

NIRS-M-32

特別研究「サイクロトロン<sup>1</sup>の医学利用  
に関する調査研究」最終報告集

第 4 集

Collected Papers from the NIRS Project Research  
"Medical Application of the Cyclotron"  
No. 4 (Final Reports)

1978年4月—1979年3月

April 1978—March 1979

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」は昭和53年度をもって終了しました。

報告集第4集は本特別研究の最終報告を兼ねていますので、各研究グループ毎に3年間に行われた研究を総括していただきました。

陽子線治療臨床トライアルは次年度以降に持越されましたが、速中性子線治療、並に短寿命ラヂオアイソトープによる診断に関しては基礎的にも、臨床応用の面においても将来性のある優れた研究成果が得られました。

本特別研究が粒子加速器の医学利用に関する研究の基礎となることを期待しています。

本研究報告集の刊行に御協力いただいた方々に感謝の意を表します。

昭和54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            恒   元            博

# 第 4 集 目 次

論文名	論文題目	著者名	雑誌(書籍)名	巻(号)頁, 年	本集頁
	序			恒元 博	
	研究総括				
	1 短寿命および陽電子R Iの医学利用の開発に関する研究				
	1-1 短寿命および陽電子放出核種の製造に関する研究(生産グループ)				
	1-2 高速ポシトロンカメラの開発利用に関する研究(計測グループ)				
	1-3 短寿命および陽電子R Iの診断利用に関する研究(臨床グループ)				
	2 粒子線治療に関する研究				
	2-1 粒子線治療に関する基礎的研究				
	2-1-1 物理学的研究				
	2-1-2 生物学的研究				
	2-2 粒子線治療に関する臨床的研究				
	I 総説 General review				
1	NIRS-Chiba Isochronous Cyclotron 1978	H.Ogawa, Y.Kumamoto, T.Yamada, T.Hiramoto,	NIRS-M-26	1979	23
2	放射線医学総合研究所におけるサ イクロトロン製造放射性核種の臨 床応用の現況	館野之男, 力武知之	映像情報	8, 707(1978)	40
	Clinical Applications of Cyclotron produced Radioisotopes at NIRS	Y.Tateno, T.Rikitake,	Image Technology & Information Display	8, 707(1978)	
3	放射性医薬品の現状と問題点 Present State and Issue on the Radiopharmaceuticals, Especially on the Radio- pharmacist	榎田義彦 Y.Kasida,	日本薬剤師会雑誌 Nippon Yakuzaishikai Zasshi	30, 819(1978)	47
4	Emission CTの開発と現状 Recent Developments in Emission Computer Tomography	田中栄一 E.Tanaka,	Radioisotopes Radioisotopes	27, 285(1978)	59
5	治療機器, 加速器における治療は 必要か Medical Accelerators -Present Status and Future Problem -	恒元 博 H.Tsunemoto	癌の臨床 Japan J. Cancer Clinics	24, 910(1978)	69

論文名	論文題目	著者名	雑誌(書籍)名	巻(号)頁, 年	本集頁
6	癌の治療を探るとくに肺癌を中心に	渡辺 昌平 福間 誠吾 於保 健吉 仁久井久暢 恒元 博	治療学	1, 353(1978)	76
	Panel Discussion of Cancer Therapy—Multimodel therapy for Carcinoma of the Lung	S. Watanabe S. Fukuma K. Oho H. Nitani H. Tsunemoto	Biomedicine & Therapeutics	1, 353 (1978)	
II 物 理 Physics					
7	Dosimetry with Tissue Equivalent Plastic Ionization Chamber	T. Hiraoka	KEK Symp. on Radiat. Dosimetry	July 17—18(1978)	97
8	Energy Spectra and Kerma Doses of Neutron Beams Produced by Cyclotron	K. Kawachi T. Kanai T. Inada	Proc. of the 2nd Symp. on Accelerator Science and Technology	March 23—25 (1978)	116
9	Radiation Safety Programs at NIRS Cyclotron Facility	T. Maruyama T. Hashizume Y. Kurata Z. Murakoshi N. Okamoto	Proc. of the 2nd Symp. on Accelerator Science and Technology	March 23—25 (1978)	118
10	NIRS Proton Therapy Control System	T. Inada K. Kawachi T. Kanai H. Ogawa Y. Kumamoto T. Yamada	Proc. on the 2nd Symp. on Accelerator Science and Technology	March 23—25 (1978)	120
11	中性子線治療用コリメータの設計およびその特性	丸山 隆司 稲田 哲雄 平岡 武 河内 清光 橋詰 雅 恒元 博 久津谷 讓 梅垣洋一郎	日本医学放射線学会雑誌	38, 633(1978)	122
	Design and Evaluation of a Semicontinuously Variable Collimator for a Cyclotron Neutron Radiotherapy	T. Maruyama T. Inada H. Hiraoka K. Kawachi T. Hashizume H. Tsunemoto Y. Kutsutani Y. Umegaki	Nippon Acta Radiologica	38, 633(1978)	

論文No	論文題目	著者名	雑誌(書籍)名	巻(号)頁,年	本集頁
12	陽子線深部線量の計算法	河内 清光	日本医学放射線学会 雑誌	38, 877(1978)	132
	An Expedient Calculation Method for Proton Dosimetry	K. Kawachi	Nippon Acta Radiologica	37, 877(1977)	
III 放射線生物学 Radiobiology					
13	Biological Effectiveness of the NIRS Cyclotron Produced Neutron Beams for Radiotherapy on Cultured Mammalian Cells	H. Ohara F. Mikage T. Maruyama	the 1st High LET and Allied Areas in Radiotherapy Seminar	May 22-23(1979)	145
IV 治療 Therapy					
14	速中性子線治療における生物学等価TDFによる治療計画法	中村 譲	日本医学放射線学会 雑誌	38, 950(1978)	159
	Treatment Planning Method in the Use of the TDF Biological Equivalent Concept in Fast Neutron Therapy	Y. Kutsutani-Nakamura	Nippon Acta Radiologica	38, 950(1978)	
15	速中性子線治療の適応	恒元 博	治療学 Biomedicine & Therapeutics	1, 379(1978)	170
	Indication for Fast Neutron Therapy	H. Tsunemoto		1, 379(1978)	
16	Results of Clinical Applications of Fast Neutrons in Japan	H. Tsunemoto Y. Umegaki Y. Kutsutani T. Arai S. Morita A. Kurisu K. Kawashima T. Maruyama	3rd Meeting on Fundamental and Practical Aspects of Fast Neutrons and Other High LET Particles in Clinical Radiotherapy	Septemder 13-15 (1978)	184
17	放医研における速中性子線治療とその評価	恒元 博, 荒居龍男 森田新六, 石川達雄 中野政雄	癌の臨床	24, 1001(1978)	191
	Evaluation of the Results of Fast Neutron Therapy at NIRS	H. Tsunemoto T. Arai S. Morita T. Ishikawa M. Nakano	Japan J. Cancer Clinics	24, 1001(1978)	
V RI生産 Radioisotope Production					
18	医学利用を目的とした短寿命RIの標識	井戸 達雄	映像情報	10, 677(1978)	201
	Labeling with Short-lived Radionuclides for Medical Use	T. Ido	Image Technology & Information Display	10, 677(1978)	

論文No	論文題目	著者名	雑誌(書籍)名	巻(号)頁, 年	本集頁
19	短寿命医用アイソトープの品質管理	櫻田 義彦	映像情報	10, 682(1978)	206
	Quality Control of Short-lived Radioisotopes for Medicine	Y. Kasida	Image Technology & Information Display	10, 682(1978)	
20	水相のプロトン照射による $^{13}\text{NN}$ と $^{15}\text{OO}$ の簡便な生産法	岩田 鍊, 鈴木和年 井戸達雄, 玉手和彦 吉川喜久夫 櫻田義彦	Radioisotopes	27, 563(1978)	212
	Simple Method for Producing $^{13}\text{NN}$ and $^{15}\text{OO}$ by Proton Bombardment of Aqueous Phase	R. Iwata K. Suzuki T. Ido K. Tamate K. Yoshikawa Y. Kasida	Radioisotopes	27, 3(1978)	
21	呼吸機能検査のための $^{11}\text{CO}_2$ , $^{11}\text{CO}$ , $^{13}\text{NN}$ の生産システム	岩田 鍊, 鈴木和年 井戸達雄, 玉手和彦 吉川喜久夫 櫻田義彦	臨床呼吸生理	10, 21(1978)	217
	Production System of $^{11}\text{CO}_2$ , $^{11}\text{CO}$ and $^{13}\text{NN}$ for Lung Function Study	R. Iwata K. Suzuki T. Ido K. Tamate K. Yoshikawa Y. Kasida	J. Clinical Respiratory Physiology	10, 21(1978)	
22	Caffeine- $^{11}\text{C}$ , Ephedrine- $^{11}\text{C}$ and Methylene- $^{11}\text{C}$ : Synthesis and Distribution in Mice	H. Saji T. Ido R. Iwata K. Suzuki K. Tamate K. Yoshikawa Y. Kasida	Radioisotopes	27, 21(1978)	223
23	A Remote-controlled Synthesis of $^{11}\text{C}$ -iodomethane for the Practical Preparation of $^{11}\text{C}$ -radiopharmaceuticals	R. Iwata T. Ido H. Saji K. Suzuki K. Yoshikawa K. Tamate Y. Kasida	Int. J Appl. Radiat. Isotopes	30, 194(1979)	228
24	Labeled 2-deoxy-D-glucose Analogs. $^{18}\text{F}$ -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and $^{14}\text{C}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose	T. Ido C-N. Wan V. Casella J.S. Fowler A.P. Wolf M. Reivich D.E. Kuhl	J. Label. Comp. Radiopharmaceuticals	14, 175(1978)	231

論文No	論文題目	著者名	雑誌(書籍)名	巻(号)頁, 年	本集頁
25	$^{18}\text{F}$ -fluorination by K $^{18}\text{F}$ -crown Ether System	T. Irie K. Fukushi T. Ido Y. Kasida	J. Label. Comp. Radiopharmaceuticals	16, 17(1978)	241
26	Adrenal Affinity and Plasma Lipoprotein Binding of Radiohalogeno Derivatives of Cholesterol	K. Fukushi T. Irie T. Nozaki T. Ido Y. Kasida	J. Label. Comp. Radiopharmaceuticals	16, 49(1978)	243
27	Isotope Exchange with $^{18}\text{F}$ on Superconjugate System	T. Ido T. Irie Y. Kasida	J. Label. Comp. Radiopharmaceuticals	16, 153(1978)	246
VI RI計測 Radioisotope Imaging					
28	放医研におけるポジトロン放出核種のイメージング Researches on Positron Emitting Radionuclides Imaging at NIRS	田中 栄一 E. Tanaka	映像情報 Image Technology & Information Display	10, 691(1978)	251
29	シンチレーション検出器のシステム固有バリエーションの測定法 A New Method of Measuring the System Intrinsic Variance of Scintillation Detectors	村山秀雄, 野原功金 田中栄一 H. Murayama N. Nohara E. Tanaka	Radioisotopes Radioisotopes	27, 433(1978) 27, 433(1978)	256
30	多結晶同時計数型ポジトロンカメラの試作 A Multi-Crystal Coincidence Positron Camera	野原功金, 富谷武浩 田中栄一, 村山秀雄 飯沼 武, 須田善雄 N. Nohara T. Tomitani E. Tanaka H. Murayama T.A. Iinuma Y. Suda	Radioisotopes Radioisotopes	27, 572(1978) 27, 572(1978)	262
31	ポジトロンコンピュータ断層撮影 A Review of Positron Emission Transverse Axial Tomography	野原功金, 飯沼 武 N. Nohara T.A. Iinuma	臨床M.E Clinical Medical Engineering	2, (1978) 2, (1978)	269
32	Theory and Practice on X-Ray CT Algorithm	E. Tanaka	Ionizing Radiation	5, 1(1978)	278
33	Variable Sampling-Time Technique for Improving Count Rate Performance of Scintillation Detectors	E. Tanaka N. Nohara H. Murayama	Nucl. Instr. Methods	158, 459(1979)	294

論文 №	論文 題目	著 者 名	雑誌(書籍)名	卷(号)頁, 年	本集頁
34	Generalised Correction Functions for Convolutional Techniques in Three-dimensional Image Reconstruction	E. Tanaka	Phys. Med. Biol.	24, 157(1979)	302
VII 臨床核医学 Clinical Nuclear Medicine					
35	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	核 医 学	15, 69(1978)	309
	Short-lived Cyclotron Produced Radionuclides Evaluation on the Myocardial Imaging Agents -Fundamental Studies on the $^{13}\text{N}$ -labeled Ammonia-	T. Rikitake Y. Tateno A. Yamane T. Matsumoto Y. Umegaki	Jap. J. Nucl. Med.	15, 69(1978)	
36	ポジトロンカメラによる $^{18}\text{F}$ 骨シンチグラム - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸シンチグラムとの比較検討-	力武知之, 館野之男 有水 昇	日本医学放射線学会 雑誌	38, 28(1978)	318
	Bone Positronscintigram by $^{18}\text{F}$ -Comparative Study with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled Pyrophosphate-	T. Rikitake Y. Tateno N. Arimizu	Nippon Acta Radiologica	38, 28(1978)	
37	サイクロトロン呼吸器科領域への応用	力武知之, 館野之男 木村敬二郎 長谷川鎮雄	日 胸	37, 345(1978)	323
	The Use of Cyclotron Produced Radioisotopes to Lung Diseases	T. Rikitake Y. Tateno K. Kimura S. Hasegawa	Nippon Kyobu Rimshiyō	37, 345(1978)	
38	$^{11}\text{CO}$ ガス吸収投与による RI - Angiography 第一報: 吸入投与に関する基礎的 検討	力武知之 木村敬二郎 長谷川鎮雄	脈 管 学	18, 69(1978)	335
	Inhalation RI-Angiography with $^{11}\text{CO}$ Gas. First Report :Fundamental Study of the Inhalation	T. Rikitake K. Kimura S. Hasegawa	Myakkangaku	18, 73(1978)	
39	$^{11}\text{CO}$ ガス吸収投与による RI - Angiography 第二報: 臨床的応用の検討	力武知之 木村敬二郎 長谷川鎮雄	脈 管 学	18, 73(1978)	339



論文名	論文題目	著者名	雑誌(書籍)名	巻(号)頁, 年	本集頁
	Inhalation RI-Angiography with $^{11}\text{CO}$ Gas. Second Report: Evaluation on the Clinical Use	T. Rikitake K. Kimura S. Hasegawa	Myakkangaku	18, 73(1978)	
40	短寿命RI ( $^{11}\text{CO}_2$ , $^{11}\text{CO}$ )による局所肺機能検査法の検討	木村敬二郎, 富谷武浩 長谷川鎮雄, 佐原伸子 力武知之, 朽木満弘 福田信男, 館野之男 松本 徹	臨床呼吸生野	10, 30(1978)	345
	The Use of $^{11}\text{CO}_2$ and $^{11}\text{CO}$ to Measure Regional Lung Functions	K. Kimura S. Hasegawa T. Rikitake N. Fukuda T. Matsumoto T. Tomitani N. Sahara M. Kuchiki Y. Tateno	J. Clinical Respiratory Physiology	10, 30(1978)	
41	放医研サイクロترون製 $^{123}\text{I}$ の使用経験	三枝健二, 有水 昇 内山 暁, 館野之男 力武知之, 鈴木和年 井戸達雄	核医学	15, 751(1978)	355
	Clinical Uses of I-123 Produced by $^{127}\text{I}(p, 5n)^{123}\text{I}$ Reaction in NIRS	K. Saegusa N. Arimizu A. Uchiyama Y. Tateno T. Rikitake K. Suzuki T. Ido	Jap. J. Nucl. Med.	15, 751(1978)	
42	放射性トレーサによる癌診断とその限界	穴戸 文男 館野 之男	最新医学	34, 482(1979)	359
	Diagnosis of Cancer with Radioactive Tracers	F. Shishido Y. Tateno	The Saishin-Igaku	34, 482(1979)	
Ⅷ その他					
43	食道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 中性子線治療委員会		昭和53年3月1日	367

論文名 論文題目

- 44 昭和53年度第1回放医研速中性子線治療研究委員会および第1回  
厚生省がん研究助成金班会議議事概要 昭和53年6月3日
- 45 昭和53年度第2回厚生省がん研究助成金班会議議事概要 昭和53年8月5日~6日
- 46 昭和53年度第3回厚生省がん研究助成金班会議議事概要 昭和53年10月21日
- 47 昭和53年度第2回放医研速中性子線治療研究委員会および第4回  
厚生省がん研究助成金班会議議事概要 昭和54年2月24日
- 48 速中性子線によるがん治療の適正な評価に関する研究 総括研究報告Ⅰ
- 49 速中性子線によるがん治療の適正な評価に関する研究 総括研究報告Ⅱ
- 50 速中性子線治療における臓器別プロトコルの整備と第1次クリニカルトライアルの治療成績の評価

◎ 特別研究 サイクロトロン<sup>1</sup>の医学利用に関する調査研究班員名簿

# 1. 短寿命および陽電子R Iの医学利用の開発に関する研究

## 1-1 短寿命および陽電子放出核種の製造に関する研究

(生産グループ)

○樫田義彦 ○井戸達雄 福士 清 入江俊章  
岩田 鎌 鈴木和年 吉川喜久雄 曾我健治  
王手和彦 野崎正(理研) 田中久(京大)  
佐治英郎(京大) 小林義郎(東薬大)

(○印はグループリーダー)

短寿命核種を核医学診断に応用する目的の第一は患者の医療被曝を出来得る限り減らすべきだとの観点に立つものであり、第2には、より詳細で確度の高い診断情報を得ることにある。 $^{123}\text{I}$ の製造・診断利用の開発は、第一目的に合致したものであり、これまで使用されてきた $^{131}\text{I}$ の $1/100$ に被曝線量を減らすことができる。本特研に於ては放医研サイクロトロンの特徴でもある高エネルギープロトンを利用して高純度 $^{123}\text{I}$ の製造法を確立させた。この成果に基づき、53年12月の放医研シンポジウム「医療被曝とその対策」において $^{131}\text{I}$ の使用を全面的に $^{123}\text{I}$ へと変えるための製造供給システムを提案した。また $^{123}\text{I}$ 標識化合物としては副腎スキャン剤としての $^{123}\text{I}$ -6ヨードメチル19ノルコレステロールを開発した。第2の目的のためには、ポジトロンカメラ・ポジトロントモグラフィに使用されるポジトロンエミッターの開発と、生体に関連した標識化合物の開発に重点がおかれた。対象となった核種は、 $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{45}\text{Ti}$ ,  $^{52}\text{Fe}$ ,  $^{125}\text{Xe}$ , であり、これらの核種を定常生産するための技術開発が進められた。また標識化合物としては、 $^{11}\text{C}$ -カフェイン,  $^{11}\text{C}$ -エフェドリン,  $^{11}\text{C}$ -メチルエフェドリン,  $^{11}\text{C}$ -エビネフィリン,  $^{13}\text{NH}_3$ ,  $^{18}\text{F}$ -フェニルアラニン,  $^{18}\text{F}$ -トリプトファン,  $^{18}\text{F}$ -アセトアニリド,  $^{18}\text{F}$ -プロゲステロンが合成され、前臨床試験がなされた。本特研では特に投与される薬剤の安生性を確保す

るため品質管理の方法の確立につとめ“サイクロトロン製造放射薬剤品質管理基準”を定め、これに従って定常生産・供給を行なうこととした。

また作業者の被曝の軽減、操作の迅速を計るために、遠隔操作装置の開発を行ない、 $^{11}\text{C}$ -ヨウ化メチル製造装置,  $^{18}\text{F}$ - $\text{F}_2$ 遠隔操作装置, 無機核種自動合成装置, などを試作完成させた。これらの経験は今後の全自動装置(ケミカルブラックボックス)の開発の基礎となるものである。

本特研に於て進められた主なものを以下に概説する。

### 1-1-1 短寿命放射性気体( $^{11}\text{CO}$ , $^{11}\text{CO}_2$ , $^{13}\text{N}$ , $^{15}\text{O}_2$ )

のオンライン生産と、 $^{11}\text{C}$ 標識化合物の合成  
50年度末に完成したガスコントロールパネルにより $^{11}\text{CO}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{13}\text{N}_2$ の遠隔的製造に成功し、その純度と生産量は満足すべきものであった。51年度以降この方法により、肺機能検査に使用されてきた。当初の気体ターゲット法に改良を加え、 $^{13}\text{N}_2$ に関してはアンモニア水をターゲットとする全く新しい製造法を開発して実用化した。<sup>3), 4)</sup> 同様に $^{15}\text{O}_2$ の製造方法についても検討を加えその実用可能性を示した。

$^{11}\text{C}$ の製造法に関しては、当初の低圧ターゲット法(約 $3\text{kg}/\text{cm}^2$ )を高圧ターゲット法( $13\text{kg}/\text{cm}^2$ )とすることにより、高効率・高濃度で $^{11}\text{CO}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$ を得ることに成功した。この方法を用いて $^{11}\text{C}$ 標識化合物の前駆体である $^{11}\text{C}$ -ヨードメタン( $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ )の全遠隔操作による大量合成に成功し、これを利用して $^{11}\text{C}$ で標識したカフェイン, エフェドリン, メチルエフェドリンの合成を行って、これらの脳及び副腎のスキャンニング剤としての可能性を明らかにした。

### 1-1-2 $^{18}\text{F}$ -アミノ酸の標識合成及び、ラット・

マウスでの生体内分布と代謝

ポジトロン放出R I標識腺スキャンニング剤の

研究を目的として、種々の芳香族アミノ酸の $^{18}\text{F}$  標識合成と動物実験を行なった。標識体は、その前駆体であるジアゾニウム・フッ素塩と $^{18}\text{F}$  の同位体交換と化学処理により、合成した。さらに、酵素法による光学分割を行なった。各種アミノ酸は、静注後30分で、脾へ高い集積を示し、腎/肝比でも、Se-methionine と同等以上の値を与えた。また、骨への高い、経時的集積は、 $^{18}\text{F}$  標識実験により、生体内でFの離脱が起きることが判明した。この機序解明の実験から、生体内のフェニアラニン水酸化酵素の関与が支唆され、この標識体を用いての、in vivoでの酵素測定への応用の可能性を見出した。

#### 1-1-3 KF-クラウン・エーテル法による $^{18}\text{F}$ 標識合成

微量生理活性化合物の $^{18}\text{F}$  標識物の核医学への応用に必要となる、高比放射能でかつ大量に標識を行なう方法を開発する為に、水をターゲットとして得られる $^{18}\text{F}$ -水溶液に、carrierとして微量のKFを加え、蒸発乾固して得た $^{18}\text{F}$ -KFをcrown ether溶液で可溶化し、置換反応による $^{18}\text{F}$  標識化を基礎検討し、十分に高比放射能で、かつ放射化学収率よく標識できる方法を確立した。例としてfluoroprogesteroneの $^{18}\text{F}$  標識を行ない、動物実験も行なった。さらに、改良法として、KFのかわりに、KOHを添加することにより、carrier-freeで上記化合物の $^{18}\text{F}$  標識合成にも成功した。

#### 1-1-4 $^{45}\text{Ti}$ の製造に関する研究

$^{45}\text{Ti}$  は、 $\beta^+$  壊変し、かつ3.09時間の半減期をもつ核種であり、 $^{45}\text{Sc}(p,n)^{45}\text{Ti}$  で10MeV程度の低エネルギープロトンでも効率よく製造できるので、特に超小型サイクロトロンで製造できるポジトロンエミッターとして核医学への応用が期待される。12MeVに加速したプロトンをSc板、 $\text{Sc}_2\text{O}_3$ に照射し、酸で溶解後イオン交換法で $^{45}\text{Ti}$  を分離精製し、塩化物として得た。前臨床的試験として家兎での体内動態を調べたとこ

ろ、 $^{45}\text{TiCl}_4$  は投与後2時間以内では血中のみ分布し、心、肺、腎、血管などが良く描写された。又人血を用いた実験では6時間でも95%以上が血漿中にあり、血球には取込まれないことが判った。しかし、キャリアーのTiが含まれる場合は体内で $^{45}\text{Ti}(\text{OH})_4$ としてコロイド状となるためか、肝、肺、脾のみに放射能が分布した。また $^{45}\text{Ti}$  溶液にクエン酸ナトリウム、アスコルビン酸を加え錯体としたものは、いずれも血中クリアランスが速く、腎尿に多くの放射能が分布し排泄型の動態を示した。

チタン自体の生化学は未だ完全には明らかでなく、 $^{45}\text{Ti}$  をどのような臨床診断に応用するかは今後の研究にまたれる。

#### 1-1-5 $^{123}\text{I}$ の製造に関する研究

$^{123}\text{I}$ の生産にあたっては、高エネルギー陽子に有利な $^{127}\text{I}(p,5n)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ の核反応を利用し、高純度 $^{123}\text{I}$ の製造法を確立した。当初ターゲットとしてNaIの粉末をペレットに成型したものを使用していたが、ビームサイズ、電流値により大きな影響を受けたので、NaIの水溶液をターゲットとして用いる方法を開発し、定常的に40~100mCi/回の $^{123}\text{I}$ を製造し、 $^{123}\text{I}$ -ヨウ化ナトリウムカプセル、 $^{123}\text{I}$ -6ヨードメチル19ノルコレステロール(副腎スキャン剤)の標識原料とする他、レイ起標識法の研究に使用した。この方法で得られる $^{123}\text{I}$ の化学形は、 $^{123}\text{I}^-$ として40%、 $^{123}\text{IO}_3^-$ として60%であるので、これをアルカリ性で $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を加え加熱し還元し、放射化学純度99%以上の $^{123}\text{I}^-$ をアスコルビン酸・乳糖・CMCからなる賦形剤に吸着させカプセル剤とし、甲状腺の診断に供している。

また副腎診断薬として新たに開発した $^{123}\text{I}$ -6ヨードメチル19ノルコレステロールの合成には $^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ の放射壊変を行わせたものをそのまま使用し、これに非標識6ヨードメチル19ノルコレステロールとアセトニトリルを加え約1時間還元して同位体交換反応を行なわせ標識した。標識収率は

約80%の高率であり、この反応中に $^{123}\text{I}\text{O}_3^-$ は還元され $^{123}\text{I}^-$ となって同位体交換が進行したと考えられる。このようにして製造された $^{123}\text{I}$ -6-ヨードメチル19-ノルコレステロールの臨床応用に関しては、放医研病院部、九州大学、千葉大学、第一ラジオアイソトープ研究所等と協力して臨床評価を進めており、副腎描画性において $^{131}\text{I}$ 標識体よりはるかにすぐれ、かつ被曝線量の低減にもすぐれていることが示された。

#### 1-1-6 6 $\beta$ -Iodomethyl-19-norcholest-5(10)-en-3 $\beta$ -ol(I)の副腎集積性の研究

(I)は、コレステロールの誘導体で、副腎への高い親和性を示すことが知られている。副腎による(I)の取込みと保持性は、ACTH依存性がみられ、診断の際の基礎となっている。本研究の結果、(I)の血中での存在形に関して、主にVLDL, LDL等のリポ蛋白に結合し、一方HDLに対する結合性は弱いことが明らかにされた。又、(I)は血中では主に非エステル形で存在し、この結果速かに副腎へ移行できると考えられた。血中で非エステル形で存在する理由は、(I)がコレステロールとは異なりHDLに結合しない為と考えられた。副腎へ取込まれた(I)は、速かにエステル化されて保持されていた。

#### 1-2 高速ポジトロンカメラの開発利用に関する研究

(計測グループ) 田中 栄一

本特別研究における高速ポジトロンカメラの開発は昭和50年度から始まり、初2年度においてカメラ本体部を製作完了し、昭和52年度に本体部より得られるポジトロン画像情報の収集、処理および出力表示を行なうためのコンピュータシステムの導入およびソフトウェアの開発整備を行なうという3ヶ年計画が進められた。

当時、当研究所では多結晶焦点検出器型のポジトロンカメラが試作完成されて実用段階に入っていた。このポジトロンカメラは既存の遅延電線型

ガンマカメラに多数の小型NaI(Tl)シンチレーション検出器を焦点検出器として対向させ、両者の同時計数をとってポジトロン画像を得る方式のものである。この方式のポジトロンカメラは古くから考えられており、焦点検出器として小型のアンガー型ガンマカメラを用いる方法も試みられていたが、計数率特性その他の点で性能が悪くあまり実用されなかった。その大きな理由は、本来、同時計数型ポジトロンカメラではコリメータを使用しないため、ガンマカメラに入射する消滅放射線の強度が非常に大きくなり、同時計数率が低いにもかかわらずガンマカメラの計数率が高くなって動作不能におちいるためである。

それ故、当研究所では焦点検出器として高計数率特性の良い多結晶型検出器を用いるとともに、ガンマカメラの前面に長焦点距離の粗い多孔コリメータを装着して比較的高い計数率にも使用できるように工夫をこらした。このコリメータによって被検体からガンマカメラ面に大きな角度で入射する無効な放射線は除去され、ガンマカメラの全計数率を下げることも有効計数率対無効計数率比を向上させることができる。

焦点検出器は61個の小型NaI(Tl)結晶(24mm $\phi$ ×38mm)を六方格子状に中心間隔32mmで配列し、これに特殊なライトガイドを介して19本の光電子増倍管(50mm $\phi$ )を結合したものである。焦点検出器をガンマカメラの検出器面から70cmの位置に固定配置したこのポジトロンカメラの性能は次のようなものである。位置分解能は主としてガンマカメラのそれによって決まり、コリメータ前面から距離5~20cmの範囲で6~9mm(半値巾)、検出効率は空気中で0.6~1.0cps/ $\mu\text{Ci}$ 、視野は直径20cmの円形領域である。また、実用同時計数率はコリメータの使用により約4kpsと大巾に改善された。

しかし、これらの性能は半減期が2~20分という短寿命のポジトロン放出核種を用いての動態研究には不十分であり、より高感度、高速のポジ

トロンカメラを開発することが強く要請された。そして、冒頭に記した年次計画に従って高速ポジトロンカメラの開発が行なわれた。

開発に際しては予算の都合によりカメラ本体部の製作を検出器部と電子回路部に分けて2年間にわたって行なうこととし、初年度において、装置全体の構想をまとめるとともに、検出器の構造、電子回路の構成、機械部分の設計等を行ない、並行して、検出器部に関する実験的、理論的検討を行なった。次年度は検出器部を除く電子回路部の設計を行ない、2年間にわたる高速ポジトロンカメラの製作を予定通り完了した。

試作完成したポジトロンカメラは同一構造の2台の検出器を被検体を挟んで対向させた平面型検出器で、各検出器は196個の小型NaI(Tl)結晶(20mmφ×38mm)を3cm間隔で14行、14列に方形配列した多結晶型である。この結晶配列に対し、光電子増倍管(38mmφ)は結晶の数より少ない112本でもって発光結晶を判別できるような配列をとっている。すなわち、各光電子増倍管は4個の結晶を半分づつ見込み、各結晶はどれも2本の光電子増倍管によって見込まれる構造となっており、発光した結晶はそれを見込む2本の光電子増倍管の出力の論理積によって判別される。両検出器間の高速同時計数は光電子増倍管の出力をその配列の行、列ごとにまとめた上で対向検出器のそれらと同時計数をとる行列方式を採用しており、これによって電子回路部を非常に簡素化している。

高速同時計数のとれた出力データは結晶座標を決定したのち、座標コードの変換を行ない、さらに多事象を判別除去したのちにメモリーに集積される。集積データは読み出し後に焦点面演算され、両検出器間のある一面に焦点を結ばせたポジトロン画像として、モニタブラウン管上に描出される。本装置は各結晶が対向検出器の正面25個の結晶と同時計数をとるように設計しており、総数4,096の結晶対によってポジトロン放出核種の分布を測

定している。

この高速多結晶型ポジトロンカメラは39×39cmの大視野を有し、位置分解能は結晶の大きさから決まる理論値とほぼ一致し、両検出器の中央部で約8mm(半値巾)である。また、感度は検出器間隔が50cmのとき空気中の線源に対して18.4cps/μCiであり、実用最高同時計数率は約30kcpsである。前述の焦点検出器型ポジトロンカメラと比較して、検出感度および最高計数率はともに約1桁改善されている。

昭和52年度にはポジトロン画像情報処理装置として高速DMAチャンネルを有するミニコンピュータ(インターデータ8/32, 131kbyte)およびCRTディスプレイ装置を導入し、カメラ本体部との接続を行なって、高速ポジトロンカメラシステムとしての一応の構成を整えた。また並行してソフトウェアの開発も行なわれた。

カメラ本体部からのポジトロン画像情報は12ビットのデータとしてインタフェイスに送られ、リストモードあるいはヒストグラムモードで収集される。リストモードによるデータ収集ではデータはメモリー上に設けられた2面のバッファ領域を介してディスクにDMA転送される。この場合、時間および生理信号の同時収集が可能である。収集速度はディスクの速度によって限定され、既存の装置では最高82kcpsである。ヒストグラムモードによるデータ収集はプログラマブルバスを介して行なわれ、転送速度は30kcps程度である。

収集データは現実の結晶座標へのデータビットの読み換えと焦点面演算を同時に行なうようなコード変換操作を行なったのち、平滑化、補間、階調変化等通常の画像処理を経てディスプレイ上に濃淡表示される。また、ディスプレイ装置は患者識別、日付、検査内容等の記録用文字表示機能および関心領域設定用のグラフ表示機能を備えている。

以上のシステムの完成にともない、放医研サイクロトロンで生産されるポジトロン放出核種を用

いての定量的高速イメージングが可能となり、現在 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{52}\text{Fe}$ 等を用いて動物実験および臨床利用研究が実施されている。今後さらに、周辺機器、データ処理ソフトウェア等の整備充実をはかり、サイクロترون核医学の進展に寄与することが望まれる。

なお、以上の装置は、ポジトロン放出核種の動態イメージングを行なうために、体内分布の2次元的な投影像を短時間で得ることを目的としたものであるが、最近、3次元的な分布を得る目的で、X線コンピュータ断層撮影法(X線CT)と同様な原理で、体内放射能の断面像を正確に測定する装置(ポジトロンCT装置)の設置が切望されている。そこで、昭和53年度指定研究としてポジトロンCT装置の開発研究を開始し、近く頭部用ポジトロンCT装置の完成をめざしている。

### 1-3 短寿命および陽電子R Iの診断 利用に関する研究

(臨床グループ) 館野 之男  
所内サイクロترونにより生産されるアイソトプの臨床利用は大要次の手順で行なわれた。

第1年度(昭和51年度):生産の比較的容易なアイソトープで、かつ薬剤としての品質に要求される精度があまり高度でない使い方のできるもの、つまり、経消化管あるいは経気道的な投与して利用できるものから利用を開始した。この年始められた研究は次の三つである。

1.  $^{13}\text{N}$ アンモニア注腸法による肝・門脈検査
2.  $^{11}\text{C}$ 一酸化炭素ガス、 $^{11}\text{C}$ 二酸化炭素ガス、および $^{13}\text{N}$ 窒素ガスによる呼吸機能検査
3.  $^{123}\text{I}$ ヨウ化ナトリウムによる甲状腺シンチグラム

第2年度(昭和52年度):薬剤の品質管理法を定めた「サイクロترون製造放射薬剤品質管理基準」がこの年の6月、所議において承認され、臨床利用は本格化した。この時、「基準」の各論に記載された薬剤は、1)  $^{13}\text{N}$ 一放射性窒素ガス

2)  $^{13}\text{N}$ 一放射性アンモニア水 3)  $^{13}\text{N}$ 一放射性アンモニア注射液 4)  $^{11}\text{C}$ 一放射性一酸化炭素ガス 5)  $^{11}\text{C}$ 一放射性二酸化炭素ガス 6)  $^{18}\text{F}$ 一放射性フッ化ナトリウム溶液 7)  $^{18}\text{F}$ 一放射性フッ化ナトリウム注射液の7種であった。この結果、この年には静注投与も可能になって次の研究がつけ加えられた。

4.  $^{18}\text{F}$ 一放射性フッ化ナトリウム注射液による骨シンチグラム
  5.  $^{13}\text{N}$ 一放射性アンモニア注射液による心筋シンチグラム
  6.  $^{11}\text{CO}$ 一放射性一酸化炭素ガスによる赤血球標識ポジトロン・アンギオグラフィー
- 第3年度(昭和53年度):この年度には高速多結晶型ポジトロンカメラが臨床的に利用できるようになって、臨床研究の場が一段と広がった。また、「サイクロترون製造放射薬剤品質管理基準」には新たに、8) 塩化第二鉄( $^{52}\text{Fe}$ )注射液 9) クエン酸アンモニウム鉄( $^{52}\text{Fe}$ )注射液 10) ヨウ化ナトリウム( $^{123}\text{I}$ )液 11) ヨウ化ナトリウム( $^{123}\text{I}$ )カプセル 12) 6-ヨードメチル-19-ノルコレステロール( $^{123}\text{I}$ )注射液が加えられた。この年新たに始められた研究は次の通りである。

7. 6-ヨードメチル-19-ノルコレステロール( $^{123}\text{I}$ )による副腎シンチグラム

#### 1-3-1 $^{13}\text{N}$ アンモニア注腸法による肝・門脈動態 の検査

肝疾患、特に肝硬変症において、肝内外短絡路の存在および肝でのアンモニア処理能の低下は、腸管より吸収されたアンモニアが肝で処理されることなく、直接大循環に流入することにより生じる肝性脳症の発現に重要な関係をもっている。したがってアンモニア負荷試験は、そのような病態を把握する上で臨床的に有用である。そこで肝硬変症患者を中心に、放医研サイクロترونより産生される $^{13}\text{N}$ 一アンモニアを経直腸的に投与し、腸管より吸収された $^{13}\text{N}$ 一アンモニアの動態を観

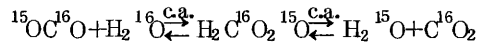
察した。 $^{13}\text{N}$ -アンモニアは、正常例では注腸後すみやかに吸収され、門脈を経て肝に集積した。一方、肝硬変症などの短絡路が著明な例では、かなりの部分の $^{13}\text{N}$ -アンモニアが直接大循環に流入し、心および肺・脳などへの集積が認められた。そこで注腸後15分に心・肝領域での $^{13}\text{N}$ -activityの比( $^{13}\text{N-H/L}$ )および30分での脳領域での $^{13}\text{N}$ -activity(Brain30)を求めた。これらは、肝硬変症で高値を示し、食道静脈瘤・脾腫などの門脈圧亢進所見との相関を認めた。さらに注腸後5分および15分での血中における $^{13}\text{N}$ 標識代謝物( $^{13}\text{N-metabolite}$ )を測定した。肝硬変症では $^{13}\text{N-metabolite}$ は低値をとりしかも出現を遅延し、アンモニア処理の過程が少なからず障害されていることを認めた。投与後15分および5分での $^{13}\text{N-metabolite}$ の比( $^{13}\text{N-M}_{15}/\text{M}_5$ )を求めたところ、臨床的に門脈圧亢進所見ばかりではなくICGR<sub>15</sub>などとの相関を認めた。すなわち $^{13}\text{N-M}_{15}/\text{M}_5$ は、短絡路の発達を反映するだけでなく、有郊肝血流量および肝を中心としたアンモニア代謝異常をとらえていることがわかった。

### 1-3-2 $^{11}\text{C}$ -酸化炭素ガス, $^{11}\text{C}$ 二酸化炭素ガス, および $^{13}\text{N}$ 窒素ガスによる呼吸機能検査

この関係の研究では、現在までに次のような結果が得られている。

組織代謝で生じた $\text{CO}_2$ は、毛管血管に入り、肺に到達した混合静脈血より肺胞気中に拡散し、ただちに平衡状態に達するため、一部の $\text{CO}_2$ は呼気により体外に排出される。肺胞気中においては、 $\text{CO}_2$ の肺胞一終末毛細血管較差はほとんどみられず、平衡に要する時間はきわめて短かく、毛細血管血が肺胞を通過する時間の約 $1/10$ といわれている。これは $\text{CO}_2$ の拡散能が $\text{O}_2$ の約20倍と非常に大きいためと考えられているが、 $^{11}\text{C}$ 標識 $\text{CO}_2$ の場合、非標識 $\text{CO}_2$ と同じ生理学的行動をとるため、 $^{11}\text{C}$ も肺胞内では毛細血管とただちに平衡状態となり、吸入後の呼吸停止時に関心領域から

減衰するRI activityは局所の肺血流によって限定され、従って消失率は肺血流分布を示すパラメータになると考えられる。WestらはHammersmith-Hospitalのサイクロトロンで生産される短寿命陽電子放出核種のうち、おもに半減時間2分半の $^{15}\text{O}$ 標識 $\text{CO}_2$ を用いており、われわれの用いた $^{11}\text{C}$ 標識 $\text{CO}_2$ とはその動態には若干の相違が認められる。標識 $\text{CO}_2$ のRI activityの減衰には、肺胞気中の標識 $\text{CO}_2$ が肺毛細血管へ移行し、肺血流によって関心領域外へ消失するという二つの段階があるが、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ は下記の化学式に示されるごとく。



(c.a.: Carbonic anhydrase)

RIが血中の $\text{H}_2\text{O}$ にとり込まれるため、肺胞気より血中へ移行する速度はきわめて大きく、血中への直接注入にはほぼ匹敵しており、関心領域からの消失は肺血流のみに依存すると考えられている。これに比較すると $^{11}\text{C}$ 標識 $\text{CO}_2$ は、肺胞気より血中への移行は $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の $1/10$ の速度であるが、肺胞からの $^{11}\text{CO}_2$ の消失率は、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の約 $1/2$ であるとの報告もあり、われわれの成績でも正常例の $\lambda_{\text{m}} = 0.037$ であるのに対し疾患例でも $\lambda_{\text{m}} = 0.38$ と肺全体としての差は小さく、疾患例においても $^{11}\text{CO}_2$ の肺胞から血中への移行率の影響が少ないことを考慮すると、 $^{11}\text{CO}_2$ の消失率も肺血流分布の分析に十分応用され得るものと考えられる。

$\text{CO}$ は混合静脈血中には存在せず、Hbとの結合能がきわめて大きいため、肺胞気から血中への移行は呼吸生理学的な拡散により限定されると考えられており、1回換気法、恒常状態法などの肺拡散能測定の指標ガスとして用いられていることは衆知のことである。しかし、RI標識 $\text{CO}$ の消失は、体外より肺胞内と血中の両者をカウントするため、血中への移行と肺血流による関心領域外への消失との二要素に依存しており、必ずしも拡散能を示すものではなく、とくに血流障害のある



領域では肺血流により消失率が大きく左右される可能性があると考えられる。

### 1-3-3 $^{123}\text{I}$ ヨウ化ナトリウムによる甲状腺シンチグラム

$^{123}\text{I}$  は現在すでに市販品があるが、これは  $^{122}\text{Te}$  ( $d, n$ )  $^{123}\text{I}$  の反応を利用しており、 $^{123}\text{I}$  以外核種の混入が認められている。放医研製  $^{123}\text{I}$  は加速エネルギー 50-60 Mev の陽子による  $^{127}\text{I}$  ( $p, 5n$ )  $^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$  反応を利用しているため、 $^{125}\text{I}$  以外の放射性不純物は混入しない。この結果、甲状腺のシンチグラムを撮影した際、市販の  $^{123}\text{I}$  では、エネルギーの高いガンマ線放出核種が混入しているためか、甲状腺周辺のバックグランド計数がやや多いようである。また他核種混入による被曝線量の増加についても、放医研製品は優秀で、投与 100  $\mu\text{Ci}$  当り甲状腺に対し、市販品が 7.87 ラドであるのに比べ、放医研  $^{123}\text{I}$  は 1.72 ラドと 1/4.6 であることがわかった。

### 1-3-4 $^{18}\text{F}$ フッ化ナトリウム注射液による骨シンチグラム

これは理研やメーカーから供給されて一時かなり多くの人々が使用したことのある核種である。しかしポジトロンカメラが使用できない状態での治療で、 $^{18}\text{F}$  の価値はあまり高く評価されなかった。特にテクネウムリン酸化合物が出現してからは全く影をひそめたといつてよい。

しかし同一の症例に  $^{18}\text{F}$  と  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ピロリン酸とのシンチグラムを行って両者を比較してみると、多少違った像が得られるので、ことによると鑑別診断などに利用できる日がくるかも知れない。とはいえ、ポジトロンカメラの分解能はアンガーカメラより大分劣るので、よほど有力な鑑別法でも見つからない限り、 $^{18}\text{F}$  の骨シンチグラム用薬剤としての復活は難かしいように思われる。

### 1-3-5 $^{13}\text{N}$ アンモニア静注による心筋シンチグラム

$^{13}\text{N}$  アンモニアは静注すると心筋に高濃度に集まるので、心筋スキャンニング剤としての用途もある。しかし現在すでに心筋スキャンニング剤として

は  $^{201}\text{Tl}$  という優れた薬剤があるので、ふつうの用い方では余り有用性はないと思われる。

現在我々が狙っているのは  $^{13}\text{N}$  がポジトロンエミッターであることを利用して心筋の断層像を得ることであるが、研究はまだ十分進んでいない。

### 1-3-6 $^{11}\text{CO}$ 放射性一酸化炭素ガスによる赤血球標識ポジトロン・アンギオグラフィ

$^{11}\text{CO}$  ガスを用いる R I - Angiography 法の赤血球標識性について、吸入法と *in vitro* 法と比較検討を行なった。投与は約 1 l の空気に混合した約 15 mCi の  $^{11}\text{CO}$  を 1 回吸入法で行なった。肺血流への移行は 5 名の平均で 20 秒あたり 45.7% であった。 $^{11}\text{CO}$  は 98.9% が赤血球を標識していた。*in vitro* 標識には中広の U 字管を使用し、7 ml のヘパリン加稀釈血液を 10 分間に約 1 l の窒素ガスに混合した  $^{11}\text{CO}$  ガス 100 mCi を通過させた。このうち 24.7% が血液にトラップされた。4 検体での赤血球標識率の平均値は 99.0% だった。吸入投与後ポジトロンシンチグラムの撮像を行った。標識率はいずれの方法でも高いが、*in vitro* 法が簡単であった。

### 1-3-7 6-ヨードメチル-19-ノルコレステロール ( $^{123}\text{I}$ ) による副腎シンチグラム

$^{123}\text{I}$ -アドステロールは  $^{131}\text{I}$ -アドステロールと比較すると、いくつかの優れた特性をもつ。

- (i)  $^{123}\text{I}$  は半減期 13.3 時間で  $\gamma$  線のみを放出するため、10 mCi を投与しても  $^{131}\text{I}$  mCi より被曝線量が少ない。
- (ii) 159 KeV と低いエネルギーの  $\gamma$  線が主体であり 10 mCi 投与可能なので、ガンマカメラにより解像度の良いイメージが得られる。
- (iii) 投与後 2~3 日で検査が終了する。
- (iv) 短時間の反復使用が可能である。等の点で優れており、 $^{123}\text{I}$ -アドステロールは副腎疾患の画像診断にはかかせない放射性医薬となると考えられる。

現在まで 4 例に  $^{123}\text{I}$ -アドステロールを投与した。2.6 mCi を投与した第 1 例では投与後 3 日目に副腎像が得られたが、明瞭なイメージではなかった。第 2 例は 6.7 mCi を投与した。1 日目、2

口目とも明瞭な副腎像が得られた。5.3 mCi を投与した第3例は左副腎摘出，右副腎萎縮の疑いの症例のためか，3日後のスキャンでも副腎像は得られなかった。第4例はクッシング病の症例で，

1日後・2日後とも副腎の形が鮮明に描出された。投与量は5.5 mCi である。以上の結果より，<sup>123</sup>I-アドステロールを6～7 mCi 投与 2日後にシンチグラムを得ることが適当と考えられる。

## 2. 粒子線治療に関する研究

### 2-1 粒子線治療に関する基礎的研究

#### 2-1-1 物理学的研究

丸山隆司, 川島勝弘, 稲田哲雄, 松沢秀夫, 河内清光, 星野一雄, 平岡 武, 金井達明, 野田 豊, 橋詰 雅, 中村 譲, 倉田泰孝

#### <研究目的>

速中性子線治療のクリニカル・トライアルが昭和50年11月に開始され, 照射技術や線量測定の基本的研究は一応終了した。しかし, 細部については未解決な問題もあり, 個々の患者については治療部位内の線量分布の改善も必要であり, 今後も速中性子線治療における物理的基礎研究を続行しなければならない。

医用サイクロトロン of 放射線治療への応用のもう一つは, 陽子線治療である。放医研サイクロトロン of 性能からみて, 60~70 MeV of 陽子線が利用できる。陽子線の利点は被照射体の深さ方向 of 線量分布が, ブラック・ピークと呼ばれるように, 陽子の飛程 of 近傍に鋭いピークをもつ。このピーク of 位置は陽子のエネルギーに依存し, エネルギーが低くなるにつれて, ピーク of 位置は浅い方へずれる。従って, 連続的に厚さ of 異なる形状をした円板 (デグレダと云う) を回転させれば, これを通過した陽子線 of エネルギーは連続的に変化し, 媒質中で連続的な深さにブラック・ピークを形成し, その結果, ピーク of 巾が広がり, ある深さ of 範囲にわたって平坦な線量分布が得られる。陽子線 with  $20 \times 20 \text{ cm}$  といった比較的大きな照射野で均等な線量分布を得るためには, 散乱体などによって陽子線 of 線束を拡げる方法がとられる。しかし, この方法では散乱体を透過することによって, 陽子線 of エネルギーが低下し, 治療する深さが減少してしまう。60~70 MeV 程度 of 陽子線では散乱体によるエネルギー損失が大きいので, 散乱体によって大きな照射野を得る方法は得策で

ない。そのため, 均等な線量分布を有する  $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$  程度 of 陽子線ビームを, 2基 of 電磁石により水平および垂直に走査させ, 最大  $20 \text{ cm} \times 20 \text{ cm}$  of 均等な照射野を得る方法を採用することとした。また, このビーム走査は小型電子計算機によって制御されることになるので, 不連続照射や所定 of 部分の二重, 三重 of 照射などが可能となり, 原体照射, 打抜き照射あるいは局所に線量に強弱をつけた不均一照射など複雑な照射野での治療が可能となろう。

本研究は60~70 MeV of 陽子線 of 水平ビームにより, 悪性腫瘍 of 治療のクリニカル・トライアルを行うため, (i)陽子線治療用スポット走査照射装置 of 設計試作を中心とした陽子線治療照射技術 of 確立, (ii)陽子線線量分布 of 測定を含めた線量計測法 of 確立および(iii)陽子線治療における放射線防護 of 研究を行うことを目的として, 昭和51年から昭和53年度まで3年間にわたって行われたものである。

#### <研究内容>

初期 of クリニカル・トライアルは汎用照射室に新設された8番目 of ビーム・ポートを用い, 水平ビームによって行うこととし, 陽子線治療照射装置 of 設計試作を中心に研究を行うこととした。

(1) 照射技術に関する研究: 放医研 of サイクロトロンからの陽子線 of エネルギーは60 MeV が設計補償値であったが, マグネチック・チャンネル of 電源を増強することにより70 MeV 程度にアップできることがわかった。70 MeV of 陽子線 with, 軟組織 of 深部4 cm以内 of 癌治療が可能である。昭和51年度は物理第4研究室が中心になって, 陽子線治療照射装置のうち, スポット走査装置 of 制御部であるBCI (ビーム制御インタフェイス) を設計試作した。これは小型電算機 (TOSBAC-40C) に接続し, 治療計画にも

とづいて決められた照射野，線量配分などの入力命令に応じて所要の時間で，水平方向Xおよび垂直方向Yの励磁出力電圧を変化させる装置である。これにより，単位面積要素（ $1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$ ）のスポット照射野を $10 \sim 50\text{ msec}$ で走査することにより， $20 \times 20\text{ cm}$ の正方形照射野を $4.6 \sim 20.6\text{ sec}$ で形成させるよう制御される。さらに，X，Y方向の照射野形成に対し，Z方向（深さ）についてある範囲内の線量分布を平坦化するため，回転デグレーダの設計試作に着手した。

昭和52年度には，陽子線治療照射装置の主要部となるビーム・ハンドリング装置および照射野入力表示装置の設計試作を行った。ビーム・ハンドリング装置により，サイクロトロンから陽子線の平行ビームを直径約 $1\text{ cm}$ にして取り出し，ビームの形状および強度の平坦度をテレビ・モニターで監視し，さらに患者の照射位置で $1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$ のスポット・ビームになるようにコリメートする。治療をうける患者ひとりひとりの照射条件を入力するための照射野表示装置で，照射野の形状，照射する線量をグラフィックタブレットより入力し，CRTに表示し確認した後，NOVA-3でデータをファイルし，TOSBAC-40Cへ転送する。一方，そのデータは出力され保存される。

昭和52年度には汎用照射室に陽子線治療用ビーム・コースC<sub>8</sub>が完成したので，翌年の53年度には過去2年間に設計試作された装置をこのコースに設置し，陽子線治療照射装置の組立てを行い，陽子線ビームを用いこの装置の特性試験を行った。さらに，治療部位の位置決めのための装置，コリメータシステム，各種インターロックシステムとスポット走査装置制御に用いられるTOSBAC-40Cとの連絡のための陽子線治療用パネルなどを整備した。

サイクロトロンのマシンタイムの関係で，システムとしての陽子線治療照射装置の性能試験はできなかったが，一部の装置について2，3の改良を加えて，陽子線治療照射システムを完成するこ

とができた。70 MeV 陽子線の加速も可能となり，陽子線治療のクリニカルトライアルはこのエネルギーで行うこととし，5種類のデグレーダを製作した。それらのデグレーダにより， $1.2\text{ mm}$ から $3.8\text{ mm}$ までの範囲にわたって，深さ方向の線量分布を平坦にすることができる。

(ii) 線量測定：陽子線治療のクリニカルトライアルにおける陽子線の線量測定を行うため，昭和51年度にプロトン吸収線量計を設計試作した。52年度はこの線量計を用い60 MeV 陽子線に対する飽和特性など基礎データの測定すると共に，前年度に引きつゞき速中性子線の吸収線量測定法の確立をめざし，対電離箱法の問題点を検討した。

水素を含まないC-CO<sub>2</sub>電離箱の中性子に対する感度，kuファクタの評価が吸収線量測定法の極め手となる。連続スペクトルをもつ中性子線に対するkuの実験的評価方法として鉛フィルタ法を導入したが，放医研の場合にはビームの幾何学的条件の設定に種々の問題があり，この点を考慮するとWatermanらの方法が適していることがわかった。この方法により実験を行った結果は，理論値と比較して満足した一致を示した。53年度には，ルサイト製平行平板型電離箱に組織等価ガス，空気，窒素，炭酸ガス，アルゴンガスなどを電離気体として用い，陽子線線量の絶対測定を試みた。また，平行平板型電離箱により，水中での線量分布を測定した。デグレーダを用いない場合，ブラックピークとプラトー位置での線量化は5.7:1で，ピーク巾は $2.2\text{ mm}$ であった。デグレーダを入れた場合の深部線量分布のピーク領域は±2%以内の平坦度であった。

(iii) 防護：陽子線治療クリニカル・トライアルにおける患者ならびに術者の放射線防護について検討した。51，52年度は文献調査を中心に，陽子線の遮蔽に関する基礎データを得ると共に，種々の金属材料について陽子線照射時の中性子発生量を測定した。53年度は，陽子線照射に伴う照射室，本体室の残留放射能について，Ge半導

体検出器による核種の同定を行った。陽子線治療照射装置を含め汎用照射室内で、短寿命 R I として陽電子放出核種、 $^{24}\text{Na}$ 、 $^{56}\text{Mn}$ 、長寿命 R I として  $^{65}\text{Zn}$ 、 $^{56}\text{Co}$ 、 $^{60}\text{Co}$  などが検出された。

0.1 nA の陽子線を照射して 1 分後の室内の  $\gamma$  線量率は約 0.5 mR/hr であり特に問題はなかった。

速中性子線ならびに陽子線について LET 分布の測定を行っているが、対数増巾器の設計試作により能率アップができた。現在、は  $\geq 80 \text{ eV}/\mu$  以上での測定が行われている。

#### <今後の問題>

3 年間の特別研究により、陽子線治療のクリニカル・トライアルの実施の見透しはついたが、さらに深部の癌治療のため陽子線のエネルギーアップが待たれると共に、速中性子線治療室での垂直ビームによる陽子線治療のための基礎実験を積み上げていきたい。陽子線線量計測については、治療の条件に従いファントム実験を行うと共に、深さ方向の線量分布を改良するため各種フィルタの開発につとめたい。防護については患者および術者の安全確保のため、生物グループとも連絡を密にして研究をつづけていきたい。

### 2-1-2 生物学的研究

(生物グループ) 大原 弘

サイクロトロン  $30 \text{ MeV d} \rightarrow \text{Be}$  速中性子線を使う放射線治療が本格的に開始されたことにより生物効果の研究も治療を支える重要な課題を追求する役割を担うことになった。したがってこの特研の中心課題となったものは生体組織および腫瘍治療に関する速中性子線の効果についてであり、中でも分割照射に付随して起こる細胞障害の回復や分割照射の有効性などが検討された。一方、前回から継続されている生物研究はさらに細胞レベルで染色体異常に関する研究や分子レベルにおける DNA 切断とその修復に関する研究にその幅を拡げた。また、最終年度では陽子線ビームの生物学的効果について予備的な実験も行なわれ、新しい放射線治療法への道を拓くことになった。

#### 1. 正常組織に対する速中性子線の効果

30 MeV 速中性子線の正常組織に対する効果は  $\text{C}_3\text{H}$  マウスの皮膚および膀胱粘膜の障害について調べられた。皮膚障害は「皮膚反応」検定法により、8-30 日間に生じる早期反応と 1-10 ケ月間にみられる晩期反応について RBE 値を求めた。RBE 値は低線量域で高く、高線量域で低くなり、その変動は 1.8-1.5 であった。膀胱粘膜でも速中性子線に対する反応は同様であったが、その RBE の平均値は 2.0 であった。皮膚反応については早期反応と晩期反応はほぼ等しい RBE 値を示したが、2.8 MeV 中性子線照射の場合に晩期反応が著しく高くなる (RBE 3.8-4.0) のと対象的である。

#### 2. 実験腫瘍に対する効果の研究

腫瘍細胞の細胞致死効果に関する線量効果関係は  $\text{TCD}_{50}$  法によって求めることができる。 $\text{C}_3\text{H}$  マウスの扁平上皮癌  $\text{NR-S}_1$  を照射して得られる細胞生存率曲線のパラメーターは X 線の場合  $n=10$ 、 $D_0=120 \text{ rads}$ 、速中性子線では  $n=3.7$ 、 $D_0=113 \text{ rads}$  と小さくなった。細胞生存率に関する RBE 値は低線量域で 2.8-3.3、中・高線量域で 1.3-1.8 となり、生存率 10% のレベルでは 1.7 であった。これらの値は前記皮膚反応に関する RBE 値よりやや高い。一方、速中性子線を照射された  $\text{NR-S}_1$  腫瘍の再増殖に必要な時間 ( $\text{TGD} = \text{Tumor Growth Delay}$ ) に関する RBE 値は、細胞致死効果と同様、線量の増加に応じて 4.0-2.0 まで減少的な変化を示した。また、 $\text{NR-S}_1$  腫瘍細胞に対する 30 MeV 速中性子線の効果は、22 MeV のシアトルワシントン大の中性子線と 50 MeV テキサス TAMVEC 中性子線の同細胞に対する効果と比較した時、両者の間に位置する。

生体で増殖する腫瘍には X 線に抵抗性をもつ低酸素細胞が存在すると考えられているが、低酸素条件下に置かれた  $\text{NR-S}_1$  腫瘍細胞に対する 30 MeV 速中性子線の効果は強く、X 線で算定された

○ OER 値 3.0 は中性子線では 1.9 となった。このときの Oxygen Gain Factor (OGF = X 線の OER / 中性子線の OER) は 1.58 となり、中性子線の効果としては平均的な値となる。

### 3. 分割照射と細胞の放射線障害回復に関する効果

中性子線の生物学的効果に関する一つの特徴は分割照射によって誘導される細胞の亜致死障害回復能が著しく抑制されることである。この効果について培養細胞と皮膚組織 (C<sub>3</sub>H マウス) で確かめられた。培養細胞では二分割照射による Elkind の方法にしたがって照射間隙中に誘導される細胞の亜致死障害回復の度合いを検定した。三種の細胞 (HeLa, OAT, HMV) ではいずれもその回復は X 線照射の場合と比較して、その 50% 以下に抑制された。また、皮膚障害検定法による二分割照射実験では、D<sub>2</sub>-D<sub>1</sub> 線量を検定した結果、X 線では 450 rads, 中性子線では 250 rads とほぼ 50% 減となった。これらの結果は、細胞生存率曲線に表現された速中性子線の効果である Dq 値の減少と対応する。

分割照射法による腫瘍治療効果は腫瘍増殖の遅延を指標として求め X 線, 速中性子線, 並びに両者の混合組合せによって腫瘍を 5 回 (1 回/1 日) 照射し, その合計線量による 1 回照射の場合と比較した。これによって三種の放射線の分割照射による有効性を調べた。NR-S<sub>1</sub> 腫瘍の TGD 時間が 2 倍に延長するのに必要な線量は 1 回照射の場合, X 線で約 1150 rads, 速中性子線で 500 rads となり, RBE 値は 2.3 である。これに対して 5 回分割照射 (24 時間隔) では同じく TGD 時間を 2 倍にする線量は X 線で約 3400 rads, 速中性子線で約 1000 rads と見込まれ, 分割照射の RBE 値は 3.4 と高い値を示した。これに対して, X 線, 中性子線, およびその混合による照射実験では 5 回分割照射の場合, NR-S<sub>1</sub> 腫瘍では治療効果比 (TGF) に関しては中性子線でも, また X 線と中性子線の混合による組合せにおいて

も高 LET 線の利点はみられなかったが, C<sub>3</sub>H マウス乳癌による実験では X 線と中性子線の混合照射および中性子線の boost 治療では, X 線の分割照射群よりすぐれた治療効果が得られた。後者の場合, 正常組織の晩期反応が低いと予想された。

放射線障害を修復して細胞の生存率を上昇させるもう一つの現象に所謂 PLD 回復がある。NR-S<sub>1</sub> 腫瘍細胞では照射後 6 時間経過したのち検定された細胞生存率に, 照射直後における生残率と比較して速中性子線では何ら上昇がみられず, PLD 回復が中性子線で抑制されると考えられたが, 培養細胞 (OAT, CHO) では中性子線でも照射後 6 時間後に著しい細胞生存率の上昇がみられた。

### 4. RBE 値の中性子エネルギーおよび照射深度による変動に関する研究

エネルギー変換が可能である放医研サイクロトロンを利用して, 16, 22, 26, 30, 35 MeV 中性子線に関する培養細胞の生残率曲線を求め, 細胞致死効果について比較を行なった。得られた曲線の D<sub>0</sub> および Dq 値に関する RBE 値はエネルギーが高くなるほど低くなる傾向にあったが, 30 MeV 中性子線とほぼ同じ効果を示した。この点はすでにコロンビア大の E. J. Hall によって日米相互比較研究の結果として指摘されている。また, 他のエネルギー域に比べて 30 MeV 中性子線の効果では低線量域から中高線量域にかけて RBE 値の変動は小さく, RBE 値は最少の値を示した。しかし, 被射体の表面からの深度による RBE 値の変動は著しい差を示さなかった。

### 5. 染色体および DNA に関する研究

ヒトリンパ球における染色体異常発生頻度に関する線量効果曲線は, 16, 22, 26, 30, 35 MeV 中性子線について調べられた。2 動原体染色体 (Dicentric) の発生頻度についての線量効果曲線の場合 S 字型となるが速中性子線では直線的になる。これらの結果を Quadratic model

( $Y = \alpha D + \beta D^2$ )によって解析すると、速中性子線では $\alpha$ の値がX線の値に比べて10倍以上になる。線量効果曲線の傾斜は中性子エネルギーが高くなるとゆるくなる。この結果は前記細胞致死効果にみられた結果と対応する。DNA損傷とその修復に関する研究は培養細胞(L-5178Y)のDNAについて、その全単鎖切ならびに3'-OH末端を有する切断の頻度について調べられた。速中性子線ではこれらの頻度は $\gamma$ 線の約50%の値となったが、2重鎖切断は $\gamma$ 線の約1.1倍であった。これに対して、照射後細胞を37°Cで3時間培養して修復されずに残る単鎖切断は速中性子線の方が著しく高かった。これは速中性子線の場合、2重切断および修復可能な単鎖切断が $\gamma$ 線の場合より多く生成されていることを意味しており、速中性子線の高いRBE値を説明するものと言える。

#### 6. 60 MeV 陽子線の細胞致死効果

物理グループの「陽子線の医学利用に関する基礎研究」の進展により、サイクロトロンを陽子線治療にも利用できる可能性が高まったことによつてその生物学的効果の予備的実験が可能となった。陽子線の医学利用に利点となる一つの特徴は、その線量の深度に対する特異な分布にあり、形成されるBragg peakは治療部位に集中的に線量を集中できることにある。この研究では60 MeV陽子線の形成するBragg peak位置および表層近傍のプラトー部位における培養細胞(HMV)の細胞致死効果が調べられた。得られた細胞致死効果から判定されたRBE値はピーク部でもプラトー部でも大差なく、1.0~1.1の間にあると考えられる。

#### 7. まとめ

放医研サイクロトロンの30 MeV速中性子線の生物学的効果は、細胞致死効果においても腫瘍に対する増殖抑制効果においても、RBE値は低線量域(200 rads以下)で2.0~5.0高線量域で(200 rads以上)で1.3~2.0となり、正常組

織障害をやや上まわることになった。また、PLD回復については議論のあるところであるが亜致死障害回復に対する効果、および酸素効果比(OER)、さらには染色体異常およびDNA障害等の生物効果に速中性子線のエネルギーに相応した効果がみられたと言える。しかし、治療のモデルと言うべき分割照射実験では速中性子線の効果は失われたとみるべき結果も得られており、これについては今後も正常組織の障害と共に広汎な腫瘍系でさらに追求されなくてはならない重要な問題である。また30 MeV速中性子線が35 MeVに相当する効果を示していることや他のエネルギー域に比較してRBEに関する高LET放射線の利点にすぐれているかどうかをもさらに検討すべき余地を残している。臨床治療結果の蓄積と共に生物効果に関する研究も今後ますます活発に進める必要があると考えられる。尚、陽子線に関する研究は「粒子線の医学利用に関する特別研究」に進展した。

## 2-2 粒子線治療に関する臨床的研究

恒元博

### 1 研究経過

放医研サイクロトンによる速中性子線治療臨床トライアルは、昭和51年より開始された「サイクロトロンの医学利用に関する調査研究」により本格的に取り組みることになった。

速中性子線治療が開始されるに先立って、「放医研速中性子線治療研究委員会」(昭和50年4月1日付)が設立され、研究所内外の治療専門家の討議を経て「放射線医学総合研究所速中性子線治療研究計画・第一次クリニカルトライアル要領」が完成し、その定める基準にしたがって速中性子線治療は進められとこととなった。治療経過は定期的に開催される委員会に報告され、評価を受けると共に、日米がん研究協力事業・高LET放射線治療部会、並びに厚生省がん研究助成金、文部省がん特別研究との協力も本研究の発展に寄与するところが大きかった。

さらに、70 MeV 陽子線治療臨床トライアルに必要なプロトコルの整備が進められた。

昭和50年1月より昭和53年12月までに速中性子線治療を受けた患者は397名であり、部位別の分類はTable 1. のとおりであり、放医研の病院の特徴がよくあらわれる。すなわち、子宮頸癌を中心とする女性性器癌患者が最も多く、悪性黒子腫、骨肉腫などの放射線感受性の低い腫瘍、並に局所進行癌等が速中性子線治療の対象となった。

## II 研究方法

速中性子線治療は30 MeV (d→Be) 中性子線を用いて行われた。線量率はTSD (target-surface-distance) 200 cm, 11.4×11.4 cm field, 30 μA の条件で42 rad (n, γ) / min である。γ線のコンタミネーションは主ビームの4%以下と推定された。

速中性子線治療はTable 2 に示すように3種類のスケジュールのもとに実施された。速中性子線単独治療は主として放射線抵抗性腫瘍、頭頸部癌の治療に用いられ、重要臓器が照射野に含まれる場合、また照射容積が大きくなる場合にはmixed beamによる治療が採用された。

一方、速中性子線治療効果と線量との関連を推定する方法として、正常組織(皮膚)の耐容線量のX線に対するRBEを1.8と定め、生物学的等価TDFによる治療計画法(中村 譲)を採用した。さらに速中性子線による腫瘍の治療効果と正常組織反応を記録する方法として5段階標示にしたがったスコアシステムを用いた。正常組織に関しては、(1)反応を認めない、(2)軽い反応を認めるが治療を必要としない、(3)一時的に治療を必要とする反応、(4)持続的な治療が必要な障害、(5)回復不可能な障害、を基本としてスコアを組立てた。

尚、治療後2ヶ月以内、並に6ヶ月以降に明となる正常組織反応をそれぞれ早期反応、晚期反応とした。Table 3は代表的な晚期反応スコアの例である。

Mixed beam治療については、最初、速中性子線の1回照射線量を80 rad として出発したが、正常組織の障害が予想よりやや著明であったので昭和53年10月より72 radとして線量を10%低下させた。それ以降は結果正常組織の障害の頻度も減少し、局所制禦率も現在のところ良好である。

## III 研究結果

昭和53年12月までに治療を受けた患者について調査した早期反応をTable 4に示す。

速中性子線単独治療, mixed beam, 速中性子線boost治療による局所制禦率は、それぞれ34%, 48.2%, 39.1%となり速中性子線単独治療による治療成績が他の治療群よりもやや低い。この理由は速中性子線単独治療群に放射線感受性の低い腫瘍が数多く含まれたためと推定される。一方、皮膚のmoist desquamationなどスコア“4”に相当する反応は全症例の8.4%に認められたものの、永続的な障害に移行した症例はない。この治療成績は従来の放射線治療によって根治が困難であった症例を対象とした成績としては評価に値するものと考えられる。

しかし、TDF120に相当する線量を上廻って治療が行われた場合の皮下組織の晚期反応はかなり著しく、TDF110前後の線量によって根治を計らなければならない。それでも尚痛が残存した場合には手術、凍結手術等の治療手段を積極的に取り入れることによって根治を計ることが速中性子線治療に関しても必要なことである。速中性子線治療後少くとも6ヶ月以上経過を追求できた症例についての成績は以下のとおりである。

(1) 局所進行癌:

(a) 子宮頸癌:

子宮頸癌のT<sub>3</sub>, T<sub>4a</sub>症例の中でも癌の大きさが鷲卵大以上の群が速中性子線治療の対象となった。

これらの症例の中で癌の大きさが“中”の群では、速中性子線群, X線治療群について、



それぞれ 83.3%, 71.4% の治療率となり速中性子線治療の効果が明らかであるが、癌の大きさがそれ以上となると両者の間の治癒率に大きな差がなくなる。すなわち治療容積が限度を超えた場合の耐容線量が低下する等の理由によって速中性子線をもってしても治療成績の改善には限界がありそうに思える。

一方、治療経過中に採取した病理組織が同じ所見を示した場合でも Table 5 に示したように速中性子線治療を受けた群が将来局所治癒に結びつく可能性が大きく、速中性子線の治療効果を裏づけている。

#### (b) 肺 癌 :

肺野型の孤立性肺癌を主な治療対象とした。全症例について調査した1年、2年生存率はそれぞれ50%, 20%を示した。手術不能な腺癌患者で3年以上健在な症例がある。パンコースト型肺癌の疼痛軽減と局所制御に速中性子線は従来の放射線治療よりはるかに効果がある。但し、照射容積が大きくなった場合の肺線維症の頻度は増加するので必要限度以上に照射野を拡大しないこと、治療方針として boost 治療を積極的に採用することなどが3年間のトライアルによって得られた教訓である。

#### (c) 頭頸部癌 :

進行した口腔癌、咽頭癌を対象として行った速中性子線の効果は優れている (Table 6)。

上顎癌に対する速中性子線の治療方針は未だ十分に定っていないが、従来の放射線との術前照射による治療効果比較が今後の主要な研究課題となる。

TDF 110に相当する線量の照射が頭頸部癌に対する標準的な治療方針であるが、残存した癌は、Sulvage Operation, 凍結手術などの治療を組合せることによって処置されるべきであり術後の障害も予想したよりも少ない。

頸部転移した固定リンパ節は TDF 100 に相当する速中性子線治療によって十分コントロール

でき可能性があることが分った。

#### (d) 食道癌 :

食道癌に対する速中性子線の治療効果はX線よりも優れている。速中性子線治療20例とX線治療例49例についての相互比較によって局所治癒率は速中性子線群の成績が優れていることが明らかになった。また食道癌の術前照射効果を組織学的に検索した結果によると癌の深達度が深い a<sub>2</sub>, a<sub>3</sub> の症例、並びに分化型扁平上皮癌への速中性子線効果が著しい (Table 7)。

#### (e) Glioblastoma multiforme :

Glioblastoma multiforme への速中性子線の全脳照射は見合せ、臨床診断結果に基き必要最小限の照射野による治療 (mixed beam) と boost 治療を基本的な治療方針とした。治療を受けた10症例の平均生存月数は16か月であり欧米の7.6か月 (mixed beam), 9.4ヶ月 (中性子単独治療) を上まっている。

#### (f) 泌尿器癌 :

膀胱癌の T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> 症例が速中性子線治療の対象となったが、T<sub>4</sub> 症例は患者の管理等に問題があり速中性子線治療の対象とはなり難い。膀胱癌 T<sub>3</sub> 症例の中で治療後長期生存した患者について調査した結果によると TDF 100 に相当する速中性子線量を超えなければ膀胱機能はよく保存されることが予測できた。

速中性子線治療を受けた前立腺癌の Stage C 8例の全例が現在局所治癒の状況にある。

#### (2) 放射線抵抗性癌 :

##### (a) 骨肉腫 :

骨肉腫は学令期に発生頻度が高い悪性腫瘍であり、患肢の温存が治療効果を改善することと共に重要な研究課題である。速中性子線治療を受けた骨肉腫例の48か月後の生存率は73%を示し、従来の放射線治療成績をかなり上廻っている。骨肉腫に対する速中性子線のX線に対するRBEは臨床的に5.0を上廻ることが明らかになったが、軟骨肉腫の放射線感受性は骨肉腫より僅かながら

低い値を示している。

一方、TDF120を超えて治療が行われた場合に出現する皮下組織の線維症はかなり著しい。

骨肉腫に対する速中性子線の治療方針は略々確立されて来た。

(b) 悪性黒色腫：

従来の放射線によっては10,000 rad以上の線量が必要であった悪性黒色腫がTDF110前後の速中性子線量によって局所治療できる可能性がトライアルを通じて明らかになってきた。さらにTDF60～110による治療後残存腫瘍を手術切除することにより手術範囲を著しく縮小することが可能となり、機能保存にも大きく貢献することができた。

残存悪性黒色腫に対する凍結手術は非常に効果的であり根治を目標とする治療技術として貴重であった。

悪性黒色腫は速中性子線治療の適応である。

(c) 軟部組織肉腫：

速中性子線治療6カ月後の軟部組織肉腫の局所治療率は7/9となったが、治療症例中2例には切断手術が必要であった。

治療終了後2年を経て皮下組織に厳しい線維症を生じた1症例があり、治療容積が大きな場合の治療線量と治療方針に関して今後検討が必要である。

IV 結 論：

約3年にわたる速中性子線治療臨床トライアルを通じて癌に対する治療線量と正常組織の耐容線量が略々推定できるようになった。

臨床トライアルの方針にしたがって治療を進め、正常組織の晩期反応の評価と、適応をより明確にしなければならない。

陽子線治療に関する設備整備が進められたが、臨床トライアルは次期の特別研究のもとで実施されることとなった。

TABLE 1

NUMBER OF THE PATIENTS TREATED WITH 30 MeV(d-Be) NEUTRONS  
AT NIRS (Nov. 1975 - Dec. 1978)

Female gynecological tumors .....	112 ( 38 )
Carcinoma of the Esophagus .....	46 ( 3 )
Malignant Bone Tumor .....	41 ( 8 )
Carcinoma of the Head & Neck.....	41 ( 15 )
Carcinoma of the Lung .....	34 ( 3 )
Malignant Melanoma .....	31 ( 7 )
Soft Tissue Sarcoma .....	20 ( 6 )
Gioblastoma .....	11 ( 0 )
Carcinoma of the Urinary Bladder .....	9 ( 1 )
Carcinoma of the Prostate .....	9 ( 0 )
Carcinoma of the Stomach .....	7 ( 0 )
Chordoma .....	6 ( 6 )
Others .....	30 ( 9 )
Total .....	397 ( 96 )

( ) : No. of patients with recurrent tumor.

Table 2

TREATMENT SCHEDULE FOR FAST NEUTRON THERAPY

I : FAST NEUTRON ONLY :

A) 130 rad x 12 fraction / 4 weeks

B) 110 rad x 15 fraction / 5 weeks

C) 90 rad x 18 fraction / 6 weeks

II : MIXED BEAM :

	Mon.	Tue.	Wed.	Thu.	Fri.
Radiation	N	X	X	X	N
Dose	72	170	170	170	72
	( 5 weeks or 6 weeks )				

III : FAST NEUTRON BOOST :

X - rays : 4000 - 5000 rad / 4 - 5 weeks

Neutrons : 1500 rad x-ray equivalent dose in 1.5 - 2 weeks  
( shrinking field )

TABLE 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

LOCAL CONTROL RATE OF TUMOR AND RATE OF COMPLICATION FOLLOWING  
 FAST NEUTRON THERAPY (EARLY EFFECT)

	No of Patients	Local Control	Complication
Neutron Only	100	34 (34%)	15 (15%)
Mixed Beam	147	71 (48.2%)	8 (5.4%)
Neutron Boost	110	43 (39.1%)	7 (6.3%)
Total Cases	357	148 (41.4%)	30 (8.4%)

This analysis was carried out for 397 patients treated between Nov., 1975 and December, 1978.

40 patients were excluded from this study; preoperative irradiation 10, bleeding of esophagus 1, others 29.

TABLE 5

RESULTS OF STUDIES FOR ESTIMATION OF CORRELATION  
BETWEEN LOCAL CONTROL AND PATHOLOGICAL EVIDENCE IN  
THE TREATMENT OF CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX.

PATHOLOGICAL SCORING	RESULT OF TREATMENT			
	FAST NEUTRONS		X-RAYS	
	CONTROL	FAILURE	CONTROL	FAILURE
GRADE I*	8	1	7	2
GRADE II	12	1	3	2
GRADE III	1	1	1	1
GRADE IV	0	2	0	1
GRADE V	0	0	0	0

(NIRS, 1979)

\*GRADE : (I) No cancer cells.  
(II) No cancer cells (atypical cells)  
(III) No viable cells. (IV) Destructive tumor nest.  
(V) Active tumor nest.

TABLE 6

RESULTS OF TREATMENT WITH 30 MeV d-Be NEUTRONS  
FOR CARCINOMA OF THE HEAD & NECK (NIRS)

PRIMARY REGION	STAGE	LOCAL CONTROL	COMPLICATION
ORAL CAVITY	T <sub>3</sub> , N <sub>1-3</sub> , M <sub>0</sub>	8/15 (53%)	3/15
OROPHARYNX	T <sub>2-3</sub> , N <sub>1-3</sub> , M <sub>0</sub>	5/7 (71%)	1/7
NASOPHARYNX	T <sub>3-4</sub> , N <sub>1-3</sub> , M <sub>0</sub>	2/3 ( - )	1/3
MAXILLA		1/4 ( - )	-
LALYNX	T <sub>3-4</sub> , N <sub>1-3</sub> , M <sub>0</sub>	0/2 ( - )	-
		16/31 (51.6%)	5/31 (16%)

October, 1979

TABLE 7

RESULTS OF CLINICAL TRIAL WITH FAST NEUTRONS and PHOTON BEAMS  
FOR CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS (NIRS)

Effect of Treatment (X-ray finding)	FAST NEUTRONS (20 Cases)	PHOTONS (49 Cases)
Grad I Complete disappearance	9 (45.0%)	18 (36.8%)
Grad II Incomplet disappearance	7 (35.0%)	6 (12.2%)
Grad III Reduetion	4 (20.0%)	22 (44.9%)
Grad IV No change	0 ( - )	2 (4.1%)
Grad V Enlargement	0 ( - )	1 (2.0%)

1979. September

I 総説      General review

1 NIRS-Chiba Isochrobus Cyclotron 1978

National Institute of Radiological Sciences  
Anagawa, Chiba, Japan

March 1979

H. Ogawa, Y. Kumamoto, T. Yamada

and

T. Hiramoto

Cyclotron Section

Division of Technical Services.



## 1) Introduction

In the period from January to December 1978, the NIRS-Chiba Isochronous Cyclotron has been utilized regularly for medical and biological applications, i.e., clinical trial of fast neutron therapy, radiobiology and production of short-lived radioactive nuclides.

The clinical trial of fast neutron therapy began on Nov. 28, 1975. 143 patients had entered the trial in 1978, and the number of patient treated with fast neutrons totals 399 individuals. The distribution of tumors treated is; female gynecological tumor—112, carcinoma of esophagus—48, malignant bone tumor—41, carcinoma of the head and neck—41, carcinoma of the lung—34, malignant melanoma—31, soft tissue sarcoma—20, malignant brain tumor—11, carcinoma of bladder—9, carcinoma of prostate—9, carcinoma of the stomach—7, chordoma—6, others—30. About one-fourth of these patients were suffered from recurrent tumor.

For the study of proton therapy, a new beam course  $c_8$  including a beam spot scanner was installed in the cave for general experiments. Two methods of proton irradiation are planned; broad beam irradiation and spot scanning irradiation in which a spot beam is swept over treatment area by two scanning magnet in orthogonal planes. The test of the beam handling system is in progress and the start of the clinical trial is scheduled on the middle of 1979.

The clinical group started a new project: adrenal scanning by labelled 6 $\beta$ -iodomethyl-19-norcholest-5(10)-en-3 $\beta$ -ol (NCL-6-I) with the  $^{123}\text{I}$  of high radiochemical purity. Clinical experimentations have been performed in 5 cases, and succeeded in obtaining clear imaging. The optimal examination time was found to be 42 - 72 hours after intravenous injection. It is far shorter than by the conventional methods and the radiation dose can be reduced. The other clinical studies such as lung function studies with  $^{11}\text{CO}$ ,

$^{11}\text{CO}_2$  or  $^{13}\text{N}_2$ , liver studies with  $^{13}\text{NH}_3$ , heart studies with  $^{13}\text{NH}_3$  and blood studies with  $^{11}\text{CO}$  are continued.

Several troubles have arisen on the machine in this period. In June, a part of the high voltage power supply for rf tubes burned and the machine was shut down for a week. The fire was caused by fatigue of the crowbar ignitron and inappropriate interlock inside the power supply. The other troubles were comparatively insignificant.

## 2) Machine research and improvement

The development of a heavy ion source has been continued. The ion source is of type of the PIG with self-heated cathodes and can be installed radially by the use of equipment for the standard source. The anode and cathode holders are made of water-cooled copper. The anode has an arc chamber of 8 mm in diameter. The cathodes are made of tantalum and are inserted to the cathode holders. The arc current is controlled by a tetrode connected in series with the ion source. The experiment shows that the loose contact between the cathode and the holder is suitable for obtaining low charge state ions with a cathode life of more than fifteen hours resulting from high cathode temperature and low arc voltage. On the contrary, the tight contact is suitable for highly charged ions though the cathode life is about two hours. Typical results obtained with the heavy ion source are listed in Table I. At present the maximum energy of heavy ion  $T_{\max} = 90 \times Q^2/A$ . The relation between kinetic energy and orbital frequency is shown in Fig. 1. Augmentation of k number up to 110 is scheduled in 1980 since the possible highest energy is desirable for the study of radiobiology.

A simple external beam-phase stabilizer was developed to improve the beam stability. It consists of a frequency doubler, a capacitive pick-up head, a tuned amplifier and a vector meter. The phase difference between frequency-doubled cyclotron rf and second harmonic component of the picked-up beam pulse train is detected by the vector meter, the output of which controls the current flowing into the outermost trimming coil so that the fluctuation of the beam-phase is compensated. The second harmonic of the beam pulse train is selected by the tuned amplifier. By the use of this stabilizer, the drift of the external beam-phase is kept within  $\pm 0.2^\circ/\text{hr}$ . This corresponds to a regulation of magnetic field of  $2 \times 10^{-6}$  assuming the frequency is very stable. Actual application in neutron therapy proved that this system is very effective to improve the stability of both the

beam intensity and beam position on the target.

With the existing power supplies for the main and trimming coils, protons can be accelerated up to 73 MeV. But those of energy exceeding 60 MeV have not been extracted so far due to less capacity in the power supply for the magnetic channel. A more powerful supply of thyristor type was developed and replaced for the old one. Protons up to maximum energy, thus, became available in the external courses.

3) Partition of machine time

The machine time for exploitation from January to December 1978 was divided following three periods:

- 1st period ..... 17 Jan. — 15 April
- 2nd period ..... 8 May — 29 July
- 3rd period ..... 25 Sept.— 9 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 fast neutron therapy .....	336.2 hr
- Production of radioactive nuclides .....	334.1
- Dosimetry (physical) .....	163.4
- Radiobiology .....	144.8
- Test of beam handling system in c <sub>8</sub> course ...	67.5
- Health physics .....	49.2
- Development of heavy ions .....	217.0
- Machine research .....	33.0
- Maintenance operation .....	86.6
.....	
	1431.8.

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 cyclotron or preparation of radioactive nuclides, dose received by finger has been monitored by TLD.

Cyclotron crew

In this period they received, in average, 0.42 rem on whole body. The maximum was 0.8 rem. Six persons engaged in hot jobs and the dose received by finger was 0.4 rem in average.

Radioisotope preparing crew

Six persons worked for preparation of radiopharmaceuticals. They received, in average, 0.52 rem on whole body and 4.8 rem on finger.

## 5) Principal characteristics of cyclotron

### Magnet

- Pole face diameter	215 cm
- Extraction radius	92 cm
- Gap	min. 16.6 cm : Field 16.5 kG at $0.28 \times 10^6$
	max. 40.5 cm : Field 8.6 kG ampere-turns
- Average field at maximum radius	14 kG
- 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	$10^{-6}$
- 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	$\sim 1$ $\mu$ s

Ion source

- Type Livingstone-Jones for  
light ions
- Location FIG for heavy ions  
internal

Extraction

- System electrostatic deflector,  
magnetic channel  
gradient corrector

Characteristic beams

- Energy of proton 5 - 73 MeV, variable
- Energy of deuteron 10 - 43 MeV, variable
- Energy of He<sup>++</sup> 18 - 100 MeV, variable
- Energy of alpha particle 24 - 86 MeV, variable
- External current of proton 20  $\mu$ A
- External current of deuteron 40  $\mu$ A
- External current of He<sup>++</sup> 20  $\mu$ A
- External current of alpha particle 20  $\mu$ A
- Heavy ions: see Table I and Fig. 1.



6) List of personnel

Cyclotron board

Chairman	HIROYOSHI IIDA	(Div. of Training School)
Vice-chairman	YOICHIRO UMEGAKI	(Div. of Clinical Research)
Vice-chairman	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  
TATSUO KONDO  
YUKIO SATO  
MINORU TAZAWA  
KATSUTO TASHIRO  
NAOKATA SUZUKI  
RYO FUJII  
HIROMI SHIBUYA (secretary)

Staff of radioactive nuclide production

TATSUO IDO  
KIKUO YOSHIKAWA  
KENGO SOGA  
KAZUTOSHI SUZUKI  
KAZUHIKO TAMATE

7) Publications

T. MARUYAMA, T. INADA, T. HIRAOKA, K. KAWACHI, T. HASHIZUME,  
H. TSUNEMOTO, Y. KUTSUTANI, Y. UMEGAKI.

Design and Evaluation of Semicontinuously Variable Collimator for  
a Cyclotron Neutron.

Nipp. Act. Radiol. 38 (1978) 633.

T. INADA, K. KAWACHI, T. KANAI, H. OGAWA, Y. KUMAMOTO, T. YAMADA.  
NIRS Proton Therapy Control System.

Proc. 2nd Symp. Accelerator Sci. and Technol. (INS Univ. of Tokyo,  
1978) 245.

S. MORITA, H. TSUNEMOTO, Y. UMEGAKI, M. URANO.

Preliminary Clinical Results of Fast Neutron Therapy with NIRS  
Medical Cyclotron.

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 3 (1977) 281.

H. TSUNEMOTO.

Indication for Fast Neutron Therapy.

Biomedicine and Therapeutics, 1 (1978) 379.

H. TSUNEMOTO.

Radiation Therapy with Heavy Charged Particles.

Jap. J. Cancer clin. 24 (1978) 910.

H. TSUNEMOTO, T. ARAI, S. MORITA, T. ISHIKAWA, M. NAKANO.

Problems for Clinical Trial with Fast Neutrons.

Jap. j. Cancer Clin. 24 (1978) 1001.

T. YADA, I. FURUNO, H. MATSUDAIRA, T. MARUYAMA.

Induction and Repair of DNA Strand Breaks in Cultured Mammalian  
Cells following Fast Neutron Irradiation.

Jap. J. Cancer Clin. 24 (1978) 992.

R. IWATA, K. SUZUKI, T. IDO, K. TAMATE, K. YOSHIKAWA, Y. KASHIDA.  
Simple Method for Producing  $^{13}\text{N}$  and  $^{15}\text{O}$  by Proton Bombardment of  
Aqueous Phase.

Radioisotopes, 27 (1978) 563.

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

Caffeine- $^{11}\text{C}$ , Ephedrine- $^{11}\text{C}$  and Methylephedrine- $^{11}\text{C}$ : Synthesis  
and Distribution in Mice.

Radioisotopes, 27 (1978) 451.

T. RIKITAKE, K. KIMURA, S. HASEGAWA.

Inhalation RI-Angiography with  $^{11}\text{CO}$  Gas.

First Report: Fundamental Study of the Inhalation.

Jap. J. Angiography, 18 (1978) 69.

T. RIKITAKE, K. KIMURA, S. HASEGAWA.

Inhalation RI-Angiography with  $^{11}\text{CO}$  Gas.

Second Report: Evaluation on the Clinical Use.

Jap. J. Angiography, 18 (1978) 73.

T. RIKITAKE, Y. TATENO, N. ARIMIZU.

Bone Positronscintigram by  $^{18}\text{F}$  - Comparative study with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -  
Labelled Pyrophosphate.

Nipp. Act. Radiol. 38 (1978) 28.

T. RIKITAKE, Y. TATENO, A. YAMANE, T. MATSUMOTO, Y. UMEGAKI.

Short-lived Cyclotron Produced Radionuclides Evaluation on the  
Myocardial Imaging Agents - Fundamental Studies on the N-labelled  
Ammonia.

J. Nucl. Med. Japan, 15 (1978) 69.

T. MARUYAMA, T. HASHIZUME, Y. KURATA, Z. MURAKOSHI, N. OKAMOTO.

Radiation Safety at NIRS Cyclotron Facility.

Proc. 2nd Symp. Accelerator Sci. and Technol. (INS Univ. of Tokyo,  
1978) 138.

Ions	Energy (MeV)	Extracted beam current (e $\mu$ A)	Arc volt. (v)	Arc curr. (A)	Gas flow (sccm)
$^{12}\text{C}^{4+}$	101	9.0	420	4.4	0.4
$^{12}\text{C}^{5+}$	157	0.04 (0.048)	600	4.3	1.5
$^{14}\text{N}^{4+}$	86	8.5	370	4.5	0.5
$^{14}\text{N}^{5+}$	135	2.0	470	5.3	0.8
$^{14}\text{N}^{6+}$	194	0.006 (0.012)	670	3.3	1.1
$^{16}\text{O}^{5+}$	118	4.0 (5.2)	520	4.4	1.4
$^{16}\text{O}^{6+}$	170	0.3 (0.46)	630	3.9	1.7
$^{20}\text{Ne}^{5+}$	98	1.3 (1.8)	280	3.0	0.9
$^{20}\text{Ne}^{6+}$	138	1.1 (1.6)	690	3.7	1.1
$^{20}\text{Ne}^{7+}$	185	0.01 (0.03)	600	4.1	1.0
$^{20}\text{Ne}^{8+}$	242	0.0045	530	5.0	1.2
$^{22}\text{Ne}^{6+}$	124	0.03	510	4.1	0.7

Table I - Typical performance of the heavy ion source.

Figures in the bracket are the maximum values.

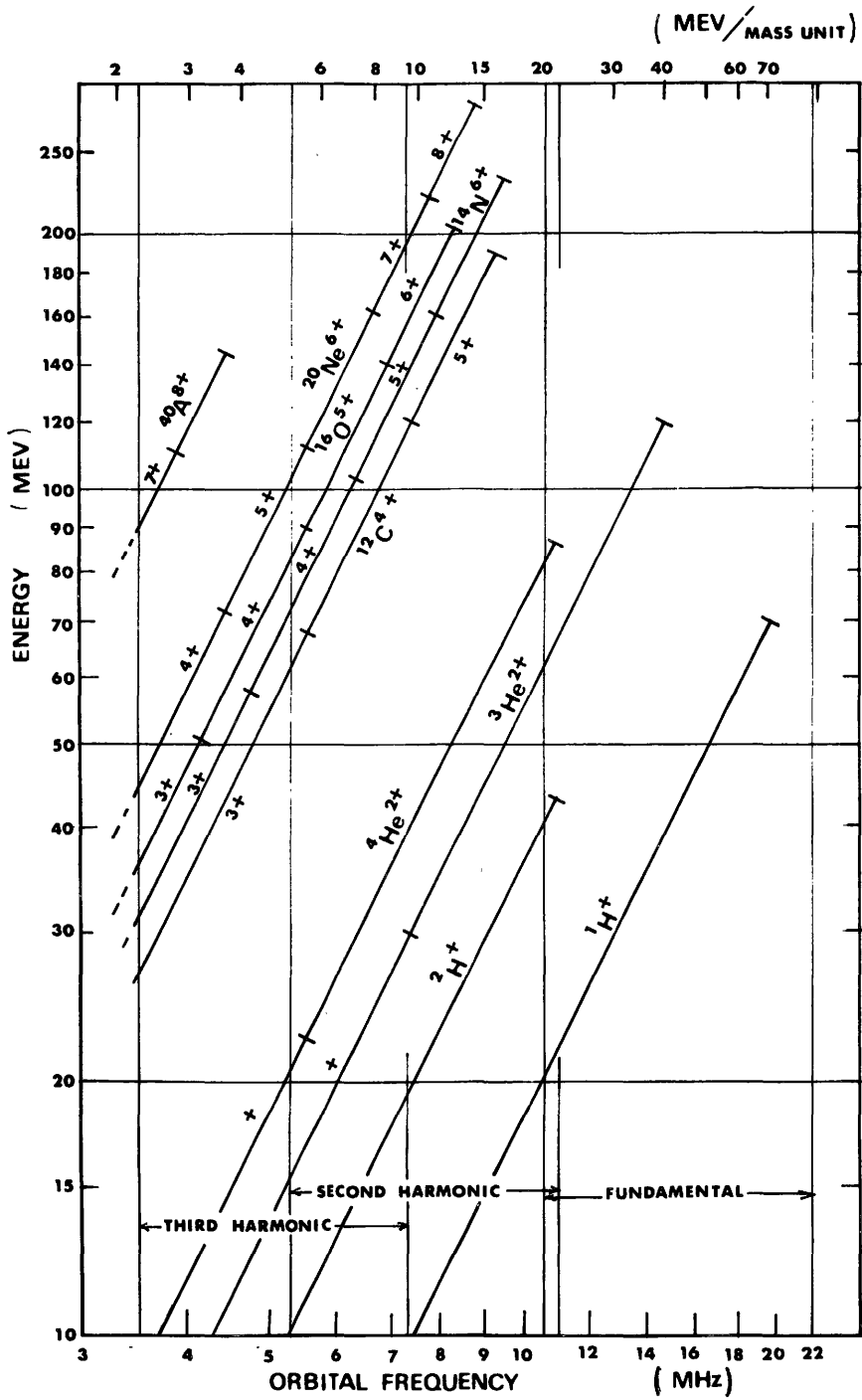


Fig. 1. Kinetic energy vs. orbital frequency of the NIRS-Chiba Isochronous Cyclotron.

1ST FLOOR

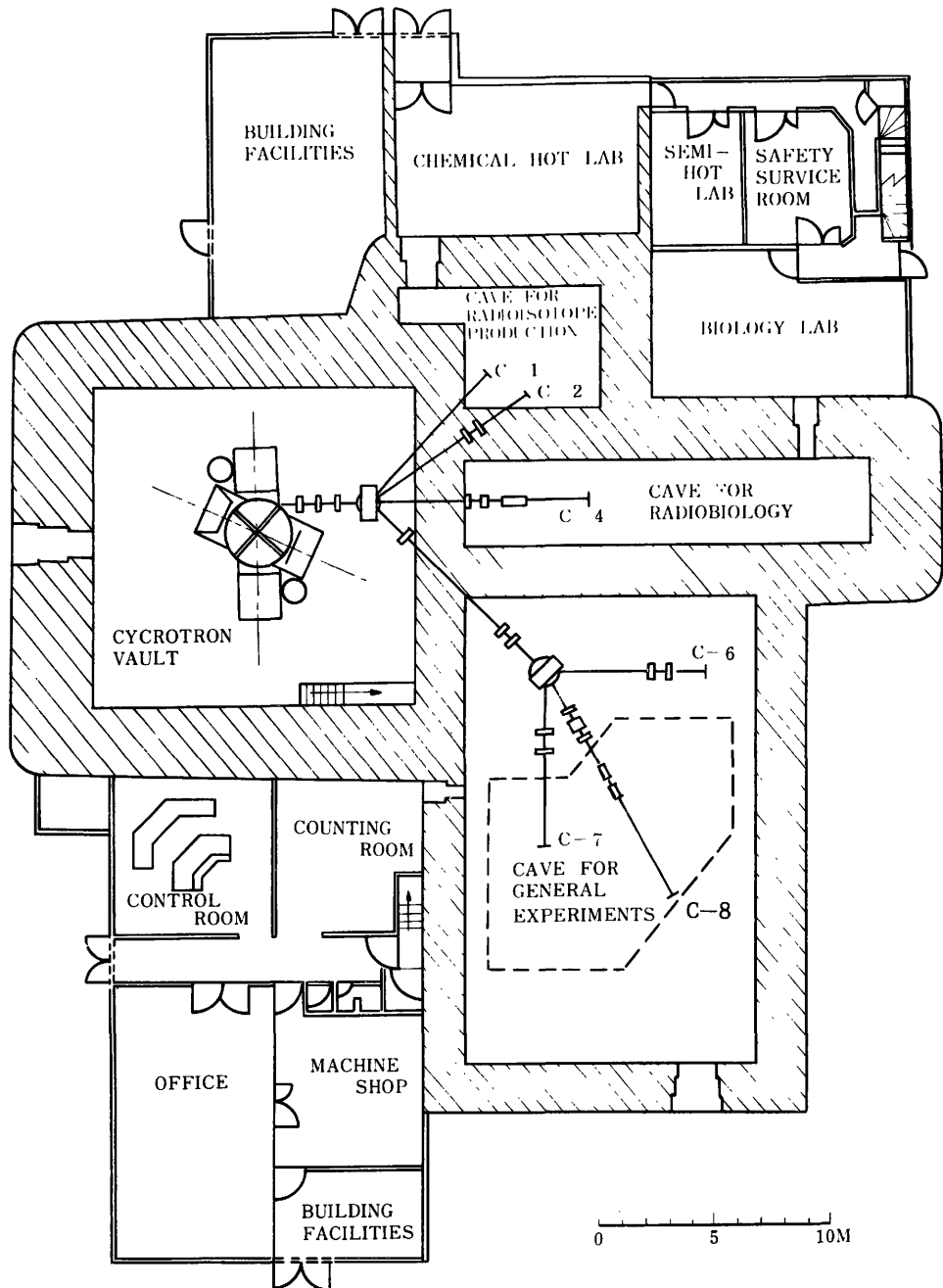


Fig. 2. Cyclotron building, 1st Floor.

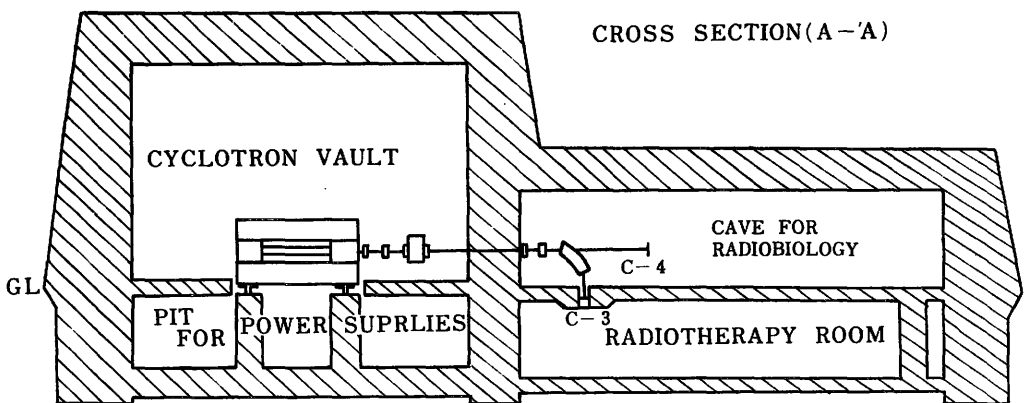
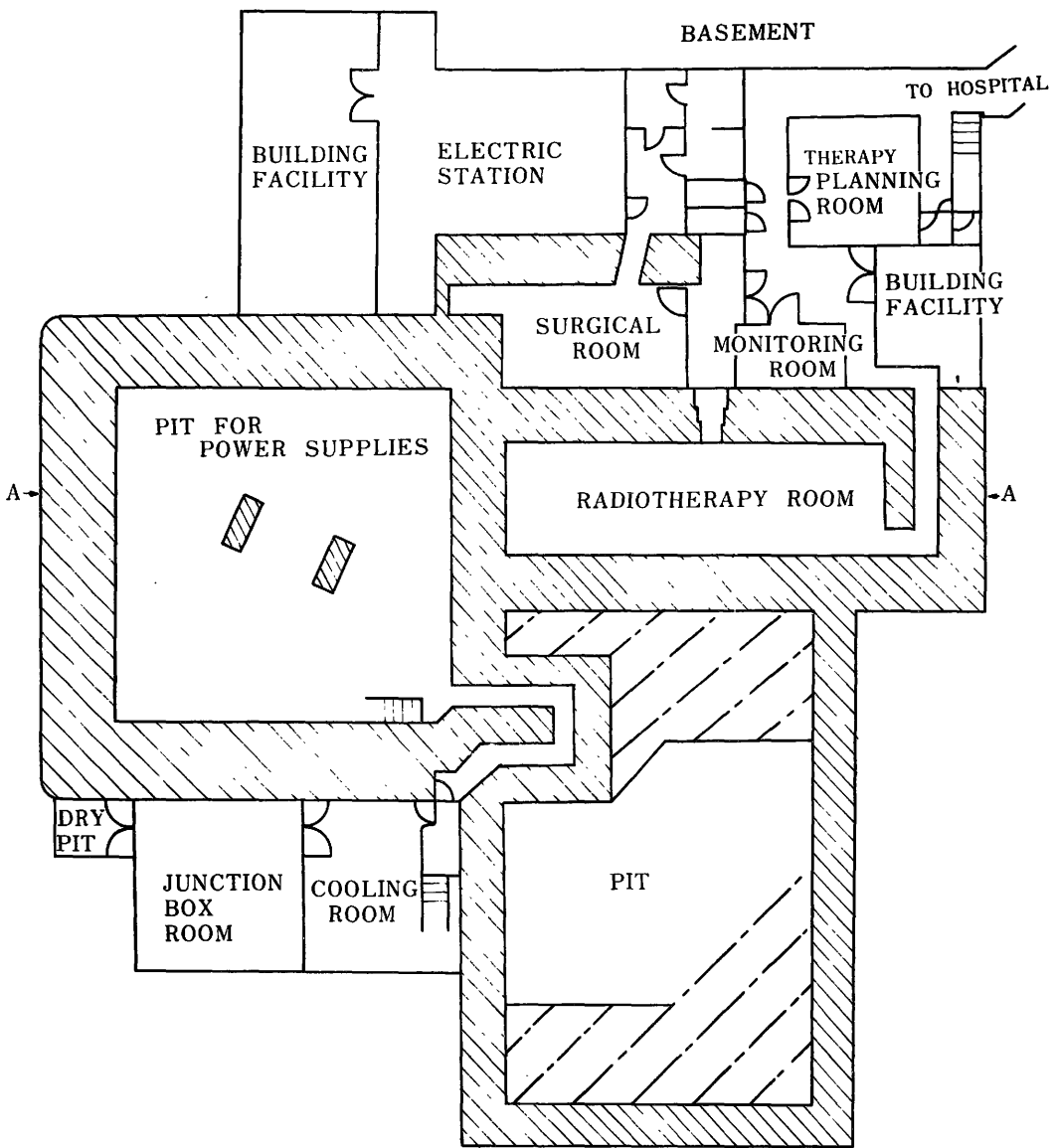


Fig. 3. Cyclotron building, basement and cross section.

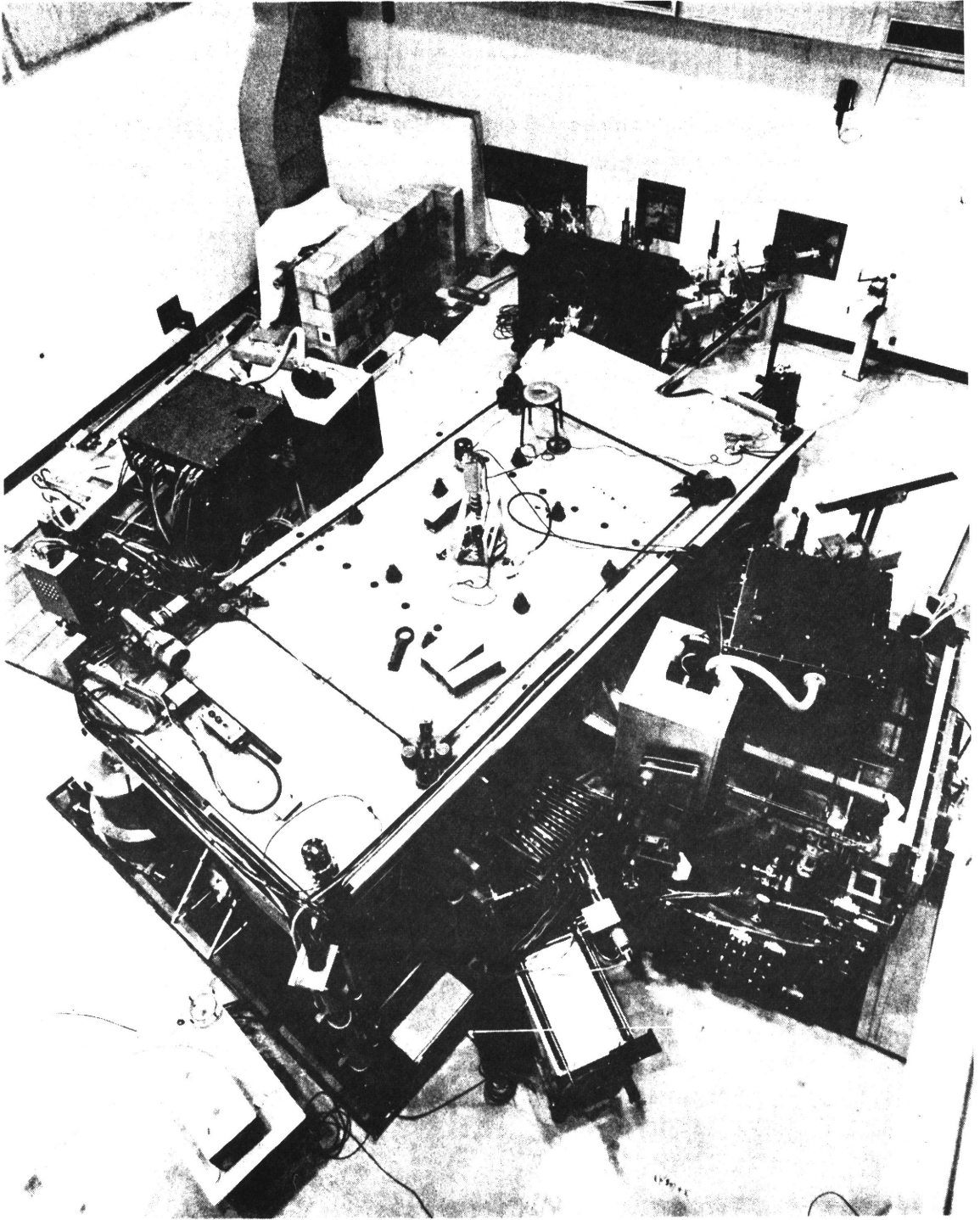


Fig. 4. Cyclotron.



# 放射線医学総合研究所における サイクロトロン製造放射性核種の 臨床応用の現況

●放射線医学総合研究所 臨床研究部

館野之男  
力武知之

## はじめに

放射線医学総合研究所のサイクロトロンで製造された放射性核種の臨床応用は昭和51年2月25日の $^{13}\text{N}$ アンモニアで始められた。当初は自家生産の放射性薬剤の品質管理法がオーソライズされていなかったため、経消化管的あるいは経気道的利用に限られていたが、昭和52年6月にいたり「放医研サイクロトロン製造放射薬剤の品質管理基準」<sup>1)</sup>が所外の専門家を含む「短寿命および陽電子R Iの医学利用に関する研究委員会」で承認され、経静脈的利用なども可能になった。

現在この「品質管理基準」の各論に記載されているのは $^{13}\text{N}$ 窒素ガス、 $^{13}\text{N}$ アンモニア水、 $^{13}\text{N}$ アンモニア注射液、 $^{11}\text{C}$ 一酸化炭素ガス、 $^{11}\text{C}$ 二酸化炭素ガス、 $^{18}\text{F}$ フッ化ナトリウム溶液、 $^{18}\text{F}$ フッ化ナトリウム注射液の7種であるので、この論文の取扱う範囲も、この7種に限られることになる。

なお「短寿命および陽電子R Iの医学利用に関する研究委員会」のような組織は、このテーマのような研究を行なう際には極めて重要であるが、本稿では取扱わない。またその委員会で採択された「品質管理法基準」もこの研究の死命を制する重要点であるが、これに関しては櫻田先生の論文で詳しく紹介されると思われるので、そちらを御覧戴きたい。

## 1. 放射性ガスによる局所肺機能検査<sup>3)4)12)14)</sup>

$^{11}\text{C}$ 一酸化炭素ガス、 $^{11}\text{C}$ 二酸化炭素ガス、 $^{13}\text{N}$ 窒素ガスの三種は局所肺機能の検査に用いることを主なねらいとして研究を進めている。

### 1.1. イヌについての実験

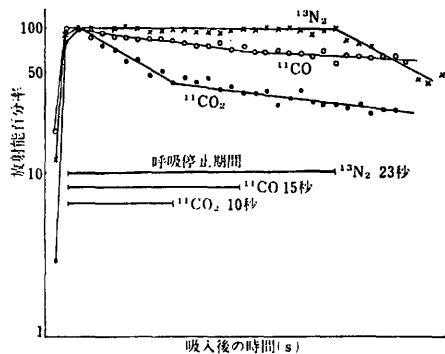


図1  $^{13}\text{N}_2$ 、 $^{11}\text{CO}_2$ 、 $^{11}\text{CO}$ 、吸入後の時間放射能曲線

臨床応用に先立って行なわれたイヌについての実験では図1のような結果が得られた。この実験は、麻酔したイヌに呼吸管理を行ないながら三種のガスを別々に吸入させ、それぞれ10秒ないし20秒の呼吸停止後、開放回路に切り換えて肺内ガスの洗い出しを行なっている。

一番上にある曲線は窒素ガスを用いた際の肺内放射能の時間一放射能曲線で、25秒間行なわれた呼吸停止の間、肺内の放射能は一定のままとどまり、呼吸開始とともに急速に洗い出されて行くのがわかる。これは窒素ガスが肺胞から血中へほとんど移行しないことを示すと思われる。

中程にある曲線は一酸化炭素のもので、このカーブによると一酸化炭素は、呼吸停止の間も肺野から少しずつ消失して行くことがわかる。また一番下の曲線は二酸化炭素のもので、これは呼吸停止の間も一酸化炭素よりもっと早いスピードで肺野から消失して行く。これらはいずれもガスが肺胞から血中へ拡散して行くためと考えられる。

なおこのグラフから読みとると、10秒の呼吸停止時間

中に二酸化炭素なら吸入量の55%が、また一酸化炭素なら15%が肺胞から血中へ移行したことになる。

以上の経過をシンチグラム像として見てみると、窒素ガスでは呼吸停止の間は肺および大気管支、気管などに留まっているのが見られ、周囲組織への拡散がないことを反映して極めてクリアな像を呈する。その後呼吸による洗い出しによって肺内放射能は急速に減衰する。一酸化炭素の場合ではまず肺が像として見え、その後時間の経過とともに心や大血管に放射能が集積する傾向がみられる。二酸化炭素の場合では、肺の形状は、放射能が肺周囲組織へ拡散して行くためか、あまり明瞭には認められない。

### 1.2. 肺モデルによる検討

$^{11}\text{CO}_2$  および  $^{11}\text{CO}$  の動態については West らのモデルを参考として次式の肺モデルを設定し解析を試みた。このモデルで前提としているのは (1)肺の全領域における吸入 R I の動態は肺胞と肺血流の2つのコンパートメントより成り立っていること (2)死腔内の放射能は肺胞のそれに較べて無視し得るほど小さいこと、である。

肺胞内の放射能を  $X_1(t)$ 、肺野内血液中の放射能を  $X_2(t)$  とし、肺胞より血中への移行係数を  $\lambda_1$ 、肺野内血液が流失し去ることによる消失係数を  $\lambda_2$  とすれば

$$X_1(t) = X_0 \cdot e^{-\lambda_1 t} \quad (1)$$

$$X_2(t) = X_0 \cdot \frac{\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} (e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t}) \quad (2)$$

したがって肺の全領域の計測される放射能は

$$X_1(t) + X_2(t) = X_0 \cdot \frac{1}{\lambda_1 - \lambda_2} (\lambda_1 e^{-\lambda_2 t} - \lambda_2 e^{-\lambda_1 t}) \quad (3)$$

実験により得られた測定値のうち、再循環の影響を受けないと思われる呼吸停止後10秒間までのデータを用いて上式にあてはめると

	$\lambda_1$	$\lambda_2$
$^{11}\text{CO}_2$	4.5	0.12
$^{11}\text{CO}$	0.039	0.25

が得られた。

この結果から次の結論が引き出せるように思われる。

1)  $^{11}\text{CO}_2$  は肺胞より血中への移行が速く  $\text{CO}_2$  の肺胞一終末毛細管較差はほとんどないであろう。したがって肺野内の  $^{11}\text{CO}_2$  の減衰はほとんど大部分肺血流に依存しているといつてよいであろう。

2)  $^{11}\text{CO}$  は肺胞より血中への移行がきわめて遅い。したがって肺野内の  $^{11}\text{CO}$  の減衰は主として肺胞一終末毛細管の拡散能に依存するといつてよいであろう。

### 1.3. 臨床例のシンチグラム

同一症例について同日に、 $^{13}\text{N}$ 窒素ガス、 $^{11}\text{C}$ 二酸

$^{13}\text{N}$

0-27sec

27-60

60-120

120-200

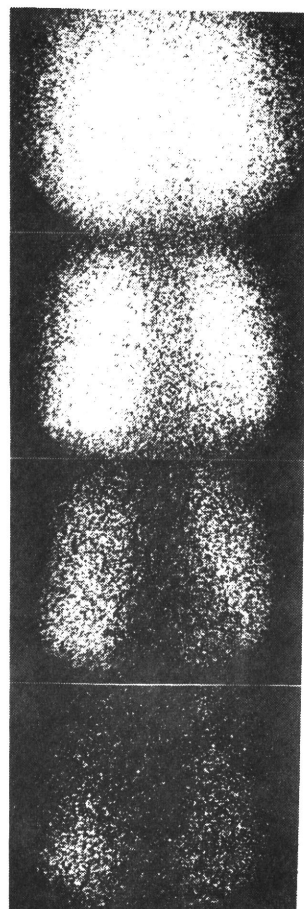


図2

化炭素ガス、 $^{11}\text{C}$ 一酸化炭素ガスの順に撮影したシンチグラムを第2～4図に示した。

$^{13}\text{N}$ 窒素ガスでは吸入呼吸停止中のシンチグラムは気道および肺胞に分布し、呼出がはじまると換気能に応じて急速にうすくなる。この例では右下肺野に換気の悪い部分のあることがわかる。

$^{11}\text{C}$   $\text{CO}_2$ 二酸化炭素ガスでは吸入直後からはじまる周囲組織への拡散を反映して肺の形はあまり明瞭には見られない。

$^{11}\text{C}$   $\text{CO}$ 一酸化炭素ガスの場合はまず肺の形が見えるが、それでも窒素ガスの場合ほど明瞭でない。その後時間の経過とともに  $^{11}\text{C}$   $\text{CO}$ 血液に移行するのを反映して心や大血管影が見えてくる。

### 1.4. 臨床例での $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$

前述の肺モデルに従って、正常人ボランティア3例の全肺領域での  $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ を算出したところ、次の値が得られた。

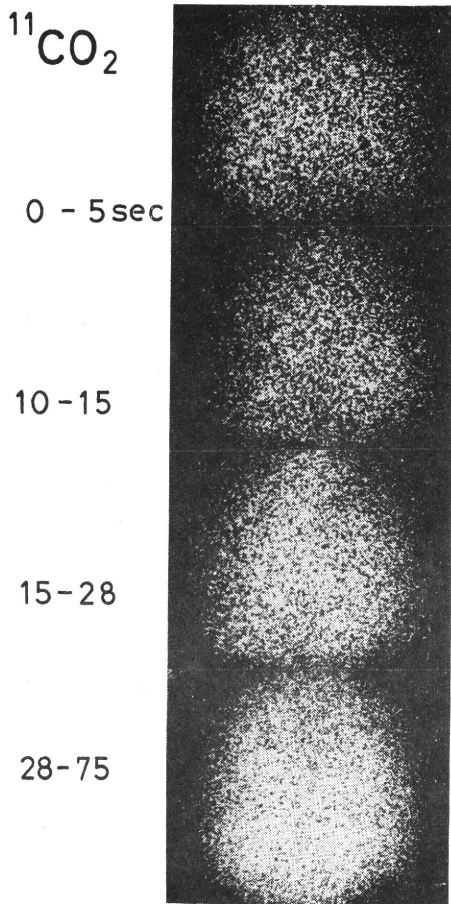


図 3

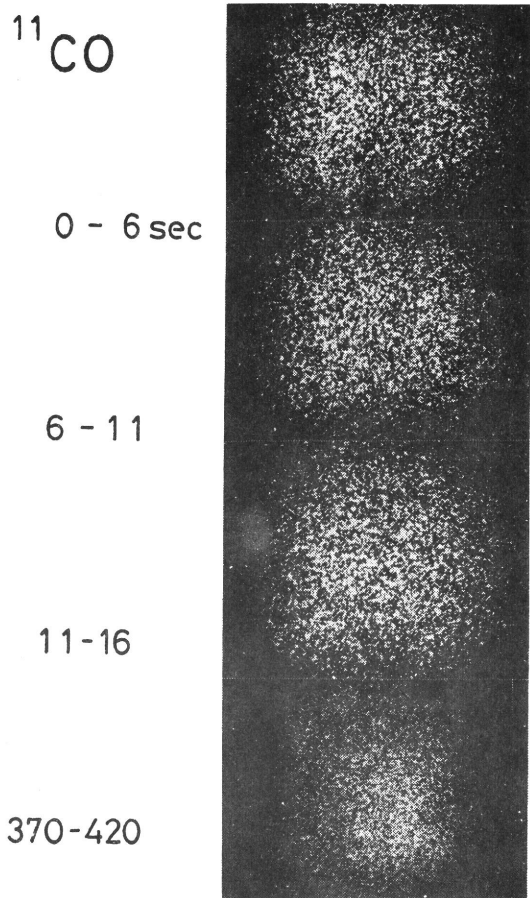


図 4

	$\lambda_1$	$\lambda_2$
	平均 (最小-最大)	平均 (最小-最大)
$^{11}\text{C O}_2$	0.99 (0.15~2.7)	0.061(0.052~0.078)
$^{11}\text{C O}$	0.29 (0.26~0.31)	0.050(0.044~0.057)

閉塞性肺疾患 3 例での  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  は次の値であった。

	$\lambda_1$	$\lambda_2$
	平均 (最小-最大)	平均 (最小-最大)
$^{11}\text{C O}_2$	10.0 (0.41~15.9)	0.043(0.020~0.072)
$^{11}\text{C O}$	0.28(0.24~0.32)	0.032(0.013~0.050)

以上のデータは肺生理ないし病理に種々な示唆を与えるが、測定精度その他にまだ問題が多いので深入りは避けたい。

さらに進んでこの種の解析を局所肺について行なおうとすると誤差の問題は増々重大になる。その最大のもの

はこの研究で用いた焦点検出器型ポジトロンカメラの時間分解能が悪く統計変動の極めて大きなデータを取捨わざるを得ないことにある。この点に関しては高速ポジトロンカメラの利用が最良の解決策であるので、当研究所ではこの目的に便利な高速多結晶型ポジトロンカメラも準備しつつある。

## 2. $^{11}\text{C O}$ ガス吸入法による 血液プールシンチグラム<sup>(10)(11)</sup>

血液プールシンチグラムは、初期には $^{131}\text{I}$  標識ヒト血清アルブミンが、現在では $^{99\text{m}}\text{Tc}$  標識ヒト血清アルブミンが主として用いられ、心包液の診断、大動脈瘤の診断、心室瘤の診断、胎盤の位置診断などに用いられてきた。これらはいずれも患者に対する侵襲の少なさが大きな利点と考えられているが、いずれも静注という操作が必要で、その点を考えると吸入しただけで赤血球の標識が可能な  $^{11}\text{C}$  一酸化炭素はこの種の検査の利点を大幅に

伸ばすものになると思われる。

$^{11}\text{C}$  一酸化炭素吸入による血液標識に要する時間、および標識率は次の通りである。

$^{11}\text{C}$  一酸化炭素を吸入させて吸気を保持すると、大腿部で測定した血液中の放射能に吸入開始後10秒くらいから急速に上昇しはじめ、20秒後に呼出させてもなお上昇がつづく。血中放射能強度は吸入開始後一分くらいでようやくプラトーに達する。

標識率については、 $^{11}\text{C}$  一酸化炭素吸入後10秒間の呼吸保持で吸入された  $^{11}\text{C}$  のうちの25%強が、また20秒間の呼吸保持では約50%が血液に標識される。ただしこの標識率は被検者による個人差がかなり大きい。なお血液に標識された  $^{11}\text{C}$  のうち99%は赤血球成分に標識されたものである。

### 3. $^{13}\text{N}$ アンモニア液注腸法による肝機能検査(経腸管性肝シンチグラム)<sup>(1)(2)(4)(5)(6)(7)</sup>

アンモニアはきわめて毒性の強い物質であるが、主として消化管内で、腸内細菌によるアミノ酸からのアンモニアの遊離および腸肝循環における腸管腔内排泄尿素の細菌ウレアーゼによる分解で発生する。しかし正常人の場合はこれらはほとんど全部門脈を通して肝へ運ばれ、そこで尿素、グルタミンなどに処理されてアンモニアのまま体循環へは入って行かない。ところがある種の肝疾患では病的に形成された側副血路を通り、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。

以上の事実に立脚して考えたとき、消化管内に  $^{13}\text{N}$  アンモニアを投与すれば門脈、肝、体循環がシンチグラムとして描記できるだろうし、これは肝・門脈系の疾患診断に役立つものと予想された。

#### 3.1. $^{13}\text{N}$ アンモニアによる経腸管性肝シンチグラム

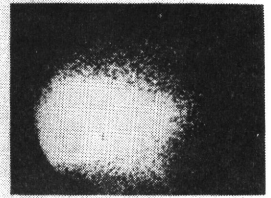
アンモニアの吸収は腸内 pH が低ると悪くなるので、pH8.1の炭酸アンモン液とし、肝門から15cm深さに挿入したカテーテルを通して腸内に投与する。また撮影のためにはシンチカメラを肝および心が同一視野に入るようセットする。この肝と心とを同一視野に入れるということは後で非常に役に立つ。

図5は正常例の経腸管性  $^{13}\text{N}$  アンモニア肝シンチグラムである。この図に見られるように正常例では一般に  $^{13}\text{N}$  アンモニア注腸直後といてよいほど早期から門脈像が現われはじめ、1分後には肝が見えはじめる。肝の放射能は15分ほどでプラトーに達する。これは  $^{13}\text{N}$  半減期が10分であることを考慮するとその後も肝への集積が続いていることを示す。また肝以外には放射能はほとんど認められない。

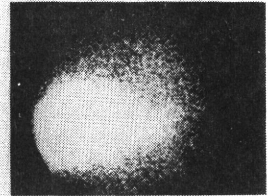
Normal Liver

F.T.  
m 35

0 - 5min



10 - 15min



20 - 25min

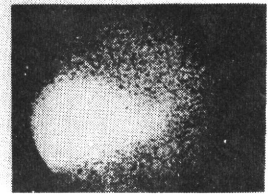


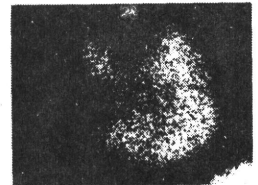
図5

Idiopathic Portal Hypertension

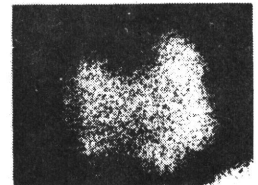
M.N.

f 57

0 - 5min



10 - 15min



20 - 25min

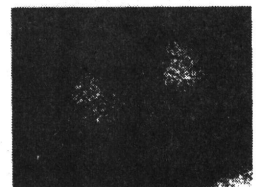


図6

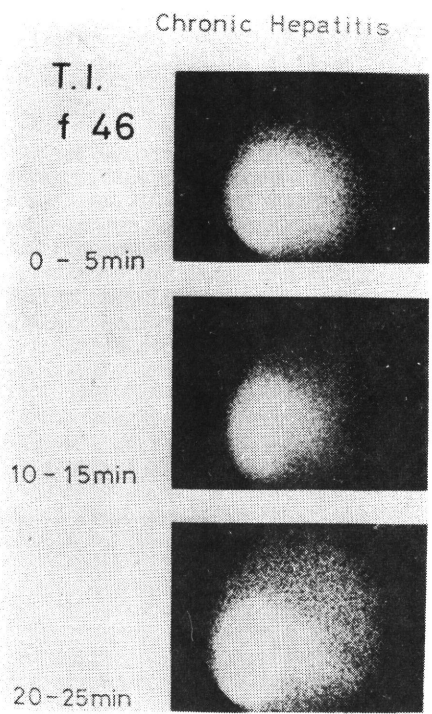


図7

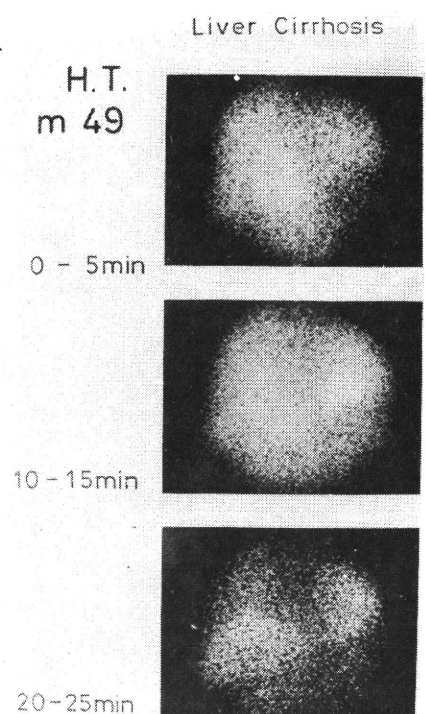


図9

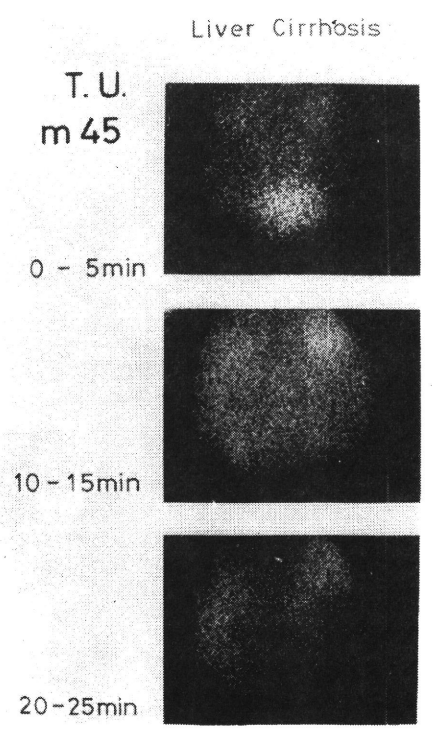


図8

図6には門脈流に異常のある症例を示す。この例は特発性門脈圧亢進症と診断されており、食道静脈瘤(++)、腹水(-)。<sup>13</sup>Nアンモニアによる経腸管性肝シンチグラムは前出の正常例とは全く違ったパターンを示す。すなわち、投与後5分では肝の領域にはほとんど放射能がなく、腹腔と肺に高い放射能が認められる。肝が描出されてくるのはずっと遅れて投与後20分になってからであり、この頃には正常と違って心も高度に描出されるようになる。以上の所見はこの症例の病態であるところの門脈流の滞、食道静脈瘤など側副血行路の形成、さらにはそれを通してのアンモニアの体循環への流入、その一部の心への摂取などを示すものである。

図7以下にさらに2~3の症例を示す。図7は慢性肝炎のもので<sup>13</sup>Nアンモニア経腸管性肝シンチグラム所見はほとんど正常である。この例はもちろん食道静脈瘤はなく、またICG15分値も5.0と正常範囲にあったものである。この例では良く見ると早い時期に門脈と思われるものが肝門部に見られるようである。

図8、図9はいずれも肝硬変症のものである。図8 T Uは食道静脈瘤(卅)、腹水(-)、閉塞肝静脈圧330、門脈圧340、ICG30.0であったし、図9 H T例は食道静脈瘤(++)、腹水(±)、閉塞肝静脈圧380、門脈圧402、ICG21.0であった。

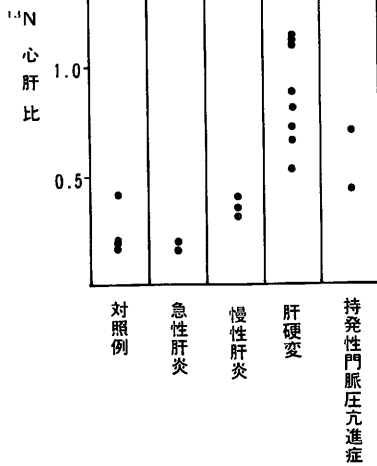


図10

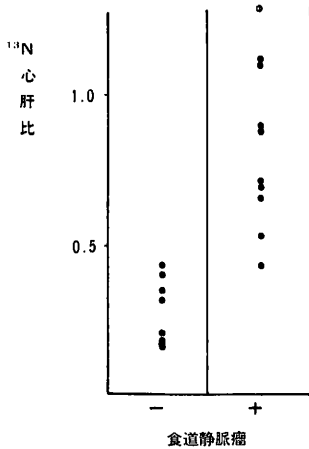


図11

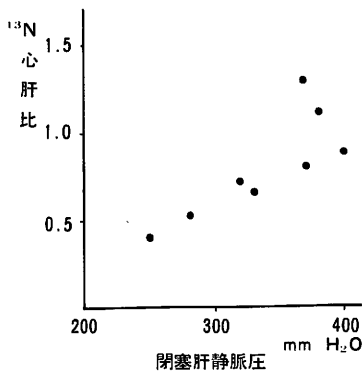


図12

### 3.2. $^{13}\text{N}$ アンモニアの心肝比

以上のデータからもわかるように肝への $^{13}\text{N}$ アンモニアの摂取は門脈流に異常のある場合低下すると同時に心へ到達する時間が遅れる一方、心への摂取は高まる。したがって心と肝の摂取の比率は、従来手荒な検査を行わなければ知り得なかった肝の側副血行絡の指導として用い得るであろう。

図10は注腸後15分の時点で測った心肝比と各種肝疾患の関係を見たものである。これによると肝硬変症および特発性門脈圧亢進症などの疾患では、心肝比は明らかに上昇しているのが認められる。また図11は心肝比と食道静脈瘤の有無を較べたもので、心肝比は食道静脈瘤のある患者で明らかに高い。さらに肝硬変症の症例について調べてみると、心肝比と門脈圧亢進を反映する閉塞肝静脈圧との間には強い正の相関が認められた(図12)。

つまり心肝比は肝外側副血行路の指標として使えるとともに、門脈圧との関連が強く門脈系の循環異常の進展度を示す指標としても使えるものと結論された。

### 3.3. 血中 $^{13}\text{N}$ の時間的变化

正常例での肘動脈血中の $^{13}\text{N}$ 放射能強度の時間変化は極めて興味のあるものである。すなわち、 $^{13}\text{N}$ アンモニアを直腸内に投与してからわずか2分後にはもうすでに血中に放射能が認められ、その後、図13に見られるよう

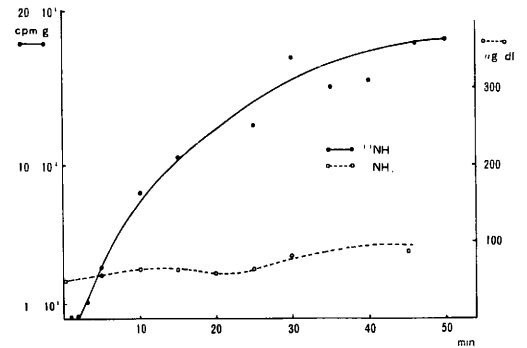


図13 正常例におけるアンモニア負荷試験後の血中アンモニア濃度と $^{13}\text{N}$ アンモニア試験後の血中 $^{13}\text{N}$ 濃度

に急速に増加する。一方同一症例にいわゆるアンモニア負荷試験を行って血中アンモニア濃度の時間変化を測ってみると、こちらはほとんど上昇しない。つまり $^{13}\text{N}$ の濃度と負荷試験後のコールドのアンモニアの血中濃度との間には著しい相違がある。

この事実は $^{13}\text{N}$ アンモニア直腸投与後の血中 $^{13}\text{N}$ 濃度の上昇が $^{13}\text{N}$ アンモニアそのもののためでなく、肝内で $^{13}\text{N}$ アンモニアが尿素、グルタミンなどに変換されて出て来ることを示唆するようである。実際、カラムクロ

マトで分析して見ると<sup>13</sup>Nアンモニアの分画には見出されない。

いずれにせよ注腸後1~2分という早い時期に、注腸したアンモニアの代謝産物が血中に出て来ることは極めて興味のある事実でこの辺を上手に使えばアンモニア処理能に関する新しい肝機能検査法を作り上げられるかも知れない。

#### 4. <sup>13</sup>Nアンモニア静注による心筋シンチグラム<sup>9)</sup>

<sup>13</sup>Nアンモニアは静注すると心筋に高濃度に集まるので、心筋スキャン剤としての用途もある。しかし現在すでに心筋スキャン剤としては<sup>201</sup>Tlという優れた薬剤があるので、ふつうの用い方では余り有用性はないと思われる。

現在我々が狙っているのは<sup>13</sup>Nがポジトロンエミッターであることを利用して心筋の断層像を得ることであるが、研究はまだ十分進んでいない。

#### 5. <sup>18</sup>Fフッ化ナリウム注射液による骨シンチグラム<sup>8)</sup>

これは理研やメーカーから供給されて一時かなり多くの人が使用したことのある核種である。しかしポジトロンカメラが使用できない状態での試験で、<sup>18</sup>Fの価値はあまり高く評価されなかった。特にテクネチウムリン酸化合物が出現してからは全く影をひそめたといってよい。

しかし同一の症例に<sup>18</sup>Fと<sup>99m</sup>Tcピロリン酸とのシンチグラムを行なって両者を比較してみると、多少違った像が得られるので、ことによると鑑別診断などに利用できる日がくるかも知れない。とはいえ、ポジトロンカメラの分解能はアンガーカーメラより大分劣るので、よほど有力な鑑別法でも見つからない限り、<sup>18</sup>Fの骨シンチグラム用薬剤としての復活は難かしいように思われる。

### おわりに

放医研での研究はまだ始ったばかりで、サイクロトロン核医学の真の有用性はこれから先にあると思われる。

その一つは<sup>11</sup>Cおよび<sup>18</sup>F関係の標識化合物の開発である。放医研でもプレクリニカル・ステージにある化合物として<sup>18</sup>Fデオキシフロログルコース、<sup>11</sup>Cアミノ酸その他がある。また<sup>52</sup>Feがある。これらによる脳シンチグラム、脾シンチグラム、骨髄シンチグラム等は是非実現したいものである。

他の一つはエミッションCT、なかんづくポジトロンCTの利用である。現在までの臨床応用はポジトロンCTなしの経験であるので、これが利用できるよ

うた暁には臨床的有用性は極めて高まるであろう。

### <文献>

- 1) 福田信男, 松本徹, 梅垣洋一郎他: <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 10-14, 1977.
- 2) 福田信男, 松本徹, 梅垣洋一郎他: <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 *Radioisotopes* 26 3-9, 1977.
- 3) 木村敬二郎, 力武知之, 館野之男他: <sup>133</sup>Xe, <sup>11</sup>CO<sub>2</sub>, <sup>11</sup>COによる局所肺機能検定法, 呼吸と循環 25 1005-1009, 1977.
- 4) 館野之男, 井戸達雄, 力武知之: 短半減期RIの医学利用, *Isotope news* 281号6-7, 1977年11月.
- 5) Fukuda N, Tateno Y, Rikitake T, et al: Coincidence Positron Imaging of the Liver and Heart following Rectal Administration of <sup>13</sup>N-ammonia in Liver Cirrhosis, *Radioisotopes* 26 872-875, 1977.
- 6) Fukuda N, Tateno Y, Rikitake T, et al: <sup>13</sup>N-Head Activity following Rectal Administration of <sup>13</sup>N-ammonia as a Porta-systemic Shunt Index. *Radioisotopes* 26 876-877, 1977.
- 7) 高円博文, 武者広隆, 館野之男: 肝循環とRI診断, 肺と心 24 287-294, 1977.
- 8) 力武知之, 館野之男, 有水昇: ポジトロンカメラによる<sup>18</sup>F骨シンチグラム——<sup>99m</sup>Tcピロリン酸塩シンチグラムとの比較検討, *日本医放会誌* 38 28-32, 1978.
- 9) 力武知之, 館野之男, 山根昭子他: 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核医学 15 69-77, 1977.
- 10) 力武知之, 木村敬二郎, 長谷川鎮雄: <sup>11</sup>C Oガス吸入投与によるRI-Angiography 第1報: 吸入投与に関する基礎的検討, *脈管学* 18 69-72, 1978.
- 11) 力武知之, 木村敬二郎, 長谷川鎮雄: <sup>11</sup>C Oガス吸入投与によるRI-Angiography 第2報: 臨床的応用の検討, *脈管学* 18 73-78, 1978.
- 12) 力武知之, 館野之男, 木村敬二郎他: サイクロトロンの呼吸器科領域への応用, *日本胸部臨床* 37 345-356, 1978.
- 13) 榎田義彦, 井戸達雄, 福士清他: 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, *放射線科学* 20 234-239, 1977.

# 放射性医薬品の現状と問題点

## 特にRadiopharmacistについて

PRESENT STATE AND ISSUE ON THE RADIOPHARMACEUTICALS,  
ESPECIALLY ON THE RADIOPHARMACUTIST.

櫻田 義彦

### 1. はじめに

全国の開局薬剤師が一度も取扱った例がないであろう医薬品、病院薬剤師も書類上はともかく実際には管理外の医薬品、薬剤師以外の医療従事者によって調剤されている医薬品、しかし日本薬局方、放射性医薬品基準の公定書に収載され、健康保険にも適用されている医薬品、それが放射性医薬品である。

それゆえに本誌の大多数の読者には放射性医薬品は極めて馴染のないものであろう。恩師故落合英二東大名誉教授が虎の門病院に入院された時、放射性医薬品セレンメチオニン( $^{75}\text{Se}$ )注射液を注射、シンチレーションカメラ撮影による核医学診断を受けられた。その感想として、「注射されてベッドの上でねているだけですんだ、患者にとってこんな楽な診断法があることは知らなかった。それに反して毎週診断のため20ccも採血されるが、患者には一滴の血さえ貴重なので、沖中君（当時病院長沖中重雄東大名誉教授）に微量分析の発達した現代に採血の20ccは多過ぎないかと文句をいってやった」と伺った。この逸話は文化勲章受賞、学士院会員という薬学の権威者ですら放射性医薬品による核医学診断をしらなかったこと、この方法は非観光的で患者に全く苦痛を与えないで病因情報がえられることなど示唆に富んでいる。

大多数の読者はお判りと思うが放射性医薬品や核医学の基本的な専門用語を解説させて頂きたい。

水素は質量1の軽水素 $^1\text{H}$ 、2の重水素 $^2\text{H}$ 、3の三重水素（トリチウム） $^3\text{H}$ の3種の同位元素が存在する。いずれも陽子、電子各1を有するが、中性子は $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ それぞれ0、1、2である。 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ は安定核種、 $^3\text{H}$ は放射核種で最大18キロエレクトロンボルト、平均5.7キロエレクトロンボルトのエネルギーのベータ線を放出して安定同位元素 $^3\text{He}$ に変化する。これは $^3\text{H}$ の核内の1コの中性子が陽子にかわり同時に電子すなわちベータ線を放出することを示す。この結果陽子、電子各2、中性子1のヘリウム原子となる訳である。この現象をベータ（ $\beta^-$ ）壊変といい、壊変する放射核種の割合が1/2に達するまでの時間を半減期という。 $^3\text{H}$ の半減期は12.3年で、次のように壊変する。



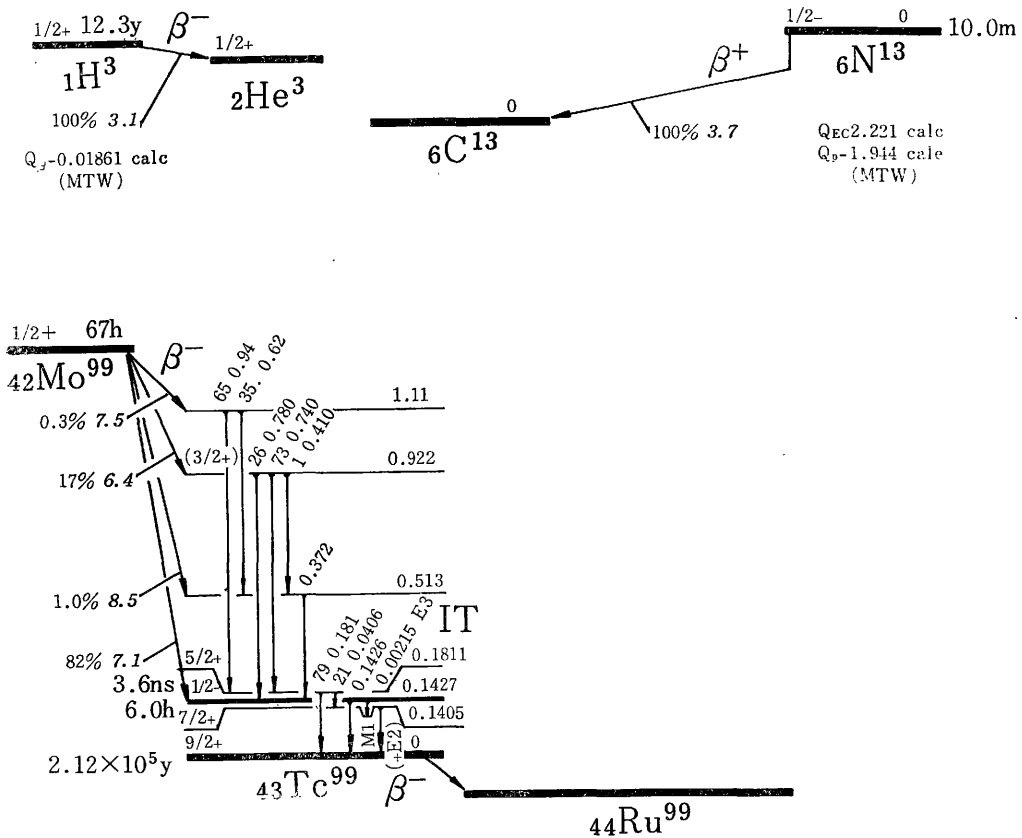
この他、原子核から陽電子を放出し核内の陽子が中性子となる $\beta^+$ 壊変があり、後出サイクロロン製造の $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 等の放射核種がこれに属する。一般に $\beta^-$ 又は $\beta^+$ 壊変がおこると原子核は不安定な励起状態となり、電磁波の一種のガンマ（ $\gamma$ ）線などを放出して基底状態になる。このようにして核種1は壊変して核種2となり、核種

\*

放射線医学総合研究所



図1 壊変図



- a. 上段左  $\beta^-$  壊変 (左より右への斜線)  $^3\text{H} \rightarrow ^3\text{He}$
- b. 上段右  $\beta^+$  壊変 (右より左への斜線)  $^{13}\text{N} \rightarrow ^{13}\text{C}$
- c. 下段  $\gamma$  線放出 (縦線で示し横線はエネルギーの大きさを表わす) を伴う  $\beta^-$  壊変 (左より右への斜線)  $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99m}\text{Tc} \rightarrow ^{99}\text{Tc} \rightarrow ^{99}\text{Ru}$  と壊変する。

2は更に壊変して核種3となり、壊変をくり返して最終的には安定核種となる。この壊変様式を図式に示したものを壊変図といい、その代表としてベータ壊変の三様式、 $\beta^-$  の  $^3\text{H}$ 、 $\beta^+$  の  $^{13}\text{N}$ 、及び  $\gamma$  放出を伴う  $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99m}\text{Tc}$  を引用する (図1)。

この他アルファ壊変という原子核からヘリウム原子核  $^4\text{He}$  すなわち  $\alpha$  線を放出する方式があるが、 $\alpha$  核種には放射性医薬品として実用されるものがないので省略する。

## 2. 使い方

放射性医薬品にはどんな種類があり、どんなふうに使われるか、これを大別すると次の通りであ

る。

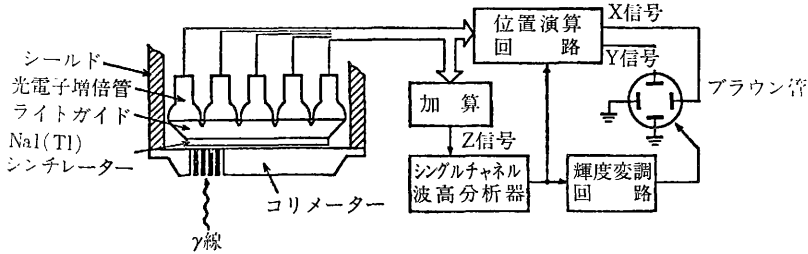
- 体内適用 治療用  $^{131}\text{I}$ 、 $^{198}\text{Au}$  等 (原子炉生産)
- (in vivo) 診断用  $^{131}\text{I}$  及びその標識化合物 (原子炉生産)
- $^{99m}\text{Tc}$  及びその標識化合物 (ジェネレーター生産)
- $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{201}\text{Tl}$  等 (サイクロトロン生産)
- 体外応用 臨床検査用  $^{125}\text{I}$  及び  $^3\text{H}$  標識化合物 (原子炉生産)
- (in vitro)

以下この順をおって説明する。

### 2.1 治療用

ヨードが甲状腺に選択的に集積する性質を利用

図2 アンガー型シンチレーションカメラの原理図 (原図: 放医研 田中栄一氏)



して、バセドウ氏疾患などの甲状腺機能亢進症や甲状腺癌に対して数百 ミリキュリーの  $^{131}\text{I Na}$  のカプセルを経口的に投与すると、甲状腺に集まった  $^{131}\text{I}$  の放射線によって組織を破壊して、手術によらずこれらの疾患を治癒することができる。又癌性胸膜炎、腹膜炎で胸水や腹水が溜った時、20~40nm の大きさのコロイド状放射性金  $^{198}\text{Au}$  を注入して、その  $\beta$  線による照射効果を期待することがある。

治療用の放射性医薬品は使用量が多いので、医師、看護婦、付添等の患者周辺の人々の放射線被曝を防止するため、患者収容の特殊病室とか、患者の排泄物の処理設備とかが必要となるので、おのずから限界がある。

## 2.2 診断用 (in vivo)

放射性医薬品の主流は診断用である。経口又は静脈注射によって体内に投与された放射性医薬品は、その放射核種の特異的親和性や標識化合物の化学形によって特定の器官や腫瘍に選択的に集積する。この部位に集まった放射性医薬品の  $\gamma$  線等の放射線を体外に設置した NaI (Tl) シンチレーション検出器に受けてその分布を画像としてうつしたり、代謝機能の速度を計測したりする。画像を描写する装置をシンチレーションカメラといい、種々の形式があるが、例えば20~60本の光電子増倍管をとりつけた30~40cm 平方の NaI (Tl) シンチレーターから構成され、不用の放射線を除去するため鉛、鉄などの多孔板のコリメータを前面に設置して鮮明な画像をうる機構のものが一般に用いられている。一例を図2に示す。

体内投与の診断用放射性医薬品の具えるべき物理的条件として、(1)NaI (Tl) で検出できない  $\beta$  線をふくまない、(2) $\gamma$  線のエネルギーはコリメータ処理に有効な 500 キロエレクトロンボルト以下

である、(3)放射能が半分になる時間、半減期は診断終了後速やかにその放射能が消滅する程の短いもの、があげられるが、その目標は患者に対する無用の放射線被曝を軽くすることにある。

このため戦後核医学がはじまってから20年間放射性医薬品の首位を占めていた  $^{131}\text{I}$  は  $\beta^-$  線を含み、半減期8日という点で、半減期6時間  $\beta^-$  線がなく内部転換による  $\gamma$  線のみ放出する  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  に首位の座を譲らねばならなくなった。6時間という短半減期核種を通常の流通機構にのせて製造元から販売元を経て医療機関にとどけることは極めて困難である。

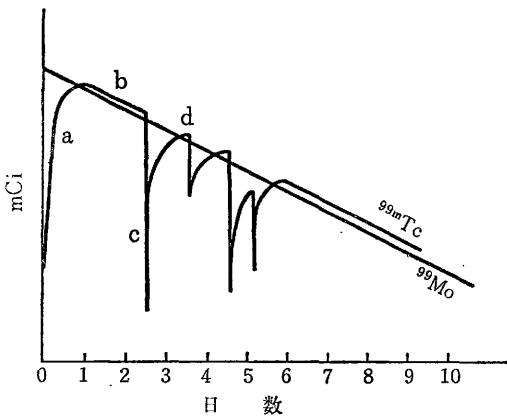
この解決法を語るため、先に掲げた  $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$  の壊変図(図1c)に話を戻す。 $^{99}\text{Mo}$  は4本の  $\beta^-$  線と6本の  $\gamma$  線を放出して  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  に壊変するが、更に続いて  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  は 140.5, 142.7 キロエレクトロンボルトの  $\gamma$  線を放出して  $^{99}\text{Tc}$  に壊変し、 $^{99}\text{Tc}$  は2万年の半減期で  $\beta^-$  壊変して安定核種  $^{99}\text{Ru}$  となる。半減期は  $^{99}\text{Mo}$  は67時間で、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の6時間に比べ11倍長いので、十分に長い時間がたつと  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の  $^{99}\text{Mo}$  に対する割合は一定となり平衡が成立する(図3)。このような平衡が成立する  $^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$  の核種対に関して、親核種  $^{99}\text{Mo}$  を牝牛 cow にたとえ、娘核種  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  をくり返して分離することを“ミルクキング”とよび、連続分離装置を“ジェネレータ”と名付けている。

### a ジェネレータ

$^{99}\text{Mo}-^{99\text{m}}\text{Tc}$  ジェネレータは  $^{99}\text{Mo}$ -モリブデン酸アンモニウム  $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$  を吸着させたアルミナを充填したガラスカラムから構成され、用時生理食塩水を流すと生成した  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -過テクネチウム酸ナトリウムだけが溶出する(図3, 4)。

ミルクキングが適用できる核種対なら秒単位の短半減期であっても、簡単な操作により無担体かつ

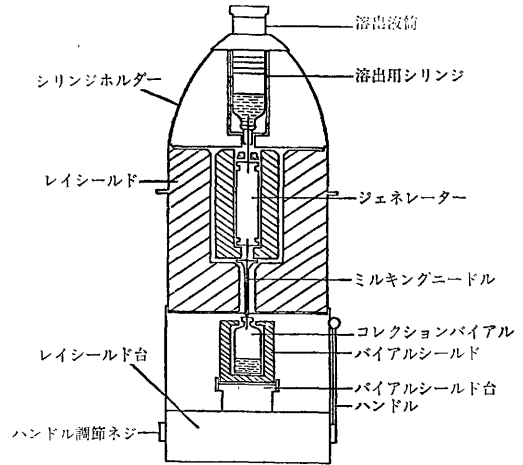
図3 ジェネレータ内の<sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tcの放射能比  
(原図: ダイナボット RI 研 倉田邦夫氏)



- a. <sup>99</sup>Mo の壊変に伴い <sup>99m</sup>Tc が生成
- b. 平衡に達する
- c. 生理食塩水で <sup>99m</sup>Tc のみ溶出
- d. 約 1 日で再び平衡に達し、くり返し使用できる

高純度にくり返し入手できることになって、核医学が飛躍的に進歩した。市販のジェネレータは表 1 の通りであるが、わが国では <sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc が主力であり、他は特殊例であるのは、<sup>99m</sup>Tc の性質がすぐれているばかりでなく、多くの標識化合物

図4 ダイナカウ-Tc-キット組立図  
(ダイナボット RI 研 提供)



が開発されたので、広い範囲の診断に応用できるようになったからである。

**b ラベリング—標識化**

ヨードが甲状腺に特異的に集積する性質を利用して甲状腺機能検査や甲状腺異常疾患の治療に <sup>131</sup>I が応用されたことは既に述べたが、多目的の診断に応用するため <sup>131</sup>I を目的に適した化学形に誘導することが必要であった。X線の造影剤として、又肝機能検査の色素として生理機構のわかっ

表 1 ジェネレータ放射核種

親核種半減期 <sup>1)</sup>	娘核種半減期 <sup>1)</sup>	壊変形式 <sup>2)</sup>	γエネルギー <sup>2)</sup>	カラム	溶離液	用途		
<sup>99</sup> Mo	2.7d	<sup>99m</sup> Tc	6h	IT	140	アルミナ	生理食塩水	脳 (標識原料)
<sup>118</sup> Sn	118d	<sup>118m</sup> In	1.67h	IT	393	アルミナ ZrO <sub>2</sub> ·xH <sub>2</sub> O	0.05N HCl	心筋、骨 (標識原料)
<sup>87</sup> Y	3.3d	<sup>87m</sup> Sr	2.8h	IT	388	Dowex 1×8 陰イオン交換樹脂	0.15 M NaHCO <sub>3</sub>	骨
<sup>68</sup> Ge	280d	<sup>68</sup> Ga	1.13h	β <sup>+</sup>	511	アルミナ	0.005 M EDTA	骨
<sup>132</sup> Te	3.25d	<sup>132</sup> I	2.3h	β <sup>-</sup>	773 他	アルミナ	生理食塩水	甲状腺
<sup>131</sup> Ba	11.6d	<sup>131</sup> Cs	9.7d	EC	34(X)	COOH 系陽イオン 交換樹脂	0.15 N 酢酸 アンモニウム	心筋
<sup>81</sup> Rb	4.7h	<sup>81m</sup> Kr	13s	IT	193	陽イオン交換樹脂	精製水	肺灌流、肺換気 血管造影

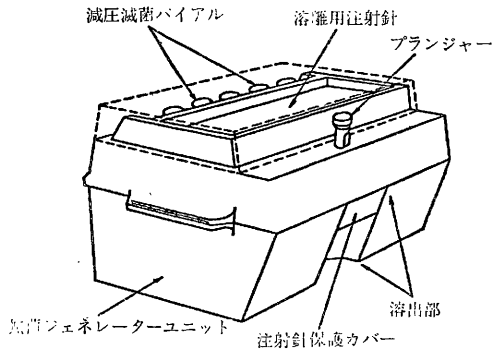
(註) 1) d: 日, h: 時間, s: 秒の略。

2) IT: 核異性体転移, 励起状態の核が γ線を放出して基底状態に移る壊変で, 測定可能な半減期をもつ核は異性核と名付け m をつけて区別する。

EC: 軌道電子捕獲, 原子核が核外電子と結合して原子番号が 1 つ小さく質量数の同じ別種の原子核に壊変する。

3) 単位: キロエレクトロンボルト, X: 放出 X 線エネルギー。

図5 ウルトラテクネカウ及びウルトラテクネカウFMの外観図(第一RI研提供)



た有機ハロゲン化合物があり、これら化合物のヨードは Na <sup>131</sup>I と溶媒中煮沸という簡単な置換反応で容易に <sup>131</sup>I 化合物に誘導できる。例えば肝機能診断薬のヌルホプロモフタレイン BSP から <sup>131</sup>I 化 BSP が誘導された。一方既知の有機ヨード化反応により多数の <sup>131</sup>I 標識化合物の診断薬が提供された結果、<sup>131</sup>I が放射性医薬品の主役になった。しかしすでに述べた理由で、<sup>99m</sup>Tc O<sub>4</sub>' が <sup>131</sup>I に代わったと共に <sup>131</sup>I 標識化合物に代わる <sup>99m</sup>Tc 誘導体が要求されるようになった。テクネチウムは原子番号43の周期率表VII B マンガン、レニウム族に属する人工元素で、その化学性質は不明であっ

表2 原子炉、ジェネレータ生産核種、特に <sup>131</sup>I と <sup>99m</sup>Tc 製剤の対比

シンチ グラフィ	原子炉生産核種		ジェネレータ生産核種	
	<sup>131</sup> I 製剤	他核種製剤	<sup>99m</sup> Tc 製剤	他核種製剤
脳, 脳槽	<sup>131</sup> I-RISA	<sup>169</sup> Yb-DTPA	<sup>99m</sup> Tc O <sub>4</sub> '	<sup>113m</sup> In-DTPA
甲状腺	<sup>131</sup> I Na		<sup>99m</sup> Tc O <sub>4</sub> '	
肺	<sup>131</sup> I-MAA	<sup>133</sup> Xe	<sup>99m</sup> Tc-MAA <sup>99m</sup> Tc-AMS	
心	<sup>131</sup> I-MAA		<sup>99m</sup> Tc-アルブミン	<sup>113m</sup> In-トランスフェリン
肝	<sup>131</sup> I-MIAA	<sup>198</sup> Au-コロイド	<sup>99m</sup> Tc <sub>2</sub> S <sub>7</sub> コロイド <sup>99m</sup> Tc-スズコロイド	
肝, 胆道	<sup>131</sup> I-ローズベンガル <sup>131</sup> I-BSP		<sup>99m</sup> Tc-AMS <sup>99m</sup> Tc-MIAA <sup>99m</sup> Tc-DHT	
脾		<sup>75</sup> Se-メチオニン	[ <sup>99m</sup> Tc-メチオニン]	
脾, 血液		<sup>203</sup> Hg-MHP <sup>51</sup> Cr 赤血球細胞 <sup>59</sup> Fe 赤血球細胞	<sup>99m</sup> Tc 赤血球細胞	
腎	<sup>131</sup> I-ヒプール酸	<sup>203</sup> Hg-ネオヒドリン	<sup>99m</sup> Tc-テトラサイクリン <sup>99m</sup> Tc-DTPA	
骨		<sup>47</sup> CaCl <sub>2</sub> <sup>87m</sup> SrCl <sub>2</sub>	<sup>99m</sup> Tc-ポリリン酸 <sup>99m</sup> Tc-ピロリン酸 <sup>99m</sup> Tc-ジホスホン酸	
骨 髄		<sup>198</sup> Au-コロイド	<sup>99m</sup> Tc <sub>2</sub> S <sub>7</sub> コロイド	
腫 瘍	<sup>57</sup> Co-ブレオマイシン		[ <sup>99m</sup> Tc-ブレオマイシン]	

略号 AMS: Albumin micro spheres, BSP: Bromosulphophthalein, DHT: Dihydrothioctic acid, DTPA: Diethylene triamine pentacetic acid, MAA: Macroaggregated albumin, MHP: Mercury hydroxypropane, MIAA: Microaggregated albumin, RISA: Human serum albumin, [ ]: 動物実験。

た。しかし多くの米国の研究家によって予想もできなかった多数の<sup>99m</sup>Tc 標識体が発明され、今までの<sup>131</sup>I 標識化合物の地位をうばってしまった。ここに診断薬としての放射性医薬品の<sup>131</sup>Iと<sup>99m</sup>Tc 標識化合物を対比してその変遷を知る資料とした(表2)。

ここで強調したいのは<sup>131</sup>Iは半減期8日である

ので、製薬機関が標識合成し医療機関に提供することができたが、<sup>99m</sup>Tcは6時間であるから、その標識化合物の最終製品の形で市販されるのは種類も少なく、又地域に限られるため、普通は用時直前使用者たる医療機関自らが調製する必要を生じた事実である。すなわち病院薬剤師の業務の一つであった病院製剤が復活した訳であるが、実際

表3 原子炉生産製剤

放射核種	製法 <sup>1)</sup>	半減期 <sup>2)</sup>	壊変形式 <sup>3)</sup>	γエネルギー <sup>4)</sup>	化学形	用途 <sup>5)</sup>
<sup>32</sup> P	<sup>32</sup> S(n, p)	14.3d	β <sup>-</sup>		NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	S, I, 血液
<sup>51</sup> Cr	<sup>50</sup> Cr(n, γ)	27.8d	EC	5(X) 320	NaCrO <sub>4</sub>	I, 血液
<sup>59</sup> Fe	<sup>58</sup> Fe(n, γ)	45.6d	β <sup>-</sup>	1,095 1,292 他	FeCl <sub>3</sub>	I, 血液
<sup>58</sup> Co	<sup>58</sup> Ni(n, p)	71.3d	EC, β <sup>+</sup>	511 810 他	シアノコバラミン	C, 骨髄
<sup>60</sup> Co	<sup>58</sup> Co(n, γ)	5.2y	β <sup>-</sup>	1,170 1,330	シアノコバラミン	S, C, 骨髄
<sup>75</sup> Se	<sup>74</sup> Se(n, γ)	120.4d	EC	140 他 270	セレンメチオニン (セレンコーチゾール)	I, 脾, 副甲状腺 in vitro
<sup>85</sup> Sr	<sup>84</sup> Sr(n, γ)	64d	EC	13(X) 514	SrCl <sub>2</sub>	骨 in vitro
<sup>125</sup> I	<sup>124</sup> Xe(n, γ)	60.2d	EC	35 27(X)		
<sup>131</sup> I	U(n, f) <sup>130</sup> Te(n, γ) <sup>131</sup> Te→				トリヨードチロニン インシュリン オレイン酸 スルホプロモフタレイン 大凝集ヒト血清アルブミン トリオレイン NaI ヒト血清アルブミン ヒプル酸ナトリウム ポリビニルピロリドン ローズベungal	S, in vitro S, in vitro 脂肪吸収試験 I, 肝, 胆道 I, 肺 C, 脂肪吸収試験 S, C, I, T, 甲状腺 I, 脳 I, 腎血流量, 糸球 体濾過能 I, 消化管蛋白洩出 試験 I, 肝, 胆道 I, 肺, 脳 I, 肝, リンパ腺
<sup>133</sup> Xe	U(n, f)	5.3d	β <sup>-</sup>	81	Xe	I, 肺, 脳
<sup>198</sup> Au	<sup>198</sup> Au(n, γ)	2.7d	β <sup>-</sup>	412 他	コロイド	I, 肝, リンパ腺
<sup>197</sup> Hg	<sup>196</sup> Hg(n, γ)	2.7d	EC	77 191 他	クロルメロドリン	I, 腎
<sup>203</sup> Hg	<sup>202</sup> Hg(n, γ)	46.9d	β <sup>-</sup>	279	クロルメロドリン メリソプロール	I, 腎 I, 脾

注 1) n, p: ターゲット元素の中性子照射により陽子を放出, 原子番号1小さく同質量の元素となる核反応。  
n, γ: ターゲット元素の中性子照射によりγ線を放出, 原子番号同じ, 質量1多い元素となる核反応。  
n, f: 核分裂反応。  
2) d: 日 y: 年。 3) EC: 表1 2) 参照。 4) 表1 3) 参照。  
5) S: 液, I: 注射液, C: カプセル, T: 錠の略。

には薬剤師以外の医療従事者によって実施されている。

これは予め無菌的に調製された化合物を入れたバイアルに、<sup>99m</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc ジェネレータから溶出した <sup>99m</sup>Tc O<sub>4</sub>' を注入し、振盪、攪拌などの簡単な操作でラベリングする“キット”が製薬機関から提供されているから、薬剤師の手を煩わす必要もないといわれている。しかしこの操作によってバイアル中に添加されている還元剤 SnCl<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, ビタミンC 等によって <sup>99m</sup>Tc O<sub>4</sub>' → <sup>99m</sup>Tc となって主薬と反応する。この反応は従来の化学常識では理解できない。それは <sup>99m</sup>Tc 1 ミリキュリーは約 2 × 10<sup>-7</sup> mg の超微量天秤でも秤量できない量であり、7 価の Tc O<sub>4</sub>' が還元されると pH や相手の化合物によって5価, 4 価, 3 価となるので標識化学形を決定するのは困難である。それ故に完全に標識されたか、(1) ジェネレータのカラム

のアルミナが還元を妨害するから Tc O<sub>4</sub>' 溶出液についてアルミナの有無を、(2)還元不十分による Tc O<sub>4</sub>' 残存を、(3)最終物の pH 等を確認検定する必要がある。その上体内投与であるから無菌的で、発熱性物質を含んではいけない。薬剤師が薬学の知識によって対処しなければならぬ問題と思う。このことは後でまとめて論ずる。

現在の放射性医薬品基準に記載されている <sup>99m</sup>Tc 化合物はスズコロイド、ピロリン酸の無機製剤、エタンヒドロキシ二ホスホン酸、ジメルカプトコハク酸、フィチン酸、メチレンジホスホン酸の有機製剤及びヒト大凝集血清アルブミンの生物製剤の6点であるが、更に増加するであろう。

今までに述べた放射性医薬品に応用された放射核種の大多数は、原子炉のウラン燃料の核分裂生成物からの分離又は原子炉の中性子照射によって製造される。主な核種の製法を表3に示す。

表4 サイクロトロン生産製剤

放射核種	製法	半減期 <sup>1)</sup>	壊変形式 <sup>2)</sup>	γエネルギー <sup>3)</sup>	化学形	用途
<b>病院製剤</b>						
<sup>11</sup> C	<sup>10</sup> B(d, n) <sup>14</sup> N(p, α)	20m	β <sup>+</sup>	511	CO, CO <sub>2</sub> 標識物	肺灌流 多目的
<sup>13</sup> N	<sup>12</sup> C(d, n) <sup>16</sup> O(p, α)	10m	β <sup>+</sup>	511	N <sub>2</sub> NH <sub>4</sub> OH アミノ酸	肺灌流, 肺換気 心筋, 脳槽
<sup>15</sup> O	<sup>14</sup> N(d, n)	2m	β <sup>+</sup>	511	O <sub>2</sub> , CO, CO <sub>2</sub>	肺灌流
<sup>18</sup> F	<sup>16</sup> O(α, pn)	1.8h	β <sup>+</sup>	511	NaF 標識物	骨 多目的
<b>市販製剤</b>						
<sup>57</sup> Co	<sup>56</sup> Fe(d, n) <sup>60</sup> Ni(p, α)	270d	EC, β <sup>+</sup>	511 847 1,240 他	シアノコバラミン ヒト胃液内因子結合 シアノコバラミン	腸, 骨髄
<sup>67</sup> Ga	<sup>68</sup> Zn(p, 2n)	3.2d	EC	93 184 296	クエン酸塩	腫瘍
<sup>81m</sup> Kr	<sup>79</sup> Br(α, 2n) <sup>81</sup> Rb→*	13s	1 T	190	ジェネレータ	肺灌流, 肺換気, 血流
<sup>81</sup> Rb	<sup>79</sup> Br( <sup>3</sup> He, n)	4.6h	EC, β <sup>+</sup>	446	塩化物	心筋
<sup>111</sup> In	<sup>109</sup> Ag(α, 2n) <sup>111</sup> Cd(p, n)	2.8d	EC	172 247	塩化物 DTPA <sup>4)</sup>	骨髄 脳槽
<sup>123</sup> I	<sup>128</sup> Te( <sup>3</sup> He, 3n) <sup>127</sup> I(p, 5n) <sup>129</sup> Xe→*	13.3h	EC	160 27(X)	NaI 標識物	甲状腺 多目的
<sup>201</sup> Tl	<sup>203</sup> Tl(p, 3n) <sup>201</sup> Pb→*	3.1d	EC	70(X) 135 167	塩化物	心筋

註 1), 2), 3) は表1と同一, \*は壊変。

4) diethylene triamine pentacetate

**c サイクロトロン生産核種**

近年サイクロトロンなどの粒子加速器によって生産された放射核種が有用な放射性医薬品となるに及んで、放射性医薬品製造を目的とする商業用のサイクロトロンが米、英、オランダ及び我が国に設置された。主な核種の製法と性質を表4に示す。

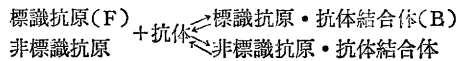
これら核種は  $^{81m}\text{Kr}$  のようなジェネレータ生産核種を除くと半減期は長くて数日、普通は時間単位であるので、流通は製造場所を中心にした範囲に限られるが、ともかく製薬機関によって医療機関に配布できる。しかし生体構成元素の放射核種  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  の半減期はそれぞれ20, 10, 2と分単位であるから、サイクロトロンを設置した場所でオンラインとしてしか使えない。筆者が勤務する放射線医学総合研究所では、サイクロトロンで  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$ ,  $^{13}\text{N}_2$ ,  $^{13}\text{NH}_4\text{OH}$  等を製造し、患者に使う核医学診断の新しい情報がえられている。最近、理化学研究所の唐沢孝博士を中心に  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  等の短半減期放射核種製造専用の超小型サイクロトロンが試作され、今秋には国立中野病院に設置される予定である。即ち製薬機関が製造に関与しない放射核種が臨床診断に使用される可能性がでてきた。サイクロトロンによる放射核種の生産には核物理、核化学等の知識を必要とし、これらの専門家によって製造できようが、人体に適用する場合は製剤化、品質管理等の薬学の知識を必要とすることはいうまでもない。

**2.3 ラジオアッセイ (in vitro)—RIA**

免疫学の分野の抗原とか抗体とかの言葉については今更説明を要しない本誌の読者も、これが  $^3\text{H}$ ,  $^{125}\text{I}$  等の放射核種に標識された抗原と結びつけて診断に広く利用されていること、又最近の統計によると日本人の10人に1人はこの恩恵を蒙った割合になるということはおそらくご存じあるまい。1977年度のノーベル医学生理学賞を受けた米国マウントサイナイ医大のロゼリン・ヤロー教授(女性)は故パーソン博士と共に1958~60年にわたる研究、すなわち  $^{131}\text{I}$  で標識したインシュリン抗原とインシュリン抗体との間の定量的解析に成功し、ラジオイムノアッセイ Radioimmunoassay (RIA と略記) といわれる新分野を開拓した。

具体的に実験を説明しよう。標識抗原は精製インシュリン結晶を  $^{131}\text{I}$  で標識し、抗体としての抗インシュリン血清 (GPAIS) はモルモットの皮下にインシュリンを注射して抗体を生成させてつくる。今患者の血清中のインシュリンを測定するために、微量の検体血清、 $^{131}\text{I}$ -インシュリン及び抗体の GPAIS をとり、よく混合して4℃に放置すると、 $^{131}\text{I}$ -インシュリンの一部が抗体 GPAIS と結合(B)する。次に遊離状態の  $^{131}\text{I}$  インシュリン(F)と結合体Bとを遠心分離法により上清と沈澱に分け、B、Fの放射能を測定する。

この原理を模式的に表わし説明する。



放射核種で標識した精製抗原と、その抗原を用いて異種動物を免疫して作製した抗体とを、抗原過剰の濃度で反応させると標識抗原と抗体の結合体が生成する。この反応系は標識抗原と同一抗原性を有する非標識抗原が加わると、両者は抗体に存在する共通の反応基に対して競合的に結合して平衡状態を保持する。従って非標識抗原の量が増加すると抗体と結合する標識抗原の量は減少する。すなわち非結合標識抗原Fと標識抗原・抗体結合体Bとを分離し各々の放射能を測定し、B/F又は、B/B+Fを求める。予め種々の量の標準抗原と抗体とから、既知量の標準抗原に対するB/F又はB/B+Fの標準曲線を作製しておけば、検体中の未知抗原量は検体についてえられたB/F又はB/B+F値から逆算して求められる。

この方法の最小限の条件として、(1)検定しようとする物質が純品として分離できること、(2)この物質に対する抗体が生産できること、(3)抗原は放射核種により標識でき、かつその標識によって抗原性に変化を与えないこと、(4)抗原と抗原・抗体結合体との分離ができること、等が挙げられる。しかもこの抗原・抗体の結合機構は例えば  $^{131}\text{I}$ -標識チロキシンが血漿中のチロキシン結合グロブリンと結合するように、ある種のホルモン(テストステロンと性ホルモン結合グロブリン、コーチゾールとコルチコイド結合グロブリン)、ビタミンB<sub>12</sub> など、生体内に特異的に結合する結合蛋白が存在する場合にも応用でき、これを競合的蛋白結合

competitive protein binding assay CPBA とよんでいる。逆に精製抗体を標識して抗原と結合させて測定する免疫放射定量法 immunoradiometric assay IRNA, ホルモンと特異的に結合する受容体を取り出して測定する放射受容体測定法 radioreceptor assay RRA, 鉄と特異的に結合する蛋白トランスフェリンの鉄結合能を測定する不飽和鉄結合能 LIBC 又は UIBC, 総鉄結合能 TIBC 等この分野の発展は驚くべきほどである。

放射性医薬品として承認されているものは表5の24点であるが、国内で入手可能なキットはその倍ほどあり今後も続々と追加されるであろう。

中には RIA の範囲をこえた応用もあり、その代表としてチロシル化ジゴキシンを説明しよう。ジギタリス配糖体はすぐれた強心効果があるが、一方毒性も強いので常に血中濃度を把握しながらジギタリス製剤を投与する必要がある。はじめ抗原に相当するジギトキシン、ジゴキシンを<sup>3</sup>H

表5 ラジオアッセイ用放射性医薬品 (53.7.現在)

機能	構成 <sup>1)</sup>	放射性医薬品名	記号	B・F分離法 <sup>2)</sup>	適応症
下垂体	PH	ヨウ化合成副腎皮質刺激ホルモン ( <sup>125</sup> I) 液	ACTH	DCC	下垂体機能低下症 Cushing 症候群
	PH	ヨウ化ヒト甲状腺刺激ホルモン ( <sup>125</sup> I) 及び同液	TSH	二抗体	甲状腺疾患
	PH	ヨウ化ヒト成長ホルモン ( <sup>125</sup> I) 液 ヨウ化ヒトプロラクチン ( <sup>125</sup> I) 液	hGH PRL	二抗体 二抗体	先端肥大症, 巨人症 視床下部下垂体機能
甲状腺		チロキシン ( <sup>125</sup> I) 及び同液 チロキシン ( <sup>125</sup> I)・抗チロキシン液 トリヨードチロニン ( <sup>125</sup> I) 及び同液	T <sub>4</sub> T <sub>3</sub>	PEG レジン CPBA 二抗体 ろ過 レジン CPBA	原発性甲状腺機能異常症 " "
	膵臓	PH	ヨウ化インシュリン ( <sup>125</sup> I) 及び同液	C-peptide	二抗体 固相 DCC
PH		ヨウ化チロシン化ヒト連結ペプチド ( <sup>125</sup> I)	二抗体		"
PH		ヨウ化ガストリン ( <sup>125</sup> I) 及び同液	DCC		消化性潰瘍 Zollinger-Ellison 症候群
副腎皮質		アルドステロン ( <sup>3</sup> H) 液 ヨウ化チラミン化アルドステロン ( <sup>125</sup> I) 液	Ang-I	DCC PEG	原発性アルドステロン症 副腎皮質酵素欠損症
	PH	ヨウ化アンギオテンシン I ( <sup>125</sup> I) 及び同液 セレノコーチゾール ( <sup>75</sup> Se) トランスコーチン液		DCC 吸着	悪性高血圧症 腎血管性高血圧症 副腎疾患
性腺	PH	ヨウ化ヒト胎盤ラクトゲン ( <sup>125</sup> I)	HPL	固相 EtOH	妊娠後半期の胎盤機能
腫瘍	P	ヨウ化がん胎児性抗原 (CEA) ( <sup>125</sup> I) 液 ヨウ化がん胎児性抗原 (CEA) 抗体 ( <sup>125</sup> I) 液	CEA	ろ過	消化管系原発癌及びその転移巣 "
その他	P	ヨウ化 α-フェト蛋白 ( <sup>125</sup> I) 液	α-Feto	二抗体	肝細胞癌, 肝炎, 肝硬変
	P	ヨウ化 β <sub>2</sub> -マイクログロブリン ( <sup>125</sup> I) 液		固相	腎機能
	P	ヨウ化免疫グロブリン E ( <sup>125</sup> I)	IgE	固相	アレルギー性疾患
	P	ヨウ化デオキシリボ核酸 ( <sup>125</sup> I) ヨウ化チラミン化ジゴキシンゲン ( <sup>125</sup> I) 液 クエン酸アンモニウム鉄 ( <sup>59</sup> Fe) 液	anti DNA UIBC	硫酸 PEG DCC 固相 レジン CPBA	全身紅斑性狼瘡 慢性関節リウマチ 血中ジゴキシン測定 鉄欠乏性貧血 再生不良性貧血

註 1) PH: 蛋白性ホルモン, P: 蛋白, 無記号: その他。  
2) 表6参照, CPBA: 競合的蛋白結合。



表6 ラジオアッセイのB・F分離法

種類	原 理	機 器	備 考
吸 着 法	デキストラン炭素 (DCC), レジン, タルク等に F を吸着	攪 拌 機 遠 沈 機	温度依存性
二 抗 体 法	測定試料と抗体 (第1抗体) とを結合させ, 更に第2抗体を反応させて沈降物として分離	遠 沈 機	インキュベーション2回のため時間がかかる
分 割 法	ポリエチレングリコール, エタノール, 或いは硫酸アンモニウムを添加し化学的に沈降させる	遠 沈 機	血中蛋白の影響あり
固 相 法	セファデックス, ビーズ, 炉紙などに抗体を結合させ, カラムクロマト法により分離	不 用	
炉 過 法	セファデックス, ジルコニウムゲル等によるゲル炉過	不 用	
ク ロ マ ト 法	電気泳動又はペーパークロマトによる分離	電気泳動装置 又はクロマトスキャンナー	多数試料不可

又は  $^{125}\text{I}$  で標識し, 一方ジゴキシンの糖の部分を開環して蛋白 (ウシ血清アルブミン) と結合させて抗体を作製した。これら抗体はジグタリス配糖体の糖の部分とは全く反応しないので, 糖を開環してチラミンを導入し, チラミンに  $^{125}\text{I}$  を標識したヨウ化チラミン化ジゴキシゲニン ( $^{125}\text{I}$ ) を標識抗原とした。このように分子の一部に反応基を導入することによって人為的に抗原, 抗体をつくって応用範囲を広げること成功している。

B, F の分離法も多様なので, 表6にとりまとめた。ちなみに  $^{125}\text{I}$  標識物は NaI (TI) シンチレーション,  $^3\text{H}$  標識物は液体シンチレーションの検出方式の自動試料交換装置付き計数器によって多数の試料が迅速に処理されている。

### 3. 放射性医薬品取扱調剤室及び薬局

医療法施行規則によって放射性医薬品は診療用放射性同位元素として届け出を要し, 診療用放射性同位元素使用室は調剤等を行う準備室と診療を行う室とに区画すること及び貯蔵や廃棄の施設構造設備の基準が定められ, これらの施設は放射線管理区域となつてみだりに人の出入を許さず, 管理区域内の作業従事者に対しては作業衣の着用, 汚染物の処置, 記帳等, 不要の放射線被曝を規制している。このため調剤を行う準備室は病院薬剤部の所属外区域となっている。これはこの規則が施行された時代は体内投与法もバイアルに入った放射性医薬品を注射筒に吸い上げて患者に注射する普通の注射行為で, 放射線被曝や放射能汚染を注意するだけで差支えなかった。それ故, 薬局等構造設備規則にも「放射性医薬品を取り扱う薬局

は定めるところに適合する貯蔵室を有しなければならぬ」と規定するだけで, ミルキングやラベリング等実際に放射性医薬品の病院内での調剤行為に対して何んら配慮がなされていない。

現行の放射性医薬品の製造所の構造設備の基準は製造室, 小分け室及び試験室, 汚染検査室, 包装室等が定められているが, これは製薬機関を対象としているので, いわゆる院内製剤を行う病院にはあてはまらない。

英国には「病院における放射性医薬品の製造指針」“Guidelines for the Preparation of Radiopharmaceuticals in Hospitals” (British Institute of Radiology 1975) があり, 日本も急いで対処しなければならぬ問題である。

わが国の施設や使用規定が現状に適していない例を示そう。非密封の放射性物質は取扱者の放射線被曝を防止するため, 放射核種ごとに最大濃度を規定し換気設備のあるフード内で取扱うよう指示している。フードの換気は吸気孔よりダクトを通じて空気を吸引するからフード内は陰圧となり, 室内の空気を吸込む形となる。これに反して注射剤調製の場合は, 塵埃の侵入を防ぐため内部を陽圧にしたクリーンベンチを使用する必要がある。本来ならば放射性医薬品注射剤調製にはこの矛盾を解決した前面にエアーカーテンを設けたクリーンベンチ balanced air laminar flow clean bench を採用し, 取扱者の被曝防止のため遮蔽用鉛ガラス衝立を前面に設けることを規定しなければならない。以上放射性医薬品を取扱う調剤室について述べたが, 規模の大きい調剤薬局になると放射線障害防止のみならず薬学的な品質管理の

立場から検討する必要がある、南カリフォルニア大学病院の放射性医薬品取扱薬局の配置図を参考に供する(図6)。

なおラジオアッセイの設備については現在何んらの規準もない。

#### 4. 放射性医薬品取扱専門薬剤師の養成

わが国には適訳がないが、radiopharmacist意識すれば表題の意味になろうが、その養成は世界的に要望されており、WHO及びIAEA(国際原子力機関)協力で、南カリフォルニア大学において昨夏“Inter Regional Training Course”という放射性医薬品の専門家の講習が開催された。

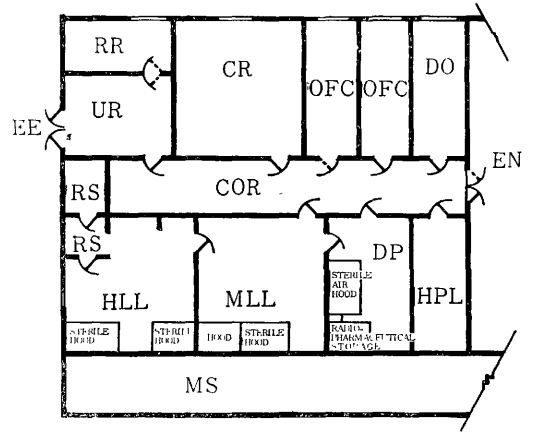
放医研養成訓練部は39年から年1回放射性薬剤師課程を開講したのは薬剤師会、薬学会等からの要請によるときく。しかしこの課程は種々の事情により51年に廃止された。この間263人の受講者があり、その内訳は病院92、製薬65、大学39、研究30、その他37で、放射性医薬品の実務従事者は一部の製薬機関を除きほとんどなく、病院薬剤師も例外でない。全国の48の薬系の国公私立大学中に放射性薬品化学、放射化学等の名称の独立講座は10講座あるが、その半数の講座しか放射性医薬品に関連する研究を行っていない。放射薬品化学の教育基準は20年前に設定されてから改訂は加えられていないと聞く。

南カリフォルニア大学の修士課程の radiopharmacy のプログラムにある radiopharmacist (仮に放射薬剤師と訳す)の任務の系統図(図7)に示すように核医学の医師に対し、薬学の立場から積極的に助言するにふさわしい高度の知識を要求している。ひるがえってミルクングやラベリングを専門とする radiopharmacy の薬剤師が皆無のわが国で、更に高級知識を必要とするサイクロトロン院内製剤に従事する radiopharmaceutical chemistry と呼ばれる分野の専門家を求めることが如何に困難であるか、想像がつくと思う。

しかしながら薬剤師に対して原子力関係の法律体系において次のような特権が与えられている。

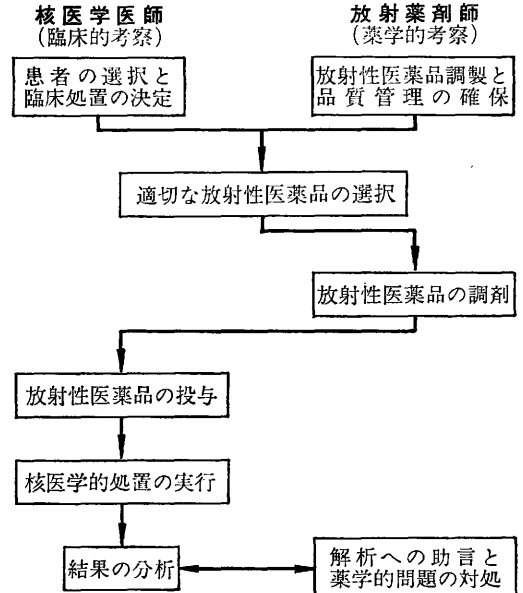
放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律、いわゆる障害防止法は放射線障害発生防止のため放射線取扱主任者を選任しなければ

図6 放射性医薬品取扱薬局配置図



EN	入口(核医学部に通ず)	CR	測定室
DO	受付兼事務室	RS	貯蔵室
HPL	保健物理室	UR	器具室
OFC	研究室	RR	手洗
DP	調剤室	COR	廊下
MLL	中レベル実験室	MS	機械配管室
HLL	高レベル実験室	EE	非常口

図7 放射薬剤師の任務



ならないと規定している。この放射線取扱主任者免状はこれに関する国家試験の合格者に交付されるが、合格率は20%前後の極めて厳しいものである。この規定の除外例として放射性同位元素を診

療のために用いるときは医師又は歯科医師を、又放射性同位元素を薬事法に規定する医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の製造所において使用するときは薬剤師をそれぞれ放射線取扱主任者として選任することができる、と医師、歯科医師とならんで薬剤師に特権が認められている。しかしこの特権を行使している薬剤師がいるか、筆者は知らない。

### 5. むすび

以上放射性医薬品の現状を紹介し、これに関連する薬剤師の任務を指摘したつもりである。

なにせ放射性医薬品の流通額は年々40%前後の伸び率で増加し、昨年はほぼ百億円に達した(表7)。筆者は全医薬品の流通総額を知らないが、恐らくその1%未満に過ぎないと思う。しかし、病因解明手段として放射性医薬品は臨床検査に不可欠となっている。このため放射性医薬品を使用する医師、医学者はすでに36年より核医学会を組織し50年には日本医学会の分科会として承認されるまでに発展してきた。しかし、これに対応する体制は薬剤師会にも、薬学会にも皆無である。むしろ法律的に種々の規制があるため、病院薬剤師は放射性医薬品の取扱を敬遠し、薬剤師の特権である調剤権まで行使しなくなった。その結果ミルクィング、ラベリングの業務を放射線技師が引受けて

表7 放射性医薬品の売上高と年間伸び率

年 度	総 額		伸 び 率		in vitro		in vivo	
	億 円	%	億 円	%	億 円	%	億 円	%
1972	19		9.5		9.5			
1973	24.3	28	13.4	41	10.9	15		
1974	33	36	19.3	44	13.7	26		
1975	46	39	26.7	38	19.3	41		
1976	66	43	39.6	48	26.4	37		
1977	97	47	62	57	35	33		

(日本アイソトープ協会調)

いるのが現状である。ラジオアッセイは臨床検査技師の業務となっている。近々病院内にサイクロトロンが設置され院内製剤が要望される時、薬剤師はもちろん薬学者も今までのように放射性医薬品に対して無関心で済ましてよいのであろうか。

放射性医薬品に無関心な薬剤師会、薬学会に対してどうすれば関心をもたせることができるか、もしその原因が核アレルギーにつながるのならばどうすれば克服できるか、大方のご教示を願えれば幸いである。

昨夏、現中央薬事審議会会長津田恭介先生が放医研のサイクロトロンによる放射核種の製造施設や放射性医薬品の使用現状をご覧になって「こんなものは教わったことがない、皆知らないのだ」といわれた。適切な言葉と思う。

## 総 説



# Emission CT の開発と現状†

田 中 栄 一

放射線医学総合研究所

280 千葉市穴川4-9-1

## 1. 緒 言

核医学の初期における RI イメージによる診断は投与された放射性医薬品の体内分布の静的観察を主としたものであったが、その後の装置、技術、放射性医薬品等の進歩によって画質が著しく向上したのみならず、測定的高速化と情報処理の進歩によって RI 分布の動的観察が可能となり、診断医学における価値は着実に増大してきた。しかし、従来のガンマカメラによるイメージが 3 次元的な RI 分布を 1 つの方向から見た 2 次元イメージにすぎないことが診断上の大きな制約であった。RI の 3 次元イメージングは長い間核医学における夢であったが、最近になってようやく現実化し始め、核医学臨床医の大きな関心と期待が寄せられている<sup>1,2)</sup>。イメージの合成にコンピュータが用いられるが、X線の透過を利用した X線コンピュータ断層撮影法 (X線CT) と区別して、Emission Computer Tomography (ECT) または Radionuclide Computer Tomography (RCT) といわれている。これによって臓器組織中における RI 分布の形状や RI 集積の異常が 3 次元的に把握できるのみならず、イメージ濃度が単位体積あたりの RI 濃度に比例するところから定量的な計測が可能であり、RI トレーサー技術本来の特性を活かした生理学的な検査を有効に行うことができる。まずここでは ECT の種々の方法をのべよう。

RI 3 次元イメージングの簡単な方法は、被写体をいくつかの平行なスライスに分割して、各スライスの 2 次元 RI 分布を求めることである。 $\gamma$ 線放出核種を用いて、脳腫瘍等の 3 次元的な位置を知る目的で頭部横断面の RI イメージを得ようとする試みは、すでに 1963 年ごろから Kuhlら<sup>3)</sup>によって始められた。これは横断面に沿って周囲からスキャンして得られたデータか

らその横断面のイメージを合成するもので、体軸横断イメージング (transverse axial tomography または section tomography) とよばれる。初期のイメージ合成法では断面内の像の重なりのため得られるイメージは定性的なものにすぎず、正確な RI 分布を表すものではなかった。一方、このような測定データから正確な断面イメージを再構成する技術は、核医学以外の分野でも古くから関心もたれていたが、最近の数年間にコンピュータを利用した再構成法の研究が急速に進展してきた<sup>4,5)</sup>。その実用化は X線 CT に先行されたが、この技術は同時に RI の体軸横断イメージングにもとり入れられ、体軸横断 ECT の実用化を大きく前進させた。

ECT の有用性をさらに大きくしているのは陽電子放出核種の核医学利用である。サイクロトロンで作られる <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>F 等の陽電子放出核種は生理学的に重要な元素で、その核医学診断への利用度はきわめて高いものと評価されている。陽電子が生体内で吸収されると、たがい正反対の方向に 2 つの消滅光子が放出される。これらの消滅光子の同時計数を利用すると精度の高い体軸横断 ECT が可能となり、その専用装置の開発研究が米国において活発に進められ、すでに臨床的な有用性が着々実証されつつある<sup>6)</sup>。

RI の 3 次元イメージングをめざすもう一つの方法は縦断層イメージング (longitudinal tomography または focal plane tomography) とよばれる方法で、種々の角度から測定したイメージを重ね合わせて被写体中のある断面で焦点の合ったイメージ (焦点イメージ) を得るものである。この方法では、焦点面以外の RI 像も重なって描出されるため、断面の RI 分布を表すものではないが、この場合にもコンピュータ処理によって焦点面以外のイメージを消去して真の断面イメージを求める研究が進んでいる。

この総説では、これらの ECT に関する基礎的問題をのべ、現在試作されている装置や問題点について解説する。

† Recent Developments in Emission Computer Tomography. Eiichi TANAKA: National Institute of Radiological Sciences, 9-1, 4-chome, Anagawa, Chiba-shi 280.

2. イメージ再構成の原理

2.1 概要

ここでは体軸横断 ECT の基礎として、1つの断面についての2次元イメージ再構成の原理をのべよう。図1(A)のように、体内の $\gamma$ 線放出 RI をよくコリメー

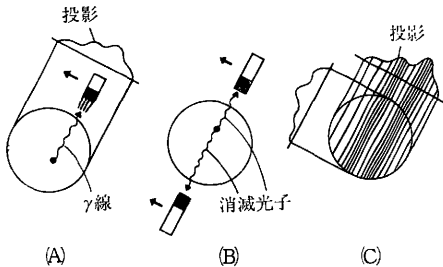


図1 初期の体軸横断イメージングの原理  
(A)  $\gamma$ 線放出核種の測定  
(B) 陽電子放出核種の測定  
(C) 逆投影によるイメージの合成

トした検出器でスキャンした場合、 $\gamma$ 線の体内吸収を無視すると、コリメータの軸に沿った方向（以下これをビームという）の RI 濃度の積算値に比例する分布曲線が得られる。これは RI 分布を測定方向に投影したものに等しいので「投影 (projection)」といわれる。陽電子放出核種の場合には、図1(B)のように2つの検出器を対向してこれらの同時計数を測定すると、これらの検出器を結ぶ円筒の中にある RI のみが検出される。Kuhlら<sup>9)</sup>が行った初期の横断イメージングは、頭部の断面について上記のような投影を多数の方向について測定し、得られた投影を図1(C)のようにふたたび「逆投影」して近似的な断面イメージを得るものであった。

現在用いられているイメージの再構成法は原理的に大別すると逐次近似法、フーリエ変換法、重畳積分法があり、すでに多くの解説があるのでここではその概要のみをのべる<sup>4,5,8,9)</sup>。

(a) 逐次近似法 まず、断面をいくつかの画素に分割してコンピュータのメモリーに対応させる。最初これらの画素に適当な初期値を与え、各測定ビームに沿って画素の値を合計することによって投影を計算し、これを測定値と比較して差があればそのビーム上の画素の値を修正する。この操作をすべての投影、すべての測定値（標本点）について順次行って1回の近似を終える。このような近似を何回か繰り返すと、しだいに正しいイメージが得られる。各画素の値の修正の仕方や近似の進め方にいろいろの方法がある<sup>10-12)</sup>。この

方法は計算量が多い欠点はあるが、 $\gamma$ 線の体内吸収の補正や不完全なデータからの再構成にも融通性がある。

(b) フーリエ変換法 図1(C)のように投影を単純に逆投影する方法を考えると、座標原点にある点線源のイメージは、その原点を通る放射状の多数の直線の合成となり、その平均イメージ濃度は $|\pi r_2|^{-1}$ に等しい。以下  $r_n$  は  $n$  次元空間における原点からの距離とする。いかえれば、単純逆投影像の点応答関数 (point spread function; PSF) は  $|\pi r_2|^{-1}$  に等しい。この PSF の2次元フーリエ変換 (以下  $\mathcal{F}_2$  変換などと記す) は  $|\pi R_2|^{-1}$  と計算される。ここに  $R_n$  は  $n$  次元フーリエ空間における原点からの距離である。これは単純逆投影像の周波数レスポンスが周波数  $R_2$  に逆比例して高周波で低下していることを意味している。そこで正しいイメージを得るには、単純逆投影像を  $\mathcal{F}_2$  変換してこれに  $|\pi R_2|$  を乗じたらえ、ふたたび  $\mathcal{F}_2^{-1}$  変換 (2次元逆フーリエ変換) すればよい。しかし、この方法は2次元フーリエ変換を2度行う必要があり、現実にはつぎにのべるもっと巧妙な方法が用いられる<sup>13,14)</sup>。

$\mathcal{F}_2$  変換に関する定理によると、ある2次元イメージの1つの方向への投影の  $\mathcal{F}_1$  変換は、そのイメージの  $\mathcal{F}_2$  変換の作る曲面を、座標原点を通して対応する角度で切った断面に等しい (図2参照)。この定理からつぎの再構成法が可能となる。測定された各投影を  $\mathcal{F}_1$  変換し、これを2次元フーリエ空間にその座標原点を通して放射状に配列し、これを補間して直交座標系に変換したのち、 $\mathcal{F}_2^{-1}$  変換すれば正しいイメージが得られる。

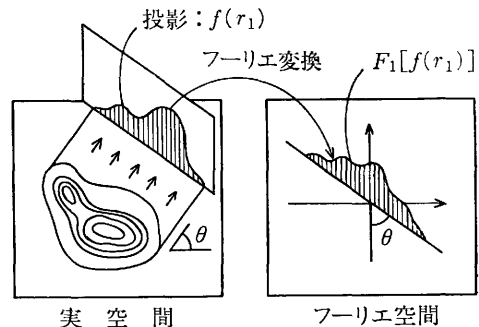


図2 2次元フーリエ変換における投影切断面定理

(c) 重畳積分法 現在、X線 CT に広く用いられている方法で、計算量が少ない利点がある。図3に示すように、測定された各投影にそれぞれある一定の補

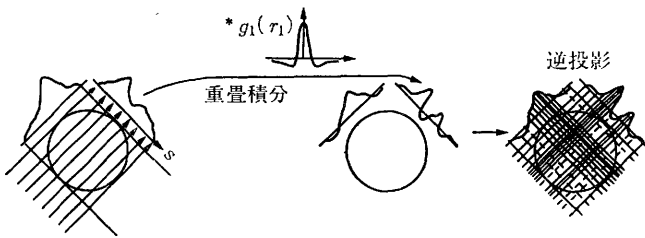


図 3 重畳積分法 (1次元) によるイメージ再構成

正関数を重畳積分することによって必要な周波数補正を行ったのち逆投影する方法である<sup>15)</sup>。イメージ再構成の性質を理解するため、この方法について次節に少し詳しくのべよう。

2.2 重畳積分法と補正関数

前記したように重畳積分法は、投影データを逆投影する前にあらかじめ重畳積分によって補正しておく方法である。ふたたび前述の  $\mathcal{F}_1$  変換の定理を用いると、この補正関数は前述の 2次元周波数補正関数  $|\pi R_1|$  の中心断面、すなわち  $|\pi R_1|$  の  $\mathcal{F}_1^{-1}$  変換に等しくなければならないことが導かれる。 $|\pi R_1|$  は周波数  $R_1$  とともに無限に増大するので、ふつう適当に高周波をカットオフしなければ補正関数は求められない。報告されている代表的な補正関数を図 4 に示した<sup>15-19)</sup>。これらの関数の相違は上記の高周波カットオフ特性の違いによるもので、たとえば図の(A)はシャープカットオ

フ、(C)はガウス関数で高周波を低減させたものである。

最近、著者は超関数の概念を導入すると高周波カットオフを行わない理想的な補正関数を導出できることを示したが<sup>20)</sup>、これを用いると再構成の種々の性質を理解するのに便利であるので、簡単に説明しよう。超関数として表される理想的補正関数  $g_1(r_1)$  とは次

式の左辺の重畳積分の値を右辺の値に「割り当てる」関数として定義される。

$$f_1(r_1) * g_1(r_1) = \mathcal{F}_1^{-1} \{ |\pi R_1| \mathcal{F}_1 \{ f(r_1) \} \} \quad (1)$$

ここに \* は重畳積分を表し、 $f(r_1)$  はテスト関数といわれるが、ここでは 1つの投影を意味する。 $f(r_1)$  はふつう有限な周波数帯域をもつので  $|\pi R_1| \mathcal{F}_1 \{ f(r_1) \}$  も有限帯域となつて、(1)式の右辺はふつうに定義でき、理想的に補正された投影を意味する。このような関数  $g_1(r_1)$  はみかけ上  $\mathcal{F}_1^{-1} |\pi R_1|$  と書くことができ、超関数の意味でのフーリエ変換として次式で与えられる<sup>21)</sup>。

$$g_1(r_1) = \mathcal{F}_1^{-1} |\pi R_1| = -1/(2\pi r_1^2) \quad (r_1 \neq 0) \quad (2)$$

ただし、

$$\int_{-\infty}^{+\infty} g_1(r_1) dr_1 = 0 \quad (3)$$

$g_1(r_1)$  は正しい(すなわち「ぼけ」のない)再生像を与える補正関数であるが、現実には再生像の雑音を

ある許容範囲におさえるためには、再構成の PSF はある程度の広がりをもつ必要がある。すなわち再構成にはある程度の平滑効果が必要である。この PSF を回転対称な関数  $p_2(r_2)$  とすると、このような補正関数  $g_{1p}(r_1)$  は次式で与えられることが証明できる(図 5 参照)。

$$g_{1p}(r_1) = g_1(r_1) * g_1(r_1) \quad (4)$$

ただし、 $g_1(r_1)$  は線応答関数 (line spread function; LSF) すなわち  $p_2(r_2)$  の投影で、 $p_2(r_2)$  と次式の関係にある。

$$g_1(x) = \int_{-\infty}^{+\infty} p_2(\sqrt{x^2 + y^2}) dy$$

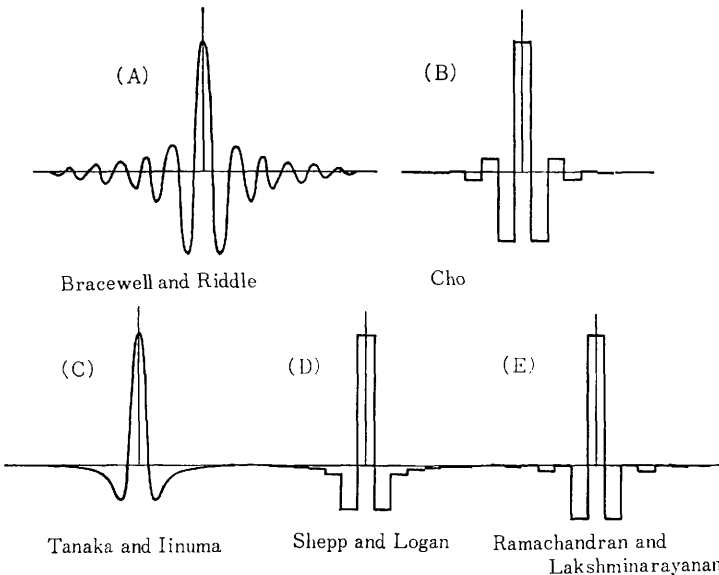


図 4 重畳積分法における代表的な補正関数

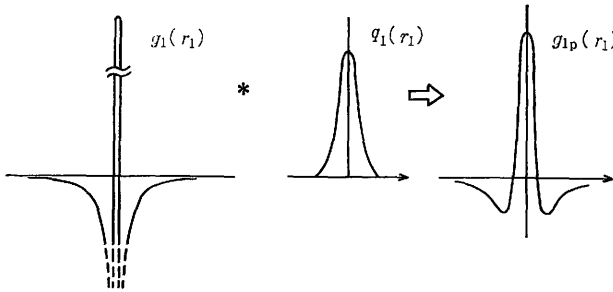


図 5 補正関数  $g_{1p}(r_1)$  と再生像の線応答関数  $q_1(r_1)$ 。  
 $g_1(r_1)$  は理想的補正関数

(5)

(2)(3)式は補正関数の基本的な性質を表している。すなわち、(2)式は  $r_1 \rightarrow \infty$  のときの  $g_1(r_1)$  の収斂の様子を示し、(3)式は関数の正負の各面積が等しいことを意味する。これらの性質は(4)式の  $g_{1p}(r_1)$  についても言える。また、(4)式は使用される補正関数と再生像の LSF または PSF との関係を示しており、たとえば図 4(A), (B)のごとく脈動成分の多い補正関数は、再生像にもリングングを生じやすく、雑音が多いことが知られている<sup>22)</sup>。

また、上記の性質を利用して、コンピュータ計算に便利なデジタルな補正関数を導くことも簡単で、その一例は

$$g_{1n}(n) = -1/[2\pi(n^2 - a)] \left\{ \begin{matrix} n = \pm 1, \pm 2, \dots \\ a \neq n^2: \text{定数} \end{matrix} \right\} \quad (6)$$

$$= -2 \sum_{n=1}^{\infty} g_{1n}(n) \quad (n=0)$$

この式は  $n=1/4$  のとき、よく用いられる Shepp & Logan<sup>19)</sup> の補正関数と一致する。補正関数と再生像の画質に関しては多くの研究があり<sup>23)</sup>わが国でも遠藤<sup>24)</sup>向井<sup>25)</sup>、河野ら<sup>26)</sup>が検討を行っている。

さて、考えられるもう1つの再構成法は、まず単純逆投影像を作り、これにある2次元補正関数を2次元重畳積分する方法である<sup>27)</sup>。このときの理想的な2次元補正関数  $g_2(r_2)$  も上記と同様に超関数として定義することができ、つぎのように表せる。

$$g_2(r_2) = \mathcal{F}_2^{-1} \{ \pi R_2 \} = -1/(4\pi r_2)^2 \quad (r_2 \neq 0) \quad (7)$$

$$\int_{-\infty}^{+\infty} g_2(r_2) (2\pi r_2) dr_2 = 0 \quad (8)$$

また、 $p_2(r_2)$  なる PSF の再生像を作る2次元補正関数  $g_{2p}(r_2)$  は

$$g_{2p}(r_2) = p_2(r_2) ** g_2(r_2) \quad (9)$$

とかける。ここに\*\*は2次元重畳積分である。

(4)式および(9)式の補正関数を用いた1次元および2次元の各重畳積分法は数学的に等価で、同じ再生

像が得られる。また、統計雑音の抑制に必要な平滑効果は、(4)式または(9)式の補正関数で再構成する代わりに、投影をあらかじめ  $q_1(r_1)$  で平滑したのち理想的な(あるいは十分シャープな)補正関数で再構成するか、あるいは十分シャープな補正関数で再構成したイメージを  $p_2(r_2)$  で2次元平滑しても、結果はいずれも同じである。

2-3 再生像の S/N 比, 解像力および必要なデータ数

測定される計数値は統計的な雑音を伴っているのが再生像に雑音となって現れる。一般に画像雑音の大きさや性質を表すのに自己共分散関数 (autocovariance function) を用いると便利である<sup>28)</sup>。一様な濃度の RI 分布を重畳積分法で再構成したイメージの自己共分散関数  $Cov(r_2)$  はつぎの式で表される。

$$Cov(r_2) = v_0 m [p_2(r_2) ** g_{2p}(r_2)] \quad (10)$$

$$= v_0 m [p_2(r_2) ** p_2(r_2) ** g_2(r_2)] \quad (11)$$

ここに  $v_0$  は1つの投影の単位長さあたりのバリエンス (標準偏差の自乗すなわち計数値),  $m$  は測定された投影の総数である。  $Cov(r_2)$  は雑音のうねり方の「くせ」を表し、  $Cov(0)$  は雑音の大きさ (バリエンス) を表している。(11)式からつぎのようなことが導き出せる。

再構成の PSF  $p_2(r_2)$  がガウス関数のような滑らかな単一ピーク関数の場合に雑音は最も少なく、  $p_2(r_2)$  の幅すなわち解像幅を  $d$  とすると、再生像の信号対雑音比 ( $S/N$ ) は近似的に次式で与えられる。

$$\frac{S}{N} = \frac{\text{信号の平均値}}{\text{雑音の標準偏差}} \approx \sqrt{n_r (d/D)^2} \quad (12)$$

ここに  $D$  は被写体の直径,  $n_r$  は全計数値である。ふつうのガンマカメラ・イメージを  $p_2(r_2)$  で平滑化した場合には上式の右辺は  $\sqrt{n_r} (d/D)$  となるから、同じ  $S/N$  比を得るにはガンマカメラ・イメージに比して  $(D/d)$  倍だけ多い計数値が必要であることがわかる。それゆえ、被写体が大きいほど、解像力を良くするほど長時間の計測を必要とし、速い動態研究の障害となっているが、これは体軸横断 ECT の1つの弱点ともいえよう。さらに実際に得られる再生像の解像力は検出器系の解像力で制限されるから、それに比してむやみに再構成の解像力を良くすることは  $S/N$  比の点で損である。

雑音のパワースペクトルは、(11)式を  $\mathcal{F}_2$  変換する

ことによって容易に求められ、 $(MTF)^2 R_2$  に比例することがわかる。ただし、 $(MTF) \equiv \mathcal{F}_2[p_2(r_2)]$  は再生像の変調伝達関数である。また、コンピュータで表示した場合、画素が粗くて解像力が画素の大きさと制限される場合には、上述の議論の  $d$  は画素の大きさと考えてよい。

いままでは測定投影の数および各投影に含まれる標本点の数は十分多いと仮定してきたが、現実にはそうでないことも多い。これらの最少必要データ数についても研究されており<sup>29,30)</sup>、 $S/N$ の劣化を伴うことなく再構成できる最少投影数は約  $1.5D/d$ 、標本点数は  $(2 \sim 4)D/d$  であることが知られている。投影数が少なすぎると放射状のアーチファクト (偽像) が発生しやすく、標本点数が少ないと aliasing といわれる線状のアーチファクトの原因となる。しかし、このような不完全データからの再構成には、その方法とともにデータに関する条件、 $S/N$  比、画質等の関係についてなお研究すべき問題が多く残されている。

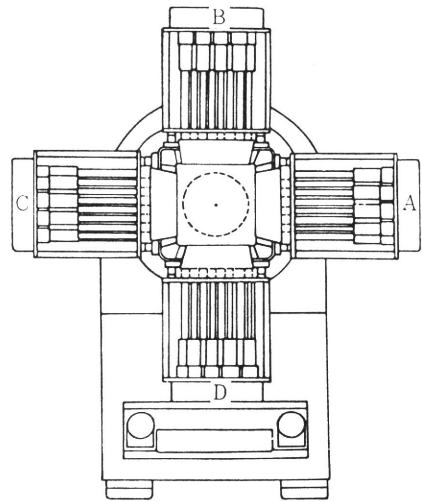


図 6 Kuhl らの体軸横断 ECT 装置 MARK IV<sup>31)</sup>

### 3. $\gamma$ 線放出核種の体軸横断 ECT

この方法は RI の入手が容易なため、一般の病院で利用しやすい利点がある。Kuhl らの研究が最も進んでおり、MARK IV<sup>31)</sup> といわれる最近の装置(図 6)では、8 個の NaI 結晶をもつ検出器を被写体(頭部)の周囲に 4 組配置し、これらを数回回転させて 1 つの頭部断面画像が得られる。各検出器は回転中心にたいして 0.8cm (結晶間隔の 1/4) ずつ順次ずれて配置されているので、投影の標本点数は 32 である。測定されるスライス幅は約 1.7 cm (半値幅) で、解像幅は中心部で約 1.8 cm、周辺部で 1.6 cm といわれている。

アンガーカメラを横向きにセットしてその前面で患者を回転する方法、または患者の周囲にアンガーカメラを回転する方法も試みられている<sup>18,25)</sup>。これらは、1 回の測定に長時間を要するが、多数の断面像が同時に得られるので 3次元イメージが構成できる。管野、上村ら<sup>32)</sup>はオートフロスコープ (小型 NaI 結晶をモザイク状に配列したガンマカメラ) を用いた臨床テスト結果を報告している (図 7)。それによると、オートフロスコープの前面で患者を 3 回転させ、1 回転ごとに回転軸を結晶間隔の 1/3 ずつ移動して標本点数を増加し、中心部での解像幅は約 10 mm である。

$\gamma$  線核種の ECT で重要な問題は  $\gamma$  線の体

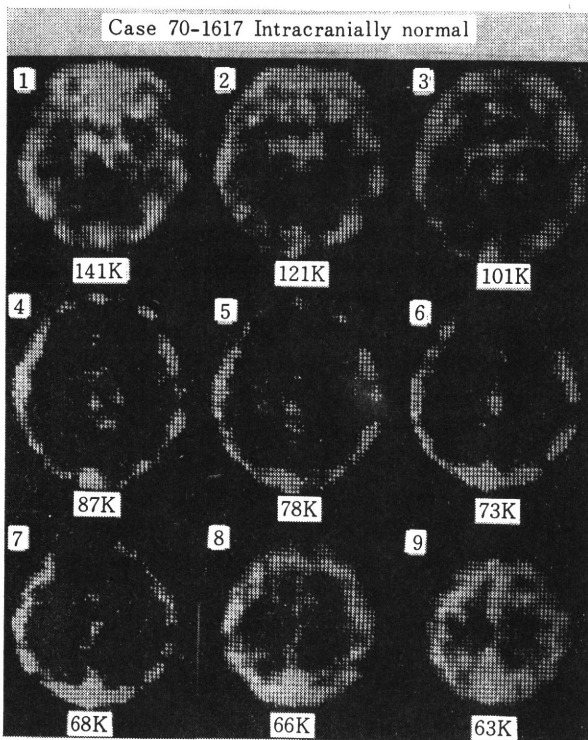


図 7 オートフロスコープを利用した頭部 (正常) の体軸横断 ECT イメージ (管野、村上ら<sup>32)</sup>)。

<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>: 25mCi, 測定時間: 10分;  
スライス厚: 2cm (数字は全カウント数)



内吸収の補正である。理想的な補正方法は透過型 CT で断面の吸収係数のイメージを測定しておき、これから断面内の各点から測定ビームに沿った吸収損失を考慮して逐次近似法を行うことである。しかしこれは非常にめんどうであるので、単に測定部の輪郭を設定して内部の吸収係数は一様とみなして行う方法が実用的である。Kuhl らは一様濃度の RI を入れたファントムを測定したデータを基準とすることによって、検出器感度の不均一性と吸収補正を同時に行う簡便法によって比較的良い結果を得ている<sup>31)</sup>。

重量積分法を用いる場合には、各測定ビームに沿ってたがいに反対方向からのデータ  $s_1, s_2$  から次式によって計算される  $s$  を用いると良い結果が得られると報告されている<sup>29)</sup>。

$$s = \sqrt{s_1 s_2} (f \mu T e^{\mu T / 2}) / [2 \sinh(f \mu T / 2)] \quad (13)$$

ここに、 $T$  はビームが被写体を横切る長さ、 $f$  は  $T$  のうち RI の占める部分の平均的な割合、 $\mu$  は吸収係数である。いずれにしても、 $\gamma$  線核種を用いる方法は吸収補正を正確に行うことが困難で、頭部では比較的良いイメージが得られるが、軀幹部への利用には多くの難点があるようである。

#### 4. 陽電子放出核種の体軸横断 ECT

陽電子核種は同時計数を用いると、検出器の解像力がビームに沿ってほぼ一樣なこと、体内の吸収損失が正確に補正できること(後述)、高い検出効率が得られることなどの理由で、とくに ECT に適している。2個のシンチレーション結晶を対向させて同時計数した場合、各結晶の直径(スリットのある場合はスリット幅)の約半分の解像幅(半値幅)が得られる。

陽電子 ECT 専用装置の代表的なものは、ワシントン大学マリンクロット研究所の Ter-Poggosian ら<sup>33)</sup>の

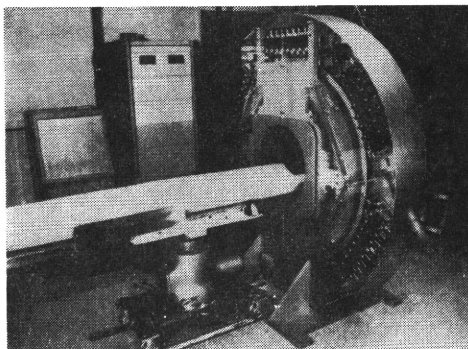


図 8 陽電子放出核種用体軸横断 ECT 装置:  
PETT III<sup>33)</sup>

開発した PETT III で、これは図 8 のように 48 個の NaI 結晶(5cm  $\phi$   $\times$  7.6cm)を正六角形状に並べ、各結晶は対向する辺の各結晶と同時計数される。検出器をとりつけたガントリーはステップ状に最大 60° まで回転するとともに、各ステップで検出器を各辺に沿って結晶間隔だけスキャンされる。解像力は NaI 結晶前面のスリットによって 1~1.5cm に調整され、有効視野の直径は 48cm で軀幹部の測定ができる。また、NaI 結晶の数を 66 個に増加した装置が ORTEC 社によって製品化されている。

NaI 検出器を円周上に配列した装置も試作されている。Cho ら<sup>34)</sup>(カリフォルニア大学サンフランシスコ)は直径 50cm の円周上に NaI 結晶(2cm  $\phi$   $\times$  3.8cm)を 64 個配列した装置を完成している。各結晶は対向する 23 個の結晶と同時計数され、有効視野直径は約 25cm である。検出器全体を 2.81° 回転して各結晶の位置を結晶間隔の半分だけ移動させ、投影の標本点数を倍加できる。また、Budinger ら(カリフォルニア大学ドナー研究所)も 8  $\times$  30  $\times$  50mm の NaI を直径 80cm の円周上に 280 個配列した装置を建設中である。

さらに、Ter-Poggosian ら<sup>35)</sup>は多層の断面像が同時に得られる PETT IV を完成している。この装置では、正六角形配列の検出器に 5cm  $\phi$   $\times$  16cm の細長い NaI 結晶を用い、その両端にとりつけた 2 つの光電子増倍管の出力の比から消滅光子の入射位置を 4 つの部分にわけて検出し、これから 7 層(各 4 層とそれらの中間層)の断面像が測定できる。

もう 1 つの陽電子イメージ装置は 2 つの平板状検出器を被写体をはさんで対向した型式である。この方式は本来縦断層イメージ装置として速い動態イメージングに適するものであるが、検出器を被写体のまわりに回転させることにより多層体軸横断 ECT が可能である。検出器にアンガーカメラを用いたもの(Searle Corp.<sup>36)</sup>)と多数の NaI 結晶の 2 次元配列を用いた多結晶型陽電子カメラ(マサチューセッツ総合病院<sup>37)</sup>, 放医研<sup>38)</sup>)がある。放医研の装置では 1 つの検出器に 2cm  $\phi$   $\times$  3.8cm の NaI 結晶が 14 行 14 列(総計 196 個)に配列されている。

さて、同時計数法を用いると、体内にある線源から放出された 2 つの消滅光子がともに吸収されないで検器に達する確率は、線源の位置や分布に関係なくビームに沿った吸収物体の吸収係数の積算値のみによって決まる。これは線源が体外にあるときも同様である。そこで、RI を患者に投与する前に、一樣なリング状線源を被写体の周囲において測定し、このデータを用い

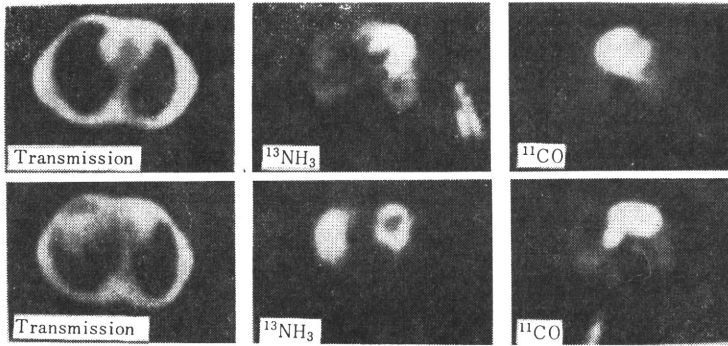


図9 PETT IIIによる心臓断面の陽電子イメージ<sup>33)</sup>  
 (左)透過型CT, (中央)<sup>13</sup>NH<sub>3</sub>によるECT, (右)<sup>11</sup>COによるECT

て正確に体内吸収損失を補正することができる。また、この体外線源のデータから透過型CTの原理で吸収係数のイメージも再構成でき、測定部の輪郭や臓器の位置決めにも利用される。

図9は前述のPETT IIIで得られた臨床例で<sup>33)</sup>、心臓を横ぎる2枚のスライスを示している。左は透過型CTのイメージを示し、中央の<sup>13</sup>NH<sub>3</sub>のECTイメージは心筋を、右の<sup>11</sup>COのイメージは血液プールをそれぞれ見事に描出している。これらのデータは定量性が良いので、心筋梗塞の位置や広がり、心拍出量や心筋内血液量の測定に非常に役立つといわれている。

今後の問題として、このような装置の解像力は結晶を小型化するほど向上するが、一方では検出効率が低下する傾向がある。そのため高密度、高原子番号のシンチレータが望まれ、最近BGO(Bi<sub>4</sub>Ge<sub>3</sub>O<sub>12</sub>)といわれるシンチレータが開発され<sup>39)</sup>、その利用が検討されている。また、多層のECT装置において各層内同時計数のみならず各層間の同時計数を測定することによって検出感度は大幅に向上されるが、一方では層の数を増すとともに体内散乱線との同時計数や高計数率における偶然的同時計数がより急速に増大するので十分な配慮が必要とされる。そのうえ、イメージの再構成も3次元的に行う必要があり、そのアルゴリズムはまだ今後の研究課題である。

5. 縦断層イメージングによるECT

γ線核種による縦断層イメージングにはいろいろの方法が報告されているが<sup>4)</sup>、多く試みられている方法は図10のようにアンガーカメラに孔の傾斜した平行多孔コリメータをとりつけて、このコリメータを測定中ゆっくり回転させ、これと同期して患者をのせたベッ

ドを円運動させる方法である<sup>40,41)</sup>。ベッドの円運動の半径は、被測定部がつねにコリメータの視野内にあるようにえらぶ。ガンマカメラに検出されるイメージを角度情報とともに逐次にコンピュータに収録しておく、測定後種々の深さに焦点の合った焦点イメージが合成できる。なおこのほか、被写体とガンマカメラの間に円運動をするピンホールやコーデット・アパーチャ

(特殊なパターンの鉛板)を用いる方法等も考えられている。

陽電子核種の場合は、前述の2検出器対向型陽電子カメラが固定したままで用いられる<sup>39)</sup>。図11のように同時計数した各検出器の検出位置をX<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>; X<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>としてコンピュータに収録し、このデータから

$$X = (bX_1 + aX_2) / (a + b),$$

$$Y = (bY_1 + aY_2) / (a + b) \tag{14}$$

なるX, Yを新しい位置座標としてイメージを作ると、各検出器からa: bの距離にある面の焦点イメージが合成できる。

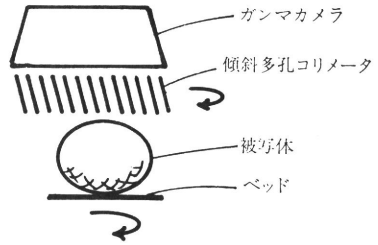


図10 ガンマカメラと回転コリメータによる縦断層イメージング

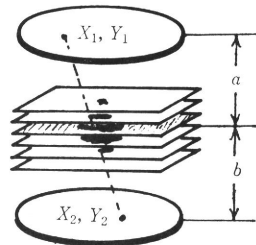


図11 2検出器対向型陽電子カメラによる縦断層イメージング

検出器には前述のアンガーカーメラや多結晶型検出器のほか、多線式比例計数箱に特殊な鉛コンバータ（ $\gamma$ 線を2次電子に変換して検出効率を高めるもの）をとりつけた検出器<sup>42)</sup>が研究されている。

さて、縦断層イメージングで得られる焦点イメージには、焦点面以外のRI分布が重なっているが、この焦点外の像を消去して真の断面像をうる必要がある。いま、被写体を図11のようにM個のスライスに分割して、各断面の焦点イメージが得られたとすると、これらは測定値を各測定ビームに沿って3次元的に単純逆投影して合成される3次元像の各切断面に相当する。j面の焦点イメージを $t_j(\vec{r})$ とすると( $\vec{r}$ は各断面の位置ベクトル)  $t_j(\vec{r})$  は次式のように書ける。

$$t_j(\vec{r}) = \sum_{i=1}^M \int \alpha_i(\vec{r}') h_{ij}(\vec{r}, \vec{r}') d\vec{r}' \quad (15)$$

ここに  $\alpha_i(\vec{r}')$  は i 面の RI 分布、 $h_{ij}(\vec{r}, \vec{r}')$  は i 面の  $\vec{r}'$  にある点線源が j 面に作るイメージ(PSF)である。もし、 $h_{ij}(\vec{r}, \vec{r}')$  が i 面上の線源位置  $\vec{r}'$  に無関係に  $\vec{r}-\vec{r}'$  のみに依存する場合、すなわち  $h_{ij}(\vec{r}-\vec{r}')$  と書

ける場合、上式は簡単化されて

$$t_j(\vec{r}) = \sum_{i=1}^M [\alpha_i(\vec{r}) ** h_{ij}(\vec{r})] \quad (16)$$

となる。前述の回転傾斜多孔コリメータの場合や、2検出器対向型陽電子カメラで同時計数をとる立体角を一定に制限した場合はこれに相当する。縦断層 ECT のイメージ再構成は得られた  $t_j(\vec{r})$  から線源分布  $\alpha_i(\vec{r}')$  を求めることである。

(16)式が成立する場合、画像のぼけ修正と同様に、重畳積分を用いた逐次近似法で解くことができる。すなわち、N番目の近似で得られたイメージを  $o_j^{(N)}$  とすると、つぎの逐次近似式が成立する<sup>43)</sup>。

$$\left. \begin{aligned} o_j^{(N+1)} &= o_j^{(N)} + k \{ t_j - \sum_i [\alpha_i^{(N)} ** h_{ij}] \} \\ o_j^{(0)} &= t_j \end{aligned} \right\} \quad (17)$$

kはダンピング係数である。図12は富谷ら<sup>43)</sup>によるシミュレーション実験の結果で、左が元の分布、中央が焦点イメージ、右が中央の焦点イメージから5回の逐次近似で再構成した断面像である。

(16)式を  $\mathcal{F}_2$  変換すると

$$T_j(\vec{w}) = \sum_{i=1}^M [O_i(\vec{w}) H_{ij}(\vec{w})] \quad (18)$$

の形に書くことができるので、これらの連立1次方程式を代数的に解いて  $O_i(\vec{w})$  を求め、これを  $\mathcal{F}_2^{-1}$  変換して  $\alpha_i(\vec{r})$  を求める方法もある<sup>44)</sup>。

また、2・1(a)に述べた逐次近似法を3次元的に行う方法<sup>45)</sup>や、重みつきグリーン関数を用いて  $\mathcal{F}_2$  変換を利用して解く方法<sup>46)</sup>なども報告されている。

最近、Limら<sup>47)</sup>は測定データから逆投影で断面像を作るさいに各面のイメージ濃度に応じた重みを乗じながら逐次近似的に再構成する方法を提案しているが、この方法は(16)式の成立を必要としない点に興味もたれる。

縦断層 ECT の1つの問題は、各断面に平行な方向からの測定データが欠けるため各断面の積算濃度が測定されていないことである。そこで、適当な条件、たとえば被写体の輪郭外で濃度がゼロであるという条件を付加して「直流再生」を行う必要がある。

### 6. 結 語

以上種々の ECT の現状と問題点をのべたが、技術的に最も進んでいるのは陽電子核種を用いた体軸横断ECTである。わが国でこれが活用されるためには、装置の開発もちろんであるが、同時にRI製造専用の小型サイクロトロン の普及とそれによる

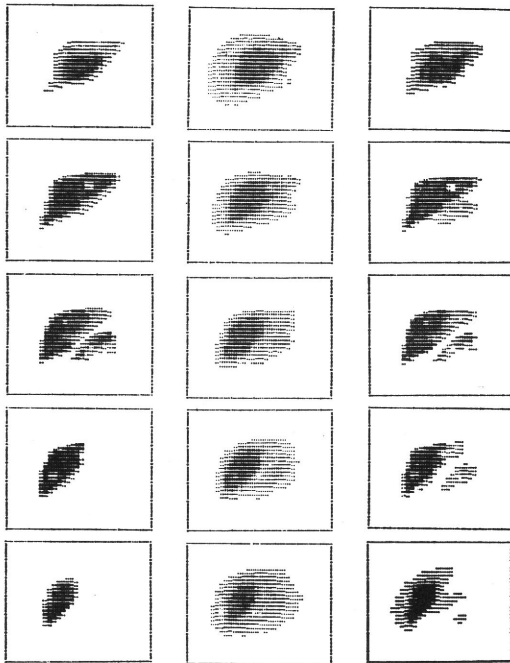


図12 縦断層ECTにおけるイメージ再構成(富谷ら<sup>42)</sup>のシミュレーション実験)

- 左: 肝臓を模した5断面のRI分布(欠損が設けてある)
- 中央: 合成された各断面の焦点イメージ
- 右: 中央から逐次近似(5回)で復元された断面イメージ

短寿命 RI の生産, 標識化合物の合成の研究およびルーチン化の確立が必要である。わが国でも一部においてこの方面の研究が着々行われつつあることは心強い。

今後の方向としては, 1 断面の測定から多層の同時測定を経て, さらに測定時間の短縮による動態 3 次元イメージングが指向されているが, それには検出器の多層化と 3 次元再構成によって検出感度の向上がはからねばならない。これは放射線ビームが外部から与えられる X 線 CT とは異なって, 患者の被曝線量を軽減するうえにもきわめて重要であるが, 測定装置および再構成法にまだ多くの残された問題がある。

7 線核種による体軸横断 ECT は既存のガンマカメラと入手容易な RI を用いて行いうる利点はあるが, 単に研究論文の作成にとどまることなく臨床利用に役立てるためには, やはり高感度の ECT 専用装置の開発が望まれる。

一方, 縦断層 ECT においても, まだ研究段階の要素が多いが, 断面と直角方向の解像幅, すなわちスライス幅は再構成のソフトウェアによって選択できる点に興味と期待がもたれる。すなわち, 再生像の S/N 比はスライス幅に大きく依存するので, 測定の統計精度または要求される動態イメージングの速度に応じてスライス幅を調整できる柔軟性がある。今後の進展に注目すべきであろう。

## 文 献

- 1) Freedman, G.S. (ed): Tomographic Imaging in Nuclear Medicine, Soc. Nucl. Med., New York (1973)
- 2) DeBlanc, H.J. and Sorenson, J.A. (ed): Noninvasive Brain Imaging: Computed Tomography and Radionuclides, Soc. Nucl. Med., New York (1975)
- 3) Kuhl, D.E. and Edwards, R.Q.: *Radiology*, **80**, 653 (1963)
- 4) Special issue: 3-D image reconstruction, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-21**, (3) (1974)
- 5) Special issue: Advances in picture reconstruction, *Comput. Biol. Med.*, **6**, (4) (1976)
- 6) Phelps, M.E., et al.: Proc. Medical Radionuclide Imaging, **1**, 233, IAEA (1977)
- 7) Kuhl, D.E. and Edwards, R.Q.: Proc. Medical Radioisotope Scintigraphy, **1**, 703 IAEA (1969)
- 8) 飯沼, 田中: 計測と制御, **15**, (2) 190 (1976)
- 9) 遠藤, 梅垣: 医用電子と生体工学, **14**, (5) 369 (1976)
- 10) Gordon, R., et al.: *J. Theor. Biol.*, **29**, 471 (1970)
- 11) Gilbert, P.F.C.: *ibid.*, **36**, 105 (1972)
- 12) Budinger, T.F. and Goldberg, G.T.: *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-21**, (3) 2 (1974)
- 13) Crowther, R.A., et al.: *Proc. Roy. Soc. Lond.*, **A-317**, 319 (1970)
- 14) Kay, D.B., et al.: *J. Nucl. Med.*, **15**, 981 (1974)
- 15) Ramachandran, G.N. and Lakshminarayanan, A.V.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **68**, 2236 (1971)
- 16) Bracewell, R.N. and Riddle, A.C.: *Astrophys. J.*, **150**, 427 (1967)
- 17) Cho, Z.H., et al.: *Phys. Med. Biol.*, **19**, 511 (1974)
- 18) Tanaka, E. and Inuma, T.A.: *ibid.*, **20**, 789 (1975)
- 19) Shepp, L.A. and Logan, B.F.: *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-21**, (3) 21 (1974)
- 20) 田中: シンポジウム「CT の物理技術的諸問題」報文集 S-4 (1978)
- 21) Papoulis, A.: The Fourier Integral and Its Applications, McGraw-Hill, New York (1962)
- 22) Chesler, D.A. and Riederer, S.J.: *Phys. Med. Biol.*, **20**, 632 (1975)
- 23) Cho, Z.H., et al.: *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-22**, (1) 344 (1975)
- 24) 遠藤, 飯沼: 医用電子と生体工学, **15**, (5) 334 (1977)
- 25) 向井, 他: シンポジウム「CT の物理技術的諸問題」報文集, B-42 (1978)
- 26) 河野, 他: 同上, B-31 (1978)
- 27) Tanaka, E. and Inuma, T.A.: *Comput. Biol. Med.*, **6**, 295 (1976)
- 28) Metz, C.E. and Beck, R.N.: *J. Nucl. Med.*, **15**, 164 (1974)
- 29) Budinger, T.F., et al.: IAEA Symp. Medical Radionuclide Imaging, Los Angeles, Oct. (1976)
- 30) Huesman, R.H.: *Phys. Med. Biol.*, **22**, 511 (1977)
- 31) Kuhl, D.E., et al.: Proc. Medical Radionuclide Imaging, **1**, 309, IAEA (1977)
- 32) 菅野, 他: シンポジウム「CT の物理技術的諸

- 問題」報文集, B-44 (1978)
- 33) Hoffman, E.J., et al.: *J. Nucl. Med.*, **17**, 493 (1976)
- 34) Cho, Z.H., et al.: *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-23**, (1) 613 (1976)
- 35) Ter-Pogossian, M.M.: Private communication
- 36) Muehlelehner, G., et al.: *Proc. Medical Radio-nuclide Imaging*, **1**, 291, IAEA (1977)
- 37) Brownell, G.L., et al.: *Proc. Med. Radioisotope Scintigraphy*, **1**, 313, IAEA (1973)
- 38) Nohara, N., et al.: 15-th Intern. Annual Meeting of Soc. Nucl. Med., Groningen, Sep. (1977)
- 39) Cho, Z.H. and Farukhi, M.R.: *J. Nucl. Med.*, **18**, 840 (1977)
- 40) Muehlelehner, G.: *Phys. Med. Biol.*, **16**, 87 (1971)
- 41) Arimizu, N., et al.: *J. Nucl. Biol. Med.*, **15**, 73 (1971)
- 42) Lim, C.B., et al.: *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-22**, (1) 388 (1975)
- 43) Tomitani, T. and Tanaka, E.: A Review of Information Processing in Medical Imaging (Proc. V-th Intern. Conf. Inf. Proc. Med. Imag.), ORNL/BCTIC-2, p. 174 (1978)
- 44) Chang, L.T., et al.: *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-23**, (1) 568 (1976)
- 45) Schmidlin, P.: *Nuclear Medizin*, **11**, 1 (1972)
- 46) Chu, G. and Tam, K.: *Phys. Med. Biol.*, **22**, 245 (1977)
- 47) Lim, C.B., et al.: *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-25**, (1978) in press
-

## 癌の放射線療法——最近の進歩と将来への展望

## 治療機器、加速器による治療は必要か

恒 元 博\*

## 緒 言

放射線治療は、約10年経過するごとに1つの転機を迎え、治療成績も10年の単位で進歩して行く傾向がうかがえる。昭和38年の第16回日本医学会総会では、漸く全国的に普及しはじめた高エネルギー放射線治療装置をめぐって、線量分布の改善が治療成績の向上に直接、結びつくか否かが討論された<sup>1)</sup>。そして、それから10数年を経た現在、高エネルギー放射線は、局所進行癌 locally advanced tumor, すなわち、子宮頸癌 T<sub>3</sub>, 喉頭癌 T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> などの治療成績改善に役立つことが明らかになり、さらに電子線利用に工夫が凝らされて、術中照射という独創的な治療技術が日本において誕生することになった<sup>2-5)</sup>。

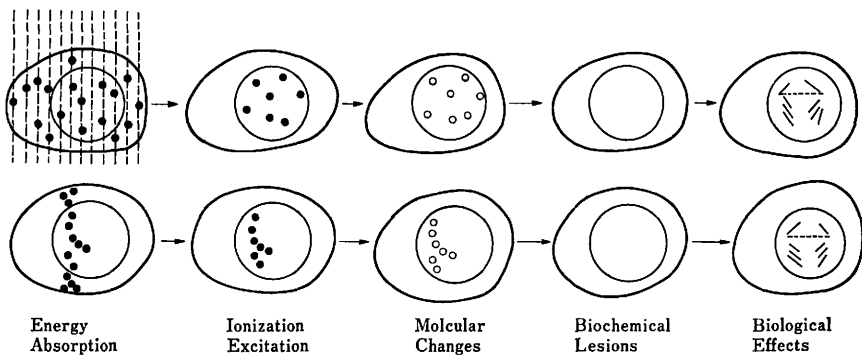
反面、線量分布改善をベースとした放射線治療成績向上にも限界が見え、化学療法の併用 (local infusion, あるいは systemic administration), 放射線生物学的研究の導入 (hypoxic tumor cell への対策, すなわち高圧酸素, 95%O<sub>2</sub> + 5%CO<sub>2</sub> 吸入下治療, あるいは線量配分の再検討) が積極的に採り上げられたが、上顎癌に対す

る化学療法剤の local infusion 以外には大きな成果となっていない。

しかし、放射線抵抗癌に対する放射線治療方針は現在重要な課題でもあり、その1つの手段として LET 高放射線治療が登場してきた。

高 LET 放射線による生物効果は図1に模型的に示したとおり、ビームの通過に伴ってX線やγ線よりもはるかに強くエネルギーは放出され、生物作用が特徴づけられている。速中性子線治療には表1に示す生物学的効果があり、高 LET 放射線の1つとして現在、臨床トライアルの段階にある。現在までの治療成績を総合すると、速中性子線は骨肉腫、悪性黒色腫、軟部組織肉腫などの放射線抵抗性癌、さらに、子宮頸癌 T<sub>3</sub>, T<sub>4-A</sub>, 膀胱癌 T<sub>3</sub>, 頭頸部癌 T<sub>3</sub>, Pancoast 型肺癌、穿孔のない食道癌などに治療効果が認められ、その治療効果はX線よりすぐれている。反面、正常組織に対する障害はX線よりも低いと言えず、この治療の問題点でもある。さらに、高 LET 放射線治療に必要な加速器の建設には、X線治療装置の数倍に及ぶ費用が必要である。

以上の問題点を中心に放射線治療における加速器の将



(Barendsen)

図1 Sequence of Changes after Irradiation of Cells

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

表 1 Clinical trial with fast neutron therapy

- I) Radiobiological feature of neutrons:
  - a) Low oxygen enhancement ratio.
  - b) Low repair capability of irradiated cells.
  - c) Improvement of therapeutic gain factor, 1.1-1.2.
- II) Clinical experiences:
  - a) Better local control rate for some kind of carcinoma or sarcoma (Benefit).
  - b) Normal tissue damage would be higher than X-rays (Disadvantage).

来について検討する。

1. 高 LET 放射線治療と加速器

現在、臨床トライアルが進められる中性子線、および将来臨床利用に期待が持たれている放射線の深部線量は図2のとおりである。速中性子線の深部線量はX線やγ線と変わらないが、高 LET 放射線としての生物効果が期待され、陽子線の Bragg peak には入射部の数倍に達する線量が与えられ、理想的な線量分布が得られるものの、その relative biological effectiveness (RBE) は X

線とほとんど変わらない (RBE 値は 1.0~1.1).

そこで、速中性子線における高 LET 値と、陽子線のような Bragg peak を兼ね備えた放射線として π 中間子、および重粒子線 (heavy ion) が登場することとなった。

速中性子線治療トライアルは1968年より再開され、米国、欧州、日本を含めて10を越す施設において治療が行われ、病院内設置を目的とした実用機器が出現する時代となった。図3は英国エジンバラにおける中性子線治療プロジェクトに使用される装置で、重陽子の加速エネルギーは 15 MeV、中性子線の mean energy は 7 MeV と性能は Hammersmith 病院の MRC サイクロトロンとほぼ同じであり、実用器としては深部線量に多少問題があるものの、装置の head がリニアアクセレーターと同様に 360° 方向の回転治療が可能で大きな特徴がある。すなわち、固定水平ビームにより速中性子線治療トライアルの治療技術上の問題点は一応解決されたが、target 部の放射線防護に多少問題がのこされているようである。

反面、トリチウム target に重陽子を衝突させ、14 MeV 単色中性子線を利用する neutron generator には現在、低線量率に問題があり、トリチウムが漏れた場合

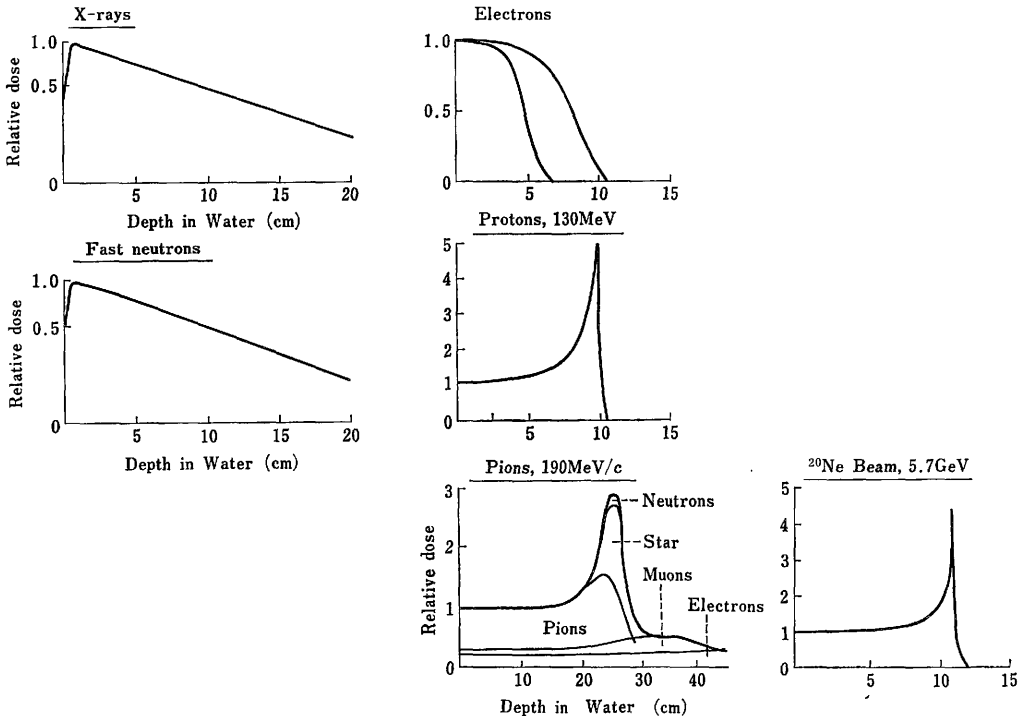


図 2 Dose distributions for various types of low or high LET radiations

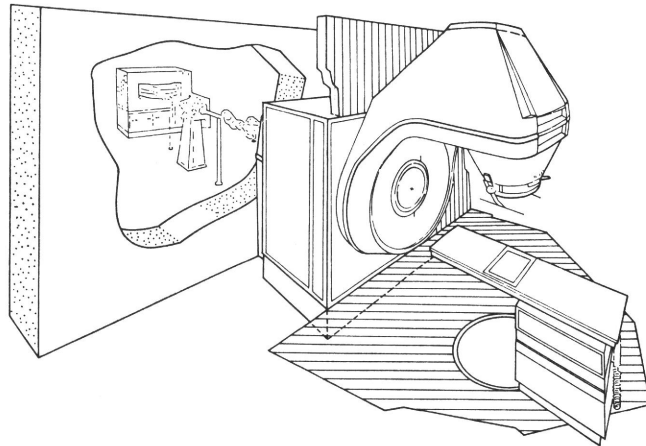


図3 Schematic drawing of the isocentric neutron therapy machine (cyclotron) to be installed in Edinburgh.

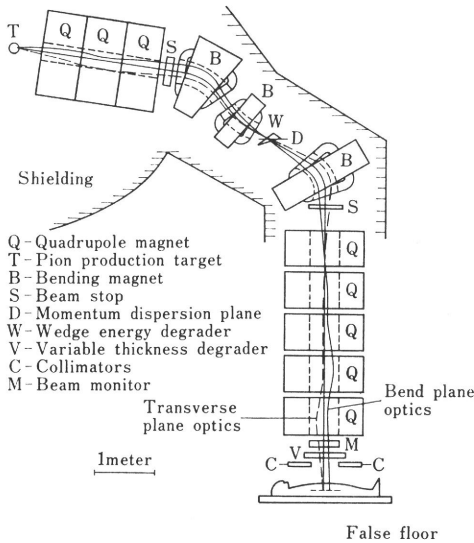


図4 The los alamos meson physics facility biomedical pion channel

の放射線防護上の弱点もあつて、現在のところサイクロトロン利用に軍配が上りそうである。

$\pi$  中間子線は加速した陽子、または電子線を target に衝突させて利用するので、2次線の宿命として electron, muon などの contamination は避けられない。しかし、 $\pi$  中間子は飛程の終末で主として酸素原子に capture され、原子核の崩壊に伴つて放出される中性子によつて高 LET 作用が認められる。しかし、Bragg peak の幅は陽子、重粒子線よりも広めとなるが入射部 (plateau) の RBE は 1.0 と X線と大差がない。

現在のところ Los Alamos scientific laboratory (LAM-

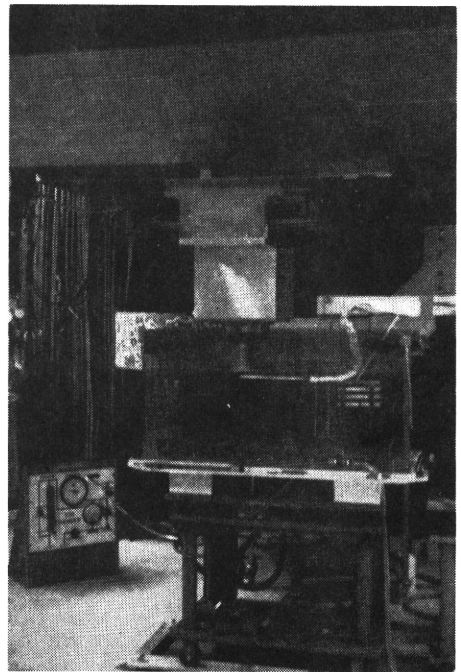


図5 ロスアラモスにおける  $\pi$  中間子線治療用コリメーター

PF), Stanford 大学 (SMPG), university of columbia, vancouver, (TRIUMF), Zurich (Sin) において  $\pi$  中間子線治療が計画され、日本では日本大学のグループが  $\pi$  中間子線治療を計画している。しかし、すでに臨床トライアルに入つたのは LAMPF のグループで、1/2マイルに及ぶ加速管をとおして陽子を 800 MeV に加速し、図4に示すように  $\pi$  中間子を垂直に屈曲させ、図5に



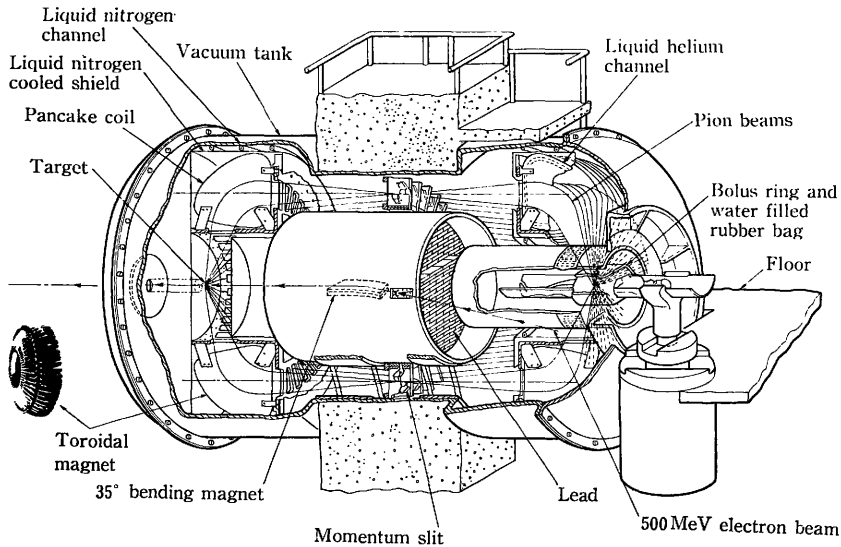


図 6

示す治療装置によって癌の治療と基礎実験を行つている。Stanford における SMPG は 500 MeV 電子線を用いる方式で図 6 に示すように、Toroidal magnet によって  $\pi$  中間子線を 64 方向から癌に集中する斬新な方針でスタートし、装置も比較的コンパクトであつて期待を集めたものの、線量率がわずかに 2 rad/min 程度の現状であり、現在、装置は改修中とのことである。TRIUMF 計画は着実に進行中であつて、現在生物実験中である。

重粒子線治療に関する研究と臨床トライアルはカリフォルニア大学の Lawrence Berkeley Laboratory において実施されている。重粒子線が放射線治療の究極のビームとして注目される理由は、1 次線として利用できるために Bragg peak は鋭く、ビームが sharp なこと、さらに、わずかな物質による吸収の差を利用して charged particle radiogram の撮影できることなどである。

さらに、図 7 に示すように、酸素ビームを利用すると、癌組織を中心に target volume 内に生じた核反応によって放出される  $\gamma$  線を体外から検出することにより実行治療の監視が可能な場合もある。すなわち、図 8 のように、重粒子線を治療に利用して、診断と、治療のチェックが総合できることは放射線治療における 1 つの夢である。

現在のところ、Helium (の粒子)、Carbon, Neon, そして Argon ion などが重粒子線治療線源として利用可能とされ、癌、および正常細胞に対する粒子線の生物効果が検討されている。

Philips<sup>9)</sup> によると peak の幅を 4.0 cm と広げた場合

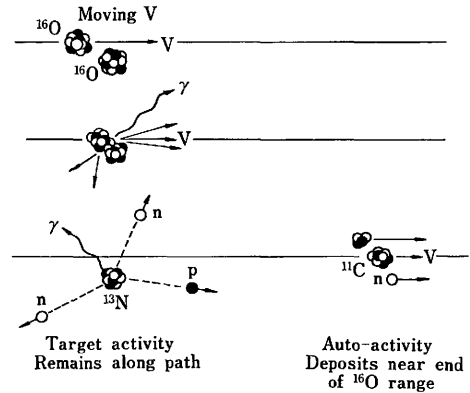


図 7

の plateau 部と、peak 部との RBE を比較すると、Argon ion では plateau 部分の RBE は癌 (EMT 6 cell)、正常組織構胞 (小腸 Crypt cell) について、ともに peak のそれより大きく、放射線治療には適当でない。また Carbon ion の RBE は癌、および正常細胞についてともかなり大きく、理想的であるとはいえない。残りの Helium, Neon ion の実験結果は表 2 に示すとおりで、結局 peak と plateau との OER の比によって求めた gain factor では、Neon ion で 1.8~2.0 となるので、現在のところ最も将来性があるとのことである。その値は中性子線 (15 MeV) よりもすぐれている。

Bragg peak のある高 LET 放射線治療の利益と問題点を整理してみると表 3 のようになる。すなわち腫瘍に

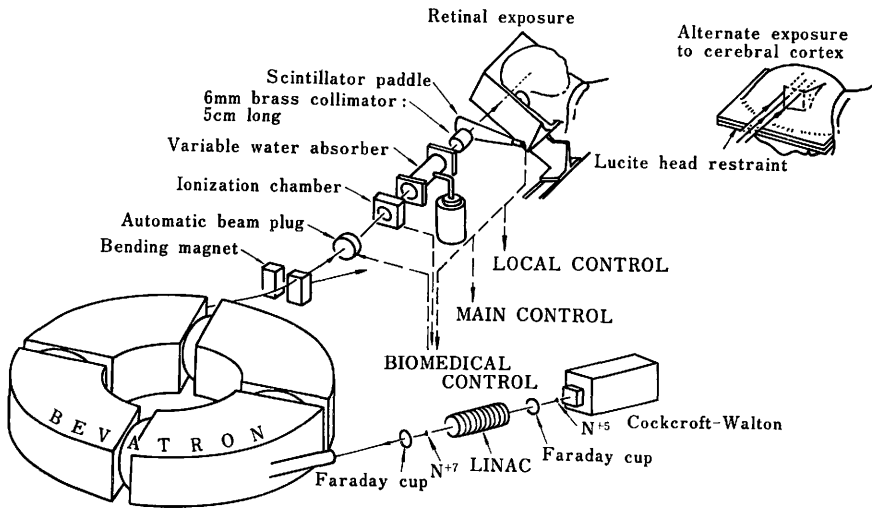


図 8 Setup for retina and cortex exposures using a few 250-MeV nitrogen or neon ions. (DBL 7112-6110)

表 2 RBE and OER for heavy ions for EMT 6 cells *in vitro* (4 cm peak)

Ion	Per cent survival	Plateau						Peak					
		Dose AIR	RBE	Dose N <sub>2</sub>	RBE	OER	Gain*	Dose AIR	RBE	Dose N <sub>2</sub>	RBE	OER	Gain*
Helium	50	230	1.7	600	1.6	2.6	1.0	175	2.3	475	2.1	2.7	0.9
	10	540	1.2	1,375	1.2	2.6	1.0	475	1.4	1,100	1.5	2.3	1.1
	1	900	1.1	2,075	1.2	2.3	1.1	750	1.3	1,800	1.4	2.4	1.0
Neon (400)	50	100	4.0	385	2.6	3.9	0.7	90	4.4	125	8.0	1.4	1.8
	10	350	1.9	860	2.0	2.4	0.9	315	2.1	400	4.2	1.3	2.0
	1	675	1.5	1,260	2.0	1.9	1.3	525	1.7	800	3.2	1.4	1.8
15 MeV Neutrons	50							75	5.3	150	6.7	1.8	1.4
	10							250	2.6	450	3.7	1.8	1.4
	1							500	2.0	900	2.8	1.8	1.4

\* Gain =  $\frac{\text{Oxygen enhancement ratio with X or } \gamma \text{ rays}}{\text{Oxygen enhancement ratio with heavy ion}}$

表 3 Special feature of heavy particles

- I) Benefit:
  - a) High tumor control rate; (High tumor dose, 4,000~5,000 CER).
  - b) Less normal tissue necrosis.
- II) Problem:
  - a) Development of machine for hospital use and its cost.
  - b) Agreement of radiotherapists for introduction of this type of radiotherapy machine.

は 4,000~5,000 CER (Cobalt equivalent Rad) と、かなりの大線量が正常組織に大きな障害をのこすことなく与えられることが利点とすれば、導入に要する金額とその活用が問題点となる。当然、治療に当る医師（放射線治療医、外科医）の合意が必要であるし、正確な腫瘍診断技術が要求される。

## 2. 高 LET 放射線治療の適応

Bragg peak のある放射線のなかで、陽子線についてはすでかなりの臨床経験がある。

Suit<sup>7)</sup> は、早期癌では、脈絡膜のメラノーマ、直腸癌、

表 4 Indication for proton therapy

- I) Localized tumors:
  - \* Choroidal melanoma.
  - \* Pelvic and perineal tumor, Rectum, Anal, Prostate or Bladder.
- II) Moderate size of field:
  - \* Parotid gland, Thyroid gland.
  - \* Paraaortic nodes, Pancreas etc.
- III) Others.

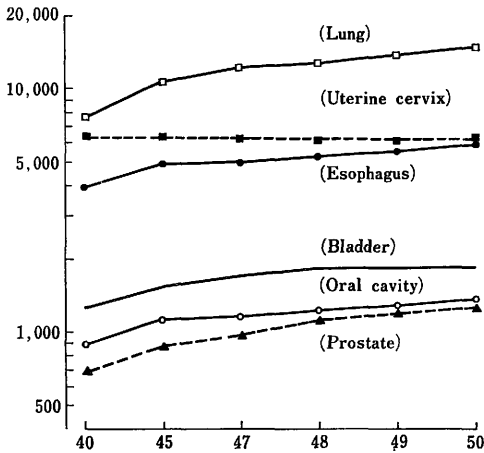


図 9 Number of the patients suffering from malignant diseases. (death)

肛門癌、膀胱癌、前立腺癌など、やや広い照射野が必要な腫瘍として、耳下腺癌、甲状腺癌、前立腺癌など、最後に、現在速中性子線治療対象としている癌が陽子線治療の適応になるとしている(表4)。

昭和40年より50年にかけての厚生省の調査によると、速中性子線治療トライアルに含めた癌患者の死亡数は図9に示すように、子宮頸癌の死亡数が横ばいである以外は、いずれも増加の傾向にあり、早期発見も非常に大切であるが、外科手術、放射線治療がこれらの癌の局所治療に果さなければならぬ役割は大変大きい。

すなわち、肺癌では肺野孤立型の腺癌、あるいは扁平上皮癌、肺門腫瘍型の扁平上皮癌、食道癌では長さが10cm以下で進展度が $a_2$ ,  $a_3$ の症例、とくに腫瘍型、 $T_3$ の膀胱癌、および前立腺癌( $T_1$ ,  $T_2$ も適応に入る)などは速中性子線治療と同じ治療方針で適応となる。

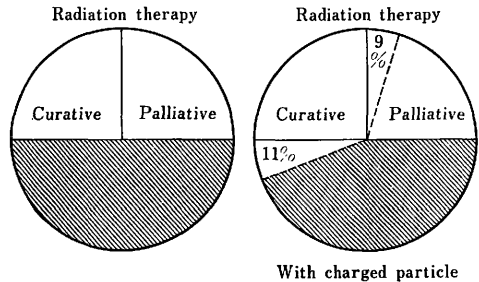
とくに、速中性子線治療の場合には、比較的進行した症例が対象となっていたのに反して、早期癌が治療対象に選れる可能性が大きい。さらに、X線治療後のboost治療に、粒子線は利用価値がある。

表 5 Heavy charged particles, considering to introduce for radiotherapy

- I) Protons 4 million \$, 250 MeV/AMU.
- II)  $\pi$  Meson.
- III) Helium ion.
  - Carbon ion } 8 million \$, 400 MeV/AMU.
  - Neon ion }
  - Argon ion }

表 6 Clinical Import of Particle Therapy in the U.S.A. (Dr. Powers)

- (1) Cancer-care costs are estimated to be between 16~20 billion per year in the United States (between 7.2~14.4% of health care costs).
- (2) Radiation therapy costs represent about 505 million per year, or (2.5 to 5%) of cancer-care costs.
- (3) Particle therapy at the extreme range of maximum cost would still represent only 7.5% of cancer-care costs.



### 3. 高 LET 放射線治療の問題点

癌治療のため、いかに価値のある装置であつても、適応範囲が限られ、装置の維持に費用がかかり過ぎるようでは治療装置とは言えない。現在、表5に示すように陽子、 $\pi$ 中間子線、および4種類の重粒子線について臨床利用が話題になつているが、現在臨床トライアルが進んでいる陽子線と、将来性に期待が持たれている Neon ion などについて、コストを推定すると 250 MeV/AMU の陽子線では、400万ドル、400 MeV/AMU の ion には 800万ドルの費用が必要だとされている<sup>8)</sup>。それはリニアアクセレーターの約10倍前後の費用に匹敵する。

重イオン発生装置を導入することが実際に経済的に引き合うか否かについて、Powers<sup>9)</sup>の意見を紹介する。米国における癌患者の約半数が放射線治療をうけ、その半数について根治的放射線治療が行われている。しか

し、もし、重粒子線が有効に使われれば、対症的に治療を受けた患者の9%が根治治療患者となり、放射線治療以外の治療群の11%が放射線治療群に移行できると予想している。そして、重粒子線治療のために支払われる費用は、放射線治療に費す費用の7.5%だろうと推定して、重粒子線治療は十分引き合うと述べている。これらの算定の根拠については疑問なしとしないが、利益とそれに支払われるべき費用との関連について日本においても精密な算定を行う必要がある。

すなわち、

- 1) 粒子線治療に適応する患者数を確保すること。
- 2) 粒子線治療が円滑に実施できるためのシステムを作ること。

が高 LET 放射線を有効に活用する条件であり、条件作りの第1歩は手術、放射線治療における問題点を整理して治療成績を改善するための方針を再検討し、粒子線治療の分担を明らかにしなければならない。治療する側の合意ができあがれば、その後のシステム作りは多少の困難はあつても比較的容易ではなからうか。

### 結 論

高 LET 放射線は低酸素腫瘍細胞、あるいは放射線照射による障害からの回復能の強い腫瘍細胞の癌に効果があり、臨床トライアルによれば放射線抵抗性癌、あるいは局所進行癌の局所コントロールに価値がある。したがって、医学利用のための病院内設置を目的として設計された加速器の開発が当面の課題であらう。

癌の治療にとつて、放射線は唯一の武器ではないが、手術が進歩し、化学療法が力をつけてくればくるほど放射線治療技術もより専門化して行くと考えている。したがってより勝れた放射線診断技術の開発も急務である。

加速器の使用目的、性能について臨床側の仕様を明確

に定め物理グループに実現のための努力をお願いする一方で、臨床側は装置の配置、利用システム、そして適応を煮つめて行かなければならない。

### 文 献

- 1) 田崎瑛生：放射線療法のある方、第16回日本医学会総会学術講演集、**III**: 227-263, 1963.
- 2) 木村光男：子宮頸癌放射線治療に関する臨床的考察。癌の臨床、**16**: 721-736, 1971.
- 3) 梅垣洋一郎：喉頭癌の放射線治療。癌の臨床、90-96, 1971.
- 4) 中野政雄：電子線照射技術の改善。癌の臨床、**16**: 368-376, 1970.
- 5) Abe, M., Takahashi, M., Yabumoto, E., Onoyama, Y., Torizuka, K., Tobe, T. & Mori, K.: Techniques, Indications and Results of Intraoperative Radiotherapy of Advanced Cancer. *Radiology*, **116**: 693-702, 1975.
- 6) Philips, T.L.: The biologic and physical properties of accelerated heavy particles from Helium to Argon and a comparison to neutron effect. US-Japan cooperative Cancer Research Program, High LET Radiotherapy Workshop, September, 29-30, 1977, Tokyo.
- 7) Suit, H.D., Goitein, M., Tepper, J.E. & Verhey, L.: Clinical Experience and Expectation with Protons and Heavy ions, US-Japan Cooperative Cancer Research Program High LET Radiation Therapy. September, 1977, Tokyo.
- 8) Grunder, H.A.: Future sources of Particles for Clinical Use, US-Japan Cooperative Cancer Research Program, High LET Radiation Therapy. September, 1977, Tokyo.
- 9) Powers, W.: Personal Communication. US-Japan Cooperative Cancer Research Program, High LET Radiation Therapy. September, 1977, Tokyo.

# 癌の治療を探る

—とくに肺癌を中心に—\*

●肺癌治療の現状 ●手術の適応 ●取れるものならとっちゃえ ●多剤併用必ずしもよからず ●反省の傾向 ●予後のよい低分化 ●外科と放射線科の接点 ●放射線治療対策患者のハンデ ●放射線が先か、化学療法が先か ●縮めてといわれると縮まん ●見切りの時点を ●突然フッと放射線治療に ●やっぱり3週間 ●とくに小細胞型未分化癌の場合 ●遠隔転移の問題 ●感受性もさまざま ●手術と化学療法を併用 ●病期の考え方 ●化学療法—すべきかどうか ●免疫療法の展望 ●ターゲットが小さいほどよい ●化学療法と免疫 ●フルコースに堪える体力があれば ●各専門の協力を ●理想は総合治療



左より 於保健吉先生・仁井谷久暢先生・福間誠吾先生・渡辺昌平先生・恒元 博先生

〔司会〕 渡 辺 昌 平\*\*1) 福 間 誠 吾\*\*2)

於 保 健 吉\*\*3) 仁井谷 久 暢\*\*4) 恒 元 博\*\*5)

—発 言 順—

## 肺癌治療の現状

**渡辺** 本日はたいへんお忙しいところをお集まりいただきまして、ありがとうございます。とくに今日は「癌の治療を探る」というなかで、おそらく将来、大いに問題になってくるだろうと思う肺癌、これは数が多くなっていくばかりでなくて、治療面でも非常に問題が多い。他の臓器の癌に比べてあとまで残っていくというたいへんやっかい

なものだと私思っております。この点につきまして、外科、内科、放射線、免疫という立場から、日ごろのうんちくを傾けていただきたいと思っております。

何といっても、現時点では治療上、癌病巣を外科的に切除できるものはとるとというのが、肺癌でもこれはやむを得ないので、私は内科ですけれども、このことは認容いたしまして、ではまず外科の立場から福間先生、肺癌の組織型により予後がちがうことなども考慮しながら、手術手技を中心に、現状はどういうふうになつてくるかということをお話していただければと思うのですけど。

**福間** ご質問の主旨は広い意味からいいますと、

治療学 vol.1 no.3, 1978. (353)

\* 53年5月16日 山のヒホテル

\*\* 1)千葉大学肺癌研究施設 施設長・呼吸器科 教授 2)千葉県がんセンター センター長 3)東京医科大学外科 助教授 4)国立がんセンター臨床検査部 部長 5)放射線医学総合研究所臨床研究部 室長

肺癌の外科療法がどういふふうに進歩してきたかというふうにもとれるんですけど、そういう意味と、もう1つ狭い意味で、外科の手技的なものがどういふふうに進歩してきたかということなんですけど、手技的なものはこきわめて最近のところで画期的な進歩ということ、はっきり申しあげるのはむずかしいですけどね。

ただ、たとえば機能を温存するために、気管を一部を輪切りにして、上のほうと下のほうをつなげるような「スリーブレセクション」という方法が、最近ずいぶん行なわれるようになりましたよ。しかも比較的安全に行なわれるようになった。そういう点では1つの進歩があったかと思えますし。

もう1つは、手術前後の患者さんの管理ですね。たとえば、優れた人工呼吸器の開発によって術後の呼吸管理の技術が発達しまして、手術の適応を拡大して、大きな手術をやっても、まあまあ術後の管理がうまくいくので、手術を成功させることができるようになったということ……そういう意味の進歩もありますね。技術的な面の進歩は焦点をすれば、そういうことではないかと思えますけどね。

肺癌外科の進歩、これは於保先生なんか一生懸命やっていたら、最近ここ15年か20年ぐらい前の成績と比べると、格段の差ですよ。たとえば5年生存率からいけば、昔、15年ぐらい前の成績は、全体のトータルな成績で15%ぐらいのものだったと思うのです。ところがいまは30%前後というところまでいっててでしょう。肺研でいえば27%、於保先生のところだと30%ぐらいいってますね。

於保 そうです。30%ぐらいですね。

### 手術の適応

福岡 国立癌センターあたりでも32~33%という成績でますけどね。だからそういう意味では非常にここんところ進歩したと思うんですよ。

それから手術の適応ということですけど、どういふものを手術の対象にするかということですけども、非常にラフな言い方をすれば、取れるも

のはみんな取っちゃって、腫瘍量を大幅に減少させて (Reductionssurgery) やるということです。今日も電車の中で考えてきたのですけれど、ここまでくるのにいろいろな段階があったと思うんですよ。

たとえばこのごろはアグレッシブな手術ということで、胸壁と一緒に取ったり、横隔膜と一緒に取ったり、心嚢と一緒に取ったりという、非常に攻撃的な手術がやられるようになりました。昔一時期、胸壁合併切除を一生懸命やったことがあります。そうすると胸壁合併切除をやった症例は、ほとんど1年以内でみんな死んでしまったわけです。

ところが最近になってそういうことを見直してきたわけですよ。そういう非常に広範な切除をやっても、長期生存例がでてきたわけですよ。それがやはり放射線治療の功績であり、化学療法の進歩と一緒に加わってきたからだと思うのですよ。そういう意味でこのごろはまた、取れるものはみんな取ってしまおうかという気分になってきているわけですね。

だけどそうはいいいながら一方では、こまかくよくみていくと、たとえば、あとで問題になるでしょうけど、小細胞癌は大体うまくないですよ。大体1年前後、長く生きても2年で死んでしまうということでもよくないんだけれども、しかし、小細胞癌の組織型を、サブタイプに分けてみると、oat cell type のように絶対的に予後が悪いというものもあるし、そうでないタイプもあります。今度の日本肺癌学会の分類では polygonal と fusiform を一緒にして intermediate cell type となっているのですけれど、そういうものはどっちかという予後が比較的いい。

この間も、私のところで4年生きてたのがいたですよ。

仁井谷 スモール・セルですか。

福岡 ええ、スモール・セルです。

仁井谷 サブタイプだと……

福岡 サブタイプで、インターミディエートですよ。オートセルじゃないわけです。そういうふうでほかの腺癌にしる、扁平上皮癌にしる、その中

をサブタイプに分けて、もう少しきめのこまかい検討が、これから必要になってきていると思うんですけれど。

もう1ついいたいことは、なかなか術前にこれをきめられないんですよ。たとえば細胞診で。

### 取れるものは取っちゃえ

**渡辺** そのへんはまた後でしましょう。そうしますと肺癌がこのごろ高齢者が多くなってきた。それが1つあるし、実際われわれ内科の医者のところへくるのは、70%ぐらい手遅れのばかりでしょう。それから遠隔の転移があったりして、心肺機能も落ちてというものがかなりあるわけですが……。

**福間** 私がいうのはそういった心肺機能とか、全身状態が許せる範囲内で、ということですよ。

**渡辺** はい、わかりました。

**福間** 取れるものは取っちゃって、あとは恒元先生や仁井谷先生にお願いする、(笑)と。そういうことです。

**渡辺** いまのお話によると取れるものは取ろうというようになってきた。そしてあとは、仁井谷先生と恒元先生にまかせようということなんですね(笑)。於保先生、どうですか、外科の立場で何かご感想ありますか。

**於保** こういういい方をするとおこられるかもわかりませんが、石川先生や香月先生の全盛時代(笑)、その初期の数字をみてみますと、全摘例が割合多かったと思いますが、最近では圧倒的に葉切例が多くなっています。

そういうことと、先ほど福間先生がおっしゃったような、重複するかもわかりませんが、根治性を高めるという意味で、残らないように何でもかんでも取っちゃうという時期が、ある時期あったらと思います。しかし、そうやって予後を見てみますと、必ずしもそうやって根治性ばかり追及してみても、あまり予後はよくなかったという結果がでてきました。

たとえば、胸壁合併切除をどんな症例にしても予後がよくなるわけじゃなくて、胸壁合併切除をしようと思う症例は、あらかじめ放射線療法を行

い、そして胸壁を合併切除する。こういうやり方が一番延命につながるんだ。良好な予後につながるんだということがわかってきたわけですね。

小細胞癌でも同じだと思いますが、小細胞癌でもできるだけ取ってやろうという時期があったらろうと思いますね。しかし、いまでは oat-cell で、しかも N 因子が陽性だということだとすれば、もうこれは手術しないほうが延命につながると考えられている。しかし、intermediate のものでは、N1 であっても、積極的に手術をして、そのあと放射線療法とか、化学療法を行なうというように、歴史的にみれば、何でもかんでも取っちゃう時代から、その反省が行なわれ、そして最近では縮小手術なんていうことも、mamma cancer と同じようにちらほらきかれるようになり、だんだん変わってきたのではないかとぼくは思うのですけれど。

### 多剤併用必ずしもよからず

**福間** Limited operation ということで、ぼくはあまり自分で経験がないから、何ともいえないけれども、そういうものもこれから症例を重ねていく価値のあるものだと思いますがね。

**渡辺** 話が少し前後して small-cell のほうへはい



渡辺 昌平先生

っていったんですけれども、仁井谷先生いかがでしょうか。化学療法ですね。組織型の話が少しでましたけれども、小細胞癌のことはトピックスと

治療学 vol.1 no.3, 1978. (355)

して次にお話いただくとして、癌の化学療法といえば、多剤併用療法をわれわれは常識のように、それがいいんだと信じ込んでいる訳なんですが、現在のところもそうやってよいのでしょうか。それともまたこれについて何か先生の日ごろのお考えなどございましたら、それをつけ加えながらお話いただけますか。

**仁井谷** いままで造血器腫瘍に対する多剤併用療法の考え方、また成績をもとにいたしまして、固形癌に対しても世界中にしてみれば、たいへん多種多様な抗癌剤の組み合わせが行なわれてきたと思いますし、また、多くの報告は多剤併用療法のほうが、1剤、ないしは2剤の組み合わせよりはいいんだという成績が報告されているようですが、無作為抽出法によってきびしくその対象を選んで、多剤併用療法の評価をして、その成績を比べてみますと、どうも多剤必ずしもよからずという成績を述べた報告がポツポツでてきているように思われます。

#### 反省の傾向

**仁井谷** ことに小細胞未分化癌の場合、これは昨年の、*Cancer Treat. Rep.* **61**: 333 (1977) にでてたのですが、ワシントンの NCI, VA の人たちが、欧米の小細胞型未分化癌に対する膨大なデータを集めてまいりまして、そして抗癌剤の組み合わせを2剤の場合、3剤の場合、あるいは4剤の場合、それぞれ腫瘍に対する縮小効果を比較すると同時に、生存期間を比較してみると、2剤から3剤までは確かに組み合わせた効果はあるけれども、3剤以上、つまり4剤にしてみてもあまり効果がない。ことに放射線との併用においては、2剤、3剤組み合わせる多剤併用療法と放射線療法との併用は、ほとんど生存には反映してないという総括報告をしております。

その反省はただ単に臨床例に対する成績がそうだからというばかりでなく、いまの抗癌剤の多剤併用が感染症の場合と根本的に違っておりますことは、組み合わせる薬剤のドーズを減らしております。感染症の場合には1剤できくだけの量を、組み合わせておりますから、当然相乗ないし相加

的な効果の期待がもてることは、理論的にも理解できるのだと思うのですが、抗癌剤の場合にはそういうことをすれば、当然副作用のために、宿主に対する障害が強いということでは、むしろマイナスの面が多くでてきてしまいますから、いやでも量を減らして使っているということ。そういう意味で、もういっぺん2剤、あるいは3剤でもフルドーズの組み合わせでもってどうなのかというところで、反省の傾向が強くなってきたように思われます。

#### 予後のよくない低分化

**渡辺** わかりました。先生から、組織型のお話も出ましたが、たとえば腺癌にサブタイプがいろいろございますけども、そういうものでもやはり考え方を変えていかないといかんというお考えを持っていらっしゃると思いますか。

**仁井谷** これは先ほど福岡先生、於保先生の、手術の話題のときにお話されたこととも関連するのですが、腺癌の場合おそらく T1, N1, M1 であっても遠隔転移の場所、あるいは大きさによっては、肺だけに目を向けて考えた場合根治的に取れるものはリダグクシオン・サージェリーという意味合いで、おそらくお取りになるんだろうと思うのです。そういったものの予後がどうなのかといった場合に、どうも腺癌のサブタイプ、いろいろ分け方があろうかと思いますが、その1つの分け方で分化の傾向によって分けてみた分け方として、いわゆる肺癌学会の高分化、中分化、低分化とした場合、低分化のものは決して予後は、高分化、中分化のような比較的分化の進んだものに比べて、よろしくないのではないかとということが、いわれてきているように思われます。

化学療法の場合にもどうも高分化型のものは、抗癌剤に対しては非常にききにくいんですけども、本来の成長といいますか、増殖はきわめて緩徐なものがあったりしまして、化学療法が少しでもきいていたから生存が伸びたのだと安易に考えてよいのか、反省がでてきているように思われます。逆に低分化のほうは、いかにも有効率だけをとらえてみますと、高分化のものよりもいいよう



にもみえますけれども、必ずしもそれは生存に反映してきていないという問題もありまして、手術の場合、先ほど話題になりましたと同じような意味で、化学療法でも、おそらく放射線の場合でもそうだろうと思うんですが、やはりきめのこまかい、こうした組織型のサブタイプとの関連で、もういっぺん考え直してみることが問題だと思います。

**福間** いや仁井谷先生がいわれたような症例を経験しているんだけど、左側の大きい腺癌で全摘



福間 誠 吾先生

術をやりましたが、まもなく反対側に遠隔転移ができたのですけれど、なかなかそれが育ってこないんですよ。とうとう5年以上生きちゃったですよ。いまにして思えばそれは、高分化型の腺癌だったと思いますよ。おっしゃるような症例はあるですよ。

#### 外科と放射線科の接点

**渡辺** いま仁井谷先生から化学療法についても病理組織型、さらにはそのサブタイプも考えて化学療法をきめこまかにやるべきだ、手術のほうもそうあるべきだというお話でしたが、いかがですか。放射線のほうは近頃、手がけておられるニュートロンのお話からはいっていただいて、そのへんのところを何かお考えありましたら。

**恒元** 放射線のほうの治療の方針は、本質的には外科と全く変わらないと思います。たとえば先ほ

ど福間先生は全部外科的に取って、取れない患者は放射線治療にまわす(笑)。それから於保先生は、そうではない、やはり放射線を有効に使うと局所コントロールは改善するし、あるいはまた、長期生存の可能性もでてくるのだとおっしゃいました。

要するに放射線治療は局所にある癌を局所的になおしてしまうのが目的であって、そういう点では外科とまったく変わらない。ですが扱う症例の適応範囲が外科との接点だろうと思います。したがって、癌を局所的にコントロールさせるためには、十分な線量を直に与えなければなりません。そして周囲の健常な肺、あるいはその他の組織には無用な放射線を照射してはいけません。この2つの原則に基づいて、放射線治療が行なわれています。しかし、なにしろ肺癌と診断されて放射線科へ治療を依頼される患者さんはかなり進行した症例が多く、それを局所的に根治しようとする、膨大なポリウムが照射をうけることになることでしょう。

したがって先ほど私、適用はどうでしょうかとおたずねしたのは、いわゆる放射線治療医が扱える範囲のポリウムの癌を、われわれのところへいただきたいということなんです。そうしますとわれわれの意欲も、もっと増してくるだろうと思いますね。時にすでに胸水がたまり、どうしようもないから放射線治療はどうだろうかといわれましても、われわれの治療の適応、すなわと遠隔転移のないもの、あるいは広範な進展を伴うものという原則をはずれますので、そういう症例に手をつけるとかえって予後が悪くなることもないとはいえません。そういう適用の問題をはっきりしていただくことが、肺癌に取り組む放射線治療医、外科医、化学療法、あるいは免疫療法のもっとも大きな課題ではなからうかと思っています。

現在、放射線治療では肺門腫瘍型の扁平上皮癌、あるいは肺野型の腺癌など、それも比較的大きなものが対象となっています。

ところで、癌が大きくなってきますと、同じ線量を与えましても、なかなか治癒させることがむ

ずかしくなってくるという現象があります。なぜそういうものがなおりにくいかという問題を考えてみますと、癌が大きくなってまいりますと、局所循環障害などの理由で、酸素が罪乏した状態で生きているいわゆる低酸素癌細胞がふえてくるという予測があります。これらの低酸素細胞は私どもが使っています線とか、 $\alpha$ 線の治療に抵抗しているとも考えられます。したがってそういうものを何とかしなければということが、もう1つの放射線治療の発展段階なのです。

そこで先ほど司会者の渡辺先生がおっしゃいました中性子が登場してきたわけです。放射線に抵抗性である、放射線がきかないもうつの原因に、放射線を受けた癌の細胞が同じ障害を受けても、非常に回復力が旺盛な場合があります。この場合には、いったん減少した癌細胞は回復しどんどん増殖するために、見かけ上、放射線がきかないこととなります。低酸素細胞と回復力の旺盛な癌細胞、この2つが放射線抵抗性の主な原因のようです。

それに対する放射線側の手段の1つが、中性子線なのです。

#### 放射線治療対象患者のハンデ

**渡辺** いままで放射線療法と比べて、とくにニュートロンを、使う利点について強調されてるわけですが、理論的と実際から。いままでお使いになって先生の感触はいかがですか。

**恒元** 最初に1つの症例のお話を申しあげるとおわかりいただけるんですけども、ちょうど傍気管リンパ節に大きな転移があって手術不能な右肺上葉の腺癌の症例です。この症例にX線を5,000ラド照射して、中性子線を400ラド追加しただけで、腫瘍が消え、2年間全く無症状、健在で仕事をしておいでます。こういうことはX線治療あるいはコバルトのガンマー線治療ではあまり経験がありません。適用をしっかりと速中性子線を使いますと、そのメリットがあるのではと感じさせるような経験だと思っていますけど。

**渡辺** つまりいまのお話をききますと、先生はこういう範囲内で適用のあるものを選んでやりたい

という意欲を持ってらして、しかも手のうちにニュートロンという新しい武器を持っているのだけれども、現状ではなかなか先生のご希望に沿うような症例がこなくて、しかも十分な効果を判定できないのだということでございますね。

**恒元** そういう方をご紹介される場合が多いですね。



恒元 博先生

**渡辺** 先生の希望される症例の場合にはニュートロンについて一層よくなるわけですね。

**恒元** 現在の放射線治療の成績に、上づみできると思います。

**福間** 梅垣先生のご報告を見ても、放射線に回される患者さんはいろいろな背景を持つてるわけですね。ハンディキャップを持つてるわけだ。手術の患者さんよりもたとえば高年齢であるとか、心肺機能が悪いとか、そういうことを補正して考えると、手術の成績と、特に治療手術の成績とほとんど変わりはないんだということもおっしゃっていますね。

**渡辺** 梅垣先生そうおっしゃってますね。

ただ普通の考えからいいますと、やはり手術がこうあって、化学療法が、ほくは内科ですから(笑)、化学療法があって、それから放射線がある。こういう感じがするのです。たとえば小細胞型未分化癌を取ってみても、仁井谷先生はきくと化学療法を、というおつもりで、顔に書いてあるんですけど(笑)、どうですか。

## 放射線が先か、化学療法が先か

仁井谷 渡辺先生のご意見はたいへんよくわかりましたし、また化学療法の立場からすればそのぐらいの意気込みで、考えていくべきだとは思っていただけますけれども、むしろいまの段階で私は放射線の持っている強みといいますか局所に対する非常に強力な効果は、やはりうまく組み合わせるという考え方、そしてそれに化学療法をタイミングよく組み合わせるという考えでいったほうが、いいんじゃないかと思っているのですけど。

最近よくいわれているマルチディスプリーナリーというんでしょうか。内科であれ、外科の先生であれ、あるいは放射線科の先生であれ、ああいった考え方をフレキシブルにもってタイミングよくいろいろな治療手段の持っている強みを生かしていくようにすれば、もっと生存も伸びてくる可能性があるんじゃないかという気がいたします。

しかし、いま先生がちょっと触れられた意味で、とくに手術不能といいますか、進行癌に対して化学療法か、放射線か、どちらをファーストチョイスで選んでいったらいいのかなんていうのは、一番具体的に私ども臨床の立場としては、問題になるケースも多いし、また悩んでるところなんですけれども、どうも最近の小細胞未分化癌を対象にした成績でみますと、いずれともつきかねるようです。放射線が先がいいのか、あるいは化学療法が先がいいのか。

渡辺 確におっしゃるとおりです。小細胞性未分化癌について考えますと、いままでのデータを見てみますと、どちらを先にしていかが、私司会者としても困るわけです。肩の持ちようがなくて(笑)。そのへんで論じていただきたいんですが。

## 縮めてといわれると縮まらない

福岡 恒元先生に誤解していただきたくないんですけども、何でも取れといった意味は、リダクション・サージェリーという意味なんです。それで外科が全部おせるということを決して考えておりませんし、放射線療法や化学療法のうまいコンビネーションでやっていく以外にないんじゃない

か。現時点では。そういう意味でお願いしてるわけですし、外科だけで全部おしゅええという考えは、毛頭持っておりませんから(笑)。

恒元 小細胞癌に話の焦点が移っていますが、ここで申し上げておきたいことがあります。放射線治療のいいところは、メスを加えなくてということがその1つかもかもしれませんが、ただ、リスクがないということではございません。やはり肺の照射には、肺繊維症という問題は不可避でありますから、そうしますとあまり進行した肺癌のために大きな範囲を照射して、全肺に繊維症を起こすということは、まったく無謀なことであります。

たとえば仁井谷先生にお願いしたいことは、放射線治療で二の足をふむような大きな肺癌と化学療法でずうっと縮めていただき、そこでわれわれのいう適切なボリュームになった腫瘍に、放射線治療を追加することも私はかなり積極的な協力のしかたではないかと思うんです。そこまで癌を縮めていただけたら、仁井谷先生、ほんとに密接な協力関係ができるかと思うんですけど。

渡辺 いかがですか。そのぐっと縮めるといっているのは、それは非常にむずかしいね。

仁井谷 むずかしいなあ(笑)。全例が全例そうなればよろしいですけども、なかなかむずかしい問題だろうと思うんです。そういう意味ではあれですか。恒元先生、むしろ化学療法を先にできるものなら、化学療法を先にやったほうがという。

恒元 はい、それだ腺癌でも、あるいは扁平上皮癌でも、ある程度の範囲をこえたものは、最初に化学療法をやっていただくことを、私は充分考慮すべきだと思いますね。

渡辺 ほくちょっと言葉をさしはさんであれなんですけど、普通は内科の立場でいくと、大きなものに対しては放射線、あるいは化学療法をどちらを先にいかほとんどに迷うわけですよ。それで恒元先生があっさり化学療法で縮めてといわれると、縮まらないもんですね(笑)。これは先生これからちょっと話するの非常にむずかしいんです。どうぞお続けください(笑)。

## 見切りの時点を

**恒元** 結局私も放射線治療をやっている立場からしますと、それだけ化学療法がわれわれの中でも信用を得てきつつあることなのです。先生には、非常にうれしいことだと思いますよ。

**仁井谷** だけど先生逆に化学療法をやってきたかなかったケースについて、先生のところにお願ひしますと、化学療法をやらずに、初めから放射線に持ってきたほうがよかったんじゃないかというような(笑)、文句がでてきませんか。

**恒元** そういう場合は、化学療法をやってみたけども、どうもききそうにない。少し放射線治療のほうではどう思いかとおききになって、若し可能性があれば、その場合線量の問題ですから。たとえば普通の半分とか、そのくらいの線量を与えて、そのあとはまた化学療法をつづけて生存期間を伸ばせばいい。

**仁井谷** その場合、先生、現実的に放射線の治療の先生方が、みんな恒元先生と同じようなお考えで理解して下さると、たいへんありがたいんですけども、また、今度は化学療法をやる立場からいたしますと、あるところで見切りをつけることが大切ですね。とくにフェーストチョイスで選ぶ抗癌剤といいますと、強力な殺細胞作用のある間歇大量投与に適した薬剤を使われるだろうと思うのですけれども、そういう場合ですと、いったい対象とする腫瘍が、いま使っている薬剤に対してきくのか、きかないのかという見切りを何回やったところでつけたらいいのかということ。

きかない場合は、放射線の先生へお願いすることになりますが、この時に放射線治療に影響を与えないところで、早く化学療法の見切りをつけられれば、放射線科の先生方にも、もっと化学療法を先にするこの現実的な意味を、理解していただけんじゃないかと思います。

たとえばわが国で一番使われておりますマイトマイシンCとか、最近よく使われておりますアドレアマイシン、あるいはマイトマイシンと同じぐらいポピュラーに使われておりますエンドキサンの大量間歇療法にいたしましても、どうも私の感



仁井谷 久 暢先生

じでは1週1回、ないし2回の投与間隔ですと、3週間ぐらいのところをターゲットとして考えていいんじゃないかと思います。

アドレアマイシンの場合ですと、これは1回大量ですけれども、それにしましても、大体1回大量ボンとやったあと、3週間の経過を見て、それで何らレスポンスがないんだったら、これはもうはきかないんだと考えていいのだと思うのです。そこで放射線治療におまかせするか、あるいは薬剤を変えてしまうかという行き方です。

そうすれば放射線治療をあとお願ひするにしても、初めに行なった化学療法のために、宿主のほうに相当いためつけられたことによって、放射線治療を途中で断念せざるを得ないような事態には、至らないですむんじゃないかと思います。いかがでしょうか。

## 突然ふっと放射線治療に

**恒元** 結局照射範囲が大きくなりますと、それだけ影響するところも大きいわけでありまして、化学療法の方々が独自に治療を先行して、ある日突然放射線治療にいきますよね。それではやはりいけない。このケースは最初に化学療法をやっている、これは多少ここまできけそうだなということを、お互いに理解し合ってやらなきゃ、だめなんですね。放射線治療の方々は全くそのケースのことは知らない。あるとき、スッときても、こんな

のとても、ということもありますし。

**渡辺** そうすると、やはり小細胞型未分化癌のようなものに対しては、最初から(!)化学療法の仁井谷先生と、放射線の恒元先生がある症例を目の前にして討議して、そして始める。途中でまたお話し合う。

**仁井谷** これは重要なポイントだと思いますね。初めから緊密な連絡を取ることは。

**渡辺** つまりきめこまかくやれば、それだけやりがいのあるものではあるですね。当然ここは。

**福間** そこがぼくはマルテディスブリーナリー治療の意義あるところだろうと思うんですけどね。

**仁井谷** 多くの場合ですと、化学療法を先にやると、徹底的に宿主がだめになるまで使ってみて、ここまでやってもだめだという段階で、放射線にお願いするということでは、いくら放射線の機械が発達して、これほどの武器がでたとはいえ(笑)、とても宿主がそうまでやられた段階では、無理なんじゃないかという気がいたしますね。

**恒元** もう1つ放射線治療をする立場としまして、このぐらいのものならば、放射線で少しは治療効果が期待できるかなという印象がありましょし、これはもうどれだけ化学療法やったって、もう放射線治療のほうへ回ってくる可能性もないなという印象もありましょし、それはお互いの専門的な立場で……。

### やっぱり3週間

**渡辺** 現在まで手のうちにあるデータからすると、仁井谷先生どうですか。最初放射線をやって、遠隔のものに対しては化学療法でたたくというような、普通のものの本に書いてあるやり方でやったものと、それからさっき恒元先生が大いに譲っておっしゃったような、化学療法を先にやって、それから放射線をやるというやり方と、どちらが先生の手もとのデータではよろしいですか。

**仁井谷** いや、私どもにはまだそういうデータがないんですけども、イギリスの「ロイヤル・マースデン」の報告はいま先生が指摘されたような問題を扱って、最近データを出しています。それではメディアン・サーバイバル、50%生存期間は、

放射線を先にやって化学療法をやった場合と、化学療法を先行して放射線をやった場合と、全く同じなんです。放射線を先にやった場合、それから化学療法を先にやった場合と、腫瘍縮小効果は有意差なしなのです。

その「ロイヤル・マースデン」の報告で論じておりますのは、化学療法の場合の先ほど私がちょっと話題にさしていただいた、きくかきかないのかターゲットは、比較的早い時期、少なくとも3週間以内には見切りがつけられるであろう。したがってきいたものは副作用に注意しながら、化学療法を続けてもいいだろう。きかなかった場合は直ちに放射線に切りかえてしまったらどうだ。

そこで今度は逆に、そのディスカッションでは論じてなかったのですが、恒元先生に私むしろ伺いたいのは、放射線を先にやった場合、当面の目標としての腫瘍縮小を問題にした場合、組織型によっても異なるとは思いますが、大体何千レントゲンぐらいのところをターゲットと考えたらよろしいのかという点は、いかがなもんなんでしょうか。

**渡辺** それはたいへん大事なことですね。

**恒元** 一般にそうですけども、肺癌は大体3,000ラドぐらい、3週間ですね。

**仁井谷** やっぱり3週間ですか。

**恒元** ええ、というのは大体行くすえがおぼろげながらわかってまいります。3週間に3,000ラド、ないしは4週間に4,000ラドですね。

**仁井谷** 4,000ラドというと、期間もまたちょっと伸びますね。

**恒元** 3ないし4週間。そうしますと大体これは根治できるか、根治できないか、その見当はついてくるようです。

### とくに小細胞型未分化癌の場合

**渡辺** 仁井谷先生、もしファーストチョイス、化学療法で小細胞型未分化癌の場合、いままでのデータからいくと、先生は薬剤別だと何をまずお使いになりますか。

**仁井谷** 私のところでいま展開しておりますのは、わが国で開発されましたニトロスウレアの誘

導体で ACNU を使っております。これの化学構造の基本的な骨格は、アメリカで最近とくに用いられております CCNU, メチル CCNU と同じニトロスウレアを持っております。非常にいい点は1つは、ブラッドブレンバリア (血液脳関門) を通過することが知られてきて、ACNU に関してのデータはこれからなのですが CCNU, メチル CCNU を小細胞未分化癌に対して使いましたアメリカの成績によりますと、脳転移が6%以下に押えられる。この成績は先ほどご紹介した NCI-VA の文献なのですが、アメリカで非常に賞用されております。小細胞未分化癌に対してはよく初めに予防的に脳に放射線治療が行なわれますが、その脳転移抑制の成績とまったく同じなんです。アメリカのこのグループは、ニトロスウレアの小細胞型未分化癌に対する利点として、このことを非常に高く評価しているようです。

そういう意味もございまして、たまたまわが国で開発されました ACNU に関して、先ほど申し上げたブラッドブレンバリアを通過し得る可能性があるということがいわれておりますものですから、この ACNU とビンクリスチンの組み合わせを1つと、もう1つはビンクリスチンとアドリアマイシン、この2つのプロトコルについて、小細胞型未分化癌に対するランダム、トライアルを展開しているところです。

**渡辺** いままでのたとえばエンドキサンの大量だとか、METVFC, それから COP でしたかな。ああいうものに対してはご経験ではどうでしょうか。

**仁井谷** 私のところで全部やってみたわけではないのですが、日本の成績について特に小細胞型未分化癌を対象にした場合のことを申し上げてみますと、エンドキサンの大量療法と放射線の併用というのが、大阪の府立成人病センターでだされておりますね。あれのメディアン・サーバイバルは約9ヵ月弱でございます。それと同じ成績が私どもでやりましたマイトマイシンCと、効果増強という意味で抗癌剤ではないんですが、線溶活性物質としてデキストラン硫酸とウロキナーゼを一緒にやった成績がございまして。やはり放射線を別の

時期に併用してはいますが、メディアン・サーバイバルはやはり9ヵ月弱なんです。

一方、先生がさっき触れられました多剤併用でも、6剤併用という成績が愛知癌センターからできております。METVFC ですね。あれのメディアン・サーバイバルは大体8ヵ月ぐらいなので、ただ腫瘍縮小効果からいいますと、愛知癌センターの METVFC が一番いいのです。だけどメディアン・サーバイバルで見ますと、どうも伸び悩んでるような状況です。

一番初めに私が触れさせていただきました抗癌剤の4剤以上の併用に意味があるのかどうなのかという反省ができてきているという点からいいますと、同じような結果がわが国のいろんな報告者の成績を集めてみても、伺われるのではないかと思います。

### 遠隔転移の問題

**渡辺** つぎに化学療法、放射線療法の効果と延命に、話をすすめましょう。

**福岡** いま縮小効果のことができましたけれども、縮小効果と、いまメディアン・サーバイバルのような延命効果、それをどういうふうに考えていったらいいんでしょうね。縮小効果のあるもののほうが、延命効果があるのか。縮小効果はそう大してなくても、延命効果があるものがあるとか、そういう点はどうなのでしょう。

**仁井谷** むずかしい問題ですね。先生、半々だと思います。縮小効果のあったもののほうが、なかったものよりも生存が伸びるという成績もあれば、同じだという成績もあるかと思えます。しかもそれぞれの報告によって判定基準が異なっていますからある施設からの報告による縮小効果が、ほかの施設からの縮小効果よりもすぐれているからとか、あるいは劣っているからといって、それがイコール、ただちに生存に結びつくような可能性として、論ずるわけにはいかないのではないかと。

現に先ほども申し上げましたような意味で、メディアン・サーバイバルを取って見ますと、必ずしも縮小効果は反映されていないという傾向のようです。

**福間** 窮極は延命効果があるほうがいいにきまってるわけですからね。それを早く判断するにはどういう関連がね。

**仁井谷** 当面の縮小効果を、つい問題にしたくなるとは思いますが。

**恒元** 結局、遠隔転移が死の原因なのでしょうけど、としますと、遠隔転移が化学療法でどれほど押えられているかということが。

**仁井谷** それが1つポイントになってくると思うのですね。

**恒元** だから、こちらのほうが縮小するか、しないかは、あまりコレレートしなくても。

**於保** それは先ほど仁井谷先生が放射線療法を先にやっても、化学療法を先にやっても、結果は同じだ、と。小細胞型未分化癌についても考えれば、小細胞型未分化癌が非常に転移の脚が早く、予後が悪いということを考えれば、放射線はあくまで局所療法ですから、化学療法を先にやって、そのあと放射線療法をやるか、あるいは同時にやるか、のほうが、予後がよいという結果があらわれていいわけだと思うのですが、小細胞型未分化癌でそういう差が出てこないということは、差が出てこないほど此のタイプは予後が悪い。脚が早いというか。

**仁井谷** それはいえると思いますね。

### 感受性もさまざま

**渡辺** それで於保先生、さきに化学療法をかなりやっという外科的療法を行なう主張の方がいましたですね。

**於保** 術前化学療法ですね。

**渡辺** これはいかがですか。

**於保** 術前照射はまだ限定された症例に行なわれ、存在の場があるといえますか。しかし、術前化学療法はあまりどこでもやられていないし、われわれの施設でもあまりやられてないですね。

**福間** ずいぶんやったんですけどね。それは手術前にやっておけば、放射線かけると同じ意味で、腫瘍の中の癌細胞のバイタリティーが落ちるだろうということもあって、散布したものはある程度押さえることができるといえるだろうという意味でや

ったんですけど、どうもやはりはっきりした効果はわかりませんね。

**於保** そういうことをやってみただけでも、結果としてあまり差がなかった。

**福間** そういうことですね。

**於保** それならばいっそのこと早く取っちゃったほうがいい(笑)。

**福間** これは術前照射でもいい得るんじゃないかと思うのですよね。

**渡辺** この問題はよろしゅうございますか。どちらをファーストチョイスにするかという問題も、このへんでよろしいですか。なにかほかに。

**恒元** 一般的に放射線感受性の点では扁平上皮癌より腺癌のほうが抵抗性です。

**福間** それで同じ扁平上皮癌の中にも、このサブタイプに関係してるかもしれないけれども、そういう同じ扁平上皮癌、同じ腺癌の中にもききいいものと、悪いものがある。そういうことはありませんか。

**恒元** 同じぐらいの大きさの腺癌でも、非常にききやすいものと、わりあいききにくいとあります。同じ線量でも非常に差があるようです。

**福間** まだそういう検討は。

**恒元** なにしるケースが少なく。真剣にとりこんでいくつもりです。

**於保** しかし、それは腺癌で感受性が高い、感受性が低いといっても、必ずしも腺癌の場合それが予後に反映してこない。たとえばそういう合併療法に、非常に縮小効果があっても、そのことイコール5年生存率の効果としてはあらわれてこないというのが、腺癌のむずかしいところだろうと思いますね。

**恒元** やはり腺癌は放射線治療をしている最中か、あるいはあとにそういう手段が必要になると思います。

### 手術と化学療法を併用

**渡辺** それでは、話を少し進めたいと思うのですが、*adjuvant therapy* は手術した後の再発をふせぐ立場と手術と合併して化学療法を局所に用いる立場がありますが。前者の意味で、長期間歇に行

なるものをここでとりあげましょう。私どもの研究施設で香月先生が、非常に自信をもってやっておられるアジュバント・ケモセラピー (adjuvant therapy) の話を、世界の現況はどうであるかということをもふくめて忌憚ないご意見をおきかせいただければ、幸いです。効果判定の方法に問題があるわけですね。いつもいわれることですが、ランダムイズドにやれるか、ヒストリカルだけのもので行っていくのか、とてもこれはむずかしい問題ですけれども、福間先生と於保先生にそのへん口火を切っていただいて、あと仁井谷先生と恒元先生につけ加えていただきましょうか。

**渡辺** ちょっと肺研方式お話し下さい。

**仁井谷** 肺研方式は皆さんご存知だから、くわしいことは。

**渡辺** いや、「治療学」雑誌のために、ここでのべてください(笑)。

**福間** 香月先生が図のようなマイトマイシンとトヨマイシンによる、術後の長期間欠化学療法をはじめられた意図は、次のような点にあると思います。

この療法以前の症例の予後を見ると、術後1～3年以内に多くの症例が、血行転移で亡くなっています。つまり、この血行転移を化学療法で抑えることができれば、予後は大幅に改善されるであろう、ということから始まったと思います。

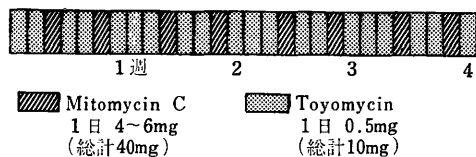
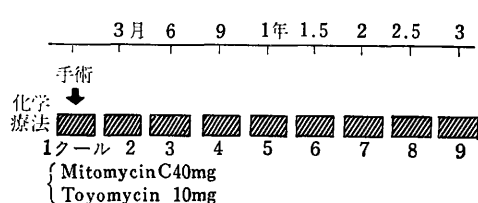


図7, 長期間欠化学療法1クール投与方法



長期間欠化学療法の投与方法(肺研方式)

(364) 治療学 vol.1 no.3, 1978.

その辺のヒントは結核に対する長期化学療法であったかも知れません。

さきほど、渡辺先生が効果の判定に非常に問題があるといわれましたが、判定は予後いかによって判定するしかないわけですね。効果について結論的にいえば、この療法の香月先生の考え方には大賛成ですし、実感として、その効果はかなりあると信じています。ただこのデータはヒストリカル・スタディであるという条件をふまえて考えなければなりません。極端なことをいえば、生存しているからやった、というような誤りが多少とも入っていないとはいえないからです。事状が許せばランダムイズド・スタディーのデータがほしいところです。

### 病期の考え方

**於保** 基本的には、早期癌で治癒切除が行なわれても、切除後2年ないし3年で転移するという症例がある。これをとにかく救う方法は、もうアジュバント・ケモセラピー以外にはない。ですからましてや早期癌でないものについては、やはり化学療法が必要だ。

早期例でも転移のあるのは腺癌ですから、非常にむずかしい問題ですけれども、化学療法に期待する以外には現時点ではほかに手のうちがないわけですから。

**福間** そういう意味では私はきくと思うんですよ。

**渡辺** たしかに考え方としてはアジュバント・ケモセラピーはよいように思われますね。

**福間** 肺研方式でも私は効果はあると思うんです。ですけれども、データにでているほどきくかどうかということ、ちょっと疑問があるということですよ。

**於保** 病期別に分けて考えれば、たとえば扁平上皮癌の1期例は、アジュバント・ケモセラピーは必要ないだろうと思います。これは切除して、とくに早期のものでは、100%生きます。しかし腺癌の1期は、扁平上皮癌とかなり差がある。東京医大のデータでは切除単独で腺癌の1期は、5年生存率が20.6%です。ところが合併療法、とくに





於保健吉先生

全身の化学療法をしたものがすぐれているのですが、53.1%です。ということは、これはやはりアジュバント・ケモセラピーの効果として評価していいだろうと思います。

#### 使い方の考察

**渡辺** どうやら adjuvant therapy は効果ありというようですが、ここで、気になるのが、ヒギンスらの報告です。ランドマイズドに彼等はやっていますが、結果はネガティブですね。あれについては何かコメントでもございますか。

**於保** ですからこれも問題は、1期例の腺癌にしほれば差がはっきり出るんですが、3期例ですとそれほど差が出ない。たとえば3期の5年生存率は6%ぐらいですね。全体の3期。この中で扁平上皮癌は13.2、腺癌は1.6というふうに非常に生存例は少なくなってくる。ですから3期という分類が1つ問題なんです。3期は非常に奥行きが深い、広い範囲のものを含んでいる。だから手術例に限っても3期の症例の中でかなり種々雑多の症例があると思います。3期では切除単独は1例も5年生存はありません。生存例はアジュバント・ケモセラピーか、あるいはラディエーションの併用をやっています。合併療法例しか生きてないわけですね。ですから合併療法の効果は確かにあることはあるんですが、1期ほどの大きな差は出てこないというのが、現状じゃないかと思

けど。

**渡辺** 仁井谷先生いかがですか。

**仁井谷** これはむしろ福間先生、於保先生に教えていただきたいところです。手術との併用を考える場合、いったいどういう使い方が一番宿主に対する副作用の面でダメージを多く与えることなく、しかも本来の目的にかなった意味での生存、延命に対して貢献し得るということに結びつき得るのか。これに対して私は何らの答えようがないんですけども、ただ、いつも私が引用させていただいてるのは、千葉の肺癌研の成績の話が1つと、もう一方はさっき渡辺先生がおっしゃったヒギンスのデータですね。したがって使い方を誤ると、たいへんなことになる。ことにヒギンスの成績ではエンドキサン的大量間歇を長期間にわたって、しかも間歇的にやっていますが、あれではかえって悪いようですね。

宿主に対する相当の副作用の影響が、出てきたんではないかという反省が、加えられていたと思うのですが、私ども内科の立場としては、外科の先生方に宿題をおかぶせるようですけど、非常に大きな問題点じゃないかという気がしてならないのですけれども。

**渡辺** いまのお話にもありましたように副作用の点を考えて、どうしてやったらいいかという方法論の問題を、これからもう少し検討して、確固としたものにするのを期待したいと存じます。

**福間** これ肺研のデータですけども、ロングタームでやりまして、トータルで5年生存率がロングタームのやつは56.3%、去年までの実績です。コントロールが23、統計的に画然たる開きがあり、私はその効果を信じています。ただ、このやり方は、先程申しましたようにヒスドカルスタディーです。そこに一株の不安があるわけで、できればランドマイズドスタディーで効果をはっきりさせたいわけです。しかしこれは1つの施設ではできませんわ。だからいくつかの施設が協力して、こういうデータをだして、ほんとの意味のランド・マイズドのスタディーをやっただすべしじゃないかろうかと私思います。

**渡辺** そうしますと福間先生の結論としては、考

え方は賛成である。しかし、効果を判定する評価の方法をもっと大がかりなもので、きちっとやってみよう。化学療法の副作用の点も考慮すべきである。そういうことですね。

**福岡** そうしないと世界的に通用しない(笑)。

**仁井谷** ことに最近話題になってまいります、外科の先生方のたいへんなご努力でもって長期生存例が出てきて、そういうものに対してアジュバントセラピーということで化学療法を加えていく場合、その化学療法の副作用でもいまの臨床医学によって、コントロール可能な副作用ならよろしいのですけれども、おそらく長期生存例がどんどんでくるようなこれからの問題になりますと、逆に抗癌剤による新たな発癌の問題だとか、いろいろなことがでてくるのだと思うのですね。

**渡辺** 先生、それなんですよ。抗癌剤をいつまで使ったらよろしいですか。それほく聞きたいんですよ(笑)。於保先生もそうなんでしょう。いつまで使っているか、外科の側としても困っちゃうわけです。もうなおったという例がいっぱいあるわけですから。

#### 化学療法——すべきかどうか

**渡辺** 実際はいまどのくらいまでお使いになっています。

**仁井谷** どうも私の頭から離れませんのは、抗癌剤は副作用がでて非常に大きな問題があるがゆえに、少なくとも外科の先生方が自信をもって取れたというものについては、安易に化学療法剤を使うことについては、もちろん反対とは申しませんが、それ相応の覚悟を持った上で使うべきだろうと思うし、それから不幸にして準治手術に終わった症例に対して使う場合には、最近できております代謝拮抗剤やエンドキサンEndoxanの少量内服を、ダラダラ投与するという使い方は、決して得策ではないのではないかと。

変な話になりますが、疾病はその患者さん自身が何らかの意味の自覚症状を訴えて、初めてその存在が明らかになったと考えれば、そのときに考えても悪くはないという理屈も成り立つのではないかと。しかし、予防的という意味では、医者の方

側からすれば何らかの意味で再発をより遅らせるということで、使いたくなる気持は充分わかるんですけども。

**福岡** ちょっとね、ほく仁井谷先生に基本的なことをききたいのですが、アジュバント・ケモセラピー、これ大事なことだと思うんですけど、つまり外科におけるアジュバント・ケモセラピーはサイトサイダルな使い方を繰り返していったほうがいいのか、あるいはメンテナンス的な使い方をしていたほうがいいのか。あるいはその混合型でいったほうがいいのか。そのへんはどうなんでしょうね。

**仁井谷** むずかしい話だね、これは(笑)。

**渡辺** これは福岡先生いつも考えていらっしゃるのです。ほくらもしょっちゅう耳にするのです。

**福岡** ほく自身はこれは感じですよ、理屈じゃないんですけど、ロングタームでやるにしても、生物学的、免疫学的な状態をこわさない程度に、続けてやっていったほうがいいのかという気がしてるのですけれども。

**仁井谷** 続けたほうが。

**福岡** はい。

**仁井谷** 私がときどき外科の化学療法のことを話題にしてるときに受ける質問で、感じてることなんですけれども、最近では5-FUや、その誘導体のフトラフル等のように、量もそんなに減らさなくても、けっこう副作用なく使える薬ができておりますね。あれを見ておきますと、続けられるだけ続けておられる症例が、非常に多く見受けられると思うのです。1年でも、2年でも、私はあんなにまで続ける必要があるのかという疑問を持っております。むしろ2月か3月やってやめてしまって、そして半年ぐらい間を置いてまた続けるというやり方で、いいのではないだろうか。

その間に先生のおっしゃるサイトサイダルな抗癌剤を、1クール投与するというやり方でいいんじゃないかという気がいたします。

#### 免疫療法の展望

**渡辺** 於保先生いかがです。さっきの仁井谷先生のお話のように、ほくんとこでもそうなんです

が、手術したあとの化学療法は、外科の先生がおやりになっているんですよ。われわれの手離れちゃってるわけですよ。ですからおそらく先生のところもそうでしょう。どうしていらっしゃるんですか。いつまでやられますか。

**於保** 現実的には非常にあいまいな話なんですけれども、患者さんがくれば、きている間、一般状態が許す限り、5年間続けられる人は5年間やっています。しかし、一般状態が悪かったり、あるいは患者さんが来なくなったりすれば、もうそこで中断してしまう、中止してしまう。自然にそうになっていくというやり方をしています。しかし、患者さんがくれば5年ぐらいいまではやりたいなと私自身も思いますし、やってる症例もあります。

**渡辺** 手術療法と化学療法の核心に触れてきましたね。このへんで新たに先生の最も得意にされている免疫のことなのですが、免疫は肺癌療法では絶対になぜ必要なのですか。

**於保** その前に、得意とされてるといのはちょっと問題があるんです(笑)。別に得意ではないんですけども、いまのお話で化学療法をやるにしても、要するに宿主の免疫機能をそこなわないようなやり方が、化学療法をやるにしても、一番良いんじゃないかと思うんです。ですから要するに免疫療法で宿主の免疫機能を賦活しておいて、化学療法をやるという行き方が、化学療法をやるには一番いいわけですね。

そこで免疫療法がなぜ肺癌でやられるようになったかという、結局化学療法にしる、放射線療法にしる、外科療法にしる、やはりそれらには単独に行なうにしる、組み合わせで行なうにしる、あるいは全部を組み合わせてもオールマイティーではない。限界がある。そのようなことから、免疫療法に期待をもって多くの人達がはじめたというのが、現状じゃないかと思うんですが、癌の免疫に関する研究は非常に古くから行なわれて、1960年ぐらいにあるブームがあって、それで一時中断し、1970年ぐらいからまた盛んになり現在は世はまさに免疫ブームといってもいいぐらい、盛んになり、いろいろな免疫賦活剤が開発されました。それでも一番大きなきっかけになったのは、

モートンのメラノーマの腫瘍内注入でして、免疫賦活剤を注入した腫瘍が消失したというところから、ブームが始まったんじゃないかなと思うんです。しかしヒトの癌に免疫療法が行なわれるようになった基礎的根拠としては、いくつかの事実があるわけですね。

たとえば癌の患者に、正常な細胞にはない癌の関連抗原が証明されたとか、あるいは免疫応答の程度が癌の進行度と平行しているとか、あるいは予後が非常によい患者は、癌の組織の周辺に免疫応答細胞がたくさん集まってくるというような変化があったと、また実際に免疫療法をやってみると、症状の緩解といいますか、病気の進行が遅れたとか、いろいろの事実がいくつか積み重なって、実際の臨床に免疫療法が行なわれるようになってきたものと思います。

しかも、いまでは免疫療法は肺癌では世界的な規模で行なわれてくるようになってきております。

とくに肺癌はアメリカの NIH のプロトコールの登録数からいっても、メラノーマ、それから造血臓器の腫瘍、3番目ぐらいに肺癌が多いというふうになってきてます。

#### ターゲットが小さいほどよい

**渡辺** 実際に先生のとこだいぶやっておられるでしょう。どうでしょうか、その結果は。

**於保** 免疫療法剤いろいろありますけれども、私どもがやっているのは、阪大の山村先生から供与された GCG-CWS を主としてやっておるわけですが、ほんとは免疫療法というのは非常に癌細胞の数が少ない、そういうものに対してやるべきだと思いますが、現実の問題として主として病期の進んだ3期の症例データしかないわけです。1期、2期も当然やっていますけれども、1期、2期ではほとんどの症例が長期生存しますから、やり始めてそれほど日が経っていないので、まだ予後語るほどデータがないわけです。

**渡辺** そうですか。

**於保** 3期の症例でもやはりやらないよりも免疫療法をやったほうが多少いいんじゃないか、とい

う微妙な成績がでております。組織学的に検討してみるとどうであるか、3期の切除例と非切除例と比較してみてもどうであるか。検討してみた結果、現在確実にいえることは、非切除例で免疫療法をやったものと、やらないもの。しかも非切除例の中で気管支鏡で BCG-CWS を腫瘍内に注入した免疫療法群と非免疫療法群を比較すると、明らかな差が24ヵ月まででております。

**渡辺** その先はどうですか。

**於保** その先はまだちょっと、24ヵ月より先はまだ日が浅くて、数がそろわなくてでてないんです。

**福岡** 50%生存期間でいうと、どのくらい違いますか。

**於保** それはだしておりません。12ヵ月の生存を見ますと、あらゆる角度からみて stage 3 の症例は免疫療法を行った群の成績は良好です。

**仁井谷** それは非切除例ですね。

**於保** 切除例も非切除例も全部含めて、stage III の12月までは良くなっています。しかし、それ以後少しずつ悪くなってくるのです。

**渡辺** CWS だけですか。

**於保** BCG-CWS を使った群と、使わない群です。

**渡辺** ほかの化学療法もやってる？

**於保** もちろんほかの治療は従来どおりやっております。

**渡辺** わかりました。そうするとかなり希望が持てますね。

**於保** ええ、3期でこのくらいだから、1期、2期ではもっと大きな期待をもってよいと思います。結局大きな腫瘍をなくす力はないけども、対象が小さければ小さいほど、免疫療法の効果は期待できると思います。

### 化学療法と免疫

**渡辺** 大体の感触はわかりました。ただ、かなり進んだやつに、たとえば癌性胸膜炎に OK 432 を使ったり、BCGCWS を使ったりして、ことに後者、BCGCWS で非常にいいというデータがでていきますね。先生のところでもおやりですか。

**於保** ええ、予後がいいか悪いかということになると、非常に問題ですけども、胸水型の肺癌についていえば、胸水が溜らなくなる。胸水の貯溜は非常に手のかかる問題ですから、胸水が早くなくなればいいという期待を、いつも持っているわけですが、BCG-CWS を胸腔内に注入することによって、胸水の貯溜が防止できるということは、われわれには大きな福音ですね。

**渡辺** OK 432 でもやはり同じような結果が、私どものところででておりますね。確かに胸水の貯溜を止め、剖検例で胸膜を詳しくしらべると、癌細胞を線維組織の中に封じこめていることがわかりました。

**福岡** BCG-CWS はどのくらいのドーズですか。

**於保** 200~400ガンマーぐらいを、ほとんど全部胸水を吸引して、それで針をそのままにしておいて、胸腔内に注入するわけです。大体1回で半分ぐらいの症例は癒着がおり胸水は消失します。それでもまたたまってくるといふ症例にはもう1度、1週間ぐらい間隔をおいて胸腔内に注入します。そうすることによって胸水の貯溜は消失します。ほとんどの症例で。

**渡辺** 大体外科との関連、それから疾患療法の現状が大づかみにできたわけなんですけども、仁井谷先生、化学療法との関連において、免疫はどんなくあいにもておられますか。

**仁井谷** もともといまの抗癌剤と免疫療法の併用ということ自身が、矛盾しているわけですね。いかなる抗癌剤といえども、何らかの意味で免疫抑制効果のないものはないといっているくらいだと思います。それに対して一方では、宿主の免疫抵抗性を何とか賦活化させることによって、腫瘍に対する抑制効果を期待しようというわけですから。しかし観点を変えて考えると、いま手にすることのできる抗癌剤の宿主に対する負の影響を、非特異的であれ、免疫賦活化剤を用いることによって、少しでも抑制することはできないだろうかという期待を持てるんじゃないかと思われるわけです。

いま1つは、癌の病態から申しあげますならば、

進行するにしたがって、いやでも抗癌剤を使わなくても、宿主の一般的な抵抗性の減弱が起こってまいりますし、そういう意味で、非常に易感染性といえますか、感染症に対して弱くなってくる。たとえば担癌患者の発熱症例の近くは感染症によるとみてもいいぐらいといわれておりますから、それだけやはり抵抗性が落ちてきている。

その宿主抵抗が落ちてきているのに対して、非特異的な免疫賦活化剤によって、感染症に対する抵抗に対してでも、プラスになり得るということが期待できるならば、それも化学療法との併用を考える場合の根拠といえるのではないかと思っています。

### フルコースに堪える体力があれば

**渡辺** 話が前後して申しわけないんですけども、恒元先生、ただいまの免疫療法を放射線療法との関連においては、どんなぐあいにお考えですか。

**恒元** 私は肺癌で放射線治療においでの方々の体力をみていますと、非常に衰弱した方々が多い。だから最初、ほんとにフルコースの放射線治療はたして可能かな、と。非常に疑わしい方がおいでるわけですね。そういう方が放射線治療が最後まで続けられるという抵抗力を、もしつけてくれるならば、免疫療法は非常にいいだろうと思います。

さらに全身的な活力がないと、放射線治療自体もう1つ力が発揮できないのではないかと思います。

**渡辺** ありがとうございます。大体話が個々のところからだんだんと接近してきて、関連性のところに及んできて、肺癌の治療がだんだんと体系づけられてきたんですが、ここで最近マルチディスプリーナリー・セラピーがありますが、そういう言葉を好んで使われるようになっておりますんですが、実際には私どももこのようなことを願って実際にはやっとなるわけでございます。しかしながらこういうものがなお強調されねばならない現実でありますので、この点について各立場のご専門である先生方に、一言ずつご意見でもうかが

えれば、これで終わりだと私は思うのですが。ちょうど時間になりますので。福間先生から一言ずつどうでしょうか。

### 各専門の協力

**福間** さっきも於保先生がいわれましたけれども、マルチディスプリーナリー療法の手段が、手のうちが限られているものですから、その中で考えなきゃならんことですが、組織型のサブタイプまで考えたきまかい治療方法を、いろんな手段で、とくに外科、化学療法、放射線療法の各部門が互いに連繫をとりながらそこに一貫したものを取り入れて治療していくことが、これからの治療の1つのステップじゃないかと思えますよ。

**渡辺** 将来の展望も含めて仁井谷先生。

**仁井谷** 私は癌を対象にして治療を考える場合、やはり癌の本来の進行のあり様を充分把握して考えますと、初めは局所の疾患としてとらえることができ、そういう意味での治療手段が講じられていきますけれども、やがて進行してくる段階では、全身疾患としてしかとらえようがない段階になってくる。そういう意味ではそれぞれの治療手段を専門とする領域の先生方が、もっともっとコミュニケーションして、1つの症例を前にしてそのつど最適とする治療を選択してやっていくことが、一番大切なんではないかという気がいたします。

ことにわが国の大学では、いろんな意味で科別の意識がまだまだ強いように見受けます。たまたまここにお見えの於保先生以外は恒元先生、渡辺先生、福間先生、いずれも研究施設、あるいは私も病院という立場でございますので、その点は大いにコミュニケーションできる機会も多いわけですが、病院、研究施設に人事交流で大学からお見えになる先生の中には、まだまだそこらあたりのところがちょっとのみ込めてないふしもあるような気がいたします。

そういう意味では先ほど申し上げました、癌はあるときは全身疾患としてとらえるという立場に立って、治療を考えるならば、大いにそれぞれの領域の専門家の先生方の意見を取り入れるのみな

らず、その協力を得てやっていく姿勢、これが一番素朴な意味で、先ほど渡辺先生が問題にされたマルチディスプリナリー・セラピーをもっと効果的にしていくことに結びつくのではないかという気がいたします。

### 理想は総合治療

**渡辺** 恒元先生いかがですか。

**恒元** 私は手術をしてほしいとか、あるいは放射線治療をしてほしいとか、あるいは化学療法をしてほしいとか、そういうことを目的で見える患者さんは、少ないだろうと思っています。何とかなおしてほしいとおっしゃいます。

そういうふうな患者さんの社会復帰への念願を果たして差し上げるためには、やはり私どもの協力が必要だと思うんです。お互いの持ち味を生かして治療してあげるのが、大切ではないかなと思っていますので。

**渡辺** ありがとうございます。於保先生。

**於保** もういい尽くされてしまいましたが、1例1例の肺癌の患者さんを病期、組織型、発生部

位、あるいは患者の病態であるとか、あるいは免疫能であるとか、年齢とか、いろいろな因子を考えた上で、それで1例1例でいねいに治療計画を立てて、その治療計画にしたがって治療するのですが、また途中でもう一度治療計画を検討するような、きめのこまかい治療をしていくこと以外には、治療成績を上げる方法はないのではないかと。手のうちが限られていますから、なるべく手のうちの治療法の効果を高めるような方法に、各専門家が寄り集まって検討するということができないかと思えます。

**渡辺** どうもたいへん長時間にわたって、ありがとうございます。結論的にいうと、患者さんのためにわれわれのあらゆる知識を動員して、内科も、外科も、放射線科もなく、一体として、一個の oncologist という立場ですね。平等の立場で癌患者に立ち向う。わたくしは単に協力せよ、協力しようというだけでなく、主体性をもった協力、つまり、分担と協力をしようというわけです。これが結論のようでございます。どうも長時間ありがとうございます。

II 物 理      Physics

*Presented at KEK Symposium on "Radiation Dosimetry", July 17 - 18, 1978  
at National Laboratory for High Energy Physics, Tsukuba, Ibaraki-ken  
KEK-78-18*

## DOSIMETRY WITH TISSUE EQUIVALENT PLASTIC IONIZATION CHAMBER

Takeshi Hiraoka

National Institute of Radiological Sciences  
9-1, 4-chome, Anagawa, Chiba-shi, 280, Japan

July 17, 1978

### 1. Introduction

The tissue equivalent plastic (TEP) was originally developed by Rossi and Failla (1956), and the conductive tissue equivalent material known as A-150 introduced by Shonka et al (1958) has been widely used for radiation dosimetry. Since fast neutron beam became increasingly used for radiotherapy lately, we must evaluate the absorbed dose of neutrons at a patient.

The neutron interaction with tissue contains many nuclear reactions, then it is very important to simulate the elemental composition of the detector material to that of tissue. Elastic scattering of fast neutron with hydrogen is dominant in every case, and the elastic scattering with oxygen and neutron capture by hydrogen are following most important processes. Though hydrogen and nitrogen contents of A-150 are same as those of ICRU (1962) muscle, and most of oxygen content is replaced by carbon.

This paper describes tissue equivalency of some TEP and some accompanying problems as occurred in neutron dosimetry with ionization chamber.

### 2. Elemental composition of tissue and tissue equivalent materials

The tissue classified into two major groups in one of which is called soft tissue that includes muscle, fat, skin, many organs, nerve etc. and the other called hard tissue that includes bone, cartilage, teeth and nail. But tissue usually means soft tissue because most parts of human body



are occupied by it. The elemental composition of soft tissue for the major four elements, which was advocated by many authors is shown in Table 1. Hydrogen and nitrogen contents are some 10 and 3 percents by weight, respectively. Since the value of ICRU muscle is considered most reliable one, the composition has been taken from ICRU as standard one for soft tissue with respect to absorbed dose determination. Table 2 also shows the values of elemental composition, the number of electrons per gram  $N_0$ , the effective atomic number  $Z^*$  and mass density for ICRU muscle, water and several TEP's. The values of first column for A-150 are recommended by Smathers et al (1977). The NIRS TEP has almost the same elemental composition as A-150, but it is used 12 type nylon against A-150 used 6 type nylon.

The effective atomic number  $Z^*$  is as follows;

$$Z^* = \left( \sum_i \alpha_i Z_i^{m-1} \right)^{1 / (m-1)}, \quad (1)$$

$$\alpha_i = \frac{P_i N Z_i}{N_0 A_i}, \quad N_0 = N \sum_i \frac{P_i Z_i}{A_i},$$

where,  $Z_i$  and  $A_i$  are atomic number and atomic weight for the element  $i$  having  $P_i$  percent of the compound material, respectively.  $N$  is Avogadro's number. The value of  $m$  considered from 3.94 to 4.9 at present (White 1977), but  $m = 3.94$  is taken in this paper.

### 3. The muscle equivalency of TEP's with respect to photons and neutrons

Figure 1 shows the calculated mass energy absorption coefficients of A-150 and of ICRU muscle against the photons having energy between 1 KeV to 100 MeV. Figure 2 also shows mass energy absorption coefficients of TEP ( NIRS ) over the same span of energy. In both figures, it can be seen that the K absorption edge of calcium at the energy of 4.037 KeV, and the muscle equivalency of both TEP for over the edge is fairly good especially in Compton regions. The maximum

percent differenced of both TEP's with ICRU muscle against photoelectric absorption and pair production regions are 0.70 and 0.91, respectively. The photon cross section data are taken from Storm et al (1970).

The kerma factor and kerma ratio of A-150 to ICRU muscle against neutron energy range between 0.025 to 30 MeV are shown in Figure 3. The corresponding calculation for TEP ( NIRS ) is shown in Figure 4. The energy transfer by neutrons for both TEP's are almost same, in spite of 0.1 percent difference of hydrogen and nitrogen content.

#### 4. Dose determination with paired ionization method

The dosimetry of fast neutron beams is difficult one, because of presence of accompanying gamma rays which are produced at the neutron target and in the neutron beam collimation system. Therefore, it is desirable to measure the doses for neutrons and for gamma rays separately. The paired ionization technique is useful for the purpose in mixed field.

In the dosimetry of mixed field, usually T and U type ionization chamber where T commonly have almost same sensitivity to neutrons and to gamma rays, and U have lower sensitivity to neutrons than to gamma rays, have been used. The ratios of the response of the ionization chambers to ones for the  $^{60}\text{Co}$  gamma rays used for calibration are assumed  $R_T$  and  $R_U$ , respectively. Then, these are given as follows;

$$R_T = h_T D_G + k_T D_N \quad ( 2a )$$

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

$$D_N = \frac{R_T h_U - R_U h_T}{k_T h_U - k_U h_T} \quad ( 3a )$$

$$D_G = \frac{R_U k_T - R_T k_U}{k_T h_U - k_U h_T} \quad ( 3b )$$

where  $D_N$  and  $D_G$  are the absorbed dose in soft tissue by neutrons and by gamma rays,  $h$  and  $k$  are the sensitivity to gamma rays and to neutrons for each chambers, respectively.

For the cavity size smaller than the range of the secondary charged particles produced by neutrons and by gamma rays, Bragg-Gray cavity principle is applied, and  $h$  and  $k$  are given ( Matsuzawa et al 1969 ) by,

$$h = \frac{(S_{\text{gas}}^{\text{wall}})_{\text{Co}\gamma}}{(S_{\text{gas}}^{\text{wall}})_{\gamma}} \frac{(\mu_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_{\text{Co}\gamma}}{(\mu_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_{\gamma}} \quad (4a)$$

$$k = \frac{W_{\beta}}{W_N} \frac{(S_{\text{gas}}^{\text{wall}})_{\text{Co}\gamma}}{(S_{\text{gas}}^{\text{wall}})_N} \frac{(\mu_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_{\text{Co}\gamma}}{(K_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_N} \quad (4b)$$

On the other hand, the cavity size is larger than the range of the secondary charged particles,  $h'$  and  $k'$  are as follows;

$$h' = (S_{\text{gas}}^{\text{wall}})_{\text{Co}\gamma} \frac{(\mu_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_{\text{Co}\gamma}}{(\mu_{\text{gas}}^{\text{tissue}})_{\gamma}} \quad (5a)$$

$$k' = \frac{W_{\beta}}{W_N} (S_{\text{gas}}^{\text{wall}})_{\text{Co}\gamma} \frac{(\mu_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_{\text{Co}\gamma}}{(K_{\text{gas}}^{\text{tissue}})_N} \quad (5b)$$

where  $S$ ,  $\mu$  and  $K$  are the mass stopping power for the secondary charged particles produced by the radiation of suffix, the mass energy absorption coefficient and the kerma factor, respectively.  $W$  is the mean energy required to produce an ion pair. The values for  $h$  and  $k$  depends upon the cavity size of the chamber and the radiation quality.

Generally, the TEP chamber filled with the tissue equivalent gas and carbon chamber filled with carbon dioxide gas have been used for paired chamber method. Figures 5 to 8 show the calculated values of  $h$  and  $k$  for the paired chamber. In our laboratory, both 1.3 and 3 cc paired chambers are used as standard for absorbed dose measurements, in which neutron beam is produced by bombarding 30 MeV deuterons on beryllium target for radiotherapy. The dosimetric constants of  $h_T=1.00$ ,

$h_U=1.00$ ,  $k_T=0.99$  and  $k'_U=0.287$  have been used for the mixed field.

#### 5. Single chamber method

In the single chamber method for absorbed dose estimations, only total dose can be measured. As the gamma ray component to neutrons for radiotherapy beams produced by cyclotron is less than a few percents, all the institutions in the United States of America have been measured only by total dose in tissue.

By Smith et al (1975), the total dose to the wall of the chamber is given by

$$E_t = 100 Q_N (W_N / e) S_N / M \quad (6a)$$

$$M = 100 Q_\beta \frac{(W_\beta / e) S_\beta}{E_\beta} \quad (6b)$$

where  $Q$  is the collected ionization charge in coulombs,  $M$  is the mass of gas in kilogrammes,  $W$  is the energy in joules required to produce an ion pair in the gas volume,  $e$  is the charge of electron in coulombs,  $S_N$  is the average mass stopping power ratios for the secondary charged particles in the wall relative to the chamber gas, and  $E_\beta$  is the dose in rads. The subscripts  $N$  and  $\beta$  refers to neutrons and to gamma ray calibration. For this method,  $S_N$  and  $W_N$  should be estimated for the secondary charged particles including secondary electrons.

#### 6. Energy spectra of neutrons and gamma rays

The energy spectrum in mixed field is necessary for calculation of dosimetric constants. Kawachi et al (1978) measured neutron spectra for NIRS cyclotron beams by time of flight method and their results are shown in Figure 9. The  $k'_U$  value is obtained from Figure 8 by weighting the spectrum. The gamma rays obtained in  ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$  reactions have the energy between 0.717 to 5.17 MeV in the table of

Lauritsen and Ajzenberg-Selove (1966). Then,  $h$  values are almost constant in the energy range.

#### 7. W and S values

The distributions of the secondary charged particles produced by interactions with tissue in the mixed field are not well known at this time. It is difficult to estimate the stopping power precisely, but this value is used by the form of the ratio in any case. Then, the error introduced by the value is relatively small. The  $W$  value is also one of the unknown factors, and it will be considered to depend on a charged particle and its energy. The values are known to vary slowly with energy and from particle to particle. The  $W$  values explained by Bichsel (1977) for tissue equivalent gas with neutron energies 2, 5, 9 and 14 MeV are 31.2, 31.0, 31.1 and 31.25, respectively.

Table 3 shows the  $W$  values and the stopping power ratios used for calibration gamma rays in some materials estimated by each institutions when the neutron dose intercomparisons are made between the NIRS and three institutions in the USA (Hiraoka et al 1977). The dosimetry constants used for the comparisons are shown in Table 4. Table 5 gives the values of kerma ratio  $C_k$ , and the value of Medical Research Council for comparison.

#### 8. Saturation problems

The chamber exposed in high LET radiations has poor saturation characteristics, because loss of ions due to initial or columnar recombination arises along tracks of directly ionizing particles. In TEP chambers, general recombination is rather predominant, because the ionization produced in the cavity gas occurred almost by the recoiled protons. On the other hand, the ionization produced in carbon dioxide gas is given by sum of the ionization by the electrons and by the recoiled carbon atoms from carbon chamber. Therefore, the initial recombination is significant for carbon chamber.

The saturation characteristics of the carbon chamber filled with carbon dioxide gas against the mixed field produced by 2.8 MeV deuterons on beryllium target is given in Figure 10, where the shape of the chamber is extrapolation type parallel plate whose plate separation  $d$  is variable from zero to 25 mm. The ratio  $f$  of the measured ionization current  $i$  to the saturated ionization current  $i_0$  is plotted against the ratio of the plate separation to the applied voltage. The curved line is obtained from the combination of Jaffe's and Boag's theory, that the recombination losses are assumed to depend as same fraction on initial and general recombinations. The agreement of experimental points with predicted curve is quite good for high degrees of saturation, but the deviation is large for poor saturation regions. The corresponding curve for cyclotron beams is shown in Figure 11. Kawashima et al (1977) showed that the reciprocal of ionization currents vs reciprocal of voltages is represented by straight line for high degrees of saturation with theoretically and experimentally.

#### 9. Conclusions

The TEP's have been widely used as materials of the radiation detectors and the phantoms, and the muscle equivalency of them is reasonable for the radiation beams of the radiotherapy. As the kerma factor for light elements is not well known above 30 MeV (ICRU 1977), it is desirable to make a TEP in which oxygen content is improved rather than in present TEP's.

One of the difficulties of the standardization for neutron dosimetry is arisen from that the different dosimetric constants are used at the each institutions, this is clear from the results of some neutron dose intercomparisons.

The pair chamber method has validity for the mixed field, because the neutron and the gamma ray doses can be measured separately. However, the saturation characteristic of carbon chamber is very poor, then the correction factor

of it must be determined experimentally for each individual ionization chamber.

#### Acknowledgements

The author would like to express his appreciation to Dr. K. Kawashima for his helpful suggestions and observations and critical reading of the manuscript.

#### References

- Bichsel, H. (1977). Private Communication
- Hiraoka, T., Kawashima, K., Hoshino, K., Matsuzawa, H. and Hashizume, T. (1977). "Neutron dosimetry intercomparison between the NIRS and institutions for fast neutron therapy in the United States of America," *Nippon Acta Radiologica*, 37, 949-955
- ICRP (1959). International Commission on Radiological Protection, "Report of committee II on permissible dose for internal radiation," ICRP publication 2
- ICRU (1962). International Commission on Radiological units and Measurements, "Physical aspect of irradiation," NBS hand book 85
- ICRU (1977). International Commission on Radiation Units and Measurements, "Neutron dosimetry for biology and medicine," ICRU report 26
- Kawachi, K. (1978). Private communication
- Kawashima, K., Hiraoka, T., Hoshino, K. and Matsuzawa, H. (1977). "Determination of saturation current in cylindrical paired ionization chambers for fast neutrons," *Nippon Acta Radiologica*, 37, 185-191
- Kim, Y. S. (1974). "Human tissues: Chemical composition and photon dosimetry data," *Radiat. Res.*, 57, 38-45
- Lauritsen, T, and Ajzenberg-Selove, F. (1966). "Energy levels of light nuclei(VII). A=5-10," *Nucl. Phys.*, 78, 1-176
- Lea, D. E. A. (1946). "Actions of radiation on living cells," Cambridge University Press

- Matsuzawa, H., Inada, T., Hiraoka, T., Habu, T. and Kawashima, K. (1969). "Sensitivity of cavity ionization chamber for fast neutrons and gamma rays," *Nippon Acta Radiologica*, 29, 1030-1037
- Mayneord, W. V. (1937). "The significance of the roentgen," *Acta of the International Union against Cancer*, 2, 271-282
- Rossi, H. H. and Failla, G. (1956). "Tissue-equivalent ionization chambers," *Nucleonics*, 14, 32-37
- Shonka, F. R., Rose, J. E. and Failla, G. (1958). "Conducting plastic equivalent to tissue, air and polystyrene," *Progress in Nuclear Energy, Series 12*, 1, 184-187
- Smathers, J. B., Otte, V. A., Smith, A. R., Almond, P. R., Attix, F. H., Spokas, J. J., Quam, W. M. and Goodman, L. J. (1977). "Composition of A-150 tissue-equivalent plastic," *Med. Phys.*, 4, 74-77
- 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. (1975). "Dosimetry intercomparisons between fast-neutron radiotherapy facilities," *Med. Phys.*, 2, 195-200
- Storm, E. and Israel, H. I. (1970). "Photon cross sections from 1 KeV to 100 MeV for elements Z=1 to Z=100," *Nuclear Data Tables*, A7, 565-681
- Tipton, I. H. and Cook, M. J. (1968). Data are taken from the paper in Dalton, P. and Turner, J. E. (1968). "New evaluation of mean excitation energies for use in radiation dosimetry," *Health Physics*, 15, 257-262
- White, D. R. (1977). "An analysis of the Z-dependence of photon and electron interactions," *Phys. Med. Biol.*, 22, 219-228



Soft tissue	Elemental composition (wt%)			
	H	C	N	O
Muscle (striated) ICRU (1962)	10.2	12.3	3.5	72.9
Standard man ICRP (1959)	10.0	18.0	3.0	65.7
Wet tissue Lea (1946)	10.0	12.0	4.0	73.0
$C_5H_{40}O_{18}N$ Rossi and Failla (1956)	10.0	14.9	3.5	71.6
Tissue Mayneord (1937)	10.14	9.61	2.84	76.09
Soft tissue Tipton and Cook (1968)	10.0	11.0	2.6	75.0
Muscle (lean somatic) Kim (1974)	10.3	9.9	3.2	75.7

Table 1. The elemental composition of soft tissue for the major four elements which was advocated by many authors.

	MRC	UW	NIRS	NRL	MDAH- TAMU
$C_k^{a)}$	1.046	1.050	1.043	1.047	1.050
a) $C_k$ - dose in TEP/dose in muscle					

Table 5. Kerma ratios. Modified table from Smith et al (1975)

Material	Elemental composition in parts by weight	Number of electrons per gramme No ( $\times 10^{23}$ )	Effective atomic number $Z^*$	Density	
Muscle (striated) ICRU	H	10.2	3.31	7.46	
	C	12.3			
	N	3.5			
	O	72.9			
	Na	0.08			
	Mg	0.02			
	P	0.20			
	S	0.50			
	K	0.30			
	Ca	0.007			
Water	H	11.2	3.34	7.42	1.00
	O	88.8			
TEP (A-150) Shonka et al	H	10.2	3.31	6.87	1.12
	C	76.8			
	N	3.6			
	O	5.9			
	F	1.7			
	Ca	1.8			
TEP (NIRS) Hiraoka et al	H	10.1	3.31	6.83	1.10
	C	78.9			
	N	3.5			
	O	4.8			
	F	1.7			
	Ca	1.8			
TEP (R) Rossi and Failla	H	10.0	3.31	5.65	1.04
	C	86.5			
	N	3.5			

Table 2. The elemental composition, the number of electrons per gramme, the effective atomic number and mass density of ICRU muscle, water and TEP's.

Constant	Gas	MDAH-TAMU	UW	NRL	NIRS
$W_{\beta}/e$	air	33.7	33.7	33.7	33.7
	TEG	29.2	29.2	29.2	29.3
	CO <sub>2</sub>	32.9	32.9	32.9	32.9
$(S_{\beta})_{\text{gas}}^{\text{wall}}$	Ar	26.2	26.2	26.2	26.2
	TEP/air	1.142	1.133	1.140	1.144
	TEP/TEG	1.001	0.994	0.995	1.00
	tissue/TEG	0.990	-	0.992	1.00
	carbon/CO <sub>2</sub>	1.009	-	-	1.004
	Mg/Ar	1.14	-	-	-
	Al/Ar	-	-	-	1.104

Table 3. W values and stopping power ratios for gamma ray calibration. Modified table from Smith et al (1975)

Constant	Gas	UW <sup>a)</sup>	NIRS <sup>b)</sup>	NRL <sup>b)</sup>	MDAH-TAMU <sup>c)</sup>
		21.5 MeV	30 MeV	35 MeV	50 MeV
$W_n/e$	air	35.8	35.0	34.98	35.8
	TEG	30.5	30.9	30.5	30.5
	CO <sub>2</sub>	-	34.1	-	-
$(S_n)_{\text{gas}}^{\text{TEP}}$	air	1.188	1.162	1.177	1.157
	TEG	1.013	1.014	0.995	1.020
$(S_n)_{\text{gas}}^{\text{carbon}}$	CO <sub>2</sub>	-	1.053	-	-

a)  $W_n = 0.85W_p + 0.15W_a$ ;  $S_n = S_p$ .  
 b)  $W_n = W_a$ ;  $S_n = S_p$ .  
 c)  $W_n = 0.86W_p + 0.09W_a + 0.05W_b$  for 16 MeV and assumed constant with energy;  $S_n = 0.77S_p + 0.18S_a + 0.05S_b$  for 50 MeV.

Table 4. W values and stopping power ratios for neutron dosimetry. Modified table from Smith et al (1975)

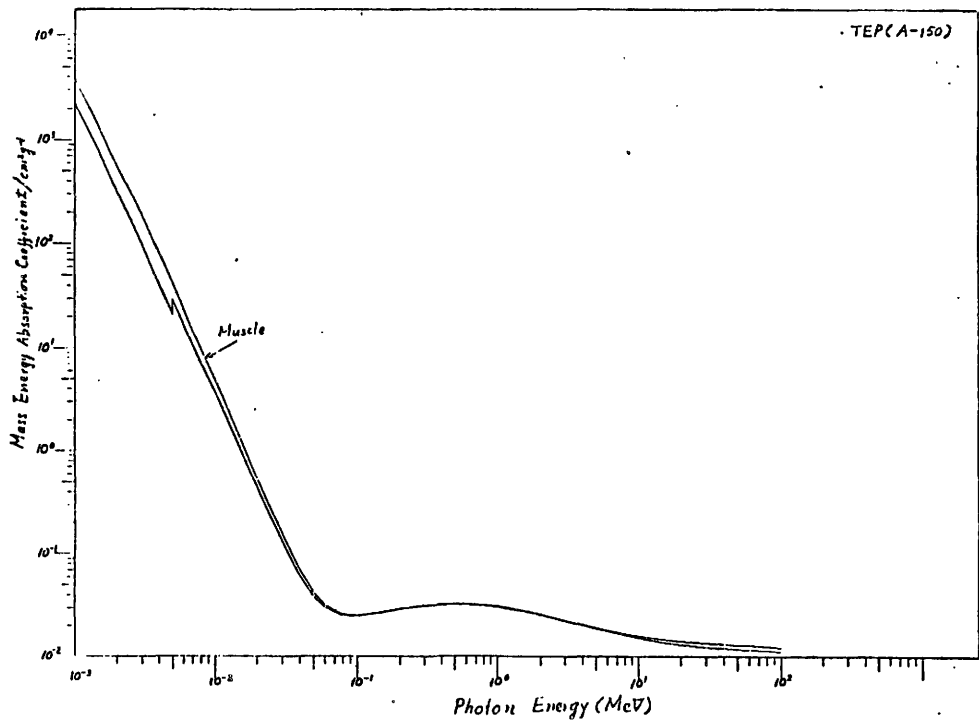


Figure 1. Mass energy absorption coefficients for A-150 and ICRU muscle.

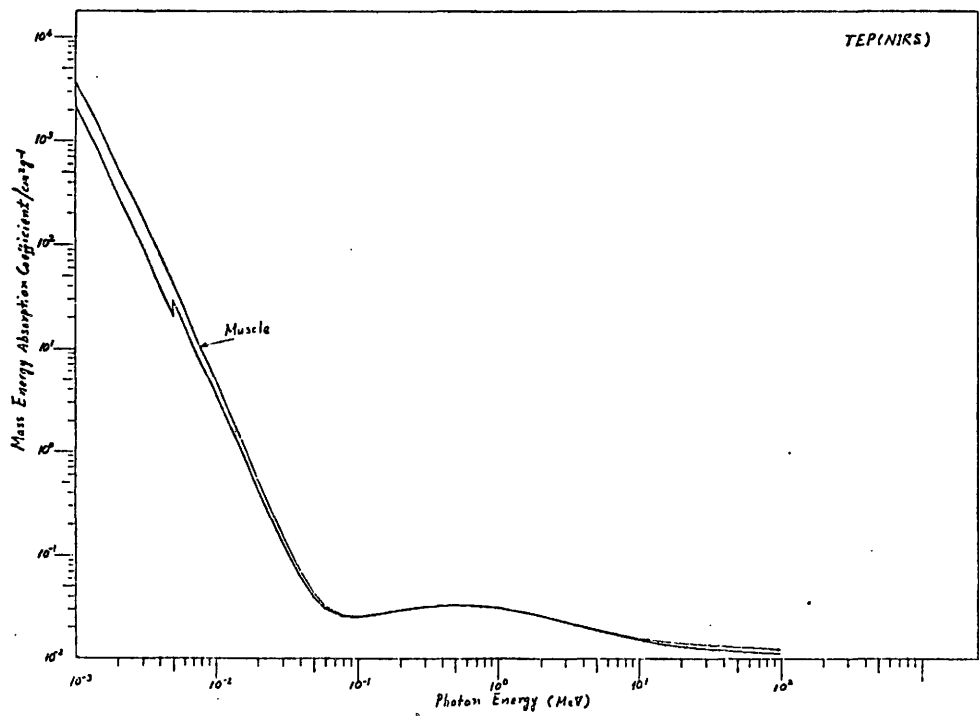


Figure 2. Mass energy absorption coefficients for TEP(NIRS) and ICRU muscle.

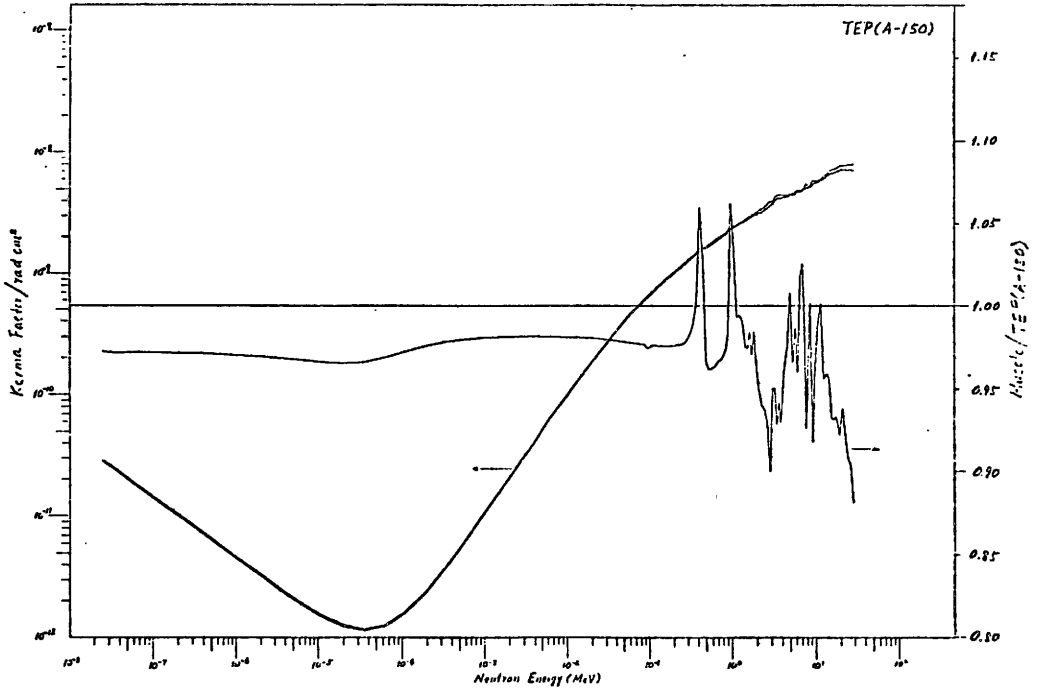


Figure 3. Kerma factors for A-150 and ICRU muscle, and ratio of them.

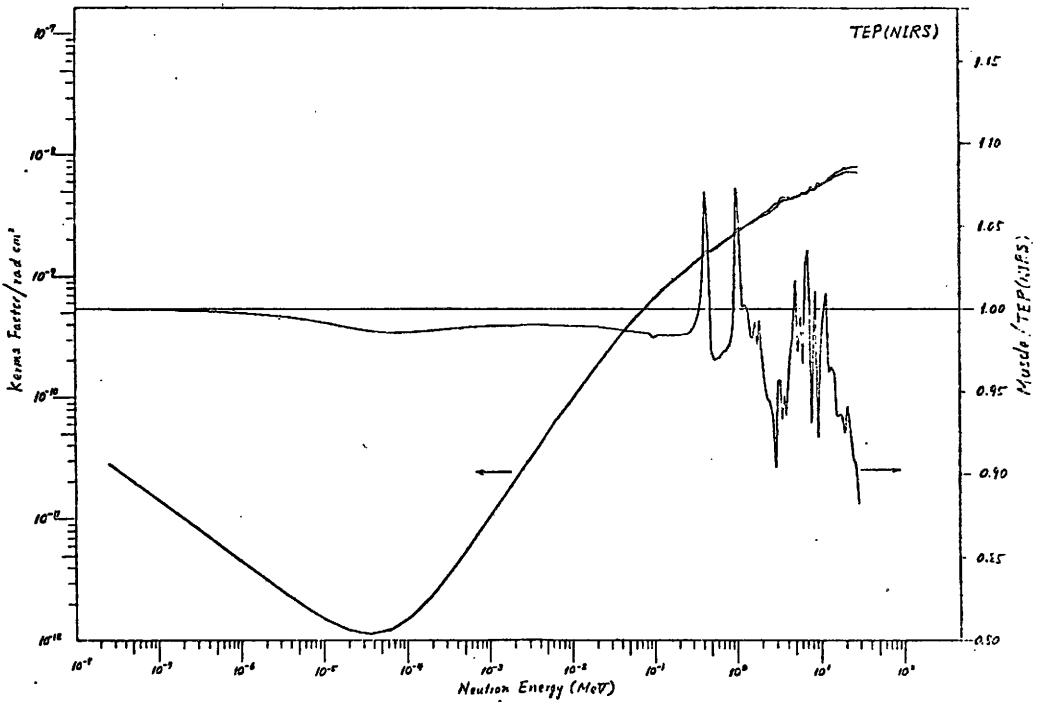


Figure 4. Kerma factors for TEP(NIRS) and ICRU muscle, and ratio of them.

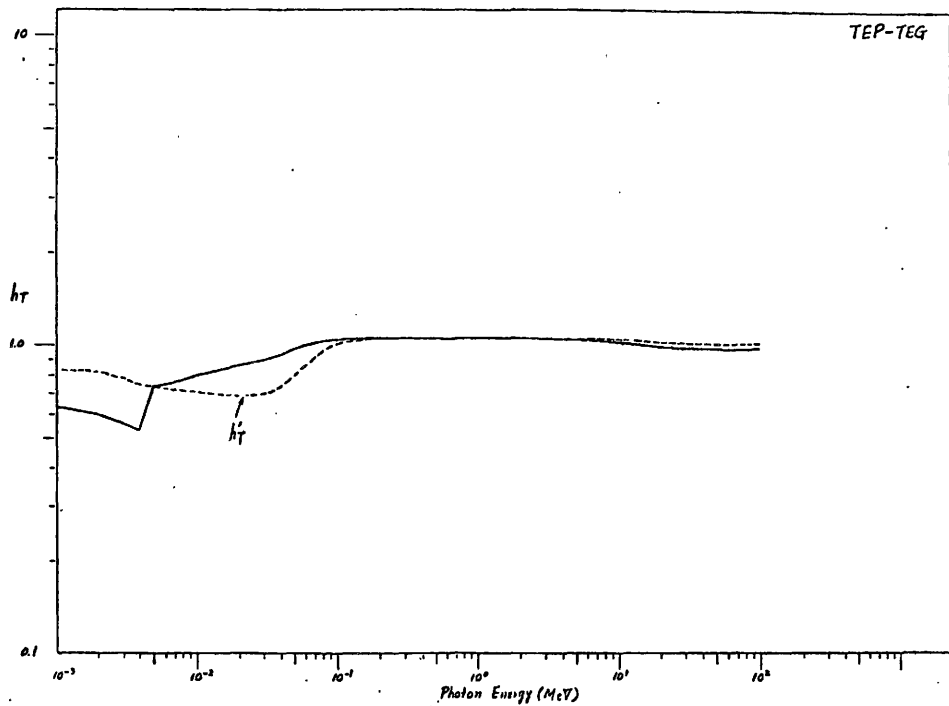


Figure 5. Ratio of the sensitivity of TEP chamber to photons in the mixed field to its sensitivity to  $^{60}\text{Co}$  gamma rays.

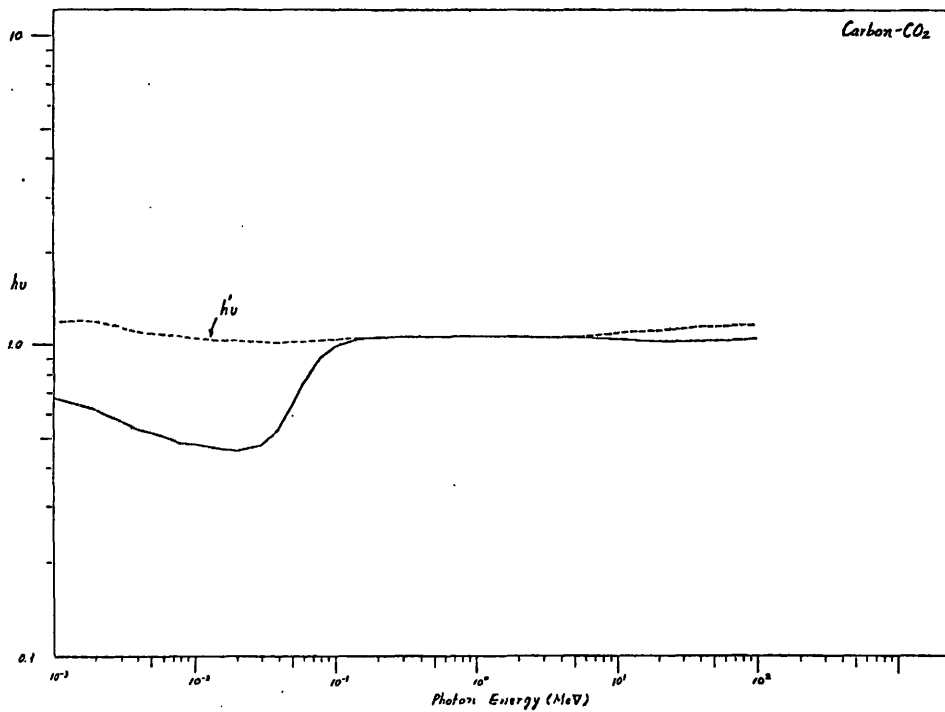


Figure 6. Ratio of the sensitivity of carbon chamber to photons in the mixed field to its sensitivity to  $^{60}\text{Co}$  gamma rays.

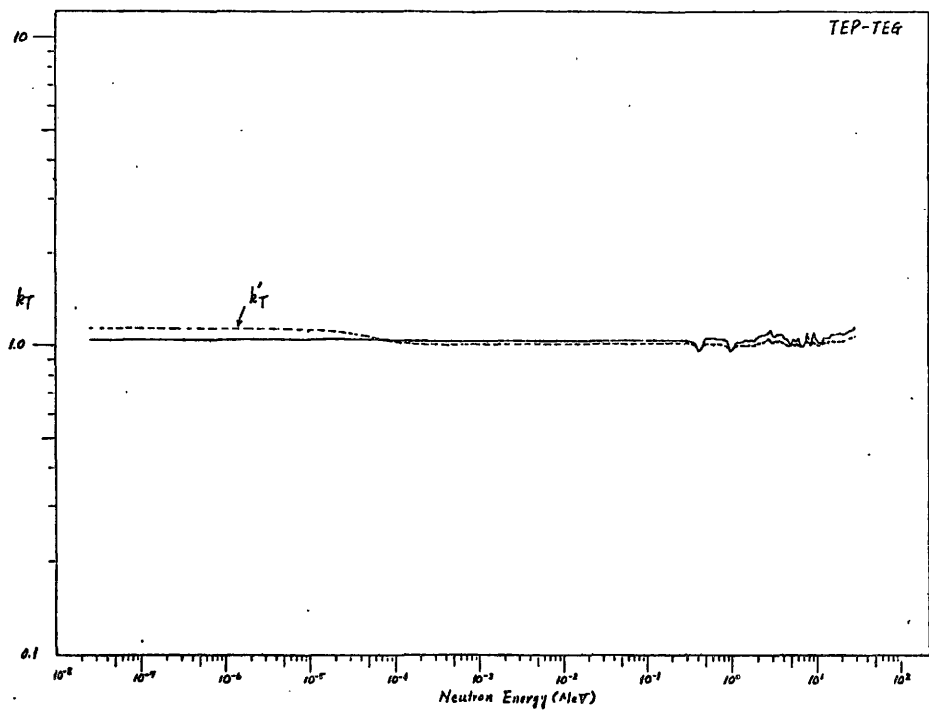


Figure 7. Ratio of the sensitivity of TEP chamber to neutrons to its sensitivity to  $^{60}\text{Co}$  gamma rays.

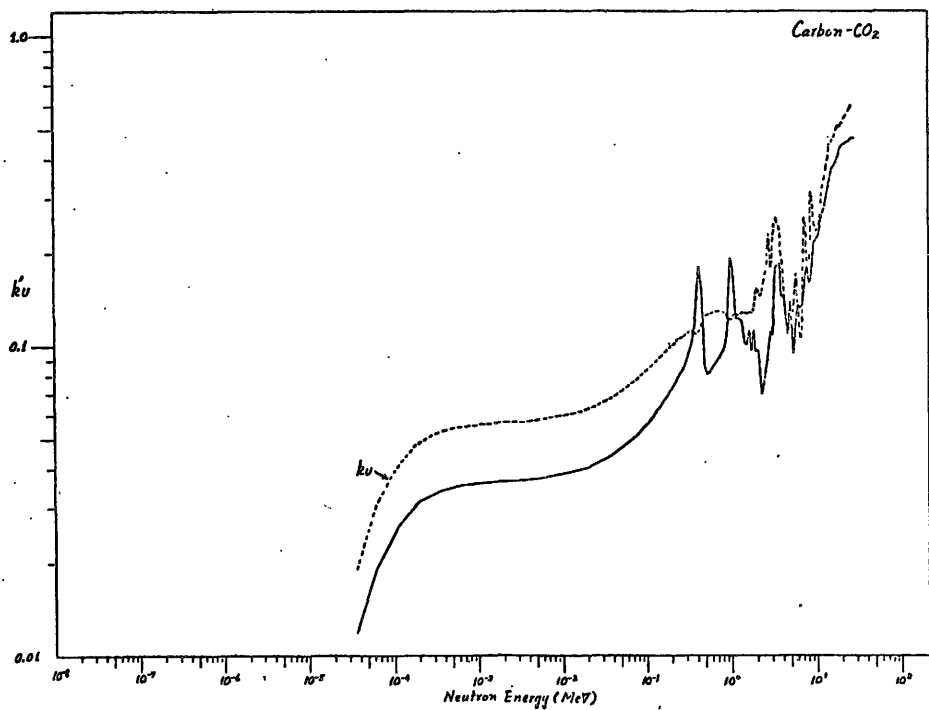


Figure 8. Ratio of the sensitivity of carbon chamber to neutrons to its sensitivity to  $^{60}\text{Co}$  gamma rays.

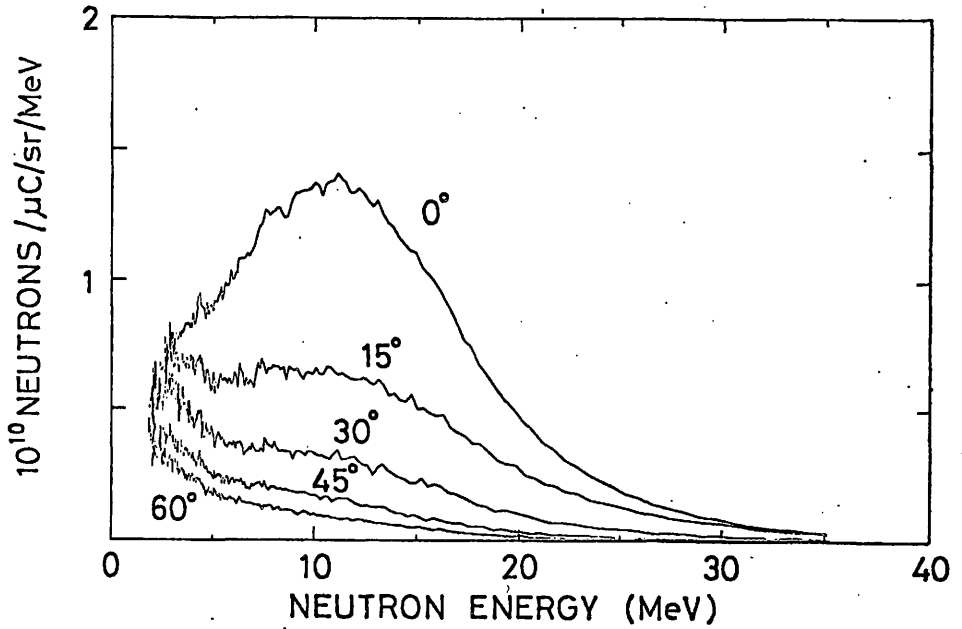


Figure 9. Neutron energy spectra for NIRS cyclotron beams produced by bombarding thick beryllium target with 30 MeV deuterons. Kawachi et al (1978).

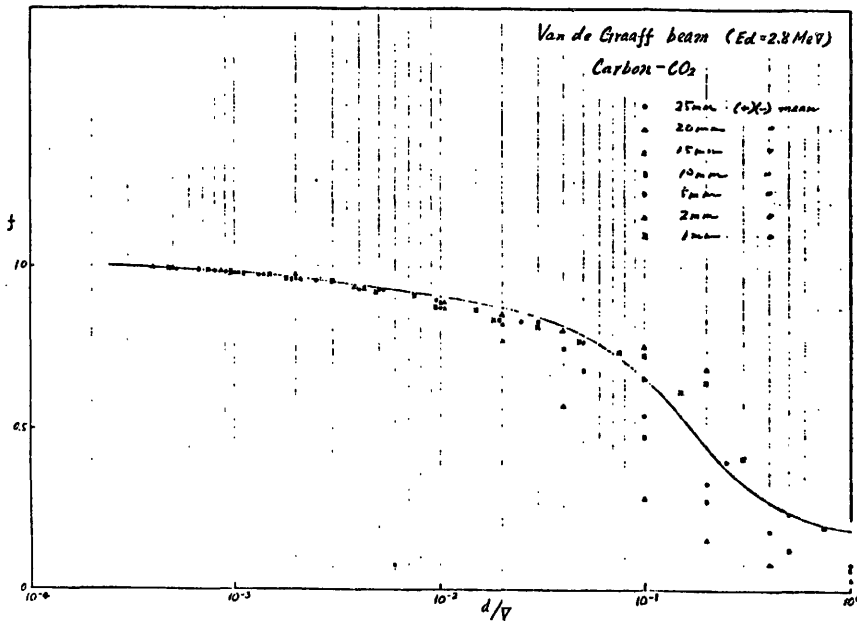


Figure 10. Saturation curve of carbon chamber filled with carbon dioxide gas for neutrons produced by Van de Graaff.



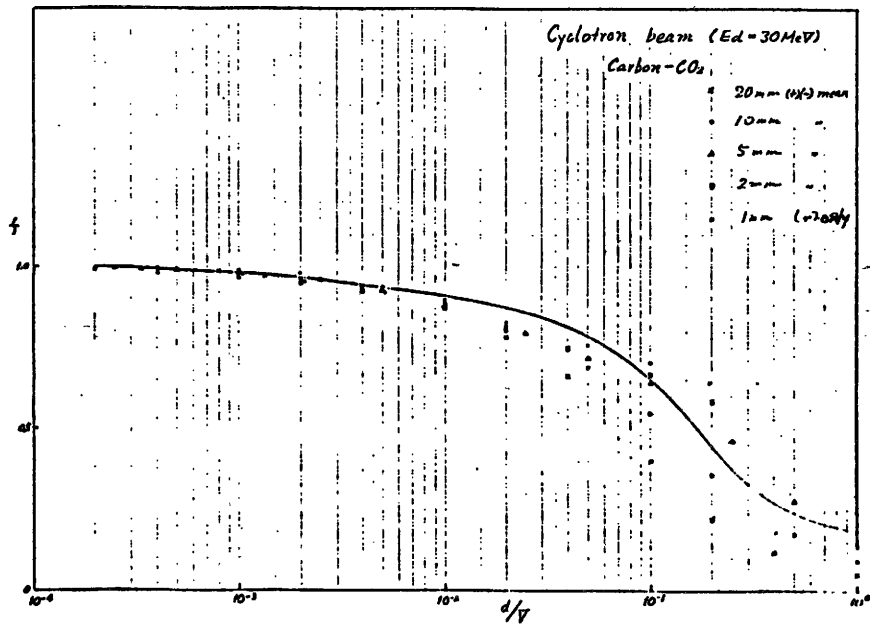


Figure 11. Saturation curve of carbon chamber filled with carbon dioxide gas for neutrons produced by cyclotron.

*Discussions:*

K.Kato: What is the definition of the "effective atomic number" used in the Table 2?

T.Hiraoka: The effective atomic number is generally defined for compound materials. The interaction of photons with matter that is well known as photoelectric, Compton and pair production, depends on the atomic number of the absorber. The values in which I used in Table 2, are only useful to photoelectric process.

## ENERGY SPECTRA AND KERMA DOSES OF NEUTRON BEAMS PRODUCED BY CYCLOTRON

Kiyomitsu Kawachi, Tatsuaki Kanai, Tetsuo Inada,  
Toshiyuki Hiramoto, Hirotsugu Ogawa and Takanobu Yamada

National Institute of Radiological Sciences

### I Introduction

NIRS cyclotron has been mainly used for fast neutron cancer therapy. This intense fast neutron beam is produced by bombarding a thick beryllium target with 30 MeV deuterons. It is very important to know the physical characteristics, such as energy spectral distribution and kerma dose, of this neutron beam for the intercomparison of the biological properties and the clinical results. And knowledge of the physical properties of neutrons produced by bombarding the other thick target of light elements with protons and deuterons will also be needed for discussing the neutron producing machine proposal, which satisfy the radiotherapy criteria of dose rate and penetrability.

### II Experimental Method

The measured neutron beams were produced by bombarding thick lithium and beryllium target with proton and deuteron beams which were accelerated by using the isochronous cyclotron at NIRS. The target assembly included beam current read out capability and electron suppression to insure accurate beam current measurements.<sup>1)</sup>

The time-of-flight technique was employed for the spectral measurements of these neutron beams. The detector used for these measurements was a stilben, 2.54 cm length by 5.08 cm diameter, mounted coaxially with respect to the incident neutrons on a photomultiplier. The efficiency of this detector employed a data of Jones and Toms<sup>2)</sup> for neutron below 16 MeV and a data corrected from the calculated results using a Kurz code<sup>3)</sup> for higher neutrons. The lower cut-off energy of this efficiency curve and its effect to the higher energy regions has been evaluated in another experiment for different discrimination level of the fast signal and the slow coincidence signal at several energies to check the validity of these efficiency data. Standard fast electronics were used to process each event and time-of-flight spectra were recoded and analyzed by NIRS cyclotron neutron data processing system using an on-line TOSBAC-40C computer.

The neutron energy spectra were calculated from these time-of-flight spectra corrected for the detector efficiency with respect to neutron energies and the interval of time per channel.

In these time-of-flight measurements, the single turn extraction was employed for accelerated deuteron energies of lower than 22.5 MeV, whereas, for the higher deuteron energies and 60 MeV protons, it could not unfortunately be employed due to serious r.f. induction on coaxial transmission line through which gating pulse is fed to deflector electrode.

### III Results and Discussions

A typical result of the spectral measurement for bombarding the thick beryllium target with 30 MeV deuteron beams which commonly used for the fast neutron therapy at NIRS is shown in Fig.1. This figure displays the angular dependence of the neutron spectra and each curve is labeled with the angle of

neutron flight direction relative to the incident deuteron beams. In this figure, the higher energy component shows rather strong angular dependence, whereas the lower energy component is less dependent on angle. The energy distributions of neutrons produced by deuterons of 16 and 22.5 MeV incident on the thick beryllium and lithium targets were also obtained.

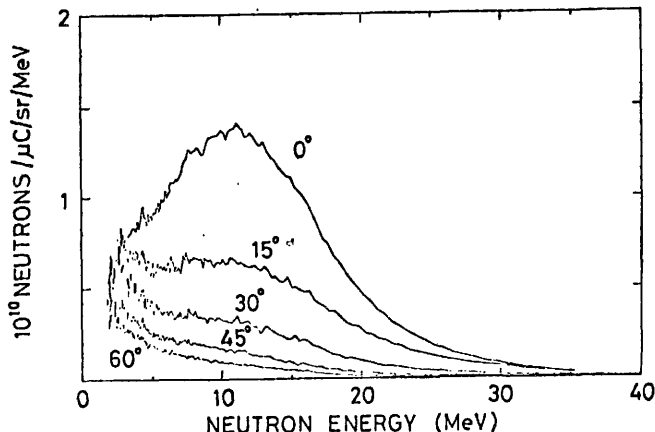


Fig.1 Typical energy spectra of neutrons produced by bombarding thick beryllium target with 30 MeV deuterons.

The angular dependence of the mean neutron energies and the integrated neutron yield for neutrons above the detection threshold energy at 2.4 MeV were obtained for these spectra. The angular distributions of the integrated neutron tissue kerma dose for thick beryllium and lithium (d,n) reactions are plotted in Fig.2. The tissue kerma doses in air were also calculated for these measured neutron energy spectra by the use of ICRU kerma factor.

Further, we intended to discuss the difference of kerma in ICRU muscle tissue and in Shonka A-150 plastic which is used as the wall material of tissue equivalent chamber.

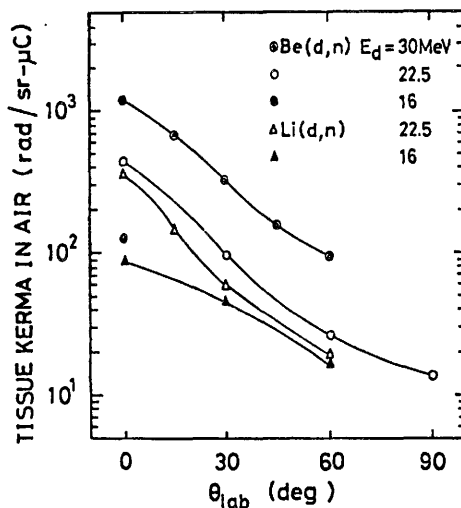


Fig.2 Angular distributions of integrated neutron tissue kerma dose in air for neutrons above 2.4 MeV.

#### References

- 1) L.S.August, R.B.Theus, F.H.Attix, R.O.Bondelid, P.Shapiro, R.E. Surratt, and C.C.Rogers, Phys.Med.Biol. 18(1973), 641-647
- 2) D.W.Jones, and M.E.Toms, NRL Report 7324
- 3) R.J.Kurz, UCRL-11339

RADIATION SAFETY PROGRAMS AT NIRS CYCLOTRON FACILITY

Takashi Maruyama and Tadashi Hashizume, Division of Physics,  
Yasutaka Kurata, Zenji Murakoshi and Nobuo Okamoto, Division of Technical  
Services, National Institute of Radiological Sciences

I. Introduction

The NIRS (National Institute of Radiological Sciences) cyclotron has been principally used for a clinical trial of fast neutron radiotherapy and for production of short lived radionuclides. For the use of cyclotron in safety, health physicists should arrange information concerning on the protection of man and his environment from unwarranted radiation exposure. Health physicists should be also familiar with the following matters in order of efficiently meet his responsibilities and to provide the services required of him; (1) Familiarity with the immediate program of accelerator operation; (2) Periodic surveys of all radiation produced; (3) Studies of induced radioactivity; (4) Evaluation of shielding; (5) Proper use, calibration, and interpretation of radiation monitors including personnel monitors; (6) Radiation safety training; (7) Knowledge of rules and regulations concerning on personnel and environmental exposure; and (8) Public relations.

A manual of radiation safety programs in the cyclotron facility were prepared by the working group of radiation safety which consists of health physicists and staff of radiation safety division. The clinical trial of fast neutron radiotherapy, production of radionuclides and basic studies of radiological physics and radiobiology have been organized according to the manual of radiation safety programs.

II. Cyclotron Facilities

The cyclotron building is close to the building of hospital. 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; (2) radionuclide production room; (3) biological irradiation room and (4) fast neutron radiotherapy room. A nuclear medical investigation room is situated on the second floor. The fast neutron radiotherapy area is centerized in the basement of cyclotron building jointed to the hospital through an underpass and the nuclear medical investigation room is connected with the second floor of hospital building. Therefore, the cyclotron building has three entrances, so that the check of entrants into the building is not quite easy. The entrance and exit at the basement and the second floor is controlled with a "Vip Gate System". This system can automatically record when and who passed through the gate by inserting a proper card in the machine. This system may make it possible to check the entrance and exit.

The shielding design of cyclotron building was carried out using an attenuation data of ordinary concrete against D-T neutrons [1]. A maximum thickness of concrete wall for the cyclotron vault room was 350 cm and the ceiling thickness was 200 cm. The cyclotron vault room joints with the operation room through the maze as shown in Fig. 1A on the basement. Dose equivalent distribution in the maze measured with a 'rem counter' and an ionization chamber is given in the Fig. 1A. A maximum wall thickness of irradiation room except for the general experiment room was 300 cm and the thickness of concrete wall adjoining other irradiation room was usually 200 cm. The doors of entrances into the irradiation room consist of 200 cm thick steel container filled with water, so that time is consumed for opening and shutting the door. For this reason, a maze was constructed in the radiotherapy room and the entrance door was reduced to a 20 cm thick concrete. This can carry on the fast neutron radiotherapy smoothly. The dose equivalent distribution in the maze is shown in Fig. 1B.

In the biological irradiation room, neutrons and gamma-rays were detected on the line prolonged the beam transport when deuteron beams stopped on beam shutters placed before and behind the switching magnet. These radia-

tions were released from the beam stoppers bombarded with deuteron beams. A neutron shutter installed inside the concrete wall between the cyclotron vault and the biological irradiation room reduced dose equivalent from the leakage radiations as shown in Table 1. Table 1 gives dose equivalents measured at a point in front of beam transport for the biological irradiation when the beam stoppers and/or the neutron shutter were closed. The neutron shutter made it possible for users to arrange their experimental materials in the biological irradiation room even when the cyclotron is operated for production of radionuclides and proton therapy.

### III. Monitoring System

An area monitor system, which consists of a cylindrical ionization chamber (18cm diam. 27cm long), is installed in the cyclotron vault room and each irradiation room. These are available to indicate the presence of radiation in high radiation area. And a suitable survey meter is used to monitor unsuspected radiation upon entry to a shut-down cyclotron or high radiation area. It shall be the duty of persons working in the cyclotron facilities to take with the survey meter into high radiation area after beam shut-down. Radiation level is dependent on substance and nature of a given work. As an example, decays of dose rate from induced radioactivity in the radiation areas are shown in Fig.2. The radioactivity induced in air is checked with a gas monitoring system placed at the exhaust port of stack. However, cooling air used for radionuclide production and a part of air in the cyclotron vault room are temporarily stocked in two special tanks (each 100 cubic meters x 5 atm.) and are released from the stack after about 3 hr.

The environmental monitoring systems are used to check leakage radiations from the cyclotron facilities. Four monitors are situated around the cyclotron building. The detector consists of  $BF_3$  proportional counter with 10 cm paraffin moderator for neutrons and 1 inch diam. NaI(Tl) scintillation counter for gamma-rays, respectively.

All the monitoring systems are calibrated with the radioisotope sources or a standard chamber twice a year.

References [1] J.J. Broerse and F.J. van Werven; Health Physics, 12, 89- (1966)

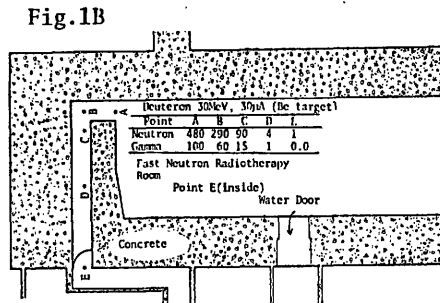
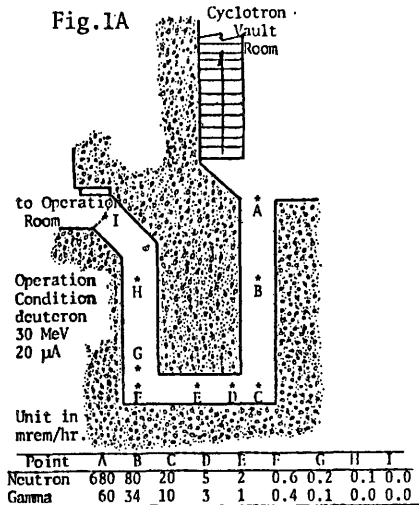


Fig. 2.

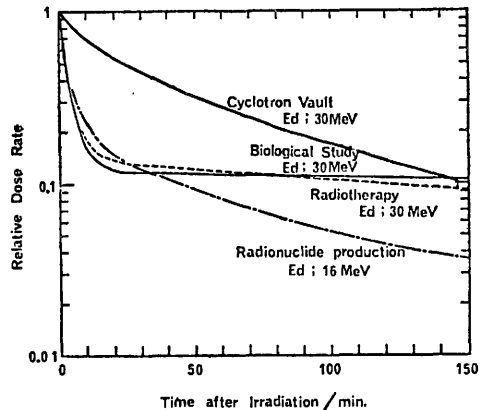


Table 1.

Irradiation Condition	Beam Stopper	Neutron Shutter	Neutrons mrem/hr.	Gamma-rays mrem/hr.
Deuteron	close	close	390	140
30 MeV	close	close	0.02	0.0
30 μA	open	close	3400	1400
	open	close	0.1	0.0

NIRS PROTON THERAPY CONTROL SYSTEM

Tetsuo Inada, Kiyomitsu Kawachi, Tatsuaki Kanai  
Hirosugu Ogawa, Yoshikazu Kumamoto and Takanobu Yamada  
National Institute of Radiological Sciences

1. Introduction

The possible application to cancer therapy of heavy atomic particles accelerated to a few hundred MeV per nucleon shows interesting aspects from the physical point of view. The low scattering and the favourable depth-dose relationship of beams of such particles have stimulated investigators at Berkley, Uppsala, Moscow, Leningrad and Boston to apply their accelerators at these places to radiological experiments. Many therapeutic techniques have later been developed. Now, a proton therapy project has started for the first step of "light ion therapy" in Japan. 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.

2. Proton Beam Delivery

60-70 MeV proton beam was provided by NIRS cyclotron. The collimated beam passed invacuo, except at the monitor space, to the experimental area situated at a distance of 26 m from the accelerator. Before the beam entered the experimental room through a channel in the thick wall of cyclotron vault, it was roughly collimated by a pair of quadrupole magnets. Another triplet of quadrupole magnets located after 15 degree bending magnet and provided the desired parallelism of paths of the protons on their ways over the optical bench used to align the experimental apparatus. The beam duct arrangement in the experimental room is shown in Fig.1. The parallel beam was extracted into 20 cm air gap at the central position where the transmission ionization chambers were located. In the down stream part, a collimator-shaped spot beam was swept over the treatment volume by two bending magnets in orthogonal planes, while the depth of penetration was adjusted by energy modulation in air space after the scanning beam duct in order to spread out the Bragg peak.

3. Spot Scanning System

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.2. It is controlled by an interface

named Beam Control Interface (BCI) and aided by 64 kbite computer (TOSBAC 40-C) in order to provide the irregular and/or non-uniform field. The field design data are put in by the use of a graphic tablet and displayed on a CRT for certainty. The data are then fed into BCI and the field planning is divided in square elements of raster, which are converted in turn to the input of the power supply of the scanning magnet. A typical run of BCI and the response of the scanning magnet are shown in in Fig.3(a) and (b), where one line is supposed to be divided into 6 elements. The transit time required for the move to the next spot position was around 10 msec before the field stability of within  $10^{-4}$  was achieved at the designated position.

For 100 msec stay time at each spot, about 1pA beam is needed to transfer the dose of 100 rad in 1x1 cm area and the dose given at each spot is counted up by a quick integral system. Beam intensity monitors and interlocks were designed to respond to the larger beam fluctuation in "fail-safe" fashion.

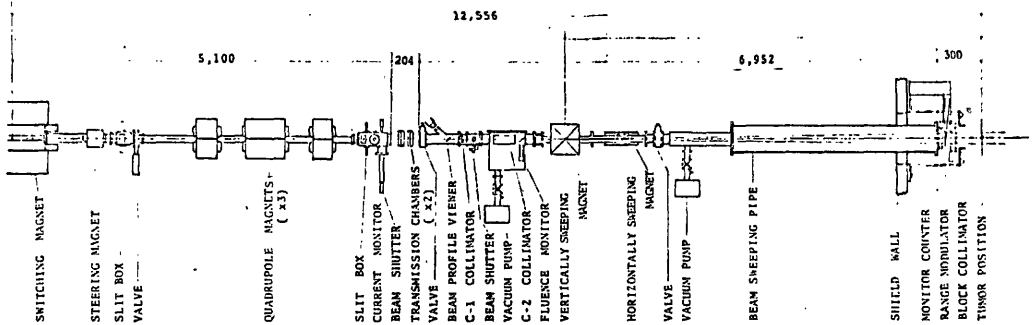


Fig.1. Beam duct arrangement for proton therapy.

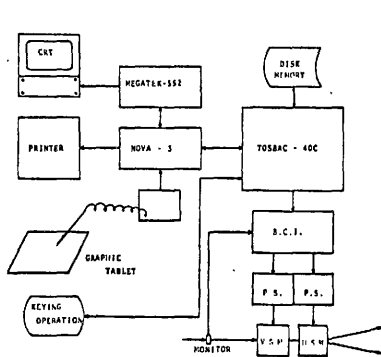
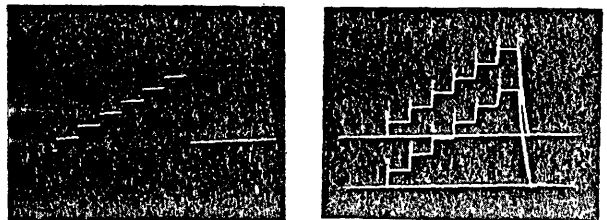


Fig.2. Spot scanning data input and control system.



(a)

(b)

Fig. 3. BCI output and scanning magnet response; each step is 100 msec duration.



## 速中性子線治療用コリメータの設計およびその特性

放射線医学総合研究所物理研究部

丸山 隆司 稲田 哲雄 平岡 武  
河内 清光 橋 詰 雅

放射線医学総合研究所臨床研究部

恒元 博 久津谷 譲 梅垣洋一郎

(昭和53年1月26日受付)

(昭和53年3月17日最終原稿受付)

Design and Evaluation of a Semicontinuously Variable Collimator  
for a Cyclotron Neutron RadiotherapyT. Maruyama, T. Inada, T. Hiraoka, K. Kawachi and 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

---

*Research Code No.:* 601

---

*Key Words:* Neutron dosimetry, Apparatus, Collimator

---

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 neutron produced by bombarding a thick beryllium target with 30 MeV deuterons have been used. The deuteron beams initially transported in the horizontal plane and directed downwards by a 90° bending magnet, so that patients are irradiated with a fixed vertical neutron beams. A semicontinuously variable collimation system was developed. The collimator consists of three part: namely (1) the first is a fixed square collimator made of a pressed wood (Benelex-401); (2) the second is a fixed square collimator made of the pressed wood, in which a lead shutter, a field illumination lamp system and beam monitoring transmission chambers are included; and (3) the third is a semicontinuously variable collimator which consists of 8 couples of iron slabs and makes an irregularly shaped field. The collimator system is rotatable around a beam axis. This paper describes the design criterias of the collimation system and performances of beam profiles of fast neutrons.

## 1. 緒 言

放射線治療のための速中性子線の発生と核医学のための短寿命放射性医薬品の生産の2つを目的として、放医研に医療用サイクロトロンが設置された。このサイクロトロンを利用した速中性子線

治療の試みが1975年10月に開始された。これに先だち、治療用コリメータを設計・製作し、その特性を調べた。

コリメータの設計にあたっては、物理系4人と医学系4人からなるワーキング・グループを放医

研に設けた。このグループで検討した結果、コリメータとして次のような条件で意見が一致した。

(i) 速中性子線治療には、Be (d, n) B 反応からの中性子線を利用する。重陽子のエネルギー (Ed) は30MeV を基準とする。しかし、コリメータの遮蔽部については安全性を考慮し、Ed=50MeV での厚いターゲットによる Be (d, n) B 反応を考える。

(ii) 速中性子線の線量率は Ed=35MeV で、30rad/min 以上とする。ターゲットから照射すべき腫瘍までの距離 (STD) は150cm から200cm までとする。

(iii) 照射野は連続可変で、 $4 \times 4 \sim 20 \times 20$  cm 以上とする。腫瘍のまわりの健常組織の被ばくを低減するため、不整形照射野が得られることが望ましい。この場合、10mm 以下のきざみで連続可変であればよい。

(iv) 照射野の設定は電動遠隔操作方式で、併置されるシミュレータのコリメータと連動可能とする。

(v) 不整形照射野を得るために補助コリメータを用いる場合、これによる透過線量は利用線の線量の1/4以下とする。

(vi) 照射野外への漏洩は、 $10 \times 10$  cm の照射野のとき、ビームの中心軸より10cm 以上離れた

ところではできるだけ低減する。

(vii)  $\gamma$  線の混合比を照射野内で空気中で (中性子+ $\gamma$  線) 線量の5%以下とする。

(viii) コリメータの材質を吟味し、中性子による残留放射能を少なく、技術者の被ばくをできるだけ下げる。

(ix) コリメータと患者の間に30cm 以上の間隔を設け、この間にウェッジ・フィルタなどを取付けられるようにする。

(x) ライト・ビーム、フロントおよびバックポインタなど治療付属設備はライナックや $^{60}\text{Co}$ 治療装置に準ずるものとする。

以上のような条件を充たすと思われるいろいろなコリメータが考案された。STD が150~200cm であるため、遮蔽を厚くすることができる利点があつた。この利点をいかし、水などを利用したコリメータなど10種以上が提案された。しかし、技術的な問題や時間的、経済的事情のために実現不可能なものが多く、ここに述べるコリメータが製作された。

## 2. コリメータの設計と製作

サイクロトロンを用いた速中性子線治療では、回転照射や振子照射は技術的および経済的理由などによつて殆んど不可能である。これまで速中性子線治療を行つている Hammersmith 病院 (英)

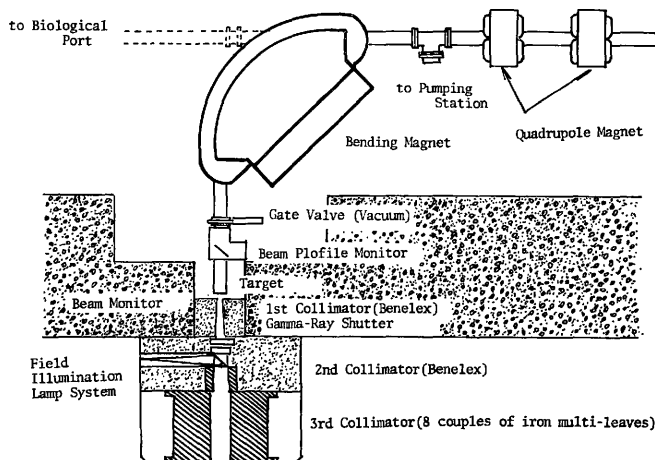


Fig. 1. Top view of apparatus arrangement used for neutron radiotherapy.

などでは、横方向からの中性子線を利用している。しかし、X,  $\gamma$  線による放射線治療でもわかるように、実際には仰向き又は俯向きの患者に対して上方向から照射する機会が多い。放医研の速中性子線治療では、上方向から照射する方式を採用した。

Fig. 1に医用サイクロトロン棟内に設置された速中性子線治療室の断面図の一部を示す。治療室は地下1階にあり、既設の病院棟とは廊下で連絡している。治療室の隣室には治療装置操作室があり、テレビなどで監視しながら治療ができるようになっていた。サイクロトロン本体で加速された重陽子ビームは、地上1階の生物照射室内にある偏向電磁石で90°方向に曲げられ、Beターゲットに衝突して中性子を発生する。

ターゲットは治療室の天井(厚さ:コンクリート100cm)に開けた40×40cmの穴のほぼ中央にある。治療室の床面からターゲットまでの距離は322cmである。ベッドの高さを120cmとし、コリメータの先端と患者の照射面との間に30cm以上の空間をつくるとすれば、コリメータの長さは天井から120cm以下でなければならない。

天井にコリメータ移動用にI字レールが取り付けられているが、これを含めて天井の耐荷重は建家の設計側から6.5トン以下に制限された。この数値はかなりの安全度をみているが、できるだけ軽量で患者に威圧感を与えない小型のコリメータが望ましい。

コリメータの設計には、中性子の遮蔽データが必要である。現在では、30MeV~50MeV程度の重陽子によるBe(d, n)B反応からの中性子に対する鉄やベネレックスなどの減弱曲線が測定されている<sup>1)2)</sup>。しかし、このコリメータを設計した当時は、D-T中性子(150keV程度の重陽子によるT(d, n)He反応からの中性子で、エネルギーは14.1~16MeV程度である。)に対する遮蔽データしか利用できなかった。速中性子線に対して、ポリエチレンなど水素含有物は単位質量当りではよい遮蔽体であり、鉄は単位厚さ当りで効果的である。

速中性子線治療用コリメータとしては、遮蔽部分にいろいろな照射野を与える補助コリメータを差し込む方式が用いられている<sup>3)4)</sup>。しかし、この方式ではあらゆる種類の補助コリメータを準備しておく必要があり、遠隔操作で任意の照射野を設定することは殆んど不可能である。X線装置や<sup>60</sup>Co遠隔治療装置などでは多重絞り方式が用いられ、ライナックやベータトロンでも二重絞りが採用され、遠隔操作で連続的に正方形又は矩形照射野が設定されている。放医研に設置される速中性子線治療用コリメータには、遠隔操作による不整形照射野設定方式が要求された。治療の対象となる照射野は円形又は楕円形に近いと考えられる。放射線治療の目的からすれば、問題としている治療部位だけに放射線を照射し、その周辺にある正常組織の被曝を最小にすることが必要である。この要求を満足させるため、Fig. 2に示すよ

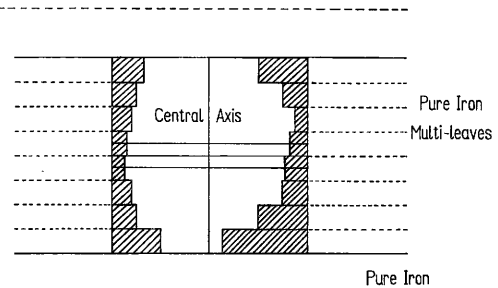
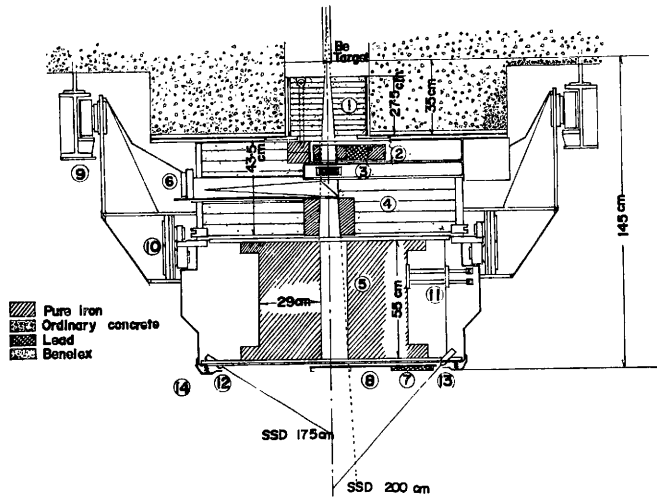


Fig. 2. Illustration of irregularly shaped field.

うに左右8枚の鉄板をそれぞれ独立に動かすことによりヒストグラム型の照射野を作るコリメータを考案した。この鉄板はサーボ・モータにより駆動するが、鉄板の幅が限定されているため駆動に伴って照射野の反対側部分に間隙が生じ遮蔽効果が減少する。また、治療装置とするには、モニター線量計や照射野表示用ランプなどが必要である。このため、鉄板コリメータ(以後、第3コリメータと云う)の前に第1、第2コリメータを設置した。Fig. 3に試作設計されたコリメータの断面図を示す。第3コリメータの鉄板のことを羽根とよぶことにする。羽根の大きさはビーム方向の



1. First collimator. 2. First gamma-ray shutter. 3. Neutron beam monitor (transmission type ionization chamber). 4. Second collimator. 5. Third collimator. Definition of field size and shape 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 of collimator assembly. 10. Turning gear. This provides to rotate the complete collimator system around beam axis. 11. Motor driving system of multileaves. 12. Source-skin distance indicator lamp (SSD=175cm). 13. Source-skin distance indicator lamp (SSD=200cm)

Fig. 3. Schematic diagram of collimator assembly.

長さが長ければ長いほど遮蔽効果が大きいですが、羽根の遠隔駆動機構や重量などの関係で羽根の長さには限度がある。15MeV 中性子に対する鉄の1/10価層は約35cm（中性子+ガンマ線の total dose で測定した）であり、1/20に減弱させるには約55cm の鉄の厚さが必要である<sup>3)</sup>。左右8枚の羽根によつて、175cm の STD で20×20cm の照射野を得るため、20cm/8枚で1枚の鉄板による照射野間隔は2.5cm となる。従つて、鉄板の厚さを1.99cm とした。この程度の厚さは1枚の羽根の速中性子に対する遮蔽効果のみならず、駆動を円滑に行うためにも必要であつた。STD が175cm では、一辺が2.5cm の倍数で、他の一辺が連続可変な照射野が得られる。羽根の幅はできるだけ広い方が望ましいが、幅が広がると1枚あたりの鉄板の重さは重くなり、モータによる羽根の駆動が困難になる。羽根の幅を29cm としたが、これは駆動を円滑にすることを主眼として決

められた。羽根と羽根との間のすきまからの漏洩を減らす目的で、羽根には Fig. 4 のように凹凸面をつけた。

モニタ線量計や照射野表示用ランプの他に、均

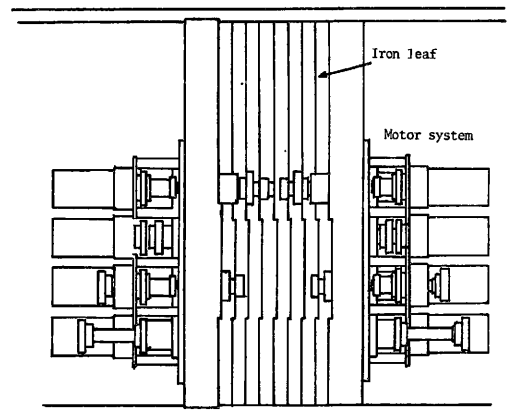


Fig. 4. Cross section of iron leaves used for third collimator.

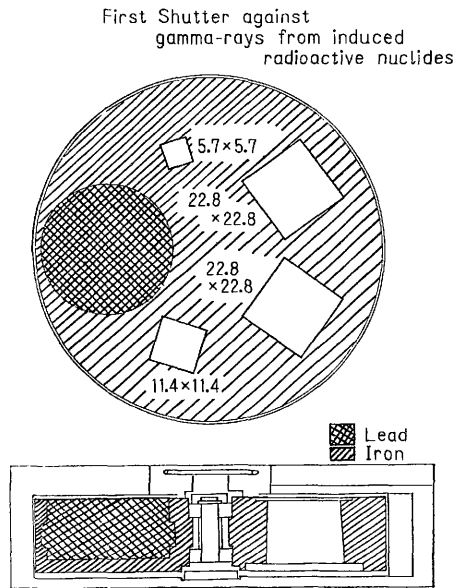


Fig. 5. Turntable of first gamma-ray shutter assembly.

一なビームを得るため、高エネルギーX線発生装置に用いられているビーム・フラッタニング・フィルタの取付口も必要である。また、ベリリウム・ターゲットやその近傍での残留放射能からのガンマ線による患者や術者の被曝の低減および照射後のモニタ線量計のバック・グラウンドを減らすため、ガンマ線シャッターを使用した。ガンマ線シャッターとビーム・フラッタニング・フィルタ取付口とを Fig. 5に示すように鉄製回転円盤に設置した。これを第1ガンマ線シャッターと云う。シャッターは直径9.8cm, 厚さ5cm の鉛からなる。取付口は STD 175cm で5×5cm, 10×10cm, 20×20cm の照射野を与える角穴テーパ付きである。第1ガンマ線シャッターは第2コリメータの最上部に設置した。第2コリメータは Fig. 3に示す如く、直径120cm, 長さ43.6cm のベネレックス(圧縮木材で、密度1.4g/cm<sup>3</sup>)製円筒で、STD が175cm で20×20cm の照射野が得られるように角穴テーパ付である。第2コリメータにはモニタ線量計や照射野表示ランプなどが取付けられているため、照射口に間隙ができ、半影が大きくな

ると考えられる。そのため、第2コリメータの最下端に長さ17.2cm の鉄コリメータを挿入した。第1ガンマ線シャッター、モニタ線量計および照射野表示ランプはそれぞれベネレックス製の箱の中に組込み、故障修理・保守点検の際にコリメータから引き出すことができるようになっていた。

ベリリウム・ターゲットから天井面まで35cm のスペースがあるが、この部分には厚さ27.5cm, 直径35cm のベネレックス・コリメータ(第1コリメータ)を設置した。これは STD 175cm で20×20cm の照射野が得られるようにした角穴テーパ型コリメータである。

速中性子線治療室は縦18m, 横5m の細長い部屋であり、治療用寝台を回転することは困難である。照射野の形状に自由度をもたせるために、コリメータをビーム中心軸のまわりに±90°回転できるようにした。また、ターゲット部分が天井の穴の中にあり、修理・点検の際にコリメータを除去することが必要である。第2・3コリメータを天井に固定したI字レールに保持し、必要なときにはモータにより114cm だけ水平方向に移動できるようにした。第1コリメータは第2コリメータとの間の回転棒によつて±90°回転を行うが、水平移動の際はこの回転棒を抜き取ると共に、天井の第1コリメータ保持具を取り去ることによつて、ターゲット直下から取り除くことができる。

第3コリメータの最下端には低エネルギー中性子線遮蔽のため厚さ1cm のアクリル樹脂板が用いられている。開口部にはウェッジフィルタやシャドウ・トレイが取付けられる照射口と、コリメータの放射化によつて生成された残留放射能からのガンマ線を遮蔽する厚さ2cm の鉛シャッター(第2ガンマ線シャッターと云う)を取付けた。

以上のようにして設計されたコリメータはベッド、治療計画用シュミレータなど治療用付属装置と合わせて、東芝メディカルと東芝玉川工場で作られた。当初計画されていたコリメータに比べて機構部分が複雑化したこともあり、設計製作には1年近くかかった。コリメータの治療室への取り付けにあたっては、ビームの中心とし、またビ

ームの中心軸をターゲットからの幾何学的垂線としてコリメータの中心線をこの垂線に一致させた。

### 3. コリメータの特性

サイクロトロンを用いた速中性子線治療では、いつでも安定した重陽子ビームを Be ターゲットにあてられるようにサイクロトロンを運転する技術陣と治療陣の2チームが必要である。放医研の場合、サイクロトロン本体室にある振分け電磁石の前後にビーム・ストッパーがある。これは厚さ17mmの銅円板で、これをビーム・トランスポート管に挿入することにより重陽子ビームを止め、速中性子線を中断する。従つて、速中性子線照射用のスイッチに相当するのがビーム・ストッパーと云うことになる。コリメータの第1・2ガンマ線シャッタはビーム・ストッパーに連動している。すなわち、治療機器制御盤上の照射開始ボタンを押すと、第1、ガンマ線シャッタが開き、2つのビーム・ストッパーが開いて速中性子線が治療部位に照射される。モニタ線量計に予めセットされた線量に達すると、2つのビーム・ストッパーは閉じ、第1・2ガンマ線シャッタも閉じて照射が終わる。患者や術者の安全管理のため、第2ガンマ線シャッタは照射室内の手元スイッチで必要なときだけ開けられるようにした。照射室内には治療計画装置(120kV X線発生装置)があり、この装置は照射野設定の際コリメータと連動する。X線透視時にモニタ・テレビによつて左右8枚の羽根やコリメータの回転を遠隔操作し、所定の照射野を得ることができる。

モニタ線量計には、透過型の電離箱を用いているが、さらに安全性を考慮して Be ターゲットに当つたイオン電流でもモニタしている。8枚の鉄コリメータの鉄板に Fig. 3に示すように凹凸を作つた。照射野照準灯で照射野をみたとき、この凸面によつて光が遮えぎられる。このため、速中性子線の照射野と光の照射野が多少ずれることがわかつた。しかし、このずれは幾何学的なものであり容易に補正できる。

ターゲット部分の保守点検などのため、コリメ

ータを取除き下側から天井にあるターゲットを操作する必要がある。コリメータを天井のI型レールに吊下げ、モノレール状に第2、3コリメータを移動可能にした。第1コリメータは1階にある生物照射室側から回転軸を抜き取ることにより、第2、3コリメータとは分離できる。また、第1コリメータを天井から容易に除去できる。

ターゲットから第3コリメータの全長まで145cmであつた。STDを175cmとすると患者の表面からコリメータ先端までほぼ30cmの間隔が得られ、当初の予定通りであつた。サイクロトロンの性能が計画されたもの以上によく、STDを200cmとしても充分な線量率が得られること、ウェッジ・フィルタとシャドウレーとを併用することなども考えて速中性子線治療をSTD 200cmで行うことになつた。そこで、ターゲットから200cmの距離での空中の線量分布を組織等価電離箱で測定した。第2、3コリメータを移動し、第1コリメータを用いて、中性子線束に垂直な面での線量分布を測定した。その結果を Fig. 6

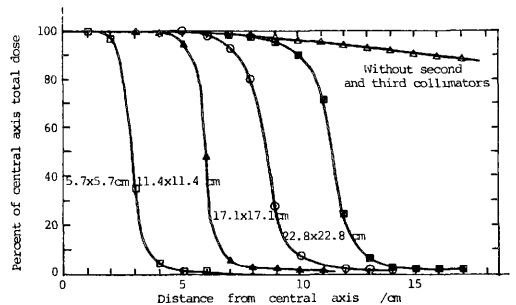


Fig. 6. Beam profiles in air for 5.7×5.7cm, 11.4×11.4cm, 17.1×17.1cm and 22.4×22.4cm square field and open field (without second and third collimator) at 200cm from Be-target.

に示す。図から明らかな如く、20×20cm 以内の照射野ではビーム・フラタニング・フィルタを用いなくても充分な平坦度をもっている。従つて、当初予定したフラタニング・フィルタの使用をとりやめた。第3コリメータの左右8枚の鉄板羽根の移動は、治療機器制御盤に取付けられているプラスチック製のカーソルによるか、照射室内の

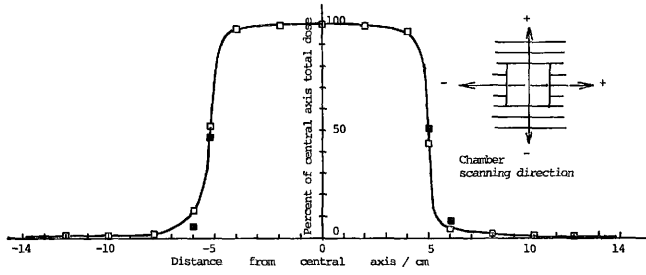


Fig. 7. Beam profiles for a field of  $10 \times 10$ cm at 175cm from Be-target on a line parallel to the direction of sliding movement of iron leaves and a line perpendicular to the direction of sliding movement.

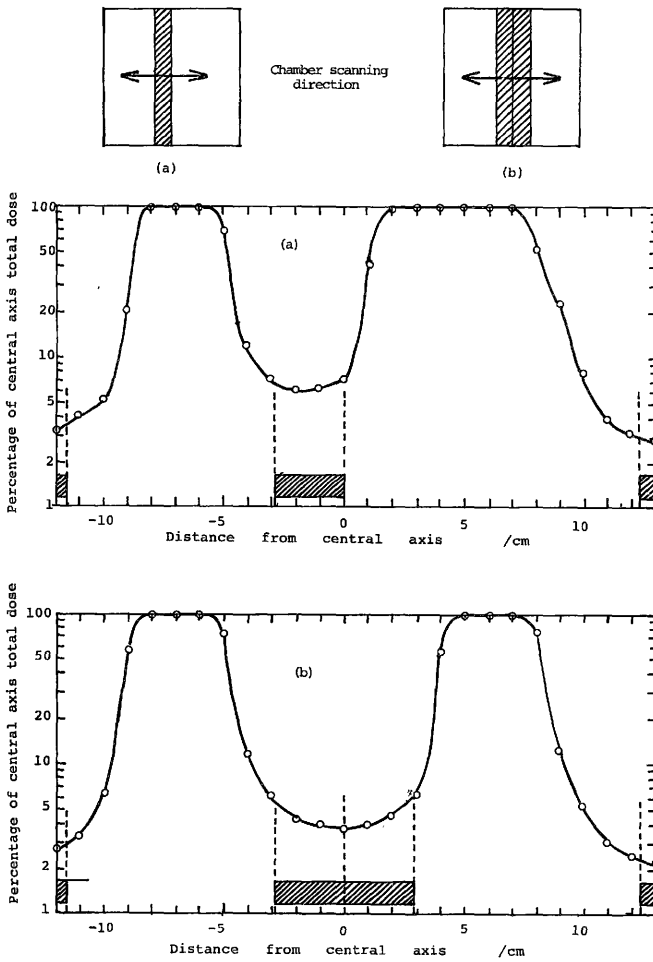


Fig. 8. Beam profiles on eccentric fields which were intercepted a  $22.4 \times 22.4$ cm square field with two or four iron leaves. The slash marks shows the position of iron leaves.

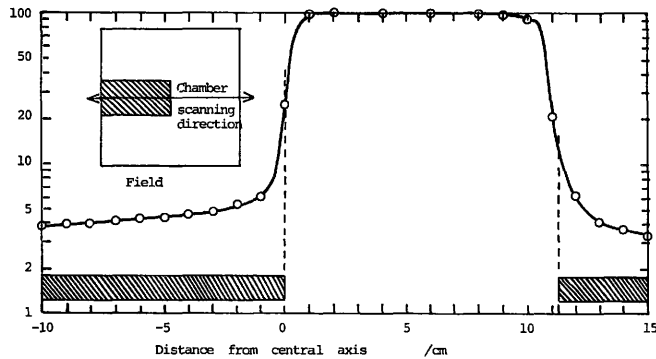


Fig. 9. Beam profile on an eccentric field which was intercepted a  $22.4 \times 22.4$  cm square field with two iron leaves on left hand side. The slash marks shows the position of iron leaves in the field.

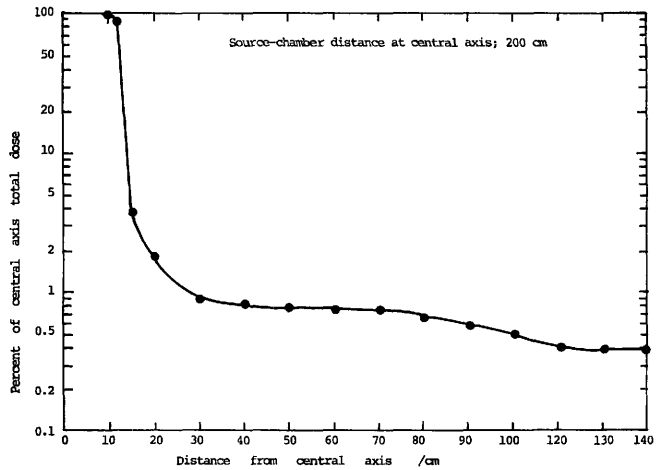


Fig. 10 Total dose distribution in air along a line perpendicular to the primary beam axis at 200cm from the target.

手元スイッチによつて操作できる。この場合、鉄板の先端の位置は制御盤とコリメータ本体側面の目盛板に表示される。照射野が $5.7 \times 5.7$  cm,  $11.4 \times 11.4$  cm,  $17.1 \times 17.1$  cm および  $22.8 \times 22.8$  cm の正方形になるようにセットし、線量分布を測定した。それらの結果を Fig. 6 に示す。また、 $11.4 \times 11.4$  cm の照射野について、2方向での線量分布を Fig. 7 に示す。

$11.4 \times 11.4$  cm の正方形照射野に、鉄板羽根を挿入して鉄板羽根の遮蔽効果をみた。それらの結果を Fig. 8 と 9 に示す。それぞれの照射野の形

と電離箱の移動方向は図の中に示してある。200 cm での鉄板羽根 1 枚が投影する幾何学的な幅は 2.85 cm になる。

Fig. 10 は照射野を  $22.8 \times 22.8$  cm とした場合、ターゲットから 200 cm の位置での治療寝台での線量分布を示している。

コリメータに取付けられている第 1, 2 ガンマ線シャッタの遮蔽効果を調べるため、380 rad (3.8 Gy), 照射後にターゲットから 200 cm でのガンマ線の線量と線質を測定した。線量の測定には  $^{60}\text{Co}$  ガンマ線で比較校正した電離箱型サーベ



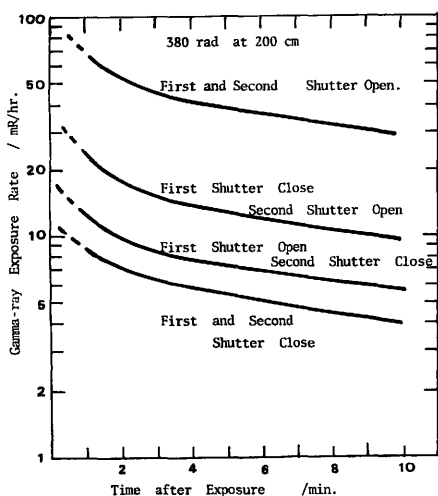


Fig. 11 Gamma-ray exposure rates at a point under the collimator assembly after patient exposure.

イ・メータを用いた。線質の測定には厚さ5cmで1mmφの穴をあけた鉛容器で遮蔽された2''φ NaI (TI) シンチレーション・スペクトロメータを用いた。シャッターを開いたままの状態では、照射後4分で40mR/hrであるが、第1シャッターを閉じると15mR/hrとなり、両方のシャッターを閉じると6mR/hrとなる (Fig. 11)。これらのガンマ線はほとんどが<sup>56</sup>Mnや<sup>24</sup>Naに基因する。陽電子消滅線はシャッターを閉じることによつて低減する。速中性子線治療の条件では、照射が終了すると同時に第1、2ガンマ線シャッターが自動的に閉じるようになっている。照射直後にコリメータ直下に近ずいても、術者の被曝はほとんどゼロである。

#### 4. 考 察

放医研のコリメータは放医研で考案され、東芝玉川工場および東芝メディカルの手によつて設計図がひかれ、約1年間を費して製作された。STDが175cm~200cmと長い距離であり、世界でも例のなかつた垂直照射方式を取入れたため、医師らの要求を満たしたコリメータができたと確信する。放医研のサイクロトロンによる速中性子の生成量は当初予定した量より多く、30MeV、30μA重陽子でBe(d, n)B反応からの(中性子+ガンマ線)の線量はSSDが200cm約46rad/min (0.46

Gy/min)であつた。このため、当初STDを175cmと考えたが、実際の治療では200cmとし、コリメータと患者との間に40cm以上の間隙をつくることができ、シャドウトレーやウェッジ・フィルタの併用が可能となつた。

主コリメータである第3コリメータの鉄板羽根を工作の都合上左右8枚とした。遮蔽効果の面から長さを55cmとしたため、薄い鉄板では曲つてしまい駆動が困難であつた。当初の要求は、1.0cm以下のきざみで不整形照射野を得ることであつたが、STDが200cmで2.85cmのきざみになつてしまつた。また、鉄板に凹凸をつけたため、光の投影像と線量分布との間にわずかではあるが偏差が生じた。テーパ付のコリメータではないので、この凹凸がなくても鉄板間隙からの漏洩線は無視できる量であつたかも知れない。照射部位の位置決めの場合に光の投影像を使用するが、コリメータの照射中心を十字に張つた糸で指示することによつて偏差の補正を容易にした。

速中性子線治療用寝台を用いて治療計画を行うため、シミュレータが治療照射室内に併置された。X線テレビをみながら照射野を決めると、カーソル型の模擬コリメータに連動して鉄板羽根も動く。そのときのコリメータ条件を患者の皮膚に記すことができる。コリメータは±90°回転するが、シミュレータも連動して回転する。

コリメータの遮蔽効果は半影部分の線量分布や照射部位外の線量で評価できる。11.4×11.4cmの照射野でビーム中心から8cmの位置での線量は利用線の線量の3.5%であつた。米国での速中性子線治療施設でのコリメータによる空中での線量分布と本コリメータによる線量分布とを比較した。NRL(米国海軍研究所)のコリメータはテーパ型の長さ63cmのベネレックス型であるが、本コリメータの場合もそれと同程度の線量分布であつた。<sup>9)</sup>患者の治療部位外での被曝線量はFig. 10に示した如く、22.8×22.8cmの照射野でビームの中心から100cmのところでは利用線維の線量の約0.5%であつた。

鉄板羽根を照射野内に挿入したとき、羽根1枚

では利用線維の線量を約6/100に低減するのに、2枚では約4/100に低減する。当初の要求は1/4以下であり充分に条件は満足する。しかし、鉄板にテーパをつけることができなかつたため、散乱線により半影部の線量分布は良好ではない。

ターゲットやその近辺での残留放射能、コリメータ自身の残留放射能による術者や患者の被曝を低減するため、鉛製のガンマ線シャッターを2つ取付けた。これらのシャッターにより Fig. 11に示す如く術者らの被曝は低減される。

### 5. 結 語

患者の健常組織への被曝の低減と術者の被曝の低減、さらに<sup>60</sup>Co遠隔治療装置級の速中性子線治療装置の試作を目標に、遠隔操作方式による不整形照射野設定速中性子線コリメータを設計試作した。このコリメータの概略と2, 3の特性について述べた。

(1) 左右8枚の鉄板羽根(長さ55cm, 幅29cm, 厚さ約2cm)を日本式唐紙戸のように摺動することにより不整形照射野を設定するものである。

(2) STD 200cmで11.4×11.4cmの照射野のとき、ビーム中心から8cmでの線量は利用線維の線量の3.5%であつた。

(3) コリメータは±90°回転する。この回転は勿論のこと、鉄板羽根の摺動も遠隔操作によって制御できる。

(4) ガンマ線シャッターによつて、ターゲットやその近辺およびコリメータ自身の残留放射能からの被曝を低減した。

稿を終るにあたり、コリメータの設計試作に御協力いただきました病院部の栗栖明博士、荒居竜夫博士ならびに岡崎実氏、さらに技術部サイクロトン管理課の平本俊幸博士および隈元芳一氏に深く感謝すると共に、心よく製作に応じて下さいました東芝メディカルおよび東芝玉川工場の関係者各位に深甚の謝意を表します。

### References

- 1) Maruyama, T., Kurata, Y., Okamoto, N., Yoshikawa, K., Wada, T., Nishizawa, K. and Hashizume, T.: Attenuation of neutrons produced by 16 and 30 MeV deuteron-beryllium reaction. (to be published)
- 2) Attix, F.H., Theus, R.B. and Miller, G.E.: Attenuation measurements of a fast neutron radiotherapy beams. *Phys. Med. Biol.*, 21, 4, 530, 1976
- 3) Maruyama, T. and Bouts, C.J.: Attenuation of MeV neutrons in multilayer shields composed of steel, polyethylene and borated materials. *Phys. Med. Biol.*, 17, 3, 420, 1972.
- 4) Greene, D. and Thomas, R.L.: Attenuation of 14 MeV neutrons in steel and polyethylene. *Phys. Med. Biol.*, 14, 45, 1969.
- 5) Attix, F.H., August, L.S., Shapiro, P. and Theus, R.B.: The physics and dosimetry of fast neutrons for radiotherapy. NRL memorandum report 3123, 1975
- 6) Smith, A.R., Almond, P.R., Smathers, J.B. and Otte, V.A.: Dosimetric properties of fast neutron therapy beams at TAMVEC. *Radiology*, 113, 1, 187, 1974.
- 7) 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.: Fast Neutron beam radiotherapy at the University Washington. *J. Can. Ass. Radiol.*, 26, 51, 1975
- 8) 丸山隆司: 速中性子線治療のための治療技術, 癌の臨床, 32, 4, 272, 1977.

## 陽子線深部線量の計算法

放射線医学総合研究所, 物理研究部

河内 清光

(昭和52年2月14日受付)

(昭和52年4月11日最終原稿受付)

## An expedient calculation method for proton dosimetry

Kiyomitsu Kawachi

Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, Anagawa 4-chome, Chibashi

*Research Field Code:* 201*Key Words:* Proton dosimetry, Bragg curve, Energy distribution, Proton radiography, Estimation of radiation exposure

The expedient calculation method for proton dosimetry has been developed utilizing an error function. The calculated energy distributions at the Bragg peak and depth dose distributions from these equations for incident energy 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 in 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. The monoenergetic incident proton has a good resolution for smaller difference in tumor thickness, but on the contrary, spreadout energy incident proton has a wider dynamic range of the application. In case of the monoenergetic incident protons of 250 MeV, if there is 5% difference of electron density between tumor and normal tissue, the minimum detectable tumor thickness values are 7.8, 2.0 and 0.8 cm for the incident proton fluence of  $10^8$ ,  $10^4$  and  $10^2$  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>.

## I. 緒 言

陽子線の放射線医学への応用は、線量の局所分布に着目した治療への応用と同時に、最近著しい進歩の認められる C.T. (computer tomography) との組み合わせによる診断への応用も可能性があり、新しい領域の開拓が期待されている。この陽子線の医学利用を確立するためにも、その物理的特性を充分検討し、基礎的データを作成することが必要である。それには、まず、体内に入射した陽子線のフルエンス分布やエネルギー分布、さらには深部線量分布等が容易に、しかも精度良く計

算できなければならない。

従来、この種の計算には Turner<sup>1)</sup>, Zerby<sup>2)</sup>, Armstrong<sup>3)</sup> 等の報告に見られる通り、モンテ・カルロ法が用いられた。これ等は、エネルギー幅を持った入射陽子線によるブラッグ曲線の算定や、ブラッグ・ピークを拡げたり、ある特定の範囲にわたって平坦な丘状の線量分布を作成する条件を算定するには、膨大な計算を要し適当でない。

本報告は、信頼できる既存の質量阻止能、平均飛程およびそのストラグリングのデータを使い、誤差関数を利用して、陽子フルエンスの空間分布

およびエネルギー分布を計算し、これを基に、深部線量分布が比較的容易に得られることを述べる。さらに、この計算法によるブラッグピークの位置における陽子エネルギー分布、およびブラッグ曲線は、実験結果とも充分良い一致を示し、実用的な計算法であることを確かめた<sup>4)</sup>。

さらに、この計算法を陽子線写真の分解能の算定に適用した。陽子線写真には飛程終端部の陽子フルエンスが急激に減少する領域を利用し、被写体内の多重散乱の差を利用して、その輪廓を写し出す方法がある<sup>5)6)7)</sup>。前者においては被曝線量を軽減することも期待されるが、入射陽子数を極端に少なくすることは、検出される陽子数や線量の統計的変動を大きくし、分解能を悪くする結果となる。また、撮影技法についても、単に飛程終端部にフィルムを置く方法もあるが、被写体を通して陽子数を飛程終端部で検出したり、深部線量分布の最大となるブラッグピークの位置を検出したり、透過陽子線の残留飛程やエネルギースペクトルを測定し、画像を作成する方法も考えられる。これ等を具体的に検討するために、陽子フルエンス分布や深部線量分布の、入射陽子数および入射エネルギースペクトルの変化に対する依存性を調べ、その統計誤差から分解能を算定し、正常組織とある電子密度差を有する癌組織の、検出可能な厚さを推定した。

また、被曝線量の推定も行なつた。

## II. 計算方法

### 1) 組織内陽子フルエンスの計算

陽子の均質な媒質中における平均飛程と、ストラグリングは基礎データとして、既存のものが使用可能であると考えられる。単色エネルギー  $E_0$  で入射した陽子線の平均飛程を  $R(E_0)$ 、そのストラグリングを  $\sigma_R(E_0)$  とし、それ等の陽子線の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

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

となる。したがつて、任意の深さ  $x$  における陽子

フルエンスは、入射面からの距離  $x$  以上の飛程を有する全陽子数に相当するので、入射面 ( $x=0$ ) における入射フルエンスを  $F_0$  とすれば、各種の核反応による補獲をのがれ、 $x$  に達する陽子数は次式により与えられる。

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

ここで  $\Sigma$  は巨視的核反応断面積である。積分変数を変換するために、

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

と置くと (2) 式は

$$F(x) = \frac{F_0}{2} \cdot \exp(-\Sigma x) \cdot \left\{1 - \operatorname{erf}\left(\frac{x-R(E_0)}{\sqrt{2}\sigma_R(E_0)}\right)\right\} \quad (3)$$

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

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

(3) 式に含まれる指数および誤差関数は、最近の電子計算機には何れも関数サブルーチンとして含まれており、これより、容易に、任意の深さの陽子フルエンスを計算することができる。

2) 飛程のストラグリングとエネルギー幅の拡がり

陽子線の媒質中での飛程の拡がりには、入射陽子線のエネルギー分布の拡がり  $\sigma_{ia}$  と、単色エネルギーの陽子線が入射した場合の媒質中での分子との衝突の統計的な変動による飛程のストラグリング  $\sigma_{st}$  により決定される。ここで、 $\sigma_{ia}^2$  を入射陽子線のエネルギーの拡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と、この両者を含めた飛程の誤差  $\sigma_0$  は

$$\sigma_0 = (\sigma_{ia}^2 + \sigma_{st}^2)^{1/2} \quad (4)$$

で与えられる。すなわち、 $\sigma_0^2$  は媒質中に入射した陽子線の飛程の分散を与えるものである。

次に媒質中に入射した陽子線の、深さ  $x$  にお

るエネルギーの拡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  $\sigma_R(x)^2$  を求める。これは、飛程終端における全入射陽子線の平均飛程  $R_0$  の分散  $\sigma_0^2$  と、深さ  $x$  において  $(R_0-x)$  の飛程を持つ陽子の媒質中でのストラグリング  $\sigma_{st}(R_0-x)$  により次式で与えられる。

$$\sigma_R(x) = (\sigma_0^2 - (\sigma_{st}(R_0-x))^2)^{1/2} \quad (5)$$

すなわち、深さ  $x$  における平均残留飛程は、 $(\sigma_R(x))^2$  の分散値を持つ。

### 3) 媒質中のエネルギー分布の計算

前項で求めた  $\sigma_R(x)$  を用いて、任意の深さ  $x$  における、 $R$  以上の残留飛程を有する陽子数を求める。(3)式を導いた時と同様にして、

$$F(x, R) = F_0 \cdot \exp(-\Sigma x) \cdot \int_R^\infty \frac{1}{\sqrt{2\pi} \sigma_R(x)} \cdot \exp\left\{-\left(\frac{R' - (R_0 - x)}{\sqrt{2} \sigma_R(x)}\right)^2\right\} dR' \\ = \frac{F_0}{2} \cdot \exp(-\Sigma x) \cdot \left\{1 - \operatorname{erf}\left(\frac{R - (R_0 - x)}{\sqrt{2} \sigma_R(x)}\right)\right\} \quad (6)$$

となる。同様に、 $R + \Delta R$  以上の残留飛程を有する陽子数は

$$F(x, R + \Delta R) = \frac{F_0}{2} \cdot \exp(-\Sigma x) \cdot \left\{1 - \operatorname{erf}\left(\frac{R + \Delta R - (R_0 - x)}{\sqrt{2} \sigma_R(x)}\right)\right\} \quad (7)$$

となる。したがって、深さ  $x$  において、 $R$  と  $R + \Delta R$  の間の残留飛程を有する陽子数は、(6)、

(7)式より

$$\Delta F(x, R) = F(x, R) - F(x, R + \Delta R) \\ = \frac{F_0}{2} \cdot \exp(-\Sigma x) \cdot \left\{\operatorname{erf}\left(\frac{R + \Delta R - (R_0 - x)}{\sqrt{2} \sigma_R(x)}\right) - \operatorname{erf}\left(\frac{R - (R_0 - x)}{\sqrt{2} \sigma_R(x)}\right)\right\} \quad (8)$$

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  $R + \Delta R$  は、各々、陽子の残留エネルギー  $E$  と  $E + \Delta E$  に対応しているとすれば、

$$\Delta F(x, R) \equiv \Delta F(x, E)$$

とおける。したがって、 $x$  における単位エネルギー

一、単位面積当りの陽子数  $N(x, E)$  は

$$N(x, E) = \Delta F(x, E) / \Delta E$$

として得られる。

### 4) 深部線量分布の計算

任意の深さ  $x$  における線量は、その点の陽子エネルギースペクトル  $N(x, E)$  に、各エネルギーに対応した質量阻止能  $S(E)$  を乗じ積分したものである。すなわち、

$$D(x) = \int_{\text{all } E} N(x, E) \cdot S(E) \cdot dE \quad (10)$$

実際の計算では、数値積分を行っており、

$$D(x) = \sum_i N(x, E_i) \cdot \overline{S(E_i)} \cdot \Delta E_i \quad (11)$$

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。

### 5) 統計誤差

任意の深さ  $x$  における粒子数、およびスペクトルを測定する際には、入射陽子数に応じた統計誤差を生ずる。したがって、測定値は前述の計算式により得られた結果を平均値として、その二乗平均誤差をもつて変動すると仮定すると、 $x$  における陽子フルエンスの誤差は (3)式から

$$\sigma_F(x) = \pm \sqrt{F(x)} \quad (12)$$

で与えられる。一方、深部線量は(11)式で与えられるので、その二乗平均誤差は

$$\sigma_D(x) = \pm \sqrt{\sum_i N(x, E_i) \cdot \Delta E_i^2 \cdot \overline{S(E_i)}^2} \quad (13)$$

となる。

## III. 計算結果と考察

### 1) 実測による計算式の検証

前節に述べた計算に必要な陽子の飛程、およびストラグリングとエネルギーの関係に関するデータは、Janni<sup>9)</sup>の計算結果を用いた。巨視的核反応断面積  $\Sigma$  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>9)</sup>より、 $0.03 \text{ cm}^{-1}$  の値が適当であり、エネルギー依存性、および水ファントムとポリスチレンファントムの差も無視し得るものと仮定した。Koehler の実験は水ファントムに、 $3 \text{ mm}\phi$  のビームを入射したもので、より広いビームに対しては値が大きすぎる懸念があつた<sup>13)10)</sup>。しかしながら、ともかく陽子フ

ルエンス、エネルギースペクトル、および深部線量分布の計算式に上記データを採用してプログラムコードを作成した。

一方、前述の計算式の妥当性を検討するために、まず陽子の入射エネルギー40MeVと60MeVについて、ポリスチレン中の深部線量分布を計算し、放医研サイクロトロン陽子線を用いた実験結果と比較して、Fig.1.に示した。陽子線の測定に

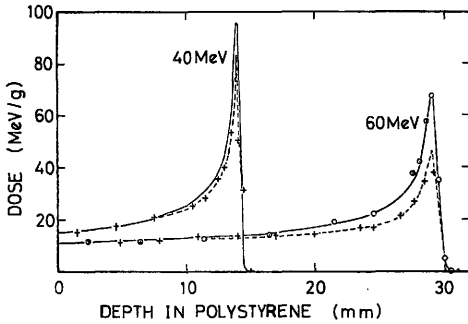


Fig. 1. Depth dose distributions in polystyrene for protons with incident energies of 40 and 60 MeV. Solid curves are calculated results for broad beam, and dashed curves for the pencil beam of 0.3cm in diameter, corrected for the beam divergence. For comparison, experimental data are also plotted.  $\odot$ : 1 cm diameter beam,  $+$ : 0.3 cm diameter beam.

は、検知部が微小 ( $0.5 \times 0.5 \times 0.2 \text{mm}^3$ ) で逆耐電圧の高いシリコンダイオードを使用し、陽子線が照射されて生ずる固体電離電流を測定し、ポリスチレン中の線量分布を作成した。Fig.1.の実線は前記の計算結果であり、 $\odot$ 印は1 cmφのビームで行った実験の測定値である。×印は3 mmφの入射ビームによる測定値であるが、実測における陽子線は完全な平行ビームではなく、実線の計算結果にビームの拡がり補正すれば点線の結果となり、何れも良い一致を示した。

さらに、三種類の入射エネルギー (40, 49, 60 MeV) に対する、ポリスチレン中のブラッグピークにおけるエネルギースペクトルの計算結果をFig.2.の実線により示す。三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と、スペクトルの幅も広くなり、平均エネルギー

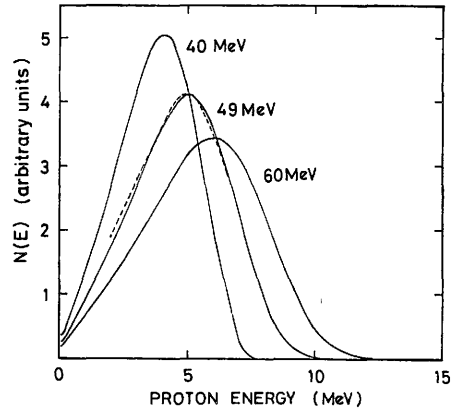


Fig. 2. Calculated energy distributions of protons at the Br-agg peak for various incident energies. Dashed curve is the experimental datum by Raju<sup>11)</sup>.

も高くなることを示している。点線によるエネルギースペクトルは、陽子の入射エネルギー49MeVのブラッグピークにおけるRaju<sup>11)</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。

以上二つの実験との比較により、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。

### 2) 深部における陽子線フルエンスとエネルギー分布

実際に人体を透過する陽子の飛程としては、ポリスチレンの厚さにして約35cmが必要であると考える。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。以下の計算はこの入射エネルギーについておこなった。

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近傍における、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Fig.3.に示す。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を適用するために、陽子フルエンスは入射陽子100個当りの値で示されている。また、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

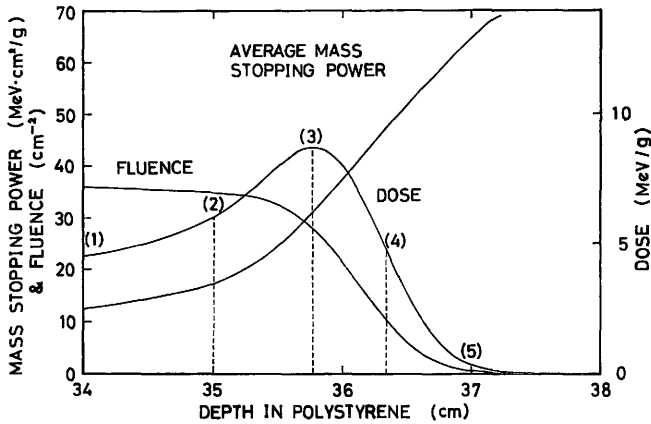


Fig. 3. Calculated results of proton fluence, dose distribution and average mass stopping power, as a function of depth, for an incident energy of 250 MeV.

Table 1. 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/cm²)	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 (withot energy spread)

Incident fluence : 1 proton/cm²

(3) : The position of differential curve zero cross or Bragg peak.

(4) : The position of differential curve peak.

個の入射陽子当りの計算値で Fig. 4.に示す。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 Table 1.にまとめた。(3)はブラッグピークの深さであり、(4)はブラッグ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部位である。

Fig. 3, 4.および Table 1により、入射陽子は媒質中での深さと共に減速され、平均エネルギーが低くなるにつれて、平均質量阻止能は高くなり、ブラッグ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。

### 3) 陽子線写真への適用

—その統計的精度について—

陽子線写真あるいは陽子線の測定では、前項までに記された計算値は平均値として現われ、実際には、ある統計誤差が観測されるであろう。この誤差は入射陽子数に依存するものと考えられる。例えば、CT方式を用いて、各入射角度毎に透過陽子の計測を行い、そのブラッグ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ものとする。この電子密度の差の検出に伴う誤差を評価するために、エネルギー 250MeV 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

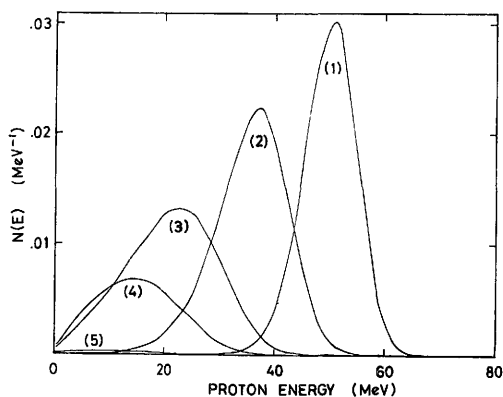


Fig. 4. Calculated energy distributions of protons at various depth in polystyrene, for an incident energy of 250 MeV. Curve (3) shows the distribution of protons at the Bragg peak and (4) at the peak of differential curve.

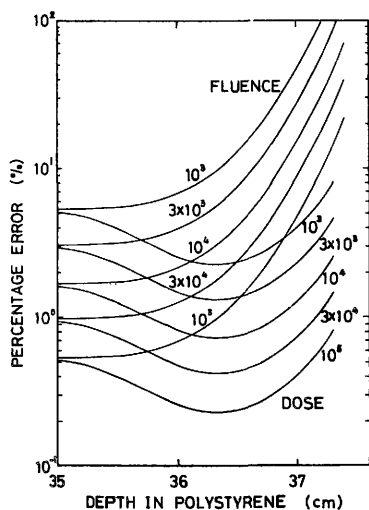


Fig. 5. Statistically estimated percentage error of the proton fluence and dose distributions, as a function of depth in polystyrene, for various incident proton fluences with an incident energy of 250 meV.

中のフルエンス、および線量の二乗平均誤差を計算し、百分率誤差にして、Fig. 5. に示した。陽子フルエンスは Fig. 3. 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。しかしながら、線量は、観測

された陽子数と、そ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、(13) 式により計算される百分率誤差は、ブラッグピークを過ぎて、深部線量分布の下降部で極小値をとることがわかつた。

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. 5. が示している。

以上は、入射陽子線が単色エネルギーの場合であるが、実際には、陽子線エネルギーに多少の拡がりの附随する場合が多い。

#### 4) 入射陽子線エネルギー幅による効果

入射陽子の平均エネルギーは 250 MeV であるが、異つたエネルギーの拡がりを持つ陽子線がポリスチレンに入射した場合の、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. 6. に示した。実線は 250 単色エネルギーの陽子が入射した場合で、点線は 400 MeV の初期エネルギーを持った陽子を、約 42.3 cm のポリスチレンにより、平均 250 MeV まで減速したエネルギーースペクトルが入射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ースペクトルの幅が拡がったために、(4) 式でも明白のように、飛程の変動幅が大きくなる。すなわち、Fig. 6. 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、ブラッグピークの値は低く、降下部の勾配もゆるやかになる。

陽子線写真に陽子フルエンス分布、あるいは深部線量分布降下部の直線部分を利用することを考え、Fig. 6. を検討する。同図に挿入した文字  $T$  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で、 $0$ 、 $1$  は各々単色エネルギーおよび 400 MeV より減速したエネルギーースペクトルに対する添字である。二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、 $T_{d1} >$



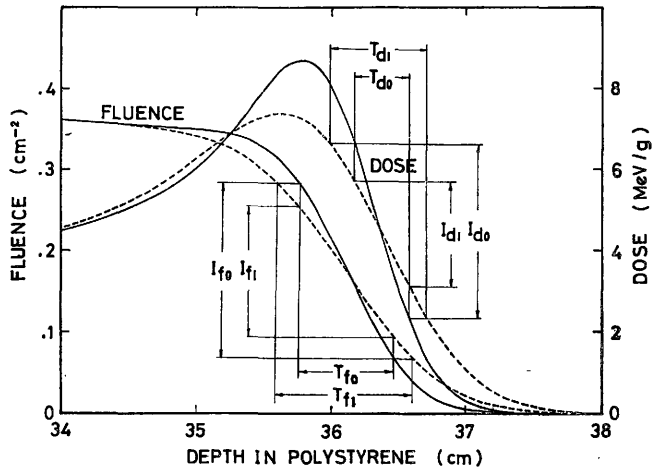


Fig. 6. Calculated proton fluence and dose distributions, as a function of depth, for the incident average energy of 250 MeV, but different energy spectra. Solid curves indicate the predicted curves for the protons of monoenergetic incidence at 250 MeV and dashed curves for the protons of incident energy spectra after the degradation from 400 MeV to 250 MeV with polystyrene.

$T_{d0}$  であり、同様に、二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. 6. 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部分の領域が広い。しかしながら、同じ厚さの差、もつと厳密には電子密度の差を検出する場合には、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 Fig. 6. よりわかる。すなわち、単色エネルギーの場合に強いコントラストが得られることを示している。

Fig. 7. はブラッグ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. 6. の場合と同じ、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. 6. の実線と点線の交点より深い位置では、入射エネルギー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、ブラッグピークと

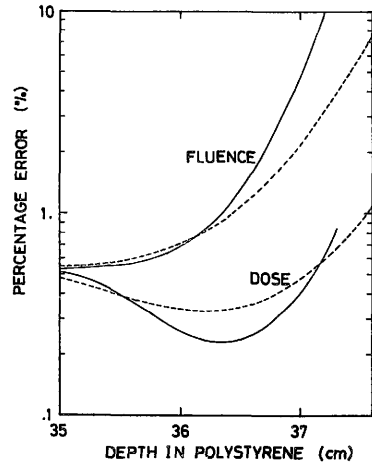


Fig. 7. Statistically estimated percentage error in the proton fluence and dose distributions given in fig. 6, for the different incident spectra with average energy of 250 MeV.

その降下部の直線部分を含む領域全体にわたり、単色エネルギーの場合が百分率誤差の小さいことを Fig. 7. は示している。

以上の結果は、微小な電子密度を、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の直線領域を利用し、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。

#### 5) 分解能と癌組織の最小検出可能厚

陽子線写真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、ブラッグピークとブラッグ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、1 mm 厚の検出器を積み重ねたものを使用し、Fig. 6. のような深部線量分布曲線（ブラッグ曲線）が得られたと仮定する。測定値は入射陽子数に応じて、Fig. 5. に示された誤差が見込まれる。したがって、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、ブラッグ曲線の微分曲線として、Fig. 8. に示した。実線は250MeVの単色エネルギー陽子線が入射した場合で、点線は、初期エネルギー400MeVの陽子を平均250MeVに減速したスペクトルで入射

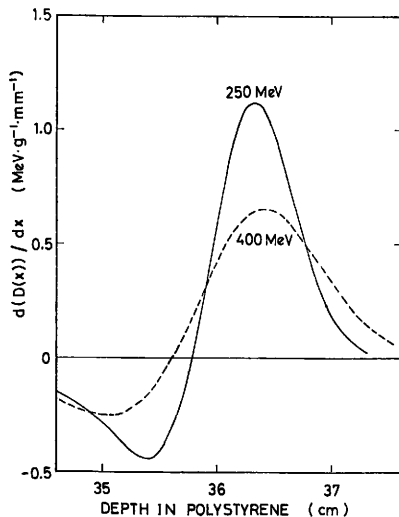


Fig. 8. Differential curves of the proton depth dose distributions given in fig. 6, for the different incident spectra with average energy of 250 MeV.

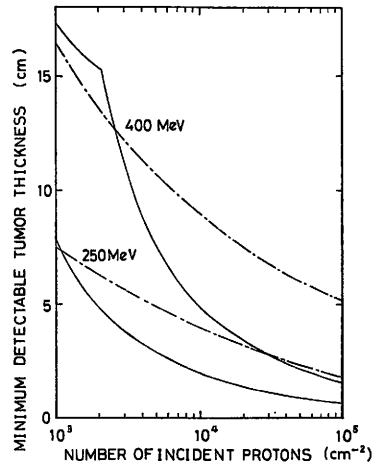


Fig. 9. Estimated minimum detectable tumor thickness as a function of number of incident protons, for the different incident spectra with average energy of 250 MeV. Solid curves are the results obtained by the Bragg peak detection method and chain curves the inflection point detection method of the Bragg curve, using the differential curves given in fig. 8. The difference in the electron density between tumor and normal tissue of 5% was used here for the present illustration purpose.

した場合を示す。これ等の曲線がゼロを交差する点が、ブラッグピークの位置であり、ピークになる点がブラッグ曲線降下部の変曲点の位置を示す。この微分曲線は二つの検出器の出力の差であるから、その誤差  $\sigma'(x)$  は (13) 式より得られた結果を利用して、次式により求めた。

$$\sigma'(x) = (\sigma_D(x)^2 + \sigma_D(x + \Delta x)^2)^{1/2} \quad (14)$$

ここで、 $\Delta x$  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、 $\pm\sigma'(x)$  の値を越える位置に変位した場合、陽子の平均飛程に変動があつたと認め得るとすれば、その時の厚さ (mm) を分解能とする。仮に、正常組織と癌組織の電子密度の差が 5% あつ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. 9. 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ている。実線は微分曲線のゼロ交

差点によりブラッグ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、ブラッグ曲線降下部の変曲点の変位を検出する場合であり、Fig. 9. は一般に、入射陽子数が多くなると前者の方法が有利なることを示している。

#### 6) 陽子線による被曝線量

単色エネルギー 250MeV の陽子線がポリスチ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 1. より 0.35で、それ等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 がポリスチレン中で吸収されたと考えると、 $1 \text{ MeV} = 1.602 \times 10^{-6} \text{ erg}$ 、ポリスチレンの密度は $1.06 \text{ g/cm}^3$  であるから、その線量は、

$$238 \times 1.602 \times 10^{-6} / (1.06 \times 35) \\ = 1.03 \times 10^{-5} (\text{erg/g}) = 1.03 \times 10^{-7} \text{ rad}$$

となる。

また、深部線量分布の計算値は一個の入射陽子フルエンス当り、入射面において、 $3.684 \text{ MeV/g}$ 、ブラッグピークにおいて  $8.718 \text{ MeV/g}$  であつた。これは、各々  $0.59 \times 10^{-7} \text{ rad}$ 、 $1.40 \times 10^{-7} \text{ rad}$  に相当する。以上の結果は、Benton<sup>12)</sup> 等の  $10^8 \text{ protons/cm}^2$  の入射に対して、0.03rad から 3rad であるという報告と一致する。

さらに、Fig. 9. より、2cm 厚の癌組織を検出するのに  $10^4 \text{ protons/cm}^2$  が必要であるとすれば、約 1mrad という結果が得られる。これは、1mm 厚の空洞、あるいは0.3mm のバリウム層を検出し得る厚さに相当する。

#### IV. 結 語

1. エネルギースペクトル、および深部線量分布について、陽子の飛程とストラグリングに関する既存のデータから計算する本報告の方法は、実験結果とも良く一致し、計算も比較的容易であるので、今後の陽子線医学利用に関する実験計画、および検討に充分役立つものと考えられる。

2. 陽子フルエンス分布、および深部線量分布の百分率誤差は、入射陽子数に依存し、前者は深さと共に単調に増加するが、後者はブラッグピークより深い曲線下降部で極小値をとることがわか

つた。

3. 陽子線写真で微小な電子密度の差を強いコントラストで精度良く検出するには、単色エネルギーの陽子線を利用すべきだが、検出に利用できる領域を広くするためには、入射陽子のエネルギースペクトルの幅は広い方がよい。

4. ブラッグピークの変位を検出し、飛程の変動を求め、正常組織と5%の電子密度差を有する癌組織の最小検出可能厚は、入射陽子数が  $10^3$ 、 $10^4$ 、 $10^5$  ( $\text{protons/cm}^2$ ) の場合、各々 7.8、2.0、0.8cm であつた。

5. 被曝線量については、250MeV の陽子線を用い、 $10^4 \text{ protons/cm}^2$  の入射陽子数の場合、約 1mrad となる。

本稿を終るに当り、物理研究部第4研究室長、稲田哲雄博士の有益な助言と御指導、および同室研究員、金井達明氏の御協力に感謝します。また、物理研究部長橋詰雅博士、臨床研究部長梅垣洋一郎博士の本論文に対する強い関心と貴重な御助言に感謝致します。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 河内清光、金井達明、稲田哲雄：第31、32回日医放射学会物理部会発表。
- 5) Cookson, J.A.: Radiography with protons. Naturwissenschaften 61: 184—191, 1974
- 6) Steward, V.W. and Koehlar, A.M.: Proton beam radiography in tumor detection. Science 179: 913—914, 1973
- 7) West, D. and Sherwood, A.C.: Radiography with 160 MeV protons. Nature 239: 157—159, 1972.
- 8) 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
- 9) Koehler, A.M.: Dosimetry of proton beam using small silicon diodes. Rad. Res. Supple. 7: 53—63, 1967
- 10) 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
- 11) Raju, M.R.: Heavy-particle studies with silicon detectors. Rad. Res. Supple. 7: 43—52, 1967
- 12) Benton, E.V., Henke, R.P., Tobias, C.A. and Cruty, M.R.: Radiography with heavy particle. LBL-2887, 1975
-

Ⅲ 放射線生物学 Radiobiology

BIOLOGICAL EFFECTIVENESS OF THE NIRS CYCLOTRON PRODUCED NEUTRON BEAMS  
FOR RADIOTHERAPY ON CULTURED MAMMALIAN CELLS

by

Hiroshi Ohara, Ph. D., Fuminori Mikage, D.D.S.\*,  
and Takashi Maruyama, Ph. D.\*\*

National Institute Radiological Sciences Japan  
Division of Physiology and Pathology, \*\* Division of Physics  
Anagawa 4-9-1, Chiba-shi, Chiba, Japan; \*Department of  
Radiology, School of Dentistry, Nihon University, Surugadai,  
Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

In 1977 - 1978, a series of biological experiments on the effectiveness of the Chiba neutron beams (30 MeV  $d^+$ -Be) for radiotherapy were carried out by both groups of the US- and the Japanese-investigators to allow a pooling of experience and to form the subsequent comparison of clinical research. As a result of these experiments, it is pointed out by the US-investigators with a variety of biological systems that the Chiba beams is slightly less effective than the NRL beams (35 MeV  $d^+$ -Be)<sup>1)2)</sup>, while the Japanese investigators have mainly worked for the measurements of RBE on survival parameters, which varied from 1.27 to 3.69, in several kinds of cultured mammalian cells.<sup>3)5)</sup> The purpose of this study was to obtain a more detailed exploration of a relative biological effectiveness (RBE) of the 30 MeV compared to those beams produced by different range of deuteron energies, 16, 22.5, 26 and 35 MeV, and further to investigate more extensive radiobiological parameters concerning the repair capability and cell division of two different kinds of human cultured cells.

MATERIAL AND METHODS

The cellular materials used for the present study were HeLa S3 cells and OAT-1975 cells, an established line of cultured human oat cell type of lung cancer cells. HeLa S3 cells were maintained in F10HI medium with 10% fetal calf serum, whereas the lung cancer cells were in Eagle's MEM medium with 10% calf serum. A series of exponentially growing cultures with 25 cm<sup>2</sup> flasks were irradiated with neutrons, transported back to the tissue cultured laboratory, and the cells were replated for the assay of the survival. The cellular survivals were determined by scoring the surviving cell colonies after 10 - 12 days of the post irradiation incubation at 37°C. A dose survival curves was also determined by fitting the experimental survivals for a multi-target model equation. A theoretical dose required for a given survival was calculated to use for a comparison with those data obtained with 200 kVp of X-irradiation. The neutron irradiation on the cells was operated by housing the culture flasks in side of the tissue-equivalent plastic phantom to be placed at the

-----  
Presented at the first "High LET and Allied Areas in Radiotherapy"  
Seminar under THE US-JAPAN COOPERATIVE CANCER RESEARCH PROGRAM, May  
May 22 - 23, 1979, Kyoto University Club House, Kyoto, Japan.

center of the irradiation fields. The depth of the cellular layers was 1.0 cm from the surface, where the dose rate was 30 rads/min at 202 cm of S.S.D. Cell division of the neutron irradiated cells was observed in a specified microscopic field during 30 hrs after the neutron irradiation. More than 50 of cell divisions were observed to construct a post-irradiation growth curve of cells, and the delay time for the initiation of the cell division was measured.

## RESULTS

### 1. RBE determination in HeLa S3 and OAT-1975 cells

Fig. 1 shows a typical dose-effect survival curve of HeLa S3 cells and OAT-1975 cells irradiated with graded doses of the 30 MeV deuteron beams and the 200 kVp X-rays. The parameters of the neutron- and X-survival curves in HeLa S3 cells (Panel B) were 86.5 and 124.1 rads for  $D_q$  and 72.5 and 123.5 rads for  $D_0$ , resulting RBE of 1.4 and 2.0, whereas the data on OAT-1975 cells are described as in Fig. 1, Panel (A). As it is clear in the figure, HeLa S3 cells marked a lower RBE value for  $D_q$  but higher for  $D_0$  than those of OAT-1975 cells. In Table 1, the more detailed data consisting of the results from two different experiments with average values are described together with the correlation coefficient data (CORR) of 5 - 6 experimental points used for the determination of those parameters by the least square method of linear regression analysis. By using these data on the survival parameters, a theoretical dose required for each of 80, 50, 20 and 1% levels was calculated according to a multi-target equation model. Then, the obtained data were compared at each level to those obtained with X-irradiation. The resulting RBE values were plotted as a change in deuteron energies, as shown in Fig. 5. In general, the potency of the various neutron beams decreases with increasing energies of the deuteron, as would be expected, but the values with the 26 MeV deuteron beams seems to be exceptional even if the RBE increases as the neutron dose decreases. It would also expected that RBE decreases with the increase of the neutron dose. In this sense, the data in Fig. 5 will satisfy the expectation in the most range of energies tested. However, the fluctuation of RBE at the 30 MeV beams was found to be the smallest, indicating that the beams are less effective than the 35 MeV beams. The results are generally in agreement with the results obtained previously by the US-investigators with other kinds of cultured mammalian cells. On the contrary, as shown in Table 2, the similar data on OAT-1975 irradiated with different energies of the neutrons indicated a different patterns of RBE change. The 30 MeV beams satisfied the general trend with remarkable change in RBE vs deuteron energy, but still are more or less effective than the 35 MeV beams, as it is observed in HeLa S3 cells. The results in Table 2 and Fig. 5 are to confirm the results observed in Fig. 1.

### 2. The neutron effects on SLD and PLD repair

Fig. 2 describes the results on the two dose-fractionation experiments to see the capability of HeLa S3 and OAT-1975 cells to repair sublethal damage. The solid lines with closed symbols indicated the experiments with X-rays, and the open symbols with dotted lines are for the neutron experiments. With two fractionated doses of X-rays (465 rads + 465 rads) in various intervals between the doses, the survivals of HeLa cells increase to the maximum at 2 hrs by a factor of 3 when the survivals were compared to that of 0 hr with

unfractionated dose, which gives about 0.2% survival, while it increases to the maximum at 2 hrs with the fractionated dose (372 + 372 rads) by factor of 2. The latter dose were to give almost identical survival of cells irradiated with the neutron dose (200 + 200 rads) when the survival was compared at 0 hr. The OAT-1975 cells was found to response efficiently with lower dose of X-rays (300 + 300 rads) to give three times increase for the maximum (factor of 3) at 3 hrs, and then, decrease as the time intervals extend to 4 - 5 hrs. In contrast, the recovery curves of the neutron irradiated cells reaches the maximum at 2 hrs with significant reduction in the height of the peak. In the case of HeLa S3 cells, the peak height of the neutron irradiated cells was reduced to almost half of the maximum value in the X-irradiated cells with 372 + 372 rads. Both of the cells showed the remarkable reduction in survival with the intervals longer than 3 hrs. The prolonged intervals for the recovery of cell survival caused no increase and gave the same level of survival as that with the unfractionated dose of the irradiations. These results indicate that the neutrons inhibits the repair of sublethal damage, but the inhibition is not complete, while the CHO cells were entirely suppressed<sup>6</sup>). It is noted that the recovery of cell population is suppressed by the neutron irradiation. Fig. 3 shows the experimental results on the potentially lethal damage (PLD) repair when plateau phase cells were incubated at 37°C after the irradiation of the neutrons. The OAT-1975 cells in a plateau phase were irradiated with graded doses of X-rays. One group of cultures were trypsinised immediately after irradiation and applied for the assay of the survivals, and the other group was incubated at 37°C for 6 hrs after the irradiation. The panel A in Fig. 3 showed the difference in these two different situations, being highlighted in the change in  $D_0$  values. The dose modified factor (DMF) observed in these two curves was identified as 1.47. The increase in survival after a single dose of the irradiation (1000 R) was confirmed by the time course experiment, of which result was shown in the small figure inserted in Panel A. The Panel (B) shows the results on the neutron irradiated cells treated in the same way as in the X-irradiation. The increased value for  $D_0$  was observed, and its modification was about 1.38. From the results it can be stated that the repair of PLD is not much affected by the neutrons. This results is also contrasted to the results obtained in other investigators' work with CHO cells.<sup>6</sup>)

### 3. The neutron effects on cell division

The effects of the 30 MeV beams on cell division of OAT-1975 cells were investigated by observing the cell number increase due to the first post-irradiation division on the neutron irradiated cells specified under a microscope. The observation was continued until 30 hrs after the irradiation at an appropriate interval to construct a growth curve of the irradiated cells. The cells were irradiated with the neutrons or X-rays, replated in a small dish, and observed for cell count after the attachment. The un-irradiated control cells were treated in the same way, and used for the estimation of the division delay time. In both of X- and neutron irradiated cells, the growth curve in terms of relative increase of cell number was obtained to form a linearly increasing curve. The initiation of cell division at the time axis was determined by extrapolating the curve back to the horizontal. The delay time was obtained relative to the control, and plotted as a function of the irradiation dose. Fig. 4 shows the results on the increase in the delay time for the initiation of cellular growth. The delay time was found to be linearly increased within



the range of dose less than 600 rads. The rate of the increase was 2.9 hr/100 rads for the neutrons and 2.3 hr/100 rads for the X-rays. The RBE value for the delay time was identified as 1.26.

#### CONCLUSION

1. The radiation sensitivity of the cells against the neutron irradiation was found to be different between these two kinds of human cell lines. The difference is characterized by the variations of RBE in survival as a function of deuteron energy as well as neutron dose.
2. The repair of sublethal damage in the neutron irradiated cells was significantly affected, but not suppressed completely in this two kinds of human cells. The degree of inhibition is certainly in agreement with the RBE value for Dq dose.
3. The repair of potentially lethal damage was not markedly suppressed in OAT-1975 human lung cancer cells under the present cultural conditions.
4. The cell division of the neutron irradiated cells was delayed as a function of dose, and the delay time increases linearly until the dose range less than 600 rads. The rate of the delay time was 2.9 hr/100 rads with the neutrons (30 MeV deuteron) and 2.3 hr/100 rads with X-rays.

#### REFERENCES

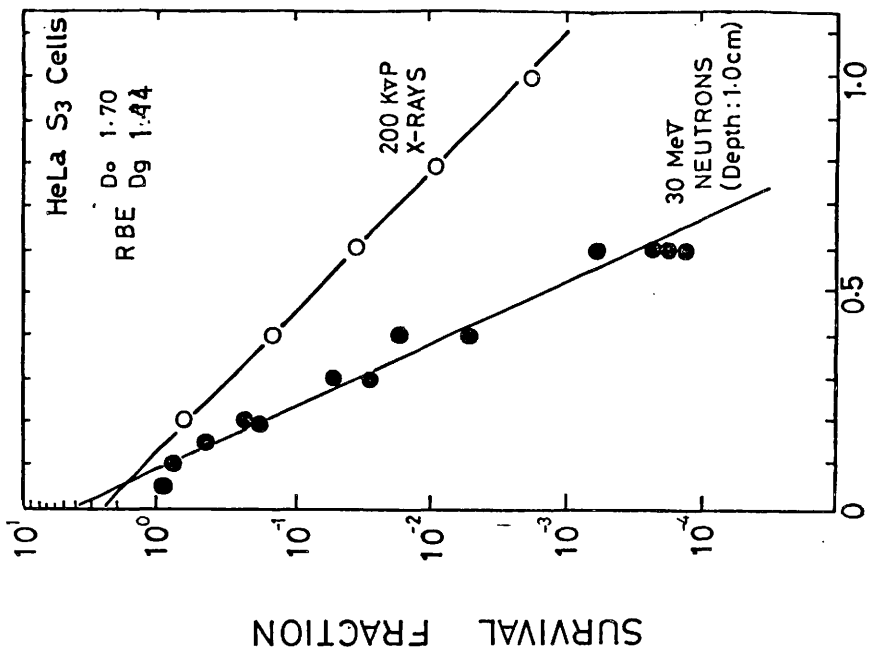
1. Hall, EC, Withers, H, Geraci, JP, Meyn, RY, Rasey, J, Todd, P, and Sheline, GE. Radiobiological Intercomparisons of Fast Neutron Beams Used for Therapy in Japan and the United States. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Vol.5, 227-233, 1979
2. Todd, P, Geraci, JP, Furcinitti, PS, Rossi, RM, Mikage, F, Theus, RB, and Schroy, CB. Comparison of the Effects of Various Cyclotron-Produced Fast Neutrons on the Reproductive Capacity of Cultured Human Kidney (T-1) Cells. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Vol.4, 1015-1022, 1978
3. Ohara, H, and Maruyama, T. Biological Effectiveness of NIRS Cyclotron Produced Neutrons on HeLa S3 Cells in Various Depth. *Nippon Acta Radiol.*, vol.37, 983-986, 1977
4. Inada, T, Kasuga, T, and Watanabe, I. Inactivation of Several Human Tumor Cells after Cyclotron Neutron Irradiation. *Nippon Acta Radiol.*, vol.37, 979-982, 1977
5. Watanabe, I, Inada, T, and Ogawa, F. Cell Inactivation Effects of Fast Neutrons Produced by NIRS Cyclotron on Murine Lymphoma (L5178Y) Cells in vitro. *Nippon Acta Radiol.*, vol.37, 976-978, 1977
6. Gragg, RL, Humphrey, RM, and Meyn, RE. The response of Chinese Hamster Ovary Cells to Fast-Neutron Radiotherapy Beams. *Radiation Research*, 71, 461-470, 1977

TABLE 1. SURVIVAL PARAMETERS OF HELA S3 CELLS IRRADIATED WITH NEUTRONS AND X-RAYS

RADIATIONS	SOURCE	DEUTRON ENERGY	NEUTRON ENERGY	D <sub>0</sub> (RBE)	PARAMETERS D <sub>0</sub> (RBE)	N	CORR.
NEUTRONS	VANDE GRAAF	2.8	2.0	32.5 (3.8)	42.9 (2.9)	2.12	0.944
NEUTRONS	CYCLOTRON	16.0	7.0	19.1 (6.5) 21.8 (5.6)	73.0 (1.7) 71.3 (1.7)	1.29 1.36	0.995 0.946
NEUTRONS	CYCLOTRON	22.5	10.0	20.5 (6.0) 12.9 (9.6) 67.6 (1.8)	72.3 (1.7) 86.5 (1.4) 62.6 (1.9)	1.32 1.16 3.10	0.998 0.975
NEUTRONS	CYCLOTRON	26.5	12.0	40.3 (3.0) 20.4 (6.1) 4.2 (29.5)	74.5 (1.7) 69.3 (1.8) 61.3 (2.0)	2.13 1.35 1.07	0.959 0.991
NEUTRONS	CYCLOTRON	30.0	14.0	12.3 (10.0) 86.5 (1.4) 51.1 (2.4)	65.3 (1.9) 62.8 (2.0) 58.4 (2.1)	1.21 3.94 2.39	0.988 0.989
NEUTRONS	CYCLOTRON	35.0	16.0	29.9 (4.2) 31.0 (4.0) 28.7 (4.3)	82.5 (1.5) 85.7 (1.4) 79.2 (1.6)	1.43 1.43	0.990 0.995
X-RAYS	SRTMADZU	200 KEV		124.1 (1.0)	123.5 (1.0)	2.71	0.999

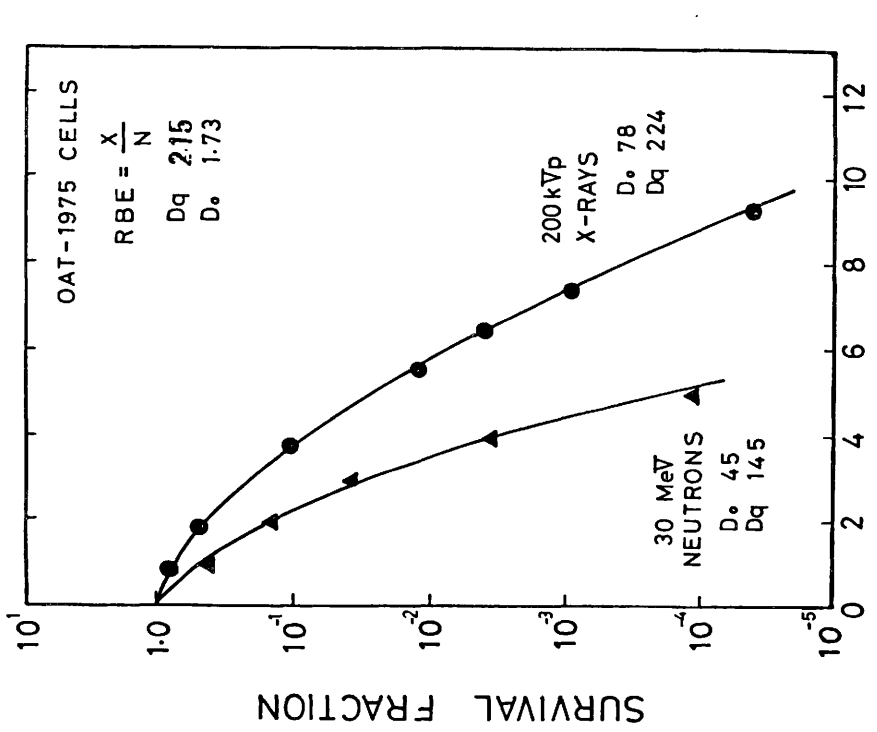
TABLE 2. NEUTRON R.B.E. FOR OAT-1975 CELL'S SURVIVAL WITH DIFFERENT DEUTRON ENERGY

DEUTRON ENERGY	80 %		50 %		20 %		10 %		1.0 %	
	DOSE	RBE	DOSE	RBE	DOSE	RBE	DOSE	RBE	DOSE	RBE
16 MEV	40	(2.22)	93	(1.90)	170	(1.76)	225	(1.67)	373	(1.56)
22.5 MEV	50	(1.78)	116	(1.53)	215	(1.40)	277	(1.36)	465	(1.27)
26 MEV	43	(2.07)	89	(1.99)	172	(1.74)	224	(1.68)	419	(1.39)
30 MEV	36	(2.47)	100	(1.77)	201	(1.49)	267	(1.41)	455	(1.30)
35 MEV	36	(2.47)	89	(1.99)	188	(1.60)	251	(1.50)	439	(1.32)
200 kVp X-RAYS	89	(1.0)	177	(1.0)	300	(1.0)	376	(1.0)	581	(1.0)



IRRADIATION DOSE (x 100 RADS)

A

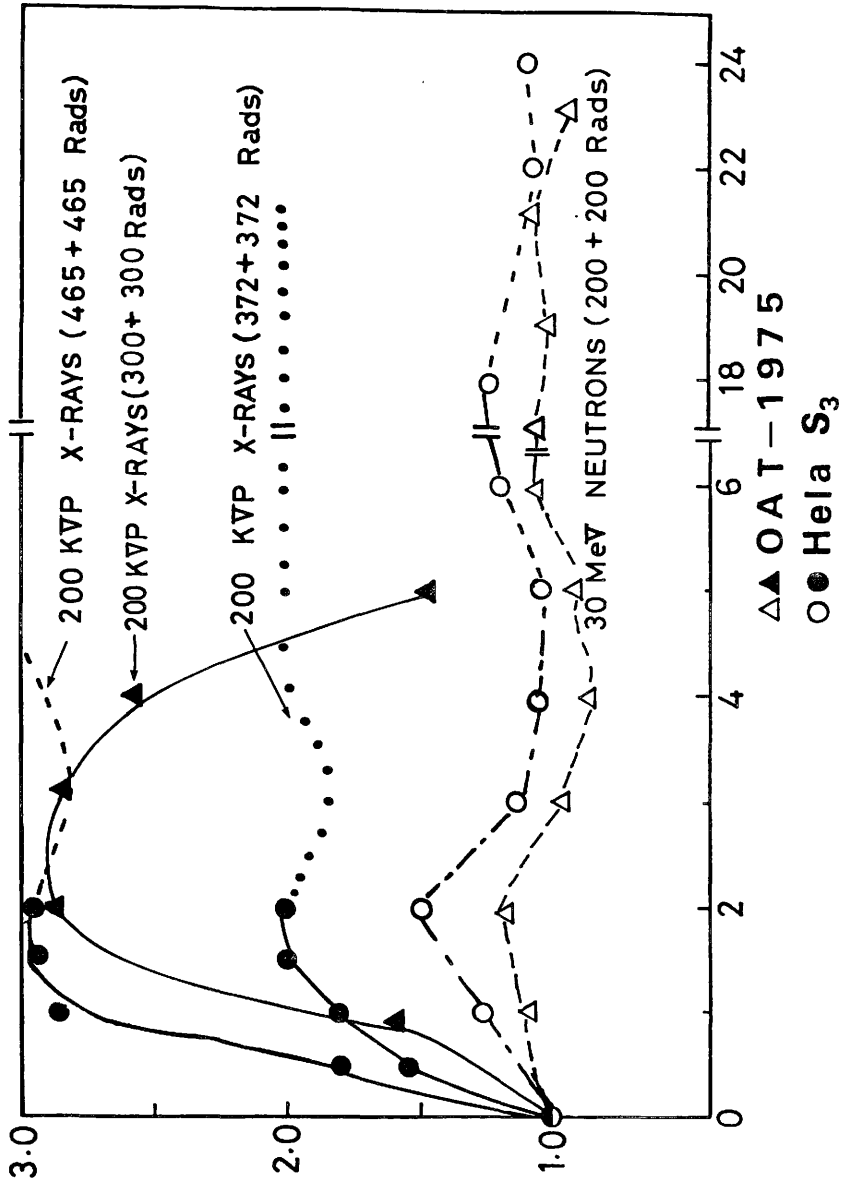


RADIATION DOSE (K RADS)

B

Fig. 1

Fig. 2



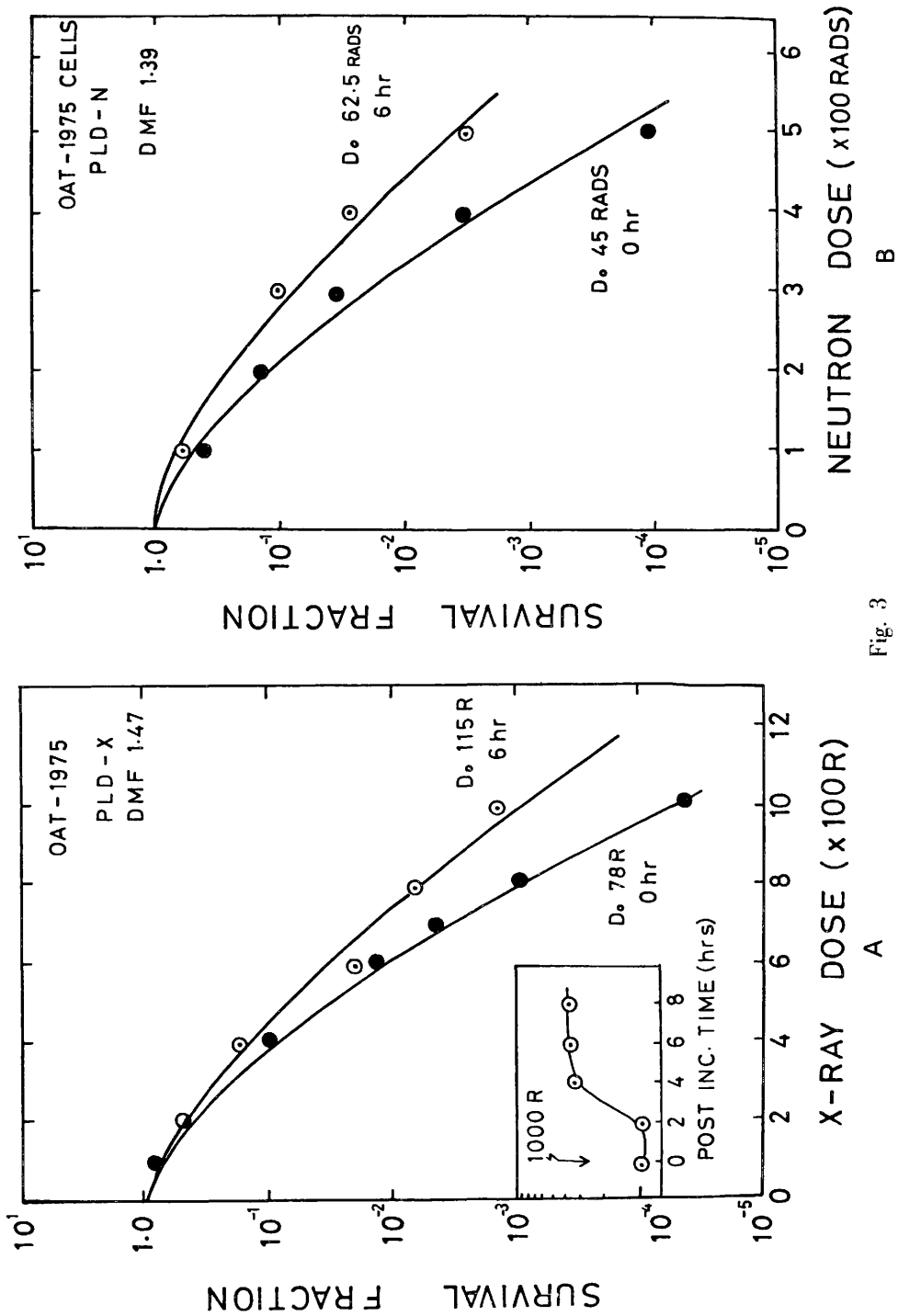


Fig. 3

A

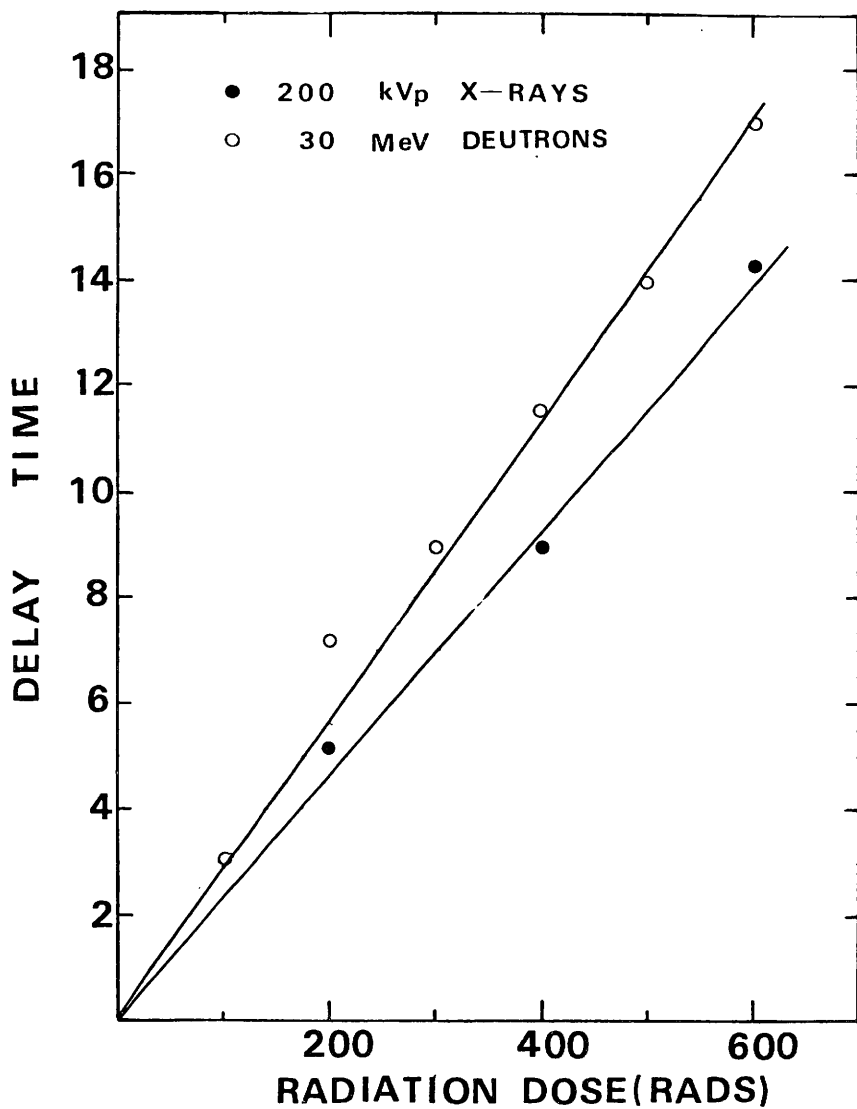


Fig. 4.

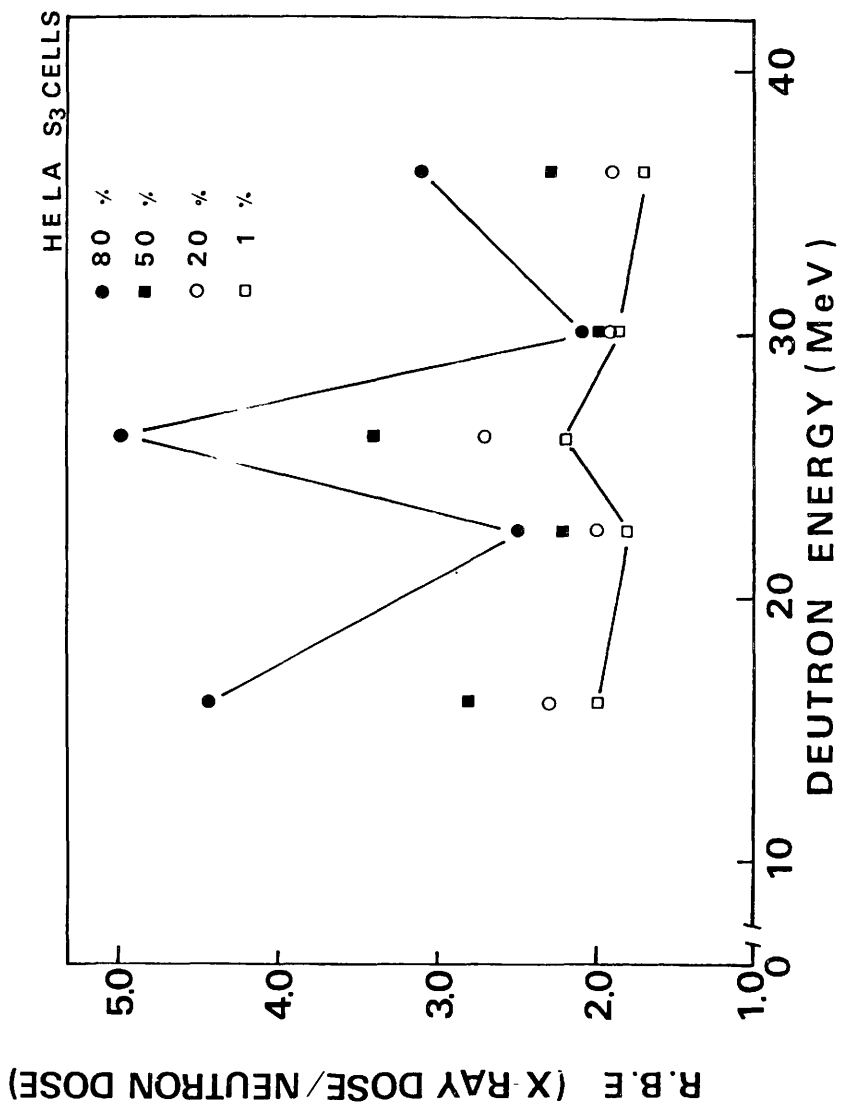


Fig. 5



## Ⅳ 治療 Therapy

## 速中性子線治療における生物学等価 TDF による 治療計画法

放射線医学総合研究所臨床研究部（主任：梅垣洋一郎部長）

中 村 譲  
（旧姓 久津谷 譲）

（昭和53年3月31日受付）

（昭和53年4月27日最終原稿受付）

Treatment planning method in the use of the TDF biological  
equivalent concept in fast neutron therapy.

Yuzuru Kutsutani-Nakamura

Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, 9-1, 4-chome,  
Anagawa, Chiba-280, Japan

Research Code No.: 600

Key Words: Fast neutron therapy, Treatment planning, TDF biological equivalent

The object of this paper is to establish a criterion as a basis on which to assess the biological effect of the widely varied fractionated regimes in fast neutron beam therapy including mixed and boost use with photons. These assessments are based on a scale of the biological iso-effect of normal tissue for dose measured both for neutrons and X-rays. A TDF biological equivalent ( $TDF_{(beq)}$ ) was introduced for this purpose. The  $TDF_{(beq)}$  is a generalized form of the empirical equations of the nominal standard dose (NSD) described by Ellis and the time, dose and fractionation (TDF) factor described by Orton. The properties of the  $TDF_{(beq)}$  function were examined in some detail, and its application to various clinical situations are described and illustrated by numerical examples. RBE formula estimated by the  $TDF_{(beq)}$  function is compared with experimental data published. The evaluation of various fractionated regimes used in fast neutron beam therapy at the NIRS hospital is being done by the use of  $TDF_{(beq)}$ . At the present time, treatment schedule calculated by the  $TDF_{(beq)}$  method is a reasonable response for clinical observation to certain normal tissues.

### 緒 言

従来の放射線と異つた治療効果を期待した速中性子線治療が実施可能となり、そのクリニカルトライアルが開始されている。速中性子線の効果はX線に比べ生物学的效果比 (relative biological effectiveness; RBE) が高く、その効果は更に照射線量、分割回数によつても変る。速中性子線治

療には、現在速中性子線の単独照射、X線と中性子線の利点を生かす mixed beam 治療、X線照射に引き続く boost 治療が主要な治療技術となっているので、治療計画をより慎重に行う必要がある。速中性子線治療は病巣周囲の正常組織の障害を従来の放射線と同程度に抑え、低酸素細胞を多く含む腫瘍に従来以上の治療効果を期待する治療

法である。それ故、速中性子線の治療効果をX線のそれと比較するための指標、即ちX線と同じ効果量として表示する指標を見出すことが必要である。

Ellisは従来のX線治療に対しnominal standard dose (NSD) の概念<sup>1)2)</sup>を導入することにより、治療の標準化と成績評価基準の統一に貢献したが、線量配分を変更した際の計算に多少問題点があり、その後Ortonらがtime, dose and fractionation factor (TDF) 法<sup>3)4)</sup>を提案した。

本研究はNSD, TDF の概念を速中性子線治療に導入し、mixed beam 治療法のような速中性子線、X線などの線質の異なる放射線を組み合わせた場合の治療効果を相互比較するために時間的線量配分を標準化することを目的として実施された。即ち、速中性子線、X線に拘らず、それらの照射線量に対する効果を等効果量として表示するためにTDFを基礎として生物学等価TDFを提案し、その計算式を求めた。そしてそれを用いてX線の併用照射を含めた速中性子線治療計画法及び速中性子線のX線等価線量、RBEについて検討した。

### 研究方法

正常組織に対する多分割照射の効果をEllisのNSD, OrtonらのTDFを用い表わした。生物学等価TDFはTDFの性質を利用し、速中性子線、X線の線量に対する効果を等効果量として求め、更に照射線量の標準化及び相互比較を行いやすくするためにfull toleranceでの値を“100”に正規化した。速中性子線のX線等価線量及びRBEはこの生物学等価TDF計算式を基に求めた。

NSD, TDFの計算に用いたパラメータは皮膚の効果を対象とし、速中性子線についてはFieldの値<sup>5)</sup>を、X線についてはEllisの値<sup>3)</sup>を採用した。

速中性子線治療計画に用いる中性子線源は放医研サイクロトロンにより得られる速中性子線(30 MeVに加速した重陽子を厚いベリリウムに於て発生したもの、以下この反応を用い得られる速中性子線は重陽子の加速エネルギーを用い、30 MeV d-Be速中性子線と表す。)を対象とし<sup>6)</sup>、線量

分布を比較するために深部量百分率がそれに近いテレコバルト $\gamma$ 線を用いた。線量分布、生物学等価TDF分布の計算例は体横断面短径20cm、長径28cmの楕円柱体の均一ファントムに前方中央1門、後方両側士120°2門の計3門(以下120°3門という)が照射される場合と体中央前後に対向2門(以下対向2門という)が照射される場合をあげ、照射野は各8×8cmとした。線量分布、生物学等価TDF分布の計算はTOSBAC 3400デジタル型電子計算機を用い、線量及びTDFの積分値の計算は体横断面及び病巣内を格子状に切り、各格子点での値を積分した。なお、病巣は体中心を中心に半径4cm内とした。

### 速中性子線治療における生物学等価TDF, X線等価線量及びRBEの計算

EllisのNSDは正常組織のfull toleranceを与えるための総線量D rad (1rad=1/100Gy)、分割回数N、照射期間T日との間の関係式で(1)式で表わされる。

$$DN^{\alpha} T^{\beta} = \text{NSD (一定)} \quad (1)$$

但し、 $\alpha, \beta, \text{NSD}$ は一定であるが、速中性子線、X線によつて異なり、NSDは施設によつても異なる。採用した $\alpha$ の値は速中性子線( $\alpha_n$ )については0.04、X線( $\alpha_x$ )については0.24であり、 $\beta$ は0.11である。NSDは、速中性子線については分割回数15回、照射期間5週間、総線量1,650radを想定し、X線については分割回数30回、照射期間6週間、総線量6,000radを想定し、それぞれ $\text{NSD}_n=1,000\text{ret}$ 、 $\text{NSD}_x=1,800\text{ret}$ とした。

OrtonらのTDFは1回照射(線量d rad、照射間隔t日)のTDFを(2)式で表わすと、(3)式のように加法が可能で、N回照射について積分したTDFはfull toleranceのTDF(TDF tol)となる。TDF<sub>tol</sub>とNSDとの関係は(4)式で表わされる。

$$\text{TDF} = (d t^{-\beta})^{1/A} 10^{-3} \quad (2)$$

$$\sum_{i=1}^N \text{TDF}_i = \sum_{i=1}^N (d_i t_i^{-\beta})^{1/A} 10^{-3} = \text{TDF}_{\text{tol}} \quad (3)$$

$$\text{TDF}_{\text{tol}} = \text{NSD}^{1/A} 10^{-3} \quad (4)$$

但し、 $A=1-(\alpha+\beta)$ である。速中性子線、X線のAの値はそれぞれ $A_n=0.85$ 、 $A_x=0.65$ とな

り, full tolerance での TDF はそれぞれ  $TDF_{tol, n} = 3.384$ ,  $TDF_{tol, x} = 101.9$  である.

**a) 速中性子線の X 線等価 TDF の計算**

TDF は (3) 式のように加算が可能であるので両辺に定数 a を乗じても成立する. そこで速中性子線の  $TDF_{tol}$  が X 線のそれに等しくなるように a を求め, (5) 式で表わす.

$$TDF_{tol, x} = a TDF_{tol, n}$$

$$a = \frac{TDF_{tol, x}}{TDF_{tol, n}} = \frac{101.9}{3.38} = 30.1 \quad (5)$$

速中性子線の TDF に (5) 式で示す a を乗じた TDF を速中性子線の X 線等価 TDF ( $TDF_{(xeq)n}$ ) とし, (6) 式で表わす.

$$\left. \begin{aligned} TDF_{(xeq)n} &= a TDF_n \\ &= 30.1 TDF_n \end{aligned} \right\} (6)$$

又は (2) 式より

$$\left. \begin{aligned} TDF_{(xeq)n} &= a (d_n t^{-\beta})^{1/An} 10^{-3} \\ &= 3.01 \times 10^{-2} d_n t^{1.176} t^{-0.129} \end{aligned} \right\}$$

**b) 生物学等価 TDF の提案**

Full tolerance での TDF ( $TDF_{tol}$ ) の値は (4) 式から NSD 及び A の値によつて変化することが分る. そこで  $TDF_{tol}$  が "100" になるような定数を  $a_{(beq)}$  とし, TDF にそれを乗じたものを生物学等価 TDF ( $TDF_{(beq)}$ ) とすると,  $a_{(beq)}$  及び  $TDF_{(beq)}$  はそれぞれ (7) 式, (8) 式で表わされる.

$$a_{(beq)} = \frac{100}{TDF_{tol}} \quad (7)$$

$$\left. \begin{aligned} TDF_{(beq)} &= a_{(beq)} TDF = \frac{100}{TDF_{tol}} TDF \\ \text{又は} \\ &= \frac{1}{10 TDF_{tol}} (dt^{-\beta})^{1/A} \end{aligned} \right\} (8)$$

(7) 式にパラメータ A,  $\beta$  を代入すると速中性子線, X 線の  $TDF_{(beq)}$  はそれぞれ (9) 式, (10) 式で表わされる.  $d_n, d_x$  はそれぞれ速中性子線, X 線の 1 回線量である.

$$TDF_{(beq)n} = 2.96 \times 10^{-2} d_n^{1.176} t^{-0.129} \quad (9)$$

$$TDF_{(beq)x} = 9.81 \times 10^{-4} d_x^{1.538} t^{-0.169} \quad (10)$$

**c) 速中性子線の X 線との併用照射における TDF の計算**

速中性子線, X 線の線量に対する生物学等価 TDF は両者を同じ効果量として表わすことができるので併用照射の場合にはそれぞれの  $TDF_{(beq)}$

を求め加算する.

$$TDF_{(beq)total} = \sum_{i=1}^N TDF_{(beq)i}$$

但し, 照射間隔 t は速中性子線, X 線に拘らず直前の照射との間の期間である.

**d) 速中性子線の X 線等価線量及び RBE の計算**

速中性子線の線量 ( $d_n$ ) に対する効果と同じ効果を示す X 線の線量を速中性子線の X 線等価線量 ( $d_{(xeq)}$ ) とする. (8) 式を用い, 次式の関係式を得る.

$$\frac{1}{10 TDF_{tol, x}} (d_{(xeq)n} t^{-\beta})^{1/An} = \frac{1}{10 TDF_{tol, n}} (d_n t^{-\beta})^{1/An}$$

$d_{(xeq)n}$  について整理し, (5) 式を用いると  $d_{(xeq)n}$  は (11) 式で表わされる.

$$\left. \begin{aligned} d_{(xeq)n} &= \left( \frac{TDF_{tol, x}}{TDF_{tol, n}} \right)^{Ax} d_n^{Ax/An} t^{\beta(1-Ax/An)} \\ &= a^{Ax} d_n^{Ax/An} t^{\beta(1-Ax/An)} \\ &= 9.14 d_n^{0.765} t^{0.0259} \end{aligned} \right\} (11)$$

RBE は同じ効果を示す X 線, 速中性子線の線量比であるので (11) 式を用い, (12) 式で表わされる.

$$RBE = \frac{d_{(xeq)n}}{d_n} = a^{Ax} d_n^{Ax/An-1} t^{\beta(1-Ax/An)} \quad (12)$$

(12) 式の  $a^{Ax}$  は次式のように変形されるので RBE は (13) 式で表わされる.

$$\left. \begin{aligned} a^{Ax} &= \left( \frac{TDF_{tol, x}}{TDF_{tol, n}} \right)^{Ax} = \left( \frac{NSD_x^{1/An} \cdot 10^{-3}}{NSD_n^{1/An} \cdot 10^{-3}} \right)^{1/An} \\ &= NSD_x \cdot NSD_n^{-Ax/An} = RBE_s \cdot NSD_n^{1-Ax/An} \end{aligned} \right\}$$

但し,  $RBE_s = NSD_x / NSD_n = 1.8$  である.

$$\left. \begin{aligned} RBE &= RBE_s \cdot NSD_n^B d_n^{-B} t^{\beta B} \\ &= 9.14 d_n^{-0.235} t^{0.0259} \end{aligned} \right\} (13)$$

但し,  $B = 1 - Ax/An = 0.235$  である.

とくに full tolerance レベルでの分割回数 N に対する RBE ( $RBE_N$ ) は (1) 式を用い, (14) 式で表わされる.

$$\left. \begin{aligned} RBE_N &= \frac{D_x}{D_n} = \frac{NSD_x \cdot N^{Ax} T^{\beta}}{NSD_n \cdot N^{An} T^{\beta}} \\ &= RBE_s N^{\alpha_x - \alpha_n} \\ &= 1.8 N^{0.20} \end{aligned} \right\} (14)$$

**結 果**

**1. 速中性子線治療における生物学等価 TDF, X 線等価線量及び RBE**

Table 1 TDF biological equivalents for three fractions per week in fast neutron therapy

Dose per fraction (rad)	Number of fractions																	
	4	5	6	8	10	11	12	13	14	15	16	18	20	21	22	24	25	30
10	1.6	2.0	2.4	3.2	4.0	4.4	4.8	5.2	5.6	6.0	6.4	7.1	7.9	8.3	8.7	9.5	9.9	11.9
20	3.6	4.5	5.4	7.2	9.0	9.9	10.8	11.7	12.6	13.5	14.4	16.1	17.9	18.8	19.7	21.5	22.4	26.9
30	5.8	7.2	8.7	11.6	14.5	15.9	17.3	18.8	20.2	21.7	23.1	26.0	28.9	30.4	31.8	34.7	36.1	43.4
40	8.1	10.1	12.2	16.2	20.3	22.3	24.3	26.4	28.4	30.4	32.4	36.5	40.6	42.6	44.6	48.7	50.7	60.8
50	10.5	13.2	15.8	21.1	26.4	29.0	31.6	34.3	36.9	39.6	42.2	47.5	52.7	55.4	58.0	63.3	65.9	79.1
60	13.1	16.3	19.6	26.1	32.7	35.9	39.2	42.5	45.7	49.0	52.3	58.8	65.3	68.6	71.9	78.4	81.7	98.0
70	15.7	19.6	23.5	31.3	39.2	43.1	47.0	50.9	54.8	58.8	62.7	70.5	78.3	82.3	86.2	94.0	97.9	117.5
80	18.3	22.9	27.5	36.7	45.8	50.4	55.0	59.6	64.2	68.8	73.3	82.5	91.7	96.3	100.8	110.0	114.6	137.5
90	21.1	26.3	31.6	42.1	52.6	57.9	63.2	68.4	73.7	79.0	84.2	94.8	105.3	110.6	115.8	126.4	131.6	157.9
100	23.8	29.8	35.8	47.7	59.6	65.6	71.5	77.5	83.4	89.4	95.4	107.3	119.2	125.2	131.1	143.0	149.0	
110	26.7	33.3	40.0	53.3	66.7	73.3	80.0	86.7	93.3	100.0	106.7	120.0	133.3	140.0	146.7	160.0		
120	29.5	36.9	44.3	59.1	73.9	81.2	88.6	96.0	103.4	110.8	118.2	132.9	147.7	155.1				
130	32.5	40.6	48.7	64.9	81.1	89.3	97.4	105.5	113.6	121.7	129.8	146.1						
140	35.4	44.3	53.1	70.8	88.5	97.4	106.2	115.1	124.0	132.8	141.7	159.4						
150	38.4	48.0	57.6	76.8	96.0	105.6	115.2	124.8	134.4	144.0	153.6							
160	41.4	51.8	62.2	82.9	103.6	114.0	124.3	134.7	145.0	155.4								
170	44.5	55.6	66.8	89.0	111.3	122.4	133.5	144.6	155.8									
180	47.6	59.5	71.4	95.2	119.0	130.9	142.8	154.7										
190	50.7	63.4	76.1	101.4	126.8	139.5	152.2											
200	53.9	67.3	80.8	107.8	134.7	148.2												
210	57.1	71.3	85.6	114.1	142.7	156.9												
220	60.3	75.3	90.4	120.5	150.7													
230	63.5	79.4	95.3	127.0	158.8													
240	66.8	83.5	100.2	133.5														
250	70.1	87.6	105.1	140.1														
260	73.4	91.7	110.0	146.7														
270	76.7	95.9	115.0	153.4														
280	80.0	100.1	120.1	160.1														
290	83.4	104.3	125.1															
300	86.8	108.5	130.2															
310	90.2	112.8	135.3															
320	93.7	117.1	140.5															
330	97.1	121.4	145.7															
340	100.6	125.7	150.9															
350	104.1	130.1	156.1															

Table 1 に (9)式で示される速中性子線の週3回照射の線量, 照射回数に対する生物学等価 TDF の値を示す. 照射間隔は平均をとり,  $t = 2.33$ 日として求めた. Table 1 から1回線量80radの時, full tolerance に相当する照射回数は22回 (51日)になる.

Table 2 X-ray equivalent dose ( $d_{(xeq)n}$ ) and RBE for neutron dose ( $d_n$ )

$d_n$ (rad)	Interval			
	t = 1 day		t = 3 day	
	$d_{(xeq)n}$ (rad)	RBE	$d_{(xeq)n}$ (rad)	RBE
10	53.2	5.32	54.7	5.47
20	90.4	4.52	93.0	4.65
30	123.2	4.11	126.8	4.23
40	153.6	3.84	158.0	3.95
50	182.1	3.64	187.3	3.75
60	209.4	3.49	215.4	3.59
70	235.6	3.37	242.4	3.46
80	260.9	3.26	268.4	3.36
90	285.5	3.17	293.7	3.26
100	309.4	3.09	318.3	3.18
110	332.8	3.03	342.4	3.11
120	355.7	2.96	366.0	3.05
130	378.2	2.91	389.1	2.99
140	400.2	2.86	411.8	2.94
150	421.9	2.81	434.1	2.89
160	443.2	2.77	456.0	2.85
170	464.3	2.73	477.7	2.81
180	485.0	2.69	499.0	2.77
190	505.5	2.66	520.1	2.74
200	525.7	2.63	540.9	2.70
220	565.5	2.57	581.8	2.64
240	604.4	2.52	621.8	2.59
260	642.5	2.47	661.1	2.54
280	680.0	2.43	699.6	2.50
300	716.8	2.39	737.5	2.46
350	806.5	2.30	829.8	2.37
400	893.2	2.23	919.0	2.30
450	977.4	2.17	1005.6	2.23
500	1059.4	2.12	1090.0	2.18
600	1217.9	2.03	1253.0	2.09
700	1370.3	1.96	1409.8	2.01
800	1517.6	1.90	1561.3	1.95
900	1660.6	1.85	1708.5	1.90
1000	1800.0	1.80	1851.8	1.85

Table 2 に (11) 式, (13) 式で示される速中性子線の線量に対するX線等価線量及び RBE を照射間隔を1日と3日とした場合について示す. 中性子線量が低くなると RBE は高くなり, 照射間隔が1日の場合, 500rad で2.1, 200rad で2.6, 100rad で3.1と高くなり, 照射間隔が3日になると RBE は更に幾分上ることが分る.

Table 3 に (14) 式で示す速中性子線の full tolerance レベルでの分割回数に対する RBE を示す. 分割回数が増すと RBE は大きくなり, 5

Table 3 RBE values for the number of fractions in fast neutron therapy

Number of fractions	$RBE_N$	
	$RBE_0 = 1.80$ $\alpha_x = 0.24$	$RBE_0 = 1.53$ $\alpha_x = 0.31$
1	1.80	1.53
2	2.07	1.84
3	2.24	2.06
4	2.38	2.22
5	2.48	2.36
6	2.58	2.48
7	2.66	2.58
8	2.73	2.67
9	2.79	2.76
10	2.85	2.84
11	2.91	2.91
12	2.96	2.98
13	3.01	3.05
14	3.05	3.11
15	3.09	3.17
16	3.13	3.22
17	3.17	3.27
18	3.21	3.33
19	3.24	3.37
20	3.28	3.42
21	3.31	3.47
22	3.34	3.51
23	3.37	3.55
24	3.40	3.59
25	3.43	3.63
26	3.45	3.67
27	3.48	3.71
28	3.51	3.74
29	3.53	3.78
30	3.55	3.81

回で2.5, 10回で2.9, 20回で3.3となる。

以上, 速中性子線の正常組織の障害の観点から X線治療と等価な線量及び RBE を推定したが, 次に速中性子線治療計画を行う場合, 生物学等価 TDF を用いて照射スケジュールを選択する方法及び照射線量を評価するための方法について具体例を上げ, 本報の応用性を示す。

## 2. 生物学等価 TDF による治療計画法

### 1) 照射スケジュールの計算

#### 例1. 速中性子線単独照射

速中性子線を週3回照射コースで15回照射で治療したい。線量はいくらか。

又もし, この照射スケジュールで10回まで照射したが, あと4回で打ち切りたい。線量はいくらにしたらよいか。

(解) 1. Table 1から15回照射で  $TDF_{(beq)}$  を100にする1回線量は110radである。

2. Table 1から110rad, 10回照射での  $TDF_{(beq)}$  は66.7であるので, 4回照射で  $TDF_{(beq)}$  33.3にする1回線量は133radである。

#### 例2. 速中性子線の X線との boost 治療

X線治療を1回線量200rad, 週5回照射コースで20回まで照射した。後速中性子線を週3回照射コースで6回照射で治療したい。線量はいくらにしたらよいか。

(解) X線200rad, 20回照射の  $TDF_{(beq)}$  は66.7であるので速中性子線を6回照射で  $TDF_{(beq)}$  を33.3にする速中性子線1回線量は Table 1 から94radとなる。

#### 例3. 速中性子線の X線との mixed beam 治療

1. 速中性子線3回, X線2回(1回線量200rad)の週5回照射の mixed beam 治療において X線治療1回線量200rad, 週5回照射コースに相当する速中性子線1回線量を求めよ。

(解) Table 2からX線200radに相当する中性子線量は56.5radである。

2. 前問例3—1と同じ速中性子線3回, X線2回の週5回照射コースで, 速中性子線の線量を増やし, 速中性子線の腫瘍への効果を期待した

い。速中性子線の1回線量を70radとした場合, X線の1回線量はいくらにしたらよいか。

(解) (10)式, (9)式を用い, X線1回200rad, 5回照射の  $TDF_{(beq)}$  は17.0であり, 速中性子線70rad, 3回照射の  $TDF_{(beq)}$  は13.1である。X線2回照射で  $TDF_{(beq)}$  17.0—13.1=3.9にする線量は(10)式を用い132radとなる。

以上, 1点についての照射スケジュールを計算する例を示したが, 次に生物学等価 TDF 分布を考慮し, 体全体からみた照射線量を評価する治療計画法について示す。

### 2) 生物学等価 TDF 分布を考慮した治療計画法

Fig. 1に120°3門照射の場合の速中性子線とテレコバルトγ線の物理的線量分布を示す。速中性子線を左側半分に, テレコバルトγ線を右側半分に示してあるが, 線量分布はほぼ等しく, 左右対称である。なお, 斜入射の補正はしていない。

Figs. 2及び3に120°3門照射の際の線量分布を TDF 分布でおきかえたものを, 病巣中心に TDF を100, 即ち full tolerance dose を照射した場合を示す。Fig. 2は1日3門を照射した場合で, Fig. 3は1日に1門を照射し, 3回で3門が照射された場合である。両図とも, 図の左側半分は速中性子線, 右側半分はテレコバルトγ線照射の場合である。1日に3門を照射した Fig. 2の方が1日1門を照射した Fig. 3に比べ, 病巣に線量が集中し, 正常組織の障害を少なくする点で優れている。

次に生物学等価 TDF 及び物理線量の体内における値を積分し, 正常組織の障害の程度を比較する。

Table 4に120°3門照射の場合と対向2門照射の場合の Figs. 1~3に示した患者体横断面内及び病巣内の物理線量(以下, 体横断面全体及び病巣内の物理線量の積分値をそれぞれ  $D_{int(body)}$ ,  $D_{int(tumor)}$  と表わす), 生物学等価 TDF の積分値(以下同様,  $TDF_{int(body)}$ ,  $TDF_{int(tumor)}$  と表わす)を示す。値はテレコバルトγ線1日3門照射の場合の  $TDF_{int(body)}$  及び  $D_{int(body)}$  をそれぞれ100と

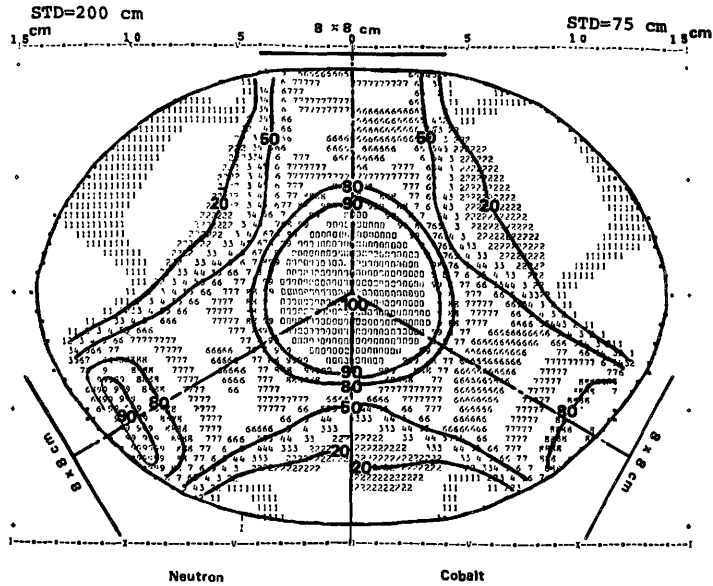


Fig. 1 Physical dose distributions of cyclotron neutrons and Telecobalt  $\gamma$ -rays on a cross section through the central axis in a three field arrangement of a single anterior port and two lateral-posterior ports angled at  $\pm 120^\circ$  on both side (8x8cm field size)

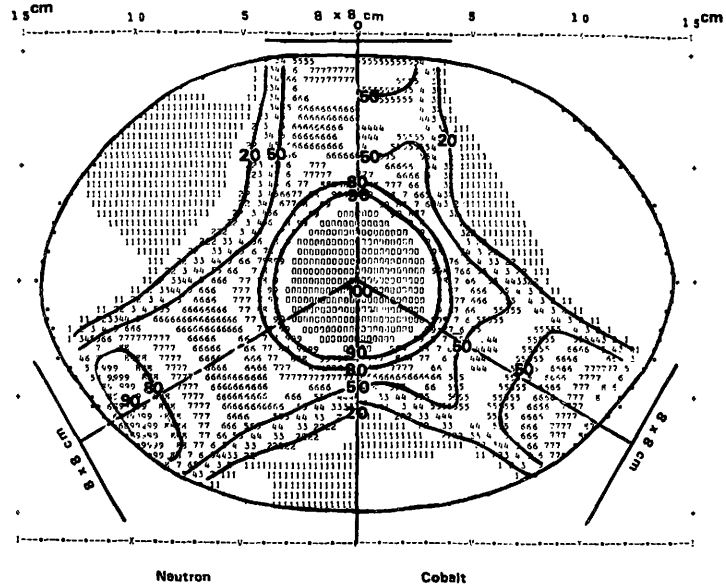


Fig. 2 TDF biological equivalent distributions for the treatment schedule of all field per session in the case of Fig. 1



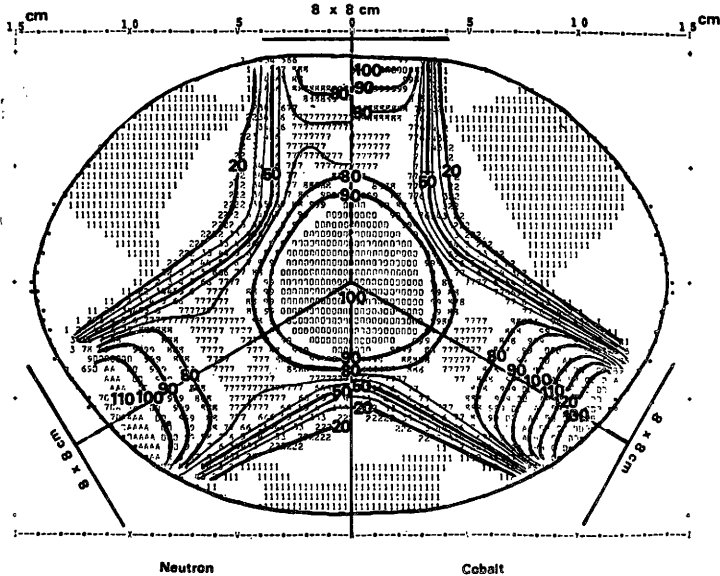


Fig. 3 TDF biological equivalent distributions for the treatment schedule of one field per session in the case of Fig. 1

Table 4 Relative integral TDF biological equivalents and physical doses on a cross section through the central axis in a three field arrangement of a single anterior port and two lateral posterior ports angled at  $\pm 120^\circ$  on both sided and parallel opposed fields (8x8 cm field size)

	3 fields				Parallel opposed fields			
	neutrons		cobalt $\gamma$ -rays		neutrons		cobalt $\gamma$ -rays	
	whole body	treatment region	whole body	treatment region	whole body	treatment region	whole body	treatment region
Integral TDF (beq) One field per session	138.1	31.4	138.7	31.6	114.4	31.5	113.7	31.6
All field per session	123.1	31.3	100	31.1	112.0	31.4	106.7	31.3
Integral physical dose	105.6	24.8	100	24.9	88.9	24.8	85.5	24.6

した相対値である。

病巣内の  $TDF_{int}$  及び  $D_{int}$  は中性子及びテレコバルト  $\gamma$  線, ならびに  $120^\circ$  3 門照射及び対向 2 門照射に拘らず変わらず, それぞれ 31.4, 24.8 である。しかし, 体全体の値は異なる。

$120^\circ$  3 門照射の場合, 速中性子線の  $D_{int(body)}$  はテレコバルト  $\gamma$  線のそれと比べ 6% 多い。1 日 3 門照射の  $TDF_{int(body)}$  は速中性子線の方がテレ

コバルト  $\gamma$  線より 23% も多くなるが, 1 日 1 門照射の  $TDF_{int(body)}$  では両者とも同じである。

対向 2 門照射の場合, 速中性子線の  $D_{int(body)}$  はテレコバルト  $\gamma$  線のそれより 4% 多い。1 日 2 門照射の  $TDF_{int(body)}$  では速中性子線はテレコバルト  $\gamma$  線と比べ, 物理線量とほぼ同じ 5% 多いが, 1 日 1 門照射の  $TDF_{int(body)}$  では両者ともほぼ等しい。対向 2 門照射法は 1 日 2 門照射しても 1 門

照射しても TDF の値への影響は少ない。

正常組織の障害を減らすためには  $TDF_{int(body)}$ ,  $D_{int(body)}$  を減らすことが必要で、速中性子線治療では対向2門照射法が望まれるが、テレコバルト $\gamma$ 線治療では物理線量のみ注目すると対向2門照射法の方がよいが、生物学効果を考慮した TDF では120°3門、1日3門照射法の方がよいと考えられる。

それ故、治療計画においては線量分布と同時に TDF 分布、及びそれらの積分値を併せ求め、検討することが必要である。

速中性子線治療の際、120°3門照射法を採用する場合は正常組織の障害を減らすには1日に3門を照射することが望まれ、この場合速中性子線の  $TDF_{int(body)}$  がテレコバルト $\gamma$ 線のそれより23%も多くなるので、コバルト程度に抑えるためには線量を減らす必要があり、それは(9)式を用い求めると full tolerance 線量の84%となる。速中性子線の線量分布をテレコバルト $\gamma$ 線に全く同じにした場合、やはり  $TDF_{int(body)}$  は16%多くなるので、同様に線量を88%に抑えなければならない。

治療効果は最終的には腫瘍の効果を併せ検討しなければならないが、速中性子線の治療効果比 (therapeutic gain factor) が1.2以上になることが望まれる。

### 考 察

現在、生物、臨床データを含め、速中性子線の X線との併用照射の効果に関する報告は皆無に等しい。速中性子線治療クリニカルトライアルには X線との併用照射が含まれており、照射線量の標準化及び治療効果の検討を行う上で NSD, TDF の概念を導入し、生物学等価 TDF を提案した。そしてそれによる治療計画法、とくに正常組織の障害の観点からその具体例を示した。計算に用いた正常組織のパラメータ  $\alpha$ ,  $\beta$  について考察すると、Fowler は豚、マウスの皮膚のデータから、多分割照射 (5~21回) については  $\alpha_x=0.24$ , 小分割照射 (2~5回) については  $\alpha_x=0.33$ , であり、 $\beta=0.11$ になると報告し<sup>7)</sup>, Field(1972)

は動物及び患者のデータをまとめ  $\beta=0.11$ の時、 $\alpha_x=0.26$ になると報告し<sup>9)</sup>, 採用した X線の値  $\alpha_x=0.24$ ,  $\beta=0.11$ は5~30分割照射の皮膚効果を示す妥当な値と考えられる。速中性子線の  $\alpha$ ,  $\beta$  の値については Field の報告しかないが、速中性子線の分割照射による効果は X線に比べ小さく、 $\alpha_n=0.04$ を採用しても大きな違いはないと考える。

正常組織の指標として皮膚を用いたが、Hammersmith 病院では同じく皮膚を用いており<sup>9)</sup>, しかし M.D. Anderson 病院では粘膜反応が用いられている<sup>10,11)</sup>。現在皮膚以外の組織の多分割照射のパラメータ値は確立されていないのが現状であり、皮膚を用いることは一般的であると考えられる。とくに問題になるのは消化管などの速中性子線の RBE が皮膚より高い組織が照射領域に含まれる場合で、その時は慎重な治療計画をする必要がある。

生物学等価 TDF を用いて求められた (13) 式で示される RBE と報告されたデータとを比較する。

Field (1971) はそれまでに報告された4つの組織 (皮膚, 小腸, 造血組織, 軟骨) の RBE についてまとめ、RBE—速中性子線1回線量との関係はその両対数グラフ上で各組織とも直線で近似され、しかもそれらの傾きはほぼ一定となり、中性子線量に対する各組織間の RBE の比は一定になると報告した<sup>12)</sup>。即ち、本報で求められた (13) 式も RBE—中性子1回線量との両対数グラフ上で直線となり、一致し、これは (13) 式を求める基礎となつている生物学等価 TDF の考え方の正当性を認めるものと考えられる。Field のまとめた皮膚のデータから推定した (13) 式で示される傾き B 及び外挿値  $RBE_n$  はそれぞれ -0.316, 13.6 となり、(13) 式の -0.235, 9.14 とは異なるが、 $\alpha_n=0.04$ ,  $\beta=0.11$ ,  $NSD_n=1,000rad$  を用いると  $\alpha_x$  及び RBEs はそれぞれ 0.31, 1.53 と求められ、小分割照射回数を含めた値の結果と考えられる。Table 3 に  $RBE_s=1.53$ ,  $\alpha_x=0.31$  とした  $RBE_n$  を示すが、本報で採用した値との

差は多くて0.3であり、多分割照射で用いられる  $RBE_N$  の値に大きな違いがないことが分る。

ここで注意を要するのは1回照射に外挿し、それに相当すると考えられる NSD は実際の1回照射の線量とは異なるので、1回照射の実験データから  $RBEs$  値を求め用いても値は異なる。

Field (1976) はその後の実験でマウスの肺の多分割照射の効果を  $LD_{50/40-100}$ 日を指標として、速中性子線、X線の  $\alpha, \beta$  を求め、それぞれ  $\alpha_x = 0, \alpha_x = 0.25$  (8~30分割),  $\beta = 0.07$  になると報告した<sup>14)</sup>。これより傾きは  $B = -0.27$  となり、皮膚の値に近いことが分る。又  $NSD_n = 927ret$ ,  $RBEs = 1.85$  を (13) 式に代入し、 $RBE$  を求めると実験データとはほぼ一致する<sup>15)</sup>。

Hammersmith 病院で用いられている速中性子線治療は 16MeV d-Be 中性子による1回線量130 rad, 週3回照射コースによる12回照射法(総線量1,560rad)で、その  $RBE$  は皮膚で2.8であり<sup>8)9)</sup> <sup>13)</sup>, M.D. Anderson 病院の速中性子線治療では 16MeV d-Be 中性子の  $RBE$  は2.65 (300rad/2回照射/週), 50MeV d-Be 中性子のそれは2.4 (330rad/2回/週) が用いられている<sup>10)11)</sup>。

本報の速中性子線は30MeV d-Be 中性子線であるので上記2施設で採用した  $RBE$  とはほぼ等価であると考えられる。

久津谷は速中性子線治療計画に X線等価 TDF の概念を提案し、それによる方法を示したが<sup>16)</sup>, mixed beam, boost 治療などの中性子線量が少ない照射の場合、X線等価 TDF の値が小さくなり、しかもここで提案した X線等価 TDF は加法の行える TDF の性質がなかつた。その点本報告で提案した、X線等価 TDF 及び生物学等価 TDF はそれらの問題点が解決されている。又 Orton の TDF と生物学等価 TDF との相違を X線治療に関して述べると (1) full tolerance での値を 101.9をから100という区切りのよい数値にしたこと、(2) 施設によつて  $\alpha, \beta$  の採用する値がもし異つた場合、TDF の値は大きく変るが、生物学等価 TDF の値は影響が小さいことである。Ellis のパラメータ値を採用する場合は両者とも

ほぼ等しい。

現在放医研で速中性子線治療計画に生物学等価 TDF を試用しているが、従来の臨床経験と大体一致し、治療医に受け入れられている。

## 結 論

速中性子線治療、とくに X線などの線質の異つた放射線との併用照射を含めた場合の時間的線量配分を標準化し、治療効果の相互比較を行うために生物学等価 TDF を提案し、それによる治療計画法について述べた。

生物学等価 TDF は NSD, TDF の概念を基にして求められたが、速中性子線、X線に拘らず線量に対し等効果量として表わされる。即ち、生物学等価 TDF を基に求められた  $RBE$  計算式と Field らの報告した  $RBE$  のデータと一致する。パラメータは皮膚を対象とし、速中性子線治療の正常組織の指標としてそれを用いることは現在、妥当であると考えるが、中性子線に好感受性の組織、例えば腹、胸部などの小腸、食道、頭部の眼の水晶体が含まれる場合はそれに応じた照射法を考慮する必要がある。

治療計画では生物学等価 TDF 分布及びその積分値も併せ求め、それを基に検討することも必要である。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜つた東京女子医大放射線医学教室田崎英生教授に対し、深甚の謝意を表わします。また終始適切な御指導と御協力いただいた放射線医学総合研究所臨床研究部梅垣洋一郎部長、恒元博室長、飯沼武室長、古川重夫氏、小池幸子氏、物理研究部川島勝弘主任研究官に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Ellis, F.: The relationship of biological effect to dose-time-fractionation factors in radiotherapy. *Current Topics in Radiation Research*, 4: 354—397, 1968
- 2) Ellis, F.: Dose, time and fractionation: A clinical hypothesis. *Clin. Radiol.*, 20: 1—7, 1969
- 3) Orton, C.G. and Ellis, F.: A simplification in use of the NSD concept in practical radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, 46: 529—537, 1973
- 4) Goitein, M.: The computation of time, dose and fractionation factors for irregular treat-

- ment schedules. *Brit. J. Radiol.*, 46: 529—537, 1973
- 5) Field, S.B.: The Ellis formulae for X-rays and fast neutrons. *Brit. J. Radiol.*, 45: 315—317, 1972
  - 6) 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の線量分布. *日医放会誌*, 37: 248—255, 1977
  - 7) Fowler, J.F.: Experimental animal results relating to time-dose relationships in radiotherapy and the "ret" concept. *Brit. J. Radiol.*, 44: 81—90, 1971
  - 8) Catteral, M., Thomlinson, R.H. and Field, S.B.: An investigation into the clinical effects of fast neutrons. Methods and early observations. *Brit. J. Radiol.*, 44: 603—611, 1971
  - 9) Catteral, M.: Clinical experience with fast neutrons. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 65: 839—843, 1972
  - 10) Hussey, D.H., Fletcher, G.H. and Caderao, J.B.: Experience with fast neutron therapy using the Texas A & M variable energy cyclotron. *Cancer*, 36: 65—77, 1974
  - 11) Jardine, J.H., Hussey, D.H., Boyd, D.D., Raulston, G.L. and Davidson, T.J.: Acute and late effects of 16- and 50-MeV d-Be neutrons on the oral mucosa of rhesus monkey. *Radiology*, 117: 185—191, 1975
  - 12) Field, S.B. and Hornsey, S.: RBE values for cyclotron neutrons for effects in normal tissues and tumours as a function of dose and fractionation. *Europ. J. Cancer*, 7: 161—169, 1971
  - 13) Parnell, C.J. and Bewley, D.K.: Dosimetry of the fast neutron beam produced by the MRC cyclotron. *Brit. J. Radiol.*, 49: 298, 1976
  - 14) Field, S.B., Hornsey, S. and Kutsutani, Y.: Effects of fractionated irradiation on mouse lung and a phenomenon of slow repair. *Brit. J. Radiol.*, 49: 700—707, 1976
  - 15) Hornsey, S., Kutsutani, Y. and Field, S.B.: Damage to mouse lung with fractionated neutrons and X-rays. *Radiology*, 116: 171—174, 1975
  - 16) 久津谷諫, 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—とくに生物学的等価線量の計算. *癌の臨床*, 23: 284—295, 1977

## 速中性子線治療の適応

恒元 博\*

### 緒言

厚生省の昭和51年度の死亡統計によると、悪性新生物による死亡者総数は140,840名に達し、脳血管疾患による死亡174,367名に次いで死因の第2位を維持し、3分45秒に1名の割合で悪性腫瘍患者は、疾病との苦闘の幕を閉じている。

一方、表1に示すように、胃癌による死亡は臓器部位別にみるともっとも多く、日本における特徴となっているが、10年前に比較すると人口10万人当りの死亡率は昭和50年にはわずかに減少する傾向が認められ、医学知識の普及がもたらす1つの結果かも知れない。しかし、肺癌の死亡数、および死亡率はともに10年間に倍増し、今後とも増加傾向が続くものと予測されている。さらに、肝癌は、臓器別では第3位の死亡率であり、その他の重要臓器癌の死亡率も一部を除き依然として増加し、外科手術、放射線治療、さらには化学療法に専門医の努力は未だ報われていない。今後とも各治療法の特徴をだし合って治療成績を改善していかなければならない。

放射線治療は、手術と同様に癌を局所治癒させるための重要な手段であり、局所再発をさらに減少させることが放射線治療の当面する課題である。

### 速中性子線治療の特徴

高エネルギーX線、 $\gamma$ 線、さらに電子線が放射線治療の現段階における主要な線源であり、治療装置としては、リニアアクセレーター、テレコバルト治療装置、あるいはベータートロンが主役である。その他にも、舌

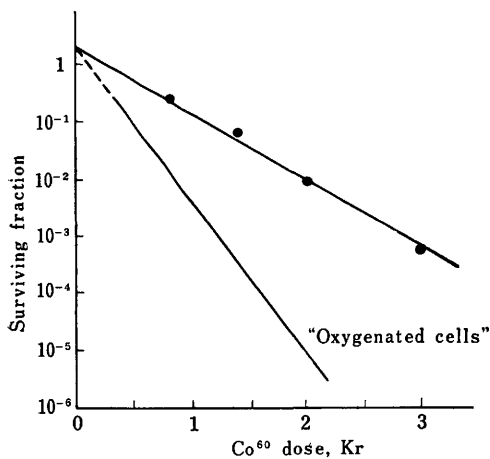
癌のラジウム針による治療、子宮頸癌の腔内照射などに代表される小線源治療も放射線治療とは不可欠であり、癌病巣に十分な放射線量を集中して癌組織を破壊するとともに、まわりの正常組織の放射線被曝を耐容線量以下に抑えることが治療技術の基本である。

一方、放射線の作用は組織中の酸素濃度によって影響される。

表1 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	1,448	1.3
食道	3,958	4.0	4,997	4.5
胃	46,385	47.2	49,857	44.8
小腸・大腸	3,033	3.1	5,828	5.2
直腸・S状結腸接合部	3,796	3.9	5,904	5.3
肝臓	8,505	8.7	10,588	9.5
脾臓	3,066	3.1	5,635	5.1
喉頭	792	0.8	862	0.8
気管・肺	7,725	7.9	14,759	13.3
骨	1,044	1.1	704	0.6
皮膚	626	0.6	704	0.6
乳房	1,995	2.0	3,289	3.0
子宮	6,689	13.4	6,075	10.7
卵巣	840	1.7	1,516	2.7
前立腺	683	1.4	1,267	2.3
膀胱	1,291	1.3	1,830	1.6
腎臓	552	0.6	940	0.8
白血病	3,159	3.2	4,164	3.7

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部 室長



● : マウスを殺した直後にX線を照射した場合  
 △ : *in vitro* で anoxic 条件における実験結果

図 1 CBA 白血病細胞の線量-細胞生残率曲線 (Hewitt and Wilson, Ref. 1)

図 1 に示すように無酸素状態における放射線の作用は酸素が充分供給されている場合よりもはるかに低下することがうかがえる。

実際に腫瘍中に分布する毛細血管より離れ、酸素供給が不十分となって壊死に陥った部分があり、その周辺には低酸素癌細胞が散在する<sup>2)</sup>。

これらの低酸素細胞はX線、 $\gamma$ 線を照射されても血管の周囲の細胞のように大きな障害を受けることなく生き残り、再発の芽となると予測される。もし、低酸素癌細胞が存在するとすれば、生物学的に有効な手段が放射線治療の臨床に採用されなければならない。

さらに放射線を照射された細胞の回復が旺盛な場合には、見掛け上放射線効果が無効に見える場合もある。

悪性黒色腫 malignant melanoma は、放射線感受性の低い、いわゆる放射線抵抗性癌の代表であるが、図 3 に示すとおり、悪性黒色腫の培養細胞にX線を照射しても、照射線量が少ない場合に生き残る細胞は多く、肩 shoulder の大きな“線量-細胞生存率曲線”が得られる。

このような放射線抵抗性癌を放射線治療すると、耐容線量を上回る大線量を照射して皮膚が潰瘍となっても腫瘍が残存することもしばしばであり、時期を選んで手術切除しなければ局所治癒とならない。

放射線治療効果を妨げる原因として、たとえば局所免疫力の低下もその1つと考えられるが、低酸素癌細胞の存在、ならびに放射線抵抗状態の癌に対する治療手段と

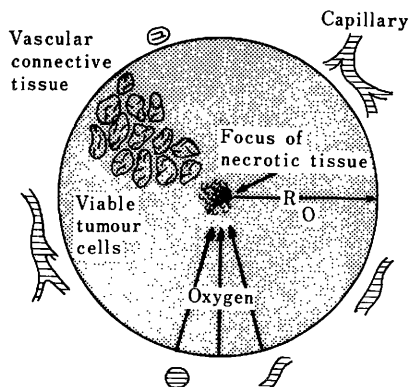


図 2 Tumor cord における壊死組織と毛細血管との関係。毛細血管から離れ、酸素の diffusion がおとろえると腫瘍細胞は壊死に陥っていく (Tannock, Ref. 2)

して、速中性子線治療に関する基礎研究が多年にわたって続けられ、速中性子線治療は臨床トライアルの段階に入っている。

### 1 速中性子線の生物学的特徴

中性子は電荷を持たない粒子であるが、生体に照射されると水素原子と衝突し、水素原子核は反跳陽子として放出され、その通路に沿ってX線よりもはるかに強いエネルギーが賦与される。すなわち、速中性子線の生物作用は反跳陽子に由来し、特徴のある効果が生れる。

1) 速中性子線の Oxygen enhancement ratio (OER) はX線よりも低い。すなわち、速中性子線の OER は 1.6~1.8 と低く、低酸素あるいは酸素供給が充分な状態における生物効果にほとんど差がない。反面 X 線による OER は 2.5~3.0 の値を示し、低酸素状態において酸素状態と同じ生物効果が得られるためには 2.5~3.0 倍の線量増加が必要である。

2) 速中性子線照射を受けた細胞の亜致死障害からの回復はX線照射の場合よりも低下する。

図 4 に示すように、速中性子線照射による線量-細胞生存率曲線の肩 shoulder はX線より小さく、照射線量が少なくてもそれに見合った生物効果が期待できる。

速中性子線治療は、以上の放射線生物効果に基づいて実施されている治療手段であり、もし腫瘍中に1%の無酸素細胞 anoxic cell が存在すると、直径 75mm の腫瘍を治療させるために、X線では 8,000rad の線量が必要であるのに速中性子線では 5,000rad でよく、速中性

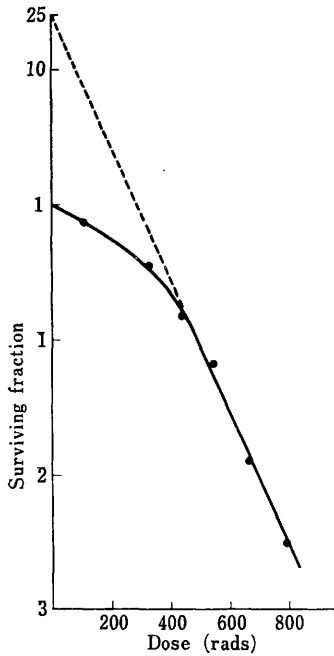


図 3 悪性黒色腫培養細胞に250kV X線を照射して得られた線量-生存率曲線 (Dewey, Ref. 3)

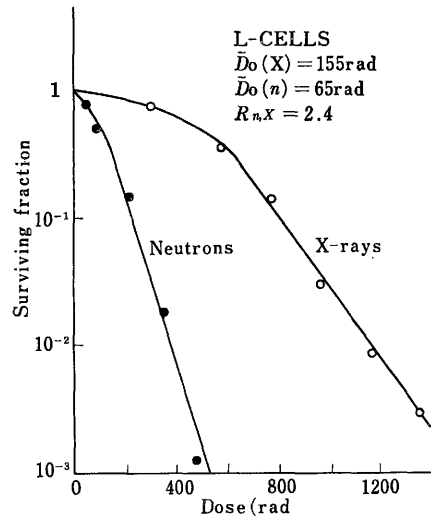


図 4 培養マウスL細胞に速中性子線, X線を照射したときの線量-細胞生存率曲線 (Schneider and Whitmore, Ref. 4)

子線にはX線の1.7倍の治療効果が予測されている<sup>5)</sup>。実験腫瘍を用いた研究によっても、速中性子線治療における gain factor は1.6<sup>6)</sup>、分割照射の場合も1.2と速中性子線治療の利益が強調されている<sup>7,8)</sup>。

一方、悪性黒色腫の実験腫瘍についてもその RBE (relative biological effectiveness) が大きく、速中性子線が放射線感受性の低い癌の治療に役立つと予測された。

## 2 速中性子線治療装置

速中性子線治療には現在2種類の装置が用いられている。

1) 医用サイクロトロン: 装置はやや大型となるが、出力が大きいで利用度が高い。初期には物理研究用の装置が速中性子線治療用に転用されたために、ビームの方向が水平で再現性にとほしかったが、最近では速中性子線治療専用の装置が製作されるようになった。

表2は現在速中性子線臨床トライアルを実施している主要な施設を示したもので、放射線医学総合研究所の装

表 2 サイクロトロンによって速中性子線治療を行なっている施設 (恒元, Ref. 9)

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

TSD: Target surface distance

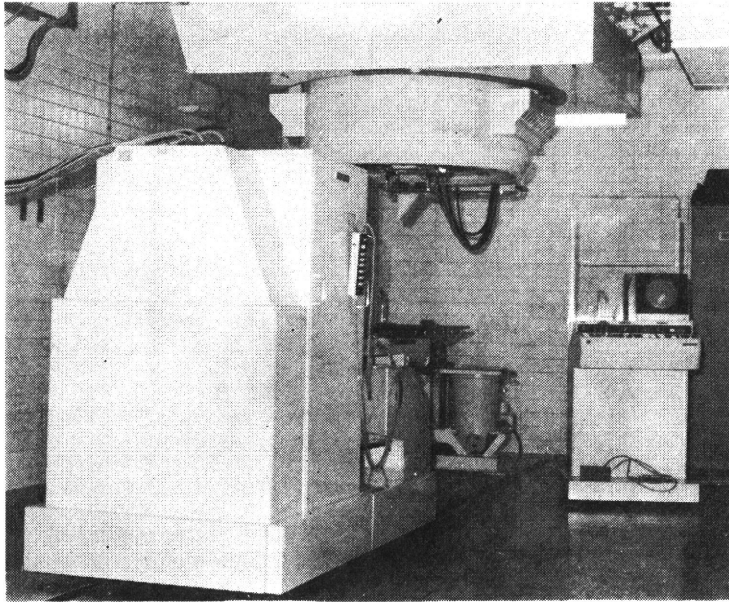


図 5 放医研における速中性子線治療用コリメーター。垂直ビームによる治療が特徴であり、シュミレーターの有機的使用が可能となっている。

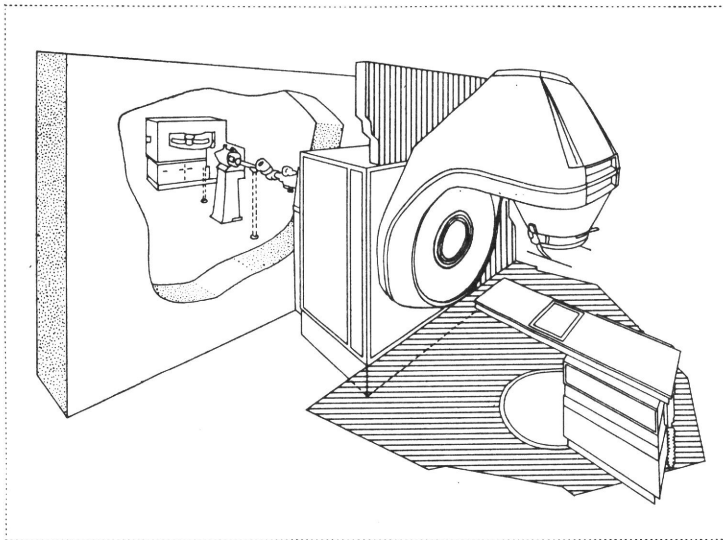


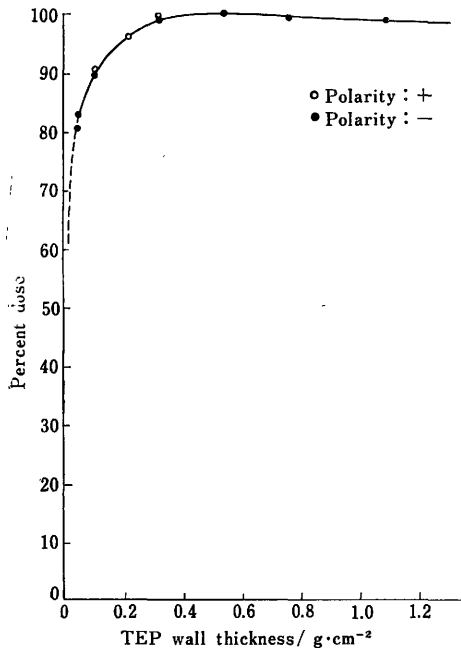
図 6 エジンバラ大学に導入された速中性子線治療用のサイクロトロン。線源部は Tumor center を中心に廻転できるので、リニアアクセレレーターとまったく同様の技術のもとに速中性子線治療が可能である。

置は垂直ビームによる治療を計画した最初であり、イギリス・エジンバラ大学では、現在の放射線治療装置とまったく同じ治療技術が応用できる、廻転型の装置が導入

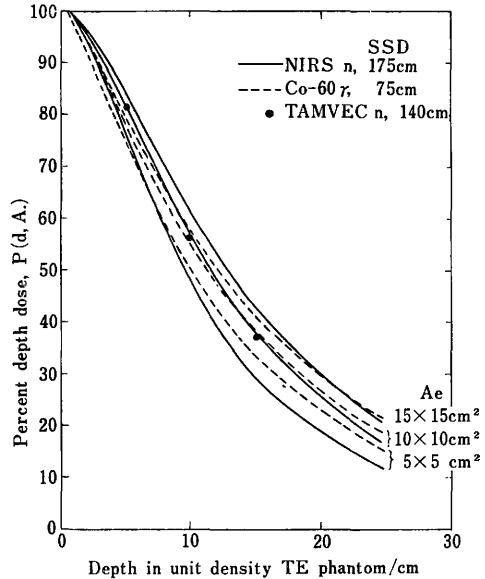
された。

速中性子線治療には、重陽子(deuteron)を加速してベリリウムのtargetに衝突させ、放出される中性子線が主





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



SSD  
NIRS n, 175cm  
Co-60 γ, 75cm  
TAMVEC n, 140cm

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.

図 7 放医研サイクロトロンによる速中性子線の深部線量と Build-up curve (星野, Ref. 10)

表 3 Neutron generator によって速中性子治療を行なっている施設 (恒元, Ref. 9)

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 (イギリス)	14	Elliott	80	7
Glasgo (イギリス)	14	Elliott	80	7
Amsterdam (オランダ)	14	Philips		
Hamburg (西ドイツ)	14	AEG	80	12
Heiderberg (西ドイツ)	14	Applied Nuclear Physics (Karlsruhe)		
Swiss	14	Haefely	85	20

TSD: Target surface distance

として用いられているが、陽子(proton)を加速してベリリウムの target に衝突させて中性子を発生させる方法も、加速器を小型化する目的のもとに研究されている。

2) Neutron generator: この装置は、重陽子を加速してトリチウム target に衝突させ、発生した 14 MeV の単色中性子線を用いる方針のもとに設計されている。加速エネルギーが 200~400kV, 電流値が 10~20mA と中性子発生の中核が小型ですむので、治療装置としては

最も適しているように思われるが、線量率が 10rad/min 前後の現状では実用性に問題がある。さらに、target にトリチウムを使用しているので、もしそれが外部に漏れるようなことがあれば、汚染は免れないし、generator から放出される中性子線の Build up maximum は表面より 2 mm 程度でもあり、skin sparing effect はサイクロトロンを利用する場合よりも劣る。線量率が低いために、Target-surface distance を充分にとれないの

表 4 速中性子線治療の対象となる疾患

---

I.	Radioresistant tumor:
	Malignant melanoma
	Soft tissue sarcoma
	Osteosarcoma
II.	Locally advanced tumor:
	Head & neck tumor (T-2 or T-3)
	Carcinoma of the esophagus
	Pancoast' tumor
	Carcinoma of the uterine cervix (T-3 or T-4 A)
	Carcinoma of the prostate (T-3 or T-4)
	Carcinoma of the urinary bladder (T-3)
	Carcinoma of the sarivery gland
	Glioblastoma multiforme

---

で、線量分布が鋭さを欠き、患者の全身被曝が増加する傾向がある。

現在 neutron generator の target 部分の改良が進められているが、線量率の問題を解決するにはかなりの時間が必要のようである。

**3 速中性子線治療の対象疾患**

速中性子線治療を開始するに際して、放医研速中性子線治療研究委員会を発足させ、放射線治療、放射線物理、放射線生物、臨床病理に関する専門家の協議を得て、第1次クリニカルトライアル要領を定め、症例の選択、治療方針、治療技術、治療効果の判定について共通する基準のもとに治療を行ない、治療成績を公正に評価することにした。

第1次クリニカルトライアルを開始してよりすでに2年以上を経過した現在、臓器別に速中性子線治療要領の作製も進められている。

すでに述べたとおり、X線、γ線を中心とする現在の放射線治療によって治療方針について論議のある局所進行癌、ならびに放射線感受性の低い、いわゆる放射線抵抗性癌が速中性子線の治療対象として選択されている(表4)。

悪性黒色腫、および軟部組織肉腫はともに放射線感受性が低く、さらに遠隔転移の時期が早いので、腫瘍がいまだ小さい時に大きく手術をしなければ局所治療も、長期生存も困難とされ、骨肉腫はまったく絶望的な疾患と考えられていた。

頭頸部癌、子宮頸部癌、泌尿器系癌の T<sub>2</sub> までの症例のほとんどが、X線治療などで評価される治療成績が得られているが、T<sub>3</sub> となり、とくに腫瘍がより大きくなると化学療法との協力があっても根治が困難となり、また

固定した所属リンパ節は予後不良の症状の1つと考えられてきた。

Glioblastoma multiforme は脳腫瘍の中でもっとも悪性度が高く、腫瘍の subtotal resection に術後放射線治療を追加する方法が最良の治療方針となっているものの、5年生存率が10%を超えることはまれである。

以上、速中性子線治療対象となった癌は、現在いずれも放射線と化学療法との併用治療によって活路が求められてきたものの、手術をする側からも、また放射線治療の立場からも満足できる治療成績は得られていない。

X線にまさる放射線生物効果に期待が有るとしても、これらの癌は速中性子線にとっても難敵であることになりはなく、難治性の癌に対する治療方針が手術、放射線治療のそれぞれの立場から見直される転機にさしかかっていると考えている。

**4 治療方針**

放射線治療は腫瘍の放射線感受性と正常組織への放射線影響のバランスの上に成立っている治療法であり、耐容線量を越えてもなお腫瘍の残存が予測される際には、手術によって腫瘍を取り除くか、他の放射線治療手段(小線源治療、腔内照射、電子線による boost 治療等)の助けを借りなければ、癌を局所治癒させることは困難である。したがって、速中性子線治療の場合にも、timing よく各種の治療法が併用されなければならない。

正常組織の耐容線量は皮膚を対象とした場合、次式で表わされる<sup>11)</sup>。

$$NSD_{(n)} = TD \times N^{-0.04} \times T^{-0.11}$$

NSD<sub>(n)</sub> ……速中性子線による nominal standard dose

TD ……Total dose

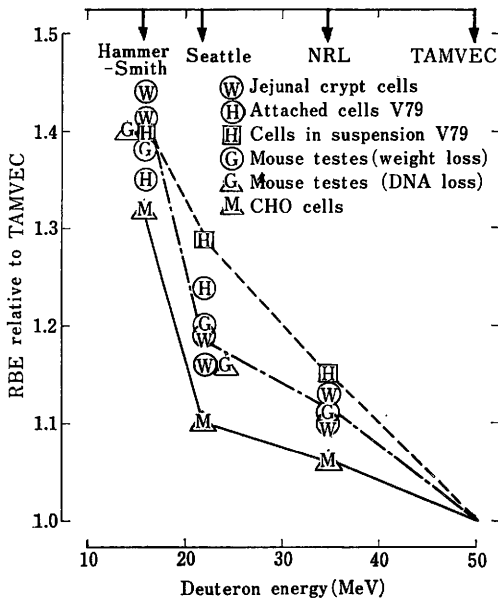


図8 速中性子線エネルギーによって相違する生物効果 (Hall, Ref. 14)

N.....分割照射数

T.....overall time

一方、週間1000 radを5分割照射する標準的放射線治療における速中性子線治療のRBEに関しては、50 MeV d→Be中性子線の場合は3.1<sup>12)</sup>、16 MeV d→Be中性子線によって、週3分割照射を行なった場合2.9<sup>13)</sup>と推定される。

速中性子線治療効果は、そのエネルギーによって異なる。図8に示すように、M. D. アンダーソン病院 (TAMVEC) の50 MeV d→Be中性子線のRBEを基準として各施設の中性子線の効果を比較すると、ハマスミス病院の16 MeV d→Be中性子線の効果は1.4と4割増となり、速中性子線治療成績を国際的に比較する際には線量の国際比較と生物効果比較が基本的な課題となっている。

図9は、日米癌協力研究、高LET部会の研究事業の一環として実施された結果の一部であり、放医研の30 MeV d→Be中性子線の生物効果とアメリカ・ワシントン D. C., NRLの35 MeV d→Be中性子線による効果とがほぼ一致することが明瞭に示されている。

放医研における速中性子線治療は、正常組織(皮膚)の耐容線量を基準として、X線に対するRBEを1.8と定め、表5に示す標準スケジュールを編成した。

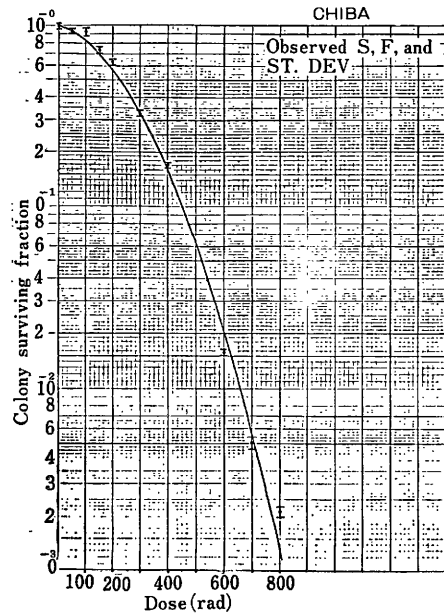


図9 Hall, E. J. によって行なわれた速中性子線生物効果の相互比較。V79 Chinese hamster cellに30 MeV d→Be (放医研), 35 MeV d→Be (NRL, Washington, D. C.) 中性子線を照射した結果、両者の生物効果は非常によく一致していることがわかる。

放射線感受性の低い悪性黒色腫、軟部組織肉腫、骨肉腫等の治療には中性子線単独治療を採用することとし、TDF 100を標準として±10%の線量増減を臨床的経過に合わせて許容することとしている。

放射線の影響は照射される volume にも関連し、volumeが大きくなるとその影響は著しい。したがって、肺癌、子宮頸癌のように照射野が大きくなる場合にはmixed beamによる治療とし、治療効果比を保つことにした。

Glioblastoma multiformeの速中性子線治療トライアルは、欧米のような速中性子線による全脳照射を採用せず、mixed beamまたは速中性子線によるboost治療を主とし、脳実質の晩期障害を軽減しようとしている。

### 5 治療成績の評価

正常組織、および腫瘍の治療による反応を客観的に評価するために、組織反応の強さ、および腫瘍退行の程度を5段階のscoreによって判定する基準を定めた。

表6は放射線による晩期反応の判定基準を示し、正常組織については、医療が必要な障害をscore 4、回復不可能な障害はscore 5として記録することになっている。

表 5 放医研における速中性子線治療スケジュール

- 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/1.5~2.0 weeks by shrinking feald.

表 6 放射線治療における晩期反応 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

表 7 は子宮頸癌を速中性子線治療した場合の腫瘍の退行と、正常組織の反応を、放医研の治療症歴登録システムを経て再現したものであり、治療の経過が動的に描かれている。

臨床治療成績

昭和50年11月より昭和52年12月までに放医研において速中性子線治療を受けた患者は 256 名である。256 名中 82名は再発癌患者であり、対症的に治療された。

表 8 は 256 名の患者の部位別分類表であり、子宮頸癌を最高に、放射線抵抗性癌、およびその他の局所進行症例がリストアップされている。

表 9 は、治療後 6 ヶ月以上を経過した患者について調査した moist desquamation (放射線による湿性皮膚炎)、を、表 10 は癌の局所治療に関する調査結果である。

皮膚反応の程度は、中性子線単独治療によってやや強いとの印象であるが、放射線感受性の低い腫瘍を主に治療したために、時には TDF 120 を越える線量が照射されたこともその原因と考えられる。速中性子線治療後持続的な皮膚の潰瘍が発生した症例はなかったが、TDF 120 を上回る線量を与えた場合にかなり強い皮下組織の障害が表われる。速中性子線治療といえども、TDF 110 ~120 の間が治療の限界である。

癌の局所治療は mixed beam 治療によってもっとも良好な率となっている。mixed beam 治療には主として局所進行癌が対象となったこと、中性子線による boost 治療には X 線治療の途中で中性子線治療に切りかえ、局所治療の可能性を高めた症例が多かったことが、その原因の 1 つと考えられる。さらに、速中性子線の遮蔽には X 線よりはるかに困難が伴い、線量分布も X 線程 sharp

表 7 子宮頸癌を速中性子線治療した際の腫瘍の退行、および正常組織反応の5段階 score による追跡結果 (荒居, Ref. 21)

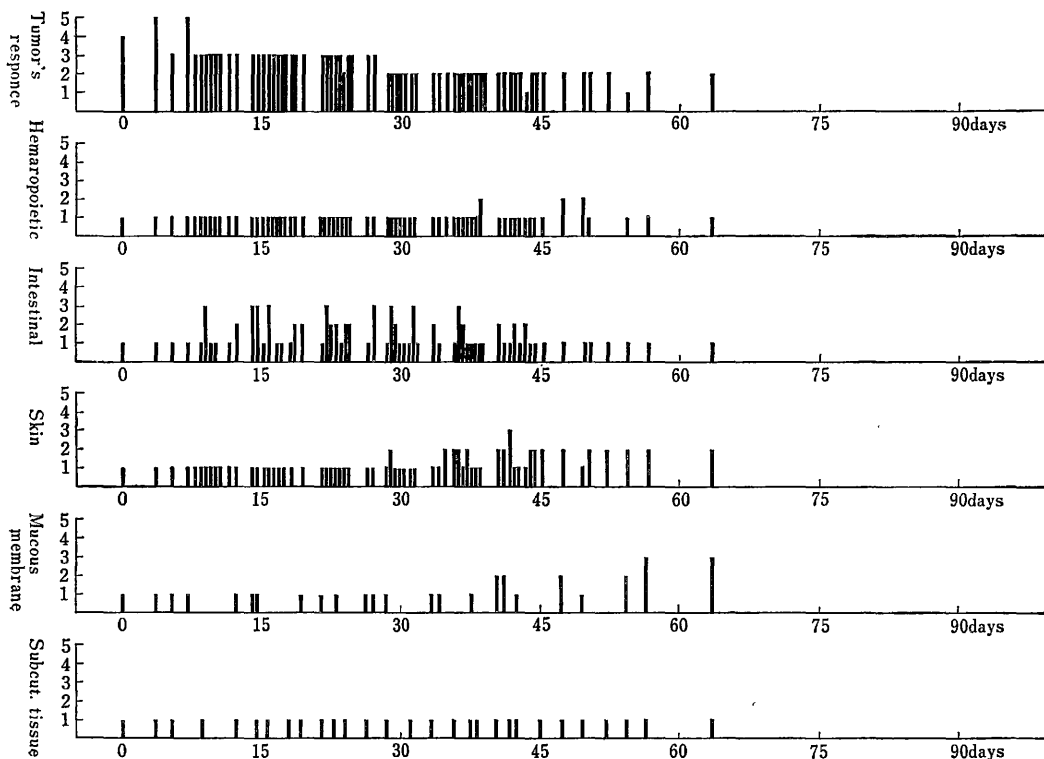


表 8 放医研における速中性子線治療患者数とその部位別分類 (Nov. 1975~Dec. 1977)

Female gynecological tumor	69 (22)
Malignant bone tumor	32 ( 8)
Carcinoma of the head & neck	32 (13)
Malignant melanoma	29 ( 7)
Carcinoma of the lung	26 ( 3)
Soft tissue sarcoma	16 (10)
Carcinoma of the esophagus	12 ( 2)
Carcinoma of the bladder	8 ( 3)
Carcinoma of the prostate	2
Malignant brain tumor	7
Chordoma	6 ( 6)
Carcinoma of the stomach	4 ( 2)
Carcinoma of the breast	3 ( 2)
Others	10 ( 4)
Total	256 (82)

( ) shows the patients suffering from recurrent tumor.

ではない。したがって、中性子単独治療よりも mixed beam, あるいは中性子線 boost 治療が線量分布がすぐれ、その原因の1つと予測する見方もある<sup>12)</sup>。

### 1 子宮頸癌

Mixed beam 治療によってX線の 5,000 rad 相当の線量を全骨盤照射し、腔内照射は従来どおり A 点線量

治療学 vol.1 no.3, 1978. (387)

表 9 30 MeV d→Be 速中性子線治療による皮膚の Moist-desquamation (Nov. 1975~Dec. 1977)

Neutron only	14/ 76	18%
Mixed beam	7/101	6%
Neutron boost	5/ 59	8%
Total cases	26/236	11%

May 1978

表 10 30 MeV d→Be 速中性子線治療による癌の 局所治癒率 (Nov. 1975~Dec. 1977)

Neutron only	24/ 76	31.5%
Mixed beam	46/101	45.5%
Neutron boost	24/ 59	40.7%
Total cases	94/236	39.8%

May 1978

表 11 悪性黒色腫の 30 MeV d→Be 中性子線による治療成績

(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).

1,100~1,300 rad (高線量率) を照射することが本トリアルの治療方針である。

子宮頸部扁平上皮癌の 18 例中局所再発は 2 例にすぎず、治療による complication も 2 例と、速中性子線治療効果はすぐれている。一方、頸部腺癌 9 例の局所再発は 5 例に認められ、症例の半数以上が再発することになり、治療方針の再検討が必要である。

## 2 悪性黒色腫

表 11 に示すとおり、悪性黒色腫 17 例の局所治癒率は 9/17 (55%) である。発生部位別の局所治癒率は頭頸部が 8/12 (66%) と良好な反面、四肢、胴部では不良であった。

症例はすべて黒色腫細胞が深達した T<sub>2</sub>、あるいは T<sub>3</sub> に属し、所属リンパ節が触れる場合があったことを考慮すると、速中性子線治療効果は X 線よりもすぐれている。しかし、17 例中 5 例が速中性子線治療の後に手術切除が必要であり、治療後に所属リンパ節転移を発見した場合があった。

以上の臨床経験に基づき、原発巣と所属リンパ節との速中性子線治療を行ない、TDF 100~110 に相当する線量によってもなお腫瘍が残存した場合には手術切除する方針のもとにトリアルを進めることにした。

図 10 は鼻梁に原発した悪性黒色腫に速中性子線を術前照射し、形成手術を行なった症例である。

(388) 治療学 vol.1 no.3, 1978.

## 3 骨肉腫

骨肉腫は発見の時期にすでに遠隔転移が存在すると考えた方がよい程予後の悪い疾患である。

まずアドリアマイシンを主とした化学療法剤を局所動注した後に、TDF 100~120 相当の速中性子線を照射し、照射後、系統的な化学療法を行なう。患肢をなるべく保存する方針であるが、経過によって amputation することとしている。

X 線 10,000rad によっても根治できないような放射線感受性の低い骨肉腫も 13 例中 12 例が病理組織学的にも肉腫細胞が認められず、図 11 に示すごとく生存率も現在のところ、他の何れの治療方針よりすぐれている。

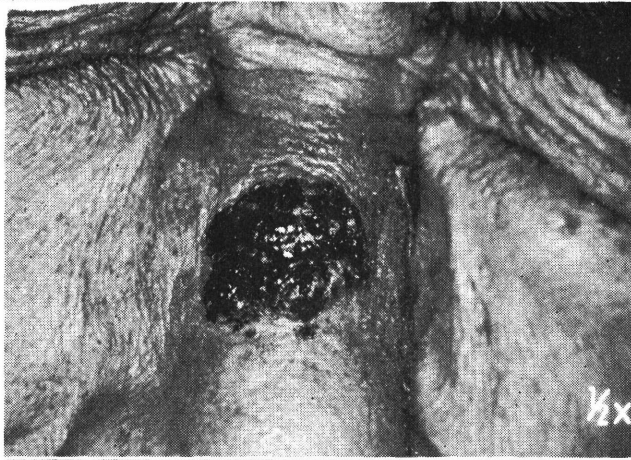
化学療法の局所動注を先行して速中性子線治療を行なうに際しては、TDF 120 を越える線量を照射すると回復不能な強い皮下組織の障害を招くおそれがある。速中性子線治療線量は TDF 120 以内に止めるべきであり、それによって治療効果も充分期待できる。

## 4 軟部組織肉腫

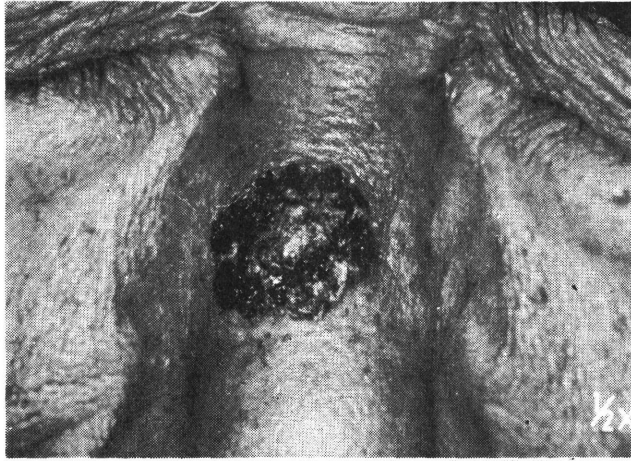
軟部組織肉腫 12 例中局所治癒は 7 例であるが、7 例のうち 5 例が術後に速中性子線治療を受けた。

軟部組織肉腫の治療方針は、腫瘍切除→術後照射が基本となっている。しかし、一次的に手術が不可能な症例は、まず放射線治療を行なって後に残存腫瘍を手術切除すべきであると考えている。

a 治療前



b 放射線治療後の所見であり治療前の Satellite は消え、黒色腫の activity も減退している。



c 手術→植皮後6ヵ月後の所見である。

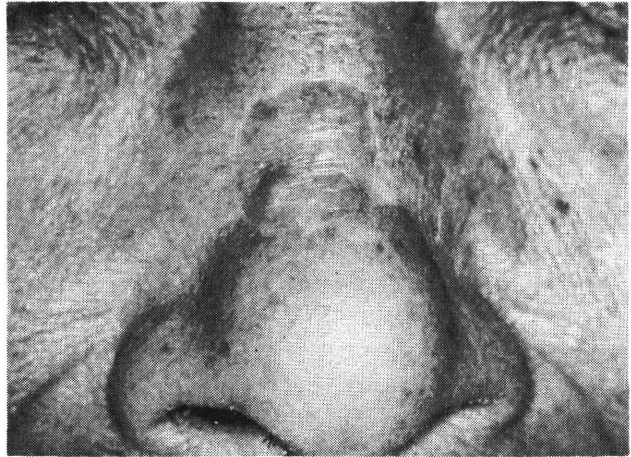


図 10 鼻梁に発生した悪性黒色腫 (74 歳, 男性, 52531): 長年にわたって存在した黒色の小さい腫瘤が悪性化したもので, 52 年 5 月の初診時には潰瘍形成が認められ, 周辺には腫瘍の非連続的な Satellite が認められる。30Mev d→Be 中性子線 650 rad n.r/5 fraction/9 days を術前照射して手術切除した。

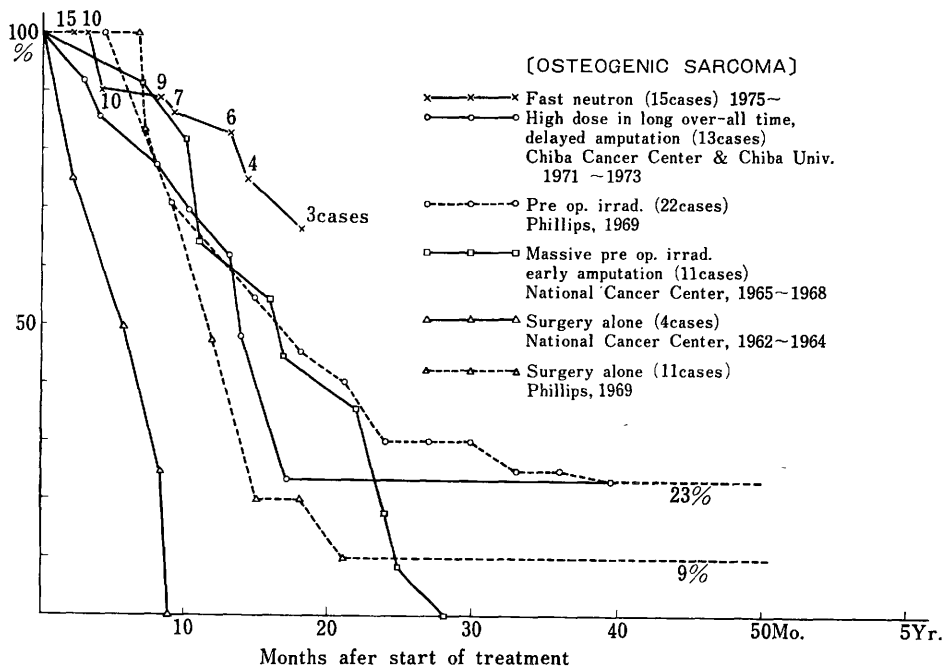


図 11 生存カーブ

### 5 食道癌

食道癌は肺癌と並んで難治性の癌の一つであり治療成績の改善は今後の重要な課題である。御厨<sup>15)</sup>によれば、国立がんセンターにおける食道癌の粗5年生存率は33%、根治放射線治療が行なわれた症例の粗5年生存率は10.8%、放医研における根治放射線治療例の粗5年生存率は5.9%である<sup>16)</sup>。術前照射による手術成績20%に放射線単独治療成績は現在のところ及ばない。放射線単独治療成績を何とか手術成績に近づけることがこのトライアルの目的である。

速中性子線治療による局所治癒は60% (6/10) と現在

良好な成績を示し、TDF 50 に相当する速中性子線量を与えて後に手術を行なう術前照射もトライアルの一つに採用して慎重に治療を進めている。X線治療により TDF 90 以下の線量では食道癌の局所治癒は困難である。

### 6 肺癌

肺野型の腺癌、扁平上皮癌、肺門腫瘤型の扁平上皮癌、およびパンコースト型の肺癌をトライアルの対象としている。

すべての癌の治療と同様に X線治療の場合 TDF 100 ~110 に相当する線量が肺癌の局所治癒には少なくとも必要であり、多少の肺線維症の合併は避けられない。X

表 12 30 MeV d→Be 中性子線によるパンコースト型肺癌の治療成績

Code	Sex	Age	Histology	RT	TDF	Score	Survival
50902	Male	61	S. C. C.	Mixed	120	1	6 Mo. (+)
51063	Male	70	A. C.	Mixed	84	2	8 Mo. (+)
51112	Female	69	S. C. C.	Mixed	116	1→4	12 Mo. (?)
51674	Male	58	S. C. C.	Boost	121	1	10 Mo.
51905	Male	65	S. C. C.	Boost		1	7 Mo.

June, 1978

S.C.C.: Squamous cell carcinoma

A.C.: Adenocarcinoma

(390) 治療学 vol.1 no.3, 1978.



表 13 Mean survival time of the patients suffering from malignant glioma treated with 16 MeV d-Be neutrons at MRC (Bloom, 1977)\*

	Radiation dose	Survival time (month)
X-rays	5,000 rad/5 Wks	13.3
	5,000 rad/6 Wks	7.2
Neutron	1,300 rad/6 Wks	7.1
	1,440 rad/4 Wks	8.8
	1,560 rad/4 Wks	12.8

\* presented at XIV ICR

表 14 頭頸部癌の進行症例についての速中性子線と X-線との controlled clinical trial の成績 (Catterall, Ref. 18)

	Total		Complete regression		Recurrence		Persisting control	
	1974	1976	1974	1976	1974	1976	1974	1976
Neutrons	52	71	38	55	0	1	38	54
Photons	50	63	16	27	9	15	7	12

$p \leq 0.001$

線治療に合併すると同程度の正常組織障害のもとに局所治癒の改善を期待してトライアルを進めている。

パンコースト型の肺癌は  $T_3$  に属し、根治的な治療方針は術前照射→手術である。速中性子線による治療成績は表 12 に示すとおりで、症状の緩解に速中性子線は充分役に立っている。

一方、腺癌、扁平上皮癌について治療を進めているが、速中性子線の boost 治療によって局所治癒し、長期生存中の症例を足がかりとして治療方針を再検討中である。

### 7 Glioblastoma multiforme

速中性子線による mixed beam 治療によって2年間健在な1症例がある。イギリスにおける Controlled study の結果は表 13 に示すように、X線 5,000 rad/5 週と速中性子線 1,560 rad/4 週とがほぼ匹敵する治療成績となっているが、速中性子線治療による痴呆などの合併症は X線治療よりも著しかったとのことである<sup>17)</sup>。

放医研では6例の速中性子線治療症例中、死亡は1例であり、現状における好成績は、速中性子線による全脳照射に代えて、照射野を可能な限り限局させ、そして mixed beam または boost 治療としたことによるのかも知れない。

### 8 その他

頭頸部癌の中で頸部の固定リンパ節に対する治療とし

て速中性子線の治療効果は著明であり、 $T_3N_1$  の舌癌についてはラジウム針の刺入が localized させた腫瘍への boost 治療として必要であろう。

膀胱癌の  $T_3$  は速中性子線治療対象として選択され、治療後、まったく無症状に経過している症例がある。

脊索胚 Chordoma は手術をして再発を繰返す厄介な腫瘍であるが、症例によって、速中性子線は症状緩解のすぐれた手段となり得る場合もある。

## 討 論

物理研究用のサイクロトロンを使用して再開された速中性子線治療は、1968年以來すでに10年を経過し、治療適応、ならびに治療による利益と限界も徐々に明らかになってきた。

Catterall<sup>18)</sup> によって実施された頭頸部進行癌に対する controlled clinical trial によると、表 14 に示すように、速中性子線治療による局所治癒は X線よりも明らかにすぐれている。

反面、正常組織の fibrosis は X線より低くはなく、Hussey<sup>19)</sup> によれば、2,000 rad  $\gamma$ /6.5 週以下の線量では再発が、2,150 rad  $\gamma$ /6.5 週以上では合併症が増加する。すなわち、速中性子線治療は至適線量の幅の極めて狭い治療手段であるので、経験をつんだ治療医によって進められなければならない。

治療学 vol.1 no.3, 1978. (391).

さらに、速中性子線治療は加速器に詳しい物理研究者、放射線生物研究者との協力のもとに進歩してきた手段であって、漸く実用的な速中性子線治療装置が病院内に導入されるようになり、特殊な治療と見られがちであった速中性子線治療も定着する傾向にある。

一方、放射線感受性は癌の大きさによって影響され、microscopic な病巣は 5,000 rad/5 週の X 線量によって十分に治癒させることが可能である<sup>20)</sup>。乳癌の治療のように、原発腫瘍は手術し、所属リンパ節領域は術後照射すること、あるいは頭頸部癌の所属リンパ節への治療方針、直腸癌の術後照射など、手術と放射線治療との結びつきはきわめて密接である。

臨床トリアルによって速中性子線による腫瘍の退行は X 線よりもすぐれていることが明らかにされつつある

(392) 治療学 vol.1 no.3, 1978.

## 文 献

- 1) Hewitt, H. B. & Wilson, C. W.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **95**: 818~827 (1961)
- 2) Tannock, L. F.: *Br. J. Radiol.* **45**: 515~524 (1972)
- 3) Dewey, D. L.: *Br. J. Radiol.* **44**: 816~817 (1971)
- 4) Schneider, D. O. & Whitmore, G. F.: *Radiation Res.* **18**: 286~306 (1963)
- 5) Fowler, J. F., Morgan, R. L. et al.: *Br. J. Radiol.* **36**: 77~80 (1963)
- 6) Bewley, D. K.: *Radiology* **86**: 251~257 (1966)
- 7) Fowler, J. F., Denekamp, J. et al.: *Br. J. Radiol.* **45**: 237~249 (1972)
- 8) 恒元 博, 久津谷謙ほか: 日医放会誌 **35**: 1116~1124 (1975)
- 9) 恒元 博: 原子力工業 **24**: 35~41 (1978)
- 10) 星野一雄, 川島勝弘ほか: 日医放会誌 **37**: 248~255 (1977)

が、速中性子線治療の適応は部位別の治療専門医との討議によって、より一層明らかにされると考える。

## 結 論

放射線治療は、手術、その他の治療との密接な協力のもとに癌の有力な治療手段としての実績を重ねているが、放射線感受性の低い癌に対する治療方針について、基礎的に、また臨床的に研究がつけられている。

速中性子線は、高 LET 放射線治療線源として最初に登場し、臨床トリアルが続けられ、治療効果は X 線よりも良好である。反面、至適線量域が狭いために適応を厳重に選択しなければならない。

速中性子線治療には、陽子、 $-\pi$  中間子、そして重粒子線治療の橋渡しとして、重要な役割があると考えている。

- 11) Field, S. B.: *Br. J. Radiol.* **45**: 315~317 (1972)
- 12) Caderao, J. B., Hussey, D. H. et al.: *Cancer* **37**: 2620~2629 (1976)
- 13) Catterall, M., Rogers, C. et al.: *Br. J. Radiol.* **44**: 603~611 (1971)
- 14) Hall, E. J.: *Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys.* **3**: 195~201 (1977)
- 15) 御厨修一, 梅垣洋一郎ほか: 日医放会誌 **36**: 403~419 (1976)
- 16) 碓井貞仁, 荒居竜雄ほか: 癌の臨床 **21**: 43~50 (1975)
- 17) Bloom: XIV Int. Nat. Congress of Radiology, Rio de Janeiro, Brasil (1977)
- 18) Lateral, M.: *Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys.* **3**: 247~253 (1977)
- 19) Hussey, D. H., Parker, R. G. et al.: *Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys.* **3**: 255~260 (1977)
- 20) Fletcher, G. H.: *Radiology* **127**: 3~19 (1978)
- 21) 荒居竜雄, 福久健二郎: 私信

治療学 vol.1 no.3, 1978. (393)

## RESULTS OF CLINICAL APPLICATIONS OF FAST NEUTRONS IN JAPAN\*

H.Tsunemoto\*, Y.Umegaki\*, Y.Kutsutani\*, T.Arai\*\*,  
S.Morita\*\*, A.Kurisu\*\*, K.Kawashima\*\*\*, and T.Maruyama\*\*\*

\*Div. Cli. Res., \*\*Div. Hosp., \*\*\*Div. Physics,  
Nat. Inst. Radiol., Sciences, Chiba City, Chiba, Japan

### ABSTRACT

Clinical trials with fast neutrons were carried out to estimate the indications and schedules for high LET radiation therapy. Local control rate and incidence of moist desquamation of the patients surviving more than 6 months after completion of therapy was 39.8% and 11% respectively. Radioresistant tumours, such as malignant melanoma, soft tissue sarcoma or osteosarcoma, and locally advanced tumours have responded well to fast neutrons whereas late reactions of the normal tissues were slightly severer after fast neutron therapy than those after low LET irradiations. It is suggested that improvement of the dose distributions will be indispensable to make the best use of high LET radiation therapy.

### INTRODUCTION

Fast neutron therapy has been advocated because of the radiobiological properties of fast neutron beams, i.e. low oxygen enhancement ratio or low repair capability of the irradiated cells. On the other hand, it was suggested that the late radiation damage of the normal tissue following fast neutron therapy would be more severe than that developed after X-irradiation. The results of clinical trials with fast neutron beams which have been carried out at various radiotherapy centers suggest that the effect for local control of the tumors would be superior in fast neutron therapy than in X-ray therapy, while the difference of the radiation doses associated with local failure and complication might be smaller in the former. In Japan, a clinical trial with fast neutrons has been initiated at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS) in November, 1975, which was followed by the Institute of Medical Sciences (IMS), Tokyo University, in November, 1976. The trials aimed at the assessment of local control of the tumor and late radiation damage of the normal tissues following fast neutron therapy.

### CHARACTERISTICS OF THE BEAM

A fast neutron beam, generated by bombarding a thick Beryllium target with 30 MeV deuterons was used at NIRS. The fast neutron therapy has been carried out by applying a vertical beam, obtained by bending deuteron beams through a magnet. The dose rate was 42 rad (n,  $\beta$ )/min. per 30  $\mu$ A for 11.4x11.4 cm

- - - - -

\*Presented at 3rd Meeting on fundamental and practical aspects of fast neutrons and other high LET particles in clinical radiotherapy, 13-15, September, 1978, The Hague, Netherlands

field at STD 200 cm. Gamma ray contamination was estimated to be less than 4% in the beam.

The maximum build up of the fast neutron beam was seen at 6 mm below the surface and the depth dose curves obtained at TSD 175 cm were almost the same as those for Telecobalt  $\gamma$ -rays at SSD 75 cm.

INDICATIONS FOR FAST NEUTRON THERAPY

Radioresistant tumors and locally advanced tumors have been candidated for this trial.

For carcinoma of the uterine cervix, a modified randomization study was adopted. In this case, the patients referred to the hospital, when the machine was in operation, were subjected to fast neutron therapy, whereas the patients referred during the scheduled maintenance service period of the machine were treated with X-rays. For other types of malignancy, the trial was done as a non-randomized study.

TREATMENT SCHEDULE AND EVALUATION OF THERAPY

The relationships between dose and fractionation for treatment schedules of neutron therapy are shown in Table 1.

TABLE 1 Treatment Schedule for Fast Neutron Therapy

I. Fast Neutrons 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 Schedule:

	Mon.	Tue.	Wed.	Thu.	Fri.	Sat./Sun.
Radiation	N	X	X	X	N	0
Dose	80	170	170	170	80	0
	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 field.

These factors have been decided by considering the fact that the RBE value at the tolerance dose (NSD) of normal tissue (skin) for neutrons relative to X-rays would be 1.8. To express the therapeutic results of X-rays and fast neutrons on a same scale of biological effect, a criterion characterized by TDF X-ray equivalent ( $TDF_n(x_{eq})$ ) is introduced.

$$TDF_n(x_{eq}) = R_{tol} TDF_n = 3.01 \cdot 10^{-2} d_n^{1.176} t_n^{-0.129} \tag{1}$$

$$TDF_x = d_x^{1.538} t_x^{-0.169} \cdot 10^{-3} \tag{2}$$

where  $TDF_n$  is the TDF of neutrons,  $R_{tol}$  is the ratio of TDF at full tolerance level of X-rays to that of neutrons (= 30.1),  $d_n$  and  $d_x$  are the dose per fraction of neutrons and X-rays in rad respectively, and  $t$  is the time interval in days.

For mixed schedule or neutron boost, TDF X-ray equivalent ( $TDF_{total}$ ) is calculated as follows:

$$TDF_{total} = \sum_{i=1}^{N_n} TDF_{n(xeq)_i} + \sum_{j=1}^{N_x} TDF_{x_j} \quad (3)$$

where  $N_n$  and  $N_x$  are the number of fractions of neutrons and X-rays, respectively. Therapy with fast neutrons only was mainly applied in the treatment of radioresistant tumors. On the other hand, mixed schedule technique or fast neutron boost was used for the patients, requiring a relatively large treatment volume to be irradiated, such as carcinoma of the uterine cervix or carcinoma of the lung. Glioblastoma multiforme was treated with mixed beam or fast neutron boost.

Early or late effects of fast neutron therapy was recorded by a scoring system consisting of five steps. An example of late reactions for tumor or skin is shown in Table 2. For normal tissues, the reactions classified as score 3 mean the disease to be manageable by a conservative treatment, whereas the reactions diagnosed as score 4 or 5 are diseases requiring a continuous medical care or incurable disease, respectively.

TABLE 2 Late reaction scores for Tumor and Skin following Radiation therapy

- 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.

## RESULTS

Between November, 1975 and July, 1978, 352 patients were treated at NIRS and 78 patients at IMS. The largest number of the patients in this series were patients suffering from carcinoma of the uterine cervix. Local control rate and incidence of moist desquamation for the patients surviving over 6 months after completion of the therapy are summarized in Table 3. The higher local control rate for fast neutrons only in comparison to that for other modalities would be explained by the fact that the patients referred to this method were mainly those who were suffering from radioresistant tumors. On the other hand, higher local control rate obtained in mixed beam or neutron boost therapy when compared to those treated by fast neutron only might be a

consequence of the improvement of dose distribution within the target volume. Moist desquamation developed in 18 per cent of the patients treated with fast neutrons only.

However, ulceration of the skin has not been observed in this series.

TABLE 3 Local Control Rate and Moist Desquamation of the Skin Following Fast Neutron Therapy (Nov. 1975 - Dec. 1977). Evaluated in May 1978. (NIRS)

	LOCAL CONTROL		MOIST DESQUAMATION	
Neutron only	24/76	31.5%	14/76	18%
Mixed beam	46/101	45.5%	7/101	6%
Neutron boost	24/59	40.7%	5/59	8%
Total cases	94/236	39.8%	26/236	11%

1. Radioresistant tumors  
Malignant Melanoma.

Recently, radiobiological studies have suggested that the radioresistant feature of malignant melanoma cells might be explained by the wide shoulder of the dose survival curve for cultured human malignant melanoma cells, whereas fast neutrons, characterized by the lower repair capability for irradiated cells, would be effective to destroy this radioresistant tumor cells (Dewey, 1971). In this clinical trial, a dose of TDF 100-120 was given to the primary tumor.

As shown in table 4, the local control rate for the malignant melanoma arising from the head & neck seems to be almost the same as those obtained in the disease of the trunk or extremities, while the regression of the melanoma following fast neutron therapy were more marked in the head & neck than the other sites.

This result might support the suggestion proposed by Veronesi or Mishima of a strong dependence on the site (Veronesi et al., 1971; Mishima, 1967).

TABLE 4 Result of Fast Neutron Therapy for Malignant Melanoma at NIRS

Local Control Rate:

All Cases	Head & Neck	Extremity	Trunk	Others
12/23	9/16*	2/4	1/2	1/1

\* 7 patients have received surgical procedures for the residual tumor.

Soft Tissue Sarcoma

Of 12 patients, 7 have been in local control, 5 of which received fast neutron therapy post-operatively (Table 5).

Complications were seen in 4 patients. It was our impression that fibrosis

developed in the subcutaneous tissue following fast neutron therapy would be slightly severer than those following X-rays.

TABLE 5 Result of Fast Neutron Therapy for Soft Tissue Sarcoma at NIRS

No. of Cases	Local Control	Failure	Complication
12	7	5	4

(June, 1978)

### Osteosarcoma

Osteogenic sarcoma has been considered to be an incurable disease, because of their radioresistant feature and distant metastases in an early stage. Local infusion of a chemotherapeutic agent, such as Adriamycine followed by fast neutron therapy was the treatment of choice of this trial. After completion of the radiation therapy, a systemic chemotherapy has been applied at regular intervals.

Table 6 shows local control rates of the patients suffering from osteosarcoma treated with 30 MeV d-Be neutrons, according to the histological examination. There was a difference in radiosensitivity between osteosarcoma and chondrosarcoma. The severe late reactions were seen in the subcutaneous tissue within the treated area, when a dose over TDF 120 had been applied.

TABLE 6 Local Control of Osteosarcoma Following Fast Neutron Therapy, According to Histological Examination (NIRS)

	No. of Cases	Tumor Cell		Control rate
		Negative	Positive	
OSTEOSARCOMA	13	12	1	12/13
CHONDROSARCOMA	2	1	1	1/2
Total	15	13	2	13/15

(March, 1978)

### 2. Locally Advanced Tumor Carcinoma of the Uterine Cervix

The patients suffering from Stage III-B and stage IV-A of carcinoma of the uterine cervix were candidated in this trial. These patients received a whole pelvic irradiation with a dose equivalent to 5000 rad of X-rays in mixed beam, combined with a high dose rate intracavitary irradiation of 1000 - 1300 rad at point A. Local failure following fast neutron therapy seems to be lower than that obtained by low LET radiation therapy, while the complications were observed more frequently in high LET radiation therapy (Table 7).

In the case of adenocarcinoma of the uterine cervix, the results of fast neutron treatment were disappointing contrary our expectation. Therefore, reconsideration of the policy for this disease is necessary.

TABLE 7 Results of Radiation Therapy with Fast Neutrons or X-Rays for Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix, Stage III and IV A. (NIRS)

SERIES	No. of CASES	LOCAL FAILURE	REMOTE METASTASIS	No. of DEATH or AWD*	COMPLICATION	
					RECTUM	BLADDER
FAST NEUTRONS	20	3/20 (15%)	2/20 (10%)	4/20 (20%)	5/20 (25%)	2/20 (10%)
X-RAYS	32	6/32 (19%)	5/32 (16%)	11/32 (34%)	5/32 (16%)	1/32 (3%)

\* Alive with disease.

(June, 1978)

Carcinoma of the Esophagus

The patients with disease classified as superficial or serrated type of tumor were included in the study, whereas the patients with the lesion over 10 cm long and with penetrated lesion were excluded.

Of 10 patients who received radiation therapy, either mixed schedule or fast neutron boost, 60% were estimated as the local control but with marked complications (Table 8).

In the case of pre-operative irradiation, the tumor was removed surgically after a dose of TDF 50 of fast neutrons.

TABLE 8 Results of Fast Neutron Therapy for Carcinoma of the Esophagus at NIRS

Radiation Therapy Alone (10 cases)

	No. of Cases	Local Control	Local Failure	Complication
Mixed beam	7	4	3	-
Neutron Boost	3	2	1	-
	10	6(60%)	4(40%)	-

(March, 1978)

Carcinoma of the Lung

The effect of fast neutron beam on Pancoast' tumor was appreciable with respect to local control of the tumor and also relief of the pain. The marked effects of fast neutrons were observed in the treatment of adenocarcinoma of the lung. However, the complications, characterized by severe fibrosis of the lung are considered to be more marked in fast neutron therapy than those produced by X-rays. Therefore, boost therapy applying fast neutrons was recommended as a modality for carcinoma of the lung.



### Malignant Glioma

Mixed schedule or boost therapy of fast neutrons were used for the patients suffering from glioblastoma multiforme. This is because of the fact that the survival of the patients who received a whole brain irradiation of fast neutrons did not improve at all and that severe gliosis of the brain tissue developed. A dose equivalent to 5000 - 6000 rad X-rays was delivered to the tumor tissue in shrinking field technique.

Of 7 patients, 6 survived after completion of the therapy.

The longest survivor was a 16 year old female patient. She is enjoying her life actively over 2 years following radiation therapy. Fast neutron therapy seems to be a promising modality for the radioresistant malignant glioma, if the indication and the radiotherapy technique is appropriate.

### Head & Neck Tumor

Fast neutron therapy was tried in the cases of carcinoma of the tongue, T<sub>3</sub>, and the fixed cervical lymph nodes.

However, an interstitial radiotherapy was necessary to manage the residual tumor, even though the large T<sub>3</sub> carcinoma of the tongue had well responded to high LET radiation.

### Carcinoma of the Urinary Bladder and Prostate

T<sub>3</sub> carcinoma of the genitourinary organs was treated with mixed schedule or fast neutrons only.

Of five patients suffering from carcinoma of the prostate, 3 were diagnosed as local control without severe late complication.

### DISCUSSION

Clinical trials suggest that the local control rate was improved by applying high LET radiation but that the dose over TDF 120 would bring forth severe late radiation damages.

The tumors which are considered to be difficult to eradicate by radiation therapy, even with fast neutrons, have to be removed surgically after radiation treatment when it is accessible. Therefore, the appropriate selection of the indications as well as close collaboration with other oncologists are necessary to promote fast neutron therapy. On the other hand, it was suggested that improvement of the dose distributions would be indispensable to make the best use of high LET radiation therapy.

### REFERENCES

- Dewey, D.L., (1971). The radiosensitivity of melanoma cells in culture. Brit. J. Radiol., 44, 816.
- Mishima, Y., (1967). Melanocytic and neurocytic malignant melanomas, cellular and subcellular differentiation. Cancer, 20, 632 - 649.
- Veronesi, U., Cascinelli, N. and Preda, F., (1971). Prognosis of malignant melanoma according to regional metastasis. Am. J. Roentgenol., 111, 301 - 309.

## 放医研における速中性子線治療とその評価

恒元 博\* 荒居 竜雄 森田 新六\*\*  
石川 達雄\*\*\* 中野 政雄\*\*\*\*

### はじめに

放医研において速中性子線治療臨床トライアルが開始されてから2年を経過し、その利点と問題点、あるいはその限界も徐々に明らかになってきた。速中性子線の特徴、OER (oxygen enhancement ratio) が低く、照射細胞の sublethal damage および PLD の repair が抑制されること、が癌の局所コントロールの改善に生かされるか否かを検討することがこのトライアルの目的であった。

さらに、速中性子線治療による正常組織反応、とくにその晩発効果に、この治療の成否がかかっている。少なくとも半年以上経過追及のできた症例を中心に、速中性子線治療の現況を検討し、評価する。

### 1. 材料および方法

速中性子線治療対象となる癌の選択、ならびに治療方針、治療効果の判定はすべて放医研速中性子線治療研究委員会の定める方針にした<sup>1)</sup>。

速中性子線治療の対象となる疾患は表1に示すとおり、放射線抵抗性腫瘍と局所進展癌であり、遠隔転移のある症例は速中性子線治療の対象とせず、再発癌については、対症的治療を主とし、トライアルの評価には原則として含めない。速中性子線治療は、30 MeVd-Be 中性子線によつて実施し、TCD 200 cm における線量率は、Field size 11.4×11.4 cm, 外部電流値 30 μA の条件で 44 rad/min である。

a) 速中性子線単独治療 Neutron only, b) mixed beam, c) 中性子線による boost などの異なる3種類の治療スケジュールによる治療効果を相互比較するために、皮膚の耐容線量に関する速中性子線のX線に対する

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

\*\* 放射線医学総合研究所病院部

\*\*\* 千葉大学医学部第二外科学教室

\*\*\*\* 千葉県がんセンター放射線治療部

表 1 Disease for Clinical Trial with Fast Neutrons (NIRS)

I. Radioresistant tumor:
Malignant melanoma
Soft tissue sarcoma
Osteosarcoma
II. Locally advanced tumor:
Head & neck tumor (T-2 or T-3)
Carcinoma of the esophagus
Pancoast' tumor
Carcinoma of the uterine cervix (T-3 or T-4A)
Carcinoma of the prostate (T-3 or T-4)
Carcinoma of the urinary bladder (T-3)
Carcinoma of the sarivery gland
Glioblastoma multiforme

表 2 Result of Fast Neutron Therapy for Carcinoma of the Uterine Cervix, T-3, T-4A (November, 1975—March, 1977)

Number of patient	Local control			Reurrence
		Complication	Metastasis	
18	11	2	3*	2

\* One patient expired. (August 1977)

RBE (relative biological effectiveness) を1.8と定め、治療線量を TDF<sup>2,3)</sup> 値に換算して表すことにした。

### 2. 治療成績

#### 1) 子宮頸癌

子宮頸部、扁平上皮癌に対する速中性子線治療成績には期待が持てる。

表2に示すように、T3, T4-A に属する新鮮症例18例中16例が局所コントロールされ、局所再発は2例に認め

表 3 Result of Fast Neutron Therapy for Adenocarcinoma of the Utrine Cervix (NIRS)  
(November, 1975-March, 1977)

Number of patient	Local control			Recurrence
		Complication	Metastasis	
9	1	—	3*	5*

\* One patient expired. (August, 1977)

表 5 Carcinoma of the Lung (Adenocarcinoma) treated with 30 MeV<sub>d-Be</sub> Neutrons

Code	Stage	Age	Sex	RT	Radiation therapy		TDF	Survival
					( X-rays )	( Neutrons )		
50792	T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	73	Female	Boost	(5,000 rad/25 f,	400 rad/ 5 f)/46 d	110	20 Mo
50867	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	49	"	Mixed	(2,400 rad/12 f,	960 rad/12 f)/35 d	92	—
51090	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	74	"	"	(4,080 rad/23 f,	960 rad/12 f)/36 d	115	4 Mo <sup>+</sup>
51143	T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	63	Male	"	(4,440 rad/24 f,	720 rad/ 9 f)/51 d	102	4 Mo <sup>+</sup>

(NIRS, January, 1978)

られたにすぎず、2例に complication が認められた。しかし、子宮頸部腺癌の9例中5例が局所再発し、その成績は扁平上皮癌症例よりも不良である(表3)。

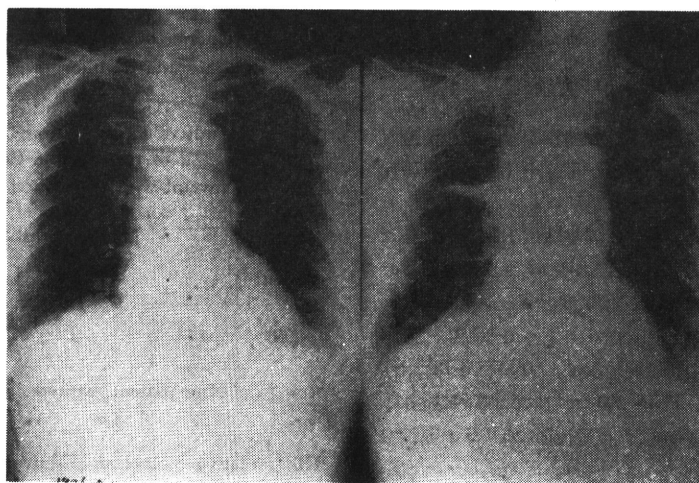
現在、子宮頸癌は、Mixed beam 法(月、金曜日は速中性子線 80 rad, 火、水、木曜日はX線 170 rad)によ

表 4 Carcinoma of the Lung as an Indication for Clinical Trial with Fast Neutrons (NIRS)

- I) Hilar and Perihilar Tumors:
- II) Peripheral Tumors: Adenocarcinoma & Squamous cell carcinoma.
- III) Tumor of the Apex: Pancoast's syndrom.

# Patients suffering from remote metastasis or aged over 75 years are excludud from this trial.

つて、5,000 rad X線相当の線量を与え、腔内照射を追加する線量配分を基本スケジュールとしているが、腺癌症例について、速中性子線とX線との線量配分の方法について再検討するなどの対策が必要と考えている。



(A) (B)

図 1 73 year old, female (50791)

Carcinoma of the lung in upper lobe (r), adenocarcinoma. Radiation therapy was carried out by fast neutron boost, 5,000 rad of X-rays followed by 400 rad (n,  $\gamma$ ) neutrons in 4 fractions. The primary tumor and the fixed lymph nodes at paratracheal region were disappeared and the patient was well without disease in 20 months after completion of the therapy. (A): Before therapy. (B): After therapy.

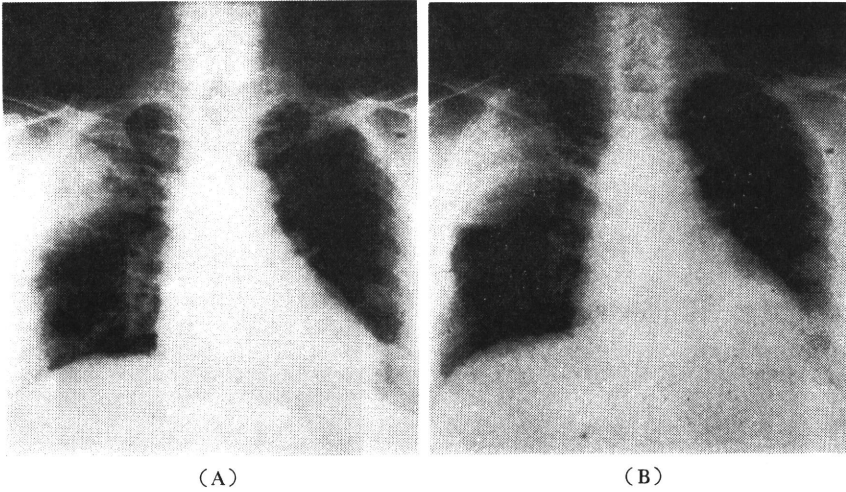


図 2 74 year old, female (51090)

Carcinoma of the right upper lobe, adenocarcinoma. This patient was treated with mixed beam and the radiation dose was equivalent to TDF 115. The large tumor mass could not be controlled by this method. (A): Before therapy. (B): After therapy.

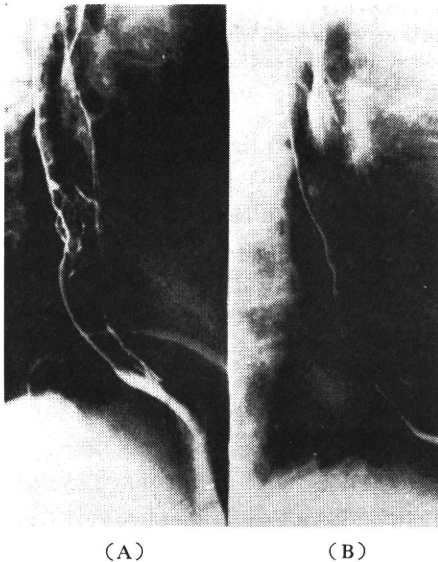


図 3 76 year old, male (51374)

Carcinoma of the esophagus. In this patient, a equivalent tumor dose of TDF 106 was delivered by mixed beam. No tumor cells were seen in the specimens obtained after completion of the therapy.

## 2) 肺癌

肺癌については、表 4 に示す症例をトライアルに含め、遠隔転移のある症例は除外している。75歳以上の高

年齢の患者に対する根治的放射線治療は無理だとの意見が多い。肺癌16例にトライアルはすすめられているが、腺癌の4症例について治療効果を検討する。

T2N2M0 に属する73歳、女性 (50791) の腺癌は、気管に密着した転移リンパ節があるために手術不能と判定され、X線 5,000 rad を与えた後に速中性子線 400 rad が原発巣に boost 治療された。この肺癌は局所コントロールされ20カ月を経た現在患者は健在である (図1)。

症例 51090 (74歳、女性) は6カ月以上にわたって丸山ワクチンの単独投与を受け、初診時には図 2-A のように巨大な腫瘍となり、mixed beam 治療によつて、TDF 115相当の線量を与えたにもかかわらず、図 2-B に示す治療直後の所見のように腫瘍の縮小はそれほど著しくなく、4カ月後に死亡した。

根治的に放射線治療が実行される肺癌について、化学療法が同時に、治療前後に必要な場合がある。この症例も、化学療法の併用が必要であつたかも知れない。

パンコースト型肺癌に伴う臨床症状の改善には速中性子線治療は役立つ。しかし、これらの症例は T3 のカテゴリーに入り、予後の改善に速中性子線が役立つことができるか、あるいは手術との共同作業に意義を見せるかなど、今後に残された問題も多い。

## 3) 食道癌

食道癌は、主として mixed beam によつて治療されているが、局所コントロールさせるためには TDF100~110 に相当する線量が必要である。図 3 は、鋸歯型の中

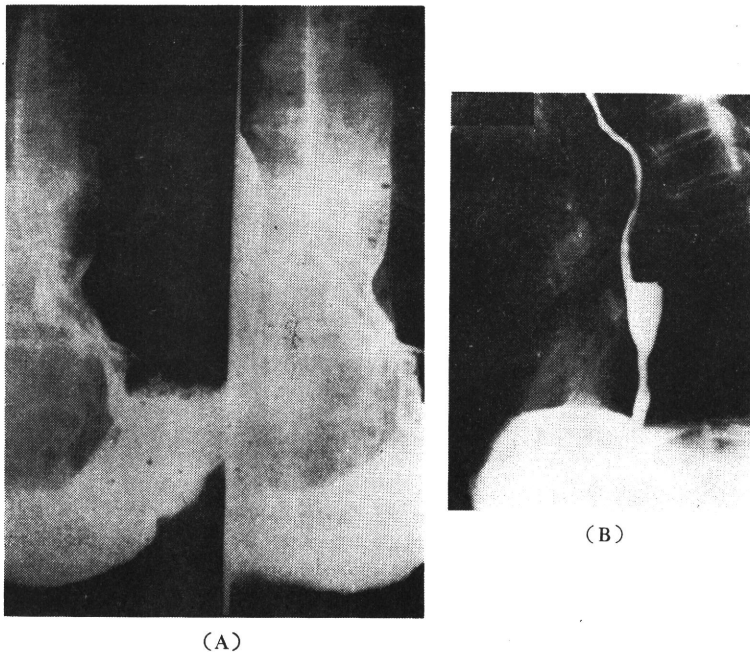


図4 67 year old, male (51084)  
Carcinoma of the cardia of stomach. The patient was treated with mixed beam, TDF 127. The tumor has been controlled until the end of his life.  
(A): Before therapy. (B): After therapy.

部食道癌(76歳, 男性...51374)の1例を示し, TDF 106に相当する線量が与えられ, 局所コントロール状態が持続し, 治療による障害は認められない。しかし根治放射線治療を行った食道癌の5年生存率は10%前後と決して満足できる現状ではない<sup>4-7)</sup>。

食道癌の放射線治療成績は腫瘍の型分類に影響され, 穿掘潰瘍型は, 速中性子線治療によっても治癒は困難であり, 広基性腫瘤型は, X線治療によつて再発する場合が多く, 速中性子線治療の適応と考えられる<sup>8)</sup>。

一方, 術前照射は食道癌について確立された治療手段となつている。千葉大学医学部第2外科の成績によると, 単純分割照射→手術による5年生存率は25.8%となり, 非照射→手術の場合には14.1%と, 術前照射による食道癌手術成績がすぐれている。速中性子線を術前照射に用いることによつて, 治療成績が改善できるかという問題も重要な研究課題であろう。

#### 4) 胃癌

胃癌について, 根治的放射線治療に期待が持てる部位は噴門部, または食道一噴門接合部であろう。放医研における治療成績をみても, 根治放射線治療が行えた噴門癌の相対生存率は23%となり, 手術不能例が放射線治療へ紹介されている現状を考えると, 一応評価できる成績

と考える<sup>9)</sup>。

図4は下部食道一噴門境界領域を占める手術不能の扁平上皮癌であり, mixed beam により TDF 127に相当する線量が照射され, 局所コントロールの状態がつついた。X線治療によつて長期生存した噴門癌症例を検討すると, 当然のことながら根治治療線量を確実に照射することが必要条件であり, 速中性子線治療の適応として今後検討をすすめていきたい。

#### 5) 悪性黒色腫

悪性黒色腫は放射線抵抗性であることに加え, 遠隔転移が早い時期に認められるなどの理由から治療方針の立て方に困難が伴う。

表6は悪性黒色腫新鮮症例についての速中性子線治療成績を示し, 悪性黒色腫17例中9例が局所コントロールされているが, 頭頸部に原発した悪性黒色腫は12例中8例が速中性子線治療後局所コントロールされたにもかかわらず, 足趾では1/3のコントロールであり, 胴部に原発した場合には悲惨な結果になつている。

Mishima<sup>10)</sup>によると口腔粘膜に原発する悪性黒色腫には, precancerous melanosis が悪性化した melanocytic melanoma が多く, 比較的放射線感受性がよく, 遠隔転移の頻度も低いのに反して, 四肢, 軀幹に発生す

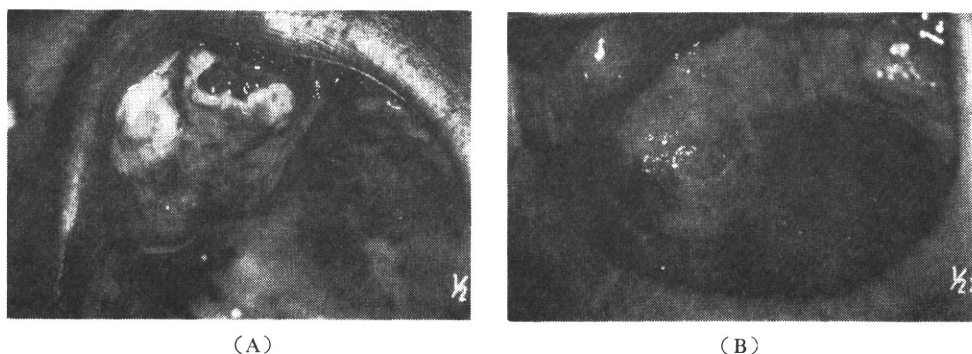


図5 69 year old, male (51614)

Malignant melanoma of the right upper gum. X-ray treatment, 2,000 rad/10 fractions, followed by fast neutron therapy, 1,170 rad (n,  $\gamma$ )/9 fractions, was the radiation therapy for this patient. Thereafter, a resection of the residual tumor was performed. (A): Before therapy. (B): After therapy.

表6 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 each 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.)

る黒色腫は Junction nevus に由来する nevocytic melanoma が多く、遠隔転移頻度も高く、放射線感受性も低い。Veronesi<sup>11)</sup> の臨床成績はこの事実を裏付けるように、頭頸部の悪性黒色腫の放射線治療成績はすぐれ、四肢、軀幹部の順に予後は不良となっている。

速中性子線治療によつてもこの傾向に変化が認められず、Junction nevus 由来の悪性黒色腫は速中性子線に対して放射線抵抗性を示すようである。

図5は右上の歯槽部に原発した悪性黒色腫であり、X線 2,000 rad に引きつづき速中性子線 1,170 rad (TDF 110) を照射し、残存腫瘍を部分切除した症例である。この症例については、手術による残存腫瘍切除が局所コントロールのために必要であつた。

反面、手術創を中心に再発した腹壁の悪性黒色腫に対して、速中性子線 1,985 rad/16 fractionation/35日の線量を切線照射したものの腫瘍は残り、治療が終了して短期日後に両側の腋窩リンパ節転移が明らかになつた(図6)。この症例においては、最初の手術方針に問題があつたことは明らかであるが、予防照射に当つて、照射範囲を標準化することもかなり困難である。

速中性子線単独治療により、局所コントロールされる悪性黒色腫もあるが、手術、あるいはその他の治療との協力も不可欠である。

### 6) 骨肉腫

骨肉腫は、診断が確定した時に、すでに遠隔転移の存在を予測しなければならぬほど、予後の不良な疾患である。骨肉腫の局所コントロールには、組織の耐容量をはるかに越えた線量が必要とされ、長期生存した患者の局所晩期障害が避け難い現状である。放医研における骨肉腫の治療は千葉県がんセンターとの密接な協力のもとに行われ、支配動脈より化学療法剤(主としてアドリアマイシン)を infusion した後に速中性子線治療が行われる。図7は、中野<sup>13)</sup>によつて集計された骨肉腫の速中性子線治療成績、ならびに、X線による治療成績との比較である。速中性子線による治療成績は、治療開始より2年を経過した現在、他の治療方針よりもすぐれているように見えるが、結論は今後にのこされている。しかし、化学療法動注効果をベースに、TDF 120 前後の線量によつて、viable な骨肉腫細胞は病理組織学的に消失する傾向にあるが、患者を長期生存させるためには遠隔転移を予防する対策が不可欠な条件であり、化学療法の発展に期待しなければならない。

図7にも明らかなように、手術単独治療による骨肉腫

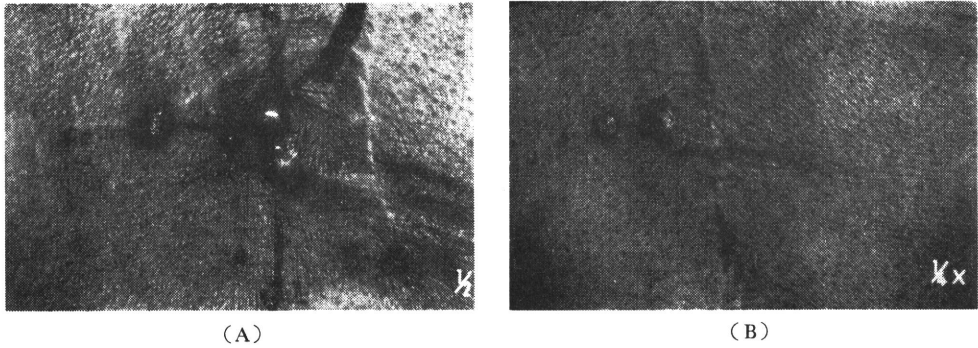


図6 66 year old, male (50698)

Malignant melanoma of the abdominal wall (Recurrent). In this case, the tumors were still remained even if a total of 2,155 rad (n,  $\gamma$ ) of fast neutrons was irradiated in 17 fractions/38 days. (A): Before therapy. (B): After therapy.

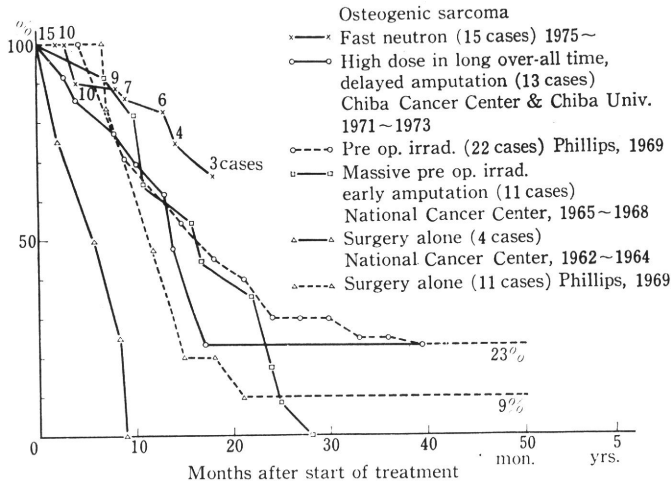


図7 Survival curve of the patients suffering from osteosarcoma treated with various modalities.

の子後は全く不良であり、放射線治療—late amputation が治療の主流となっている。

図8は、右脛骨に原発した骨肉腫の治療前後のX線フィルムを示し、中性子線単独治療によつて TDF 100 に相当する線量が与えられ、患肢保存の状態にて1年を経過して健在である。

mixed beam によつて治療された右上腕骨上端に原発した骨肉種(図9)は、不幸にして全身転移のために死亡したが、TDF 100 相当する線量によつて、viable な腫瘍細胞が病理組織学的に消失し、剖検によつて確かめることができた。

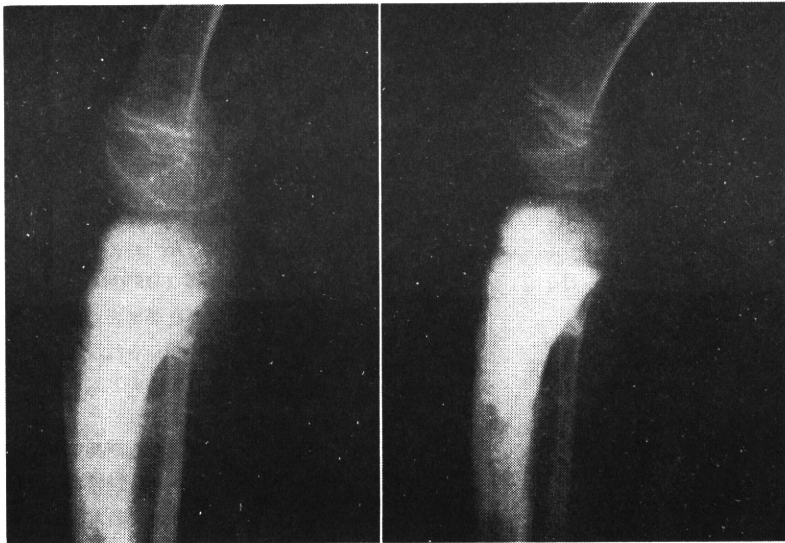
速中性子線治療によつて、骨肉腫を局所コントロールできる線量に、ほぼ見込みができたので、治療技術を再検討することにより障害を限局させ、整形外科手術と

の協力によつて患肢を保存し、長期生存させることが次の目標となれば幸である。

### 3. 討 論

症例数が比較的まとまった臓器癌について、速中性子線治療成績の検討を行つたが、治療の対象となつた疾患はいずれも、今後、治療成績のより一層の改善が期待されている重要な疾患である。

厚生省の統計によると、肺癌による死亡数は昭和40年の7,725人が昭和50年には14,759人と約2倍に増加し、同様に食道癌、口腔癌、膀胱癌、前立腺癌による死亡数も増加の傾向を続けている。子宮癌による患者死亡が横ばいの状況を示していることには、早期診断と治療技術の進歩に負うところが大きい(表7)。

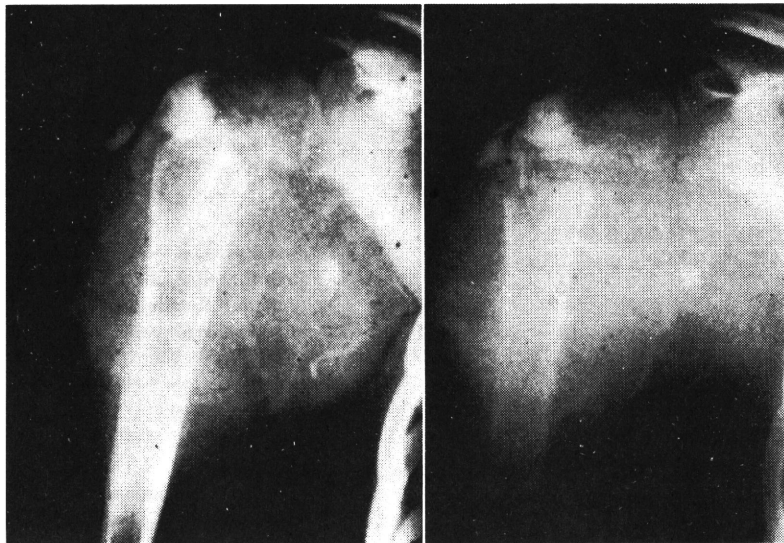


(A)

(B)

図 8 14 year old, male (51167)

Osteosarcoma of the right tibia. He has well without remote metastasis at one year after completion of fast neutron therapy. (A): Before therapy. (B): After therapy.



(A)

(B)

図 9 14 year old, femal (51416)

Osteosarcoma of the right humerus. She was suffering from osteosarcoma of the proximal end of humerus, and treated with mixed beam (TDF 100). She was expired because of dissemination. However, no viable tumor cells were seen in the specimens obtained at autopsy. (A): Before therapy. (B): After therapy.



表7 厚生省統計によるがん死亡率

	昭和40年		昭和50年	
	死 亡 数	人口10万 人当りの 死亡数	死 亡 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
白 血 病	3159	3.2	4164	3.7

しかし、速中性子線治療臨床トリアルの対象となつたこれらの臓器の癌の治療には、外科側にとつても解決すべき問題が多く、両者の接点とも考えられる。

放射線治療と外科手術との接点に関する問題を整理し、共通のプロトコールを整備し、その上に立つて速中性子線の役割を見直すことも、難治性の癌治療対策の1つと考えている。

骨肉腫、悪性黒色腫などは症例数が少ないとは言え、専門医との協同研究によつてこそ治療成績の改善が可能である。

一方、X線治療によつて徐々に縮小しつつあつた腫瘍が、速中性子線の boost 治療に切替えたことによつて縮小がより速になること、パンコースト型肺癌による疼痛の緩解が速中性子線 boost 治療によつて、より顕著になることなどにより実感できる速中性子線の治療効果は、局所コントロールの改善として生かされつつある。

反面、軟部組織肉腫を速中性子線で治療して、1年以上経過した後には生ずる皮下組織の fibrosis は、X線と比較して著明であり、速中性子線による正常組織反応はX線より低いと予測できない。したがつて、照射野が大きくならざるを得ない部位を、速中性子線により治療する場合は、boost 治療、または mixed beam 治療が適応し、放射線抵抗性癌、および比較的小さな照射野によ

つて治療が可能な部位は速中性子線単独による治療を選択するなど、速中性子線の得失に合った治療を計画して、治療効果比を改善する努力は今後ともつづけて行かねばならない。

## 結 論

速中性子線による癌の縮小はX線よりすぐれ、速中性子線治療の対象となつた腫瘍の局所コントロールに期待が持てる。しかし、TDF 100 に相当する線量が局所コントロールのために必要であり、外科手術など、他の治療手段の併用が必要なことは現状と変わらない。速中性子線は悪性腫瘍治療の手段として利用され、その特性が生かされることを期待する。

速中性子線治療は、放射線物理研究部、線量測定グループ、並にサイクロトロン管理課との協力のもとに準備されていることを付記し、謝辞とする。

## 文 献

- 1) 放射線医学総合研究所，速中性子線治療研究計画，第1次クリニカルトリアル要領，昭和50年11月1日。
- 2) 久津谷讓，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。
- 3) 久津谷讓，梅垣洋一郎：生物学的等価線量の考え方と計算法。癌の臨床別冊／新編，癌・放射線療法，79-92，1978。
- 4) 御厨修一，梅垣洋一郎，瀬戸輝一：胸部食道癌の放射線治療。日医放会誌，**36**，403-419，1976。
- 5) 森田皓三，母里知之，寛 正兄，林繁次郎：癌の臨床，**20**：199-206，1974。
- 6) 碓井貞仁，荒居竜雄，恒元 博，栗柄 明：癌の臨床，**21**：43-50，1975。
- 7) Person, J.G.: The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *Cancer*, **39**: 882-890, 1977.
- 8) 御厨修一：私信。
- 9) 恒元 博，石川達雄：胃癌における放射線治療の役割，第30回胃癌研究会。（指宿市民会館）。
- 10) Mishima, Y.: Melanocytic and nevocytic malignant melanomas, cellular and subcellular differentiation. *Cancer*, **20**: 632-649, 1967.
- 11) Veronesi, U., Cascinelli, N. & Preda, F.: Prognosis of malignant melanoma according to regional metastasis. *Am. J. Roentgnol.*, **111**: 301-309, 1971.
- 12) 高田典彦，保高英二，円井芳晴，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) 中野政雄：私信。

v R I 生産 Radioisotope Production

# 医学利用を目的とした 短寿命 RI の 標 識

●放射線医学総合研究所

井 戸 達 雄

核医学が標識有機化合物に期待するのは、目的とする臓器の画像を得るのみでなく、その化合物の生体内での動態を追うことによって、その臓器の機能診断を行ないうること、および最近開発・普及が進みつつあるポジトロンカメラ・ポジトロントモグラフィーの技術によって3次元の診断情報を得るのに適用できることである。

したがって対象となる核種は、短寿命 R I でポジトロンを放出するものに的がしぼられ、かつ生体を構成する元素でもあることが望ましい。これには、もっぱらサイクロトロンで製造される $^{11}\text{C}$ ( $\beta^+$ ・20分)、 $^{13}\text{N}$ ( $\beta^+$ ・10分)、 $^{15}\text{O}$ ( $\beta^+$ ・2分)、 $^{18}\text{F}$ ( $\beta^+$ ・Ec・110分)、 $^{77}\text{Br}$ (Ec・ $\beta^+$ ・57時間)、 $^{123}\text{I}$ (Ec・13時間)が対応する。ここではこのような核種の標識合成について最近の進歩を放医研での成果を中心にレビューする。

標識化合物を製造するには、化学反応による方法、酵素反応を含む生化学的方法などの合成化学的手段によるものと、レイ起原子標識法、加速イオンによる標識、放射線効果を利用した方法、ホットアトム反応を利用した標識法などの非合成化学的手段によるものとに大別される。前者は、ハロゲン元素( $^{77}\text{Br}$ 、 $^{123}\text{I}$ )に応用される同位体交換標識法を含めて、一般に確実な方法として広く応用されている。

後者は大変ドラスティックな方法であり、基礎研究として興味が深い、実用性に乏しく特殊な場合を除くとほとんど応用されていない。いずれの方法をとるにせよ、取り扱う核種の半減期が短かいので標識反応および分離精製過程は手早くするシステムを選らばなくてはならない。通常3半減期内にすべての操作を終らせるのが望ましい。非合成化学的手段では標識化反応に要する時間は大変短かくこの意味では有利であるが、主反応生成物の収率が低く、分離精製に高度な技術が要求される。

さらにこれら標識化合物は医学用を目的とするので対象となる化合物は生理活性物質であることが多いので標識化はキャリアフリーに近い高比放射能でかつ高い放射化学的純度でなされなければならない。

## $^{11}\text{C}$ の標識化合物

$^{11}\text{C}$  の標識化合物はすでに1940年代に合成が進められ、生合成反応などのトレーサー実験に使用されたが、原子炉の発達と共にこれによって製造される $^{14}\text{C}$ が広く供給されるようになり完全に $^{14}\text{C}$ が炭素の放射性同位体の主役となったが、核医学の発達とともに再び1970年代に入って活発に使用されるようになった。多くの $^{11}\text{C}$ の標識法は $^{14}\text{C}$ での標識法を改良しており、より短時間で標識合成できるように工夫されている。

$^{11}\text{C}$  の製造のための核反応は $^{10}\text{B}(\text{d}, \text{n})^{11}\text{C}$ 、 $^{11}\text{B}(\text{d}, \text{2n})^{11}\text{C}$ 、 $^{11}\text{B}(\text{p}, \text{n})^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$ などが実用的であるが、最後の $^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$ 反応がターゲットの操作、反応収率とも有利な方法である。

$^{11}\text{C}$ に限らず一般に合成的手段で標識化を行なうにはまず核反応の際に生ずる単純な標識化合物を出発原料として目的の標識化合物へと導びくことが行なわれる。この第一ステップではホットアトムを経由する化学反応を巧みに利用することが多い。例えば、 $\text{N}_2$ ガスをターゲットとし、プロトンで照射すると $^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$ 反応で $^{11}\text{C}$ が生成するが、この $^{11}\text{C}$ は化学的にエネルギーが高く、ターゲットの $\text{N}_2$ ガス中に微量に含まれる $\text{O}_2$ と反応し、 $^{11}\text{CO}$ 、 $^{11}\text{CO}_2$ を生ずる。これをオンライン的に酸化剤( $\text{CuO}-700^\circ\text{C}$ )や還元剤( $\text{Zn}-450^\circ\text{C}$ )のカラムを通し、それぞれ純粋な $^{11}\text{CO}$ 、 $^{11}\text{CO}_2$ とする<sup>1)</sup>。また $\text{N}_2$ ガスに $\text{H}_2$ ガスを5%程度混合したものをターゲットとし同じくプロトンで照射すると生成した $^{11}\text{C}$ は水素と反応して $^{11}\text{CH}_4$ とな

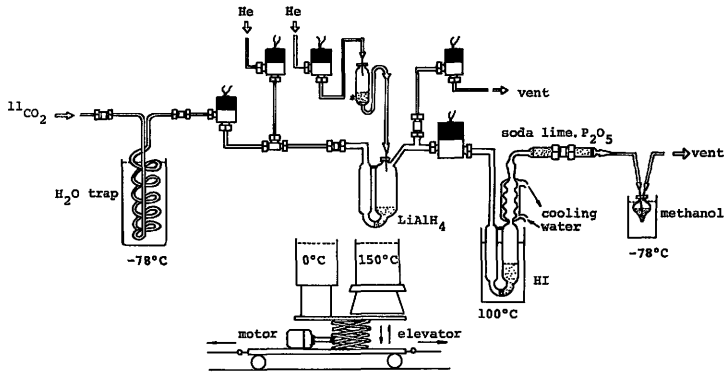
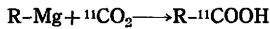
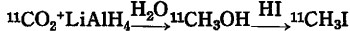


図 1 Schematic diagram of the remotely operated apparatus for the preparation of  $^{11}\text{C-CH}_3\text{I}$   
\* diethyleneglycol-n-butylether

り、他方放射線化学反応によって生じた $\text{NH}_3$ との混合気体となる。これをオンライン的に $1,000^\circ\text{C}$ に加熱した白金触媒カラムに通ずるとワンステップで $\text{H}^{11}\text{CN}$ を得ることができる<sup>2)</sup>。このように $^{11}\text{C}$ 標識合成の原料としては、 $^{11}\text{CO}$ 、 $^{11}\text{CO}_2$ 、 $\text{H}^{11}\text{CN}$  および  $^{11}\text{C}_2\text{H}_2$  を第一段階の中間体として利用できる。グリニャー反応は $^{11}\text{CO}_2$ を各種カルボン酸へと導びく最もポピュラーな方法であり、数百 mCi の $^{11}\text{C}$ -カルボン酸を合成できる。



また $^{11}\text{CO}_2$ は $\text{LiAlH}_4$ で $^{11}\text{CH}_3\text{OH}$ に還元し、 $\text{HI}$ と反応させて $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ を合成することができる。



この $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ はアミノ基、水酸基、チオール基を有する化合物と反応し $^{11}\text{C}$ -メチル化体を与える重要な中間体である。放医研では図1に示すようなオンライン遠隔制御システムを開発し、これにより400mCi以上の $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ を合成することに成功している<sup>3)</sup>。またこの $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ を原料として、 $^{11}\text{C}$ -カフェイン、 $^{11}\text{C}$ -エフェドリン、 $^{11}\text{C}$ -メチルエフェドリンをそれぞれ40%、11%、43%の放射化学収率で合成した。これらの化合物はマウスにおいていずれも脳に取込みが認められ、特に $^{11}\text{C}$ -メチルエフェドリンは副腎への取り込みが顕著であった<sup>4)</sup>。さらに $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ を使用して $^{11}\text{C}$ -メチオニン合成し、脳のポジトロンモグラフィによる診断に成功した報告もある<sup>5)</sup>。

$\text{H}^{11}\text{CN}$ はシアノ化反応によってニトリルとし、これを還元するというプロセスで各種の $^{11}\text{C}$ -アミンに導びくことができる。

この方法により、脂肪族アミン<sup>7)</sup>の他 $^{11}\text{C}$ -ドパミン、 $^{11}\text{C}$ -ノルエピネフェリン、 $^{11}\text{C}$ -セロトニンなども合成されている。 $^{11}\text{C}$ -第一級アミンは静注により肺へ強く取り入れ、第一級アミン酸化酵素(MAO)によりアルデヒドに酸化され、肝臓で脱炭酸を受けて呼気に $^{11}\text{CO}_2$ として排出される。それゆえこの代謝過程を定量的に体外より

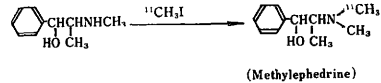
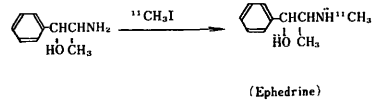
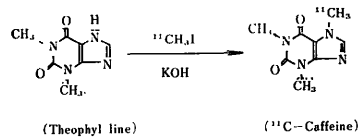


図 2

測定することによって肺・肝の機能検査を同時に行なうことが試みられている。

$^{11}\text{CO}_2$ を生合成反応で標識化合物へと導びく試みは古くから行われており、 $^{11}\text{C}$ -グルコース、 $^{11}\text{C}$ -フルクトース、 $^{11}\text{C}$ -サッカロースなどが合成され、糖尿病の診断に試みられたがあまり顕著な結果は得られていない。

ホットアトム反応を利用して直接複雑な化合物を標識しようとする試みは、 $^{12}\text{C}(\gamma, n)^{11}\text{C}$ 、 $^{12}\text{C}(p, pn)^{11}\text{C}$ 反応をアミノ酸に適用してなされた。アミノ酸としては、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、メチオニンなどがターゲットとして用いられた。生成放射能の4~20%が親アミノ酸の分画に検出されたが、他の副成物との分離が困難なため充分純度の高いものが得られず、比放射能も低いので実用化は難しい<sup>8)</sup>。

### $^{13}\text{N}$ の標識の化合物

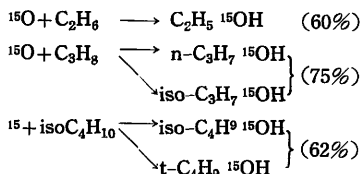
$^{13}\text{N}$ は水をターゲットとして $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$ の反応で製造される。この時生成する $^{13}\text{N}$ の化学形は $\text{NO}_2^-$ または $\text{NO}_3^-$ が大部であり、 $^{13}\text{N}$ 標識化合物を合成するには、これを還元して $^{13}\text{NH}_3$ とする。放医研で使用している $^{13}\text{NH}_3$ 製

造システムでは、還元剤としてはデバルダ合金を使用し照射終了後、5~10分で $^{13}\text{N}\text{H}_3$ を手に入れている<sup>9)</sup>。 $^{13}\text{N}$ は半減期が10分であるので、さらに複雑な化合物へと導びくには、よほど早い反応でなければ不可能である。そこで酵素反応を利用した手段が試みられ、 $^{13}\text{N}$ -グルタミン酸、 $^{13}\text{N}$ -グルタミン、 $^{13}\text{N}$ -アラニン、 $^{13}\text{N}$ -アスパラギン酸などが合成された。これには、酵素をガラスビーズに固定し、反応クロマトの手法を応用したものと、バッチシステムで行なう方法が報告されているが前者が安定性の点ですぐれている。図3にカリフォルニアのV. A. Hospitalで行なわれているクロマト法によるセミオートマチックシステムの例を紹介する<sup>10)</sup>。放医研においてもこの方法で $^{13}\text{N}$ -アミノ酸を合成することを計画している。

$^{13}\text{N}$ -アミノ酸は、心筋、脳のポジトロントモグラフィによる診断、肝臓の機能検査への応用が進められている。

### $^{15}\text{O}$ の標識化合物

$^{15}\text{O}$ の半減期はわずか2分であるので、通常核医学では $^{15}\text{O}_2$ 、 $\text{C}^{15}\text{O}$ 、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の化学形で肺の機能診断に応用している。しかしホットアトム反応を利用して脂肪族アルコールの標識がなされた<sup>11)</sup>。これは、 $\text{N}_2$ ガスと炭化水素ガスの混合気体にデュートロンを照射し $^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})^{15}\text{O}$ 反応を進行させる方法で、エキサイトした三重項状態( $^3\text{P}$ )の $^{15}\text{O}$ がC-H結合にインサートしてアルコールになるものである。



しかしながらこのようにして製造した $^{15}\text{O}$ -アルコールを核医学診断に応用した例はまだ報告されていない。

$^{15}\text{O}$ を化学合成の手段で標識し得る可能性の一つに不飽和脂肪族化合物に対するオゾン酸化反応がある。 $^{15}\text{O}$ は $\text{O}_2$ の存在下に照射中 $^{15}\text{O}_3$ を生成するのでこれを使用するか、 $^{15}\text{O}_2$ を無声放電管を通して $^{15}\text{O}_3$ を合成し不飽和炭化水素と反応させ、短時間に $^{15}\text{O}$ -アルデヒド、 $^{15}\text{O}$ -カ

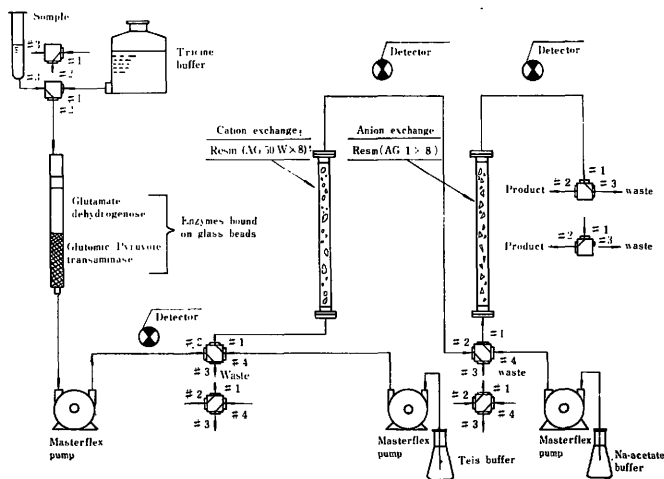
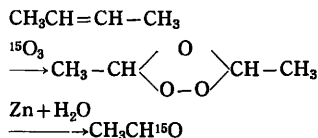


図3 Semi-automated Synthesis of  $^{13}\text{N}$ -alanine in a continuously flowing Stream

ルボン酸の標識化が行える可能性があり、今後の研究がまたれる。



### $^{18}\text{F}$ の標識化合物

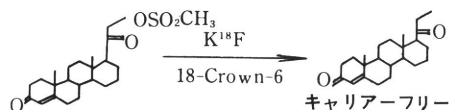
$^{18}\text{F}$ の半減期は110分であり、標識合成にも核医学診断応用にも都合の良い寿命である。また放出する $\beta^+$ のエネルギーが比較的低いので組織中での飛程が4~5mmであり画質の良いデータが得られ、ポジトロンカメラやポジトロントモグラフィに最も適した将来性のある核種であると言えよう。さらに有機フッ素化合物は生体内においてしばしばその同族化合物と同じような行動をとるので、 $^{18}\text{F}$ -標識有機化合物は動態分析による臓器機能診断にも応用できる。しかし、フッ素が結合している位置により非常に強い生物活性を示すことがあるので $^{18}\text{F}$ -標識は出来るだけキャリアフリーに近い高い比放射能で行なうことが望ましい。

$^{18}\text{F}$ 標識合成のための標識化剤としては、 $\text{Ag}^{18}\text{F}$ 、 $\text{Sb}^{18}\text{F}_3$ 、 $\text{K}^{18}\text{F}$ 、 $\text{K}^{18}\text{F}$ -クラウンエーテル、 $\text{B}^{18}\text{F}_3$ 、 $^{18}\text{F}-\text{F}_2$ 、 $\text{H}^{18}\text{F}$  (dry)、 $^{18}\text{F}$ -DAST、芳香族ジアゾプロポレートなどが有用である。

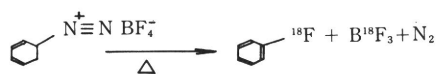
$\text{Ag}^{18}\text{F}$ 、 $\text{Sb}^{18}\text{F}_3$ 、 $\text{K}^{18}\text{F}$ 、 $\text{K}^{18}\text{F}$ -クラウンエーテルなどはハロゲン交換反応や求核置換反応によって $^{18}\text{F}$ を導入する時に使用され、芳香族化合物、ステロイド、核酸塩基の標識化が行なわれる。



特に  $K^{18}F$ -クラウンエーテルは強い求核性を示す有用な試薬であり、最近これを用いて  $^{18}F$ -21-フロロプロゲステロンのキャリアフリー合成に成功した<sup>12)</sup>。



シーマン反応は芳香核に  $^{18}F$  を導びく最も確実な反応であり、フェニルアラニン・チロシン・トリプトファンのような芳香核を有するアミノ酸の  $^{18}F$  標識や、フロロ安息香酸、フロロヒブール酸の標識に応用される。これは、対応する芳香族ジアゾフロロボレイトを熱分解して  $^{18}F$ -標識化合物を得る反応である。しかし理論的に25%以上の放射化学収率を得ることはできない<sup>13)</sup>。



$^{18}F$ -DASTはアルコール性水酸基、カルボニル基を $^{18}F$ で置換するのにすぐれた試薬であり、メタノール、エタノールからそれぞれ対応する  $^{18}F$  標識フロロ炭化水素を効率良く合成できる。



$^{18}F-F_2$ は2重結合への直接フッ素化試薬として有効であり、0.1%の $F_2$ を含むNeガスをターゲットとして $^{20}Ne(d, \alpha)^{18}F$ 反応で製造する。

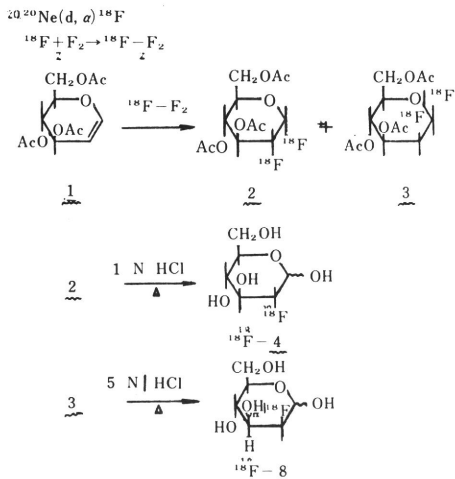


図4  $^{18}F$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose and  $^{18}F$ -2-deoxy-2-fluoro-D-mannose

この試薬を使用して $^{18}F$ -5 フロロウラシルを合成し、約12種類の腫瘍を植えたマウスに投与し、腫瘍への取り込みを調べたところ L-1210 が最も高い取り込み率を示した。フロロウラシルが L-1210 に薬効が大きいことと合せて考えると興味深い<sup>14)</sup>。

また2-デオキシ2-フロロ-D-グルコース (2DFG) の標識化にこの $^{18}F-F_2$ を応用して高い比放射能 (8750mCi/m mol) で実用レベル (15~17mCi) の合成に成功した<sup>15)</sup>。図4にその合成経路を示した。この標識化合物は非常に良く脳に集まり、脳の局部糖代謝の速度を測定できることがわかった。これは $^{18}F$ -標識化合物をポジトロンCTに臨床レベルで応用した初めての例であり、 $^{18}F$ -2DFGは脳のトモグラフィー用診断薬として脳生理学に新しい手段を提供している。

### $^{77}Br$ および $^{123}I$ 標識化合物

$^{77}Br$  (半減期56時間) も  $^{123}I$  (半減期13.3時間) もいずれも長すぎも短かすぎもしない寿命で標識化、診断利用に特別な考慮を必要としない。 $\beta^+$ は放出しない ( $^{77}Br$ の場合は0.7%) が、主な放出 $\gamma$ 線のエネルギーが現在の $\gamma$ -カメラに適したスペクトルを持っている。

$^{77}Br$ ,  $^{123}I$  で標識するには、 $^{82}Br$ ,  $^{131}I$  で行なわれている標識法をそのまま応用すれば良い。

つまり、 $Na^{77}Br$ ,  $Na^{123}I$  を酸化剤の共存下に求電子置換反応を行なわせて標識することができる。またC-Br, C-I, の化学結合エネルギーはそれぞれ68K cal/mol, 57 K cal/mol と比較的低いので同位交換反応によって標識することができる。これには目的とする化合物と $^{77}Br$ ,  $^{123}I$  を溶媒中で加熱するか、その化合物の融点よりわずかに上 (5℃位) で加熱すればよい。

最近 19-ノル-6 ヨードメチルコレステロールをこの方法で $^{123}I$  標識して副腎スキャン剤としての利用を検討した。一般にヨードコレステロールは、肝からの消失が遅

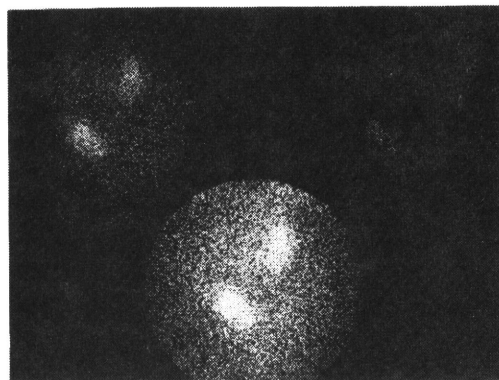


写真 1

く副腎への集積速度も遅いので、 $^{131}\text{I}$  標識体の場合投与後5日目に測定しなければならないが、 $^{123}\text{I}$  の場合は、 $\gamma$ 線のエネルギーが低いので $\gamma$ カメラにピンホールコリメーターを装着すれば投与後1日目でも写真に示すような明瞭な画像を得ることができる。この写真は家兎に約1 mCiの $^{123}\text{I}$ -6ヨードメチル-19-ノルコレステロールを投与後24時間目にピンホールコリメーターを装着したアンガー型カメラで撮影したものである。

### レイ起標識法

$^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$  はそれぞれ  $^{77}\text{Kr}$ ,  $^{129}\text{Xe}$  の娘核種であり、目的とする有機化合物と密封し、親核種の壊変により直接標識をすることができる。この方法はワンステップで標識化合物を得ることができるが、反応後の分離に高度の技術が必要なことと、標識位置を特定できないという欠点もある。

しかし、 $^{123}\text{I}$  の場合  $\text{KIO}_3$  を微量混在させることによる程度標識位置をコントロールすることも可能である<sup>10)</sup>。このレイ起標識法は基礎研究としても興味の多い分野である。

### おわりに

$^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$  および  $^{18}\text{F}$  などを核医学診断に応用するには、使用する場所で核種を製造し、かつ標識化合物を自ら合成しなければならない。現在サイクロトロンについては、病院内に設置し専門の知識がなくとも操作できることを目的として開発が進んでいる。一方ポジトロンカメラやポジトロントモグラフィーの装置についても着々と開発が進み市販でも手に入るようになった。核医学において短寿命核種およびポジトロン核種が広く医療に応用されるには、サイクロトロンとカメラとの間に位

置する化学操作が律速となっている。そこで、特に高度な知識や経験がなくとも操作できるような標識合成装置や純度検定装置(いわゆるケミカルブラックボックス)の開発を強く推進しなければならないと考える。

### 〈文 献〉

- 1) 鈴木・岩田他: *Radioisotopes* 26 67~73(1977)  
井戸: *癌の臨床* 23 345~351 (1977)
- 2) Cristman D. et al: *Int. J. Appl. Radiat. Isotop* 26 435~442 (1975)
- 3) Iwata R., Ido T. et al: *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.* 29 in press (1978)
- 4) 佐治・井戸・岩田他: *Radioisotopes* 27 No. 8 in press (1978)
- 5) Comar D., et al: *Eur. J. Nucl. Med.* 1976, 1, 11
- 6) Wolt A., et al: *IAEA-SM-171/92* 345~381 (1973)
- 7) Fowler J., et al: *J. Rharm. Exp. Therap.* 198 133~145 (1976)
- 8) 井戸他: 第21回放射化学討論会 1977
- 9) 井戸: *癌の臨床* 23 345~351 (1977)
- 10) Spolter L., et al: *First Int. Symp. on Radiopharmaceutical Chemistry* 1976, No. 40
- 11) Ruiz H., et al: 9th Int. Hot Atom Chemistry Symp. 1977, 13
- 12) Irie T., Ido T., et al: *Second Int. Symp. Radiopharmaceutical Chemistry*, 1978, No. 8
- 13) Nozaki T., et al: *Int. J. Appl. Rad. Isotop.* 18, 111 (1967)
- 14) Shani J., et al: *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 1978, Vol. 5, 19~28.
- 15) Ido T., et al: *J. Label. Comp. Radiopharm.* 14 175~183 (1978)
- 16) Stöcklin G.: *Int. J. Appl. Rad. Isotop.* 28 131~147 (1977)

# 短寿命医用アイソトープの品質管理

●放射線医学総合研究所

櫻田 義彦

近年医薬品はその有効性のほか安全性が強く要求されてきた。今放射性医薬品 Radio-pharmaceuticals (以下 R P と略記) の市販品を製法より分類すると次の通りとなる。

## 1. 原子炉生産

1.1 in vivo…… $^{131}\text{I}$ (8.08d),  $^{198}\text{Au}$ (2.7d),  $^{85}\text{Se}$ (120.4d)

1.2 generator, kit…… $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6.0h)

1.3 in vitro…… $^{125}\text{I}$ (60d),  $^3\text{H}$ (12y)-labeled-compds.

## 2. Cyclotron 生産

…… $^{67}\text{Ga}$ (3.25d),  $^{111}\text{In}$ (2.81d),  $^{123}\text{I}$ (13.3h)

これら R P の製造に関しては薬事審議会の許可を求めたための医薬品製造指針が厚生省によって作製され、(表 1) その施設に関しては薬事法の薬局等構造設備規則及び放射性医薬品製造規則、品質に関しては日本薬局方及び放射性医薬品基準によって規制されている。

国際及び欧米の薬局方は表 2 の放射性医薬品を収載しているが、日本の第 9 改正薬局方は  $^{32}\text{P}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{198}\text{Au}$  の核種、9 品目にとどまる。これを補う放射性医薬品基準は 60 品目 (53 年 5 月) に達している。

これら R P の大多数は半減期 "日" 単位で製薬会社において製造され品質管理されてきた。これについては次の演者によって説明があるので省略する。

患者の被曝低減の目的で半減期 "時間" 単位の R P が要望され、これに応じたのが短半減期の娘核種を長半減期の親核種より分離するミルク法である。その代表が  $^{99}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ジェネレーターで、各種のキットとの組合せにより多数の  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  標識化合物が病院内で調整されるようになった。この病院製剤に関する公的な指導書はわが国にはなく、世界的にも僅かに British Institute of Radiology の Guideline for the Preparation of Radio-pharmaceuticals in Hospitals があるのみである。これ

は 7 章からなる構文で、特に品質管理として a~j の 10 項目の遵守が強調されている。

- a 正確な放射能が含有されねばならぬ、
- b 化学組成は記載した標準物質と一致し、化学純度は正確でなければならぬ、
- c 放射化学純度は記載した標準物質と一致しなければならぬ、
- d 放射核種純度は記載した標準物質と一致しなければならぬ、
- e 無菌でなければならぬ、
- f 発熱物質も含有してはならぬ、
- g 正確な pH を保持せねばならぬ、
- h 特に明記した場合を除いて等張でなければならぬ、
- i 溶液は容量が正確で、通常は  $10\text{cm}^3$  以下であらねばならぬ、
- j 異物を含有してはならぬ、コロイド又は凝集体の場合は粒子の大きさが記載された範囲に一致しなければならぬ、

これを実施するには本来ならば放射性医薬品製造規則及び薬局等構造設備規則に準じた設備が必要であろうが、恐らくわが国では皆無である。参考のために南カルホルニア大学病院の主として  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  を取扱う R P の薬局の配置図を示す (図 2)。

放医研のサイクロトロン製造の R P の半減期は "分" 単位が中心であり、その品質管理は更に困難であり、海外にも先例が求められなかった。そこで「サイクロトロン製造放射薬剤品質管理基準」を立案し、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」にはかって運用している。

本基準の構成は次の通りである。



表1 放射線医薬品の製造承認等の申請

	区 分	資料番号	起物理的・化学的性質									臨床	備 考	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9			10
			起物理的性質	毒性	薬理									臨 床
人体に直接使用する放射性医薬品	A-r	既承認放射性医薬品（日本薬局方収載放射性医薬品を含む。以下同じ）とその有効成分が異なるもの	○	○	○	×	×	×	×	×	×	○	5カ所以上100例以上、一主要効能当たり2カ所以上、1カ所20例以上	<ol style="list-style-type: none"> <li>資料1及び3については担体に関する試験資料を必要とする場合がある。</li> <li>資料4, 5, 6及び8については担体が新医薬品〔取扱通知別紙2に定める区分A又はBに該当するもの〕の場合はその担体に関する試験資料を必要とする場合がある。</li> <li>脈管腔内及び脊髄腔内注射剤については資料2に適切な発熱性物質試験に関する資料を含めること。</li> <li>資料9には放射性医薬品の分布した臓器の被ばく線量について考察した資料を含めることが望ましい。</li> </ol>
	B-r	既承認放射性医薬品と有効成分は同一であるが、その投与経路が異なるもの	○	○	○	×	×	×	×	×	×	○	5カ所以上、100例以上	<ol style="list-style-type: none"> <li>区分A-rとしての製造（輸入）承認の際に提出された資料中に区分B-rの投与経路について試験した資料が含まれていなかった場合は、その投与経路に関する各該当資料が必要である。</li> <li>脈管腔内及び脊髄腔内注射剤については資料2に適切な発熱性物質試験に関する資料を含めること。</li> </ol>
	C-r	既承認放射性医薬品と有効成分は同一であるが、その用量が異なるもの	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	同上	
	C-r	既承認放射性医薬品と有効成分は同一であるが、その効能効果が異なるもの	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	一主要効能当たり2カ所以上、1カ所20例以上	
	G-r	化学構造又は本質、組成が全く新しい有効成分を含む非放射性標識用医薬品（日本薬局方収載医薬品及び法第14条第1項の規定による承認を受けている医薬品のいずれにも有効成分として含有されていない成分をその有効成分として含有している医薬品）	○	○	○	○	×	×	×	×	×	○	5カ所以上、100例以上、一主要効能当たり2カ所以上、1カ所20例以上	<ol style="list-style-type: none"> <li>標識効率に関する資料及び当該物質に標識することの利点を裏づける資料を含めること。</li> <li>成分の性質によっては資料5, 6に関する資料を必要とする場合がある。</li> <li>脈管腔内及び脊髄腔内注射剤については、資料2に適切な発熱性物質試験に関する資料を含めること。</li> <li>資料1, 9, 10は標識化した医薬品についての資料であること。</li> </ol>
G-r	既に医薬品として承認又は許可されている有効成分と同一成分からなる非放射性標識用医薬品	○	○	×	×	×	×	×	×	×	○	5カ所以上、100例以上、一主要効能当たり2カ所以上、1カ所20例以上	<ol style="list-style-type: none"> <li>標識効率に関する資料及び当該物質に標識することの利点を裏づける資料を含めること。</li> <li>資料1, 9, 10は標識化した医薬品についての資料であること。</li> <li>脈管腔内及び脊髄腔内注射剤については資料2に適切な発熱性物質試験に関する資料を含めること。</li> </ol>	

表 2 各国薬局方収載放射線医薬品

Radionuclide	Pharmacopoeias					Possible contaminants
	British (B.P.)	European (E.P.)	International (I.P.)	French (F.P.)	USP XVIII	
$^{11}\text{C}$						
Half-life (days)	27.8	27.8	27.8	—	27.8	
$\gamma$ Energy (MeV)	0.32	0.32	0.32	—	0.32	
$^{60}\text{Co}$						$^{60}\text{Co} < 1\%$ 5.3 years, $\gamma = 1.17-1.23$
Half-life (days)	270	270	270	—	270	
$\gamma$ Energy (MeV)	0.122	0.122	0.122	—	0.122	
$^{59}\text{Co}$						$^{59}\text{Co} < 1\%$ (E.P.; I.P.)
Half-life (days)	71	71	71	—	—	
$\gamma$ Energy (MeV)	0.51 0.81	0.51 0.81	0.51 0.81	— —	— —	
$^{198}\text{Au}$						$^{198}\text{Au} < 10\%$ 3.15 days, $\gamma = 0.16$ (E.P.; I.P.)
Half-life (days)	2.7	2.7	2.7	2.7	2.7	
$\gamma$ Energy (MeV)	0.41	0.41 0.68	0.41	0.41 $\beta$ 0.96	0.412	
$^{125}\text{I}$						$^{125}\text{I}$ 13 days, $\gamma = 0.39-0.65$ (E.P.; B.P.)
Half-life (days)	60	60	60	—	60	
$\gamma$ Energy (MeV)	0.028	0.028	0.028	—	0.0355	
$^{131}\text{I}$						
Half-life (days)	8.0	8.0	8.08	8.0	8.08	
$\gamma$ Energy (MeV)	0.36	0.36	0.36	0.364 $\beta$ 0.608	0.364	
$^{59}\text{Fe}$						
Half-life (days)	45	—	45	—	—	
$\gamma$ Energy (MeV)	1.10 1.29	—	1.10 1.29	—	—	
$^{197}\text{Hg}$						$^{197}\text{Hg}$ 24 days, $\gamma = 0.134$ (E.P.; I.P.)
Half-life (days)	64	—	65	—	64.8	
$\gamma$ Energy (MeV)	0.069	—	0.069	—	0.077	
$^{203}\text{Hg}$						
Half-life (days)	—	—	—	—	46.6	
$\gamma$ Energy (MeV)	—	—	—	—	0.279	
$^{32}\text{P}$						
Half-life (days)	14.2	14.3	14.2	14.3	14.3	
$\beta$ Energy (MeV)	—	—	—	1.70	< 1.710	
$^{75}\text{Se}$						
Half-life (days)	—	—	120	—	—	
$\gamma$ Energy (MeV)	—	—	0.126 0.265	—	—	
$^{99\text{m}}\text{Tc}$						$^{99\text{m}}\text{Tc} < 1 \mu\text{Ci}$ { mCi of $^{131}\text{I} < 0.6 \mu\text{Ci}$ }
Half-life (hr)	—	—	6.05	—	—	
$\gamma$ Energy (MeV)	—	—	0.140	—	—	
Tritium						
Half-life (years)	—	—	12.26	—	—	
$\beta$ Energy (MeV)	—	—	0.018	—	—	

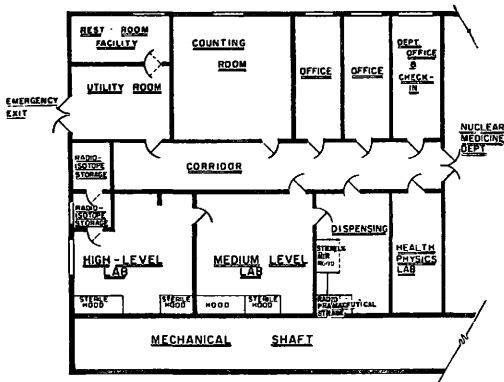


図 1 放射線医薬品取扱薬局の配置図

## 総 論

1. 全体の構成, 2. 目的, 3. 対象となる薬剤, 4. 純度の検定の方法と試料のサンプリング, 5. 作業環境の検定, 6. 製品の滅菌法, 7. 器具材料等の滅菌, 8. 発熱性物質試験, 9. 無菌試験, 10. 試薬, 原材料の基準, 11. 記録およびその保存。

## 試験法の部

発熱性物質試験法, 無菌試験, 放射性半減期測定法。

## 各論の部

$^{13}\text{N}$ -放射性窒素ガス,  $^{13}\text{N}$ -放射性アンモニア水,  $^{13}\text{N}$ -放射性アンモニア注射液,  $^{11}\text{C}$ -放射性一酸化炭素ガス,  $^{11}\text{C}$ -放射性二酸化炭素ガス,  $^{18}\text{F}$ -放射性フッ化ナトリウム

ム溶液,  $^{18}\text{F}$ -放射性フッ化ナトリウム注射液

以上の通りであるが、今後試験期を過ぎて定常的に臨床に提供するRPについて品質管理基準を作製し追加する予定である。

これを実施するにはどの位の施設と設備が必要か、放医研においては第2期の付属施設として拡充する計画であったが未だに実現せず、狭溢なセミホットラボ及び調剤室、共に約20 $\text{m}^2$ を使用し次のような装置を配置している。

#### ◦セミホットラボ (物理, 化学試験)

放射核種純度: Tracor-Northern TN11コンピュータ一化汎用マルチチャンネルアナライザはHarshawのGe(Li)検出器, コンピューターディスプレイ, テープカセットユニット等と接続, プログラムに従って3分を対象20核種を自動的に定性定量する能力があり, 生成核種や混在する核種の同定に有効である。

放射化学純度: Uvidec 1 スペクトロメーターと接続する日本分光 LCP-350 液体クロマトグラフ, 島津 GC 4A, PEガスクロマトグラフにより成分を分離し, NaI(Tl)検出器と接続したNAIGマルチチャンネルアナライザにより放射能を測定し放射化学純度を決定する。

化学純度: 赤外分光光度計 Jasco IRA 1, ポーラログラフ Yamaco P 8 等を備え必要に応じて実施する。

#### ◦調剤室 (生物, 薬学試験)

ミリQ滅菌精製水製造器, 乾熱滅菌器, 高圧蒸気滅菌器, クリーンデスク等を設置し, 室内を陽圧とし二重扉の出入口によって埃の侵入を防いでいる。通常のクリーンデスクは塵埃防止のため内圧を陽圧にしてあるが, RP使用の場合は放射性汚染を室内に飛散させるおそれがある。この矛盾解決法として前面にエアカーテンを設けた。この室で後述のBactecによる細菌試験及びlimulus法の発熱性物質試験を実施している。

なお放射能測定は, プラスチックシンチレータ方式のAloka, Digital Curimeter及び電離箱方式のCapintec, Radioisotope Calibrator を用いて随時随所実施している。

放医研「サイクロトロン製造放射薬剤の品質管理基準」の全文は放射線科学第20号 234頁 (52年12月)に掲載したので, その主な点のみ説明して, 詳細は省略したい。

#### 目的及び対象

サイクロトロンで製造された放射核種及びその製剤を医療上人体に投与する時の安全性を確保することを目的とする。製造技術が完成し医学的に有用と判断されたも

のを対象とし, 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。現在の定常製造は7種である。特に静脈注射用製剤は製造工程が安定し, 無菌的, 無発熱性物質的に製造できることが必要である。

#### 純度検定と試料サンプリング

製剤は化学的純度, 放射化学的純度, 放射核種純度, 生物学的純度について検定し, その基準に合格したものを最終製品とするのを原則としている。ただし $^{15}\text{O}$ ,  $^{19}\text{N}$ ,  $^{14}\text{C}$  など半減期が極めて短かく, 投与前にすべての検討を行いがたい製剤については, 実際の投与のための製造工程と全く同一条件の工程でえられた試料に対し, 検定を行って連続3回以上合格すれば, 製造工程が完成したものとみなしている。

将来応用されるであろう $^{125}\text{I}$  標識アルブミン, MAA,  $^{59}\text{Fe}$  標識血球等の生物学的製剤や, 固定酵素による $^{125}\text{I}$  標識アミノ酸製剤については発熱性物質試験を実施する予定である。

#### 作業環境の清浄

ホットラボ, 調剤室, ホットセル, フード, クリーンベンチ内の落下菌試験は定期的に実施して作業環境の清浄を維持する。

#### 滅菌

器具, 材料等は材質に応じて, 乾熱, 高圧蒸気, 薬液等により滅菌するが, 製品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で処理滅菌する。

以上が総論に属する大要である。次に試験法の中の無菌試験及び発熱性物質pyrogen試験について説明する。

#### 試験法

##### 無菌試験法

日本薬局方一般試験法に規定してある無菌試験法は無菌試験及び真菌試験よりなり, これを実施するには相当の設備と専門技術者を必要とするが, 内部で消化するのも外部に注文するにも種々の困難があり, 検討の結果, Bactec法を採用することとなった。この原理は $^{14}\text{C}$ 標識培地と培養ガス及び放射能測定部から構成され, 検定試料液を $^{14}\text{C}$ -グルコースを含む培地に加えて, 一定時間培養後細菌の代謝 $^{14}\text{CO}_2$ を定量して細菌の有無を判定する機序である。

培地は好気性及び嫌気性の2種類があり, 共に $^{14}\text{C}$ -グルコースを含み, 又培養ガスも好気性(90%空気, 10% $\text{CO}_2$ )及び嫌気性(85% $\text{N}_2$ , 10% $\text{CO}_2$ , 5% $\text{H}_2$ )の2種類がある。試料液1mlを無菌操作で培地バイアルに添加

後、 $31^{\circ}\pm 1^{\circ}\text{C}$ に一定時間培養し、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 $^{14}\text{C}$ をポンベからの培養ガスと共に電離箱へ送り込み、Growth Indexを読み取る。Growth Index 100は $^{25}\text{N}$ Ciに相当する。再びバイアルから針を引き抜き系内のガス置換を行う。針は自動的に焔で滅菌され次の測定が可能となる(図2)。

Bactec 法の特長は従来の細菌試験のコロニを数えるのに比べて定量的な扱いができる点であろう。

### 発熱性物質試験法 (Limulus 試験)

静脈注射後30~60分頃に悪寒戦慄を伴う発熱の原因は発熱性物質 pyrogen とされ、細菌、カビ、酵母等から生産される。細菌類において発熱性の最も高いものはグラム陰性菌で、グラム陽性菌、グラム陽性球菌の順に減弱する。

この試験法として日本薬局方はウサギ試験を採用しているが、ウサギの飼育とか飼育室の温度調節とか専門的な技術者と施設が必要で、製薬業でないサイクロtron施設では実施できない。しかし投与方法によっては処置前に発熱性物質の有無を確認する必要がある。近年発熱性物質の主因の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とゲルを形成することが判り、この応用によって発熱性物質の有無を簡単に判定することができるようになった。この試験は1時間以内に結果が判明するのでサイクロtron製造の短半減期RPにも適用できると考えた。

試験液として(i)陰性対照液として蒸留水又は生理食塩水 (ii)陽性対照液としてエンドトキシン  $5 \times 10^{-9} \mu\text{g}/\text{ml}$ 生理食塩水 (iii)検定液0.1mlをえらび、試薬(プレゲル)と共にアンプル中に溶解添加する。37°C解卵器中に1時間静置後、45°の角度にアンプルを傾けゲル形式、流動性、粘度等に従って判定する(図3)。

この方法には反応がウサギ試験に比べて過敏であるとか、ある種の化合物にはゲル化阻害があるとか問題はあがあるが、反応温度を若干高めるとか、改良された試薬を用いるとかによって、反応時間を15分に短縮することも可能で、短半減期RPの発熱性物質試験として最適である。

以上サイクロtron製造RPの品質管理に必要な生物、薬学試験法として、薬局方、放射性医薬品基準に採用されていないが、短半減期RPの試験法として適しているBactec 法及び Limulus 法を紹介した。もちろんRPであるから放射能、放射核種純度、放射化学純度等の物理、化学的計測は当然実施しなければならないが、こ

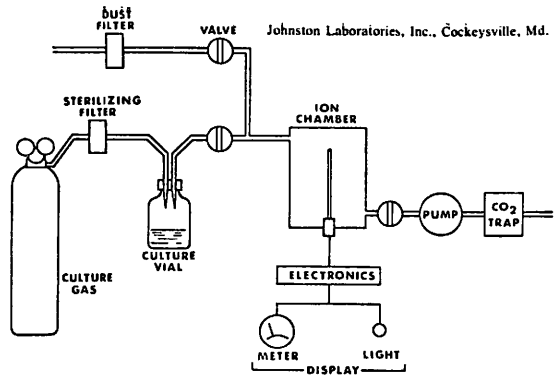


図2 Bactec システム図

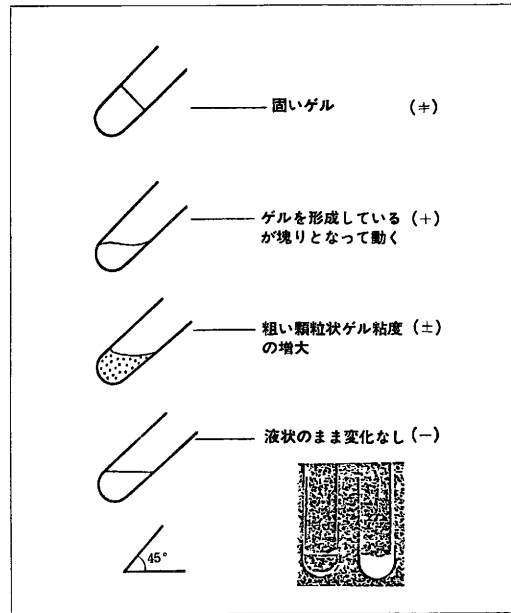


図3 リムラステストにおけるゲル化判定基準

れについてはRP製造施設内の整備品として若干ふれてあること及び次演者から紹介がある予定なので、重複をさけ省略する。

なお各論の一例として $^{18}\text{F}$ -放射性フッ化ナトリウム溶液を引用してその内容を知る一端としたい。本品は内用のため発熱性物質の試験は省略されているが、注射液については規定してある。

### $^{18}\text{F}$ -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 $^{18}\text{F}$ をF $^-$ の形で含む。本品は定量する時、表示された時点において $^{18}\text{F}$ の表示された放射能量の90~110%を含む。

#### 2. 製法

日本薬局方注射用蒸留水約 20ml に  $\alpha$  粒子を照射して  $^{18}\text{O}(\alpha, \text{pn})^{18}\text{F}$  の核反応により  $^{18}\text{F}$  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

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(放射性核種異物)。

### 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。

最後に南カルホルニア大学の Water Wolf 教授は、核医学診断においてR P が適切に応用されるためには、医師と薬剤師の責任分担が図3の関係にあることが最も大切であると述べているが、サイクロトロン製造R P の場合にもあてはまる至言といえよう。

[追記] シンポジウムがすんでから次の著書を購入した。核医学の発展と共に品質管理が米国でも重視されてきたといえよう。

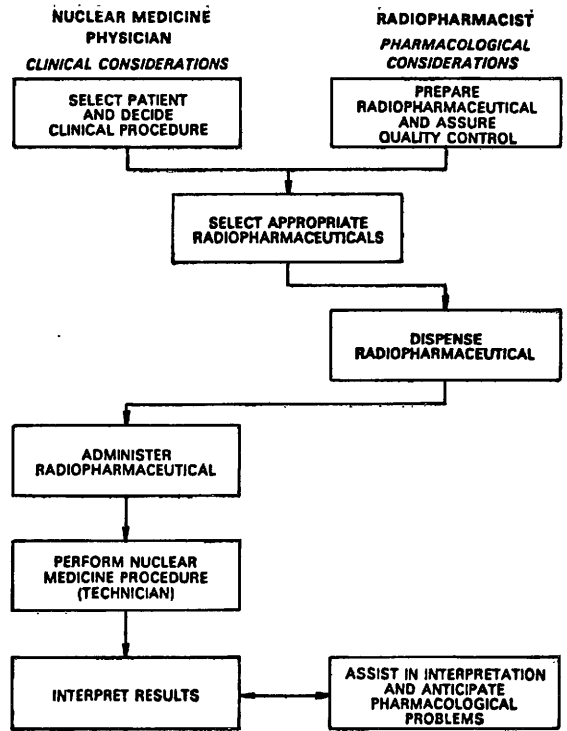


図4 核医学診断における放射線医薬品に対する医師、薬剤師の責任分担図

"Quality control in nuclear medicine, radiopharmaceuticals, instrumentation, and in vitro assays" ed. Buck A. Rhodes, the C. V. Mosby Comp., Saint Louis (1977).

# 水相のプロトン照射による $^{13}\text{N}$ と $^{15}\text{O}$ の簡便な生産法

岩田 鎌, 鈴木和年, 井戸達雄, 玉手和彦, 吉川喜久夫, 樫田義彦

放射線医学総合研究所

280 千葉市穴川4-9-1

1978年6月10日受理

$^{13}\text{N}$  と  $^{15}\text{O}$  を水相のプロトン照射により簡便に製造する方法を開発した。 $^{13}\text{N}$  の場合, 1.0 M, pH 11 の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液をターゲットとして, 10分間, 15 MeV,  $10\ \mu\text{A}$  のプロトン照射を行い, 90 mCi の  $^{13}\text{N}$  を得た。また  $^{15}\text{O}$  の場合, 純水をターゲットとして, 40 MeV,  $2\ \mu\text{A}$  のプロトン照射により,  $\text{O}_2$  中に  $^{15}\text{O}$  を毎分 80 mCi 連続的に得た。これらの方法で得られた  $^{13}\text{N}$  と  $^{15}\text{O}$  の放射化学的純度は, 簡単な吸収剤を通すだけの精製法で, 99.9%以上であった。

## 1. 緒言

医療用小型サイクロトロンやポジトロンカメラの急速な開発にともない, 核医学における短寿命 RI の利用が強く望まれている。なかでも生体構成の主要元素の RI である  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  および  $^{15}\text{O}$  は, 種々の化学形での診断利用が期待される。一方その製造法がほぼ確立されている肺機能診断用のこれら3種の RI の標識気体のうち,  $^{13}\text{N}$  や  $^{15}\text{O}$  等に関しより簡便な新しい製造法の開発が, 今後の広汎な普及という観点から必要と考えられる。

従来,  $^{13}\text{N}$  の製造法としては,  $\text{CO}_2$  をターゲットとする  $^{13}\text{C}(d, n)^{13}\text{N}$  反応による方法<sup>1),2)</sup> や粉末状  $^{13}\text{C}$  をターゲットとする  $^{13}\text{C}(p, n)^{13}\text{N}$  反応による方法<sup>3)</sup> がよく知られている。また  $^{15}\text{O}$  等の製造法としては,  $\text{N}_2 + \text{O}_2$  をターゲットとする  $^{14}\text{N}(d, n)^{15}\text{O}$  反応による方法<sup>2),4),5)</sup> のみが知られている。これらの方法は, 中性子の発生が多い  $d$  粒子を用いる点や大量のターゲット物質を目的の RI 標識気体より分離しなければならぬ, あるいは高価な濃縮ターゲットを使用するなど, 問題点や簡便さに欠けると言える。

水相をターゲットとして用いる場合, 小さなターゲットの使用が可能となり, そこで生成する気体状 RI の取出しにはターゲット中に気体 (sweep gas) を通じるだけで簡便に行え, かつ高濃度のものを得ることが期待される。また気体のターゲットを用いる場合しばしば問題となる照射ビームの入射窓用ホイルの発熱による破損が避けられ, とくに大電流による照射に適していると言える。プロトンに水に入射させた場合, そのエネルギーにより  $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}(p, pn)^{15}\text{O}$ ,  $^{16}\text{O}(p, 3p3n)^{14}\text{C}$  の3種の核反応で  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  および  $^{14}\text{C}$  が

生成するが, その入射エネルギーと水溶液系等を選択することにより, 目的の化学形の RI を得ることも可能である。筆者らはすでにアンモニアを含んだ水相のプロトン照射により  $^{13}\text{N}$  が生成することを報告しているが<sup>6)</sup>, 本報ではこのような水相のプロトン照射による方法を発展させて実用的で簡便な  $^{13}\text{N}$  と  $^{15}\text{O}$  の製造法を確立するに至ったので報告する。

## 2. 装置および方法

$^{13}\text{N}$  および  $^{15}\text{O}$  の製造実験に関する詳細な条件を Table 1 に示す。水溶液ターゲットから生成する RI 標識気体を遠隔的に取り出すための照射システムとしては, すでに報告した遠隔量産システム<sup>7)</sup> の一部を使用した。この概要を Fig. 1 に示す。ターゲット水溶液は, ビーム取出口に置かれた照射セル内にテフロンチューブを通して遠隔的に満たされ, つぎに電動コックの切換えによりその流速を自動流量コントローラで設定された sweep gas を照射セル内に導入して, ターゲット中に生成する RI 標識気体を取り出した。照

Table 1 Experimental conditions for  $^{13}\text{N}$  and  $^{15}\text{O}$  production

Labeled gas	$^{13}\text{N}$	$^{15}\text{O}$
Incident particle	proton, 15 MeV	proton, 40 MeV
Beam current	1~10 $\mu\text{A}$	1~10 $\mu\text{A}$
Target	0.1~1.0 M $\text{NH}_4\text{Cl}$ solution, pH 11	$\text{H}_2\text{O}$
Nuclear reaction	$^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$	$^{16}\text{O}(p, pn)^{15}\text{O}$
Sweep gas	He	He or $\text{O}_2$
Absorber for purification	$\text{P}_2\text{O}_5$	NaOH

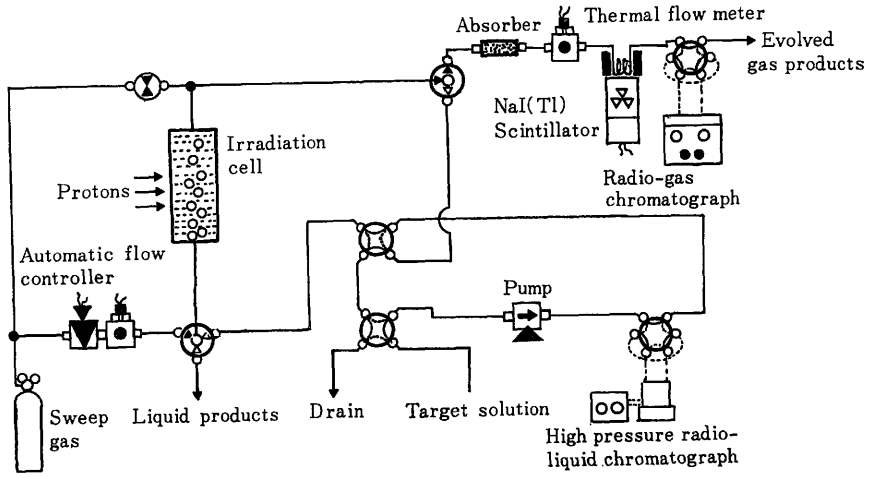


Fig. 1 Production system of  $^{13}\text{NN}$  and  $^{15}\text{OO}$ .

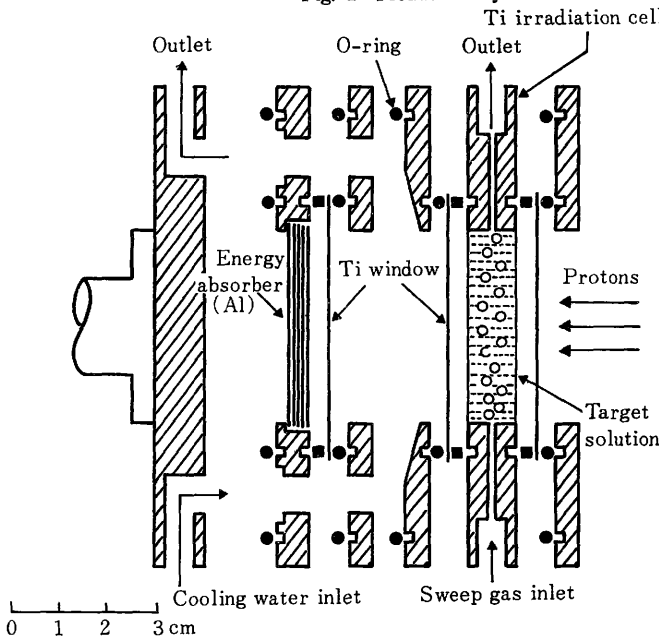


Fig. 2 Irradiation cell.

射セルとしては水冷却可能な液体専用のチタン製照射セル<sup>8)</sup>を用いた (Fig. 2 参照)。 $^{15}\text{OO}$  の製造の場合、40 MeV のプロトンを用いたため、照射セル後面にアルミ板を置いてターゲット通過後のプロトン (約 22 MeV) を吸収した。一定流速の sweep gas により連続的に取り出された RI 標識気体を NaI(Tl) シンチレーション検出器を通して、ターゲットからの生成速度の時間変化を求めた。また取り出された目的の RI 標識気体の純度検定のため、ライン中にサンプラーを設

け、オンライン的に一定量ラジオガスクロマトグラフに導き、放射性および非放射性的生成物を分析した。 $\text{N}_2\text{-O}_2\text{-CO}$  の分離にはモレキュラーシーブ 5A を、 $(\text{N}_2+\text{O}_2+\text{CO})\text{-CO}_2\text{-N}_2\text{O}$  の分離にはポラパック Q を使用した。この分析の結果、sweep gas 中に見出された不純物のオンライン的除去のため、ライン中に吸収剤入りのカラムを置いた。 $^{13}\text{NN}$  の場合、水蒸気とアンモニアの吸収除去のための五酸化リンを、 $^{15}\text{OO}$  の場合、水蒸気と  $^{14}\text{CO}_2$  の除去のためのアスカライトを使用した。sweep gas とともに取り出された RI 標識気体を最終的には風せん中に捕集し、その放射エネルギーを求めた。

### 3. 結果と考察

#### 3-1 $^{13}\text{NN}$ の製造

$\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液のプロトン照射による  $^{13}\text{NN}$  の生成に関し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  濃度、pH、あるいは照射ビームの電流値に対する  $^{13}\text{NN}$  生成の依存性は、その生成機構の解明と深くかかわっているため、その詳細についてはべつに報告するが<sup>9)</sup>、この研究の結果から、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液の pH が 9 以上、濃度 0.1 M 以上では、pH、濃度、ビーム電流値によらずターゲット中に生成する  $^{13}\text{N}$  は一定の割合で  $^{13}\text{NN}$  と  $^{13}\text{NH}_3$  になることが明らかとなった。少ないプロトンの照射量に対して生成した  $^{13}\text{N}$  の 60% が  $^{13}\text{NN}$  として sweep

gas (He) 中に取り出されたが、製造目的のためにプロトン照射を連続的に行った場合、ターゲット中に生成した  $^{13}\text{NH}_3$  は非放射性的の  $\text{NH}_3$  とともに放射線分解的に  $^{13}\text{NN}$  となるため、Fig. 3 に示すように照射時間とともに  $^{13}\text{NN}$  の生成速度は増加し、60%をはるかに超える  $^{13}\text{NN}$  が最終的に得られた。しかしさらに長時間の照射を続けた場合、ターゲット中の  $\text{NH}_3$  が一定割合で消費されるため ( $G_{-\text{NH}_3} \approx 0.3$ )、その濃度と pH の低下が起こり、最後には  $^{13}\text{NN}$  の生成割合の低下が起こるため、長時間の照射は避けるべきであった。長時間照射のための方法としては、照射下においてターゲット中に絶えず  $\text{NH}_3$  を補給するか、または大量の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液をターゲットとして用いることが考えられるが、いずれの場合も  $^{13}\text{NH}_3$  が  $^{13}\text{NN}$  に変化する割合が抑えられるため、 $^{13}\text{NN}$  の製造の効率はほぼ 60% で一定になるものと予想される。

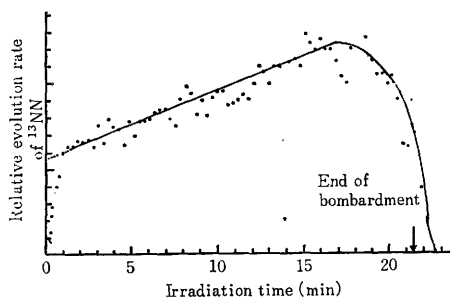


Fig. 3 Time dependence of  $^{13}\text{NN}$  evolution rate from the aqueous target.  
beam current:  $10 \mu\text{A}$   
He flow rate:  $20 \text{ ml/min}$

ラジオガスクロマトグラフィによる分析の結果、He 中には  $^{13}\text{NN}$  以外に放射性生成物は見だされず、化学処理を行うことなくその放射化学的純度は非常に高かったが (>99.9%)、アンモニア水中から取り出されるため、いっしょに非放射性的の  $\text{NH}_3$  と水蒸気が He 中に含まれ、実用目的には五酸化リンを用いてオンライン的にこれらを吸収除去する必要がある。一方、 $^{13}\text{NN}$  とともに非放射性的の  $\text{N}_2$  が  $\text{NH}_3$  の放射線分解で生成し He 中に取り出されるため、 $^{13}\text{NN}$  の比放射能は他の方法の場合<sup>11,12</sup> と比べると低い値であった (約  $30 \text{ mCi/mmol}$ )。

$^{13}\text{NN}$  の生成に対して、ターゲット中に導入される He の流速の影響は認められなかった。従って、この流速をコントロールすることにより、非常に高い放射能濃度の  $^{13}\text{NN}$  をも得ることが可能であった。

以上の結果より、肺機能診断利用に十分な放射能量

の  $^{13}\text{NN}$  を製造するためには、 $12 \text{ ml}$  の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 ( $1.0 \text{ M}$ ,  $\text{pH } 11$ ) をターゲットとして、 $10 \sim 15$  分間のプロトン照射 ( $15 \text{ MeV}$ ,  $10 \mu\text{A}$ ) を行えば良いことが明らかとなった。 $20 \text{ ml/min}$  の He を使い、 $10$  分間の照射で  $90 \text{ mCi}$  の  $^{13}\text{NN}$  を、 $15$  分間では  $150 \text{ mCi}$  の  $^{13}\text{NN}$  を放射化学的純度  $99.9\%$  以上で得た。

### 3.2 $^{15}\text{OO}$ の製造

$40 \text{ MeV}$  のプロトン照射下において、ターゲットの  $\text{H}_2\text{O}$  中に He または  $\text{O}_2$  を sweep gas として通じることにより、 $^{15}\text{OO}$  を連続的かつ定期的に取り出すことができた。この場合、He と  $\text{O}_2$  とでは、 $^{15}\text{OO}$  の生成速度は数十倍も  $\text{O}_2$  のほうが大きく、またいずれの場合もその流速を増すことにより  $^{15}\text{OO}$  の生成速度は増加することが認められた。Fig. 4 にこの様子を示す。 $\text{O}_2$  を  $300 \text{ ml/min}$  の流速で通じた場合、ターゲット中に生成する  $^{15}\text{O}$  の半分近くが  $^{15}\text{OO}$  として取り出された。

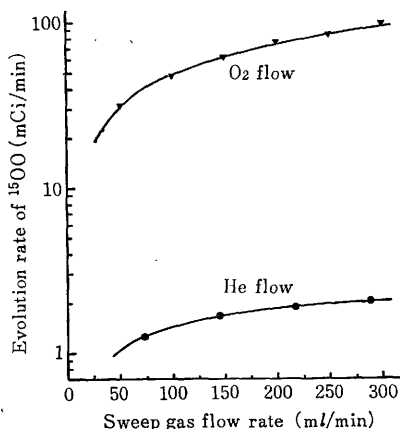


Fig. 4 Flow rate dependence of  $^{15}\text{OO}$  evolution rate from water.  
beam current:  $2 \mu\text{A}$

この照射の条件下では、ターゲット中に  $^{13}\text{N}$  と  $^{11}\text{C}$  が同時に生成するが、ラジオガスクロマトグラフィ分析の結果、 $^{15}\text{OO}$  のほかに  $^{11}\text{CO}_2$  がいっしょに取り出されてくることがわかった<sup>10</sup>。このためアスカライトを用いて  $^{11}\text{CO}_2$  を吸収除去する必要がある。 $^{13}\text{N}$  はほとんど  $^{13}\text{NO}_3^-$  になってターゲット内にとどまるため<sup>9</sup>、気相中にはいかなる化学形の  $^{13}\text{N}$  も認められなかった。しかし、ターゲット中に窒素を含む不純物が存在する場合、初期の照射下 (約  $10$  分間) において  $^{13}\text{NN}$  の生成が認められ、逆に  $^{15}\text{OO}$  の生成はわずか



であった\*。 $^{15}\text{NN}$  を  $^{15}\text{OO}$  から除去することは困難なため、用いる  $\text{H}_2\text{O}$  の純度には注意する必要があると考えられる\*\*。

プロトンのビーム電流値を増加した場合、He では  $^{15}\text{OO}$  の生成速度は若干の増加傾向が認められたが、 $\text{O}_2$  では  $3\ \mu\text{A}$  近辺でピークをむかえ、それ以上の電流値では逆に減少した (Fig. 5 参照)。

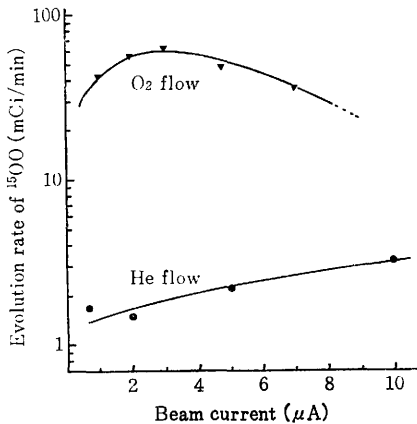


Fig. 5 Beam current dependence of  $^{15}\text{OO}$  evolution rate from water. flow rate: 145 ml/min

以上の結果に基づき、連続的な  $^{15}\text{OO}$  の製造を行った。純水をターゲットとして、プロトン40 MeV,  $2\ \mu\text{A}$  の照射下、 $\text{O}_2$  を200 ml/minで通じて、毎分80 mCiの  $^{15}\text{OO}$  を99.9%以上の放射化学的純度で得た。

$^{15}\text{O}$  の核医学的診断利用のためには、 $^{15}\text{OO}^{(11)}$  としてのほかこれを化学的に処理して  $\text{C}^{15}\text{O}$  や  $\text{C}^{15}\text{OO}^{(12),(13)}$  とすることが重要である。しかし  $\text{H}_2\text{O}$  をターゲットとしてこの方法で製造された  $^{15}\text{OO}$  は、大量の  $\text{O}_2$  を伴うため、 $\text{C}^{15}\text{O}$  や  $\text{C}^{15}\text{OO}$  に変えて利用することができず、今後 He 等の  $\text{O}_2$  以外の sweep gas を用いて大量の  $^{15}\text{OO}$  を取り出す方法を開発する必要がある。

$^{15}\text{OO}$  の生成機構としては、He と  $\text{O}_2$  の場合の  $^{15}\text{OO}$  の生成速度の大幅な違いや、エタノール等のラジカルスカベンジャーを加えた水溶液をターゲットとした場合に  $^{15}\text{OO}$  の生成が認められなかったことなどから、水の放射線分解により生成するラジカルとのラジカル

\* He を通じた場合である。 $\text{O}_2$  の場合、不純物は急速に酸化されるため、この現象は、その濃度が高くない限り認められなかった。

\*\*  $^{15}\text{NN}$  の生成が認められた場合、初期の10分間くらいは  $^{15}\text{OO}$  の使用をひかえれば、純度の良いものが得られた。

反応の機構が示唆されているが、その解明のため、現在種々のターゲット系を用いる研究を行っている。

#### 4. 結 論

水相をターゲットとしてプロトン照射を行うことにより、肺機能診断利用に十分な量の  $^{15}\text{NN}$  と  $^{15}\text{OO}$  を簡便に製造した。 $^{15}\text{NN}$  の製造には、1.0 M, pH 11の  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液をターゲットとし、15 MeV のプロトン  $10\ \mu\text{A}$  で10分間の照射を行い、化学的精製処理を施さずことなく放射化学的純度99.9%以上の  $^{15}\text{NN}$  を90 mCi, 200 ml の He 中に得た。 $^{15}\text{OO}$  の製造には、 $\text{H}_2\text{O}$  をターゲットとし、40 MeV のプロトンで連続照射を行い、十分な純度と放射エネルギーの  $^{15}\text{OO}$  を得たが、その生成速度は、プロトンのビーム電流、ターゲット中を通じる気体の種類とその流速に依存した。 $2\ \mu\text{A}$  のプロトン照射下、200 ml/min の  $\text{O}_2$  を通じて、毎分80 mCi の  $^{15}\text{OO}$  を99.9%以上の放射化学的純度で得ることができた。

本研究を遂行するにあたり、核医学診断上の重要性の指摘と終始にわたる暖かい励ましをいただいた放医研臨床研究部館野の男博士と力武知之氏に厚く感謝します。また本研究全般にわたり RI の生産に協力していただいたサイクロトロン管理課の人々に感謝します。

#### 文 献

- 1) M.J. Welch: *Chem. Comm.*, 1354 (1968)
- 2) J. C. Clark, P. D. Buckingham: "Short-lived Radioactive Gases for Clinical Use", Butterworths (1975)
- 3) S.M. Austin, A. Galonsty, J. Bortins: *Nucl. Instr. Methods*, **126**, 373 (1975)
- 4) M. J. Welch, M. M. Ter-Pogossian: *Radiat. Res.*, **36**, 580 (1968)
- 5) R.S. Tilbury, J.P. Marnacos, J.S. Laughlin: "Uses of Cyclotrons in Chemistry, Metallurgy and Biology", pp.117, Butterworths (1970)
- 6) K. Suzuki, R. Iwata: *Radiochem. Radioanal. Lett.*, **26**, 263 (1977)
- 7) 鈴木和年, 岩田 鍊, 玉手和彦, 吉川喜久夫, 井戸達雄, 樫田義彦: *Radioisotopes*, **26**, 67 (1977)
- 8) K. Suzuki, R. Iwata: *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **28**, 663 (1977)

- 9) K. Suzuki, R. Iwata, T. Ido: Submitted to *J. Phys. Chem.*
- 10) T. Stenström: Dissertation, University of Uppsala (1970)
- 11) J.B. West: *Brit. Med. J.*, 1, 231 (1960)
- 12) C.T. Dollery, N.A. Dyson, J.D. Sinclair: *J. Appl. Physiol.*, 15, 411 (1960)
- 13) J.B. West, C.T. Dollery, P. Hugh-Jones: *J. Clin. Invest.*, 40, 1 (1961)

**Abstract**

### Simple Method for Producing $^{13}\text{NN}$ and $^{15}\text{OO}$ by Proton Bombardment of Aqueous Phase

Ren IWATA, Kazutoshi SUZUKI, Tatsuo IDO, Kazuhiko TAMATE,  
Kikuo YOSHIKAWA and Yosihiko KASIDA

National Institute of Radiological Sciences  
9-1, 4-chome, Anagawa, Chiba-shi 280, Japan

*A simple method has been developed for the production of  $^{13}\text{NN}$  and  $^{15}\text{OO}$  by proton irradiation of aqueous solutions. 90 mCi of  $^{13}\text{NN}$  was obtained in a 200 ml of He by using 1.0M  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution at pH 11 as the target with 10 min irradiation of 15 MeV, 10  $\mu\text{A}$  protons. 80 mCi/min of  $^{15}\text{OO}$  was continuously obtained in a 200 ml of  $\text{O}_2$  by using pure water as the target with 40 MeV, 2  $\mu\text{A}$  protons. The radiochemical purity of these short-lived radioactive gases obtained by this method was >99.9% by passing through a single absorber.*

(Received June 10, 1978)

# 呼吸機能検査のための $^{11}\text{CO}_2$ , $^{11}\text{CO}$ , $^{13}\text{NN}$ の 生産システム

放射線医学総合研究所

岩田 鍊 鈴木和年 井戸達雄  
玉手和彦 吉川喜久夫 檜田義彦

放射線医学総合研究所に医用サイクロトロンが設置され、昭和49年度よりその稼動を開始した。現在 $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ 等の短寿命RIを製造し医学診断利用に供するに至っているが、本稿で我々が開発した肺機能診断用の $^{11}\text{CO}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{13}\text{NN}$ の製造システムおよびそれらの製造法を紹介するにあたり、まずこれらの短寿命RIの特徴と一般的な製造法を概略して述べる<sup>1~3)</sup>。

従来、呼吸機能検査には $^{14}\text{CO}_2$ や $^{133}\text{Xe}$ 等が使用されてきた。しかし、 $^{14}\text{C}$ は $\beta^-$ 放出核種であるため体内での挙動は直接的には測定することができず、体外に排出される $^{14}\text{CO}_2$ の測定に基づいて検査がなされている。また $^{133}\text{Xe}$ もやはり測定に必要な $\gamma$ 線以外に不要な $\beta^-$ を放出する。

$^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ がサイクロトロン等の加速器で製造された歴史は古いが、最近これらの核種が核医学的診断用RIとして注目されるように至った主な理由は、第1に、高エネルギー $\gamma$ 線放出核種には適さなかったガンマカメラに代り、陽電子( $\beta^+$ )消滅放射線(0.511 MeV)を利用するポジトロンカメラの開発が急速に進んだことがあげられる。表1に示すように、これらはすべて $\beta^+$ 放出核種であり、これまでエネルギーが高いため鮮明な像を得ることが困難であった欠点を克服する

だけでなく、コンピューターを用いて断層像を得ることも可能となった。第2に、これらの半減期が $^{11}\text{C}$ :20分,  $^{13}\text{N}$ :10分,  $^{15}\text{O}$ :2分と非常に短く、被検者の被曝軽減に貢献するのに加えて、診断上からも $^{13}\text{NN}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$ 等を連続的に使用することが可能となる点である。また第3には、今まで広く使用されてきた $^{133}\text{Xe}$ 等と違って、実際の生理的気体を用いての診断が可能となることであろう。

以上のように $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ は優れた特徴を持つ半面、その製造には特殊な加速器を必要とすることに加えて、その特徴である短半減期ゆえに、(1)製造と診断が連続して行なわれなければならないこと、(2)その使用のためには、あらかじめ大量( $\sim 100\text{mCi/回}$ )かつ迅速に製造する必要があることの欠点を持つ。従ってその製造システムとしては、核種の製造、精製、検定、そして診断使用をオンライン的に処理し、かつこれらを遠隔操作で行えるものが必要とされる。

## 1 $^{11}\text{C}$ , $^{13}\text{N}$ , $^{15}\text{O}$ の製造法

$^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ の製造のための核反応としては、表1に示すものが一般的であるが、その目的とする化学形を得るためには、まず使用する加速粒子

表1 Production of Short-lived Radio-active Gases

Radio-nuclide	Decay type	Half-life (min)	Nuclear reaction	Target material	Labelled gas
$^{11}\text{C}$	$\beta^+$	20.34	$^{10}\text{B(d,n)}^{11}\text{C}$	$\text{B}_2\text{O}_3$	$^{11}\text{CO}$
			$^{11}\text{B(p,n)}^{11}\text{C}$	$\text{B}_2\text{O}_3$	$^{11}\text{CO}_2$
			$^{14}\text{N(p,\alpha)}^{11}\text{C}$	$\text{N}_2$	$^{11}\text{CH}_4$
$^{13}\text{N}$	$\beta^+$	9.96	$^{12}\text{C(d,n)}^{13}\text{N}$	$\text{CO}_2$	$^{13}\text{N}_2$
			$^{16}\text{O(p,\alpha)}^{13}\text{N}$	$\text{O}_2, \text{CO}_2$	$^{13}\text{NO}_2$
$^{15}\text{O}$	$\beta^+$	2.04	$^{14}\text{N(d,n)}^{15}\text{O}$	$\text{N}_2$	$^{15}\text{O}_2$
			$^{16}\text{O(p,pn)}^{15}\text{O}$	$\text{O}_2, \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}^{15}\text{O}_2$

( / 21 )

表 2 Performance of the Production of  $^{11}\text{CO}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{13}\text{NN}$  and  $^{15}\text{OO}$  at Hammersmith Hospital

Chemical form	Incident particle	Energy (MeV)	Current ( $\mu\text{A}$ )	Target material	Activity (mCi/ml)	Purity (%)
$^{11}\text{CO}$	d	15.6	40	$\text{B}_2\text{O}_3$	0.15	94
$^{11}\text{CO}_2$	p	7.4	40	$\text{B}_2\text{O}_3$	0.084	99
$^{13}\text{NN}$	d	15.4	60	C	0.35	>99
$^{15}\text{OO}$	d	6.3	30	$\text{O}_2 + \text{N}_2$	0.20	>99

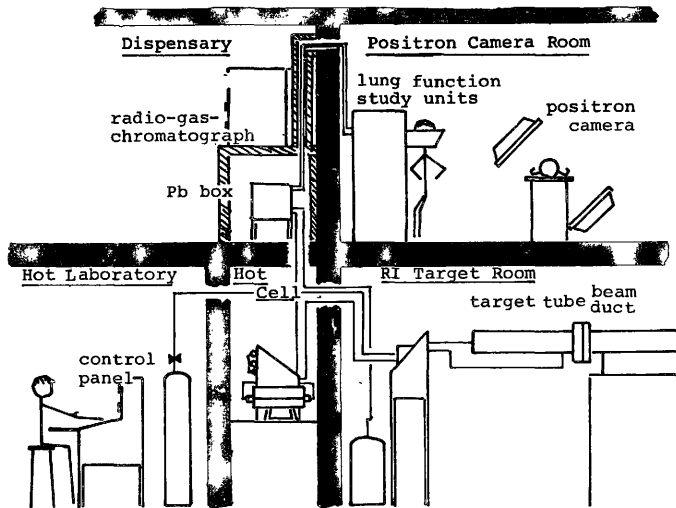
の種類とそのエネルギーおよび標的物質(ターゲット)の物理的・化学的性状を選択することが重要である。元来イギリスの Hammersmith 病院で始められ一般的に知られるようになった製造法は、重水素イオン(d)を用いて行なうものである。これは加速エネルギーは低いが、電流値が多く取り出せるようなサイクロトロンで大量に製造するのに適した方法である。しかしながら、d粒子だけを用いる場合、ターゲットの選択の幅はごく限られたものとなる。ターゲットの性状は核反応によって生成する RI の化学形に大きく影響するだけでなく、生成する不純物の除去や目的の化学形の RI を得るための化学的処理にも問題となることが多い。また特に固体のターゲットを使用する場合は、その調製・維持が簡単でなく定常的な製造に適さない場がある。従ってターゲットの選択の幅を拡げ、製造に最も適した方法を開発するため d 粒子だけでなく水素イオン(P)等を用いることが必要となる。表 2 に我々にとっても非常に

参考となった Hammersmith 病院での製造例を示す<sup>1)</sup>。

## 2. 放医研における製造システム

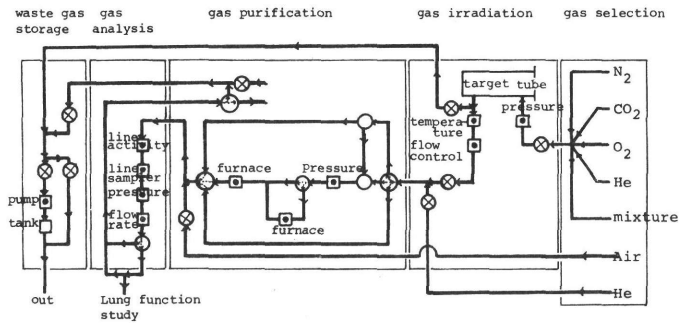
先に述べたように短寿命 RI を診断使用するためには、迅速かつ遠隔的な取扱いが必須条件である。幸い目的とする RI の化合物はすべて気体であるため、ターゲットとして輸送の迅速で簡単な気体または液体を用いれば、製造の準備、生成した RI の取り出しと精製、診断使用のすべてが迅速に遠隔操作で行なうことが可能となる。実際の製造と使用は、いくつかの室にまたがって行なわれ、その各室には RI を取扱うために厚い壁が存在するが、この間に気体輸送のためのチューブを配管することで、RI の製造→精製→検定→診断使用がいわゆるオンライン的に行なえる。我々の開発したシステムは生産のオンライン化を可能にしたばかりでなく、各種の操作が安全な場所に設置したコントロールパネルより遠隔的に行なえる

図 1 Outline of the Production and Use of Radio-active Gases at NIRS



( / 22 )

図 2 Flow Chart of the On-line Production System of Short-lived Radio-active Gases



ものである<sup>4)</sup>。図 1 にこの模様を示す。図 2 はシステムの詳細を示したものである。このシステムは設置場所に応じ、(1)ターゲット選択部 (2)照射部 (3)精製部 (4)検定部 (5)診断使用部 (6)廃ガス貯蔵部 の 6 部から構成され、これらを集中的に管理するためのコントロールパネルがある。以下各部について説明する。

(1)ターゲット選択部 (ホットラボ)

ターゲットとなる気体を手動コックの切換により選択し一定圧力のもとで照射部へ送る。

(2)照射部 (照射室)

アルミ製の円筒容器 (内径 5 cm, 長さ 30 cm) の両端をアルミホイルで塞いだものを照射容器とし、この中に気体のターゲットを一定圧力で満たし、一方の端より加速粒子を入射して、核反応によりここで目的核種を生成させる。照射下においてはターゲットの出入口を電磁弁で閉じ密閉状態にするか、または出入口を開いて生成した RI を任意

の流速で連続的に取り出すことが可能となっている (写真 1 参照)。

(3)精製部 (ホットセル)

電磁弁・電動コックの組合せにより、各種の流路を構成できるようになっており、この流路に電気炉付き反応管や吸収管を組込むことにより、目的に応じて不純物の吸収除去や化学処理が行なえる。

(4)検定部 (調剤室)

精製された目的 RI はここで輸送の気体と共に一部採取され、ラジオガスクロマトグラフを使用して放射性・非放射性成分の分析定量が行なわれる。またレートメータによりライン中を流れる放射能濃度の増減が記録される。

(5)診断使用部 (ポジトロンカメラ室)

ここにはポジトロンカメラが設置されているので、検定済みの目的 RI が診断使用の場合だけ送られ、一定量ラインより採取されて用いられる。

写真 1 照射部ターゲット容器

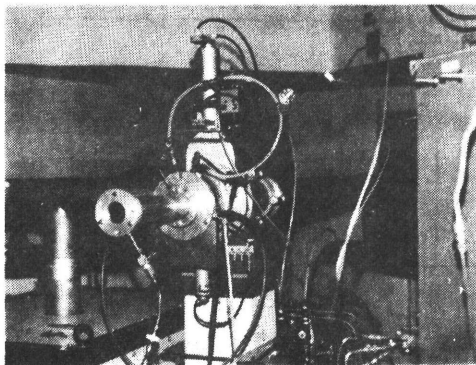
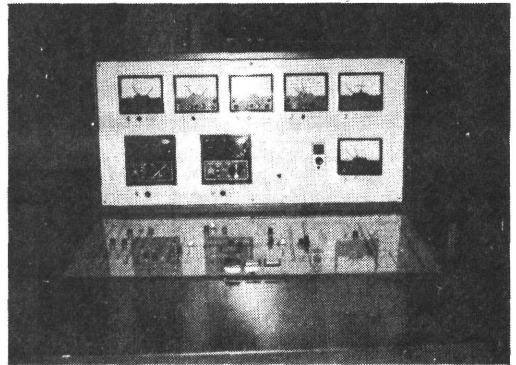


写真 2 コントロールパネル



(6)廃ガス貯蔵部（照射室）

診断に使用されない場合はコンプレッサーによりタンク内に一時貯蔵され、放射能の減衰後排気ダクト内に放出することにより、不要な放射能の外部への漏れを防いでいる。

(7)コントロールパネル（ホットラボ室）

各部を集中管理・制御する部分であり、気体流路の開閉・変更のための電磁弁・電動コックの作動スイッチと気体流路の発光表示盤、各種センサーと連動するメータ類、気体流速設定のためのコマンド、および電気炉の温調部がある（写真2参照）。

図3はターゲット物質として液体を使用し照射下において生成する気体のRIを輸送気体と共に

取り出すための装置を示したものである。ターゲット液の照射容器内への出入りは、同じく遠隔的に行なわれ、これを上記システムの照射部と変えることにより、液体のターゲットからも目的の生成する気体RIを迅速かつ遠隔的に取り出すことが可能となっている<sup>4)</sup>。

3. 本システムの使用による製造例

本製造システムを使用して現在、<sup>11</sup>CO, <sup>11</sup>CO<sub>2</sub>を定期的に生産し診断使用に供しているが、他に<sup>13</sup>NN, <sup>15</sup>OOについても十分な量を製造できる状態にある。ここでは、P粒子を用いる<sup>11</sup>CO, <sup>11</sup>CO<sub>2</sub>, <sup>13</sup>NNの製造例に加えて、我々が独自に開発した液体のターゲットを用いる<sup>13</sup>NNと<sup>15</sup>OOの製造例についても紹介する（表3、表

図3 <sup>13</sup>NN and <sup>15</sup>OO Production System Using Liquid Targets

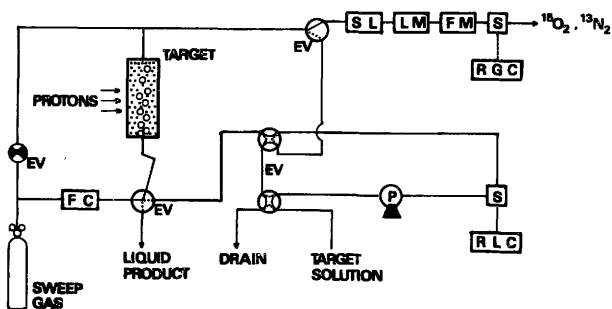


表3 Performance of the Production of <sup>11</sup>CO, <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> and <sup>13</sup>NN at NIRS

Chemical form	Incident particle	Energy (MeV)	Current (μA)	Target material	Activity* (mCi/ml)	Purity (%)
<sup>11</sup> CO	p	9	15	N <sub>2</sub>	0.12	>99.9
<sup>11</sup> CO <sub>2</sub>	p	9	15	N <sub>2</sub>	0.11	>99.9
<sup>13</sup> NN	p	15	15	CO <sub>2</sub>	0.013	>99.9

\*values at continuous flow(flow rate ; 100 ml/min)

表4 Performance of the Production of <sup>13</sup>NN and <sup>15</sup>OO Using Liquid Targets at NIRS

Chemical form	Incident particle	Energy (MeV)	Current (μA)	Target material	Activity (mCi/ml)	Purity (%)
<sup>13</sup> NN	p	15	10	NH <sub>3</sub> +H <sub>2</sub> O*	0.366**	>99.9
<sup>15</sup> OO	p	40	2	H <sub>2</sub> O	0.40***	>99.9

\*0.1 M NH<sub>4</sub>Cl solution at pH=11

\*\*values at a He flow(flow rate : 50 ml/min)

\*\*\*values at a O<sub>2</sub> flow(flow rate : 200 ml/min)

4 参照)。

(1)  $^{11}\text{CO}$  と  $^{11}\text{CO}_2$  の製造例

$\text{N}_2$  をターゲットとしてP粒子で照射する場合、生成した $^{11}\text{C}$ は極微量の $\text{O}_2$ と反応して $^{11}\text{CO}$ と $^{11}\text{CO}_2$ の混合物となる。これを $390^\circ\text{C}$ の亜鉛( $\text{Zn}$ )反応管を通じて $^{11}\text{CO}_2$ を還元して $^{11}\text{CO}$ とし、未反応の $^{11}\text{CO}_2$ をソーダライムで吸収除去する。また $700^\circ\text{C}$ の酸化銅( $\text{CuO}$ )反応管を通して $^{11}\text{CO}$ を酸化することにより、 $^{11}\text{CO}_2$ とする。いずれの場合も純度99.9%以上であり、不純物としては $^{11}\text{CH}_4$ が0.1%以下で認められるだけであった。得られた放射能量は、表3に示す方法のほかに密閉状態で照射し、一定時間(40分以上)経過後流速 $200\text{ml}/\text{min}$ で取り出し、1分間の取り出しで $50\text{mCi}/200\text{ml}$ であった。

(2)  $^{13}\text{NN}$  の製造例

$\text{CO}_2$  をターゲットとしてP粒子で照射すると生成した $^{13}\text{N}$ は $^{13}\text{NN}$ となることを利用して $^{13}\text{NN}$ を製造した。この場合、使用に際し、ターゲットである大量の $\text{CO}_2$ を吸収除去して取り出さねばならず簡便な製造法とは言えない。また得られる放射能量も多くはなかった。我々はより簡単な $^{13}\text{N}$ の製造法として $\text{NH}_3$ 水溶液をP粒子で照射して $^{13}\text{N}$ を得る方法を見出した<sup>5)</sup>。この方法では生成する $^{13}\text{N}$ は高純度の $^{13}\text{NN}$ だけであり、なんら化学的処理を行なうことなく診断使用できるものを非常に高い放射能濃度で得ている。

(3)  $^{15}\text{OO}$  の製造例

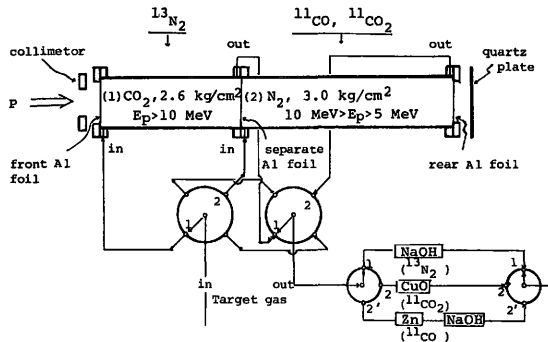
我々は同様に純水を $40\text{MeV}$ の高いエネルギーのP粒子で照射し生成する $^{15}\text{O}$ が $^{15}\text{OO}$ となって取り出されることを利用して $^{15}\text{OO}$ を製造した<sup>6)</sup>。

この場合不純物として $^{11}\text{CO}_2$ が含まれるので、これをソーダライムで吸収除去し高純度の $^{15}\text{OO}$ を得た。しかし、 $^{15}\text{OO}$ の取り出しのために $\text{O}_2$ を使用するので、これに化学処理を行なって $\text{C}^{15}\text{OO}$ 等に変え診断使用する目的には適していない。

我々は以上の単独の製造に加え、短半減期を利用した連続診断を目的とし、 $^{11}\text{CO}$ 、 $^{11}\text{CO}_2$ 、 $^{13}\text{NN}$ の同時生産を試みた。2つのターゲット容器を直列に並べてアルミホイルで仕切り、一方には $\text{CO}_2$ を他方には $\text{N}_2$ を満たし、 $15\text{MeV}$ のP粒子で照射した。この場合 $\text{CO}_2$ 内では $^{13}\text{NN}$ が、 $\text{N}_2$ 内では $^{11}\text{CO}$ と $^{11}\text{CO}_2$ の混合物が生成する。 $^{11}\text{CO}$ と $^{11}\text{CO}_2$ の混合物は取り出し時の流路の切換えにより各々の化学処理を行なっていずれかの化学形で得られるので、ターゲット容器内からの取り出しを別々に行なうことにより、 $^{13}\text{NN}$ 、 $^{11}\text{CO}_2$ 、 $^{11}\text{CO}$ を任意に得ることができた。図4は、このための装置とその様子を示したものである。また照射室内には二本の加速粒子取出口が設けられているのでこれを利用し、一方には $^{11}\text{CO}$ と $^{11}\text{CO}_2$ 用の気体ターゲットを、他方には $^{13}\text{NN}$ 用の $\text{NH}_3$ 水溶液を容器内に満たし、交互にP粒子で照射することにより、連続的に3種のRIを製造することも可能である。

以上、放医研医用サイクロトロンによる呼吸機能診断用の $^{11}\text{CO}_2$ 、 $^{11}\text{CO}$ 、 $^{13}\text{NN}$ のオンライン生産システムとその製造法について紹介した。今後、小型サイクロトロンが広く普及し、これらのRIが利用されることを期待するものである。

図4 Simultaneous Production of  $^{13}\text{NN}$ ,  $^{11}\text{CO}$  and  $^{11}\text{CO}_2$



## 文 献

- (1) Clark, J. C., Buckingham, P. D.: "Short-lived Radioactive Gases For Clinical Use" Butterworth, London (1975)
- (2) 浦久保五郎, 櫻田義彦, 倉田邦夫, 小嶋正治 : 「核医学大系 第2巻 放射性医薬品」実業公報社, (1977)
- (3) a. Straatmann, M. G.: Int. J. Appl. Radiat. Isotopes 28, 13, (1977), b. Jones S. C., et al.: ibid 28, 25 (1977), c. Wolf, A. P., Redvanly, C. S.: ibid 28, 29 (1977)
- (4) 鈴木和年, 岩田 錬, 玉手和彦, 吉川喜久夫, 井戸達雄, 櫻田義彦: Radioisotopes 26, 3 (1977)
- (5) Suzuki, K., Iwata, R.: Radiochem. Radioanal. Lett. 28, 263 (1977)
- (6) 岩田 錬, 鈴木和年, 井戸達雄, : 第21回放射化学討論会予稿集 P24 (1977)

---

## 質 疑 応 答

---

座長(金上): ただいまのご演題になにかご追加, ご質問ございますか。

肺機能検査アイソトープには従来 $^{133}\text{Xe}$ が主として使われていたのですが, 他にはイギリスのHammersmithで $^{15}\text{O}_2$ を主としたものが一時使われておりました。今回非常に苦労されて $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$ というようなものをつくられたということで敬意を表します。

こういうアイソトープはサイクロトロンがなければできないので, 将来大きな研究所以外でどう普及していくのか, 見通しはいかがでしょう。

岩田(放射線医学総合研究所): 私も専門家ではありませんが, たとえば理研の唐沢先生が中心になってベビーサイクロトロンを造っておられます。欧米ではコンパクトなサイクロトロンを造っております。ベビーサイクロトロンの場合, 値段は2億円くらいで, 大型のサイクロトロンから見れば非常に安価です。 $^{11}\text{CO}$ や $^{13}\text{N}_2$ は病院内にサイクロトロンを設置してかつ製造システムを備えない限り使用できません。ここに紹介したものは試験研究装置なので非常に複雑になっております。しかしルーチンの生産システムとしては, 更に簡単なものができると思います。そんなに高価なものではないと思います。

座長: コンパクトなサイクロトロンを備えれば, このように半減期の短いものをつくることが可能ということですね。

岩田: はい, その通りです。

( / 26 )

館野(放射線医学総合研究所): 共同研究者ですが, 放医研でこういう研究をして, 将来医療システムとしてどうするのだとよく上層部からいわれます。今はまだ研究段階ですが, 臨床応用が有用だとなったときにはどのようにサイクロトロンを全国に配置したらよいか, またその大きさはどのくらいにしたらよいか, 計画表を早く出すようにといわれます。病人の数, 地域配置から考えて, どのくらいサイクロトロンがあつたら臨床呼吸生理に十分か, その辺をお伺いしたいと思います。

座長: どのくらい設置したら……。

館野: これはどの病院にも設置するわけにはいきません。そうかといってがんセンター方式にどこかに一つ置いて, 患者を集中するのも, 検査のためだけに長距離を運ぶのはむずかしいと思います。ですからかなり細かく各地に配置しなければ要求を十分満たせないと思います。その場合, 患者数あるいは臨床的有用性から考慮して, 将来はたとえば人口何人に1台という形で医療システムの中に入り込まれるのが望ましいと思います。この後, 別の演者が呼吸生理の話をしませんが, サイクロは呼吸生理のみでなく循環器疾患, 脳疾患ほどにも非常に有用だと思います。むしろ患者数からいえば循環器疾患の方が多いかもかもしれませんが, 呼吸生理の面から考えてサイクロは日本中でどのくらいの数が必要でしょうか。サイクロ自体が今よりもう少し簡単になるという前提でコメントをいただければと思います。



# Caffeine-<sup>11</sup>C, Ephedrine-<sup>11</sup>C, Methylephedrine-<sup>11</sup>C の合成とマウスでの体内分布

佐治英郎\*, 井戸達雄, 岩田 鍊, 鈴木和年,  
玉手和彦, 吉川喜久夫, 樫田義彦

放射線医学総合研究所  
280 千葉市穴川4-9-1  
1978年4月19日受理

サイクロトロンにより得られる <sup>11</sup>C から大量にオンライン合成される methyl iodide-<sup>11</sup>C を用い、theophylline, norephedrine, ephedrine の <sup>11</sup>C によるメチル化を行い、それぞれ caffeine-<sup>11</sup>C, ephedrine-<sup>11</sup>C, methylephedrine-<sup>11</sup>C を合成した。このメチル化反応の放射化学的収率は、caffeine-<sup>11</sup>C が40%, ephedrine-<sup>11</sup>C が11%, methylephedrine-<sup>11</sup>C が43%であり、この合成に要した時間は、それぞれ、44分、45分、36分であった。

また、これらの <sup>11</sup>C 標識有機化合物をマウスに静注し、その体内挙動を調べた結果、これらはいずれも、脳に2.4~3.9%/g の取込みが認められ、脳機能診断薬としての可能性が示唆された。

## 1. 緒 言

炭素は生体構成元素の1つであり、加えて炭素-11 (<sup>11</sup>C)はポジトロン放出核種であるため、<sup>11</sup>C 標識化合物は、生体内の各部位の機能を体外から定量的に測定するには非常にすぐれたものである。そこで、実際に、<sup>11</sup>C を生体の機能診断に利用する方法としては、<sup>11</sup>CO ガス、<sup>11</sup>CO<sub>2</sub> ガスなどの無機化合物としての利用はもちろんのこと<sup>1),2)</sup>、<sup>11</sup>C で有機化合物を標識し、この <sup>11</sup>C 標識有機化合物を用いる方法もある<sup>3)</sup>。

しかし、この <sup>11</sup>C 標識有機化合物を合成する場合、ふつうの有機合成とはいくつかの点で異なる。その1つは、<sup>11</sup>C は強いγ線を出す放射性核種であると同時に、その半減期が20分と非常に短いため、被曝を避けることや合成時間をできるだけ短くするくふうが必要なことである。第2の点は、臨床検査に使用するものであるため、その化合物が生体に影響を与えないように高い比放射能のものを得る必要があり、いわゆる carrier free といわれるごく微量のものを取り扱わなければならないということである。従って、<sup>11</sup>C 標識有機化合物を合成するには、操作手順が少なく、かつ比較的速い反応を選ぶ必要があり、同時にその反応は微量でも確実に進行する反応でなければならない。

今回、この <sup>11</sup>C による有機化合物の標識の例として、すでに大量合成することに成功している methyl

iodide-<sup>11</sup>C を用いて<sup>3)</sup>、caffeine-<sup>11</sup>C, ephedrine-<sup>11</sup>C および methylephedrine-<sup>11</sup>C の合成を行い、さらに、これらのマウスでの体内分布を調べ、これらの脳機能診断薬としての可能性について検討した。

## 2. 実 験

### 2.1 <sup>11</sup>C 標識化合物の合成

合成ルートは、Fig. 1にまとめて示した。

#### 2.1.1 Methyl iodide-<sup>11</sup>C の合成 (Fig. 1, (1), (2), (3))

放医研医用サイクロトロンを用い、窒素ガスをターゲットとして、<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 CuO により酸化し、<sup>11</sup>CO<sub>2</sub> とする。この <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> を LiAlH<sub>4</sub> で還元し、生成した <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>OH を HI と反応させ、<sup>11</sup>CH<sub>3</sub>I とした。生成した <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>I の放射化学的純度は、Porapak Q カラム (80~100 mesh, 130°C, 内径4 mm × 長さ1 m) を用いたラジオガスクロマトグラフィにて検討した。なお、この合成に関する手法その他については、別に詳しく報告する<sup>3)</sup>。

#### 2.1.2 Caffeine-<sup>11</sup>C の合成 (Fig. 1, (4))

Murray, Ⅲ らの caffeine-<sup>14</sup>C の合成方法<sup>4)</sup>をもとにして、つぎのような方法で行った。

Acetone 0.75 ml にトラップした <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>I に、0.086 N KOH 液0.25 ml に溶かした theophylline 4 mg を加える。反応容器を密封し、20分間、70°C で加熱する。40°C に冷却後、窒素ガスを通し、acetone と未反応の <sup>11</sup>CH<sub>3</sub>I を除く。残った溶液を、アルミナのカラー (長さ; 3.5 cm, 内径; 8 mm) にかけて、CHCl<sub>3</sub> で溶出し、原料の theophylline と分離する。この

\* 現住所、京都大学医学部附属病院放射線核医学科  
(606 京都市左京区聖護院川原町54)

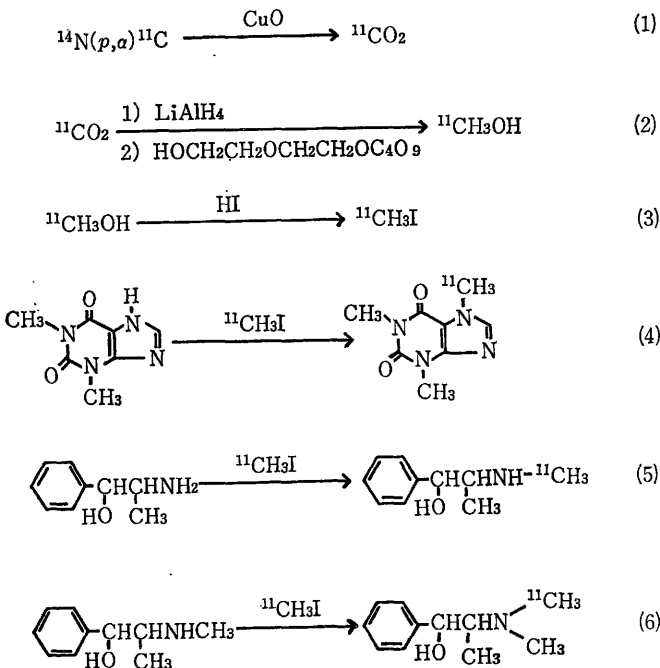


Fig. 1 Scheme of the synthesis.

$\text{CHCl}_3$  溶出液に窒素ガスを通し、 $\text{CHCl}_3$  を蒸発させ、残さを生理食塩水 5 ml に溶かし、最後に、この溶液を 0.22  $\mu\text{m}$  のミリポアフィルターを通す。

合成品の放射化学的純度は、薄層クロマトグラフィ (東京化成, シリカゲルスポットフィルム, 展開液;  $\text{CHCl}_3$ :  $\text{CH}_3\text{OH}=19:1$ ) を用いて検討した (Rf=0.51)。

2-1-3 Ephedrine- ${}^{11}\text{C}$  および methylephedrine- ${}^{11}\text{C}$  の合成 (Fig. 1, (5), (6))

Smith の ephedrine から methylephedrine を合成する方法<sup>6)</sup> をもとにして, norephedrine から ephedrine- ${}^{11}\text{C}$  を, また, ephedrine から methylephedrine- ${}^{11}\text{C}$  をつぎのようにして合成した。

dl-norephedrine hydrochloride または, l-ephedrine hydrochloride 4mg を水 0.5 ml に溶かし, 20% NaOH 液 50  $\mu\text{l}$  を加え, 少量の ethyl ether で抽出し, ethyl ether を留去する。これに, 無水 methanol 0.25 ml を加えて溶かし, この溶液を,  ${}^{11}\text{CH}_3\text{I}$  をトラップした acetone 0.70 ml に加える。反応容器を密封し, 20分間, 60°C で加熱する。40°C に冷却後, 窒素ガスを通し, 蒸発乾固する。これにより未反応の  ${}^{11}\text{CH}_3\text{I}$  は除かれる。残さに生理食塩水 5 ml を加え洗い出したのち, さらに, 0.001N HCl 1滴を加えもう一度洗い出し, 前の生理食塩水に加える。最

(1) 後に, この溶液を 0.22  $\mu\text{m}$  のミリポアフィルターを通す。

(2) 合成品の放射化学的純度は, 薄層クロマトグラフィ (東京化成, アルミナスポットフィルム, 展開液;  $\text{CHCl}_3$ /3%  $\text{NH}_3$  水 (22°C で飽和):  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}=30:1$ ) を用いて検討した (ephedrine; Rf=0.54, methylephedrine; Rf=0.74)。

(3) 2-2 動物実験

### 2-2 動物実験

動物は, 35~45 g の C3H 系雄マウス 3~4 匹を 1 群として使用した。検体 0.20 ml (caffeine- ${}^{11}\text{C}$  および methylephedrine- ${}^{11}\text{C}$  の場合は約 40  $\mu\text{Ci}$ , ephedrine- ${}^{11}\text{C}$  の場合は約 20  $\mu\text{Ci}$ ) を尾静脈より注射し, 注射後, 経時的に屠殺し, 血液採取および主要臓器の摘出を行い, それらの放射能および重量を測定した。

## 3. 結果

### 3-1 ${}^{11}\text{C}$ 標識有機化合物の合成

${}^{11}\text{CH}_3\text{I}$  は, 照射終了後 17 分で, 放射化学的収率 68% にて合成され, その結果, 約 1 時間の照射で,  ${}^{11}\text{CH}_3\text{I}$  は約 430 mCi 得られる。この合成された  ${}^{11}\text{CH}_3\text{I}$  の放射化学的純度を, ラジオガスクロマトグラフィで調べた結果,  ${}^{11}\text{CH}_3\text{I}$  以外の画分には放射能のピークを認めなかった<sup>3)</sup>。なお, 以後のメチル化反応には, 被曝の点から,  ${}^{11}\text{CH}_3\text{I}$  は, 20~40 mCi を用いた。

また,  ${}^{11}\text{CH}_3\text{I}$  を用いたメチル化反応の放射化学的収率は, caffeine- ${}^{11}\text{C}$  の場合が 40%, ephedrine- ${}^{11}\text{C}$  の場合が 11%, methylephedrine- ${}^{11}\text{C}$  の場合が 43% であり, このメチル化反応に要した時間は, それぞれ 44 分, 45 分, 36 分であった。また, これらの放射化学的純度を薄層クロマトグラフィで調べた結果, それぞれ, caffeine, ephedrine, methylephedrine 以外の画分には放射能のピークは認められなかった。

### 3-2 マウスでの体内分布

静注後のマウスでの caffeine- ${}^{11}\text{C}$ , ephedrine- ${}^{11}\text{C}$  および methylephedrine- ${}^{11}\text{C}$  の体内分布の経時的变化のようすを, それぞれ, Table 1, 2, 3 に示した。caffeine- ${}^{11}\text{C}$  は, 肝や血液に多く取り込まれ, 腎や脳にもある程度の取込みが認められたが, 全体的にその取込み

Table 1 Distribution of radioactivity according to time in mice after intravenous administration of caffeine-<sup>11</sup>C. Each value is the mean of three to four mice. Results are expressed as (a) % injected dose and (b) % injected dose per gram of tissue.

Organ	5 min		20 min		40 min	
	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)
Blood	—	3.38	—	2.93	—	2.12
Liver	6.46	3.06	6.01	2.73	5.27	2.50
Kidney	2.38	2.93	2.41	2.83	2.20	2.75
Brain	0.95	2.44	0.75	1.93	0.53	1.38
Spleen	0.41	2.44	0.43	2.36	0.20	1.53
Lung	0.43	2.00	0.48	2.10	0.36	1.47
Heart	0.40	2.67	0.32	2.31	0.27	1.86

Table 2 Distribution of radioactivity according to time in mice after intravenous administration of ephedrine-<sup>11</sup>C. Each value is the mean of three to four mice. Results are expressed as (a) % injected dose and (b) % injected dose per gram of tissue.

Organ	5 min		20 min		40 min	
	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)
Blood	—	1.35	—	0.58	—	0.43
Liver	10.00	4.35	5.77	2.37	4.51	1.92
Kidney	11.69	13.45	7.23	7.10	6.06	6.43
Brain	0.94	2.95	0.76	1.68	0.60	1.56
Spleen	0.45	3.06	0.46	2.51	0.33	2.06
Lung	1.07	4.31	0.60	2.02	0.61	2.45
Heart	0.40	2.57	0.25	1.28	0.12	0.67

量は時間とともに減少している (Table 1)。また, ephedrine-<sup>11</sup>C および methylephedrine-<sup>11</sup>C はともに, 肝および腎にかなりの取込みが認められると同時に, 脳にも比較的高い取込みが認められた。しかし, methylephedrine-<sup>11</sup>C の副腎への取込みを除き, 他のすべての臓器の取込み量は時間とともに減少していた (Table 2, 3)。また, これら3つの化合物の脳への取込み量および脳からの消失速度には違いが認められ, caffeine-<sup>11</sup>C や ephedrine-<sup>11</sup>C にくらべ, methylephedrine-<sup>11</sup>C は, 初期の取込みが多いけれども, その消失速度は比較的速かった。さらに, methylephedrine-<sup>11</sup>C においては, 副腎への取込みが時間とともに増加する傾向があり, Table 3 には示さなかったが, 60分後に

Table 3 Distribution of radioactivity according to time in mice after intravenous administration of methylephedrine-<sup>11</sup>C. Each value is the mean of three to four mice. Results are expressed as (a) % injected dose and (b) % injected dose per gram of tissue.

Organ	5 min		20 min		40 min	
	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)
Blood	—	1.54	—	0.81	—	0.34
Liver	11.67	5.74	7.72	3.44	3.87	1.88
Kidney	11.08	16.05	7.73	9.83	4.95	6.29
Brain	1.38	3.89	0.66	1.60	0.33	0.74
Spleen	0.64	5.08	0.60	3.80	0.27	1.82
Lung	0.99	4.37	0.53	2.09	0.21	0.86
Heart	0.44	3.13	0.23	1.50	0.17	1.08
Adrenal	0.03	9.60	0.02	7.27	0.05	14.61

はさらに増加し, 19.52%/g という値を示した。

#### 4. 考 察

##### 4.1 <sup>11</sup>C 標識有機化合物の合成について

Ephedrine-<sup>11</sup>C および methylephedrine-<sup>11</sup>C の分離, 精製に関しては, いくつかのカラムクロマトグラフィを試みたが, 満足のいく結果を得ることができなかったため, 今回は原料と分離せずに用いた。しかし, これら自身, もしくはこれらから生体に対する影響が非常に大きい化合物を合成して臨床使用しようとする場合, たとえば ephedrine-<sup>11</sup>C を還元して脳に容易に移行すると思われる覚醒アミン薬である methylephedrine-<sup>11</sup>C を合成し臨床に使用する場合などは, 原料との分離は不可欠であり, 今後, 高速液体クロマトグラフィなどの利用を考えなければならない。また, この高速液体クロマトグラフィなどの手法は, この場合に限らず, 他の <sup>11</sup>C 標識有機化合物の合成のさいにも, 時間の短縮および被曝の軽減などの点から非常に有用と思われるので, 十分な検討が必要であろう。

##### 4.2 体内分布について

<sup>11</sup>C を用いた実験結果から予想されたとおりの<sup>11</sup>, 今回の3種の化合物はいずれも, 投与後5分で2.4~3.9%/g という速くかつかなり高い脳への取込みを示した。しかし, これらの間には, 脳からの消失速度に違いが認められ, 他の2つにくらべ, methylephedrine-<sup>11</sup>C は, その消失が非常に速かった。これは, methylephedrine-<sup>11</sup>C が脳で脱メチル反応を受け, その結

果、放射能が脳から消失した場合とか、脳細胞内には取り込まれていなくて、血液中に分布していたため、血中濃度の低下とともに脳から消失した場合などが考えられるが、その原因についてはもっと詳細な検討が必要であろう。しかし、もしこれが主として代謝によるものであれば、この methylephedrine- $^{14}\text{C}$  は脳の機能診断薬として非常に有用なものと思われる。さて、 $^{14}\text{C}$  標識脳機能診断薬については、現在までに、Maziere らが数種の精神薬やアミノ酸の  $^{14}\text{C}$  標識物に<sup>9)</sup>、また Winstead らが数種の  $^{14}\text{C}$  標識アミノトリルに<sup>9)</sup>、さらに Fowler らが二、三の  $^{14}\text{C}$  標識テトラヒドロイソキノリンに<sup>10)</sup>、その可能性があることを報告している。しかし、今回の3種の化合物を含めて、これらの間には、取込み機構や部位、代謝および消失速度などに違いがありそうであるが、現在のところ、定量的な診断手法などにも問題があり<sup>9),11)</sup>、どれがどの疾患にいちばん有用であるかは決定することはできない。従って、今後これらの体内動態や定量的な診断手法についての研究が進めば、これらの化合物を適当に組み合わせて用いるなどすることによっていろいろな脳の疾患の鑑別に役立つのではないかと思われる。

また、今回合成に成功した3種の化合物においては  $^{14}\text{C}$  で標識されたメチル基はいずれも、体内で脱メチル反応を受けやすいことが知られている<sup>12)-14)</sup>。今回、いずれの場合も肺への  $^{14}\text{C}$  の取込みが高かったのは、このためではないかと考えられるので、臨床使用において肝や肺への取込みおよびそれらからの消失と呼気からの  $^{14}\text{CO}_2$  の排泄を調べれば、体内の脱メチルに関する酵素などの機能を検査することができると思われる。

おわりに、今回の実験に関し、有益なご指導とご助言をいただいた梅垣洋一郎部長ならびに館野之男室長および、RI の生産にご協力していただいたサイクロトン管理課の方々に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) J.C. Clark, et al.: Short-lived Radioactive Gases for Clinical Use, p. 17, Butterworths, London and Boston (1975)
- 2) A.P. Wolf, et al.: *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **28**, 29 (1977)
- 3) R. Iwata, et al.: Submitted to *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*
- 4) A. Murray, III, et al.: Organic Syntheses with Isotopes, p. 767, Interscience, New York (1958)
- 5) S. Smith: *J. Chem. Soc.*, **131**, 2056 (1927)
- 6) C. Galli, et al.: *Pharmacol. Res. Commun.*, **7**, 125 (1975)
- 7) J. Bralet, et al.: *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 2319 (1968)
- 8) M. Maziere, et al.: *J. Nucl. Med.*, **16**, 521 (1975); M. Maziere, et al.: *Radiopharmaceuticals*, p. 189, Society of Nuclear Medicine, New York (1975); D. Comar, et al.: *Eur. J. Nucl. Med.*, **1**, 11 (1976); M. Maziere, et al.: *ibid.*, **1**, 255 (1976); M. Maziere, et al.: *Medical Radionuclide Imaging*, Vol. II, p. 21, IAEA, Vienna, (1977)
- 9) M.B. Winstead, et al.: *J. Nucl. Med.*, **16**, 1049 (1975)
- 10) J.S. Fowler, et al.: *Radiopharmaceuticals*, p. 196, Society of Nuclear Medicine, New York (1975)
- 11) C. Raynaud, et al.: *Dynamic Studies with Radioisotopes in Medicine*, Vol. I, p. 45, IAEA, Vienna (1975)
- 12) H.H. Cornish, et al.: *J. Biol. Chem.*, **228**, 315 (1957)
- 13) G.R. Wilkinson, et al.: *J. Pharm. Sci.*, **57**, 1933 (1968)
- 14) 馬場, 他: 薬誌, **92**, 1534 (1972)

**Abstract****Caffeine-<sup>11</sup>C, Ephedrine-<sup>11</sup>C and Methylephedrine-<sup>11</sup>C:  
Synthesis and Distribution in Mice**

Hideo SAJI\*, Tatsuo IDO, Ren IWATA, Kazutoshi SUZUKI,  
Kazuhiko TAMATE, Kikuo YOSHIKAWA and Yosihiko KASIDA

National Institute of Radiological Sciences  
9-1, 4-chome, Anagawa, Chiba-shi 280

*Caffeine, ephedrine and methylephedrine were labeled with carbon-11 by the action of methyl-iodide-<sup>11</sup>C on theophylline, norephedrine and ephedrine, respectively. Caffeine-<sup>11</sup>C was prepared in 44 min with a radiochemical yield of 40%, ephedrine-<sup>11</sup>C in 45 min with a 11% radiochemical yield and methylephedrine-<sup>11</sup>C in 36 min with a 43% radiochemical yield.*

*When injected in mice intravenously, these products show a high uptake in the liver, the kidney and the blood for caffeine-<sup>11</sup>C and in the liver and the kidney for ephedrine-<sup>11</sup>C and methylephedrine-<sup>11</sup>C. The brain uptake for these products was found to be 2.4 to 3.9% of the injected dose per gram at 5 min after injection. These studies in mice have demonstrated that these products are potentially useful agents for the dynamic studies of the brain.*

(Received April 19, 1978)

\*Present address: Department of Radiology and Nuclear Medicine, School of Medicine, Kyoto University (54, Schogoin Kawara-machi, Sakyo-ku, Kyoto 606)

## A Remote-Controlled Synthesis of $^{11}\text{C}$ -Iodomethane for the Practical Preparation of $^{11}\text{C}$ -Labeled Radiopharmaceuticals

(Received 18 May 1978; in revised form 4 August 1978)

### Introduction

THE IMPORTANCE of carbon-11 in nuclear medicine has been increasing because of its excellent characteristics, as well known,<sup>(1)</sup> and its application to clinical diagnosis has also been proceeding rapidly.<sup>(2)</sup>

Several simple compounds labeled with  $^{11}\text{C}$ , i.e.  $\text{H}^{11}\text{CN}$ ,<sup>(3,4)</sup>  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ ,<sup>(5,6)</sup> and  $^{11}\text{CH}_2\text{O}$ <sup>(7,8)</sup> have been prepared as intermediate compounds for the synthesis of radiopharmaceuticals. From  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ , several compounds of biological interest, such as chlorpromazine<sup>(5)</sup> and methylmethionine,<sup>(6,9)</sup> can be obtained with  $^{11}\text{C}$  in their methyl group. For the practical use of these radiopharmaceuticals, however, the intermediate compounds should be synthesized rapidly by remote operation because of the short half-life of carbon-11 (20.34 min). Few reports have been published on such procedures, however.

In this note we describe a rapid and remote-controlled synthesis of  $^{11}\text{C}$ -iodomethane using a specially designed apparatus.  $^{11}\text{CO}_2$  is produced by the bombardment of nitrogen with protons by means of the  $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$  nuclear reaction in the Medical Cyclotron of our Institute. It is then converted to  $^{11}\text{C}$ -iodomethane by the ordinary method.<sup>(10)</sup> This system makes possible a successful fully remote-controlled synthesis of  $>400$  mCi of  $^{11}\text{C}$ -iodomethane at the end of synthesis (EOS), with a 60-min irradiation at 16–20  $\mu\text{A}$ .

### Experimental

#### 1. Apparatus for the $^{11}\text{CO}_2$ production

A high-pressure gas target was used for the rapid and efficient recovery of the  $^{11}\text{C}$  from the irradiation chamber,

which was made of aluminium (2.5 cm, i.d. and 15 cm long). Its design is shown in Fig. 1. It was cooled with water passing through the side channels drilled in it. The front window (aluminium, 0.6 mm thick) attenuated the 18 MeV protons to about 14 MeV as they entered the target.

The high-pressure target system is shown in Fig. 2. At the inlet of the irradiation chamber, two air-operated valves were sited for introducing high-pressure nitrogen as the target and low-pressure helium as the sweep gas. At the outlet the in-line pressure regulator was used for reducing and regulating the target pressure to a constant outlet pressure of 2 kg  $\text{cm}^{-2}$ . Pure nitrogen was placed in the chamber to a pressure of 14 kg  $\text{cm}^{-2}$ , which increased to about 18 kg  $\text{cm}^{-2}$  as a result of the ionization of the target nitrogen during irradiation at about 17  $\mu\text{A}$  of protons.

#### 2. Apparatus for the preparation of $^{11}\text{C}$ -iodomethane

The apparatus for the fully remote-controlled synthesis of  $^{11}\text{C}$ -iodomethane from  $^{11}\text{CO}_2$  is shown in Fig. 3. All the tubing (1.0 mm, i.d.) and the fitting were made of Teflon, and the glass reaction vessels were especially designed. The control of the gas flow and the addition of a reagent to the reaction vessel were done by remote control by using the miniature Teflon electric solenoid valves. A motorized jack with wheels was used for exchanging the ice bath with the glycerol bath maintained at 150°C.

#### 3. Reagents

Diethyleneglycol diethylether (DEGE) was used as the solvent for lithium aluminium hydride (LAH). It was freshly distilled from LAH before use. Diethyleneglycol-mono-butylether (DEGB) was distilled under reduced pressure. Hydriodic acid and LAH were used without further purification.

#### 4. Preparation of $^{11}\text{C}$ -iodomethane

Immediately after the end of a 60-min irradiation, the  $^{11}\text{CO}_2$  in nitrogen was swept from the irradiation chamber at a flow rate of 200  $\text{ml min}^{-1}$  through the cupric oxide column at 700°C for purification, through the dry-ice trap for the removal of the water, and then directly into a reaction vessel containing the LAH (30 mg) in DEGE (0.8 ml) at 0°C. After the  $^{11}\text{CO}_2$  had thus been swept from the

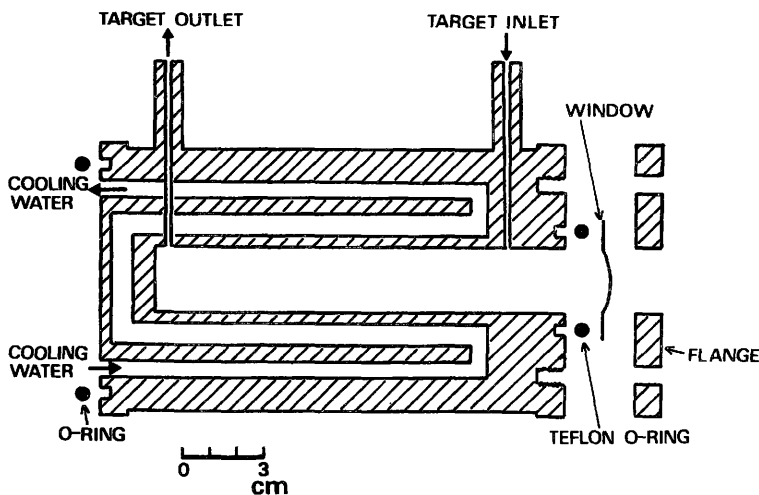


FIG. 1. Sectional side view of the irradiation chamber.

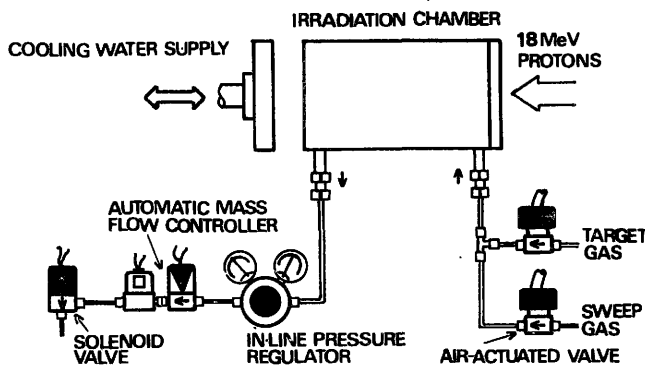


FIG. 2. High pressure target system.

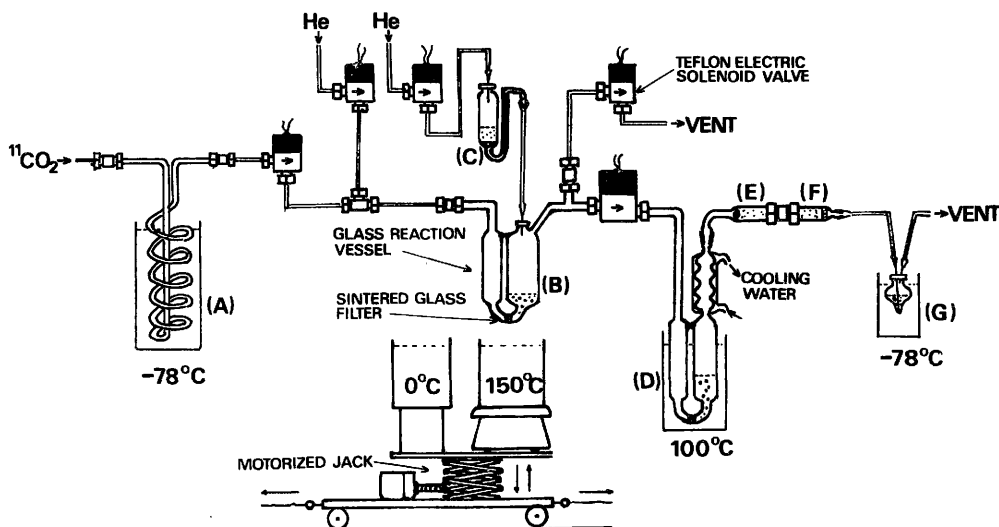


FIG. 3. Apparatus for the full remote-controlled synthesis of  $^{11}\text{C}$ -iodomethane. (A) water trap; (B) lithium aluminium hydride in diethylene glycol diethylether; (C) diethylene glycol-mono-butylether; (D) hydriodic acid; (E) ascarite; (F) phosphorus pentoxide and (G) methanol.

chamber, helium was introduced at the same flow rate; subsequently DEGB (2.0 ml) was added drop by drop under the helium back pressure. The vessel was then heated to 150°C by exchanging the baths, and released  $^{11}\text{C}$ -methanol was distilled into boiling hydriodic acid (2 ml). The  $^{11}\text{C}$ -iodomethane thus formed was allowed to flow over ascarite and phosphorus pentoxide, and finally collected in methanol (1.0 ml) at  $-78^\circ\text{C}$  in a lumpy-round-bottomed flask.

The chemical and radiochemical purity was examined by radio-gas chromatography on Porapak Q.

### Results and Discussion

Details of the experimental conditions and some typical results are given in Table 1. Within one half-life of carbon-11 just after the end of bombardment, the synthesis of  $^{11}\text{C}$ -iodomethane could be completed with a high activity for the following reasons: (1) the high-pressure target made it possible to shorten the time required for the recovery of the  $^{11}\text{C}$  from the chamber (about 7 min) and to increase the recovery efficiency up to 90% (based on the theoretical  $^{11}\text{C}$  yield, calculated from the thick target yield<sup>(11)</sup>). (2) The introduction of the  $^{11}\text{C}$  into the LAH could be carried out without preconcentration, as has pre-

viously been reported,<sup>(12)</sup> because of the small volume of the target nitrogen (about 1 l). The apparatus for the fully remote-controlled synthesis also contributed to shortening the synthesis time and to decreasing the unnecessary radiation exposure to almost zero. The U-shaped glass reaction vessel, equipped with a sintered glass filter, was found to be very useful for increasing the reaction efficiency; the reactions of the  $^{11}\text{C}$  with the LAH and the  $^{11}\text{C}$ -methanol with hydroiodic acid were almost quantitative (the radiochemical yield of the  $^{11}\text{C}$ -iodomethane was about 70% with only a 10-min distillation of  $^{11}\text{C}$ -methanol, based

TABLE 1. Typical performance of the  $^{11}\text{C}$ -iodomethane preparation

Incident particle	: proton, 14 MeV, 16 $\mu\text{A}$
Irradiation time	: 63 min
target	: $\text{N}_2$ , 14 $\text{kg cm}^{-2}$
Activity of $^{11}\text{C}$	: 431 mCi (at (EOS))
Specific activity	: 430 $\text{mCi } \mu\text{mol}^{-1}$
Radiochemical yield	: 68%
Radiochemical purity	: > 99%
Synthesis time	: 17 min

on the estimated value of the recovered  $^{11}\text{CO}_2$  yield). This reaction vessel was also convenient for introducing the  $^{11}\text{CO}_2$  into the LAH solution without worrying about the back flow, which often disturbs reaction procedures in the case of the three-necked reaction flask generally used.<sup>(12,13)</sup>

Non-radioactive iodomethane was produced by the impurity originating in the target nitrogen and was mainly by the preabsorbed carbon dioxide on the LAH surface. In our usual run, about 1  $\mu\text{mole}$  of iodomethane was found in 1.0 ml of methanol. As PALMER pointed out,<sup>(13)</sup> iodoethane was also produced by the reaction of hydroiodic acid and DEGB which was carried on the helium stream. About 10  $\mu\text{mole}$  of iodoethane was detected with an initial 10-min distillation of  $^{11}\text{C}$ -methanol, and 100  $\mu\text{mole}$  of iodoethane, with successive 10-min distillation. It is recommended that a heated Porapak Q column should be used in the  $^{11}\text{C}$ -methanol distillation line in order to prevent the formation of iodoethane.

The radiochemical purity of  $^{11}\text{C}$ -iodomethane was determined to be >99% by radio-gas chromatography on a Porapak Q column. The radioactivity and purity of  $^{11}\text{C}$ -iodomethane were sufficient for the subsequent practical preparation of  $^{11}\text{C}$ -labeled radiopharmaceuticals, such as  $^{11}\text{C}$ -caffeine,  $^{11}\text{C}$ -ephedrine,  $^{11}\text{C}$ -methylephedrine, and  $^{11}\text{C}$ -epinephrine.<sup>(14)</sup>

*Acknowledgements*—The authors wish to thank Drs. Y. UMEGAKI and Y. TATENO for their support and encouragement. Thanks are also due to Dr. T. HIRAMOTO and the cyclotron team for carrying out the irradiations.

National Institute of Radiological Sciences  
4-9-1, Anagawa  
Chiba-shi 280  
Japan

REN IWATA  
TATSUO IDO  
HIDEO SAJI\*  
KAZUTOSHI SUZUKI  
KIKUO YOSHIKAWA  
KAZUHIKO TAMATE  
YOSHIKO KASIDA

## References

1. WOLF A. P. and REDVANLY C. S. *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* **28**, 29 (1977).
2. HÜBNER K. F., ANDREWS G. A., WASHBURN L., WIELAND B. W. *et al. J. nucl. Med.* **18**, 1215 (1977).
3. FINN R. D., CHRISTMAN D. R., ACHE H. J. and WOLF A. P. *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* **22**, 735 (1971).
4. CHRISTMAN D. R., FINN R. D., KARLSTROM K. I. and WOLF A. P. *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* **26**, 435 (1975).
5. COMAR D., MAZIERE M. and CROUZEL C. *Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds*, Vol. 1, p. 461. IAEA, Vienna (1973).
6. LANGSTÖM B. and LUNDQVIST H. *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* **27**, 357 (1976).
7. CHRISTMAN D. R., CRAWFORD E. J., FRIEDKIN M. and WOLF A. P. *Proc. natn Acad. Sci. U.S.A.* **69**, 988 (1972).
8. STRAAMAN M. G. and WELCH M. J. *J. nucl. Med.* **16**, 425 (1975).
9. COMAR D., CARTON J., MAZIERE M. and MARAZANO C. *Eur. J. nucl. Med.* **1**, 11 (1976).
10. KANFER J. N., YOUNG O. M., SHAPIRO D. and BRADY R. O. *J. biol. Chem.* **241**, 1081 (1966).
11. CASELLA V. R., CHRISTMAN D. R., IDO T. and WOLF A. P. *Int. J. appl. Radiat. Isotopes*. In press.
12. MARAZANO C., MAZIERE M., BERGER G. and COMAR D. *Int. J. appl. Radiat. Isotopes* **28**, 49 (1977).
13. PALMER A. J. *J. Label. Compds Radiopharm.* **14**, 27 (1977).
14. SAJI H., IDO T., IWATA R. *et al. Radioisotopes, Tokyo* **27**, 451 (1978).

\*Present address: Department of Radiology and Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University, 54 Scho-gan Kawara-machi, Sakyo-ku, Kyoto 606, Japan.



LABELLED 2-DEOXY-D-GLUCOSE ANALOGS.  $^{18}\text{F}$ -LABELLED 2-DEOXY-  
2-FLUORO-D-GLUCOSE, 2-DEOXY-2-FLUORO-D-MANNOSE AND  
 $^{14}\text{C}$ -2-DEOXY-2-FLUORO-D-GLUCOSE

T. Ido, C-N. Wan, V. Casella, J. S. Fowler, and A. P. Wolf  
Chemistry and Medical Departments, Brookhaven National Laboratory,  
Upton, New York 11973

M. Reivich  
Department of Neurology, University of Pennsylvania,  
Philadelphia, Pennsylvania 19174

D. E. Kuhl  
Division of Nuclear Medicine, Department of Radiological Sciences  
and Laboratory for Nuclear Medicine and Radiation Biology,  
University of California at Los Angeles, Los Angeles, California 90024  
Received January 25, 1977

#### SUMMARY

A convenient method for the synthesis of  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (4) and  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-mannose (8) by the direct fluorination of 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal with  $^{18}\text{F}\text{-F}_2$  is described.  $^{14}\text{C}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose has been synthesized from  $^{14}\text{C}$ -3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal (from D-[ $^{14}\text{C}$ (U)]-glucose) by fluorination with  $\text{F}_2$  (Method 1) and  $\text{CF}_3\text{OF}$  (Method 2). These labeled analogs of 2-deoxy-D-glucose were required for the study of local cerebral glucose metabolism.

Key Words:  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose,  $^{14}\text{C}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose,  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-mannose

#### INTRODUCTION

It has recently been shown that  $^{14}\text{C}$ -deoxyglucose can be used to map the regions in brain with altered glucose utilization in response to alterations in local functional activity. (1) An extension of this technique to the *in vivo* estimation of local glucose metabolism in man especially as it is altered by disease induced changes in functional state required a metabolic analog to 2-deoxyglucose labeled with a radionuclide which is both short-lived and decays by the emission of radiation which can be detected externally using emission tomography. The 2-deoxyglucose analog,  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, appeared to satisfy these requirements since (1) the non-radioactive compound has been shown to be metabolically similar to 2-deoxyglucose in that it is a good

substrate for yeast hexokinase and (2) fluorine-18,  $t_{1/2} = 110$  min decays by positron emission resulting in two 511 KeV photons which can readily be detected external to the organism. Preliminary studies in which the suitability of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose as an analog to 2-deoxyglucose was established also required the synthesis of  $^{14}\text{C}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose.

Two synthetic routes to 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose have been reported previously by Pacák and coworkers<sup>(3)</sup> and by Adamson et al.<sup>(4)</sup> These procedures involved fluoride displacement with potassium bifluoride ( $\text{KHF}_2$ )<sup>(3)</sup> and electrophilic fluorination with trifluoromethyl hypofluorite ( $\text{CF}_3\text{OF}$ )<sup>(4)</sup> to introduce fluorine. Although electrophilic fluorination with  $\text{CF}_3\text{OF}$  was suitable for preparation of  $^{14}\text{C}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, the convenience of this method has decreased since there is presently no commercial source of  $\text{CF}_3\text{OF}$ .

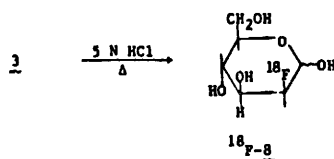
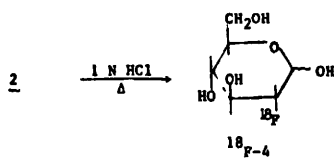
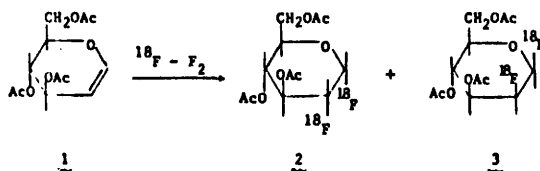
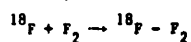
Since labeling with  $^{18}\text{F}$  is limited to rapid synthetic reactions with readily available chemical forms of  $^{18}\text{F}$  which can be produced in high yield and in high specific activity, neither of the reported procedures were adequate. We have developed an alternative synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose by direct fluorination of 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal with elemental fluorine<sup>(5)</sup> and have used this synthesis to produce both  $^{18}\text{F}$ - and  $^{14}\text{C}$ -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (Fig. 1). The development of a new method for synthesizing the required anhydrous  $^{18}\text{F}\text{-F}_2$  reagent in high yield and in high specific activity<sup>(6)</sup> allowed the use of this method for preparing 15-17 mCi of  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose at end of synthesis (EOS). Synthesis time was one half-life, 110 min.

#### RESULTS AND DISCUSSION

The  $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$  nuclear reaction is used to reliably produce large quantities ( $> 1$  Ci if desired) of anhydrous  $^{18}\text{F}\text{-F}_2$  with high specific activity.<sup>(6)</sup> Purging the  $^{18}\text{F}\text{-F}_2$  through a solution of 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal (1) yields a mixture of 2 and 3 which are separated by preparative glpc. Hydrolysis of 2 or 3 in HCl followed by passage over an ion retardation column (neutralization) followed by an alumina column (fluoride removal) and another ion retardation column yielded  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose ( $^{18}\text{F}\text{-4}$ ) or  $^{18}\text{F}\text{-8}$  in 8% and 3% radiochemical yield respectively. The radiochemical purity of  $^{18}\text{F}\text{-4}$  was  $> 98\%$  with very high specific activity (as high as 8750 mCi/mmol).

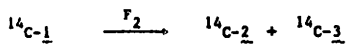
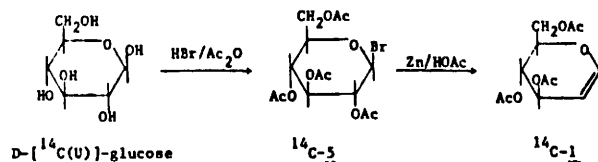
$^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose and  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-mannose

$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$

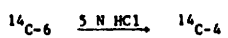
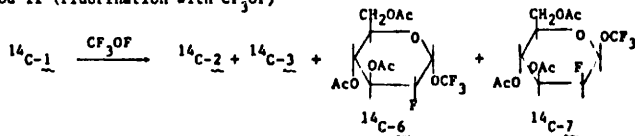


$^{14}\text{C}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose

Method I (fluorination with  $\text{F}_2$ )



Method II (fluorination with  $\text{CF}_3\text{OF}$ )



**Figure 1.** Synthesis of  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose,  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and  $^{14}\text{C}$ -Labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose.

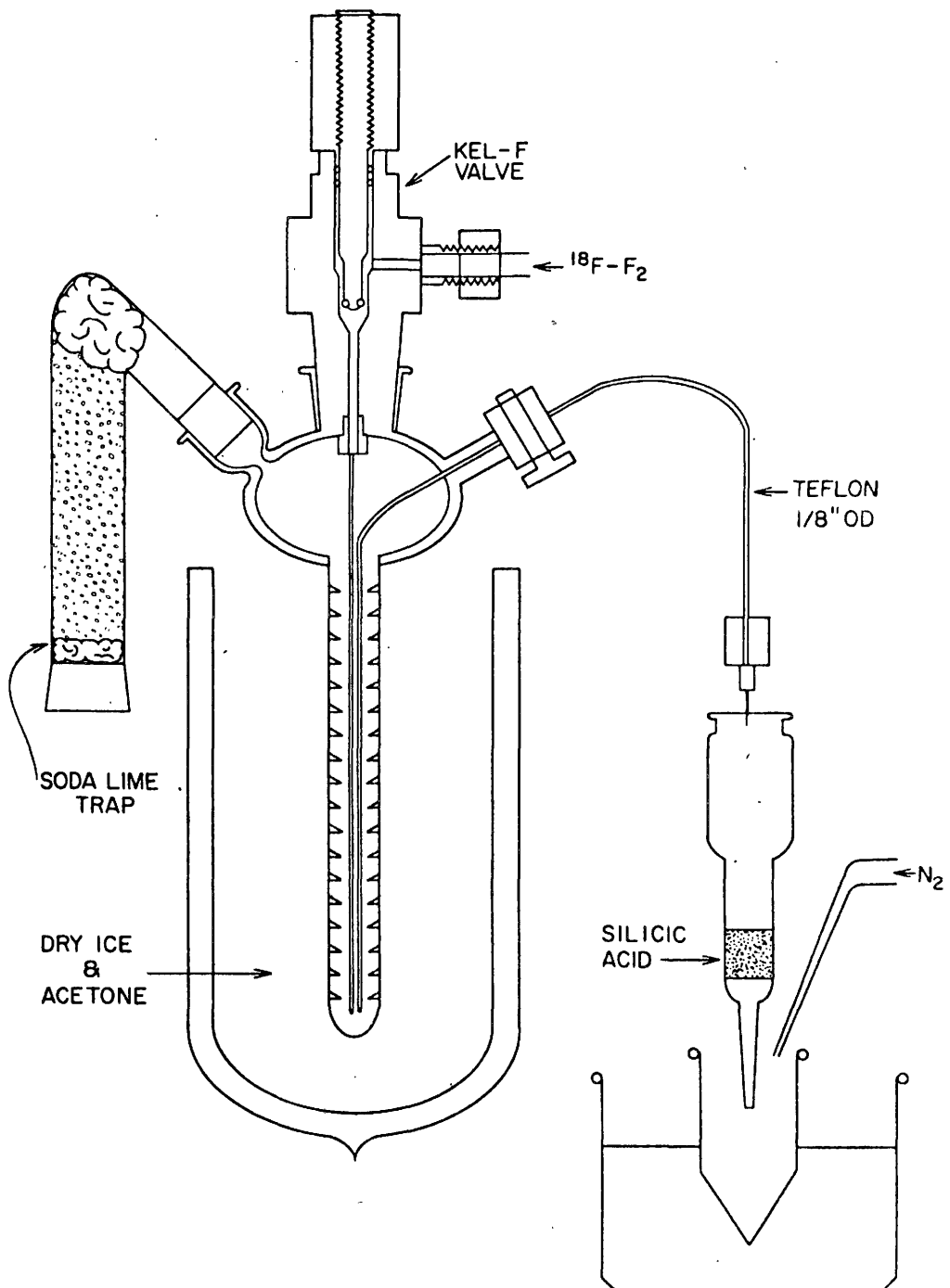


Figure 2. Reaction vessel for the fluorination of 1.

Efforts are currently underway to optimize the yield of  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose by varying reaction conditions. Furthermore, other  $\gamma$ -emitting analogs to 2-deoxyglucose are being synthesized and evaluated for (1) their ability to serve as substrates for hexokinase, (2) in vivo stability of the radioactive label, and (3) their ability to indicate local glucose metabolism.

## EXPERIMENTAL

$^{18}\text{F}$ -2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose. The target, <sup>(6)</sup> consisting of neon (Matheson Research Grade) containing 0.1% (60  $\mu\text{mol}$ ) of fluorine carrier, was irradiated with deuterons at the Brookhaven National Laboratory 60-in cyclotron. The  $^{18}\text{F}$ -labeled fluorine was produced from the  $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$  nuclear reaction. The beam was degraded from 13.8 to 0 MeV in the target. Approximately 60-80% of the  $^{18}\text{F}-\text{F}_2$  produced was slowly purged from the target chamber (flow rate  $\sim 45$  ml/min, total time 25 min) through an automatic flow control system <sup>(6)</sup> into the solution of 20 mg (73.5  $\mu\text{mol}$ ) of 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal (1) (Aldrich) in 6 ml of fluorotrichloromethane (Freon-11) at  $-78^\circ\text{C}$ . The specially designed reaction vessel is shown in Fig. 2. After all the gas had bubbled through, the whole system was purged with helium for 2 min in order to force the remaining  $^{18}\text{F}-\text{F}_2$  into the reaction mixture. The cold bath was then removed and the Freon-11 was blown down by a stream of helium. The residue was transferred to a small test tube through a 0.5 x 1.0 cm column of silicic acid <sup>(7)</sup> using 6 ml x 2 of methylene chloride. This was blown to dryness with nitrogen, the residue was diluted with 50  $\mu\text{l}$  of acetone and the mixture separated by preparative gas liquid phase chromatography. <sup>(8a)</sup> The chromatogram showed three major peaks besides acetone at 1.1, 4.5, and 8.1 min corresponding to 1,  $^{18}\text{F}$ -3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-fluoro- $\alpha$ -D-glucopyranosyl fluoride (2), and  $^{18}\text{F}$ -3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-fluoro- $\beta$ -D-mannopyranosyl fluoride (3). <sup>(9)</sup> The peak area ratio of 2 and 3 was 4:1. 2 and 3 were obtained in 17.6% and 4.8% radiochemical yield respectively.

Compound 2 was transferred into a hydrolysis tube with anhydrous ether (10 ml) and the solvent was removed with nitrogen. This residue was heated at  $130^\circ\text{C}$  with 0.5 ml 1 N HCl for 30 min. The cooled mixture was passed through

three 0.5 x 5.0 cm columns in series, one aluminum oxide (Woelm, neutral, Grade I) in between two ion-retardation resin columns (Bio-Rad, AG11A8, 50-100 mesh) and eluted with 3 ml of deionized water. This gave an 8% chemical yield (8% radiochemical yield) of  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (4) in > 98% purity. Thin-layer chromatography [cellulose (Eastman Kodak 13254) with isobutyric acid:ammonia:water (66:1:33) as developing solvent], showed an  $R_f$  0.67 and the radioactivity was congruent with a spot corresponding to an authentic sample of 4.<sup>(9)</sup> The chemical yield of 4 in this small scale reaction can be conveniently determined by high pressure liquid chromatography using Waters  $\mu$ Bondapak carbohydrate column (#84038; 4 mm x 30 cm) eluting with  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (85:15) at 1.5 ml/min using the refractive index detector. The retention time of 4 in this system is 6 min.

Assay of  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose for  $^{18}\text{F}$ -fluoride. To an aliquot of  $^{18}\text{F}$ -4 was added a 0.04 M solution of a mixture of  $\text{PbCl}_2$  and  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  and 0.1 M solution of a mixture of  $\text{PbCl}_2$  and  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$  and 0.1 M NaF solution was added as a fluoride ion carrier to facilitate separation of the  $\text{PbF}_2$ . The concentration of  $^{18}\text{F}$ -fluoride was insignificant (0.04-0.08%).

2-Deoxy-2-fluoro-D-mannose. Compound 3 was hydrolyzed using 5 N HCl at  $130^\circ$  for 15 min and a similar workup was used to give  $^{18}\text{F}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-mannose (8). T.l.c. (same system as that described for 4) showed that 8 had  $R_f$  0.6.

$^{14}\text{C}$ -2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucoopyranosyl bromide ( $^{14}\text{C}$ -5). A mixture of  $^{14}\text{C}$ -D-glucose [5 mCi, 1.7 mmol (calculated value based on radioactivity) Amersham] and 1 ml of acetic anhydride saturated with HBr was stirred at room temperature for 1 hr. An additional 1 ml of acetic anhydride/HBr reagent was added and the mixture stirred for 1 hour. Most of the excess HBr was removed with a stream of nitrogen. Chloroform (2 ml) was added to the mixture, and this solution was washed with water (2 ml x 2), saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (2 ml x 2), and water (2 ml x 2). After drying ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), chloroform was evaporated, leaving 727 mg of 5 which had 4.74 mCi of total activity (94.7% radiochemical

yield). Thin-layer chromatography on silica gel plate (Kodak 13181) with ether as developing solvent showed that 1 had  $R_f$  value 0.48 and in 97% purity.

$^{14}\text{C}$ -3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal (1). A mixture of 1 (10.9 mCi, 4.05 mmol), 1.5 g zinc dust, and 12 ml of 50% aqueous acetic acid was stirred at room temperature for 13 hr. The zinc dust was removed by filtration, the filtrate was concentrated under vacuum, water (10 ml) was added, and the mixture extracted with chloroform. The chloroform solution was washed carefully with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  and water, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and concentrated to give 908 mg (82.5%) of oil (8.81 mCi, 80.8% radiochemical yield).

Fluorination of  $^{14}\text{C}$ -3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal ( $^{14}\text{C}$ -1) with  $\text{F}_2$ . (5)

A solution of 1 (8.81 mCi, 3.3 mmol) in fluorotrichloromethane (Freon-11, 20 ml), in a specially designed reaction vessel was cooled at  $-78^\circ\text{C}$ . Fluorine ( $\sim 2.1$  equiv.) diluted with argon was passed into the solution (flow rate 6 ml/min) during a period of 5 hr. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature, and the excess fluorine and Freon-11 were removed with a stream of nitrogen. The residue was dissolved in 20 ml of chloroform, and was washed with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml). The separated chloroform layer was dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), and concentrated yielding 909 mg (87.8%) of viscous oil (8.14 mCi, 92.4% radiochemical yield).

Separation of  $^{14}\text{C}$ -3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-fluoro- $\alpha$ -D-glucopyranosyl fluoride ( $^{14}\text{C}$ -2) and  $^{14}\text{C}$ -3,4,6-tri-O-acetyl-2-deoxy-2-fluoro- $\beta$ -D-mannopyranosyl fluoride ( $^{14}\text{C}$ -3). The mixture obtained from the fluorination reaction (909 mg, 8.14 mCi) was separated by column chromatography on 2.5 x 30 cm silicic acid (100 mesh) column, eluting with n-hexane, ether and methylene chloride.  $^{14}\text{C}$ -2 and 3 were obtained in yields of 950  $\mu\text{Ci}$  and 2450  $\mu\text{Ci}$  respectively.

$^{14}\text{C}$ -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose ( $^{14}\text{C}$ -4). Compound  $^{14}\text{C}$ -2 (770  $\mu\text{Ci}$ ) was hydrolyzed by heating with 3 ml 1 N HCl at  $130^\circ$  for 45 min. The cooled reaction mixture was extracted with ether. The aqueous layer was then neutralized with Dowex 1 x 8 anion exchange resin and eluted with 75 ml of water. After evaporation, the residue was purified by column chromatography on a 1.3 x 15 cm silica

gel column, eluting with ethyl acetate:ethanol (1:1), yielding  $^{14}\text{C}$ -4 (604.8  $\mu\text{Ci}$ , 78.6% radiochemical yield). Thin-layer chromatography on cellulose plate (Kodak 13254) with isobutyric acid: $\text{NH}_3$ : $\text{H}_2\text{O}$  (66:1:33) as developing solvent had  $R_f$  0.67<sup>(9)</sup> and 98% purity.

Fluorination of  $^{14}\text{C}$ -3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal ( $^{14}\text{C}$ -1) with  $\text{CF}_3\text{OF}$ .

$^{14}\text{C}$ -Triacetylglucal ( $^{14}\text{C}$ -1) (250  $\mu\text{Ci}$ , 0.191 mmol) was fluorinated with  $\text{CF}_3\text{OF}$  according to the method of Adamson et al.<sup>(4)</sup> The desired adducts 2 and 6 were isolated by preparative GLPC<sup>(8b)</sup> and had retention times of 12.2 min and 7.4 min respectively. Adduct 2 (15.2  $\mu\text{Ci}$ ) was hydrolyzed in 0.3 ml of 1 M HCl for 35 min at 110°, neutralized (AG 1X-8) and evaporated to yield 13  $\mu\text{Ci}$  of  $^{14}\text{C}$ -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose ( $^{14}\text{C}$ -4). Adduct 6 (28.3  $\mu\text{Ci}$ ) was hydrolyzed with 0.25 ml of 5 M HCl at 115° for 4 hrs and the solution was evaporated to dryness. The residue was dissolved in ethyl acetate:ethanol (1:1) and passed over 0.5 g of silica gel eluting with 20 ml of the solvent. The solvent was removed to give 24.5  $\mu\text{Ci}$  of  $^{14}\text{C}$ -labeled 4. The radiochemical purity of 4 was determined to be > 98% by tlc (Silica gel G, ethyl acetate:ethanol, 1:1,  $I_2$  detection) with an  $R_f$  = 0.67 which was identical to an authentic sample of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose.<sup>(9)</sup> The radiochemical yield was 15% (based on starting activity of ( $^{14}\text{C}$ -1) and the specific activity was 1.31 mCi/mmol.

ACKNOWLEDGMENT

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 (NIGMS Grant GM-16248 and USPHS Grant 1-PO7-RR00657-01A1) and ERDA Contract E-(04-1)-GEN-12.

REFERENCES

1. Kennedy C., Des Rosiers M.H., Jehle J.W., Reivich M., Sharpe F. and Sokoloff L. - Science 187: 850-853 (1975)
2. Bessel E.M., Foster A.B. and Westwood J.H. - Biochem. J. 128: 199-204 (1972)
3. (a) Pacák J., Točík Z. and Černý M. - Chem. Comm. 77 (1969)  
(b) Pacák J., Podešva J., Točík Z. and Černý M. - Collection Czechoslov. Chem. Commun 37: 2589 (1972)



4. Adamson J., Foster A.B., Hall L. D., Johnson R.N. and Hesse R.H. - Carbohydrate Res. 15: 351-359 (1970)
5. Ido T., Wan C-N., Fowler J.S. and Wolf A.P. - manuscript submitted
6. Casella V., Ido T. and Wolf A.P. - manuscript submitted
7. Most of compound 3 decomposes on GLPC under the described conditions. We found that the decomposition of 3 can be avoided if the reaction mixture was passed through a short silicic acid column before Feron-11 was removed.
8. GLPC conditions were as follows (a) XE-60 nitrile (20%) on Chromosorb P, 6' x 1/4" columns, column temperature 248°, injector temperature 250° detector temperature 260°, carrier gas (He) flow rate 86 ml/min; (b) XE-60 nitrile (12.33%) on Chromosorb P, 6' x 1/4" column, column temperature 250°, flow rate 40 ml/min.
9. Authentic samples of 2 and 3, 6, 7 and 4 were prepared according to the procedure reported by J. Adamson et al.<sup>(4)</sup> The authors are grateful to Dr. R. H. Hesse for providing an authentic sample of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose for which served as seed crystals as well as a spectral and chromatographic standard.

$^{18}\text{F}$ -FLUORINATION BY  $\text{K}^{18}\text{F}$ -CROWN ETHER SYSTEM

Toshiaki Irie, Kiyoshi Fukushi, Tatsuo Ido, Tadashi Nozaki and Yoshihiko Kashida. Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, 9-1, 4-Chome, Anagawa, Chiba-City, Japan 280.

The introduction of fluorine into various positions of a certain steroid hormone has often resulted in enhancement of biological activity and  $^{18}\text{F}$ -labelling of these compounds is useful for the development of positron imaging and an in vivo receptor assay of hormonal tissue in nuclear medicine.

We have investigated a convenient labelling synthesis with  $^{18}\text{F}$ -labelled potassium fluoride - 18-crown-6 and ( $^{18}\text{F}$ )-21-fluoroprogesterone (I) with high specific activity ( 10 mCi/mg) has been prepared from 21-hydroxy-pregn-4-ene-3,20-dione methanesulfonate (II) in this method (1). The synthesis procedure is as follows: ( $^{18}\text{F}$ )-water was produced by a bombardment of water in a titanium target box with the  $^{60}(\alpha, \text{pn})^{18}\text{F}$  reaction. This irradiated water and carrier KF were dried up in a platinum crucible to give anhydrous  $\text{K}^{18}\text{F}$ . After refluxing of the  $\text{K}^{18}\text{F}$ , crown ether and (II) in various solvents, column chromatography gave (I) with radiochemical yield shown in Table I.

The several experiments under the different conditions ( volume of ( $^{18}\text{F}$ )-water, amount of carrier KF and crown ether ) showed solvent effect and carrier KF effect. The carrier effect is that the reduction of used KF quantity gave poor radiochemical yield, which was regarded to be due to the presence of a certain amount of non reactive  $^{18}\text{F}$ -metal complex from the target material. In order to make clear this method and obtain the compound with higher specific activity, the following three factors were investigated:

- (1) Solubility of KF in various solvents containing of crown ether
- (2) Reactivity of  $\text{F}^-$  anion in various solvents
- (3) Influence of unknown metal- $^{18}\text{F}$  complex

Chloroform and acetonitrile solubilized KF in the presence of crown ether more than DMF, DME, acetone and benzene (Table II). As shown in Table III, the order of the radiochemical yield of (II) was chloroform > benzene > acetonitrile > DMF > acetone. Thirdly, even when sufficient amount of crown ether was used for the labelled  $\text{K}^{18}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$  activity was not dissolved completely and the  $^{18}\text{F}$ -solubility against the various amount of KF showed the titration curve, of which inflection point is equal to the quantity of non reactive  $^{18}\text{F}$  species.

According to the above mentioned facts, chloroform is the best solvent in this method, but in this solvent about 5% of 21-chloroprogesterone was produced as by-product ( estimated by NMR quantitative analysis ). In the other solvents, the proper selection of the labelling condition would give appreciable radiochemical yield. Furthermore, in this method there is a limit of specific activity of  $^{18}\text{F}$ -labelled compound due to the metal complex. Getting rid of this problem would give a compound with ultra high specific activity ( several mCi/ $\mu\text{g}$  ).

- (1) Irie T., Fukushi K. and Ido T., Jap. J. Nucl. Med. 14(5), 696 (1977)

**Table I : Radiochemical yield of (I)**

Run	Solvent (0.5ml)	K <sup>18</sup> F ( $\mu$ mole)	18-Crown-6 ( $\mu$ mole)	(II) ( $\mu$ mole)	Yield (%)
1	chloroform	5.9	50	5	26
2	chloroform	1.5	83	10	7
3	acetone	2.5	90	10	6
4	DMF	6	50	5	6.6

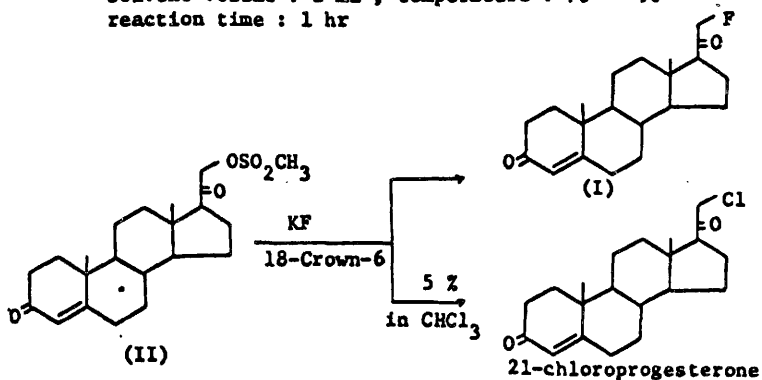
\* 2 - 3 hr under reflux

**Table II : Solubility of KF in 18-Crown-6 solution**

Solvent	Solubility (mM/L)	Solvent	Solubility (mM/L)
chloroform	45	benzene	0.5 - 1.8
acetonitrile	16.3	DMF	2.2
acetone	1.23	DME	2.2

\* 18-Crown-6 concentration : 100 mM/L  
total amount of used KF : 500 mg/12 ml of (<sup>18</sup>F)-water**Table III : Radiochemical yield of (I) in the same concentration of K<sup>18</sup>F dissolved in 18-Crown-6 solution**

chloroform	20.9 %	benzene	20.0 %
acetonitrile	17.3 %	DMF	12.8 %
acetone	12.2 %		

\* K<sup>18</sup>F : 1  $\mu$ mole , (II) : 30  $\mu$ mole  
solvent volume : 2 ml , temperature : 70° - 90°  
reaction time : 1 hr

Paper No.23

ADRENAL AFFINITY AND PLASMA LIPOPROTEIN BINDING OF RADIOHALOGENO DERIVATIVES OF CHOLESTEROL

Kiyoshi Fukushi, Toshiaki Irie, Tadashi Nozaki, Tatsuo Ido and Yoshihiko Kasida, Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, 9-1, 4-Chome, Anagawa, Chiba-shi, Japan 280

For studying the effect of the chemical structure on biological properties of halogeno steroids, we have undertaken to prepare the following radiohalogeno derivatives of cholesterol and to compare their adrenal affinity and plasma protein binding in rats and mice: [1]  $^{131}\text{I}$ -19-Iodocholest-5-en-3 $\beta$ -ol (CL-19-I),  $^{131}\text{I}$ -6 $\beta$ -Iodomethy-19-norcholest-5(10)-en-3 $\beta$ -ol (NCL-6-I), their 3-acetate (CL-19-I-3-Ac, NCL-6-I-3-Ac), NCL-6-77Br, [2] Cholesteryl-3- $^{18}\text{F}$ , 77Br, and  $^{131}\text{I}$  (CL-3-X),  $^{14}\text{C}$ -CL-3-I. Preparation methods of these compounds have been reported (1,2,3), and tlc method was used to determine the radiochemical purity of the labelled compounds.

The comparison of adrenal uptakes between NCL-6-I and NCL-6-Br, and between CL-3-F, Br, and I showed that iodo compounds accumulated in adrenal more actively than bromo and fluoro compounds. Except for CL-19-I and CL-3-F, the adrenal uptakes of all the other compounds increased steadily until 2 or 3 days, thereafter the peak concentration was almost retained in adrenal. On the contrary, the adrenal uptake of CL-19-I and CL-3-F reached the peak within 2 hr after injection, then decreased gradually.

In contrast to Counsell et al's result (4), 3-acetate of CL-19-I showed almost the same adrenal uptake as CL-19-I in C3H mice. Unexpectedly, CL-19-I-3-Ac was rapidly deiodinated *in vivo*. The adrenal uptake of 3-acetate of NCL-6-I was also nearly equal to NCL-6-I, which was about ten times higher than that of CL-19-I and CL-19-I-3-Ac after 5 days in rats and mice. Therefore the 3-hydroxy group of an iodo-sterol is not indispensable to adrenal accumulation and 19-nor structure has higher affinity for adrenal than 19-methyl structure (5). In accordance with Yu et al's report (6), the adrenal uptake of CL-3-I or CL-3-Br 2 days after injection in mice was 2.2 times or 1.9 times that of CL-19-I, respectively.

In view of the long-term retention of iodo steroids in adrenal, there is some possibility that iodo steroids would be metabolized in adrenal and the liberated iodine would be fixed covalently to unsaturated fatty acids enzymatically. We prepared double labelled iodo steroids,  $^{125}\text{I}$ -CL-3-I and  $^{14}\text{C}$ -CL-3-I, and compared their retention curve in adrenal of mice up to 30 days. The result, that the clearance of  $^{125}\text{I}$  activity from adrenal was significantly faster than that of  $^{14}\text{C}$  activity, made this retention mechanism to be a minor factor.

By means of low-speed centrifugation and dialysis of the blood of injected rats, it was shown that all the compound examined were bound to red blood cell and plasma proteins. Density gradient ultracentrifugation study revealed that such compounds as CL-19-I, NCL-6-I, their 3-acetates, and CL-3-I were bound to neither albumin nor high density lipoprotein, but mainly bound to low density and very low density lipoproteins. This remarkable affinity of halogeno steroids thus far examined to  $\beta$ -lipoprotein is the common feature, which is quite different from natural cholesterol. The ratio of RBC-bound activity to plasma-bound activity was quite variable

among compounds, i.e., RBC to whole blood ratio of CL-3-F was about one third of that of CL-3-I and about one fifth of that of NCL-6-I ( Table ). We propose the following working hypothesis that the  $\beta$ -lipoprotein binding is a necessary condition for adrenal affinity of a compound and RBC uptake of it, which may be mainly determined by the binding constant of a compound with the lipoprotein, is a sufficient condition. In this case, measuring of  $\beta$ -lipoprotein and RBC binding of a compound may be useful as a criterion for adrenal scanning agents in vitro.

- (1) Counsell R.E., Ranade V.V., Blair R.J., Beierwaltes W.H. and Weinhold P.H., Steroid 16, 317 (1970)
- (2) Kojima M., Maeda M., Ogawa H., Nitta K. and Ito T., J. nucl. Med. 16, 666 (1975)
- (3) Nozaki T., Fukushi K., and Irie T., Proceeding of 1st International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Upton, New York, (Sept. 1976)
- (4) Counsell R.E., Ranada V.V., Kulkarni P.G. and Afiatpour P., J. nucl. Med. 14, 777 (1973)
- (5) Kojima M., Maeda M., Ogawa H., Nitta K., Ito T. and Umeda F., Radioisotopes 25, 222 (1976)
- (6) Yu T., Wieland D.M., Ice R.D. and Beierwaltes W.H., Proceeding of 1st International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, Upton, New York, (Sept. 1976)

Table of RBC and Plasma Protein Binding of Halogeno Steroids in Wistar Rats.

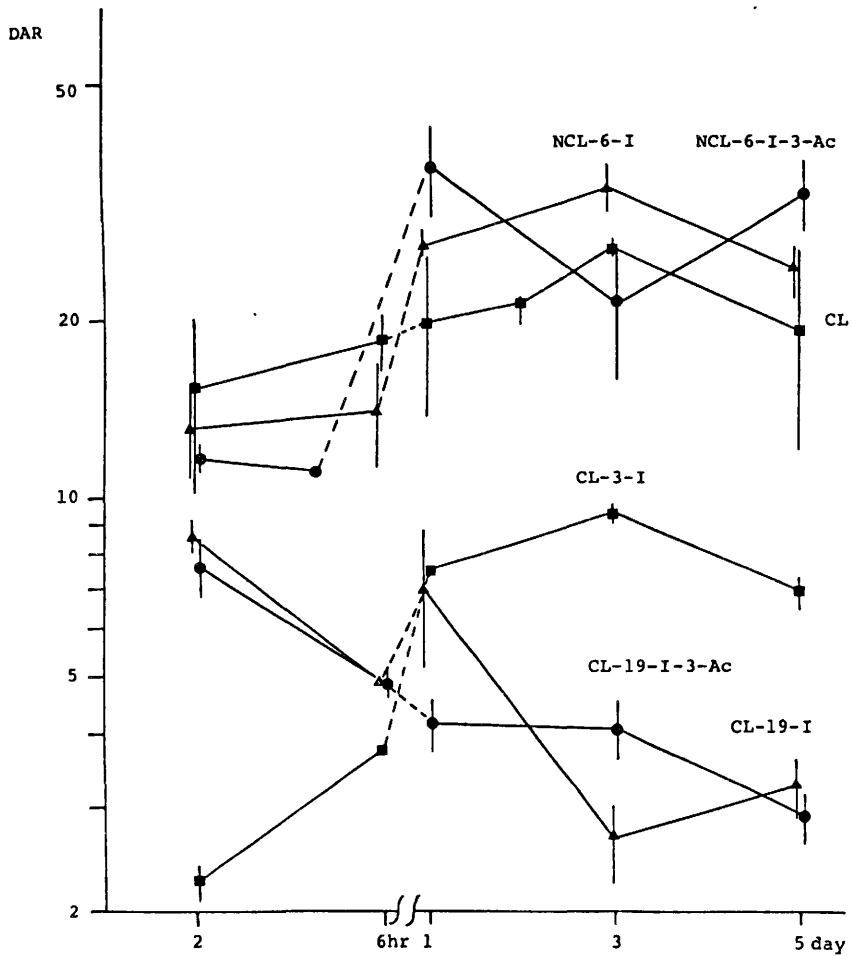
	RBC	Plasma Lipoprotein				
		RES.	HDL	LDL	IDL	VLDL
CL-19-I**	61%	2.7%	2.0%	19%	9.8%	5.9%
NCL-6-I**	59	2.1	2.5	19	11	6.6
NCL-6-I-3-Ac**	29	3.6	2.8	34	18	13
CL-3-F#	9.4	( total plasma=91% )				
CL-3-I*	34	2.0	5.3	32	11	17
CL-3-OH**	77	1.0	9.8	8.5	3.0	2.0

RBC, red blood cell; RES, residue ( $d > 1.21$ ); HDL, high density lipoprotein ( $d = 1.21 - 1.063$ ); LDL, low density lipoprotein ( $d = 1.063 - 1.019$ ); IDL, intermediate density lipoprotein ( $d = 1.019 - 1.006$ ); VLDL, very low density lipoprotein ( $d < 1.006$ ).

Dialyzed plasma was used for CL-19-I, NCL-6-I and NCL-6-I-3-Ac.

\* 25 min \*\* 2 hr # 3 hr after injection.

ADRENAL UPTAKE OF IODO-CHOLESTEROLS IN MICE



## Paper No. A5

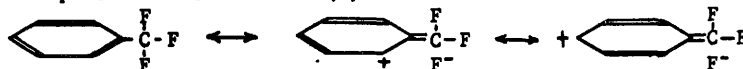
ISOTOPE EXCHANGE WITH  $^{18}\text{F}$  ON SUPERCONJUGATE SYSTEM

Tatsuo Ido, Toshiaki Irie and Yosihiko Kasida.

Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences.  
4-9-1, Anagawa, Chiba 280 Japan.

An isotope exchange reaction is an effective method for a preparation of radioactive halogeno organic compounds. But this reaction does not occur on organic fluoro compounds under the usual conditions because of the high chemical bond energy of C-F (107-121 kcal). If the isotope exchange reaction could be applied to the preparation of  $^{18}\text{F}$ -labelled organic compounds, a synthesis procedure should become more easy and a number of  $^{18}\text{F}$ -positron emitting radiopharmaceuticals should be developed. In this work, the isotope exchange reaction between  $\text{CF}_3$ -aromatic compounds and  $^{18}\text{F}$ -18-crown-6 potassium fluoride has been investigated and attempted to apply to the  $^{18}\text{F}$ -labelling of some biological active fluoro compounds.

$\text{CF}_3$ -aromatic compounds show the properties of superconjugation or no-bond resonance represented as follows: (1)



On other hand, 18-crown-6 is a good solvent for KF to make "naked" fluoride which is a strong nucleophilic reagent. (2)

Benzotrifluoride selected as model compound of this reaction was dissolved in benzene and heated with 18-crown-6 and quartz sand coated with  $\text{K}^{18}\text{F}$  in a sealed glass tube at  $100^\circ\text{C}$  for 2 hours. After cooling, the reaction mixture was placed on a short column of silic acid. The 12.7% of exchanged  $^{18}\text{F}$ -benzotrifluoride was washed off the column with benzene and the chemical and radiochemical purity were checked by gas chromatography. This isotope exchange yield was the highest value of several experiments in heterogeneous condition. Unreproducible results in benzene solution may depend on a presence of trace amounts of water and heterogeneous condition.

The reaction rate, solvent effect and substituent effect were also examined under the homogeneous condition. The longer reaction time gave higher exchange yield but the loss of  $^{18}\text{F}$  onto glass wall were also increased (table-I). Benzene was good solvent for this reaction but acetonitrile and benzene-methanol did not give any  $^{18}\text{F}$ -organic compound (table-II). And the reactivity of various kinds of substituted benzotrifluoride (I), 2-trifluoromethylbenzothiazole (II), 2-(trifluoromethyl)-phenothiazine (III) and 5-trifluoromethyluracil (IV) is summarized in table III.

These results suggest that the isotope exchange yield may be a good indicator of superconjugativity of  $\text{CF}_3$ -compounds and this labelling method may be useful for a complicated compound such as 2-trifluoromethylbenzothiazole.

(1) Sheppard W.A. and Sharts C.M.; Organic Fluorine Chemistry, W.A. Benjamin Inc. (New York) 1969

(2) Liotta C.L. and Harris P.H.; J. Amer. Chem. Soc., 96, 2250 (1974).

Table I. Isotope exchange yield for various reaction time

Reaction time	Exchange Yield	$^{18}\text{F}$ on glass wall
1 hour	1.2%	47%
2 hours	1.5%	54%
3 Hours	2.5%	62%

Benzotrifluoride: 100 $\mu\text{mol}$   $\text{K}^{18}\text{F}$ : 0.36 $\mu\text{mol}$  18-crown-6: 500 $\mu\text{mol}/\text{ml}$

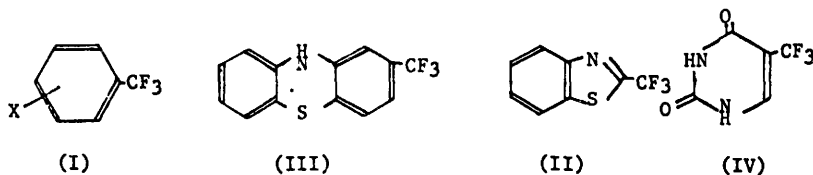
Table II. Isotope exchange yield in various solvents

Solvent	Exchange Yield	
Benzene	2.2%	Benzotrifluoride: 200 $\mu\text{mol}$
Benzene + MeOH	0.1%	$\text{K}^{18}\text{F}$ : 0.1 $\mu\text{mol}$
Acetonitrile	0.01%	18-crown-6: 100 $\mu\text{mol}/\text{ml}$
Diethylene glycol diethyl ether	1.0%	Heated at 100°C for 2hours in glass tube

Table III. Isotope exchange yields of various kind of  $\text{CF}_3$ -compounds

Compound	$\mu\text{mol}$	$\text{K}^{18}\text{F}$ $\mu\text{mol}$	18-crown-6	Solvent	Exchange Yield
( I )	42	0.069	20 $\mu\text{mol}/\text{ml}$	Benzene	4.0%
2-NH <sub>2</sub> -(I)	41	0.065	20	Benzene	3.4%
3-NH <sub>2</sub> -(I)	41	0.063	20	Benzene	12.9%
3-OH-(I)	41	0.067	20	Benzene	4.9%
4-OH-(I)	40	0.062	20	Benzene	0.9%
2-CN-(I)	38	0.065	20	Benzene	0
4-CN-(I)	40	0.064	20	Benzene	0.5%
(III)	40	0.066	20	Benzene	7.2%
(II)	42	0.063	20	Benzene	14.9%
(IV)	3.4mg	0.1	100	D.G.D.E.	0.68%

Heat at 100°C for 30 min in plastic tube made from poly-fluorocarbon





VI R I 計測      Radioisotope Imaging

# 放医研におけるポジトロン 放出核種のイメージング

●放射線医学総合研究所

田中栄一

## 1. はしがき

近年、サイクロトロン生産の陽電子放出核種の核医学利用が世界的に注目され、わが国でも関心が高まりつつある。そのおもな理由は、これらの陽電子放出核種である $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ などが核医学的に非常に有用である点のほかに、陽電子核種のイメージングには従来の $\gamma$ 線核種では得られない利点があり、イメージングの精度を飛躍的に向上することができるからである。

陽電子核種のイメージングでは、陽電子の消滅によって放出される消滅放射線の同時計数を利用する方法が用いられるが、イメージ装置には大別して次の2つの方式がある。その1つは、2個の平板状検出器を患者をはさんで対向させた2検出器対向型であり、他の1つは多数の小型検出器（シンチレーション検出器）を円形状または六角形状に配列した環状配列型である。前者は従来のガンマカメラと同様にRI分布の2次元投影像が得られ、ある臓器全体の放射能を知るにも便利であり、比較的測定時間が短かくてすむので速い動態研究に適している。一方、後者ではX線コンピューター断層(CT)と同様な原理で画像の再構成を行なって、断面のRI分布像を求めるもので、正確なRI断面像が得られるという大きな特徴があるが、統計精度のよい像を得るには多数のカウントを必要とするので一般に計測時間が長い欠点がある。

ここでは、まず消滅放射線の同時計数による陽電子イメージングの特徴をのべ、つぎに放射線医学総合研究所で開発された2種の陽電子イメージ装置について紹介する。これらの装置は前述の2検出器対向型に属するものである。

なお、2検出器対向型装置においても、検出器または

患者を回転させることによってコンピュータ横断イメージングが可能であり、また装置を固定したままでもコンピュータ処理による3次元イメージング(縦断層CT)を行なう研究が行われている。これらのRI 3次元イメージングの最近の動向に関しては著者の最近の総説<sup>1)</sup>を参照されたい。

## 2. 消滅放射線の同時計数による イメージングの特徴

生体内の陽電子核種から陽電子が放出されると、生体中でエネルギーを失なって近くの生体物質中の陰電子と結合して消滅し、2つの消滅放射線を互いに $180^\circ$ 反対方向に放出する。消滅放射線はガンマ線と同じ電磁波の1種で、電子の静止質量に相当する $0.51\text{MeV}$ のエネルギーをもっている。したがってこれを図1のように2つのガンマ線検出器で同時計数すると、アイソトープ(RI)

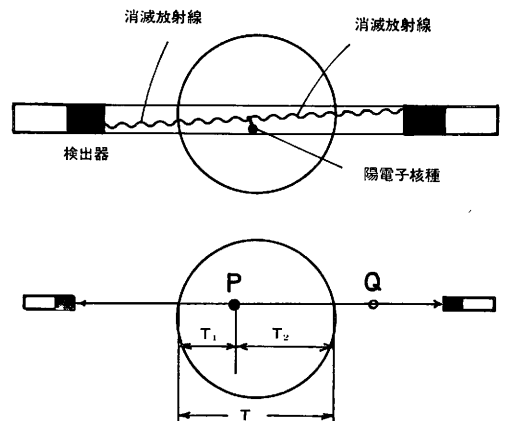


図1 消滅放射線の同時計数による測定

はこれらの検出器を包む円筒内に存在することがわかる。R I から陽電子が放出されて消滅するまでに移動する距離すなわち陽電子の飛程は画像のぼけの原因になると考えられる。このぼけは陽電子の最大エネルギーとともに増大するが、たとえば $^{11}\text{C}$  (陽電子エネルギー $0.96\text{MeV}$ )で半値幅 $0.33\text{mm}$ 、 $1/10$ 値幅 $1.3\text{mm}$  (いずれも生体中)で、ふつう無視できる。また、2つの消滅放射線の放出される方向も実際には正反対の方向からわずかに変動するが、そのずれ角の半値幅は $0.5^\circ\sim 0.6^\circ$ といわれ、2つの検出器の間隔をたとえば $75\text{cm}$ とするとこれによる画像のぼけは約 $2\text{mm}$ にすぎない。そこで位置分解能はおもに検出器の直径によって決まり、検出器間の中央部で分解能は2つの検出器の直径の $0.4\sim 0.5$ 倍の半値幅が得られる。

また、分解能は2つの検出器間の場所によらずほぼ一定で、これはコリメータを用いてガンマ線核種を測定する場合分解能がコリメータからの距離にほぼ比例して劣化するのと比較して、大きな特長である。

もう1つの利点は、放射線の体内吸収が補正できることである。図1のように点Pから放出された各消滅放射線が体内で吸収されずに各検出器に達する確率はそれぞれ $\exp(-\mu T_1)$ 、 $\exp(-\mu T_2)$ である。ここに $\mu$ は吸収係数である。これらの消滅放射線が両方とも同時に吸収されないで検出器に達する確率はこれらの積すなわち $\exp\{-\mu(T_1+T_2)\}=\exp(-\mu T)$ となり、検出器間で点Pの位置に無関係に被写体を横ぎる全長Tのみに関係した一定値となる。このことは線源が被写体の外の点、たとえばQ点にあっても成立するので、あらかじめ点Qに既知の線源をおいて測定して吸収補正值を実測することができる。これが陽電子イメージングの定量性が高い理由の1つである。

### 3. 焦点検出器型ポジトロンカメラ

放医研で初めて試作されたポジトロンカメラは、既存のガンマカメラ(遅延電線型シンチカメラ, 東芝製, 有効直径 $34\text{cm}$ )を利用して、これに別の焦点検出器を対向させて同時計数をとる方式である<sup>2)</sup>。このような方式は古くから考えられ<sup>3)</sup>、焦点検出器に小型のアンガー型シンチカメラを用いる方法が試みられ、一時市販もされた

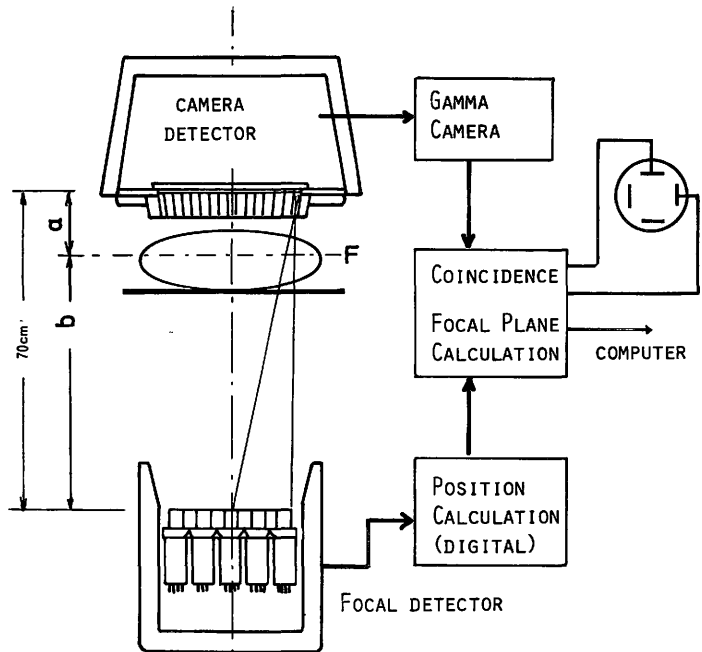


図2 焦点検出器型ポジトロンカメラ

が、計数率特性その他の点で性能が悪く、あまり利用されていない。その大きな理由は、同時計数型ポジトロンカメラでは本来コリメータを使用しないため、ガンマカメラに入射する消滅放射線の強度が極めて大きくなり、同時計数率が低いにもかかわらずガンマカメラの計数率が高くなり動作不能におちいるからである。

著者らは、焦点検出器として図2に示すように、高計数率特性の良好な多結晶型検出器を用い、さらにガンマカメラの前面に長い焦点距離の粗い多孔コリメータをとりつけて、比較的高い計数率にも使用できるように工夫した<sup>2)</sup>。このコリメータによって被写体からガンマカメラ面に大きな入射角で入射する無効な放射線を除去して、ガンマカメラの全計数率を低下させることができる。このコリメータの焦点距離はコリメータ前面から約 $1\text{m}$ の点にあり、コリメータの各孔は焦点検出器直径の約半分を直径とする円を見込むように設計され、これによって比較的広い面積をほぼ一様な感度で測定できる。

焦点検出器は直径 $24\text{mm}$ 、高さ $38\text{mm}$ の $\text{NaI}(\text{Tl})$ 結晶を中心間隔 $32\text{mm}$ で六角格子状に配列したもので、これに19本の光電子増倍管を特殊なライトガイド(光導体)を介して結合し、1本の光電子増倍管は1つの結晶の全体とその周囲6個の結晶の各半分を見込むように配置されている。どれかの結晶が放射線を検出して発光すると、どの2つの光電子増倍管が同時に計数したか、あるいはどの光電子増倍管が単独で計数したかによって発光した結

品を判定し、その位置を位置信号 ( $X_2, Y_2$ ) としてとり出す。一方、ガンマカメラおよび焦点検出器からそれぞれ放射線を検出する毎に短い時間幅のパルス信号 (時間信号という) をとり出して同時計数回路に入れ、同時計数した場合のみガンマカメラの位置演算回路を動作させてその位置信号 ( $X_1, Y_1$ ) をとり出す。

2つの検出器が同時計数すると、それぞれの位置信号 ( $X_1, Y_1$ ) ( $X_2, Y_2$ ) より

$$X = \frac{bX_1 + aX_2}{a + b}, \quad Y = \frac{bY_1 + aY_2}{a + b}$$

なるアナログ演算を行って、新しい位置信号 ( $X, Y$ ) を作り、この  $X, Y$  信号をブラウン管の  $X$  軸,  $Y$  軸入力に加えて輝点を表示させる。ここに  $a, b$  は任意に設定できる定数で、これによって両検出器間を  $a : b$  の比に分割する面 (図2のF面) に焦点の合ったイメージ (断面イメージ又は焦点イメージといわれる) が得られる。また、これらの位置信号はAD変換器によってデジタル信号に変換されて、コンピューターに入力され、定量的解析も行われる。

この焦点検出器型ポジトロンカメラの分解能は主としてガンマカメラの分解能によって決まり、コリメータ前面から距離  $5 \sim 20\text{cm}$  の範囲で  $6 \sim 9\text{mm}$  (半値幅) である。検出効率は空气中に置いた線源にたいし、 $0.6 \sim 1.0 \text{ cps}/\mu\text{Ci}$  である。また、使用可能最高計数率は前記コリメータの使用によって大幅に改善され、約  $4\text{kcps}$  である。

#### 4. 多結晶検出器対向型ポジトロンカメラ

前述の焦点検出器型ポジトロンカメラは、その最高計数率がガンマカメラによって制限され、 $^{11}\text{C}$  (20分)  $^{13}\text{N}$  (10分)  $^{15}\text{O}$  (2分) 等の短寿命陽電子核種を用いて行われる動態研究に不十分なこと、検出感度も十分良好とはいえないこと、などの理由で、最近多結晶検出器対向型ポジトロンカメラの開発を行なって、その主要部を完成した<sup>4)5)6)</sup>。(図3)

この装置の原型はマサチューセッツ総合病院(MGH)で開発されたもの<sup>7)</sup> であるが、種々の改良を行なって設計し、東京芝浦電気株式会社によって製作されたものである。この改良点とは、有効視野面積をMGHの装置の約2倍に大型化したこと、高速同時回路を「行列方式」(後述)によって大幅に簡略化したこと、結晶配列をコンピューターのメモリに適するように修正したことなどである。

検出器は多結晶型の大型検出器を2個対向させたもので、1つの検出器は直径20mm高さ38mmの  $\text{NaI}(\text{Tl})$  結晶

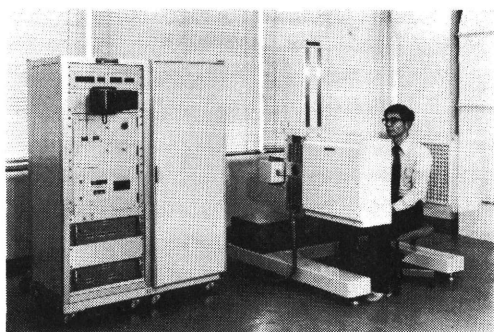


図3 多結晶検出器対向型ポジトロンカメラ

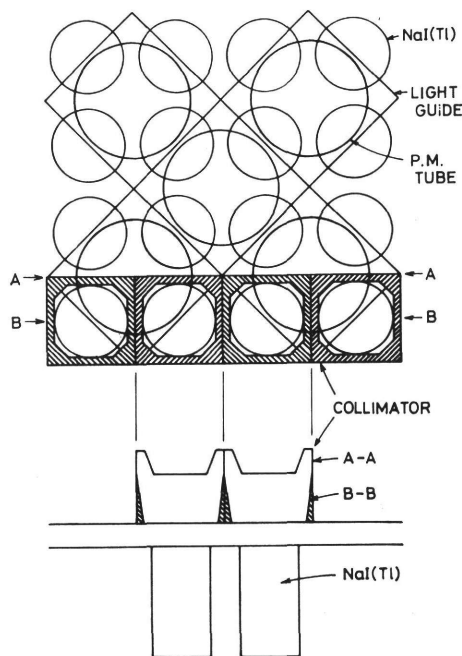


図4 多結晶検出器における  $\text{NaI}(\text{Tl})$  結晶と光電子増倍管 (P.M. tube) の配列 (斜線部分はコリメータを示す)

196個を14行14列の格子状に配列したもので、これに112本の光電子増倍管が結合されている。結晶配列の中心間隔は30mmで、有効視野は  $39 \times 39\text{cm}$  の正方形である。各光電子増倍管は図4のように、4個の結晶の各半分を見込むようにとりつけられ、任意の結晶の発光は隣り合ういずれか2つの光電子増倍管の同時計数として判別される。

実際の回路としては、まず光電子増倍管の出力をトンネルダイオードを利用した高速ディスクリミネータに加えて、その出力で時間幅が可変の矩形波パルスが発生させ、これを時間信号とする。各光電子増倍管からの時間

信号は、光電子増倍管配列の各行、各列についてそれぞれまとめ、行信号、列信号とする。2つの検出からの各行、列信号は行同志および列同志で同時計数をとることによって、同時計数した行、列信号が得られる。つぎに、各結晶は隣り合ういずれか2つの光電子増倍管にまたがって配列されているので、前記の同時計数した行または列信号について、それぞれ隣り合う信号の論理積をとることによって、その出力は結晶配列の行信号および列信号に変換される。

以上により同時計数した結晶対（以下同時計数対という）の各位置座標  $(X_1, Y_1)$   $(X_2, Y_2)$  が決定されるが、最終的には各結晶はそれと丁度正対向する結晶を中心とした5行5列、計25個（ただし、検出器の端に近い結晶は例外）の結晶との同時計数のみが選択され、その結果同時計数対の総数は  $64 \times 64 = 4,096$  に制限される。

同時計数対の  $X_1, Y_1, X_2, Y_2$  各行列信号はそれぞれ14の行または列に対応するので、それぞれ4ビットのバイナリー信号に変換されて処理されるが、メモリー容量を節約するためこれらの4つの4ビット信号をROMを通して12ビット（ $=4,096$ ）に圧縮したのち4KWのICメモリーに蓄積される。なお、偶発同時計数やガンマ線の散乱などによって1つの検出器の2個以上に同時に信号が発生して誤動作することがあるので、多事象除去回路によってこれらを除去するように設計されている。

メモリーに蓄積されたデータは、測定終了後、あるいは測定中でも任意に読み出されて再び  $X_1, Y_1, X_2, Y_2$  の各行列信号に分離変換し、それぞれDA変換によってアナログ信号に変換したのち(1)式に示す座標変換（焦点面積演算）を行なってメモリー内容をブラウン管に描出し、任意の面に焦点の合った焦点イメージが得られるようになっている。このイメージの表示には濃淡表示（輝度変調）と鳥かん図表示が可能である。1つの結晶の作る同時計数対の数を25個に制限して、測定方向を比較的小さい立体角に制限したのは、このようにして得られたイメージの断層効果を制限して、立体的な臓器を測定したとき焦点面以外の像のぼけを少なくするためである。

焦点面の位置は、両検出器の間で任意に調整できるが、結晶配列が離散的であるため、表示されたイメージの画素が  $64 \times 64$  のマトリックスとして均等に配列されて見えるのは4つの面に限られ、これらは一方の検出器からの距離が両検出器間隔のそれぞれ0.2、0.4、0.6、0.8倍の位置である。

この装置の位置分解能は結晶の大きさから決まる理論的な値とはほぼ一致し、両検出器間の中央部で半値幅約8mmである。同時計数の分解時間は前述の時間信号のパルス幅で調整でき、約24nsに設定して使用されている。こ

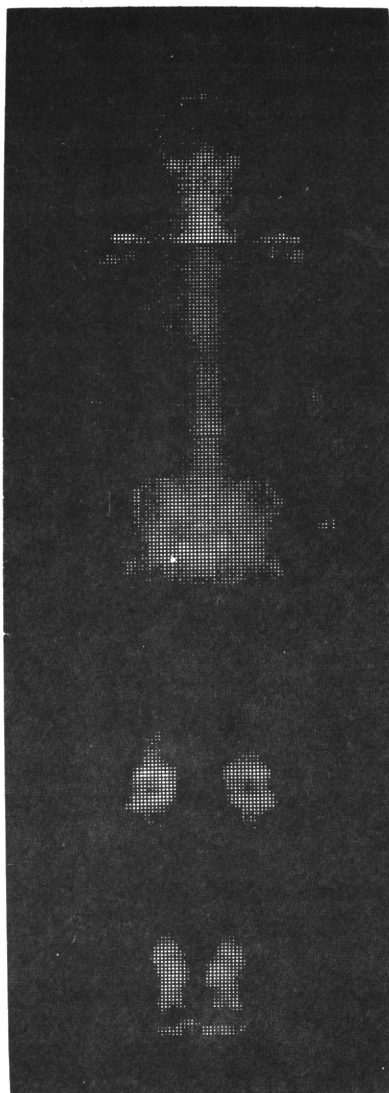


図5  $^{18}\text{F}$ による全身骨のポジトロンイメージ（11才）

のときの検出感度は空気中の線源にたいし検出器間距離50cmのとき18.4cps/ $\mu$ Ciであるが、検出器間隔によっても調節できる。各同時計数対の検出感度の均一性は約 $\pm 7\%$ 以内である。また、到達最高計数率は約120kcps（検出器間隔は60cm）に達するが、高い計数率では偶発同時計数による影響が増加するので、実用できる計数率は約30kcpsである。前述の焦点検出器型ポジトロンカメラと比較して、検出感度および最高計数率はともに約1桁改善されている。

図5は $^{18}\text{F}$ による臨床例である。また、前述したようにポジトロンカメラでは外部線源を用いて体内吸収を測定して補正することができる。図6は $^{68}\text{Ge}-^{68}\text{Ga}$ の一樣な線状線源を体表面に沿って走査して得られた人体の透過イメージである。

現在、ミニコンピューター（インターデータ8/32）を導入して、オンライン接続作業が進められており、これが完成すると経時的なイメージ収集が可能となり、種々の動態検査のほか、吸収補正、データの平滑処理その他の画像処理や定量的解析が行われる予定である。また、患者または検出器を回転して、コンピューター横断イメージングの研究も計画されている。

<参考文献>

- 1) 田中栄一: Radioisotopes, 27, 286 (1978)
- 2) 富谷武浩, 他: Radioisotopes, 25, 693 (1976)
- 3) Anger, H. O.: in Instrumentation in Nuclear Medicine, Vol. 1 (ed. Hine, G. J.), Academic Press, New York (1967)

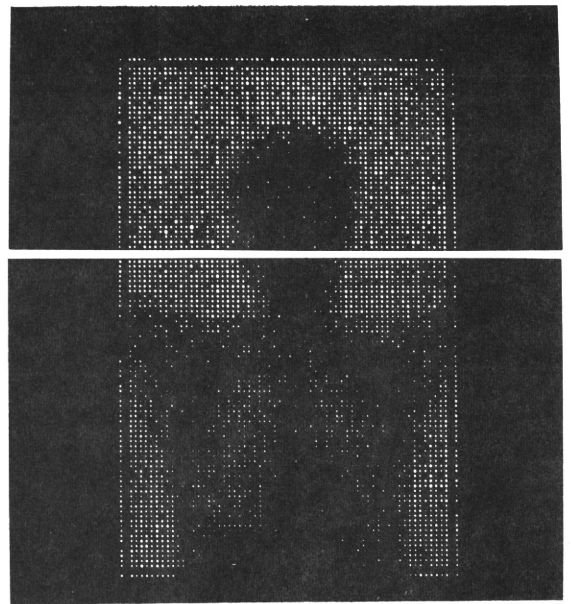


図6 ポジトロンカメラによる透過イメージ  
（線源は $^{68}\text{Ge}-^{68}\text{Ga}$ , 正常人）

- 4) 野原功全: 癌の臨床, 23, 353 (1977)
- 5) Nahara, N., et al.: 15-th International Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, Groningen, Sept. 13~16, 1977.
- 6) 野原功全, 他: Radioisotopes, 投稿中
- 7) Burnham, C. A., et al.: IEEE Trans. Nucl. Sci., NS-19, 201 (1972)

# シンチレーション検出器のシステム固有バリエーションの測定法

村山秀雄, 野原功全, 田中栄一  
放射線医学総合研究所物理研究部  
280 千葉市穴川4-9-1  
1978年4月15日受理

本報ではシステム固有バリエーションの新しい測定法について論じる。シンチレーション検出器の $\gamma$ 線に対する出力波高のバリエーションから、光電子増倍管バリエーションを差し引いて得られるシステム固有バリエーションの測定は、従来、光パルサーを用いて行われてきた。しかし、光パルサーを用いなくても、 $\gamma$ 線の吸収によって発光したシンチレータの光を2分して、それらの相関をとれば、システム固有バリエーションを簡便に測定できる。この測定法に基づいてNaI(Tl)を用いた予備的実験を行った。

## 1. 緒言

シンチレーション検出器は $\gamma$ 線測定器として広い分野で使用されているが、とくにNaI(Tl)検出器は、核医学の分野で診断機器として使われるガンマ・カメラに用いられ、重要な役割を果たしている。これらの応用において、シンチレーション検出器の出力パルスの波高情報はエネルギー選別や位置計算に利用され、その出力パルス波高の統計的な変動はエネルギー分解能や位置分解能を制限する。

この統計的変動のバリエーションには、光電子増倍管の第1ダイノードに達する光電子数が有限なためにその統計的変動によって生じるバリエーションのほかに、 $\gamma$ 線とシンチレータの相互作用や発光のさいの確率過程等に基づくシステム固有バリエーションのあることが知られている<sup>1)</sup>。

最近、核医学ではNaI(Tl)検出器を高計数率で使用する場合が多く、著者らは出力に波形の時間幅短縮等の処理を施して、検出器の高計数率特性を改善する試みを行っている<sup>2)</sup>。そのさい、前述のシステム固有バリエーションの影響を知るためにこれを分離測定する必要があるが、従来は、光パルサーを用いてシステム固有バリエーション以外の成分を分離測定する方法によっていた。著者らは、NaI(Tl)検出器の出力を2つの光電子増倍管から抽出し、それらの出力の相関を求めることによってシステム固有バリエーションを簡便に測定する方法を考え、その予備的研究を行った。この方法によって良好な結果が得られたのでこ

こに報告する。

なお、本報では、簡単のため相対バリエーションを単にバリエーションと呼ぶことにする。

## 2. システム固有バリエーション

$\gamma$ 線に対するシンチレーション検出器のエネルギー分解能は、その全エネルギー吸収ピークに相当するパルス波高値のバリエーションで制限される。Breitenberger<sup>3)</sup>によれば、そのバリエーション $V_Q$ には光電変換バリエーション $V_T$ 、固有バリエーション $V_S$ 、光電子増倍管バリエーション $V_P$ の3つの成分があり、全バリエーション $V_Q$ はこれらの和で次式のように表される。

$$V_Q = V_T + V_S + V_P \quad (1)$$

シンチレーション検出器の原理はFig.1に示したごとくで、まず $\gamma$ 線がシンチレータに入射して、エネルギー吸収されると光子を発生する。その光子数 $X$ は平均値 $\bar{X}$ をもち、そのまわりにバリエーション $V_X$ なる変動をしている。光子は光電子増倍管の光電陰極面で光電子に変換されて第1ダイノードに集められる。そのさいの収集確率 $T$ は発光位置によって異なるのでバリエーション $V_T$ をもつ。

固有バリエーションは、光子数 $X$ の分布がポアソン分

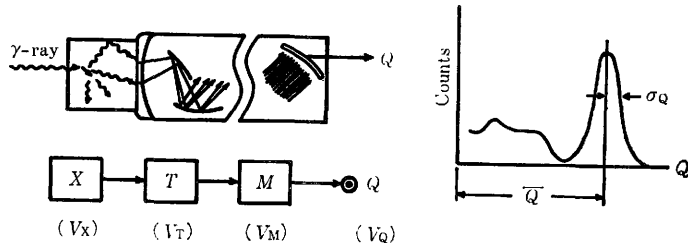


Fig. 1 Schematic drawing of a scintillation detector.

布からどのくらいずれるかに起因する因子であり、次式で表される。

$$V_I = (1 + V_r) \left( V_x - \frac{1}{\bar{X}} \right) \quad (2)$$

固有バリエーションの生じる原因としては、 $\gamma$ 線によるシンチレータの発光過程における2次電子エネルギー対光子発生数の非直線的応答<sup>9)</sup>や $\delta$ 線の発生<sup>10)</sup>などが考えられる。

3番目の項  $V_P$  は、光電子増倍管がランダムな発光を受けた場合に、その増倍度  $M$  のバリエーション  $V_M$  を考慮に入れた出力のバリエーションであり、次式のようになる。

$$V_P = \frac{1 + V_M}{\bar{X} \cdot T} \quad (3)$$

$V_P$  は、分母に発生光子数の平均値  $\bar{X}$  をもつことから、 $\gamma$ 線のエネルギーの逆数に比例する。シンチレーション検出器が使われた初期においては、全バリエーション  $V_Q$  が  $V_P$  のみによると思われていたが、Kelley<sup>11)</sup> によって  $V_P$  以外に検出器系自身によるバリエーションのあることが NaI(Tl) 検出器に対して確認された。そのバリエーション  $V_r + V_I$  をここではシステム固有バリエーションと名づけることにする。

全バリエーション  $V_Q$  を  $V_r$ ,  $V_I$ ,  $V_P$  の3つの成分に分離して測定する確固たる実験法は、いまだに確立されていないが<sup>12)</sup>、3番目の項  $V_P$  については光パルサーを使用して分離測定する方法が確立され<sup>13), 14)</sup>、システム固有バリエーションを求めることができる。この方法は、光パルサーからの光を光電子増倍管に直接照射して  $V_P$  を測定し、別に求めた全バリエーションの測定値  $V_Q$  から  $V_P$  を差し引くものである。本論文では、光パルサーを使用することなく、しかも同時に  $V_Q$  と  $V_P$  を分離測定できる方法を示す。つぎに、その分離測定法の原理を述べる。

### 3. バリエーション分離測定法の原理

Fig. 2は、相関を利用したシンチレーション検出器のシステム固有バリエーション測定法の原理図である。図のように2つの光学窓を設けたシンチレータに光電子増倍管を2つ結合し、これらの出力を2次元波高分析器に入力する。そして、同時計数した出力についての2次元分布を得る。ここに、2つの光電子増倍管および増幅器は同じ特性をもつとする。

$\gamma$ 線をシンチレータの中央に照射した場合、得られる2次元分布像は座標軸に対して $+45^\circ$ 方向に尾根をもった線対称な分布となる。このとき、 $+45^\circ$ 方向の

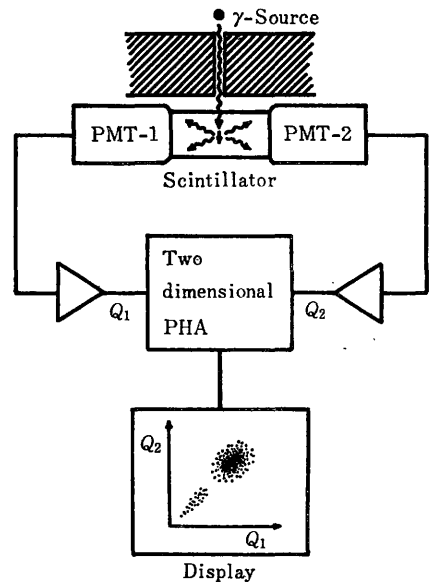


Fig. 2 Schematic diagram of the measuring method.

ピークの幅は入射 $\gamma$ 線のエネルギー分解能を与える。

また、 $\gamma$ 線を一方の光電子増倍管、たとえば PMT-1 に近づけて照射すれば、得られる2次元分布像は  $Q_1$  軸方向に近寄って傾斜した形となる。このように、ガンマカメラの位置検出の原理<sup>15)</sup>と同じく、 $-45^\circ$ 方向のピークの位置は $\gamma$ 線の照射位置に関係する。それゆえ、コリメートした $\gamma$ 線でシンチレータの中央に照射した場合の $-45^\circ$ 方向のピークの幅は、位置分解能に相当する。

いま、シンチレータの中央のある一点で発光したとする。シンチレータの固有バリエーションがなく、発光過程が完全にランダムであって、発生する光子数がポアソン分布に従うならば、2つの光電子増倍管出力の間には互いに相関がなく、得られる2次元分布像は円型の2次元分布となる。ところが、シンチレータの固有バリエーションのために発生光子数の分布がポアソン分布からずれる場合には、両出力間に正の相関をもつ2次元分布像が得られると予想される。

以上の考察からわかるように、2次元分布像のピークを分析すると、エネルギー分解能を決定する $+45^\circ$ 方向のバリエーションは固有バリエーションを含むが、位置分解能に関係した $-45^\circ$ 方向のバリエーションについては固有バリエーションを含まない。計算によれば、2次元分布像に対する $\pm 45^\circ$ の各方向におけるバリエーションは、それぞれ次式によって表される(付記参照)。



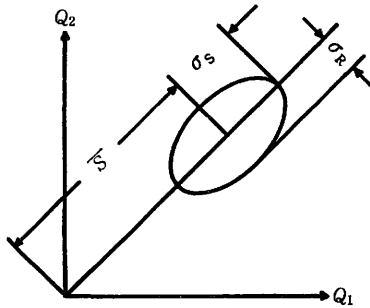


Fig. 3 Illustration of distribution pattern in two-dimensional coordinates.

$$V_s = \frac{\sigma_s^2}{S^2} = V_T + V_I + \frac{1}{2} V_P \quad (4)$$

$$V_R = \frac{\sigma_R^2}{S^2} = \frac{1}{2} V_P \quad (5)$$

ここに、 $S$  は Fig. 3 に示すごとく 2次元分布図における原点-ピーク間の距離を示し、 $\sigma_s, \sigma_R$  はそれぞれ分布の  $+45^\circ$  方向、 $-45^\circ$  方向の標準偏差である。

(4)式における第3項および(5)式は、光電子増倍管バリエーションの成分であるが、2つの光電子増倍管を使用しているために(1)式の対応する成分に比べて半分に減少している。

(4)式から(5)式を差し引くことにより、

$$\frac{\sigma_s^2 - \sigma_R^2}{S^2} = V_T + V_I \quad (6)$$

となり、光電子増倍管バリエーション  $V_P$  を除去できる。すなわち、(1)式において  $V_Q$  から  $V_P$  を差し引いたシステム固有バリエーションが求まる。

4. 実験結果

直径 4 cm, 長さ 10cm の円筒形をした両端光学窓型 NaI(Tl) シンチレータに2つの光電子増倍管 (浜松テレビ社製 R329) を結合し、シンチレータの中央部に 2 mm 幅のスリットを通して  $\gamma$  線を照射する実験系を組み立てた。2つの光電子増倍管の出力は  $64 \times 64$  チャネル 2次元波高分析器に入力して、同時計数した出力を波高分析した。

60keV から 835keV までのエネルギーの異なる種々の  $\gamma$  線について 2次元分布像を得た。実験によって得た 2次元分布像の等高線図の例を Fig. 4 に示す。この等高線図から、2次元分布像における全エネルギー吸収ピークに対する  $+45^\circ$  方向での半値幅  $A$  と、 $-45^\circ$  方向での半値幅  $B$  を求めた。それらの値を原点-ピーク間の距離で除して相対値とし、おのおのを 2 乗して  $\gamma$

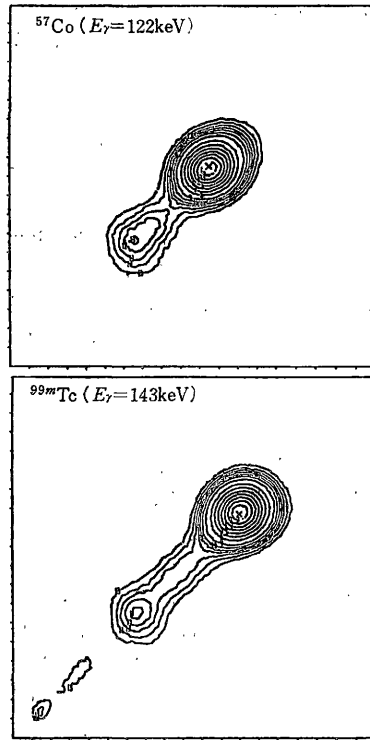


Fig. 4 Contour images of two-dimensional distribution.

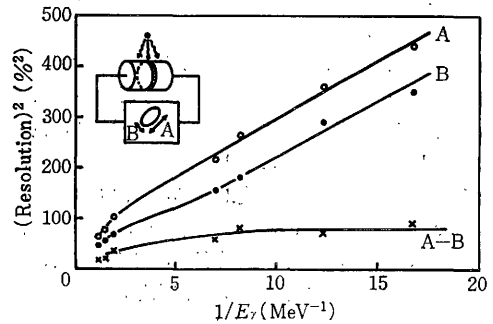


Fig. 5 Square of resolution (FWHM) versus reciprocal  $\gamma$ -ray energy.

ラフに示したのが Fig. 5 の曲線 A, B である。横軸はエネルギーの逆数で目盛り、縦軸は百分率の 2 乗で目盛っている。曲線 A は (4) 式で示した  $V_s$  に相当し、曲線 B は (5) 式の  $V_R$  に相当する。そして、図中の曲線 A-B は (6) 式のシステム固有バリエーションに相当する。たとえば、 $^{99m}\text{Tc}$  ( $E_\gamma = 143 \text{ keV}$ ) の場合、A は  $(15\%)^2$ , B は  $(13\%)^2$ , A-B は  $(8\%)^2$  であった。

曲線 B は、 $\gamma$  線のエネルギーの高い領域を除けば、ちょうど原点を通る直線で近似できる。これは、(5)

式の  $V_F$  が  $\bar{X}$ , すなわち,  $\gamma$  線のエネルギーに逆比例することと対応している。曲線 B が高エネルギー領域でこの直線からずれるのは, コンプトン散乱によって見かけ上シンチレータ内における発光点領域がひろがるためである。核医学で診断用に使われるガンマ・カメラでは, この直線領域内の低エネルギーの  $\gamma$  線を検出する。

システム固有バリエーションの値は, シンチレータの形状等によって多少変化するので, 他の実験結果との正確な比較はできないが, Fig. 5 の曲線 A-B は光パルサーを用いた Hill ら<sup>9)</sup> の測定結果とはほぼ一致している。

## 5. 結 論

以上述べたごとく, 相関を利用したシンチレーション検出器の出力波高のバリエーション測定法によってシステム固有バリエーションを測定できることを実証した。この測定法が従来の光パルサーを用いた測定法に比べてすぐれているのはつぎの点である。まず, 光パルサーを用いずに全バリエーション  $V_Q$  のうち  $V_F$  を除いたシステム固有バリエーションが得られること。つぎに, 全バリエーション  $V_Q$  とともに  $V_F$  をも同時に測定することができるために, 従来の光パルサーを用いた測定法よりも簡便で, かつ信頼性の高い測定ができることである。

また,  $\gamma$  線のエネルギーが増すと, 全エネルギー吸収ピークには,  $\gamma$  線が一度の光電効果によって吸収される現象のほか, 一度またはそれ以上のコンプトン散乱をしたのち光電効果で吸収される現象が含まれる。従って, 前者が 1 点で発光するのに対して, 後者は多重相互作用のために 2 点以上で発光する。そのためそのピークの 2 次元分布像は  $-45^\circ$  方向にひろがる。たとえば, Fig. 6 は  $^{137}\text{Cs}$  ( $E_\gamma=662\text{ keV}$ ) の場合であるが, ピークの 2 次元分布像は,  $+45^\circ$  方向に長い楕円成分と  $-45^\circ$  方向に長い楕円成分との重ね合わせである。前者が 1 回の光電効果による光電吸収ピークに相当し, 後者がコンプトン散乱を伴った全エネルギー吸収ピークに相当する。このように, 2 次元分布測定法によって, 一次元測定法では得られなかった全エネルギー吸収ピークの分離が可能である。

なお, 本法ではシンチレータからの出力を 2 つ抽出する必要があるため, 両端に光学窓をもつ特殊な形状のシンチレータを使用した。そのために, 一般的な形状をしたシンチレータに対しては適用できないのが欠点である。

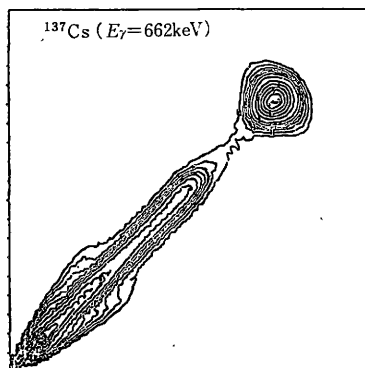


Fig. 6 Contour image of two-dimensional distribution for  $^{137}\text{Cs}$  ( $E_\gamma=662\text{ keV}$ ).

2 次元分布像の等高線図を作成するにあたり, 放医研技術部データ処理室の福久健二郎氏のプログラムを使用させていただいた。ここに同氏のご助力に謝意を表明する。

## 付 記 2 次元分布像のバリエーション

両端光学窓型シンチレータに 2 つの光電子増倍管 PMT-1, PMT-2 を結合した測定系を考え, コリメートした  $\gamma$  線をこのシンチレータに照射する。個々の  $\gamma$  線がシンチレータに入射して吸収されたときに発生する光子数を  $X$  とし, その分布を母関数  $G_X(x)$  で記述する。ここに  $x$  は補助変数である。また, 各 PMT- $i$  ( $i=1, 2$ ) の光電変換率  $T_i$  は発光位置  $j$  によって異なり, それぞれの値を  $T_{ij}$  とする。  $T_{ij}$  については, 発光位置が  $j$  となるひん度に応じてその確率  $q_j$  を考慮する必要がある。さらに, 光電子増倍管の増倍度  $M_i$  の分布を母関数  $G_{M_i}(x)$  で記述する。このとき, 各 PMT- $i$  の出力  $Q_i$  の分布を記述する母関数  $G_{Q_i}(x)$  は, Breitenberger<sup>2)</sup>によれば次式で表される。

$$G_{Q_i}(x) = \sum_j q_j G_X[(1-T_{ij}) + T_{ij}G_{M_i}(x)] \quad (\text{A1})$$

従って,  $Q_i$  の平均値  $\bar{Q}_i$  およびバリエーション  $V_{Q_i}$  は,

$$\bar{Q}_i = G_{Q_i}'(1) = \bar{X} T_i \bar{M}_i \quad (\text{A2})$$

$$V_{Q_i} = \frac{1}{\bar{Q}_i^2} [G_{Q_i}''(1) + G_{Q_i}'(1) - \{G_{Q_i}'(1)\}^2] \quad (\text{A3})$$

$$= V_{T_i} + V_{M_i} + V_{P_i} \quad (\text{A4})$$

ただし,

$$V_{T_i} = (1 + V_{T_i}) \left( V_X - \frac{1}{\bar{X}} \right) \quad (\text{A5})$$

$$V_{P_i} = \frac{1 + V_{M_i}}{\bar{X} \bar{T}_i} \quad (\text{A6})$$

ここに,  $\bar{X}$ ,  $V_X$ ;  $\bar{T}_i$ ,  $V_{T_i}$ ;  $\bar{M}_i$ ,  $V_{M_i}$  はそれぞれ  $X$ ,  $T_i$ ,  $M_i$  の平均値およびバリエーションである。

つぎに, PMT-1 と PMT-2 の出力の和 ( $Q_1+Q_2$ ) および差 ( $Q_1-Q_2$ ) の分布に対する母関数をそれぞれ  $G_{Q_1+Q_2}(x)$  および  $G_{Q_1-Q_2}(x)$  とすると, それらは次式で表される。

$$G_{Q_1+Q_2}(x) = \sum_j q_j G_x \left[ (1-T_{1j}-T_{2j}) + T_{1j}M_1(x) + T_{2j}M_2(x) \right] \quad (A7)$$

$$G_{Q_1-Q_2}(x) = \sum_j q_j G_x \left[ (1-T_{1j}-T_{2j}) + T_{1j}M_1(x) + T_{2j}M_2\left(\frac{1}{x}\right) \right] \quad (A8)$$

以上がこの測定系の出力の分布を記述する一般式である。

ここで, PMT-1 と PMT-2 が同じ特性をもち,  $\gamma$  線をシンチレータの中央に照射した場合に限定すれば, 上の一般式において添字  $i$  を落とせるので, (A2), (A3) と同様の計算によって, 和 ( $Q_1+Q_2$ ) の平均値は,

$$\overline{Q_1+Q_2} = 2\bar{X}\bar{T}\bar{M} \quad (A9)$$

そのバリエーションは,

$$\begin{aligned} V_{Q_1+Q_2} &= \frac{\sigma_{Q_1+Q_2}^2}{Q_1+Q_2^2} \\ &= \frac{1}{2} \left[ V_Q + \left\{ V_T + (1+V_T) \left( V_X - \frac{1}{\bar{X}} \right) \right\} \right] \\ &= V_T + V_I + \frac{1}{2} V_P \end{aligned} \quad (A10)$$

また,  $\overline{Q_1+Q_2}$  に対する差 ( $Q_1-Q_2$ ) のバリエーションは,

$$\begin{aligned} V_{Q_1-Q_2} &= \frac{\sigma_{Q_1-Q_2}^2}{Q_1+Q_2^2} \\ &= \frac{1}{2} \left[ V_Q - \left\{ V_T + (1+V_T) \left( V_X - \frac{1}{\bar{X}} \right) \right\} \right] \end{aligned}$$

$$= \frac{1}{2} V_P \quad (A11)$$

となる。ここに  $\sigma_{Q_i \pm Q_j}$  は ( $Q_i \pm Q_j$ ) の標準偏差である。

Fig. 3 のような 2 次元分布画像においては,

$$S = \frac{1}{\sqrt{2}} (Q_1 + Q_2) \quad (A12)$$

$$R = \frac{1}{\sqrt{2}} (Q_1 - Q_2) \quad (A13)$$

を用いるが,  $S, R$  のバリエーション  $V_S$  および  $V_R$  はそれぞれ  $V_{Q_1+Q_2}$ ,  $V_{Q_1-Q_2}$  に等しく, (4), (5) 式を得る。

### 文 献

- 1) G.H. Narayan and J.R. Prescott: *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-15**, (3) 162 (1968)
- 2) E. Tanaka: Proc. of 1st Asia and Oceania Congress of Nuclear Medicine, Vol. 2, Sydney, Sept., 6-10, A-11 (1976)
- 3) E. Breitenberger: Progress in Nuclear Physics, Vol. 4, 56, Pergamon press, London (1955)
- 4) C.D. Zerby, A. Meyer and R.B. Murray: *Nucl. Instrum. Meth.*, **12**, 115 (1961)
- 5) P. Iredale: *ibid.*, **11**, 340 (1961)
- 6) G.G. Kelley, P.R. Bell, R.C. Davis and N.H. Lazer: *I.R.E. Trans. Nucl. Sci.*, **NS-3**, (4) 57 (1956)
- 7) J.R. Prescott and P.S. Takhar: *ibid.*, **NS-9**, (3) 36 (1962)
- 8) B. Hill and A.J.L. Collinson: *Proc. Phys. Soc.*, **85**, 1067 (1965)
- 9) H.O. Anger: *Rev. Sci. Instrum.*, **29**, 27 (1958)

**Abstract****A New Method of Measuring the System Intrinsic Variance of Scintillation Detectors**

Hideo MURAYAMA, Norimasa NOHARA and Eiichi TANAKA

National Institute of Radiological Sciences,  
9-1, 4-chome, Anagawa, Chiba-shi 280, Japan

*A new method is described for the measurement of the system intrinsic variance of scintillation detectors. The system intrinsic variance can be obtained by subtracting the component of photomultiplier variance from the total (observed) variance of detector pulse amplitude; the former component has usually been determined by the use of a light pulser.*

*In the present method, two photomultiplier tubes are optically coupled to a scintillator which is irradiated by a collimated beam of  $\gamma$ -rays, and the system intrinsic variance is determined from the analysis of mutual correlation of pulse amplitude between the outputs of these two photomultiplier tubes. The method does not need the use of a light pulser, and is able to discriminate the effect of multiple interaction of  $\gamma$ -rays in the scintillator.*

*A preliminary experiment with a cylindrical NaI(Tl) crystal (4 cm $\phi$   $\times$  10 cm) has been performed for a range of  $\gamma$ -ray energy from 60 keV to 835 keV. The result is well consistent with ones reported by other authors using light pulsers.*

(Received April 15, 1978)

# 多結晶同時計数型ポジトロンカメラの試作

野原功全, 富谷武浩, 田中栄一, 村山秀雄, 飯沼 武, 須田善雄

放射線医学総合研究所

280 千葉市穴川4-9-1

1978年6月26日受理

$^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  等の短寿命陽電子放出核種の核医学診断への利用を目的として多結晶同時計数型ポジトロンカメラを試作した。装置は196個のNaI(Tl)結晶を14行14列に配列した検出器を2台対向させ、陽電子消滅放射線を同時計数法で検出してこれらの核種の分布像を描出する。両検出器間的高速同時計数は光電子増倍管配列の行、列単位で行いシステムの簡素化を図り、総数4096の結晶対によって同時計数事象を同定する。実験的性能は位置分解能8mm(半値幅)、感度一様性 $\pm 7\%$ 、深さ方向の感度一様性 $\pm 1\%$ 、検出器間距離50cmでの面線源に対する検出効率18 cps/ $\mu\text{Ci}$ (空气中)、実用最大計数率約30 kepsである。

## 1. 緒言

核医学分野ではサイクロトロンで生産される $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  などの短寿命陽電子放出核種を臨床診断に利用することの有用性が確証され、陽電子消滅放射線の同時計数を利用した陽電子イメージングの技術開発が精力的に進められつつある。これまでに種々の陽電子イメージ装置が開発されており<sup>1)</sup>、最近では診断目的に応じた機種選択が可能までになっている。これらの機種は機能的に2つの平板状検出器を対向させた2検出器対向型カメラと<sup>2-4)</sup>、多数の検出器を円形または六角形状に配列した環状型カメラに大別できる<sup>5,6)</sup>。環状型カメラは横断イメージの描出という優れた特徴をもつ反面、各検出事象が直接画像要素となり得ぬため多数の事象の集積と画像再構成の計算処理を必要とし、測定に時間がかかるという欠点がある。一方、対向型カメラは通常の平面投影像の描出であって各検出事象そのままが画像要素であり、また、目的臓器内の全放射能を評価できるので、呼吸器、心筋、血流等の高速性を必要とする動態機能検査に適している。なお、対向型カメラは検出器あるいは被検体の回転により横断イメージ装置としても使え<sup>7)</sup>、データ処理によっては縦断層イメージングも可能である<sup>8)</sup>。今回、これらの動態機能検査を主目的として大視野の多結晶型ポジトロンカメラを試作し、基礎的性能について実験的検討を行ったので、以下にその構成と結果について述べる。

## 2. 構成および動作原理

装置の設計思想はマサチューセッツ総合病院で開発

された多結晶型ポジトロンカメラのそれと同様であるが<sup>2)</sup>、つぎのような点の改良を行っている。(1)検出器有効面積を約2倍に大型化し、さらに結晶配列を45°回転させて正方格子状とし結晶座標表示を容易に行っている。(2)両検出器間的高速同時計数を行、列単位で行いエレクトロニクス・システムを簡素化している。(3)2進コード化結晶対座標に対するメモリ容量に無駄がないように結晶数を選んでいる。(4)単一事象の判定を2進コード化した結晶座標で行っている。Fig. 1に試作したポジトロンカメラの外観写真を示す。構成はFig. 2のブロック図に示すごとく、検出器部、高速同時計数部、結晶座標決定部、データ収集部、焦点面演算部、画像表示部、計数・計時部、制御部、電源部から成っている。

検出器はまったく同一の多結晶型検出器を2台対向させて可動ヨークに取り付けられ、床上50から150cmの適当な高さに設定できる。検出器間距離は30から80

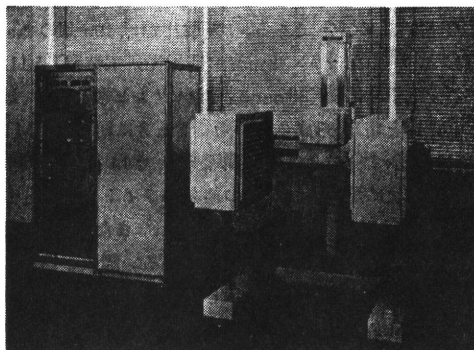


Fig. 1 Photograph of the multi-crystal positron camera.

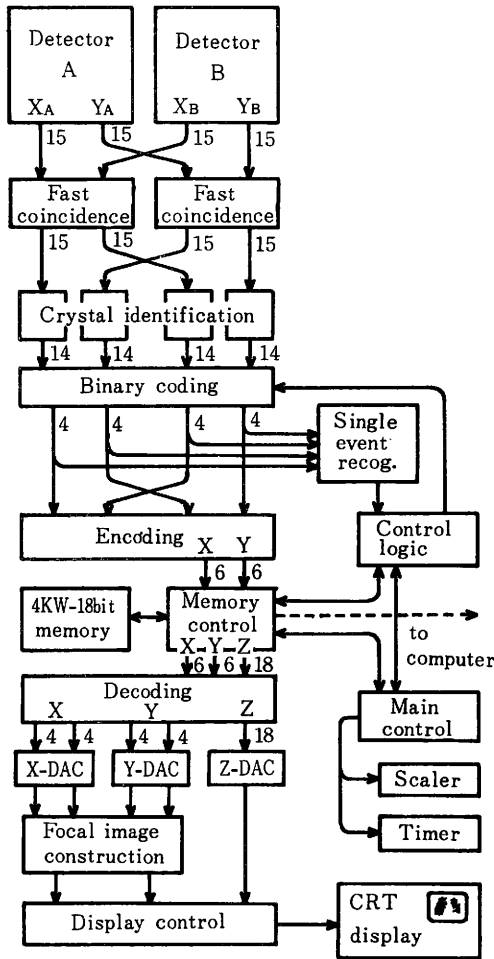


Fig. 2 Block diagram of the multi-crystal positron camera.

cmまで可変であり、また、横断イメージングが行えるように検出器を180°回転させる機構も備えている。回転速度は90°/分である。各検出器は196個のNaI(Tl)結晶(20mmφ×38mm、応用光研工業製)と112本の光電子増倍管(38mmφ、浜松テレビ製R580、以下PMTと略)から成っている。Fig. 3に結晶とPMTの配列を示す。結晶は中心間隔3cmで14行、14列の正方格子状に配列され、どの結晶もライトガイドを介して2本のPMTによって見込まれ、また、各PMTはそれぞれ4個の結晶を見込んでいる。図で小円は結晶、四角はライトガイドを示しており、四角の1つひとつにPMTがマウントされる。ライトガイドは厚さ15mmの平板ルサイトで、結晶からの光を2分するようにV形溝を切り込み、白ペイントを塗布している。検

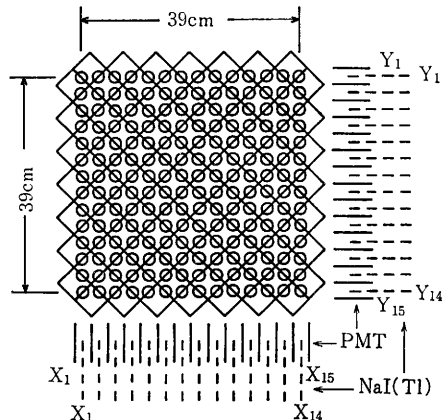


Fig. 3 Arrays of 196 NaI(Tl) crystals (20 mmφ×38 mm) and 112 photomultiplier tubes (38 mm) in one detector.

出器前面は有効計数率対無効計数率比を上げるため、結晶直径より大きい角形開口をもつ粗いコリメータが着脱可能である。検出器の幾何学的視野は39×39cm<sup>2</sup>である。

各PMTの陽極出力はトンネルダイオードを使ったリーディングエッジ型ディスクリミネータに直接導かれ、同時計数のための時間信号がつくられる。これらはエミッタ結合理論素子(ECL)レベルに変換され、波形整形回路によって一定の矩形パルスに整形される。パルス幅は15から100 nsの範囲で任意に設定できる。各PMTの最終ダイノードはエネルギー信号のモニターに使われる。各PMTの時間信号は検出器内でPMT配列の行、列ごとにまとめられ1検出器あたり30本の信号として送り出し、対向検出器のそれらとそれぞれ高速同時計数をとっている。本装置の場合、両検出器とも同一構造で、また、結晶、PMT配列が行、列に関して対称的であるので、以下、説明を行信号で行う。

結晶はどれも必ず2本のPMTによって見込まれているので、冗長な同時計数を避けるため、PMT行信号を偶数行と奇数行に分け、各偶数行および各奇数行は対向する3つの偶数行および3つの奇数行とそれぞれ高速同時計数をとる。同時計数をとった各行信号を相隣る行信号、すなわち、相隣る偶数行と奇数行の間で論理積をとることによって結晶配列の行信号を得ている。かくして、各結晶行は対向検出器の正面5行ずつと同時計数対を形成する。結晶列についても同じである。そして、さらに求めた全結晶行、列の信号について行列間の論理積をとることにより、各結晶が対向

検出器の正面25個の結晶と同時計数対をなすようにしている。結晶対座標は検出器の周縁効果により行、列ともに64となり、総数4096の結晶対によって同時計数事象が同定される。結晶対座標を表す4つ1組の位置信号(各14)はECLからTTLレベルに変換され、ラッチ回路に一時記憶して2進コード化し、各4ビットの情報に変換される。さらに、これらの対情報はエンコーダによって行、列それぞれ6ビットに情報圧縮されたのち、4K語—18ビット(64×64)のICメモリに集積される。ただし、同時計数事象のうち結晶座標のいずれかに2つ以上の事象がある場合は、これを単一事象判定回路によって判別し、コントロールロジック回路を通してメモリへのデータ収集を禁止するとともに、ラッチ回路をクリアしてつぎの事象の受入れ態勢にはいる。

メモリは2面備えており、そのいずれかに集積されたデータが測定中および測定後に読み出される。読み出された位置情報はデコーダによって元の各4ビット情報に戻され、D/A変換を行ったのちブラウン管に64×64の2次元画像として表示される。表示形式として濃淡図と鳥瞰図の選択が可能である。ただし、画像表示にさきだつてつぎのような焦点面演算を行っている。すなわち、1組の結晶対座標 $(x_A, y_A)$ と $(x_B, y_B)$ から新しい座標 $(x, y)$ を次式によって求め、検出器面に平行なある1面に焦点面の合った画像をつくっている。

$$x = \frac{bx_A + ax_B}{a+b}, \quad y = \frac{by_A + ay_B}{a+b} \quad (1)$$

ここに、 $a, b$ は焦点面から両検出器A, Bまでのそれぞれの距離である。演算はアナログ的に行い、 $a/b$ 比を変えることにより焦点面を検出器間の任意の位置に設定できる。焦点面の位置は検出器間距離を1とし、検出器Aを0.0面、検出器Bを1.0面として表現される。

### 3. 実験結果

本装置の基礎的特性、すなわち、位置分解能、感度一様性、時間分解能、検出効率、計数率特性、断層効果等について実験を行った。

位置分解能は使用結晶の直径(20mmφ)によって決まり、検出器間中央部において8mm(半値幅)であった。感度一様性は個々の検出器のPMT増倍度およびディスクリミネータのエネルギー弁別レベルに依存し、調整により±7%におさめられた。また、検出器間の深さ方向の感度変化は±1%以下であった。検出効率は各結晶の検出効率の自乗と同時計数立体角およ

び同時計数回路の効率の積で与えられ、最後の項は同時計数分解時間の関数である。これは時間信号のゆらぎや検出器間相互のパラツキ等によるもので、Fig. 4は時間信号のパルス幅 $T$ に対する同時計数率 $N_c$ の関係を3つのエネルギー弁別レベルについて示している。同時計数率がゼロになるパルス幅(18ns)は信号が数段の論理積ゲートを通してラッチ回路をセットするに要する時間と考えられ、したがって実効の同時計数分解時間 $\tau$ は $2(T-18)$ nsということになる。Fig. 5はエネルギー弁別レベル50keV、同時計数分解時間

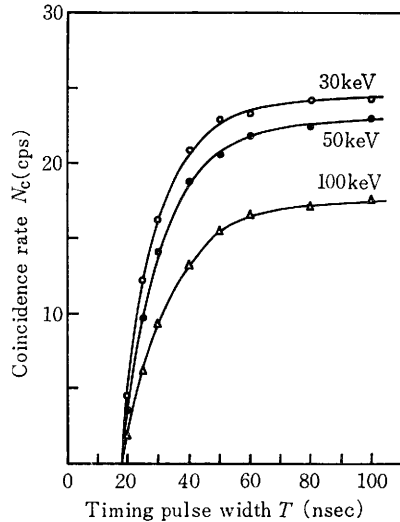


Fig. 4 Coincidence rate  $N_c$  vs timing pulse width  $T$  with each energy discrimination level.

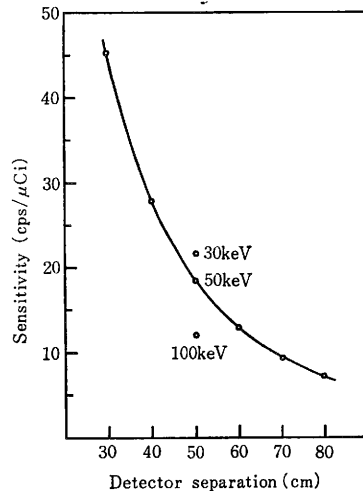


Fig. 5 Sensitivity of the positron camera for a  $15 \times 15$  cm<sup>2</sup> plane source in air.

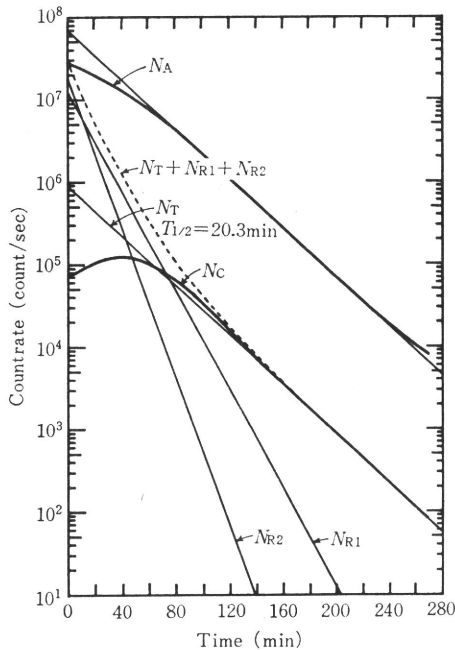


Fig. 6 Count rate characteristics of the positron camera measured with a  $^{14}\text{CO}_2$  gas-filled phantom positioned on 0.6 plane between the detectors separating 50 cm. Initial activity is 127 mCi. The detectors are covered with 1 mm thick Pb filter and collimator.  $N_T$ ,  $N_{R1}$ , and  $N_{R2}$  are the estimated true coincidence rate, accidental coincidence rate, and additional accidental coincidence rate due to grouping of timing signals, respectively.

24 ns の設定で、0.4 面に置かれた空気中の  $^{68}\text{Ga}$  面線源 ( $15 \times 15 \text{cm}^2$ ) に対する検出効率を示している。検出効率は検出器間距離の逆自乗に比例する。また、同一条件下で線源を両面から 10cm 厚のルサイトで挟んだ散乱体中の面線源に対する検出効率は空気中の約半分であった。

高計数率特性をつぎのような実験条件で試験した。検出器間距離 50cm の 0.6 面に金魚形ビニール風船のファントム (体長 29cm) を置き、測定開始時に 127 mCi の  $^{14}\text{CO}_2$  ガスを封入し、 $^{11}\text{C}$  の半減期 (20.3 分) に従って減少する同時計数率  $N_C$  と検出器 A の全計数率  $N_A$  を測定した。このとき、有効計数率対無効計数率比を上げるため、検出器を 1mm 厚の鉛フィルタで覆い、さらにコリメータを用いた。Fig. 6 にその実験結果を示す。高計数率時における同時計数率は多事象判別除去その他のシステム不感時間により大幅な計数損

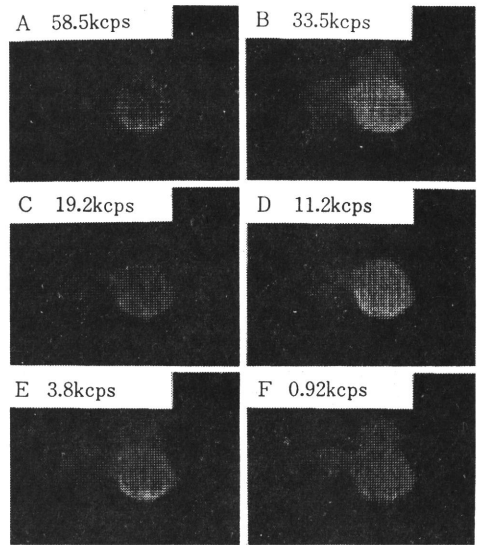


Fig. 7 Phantom images obtained under the same conditions as those in Fig. 6.

失がみられ、最高到達同時計数率は 120 kcps であった。この同時計数には真の同時計数の他に偶発同時計数が含まれているが、これについてはあとで述べる。同時計数率は全計数率の約 1/80 であった。Fig. 7 は高計数率時における画像のみだれをみたもので、約 30 kcps の同時計数率で若干のみだれが見えはじめています。

本装置の断層効果を Fig. 8 に示す。これは検出器間距離 50cm の空間に対角状に置いた  $^{68}\text{Ga}$  棒線源 ( $0.5 \text{cm} \phi \times 50 \text{cm}$ ) を測定し、そのデータを 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 の各面に焦点面設定して表示したもので、焦点面外の線源に対するぼけの大きさが焦点面からの距離に比例している様子がわかる。Fig. 9 に予備的な臨床実験の一例を示す。これは約 5 mCi の  $^{14}\text{CO}$  ガスを呼吸吸入した正常人の全身血液分布像で、検出視野の制約のため分割撮影した 5 枚の写真を組み合わせて全身像としている。

#### 4. 考 察

本装置では非常に多数のタイミング回路を必要とするので、各タイミング回路にはトンネルダイオードを用いた簡単なリーディングエッジ型ディスクリミネータを用いた。また、両検出器間の同時計数を行、列単位で行っているため、一対一の同時計数をとる場合と比べて偶発同時計数および多事象の発生頻度が若干高くなっていると考えられる。検出器が一様な放射線場



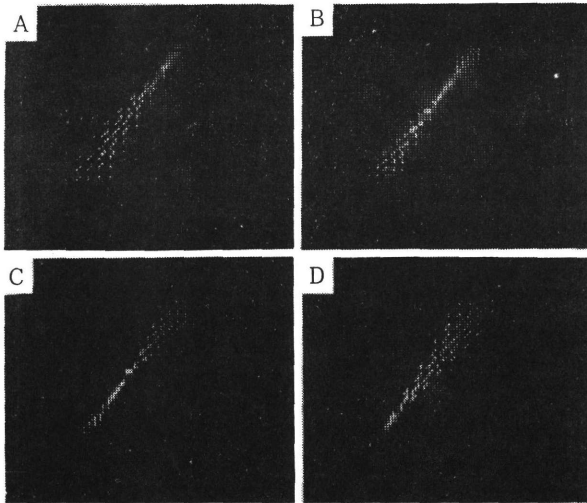


Fig. 8 Images demonstrating tomographic effect obtained with a  $^{66}\text{Ga}$  line source positioned diagonally between the detectors separating 50 cm. A, B, C, and D are images focused on 0.2, 0.4, 0.6, and 0.8 plane, respectively.

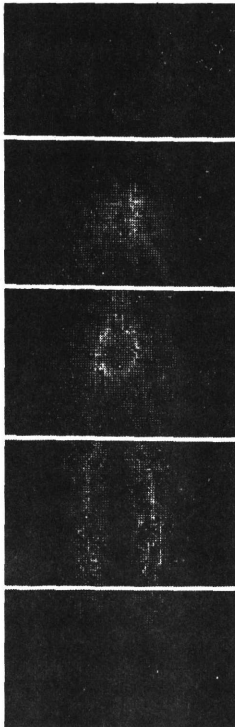


Fig. 9 Composite picture showing blood distribution of a volunteer inhaled  $^{11}\text{CO}$  gas.

に曝されているとしたときの、1次オーダーの偶発同時計数率  $N_{R1}$  は近似的に次式で与えられる。

$$N_{R1} = k_1 \tau N_A N_B / n_0^2 \quad (2)$$

ここに、 $N_A$ ,  $N_B$  は両検出器のそれぞれの全計数率、 $n_0$  は1個の検出器の全結晶数(196)、 $k_1$  は全結晶対数(4096)である。一方、行列単位で同時計数をとることによる偶発同時計数率の増加分  $N_{R2}$  は  $\tau$  の2次以上のオーダーで生じ、3次以上の項を無視すれば近似的に次式で表せる。

$$N_{R2} = k_2 \tau^2 N_A N_B (N_A + N_B) / n_0^3 \quad (3)$$

ここに、 $k_2 = 355216$ 。この定数は結晶対領域の行列内にある結晶のうち、正規の同時計数領域以外の結晶によって偶発同時計数を生ずる結晶の組み合わせから求められる。Fig.5には  $\tau = 24$  ns,  $N_A = N_B$  として求めた  $N_{R1}$ ,  $N_{R2}$  と推定される真の同時計数率  $N_T$  が併記されている。たとえば、画像のみだればはじめる同時計数率約 30 kcps での  $N_{R2}$  は  $N_{R1}$  のたかだか3.8%であり、ほとんど問題にならないことがわかる。なお、投与量の多い測定では検出器間距離を大きくとることが望ましい。

ポジトロンカメラの性能に対する臨牀的な強い要求は高感度、高計数率特性である。筆者らはさきに既存のガンマカメラに多結晶型焦点検出器を対向させたポジトロンカメラを試作した<sup>9)</sup>。しかし、このときの最高計数率は像検出器のそれによって制限されて4 kcpsどまりであり、感度も幾何学的条件のため1 cps/ $\mu\text{Ci}$ 以下であった。今回の試作装置はこれらの性能を大幅に改善している。ただ、画質の点からみると検出器が離散的であるため粗い画像となっている。得られる画像のデータ点の間隔は実空間の6 mmに相当する。より見やすい画像にするには電子計算機処理等によるデータ点間の補間を行なう必要がある。また、データ点をさらに多くするには各結晶あたりの結晶対数を増やすことが考えられ、これは対角的な結晶対を増やすことになりより大きな断層効果をもたらすことになる。

本装置で陽電子放出核種の分布を静止像として得ることは可能であるが、 $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  などの短寿命核種で標識された化合物の生体内での挙動がより有効な診断情報をもたらすので、電子計算機による高速データ収集ならびにその経時的解析が重要であり、現在、電子計算機へのオンライン接続を進めつつあるところ

ある。電子計算機との接続は単なる動態解析のみならず、データ処理によって各種の多層断層ならびに縦断層イメージングを可能にし<sup>10)</sup>、これらの核種およびポジトロンカメラの利用効率を飛躍的に増大することになる。

## 5. 結 論

検出器有効面積  $39 \times 39 \text{ cm}^2$  を有する大視野の多結晶同時計数型ポジトロンカメラを試作し、装置の基本的性能である位置分解能、感度一様性、検出効率等について良好な結果を得た。感度は検出器間距離 50 cm において空気中の面線源に対し  $18 \text{ cps}/\mu\text{Ci}$  と十分高い値である。また、高計数率特性の実験で画像のみだからみて実用最大同時計数率は約 30 kcps と考えられる。このときの偶発同時計数はほとんど 1 次オーダーのもので、行列単位で同時計数をとることによる偶発同時計数率の増加はわずか数%にすぎず、実用範囲においてほとんど問題とならない。多数の同時計数をとる必要がある装置では、このような行列単位での同時計数法の採用がシステムを簡素化するうえで非常に有効であるといえる。

本研究は放医研特別研究「サイクロトロンのもう一つの医学利用に関する調査研究」(班長 梅垣洋一郎)の一環として行われた。同研究班員各位のご協力、ご助言に感謝

する。また、本研究の一部は厚生省がん研究「コンピュータによるがん診療の総合研究」助成金(班長 梅垣洋一郎)の援助を受けていることを付記する。なお、試作にあたり積極的にご協力いただいた東芝玉川工場の熊野信雄、西川峰城、神保昌夫の各氏に深く感謝する。

## 文 献

- 1) 野原功全: 癌の臨床, **23**, 353 (1977)
- 2) Burnham, C.A., et al.: *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-19**, 201 (1972)
- 3) Lim, C.B., et al.: *ibid.*, **NS-22**, 388 (1975)
- 4) Muehlehner, G., et al.: *ibid.*, **NS-23**, 528 (1976)
- 5) Cho, Z.H., et al.: *ibid.*, **NS-23**, 618 (1976)
- 6) Hoffman, E.J., et al.: *J. Nucl. Med.*, **17**, 493 (1976)
- 7) Freedman, G.S., ed.: *Tomographic Imaging in Nuclear Medicine*, p. 176, Society of Nuclear Medicine, Inc., New York (1973)
- 8) Tomitani, T., et al.: ORNL/BCTIC-2, p. 174 (1978)
- 9) 富谷武浩, 他: *Radioisotopes*, **25**, 693 (1976)
- 10) 田中栄一: *ibid.*, **27**, 286 (1978)

## Abstract

### A Multi-Crystal Coincidence Positron Camera

Norimasa NOHARA, Takehiro TOMITANI, Eiichi TANAKA,  
Hideo MURAYAMA, Takeshi A. INUMA, and Yoshio SUDA

National Institute of Radiological Sciences,  
9-1, 4-chome, Anagawa, Chiba-shi 280

*A large area multi-crystal positron camera has been constructed for diagnostic investigations with cyclotron-produced short-lived positron emitters. The camera has two identical opposing detectors each consisting of a square array of  $14 \times 14$  small NaI(Tl) crystals ( $20 \text{ mm}\phi \times 38 \text{ mm}$ ) viewed by an array of 112 photomultiplier tubes ( $38 \text{ mm}\phi$ ). The detectors have a useful area of  $39 \times 39 \text{ cm}^2$ . The electronic system is simplified by grouping the photomultiplier timing signals into each row and each column in the tube array. The fast coincidence operation between the detectors is performed with the grouped signals in row-row and column-column mode, and finally each crystal is in coincidence with 25 crystals in the opposite detector to form 4096 coincidence crystal pairs in total.*

*The system processes the coincidence data which are stored in one of two 4K word-18 bit IC memories, and offers a 64×64 digital image focused on a plane between the detectors on a CRT monitor during and after the data acquisition. The camera has the spatial resolution of 8 mm (FWHM) at the midplane and the uniformity of the sensitive field is ±7%. The variation of sensitivity in the direction perpendicular to the detector plane is less than 1%. The efficiency of the camera is about 18 cps/μCi for a 15×15 cm<sup>2</sup> plane source in air with a detector separation of 50 cm. The data rate of the system reaches about 120 kcps at the maximum, but image distortion is observed at the coincidence rate more than about 30 kcps. An estimation indicates that only a few percent increase in accidental coincidence rate is resulted from the coincidence operation in the row-row and column-column mode.*

(Received June 26, 1978)

---

## ポジトロンコンピュータ断層撮影

野原功全\* 飯沼 武\*\*

### 1. はじめに

ラジオアイソトープ (RI) を用いたコンピュータ断層撮影法は被検体に投与された RI の臓器組織中の立体的分布や集積の様子を3次元的にとらえるための RI イメージング法である。その方法は被検体をいくつかの平行な平面によってある角度で切るときの各断面における RI の2次元分布を、被検体の周囲に配置した検出器で種々の方向から測定し、投影像を求め、各投影像とその測定方向とから計算によって再構成するものである。このイメージング技術を radionuclide computed tomography (RCT) または emission computed tomography (ECT) という。その原理は1950年代後期にすでに Kuhl らによって案出され<sup>1,2)</sup>、今日の RCT 発展の礎となっている。

RCT には  $^{99m}\text{Tc}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{123}\text{I}$  などのガンマ線放出 RI を使用する single photon counting (SPC) 法と、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$  などのポジトロン放出 RI を使い、ポジトロンの消滅光子を同時計数法で測定する annihilation coincidence detection (ACD) 法とがある。Kuhl らに始まる SPC 法は日本でもガンマ線の減弱補正という難題をかかえながらよい成果をあげている<sup>3,4)</sup>。一方、ACD 法は医用サイクロトロンを普及にともないポジトロン放出 RI の入手が容易となってきたため、近年とくに米国を中心にその開発が精力的に進められている<sup>5)</sup>。日本では未開発分野であるが、SPC 法に比して多くの利点を有することから、早晚、この ACD 法の開発も行われるも

のと考えられる。この意味で本稿はとくに ACD 法、すなわちポジトロン CT に話を絞り、その特徴と開発の現状を概観することにする。

### 2. ポジトロン CT の特徴

核医学に使われる RI は臓器の機能診断に有効な標識合成が可能であることを条件とするが、その他に短寿命でかつ生体構成元素であることが望ましい。サイクロトロンで生産される  $^{11}\text{C}$  ( $\beta^+$ , 0.97 MeV, 20分)、 $^{13}\text{N}$  ( $\beta^+$ , 1.2MeV, 10分)、 $^{15}\text{O}$  ( $\beta^+$ , 1.7MeV, 2分)、 $^{18}\text{F}$  ( $\beta^+$ , 0.64MeV, 110分) などの RI はこれらの条件を満たしており、いずれもポジトロン放出 RI である。これらの RI から放出されるポジトロンは生体内での飛行が数 mm 程度であり<sup>6)</sup>、エネルギーを失って周囲の陰電子と結合して消滅するとき、電子の静止質量に相当する 0.51 MeV のエネルギーをもつ 2つの光子を互いに反対方向 ( $180^\circ$ ) に放出する。この消滅光子を対向する検出器対で同時計数をとって検出すれば、その事象が消滅光子であると同定され、消滅光子の飛行方向は検出器の位置分解能の誤差範囲内で求められる。ポジトロンの消滅位置は両検出器の検出位置を結ぶ線上のどこかに存在していることになる。ACD 法で得られる解像力および感度は両検出器間の場所によらずほぼ一様であるため、深部の RI 分布はより鮮明に描出され、さらに、より精度の高い定量的な情報が得られる。これは ACD 法の重要な特長である。

ポジトロン CT はその最終的な再構成像を得るために次の機能を備えている必要がある。すなわち、(1)消滅光子を検出する検出器、(2)検出器相互間の同時計数、(3)種々の方向で同時計数測定さ

れた位置情報の分類, 整理, (4)各投影方向における光子減弱の補正, (5)再構成アルゴリズムによる断面像の作成, および(6)再構成像の表示である。これらの項目のどれもが最終的な再構成像の画質および精度に大きく影響するので, システムの開発, 設計には慎重を要する。検出器の大きさ, 配置等は最終的な画像の解像力, 信号対雑音比, アーティファクト等に影響し, 被検体内の空間的分布をいかに細かく標本抽出するかというサンプリングの問題を提起する。サンプリングは, (1)リニアサンプリング, (2)測定的全角度 および(3)角度サンプリングの3つを考慮する必要がある。(1)はある投影方向でのデータ点の間隔であり, サンプリング理論から<sup>7)</sup>, 求める再構成像の分解能R(半値幅)とサンプリング間隔aとの間には $a \leq R/2$ の関係が保たれる必要がある。検出器の分解能の3ないし4倍の細かさでサンプリングすることが望ましい。(2)は断面内の未知の分布を一義的に解くに必要な情報を得るための角度で,  $180^\circ$ である。(3)は投影方向の数mに対応し, 被検体の直径をDとすると,  $m \geq \pi D/2a \approx 1.5D/a$ であるべきことが示される<sup>8)</sup>。例えば,  $D=32\text{cm}$ の被検体で $a=5\text{mm}$ のサンプリング間隔なら, 投影方向の数は100であり,  $180^\circ$ の角度を $1.8^\circ$ 毎にサンプリングすることになる。投影方向の数が少ない場合には再構成された画像にアーティファクトが生ずる。

被検体内での光子の減弱は大きな情報損失であり, 定量的な再構成像を得るには正確な減弱補正を行なう必要がある。ACD法では消滅光子の減弱は図1に示すように検出器間の深さ方向のRIの位置に無関係で, 被検体を横切る全長Lのみに関係した一定値 $e^{-\mu L}$ となる。ここに $\mu$ は吸収係数である。ただし, 測定は種々の角度で行なわれるので, それによるLの変化に対しては減弱補正を行なう必要がある。2つの減弱補正法があり, 1つは被検体の幾何学的寸法を求め, 各データ点の測定値に $e^{-\mu L}$ を乗ずる方法で, 他は被検体の外側に線源を置き, 実際に $0.51\text{MeV}$ のガンマ線の減弱を測定し, その値を使って補正する方法である。後者の方法はほぼ厳密な減弱補正ができ

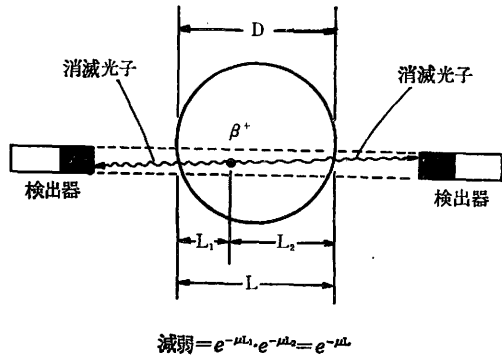


図1 ポジトロン消滅光子の同時計数測定

る<sup>9)</sup>。これはACD法のもう一つの大きな特長である。SPC法ではこのような減弱補正が困難であり, 近似的な補正がなされるため, その誤差がそのまま再構成像に大きく現われる。

各投影像から最終的な画像をつくる画像再構成は全く数学的問題である。種々の再構成アルゴリズムが開発されており, それらは原理的に逐次近似法, フーリエ変換法, 重畳積分法とに大別される。多くの解説があるので詳しくはそれらを参照していただきたい<sup>10,11)</sup>。ポジトロンCTではほとんど重畳積分法が使われている。これは各方向において得られた投影データにある一定の補正関数を重畳積分することにより必要な周波数補正を行なったのち逆投影する方法で, 必要な計算は各投影についての重畳積分と逆投影だけでよく, 計算量が他の方法に比して最も少ない。

再構成像の精度は装置の設計, 計算方法, トレーサー技術, 減弱補正, 検出光子数, 臓器放射能の動き等々の因子が関係し, 各因子の値を決めることは極めて困難である。しかし, 定性的には次のことがいえる。もし, 前述のようなサンプリングが行なわれるなら, 計算に基づく誤差は他の因子の誤差に比して十分小さい<sup>12)</sup>。再構成像における統計誤差は分解能Rの3乗に逆比例するので, 解像画素あたりの精度を同じに保ったまま, 例えば解像力を2倍だけ改善しようとすると検出光子数を8倍に増さなければならない。すなわち, 8倍の測定時間または投与量が必要となる。これはCTの解像力を向上する上できびしい制約とな

る。また、断層の厚さ方向の分解能を上げようとすれば、測定時間または投与量は $R$ に逆比例する。それ故、体積的な解像力の向上は $R^4$ に逆比例し、2倍の解像力向上は実に16倍の測定時間または投与量を必要とする<sup>13)</sup>。

### 3. ポジトロン CT 装置

上記のようなポジトロンの特性をうまく利用し、最終的な再構成像の画質と精度を考慮しながらそれぞれの診断目的に応じた設計で、これまでに種々のポジトロン CT 装置が開発されている。それらは検出器の形状から2つの型に大別できる。1つは2個の平板状検出器を被検体をはさんで対向させる2検出器対向型カメラであり、他は多数の小形検出器を六角形状または円形状に配列した環状型カメラである。以下、各装置について概要を述べる。

#### 3-1. 多結晶検出器対向型ポジトロンカメラ

Brownell ら<sup>14)</sup>が開発したカメラ(PC-I)はもともと動態機能検査用として高速データ収集ができるように設計され、平面透過像を撮るのに便利にできている(図2)。しかし、対向する検出器を患者を中心に回転させながらイメージングすることにより、多層の横断イメージが撮れる。検出器はそれぞれ127個のNaI結晶(2cm $\phi$ ×3.8cm)を2次元的に2.8cmの間隔で正方形格子状に配列したもので、27cm×30cmの視野をもっている。各結晶は対向検出器の正面25個の結晶と同時計数対を形成し、総数2549の結晶対が使われる。各検出器の出力は同時計数(同時計数分解時間 $\tau$ ~20ns)

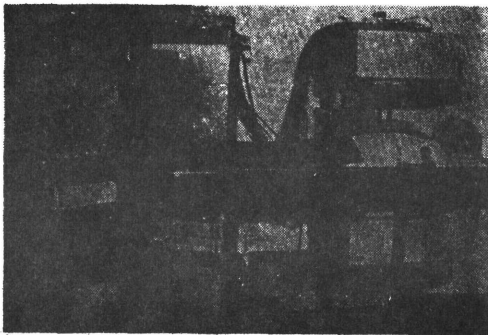


図2 多結晶検出器対向型ポジトロンカメラ<sup>14)</sup>

をとったあと、結晶対座標の決定、コード変換されてバッファメモリ(4K語、18ビット)に収集される。収集データはさらにPDP-9(16K語メモリ)に入力され、計算処理されたのち、128×128、64レベルの黑白画像としてモニタに表示される。検出器をとりつけたガントリーの駆動機構により、検出器の上下位置、検出器間距離が変えられ、回転させることもできる。横断イメージングの場合は検出器を患者のまわりに180°回転させてデータ収集し、各測定方向における投影データに重畳積分法による再構成処理を施して多層の横断面像をつくる。再構成像の分解能は1.5cm(半値幅)以下と考えられるが、サンプリングの制約からもっと低い分解能で使われている。減弱補正は検出器前面に板状線源を置き、患者による減弱の実測値を使って行なっている。

また、サンプリングの制約を除くため、検出器を水平および垂直方向に結晶間隔だけ並進走査できるように改良を加えた同型のカメラ(PC-II)も試作されている<sup>15)</sup>。この検出器は140個のNaI結晶(2cm $\phi$ ×3.8cm)を12行、12列の正方形格子状に配列している。PC-IIの市販品がCyclotron Corporation Model 4200(図3)で、23層の断面像(結晶の並びの12層とその中間層)が得られる。放医研でも196個のNaI結晶(2cm $\phi$ ×3.8cm)を14行、14列に配列した同型のカメラが完成している<sup>16)</sup>。

#### 3-2. ガンマカメラ対向型ポジトロンカメラ

Muehllehner ら<sup>17)</sup>が開発したもので、2つの

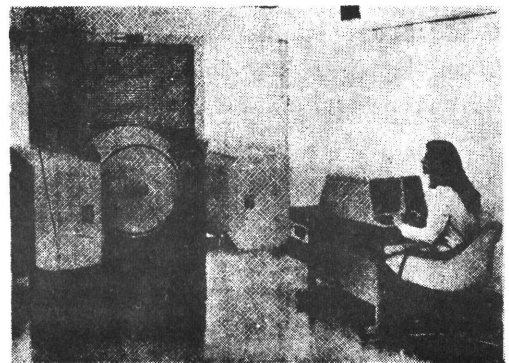


図3 Cyclotron Corporation ポジトロンカメラ<sup>15)</sup>

## 特集・RI生体検査

ガンマカメラを対向させ、 $180^\circ$ 連続的に回転するガントリーにとりつけた最も典型的な2検出器対向型カメラである(図4)。2つのカメラは消滅光子の検出に適するよう回路の高速化を行ない、結晶の厚さを1インチにして検出効率を上げている。検出器の信号はエネルギー分析用と同時計数用( $\tau \sim 15\text{ns}$ )に処理される。現在のところ同時計数事象は磁気テープに収集し、オフラインでデータ処理している。この装置の特徴は横断方向と縦断方向の両方に高いサンプリング分解能をもち、また、2検出器間の全同時計数事象が記録されるため、サンプリングに柔軟性をもっていることである。そのため、検出器面に平行な断面の分布像を求める縦断面再構成アルゴリズムを使って<sup>18)</sup>、縦断層イメージを撮ることもできる。分解能は約1~1.4cm(半値幅)である。

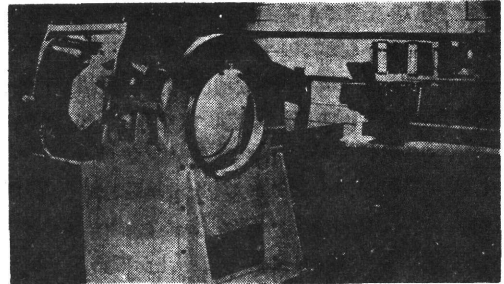
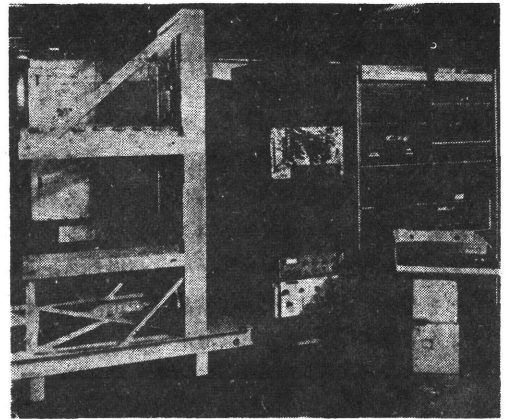
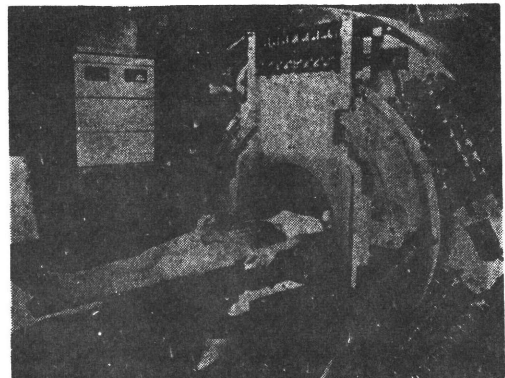
## 3-3. 比例計数箱対向型ポジトロンカメラ

Limら<sup>19)</sup>の開発による2次元比例計数箱を対向させたカメラで、各検出器は $48 \times 48\text{cm}^2$ の大面积を有する(図5)。検出効率が低いため蜂巣状の鉛コンバータをつけて向上をはかっている。分解能は10cmの散乱体中で7mm(半値幅)を得ている。波高分析は行なっていない。時間分解能が300nsと悪いため、計数率特性は300cpsに制限されてしまう。このカメラは焦点面断層に使われているが、最近、逐次近似法による縦断面再構成を試みている<sup>20)</sup>。

## 3-4. PETT III

Phelpsら<sup>9,13,21)</sup>が開発したこの装置は定量的な横断イメージを得ることを目的として設計されている(図6)。検出器は48個のNaI( $5\text{cm}\phi \times 7.5\text{cm}$ )検出器を正六角形の辺上に配置し、各検出器は111cm離れた対辺上の全検出器と同時計数( $\tau \sim 25\text{ns}$ )をとり、総数192の同時計数対をつくらせている。検出器をとりつけたガントリーは $3^\circ$ ずつステップ状に回転し、各ステップで検出器を各辺に沿って結晶間隔5cmの距離だけ直線走査し、この操作を繰り返して全体で $60^\circ$ まで回転して測定を完了する。得られたデータは整理、減弱補正ののち、重畳積分法による再構成アルゴリズムで再構成され、 $50 \times 50$ または $100 \times 100$ のテレビ画像

として表示される。リニアサンプリングおよび角度サンプリング間隔は可変で、再構成に適したものが選べる。偶発同時計数および散乱線同時計数を低減するためにスリット遮蔽が使われている。測定視野は48cm直径で、画像の分解能はアパー

図4 ガンマカメラ対向型ポジトロンカメラ<sup>18)</sup>図5 比例計数箱対向型ポジトロンカメラ<sup>19)</sup>図6 PETT III<sup>9,13,21)</sup>

チャを変えることにより1.4から2.5cmまで変わり得るが、再構成像の分解能は大体2cm(半値幅)以上である。減弱補正は幾何学的補正法か外部環状線源法のどちらかでされる。データ処理はInterdata-80(16ビット, 32Kバイト)を使

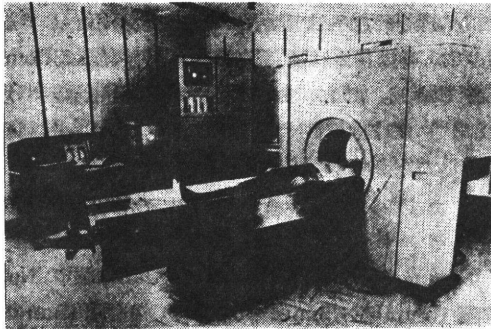


図7 ORTEC-ECAT<sup>22)</sup>

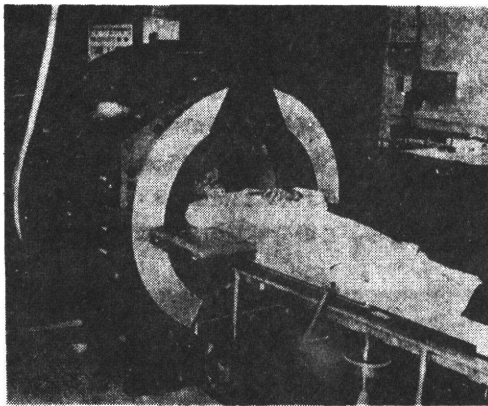


図8 PETT IV<sup>23)</sup>

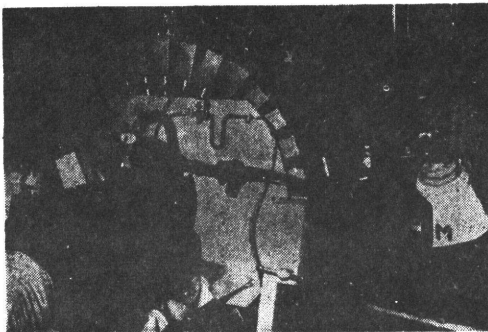


図9 Montreal Positome<sup>24)</sup>

って行なっている。周辺機器としてDiablo-33磁気ディスク、Bucode 4025磁気テープドライブ(9トラック, 800 BPI)およびRamtekビデオディスプレイ(256×256, 64レベル)を備えている。

### 3-5. ECAT

PETT IIIの改良型で<sup>22)</sup>, 66個のNaI(3.8cmφ×7.6cm)検出器を正六角形状に配置し、各検出器は対辺上の全検出器と同時計数( $\tau \sim 25\text{ns}$ )をとり、全部で363の結晶対がある(図7)。検出器は各辺に沿っての直線走査を0.57cm(8点)または1.14cm間隔で行ない、回転を5°, 7.5°または10°きざみで60°まで行なうように自動制御される。データの整理, 減弱補正, 重畳積分法による再構成の処理はオンライン接続されたPDP-11/45(32K語コアメモリ)で行なわれる。心拍連動機能を備えている。データはフロッピーディスク(最大945K語)に収集され、画像は100×100または200×200の64レベル黒白または色彩でビデオディスプレイに表示される。患者は体軸方向に前後移動するベッド上にあつて、全身または一部分のリニアスキャンができる。スキャンは3方向(0°, ±60°)の画像を同時に撮ることができる。スキャンと横断の両モードに対して、幾何学的補正法と外部環状線源法のいずれかの減弱補正が行なわれる。横断モードでの測定時間は1層あたり10秒から分単位まで可変である。分解能は約9mmから18mmまでの間で選択できる。

### 3-6. PETT IV

Ter-Pogossianら<sup>23)</sup>が開発したこの装置はPETT IIIと似ているが、注目すべきことは48個の検出器は体軸方向に細長いNaI結晶(5cmφ×7cm)を使つており、結晶の両端にとりつけられた光電子増倍管の出力から消滅光子の検出位置を論理的に4つに分割して抽出している(図8)。これで同時に4層の横断イメージが撮れる。各層は約8mm厚の鉛スリット3枚によって区切られている。データの収集, 整理, 減弱補正, 再構成はオンライン接続されたInterdata-7/32(64K語, 16ビット)で行ない、ビデオディスプレイに画像表示する。周辺機器に磁気ディスク(10Mバイト),



磁気テープドライブ（9トラック，800BPI），ラインプリンタを備えている。本装置は全身用に設計され，現在，性能評価の段階にある。

### 3-7. Montreal Positome

ブルックヘブン国立研究所で開発されたこの装置は現在，Yamamoto ら<sup>24)</sup>によって頭部専用的高速動態横断イメージ装置として使われている（図9）。32個の NaI（3cm $\phi$ ×2.5cm）検出器を直径40cmの円周上に配置し，直径30cmの円内の同時計数情報を使って，PDP-12により画像再構成を行なっている。サンプリング分解能を上げるため，検出器を結晶間隔の半分に相当する角度6°だけ回転させられるようになっており，分解能は無回転で約6cm，回転を加えて約3cmである。現在，32個の NaI 検出器を64個の BGO 検出器（半分の大きさ）に置きかえて2倍程度の分解能改善をはかりつつある。

### 3-8. CRTAPC

Cho ら<sup>25)</sup>が開発した装置で，検出器は直径50cmの円周上に64個の NaI 結晶（2cm $\phi$ ×3.8cm）を配置し，各結晶は対向する円弧上の23個の結晶

と同時計数（ $\tau \sim 32\text{ns}$ ）をとり，総計736の結晶対をもっている（図10）。同時計数情報はバッファメモリ（12ビット）を介して Nova 1200 に収集され，各投影あたり12点のリニアサンプリングをもつ64方向の投影データに整理され，外部環状線源法による減弱補正を行ない，重畳積分法による再構成処理を行なって表示される。全身用として設計され，有効視野は直径約25cm，分解能は3.8cm程度である。また，検出器全体を結晶間隔の半分（2.81°）だけ回転させてリニアサンプリング点を倍加したときの分解能は約1.8cmとなる。

### 3-9. カリフォルニア大学ドナー研究所ポジトロンカメラ

Derenzo ら<sup>26)</sup>の開発した検出器は280個の NaI 結晶（8mm幅×3cm高×5cm厚）を直径85cmの円周上に配置し，各結晶は対向する円弧上の62個の結晶と同時計数をとる，全体で8680の結晶対をもっている（図11）。装置は動態断層研究を目的とし，視野直径31cmの全身用静止型である。16個の検出器を使って得たデータからのシミュレーションによれば，分解能は視野の中心で8mm（半値幅），周辺では中心から10，15cmの位置で楕円形となり，それぞれ8×13mm，8×19mmの点線源応答となる。この分解能の変化は中心を通らな



図10 CRTAPC<sup>25)</sup>



図11 カリフォルニア大学ドナー研究所ポジトロンカメラ

い同時計数対の分解能の影響である。目下、基礎的性能を評価しつつある。

### 3-10. ストックホルム大学ポジトロンカメラ

まだシステムは完成していないが、Bohmら<sup>27)</sup>の開発している装置の検出器は直径47cmの円周上に95個のNaI結晶(8mm幅×20mm高×50mm厚)を配置し、各結晶は対向する円弧上の40個の結晶と同時計数( $\tau \sim 22\text{ns}$ )をとり、総数1900の結晶対をもっている。いまのところ検出器からのデータをバッファメモリに収集し、CD 6400あるいはNova2000によりオフラインで解析を行なっている。検出器は結晶間隔の半分だけ回転される。静止状態での分解能は10.5mmである。また、検出器全体に並進運動を加えてサンプリング点を増やし、分解能の改善をはかっている。

### 4. 臨床応用

ポジトロン放出RIが臨床研究にどのように応用されているかを核種別にみると次のようである。

(1)  $^{11}\text{C}$ については、 $^{11}\text{CO}$ による脳血流量<sup>26,28,29)</sup>、心拍連動による心室機能<sup>29)</sup>、 $^{11}\text{C}$ -グルコースによる

卒中患者の脳代謝<sup>13,23)</sup>、 $^{11}\text{C}$ -パルミチン酸による心筋梗塞<sup>22,23,30)</sup>、 $^{11}\text{C}$ -アミノ酸の癌患者への検出などの研究がある。

(2)  $^{13}\text{N}$ については、 $^{13}\text{N}_2$ による肺および脳血流量<sup>31)</sup>、 $^{13}\text{NH}_3$ による心筋<sup>31,32,33)</sup>、心筋虚血の描出<sup>34)</sup>、心筋梗塞患者の心筋血流<sup>29)</sup>、脳血流量<sup>31)</sup>、卒中および腫瘍患者の脳血流量<sup>21,28,29)</sup>、肝血流分布<sup>28)</sup>、 $^{13}\text{N}$ -アラニンによる脾・心の描出<sup>25)</sup>などの研究がある。

(3)  $^{15}\text{O}$ については、 $^{15}\text{O}_2$ による脳酸素代謝および $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 連続吸入による脳血流量の研究がある<sup>31)</sup>。

(4)  $^{18}\text{F}$ については、 $^{18}\text{F}$ -2-デオキシグルコースによる卒中および限局性脳損傷患者の脳刺激反応<sup>35,36)</sup>、心筋梗塞、 $^{18}\text{F}$ による転移性骨疾患などの研究がある。

(5)  $^{68}\text{Ga}$ については、 $^{68}\text{Ga}$ -EDTAによる限局性脳損傷<sup>17)</sup>、脳卒中および脳腫瘍の描出<sup>21,23,28,29)</sup>、脳血管平均通過時間の測定<sup>24)</sup>、 $^{68}\text{Ga}$ -DTPAによる限局性脳損傷<sup>37)</sup>、 $^{68}\text{Ga}$ -ATPによる脳腫瘍の検出<sup>31)</sup>、 $^{68}\text{Ga}$ -マイクロスフェアによる肺梗塞<sup>31)</sup>などの研究がある。

(6)  $^{77}\text{Kr}$ については動静脈奇形、脳血管平均通

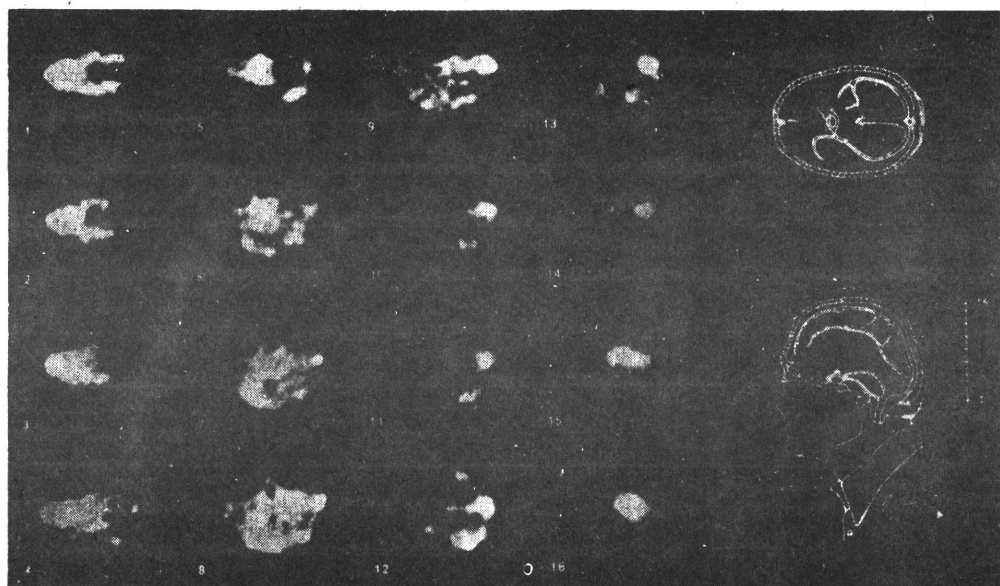


図12 PETT IV による脳血流量分布のポジトロン横断イメージ  
約15mCiの $^{11}\text{C}$ O吸入、4層4回測定による16層の横断面像の描出

## 特集・RI生体検査

過時間の研究がある<sup>24)</sup>。そして、

(7) <sup>81</sup>Rb では心室機能<sup>25)</sup>、心筋虚血<sup>26)</sup>の研究と<sup>82</sup>Rb での研究<sup>21), 23)</sup>がある。

図12は PETT IV による脳血量分布の多層横断イメージである<sup>22)</sup>。これは約 15mCi の <sup>11</sup>CO を吸入し、頭部を図に示された位置で4層ずつ4回測定して16層の横断面における <sup>11</sup>CO 一酸化炭素血色素分布を描出したものである。測定時間は16分、再構成像の分解能および断面の厚さ方向の分解能はともに16mm (半値幅) である。

## 5. おわりに

以上ポジトロンCTの概略を述べたが、この分野の開発はここ4、5年の間に急速に進展し、いまなお発展段階にある。いうまでもなく、代謝、生理機能の診断研究にとっては広い範囲にわたる部位の生理情報を同時に収集することが重要で、1測定あたり1断面像の描出では不十分であり、情報不足である。

生理学的に重要なポジトロン放出 RI が短半減期であることも考え合わせると、今後のポジトロンCTの技術的發展の方向としては、短時間の測定で多層の断面像が同時に得られるような装置の開発へと向かうことになる。さしあたっては検出器の多層化とそれともなう3次元再構成アルゴリズムの開発が必要である。3次元イメージングの別のアプローチとして、ポジトロンの消滅にともなう消滅光子の飛行時間差の利用がある<sup>20)</sup>。現在の技術では飛行時間差を直接位置情報とするには分解能が十分でないが、CT再構成像の信号対雑音比の改善には役立つものと期待される<sup>20)</sup>。

RIの生産、標識合成の研究開発はポジトロンCTの開発と両輪の関係にあり、重要な部分を占めるが、本稿では割愛した。文献を参照していただきたい<sup>40)</sup>。

これまでの核医学では適当な手段が無かったため情報の定量性に欠けていた。ポジトロンCTはこの問題をほぼ解決し、非常に高い精度で定量的な診断情報をもたらす。それ故、核医学本来の道ともいえる代謝、生理機能の研究を大きく前進させるものとしてポジトロンCTに期待するところ

は甚だ大きいといえる。

## 文 献

- 1) Kuhl DE and Edwards RQ: Image separation radioisotope scanning, *Radiology* 80: 653-662, 1963
- 2) Kuhl DE, Edwards RQ, Ricci AR, et al: The Mark IV system for radionuclide computed tomography of the brain. *Radiology* 121: 405-413, 1976
- 3) 向井孝夫, 米倉義明, 鈴木輝康, 他: RI emission CTの再構成, シンポジウム「CTの物理技術的諸問題」報文集, 昭和53年1月23~25日, 東京, pp. B42-B43
- 4) Kanno I, Uemura K, Miura S, et al: Radionuclide computed tomography using a multicrystal gamma camera. シンポジウム「CTの物理技術的諸問題」報文集, 昭和53年1月23~25日, 東京, pp. B44~B46
- 5) Phelps ME: Emission computed tomography. *Semin Nucl Med* 7: 337-365, 1977
- 6) Phelps ME, Hoffman EJ, Huang S, et al: Effect of positron range on spatial resolution. *J Nucl Med* 16: 649-652, 1975
- 7) Hancock JC: An introduction to the principles of communication theory. New York, McGraw-Hill, 1951, p. 18
- 8) Phelps ME, Hoffman EJ, Gado M, et al: Computerized transaxial transmission reconstruction tomography, in DeBlanc HJ, Sorenson JA (eds): Non-invasive brain imaging: Computed tomography and radionuclides, Society of Nuclear Medicine, New York, 1975, pp.111-145
- 9) Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, et al: Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography, *J Nucl Med* 16: 210-223, 1975
- 10) 飯沼武, 田中栄一: 新しい医用X線断層装置, 計測と制御15: 190~201, 1976
- 11) 田中栄一: Emission CTの開発と現状, *Radioisotopes* 27: 285-294, 1978
- 12) Shepp LA and Stein JA: Simulated reconstruction artifacts in computerized X-ray tomography, in Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Brownell GL, et al(eds): Reconstruction tomography in diagnostic radiology and nuclear medicine. Baltimore, University Park Press, 1977, pp. 33-48
- 13) Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, et al: Transaxial emission reconstruction tomography: Coincidence detection of positron-emitting radionuclides, in DeBlanc HJ and Sorenson JA (eds): Non-invasive brain imaging, computed tomography and radionuclides. New York, Society of Nuclear Medicine, 1975, pp. 87-100
- 14) Brownell GL and Burnham CA: MGH positron camera in Freedman GS(ed): Tomographic imaging in nuclear medicine. New York, Society of Nuclear Medicine, 1973, pp.154-164

- 15) Brownell GL, Burnham CA, Ahluwalia B, et al : Positron imaging instrumentation. IEEE Trans Nucl Sci NS-24 : 914-916, 1977
- 16) 野原功全, 富谷武浩, 田中栄一, 他 : 多結晶同時計数型ポジトロンカメラの試作. Radioisotopes 27 : 572-578, 1978
- 17) Muehlehner G, Atkins F and Harper PV : Positron camera with longitudinal and transverse tomographic capability, in Medical Radionuclide imaging, Vol. I, IAEA, Vienna, 1977, pp. 291-307
- 18) Chang LT, MacDonald G and Perez-Mendez V : Axial tomography and three dimensional image reconstruction. IEEE Trans Nucl Sci NS-23 : 568-572, 1976
- 19) Lim CB, Chu D, Kaufman L, et al : Initial characterization of a multiwire proportional chamber positron camera. IEE Nucl Sci NS-22, 388-394, 1975
- 20) Lim CB, Chen A, Boyd DP, et al : A 3-D iterative reconstruction method for stationary planar positron camera, IEEE Trans Nucl Sci NS-25 : 196-201, 1978
- 21) Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani N, et al : Design and performance characteristics of a whole body transaxial tomograph (PETT III). IEEE Trans Nucl Sci NS-23 : 516-522, 1976
- 22) Phelps ME, Hoffman EJ, Huang SC, et al : ECAT : A new computerized tomographic imaging system for positron-emitting radiopharmaceuticals. J Nucl Med 19 : 635-647, 1978
- 23) Ter-Pogossian MM : Basic principles of computed axial tomography. Semin Nucl Med 7 : 109-128, 1977
- 24) Yamamoto Y, Thompson CJ, Meyer E, et al : Dynamic positron emission tomography for study of cerebral hemodynamics in a cross-section of the head using positron emitting <sup>68</sup>Ga-EDTA and <sup>77</sup>Kr. J Comput Assist Tomogr 1 : 43-56, 1977
- 25) Cho ZH, Cohern MB, Singh M, et al : Performance and evaluation of the circular ring transverse axial positron camera (CRTAPC). IEEE Trans Nucl Sci NS-24 : 530-543, 1977
- 26) Derenzo SE, Budinger TF, Cahoon JL, et al : High resolution computed tomography of positron emitters. IEEE Trans Nucl Sci NS-24 : 544-558, 1977
- 27) Bohm Chr, Eriksson L, Bergström M, et al : A computer assisted ring detector positron camera system for reconstruction tomography of the brain. IEEE Trans Nucl Sci NS-25 : 624-637, 1978
- 28) Hoffman EJ, Phelps ME, Mullani N, et al : Design and performance characteristics of a whole body transaxial tomograph. J Nucl Med 17 : 493-503, 1976
- 29) Phelps ME, Hoffman EJ, Coleman RE, et al : Tomographic images of blood pool and perfusion in brain and heart. J Nucl Med 17 : 603-612, 1976
- 30) Hoffman EJ, Phelps ME, Weiss ES, et al : Transaxial tomographic imaging of canine myocardium with <sup>11</sup>C-palmitic acid. J Nucl Med 18 : 47-71, 1977
- 31) Brownell GL, Burnham CA, Chesler DA, et al : Transverse section imaging of radionuclide distributions in heart, lung and brain, in Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Brownell GL, et al (eds) : Reconstruction tomography in diagnostic radiology and nuclear medicine. Baltimore, University Park Press, 1977, pp. 293-307
- 32) Hoop B, Burnham CA, Correll J, et al : Myocardial imaging with <sup>13</sup>NH<sub>3</sub> and a multi-crystal positron camera. J Nucl Med 14 : 181, 1973
- 33) Budinger TF, Yano Y, Hoop B : A comparison of <sup>82</sup>Rb and <sup>13</sup>NH<sub>3</sub> for myocardial positron scintigraphy. J Nucl Med, 16 : 429-431, 1975
- 34) Fill H, Buchin M, Harper PV, et al : Comparison of positron tomography and scintigraphy with <sup>201</sup>Tl for dekeination of myocardium. J Nucl Med, in press.
- 35) Phelps ME, Hoffman EJ, Huang SC, et al : Positron tomography : In vivo autoradiographic approach to measurement of cerebral hemodynamics and metabolism, in Ingvar DH and Lassen. NA (eds) : Cerebral function, metabolism and circulation. Munksgaard, Copenhagen, 1977, pp. 446-447
- 36) Kuhl DE, Phelps ME, Hoffman EJ, et al : Initial clinical experience with <sup>18</sup>F-2-deoxy-D-glucose for determination of local cerebral glucose utilization by emission computed tomography, *ibid.* pp. 192-193
- 37) Hattner RS, Lim CB, Swann SJ, et al : Cerebral imaging using <sup>68</sup>Ga-DTPA and the UCSF multi-wire proportional chamber positron camera. IEEE Trans Nucl Sci NS-23, 523-525, 1976
- 38) Nickles RJ and Meyer HO : Design of a three-dimensional positron camera for nuclear medicine. Phys Med Biol 23 : 686-695, 1978
- 39) 富谷武浩 : ガンマ線飛行時間法による次元ポジトロンカメラ, 核医学 15 : 808, 1978
- 40) 井戸達雄 : 医学利用を目的とした短寿命 RI の 標識, 映像情報 10 : 677-681, 1978

# Theory and Practice on X-Ray CT Algorithm

Eiichi Tanaka

National Institute of Radiological Sciences  
Anagawa, Chiba-shi, Japan

## 1. INTRODUCTION

The advance of computerized tomography has undoubtedly owed to the successful developments of reconstruction algorithm of a section image from its projections (profiles). A simple approximate method of the reconstruction is to merely project the projections back to a reconstruction plane. This technique was pioneered by Kuhl and Edwards<sup>1)</sup> in radioisotope section imaging. The obtained image with this method is, however, not accurate, but blurred by a function proportional to  $1/|r|$  where  $r$  denotes the radial distance from the image point, because each point is formed by superposition of a number of straight lines crossing the point.

Various approaches to more accurate reconstruction have been made based on the different mathematical manipulations for performing the computations. These methods and algorithms are roughly divided into three major groups<sup>2,3)</sup>: iteration algebraic method, Fourier conversion method and convolution method (linear superposition of filtered back-projection). These methods have different features in computational efficiency, the quality of the reconstructed pictures, availability for different geometric types of CT machines, etc. Although the iterative method was first used in the commercial X-ray CT machines (EMI scanner) and has unique features in its flexibility to various applications, the most of the recent CT machines are based on the convolution method.

---

This paper was presented in Workshop on Physical and Technical Aspects of Transmission and Emission Computed Tomography held at Seoul, Korea, on July 14-th, 1978.

In this paper, we will briefly describe these methods with particular emphasis on the convolution method, together with the introduction of generalized correction functions (convolution filter function) for this method and the factors affecting the quality of the reconstructed images.

## 2. ITERATIVE RECONSTRUCTION

The iterative reconstruction technique is a successive approximation in which an arbitrary starting image is chosen, corrections are applied to bring it into better agreement with the measured projections, and then new corrections are applied, etc., until satisfactory agreement is obtained. There are three major variations in this method as follows.

### a) Ray-by-ray correction method (ART)

This method was used in the first version of the EMI scanner. In this method, one ray sum is calculated and corrections are applied to all points (cells) that contribute the ray (see Fig. 1). The procedure is then repeated ray by ray until all rays in all projections have been treated, thus completing one iteration. It is known that a better result is obtained by taking large angular increments (typically  $40^\circ$ ) between consecutive rays. This method is named algebraic reconstruction technique (ART) by Gordon et al.<sup>4)</sup>

### b) Point-by-point correction method (SIRT)

In this version, the correction is made for point by point considering all rays passing through each point (cell) simultaneously. Then, this method is named simultaneous iterative reconstruction technique (SIRT) by Gilbert.<sup>5)</sup>

### c) Simultaneous correction method (ILST)

In this method, all projections are calculated at each iteration, and

differences from the measured projections are back-projected simultaneously onto the image as a correction to obtain the next approximation. In each correction, a damping factor has to be introduced to prevent oscillation of the solution due to the overcorrection. The damping factor is chosen so as to produce the best least-square fit after each iteration, and hence this method is sometimes referred to as the iterative least-squares technique (ILST).<sup>6)</sup>

For each of the three methods described above, the correction can be made in two modes: additive and multiplicative modes. In the additive correction mode, each cell receives a correction in proportion to its geometrical weight in the ray, while in the multiplicative mode, the correction is in proportion to both of its present density and the weight in the ray so that the cells of higher density get larger correction.

An important skill to make these methods more effective is the proper use of the constraints in each iteration step. Commonly used constraints are that negative density is forced to be zero, and that the cells outside a predetermined region is set to zero.

### 3. FOURIER CONVERSION METHOD

The Fourier conversion method was first introduced by Bracewell<sup>7)</sup> in 1956, but the method has become practical rather recently by the development of Fast Fourier Transform (FFT) algorithm and improvements in high-speed computers. The method is based on an important theorem on the Fourier transform of an image. The theorem states that the Fourier transform of a projection at an angle is equal to a central section (slice) of the Fourier transform of the object at the corresponding angle (see Fig. 2).

The overall procedure of the Fourier conversion method is as follows:

The Fourier transforms of all projections are calculated and arranged in a two-dimensional Fourier plane at their corresponding angles. The next step is to interpolate among these values to provide a rectangular array of Fourier coefficients, thus we have a Fourier transform of the image in a Cartesian coordinates. Finally, the two-dimensional inverse Fourier conversion is performed to provide a reconstruction of the original object image.

Another version of the Fourier conversion method is closely related to the convolution method described later. The image formed by a simple back-projection of the measured projections is blurred by a blurring function,  $1/|\pi R|$ , as described before. The Fourier transform of the back-projected image is then equal to the Fourier transform of the object divided by  $|\pi R|$  where  $R$  is the radial coordinate in the frequency domain. This follows because

$$\mathcal{F}_2\{1/|\pi R|\} = 1/|\pi R| \quad (1)$$

where  $\mathcal{F}_2$  denotes 2-dimensional Fourier transform.

Thus we have an alternate method of reconstruction as follows<sup>8)</sup>. First, form the back-projected image, then take its two-dimensional Fourier transform, multiply it by  $|\pi R|$ , and perform two-dimensional inverse Fourier conversion.

#### 4. CONVOLUTION METHOD

##### 4.1. Principle

Convolution method is similar to the simple back-projection except that the projections are corrected or modified before being back-projected so as to provide more accurate reconstruction<sup>9)</sup> as shown in Fig. 3.



The correction applied to the projections is, in principle, the enhancement of high frequency component in proportion to the frequency. The correction is usually made by convolution integral with a "correction function" (or filter function) by

$$f_c(s) = \int_{-\infty}^{+\infty} g(s - s') f(s') ds' \quad (2)$$

$$\equiv g(s) * f(s) \quad (3)$$

where  $f(s)$  is a measured projection,  $f_c(s)$  the corrected projection, and  $g(s)$  the correction function. In practical computer applications, eq(2) is expressed in a discrete form:

$$f_c(n) = \sum_n g_n(n - n') f(n') \quad (4)$$

Various forms of the correction functions have been reported. Some of them are shown in Fig. 4.<sup>9 ~ 13)</sup>

Since the role of the correction is high frequency enhancement, the correction function should be derived from, in principle,

$$g(s) = \mathcal{F}_1^{-1}\{|\pi S|\} \quad (|S| < S_m) \quad (5)$$

where  $S$  is the spatial frequency and  $\mathcal{F}_1$  denotes the one-dimensional Fourier transform. Since the inverse Fourier transform given by eq(5) can not be defined unless high frequency cut off or "band-limiting" is imposed, we have to set a cut-off frequency,  $S_m$ , in eq(5) to calculate  $g(s)$ .

The imposition of a frequency cut-off is related to the sampling interval,  $w$ , in the projection, since the projection has no information of frequency component higher than so called Nyquist frequency,  $S_N = 1/(2w)$ . Thus, the cut-off frequency is usually set at  $S_m > S_N$ .

The main effects of the band-limiting characteristics are to limit the spatial resolution, to affect the statistical noise and to the effect on an overshoot artifact at sharp edges.

#### 4.2 Generalized correction functions

The author has recently pointed out<sup>14,15)</sup> that a generalized correction function can be derived without imposing the frequency roll off by the concept of the "generalized function" or "distribution", and that the fundamental property of the convolution reconstruction is well understood by this concept.

According to the theory on the generalized function,<sup>16)</sup> a distribution,  $g(x)$ , is defined as an operator acting upon a "testing function",  $f(x)$ , which has derivatives of all orders with respect to  $x$  and approaches to zero as  $x \rightarrow \pm\infty$  faster than an arbitrary power function of  $x$ . The operation is written in a form of a definite integral in the entire region of  $x$ . In our case, the correction function,  $g_1(s)$ , in the concept of the distribution is defined by

$$\int_{-\infty}^{+\infty} g_1(s') f(s - s') dx \quad (\equiv g_1(s) * f(s))$$

$$= \mathcal{F}_1^{-1}[|\pi S| \mathcal{F}_1\{f(s)\}] \quad (6)$$

(: ideally corrected projection)

where  $f(s)$  is the testing function which physically implies an observed projection in this case. Since  $f(s)$  is band limited in a practical case, we can expect that the right hand of eq(6) is defined in the ordinary mathematical sense, and it implies an ideally corrected projection.

Performing the Fourier conversion of eq(6), we have

$$\mathcal{F}_1[g_1(s)] \mathcal{F}_1[f(s)] = |\pi S| \mathcal{F}_1[f(s)] \quad (7)$$

or we can simply write

$$\mathcal{F}_1[g_1(s)] = |\pi S|. \quad (8)$$

The distribution,  $g_1(s)$ , is derived by the generalized inverse Fourier conversion as follows

$$g_1(s) = \mathcal{F}_1^{-1}|\pi S| = \frac{-1}{2\pi s^2}. \quad (9)$$

This equation is similar to eq(5), but the meaning is quite different.  $g_1(s)$  in eq(9) is a "distribution" and it can be defined without imposing any high frequency cut-off.  $g_1(s)$  is an ideal correction function which yields an accurate image if there is no noise amplification which will be discussed in the followings.

In practice, however, the point spread function (PSF) in the reconstruction should have a finite spread to limit the amplification of statistical noise in high frequency component to a level related to the spatial resolution of the imaging system. If we assume the PSF is given by a circularly symmetric function,  $p(r)$ , and if we denote the line spread function (LSF) by  $q(x) = \int p(\sqrt{x^2 + y^2})dy$ , we can show that the practical correction function,  $g_p(s)$ , is given by

$$g_p(s) = g_1(s) * q(s) \quad (10)$$

$$= \frac{-1}{2\pi s^2} * q(s), \quad (11)$$

where the equality should be understood in the concept of distribution. Thus, we can relate the correction function,  $g_p(s)$ , and the LSF of the reconstructed image.

Another important property of the correction function is that the

area under the correction function is equal to zero, that is

$$\int_{-\infty}^{+\infty} g_p(s) ds = \mathcal{F}_1[g_p(s)]_{s=0} = 0. \quad (12)$$

Eqs(11) and (12) represent the fundamental property of the correction function: eq(11) indicates the way of convergence of  $g_p(s)$  as  $s \rightarrow \pm\infty$ , and eq(12) determines the value of  $g_p(s)$  at  $s = 0$ . Thus, we can construct a simple example of discrete correction function:

$$\left. \begin{aligned} g_n(n) &= \frac{-1}{2\pi(n^2 - a)} \quad \left( \begin{array}{l} n = \pm 1, \pm 2, \pm 3, \dots \\ a \neq n : \text{constant} \end{array} \right) \\ &= -2 \sum_{n'=1}^{\infty} g_n(n') \quad (n = 0) \end{aligned} \right\} \quad (13)$$

Equation (13) is reduced to the correction function given by Shepp and Logan<sup>13)</sup> when  $a = 1/4$ .

#### 4.3 Two-dimensional convolution method

To understand the convolutional reconstruction from a different point of view, we shall consider an alternate method of reconstruction, where all of the projections are first back-projected and the image formed is convolved with a two-dimensional correction function,  $h(r)$ , to provide a true object image (see Fig. 5).<sup>12, 17)</sup> The role of the correction is again high frequency enhancement in proportion to  $|\pi R|$ , where  $R$  is the two-dimensional spatial frequency. This is a version of the second Fourier conversion method described before (see eq(1)).

From the similar argument as in the one-dimensional convolution method, we can derive the ideal correction function,  $h_1(r)$ , defined as a distribution:

$$h_1(r) = \mathcal{F}_2^{-1}|\pi R| = \frac{-1}{|4\pi r^3|} \quad (14)$$

The practical correction function,  $h_p(r)$ , yielding the PSF,  $p(r)$ , is

$$h_p(r) = \frac{-1}{|4\pi r^3|} ** p(r) \quad (15)$$

where double asterisk denotes the two-dimensional convolution.

Although this method is mathematically equivalent to the one-dimensional convolution method, it is not used practically in the conventional X-ray CT because it has no computational merit as compared to the latter, but it may be useful in some applications. It is also noted that the similar mathematical treatment can be applied to derive generalized correction functions for true three-dimensional reconstruction from two-dimensional projections.<sup>14,15)</sup>

## 5. FACTORS AFFECTING IMAGE QUALITY

### 5.1 Statistical noise

Statistical fluctuations in the projection data due to the limited number of photons cause statistical noise on the reconstructed image. The propagation of the noise in the reconstruction process depends upon the choice of the correction function.

The texture of image noise can be expressed in terms of noise correlation function<sup>18)</sup> (or autocovariance function<sup>12)</sup>). If a uniform image is reconstructed with the correction function  $g_p(s)$  (in 1-D convolution) or  $h_p(r)$  (in 2-D convolution) so that the PSF is  $p(r)$ , it can be shown that the noise correlation function is given by<sup>17)</sup>

$$u(r, \theta) = vM[h_p(r) ** p(r)] \quad (16)$$

$$= vM\left[\frac{-1}{|4\pi r^3|} ** p(r) ** p(r)\right] \quad (17)$$

where  $v$  is the variance of the projection data per unit length which is assumed to be constant for all the projections, and  $M$  is the number of

the projection data.

The noise power spectrum is given by the Fourier transform of the noise correlation function:

$$\mathcal{G}_2[u(r,\theta)] = vMRP^2(R) \quad (18)$$

where  $P(R) = \mathcal{F}_2[p(r)]$  is the two dimensional modulation transfer function  $(MTF)_2$  in the reconstruction. Note that the radial response of  $P(R)$  is equal to the conventional modulation transfer function  $(MTF)_1$  defined by the one-dimensional Fourier transform of the LSF,  $q(s)$ , i. e.:

$$P(S) = \mathcal{F}_1[q(s)] = (MTF)_1 \quad (19)$$

The variance,  $\sigma^2$ , in each reconstructed point is obtained by integrating the power spectrum given by eq(18) over the entire frequency domain

$$\sigma^2 = vM \int_0^{\infty} (2\pi R) R P^2(R) dR = 2\pi vM \int_0^{\infty} R^2 P^2(R) dR \quad (20)$$

We note that since for a given shape of the  $(MTF)_2$ ,  $P(kR)$ , with various spread, where  $k$  is the parameter defining the spread in the frequency domain, the integral is proportional to  $1/k^3$ , and since the spatial resolution in the reconstruction is proportional to  $k$ , this means that  $\sigma^2$  varies inversely with the cube of the spatial resolution.

## 5.2 Overall spatial resolution

If the projection data are complete (i. e. sufficient numbers of projection angles and sample points being available) and if the X-ray beam is an ideal line, the LSF,  $q(s)$ , in the reconstruction is related to the correction function,  $g_p(s)$ , by eq(11). In practice, the X-ray beam has a finite width and it gives additional blurring in the image. The overall LSF,  $q_o(s)$ , is

$$q_0(s) = q(s) * a(s) \quad (21)$$

where  $a(s)$  is the "beam shape function". If the effective beam width is determined by the finite width of the aperture in front of the detectors,  $a(s)$  may be called "aperture function".

It is noted that the broadening of  $q(s)$  is effective to suppress the noise magnitude by reducing the high frequency component of the noise, while the broadening of  $a(s)$  reduces the relative noise magnitude by virtue of the increase of the radiation dose detected without affecting the noise texture. The broadening of the aperture function results in the degradation in the overall spatial resolution. The resolution enhancement in the reconstruction process by means of suitable choice of the correction function, or by means of high frequency enhancement after the reconstruction, may be possible in principle, but it will cause appreciable increase in the statistical noise. Thus the width of the aperture function usually imposes a limit to the overall spatial resolution.

### 5.3 Number of sampling

In the above discussions, we have assumed that the number of sampling points,  $N$ , in a projection and the number of projections,  $M$ , are sufficiently large. In actual circumstances, however, these numbers are limited. To make reconstruction without appreciable increase of noise, these numbers should be

$$N > (3 \sim 4) D/d \quad (22)$$

$$M > \pi D/2d \approx 1.5 D/d \quad (23)$$

where  $D$  is the diameter of the object, and  $d$  is the overall resolution distance.<sup>19)</sup>

Reconstruction from smaller number of projections may produce star-like artifacts at the sharp edge of the object, and the smaller number of sample points in a projection may cause streakings due to "aliasing" error. The aliasing error occurs when the object has frequency component higher than the Nyquist frequency,  $S_N = 1/2w = D/2N$  in the sampling.

Although the aliasing error may be overcome by various types of smoothing of the data such as the smoothing of the observed projections, the use of correction function with less high frequency component, the smoothing of the reconstructed image, or the use of wider aperture function, the most practical solution is to increase  $N$  so that the sampling interval,  $w$ , is sufficiently narrower than the aperture width.

## 6. CONCLUSION

General principle of picture reconstruction in computed tomography has been reviewed and the relations between correction functions and the image quality have been discussed by using the concept of the generalized function. The ideal correction functions have been derived which can be defined without imposing high frequency cut-off. The concept of the generalized correction function may be a starting point for understanding the convolutional reconstruction in different ways or for deriving more advanced reconstruction scheme.

The noise correlation function and noise power spectrum have also been formulated. A unique feature of the CT image is that the noise at an image point has negative correlation with its surroundings, and accordingly the noise power varies inversely with the cube of the spatial resolution distance in the reconstruction. The effects of the aperture function and the number of sampling on the image quality have also been discussed.



The reconstruction techniques have progressed remarkably in this several years particularly for the reconstruction from "complete data", but many problems remain to be solved for the reconstruction from "incomplete data" such as the data of smaller number of projections or of view angle fewer than 180°. If these techniques are developed, it may be possible to realize a variety of CT machines based on new concepts.

#### REFERENCES

1. Kuhl, D.A. and Edwards, R.Q.: Image separation radioisotope scanning, *Radiology* 80, 653 (1963).
2. Special issue: 3-D image reconstruction, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* NS-21, (3) (1974).
3. Special issue: Advances in picture reconstruction, *Compt. Biol. Med.* 6, (4) (1976).
4. Gordon, R., Bender, R. and Herman, G.T.: Algebraic reconstruction techniques (ART) for three-dimensional electron microscopy and X-ray photography, *J. Theor. Biol.* 29, 471 (1970).
5. Gilbert, P.F.C.: Iterative methods for the reconstruction of three-dimensional objects from projections, *J. Theor. Biol.* 36, 105 (1972).
6. Goitein, M.: Three-dimensional density reconstructions from a series of two-dimensional projections, *Nucl. Instr. Meth.* 101, 509 (1972).
7. Bracewell, R.N.: Strip integration in radioastronomy, *Aust. J. Phys.* 9, 198 (1956).
8. Bates, R.H.T. and Peters, T.M.: Towards improvements in tomography, *New Zealand J. Sci.* 14, 883 (1971).
9. Bracewell, R.N. and Riddle, A.C.: Inversion of fan-beam scans in radio astronomy, *Astrophys J.* 150, 427 (1967).
10. Ramachandran, G.N. and Lakshminarayanan, A.V.: Three dimensional reconstruction from radiographs and electron micrographs: Application of convolution instead of Fourier transforms, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 68, 2236 (1971).
11. Cho, Z.H., Ahn, I., Bohm, C. and Huth, G.: Computerized image reconstruction methods with multiple photon/X-ray transmission scanning, *Phy. Med. Biol.* 19, 511 (1974).
12. Tanaka, E. and Iinuma, T.A.: Correction functions for optimizing the reconstructed images in transverse section scan, *Phys. Med. Biol.* 20, 789 (1975).
13. Shepp, L.A. and Logan, B.F.: The Fourier reconstruction of a head section, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 21, (3) 21 (1974).

14. Tanaka, E.: Three-dimensional image reconstruction of radionuclide, Proc. Symp. on Physical and Technical Aspects of Transmission and Emission Computed Tomography, Tokyo, Jan. 1978 (in Japanese).
15. Tanaka, E.: Generalized correction functions for convolutional techniques in three-dimensional image reconstruction, to be published.
16. Papoulis, A.: "The Fourier Integral and its Applications", McGraw-Hill, New York (1962).
17. Tanaka, E. and Iinuma, T.A.: Correction functions and statistical noises in transverse section picture reconstruction, *Compt. Biol. Med.* 6, 295 (1976).
18. Riederer, S.J., Pelc, N.J. and Chesler, D.A.: The noise power spectrum in computed X-ray tomography, *Phys. Med. Biol.* 23, 446 (1978).
19. Huesman, R.H.: Effects of a finite number of projection angles and finite lateral sampling of projections on the propagation of statistical errors in transverse section reconstruction. *Phys. Med. Biol.* 22, 511 (1977).

Fig. 1 Principle of iterative reconstruction.  
Ray-by-ray correction method (ART)

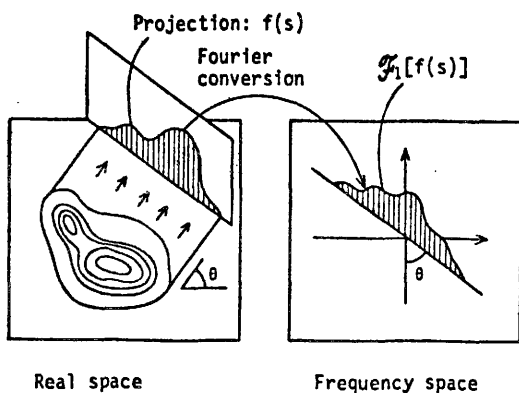
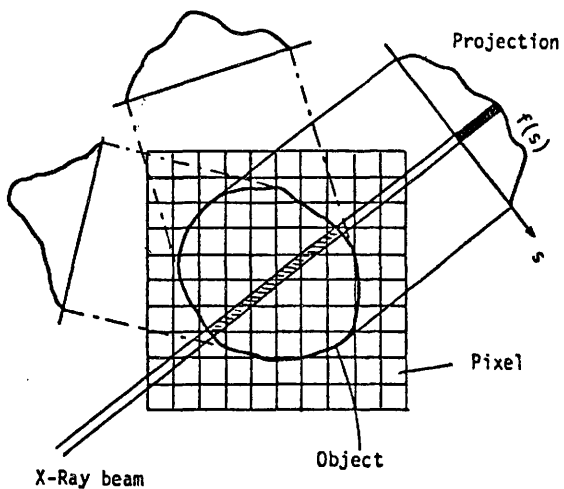


Fig. 2 Projection-slice theorem in two-dimensional Fourier transform.

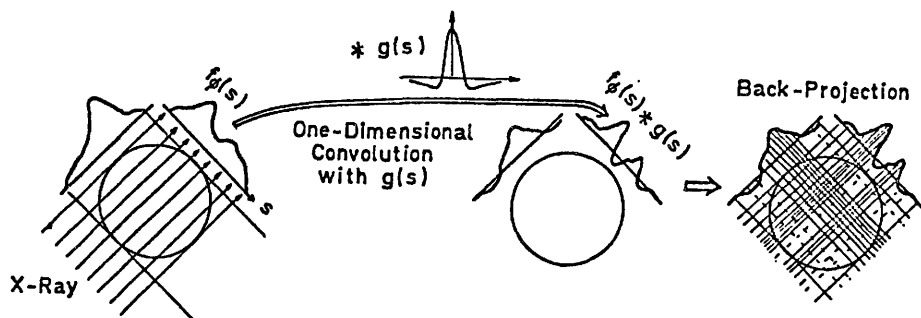


Fig. 3 Principle of one-dimensional convolution method.  
 $g(s)$  = correction function

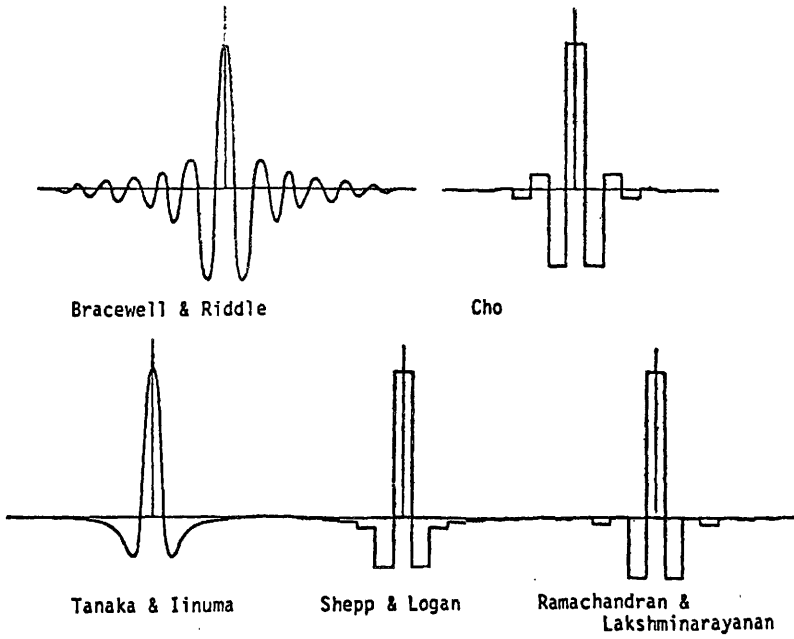


Fig. 4 Various correction functions for one-dimensional convolution method.

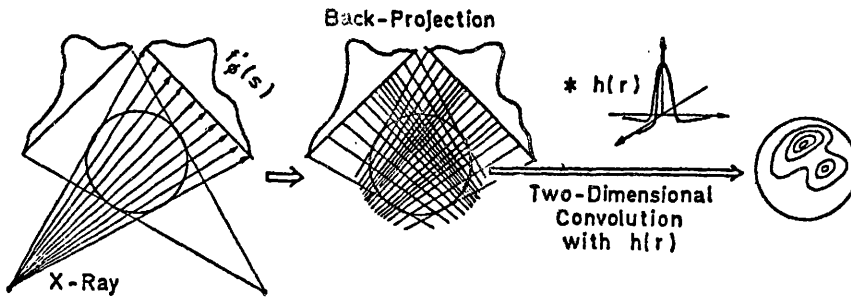


Fig. 5 Principle of two-dimensional convolution method.  
 $h(r)$  = two-dimensional correction function

## VARIABLE SAMPLING-TIME TECHNIQUE FOR IMPROVING COUNT RATE PERFORMANCE OF SCINTILLATION DETECTORS

EIICHI TANAKA, NORIMASA NOHARA and HIDEO MURAYAMA

*Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences,  
Anagawa, Chiba-shi, Japan 260*

Received 2 June 1978

A new technique is presented to improve the count rate capability of a scintillation spectrometer or a position sensitive detector with minimum loss of resolution. The technique is based on the combination of pulse shortening and selective integration in which the integration period is not fixed but shortened by the arrival of the following pulse. Theoretical analysis of the degradation of the statistical component of resolution is made for the proposed system with delay line pulse shortening, and the factor of resolution loss is formulated as a function of the input pulse rate. A new method is also presented for determining the statistical component of resolution separately from the non-statistical system resolution.

Preliminary experiments with a NaI(Tl) detector have been carried out, the results of which are consistent with the theoretical prediction. However, due to the non-exponential scintillation decay of the NaI(Tl) crystal, a simple delay line clipping is not satisfactory, and an RC high-pass filter has been added, which results in further degradation of the statistical resolution.

### 1. Introduction

In many applications of scintillation detectors using relatively slow scintillators such as NaI(Tl) crystals, the count rate limitation due to pulse pile-up is often a serious problem. Numerous methods for reducing pulse pile-up have been reported. A commonly used method<sup>1)</sup> is to select the relevant events on a fast time scale (in the detector current pulse mode), and to selectively integrate the pulses of interest which meet with experimental requirements such as non-pulse-pile-up, pulse-height selection, coincidence or anti-coincidence with other detectors, etc. by using a fast gated integrator. However, when the pulse width is relatively long, the pile-up of the detector pulses still limits the maximum count rate available, although several correction methods for spectral distortion due to pile-up have been reported<sup>2)</sup>. Amsel et al.<sup>3)</sup> have shown that the detector pulse width can be shortened by passive filters, and Brassard<sup>4)</sup> and Vartsky et al.<sup>5)</sup> have reported the fractional charge collection technique which combines the shortening of detector pulses with the selective integration method. Muehlelehner et al.<sup>6)</sup> also reported similar techniques for a positron imaging camera. The main disadvantage of this technique is, however, that the information of accumulated charge will be of poorer statistical character resulting from the use of short integration time rather than the full pulse duration.

We can assume that the energy resolution of a

scintillation detector is given by the convolution of the two effects<sup>7,8)</sup>: the statistical resolution which arises from the Poisson statistics associated with the finite number of photoelectrons accumulated on the first dynode of the photomultiplier tube, and the non-statistical system resolution which includes the intrinsic resolution of the scintillation crystal, inhomogeneity of the photocathode of the photomultiplier tube, etc. The fractional charge collection technique apparently affects only the statistical resolution which becomes important at lower radiation energy.

On the other hand, position sensitive detectors such as Anger type scintillation cameras<sup>9,10)</sup> are usually designed so that the position signal is not sensitive to the radiation energy, and accordingly the statistical component of the resolution plays a dominant role in the spatial resolution for commonly used energies (100–200 keV), although the other non-statistical effects such as multiple interactions of gamma-rays in the crystal, etc. may cause some additional resolution loss for high energy. Therefore, the use of the fractional charge collection technique in the scintillation camera will result in a considerable degradation of the spatial resolution together with the degradation of the energy resolution to a lesser extent.

The present work was originally motivated to develop new scintillation cameras having both a good spatial resolution at low count rate and a good temporal resolution at high count rate with

minimum loss of the spatial resolution. These cameras will be useful for various high count rate applications in nuclear medicine such as fast dynamic flow study, coded aperture imaging, annihilation coincidence positron imaging, Compton scatter tomography, although the technique is also applicable for spectrometry of low energy radiations at high count rate.

**2. Principle of the variable sampling-time technique**

The technique described in this paper is a combination of pulse shortening and selective integration in which the period of integration is not fixed but controlled by the arrival of the following pulse, so that a good compromise is achieved between count rate capability and energy or spatial resolution.

The principle of the technique is based on the following fact. Suppose that a detector current pulse is shortened to a unipolar pulse by means of a suitable linear circuit as shown in fig. 1b and the shortened pulse is integrated for a certain period  $t_s$ . The statistical resolution of the integrated signal amplitude is generally degraded as compared to the full integration of the original pulse, but the degree of the degradation is a function of  $t_s$  and is made negligibly small by increasing  $t_s$ . The detailed analysis will be described in the next section.

Fig. 2 shows a simplified block diagram indicating the principle of the new technique and a time chart of signal pulses. An input pulse proportional to the detector current is first shortened to a unipolar pulse. The shortened pulse is delayed by the delay line DL-1, and fed to the gated integrator. The gate signal for the gated integrator is supplied from the clearable univibrator, which is triggered by a delayed (by DL-2) trigger pulse if the fast dis-

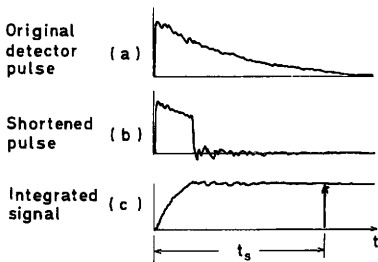


Fig. 1. Pulse waveforms in the variable sampling-time technique.

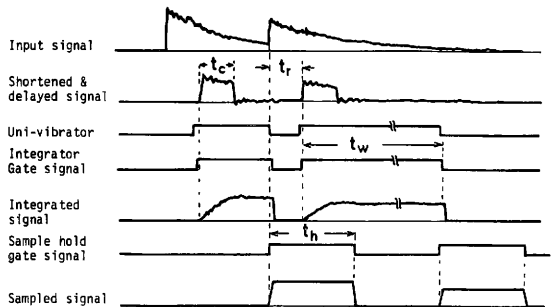
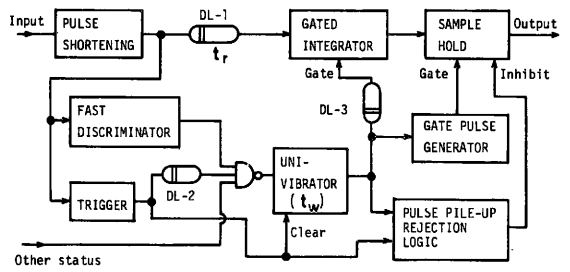


Fig. 2. Simplified block diagram showing the principle of the variable sampling-time technique and a time chart of signal pulses.

criminator and other status are acceptable. The pulse width  $t_w$  of the univibrator is set to a value sufficiently long as compared to the scintillation decay time constant (typically, 3-4 times the decay constant). The delay time of DL-2 is set so that the integration starts just before the leading edge of the delayed input signal. The trigger pulse is also fed to the clear input of the univibrator. Thus, the integration is usually performed for a relatively long period to ensure good statistical resolution, but if the following pulse occurs during the above period, the univibrator is cleared and the sample-and-hold circuit is actuated to produce the output signal. Immediately after the sampling, the gated integrator is reset and accepts the second input pulse. The delay time  $t_r$  of DL-1 is chosen such as to allow the completion of the above actions before the second pulse appears at the input of the gated integrator.

To prevent pulse pile-up distortion in the output, two requirements should be imposed by the pulse pile-up rejection logic. One is that the sampling should be performed only for pulses which are preceded by a certain pulse-free time interval  $t_a$ . The other is that when the integration period for a pulse is shortened beyond a certain time interval,  $t_i$ , due to the arrival of the following pulse,

the sampling of the integrated signal for the former pulse should be inhibited. Thus, the pulses followed by a pulse-free time interval longer than  $t_b = t_i + t_r$  can only produce the sampled outputs.

**3. Theoretical analysis**

**3.1. RESOLUTION DEGRADATION DUE TO THE FRACTIONAL INTEGRATION WITH PULSE SHORTENING**

Before discussing the performance of the proposed system, we shall consider the relation between the loss of statistical resolution and the integration period, assuming that the scintillation decays exponentially. The system resolution is ignored in this section. Amsel et al.<sup>3</sup> have shown that an exponentially decaying pulse can be shortened without producing undershoot by a suitable passive filter or a delay-line clipping circuit. We consider here the delay-line method for the simplicity of the following analysis, although more generalized filters may be similarly applicable.

As shown in fig. 3, the delay-line pulse shortening is achieved by subtracting a suitable fraction of the delayed pulse from the original pulse by using the partial reflection of the signal at the end of a delay line. Effective shortening is obtained when the fraction is  $\exp(-t_c/T)$ , where  $t_c$  is the clipping time or the shortened pulse width and  $T$  the decay time constant of the scintillation. We shall express the input pulse in terms of the number of photoelectrons reaching the first dynode of the photomultiplier tube in unit time as follows:

$$I = (N/T) \exp(-t/T), \tag{1}$$

where  $N$  is the total number of photoelectrons of a scintillation event. If the shortened pulse is integrated, the mean integrated signal has a constant value given by:

$$S = N [1 - \exp(-t_c/T)], \tag{2}$$

after a time  $t = t_c$ .

In practice, however, the number of photoelec-

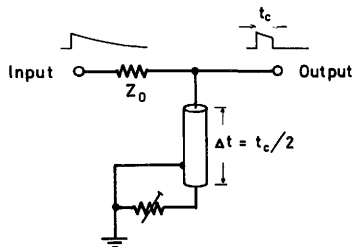


Fig. 3. A circuit of the delay-line pulse shortening.

trons reaching the first dynode fluctuates statistically from its mean value given by eq. (1) according to the Poisson law. As a result, the amplitude of the integrated signal will also fluctuate not only at every event but also with time. Supposing the integrated signal is sampled at a time  $t_s (> t_c)$ , the variance  $V_s(t_s)$  of the sampled signal is given by, from the principle of the delay line shortening,

$$V_s(t_s) = \int_0^{t_s-t_c} \left( \frac{N}{T} e^{-t/T} \right) (1 - e^{-t_c/T})^2 dt + \int_{t_s-t_c}^{t_s} \frac{N}{T} e^{-t/T} dt = N(1 - e^{-t_c/T}) (1 - e^{-t_c/T} + e^{-t_s/T}). \tag{3}$$

Since the relative standard deviation of the amplitude with the full integration of the original pulse is equal to  $1/\sqrt{N}$ , the factor of resolution loss  $R_s$  is given by

$$R_s = \frac{\sqrt{V_s/S}}{1/\sqrt{N}} = \{1 + [e^{-t_s/T}/(1 - e^{-t_c/T})]\}^{1/2}. \tag{4}$$

The value of  $R_s$  is plotted in fig. 4 for  $t_c = 100, 150$  and  $250$  ns assuming  $T = 250$  ns for a NaI(Tl) detector. We see that  $R_s$  decreases with increasing  $t_s$  and that there is no practical loss of resolution when  $t_s$  is sufficiently long.

**3.2. STATISTICAL RESOLUTION AND COUNT RATE PERFORMANCE OF A SYSTEM BASED ON THE VARIABLE SAMPLING-TIME TECHNIQUE**

We shall consider the statistical resolution of the sampled signal in the system shown in fig. 2 under the following assumptions: the energy spec-

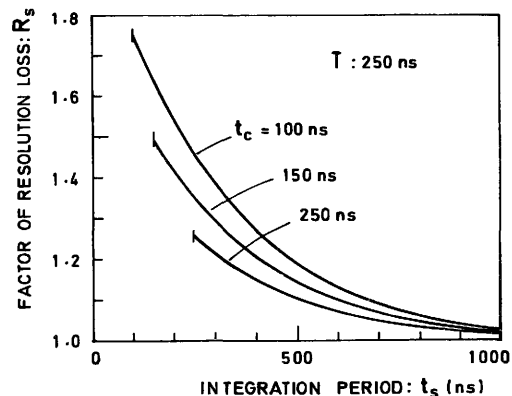


Fig. 4. Factor of resolution loss in the fractional integration with delay-line pulse shortening.

trum is mono-energetic, and signal pulses are sampled only when the pre- and post-pulse time intervals are longer than  $t_a$  and  $t_b$ , respectively, ( $t_a, t_b > t_c$ ). The waiting period (the maximum integration period)  $t_w$  should be set at a value around  $3T \sim 4T$ , but we here assume it to be infinitely long, and that an integrated signal is sampled at a time interval  $t_r$  before the arrival of the following pulse, where  $t_r$  is the time required for sampling and resetting of the integrator.

To obtain the mean variance of the sampled signal amplitude, we have to consider the effect of all the preceding pulses which have non-zero variance during the integration period for the pulse of interest. First, we shall consider the mean variance of the sampled signal itself neglecting the effect of the preceding pulses. If a signal of interest is sampled at  $t = t_s$ , the variance is given by eq. (3). Denoting the post-pulse time interval by  $t_1$ , we have  $t_s = t_1 - t_r$ . Since the probability distribution of  $t_1$  is given by  $n \exp(-nt_1)$ , where  $n$  is the input pulse rate, the expected variance of the sampled signal is given by

$$V_m = \int_{t_b}^{\infty} V_s(t_1 - t_r) n e^{-nt_1} dt_1 / \int_{t_b}^{\infty} n e^{-nt_1} dt_1$$

$$= N(1 - e^{-t_c/T}) \left( 1 - e^{-t_c/T} + \frac{nT}{1+nT} e^{-(t_b-t_r)/T} \right).$$

(5)

The factor of resolution loss  $R_m$  of the sampled signal itself is then given by

$$R_m = \frac{\sqrt{V_m/S}}{1/\sqrt{N}} = \left( 1 + \frac{nT}{1+nT} \frac{e^{-(t_b-t_r)/T}}{1 - e^{-t_c/T}} \right)^{\frac{1}{2}}.$$

(6)

Next, we shall consider the effect of the preceding pulses. The variance of the charge accumulated in a time interval  $t = 0 - t_s$  due to a preceding pulse having occurred at a time  $t = -t_2$  is shown to be

$$V_1(t_2) = N e^{-t_2/T} (1 - e^{-t_c/T}) (1 + e^{-t_s/T}).$$

(7)

Since a pulse of interest is only sampled when the pre-pulse interval,  $t_2$ , is longer than  $t_a$ , the mean total variance of all the pulses having occurred before a time  $t = -t_a$  is given by

$$V_2(t_s) = \int_{t_a}^{\infty} n V_1(t_2) dt_2$$

$$= NnT e^{-t_a/T} (1 - e^{-t_c/T}) (1 + e^{-t_s/T}).$$

(8)

Then, the mean variance of the effect of preceding

pulses on a sampled signal at the input pulse rate  $n$  is given by

$$V_p = \int_{t_b}^{\infty} V_2(t_1 - t_r) n e^{-nt_1} dt_1 / \int_{t_b}^{\infty} n e^{-nt_1} dt_1$$

$$= N(1 - e^{-t_c/T}) nT e^{-t_a/T} \left( 1 + \frac{nT}{1+nT} e^{-(t_b-t_r)/T} \right).$$

(9)

The factor of resolution loss,  $R_p$ , due to the preceding pulses is then given by

$$R_p = \frac{\sqrt{V_p/S}}{1/\sqrt{N}} = \left[ \frac{nT e^{-t_a/T}}{1 - e^{-t_c/T}} \left( 1 + \frac{nT}{1+nT} e^{-(t_b-t_r)/T} \right) \right]^{\frac{1}{2}}.$$

(10)

The overall factor of resolution loss is

$$R = \sqrt{(R_m^2 + R_p^2)}.$$

(11)

The values of  $R$ ,  $R_m$  and  $R_p$  are plotted as a function of the input pulse rate in fig. 5 for typical parameters.

In the above discussion, we have assumed a mono-energetic pulse-height distribution. However, if the distribution is not mono-energetic and the pulses of interest have a higher pulse-height by a factor of  $k$  as compared to the mean pulse-height of the distribution, eq. (11) should be replaced by

$$R' = \sqrt{(R_m^2 + R_p^2/k)}.$$

(12)

Finally, we shall consider the count rate performance of the system. The sampled signal is usually held for a certain period  $t_h$  for energy analysis or position computation. Since the minimum pulse

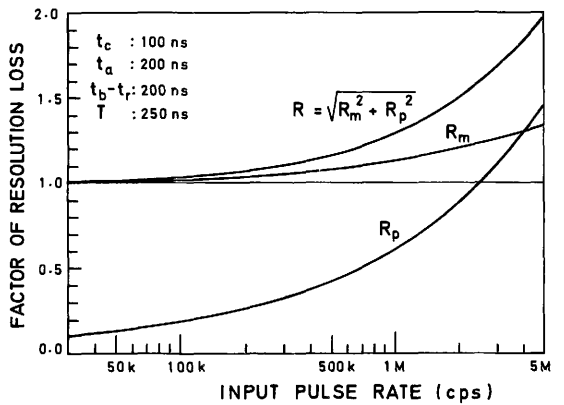


Fig. 5. Factor of resolution loss as a function of input pulse rate in the variable sampling-time technique.  $R_m$ : resolution loss due to the fractional integration,  $R_p$ : resolution loss due to the effect of preceding pulses,  $R$ : overall resolution loss.



interval of the sampled signals is equal to  $t_b$ , when  $t_h < t_b$  the holding time has no effect on the count rate performance, and the observed rate  $n_0$  is given by the following well-known formula:

$$n_0 = n \exp\{-(t_a + t_b) n\}. \tag{13}$$

The period  $t_a + t_b$  is the so-called paralyzable dead-time. On the other hand, if  $t_h > t_b$ , it may cause additional counting loss due to the non-paralyzable dead-time,  $t_h - t_b$ . It should be noted, however, that an integrated signal maintains its amplitude during the waiting period  $t_w$ , unless the following pulse occurs in this period. Then, if  $t_h < (t_w + t_r)$ , the above function acts as a kind of buffer memory, and we can expect a much better count rate capability than expected from a simple combination of the paralyzable and non-paralyzable dead-times.

3.3. STATISTICAL COMPONENT OF THE RESOLUTION

Since a scintillation detector has the non-statistical system resolution as described in section 1, the factor of statistical resolution loss due to the fractional integration can not be determined directly from the measurement of the amplitude variance unless the fraction of the statistical component in the total (observed) variance has been determined. In this section, we shall describe a unique method to determine the statistical component experimentally.

Suppose again an exponential scintillation pulse is shortened by a delay line with a clipping time  $t_c$ , as shown in fig. 6. Since the charge accumulated in a time interval  $t = 0 - t_s (> t_c)$  has the statistical variance given by eq. (3), the total variance can be written as

$$\bar{V}_s(t_s) = N(1 - e^{-t_c/T})(1 - e^{-t_s/T} + e^{-t_s/T}) + V_0, \tag{14}$$

where  $V_0$  is the system variance. The total variance in the full integration is given by putting  $t_s \rightarrow \infty$  in eq. (14):

$$\bar{V}_s(\infty) = N(1 - e^{-t_c/T})^2 + V_0. \tag{15}$$

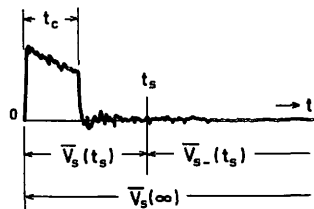


Fig. 6. Illustration of the variances of the signals integrated during three different periods.

On the other hand, if we measure the charge accumulated in  $t = t_s - \infty$ , the variance will be given by replacing  $t_2$  and  $t_s$  in eq. (7) by  $t_s$  and  $\infty$ , respectively, as follows:

$$\bar{V}_{s-}(t_s) = N(1 - e^{-t_c/T}) e^{-t_s/T}. \tag{16}$$

Note that  $\bar{V}_{s-}(t_s)$  does not include the system variance because the mean amplitude of the signal in the time interval  $t = t_s - \infty$  is zero. From eqs. (14)–(16), we have

$$\bar{V}_s(t_s) = \bar{V}_s(t_s) - \bar{V}_s(\infty). \tag{17}$$

Eq. (16) or (17) indicates that  $\bar{V}_s(t_s)$  is a direct measure of the increase in statistical variance due to the fractional integration. The statistical component,  $V_s(\infty)$ , of the variance in the full integration is given by

$$V_s(\infty) = N(1 - e^{-t_c/T})^2 = (1 - e^{-t_c/T}) \bar{V}_{s-}(0), \tag{18}$$

where  $\bar{V}_{s-}(0)$  is the extrapolated value of  $\bar{V}_{s-}(t_s)$  at  $t_s = 0$ . The total number  $N$  of photoelectrons accumulated is also estimated from the following relation:

$$N = \bar{V}_{s-}(0)/(1 - e^{-t_c/T}). \tag{19}$$

4. Preliminary experiments with a NaI(Tl) detector

4.1. SHORTENING OF NaI(Tl) PULSES

The theoretical analysis described in section 3 is based on the assumption that the light intensity of a scintillator is expressed by a single exponential function. Unfortunately, however, this assumption does not hold for NaI(Tl) crystals. Numerous investigations have been reported on the scintillation decay of the NaI(Tl) crystals<sup>11-13</sup>, and the marked property is the existence of a flat portion of about 100 ns followed by an exponential decay with a time-constant of about 250 ns. Thus, the following experiments have been carried out to examine the effectiveness of the delay-line pulse-shortening and to check the validity of the theoretical analysis.

A system similar to the one shown in fig. 2 was constructed except for the pulse pile-up rejection circuits. In addition, a variable time delay unit was inserted in the trigger input of the univibrator to allow the delayed integration for the measurement of  $\bar{V}_{s-}(t_s)$ . The detector was a NaI(Tl) crystal of 3.8 cm diameter by 3.8 cm height coupled to a 5.1 cm diameter photomultiplier tube (HTV R329). The detector pulses were amplified and shortened by the delay-line clipping circuit shown in fig. 3.

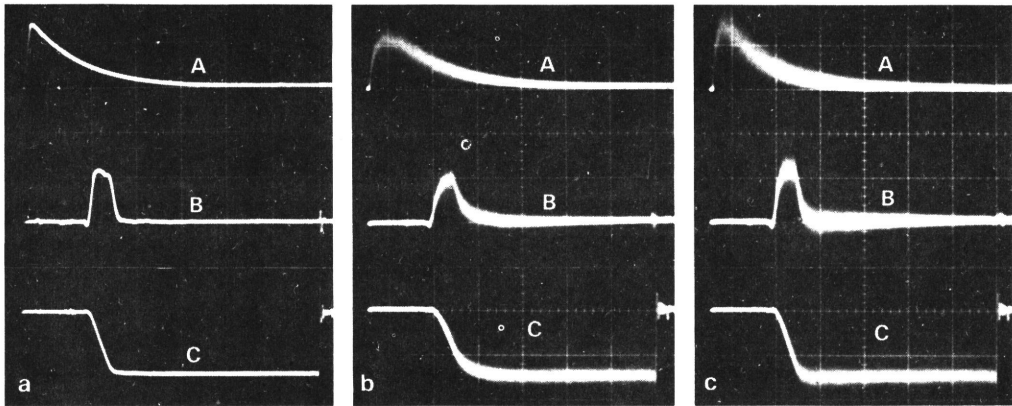


Fig. 7. Photographs of pulse waveforms. The time-scale is 200 ns/div. (A) Original input pulse. (B) Delayed and shortened pulse. (C) Integrated signal (integration period is 1000 ns). (a) Pulse from the pulse generator. (b) NaI(Tl) detector pulse for  $^{57}\text{Co}$ . (c) NaI(Tl) detector pulse for  $^{57}\text{Co}$  with the decay correction filter shown in fig. 8.

The clipping time was 100 ns. The shortened pulses were delayed about 260 ns by a delay line (420  $\Omega$  impedance) and fed to a gated integrator. The gated integrator and sample-and-hold circuit were designed in our laboratory. The sampled signals (500 ns width) were fed to a 4k channel pulse-height analyzer through a suitable pulse-shaping network.

Prior to the experiments, our electronic system was tested using a pulser which generates exponential pulses having 30 ns rise-time and adjustable decay time constant. The pulser was triggered by a commercial random pulse generator (BNC Corp. DB-2). It was confirmed that our system works well beyond 500 kcps. The pulse waveforms are shown in fig. 7a, in which the input pulses, the delayed and shortened pulses and the integrated signals are demonstrated.

Fig. 7b shows similar waveforms of the detector pulses obtained with a  $^{57}\text{Co}$   $\gamma$ -ray source (122 keV). We can see that the shortened pulses have a tail beyond 150 ns, and the integrated signals are rising until about 400 ns. This is apparent-

ly due to the peculiar decay property of the NaI(Tl) crystal.

To improve this, a simple RC high-pass filter was added as shown in fig. 8. The waveforms with this decay correction were quite satisfactory as shown in fig. 7c. The amplitudes of the sampled signals for the full energy peak were constant within  $\pm 2\%$  for the integration period from 150 to 1200 ns.

#### 4.2. STATISTICAL RESOLUTIONS

Experiments were performed to check eq. (17) for the NaI(Tl) crystal irradiated with  $^{241}\text{Am}$   $\gamma$ -rays (59.5 keV). The values of  $\bar{V}_s(t_s)$  and  $\bar{V}_{s-}(t_s)$  were determined from the full width at half-maximum (fwhm) of the full energy peak as a function of  $t_s$ . For the measurements of  $\bar{V}_{s-}(t_s)$ , a small fraction of the integrator gate signal was superimposed to the signal pulse so that the sampled signal had a finite amplitude acceptable to the pulse-height analyzer, and the start of the integration was delayed with a fixed integration period of 1200 ns. The fast discriminator was set at the lower limit of the full energy peak.

Fig. 9 shows the results obtained without the decay correction filter. In the figure, the measured variances are expressed as a relative value defined by the square of the ratio of fwhm to the mean amplitude of full integration ( $t_s = 1200$  ns), that is:

$$\left( \frac{\text{fwhm}}{\text{amplitude of full integration}} \right)^2 = \frac{2.35^2 (\text{variance})}{N^2 (1 - e^{-t_c/T})^2} \quad (20)$$

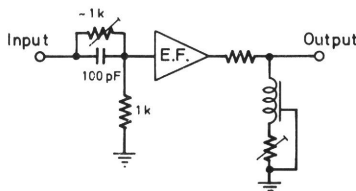


Fig. 8. Circuit of the delay line pulse shortening with the decay correction filter for the NaI(Tl) detector.

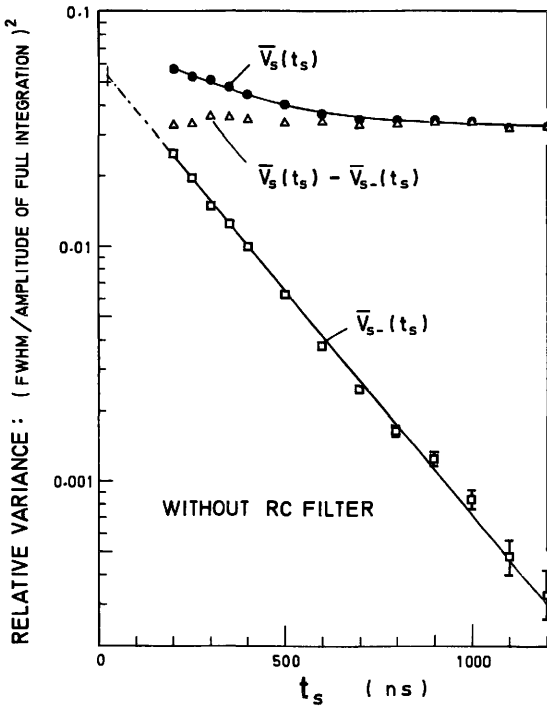


Fig. 9. Variance of the NaI(Tl) detector for  $^{241}\text{Am}$ .  $\bar{V}_s(t_s)$  is the variance of fractional integration in the period of  $0-t_s$ , and  $\bar{V}_{s-}(t_s)$  is the variance of delayed integration in the period of  $t_s-t_s+1200$  ns.

It was confirmed that the resolution at the full integration was equal to that obtained with the conventional mode of pulse-height spectrometry. In fig. 9, the values of  $\bar{V}_s(t_s) - \bar{V}_{s-}(t_s)$  are also plotted. It can be seen that  $\bar{V}_s(t_s) - \bar{V}_{s-}(t_s)$  is almost independent of  $t_s$ , which implies the validity of eq. (17).

From fig. 9, the value of  $\bar{V}_{s-}(0)$  was estimated as 0.053 in terms of the quantity defined by eq. (20). In this estimation, we took the extrapolated value of the curve  $\bar{V}_{s-}(t_s)$  at  $t_s = 25$  ns because the integration gate was opened about 25 ns before the effective leading edge of the input signal to ensure the complete integration of the rising part of the signal. The decay time constant was also estimated to be 227 ns from the slope of the curve of  $\bar{V}_{s-}(t_s)$ . Using these values in eqs. (18) and (19), we estimated that our detector has an overall resolution of 18.2% in fwhm which is composed of the statistical resolution of 13.7% and the system resolution of 11.9% for 59.5 keV. The total number of photoelectrons,  $N$ , is 292 for

this energy or 4.9 photoelectrons per keV of photon energy.

The results obtained with the RC filter for decay correction are shown in fig. 10. In this case, eq. (17) does not hold, because eq. (17) is deduced for a simple delay-line shortening. Instead, the values of  $\bar{V}_s(t_s) - \bar{V}_s(1200)$  are on another exponential curve (broken line in fig. 10), which is larger than  $\bar{V}_{s-}(t_s)$  obtained without the RC filter (fig. 9) by a factor of about 2.0. This implies that the use of the RC filter amplifies the resolution loss by a factor of  $\sqrt{2.0} \approx 1.4$ .

The factors of resolution loss obtained from the above experimental results are shown in fig. 11. The solid line shows the theoretical curve given by eq. (4) with  $t_c = 100$  ns and  $T = 227$  ns, while the broken line shows the curve given by

$$R'_s = \{1 + 2[e^{-t_s/T}/(1 - e^{-t_c/T})]\}^{\frac{1}{2}}, \quad (21)$$

in which the amplification of resolution loss due to the RC filter is taken into account. The deviation of the data without the RC filter from the

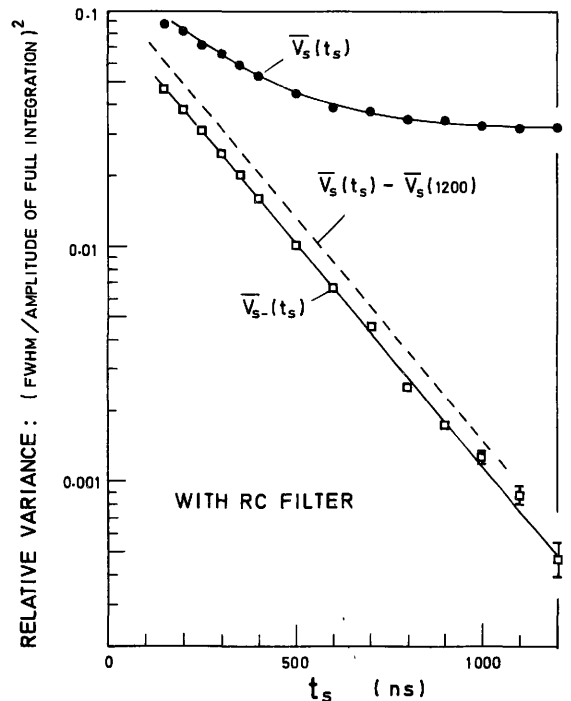


Fig. 10. Variance of the NaI(Tl) detector for  $^{241}\text{Am}$  with the decay correction filter shown in fig. 8.  $\bar{V}_s(t_s)$  is the variance of fractional integration in the period of  $0-t_s$ , and  $\bar{V}_{s-}(t_s)$  is the variance of delayed integration in the period of  $t_s-t_s+1200$  ns.

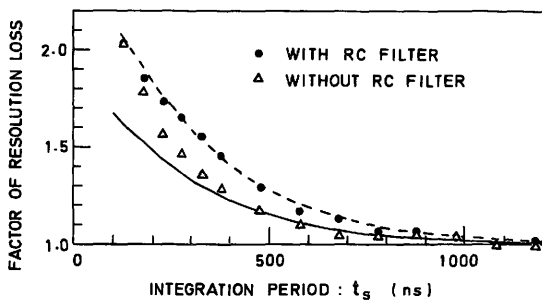


Fig. 11. Factor of resolution loss due to the fractional integration. Solid line: theoretical curve given by eq. (4). Broken line: theoretical curve given by eq. (21) in which the effect of decay correction filter is taken into account.

theoretical curve for short integration periods ( $< 400$  ns) is considered to be caused by the fact that the effective number of photoelectrons decreases with the shortening of  $t_s$  more rapidly than assumed because of the 100 ns plateau in the scintillation decay.

Experiments were also made for  $^{57}\text{Co}$   $\gamma$ -rays. Since the full energy peak of 122 keV  $\gamma$ -rays (85.4%) was disturbed by accompanying  $\gamma$ -rays of 136 keV (10.8%), the contributions of the latter on the pulse-height distributions were removed prior to the analysis. The overall resolution was 13.8%, the statistical resolution was 9.6%, and the system resolution was 9.9% in fwhm. The number of photoelectrons was 4.8 electrons per keV of photon energy. The characteristics of resolution loss due to the shortening of integration period were quite similar to those for  $^{241}\text{Am}$   $\gamma$ -rays.

## 5. Conclusion and discussion

The theoretical analysis and the preliminary experiments predict the possibility of developing a new NaI(Tl) spectrometer or gamma-camera accepting an input pulse rate beyond 1 Mcps without any resolution loss at low input pulse rate. In the present technique, the sampling time is controlled by each following pulse, but a simpler method will be feasible in which the integration period is controlled only by the average input pulse rate.

The theoretical formulations have been made for the delay-line shortening, but these may be applicable for any other pulse shortening techniques

with some modifications. Furthermore, due to the lack of a sharp rise in the NaI(Tl) scintillation pulses, a correction filter is required in the pulse shortening circuit to obtain a better count rate performance, but it will result in additional resolution loss.

The use of excessive pulse shortening, however, may be limited by the temperature dependence<sup>14)</sup> of the decay property of the NaI(Tl) crystals. The change in the decay time constant may result in the base-line shift following the shortened pulses, which will not only affect the sampled signal amplitude but also cause pulse pile-up. Therefore, if the operating temperature of the detector is allowed to vary significantly, then a certain means of compensation must be incorporated in the pulse shortening circuit to keep the base-line shift as small as possible.

This work was partly supported by a grant from the Ministry of Health and Welfare, Japan. The authors would like to thank Drs. Y. Umegaki, T. Hashizume and T. A. Iinuma for their kind encouragements and Messrs. T. Tomitani and M. Yamamoto for helpful discussions.

## References

- 1) H. S. Katzenstein, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-13 (1966) 527.
- 2) S. L. Blatt, J. Mahieux and D. Kohler, Nucl. Instr. and Meth. **60** (1968) 221.
- 3) G. Amsel, R. Bosshard and C. Zajde, Nucl. Instr. and Meth. **71** (1969) 1.
- 4) C. Brassard, Nucl. Instr. and Meth. **94** (1971) 301.
- 5) D. Vartsky, B. J. Thomas and V. Prestwich, Nucl. Instr. and Meth. **145** (1977) 321.
- 6) G. Muehlelehner, M. P. Buchin and J. H. Dudek, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-23 (1976) 528.
- 7) J. R. Prescott, Nucl. Instr. and Meth. **22** (1963) 256.
- 8) P. Onno and R. Bell, Nucl. Instr. and Meth. **17** (1962) 149.
- 9) H. O. Anger, *Radioisotope cameras, instrumentation in nuclear medicine*, vol. 1 (ed. G. J. Hine; Academic Press, New York, 1967).
- 10) E. Tanaka, T. Hiramoto and N. Nohara, J. Nucl. Med. **11** (1970) 542.
- 11) F. J. Lynch, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-13 (1966) 140.
- 12) R. B. Owen, Nucleonics **17**, no. 9 (1959) 92.
- 13) W. R. Wall and K. I. Roulston, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-15 (1968) 153.
- 14) E. J. Scheid, E. A. Kamykowski and F. R. Swanson, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-24 (1977) 168.

*Scientific Note*

## Generalised Correction Functions for Convolutional Techniques in Three-dimensional Image Reconstruction

EIICHI TANAKA, PH.D.

National Institute of Radiological Sciences,  
9-1, Anagawa-4, Chiba-shi, Japan 280

*Received 11 January 1978, in final form 15 June 1978*

### 1. Introduction

The three-dimensional reconstruction problem has received much attention in diagnostic radiology, radionuclide imaging, electron microscopy and many other fields. A simple method of 3-D reconstruction is to divide an object into a number of parallel slices and to perform 2-D reconstruction on each slice from a series of projections obtained for various directions in the slice plane. There are two convolution methods in 2-D reconstruction. One is a 1-D convolution method in which the convolution of the projections with a 1-D correction function is back-projected onto a common reconstruction plane. This method is now widely used in X-ray computed tomography.

Another method of 2-D reconstruction is to calculate the 2-D convolution of the image formed by simple back-projection with a 2-D correction function. The 2-D correction function has not been fully discussed although it may be useful for some applications. In addition, if a complete set of 2-D projections of an object to all ( $4\pi$ ) directions is available, true 3-D reconstruction will be feasible by 2-D or 3-D convolution methods in a similar manner.

It is the purpose of this note to present simple expressions for the correction functions for these various convolution methods and to clarify the intrinsic property involved in these techniques.

### 2. Two-dimensional reconstruction

As is well known, the blurring function of the simple back-projection of uncorrected projections is  $1/|\pi r_2|$ , and its 2-D Fourier transform is  $1/|\pi R_2|$ , where  $r_i$  and  $R_i$  ( $i = 1, 2$  or  $3$ ) denote, hereafter, the radii in the  $i$ -D real and reciprocal spaces, respectively. The correction function for the 1-D convolution method is in principle equal to  $\mathcal{F}_1^{-1}|\pi R_1|$ , where  $\mathcal{F}_i$  denotes  $i$ -D Fourier transform. Since  $\mathcal{F}_1^{-1}|\pi R_1|$  cannot be calculated by the conventional Fourier integral, the correction function has usually been deduced by assuming a suitable high-frequency cut-off function, but if we introduce the concept of a generalised function or 'distributions' (Papoulis 1962), we can define the correction function without any assumption about the high frequency roll-off.

The distribution,  $g(x)$ , is defined as an operator acting upon a testing function,  $f(x)$ , which has derivatives of all orders with respect to  $x$  and approaches to zero as  $x \rightarrow \pm \infty$  faster than an arbitrary power function of  $x$ . The operation is written in a form of a definite integral in the whole region of  $x$ . In our case, the correction function,  $g_1(r_1)$ , in the concept of the distribution is defined by

$$\int_{-\infty}^{+\infty} g_1(r_1') f(r_1 - r_1') dr_1' \equiv g_1(r_1) * f_1(r_1) \quad (1)$$

$$= \mathcal{F}_1^{-1}\{|\pi R_1| \mathcal{F}_1\{f_1(r_1)\}\} \quad (2)$$

where  $f_1(r_1)$  is the testing function which physically implies here an observed projection, and the asterisk denotes a convolution integral.

If  $|\pi R_1| \mathcal{F}_1\{f_1(r_1)\}$  approaches zero as  $R_1 \rightarrow \pm \infty$ , the right hand side of eqn (2) is defined by the ordinary Fourier integral, and it implies an ideally corrected projection. Performing the Fourier conversion of eqn (2), we can write

$$\mathcal{F}_1[g_1(r_1)] \mathcal{F}_1[f_1(r_1)] = |\pi R_1| \mathcal{F}_1[f_1(r_1)]$$

or

$$\mathcal{F}_1[g_1(r_1)] = |\pi R_1|. \quad (3)$$

The left handside of eqn (3) is a 'generalised' Fourier transform of  $g_1(r_1)$ , and we can obtain the distribution,  $g_1(r_1)$ , by performing the generalised inverse Fourier conversion as the following equation (Appendix)

$$g_1(r_1) = \mathcal{F}_1^{-1}|\pi R_1| = -1/(2\pi r_1^2). \quad (4)$$

In the 2-D convolution method, the ideal 2-D correction function is defined by  $g_2(r_2)$ , as in eqn (2),

$$g_2(r_2) ** f_2(r_2, \theta) = \mathcal{F}_2^{-1}\{|\pi R_2| \mathcal{F}_2[f_2(r_2, \theta)]\} \quad (5)$$

where  $f_2(r_2, \theta)$  is a testing function which implies a simply back-projected image constructed from observed projections, and the double asterisk denotes a 2-D convolution integral. The distribution,  $g_2(r_2)$ , is given by (Appendix)

$$g_2(r_2) = \mathcal{F}_2^{-1}|\pi R_2| = -1/(4\pi r_2^3). \quad (6)$$

Eqns (4) and (6) represent the correction functions which yield images of an ideal resolution. In fact, these expressions are equal to those reported by Tanaka and Iinuma (1976) as the limiting forms of their functions which yield the ideal resolution. In practice, however, the point spread function (PSF) of the reconstructed image should have a finite spread to limit the amplification of statistical noise in high frequency components to a level related to the spatial resolution of the imaging system. If we assume that the PSF is a circularly symmetric function,  $p_2(r_2)$ , it is shown that the 1-D and 2-D correction functions,  $g_{1p}(r_1)$  and  $g_{2p}(r_2)$ , respectively, yielding such a PSF, have the following relations (Tanaka and Iinuma 1975) using eqn (6)

$$g_{1p}(x) = \int_{-\infty}^{+\infty} g_{2p}[(x^2 + y^2)^{\frac{1}{2}}] dy \quad (7)$$

$$g_{2p}(r_2) = g_2(r_2) ** p_2(r_2) = -1/(4\pi r_2^3) ** p_2(r_2). \quad (8)$$

From eqns (7), (8) and (4), we can also show that

$$g_{1p}(r_1) = g_1(r_1) * q_1(r_1) = -1/(2\pi r_1^2) * q_1(r_1), \tag{9}$$

where  $q_1(r_1)$  is the line spread function (LSF) which is equal to a projection of  $p_2(r_2)$ .

The practical correction functions,  $g_{1p}(r_1)$  and  $g_{2p}(r_2)$ , are the ordinary functions, and it is apparent that

$$\int_{-\infty}^{+\infty} g_{1p}(r_1) dr_1 = \{|\pi R_1| \mathcal{F}_1[q_1(r_1)]\}_{R_1=0} = 0 \tag{10}$$

$$\int_{-\infty}^{+\infty} g_{2p}(r_2) (2\pi r_2) dr_2 = \{|\pi R_2| \mathcal{F}_2[p_2(r_2)]\}_{R_2=0} = 0. \tag{11}$$

Eqns (4) and (6) represent the way of convergence of the low frequency components of the practical correction functions as  $|r_1| \rightarrow \infty$  or  $|r_2| \rightarrow \infty$ , and the high frequency components of the functions define the shape of the PSF. This property and eqn (10) or (11) are useful to deduce a discrete form of the correction functions. A typical example of the 1-D correction function is

$$g_{1n}(n) = \begin{cases} -\frac{1}{2\pi(n^2-a)} & (n = \pm 1, \pm 2, \pm 3, \dots) \\ & (a \neq n^2: \text{constant}) \\ -2 \sum_{n'=1}^{\infty} g_{1n}(n') & (n = 0). \end{cases} \tag{12}$$

Eqn (12) is reduced to the correction function given by Shepp and Logan (1974) when  $a = \frac{1}{4}$ . Similarly, a simple form of discrete 2-D correction function is also deduced as

$$g_{2n}(n_x, n_y) = \begin{cases} -\frac{1}{4\pi[(n_x^2 + n_y^2)^{3/2} - b]} & \begin{pmatrix} n_x, n_y = 0, \pm 1, \pm 2, \pm 3, \dots \\ n_x^2 + n_y^2 \neq 0 \\ b \neq (n_x^2 + n_y^2)^{3/2}: \text{constant} \end{pmatrix} \\ -4 \sum_{n_x'=1}^{\infty} \sum_{n_y'=0}^{\infty} g_{2n}(n_x', n_y') & (n_x = n_y = 0). \end{cases} \tag{13}$$

### 3. Three-dimensional reconstruction

We shall consider the true 3-D reconstruction from a complete set of 2-D projections. The blurring function of simple 3-D back-projection of the 2-D projections is apparently equal to  $1/(2\pi r_3^2)$ , and its 3-D Fourier transform is given by  $1/|2R_3|$ . From this fact, we can derive ideal correction functions,  $h_2(r_2)$  and  $h_3(r_3)$ , for the 2-D and 3-D convolution methods by similar argument as follows (Appendix):

$$h_2(r_2) = \mathcal{F}_2^{-1}|2R_2| = -1/|2\pi^2 r_2^3| \tag{14}$$

$$h_3(r_3) = \mathcal{F}_3^{-1}|2R_3| = -1/(\pi^3 r_3^4). \tag{15}$$

The correction functions yielding a finite, spherically symmetric PSF,  $p_3(r_3)$ , are also given by, using eqns (14) and (15),

$$h_{2p}(r_2) = h_2(r_2) ** q_2(r_2) = -1/|2\pi^2 r_2^3| ** q_2(r_2) \quad (16)$$

$$h_{3p}(r_3) = h_3(r_3) *** p_3(r_3) = -1/(\pi^3 r_3^4) *** p_3(r_3), \quad (17)$$

where  $q_2(r_2)$  is the 2-D line spread function or a projection of  $p_3(r_3)$ . Similar to eqns (10) and (11), we also have

$$\int_0^\infty h_{2p}(r_2) (2\pi r_2) dr_2 = \int_0^\infty h_{3p}(r_3) (4\pi r_3^2) dr_3 = 0. \quad (18)$$

The discrete correction functions for the 3-D reconstruction can easily be derived from eqns (14), (15) and (18) in a manner similar to eqns (12) and (13).

#### 4. Conclusion

It has been shown that the introduction of the concept of the distribution is useful to derive the ideal or practical correction functions used in multi-dimensional convolution methods for image reconstruction. The ideal correction functions obtained are summarised in table 1. While these functions

Table 1. Ideal correction functions for convolution methods.  
 $r_i$  = the radial spatial coordinate in  $i$ -dimensional space

	2-D reconstruction	3-D reconstruction
psf of simple back-projection	$ \pi r_2 ^{-1}$	$(2\pi r_3^2)^{-1}$
1-D convolution	$g_1(r_1) = -(2\pi r_1^2)^{-1}$	—
2-D convolution	$g_2(r_2) = - 4\pi r_2^3 ^{-1}$	$h_2(r_2) = - 2\pi^2 r_2^3 ^{-1}$
3-D convolution	—	$h_3(r_3) = -(\pi^3 r_3^4)^{-1}$

have not been tested in practice, it is hoped that they are comparable with the other functions to determine the most efficient methods of reconstruction. The concept of correction function defined as the distribution may be a starting point for deriving more advanced reconstruction schemes.

This work was partly supported by a grant from the Ministry of Health and Welfare, Japan. The author would like to thank Dr. Nobuo Fukuda for his helpful discussion.

#### APPENDIX

##### Proofs of eqns (4), (6), (14) and (15)

The derivative,  $dg(x)/dx$ , of a distribution,  $g(x)$ , is defined by

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{dg(x)}{dx} f(x) dx = - \int_{-\infty}^{+\infty} g(x) \frac{df(x)}{dx} dx \quad (A-1)$$

where  $f(x)$  is a testing function. With this concept of the generalised derivative, a function,  $x^{-m}$  (where  $m$  is an integer) can be defined as a distribution, and we can give a meaning to  $\int_{-\infty}^{+\infty} x^{-m} f(x) dx$ , which does not exist in the ordinary



sense, by the following equation

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \frac{f(x)}{x^m} dx = \frac{1}{m-1} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{1}{x^{m-1}} \frac{df(x)}{dx} dx \quad (\text{A-2})$$

Using eqn (A-2), the generalised Fourier transforms given by eqns (4), (6), (14) and (15) are deduced as follows, where the subscripts of  $r$  or  $R$  are omitted and we put  $\omega = 2\pi R$ .

(i) Eqn (4)

$$\begin{aligned} \mathcal{F}_1\left(\frac{-1}{2\pi r^2}\right) &= - \int_{-\infty}^{+\infty} [(\cos \omega r)/(2\pi r^2)] dr & (\text{A-3}) \\ &= \frac{\omega}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} [(\sin \omega r)/r] dr \quad [\text{using eqn (A-2)}] \\ &= |\omega|/2 = |\pi R|. \end{aligned}$$

(ii) Eqns (6) and (14)

$$\begin{aligned} \mathcal{F}_2\left[\frac{-1}{4\pi r^3}\right] &= 2\pi \int_0^{\infty} \left(\frac{-1}{4\pi r^3}\right) r J_0(\omega r) dr \\ &= -\frac{1}{4} \int_{-\infty}^{+\infty} [J_0(|\omega r|)/r^2] dr \\ &= \frac{\omega}{4} \int_{-\infty}^{+\infty} [J_1(|\omega r|)/r] dr \quad [\text{using eqn (A-2)}] \\ &= \frac{|\omega|}{2} \int_0^{\infty} [J_1(\omega r)/r] dr = \frac{|\omega|}{2} = |\pi R|. \end{aligned}$$

(iii) Eqn (15)

$$\begin{aligned} \mathcal{F}_3\left[\frac{-1}{\pi^3 r^4}\right] &= \frac{4\pi}{\omega} \int_0^{\infty} \left(\frac{-1}{\pi^3 r^4}\right) r \sin(\omega r) dr \\ &= -\frac{2}{\pi^2 \omega} \int_{-\infty}^{+\infty} [\sin(\omega r)/r^3] dr \\ &= -\frac{1}{\pi^2} \int_{-\infty}^{+\infty} [\cos(\omega r)/r^2] dr \quad [\text{using eqn (A-2)}] \\ &= |2R| \quad [\text{see eqn (A-3)}]. \end{aligned}$$

#### REFERENCES

- PAPOULIS, A., 1962, *The Fourier Integral and its Applications* (New York: McGraw-Hill).  
 SHEPP, L. A., and LOGAN, B. F., 1974, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-21 (3), 21.  
 TANAKA, E., and IINUMA, T. A., 1975, *Phys. Med. Biol.*, 20, 789.  
 TANAKA, E., and IINUMA, T. A., 1976, *Comput. Biol. Med.*, 6, 295.

## Ⅶ 臨床核医学 Clinical Nuclear Medicine

## 《原 著》

## 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. 結 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、イメージングを作製し、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—臓器分布にはウエ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。これらの家兔から、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 $^{48}\text{KCl}$ および $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$ 投与家兔をネンブタール腹腔麻酔後行なった。

カリウムの場合は $^{48}\text{K}$ 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回ずつのスキヤン像を得た。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に関心領域に定め、 $^{48}\text{K}$ 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 $^{13}\text{N}$ の臓器集積を画像上1cm<sup>2</sup>に直して求めた。なお静注法では10秒間の計数値を10秒または30秒毎に15分間集めた。直腸投与法では30秒間の計数値を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。表中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あたりの計数値が動脈血1gあたりの計数より低かったものを(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(10-100)で表した。最下段は動脈血の計数値をStandard Sampleすなわち、家兔に投与した放射性核種を、家兔の体重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た。

心筋への取り込みは静注したすべての核種で15倍から65倍と高値を示した。心筋では右室の心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	$^{48}\text{K-KCl}$	$^{201}\text{Tl-TlCl}$	$^{86}\text{Rb-RbCl}$	$^{13}\text{N-NH}_4\text{Cl}$ (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.

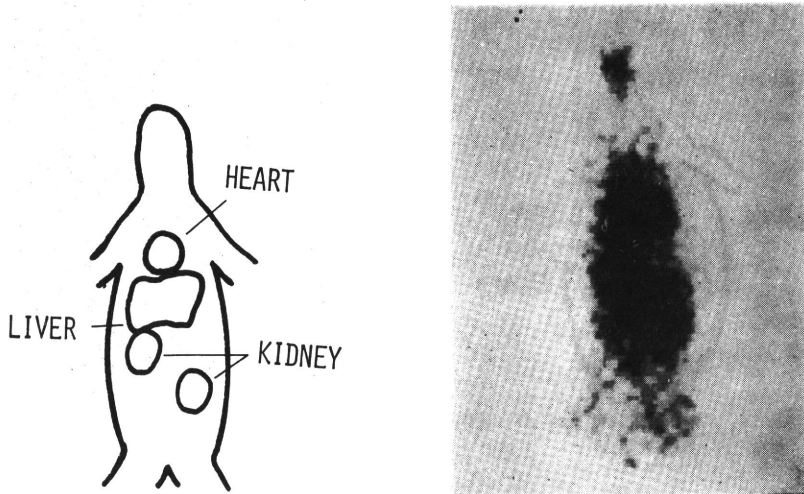


Fig. 1 Whole-body scanning of rabbit following intravenous injection of  $^{43}\text{KCl}$  (14-20 min.).

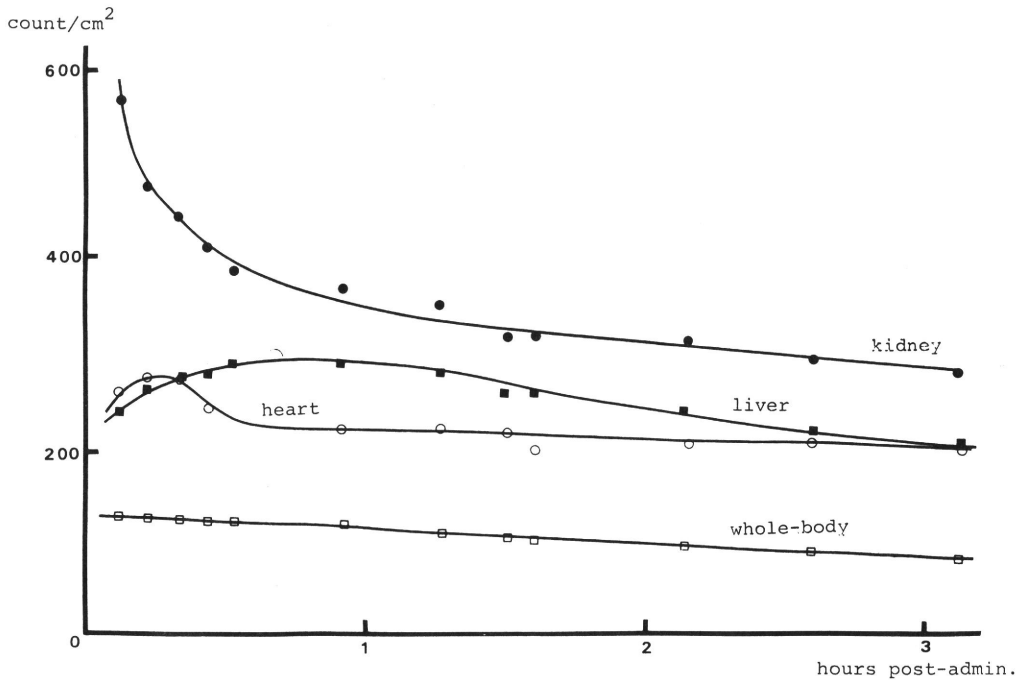


Fig. 2 Dynamic curves of rabbit organs obtained after  $^{43}\text{KCl}$  intravenous injection. Uptake of liver was high.

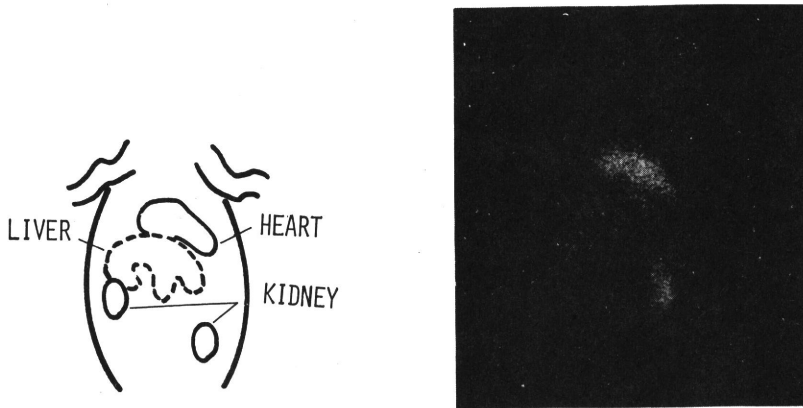


Fig. 3 Positronscintigram of rabbit following intravenous injection of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (150-250 sec.).

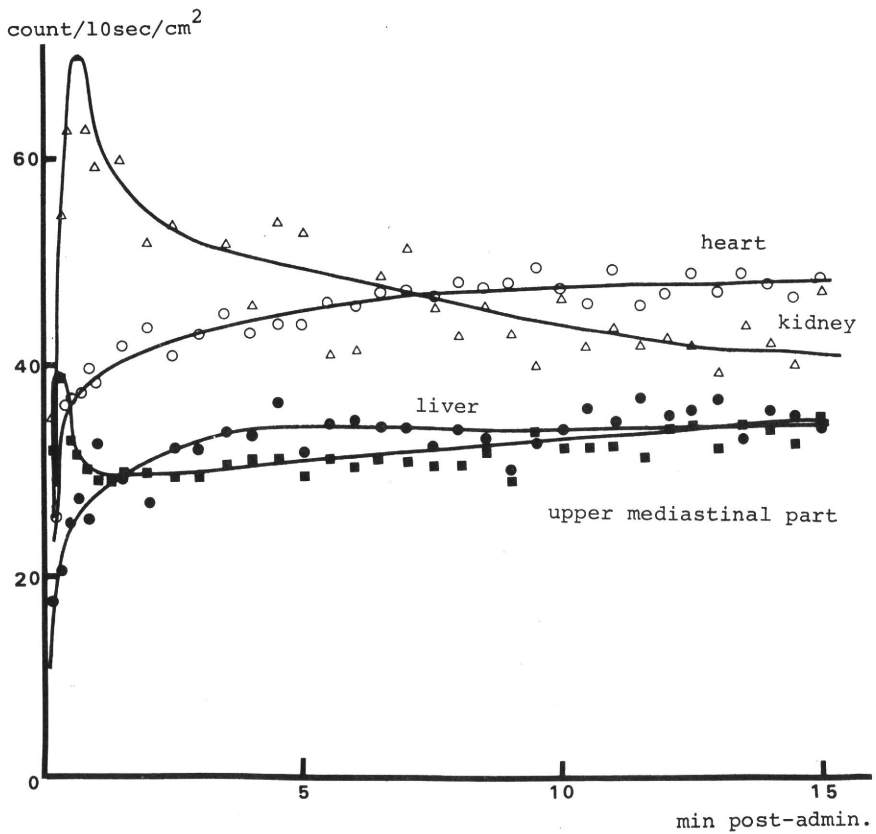


Fig. 4 Dynamic curves of rabbit organs obtained after intravenous injection of  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$ . Uptake of liver was not so high as  $^{43}\text{KCl}$  and uptake of heart was very fast.

$^{43}\text{K}$  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  $^{43}\text{K}$  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二大条件である。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

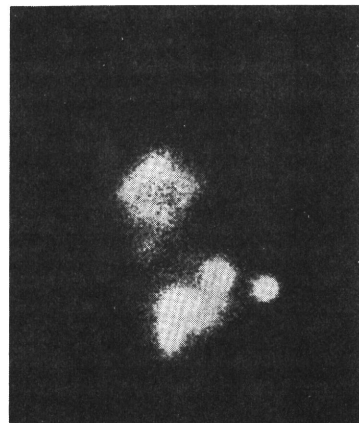
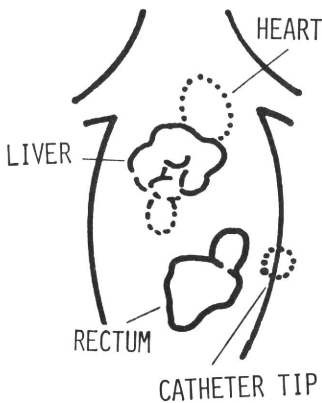


Fig. 5 Positronscintigram of rabbit following rectal administration of  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  (8-10 min.).

た。 $^{201}\text{Tl}$ 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 $^{201}\text{Tl}$ を用いて、いままで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、 $^{201}\text{Tl}$ 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を要すること、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示す。心筋標識核種には $^{131}\text{Cs}^{1)}$ のように半減期が長いうえでX線のエネルギーの低すぎるもの、 $^{48}\text{K}^{9)}$ のようにガンマ線のエネルギーの高すぎるものなど実用に供し難かった。Soddら<sup>6),13)</sup>はすでに $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{129}\text{Cs}$ ,  $^{43}\text{K}$ ,  $^{81}\text{Rb}$ についてラットを用い、臓器分布を検討し、人の血液からの核種の消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ず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 $^{201}\text{Tl}$ では高く $^{48}\text{K}$ では心筋より低かったと言っている。著者らの行った家兎臓器分布もほぼ一致した傾向であった。家兎の右室心筋と左室心筋を別に計測を行ったが左右比は核種により異なっていた。また尿中への核種のあらわれかたはそれぞれ異り、 $^{48}\text{K}$ は血中残留が高く腎や尿では低かった。 $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{86}\text{Rb}$ は腎、尿に集積した。 $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$ は腎臓そのものへの取り込みは低い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>26)</sup>は次に $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{129}\text{Cs}$ および $^{48}\text{K}$ によるガンマカメラ像を比較している。 $^{48}\text{K}$ による良質な画像の構成は難しかった。いっぽう $^{13}\text{NH}_4^+$ の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>はこれを人に投与し、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は

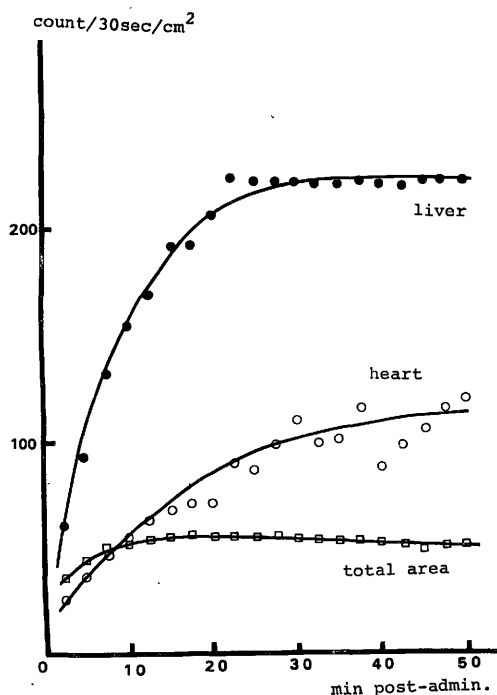


Fig. 6 Dynamic curves of rabbit organs following rectal administration of  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$ . Uptake of liver was very high and of heart was low.

Table 2 Comparative physical data and radiation dose.

NUCLIDE	$^{13}\text{N-NH}_4\text{Cl}$	$^{81}\text{Rb-RbCl}$	$^{48}\text{K-KCl}$	$^{201}\text{Tl-TlCl}$
DECAY	$\beta^+$	$\beta^+$ , EC	$\beta^-$	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



良質なものとは言い難い。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の位置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), 18), 19)</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、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>18), 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  $^{13}\text{NH}_4^+$  を臨床上の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>1)</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>15)</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

心筋標識核種を家兔に投与し、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の利用を行いやすい。 $^{13}\text{NH}_4^+$  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 Pottasium 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 Potasium 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 as: 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 al: Measurement of Total Myocardial Blood Flow in Dogs with  $^{43}\text{K}$  and the Scintillation Camera. *Circulation Res* 33: 113-122, 1973
- 10) Harper PV, Latherop KA, Krizek H, et al. Clinical Feasibility of Myocardial Imaging with  $^{13}\text{NH}_3$ . *J Nucl Med* 13: 278-280, 1972
- 11) 玉手和彦, 鈴木和年, 吉川喜久夫他: 高比放射能  $^{13}\text{N}$  標識アンモニアの製造法 (第16回日本核医学会総会) 核医学 13: 653, 1976
- 12) 富谷武浩, 田中栄一, 野原功全: 多結晶型焦点検出器を用いたポジトロンカメラ. *Radioisotopes* 25: 693-698, 1976
- 13) Feller PA, Sodd VJ: Dosimetry For Heart-Imaging 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: A New Physiologic Radiotracer for Molecular Medicine (abstr.). *N Nucl Med* 12: 368, 1971
- 15) Monahan WG, Tilbury RS and Laughlin JS: Uptake of  $^{13}\text{N}$ -labeled Ammonia. *J Nucl Med* 13: 247-277, 1972
- 16) Walsh WF, Harper PV, Resnekeov L, et al. Non-invasive Evaluation of Regional Myocaldial 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 Imagening (PETT). *Radiology* 114: 89-98, 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* 176: 1199-1210, 1948
- 21) Berl S, Donald D, Waelsch H, et al: Metabolic Compartments in vivo:—Ammonia and Glutamic acid metabolism in Brain and Liver— *J Biol Chem* 327: 2562-2569, 1962
- 22) Tsukada Y, Takagaki G, Sugimoto S, et al. Changes in the Ammonia and Glutamine Content of the Rat Brain Induced by Electric shock. *J Neurochemistry* 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 Studies

- 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: Inter-comparison 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 Reserch 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 nuclides highly accumulated in myocardium after intravenous injection, but rectal administrated  $^{13}\text{N}$ -ammonia did not show this tendency. Intravenously injected  $^{13}\text{N}$ -ammonia showed very early myocardial uptake and early secretion from kidney. Rectal administrated  $^{13}\text{N}$ -ammonia was less accumulated in myocardium.

$^{43}\text{KCl}$  and  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  were injected intravenously and administrated 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 positroncamera 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 countratio of heart to the liver after  $^{43}\text{K}$  injection was nearly equal or less than the liver.

The peakcount was at 15min 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 part. Uptake of the heart was high and that of the liver was low. When  $^{13}\text{NH}_4\text{Cl}$  was administrated 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 asparagenic acid and asparagine.

# ポジトロンカメラによる $^{18}\text{F}$ 骨シンチグラム

—  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩シンチグラムとの比較検討 —

放射線医学総合研究所  
力 武 知 之 舘 野 之 男  
千葉大学放射線科  
有 水 昇

(昭和52年 8 月 5 日受付)

(昭和52年 9 月 9 日最終原稿受付)

## Bone Positronscintigram by $^{18}\text{F}$

— Comparative Study with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Labeled Pyrophosphate —

Tomoyuki Rikitake\*, Yukio Tateno\* and Noboru Arimizu\*\*

\*National Institute of Radiological Sciences, Chiba

\*\*Chiba University, Radiation Depart., Chiba

---

Research Code No.: 731

---

Key Words: Positroncamera, Bone positronscintigram,  
 $^{18}\text{F}$ , Tomographic effect

---

The purpose of this study was the evaluation of bone positronscintigram with  $\text{Na}^{18}\text{F}$ . A positroncamera used in this study was consisted of an image detector and a focal detector. The large fields Anger type gamma camera (Toshiba GCA 202) with collimator was used as an image detector and a multicrystal type scintillation counter was used as a focal detector. Positron anihilation was calculated on focal plane just after counting coincident gamma-ray events. The equipment used for the bone scintigram with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate was the same gamma camera with 42,000-parallelhole collimator.

$\text{Na}^{18}\text{F}$  saline water for injection was produced using the  $^{16}\text{O}(\alpha, \text{pn})^{18}\text{F}$  nuclear reaction using the cyclotron of National Institute of Radiological Sciences (NIRS-Chiba Isochronous Cyclotron). Radioactive purity of  $^{18}\text{F}$  was proven to be more than 99.5%.

Three mCi of  $\text{Na}^{18}\text{F}$  and three mCi of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate were administrated intravenously to rabbits. Positronscintigrams of  $\text{Na}^{18}\text{F}$  were taken from forty five minutes to four hours after administration. Bone positronscintigrams showed the good resolution and rapid accumulation to the bones. It was concluded that good positronscintigrams were taken at two hours after administration to the rabbit.

Ten mCi of  $\text{Na}^{18}\text{F}$  was administrated intravenously to the patients. Positronscintigrams were taken at two hours. Seventeen mCi of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate was intravenously injected and scintigram at six hours was taken. We used these scintigrams for the comparison.

Positronscintigram of the skull showed the good tomographic effect and the good resolution of vertebral bone which was set on focal plane.

## 1. はじめに

7A 族元素の弗素はカルシウムとの親和性が強く、その骨沈着性については改めて述べる必要も無いものである。骨のシンチグラムを行うにあたり、弗素の放射性同位体の使用が難しかつたのは、 $^{18}\text{F}$ を除けばその半減期はすべてが70秒以下と短い。 $^{18}\text{F}$ はポジトロン放出核種で、消滅時のガンマ線が511KeVとエネルギーが高く、従来の測定装置では使用しにくかったためである。

我々は医療被曝の軽減を図るために短寿命核種の臨床応用の開発を行つているが、 $^{18}\text{F}$ は半減期が110分であり、近距離輸送の可能な短寿命核種と言える。すでに $^{18}\text{F}$ 骨のシンチグラムは古くより試みられ Scanning<sup>1)2)</sup>への利用が行われている。我々の共同研究者の一人も先にピンホールコリメータを用いたガンマカメラによるシンチグラムを行い<sup>3)</sup>骨腫瘍の早期描出の可能性をひとつの結論としたが、画像はすぐれたものではなく、ポジトロンカメラの必要性を指摘した。今回我々は放医研で設計されたポジトロンカメラを使用し、シンチグラムを施行した。

## 2. 研究目的

$\text{Na}^{18}\text{F}$  生食液による骨ポジトロンシンチグラム像の検討を行い、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩によるシンチグラムとの比較検討を行う事を目的とする。

## 3. 研究方法

### 3.1. 使用薬剤および装置

$\text{Na}^{18}\text{F}$  生食液は放医研サイクロトロンを用い、水をターゲットとして $^{16}\text{O}$  ( $\alpha$ , pn)  $^{18}\text{F}$  の核反応により生産後精製を行う。この後生食液とした $\text{Na}^{18}\text{F}$ を用いた<sup>4)5)6)</sup>。 $\text{Na}^{18}\text{F}$ 液は雑菌混入を予防するため $0.22\mu\text{m}$ のミリポアフィルターを用い濾過して静注液とした。放射純度は99.5%であった。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩は第1ラジオアイソトープ研究所製のピロリン酸標識キットを用いた。

### 3.2. 測定機

ガンマカメラ：巨大視野型東芝製シンチカメラ GCA 202型（アンガー型、結晶直径387mm）を用いた。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩は波高値140KeV、ウィンドウ幅20%を用い、高分解能コリメーター

(42,000ホール)を装着した。

ポジトロンカメラ<sup>7)8)</sup>：上記シンチカメラを像検出器として使用し、別に製作された多結晶型焦点検出器を併用している。ポジトロン消滅時の対向ガンマ線の同時計数情報により、焦点面上に画像を構成する。像検出器には測定の無効計数軽減のため、焦点距離1m、厚さ70mm、セプタ厚2.8mm、孔径5.2mmのコリメーターを装着した。

## 3.3. 測定

[1] ネプタール 腹腔内麻酔家兎の耳介静脈より $\text{Na}^{18}\text{F}$  生食液3mCi および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸3mCiを投与し、腹臥位とした。 $\text{Na}^{18}\text{F}$ 投与家兎は投与後45分から4時間まで、連続的にポジトロンカメラを用いてシンチグラムを撮像した。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩投与家兎は6時間後にガンマカメラによりシンチグラムを行つた。

(2) 5名の患者に $\text{Na}^{18}\text{F}$  生食液約10mCiを静注投与し、投与後2時間から4時間の間にポジトロンシンチグラムを行つた。別に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩17mCiを静注投与し、約6時間後にシンチグラムを行つた。

## 4. 研究結果

### 4.1. 解像力について

家兎のシンチグラムおよびポジトロンシンチグラムをFig. 1に示す。ポジトロンシンチグラムは焦点面を椎体高に設定し、約2時間後に、またピロリン酸塩は投与後約6時間に撮像されたものである。 $\text{Na}^{18}\text{F}$ では投与後2時間ですでに軟部組織や腎臓への集積はほとんど消失し、骨への臓器選択性が高い状態になつていた。このポジトロンシンチグラムでは家兎の四肢長骨の形状が識別でき、椎体を区別し、数える事ができた。この解像力は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩投与によるシンチグラムとほぼ同程度だつた。

Fig. 2の(A)および(B)は頭部に骨の異常を認めない患者の $\text{Na}^{18}\text{F}$ による骨ポジトロンシンチグラムであるが、(A)は矢状断面を(B)は仰臥位にした患者の頸椎に水平な面を焦点面としたものである。(C)は(B)と同患者の同方

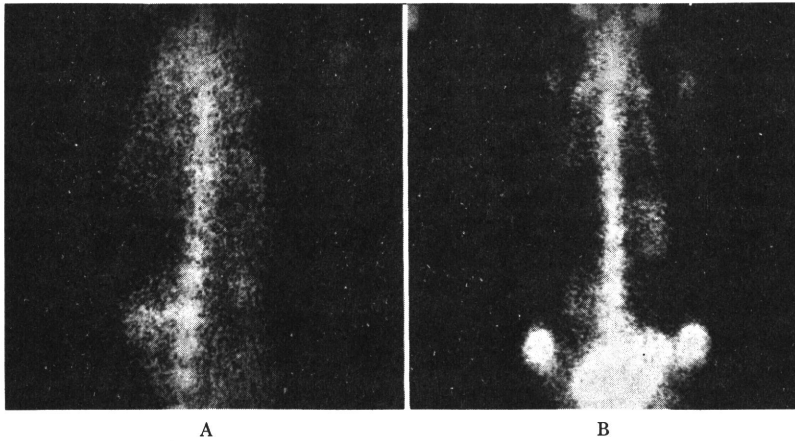


Fig. 1 (A)  $\text{Na}^{18}\text{F}$  positronscintigram of a rabbit setting focal plane on the vertebrae: This was taken at two hours after i.v. injection. Number of the vertebrae could count in both scintigrams. (B)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate scintigram of a rabbit: This was taken at six hours after i.v. injection.

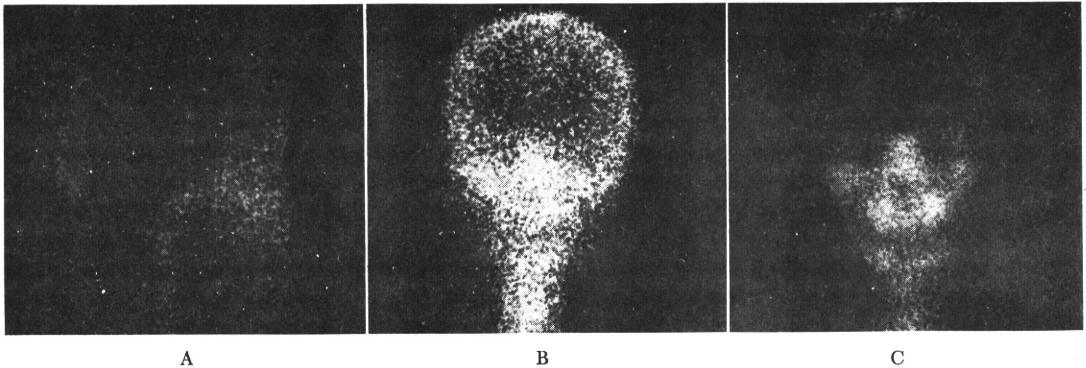


Fig. 2 (A) and (B)  $^{18}\text{F}$  positronscintigram of the human skull, (A) Sagittal plane, (B) Frontal plane on the level of vertebrae: (C) Frontal view of  $^{88\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate bone scintigram: Positronscintigram showed a very impressive tomographic effect.

向からの  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩によるシンチグラムである。(A)においては頭蓋部の矢状断面像が断層像としてあらわれ、上顎骨と下顎骨の区別も明瞭である。頸椎は椎体を区別する事ができ、椎体々部と棘部とをわける事ができた。(B)では頭蓋部および頸椎部の描出は良好であるが、顔面部はほとんど像の形態をなしていない。(C)のピロリン酸塩のシンチグラムでは顔面骨の形態描出ができるのは非常に異つている。Fig. 3の(A)は仰臥位による腹部の  $^{18}\text{F}$  の骨ポジトロ

ンシンチグラムであり焦点面は椎体高に設定した。(B)は同一患者、同一方向から撮像した  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩によるシンチグラムである。(C)は同じく腹臥位からのシンチグラムである。(B)および(C)に比して、(A)では椎体の形状がはつきりと読影でき、腎臓のアクティビティは低くなつている。また(B)では肋骨弓付近の肋骨は強調されて描出するが、(A)では焦点面からはずれるため、映像として描出されない。

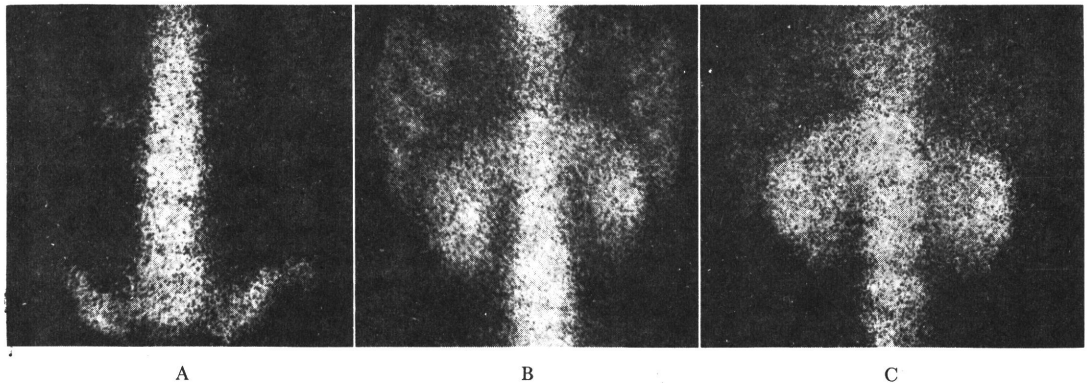


Fig. 3 (A)  $^{18}\text{F}$  positronscintigram, setting focal plane on the lumbar vertebral level. (B)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate bone scintigram of frontal view on the same place. (C)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate bone scintigram of posterior view: Positron scintigram showed clear line of vertebral body. Activity clearance on the kidney was rapid and the costal image was disappeared by the tomographic effect.

### 5. 考 案

短寿命核種  $^{18}\text{F}$  の標識化合物の核医学への応用の試みは数多いが、カメラを中心とした体外測定機の進歩は遅れており、十分な利用がなされていない。我々はかつて行つたシンチグラムの結論<sup>3)</sup>に基づき、施設内サイクロロンによつて大量生産が可能になつた  $^{18}\text{F}$  を使用し、ポジトロンシンチグラムを行い、画像の性質および解像力を検討する事ができた。ポジトロンシンチグラムはその画像構成原理上 RI-断層になるが、今回の研究でも焦点面上における像は  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩のシンチグラムにみる像よりも明瞭な輪廓を描出し、頭蓋骨像にみられるように著明な断層性を示した。逆にこの事は一面の断層面では充分でない時には、数回に亘るシンチグラムを行うか、コンピューターを導入し、多層断層法を施行する必要が生じる。

我々の用いたポジトロンカメラは分解能においてはすぐれていたが、計数効率の面ではまだに使用し易い状態と言えない。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸を使用すれば、20分で1名のシンチグラム検査を終了するが、 $^{18}\text{F}$  のポジトロンシンチグラムでは計数を2~5割程度にさげても40分から1時間を要した。さらにこのカメラは焦点検出器が小さく、視野が狭小になつている。計数効率および視野に

ついては、我々の施設で設計された別のポジトロンカメラ、即ち多結晶型ポジトロンカメラ<sup>8)9)</sup>により著しく改善されたが、分解能は設計時から犠牲にされた。今後のポジトロンカメラに改善が望まれる問題点であろう。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩による骨シンチグラムを行うにあたり、この核種の骨への蓄積は比較的遅く、我々は測定するにあたり、投与後6時間をおいているが、この時間でもバックグラウンドが割合に高く、充分な時間とは言えない。Subramanianら<sup>10)</sup>は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ による磷酸塩の標識化合物を骨スキャン剤として検討し、他の化合物 Methylendiphosphate (MDP) や Ethylenhydroxydiphosphate (EHDP) により、この投与後要する時間の短縮が可能であると報告している。今後これら二磷酸塩を中心とした骨スキャン剤の評価が行われるものと考えられるが、評価の大きな根拠のひとつは、スキャンが可能になるまでの時間の長短であろう。 $^{18}\text{F}$ を使用した場合、約2時間後に撮像が可能となり、この時間は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩の6時間と共に1半減期期間であつて、RIの減衰による差はないが、診療の待ち時間の大きな短縮として有益である。この半減期の短さはカメラの計数効率の改善がなされれば被曝量の軽減も果す事になる。

## 6. 結 語

1) 放医研サイクロトロンによつて生産した $^{18}\text{F}$ および放医研で設計したポジトロンカメラを用いて、 $^{18}\text{F}$ による骨ポジトロンシンチグラムを行い、その画像を検討した結果、断層性の、輪廓の明瞭な像を得た。

2)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩に比して、投与検査終了までの時間を短縮する事ができる。

本研究は放射線医学総合研究所における特別研究「サイクロトロンの医学利用に関する調査研究」に基づいて行われた。この研究に従事する諸氏に謝意を表し、RIの生産提供を快く引き受けてくれた井戸達雄氏、玉手和彦氏および病院部にあつて協力してくれた佐原伸子氏、朽木満弘氏に感謝します。

## 文 献

- 1) Blau, M., Nagler, W. and Bender, M.A.: A new isotope for bone scanning. *Nucl. Med.*, 3: 332-334, 1962
- 2) Blau, M., Laor, K. and Bender, M.A.: Isotope scanning with F-18 for the early detection of bone tumors. *Medical Radioisotope Scintigraphy*, Vol. 2, 341-347, 1969, IAEA, Vienna
- 3) 有水 昇: 骨シンチグラム像の比較— $^{18}\text{F}$ と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸塩とについて—。日本医放会誌, 35: 101-104, 1975.
- 4) Nozaki, T., Iwamoto, M. and Ido, T.: Yield of  $^{18}\text{F}$  for various reaction from oxygen and neon. *Internat. J. Applied Radiation and Isotopes*, 25: 393-399, 1974
- 5) 井戸達雄: 診断利用ラジオアイソトープの生産。癌の臨床, 23: 345-351, 1977.
- 6) 放射線医学総合研究所編: サイクロトロン製造放射薬剤品質管理法, 1977. 放射線医学総合研究所, 千葉.
- 7) 富谷武造, 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, *Radioisotope*, 25, 693-697, 1976.
- 8) 野原功全, 富谷武造, 田中栄一, 須田善雄, 飯沼 武: 高速型多結晶型陽電子シンチグラム装置. *核医学*, 13, 615, 1976.
- 9) 野原功全: 短寿命陽電子放出核種のイメージング. *癌の臨床*, 23, 353-357, 1977.
- 10) Subramanian, G., McAfee, J.G., Blair, R.J. and Thomas, F.D.: An evaluation of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled phosphate compounds as bone-imaging agents. In Subramanian, G., et al ed: *Radiopharmaceuticals*, pp. 319-328, 1975, The Society of Nuclear Medicine, New York



## サイクロトロン呼吸器科領域への応用

力 武 知 之\* 館 野 之 男\*  
木 村 敬 二 郎\*\* 長 谷 川 鎮 雄\*\*

## 1. はじめに

臨床医家にとってサイクロトロン存在は最近までほとんど意味のないものにみえた。サイクロトロンによって種々の核反応が行われたが、多くのサイクロトロンは物理学的実験のみ供された。核医学的応用がなされるにしても、 $^{67}\text{Ga}$  とか  $^{201}\text{Tl}$  のように臨床家の目には届きにくいところでサイクロトロンによって、RI は生産され、製薬会社の手を経て供給されるという形であった。このためか臨床医学の分野においてはサイクロトロンに関する知識の普及は十分とはいえない。このような核医学の状況の中で原子炉製の核種  $^{133}\text{Xe}$  などの不活性ガスを利用しはじめていた呼吸生理学の分野では様子が異なっていた。早くからサイクロトロンを用いて超短寿命核種を生産し、その利用を試みていた。このように呼吸生理学の分野でサイクロトロンを診療に利用しようと強く指向する理由は2つ考えられる。そのひとつは利用する RI がガス体であるために生産システムが完成すれば特殊技能者を必要とせずに利用することができるからであろう。そしてまた呼吸生理の分野において、一般診断検査に用いている  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{N}_2$  などのガスで、利用可能な RI はすべてが半減期 20 分以下という寿命の極端に短いことも大きな理由である。現在、生物学的動態の意義が不明瞭な不活性ガスで代用している局所肺機能検査法を一般検査と同じガスで行うためには、診療の場でサイクロトロンを運転して、必要な RI の生産を行う必要が生じる。

放射線医学総合研究所(放医研)では心肺機能動態検査への利用を大きな目的のひとつとして、サイクロトロン医学利用を検討し、すでに運転をはじめている。生産された RI の一部は利用が行われている。本誌面を借りて、実際に呼吸生理部門へサイクロトロン製造を利用するに際しておこる問題を中心として検討し、併せて放医研において開発している利用法を紹介したい。

## 2. 加速器と RI 生産の歴史

荷電粒子に高電圧を用いて加速させることはすでに 19 世紀にクルックス管でおこなわれていた。今世紀初頭、ケンブリッジ大学のキャベンディッシュ研究所では核変換に関する研究が進み、 $\alpha$  粒子の衝突した原子核が核変換をおこすことを観測した (1919) *Rutherford*<sup>1)</sup> は、加速器による人工的な高電圧 (eV) 荷電粒子が核変換をおこす可能性をのべている。この研究所ではその後 *Cockcroft* および *Walton* がはじめて核変換に必要な加速装置を製作することに成功し、人工核変換を観測した (1932)<sup>2)3)</sup>。これと前後して *Van de Graff* (1931)<sup>4)</sup> も加速器の製作に成功した。

これら初期の直線型の加速器は非常に高い電圧 (V) を用い、陽荷電粒子を加速し、衝撃的な高電圧 (eV) 電流をつくり、核変換を行う。これを物理的に観測することはできたが、この核変換によって大量の放射性物質を生産して積極的に利用を行うところからはほど遠かった。*Lawrence* ら<sup>5)6)</sup> は磁場の中で円形の加速軌道を描かせることに成功した。これによってそれまでの加速器が高電圧 (V) 発生技術に制約

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

\*\* 筑波大学内科呼吸器部門

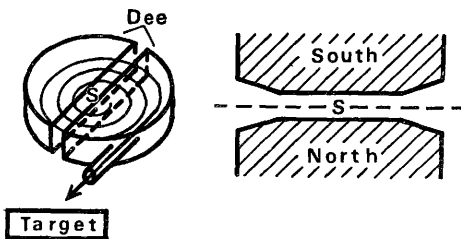


図 1 サイクロトロン加速原理図：磁極間に二つの Dee 電極があり高周波電圧がかけられる。イオン源 S からでた荷電粒子は中心面上を回転する。

されていたことから解放された。同時にこれは円形加速器であるために小型で高電圧加速粒子をえることができた。この装置がサイクロトロンである (図 1)。

サイクロトロンは強力な電磁石の間の真空空間に Dee とよばれる 2つの半円空間の電極を持ち、この 2つの電極に高周波電圧がかけられる。中心部 (S) にあらわれた荷電粒子は Dee 電極内空間を回転し、2つの電極の間に生じる電場を横切る時に加速される。中心部から円形に走る荷電粒子はしだいに円をひろげ螺旋軌道を描きながら加速させてゆく。電極間にかける周波数が固定されているため、ひとつの加速の場の中に存在する低電圧から高電圧 (eV) の荷電粒子を同時に加速する。このためイオン源 (S) から連続的に入ってくる荷電粒子は高電圧 (eV) になると外側から連続的に取り出すことができる。サイクロトロンは小型であるにもかかわらず高電圧 (eV) への加速が可能であり加速のための電場をつくる電圧 (V) も低くてすむという大きな特徴がある。しかしながら、それ以上に大切な特徴は高電圧荷電粒子を連続的に大量にえられることである。この特徴によって、物理的観測に終始していた人工加速荷電粒子のおこす核変換は、その生産物である RI を介して、核医学を始めとした広い社会に利用することが可能となった。

人工的に生産される RI を大別すると二種類にわけられ、その 1種は加速加電粒子による核変換の結果できるもので、他は原子炉による中性子を補獲してできるものもある。サイクロト

ロンによる RI は早くから使用されたが、その後安価で生産の容易な原子炉製の RI が広く普及するようになり、一時その利用は衰えをみせていた。しかしながらわが国でも最近では  $^{67}\text{Ga}$  や  $^{201}\text{Tl}$  のようにサイクロトロン生産核種が周知のごとく核医学の分野で広く使用されている。これらの輸入されている核種の他に国内でもいくつかあるサイクロトロンによって製造された RI も市販され、利用されるようになった。

### 3. 呼吸生理学と RI

呼吸器の領域で諸生理学的検査を行う際には、呼吸器の主機能が外気と血流とのガス交換であることに基き、共通の特徴を有して、測定により交換するガスそのものの動態を知ることが目的としている。これらの検査法のほとんどはガス濃度の時間変化を求める。放射性同位体 (RI) を tracer として用いることが基本的手段である核医学の分野にとっても、ガス動態を検討する呼吸生理学の領域はもっとも得意とする領域といえよう。さらに医療用放射線測定機は著しく進歩した。ガンマカメラは細い位置測定が可能となり、時間測定の可能なコンピュータを併用すれば、場所と時間とを認識して測定する必要のある肺局所機能検査を行うのに最もふさわしい手段である。これにもかかわらずこの領域で利用される RI はごく限られていた。

Taplin らの創案による MAA を用いた肺血流の imaging 法<sup>7)8)</sup> はこんにち  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  によって標識され、巨大視野型ガンマカメラを組み合わせておこなわれている。この方法は簡便で、肺血流障害の診断に広く行われているが、肺毛細管血流を必ずしも示さず、動態としてとらえることができないなどの問題を残している。

$^{133}\text{Xe}$  は入手しやすいために、Knipping ら<sup>9)10)</sup> がそのガスを局所換気検査に用いて以来、使用されており、その後 Ball および Baste ら<sup>11)12)</sup> が行った生食水溶液静注法による局所血流検査法とともに用いられ、大型ガンマカメ

表 1 炭素, 窒素, 酸素の放射性同位体: 医療用に実用化する核種は極めて少ない。

Nuclide	Half life	Type of decay	Main photon-energy (MeV)
$^9\text{C}$	0.127s	$\beta^-$	0.51, 0.72
$^{10}\text{C}$	19.5s	$\beta^+$	0.51
$^{11}\text{C}$	20.3m	$\beta^+$	0.51
$^{14}\text{C}$	5730y	$\beta^-$	no $\gamma$
$^{15}\text{C}$	2.5s	$\beta^-$	
$^{16}\text{C}$	0.74s	n	
$^{12}\text{N}$	0.11s	$\beta^+$	0.51
$^{13}\text{N}$	9.96m	$\beta^+$	0.51
$^{16}\text{N}$	7.14s	$\beta^-$	
$^{17}\text{N}$	4.16s	$\beta^-$	
$^{18}\text{N}$	6.38s	$\beta^-$	
$^{13}\text{O}$	0.0087s	$\beta^-$	
$^{14}\text{O}$	70.9s	$\beta^+$	0.51
$^{15}\text{O}$	123s	$\beta^+$	0.51
$^{19}\text{O}$	29.1s	$\beta^-$	
$^{20}\text{O}$	14s	$\beta^-$	

ラや、コンピューターを導入して動態解析がなされている。また  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  吸入法も使用しやすい稀ガス RI の換気検査法として近年行われている。右心動態の検査は  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -アルブミンによる心プール法およびサイクロトロン生産核種である  $^{201}\text{Tl}$  による心筋標識法によって行われている。これらも画像処理技術の進歩と大容量コンピューターの導入によって、右心動態の自動解析が可能となった。

#### 4. 体外測定機の歴史的背景

呼吸器領域で通常検査と同様原理で RI 検査を行えば使用するガスの核種のうち最も必要となるのは  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$  であるが、これらに共通の特徴は寿命が極端に短いことだけではなく、いずれも  $\beta^+$  崩壊を行う陽電子放出核種 (positron emitter) である (表 1)。核種崩壊時に放出された positron はただちに消滅する運命にあるが、この時には対向 2 方向に 2 本のガンマ線を放出する。このガンマ線は 511 keV とすこぶる高いもので、日常用いられているガンマカメラなどの装置ではイメージングを行うことができない。

Lawrence らはサイクロトロンの加速エネルギーを高くするためにしだいに大型の装置を

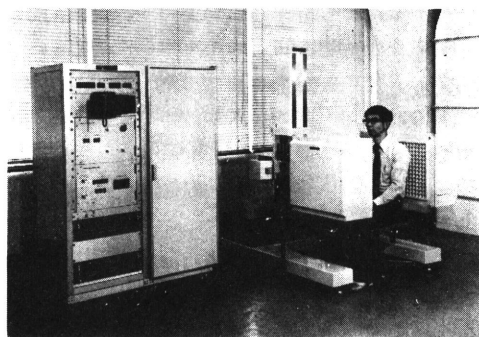


図 2 放医研で開発された高速型ポジトロンカメラおよびコントロールパネル: 二面の対向する検出器に挟まれた部分が、カメラの視野である。

製作するようになった。1939年に60インチの大きさのサイクロトロン<sup>12)</sup>を製作 (Crocker) した時はすでに医療用の使用を企図していた。Tobias<sup>13)</sup>が Lawrence の支援のもとに  $^{11}\text{CO}$  を人体投与したのは核医学的に RI を投与した最も早い頃のものであるが、この時に用いられた体外測定器は GM 管であった。Knipping ら<sup>10)</sup>が  $^{133}\text{Xe}$  の測定に用いたものも GM 管である。この後 Ball ら<sup>11)</sup>以後はシンチレーションカウンターを用いるようになった。これら初期体外測定装置は positron emitter を使用するには2つの欠陥を持っていた。そのひとつはこれらの検出器が小さく、肺のような大きな臓器を測定するには、測定部位をふやす必要があるが、測定する部位の回数だけ投与を行わねばならぬという結果になりかねなかった。この問題を解決するためには数個のシンチレーションカウンターを同時使用するなどの工夫がなされたが、解決は Anger<sup>14)</sup>によってガンマカメラが開発されて、イメージングがなされ、さらにオン・ライン方式でコンピューターが用いられるようになってからといえる。別の問題は核種の性質に起因することであるが、消滅ガンマ線 (positron annihilation) は高エネルギーであるため、体外測定器を使用するにあたり、平行ガンマ線測定のコリメーションができず、イメージングを行うための位置検出が不可能であった。この問題の解決のため、1953年に Brownell<sup>15)</sup> らは2本のシンチレーションカウンタ

—とこれによる対向ガンマ線の同時計数同定のための coincidence 回路を用いた測定装置を開発し、スキャンニングを行った。Dyson や West らは肺の局所機能の分野に大きな業績を示したが、これらの研究に用いられた装置<sup>16)</sup>はこれと同じ原理に基づく装置である。Coincidence 回路はそののちにイメージングが可能となった positron emitter 測定装置<sup>17)~19)</sup>にも利用されている。このなかで短時間に高いカウントを測定する必要がある局所肺機能検査には Brownell および Burnham<sup>19)</sup>らの MGH タイプとよばれる平行二面検出器のタイプが計数効率が高くすぐれている。さらにこのタイプはガンマカメラやエックス線写真のように平面像のイメージをつくり、コンピューターを併用することによって同時多層断層像として測定を行う可能性を有している。

われわれの研究所においても、富谷<sup>20)</sup>は大型ガンマカメラに多結晶型焦点検出器を併用するポジトロンカメラを試作し、著者らはこれを診断検査のため利用を行っている。しかしながらこの装置の計数率特性が低いことなどから心肺動態解析用としては限界があるため、これとは別に野原<sup>21)</sup>によって、高速型のポジトロンカメラが開発された(図 2)。

### 5. 医用サイクロトロン生産核種の呼吸器領域での利用

医療を目的としたサイクロトロンはその用途によって2種類にわけることができる。そのひとつは RI 生産専用に使われ、生産核種を比較的限定して用いる装置で、商業的に生産を行うのに適している。他者は病院内に設置され、そこで使用する RI を生産したり、照射治療に用いたりするものである。ここでは医用サイクロトロンを狭義にとり後者を意味するものとする。したがって医用サイクロトロンの生産核種は市販品として入手することのむずかしい超短寿命核種に目的を定めるべきものといえる。これは医療施設内で生産されるため、生産から投与までオンライン方式で行うことができる利点を有している。

前述したように、サイクロトロンによる RI 生産を行えるようになった医療施設で、呼吸器の RI 検査を行う場合に使用する核種は、現在使われている不活性ガスなどでなく、人体の中では生理的に行動するガスあるいは一般検査に用いられるガスを標識するための炭素、窒素および酸素の同位体であろう。このうち、核種表を参照してもわかるように、使用しやすい核種は  $^{11}\text{C}$ 、 $^{15}\text{O}$  および  $^{13}\text{N}$  であるが、これらは医用サイクロトロンの設置によってのみ使用しうるものである。これらの短寿命 RI は入手しにくい欠点を持っているが、被曝量は少く、多量投与が可能であるため心肺機能検査に適している。多種の RI を短時間に繰り返し投与ができる。また電算機技術も飛躍的に進歩した今日、多量情報は扱いが簡単になっている。

医用サイクロトロンを初めて設置した英国の Hammersmith Hospital において、最もよく利用されたものは  $^{11}\text{C}$ 、 $^{15}\text{O}$  標識ガスである。ある核種の核医学的利用のために標識化合物を製造する専門家を要することが多いが、これらのガスは幸いなことに生産システムさえ完成してしまえば化学処理に専門家を必要とせずに生産直後に使用できる。医用サイクロトロンが呼吸器の領域で最も早く注目されているのはここにも理由がある。

本邦において運転中の医用サイクロトロンは1974年に設置された放医研<sup>22)</sup>および東京大学医科学研究所<sup>23)</sup>のもので、ともに速中性子線治療目的をかねることからかなり大型のサイクロトロンになっている<sup>24)</sup>。最近開発された機種あるいは計画中の医用サイクロトロンには小型のものがあり、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{13}\text{N}$  などの核種はこの小型サイクロトロンで十分に生産することができる。これらのガスの生産がごく小型のサイクロトロンで可能なので、医用サイクロトロンは幸運にも呼吸器領域でもっとも使用しやすい。

Hammersmith Hospital において、West らは1950年代後半に世界最初の医用サイクロトロンを用いて、 $^{13}\text{N}_2$ 、 $^{15}\text{O}_2$ 、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 、 $\text{C}^{15}\text{O}$ 、 $^{11}\text{CO}_2$  などを生産し、1回換気法による投与を行い、肺局所の血流<sup>25)~28)</sup>や換気血流比<sup>29)</sup>の研

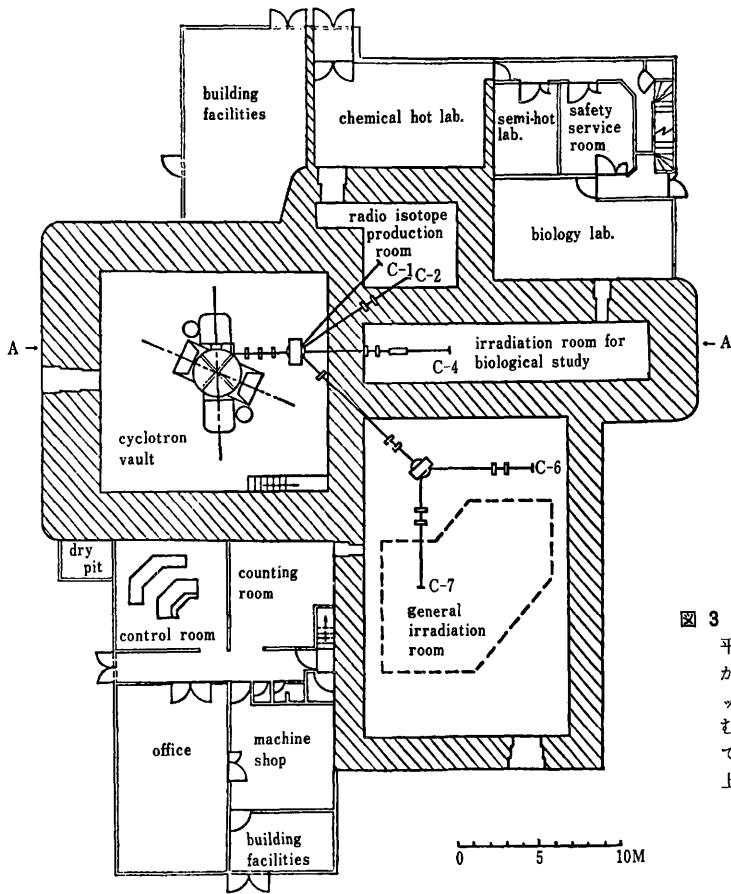


図 3 放医研サイクロトン棟 1 階平面図<sup>22)</sup>：サイクロトン本体から RI 生産室のターゲットボックスに荷電粒子 (ビーム) がむけられる。照射後ホットラボで化学処理が行われる。この階上に測定室がある。

究に多大の業績を残した。かれらは肺の局所の機能不均等性を示したばかりでなく、肺胞—血流間における炭酸脱水酵素の作用についても詳細にした<sup>89)</sup>。Taplin ら (1976)<sup>80)</sup> は  $^{11}\text{CO}$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}$  を麻酔犬に投与してイメージングを行った。これらの研究は測定装置、記録や情報処理装置の進歩が制約されたなかで行われたが、こんにちのこれらの装置の進歩は研究面にも臨床面にも大きく間口をひろげはじめた。

### 6. 放医研における呼吸器科領域へのサイクロトンの応用

放医研では 1970 年に医用サイクロトンの建設に着手し、1974年に完成をみた<sup>22)24)</sup>。1975年には RI の生産が開始され<sup>81)82)</sup>、1976年には生産した RI の投与を行いはじめた<sup>83)</sup>。この

サイクロトンは速中性子線治療その他の目的をかねているため、医用としては世界最大級のものである。放医研サイクロトンの配置を図 3 に示す。サイクロトン本体で加速された加速荷電粒子はビームとなって C-1 または C-2 の先端に配置されたターゲットボックスに照射される。ターゲットボックスのなかで核反応をおこし、chemical hot lab. において化学処理を行い放射性医薬品が製造される。この RI が、診断室に運ばれて投与される。われわれが吸入投与している RI ガスの製造内容を表 2 に示す。

この 3 種のガスによる positron シンチグラム像および 3 種のガスの動態を麻酔犬を用いて検討した結果を以下に紹介する。約 9.5kg の成犬にケタラール静注麻酔を行い、仰臥位に保

表 2 放医研サイクロトロンによる RI ガスの製造内容<sup>84)</sup>

Nuclide	$^{11}\text{C}$	$^{11}\text{C}$	$^{13}\text{N}$
Chemical form	$^{11}\text{CO}_2$	$^{11}\text{CO}$	$^{13}\text{N}_2$
Particle	Proton	Proton	Proton
Energy	12 MeV	12 MeV	15 MeV
Nuclear reaction	$^{14}\text{N}(p, \alpha) ^{11}\text{C}$	$^{14}\text{N}(p, \alpha) ^{11}\text{C}$	$^{16}\text{O}(p, \alpha) ^{13}\text{N}$
Chemical treatment	CuO (700°C) (oxidation)	Zn (390°C) (reduction)	NaOH (CO <sub>2</sub> absorption)
Radiochemical purity	> 99.9%	> 99.9%	> 99.9%

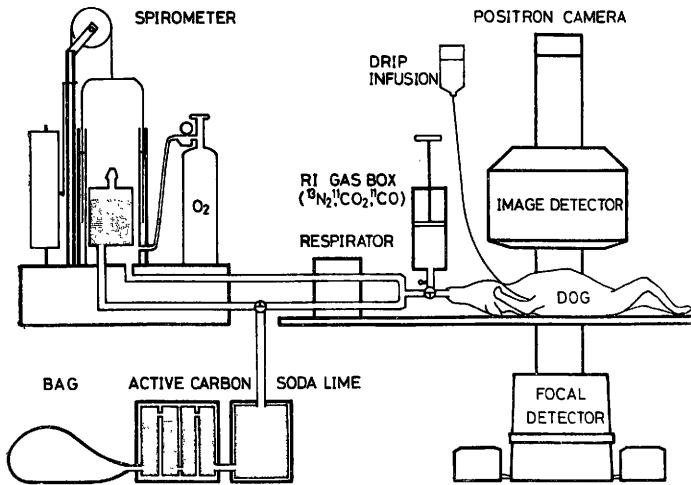


図 4 陽電子 RI ガス投与および測定のための装置：ポジトロンカメラはコンピューターにつながれている。

持し、レスピレーターおよびスパイロメーターを用いて挿管のうえで閉鎖循環回路系で呼吸管理を行った。

製造された RI ガス約 5 mCi はそれぞれ約 600 ml の空気に混合され、ガスボックスに入れて、閉鎖呼吸回路系の吸気側に接続された。3 種のガスは呼気終末より吸入投与された。呼吸停止をした後、回路を開放して洗い出しを行った。この時の呼吸停止時間は  $^{11}\text{CO}_2$  は 10 秒、 $^{11}\text{CO}$  は 15 秒、 $^{13}\text{N}_2$  は 23 秒であった。レスピレーターによる呼吸は 1 回換気量 180 ml、分時換気量 3.56 l/m<sub>1</sub> である (図 4)。RI 活性の記録はポジトロンカメラ<sup>20)</sup> によって同時計数されたガンマ線から消滅陽電子の位置を演算し、ヒストグラムモードで 32×32 のマトリッ

クスを組んだコンピューターに 1 秒 1 フレームで収録した。測定終了後コンピューターによって打ち出されたデジタルイメージを参考として、関心領域を肺に定め、各ガラスの 1 秒ごとの計数値を求め、これと同時にポジトロンカメラ像を CRT より写真撮影した。図 5 に呼吸曲線、呼吸停止時間、RI クリアランスを示した。 $^{13}\text{N}_2$  は呼吸停止時にはほとんど変化せず、回路を開放後エキスポネンシャルに減衰し、洗い出し曲線がえられた。 $^{11}\text{CO}_2$  は呼吸停止期間中にごく速やかに肺から消失した。 $^{11}\text{CO}$  は呼吸停止時より消失をはじめるがその速度はずっと遅かった。 $^{13}\text{N}_2$ 、 $^{11}\text{CO}_2$ 、 $^{11}\text{CO}$  の血流への Uptake の違いが明瞭に曲線となってあらわれている。これはポジトロンカメラの CRT 像

を示した 図 6 から読みとることができる。<sup>13</sup>N<sub>2</sub> は肺の形を明瞭に映し出し、血流中にはほとんど入ってゆくことがないのに比し、<sup>11</sup>CO<sub>2</sub> は体液として行動し、軟部組織全般に広く分布している。<sup>11</sup>CO は肺から血液の多い部分に広がっている。<sup>13</sup>N<sub>2</sub> の洗い出し曲線、<sup>11</sup>CO<sub>2</sub>、<sup>11</sup>CO の呼吸停止時の血流へのクリアランス曲線からカーブフィッティングした指数係数をパラメーターとした。

図 7 は放医研において上記の RI ガスを臨床的に投与する時の吸入装置の模式図である。開放回路系で呼吸をしている被験者の呼気ガスは J バルブから呼気回路に排出され、<sup>11</sup>CO<sub>2</sub> はソーダライムに吸収される。他の RI ガスはダグラスバッグに収納されるようになっている。約 1 l の空気の中に混合されたボックスの中の RI ガスは三方活栓を操作の上、指示を受けた患者によって 1 回換気法で吸入される。この中の RI は約 15 mCi である。吸入投与後約 20 秒の呼吸停止の後に洗い出しを行う。この間胸部の RI 活性は上述のポジトロンカメラにより測定し、コンピューターにヒストグラムモードで収録され、CRT から撮像される。別にシンチレーションディテクターを大腿部と排気管にあて、血流により体内に取り込まれた RI 活性と、排気される活性をレイトメーターによって記録した。呼吸状態は熱線流量計により記録した。この装置の内容は別誌<sup>35)</sup> に詳しくした。

上記の装置を用い、<sup>11</sup>CO<sub>2</sub> を健常者に投与した記録を図 8 に示す。図中の clearance curves の中で吸入後の肺野の最高カウントから \* 印までの部位は呼吸停止中に血流への吸収を示している。この部位の 1 秒ごとのカウントを最小二乗法で monoexponential curve fitting を行った結果  $Y = 1,446 e^{-0.062t}$  をえ、相関係数は 0.99 であった。下段からは呼気からの RI ガス排出が早く、血流により取り込まれた <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> はなかなか排泄されないことがわかる。<sup>11</sup>CO<sub>2</sub> は肺胞に吸入されると速やかに毛細管血液との間に平衡関係を生じ、炭酸脱水酵素の作用によって、 $H^{11}CO_3^-$  とも平衡が完成する。平衡が完成した後に肺毛細管から肺静脈へ運ば

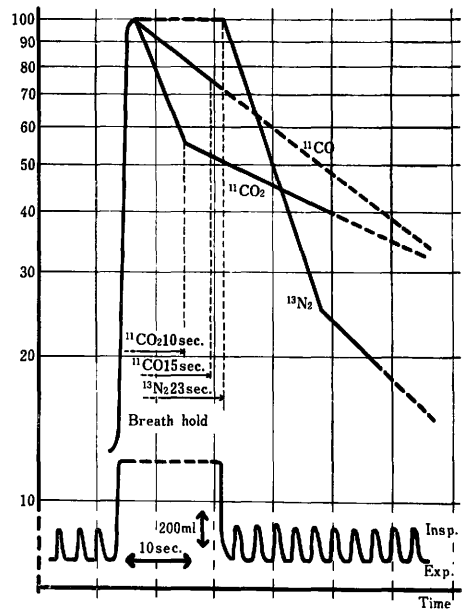


図 5 麻醉犬の呼吸曲線および吸入 RI ガスの動態曲線：最高計数値を 100 とし、肺野の計数値の比をだした。<sup>13</sup>N<sub>2</sub> は呼吸再開と共に呼出され、<sup>11</sup>CO<sub>2</sub>、<sup>11</sup>CO は呼吸停止中に血流に取りこまれる。

れる。このため <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> のクリアランスレイトは肺毛細管血流によってのみ支配され、呼吸停止時の RI 活性変化より求める指数係数は肺血流の指標になる。

この指数係数を肺の左右にわけて、局所肺血流の指数を求めた。表 3 はこの結果であるが、健常者 5 名の間に左右の指数係数の差異は小さかった。4 名の臨床例は case 1 が気管支拡張症、case 2, case 3 が C.O.P.D., case 4 が原発性肺高血圧症である。Case 2 の左肺と case 4 の右肺の血流の減少は著しかった。

現在われわれの用いている方法および装置には多くの問題が残されている。最も大きな問題のひとつは測定装置の計数効率<sup>20)</sup> が約 2 cps/ $\mu$ Ci と低いものであること、第 2 に 3 kcps と低い計数率で数え落とし率が増加し、計数効率は急に低下する欠点を持っている。したがって、多量投与が必要な一面、量が多ければ計数値の誤差が大きくなる。このため多くの領域にわたった情報を必要とする局所肺機能検査を行う

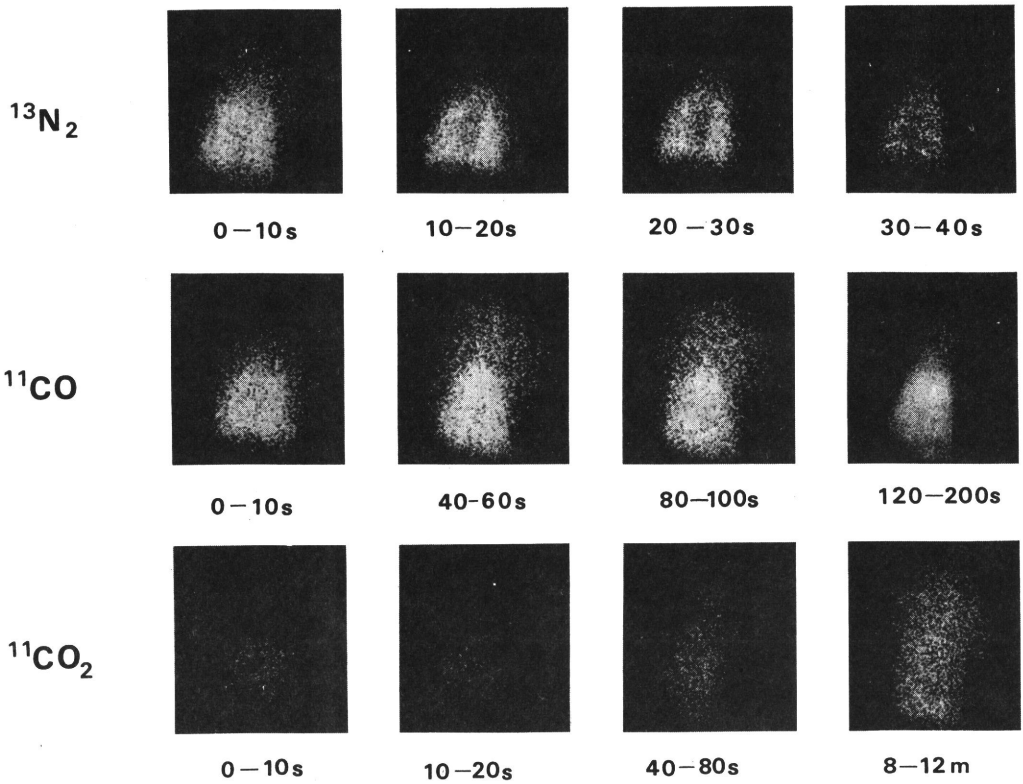


図 6  $^{13}\text{N}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$  の吸入シンチグラム：上方が麻酔犬の頭部で視野は肺に定めてある。  
 $^{13}\text{N}_2$  はほとんど肺内に,  $^{11}\text{CO}$  は血液プール量の多い部位に局在している。 $^{11}\text{CO}_2$  は速やかに全身に分布する。

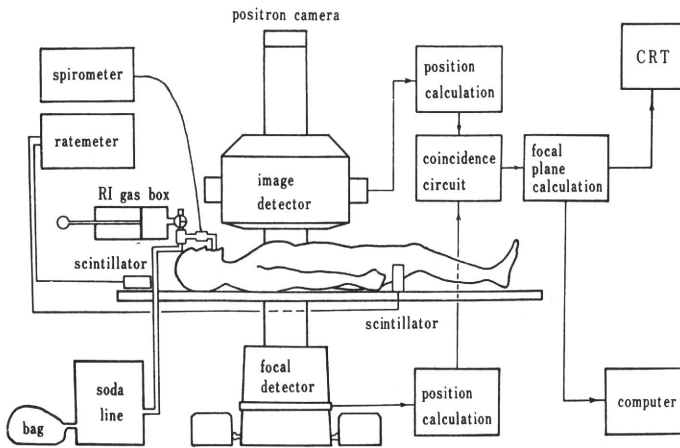


図 7 陽電子 RI ガス吸入投与および測定装置：開放回路系で J パルプと三方活栓を操作して投与し、大腿 RI 活性および呼気ガス RI 活性もこの時記録される。

にあたって計数効率が低いため分画数の制約は厳しい。動態解析にあたり、短時間単位での情報が期待されているにもかかわらず、サンプル

時間を短かくする事も制約される。

RI ガスの投与についても、1人の患者に数種の RI を投与して、連続して検査を行う場



合、標識核種は半減期 20 分の  $^{11}\text{C}$  よりも  $^{15}\text{O}$  のほうが短時間に処理することができてはるかに有利である。しかるに放医研においては測定システムがいまだに未完成である。このためサイクロトロン棟で生産された RI は病院棟に運搬されている。この状況で使用するには半減期が約 2 分という  $^{15}\text{O}$  は寿命が短かすぎる。また現在の吸入装置は扱いにくく、この種の半減期の RI には不便である。現在用いているコンピューターは旧型のため容量が小さく、多量の短寿命核種は扱いにくい難点を持っている。

これらの問題を考慮して、放医研における RI 関係のサイクロトロンのプロジェクトチームでは心肺動態測定を主題とした測定装置の計画を進めている。サイクロトロン棟 2 階に測定室を設置した。新たに高速型の大視野高計数効率ポジトロンカメラを製作し<sup>21)</sup>、測定室に設置した。現在測定室階下で製作され運ばれている RI ガスを、生産しながら測定室にパイプで移送するように配管を行い、照射から RI ガス吸入までオンラインで行う計画を進行させている。大容量のコンピューターを設置した。これはポジトロンカメラにつなぎ、画像処理を含め、動態情報処理まですべてこの測定室で行うことができるようにする企画に基いている。この全装置は 1~2 年のうちに稼動する予定である。今

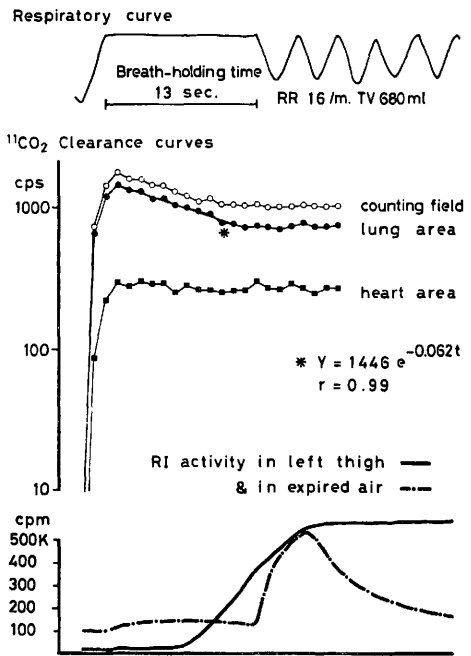


図 8 吸入  $^{11}\text{C}_{14}\text{CO}_2$  ガスの動態曲線 (健常者の 1 例)

日、超短寿命のこれらの RI ガスを局所肺機能測定に用いるための十分な装置は稼動していないが、放医研において最初に動きだすものと考えている。

表 3  $^{11}\text{C}_{14}\text{CO}_2$  投与被験者の肺機能および肺野におけるクリアランスレイト：全肺野から求めた指数係数を 1.00 として、比をとって、クリアランスを示した。

*****	Control (n=5)	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Sex	m.	m.	m.	m.	m.
Age	36	36	53	55	28
Disease	Healthy	B. E.	C. O. P. D.	C. O. P. D.	P. P. H.
% VC	98	62	76	74	90
% FEV <sub>1.0</sub>	93	92	55	41	91
pHa		7.41	7.37	7.36	7.39
Pao <sub>2</sub> (mmHg)		70	72	64	88
Paco <sub>2</sub> (mmHg)		46	46	47	37
Sao <sub>2</sub> (%)		93	93	90	96
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)		28	26	26	22
$^{11}\text{C}_{14}\text{CO}_2$ Blood Clearance					
Total lung	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Right lung	0.96	0.99	0.91	1.39	0.92
Left lung	1.08	1.03	1.12	0.79	1.07

## 7. 今後の展望

放医研に建設され、すでに使用が始まっているサイクロトロンは規模は施設、運営内容ともに大きく、一般医療施設の中で運営することはむずかしいとの印象を受ける方が多いのではないかと懸念されるが、これは放医研におけるサイクロトロン設置の目的が広いためであって、サイクロトロンそのものの性格ではない。West らが用いた最初の医用サイクロトロンはずっと小型であって、in house で使用するものであった。専用棟を別に新設した放医研のそれとは著しく異なる。わが国でも国療中野病院の飯尾正明氏<sup>86)</sup>および理化学研究所の唐沢孝氏<sup>87)</sup>らを中心としたグループは呼吸器診断への利用を主目的として、積年の努力の結果、超小型医用サイクロトロンをすでに製作した。これはさらに小型のもので、在来の病院のX線関係施設に収納がゆうに可能であり、操作盤も小型パネルに数少ないボタンが配置される程度のものであり、扱いは簡単である。いまだにサイクロトロンソフトウェアともいうべきターゲット以後は未完成であるが、RI 生産にこの程度システムが完成すれば、医師と放射線技師で取り扱えるものと考えられる。今後この規模のサイクロトロンはガス生産用に病院に配置されるであろう。本邦においては Baby と称されるこの機種以外にもやや大型の医用サイクロトロンを製作する企画もあるようである。この規模の機種はガス生産以外に、やや汎用性をもたせて使用されるものと考えられる。関係者の間で医用サイクロトロンは普及性が話される時、物理的な分野および化学的の分野のテクニシャンの養成機関の必要性が強調される。放医研におけるサイクロトロン研究では広範囲な目的を持っていて、臨床に使用した RI だけでもガス以外にすでに  $^{13}\text{NH}_3$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{125}\text{I}$  などがあり、他に準備されているものも多い。目的が広範におよぶ場合はこの必要性は重要な問題となつてこよう。いっぽう臨床医家がサイクロトロンを使用する場合、特別なテクニシャンを必要とせずに行うことができる装置が望まれ、取り扱いの簡便なシステ

ムの完成が必要である。超小型機種もこの問題を解決しなければ臨床への普及性は低いが、呼吸器の分野で RI ガスを使用する場合、簡便なシステムの作成が容易である。

この種の RI ガスを利用するにあたって、特殊なコリメーターを装着したガンマカメラを用いた例<sup>88)</sup>はあるがイメージングは困難で、十分な測定機とはいえない。現在開発されている測定機ではポジトロン測定装置を必要とすることになる。肺のような大臓器に使用する場合、視野の大きな対向型のポジトロンカメラが最も適している。放医研で開発した装置もこの条件にそって行われたものである。対向型のカメラは MGH タイプ<sup>19)</sup>の機種が市販され、解像力もすぐれているようである。この種の測定装置と、情報処理のための電算機技術は今後もその進歩が大いに期待できる分野であり、総合的な測定システムが開発されるであろう。

このような多面的な基礎固めの上で、病院の放射線部門の一隅で、エックス線装置を操作するように、放射線技師がサイクロトロンを操作し、RI は隣室の測定室に自動的に運ばれ、一人の医師がカメラにより測定し、その結果をコンピューターによって処理する過程を簡単な操作で行うというのは現在の段階でもすでにむずかしいことではない。特に使用核種の性質上、呼吸器の領域ではこのようなシステムを完成しやすい。

## 8. おわりに

サイクロトロンが臨床の場に持ち込まれたものが医用サイクロトロンであるからには、その仕様は目的に適合して、簡単に扱える装置であることは必須の条件といえよう。サイクロトロン本体を含めて、RI 生産システムはこの思想の上に設計されねば使用が困難となるであろう。このことは利用および測定のためのシステムについても同様のことがいえ、簡便な投与装置や速い情報処理が必要である。

これらのシステムの完成によってサイクロトロンは円滑な働きをすることになるであろう。ことに呼吸器の領域の RI 検査ではこのサイク

ロトロンシステムは、動態機能を調べる上で欠くことができないものとなるであろうが、システムをつくるのが技術的に容易であるのは幸運である。

## 文 献

- 1) Rutherford, E. : Collision of  $\alpha$  particles with light atoms, I. Hydrogen. Phil. Mag., 37 : 537~580, 1919.
- 2) Cockcroft, J.D. and Walton, E. T. S. : Experiments with high velocity positive ions, (1) Further developments in the method of obtaining high velocity positive ions, Proc. Roy. Soc., A136 : 619~630, 1932.
- 3) Cockcroft, J.D., and Walton, E. T. S. : Experiments with high velocity positive ions, (2) The disintegration of elements by high velocity protons, Proc. Roy. Soc., A137 : 229~242, 1932.
- 4) Van de Graaff, R. J. : A 1,500,000 volt electrostatic generator, Phys. Rev., 38 : 1919~1920, 1931.
- 5) Lawrence, E. O. and Livingston, M. S. : The production of high speed protons without the use of high voltages, Phys. Rev., 38 : 834, 1931.
- 6) Lawrence, E. O. and Livingston, M. S. : The production of high speed protons without the use of high voltages, Phys. Rev., 40 : 19~35, 1932.
- 7) Taplin, G. V., Johnson, D. E., Dore, E. K. and Kaplan, H. S. : Gastric Photoscans with colloidal Aggregates of Radioalbumin (Mechanism, Diagnostic and Therapeutic Implications), 10th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, June 26~29, 1963, Montreal, Canada.
- 8) Wagner, H. N., Sabiston, D. C., Iio, M., McAfee, J. G., Meyer, J. K. and Langan, J. K. : Regional pulmonary blood flow in man by radioisotope scanning, JAMA 187 : 601~603, 1969.
- 9) Knipping, H. W., Bolt, W., Venrath, H., Valentin, H., Sundes, H. und Endler, P. : Eine neue Methode zur Prüfung der Herz- und Lungenfunktion. Die regionale Funktionsanalyse in der Lungen- und Herzklinik mit Hilfe des radioaktiven Edelgases Xenon 133 (Isotopen-Thorakographie), Dtsch. Med. Wschr., 80 : 1146~1147, 1955.
- 10) Knipping, H. W., Bolt, W., Valentin, H., Venrath, H. und Endler, P. : Technik und Möglichkeiten der regionalen Ventilationsanalyse mittels des radioaktiven Edelgases Xenon 133 (Isotopen-Thorakographie), Z. Tbk., 111 : 259~269, 1958.
- 11) 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.
- 12) Lawrence, E. O., Alvarez, L. W., Brobeck, W. M., Cooksey, D., Corson, D. R., McMillian, E. M., Salisbury, W. W. and Thornton, R. L. : Initial performance of the 60-inch cyclotron of the William H. Crocker Radiation Laboratory, University of California, Phys. Rev., 56 : 124, 1939.
- 13) Tobias, C. A., Lawrence, J. H., Roughton, F. J. W., Root, W. S. and Gregersen, M. I. : The elimination of carbon monoxide from the human body with reference to the possible conversion of CO to CO<sub>2</sub>, Amer. J. Physiol., 145 : 253~263, 1945.
- 14) Anger, H. O. : Scintillation camera with multichannel collimator, J. Nucl. Med., 5 : 515~531, 1964.
- 15) Brownell, G. L. and Sweet, W. H. : Localization of brain tumors with positron emitters, Nucleonics, 11(11) : 40~45, 1953.
- 16) Dyson, N. A., Hugh-Jones, P., Newbery, G. R., Sinclair, J. D. and West, J. B. : Studies of regional lung function using radioactive oxygen, Brit. Med. J., 1 : 231~238, 1960.
- 17) Hoffman, E. J., Phelps, M. E., Mullani, N. A., Higgins, C. S., and Ter-Pogossian M. M. : Design and performance characteristics of a whole-body positron transaxial tomograph, J. Nucl. Med., 17 : 493~502, 1976.
- 18) Cho, Z. H., Chan, J. K., Eriksson, L. : Cir-

- cular ring transverse axial positron camera for 3-dimensional reconstruction of radio-nuclide distribution, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-23(1): 613~622, 1976.
- 19) Burnham, C. A. and Brownell, G. L. : A multi-crystal positron camera, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-19(3): 201~205, 1972.
- 20) 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.
- 21) 野原功全, 村山秀雄, 田中栄一, 富谷武浩, 須田善雄, 飯沼 武 : 高速多結晶型陽電子シンチグラム装置, *核医学*, 13 : 615, 1976.
- 22) 平本俊幸, 小川博嗣 : 放医研サイクロトロン, 癌の臨床, 23 : 253~257, 1977.
- 23) 伊藤 彬 : 医科研サイクロトロン, 癌の臨床, 23 : 258~261, 1977.
- 24) 梅垣洋一郎 : 放医研サイクロトロンの医学利用計画, *東京医学*, 80 : 114~125, 1972.
- 25) West, J. B., Holland, R. A. B., Dollery, C. T. and Matthews, C. M. E. : Interpretation of radioactive gas clearance rate in lung, *J. Appl. Physiol.*, 17 : 14~20, 1962.
- 26) Dollery, C. T., Heimbarg, P. and Hung-Jones, P. : The relationship between blood-flow and clearance rate of radioactive carbon dioxide and oxygen in normal and oedematous lungs, *J. Physiol.*, 162 : 93~104, 1962.
- 27) Dollery, C. T., West, J. B., Wilcken, D. E. L. and Hough-Jones, P. : A comparison of the pulmonary blood flow between left and right lungs in normal subjects and patients with congenital heart disease, *Circulation*, 24 : 617~625, 1961.
- 28) West, J. B., Dollery, C. T. and Hough-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.
- 29) West, J. B., and Dollery, C. T. : Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radioactive CO<sub>2</sub>, *J. Appl. Physiol.*, 15 : 405~410, 1960.
- 30) Taplin, G. V., Chopra, S. K., MacDonald, N. S. and Elan, D. : Imaging small pulmonary ischemic lesions after radioactive carbon monoxide inhalation, *J. Nucl. Med.*, 17 : 866~871, 1976.
- 31) 鈴木和年, 岩田 錬, 玉手和彦, 吉川喜久夫, 井戸達雄, 榎田義彦 : サイクロトロンを用いた短寿命 RI の遠隔量産システム—その開発と RI 生産—, *Radioisotopes*, 26 : 3~9, 1977.
- 32) Suzuki, K. and Iwata, R. : A novel method for the production of an aqueous solution of ammonia, *Radiochem. Radioanal.*, 28 : 263~268, 1977.
- 33) 福田信男, 高円博文, 力武知之, 館野之男ほか : <sup>18</sup>N-アンモニアの臨床応用に関する基礎的研究, *Radioisotopes*, 26 : 216~220, 1977.
- 34) 岩田 錬, 鈴木和年, 吉川喜久夫, 玉手和彦, 榎田義彦, 野崎正 : <sup>11</sup>C および <sup>18</sup>N 標識ガスの製造, *核医学*, 13 : 654, 1976.
- 35) 木村敬二郎, 力武知之, 館野之男, 長谷川鎮雄 : <sup>18</sup>Xe, <sup>11</sup>CO<sub>2</sub>, <sup>11</sup>CO による局所肺機能測定法, 呼吸と循環, 25 : 1005~1009, 1977.
- 36) 飯尾正明 : 超小型サイクロトロン設置計画の検討, 癌の臨床, 23 : 401~407, 1977.
- 37) 唐沢 孝, 阿部喜代三 : 超小型サイクロトロン—医学診断への利用, *原子力工業*, 22(10): 65~69, 1976.
- 38) West, J. B. and Dollery, C. T. : Uptake of oxygen-15-labeled CO<sub>2</sub> compared with carbon-11-labeled CO<sub>2</sub> in the lung, *J. Appl. Physiol.*, 17 : 9~13, 1962.

# $^{11}\text{CO}$ ガス吸入投与による RI-Angiography

## 第1報：吸入投与に関する基礎的検討

### Inhalation RI-Angiography with $^{11}\text{CO}$ Gas First Report: Fundamental Study of the Inhalation

力武 知之\*

木村敬二郎\*\*

長谷川鎮雄\*\*

#### 序 言

X線による脈管造影法は細密な部分の読影が可能であるため、連続撮影に代表されるように被曝量が甚大であるにもかかわらず、Angiographyの主座を占め、RI-Angiographyの普及を許さなかった。近年ガンマカメラの分解能の向上は著しく、小動脈に至るまで読影が可能になった。施行するにあたり、膨大な準備と煩雑な手技とを要するX線造影法に代わり、患者の経済的および精神的負担および被曝量を軽減するRI-Angiographyが普及する趨勢になってきている。

投与に際し、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を単純に静注する方法や、HSA法で行えば、投与されたRadioisotope (RI)は組織に移行し、血管像の作製はすぐれたものではない。このため種々の赤血球標識法が試みられている。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ による赤血球標識法は煩雑で細菌などの混入の危険性があり、簡便なものではない。

本研究では簡便かつ無観血的なRI-Angiography法の開発および医療被曝の軽減を目的として、新たに当研究所で開発されたカメラおよび当研究所で生産された超短寿命 $^{11}\text{C}$ 標識RIガスの吸入投与法を動物を用いて検討した。

#### 実験方法

##### 1. 装置およびRIの調整

〔対向型高速同時計測式ポジトロンカメラ〕炭素、酸素、窒素などの生体代謝にもっとも関連する元素のRIの多くはその寿命が非常に短く、いっぽう $^{11}\text{C}$ は逆に非常に長いうえに $\beta^-$ 崩壊を行い、いずれも医療用としての使用がむずかしかった。これらのうちでは $^{11}\text{C}$ および $^{18}\text{O}$ は短寿命核種として使い易い部類に属するが崩壊の形式は100%の陽電子( $\beta^+$ )放出(Positron emitter)で

ある。陽電子は放出された後、数mm以下の非常に短い飛程の後に消滅するが、この時対向2方向に消滅ガンマ線(annihilation coincidence)を出す。このガンマ線は511 keVと高エネルギーであるため、ガンマカメラによって位置検出を行い画像を形成することはむずかしい。消滅ガンマ線の性質を利用し、対向ガンマ線を同時計測したもの(coincidence)から、演算によって、あらかじめ設定した平面上に陽電子の消滅位置を求めることができる。これにより画像を構成して、Positron scanningを行うことができる。この装置(coincidence tomographic system)には大別して3つのタイプ<sup>1-3)</sup>があるが、われわれの用いたものは対向型のPositron cameraである。これは像検出器として巨大視野型ガンマカメラ(東芝GCA-202)を用い、これに対向する多結晶型焦点検出器を用いるものである<sup>4)</sup>。このカメラの位置分解能は6~9mmである。

〔 $^{11}\text{CO}$ ガス〕一酸化炭素をRIとして用いるには $^{11}\text{C}$ が半減期20分と最も使い易い。放医研におけるわれわれの共同研究者らは次の方法<sup>5)</sup>で $^{11}\text{CO}$ ガスを製造した。プロトン粒子を加速したビームを窒素ガスのターゲットに照射し、できたRIガスを390°Cの亜鉛によって還元処理を行って98%以上の放射純度をもつ $^{11}\text{CO}$ ガスとした。提供されたRIガスは約600mlの空気に混入し、吸入投与RIとした。

##### 2. 実験内容

9.5kgの成犬をケタラルール(ketamine hydrochloride)50mg筋注により麻酔の導入を行い、挿管後は点滴静注によるケタラルールの麻酔を持続した。動物用のvolume typeのrespiratorおよびspirometerにより閉鎖循環回路系で1回換気量約200ml、分時20回の呼吸数で呼吸管理を行った。図1に示されるように呼気終末より三方活栓によって、 $^{11}\text{CO}$ ガスボックスを回路につなぎ、600mlのRIガスを成犬に吸入投与させた。5.2mCiの $^{11}\text{CO}$ を投与後15秒の呼吸停止を行い、その後呼吸回路を開放して、洗い出しを行い、RIガスを補集する。この

\* 放射線医学総合研究所 臨床研究部

\*\* 筑波大 内科呼吸器部門

昭和52年10月27日受付(特急掲載)

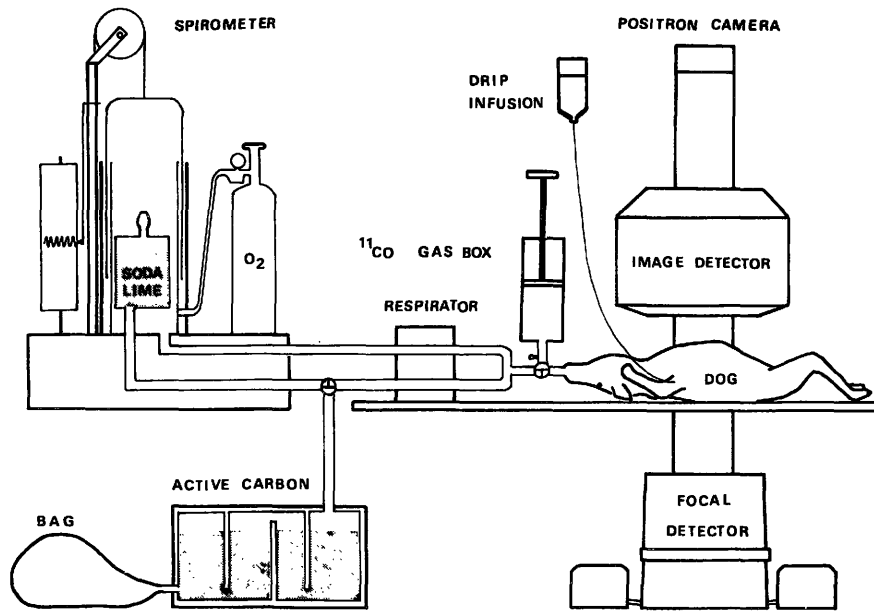


図1  $^{11}\text{C}$ 吸入投与実験装置

動物用レスピレーターを使用し、閉鎖循環系の呼吸管理を行った。三方活栓を切り替えて、 $^{11}\text{C}$ ガスを吸入投与し、Positron cameraで測定し、on-line computerに収録した。

間、胸部にあてたポジトロンカメラのCRTから直接写真撮影を行うと同時に、オンラインコンピューター(TOSBAC 3400)に $32 \times 32$ のマトリックスを組み、毎秒1フレームで計数値を収録し、測定終了後に関心領域を肺に設定して、1秒毎の計数値を得た。

### 成績

図2はRI投与時の胸部における呼吸およびRI動態の関係である。600mlの空気に混合したRIガス吸入の直後から、胸部におけるRI活性は減衰した。呼吸停止時の1秒毎のカウントのうち最大カウントを100として各秒毎の値をこれに対する比として表した(図3)。これを、

$$y = a \times e^{-\lambda t} \quad (t: \text{sec})$$

の式に吸入後の最高カウント時より呼吸停止の間、最小二乗法によって指数回帰を行った。クリアランスレイトを表す指数係数( $\lambda$ )は0.02になり、この値は2.0%/secのクリアランスレイトと同値である。この相関係数は0.98だった。図4は $^{11}\text{C}$ 吸入後約10分にCRTから直接撮影したポジトロンシンチグラムであるが、肺野および縦隔の血流の多い部分にRI活性が高く、周辺軟部組織への移行は少なく、心臓や肺を臓器として区別するこ

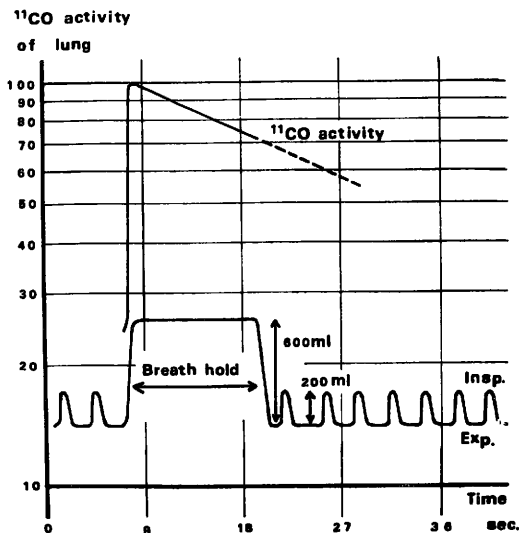
とができる。

### 考案

一酸化炭素が赤血球内のヘモグロビンに結合することは周知のことであり、放射性一酸化炭素により血球を標識し、RI-Angiographyを行うことは誰もも考慮することである。RI-Angiographyが種々試みられたにもかかわらず、一酸化炭素によるものは実用化しなかった。酸素および炭素を医療用として用いるには、これらの放射性核種の物理的性質に恵まれず、市販される医療用核種にも成り得ない。

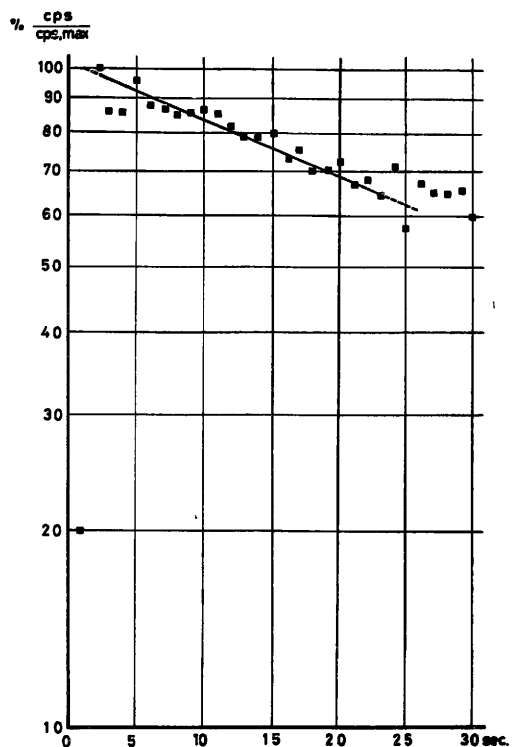
放射線医学総合研究所では医療被曝の軽減を図る目的で、医療施設内サイクロトロンで、超短寿命RIを生産して、直ちに同一施設で使用する方式を検討しているが、この条件で実用化する核種も多い。Westらを中心としたHammersmithのグループ<sup>6-9)</sup>により $^{11}\text{C}$ または $^{15}\text{O}$ 標識RIガスの吸入投与が行われ、診断用トレーサーとして用いられたが、これらの核種が陽電子放出核種であり、消滅時に発生する511 keVのannihilation coincidenceをイメージとする装置に恵まれなかった。

この陽電子放出核種を画像として測定する装置はすでにいくつかの方式<sup>1-3)</sup>が開発されているが、いずれも



▲ 図 2  $^{11}\text{CO}$  吸入投与時の呼吸曲線および肺内 RI 活性の関係  
投与と同時に肺内 RI 活性は上昇するが、呼吸停止時に肺野に  
おいて減少する。

▶ 図 3 呼吸停止時の肺野における  $^{11}\text{CO}$  クリアランス  
肺野に関心領域を定め、1 秒毎の計数値を求めた後、最高計数値  
に対する比を求め、片対数紙上にプロットした。同時に最小二  
乗法により、相関係数 0.98 を得た。



RI-Angiography を行う性質のものではなかった。当研  
究所のポジトロンカメラは RI-Angiography を行うこ  
とのできる数少ない装置といえよう。

RI-Angiography における赤血球標識は古くから考え  
られていることではあるが、最近まですぐれた赤血球標  
識が見出されていない。Berger ら (1969)<sup>10)</sup>、および  
Nouel ら (1970)<sup>11)</sup> は 90% を越える標識法を開発した  
が、標識操作は時間を要し、また非常に煩雑である。

血中に吸収されるガスは肺胞より肺毛細管血流を介し  
て肺から体内へ移行しうる。これらの代表的なガスとし  
て、二酸化炭素、一酸化炭素、酸素があるが二酸化炭素  
は血液に対して速い拡散を示すが、赤血球内に留まら  
ず、血清に溶解し、軟部組織へ移行するため、RI-Angi-  
ography には使用できない<sup>12)</sup>。酸素も組織へ移行するた  
め、ほぼ同じ条件と考えられるが、一酸化炭素のヘモグロ  
ビン親和性は強く、酸素に比して 210 倍であり carboxy-  
hemoglobin を形成する。二酸化炭素に比べ一酸化炭素  
は溶解度が低いため、拡散速度は遅いが、ヘモグロビン  
と結合した一酸化炭素は解離し難く、赤血球に残存す  
るため吸入投与による赤血球標識の RI ガスとして用い  
るための生化学的条件を備えている。また一酸化炭素に対  
する赤血球の受容能も大きい。

今回われわれの行った実験では、肺から血流への移行  
を測定するために、カメラの視野を胸部に設定した。シン  
チグラムには肺全体の肺毛細血管や、肺胞の RI-activity  
をバックグラウンドとしてひろうために、心臓や大血管  
を明瞭な血管像として構成してはいないが、血流の多い  
部位に RI 活性の集積を認め、図 4 のように臓器を識別  
することができた。

われわれはこの実験結果に基づき、臨床的に  $^{11}\text{CO}$  ガ  
ス吸入投与による RI-Angiography を応用する予定で  
あるが、吸入時の血中移行率およびポジトロンシンチグ  
ラムによるイメージ作製能について検討した。20秒の呼  
吸停止によって得る 35% の移行率においてポジトロンカ  
メラを用い、十分にシンチグラムを行えるものと考えた。

$^{11}\text{CO}$  で赤血球を標識した場合の全身被曝量は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$   
により標識した場合に比べて、単位投与量あたり、約 2/3  
と少なく、X線撮影による大量の被曝に比べてはるかに  
少ない。簡便な RI 標識法の開発によって、X線造影に  
よる大量被曝をさけられるならば、医療被曝の軽減の面  
から吸入投与法による RI-Angiography の持つ意義は  
大きい。

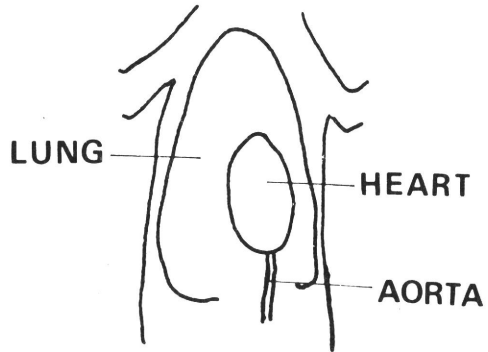


図4 吸入約10分後の肺野を中心としたポジトロンカメラCRT像  
高い肺野のバックグラウンドから心臓および大動脈を識別できる。

#### 結語

- 1) 施設内サイクロトロンにより生産した超短寿命陽電子放出核種  $^{11}\text{C}$  標識一酸化炭素を空気に混合し、成犬に吸入投与し、これに続く呼吸停止を行い、血中へ移行させることができた。 $^{11}\text{CO}$  は血流内に留まり Angiography 用の核種になり得た。
- 2) 対向型焦点検出器を用いたポジトロンカメラによる臓器識別能から、陽電子放出核種による RI-Angiography が可能と考えた。

高放射純度の  $^{11}\text{CO}$  ガスの多量生産法を開発し、提供された当研究所の井戸達雄、岩田錬の両氏および対向型ポジトロンカメラを開発された田中栄一、野原功全、富谷武浩の各氏に心より感謝の意を述べさせていただきます。

#### 文 献

- 1) Burnham, C. A. and Brownell, G. L.: A Multicrystal Positron Camera. *IEEE Trans NS-19*: 201~205, 1972.
- 2) Phelps, M. E., Hoffman, E. J., Mullani, N. A. et al.: Design Consideration for a Whole Body Positron-emissions Transaxial Tomography (PETT III). *IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-23*, (1) 516~522, 1976.
- 3) Cho, Z. H., Chan, J. K. and Eriksson, L.: Circular Ring Transverse Axial Positron Camera for 3 Dimensional Reconstruction of Radionuclide Distribution. *IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-23*, (1) 613~622, 1976.
- 4) 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. *Radioisotope*, **25**: 677~698, 1971.
- 5) 岩田 錬, 鈴木和年, 吉川喜久夫他:  $^{11}\text{C}$  及び  $^{13}\text{N}$  標識ガスの製造. *核医学*, **16**: 654, 1976.
- 6) Dyson, N. A., Hough-Jones, P. and West, J. B.: Studies of Regional Lung Function Using Radioactive Oxygen. *Brit. Med. J.*, **1**: 231~238, 1960.
- 7) Dollery, C. T., Dyson, N. A. and Sinclair, J. D.: Resonal Variations in the Uptake of Radioactive CO in the Normal Lung. *J. Appl. Physiol.*, **15**: 411~417, 1960.
- 8) 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.
- 9) Jacoby, H. E. and McClure Browne, J. C.: Placental Localization Using Radioactive Carbon Monoxide and the Gamma Camera. *The Lancet*, **2**: 1323~1325, 1968.
- 10) Berger, R. und Johannsen, B.: Markierung von Erythrozyten mit Technetium 99m. *Wiss. Z. Karl-Marx-Univ. Leipzig, Math.-Naturwiss. R.*, **18**: 635~638, 1969.
- 11) Nouel, J. P. et Brunelle, P.: Le Marqueage des Hematie's par la Technetium 99m. *Presse Med.*, **78**: 73~74, 1970.
- 12) 力武知之, 木村敬二郎, 長谷川鎮雄他:  $^{13}\text{N}\cdot\text{N}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$  による局所肺機能測定法の検討. 第36回日医放総会, 1977, 大阪.



# $^{11}\text{CO}$ ガス吸入投与による RI-Angiography

## 第2報：臨床的応用の検討

### Inhalation RI-Angiography with $^{11}\text{CO}$ Gas Second Report: Evaluation on the Clinical Use

力武 知之\*      木村敬二郎\*\*      長谷川鎮雄\*\*

#### 序 言

RI-Angiography を実施するにあたり、血管をより明瞭に撮影するためには標識赤血球の収率を高める必要がある。現在、一般的に行われている赤血球標識法<sup>1-3)</sup>は  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  を用いており、核種側の条件は利用し易い一面、標識操作は煩雑で、臨床使用にあたり理想的なものとはいえない。われわれは Angiography の実施に際して受ける被曝量および患者の精神的あるいは肉体的侵襲の軽

減を目的として、吸入法による RI-Angiography の実施を検討している。第1報において成犬に  $^{11}\text{CO}$  を吸入させると、肺胞より肺血流に移行し、Angiography 用の核種として利用の可能性があることを示したが、今回、この超短寿命 RI ガスおよびポジトロンカメラを用いて  $^{11}\text{CO}$  の吸入投与方法による RI-Angiography の臨床応用の検討を行い、知見を得たので報告する。

#### INHALATION SYSTEM

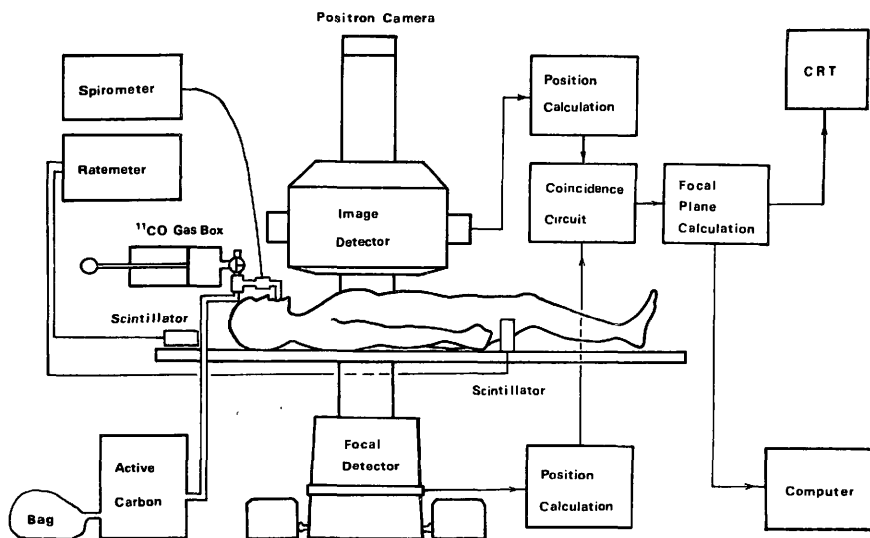


図1  $^{11}\text{CO}$  ガス吸入システム

$^{11}\text{CO}$  ガスボックスに接続する呼吸回路系、ポジトロンカメラ、シンチレーションカウンターによる測定系およびスパイロメーター、コンピューター、CRT の記録系より成り立っている。

\* 放射線医学総合研究所 臨床研究部

\*\* 筑波大 内科呼吸器部門

昭和52年10月27日受付（特急掲載）

## 実験方法

臨床応用の検討を行うにあたり、健康な対象として、特別研究「サイクロトロン医学利用の研究」における共同研究者の Volunteers 5名に  $^{14}\text{C}$ O の吸入法を実施した。図1に示されるように被験者は仰臥位でマウスピースおよびノズクリップを装着して、まず開放回路系で呼吸を行いながら、呼気ガスがJバルブにより活性炭槽を通過させた後にダグラスバッグに補集されることを確認した。これは  $^{14}\text{C}$ O 吸入後に呼出される RI ガスが大气へ放出され、汚染されることに対する防御を目的としている。RI ガス吸入ボックスは吸気側より三方活栓を用いて呼吸回路に連結した。RI ガスの製造法およびその純度<sup>9)</sup>についてはすでに第1報に詳述したので省略する。被験者は呼気終了より深吸気を命ぜられ、吸入ボックス中の約1 lの空気に混合した  $^{14}\text{C}$ O ガス約15mCiを吸入した。吸入後20~30秒の Breath-hold の後 Wash-out を行い、RI ガスの吸入および肺より肺血流中に吸収される状態は CRT によりモニターした。

測定は以下の順序で施行した。

(1) 5例の被験者について RI ガス投与時から肺における RI ガスの残留アクティビティをポジトロンカメラ<sup>5)</sup>を使用して測定し、32×32のマトリックスを組んだコンピューターに1秒1フレームで収録した。測定終了後胸部に関心領域を定めて、RI ガスのクリアランスを求めた。

(2) 体内に吸収される RI および呼気として排出される RI をモニターするために、被験者の左大腿および呼吸回路にシンチレーションディテクターを用いて、同部

における RI の動態を5分間にわたり測定した。

(3) 図2に示したように、5例の被験者に対し、投与5分後にヘパリン加注射筒により約5 mlの静脈採血を行い、毛細管法によりヘマトクリット値を求めた。さらに全血約1 mlを試験管に分け、Sample 1とした。残り約4 mlを3,000 rpmで5分間の遠心沈殿を行い、血漿を分離し、これを Sample 2とした。Sample 1, Sample 2はウェル型シンチレーションカウンターを用いて RI カウントを測定した。測定後標本の重量を求めて、測定値の補正、減衰補正を行い、ヘマトクリット値によって血球部への摂取率を計算し、赤血球標識率を求めた。

(4)  $^{14}\text{C}$ O 吸入投与後、肺胞気の洗い出しを行い、マウスピースを取り外し、被験者の位置をかえて、体の各部をポジトロンカメラの視野に置き、同時計数ガンマ線で数万カウントの測定を行い CRT により写真撮影を行った。

## 成績

図3は Case 1 の(1)および(2)の測定によって得た  $^{14}\text{C}$ O のダイナミックカーブであり、横軸は吸入開始からの時間を1秒毎に示し、縦軸は三種の測定における最高計数値を100とした時の各計数値の百分比を表している。□印はポジトロンカメラによって得られた胸部残留アクティビティ、○印および△印はレイトメーターによって測定した大腿および呼気ガスの RI 活性の変化を示している。吸入開始後、胸部の RI 活性は直ちに上昇を始め、5秒から7秒ではほぼ同様の値を示しており、6秒時に最高の値に達した。その後、Breath-hold の間に血流によって肺胞から肺血流に吸収され、13秒間はほぼ一定の減衰を示し、呼吸開始および再循環の現れる時間になって減衰率は低下する傾向がみられた。吸入開始後約10秒で  $^{14}\text{C}$ O を含む血流が大腿部に達し、この領域での RI 活性が上昇しはじめ、約50秒間上昇を続けた。図3の△印で示した呼気 RI 動態は、Breath-hold に続く呼吸の再開により、短時間の内に肺内 RI ガスが排出され、呼吸再開後約10秒で  $^{14}\text{C}$ O 活性のピークを示した。

(1) 5例の被験者の肺からの  $^{14}\text{C}$ O の吸収を求めるにあたり、呼吸停止6秒後から12秒間の減衰する RI カウントに対し、最小二乗法を用いて、

$$Y = A \cdot e^{-\lambda t}$$

の式に指数回帰させた。Yはt秒後の計数値を最大値に対する百分率で表した。Aは吸入開始後6秒時をt=0(秒)として fitting した回帰式がとる初期値を表しておりほぼ100になる。また、呼吸停止の間に  $^{14}\text{C}$ O が胸部から消失する率の Index として、回帰式における指数係数  $[\lambda (\text{sec}^{-1})]$  を用いた。この  $\lambda$  の値の平均値は0.0314 (S. D. = 0.0094) であった。この値を、クリアラ

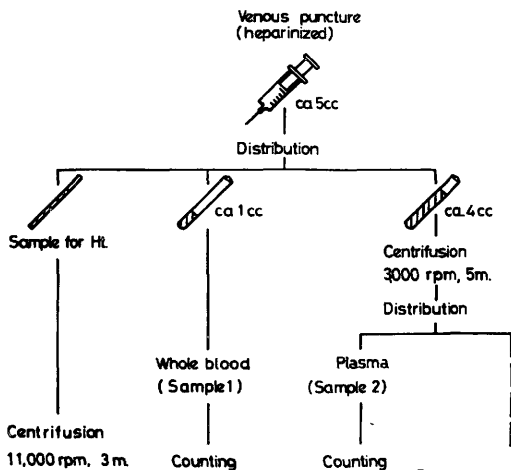
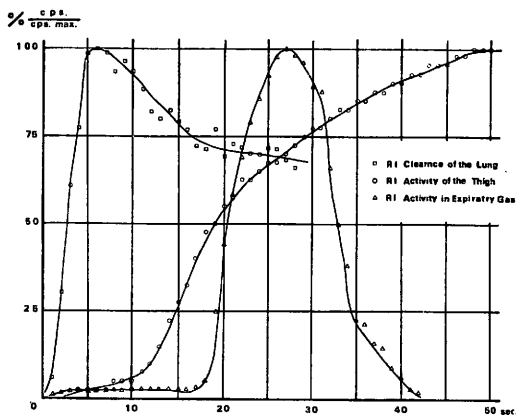
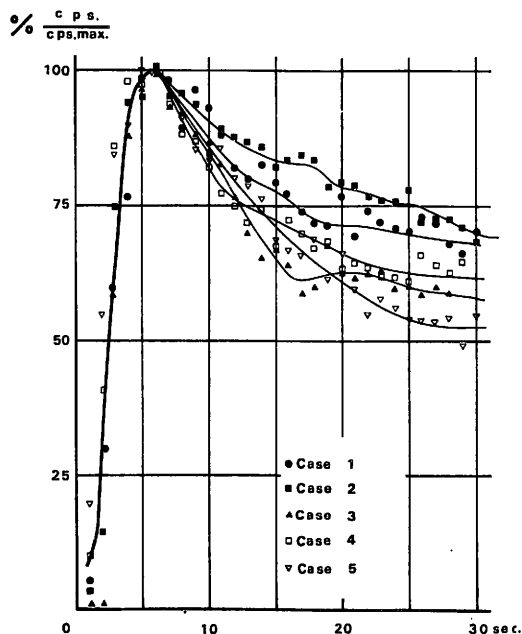


図2  $^{14}\text{C}$ O の赤血球標識率測定図



▲ 図 3 Case 1 における吸入  $^{14}\text{CO}$  のダイナミックカーブ  
 吸入後 6 秒後に肺の Activity (□) は最高値に達し、呼吸停止中に減衰する。やや遅れて大腿の Activity (○) が上昇する。呼吸再開後肺からの排出は速やかである。  
 (cps=count per second)

▶ 図 4 吸入投与後の  $^{14}\text{CO}$  の肺におけるクリアランス吸入開始時を 0 秒とした。



ンスレイトを表す式である

$$Y' = 100(1 - e^{-\lambda t})$$

に代入して、クリアランスレイト [Y'] を求めると、最初の 1 秒では 3.1%/sec になり、最初の 20 秒では 45.7%/20 sec になった。それぞれの Case における  $\lambda$  およびクリアランスレイトを表に示す (図 4, 表 1)。

(2) これと同時にシンチレーションディテクターとレイトメーターにより求めた呼吸ガスおよび大腿部における RI 活性の変化を図 5 および図 6 に示した。図 5 において、初期の立ち上がりは  $^{14}\text{CO}$  ガスの吸入時に肺に吸入されることによるバックグラウンドの上昇を示しており、呼吸停止中はそのカウントレイトはほとんど変化しなかった。呼吸再開と同時に速やかに肺から呼出され、洗い出し 20~30 秒後には排出 RI 活性は低下する。各々の Case において曲線の平坦な部位の時間に差があるのは Breathhold の時間の差異によるものである。図 6 に 3 例の大腿におけるカウントレイトの変化を示したが吸入後いずれも 10 秒程度で上昇を始め、ほぼ同様な上昇曲線になり、吸入開始後 50 秒ではすでに最高計数値に近い値を示した。

(3) 吸入投与 5 分後に採血して求めた赤血球標識率は次の式により値を求めた。

$$\text{赤血球標識率 (\%)} = 100 - B \times (100 - \text{Ht}) / C$$

式中の英字は以下の数値を表している。

$$B \text{ (cpm/g)} : \text{血漿 1 g あたりの計数値を decay}$$

補正した値。

C (cpm/g) : 全血 1 g あたりの計数値を decay 補正した値。

Ht (%) : ヘマトクリット値

この結果吸入された  $^{14}\text{CO}$  が血液に吸収され、赤血球を標識する率は 5 人の被験者の間で平均 98.9% (S.D. = 0.8%) であり、最低でも 97.9% と高値を示した。

(4) マウスピースを取り外した後撮影した頭部のポジトロンカメラ像を図 7 に、右手のポジトロンカメラ像を図 8 に示した。それぞれ CRT より撮影するにあたり、

表 1 5 名の被験者の肺における  $^{14}\text{CO}$  クリアランス  
 得られた  $\lambda$  の値から 1 秒後、10 秒後、20 秒後の Y' の値を示し、  
 血流に吸収された百分率を示した。

$$^{14}\text{CO clearance from the lung} \quad ** Y' = 100(1 - e^{-\lambda t}) **$$

Case No.	$\lambda$	t=1 (%/sec)	t=10 (%/10sec)	t=20 (%/20sec)
1	0.0277	2.7	24.2	42.5
2	0.0154	1.5	14.3	26.5
3	0.0430	4.2	35.0	57.7
4	0.0334	3.3	28.4	48.7
5	0.0377	3.7	31.4	53.0
mean	0.0314	3.1	26.6	45.7
S. D.	0.0094	0.9	7.1	10.8

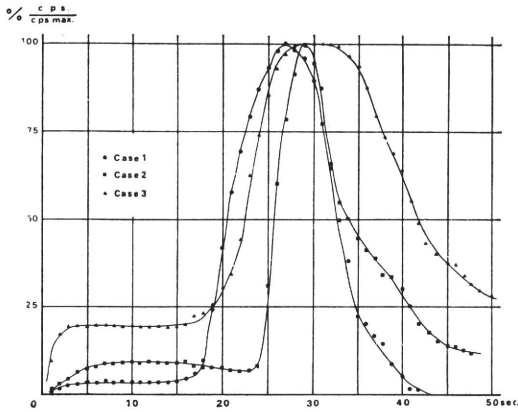


図5  $^{11}\text{C}$ 呼出曲線

吸入開始を0秒とした。最初の上昇はバックグラウンドの上昇であり、平坦部は呼吸停止の時間を表す。呼吸再開後速やかに排出され、高いピークを示している。

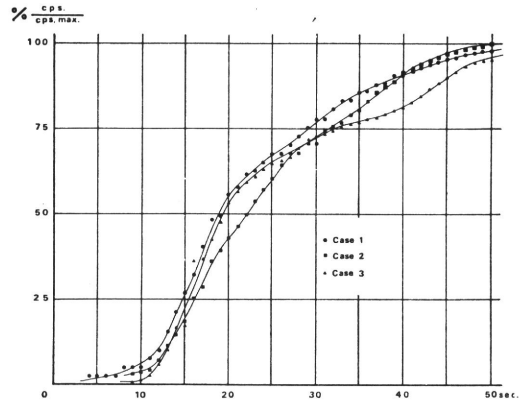


図6 大腿における吸入 $^{11}\text{C}$ のActivity変化

吸入開始時を0秒とした。約10秒後から上昇を始め、50秒後にはいずれも100%近くに上昇した。

焦点面を図7は矢状面に、図8は手掌面に設定したものである。図7においては S. Sagitalis inf. et sup., S. Rectus, S. Transversus, S. Sigmoides, V. Juglalis int.などを脈管影として識別することが可能であるが鼻咽頭部の血管の多い部位においては血管としての識別はできなかった。図8においては前腕における2本の動脈 A. Radialis と A. Ulnalis をそれぞれの血管として見分けられ、Arcus Palmalis の存在および5指を識別しうるが、Arcus 以後の血管を血管として識別することは困難であった。

### 考案

呼吸生理学上では、 $^{11}\text{C}$  および  $^{15}\text{O}$  で標識した  $\text{CO}_2$  ガスの臨床的有用性については West ら<sup>6,7)</sup> が報告した業績以来広く知られているが、 $^{133}\text{Xe}$  に比べて、 $^{11}\text{C}$  および  $^{15}\text{O}$  標識ガスの普及が遅れたのは2つの大きな理由によるためと考えられる。第1には in vivo 検査に必要なガンマ線計測を行うには  $^{11}\text{C}$  および  $^{15}\text{O}$  の半減期が  $^{11}\text{C}$  で20分、 $^{15}\text{O}$  で2分と極端に短く、扱いにくい点にあり、第2にこれらの核種が発生するガンマ線は陽電子の消滅時 (Positron annihilation) に発生し、511 keV というすこぶる高いエネルギーを有するために、カメラを用いるには難があることによる。短寿命核種は被曝量の減少が

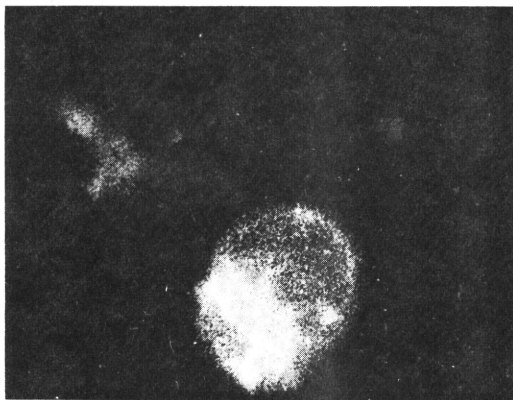


図7 頭部矢状面における Positron-Angiography



図8 右手手掌面の Positron-Angiography

容易であるという利点を持ちながら、臨床応用が限定されたのはこれらの問題点の解決が容易でなかったことに他ならない。本研究は被曝量の軽減を目的とした研究の中でこの問題を解決する機会を得た。すなわち医療施設内サイクロトロンにより生産された RI<sup>4)</sup> およびポジトロンカメラ<sup>5)</sup> を使用することが可能となり、短寿命陽電子放出核種 (Positron emitter) による解像力の高いシンチグラムを行うことができるようになった。

標識 CO<sub>2</sub> ガスに比較して、CO ガスの使用報告は少ない。Taplin ら<sup>8)</sup> は <sup>11</sup>CO および C<sup>15</sup>O を投与して、肺から血流への吸収を観察している。この測定に際して、高エネルギー用にタングステンコリメーターを装着して、ガンマカメラを用いたが、そのイメージは画像の処理を行ってもすぐれたものではなかった。これはガンマカメラによって高エネルギーガンマ線核種を用いたイメージを作るのはきわめて困難なためである。Hammersmith Hospital において West らとは別に産婦人科領域で近年 <sup>11</sup>CO を使用してガンマカメラによるシンチグラムを行っている。Jacoby ら<sup>9)</sup> は簡単な吸入装置を用いて、少量の <sup>11</sup>CO ガスを吸入させて、胎盤の位置測定を試み、血流量の多いこの臓器を血液プールとして映像とすることに一応の成功をみている。この映像をみてもガンマカメラによる撮影のむずかしさがわかる。われわれの用いたポジトロンカメラは高エネルギーガンマ線の問題を解決しているが、装置の測定効率にはガンマカメラに比して低く、今後のポジトロンカメラにはこの点での改善が期待されよう。

RI-Angiography のための赤血球標識法は <sup>99m</sup>Tc を用いて Nouel<sup>2)</sup> や Berger ら<sup>1)</sup> によって行われたが前述のように操作法は煩雑である。吸入投与法は Jacoby<sup>9)</sup> が行ったように簡便ではあるが胎盤や心臓のような血液の多い臓器のスキャンは別にして、RI-Angiography を行うには相当量の <sup>11</sup>CO ガスが血流に移行する必要がある。1 回換気法による投与においては  $\lambda$  の平均値が 0.0314 で 20 秒の Breath-hold 直後に吸収される率、45.7% は血流への移行がごく速やかであることを示し、大腿部における RI 活性も投与開始後 50 秒程度で、すでにほぼ最高値に達していたことよりみても投与後すぐに撮影が可能で、煩雑な操作や、標識のための時間を必要としないと考えられた。呼吸による RI ガスの排出はごく速く、呼吸再開後 20~30 秒後には気相内の <sup>11</sup>CO のほとんどは排出されている。この実験における吸入装置が複雑であるのは主に排出ガスの RI 管理の理由による。これらのことは赤血球を標識しない <sup>11</sup>CO ガスによる被験者および医療従事者の被曝量を減少するのに役立つ。mird 法<sup>10)</sup> に基づいて全身被曝量を計算すると赤血球を標識した <sup>11</sup>CO の 1 mCi あたりほぼ 11m rad となる。われわ

れは吸入および呼出の RI ガスの全般的な管理を検討して、サイクロトロンターゲットから on-line system の循環式吸入装置の製作を試みている。

血流に移行した <sup>11</sup>CO の赤血球標識率はいずれの Case においても非常に高く、<sup>99m</sup>Tc によって標識する方法<sup>1,2)</sup> よりも高い。これら吸入における血流移行率および移行後の赤血球標識率が高く、ガスの吸入という簡単な手段によって、用途にかなう標識の目的を達することから <sup>11</sup>CO の RI としての生物化学的条件はきわめてすぐれたものといえよう。いっぽう物理的条件はポジトロンカメラに反映される。われわれの用いた装置の解像力はガンマカメラの解像力によって決まるといわれ<sup>9)</sup>、ガンマカメラの解像力は近年著しく改善しているため、この点では今後さらに改善が期待され得る。計数効率は 1% 前後と考えられているが、RI 使用において測定機の計数効率の低さは、ともすれば RI の多量投与に結びつき、被曝量の軽減という短寿命核種の意義を損う結果になる。このため半減期 20 分という <sup>11</sup>C の使用にあたっては計数効率の高い装置の開発が望まれる。ポジトロンカメラの像は解像力の良いもので、RI 像として、血管障害部位を指摘するにすぐれたものと考えられる。

今日、医療施設内におけるサイクロトロンの使用はまだ一般的なものではないが、すでにわが国においても数台の装置が始動しており、建設中の装置や計画されている装置も多い。RI 生産用として普及性の高い装置も試作され、今後施設内生産 RI 利用が盛んになると考えられる。<sup>11</sup>CO ガス吸入による RI-Angiography はこのような生産システム、測定装置の開発に際して、最も簡便に実施され得る方法であろうと思われる。

## 結 語

サイクロトロン生産核種 <sup>11</sup>CO ガス 1 回吸入法による赤血球標識を行い、ポジトロンカメラによる RI-Angiography を行った。吸入後の血流移行は速く、50 秒後には大腿血流は最高値に近い値を示し、撮影が可能である。非標識のガスは呼吸再開後 20~30 秒でほぼ排出され、無用な RI による被曝量はごく少ない。赤血球標識率は 5 名の被験者全例が 97.9% を越え、きわめて高い標識率を示した。

ポジトロンカメラによる <sup>11</sup>CO ガス吸入 RI-Angiography のシンチグラムは良好な画像であり、RI ガス吸入という簡便で非侵襲的な方法で臨床に用いられる RI-Angiography を行うことが可能である。

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」の一部として行われたものである。この研究の総括的指導をさ

れる梅垣洋一郎, 館野之男の各氏および臨床のご支援を  
下さる栗柄 明, 佐原伸子, 朽木満弘の各氏に感謝の意  
を表します。

#### 文 献

- 1) Berger, R., und Johannsen, B.: Markierung von Erythrozyten mit Technetium 99m. *Wiss Z. Karl-Marx-Univ. Leipzig, Math-Naturwiss R*, 18 : 635~638, 1969.
- 2) Noel, J. P. et Brunelle, P.: Le Marquage des Hematiés par la Technetium 99m. *Presse Med.*, 78 : 73~74, 1970.
- 3) Harwig, J. H., Alderson, P. O., Primeau, J. L. et al.: *International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, 28 : 113~121, 1977.
- 4) 岩田 錬, 鈴木和年, 吉川喜久夫他:  $^{11}\text{C}$  及び  $^{13}\text{N}$  標識ガスの製造. *核医学*, 16 : 654, 1976.
- 5) 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. *Radioisotope*, 25 :

677~698, 1971.

- 6) Dyson, N. A., Hough-Jones, P. West, J. B. et al.: *Studies of Regional Lung Function using Radioactive Oxygen*. *Brit. Med. J.*, 1 : 231~238, 1960.
- 7) West, J. B. and Dollery, C. T.: Uptake of Oxygen-15-Labeled Compared with Carbon-11-Labeled  $\text{CO}_2$  in the Lung. *J. Appl. Physiol.*, 17 : 9~13, 1962.
- 8) Taplin, G. V., Chopra, S. K., MacDonald, N. S. et al.: *Imaging Small Pulmonary Ischemic Lesions after Radioactive Carbon Monoxide Inhalation*. *J. Nucl. Med.*, 17 : 866~871, 1976.
- 9) Jacoby, H. E. and Browne, J. C. McC.: *Placental Localization Using Radioactive Carbon Monoxide and the Gamma Camera*. *Lancet*, 2 : 1323~1325, 1968.
- 10) Snyder, W. S., Ford, N. R., Warner, G. G. et al.: *nm/mird Pamphlet No. 11, Society of Nuclear Medicine*, N. Y., 1975.

# 短寿命R.I. ( $^{11}\text{CO}_2$ , $^{11}\text{CO}$ ) による局所肺機能 検査法の検討

筑波大学臨床医学系 呼吸器科

木村敬二郎 長谷川鎮雄

放射線医学総合研究所

力武知之 福田信男 松本 徹

富谷武浩 佐原伸子 朽木満弘

館野之男

## 1. はじめに

1960年以来 West<sup>1,2)</sup> Dollery<sup>3)</sup>らによって、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$  などを用いた換気、血流分布の研究がおこなわれ、肺内ガス分布、血流分布について呼吸生理学的な理論づけがおこなわれた。以後、短寿命R.I.の臨床応用については、施設内サイクロトロン<sup>4)</sup>の設置が必要であったり、測定装置に問題点が多いなどの条件によって一時停滞していたが、近年、測定機器の開発も進展し、医療被曝の軽減を目的として臨床応用への再検討が始められつつある。

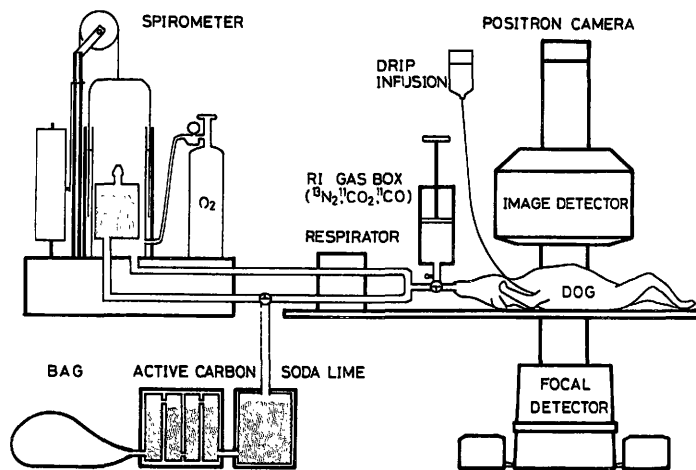
われわれは放射線医学総合研究所のサイクロトロンにより生産される短寿命陽電子放出核種 ( $^{11}\text{C}$ :半減期20分,  $^{13}\text{N}$ :10分)を用いて、高速同時計数型ポジトロンカメラ-電算機システムによ

る各種肺疾患の血流分布、換気分布、拡散能分布の測定法について検討しているが、今回は動物実験による吸入 $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$ ,  $^{13}\text{N}_2$ ガスのR.I.動態および、おもに $^{11}\text{CO}_2$ による臨床診断への応用について検討した結果を報告する。

## 2. 動物実験

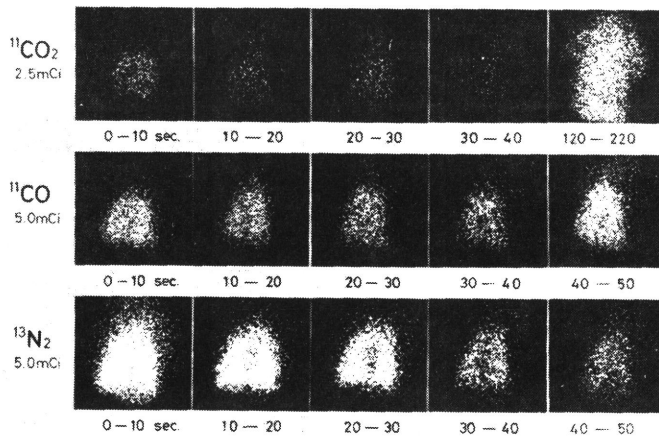
実験方法には Fig. 1 に示されるごとく、ケタラールによる麻酔成犬 (9.5 kg, ♂) を高速同時計数型ポジトロンカメラの image detector と focal detector の間に仰臥位固定し、犬用レスピレータにより閉鎖循環回路で呼吸管理をおこなった。サイクロトロンによって生産された  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$ , および  $^{13}\text{N}_2$  ガスをそれぞれ約 500 ~ 600 ml の空気に混合した後、呼気終末よりインジェク

Fig. 1



( / 30 )

Fig. 2 Series Scintigram with  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$  &  $^{13}\text{N}_2$  dog 9.5 kg ♂



ターにより吸入投与をおこない、約10~20秒間の呼吸停止をした後、開放回路に切り換えて肺内ガスの洗い出しをおこなった。

この間のR I動態についてはCRTにより連続的に撮像するとともに、ポジトロンカメラTO SBAC 3400 Model 31 電算機システムにより1フレーム32×32マトリックスを用いて1秒間隔でデータを収録した。

Fig.2 は以上の方法を用いて $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$  および $^{13}\text{N}_2$  の吸入投与により得られた動態シンチグラムである。 $^{11}\text{CO}_2$  吸入投与時には、呼吸停止時間に相当する10秒間で肺の形状が不明瞭ながら描出され、経過により肺外組織へ拡散する状態が認められた。これに対し、 $^{11}\text{CO}$  ガスは吸入投与後、肺周囲組織への拡散よりも経過により心、大血管にR I activityが集積する傾向が認められた。また $^{13}\text{N}_2$  ガスは呼吸停止の間は肺内にとどまり、周囲組織への拡散も少く、洗い出しによりR I activityが減衰する状態が明瞭に示された。

このように $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$  ガスが従来より知られているように血中にとり込まれている状態は明らかであったが、さらに吸入ガスが、どのように血中に移行し肺外へ消失していくかについて検討するために、ポジトロンカメラ電算機システムにより収録したデータをプロットするとFig.3のごとくである。 $^{11}\text{CO}_2$  は10秒の呼吸停止時間内に、初期投与量の約55%が消失しており、また $^{11}\text{CO}$  は10秒間で約15%の消失がみられ、犬の肺においては $^{11}\text{CO}_2$  より $^{11}\text{CO}$  の血中へのとり込みが緩徐

であることが示唆された。

### 3. 肺モデルの設定および $^{11}\text{CO}_2$ , $^{11}\text{CO}$ —動態曲線のパラメータ

R I標識 $\text{CO}_2$  に関しては、West らがすでに詳細な検討をおこなっているが、おもに半減期2分の $^{15}\text{O}$ を用いており、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の肺胞より血中への移行率が極めて大きいため $\text{C}^{15}\text{O}_2$ の消失率が肺血流のパラメータになり得ると述べている<sup>4)</sup>。

Fig. 3 Clearance of inhaled  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$  &  $^{13}\text{N}_2$

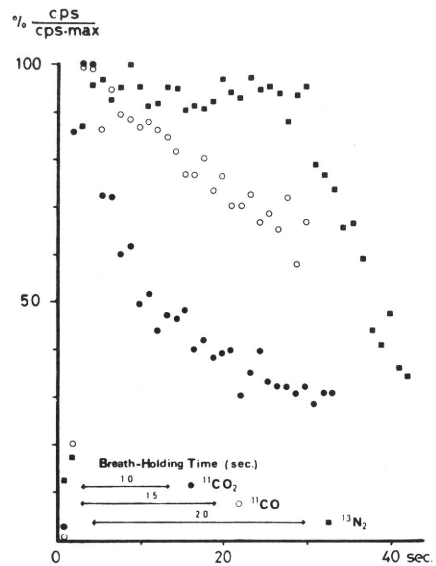
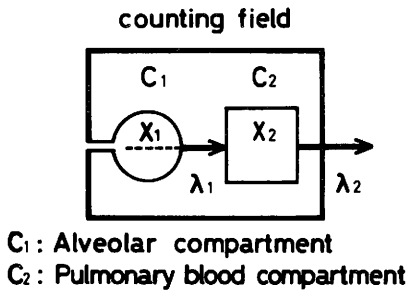




Fig. 4 Two Compartments model for Radioactive Carbon-dioxide and Carbonmonoxide



(1)  $\dot{X}_1 = -\lambda_1 X_1$ , (2)  $\dot{X}_2 = \lambda_1 X_1 - \lambda_2 X_2$ .  
 $X(0) = X_0$  : Initial activity  
 (3)  $X_1(t) = X_0 \cdot e^{-\lambda_1 t}$   
 (4)  $X_2(t) = X_0 \cdot \frac{\lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} \cdot (e^{-\lambda_2 t} - e^{-\lambda_1 t})$   
 (5)  $X_1(t) + X_2(t) = X_0 \cdot \frac{1}{\lambda_1 - \lambda_2} (\lambda_1 e^{-\lambda_2 t} - \lambda_2 e^{-\lambda_1 t})$

これに対して<sup>11</sup>CO<sub>2</sub>はWestらの測定<sup>5)</sup>によれば、肺胞より血中への移行率はC<sup>15</sup>O<sub>2</sub>の約1/10であり、<sup>11</sup>CO<sub>2</sub>の肺領域からの消失率はC<sup>15</sup>O<sub>2</sub>の約1/2であるとの結果を報告している。われわれは<sup>11</sup>CO<sub>2</sub>および<sup>11</sup>COの動態について

Fig. 6 Clearance curve of <sup>11</sup>CO(dog 9.5kg♂)

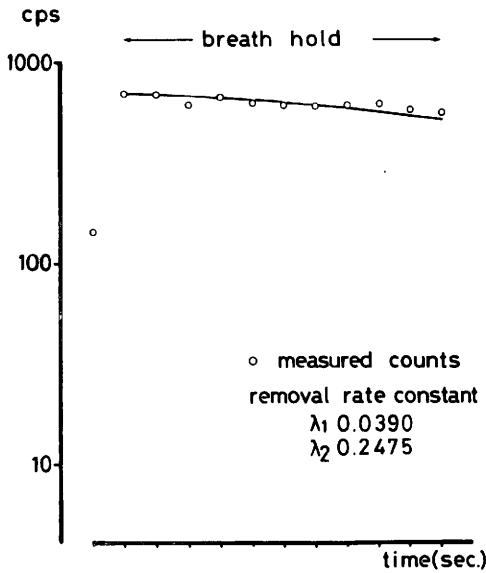
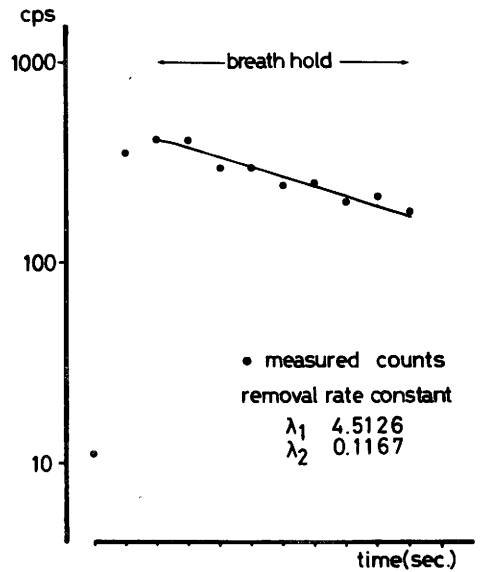


Fig. 5 Clearance curve of <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> (dog 9.5kg♂)



Westらのモデル<sup>4)</sup>を参考としてFig.4のような肺モデルを設定して電算機による解析を試みた。これは肺の全領域における吸入R I動態に対するモデルであり、肺胞(C<sub>1</sub>)と肺血流(C<sub>2</sub>)のTwo compartmentsより成り立っており、dead spaceのR I activityはほぼ一定で、肺胞のactivityに対して極めて小さいことを前提としている。Fig.4に示したごとく、 $\lambda_1$ を肺胞より血中への移行係数、 $\lambda_2$ を肺血流の counting field 外への消失係数として、微分方程式(1)(2)を、 $X_0$ を初期吸入量としてラプラス変換して解くと(3)(4)式で示され、従って counting field における t 秒後の R I activityは(5)式で示される。この $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ をパラメータとして算出するために、測定値に対してDavidon法を適用した非線形最小二乗法により電算機で(5)式の curve fitting をおこなった。

実験より得られた測定値のうち、再循環の影響を受けないと思われる呼吸停止後10秒間の減衰する値を用いてcurve fittingをおこなうと、<sup>11</sup>CO<sub>2</sub>では $\lambda_1$  4.5126、 $\lambda_2$  0.1167 (Fig.5)であり、<sup>11</sup>COでは $\lambda_1$  0.0390、 $\lambda_2$  0.2475 (Fig.6)であった。

以上の結果から、<sup>11</sup>CO<sub>2</sub>は肺胞より血中への移行が速く、CO<sub>2</sub>の肺胞-終末毛細管較差がほとんどないために<sup>11</sup>CO<sub>2</sub>の減衰は肺血流量に依存しており、<sup>11</sup>COは血中への移行が遅く、この減衰は

肺血流と拡散能の両者に依存していると考えられた。

#### 4. 臨床応用の検討

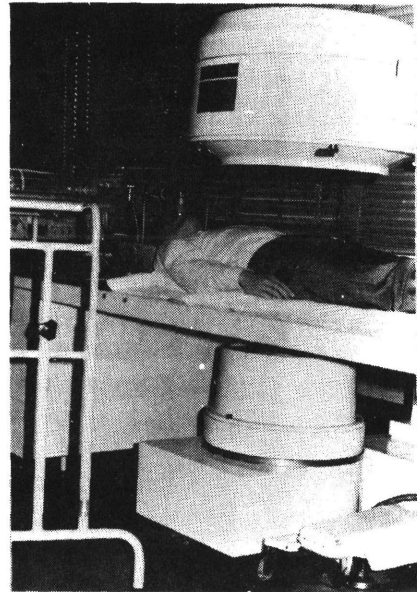
##### 4-1 測定装置

$^{11}\text{C}$  は陽電子放出核種であり、放射能動態の測定には、放医研で試作された多結晶型焦点検出器とガンマカメラを組み合わせた上下対向型のポジトロンカメラ<sup>6)</sup> (Fig. 7) を用いた。これは陽電子が消滅する時に互いに反対方向に 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位置を検出し、分布を測定する装置であり、一定の深さにおける断層像として R I 分布が得られる点が従来と大きく異なる利点である。

ガス吸入装置<sup>7)</sup> (Fig. 8) には透明アクリル性吸入ボックスを三方活栓、J パルプに連結させて使い、さらに呼吸停止後のガス洗い出しをおこなった。呼気ガス中の  $^{11}\text{C}\text{O}_2$  はソーダライムに吸着させ、 $^{11}\text{C}\text{O}$  は活性炭を経てナイロンバッグに収集し、R I の減衰をまって処理した。また呼気誘導チューブおよび大腿部にカウンターを設置して、この部の R I 変化を Rate meter で記録し、呼吸のモニター、R I ガスの吸入量および呼吸停止時間の測定には熱線流量計を用いた。

検査方式は仰臥位の被験者に対し、焦点面が前胸壁より約 10cm の深さにポジトロンカメラを照準させ、 $^{11}\text{C}\text{O}_2$ 、 $^{11}\text{C}\text{O}$  ガスの混合した空気約 1 l を吸入ボックスより吸入させ、15~20 秒の呼吸停止

Fig. 7 Positron-camera



をおこなった後、室内空気により洗い出しをおこなった。

Fig. 9 は COPD の 1 例 (case 5) について、 $^{11}\text{C}\text{O}_2$ 、 $^{11}\text{C}\text{O}$  の吸入法により撮影したシンチグラムと  $^{133}\text{Xe}$  の single breath 法<sup>7)</sup> および steady state 法<sup>8)</sup> による洗い出しの動態シンチグラムを比較したものである。 $^{133}\text{Xe}$  の single breath 法および洗い出しにより換気不良部分が明瞭に示され

Fig. 8

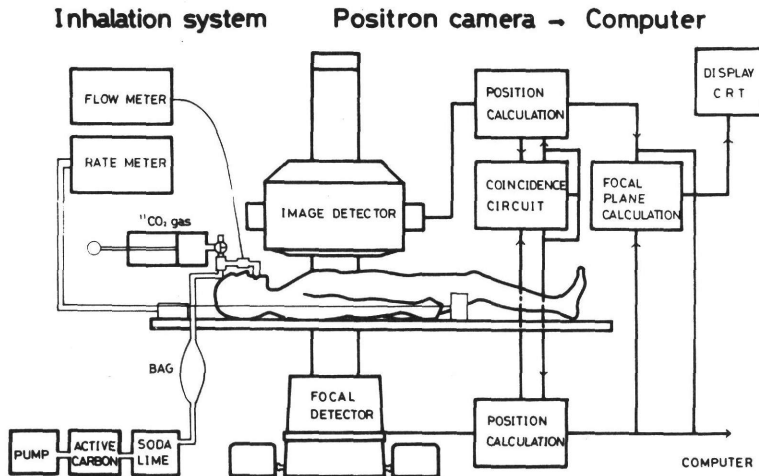
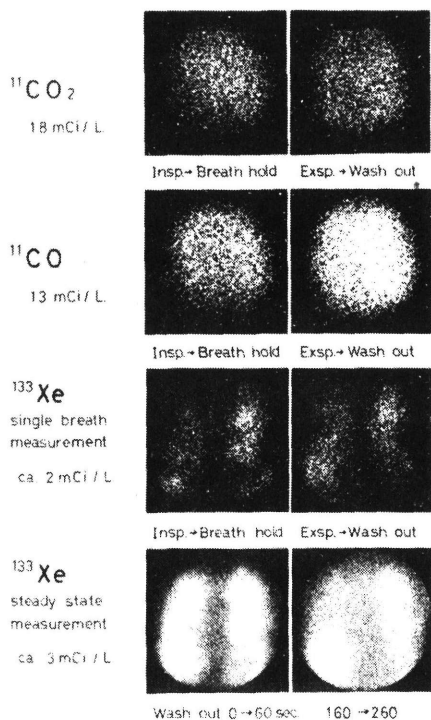


Fig. 9 Case 5 53 y. m



るのに対し、 $^{11}\text{CO}_2$ 、 $^{11}\text{CO}$ の像は血中への拡散が速いために、撮像はdiffuseであり換気障害部分について良好なimageを得ることは困難であろうと思われた。

Fig. 10  $^{11}\text{CO}_2$  Clearance curve (case 1)

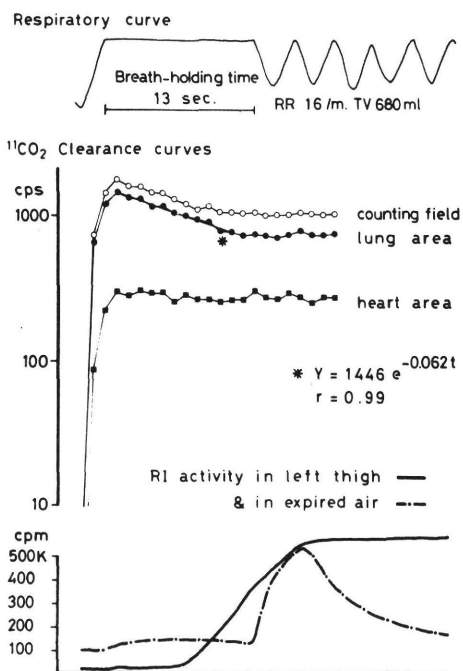


Fig. 10は正常者 (case 1)の $^{11}\text{CO}_2$ のR I動態曲線を半対数グラフにプロットしたものである。肺領域のR Iカウントは呼吸停止後の10秒間では、ほぼ exponential に減衰するのに対し、大腿部のcurveは吸入後数秒間で徐々に上昇しており、吸入 $\text{CO}_2$ が血中に急速にとり込まれる状態が明らかであった。

Table 1 Data of pulmonary function & blood gas

		normal	y.	FVC	%VC	FEV <sub>1</sub>	FEV <sub>1</sub> %	pHa	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	SaO <sub>2</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
				L	%	L	%		mmHg	mmHg	%	mEq/L
1	K K	m	33	4.02	105	3.40	84					
2	T I	m	36	3.62	94	3.15	87					
3	E T	m	49	3.33	87	3.21	97					
patient (diagnosis)												
4	T F (BE)	m	36	2.50	62	2.30	92	7.41	70	46	93	28
5	S K (COPD)	m	53	2.74	76	1.48	55	7.37	72	46	93	26
6	T T (COPD)	m	55	2.54	74	1.01	41	7.36	64	47	90	26
7	K K (COPD)	m	51	2.17	63	0.67	31	7.34	78	46	94	24
8	M S (COPD)	m	53	1.82	52	0.59	33					

Table 2 Rate constant of exponential removal of activity from alveolar compartment ( $\lambda_1$ ) and from pulmonary blood compartment ( $\lambda_2$ )

case	$^{11}\text{CO}_2$			$^{11}\text{C O}$		
	RI(mCi)	$\lambda_1$	$\lambda_2$	RI(mCi)	$\lambda_1$	$\lambda_2$
1	37	0.174	0.078	30	0.295	0.057
2	18	2.659	0.052	23	0.313	0.049
3	27	0.148	0.052	18	0.256	0.044
4-1	5	1.144	0.088		—	—
4-2	8	0.340	0.059		—	—
5	18	14.609	0.038	13	0.323	0.050
6-1	8	0.410	0.072		—	—
6-2	16	0.716	0.138		—	—
7	20	15.879	0.020	35	0.238	0.013

4-2 検査対象および測定結果

検査対象は正常 volunteer 3名, 気管支拡張症 (B. E.) 1例, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 4例であり, 各症例の総合肺機能, 血液ガス成績は Table 1のごとくである。COPD例はいずれも1秒率55%以下であり, 軽度の Hypoxemia, Hypercapnia を示す症例である。

各症例より得られたデータから心領域を除く肺全体についての測定値を用いて, 肺モデルより得た(5)式の curve fitting をおこない, 肺胞よりの R I 移行係数  $\lambda_1$  と肺血流の消失係数  $\lambda_2$  を電算機により算出すると, Table 2の結果が得られた。 $^{11}\text{CO}_2$  の  $\lambda_1$  は正常例, 疾患例ともに0.14以上, (0.148~15.879)であり, 値のばらつきが大きいに対し,  $\lambda_2$  は0.02~0.138で, 正常者では

0.052~0.078と比較的一定した値が得られた。また $^{11}\text{CO}$  について算出した例は少数であるが,  $\lambda_1$  は0.238~0.323,  $\lambda_2$  0.013~0.057とばらつきが少い傾向を示した。

しかし,  $\lambda_1, \lambda_2$  の算出に関しては, ポジトロンカメラが同時計測する R I activity のみをカウントするために計数効率が低く, 測定間隔を1秒以下にすることは難しく, 統計的変動は極めて大きいと考えられ, 臨床的に局所肺についてパラメータを算出して用いるには, 投与量, 測定装置, 検査法の改善がさらに必要であると考えられた。

このため現時点における臨床応用を目的として, より簡単なパラメータの検討をおこなった。 $^{11}\text{CO}_2$  については, Two compartments model により算出した  $\lambda_1$  が比較的大きく, ほぼ, mono-

Fig. 11 Relationship of  $\lambda_2(^{11}\text{CO}_2)$  and  $\lambda$  (monoexponential rate constant)

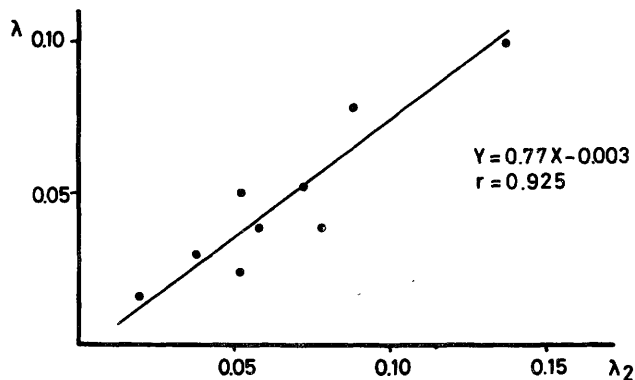


Table 3 Regional ratio of removal rate constant ( $\lambda_i/\lambda_t$ ) of inhaled  $^{11}\text{CO}_2$  activity

case	r. upper	r. lower	l. upper	l. lower	right	left	whole
1	1.00	1.03	1.16	0.78	1.03	0.97	1.00
2	1.03	0.69	1.33	0.53	0.87	1.09	1.00
3	0.59	1.20	1.08	1.04	0.87	1.08	1.00
4-1	1.25	0.85	1.12	0.76	1.04	0.96	1.00
4-2	1.06	0.52	1.34	0.81	0.77	1.16	1.00
5	1.51	0.41	0.59	0.30	1.22	0.49	1.00
6-1	1.26	0.73	1.14	0.54	1.00	1.00	1.00
6-2	1.51	0.55	1.25	0.53	1.02	1.00	1.00
7	0.92	2.67	0.23	0.06	1.83	0.21	1.00
8	0.11	1.74	1.63	0.22	0.57	1.44	1.00

exponential に減衰しているの、指数関数の最小二乗法を用いて curve fitting をおこない指数係数  $\lambda$  を算出した。この  $\lambda$  について肺モデルより得た肺血流のパラメータ  $\lambda_2$  と比較すると Fig. 11 のごとく相関 ( $r=0.925$ ) が得られ、 $\lambda$  が肺血流のパラメータとして用い得ることが示唆された。

各症例について  $^{11}\text{CO}_2$  の吸入直後のデジタルイメージをもとに左右、上下肺野、心臓部に関心領域を設定し、R I の物理的崩壊の補正をした後、減衰曲線のイニシャルスロープより指数係数  $\lambda$  を算出し、この全肺野に対する比を求め結果を Table 3 に示した。正常例においては仰臥位測定であるため上下肺野、左右差が比較的小さいのに対し、疾患例においては著しい低下部位、左右差を

示す例がみられた。また  $^{11}\text{CO}$  についても同様の分布比を算出すると Table 4 のごとくである。 $^{11}\text{CO}$  は  $^{11}\text{CO}_2$  に比較して  $\lambda$  の値も小さく、疾患例では局所分布も  $^{11}\text{CO}_2$  と異なる傾向がみられ、case 5, 7 では R I activity が次第に上昇する部分も認められた。これは COPD 例などでは  $^{11}\text{CO}$  の減衰が必ずしも拡散能分布を表わすものではなく、dead space、気相内の拡散障害について無視できないことを示すものと考えられた。

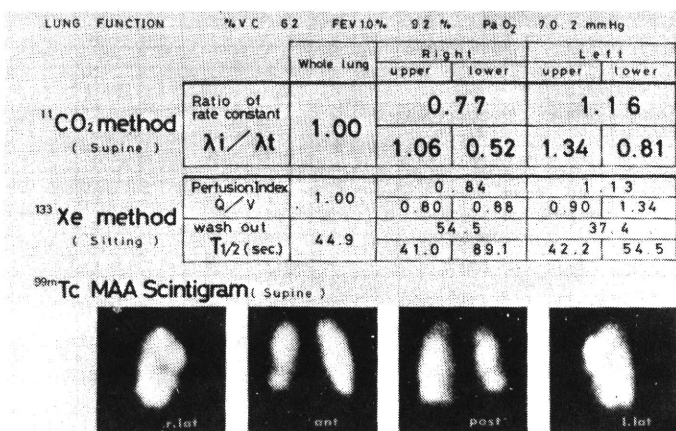
#### 4-3 $^{11}\text{CO}_2$ と $^{133}\text{Xe}$ , $^{99\text{m}}\text{Tc MAA}$ との血流分布の比較

$^{11}\text{CO}_2$  の 1 回吸入による臨床例の結果について、従来より施行している  $^{133}\text{Xe}$  法<sup>8)9)10)</sup>,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Table 4 Regional ratio of removal rate constant ( $\lambda_i/\lambda_t$ ) of inhaled  $^{11}\text{CO}$  activity

case	r. upper	r. lower	l. upper	l. lower	right	left	whole
1	0.82	1.06	1.21	0.64	0.94	1.03	1.00
2	1.36	0.92	0.74	0.68	1.16	0.73	1.00
3	0.26	1.74	0.84	1.42	0.95	1.05	1.00
5	1.48	-0.015	0.84	1.21	1.05	0.96	1.00
7	-0.47	3.63	-0.21	1.97	1.41	0.59	1.00
8	0.55	0.77	2.10	0.30	0.65	1.36	1.00

Fig. 12 Case 4 T. F. 36y. m. Bronchiectasis



MAA のシンチグラムとの比較をおこなった。

Case 4 (Fig. 12) は気管支造影で右 B<sub>3, 4, 8, 10</sub>, 左 B<sub>4, 5</sub> に桿棒状、囊状の拡張所見が著明な気管支拡張症の 1 例であり、<sup>11</sup>CO<sub>2</sub> 吸入法では両側下肺野の肺血流分布低下が認められた。<sup>133</sup>Xe 法は坐位で検査しており、血流分布が仰臥位と異なるため、直接の比較にはならないが、拡張所見の強い右下肺野で血流分布の低下がみられ、ガス洗い出しも、T<sub>1/2</sub> 89.1 秒と高度に延長していた。また <sup>99m</sup>Tc MAA シンチグラムでも両側下肺野、とくに右下肺野の血流障害は著明であった。

Case 5 (Fig. 13) は COPD の 1 例であり、<sup>133</sup>Xe 法でガス洗い出しの著しい遅延が認められる左

下肺野に一致して、<sup>11</sup>CO<sub>2</sub> 吸入法、<sup>133</sup>Xe、MAA ともに低下が認められた。しかし、右下肺、左上肺野については <sup>133</sup>Xe の血流分布と異なる傾向を示し、測定時の病態の相違、あるいは <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> 吸入が single breath 法であるために、おもに換気良好部の変化のみを示したためとも考えられた。

Case 6 (Fig. 14) は両側下肺に気腫性的変化の強い COPD の例であり、胸部 X 線、肺動脈造影でも両側下肺の血管影の減少が認められた症例である。<sup>11</sup>CO<sub>2</sub> 法でも <sup>99m</sup>Tc MAA のシンチグラムと同様、両側下肺の血流分布は低下しており、坐位で測定した <sup>133</sup>Xe 法でも血流分布の低下、洗い出し遅延は著明であった。

Fig. 13 Case 5 S. K. 53y. m. C. O. P. D

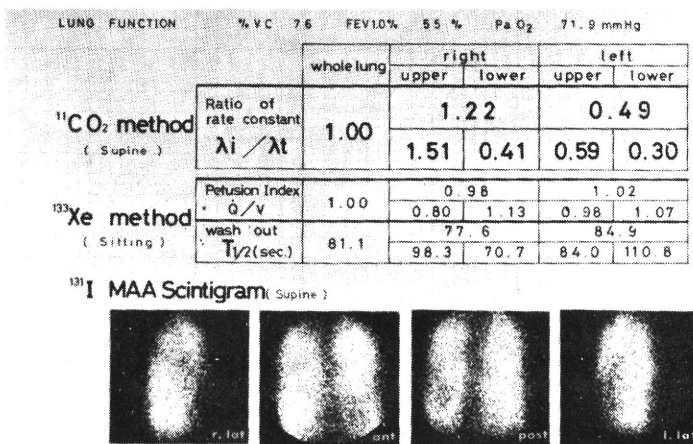
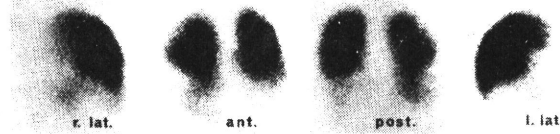


Fig. 14 Case 6 T. T. 55y. m. C. O. P. D

LUNG FUNCTION      % VC 74      FEV<sub>1.0%</sub> 41 %      PaO<sub>2</sub> 63.7 mmHg

	whole lung	right		left	
		upper	lower	upper	lower
<sup>11</sup> CO <sub>2</sub> method (Supine)	Ratio of rate constant $\lambda_i / \lambda_t$	1.00		1.00	
		1.26	0.73	1.14	0.54
<sup>133</sup> Xe method (Sitting)	Perfusion Index $\dot{Q} / V$	0.93		1.07	
		1.02	0.90	1.29	0.80
	wash out $T_{1/2}$ (sec.)	111.0		97.6	
	103.1	74.1	204.4	59.2	261.0

<sup>99m</sup>Tc MAA Scintigram (Supine)



なお被曝量については MIRD ( Medical International Radiation Dose ) Committee のパンフ No 11 に基づく試算では、約 20 mrad/m Ci 以下であり、現在の検査法でも 200 mrad ~ 400 mrad とごく低被曝であると考えられる。

5. まとめ

- 5-1 サイクロトロンにより生産される短寿命陽電子放出核種を用いて、高速同時計数型ポジトロンカメラ-電算機システムによる各種肺疾患の臨床診断への応用について検討した。
- 5-2 動物実験では吸入 <sup>11</sup>CO<sub>2</sub>, <sup>11</sup>CO は血中にとり込まれるが、動態には相違がみられ、犬肺においては <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> の血中へのとり込みは、<sup>11</sup>CO より速く、肺周囲組織への拡散が認められるのに対し、<sup>11</sup>CO は経過により心、大血管に RI activity が集中する傾向が認められた。
- 5-3 Two compartments lung model を設定して、alveolar transfer rate ( $\lambda_1$ ) と pulmonary blood removal rate ( $\lambda_2$ ) をパラメータとして測定値より電算機によって算出した。動物実験の結果では <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> の  $\lambda_1 = 4.5126$ ,  $\lambda_2 = 0.1167$ , <sup>11</sup>CO の  $\lambda_1 = 0.0390$ ,  $\lambda_2 = 0.2475$  であり、<sup>11</sup>CO<sub>2</sub> の RI の減衰はおもに肺血流に依存しており、<sup>11</sup>CO の RI の減衰は肺血流と拡散能の両者により決定すると

考えられた。

- 5-4 正常 volunteer および肺疾患例では、<sup>11</sup>C O<sub>2</sub> の  $\lambda_1$  は 0.148 ~ 15.879 でありばらつきが大きく、 $\lambda_2$  は 0.02 ~ 0.138 で比較的一定した値が得られた。また <sup>11</sup>CO では  $\lambda_1$  は 0.238 ~ 0.323,  $\lambda_2$  は 0.013 ~ 0.057 であった。しかし、局所肺分布のパラメータとして用いるには統計的変動が大きく、投与量、吸入法、測定装置の改善がさらに必要と思われた。
- 5-5 簡略法として RI の減衰曲線を mono-exponential curve に fit させ、指数係数の全肺に対する比率をパラメータとして算出し、<sup>133</sup>Xe 法、<sup>99m</sup>Tc MAA シンチグラムとの比較をおこなった。<sup>11</sup>CO<sub>2</sub> の吸入法では <sup>133</sup>Xe, <sup>99m</sup>Tc MAA の血流分布と良い相関が認められたが、<sup>11</sup>CO 法では疾患例の動態曲線の上昇する肺領域がみられ、dead space, 気相内の拡散を考慮する必要があると思われた。
- 5-6 <sup>11</sup>C 標識 <sup>11</sup>CO<sub>2</sub> による測定は、断層面における肺血流動態の測定が可能であり、短半減期であるため被曝量も少なく、呼吸ガス処理の面でも利点があると考えられる。

文献

- 1. West, J. B. and Dollery, C. T. : Distribution of blood flow and ventilation-perfu-

- sion ratio in the lung, measured with radioactive  $\text{CO}_2$ . *J. Appl. Physiol.*, 15 : 405-410, 1960.
2. West, J. B., Dollery, C. T. and Hugh-Jones, P. : The use of radioactive carbon-dioxide to measure regional blood flow in the lungs patients with pulmonary disease. *J. Clin. Invest.*, 40 : 1-12, 1961.
  3. 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.
  4. West, J. B., Holland, R. A. B., Dollery, C. T and Matthews, C.M.E.: Interpretation of radioactive gas clearance rates in the lung. *J. Appl. Physiol.*, 17 : 14-20, 1962.
  5. 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.
  6. 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.
  7. 木村敬二郎, 力武知之, 館野之男, 長谷川鎮雄 :  $^{133}\text{Xe}$ ,  $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$ による局所肺機能測定法, 呼吸と循環, 25 : 1005-1009, 1977.
  8. 木村敬二郎, 長谷川鎮雄, 有水昇, 松本徹 :  $^{133}\text{Xe}$ を用いた換気 steady state 法による局所肺機能測定法の検討(1). *Radioisotopes*, 24 : 689-694, 1975.
  9. 木村敬二郎, 松本徹, 有水昇, 長谷川鎮雄 :  $^{133}\text{Xe}$ を用いた換気 steady state 法による局所肺機能測定法の検討(2) : 臨床応用について, *Radioisotopes*, 24 : 867-873, 1975.
  10. 長谷川鎮雄, 木村敬二郎, 力武知之 :  $^{133}\text{Xe}$ の特徴と臨床応用. 肺と心, 24 : 181-189, 1977.



## 《ノート》

放医研サイクロトロン製  $^{123}\text{I}$  の使用経験Clinical Uses of I-123 Produced by  $^{127}\text{I}$  (p, 5n)  $^{123}\text{Xe}$  to  $^{123}\text{I}$  Reaction in NIRS

三枝 健二\* 有水 昇\* 内山 曉\*\* 館野 之男\*\*\*  
力武 知之\*\*\* 鈴木 和年\*\*\* 井戸 達雄\*\*\*

Kenji SAEGUSA\*, Noboru ARIMIZU\*, Guio UCHIYAMA\*\*, Yukio TATENO\*\*\*,  
Tomoyuki RIKITAKE\*\*\*, Kazutoshi SUZUKI\*\*\* and Tatsuo IDO\*\*\*

\* Department of Radiology, Chiba University School of Medicine

\*\* Central Radiological Division, Chiba University Hospital

\*\*\* Clinical Division, National Institute of Radiological Sciences

## 1. ま え が き

$^{123}\text{I}$  は現在, 日本メジフジックス (以下市販と略す) のサイクロトロンで製造されたものが, カプセルとして市販されているが, これは  $^{122}\text{Te}(\text{d}, \text{n})^{123}\text{I}$  の反応を利用しており,  $^{123}\text{I}$  以外の核種の混入が認められている<sup>1)</sup>. 放医研製  $^{123}\text{I}$  は加速エネルギー 50~60 MeV の陽子による  $^{127}\text{I}(\text{p}, 5\text{n})^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$  反応を利用しているため,  $^{125}\text{I}$  以外の放射性不純物は混入しないとされている<sup>2), 3)</sup>. これら両  $^{123}\text{I}$  製品について, ガンマ線スペクトル, 甲状腺ファントムおよび臨床例でのシンチグラム各比較を試みた. また,  $^{123}\text{I}$  以外の核種の混入による甲状腺, 全身への吸収線量の寄与についても評価したのでここに報告する.

## 2. 実験材料および方法

今回使用した放医研製  $^{123}\text{I}$  は, カプセルに封入したもので, 検定日 (10:30 a.m.) における放

\* 千葉大学医学部放射線医学教室

\*\* 千葉大学医学部附属病院放射線部

\*\*\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

受付: 53年1月9日

最終稿受付: 53年2月17日

別刷請求先: 千葉市亥鼻 1-8-1 (☎280)

千葉大学医学部放射線医学教室

三 枝 健 二

射能は大凡 140  $\mu\text{Ci}$ /カプセルであった. また, 市販  $^{123}\text{I}$  カプセルは放医研製と同一検定日のものは得られないので, その前後の検定日のものと比較した. 検定日 (12:00 a.m.) の放射能は 100  $\mu\text{Ci}$ /カプセルであった. これら両  $^{123}\text{I}$  カプセルについて, ①ガンマ線スペクトルを求めた. 測定器は直径 46 mm $\phi$ ×高さ 32 mm (有効容積 51 ml) の Ge (Li) 検出器で, 同一カプセルを経目的に測定した. また, 長半減期核種混入の有無を調べるため, 15週以上経過した時点でガンマ線スペクトルを求めた. そして, これらのスペクトルより混入核種および汚染量の割合を算出した. ②甲状腺ファントムに,  $^{123}\text{I}$  140~340  $\mu\text{Ci}$  を封じ込み, Nuclear Chicago 製 Pho/Gamma III 型シンチカメラ (ピンホールコリメータ装着) にて撮像した. 蓄積カウントは 2万と10万で行なった. ③臨床例について  $^{123}\text{I}$  220~250  $\mu\text{Ci}$  を投与, 3, 24 時間後の甲状腺シンチグラフィを行なった. シンチグラフィは②と同一装置で, 撮像には 2万カウントを蓄積した.

## 3. 実験結果

## 1) ガンマ線スペクトル

放医研と市販の両  $^{123}\text{I}$  カプセルのガンマ線ス

**Key words:** Iodine-123, Cyclotron, Radiopharmaceuticals, Thyroid scintigraphy

ペクトルを求めると、明らかな差が見られる。Fig. 1は、放医研製  $^{123}\text{I}$  の3日後(実線)と、市販  $^{123}\text{I}$  の7日後(点線)のスペクトルで、159 keVのピークを合わせて示してあるが、後者は7日後にもかかわらず前者の3日後のスペクトルより高エネルギー側で全体が高い。一方、159 keVピークより低エネルギー側ではあまり差は見られない。前者の3日後のスペクトル(実線)で、159 keVピークより高エネルギー側に見られる各ピークは、 $^{123}\text{I}$  によるガンマ線エネルギーとよく一致しており、159 keVより高いエネルギーのガンマ線放出不純物は認められない。また、 $^{125}\text{I}$  混入の有無を調べる目的で、 $^{123}\text{I}$  が十方減衰した時点における低エネルギー側のガンマ線スペクトルを求めた。Fig. 2は検定日からそれぞれ114日、116日後の両  $^{123}\text{I}$  カプセルおよびバックグラウンドの各スペクトルである。40 keVより高い側ではバックグラウンドレベルと有意の差は見られず、検出しうる核種は認められない。一方、低エネルギー

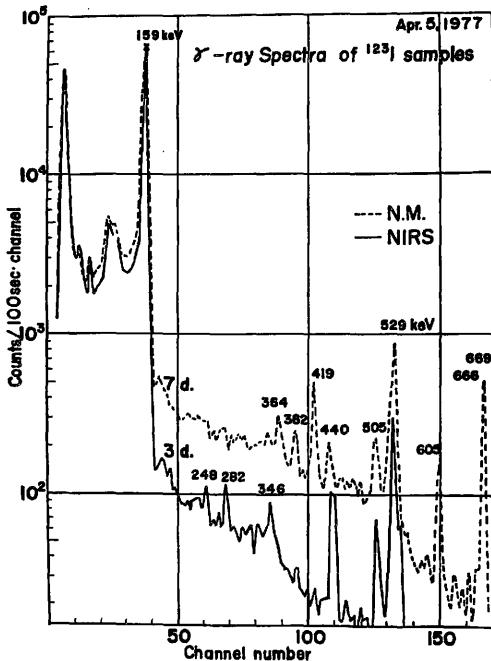


Fig. 1 Gamma-ray spectra of  $^{123}\text{I}$  capsules

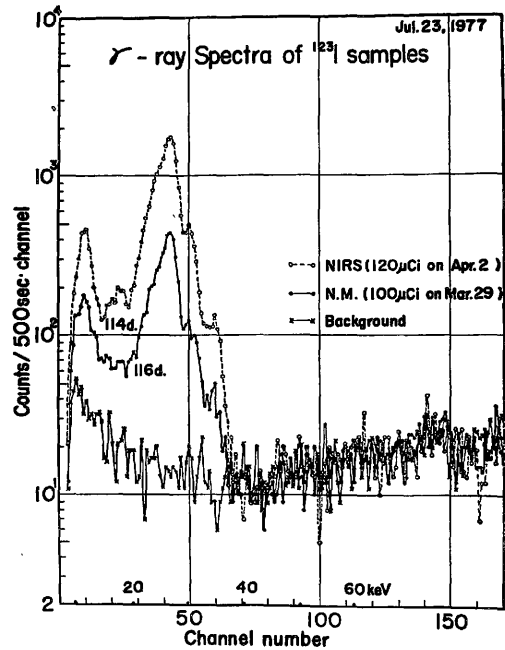


Fig. 2 Gamma-ray spectra of  $^{123}\text{I}$  capsules in low energy region.

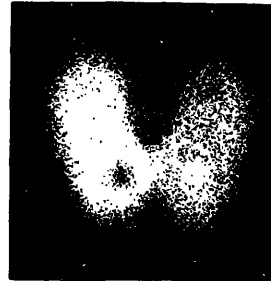
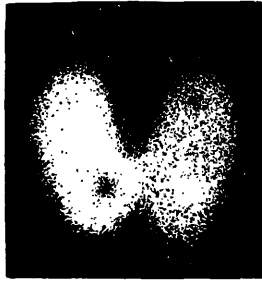
側のスペクトルは、 $^{125}\text{I}$  のそれとよく一致しており、両  $^{123}\text{I}$  カプセルに  $^{125}\text{I}$  の混入が認められた。その汚染量は放医研製で0.53%、市販のもので0.18%と、前者の方が3倍の高値を示している。また、後者の仕様書には  $^{125}\text{I}$  の混入が記されていないが、上記のことよりわずかに混入していることは事実である。

## 2) 甲状腺ファントム

陰陽両結節を有する甲状腺ファントムを、蓄積カウント2万および10万で撮像し、両  $^{123}\text{I}$  製品によるシンチグラムを比較した。Fig. 3は、2万カウント蓄積した場合のシンチグラムで、左は放医研製、右は市販の  $^{123}\text{I}$  によるものである。甲状腺の輪郭、結節部の描出程度にあまり差はないが、左の方が周辺のバックグラウンドが少なく、欠損部輪郭の描出がややまざっている印象を受ける。10万カウント蓄積した場合も、ほぼ同じ結果が得られた。

340  $\mu\text{Ci}$  of NIRS  $^{123}\text{I}$

140  $\mu\text{Ci}$  of NM  $^{123}\text{I}$



$2 \times 10^4$  c/14 sec

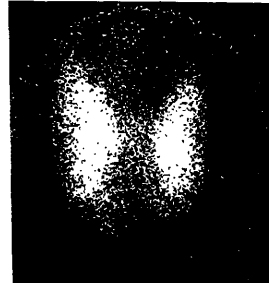
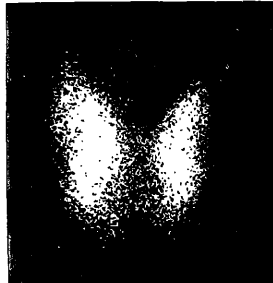
$2 \times 10^4$  c/36 sec

Fig. 3 Scintiphotos of a thyroid phantom.

C. U. 67 y.o., male

250  $\mu\text{Ci}$  of NIRS  $^{123}\text{I}$

220  $\mu\text{Ci}$  of NM  $^{123}\text{I}$



$2 \times 10^4$  c/163 sec

$2 \times 10^4$  c/237 sec

Fig. 4 Thyroid scintiphotos of an euthyroid patient at 3 hr. after  $^{123}\text{I}$  oral administration.

### 3) 臨床例

同一症例の  $^{123}\text{I}$  両カプセルによる甲状腺シンチグラムを比較するため、甲状腺機能正常と考えられる4症例について、まず、放医研  $^{123}\text{I}$  を投与、3時間後の甲状腺像を求め、次いで3日後に市販  $^{123}\text{I}$  を同一症例に投与、同じく3時間後の甲状腺像を求めた。Fig. 4はその1例で、左が放医研  $^{123}\text{I}$ 、右が市販  $^{123}\text{I}$  によるものである。甲状腺の形態はいずれも同じように描出されているが、周辺のバックグラウンドは右の方が若干多いようである。また、甲状腺疾患の症例についても  $^{123}\text{I}$  投与後24時間のシンチグラムを求めたが、甲状腺像に差は見られなかった。

### 4. 考察とまとめ

ガンマ線スペクトルから明らかなように、放医研  $^{123}\text{I}$  には  $^{125}\text{I}$  以外の混入核種が認められていないので、市販の  $^{123}\text{I}$  に比べすぐれていることは確かである。市販の  $^{123}\text{I}$  にはエネルギーの高いガンマ線放出核種が混入しているためか、甲状腺周辺のバックグラウンド計数がやや多いようである。また、 $^{123}\text{I}$  の甲状腺、全身に対する被曝線量は、 $^{131}\text{I}$  に比べてそれぞれ  $1/100$ ,  $1/25$  と軽減されるが、他核種の混入があるとそれによる被曝線量の増加が見込まれる<sup>4)</sup>。放医研と市販の両  $^{123}\text{I}$  製品による甲状腺、全身の被曝線量算出結果を Table 1 にまとめたが、甲状腺摂取率25%とした場合、

Table 1 Absorbed radiation doses to thyroid and whole body

Nuclide	Dose	Absorbed dose (T.U. 25%)	
		Thyroid	Whole body
<sup>131</sup> I	100 μCi	130 rad	71 mard
<sup>123</sup> I	100 μCi	1.3	2.9
<sup>125</sup> I (0.53%)		0.42 (1.72)	0.26 (3.16)
<sup>123</sup> I	100 μCi	1.3	2.9
<sup>124</sup> I (1.0%)		0.89	0.83
<sup>125</sup> I (0.18%)		0.14	0.09
<sup>126</sup> I (3.0%)		4.8	2.9
<sup>130</sup> I (0.75%)		0.09	0.15
<sup>131</sup> I (0.50%)		0.65 (7.87)	0.36 (7.23)

(From MIRD Report No. 5)

放医研 <sup>123</sup>I では <sup>125</sup>I 0.53% の混入により甲状腺に対し30%, 全身では9%の増加となる。一方, 市販 <sup>123</sup>I では数核種の混入により甲状腺に対し500%, 全身では150%の線量増加となる。また, 両 <sup>123</sup>I 製品について被曝線量を比較すると, 投

与量 100 μCi 当り甲状腺に対し, 市販 <sup>123</sup>I が 7.87 rad であるのに比べ放医研 <sup>123</sup>I は 1.72 rad と 1/4.6 である。全身でも 1/2 以下と小さい。

短半減期核種である <sup>123</sup>I を使用する場合, 混入核種が少なければ被曝線量は上記のように軽減されるので, 使用者側としてはできるだけ放射化学的純度の高い <sup>123</sup>I 製品が供給されることを望むしだいである。

本稿の要旨は第17回日本核医学会総会で発表した。

## 文 献

- 1) 三枝健二, 内山暁, 川名正直, 他: <sup>123</sup>I による甲状腺摂取率測定とシンチグラフィ. *Radioisotopes* **25**: 82-88, 1976
- 2) Suzuki K, Iwata R, Tamate K, et al: Production of High Purity <sup>123</sup>I Wight <sup>124</sup>I Contaminant. *核医学* **14**: 433, 1977
- 3) 鈴木和年, 井戸達雄, 岩田鍊, 他: 高純度 <sup>123</sup>I の製造および副生核種 <sup>125</sup>Xe の臨床応用への可能性. *核医学* **14**: 702, 1977
- 4) Mird, Dose Estimate Report No. 7. *J Nucl Med* **16**: 1214-1217, 1975

## 放射性トレーサによる癌診断とその限界\*

穴 戸 文 男\*    館 野 之 男\*  
し し と み お    た て の ゆ き お

## はじめに

放射性同位元素 (RI) を体内に注入し、シンチグラムを得て診断を行う診断法について、その価値と限界を論ずるには、2つの側面から考える必要がある。その1つは、投与する放射性医薬品であり、他の1つは体外より放射線を計測し、画像を作り出すイメージ装置である。更に、癌診断における放射性医薬品を2つに分けて考えることにする。1つは、ある臓器にのみ利用できる RI のグループである。もう1つは、ほとんどの癌組織に集積し、病変を陽性像として表現する RI のグループである。後者は特に腫瘍親和性放射性医薬品と呼ばれることがある。

ここではまず、各臓器ごとに、主として第1のタイプの RI による癌診断について話を進める。次に腫瘍親和性薬剤を用いた癌診断について述べる。しかし、個々の診断法、放射性医薬品の特性、等については優れた教科書、総説<sup>1-9)</sup>があるので、それらを参照していただくとし、本稿では特に現状と問題点に的を絞りたい。また、現在研究中で、今後臨床上期待できそうな癌診断のための放射性医薬品についても簡単に言及したい。最後に、核医学診断全般に関わっている問題であるが、癌診断の診断能の向上に大きな影響を及ぼしている RI イメージ装置の最近の進歩についても簡単に触れたい。

## RI による癌診断の現状と問題点

## 1. 脳

RI による脳スキャンは手技が簡単で、反復して行えることから、脳腫瘍の検出ばかりでなく、手術後、放射線療法、化学療法の経過観察にも有効性が認められ、汎用される検査法となっている。また、RI 診断では、X線コンピュータ断層 (X-CT) が普及するにしたいが、X-CT との比較検討、および併用の是非、

が問題となってきている<sup>10)11)</sup>。

## 2. 甲状腺

甲状腺はヨードを取り込み、それを甲状腺ホルモン合成に利用する。この点で<sup>131</sup>Iを用いる甲状腺イメージングは特異的であり、RI スキャンの優れた特性を生かしていると言ってよい。更に“cold nodule”の質的診断のため、<sup>201</sup>Tl、<sup>67</sup>Ga、<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>の併用も試みられている<sup>12)13)</sup>。

一方、<sup>131</sup>Iによる甲状腺スキャンの問題点は、その被曝量の多いことである。この件については、後述の半減期13時間、159 keV のγ線放出核種である<sup>123</sup>Iの普及が問題の解決になるであろう。

## 3. 肺

<sup>99m</sup>Tc-MAAによる血流スキャン、<sup>133</sup>Xeによる血流換気スキャン、エアゾルによる吸入スキャンはいずれも、癌による正常機能の低下を利用し、病変部を診断する方法として使用されている。その他、肺癌、縦隔の悪性腫瘍の鑑別診断、病巣の広がり診断には、<sup>67</sup>Ga-citrate が用いられる。<sup>67</sup>Ga スキャンの肺癌における陽性率は約90%と高い<sup>9)</sup>が、現時点で肺癌の早期診断には限界がある。しかし、縦隔部の病変の検索、放射線療法の効果判定、経過観察には欠かせない検査法となっており、<sup>67</sup>Gaの取り込みを半定量化し、経過を追っていくとする試みもある<sup>14)</sup>。

## 4. 肝

肝スキャンは、肝の形態学的診断法として簡単にいう方法であり、肝癌、または癌の肝転移の疑われる症例には第1選択の検査法である。近年、全身用X-CT、グレースケール超音波診断法が普及しはじめ、RI診断と、これらの診断法との比較および、併用の方法等が問題にされている。肝スキャンは、病変の形態、位置、他臓器との関係を正確に描出するという点では、X-CTに劣る。また、RIスキャンによる肝腫瘍の検出能は、超音波に比しやや劣る<sup>15)</sup>とする報告も

\* Diagnosis of Cancer with Radioactive Tracers

\* 放射線医学総合研究所 臨床研究部

ある。しかし、手技が簡単であり、術者に熟練を要しないという点から、肝の space occupying lesion のスクリーニングとしての位置をしめる診断法であることには変化がないと思われる。今後、RI イメージングの検出能を向上させるには、臍シンチと同様、断層撮影法の導入が必要であろう。

### 5. 臍

臍癌は、早期診断の困難なものの1つである。近年、超音波診断、X-CT、等の診断法の進歩が目覚しいが、RI イメージングは、スクリーニングとしての意味を失ってはいない。しかし、臍スキャン剤である  $^{75}\text{Se}$ -selenomethionine は、肝への集積も多く、肝との重なりのため臍の形態が不明瞭になることもある。電算機を利用したサブトラクション法も試みられているが、肝との重なり部分の診断には不十分である。解決策として、断層像により肝イメージの関与を除去することが考えられる。更に、臍への特異性の高い放射性医薬品の開発研究も重要な点である。

### 6. 副腎

1976年小島ら<sup>19)</sup>によって開発された  $^{131}\text{I}$ -6-iodomethyl-19-norcholesterol (adosterol) が利用できるようになり、副腎の RI 診断が注目されるようになった。しかし、投与からスキャンまで約1週間を要すること、被曝量が比較的多いこと、等、問題があるため、 $^{131}\text{I}$ を短寿命の核種に取り変える必要がある。

### 7. 腫瘍

腫瘍親和性薬剤の投与により癌は陽性像として描画される。スキャン用薬剤には、(i) 代謝に関連した物質— $^{75}\text{Se}$ -selenomethionine<sup>17)</sup>,  $^{11}\text{C}$ -ACPC<sup>18)</sup>, (ii) 陽イオン— $^{67}\text{Ga}$ <sup>19)</sup>,  $^{111}\text{In}$ <sup>20)</sup>,  $^{201}\text{Tl}$ <sup>21)</sup>, (iii) 抗癌剤— $^{57}\text{Co}$ -bleomycin<sup>22)</sup>,  $^{111}\text{In}$ -bleomycin<sup>23)</sup>, (iv) タンパク質— $^{131}\text{I}$ -CEA<sup>6)</sup>,  $^{131}\text{I}$ -anti-tumor globulin<sup>24)</sup> 等がある。 $^{67}\text{Ga}$  の発見以来、臨床例に使用された放射性医薬品を表1にまとめた。これらの腫瘍親和性物質の中で、 $^{67}\text{Ga}$  の使用頻度が高くなる。

$^{67}\text{Ga}$  の腫瘍集積機序の研究は、他の物質よりいくらかは進んでおり、次のように考えられている<sup>25)</sup>。 $^{67}\text{Ga}$ -citrate が静注されると血中で transferrin 等の血清タンパクと結合し、体内を移動する。 $^{67}\text{Ga}$ -血清タンパク結合体は、レセプターを持つ細胞の細胞膜に付着し、細胞内に取り込まれる。細胞内に入った  $^{67}\text{Ga}$

表1 Clinical trials with tumor scanning agents

$^{67}\text{Ga}$ -citrate	Edwards CL et al	1969
$^{111}\text{In}$ -chloride	Hunter WW Jr et al	1970
$^{203}\text{Hg}$ -glutathione	Hara T et al	1970
$^{57}\text{Co}$ -bleomycin	Nouel JP et al	1972
$^{111}\text{In}$ -bleomycin	Thakur ML et al	1973
$^{109}\text{Yb}$ -citrate	Hisada K et al	1973
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -bleomycin	Mori T et al	1973
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetracycline	Holman BL et al	1974
$^{131}\text{I}$ -CEA	Hoffer PB et al	1974
$^{131}\text{I}$ -anti-tumor globulin	Ghose T	1975
$^{103}\text{Ru}$ -chloride	Tanabe M	1976
$^{201}\text{Tl}$ -chloride	Tonami N et al	1976
$^{11}\text{C}$ -ACPC	Hübner KF et al	1977
$^{123}\text{I}$ -bleomycin	Jungerman JA	1978

は lysosome に運ばれる。その後  $^{67}\text{Ga}$  は lysosome から排泄され、ferritin や、他の高分子タンパクと結合し、microvesicle、粗面小胞体を経て、細胞外へ出ていく。この過程が癌に特異的であり、早期癌でも起こっていれば、陽性像として表現されるので、早期診断が可能であるが、現実には、 $^{67}\text{Ga}$  による癌の早期診断は困難である。しかし、その実用性は高く、(i) 悪性・良性の鑑別診断、(ii) 腫瘍の大きさ、周囲への広がり、(iii) 全身の転移の有無、(iv) 再発の有無、(v) 放射線療法・化学療法の効果判定、等に活用されている。

$^{67}\text{Ga}$  を癌診断に用いる立場からすると、炎症性病変に集積することは大きな欠点である。この観点から、癌特異性の高い物質、更に、早期癌に親和性の高い放射性物質の開発が今後の大きな課題である。

## 放射性医薬品の進歩

### 1. 脳

RI を用いた脳スキャンは、動態面での観察に優れている。また、体内挙動の異なる RI を使えば、腫瘍の鑑別診断に役立つ。従って、形態的観察は、主として X-CT にまかせ、RI 脳スキャンは、動態的な側面から、脳血流の状態、糖・アミノ酸・脂肪酸の代謝の様子、薬物の到達性・代謝の状態、酸素消費率の状態、等の測定を行い、腫瘍の鑑別診断、治療方針の設定に利用すべきである。今、そのための放射性医薬品の研究が進められている<sup>26-28)</sup>。

$^{11}\text{CO}$  を利用すると、脳の血流状態がイメージとして得られる。脳の糖代謝の状態もまた、イメージとして促えることができる。 $^{18}\text{F}$ -deoxyglucose を用いる

ことにより、その脳内の分布を外部計測によりイメージとしてとらえることが可能となっているからである。 $^{11}\text{C}$ -glucose も同様な目的に用いられるであろう。更に、 $^{11}\text{C}$ -アミノ酸、 $^{13}\text{N}$ -アミノ酸、 $^{11}\text{C}$ -遊離脂肪酸、 $^{13}\text{NH}_3$  もおのおの物質代謝率の測定に用いることが可能である。これらの物質は、脳と腫瘍の代謝率のちがいを利用して、脳腫瘍の形態診断も可能だが、主な目的は、治療方針決定のための腫瘍の生物学的な情報を得ることにある。この他に、 $^{18}\text{F}$ -5Fu, 等の制癌剤の代謝率から、感受性を推定していくことも可能となっているであろう。これらのスキャンに、後に述べる Positron CT を用いれば、単位体積あたりの代謝率が計算でき、更に定量性の高い診断につながるものと期待されている。

## 2. 甲状腺

少ない被曝線量で甲状腺イメージングを行うために、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  が利用されているが、 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  は有機化が起らない。この問題の本質的解決策は  $^{123}\text{I}$  の利用である。

国内でも  $^{123}\text{I}$  の利用の試みが行われている<sup>29)</sup>が、普及するためには、いくつかの大きな問題点がある。まず、製造法の問題である。小型サイクロトロンで製造する方法として、 $^{122}\text{Te}(d, n)^{123}\text{I}$  が利用されているが、 $^{123}\text{I}$  以外の核種の混入が認められ、特に  $^{124}\text{I}$  の混入が被曝量の増大、画質の劣化をもたらす。 $^{123}\text{I}$  投与時に、 $^{124}\text{I}$  の混入を3~4%以下にする必要がある<sup>30)</sup>。このため、 $^{127}\text{I}(p, 5n)^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$  の製造法が目され、現在、放医研で製造されている。この核反応を利用すると、同じ  $^{123}\text{I}$  製造でも前者の核反応を利用した製品と比べ、甲状腺被曝が約 $\frac{1}{6}$ 、全身で $\frac{1}{2}$ 、と少ない<sup>29)</sup>。しかし、後者の核反応によって製造を行えるサイクロトロンは少なく、 $^{123}\text{I}$  製造用のサイクロトロンの建設が更に大きな問題となる。この問題は、国家レベルで考えなければならない問題であるが、医療被曝の軽減が、現在の医療の問題点であるとするならば、避けて通ることのできない問題である。

これらの解決策の1つとして、井戸は、次のような試算と提案を行っている<sup>31)</sup>。Proton のエネルギーが70 MeV で、取り出し電流が50  $\mu\text{A}$  の  $^{123}\text{I}$  製造専用サイクロトロンを中心とした生産センターを全国5カ所に設置し、年間400 Ci の  $^{123}\text{I}$  を生産する。これに

要する費用は、年間20億円である。一方、 $^{123}\text{I}$  の使用により軽減された被曝線量  $7 \times 10^4$  rad を金額にすると、140億円に相当する。従って  $^{123}\text{I}$  生産センターの建設は、社会的にみて合理的である、という考え方である。更に、 $^{123}\text{I}$  は、 $^{123}\text{I}$ -hippuric acid,  $^{123}\text{I}$ -bleomycin,  $^{123}\text{I}$ -MAA, 等の標識化合物にも利用される。

以上のことから、一日も早い、高純度  $^{123}\text{I}$  供給体制の確立が望まれる。

## 3. 肝

短寿命核種を用い、アミノ酸を標識し肝スキャン剤に利用しようとする試みが行われている。特に断層効果によって、肝の影響を少しでも少なくするため、断層撮影のしやすい、ポジトロン放出核種による標識化合物の研究が進んでいる。 $^{11}\text{C}$ -valine<sup>32)</sup>,  $^{11}\text{C}$ -tryptophan<sup>33)</sup>,  $^{13}\text{N}$ -alanine<sup>34)</sup>,  $^{18}\text{F}$ -fluorotryptophan<sup>35)</sup>,  $^{18}\text{F}$ -fluorophenylalanine<sup>36)</sup>,  $^{123}\text{I}$ -iodophenylalanine,  $^{123}\text{I}$ -iodotryptophan<sup>37)</sup> が製造され、動物実験が行われている。最近、Hayes R. L. ら<sup>38)</sup>は、ヒトに  $^{11}\text{C}$ -tryptophan を投与し、ECAT を用い、鮮明な断層イメージを得たという。

本格的な臨床利用が望まれる。

## 4. 副腎

我々は、6-iodomethyl-19-norecholesterol(adosterol) を  $^{123}\text{I}$  で標識した  $^{123}\text{I}$ -adosterol を副腎スキャンに利用しようと、研究を進めている。 $^{123}\text{I}$  で標識する利点は、 $^{123}\text{I}$  で標識したものより被曝量が減少する点である。表2は、Brookman<sup>39)</sup> の論文より抜粋したも

表2 Radiation absorbed dose

	$^{123}\text{I}$ -6-iodomethyl-norecholesterol 10 mCi	$^{131}\text{I}$ -6-iodomethyl-norecholesterol 1 mCi	$^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$
Adrenals	13 rad	202 rad	0.06
Thyroid	5.8	52	0.11
Liver	0.25	0.71	0.35
Kidneys	0.34	1.5	0.23
Testes	0.50	3.4	0.15
Spleen	0.78	2.3	0.34
Lungs	0.20	0.69	0.29

のである。 $^{123}\text{I}$ -adosterol の被曝量は極端に少ないので、イメージングの情報を増すために、それを10 mCi 使用しても  $^{131}\text{I}$ -adosterol 1 mCi の $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{6}$ の被曝量

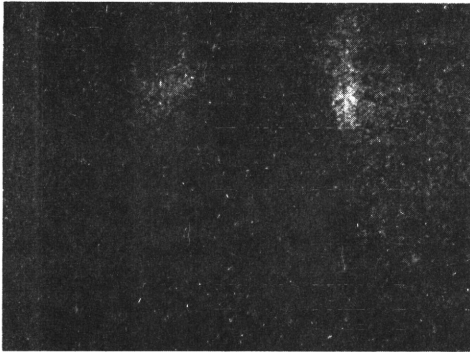


図1 A posterior view of the adrenal scintigram with 6.7 mCi  $^{123}\text{I}$ -6-iodomethyl-19-norcholesterol (adosterol) at 48 hrs. after injection. Each adrenal gland is clearly revealed.

にしかならない。従って、情報量を増すため 10 mCi を使用することも可能である。また、 $\gamma$ -カメラによるイメージングに適した  $\gamma$ 線 (159 keV) を放出することも特徴である。図1は、最近我々が行った  $^{123}\text{I}$ -adosterol による臨床例である。6.7 mCi 投与後48時間で明瞭な副腎のイメージが得られており<sup>40)</sup>、この方法により副腎スキャンの診断能の向上が期待される。

### 5. 腫瘍

癌特異性の問題は  $^{67}\text{Ga}$  以来の大きなテーマである。この解決策の1つとして  $^{123}\text{I}$ -bleomycin が利用できるとするグループがある<sup>41)</sup>。症例は少ないが、 $^{123}\text{I}$ -bleomycin は炎症に取り込まれなかったという。更に多くの臨床例で確認する必要がある。

$^{131}\text{I}$ -CEA,  $^{131}\text{I}$ -anti-tumor globulin, 等も“特異性”と言う点で興味深いものがある。今後、特異性の高い抗体を得ることがもっとも重要な点となるだろう。

更に  $^{11}\text{C}$ -ACPC<sup>18)</sup>,  $^{11}\text{C}$ -Methylputrescine<sup>42)</sup>,  $^{13}\text{N}$ -glutamic acid<sup>43)</sup>, 等の癌の代謝に関連した物質の標識も進み、動物実験が行われている。これらの物質は、形態診断のみでなく、代謝の速度、悪性度の判定にも有効と思われる。

$^{18}\text{F}$ -5-fluorouracil<sup>44)</sup>,  $^{123}\text{I}$ -bleomycin<sup>41)</sup>, 等の抗癌剤に標識した物質も開発されている。形態診断の他に、薬剤の感受性が *in vivo* にて測定できるのではないかと、期待されている。

## 核医学診断機器の進歩

現在、RI 診断機器でもっとも注目されているものに、Radionuclide CT (R-CT), または Emission CT (E-CT) と呼ばれるものがあり、盛んに研究が行われている<sup>45)46)</sup>。R-CT の最大の利点は、断層像により、投影像では情報の重なりのため不明瞭だった画像を明瞭に描画することにある。脳、肝、脾、肺等の臓器スキャンに利用され、診断能の向上に寄与するものと期待されている。

R-CT は  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  等の  $\gamma$ 線放出核種を計測する Single photon counting (SPC) 法と、 $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  等のポジトロン放出核種を同時計数法で測定する Annihilation coincidence detection (ACD) 法とに分けられる。

SPC 法による R-CT は Kuhl ら<sup>47)</sup>の開発に始まり、各所で研究が進み、商品化も行われている。Union Carbide 社の Cleon 710, 711, J & P Engineering 社の Tomogscanner 2 が発売されている。GE 社でも Maxicamera 400 T を準備中である。

ACD 法を用いた R-CT は Positron CT とも呼ばれ、断層撮影に適した方法である。本法は、解像力および感度が対向する検出器の位置によらず、ほぼ一定であり、放射線の減弱の補正が簡単で、深部の RI の分布も鮮明に描出できる。しかも、精度の高い、定量的な情報が得られることも特徴である。しかし、サイクロトロン生産短寿命ポジトロン放出核種を利用するため、病院内設置の可能なベビーサイクロトロンの開発と普及が不可欠である。

Positron-CT は、大きく3つの型がある。検出器を6角形に配列し、平行スキャンと回転を行う型、対向した検出器を回転する型、検出器を円周上に配列する型、の3つである。これらの中で現状で特に実用性の高いのは、1番目の型に含まれる PETT III を Ortec 社が商品化した ECAT である。撮像時間は、数分～十数分かかるが、明瞭なイメージが得られており<sup>48)</sup>、臨床的価値も認められつつある。

国内では放医研で開発研究が行われており、多結晶型ポジトロンカメラを回転させ、Positron CT として利用するために、コンピュータへのオンライン接続を進めているところである<sup>49)</sup>。更に、体軸断層専用機



表3 Emission computed tomography system

Institution or Company	Application	Design
1. Single Photon Counting		
Univ. of Pennsylvania (Mark IV)	Head	Square array
Univ. of Aberdeen	Body	Square array
J & P Engineering Co. (Tomogscanner 2)	Body	Dual head scanner
Donner Lab., Univ. of California	Body	Single head camera
Univ. of Michigan	Body	Single head camera
Scarle and Baylor Univ.	Body	Dual head camera
Union Carbide (Cleon 710)	Head	Twelve-sided
(Cleon 711)	Body	Ten-sided
General Electric (MaxiCamera 400 T)	Body	Single head camera
2. Annihilation Coincidence Detection		
Washington Univ. (PETT III, PETT IV)	Body	Hexagonal array
Ortec Inc. (ECAT)	Body	Hexagonal array
Massachusetts General Hosp. (PC I, PC II)	Body	Dual head multiple detector
The Cyclotron Corp. (Model 4200)	Body	Dual head multiple detector
Univ. of California, Los Angeles (CRTAPC)	Body	Circular array
Brookhaven National Lab.-Montreal Neur. Inst.	Head	Circular array
Lawrence-Donner Lab. Univ. of California	Body	Circular array
Scarle and Univ. of Chicago	Body	Dual head camera
Univ. of California, San Francisco	Body	Dual head MWPC camera
Univ. of Stockholm	Head	Circular array
National Institute of Radiological Sciences	Body	Dual head multiple detector
National Institute of Radiological Sciences	Head	Circular array

として、64個のBGO検出器を円周上に配列し、連続的な回転運動を行いながらデータ収集を行う装置を開発中である。現在開発中の装置を含め、R-CTを表3に示した。

Phelps<sup>50)</sup>が言うように、RIの流れを断層イメージとしてとらえていくR-CTは、血流、代謝、金属イオンの流れ、物質の膜透過の動き、等の体内の物質の動きを定量的に知ることできる *in vivo* autoradiographyとも言える。癌を形態だけでなく、物質の流れの場としてとらえていく癌診断も有益である。これらのことから、RIを利用した癌診断にとって、放射性医薬品の開発と相まって、R-CT等の診断装置の研究・開発の進展が必要不可欠である。

#### 文 献

- 久田欣一：がん親和性放射性薬剤。Radioisotopes 24 : 204, 1975.
- 癌のアイソトープ診断。寛 弘毅 編，南山堂（東京）1975.
- 最新医学。久田欣一 編，金原出版（東京）1977.
- Radioisotopic Methods in Tumor Diagnosis. ed. Kakehi H. and Orii H. The research project of the Ministry of Education, Science and Culture. Tokyo, 1977.
- 核医学診断マニュアル。インビボ 編，飯尾正宏 編，テクノ（東京）1978.
- Hoffer, P. B., Gottschalk, A. : Tumor scanning agents. Semin. Nucl. Med. 4 : 305, 1974.
- Kaplan, W. D., Adelstein, S. J. : The radionuclide identification of tumor. Cancer 37 : 487, 1976.
- Silberstein, E. B. : Cancer diagnosis, the role of tumor-imaging radiopharmaceuticals. Am. J. Med. 60 : 226, 1976.
- Caride, V. J., Gottschalk, A. : Recent advances in cancer diagnosis with nuclear medicine techniques. Cancer 40 : 495, 1977.
- Pendergrass, H. P., McKusick, K. A., et al. : Relative efficacy of radionuclide imaging and computed tomography of the brain. Radiology 116 : 363, 1975.
- 平塚秀雄，岡田裕大，他：脳腫瘍診断におけるRIスキャンとCTの比較と併用。核医学 15 : 197, 1978.
- Erjavec, M., Anersperg, M., et al. : Computer-assisted scanning in evaluation of <sup>67</sup>Ga-citrate uptake in thyroid disease. J. Nucl. Med. 15 : 810, 1974.
- 熊野町子，橋本和之，他：多核種（Na <sup>131</sup>I, <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>, <sup>201</sup>TlCl）Scintigraphyによる甲状腺疾患の質的診断。核医学 15 : 713, 1978.
- Okuyama, S., Sato, T., et al. : Semiquantitative <sup>67</sup>Ga scanning of lung cancer by scintiscoring : its usefulness in diagnosis of localization, therapeutic effectiveness, radiation pneumo-mediastinitis and recurrence. Radioisotopes 27 : 520, 1978.
- Grossman, Z. D., Wistow, B. W., et al. : Radionuclide

- imaging, computed tomography and gray-scale ultrasonography of the liver : a comparative study. *J. Nucl. Med.* **18** : 327, 1977.
- 16) Kojima, M., Maeda, M., et al. : New adrenal-scanning agent. *J. Nucl. Med.* **16** : 666, 1975.
- 17) Herrera, N. E., Gonzalez, R., et al. :  $^{75}\text{Se}$ -methionine as a diagnostic agent in malignant lymphoma. *J. Nucl. Med.* **6** : 792, 1965.
- 18) Hübner, K. F., Andrews, G. A., et al. : Tumor location with 1-aminocyclopentane- $^{14}\text{C}$ -carboxylic acid : preliminary clinical trials with single-photon detection. *J. Nucl. Med.* **18** : 1215, 1977.
- 19) Edwards, C. L., Hayes, R. L. : Tumor scanning with  $^{67}\text{Ga}$  citrate. *J. Nucl. Med.* **10** : 103, 1969.
- 20) Hunter, W. W. Jr., Riccobono, X. J. : Clinical evaluation of  $^{111}\text{In}$ dium for localization of recognized neoplastic disease. *J. Nucl. Med.* **11** : 328, 1970.
- 21) 利波紀久, 道岸隆敏, 他 :  $^{201}\text{Tl}$ -chloride による臨床腫瘍スキャンニング. *Radioisotopes* **25** : 829, 1976.
- 22) Nouel, J. P., Renault, H., et al. : La bleomycine marquée au Co-57. *Nouv. Presse. Med.* **8** : 95, 1972.
- 23) Emmerson, D. A., O'Mara, R. E., et al. :  $^{111}\text{In}$ dium-bleomycin as a tumor imaging agent. *J. Nucl. Med.* **14** : 625, 1973.
- 24) Ghose, T., Tai, J., et al. : Tumor localization of  $^{131}\text{I}$ -labeled antibodies by radionuclide imaging. *Radiology* **116** : 445, 1975.
- 25) Larson, S. M. : Mechanism of localization of gallium-67 in tumors. *Semin. Nucl. Med.* **8** : 193, 1978.
- 26) Straatmann, M. G. : A look at  $^{15}\text{N}$  and  $^{18}\text{O}$  in O radiopharmaceutical. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **28** : 13, 1977.
- 27) Wolf, A. P., Redvanly, C. S. : Carbon-11 and radiopharmaceuticals. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **28** : 29, 1977.
- 28) Palmer, A. J., Clark, J. C., et al. : The preparation of fluorine-18 labeled radiopharmaceuticals. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **28** : 53, 1977.
- 29) 三枝健二, 有水昇, 他 : 放医研サイクロトロン  $^{18}\text{F}$  の使用経験. *核医学* **15** : 751, 1978.
- 30) Stöcklin, G. : Bromine-77 and iodine-123 radiopharmaceuticals. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **28** : 131, 1977.
- 31) 井戸達雄 :  $^{123}\text{I}$  の利用について. 第10回放医研シンポジウム "医療被曝とその対策" 1978年, 予稿集, p. 20, 1978.
- 32) Washburn, L. C., Wieland, B. W., et al. : 1- $^{14}\text{C}$ -DL-valine, a potential pancreas-imaging agent. *J. Nucl. Med.* **19** : 77, 1978.
- 33) Washburn, L. C., Sun, T. T., et al. : Methods for the rapid synthesis and purification of amino acids labeled with carbon-11. *J. Nucl. Med.* **16** : 579, 1975.
- 34) Cho, Z. H., Cohen, M. B., et al. : Performance and evaluation of the circular ring transverse axial positron camera (CRTAPC). *IEEE Nucl. Sci. NS-24* : 530, 1977.
- 35) Atkins, H. L., Christman, D. R., et al. : Organic radiopharmaceuticals labeled with isotopes of short half-life V.,  $^{18}\text{F}$ -labeled 5- and 6-fluorotryptophan. *J. Nucl. Med.* **15** : 863, 1974.
- 36) Hoyte, R. M., Lin, S. S., et al. : Organic radiopharmaceuticals labeled with short-lived nuclides III.,  $^{18}\text{F}$ -labeled Phenylalanines. *J. Nucl. Med.* **12** : 280, 1971.
- 37) Lambrecht, R. M., Atkins, H., et al. : A novel  $^{123}\text{I}$ -labeling reagent XIII, synthesis and loading-dose effects of  $^{123}\text{I}$ -4-iodophenylalanine and  $^{123}\text{I}$ -5- and 6-iodotryptophan. *J. Nucl. Med.* **15** : 863, 1974.
- 38) Hayes, R. L. : personal communication.
- 39) Brookeman, V. A. : Radiation dosimetry of adrenal imaging agents, 19-iodocholesterol and 6-iodomethyl-norcholesterol. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **29** : 277, 1978.
- 40) 大戸文男, 館野之男, 他 :  $^{123}\text{I}$ -アドステロールによる副腎スキャン. 第294回日本医学放射線学会関東地方会, 昭和53年12月16日(東京)
- 41) Jungermann, J. A. : personal communication.
- 42) Miller, T. R., Siegel, B. A., et al. : Imaging of canine tumors with  $^{14}\text{C}$ -methylputrescine. *Radiology* **129** : 221, 1978.
- 43) McDonald, J. M., Gelbard, A. S., et al. : Imaging of tumors involving bone with  $^{15}\text{N}$ -glutamic acid. *Radiology* **120** : 623, 1976.
- 44) Shani, J., Wolf, W., et al. : Distribution of  $^{18}\text{F}$ -5-fluorouracil in tumor-bearing mice and rats. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* **5** : 19, 1978.
- 45) Phelps, M. E. : Emission computed tomography. *Semin. Nucl. Med.* **7** : 337, 1977.
- 46) 野原功金, 飯沼武 : ポジトロンコンピュータ断層撮影. *臨床ME*. Vol. 2, No. 3, 1978.
- 47) Kuhl, D. E., Edwards, R. Q. : Image separation radioisotope scanning. *Radiology* **80** : 653, 1963.
- 48) Phelps, M. E., Hoffman, E. J., et al. : ECAT : a new computerized tomographic imaging system for positron-emitting radiopharmaceuticals. *J. Nucl. Med.* **19** : 635, 1978.
- 49) 野原功金, 富谷武浩, 他 : 多結晶同時計数型ポジトロンカメラの試作. *Radioisotopes* **27** : 572, 1978.
- 50) Phelps, M. E. : What is the purpose of emission computed tomography in nuclear medicine?. *J. Nucl. Med.* **18** : 399, 1977.

Ⅵ 放射線物理学のRadiology

# 食道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 54 年 3 月 1 日

## ま え が き

速中性子線治療臨床トライアルが放医研で開始されてよりすでに3年を経過しましたが、本研究は日米癌協力研究事業、高LET放射線治療部会、厚生省がん研究助成金、並に文部省がん特別研究との密接な協力のもとに進められました。この間、速中性子線治療は放医研速中性子線治療研究委員会の定める基準にしたがって慎重に実施される一方、治療マニュアルの整備にも大きな努力が傾けられました。

この食道癌速中性子線治療クリニカルトライアル要領は、約2年間にわたる熱心な討論の結晶であります。御協力をいただいた関係各位に感謝いたすとともに前委員長梅垣洋一郎先生の御指導に厚く御礼申し上げます。

恒 元 博

目 次

I	諸 言 .....	1
II	研 究 目 的 .....	1
III	食道癌治療の現況 .....	2
IV	速中性子線治療 .....	6
V	臨床的諸検査 .....	8
VI	治療の評価 .....	9
VII	Follow-up .....	9
VIII	Record .....	9

## I 諸 言 :

食道癌の治療成績は現在も尚満足すべきものとは云えず、Table 1に示すように、放射線治療による5年生存率は10%前後、手術によっても15%前後にすぎない。

日本においては、食道癌の治療手段として先ず手術が選択されてきたが、術前に放射線治療を併用することにより、手術適用が拡大され、再発が抑制されるなど、各専門領域との協力が治療成績の向上のために重要な役割を果たすことが明らかになってきた。

一方、患者の年齢が今後益々高令化することが予測されるので放射線治療が果たす役割もより大きくなってきた。食道癌は一部の場合を除きすでに潰瘍を併っている場合が多く、再発率も高いので速中性子線の治療効果に期待がある。臨床トライアルによって速中性子線による食道癌治療の適応を検討する。

### 食 道 癌 治 療 成 績

Table 1

	報 告 者	報 告 年	例 数	5 生 率	備 考
外 科 治 療	赤 倉 1)	1967年	209例	18.9%	
	中 山 2)	1975	114	19.2	
	内 山 3)	1975	80	10.0	
	佐 藤 4)	1975	536	14.8	
放 射 線 治 療	Pearson <sup>5)</sup>	1969	99	19.2	根治照射例に限る
	高 岡 6)	1968	66	11.7	
	森 田 7)	1974	37	13.5	
	碓 井 8)	1975	102	5.9	
	御 厨 9)	1976	46	10.8	

## II 研究目的 :

- (1) 速中性子線による局所制禦率を従来の放射線と比較する。
- (2) 速中性子線治療による合併症を検討する。
- (3) 生存率、並びに遠隔転移率の検討。
- (4) 治療後の社会復帰の状態について検討する。

### III 食道癌治療の現況：

#### (1) 放射線による単独治療：

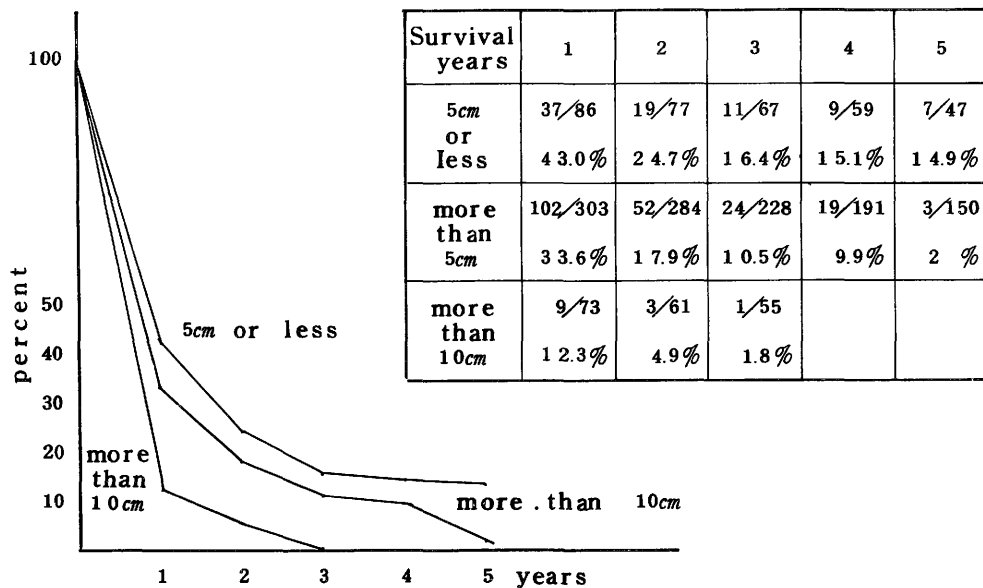
放射線による食道癌の治療効果は、腫瘍の占居部位、長さ、X線型、並びに進行度によって大きく影響される。これらの条件による代表的な治療成績は以下のとおりである。

#### (a) 食道癌の部位別の予後 (Table 2)：

		1年 生存	3年 生存	5年 生存	10年 生存	3年 生存率	5年 生存率
Ce	20	7	3	2	2	15.0% (3/20)	10.0% (2/20)
Iu	37	14	1	1	0	2.7% (1/37)	2.7% (1/37)
Im	116	29	11	5	1	9.5% (11/116)	4.3% (5/116)
Ei	44	14	8	6	2	18.2% (8/44)	13.6% (6/44)
Ea	5	2	0	0	0	0	0
	235	66	23	14	5	9.8% (23/235)	6.1% (14/235)

確井貞仁他 (Ref 8)

#### (b) 食道癌の陰影欠損の長さと生存率との関係 (Table 3)：



御厨修一 (Ref 9)



(c) 食道癌の Stage と生存率との関係

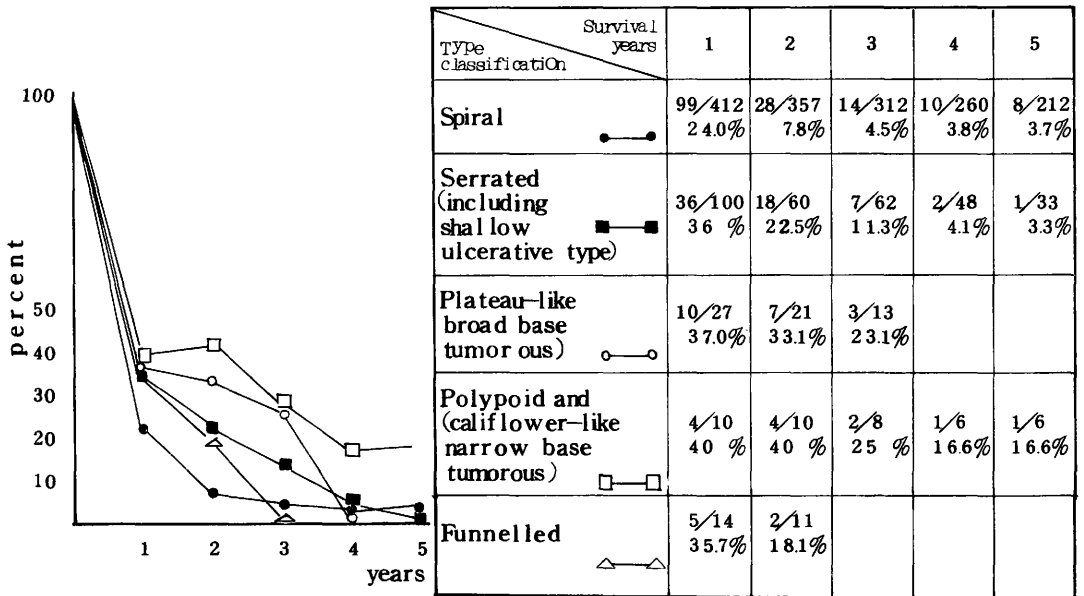
(根治照射例についての検討) (Table 4) :

Stage	Survival Rate					Median Survival
	1 yr.	2 yr.	3 yr.	4 yr.	5 yr.	
I + II	10/17 (58.8)	6/16	2/14 (14.3)	2/9	1/7 (14.3)	21.2 mo.
III	19/63 (30.2)	8/57	6/48 (12.5)	5/37	4/30 (13.3)	10.1 mo.

林 繁 次 郎 他 (Ref 10) ( ) : %

(d) 食道癌の X線型分類と粗生存率との関係

(563例の検討) (Table 5) :

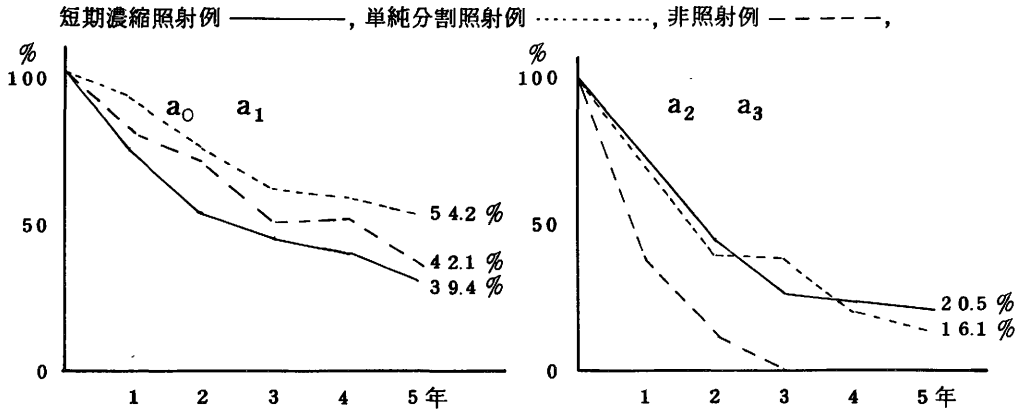


御 厨 修 一 他 (Ref 9)

(2) 術前照射 :

1958年中山によって開発された食道癌の術前照射は現在、食道癌治療の基本的な合併療法となっていて、特に a<sub>2</sub>、a<sub>3</sub> 症例についてその有用性が大きい。

**Table 6** 照射、非照射例の深達度別5年生存率  
照射例……193例、非照射例……116例



佐藤 博 他 (Ref 11)

術前照射は、食道癌の切除率の向上を大きな目的として実施されているが、約3000 rad の線量によってa<sub>0</sub>～a<sub>2</sub>症例の約30%に深達度の改善が認められている。

**Table 7** 術前照射後の深達度  
(千大・第二外科 1946～1966)

深達度—著効層		Marked effect	a <sub>0</sub>	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>
深達度						
a <sub>0</sub>	27例	6 (22.2%)	21 (77.8%)	0	0	0
a <sub>1</sub>	37	6 (16.2%)	6	25 (67.6%)	0	0
a <sub>2</sub>	62	7 (11.3%)	2	6	47 (75.8%)	0
a <sub>3</sub>	2	0	0	0	0	2

磯野可一他 (Ref 12)

実際には、X線、または<sup>60</sup>Co γ線によって3,000～5,000 rad の線量が原発部位に照射され、場合によっては廓清が不可能な部位にあるリンパ節も照射野内に含めることがある。

一方、術前照射に制癌剤、免疫療法剤を併用することにより治療効果をさらに改善しようとの試みがある。千葉大学第2外科の報告によると、多剤併用によって病理組織効果は照射単独よりも改善されている。

Table 8 術前合併療法と組織学的効果 (千大第2外科)

治療法 \ 組織学的効果	E f 1	E f 2	E f 3
照射単独	139例	35例	17例
191例	(72.8%)	(18.3%)	(8.9%)
照射+多剤併用	25例	26例	7例
58例	(43.1%)	(44.8%)	(12.1%)

(磯野可一、石川達雄他、1978)

(3) 術後照射 :

食道癌は術後早期に再発することが多く、術後照射に治療成績改善の期待がある。術後の再発形式は、Table 9 に示すようにリンパ節再発の頻度が高く、Table 10 に示す剖検所見では頸部、上従隔リンパ節転移の頻度が高く、71.6%を占る。したがって、これらの部位に対しては、術後の予防照射の意義が大きく、5.000 rad / 5週 (TDF 80) 程度の線量の照射が必要であろう。

Table 9 食道癌の再発様式  
(1959-1977、千大第2外科)

Recurrence Type	Cases	Rate (%)
Local recurrence	6	13.0
Recurrence of remnant esophagus	4	8.7
Lymph node recurrence	20	43.5
cervical	10	21.7
intra-thoracic	9	19.6
intra-abdominal	7	2.2
Organ recurrence	13	28.3
Pleural, Peritoneal dissemination	3	6.5
Total	46	100.0

(小野田昌一、磯野可一他、1978)

Table 10 術後再発死亡例のリンパ節転移分布

症例数 197例

日本病理剖検輯報 1971 - 1975

リンパ節部位	転移率	
頸部	17.3%	これらの中で
傍気管	20.8	
鎖骨上 (Virchowを含む)	13.2	〔 部位別リンパ節転移例 リンパ節転移例総数 〕
鎖骨下	3.6	
気管分岐部	11.7	について見ると
肺門	18.8	頸部・上縦隔リンパ節は
縦隔	14.7	(傍大動脈を除く)
傍大動脈	17.3	71.6%を占めている。

(磯野可一、1977)

#### IV 速中性子線治療

##### (1) 速中性子線治療対象症例：

組織学的に診断が確定された食道扁平上皮癌を速中性子線の治療対象とする。

現在、放射線治療の対象となっている症例の多くは、何らかの理由で手術不能となった症例が多いが、以下に示す症例は速中性子線治療の対象より除外することにする。

(速中性子線治療の適応とならない症例)

##### (a) 全身的な条件：

- ・年 令：80才以上の症例。70才以上でKarnofski 指数60以下の症例。
- ・Karnofski 指数：50以下の症例。
- ・心障害：新鮮な心筋梗塞。完全左脚ブロック。
- ・肺機能障害：%VC50%以下。  
1秒率50%以下。

##### (b) 局所所見：

- ・遠隔転移のある症例。

( ウイルヒョウリンパ節転移のある症例は原発巣の部位によりトライアルに含める )。

- 反回神経麻痺など外膜を越えて進展の著明な症例。
- 穿通、又は穿孔像を認める症例。
- 病巣が15 cm以上の長さの症例。
- 他の進行癌を合併する症例。

(2) 治療技術 :

30 MeV  $d \rightarrow Be$  中性子線を用いて速中性子線治療を行う。治療スケジュールは以下のとおりである。

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.	Tud.	Wed.	Thu.	Fri.	Sat/Sun
Radiation	N	X	X	X	N	—
Dose	72	170	170	170	72	—

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 field.

放医研における速中性子線治療スケジュール

(a) 根治放射線治療 :

• 照射野 :

原則として腫瘍縁より上下3 cm以上を含める。

原発巣の占居部位によって放射線治療が必要なリンパ節領域は原則として以下のとおりである。

lu : 鎖骨上窩リンパ節。気管分岐部リンパ節。

lm : 傍気管リンパ節の中、下1/2。

Ei : 傍噴門リンパ節。

• 照射法、及び線量 :

原発部位にはmixed beamによりTDF100～110に担当する線量の照射を目標とし、TDF80の時点で照射野の縮小を考慮する。速中性子線は前後2門照射とし、X線照射に工夫をこらし、脊髄への放射線影響を可能な限り低める。

(b) 術前照射：

照射野：

原則として腫瘍縁より上下3cm以上とする。手術開胸時にリンパ節廓清が困難な対側リンパ節領域を含める。

線量：

速中性子線単独、またはmixed beamによりTDF60に相当する線量を標準とする。

(c) 術後照射：

照射野：

鎖骨上窩、上縦隔を含める。

a<sub>2</sub>、a<sub>3</sub> 症例においては原発部位を含める。

線量：

mixed beamによりTDF80に相当する線量とする。a<sub>2</sub>、a<sub>3</sub> 症例の原発部位は、術前照射線量を含めてTDF110を越えないこととする。

(3) ランドマイゼーションの方法：

Table 11に示すように放医研のサイクロトロンは、1期、2期、3期に分れ37週間である。

したがって、サイクロトロンは、速中性子線治療を行い、保守点検期間中の患者はX線治療を行う変則的なランドマイゼーション法を採用する。

## V 臨床的諸検査

治療の経過中に、次の諸検査を行う。

- (1) 食道透視X線撮影（多方向、二重造影）：1.000～2.000 rad 毎に行う。
- (2) 食道鏡：治療前、3.000 rad 相当時に終了時に行う。
- (3) 生検：食道鏡施行時。
- (4) 胸部X線撮影。
- (5) 血液一般、生化学検査。

- (6) 肺機能検査
- (7) 肝シンチグラム、その他

## VI 治療の評価

- (1) 1次効果判定：治療終了後1カ月後のX線、及び内視鏡所見で判定する。  
(効果判定表：Table 12)
- (2) 局所制禦率：1年、2年後に判定。
- (3) 遠隔成績：
- (4) 遠隔転移率：
- (5) 病理組織学的検討：根治照射においては食道鏡による生検、術前照射例においては切除標本より検討を行う。
- (6) 障害発生率：肺機能検査は必ず行う。
- (7) 社会復帰状態：Karnofsky scale による (Table 13)

## VII Follow up

治療後1年間は2カ月に1度、  
治療後2年間は3カ月に1度、  
以後5年間は6カ月に1度行う。

検査項目：

- (1) 食道X-P      (2) 食道鏡、生検      (3) 血液一般、生化学検査
- (4) 胸部X-P      (5) 肺機能検査      (6) 肝シンチグラム

であり、(1)、(3)、(4)は来院時毎に行い、(2)、(5)、(6)は6カ月～1年毎に1度行う。

## VIII record

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登録される。

文 献)

- 1 赤 倉 一 郎 :日胸外会誌 15:2 87-92 (1967年)
- 2 中 山 恒 明 :外科診療 17:6 575 (1975)
- 3 内 山 八 郎 :手 術 29:10 1009-1017 (1975)
- 4 佐 藤 博 :外科治療 32:2 169-174 (1975)
- 5 Pearson.J.G :Am.J.Ront 105:500-513 (1965)
- 6 高 岡 中 他 :日医放会誌 27: 1607-1621 (1968)
- 7 森 田 皓 三 他 :癌の臨床 20:2 199-206 (1974)
- 8 碓 井 貞 仁 他 :癌の臨床 21:1 43-50 (1975)
- 9 御 厨 修 一 他 :日医放会誌 36:6 403-419 (1976)
- 10 林 繁次郎 他 :癌の臨床 23:13 (1977)
- 11 佐 藤 博 他 :外科診療 17 581-586 (1975)
- 12 磯 野 可 一 他 :外科治療 30:3 245-249 (1974)
- 13 遠 藤 光 男 :癌治療学会誌 8:1 31 (1973)



Table 11 Schedule of NIRS-Chiba Isochronous Cyclotron,  
1979

	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	+	+	+	+	x	Δ	Δ	=	=	=	=	=	x	=	=	=	
February	=	=	x	=	=	=	=	=	=	x	x	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	
March	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	
April	x	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	x	+	+	+	+	+	+	x	x		
May	-	-	x	-	x	x	+	+	+	+	+	+	x	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	
June	=	=	x	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	
July	x	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	x	+	
August	+	+	+	+	x	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
September	-	x	+	+	+	+	+	+	x	+	+	+	x	x	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	Δ	x	
October	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	x	=	
November	=	=	x	x	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	=	=	=
December	=	x	=	=	=	=	=	=	=	x	=	=	=	=	x	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	x

x holiday  
 - maintenance stop  
 + maintenance operation  
 = exploitation  
 Δ legal safety check

Machine time for exploitation

1st period (13 weeks) ----- 22 Jan. ~21 April.  
 2nd period (11 weeks) ----- 14 May. ~28 July.  
 3rd period (13 weeks) ----- 17 sept. ~14 Dec.

Table 12 食道癌の放射線治療効果判定基準

治療終了後の残存X線所見から、次の5段階に分類する。

**Grade**

- I 腫瘍陰影の消失：
  - ・ 壁硬化、不整の残存所見を含む。
- II 腫瘍陰影の著明な縮少：
  - ・ 1 cm以下の浅い潰瘍。
  - ・ 腫瘍陰影を疑わせる面積が治療前の10%以下の所見を含む。
- III 腫瘍陰影の縮少：
  - ・ 深い潰瘍ないし1 cm以上の大きい潰瘍の残存も含む。
- IV 不 変
- V 増 大

注1) ・ 効果判定は、X線所見によって実施されるが、内視鏡所見、生検組織所見を充分考慮に入れる。

・ 内視鏡所見については、Grade I～IIIに於いて下記の分類を参考とする。

Grade I : 色調の変化はあるものの表面平滑で瘢痕化と思われる。

II : 原発巣の変形著しく、小結節隆起や小潰瘍がある。

III : 原発巣の縮少変形はあるものの元の形が残っている。

(女子医大 遠藤による)

Table 13 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.

# 昭和53年度第1回放医研速中性子線治療研究委員会 第1回厚生省がん研究助成金恒元班会議

## 議事概要

日時 昭和53年6月3日(土)

場所 国立がんセンター

<出席者>

委員長 梅垣洋一郎

委員 森田皓三, 森亘, 重松康, 尾内能夫,  
栗栖明, 飯沼武, 北川俊夫, 飯田博  
美, 中野政雄, 春日孟, 松沢大樹,  
岡田重文(代理)

班長 恒元博

班員 田崎英生, 望月幸夫, 飯野祐, 国枝  
武俊

<欠席者>

津屋旭, 浦野宗保, 入江五朗, 橋詰雅,

<説明者, オブザーバー>

宮田淑明(阪大), 小野山靖人(川崎医大), 堀  
内淳一(東医歯大), 竹田正宗(東医歯大), 石  
原和之(国立がんセンター), 松本恵一(国立が  
んセンター), 土器屋卓志(慶応大), 伊東久夫  
(慶応大), 河合恒雄(癌研), 鎌田力三郎(日大),  
高井良尋(東大放基), 木村修治(神戸大)  
奥野武彦(兵庫がんセンター), 御厨修一(国病  
医療センター), 石川達雄(千大, 二外), 稲田  
哲雄(放医研), 丸山隆司(放医研), 青木芳朗  
(放医研), 川島勝弘(放医研), 荒居竜雄  
(放医研), 中村(久津谷)謙(放医研), 本家好  
文(放医研), 網野三郎(東京医大)

<議事概要>

(1) 経過報告(梅垣委員長)

(2) 悪性黒色腫の治療方針の検討(国立がんセ  
ンター皮膚科 石原和之先生)

スライドにより悪性黒色腫の頻度, 初期症状,  
治療成績, 病期別生存率等の説明

○ 全症例数 114(皮フ上皮性腫瘍  
601例中 19%)

発生部位 皮フ 98

口唇 2

粘膜 13(鼻腔4,

口腔内3, 食道1)

不明 1

発病年齢 40才代に最も多いが  
最近弱年者の症例が増加  
している

若年者, 70以上の人に  
死亡率が高い。

○ 初発症状

腫瘍増大 42%

色の変化 14%

出血 9%

○ 治療法

・ 広範切除+リンパ節かく清が成績が良  
い。

・ 化学療法も色々行われているが結果は  
良くない。

・ 放治としてFNはlocal controlに  
ついては、X線よりも効果はあるが、他  
の治療法との適切な組合せを考える必要  
があり、更に症例を重ねたい。

○ 組織型と予後の関係

死亡数 類上皮型 29/45

Spindle cell type

8/14

○ 病期別平均生存月数

Stage I 5.1M

II 2.6M

III 1.6M

IV 1.2M

(討論)

Q梅垣 放射線治療有効、無効の判定基

準は

A石原 腫瘍が半分以上、小さくなったものを有効と考えている

Q重松 死因はすべて腫瘍死か

A石原 腫瘍死です

Q重松 臓器転移の様子はどうか

A石原 ほとんど全身転移を来たす

C恒元 放射線治療としてはX線よりFNの方が効果的だと思うが結局はcombination治療でないダメなのではないか

Q恒元 こういうcaseに放治してほしいというような事があれば

A石原 病期、年齢等の問題があると思うがまだcaseが少ないのではっきりした事は言えない

Q田崎 病気の進行に対して仲々予測がつかないのが問題だと思うが、悪性黒色腫とは一体どういう病気なのか

A石原 進展具合はcaseにより各々異なるし、組織型とも余り関係はないようだ

Q梅垣 術后再発のようなcaseでは皮膚のOpe Narbeの部の局所免疫が低下しているのではないかと

A石原 はっきりした事は判らない

Q梅垣 術后照射、術后化学療法の効果はどうか

A石原 今の所、はっきりした効果は認めないようです

C森 腫瘍効果には局所的なものと全身的なものがある。局所が小さくなくても必ずしも良くなったと判断しがたいし、自然消腿もある

C石原 局所の治療はある程度できても転移予防という面では問題が多い

(3) 泌尿器系腫瘍の治療方針についての検討(国立がんセンター泌尿科 松本恵一先生)スラ

イドにより、泌尿器系腫瘍の内の膀胱癌についてタイプ、リンパ節転移の問題、生存率等の説明がある

○ 腫瘍発育形式

1. 乳頭状

a 有茎性

イ 小集簇型

ロ 少数散布型

b 広茎性

イ 小集簇型

ロ 少数散布型

c 多数散布大集簇型

d 無茎性

2. 内方浸潤型

3. 合併型

non-infiltrating type

infiltrating type

● 膀胱腫瘍はcaseにより色々な進展形式をとるので画一した治療を行う事が仲々難しい。

● 乳頭状腫瘍は、ほとんど多中心性発育を示し、このことが治療面で色々と問題となる。

● 有茎性の内non-infiltratingである小集簇型はどのような方法でも治療できるがnon-infilとinfilの両方の可能性のある少数散布型の治療が問題である。

● リンパ節転移について

● 内、外腸骨リンパ節転移がほとんどでその他の閉鎖節等には少ない。

● T<sub>2</sub>までのものにはリンパ節転移は、ほとんど起らない。

T<sub>3</sub>以上のcaseでリンパ節転移が起こってくる。

○ 生存率(根治手術后)

	5 Y S R (%)	10 Y S R (%)
T <sub>1</sub>	85	80
T <sub>2</sub>	62	46
T <sub>3</sub>	25	22
T <sub>4</sub>	10	8

( 討論 )

C 御厨 T<sub>2</sub> までの case はリンパ節転移がほとんどないので術中照射が良いのではないかと思う。

C 中野 advanced な case で機能を残して治療することが仲々困難

C 松本 どんな type の腫瘍であったかは別問題として、術中照射の再発率は 10% 以下で他の case が 50% 以上であるのと比べて明らかに低くなっている

Q 田崎 T<sub>2</sub> と T<sub>3</sub> の区別は簡単か

A 松本 ほとんどの case ではっきり区別できる

Q 小野山 死因は、どんなものが多いのか、又、腎機能障害による死亡はどうか

A 松本 はっきりこれが多いという事はいえない。又、腎機能障害によるものは、それ程多くない

Q 恒元 T<sub>3</sub> の症例を trial として選んだ事の是非

A 松本 T<sub>3</sub> でも radical ope は可能であるが結果的には 5 Y S R 20% と余り良くない。Ope 時リンパ節転移が 5 個以下の症例は成績もまずまずだが、それ以上存在している様なものはほとんど半年以内に死亡し、operability はないと考える

Q 森 有茎、無茎という型分類と、T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> とかいう病期分類との関係は

A 松本 T<sub>1</sub> は有茎性がほとんどで T<sub>2</sub> 以上は茎があっても巾広いものが多い。進行度は、T N M、内視鏡、病理等を合せて判断する

(4) 食道癌速中性子線治療プロトコルの検討 (千葉大、2 外 石川達雄先生) 配布されたクリニカル、トライアル要領 (案) の内容についての説明があり更に森田先生から内視鏡からの効果判定基準に対する説明があった。要領案中の

の ret, rad, T D F 等の単位を次回までに統一し、次回、要領 (案) を最終的に完成させることになった

(5) Glioblastoma multiforme 速中性子治療プロトコル作製方針

( 放医研 青木芳朗先生 )

配布資料にそって説明があり、提案、問題点が示された

- control をどうするか
- 全身状態に関しては、別資料の Class III、IV、についてはなるべく避けたいとの要望があった
- 治療技術としては Mixed Beam を主体とする対向 2 門
- 線量配分は、C T にて照射野を設定する 4000 ~ 4500 rad までは大きな照射野で、後しばって 1000 ~ 1500 rad を boost する
- 照射中のスラロイドはデカドロン 3 mg より始め、照射終了する約 1 ヶ月半の間に漸減する。
- 効果判定は Grade が上がらねば効果ありとする。
- 障害判定は、放射線障害と再発との鑑別は仲々難しく C T, Angio 等を行って判定する

( 討論 )

C 恒元 照射法はアメリカでは X 線にて全脳照射後、N にて boost している。N にて全脳を施行すると late effect が強い Mixed Beam は比較的小さな照射野にて行い全脳照射は行わない

C 小野山 全身状態において Grade IV は無理と思うが III には考慮の余地がある Grade I はいくら良くなってもあがないので Grade 0 を設けてはどうか

照射方法は、ほとんどの case で 4000 程度までは全脳で行っている con

trol の取り方が問題

A恒元 全脳は行わないといっても、ほとんどの場合、全脳に近い照射野になってしまう

Q重松 control との方法のバランスは

A恒元 10例は先へのべた方法で行いたい

(6) 肺癌速中性子線治療プロトコル作製方針の検討

C網野 • 肺野腫瘍型が効果判定に有利と考える  
• control の照射方法は単純分割のみを取り上げるか  
• 方法では、術前、術后、単独を取扱う  
• follow up時に fibrosis, pneumonia 等の変化のため一次効果判定が難しくなるのが問題である  
• 適応症例の組織は、腺癌と、扁平上皮癌にしたい

C木村 問題点として次のような事が考えられる  
• 肺癌学会規約を尊重するか  
• 放治の対象としてⅣ期も含めるか  
• UICC 病期分類未決定の問題  
• 肺癌において多くの場合、化学療法を併用している問題  
• 一次効果の判定基準とそれを行う時期の問題  
• 方法としては、設定照射野と1回線量の問題  
• 化学療法、免疫療法併用の是非  
これらをまとめた上で肺癌学会に反抗しない形で作り出す必要がある

A恒元 • 放医研で取り扱っている症例には、肺野型、腺癌、扁平上皮癌と Pancoast型肺癌が多い  
• 遠隔転移の明らかなものは除外する

C北川 • 組織型の確実なものだけを取り扱ってほしい  
• ademの未分化型は放治にかなり効果があるので問題ではないか

C重松 分化型でも未分化型でも型がはっきりしていれば良いのではない

C森 多くのcaseではmaligであることを云うのが精一杯でそれをどういう風に評価するかが問題である

C北川 後に分類しなおす事も充分考える必要がある

(7) 予定 次回は8月5日、6日に行い悪性黒色腫、膀胱癌、肺癌、脳腫瘍について文章にすることとし、食道癌の試案を完成することとする

## 昭和53年度第2回厚生省がん助成金恒元班会議議事概要

日時 昭和53年8月5日(土)午後2時より  
8月6日(日)午前11時30分迄

場所 伊豆長岡市, 公務員共済組合  
千歳荘

出席者

班長 恒元博

班員 田崎英生, 望月幸夫, 飯野祐, 国枝  
武俊, (欠席 津屋旭)

説明者及びオブザーバー

森田皓三(愛知がんセンター), 網野三郎(東医大), 阿部公彦(東医大), 小野山靖人(川崎医大), 木村修治(神戸大), 奥野武彦(神戸大), 堀内淳一(東医歯大), 重松康(阪大), 大関修治(阪大), 中野政雄(千葉県がんセンター), 金田浩一(癌研), 春日孟(東医歯大), 入江五朗(北大), 御厨修一(国病医療センター), 鎌田力三郎(日大), 土器屋卓志(慶大), 伊東久夫(慶大), 石川達雄(千大), 阿部光幸(京大), 笠松達弘(国立がんセンター), 坂本澄彦(東大), 竹中栄一(東大), 荒居竜雄(放医研), 川島勝弘(放医研), 丸山隆司(放医研), 中村讓(放医研), 森田新六(放医研), 栗栖明(放医研), 梅垣洋一郎(放医研), 青木芳朗(放医研), 大川智彦(東女医大), 本家好文(放医研)

配布資料 ①~④……各項にて説明

議事概要

### 1) 経過報告(班長)資料① プログラム

今会議の目的は疾患別の治療法プロトコルの草案を示してもらい, 治療法の標準化をめざして討議する。次回10月には完成に近いものとして, 将来は印刷にする。

班会議の実績の証拠とする。

今回は特に, 国立がんセンター婦人科部長 笠松達弘先生に子宮頸部腺癌の治療現況につ

いてのお話をお願いした。

### 2) 1978年度, 日米がん研究協力 高LET 部会報告

1978年6月19日, 20日, アメリカ,  
フィラデルフィア, 日本側出席者

津屋(癌研), 梅垣(放医研), 森田(放医研), 坂本(東大), 福本(高エネルギー研), 阿部(京大), 小野山(川崎医大), 中野(千葉県がんセンター), 原(日大), 浦野(MGH)

### 2)-(a) 高LET 放射線治療に関する報告(森 田, 放医研)

会議の議題は Fast Neutron, Therapy, Randomized clinical Trial, Proton,  $\pi$  Meson Therapy, Charged Particles R. T. の5つがあり, この他の放射線治療関係の議題には High dose rate Brachytherapy Intraoperative R. T, Hypoxic radiosensitizer, がありそれぞれ活発に討議された。

(i) 中性子線治療の preliminaryの結果は放医研と MDAnderson 病院の結果が示され, それぞれ, かなり大きな癌の局所 control が良好であったと報告された。

(ii) 両国のランドマイズクリニカルトライアルが共同で出来るかどうか子宮頸癌の例で議論された。

放医研のランドマイゼーションの方法(サイクロ・マシンの都合で症例を振り分ける方法, 一番実用的な方法と考えられるが)これがアメリカには認められなかった。その他の相異点の小さな差は今後更に検討する。

(iii) proton治療は放医研での準備状況, アメリカ MGH の choroidal-melanoma



の治療成績(小さな腫瘍の局所に正確に照準する治療技術のむづかしさの問題)の発表

- (iv)  $\pi$  Meson 治療は日大での準備段階の話とアメリカ LAMPF での phase 1, 2 の治療(皮フ meta が多い) 経験の発表。
- (v) アメリカ, ローレンスバークレー研究所でのヘリウムによる治療経験の発表, コンピューターを全てに用いた治療計画と実施。

2)-(b) Hypoxic Sensitizer に関する報告(小野山, 川崎医大)

- 会議では E. Hall が RO-07-0582 と RO-07-0741 の比較, 阿部, 小野山, 浦野が実験腫瘍, T. Phillips が phase I study として maximum tolerated dose を, R. Urtasun (カナダ) が臨床経験と血中濃度について述べた。
- 薬としては metronidazole (フラジールとして市販), misonidazole (RO-07-0582) とか側鎖を代えた RO-07-0741 (10% 程効果が強い, Hall) 尿排泄物の RO-05-9963 (毒性が少ない)
- enhancement ratio 2 (small and large tumor)
- 浸透しないので1部の腫瘍しか sensitize しないとの意見もある。組織血管より 100 micron 迄が O<sub>2</sub> が浸透するのだが, RO-07.. を加えたものでは加えないものと比べて 50 micron のところで差が生じている。(小野山)

しかし腫瘍中の necrose の中からも検出出来たのとの報告もあった。

- 副作用としては 30~35% の moderate transient periferal neuropathy,
- maximum tolerated dose 90g/9-12f/3-4wks, (metronidazole) maximum blood concentration = 1~1.5 mM

(misonidazole) → 18g/3f/w → 3wks

or 25 to 27g/1f/w →

4~6wks

blood concentrations = 250~450 μm

○ 今後 FN との併用

Brachey therapy との併用 } が問題にな  
Intra operative Therapy } ってくるだ  
との併用 } ろう。

Q 日本での購入には,

A 治験用として輸入して, トライアルに用いている。

C (恒元): 臨床面では安易に普及することを抑えなければならない。

2)-(c) ヨーロッパの速中性子線治療について(森田皓, 愛知がんセンター), エジンバラ (TCC CS30), ハイデルベルグ (DT ジェネレーター), ハンブルグ (DT ジェネレーター) を見学する機会をえたので報告する。

○ エジンバラ (FN energy, 7 MeV)

午前中 水平ビーム 120°~120° 振り照射

午後 垂直 多門照射 2~3門/日

120名程治療したが成績については no comment, コリメーターは, はめ込み式なので, 被曝は... (?)

○ ハイデルベルグではコリメーターは, はめ込み式, Focus 4.5 cm で大きすぎる 外来治療のみで 11名

DT ジェネレーター 年に 3~4 個必要, 1 個 8 万マルク (約 800 万円) 本来なら, サイクロトロンの方が良い。

○ ハンブルグ ベッドが動かせるようになっていて多門照射可能トリチウムの回転陽極様で週に 1 回は交換する

線量率が 30r/min  $\xrightarrow{1w}$  15r/min でおちる。

約 200 名治療。

2)-(d) 追加 日米セミナー生物関係の報告(坂本, 東大)現時点での重粒子線治療の話しではネオンよりカーボンの方がよいとのことである。(Dr. phillips), とくに分割するときはカーボンの gain factor がよい, アルゴンは表在性の腫瘍には有効だろう。

C (恒元) 来年の日米セミナーはICRRの後京都で行う予定, 治療関係の講師は Dr. Castro (パークレー) と Dr. Hussey (M.D Andenson) を呼ぶつもり。

C (阿部) 高LET放射線治療は, パークレー, ロスアラモス・ボストンと見てきたが, かなり大がかりなものである。やはり Hypoxic cell sensitizer や hyperthermia が現実的ではないかとの印象。

3) 子宮頸部腺癌治療の現況について

(笠松達弘 国立がんセンター)

外科側からみた子宮頸部腺癌の治療経験について

スライド説明

- 組織には① pure type と② Adenosquamous, 混成癌, がある
- 治癒率に左右する因子には4つある。病巣の進展度, 放射線感受性, 照射方法とその他である。
- 治癒方法 早期癌は腔内照射主体で進行期は全骨盤外部照射が主体となるが, 治療成績では扁平上皮癌と同等とする発表と劣る, とする報告が半々である。  
日本では腺癌の成績が劣るので(外国と多少差があるが)なるだけ手術する方針をとった。
- 頻度は扁平上皮癌に対して pure type 4%, 混合型1%と計5%前後で白人の7.5%よりすこし少ない。

○ 粗5年生存率  
手術と放治

	I 期	
	腺	扁平
全国集計 (S. 41.42)	81%	89%
がんセンター	70	87,
白人	70,	74,

	II		III	
	腺	扁平	腺	扁平
	55%	74%	29%	42%
	30,	67,	7	41

がんセンター 腺癌 44%  
(扁平上皮癌) 類表皮癌 62% (1962 ~ 1970)

○ 手術時のリンパ腺転移陽性例

I 期 20.6% II 期 52.6%

扁平上皮癌より多少多くなっている。

○ 子宮頸部に限局していれば, 扁平上皮癌と同様の手術成績だがはみだすと, 悪くなる。

5 YSR

リンパ腺転移例 腺癌 29.7% (5年以後に全例癌死)

扁平 63%

パラトリウム浸潤例 腺 20%

扁平 59.6%

○ 大星下里の分類で grade 4

W.P 3000Y 照射 腺癌 0/9 (0%)

類表皮癌 13/43 (28%)

W.P 5000Y 腺癌 0/3 0%

類表皮癌 13/31 (42%)

○ 部検例での骨盤内残存

腺癌 10/11 (91%)

扁平 49/78 (63%)

腹膜浸潤 41% .. 扁平上皮癌に比べて多い。

○ R.S 分類 (R radioresistant, S Radiosensitive 近江, 瀬戸) による生存率の差 5 YSR

R型 26% (21/81)

S 67% (157/234)

	S	R
○ I期	91%	83%
II	83%	23%
III	62%	23%

外照射が主な治療法の期は、この影響が強く出てくる。

○ 生検材料と摘出材料との一致率 (RS分類の) 82.5%

Q (恒元) WP 5000Rで癌細胞が残ったときは

A (笠松) 2期で5000R照射すれば40%は癌細胞が消失しているこれに腔内加わる。それでも昔に比べれば効果が上っている。

Q (重松) 腺癌と扁平上皮癌では放射線感受性が異なるのは、cell levelでは変らなくとも、組織構造上で差が出てくるのか。

A (坂本) 細胞をばらばらにすると、sensitivity, recoveryは変らない。組織の中に入ると差が出てくる。(動物レベルでも差がある)、組織構築の差か。

Q (重) 腺癌、術後5000radは意味があるかどうか

A 術後照射は手術の根治性で、成績がかわってくるが、臨床結果をみると……

Q (田崎) 腺癌の方が臨床的に拡がりのひどい症例が多く、感受性の巾が広いように思える。組織構築の巾が広いのか

A (春日) 形態上、細胞上の差の両方があるように思える。

Q (荒居) 局所再発を生じやすいのは組織分類の問題の他に癌のvolumeの問題があるように思うがどうか。

A (笠松) 扁平上皮癌例では浸潤の高度と軽度で差が出ている。

hydronephroseまで含めても、差がある。

2期症例で、80% (扁平) と20% (腺癌) の差がこんなに出ると思っていなかったが、S型とR型の差もあるだろう

4) 速中性子線治療プロトコル案の検討

4-(a) 子宮頸部腺癌…… (荒居, 放医研)

配布資料② 子宮頸部腺癌に対する速中性子線治療効果判定のためのクリニカルトライアル要領案

○ 頸部腺癌のうち組織で分化型のよいもの、mucin形成の多いものは、放射線治療では手も足も出ない。(表4参照)

○ 腔内照射法別の治療成績で、高線量率+低線量率の治療成績は4/4だが、これは組織分類でwell diff A.C.が1例もなかったことも干渉している。(1例Adenoacanthoma, 1例Aden-epi)

○ 純粋な腺癌は局所治療がむづかしく、腺癌は局所は治しやすいが、転移をおこしやすい。

○ 速中性子線治療方針では組織を中心に考えた。

分割方法を FN: 3回/w, X: 2回/w にしてある。

Q CSは使わないのか

A 使わない。WPでFNの効果をみるのだが、実際にはwell typeを除けばCSにしたいところだ。

Q (笠松) FNの治療例が従来より悪いのは

A 2期例は病的にwell typeで悪かったし、3期例は局所制御出来たが、metastaseで死亡している。症例差がかなり出ている。

C (笠松) 国立がんセンターの症例も病理型にそって再検討する。

治療前は扁平上皮癌症例でも再発したものは、剖検例で腺癌のニュアンスの強いものが多いとの印象がある。

C (恒元) このプロトコルで2~3年続けて速中性子線治療を行ってみる。

4)-(b) 膀胱癌, 前立腺癌のプロトコル (中野, 千葉県がんセンター)

配布資料③ 膀胱癌速中性子線治療ライアル試案  
前立腺癌 #

- 膀胱造影…高圧撮影の有用性をスライド説明
- 対照症例の治療成績として慈恵医大の膀胱のデータを10月の本学会議までにまとめてもらう。
- 術前照射は泌尿器科との協力をうるために、泌尿器科の意見を聞いて線量照射野の大きさを決める。
- 前立腺癌の照射野の大きさは、 $T_1, T_2$  はこれでよいか。 $T_3$  はどうするか。検討を要する。

C (荒居) : 前立腺癌は高年令者が多いので、70才迄なら一応W.P.で治療出来るが80才では腸の障害が強くなる。

C (御厨)  $T_3, T_4$  では膀胱内に浸潤してくるため、血管造影で浸潤をたしかめて照射野を決めたらよい。

Q (重松) 術前検査で、70才以上にAngio, lymphoangiographyを全例に行えるかどうか。Angioを標準化するのはむづかしいのでは、

A 出来るだけ行いたく思っている。

C (恒元) 基本的なことはこのプロトコルでよいと思うが、患者の年令と全身状態に合った考え方をしなければならぬ。骨盤内リンパ節転移

の頻度を調べて、次回に再提案してほしい。

Q (金田) wedgeを用いた3門照射は出来ないか、直腸障害を考えると、3門照射が可能なら $T_1, T_2$  では行った方がよい。

A (荒居) リンパ節をどう含めるかが問題のようだ。

放医研のサイクロの斜照射が、患者の固定の面で不十分な点があるが、検討してみる。

4-(c) 食道癌のプロトコルに関する討議 (石川, 千大第2外科) (森田, 愛知県がんセンター)

配布資料④ 食道癌速中性子線治療クリニカルトライアル要領 (案)

配布資料④ 食道癌とりあつかい規約の中にある内視鏡所見について、

- 配布資料④に治療効果の判定についての項が抜けていた…後日送付する。内視鏡所見、と生検所見で判定する。

Q 照射野は、

A (森田) 根治的には腫瘍の上3cm, 根治の適応の問題と結びついてくる。

C (梅垣) このプロトコルで放治の適応患者がどれくらい集まってくるか、Randomized clinical Trialとするかどうかの問題がある。

C (御厨) 照射野は上, 下3cmが普通、内視鏡による分類に問題がある。例えば、spiral型はscirrhousとは一致しないしstenoticではない。胃と食道の内視鏡所見は同じではない。ラセン型と腫瘍型では放治と手術では差が出てくる。などの多くの問題点があり、効果判定の手段にするには慎重を要する。

C (恒元) 大すじとしてこのプロトコ-

ルを進める。

4)-(d) 肺癌(網野, 東京医大, 木村, 神大)

配布資料⑤ 肺癌速中性子線治療クリニカル  
ライアル要領(案)

○ 組織型分類はWHO, 日本肺癌学会, 下  
里分類のどれをとったらよいか, 外国との  
比較ならWHO, 日本肺癌学会のは理事会  
の提案で, 次回の徳島の学会で承認される  
だろう。

○ 細胞診でも80%組織型が分かる。

C(木村) 従来の成績の期別分類はまち  
まちで, stage IVはつくった方がよ  
いと思われるが, 徳島での学会をまっ  
てから決めた方がよい。

C(恒元) FN boost 治療も行いたい。  
小さな照射野で照射出来る。  
放医研でMixed Beam で照射した例  
でも, fibrosis などがかなり強く出  
た例があり, boostにして経過良好  
の例がある。

Q(飯野) この治療方針でどれほどの症  
例数が期待出来るか

Q 照射野の大きさは,

A 腫瘍から1cm, 呼吸性移動を含めて  
2cmとする。

C(阿部) 肺癌の照射野の大きさに150  
cm<sup>2</sup>までなら, 根治照射が行える。それ  
以上は complication (fibrosis)  
がきつい。なんとか150cm<sup>2</sup>になるよ  
うに, 縦隔の照射をけづっても調整す  
る。fibroseのgrade1, 2, 3を  
照射 volume との関連で示したデー  
タがあるので資料として次回に示す。

Q(梅垣) 治療方針はFNでもphoton  
でも同様な, 根治線量は,

A 根治線量で5000rは照射出来るも  
のをトライアルとする。

4-(e) 骨肉腫(望月, 慈恵医大, 中野, 千葉

県がんセンター)

配布資料⑥ 骨肉腫速中性子線治療クリニカル  
トライアル案

// ⑥ 骨肉腫の化学療法

Q どうして切斷しないのか

A 早期切斷すると, 遠隔転移がくるか  
ら。

○ Dr. SutowのCONPADRI VIについて  
の説明(Dr. 中野)

MTXの大量投与, アドリアマイシンの心  
臓毒が問題

千葉県がんセンターの骨肉腫に対する治療  
方式 overall time, photon, 15W:FN  
5W(35日)同様な効果を得られている。  
局所効果はFNの方が圧倒的に良好である。  
多分に chemotherapy の影響が強いが,  
primaryを長くのこした方がmetaが少な  
いならば, FN治療の意義が強い。

C(恒元) Late effect complication  
はphotonより少し強いのではなかろ  
うか。患者の骨肉腫組織をヌードマウ  
スに移植してX線8000r, FN1000  
r, 照射して比較したが, chemothe  
rapyなしでも明らかな差がある(ス  
ライドによる説明)

Q(梅垣) サイクロマシンのdown  
time に対照のX線, new chemothe  
rapy が千葉県がんセンターで出来な  
いだろうか

A(中野) サイクロ照射の目的で全国か  
ら患者が集ってきているので, 一回の  
サイクロ照射をしないというのはむづ  
かしいかもしれないが検討する。

4)-(f) 頭頸部癌(堀内, 東京医科歯科大, 重  
松, 阪大)

配布資料⑦ 口腔癌速中性子線治療クリニカル  
トライアル要領(案)

○ T<sub>3</sub> 症例の local control にFNが期

待される。

C 舌癌 (T<sub>3</sub> N<sub>0</sub>) の local control には needling が一番効果がある。

FN 3000 rX-eg (TDF 50) をかけるような意味があるのか。それよりは Tonsillen ca (orohaynx, 従来 40% の生存率) の例に FN, 外部だけを行ったらどうかと考えている。T<sub>1</sub> N<sub>1, 2</sub> は FN の外部照射が有効だと考える。

- TDF 100 近くで Ra needling すると Complication が強すぎる。

TDF 50 で needling した方がよい。

Q (梅垣) 舌癌の治療は needling でかなりのところまで来ているので線量分布の悪い FN の外照射で治そうとするのはどうか。

A N<sub>1</sub> N<sub>2</sub> の症例や, T<sub>3</sub> のうちでもほとんどが N<sub>3</sub> なので needling が出来ない症例があり, FN 外照射の適応と考える。

- 再発癌の FN 照射は不適當である。
- 下顎癌は対象外とする。
- 舌癌, oropharynx ca ならば 30 例/年/施設なので, FN 治療の対象と考えたらよい。

C (梅垣) 歯肉癌は骨の吸収が少ないので, もう少し症例を集める努力をして FN 照射をしたらよい。

- 次回癌研, 内田先生に頭頸部癌の話をしてもらってから, 更に検討を続けること。

4)-(g) 脳腫瘍 (青木, 放医研, 小野山, 川崎医大)

配布資料⑧ 脳腫瘍プロトコル案…… (会議場で配布出来ませんで御迷惑をかけた。)

- glioblastoma multiforme, 手術の治療成績は後照射が (+) でも (-) でも

5 YSR 10% 前後である。

- 小野山先生の Report による photon でも, Dr. Parker の FN の成績でも, 良い成績とはいえない。

- 抗癌剤の治療成績 combination chemotherapy  
23%/3 YSR,  
ope+RT 15%/2 YSR,  
opeのみ 0%/2 YSR,

BCG 療法

- 放医研のサイクロ治療結果 1/8 が失敗。

- FN 治療方針 Mixed Beam で部分照射を行う。

術後例 (biopsy 例を含める), 時に boost 照射 TDF で 100 をこえない。

- CT 検査は enhance するとよい。

ödeme を含めて照射する。

対向 2 門, wedge 使用。

- 評価の方法は 5 段階法 (G<sub>0</sub> → 4)

Q (恒元) whole brain 照射はどうするか

A (小野山) photon で W. B → boost がよいと思える。

Mixed beam で最初から W. B は少し無理だろう。

Grade 3 は長期生存するので, grade 4 と一諾にすることはよくない。

出来るだけ分けて考えた方がよい。

(実際にはむづかしいこと)

- もう少しこのまゝつづけて, 検討をつづける。

4)-(h) 軟部組織肉腫 (国枝 国立がんセンター)

配布資料⑨ 軟部組織肉腫速中性子線治療

クリニカルトライアル要領

- 軟部組織肉腫は数が少ないので, 組織別に考えるよりは, まとめて行った方がよい。
- UICC, 1978 年の分類を参考にす

○ Rhabdomyosarcoma は血行性転移が多く、又従来のX線がよく局所治癒出来るので、はぶきたい。

Q Kaposi's sarcoma などは除くのか

A UICCの分類では除いているので、

Q Rhabdomyo Sも除くのか。Rhabdomyo Sは鑑別がつきやすいか。

A (春日) Embryonal Alveolarは区別出来るが、liposarcoma、やmyosarcoma との区別はむずかしい。

C Tumor のgrading で分類する方法ならば、(アメリカの論文など) Rhabdomyo Sをはずす必要はない。

○ 10月迄に北川先生ともう一度、相談する。

Q 3.0 cm以下の腫瘍の大きさの症例はどのくらいいるか。

A 分類ではこの方法をとるが、実際にはA (3.0 cm以下)の症例は無いだろう。ただmassとして照射で消し得る限界が3.0 cmである。対象症例としては、すべての症例をとりあつかうことになる。

Q 術後照射は、

A wide resectionとは、術野にtumorが出てこないものをいう。3 cmとっておけばよいだろう。

Q (金田) Dr. SuitはAnoxicの方法で大線量をかけたが、線量はこれでよいだろうか。

A Suitの方法はcomplicationがかなりきついで現在ではすゝめられない。

Q 放医研のFN症例は、

A 術後残存例が1/2程ある。TDF 100でよいと思う。新鮮例はない。

○ すべての症例をまとめて行ない。再評価

する。

次回、10月21(土)10時~14時

(予定) 癌研化学療法センター第3会議室  
参考配布資料(重松先生より)

International Endocurietherapy  
symposiumのプログラム(Los Angeles,  
30 June, 1~2 July, 1978)

事務連絡、グリーン料金について

会議場ではグリーン席の使用は経費をなるべく節約する意味で不可であると発表致しましたが、後日、使ってもよいはずだとの御忠告があり、再度当局に問合せましたところ、「グリーン席は使用してもよろしいが、使う人の差別がないように、班で統一してほしい。しかし実際に使わなかった人に支払うことは不可である」との返事でしたので、恒元班としましては、次の条件で使用することに致します。

- ① 特急、急行列車、(普通列車は不可)で、使用可能の場合。
- ② Km数に制限なし。

以上

# 昭和53年度第3回厚生省がん研究助成金恒元班会議議事概要

日時 昭和53年10月21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  
(豊島区上池袋)

出席者

班長 恒元博

班員 飯野祐, 津屋旭, 田崎英生, 国枝武俊, 望月幸夫

説明者及びオブザーバー

栗栖明(放医研), 荒居竜雄(放医研), 森武三郎(癌研), 重松康(阪大), 杉本東一(慈恵大), 渡辺一(慈恵大), 土器屋卓志(慶応大), 中野政雄(千葉県がんセンター), 大川智彦(東女医大), 川島勝弘(放医研), 稲田哲雄(筑波大), 春日孟(医歯大), 尾内能夫(癌研), 網野三郎(東医大), 北川俊夫(国立がんセンター), 阿部光幸(京大), 小野山靖人(川崎医大), 森田皓三(愛知県がんセンター), 堀内淳一(医歯大), 池田道雄(東女医大), 鎌田力三郎(日大), 御厨修一(国病医療センター), 飯田博美(放医研), 梅垣洋一郎(放医研), 金田浩一(癌研), 今城吉成(神大), 奥野武彦(神大), 森田新六(放医研), 内田正興(癌研), 以上35名

配布資料①～⑧各項で説明。

## 1) 経過報告(恒元班長)

今回の班会議は3回目で, 本年度の最後になる。本会議の目的は放医研と医科研の速中性子線治療の結果の検討と, 特に癌研の内田先生にお願いして, 頭頸部癌に対する外科側の考え方についての検討をしてもらうことにした。

## 2) 頭頸部癌治療における外科的諸問題(癌研, 内田正興先生)スライドによる説明。

- 頭頸部癌は外種多様で部位によって, 放射線治療の比重が異なる。

- 昭和50年度の癌研の年間症例数は約200例, (口腔癌44例, 甲状線40例, 喉頭癌30例, 咽頭癌27例, 副鼻腔15例……)であった。

- 口腔癌のうち舌癌は116例(59%)と半数以上を占める。その他は10%ちょっと, (歯肉癌など), 口唇癌は3%前後で, 外国と異なり, 日本には少ないようだ。

- TNM分類(1973) T<sub>1</sub>: 2cm以下, T<sub>2</sub>: 2~4cm T<sub>3</sub>: 4cm以上 stage分類もある。stage III以上はneck metaがある。

2)-(j)舌癌 昭和21年より(1946~1970)  
約1000例  
5YSR 10YSR

T <sub>1</sub> (137例)	70%	57%	小線源治療が主
T <sub>2</sub> (229例)	52%	39%	で, この程度の
T <sub>3</sub> (137例)	23%	17%	成績は普通と考
			える

T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>の成績がもう少し上昇するとよい。  
舌癌つづき stage分類でも, metaがあるとかなり成績は悪くなる。stage 1: 87/120, 2: 91/152, 3: 52/181, 4: 4/32 (5YSR)

- 局所制御の方法はT<sub>1</sub>はRa針のみ, T<sub>2</sub>はRa針, (1mg針の他に0.5mg針もちいる。昔は外部照射も行ったが, 最近は行っていない), T<sub>3</sub>は術前照射+手術+化学療法

- T<sub>2</sub>でもneck metaが多くこの治療が大きな比重を占めるneck metaの頻度は  
初診時 経過中  
T<sub>1</sub> 15.4% → 38.5%

T<sub>2</sub> 15.0 30.0

T<sub>3</sub> 37.3 44.7

T<sub>4</sub> 50.0 75.0

治療法は昔は放治後リンパ線摘出術, 又は



Rnシードの刺入など行ったが成績はよく  
なかったので、数年前よりRadikal Neck  
Dissection を行っている。

S 5 2年に局所の制御出来た症例にR<sub>1</sub>N<sub>1</sub>  
D.を行って31例：制御，3例：反対側  
のneck metaの制御，5例は他因子死の  
結果を得た。

S 4 7～5 1年迄の症例でneck metaを  
controlしたら，43/47=91.5%の生  
存率をえた早い時期にRNDするのがよい  
最近では放治していない。

○ T<sub>3</sub>に対する治療は

昔は外照射+Ra 針，外照射+5Fu+Ra  
針などを行っていたが，顎骨壊死を生じて，  
全身衰弱になり，生存につながらない。

現在の方針は 1)舌に局限していれば，Ra  
針のみ，2)口腔底や扁桃，歯肉に浸潤して  
いれば，放治単独の適応はなく，術前+R  
ND+再建成形を行う。

- 再建成形術：口腔底などの欠損にたいし  
て，前額部の皮フ及び，肩  
部の皮フを移植して成形す  
る方法・・・非常に良好な結  
果をえている。

○ 舌癌広範進展例 ( T<sub>3</sub> , R T<sub>3</sub> ) に対し  
て広範囲切除+再建

16/28=57.1% (5年～2.5年生存率)

T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	2次
	放射線治療 ( Ra )	手術+再建	

放射線治療 ( Ra )      手術+再建  
しかしかにかに上手に手術しても機能不全  
はおきなうことが出来ない

○ 中性子線の使いみち

癌研の<sup>252</sup>Cfを用いて再発例の治療を行  
った。局所には1万ラド以上照射されてい  
るが骨壊死は生じていない。現在のところ

成功している。

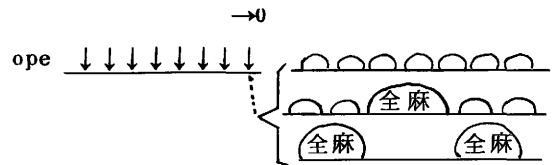
- 扁桃迄浸潤の及んでいる例は手術ではと  
りきれない。こういう例はリネアック X線  
では効かないのでサイクロトロン速中性子  
線が効くかどうか。

2)-(ii) 上顎癌の治療

手術，術前，術後，動注法，などが方  
法としてあるが，従来の治療成績は30  
%前後であった。

1964年鈴木，1966年佐藤の三者  
併用 ( 並列的併用 ) 法が現在の主流で適  
正配量の探究を行っているところである。

RT → 6000r → 4000r → 2000r → 800r → (?)  
Infusion → 20回 → 15回 → 10回 → 5～3回



- 癌研 36年～42年  
RTとLucDenker法... 5YSR 50%  
照射単独 10%  
三者併用 50%前後

○ S 3 5～3 9 , 4 3～4 6年の治療成績  
( 5. Y. S. )

	N <sub>0</sub>	N <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	total
T <sub>2</sub>	6/10			0/1	6/11
T <sub>3</sub>	21/50	1/1	1/2	1/2	24/55
T <sub>4</sub>	3/15	0/1	0/1	0/1	3/18
total	30/75	1/2	1/3	1/4	33/84 (39.3%)

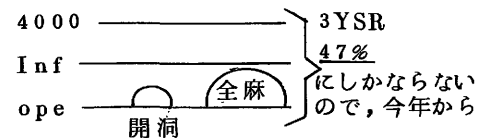
( T<sub>3</sub> の比率は  $\frac{55}{84} = 65\%$  であった。 )

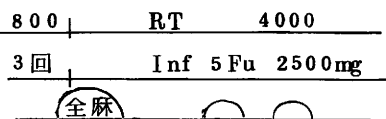
- 癌研の治療方針：いかに3者をくみ合せ  
るかがむづかしい。

RT: 3000～4000r... 最低必要量

動注 10回 ( 5Fu 250mg×10 )

手術 ( 減量操作 )





- 翼状突起の根元まで破壊されている症例は局所制御出来ない。  
 こういう症例に速中性子線照射はどうだろうか。又手術して残存した部位に、中性子線照射をするという方法もある。

2)-(iii) 喉頭癌の治療

- 喉頭癌の3年生存率(46~50年)  
 $81/113=71.7\%$  声帯が動くかどうかで、分類すると正常  $58/72=80.5\%$ , やゝ動きが悪い  $14/18=77.8\%$ , 固定  $9/23=39.1\%$ ,
- 運動制限の症例  
 根治照射で  $5/18=27.8\%$ しか治らない。再発13例の内訳は根治照射+再発+手術で  $\frac{11}{18}$ のうち治癒  $9/11$ , 死亡  $2/11$ その他で  $2/18$ ,

↓  
 手術をしないで速中性子線で治らないかどうか。

(喉頭機能保全という意味で)

- 声帯固定例  
 $3/23=13.0\%$  が喉頭の機能保全された。根治照射+再発+手術  $13/23$ のうち治癒  $6/13$ , 死亡  $7/13$ , これらの症例にFNはどうだろうか。
- 最近の種々の試み, Laryngo microsurgery→照射, cryosurgery, 手術々式の進歩, FAR療法(九大)

2)-(iv) 中咽頭癌の治療

- 3Y.S.R.  $15/29=51.7\%$   
 舌根治  $4/7=57\%$ , 扁桃  $5/13=38\%$ , その他  $6/9=66\%$
- 扁桃の  $sq, cell ca$   
 治療法, RT単独・RT+BLM, RT+5Fu, RT→ope, X線RT  $11/13=85\%$  の local cont.  
 死因meta 4, 原発死2, 重複癌1, 上咽

頭に1, 問題点 Adjuvant chemotherapyをどうするか。

- かなり放射線感受性は高い。
- 症例数が少なすぎる。
- 機能を無視して、手術することもあるが、治癒させる可能性もある病変である。
- FN照射の適応はどうだろうか。

2)-(v) 下咽頭+頸部食道癌の治療

癌研で年間10数例

外照射で治療していたが、10%以下しか治せない。現在 全摘+R.N.D. 47年~52年 71例。手術 52例  $\frac{26}{52}$  生存中。

- Radical ope 3YSR  $\frac{12}{25}=48\% > \frac{12}{34}$   
 対症治療に終わった例 "  $\frac{0}{9}$  35%  
 対症療法に終わった症例に、さらに良い治療法がないだろうか。

○ 死因は  
 初診時  
 N(-)群 N(+)

T(+)	4	3	
N(+)	3	5	→照射野の改良という意味で、もう少し進歩があってもよいと考える。
M(+)	0	6	
他因	3	2	

- 現在は4000 r (術前)→全摘, RND→再建術又は Adj. chemotherapy

Q (堀内) 舌癌のプロトコールを考えた時点で,  $T_1, T_2$  にはFNの適応はないと考えた。 $T_3$  は術前がよいのか。術後がよいのか。手術した方がよいのだろうか。

A 手術で不安が残ったものに集中的に使ったらよいと考える。  
 むしろ  $^{252}cf$  の方がよいような気がする。

Q (内田) FN外照射の皮フに対する障害はどうか。

A (恒元) そんなにひどくはない。

Q (田崎) 声帯が動いているとき、microsurgery をする意義があるのか。

A T<sub>1</sub> は R T で充分であるから、癌研では microsurgery は行っていない。

Q (田崎) 上顎癌の手術方法は。

A なるだけ大きくとるが、経口腔的にとれる。顔面皮フの切開はしてない。

C (重松) 阪大では Tonsillen は 40% しか治せない。…癌研とは多少異なる下咽頭の T<sub>1</sub> N0 は R T で治せる。posterycoid は T の浸展の判断がむずかしい。ope の適応はどこまでか。F N の t r i a l なら Tonsillen だろう。

Q (梅垣) 再建手術が出来るようになってから、治療成績が上ったとのことだが、放治で痛めた組織の方が、局所再発を生じやすく、健康組織からはしにくい。再建組織に再発してこないのかどうか。再発はどこから生じるか。

A 周辺から再発する例が多い、との印象である。

C (梅垣) という意味からいえば、F N は平等に照射されてしまうので、手術の裏打ちがあればよいが、F N よりはむしろ、もっと線量分布の良いものを使えた方がよい。

Q 佐藤先生の 3 者併用の治療成績のみがよいのはどういうわけか

A 答に困る。(熱心度が大きいに関与するとの発言あり)

Q (恒元) イギリスの Dr. catterall は上顎癌を F N 単独で治しているが、上顎癌を放治単独で治せるとすればどのような stage か

A 放治単独の 5 Y. S. R は 15% 前後だろう。

下方型なら治せる可能性がある。

T<sub>3</sub> の多いのが、日本の現状だろうか。

C (恒元) 喉頭の動きの悪いのが、F N の適応と考えるが再発例は適応にはしにくい。

Q (重松) 喉頭の partial resection の例は。

A ほとんど全摘

Q (北川) 上顎癌の median oben の治療はどうだろうか。

A 出来るだけひっかいてとる。技術的な問題の比重が高い。

C (北川) 放治の進歩を考えた上で、それでもなお治しにくい場所を F N の適応と考えたらよい。中咽頭などは原発巣から外に浸潤した場所が残ることが多いので、F N の適応となるのでは。

3) 速中性子線治療成績 (放医研, 恒元, 森田, 石川)

資① sites & numbers of the patient

…以下の 13 枚つづり

○ 352 例 (NOV. 1975~July, 1978) の治療を行った。

食道癌の症例が増えてきた。(千大第 2 外科との協同研究) 膀胱, 前立腺癌は千大泌尿器科との協同研究。

chordoma の症例は国立, 千葉県がんセンターからの紹介で, 多少の痛みの緩和に役立っている。

○ 婦人科症例は 81 例 (53.3 迄)

C. CIII, Va の扁平上皮癌症例の Randomized clinical Trial を行っている。X 線対照群との比較で, 局所制御, 遠隔転移, 死亡又は癌あり生存では大差ない。障害発生で grade 3 が中性子群に多かったのが問題で 53.10 から F N の線量を 10% 減した照射方針で治療をつづけている。腺癌, 再発癌は思ったほど治療成績があが

っていない。

○ *glioblastoma multiforme complication* がそんなに強くないのは、*partial field*の照射のため、全脳照射は行っていない。  
*mean survival time: 16 month* (アメリカは9ヶ月)

○ 食道癌 31例の検討 *post op RT*の死亡1例は胃内転移 *pre ope R T*は *TDF 50*で行ってきたが、*Ef<sub>1</sub>* (ほとんど効いていない)  $4/8$ , *Ef<sub>2</sub>*,  $4/8$  *Ef<sub>3</sub>* (かなり効いている) 0なので、現在は *TDF 60+BLM*で行っている。組織的には多少リンパ球浸潤が多くなったかという程度でX線と大差ない。剖検のとれない4例があるが、田舎の高令者のためである。

○ *malignant melanoma*での長期生存者は *local control* 例に多い。*ope*との併用が必要とはいえ、中性子線は役立っているといえる。

○ *soft tissue sarcoma*: 皮フ反応がやゝ強いとの印象である。

○ 肺, *pancoast Type* で痛みに対する効力があつた。

*T<sub>3</sub>* なので、生存はよくない。

Q (田崎) *pancoast*で肋骨の折れたのは *sever* な *complication* か。

A (恒元) ヨーロッパでのカテゴリーに従って分類したため。

C (恒元) 従来のX線の標準治療成績と比較しながらまとめる。

C (恒元) FNの線量を10%多目にとっていたので、皮フ反応が強かった。10%減量した。

4) 速中性子線治療成績 (東大医科研 飯野先生)

資料② 医科研サイクロ速中性子線治療中間報告

Q (梅垣)  $^{60}\text{Co}$ との混合照射は *moist desquamation* を起し易いのは *dose*

が *equivalent* でもか。

A そうだと思う。*build up*の問題が影響している。

Q (阿部) 肺癌症例の治療成績が放医研で良くて、医科研でそうでもないのはなにか理由があるのか。

A (恒元) 放医研では *T<sub>3</sub>* を *Mixed Beam* で治療している。(肺機能の悪い *T<sub>2</sub>* も含まれている)、差の出ている理由は検討していない。

5)  $^{252}\text{cf}$  による治療成績。(癌研 金田先生)

資料③ *cf* 治療症例リスト

” ③ Table 4. summary of local tumor response ... (日医放誌投稿)

症例64例

○ 再発癌はなるだけ手術する。手術しても再発するのは *cf* にしている。

○  $23/44$  は2ヶ月以上 *local control* 出来た。

○ 食道癌は現在はあきらめている。……再検討する。

○ 再発C.C. → 膀胱出血などの問題であり *cf* でおすことも出来ない。

○ 線量と腫瘍の大きさの関係はまだ分布が広すぎるため関連づけが出来ないでいる。

○ アメリカでの印象は *Ir*, や *I* の治療成績がかなり良いので *cf* の *merit* が少ないように思えた。

Q (恒元) *Dr. Sydal* は安全性の問題があると云ったが。

A *safty office* の人から文句が出た。ラジウム病室をつくって患者の管理をすれば問題はない。

○ 組織内照射のO.E.Rは2.0で *cf* は1.6であるからこの0.4の差がどれほどの *merit* をもたらすかであろう。

Q (重松) *cf* はアメリカでは普及する

だろうか。

A Ir で満足しているようだDr. Castro (パークレー) がMD. Anderson にいたら続けて治療していただろうが。

6) 速中性子線対照症例の成績 (慈恵医大 望月先生)

資料④ 昭和53年度厚生省がん研究助成金恒元班研究報告

- 従来の放射線治療成績との比較を行うわけだが、各種の癌が普通の割合で治療されている一般病院の方が、対照になりやすい。
- 脳、骨肉腫……を報告したが、今後はhypopharynx の成績をまとめる。又障害の結果も出す。

Q 年間何名ぐらいか。

A 450例/年、分院まで含めると600例ぐらいになる。

7) 対照症例の成績 (国立がんセンター国枝先生)

資料⑤ 昭和53年度厚生省……

がんの放射線治療成績の全般的評価及び……8月に提出したのをまとめなおした。Rhabdomyosarcoma は含めることにした。

Q (恒元) 照射野の大きさは。

A Tumor の限界から3cm大きめ、4肢の場合は起始部からふくめたらよいのだが、広範囲の場合、fibrosis などの耐容量との関連があるので。

Q (中野) Rhabdomyosarcom の場合だけの話か。

A たて軸方向に進展する傾向があるので、Rhabdomyo だけでなく他の肉腫でも同じように考えたい。

8) 速中性子線治療プロトコールに関する討議

8)-(j) 泌尿器疾患に関する追加 (千葉県がんセンター中野先生)

資料⑥ 膀胱癌に対するClinical Trial,

及び前立腺癌に対するClinical Trial。

- 膀胱癌、照射野の大きさの問題がある。アメリカではhypogastric lymph nodesまで含めて5000rad 原発に絞って6500~7000rad 日本人の場合は線量をへらしたい。慈恵大の場合200r/日で6000rがmaximum であるからmixed 5000X-eg で、絞って1000~1500r を追加する方法。
  - リンパ節のmetastase 率の文献はみあたらない。
  - 前立腺癌  
リンパ節転移の一次リンパ節はhypogastric と閉鎖節。
  - stageの進んだのは。  
全骨盤腔5000r→hypogastric の範囲まで絞る1000r→前立腺のみ1000r
  - 治療経験からみて、小腸迄含める照射野では5000rまで耐えられない。3000rまでならなんとか耐えられる。
  - アメリカの報告では広く照射して絞る方向である。paraaortaまで照射する例もある。
  - 千葉県がんセンターでは十字火や3門Wedgeで治療している。
  - 症例を集めることが大変だが、千大泌尿器科と相談して術前照射をしたい。
  - T<sub>4</sub>の一部は尿路変更を行ってからでも照射した方がよいと考える。
- C (北川) 外人と日本人とでは体質からみても全く違うものである。
- C (みくりや) 中野先生とは同じ意見である。
- Angiographyはやはり役立つ。進行例には施行して、照射野を絞ることが出来る。
- 一次リンパ節だけを含めたらよいと考

える。

C (恒元) local controlだけをねらうならば、必要限度の治療だけをした

C (重松) 前立腺癌ではアメリカのプロトコルとは年齢層が違う。

C (中野) bone metaがある症例にも照射する。X線でもよく効く。

C (みくりや) 6000rad 照射しなければ効果ないので、広範囲に6000 r かけるのは無理であり、又ソケイ部にかけると浮腫をきたすので、原発巣のみ照射するのがよいのではなかろうか。

Q (重松) 慈恵大の成績は

A (望月) contracted bladder が10%程ある。泌尿器科ではこれが一番問題である。

C (みくりや) 7000 r 以上は無理である。

C (恒元) 前立腺癌は、高令の場合は primary のみに絞って照射する。

8)-(ii): 肺癌に関する追加 (東京医大 網野先生)

資料⑦ 肺癌速中性子線治療、クリニカルトリアル要領 (案)

- 長岡での会議のをまとめた、木村先生、飯野先生、恒元先生と相談した結果である。
- 照射野の大きさは、“十分に含んだ範囲”を採用する。
- large cell ca を入れるかどうかの問題は、扁平上皮癌とのD.D.がむずかしいこと、後で抜いてもよいとして、臨床経験を積んでいく。
- 効果判定基準を参考にする (表3参照)
- 新しいTNM分類には日本の要求がかなり入っているとこのことなので参考にしたい。

9) その他

- 今回迄に示されたプロトコルを個別にもう少し検討して出来ればタイプ印刷にしたい。
- 9月14日に前東大医科研の渡辺哲敏先生が死亡された。医科研のサイクロ導入及び、日本の速中性子線治療を指導されたことに感謝して御冥福を祈ります。
- ハーグでの第3回速中性子線治療シンポジウムでの報告書。(放医研 恒元先生)

資料⑧

この資料は恒元先生のmemoをまとめたもので、不確実なところもあるので公表しないほしい。

- 本会議は2年間の恒元班の最後の会議でありました。

皆様の2年間の御協力に感謝致します。ありがとうございました。

尚、54年の1月に放医研の速中性子線治療委員会が、開かれる予定です。日程が決り次第お知らせします。

出席される先生方の都合のよいように会場は東京都内を予定しています。

# 昭和53年度第2回放医研速中性子線治療研究委員会 議事概要 第4回厚生省がん研究助成金恒元班会議

日 時 昭和54年2月24日(出)  
10.30~14.00  
場 所 放医研大会議室(千葉市穴川4-9-1)

出席者

委員長, 班長 恒元博  
委員及び班員 梅垣洋一郎, 津屋旭, 入江五朗,  
森田皓三, 重松康, 栗栖明, 尾  
内能夫, 春日孟, 飯田博美, 中  
野政雄, 国枝武俊, 熊沢昭良(  
飯野代), 大川智彦(田崎代),  
高井良尋(岡田代),

説明者及びオブザーバー

阿部光幸(京大), 鎌田力三郎(日大), 御厨修  
一(国病医療センター), 斉藤勉(国病医療セン  
ター), 荒居竜雄(放医研), 河内清光(放医研)  
川島勝弘(放医研), 石川達雄(千大), 赤沼篤  
夫(東大), 青木芳朗(放医研), 中村謙(放医  
研), 福久健二郎(放医研), 本家好文(放医研)  
須田善雄(放医研), 森田新六(放医研)

以上 31名

配布資料①~③ 各項で説明

議事内容

## (1) 経過説明(恒元委員長)

- 昭和54年度はじめに陽子線の治療を開始する予定なので, これに関する議題を中心に検討をすすめる。

尚, 放医研速中性子線研究委員会の委員長は昨年9月より恒元に交代した。

## (2) プロトコールの討議(恒元委員長)

配布資料① 放医研陽子線治療臨床トライアル要領(案)

- 放医研粒子線治療研究委員会となっているが, 来年度から各称を変更する予定である。

## (I) 緒言の章

1頁1行: 放射線治療は「治療成績の向上とともに」臓器機能…とする。

2頁11行: 陽子線治療に特有→役立つとする。

2頁13行~18行目: 削除する。…これに関するコメントは以下の通り。

C 陽子線のRBEは1.1と考える。

C(梅垣) 高LET, 高RBEの放射線が全て良いのではなく, 低LETでも, 後障害を残さずに癌を治せば良いので, これを強調すれば, 低LET放射線でも線量分布の改善が利点となる。

Q(阿部) 線量分布が限局されて照射出来れば, 高LETの方が有利といえるのか。

A(梅垣) その部分の癌が治って, 長期間経過した時は, 高LETの方が発癌の危険性が高い, 切除してしまえば問題はないのだが。

C(重松) 高LETの生物効果をねらうよりは, 線量分布の利点を生かした治療ということを強調した方がよい。

C(鎌田) 陽子線は中LET(moderate LET)といえるので, こういう精神で考えた方がよい。

## (II) 陽子線治療の現状の章

5National Accelerator Laboは現時点では治療は行われていない。

5頁2行, 肛門癌→直腸, 肛門癌とする。

7行 上部消化器癌→上部消化器及び気道癌とする。

Q(津屋) 脳下垂体の治療は適応に入っているのでは。

A 入っている。

(III) 組織の章

- メンバーは現在の速中性子線委員会のメンバーに日大の鎌田先生を加えて行ってきたい。
- 厚生省班会議との協力関係を維持する。

(IV) 治療の責任の章

- 承諾書に部長、主治医、担当医の他に *medical physicist* のサインをもらおうかと思ったが、日本では未だ *medical physicist* の地位は確立されていないので、遠慮した。しかし、陽子線治療のように非常に高度な技術を要する治療は *physicist* の協力なしには不可能であり、その治療の実施には、治療の安全な施行にも一部の責任を担ってもらわねばならないと考える。したがって治療のための検討会には一諸に討議に加わってもらい、計画用紙（別紙）にはサインしてもらうようにした。

C (梅垣) 中性子線治療の際にも、成績を客観的に評価するために、委員会を内部につくるか、外部につくるかの問題があった。しかし結局は内部に作って、責任をもつ（最終責任は所長）ことになった。外部の先生方にはそれをサポートしてもらっているのが現委員会である。

C (重松) *medical physicist* の責任の件は、外国の例からみて *official* に推める必要があるのでは、この機会に委員会が中心になって推進したら。

C (鎌田) *medical physicist* の地位の向上の問題は、こういう書類にサインしてもらうことで、つながっていくと思う。

C (阿部) 私もそう思う。高度の治療技術を要する治療では特に。

C (尾内) サインをする書類は、線量分

布の計算などに関するものならよい。

しかし承諾書などは必要ない。

C (重松) 技師、物理学者の位置づけを決めることが大切であろう。

C (梅垣) 文部省への報告書に、医療物理学者の地位、教育の問題に関する項があるが、その際、放医研のこの問題を提示したい。

Q (津屋) 主治医、担当医の区別は。

A 担当医とは外来で患者を診察して粒子線治療の適応を決めた医師、主治医はその患者の治療を実際に責任をもって推行する医師。

(V) 放医研における陽子線治療方針の章

10頁。第1段階は汎用照射室で行なう。

第2 // 治療室で……工事に3年間を要する。

Q 第2段階での水平ビーム照射は可能か。

A 原則としては出来ない…設備をとりこわすことになっている。

- 陽子線エネルギーによる深部への飛程は  
70 MeV …… 3.5 cm, 60 NeV …… 3.0 cm  
90 MeV …… 5.0 cm,

- 治療室では手術（開創照射）可能…… *fresh air* の問題が残っているが陽子の線量分布が非常にシャープであるのがよい。

(VI) 陽子線治療の適応の章

11頁 (f) 脈絡膜の腫瘍は眼科の先生方との協力態勢がととのってから、

12頁 (i) 開創照射に前立腺癌を加える。

(ii) 外部照射…… Boost することを考えた。

(c) はむづかしいので { } に入れる。

(VII) 線量配分の章



Q (尾内) (2)の式  $NSD = \dots$  は  $NSD$  を  $1800 \text{ ret}$  とした時と明示しなければいけない。又, volume factor を考えると陽子線での  $NSD$  はさらに高くなるはずである。したがって方針がこの式で示されるのではなく線量評価の目安としてこの式を用いるとした方がよい。

Q (梅垣) (3)の線量はもっと多くしないのか。

C (重松) 障害の少なくなるのを利点としている治療法なので, 実際の治療では, 現在行われている線量よりは多目の線量がいられるのではないか。

A (恒元) 線量を決めるのは慎重なトライアルを行ってからとする。したがって  $400 \text{ rad}$  は削除する。

(3)の項は次のごとく変更する。

(3)週2回のマシンタイム治療スケジュール

(a) 陽子線単独治療

(1) 多分割照射法

(2) 少分割 #

(b) 陽子線による boost 治療

(VIII) 治療効果の判定法の章...別に問題なし。

(IX) 治療技術の章... (説明 河内)

Q (入江) スポットの大きさは... A 治療部位で  $1 \text{ cm}$  角 角はくづれない。ビームの安定性は... A, モニターカウンタでみる。スキャンするので均される。コンピューターの作動による loss time は... A, ビームの時間的 loss はない。

残留放射能は, ... A, ほとんど 0, nA のオーダーなので。

Q (梅垣) X線のシールドは必要か。

A プロトンの散乱はあるが, エネルギー

が低いので, 比較的簡単な遮蔽でよい。X線も出るが, プロトン実体の量が, 少ないので, 問題は少ない。

(附) 陽子線治療計画用紙... (説明 森田)

○ 陽子線治療のための検討会の際示される計画用紙であり, 医師, 物理学者, 技師が集まり, 検討, 確認する。

この用紙により計算機入力される。

検討の結果異議がなければ, 確認のサインを3者が行なう。

(3) プロトコル全体のまとめ。

Q (栗栖) RBEの推定は, 1.0か

A (恒元) 生物実験を行なって確認するが, すでに行なった実験結果では1.0と出ている又アメリカMGHでも1.1である。

Q (重松) 照射時間は

A 1分間程 1スポット  $500 \text{ msec}$  以上なら安定に動く。

C (恒元) 臨床治療を開始する前には基本的な生物実験 (invitro, whole body, など) を行なう。

○ 日米セミナーについてのお知らせ (津屋先生)

5月22日, 23日 21日は国際シンポジウム (担当 阿部先生他)

米国側 12名のうち3名が exchange scientist,

(Dr. Castro, Dr Goetein, Dr. Knapp)

5月24日, 26日迄放医研にくる予定。日大で (決定したわけではない) で世話をする。

日本側 13名が出席者だが, オブザーバーとして多くの人に招待状を出す。

Dr. Castro, たちには, 事情がゆるせば, 期間中に治療談話会で話しをしてもらうか

もしれない。

- 汎用照射室 陽子線治療水平ビームポート見学。

午後各部

(4) 泌尿器系癌の速中性子線治療

(4)-(i) クリニカルトライアル試案(中野委員)

配布資料② 膀胱癌速中性子線治療クリニカル  
・トライアル試案

配布資料②' 前立腺癌 "

1 適応症例追加 " Mがあっても全身状態がよければホルモン療法と併用で、照射する "

3 照射野及び線量, 変更

小骨盤腔 ( bhpogastric node ) を含む。( 12×12 ) 5000 rad- eq  
全量 6000~6500 rad の範囲。

患者の状態を考慮して範囲を決める。

(4)-(ii) 治療成績報告(説明 本家)

配布資料③ Cases & Prognosis of The  
Bladder Cancer .....

2, 6, 8, の症例は ureterostomy をうけている。

spuamous cell ca は2, のみであとは transitional cell ca, 数字は grade. 3, 4は再発例。

本来の適応患者は2, 4, 7である。

Q(重松) 2, 4, 7はlocal control 出来ているのか。

A 出来ている。hematurieはradiation のためと考えている。

Q(梅垣) TDF100を行えばhematurieが出て仕方がないか。

A 多くの因子があり、症例も少ないので、未だ結論が出せない。

Q(栗栖) 出血性膀胱炎は、放射線だけが問題か、他の原因があるのではないだろうか。

C(春日) どれくらいのhematurieか、剖検例などをみると、照射後の例で出

血している例がある。カテーテル導尿の影響も無視出来ない。

C(荒居) 子宮頸癌の例では、血尿は照射後2年前後に出てくる。

年令的条件なども考えて、放射線による出血が一番考えられるのでは。

C(恒元) 経過観察を続けていく。

前立腺癌治療ではTDF100が照射されているが、特に障害を示さないのは実質臓器のためと考える。

照射野の大きさは10×10, 8×8程度で行なってきた。

C(中野) 前立腺癌では照射後に排尿障害の改善があったかどうか検討してほしい。

(5) その他(恒元委員長)

○ 54年度も中性子線治療委員会は引継ぎ行なう。

○ 54年度厚生省班会議恒元班は継続しそうである。

高LET治療に関する集学的治療がテーマで、今度は、患者を提供してくれる側に立って検討してみたい。

○ 放医研シンポジウムの件は、54年11月に“癌の治療に関する集学的治療”というテーマで行なう。疫学、癌治療技術の進歩、という点に皆様の御協力をお願いするのでよろしく。

○ 2年間にわたった厚生省恒元班も今回で終了です。委員会の先生方ありがとうございます。引継ぎよろしくお願ひ致します。

# 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 放射線医学総合研究所 恒 元 博

## 総括研究報告書

### 1 研究目的

本研究は、速中性子線治療の適応を明確にし、その治療効果を正しく評価し、がん治療に役立てることを主要な研究目的としている。

速中性子線は従来の放射線よりも Oxygen enhancement ratio (OER) が低く、速中性子線を照射された細胞の回復はより障害されるなどの特徴があり、放射線感受性が低い状態にあるがんの治療に効果がある反面、正常組織に対する影響に問題がある。

現在、放射線によって治療可能ながんは、比較的早期のがん、放射線感受性の良好ながんに限られ、放射線治療成績を更に改善するためには、生物学的に特徴のある速中性子線などの粒子線を導入して治療方針に清新さを盛り込むなど、発想の転換も必要となった。

実際には、班員並に部位別がん治療専門家の協力のもとに、従来の放射線治療成績を再評価して課題を明確にし、速中性子線治療プロトコルの整備に努めると共に速中性子線治療成績を集計し評価することを目標として研究を進めた。

### 2 研究組織 :

分担研究者	所属施設
恒 元 博	放射線医学総合研究所
飯 野 祐	東京大学医学部研究所
津 屋 旭	がん研究会附属病院
田 崎 英 生	東京女子医大
国 枝 武 俊	国立がんセンター
望 月 幸 大	東京慈恵医大

### 3 研究成果

本年度の研究の成果は、昭和52年度に調査、検討を行った従来の放射線治療成績を基礎として、部位別の臓

器がんについて速中性子線治療方針がほぼまとまったこと、並に、速中性子線治療、及び252-Cf小線源治療を行った症例を集積し、評価することにより速中性子線治療の適応と、がん治療におけるその位置づけの見通しを固め得たことにある。研究成果の詳細は以下のとおりである。

#### (1) がん治療成績の全般的評価及び速中性子線治療症例の適正な選択:

田崎班員は放射線治療、部位別がん治療専門家の協力のもとに速中性子線治療プロトコルの整備を進めた。

子宮頸部扁平上皮がんに関しては、サイクロロン運転中は速中性子線に、装置の定期点検期間中はX線治療に、それぞれ患者を振り分ける変則的なランドマイゼーション法による治療を採用した。治療対象は腫瘍の大きさが鶯卵大以上の症例とし、正常組織の晩期反応を考慮してmixed beam における速中性子線量を前年度より10%減ずることとした。

肺がん、食道がんの外科手術療法は進歩し、80才の高年者についても根治手術が可能となった時代になった。しかし、放射線治療による肺線維症による影響は重大なもので75才以下の症例を速中性子線の治療対象とすることとした。

頭頸部がんについては、外部照射が主流となる部位、すなわち咽頭、喉頭がんに対する速中性子線治療を重視することとし、舌癌を重点とする方針を多少変更した。

悪性黒色腫、軟部組織肉腫、骨肉腫などの放射線感受性の低い腫瘍については、腫瘍の性質上照射範囲が広がるので、正常組織の耐容線量も低下し勝であり、手術の巧な組合せを基本方針として採用した。

Glioblastoma multiforme に関しては速中性子線によるboost治療を基本方針とした。

膀胱がんに関してはT<sub>1</sub>症例を主な対象とし、膀胱を含む消化器がんの速中性子線治療方針については尚問があるため、引き続き検討を進めることとなった。

これらの基本方針のもとにプロトコルの成文化が進められたが、その内容は速中性子線治療成績を参考にし、またがん治療全体の進歩の実績を取り入れることによって更新されなければならない。

国技班員は国立がんセンターにおける治療症例を中心に軟部組織肉腫の放射線治療成績を分析し、速中性子線治療の適応と照射野の決定について重要な示唆を与えた。すなわち、照射野は腫瘍の外縁より少くとも3 cm以上広く設定すべきであるとの提案はプロトコルの内容として正式に採用されることになった。

望月班員は放医研において実施されている放射線治療病歴登録システムを慈恵医大の登録システムの基本方針として採用し、昨年度に引きつづき速中性子線治療成績評価の基礎となる標準放射線治療成績の集積につとめた。

今年度は、脳腫瘍、骨肉腫、膀胱がん、舌がん、肺がんの治療成績を報告し、これらの成績は速中性子線治療成績を検討する上で重要な参考となった。特に膀胱がんT<sub>3</sub>症例については術前照射が放射線単独治療成績より優れているとの指摘は、速中性子線治療プロトコルを再検討する上で見逃すことのできない提案であった。さらに、骨肉腫の放射線治療の際に、線量分布に工夫をこらして、がんに必要な線量を集中すれば、速中性子線に匹敵する治療効果を得ることも不可能でないと報告し、それは新しい治療手段を安易に採用し勝ちな医療の現状に対する警告でもあった。

## (2) 速中性子線によるがん治療の適正な評価：

恒元班員は放医研速中性子線治療クリニックライアル要領にしたがって3.0 MeV d → Be 中性子線を用いて治療を進め、昭和53年12月までに399名の患者を治療した。96名の再発がんを除く新鮮症例の中で6ヶ月以上経過を追求した患者の治療成績について特記すべき事項は以下のとおりである。

(a) 局所進行がんについて速中性子線は従来の放射線と比較して、より良好な局所治癒を示すが、腫瘍の大きさが、或る程度を越え大きくなった場合、速中性子線と雖もその治療効果に限界がある。T<sub>3</sub>の舌がん、T<sub>3</sub>、T<sub>1a</sub>の巨大な子宮がん、T<sub>4</sub>の膀胱がんがこれに相当する。

(b) 放射線感受性の低い腫瘍（悪性黒色腫、軟部組織肉腫、骨肉腫）に対する速中性子線の局所治癒は従来の放射線よりもはるかに優れている。しかし、軟部組織における速中性子線の吸収はX線よりも10%程大きいので晩発障害の予防には十分に注意しなければならない。一方、これらの腫瘍は早い時期に高率に遠隔転移を生

ずるので、速中性子線治療においても化学療法の併用の時期と方法を慎重に検討しなければならない。

(c) 速中性子線による正常組織障害は従来の放射線よりもやや著しい。したがって、治療計画を厳密にして、至適な線量分布のもとで治療を進めなければならない。

飯野班員は1.5 MeV d → Be 中性子線を用いて昭和54年2月26日現在120名の患者治療を行い、昭和53年10月までに治療を終了した93名について治療成績を分析した。速中性子線のエネルギーが比較的low、水平ビームによる治療の困難さを克服して20/93の局所治癒を得た。特に頭部の転移固定リンパ節をTDF 100の線量で根治できるとの結果が得られた意義は大きかった。また扁桃がんが速中性子線が優れた効果を示すことも明になった。

津屋班員は252-cf小線源を用いて、口腔がん、悪性黒色腫、食道がん、肺がん、子宮がんなどの症例を組織内照射、及び腔内照射によって治療した。252-cf治療による至適線量は、治療容積があまり大きくない場合に、1500 rad程度の線量を安全に照射できることが分った。

全治療例についての局所治療率は51%であり、昭和53年9月までに63例の患者が治療を受けた。特に頭頸部がんの治療成績は局所治療68%と最も優れている。

252-cf小線治療は、術者の被曝をさけて実施することが重要であり、がん研物理研究部の協力のもとにafterloading法による治療技術の標準化が行われたことは本法の今後の普及のために大きな貢献となった。以上の研究によって、速中性子線は局所進行がんの治療に、また放射線感受性の低い腫瘍の治療効果改善に役立つことが明になったが、肺がん、食道がんのように速中性子線の治療技術について今後検討を要する部位のがんもある。

さらに、速中性子線単独治療、並にmixed beamによる治療の意義の解明も今後に残された課題である。しかしながら、速中性子線治療ががん治療に役立ち必要となってきた現在、本装置の全国的配置についても考慮されなければならない時期となった。

## 分担研究報告書

速中性子線によるがん治療の適正な評価

恒元 博  
放射線医学総合研究所

放医研における速中性子線治療は昭和50年11月より開始され、昭和53年12月までに399名の患者が治療を受けた。そのうち、96名は再発患者であり、症状の緩解を主目的として治療を進めた。

治療患者のうち、女性性器がんが112名と最も多く、食道がん48名、骨肺癌41名、頭頸部がん41名、肺がん34名、悪性黒色腫31名、軟部組織肉腫20名、glioblastoma multiforme 11名の順となっている。

少なくとも6ヶ月以上経過を追及した症例を中心に、速中性子線治療成績を検討した。

速中性子線治療に引きつづいて出現する早期治療効果を検討すると、がんの局所治療は38.9%の症例にみとめられ、進行がん、放射線抵抗がんを対象として治療した成績としては評価に値する。一方、湿性皮膚炎などの速中性子線照射に引きつづき早期正常組織反応は11%の症例に認められたにすぎず、何れも対症的処置によって治療状態となった。

#### (1) 子宮頸がん：

T<sub>3</sub>、及びT<sub>4</sub>aの扁平上皮がんの局所治療を速中性子線と従来の放射線治療と比較すると腫瘍容積が中程度(鷲岡大)の群では速中性子線治療による局所治療は8/12となり従来の治療による12/21を上廻ることが明になり、腫瘍の大きさがそれ以上となると速中性子線でも治療効果をあげることはかなり困難のようである。

#### (2) 肺癌：

速中性子線治療を行った肺癌型肺がんのT<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>症例の2年生存率は2/10であり、何れも局所は治療しパンコースト型肺がんに対する速中性子線の局所効果は従来の放射線治療よりもはるかにすぐれている。治療による肺線維症を限局させるために、肺がんについては速中性子線のブースト治療が適している。

#### (3) 食道がん：

食道がん14例中9例が速中性子線治療によって局所治療と判定されている。食道がんの術前照射にはTDF 60以上の線量が必要である。

#### (4) 胃がん：

噴門がんを対象として速中性子線治療を進めた。7例の治療経験によって、局所治療にはTDF 110に相当する線量が必要であることが明となった。

#### (5) 頭けい部がん：

舌がんのT<sub>3</sub>症例を先ず速中性子線治療の対象とした。その局所治療は3/8である。しかし、T<sub>3</sub>に相当する巨大な舌がんを速中性子線の外部照射のみで根治することは困難であり、ラヂウム針による組織内照射の追加が

必要であった。一方、咽頭、喉頭の准行症例の4/7が局所治療したことにより、速中性子線治療の適切な対象と考えられる。

#### (6) 骨肉腫：

速中性子線治療後に病理組織検査を行った19症例中16例に残存腫瘍細胞が消失し、生存率も他の治療よりはるかに優れている。骨肉腫の速中性子線治療はアドリアマイシンの局所動脈注射に引き続いて行われ、さらに全身的化学療法が追加されている。しかし、X線治療群と比較すると速中性子線の局所効果ははるかに優れ、それが良好な治療成績に連つたものと考えられる。

#### (7) 悪性黒色腫：

速中性子線は悪性黒色腫の局所治療に貢献し、6ヶ月12ヶ月、24ヶ月後の局所治療率はそれぞれ15/23、12/14、4/5となった。しかし、組織の耐容線量に近い速中性子線量によっても残存する腫瘍は手術切除すべきである。

#### (8) 軟部組織肉腫：

軟部組織肉腫の速中性子線による6ヶ月、12ヶ月、24ヶ月後の局所治療率はそれぞれ7/9、5/7、2/3となった。手術後の残存腫瘍も速中性子線によく反応した。

#### (9) Glioblastoma multiforme：

放医研において速中性子線治療を受けたGlioblastoma multiforme 10症例の平均生存月数は16ヶ月であり、米国における治療成績(7.6ヶ月)をはるかに上廻っている。

過去3年間の速中性子線治療臨床トライアルによって頭頸部がん、子宮頸がん(扁平上皮がん)、前立腺がん放射線抵抗性がんについては速中性子線治療の優位は明であったが、肺がん、食道がん、胃がん、膀胱がん、Glioblastoma multiformeについては今後さらに適応を確実にする必要がある。

特にTDF 120を過ぎる線量を与えると皮下組織の線維症などのかなり強い反応が予測されるので、追跡調査を厳重に行い、至適線量配分についてもさらに検討しなければならない。

速中性子線によるがん治療の適正な評価に関する研究

飯野 祐

東京大学医科学研究所

東大医科研における速中性子治療の臨床的・トライアルは昭和51年11月に開始され、本年2月26日現在、120例目を治療中である。ここでは昭和53年10月末までに治療を終了した93例（男60例、女33例）を検討の対象とした。

装置は米国TCC社製AVF型サイクロトロンで、15 MeV重陽子+Beターゲット、により得られる平均エネルギー約6 MeVの中性子を用いている。焦点皮ふ間距離は初期は125 cm、ついで140 cmを用いたが、昨年9月よりは150 cmとしている。線量率は約20 rad/分が得られる。50%深部率は10×10 cmの照射野で約8 cm深でありコバルトより劣っている。またpeakは約0.2 cm深にあるので、皮ふ反応が強く出る傾向が顕著である等の理由により、肺がん等深部病巣への照射では1回に前後2門での照射を標準としている。照射は週2回行っている。線量は、中性子単独の場合は、開始後5ヶ月間は1回100 rad、以後1回120 radとしている。いわゆるmixed beamでは、中性子は1回80 rad（週2回）、photon線は1回180 rad（週3回）を標準としている。ビームが水平方向なので位置決めが容易でなく、照射の都度X線フィルムを使用して中性子写真を撮り照射条件の再現性向上、確保につとめている。

昨年10月末迄に治療を終了した93例の病理診断の分類は、扁平上皮がん54例、腺がん21例、いわゆる放射線抵抗性肉腫8例、その他10例である。また、原発巣別では、頭頸部61例、胸部28例、その他4例である。これを照射部位別にみると、頭頸部69部位、胸部30部位、腹部2部位、計101部位となる（1人の患者が2部位以上の照射を受ける例があるので数は患者数より多くなる）。この101部位中、既に照射を受けている部位は41部位、新鮮部位への照射は60部位であった。また転移巣への照射は46部位と多かったが、最近は漸減の傾向にある。

照射方法別にみると、中性子単独照射は67部位であり、このうち追加照射は38部位であった。mixed beamは34部位であり、このうち追加照射は3部位であった。

皮ふ変化は比較的軽微であり、大半がmarked erythemaの段階のものであり、moist desquamationをみたのは10部位であり、ulcerationはなかった。照射期間は最大限8週である。

腫瘍への効果判定は、上述の101部位中、4回以下での照射中断別、及び術後予防照射別、計8部位を除いた93部位について行った。消失例は20/93（21.5%）、半分以下の大きさに縮小は28/93

（30.1%）、半分以下には縮小しなかった例は40/93（43.0%）、不変4/93、増大1/93であった。

これを照射方法別にみると、新鮮部位への中性子単独照射では、それぞれ、9/24（37.5%）、6/24（25.0%）、7/24（29.2%）、1/24、1/24であった。追加照射としての中性子単独照射では、それぞれ7/35（20.0%）、7/35（20.0%）、19/35（54.3%）、2/35、0/35であった。mixed beamでは、それぞれ4/29（13.8%）、12/29（41.4%）、11/29（37.9%）、2/29、0/29であった。

腫瘍消失例数でみると、新鮮部位への中性子単独照射が最も良く、ついで追加照射としての中性子単独が良く、mixed beamが最も悪いという結果になっている。追加照射の成績が若干劣るのは症例からみて当然と思われるが、mixed beamが最も不良なのは、この群が肺がん例を多く含んでいる為と考えられる（29例中15例が肺がん）。これに対して、新鮮部位への中性子単独群は肺がんは0、追加照射としての中性子単独群は肺がんはわずかに3例にすぎない。

腫瘍消失と半分以下に縮小との合計でみると、新鮮部位への中性子単独群では57.5%、追加照射としての中性子単独群では40.0%、mixed beam群では55.2%となり、肺がんを半数含んでいることを考慮すると、mixed beam群に最も分があると考えられる。

中性子治療の評価は、本来はランダム・コントロールを行わねば正当ではないと思われるが、これは日本の現状では極めて実行困難である。国立がんセンターの集計によれば、医科研サイクロトロンで照射した口蓋扁桃扁平上皮がんの成績は、これ迄の国立がんセンターでの成績より優れていた。このような従来の放射線治療成績との比較が今後中性子治療症例が増加することによって成りの信頼度をもって可能になることが期待される。

医科研としては、疾患としては肺がん、頭頸部がん、放射線抵抗性肉腫に重点をおき、また照射方法としては、mixed beamに重点をおいて臨床的・トライアルを進め、粒子線治療が従来の放射線より優れていることを実証して行きたいと考えている。

カリフォルニウム 252 によるがん治療の適正な評価

津 屋 旭

がん研究会附属病院

カリフォルニウム-252 ( $^{252}\text{Cf}$ ) の自発核分裂による大量の速中性子線を難治性がん治療に適用し、その効果が従来のラジウム治療よりすぐれているか、また、如何に用いたらよいかを研究するのが研究目的である。

米国エネルギー局 (前はエネルギー研究開発局) との研究契約にもとずきがん研では 1973 年と 1976 年の 2 回にわたって  $^{252}\text{Cf}$  小線源の貸与をうけ、がん研物理部による物理学的特性、線量測定、防護の方法、治療器具の整備などの努力のあと、1974 年 3 月より臨床応用を開始し、1978 年 9 月までに 63 例の患者に適用した。

線源は第 1 回貸与のときは従来用いてきた Ra 針と相似の 2.4  $\mu\text{g}$  針、1.2  $\mu\text{g}$  針計 15 本及びセル状の 10  $\mu\text{g}$  細管 6 本、第 2 回目の貸与のときは 15  $\mu\text{g}$  管 3 本 0.8  $\mu\text{g}$  セル 10 本、3 ケ、4 ケ、5 ケ、6 ケの 0.4  $\mu\text{g}$  シードを 0.4 cm の間隔をあけて連ねたアセンブリが各 4 本宛であった。

治療方法としては針状の線源は直接患部に刺入し、セル及びシードアセンブリは afterloading (後填法)、管は遠隔操作後填法 (remote afterloading) に用いた。これらは従来の Ra、 $^{137}\text{Cs}$ 、Rn シード、 $^{198}\text{Au}$  シードなどの r 線直接組織内照射、 $^{192}\text{Ir}$  ヘアピン、 $^{192}\text{Ir}$  ワイヤーなどの r 線 afterloading、 $^{60}\text{Co}$ 、 $^{137}\text{Cs}$  による r 線 remote afterloading と対比できるもので、 $^{252}\text{Cf}$  の Remote Afterloader と対比できるもので、 $^{252}\text{Cf}$  の Remote Afterloader はがん研物理部の設計によるものである。

治療対象には従来の照射では効果の少いと考えられるもののみを選んだ。第 1 のグループはもともと放射線感受性の乏しい悪性黒色腫、子宮頸部分化型腺がん、第 2 のグループは再発率の高い食道がん、肺内部がん、第 3 のグループは手術、照射後の再発がん、照射後の残存がんである。

治療方法としては初期の頃はラジウム針治療と同じ組織内直接刺入で 22 例、上咽頭、食道、気管、子宮腔などへの腔内照射 25 例 (18 例は用手、近接式 afterloading 7 例は遠隔操作式 afterloading による)、間隔照射は 7 例およびシードアセンブリによる組織内 afterloading は 8 例であった。

空間的線量配分は均等照射をめざし、線源の 2 方向よりの位置決め写真により尾内らの開発したプログラムにもとづき電算機に計算させた。投与総線量は中性子線量 1200 rad を目標にしたが、照射中の臨床所見の推移によって少ない線量で終了したものもある。

#### 治療結果

治療効果の判定には放医研の腫瘍に対する初期効果スコアを用い治療終了より 2 ヶ月後の状態で判定した。スコア 1 は腫瘍消失、スコア 2 は 50% 以上縮小、スコア 3 は縮小しているが 50% までは縮小しない。スコア 4 は縮小せず、スコア 5 はかえって増大である。

手術後再発防止のために予防的に用いた 3 例、術後急死した 1 例を除いて検討してみると、頭頸部腫瘍に対しては 17/25、68%、食道がん、肺がんなどの胸腹部がんには 4/18、22%、子宮がんには 9/16、56% 全例に対しては 30/59、51% のスコア 1 を得た。頭頸部がんが最もよく、舌、口底がん再発に多く用いた。これらに対しては下顎骨切除を含む大手術が必要となる患者が多いが、手術の行えない症例に本療法を行うのに意義がある。

子宮頸部分化型腺がんには効果が大きかった。

投与線量については本療法のみで治療した外陰部悪性黒色腫には中性子線量 1500 rad を与え良好効果を得たが、子宮頸部腺がんは 600 rad 以下の 5 例のうち 2 例は 6 ヶ月後再発し手術した。2 例は遠隔転移発生のため長期局所所見は不明である。1 例は 2 年以上無症状生存をつづけているがこれは I 期 b であった。他は III 期 b。

治療部の障害についてみると本療法にもとづくと思われる重篤な障害はみられなかった。前回の手術、ラジウム治療を行って再照射した症例は数月から 1 年に及ぶ粘膜炎がみられたがいずれも治癒した。従って投与線量が多すぎたという症例はなく、本療法は中性子線量にして 1500 rad 以上を与えても、治療容積が小さければ危険はないであろうと推定された。

$^{252}\text{Cf}$  療法の将来予測について考察すると、本療法が現在広く用いられている Ra、 $^{192}\text{Ir}$ 、 $^{198}\text{Au}$  または米国で既に広く用いられている低エネルギーの  $^{125}\text{I}$  にくらべ有利であることが実証されれば、がん治療施設に設置されねばならない。Afterloading の方法、設備、被曝線量の測定などは高価な投資を必要としない。今後解決される点は①遠隔操作による afterloading については  $^{252}\text{Cf}$  の投与が高線量率になることである。高線量率になると  $^{252}\text{Cf}$  のもつ生物学的有利さはかなり減弱するという基礎研究がある。②低線量率長時間連続照射は Ra

治療より有利性があるかどうか。③ afterloading 用  $\gamma$  線源は  $^{192}\text{Ir}$  が直径 0.3 mm で、直径 0.8 mm の  $^{222}\text{Rn}$  シードアセンブリより使用しやすいので、 $^{222}\text{Rn}$  の改良も望まれる。④手術との併用による深部病巣への適用の拡大の可能性。

これらの点を追求しつつ、今後は肺がん、消化器系がんなどの手術残存病巣、手術不能病巣などに適用を拡大したい。

がん放射線治療の適正な評価、及びがん速中性子線治療症例の適正な選択

田崎 英生  
東京女子医大

速中性子線は放射線治療にとって新たな治療線源である。速中性子線の効果を従来の放射線治療と比較し、適応を正しく選択するために必要な治療基準の整備を最大の目標として研究を進めた。

研究結果は以下のとおりである。

(1) 子宮頸がん：

子宮頸がんの  $T_3$ 、及び  $T_4a$  の症例を速中性子線の治療対象とする。mixed beam によって全骨盤腔に X 線の 5000 rad 相当の線量を与え、腔内照射によって A 点に 1100~1300 rad の線量を照射する。腫瘍の大きさが鶯卵大以上となった症例の大きさが「中」の群における速中性子線の治療効果が優れ、適応の中心となる。

mixed beam における速中性子線の 1 回照射線量を 80 rad としてトライアルを進めたが、晩期効果がやや著しいので 72 rad とすることにした。子宮頸部腺がんについては、速中性子線を週 3 回照射とする mixed beam 法によって治療することにした。

(2) 頭頸部がん：

舌がん：

$T_3$ 、 $N_1$  の症例を速中性子線治療の対象にする。しかし、舌がんの治療にはラジウムによる組織内照射が不可欠なので、効果判定にはやや困難が伴う。

咽頭がん：

外部照射が治療の主流となること、速中性子線に対する反応も良好なので、適応の中心となるであろう。

喉頭がん：

速中性子線治療の対象として  $T_3$ 、 $T_4$  症例を選択する。

口腔底がん：

$T_2$ 、 $N_1$ 、 $T_3$ 、 $N_1$  症例を速中性子線治療の対象とする。

(3) 食道がん：

食道がんの長さが 15 cm 以下で、karnofsky 指数が 60 以上の症例が対象となる。75 才以上の症例は原則として除外する。広基性腫瘍型の食道がんが速中性子線治療の対象としてすぐれ、穿壔、潰瘍型については速中性子線の効果は期待し難い。

術前照射線量としては TDF 60 以上の線量が必要であろう。

(4) 肺がん：

細胞診を含めて組織型が確認された腺がん、扁平上皮がん症例のうち、速中性子線治療対象例は以下の通りである。

- a)  $T_1$ 、 $T_2$  の原発性腫瘍型肺がん。無気肺、閉塞性肺炎が主体となるものは除く。
- b)  $T_3$  症例のパンコースト型肺がん、及び胸壁浸潤のある腫瘍型肺がんて胸水のない症例。
- c) 75 才以上の症例は原則として除く。

(4) 骨肉腫：

遠隔転移のない症例を対象とする。速中性子線治療後の化学療法との併用は治療の基本方針として採用する。

腫瘍進展範囲より少くとも 3 cm 以上離して照射野を設定する。速中性子線量は TDF 120 以内とし、照射野の片側に非照射健常部を残す。

(5) 軟部組織肉腫：

軟部組織原発のすべての悪性腫瘍を対象とする。但し Dermatofibroma、及び Fibrosarcoma, Grade 1 は速中性子線の治療対象より除外する。

照射野の一例に非照射健常組織を残し、TDF 120 以上の線量の照射はさける。術後放射線治療も速中性子線治療トライアルに含める。

(6) 悪性黒色腫：

治療対象として  $N_0$  の症例が望ましい。治療方針は軟部組織肉腫に準ずるが、照射野は腫瘍縁より 3~5 cm 大きく設定し、根治照射後の残存腫瘍は可能な限り手術切除することにする。

(7) Glioblastoma multiforme：

速中性子線による全脳照射は脳実質に与える障害をさける目的で行わない。速中性子線による boost 治療を基本方針とする。

(8) 泌尿器系のがん：

$T_3$ 、及び  $T_4$  の一部に相当する膀胱がん、並びに  $T_3$



の前立腺がんを対象にする。Shrinking fieldによる治療を基本方針とする。

(今後の課題) :

速中性子線治療の基本となるプロトコルについて、臓器別のがん治療専門医を交えて検討を行った。本研究によって手術例と、放射線治療例との臓器がん治療の問題点が明かになり、接点が生きほりにされたことは、速中性子線治療はもとよりがん治療全般の進歩と発展のために大きな意義があった。以上の治療方針にそってトライアルを進め、プロトコルがより完全なものとなることを期待する。

がんの放射線治療成績の全般的評価及び速中性子線治療症例の適正な選択

国 枝 武 俊

国立がんセンター

研究目的

軟部組織悪性腫瘍に対して、放射線療法は必要不可欠の治療手段の1つとして広く用いられて来た。しかしながら、昭和52年度の研究結果から、従来の放射線治療法による治療成績は、なお満足されるものではない。

そこで、照射効果向上の可能性が期待できる速中性子線治療を、この腫瘍に対する治療手段として導入し、その臨床成果の改善を試みる必要がある。そこで本研究においては、上記粒子線治療試用による治療成果の評価をするために設定すべき諸条件のうち対象症例の選択、並びに治療方針について検討を加えることを目的とした。

研究成果

本年度の研究の成果は、下記の如くである。

#### 1. 症例の選択条件

##### (1) 組織学的性状による分類

昭和53年青池等の軟部悪性腫瘍集計結果の報告によれば、全国で714例の腫瘍が集計され施設別登録症例数は、多いものでも九州大学の147例、国立がんセンターの133例であり、組織分類別では、最も多く登録されている脂肪肉腫でも全国で131例にすぎない。したがって、このように少ない発生頻度の腫瘍に速中性子線治療を行ない、臨床成績を検討するにあたっては、まず個々の組織像別ではなく、対象となりうるすべての軟部組織悪性腫瘍を一群に含めて実施し、研究の進行に伴

ない、必要に応じた細分類を行う方針が合理的と考えた。

#### (2) 腫瘍の悪性度

軟部組織悪性腫瘍の治療成績に関しては、国立がんセンターのものを例にとれば、55.7%に認められる遠隔転移が大きく影響を与えていることから、かかる転移多発性の有無がこの腫瘍の治療方針設定に関しては重視されるべきであると考えた。したがって、転移発生に関与する病理学的悪性度が低い隆起性皮ふ線維肉腫、分化型線維肉腫は対象より除外することとした。

#### (3) 横紋筋肉腫

既述の如く、軟部組織原発の悪性腫瘍に対する従来の放射線照射効果は、満足されないものが多いため、放射線単独で治療が行われた症例は、全症例の約10%である。しかし、胎児型・胞巣型の横紋筋肉腫に限っては、満足すべき放射線感受性を示し、従来の放射線単独治療によって、29例中16例(55.1%)に局所制癌が可能であることから、照射効果向上を期待する粒子線治療の対象とは考え難い。しかしながら、現時点においては、組織学的に横紋筋肉腫を他の軟部悪性腫瘍と鑑別することは困難な場合が多いため、本研究の対象として含み、後日組織診断法確立の時点において再検討すべきであろう。

#### (4) 既治療症例に対する選択

① 国立がんセンターにおける治療症例78例中54例(69%)の原発病巣は、この腫瘍が急速に進展する性状に基づく臨床の必要性から、来院前に他院で何らかの治療をうけている。しかしながら、本研究は局所照射効果の改善に対する試験の治療であることから、新鮮、非新鮮を問わず粒子線治療対象と考えねばならない。ただし、放射線治療がすでに施行された症例、並びに広範切除施行例は除外する。

② 転移病巣も又照射効果の対象となりうるので研究対象に含むこととする。

#### 2. 治療方針

昭和52年の研究に用いた軟部組織悪性腫瘍症例の内放射線治療が関与した29例中14例に局所再発を認めているが、照射野内への再発と共に、照射野外に再発した症例も認められた。後者は照射範囲を拡大することにより、再発予防が可能とも思われるが、前者の如き症例には、速中性子線治療による有効性向上が期待される。

(1) 軟部組織悪性腫瘍は、発生部位を長軸方向に伸展する傾向を有し、これが局所再発の大きな原因の1つとなっていると考えられる。そこで四肢に原発する場合は起始部から付着部までの範囲が十分広い照射野に含まれ

る必要がある。しかし一方、周辺健常組織の放射線に対する耐容線量の問題も考慮すれば、腫瘍限界より少なくとも3 cm正常組織を含んだ照射野が適当と考えられる。

## (2) 薬物療法との併用

速中性子線治療効果の判定に困難を来す他治療手段の併用はさけるべきである。しかしながら、これら腫瘍の急速な全身性進展性を考える場合、全身の治療の併用回数は必ずしも可能ではない。そこで、上記目的に主として用いられる薬物療法に関しては、可能な限り一定の使用法で併用し、その結果を比較検討することとなる。

## 結 論

以上の結果から、治療成果の向上を期待した粒子線照射の軟部組織悪性腫瘍に対する適用は、比較的悪性度が高い腫瘍で、放射線照射に関するすべての新鮮症例を対象とし、照射方式、薬剤併用法などに条件を設定して、試みられるべきであると考えた。

がんの放射線治療の全般的評価、及びがん速中性子線治療例の適正な評価

望 月 幸 夫  
東京慈恵医大

速中性子線治療効果を評価する基準とする目的のために慈恵医大で従来の放射線による治療成績を集計した。治療成績の集計には、放医研で現在活用されている放射線治療症登録システムをベースとした入力方式を採用した。この入力方式により、レトロスペクティブに、現在の症例ごとに病歴、追跡記録の記入を行い、治療成績の評価を行った。今回は舌がん、肺がん、膀胱がん、骨肉腫、脳腫瘍についての放射線治療成績を報告する。

### 舌がん：

T<sub>1</sub>症例の治療方針は、原発巣に対する2000～3000 rad / 2～3週の外照射と、それと引きつづラヂウム針の組織内照射より成立している。転移リンパ節に対しては根治的廓清術を行う。

Stage II群の1年、3年、5年生存率はそれぞれ55%、44%、33%であるのに、Stage III群では1年、3年後の生存率は、それぞれ13%、3%の低い値となり、4年以上生存した症例はなかった。

### 肺がん：

手術不能の肺がんについては、Shrinking fieldで原発巣と従隔を含めて照射することとし、未分化小細胞が

ん場合には、両鎖骨上窩を含める。照射線量は4000～7000 radとした。Stage IIの扁平上皮がんの3年生存率は、18%、Stage IIIでは約3%となった。Stage IIIの がん、及び未分化がんの3年以上生存した症例はない。

### 膀胱がん (Stransitional cell carcinoma)：

T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> (Grade II、III、IV) 症例については、TUR + 全骨盤照射 + 全膀胱照射の方針のもとに治療を行い、原発部位に6500 radの線量を与える方針である。

術前照射に際しては膀胱全体に4000 radが与えられる。

T<sub>1</sub>、及びT<sub>2</sub>症例の3年、5年生存率はそれぞれ50%、20%、及び40%、10%となった。しかし、術前照射を行ったT<sub>1</sub>症例の3年、5年生存率は、それぞれ68%、54%となり、放射線単独治療よりも優れていた。T<sub>2</sub>症例に術前照射を行った場合、2年以上生存する患者は認められない。

### 骨肉腫：

照射範囲は腫瘍の進展範囲より上下3 cm以上を含め、通常は関節を超えない。また側方に可能な限り健常皮ふを保護するように照射領域を設定し、高エネルギーX線によって10000～15000 rad / 10～15週の線量を与えた。

治療患者の1、2、3、4年生存率は95%、73%、62%、50%と良好な成績を示した。

10000 rad以上の線量を照射するについては、線量分布には十分留意し、軟部組織に与える放射線損傷を可能な限り低める努力をした。

### 脳腫瘍：

Astrocytoma, Grade IIIに対しては、先ず全脳照射によって5000 radを照射し、原発部位にはさらに15000 radを追加する治療方針を採用した。1年、2年、3年生存率はそれぞれ77%、45%、25%であった。

以上の臓器がんは何れも速中性子線治療の対象である。Stage IIIの舌がんは、初診時にすでに頸部に固定リンパ節転移を伴う場合が多く、遠隔転移等のために生存率は低い。速中性子線によって生存率が改善できるか否かは今後に残された課題であろう。

stage IIIの肺がん、特に腺がん症例については、化学療法との併用が必要かも知れない。

T<sub>1</sub>の膀胱がんへの術前照射の適用は生存率の改善に連る可能性は低い。

さらに骨肉腫に対しては、線量分布に工夫をこらし、十分な線量を病巣に照射できれば、従来の放射線治療によっても、かなり優れた治療成績を期待できることも明らかになった。

速中性子線治療には、従来の放射線治療により局所治療が困難な状況にあるがんが、主要な対象となっているが、治療成績の改善には並々ならぬ苦勞が伴うことが予測される。

しかしながら、地味な努力によって放射線治療の限界の関門を切り開く力を速中性子線に期待する。

研究成果の刊行発表

①恒元 博：放医研サイクロトロンによる速中性子線臨床トリアル、癌の臨床、23：319-326、1977。  
 ②恒元 博：新しい放射線療法、サイクロトロン、Medicina 14：1010-1013、1977。  
 ③恒元 博：速中性子線治療、癌、放射線療法：癌の臨床別刷：137-147、1978。  
 ④恒元 博：医用サイクロトロンの進歩、原子力工業 24：35-41、1978。  
 ⑤恒元 博：治療加速器、加速器による治療は必要か、癌の臨床 24：910-916、1978。  
 ⑥恒元 博：放医研における速中性子線治療とその評価、癌の臨床 24：1001-1008、1978。  
 ⑦恒元 博：速中性子線治療、治療学 1：379-393、1978。  
 ⑧ 飯野祐：IMS CYCLOTRON PROGRESS REPORT 1977  
 ⑨ 熊沢昭良、飯野祐：The NSD Nomogram for Radiotherapy, Japan J. Exp. Med. 47：217-220、1977。  
 ⑩熊沢昭良、飯野祐：Radiotherapy of the Metastatic Head and Neck Tumors with Inhalation of the Mixed Gas 95% O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub> without Prophylactic Irradiation, Japan J. Exp. Med. 48：463-466 1978。  
 ⑪津屋旭、金田浩一：cf-252の臨床的応用、癌の臨床 22：218-226、1977。  
 ⑫津屋旭、金田浩一：<sup>252</sup>Cf 小線源による放射線療法、総合臨床26：290-297、1977。  
 ⑬津屋旭、金田浩一、尾内能夫他：cf-252の臨床経験(第1報)、日医放会誌37：238-247、1977。

⑭津屋旭：放射線生物学の進歩、Medicina 14：1085-1091、1977。  
 ⑮津屋旭、金田浩一：<sup>252</sup>Cf 治療の基礎と臨床、癌・放射線療法(新版)：51-56、1977。  
 ⑯尾内能夫、津屋旭他：医療用<sup>252</sup>Cf 線源の貯蔵容器、遠隔操作式アフターローダーおよび照射施設の製作と放射線防護のための測定、日医放会誌38：643-653、1978。  
 ⑰大川智彦、田崎英生他：手術不能肺癌に対する放射線治療経験-外部照射と術中照射について-癌の臨床25：16-20、1979。  
 ⑱池田道雄、田崎英生：大気下混合ガス(95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>)吸入下照射法の経験、癌の臨床24：871-875、1978。  
 ⑲北川俊夫、国枝武俊他：横紋筋肉腫に対する放射線治療効果に関する検討、臨床放射線22：485-490、1977。  
 ⑳国枝武俊：照射計画に適用される超音波断層撮影法についての検討、日医放会誌37：1122-1131、1977。

## 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 放射線医学総合研究所 恒元 博

### 総括研究報告書

國枝 武俊 国立がんセンター  
望月 幸夫 東京慈恵医大

#### 1. 研究目的

放射線治療は癌の治療に重要な役割を持っているが、その治療効果は癌の放射線感受性と正常組織との耐容線量 tolerance dose に大きく依存している。したがって、放射線感受性の良好な癌の治療に際して従来の放射線に優れた治療効果が期待できる反面、何らかの原因で放射線感受性が低下した場合には、利用可能な種々の治療手段を併用しても治療は困難な場合が多い。

現在、放射線感受性を低下させる原因として、1) 組織の酸素濃度が低下した場合、2) 癌細胞の放射線損傷からの回復が旺盛な場合、などが挙げられるが、その他にも癌の組織構造などの因子も関与する。癌の組織には壊死組織の周辺に低酸素癌細胞が散在して放射線抵抗性となり、悪性黒色腫の細胞は放射線損傷からの回復は著明であり、放射線抵抗性腫瘍の代表的な存在と考えられている。

速中性子線は、低酸素癌細胞、放射線抵抗性の癌に優れた効果を示すことが明となり、世界の主要な放射線治療センターにおいて臨床トライアルが進められている。

しかしながら、正常組織に対する速中性子線の影響は従来の放射線よりもやや強く、特にその晩発効果について強い関心が払われている。

癌の治療成績を改善すること、速中性子線の癌治療体系の中における位置づけを明確にすることを主たる目的として研究を進めた。

#### 2. 研究組織

分担研究者	所属施設
恒元 博	放射線医学総合研究所
飯野 祐	東京大学医科学研究所
津屋 旭	癌研究会附属病院
田崎 英生	東京女子医大

#### 3. 研究成果

本研究の成果は、現在、放射線治療が抱えている問題を整理し、その基盤の上に速中性子線治療の適応を推定したことにある。

研究は放医研速中性子線治療研究委員会、日米癌協力学研究・高LET部会との密接な協力のもとに進められた。

(1) がんの放射線治療の全般的評価、及びがん速中性子線治療症例の適正な選択

組織の照射容積が大きくなると放射線治療における耐容線量が低下する。したがって、癌の stage が進み局所進行状態となった癌には十分な治療線量が照射できないので治療率が低下すること、放射線抵抗性腫瘍は正常組織の耐容線量以内の線量で治療が困難なこと、などの理由によって、これらの癌が速中性子線治療の対象として選ばれた。

部位別の癌についての検討内容と速中性子線治療要領作製の基本は以下に示すとおりである。

(a) 局所進行癌

頭頸部癌：

頭頸部癌は accessible な癌の代表として放射線治療の恰好な適応であるが、 $T_3$  の舌癌は、たとえ  $N_0$  の症例であっても 50% 以上が局所再発するので速中性子線治療の対象として最初に取り上げられた。しかし、舌癌の治療には必ず組織内照射が併用され、速中性子線外部照射単独の治療効果の判定がやや困難であること、また、 $N_2$ 、 $N_3$  症例では遠隔転移の頻度が高いとの理由によって、かえって咽頭・喉頭癌に速中性子線治療効を期待する意向が強くなった。特に下咽頭癌  $T_2$ 、 $T_3$  症例の 5 年生存率は 20% 台となるので、 $T_2$  下咽頭癌に対する速中性子線治療効果に興味がある。

子宮頸癌：

子宮頸癌の $T_1, T_{1a}$ 症例を速中性子線治療の対象に選んだ。子宮頸癌の治療成績を分析すると、 $T_1$ 症例の中で腫瘍の大きさが鶯卵大以上の患者の5年生存率は50%以下となり、局所再発も30%を越える。以上の研究結果に基づき、鶯卵大以上の腫瘍群をさらに「中」、「大」腫瘍群に分けて速中性子線治療成績を追及することとなった。

#### 肺癌：

手術による肺癌の5年生存率は扁平上皮癌36.9%、腺癌18.7%を示し、治療手術が行われた症例については、それぞれ61.2%、47.4%と上昇する（末梢、国立がんセンター）。外科手術治療の進歩によって80才に近い高齢者の根治手術も可能な時代になったが、大きな外科的侵襲が必ずしも患者に対する最善の治療手段と結論できない。細胞診で組織型が明となった腺癌、扁平上皮癌を速中性子線治療の対象として肺癌の局所治療の向上を目指すこととなった。治療適応は以下の群である。

- i) 無気肺、閉塞性肺炎を合併しない $T_1, T_2$ の原発性肺腺癌型肺癌。
- ii) 胸水貯留のないパンコースト型肺癌、及び胸壁浸潤のある肺腺癌型肺癌。

#### 食道癌：

食道癌の放射線治療による5年生存率は10%以下、手術によっても20%前後と未だ不満足な現状である。放射線治療にはもとして手術不能症例が依頼されることが多いが、腫瘍長さが5cm以下の症例については手術に匹敵する治療効果が期待できる。適応症例は以下のとおりである。

i) 速中性子線による単独治療：食道癌長さが10cm以下で広基性肺腺癌型の癌。明に穿孔が疑われる潰瘍型の癌は除く。

ii) 術前照射：癌の深達度が $a_2, a_3$ 症例に対する食道癌術前照射成績は手術単独治療よりもすぐれる。TDF60に相当する速中性子線治療効果を従来の放射線治療成績と比較する。

脳腫瘍：Malignant glioblastoma multiformeを速中性子線治療の対象にする。治療前の腫瘍診断を厳密にして治療を計画し、速中性子線によるboost治療を基本治療技術とする。

泌尿器系の癌： $T_1, T_2$ の一部の膀胱癌、並に $T_2$ の前立腺癌を速中性子線治療の対象にする。膀胱癌については、放射線治療効果の判定基準について更に検討する必要がある。

消化器系の癌：噴門部胃癌、脾癌を当面の速中性子線

治療の対象として治療要領の整備を検討する。

#### (b) 放射線抵抗性癌

##### 骨肉腫：

遠隔転移のない症例を速中性子線治療対象とし、治療前後の化学療法剤の併用は治療の基本方針として採用する。追跡調査を厳重にして患肢の保存につとめる。

##### 悪性黒色腫：

速中性子線治療の対象として所属リンパ節転移のない症例が望ましい。TDF110の線量によっても残存する腫瘍は可能な限り手術切除する。

##### 軟部組織肉腫：

Dermatofibroma, Fibrosarcoma, (Grade I)を除くすべての軟部組織原発の悪性腫瘍を速中性子線治療の対象にする。肉腫の外側縁より3cm以上広めの照射野設定を行い、患肢の1側に必ず放射線被曝のない部位を残す。

#### (2) 速中性子線によるがん治療の適正な評価

サイクロトロンによる速中性子線治療は、放医研において昭和50年より、東大医科研では昭和51年より開始された。一方、 $^{252}Cf$ による中性子線小線源治療は昭和49年より癌研附属病院において開始された。何れも治療開始より3年を経過した段階であり、治療成績の評価は今後に残される部門が多く、プロトコルの整備に伴って速中性子線治療も今後本格化する。現在までに得られた速中性子線治療成績は以下のとおりである。

##### (a) サイクロトロンによる速中性子線治療

速中性子線による治療効果を、治療開始より治療後2カ月間に生起する反応(Early effect: 早期効果)、並に治療後6カ月以上を経て明らかとなる反応(Late effect: 晩期効果)に分けて考察する。

##### i) 早期効果

放医研における調査によると、局所進行癌、並に放射線抵抗性癌に対して、速中性子線による局所制御率は39.5%となり、湿性皮膚炎を最高とする皮膚・粘膜反応は11%の症例に認められたが何れも潰瘍などの永続的な障害を残すことなく治療状態となった。

医科研における経過もほぼ同じであり、癌の局所制御率は20%、湿性皮膚炎は95例中4例に認められたのみであった。

以上の結果より、従来の放射線によって難治であった癌の約30%前後が速中性子線によって治療できる可能性が出てきたことが指摘できる。TDF100-110の線量によって、正常組織に永続的な障害を生ずることがないことも明になった。

##### ii) 晩期効果：

速中性子線治療後、少くとも6カ月以上経過を追跡した患者についての調査結果は以下のとおりである。

頭頸部癌：舌癌、及び口腔底癌の局所治癒率は、それぞれ3/8、1/4であり、何れも $T_3, N_{1-3}$ に属する。一方 $T_{1-4}, N_{1-3}$ の上咽頭癌、及び $T_3, N_{0-3}$ の中咽頭癌の局所治癒率は、それぞれ2/2、1/3である。すなわち、口腔領域において癌が巨大となった場合には速中性子線を用いることによっても治癒はかなり困難と云える。一方咽頭癌に対しては、速中性子線の治療効果は著しい。

また頭部の固定転移リンパ節( $N_3$ )は、TDF100に相当する速中性子線量によって根治できることが明らかになった。

子宮頸癌：昭和53年6月の調査によると、速中性子線の局所治癒率は85%とX線の81%を上廻っていたが、53年末の成績集計ではほぼ同率となった。しかし、腫瘍の大きさを「中」、「大」症例群に分けて治療成績を分析すると「中」群について速中性子線の成績はX線より明にまさっていた。すなわち、頭頸部の項でも述べたとおり、腫瘍の大きさによって速中性子線の効果にも限界がありそうである。

一方、膀胱、直腸障害は、速中性子線7/20と、X線の6/32より高率であった。

肺癌：扁平上皮癌、腺癌の1、2年生存率は50%、20%である。2年生存に入った症例は何れも手術不能な腺癌、及び扁平上皮癌である。一方、12例中2名に強烈な肺線維症が認められたので、それ以降の肺癌に対する速中性子線治療の方針は、X線治療を先行して速中性子線を原発部位に集中するboost治療、又はmixed beamによって照射野を必要最小限度に設定するように変更された。パンコースト型肺癌の治療手段として速中性子線は優れた効果を示すが、その症状緩解がstage 3の進行症例であるために長期生存率に連らないのは残念である。

食道癌：速中性子線によって単独治療をした食道癌の9/14が局所治癒した。6カ月、12カ月の生存率はそれぞれ64%、33%であった。術前照射を行った症例は8名である。TDF50に相当する速中性子線量では $E_f$ に相当する効果を示した症例は0であったので、現在ではTDF60に相当する線量を与えることとし、BLM等の化学療法との併用についても検討をすすめている。

取り上げるべき放射線障害は認めていない。

脳腫瘍：放医研で行ったglioblastoma multiforme10例の平均生存期間は16ヶ月である。この成績は米国、英国の速中性子線治療グループの成績をはるかに上廻り、

治療による障害も臨床的に明になっていない。欧米の全脳照射を採用せず、boost治療としたことが報われている。

泌尿器系の癌： $T_3$ 、及び $T_4$ の前立腺癌8例は骨転移のある症例2名を含めて昭和53年12月現在すべて生存している。膀胱癌については治療方針と治療効果の判定法について今後、尚検討を要する。

消化器系の癌：症例が未だ少く、結論できないが、肝癌に対して速中性子線は有効な治療手段であろう。

骨肉腫：速中性子線治療を行った骨肉腫41名中、治療後に病理組織検査を行った19例について、速中性子線の治療効果を検討した結果、その16例にviableな腫瘍細胞は認められなかった。一方、TDF120を越える速中性子線照射を行なうと皮下組織に強い線維症が出現するので、それ以下の線量で治療を計画しなければならない。又、整形外科医との協力が何よりも大切である。

悪性黒色腫：悪性黒色腫に対する速中性子線の局所治療効果はX線よりもはるかに優れている。しかし、23例中局所治癒した15例の7例に手術、クライオサーージェリー等の処置が必要であった。一方、リンパ節転移がすでに明な症例の予後は不良であるので対策が必要である。

軟部組織肉腫：速中性子線による軟部組織肉腫の局所治癒率は7/12である。手術後に残存したSynovial sarcomaもよく速中性子線に反応した。しかし、治療後2年を経過して後に大腿部に強い晩期障害を発生した症例が1例あり、照射範囲が広い場合には注意を要する。

#### (b) $^{252}\text{Cf}$ 小線による中性子線治療

$^{252}\text{Cf}$ 小線源治療の対象として頭頸部癌、女性性器癌、食道癌、肺癌、皮膚癌などを選んだ。44例中、新鮮症例は14例、再発癌に対する治療は30例について実施した。局所治癒率では、頭頸部が最も優れ、舌癌などの再発症例について13/18の高率の成績となった。全症例についての局所治癒率は23/44であり、再発癌が2/3以上を占める症例群が対象となった成績として注目に値する。しかし、気管支癌に対する腔内照射の試みは現在のところ不成功に終わっているが、将来の発展に期待している。本研究期間を通じて、 $^{252}\text{Cf}$ 治療のための標準システムが完成した。今後の活用には資するところが大きい。

#### (3) 結論

速中性子線治療の適応と癌治療における位置づけを探る2年間の研究の結論は以下のとおりである。

(a) 従来の放射線治療成績を集計、治療成績を改善す

るために必要な課題を明確にし、速中性子線治療要領の基本を整備した。

(h) 3年間にわたる速中性子線治療によって、局所進行癌、並に放射線抵抗性癌に速中性子線が効果を示すことが明になった。速中性子線による晩期反応は早期反応よりも著しいので、速中性子線に見合った治療技術の開発が必要である。

## 速中性子線治療における臓器別プロトコルの整備と第一次クリニカルトライアルの治療成績の評価

班 員	放医研	臨床研究部	恒元 博
研究協力者	"	"	森田 新六 荒居 竜雄
	"	"	本家 好文

### 緒 言

速中性子線治療は高LET放射線の先駆として、世界の主要な放射線治療センターにおいて臨床トライアルが慎重に進められている。

速中性子線の治療効果については、すでにかなり明にされた反面、正常組織に生ずる晩発障害については未だに確実な情報が得られていない。

しかし、年々増加傾向を示している癌患者の治療対策は社会的にも重大な課題であり、治療成績の向上を計るためにも、速中性子線治療適応と治療方針を早急に明確にしなければならない。

昭和53年度においては、速中性子線治療臨床トライアルを進める上で最も重要なプロトコルの整備を中心に研究を進めた。

#### (1) 臓器別治療プロトコルの整備：

放医研速中性子線治療研究委員会、厚生省がん特別研究助成金（恒元班）との密接な協力のもとに臓器別治療専門家を交え、従来の放射線治療成績を基礎として速中性子線治療プロトコルを作製した。

##### (a) 局所進行癌：

###### 子宮頸癌：

子宮頸癌  $T_3$ 、及び  $T_4a$  を治療対象に選んだ。 $T_3$  の子宮頸癌のなかでも、腫瘍の大きさが鷲卵大以上となると、5年生存率は50%以下と低下し、局所再発率も30%を超えるので  $T_3$  症例の中でも、腫瘍の大きさが鷲卵大以上の「中」、「大」腫瘍症例を治療対象とすることにした。

###### 肺 癌：

細胞診を含め組織型が確認された腺癌、扁平上皮癌症例のうち、速中性子線治療対象症例は以下の通りである。

- 1)  $T_1, T_2$  の原発性腫瘤型肺癌。無気肺、閉塞性肺炎が主体となるものは除く。
- 2)  $T_3$  症例のパンコースト型肺癌、及び胸壁浸潤のある腫瘤型肺癌で胸水のない症例。
- 3) 70才以上は除く。

###### 食道癌：

食道癌の長さが10cm以下で、Karnofsky 指数が60以上の症例が対象となる。原則として75才以上



の症例は除外することとする。

食道癌の放射線治療成績は腫瘍の型分類によっても影響され、穿掘潰瘍型は速中性子線治療によっても治療は困難であり、広基性腫瘤型はX線治療によっても再発することが多く、速中性子線治療の適応と考えられる。

食道癌の治療成績を癌の深達度より検討すると、 $a_2$ 、及び $a_3$ 症例に対する術前照射成績は非照射手術成績よりもすぐれている。TDF 60に相当する速中性子線術前照射による治療効果を検討することとした。

頭頸部癌：

舌癌の  $T_3N_xMo$  の症例を治療の対象とする。 $No$ 、 $N_1$  では組織内照射の前段階としての速中性子線による外部照射効果を従来の放射線治療効果と比較する。その根拠としては、 $No$  症例でも50%に近い局所制御不能例が認められるので、速中性子線治療の応用によって治療成績の改善を期待する。

$N_3$  症例は速中性子線の治療対象とならない。

舌癌の治療には必ずラジウム針等の小線源組織内照射が併用されるので、速中性子線による治療効果の判定に困難を併う場合もある。

したがって、咽頭、喉頭癌、下咽頭癌の  $T_3$  症例に対する外部照射効果を従来の放射線治療と比較する方が速中性子線治療の特質を知る上で有利とされている。

脳腫瘍：

Glioblastoma multiforme を治療対象とする。

過去に行われた脳腫瘍に対する速中性子線治療のほとんどが、従来通りの方法にしたがって全脳照射を基本的方針としたため、晩期反応が強く生命の延長に連らなかつた。速中性子線の治療技術として mixed beam、または boost 治療を採用することとした。

泌尿器系腫瘍：

$T_3$  及び  $T_4$  の一部に相当する膀胱癌、並に  $T_3$  の前立腺癌を速中性子線治療の対象とする。

消化器癌：

噴門部胃癌を当面速中性子線治療の対象とする。

(b) 放射線抵抗性癌：

骨肉腫：

遠隔転移のない症例を治療対象とする。速中性子線治療前後の化学療法との併用は治療の基本的方針として採用する。

軟部組織内腫：

軟部組織原発のすべての悪性腫瘍を含める。但し、Dermatofibroma、Fibrosarcoma、Grade I. は速中性子線の治療対象より除外する。

術後の速中性子線照射も治療方針として含める。

悪性黒色腫：

治療の対象として  $No$  の症例が望ましい。

これらの放射線感受性の低い腫瘍群は、遠隔転移の頻度が高く、症例数が少ない難点があるが、速中性子線の治療効果に期待が持たれる面が大きいので根治的治療を基本方針とする。

(2) 速中性子線治療第1次クリニカルトライアルの評価

1975年11月より1978年12月までに放医研において速中性子線治療を行った患者は399名である。そのうち、96名が再発癌患者であり、速中性子線治療以外に有効な治療手段が採用できなかった症例である。

女性性器癌が多いのは放医研の特徴であり、年3回に及ぶ装置のメンテナンス期間中はX線治療に当てる変則的なランドマイゼーション法を採用している (Fig. 1)。

Fig.1 Sites & Numbers of the Patients treated with 30MeV (d-Be) Fast Neutron  
( Nov. 1975 - Dec. 1978 , N.I.R.S. )

Female Gynecological Tumor -----	112 (38)
Carcinoma of the Esophagus -----	48 ( 3)
Malignant Bone Tumor -----	41 ( 8)
Carcinoma of the Head & Neck -----	41 (15)
Carcinoma of the Lung -----	34 ( 3)
Malignant Melanoma -----	31 ( 7)
Soft Tissue Sarcoma -----	20 ( 6)
Malignant Brain Tumor -----	11 ( 0)
Carcinoma of the Bladder -----	9 ( 1)
Carcinoma of the Prostate -----	9 ( 0)
Carcinoma of the Stomach -----	7 ( 0)
Chordoma -----	6 ( 6)
Others -----	30 ( 9)
TOTAL -----	399 (96)

( ) shows numbers of the Patients suffering from Recurrent Tumor.

子宮頸部扁平上皮癌を速中性子線、或はX線によって治療した群の治療成績を比較すると、Fig.2のように癌の局所制御率、遠隔転移の発現率、生存率のすべての点で速中性子線治療成績はX線治療を上廻っているが、一方、障害の発生率は速中性子線治療群に高率である。

Fig.2 Results of Radiation Therapy with Fast Neutrons or X-Rays For Squamous Cell Carcinoma of The Uterine Cervix, Stage III and IV A. (NIRS)

SERIES	No. of CASES	LOCAL FAILURE	REMOTE METASTASIS	No. of DEATH or AWD*	COMPLICATION	
					RECTUM	BLADDER
FAST NEUTRONS	20	3/20 (15%)	2/20 (10%)	4/20 (20%)	5/20 (25%)	2/20 (10%)
X-RAYS	32	6/32 (19%)	5/32 (16%)	11/32 (34%)	5/32 (16%)	1/32 (3%)

\* Alive with disease.

(JUNE, 1978)

肺癌の局所制御率は8/16(6カ月後)となったが、照射容積が大きな場合の肺線維症はかなり著しい。

肺癌の治療には mixed beam 法が好んで用いられているが、腫瘍が大きな場合には boost 治療がすすめられる。

食道癌の術前照射には、TDF 60 に相当する速中性子線量が必要と考えられる。

膀胱癌 T<sub>4</sub> 症例を速中性子線によって治療した場合の膀胱粘膜反応はかなり著明であるので、T<sub>3</sub> 症例が速中性子線治療の対象になるであろう。

Glioblastoma multiforme の速中性子線治療後の平均生存期間は16ヶ月であり、この成績は欧米の何れの治療施設の成績よりもすぐれている。果して、従来の放射線治療成績を上廻ることができるか否かが、今後の興味ある課題であろう。

一方、骨肉腫に対する速中性子線の局所制御効果はX線よりはるかにすぐれている。しかし、化学療法剤による動注の影響もあってTDF 120以上の線量を与えると皮下組織の fibrosis は厳しく、それ以上の線量の投入は避けるべきである。しかし、化学療法の効果も加味されて、速中性子線治療を受けた骨肉腫患者の30ヶ月後における生存率は6/8となり、これは評価すべき成績と考えている。

悪性黒色腫、並に軟部組織肉腫についても TDF 110 を越えると皮膚、粘膜反応は強くなるので、それでも腫瘍が残存する場合には手術切除がすすめられる。

## 結 論

速中性子線による臨床第1次クリニカルトライアルによって、腫瘍に対する局所制御効果、並に晩発効果も一応見通しが立てられる段階に入ったと考えている。しかし、速中性子線による治療が開始されてより3年を経過したばかりでもあり、速中性子線治療によって治療効果比が期待どおり改善できるか否かは今後の follow-up study に待たなければならない。

臓器別に定められたプロトコルによる第2次クリニカルトライアルは、高 LET 放射線治療の将来にとって重要なプロジェクトになるであろう。

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

# 特別研究「サイクロトロン<sup>1</sup>の医学利用に関する調査研究」 班員名簿

(昭和54年3月現在)

(班長)	恒元 博	臨床研究部長
(副班長)	舘野 之男	臨床第3室長
	樫田 義彦	環境衛生第3室長
(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)	吉川 元之	技術放射線安全課長
	平本 俊幸	技術サイクロトロン管理課長

## 1. RI生産及び診断利用グループ

(1) 生産グループ	◎ 井戸 達雄	臨床 第1室長
	樫田 義彦	環境衛生第3室長
	福士 清	臨床 第1
	岩田 鍊	〃 〃
	入江 俊章	〃 〃
	吉川 喜久夫	技術 サイクロトロン管理課
	曾我 健吾	〃 〃
	鈴木 和年	〃 〃
	玉手 和彦	〃 〃
	成田 和義	病院 医務課
	稲葉 次郎	環境衛生第2主任研究室
	武田 洋	〃 第3
(2) 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	〃 〃 〃
	山本 幹男	〃 〃
	村山 秀雄	〃 〃
	飯沼 武	臨床 第2室長
	須田 善雄	〃 〃 主任研究官
	松本 徹	〃 〃
	舘野 之男	〃 第3室長
	福久 健二郎	技術 データ処理室長

(3) 診断利用グループ

◎ 舘野之男	臨床	第3室長
福田信男	〃	〃 主任研究官
山根昭子	〃	〃
穴戸文男	〃	〃
飯沼武	〃	第2室長
須田善雄	〃	〃 主任研究官
松本徹	〃	〃
栗栖明	病院部長	
青木芳朗	〃	医務課医長
宮本忠昭	〃	〃 〃
伊賀浩	〃	〃
樫田義彦	環境衛生第3室長	
力武知之	現筑波大学医学専門学群	

2. 粒子線治療グループ

(1) 治療グループ

◎ 恒元博	臨床研究部長	
中村謙	〃	第2主任研究官
栗栖明	病院部長	
荒居龍雄	〃	医務課長
森田新六	〃	医務課医長
青木芳朗	〃	〃 〃
伊賀浩	〃	〃
本家好文	〃	〃
岡崎実	〃	〃 診療放射線技師長
熊谷和正	〃	〃 〃 技師
丸山隆司	物理	第3室長
川島勝弘	〃	第2室長
星野一雄	〃	〃 主任研究官
平岡武	〃	〃 〃
河内清光	〃	第4 〃
金井達明	〃	〃

(2) 物理グループ

◎ 丸山隆司	物理	第3室長
河内清光	〃	第4主任研究官
金井達明	〃	〃
川島勝弘	〃	第2室長
星野一雄	〃	〃 主任研究官
平岡武	〃	〃 〃

野田	豊	物理	第3
中村	讓	臨床	第2主任研究官
倉田	泰孝	技術	放射線安全課
稲田	哲雄		現筑波大学医学専門学群

(3) 生物グループ

◎	大原	弘	生理	第2主任研究官
	野尻	イチ	〃	〃
	恒元	博	臨床研究部長	
	古川	重夫	〃	第4
	小池	幸子	〃	〃
	丸山	隆司	物理	第3室長
	村松	晋	現畜産試験場	
	中川	圭介	臨床研究生	
	御影	文徳	〃	〃

# List of Names of the Project Research for "Medical Use of Cyclotron"

Project leader	: Tsunemoto, Hiroshi	Director of Clinical Research Division.
Vice project leader:	Tateno, Yukio	Head of Clinical Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology Laboratory
Vice project leader:	Kashida, Yoshihiko	Head of Studies on Tritium and Carbon-14 Laboratory
Advisor	: Hashizume, Tadashi	Director of Physics Division
Advisor	: Iida, Hiromi	Director of Training School Division
Advisor	: Kurisu, Akira	Director of Hospital Division
Attache to leader	: Kitsukawa, Motoyuki	Chief of Occupational and Environmental Safety Section
Attache to leader	: Hiramoto, Toshiyuki	Chief of Cyclotron Operation Section

## I Production of Short-lived Radioisotopes and Radiopharmaceuticals and their Clinical Applications

### (1) RI Production Group

Group leader	: Ido, Tatsuo	Head of Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Laboratory
Member	: Kashida, Yoshihiko	
"	: Fukushi, Kiyoshi	Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Laboratory
"	: Iwata, Ren	"
"	: Irie, Toshiaki	"
"	: Yoshikawa, Kikuo	Cyclotron Operation Section
"	: Soga, Kengo	"
"	: Suzuki, Kazutoshi	"
"	: Tamate, Kazuhiko	"
"	: Narita, Kazuyoshi	Medical Care Section
"	: Inaba, Jiro	Behavior of Radionuclides in Food-chain
"	: Takeda, Hiroshi	Studies on Tritium and Carbon-14 Laboratory



(2) Positron Imaging Study Group

Group leader	: Tanaka, Eiichi	Head of Measurements of Radioactivity and Radiation Laboratory
Member	: Nohara, Norimasa	Measurements of Radioactivity and Radiation Laboratory
//	: Tomitani, Takehiro	//
//	: Yamamoto, Mikio	//
//	: Murayama, Hideo	//
//	: Iinuma, A. Takeshi	Head of Medical Physics Laboratory
//	: Suda, Yoshio	Medical Physics Laboratory
//	: Matsumoto, Toru	//
//	: Tateno, Yukio	
//	: Fukuhisa, Kenjiro	Head of Electric Data Processing Laboratory

(3) Clinical Applications of Cyclotron Produced RI Group

Group leader	: Tateno, Yukio	
Member	: Fukuda, Nobuo	Clinical Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology Laboratory
//	: Yamane, Teruko	//
//	: Shishido, Fumio	//
//	: Iinuma, A. Takeshi	
//	: Suda, Yoshio	
//	: Matsumoto, Toru	
//	: Kurisu, Akira	
//	: Aoki, Yoshiro	Medical Care Section
//	: Miyamoto, Tadaaki	//
//	: Iga, Hiroshi	//
//	: Kashida, Yoshihiko	
//	: Rikitake, Tomoyuki	Tsukuba Univ. Medical School

II Clinical Applications of Neutron and Proton Beams

(1) Therapy Group

Group leader	: Tsunemoto, Hiroshi	
Member	: Nakamura-Kutsutani, Yuzuru	Medical Physics Laboratory
//	: Kurisu, Akira	

Member	: Arai, Tatsuo	Chief of Medical Care Section
"	: Morita, Shinroku	Medical Care Section
"	: Aoki, Yoshiro	
"	: Iga, Hiroshi	
"	: Honke, Yoshifumi	Medical Care Section
"	: Okazaki, Minoru	"
"	: Kumagai, Kazumasa	"
"	: Maruyama, Takashi	Head of Radiation Protection Laboratory
"	: Kawashima, Katsuhiko	Head of Radiation Dosimetry Laboratory
"	: Hoshino, Kazuo	Radiation Dosimetry Laboratory
"	: Hiraoka, Takeshi	"
"	: Kawachi, Kiyomitsu	Medical Physics for Accelerator Particles Laboratory
"	: Kanai, Tatsuaki	"

(2) Physical Studies Group

Group leader	: Maruyama, Takashi	
Member	: Kawachi, Kiyomitsu	
"	: Kanai, Tatsuaki	
"	: Kawashima, Katsuhiko	
"	: Hoshino, Kazuo	
"	: Hiraoka, Takeshi	
"	: Noda, Yutaka	Radiation Protection Laboratory
"	: Nakamura-Kutsutani, Yuzuru	
"	: Kurata, Yasutaka	Occupational and Environmental Safety Section
"	: Inada, Tetsuo	Tsukuba Univ. Medical School

(3) Biological Studies Group

Group leader	: Ohara, Hiroshi	Radiation Biology Laboratory
Member	: Nojiri, Ichi	"
"	: Tsunemoto, Hiroshi	
"	: Furukawa, Shigeo	Radiation Therapy Laboratory
"	: Koike, Sachiko	"
"	: Maruyama, Takashi	

Member	: Muramatsu, Susumu	National Institute of Animal Industry
//	: Nakagawa, Keisuke	Radiation Therapy Laboratory (Visiting Scientist)
//	: Mikage, Fuminori	//                  //