者のRI集積臓器の放射能動態画像データから, 適切な代謝モデルに基づく曲線のあてはめにより, 臓器内微小領域における血流分布, 細胞内への取込み能力などを表現するパラメータを計算し, これを分布図として表示したものである。本画像処理法を実際に適用するにさいしては, 1)放射性薬剤投与量, 2)放射能積算間隔, 3)画像分割数, の3因子を総合的に考慮して, 最適な方法を決める必要がある。このうち, 1), 2)の因子を固定した場合について考察を進める。RI集積臓器の分割数が大に過ぎると, 各微小領域(pixel)の放射能動態曲線は, ポアソン揺動の目立つものとなり, それの曲線あてはめにより得られる各パラメータの変動係数, すなわち, 標準偏差と期待値の比が大となる。このことを機能画像について表現すれば, 雑音の多い画像ということになる。他方, 分割数が小に過ぎれば, RI集積能力の微小欠陥部分などを見落とすおそれがある。

本研究の目的は, この両因子を総合的に考慮して, 機能画像についての最適分割数の理論式を導出し, これを,  $^{133}\text{Xe}$ の肺からの洗い出し曲線の場合にあてはめ, その有用性を検証することにある。

## 2. 観測値がポアソン分布に従う場合のパラメータの変動係数

RI動態画像の場合には, 計数率は期待値を中心としたポアソン分布に従う揺動を示すと考えられるので, このような場合について, 動態データの指数関数

和曲線へのあてはめから得られるパラメータの変動係数の表式を導く必要がある。この問題については, 最近, 堀らによる, 最適サンプリング条件の検討を目的とした, 報文<sup>1)</sup>があるので, われわれもその結果を利用させてもらうことにする。時間間隔 $\tau$ で積算して, 時刻 $t_j = j\tau$ における観測値が $n_j$ である確率は, その時刻における観測値の期待値を $\langle n_j \rangle$ とすれば,

$$p(n_j, \theta_1, \theta_2, \dots, \theta_{2p}) = e^{-\langle n_j \rangle} \frac{\langle n_j \rangle^{n_j}}{n_j!} \quad (1)$$

となる。われわれは, 計数率の期待値が

$$\langle n_j \rangle = \sum_{i=1}^p A_i e^{-\alpha_i t_j} = \sum_{i=1}^p A_i e^{-\alpha_i j\tau} \quad (2)$$

という, 指数関数項に従う場合を考えているので, (1)のパラメータ $\theta$ は

$$(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_p, \theta_{p+1}, \theta_{p+2}, \dots, \theta_{2p}) \\ = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_p, A_1, A_2, \dots, A_p)$$

を意味する。観測値のセット $(n_1, n_2, \dots, n_m)$ に対する尤度関数は

$$L = \prod_{j=1}^m e^{-\langle n_j \rangle} \frac{\langle n_j \rangle^{n_j}}{n_j!} \quad (3)$$

となり, Fisherにより定義された情報マトリックスの $kl$ 要素は,  $E\{\}$ を期待値を表すものとして,

$$I_{kl} = E \left\{ \frac{\partial}{\partial \theta_k} (\ln L) \cdot \frac{\partial}{\partial \theta_l} (\ln L) \right\} \\ = \sum_{j=1}^m \frac{1}{\langle n_j \rangle} \frac{\partial \langle n_j \rangle}{\partial \theta_k} \frac{\partial \langle n_j \rangle}{\partial \theta_l} \quad (4)$$

となる。いま, 情報マトリックス $I$ を

$$I = \begin{bmatrix} I^{(1,1)} & I^{(1,2)} \\ I^{(2,1)} & I^{(2,2)} \end{bmatrix} \quad (5)$$

なるブロックに分け, 各ブロックの成分を(2), (4)により計算すると, つぎのようになる。

$$I_{ki}^{(1,1)} = \sum_{j=1}^m \frac{1}{\langle n_j \rangle} A_k A_j \tau e^{-(\alpha_k + \alpha_j)j\tau} \quad (6)$$

$$I_{ki}^{(1,2)} = I_{ik}^{(2,1)} = - \sum_{j=1}^m \frac{1}{\langle n_j \rangle} A_k j \tau e^{-(\alpha_k + \alpha_j)j\tau} \quad (7)$$

$$I_{ki}^{(2,2)} = \sum_{j=1}^m \frac{1}{\langle n_j \rangle} e^{-(\alpha_k + \alpha_j)j\tau} \quad (8)$$

尤度  $L$  を最大ならしめるようにして得られるパラメータセットの分散の有効不偏推定量は、Cramér-Raoの不等式により、Fisherの情報マトリックスの逆マトリックスの対角要素として得られる。したがって、パラメータ  $\alpha_i$  および  $A_i$  の各有効不偏分散  $\sigma^2(\alpha_i)$  および  $\sigma^2(A_i)$  は、それぞれ

$$\sigma^2(\alpha_i) = I_{ii}^{-1} \quad (9)$$

$$\sigma^2(A_i) = I_{pp+1, p+1}^{-1} \quad (10)$$

で与えられる。さらに変動係数  $CV(\alpha_i)$  および  $CV(A_i)$  は、

$$CV(\alpha_i) = \frac{(\sigma^2(\alpha_i))^{1/2}}{\alpha_i} = \frac{(I_{ii}^{-1})^{1/2}}{\alpha_i} \quad (11)$$

$$CV(A_i) = \frac{(\sigma^2(A_i))^{1/2}}{A_i} = \frac{(I_{pp+1, p+1}^{-1})^{1/2}}{A_i} \quad (12)$$

となる。逆行列の対角要素は数値的に計算する必要がある。このようにして計算した変動係数の実例を以下に示す。以下では、すべて試験関数の各係数は1秒間の計数率を意味する。

最初に、 $^{133}\text{Xe}$  の肺からの洗い出し動態から得られ

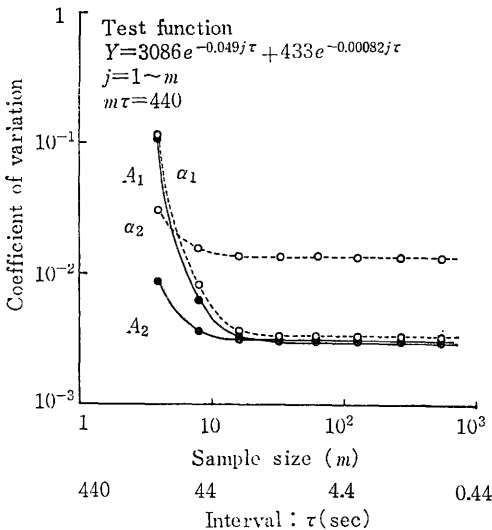


Fig. 1 Coefficients of variations as functions of time scale interval (or sample size) for fixed total observation period ( $m\tau = 440$  sec).

た、Fig. 1 に示す試験関数で、総観測時間を 440 秒と固定した場合について、各パラメータの変動係数が、積算回数  $m$  によりどのように変わるかについての計算結果を Fig. 1 に示す。各パラメータとも積算回数が 10 回以下すなわち、積算時間が 44 秒以上になると、急速に、変動係数が大となり、パラメータの統計精度が低下することがわかる。

つぎに、積算時間を 8 秒、積算回数を変動させた場合についての検討結果を Fig. 2 に示す。この図に見るように、パラメータ  $\alpha_1$  および  $A_1$  の変動係数は、積算回数が 100 以上ではほとんど変わらない。これに反し、パラメータ  $\alpha_2, A_2$  は積算回数が 1000 位までは減少傾向を示す。

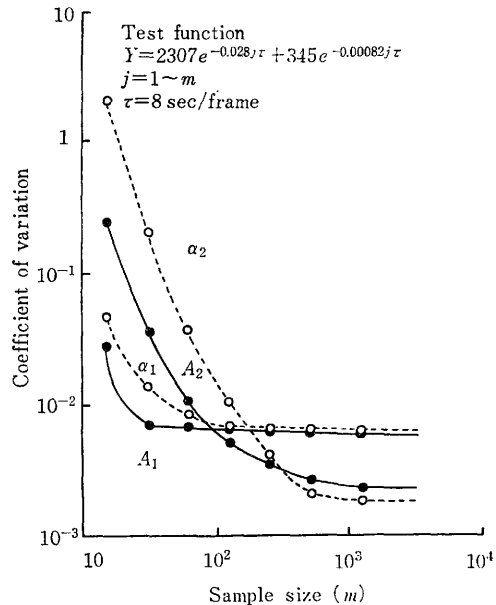


Fig. 2 Coefficients of variations as functions of sample size for fixed time scale interval ( $\tau = 8$  sec).

つぎに積算時間を 8 秒、積算回数を 55 回と固定した場合についての検討結果について述べる。最初に、放射能動態測定中の放射能の物理的減衰が無視し得ない場合に、それがパラメータの変動係数にどのような影響を示すかについての計算結果を Fig. 3 に示す。これは、各指数に放射性核種の崩壊常数  $\lambda$  を加えて (6), (7), (8) 式を使って計算した。ただし、各核種の標識化合物の生物学的挙動が  $^{133}\text{Xe}$  と同じと仮定してあるので、これはあくまでも仮想的なものである。この結果から見ると、 $^{133}\text{Xe}$  の代わりに、それと生理的には類似の  $^{15}\text{N}_2$  では、ほぼ同じ統計精度のパラメータが得られる

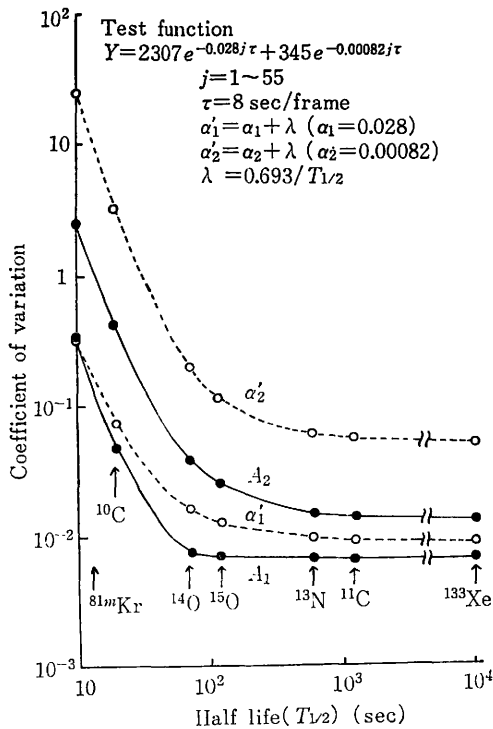


Fig. 3 Coefficients of variations as functions of half life of radionuclide for fixed sample size and time scale interval ( $m=55$ ,  $\tau=8$  sec).

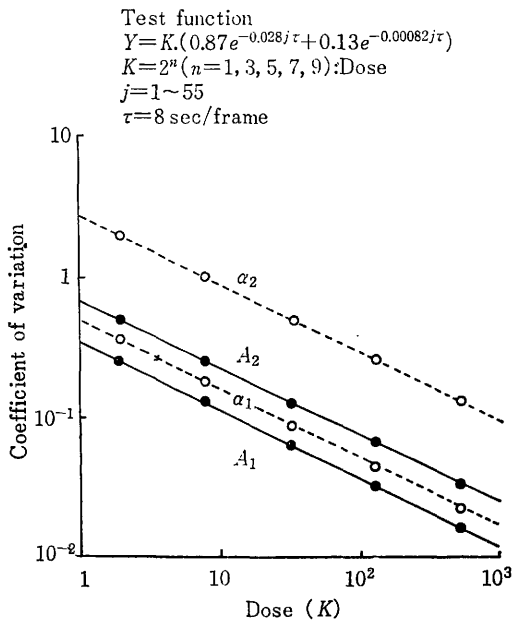


Fig. 4 Coefficients of variations as functions of dose of radionuclide for fixed sample size and time scale interval ( $m=55$ ,  $\tau=8$  sec).

が,  $^{81m}\text{Kr}$  では著しく統計精度が低下することがわかる。

つぎに, 放射性薬剤投与量を, Fig. 4 に示すように, 係数  $K=2^n$  ( $n=1, 3, 5, 7, 9$ ) という形で増やした場合のパラメータの変動係数を計算した。結果は同図に見られるように, 変動係数は投与量の平方根に逆比例することを示している。このことは, 情報マトリックスの投与量依存性を(6), (7), (8)式で考慮し, 逆マトリックスの投与量依存性について考察することにより, 解析的にも証明できる。

また, この基本定理は, 全画像において均一の放射能動態を示す場合に,  $N \times N$  分割により, 各 pixel の放射能動態カーブの係数は, 全画像のその  $N^2$  倍になるので, パラメータの変動係数は  $N$  倍になるということの意味する。これは, 換言すれば,  $N \times N$  分割の機能画像の各 pixel の信号対雑音比は, 全画像の動態曲線のあてはめから得られるものに比し,  $1/N$  に低下するということである。この定理が, つぎに述べる最適分割数の理論の出発点である。

### 3. 情報容量の最大化による分割数の最適化

2. で述べたように, 全画像の動態曲線のあてはめより得られたパラメータの信号対雑音比を  $P$  とすると, その  $N \times N$  分割機能画像の各 pixel のそれは  $P/N$  となる。そこで, 雑音の  $\alpha$  倍の信号を検出して初めて有意の信号とした場合に, 各 pixel の Shannon の意味の情報容量を  $\log_2(P/\alpha N)$  で定義する。すると全機能画像の情報容量は  $N^2 \log_2(P/\alpha N)$  となる。これを最大ならしめる最適分割数は,  $N$  を連続の場合に拡張して,

$$\frac{\partial}{\partial N} \{N^2 \log_2(P/\alpha N)\} = 0 \quad (13)$$

を解くことにより

$$N_{opt} = P/\alpha\sqrt{e} \quad (14)$$

と求まる。従って, この場合の全情報容量  $I_{max}$  は

$$I_{max} = \frac{1}{2} \frac{P^2}{\alpha^2 e} \log_2 e$$

となり,  $P^2$  に比例することがわかる。Fig. 5 には,  $\alpha=3$  として, 横軸に  $P$  をとり,  $N_{opt}$  および  $I_{max}$  を示してある。

また Table 1 には,  $^{133}\text{Xe}$  の洗い出し曲線から得られた試験関数の場合について, 各パラメータについて 1) 全画像より得られる変動係数 CV, 2) その逆数としての信号対雑音比  $P_{tot}$ , 3) 最適分割数  $N_{opt}$ , 4) 最大情報容量  $I_{max}$  を示してある。なおこの場合も, 積

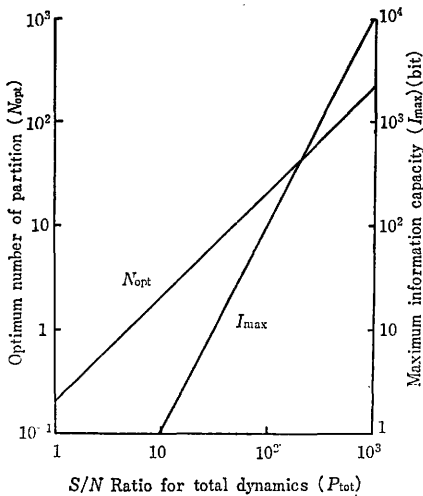


Fig. 5 Optimum number and the maximum information capacity as functions of  $S/N$  ratio for total dynamics.

Table 1 Coefficients of variations (CV),  $S/N$  ratios ( $P$ ), optimum number of partition ( $N_{opt}$ ), and the maximum information capacities ( $I_{max}$ ) for each parameters estimated from the  $^{133}\text{Xe}$  washout curve of lung

Test function			
$Y = 2307e^{-0.0283t} + 345e^{-0.00082t}$			
$j = 1 \sim 55$			
$\tau = 8 \text{ sec/frame}$			
CV	$P_{tot}$	$N_{opt}$	$I_{max} (\text{bit})$
$\alpha_1$ $9.2 \times 10^{-3}$	109	22	350
$\alpha_2$ $5.3 \times 10^{-2}$	19	3.8	11
$A_1$ $6.7 \times 10^{-3}$	149	30	655
$A_2$ $1.3 \times 10^{-2}$	77	16	175

Significant deviation coefficient:  $\alpha = 3$

CV: Coefficient of variation

$P_{tot}$ :  $S/N$  ratio

$N_{opt}$ : Optimum number of partition

$I_{max}$ : Maximum information capacity

算回数 55, 間隔 8 秒,  $\alpha = 3$  という値を用いて計算してある。ここで得られた最適分割数は, われわれが, 直観的に選択している分割数 32 とほぼ等しい値であり, われわれの理論が, 大体の見当付けに有効であることを示している。

#### 4. 考 按

放射性薬剤投与後の被験者の RI 集積臓器のガンマカメラによる動態計測とその機能画像表示は, X線CT

の普及により, 核医学診断法が静態画像による形態診断から動態画像による機能・形態総合診断への転換を迫られている現在, ますま重要になってきている。

その場合に, 計測放射能時系列値から, 適切なモデルにより曲線のあてはめを施行して, 動態パラメータを抽出し, それを分布図として表現するにさいしての, 各パラメータの統計精度の検討を行う必要がある。本論文においては, 放射能崩壊のポアソン揺動がどのようにパラメータの分散に伝播するかという点について, 堀らと同様に, Fisher の情報行列と Cramér-Rao の不等式に基づき, 有効不偏分散量の表式を利用して検討した。その結果, Fig. 1 に示すように, 総観測時間を一定にした場合, 積算時間間隔が極端に長くないかぎり, パラメータの変動係数がほとんど不変であった。このことは, ガンマカメラによる放射能積算計測の場合, 積算回数減少による動態曲線に含まれる情報と, 積算時間間隔の延長によるカウント数増加効果との相殺によるものと推定される。また Fig. 2 に示すように, 積算時間間隔を固定した場合には, 各パラメータについて変動係数がある値以下に抑えるに必要な最小積算回数をもとめることが可能である。以上の 2 点は堀らの得た結果と同様である。以下は著者らにより初めて試みられた問題である。

最近におけるサイクロロン生産短半減期 RI の重要性にかんがみ, RI の物理的減衰がパラメータの変動係数に及ぼす影響について検討し, Fig. 3 のように, 最近流行の兆しのある  $^{81m}\text{Kr}$  は, その 13 秒という超短半減期から見て当然のことながら, 機能画像表示には不相当であることを認めた。それに反し,  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$  (以上, 半減期 20 分),  $^{13}\text{N}_2$  (半減期 10 分) 等は  $^{133}\text{Xe}$  と同じ  $S/N$  比の機能画像表示が可能である。

つぎに, Fig. 4 に示したように, すべてのパラメータの変動係数は RI 投与量の平方根に反比例することを認めたが, これは任意の線形トレーサーカイネティックスの場合に成立する基本定理であり, 従来その報告を見ないものである。この定理により全画像を分割しない場合の動態曲線のあてはめにより得られるパラメータの変動係数の逆数としての  $S/N$  比をもとめれば, 画像の  $N \times N$  分割による各絵素あたりのパラメータの  $S/N$  比とさらには情報容量を計算することが可能になる。これを用いて,  $N \times N$  分割の場合の全機能画像の情報容量の理論式が得られ, それを最大にする最適空間分割数の理論式が導出された。その結果, 1) 最適空間分割数は, 全カイネティックスのパラメータの  $S/N$  比に比例する。2) 最大情報容量は上の  $S/N$

比の2乗に比例し, 従って投与 RI量に比例する。3) 最適空間分割の場合の各絵素あたりの平均情報容量は普遍的な値  $\frac{1}{2} \log_2 e$  bit である。という諸定理を得た。

これらの結果は, 従来その報告を見ない実用的にも有用な結果と考えられる。

## 5. おわりに

放射能動態解析の場合のサンプリング回数と時間間隔の最適化については, 最近その報告<sup>1)</sup>を見るが, 同様の手法を機能画像の分割数の最適化に適用した報告は知られていない。

そこで, 本報文においては,  $^{133}\text{Xe}$  の肺からの洗い出し曲線から得られた試験関数について, この問題を検討した。最初に, Fisher の情報マトリックスと, Cramér-Rao の不等式により, 指数関数とあてはめの場合の各パラメータの変動係数の理論式を導出し, これを用いて, 総観測時間一定の場合の, 積算回数, 時間間隔依存性を検討した。第二に, 本法を  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  などの短半減期 RI 使用の場合に適用すると,

変動係数がどのようになるかについて検討した。第三に, パラメータの変動係数は一般的に投与量の平方根に逆比例することについて, 数値的にも解析的にも考察した。

ついで, この定理を用いて, 機能画像の各 pixel の情報容量は,  $N \times N$  分割の場合には, 全画像の動態解析から得られるパラメータのそれに比し,  $1/N$  に低下することについて考察した。この基本定理を用いて,  $N \times N$  分割の機能画像の各 pixel および全体の情報容量を定義した。全情報容量を最大ならしめることにより, 最適分割数の表式を導出した。この理論式を  $^{133}\text{Xe}$  の肺からの洗い出し曲線の場合について適用し, 合理的な結果を得た。

## 文 献

- 1) 堀 正二, 他: 医用電子と生体工学, 15, 31~37 (1977)

## Abstract

### Noise Analysis and Optimization of Spatial Partition in Functional Imaging

Nobuo FUKUDA and Toru MATSUMOTO

Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences  
4-9-1, Anagawa, Chiba-shi 280, Japan

*Sequential data obtained in the tracer kinetic study is usually expressed by a sum of decaying exponentials  $q(t) = \sum_{i=1}^n A_i \exp(-\alpha_i t)$ . In this study propagation of the Poissonian fluctuation of radioactivity to the fluctuation of parameters  $\alpha$  and  $A$  was discussed by using the Fisher's information matrix and the Cramér-Rao's inequality. Thus the effect of the variations of temporal sampling interval and of total observation time on the coefficient of variations for parameters  $\alpha$  and  $A$  were investigated.*

*The increased coefficient of variations due to the super-shortlife of radionuclide was also discussed.*

*A fundamental theorem relevant to the functional imaging was observed, which states that the coefficient of variations of parameters are inversely proportional to square root of the administered tracer dose.*

*Hence, S/N ratio given by the inverse of the coefficient of variation for each pixel of  $N \times N$ -partitioned image is one  $N$ -th of that of the total kinetic parameters provided that the kinetics is spatially uniform. Then the information capacity on each pixel was defined. Finally, an analytical expression of the optimal number of the partition maximizing the total information capacity given by  $N^2$  times the information capacity of each pixel was derived.*

*These theories were successfully applied to the  $^{133}\text{Xe}$  washout curves from lung.*

(Received May 14, 1977)

## 《原 著》

## シンチレーションカメラの感度不均一性に関する研究

## —第1報 不均一性の表示法—

松 本 徹\*

## I. 緒 言

アンガー型シンチレーションカメラには視野内で感度の不均一性が内在し<sup>1,2)</sup>, RI イメージの読影の妨げになること<sup>3-5)</sup>がある。そのため不均一性を補正しようとする試み<sup>6-9)</sup>がなされている。その方法には多くの種類があるが、もっとも厳密な方法はデジタル電子計算機を利用するもの<sup>10,11)</sup>である。この場合、補正の手順は大きく分けて、次の3段階となる。(a)感度不均一性の測定、(b)不均一性の定量的評価、(c)補正用マトリックスの作成および補正の実行。しかし、実際に不均一性補正を行なう時、上述の各段階において、具体的に手順をどのようにしたらよいかを、系統的に論じた報告はない。そこで著者はデジタル電子計算機によるシンチレーションカメラの感度不均一性補正の方法を確立するため、まず(1)不均一性の尺度をあらわす指標、および不均一性補正用の、smoothing 処理法について検討した。次に、(2)不均一性をあらわす後述の flood 像を多くの因子の関数として測定し、各種因子による不均一性の変化を定量的に評価した。

本報では、以上の2点に関して、一連の実験を

行なって得られたいくつかの知見の中から、主として(1)に関するものについて述べる。(2)の結果については、第2, 3報で報告する。

## II. 不均一性をあらわす変動係数

シンチレーションカメラ(以下、単にカメラという)の感度不均一性は、適当な線源(コリメータ装着時は厚さの等しい板状線源、コリメータ無しの場合は点線源)を用いてカメラの全視野に、一様に $\gamma$ 線を入射させることにより測定することができる。このRI イメージを flood 像という。flood のデジタルイメージからカメラの不均一性を数値的に表示することができる。

本報では不均一性を定量的に評価するため次のような不均一性の尺度について検討した。測定された flood 像にはカメラの本来の不均一性による計数値の変動( $\sigma_u^2$ )と計数値の統計的変動( $\sigma_p^2$ )の2つが含まれている。そこで、flood 像の計数値から実測して得られる分散を  $\sigma_i^2$  であらわし、近似的に次式のような分散の加法性が成立すると仮定する。

$$\sigma_i^2 = \sigma_u^2 + \sigma_p^2 \quad (1)$$

ここで flood 像の1画素当たりの平均計数値を  $\bar{c}$  とすると、ポアソン分布の法則より、

$$\sigma_p^2 = \bar{c} \quad (2)$$

また、flood 像の分散  $\sigma_i^2$  は関心領域を構成する画素数  $n$ , 座標  $(x, y)$  の画素の計数値を、

$$c_i (i=1, 2 \sim n) \text{ とすると、}$$

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

受付: 52年3月24日

最終稿受付: 52年4月28日

別刷請求先: 千葉市穴川4丁目9番1号(〒280)

放射線医学総合研究所臨床研究部

松 本 徹



$$\sigma_i^2 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (c_i - \bar{c})^2 \quad (3)$$

したがって、

$$\sigma_u^2 = \sigma_i^2 - \bar{c} \quad (4)$$

以上より flood 像の不均一性のみに由来する分散  $\sigma_u^2$  を求めることができる。ただし、このままでは flood 像の測定の際計数値を多く集積するほど  $\sigma_u^2$  の値も大きくなってしまふ。そこで flood 像の計数値とは無関係に不均一性の程度をあらわすことができる指標として、平均計数値  $\bar{c}$  との相対値、すなわち次式のような変動係数(%)を用いることにした。

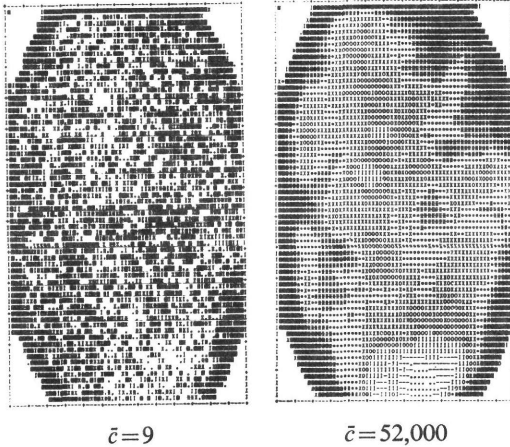


Fig. 1 Flood image as a function of  $\bar{c}$  (=average counts/pixel) from 9 to 52144. Conditions:  $^{57}\text{Co}$  point source in air, isotope peak: centered in window, window width: 20%, without collimator

grey scale	pixel counts/ $\bar{c} \times 100\%$	characters
1	$\leq 75\%$	blank
2	75- 80%	.
3	80- 85%	-
4	85- 90%	I
5	90- 95%	O
6	95-100%	X
7	100-105%	*
8	105-110%	X +
9	110-115%	X + O
10	115-120%	X + OM
11	120<	X + OMW

$$\text{不均一度} = \frac{\sigma_u}{\bar{c}} \times 100 = \frac{1}{\bar{c}} \sqrt{\sigma_i^2 - \bar{c}} \times 100\% \quad (5)$$

次に、この指標が有効であることを証明するため不均一性が変動しないと思われる 24 時間以内に、1 画素当たりの平均計数値  $\bar{c}$  が 9~52,000 カウントにわたるカメラ自体の不均一性をあらわす flood 像を測定した。使用したカメラは東芝製 G CA 202 遅延線型である。flood 像は TOSBAC 3400 Model 31 オンライン電子計算機システム<sup>13)</sup>により収集した。

Fig. 1 に  $\bar{c}=9$  と 52,144 カウントの場合の flood 像( $^{57}\text{Co}$ による)を示す、これより(5)式を用いて不均一度を計算した。結果(A)を Table 1 に示す。ここで flood 像は  $64 \times 64$  画素で表示し、1 画素は  $4.6 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$  である。以下の実験データの解析に際してはカメラの周辺部の高感度領域は臨床

Table 1 The quantity non-uniformity vs. parameters vs. average counts per field element.

parameters of non-uniformity *	$\bar{c}$ = average counts per element				
	9	165	925	10096	52144
	33%	7.8%	3.3%	1.0%	0.44%
A	6.28%	6.78%	6.71%	6.72%	6.75%
B	75.2%	33.3%	17.1%	13.4%	13.0%
C	33.7%	10.3%	7.48%	6.78%	6.77%
D	103%	34.8%	26.5%	23.9%	24.0%

- \* : Counting statistics for 1 standard deviation.
- A :  $\sigma_u/\bar{c} = \sqrt{\sigma^2 - \bar{c}}/\bar{c} \times 100$  (%)  
 $\sigma$  = The std. dev. of counts in region of interest.
- B : The percentage of number of elements which exist within the range from  $(\bar{c} - 10\% \bar{c})$  to  $(\bar{c} + 10\% \bar{c})$ .<sup>14), 15), 16)</sup>
- C :  $\sigma/\bar{c} \times 100$  (%)<sup>8), 17)</sup>
- D :  $1/2 \cdot (c_{\max} - c_{\min})/\bar{c} \times 100$  (%)  
 $c_{\max}$  = The maximum count of element  
 $c_{\min}$  = The minimum count of element<sup>18), 19)</sup>

Conditions:

- Source:  $^{57}\text{Co}$  point
- Without collimator
- Head tuning: Near perfect
- Isotope peak: Centered in window
- Window width: 20%

Note, parameter-A adopted by the authors have fixed value as compared with the parameters B, C, D defined by other reporters.

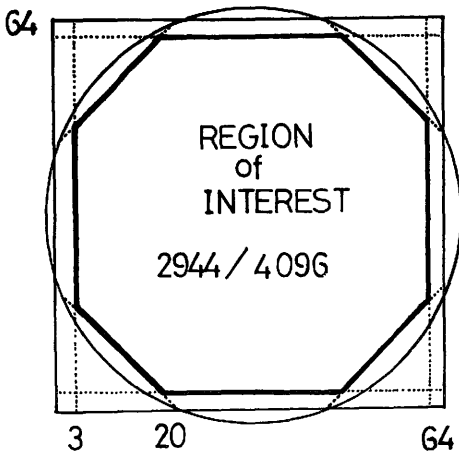


Fig. 2 Region of interest used for quantitative assessment of the non-uniformity. Effective area is 2944/4096 ( $64 \times 64$ )

像を求める時、必要でないのを除外した。したがって flood 像の関心領域は Fig. 2 に示す約 3,000 画素で構成される。

Table 1 には他の論文に採用されている不均一性の尺度で計算した結果<sup>8, 14-19)</sup> B, C, D も示してある。これより次のようなことがいえる。

解析対象の 5 個の flood 像は統計変動  $\sigma_p$  のみが異なり、不均一性の程度は一定のはずである。しかし指標 B, C, D の値は統計変動に比例して変化するような不均一度を示している。一方、指標 A の不均一度は一定である。指標 C は (3) 式の  $\bar{n}$  と平均計数値  $\bar{c}$  との相対値であるが、統計変動が  $\bar{c}$  の 1% 以下の flood 像において指標 A と同じになる。また、この Table から各指標ごとに、 $\bar{n} = 52,144$  (相対標準偏差 0.44%) の時の不均一度を 1 にノーマライズして  $\bar{c}$  の関数である曲線を探してみると、それらは  $\bar{c} \geq 24,000$  カウントで一致し、大体 1.0 に近い値になることがわかる。すなわち、画素当たりの平均計数値が 24,000 以下の flood 像では指標 A のみが不均一度を正しく表示する。また、指標 A において  $\bar{c} = 9$  の flood 像の不均一度のみが他に比べて多少小さくなっている。これは flood 像の計数値が余り少な過ぎると (1) 式

の仮定が成立しなくなるとを暗示している。したがって、指標 A で正確に不均一度を算出するには flood 像全体で少なくとも 40,000 カウント以上集める必要がある。

### III. flood 像の smoothing 処理

(1) 式に示すごとく、flood 像の分散は不均一性と統計変動が重畳した結果生じると考えられる。したがって、統計変動の大きな flood 像を用いて不均一性補正を行なうと補正後臨床像に統計変動が伝播する。また、不均一性を定量的に評価する時不均一性パターンの変化の検出が鈍感となる。そのため flood 像の統計変動はできるだけ小さい方がよい。統計変動を小さくする第 1 の方法は Fig. 1 に示すようにできる限り計数値を蓄積することである。たとえば 1 画素当たり  $10^4$  カウント集めれば統計変動は 1% となる。しかし、 $64 \times 64$  マトリックスの flood 像を形成するには  $4 \times 10^7$  の計数値が必要である。これを  $10^4$  cps の計数率で測定したとしても約 1 時間以上の時間がかかる。そのためこの方法は余り実用的でない。一方、カメラに内在する不均一性パターンはゆるやかな変動であるのに対して統計変動は画素ごとの変動であり、高周波成分を多く含んでいる。そこで他の方法として不均一性パターン ( $\sigma_w$ ) には余り影響しないで統計変動 ( $\sigma_p$ ) のみを大きく減少させるような smoothing 処理法を考えることにした。

#### (a) 統計変動 ( $\sigma_p$ ) に対する smoothing 効果

smoothing 用フィルターとして、関数  $p(x, y)$  を選んだ時、統計変動  $\sigma_p$  を含む flood 像に smoothing を施した後の変動  $\sigma_p'$  は一般的に次式のごとくあらわされる。

$$\sigma_p' = \sqrt{\frac{\bar{c}}{A}} \quad (7)$$

ただし、 $\bar{c}$  は flood 像の 1 画素当たりのカウント。

$$A = 1 / \iint_{-\infty}^{\infty} p(x, y)^2 dx dy \quad (8)$$

$$\iint_{-\infty}^{\infty} p(x, y) dx dy = 1 \quad (9)$$

ここで  $p(x, y)$  を次式のごとく 2 次元ガウス分布関数とすると、

$$p(x, y) = k \cdot \exp\{-(x^2 + y^2)/2\sigma^2\} \quad (10)$$

$$A = 4\pi\sigma^2 \quad (11)$$

(11)式が得られる。ただし、 $\sigma$ はガウス分布の標準偏差である。(11)式を(7)式に代入し、

$$\sigma_p' = \sqrt{\bar{c}} / 2\sqrt{\pi} \cdot \sigma \quad (12)$$

すなわち、統計変動  $\sigma_p$  を含む flood 像にガウスフィルターで smoothing を施した場合、元の統計変動  $\sigma_p = \sqrt{\bar{c}}$  をその  $1/2\sqrt{\pi} \cdot \sigma$  に減少させることができる。Fig. 3 は統計変動  $\sigma_p$  の flood 像に対してガウス分布の  $\sigma$  をいろいろに変えたフィルターで smoothing を施した後の相対標準偏差、 $\sigma_p'/\bar{c} \times 100$  (%) を flood 像の1画素当たりの平均計数値  $\bar{c}$  の関数としてあらわしたものである。たとえば、 $\bar{c} = 800$  の flood 像に対しては  $\sigma = 1.0$  画素 (4.6 mm) のガウスフィルターで smoothing すれば、統計変動を1%以下におさえることができる。この時 flood 像を得るのに必要な測定時間は単に計数を蓄積する方法にくらべて 1/10 以下に短くなる。

(b) 不均一性 ( $\sigma_u$ ) に対する smoothing の影響  
不均一性、 $\sigma_u$  と統計変動  $\sigma_p$  を含む flood 像に smoothing を施すと高周波成分の  $\sigma_p$  は大きく減少するが、低周波成分の  $\sigma_u$  も影響を受ける。不均一性の補正を精度よく行なうには、その影響はできるだけ小さい方がよい。ここでは1画素当たりの平均計数値  $\bar{c}$  の flood 像にガウスフィルターで smoothing を施した時、感度不均一性  $\sigma_u/\bar{c} \times 100$  (%) がどの程度影響を受けるかを推定した。解析対象は Fig. 1 と同じ条件で測定された1画素当たりの平均計数値が  $\bar{c} = 684$  の flood 像である。smoothing 処理を行なう前の flood 像の不均一度は(5)式により 5.99% と計算された。一方、(10)式であらわされるガウス分布の標準偏差を、 $\sigma = 0.5$  画素 (2.3 mm) から  $\sigma = 2.5$  画素 (11.5 mm) まで 0.25 画素 (1.15 mm) のきざみで変化させて9種類のガウスフィルターを作成した。次に  $\sigma_p^2 = \bar{c} = 684$  の統計変動をもつ flood 像に対して、以上の各フィルターで smoothing を施した後の統計変動  $\sigma_p'$  を(12)式により推定した。

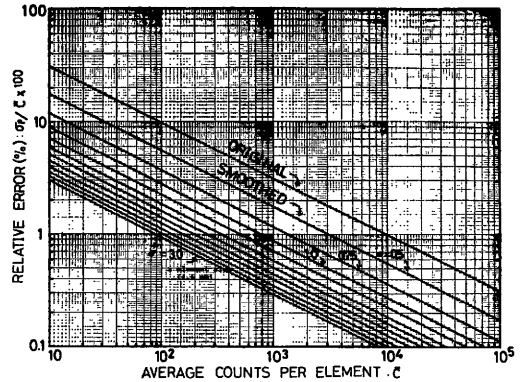


Fig. 3 Relative error ( $\sigma_p'/\bar{c} \times 100\%$ ) of pixel counts of flood image, not smoothed or smoothed by Gaussian function with various standard deviation ( $\sigma$ ), as a function of average counts/pixel.

また、実際に各フィルターで smoothing された9個の flood 像からその分散  $\sigma_p'^2$  を(3)式により計算した。以上より smoothing 後の不均一度は

$$\sigma_u'/\bar{c} = \sqrt{\sigma_u^2 - \sigma_p'^2} / \bar{c} \quad (13)$$

不均一性に対する smoothing 処理の影響は  $\sigma_u'/\bar{c}$  と  $\sigma_u/\bar{c}$  ( $= 5.99\%$ ) との比として求めた。その結果、たとえば、平均計数値  $\bar{c} = 684$  の flood 像を、 $\sigma = 1.0$  画素 (4.6 mm) のガウスフィルターで smoothing した後の統計変動  $\sigma_p'$  は Fig. 3 より元の 1/3 に減少すると推定されるのに対して、不均一度  $\sigma_u'/\bar{c}$  は元の 0.96 に減少したに過ぎなかった。また、 $\sigma = 1.5$  画素 (6.9 mm) および 2.5 画素 (11.5 mm) のフィルターを使用した時の統計変動はそれぞれ 1/5, 1/10 に大きく減少するのに対して、不均一度は 0.93, 0.87 に低下しただけであった。

#### IV. 不均一性パターンの変化

IIにおいては、不均一性を定量的に評価するのに(5)式の不均一性の程度を表わす指標が有効であることを述べた。しかし不均一性補正を考える時は、条件の変化によって不均一性パターンがどのように変化するかを考慮しておかねばならない。何故なら、2つの flood 像の不均一度がかりに同じであったとしても対応する局所の感度は同じと

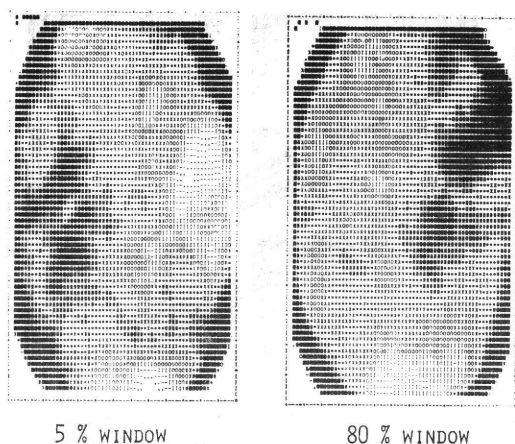


Fig. 4 Flood images of 5% and 80% window width. Conditions:  $^{57}\text{Co}$  point source in air, peak centered in window. Correlation coefficient:  $\gamma = -0.21$

は限らないからである。そのため、ある flood 像に対して他の flood 像の不均一性パターンがどの程度変化したか、またはパターンの類似の程度がどのくらいかを表わす指標として flood 像間の相関係数  $\gamma$  を求めた。

$$\gamma = \frac{\sigma_{A \cdot B}}{\sigma_A \cdot \sigma_B}, \quad -1 \leq \gamma \leq 1 \quad (14)$$

ただし、 $\sigma_A$ 、 $\sigma_B$  は flood 像 A、B、それぞれの計数値から計算した標準偏差、 $\sigma_{A \cdot B}$  は A、B の共分散の平方根である。 $\gamma$  の大小、プラス、マイナスの関係から、ある程度は不均一性パターンの変化を推定することができる。1 例として Fig. 4 を示す。

## V. 考 察

flood 像中の統計変動は不均一性の評価をあいまいにし、誤差伝播法則より不均一性補正の精度を低下させる原因になると考えられる。したがって、できるだけ統計変動の小さな flood 像を測定するか、あるいは統計変動を除去するような前処理が必要である。ここでは不均一性の評価を正確に行なうためには flood 像の測定に際してどれくらい多くの計数値を集めればよいかを考察する。

### (a) 不均一度を計算する場合

Table 1 の結果より著者の提案した (5) 式の指標を用いるなら、全視野 ( $64 \times 64$  マトリックス) で 40,000 カウント (1 画素当たりの平均計数値  $\bar{\epsilon} \doteq 10$ ) 以上集めれば統計変動と無関係に不均一度を計算することができる。

### (b) 不均一性パターンの変化を見つける場合

$^{57}\text{Co}$  点線源、空気中で 10% および 20% ウィンドー幅を用いてカメラ自体の不均一性をあらわす flood 像を測定し、(6) 式より 2 つの flood 像間の相関係数  $\gamma$  を計算した。この時、10%、20% ウィンドー幅の各 flood 像の統計変動は、それぞれ約 5% (1 画素当たり  $\bar{\epsilon} \doteq 400$ )、3.5% ( $\bar{\epsilon} \doteq 800$ ) であり、これから計算された相関係数は  $\gamma = 0.59$  であった。

次に  $\sigma = 0.25$  画素 (2.3 mm) から  $\sigma = 2.5$  画素 (11.5 mm) までの 10 種類のガウスフィルターを用いて smoothing を施した後、flood 像間の相関係数を計算した。Fig. 5 はその結果を  $\sigma$  の関数として表示したものである。

これより、 $\sigma$  に比例して  $\gamma$  の値は次第に大きくなり、 $\sigma = 1.0$  画素 (4.6 mm) 付近で飽和 ( $\gamma = 0.89$ ) に達した。すなわち、10%、20% ウィンドー幅を用いた時の不均一性パターンの類似度 ( $\gamma$ ) は無処理の時の計算値 0.59 でなくて、smoothing 後に計算した飽和値 0.89 が正しいものであるといえ

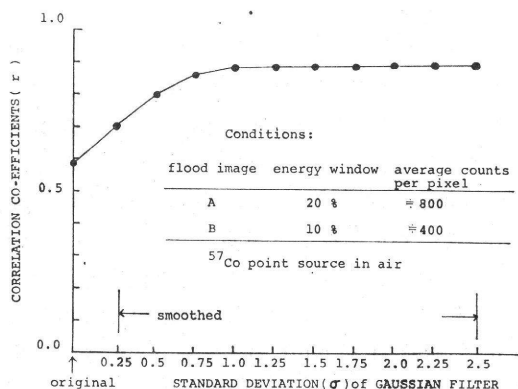


Fig. 5 Correlation coefficients between the flood image A and B, not smoothed or smoothed by Gaussian function with various standard deviation ( $\sigma$ ).

る。ここで、統計変動 3.5% ( $\bar{c}=800$ ), 5% ( $\bar{c}=400$ ) の flood 像に  $\sigma=1.0$  画素 (4.6 mm) のガウスフィルターで smoothing した後の変動は Fig. 3 より、それぞれ 1%, 1.4% になっていることが推定できる。したがって、この場合、相関係数  $r$  より不均一性パターンの変化を正確に検出するには flood 像の統計変動が 1~1.4% ぐらいになるまで計数値を集めるべきであることがわかる。しかしこのような測定は、実際には長時間を要する。そこで統計変動を 1% 以下に低下させることを目的にして、本報で検討したような smoothing 処理を実行すると測定時間が大幅に短縮されることになる。ただし、不均一性パターン自身も smoothing の影響を受けるので、III (b) で示したごとく、smoothing 処理法の適用の限界に気をつけなければならない。

#### IV. 結 論

(a) 不均一性補正を精度よく行なうには、まず種々の因子による不均一性の変化を定量的に評価する必要がある。そのためには本報で提案したような不均一度と不均一性パターンの変化をあらわす 2 つの指標を利用するのが有効である。

(b) flood 像の統計変動に依存せずに不均一度を計算するためには、著者が使用したカメラでは少なくとも 1 画素当たり 10 カウント ( $64 \times 64$  画素の flood 像の場合、全計数約 40,000) 以上の flood 像を測定すればよい。

(c) 不均一性パターンの変化を flood 像の統計変動と無関係に精度よく検出するには、flood 像の 1 画素当たりの変動が 1% 以下であることが望ましい。

(d) 現実には (c) の測定の実行は大変なので、flood 像には適当な smoothing 処理を施すべきである。ガウスフィルターを用いた場合、最適なガウス分布関数の標準偏差  $\sigma$  を選ぶことにより、不均一性パターンには余り影響せず、統計変動を大幅に減少させる smoothing を行なうことができる。たとえば、1 画素当たり  $\bar{c}=800$  (全計数  $3.2 \times 10^6 / 64 \times 64$  画素) の flood 像に対しては、 $\sigma=1.0$

画素 (4.6 mm) のガウスフィルターを用いると、不均一性パターンを変形させることなく統計変動を 1% 以下にすることができる。

(e) 以上のような処理を行なったイメージによって、不均一性補正用マトリックスや不均一性の変化を検出する参照マトリックスを作成すべきである。

謝辞：御校閲を賜った群馬大学医学部放射線科永井輝夫教授、御指導下さった放射線医学総合研究所臨床研究部飯沼武室長、御協力いただいた技術部福久健二郎主任研究官、千葉ガンセンター物理室秋山芳久氏、埼玉県ガンセンター物理室田伏勝義氏に深謝する（本論文の要旨は第 15 回、第 16 回日本核医学会総会で発表した）。

#### 文 献

- 1) Hiramoto T, Tanaka E, Nohara N: A Scintillation Camera Based on Delay-Line Time Conversion J Nucl Med 12: 160-165
- 2) 松本政典: Delay-line を用いたガンマカメラの性能に関する基礎的研究. 日医放会誌 33: 31-43, 1973
- 3) Quinlan MF, Wagner HN: Lung Imaging with the Pinhole Anger Camera. J Nucl Med 9: 497-498, 1968
- 4) Donald W, Fink F: Field Uniformity Distortion with the Pinhole Collimator on the Scintillation Camera. J Nucl Med 13: 338-339, 1972
- 5) Strange DR, Thomas FD: Functional Analysis of Gamma Camera Field Uniformity with Important Clinical Implications. J Nucl Med 11: 334-335, 1970
- 6) Malamud H: Filter to Correct for Inverse Square Law Non-Uniformity in the Pinhole Collimator. J Nucl Med 13: 861-862, 1972
- 7) Wolff JR: Calibration Methods for Camera Systems. Quantitative Organ Visualization in Nuclear Medicine, Compiled Edited by Kenny PJ and Smyth EM University of Miami Press 229-260, 1970
- 8) Smith EM: On Methods for Normalizing the Response of the Anger Camera Imaging system. Quantitative Organ Visualization in Nuclear Medicine, Compiled Edited by Kenny PJ and Smith EM, University of Miami Press 269-278, 1970
- 9) Oberhausen E, Neumann KJ, Sciffier W: Method for Adjusting the Anger Camera. Medical Radioisotope Scintigraphy (Vienna IAEA) 1: 145-150, 1969
- 10) Bruno FP, Morrison LM, Mauderll W et al: Com-

- puter-Generated Correction of Non-uniform Detector Response of a Gamma Camera. *J Nucl Med* **11**: 623-624, 1970
- 11) 朝倉浩一, 伊藤乙正, 小野 慈他: コンピュータによるシンチカメラの均一性補正. その利用法に関して, *核医学* **12**: 382, 1974
  - 12) Beierwaltes WH, Keyes JW, Carey JE: *Manual of Nuclear Medicine Procedures*. CRC-Press p 113, 1971
  - 13) 福久健二郎: 「放医研のオンライン電子計算機システムについて」 *放射線科学* No. 5-7 1970
  - 14) Keyes JW, Gazella GR and Strange DR: Image Analysis by On-Line Minicomputer for Improved Camera Quality Control. *J Nucl Med* **13**: 525-526, 1972
  - 15) Towlwiniski J, Mackiewicz H, Siwincki H, et al: Investigation of Distortions in Gamma Camera Scintigraphic Pictures. *Nuclear-Medizin* **9**: 70-77, 1970
  - 16) Cohen G, Kereiakes JG, Padikal TN et al: Quantitative Assessment of Field Uniformity for Gamma Cameras. *Radiology* **118**: 197-200, 1976
  - 17) Hasman A, Groothedde RT: Gamma-Camera Uniformity as a function of Energy and Count-Rate. *Brit J Radiol* **49**: 718-722, 1976
  - 18) Macey DJ: The Uniformity of Gamma Cameras. *Phys Med Biol* **17**: 857-858, 1972
  - 19) Constable AR, Hill DW: Quantitative Assessment of the Characteristics of a Gamma Camera without the Use of a Multi-Channel Analyser. *Phys Med Biol* **14**: 139-142, 1969
  - 20) Tanaka E, Iinuma TA: Approaches to Optimal Data Processing in Radioisotope Imaging. *Phys Med Biol* **15**: 683-694, 1970

### Summary

## Non-Uniform Sensitivity of Delay-Line Scintillation Camera (No. 1); Methods for Expressing the Non-Uniformity

Toru MATSUMOTO

*Clinical Division, National Institute of Radiological Sciences 4-9-1, Anagawa, Chiba, Japan*

Methods for expressing non-uniformity of the camera are presented in this report.

(1) The parameter expressing the extent of non-uniformity is defined as,  $\sqrt{\sigma_t^2 - \bar{c}}/\bar{c} \times 100$  (%), where  $\sigma_t$  is the standard deviation of counts per pixel and  $\bar{c}$  is the average counts per pixel in a region of interest. It is confirmed by the experiment that even if number of collected data for the flood image varies from 10 to  $5 \times 10^4$  counts per pixel, this parameter has a constant value as compared with those of others in which the non-uniformity varies inversely with the increase of average counts per pixel in a region of interest.

(2) The parameter expressing the differences in the pattern of non-uniformity between the two

flood images is defined as the correlation coefficients ( $r$ ) between those images. Calculating this parameter, it is necessary that the statistical fluctuation in flood images must be kept less than 1% of the average counts per pixel  $\bar{c}$ .

(3) Because of the elimination of statistical fluctuation and the reduction of time required for non-uniformity measurements, it is effective to apply the smoothing procedures by the Gaussian filter to the flood image. Experimentally and theoretically, it is proved that the statistical fluctuation in a flood image can be reduced by the optimal smoothing procedures without changing the pattern of non-uniformity.



Ⅶ 臨床核医学 Clinical Nuclear Medicine

## NOTE

# Coincidence Positron Imaging of the Liver and Heart following Rectal Administration of $^{13}\text{N}$ -ammonia in Liver Cirrhosis<sup>†</sup>

Nobuo FUKUDA, Yukio TATENO, Tomoyuki RIKITAKE,  
Toru MATSUMOTO, Takehiro TOMITANI, Kazutoshi SUZUKI,  
Hirofumi KOEN\*, Hirotaka MUSHA\* and Kunio OKUDA\*  
National Institute of Radiological Sciences, Anagawa, Chiba-shi 280, Japan

\* Department of Medicine, Chiba University School of Medicine  
Inohana-cho, Chiba-shi 280, Japan

Received September 16, 1977

Rectal administration of ammonium salt as done in the rectal ammonia tolerance test, is followed by rapid absorption of ammonia, which is cleared by the normal liver in a single passage<sup>1)</sup>. Therefore, ammonia concentration in blood should not rise appreciably in the hepatic vein and systemic arteries.

In the presence of porta-systematic collaterals, some of the absorbed ammonia will bypass the hepatic cells through intra-and/or extrahepatic shunts and go into systemic circulation, thus resulting in an elevation of arterial concentration of ammonia.

$^{13}\text{N}$ -ammonia is a short-lived ( $T_{1/2}=10$  min) cyclotron produced  $\beta^+$  emitter.

We expected that sequential coincidence positron imaging of the liver and heart following rectal administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia would be of diagnostic value in patients with liver cirrhosis or idiopathic portal hypertension.

Recently, Hazenberg, et al. reported on rectal  $^{13}\text{N}$ -ammonia test ( $^{13}\text{N}$ -liver/heart ratio) by using a conventional Anger type  $\gamma$ -camera with a 1000 hole high energy collimator and a 4096 channel analyzer with a magnetic tape

recorder for body measurement<sup>2),3)</sup>. Under these conditions, the spatial resolution of their detecting system, seems to be insufficient for the determination of  $^{13}\text{N}$ -liver/heart ratio.

Unlike their instrumentation, we used a novel type positron camera which has enough spatial resolution for the same purpose.

## 1. Materials and Methods

### 1) Production of $^{13}\text{N}$ -labeled ammonia<sup>4)</sup>

Irradiation was carried out on the NIRS cyclotron. Distilled water was bombarded with a 20  $\mu\text{A}$  external proton beam of 20 MeV.

The  $^{13}\text{N}$ -containing solution was introduced into a reduction vessel containing Devarda's alloy and NaOH, and  $^{13}\text{N}$ -labeled ammonia was isolated by distillation into a vessel containing 5 ml of a 0.9%  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  solution.

### 2) Apparatus<sup>5)</sup>

A new positron camera interfaced with an on-line computer system (TOSBAC 3400 model 31) consisting of a focal detector of hexagonal multi-crystal array and a conventional Anger-type  $\gamma$ -camera (TOSHIBA, GCA-202, delayed line type), was used for positron imaging of the liver and heart.

Some characteristics of the positron camera are; (1) maximum attainable high counting rate of about 2.55 kcps, (2) detec-

<sup>†</sup>  $^{13}\text{N}$ -アンモニアの経直腸投与後の肝硬変患者の肝と心の同時計数陽電子イメージング。福田信男, 館野之男, 力武知之, 松本徹, 富谷武浩, 鈴木和年, 高圓博文\*, 武者広隆\*, 奥田邦雄\*: 放射線医学総合研究所, 280 千葉市穴川4-9-1, \* 千葉大学医学部第一内科, 280 千葉市支鼻町1-8-1



Table 1 Wedged hepatic venous pressure (WHVP), portal venous pressure (PVP), percentage retention of indocyanine green 15 min after i.v. injection ( $ICG^{(R15)}$ ), and the heart/liver ratio of  $^{15}N$ -activity per unit area 15 min after rectal administration of  $^{15}N$ -ammonia ( $H/L_{15}$ )

Name	Sex	Age	Clinical diagnosis	Grade of varices	Ascites	serum $\gamma$ -globulin (%)	WHVP (mm H <sub>2</sub> O)	PVP (mm H <sub>2</sub> O)	$ICG^{(R15)}$ (%)	H/L <sub>15</sub>
T. O.	F	68	Essential tremor	(-)	(-)	11.6				0.18
F. T.	M	35	Essential hypertension	(-)	(-)					0.43
B. Y.	M	70	Convalescent stage of acute hepatitis	(-)	(-)	15.5			16.0	0.2
H. I.	F	50	"	(-)	(-)	21.6			7.5	0.17
T. I.	F	46	Chronic hepatitis	(-)	(-)	18.0			5.0	0.40
I. S.	M	59	"	(-)	(-)	24.0			17.0	0.35
Y. S.	M	44	"	(-)	(-)	19.8			14.5	0.32
Y. K.	F	48	Liver cirrhosis	( $\#$ )	( $\pm$ )	32.5	370		62.5	0.81
T. U.	M	45	"	( $\#$ )	(-)	31.8	330	340	30.0	0.66
M. S.	M	41	"	(+)	(-)	32.4	320		65.0	0.72
S. H.	M	42	"	(+)	(-)	21.6	280		34.0	0.53
T. N.	M	43	"	( $\#$ )	(+)		370		40.5	1.29
Y. N.	M	33	"	( $\#$ )	(+)	28.7	120	290	48.5	1.11
H. T.	M	49	"	( $\#$ )	( $\pm$ )	33	380	402	21.0	1.12
T. Y.	F	46	"		(+)	35.2	400		59.0	0.88
M. N.	F	57	Idiopathic portal hypertension	( $\#$ )	(-)		205		27.5	0.90
M. H.	F	46	"	(+)	(-)	16.9	110	340	4.0	0.73
T. H.	M	35	"	( $\#$ )	(-)	17.9	130	410	8.0	0.70

tion efficiency of 0.6~0.9 dots/sec/ $\mu$ Ci, (3) spatial resolution of 6~9 mm(FWHM)(those figures depend on the distance from the collimator surface of the  $\gamma$ -camera to source), and (4) area of uniform sensitivity of about 20 cm in diameter at the depth of 20 cm from collimator surface.

### 3) Procedure

Fifteen-thirty mCi of  $^{15}N$ -ammonia dissolved in 10 ml of a solution buffered at pH 8.1 ( $Na^+$ : 130 mEq/l,  $K^+$ : 20 mEq/l,  $Cl^-$ : 100 mEq/l,  $HCO_3^-$ : 50 mEq/l) was administered via a catheter into the rectum previously cleaned by enema. The localization of the liver and heart had previously been determined by  $^{99m}Tc$ -phytate imaging and  $^{99m}Tc$ -phytate angiography, respectively.

### 4) Patients (Table 1)

The control group (patient without varices and ascites) consisted of a patient with essential tremor, a patient with essential hypertension, three patients with chronic hepatitis and two patients in the convales-

cent stage of acute hepatitis. Eight patients with liver cirrhosis, and three patients with idiopathic portal hypertension were also studied.

## 2. Results

In all subjects,  $^{15}N$ -radioactivity appeared in the liver in about 1 min after rectal administration of  $^{15}N$ -ammonia.

In control subjects,  $^{15}N$ -liver activity reached a maximum in about 20 min and then decreased gradually; the heart activity was much lower and increased gradually up to 50 min. A typical example of sequential positron imaging of the liver and heart in a control subjects (T.O.) is shown in Fig. 1A.  $^{15}N$ -radioactivity clearly visualized the liver within 5 min after administration while it was difficult to discriminate the heart image.

In patients with liver cirrhosis expected to have porta-systemic collateral circulation, however, it was difficult to discriminate the faint liver image from the lung and the

heart image as shown in Fig. 1B. The liver activity in the patient with cirrhosis continued to increase following the rapid rise during the first 10 min. The radioactivity per unit area at 15 min after rectal administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia are shown with the other data in Table 1.

### 3. Discussion

This work was undertaken to evaluate the relevance of sequential coincidence positron imaging of the liver and heart following rectal administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia for the detection of porta-systemic collateral circulation. While conclusive comment is not yet in order because of inadequate case studies in the present work, the accumulation of  $^{13}\text{N}$ -ammonia to the liver with cirrhosis was found to be much lower than that in the control without varices and ascites. It may be attributed to porta-systemic collateral cir-

ulation and decreased effective intrahepatic portal vascularity, as well as to reduced number of functioning hepatocytes in liver cirrhosis.

The heart activity in liver cirrhosis seems to be much higher than the control. It may represent accumulation of  $^{13}\text{N}$ -ammonia by-passing the hepatocytes in the liver with cirrhosis to reach the cardiac muscle which is known to take up ammonia efficiently<sup>6</sup>.

In the evaluation of porta-systemic collateral circulation, determination of  $^{13}\text{N}$ -heart/liver ratio overcomes difficulty associated with the variations in dosage and absorption in each patient. The observed increase in this ratio in cirrhosis may reflect the hepatofugal circulation and decreased intrahepatic portal vascularity, and decreased number of functioning hepatocytes, and have a significance different from that of dye retention tests.

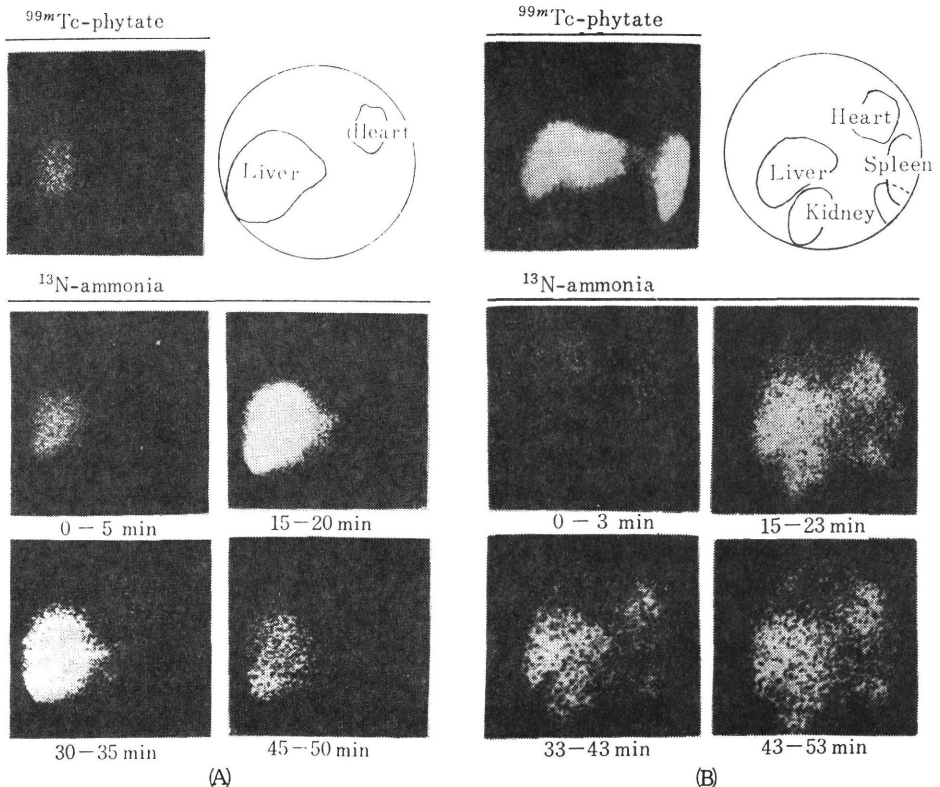


Fig. 1 Sequential coincidence positron image of the liver and heart following rectal administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate image and the illustration.

- A. A patient (T.O.) with essential tremor.  
B. A patient (Y.K.) with liver cirrhosis.

The present method is commendable for its non-invasiveness, quick radiation decay, and rapidity in having the results.

### References

- 1) Brosnan, J.T.: Factors affecting intracellular ammonia concentration in liver. In *The Urea Cycle*. Grisolia, S., Bague-rana, R., Mayor, F. eds., Wiley Intersciences 1976, p. 443~57.
  - 2) Hazenberg, H.J.A., Gips, C.H., et al.: *Acta Hepato-Gastroenterol.*, **23**, 308-18 (1976)
  - 3) Hazenberg, H.J.A., Gips, C.H., Beekhuis, H., et al.: *ibid.*, **23**, 319~30 (1976)
  - 4) Suzuki, K., Iwata, R.: *Int. J. Appl. Radiat. & Isotopes*, **28**, 663~65 (1977)
  - 5) Tomitani, T., Tanaka, E., Nohara, N.: *Radioisotopes*, **25**, 693~98 (1976) (in Japanese)
  - 6) Walsh, W.F., Fill, H.R., Harper, P.V.: Nitrogen-13-labeled ammonia for myocardial imaging. *Semin. Nucl. Med.*, **7**, 59-66 (1977)
-

## NOTE

# $^{13}\text{N}$ -Head Activity following Rectal Administration of $^{13}\text{N}$ -ammonia as a Porta-systemic Shunt Index†

Nobuo FUKUDA, Yukio TATENO, Tomoyuki RIKITAKE,  
Nobuko SAWARA, Mitsuhiro KUCHIKI, Hirofumi KOEN\*,  
Hirotaka MUSHA\* and Kunio OKUDA\*

National Institute of Radiological Sciences, Anagawa, Chiba-shi 280, Japan

\* Department of Medicine, Chiba University School of Medicine,  
Inohana-cho, Chiba-shi 280, Japan

Received September 16, 1977

Rectal administration of ammonium salt as done in the rectal ammonia tolerance test, is followed by rapid absorption of ammonia, which is cleared in the normal liver in a single passage. Therefore, ammonia concentration should not rise appreciably in the hepatic vein and systemic arteries.

In the presence of porta-systemic collaterals, some of the absorbed ammonia will bypass the hepatic cells through intra-and/or extrahepatic shunts and go into systemic circulation, thus resulting in a elevation of arterial concentration of ammonia. In such a case the intake of ammonium salts or food substances able to produce ammonia would induce the syndrome of hepatic coma. We expected that measurement of  $^{13}\text{N}$ -head activity following rectal administration of cyclotron produced short lived ( $T_{1/2}=10$  min) $^{13}\text{N}$ -ammonia would be of diagnostic value for prediction of hepatic coma associated with porta-systemic shunt in liver cirrhosis.

## 1. Materials and Methods

Fifteen~thirty mCi of  $^{13}\text{N}$ -ammonia dissolved in 10 ml of a solution buffered at pH

† 門脈-大循環シャント指数としての  $^{13}\text{N}$ -アンモニウム経直腸投与後の  $^{13}\text{N}$ -頭部放射能。福田信男, 館野之男, 力武知之, 佐原伸子, 朽木満弘, 高圓博文\*, 武者広隆\*, 奥田邦雄\*: 放射線医学総合研究所 280 千葉市穴川4-7-1, \* 千葉大学医学部第一内科 280 千葉市亥鼻町1-8-1.

8.1<sup>11</sup>) was administered via a catheter into the rectum of the patients previously cleaned by enema.  $^{13}\text{N}$ -head and leg activity were recorded by the detectors for renography with rate meters (TOSHIBA, RDU-501) and 2-channel recorders (YOKOGAWA TYPE-3047) positioned over the left temporal region and left leg of the patient respectively. Rectangular collimator and lead-shield was used for the leg measurement but not for the head.

## 2. Results and Discussion

The control group consisting of a patient with essential tremor, a patient with essential hypertension, and 3 patients with chronic hepatitis, as well as 5 patients with liver cirrhosis and a patient with portal hypertension were studied (Table 1). In the almost every subject,  $^{13}\text{N}$ -radioactivity appeared in the head and leg in about 1 min after rectal administration, and increased linearly up to 30 min. Hence, the head/leg ratio of  $^{13}\text{N}$ -activity as well as the  $^{13}\text{N}$ -head activity/mCi at 30 min itself were tabulated in Table 1 with the other data.

While conclusive comment is not yet in order because of inadequate case studies in the present work, the accumulation of  $^{13}\text{N}$ -ammonia in the head of the patient with liver cirrhosis was found to be much higher than that in the control with a normal liver. It may represent accumulation of  $^{13}\text{N}$ -ammo-

<sup>13</sup>N-アンモニアの臨床応用に関する基礎的研究

——動物実験に基づく代謝モデルと Functional Image——

福田信男, 松本 徹, 梅垣洋一郎, 内川 澄, 飯沼 武, 館野之男, 力武知之,  
福士 清, 入江俊章, 岩田 錬, 井戸達雄, 栗栖 明, 佐原伸子, 朽木満弘,  
野原功全, 田中栄一, 富谷武浩, 樫田義彦, 吉川喜久夫, 鈴木和年, 玉手和彦,  
福久健二郎, 奥田邦雄, 武者広隆, 高圓博文, 大久保秀樹

Reprinted from

RADIOISOTOPES, Vol. 26, No. 4

April 1977

# $^{13}\text{N}$ -アンモニアの臨床応用に関する基礎的研究

## —動物実験に基づく代謝モデルと Functional Image—

福田信男, 松本 徹, 梅垣洋一郎, 内川 澄, 飯沼 武, 館野之男, 力武知之,  
福士 清, 入江俊章, 岩田 鍊, 井戸達雄, 栗栖 明\*, 佐原伸子\*, 朽木満弘\*,  
野原功全<sup>2\*</sup>, 田中栄一<sup>2\*</sup>, 富谷武浩<sup>2\*</sup>, 樫田義彦<sup>3\*</sup>, 吉川喜久夫<sup>4\*</sup>, 鈴木和年<sup>4\*</sup>,  
玉手和彦<sup>4\*</sup>, 福久健二郎<sup>4\*</sup>, 奥田邦雄<sup>5\*</sup>, 武者広隆<sup>5\*</sup>, 高圓博文<sup>5\*</sup>, 大久保秀樹<sup>5\*</sup>

放射線医学総合研究所臨床研究部, \*同病院部, <sup>2\*</sup>同物理研究部,

<sup>3\*</sup>同環境衛生研究部, <sup>4\*</sup>同技術部,

280 千葉市穴川4-9-1

<sup>5\*</sup>千葉大学医学部付属病院第一内科

280 千葉市亥鼻町313

1976年 12月10日 受理

放医研の医療用サイクロトロンを利用して,  $^{13}\text{N}$ -アンモニアを製造し, これの家兎の腸管内および静注の2つの投与経路での肝および心の  $^{13}\text{N}$ -放射能動態の観察を行った。これに基づき, アンモニア代謝モデルを設定し, その解を適当な近似式に変換し, これにより腸管からのアンモニア吸収能, 肝内門脈分布, 実質細胞分布などで規定される諸パラメータ抽出の理論を展開した。

### 1. はじめに

哺乳動物において, 食物中のタンパク質やアミノ酸の代謝終末産物, 脱落上皮細胞の分解産物, および, 消化管に分泌される尿素などの含窒素化合物は, 腸管内の細菌の酵素作用により, アンモニアの形にまで変えられる。かくして腸管内に発生したアンモニアは, 門脈を経由して, 肝に取り込まれ, 尿素やグルタミン, グルタミン酸等の合成の素材として再利用されるため, 健康人においてはアンモニアの血中濃度は1~1.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲に調節されている<sup>1)</sup>。これに反し, 重症の肝硬変患者においては, 肝実質細胞の減少によるアンモニア処理能の低下, 門脈大循環短絡の形成などにより, 流血中アンモニア濃度の上昇がみられることがあり, 肝性昏睡の惹起因子として重要視されている。これまで経口的アンモニア負荷試験が, このような病態の検査法<sup>2), 3)</sup>として, 肝硬変患者に施行されてきたが, 悪心, 嘔吐などの副作用の点で問題があり, 国内では行われない。経脾門脈造影術<sup>4)</sup>はすぐれた肝外短絡路についての情報をもたらす反面, かなりの速度で相当量の造影剤の注入を必要とする関係上, 危険を伴う。RIを用いる肝外短絡血流の存在の証明には, 脾内注入法<sup>5), 6), 7)</sup>と経直腸法とが考えられる。前者は, 造影剤と異なり RIであるため少量で十分な検出感度をもつという特長をもつが, なお脾穿刺部からの腹腔

内出血の危険は否定し得ない。経直腸法は  $^{24}\text{Na}^{8)}$ ,  $^{131}\text{I}^{9)}, 10)}$ ,  $^{133}\text{Xe}^{11)}$ ,  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^{12)}$  などによる試みが報告されているが, 生理的なアンモニアによるものは, 文献上知られていない。

そこで今回, 著者らは放医研サイクロトロンの15 MeV エネルギーのプロトンを滅菌蒸留水ターゲットに約20分間照射し,  $^{10}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$  の核反応で生成した  $^{13}\text{N}$ -酸化物をデバルダ合金および水酸化ナトリウム顆粒により還元し, 蒸留後, 1%塩化アンモニア溶液に吸収させて製造した  $^{13}\text{N}$ -アンモニア<sup>13)</sup>を pH 8.1 に調整し, これを, 腸管カテーテルにより, 結腸下部にフラッシュ注入し, ガンマカメラ-オンライン電子計算機システムによる, 肝, 心などの局所循環代謝動態画像 (functional image) の作成についての基礎的検討を行った。

本報文においては, 実験面についてはその要点を略記するに止め, 動物実験の結果から代謝モデルを設定する思考過程と, そのモデルにもとづく, 肝, 心などの  $^{13}\text{NH}_3$ -functional image の基礎理論について報告する。

### 2. 動物実験の結果にもとづく代謝モデルの設定

雄家兎をベントバルビタール麻酔下に開腹し, 結腸下部を結紮し, その上端にカテーテルを挿入, それに

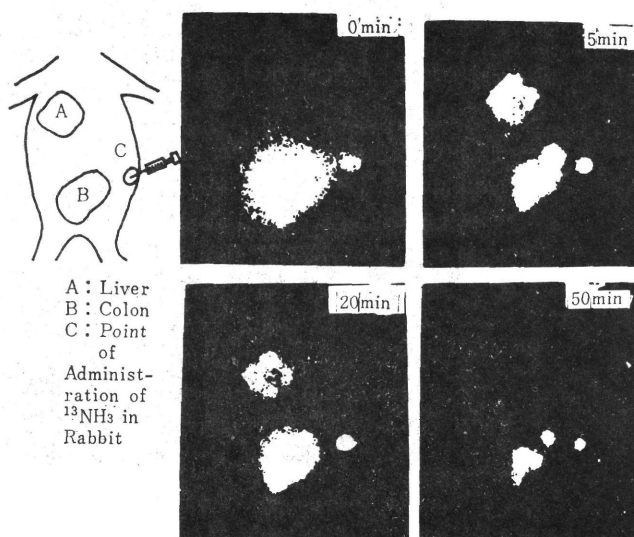


Fig. 1 Thoraco-abdominal scintigrams of rabbit at 0, 5, 20 and 50 min after intrasigmoidal administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia obtained by means of the positron camera employing scintillation camera multi-crystal focal detector.

連結した注射器より  $^{13}\text{N}$ -アンモニア約 1.5 mCi をフラッシュ注入した。動物は遅延電線式ガンマカメラ(東芝製 GCA 202型)と多結晶型焦点検出器の間に仰臥位に固定し、半減期10分の  $^{13}\text{N}$  に由来する 0.511 MeV の消滅ガンマ線の同時計測により、動態画像を採取した<sup>14)</sup>。動態画像はポラロイド写真および放医研オンライン電子計算機システム<sup>15)</sup>(TOSBAC 3400 Model 31)によりデジタルイメージ(32×32マトリックス, 32 sec/frame)として記録した。Fig. 1のポラロイド写真はポラロイドカメラで得られた  $^{13}\text{N}$ -アンモニアによる RI イメージである。注入直後には、 $^{13}\text{N}$  放射能は注入部位に局在しているが、5分、20分後としたいに肝に移行するのが認められる。注入後50分を経過すると、物理的減衰は1/32に達しているので、

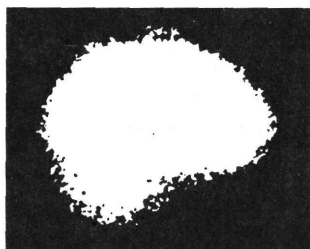


Fig. 2 Hepatic scintigram of a rabbit after intravenous injection of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate.

全体として濃度が低下している。Fig. 2は  $^{13}\text{N}$ -アンモニアの減衰を待って行った、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -フィチン酸による RI-イメージであり、これにより肝、心などの位置的関係が確認された。この結果から  $^{13}\text{N}$ -アンモニアの腸管からの吸収は割合に緩徐であることがわかる。

つぎに、同じ家兎の耳静脈に  $^{13}\text{N}$ -アンモニアを注射して、同様に RI-イメージングを実施した場合のポラロイド写真を Fig. 3 に示す。この場合には、経消化管投与の場合とは異なり、心筋への取込みが著しく、肝領域へのそれは低い。Fig. 4 はデジタルイメージから、全領域、肝、心筋、心プール領域の RI 量の対数を求め、その経時的变化を示したものである。これより肝領域の  $^{13}\text{N}$  量の変動をみると、速やかに定常状態に達して肝からの  $^{13}\text{N}$  標識代謝産物の放出は、半減期10分の  $^{13}\text{N}$  によっては測定不可能なくらいに緩徐であることがわかる。

以上略述した動物実験の結果から、経結腸投与の場合のアンモニア代謝のコンパートメントモデルとして Fig. 5 に示したようなものを設定した。このモデルの意味するところは、肝全領域の  $^{13}\text{N}$ -放射能動態曲線を考えるか、それとも、肝内小区画(pixel)のおのおので考えるかによって、異なってくる。

最初に、肝全体のカーブを解析する場合について説明する。この場合、コンパートメント(1)は結腸を中心

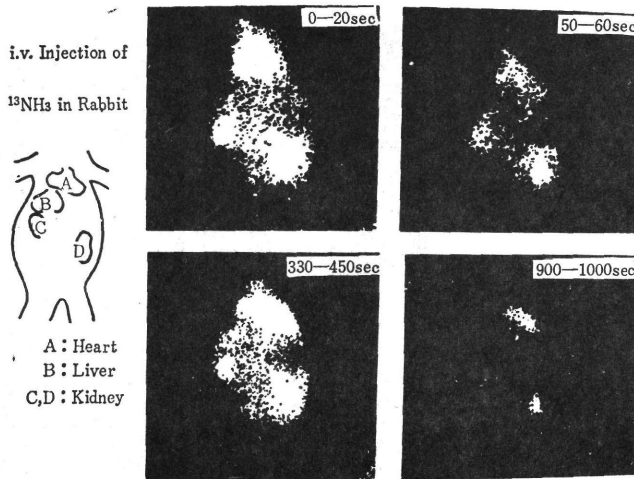


Fig. 3 Thoraco-abdominal scintigrams of a rabbit at, 0-20, 50-60, 330-450 and 900-1,000 sec after intravenous injection of <sup>15</sup>N-ammonia.

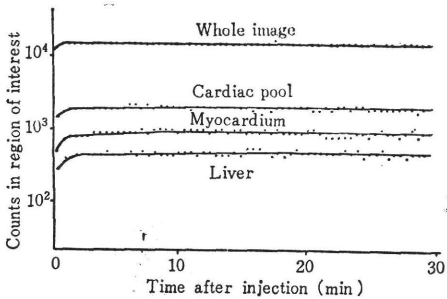


Fig. 4 Dynamic curves in a rabbit after intrasigmoidal administration of <sup>15</sup>N-ammonia.

Three-compartment model for ammonia metabolism

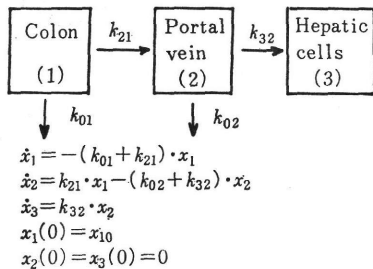


Fig. 5 Model having the minimal complexity necessary to represent data from studies of ammonia metabolism after intrasigmoidal administration of <sup>15</sup>N-ammonia.

それぞれ表している。 $k_{21}$ は腸管内から肝外門脈系を経由して肝内門脈に移行する速度係数を表し、これは腸管からのアンモニアの吸収能と、門脈循環状態により規定される。吸収には腸管上皮細胞膜の受動輸送と能動輸送が関与する。腸管内に注入された塩化アンモニアは pH 8.1 ではその約 10% がアンモニア ( $\text{NH}_3$ ) の形で、これは電荷を有していないので、脂溶性を示し膜内外の濃度勾配に比例して受動輸送され、門脈内に運ばれる。残り 90% のアンモニウム・イオン  $\text{NH}_4^+$  は、電気化学的ポテンシャル勾配で規定される受動輸送と、Na-K 依存性 ATPase の関与する能動輸送<sup>16)</sup> により吸収される。本実験のように 1% の <sup>15</sup>N-アンモニア溶液を pH 8.1 に調整し、それを担体として <sup>15</sup>N-アンモニアを腸管内に注入する場合には、アンモニアの膜内外の濃度勾配はかなりの大きさになり、腸管からの吸収は、主として受動輸送により行われるものと考えられる。したがって、ラクテローズのような腸管内 pH を低下させる薬物の消化管内投与により、パラメータ  $k_{21}$  は低下するものと推定される。 $k_{01}$  は腸管から門脈中に吸収されるが、肝以外の部分に運ばれてしまう速度係数を表し、これは吸収能と肝外短絡率により規定され、肝外短絡がなければゼロになる。 $k_{32}$  は肝内門脈から、肝細胞への取込みの速度係数を表す。生体内の pH においては、 $\text{NH}_3$  は約 1% を占めるのみでかつ細胞膜内外の  $\text{NH}_4^+$  の濃度勾配も小さいと推定されるので、受動輸送の寄与は小さく、主として能動輸送により肝細胞に取り込まれるものと考えられる。そこで  $k_{32}$  は肝のカリウム取込み能を有する

にした腸管内注入部位を表し、(2)は肝内門脈全体を、(3)は肝内でアンモニア取込み能を有する全細胞をそれ



細胞の数を反映するパラメータである。 $k_{02}$ は肝内門脈から肝細胞以外に運ばれる速度係数であり、肝内短絡を反映するパラメータである。

つぎに、このモデルで省略された諸過程とその根拠について説明する。第一に、肝外門脈は本来は大きなコンパートメントを形成すべきであるが肝のカイネティックスを論じる場合には、腸管から肝外門脈を経由して、肝内門脈に到達するまでを一つのプロセスに置き換えて、パラメータ  $k_{21}$  に繰り込んでいる。第二に、すべての逆過程を無視している。これはアンモニアの形で腸管内に分泌される過程と、いったん肝細胞内に取り込まれたアンモニアがそのまま門脈中に逆流する過程は、無視し得る程度のものであるからである。第三に、腸管から肝外や肝内の側副血行路を経由して、大循環にはいったのちに、肝動脈を経て肝細胞に取り込まれる過程を無視している。これは動物に $^{13}\text{N}$ -アンモニアを静注した場合には、心筋への取込みのほうが、肝へのそれに比してずっと高いという前述の結果を人間にまで補外して立てた仮定である。同様に、動物実験の結果から、肝に取り込まれたアンモニアの代謝物の肝からの放出は、Fig. 4に見られるように、10分の半減期の $^{13}\text{N}$ を用いての実験では、無視し得るようなので、このモデルにおいても、この過程を無視した。

つぎに、肝全体ではなく、各小区画ごとの $^{13}\text{N}$ -放射能動態曲線の解析に適用する場合の各パラメータの意味についてのべる。この場合、コンパートメント(2)は各小区画内の門脈血を意味し、パラメータ  $k_{21}$  は、腸管から吸収されて、肝外門脈を経由して、肝内小区画内の門脈に到達する過程の速度係数を表す。 $k_{01}$ は肝全領域を解析した場合と異なり、腸管から注目している小区画内門脈以外の肝内門脈および肝外短絡を経由しての大循環流入を合わせた速度係数を意味する。 $k_{32}$ は注目している小区画内門脈からその小区画内肝細胞への取込みの速度係数を表す。これに対し、 $k_{02}$ は注目している小区画内門脈から隣接する小区画内門脈への流出の速度係数を表す。

本モデルはまた、心、脳等の $^{13}\text{N}$ -放射能動態曲線の解析にも適用できる。これらの場合には、パラメータ  $k_{21}$  は、腸管から肝外および肝内短絡路を経由して各臓器の循環血流に到達する速度係数を表し、 $k_{32}$ は実質細胞への取込みの速度係数を表す。

最後に、肘静脈内 $^{13}\text{N}$ -放射能動態曲線の解析に本モデルを適用する場合の各パラメータの意味について考えよう。この場合には、コンパートメント(2)は血液

全体ではなく、血漿を、(3)は血球成分を意味する。 $k_{21}$ は腸管内から肝内および肝外短絡路を経由して大循環系にはいる速度係数を表し、 $k_{32}$ は主として赤血球のアンモニア、従ってカリウム能動輸送能を反映する。

以上のモデル設定において共通の仮定は、肝から心への移行過程を無視していることで、これはあくまでもわれわれの使うRIが半減期10分という $^{13}\text{N}$ を用いているために1時間以後の代謝過程を観測することが不可能であるからにはかならない。また本来  $\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{NH}_4^+ + \text{OH}^-$  の相互移行を各コンパートメントにおいて考えなければならないのであるが、腸管内から門脈への吸収は主として $^{13}\text{NH}_3$ の受動輸送によるとして、パラメータ  $k_{21}$  に上記の加水分解が含まれている。

### 3. 肝の $^{13}\text{N}$ -放射能動態曲線のパラメータ抽出とその分布図(functional image)

前節に述べたアンモニア代謝モデルを微分方程式に表現すると Fig. 5 の下に記載してある連立方程式になる。ここで各  $x_i$  は各コンパートメント内の物理的減衰を補正した RI 量を表し、 $\dot{x}_i$  は力学の略記法の転用で、 $x_i$  の時間についての微分係数を表す。この方程式をゼロタイムに結腸に  $x_{10}$  という量の $^{13}\text{N}$ -アンモニアをフラッシュ注入したという初期条件のもとに解くと下記の解を得る。

$$x_1(t) = e^{-k_{11}t} \cdot x_{10} \quad (1)$$

$$x_2(t) = \frac{k_{21}(e^{-k_{11}t} - e^{-k_{22}t})}{k_{22} + k_{11}} \cdot x_{10} \quad (2)$$

$$x_3(t) = \frac{k_{32}k_{21}}{k_{22} - k_{11}} \left( \frac{1 - e^{-k_{11}t}}{k_{11}} - \frac{1 - e^{-k_{22}t}}{k_{22}} \right) \cdot x_{10} \quad (3)$$

ただし  $k_{11} \equiv k_{01} + k_{21}$ ,  $k_{22} \equiv k_{02} + k_{32}$

肝全体の $^{13}\text{N}$ -放射能動態曲線の物理的減衰を補正したものを、 $x_2(t) + x_3(t)$  の理論式にあてはめて、5つのパラメータ  $k_{11}$ ,  $k_{22}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{32}$ ,  $x_{10}$  を見出すことは、最適化の手法を利用すれば不可能ではないかも知れないが、計算時間の点から実際的ではない。ましてたとえば  $64 \times 64$  区画の各動態曲線の解析には、もっと簡便でしかも本質を見失わない方法を開発する必要がある。

そこで、 $k_{22} \gg k_{11}$ , すなわち、肝実質細胞への取込みのほうが、腸管からの吸収に比して、ずっと急速であるという実験結果に基づく仮定のもとに、Fig. 6に示したように、正常スケールでの動態曲線の間直線部分の勾配およびその時間軸における切片、さらに飽

Assumption:  $k_{22} > k_{11}$

Approximate formula for hepatic curve

$$x_2(t) + x_3(t) = at - b$$

$$a = \frac{k_{21} \cdot k_{32}}{k_{22}} \cdot x_{10}$$

$$\frac{b}{a} = \frac{1}{k_{22}}$$

$$x_2(\infty) + x_3(\infty) = \frac{k_{21} \cdot k_{32}}{k_{11} \cdot k_{22}} \cdot x_{10}$$

$$\frac{a}{x_2(\infty) + x_3(\infty)} = k_{11} \approx \text{Blood flow}$$

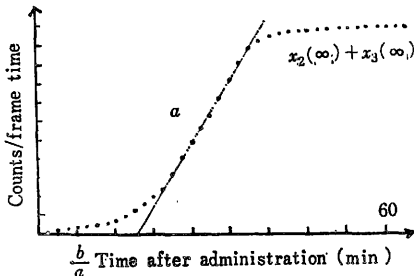


Fig. 6 Deduction of parameters for functional image of liver after intrasigmoidal administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia.

和値の2つのパラメータと各速度係数との関係式をもとめた。これらの式の意味を、肝全領域の $^{13}\text{N}$ -放射能動態曲線の場合について述べると、勾配 $a$ は投与量、腸管内から肝内門脈への移行の速度係数および(1-肝内短絡率)の積に比例する。また切片の逆数は肝内門脈から肝細胞への取込みおよび肝内短絡を介しての大循環系への流出の両速度係数の和を表す。また勾配 $a$ を飽和値 $x_2(\infty) + x_3(\infty)$ で除すると、 $k_{11}$ すなわち、腸管内から肝内門脈への移行および肝外短絡を介しての大循環への移行の両速度係数の和が得られる。飽和値そのものは(1-肝外短絡率)と(1-肝内短絡率)および投与量に比例するというので、短絡がなければ、最終的にはすべて肝実質細胞に蓄積されるということの意味する。

一方肝の各小区画の動態解析の場合には、飽和値はそこでの $k_{21}/k_{11}$ すなわち相対的門脈血流分布と $k_{32}/k_{22}$ すなわちそこでの肝細胞アンモニア取込み率および総投与量の積に比例することを意味する。また勾配 $a$ は、注目している区画内門脈への移行速度係数 $k_{21}$ と、そこでの肝細胞アンモニア取込み率、 $k_{32}/k_{22}$ および総投与量の積で与えられる。また切片の逆数 $k_{22}$ は、この場合、注目する小区画内門脈から肝細胞および隣接する小区画内門脈への移行の両速度係数の和を意味する。最後に、勾配と飽和値の比 $k_{11}$ は腸管内か

ら注目する小区画内門脈への移行およびそれ以外の部位への移行の両速度係数の和を意味する。

#### 4. おわりに

$^{13}\text{N}$ -アンモニアを腸管内に投与して心、肝等の動態画像を撮像し、これを臨床応用するには、2つの利用法が考えられる。その第一は、肝外および肝内の門脈-大循環シャント率の評価である。これが可能であるためには、腸管内から門脈を経由して肝細胞に取り込まれた $^{13}\text{N}$ -アンモニアが細胞内で代謝産物に変換され、これが肝から放出されて心等に到達する速度がおそく、動態画像収集中では無視し得る程度であることが必要である。この仮定がほぼ満足されるのではないかという状況証拠が、 $^{13}\text{N}$ -アンモニアを家兎耳静脈に注射した場合、肝の集積曲線の30分以上にわたるプラトー傾向である。このことが人間についても成立するとすれば、 $^{13}\text{N}$ -アンモニアの経腸投与後の放射能集積曲線のプラトー値の心対肝比により、肝外および肝内の総和としてのシャント率の評価が可能になる。この両者を分別して評価するには、動態曲線を解析してパラメータ $k_{01}$ ,  $k_{21}$ ,  $k_{02}$ ,  $k_{32}$ をすべてもとめる必要がある。そのためには厳密解(2), (3)が利用できる。

臨床的利用法の第二は、肝内門脈分布、代謝活性を有する肝細胞分布などを指標とした肝内機能分布図である。この目的のためには、代謝モデル(Fig. 5)を、各微小領域において適用し、Fig. 6に示した近似解に基づきパラメータ抽出をしてそれらの分布図(functional image)を描けばよい。

われわれの代謝モデルは、動物実験に基づく仮説的なもので、このモデルが人体においても適用可能であるか否かについては、今後健康人により十分に検討する必要があるが、つぎの論文においては、この基礎理論による肝硬変患者のfunctional imageについて報告する。

この研究は、放射線医学総合研究所における特別研究「サイクロトロン医学利用に関する調査研究」の一環として実施せられたものであり、「短寿命及び陽電子RIの医学利用に関する研究委員会」の委員各位に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Summerskill, W.H.J. and Wolpert, E.: *Am. J. Clin. Nutr.*, **23**, 633 (1970)
- 2) White, L.P., et al.: *J. Clin. Invest.*, **34**, 158

- (1955)
- 3) Egense, J.: *Acta Med. Scand.*, **167**, 53 (1960)
- 4) Dreger, B. and Butz-Olsen, O.E.: *Lancet*, 530 (1952)
- 5) Long, R.L., et al.: *Ann. Surg.*, **151**, 146 (1960)
- 6) Shaldon, S., et al.: *New Eng. J. Med.*, **265**, 410 (1961)
- 7) 上田英雄, 他: 核医学, **2**, 111 (1965)
- 8) Deterling, R.A.: *Surg. Forum*, **5**, 193 (1954)
- 9) 尾関己一郎, 他: 核医学, **2**, 19 (1965)
- 10) 久田欣一, 他: 同上, **2**, 20 (1965)
- 11) Castell, D.O.: *Gastroenterology*, **57**, 533 (1969)
- 12) 黒木哲夫, 他: 核医学, **12**, 512 (1975)
- 13) 玉手和彦, 他: 同上, **13**, 653 (1976)
- 14) 富谷武浩, 他: *Radioisotopes*, **25**, 693 (1976)
- 15) 福久健二郎: 放射線科学, Vol.13, No. 5, 6, 7, (1970)
- 16) Post, R.L. and Jolly, P.C.: *Biochim. et. Biophys. Acta*, **25**, 118 (1957)

### Abstract

## Fundamental Studies on Clinical Application of $^{13}\text{N}$ -ammonia

### —Model of Ammonia Metabolism and Functional Image Based on Animal Experiment—

Nobuo FUKUDA, Toru MATSUMOTO, Yoichiro UMEGAKI, Toru UCHIKAWA, Takeshi INUMA, Yukio TATENO, Tomoyuki RIKITAKE, Kiyoshi Fukushi, Toshiaki IRIE, Ren IWATA and Tatsuo IDO

Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences  
Akira KURISU, Nobuko SAHARA and Mitsuhiro KUCHIKI  
Hospital, NIRS

Norimasa NOHARA, Eiichi TANAKA and Takehiro TOMITANI  
Division of Physics, NIRS

Kikuo YOSHIKAWA, Kazutoshi SUZUKI, Kazuhiko TAMATE and  
Kenjiro FUKUHISA

Division of Technical Services, NIRS  
Yosihiko KASIDA

Division of Environmental Hygiene, NIRS  
4-9-1, Anagawa, Chiba-shi 280

Kunio OKUDA, Hiroataka MUSHA, Hirofumi KOEN and Hideki Okubo  
First Department of Internal Medicine, Chiba University

313, Inohana-cho, Chiba-shi 280

*Ammonia has been known to be an inducing agent of hepatic coma associated with liver cirrhosis.*

*In order to establish a non-invasive method of investigating the portal circulation and the metabolism of ammonia at liver the following studies were performed, by using cyclotron produced  $^{13}\text{N}$ -labeled ammonia and delayed line-camera interfaced with on-line computer system.*

1) *Animal experiment. Dynamic scintigraphy of thoraco-abdominal region of a rabbit after intrasigmoidal as well as intravenous administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia were*

*performed.*

- 2) *Theoretical consideration on the functional image of liver: According to the results of the animal experiment, a model of ammonia metabolism having the minimal complexity necessary to represent data in the case of intrasigmoidal administration was proposed. Starting from the solution to the differential equation describing the model, relevant parameters characterizing the dynamic curve of liver were deduced.*

(Received December 10, 1976)

---

<sup>13</sup>N-アンモニアの臨床応用に関する基礎的研究に対する基礎的  
——Functional image の適用例について——の適用例について

福田信男, 松本 徹, 梅垣洋一郎, 内川 澄, 飯沼 武, 館野由男, 山力誠知之武, 前野  
福士 清, 入江俊章, 岩田 鍾, 井戸達雄, 栗栖 明, 佐順伸子, 朽木満弘, 佐原  
野原功全, 田中栄一, 富谷武治, 櫻田義彦, 吉川喜久夫, 鈴木和年, 玉手和彦, 山田  
福久健二郎, 奥田邦雄, 武者広隆, 高圓博文, 大久保秀樹, 高田 一, 大野 一

Reprinted from

Reprinted from

RADIOISOTOPES, Vol. 26, No. 4, 1977, pp. 116-121

April 1977

April 1977

# $^{13}\text{N}$ -アンモニアの臨床応用に関する基礎的研究

## —Functional Image の適用例について—

福田信男, 松本 徹, 梅垣洋一郎, 内川 澄, 飯沼 武, 館野之男, 力武知之,  
福士 清, 入江俊章, 岩田 鍊, 井戸達雄, 栗栖 明\*, 佐原伸子\*, 朽木満弘\*,  
野原功全<sup>2\*</sup>, 田中栄一<sup>2\*</sup>, 富谷武浩<sup>2\*</sup>, 櫻田義彦<sup>3\*</sup>, 吉川喜久夫<sup>4\*</sup>, 鈴木和年<sup>4\*</sup>,  
玉手和彦<sup>4\*</sup>, 福久健二郎<sup>4\*</sup>, 奥田邦雄<sup>5\*</sup>, 武者広隆<sup>5\*</sup>, 高圓博文<sup>5\*</sup>, 大久保秀樹<sup>5\*</sup>

放射線医学総合研究所臨床研究部, \*同病院部, <sup>2\*</sup>同物理研究部,

<sup>3\*</sup>同環境衛生研究部, <sup>4\*</sup>同技術部

280 千葉市穴川4-9-1

<sup>5\*</sup>千葉大学医学部付属病院第一内科

280 千葉市玄鼻町313

1976年 12月10日 受理

一人の肝硬変患者のS状結腸内に $^{13}\text{N}$ -アンモニアを投与し, 遅延電線式ガンマカメラ・オンライン電子計算機システムにより, 肝, 心などの動態デジタルイメージを収集した。これを利用して, 前論文に述べたパラメータについての functional image の作成を試みた。

また, レノグラム用測定器を用いて, 左下腹部, 左側頭部の放射能動態測定も施行した。同時に, 血液中放射能の逐次的測定も施行した。

### 1. はじめに

前論文<sup>1)</sup>においては, 家兎を用いた動物実験の結果に基づき, Fig. 5に示したような, アンモニア代謝のコンパートメントモデルとその微分方程式を提案した。この微分方程式の解を近似的に取り扱うことにより, Fig. 6に示したような近似式を導き, そのパラメータすなわち, time lag, 直線部分の切片と勾配, 最大値などと, モデルの各速度係数との間の関係を解明した。

本論文においては, これら諸パラメータの分布図, すなわち functional image のテストを目的として施行した, 1肝硬変患者の結腸内に $^{13}\text{N}$ -アンモニアを投与後の心, 肝などの動態イメージと, その functional image について報告する。

### 2. 肝硬変患者における $^{13}\text{N}$ -アンモニア代謝動態と Functional Image

患者(N.M.)は50歳男子で, 32歳のころから1日平均3合位の清酒を飲んできた。身体所見としては, 軽度の黄疸を認め, 肝は剣状突起下三横指触知し, 脾は触知し得ない, 腹水は多量に認めるが, 腹壁静脈に怒張を認めない。食道鏡にて下部食道に中等度の静脈瘤を認める。腹腔鏡にて結節肝の所見が見られた。肝

静脈カテーテルにて閉塞肝静脈圧180mm H<sub>2</sub>O, 肝静脈圧70mm H<sub>2</sub>Oであった。<sup>99m</sup>Tc-フィチン酸による肝シンチグラム(Fig. 1)所見は肝は縮小, 脾, 骨髄への放射能の取込みは中等度であった。ICG試験にて負荷15分後の血漿中停滞値は73%で, 高度の異物排泄能の低下を認めた。本患者に注腸造影X線診断法の

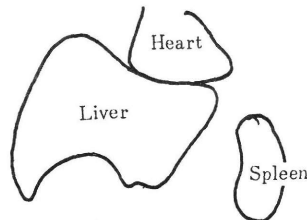
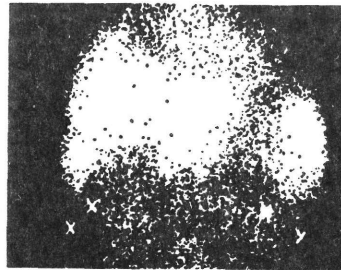


Fig. 1 Scintigram of liver and spleen of a patient (N.M.) after intravenous injection of <sup>99m</sup>Tc-phytate.

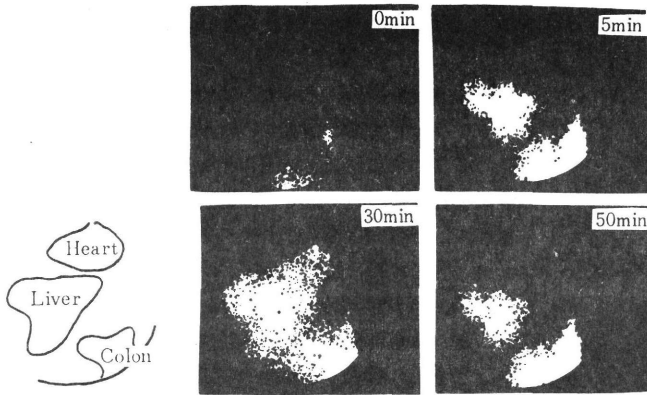


Fig. 2 Abdominal scintigram of a patient (N.M.) at 0, 5, 30 and 50 min after intrasigmoidal administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia obtained by means of the gamma camera with the collimator for high energy  $\gamma$ -rays ( $^{131}\text{I}$ ).

場合と同様の前処置をして、X線テレビ透視下に肛門より約60cmの深さのS状結腸下部に到達するように、低緊張性十二指腸造影用カテーテルを挿入し、高エネルギー ( $^{131}\text{I}$ )  $\gamma$ 線用 コリメータ (1,800孔, 孔壁厚2mm, 孔径6mm, 孔長80mm) を装着したガンマカメラの下に仰臥位に固定し、カテーテルに連結した注射器より、pH 8.1に調整した  $^{13}\text{N}$ -アンモニア溶液約13.9 mCi をフラッシュ注入した、ポラロイドカメラによる RI イメージの時間的変化は、Fig. 2に示すように、しだいに  $^{13}\text{N}$ -放射能が肝に集積していく様子をよく示している。

Fig. 3はデジタルイメージより求めた全領域、肝、心領域、および肝の一特定小区画の物理的減衰を補正した RI 量の対数の経時的変化を示している。Fig. 4はレノグラム用測定器 (東芝製) による注入局所を中

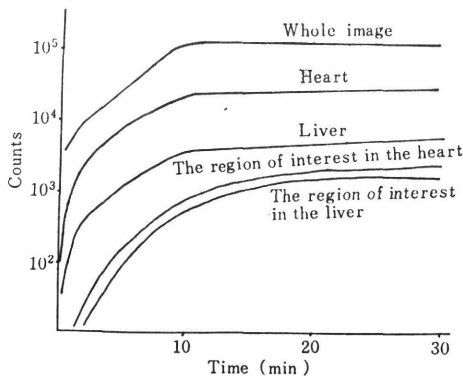


Fig. 3 Dynamic curves in a patient (N.M.) after intrasigmoidal administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia.

心とした左下腹部、左側頭部の RI 量を物理的減衰を補正してプロットしたものである。これから、注入局所での RI 量の減少が主として門脈への吸収であれば、その半減期は約20分と割合に緩徐であり、前節のモデルでの仮定が裏付けられる。また頭部の RI 量がほぼ定常状態に達するのに30~40分を要することは、血液・脳関門を通過してさらに脳細胞に取り込まれる過程が割合に緩徐であることを意味する。脳内のアンモニア処理機構は、主として、 $\alpha$ -ケトグルタル酸を基質とするグルタミン酸、グルタミンの生成による。

Fig. 5は肘静脈に留置したカテーテルより採取した血液の RI 量の経時変化を示すが、この動態曲線が肝や脳と同様の飽和形を示すことは、アンモニウムイオンの主として赤血球への緩徐な取込みという過程を反映しているものと考えられる。

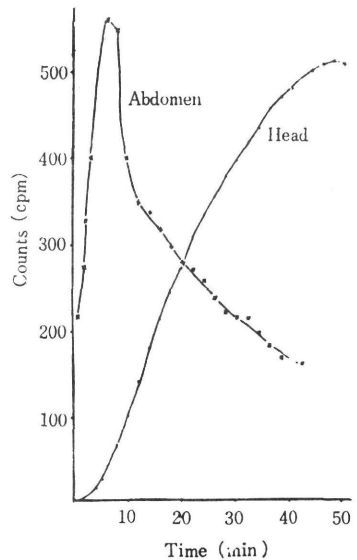


Fig. 4 Dynamic curves detected at the left side abdomen and left side head of a patient (N.M.) after intrasigmoidal administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia by the scintillation detectors.

最後に、肝、心のデジタルイメージから、前論文に示したような各パラメータについて求めた  $32 \times 32$  分割の functional image を Fig. 6に示す。ここで肝の輪かくは  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -フィチン酸シンチグラムより決めた

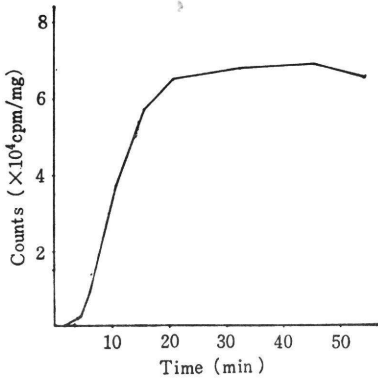


Fig. 5 Dynamic curves in the blood of a patient (N.M.) after intrasigmoidal administration of <sup>13</sup>N-ammonia.

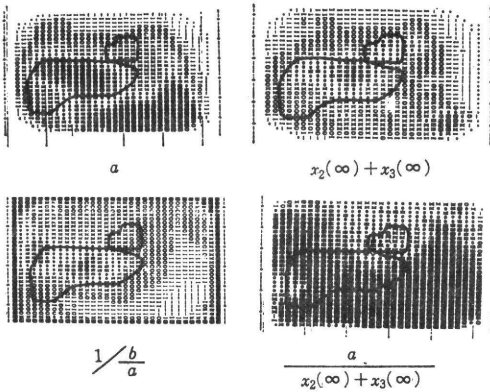


Fig. 6 Functional image in a patient (N.M.) constructed from the dynamic image after intrasigmoidal administration of <sup>13</sup>N-ammonia.

これらの functional image で肝の輪かくと大きく食い違っていることの原因としては、肝内門脈や実質細胞などの分布の不均衡性が考えられるが、もっと例数を重ねて検討する必要がある。

3. おわりに

われわれは前報においては、放医研の医用サイクロトロンを用いて製造した <sup>13</sup>N-アンモニアを家兎の結腸内投与および静脈注射後の動態シンチグラフィの結果から、経腸管投与の場合のアンモニア代謝についての3-コンパートメントモデルを提案し、その近似解に基づいて、functional image 理論を展開した。本報においては、1 肝硬変患者への適用例について報告した。この研究は、経直腸投与によるアンモニア負荷試験にヒントを得て開始し、functional image の展開に

までおよんだものであるが、その臨床的有用性は、今、その臨床的有用性の後の症例の積み重ねに待たねばならない。

この研究の進行中にわれわれは、幸いにして門脈循環動態、アンモニア代謝についての興味ある一論文<sup>2)</sup>にめぐり逢う機会に恵まれた。以下この論文の概要を述べ、以下この論文の調べ、最後にそれに基づいて、今後の研究の方向を探りて今後の研究をしたいと思います。この論文の著者は、オランダのグローニンゲン大学の内科学肝臓部門の Hazenberg である。かれら<sup>3)</sup>は侵襲を伴う門脈循環動態検査法として、2 経直腸投与による 5g の尿素の経口投与後 0, 15, 30, 45, 60, 75, および 90 分の時点で、肝静脈血と動脈血の尿素濃度を測定し、とくに 0—15 分における濃度上昇の比を尿素指数と命名した。対照群 50 例では尿素指数は 1.25 以上であったのに対し、肝静脈圧亢進 (HSP ≥ 8 mmHg, Ncg < 3 mmHg) を伴う肝硬変患者においては 1.2 以下であった。さらに門脈流が肝から末梢方向に逆流してしまう hepatofugal の状態では、尿素指数は 1 以下であった。検討した肝硬変患者数は 52 人であった。

つぎにかれらは、無侵襲的な方法として、オランダの Kernfysisch Versneller Institute の 280cm 直線 Philips cyclotron で加速した 20 MeV プロトンを蒸留水ターゲットに照射し、われわれと同様の方法で製造した <sup>13</sup>N-アンモニアを 5g の酢酸アンモニアを含有する溶液に溶かしたものを直腸内注入し、ガンマカメラを用いて、肝、脾、心、肺などの適当な関心領域の <sup>13</sup>N-放射能動態計測を施行した。対照 16 例、肝硬変 26 例について検討し、この場合には、<sup>13</sup>N-アンモニア投与後 20 分の時点で肝対心の放射能比が有用な指数になることを見出した。かれらはこの直腸 <sup>13</sup>N-アンモニア試験と同時に、上記の尿素指数、肝静脈圧測定、経直腸投与によるアンモニア負荷試験 (5g 酢酸アンモニアの負荷 15 分後の動脈血アンモニア濃度上昇値 30 μg/dl 以上を異常とみなす)などを施行し、これらの間の相関関係について検討を考察した。その結果、1) 肝硬変群においては、肝静脈圧を対照群に比し、肝、脾、心、肺いずれの関心領域においても <sup>13</sup>N-放射能は低値を示した。2) <sup>13</sup>N-放射能の肝対心比の 20 分値は肝静脈圧と逆相関関係にあったが、この相関関係は対照例の下限は 2.25 であった。3) 経直腸投与によるアンモニア負荷試験の異常高値、尿素指数の異常低値、異常な門脈静脈血圧亢進 (HSP > 8 mmHg)、腹水、脾の異常な腫大などの出現頻度は、対照群に比し、<sup>13</sup>N-放射能肝対心比の 20 分値が 2.25 より大なるものに基づいて大きくなるものもみられた。かれらは 1) の点の説明は困難であるといっており、膜透過についての不可逆過程の熱力学によれば、不可逆過程の熱力学



腸管吸収の場合に、毛細血管内圧亢進は、アンモニアの濃度勾配による受動輸送の駆動力と拮抗する方向に作用するはずであり、肝硬変例においては、肝静脈圧亢進に伴う毛細血管内圧亢進があるものとすれば、腸管からの吸収は対照群に比しおそくなることは当然推定される。このことはわれわれのパラメータ  $k_{11}$  の低下という形で現れるであろう。一方  $^{13}\text{N}$ -放射能の肝対心比の20分値が正常群に比し、肝硬変例において低下するのは、側副血行路の形成および、肝内アンモニア処理能の低下によるものと考えられる。そしてこれらの異常は肝内静脈圧亢進と正の相関関係にあるのであろう。われわれのパラメータ  $k_{11}$  の肝対心比と門脈-大循環系シャント率および肝静脈圧などの相関関係の検討は意味のあることと思われる。

この研究は、放射線医学総合研究所における特別研究「サイクロトロン医学利用に関する調査研究」の

一環として実施せられたものであり、「短寿命及び電子 RI の医学利用に関する研究委員会」の委員各位に感謝いたします。

## 文 献

- 1) 福田, 他 *Radioisotopes*, **26**, 209 (1977)
- 2) H.J.A. Hazenberg: Thesis. Hepatopetal and hepatofugal flow direction of portal blood in patients with portal hypertension, Invasive and non-invasive tests (1976)
- 3) H.J.A. Hazenberg, C.H. Gips, H. Beekhuijsen and W. Vaalburg: *Acta Hepato-Gastrologica* **23**, 93 (1976)
- 4) A. Katchalski and P.F. Curran: Nonequilibrium Thermodynamics in Biophysics, Harvard Univ. Press, Cambridge (1965)

## Abstract

### Fundamental Studies on Clinical Application of $^{13}\text{N}$ -ammonia

#### —Clinical Trial on the Functional Imaging—

Nobuo FUKUDA, Toru MATSUMOTO, Yoichiro UMEGAKI, Toru UCHIKAWA,  
Takeshi IINUMA, Yukio TATENO, Tomoyuki RIKITAKE, Kiyoshi FUKUSHI,  
Toshiaki IRIE, Ren IWATA and Tatsuo IDO

Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences (NIRS)

Akira KURISU, Nobuko SAHARA and Mitsuhiro KUCHIKI  
Hospital, NIRS

Norimasa, NOHARA, Eiichi TANAKA and Takehiro TOMITANI  
Division of Physics, NIRS

Kikuo YOSHIKAWA, Kazutoshi SUZUKI, Kazuhiko TAMATE  
and Kenjiro FUKUHISA

Division of Technical Services, NIRS

Yosihiko KASIDA

Division of Environmental Hygiene, NIRS

4-9-1, Anagawa, Chiba-shi 280

Kunio OKUDA, Hirotaka MUSHA, Hirofumi KOEN and Hideki OKUBO

First Department of Internal Medicine, Chiba University

313, Inohana-cho, Chiba-shi 280

- 1) *Clinical application: Dynamic scintigraphy of liver and heart of a patient having liver cirrhosis after intrasigmoidal administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia (pH 8.1) were*

*performed. Simultaneously, continuous measurements of radioactivity at the left side abdomen and the left temporal region were done by using a scintillation detectors for renography. Successive measurement of radioactivity of blood was also carried out.*

- 2) *Construction of functional images of liver and heart: By using digital radioisotope image of liver and heart of the patient after intrasigmoidal administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia, the maps with respect to parameters described in the previous paper were constructed.*

(Received December 10, 1976)

---

## 装置と方法

 $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$  による局所肺機能測定法<sup>1)</sup>木村敬二郎<sup>2)</sup> 力武 知之<sup>3)</sup> 館野 之男 長谷川鎮雄<sup>2)</sup>

RI (Radioisotope) ガスによる局所肺機能の測定法は、シンチレーションカメラの開発<sup>1)</sup> と電算機とのシステム化によって急速な進歩をとげ、定性的あるいは定量的な検査が臨床面でも広く利用されつつある。われわれは放射線医学総合研究所のサイクロトロン<sup>3)</sup>の始動により生産されている短寿命陽電子放出核種 ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ) を用いて、各種肺疾患の病態生理学的診断への応用について検討しているが、従来より施行している  $^{133}\text{Xe}$  による測定法<sup>2)</sup> に比較して、RI 検出装置、RI ガス吸入装置、呼気ガス処理法および遮蔽法など、測定機器、検査方式にはかなりの相違がある。ここでは、おもにこの2核種に大別して、それぞれの測定装置、検査法およびデータ処理の実際について、われわれの経験をのべてみたい。

## I. 装置と方法

1.  $^{133}\text{Xe}$  による測定法

$^{133}\text{Xe}$  ガス(半減時間 5.27 日)を用いる検査法は、すでに 1955 年 Knipping ら<sup>3)</sup> により始められ、さらに、1962 年 Ball ら<sup>4)</sup> によってシンチレーションカウンターを用いる方法が確立されて以来、これを基礎として肺換気分布と血流分布に関して呼吸生理学的な多くの業績が報告された<sup>5)6)7)</sup>。また大型シンチカメラと電算機を導入することにより、 $^{133}\text{Xe}$  ガスの動態解析の研究もすみイメージング手法の面でも著しい進展がみられる。

放医研では、 $^{133}\text{Xe}$  ガスによる局所肺機能の測定には有効直径 34cm の NaI 結晶を有する Anger 型大型ガンマカメラ(東芝製 JCA-202 型)を検出器として用いており、これに TOSBAC 3400 Model 31 を組み合わせた放医研オンラインシステム<sup>8)</sup> によりデータの収集と処理をおこなっている。 $^{133}\text{Xe}$  ガスの吸入、再呼吸、洗い出しには 7.5 l のスパイロメータを内蔵した Model 31

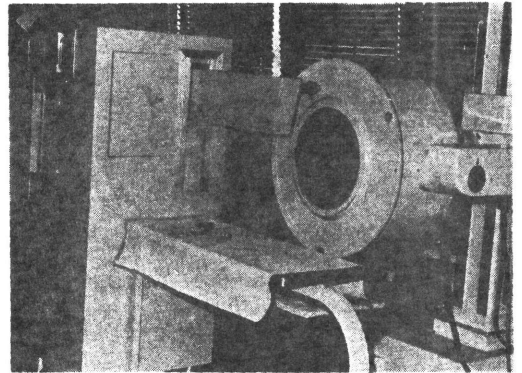


図 1 Xenon Lung Function Unit と大型シンチカメラよりなる  $^{133}\text{Xe}$  局所肺機能測定装置

-001, Xenon Lung Function Unit (Nuclear Assoc INC) を用いており(図 1), 呼気ガスの処理には 36-“Nonex” Xenon Gas Trap を使用している。Lung Function Unit は、リモコンスイッチにより回路内におく  $^{133}\text{Xe}$  ガスの混合、吸入、平衡、洗い出しを連続的に作することが容易であり、1回換気法でも steady state 換気法でも測定が可能である。この装置の利点は回路および吸入装置の RI ガスの遮蔽が確実に呼気ガスの処理が容易であること、および測定に際してマウスピースの位置が固定されることにより、誤差の要因となる被験者の検査中の体動を最小限におさえるなど、麻酔器やパイロメータを応用した装置に比べて優れた面が多い。 $^{133}\text{Xe}$  による検査はルーチンには換気 steady state を用いているが、呼吸様式は被験者に 1~2mCi/l の  $^{133}\text{Xe}$  ガスが混合した空気を閉鎖回路で安静反復呼吸をさせ、開始 4 分の時点で機能的残気量レベルで呼吸停止を、さらに 6 分の時点で、安静吸気レベルで呼吸停止を命じて、続いて開放回路にて 7 分間の安静換気による洗い出し

1) Measurement of Regional Pulmonary Function with  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$  and  $^{11}\text{CO}$

2) 筑波大学臨床医学系呼吸器科 Keijiro Kimura and Shizuo Hasegawa: Institute of Clinical Medicine University of Tsukuba

3) 放射線医学総合研究所臨床研究部 Tomoyuki Rikitake and Yukio Tateno: National Institute of Radiological Sciences, Chiba

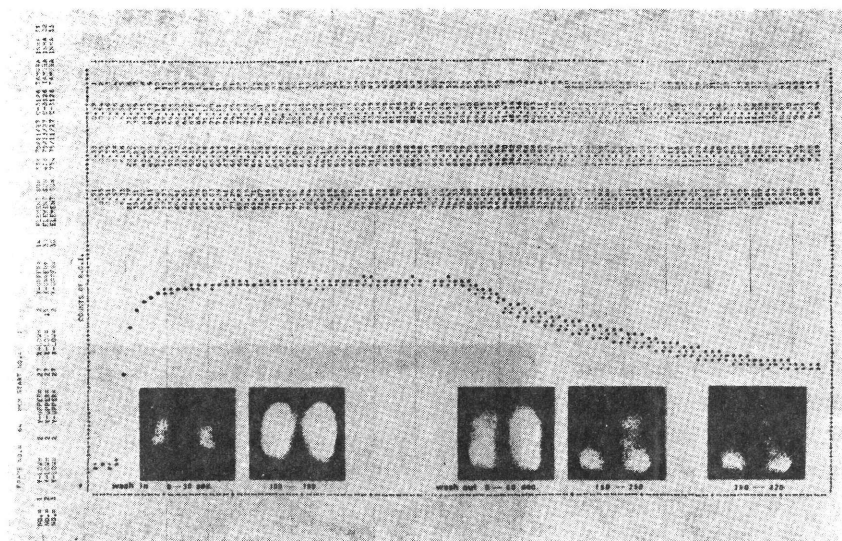


図2  $^{133}\text{Xe}$  換気 steady state 測定法により描出した RI 動態曲線と動態シンチグラム  
気管支喘息症例 (24歳, 女性)

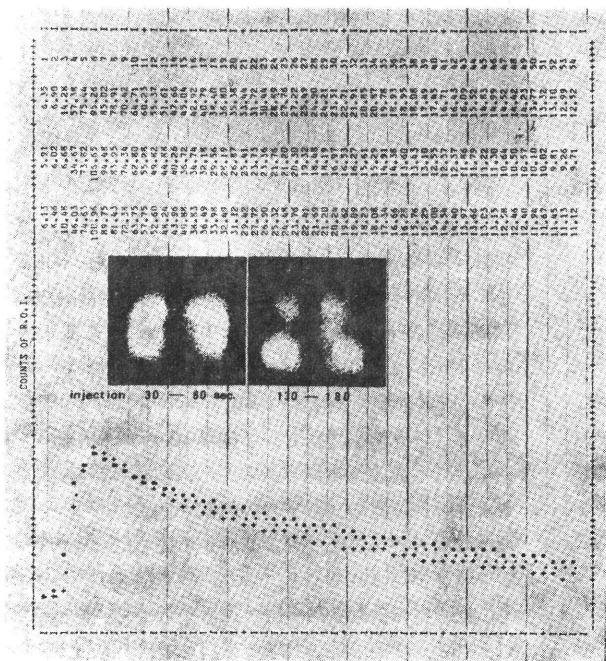


図3  $^{133}\text{Xe}$  静注法により描出した RI 動態曲線と動態シンチグラム。気管支喘息症例 (24歳, 女性)

の動態シンチグラムと、電算機により描出された RI 動態曲線を気管支喘息の1例について示すと図2のごとくである。この RI 動態曲線から肺外の RI activity を補正した後、exponential に減衰する洗い出し曲線のイニシャルスロープより、局所肺領域ごとに洗い出し半減時間 ( $T_{1/2}$ ) および全肺に対する指数係数比 ( $\lambda_1/\lambda_2$ ) を換気分布指数として算出し、静注法 (図3) による単位肺容量当りの局所カウントの全肺に対する比を血流分布指数として、この両指数より換気血流比分布指数を求めた<sup>10)</sup>。算出したパラメータは、投与 RI 量や Sampling time の長さ、および関心領域の大きさによる統計的変動などデータ処理面で混入する誤差を無視できず、またシンチカメラの感度不均一性、dead time の補正を行う必要もあり、その解釈は慎重でなくてはならないが、臨床例について総合肺機能、レ線像、血液ガスなどとの比較をおこなうと、換気面では地理的分布とともに障害程度も反映している  $T_{1/2}$  が最も実用的であり、 $\dot{V}/Q$  分布も二次平面における matching ではあるが、換気血流比の大略を示すものとして有用と思われる。

1回換気法はおもに閉塞性肺疾患を対象として強制呼気による  $^{133}\text{Xe}$  ガスの分布変化を半定量的に評価する方法として試みている。Xenon Lung Function Unit の閉鎖回路を用いて、濃度の高い (約  $2\sim 3\text{mCi/l}$ )  $^{133}\text{Xe}$  ガスを機能的残気量レベルより1回吸入させ、開放回路に切り換えると同時に強制呼気をおこなわせて、この間の RI 動態を INC 方式により、測定間隔時間を 0.4 秒に

おこなった。この間の RI 動態はオンラインシステムにより収録するとともに、連続的に動態シンチグラムの撮像をおこなった。電算機のデータ収集にはヒストグラム・モード (INC 方式<sup>9)</sup>) を用いており、マトリックスの大きさは1フレーム  $32\times 32$  であり、1絵素は検出器面で  $9.4\times 9.4\text{mm}$  の大きさに相当している。なお動態イメージ収集の測定間隔時間は8秒に設定した。このようにして測定した  $^{133}\text{Xe}$  換気 steady state 法による一連

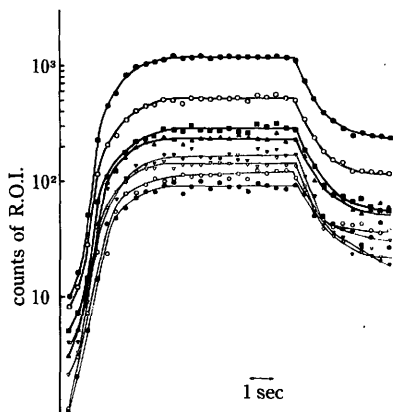


図 4  $^{133}\text{Xe}$  の 1 回換気法により描出された局所肺領域別の RI 動態曲線

設定してデータ収集をおこなった。これと同時に熱線流量計 (ミナト医科学 RF-H) により呼吸速度と呼気量を測定した。図 4 は、この測定法により得られた正常例の RI 動態曲線の 1 例であるが、図 5 のような局所肺分割法により関心領域を設定して強制呼気による横隔膜の挙上を考慮した。このような 1 回換気法による解析は測定時間が短いため、吸入 RI activity が低いとカウント数が少なく、一般に吸気量の小さい閉塞性肺疾患を対象とした検査としては、エネルギーの弱い  $^{133}\text{Xe}$  は必ずしも適当な核種とはいえない。またマウスピースが固定されるために強制呼気が制限されたり、データ処理の面でも局所肺領域の設定がむずかしいなどの難点が多かった。

2.  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$  による測定法

1960 年以来 Dyson<sup>11)</sup>, West<sup>12)13)</sup>, Dollery ら<sup>14)</sup> は, Hammersmith Hospital の Medical Research Council のサイクロトロンによって、生産された短寿命 RI ガス ( $^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}$ : 半減時間 2 分) を用いて、胸部の前後に一对のシンチレーションカウンターを設置して局所の RI を検出し、肺内ガス分布、血流分布の生理学的な理論づけをおこなった。その後、臨床応用に関する研究は一時停滞していたが、近年 Taplin ら<sup>15)</sup> により肺塞栓症、閉塞性肺疾患を対象として、 $^{11}\text{CO}$  の臨床面での再検討がなされている。

RI 標識  $\text{CO}_2$  に関しては、すでに West ら<sup>12)</sup> が詳細に報告したごとく、標識  $\text{CO}_2$  は吸入後肺胞より肺毛細管血中に急速にとりこまれていく。これは  $\text{CO}_2$  の血中への拡散能が非常に高いために、重症者でさえも肺胞一終末毛細管較差がほとんどみられず、ただちに平衡に達するため、標識  $\text{CO}_2$  もこれと同じ比率に血中に移行すると考えられている。従って標識  $\text{CO}_2$  の肺胞からの消失率は肺毛細管血流量と  $\text{CO}_2$  解離曲線により決定して

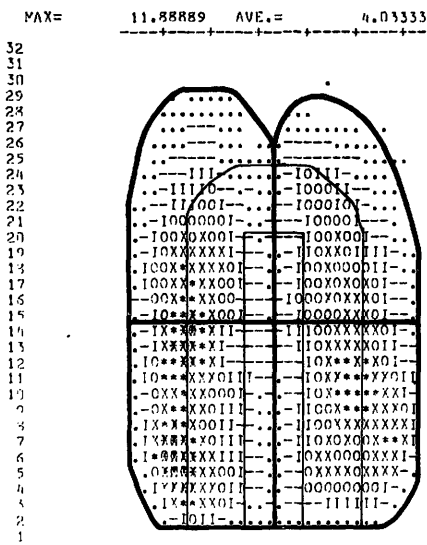


図 5 同心円状の局所肺分割法

おり、標識 RI の関心領域からの消失率は局所の肺血により限定されるため、局所消失率の全肺野に対する率は肺血流分布を示すパラメータになりうると考えられている。一方 RI 標識  $\text{CO}$  についても、Hugh Jone Dollery らにより、すでに検討されているごとく、標  $\text{CO}$  ガス 1 回吸入後の呼吸停止時の消失率は、その尿の拡散能によって限定されているとのべている。

われわれは放医研のサイクロトロンにより、チッ素をターゲットとして、加速陽子を衝突させて生産する C-11 (半減時間 20 分) により標識された  $^{11}\text{CO}$ :  $^{11}\text{CO}$  を用いて検討をおこなっており、RI の検出には多結晶型焦点検出器とガンマカメラを組み合わせた直同時計数型ポジトロンカメラ<sup>16)</sup>を用いている。データ収集には、オンライン電算機システムを用いて、INC 式により測定間隔時間 1 秒で、RI 動態のデジタルイメージを収録した。図 6 に示すごとく、ガス吸入装置にアクリル性吸入ボックスを用いており、RI ガス吸入 15~20 秒間の呼吸停止の後、J パルプ、三方活栓の作により肺内ガスの洗い出しをおこなった。RI ガス吸入量、呼吸停止時間および洗い出し時の分時換気量測定は熱線流量計にて測定した。呼気ガスは J パルプより処理装置に導き、 $^{11}\text{CO}_2$  はソーダライムに吸着さ  $^{11}\text{CO}$  は活性炭を経てナイロンバックに収集して RI 減衰をまって処理した。

検査方式は仰臥位の被験者に上下対向型ポジトロンカメラを照準させ、開放回路でマウスピースをくわえせ、RI ガスの生産を待ち、生産と同時に 5~10 mCi  $^{11}\text{CO}_2$  あるいは  $^{11}\text{CO}$  ガスをインジェクターにより吸

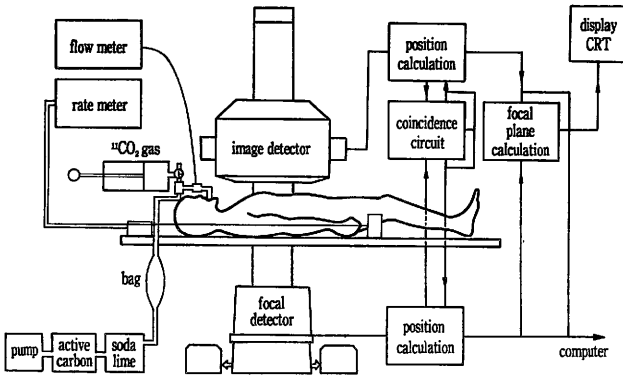


図6 短寿命 RI ガス吸入装置、呼気ガス処理装置および高速同時計数型ポジトロンカメラのブロック図

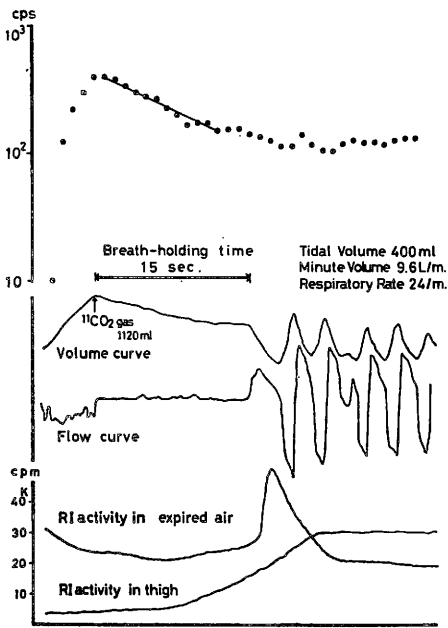


図7  $^{14}\text{C}\text{O}_2$  測定法により描出した RI 動態曲線、呼吸曲線および呼気部、大腿部の RI 動態慢性肺気腫症例 (55歳、男性)

た。

## II. 考案

$^{133}\text{Xe}$  ガスの吸入装置として用いている Xenon Lung Function Unit は、スパイロメータ、吸入および洗い出し回路が鉛で遮蔽されており、エネルギーの低い  $^{133}\text{Xe}$  ガスを回路内に充満させてもバックグラウンドの上昇はみられず、被験者に対する被曝量を最小限にとどめるためにも測定に時間を要する換気 steady state 法に適した装置といえる。しかし強制呼気により気道系の Dynamic を局所的に分析する方法としては、マウスピースが固定されているために体動が制限され、十分な強制呼気ができないことなど装置上に問題点があり、またデータ収集に際しては  $^{133}\text{Xe}$  のエネルギーが低いために、測定間隔時間を短くしたり、関心領域を狭くするために、投与 RI 量を著しく増量させなければならないなど、 $^{133}\text{Xe}$  ガス自体が 1 回換気法には必ずしも適した RI ガスとはいえない。今後は、inert ガスである  $^{13}\text{N}_2$  など高エネルギー短寿命核種による検査法や測定装置の開発が必要と考えられる。

放射線に対する防禦の面からみると、ポジトロンエミッターである  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  は短寿命であるが、 $^{133}\text{Xe}$  に比べ高エネルギーであるために、閉鎖回路で RI ガスを再呼吸させる換気 steady state 法では強力な遮蔽を必要とするため、従来より遮蔽装置が軽微な 1 回呼吸法による測定がなされていた。被験者に対する内部被曝はアンギオグラフィーなどに比較しても小さいといわれている<sup>17)</sup>が検査時のバックグラウンドの上昇や被験者側の被曝を考慮すると、1 回換気法においても吸入装置や呼気装置の RI ガス貯留を避ける工夫が必要であろう。呼気ガスの処理は  $^{14}\text{C}\text{O}_2$  がソーダライムで完全に吸着されるため処理が容易であるのに対し、 $^{11}\text{CO}$  は活性炭による吸収が不完全なため、現在は検出器から離れた位置でナイロンバックによる呼気ガスの収集を必要としている。 $^{133}\text{Xe}$  は活

装置に入れた。二連球で送気混合しながら総量を 1l にした後、直ちに安静呼吸位より RI ガスを吸入させ、呼吸停止の後室内空気により洗い出しをおこない、この間の呼吸停止時の動態を中心にデータを収録した。測定後吸入直後のデジタルイメージをもとに、左右上下肺野について関心領域を設定して、各領域の動態曲線を描出した。 $^{11}\text{CO}_2$  および  $^{11}\text{CO}$  カウントの減衰は、呼吸停止後の 10 秒間では、ほぼ monoexponential に変化するため、各領域のイニシャルスロープにより求めた指数係数の全肺に対する比率を算出して、肺血流分布および拡散能分布のパラメータとして用いている。図7に  $^{14}\text{CO}_2$  ガスにより、肺血流分布を測定した肺気腫の 1 例を示し

性炭による Gas Trap 装置ではほぼ完全に吸収されるが、換気 steady state 法など時間が長くなる場合は、ガス処理装置の不備よりも、マウスピースからの漏れによってバックグラウンドが上昇することが多く、この点に留意することが重要と思われた。

$\gamma$  線放出核種である  $^{133}\text{Xe}$  と陽電子放出核種である  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$  による肺機能測定上の最も大きな違いは RI の検出装置である。 $^{133}\text{Xe}$  は 0.081 MeV をピークとする RI ガスであり、 $\gamma$  線の体外計測には低エネルギー用ガンマカメラが用いられているが、 $^{11}\text{C}$  の 3 次元的検出には高速同時計数型ポジトロンカメラが必要である。ポジトロンカメラは陽電子が電子と消滅する際に、それぞれ反対方向に 0.51 MeV の  $\gamma$  線を放出する性質を利用して、2 個の位置検出器が同時計測する情報のみを取り出して、陽電子放出体の分布を測定する装置であり、一定の深さにおける画像、すなわち断層像が得られることが従来と大きく異った点である。 $^{133}\text{Xe}$  法では背部よりガンマカメラを照準させて測定することが多く、検出器面に近い肺病変の検出には好都合であるが、検出器面より遠い部分の変化は反映され難く、肺病変の局在性を立体的位置関係から表示したり、RI 動態を局所的に解析するためには、これが決定的な弱点とされていた。像検出器と焦点検出器より構成されるポジトロンカメラは、気道系の動態、肺血流および拡散能分布について 3 次元的な情報を提供できるため、今後これらの研究にはきわめて有用な測定機器として発展するものと思われる。

### 文 献

- 1) Anger, H. O.: Scintillation camera with multichannel collimeter. *J. Nucl. Med.*, 5: 515-531, 1964.
- 2) 長谷川鎮雄, 木村敬二郎:  $^{133}\text{Xe}$  を用いた定量的局所肺機能検査. *呼吸と循環*, 23: 1057-1067, 1975.
- 3) Knipping, H. W., Bolt, W., Venrth, H., Ludes, H. und Endler, P.: Eine neue Methode zur Prüfung der Herz und Lungenfunktion. Die regionale Funktions-analyse in der Lungen und Herzklinik mit Hilfe des radioaktiven Edelgases Xenon-133. (Isotopen-Thorakographie) *Dtsch. Med. Wschr.*, 80: 1146-1147, 1955.
- 4) Ball, W. C., Stewart, P. B., Newsham, L. G. S. and Bates, D. V.: Regional pulmonary function studied with Xenon-133. *J. Clin. Invest.*, 41: 519-531, 1962.
- 5) Bryan, A. C., Bentivoglio, L. G., Beerel, F., MacLeish, H., Zidulka, A. and Bates, P. V.: Factors affecting regional distribution of ventilation and perfusion in the lung. *J. Appl. Physiol.*, 19: 395-402, 1964.

- 6) Bryan, A. C., Milic-Emili, J., Macklem, P. T. and Pengelly, D.: Effect of the gravity on the distribution of pulmonary ventilation. *J. Appl. Physiol.*, 21: 778-784, 1966.
- 7) Anthonisen, N. R., Dolovich, M. B. and Bates, D. V.: Steady state measurement of regional ventilation to perfusion ratios in normal man. *J. Clin. Invest.*, 45: 1349-1356, 1966.
- 8) 福久健二郎: 放医研のオンラインシステムについて(I)(II)(III). *放射線科学*, 5, 6, 7: 302, 1970.
- 9) 松本徹, 福久健二郎, 飯沼武, 有水昇, 藪本栄三, 福田信男, 田中栄一, 清水哲男: 4-6 シンチレーションカメラ像のオンライン電子計算機システムによる処理. 第 3 画像工学コンファレンス論文集, 119-122, 1972.
- 10) 木村敬二郎, 斎藤康栄, 長谷川堯, 有水昇, 松本徹, 力武知之, 船野之男, 明星志貴夫, 長谷川鎮雄: 進行性全身性硬化症の肺病変について. *呼吸と循環*, 25: 325-331, 1977.
- 11) Dyson, N. A., Hugh-Jones, P., Newberry, G. R., Sinclair, J. D. and West, J. B.: Studies of regional lung function using radioactive oxygen. *Brit. Med. J.*, 1: 231-238, 1960.
- 12) West, J. B. and Dollery, C. T.: Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radioactive  $\text{CO}_2$ . *J. Appl. Physiol.*, 15: 405-410, 1960.
- 13) West, J. B., Dollery, C. T. and Hugh-Jones, P.: The use of radioactive carbon dioxide to measure regional blood flow in the lungs of patients with pulmonary disease. *J. Clin. Invest.*, 40: 1-12, 1961.
- 14) Dollery, C. T., Dyson, N. A. and Sinclair, J. D.: Regional variation in uptake of radioactive CO in the normal lung. *J. Appl. Physiol.*, 15: 411-417, 1960.
- 15) Taplin, G. V. and Chopra, S. K.: Recent lung imaging studies. International symposium on the medical radioactive imaging. Los Angeles, California, USA, Oct., 1976.
- 16) 富谷武浩, 田中栄一, 野原功全: 多結晶型焦点検出器を用いたポジトロンカメラ. *Radioisotopes*, 25: 693-698, 1976.
- 17) West, J. B. and Dollery, C. T.: Uptake of oxygen-15-labeled  $\text{CO}_2$  compared with carbon-11-labeled  $\text{CO}_2$  in the lung. *J. Appl. Physiol.*, 17: 9-13, 1962.

### 特集号予告

#### 特集 idiopathic fibrosing alveolitis

内容/疫学・病理・呼吸機能・生化学・治療・その他

執筆者/近藤有好・山中 晃・本間行彦・永井裕・Ulrich Cegla・その他

呼と循 第 26 卷・第 1 号 '77.12 発行予定

## 短 寿 命 心 筋 標 識 核 種 の 検 討

— $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  を中心とした基礎的検討—

力武 知之\* 館野 之男\* 山根 昭子\*

松本 徹\* 梅垣洋一郎\*

## I. 緒 言

放射性核種による心筋の標識は従来  $^{131}\text{Cs}$  など IA 族の元素<sup>1),2)</sup> を中心に試みられてきた。最近ではサイクロトロン生産の核種の1つとしてカリウムと同様機序をとるといわれる IIIA 族の  $^{201}\text{Tl}$  によるイメージングの報告が多い<sup>3)-7)</sup>。サイクロトロン生産核種にはさらに寿命の短い心筋標識核種があり、 $^{81}\text{Rb}$ <sup>8)</sup>、 $^{43}\text{K}$ <sup>9)</sup> の他に  $^{13}\text{N}$  標識アンモニアもこれに属する<sup>10)</sup>。放医研では医療施設内サイクロトロンにより生産される超短寿命核種の開発研究を行なっているが、その研究の一環としてこれら超短寿命心筋標識核種を中心として心筋イメージングに関する基礎的研究を行なった。さらに  $^{43}\text{K}$  および  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  を家兔に投与して、イメージを作製し、標識臓器についてダイナミックスタディを行なった。このイメージングには  $^{43}\text{K}$  にはシンチスキャンナーを用い、 $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  には対向型のポジトロンカメラを用いた。

## II. 材料、装置および方法

(1) 放射性核種—[カリウム] 放医研サイクロトロンにより  $\alpha$  粒子を加速し、アルゴンガスをターゲットとした  $^{40}\text{Ar}(\alpha, p)^{43}\text{K}$  反応によって作

製した  $^{43}\text{K}$  を洗い出した。この製品の  $^{43}\text{K}$  と  $^{42}\text{K}$  の比は投与時で約 1:2 であった。 $^{43}\text{K}$  の 610keV のガンマ線を測定に用いた。[タリウム] 市販品(第一ラジオアイソトープ研究所)を用いた。[ルビジウム]  $^{86}\text{Rb}$  (New England Nuclear Corp.) を用い、1,077keV のガンマ線を測定に用いた。[アンモニア] 放医研サイクロトロンによりプロトンを加速し、蒸留水をターゲットとした  $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$  反応で  $^{13}\text{N}$  化合物をつくり、Devalda's 合金で環元し、 $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  として、トラップしたものである。この製品の放射化学的純度はほぼ 100% であった<sup>11)</sup>。(2) 実験動物—体重 2.8kg-3.0kg の生後 5カ月の雄の家兔を用い臓器分布および体外測定に使用した。(3) 測定機器—臓器分布にはウェル型シンチレーションカウンターを使用した。 $^{43}\text{K}$  の体外測定には高エネルギー用コリメーター(VC-3)を装備した全身走査スキャンナー(ELSINT-100)に Display-Processing Unit (VDP-1) を併用し、 $4 \times 4\text{mm}^2$  の領域毎に計数した。N-13 標識アンモニアの体外測定には当研究所の富谷らが製作した焦点検出器をガンマカメラに併用した対向型のポジトロンカメラを用い<sup>12)</sup>、これにはコンピューター(TOSBAC-3400)を併用した。(4) 方法—臓器分布、家兔をネンブタール腹腔内投与による麻酔後、耳介静脈より放射性核種をカリウムは  $^{43}\text{K}$  にして  $25\mu\text{Ci}$ 、 $^{201}\text{Tl}$  の場合は  $100\mu\text{Ci}$ 、 $^{86}\text{Rb}$  の場合は  $100\mu\text{Ci}$  投与し、投与後 15分ないし 20分で脱血死させた。 $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  の場合は静注法と注腸法の2通りの投与方法でそれぞれ  $3\text{mCi}$  を投与し、静

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

受付: 52年4月4日

最終稿受付: 52年6月24日

別刷請求先: 千葉市穴川 4-9-1 (〒280)

放射線医学総合研究所臨床研究部

力武 知之



注後ほぼ3分で脱血死させ、直腸法は麻酔後開腹し、投与後20分に脱血死させた。これらの家兎から、動脈血、尿、肝、腎、右室心筋の一部を取り出し、ウェル型シンチレーションカウンターで測定し、減衰の補正を行なったうえ1gあたりの計数値を求めた。体外測定は $^{43}\text{KCl}$ および $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$ 投与家兎をネンブタール腹腔麻酔後行なった。

カリウムの場合は $^{43}\text{K}$ にして $100\mu\text{Ci}$ を耳介静脈より投与し、投与直後から約7分に1回ずつのスキーン像を得た。このデータはコンピューター内臓のDisplay-Processing Unitを用い、磁気テープ上に約3時間記録した。この画像から約70%にあたる180カウント/cm<sup>2</sup>を減算したうえで、腎、肝、心の臓器に該当する部位を関心領域に定め、 $^{43}\text{K}$ の臓器集積の経時変化を求めた。

$^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$ の場合は静注法、直腸投与方法ともにポジトロンカメラの視野上に1cm<sup>2</sup>の画素で32×32のマトリックスを構成した。静脈注射は耳介静脈から行ない、初期は5秒に1枚の画像構成で、コンピューター(TOSBAC-3400)を用いて約1時間計数記録した。 $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$ を直腸投与した場合は30秒に1枚の画像を構成して、約1時間同様に記録した。静脈投与、直腸投与ともそれぞれ腎、肝、心、

縦隔上部に該当する部位に関心領域を定め $^{13}\text{N}$ 臓器集積を画像上1cm<sup>2</sup>に直して求めた。なお注法では10秒間の計数値を10秒または30秒毎15分間集めた。直腸投与方法では30秒間の計数を150秒毎に50分間集めた。 $^{13}\text{N}$ の測定についてはいずれの場合も減衰の補正を行なった。

### III. 結 果

臓器分布実験の結果はTable 1に示した。表の数値のうち各種臓器についての値は臓器1gあたりの計数値の動脈血1gあたりの計数値に対する比によって示してある。尿についての成績はほとんど計数しなかったものを(0)、尿1gあたり計数値が動脈血1gあたりの計数より低かったのを(0-1)、動脈血1gより高くその10倍以下のものを(1-10)、10倍を越え100倍以下のものを(1-100)で表した。最下段は動脈血の計数値をStandard Sampleすなわち、家兎に投与した放射性核を、家兎の体重1gあたりに投与した量を分離した標本から得た計数値に対する比を求めて示し、心筋への取り込みは静注したすべての核種で倍から65倍と高値を示した。心筋では右室の筋と左室の心筋の取り込みは一様な傾向をみず、

Table 1 Organ uptake ratio to arterial blood and uptake ratio of arterial blood to the standard sample.

NUCLIDE	$^{43}\text{K-KCl}$	$^{201}\text{Tl-TlCl}$	$^{86}\text{Rb-RbCl}$	$^{13}\text{N-NH}_4\text{Cl}$ (i.v.)	$^{13}\text{N-NH}_4\text{Cl}$ (rectal ad.)
ORGAN (time to death after administration)	16 min	20 min	18 min	2 min	20 min
ARTERIAL BLOOD	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
LIVER	15.7	8.6	8.2	8.3	3.9
KIDNEY	8.7	100.7	203.6	8.9	3.6
R-VENT-MUSCLE	62.3	29.5	31.9	18.3	1.8
L-VENT-MUSCLE	26.7	37.6	64.6	18.2	3.6
PORTAL BLOOD					13.3
URINE	0	0-1	1-10	10-100	1-10
COUNT RATIO OF THE ARTERIAL BLOOD TO THE STANDARD SAMPLE	0.96	0.48	0.21	9.62	0.52

Urine value of zero was almost countless except background. These urine were diluted with the urine which was left in bladder before radionuclides administration.

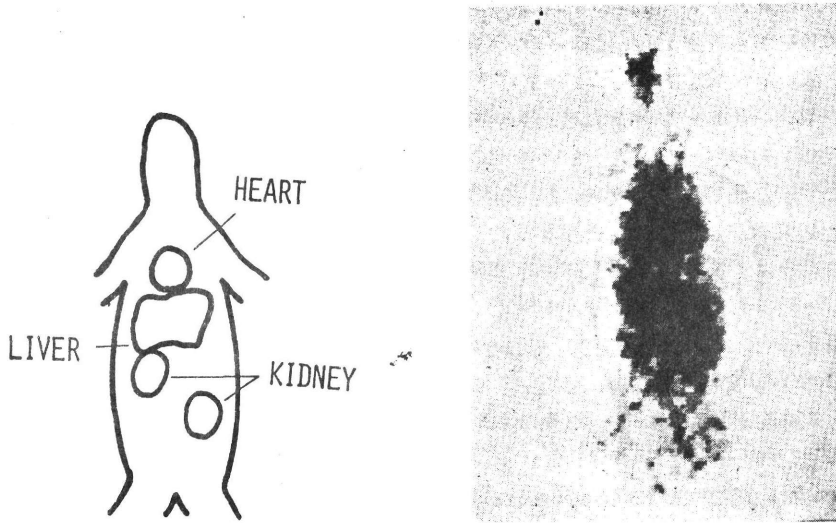


Fig. 1 Whole-body scanning of rabbit following intravenous injection of  $^{43}\text{KCl}$  (14-20 min.).

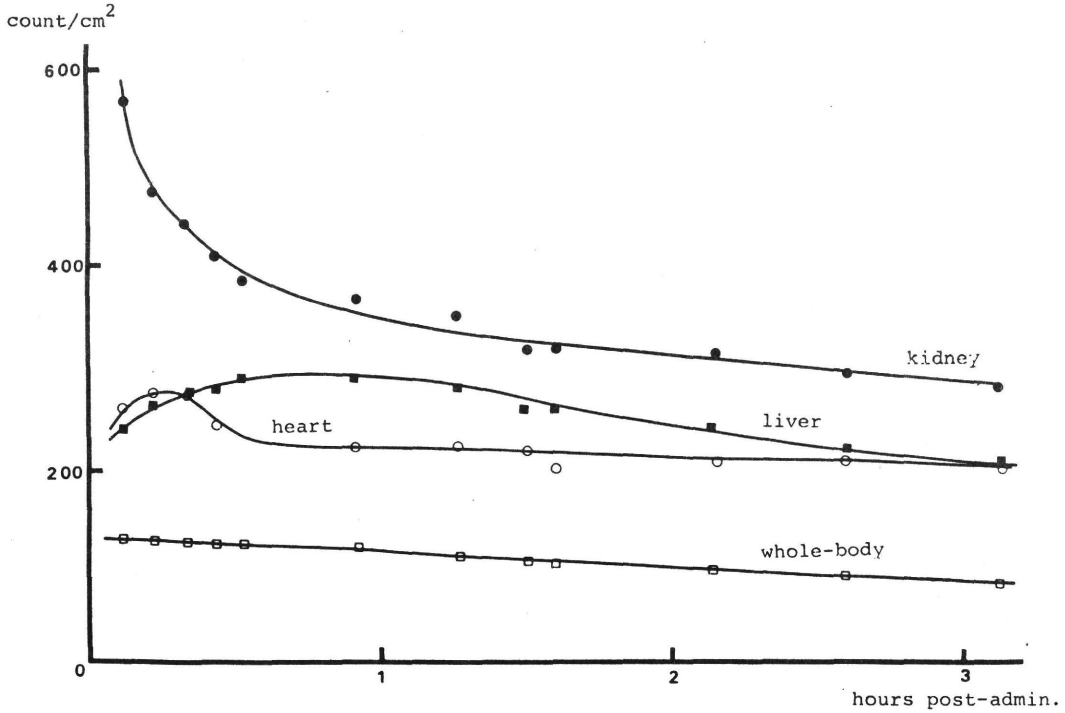


Fig. 2 Dynamic curves of rabbit organs obtained after  $^{43}\text{KCl}$  intravenous injection. Uptake of liver was high.

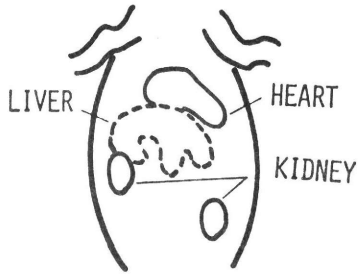


Fig. 3 Positronscintigram of rabbit following intravenous injection of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (150-250 sec.).

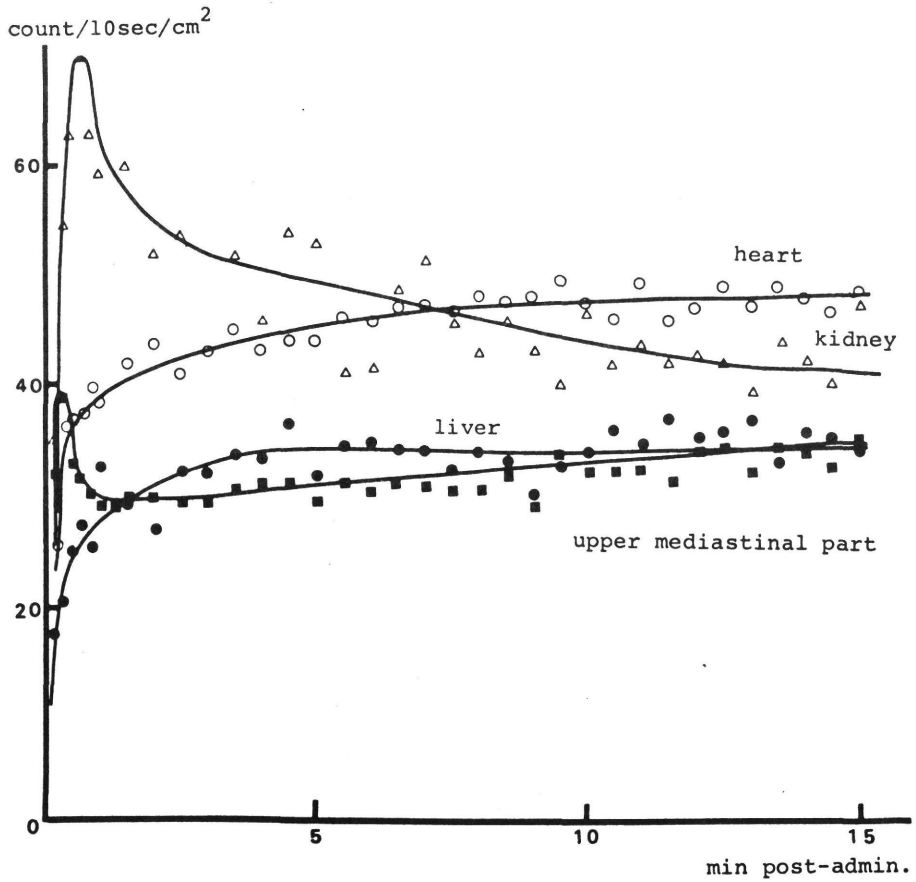


Fig. 4 Dynamic curves of rabbit organs obtained after intravenous injection of  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$ . Uptake of liver was not so high as  $^{43}\text{KCl}$  and uptake of heart was very fast.

$^{42}\text{K}$  では右室において高く、他核種では同程度または逆の集積傾向だった。腎への集積は  $^{86}\text{Rb}$ 、 $^{201}\text{Tl}$  は高かったが他核種では予想に反して低かった。

$^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  を直腸から投与した場合の臓器集積は静注法とは異なり、門脈血では20分後でも動脈血に比し、きわめて高く、臓器では肝、腎への集積が高く、また注目すべきことに心筋への集積は低かった。尿への排泄も静注法に比し低かった。

Fig. 1 に  $^{42}\text{K}$  投与後7-14分のシンチスキャン像より、 $1\text{cm}^2$  あたり180カウント相当を減算したものを示す。脳、心、肝、腎への集積は顕著であるが、臓器の形状をつかむのは家兎では難しかった。これら臓器を関心領域としたダイナミックカーブを Fig. 2 に示した。3時間の間に腎の集積が次第に減少してゆくのに比して、心は最初の30分、肝は90分で集積が高くなり、その後は大きな変化を示さなかった。

$^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  を静注後 2.5分~4分のポジトロンカメラによる仰臥位像を CRT より撮像した写真を Fig. 3 に示した。心および腎への集積が著名で、肝臓ではやや低いが分葉の状態が認められる。頭部は視野外にでている。肺、腸管部他の臓器への集積が少く、心、腎、肝の集積状態がわかりやすい。これら臓器を関心領域としたダイナミックカーブを Fig. 4 に示す。縦隔上部の計数値より見て、

血中  $^{13}\text{N}$  は1分後にはかなり低下していると言えよう。腎への集積もごく早いうちにピークを示し、減少してゆくが、心はごく早期にかなりのとり込み後も次第に増加し、約8分で平坦になる。肝は心にくらべ最初の上昇がゆるやかで3~4分で平坦になった。

$^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  を腸管から投与して8分~10分後に仰臥位像を CRT より撮像した写真を Fig. 5 に示す。右下部の集積は投与したテール端および直腸である。左上部に分葉の明らかな肝臓、その直下に腎臓が重なるようにみられるが、心臓部への集積は乏しく、形状の識別は難しい。ポジトロンカメラよりコンピューターへの記録に肝および心に該当する部分に関心領域を定め、そのダイナミックカーブを Fig. 6 に示した。肝への急峻な取り込みは約20分続き、その後平坦化する。心の取り込みは肝に比して少く、心肝比は静注の場合とは逆の結果を示した。

#### IV. 考 案

心筋の標識を考慮する場合に当該核種による標識能率および測定機の測定効率は大条件である。心筋動態を観察しようとする臨床の要求に応えるには、カメラの使用が必要で、カメラに適する放射線の性質を有する核種の選択を要し、最近まで核医学は、心筋の動態に適する核種をもたなかつ

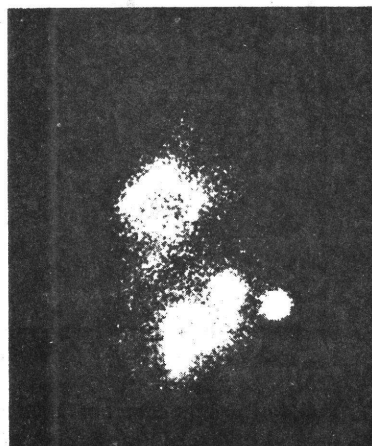
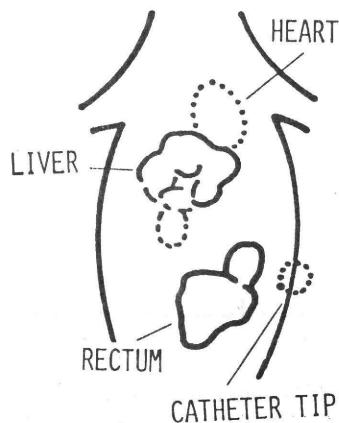


Fig. 5 Positronscintigram of rabbit following rectal administration of  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  (8-10 min.).

た。<sup>201</sup>Tl の出現は、この意味で重要であり、著者らも陳旧性の心筋梗塞をはじめとする症例に冠血流および心筋動態検査に <sup>201</sup>Tl を用いて、いままです診断し難かった領域での新しい有効な診断法であると評価している。しかしながら心筋の動態観察を行うには 10mCi 以上の投与が必要と考えられるが、<sup>201</sup>Tl の物理的半減期は約3日と長く、大

量投与に難があること、投与後心筋集積に時間要すること、隣接する肝臓への蓄積が高いことなどその性質は十分に満足というにはなお遠いものである。Table 2 に各種心筋標識核種の性質をす。心筋標識核種には <sup>131</sup>Cs<sup>1)</sup> のように半減期長いうえに X 線のエネルギーの低すぎるもの <sup>49</sup>K<sup>9)</sup> のようにガンマ線のエネルギーの高すぎるのなど実用に供し難かった。Sodd ら<sup>6),13)</sup> はでに <sup>201</sup>Tl, <sup>129</sup>Cs, <sup>43</sup>K, <sup>81</sup>Rb についてラットをい、臓器分布を検討し、人の血液からの核種の失および臓器におけるダイナミックカーブをガンマカメラより得ている。臓器の取り込みではいれの核種でも肝への集積が心筋のそれより高く腎での取り込みは <sup>201</sup>Tl では高く <sup>43</sup>K では心筋り低かったと言っている。著者らの行った家兎器分布もほぼ一致した傾向であった。家兎の右心筋と左室心筋を別に計測を行ったが左右比は種により異なっていた。また尿中への核種のあわれかたはそれぞれ異り、<sup>43</sup>K は血中残留が高腎や尿では低かった。<sup>201</sup>Tl, <sup>86</sup>Rb は腎、尿に集した。<sup>13</sup>NH<sub>4</sub>Cl は腎臓そのものへの取り込みはいが尿への出現が非常に速やかであった。生物学的半減期は短いといえる。

Sodd ら<sup>28)</sup>は次に <sup>201</sup>Tl, <sup>129</sup>Cs および <sup>43</sup>K によるガンマカメラ像を比較している。<sup>43</sup>K による良質な画像の構成は難しかった。いっぽう <sup>13</sup>NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 心筋標識性については Hunter, Monahan ら<sup>14),15)</sup>により示唆されており、Harper ら<sup>10),16),17)</sup>はこを人に投与し、ガンマカメラで観察したが、高エネルギー用コリメーターを用いても映像の条件

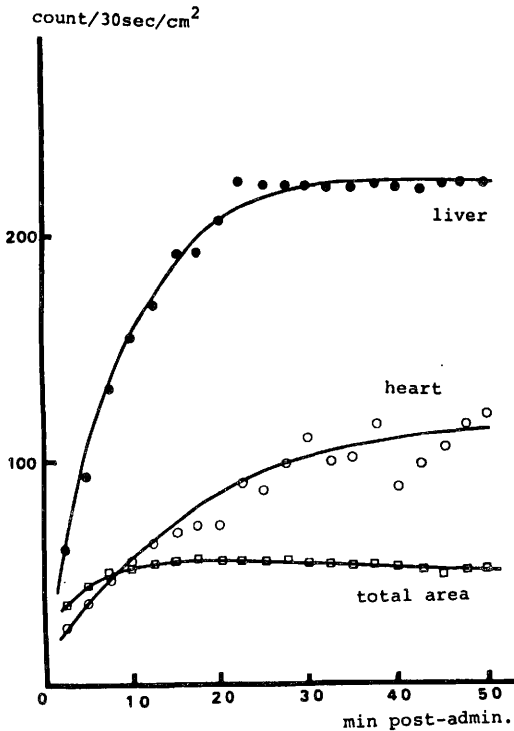


Fig. 6 Dynamic curves of rabbit organs following rectal administration of <sup>13</sup>NH<sub>4</sub>Cl. Uptake of liver was very high and of heart was low.

Table 2 Comparative physical data and radiation dose.

NUCLIDE	<sup>13</sup> N-NH <sub>4</sub> Cl	<sup>81</sup> Rb-RbCl	<sup>43</sup> K-KCl	<sup>201</sup> Tl-TlCl
DECAY	β <sup>+</sup>	β <sup>+</sup> , EC	β <sup>-</sup>	EC
HALF LIFE	9.96 min	4.7 hr	22 hr	73 hr
PRINCIPLE PHOTON-ENERGY AND ABUNDANCE (keV—%)	511 (200%)	511 (67%)	371 (85%) 610 (81%)	69-83 (98%)
WHOLE-BODY RADIATION DOSE (rad/mCi)	0.006	0.065	0.646	0.278

良質なものは言い難い。この限界を破り心筋標識核種を得るには従来のシンチカメラを使用する前提を破棄して考える必要がある。 $^{13}\text{N}$  はポジトロン放出核種であり、その消滅ガンマ線は同時に対向方向に出る。このガンマ線を利用してポジトロンを測定することができる。この測定機、ポジトロンカメラはいくつかの形式のものがあり<sup>12), 13), 14)</sup>、本研究には前述の形式を用いた。写真 (Fig. 3) にみるように家兎の臓器は明瞭に識別することができ、心筋部はもっとも明瞭である。Bradley-Moosre<sup>7)</sup> は  $^{201}\text{Tl}$  を家兎に投与したガンマカメラ像を掲載しているが心、腎の像の識別性はほぼ同程度だった。 $^{43}\text{K}$  のシンチスキャナーを用いたイメージ (Fig. 1) は心と肝とを識別しうが形状は明瞭ではない。 $^{43}\text{K}$  および  $^{81}\text{Rb}$  の高エネルギー核種をイメージとするにはスキャナーを用いるか遮蔽材を厚くしたピンホール型にすれば冠血流検査は可能であるが動態観察にはいずれも測定効率が低すぎる。さらに  $^{81}\text{Rb}$  はポジトロンは13%と少く、ポジトロンカメラには不利な核種である。 $^{13}\text{N}$  はポジトロン放出のみの崩壊で、ポジトロンカメラと組み合わせるにはすぐれた核種である。

$^{13}\text{NH}_4^+$  の心筋への集積は、 $^{43}\text{K}^+$  が15分から30分でピークとなるのに異りごく早期にもっとも集積した状態となり、その後は核種の減衰がおこる。 $^{201}\text{Tl}$  を使用する場合は投与後心筋に集積する時間を要するが、 $^{13}\text{NH}_4^+$  の場合は投与後ただちに撮像を行う必要がおこる。 $^{201}\text{Tl}^+$  のダイナミックカーブは Sodd<sup>16), 28)</sup> が行なっているが心臓部における取り込みは  $^{43}\text{K}$  によく似ている。 $^{201}\text{Tl}^+$  と  $^{13}\text{NH}_4^+$  を臨床上的有用性を比較する場合この臓器集積時間および減衰に関する二つの性質の違いが大きな因子となるであろう。またポジトロンカメラ像が断層像であることもこれに関連して有用性判断の因子となる。

体内  $^{13}\text{NH}_4^+$  は腸管内細菌によるアミノ酸代謝によって、腸肝循環に存在するもの、臓器内代謝により生成され速やかに同一臓器内で固定されるものが主である。臓器における  $\text{NH}_4^+$  の血液から

の吸収については腸管系以外の文献は乏しいが、脳組織における  $\text{NH}_4^+$  の代謝については脳神経生化学の分野<sup>20), 21), 22)</sup>において識られ Waelsch<sup>18)</sup> は N-15 アンモニアを頸動脈より注入し、アミノ酸への固定状態を報告している。Monahan<sup>15)</sup> は静注後、脳への集積を  $^{13}\text{NH}_4^+$  で確認している。種々の臓器内で発生した  $\text{NH}_4^+$  はほとんどその臓器内でグルタミン酸、グルタミン、アラニン、アスパラギン酸に固定される<sup>27)</sup>。固定されていない  $\text{NH}_4^+$  は腎臓からそのまま尿中に排出されるもの、肝臓でアミノ酸を経て尿素に固定後静脈血中に放出されるものは古くより識られていたが、心筋での取り込みについては研究が少く、その化学形についての定説が無い。 $^{201}\text{Tl}$  と同じようにカリウムと共に  $\text{Na}^+$  イオンと交換するとの説が一般的にみえる。また細胞内でアミノ酸に固定され蓄積することも考えられる。他の臓器で中間解毒型に代謝され、速やかに血中に出た後心筋に取りこまれることや、肝で尿素合成後心筋に取りこまれることも考えられる。Monahan<sup>24)</sup> は  $^{13}\text{NH}_3$  よりグルタミンおよびグルタミン酸を合成し、投与したが心筋内取り込みは低かった。Laughlin<sup>25)</sup> はアスパラギンを  $^{13}\text{NH}_4^+$  より合成して犬に投与し  $^{13}\text{NH}_4^+$  よりも心筋の集積が高かったことを報告している。アスパラギン投与における  $^{13}\text{N}$  の臓器集積は  $^{13}\text{NH}_4^+$  投与に比し集積が低かった。最近になり  $^{13}\text{NH}_4^+$  より尿素の合成<sup>26)</sup>が報告されている。本研究では直腸から  $^{13}\text{NH}_4^+$  を投与し、肝より尿素として窒素が排泄される学説に従い  $^{13}\text{N}$  尿素の行動を検討したが心筋への取り込みは低かった。Katsunuma<sup>27)</sup> らの実験では肝で合成された尿素が灌流液中に排出されるには30分以上かかったとしている。かりに生体においても尿素への固定にこの時間を要するとすれば尿素による心筋の標識は不可能であり、標識の化学形からは否定されよう。直腸投与例からも尿素による標識は否定してよいと考える。標識アラニンの合成および心筋標識可能性は残されている問題である。アスパラギン集積の状態が  $\text{NH}_4^+$  とは異ったが、合成されたうえで  $\text{NH}_4^+$  と共に取り込まれる可能性やア

スパラギンから  $\text{NH}_4^+$  が分離し、共に心筋に取りこまれる可能性を残している。

Table 2 には投与された核種が無排泄の状態、全身に分布した場合の全身被曝量を示したが、 $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  は物理的半減期のみならず生物学的半減期も短かく、他の核種にくらべ、被曝量比はさらにひらく。放射線の医療被曝の軽減の意味から  $^{13}\text{NH}_4^+$  の有用性は非常に高い。

### V. 結 論

心筋標識核種を家兎に投与し、臓器分布実験を行い、 $^{13}\text{NH}_4^+$ 、 $^{43}\text{K}$  についてはイメージおよびダイナミックカーブを作製した。いずれも心筋への取り込みは高く、 $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  を投与したポジトロンカメラ像では  $^{201}\text{Tl}$  によるガンマカメラ像に匹敵する像を得た。 $^{13}\text{NH}_4^+$  は他核種にくらべ心筋への集積性が早く、施設内生産を行えば臨床的利用を行いやすい。 $^{13}\text{NH}_4^+$  は物理的半減期および生物学的半減期共に他核種より非常に短かく、被曝量の軽減をはかることができる。

### 文 献

- 1) Carr EA, Gleason G, Shaw J, et al: The Direct Diagnosis of Myocardial Infarction by Photoscanning after Administration of Cesium-131. *Amer Heart J* 68: 627-636, 1964
- 2) Love WD, Romney RB, Burch GE, et al: A Comparison of the Distribution of Potassium and Exchangeable Rubidium in the Organe of the Dog, Using Rb-86. *Circ Res* 2: 112-122, 1954
- 3) Gehring PJ, and Hammong PB: The Interrelationship between Thallium and Potassium in Animals. *J Pharmacol Exp Ther* 155: 187-201, 1967
- 4) Kawana M, Krizek H, Porter J, et al: Use of  $^{199}\text{Tl}$  as a Potassium Analog in Scanning. *J Nucl Med* 11: 333, 1970
- 5) Strauss HW, Harisson K, Langen JK, et al. Thallium-201 for Myocardial Perfusion. *Circulation* 51: 641-645, 1975
- 6) Lebowitz E, Greene MW, Bradley-Moore P, et al: Thallium-201 for Medical Use I. *J Nucl Med* 16: 151-155, 1975
- 7) Bradley-Moore PR, Lebowitz MW, Greene MW, et al: Thallium-201 for Medical Use II: Biological Behavior. *J Nucl Med* 16: 156-160, 1976
- 8) Martin ND, Zaret BL, MacGowan RL, et al: Rubidium-81: A New Myocardial Scannign Agent. *Radiology* 111: 651-656, 1974
- 9) Ishii Y, MacIntire WJ, Pritchard WH, et Measurement of Total Myocardial Blood Flow Dogs with  $^{43}\text{K}$  and the Scintillation Came *Circulation Res* 33: 113-122, 1973
- 10) Harper PV, Latherop KA, Krizek H, et al. Clini Feasibility of Myocardial Imaging with  $^{13}\text{N}$  *J Nucl Med* 13: 278-280, 1972
- 11) 玉手和彦, 鈴木和年, 吉川喜久夫他: 高比放射  $^{13}\text{N}$  標識アンモニアの製造法 (第16回日本核医学総会) 核医学 13: 653, 1976
- 12) 富谷武浩, 田中栄一, 野原功全: 多結晶型焦点核器を用いたポジトロンカメラ. *Radioisotopes*: 693-698, 1976
- 13) Feller PA, Sodd VJ: Dosimetry For Heart-Imag Agent Radionulides:  $^{43}\text{K}$ ,  $^{86}\text{Rb}$ ,  $^{129}\text{Cs}$ , and  $^{201}\text{Tl}$  *J Nucl Med* 16: 1070-1075, 1975
- 14) Hunter WW, Monahan WG:  $^{13}\text{N}$ -Ammonia: New Physiologic Radiotracer for Molecular Medicine (abstr.). *N Nucl Med* 12: 368, 1971
- 15) Monahan WG, Tilbury RS and Laughlin J. Uptake of  $^{13}\text{N}$ -labeled Ammonia. *J Nucl Med* 13: 247-277, 1972
- 16) Walsh WF, Harper PV, Resnkekov L, et al. Noninvasive Evaluation of Regional Myocardial Perfusion in 112 Patients Using a Mobile Scintillation Camera and Intravenous Nitrogen-13 Labeled Ammonia. *Circulation* 54: 266-275, 1976
- 17) Harper PV, Schwartz J, Beck RN, et al: Clinical Myocardial Imaging with  $^{13}\text{N}$  Ammonia. *Radiology* 108: 613-667, 1973
- 18) Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ et al: A Positron-emmission Transaxial Tomograph for Nuclear Imaging (PETT). *Radiology* 114: 89-95, 1975
- 19) Burnham CA, Brownell GL: A Multi-Crystal Positron Camera. *IEEE Trans Nucl Sci NS-19*: 201-205, 1972
- 20) Richter D, Dawson RMC: The Ammonia and Glutamine Content of the Brain. *J Biol Chem* 171: 1199-1210, 1948
- 21) Berl S, Donald D, Waelsch H, et al: Metabolic Compartments in vivo:—Ammonia and Glutamate metabolism in Brain and Liver— *J Biol Chem* 237: 2562-2569, 1962
- 22) Tsukada Y, Takagaki G, Sugimoto S, et al. Change in the Ammonia and Glutamine Content of the Brain Induced by Electric shock. *J Neurochem* 2: 295-303, 1958
- 23) Lebowitz E, Greene MW, Fairchild R, et al: Thallium-201 for Medical Use I., *J Nucl Med* 16: 151-155, 1975
- 24) Gelbard AS, Monahan WG, Laughlin JS, et al: Enzymatic Synthesis and Organ Distribution Stud:

- with  $^{13}\text{N}$ -Labeled L-Glutamine and L-Glutamic Acid. *Radiology* **116**: 127-132, 1975
- 25) Gelbard AS, Clarke LP, Laughlin JS: Enzymatic Synthesis and Use of  $^{13}\text{N}$ -Labeled L-Asparagine for Myocardial Imaging. *J Nucl Med* **15**: 1223-1225, 1974
- 26) Krizek H, Harper PV, and Mock B: Adapting the Old to New Needs: — $^{13}\text{N}$ -Labeled Urea.— 1st International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry. 1976, Brockhaeven National Laboratory New York
- 27) Saheki T, Tsuda M, Katsunuma N, et al: Analysis of Regulatory Factors for Urea Synthesis by Isolated Perfused Rat Liver. *J Biochem* **77**: 671-678, 1975
- 28) Nishiyama H, Sodd VJ, Adolph RJ, et al: Intercomparison of Myocardial Imaging agents:  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{129}\text{Cs}$ ,  $^{43}\text{K}$ , and  $^{81}\text{Rb}$ . *J Nucl Med* **17**: 880-889, 1976

## Summary

### Short-lived cyclotron produced radionuclides evaluation on the myocardial imaging agents — Fundamental studies on the $^{13}\text{N}$ -labeled ammonia —

Tomoyuki RIKITAKE, Yukio TATENO, Akiko YAMANE,  
Touzu MATSUMOTO and Youichiro UMEGAKI

*Clinical Research Division, National Institute of Radiological Sciences*

Recently cyclotron produced short-lived radionuclides are used for myocardial imaging, typically as  $^{201}\text{Tl}$ . Four cyclotron produced radionuclides:  $^{13}\text{N}$ -ammonia,  $^{43}\text{K}$ ,  $^{86}\text{Rb}$  and  $^{201}\text{Tl}$  are evaluated as myocardial imaging agents. Organ uptake after venous administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia,  $^{43}\text{K}$ ,  $^{86}\text{Rb}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  and after rectal administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia was studied. Each nuclide highly accumulated in myocardium after intravenous injection, but rectal administered  $^{13}\text{N}$ -ammonia did not show this tendency. Intravenously injected  $^{13}\text{N}$ -ammonia showed very early myocardial uptake and early secretion from kidney. Rectal administered  $^{13}\text{N}$ -ammonia was less accumulated in myocardium.

$^{43}\text{KCl}$  and  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  were injected intravenously and administered from the rectum to the rabbits under imaging scintillator system. Whole-body scintiscanner with display-processing unit was used for a  $^{43}\text{KCl}$  injected rabbit. A positron camera with computer system (TOSBAC 3400 on line system) was used for  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  (i.v. and rectal ad.) rabbits. The dynamic studies of  $^{43}\text{KCl}$ ,  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  were made from these imaging data.

The ratio of heart to the liver after  $^{43}\text{K}$  injection was nearly equal or less than the liver.

The peakcount was at 15 min after  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  intravenous injection.  $^{13}\text{N}$  accumulated promptly at upper mediastinal part and kidney, and soon disappeared from these parts. Uptake of the heart was high and that of the liver was low. When  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  was administered from the rectum,  $^{13}\text{N}$  trapped at the liver, and uptake of the heart was very low level.

Scintiscanning after  $^{13}\text{KCl}$  intravenously injected, did not show the high resolution. Rabbit heart was distinguishable from the liver, but there are no visibility of the detail. Seeing positron-scintigram after  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  administration both from intravenously and from rectum, the detail was well visible.

We concluded the positron scintigram after  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  injection should be a good myocardial imaging agent. Furthermore,  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  has two eminent characters as a myocardial imaging agent comparing  $^{201}\text{TlCl}$ . One is prompt making of image, the other is the very low radiation dose.

The chemical form of the  $^{13}\text{N}$  at the time of myocardial uptake is not known, but that is not urea, glutamic acid, nor glutamine. Probably  $^{13}\text{N}$ -chemical form is ammonia, glutamic acid or amine such as asparaginic acid and asparagine.



## 肝循環と RI 診断

高 圓 博 文\* 武 者 広 隆\* 館 野 之 男\*\*

### 1. 緒 言

肝疾患, 特に肝硬変症では肝の小葉改築などにより, 肝血流の減少, 肝内外短絡路形成等の血行動態の異常をきたすようになる。この血行動態の変化は, 肝疾患の進展とある程度相関がある。従って肝循環の状態を把握することは, 疾病の重症度や予後を判定する上に重要な意味をもつ。肝循環は, 血管造影や色素稀釈法をはじめとする種々の検査法により明らかにされてきているが, 患者に検査上負担がかかることも多い。一方放射性核種 (RI と略す) を用いた検査法は, 他の方法に比し容易かつ安全にしかも患者の負担となることも少なく施行できる点有用な方法といえる。さらに近年, 新しい RI および RI 標識化合物の臨床応用とともに RI イメージ装置の性能の向上, ポジトロンカメラなどの新機種の開発, さらにデータ処理装置などの導入により多面的な循環動態の解析が可能となってきた。以下 RI によって得られる肝循環の血行動態について, 最近の知見を中心に述べることにする。

### 2. 肝内外短絡血流路について

#### 1) その臨床的意味と測定法の歴史

肝硬変症などの門脈圧亢進をきたす疾患では, 疾病の進展にしたがって肝内外短絡路が形成される。肝外短絡路として臨床的に重要なものは, 食道静脈瘤である。食道静脈瘤の破裂は, 今なお肝硬変症の死因の主なものである。また肝内外短絡路の発達は, 肝実質への有効な

血流量の減少をきたし, アンモニアなどの中毒性因子が肝で処理されることなく直接大循環に流入する事に起因する肝性脳症の発現に重要な意味をもつ。これらの事実より肝内外短絡路の存在の有無を診断するばかりでなく, 短絡血流量の程度を測定することが重要である。

RI による肝内外短絡血流に関する研究の歴史は古い。RI の投与経路により, 経直腸法, 経脾法などに分けられる。経直腸法では, 古くから  $^{24}\text{Na}^{1)}$ ,  $^{133}\text{Xe}^{2)}$  などを使用している。 $^{24}\text{Na}$  では, 注腸後上腕動脈での放射活性の出現するまでの時間および,  $^{133}\text{Xe}$  では前胸部での放射活性の測定により短絡路の有無を判定している。一方, 通常用いられる放射性コロイドによる肝シンチグラムでも門脈圧亢進や肝内外短絡血流の程度を反映するとの報告もある<sup>3)</sup>。しかしこれらの方法では, 肝内外短絡路の存在を証明するだけで, 定量性のある短絡量測定法とはなりにくい。

#### 2) $^{13}\text{N}$ -アンモニア注腸による方法

この点,  $^{13}\text{N}$ -アンモニアは生理的なトレーサであるので有望である<sup>4)</sup>。しかも短寿命 (半減期10分) のポジトロン核種であるので, ポジトロンの計測法さえ確立すれば定量性のある画像も得られる可能性もある。以上のことを考慮して, われわれは, 放射線医学総合研究所 (千葉市) のサイクロトロンより産生された,  $^{13}\text{N}$ -アンモニアを経直腸的に肝疾患患者に投与し, 放医研で開発されたポジトロンカメラ<sup>29)</sup> にデータ処理装置を接続して, 下腸間膜静脈系を介しての肝循環動態を調べた<sup>30)</sup>。

即ちカテーテルを直腸腔内へ, 約 15cm ほどそう入し, 予め  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate 投与により確認

\*千葉大学医学部第1内科学教室

\*\*放射線医学総合研究所

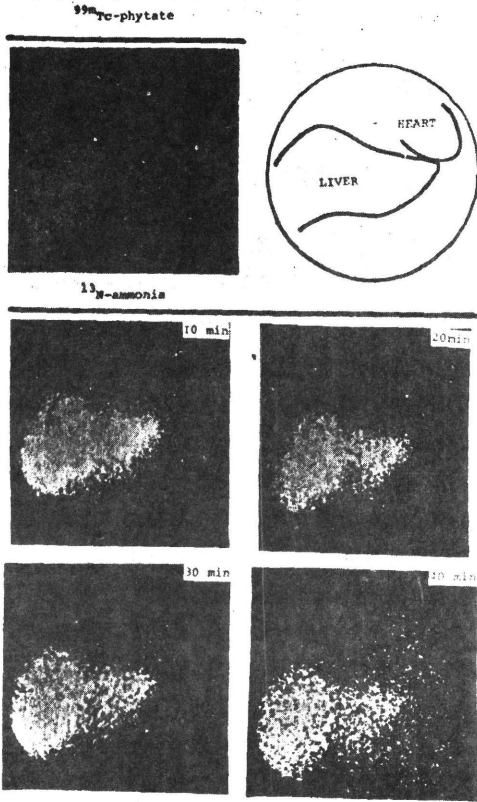


図 1 Sequential coincidence positron image of the liver and heart following rectal administration of  $^{13}\text{N}\text{H}_3$  in a patient with convalescent stage of acute hepatitis

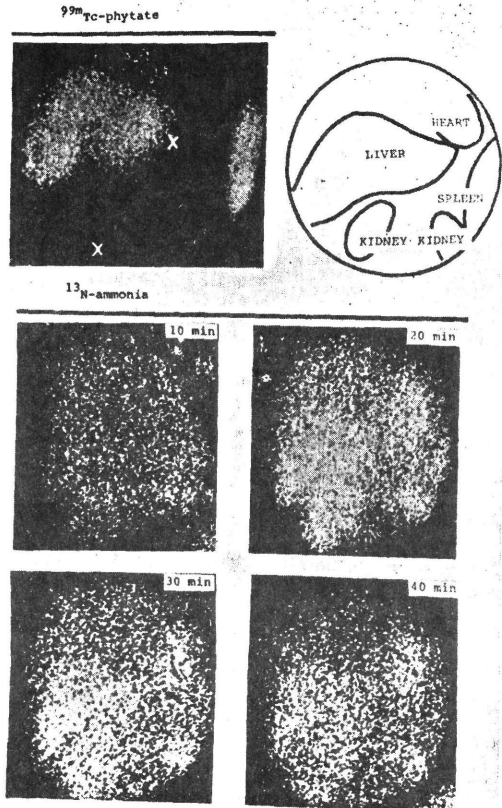


図 2 Sequential coincidence positron image of the liver and heart following rectal administration of  $^{13}\text{N}\text{H}_3$  in a patient with liver cirrhosis

した肝および心領域にポジトロンカメラを設置する、10—30 mCi の  $^{13}\text{N}\text{H}_3$  を注腸すると、約1分後には肝および心・肺領域に放射活性が出現し、図1に示すがごとく動態画像が得られる。この症例は、急性肝炎回復期の症例で肝機能所見ではほぼ正常である。肝は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytateによる肝スキャン像にきわめて似たイメージとなり、心領域での放射活性はかすかに認められるのみで心筋イメージングの像はない。 $^{13}\text{N}$ -アンモニアの肝細胞内への取り込みは非常に良く、短絡路はほとんど存在しないと考えられる。

図2は、高度の食道静脈瘤を認める肝硬変症例である。 $^{13}\text{N}$ -アンモニア注腸後肝への放射活性の集積はほとんどなく肺および心と思われる領域に強い放射活性を認め、かなりの短絡血流

路が存在することがわかる。経時的に動態画像を見ると、心領域に著明に放射活性が集積しいわゆる心筋イメージングの像が得られる。

このようにポジトロンカメラで得られる動態画像の経時変化は興味あるものであり、肝硬変症の病態の進展にしたがって心筋イメージが鮮明にあらわれる。このことは門脈血中の $^{13}\text{N}$ -アンモニアが肝で処理されることなく、体循環に流入し心筋へ取り込まれたためと考えられる。

図3は肝内外短絡量の index としてアンモニア注腸15分後の心および肝領域での放射活性の比 ( $^{13}\text{N}$ -H/L ratio と略す) を各肝疾患について求めたものである。肝硬変症および特発性門脈圧亢進症などの症例で、 $^{13}\text{N}$ -H/L ratio はあきらかに高値を示している。 $^{13}\text{N}$ -H/L ratio

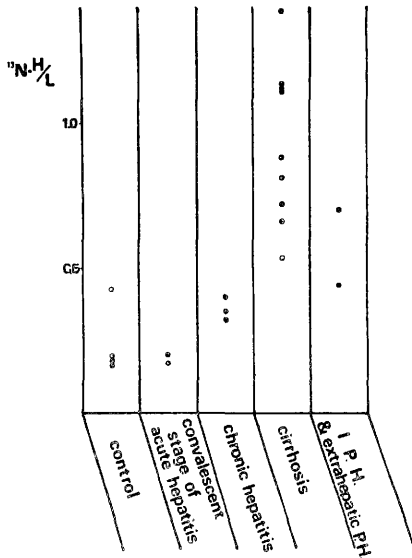
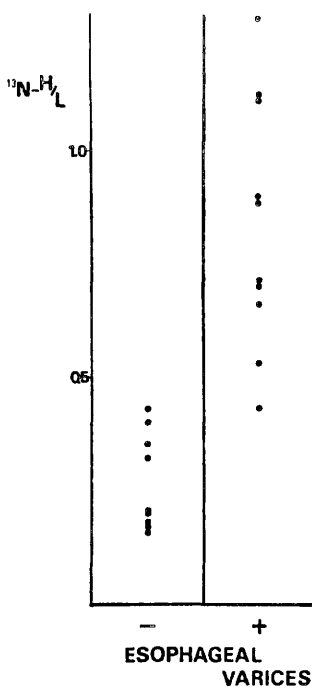


図 3  $^{13}\text{N}$ -Heart/Liver ratio in Liver diseases



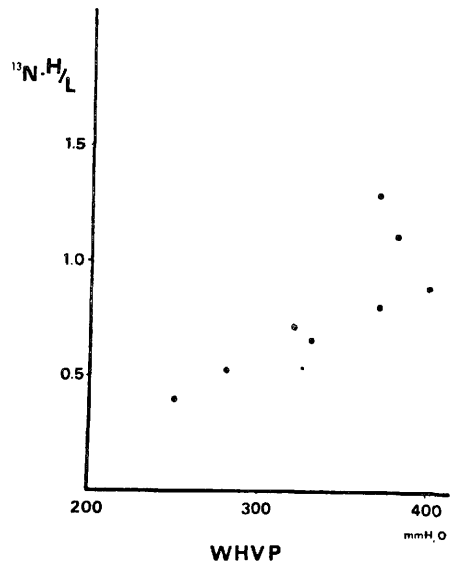
$^{13}\text{N}$ -Heart/Liver ratio and esophageal varices

と食道静脈瘤の有無とを比較すると、食道静脈瘤を認める症例で高値を示した(図 4)。肝硬変症の症例で、門脈圧亢進を反映する閉塞肝静脈圧と  $^{13}\text{N}$ -H/L ratio とを比較すると、症例が少ないが強い相関がみとめられた(図 4)。つまり、 $^{13}\text{N}$ -H/L ratio は門脈圧亢進を示す index との関連性が強く、門脈系の循環異常の進展度に対応することがわかる。しかしそれだけでなく本方法は、 $^{13}\text{N}$ -アンモニアを使っている為に単なる解剖学的な短絡路というよりはアンモニア処理能などを含めた機能的な意味での短絡量の測定というべきであろう。

最近  $^{99\text{m}}\text{TcO}^-$  などの血流にのる核種を直腸内に注入し、同様に肝および心領域にシンチカメラを設置しデータ処理装置に接続することにより、肝および心領域での放射活性の推移を解析している報告<sup>5)</sup>もある。しかし前述のごとく  $^{13}\text{N}$ -アンモニアを用いれば肝細胞機能を含めた functional shunt をみることになる為に  $^{99\text{m}}\text{TcO}^-$  を用いた場合には短絡の意味の違いに注意を要する。

### 3) 経脾的方法

経脾的に RI を注入する方法は、経脾門脈造



Correlation between  $^{13}\text{N}$ -Heart/Liver and WHVP in Liver cirrhosis

図 4

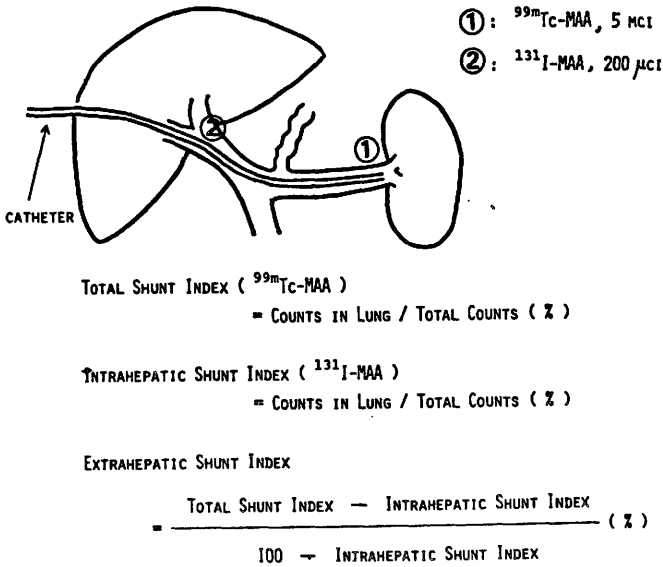


図 5 Procedure for the measurement of shunt index and calculation formula

影法とともに脾静脈系での門脈循環のアプローチとして施行されている。 $^{131}\text{I}$ -ヒップソ、RISA、 $^{85}\text{Kr}$ 、 $^{133}\text{Xe}$ 、 $^{131}\text{I-MAA}$  などの数多くの核種が注入に用いられているが、最近ではシンチカメラにデータ処理装置を接続することにより動態解析が可能である。脾内に注入する方法は、脾静脈および門脈より生じる胃冠状静脈、短胃静脈が食道静脈瘤の形成に関与しているため、食道静脈瘤の発達を中心とする短絡血流路などに関する情報が得られる。柏木らは<sup>67)</sup>この方法を Scintiphotosplenoportography と称し、経時的にシンチカメラで追求すると脾静脈の血流方向の観察が可能で短絡路の存在、さらに門脈循環時間、肝血流量等の測定を行なっている。

肝の血行動態の検索の為には直接門脈内にカテーテルが挿入出来ればさらに多くの情報が得られる。経臍静脈門脈カテーテル法もあり、この方法を用いて肝内短絡率の測定を行なった報告<sup>8)</sup>もある。しかし経臍静脈門脈カテーテル法は手技に難点があり一般的とはいえない。

著者らは当教室において新たに開発した経皮経肝門脈造影法<sup>9)</sup>を応用し、異なる核種で標識した MAA を脾門部、門脈肝門部でそれぞれ注入することにより肝内外短絡率を同時に、しかも区別して測定<sup>10)</sup>した。本法は、経皮経肝

的に直接門脈内へのアプローチであり多少侵襲的な面があるが、門脈循環に関する情報を多く得ることができる。図 5 は、注入部位とシャント率の測定の方法を示したものである。脾静脈脾門部と門脈肝門部で、 $^{99m}\text{Tc}$  および  $^{131}\text{I-MAA}$  を注入し肺および肝領域での放射活性を、それぞれの核種について全身スキャナーをデータ処理装置に接続分別測定する。それらのデータより肝内、肝外、総短絡率を求めることができる(図 6)。各種肝疾患について、本検査を施行するとその結果特に肝硬変症において重症度に応じて各短絡率が増大を示す傾向が認められる。肝外短絡率は、門脈圧亢進の一症状である食道静脈瘤と強い相関を認める。経皮経肝門脈造影で得られた門脈造影像より胃冠状静脈の太さ、流入状態を Viallet ら<sup>11)</sup>に従って 4 段階に分けて検討すると、高度の拡張、蛇行を示す例では肝外短絡率と比較的良好な相関が認められた。総短絡率は、門脈圧との相関があって門脈循環の血行動態の総合的な変化をとらえていると考えられる。本方法による肝内短絡率は、肝障害を示す黄疸などとの相関を認めた(図 7)。さらに肝内短絡率 78.5% を示した症例は測定後半年で肝不全の為死亡していることから、肝不全の予知、疾病の予後推定、手術の適

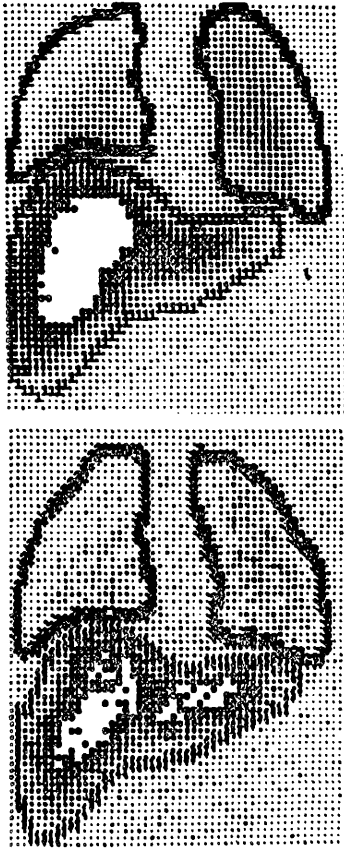


図 6 Measurement of shunt index by PTP. The total shunt index was 26.2%, intrahepatid shunt index 15.9%, and extrahepatid shunt index 12.2% in case with liver cirrhosis

応などを決定する上で、重要な指標となり得ると考えられる。この経皮経肝的アプローチにより、 $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{99\text{m}}\text{TcO}^-$ ,  $^{131}\text{I-AMA}$  などの核種を使用すれば、肝血流量、門脈循環時間などの門脈循環動態について、もっと詳細に検討することができる。

その他、上腸間膜動脈に  $^{125}\text{I-AMA}$  を注入し門脈および肝静脈より採血し放射活性を比較し、肝除去率を求め肝内短絡路の発達の程度を測定した報告<sup>12)</sup>もある。 $^{14}\text{C-}$ ガラクトースを静注し肝内短絡率を測定する方法<sup>13)</sup>もあるが核種の問題もあり一般的でない。

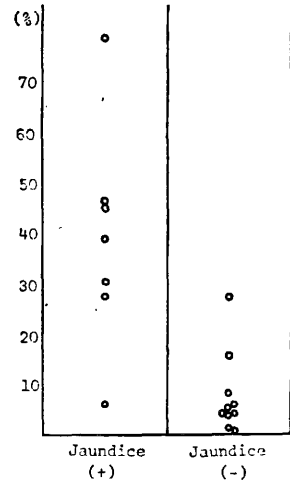


図 7 Correlation between jaundice and intrahepatic shunt index

### 3. 肝血流量

このような肝内外短絡路の発達、肝血流量の減少を生じさせる。肝血流量を測定することも、肝内外短絡路を把握することと同様に肝疾患の予後判定などに重要な指針となる。1945年 Bradley<sup>14)</sup> が人に肝静脈カテーテル法を応用して BSP クリアランス法によって初めて肝血流量を測定した。最近では、RI がその測定に導入され、測定技術の進歩と相まって重要視されている。

RI による肝血流量の測定は、古くからは放射性コロイドが用いられてきたが肝の Kupffer 細胞が血中のコロイド粒子を肝通過に際してほとんどすべて除去するという機能を利用したもので、放射性コロイドの血中からの消失率あるいは、肝への集積率を K 値として求め肝血流量を測定する方法<sup>15)</sup>である。RI としては、Au コロイド、 $^{99\text{m}}\text{Tc-}$ phytate などが用いられるが、肝以外の網内系細胞によって取り込まれ肝における除去率が一定しないことなどにより、肝血流量の指標になり得るが絶対量を測定できないという問題がなおのこされている。

放射性コロイドの他には  $^{131}\text{Xe}$ ,  $^{85}\text{Kr}$  などの放射性不活性ガスによる組織クリアランス法もある。これらの放射性不活性ガスを、臓器に注

入ると脂溶性のために血液組織分配係数にしたがって臓器組織内に拡散する。その後血流より洗い出され、流出したガスは一度肺を通過すると、呼気に排出され組織への再循環はほとんどない。臓器よりのガスの washout は、組織に流入する血流量によって規定される。したがって組織からの放射性不活性ガスの減衰を計測し、消失率を求めると臓器の血流量が算出される。このような原理に基づき、 $^{133}\text{Xe}$  や  $^{85}\text{Kr}$  を門脈系および肝動脈などに注入することにより、肝血流量を求めるといった報告が数多くまとめられる<sup>16)17)</sup>。最近ではシンチカメラおよびデータ処理装置システムを導入し、 $^{133}\text{Xe}$  を脾内に注入し、functional image を作成し肝局所血流量を求める試みもある<sup>18)</sup>。しかし、これらの放射性不活性ガスによる肝血流量の測定にも問題がある。血液と臓器との分配係数が重要な因子となり、とくに肝では脂質含量、結合識量の多少により変化する可能性があることである。また不活性ガスの注入経路が肝動脈と門脈とは、測定される血流量が動物実験では異なるという報告<sup>19)</sup>もあり、最近ではほぼ等しいという報告<sup>19)</sup>もある。

以上 RI による肝血流量の測定は、肝病変の進展により、線維化、網内系細胞機能低下あるいは肝内外短絡血流路の形成などが生じ、病態肝では投与方法を注意して選択する必要がある。

#### 4. その他の肝循環動態

肝は他の臓器と異なり、肝動脈と門脈の2本が流入しており、肝血流量の測定のみならず肝動脈および門脈血流量の分離測定がなされている。肝動脈門脈血流比は、正常例では1:3位であるが、肝硬変症では肝動脈血流量の割合が増加する傾向がみられる。RISA ( $^{131}\text{I}$ -標識血清アルブミン) を肺動脈に注入、動脈血、肝静脈血中濃度曲線の描く面積を比較したり<sup>20)</sup>、あるいは脾内に注入し、門脈血、肝静脈中の放射能曲線の描く面積を比較<sup>21)</sup>して、肝動脈門脈血流比を求める報告がある。また  $^{131}\text{I}$ -ヒップラン<sup>22)</sup> や  $^{133}\text{Xe}$ <sup>23)</sup> を胃内に注入し、動脈血、肝静脈、

門脈血中の放射能曲線の描く面積を比較する方法も報告されている。これらの方法は門脈、肝静脈カテーテルや脾穿刺および動脈血採血などを同時に施行する必要があるため、患者に対する侵襲も大でありルーチンには行なわれない。また古くから施行されている検査として門脈循環時間の測定がある。注入部位では、経直腸法、経脾法、動脈内注入法などが多く報告されている。経直腸法には、 $^{24}\text{Na}$ 、 $^{133}\text{Xe}$  などの核種が用いられ、 $^{24}\text{Na}$  では上腕部での放射能測定<sup>1)</sup>。 $^{133}\text{Xe}$  では前胸部での放射能測定<sup>2)</sup>により、門脈循環時間を求めている。経脾法では、 $^{85}\text{Kr}$  を脾内に注入し呼気中への出現時間<sup>24)</sup>を測定したり、RISA<sup>21)</sup>あるいは $^{131}\text{I}$ -ヒップラン<sup>25)</sup>を脾注し肝臓部、前胸部あるいは肝静脈血での放射能を測定し門脈循環時間を求めている。RISA を肝動脈、上腸間膜動脈、脾動脈注入により肝静脈血での放射能を測定する方法<sup>26)</sup>も報告されている。最近では柏木らは<sup>27)6)</sup>  $^{99\text{m}}\text{TcO}^-$  を脾内に注入しシンチカメラを用い脾静脈あるいは門脈のイメージ上に2カ所の関心領域を設定し、門脈血流速度を測定している。しかし肝硬変症の門脈循環時間についても延長しているという報告<sup>2)25)27)</sup>、正常と差がない<sup>28)</sup>、あるいは短縮しているという報告<sup>21)26)</sup>があり一定していない。注入部位、注入法および測定法などにより影響を受けやすい点、問題となると考えられる。

#### 5. 結語

RI による肝循環の診断は、核医学の進歩とともに、ただ単に形態診断にとどまらず機能診断ができるようになった。われわれが、肝疾患患者を診る上で肝病変の進展の度合、肝の予備および残余機能を測定することは適確な診断を得ることだけでなく治療方針を決定する上でも重要である。RI 診断は、他の方法に比し、簡便かつ non-invasive に、しかも生理的条件下で行なえ、有用である。今後も、RI は肝循環動態の解明に用いられ、臨床応用への重要性が増すことが考えられる。

## 文 献

- 1) Deterling, R. A., et al.: The use of radioactive sodium in the determination of patency of portacaval shunts, *Surg. Forum*, 5 : 193, 1954.
- 2) Castell, D. O. et al. : Evaluation of portal circulation in hepatic cirrhosis, *Gastroenterology*, 57 : 533, 1969.
- 3) Horisawa, M. & Reynolds, T. B. : Hemodynamic correlations with the abnormal scan pattern of chronic liver disease, *The Liver. Quantitative Aspects of Structure and Function*, p 167, Editio Cantor, Aulendorf, 1976.
- 4) Hunter, W. W., et al. :  $^{13}\text{N}$ -ammonia: A new physiologic radiotracer for molecular medicine, *J. Nucl. Med.*, 12 : 368, 1971.
- 5) 黒木哲夫ほか：経直腸シンチグラフィによる門脈循環動態の検討, *核医学*, 12 : 512, 1975.
- 6) Kashiwagi, T., et al.: Dynamic studies on the portal hemodynamics by scintiphotosplenopography; The visualization of portal venous system using  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , *Gastroenterology*, 67 : 668, 1974.
- 7) 鎌田武信ほか：肝循環の RI 診断, *総合臨床*, 26 : 1249, 1977.
- 8) Gross, G., et al.: Quantification of intrahepatic portosystemic shunting in cirrhotic patients: Possible relevance to the problem of indication for surgical procedure, *The Liver. Quantitative Aspects of Structure and Function*, p. 158, Editio Cantor. Aulendorf, 1976.
- 9) 鈴木光二ほか：経皮経肝門脈造影について, 第1報；方法と診断的意義について, *肝臓*, 17 : 609, 1976.
- 10) 武者広隆ほか：経皮経肝門脈造影法について, 第II報：2種の異なる核種で標識した MAA を本法により注入して行う肝内外短絡率測定法について, *肝臓*, 18 : 353, 1977.
- 11) Viallet, A., et al. : Hepatic and umbilicoportal catheterization in portal hypertension, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 170 : 177, 1970.
- 12) Huët, P. M., et al. : Combined Hepatic Vein, Umbilicoportal Vein and Superior Mesenteric Artery Catheterization in the Evaluation of Portal Hypertension, *The Liver. Quantitative Aspects of Structure and Function*, p. 150, Editio Cantor, Aulendorf, 1976.
- 13) Nakamura, T., et al. : Physiologic measurement of intrahepatic shunted blood flow by means of D-galactose-1- $^{14}\text{C}$ , *Angiography*, 22 : 344, 1971.
- 14) Bradley, S. E., et al. : Estimation of hepatic blood flow in man, *J. Clin. Invest.*, 24 : 890, 1945.
- 15) 上田英雄ほか：核医学, 臨床生理診断法, 医歯薬出版, 1971.
- 16) Reeces, J. R., et al.: Hepatic blood flow measurement xenon 133, *Lancet*, 2 : 562, 1964.
- 17) Hollenberg, M., et al.: Liver blood flow measured by portal venous and hepatic arterial routes with Kr-85, *Am. J. Physiol.*, 210 : 926, 1966.
- 18) 柏木徹ほか：肝の functional image に関する研究 (第1報)  $^{133}\text{Xe}$  による肝内血流分布の検討, 第13回日本肝臓学会発表, 1977.
- 19) Larson, S. M., et al. : Quantitation of hepatic blood flow by  $^{133}\text{Xenon}$  clearance. *The Liver. Quantitative Aspects of Structure and Function*, p. 96, Karger, Basel, 1973.
- 20) 中村省三ほか：門脈高圧症, 血液と脈管, 2 : 803, 1971.
- 21) Caesar, J., et al. : The estimation of portal systemic collateral flow in man using intra-splenic injection of radioactive indicator, *Clin. Sci.*, 23 : 77, 1962.
- 22) 島田宜浩ほか：経臍静脈門脈カラーテル法による肝動脈, 門脈血流量比の測定, *肝臓*, 10 : 547, 1969.
- 23) Leevy, C. M., et al. : Clinical estimation of portal blood flow in man. *The Liver. Quantitative Aspects of Structure and Function*, p. 107, Karger, Basel, 1973.
- 24) Lombardo, C. R., et al.: The measurement of portal systemic circulation time; a new method for detecting esophageal varices and determining patency of a portacaval anastomosis, *Surg. Forum*, 10 : 275, 1959.
- 25) Green, J. P., et al.: Isotopic splenoportography; a continued appraisal, *Am. J. Gig. Dis.*, 8 : 908, 1963.

- 26) Kotelanski, B., et al.: Circulation times in the splanchnic and hepatic beds in alcoholic liver disease, *Gastroenterology*, 63: 102, 1972.
- 27) 柏木徹ほか: Scintiphotosplenoportographyによる門脈循環の研究(第2報) 門脈血流速度及び脾肝循環時間の測定, *肝臓*, 15: 149, 1974.
- 28) Waldstein, S. S., et al.: An evaluation of the rectum-to-lung ether time test in shunt operations for portal hypertension and in liver disease, *Gastroenterology*, 26: 781, 1954.
- 29) 富谷武浩ほか: 多結晶型焦点検出器を用いたポジトロンカメラ, *Radioisotopes*, 25: 693, 1976.
- 30) 高圓博文ほか:  $^{13}\text{N}$ -アンモニアを用いた肝機能検査: 第13回日本肝臓学会発表, 1977.

ABSTRACT

Radionuclide Evaluation of the Liver Circulation

Hirobumi KOUEN and Hirotaka MUSA

*First Department of Medicine, Chiba University School of Medicine, Chiba*

Yukio TATENO

*National Institute of Radiological Sciences, Anagawa, Chiba*

In liver diseases, especially in liver cirrhosis, it is important to study hemodynamic changes of hepatic circulation in order to evaluate the severity of these diseases. Various hemodynamic changes

are known to be developed with the progression of liver cirrhosis. The development of portal systemic collateral circulation which makes effective hepatic blood flow decrease is the major pathological changes associated with portal hypertension.

Recently new diagnostic procedures using isotopes have become available for the evaluation of hepatic circulation together with the advent of nuclear technology.

The authors developed two new procedures using isotopes for the detection and the degree of portal systemic shunts. One method required coincidence positron imaging of the liver and heart following rectal administration of  $^{13}\text{N}$ -ammonia to measure functional shunts. Another method was developed for the measurement of intra- and extra-hepatic shunts, using the procedure for percutaneous transhepatic portography and MAA (macro-aggregated albumin) labelled with  $^{131}\text{I}$  and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . These methods were of clinical value for assessment of portal hemodynamic changes as well as the evaluation of the progression of liver cirrhosis. In addition, other recent hepatic hemodynamic studies using radioisotopes were critically reviewed.

It was suggested that the procedures using isotopes were very useful for the diagnosis of various abnormalities of hepatic circulation. (Authors')



# 短半減期 RI の医学利用

館野之男, 井戸達雄, 力武知之

## 1. はじめに

核医学ことにイメージング診断の進歩は、簡単にいえば、画像の診断情報量の増大と患者被曝線量の軽減という相矛盾した二つの要請を二つながらに満たして行く過程であるといえる。この観点からすれば、1950年代からの $^{131}\text{I}$ の時代、1960年代半ばからの $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の時代の次に来るものとして予見されるのは、より短半減期でかつより情報量の多い放射線・ポジトロンを放出する核種、つまり C, N, O, F に代表される短半減期ポジトロン核種の時代であろう。

$^{11}\text{C}$ の20分、 $^{13}\text{N}$ の10分、 $^{15}\text{O}$ の2分、 $^{18}\text{F}$ の110分という半減期は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の6時間より十分短くて、廃棄物処理や投与患者からの二次被曝の問題がより一層軽減されるし、逆に臨床の手に負えないほど短いというほどでもない。またこれらは臨床で入用な理想的なトレーサー、生体の重要な構成元素のアイソトープであるという点も見逃せない。ポジトロンが従来ふつうに用いられていたシングル・γ線より情報量が多いというのは、体内未知の深さにある RI 量の定量的測定が正確に行えるからである。ポジトロンではその消滅放射線が必ず人体の厚み分の経路を走った後計測されるので、体外に置いた既知の線源で吸収損失を十分補正できるからである。これはアイソトープ診断が定量的診断という点で臨床家の期待を集めていることを考えれば、何ものにも代え難い秀れた性質であるといえよう。

以上のように、優れた性質を持つ短半減期ポジトロン核種も、最近まではその生産と計測技術に難点があって十分には生かされていなかった。しかし最近の病院内設置サイクロトロンが増加傾向と、ポジトロンカメラの進歩(本誌8月号参照)とによってようやく評価される気運が出てきた。ここでは我々の属する放射線医学総合研究所の研究を中心に、これらのアイソトープの医学利用について概説することにする。

## 2. 超短半減期 RI の医学利用

### (1) $^{11}\text{C}$ 関係

$^{11}\text{C}$ を製造するには $^{10}\text{B}(d, n)^{11}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}(d, 2n)^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$ などの核反応が利用される。このうち $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$ 反応は反応収率が良い点、ターゲットが扱いやすい点など有利である。この反応では高純度窒素ガスをターゲットとし12MeV プロトン照射を行うが、生成した $^{11}\text{C}$ はターゲットガス中に微量に混在する酸素と反応して、 $^{11}\text{CO}$ および $^{11}\text{CO}_2$ となる。 $^{11}\text{CO}$ あるいは $^{11}\text{CO}_2$ を得るには以上の混合物を CuO で酸化するか、Zn で還元するかによって化学形をそろえればよい。

$^{11}\text{CO}$ は図1に見られるように、吸入されると比較的ゆっくりと肺野から消失する。肺胞から肺毛細管への拡散は比較的小さく、いったん肺毛細管内の血液に到達すると赤血球のヘモグロビンに固着するという性質を示している。このことから、 $^{11}\text{CO}$ を吸入させて肺からの消失率を測定し、拡散能を主とした肺機能を見ることが出来る。また赤血球に固着した後のイメージングは血液フローシンチグラムに役立てられる。なお $^{11}\text{CO}$ による赤血球標識はきわめて容易なので、体外で標識した赤血球は RI アンギオに用いられる。

$^{11}\text{CO}_2$ は図1に見られるように、吸入されると速やかに拡散して主として血漿に溶け、血流に乗って肺外へ出て行く。この性質もまた肺機能の検査にきわめて重要である。また $^{11}\text{CO}$ と同じく血液プールを見るのにも利用できる。

$^{11}\text{C}$ はまた各種有機化合物の標識として理想的である。 $^{11}\text{C}$ 標識化合物の合成に関しては、反応中間体として $^{11}\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ ,  $^{11}\text{CH}_2\text{O}$ に導びき、アミン、フェニールなどの $^{11}\text{C}$ -メチル誘導体の合成にもって行く方法がある。また $^{11}\text{CO}_2$ はグリニア反応で $^{11}\text{C}$ 有機酸を合成する原料ともなる。

ターゲットの窒素に少量の水素を混在させて照射すると $^{11}\text{CH}_4$ が主生成物となり、これと放射線分解で副生した $\text{NH}_3$ とを $1,000^\circ\text{C}$ に加熱した白金触媒上を通すことによって $\text{H}^{11}\text{CN}$ を製造できる。 $\text{H}^{11}\text{CN}$ は各種シアノ化合物に使うことができ、 $^{11}\text{C}$ 脂肪酸アミンや $^{11}\text{C}$ カテコ-

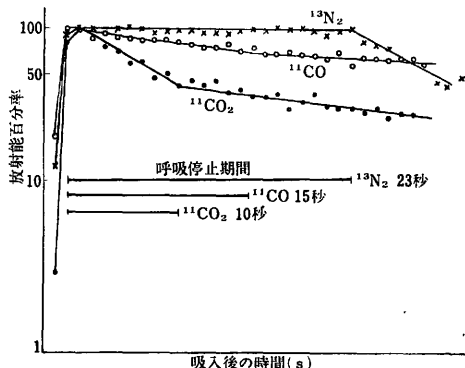


図1  $^{13}\text{N}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$  吸入後の時間放射能曲線

ルアミンの合成に利用される。

$^{11}\text{C}$  標識化合物の臨床応用については palmitic acid による心筋梗塞の診断, aminocyclopentane carboxylic acid による腫瘍の診断, octylamine による肺の診断, アミノ酸による脾の診断などの試みがある。

### (2) $^{13}\text{N}$ 関係

$^{13}\text{N}$  は  $^{12}\text{C}$  ( $d, n$ )  $^{13}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$  ( $p, \alpha$ )  $^{13}\text{N}$  反応で製造され、 $\text{CO}_2$  や  $\text{O}_2$  をターゲットとして  $^{13}\text{N}_2$  が作られる。また水をターゲットとした場合は  $^{13}\text{N}$  は  $^{13}\text{NO}_2^-$ ,  $^{13}\text{NO}_3^-$  となるが、これをデバルダ合金で還元すれば  $^{13}\text{NH}_3$  が得られる。 $^{13}\text{NH}_3$  はそのままでも臨床応用に種々興味があるが、さらに酵素反応を利用して  $^{13}\text{N}$  標識アミノ酸に導くことができる。 $^{13}\text{N}_2$  ガスは図1に見られるように、吸入されてもほとんど血中に移行せず、換気の検査に利用できる。また、 $^{13}\text{NH}_3$  は静注して心臓の検査や脳の検査によく使われている。

$^{13}\text{NH}_3$  を消化管に注入しての検査は、我々の研究所で力を注いでいるものの一つである。アンモニアはきわめて毒性の強い物質であるが、消化管内で食物の消化などに伴って発生し、腸粘膜からきわめてよく吸収される。しかし、正常な場合はほとんど全部門脈を通して肝へ運ばれて処理され、アンモニアのまま体循環に入ることはない。肝疾患のある種のものでは側副血行路を通り、あるいは肝内を素通りして体循環に入るものが生じ、肝性昏睡の一因となる。以上の事実から我々は腸管内に投与したアンモニアで、門脈・肝・体循環をシンチグラムに描記できたら有用であろうと考え、 $^{13}\text{N}$  アンモニアによる経腸管性肝シンチグラムを行っている。図2に正常例および肝硬変症例の経時的シンチグラムを示す。

正常例では  $^{13}\text{N}$  アンモニアは注腸後1分ほどで急速に肝に集まり15分でプラトーに達し、肝以外にはほとんど出ないが、肝硬変例では肝の放射活性の上昇は正常より遅くはじまりかつ程度が低いし、かつ正常では見られない肺の放射活性の高まり、心および腎の放射活性の高まりが見られる。

$^{13}\text{N}$  標識アミノ酸もアラニン、グルタミンなどをはじめとして、ばつばつ脾スキャン、骨腫瘍のスキャンなどに用いられ始めている。

### (3) $^{15}\text{O}$ 関係

$^{15}\text{O}$  は  $^{13}\text{N}$  ( $\alpha, pn$ )  $^{15}\text{O}$  反応で空気をターゲットとして製造される。また水をターゲットとした  $^{16}\text{O}$  ( $p, pn$ )  $^{15}\text{O}$  反応は効率の良い方法であるが、これは最近著者らが開発したものである。 $^{15}\text{O}$  は  $^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  の化学形で応用される。他の標識化合物に導くのは、半減期があまりに短いため、困難である。

$^{15}\text{O}$  関係の仕事は肺の生理に関して MRC の蓄積が

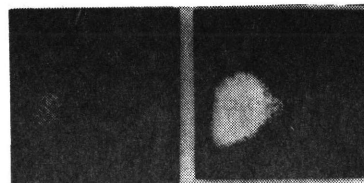
厚いが、それらはポジトロンカメラに恵まれていない。最近の業績では脳梗塞の診断、肺梗塞の診断、左右シヤントの診断などに利用されている。

### (4) $^{18}\text{F}$ 関係

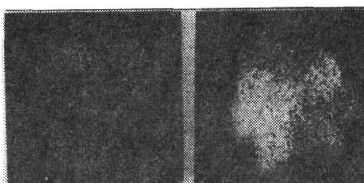
$^{18}\text{F}$  は  $^{16}\text{O}$  ( $\alpha, pn$ )  $^{18}\text{F}$  反応か、 $^{20}\text{Ne}$  ( $d, \alpha$ )  $^{18}\text{F}$  反応で製造される。前者の反応

では水をターゲットとし、 $^{18}\text{F}^-$  の水溶液を得る。これはこのままで骨のスキニングに用いられる。後者の反応で製造した  $^{18}\text{F}$  は無水の状態で得られ、有機化合物の標識に有利である。 $^{18}\text{F}$  化剤として  $^{18}\text{F}$  ジアゾフロロボライトを用いれば、 $^{18}\text{F}$  安息香酸、 $^{18}\text{F}$  ヒブール酸、 $^{18}\text{F}$  トリプトファン、 $^{18}\text{F}$  フェニルアラニンなどが得られる。 $^{18}\text{F}_2$  による直接フッ化反応を用いれば、 $^{18}\text{F}$  5-フロロウラシル、 $^{18}\text{F}$ -2-デオキシ-フロログルコースが合成できる。 $\text{Ag}^{18}\text{F}$  を用いてハロゲン交換反応を行えば、 $^{18}\text{F}$ -コレステリルフロライドが得られるし、 $\text{K}^{18}\text{F}$ -フラウンエーテルによれば、 $^{18}\text{F}$ -21 フロロプロゲステロンが得られる。

$^{18}\text{F}$  安息香酸、 $^{18}\text{F}$  ヒブール酸などについては現在腎疾患診断への応用が検討されているし、 $^{18}\text{F}$  トリプトファン、 $^{18}\text{F}$  フェニルアラニンなどは脾に狙いを付けている。また  $^{18}\text{F}$  フロロウラシルは腫瘍スキニングを目的としている。これらのうち我々が最も力を入れているのは  $^{18}\text{F}$ -2-デオキシ-フロログルコースで、脳の代謝機能検査が可能になるのではないかと期待している。



0 ~ 5 min. 15 ~ 20 min



0 ~ 3 min. 15 ~ 23 min.

図2  $^{13}\text{N}$ による経腸管性肝シンチグラム

上 正常例  
下 肝硬変症例

## 3. 品質管理の問題

以上のような短半減期 RI の医学利用にあたって忘れてはならない問題は、医薬品としての品質をどうやって確保するかである。

幸い、我々の放射線医学総合研究所には優れた薬剤師、化学者のグループがいるので、このグループを中心に「サイクロトロン製造放射薬剤品質管理基準」を作り、これののっとりて医学利用 RI の生産を行っている。

(放射線医学総合研究所)

Ⅷ 放射線医学総合研究所 速中性子線治療研究委員会  
クリニカルトリアル要領及び委員会議事録及び厚生省がん研究助成金計画研究「速中性子線によるがん治療の適正な評価に関する研究」班会議議事録

# 子宮頸癌速中性子線治療クリニカルトリアル要領

放射線医学総合研究所  
速中性子線治療研究委員会

昭和53年1月15日

## ま え が き

この子宮頸癌速中性子線治療クリニカルトライアル要領は、昭和50年11月1日に発足いたしました。「放射線医学総合研究所速中性子線治療研究計画」の各論となるものであります。クリニカルトライアルの開始以来、その経験を取り入れ、委員会の先生方の他、文部省、厚生省 癌関係班研究の班員の諸先生方の御助言御協力を得てでき上りました。又日米癌研究協力事業高LET放射線療法部会では日米双方のプロトコールにつき比較検討が行われ、現在もなお継続中であり、この機会に関係各位に深甚の謝意を表します。今後この要領により速中性子線治療を実施し、見るべき成果を挙げることを願っております。

昭和53年1月15日

放射線医学総合研究所  
速中性子線治療研究委員会  
委員長 梅垣 洋一郎

# 目 次

ま え が き

I 緒 言 .....	1
II 高線量率遠隔操作式腔内照射法 .....	2
III 3期子宮頸癌症例の検討 .....	5
IV 放医研サイクロトロンによる治療の利点 .....	6
V 治療症例、並にランドマイゼイション .....	6
VI 放射線治療の方針 .....	11
VII 臨床的諸検査 .....	13
VIII 治療の評価 .....	13
IX Follow - up .....	14
X Record .....	14



# 〔I〕 緒 言


子宮頸癌は、放射線治療で、もっとも治し易い癌の一つである。日本においては、腫瘍が小さい1期、2期の早期症例は手術により治療されることが多いが、その治癒率を放射線治療と比較してみても両者の間にほとんど差が認められない。腫瘍が大きく骨盤壁へ浸潤している3期、4期の症例は放射線による治療が主な治療法となる。

放射線治療技術の基本は、外部照射と腔内照射との組合せであり、この原則は最近まで変わっていない。

放医研病院の子宮癌治療技術の変遷を年次別にみると第1表のようになる。1968年以降は高線量率腔内照射法 (RALSTRON) が採用され、1975年11月より速中性子線が外部照射線源として追加された。

放医研病院における放射線治療患者の約40%が子宮頸癌症例である。速中性子線によるランドマイズド・クリニカルトライアル対象疾患として子宮頸癌が最初にとり上げられた。


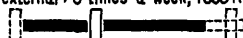
第1表 : Development of Radiation Treatment of Carcinoma of the Cervix in NIRS (1961-1974)

	'61	'62	'63	'64	'65	'66	'67	'68	'69	'70	'71	'72	'73	'74	'75	'76	total
No. of Pats. 4 (intact uterus)		13	29	28	62	68	95	40	110	104	105	117	83	92			950
Ext. Irradiation		<sup>60</sup> Co				X-6 MeV (Linac)								X-10 MeV			F.N.
Intracavitary Irr.		Radium				T.A.O. (Low Dose Rate Afterloading)											RALSTRON (High Dose Rate, Remote Afterloading)
Activity of Source						<sup>60</sup> Co : 10mg. Ra eq. <sup>137</sup> Cs : 20mg. Ra eq.								<sup>60</sup> Co 2ci (Tandem) 1ci (Ovoid)			4 ci 2 ci  Note

Total Pats. No. of Cervix Cancer. (1961~1974)				
	Intact Uterus	Post ope.	Stump.	Recurrent
0	17			
1	107		16	
2	258	124	7	38.
3	418	105	14	224.
4	150	13	1	
		0		

Time Relationship of External & Intracavitary Irradiation (N.I.R.S.)	
Small Tu.	
Big Tum.	
	external : 5 times a week, 1000R intracavitary : once a week

## 〔Ⅱ〕 高線量率遠隔操作式腔内照射法

### ( RALSTRON )

RALSTRON法の利点と欠点を他の腔内照射法と比較したのが第2表である。この治療法は従来の低線量率腔内照射法と比べて治療時間の短縮、術者被曝の軽減など、数多くの利点を有するものゝ線量率が数100倍となったことによる治療のむづかしさ、特に放射線障害に対する危惧があった。

しかし、徹底して治療の個別化を行った結果、高線量率腔内照射法による障害の発生率は逆に少ないという臨床成績が得られた。(第3表)。さらに第4表に示すように、治療患者の5年生存率を比較してみても、低線量率腔内照射群の56.8%より高線量率腔内照射法の64.5%はすぐれている。

病期別の生存率をみても、3期、および4期症例群に対する高線量率腔内照射法による治療成績がやや良好である。

しかし、両者の照射法による治療の実施時期にずれがあり、正確な意味でのランダムイズド・スタディーではなく、治療成績を単純には比較できないが、少なくとも同等の治療成績と考えられる。

第2表

COMPARISON OF THREE TYPES OF INTRACAVITARY IRRADIATION (1)

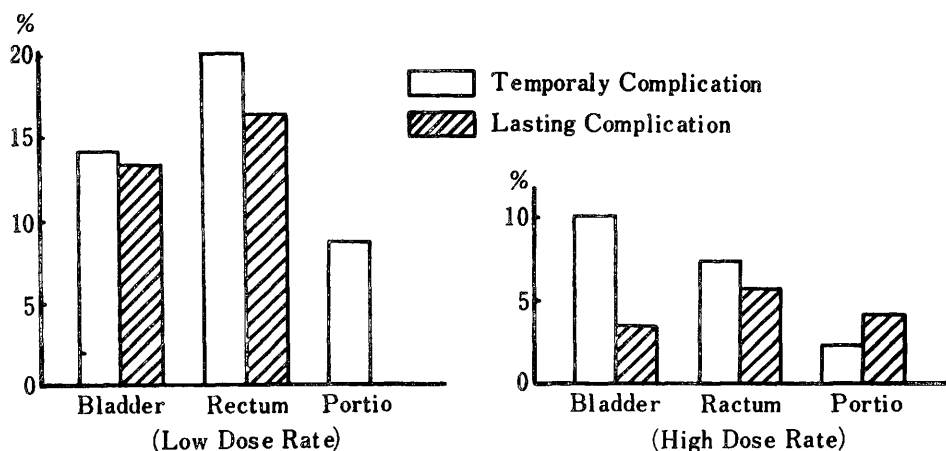
	Low Dose Rate (Radium)	Low Dose Rate after loading (T.A.O.)	High Dose Rate remote after l. (RALSTRON)
Activity of source	Ra. or $^{60}\text{Co}$ 10 <sup>mg</sup> - 20 <sup>mg</sup>	Ra., $^{60}\text{Co}$ , $^{137}\text{Cs}$ 10 <sup>mg</sup> - 20 <sup>mg</sup>	$^{60}\text{Co}$ 1 - 5 <sup>Ci</sup>
Staff's Radiation hazard	(+++)	(+)	(-)
Radiation exposure at emergent trouble of machine	(-)	(-)	(±)?
Problem on nursing	(+++)	(++)	(-)
Irradiation time	15 - 20 hrs	15 - 20 hrs	<b>3 - 5min</b>
No. of patients, possible to treat a day	2	2	over 10
Mental unrest or discomfort of patient	(+++)	(+++)	(+)
Local infection or cystitis	(++)	(++)	(-)
Unexpected shift of source during treatment	(+)	(+)	(-)
Trouble in treatment	technical	(+)	(-)
	radio-biological	(+)	(+)
Radium ward	(+)	(+)	(-)
Cost of machine	(+)	(+)	(+++)

\*\*： Dose rate effect = 1.9-20



第3表 : Complications in low and high dose rate  
(intracavitary irradiation)

1961 - 1970 NIRS



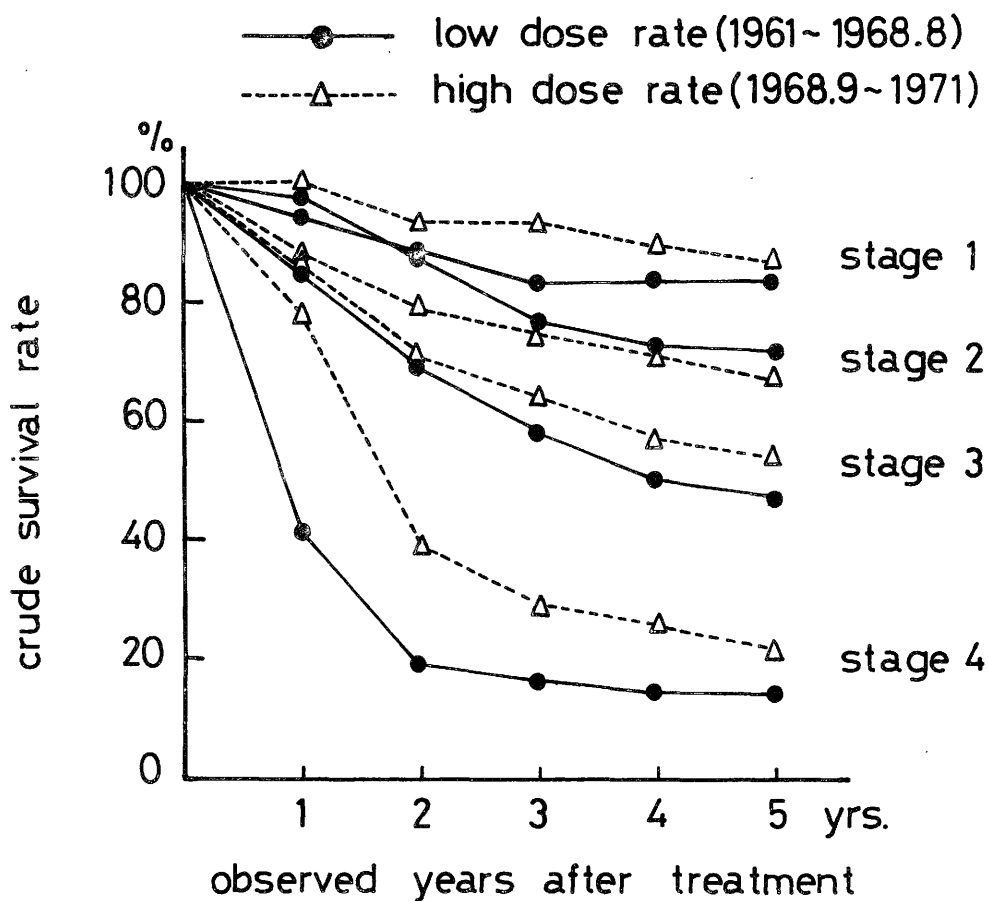
Comparison of radiation complication between low and high dose rate intracavitary irradiation (NIRS).

Frequency: Low dose rate	Temporaly	Lasting
(1961-April, 1968): 75/135 (55.5%),	45/135 (32.3%),	30/135 (22.2%).
High dose rate		
(April, 1969-1970): 25/99 (25.2%),	17/99 (17.1%),	8/99 (8%).

第 4 表

### Survival curves of cervix cancer (1961 ~ 1971 , NIRS )

Comparison between low and high dose rate  
intracavitary irradiation.



Number of cases

stage	1	2	3	4	total
low	18	85	159	56	318
high	49	89	139	41	318

### 〔Ⅲ〕 3期子宮頸癌症例の検討

放医研病院の3期子宮頸癌の5年生存率は54.1% (143/264, 1961-1971)である。病巣の大きさと治療成績との関係は第5表に示すとおりである。

腫瘍が小さく、骨盤壁への浸潤程度の低い3期癌の5年生存率は70%に近く、骨盤内再発は14%にすぎない。病期が進み、腫瘍の大きさが「中」、「大」となった症例の5年生存率は50%以下となり、局所再発も30%を越え、遠隔転移率は増加し、生存率は低下する。

比較的少い症例について、短期間に放射線治療効果を判定するには、生存率のみではなく、骨盤内腫瘍の局所制御率を検討することも速中性子線治療効果を推定するために有効と考える。

尚、4期子宮頸癌の中で膀胱、直腸浸潤を認める症例群 (T4A, Nx, Mo) の5年生存率は33.3% (12/36, 1962-1970)である。(文献1)。

#### 第5表

Difference of clinical results according to the tumor volume in stage 3 cervix cancer.  
1962 - 1971, NIRS

Tumor volume	No. of cases	5 YSR.	Local rec.	Meta.
SMALL (less goose egg sized, scattered, small dense nodules in the parametrium on both sides.)	78	69%	14%	9%
MEDIUM (less goose egg sized, parametrium involved massively on one side)	122	50%	34%	15%
LARGE (over goose egg sized, parametrium involved massively on the both sides.)	64	44%	36%	17%
Total	264	54%	28%	14%

## 〔Ⅳ〕 放医研サイクロトロンによる治療の利点

放医研サイクロトロンは最初より速中性子線治療を目的として仕様が決定され、関連装置が整備されたために治療チームにとって使い易い。

Catteral, M. (ハマスミス病院、ロンドン) が提唱した、fast neutron clinical requirment (文献2) をビームが固定している点を除けばほとんど満している。

すなわち、サイクロトロン棟が病院棟に直結していること、中性子線は垂直ビームであるので患者の setting-up が容易で再現性にすぐれていること、depth dose. ならびに isodose shape が Telecobalt に比適する、dose rate は 40~50 rad/min., スチール製補助コリメーターによる不規則照射野設定が容易であること、シユミレーターとの2重曝射を行い portal film が撮影できること、fixed beam による不便さを補うために治療台にピッチングとローリングの運動性をもたせたこと、などである。

患者が背臥位で治療を受けることができることは、小腸などの重要臓器の下垂を防ぐ意味で、下腹部臓器癌(子宮頸癌、膀胱癌など)の放射線治療には有利である。

## 〔Ⅴ〕 治療症例並にランドマイゼイション

(V-1) : 子宮頸癌新鮮症例(扁平上皮癌)

◎ Stage 3 ( $T_3, N_x, M_0$ ) :

前述した3期症例のうち、大きさが「中」、及び「大」のグループ。

◎ Stage 4 ( $T_{4-a}, N_x, M_0$ ) :

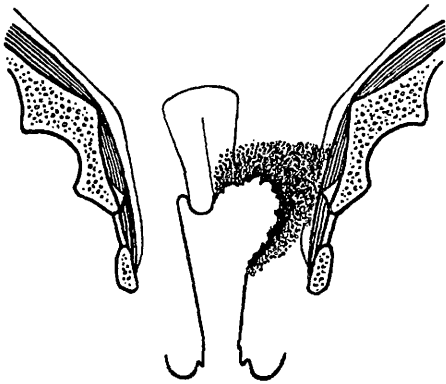
遠隔転移のある症例はトライアルに含めない。

症例の病型は第1図、第2図に示す。

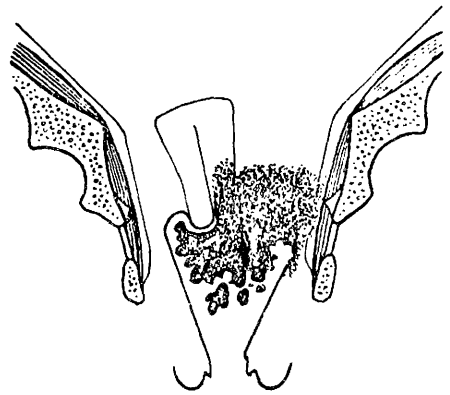
但し、この分類には腫瘍の形態(潰瘍型、外方発育型、内方浸潤型)の亜分類と病理組織分類は含まれていない。

第1圖 Diagram of carcinoma of the uterine cervix,  
Stage 3 (moderate & large size).

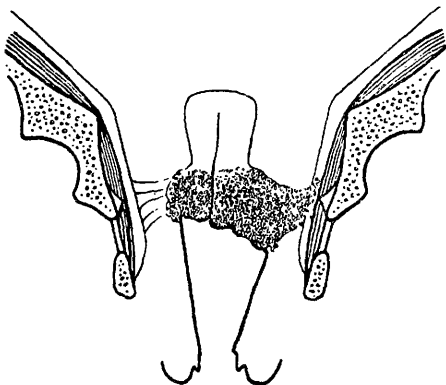
(A) Parametrium



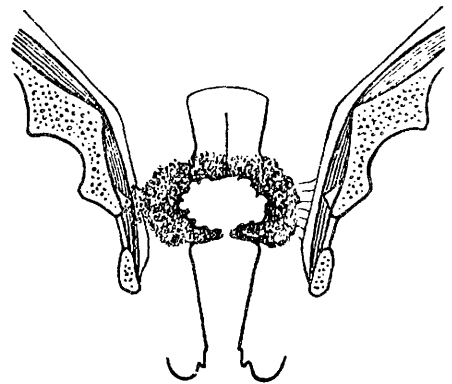
(a) Stage III (Parametrium).  
Crater. Parametrium involved to  
the left; the carcinoma has  
invaded the pelvic wall. Upper  
part of the left vaginal wall  
involved. (Heyman and Strandquist)



(b) Stage III (Parametrium).  
"Cauliflower." Parametrium  
involved to the left; the  
carcinoma has invaded the pelvic  
wall. Upper part of the left  
vaginal wall involved. (Heyman  
and Strandquist)

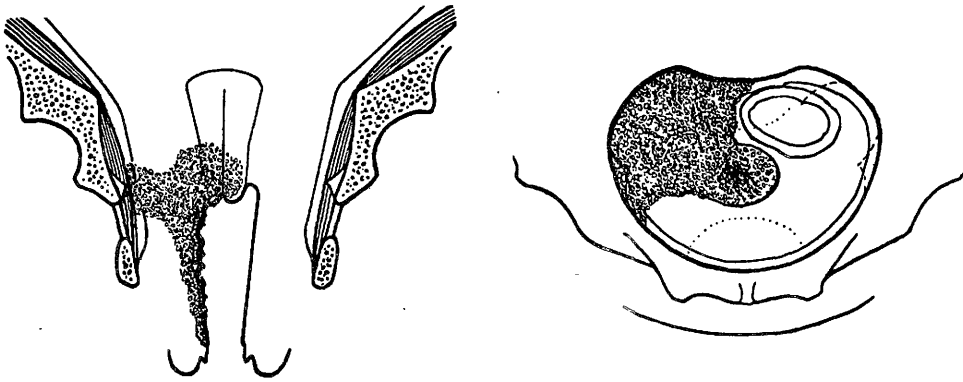


(c) Stage III (parametrium).  
Disk-shaped tumor partly  
ulcerated. Parametrium  
involved: on both sides; to the  
left the carcinoma has invaded  
the pelvic wall. Pseudofornix  
(false vault) to the right.  
(Heyman and Strandquist)



(d) Stage III (parametrium).  
Endocervical crater. Paramet-  
rium involved on both sides.  
To the right the carcinoma  
has invaded the pelvic wall.  
Vaults obliterated. (Heyman  
and Strandquist)

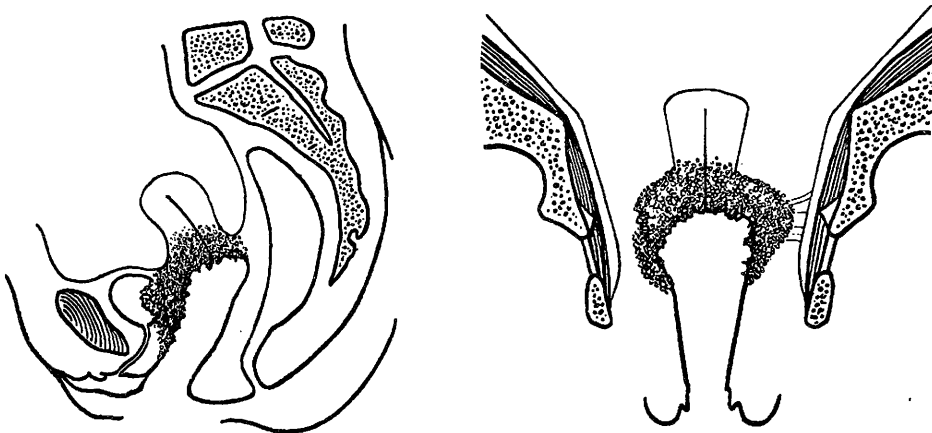
(B) Parametrium & Vagina



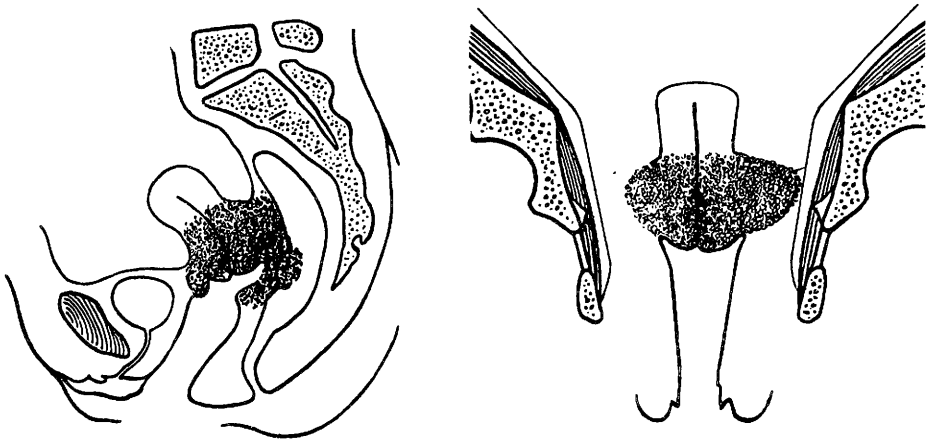
Stage III (Parametrium and vagina).  
 Carcinomatous involvement of the cervix spreading in the right vaginal wall down to the vaginal inlet, Parametrium involved to the right, where the carcinoma has invaded the pelvic wall. (Heyman and Strandquist.)

第 2 図

The Diagram of Carcinoma of the uterine cervix, stage IV (Bladder or Rectum invasion)



A Stage IV (bladder). Large crater involving the upper end of the vagina and extending downwards in the anterior wall to 3 cm. above the external urethral opening. Parametrium to the left short and thickened. Involvement of the bladder (Heyman and Strandquist.)



B Stage IV (rectum). A nodular cervix with a recess formed by a carcinomatous involvement of the upper half of the posterior vaginal and a submucous extension protruding below the anterior vault. Carcinomatous involvement of the anterior rectal wall. (Heyman and Strandquist.)

#### (V-2) ランドマイゼーションの方法

昭和50年11月より52年4月までに行った pilot study によると、サイクロトロンによる30 MeV d-Be 中性子線は進行した子宮頸癌にかなりの治療効果を示すことが明らかとなった。しかし、速中性子線治療成績を臨床評価するためにはX線治療例と対比させた上で判定しなければならない。すなわちランドマイズド、クリニカルトライアルが必要である。

現在のところ、放医研のサイクロトロンは、中性子線のエネルギー、出力、治療技術上、子宮頸癌の治療に最も適していること、並にサイクロトロンの運転状況を考慮した上でトライアルの方針を定めた。

放医研サイクロトロンの年間運転計画は昭和53年度は第6表のように定められている。

すなわち、

1st period (13週)	—	1月17日	～	4月15日
2nd period (12週)	—	5月8日	～	7月29日
3rd period (12週)	—	9月25日	～	12月16日

Schedule of NIRS Isochronous Cyclotron 1978

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
January	x	x	x	x	-	-	x	+	+	+	+	+	+	x	x	Δ	Δ	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	=	x	=	=
February	=	=	=	x	=	=	=	=	=	x	x	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	
March	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
April	=	x	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	x	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	x	x	
May	-	-	x	-	x	+	x	=	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	x	=	=
June	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
July	=	x	=	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	x	x	=	=	=	=	=	x
August	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
September	-	-	x	+	+	+	+	+	+	x	+	+	+	+	x	x	+	+	+	+	+	+	x	x	Δ	Δ	Δ	Δ	=	=	=
October	x	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
November	=	x	=	x	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=
December	=	x	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	x	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	x	x

Machine time for exploitation

1st period (13 weeks) -----17 Jan. ~15 April.  
 2nd period (12 weeks) -----8 May. ~29 July.  
 3rd period (12 weeks) -----25 Sept. ~16 Dec.

- x holiday
- maintenance stop
- + maintenance operation
- = exploitation
- Δ legal safety check



残りの期間はサイクロトロン本体、関連装置、並に周辺機器の点検と整備に当てられている。

ランドマイズ的方式としては、サイクロトロン稼動期間は速中性子線治療を行い、調整期間中はX線治療を行うことにする。

ランドマイズド・クリニカル・トライアルに含まれる患者数は年間約40名が予定される。

クリニカル・トライアルが行われている各時期の後半1か月間は新患をトライアルに送り込めない  
ので、実質5か月間が速中性子線治療の時期となる。

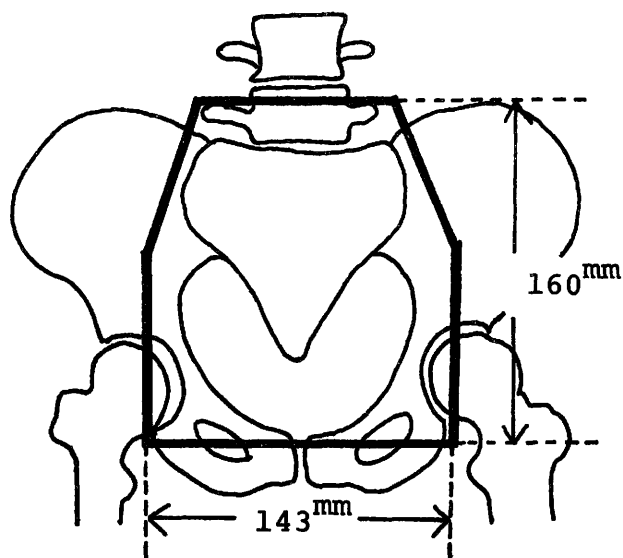
## 〔VI〕放射線治療の方針

### (VI - 1) 外部照射

(A) 照射野の大きさは  $15 \times 15 \text{ cm}$  を標準とし、全骨盤腔を含める (第3図参照)。

背臥位で対向2門照射

第3図



(B) 線量 :

(a) 対照症例 :

10MV X線

T D 5000 rad / 5 wks ,

週間線量 1000 rad / 5 fractions / wk

を標準とし、病巣の状況、全身状態、年齢などにより±5%の線量の増減を認める。

(b) 速中性子線治療症例

30MeV d-Be 中性子線。

Mixed beam 法。

	月	火	水	木	金
中性子線 (rad)	80				80
X線 (rad)		170	170	170	

T.D. 5000 rad, x-ray equivalent dose / 5 wks

を標準とし、病巣の状況、全身状態、年齢などにより±5%の線量増減を認める。

標準治療例においては、

X線 2550rad / 15fractions ) / 5 wks  
中性子線 800rad / 10fractions )

の線量となる。

(VI - 2) 腔内照射 (RALSTRON 使用)

(a) 対照症例、及び (b) 速中性子線症例共に

A点線量 1100 ~ 1300 rad / 2 fractions / week

を標準とする。

(VI - 3)

臨床上の必要により化学療法、手術療法が加えられた症例はトライアルから除く。

## 〔VII〕 臨床的諸検査

- (1) 相手診による stage の決定（麻酔下では行わない）
- (2) 膀胱鏡  
（必要により直腸鏡）
- (3) IP 及び Renogram
- (4) 腹部大動脈血管撮影（筋腫などが疑われる場合）
- (5) 胸部、腰椎、骨盤 X 線撮影
- (6) 一般血液、生化学検査
- (7) 局所腫瘍の病理学的検索（T.D.1000rad ごとに biopsy する）  
（註）stage 決定のためのリンパ管造影は、現在のところ  
放医研に staff と診断医がいないために行えない。

## 〔VIII〕 治療の評価

- (1) 局所癌制御率（照射野内の腫瘍残存、再発など）  
…治療後、1年目、2年目、3年目…
- (2) 3年生存率、5年生存率
- (3) 遠隔転移率
- (4) 放射線障害発生率  
…スコア表（表7）、early, late effect 表参照（表8, 9）
- (5) biopsy による病理組織上の変化の比較  
…スコア表（表10）
- (6) 社会復帰状態  
…Karnofsky scale 表（表11）

## 〔IX〕 follow - up :

ランドマイズド・クリニカル・トライアル に入った症例は定期外来診察（1年以内 1回/月，1年～2年 1回/2月……）の他に2泊、3日の入院検査（1年1回、従来より放医研で行っている定期検査）を行う。

治療開始時を基点として、5年目迄行う。

### （検査項目）

(1) 一般血液、生化学検査、その他諸検査

(2) 膀胱鏡

(3) 直腸鏡

…必要があればX線注腸造影検査（S字結腸検査の目的）

(4) I P、胸部、骨盤、腰椎 X線検査

## 〔X〕 records :

治療された症例の登録は放医研病歴登録システムに従ってコンピューター登録される。（子宮頸癌症例登録システム参照）

## 文 献

1 荒居竜雄、森田新六、栗栖 明 :

4期子宮頸癌の放射線治療、癌の臨床 22(3):258-263, 1976.

2 Mary Catterall :

Fast neutrons - clinical requirements, Brit. J. of Radiol.  
49:203-205, 1976.

第7表 (A)

新 更

規 新

放射線医学総合研究所病院部 診療記録入力シート  
〔Late Effect スコア表〕

医務課長

1. 患者番号

2. 患者氏名 \_\_\_\_\_

3. 性別  男性  女性  M  F

4. 生年月日 明治  大正  昭和  年   月   日

5. 記入医氏名 \_\_\_\_\_

6. 記入年月日 昭和   年   月   日

7. Late Effect (スコアは裏面参照) (所 見) \_\_\_\_\_ (スコア)

記入しない	新	更	更新
	<input type="checkbox"/> 0-23-1	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
			24 25

- (1) 原発巣状況 \_\_\_\_\_  26
- (2) 転移巣状況 \_\_\_\_\_  27
- (8) 皮膚反応 \_\_\_\_\_  28
- (4) 粘膜反応 \_\_\_\_\_  29
- (5) 骨障害 \_\_\_\_\_  30
- (6) 肺障害 \_\_\_\_\_  31
- (7) 脳・神経障害 \_\_\_\_\_  32
- (8) 消化器障害 \_\_\_\_\_  33
- (9) 腎障害 \_\_\_\_\_  34
- (10) 膀胱障害 \_\_\_\_\_  35
- (11) 造血器障害 \_\_\_\_\_  36
- (12) 眼球障害 \_\_\_\_\_  37

*) N O T E	受理・点検	カード・レント	MT入力

〔注意 \*印を付したカラムは記入しないで下さい。〕

入力年月日 昭和 年 月 日\*

第7表 (B)

Late Effect スコア表

1. Tumor
  - 1--complete disappearance with no sign of scar,
  - 2--complete disappearance with scar formation,,
  - 3--residual but non growing tumor,
  - 4--residual and slowly growing tumor,
  - 5--rapidly growing recurrent tumor.
2. Metastases
  - 1--no metastasis,
  - 2--metastasis to the primary regional nodes,
  - 3--metastasis to the secondary regional nodes,
  - 4--metastasis to the distant lymphnode,
  - 5--remote metastases.
3. Skin or Mucous Membrane.
  - 1--no change, 2--dryness, 3--atrophy or teleangiectasis,
  - 4--ulceration, 5--incurable ulceration.
4. Bone.
  - 1--no change, 2--atrophy with no clinical symptoms,
  - 3--atrophy with clinical symptoms, 4--sequestration or pathological fracture, 5--necrosis.
5. Lung.
  - 1--no change, 2--fibrosis without clinical symptoms,
  - 3--fibrosis with clinical symptoms, 4--severe pneumonitis,,
  - 5--fatal pneumonitis.
6. Nervous System.
  - 1--no change, 2--mild nervous palsy, 3--moderate nervous palsy,,
  - 4--severe nervous palsy, 5--fatal complications.
7. Digestive Organs.
  - 1--no change, 2--persistent diarrhoea, 3--ulceration or slight stenosis,
  - 4--deep ulceration or severe stenosis, 5--perforation or fatal complications.
8. Kidney.
  - 1--no change, 2--one side hydronephrosis (no treatment), 3--one side no function (no or temporary treatment), 4--both hydro or no function (continuous treatment), 5--nephrophythesis (uremia).
9. Bladder.
  - 1--no change, 2--slight hematuria or erosion (no treatment), 3--moderate hematuria or ulcer (temporary treatment), 4--massive hematuria, ulcer or fistel (continuous treatment), 5--necrosis.
10. Hematopoetic Organs.
  - 1--no change, 2--slight cytopenia (no treatment), 3--moderate cytopenia (temporary treatment), 4--moderate cytopenia (continuous treatment), 5--aplastic anemia or leukemia.
11. Eye (except siliculose cataract).
  - 1--no change, 2--cataract or opacity of the lens (slightly), 3--cataract or opacity of the lens (severe), 4--ulceration of the cornea, 5--necrosis.

# 第 8 表

新 更 重  
規 新 複

## 放射線医学総合研究所病院部 診療記録入力シート (Early Effect スコア表)

医務課長

1. 患者番号

1	2	3	4	5

2. 患者氏名

3. 性別  男性  女性  
 M -  6 -  F  
 明治 大正 昭和    年   月   日  
 M  T  S 7

4. スコア表 (スコアは裏面参照)

\*) 記入しない  
 新 更 重 複 更新項目  
 0-14-1 15 16 17

①	(1) 診察期			(2) 診察年月日			(3) 腫瘍の大きさ			(4) 腫瘍効果	(5) 反応・障害				CC*										
	前	中	後	年	月	日	たて	よこ	高さ		造血器	食道・胃	腸	皮膚		粘膜	皮下組織	脳・神経	肺						
1	2	3	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	62	
18									x		x														
40									x		x														
18									x		x														
40									x		x														
18									x		x														
40									x		x														
18									x		x														
40									x		x														
18									x		x														
40									x		x														

[ 注意 \*印を付したカラムは記入しないで下さい。 ]

入力年月日 昭和 年 月 日 \*

第 9 表

Early Effect スコア表

1. Tumor.

1--disappear, 2--regressing, less than half size of original,  
3--regressing, larger than half size, 4--no shrinkage,  
5--growing.

2. Hematopoietic Organs.

1--no change, 2--leucopenia (3,000-2,100), 3--leucopenia ( $\leq 2,000$ )  
4--thrombocytopenia ( $\leq 40,000$ ), 5--panmyelophthisis.

3. Digestive Organs.

A. Stomach or Esophagus.                      B. Intestine.  
1--no change, 2--nausea or anorexia, 3--diarrhea,  
4--slight bleeding, 5--severe bleeding.

4. Skin Reactions.

1--no change, 2--mild erythema, 3--marked erythema with or without  
dry desquamation, 4--moist desquamation, 5--ulceration.

5. Mucous Membrane.

1--no change, 2--redness, 3--fibrinous mucositis, slight or partial,  
4--confluent fibrinous mucositis, 5--ulceration.

6. Subcutaneous Tissues.

1--no change, 2--slight edema, 3--moderate edema, 4--severe edema,  
5--necrosis.

7. Nervous System.

1--no change, 2--slight tentative symptoms, 3--moderate tentative  
symptoms, 4--persistent symptoms, 5--irreversible complications.

8. Lung.

1--no change, 2--pneumonitis without clinical symptoms,  
3--pneumonitis with slight clinical symptoms, 4--pneumonitis with  
severe clinical symptoms, 5--fatal pneumonitis.



第 10 表

記入年月日： 昭和  年  月  日

放射線医学総合研究所病院部 子宮頸癌（新鮮症例）登録用シート  
（組織標本病理所見）

1) 患者番号：      2) 病理番号：

3) 患者氏名： 年令  才      4) 主治医：

5) 妊娠歴： 分娩  回      流産  回      中絶  回

6) 月経： 整  不整

最終月経： 才      または      昭和  年  月  日

7) TNM分類：      T                                      N                                      M

① X線       rad /  日 /  fractions

② 中性子線       rad /  日 /  fractions

③ 腔内照射       rad /  日 /  fractions

9) Probe 採取日：昭和  年  月  日      最終照射日：昭和  年  月  日

10) 病理組織診断ならびに所見：

① 組織学的分類 - \_\_\_\_\_

② 分化度  \_\_\_\_\_ 粘液形成  -  ±  +

③ 核分裂頻度  \_\_\_\_\_

④ 浸潤度  \_\_\_\_\_

⑤ 異型性 \_\_\_\_\_

① 細胞異型  -  ±  +       ② 組織異型  -  ±  +

⑥ NIRS 治療効果判定  \_\_\_\_\_

A) 癌細胞

	大	中	小	
a) 核の大きさ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	+	±	+	
b) 核質の量	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	大	小	無し	
c) 核小体	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	多	中	少	
d) 細胞質	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B) 間質反応

	-	±	+	+
a) 円型細胞浸潤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	-	±	+	+
b) 結合織増生	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	-	±	+	+
c) 血管増生	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

病理医：

第 1 1 表

APPENDIX II

R.T.O.G. (KARNOFSKY) PERFORMANCE STATUS

100	Normal; no complaints no evidence of disease.
90	Able to carry on normal activity; minor signs or symptoms of disease.
80	Normal activity with effort; some signs or symptoms of disease.
70	Cares for self, unable to carry on normal activity or to do active work.
60	Requires occasional assistance, but is able to care for most personal needs.
50	Requires considerable assistance and frequent medical care.
40	Disabled; requires special care and assistance.
30	Severely disabled; hospitalization is indicated, although death not imminent.
20	Very sick; hospitalization; active support treatment is necessary.
10	Moribund; fatal process progressing rapidly.
0	Dead.

# 子宮頸癌 ランドマイズト・クリニカル・トライアル

## 日・米間の相異点

項 目	日 本	米 国
① 器械的条件	(Energy) 30Mev d-Be 中性子線 (Dost rate) 30rad/min/200cm (Deph dose) 60Co なみ 約 11cm	50Mev d-Be 中性子線 60rad/min/140cm 6~4Mev X-rays なみ 13cm
50%線量の 深さ		
線束の方向	vertical beam (臥位治療)	horizontal beam (坐位 腹部圧迫帯使用)
患者の皮下脂肪	皮下脂肪の厚さで、中性子、X-線の吸収に差が出る	同
② 症 例	Stage III のうち腫瘍の小さい III small は除く III medium, III large, IV a	Stage III を全部含める III A, III B, IV A ... MDAH の分類
	(註 MDAH の分類 III A は favorable と unfavorable に分かれる。 favorable は我々の III small に相当すると考えられる。我々はこ れを除いた。	
リンパ管造影 の有無	無:	有: para-aortie nodes が positiv な症例はトライアル から除く リンパ管造影禁忌の症例も除く。
③ Randomization	サイクロ本体の稼働期間(サイクロ 治療)と調整期間(X線治療)で決 める。	RTOG operation office で決める。
④ 照射方法	Mixed beam 法  FN: 80rad×2f/w X: 170rad×3f/w 5wks (TDF 9 1.1)	Mixed beam 法中心 (FN, boost も考えられている) FN: 65rad×2f/w X: 200rad×3f/w /5wks (TDF 9 0.7)
総線量	X線相当量 5000~5500rad /5~5½ wks	X線相当量 5000~5600rad /5~5½ wks
照射門数 (Field size)	前後2門 (15×15)cm 1日1門 (時間の余裕があれば1日2門)	four field box techniqu (15×15)、(15×9)cm 1日 対向2門

項 目	日 本	米 国
腔内照射  線量     exsophytic なportioや 出血がはげしい 時の補足的腔内 照射  ⑤治療の評価	ラルストロン(高線量率) $^{60}\text{Co}$  外照射期間中に1~2回分割 1100-1300rad(5分前後) A点線量   ovoid 照射   Biogsy による病理組織学的検索 (1000radごとに行なう)	Fletcher-Suit afterloa- ding applicators (低線量率) Ra, $^{137}\text{Cs}$ , $^{60}\text{Co}$ 外照射終了後21日以内 1回(2回) 分割 3000~4000rad(72時間) cervical canalより2cm の所の総量  腔内照射が出来なければ1000~1600 rad/1~2w を小さな照射野で外照射 する。  Trans-vaginal cone による irradiation (200kvpX線) 500rad,... この線量は無視して計画 どおりの治療をすゝめる。  (一)

## 昭和52年度第1回放医研速中性子線研究委員会議事概要

日 時 昭和52年4月23日(土) 午前10時～午後2時

場 所 放医研大会議室(千葉市穴川4-9-1)

出席委員及び説明者 : 委員長:梅垣洋一郎, 委員:尾内能夫, 栗栖明, 春日孟, 森田皓三, 飯田博美, 中野政雄, 橋詰雅, 国枝武俊(北川代), 飯野祐, 重松康, 田崎瑛生, 恒元博, 飯沼武, 辻井博彦(入江代)

(欠席:津屋旭, 森亘, 岡田重文, 松沢大樹, 浦野宗保)

説明者:御厨修一(国立医療センター), 石原和之(国立がんセンター), 伊藤彬(東大医科研), 荒居竜雄(放医研), 土器屋卓志(国病医療センター), 青木芳朗(放医研), 石川達雄(放医研), 轟健(放医研), 久津谷譲(放医研), 稲田哲雄(放医研), 森田新六(放医研)

### 配布資料

- ① 予定議題, Site and number of patients……173例の分類, Treatment Result, 子宮頸癌の Randomized clinical trial修正案, 骨肉腫, 食道癌, 悪性黒色腫, 軟部組織腫瘍, 脳腫瘍, 肺癌の中性子線治療方針, のホチキス綴り。
- ② 132例の分類と子宮頸癌, 骨肉腫の治療成績……前回配布した成績とほぼ同様。
- ③ 東大医科研の治療例リスト。
- ④ メラノーマ症例のリスト。

### 議事概要

#### 1) 経過報告(梅垣委員長)

厚生省癌研究助成金による班研究が認められ成立した。

本年度の研究委員会は班会議で3回, 放医研速中性子線研究委員会で2回行い予定である。

#### 2) 治療経過報告(恒元委員)

配布資料①のうち, 3月一杯迄治療を行った173例の説明。昨年12月迄の132例の治療成績の説明。

問(梅垣委員長) Reaction of normal tissueのうち sever の score 5は実際にあったか, score 5とは fetal damageなので。

答 score 5は malignant melanomaの1例かと思ったが, これは score 4の誤りである。score 5はない。

問(梅垣委員長) Chordoma 症例の治療印象は, Clinical trialに入れるか。

答 3例とも palliativ の効果があった。もう少し症例を重ねて検討したい。

問(重松委員) soft tissue sarcoma の組織は, 病理学者によっては, 3人3様の返事がかえ

ってくるほどむづかしいと思うが。

### 3) 治療経過報告(飯野委員) 配布資料③

3月18日にサイクロtron調整期間に入ったので、症例数は増えていない。16名だがほとんどがFN Boost治療を行った。tumor responseでscore 1は2/16である。

4月25日より照射が再開できる。線量を少しふやしたい。Boostのみでなく、FN onlyも行ないたい。

問 被曝管理の問題は

答 装置を改善した。内規をなおして分担をして治療することにした。

今迄被曝した者は少しずつ被曝したのではなく、一度に大量に被曝した。坐位で治療すると、固定がむづかしい……固定装置を工夫しないと。

問 腺癌は効きが悪いか。

答(荒居放医研) 子宮頸癌の腺癌でも効き方の早いものの方が治り易い。

### 4) 帰朝報告(伊藤医科研), 2月初旬→3月一杯, 米国で中性子線測定 of 相互比較をした。

アメリカはTAMVEC, NRL, U.W. とシカゴ Fermilab (66MeV P→Be) の4ヶ所で治療をしている。

$^{60}\text{Co}$  線の測定では1%以内で合った, 中性子線の測定は今検討中である。NCIのDr. マホーニーは今後10年間に全米で10ヶ所 of 中性子線治療施設をつくり, 各施設で年間200人, 全米で2000人の治療を行いたい, と話していた。

重粒子線治療はロスアラモスの $\pi$ ……患者をぼつぼつ治療している。カナダのTRIAMFでは東大坂本先生の実験が終わったところで, 治療はもう少し先のことらしい。BerkeleyでもNe, Nの治療を6月頃から行うべく準備中。

問 米国で予定されているあと6ヶ所のサイクロは既設のものか。

答 病院内に設置するような話もある。TCCの将来計画はproton加速でHeadを振る方向にもっていくようだ。エジンバラのはdeuteron加速だが。

### 4) 第1次クリニカルトライアル要領の改訂について

速中性子線治療の適応症をより明確にするために行う。

#### 4-(i) 子宮頸癌のRandomized clinical trialについて(荒居放医研説明)

配布資料①のうちの修正案

問題点は3つある。

(1) 照射方法 WP Mixed Beam法

FN 80 rad……2回/週, X 170 rad……3回/週

5000 rad/5W X線相当線量を目標

RALSTRONは1回~2回 約1000 rads (A点)

(2) 症例の選択法

期間による症例のふりわけ方をする。……配布資料参考のこと。

(3) 病巣の状況

小, 中, 大と分けた分類法のうち, 中と大を対象にする。

局所再発率を35%から20%程度に減らすことを目標にする。

評価の時期は1年目, 2年目, 3年目にそれぞれ毎年に行う。

発言(田崎委員) 小, 中, 大は直腸診によるものである。局所の放射線による制御には国際分類は役に立たない。この小と中, 大ではよく差が出る。しかし客観的によく分らせるためには腫瘍の大きさの図示が必要である。

発言(梅垣委員長) これで子宮頸癌の controlled clinical trial の案は承認された。次回迄に決定案を提出する。

4-(ii) 骨肉腫(恒元委員の説明)……配布資料①のうち骨肉腫

中性子線線量はTDFで110程度

発言(中野委員) 千葉県がんセンター高田先生と次のようなことを話合った。肺転位の発生は頻度が低くならないので, 局所制御率がどれほど良くなったかが問題であろう。

今迄は原発部位を2年間も保存した例はない。これは osteo necrose になり痛みのため, 患者も家族も Amputation を希望するようになるためである。

中性子線照射の正常組織の障害(皮膚の反応)はそんなにひどくないが軽くもない。腫瘍に対する作用はX線でも効いていたものは, 中性子線でも効くようだ。照射による効果の良いものは予後もよい。

勝負が早いので, 3年もたてばある程度の結論がでるだろう。

問 結局は Amputation になってしまうのなら, 中性子線治療の適応があるかどうか。

答 もう少し長い目で経過をみたい。この方針でしばらく続ける。

4-(iii) 食道癌(恒元委員説明)……配布資料①のうち食道癌

石川先生(放医研)と相談した。千葉大学第2外科との協力が必要である。

発言(重松委員) 食道疾患研究会では術前照射にはかなり否定的である。リンパ節転移の経路をたたくということである。

結局は手術者側になっとくさせるには, A3 症例を治療して1/10でも助けることができるかどうかということだろう。

発言(御厨国病医療センター), 術前照射は3000rでは少ない。照射野の範囲が問題である。

中性子単独でも照射野のとり方が問題である。型分類はポールマン分類の方が予後との関連性がある。症例の型分類をみて, それを根治にするか, 姑息にするかが一番の問題のように思う。

問 clinical trial にふくめる意義があるかどうか。

答 放医研では悪い症例しか治療してなかったので, 少し良い症例を5例でも10例でも治療し

てみて、局所の制御が出来るかどうか、千大第2外科と連絡し合っ、術前と単独の両方を、  
case by caseで行う。

4-(v) 悪性黒色腫(恒元委員説明)……配布資料①のうち悪性黒色腫

治療は中性子線単独治療が主である。

発言(石原国立がんセンター) 分類はM1は皮フ転移、M2は臓器転移である。種々の治療法を併用する必要がある。

発言(重松委員) 局所制御が見られる症例数をふやすこと。

4-(v) 軟部組織腫瘍(恒元委員説明)……配布資料①のうち、軟部組織腫瘍

腫瘍の種類によって治療法が変わることはない。

4-(vi) 脳腫瘍(恒元委員説明)……配布資料①のうち脳腫瘍

青木先生(放医研)と相談、効果の判定はむずかしい、長い経過観察により判定するより仕方ない。

発言(田崎委員) 脳外科医の報告で手術で完全にとれたという時でも90%切除と考えるべきである。大部分は50%、部分切除とはほんの1部分とのことである。CT scanは術後にクリップが入っているのでよくとれない。結局生死で判定しなければならないだろう。

問(伊藤東大医科研) wedge照射、多門照射は正確に行えるか。

答 かなり正確に行える。

4-(vii) 肺癌(恒元委員説明)……配布資料①のうち肺癌

Mixed Beam法を用いる。

発言(御厨国病医療センター) 腺癌は発見の時期が問題で、小さくても時期がたっていることがある。期間と予後に関連があるように思う。

又腺癌は転移が問題だ。小さければ、転移が少ないのは当然である。

次回以降に部位別の専門の先生方と話合っ、決めていくことを整理した上で、専門先生方に送ること。

5) 悪性黒色腫瘍症例の検討(恒元委員説明)……配布資料④メラノーマ症例リスト

国立がんセンターの石原和之先生に説明していただくため出席していただいた。

メラノーマ症例リストのスライド説明

発言(石原国立がんセンター) メラノーマは非常に照射後の回復が早く、抵抗性の癌である、中性子線が局所制御には効果があるのではなからうか。

spindle typeの限局しているものは手術などでlocal controlできそう。

類上皮でmitoseの多いものはlocal cont.がむずかしい。

問(石原国立がんセンター) バンデの治療例と比較するとどうか。



答(恒元委員) 皮フの反応は大差ない。tumor Responseも大差ないと思われる。バンデでは一回線量250~300radで行い、サイクロでは130rad/3回/週で行っているが、2MeVの方が30MeVより少し効果があった印象がある。

問(重松委員) 組織像で感受性に違いがあるか。X線でも5,000rでpalliativとなる。

答(恒元委員) Amelanotic typeの方が抵抗性のようだ。

答(春日委員) 実験腫瘍でも同様のことがいえる。

発言(石原国立がんセンター) malignant melanomaのスタンダードの治療法は

Stage 1 局所は手術で、リンパ腺の廓清

Stage 2 以降はどうしようもない。免疫、化学療法で少しは延命があったか。

BCGはStage 2以降とStage 1の術後に行い、腫瘍内局注1~2回できれいにきえることがある。腫瘍の大きさが1.5cm以上になるとBCGはきかない。

metaが抑制されることはない。

発言(梅垣委員長) malignant melanomaのリストで、バンデグラフでは治療できずサイクロ治療が役立った代表例は第3例目だろう。最初からopeする気にはなれなかったが、サイクロ治療により縮少し、そんなに大きな浸襲なしに手術出来た。現在のところcontrolされている。

問 メラメラの治療をバンデでおこなうことはないか。

答 マンタイムの問題だが、以前よりはいつでも照射出来るようになった。サイクロのスケジュールに合わせることは可能。

生物学的な効果はバンデの方が強い。LETの違いによるもの、Dose rate effectではない。(稲田放医研)

問(梅垣委員長) 三島先生の原子炉治療は見込みがあるか。

答(石原国立がんセンター) 人にはほとんど使っていない。動物実験だけ、問題は皮フに集まるボロンの定量と、selectiveに照射されているかどうかだろう。

問 malignant melanomaの頻度は。

答 昔よりふえている。16~20例/年(皮膚)(国立がんセンターに来る症例)で粘膜を入れるともっと多くなる。全国では去年は200例ほどであった。

問 melanomaに治療することは、他の難治性腫瘍の治療の研究にも役立つだろうか。

答 抗原性がかかなり特異的なので、普通の癌にあてはまるかどうか問題だ。melanomaは完全に切除できたと思っても1/2は死亡する。小さくしか切除できなかったのは5YSが1/10程度である。サイクロ照射後の手術との併用が問題で、治療成績の向上が期待される。

次回委員会は班会議と一諸に、東京癌研で6月25日(土)に行う予定。

昭和52年度第1回厚生省がん研究助成金班会議  
及び第2回放医研速中性子線治療委員会議事録

日時 昭和52年6月25日(土) 午前10時~午後2時

場所 癌研 化学療法センター会議室 (東京)

出席者 (班会議):主任研究者・恒元博, 班員・飯野裕, 津屋旭, 田崎瑛生, 望月幸夫, 国枝武俊,  
班友・土器屋卓志

(委員会):委員長・梅垣洋一郎, 委員・津屋旭, 中野政雄, 田崎瑛生, 森亘(代 町並陸生), 森田皓三, 栗栖明, 北川俊夫, 飯野裕, 岡田重文, 尾内能夫, 春日孟, 飯沼武, 恒元博, 橋詰雅, 重松康(代 池田依)

(欠席委員):入江五朗, 松沢大樹, 飯田博美, 浦野宗保

(説明者及びオブザーバー):丸山孝士(千葉がんセンター病理), 館崎慎一郎(千葉がんセンター病理), 高井良尋(東大放基), 内田正興(癌研耳), 西台武弘(京大放), 今城吉成(川崎医大放), 秋貞雅祥(筑波大放), 久保久光(癌研婦), 丸山隆司(放医研物), 森田新六(放医研病院), 高田典彦(千葉がんセンター整), 大川智彦(東女医放), 和田允(慶大放), 稲田哲雄(放医研物), 川島勝弘(放医研物), 久津谷謙(放医研臨), 金田浩一(癌研放), 轟健(放医研臨床), 御厨修一(国病医療センター放)

配布資料 ①~⑪ 各項で説明

議事概要

(1) 資料①:プログラム, 恒元班長, 班会議の説明

課題は「速中性子線による癌治療の適正な評価に関する研究」である。各研究組織(日米癌協力, 文部省津屋班, 放医研速中性子委員会等)と密接な協力の上で行っていきたい。

梅垣委員長, 中性子委員会と協力して行く。治療内容の検討は主として班会議で行ってもらいたい。班会議2年間の終了時には従来及び現在のX線治療症例と比べて速中性子線治療の評価をおこなうことが必要である。

(2) 資料②:速中性子線照射例(骨肉腫)の検討……千葉県がんセンター治療グループ

高田(千葉県がんセンター)の説明 治療方法で chemotherapy は MTX と Adryamicin が中心 lung meta のないときに amputation, 12 症例のうち死亡は3例, 生存9例のうち肺転移3例は転移の摘出を行っている。

スライドによる症例説明 皮フ反応は急性期のもので, 晩発反応の皮フ壊死はなかった。一般に照射後は Angio で hypervascularity がなくなり, biopsy でも necrose になっている例が多いが, 切断肢の病理組織検索では, viable cell の残っている例もあり, 照射線量範囲, biopsy の問題を検討しなければならない。

上腕骨骨肉腫は肺転移が早く出るような印象をもっている。

丸山(千葉県がんセンター病理)の病理組織所見の説明

結論から云うと、①骨肉腫は速中性子線照射により完全に壊死の状態になっている。②健康皮フは障害をうけているが軽度のものである。early delayed eaction として照射部位の contraction がつよい。筋肉は atrophic だが、皮フの ulcer はない。

### 3 症例のスライド説明

	線量	切断肢の皮フの弾力線維, 筋肉, 血管, 神経	腫瘍
龍 例	2040r/12/48日	融解, 断裂	萎縮 肥厚 照射部位→necrose 患肢の残った骨髄より骨肉腫細胞(+)
松谷例	1530r/9/18日	障害つよい, 融解	萎縮著明 necrose と散在性の生殺しの細胞
久保例	1530r/9/18日	断裂	萎縮 fibrosis 内皮細胞の膨化, 循環障害につながる necrose と viable cell の混在

Q町並(東大) 骨肉腫のよく分化している部分の細胞はどうなっているか。

A 壊死になっている。

Q梅垣 1500 rad では腫瘍細胞の生き残りがあるので、もう少し照射しなければならず、2000 rad の例では線量としては多すぎるが照射野が狭ますぎたので、もう少し線量をへらし照射野を拡げる、ということか。

A高田 1100 rad でも細胞が完全に死んでいた例があったので症例差があるようだが、大体には1500 rad 以下では残っている例が多い。2000 rad に近づいた方がよさそう。

Q梅垣 1500 rad でも皮フの変化がつよいので、患肢の保存は無理なのではないか。

A高田 脛骨には筋肉が少ないのでむずかしいが、大腿骨には筋肉が多いので、1500 rad 迄の状態からみて2000 rad 近くなくてもよいのではないか。

印象としては、予後に関しては Radiation よりも chemotherapy (特に Adryamicin) が干渉するようだ。chemotherapy で1年85%, 2年75%の治癒率を示しているところもある。

中性子線照射例では予後が悪くないので、このまゝ続けたい。

A恒元 1560 rad では線量が少ないので、少し線量をふやし、その代り健康面の皮フを残すようにしている。

Q北川 病理組織上でX線と中性子線には質的に差があったか。

A丸山 細胞レベルでは差に気づいていない(印象として)。

### (3) 資料③: Carcinoma of the tongue のリスト

恒元班長の舌癌症例についての説明 これらの症例は放医研で速中性子線を3000~4000 rad

X eq ozdoro 照射後に千葉県がんセンターの中野委員のところで volumeneedling を行った。(スライド説明)

中野委員：FN + Needling 治療の撰択は

1. T3 (旧 T4), N1b, MO以上の症例
2. Endophytic で radioresistant のもの (Bleomycin にも resistant)
3. primary の needling の困難なもの
4. volume implant も困難なもの
5. 縮小して needling が可能になるもの

スライド説明, 3例とも full dose の FN でも tumor が残った。

1例は FN (960 rad) で needling が容易になった。

印象として, ① X線例よりは腫瘍が縮小するので, Needling 可能になった症例がでてきた。

② Needling のリレーが必要である。

③ 3~5ヶ月でかなり高度の瘢痕があらわれた。

資料④：癌研よりの口腔癌症例

内田 (癌研耳) 第1例は 4000 rad X線 で効果がなかったので FN boost を行ったがそれほど大きな効果はなかったようだ。

第2例は非常に大きな原発と N3 であったが, FN で口腔内はよくなっている。しかし照射野外の頭蓋底に浸潤した。

o 初回治療なら Advance のものでも効果があるのではないかと考える。

Q 梅垣 千葉県がんセンターの第1例と第3例では Radium の線量が多すぎるようだ。治る見込みのない症例に過大な治療をして苦しめるのはどうかと思う。

A 中野 線量はひかえ目にしようと思う。

A 田崎 写真とスケッチによる症例の表示で, 他の人でも効果があったかどうかを判断出来る。県がんセンターの第1例と第2例は, 従来なら 1/100 の確率で, 又第3例では 1/10 程度の確率で治しうるものかもしれない。

(4) 資料⑤：医科研の症例について飯野班員の説明

主として boost 治療で, T.D. を 120 rad に増し, 週2回で X線 との併用を行っている。2/16 に完全に腫瘍消失, 皮フ反応は早くて, きついうだ。

Q 田崎 反応がつよいのはどうしてか。

A bild up が 2 mm 程度なので。

(5) 資料⑥：1977年6月迄の治療例数

資料⑦：子宮癌症例の検討 } 森田 (放医研) の説明

6月迄に 204 例の治療を行った。子宮頸癌が 11 例と順調にふえている。

扁平上皮癌の子宮頸癌は再発例がまだ 1 例である。

腺癌は体癌(2期)がその後再発して、FNの外部照射による治療がむずかしくなった。time-dose-fractionationの問題を検討しなければならない。

Q田崎 腺癌の種類は、又体癌は trial に入れているか、体癌を外部照射のみで治すのはむずかしい。

A いわゆる Adeno-epidermoid type が含まれている。体癌症例は試みとし行った。2期症例なので再発後手術が可能である。

久保(癌研婦) 癌研でも腺癌に  $^{252}\text{Cf}$  を使っている。分化のよい腺癌にかなり効果があるようだ。3例中1例はすぐに再発した。

(6) 資料⑧:  $^{252}\text{Cf}$  小線源の臨床的応用……金田(癌研放)の説明

44例の治療が行われた。

cell assembly による after loading を最近行っている。

(スライド説明) 舌癌が一番よく control されている。

食道癌はあまりよくない(再発例を含めても)。

ダーミーソースによる位置ぎめの写真ののち after loading を行う。

Q田崎 after loading の準備中の操作時に被曝しないか。

A尾内 cell assembly の tube は出来あがっている。それをつなぐ器械もある。もう少し発展させて Remote after loading にしたい。

資料⑨: 各種  $^{252}\text{Cf}$  線源の貯蔵容器を兼ねた遠隔操作式 after loading 装置の試作……尾内委員の説明

(スライド説明)

o 治療室の外の公道に対する遮蔽も考慮されている。ベットの上に  $42\mu\text{g}$  の  $^{252}\text{Cf}$  を置いたとき 2 m 離れた位置の線量が  $24.8\text{ mrem/h}$  ( $N+r$ ) であるのに比べ公道は  $0.0024\text{ mrem/h}$  と微々たるもので、もう一行線量を上げててもかまわない(高線量率照射のとき)。

o 看護婦さんは治療中は室に入らない。

(7) 資料⑩:  $^{252}\text{Cf}$  によるがん治療の適正を評価

Californium-252 臨床トライアル計画の説明……土器屋班友

御厨(国病医療センター) 国療と癌研は同一スケジュールで行うことになる。

慶応大は別になる。

Q梅垣 トライアルの線量の分割回数, Overall time の表現を統一した方がよい。

A そうする。

Q津屋 生物学的実験について。RBEの実験などを、 $^{252}\text{Cf}$  の線源の減衰したのを利用して low dose rate の実験を放医研で行ってもらいたいのだが。

又各施設の線量の測定は放医研の物理の方で行ってもらいたい。

A川島(放医研物) 癌研に基準を置いて、それと比較したらよい。

尾内先生を中心にして統一して考えたい。

Q 恒元 252O<sub>f</sub>は減衰したらひきとってくれるのか。

A 津屋 それは可能だろう。

放医研の松岡先生のところに集めるとい話がある。……この件については松岡先生に連絡をとって検討のこと。

Q 恒元 資料⑩の案は大略においてよいか。……了解。

(8) 資料⑪：厚生省がん研究助成金……恒元班長の説明

「速中性子線によるがん治療の適正な評価に関する研究」

◎ 訂正とおわび：資料⑪の班員の望月先生の名前が幸雄→幸夫と誤っておりまして。訂正をお願い致しますと共におわびいたします。

今後の日程	場所
52年6月25日(土)第1回班会議	癌研
8月6日(土)第2回部位別検討	国立がんセンター
肺癌：末松先生(国立がんセンター)	に説明依頼した。
食道癌：佐藤教授(千葉大)	
9月3日(土)第3回放射線治療専門家を中心とした集まり	
(田崎先生にまとめてもらう)	
11月26日(土)第4回部位別検討	
中間報告のまとめ、治療成績の中間集計	
53年1月 第3回放医研中性子線治療委員会	放医研
3月 中間報告作製、トライアルの改訂版の作製	

梅垣 (1)のうち(i)→(v)は既に了承済みで実行しているが、(v)は班長から部位別専門家に依頼する必要がある。……次回迄に各人に確認すること。

目標疾患の治療成績をX線と比較する方法としては次の2方法が考えられる。

方法(1) 田崎班員の説明、症例の一例ずつの status と histology を専門家にみせて、従来なら何%ぐらい治せそうかを判断させて、中性子線治療の効果を評価する。

方法(2) 梅垣委員長の説明、疾患別に従来の治療成績をコンピューター登録して、どのくらい治せるかのデータをつくる。又日本全国に何人ぐらいの患者がいるかのデータもつくる。この中からサンプルしたこととして速中性子線治療の効果を推定する。

第2回厚生省がん研究助成金恒元班会議 議事録  
第3回放医研速中性子線治療研究委員会

日 時 昭和52年8月6日(土) 午前10時~午後2時

場 所 国立がんセンター会議室(東京・築地)

出席者 班長:恒元博, 班員:飯野祐, 田崎瑛生, 望月幸夫, 国枝武俊, 津屋旭, 班友:土器屋卓志  
委員長:梅垣洋一郎, 委員:重松康, 尾内能夫, 飯田博美, 森田皓三, 飯沼武, 北川俊夫,  
中野政雄, 森巨, 入江五朗

(欠席:岡田重文, 松沢大樹, 橋詰雅, 栗栖明, 春日孟, 浦野宗保)

説明者及びオブザーバー 石川達雄(放医研), 丸山隆司(放医研), 川島勝弘(放医研), 稲田哲雄  
(放医研), 町並陸生(東大病理), 大川智彦(東女医大), 阿部光延(国立がんセンター  
大原潔(国立がんセンター), 佐藤博(千大二外), 佐藤裕俊(千大二外), 未樹恵一(国  
立がんセンター外科), 竹内脩己(東女医大), 宮崎麻知子(東女医大), 有竹澄江(東女  
医大), 荒居竜雄(放医研), 久津谷讓(放医研), 轟健(放医研), 森田新六(放医研)

配布資料 ① Radiation Therapy oncology group, protocol for neutron Therapy,  
Esophageal Carcinoma

議事概要

- (1) 経過報告……恒元班長
- (2) 肺癌, 速中性子線治療症例の検討(恒元班長)

肺癌症例は pancoast 型を中心に治療を開始したが, 肺門扁平上皮癌, 肺野腺癌をもとり入れて治療してきた。

スライド説明(4例)

資料①の Carcinoma of the lung の説明……1例はT<sub>2</sub>あとはT<sub>3</sub>。

Q(Dr. 中野) 組織診細胞診はどのようにしているか。

A 第2, 第3例はBiopsyをしている。

Q(Dr. 飯野) 9993(組織診断がついていないが臨床的に悪性)の症例でも最後迄治療したか

A 最後まで治療している。

C(Dr. 田崎) pancoast 型はX線示す効果を示した症例でも, 再燃したことがある。X線  
で治療した症例の結果を登録集計する。

Q(Dr. 梅垣) 死亡例の原因は。

A 死因の結果を検討する。74才の症例に full dose を照射したが, よかったかどうか。

Q(Dr. 飯野) 化学療法は。

A 照射中に行っていないが, 前後では行っている。

(3) 肺癌の治療について( 国立がんセンター外科 未樹恵一先生)

スライド説明によって全体の治療成績, Stage 別成績, 特に胸壁浸潤例の検討。

o 年次別成績

	5 Y.S.R.(%)	5 Y.S.R.(%) curable dissection を行いえた例
1949 ~ 62.4	14.2 (18/126)	37 (16/46)
62.5 ~ 65	23.4 (38/141)	50 (24/48)
66 ~ 68	26.5 (28/106)	58.1 (25/43)
69 ~ 70	33.9 (61/180)	62.8 (44/70)

早期診断が一般の認識で可能になったことと, 化学療法を含めた治療グループのチームワークがよくなったこと, が成績向上の原因と考える。

'62より術前照射を行った。…… pancoast 型には価値がある。

'66 気管支動脈 infusion による化学療法……少しはよさそうである。

o Stage 別

o 胸壁合併切除例 ( 1962.2~72.4 ) 43例/540例 ( 全体の手術例 )

骨がとけているとか, 胸壁に癒着していて痛みがあるときは術前の診断はやさしいが, その他の場合はむずかしい。

5年以上生存8例, 脂肪迄浸潤が大部分, 肋間筋, 肋骨浸潤例には少ない。

術後の infusion は予後には関連しないようだ。

o 扁平上皮癌の T<sub>3</sub> に術前, 術後照射しているが, 価値はまだわかっていない。

o 従隔リンパ節転移のある場合は切除の対象としないという説( アメリカの学説 )もあるが, 国立がんセンター例ではよく治っている( 扁平上皮癌例に多い。 )。

Mediastinal lymph nodeo(+), 準治癒手術 ( 5 Y.S.R. ) 扁平上皮癌 31% ( 40 例 )  
腺癌 16% ( 30 例 )

o 組織型と切除

	5 Y.S.R.	10 Y.S.R.
扁平上皮癌 ( 65 例 )	40	29
大細胞癌 ( 13 例 )	23.1	23.1
腺癌 ( 64 例 )	15.6	10.9
small cell ca	13	……手術の適応から除外するという学説もある。( アメリカ )



oat cell type ……外科の適応ではなく、放射線と化学療法の適応にする方がよいと考えている。

浸潤の仕方は、気管支の壁を前後左右にはっていく（上皮下に浸潤）nodularを作らない。

5年生存者：放治例 4例 手術例 4例

放治例の方がStageは大きく、放治と化学療法でかなりの効果を示す。

o 術後再発と放治

扁平上皮癌では気管支の切断端にしばしば再発する。このような例に放治して長期生存につなげることがある。

Q (Dr. 恒元) 手術不能例とは。

A 局所浸潤のひどいもの、心肺機能を含めた全身状態の悪いもの(enphysem例など)、年齢の問題、癌センター当初……70才迄、現在は80才迄が手術可能か、case by caseだが、tumor volumeをへらす意味で、危険なく切除できるものは出来るだけとって放治する。

distant meta例はそのまゝ chemotherapyする。

C (Dr. 恒元) 速中性子線治療のときは75才以上はradicalの適応からはずす。

C (Dr. 未耕) 5年生存者の80%以上は前の職業につき、大変満足と云っている。

Q (Dr. 飯沼) CTは診断にたいしてどのような役割をはたすか。

A mediastinumの診断にもう少し役立つのではないか。

Q (Dr. 重松) lobectomyとpneumectomyの割合は。

A pneumectomyは20%以下。

Q (Dr. 重松) 手術可能例とin opeで放治する割合は。

A 可能例 75~80例/年、放治例 約25例/年。

Q (Dr. 重松) 術前、術後照射は役立っているか。

A 実際には有意の差はない。

Q (Dr. 重松) pneumectomyの適応は。

A 年齢制限で70才を超えたらしない方がよい。もし行えば、術後半年間は肺炎をおこしやすいとか、もちをつかえるとか肺機能不全に注意しなければならない。

Q (Dr. 佐藤 千大) operabilityは。

A 40%を少しこえる。肺癌全症例の5 Y.S.R.は12%。

最年長は80才(lobectomy例)、70才をこえると痰を自分で出さない。術後 broncho-fiber scopeで痰をきれいにしてやる。fiber scopeがなければ70才以上は適応外であろう。

Q (Dr. 梅垣) 未梢性腺癌については。

A 肋膜と接触しているかどうかが一つの問題……切除後拡がりやすい。well diff adeno caは見た目には腫れていなくても、リンパ腺に多くの転移をおこしている例がある。

これらのことから放射線治療した方がよいと考える。

Q (Dr. 梅垣) chemotherapy の価値は、くりかえして行うのはどうか。

A 香月先生の Report は randomize してないので、効果があったとは、はっきりいえない。  
randomized chemotherapy をしなければならない。

long chemoth は手術とはうまくないようだ (except oat cell ca だが)

Q (Dr. 津屋) 術前の R I 検査は、肝シンチは行っているか。

A かくれた meta の発見に  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の全身骨シンチをとっている。

肺機能検査として MAA と Xe .

肝シンチは術前によほど疑うことがなければ行わない。(術中に横隔膜を介して触ってみる)

(4) 食道癌, 速中性子線治療症例の検討 (放医研病院 石川先生)

症例は絶対に手術したくない例ともう少しで気管支瘻をつくりそうな例が大部分。

サイクロで 6 例 mixed で 5 例, boost で 1 例, 年令 57~75 才。

Ei で 4 cm~7.5 cm, ロート型, きよし型, 腫瘤型各 1 例ずつ。らせん型 3 例。

線量は TDF 102 → 124/6~8 W, 1 例のみ TDF 81 (術前に 3000 rad 照射と Bleomycin を用いているので)

early effect スコア-1 ..... 3 例, スコア-2 ..... 2 例, スコア-3 ..... 1 例

予後良好, 1 例は virchow meta のため照射している。

1 例は照射後 2 W 日に esophagus より出血したため, 2 W 休んで, また続けた。

症例のスライド説明。

Q (Dr. 梅垣) 速中性子線の場合の照射方法は前後 2 門照射で仕方ないが、X 線の場合はどうしているか。

Q (Dr. 中野) spinal cord に対して、目一杯の線量だが。

A 大体は対向 2 門だが、X 線の場合 cord の線量をへらす意味で横にするとか斜にするとか努力している。

Q (prof 佐藤 千大) 副作用は。

A 出血した例を除けば、X 線の場合と大差ない。

Q (Dr. 飯野) FN の一日の門数は、X 線の照射野は。

A 原則として 2 門/日だが、machine time の問題で 1 門にせざるをえないこともある。

X 線の照射野は FN と同じ、腫瘍から上, 下, 3.0 cm ずつとっている。

(5 の 1) 食道癌の治療 (千葉大学第 2 外科 佐藤博教授)

消化器癌の中で治療成績が最も悪い。千大 2 外では術前照射を行ってきた。X 線治療の盲点と外科手術の盲点は同じであるが、食道癌の手術の侵襲が大きすぎる点からみて、照射の適応をどうするかについて述べてみたい。

o 過去 30 年間 千葉大学第 2 外科

入院 2,083例 切除 1,275例(61.2%)

非手術 808例(38.8%)

- 相対生存率 949例(1946~1966) Y.S.R. 13.9%(Stage III, IVが半分)  
V.S.R. 10.1%

- 部位別(主占居部) 5 Y.S.R. %

頸部 21.8(5/24)

上 17.3(4/26)

胸部 中 26.4(34/148)

下 30.5(16/61)

} リンパ管全然異なるため

- 深達度別 5 Y.S.R. ……浅いほど成績がよい。

mp…50%, a1…48.7%, a2…14.4%, a3…2年生存率

- リンパ節転移別 5年相対生存率(1959~1966 19例)

n(-)56.4%, n(+), n2(+), n3,4(+)

- 進行度別 5 Y.S.R.

I期(20例)80.6%, II期(48例)54.4%, III期(96例)17.9%, IV期(31例)3.9%

- 分化度別 5 Y.S.R. (209例)

高分化型(98例)42.6%, 中(61例)22.5%, 低(37例)8.9%, 判定不能(13例)43.1%  
判定不能とは術前照射で効果が出すぎているために組織がわからなくなった例のこと。

- 増殖型別 5 Y.S.R.

膨隆型(24例)53.6%, 中間型(146例)27.6%, 浸潤型(32例)18.1%

判定不能(7例)7.9%

- X線型別 5 Y.S.R. 302例(1959~1971)

腫瘤型28.6%(2/7), 鋸歯型22.5%(25/111), ロート型15.6%(7/45)

らせん型11.5%(16/139)

- 腫瘍の長さ別 5 Y.S.R.

~5 cm, 19.1%, ~7 cm 17.8%, ~9 cm 17.3%, ~9 cm以上 5.6%

- 術前照射の方法

短期濃縮

500r/4~6回→1W後 ope

単純分割

200r~300r/10日~2W→1W後 ope

照射野に含まれている部分はよいが、もしもはづれている部分があるときにはその部分の手術の時期がおくれることになる。

実際には大差なし、現在は単純分割を主としている。

5 Y.S.R. (178例)

短期濃縮 (81例) 22.4%  
 単純分割 (93例) 25.8% この結果から現在では例外なく術前照射をしている。  
 非照射 (99例) 14.1%

$a_0, a_1$ グループ	$a_2, a_3$ グループ	
短期濃縮 36.7%	20.6%	
単純分割	16.7%	$a_2 a_3$ グループに術前照射の意義がある。
非照射 42%	3年生存なし	

o 術前が全例に効くかどうかという問題

組織学的に変化のみられないもの…Ef1, 中間…Ef2, 著効…Ef3 とすると

5 Y.S.R. Ef3 (19例) 52.6%, Ef2 (24例) 37.5%, Ef1 (85例) 25.9%

o 合併療法, Blaomycin, PSK, CWS を用いている。

単独照射 3000 rads Ef3 は少ない。

照射 + Bleo Ef2, Ef3 …半分以上 全例に照射 +

PSKを加えると …80%以上 Bleo + PSKを行ってから ope する。

o 非切除適応

- ① local advance (1) 気管支瘻のあるもの (perforationがある)  
 (2) 10cm以上で  $a_2, a_3$  の症例  
 (3) meta (virchow, liver) )  
 (4) pleura の dissemination のあるもの  
 (5) リンパ節転移が高度のもの

② 全身的条件……年齢制限, 心, 肺, 肝, 腎不全で手術に耐えられないもの。

1つならば行うこともある (重症ならばやらない)

2つ以上のときは手術しない。

年齢制限 80才以上, 79才が最高, 次が76才

③ 拒否 73才をこえるとあまり手術したくない。

局所浸潤高度……85例  
 全身状態不全……71例 } が in ope であった。

o 局所浸潤では2年以内でほとんど死亡。pleura 浸潤……6ヶ月で死亡

肝転移…1年以内, 遠隔リンパ節転移…1年半程, 局所浸潤…2年近く。

全身状態不全では5年生存者4例 (5.6%) → 生存者は外科的にみてもよい症例である。

o  $a_3$  の手術例: 大体がだめだが1例のみ5年生存

放治して治せばよいと思う。

非手術例: 根治照射例の方が少しよい。

( 5 の 2 ) 症例報告 ( 千大第 2 外科 佐藤裕俊先生 )

60 才の女性 R + Bleo + PSK 療法

局所だけの治療ではあまり効果のないような症例で、全身の治療が必要と思われるもの。

( 5 の 3 ) 放射線治療の印象 ( 愛知県がんセンター 森田皓三先生 )

Dr. Pearson J.G の報告 ( Brit. J. Surg. 58 )

死因	1. 残存又は再発	61%	95/157
	2. meta	22%	36/157
	3. 他因	17%	26/157

切除標本での effect, ( 3000r + Bleo ) …… 県がんセンターの成績

	Eft 3	Eft 2	Eft 1
	└──┬──┘		
	37.5%		62.5%
X線の型	Eft 3, 2		
	└──┬──┘		
腫瘍型	11例 73% ( 11/15 )		
潰瘍型	3 15%		
手術前に	Eft 3 ~ 2		
腫瘍が消えた, 1 cm 以下の浅い潰瘍……	11/13 ( 85% )		
残存, 狭瘻	2/20 ( 10% )		
根治照射をした例 5 Y.S.R.			
腫瘍型	4/26 15.4%		
潰瘍型	0% ( 3年生存 8% ( 2/24 ) )		
硬化型	1年生存なし		

Q ( Dr. 恒元 ) 外科側からみた放射線治療の役割について

A ( prof. 佐藤 千大 ) 術前照射の目的は手術の適応が高まる, 癌細胞の散布をふせぐ, の2つがある。

in ope 例で放治でも治るだろうと考えられるものを廻している。

適応の基準は外科も放射線も同じなので。

Q ( Dr. 重松 ) 放射線照射で effect を予測する方法は。

A ( prof. 佐藤 ) Biopsy ( ope 直前の ) で判断する。

Q ( Dr. 重松 ) 手術の根治性の点で, リンパ節の廓清は予後と関連するか, 術後照射は。

A ( prof. 佐藤 ) 術前をした症例でも術後照射を積極的に行う。術後照射を完全に行了た症例は予後がよい。根治手術は術者の判断と術後の検索で決める。腫瘍の深達度にはきびしいがリンパ節の廓清にはあまいところがある。

a3 の 5 年生存は術後照射を行った症例のみである。

術後照射の範囲は局所，両側頸部，従隔洞の上方の3部分。

Q ( Dr. 梅垣 ) 何%の5年生存率をだせば満足といえるか。

A ( prof. 佐藤 ) あらゆる症例を含んで30%をこえることができれば手術する。

早くみつめることが大切。

食餌の管理の苦勞がきつい問題である。

Q ( Dr. 梅垣 ) 社会復帰の問題で，癌を完全になくすのか，生活を少しでもよくするのか。

A ( prof. 佐藤 ) 大問題だが，少しでも治療成績を上げるということか，社会復帰の判定基準には問題があり，70才以上の方は術後は社会からいんたいする。術後にゴルフが出来るようになればよい。

Q ( Dr. 飯沼 ) 術式によって成績に差があるか。

A ( prof ) 胸壁前吻合が一番よい，患者が一番満足している。

Q ( Dr. 石川 放医研 ) サイクロがあれば役立つ症例は。

A ( Dr. 森田 ) 潰瘍のある症例3000r~4000radで1.5~2.0cmのそんなに深くない潰瘍があった場合にboost治療(はじめからmixedをするよりはboostの方がよい)。

#### (6の1) 速中性子線臨床トライアルの方針……恒元班長の説明

食道癌について

Esophageal Carcinoma に American Group の protocol (資料①)

local rec に対する FN の効果について

Mixed Beam 法 …… radical RT

FN 法 …… palliativ RT

} に用いたい。

Q ( Dr. 重松 ) Radical RT をするには meta の問題を含めてどのような症例を適応とするか。

Q ( Dr. 田崎 ) 腹部リンパ腺の廓清は。

A ( prof. 佐藤 ) 腹部リンパ腺の廓清の方がかなりやさしい。

頸部と噴門部の転移は77%あるので，局所と同時に治す方法を考えねばならない。局所だけの照射では根治はむずかしい。頸部と縦隔の照射で70%はすくえる。

Q ( Dr. 恒元 ) 食道癌を速中性子線の clinical trial に入れてよいか。

C ( Dr. 梅垣 ) 日本では治療法が固定している術前照射をどうするか，X線→boostをどうするか2つの問題がある。

A ( prof. 佐藤 ) 術前の照射を行ってもよい。以前のX線照射例と比較が出来る。

C 食道癌 clinical trial に入れる症例を2つのグループに分ける。

第1のグループ 局所再発を防ぐという意味で

(1) 術前照射が日本的な考え方になっているので，これを主体にする。

(2) リンパ腺をふくめる

(3) 中性子線 boost 照射

## 第2のグループ

(1) 術後照射を術前照射を行った症例にも行う。

全例に頸部リンパ節と上部縦隔洞リンパ節に照射する。Stage Iでも20%のmetaあり。

Q (Dr. 重松) 術前の時はFN単独か。

A mixed beam法で行いたい。

Q (Dr. 田崎) FNで短期大量を行い、組織のeffectをみれば一番早く結果がでる。

A 検討してみる。

これらの案を参考にして、clinical trialのprotocolをつくる。

(6の2) 肺癌について、trial案を確認する(恒元班長)

(1) pancoast型をつづける。

(2) 75才以下の肺野のAdeno ca.

(3) 肺門腫瘤型

以上

次回9月3日(土)の会議で対象としている各臓器癌のコントロール例を集め、具体的成績(local cont 率, 合併症率等)についての検討→登録。

マシンタイムについてのお知らせ

放医研: 10月第1週より再開, 医科研: 9月5日より再開予定。

### 第3回厚生省がん助成金恒元班会議議事録

日 時 昭和52年9月3日(土) 午後2時30分～5時30分  
9月4日(日) 午前9時30分～11時30分

場 所 対岳荘会議室(箱根町大平台312)

出席者 班長:恒元博, 班員:飯野裕, 国枝武俊, 望月幸夫, 田崎瑛生, 班友:土器屋卓志,(欠席津屋旭)

説明者及びオブザーバー 網野三郎(東京医大), 阿部公彦(東京医大), 森田皓三(愛知県がんセンター), 荒居竜雄(放医研), 中野政雄(千葉県がんセンター), 御厨修一(国病医療センター), 堀内淳一(医歯大), 栗栖明(放医研), 久津谷讓(放医研), 福久健二郎(放医研), 森田新六(放医研), 木村修治(神戸大), 大川智彦(東女医大), 青木芳朗(放医研), 重松康(阪大), 小野山靖人(川崎医大), 飯沼武(放医研), 梅垣洋一郎(放医研), 金田浩一(癌研)

配布資料 ①～⑬……各項にて説明

#### 議事概要

(1) 恒元班長より, 放射線関係研究協力者名簿にある, 10名の専門家に速中性子線治療対象症例の従来の治療成績について話してもらい, 対照疾患の local control rate (短期), survival rate (長期) はどうなっているか, 治療の問題点, 評価の方法, ひいては粒子線治療の将来展望等について検討したいとの今会議の主旨説明があった。

(2) 議長田崎先生

(2)-1 堀内先生による口腔癌(主として舌癌)の治療経験について

口腔癌は放治でよく治しうるものの一つであるが, 機能障害の点からみても放治は治療の第一段と考える。

スライドによる治療成績の説明……スライド原稿のコピーを参照して下さい。(後程まとめて送ります)

Q(田崎) Ra 針刺入の腫瘍線量は。

A 7000～8000 rad で,  $^{198}\text{Au}$ -grain では10000 rad (約1.4倍)となる。

Q(恒元) 遠隔転移は。

A 剖検例ではほとんどの症例が肺などにはない, 遠隔転移よりはリンパ腺転移が control されずに下にどんどんさがってくるのが死因となる。リンパ腺転移が制御されればよいと考える。

Q(梅垣) 原発が照射で治らないのは。

A 外科で en bloc の手術をする。salvage で治るのは2～3/10人。

最初から手術した症例は少なく, first choice は放治である。



Q ( 恒元 ) 中性子線治療の目標はどこにおくか。

A ① リンパ腺転移の制御。

② T<sub>3</sub> の内の旧 T<sub>4</sub> に用いるか、照射によって小線源治療ができるようになればよい。

(2) - 2 重松先生による口腔癌 ( 舌、口腔底 ) の治療

配布資料① 口腔癌の放射線治療……日医放誌 37(3) 別冊

スライドによる説明……スライド原稿は資料①を参照のこと。

指摘された問題点を列記する。

- o UICC 1973 年の分類では T<sub>3</sub> とは 4 cm 以上の腫瘍ということなので、なんらかの分類をしなければならぬ。
- o Stage 分類のうち Stage 3 の T<sub>3</sub> N<sub>0</sub> と T<sub>3</sub> N<sub>1</sub> では当然差がある。  
T<sub>3</sub> N<sub>0</sub> は 60 % 程度まで local control, T<sub>3</sub> N<sub>1</sub> は 20 % 程である, T<sub>3</sub> N<sub>1</sub> をどうするかという問題であろう。( Table 4 )
- o N が治療後に出てくるのを予防照射でおさえることができるかどうか ( Table 7 )。  
T.D. 5000 r / 5W は必要で、これを全例にするかどうかは問題だが。
- o Complication の問題では、T<sub>3</sub> 症例の障害発生率が比較の対象になる。
- o 口腔底癌で N<sub>0</sub> N<sub>1</sub> の成績にあまり差がないのは、顎下リンパ腺を照射野にふくめるためかもしれない。

Q ( 梅垣 ) electron 照射がうまくないのは。

A technique がうまくいかなかった。線量の調節の問題もあり、needling の方がつかいやすい。

6 MeV electron では表面に少しあそびができる。

Q 予防照射は行った方がよいか。

A radical neck dissec の制御率は 20 ~ 30 %。

N が出てきたら大きな腫瘍をとってから、線量をふやして、後照射する。

Q ( 木村 ) 舌癌の場合の中性子線照射の方法は。

A ( 恒元 ) 従来の治療法と同じ考え方で行う、即ち外照射で縮小させておいて、Needling をする。やはりリンパ節転移の control が問題となってくる。

( 田崎 ) T<sub>3</sub> N<sub>1</sub> の 20 % の local control rate を 40 % 迄上げることが出来れば中性子線治療の価値があると考えたい。

(2) - 3 荒居先生による子宮頸癌症例の治療成績の検討

スライド説明……スライド原稿は後程まとめて送ります。

問題点を列記する。

- o 3 期症例のうち子宮自身の大きさ、骨盤壁への癌浸潤の度合の大小が中性子治療の問題点で、local control rate を中心に考えればよい。
- o 遠隔転移が多ければ、当然死亡率も多くなる。転移では iliac から上の lymph meta が問題だ。

(2)-4 田崎先生の説明

配布資料② Ⅲ期分類と治療結果, early stage と late stage.

- o early stage と late stage は腔内照射が出来やすいもの ( early ) と出来にくい ( late ) に区別して分類すると分けやすい。
- o 1年, 2年の local control rate を指標にする。
- o 1~7の図示はもう少し細かく分けられると思う。

(3) 議長重松先生に交代

(3)-1 小野山先生の脳腫瘍 ( glioblastoma ) 治療成績

配布資料③ Radiation therapy in the treatment of glioblastoma, Am J Ront 126 (3)'76 の Reprint

配布資料④ グリオームの放射線療法 癌の化療 4 (3)'77 の別冊  
スライド説明……スライド原稿は配布資料③, ④を参照して下さい。

問題点の列挙

- o 年間30例ほど622例/20年(京大)
- o 手術だけではどうしようもないので放治をする。術後照射が全部。
- o glioma の病理は多岐にわたる。
- o 効果判定では連続 biopsy が困難, 元来 necrose になる傾向が強いことから, 判定が非常にむずかしい。

後で biopsy がとれても, それで組織学的効果を云うのがむずかしい。

- o 効果判定では手術の関連性の問題  
自覚的症狀の定量化の問題, 他覚的には RI scan と CT が応用。
- o CT で予後判定がある程度出来るのではないかと考えている。  
例えば low density → normal density になるとか, リング状になるのは, late brain necrose でもなるので区別のむずかしい点もある。CT の場合はクリップがあるとじゃまになる。
- o 遠隔成績では人によって判定基準に差があること, grade の正確さが問題になること, glioblastoma なら2~3年で効果判定が出来ること。
- o 遠隔成績では  
性別差はないが, 年齢差はあり16~35才が最もよい成績を示す。15才以下では midbrain ptm の原発が多いため。
- o 照射線量 5000 以下, 5000~6000, 6000 以上で 5 YSR に差がない ( Table VI )。
- o Field size 差もない ( Table VII )。
- o microscopic invasion は CT でもおさえられない。

C (青木) 治療の効果判定のむずかしさがある。症状と CT で判定する方法が考えられるが, 術後には症状 ( sign ) を示さない例もある。CT は大まかな効果判定には意味をもつ。

- 植物人間の効果はどう判定するのか……Karnofsky の判定基準を参考にしたい。
- 血管障害で necrose になったのか, tumor cell の damage で necrose になったのかも 1 つの問題であろう。

### (3)ー2 森田先生の食道癌の治療の検討

スライドによる説明 スライド原稿を送ります。

- 最近 7 1 年以後は術前照射の比率が多くなった。
- 年間 3 0 例前後
- EFF 1 ( non curable ) が 6 2.5 % もあった。
- 食道 X - p では腫瘍型は EFF 3 ~ 2 が多いが潰瘍型は EFF 1 が多い。( 初診時 )
- 術前に 1.5 cm 以上の潰瘍がある場合の治癒はむずかしい。

#### C ( 御厨 )

- 食道造影所見の型分類に重きをおきたい。  
鋸歯型, 腫瘍型で潰瘍形成のあるなしで, 予後が異ってくる。

Q ( 梅垣 ) 潰瘍を形成するのは細胞が Anoxic だからか又は弱っている細胞だからか, 中性子線は効果があるか。

A 筋層の中にばらばらと残っているようなのには効果があるが, 潰瘍の中の細胞にはむずかしいのではないか。

### (3)ー3 網野先生の肺癌の治療成績

スライドによる説明 スライド原稿は後程まとめて送ります。

- 手術との併用の問題
- 組織が多様性を示す。
- 治癒切除例 化学療法を加えた症例が良い成績のようだ。
- 非治癒非切除例 照射と化学療法の例のみに 5 年生存者がえられる。

C ( 御厨 ) 周囲組織の修復能力が問題である。( 食道癌の場合でも )

A ( 恒元 ) 中性子線の場合でも, 周囲組織の障害が少ないとはいえない。中性子線単独では無理だろう。Mixed beam 法, FN boost が中性子線の技術である。

A ( 梅垣 )

- 中性子線照射の線量分布は悪い, 次の器械が考えられている。  
腺癌を小さく絞って照射すると胸壁浸潤 ( Pancoast ) が中性子線治療の適応ではないか。  
食道癌では腫瘍型には効くのではないか, 潰瘍のあるものはむずかしいか。  
肺は後で手術してもよい。

Q ( 田崎 ) 非切除例で成績を上げるのはどれか。

A 胸壁浸潤型と肺門型 ( 扁平上皮癌 ) だろう。

A 食道癌なら Mixed beam で local に小さく絞れば耐えられる。

(3)-4 中野先生の泌尿器癌、骨肉腫治療例の検討

スライドによる説明 スライド原稿はまとめて送ります。

- o 膀胱癌は *angio* で診断し, *ope* 可能かどうか判断出来る。
- o 膀胱造影を行い高圧撮影すれば, 腫瘍の形がわかる。
- o 前立腺癌の骨盤内に拡がったものでも, 内分泌療法を行えば長期生存する。
- o 骨肉腫は肺転移の問題がある。転移が起らなければ長期生存する。長期大量照射例で 23% の 4 年生存。
- o 局所の効果がすぐれているのは予後良効である。  
中性子線照射ははるかに効果がある。
- o 中性子線照射例の *meta* の発現時期もおくれている…… 化学療法 (アドリアマイシン) の効果も否定出来ない。
- o 中性子線照射例の生存率は幾分改善しているか, 治療期間の短縮 (1/2) は大きな利点。

Q (重松) このデータの背景はなにか, 中性子線がよいのか, 化学療法がよいのか。

A 整形外科の先生方は *Adryamicin* の効果を考えているのではないか。

C (望月) 慈恵医大では骨肉腫の長期大量照射 (15000 rad 以上, 腫瘍は *necrose* になっている) で化学療法は行っていない。晩期切断 (非切断), 転移発生は少くなっている。5 年生存は 30% 程度。免疫機構を少しでも落すようなことは, 行わない方針である。

Q 15000 rad も照射して足は機能をはたすか。

A 3/10 は枯木のような足で, 足の長さが異なるが, 杖一本で歩いている。

C 放医研の症例では, 中性子線だけというよりは *Adryamicine* の力もあると考える。

Q (小野山) *Osteosarcoma* の *meta* の発生は

A (望月) 早い, 遅いのと 2 通りある。microscopic には早期にあるのでは。

(3)-5 軟部組織腫瘍の予定議題は北川先生御欠席のため中止。

(4) 9 月 4 日の討議

中性子線臨床トライアルの現状 (梅垣先生)

配布資料⑤ がん治療と加速器 総合臨床, 26 (2), 772, 298-309 別冊

資料⑥ The cyclotron corporation の回転式サイクロの構造図

資料⑦ Edinburgh のサイクロの説明

資料⑧ Heavy ion therapy について

資料⑨ スタンフォード大学の SMPG (エレクトロンライナック) の構造図

- o 回転式サイクロは Edinburgh と Essen (西ドイツ) にある。エンジンパラの器械は, ターゲット部分の遮蔽がうすいので, head の回りの放射化のため残留放射能が多く, 治療が出来なかった。修理をしたが, routine therapy にはまだなので, 水平ビームによる治療のみを行った。

(5) 病歴登録

(5)-1 放医研における病歴登録(福久先生)

配布資料⑩ 生存率の算出法

Crude Survival rate, cumulative S.R., relative S.R.の比較

- 消息不明者のないときは crude S.R. (粗生存率)でよい。
- 相対生存率に必要な期待生存率は生命表を用いる。
- 一人の患者に対して個人情報(I D)を登録すればコンピューターにより相対生存率を出せる。  
(放医研がデータ処置のサービスをすることも可能)

I Dとして性別, 生年月日(治療開始時の年齢), 治療日(西暦で), 最終追跡日(死亡日  
生か死か, が最小限必要である。

Q(重松) 相対生存率を用いて, 日米比較をするのか。

A 現在のプロトコールは2年の局所制御, 生存率は先の問題。

(5)-2 慈恵医大における病歴登録(望月先生)

資料⑪ 慈恵医大放射線科病歴入力票

- 比較的簡単に出来る, 骨肉腫の登録をはじめた。

(6) 研究の進め方(司会 恒元先生)

資料⑫ 治療成績集計方法

資料⑬ Early effects score 表

- 局所制御を中心にして検討する。

疾患別にどの程度の治療患者がいて, T<sub>3</sub>はそのうち何%であったか, それを治療するにはどの  
程度の治療施設が必要か, 等を明らかにする。

- Early effect, Late effect スコアで治療効果の判定をする。半年, 1年でまとめて記入  
ればよい。

C(梅垣) 記入するのは, 放医研で治療した患者に対応する患者のみか, 他院のすべての患者;

C(田崎) 具体性のある症例群だけ, 症例数のあつまる見込みのあるのは。

C(重松) T<sub>3</sub>には巾がありすぎる。

スコアをつけるのはmaximumの時点の反応だろうが。例えば口腔内潰瘍など小さなもの  
不衛生にただけでも生じてくる。やはり口腔内癌では問題なのは癌の残存の有無と骨の障害;  
ろう。

(まとめ)

疾患別のデータをまとめる。

- 過去のデータからの成績の集積( retrospective で可能なものについて)  
判定基準をきめる。
- 2年間年間10名程の early effect をスコア表でチェックする。

日本全国の疾患別の平均の成績を出す。

障害発生率（生活する上に不自由な障害）と治癒率

- 各臓器における特殊性を考えた late effect のスコアを考えねばならない。5段階の評価の検討。

例えば脳について評価が出来るかどうか（小野山先生，青木先生，相談検討のこと）。肺については化学療法との併用についての問題の検討（網野先生中心にして検討）等。

次回 12月3日（土） 場所 東京女子医大 } 予定  
午前10時～午後2時30分

## 第4回厚生省がん研究助成金恒元班会議議事録

日時 昭和52年12月3日(土) 午前10時15分～

場所 東京女子医大会議室(東京, 新宿)

出席者 班長・恒元博, 班員・田崎瑛生, 望月幸夫, 国枝武俊, 津屋旭, 班友・土器屋卓志, (欠席: 飯野裕, 海外出張中)

説明者及びオブザーバー(放医研速中性子線治療研究委員会委員を含む) 網野三郎(東医大), 阿部公彦(東医大), 木村修治(神戸大), 北川俊夫(国立がんセンター), 箕正兄(国立がんセンター), 小野山靖人(川崎医大), 栗栖明(放医研), 森田新六(放医研), 石川達雄(放医研), 大川智彦(東女医大), 稲田哲雄(放医研), 福久健二郎(放医研), 池内順子(慈恵大), 久津谷謙(放医研), 川島勝弘(放医研), 山下孝(慈恵大), 杉本東一(慈恵大), 青木芳朗(放医研), 竹田正宗(医歯大), 森田皓三(愛知県がんセンター), 飯沼武(放医研), 高井良尋(東大放基), 入江五朗(北大), 尾内能夫(癌研), 堀内淳一(医歯大), 重松康(阪大), 杉山丈夫(癌研), 梅垣洋一郎(放医研), 飯田博美(放医研), 御厨修一(医療センター), 轟健(筑波大), 宮崎麻知子(東女医大), 竹内修巳(東女医大), 中野政雄(千葉県がんセンター), 荒居竜雄(放医研), 計41名

配布資料 ①～⑰……各項目ごとに説明する。

### 議事概要

#### (1) 恒元班長より経過報告

過去3回会議を行ったので今回は本年度のまとめを行う。

9月に日米, high LET 部会が開かれて議論された(東京)。

12月5日に班会議の中間報告の資料提出。

来年1月26日, 27日の班長報告では, 本日の班会議の内容をもち込んでする。

#### (2) 速中性子線治療成績(放医研)……Dr. 恒元(放医研)

資料① SOFT TISSUE SARCOMAS TREATED WITH 30MeV(d-Be) NEUTRONS

o 半年以上 follow up した原発例。

SOFT TISSUE……TDF 100 以上で増殖をおさえている。

第3例目(51258)は local excision したあと社会復帰(事務)。

MALIGNANT MELANOMA……口腔粘膜例では比較的良い結果。

……4肢例では拡がりが早い。

……中性子線症例でも従来迄の傾向は変わっていない。

しかし局所制御率は上げられそうだ。

又最終的には手術が必要ではないか。

PANCOAST : 第1例(50902), 第2例(51063)は死亡したが, 全身転移のためである。

第3例(51112)は 現在局所再発して化学療法中である。

照射した肋骨は化骨してきた。症状の改善はあり、効果はあった。

score は(4)である。

ADENO CARCINOMA OF C.O'..... 局所治癒がむずかしい。

治療のパターンを変えてみる必要がある。

Q ( Dr. 重松 ) Softtissue sarcoma の病理組織は、アメリカで検討している standard のものか、Grading が先行するのか、こういう分類が先行するのか。

A 放医研の pathologist の診断によるもの、近いうちにアメリカの分類とも、又厚生省の班ともつき合わせなければならない。

Softtissue の専門医にもわれわれの症例の紹介をしたい。

Q ( Dr. 北川 ) 本来の Pancoast は石川先生によれば、国立がんセンターでも 5 例程しかないとのことなので、上葉発生の胸壁浸潤型とした方がよいのでは、

A 気をつける。

Q ( Dr. 梅垣 ) Softtissue sarcoma の Boost 治療のときは TDF で多めに照射してもよいのでは、これは限局して照射するためか、中性子線であらゆる範囲にかけて TDF で 100 程度で、小さく絞ればもっと照射できるか。

A そのように思う。Boost 治療の最終的 field size は 5 cm φ, 6 cm φ 程度になる。

Q ( Dr. 入江 ) 術後照射例は

A Softtissue sa. で第 2 例目は術後例、といっても残存例である。

Q ( Dr. 田崎 ) 子宮頸癌の Adeno ca は FN は外照射だけか。

A 腔内照射は RALSTRON で補助的に行っている。線量は A 点で 1000 rad 前後。

### 3) 速中性子線治療成績 ( 医科研 )

飯野先生は先月 27 日に渡米した。ヒューストン等で 4 W の予定で研究する。

資料②-1, 医科研サイクロトロンは米国 TCC 社製.....

} 各自検討して下さい。

" ②-2, 3 2 症例の症例リスト.....

### 4) <sup>252</sup>Cf 治療成績 ( 癌研 ) ..... Dr. 津屋 ( 癌研 )

資料③ <sup>252</sup>Cf 療法、とくに適応、局所治癒、長期生存、ならびに合併症について

Dr. 杉山 ( 癌研 ), スライド説明

Dr. 津屋、現時点はまだどのような適応があるかを広く選んでいる段階である。症例が少ないので、

まだ controlled clinical trial は考えていない。

Q ( Dr. 重松 ) 今持っている線源の量は。

A 全部で 120 μ gr

Q Tumor volume はどのくらいまでなら治療出来るか。

A 5 cm ぐらいのものなら cover できる。



- o 食道癌はX線でほとんど原発が治ったと思われたのにBoostしたがあまり効果がなかった。

Q ( Dr. 田崎) primary malignant melanoma の例は。

A Vulva の例が local control 出来た。急に消えたわけではなく、だんだんと効いてきたようだ。  
他病死(脳障害)で死亡した。

Q 食道癌の症例は。

A 1例が大動脈がやぶれて、1例はmetaで死亡した。

脊髄には4000Rぐらいが照射されている。

スライドに示したのは5mm下の深さの線量を示している。(RBE 5.0として計算)

少し少な目であろう。

線量はいま、模索しているところである。外照射で主としてたたいてから、良いと思われる例にcfの腔内照射を行っている。

今後はafterloadingのinterstitial(セルアセンブリで)を行う予定。

(5) 252Cf治療の基礎実験(医療センター)……Dr. 土器屋(医療センター)

資料④ cf-252 速中性子線の臨床応用のための基礎的研究

慶応大のCf-252は線量率が少し高い。

この線源を用いてRBEを出す。(  $^{137}\text{Cs}$  high intensity remote after loading 用線源との対  
比)

Q RBEが少し低いのは。

A ( Dr. 稲田)  $\gamma$ 線のcontaminationが少し多いためと考える。

Q controlとして $^{137}\text{Cs}$ を用いたのは。

A 子宮頸癌用の $^{137}\text{Cs}$  afterloading systemがあったためで、今後 $^{60}\text{Co}$ とかRaでも行う予定  
である。

- o ScoreはHammer Smith病院の実験Scoreとほとんど同じものを用いた。

(6) 食道癌治療(中性子線)の経過と提案……Dr. 石川(放医研)

資料⑤ 食道癌治療(中性子線)……

スライド説明

- o 9例(現在1例ふえて10例)のうち、6例が放治例で、2例死亡。

1例は急変したので癌死ではない。

3例は術前照射例(現在4例)。

術前例は組織学的効果を調べることが出来る。

術前の線量はTDFで50とし、中性子線単独で照射する。未だ手術例はない。

- o 感覚として、従来なら3ヶ月程で再発してくるのが、割りとおさえられているようだ。
- o 効果判定として食道癌に合ったものをさがさねばならない。

(7) 食道癌の型分類と治療……Dr. 御厨(医療センター)

資料⑥ 胸部食道癌の放射線治療 日放誌36(5)403-419別冊

スライド説明 食道癌取り扱い規約には不満がある。

- ロート型, ラセン型は2重造影と充分にふくらましたX線写真で分類すべきである。
- 腫瘤型がすゝむと潰瘍型となる, nicheを残すと ope しなければならない。
- 

広基性腫瘤型(丘状型)

この type は予後が悪い(国立がんセンターは1年以内に全滅した)  
速中性子線治療の適応になるのでは。

参照:「胃と腸」に1例報告した。

- Polyp, カリフラワー型でも進行すれば潰瘍をつくる。
- 鋸歯型で深い潰瘍を伴ったものは治しにくいFistelをつくるので ope しなければならない。
- 腫瘤型でも潰瘍型でも全周型になるとラセン型になる。
- Scirrhus type は辺縁が glatt である例。
- 内視鏡で $\frac{1}{3}$ 周か, 全周かの区別も必要なのではないか。

Q (Dr. 田崎) 今迄の型分類の目的は放治の予後との関連づけか, ope のためか。

A 今迄の分類ではどちらにも入らないだろう。

適応を決めるためのもので, これで予後がきまってくる。

治療法による予後と関連づけたい。

Dr. 白壁 (順天堂大) はボールマンの分類をしたいという意見だ(食道疾患研究会X線部会で)

Q 食道疾患研究会には。

A 放治は癌の基底部が大いに関連してくるので, 放射線治療例の経験にもとづく意見も話してある。

A (Dr. 梅垣) 放治の限界を型分類で示すのが, 御厨先生の目的である。

A 国立がんセンターの生存例は放治した後, 大きな潰瘍が残ったものを手術したものである。5年生存で20%前後の成績を残している(最近)。

○ 治療する側が, 治療例の診断にもっと積極的になる必要がある。

A (Dr. 石川) 外科側の意見では深い潰瘍は probe thraco になることが多いので, 術前照射で ope が可能になる例があるかどうか, 型分類で決められたらと考える。

(8) 子宮頸癌治療(中性子線)プロトコール……Dr. 森田(放医研)

資料⑦-1 子宮頸癌ランダムイズド・クリニカルトライアル日米間の相異点……

⑦-2 速中性子線による子宮頸癌(扁平上皮癌)の治療……

⑦-3 Table 1, Development of Radiation Treatment of c.c……

⑦-4 Late Effect スコア表, Early Effect スコア表……

- o 出来るものから速中性子線治療のプロトコールづくりをはじめた。
- o 日米間でプロトコールについてつき合わせる必要があるので行い予定。

Q ( Dr . 重松 ) アメリカでの Box technique は広くつかわれているのでは。

Q ( Dr . 梅垣 ) 前後2門の速中性子線と横からのX線の方が、障害が少なくなるかもしれない。  
……検討すること。

A ( Dr . 田崎 ) 一般的には前後2門でよいのではないか。

A ( Dr . 荒居 ) 腔内照射の線量は日本はアメリカに比べて約50%減であり、日本では米国の線量をそのまま適応するのは無理である。

- o 断端癌を新鮮症例に入れるかどうかについて……検討のこと。

(9) 軟部組織肉腫の放射線治療 Dr.北川(国立がんセンター)

Dr.国枝(国立がんセンター)

資料⑧ 軟部組織原発悪性腫瘍の治療成績

はじめに、今回検討した症例の大多数が、梅垣先生等の治療グループが治療した国立がんセンターの症例であることを断る。

- o 1年以内の再発は血管肉腫は11/11, 脂肪肉腫5/13, 線維肉腫4/5, であった。(資料⑧にない表)

A ( Dr . 中野 ) 術前と術後で distant meta は同じだったようだ。(国立がんセンターでの経験 wide resection と amputation が最近では行われている。

- o 治療法に変遷があるので、一つの方針を示した方がよい。

o ( Dr . 重松 ) 軟部組織肉腫( fibrosarcoma など)の病理組織は非常に組織型の決め方がむずかしい。Data の集め方にしっかりした方針をたてねばならない。

o ( Dr . 国枝 ) Data をまとめた印象では比較的よい成績だったと思われる。

distant meta は何回も治療がくりかえされると出現する。

最近例はよく局所治癒されるようになった。( wide resection とか……)

o ( Dr . 重松 ) wide resection は function の問題がある。

これからは手術を小さくして、新しい source による照射をするという方向にもっていくことではないだろうか。

o ( Dr . 国枝 ) 再発の形式が照射野の外に出てくるのが1つの問題である。

(10) 頭頸部がんの放射線治療(口腔底)……Dr.国枝(国立がんセンター)

資料⑨ 下咽頭、口腔底原発癌症例に対する放射線治療成績の検討

o 又お断りするが、これらの症例の大多数も、梅垣先生とその治療グループの治療したものである。  
スライド説明

o 下咽頭癌、線量と local control との相関はないようだ。

o 口腔底癌では  $N_1$ ,  $N_2$ ,  $N_3$  例で, complication の問題が, 手術と放治の分かれ目になるだ

ろう。

- o  $N_2$ ,  $N_3$ は ope でも *untouchable* ではなからうか。

$N_0$  ならば治癒率はよい。

- o case by case で行うことにする。

(11) 頭頸部がんの放射線治療(舌)……Dr.重松(阪大)

……Dr.堀内(医歯科大)

資料⑩ 舌癌( $T_3$  症例)の local control と *compliance* (Dr.重松)

前回の資料につけ加えるものである。

- o  $T_3 N_0$ ,  $N_1$  あたりが速中性子線照射の適応か。
- o salvage ope の症例は、仕事は出来ないが、家庭での生活は出来る。

資料⑪ 舌癌, 特に  $T_3$  症例の局所制御と後障害……(Dr.堀内)

- o 速中性子線の適応は  $T_3 N_0$  (以前の  $T_4$  に相当) だろう。
- o リンパ節転移に対する恩恵がないか。
- o 外照射 + Bleomycin で  $T.D. 3000 r$ , 少し休んだ後, 小線源治療にするか, 又外照射を加えるか, が治療スケジュールだが。

この外照射の時に中性子線 Boost にしてもよい。

- o  $N_3$  症例はあまり適応にたくない。(表2の  $N_3$  の 1/20 の 1例は外照射と Bleomycin の症例である。)
- o (Dr.中野) 照射後に *needling* をするのなら, 余地(耐容線量の)を残しておく必要がある。

(12) Malignant Gliomaの放射線治療効果判定基準について……Dr.青木(放医研)

……Dr.小野山(川崎医大)

資料⑫ プロトコール案(Dr.青木)

Dr.小野山と検討した。

障害についてはふれていない。

- o (Dr.小野山) stagingはこれが, 決定ではない。5段階にしてもよい。  
アンケートによって病状を把握する必要がある場合もある。
- o 効果はある状態がどれくらい持続したかという期間で判定することもある。
- o アンギオの患者に対する苦痛(くりかえして行うことの)を考えると, CTスキャン所見の scoringも検討する必要がある。
- o Table IV: A functional classification……は order の分類で誰れがみても 1~4 段階に分けられるようなものがよいのではないか, と考えた。
- o 障害はどれが障害かわかりにくい。CT scan で follow up して経過をみればなにかつかめるかもしれない。

Q(Dr.北川) この4段階の分類は外人の生活様式に合ったものなのでそれを考慮に入れなけれ

ならない。

o 麻ヒがとれたか、とれなかったか、脳圧はどうか、などの問題も scoring に入れる必要があるのでは。

o 病理組織の grading と } を明確にしなければならない。  
脳神経学的検査

A 脳神経学会の grade は 7 段階だが、同様の傾向である。

o 5 段階方式 ( 第一次クリニカルトライアルの方式 ) で行った方がよい。……検討すること。

o ( Dr. 森田 ) 手術の侵襲によって、かなり症状の持続が異なるだろうから、この点も考慮しなければならない。

(13) 骨肉腫の放射線治療……Dr. 望月 ( 慈恵医大 )

資料⑬ 研究 1 X 線による骨肉腫の局所コントロール、生存率と腫瘍周囲  
正常組織の晩期障害について……Dr. 山下 ( 慈恵医大 )

研究 2 病歴のコンピューター登録…… ”

o なんとか機能保全を考えて治すようにしたい。

o 今後は化学療法との併用を行う。

Q ( Dr. 重松 ) 早期切断術の症例は、2 割ぐらいは治癒可能なのでは。

A ( Dr. 望月 ) 進行例であったと考える。

Q ( Dr. 重松 ) 化学療法については。

A Dr. SUTOW ( MD Anderson 病院 U.S.A. ) の癌治療学会 ( 福岡, '77 ) での発表以来、  
meta control として化学療法を用いる。

Q この化学療法のプログラムは統一する必要があるのではないか。

A 慈恵の整形外科医も化学療法を考慮に入れはじめた。

放医研では千葉県がんセンターの治療グループの化学療法を系統的にとり入れている。

資料⑭ Osteo Sarcoma の Survival Curve. ( Dr. 中野 千葉県立がんセンター )

o Dr. Philips のデータを加えて参考にしてある。

o 千葉県がんセンターでは化学療法は、Adriamycin の動注法及び MTX の大量投与を行っている。

o 中性子線照射例の患肢の機能は保存できるのではないか、皮フ narbe はそんなにひどくなく、  
tumor では 90 % 以上の腫瘍縮小を診ている。

o Biopsy で tumor cell の残っているものは amputation している。

(14) 前立腺癌の放射線治療……Dr. 中野 ( 千葉県がんセンター )

資料⑮ 前立腺癌・放射線治療の現況

o 患者の生存期間が長い疾患である。

o 組織学的に効果判定を行うのは、経直腸 biopsy は、直腸の耐容量ということを考えると、なかなか無理があるように思える。

- o 判定基準には pollakiuria, Dysuria の改善, 触診による腫瘍の縮小の grade がよいのではないかと。
- o ホルモンは骨転移が生じてから行っている。
- o 治療直後の時点より, 数ヶ月後の時点で, 効果判定しなければならない。

Q 手術療法は。

A 県がんセンターでは行っていない。T3 ならば in ope だろう。

o ( Dr. 重松 ) ICR で Uro の Symposium で Dr. Bagshaw の話では前立腺癌の症例では, 癌の浸潤状態, リンパ腺への転移状況をいかにして正確につかむかというのが問題になっている。という印象だった。

Q 根治手術か, ホルモン治療が治療の主流のように思えるが。

A ( Dr. 梅垣 ) 国立がんセンターでは機能保存を目的とした保存的手術 ( TUR, Tu Cryosurgery ) が行われた。

o ( Dr. 小野山 ) Dysuria はなくなるが, pollakiuria はよくなる。

o ( Dr. 田崎 ) meta があっても local control しておけばよいのでは, 中性子線治療の適応になるように思える。

o ( Dr. 大川 ) 術中照射 ( sacrum をはずして rectum をさけて照射 ) も Tumor の浸展をみる意味でよいと思う。2000~3000r の 3 例が biopsy で local control されていて, よい成績である。

o 癌研の Dr. 河合の話では初期例は少ないので, 放治は適応である。

Well diff ( ホルモンが効く ) と undiff ( 放治がよい ) が混在している。

meta するのは un diff の方だから放治をした方がよい。

(15) 肺癌の治療, 特に放射線による障害について……Dr. 網野 ( 東京医大 )

資料⑩ 肺癌の放射線治療における合併症および対照例について

o 1 回線量とか期間配分に充分注意する必要がある。

(16) その他

o 次回放医研速中性子線治療委員会

53 年 3 月 11 日 ( 土 ) 放医研 ( 千葉市穴川 ) で行い予定。

o 第一次クリニカルトライアル要領の改定についての話。

o 脳外科の先生との話合いも可能ならば行う。

o 資料⑪ Table 1. present status of the fast neutron clinical trials in Japan.

について Dr. 梅垣の説明

日米セミナーで話した資料だが, Expected survival or local control by fast neutron の率が示してある。これらのデータの修正をお願いし, 修正が認められれば発表したいと思う。

別紙アンケート用紙に記入して, 今年中におそくとも 1 月 15 日迄に御回答下さい。これには, 疾患によって, 中性子線治療が必要かどうかとも検討して, 素直な御意見をおきかせ下さると幸いです。

(恒元班長)。

○ 科学技術庁では今後10年間の放射線治療の見通しを諮問してきている。

○ 医療用加速器が必要かどうか。日本中でどのくらい必要か。

○ 速中性子線が中心なのか。

○ post neutronの時代になるのか。 など。

○ 津屋班からの連絡

次回1月13日(金) 癌研で

日米協力セミナーは来年が5年目になる。もう1回セミナーを開く。(6月18日, 19日アメリカの予定にしたらどうかと云ってきている。)

その時の議題の1つにAnoxic Sensitizer と hyper thermia の問題が提案されている。

日本で研究しているグループは菅原先生(京大) Anoxic sensitizer のところと河村先生(徳大) hyper thermia のところだろう。……検討してみる。

(研究課題) 52-19 速中性子線によるがん治療の適正な評価に関する研究

主任研究者 恒元 博

所属施設 放射線医学総合研究所

## I 研究組織

分担研究者	所属施設	分担研究課題
恒元 博	放射線医学総合研究所	速中性子線による癌治療の適正な評価
飯野 祐	東京大学医科学研究所	速中性子線による癌治療の適正な評価
津屋 旭	癌研究会付属病院	<sup>252</sup> Cfによる癌治療の適正な評価
田崎 英正	東京女子医科大学	癌の放射線治療の全般的評価 及び癌速中性子線治療例の適正な選択
國枝 武俊	国立がんセンター	"
望月 幸夫	東京慈恵医科大学	"
土器屋 卓志	国立病院医療センター	<sup>252</sup> Cf速中性子線の臨床応用のための 基礎的研究

## II 研究目的及び今年度の研究計画

放射線治療の効果があり、よく局所コントロールされるがんがある反面、放射線がほとんど役に立たない難治性のがんも多い。速中性子線は、これらの放射線効果の低いがんの治療に役立つ反面、正常組織に対する作用もX線よりも強く、治療による障害についての不安がある。

本研究は、速中性子線の治療効果、ならびに正常組織に対する影響をX線治療と比較することによりその治療適応を定め、速中性子線が放射線治療、及びがん治療体系の中で果す役割の推定を目的としている。

以上の研究目的にしたがい、

- (1) 速中性子線治療適応疾患の選択
- (2) 速中性子線治療に対応するX線治療成績の評価
- (3) 速中性子線治療効果の評価
- (4) 速中性子線治療の社会的評価

を主要な研究課題として研究を推進することとした。

昭和52年度においては研究計画の初年度として(1)(2)の課題、すなわち速中性子線治療対象の検討と選択、及び対応する疾患について、従来の放射線による治療成績集計と評価に重点を置いて研究を進め、一方では放射線医学総合研究所、速中性子線治療研究委員会



との緊密な協力のもとに速中性子線治療臨床トライアルを実施し、治療症例を蓄積すると共に速中性子線治療によるがんの局所コントロール、及び障害につき検討することにした。

### Ⅲ 研究成果

#### (1) 速中性子線治療適応

遠隔転移のない放射線抵抗性がん（悪性黒色腫、骨肉腫、軟部組織肉腫等）、及び局所進行がんなどを速中性子線治療の主な対象とするが、放射線抵抗性がんは症例数が比較的少ないので non-randomized トライアルとし、局所進行がんについてはプロトコルが整備された疾患より順次 randomized トライアルに移行する方針のもとに速中性子線治療を評価する。昭和52年度においては、子宮頸癌の T<sub>3</sub>、及び T<sub>4</sub>-a 症例を対象にした速中性子線治療臨床トライアルのプロトコルが完成する。

肺がんでは、(1) Pancoast 型肺がん、(2) 75才以下の肺野型の腺がん、及び (3) 肺門腫瘍型の扁平上皮がんを速中性子線治療対象とする。

食道がんについては、特に日本における治療の現状を考慮して、速中性子線による術前照射群を臨床トライアルに含めることにし、X線の3000radに相当する速中性子線照射後に手術が行われる。また、速中性子線単独治療群では A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub> 症例のなかで、治療に耐え得る患者が選択される。

脳腫瘍では Glioblastoma multiforme が治療対象となったが、新たな基準を設けて治療効果を判定することとした。

その他、膀胱がん (T<sub>3</sub>)、前立がん (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>)、頭頸部がん (T<sub>3</sub>) などが速中性子線治療対象となったが、特に頭頸部がんについては固定リンパ節の処理の手段として速中性子線治療に期待が持たれた。

#### (2) <sup>252</sup>Cf 中性子線治療適応

<sup>252</sup>Cf 中性子線はラジウムと同じように小線源治療用として使用され、難治性の口腔がん、悪性黒色腫の他に早期の直腸がんも適応となる可能性があると言及された。尚、<sup>252</sup>Cf 中性子線の皮膚に対する生物効果は、X線と比較して急性期反応で1.75、晩期反応では2.57となることが分った。

#### (3) X線治療成績の集計と治療成績の評価

速中性子線治療は従来の放射線治療の基礎の上に立つ新しい治療法であり、治療対象患者数、ならびに治療効果改善の目標を念頭に置いて、評価の基礎となるX線治療成績の集計に努力した。特に、放射線治療によるがんの局所コントロール率と障害に重点を置いている。

表在性、腫瘍型の食道がんの放射線単独治療による3年生存は21%（森田）で、術前

照射群の75% (佐藤) よりかなり劣り, ここに速中性子線治療での期待がある。

さらに, 生存率の算出は相対生存率を用いることにし, 個人情報登録により相対生存率を算出できるシステムを整えた。

(4) 速中性子線治療の現状

放医研224名, 東大医科学研究所33名の速中性子線治療症例がある。その代表的な症例の治療成績を表1, 2に示す。

子宮頸癌, 及び悪性黒色腫について, すぐれた局所コントロール率が速中性子線治療によって得られている。

(5) 総括

速中性子線治療の適応の選択と評価に関する研究を進めるために, 対象疾患の検討とプロトコルの整備を行なった。一方, 速中性子線治療臨床トライアルによる治療成績はX線治療より上まわると予測され, 速中性子線治療の社会的評価をすすめていく。

Table.1 RESULT OF FAST NEUTRON THERAPY  
FOR CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX, T-3, T-4A  
( November, 1975 - March, 1977 )

NUMBER OF PATIENT	LOCAL CONTROL		RECURRENCE
	COMPLICATION	METASTASIS	
18	11	2	2

\* : One patient expired. ( August, 1977 )

Table.2  
MALIGNANT MELANOMA TREATED WITH 30 MeV(d-Be) NEUTRONS (NIRS)

(A) Local control rate for all patients:

- a) November, 1975 - March, 1977 ----- 5 / 12.\*
- b) May, 1977 - July, 1977 ----- 4 / 5.#
- 9 / 17.

(B) Local control rate for various primary site :

- a) Head & Neck ----- 8 / 12.
- b) Extremity ----- 1 / 3.
- c) Others ----- 0 / 2.

\* 3 patients have received a surgical procedure after completion of the RT.

Ⅷ 放射線医学総合研究所

昭和52年度短寿命及び陽電子R I  
の医学利用に関する委員会議事録

- 日時 昭和52年6月11日(土)午前10:00~午後3:20
- 場所 放医研大会議室(千葉市穴川4-9-1)
- 出席者 会沢太沖(県医師会), 有水昇(千大放), 奥田邦雄(千大内), 飯尾正宏(代末広牧子  
都立養育院病院), 浦久保五郎(国立衛試), 小川弘(代・第1RI研), 町田喜久雄(千  
大放), 倉田邦夫(代・佐藤登・ダイナポット), 小嶋正治(九大薬), 四方英治(原研  
野崎正(理研), 村上悠紀雄(都立大理), 梅垣洋一郎委員長(放医研), 松沢大樹(代  
大木厚, 穴戸文男・東北抗研放), 内山暁(千大放), 三枝健二(千大放), 高円博文(千  
大内), 武者広隆(千大内), (以下放医研)栗栖明, 橋詰雅, 樫田義彦, 田中栄一, 館  
野之男(司会), 井戸達雄, 野原功全, 富谷武浩, 村山秀雄, 福田信男, 力武知之, 山根昭  
入江俊章, 福士清, 岩田鍊, 鈴木和年, 吉川喜久夫, 玉手和彦, 飯沼武, 福久健二郎, 松  
徹, 須田善雄(書記)
- 議題
1. 開会の辞(委員長 放医研 臨床 梅垣洋一郎)
  2. 51年度経過報告及び52年度計画(資料計測-1, 臨床-1は当日配布済み)
    - i) 生産グループ(放医研臨床 井戸達雄)  
資料生産-1「RI生産経過及び計画について」
    - ii) 計測グループ(放医研物理 田中栄一, 野原功全, 富谷武浩)  
資料計測-1「高速ポジトロンカメラの開発研究」  
資料計測-2「多結晶型焦点検出器を用いたポジトロンカメラ」
    - iii) 臨床グループ(千葉大放 有水 昇, 三枝健二  
放医研 館野之男, 福田信男, 力武知之)  
資料臨床-1「放医研 $^{123}\text{I}$ の使用経験」  
資料臨床-2「 $^{13}\text{N}$ -アンモニア直腸投与後の心/肝比および頭部計測値による門脈  
大循環シャント指数」  
資料臨床-3「心肺動態への短寿命陽電子核種の応用」
  3. 放射性薬剤品質管理法の検討  
(同上議事録, 添付)(文責 須田, 樫田 井戸)

## 放射性薬剤品質管理法の検討議事録

樫田：挨拶

井戸：総論の説明

薬局方及び放射性医薬品基準と異なる点は次の3点である。

1. P 2-4・3項 極めて短い半減期をもつ物質の純度検定
2. P 3-8項 発熱性物質試験
3. P 3-9項 無菌試験

(質疑応答)

(村上) 4-1については放射化学的純度と各論は放射性核種異物、放射性異物とあるが？

- Ⓐ 放射化学的純度は放射性核種異物と放射性異物の試験により検定することを意味します。(井戸)

(浦久保) 4-3項について

- ① 試料はターゲットであるか蒸留水のようなものであるか？  
Ⓐ 検定は製造行程チェックであるので各段階の試料と最終製品が試料となる。  
② 連続3回は多すぎで、1~2回で良いではないか。  
Ⓐ 2回以上とします。

4-5項について

- ① 落下菌の試験法が不明である。薬学会衛生試験法としたらどうか。  
Ⓐ 検討してみます。

7-2項について

- ① 250℃5hrでなく2hrでどうか。  
Ⓐ 5時間はPyrogen試験に記載されたもので今後検討してみます。

9項について

- ① バクテック法なる言い方はおかしい。バクテックとは用いる機械の名前にすぎない。  
— を用いる方法などという言い方に変えては。  
Ⓐ 御意見を尊重します。

樫田：試験法の説明

(質疑応答)

(村上) 試-5頁下表の放射能残存率の%値が誤りである。特に

(浦久保) 上2項(1/4, 1/2半減期)では明白だ。

- Ⓐ 検討し訂正します。

(村上) 試-5頁-1項崩壊曲線に接線を引き、云々という表現は

(野崎) 誤りである。適当な表現に変更せよ。

Ⓐ 崩壊曲線において1半減期の時点で接線を引きと訂正する。

(村上) 試一6 半減期の長いものを短時間測定するのは問題がある。

Ⓐ 検討致します。

(井戸)  $^{18}\text{F}$  5回及び  $^{13}\text{NH}_3$  3回注射液のリムナス Test 及び無菌テストはいずれも(-)であり、衛生試験所のウサギによる方法でも(-)であった。

各論の説明はなされなかった。

(質疑応答)

(浦久保) P 2 及び 4 P-1 項について① 95~105%を含む”の規定に対する定量法がでていないか、またこの値はきびしすぎはしないか。

Ⓐ 日本薬局法または放射性医薬品基準に準じて行う。

”

90~110%とします。

P 4-5 項”製造工程検定”の意味が不明だ。

Ⓐ 総論 4-3 項の意味だ。(井戸)

(野崎) P 7-2 項リン酸(1→4)の意味は。

Ⓐ 1対4のことだ。

130℃は液温か。

Ⓐ 溶温という言葉挿入することにする。

P 5 CO 及び CO<sub>2</sub> の 20 ppm 以下という規定があるが測定可能か。

Ⓐ 感度で測定して検出限界から推定する。

メタン還元法では 1 ppm 迄測れる。(井戸)

(村上) P 2 炭酸アンモニア水という正式の名称はない。組成を規定せよ。

Ⓐ 炭酸アンモニア水溶液とする。

(浦久保) P 6 項 2 等、高純度超乾燥窒素ガスというものがあるか。

Ⓐ ガス屋の規準にあり市販されている。

(村上) 全体に不純物等の Chemical Form があまり書いていなくて規定が単純すぎないか。

Ⓐ 主成分純度主義を採用した。副成物の基準は出来るかぎり規定していく。

(樫田) 1 週間以内に問題点を申し入れて下さい。

一応承認を得たことにしてもらう。

(梅垣) : 閉会挨拶

## 「R I 生産経過及び計画について」

臨床研究部 井戸達雄

昭和51年度に製造した核種は $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{43}\text{K}$ ,  $^{62}\text{Zn}$ ,  $^{77}\text{Br}$ , であり, このうち $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ については,  $^{11}\text{CO}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{13}\text{N}_2$ ,  $^{13}\text{NH}_3$  の化学形で肺機能検査および肝機能検査に應用された。

昭和52年度は, 静脈注射で投与する薬剤の開発と, 有機標識化合物の臨床応用実現に重点をおく。また $^{52}\text{Fe}$ の定常生産のための基礎的検討を行い53年度からの定常生産に備える。 $^{123}\text{I}$ については52年4月および5月に千葉大, 放医研で経口投与によっての甲状腺診断応用に行われている。

今後とも放医研サイクロトロンでの開発研究の方針は

1. 陽電子および短寿命核種の製造とその有機標識化合物の開発
  2. サイクロトロンサイトのみで使用可能な極短寿命核種のオンライン製造とその応用法の開発
  3. 高エネルギー粒子反応を利用した製造法の開発
- を重点項目としていく。

## 「多結晶焦点検出器を用いたポジトロンカメラ」

物理研究部 富谷武浩

高計数率に耐え得る多結晶型焦点検出器を作成し, 市販のガンマカメラと組み合わせてポジトロンカメラを作成した。高速同時計数回路を用いて陽電子消滅に伴う対 $\gamma$ 線を検出し, 位置計算する。同時計数しない無効の $\gamma$ 線がガンマカメラに入射するのを粗い焦点型コリメータを用いて低減し, 最高計数率の改善を図った。性能の既要は, ①最高計数率約2.5~4 kcps, ②0.6~0.9 dots/sec/ $\mu\text{Ci}$ , ③位置分解能6~9 mm (FWHM), (①~③の値はコリメータ表面から線源までの距離に依存する。), ④有効視野; 直径20 cmの円形領域(深さ20 cmの面)である。

## $^{13}\text{N}$ -アンモニア直腸投与後の心/肝比および 頭部計測値による門脈-大循環シャント指数

臨床研究部 福田 信 男

肝におけるアンモニアの処理能を評価するために行われる5gの酢酸アンモニアの経直腸投与負荷試験に際して、正常肝を有する被験者においては、血中アンモニアの濃度は、ほとんど上昇しない。これは、直腸粘膜から吸収されたアンモニアが門脈を経由して肝細胞に取り込まれ、尿素、グルタミン、グルタミン酸などに代謝されるためである。これとは対照的に、肝硬変症患者においては、アンモニア負荷試験により、血中アンモニア濃度の著明な上昇を認める場合が多い。この理由の第一は門脈-大循環副血行路の存在であり、第二は肝内門脈血管分布の減少であり、第三はアンモニア処理能力を有する肝細胞数の減少である。本法は、大量のアンモニアを負荷するので、時として肝性脳症誘発の危険を伴う。

そこで、患者の苦痛と危険を伴うことなく、上記の諸因子についての情報を得る核医学的診断法として、放医研サイクロtron生産 $^{13}\text{N}$ -標識アンモニアの経直腸投与法について検討した。pH 8.1の腸内液模擬溶液に溶解した $^{13}\text{N}$ -アンモニア15~25mCiを腸管カテーテルにより、肝門より約15cmの深さの直腸内にフラッシュ注入した。 $^{13}\text{N}$ -放射能計測は、第一に、多結晶焦点検出器型ポジトロンカメラとオンライン電子計算機による、肝、心などの動態画像、第二にレノグラム用検出器とレートメーター、レコーダーによる、左側頭部、左足首上部の連続計測によった。症例は対照9例、肝硬変9例、特発性門脈症亢進症3例の計21例であるが、 $^{13}\text{N}$ -放射能の、 $^{13}\text{N}$ -アンモニア投与15分後の心対肝比、30分後の頭部の計測値はともに、肝硬変症、門脈亢進症において、すべて対照群に比し高値を示した。

## 心肺動態への短寿命陽電子核種の応用

臨床研究部 力 武 知 之

現在までに医学利用の検討を行った放医研サイクロtron生産RIは $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{43}\text{K}$ があり、これらのうち $^{13}\text{NH}_3$ 直腸投与による肝機能検査については福田から、 $^{123}\text{I}$ 経口投与による甲状腺検査については千葉大学から報告されたが、その他のポジトロンカメラを主にした利用法について検討した。その結果について述べた。

$^{43}\text{K}$ 、 $^{13}\text{NH}_3$ を家兔に静注投与し、心筋標識を行い、冠血流および心筋動態検査への有用性を検討し



た。現在利用されている $^{201}\text{Tl}$ にくらべ、 $^{43}\text{K}$ は放射線の性質、被曝量共に恵まれず、 $^{13}\text{NH}_3$ は $^{201}\text{Tl}$ にくらべて①被曝量の減少、速やかな心筋標識、②肝臓への蓄積の少い事などですぐれていた。

ポジトロンカメラの利用にあたり、 $^{18}\text{F}$ を用いた簡単なラインソースを用いた模型をつくり、ガンマカメラとポジトロンカメラによる画像上の分解能、ポジトロンカメラの断層性について検討を行った。

$^{11}\text{CO}_2$ 、 $^{11}\text{CO}$ 、 $^{13}\text{N}_2$ を麻酔成犬に吸入投与させ、一回呼吸法による肺のRI activityをポジトロンカメラで測定し、時間変化を求めた。 $^{11}\text{CO}_2$ が局所肺血流、 $^{11}\text{CO}$ が局所肺拡散能に応用できると考えられた。これらは呼吸停止時の肺よりの減衰の指数がindexとなった。 $^{13}\text{N}_2$ は洗い出し時の減衰が肺局所換気能の指標となった。

C.O.P.D. 症例に、 $^{11}\text{CO}_2$ を投与し、従来の $^{133}\text{Xe}$ 法、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  MAA法と比較検討を行ったが、血流の分布についてはいずれも同じ傾向を示した。 $^{11}\text{CO}_2$ 法は $^{133}\text{Xe}$ に比し、評価のindexを求めるのが簡単であった。

$^{11}\text{CO}$ を投与し、吸入によるPositron RI angiographyを行った。

資料 臨床-1

## 放医研 $^{123}\text{I}$ の使用経験

千葉大 放射線科 有水 昇

放医研サイクロトロンで作られた $^{123}\text{I}$ について、日本メジフジックス製 $^{123}\text{I}$ と、ガンマ線スペクトル、ファントム実験、臨床例での比較を試みた。

- 1) ガンマ線スペクトル 日本メジフジックス $^{123}\text{I}$ には、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{126}\text{I}$ 、 $^{130}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 等他核種の混入が多く認められるのに対し、放医研 $^{123}\text{I}$ では $^{125}\text{I}$ の混入が僅か認められ、その割合は0.5%程度と推定される。
- 2) 甲状腺ファントムによるシンチグラフィ シンチカメラ(ピンホールコリメータ)を用い、甲状腺ファントムのシンチグラムを撮った。ファントムに使用した放射能は放医研 $^{123}\text{I}$ で $340\mu\text{Ci}$ 、日本メジフジックス $^{123}\text{I}$ で $140\mu\text{Ci}$ と、同一放射能での比較ではないが、image描出上の差は特に認められなかった。たゞimage上のバックグラウンドは後者の方がやゝ多いようであった。
- 3) 臨床例について 甲状腺機能正常と思われる患者4例について、放医研 $^{123}\text{I}$ を各 $250\mu\text{Ci}$ 投与、3時間後の甲状腺摂取率測定およびシンチグラムをとり、更に3日後日本メジフジックス $^{123}\text{I}$ を各 $220\mu\text{Ci}$ 投与、同じく3時間後の摂取率測定、シンチグラフィを行い両者を比較した。摂取率の値はあまり大きな違いはなかったが、Bフィルターによる身体バックグラウンドの測定値は後者の方が一般に高かった。シンチグラムは、撮像条件が全く同じとはならないので、像の大きさが僅か異なる症例もあったが、全体的にはやはり放医研 $^{123}\text{I}$ の方がimage上のバックグラウンドは少ないようである。

特別研究「サイクロトロンの医学利用に関する調査研究」班員名簿

(昭和52年6月現在)

サイクロトロンの医学利用	(班長)梅垣洋一郎	臨床研究部長
に関する調査研究	(副班長)恒元博	臨床第4室長
	舘野之男	〃第3〃
	(顧問)飯田博美	養成訓練部長
	橋詰雅	物理研究部長
	栗栖明	病院部長
	(班長付)望月尚文	技術放射線安全課長
	平本俊幸	〃サイクロトン管理課長

1. RI生産及び診断利用

グループ

(1) 生産グループ	◎	樫田義彦	環境衛生第3室長
(2) 合成グループ	◎	井戸達雄	臨床第1主任研究官
		福士清	〃〃
		岩田鍊	〃〃
		入江俊章	〃〃
		吉川喜久雄	技術サイクロトン管理課
		鈴木和年	〃〃
		玉手和彦	〃〃
		成田和義	病院医務課
(3) 計測グループ	◎	田中栄一	物理第1室長
		野原功全	〃〃主任研究官
		富谷武浩	〃〃〃
		飯沼武	臨床第2室長
		須田善雄	〃〃主任研究官
		松本徹	〃〃
		福久健二郎	技術データ処理室主任研究官
		舘野之男	臨床第3室長

(4) 診断利用グループ

◎

館野之男	臨床 第3	室長
福田信男	" "	主任研究官
山根昭子	" "	
力武知之	" "	
飯沼武	" 第2	室長
松本徹	" "	
須田善雄	" "	主任研究官
栗栖明	病院部長	
青木芳朗	病院 医務課	医長
宮本忠昭	" "	
石川達雄	" "	
櫻田義彦	環境衛生 第3	室長

2. 粒子線治療グループ

(1) 治療グループ

◎

恒元博	臨床 第4	室長
轟健	" "	
中村讓 (旧姓久津谷)	" 第2	
栗栖明	病院部長	
荒居龍雄	病院 医務課長	
森田新六	" 医務課	医長
青木芳朗	" "	"
石川達雄	" "	
高沢博	" 検査課長	
岡崎実	" 医務課	診療放射線技師長
丸山隆司	物理 第3	室長
川島勝弘	" 第2	主任研究官
星野一雄	" "	"
平岡武	" "	"

(2) 物理グループ

◎

丸山隆司	物理 第3	室長
稲田哲雄	" 第4	"
河内清光	" "	主任研究官
金井達明	" "	
川島勝弘	" 第2	主任研究官

星野一雄	物理 第2	主任研究官
平岡武	〃 〃	〃
中村讓	臨床 第2	
倉田泰孝	技術	放射線安全課

(3) 生物グループ

◎

恒元博	臨床 第4	室長
渡部郁雄	生理病理	生理第2 室長
大原弘	〃 〃	主任研究官
野尻イチ	〃	病理第1
稲田哲雄	物理 第4	室長
丸山隆司	〃 第3	〃
隈元芳一	技術	サイクロトロン管理課 主任研究官
岩崎民子	生物 第1	主任研究官
古川重夫	臨床 第4	
轟健	〃 〃	
小池幸子	〃 〃	

List of Names of the Project Research for  
"Medical Use of Cyclotron"

Project leader : Umegaki, Yoichiro  
Head, Division of Clinical Research.

Vice project leader : Tsunemoto, Hiroshi  
Chief, Section of Radiotherapy.

Vice project leader : Tateno, Yukio  
Chief, Section of Clinical Nuclear Medicine.

Advisor : Iida, Hiromi  
Head, Division of Training School.

Advisor : Hashizume, Tadashi  
Head, Division of Physics.

Advisor : Kurisu, Akira  
Head, Division of Hospital.

Attache to leader : Mochizuki, Naobumi  
Chief, Section of Health Physics.

Attache to leader : Hiramoto, Toshiyuki  
Chief, Section of Cyclotron.

I. Clinical Applications of Short-Lived Radioisotopes and  
Radiopharmaceuticals.

(1) Production of Short-Lived Radioisotopes and Radiopharmaceuticals.

(A) Production of Radioisotopes.

Group leader : Kasida, Yoshihiko  
Chief, Section of C-14 and H-3 in Environment.

(B) Production of Labelled Compounds.

Group leader : Ido, Tatsuo  
Chief, Section of Production of  
Radiopharmaceuticals.

Member : Fukushi, Kiyoshi  
Section of Production of Radiopharmaceuticals.

Member : Iwata, Ren  
 Section of Production of Radiopharmaceuticals.

" : Irie, Toshiaki  
 Section of Production of Radiopharmaceuticals.

" : Yoshikawa, Kikuo  
 Section of Cyclotron.

" : Suzuki, Kazutoshi  
 Section of Cyclotron.

" : Tamate, Kazuhiko  
 Section of Cyclotron.

" : Narita, Kazuyoshi  
 Section of Medical Affairs.

(2) Positron Imaging Studies.

Group leader : Tanaka, Eiichi  
 Chief, Section of Radioactivity and Radiation.

Member : Nohara, Norimasa  
 Section of Radioactivity and Radiation.

" : Tomitani, Takehiro  
 Section of Radioactivity and Radiation.

" : Iinuma, A. Takeshi  
 Chief, Section of Medical Radiation Physics.

" : Suda, Yoshio  
 Section of Medical Radiation Physics.

" : Matsumoto, Toru  
 Section of Medical Radiation Physics.

" : Fukuhisa, Kenjiro  
 Section of Technical Services.

" : Tateno, Yukio

(3) Clinical Applications of Cyclotron Produced Radioisotopes.

Group leader : Tateno, Yukio

Member : Fukuda, Nobuo  
 Section of Clinical Nuclear Medicine.

Member : Yamane, Teruko  
Section of Clinical Nuclear Medicine.

" : Rikitake, Tomoyuki  
Section of Clinical Nuclear Medicine.

" : Iinuma, A. Takeshi

" : Matsumoto, Toru

" : Suda, Yoshio

" : Kurisu, Akira

" : Aoki, Yoshiro  
Section of Medical Affairs.

" : Miyamoto, Tadaaki  
Section of Medical Affairs.

" : Ishikawa, Tatsuo  
Section of Medical Affairs.

" : Kasida, Yoshihiko

## II. Clinical Applications of Particle Beams.

### (1) Clinical Studies :

Group leader : Tsunemoto, Hiroshi

Member : Todoroki, Ken  
Section of Radiotherapy.

" : Nakamura-Kutsutani, Yuzuru  
Section of Medical Radiation Physics.

" : Kurisu, Akira

" : Arai, Tatsuo  
Chief, Section of Medical Affairs.

" : Morita, Shinroku  
Section of Medical Affairs.

" : Aoki, Yoshiro

" : Ishikawa, Tatsuo

" : Takazawa, Hiroshi  
Chief, Section of Clinical Pathology.

" : Okazaki, Minoru  
Section of Medical Affairs.

**Member** : Maruyama, Takashi  
Chief, Section of Radiation Protection.

" : Kawashima, Katsuhiro  
Section of Radiation Dosimetry.

" : Hoshino, Kazuo  
Section of Radiation Dosimetry.

" : Hiraoka, Takeshi  
Section of Radiation Dosimetry.

(2) **Physical Studies :**

**Group leader** : Maruyama, Takashi

**Member** : Inada, Tetsuo  
Chief, Section of Application of Particle Accelerator.

" : Kawachi, Kiyomitsu  
Section of Application of Particle Accelerator.

" : Kanai, Tatsuaki  
Section of Application of Particle Accelerator.

" : Kawashima, Katsuhiro

" : Hoshino, Kazuo

" : Hiraoka, Takeshi

" : Nakamura-Kutsutani, Yuzuru

" : Kurata, Yasutaka  
Section of Health Physics.

(3) **Biological Studies :**

**Group leader** : Tsunemoto, Hiroshi

**Member** : Watanabe, Ikuo  
Chief, Section of Studies on Radiation Effects at the Cellular Level.

" : Ohara, Hiroshi  
Section of Studies on Radiation Effects at the Cellular Level.

" : Inada, Tetsuo

" : Maruyama, Takashi



**Member** : Iwasaki, Tamiko  
Section of Biological Analysis of Radiation  
Effects.

" : Kumamoto, Yoshiichi  
Section of Cyclotron.

" : Furukawa, Shigeo  
Section of Radiotherapy.

" : Koike, Sachiko  
Section of Radiotherapy.

" : Todoroki, Ken

" : Nojiri, Ichi  
Section of Pathological Study on Radiation  
Carcinogenesis and Neutron Therapy.