

NIRS-M-53

放射線医学総合研究所



890000182

特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」報告書

第 5 集

(昭和58年4月－59年3月)



放射線医学総合研究所

Progress Report on the Studies of Medical
Use of Particle Accelerators

No. 5

April 1983—March 1984

National Institute of Radiological Sciences

序

昭和54年度より5年計画のもとに実施された特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」は昭和58年度で終了することになった。特別研究の内容は「最終報告書」として別にまとめられ、本報告書は資料集として併せて刊行されることになった。

報告書を編集するに当たり、資料として価値のある論文別刷を重複を避けて集めることにした。

粒子加速器の医学利用に関する特別研究は昭和59年度より「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」に移行することになり、重イオンの医学利用を目指すことになった。

重イオンの医学利用には、医用加速器の建設を含め放射線診断と治療の両面にわたり、世界的にみても先端的な研究内容が含まれている。過去5年間にわたり実施された研究の成果は次期特別研究に十分生かされるものと信じている。

特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」に示された各分野からの協力研究に対し、深く感謝いたします。

班 長 恒 元 博

目 次

序	プロジェクトリーダー	恒元 博	
研究 総 括			1
1. 粒子線治療に関する基礎的及び臨床的研究			
1 粒子線治療効果改善に関する研究	(治療グループ)	恒元 博	
2 粒子線治療に必要な病巣診断法に関する研究	(診断グループ)	飯沼 武	
3 粒子線治療に関する物理的研究	(物理グループ)	丸山 隆司	
4 粒子線の生物効果改善に関する研究	(生物グループ)	大原 弘	
5 大型加速器の診断・治療への応用に関する基礎的研究	(加速器グループ)	丸山 隆司	
2. 粒子加速器によるラジオアイソトープの生産及びその医学利用に関する研究			
1 加速器生産核種による標識薬剤の合成とその実用化に関する研究	(生産グループ)	山崎統四郎	
2 ポジトロンコンピュータ横断イメージングに関する研究	(計測グループ)	田中 栄一	
3 加速器生産核種の診断利用に関する研究	(臨床グループ)	舘野 之男	
I 総 説			
(1) Medical Uses of Radiation and Particle Accelerators.			
H. Tsunemoto, T. Yamazaki, T. Iinuma, Y. Tateno, and T. Ishikawa.			
Radiation Medicine, 1, 146-154, 1983.			9
(2) 高LET放射線の感受性と修復			
大原 弘.			
組織培養, 9, 341-345, 1983.			18
(3) 精神神経疾患へのポジトロンCTの応用			
児玉 和宏, 舘野 之男, 穴戸 文男.			
医学のあゆみ, 127, 165-174, 1983.			23
II-1 粒子線治療に関する基礎的及び臨床的研究			
(4) スポットスキニング陽子線の線量分布			
— レンジモジュレーターによる影響 —			
平岡 武, 川島 勝弘, 星野 一雄, 河内 清光, 金井 達明, 松沢 秀夫.			
日本医学放射線学会雑誌, 43, 1214-1223, 1983.			35

- (5) Three-Dimensional Beam Scanning for Proton Therapy.
T. Kanai, K. Kawachi and H. Matsuzawa.
Nucl. Instr. & Methods. **214**, 491-496, 1983. 45
- (6) Broad Beam Three-Dimensional Irradiation for Proton
Radiotherapy.
T. Kanai, K. Kawachi and H. Matsuzawa. I. Inada.
Med. Phys, **10**, 344-346, 1983. 51
- (7) CTを用いた放射線治療計画用ビームポインタシステム
中村 譲, 遠藤 真広, 飯沼 武.
医用電子と生体工学, **21**, 166-173, 1983. 54
- (8) 中性子線とX線の混合二分割照射によるマウス扁平上皮癌由来の培養細胞における回復に関する研究
馬嶋 秀行.
日本医学放射線学会雑誌, **43**, 1307-1317, 1983. 62
- (9) 放射線口腔死における線質効果及び2分割照射の効果
安藤 興一, 小池 幸子, 福田 信男, 金井 達明,
平岡 武, 河内 清光, 陣内 研一.
日本医学放射線学会雑誌, **43**, 349-354, 1983. 73
- (10) 食道癌に対する速中性子線術前合併療法の効果
— 組織学的効果について —
石川 達雄.
日本消化器外科学会雑誌, **16**, 1738-1746, 1983. 79
- (11) 進行性膀胱腫瘍に対する術前照射の近接効果
井坂 茂夫, 五十嵐辰男, 森田 新六, 恒元 博 他.
日本泌尿器科学会雑誌, **74**, 1778-1783, 1983. 88
- (12) 速中性子線治療臨床トライアルにおける放射線生物学
— 悪性黒色腫の治療を中心に —
恒元 博, 森田 新六, 石川 達雄, 森, 俊二. 94

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

- (13) A New Metabolically Trapped Agent by Brain Monoamine Oxidase : N-methyl Labeled(^{14}C) N-methylphenethylamine (^{14}C -MPEA)
O. Inoue
Eur. J. Nucl. Med., **8**, 385-388, 1983. 103
- (14) A New Method for In vivo Measurement of Brain Monoamine Oxidase Activity.
O. Inoue, T. Tominaga, T. Yamazaki and H. Kinemuchi
Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.
8, 385-395, 1983. 107
- (15) Production System for ^{18}F -2-Deoxy-Fluoro-D-Glucose.
— A Trial for Automatic Production —
S. Nagamachi, T. Irie, O. Inoue, T. Yamazaki and
K. Ishimatsu.
Radioisotopes, **32**, 359-363, 1983. 118
- (16) Quantitative Image Reconstruction with Weighted Backprojection for Single Photon Emission Computed Tomography.
E. Tanaka.
J. Comp. Assist. Tomogr., **7**, 692-700, 1983. 123
- (17) Twin BGO Detectors for High Resolution Positron Emission Tomography.
H. Murayama, E. Tanaka, T. Nohara, T. Tomitani and
M. Yamamoto.
Nucl. Instr. & Method Phys. Res., **221**, 633-640, 1984. 132
- (18) Effect of the Software Coincidence Timing Window in Time-of-Flight Assisted Positron Emission Tomography.
M. Yamamoto.
IEEE Trans. Nucl. Sci., **30**, 711-714, 1983. 140
- (19) ポジトロンCTの基礎と臨床(II)
高島 常夫, 田町 誓一, 矢戸 文男, 山浦 晶, 鎗野 之男.
CT研究, **5**, 265-276, 1983. 144

(20) 脳腫瘍のポジトロンCTイメージング	
高島 常夫, 田町 誓一, 穴戸 文男, 山浦 晶, 館野 之男, 山崎統四郎, 末吉 貫爾, 牧野 博安. CT研究, 5, 639-646, 1983.	156
(21) ^{18}F FDG ポジトロンCT像による局所脳ブドウ糖消費率計測の新しい方法	
遠藤 真広, 穴戸 文男, 福田 信男, 松本 徹, 飯沼 武, 山崎統四郎, 高島 常夫, 田町 誓一. 核医学, 20, 699-702, 1983.	164
(22) ポジトロンCTによる脳の機能イメージング	
穴戸 文男, 館野 之男. 総合臨床, 32, 647-652, 1983.	168
(23) ポジトロンCTによる心筋梗塞診断の試み	
吉田 勝哉, 穴戸 文男, 館野 之男, 山崎統四郎. 臨床心臓図学会, 13, 797-898, 1983.	174
Ⅲ そ の 他	
昭和58年度第1回粒子線治療研究委員会議事概要	189
昭和58年度第2回粒子線治療研究委員会並びに粒子線治療臨床部会議事概要	194
昭和58年度第1回短寿命及び陽電子RIの診断利用に関する研究委員会議事概要	200
附 録	
特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」班員名簿	205

研 究 総 括

1. 粒子線治療に関する基礎的及び臨床的研究

1 粒子線治療効果改善に関する研究

(治療グループ)

恒元 博

昭和50年11月から昭和59年3月までに1171例の局所進行がん、及び放射線抵抗性がん患者が30 MeV ($d \rightarrow Be$) 中性子線によって治療を受けた。これらの症例中、新鮮症例は921例であるが、100例以上の治療実績のある部位は頭頸部(196例)、食道(115例)、婦人科領域(164例)に限られ、治療成績を評価するのに必要な症例数の蓄積が望まれている。

頭頸部領域では、速中性子線治療を受けた声門上部喉頭がんは84.6% ($11/13$) 局所制御され、X線治療では25% ($25/100$) と低率に止まる。また、喉頭がんについてブースト照射に必要な速中性子線量の推定に関する研究が進み、下顎がんの速中性子線術前照射に併用されるペプレオマイシンの量は20 mg 前後が適量であると推定された。

速中性子線照射による食道がんの局所制御率は44.1% ($15/34$) であり、X線治療では29.6% ($24/81$) の値になる。

パancoスト型肺がん症例のなかで速中性子線治療を受けた症例の累積5年生存率は23% ($n: 22$, stage III 11, stage IV 11) となり、放射線と手術との合併療法による治療成績に匹敵する成績であると評価され、機能温存の面でもすぐれている。

子宮がんの骨盤内再発症例を速中性子線で治療した場合の5年生存率は26.7% ($8/30$) を示し、10%以下の値を示すX線治療はこれに及ばない。

しかし、X線治療によってすでに高い水準の成績が得られている場合には速中性子線のエネルギー賦与もそれほど生かされていない。すなわち、速中性子線は標的容積が局限している場合に適用すれば局所制御と放射線損傷とのバランスが十分

とれる治療手段であることが明らかとなった。

速中性子線の皮膚の耐容線量に関する研究が進み名目的標準線量を推定できる公式を予報できたことは本グループの成果を彩るものであった。

70 MeVの低エネルギー陽子線を水平ビームとしてしか利用できない治療技術上のハンディキャップは予想以上に大きく、国際競争力に劣る。

90 MeV、垂直陽子ビームによる治療が促進されなければならない。

2 粒子線治療に必要な病巣診断法に関する研究

(診断グループ)

飯沼 武

58年度は本特別研究の最終年度に当たるため、全身用X線コンピュータ断層撮影装置(XCTと略)Pfizer CT 0450に附設したビーム・ポイント・システム(BPS)の速中性子線治療および陽子線治療への応用を積極的に試み、将来の重粒子線治療における治療計画への展望を行った。

BPSの臨床応用に関しては陽子線の場合は一門照射であるので、単純であるが、むしろ、通常のX線照射の計画に利用された。とくに、子宮頸部癌のリンパ節転移の照射計画などに頻用された。

将来、陽子線などの多門照射が行われることになれば、3次元X線CT像のデータよりマン・マシン相互作用システムにもとづく照射計画、線量分布および最適化が行われねばならないが、そのソフトウェアとしては基本的には、現在のBPSのものが参考になる。しかし、その際は最適治療条件は直接、治療装置側に転送され、治療装置をコントロールするように設計されるであろう。

最後に、CT 0450はPfizer社の方針により製造中止となったこともあり、装置の維持が困難になってきたので、リース期間の終了と共に更新

が計画されている。BPSシステムは本CTに附設された特殊な機器であり、未だ汎用のものとなっていないため、CT0450の更新によって撤去せざるを得ないというのが現時点での見通しである。しかし、X線CT像を用いる治療計画は将来も必須のものであるので、CT装置がどのようなハードウェアになるにせよ、CT像上でマン・マシンの治療計画を行えるソフト体系を組み込む予定である。

一方、NMR映像の治療計画への利用についても研究を進めているが、磁気テープによる画像転送が最重要課題である。

3 粒子線の医学利用に関する物理的研究

(物理グループ)

丸山 隆司

昭和54年度から行ってきた本研究は最終年度を迎え、照射技術、線量計測および防護について物理的研究の成果をまとめてみた。

a. 照射技術

スポット走査法による陽子線治療は1週1回のマシンタイムにより順調に行われているが、平面だけでなく深さ方向についても治療部位のみを効率的に照射する方法を考案した。この方法は水深可変コラムと多葉型コリメータをコンピュータで制御して、3次元的に照射容積を限定する。この研究成果を重イオン治療に適用するため、研究は継続されることになろう。

グループの1人が米国ローレンス・バークレイ研究所に留学し、ベバトロンを使って半導体検出器による重イオンビームの特性を測定する方法について研究してきた。治療などに用いる重イオンビームの特性を調べる上で、今後のためにも重要な研究である。

b. 線量計測

スポット走査法による陽子線治療のための線量計測について調査研究している。陽子線の水中のブラックピークを上げるために用いられるレン

ジモジュレータとして、10、15、20 および30 mmの4種類のモジュレータを試作した。このため、これらのモジュレータによる水中での陽子線量分布と分布計算法について研究成果を報告した。

c. 防護

陽子線治療時におけるファントム内の線エネルギーの分布の測定などを行っている。測定器として、壁つきおよび壁なし比例計数管が用いられている。マイクロシメトリの重要性から、今後の研究に期待している。

4 粒子線の生物効果に関する研究

(生物グループ)

大原 弘

安藤 興一

昭和58年度の活動では、粒子線の生物効果を実験的および理論的側面から調べた。

速中性子線に関しては、正常組織の障害を中心に研究が進められた。小島らは、造血幹細胞に対する速中性子線の効果が、速中性子線のエネルギーによって変動する事を示した。また、安藤らは速中性子線の口腔粘膜に対する効果を調べ、医学放射線学会誌に発表した。

陽子線については、安藤らは放医研のビームと筑波大学粒子線医科学センターのビームとの比較を、マウス腫瘍に関して行なった。対照として ^{60}Co γ 線を用いて、三つのビームを同時に照射する方法をとった。その結果、二つの陽子線は殆んど同じ生物効果を示す事が明らかとなった。

臨床では数10回の分割照射を行なうが、大原らはこのような多分割照射の生物効果についての実験を培養細胞に関して行なった。10T $^{1/2}$ 細胞などのげっ歯類細胞とヒト由来癌細胞を比較したが、速中性子線障害からの回復能が細胞の種類により異なる事が示唆された。

放射線抵抗性の腫瘍に対して速中性子線の治療効果を研究した。安藤らは、マウスの放射線治療後再発腫瘍について、その放射線感受性を調べた

が、予想に反してそれは高感受性である事を報告した。臨床上再発腫瘍の治療が困難な理由は、むしろ腫瘍母地に問題があるものと考えられる。

LETの大きさにより、RBEが変動する事は知られているが、その理由は必ずしも明白ではない。山口らは放射線照射後細胞死に致るまでの過程を、物理過程、化学過程、生物（回復）過程の三過程に分け、これらの過程を解析する事により、LET・RBEの関係を理論的に解明しつつある。将来このアプローチは、山口氏自身の提唱した共鳴模型をTobiasのRepair-Misrepair 模型と結合させるものに発展するであろう。

昇しているので、1日も早くGOサインが出ることを望む次第である。

5 大型加速器の診断・治療への応用に 関する基礎的研究

（加速器グループ） 丸山 隆司

重粒子線の医学利用を推進するため、大型加速器の放医研への早期導入をはかるべく、調査研究を行っている。昭和54年からがん治療のために要求される重粒子線の特性とそのような重粒子線を得るための大型加速器の性能等について検討してきた。

例えば、加速粒子はHe～Arで、少なくともHe, C, Ne, SiおよびArは含むものとし、すべての加速エネルギーについて、主加速器からの取出しエネルギーは100 MeV/核子～600 MeV/核子の範囲で連続可変とすることなど細部の要求性能を決めた。大型加速器としてシンクロトロンを主加速器とした医用重粒子加速器のイメージも明確になり、紙上の計画は5年間に大きく前進した。この計画を具体的に推進するため、重粒子加速器建設準備室の設置を上申したが果せなかった。しかし、準備班という名称にはなったが、作業グループが設立されて建設促進のための業務を開始した。また、所内外の専門家による医用重粒子加速器建設に関する「調査設計検討部会」が設置された。このように医用重粒子加速器建設の機運は上

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

1 加速器生産核種による標識薬剤の合 成とその実用化に関する研究

(生産グループ)

山崎 統四郎

メタボリックトラッピングの原理を応用したトレーサーの開発を従来から行なってきたが、本年度は脳内B型モノアミノキシダーゼ(MAO-B)活性を生体で計測し得る ^{11}C 標識N、Nジメチルフェネチルアミン(^{11}C -DMPEA)の開発に成功した。

MAOはその基質特異性および阻害剤感受性の相違によって、A型とB型に区別されており脳内での分布や機能が異なっている。各種の疾患(慢性アルコール中毒、分裂病、そううつ病、アルツハイマー病等)においては、脳内のMAO活性の変化が推定されているが、現在のところそれを直接検証する方法はない。

^{11}C -DMPEAはMAO-Bに対する特異性、検出し得る酵素活性の変動範囲という2点からみて、非常に優れたトレーサーであることが判明した。その標識合成も ^{11}C -ヨウ化メチルとの一段階反応で5分間の反応により、30%以上の収率で可能であった。

その他、新しい標識化合物として、ビタミンである ^{13}N -ニコチンアミド、中枢神経子におけるモデュレーターである ^{13}N -PEAの標識合成および体内挙動について検討した。 ^{13}N -PEAは脳と心臓に高い移行を示し、組織内でのメタボリックトラッピングにより長期間経時的に保持される事が判明した。トレーサーとしての有用性については引き続き検討を加えている。標識薬剤の標識技術の開発に関しては、高比放射能 ^{11}C -ヨウ化メチル合成装置の基本設計を完了し、試作を開始した。また各種合成装置類の集中制御システムの概念設計を行い、2種類以上の標識薬剤の同時合成が可能となるようにした。

2 ポジトロンコンピュータ横断イメージングに関する研究

(計測グループ)

田中 栄一

昭和57年に放医研に設置された全身用ポジトロンCT装置(工技院医療福祉技術研究開発事業による)について、種々の性能試験を実施し、感度、解像力、散乱ガンマ線の寄与等については当初予想した性能をほぼ満足していることが判明したので、臨床利用研究に供した。しかし、従来よりしばしば発生していた故障およびリング状アーチファクトの発生等の不安定性は、おもに検出器のBGO結晶と光電子増倍管の光学的結合の不良と、電子回路系の接触不良に原因することが判明し、大幅な改修を行った。この結果、安定性はかなり向上した。

一方、動物用高解像力ポジトロンCT装置の開発を目的として、前年度より開発を進めて来た「2結晶型検出器ユニット」およびその弁別電子回路について、更に検討を進め、実用化の見通しを得た。そこで、このユニット64個を使用したーリング型高解像力装置のシステム設計および性能予測を行って、検出器系の試作を行い、ほぼ完成するとともに、データ収集系の検討と一部試作を行った。

また、飛行時間差型ポジトロンCT装置についても、継続して検討を進め、とくに透過イメージによる吸収補正および偶発同時計数の補正の際のこの方式の利点の評価を行った。

3 加速器生産核種の診断利用に関する 研究

(臨床グループ)

舘野 之男

昭和58年度の臨床グループの研究は、装置の面からいえば昨年度完成した全身用多層型ポジトロンCT装置を用い、また薬剤の面からいえば従

来から使われていた ^{11}C —酸化炭素、 ^{13}N —アンモニア、 ^{18}F —フルオロデオキシグルコース、 ^{15}O —酸素ガスおよび ^{15}O —二酸化炭素ガスを用いたものである。したがって研究の主力は、用い方の改善を目指した技術的なものと、患者に実際に使ってみての効果を検討した2種類である。

用い方の改善を目指した研究としては遠藤の ^{18}F DGによる局所脳どう糖消費率の新しい計測法がある。これは従来動脈血の連続採血が必要だったところを1回採血だけでよいようにした方法で、これが完成すれば、この検査で患者に与える侵襲はずっと少なくなる画期的な研究である。

症例の面からみると、ポジトロンCTを施行した症例は大部分が脳梗塞、脳腫瘍、モヤモヤ病、脳動脈瘤、等であり、頭部以外では前年度に引き続いて心臓疾患を主とした。これらのデータの主なものは以下に収録した論文に示した。

なおこの年には、それまでのポジトロンCTの研究の集大成として「ポジトロンCT」（館野之男編集、医学書院、1983年9月15日発行）を出版した。これはポジトロンCTを扱ったモノグラフとしては世界最初のものである。

I 総 説

REVIEW

Radiation medicine: Vol. 1 No. 2, 146-154 p.p., 1983

Medical Use of Radiation and Particle Accelerators

Hiroshi Tsunemoto, M.D.*, Yamazaki, T. M.D.**, Iinuma, T. Ph.D.**,
Tateno, Y. M.D.** and Ishikawa, T. M.D.**

Recently, medical use of radiation has progressed markedly with the application of newly developed techniques and modalities. And the progress of radiation diagnosis too, has felt the impact of imaging techniques since the introduction of X-ray computerized tomography (X-ray CT).

In radiation therapy, efforts have been concentrated on studies to improve local control rates of radioresistant cancers and locally advanced cancers, which remained a problem even after the introduction of megavoltage radiation therapy machines.

Particle radiation, characterized by an excellent dose distribution as well as the features of high LET radiation, has been introduced in to clinical research for use in radiation therapy. Other studies with particle radiation suggests that the short lived radioisotopes produced by accelerators will open up a new era for nuclear medicine.

This paper looks at the present status and some of the future problems in the medical use of radiation and radioisotopes in Japan.

Key words: radiation, particle accelerator, high LET, nuclear medicine, radioisotope, megavoltage radiation

1. RADIATION DIAGNOSIS

1-1 Introduction

SINCE the discovery of X-rays by Dr. W. Roentgen, medical imaging was limited only to X-ray diagnosis up to 1950. Since the 1950's, a large amount of ^{131}I has been supplied by nuclear reactors and a new field of medicine, Nuclear Medicine, has evolved. One of the methods in nuclear medicine is called scintigraphy which is a kind of body imaging. From the 1960's, ultrasound imaging began and a real-time electronic scan was carried out in 1970; thus ultrasound imaging quickly became one of the most important medical imaging techniques.

However, the biggest innovation in X-ray diagnosis since Roentgen's discovery was the invention of X-ray computerized tomography (X-ray CT) in 1972.

* Division of Hospital.

** Division of Clinical Research.

Reprints request to Dr. H. Tsunemoto, Division of Hospital National Institute of Radiological Sciences, 9-1, Anagawa-4-chome, Chiba-shi 260, JAPAN.

Presented at the Japan-USSR Seminar On Radioisotopes and Radiations, Obninsk, USSR, June 17, 1982.

X-ray CT is a combination of an X-ray machine and a digital computer which uses a mathematical reconstruction of projected data obtained from the body from various directions and thus produces a cross section of the body with an excellent density resolution. Images produced by X-ray CT make it possible to see body structure such as brain tissue inside the skull, and has caused a revolutionary change in medical imaging diagnosis. Since X-ray CT, there has been a great spurt in the advancement of medical imaging technology which is still continuing. New modalities of medical imaging that have followed X-ray CT are: (1) positron CT, (2) digital X-ray imaging and (3) nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. They have different features and characteristics and are considered to hold much promise for clinical medicine. In the future, medical imaging will be evaluated by the efficient utilization of these various imaging techniques and by the systematization of image archiving, retrieving and transmission.

1-2 X-ray Diagnosis

X-ray diagnosis is still the most widely used application of radiation for medical purposes since

Roentgen's discovery. It employs a cone beam with a large solid angle which irradiates the part of the body to be diagnosed and then the transmitted beam that passes through the body is detected by a screen-film combination. This principle had not changed up to 1970, although contrast studies such as angiography and other special techniques such as tomography had been developed and used in practice. In Japan, the barium meal studies for the gastrointestinal tract was developed, since diseases of the upper gastrointestinal tract were frequently observed in this country. Double contrast studies for gastric cancer is highly appreciated in Japan for its excellent detectability and X-ray TV-fluoroscopy is extensively used for upper G. I. examinations. However, X-ray transmission computerized tomography which was invented in 1972 employs a different principle from conventional radiography, but it measures the transmitted X-ray intensity of a pencil beam through a slice of body. The directions of the pencil beam is changed with small angle steps to a radius of more than 180° , and the projection data thus obtained are used for reconstructing a transverse section-image by digital computer. Several features of X-ray CT as compared with radiography are as follows. (1) X-ray CT measures in slices only, and is, therefore, real tomography in which an overlying section does not exist. (2) X-ray uses a narrow beam that reduces the scattering fraction of the X-ray. (3) As an X-ray detector, X-ray CT employs a detector with a much wider dynamic range. (4) A mathematical reconstruction method is employed in X-ray CT. As a consequence, an excellent density resolution (capable of discriminating the small differences in X-ray absorption coefficients) has been obtained with X-ray CT. For example, the difference in X-ray absorption coefficients between water and soft tissue is about 4% for 120 KV X-rays. Conventional radiography cannot distinguish these two tissues, but X-ray CT can, because the density resolution of X-ray CT is less than 0.5%. Thus, X-ray CT produces a clear transverse image of the brain in which structure inside the skull is delineated in detail by differentiating between the ventricles, and the grey and white matter. Neuro-radiology has been completely renewed by the advent of X-ray CT. And X-ray CT has been improved to reduce the scanning time to within several seconds, so that an arbitrary slice of the body may be scanned with stopping the patient's breath. Thus, X-ray CT has become an essential machine in clinical medicine. Very recently, a new imaging technology called "Digital X-ray Imaging" has appeared and which is classified into two categories: (1) digital fluorography

(DF) and (2) digital radiography (DR) (Horiba, 1982; Asahina, 1982). DF is essentially a X-ray TV system, but the analog video output of the system is converted to a digital signal in real time at TV speed and stored into one of several digital memories.

The most important technique used in DF is Digital Subtraction Angiography (DSA). In DSA, a mask image is produced before a contrast agent is injected, and then the mask image is subtracted from the contrast image after the contrast agent has reached the site of interest. The subtraction is made in real time in the digital memory and displayed on the CRT. By this technique, the subtracted image produces such a good contrast that intravenous angiography has become a useful means for visualizing arteries of large size instead of the invasive catheterization method. To date, accurate and safe imaging has been accomplished in patients with carotid occlusive disease, renal vascular abnormalities and for follow up of renal transplant patients. The thoracic, pulmonary and abdominal vessels have also been successfully studied. Postoperative evaluation of patients who have undergone arterial bypass grafts is yet another effective application of intravenous angiography. Digital Radiography (DR) is represented by a newly developed technology called "Fuji Intelligent Diagnostic System" (Fuji Film Co. Ltd.) This system uses a new image sensor or "Imaging Plate" which employs alkali-halide materials that absorb X-ray energy efficiently and convert it into visible light with excited laser light. Detection efficiency of the plate is higher and its dynamic range is larger compared to X-ray film. Yet, spatial resolution is similar to that of X-ray film. Light output of the plate is converted into digital electric signals which are subsequently processed by a digital computer. Finally, an analog film image is produced through a special film recorder which is operated under the processed image. Application of this system in medical practice has just started, but its high sensitivity makes the radiation dose very small, yet without loss of diagnostic information. Eventually, this system will replace totally the present X-ray film diagnostic system.

1-3 Present Status of Nuclear Medicine in Japan

Diagnostic procedures using unsealed radioisotopes are divided into two major groups. One is the in vivo test, and the other is the in vitro test. An imaging technique using radioisotopes is the most popular procedure in the in vivo method (Tables 1-6) (Isotope News, 1981). Using radionuclide imaging equipment, one can visualize an organ or a system of interest by choosing suitable tracer materials in a form of

Table 1. Amount of Radioisotopes in Use in vivo (mCi)

Nuclides	Half life	1975	1976	1977	1978	1979	1980
⁹⁹ Mo- ^{99m} Tc Generator	2.79d	526,400	739,360	988,910	1,239,310	1,615,400	2,186,820
^{99m} Tc Solution	6h	224,440	320,380	444,560	628,060	641,840	529,210
⁶⁷ Ga	3.25d	33,290	46,640	63,650	89,360	126,104	162,120
¹³³ Xe	6.27d	15,930	25,950	30,150	66,180	130,820	245,910
¹³¹ I	8.01d	58,090	59,340	60,620	60,740	63,600	62,720
¹⁹⁸ Au	2.7 d	65,780	55,950	43,270	33,060	21,670	15,440
²⁰¹ Tl	3.06d	0	3,370	14,080	24,250	41,200	63,160
¹¹¹ In	2.81d	970	3,200	6,160	8,270	9,940	8,480
⁷⁵ Se	120.4d	4,150	5,160	6,430	6,920	7,270	6,860
⁵¹ Cr	27.8d	960	1,110	1,210	1,310	1,530	1,590
²⁰³ Hg	46.9d	3,010	2,320	1,860	1,000	247	0
¹⁹⁷ Hg	2.71d	1,090	1,350	1,180	860	526	1,230
¹²³ I	13.3d	45	345	480	710	1,930	3,900
⁴⁷ Ca	4.54d	4.1	9.4	11.6	9.0	7.0	9
⁵⁷ Co Vot. B ₁₂	270d	1.3	1.5	1.8	1.5	1.2	1.3

Table 2. Number of institutions using radioisotopes

Nuclides	Year					
	1975	1976	1977	1978	1979	1980
³² P	16	13	10	7	8	6
⁴⁷ Ca	—	5	11	7	5	6
⁵¹ Cr	94	112	117	133	126	138
⁵⁷ Co- ⁵⁰ Covit. Biz	35	40	45	44	47	47
⁵⁷ Co Bleomycin	30	22	12	16	13	0
⁵⁹ Fe	54	72	63	61	41	62
⁶⁷ Ga	251	311	382	431	515	582
⁷⁵ Se	271	318	377	431	439	471
⁸¹ Rb- ^{81m} Kr(G)	0	0	11	17	24	27
^{99m} Tc	375	445	512	597	681	733
¹¹¹ In	—	40	85	250	274	279
¹²³ I Diagnostic Cap	0	14	20	33	102	201
¹³¹ I Diagnostic Cap	430	445	482	499	482	440
¹³¹ I Compound	413	451	468	498	480	530
¹³¹ I Therapeutic	87	100	109	102	78	91
¹³³ Xe	29	45	47	59	73	104
¹⁶⁹ Yb	112	126	120	0	—	—
¹⁹⁷ Hg	31	31	29	10	6	3
¹⁹⁸ Au Diagnostic	366	346	272	202	145	101
¹⁹⁸ Au Therapeutic	31	15	26	11	6	6
²⁰¹ Tl	0	25	113	181	289	391
²⁰³ Hg	218	187	161	75	30	0
in vitro	548	591	643	693	749	805
⁹⁹ Mo- ⁹⁹ Tc(G)	303	362	406	456	516	612
^{99m} Tc	101	121	181	325	327	279
Labeling Kit	256	366	421	501	576	651

so-called scintigraphy. Since a tracer tags a certain functional aspect of an organ, one can evaluate a regional organ function almost quantitatively. The development of various radiopharmaceuticals has helped to visualize various aspect of pathophysiological change in the human body. Since nuclear imaging provides information in a digital form, it is easily adaptive to computer processing, potentiating

its imaging ability. For example, rapid heart-pumping action can be handled with ease by collecting and rearranging ECG-gated information through the computer. In this manner, we can establish the present status of nuclear cardiology as a reliable non-invasive means for the evaluation of ventricular function. Furthermore, with the aid of a computer, so-called functional images can be reconstructed. Since the functional image includes temporal information in addition to the 2-dimensional image itself, it can be said that this is a kind of 3-dimensional expression which offers a more sophisticated level of information.

Computer tomography, CT, is one of the greatest successes of computer science today. As already mentioned, it is reasonable for nuclear medicine to adopt this technique, since it already uses the assistance of computers. Differing from the X-ray CT, a multiple collection of nuclear medicine images dose not require an increase of the radiation dose. Thus efforts to reconstruct the radionuclide image, increase the dimensions of information and enhance diagnostic ability. Radioisotope dynamic and metabolic studies are not so popular as radioisotope imaging. Concerning in vitro nuclear medicine, diagnostic techniques using radioisotopes have progressed remarkably in the past 10 years, and various hormones and other bioactive substance can be measured by simple and reliable radio-immunoassay.

2. RADIATION THERAPY

2-1 Introduction

Radiation therapy is being used to improve the local control rate of cancers and there is a special emphasis

Table 3. Amount of Radioisotopes in use in vitro

Nuclides	Test tube No mCi	Year					
		1975	1976	1977	1978	1979	1980
³ H		154,300 1.2	265,400 2.0	254,722 1.65	295,000 20.8	269,495 51.9	260,650 1.68
⁵⁷ Co	„	17,450 0.1	30,200 0.2	53,250 0.32	74,350 0.45	99,800 0.6	127,450 0.8
⁵⁸ Fe	„	101,130 10.1	139,580 13.9	183,130 18.3	249,840 25.0	318,900 31.9	357,390 35.7
⁷⁵ Se	„	8,580 0.7	6,032 0.5	9,454 0.9	6,116 0.5	5,000 0.6	4,470 0.5
¹²⁵ I	„	5,573,600 213.2	8,498,925 325.0	13,013,513 606.3	18,989,224 967.8	27,007,561 1,438	34,276,670 1,964
¹³¹ I	„	660,960 66.1	694,740 69.4	641,540 64.2	592,992 56.8	472,271 41.1	275,000 20.7
		6,517,020 291.4	9,634,877 411.0	14,156,709 691.67	20,207,533 1,071.35	28,173,027 1,565	35,301,630 2,023.4

Table 4. Amount of Radioisotopes in use for Clinical Research

(mCi)

	1975	1976	1977	1978	1979	1980
Thyroid Hormone (T ₃ RIA, T ₄ RIA, T ₄ CPBA, T ₃ Uptake, Free T ₄ , γ -T ₃ , Neonatal T ₄)	1,654,160	2,334,168	3,136,253	4,207,472	5,591,778	6,692,214
Pituitary Hormone (ACTH, GH, FSH, LH, Prolactin, TSH, Neonatal TSH)	1,092,700	1,550,696	2,035,348	2,720,480	3,858,322	5,674,155
Digestive Hormone (Gastrin, Glucagon, Insulin, C-Peptide)	2,063,000	2,838,550	4,029,320	5,218,695	6,511,540	7,160,655
Steroid Hormone (Aldosterone, Cortisol, E ₁ , E ₃ , Progesterone, Testosterone)	11,600	28,100	30,300	53,130	64,420	84,250
Hormone Others (HCG, β -HCG, HPL, PTH, Renin, Secretin)	396,050	592,538	801,994	1,072,860	1,287,788	1,566,957
Tumor Related Substances (AFP, CEA, Ferritin, β_2 -Microglobulin)	402,150	599,450	1,508,900	3,068,400	5,654,020	7,987,260
Others (anti DNA, β -TG Digoxin, HBs-Antigen, HBs-Antibody, IgE (RIST), IgE (RAST), Myoglobin, TBG, TIBC, UIBC, Vitamin B ₁₂ , others)	708,580	1,330,023	2,169,110	3,233,556	4,273,105	4,075,692

Table 5. Number of institutions using in vitro kits

Year	1975	1976	1977	1978	1979	1980
No. Institutions	874	923	932	975	986	1,019

being put on minimizing the radiation damage within the irradiated area.

In Japan, high energy radiation-therapy-machines, i.e. linear accelerators, tele-cobalt machines or betatrons, have already been installed at main radiation therapy centers, and treatment as well as clinical studies are being carried out, which aim to improve the quality of radiation therapy. Clinical trials with the hypoxic cell sensitizers or hyperthermia have also been conducted at some of these centers, but at

the time of writing, no final conclusions have been announced.

2-2 Radiation Therapy Machines

A total of 915 pieces of equipment for radiation therapy had been installed in hospitals by 1981. This figure will doubtlessly rise, as the number of patients suffering from cancer is estimated to increase to the level of 400,000 per year by the year 2,000, and half of them are expected to be referred for radiation therapy.

Figure 1 shows the trend in installation of this equipment between 1975 and 1981. The number of machines installed by 1981 were as follows: linear accelerators, 194; telecobalt and telecerium machines, 673; betatrons, 46.

Table 6. Amounts of Unsealed Radioisotopes Used in Tokyo Women's Medical College (mCi)

Radionuclides		Year		Radionuclides		Year	
		1979	1980			1979	1980
³ H	B	0.035	0.04	⁶⁷ Ga	A	839	1,018
	C	19.11	19.29		A	29	16
	Total	19.145	19.33	⁹⁹ Mo- ^{99m} Tc	A	12,420	14,845
¹⁴ C	B	—	0.1		A	169	162
	C	2.66	0.47	¹²³ I	A	37.7	42.2
	Total	2.66	0.57		A	997.75	2,019.25
²⁴ Na	C	2	8	¹³¹ I	B	0.53	1.1
³² P	A	25	—		C	22.0	2.0
	C	27	2		Total	1,020.28	2,022.35
³⁵ S	C	1	—	¹²⁵ I	A	—	0.2
	C	0.25	3.1		B	44.0	65.0
⁴⁵ Ca	A	9.5	13.5		C	68.01	59.5
	C	3	5		Total	112.01	124.7
	Total	12.5	18.5	¹³³ Xe	A	4,500	3,635
⁵⁷ Co	A	0.005	0.006		A	9.5	10
	B	0.03	0.02	¹⁹⁸ Au	A	418	546
	Total	0.035	0.026		A	418	546
⁵⁹ Fe	A	2.25	1.75				
	B	0.055	0.07				
	C	0.78	0.56				
	Total	3.085	2.38				

A: Nuclear Medicine division B: Radioassay laboratory C: Radioisotope section in the research institute

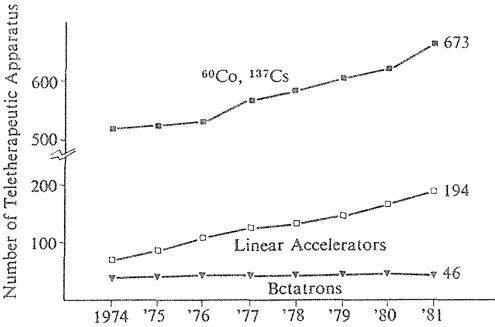


Fig. 1. Number of Teletherapeutic Apparatus in Use in Japanese Hospitals and Clinics 1974-1981.

Since 1976, the increase in the number of linear accelerators and teletherapy machines has been marked, but not so for the betatron. As for teletherapy machines, those in the 2,000-3,000 Ci range and those less than 100 Ci have been increasing, whereas there has been a decrease in the number of machines ranging from 100-2,000 Ci (Table 7). The increase of machines equipped for less than 100 Ci corresponds to the increase in the number of installed RALSTRON, a remote afterloading system, where

Table 7. Number of ⁶⁰Co and ¹³⁷Cs Teletherapeutic Apparatus

⁶⁰ Co and ¹³⁷ Cs	1976	1981
Less than 100 Ci	35	142
100 Ci-less than 1,000 Ci	136	93
1,000 Ci-less than 2,000 Ci	117	107
2,000 Ci-less than 3,000 Ci	119	132
3,000 Ci and over	125	198

small radioactive sources (1-2 Ci) are used. Up to the present, a total of 130 RALSTRON are being used in Japan in order to treat patients suffering from carcinoma of the uterine cervix.

RALSTRON, together with a low-dose-rate system, reduces the amount of radiation the physician receives, from 2-3 mrem to 0. Another merit in using RALSTRON is that the time required for the treatment can be reduced considerably; this, in turn, decreases the period of a patient's bed confinement and reduces the risk of infection of the genito-urinary system (Arai, 1980). The merits and demerits experienced with various intracavitary irradiation systems are summarized in Table 8.

2-3 Use of Computers in Radiation Therapy

Computers have made a major contribution to radiation therapy by simplifying treatment planning and

Table 8. Incidence of Complications in Patients with Carcinoma of the Uterine Cervix Following Either Low or High Dose-Rate Intracavitary Therapy (NIRS, 1979)

Series	Low dose rate (1961-1968) 213 cases				High dose rate (1968-1973) 434 cases					
Grade of complication	Slight (temporary)	Moderate (medical treatment)		Severe (salvage operation)	Slight (temporary)	Moderate (medical treatment)		Severe (salvage operation)		
Duration		Within 2 mon.	2-6 m	Over 6 mon.		Within 2 mon.	2-6 mon.	Over 6 mon.		
Rectum	20.2%	6.6%	1.4%	2.3%	0.9%	13.6%	3.5%	2.7%	0%	0.7%
		2.3%	10.3%	1.4%			6.2%			
Bladder	11.3%		0.9%	1.4%	0%	9.4%	3.5%	0.9%	0%	0%
			4.7%				4.4%			
Portio	—		1.9%		0%	—		2.5%		0%
Sigmoid colon	—		0%		0.9%	—		2.8%		0.7%
Small intestine	—		0%		0.5%	—		2.1%		0.9%

improving the accuracy of the treatment.

An investigation carried out in 1981 shows that of the computers installed in 121 medical facilities since 1975, 84 were used for radiation therapy. In this therapy, the computers were used in 77% of the total work of treatment planning. The role of the computer is also active in the automatic control of therapy equipment. For example, conformation radiation therapy is one of the typical systems that has been developed by applying the results of the studies for automation of treatment machines; this therapy allows the target volume to be automatically and accurately irradiated with the help of computers (Tables 9-12).

Computers were also used to help develop a treatment planning system, where an X-ray CT was used as a simulator. This system enables a physician to

decide the directions of irradiation fields on the screen of the X-ray CT. This means that when the directions of the beam have been decided on the screen, a laser beam, corresponding with the direction of the radiation beam, indicates the points of the incident beam on the surface of the patient who is positioned on the table of the CT. The system, named "Beam Pointer System" (BPS), is being used in clinical trials (Endo *et al.*, 1982).

2-4 Intra-operative Irradiation

Intra-operative irradiation, a combination of radiation and surgery, is under clinical trial for treating carcinoma of the stomach and the pancreas, as well as the prostate. In this treatment of gastric cancer, radiation is directed to the regional lymph nodes just after surgical removal of the primary lesion. The results are promising for gastric cancer and carcinoma of the prostate (Abe *et al.*, 1980).

The merit of this modality is that the deep seated tumors are irradiated directly, thus avoiding the production of side effects in the surrounding normal tissues. However, much time is required for the administering of this treatment, hence, intra-operative irradiation is only used for patients whose results are promising.

2-5 High Dose Rate Intracavitary Irradiation

Intracavitary irradiation is indispensable in radiation

Table 9. Number of Institutions Using Computers for Radiology and Other Purposes

Types of Institute	Numbers of Institutes	Department of Radiology
University hospital	44	31
General hospital	53	38
Cancer hospital	13	11
Others	11	4
Total	121	84

Table 10. Survey Data of Computers Installed for Use in Radiation Therapy

Year	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980*	unknown	Total
Treatment planning	1	2	2	1	3	5	8	3	2	10	10	5	—	52
Radiotherapy automation					1		1	5		1		2	1	11
Grand total	1	3	5	6	10	15	24	32	34	45	55	62	63	63

* Till March, 1980

Table 11. Use of Computers for Automation of Radiotherapy

	External	Intracavitary
Automatic set up	3	1
Automatic control	2	
Automatic verification	8	2
Automatic monitoring	4	1
Automatic recording	4	2

Table 12. Purposes of Computers in Radiology

Registration of patient	35	(42%)
Treatment planning	65	(77%)
Control of treatment machine	11	(13%)
Verification of treatment parameters	13	(15%)
Application of CT to treatment planning	22	(26%)
Others	29	(35%)

therapy for carcinoma of the uterine cervix.

A remote after-loading intracavitary irradiation system using high intensity Co-60 sources offers several advantages when compared with the manual after-loading method using low-intensity sources: no radiation exposure for the staff, no mental discomfort for the patients and so on.

Clinical studies with a high dose-rate intracavitary irradiation system was initiated in 1966 and a standard treatment schedule using this method was established in 1976 in Japan.

The optimum dose range estimated for high dose-rate intracavitary irradiation is $2,800 \pm 300$ rad at point A, delivered weekly with 4 to 5 fractionations; whereas, for low dose-rate intracavitary irradiation, a total dose of $5,100 \pm 500$ rad was delivered in 3 to 4 fractions at point A. Hence, the dose-rate effect for the high dose-rate intracavitary irradiation compared with the ordinary method was estimated at 1.7. The 5-year survival rates for the low dose-rate group (1961 to 1968) and the high dose-rate group (1968 to 1973) at National Institute of Radiological Sciences (NIRS) were 86.7% (13/15) and 85.9% (16/78) in Stage I, 70.4% (57/81) and 69.3% (95/137) in Stage II, 48.0% (72/150) and 54.4% (112/206) in Stage III, and 16% (8/50) and 20% (12/60) in Stage IV, respectively. No statistically significant difference were observed between both series.

The rates of late complications that developed in the rectum and the urinary bladder following high or low dose-rate intracavitary irradiation systems were almost the same: bleeding was observed in less than 10% of the patients, and surgical procedures were applied in less than 1% of the cases in order to manage the incurable radiation damage of the tissues (Arai, 1980).

3. MEDICAL USE OF ACCELERATORS

3-1 Introduction

In 1937, a cyclotron, the first to be designed in Japan, was installed at the Institute of Physical and Chemical Research, and was used for physical and biological studies. Unfortunately, this machine was destroyed during the confusion at the end of the war. After the war, biomedical studies were performed with machines developed for physical studies.

Recently, machines dedicated to medical use only have been installed at various institutions, i.e. Medipysics in the 1960's for RN-production, the National Institute of Radiological Sciences in 1974 and at the Institute of Medical Science in 1976 for radiation therapy and RN-production. As the experience of clinical research has accumulated, specially designed machines for radiation therapy or RN-production have been developed and are being used for specific purposes. Also, small cyclotrons designed to be used in hospitals to produce radioisotopes have been generally accepted and are already in operation in 10 facilities.

3-2 Short-Life Radioisotopes

Short-life radioisotopes for nuclear medicine are ordinarily supplied by radiopharmacies with cyclotrons, while at institutions that have their own cyclotrons installed, the products are used exclusively within those hospitals. The radiopharmacies supply various radioisotopes, i.e. ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{201}Tl etc. At the hospitals with their own cyclotrons, the radioisotopes, ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F as well as ^{38}K , ^{52}Fe , $^{52\text{m}}\text{Mn}$, ^{123}I are used for clinical or experimental works.

Among the radioisotopes produced by radiopharmacies, ^{67}Ga is mainly used for diagnosis of tumors, whereas ^{201}Tl is applied to make scintigrams for the cardiac muscle for tumor detection. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ and ^{123}I are used for angiography and diagnosis of the thyroid, respectively, and the compounds labeled with the above radionuclides are also used for a wide range of diagnostic purposes in which the consumption of the compounds of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ are estimated to be 90% of all products of the radioisotopes.

Small cyclotrons capable of producing radioisotopes have been introduced at such hospitals as NIRS, the National Nakano Hospital, the University Hospitals of Tohoku, Kyoto, Kyushu and Gumma, and also at Akita-No-Kekkan-Kenkyu Center. At NIRS, the National Nakano Hospital and at Kyoto University, production of radioisotopes was begun in March-1976, April-1979, and March-1982, respectively. The cyclotrons, which can ac-

celerate protons up to 10–16 MeV, were introduced at the hospitals with the aim of producing short-life radioisotopes and also to study positron nuclear medicine. Microcomputers are being effectively used with these small cyclotrons and have helped to simplify their operation and maintenance, as well as directing the automatic processing systems for production of radioactive pharmaceuticals. For the radiopharmaceuticals labeled with ^{11}C (^{11}CO , $^{11}\text{CO}_2$, $^{11}\text{CH}_3\text{I}$, H^{11}CN), ^{13}N (^{13}N , ^{13}NH), ^{15}O (^{15}O , C^{15}O_2) or ^{18}F ($^{18}\text{F}_2$, H^{18}F), automatic processing systems have already been developed and are now in use.

The equipment for positron computerized tomography (Positron-CT) has been used for diagnostic purposes in detecting diseases of the brain or other organs with physiological disturbances with the aid of positron emitting radiopharmaceuticals (Endo *et al.*, 1982).

3-3 High LET Radiation Therapy

Fast neutron therapy has been favored because of its radiobiological features of high LET radiation, i.e. a low oxygen enhancement ratio and reduced repair capability of the irradiated cells. Whereas, it is also known that the potentially lethal damage of the cells irradiated during Go stage will be enhanced when high LET radiation is applied. Hence, it follows that tumors with hypoxic cells or those characterized by rapid repair from radiation damage may be more effectively controlled by applying fast neutrons than the use of photon beams, but that complications for normal tissues following fast neutron therapy will be more marked. Clinical trials with fast neutrons were initiated in November, 1975, at the National Institute of Radiological Sciences, Chiba, and further trials followed at the Institute of Medical Science, University of Tokyo in November, 1976. During the period from November, 1975, to December, 1981, 825 patients with locally advanced and radioresistant cancers were treated with 30 MeV (d-Be) neutrons at the NIRS; and 306 patients were treated with 14 MeV (d-Be) neutrons at IMS during a two year period (Tables 13 and 14).

In this group of clinical trials, the indication for fast neutron therapy and the complications following fast neutron irradiation were the 2 areas mainly studied. The results suggest that high LET radiation can more effectively contribute to improve the cure rate of cancers compared with conventional radiation treatment. The results suggest also that normal tissue can well tolerate fast neutrons if the treatment schedules applied are appropriate. With regard to local control of the tumor, carcinoma of the larynx and the esophagus, Pancoast tumor of the lung and

Table 13. Distribution of Patients Treated with Fast Neutrons at NIRS (Nov. 1975–Dec. 1981)

	Previously Untreated	Recurrence	Total
Head & Neck	94	40	134
Salivary gland	14	5	19
Thyroid gland	2	3	5
Fixed lymph node	24	—	24
Lung	58	2	60
Esophagus	82	7	89
Stomach	9	1	10
Colon & Rectum	3	4	7
Pancreas	10	—	10
Female gynecology	128	54	182
Prostatic gland	24	3	27
Urinary bladder	19	3	22
Bone	51	8	59
Melanoma	39	15	54
Soft tissue	45	23	68
Brain	24	2	26
Breast	2	4	6
Skin	5	2	7
Chordoma	8	—	8
Others	2	6	8
Total	631 (76.4%)	194	825

Table 14. Results of Fast Neutron Therapy for Advanced Malignant Diseases (Nov. 1975–Dec. 1980, NIRS)

Previously Untreated Cases	Complete Regression	Complications	
		Moderate	Severe
340	201 (59.1%)	66 (19.4%)	32 (9.4%)

#: Excluding the cases treated with pre-postoperative irradiation and with recurrent tumor.
(Analyzed at Dec. 1981)

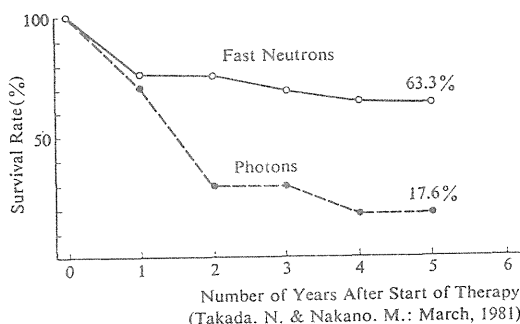


Fig. 2. Cumulative Survival Rate of Patients Suffering from Osteosarcoma Treated with Either Fast Neutrons or Photons.

osteosarcoma were considered suitable for application of fast neutron therapy (Fig. 2). For advanced carcinoma of the uterine cervix and the tongue,

brachytherapy was necessarily applied, because the tumors were hardly considered able to be controlled by external radiation therapy alone, even when the fast neutron beam become available. On the other hand, further studies are necessary to evaluate the effect of fast neutrons on glioblastoma multiforme, especially with regard to treatment policies and complications. In cases where tumor cells spread superficially to the skin, it has been suggested that malignant melanoma could be controlled by a fast neutron beam alone, while a combination of fast neutron beam and surgery is indispensable to manage such radioresistant tumors where the cells have infiltrated deeply into subcutaneous tissues. It has been concluded that the usefulness of high LET radiation in radiation therapy can be more definitely enhanced if high LET radiation with a better depth-dose distribution becomes available.

ACKNOWLEDGEMENT

The author appreciates all the researchers who contributed to this work and Mrs. Joshima in preparing the manuscript.

REFERENCES

- 1) Abe, M., Takahashi, M., Yabumoto, E., Adachi, H., Hoshii, M. and Mori, E. 1980. Clinical experiments with intraoperative radiotherapy of locally advanced cancers. *Cancer*, 40-48.
- 2) Arai, T. 1980. Experience of radiation therapy using high dose rate intracavitary irradiation. *Jpn. Cancer Clinic.* 36: 760-766.
- 3) Asahina, K. 1982. Digital radiology using X-ray CT. NIRS-M-43, 159-170.
- 4) Endo, M., Iinuma, T., Tanaka, E. and Tateno, Y. 1982. Effect of correction function on image characteristics of Positronica. *Eur. J. Nuc. Med.* 7: 130-136.
- 5) Endo, M., Nakamura, Y., Murakami, Y. *et al.* 1982. Patient beam positioning system using CT images. *Phys. Med. Biol.* 301-305.
- 6) Horiba, I. 1982. Problems for digital X-ray imaging. Proceedings of the Symposium on Imaging Technology for Radiology. NIRS-M-43, 142-158.
- 7) Nakamura, Y.: Personal communication.
- 8) Statistics for use of radionuclides in nuclear medicine: Isotope News, 1981. No. 327: 37-40.

高 LET 放射線の感受性と修復

Cellular radiobiological properties of high-LET radiations

大原 弘*

1. 高 LET 線の物理学的特性と医生物学への利用

放射線を利用して癌のような人体の局所的疾病を治療するには、病巣部の効果的破壊と同時に、隣接する正常組織部の機能保護という、二つの背反的課題を克服する必要がある。最近、原子核物理学の発展と大型加速器建設技術の進歩により、種々の特異性をもった放射線が生物学に利用できるようになり、医学利用への開発が進められている。いわゆる高 LET 放射線は、古くから中性子線で代表されるようにその物理学的特性として細胞内で密度の高いイオン化を起こし、それによって引き起こされる生物効果は、X 線のような低 LET 線の約 3 倍に及ぶ。他方、陽子線に代表される粒子線は、ブラッグピーク効果という特性をもち、被照射物体における飛程の末端部にその保有するエネルギーの大部分を放出する。つまり、照射線量の大部分はその飛程末端に与えられる。その意味で重粒子線には、高 LET 特性とブラッグピーク特性の両方を兼備しているものが多いから、冒頭に掲げた放射線治療の課題を克服するには適した可能性をもっている。LET とはエネルギー付与 (Linear Energy Transfer) という物理学用語の略であるが、その値が高い放射線はそれだけ密度の高いイオン化を誘起する。放射線による生物効果は、結局のところ生体組織・細胞内で放出されるエネルギーの顕微鏡的視野における分布に依存すると考えると、放射線の LET 値と生物効果は密接な関連をもつ。

一方、この 20 年間の放射線生物学の進歩は、そ

の過程の中で X 線を中心とする低 LET 放射線に対する細胞の特徴的な反応をいくつか解明してきた。酸素効果、細胞周期依存性の感受性変動、細胞の放射線障害修復能などに関する知見は、今や低エネルギー放射線治療の障壁を実証するものであったと同時に、細胞内因性の放射線感受性を支配する要因として重要なものであった。放射線の LET 効果は、これらの事象と密接な関連をもっている。したがって、大型加速器からつくり出される新しい高 LET 粒子放射線に関する生物効果の研究は、新しい放射線治療技術の基礎をつくるばかりでなく、放射線生物学の新たな展開へのステップともなると考えてよい。

2. 細胞放射線感受性と LET

放射線に対する細胞の感受性を検討する最も手軽な方法は、増殖能を有する一定の培養細胞集団を用いて、コロニー形成法による細胞生存率—線量効果曲線 (生存率曲線) を求めるのがよい。二種の放射線による生存率曲線の比較は、ある線量域における生存率の違いが一目瞭然であるとともに、細胞感受性を支配する要因である修復能に関する変動を読みとることもできる。

図 1 は種々の放射線による哺乳類細胞の生存率曲線の形状を模式的に示したものである。曲線 A, B, C, D はそれぞれコバルト γ 線, X 線および陽子線, 中性子線および π 中間子線, 重粒子線および α 粒子線による細胞の反応を代表させたものである。また、点線 A', C', D' の曲線は、細胞が低酸素条件下で照射されたときの反応を示している。この比較から、いわゆる高 LET 放射線として知られる中性子線, π 中間子線, α および重粒子線は強い殺細胞力を持ち、比較的急峻な曲線となることがわかる。

一般に高 LET 放射線の生物効果を表現する方

*Hiroshi Ohara: 放射線医学総合研究所生理病理研究部 Division of Physiology & Pathology, National Institute of Radiological Sciences

法として、RBE 値（生物効果比）が使われるが、この値は低 LET 線による生物効果を規準にして、同じ生物効果を得るために必要な両放射線の線量比である。RBE 値は種々の観察指標により求められるが、図では曲線の勾配を示す D_0 値、曲線の肩中を示す D_q 値、および特定の生残率（図例では 10%）を得るのに必要な線量（図例では S_1 および S_2 点の横軸上で求められる値）が比較の対象とな

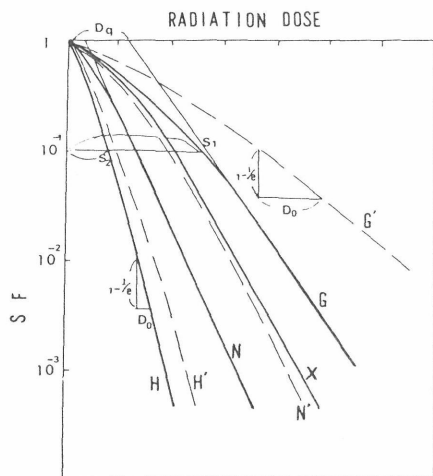


図1 種々の放射線に対する細胞生残率曲線と酸素効果による変動を示す模式図。曲線 G, X はコバルト γ 線および X 線に対する反応、曲線 N, H は中性子線および重粒子線に対する反応を示す。曲線 G' は G および X, また、N' および H' は N および H に対応する低酸素下の細胞の反応を示す。

る。一般に D_0 , D_q 値のような生残率曲線の数式表現の指標となるものでは、LET の高い放射線では高い RBE 値を示す。また、RBE 値をいろいろの生残率レベルで求めると、LET の高い放射線では生残率の高い低線量域で高く、生残率の低い高線量域で小さくなり、最終的に二つの比較する生残率曲線の勾配比 (D_0 の RBE 値) に近づいて行く。RBE 値は、特定の生物機能に関する放射線の線量効果関係が確立されれば、容易にしかも正確に求めることができる。

さて、ここでこの項の本題である細胞の感受性と LET の関係について整理されたデータのの一つを見てみよう。図2は、カリフォルニア大学のローレンスバークレー研究所で BEVATRON という重粒子線用大型加速器からつくられる種々の重粒子線治療用ビームの平均 LET 値を横軸として、また、種々の培養細胞を照射して得られた生残率 10% レベルにおける低 LET 線との RBE 値を縦軸としてプロットし、LET と細胞の感受性 (RBE 値) の関係をみたものである。RBE 値の高い領域は放射線の殺細胞力が高いことを示しているが、その領域は LET 値で 100~200 keV/ μ m の範囲であり、逆にそれ以上 LET 値が高くなっても殺細胞力は高くなり、低下する。これをオーバーキル (Overkill) と呼んでいるが、放出されたエネルギーがある一定の強さの生物効果しか起こさず、多くが無駄になっていると予想されるが、その理由は明らかでない。現在、ローレンスバークレーで利用できる重粒子線の中で Ar 線が最も

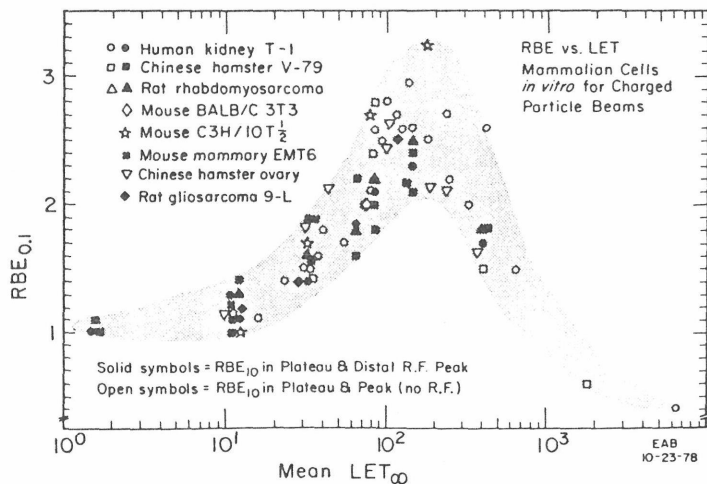


図2 8種の培養細胞に対する重粒子線の LET と 10% 生残率を与える RBE 値との相関関係 (文献 3 から転写)。

LET 効果が強く、高い RBE 値を示すが、実験治療の結果は必ずしも治療効果がよいわけではない。その理由の一つは、この粒子線のもつブラッグピーク効果に起因する生体内での線量分布の悪さと、高い LET 効果による生体組織損傷の強さにあると予想される。

3. LET 依存性を示す生物効果

前項で述べたように、放射線による細胞致死効果は LET 依存性を示す。放射線生物学で知られている生物効果の中には、このような LET 依存性をもった事象がいくつか知られている。この項で述べる酸素効果、細胞周期依存性の細胞致死効果、細胞の放射線障害修復能はいずれも LET 依存性の変動を示し、いわば高 LET 線の強い生物効果が発揮されるところでもある。

第 1 に、図 3 は酸素効果比 (OER) の LET 変化にともなう変動を示したものであるが、OXYGEN GAIN FACTOR とは、横軸に示した各放射線によって得られた OER 値ど標準放射線 (X 線) による OER との比率である。横軸に並ぶ放射線は左から右へ LET が高くなっている。OER は、図 1 に示した点線の曲線が示す D_0 値と、実線の曲線が示す D_0 値との比である。図では曲線 A' は低 LET 線、C' と D' は、中性子線および重粒子線の場合、低酸素条件下で細胞が示す生

残率曲線とみなしてよい。OER は生残率曲線の変動が大きいほど大きくなる。図 3 は種々の培養細胞で各放射線が細胞に与える OER を基にしてつくられているが、LET の高い放射線で OXYGEN GAIN FACTOR が大きいことは、高い LET をもつ放射線の OER は小さいことを示唆している。このことは図 1 の例でも説明できる。一般に細胞の OER は LET の増加とともに低くなっていく。このように、酸素効果にみられる LET 効果は、従来の低 LET 線では克服できない、癌組織の放射線抵抗性分画と目される低酸素域の細胞致死効果を高める効果が期待される。これも、放射線治療での面で、治療効果の不均一性を改善するものとなるだろう。Ne および Ar 線は、この点で最もすぐれた効果を発揮している。

第 2 に、LET 効果がみられる生物学的事象に細胞周期依存性の細胞感受性変動がある。1963 年に Terasima & Tolmach は分裂細胞の同調培養法を用いて、細胞の X 線に対する感受性は細胞周期依存性があることを実証した。この結果によれば、細胞の X 線感受性は、その細胞が位置する期相によって数倍も差があることを示唆している。この結果も、治療の実際面で治療効果の不均一性をもたらす要因として重要視された。図 4 は炭素イオン線に関する実験例であるが、点線で示される細胞の X 線に対する反応が S 期の後半にかけ

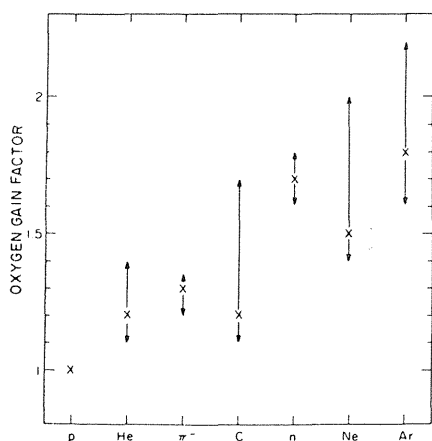


図 3 種々の放射線が示す OGF の変化。
OGF = OER_x / OER_t 。t は横軸の試験放射線 (文献 2 から転写)。

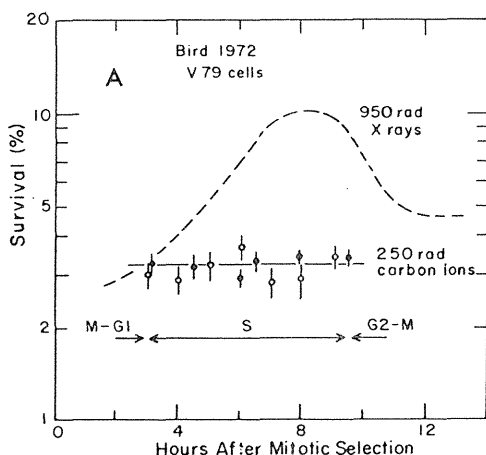


図 4 重粒子線 (炭素イオン線 LET = 190 keV/ μ m) によるチャイニーズハムスター細胞 V79 株の細胞周期依存性細胞感受性の変動 (文献 2 から転写)。

て放射線抵抗性となるのに、細胞の重粒子線に対する反応はS期を通じて一定で、細胞周期依存性は打ち消されている。しかし、炭素イオンより低いLETを示す中性子線、 π 中間子線や、逆にLETの高すぎる酸素イオン重粒子線の場合は、S期後半の抵抗性ピークはX線のそれより低くなるが、全く細胞周期依存性が消失することはない。このようにLET効果は、低LET放射線では克服できない細胞周期依存性の感受性変動を均一化する方向に作用する。この性質も高LET放射線の治療用ビームとしての有用性である。

第3に、LET効果が大きな影響を細胞に与えるものとして、細胞の放射線障害修復能に対する効果が挙げられる。哺乳類細胞で放射線障害修復能を初めて実験的に証明したのはElkind & Sutton (1963)で、彼らはこれを二分割照射法を用いて検定した。この方法で検定される細胞の障害修復能は亜致死障害修復(SLD repair)と呼ばれ、生残率曲線の最初に表われる緩傾斜部(肩)の存在理由として説明されている。最近の研究ではこの曲線の肩の部分の解釈にElkindの説明と

異なる解釈がいくつかあるが、SLD修復の臨床治療に与えた意義は放射線治療が分割照射を採用している以上大きなものであった。SLD修復に次いで細胞には潜在的修復能(PLD repair)があることが証明された。最近では癌細胞の放射線抵抗性に関してPLD修復が大きく関与していることが知られてきたが、いずれの修復能に関しても高LET放射線の効果は抑制的に働くことが種々の放射線で知られている。

ここで三たび図1を参照していただくと、高LET線による細胞の生残率曲線は、肩の部分小さくなり(D_0 値の減少)、LET値が図2のRBE値がピークを示す領域に至ると、生残率曲線はほとんどシングルヒット型に近づいていく。また、曲線の勾配(D_0 値)も小さくなっている。現在までの放射線生物学研究の結果からみれば、肩の部分は細胞の放射線障害修復能の許容量を示唆するものと解釈され、急峻な勾配をみせるシングルヒット型の反応は、細胞の修復能として知られるSLDおよびPLD修復能を細胞が失なった極限の型としてみることができる。一定の細胞系でLET

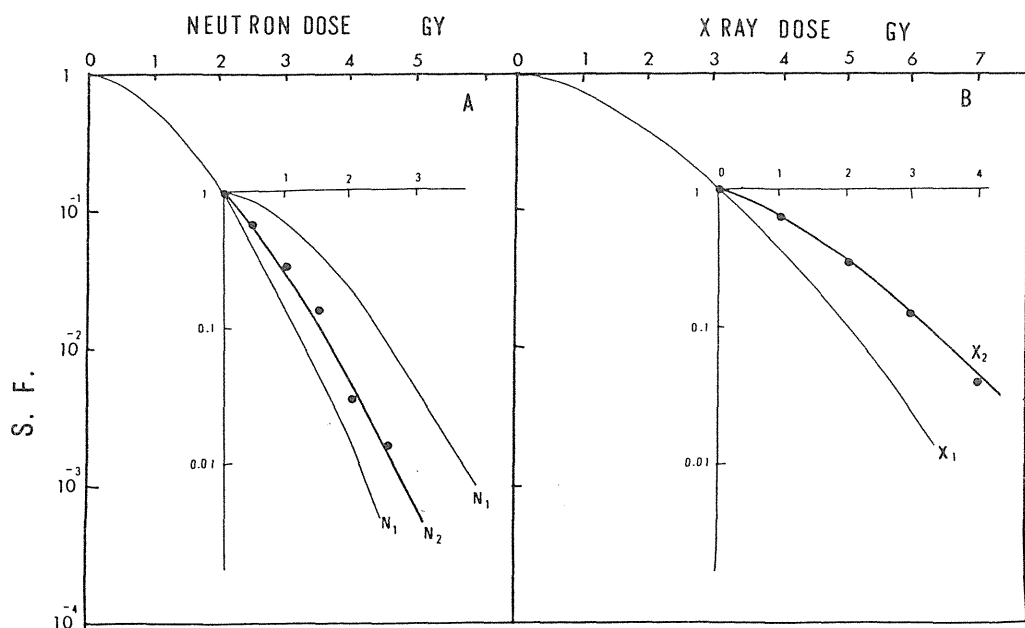


図5 中性子線によるSLD修復能に対する効果。 C_3H マウス口腔扁平上皮癌培養細胞。修復時間は3時間。A: 中性子線二分割照射, B: X線二分割照射。 X_1 , N_1 はそれぞれ1回照射による生残率曲線を表わす。 X_2 , N_2 は第2照射に対する線量効果反応を示す(大原, 1982)。

の高い放射線によって得られる生残率曲線がシングルヒット型に近づくのは、その放射線が細胞の修復能を破壊し、修復能が働かなくなるためと考えられる。

図5は、二分割照射法を用いたとき、第2照射線量をいろいろに変えて細胞生残率の線量効果反応をみて、細胞のSLD修復能を検定した実験結果である。この実験の要点は、第1照射に一定線量を与えて、適当で修復に充分必要な休止期間をおけば、細胞はSLDを修復して、第2照射に対する反応は単一照射によって得られる生残率曲線をほぼ再現するものとなる。もし修復が休止期間に充分に完了しないときは、その反応曲線はもっと急峻なものとなり、修復が完全に抑制されて起こらないとすると、その反応は図でA, B各部の N_1 および X_1 の曲線に沿って起こることになる。図5の実験結果は、放医研サイクロトロンの中陽子線30MeVをベリリウムに照射して得られる速中性子線のマウス扁平上皮癌培養細胞における修復能を、上記の原理と実験法で調べた結果である。A部の中性子線二分割照射では、3時間の修復時間を与えても細胞の反応(N_2 曲線)は N_1 曲線の再現とはならないことを示している。つまり、この中性子線は、細胞の修復能を効率低く抑制していることになる。それに反して、B部のX線二分割照射の実験は、同じ修復時間で曲線 X_2 は X_1 の再現をみせている。つまり、修復は完全に働いたと解釈される。細胞修復能の検定はElkind型回復曲線を求めてもよいし、PLD修復の検定法にのっとり試験放射線の効果を調べてもよいが、いずれにしても、細胞の修復はLETに依存して、RBEの高い領域では効率が悪く、細胞の修復能は高LET線によって破壊されるものと予想される。

4. 高LET放射線生物学展望

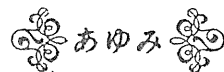
高LET放射線の特徴は、そのLET特性による生物効果である。種々のLET値をもつ放射線を、より狭いLETスペクトルをもつ単一エネルギーの型で利用できれば、生体物質への放射エネルギー付与、イオン化など、放射線障害の初期過程に関する知見がより明確化されることになる。それによってもって得られる生物学的効果に関する知見は、細胞の感受性に関してその概念を拡張し、一

層明確なものに発展して行くだらう。少なくとも現在までの高LET放射線による生物効果の研究が、従来の低LET放射線によって得られた基本的な生物学的事実に関して注目すべき著しい変化をもたらしたのは事実である。しかし、現在利用できる大型加速器からの放射線は、まだ幅広いLETスペクトルをもつ混合放射線である。

次いで生物学研究に有用と思われる放射線の物理学的特性に、粒子線のもつブラッグピーク効果がある。この特性はいまや新しい放射線治療の大きな利点の一つであるが、このような特性が今後の技術開発により利用できるようになると、細胞や生体内の重要な標的を特異的に不活化できる可能性が生じてくる。このような放射線ビームによる顕微解剖技術が可能になれば、生物の放射線の感受性に関する標的容量や生体機能不活化に関する知識は拡大し、明確化する。これは生物学ばかりでなく、放射線医学とその治療技術に重要なものとなる。この20年間に高LETならびに粒子線の生物効果に関する知識は大きく広がったが、それは放射線の医学利用開発に熱心な物理学者や医学者の努力に負うところが多い。しかし、その特異性から予想される可能性を実証して医学にその実現の根拠を与えてきたのは、生物学者の努力であろう。その中で培養細胞による研究は、基本的な生物事象の解明に、また放射線の物理学特性を裏付ける生物学的性能評価に正確な情報を提供することに、大きな役割を担ってきた。今後もこの役割は重要であり、欠くことのできないものとなる。

文 献

- 1) International J. Radiation Oncology, Biology, Physics, **3**, 1-423, 1977
- 2) Radiobiology for the Radiologist by E.J. Hall, Harper & Row, New York, 1978
- 3) Biological and Medical Research with Accelerated Heavy Ions at the BEVALAC, Pirruccello, M.C. & Tobias, C.A., editors, Lawrence Berkeley Laboratory Report-LBL-11220, November 1980
- 4) Heavy Particle Radiotherapy by M.R. Raju, Academic Press, New York, 1980
- 5) International J. Radiation Oncology, Biology, Physics, **8**, No. 2, December, 2041-2207, 1982
- 6) Ohara, H. & Majima, H.: 投稿中



精神神経疾患へのポジトロン CT の応用*

児玉和宏 館野之男 穴戸文男

精神神経疾患へのポジトロン CT の応用に関する報告を紹介し、従来の脳循環・代謝の研究および XCT 所見とポジトロン CT 所見との比較を行った。現状では、生理学的研究、クロールプロマジンの脳内分布、およびハンチントン舞蹈病、痴呆、てんかん、精神分裂病の患者における脳血流量、糖消費量、酸素消費量の研究が行われており、新知見も報告されている。解決すべき問題も多いが、ポジトロン CT は臨床医学に大きく貢献するであろう。

はじめに

ポジトロン放出核種の生産や計測に関する技術および画像処理技術などの進歩により、ポジトロン CT (PCT) が実用化の域に近づくにつれ、中枢神経系の診断への応用が注目を浴びるようになってきた。とくに脳血管障害の診断においては、臨床的価値の高い診断法として認識されつつある¹⁻⁶⁾。

一方、精神神経学領域においても、生化学的情報を非侵襲的に知ることができるとされる PCT が注目を浴びるようになってきている。

PCT イメージングの特徴とその装置の開発と現状についてはすでに本誌で紹介されている⁶⁾ので、ここでは精神神経学領域に対して PCT の臨床利用の現状について紹介したい。PCT は脳の代謝や循環の計測に威力を発揮すると考えられているが、従来から行われていた全脳の代謝・循環の計測法を用いた研究、¹³³Xe による二次元的な循環の計測法を用いた研究（これらの特色を表1にまとめた）、あるいは、X線 CT (XCT) を用いた研究などとの比較を行いながら話を進めていく。

1. クロールプロマジン (CPZ) の脳内分布

Comar ら^{7,8)}は、¹¹C-CPZ を分裂病患者に静注（5～10 mCi, 平均 6.75 mCi; CPZ の量に換算して 0.1 から 0.2 μ M に相当）し、CPZ の脳内分布と kinetics を

in vivo で評価しようと試みた。PCT 検査前の数カ月間は、神経遮断薬が投与されなかった。

取込みカーブは迅速な脳への取込みを示し、その後5～10分で一定となる（平均した%注入量は $6.04 \pm 1.6\%$ ）。一方、血中の放射活性は注射後数分下降し、その後わずかに上昇する。ガンマカメラで得られた brain activity image は、脳組織において相対的に均等な分布を示したが、患者によって kinetics が脳の各領域でわずかに異なっており、一定のパターンは確立されなかった。取込みカーブにみられる迅速な取込みと、それに続く緩徐な増加と plateau は、検査時間内の血液脳関門の高い透過性と緩徐な大脳の代謝を指摘しているの、断層撮影のイメージを脳血流分布という点で解釈する傾向がある。PCT で観察された ¹¹C-CPZ の脳内分布が灰白質にあることが示され、尾状核、被殻、視床のような構造が同定されたが、正常被検者の結果が欠けているので、標準に対する比較ができない。灰白質における標識薬剤の相対的に均等な分布は、特殊な receptor binding を直接観察することを妨げる。

したがって、PCT の空間解像力が改善され、かつ、CPZ よりもっと適切な、特異的な ligand が開発されれば、脳の特殊な部位に局在する神経伝達物質受容体が視覚化される可能性がある。

* On the application of positron computed tomography to neuro-psychiatric diseases

KODAMA, Kazuhiro: Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, University of Chiba 千葉大学医学部神経精神医学教室

TATENO, Yukio: National Institute of Radiological Sciences 放射線医学総合研究所

SHISHIDO, Fumio: Research Institute of Brain & Blood Vessels, Akita 秋田県立脳血管研究センター

表1 N_2O 法および多数のシンチレーション検出器を使った ^{133}Xe クリアランス法の特徴

N_2O 法	<ul style="list-style-type: none"> ○全脳平均循環測定, 定量的, 侵襲的 ○脳全体での脳血流量を10分間の平均値としてのみしかとらえず, 急速に変動する脳循環の測定は不可能
多数のシンチレーション検出器を使った ^{133}Xe 内頸動脈注入法	<ul style="list-style-type: none"> ○局所脳循環測定 (内頸動脈領域) ○測定精度, 再現性が優れている ○二次元的 ○侵襲的 ○連続測定不可, 一時に1つの半球のみ ○椎骨動脈領域の測定不可 ○おもに脳表層部の現象をとらえている
多数のシンチレーション検出器を使った ^{133}Xe 吸入法・静注法	<ul style="list-style-type: none"> ○局所脳循環測定 ○非侵襲的 ○二次元的 ○同時に両側大脳半球の測定が可能 ○椎骨動脈領域の測定可能 ○測定精度は ^{133}Xe 動注法に比べて劣る ○おもに脳表層部の現象をとらえている

2. ハンチントン舞踏病

ハンチントン舞踏病では, 神経病理学的には肉眼的に線条体 (尾状核, 被殻) の萎縮が認められるが, 神経伝達物質の研究も進み, GABA とその合成酵素の低下が線条体-黒質路で認められる⁹⁾. また, ドーパミンの役割も考えられており¹⁰⁾, さらに substance P が黒質と淡蒼球で減少していることも発見されている^{11,12)}. XCT では, 尾状核の萎縮が示されている¹³⁾.

Kuhl ら¹⁴⁾は, 13人のハンチントン舞踏病患者を対象として, ^{18}F FDG を使用した PCT によって局所ブドウ糖代謝を調べ, 同時に XCT を施行して, 尾状核と大脳皮質の萎縮の程度を検討している. XCT では, すべての患者が尾状核の萎縮を示しているわけではなかったが, ブドウ糖の代謝はほとんどすべての患者において線条体で著しく低下していた. 舞踏病アテトーゼや痴呆の重症度は罹病期間と相関を示したが, ブドウ糖代謝とは相関を示さなかった. また, 線条体におけるブドウ糖代謝の低下が症状に先行し現われるか否かを知るために, ハンチントン病に対してリスクの高い被検者を検査することが重要であろうと述べている.

放医研では東大精神科と共同で, 発端者以後4代にわたり, 計10名でハンチントン病を発症しているという家系をもつ1例を対象として, ^{18}F FDG, $^{13}NH_3$ を用いた PCT を施行している^{15,16)}. ^{18}F FDG のイメージでは線条体領

域および前頭頭頂領域に著明な集積低下を認めたが, $^{13}NH_3$ の集積低下は ^{18}F FDG よりも軽度であった. つまり, 灌流されるべき脳組織は存在しているにもかかわらず, 神経細胞の糖代謝が低下していると推測可能なデータであった.

以上のように, PCT を用いることにより, これまで神経病理学的にしか知ることのできなかった情報が, 非侵襲的に得ることができるという点で PCT は画期的な計測法と考えられる. また, ハンチントン病の発症の予測の可能性も示唆されており, 今後重要な検査法となっていくものと考えられる.

3. 痴呆

痴呆をきたす疾患は多いが, 脳循環・代謝に関する研究では, Frackowiak ら¹⁷⁾は, 平均脳血流量 (CBF) の低下, 平均脳酸素消費量 ($CMRO_2$) の低下, 痴呆の程度に大まかに比例した平均脳酸素摂取率の減少, などが共通した所見であるとしている (表2). Hachinski ら¹⁹⁾, Yamaguchi ら²⁰⁾は変性型痴呆と血管型痴呆とを鑑別している.

Frackowiak ら¹⁷⁾は, $C^{15}O_2$, $^{15}O_2$ の吸入と PCT により, 痴呆患者の CBF, OER (oxygen extraction ratio), $CMRO_2$ を測定した. まず, 虚血スコア²⁶⁾, XCT, 臨床検査によって, 22人の痴呆患者を変性群 (アルツハイマー病, ビンズワンガー病), 血管群 (多発性

表2 痴呆の脳循環の研究

研究者	Simard ら (1971) ⁽⁸⁾	Hachinski ら (1975) ⁽¹⁹⁾	Yamaguchi ら (1980) ⁽²⁰⁾	Gustafson ら (1974) ⁽²¹⁾	Hagberg ら (1976) ⁽²²⁾	Stigsby ら (1981) ⁽²³⁾
方法	¹³³ Xe 動注法 35個のシンチレーション検出器・初期相傾斜解析法	¹³³ Xe 動注法 15個のシンチレーション検出器・2コンパートメント法	¹³³ Xe の吸入法 16個のシンチレーション検出器・2コンパートメント法	¹³³ Xe 動注法 8または32個のシンチレーション検出器・2コンパートメント法	¹³³ Xe 動注法 8または32個のシンチレーション検出器・2コンパートメント法	¹³³ Xe 動注法 8または32個のシンチレーション検出器・2コンパートメント法
対象	24人の無選択の痴呆患者（初老期13人、老年2人、コルサコフ4人など）	24人の痴呆患者 ischemic score で2群（多発梗塞型 MI, 一過性変性型 PD）	60人の痴呆患者（アルツハイマー, 多発梗塞 MI, ウェルニッケ, など）	50人の初老期痴呆の患者	55人の初老期痴呆の患者	9人のアルツハイマー, 4人のビッカの患者
結果	CBF は初老期, 老年痴呆で低下, 痴呆の程度と相関あり。コルサコフでは正常 rCBF は患者の 1/3 で低下, 前頭側頭領域で優勢 血管反応性は正常	CBF は PD では正常, MI で低下, 痴呆の程度との相関は MI ではあるが PD ではない, 血管反応性は両群とも正常	アルツハイマーでは F ₁ が両側かつ対称性に低下, CT の萎縮, 痴呆の程度と相関 MI では両側半球 F ₁ がまだらに低下 血管運動性はアルツハイマーでは正常, MI では低下	痴呆がもつとも重い患者では後側頭, 後頭-頭頂領域で rCBF が低下, 灰白質の相対的重量 (g%) も低下, パラノイド症状をもつ患者では rCBF は前頭部で高く, 後側頭領域で低い	CBF の低下と認知障害の程度とが比例, rCBF の異常とその領域に相関ある認知機能との相関	アルツハイマーでは EEG 徐波化, ビッカでは EEG 周波数は頂-後頭で保たれている, 局所 EEG 平均周波数は対応する CBF と有意に相関
コメント	痴呆は脳卒中や一過性発作による	Simard らの結果と反対	Simard らの結果と類似	rCBF によって定量化された局所脳機能障害と痴呆症状との関係	特殊な rCBF の型と異なった認知障害との関係	rCBF, EEG との関係より, アルツハイマーとビッカとは異なる病態生理をもつといえよう

表3 てんかんの脳循環・代謝の研究

研究者	Meyer ら (1966) ²⁷⁾	Hougaard ら (1976) ²⁸⁾	Lavy ら (1976) ²⁹⁾	Sakai ら (1978) ³⁰⁾
方 法	N ₂ O 法	¹³³ Xe 動注法 254 個の検出器をもつガンマカメラによる	¹³³ Xe 動注法 12~20個のシンチレーション検出器	¹³³ Xe 吸入法 16個のシンチレーション検出器、2コンパートメント法
対 象	11人のてんかん患者（大発作、小発作はか）	10人の焦点性皮質てんかんの患者	11人の部分てんかんの患者（一側性の脳波異常）	20人の部分発作の患者 4人の欠伸発作の患者 9人の全般発作の患者
結 果	CBF が大発作中に増加。 CMRO ₂ と CO ₂ 生産の増加は全般発作中にもっとも顕著で、小発作中にもっとも小さかった	発作中、発作活動に関係する領域で rCBF の増加 間歇期、焦点を含む領域で rCBF の増加	間歇期、平均 CBF に比べて有意に低い CBF を示す領域があった。この部位は部分発作の臨床型、EEG の異常のある部位と相関	部分発作の患者のうち11人では定常状態で、脳波上焦点のある領域で rCBF が増加。残りの9人では、賦活により疑わしい焦点で rCBF が増加。欠伸発作中、両半球のいたるところで CBF の増加
コメン ト		rCBF 法によるてんかん焦点の局在は脳波による局在より正確	部分発作のてんかん焦点は、rCBF の異常な減少を示す領域内に局在するかもしれない。Hougaard らの結果と逆	Hougaard らの結果と類似

梗塞)に分類し、さらに痴呆スケール²⁶⁾、情報・記憶・集中テスト¹⁷⁾、局所機能スコア¹⁷⁾を組み合わせた“組合せ痴呆スコア”で痴呆の程度を痴呆化、重度痴呆化に分けた。コントロールには14人の正常ボランティアを選んだ。痴呆患者では CBF と CMRO₂ の減少、および rCBF (局所脳血流量)、rCMRO₂ (局所脳酸素消費量)の減少が平行してみられ、これらの低下は痴呆が重症であるほど大きかった。もし慢性的に脳血流量が低下しており、二次的に酸素消費率が減少するならば、すくなくとも疾患の初期には oxygen extraction の増加が見込まれるのであるが、この研究では、OER の増加は血管群および変性群においてもみられず、それゆえに慢性虚血性脳症候群の存在を支持する証拠はないとしている。CMRO₂ の焦点性の異常は両群で証明された。重症変性群では、前頭部と頭頂部で CMRO₂ が著明に低下しており、一般に前頭部の代謝低下パターンは変性群に特徴的であった。血管群では頭頂部の CMRO₂ の低下が著明であった。

Farkas ら²⁴⁾は、アルツハイマー病の患者を対象として、¹⁸FDG を使って行った PCT により、ブドウ糖代

謝率 (CMRglc) が年齢をマッチングさせたコントロールに比べてアルツハイマー病では有意に低く、その低下が認知障害の程度と有意に相関したという。彼らは、行動や認知と関連する脳の機能的活動の分布が PCT と ¹⁸FDG により前進することを期待している。

Ferris ら²⁵⁾は、初老期痴呆の患者（アルツハイマー病、多発性梗塞性痴呆、抑うつ状態の老齢の患者を含んでいる）を対象として、¹⁸FDG を糖代謝のトレーサーとした PCT を行った。アルツハイマー病の患者は、年齢をマッチングさせたコントロールに比べて糖代謝の著明な低下 (35~45%) を示し、この低下の程度は認知障害と非常に関連していたという。この所見は Farkas らの結果を支持するものである。

以上のように、痴呆患者への PCT の応用の結果は、従来の痴呆患者の脳循環の研究における矛盾した所見に結着をつけるまでには至っていない。今後の研究課題であらう。

4. てんかん

N₂O 法、¹³³Xe 内頸動脈注入法・吸入法による、てん

かん患者の脳循環・代謝の研究を表3にまとめた。

一方、XCTとてんかんの関係では、石田ら³¹⁾はXCT陽性所見をてんかん患者の68.5%に認め、そのうち大脳萎縮がもっとも多いというデータを示している。痙攣の予後のよい例ほど萎縮病変がないか、あっても軽度であり、臨床治療上の有力な指針となるとしている。Gastautら³²⁾はXCTをてんかんの診断に導入したところ、器質的病巣の発見率が上昇したという。

このように、機能変化を検出する脳波と、形態変化を検出するXCTとの組合せにより、てんかんの診断がより確実になるわけであるが、脳内てんかん源性焦点の確認は視覚的にとらえられるまでに至っていないのが問題点であった³³⁾。この点からPCTに期待が集まったわけである。

Kuhlら³⁴⁾は、¹⁸FDGを局所ブドウ糖消費量(LCMRglc)の指標とし、¹⁵NH₃を相対的灌流の指標として、部分てんかんの17人の患者にPCTおよびXCTを施行し、同時に脳波のモニターを行い、その結果を報告している。患者は脳波所見によって4つのサブグループ(一側焦点性；両側焦点性；一側汎性または多焦点性；両側汎性または多焦点性)に分けられた。

発作間歇期におけるPCT所見では、脳波上一側性に局在のある患者の、反対側半球における¹⁵N、¹⁸F、CMRglcの分布は正常コントロールの分布に似ていた。もっとも重要な所見は、脳波上焦点性あるいは一側性に異常のあった15人の患者のうち12人で、脳波の局在と解剖学的に相関のあるブドウ糖低代謝($D_{MR} = -14\% \sim -58\%$)と低灌流($D_{N-13} = -6\% \sim -22\%$)の領域を示したことである(D_{MR} 、 D_{N-13} ：選択領域と、それに対応する反対側の領域の間の、LCMRglc、¹⁵N濃度の平均値に対するpercentage differenceを表わす)。これらの領域はXCTでは異常所見はない。4人の患者では繰り返し検査され、 D_{MR} と D_{N-13} の減少の分布と程度に変化はなく、発作間歇期における局在化した機能低下は、XCTで検出できない脳損傷を表わすとしている。XCTでは5人に萎縮性変化がみられただけで、石田ら³¹⁾、Gastautら³²⁾の報告とは対照的であった。発作間歇期の¹⁸FDG-PCTは大脳の機能障害に対して、XCTより鋭敏な指標であるという。前側頭葉切除術を行った6人のうち5人では、低代謝域として病理学的に確認された病巣を発見し、その病巣部位の除去によって著しい臨床上の改善をみたと報告している。

一方発作時には、発作間歇期で低代謝、低灌流を示したてんかん性焦点で、代謝と灌流が著しい増加を示した($D_{MR} = +82\% \sim +130\%$ 、 $D_{N-13} = +26\% \sim +42\%$)。

灌流増加を示した領域は代謝増加を示した領域より小さい。このことから、¹⁵NH₃は発作焦点で起こった局所脳血流量の増加を過少評価するので、定量化にはよい指標とはいえず、代謝におけるトレーサーとしては¹⁸FDGの方が好ましいとしている。発作状態を二度研究された1人の患者は、1回目の発作では、焦点周囲の皮質は正常の糖消費量と中程度の灌流増加を示した。ところが、2回目の発作では、隣接の皮質では代謝も灌流も明らかな減少を示した。この現象は周囲抑制(surround inhibition)³⁵⁾をとらえたものと考えているようである。

以上のように、PCT法は部分てんかんの患者の発作間歇期と発作時に関係する、代謝と灌流の特徴的な局所変化を把握することができた。また、前側頭葉切除術が考慮されている患者の責任病巣を位置づけることが可能であった。また、PCT法はsurround inhibitionを視覚化することが可能であり、ヒトにおけるてんかんの基礎メカニズムの解明にも有力な武器となるのではないかと期待される。

放医研でもてんかんの症例について検討を加えている。発作間歇期の症例のみであるが、焦点と考えられる部位の著しい糖代謝の低下が認められている³⁶⁾。

5. 精神分裂病

精神分裂病(以下たんに分裂病とする)という名称は、原因の異なるいくつかの疾患の総称である可能性がある。分裂病研究において分類・診断のために、最近ではアメリカを中心として、精神医学研究用診断マニュアル(RDC)^{37,38)}、精神障害の診断と統計のためのマニュアル第3版(DSM-III)³⁹⁾が頻用される傾向にあり、対象とする患者群の均質性を保つためにも、今後もこの傾向が続くと思われる。

従来の分裂病患者の脳循環・代謝に関する研究を表4にまとめた。ちなみに、うつ病と比べると、Mathewら⁴⁷⁾は¹³³Xe吸入法を使って、RDCに従って定型うつ病(major depressive disorder)と診断された患者の脳血流量を調べたところ、左半球で灰白質血流量が低かったという。表4からわかるように、最近の分裂病患者の脳血流量の研究においてはhypofrontality説がもっとも強調されているといえる。

分裂病患者のXCTの所見については、1976年ころから多数の研究がある。挾間ら⁴⁸⁾によると、いずれの報告においても、脳溝開大あるいは脳室拡大が対象群に比較して有意に認められているという。Crow⁴⁹⁾、Andreasenら⁵⁰⁾は、脳室拡大のある分裂病患者と陰性症状、脳室の小さい患者と陽性症状との関連を指摘している。結局、分

表 4 分裂病の脳循環・代謝の研究

研究者	Kettyら (1948) ⁽⁴⁰⁾	Hoyer (1975) ⁽⁴¹⁾	Ingvar ら (1974) ⁽⁴²⁾	Franzén ら (1975) ⁽⁴³⁾	Jacqy ら (1976) ⁽⁴⁵⁾	Mathew (1981) ⁽⁴⁶⁾
力 法	N ₂ O 法	N ₂ O 法	¹³³ Xe 動注法 每位半球に32個の検出器、計算は2コンパートメント法	¹³³ Xe 動注法 (Ingvar らと同じ)	rheoencephalography (脳内の血流の搏動に伴って変化するインピーダンスの変化を指標)	¹³³ Xe 吸入法 (16 個の検出器、計算は2コンパートメント法による)
対 象	22人の分裂病患者(緊張型、単純型、妄想型、破瓜型)	55人の分裂病患者を3型に分けた(平均年齢32歳) ①生産型分裂病(幻覚、緊張、病的興奮、昏迷) ②パラノイアおよび単純型分裂病 ③非生産型分裂病(分裂病性欠陥および破瓜病)	20人の慢性分裂病患者 11人の若年群(平均年齢25歳) 9人の老年群(平均年齢61歳) (高度に病果化) Rockland-Pollin Scale ⁽⁴⁴⁾ による精神症状の程度の評価	31人の慢性分裂病患者 11人の若年群(平均年齢25歳) 20人の老年群(平均年齢64歳、女61歳) 10人のアルコーロール患者がコントロール Rockland-pollin Scale を使用	30人の分裂病患者(平均年齢32歳) (DSM-II による重型分類) 20人のコントロール病、アルコーロール症の患者(平均年齢39歳)	6人の分裂病患者(RDC で慢性型) (平均年齢39.66±12.2歳) コントロールは6人の健康なボランティア
結 果	CBF、酸素消費量とも正常コントロールと差がない、患者を分けても有意な差はない	①生産型分裂病ではCBF、酸素消費量、糖消費量が増加 ②パラノイアおよび単純型分裂病では、CBF、酸素消費量、糖消費量は正常範囲内 ③非生産型分裂病では、上記2型および正常コントロールに比べ、CBF、酸素消費量、糖消費量有意に減少	両群とも平均 rCBF は正常だが R-P scale との間で有意な相関あり(精神症状のつきりしている者ほど平均 rCBF が高い)。rCBF は老年群では前頭部で低く、後頭-側頭領域で高い(R-P scale と相関)。若年群では前頭部では高血流パターン	平均半球血流量は正常、rCBF は前頭部および prerolandic region で低く、後頭中心領域で高く、年齢との相関はないが、R-P scale との相関あり	平均半球血流量は正常、rCBF は前頭部で低く、年長の者ほどコントロール群では、テレストの傾向により、前頭部で血流が増加し、電気刺激により前中心領域で血流が増加する。分裂病群では、テレストの説明により前頭部で血流が増加するが、コントロール群よりわずかに増える。電気刺激により側頭頂領域の血流が増加する	分裂病患者では、コントロール群に比べて蛋白質の平均局所血流量が低下、その相異は右半球でのみ有意
コ メ ン ト		精神症状と循環・代謝所見との相関(Ingvar, Franzén らの所見と一致)。生産型分裂病の所見は、生体アミンの代謝障害によるか、非生産型分裂病の所見は、痴呆の患者の所見と類似している	慢性分裂病と前頭葉病巣による症状との類似性(hypofrontality)。hypofrontality は加齢では説明できない、向精神薬の影響の分析は難しい	hypofrontality は年齢、身体的要因、向精神薬投与では説明できない、rCBF が前頭部で低い者は hypointentional であり、後中心領域で高いものは hypergnostic である、medio-thalamic fronto-cortical projection system の欠陥か	向精神薬が血流パターンの変化を説明するものではない、DSM-II の分類と相関はみられない、前頭皮質を賦活する投与剤の障害か	Hoyer らの非生産型分裂病の結果と一致するか

裂病だけに特異的といえるような XCT 所見は発見されていない。なお、ここで取り上げた以外の分裂病患者の XCT 所見については、森の総説に詳しい⁵¹⁾。

Widén ら^{52,53)}は、¹¹C-グルコースを使った PCT によって、分裂病患者 (RDC で診断された) の局所脳糖代謝を調べたところ、CMR-グルコース比 (前頭葉/側頭葉の比) が 2 人の正常コントロールに比べて有意に低かったという (コントロールでは 1.15 と 1.32; 分裂病患者では平均 0.95, 0.78~1.12 の範囲)。¹¹C のカウントによる前頭葉/側頭葉の比も、正常コントロールに比べて有意に低かった。

Farkas ら⁵⁴⁾は、欠陥状態にある古典的な (クレペリン型の) 分裂病患者を対象にして、閉眼・安静状態で ¹⁸FDG-PCT を施行した。分裂病患者では、中心溝後方のすべての領域を囲む大きな関連領域に比べて、前頭葉は正常者より有意に低い糖代謝率を示したという。分裂病の欠陥状態にある群でみられる陰性症状と認知障害は、おそらく局所的な生化学的・地誌的变化に関連した、前頭連合皮質における神経細胞の機能の低下につながるかもしれないと指摘している。

Buchsbaum ら^{55,56)}は、¹⁸FDG-PCT によって、局所脳糖代謝率を測定し、同時に脳波の周波数を調べた。¹⁸FDG の取込みは、正常コントロールの hyperfrontality に対し、分裂病患者では hypofrontality を示し、後頭領域で高かったという。また、検査中に幻聴のあった 1 人の患者では、左の上側頭聴覚領野の糖消費量が上昇していたが、右の側頭葉では上昇していなかった。正常コントロールは、脳波上 α 波は正常な後頭優位を示した。一方、分裂病患者では後頭優位ではあるが、 α 波の振幅が半分以下であり、これはおそらく後頭領域での高い糖消費量と α -blocking によるとしている。彼らはさらに詳しい ¹⁸FDG-PCT を行っている (後述)。

放医研は東大精神科と共同で、ハンチントン舞蹈病と精神分裂病群の患者の ¹⁸FDG と ¹³NH₃ の PCT イメージを得た^{15,16)}が、精神分裂病群ではハンチントン舞蹈病に比肩できるほどの異常所見を認めなかった。これは画像そのものから判定しようとしたためであり、計数的比較も検討中である。また、PCT 検査前後の安静閉眼時脳波のパワースペクトル・パターンに明らかな変化はなかった。

豊田⁵⁷⁾は、¹¹C-グルコースを使用した PCT 検査を分裂病患者 5 例に行ったが、定性的には分裂病患者に特徴的な所見を見出してはいない。また、向精神薬の影響を考慮する必要があるといい、PCT 検査中に意識水準の変動を脳波でチェックしたいと報告している。

神経細胞の喪失や大脳代謝・循環の減少を伴う器質痴呆と対照的に、分裂病は機能的障害といわれており、定性的に PCT の画像だけから所見を見出すのは難しいといえよう。

Buchsbaum ら⁵⁸⁾は、さらに 8 人の分裂病患者 (すくなくとも 2 週以上無投薬、年齢 18~29 歳) と 6 人の正常コントロール (年齢 22~32 歳) を対象に ¹⁸FDG-PCT を行った。この検査によって、rCBF の研究から導かれた hypofrontality を確認し、剖検や神経遮断薬の作用部位についての神経解剖学的データに基づいて、大脳基底核の領域に変化を見出すことを意図している。患者の診断はおもに DSM-III, RDC によったが、International Pilot Study of Schizophrenia (IPSS)⁵⁹⁾、ジュナイダーの一級症状なども参考にされた。

正常コントロールでは、安静時の糖代謝の hyperfrontality が示唆され、左右差はなかった。分裂病患者では、糖代謝の hypofrontality が示唆され、右側の皮質に比べて左側の皮質で糖代謝がわずかに低下していた。さらに、左側の中心灰白質 (大脳基底核を中心とした領域) で糖代謝が低かったという。この研究における糖代謝の hypofrontality は、rCBF の研究による hypofrontality を確認したことになり、局所での血流変化はその部位の神経細胞の代謝率の相違を表わすという仮説が支持されたわけである。中心灰白質 (主として尾状核) の低い糖代謝は新しい発見である。Buchsbaum らは、大脳基底核が分裂病者の認知障害や行動異常と関連があるという研究⁶⁰⁾や、尾状核においてドーパミン受容体が増加しているという報告⁶¹⁾に注目しつつ、中心灰白質の糖低代謝を重要視しており、前頭葉と基底核における活動性低下の間の機能的な関連を推定している。hypofrontality と向精神薬との関連に対しては否定的である。器質痴呆の患者でみられる hypofrontality は、脳血流量と代謝の減少を伴っており、分裂病者の hypofrontality とは異なると判断している。分裂病者における大脳半球の lateralization についても触れているが、ここで報告された糖代謝の左右差 (左半球の方が右半球に比べてわずかに低い) が、従来の分裂病者の左半球の欠陥を示唆する研究とどのように結びつくかについては言及していない。表 4 の Mathew ら⁴⁶⁾の研究における、分裂病患者の rCBF の低下が右半球で有意であったという報告とは一致しないが、Mathew らの研究では知覚環境のコントロールについては触れていないと、Buchsbaum らは指摘している。

結局、PCT による分裂病者の糖代謝の研究によって、¹³³Xe を使った局所脳血流量の研究で示された hy-

表 5 精神神経疾患における PCT の所見

	報 告 者	研 究 施 設	装 置	放 射 性 薬 剤	所 見
ハンチントン病	Kuhl, Phelps ら (1981) ⁽¹⁴⁾	カリフォルニア大学ロサンゼルス校	ECAT-II	¹⁸ F-DG	糖代謝が線条体で著明に低下、低下の程度とアテロージェ、細条の重症度は相関しない。
	尖戸、苗村ら (1982) ^(15,16)	放 医 研	Positologica-I	¹⁸ F-DG, ¹³ NH ₃	線条体領域および前頭頭頂領域で糖代謝が著明に低下、灌流の障害は目立たない、従来の検査法では発見できなかった所見
癲 果	Frackowiak ら (1981) ⁽¹⁷⁾	ハンマースミス病院	ECAT-II	¹⁵ O ₂ , Cl ¹⁵ O ₂	血流量、酸素消費量の減少（局所的にも減少）、減少の程度と痙攣の重症度とが相関、酸素消費量の焦点性の異常（重症変性群では前頭部、頭頂部で低下、血管群では頭頂部で低下）
	Ferris ら (1981) ⁽²⁵⁾	ブルックヘブン国立研究所	PETT-III	¹⁸ F-DG	アルツハイマー病の患者で糖代謝が低下、低下の程度と認知障害の程度が相関
	Farkas ら (1982) ⁽²⁴⁾	ブルックヘブン国立研究所	PETT-III	¹⁸ F-DG	Ferris らの所見と同様
	Kuhl, Engel, Phelps ら (1980) ⁽³⁴⁾	カリフォルニア大学ロサンゼルス校	ECAT-II	¹⁸ F-DG, ¹³ NH ₃	発作間歇期：脳波上の局在の領域で糖代謝と相対的灌流が低下 発作時：発作間歇期に糖代謝と相対的灌流が低下していたてんかん性焦点で、糖代謝と相対的灌流が増加 前側頭葉切除術の適応の決定に有用
分 裂 病	Widén ら (1981) ^(32,33)	カロリンスカ	91 crystal ring detector positron camera	¹¹ C-glucose	前頭葉／側頭葉の糖代謝の比が正常コントロールに比べて分裂病患者で有意に低い
	Farkas ら (1981) ⁽³⁴⁾	ブルックヘブン国立研究所	PETT-III	¹⁸ F-DG	分裂病患者では正常コントロールに比べて前頭葉で糖代謝が低下している
	Buchsbaum ら (1981) ^(35,36)	国立衛生研究所 (NIH)	ECAT-II	¹⁸ F-DG	糖代謝は分裂病患者では前頭部で低下し、後頭領域で増加
	尖戸、苗村ら (1982) ^(15,16)	放 医 研	Positologica-I	¹⁸ F-DG, ¹³ NH ₃	画像だけでは著明な所見を認めず
	豊田 (1982) ⁽³⁷⁾	国立中野病院	Headtome-II	¹¹ C-glucose	定性的には特徴的な所見を認めず
	Buchsbaum ら (1982) ⁽³⁸⁾	国立衛生研究所 国立精神衛生研究所	ECAT-II	¹⁸ F-DG	糖代謝が分裂病患者では前頭部で低く、右側の皮質に比べて左側の皮質の方がわずかに低かった。さらに、左側の中心灰白質で低かった

pofrontality が確認され、さらに左中心灰白質の糖の低代謝が証明されたわけである。

今後、糖代謝の定量のみならず、新しい放射性医薬品を使った PCT によって、たとえばトランスミッター仮説の検証など、精神薬理とのドッキングも考えられる。

6. その他

平山ら⁶²⁾は放医研と共同で、視覚性運動失調 (ataxie optique) の PCT イメージングについて、横井ら⁶³⁾は脊髄小脳変性症の PCT イメージングについて、日本神経学会総会で報告しているが、ここでは省略する。

また、精神神経疾患の患者を対象としているわけではないが、生理学的研究も報告されており⁶⁴⁻⁶⁶⁾、今後、神経心理学の分野への応用が期待される。

おわりに

以上の精神神経疾患における PCT の研究報告から、つぎのことがいえるよう。

- ① 各種向精神薬の特異的な脳内分布が視覚化される可能性がある。
- ② ハンチントン舞蹈病において、神経細胞の活動の変化が画像でとらえられ、発症を予期する可能性が示されている。また、他の中枢神経系変性疾患における新しい所見が期待される。
- ③ 痴呆では、血管型痴呆と変性型痴呆の鑑別に有力な検査法となろう。
- ④ てんかんでは、発作時および発作間歇期における代謝と灌流の局所の変化がとらえられ、てんかんの発症機序の解明に役立つであろう。
- ⑤ 分裂病においては、糖代謝の hypofrontality が確認され、さらに大脳基底核を中心とした領域の糖代謝の低下が示された。ただし、今後の追試も必要と思われ、所見の解釈には慎重さが要求されよう。
- ⑥ 神経心理学の分野への応用が期待される。

PCT のイメージングを行うためには、サイクロトロン (ポジトロン放出核種の生産、とくに病院内サイクロトロン) の設置、放射性医薬品を製造する設備・装置、PCT 装置が必要であり、それぞれの専門家によるチームワークも重要である。また、新しい放射性医薬品の開発、定量化の問題、PCT 装置の改善 (多層化、解像度・感度の向上)、データ解析の問題など、解決すべき課題は多いが、全身用 PCT 装置も開発されており、臨床医学に大きく貢献することは確実であると思われる。本稿で紹介した PCT の研究報告を表5にまとめた。

貴重なご助言を賜りました前国立精神衛生研究所所長加藤正明先生に厚くお礼申し上げます。

文献

- 1) Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Kowell, A.P. et al.: *Ann. Neurol.* 8: 47-60, 1980.
- 2) Metter, E.J., Wasterlain, C.G., Kuhl, D.E. et al.: *Ann. Neurol.* 10: 173-183, 1981.
- 3) 穴戸文男, 館野之男, 須田善男・他: 核医学, 17: 821-824, 1980.
- 4) 穴戸文男, 館野之男, 高島常夫・他: 核医学, 19: 217-222, 1982.
- 5) 穴戸文男, 館野之男, 高島常夫・他: 核医学, 19: 987-1000, 1982.
- 6) 館野之男, 穴戸文男: 医学のあゆみ, 115: 1-10, 1980.
- 7) Comar, D., Zarifian, E., Verhas, M. et al.: *Psychiatry Research.* 1: 23-29, 1979.
- 8) Kellershohn, C.: *Br. J. Radiology.* 54: 91-102, 1981.
- 9) Bird, E.D. & Iversen, L.L.: *Brain.* 97: 457-472, 1974.
- 10) Quitkin, F., Rifkin, A. & Gochfeld, L.: *Am. J. Psychiatry.* 134: 84-87, 1977.
- 11) 金澤一郎: 神経進歩, 25: 118-129, 1981.
- 12) 金澤一郎: 神経進歩, 21: 705-713, 1977.
- 13) Sax, D.S. & Menzer, L.: *Neurology.* 27: 388, 1977.
- 14) Kuhl, D., Phelps, M., Markham, C. et al.: *J. Cerebr. Blood Flow Metabol.* 1 (Suppl. 1): S.459-S.460, 1981.
- 15) 穴戸文男, 館野之男, 福田信男・他: 第21回日本核医学会総会, 1981年10月16日, 札幌.
- 16) 苗村育郎, 斎藤陽一, 館野之男・他: 臨床精神医学, 11: 865-877, 1982.
- 17) Frackowiak, R.S.J., Pozzilli, C., Legg, N.J. et al.: *Brain.* 40: 753-778, 1981.
- 18) Simard, D., Olesen, J., Paulson, O.B. et al.: *Brain.* 94: 273-288, 1971.
- 19) Hachinski, V.C., Iliff, L.D., Zilhka, E. et al.: *Arch. Neurol.* 32: 632-637, 1975.
- 20) Yamaguchi, F., Meyer, J.S., Yamamoto, M. et al.: *Arch. Neurol.* 37: 410-418, 1980.
- 21) Gustafson, L. & Risberg, J.: *Acta Psychiat. Scand.* 50: 516-538, 1974.
- 22) Hagberg, B.O. & Ingvar, D.H.: *Br. J. Psychiat.* 128: 209-222, 1976.
- 23) Stigsby, B., Jóhannesson, G. & Ingvar, D.H.: *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 51: 537-547, 1981.
- 24) Farkas, T., Ferris, S.H., Wolf, A.P. et al.: *Am. J. Psychiatry.* 139: 352-353, 1982.
- 25) Ferris, S.H., De Leon, M.J., Christman, D. et al.: Abstracts of IIIrd World Congress of Biological Psychiatry, S. 94.
- 26) Blessed, G., Tomlinson, B.E. & Roth, M.: *Br. J. Psychiat.* 114: 797-811, 1968.

- 27) Meyer, J.S., Gotoh, F. & Favale, E.: *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 21: 10-22, 1966.
- 28) Hougaard, K., Oikawa, T., Sveinsdottir, E. et al.: *Arch. Neurol.* 33: 527-535, 1976.
- 29) Lavy, S., Melamed, E., Portuoy, Z. et al.: *Neurology*. 26: 418-422, 1976.
- 30) Sakai, F., Meyer, J.S., Naritomi, H. et al.: *Arch. Neurol.* 35: 648-657, 1978.
- 31) 石田孜郎, 和田豊治: 精神医学. 20: 692-708, 1978.
- 32) Gastaut, H. & Gastaut, J.L.: *Epilepsia*. 17: 325-336, 1976.
- 33) 石田孜郎: 臨床精神医学. 9: 797-812, 1980.
- 34) Kuhl, D.E., Engel, J., Phelps, M.E. et al.: *Ann. Neurol.* 8: 348-360, 1980.
- 35) Prince, D.A., Wilder, B.J. & Alto, P.: *Arch. Neurol.* 16: 194-202, 1967.
- 36) 田町誓一, 高島常夫, 矢戸文夫・他: 脳神経. 34: 1161-1167, 1982.
- 37) Spitzer, R.L., Endicott, J. & Robins, E.: Research Diagnostic Criteria (RDC) for a Selected Group of Functional Disorders, Third Edition, Updated 3/17/81. New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research Department, N.Y. 1981 (本多 裕, 岡崎祐士監訳: 精神医学研究用診断マニュアル, 国際医書出版, 1981)
- 38) Spitzer, R.L., Endicott, J. & Robin, E.: *Arch. Gen. Psychiatry*. 35: 773-782, 1978.
- 39) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition. APA, Washington, D.C., 1980.
- 40) Ketty, S.S., Woodford, R.B., Harmal, M.H. et al.: *Am. J. Psychiatry*. 104: 765-770, 1948.
- 41) Hoyer, S. & Oesterreich, K.: *Psychiatra Clin.* 8: 304-313, 1975.
- 42) Ingvar, D.H. & Franzen, G.: *Acta Psychiat. Scand.* 50: 425-462, 1974.
- 43) Rockland, L.H. & Pollin, W.: *Arch. Gen. Psychiatry*. 12: 23-28, 1965.
- 44) Franzén, G. & Ingvar, D.H.: *J. Psychiat. Res.* 12: 199-214, 1975.
- 45) Jacquy, J., Wilmotte, J., Piraux, A. et al.: *Neuropsychobiology*. 2: 94-103, 1976.
- 46) Mathew, R.J., Meyer, J.S., Francis, D. J. et al.: *Am. J. Psychiatry*. 138: 112-113, 1981.
- 47) Mathew, R.J., Meyer, J.S., Francis, D. J. et al.: *Am. J. Psychiatry*. 137: 1449-1450, 1980.
- 48) 挾間秀文, 譜久原朝和, 田中雄三: 臨床精神医学. 9: 813-821, 1980.
- 49) Crow, T.J.: *Br. Med.* 12: 66-68, 1980.
- 50) Andreasen, N.C., Olsen, S.A., Dennert, J.W. et al.: *Am. J. Psychiatry*. 139: 297-302, 1982.
- 51) 森 温理: 精神医学. 23: 858-873, 1981.
- 52) Widén, L., Bergström, M., Blomqvist, G. et al.: *J. Cerebr. Blood Flow Metabol.* 1 (suppl. 1): S.455-S.456, 1981.
- 53) Widén, L., Bergström, M., Blomqvist, G. et al.: Abstracts of IIIRD World Congress of Biological Psychiatry, S. 401.
- 54) Farkas, T., Wolf, A.P., Jaeger, J. et al.: Abstracts of IIIRD World Congress of Biological Psychiatry, S. 91.
- 55) Buchsbaum, M.S., Kessler, R., Bunney, W.E. et al.: *J. Cerebr. Blood Flow Metabol.* 1 (Suppl. 1): S.457-S.458, 1981.
- 56) Buchsbaum, M.S., Kessler, R., Bunney, W.E. et al.: Abstracts of IIIRD World Congress of Biological Psychiatry, S. 41.
- 57) 豊田純三: 分裂病のポジトロン CT 所見について, 厚生省, 神経疾患研究委託 No. 56-16, 中枢神経障害に対するサイクロトロン核医学の応用に関する研究班, 第2回研究報告集.
- 58) Buchsbaum, M.S., Ingvar, D.H., Kessler, R. et al.: *Arch. Gen. Psychiatry*. 39: 251-259, 1982.
- 59) Carpenter, W.T., Jr., Strauss, J.S. & Bartko, J.J.: *Science*. 182: 1275-1278, 1973.
- 60) Lidsky, T., Weinhold, P. & Levine, F.: *Biol. Psychiatry*. 14: 3-12, 1979.
- 61) Lee, T. & Seeman, P.: *Am. J. Psychiatry*. 137: 191-197, 1980.
- 62) 平山恵造, 当間 忍, 河村 満・他: 視界性運動失調 (Ataxie optique): 症候分析, 発現機序, 並びに Positron Computed Tomography. 第23回日本神経学会総会抄録, 1982.
- 63) 横井風児, 安藤一也, 里吉栄二郎・他: 脊髄小脳変性症の小脳型ポジトロン CT 像. 第23回日本神経学会総会抄録.
- 64) Greenberg, J.H., Reivich, M., Alavi, A. et al.: *Science*. 212: 678-680, 1981.
- 65) Phelps, M.E., Kuhl, D.E. & Mazziotta, J.C.: *Science*. 211: 1445-1448, 1981.
- 66) Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Kuhl, D.E. et al.: *Neurology (Ny)*. 31: 517-529, 1981.

* * *

II - 1 粒子線治療に関する基礎的
及び臨床的研究

スポットスキャンニング陽子線の線量分布

—レンジモジュレーターによる影響—

放射線医学総合研究所物理研究部

平岡 武 川島 勝弘 星野 一雄
河内 清光 金井 達明 松沢 秀夫

(昭和58年 1月17日受付)

(昭和58年 2月21日最終原稿受付)

Dose Distributions for Proton Spot Scanning Beams: Effect by Range Modulators

Takeshi Hiraoka, Katsuhiko Kawashima, Kazuo Hoshino, Kiyomitsu Kawachi,
Tatsuaki Kanai and Hideo Matsuzawa
Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

Research Code No.: 203.2

Key Words: Dose distribution, Proton radiotherapy, Spot scanning beam, Proton dosimetry, Range modulator

In order to obtain a large field radiotherapy with desired shapes and dose localizations, a spot beam scanning system with 70 MeV protons has been used since 1979 at the National Institute of Radiological Sciences. The beam has some special characteristics in dose distributions compared with ordinary broad beams. Depth and lateral dose distributions of the spot beams were measured in several depth in water using a tiny ionization chamber for each range modulator. Necessary isodose curves can be easily calculated for any field and modulator used by the superposing of the empirically obtained spot beam data. The paper concerns with the characteristics of the spot beams, the calculation method of isodose curves and the dosimetry for each modulators. It has been found that the both calculated and observed curves agree within 1 mm width at any dose levels greater than 10%.

緒 言

線量分布の改善を主体とした陽子線や重荷電粒子線の臨床医学への応用が1946年 Wilson¹⁾によって発表された後、約20年後にこれらの放射線による治療が米国、ソ連、スウェーデンに於て開始された。初期の治療は主に小照射野に限られていたが、照射技術の進歩と共に大照射野の治療が可能となり多くの成果を上げてきている。

1979年放医研ではスポットスキャンニング法による70MeV陽子線治療を開始した。この装置は

入射陽子線のエネルギーを減少することなく大照射野による照射が可能であるばかりでなく、任意の照射野に任意の線量配分が可能である極めて有利な特徴をそなえている。既に15名の適応患者の治療が行なわれたが、現在90MeVへの陽子線エネルギー増加の調整段階にあり、より多くの患者への適応が期待されている。

スポットスキャンニングビームは細束陽子線の組合せと考えることができるため、陽子線の照射物質中での多重散乱とレンジモジュレーターによ

る散乱とにより、一般のブロードビーム陽子線とは異なった線量分布を示す。当初25mm レンジモジュール（以後 RM と記す）による治療が計画されたため、このビームに対する線量分布の計算法については既に述べた²⁾。ここでは新たに10, 15, 20, 30mm の4種類の RM が試作されたので、それらを主体とした線量分布と分布計算法について述べ、RM 間の違いによる線量分布への影響を検討する。また RM の違いによる吸収線量への影響についても述べる。

方法および結果

(1) スポットスキニング法

電子線と比較して陽子線はその質量が大きく異なるため物質中での一回衝突当りの散乱角が小さく、治療に必要な大照射野を得るためには一般に複数個の厚い散乱体を必要とし、また散乱体から照射位置まで長い距離を置かなければならない。このため散乱体中でのエネルギー損失が大きく、充分高いエネルギーの加速器を必要とする。スポットスキニング法によれば散乱体を使用しないため、これら散乱体による陽子線のエネルギー損失がなく、任意の照射野に任意の線量配分が可能である。この装置の動作原理やその性能については他に詳しく報告されているが^{3,4)}、ここではスポットビームの形成について簡単に述べる。

サイクロトロンで加速された70MeV 陽子線はスイッチングマグネット、ステアリングマグネット、4極電磁石、スリット等を通り整形されたビームとなって陽子線照射装置に入る。この装置は入射窓から治療位置まで約7m の真空パイプで形成されているが、この間治療位置から4.6m 上流にあるスリットにより $1 \times 1 \text{ cm}^2$ のスポットビームが治療位置で得られる様になっている。スリット直後のビームサイズは約 $4 \times 4 \text{ mm}^2$ であるが、このビームを上下左右の電磁石でスキャンさせることにより、治療位置にて 1 cm^2 単位 of 任意の大照射野を得ることができる。原理的には人体大の照射野を得ることも可能であるが、モニター電離箱、RM、コスト等の制約で最大 $20 \times 20 \text{ cm}^2$ の照射野をカバーできる装置になっている。

(2) スポットビームの線量分布

イ. 横分布

前記したごとくスリット位置で約 $4 \times 4 \text{ mm}^2$ の断面積を有するビームは、4.6m 下流まで進む間に広がりを生ずる。この横方向の分布を測定するため集電極直径1mm、電極間隔5mm の保護電極を有する超小型平行平板型電離箱 (P P-8) を試作した。この電離箱の幾何学的有効電離体積は 0.004 ml である。ビーム中心軸と直角に電離箱を動かし1mm 間隔にて横分布の測定を行なったが、ファントム中の種々の深さでの測定値はガウス分布に良く一致した。Fig. 1 に25mm RM を使用した場合の実験値にフィットした分布曲線を示す。深さは飛程 R_0 と残余飛程 R との比として示してある。モジュールしていない陽子線は多重クロン散乱によってエネルギー損失を行ないながら物質を通過するため、物質の深さと共に線束は広がりをもつ。ところがモジュールされたビームの線束の広がりには、ビルドアップ領域を除けば浅い所ほど大きい。この理由は浅い所に寄与する陽子線は RM の厚い所を通過したビームによるため、この RM での散乱角に強く影響される。図の各深さでのピーク値は異なるがここでは全てのピーク値を100に規格化してある。これらの分布からある任意の深さで、中心軸から距離 x の点のスポットビームの線量 $D(x)$ は次式で与えられる。

$$D(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp(-(x-\mu)^2/2\sigma^2)$$

ここで σ はある深さに於ける分布の標準偏差、 μ は平均値であるがここでは零とした。Fig. 2 に10, 15, 20, 25, 30mm RM に対する深さと標準偏差との関係を示す。平坦な深部線量分布を示す領域では全ての RM に対して一つの曲線で示すことができる。即ち RH の厚さによって広がりとは決定されてしまうため、厚さが同じであれば標準偏差値も同じ値を取ることになる。ここで言っている RM の幅の値はルサイトの厚さの値であり、水に変換する場合には1.16倍する必要がある。例えば25mm RM の水中での平坦な部分は29mm となる。

ロ. 深部線量分布

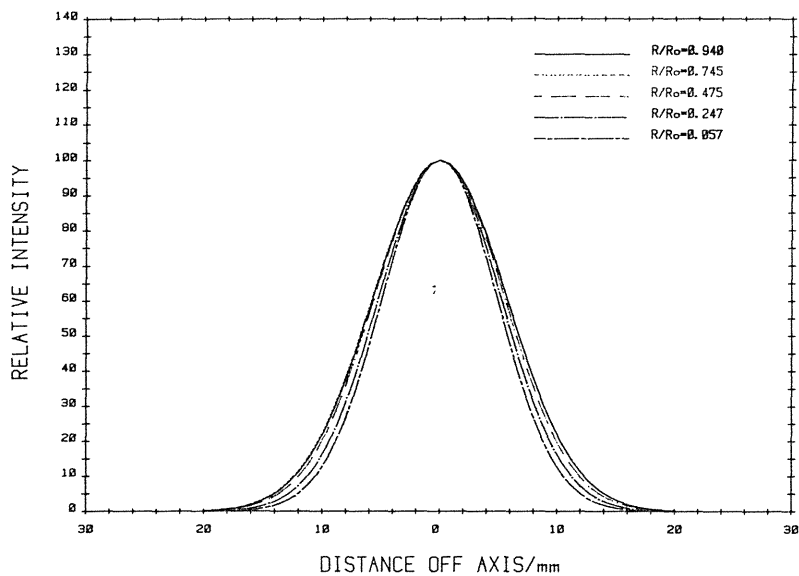


Fig. 1 Lateral dose distributions for a spot beam at various depth in water

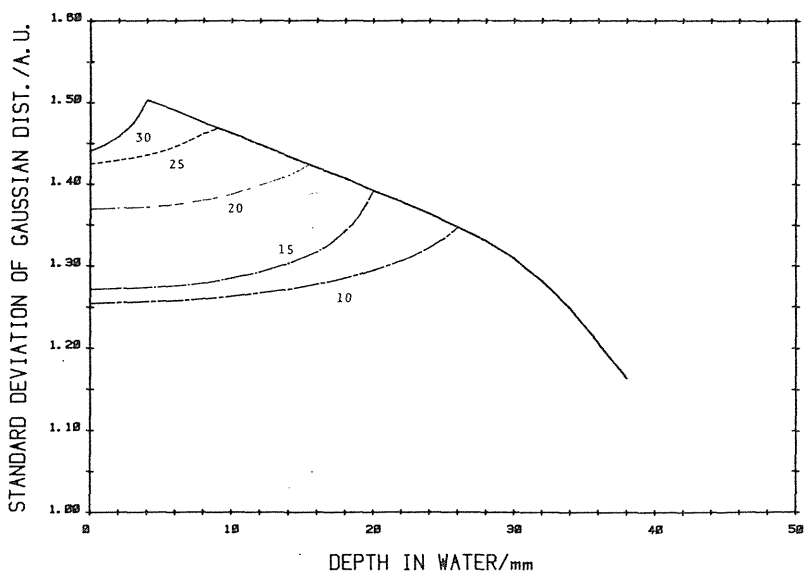


Fig. 2 Standard deviation of the Gaussian distribution for each range modulators as a function of depth in water

Fig. 3 に PP-8 電離箱で測定したモジュレートしていないスポットビームの深部線量分布を 2 点鎖線で示す。厳密に言えば深部・電離量曲線であるが、この電離箱のエネルギー依存性は非常に小さ

いので、以後深部線量曲線と呼ぶ。ブラックピーク値を 100 とすると表面の値は 17.1 である。Litton ら⁵⁾ による 70 MeV 陽子線に対する計算値は 15.2 であるが、これはブラックピークに対する計算値

が高すぎるためと思われる、これには入射エネルギーの広がりが大きく影響している。モジュレートしたスポットビームに対する深部線量分布を他の曲線で示す。10～30mmRMの違いによりピークの絶対値は異なるが、10mmRMの値を100とすれば、15～30mmRMに対する値はそれぞれ84.7, 74.6, 69.8, 64.2である。但し図では36.5mm深さでの値が同じになる様に規格化してある。平坦領域となる部分は実験誤差内で一つの曲線で表わされる。また Fig. 2 からわかる様に RM の厚さにより各深さで広がり異なるため、スポットビームでは Fig. 3 の様な曲線を示し、平坦な曲線が得られない。後述するがここで用いている $1 \times 1 \text{ cm}^2$ のスポットビームでは、 $4 \times 4 \text{ cm}^2$ 以下の照射野では深さ方向に対して完全には平坦化されない。

(3) スキャンニングビームの線量分布

イ. 深部線量分布

コリメーターを大きく開き照射位置で $4 \times 4 \text{ cm}^2$ の照射野となる様にし、一般のブロードビームとしてのモジュレートしてないビームに対する深部線量分布を Fig. 4 に実線で示す。これは測定時間の短縮を計ったものであり、 $4 \times 4 \text{ cm}^2$ 照射野以上

でのスキャンニングビームとはほぼ等価である。測定には集電極直径12mm, 電極間隔5mmの平行平板型電離箱(PP-1)を使用した。測定方法の詳細については他の文献⁶⁾に示したが、薄いポリエチレンの袋の後ろに電離箱を配置し、これを前後に動かして深さを変え深部線量分布の測定を行なった。従って SSD を一定にした線量分布の測定と言える。測定値は8回の異なった日の値の平均値を示し、誤差表示はこれらの標準偏差値を示す。分布より求めた飛程は $38.50 \pm 0.11 \text{ mm}$ であり、この値より Janni⁷⁾ の表から評価したエネルギーは $68.2 \pm 0.2 \text{ MeV}$ である。ピーク/プラトー線量比、ピーク幅(FWHM)、ピーク位置の値も同図に示してある。比較のため Fig. 3 で示したスポットビームに対する深部線量分布を点線で示してある。ブラッグピーク値を100に規格化したときの値であるが、ピーク手前の深さで両者は大きく異なる。これは $4 \times 4 \text{ cm}^2$ 以上のスキャンニングビームでの測定に於ては電離箱は照射野に対して充分小さいが、スポットビームに対しては Fig. 1 からわかる様に電離箱の大きさが影響したのかも知れない。またはビーム中心軸への電離箱の配置は

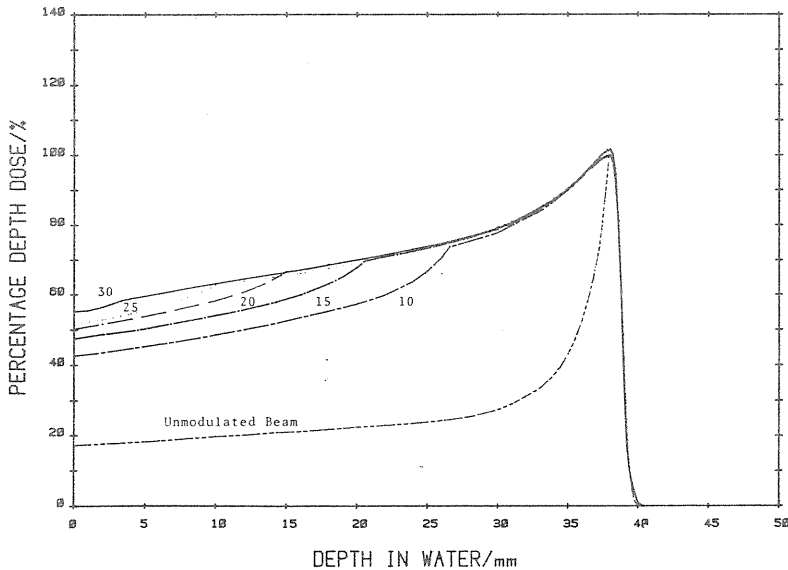


Fig. 3 Percentage depth dose for a spot beam with each range modulator and without modulator

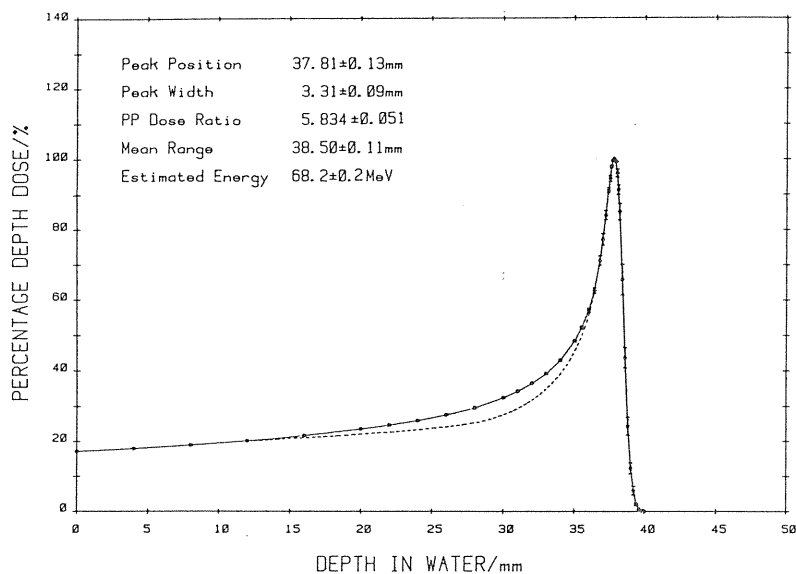
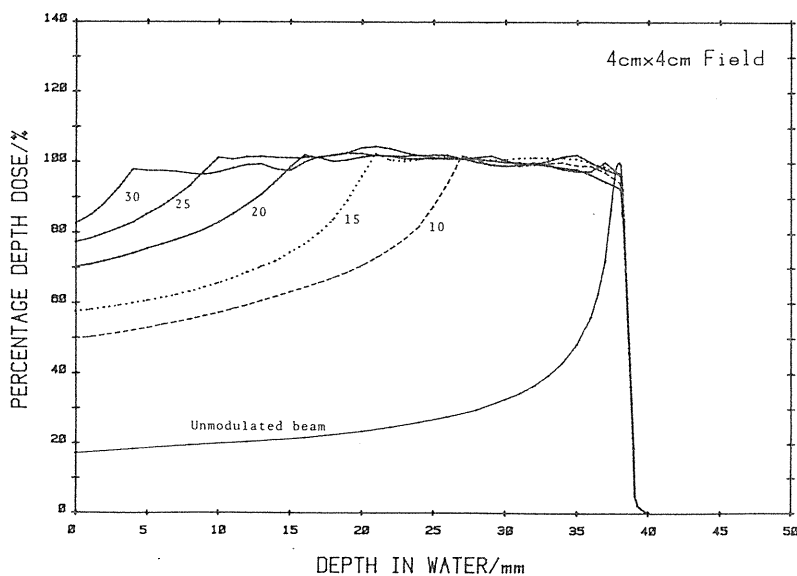
Fig. 4 Percentage depth dose in water for scanned beams of $4 \times 4 \text{ cm}^2$ field

Fig. 5 Percentage depth dose in water for scanned beams with each range modulator and without modulator

ビームライン前後からのレーザービームで行なっているが、電離箱の深部方向への移動が完全にビーム中心軸上で行なわれなかったことに原因しているのかも知れない。

Fig. 5は10～30mmの5種類のRMに対する深部線量分布を示す。 $4 \times 4 \text{ cm}^2$ にスキャンした照射野でPP-1電離箱による測定から求めた、平坦部の平均値を100に規格化したもので、この領域は

Fig. 2 に対応している。Fig. 4 に見られるごとくモジュレートしてないビームは3.31mmのFWHMを持つ鋭いブラッグピークを有するが、全てのRMは0.5mmステップでルサイト板の厚さを調整してあるため、ピークの重なり合いはほとんどゆるやかな平坦分布となって表われている。スポットビームのスキャン速度の深部線量分布への影響を無くするため、RMは1,200rpmで回転させている。腫瘍の大きさ等により適当なRMを用いれば表面線量を大きく改善できるが、現在の70MeVビームは飛程が4cm程度であるため表在性の治療に限られ、ほとんどの場合は25mmRMが用いられている。90MeVのビーム調整が現在行なわれており、そのビームではRMの違いによる効果が治療計画に有効に生かされるものと考えられる。

ロ. 横分布

スキャンニングビームの横分布はスポットビームの重ね合せと考えられるもので、照射野の大きさとRMによる散乱角に影響されるため水中での深さによって異なる。Fig. 6は25mmRMに対する水中約16mmでの各照射野の横分布を示す。

図にも示した如く照射野の大きさは1, 2, 3, 4, 6, 8, 10を一边とするもので、図の右側半分には他の辺もこれらと同じ大きさである正方形照射野の横分布を示す。また左側半分には他の辺が11cmの大きさの矩形照射野の短辺側の横分布を示す。スポットビームの重ね合せの影響で、小さな照射野では正方形と矩形で大きく分布が異なるが、 $4 \times 4 \text{ cm}^2$ 以上の照射野では両者はほとんど同じになってしまう。この理由はFig. 1からもわかる様に、ガウス分布をしているスポットビームは中心から20mm隔れるとほとんど値が零になってしまうため、その結果 $4 \times 4 \text{ cm}^2$ 以上の照射野での横分布はほとんど同じになってしまう。このことは後述する等線量曲線を見ればより明白となる。 $4 \times 4 \text{ cm}^2$ 未満の照射野ではピーク値も100にならず平坦部も非常に狭い。ここで述べている方法で $4 \times 4 \text{ cm}^2$ 未満の照射を行う場合には大きな照射野の一部をカットして用いる必要がある。但しこの様な小照射野での治療は一般のブロードビーム照射による方が得策であることは言うまでもない。

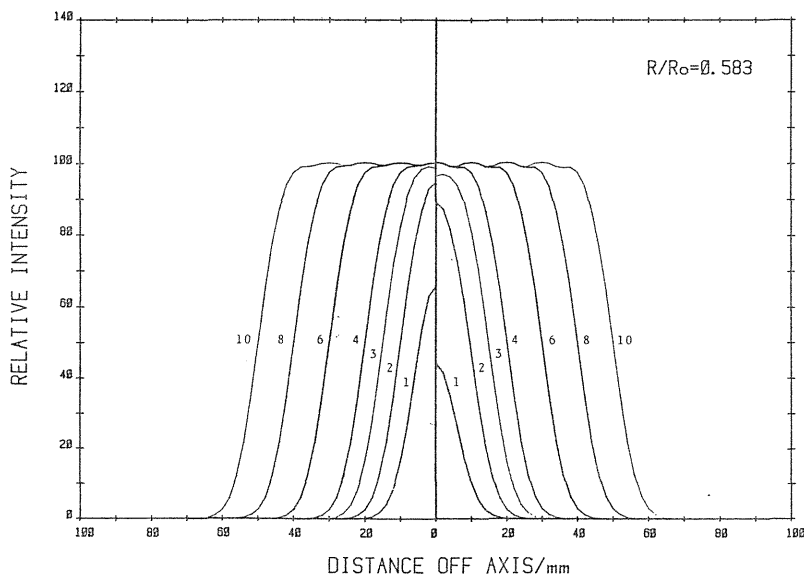
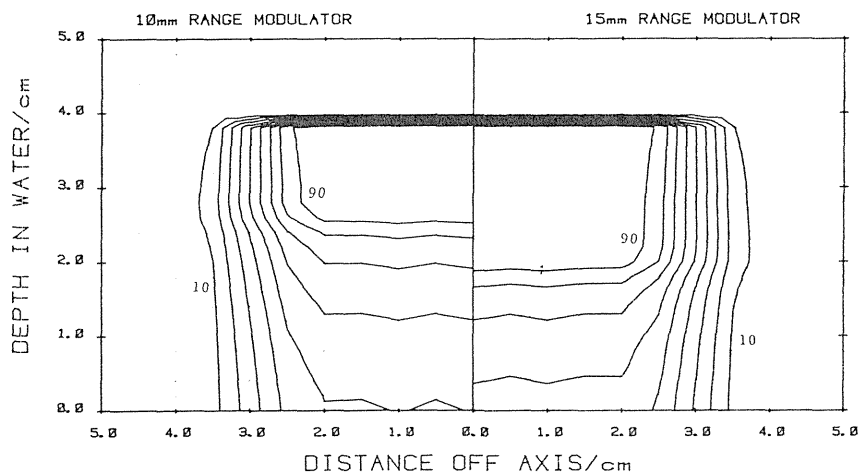
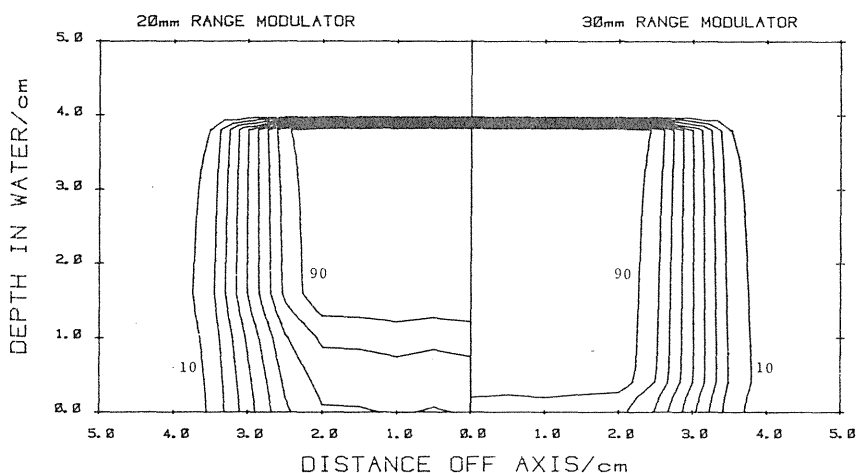


Fig. 6 Lateral dose distributions at 16mm depth in water for square fields and rectangular fields

Fig. 7(a) Isodose curves for $6 \times 6 \text{ cm}^2$ field with 10 and 15mm range modulatorFig. 7(b) Isodose curves for $6 \times 6 \text{ cm}^2$ field with 20 and 30mm range modulator

(4) 等線量の計算

任意のRMに対する任意の深さのスポットビームの横分布はFig. 2より求められるので、スポットスキャンニングビームの等線量曲線はこの図とFig. 3から、各深さでの照射野内のスポットビームからの分布の寄与を加算することによって求められる。Fig. 7(a), (b)には10, 15, 20, 30mmRMに対する $6 \times 6 \text{ cm}^2$ 照射野の等線量曲線を90%から10%まで10%間隔の曲線として示す。図には横方向には5mm間隔、深さ方向には2mm間隔に点が打たれているが、これらの位置での線量

を計算し内挿により等線量曲線を求めた。計算にはYHP 9825B ディスクトップコンピュータを用いた。スポットビームの広がりRMの影響によりビルドアップ領域を除けば浅い所ほど大きい。ため半影は深さによって異なるが、この領域を除けば全てのRMに対して同じ形を示す。これは深部線量分布が平坦になる領域ではFig. 3で見られる様に一つの曲線で近似できるからである。ブラッグピークを過ぎた飛程末端ではFig. 4からもわかる様に90%から10%への線量域は1mmであるが、深さ方向の計算点の間隔は2mmである

ため等線量曲線では1.6mmとわずかの誤差を生じているが、これは計算機の記憶容量に原因するものである。Fig. 8に15mmRMに対する1, 3, 5cmを一辺とする正方形照射野の等線量曲線を90%–10%までの曲線として示す。1×1cm²照射野とはスポットビームを意味し、当然のことながら平坦部は無く比較の意味で示した。50%以下の領域ではどの照射野でもほとんど同じ形で、前述した様に4×4cm²照射野以上では全ての線量領域ではほぼ同じ形を示す。勿論このことは全てのRMについて言えることである。

スポットスキャンニングビームの最大の特徴の一つは照射野内で任意の線量配分が可能なことである。Fig. 9は12×12cm²照射野内の中心の4×4cm²部分の予定線量をその他にくらべて半分とし

たときの25mmRMに対する等線量分布を3次元表示として示す。線量はやはり90%–10%まで10%間隔で示してある。ブロック等を必要とせず任意の線量配分が可能で、周辺部での線量の落込み等の補正は簡単に行なえる。

(5) 線量評価

70MeV陽子線の吸収線量の絶対測定法については既に詳しく報告²⁾しているのでここでは省略するが、各種RMを使用したときの治療線量の評価法について述べる。陽子線ビームモニターは3カ所で行なっているが、照射線量のモニターは陽子線照射装置の出射窓附近に配置された平行平板型電離箱で行なっている。この電離箱は5mmの電極間隔に−1,000Vが高圧電極に印加され、40 ml/minの流量率で窒素ガスを流している。線量

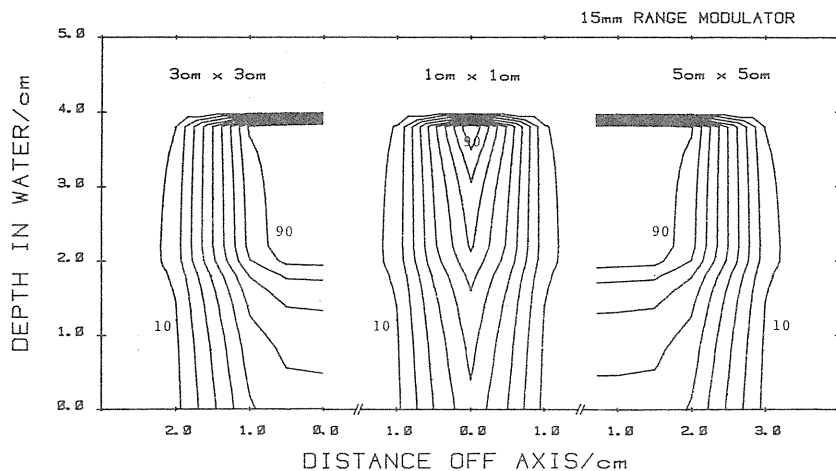


Fig. 8 Isodose curves for a spot, 3×3 and 5×5cm² field scanning beams with 15 mm range modulator

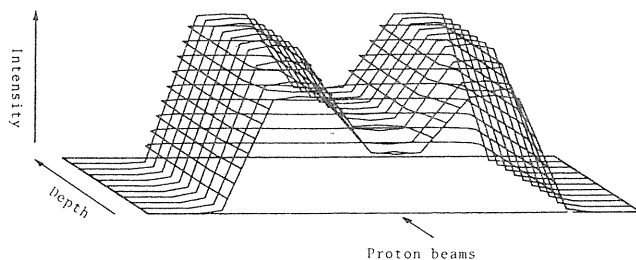


Fig. 9 Three dimensional isodose contour for 12×12cm² irregularly localized field with 25mm range modulator

Table 1 Range modulator conversion factor and surface to peak dose conversion factor

Range Modulator	None	10mm	15	20	25	30
F_{RM}	1.00	1.04	1.06	1.08	1.12	1.17
P	5.83	2.00	1.72	1.42	1.29	1.21

率変化に対するイオン再結合損失は0.1%以下で無視できる。モニター電離箱の信号はオペアンプにより増幅され、VFコンバーターによりカウント数に変換される。

種々のRMの平坦部での組織吸収線量DTISSUEは次式で与えられる。

$$DTISSUE = Do \times FRM \times P \times FA \text{ cGy/count}$$

ここでDoはRMがない場合の4×4cm²照射野の表面に於けるモニターカウント当りの組織吸収線量、FRMはRMを使用したときと使用しないときの表面線量比、PはRMに対するピーク線量と表面線量の比、FAは照射野係数である。照射野係数は4×4cm²以上では1～2%程度増加が見込まれるがここでは1とした。FRMとPの値をTable 1に示してある。治療開始前に毎回Doを測定し組織吸収線量を算定している。普通のブロードビームと違ってスポットスキャンニングビームの線量率を単純に表現するのはむずかしいが、スポット当りに変換すると約80Gy/minとなる。即ち例えば6×6cm²照射野に一律に10Gy照射しようとする場合には10÷80×36=4.5分の照射時間が必要となる。大きな照射野にすればその面積に比例した照射時間が必要となる。陽子線の電流量を増加すればいくらかでも時間は短縮できるが、現在上記した線量率とその3倍の線量率の2つのモードにて治療を行なっている。

考 察

スポットビームの深部線量分布と横分布の測定データを基に、任意の照射野、任意のRMに対する等線量曲線を計算することができた。25mmRMを使用した6×6cm²照射野に対する等線量曲線の計算値と実測値は10%以上の線量域に於て1mm以下で一致した。これはスポットビーム

の測定データを使用しているためであるが、横分布をガウス分布で近似したことがいかに良く測定値にフィットしているかを物語っている。他のRMに対する測定値は無いが、25mmRMに対する精度と同じであると推測することは難かしくない。

スキャンニングビームでは照射野を限定するためのコリメーターを必要としないと言う利点があるかわり、そのため半影はコリメータされたビームにくらべて多少悪くなる。この最大の原因はビームがRMによって散乱されるためで、治療位置はできるだけRMに近い所で行うことが望ましい。現在治療位置はRMから20cmの所で行なっているが、腫瘍の部位によっては必ずしもこの位置にて治療を行なえないことが多い。一つの改善策としては照射野内の最外側スポットの線量をそれ以外のスポットの線量にくらべて増してやることである。計算によれば、照射野内の線量の平坦度を3%以内に保ち半影を改善するためには、最外側の線量を8%増加させることが最適値となる。その他の方法としてはRMの後ろにブロックコリメーターを配置することであるが、この位置もできるだけ患者の治療部位近くに置くことが望ましい。現在RM後約10cmの所にブロックコリメーターを配置し治療しているが、位置の関係から際だった改善にはなっていない。スポットスキャンニングビームの特徴を害なうことなく半影を改善する方法は、1×1cm²のスポットサイズをより小さくすることである。このサイズを小さくすればより多くの照射時間を要することになるが、最適値はもっと小さなサイズと考えられる。5×5mm²のスポットサイズであれば半影がほぼ半分になることになり、現在最適値を検討中である。

稿を終るに臨み、本研究の遂行に当り安定ビームの供給をしていただきましたサイクロトン管理課の諸氏に深く感謝致します。本研究の一部は厚生省がん研究助成金（竹中班）の援助を受けた。

文 献

- 1) Wilson, R.R.: Radiological use of fast protons. Radiology, 47: 487—491, 1946

- 2) 平岡 武：高エネルギー陽子線の吸収線量の算定とその線量分布に関する研究, 日本医放会誌, 42 : 30—54, 1982
 - 3) Kanai, T., Kawachi, K., Kumamoto, Y., Ogawa, H., Yamada, T., Matsuzawa, H. and Inada, T. : Spot scanning system for proton radiotherapy. Med. Phys., 356—369, 1980
 - 4) 河内清光, 金井達明, 松沢秀夫, 中村 譲, 稲田 哲雄：スポット走査法を用いた陽子線治療装置. 日本医放会誌, 42 : 467—475, 1982
 - 5) Litton, G.M., Lyman, J. and Tobias, C.A. : Penetration of high energy heavy ions, with the inclusion of coulomb, nuclear, and other stochastic processes. UCRL-17392 Rev., 1968
 - 6) Hiraoka, T., Kawashima, K. and Hoshino, K. : Ion recombination loss in ionization chambers irradiated by proton beams. Br. J. Radiol., 55 : 585—587, 1982
 - 7) Janni, J.F. : Calculations of energy loss, range, path-length, straggling, and the probability of inelastic nuclear collisions for 0.1-to 1000-MeV protons. AFWL-TR-65-150, 1966
-

THREE-DIMENSIONAL BEAM SCANNING FOR PROTON THERAPY

Tatsuaki KANAI *, Kiyomitsu KAWACHI and Hideo MATSUZAWA

Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, 9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi, 260 Japan

Tetsuo INADA

Institute of Basic Medical Sciences, The University of Tsukuba, Sakura-mura, Ibaraki, 300-31 Japan

Received 26 February 1982 and in revised form 23 February 1983

An important goal of radiation therapy is to localize the dose in the target volume. The favorable properties of proton beams, such as a well-determined range and straight penetration through tissues, have been used to develop a three-dimensional beam scanning method. This system consists of a two-dimensional beam scanning system and an energy degrader of variable thickness which are both controlled by a beam monitor that is connected to a minicomputer. A typically conformed dose distribution with the three-dimensional beam scanning system was measured by a specially designed multiwire ionization chamber. The results have shown that the system works satisfactorily and considerably reduces the radiation dose outside the target volume.

1. Introduction

One basic problem in radiation therapy is that of delivering an increased dose to the target volume with minimal damage to surrounding tissues. High-energy protons can penetrate thick layers of tissues with a small amount of scattering and energy straggling. Furthermore, these protons penetrate straight through tissues and deposit their energy in the form of a sharp Bragg peak. Precise tumor irradiation is possible because of these qualities and the importance of proton radiotherapy has been increasingly recognized.

From the time the Lawrence Berkeley Laboratory pioneered this work [1], several facilities for heavy charged-particle radiotherapy (including proton radiotherapy) have been constructed: Uppsala [2], Harvard [3], Moscow [4], Dubna [5], and NIRS (National Institute of Radiological Sciences in Japan) [6]. Special techniques have been developed at these facilities for radiotherapeutic applications using heavy-charged particles. The reported methods for irradiation at these facilities may be divided into two types: (1) the broad beam method [3-5], and (2) the beam scanning method [2,6]. In the broad beam method, a large and uniform beam is obtained using scatterers and an annular beam stopper, and the shape of the radiation field is determined by a beam collimator. The radiation dose is monitored by a parallel-plate ionization chamber of the

transmission type which integrates the beam flux during irradiation. Therefore, the dose is controlled in a one-dimensional way.

In the beam scanning method, the proton beam is shaped into a square beam that can be directed to any point in a radiation field using a pair of scanning magnets. If the beam direction is altered after the completion of irradiation with the square beam to a square area in the radiation field, the fluence of protons at any area in this field can be controlled [6]. With this method, the dose is controlled in a two-dimensional way.

In the broad beam and beam scanning methods, the depth-dose modification, which is necessary to transform the sharp Bragg peak into the spread Bragg peak, is accomplished using a ridge filter [7] or a rotational range modulator [8]. The thickness of the spread Bragg peak is uniform over the irradiation field and is adjusted according to the maximum thickness of the target volume, implying that a 100% dose may be delivered to some tissues adjacent to the target volume. Our goal is to reduce this dose to the surrounding tissues. As discussed theoretically by Goitein [9], a three-dimensional beam scanning system enhances the use of the favorable dose distribution of the proton beam, and it should be possible to perform more precise proton radiotherapy by this method. In this paper we describe a three-dimensional scanning system that was constructed at NIRS using 70 MeV protons provided by the NIRS cyclotron, and a dose measurement of this three-dimensional irradiation scheme.

* Presently working at the Lawrence Berkeley Laboratory, University of California, Berkeley, California 94720, USA.

2. Method for three-dimensional scanning

As described in our previous paper [6], two-dimensional beam scanning is performed using beam slits, a pair of scanning magnets, and beam monitors. The radiation field is divided into square cells, and the proton beam, which is shaped to a square by the beam slits, is directed at any one of the square cells in the field by the pair of scanning magnets. The beam monitor, which is a parallel-plate ionization chamber and which covers the whole field size, is placed close to the range modulator on the upstream side. The number of irradiating protons for each cell is determined by integrating the current of the parallel-plate ionization chamber during the irradiation of each cell. The minicomputer TOSBAC-40C controls (according to the monitor signal) the current in the pair of scanning magnets. With this system, it is possible to specify individually the number of protons on every cell over the field.

Fortunately, this two-dimensional scanning system can also be adapted to a three-dimensional beam scanning system. The conceptual drawing is shown in fig. 1. The energy degrader, instead of the ridge filter or the rotating range modulator, is placed at the end of the system. The energy of the protons is degraded by passing the beam through two Lucite plates of variable thickness. The Lucite plates are arranged on two large rotating selectors that range from 0 to 6 mm in 1 mm steps and from 0 to 42 mm in 7 mm steps, respectively. Combining the Lucite plates of both selectors, we can select any absorber thickness of Lucite from 0 to 48 mm in 1 mm steps. In this manner, the thickness of the absorber is controlled by the minicomputer during irradiation. The depth of the Bragg peak of the proton beam in tissues is changed in accordance with the thickness of the absorber.

In order to control the radiation dose in three dimensions by the scanning system, the target volume is sliced into 1 mm Lucite equivalent sections perpendicular to the beam axis. Each slice is further divided into square

cells. The irradiation begins at the most downstream slice of the target volume in the same way as two-dimensional beam scanning. At this time, the absorber thickness of the degrader is adjusted to the depth of the first irradiated slice. After this slice is irradiated, the beam is directed to a resting point outside the irradiation field, and the absorber thickness is increased by 1 mm. The computer then directs the irradiation of the next slice. In this way, the entire target volume can be irradiated in three dimensions.

3. Scanning program

A typical target volume divided into 6×6 mm² square cells is illustrated in fig. 2. The upper part shows the target volume projected onto a plane perpendicular to the beam axis. The lower part shows the sagittal plane of the target volume indicated by O-O' in the upper part. The thicknesses of the regions A, B, C, and D (upper) correspond to the lengths of a-a', b-b', c-c', and d-d' (lower) respectively. In treatment planning with the three-dimensional beam scanning method, only the target volume should be attributed a 100% dose. The system flow charts of the data compilation and schematic diagram for the three-dimensional scanning are shown in figs. 3 and 4, respectively.

The first step of this method is the three-dimensional data input routine for the scanning data compilation. The phantom containing the target volume is sliced into 1 mm Lucite equivalent sections, with each slice then divided into 6×6 mm² square cells. A target area for each slice is then determined, and the center positions for each cell that is to be irradiated are compiled into the computer memory.

The second step is determining the dose fraction for each cell of the target volume. At this step, the thickness of the target volume at the position of each cell is considered. The thickness and depth of the consecutive slices at the specific square cells to be irradiated are determined as shown in the lowest part of fig. 2. For

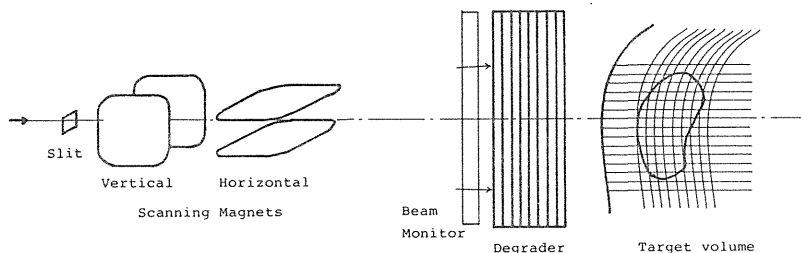


Fig. 1. An illustration of the three-dimensional beam scanning method. The proton beam is shaped by slits and scanned by two pairs of scanning magnets. The range of the protons for each cell is adjusted dynamically by a computer controlled degrader.

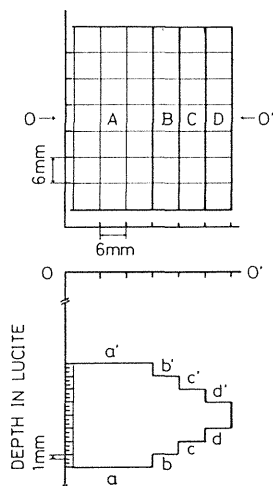


Fig. 2. A typical example of a target volume. Upper: A projected field of a target volume on a plane perpendicular to the beam axis; lower: A sagittal view of the target volume parallel to the beam axis.

example, the thickness of the region A is $a-a'$ and the depth of the deepest slice is a . The thickness of the spread Bragg peak should be the thickness of the target volume for all cells, and the height of the spread Bragg peak should be the same for all cells in the target volume.

Dose fractions for the individual cells of each slice are determined in order to give a 100% dose only to the

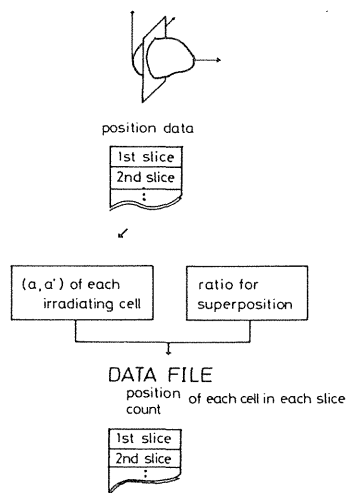


Fig. 3. System flow chart of the data compilation for the scanning.

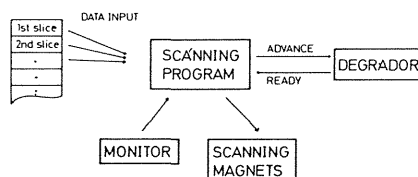


Fig. 4. Schematic diagram of the flow of the three-dimensional beam scanning.

target volume. The final data sets (X, Y, C) for every slice are determined from the above information, where (X, Y) is the position of the cell in the slice and C is the number of irradiating counts.

The third step is the irradiation of the target with the three-dimensional beam scanning system. After the data of the first (deepest) slice are read into the two-dimensional scanning program, the scanning irradiation immediately starts. When the irradiation of the first slice is completed, a command signal is given to the degrader to increase the Lucite thickness and at the same time the data for the next slice are read. After this function is completed, scanning begins for the next slice. The flow chart of this step is shown in fig. 4.

4. Measurement of the dose distribution

In order to check the performance of the system, dose distributions in a Lucite phantom were measured for a typical example of a target volume by means of X-ray films and a specially designed multiwire ionization chamber (see fig. 2).

Tentative tests of the three-dimensional scanning were performed using film. In this case, the film was placed in a Lucite stack that was slightly inclined in the beam direction and was exposed with the three-dimensional scanning method. The result is shown in fig. 5. The density of the film blackening, however, does not directly correspond to the real dose distribution because the film is significantly dependent on the proton energy. Nevertheless, the performance of the system is qualitatively confirmed with this picture.

For the precise measurement of the dose distribution, a specially designed multiwire ionization chamber (MWIC) has been developed. A schematic diagram of the measurements made with the MWIC is illustrated in fig. 6. The MWIC consists of an array of equally spaced wires, sandwiched between two strips of high voltage electrodes. The collectors are tin-plated copper wires, 0.18 mm in diameter, 12 mm in length, and spaced at 1 mm intervals. The entrance window of the MWIC is a 1.5 mm Lucite strip. The gaps between the collectors and the high voltage electrodes are 2.5 mm wide. Therefore,



Fig. 5. The resulting sagittal film image of the irradiated volume obtained by the three-dimensional beam scanning method.

the sensitive volume for each channel of the MWIC is $1 \times 12 \times 5 \text{ mm}^3$. To avoid disturbances of the sensitive volume at the base of the wires, a brass collimator is used to collimate the infected proton beam to a 4 mm width. The saturation curves of each channel of the MWIC were almost equal to one another, and the 250 V supplied to the high voltage electrodes was sufficient. The collectors are connected to a multichannel amplifier, and the leak currents of the total system are less than 10^{-12} A . For the dose-distribution measurements, the Lucite phantom was inserted between the collimator and the MWIC.

Relative sensitivities were measured for each channel of the MWIC. The MWIC was irradiated uniformly by a proton beam, and the uniformity was checked by measuring the blackening of an X-ray film irradiated in the field. The sensitivities of each channel of the MWIC are shown in fig. 7. The overall sensitivity is directly related to the sensitive volume of each channel. As a

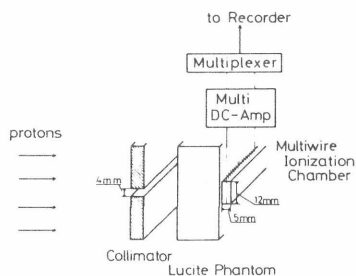


Fig. 6. An illustration of the experimental arrangement for the dose-distribution measurement using the multiwire ionization chamber. The Lucite phantom is placed between the brass collimator and the chamber surface.

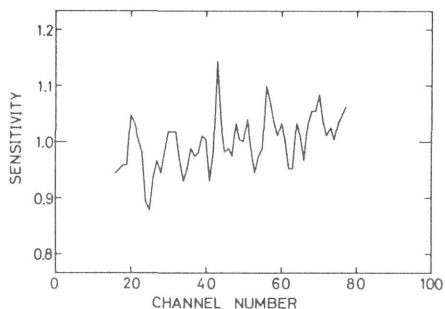


Fig. 7. Relative sensitivities of each channel of the MWIC.

general tendency, higher number channels of the MWIC have higher sensitivities than lower number channels. This tendency is caused by nonparallel high voltage electrodes or a nonparallel width of the collimator. The individual variations of the sensitivities are mainly due to variations of the wire spacings. Since the sensitivities are uniform within 15% as shown in fig. 7, the wire spacings were 1 mm within an accuracy of 0.15 mm. The ionization charge of each channel was corrected using these relative sensitivities.

Leak currents from one channel of the MWIC to adjacent channels were checked as follows. The MWIC was irradiated uniformly by a proton beam and was partially blocked by a collimator. Some channels of the MWIC were then irradiated uniformly but other channels were blocked by a brass plate. The resulting ionization currents for every channel are shown in fig. 8. The solid curve in fig. 8 shows the result when ionization currents of successive channels were collected. The dashed curve in fig. 8 shows the result when ionization currents of alternate channels are collected and the intermediate channels are grounded: the leak current to the alternate channel is negligible. If the ionization

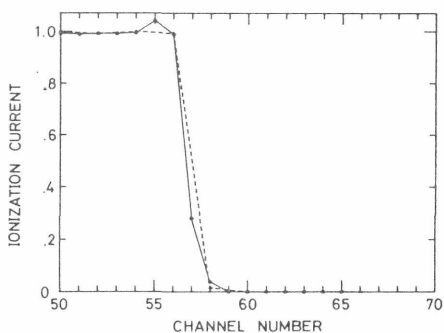


Fig. 8. Ionization currents of each channel of the MWIC as a uniform proton field was partially blocked by a brass plate.

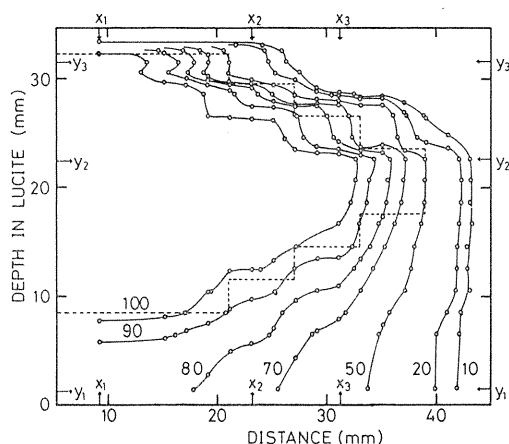


Fig. 9. Isodose curves from three-dimensional scanning.

currents are collected in successive channels, the leak current to the next channel is obvious. This effect is partially caused by the brass plate which slightly scatters the protons, and partially by the indefinite sensitive volume of each channel. However, a dose distribution obtained with this MWIC was sufficiently accurate when ionization currents of alternate channels were collected.

The dose distribution obtained by the three-dimensional beam scanning method was measured in the horizontal plane of the central beam axis. The resulting isodose curves in the Lucite phantom are shown in fig. 9. The planned target volume is represented with a dashed line in the figure. The dose in the region of the 100% level in fig. 9 was uniform to within 2.5%.

5. Results and discussion

The three-dimensional beam scanning system has performed satisfactorily as shown in fig. 9. The depth-dose distributions along several lines parallel to the beam axis are shown in fig. 10. Open circles, closed circles and triangles in fig. 10 show depth-dose distributions at lines x_1 , x_2 and x_3 in fig. 9, respectively. When ridge filters or rotating range modulators are used to make the spread Bragg peak, the depth-dose distributions in the field are almost the same as the distribution of the open circles. Even if a proper bolus is used, the spread Bragg peaks have the same width and are only shifted with the difference between the maximum depth and the distal boundary of the target volume. The dashed and chained curves are the distributions that are expected for the lines x_2 and x_3 in fig. 9, respectively, when ridge filters and a proper bolus are used. In this example, the integrated dose for normal tissues was

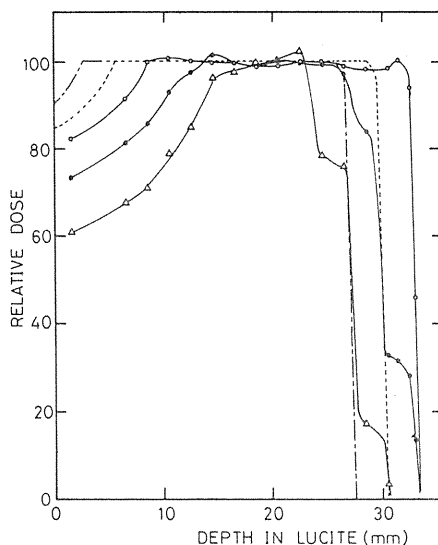


Fig. 10. Depth dose curves at lines x_1 , x_2 and x_3 in fig. 9. The dashed curve and chained curve are the distributions expected with the broad beam method with a proper bolus for the lines x_2 and x_3 in fig. 9, respectively.

decreased by about 13% using the three-dimensional beam scanning method. This value of dose reduction for normal tissues agrees well with Goitein's prediction.

The transverse dose distributions at several depths are shown in fig. 11. The open circles, closed circles and triangles in the figure correspond to the distributions at the depths y_1 , y_2 and y_3 in fig. 9, respectively. The dashed line and chained line indicate the planned dose distributions at depths of y_2 and y_3 in fig. 9, respectively. The beam spread, due to the multiple scattering in the absorber and the medium, reached several mm inside the target volume as shown in fig. 11. In the three-dimensional beam scanning, the beam spread was also observed in the depth-dose distribution. The depth-dose distributions of closed circles and triangles in fig. 10 show that the distributions are somewhat extended in the deeper regions in the relation to the expected proton range at each point. In addition, they show that the dose decrease at the distal part of the spread Bragg peaks is due to the lateral leakage of the protons. These discrepancies are caused mainly from the scatterings in the degrader. If a proper bolus is used together with three-dimensional scanning, the scanning slices are curved along the distal boundary of the target volume. The protons that are scattered in the bolus disperse along the curved slices. Therefore, it may be possible to produce more precise dose distributions by

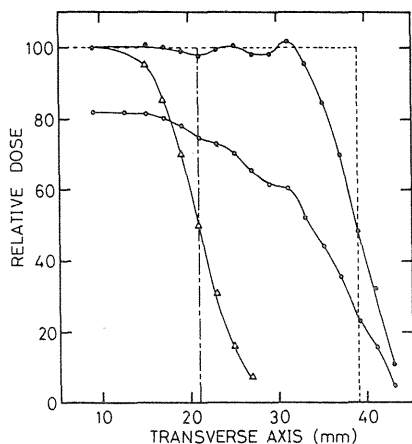


Fig. 11. Transverse dose distribution at depths y_1 , y_2 and y_3 in fig. 9. The dashed line and chained line are the planned dose distributions at depths y_1 and y_3 in fig. 9, respectively.

combining a proper bolus with the three-dimensional beam scanning method.

The radiation dose for each cell in each slice is monitored during the scanning, which takes more irradiation time than the broad beam methods. In this example, it took about five minutes to scan with a spot beam in three dimensions. The dose at the spread Bragg peak was about 20 Gy and the total number of the scanning points was 1632. The irradiation time depends mainly on the total number of scanning points rather than the radiation dose because the minimum time required to stay at one cell is limited by about 50 ms [6]. To reduce the irradiation time, it is necessary to reduce the response time of the dose monitor and of the scanning magnets.

If we use higher energy protons, we can treat a larger target volume than the given example: however, the total number of scanning points will be on the same order because the thickness of the slice depends on the width of the Bragg peak for monoenergetic incident protons [8] and because a 1 cm square spot beam will also be applicable for a large target volume. Therefore, the irradiation time could be kept within the same magnitude using a dose monitor and scanning magnets with the same time response as ours.

We wish to express our thanks to E. Henle, V. Donelson and M. Pirruccello for their assistance in preparing this manuscript. This work was partly supported by cancer research grants from the Ministry of Education and the Ministry of Health and Welfare, Japan.

References

- [1] C.A. Tobias, H.O. Anger and J.H. Lawrence, *Am. J. Roentgenol.* 67 (1952) 1.
- [2] B. Larsson, *Brit. J. Radiol.* 34 (1961) 143.
- [3] A.M. Koehler, R.J. Schneider and J.M. Sisterson, *Med. Phys.* 4 (1977) 297.
- [4] V.S. Choroskov, V.P. Dzelepov, L.L. Goldin, M.F. Lomanov, O.V. Savchenko and S. Tesch, *Wissenschaft u. Fortschritt (Berlin)* 23 (1973) 347.
- [5] B.A. Kannov, D.L. Karlin, V.B. Nizkovolos and I.J. Senichev, *Comm. Joint Inst. Nucl. Res. E-5854* (1971).
- [6] T. Kanai, K. Kawachi, Y. Kumamoto, H. Ogawa, T. Yamada, H. Matsuzawa and T. Inada, *Med. Phys.* 7 (1980) 365.
- [7] B.G. Karlsson, *Strahlentherapie* 124 (1964) 491.
- [8] A.M. Koehler, R.J. Schneider and J.M. Sisterson, *Nucl. Instr. and Meth.* 131 (1975) 437.
- [9] M. Goitein, *Radiation Oncology Workshop (MARIA Design Symp., vol. 2) (1980) p. 136.*

Broad beam three-dimensional irradiation for proton radiotherapy

Tatsuaki Kanai, Kiyomitsu Kawachi, and Hideo Matsuzawa

Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, 9-1, 4-chome, Chiba-shi, 260 Japan

Tetsuo Inada

Institute of Basic Medical Sciences, The University of Tsukuba, Sakura-mura, Ibaraki, 305 Japan

(Received 12 March 1982; accepted for publication 24 August 1982)

A three-dimensional irradiation system using scatterers for lateral spreading is proposed. This system, which is applicable to proton beams, is easily achieved by ordinary techniques using a movable multileaf collimator, a variable thickness water column, and a computer for their control. Target volumes of convex shape can be irradiated in a three-dimensional way by this method.

Key words: proton, radiotherapy, three-dimensional irradiation

I. INTRODUCTION

Since Wilson¹ discussed the application of high-energy charged particles to radiation therapy, several heavy charged particle radiotherapy facilities have been constructed.² One of the most important advantages of heavy charged particle radiotherapy, especially proton radiotherapy, is the possibility of improved dose localization to the target volume. To irradiate the target volume, it is usually necessary to spread the beam laterally and in depth, depending on the size of the target volume. Scattering^{3,4} and scanning^{5,6} methods have been developed to spread the beam laterally. Ridge filters^{7,8} and a rotating range modulator⁹ have been designed to spread the dose in depth. When ridge filters or the rotating range modulator are used the spread-out Bragg peak is the same width over the entire radiation field so that some normal tissues are included in the 100% isodose surface.

From the point of view of dose localization, three-dimensional beam scanning¹⁰ is the most attractive method for irradiation. In three-dimensional scanning, a square beam shaped by slits can be directed at any square cell in a radiation field by a pair of scanning magnets. Using a variable thickness energy degrader with scanning, it is possible to include only the target volume within the 100% isodose surface. Chen¹¹ and Goitein¹² have shown that three-dimensional beam scanning can reduce the integral dose to critical normal structures by 8% to 18%.

However, there are practical problems in the three-dimensional scanning method.^{10,12} First, it takes longer than the "fixed spread-out Bragg peak" method. To reduce irradiation time, fast scanning magnets and a fast dose monitoring system must be developed. In addition, the beam scanning method may be compromised by patient movement during irradiation, resulting in possibly serious hot and cold areas in the target volume.

To reduce the above shortcomings in beam scanning, a three-dimensional irradiation system using a scattered broad beam is discussed. Our method should be especially

suitable for proton radiotherapy, in which application could be easily implemented.

II. SPREAD-OUT BRAGG PEAK

The spread-out Bragg peak is determined by superposing the shifted monoenergetic depth dose distributions⁹ obtained by varying absorber thicknesses. The modified dose distribution $D(r)$ is given by

$$D(r) = \sum_{i=0}^n k_i d(r + t_i), \quad (1)$$

where $d(r)$ is a depth dose distribution of the monoenergetic proton beam; r is the depth in tissue; t_i is the shift spacing of i th shifted dose distribution; n is the maximum number of the superposition, determined by the thickness of target vol-

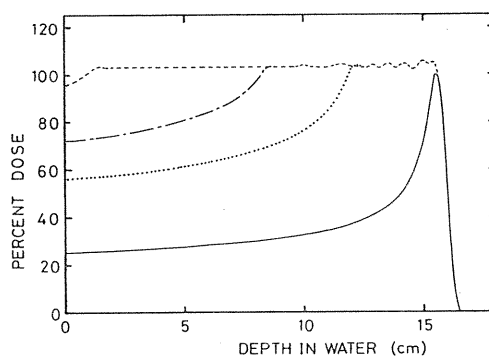


Fig. 1. Depth dose distributions of a monoenergetic proton beam and spread-out Bragg peaks. The solid curve shows that of Harvard 160-MeV protons. Dashed, chained, and dotted curves show calculated results for depth dose distributions of 14.24-, 7.12-, and 3.56-cm widths of the spread-out Bragg peaks, respectively. In the calculations, the universal fraction curve for the superposition was used.

ume; and k_i is the fraction of the i th shifted dose distribution for the superposition. The dose at deeper regions than the range of the monoenergetic protons is nearly zero. $k_i d(r + t_i)$ does not contribute to the dose $D(r)$ when $r + t_i$ is greater than the range. Therefore the dose within the spread-out Bragg peak of each modified dose distribution does not depend on the width of the spread-out Bragg peak. Also fractions for the superposition are universal for any width of the spread-out Bragg peak when fraction $k_0(t_0 = 0)$ is taken to be a fixed value for all modified dose distributions.

The solid curve in Fig. 1 shows the depth dose distribution of the Harvard 160-MeV proton beam.⁹ Also shown are calculations of the shifted depth dose distributions for 14.24-, 7.12-, and 3.56-cm widths of the spread-out Bragg peak. The spacings are taken to be 0.712 cm, the same as in Ref. 9, and the fraction of the nonshifted Bragg peak is taken to be 1. As shown in Fig. 1, the dose of the individual Bragg peaks are independent of the width of the spread-out Bragg peak if universal fractions are used in the superposition of the shifted depth dose distribution.

III. METHOD OF IRRADIATION

Figure 2 illustrates beam penetration in tissue with an external compensation bolus. The area defined by a solid curve represents the target volume. Dashed curves indicate the equipenetration depths of the shifted Bragg peaks.

To irradiate three dimensionally, the most distal slice of the target volume is first irradiated by setting the collimator to conform to the target volume projected onto a plane perpendicular to the beam axis. After completing this irradiation, the next slice of the target volume is then irradiated. The irradiating dose is determined by the universal fraction curve associated with spread-out Bragg peak. In subsequent steps, the collimator is readjusted to match the intersection of the irradiated slice and the target volume. Thus each slice of the target volume is irradiated and the collimator is adjusted to the field of each slice during the irradiation.

Since any width of the spread-out Bragg peak is formed by superposing the shifted dose distribution weighted by the universal fractions, it is possible to irradiate a three-dimensional volume with effectively different spread-out Bragg

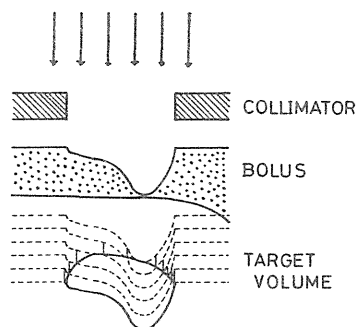


FIG. 2. Illustration of the principle of three-dimensional irradiation.

peak widths. It is also possible to avoid irradiating normal tissues to the 100% isodose level.

The three-dimensional irradiation system is illustrated in Fig. 3. The large uniform field can be produced by the double scatterer method.³ The system consists of a beam monitor, a movable multileaf collimator, a variable thickness water column, a compensation bolus, and a computer for controlling the collimator and the water column. The variable thickness water column is used to shift the Bragg peak during the irradiation. The multileaf collimator defines the irradiation fields for each slice of the target volume. The beam monitor, a parallel-plate ionization chamber, determines the irradiation dose of each slice in the target volume according to the universal fractions for the superpositions. The bolus is used to define the distal end of the target volume.

IV. DISCUSSIONS

It is possible to control the volume irradiated by proton beams in three dimensions by using scatterers to spread the beam laterally. This method requires a movable multileaf collimator and variable thickness water column. Movement of the collimator leaves and the water column may be possible at a few cm/s, resulting in about 2 s for one sweep across a 10-cm-thick tumor. Considering nonlinear movement of the collimator leaves and water column, 10 to 20 s will be sufficient for one full sweep of the tumor. On the other hand, a 2-Gy irradiation requires 120 s with a typical dose rate of 1 Gy/min with the Harvard 160-MeV proton beam.³ Thus it may be possible to sweep 5 to 10 times during one fraction.

With this method, it is possible to irradiate in a three-dimensional manner only for convex target volumes. How-

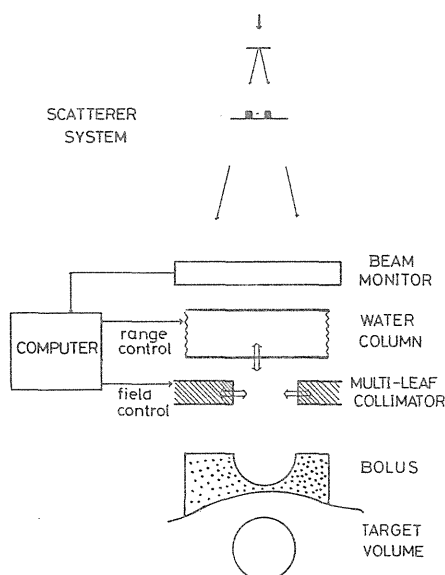


FIG. 3. Three-dimensional irradiation system using scatterers to spread the beam laterally.

ever, the majority of target volumes to be treated will be included in this category.

The depth dose distributions of heavier ion beams contain fragmentation tails beyond the ranges of the incident particles.⁸ Because of these tails, the fraction curves for superposition are dependent upon the widths of the spread-out Bragg peaks. Therefore, this method will be applicable only for light heavy ions, which have negligible fragmentation tails in the depth dose distributions.

By spreading the beam laterally with scatterers, serious problems occur in range reduction and beam loss, especially in the case of heavy ions. However, the range reduction of a proton beam is substantially smaller than that of heavier ions. Also it is easier to obtain higher intensity proton beams. Protons, then are ideally suited to this irradiation method.

Internal organs in the abdomen in general move during radiation therapy. The beam scanning method for three-dimensional irradiation is sensitive to movement in the lateral and depth directions. In broad beam irradiation, therefore, the effect of movement on the dose distribution is decreased in comparison to the beam scanning technique.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was partly supported by Cancer Research Project I of the Ministry of Education and Cancer Research Aid of the Ministry of Health and Welfare.

¹R. R. Wilson, *Radiology* 47, 487 (1946).

²M. L. M. Boone, J. H. Lawrence, W. G. Connor, R. Morgodo, J. A. Hicks, and R. C. Brown, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 3, 65 (1977).

³A. M. Koehler, R. J. Schneider, and J. M. Sisterson, *Med. Phys.* 4, 297 (1977).

⁴K. Crowe, L. Kanstein, J. T. Lyman, and F. Yeater, LBL Report No. LBL-4235, 1975.

⁵B. Larsson, *Br. J. Radiol.* 34, 143 (1961).

⁶T. Kanai, K. Kawachi, Y. Kumamoto, H. Ogawa, T. Yamada, H. Matsuzawa, and T. Inada, *Med. Phys.* 7, 365 (1980).

⁷B. G. Karlsson, *Strahlentherapie* 124, 481 (1964).

⁸J. T. Lyman and J. Howard, LBL Report No. LBL-5610, 1977, p. 26.

⁹A. M. Koehler, R. J. Schneider, and J. M. Sisterson, *Nucl. Instrum. Methods* 131, 437 (1975).

¹⁰T. Kanai, K. Kawachi, H. Matsuzawa, and T. Inada, *Nucl. Instrum. Methods* (to be published).

¹¹G. T. Y. Chen, S. Pitluck, and J. T. Lyman, LBL Report No. LBL-11220, 1980, p. 325.

¹²M. Goitein, Radiation oncology workshop, 1980 (MARIA design symposium, Vol. II), p. 136.

CT を用いた放射線治療計画用ビームポインタシステム*

中 村 譲**・遠 藤 真 広**・飯 沼 武**

1. 緒 言

放射線治療における治療技術は、癌病巣に線量を集中させ、周囲の正常組織への被曝線量を最少にした空間的および時間的線量分布（以下この線量分布を最適線量分布という）で精度よく照射し、癌を治療させる方法を見いだすことにある。個々の患者の最適線量分布を精度よく求めるためには、患者の①腫瘍の状況、ならびに癌病巣の位置および広がり、②体横断像においては体輪郭ならびに内部臓器の位置、輪郭、さらに組織の不均質性、すなわち電子密度などの定量化した患者データを取得することが必要である。近年開発されたX線コンピュータ断層撮影（computed tomography；以下 CT という）により、容易にしかも比較的短時間にそれらの条件を満たした病巣部の横断画像が得られるので¹⁻⁴⁾、CT が治療計画に利用されている。その結果、従来の治療計画で用いられているX線位置決め装置等により決定された照射野などの照射条件が、CT を用いた治療計画により半数以上も変更されたという報告もある⁵⁻⁸⁾。また CT にはコンピュータシステムが使用されており、CT 画像を直接利用して線量分布計算を行うプログラムが開発され、CT に組み込まれつつある^{9,10)}。線量分布計算を精度よく行い、さらに決定した照射条件を患者体表面上に精度よくマークできれば、CT を用いた治療計画はより効果的となる。現在の CT には照射条件をマークする付帯装置がなく、直接患者へマークすることは不可能である。そこで CT に接続し、CT のコンピュータシステムを用い、CT 画像を直接利用して治療計画を行い、決定した照射条件を患者体表面上に直接マークするビームポインタシステムを作成した。

2. 方 法

2.1 ビームポインタシステムの基本設計

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

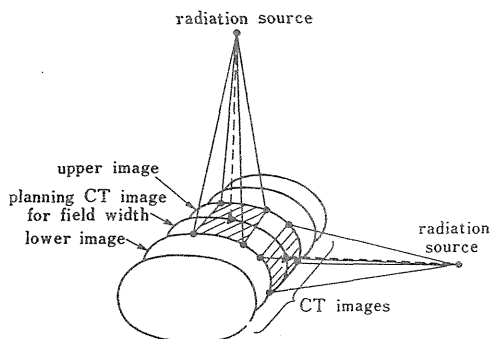
ビームポインタシステムの基本システムには、CT

(Pfizer/AS & E 全身用 CT モデル 450) およびそのコンピュータシステム (DEC LSI-11) を使用する。照射条件を患者に位置決めするためのハードウェアを新たに作り、しかもコンピュータ制御を可能とする。位置決め装置は CT に付設させ、撮影した CT 画像を直接用いて治療計画し、決定した照射条件を患者にマークすることを一貫して行うこととしてそのソフトウェアを作成する。操作は CT のオペレーションコンソールを用い、CRT に表示した CT 画像を見ながら対話形式で治療計画を行う。

本報で使用する治療計画とは、CT 画像を用いて最適線量分布となる照射条件を決定することを主として意味し、通常は決定した照射条件を患者に位置決めし、確認するまでを含める。また患者に位置決めする照射条件は、各ビームの線源位置からのビーム中心軸および照射野コーナ、ならびに病巣中心の前（上）方点および左右の側方点である。

次に CT 画像を用いて照射条件を決定し、それを患者に位置決めする際の基本的考え方を示す。

撮影される患者の CT 画像と治療装置の線源との相対的位置関係は第1図に示す関係にあると考える。すなわち、CT 画像は立体空間にある患者の体横断画像で、通常は患者の体軸方向に対して垂直に、しかも平行に並んでいる。線源はその周囲にあり、ビーム中



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

Fig. 1 Schematic arrangement of CT images of a patient and radiation sources in treatment planning used CT images

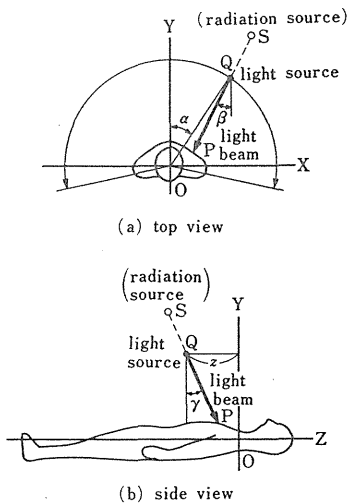
* 昭和 57 年 5 月 17 日受付，昭和 57 年 12 月 6 日改訂

** 放射線医学総合研究所臨床研究部

心軸は病巣中心を通り、一般の外部照射の場合の線源位置は病巣中心を通る平面上にあって、しかも病巣中心から等距離の位置にある。CRT に CT 画像とあわせ表示されるビーム中心軸および照射野、ならびに照射条件を患者に位置決めする際のこれらの照射条件は、第1図に示す立体的位置関係を考慮し、あたかもこの線源位置から照射されているように表示され、マークされる。

位置決め装置の設計・製作

位置決め装置は照射条件を精度よく患者へマークすることを基本に考え、照射条件を1点1点光線でマークする方式を採用した。そこで光学的位置決め装置の基本動作パラメータは第2図に示す四つのパラメータを考えた。すなわち、①光源位置を患者横断面内を半径(r)で回転し(α という)、かつ②患者の体軸方向に並進し(z)、さらに③光線の照射方向を2軸、横断面方向(β)および縦断面方向(γ)に回転する四つである。



第2図 光学的位置決め装置の基本動作パラメータ
Fig. 2 Schematic illustration of the parameters of the optical positioning apparatus

患者へのマークは患者の上方から左右 100° の範囲の通常用いられる照射条件のすべてについて行え、しかも患者体表面上での指示精度を $\pm 1\text{mm}$ にすることを設計目標とした。各動作パラメータはパルスモータで動作させることとして、その動作条件を第1表に示す。

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

第1表 光学的位置決め装置の動作パラメータとその動作条件

Table 1 Characteristics of the mechanical parameters to control the optical positioning apparatus

パラメータ	動作範囲 (ステップ)	1ステップ当りの実動作
α	$-2\,000 \sim 2\,000$ ($-100^\circ \sim 100^\circ$)	0.05°
β	$-2\,400 \sim 2\,400$ ($-120^\circ \sim 120^\circ$)	0.05°
γ	$-900 \sim 900$ ($-45^\circ \sim 45^\circ$)	0.05°
z	$-240 \sim 0$ ($-30 \sim 0\text{cm}$)	1.25mm

光源の回転半径 (r) 60 cm

決め装置の全体図および光学ヘッドをそれぞれ第3図(a)および(b)に示す。

製作され CT に取り付けられた光学的位置決め装置を第4図に示す。

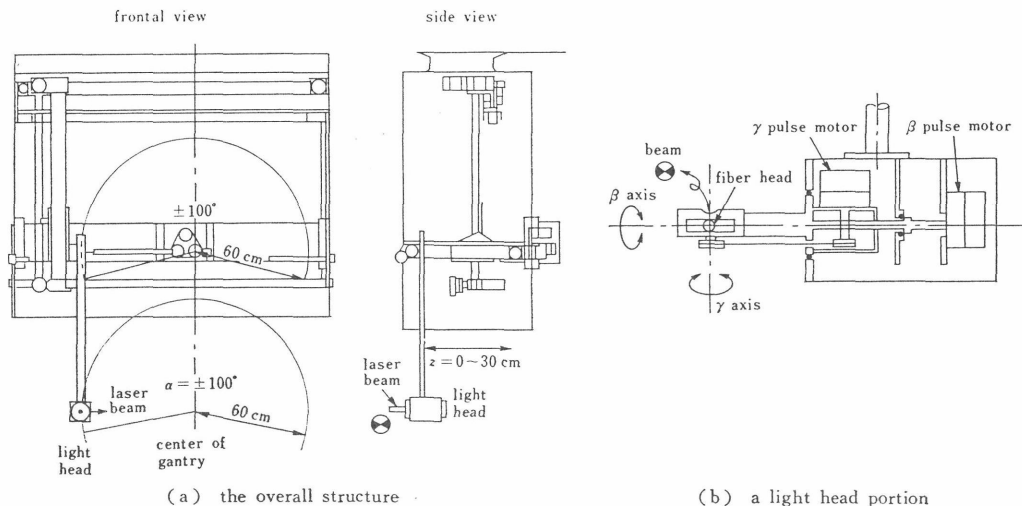
2.2 ビームポインタシステムの操作法

ビームポインタシステムによる治療計画の操作手順を第5図に示す。すなわち、CT によって撮影された CT 画像を CRT に表示し、さらに病巣、ビーム方向を設定し、ビーム中心軸および照射野をトラックボールおよびノブ等を使用して CT 画像に重複表示し決定する。決定した照射条件を光学的位置決め装置を用いて患者体表面上にマークする。実際の操作では、①患者を CT の撮影台にのせ、CT の撮影からマークまでを連続して行う場合と、② CT の撮影から照射条件の決定まで時間を要する時、患者をいったん撮影台から下ろし、マークを別に行う場合のどちらでも行える。前者の場合は癌の部位および stage 等があらかじめわかり、その照射術式が決められていて、病巣の位置および大きさを確認することにより照射野の設定を容易に行える時に用いられ、後者の場合には病巣を取り囲む組織に不均質組織や放射線感受性の高い特定臓器が隣接し含まれる時線量分布計算を行い、最適線量分布を求めてからマークを行う場合が含まれる。その場合患者を撮影台から下ろす際には CT 撮影室内のサイドおよびフロントポインタ等を用い、再設定の際の基準点を患者にマークする必要がある。CT 画像を用いた線量分布計算は CT コンピュータに組み込まれたプログラム (CTRT*) が用いられる。

治療計画の操作手順をさらに順を追って示す。

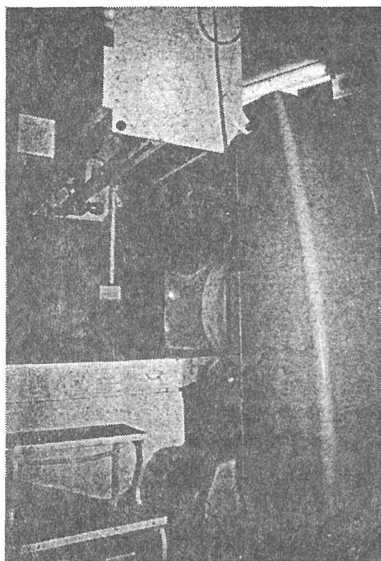
1) CT により撮影された病巣部の CT 画像およびローカライザ画像 (スキャノグラム) を登録する。CT 画像撮影のスライス位置 (cut position) も入力す

* Atomic Energy Canada, Ltd. が開発した線量分布計算プログラム (TP-11) を基に、Pfizer 社が CT 画像を用いて直接線量分布計算が行えるように開発したプログラム



第3図 光学的位置決め装置の構造図

Fig. 3 Diagrams of the optical positioning apparatus

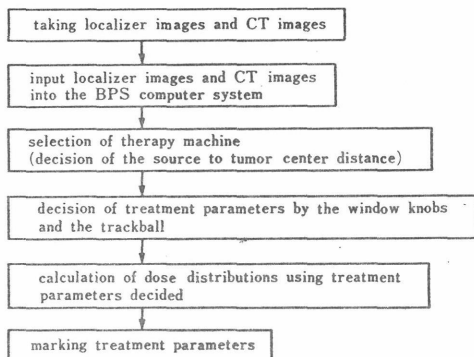


第4図 CTに取り付けられた光学的位置決め装置の外観

Fig. 4 Photograph of the optical positioning apparatus with CT scanner

る。CT 画像の登録の際、病巣領域の両端画像および病巣の広がり最大となる CT 画像を照射野決定画像として指定する。病巣領域の体軸方向の両端画像は照射野縦方向の上限および下限画像となる。照射野決定画像は横照射野の決定に使用される。

2) 治療装置を選択する。使用する治療装置の STD (線源-病巣間距離) はあらかじめ入力されており、線源位置は縦照射野の中心の面上にあり、3)で入



第5図 ビームポインティングシステムの操作手順

Fig. 5 Operation of treatment planning for the patient beam positioning system

力される病巣中心から距離 STD の所にある。CT 画像上に表示される照射野はあたかもその線源から照射されているように表示される。

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

4) 決定した照射条件を患者体表面上に光学的位置決め装置を用いてマークする。

2-3 照射野の決定法

本方式による照射野のマークは一般の外部照射に用いられている矩形照射野の場合に限られる。それゆえ、各門の照射野コーナは4点である。照射野の縦方向は体軸を、横照射野は体軸に直角方向とする。

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

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

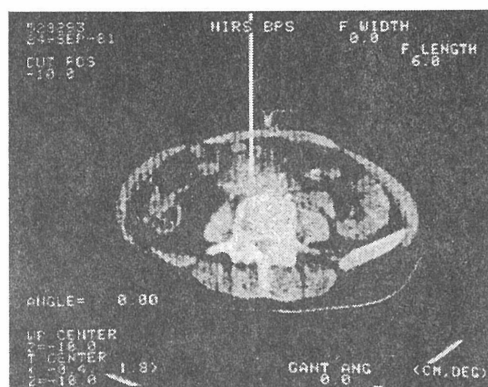
る(第6図(b))。

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

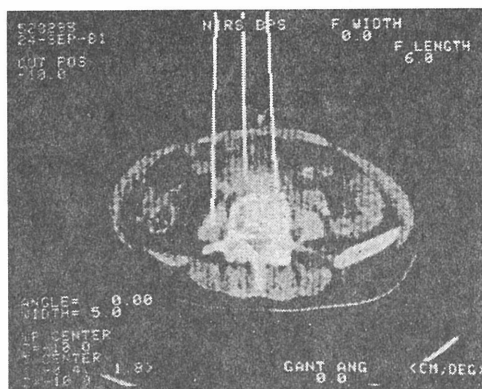
多門照射の場合は以上の操作を繰り返す。2 門目および 3 門目が入力された例を第6図(c)および(d)に示す。マークの最大門数は3門、またマークできる範囲は機械的仕様から患者横断面の上方からの回転角約 $\pm 100^\circ$ までである。

また子宮頸癌などの治療に用いられる対向2門照射で、回転中心を病巣中心でなく体中心にした特殊な照射法の考慮も含めた。すなわち、まず病巣中心、その前方および後方の皮膚表面上の点を入力し、体中心は自動的にそれらの中点として求められ、照射野は前述同様の方法で入力する。

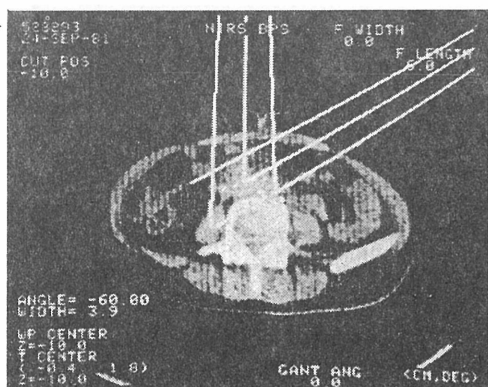
(3) 照射野の確認 照射野決定画像を用いて設定した各門の入射角および照射野を他の CT 画像上に表示してその適否を確認する。すなわち、各 CT 画



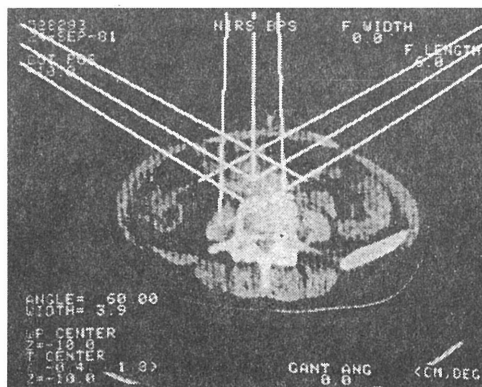
(a) 1門目のビーム方向の入力



(b) 同照射野の入力(1門目の設定)



(c) 2門目の設定



(d) 3門目の設定

第6図 照射野決定画像を用いてビームの入射方向と照射野を設定する手順

Fig. 6 Manipulation of directions and treatment field widths of beams superimposed on a displayed width planning CT image

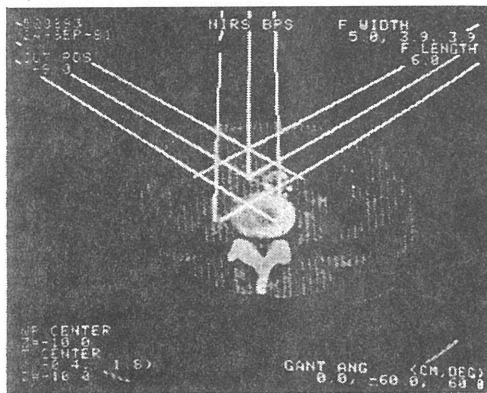
像上に表示された照射野内に放射線感受性の高い臓器が含まれたり、一方病巣が照射野内に完全に含まれない場合は、病巣中心位置を変えたり、照射野を広げたりして修正する。照射野決定以外の CT 画像への照射野の表示は次のようにして行った。

まず、照射野決定画像上の各門の病巣中心での照射野の両端の点を縦照射野の両端画像、すなわち上限および下限画像上にそれぞれ投影する。次に線源と投影された4点とを結び、それによってできる空間における四角錐が照射される領域である。これを各 CT 画像の位置でのスライス面で切り、照射領域に含まれる部分を実線で示し、それを CRT の CT 画像に重ねて表示する。上限および下限画像の間の CT 画像にはそれが表示され、それ以外の CT 画像には示されない。

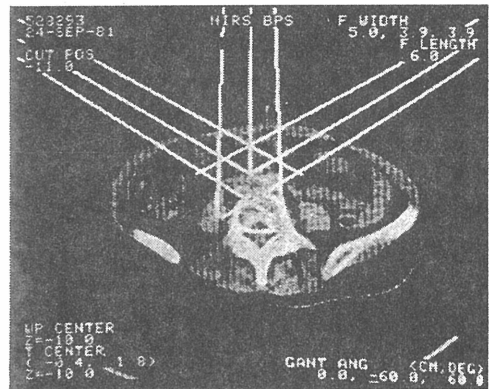
第7図に CT 画像上に表示された照射野の例を示す。第7図(a)および(b)は病巣中心から1.0 cm 上下の CT 画像を、(c)は照射野端、すなわち上限画像を、(d)は照射野上限画像より1.0 cm 上方、

すなわち照射野外の CT 画像をそれぞれ示す。第7図(a)および(b)は病巣が完全に照射野内に含まれており、(c)はビーム方向からみて病巣中心から下方のみが含まれ(しかし表示は部分のみ表示)、(d)は照射野外のためビーム中心軸のみ表示されている。

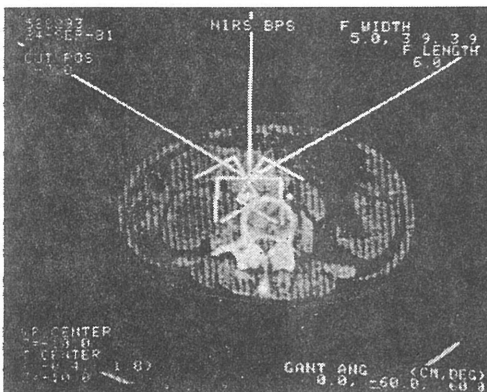
また照射野の適否を判定するためには、計算された線量分布をみて確認することも必要である。線量分布計算には CTRT プログラムを使用する。例で示した子宮頸癌の腹部旁大動脈リンパ節転移癌治療の最適線量分布¹¹⁾として決定した病巣中心画像上の線量分布を第8図に示す。線量分布はコバルト-60 ガンマ線による前方からの3門照射で、両側の2門には45°ウェッジフィルタが使用され、病巣中心での線量比は両側の2門に対し前方中央の1門を73.2%として照射し、病巣中心での線量を100%にして CRT にカラーで表示したものである。線量分布は病巣に集中し、しかも線量は十分80%内に入っており、良い線量分布で



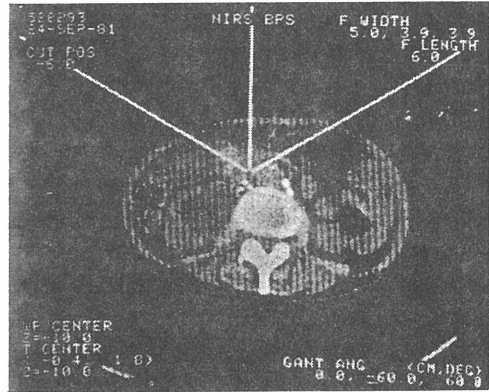
(a) 照射野決定画像 1cm 上方



(b) 1cm 下方



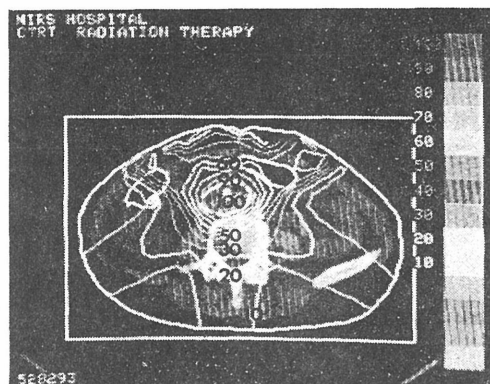
(c) 照射野上限画像上



(d) 上限画像 1cm 上方

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

Fig. 7 Confirmation of treatment parameters by observing field widths and directions of three beams superimposed on other CT images



第8図 子宮頸癌の腹部旁大動脈リンパ節転移癌治療のテレコバルト前方3門照射の最適線量分布

Fig. 8 An example of the optimum dose distributions on a width planning CT image in a three field arrangement with Telecobalt calculated by the CTRT program for para-aortic gland metastases of the carcinoma of cervix uteri

あると考える。

2.4 照射条件の患者への位置決め

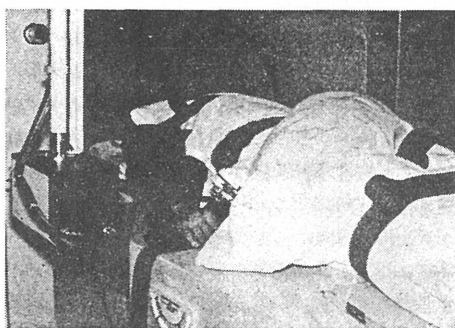
患者に位置決めされる照射条件は、前述したように病巣中心に前方点および左右の側方点、ならびに各門のビーム中心軸および四つの照射野コーナである。それらの各点に対する光学的位置決め装置の四つの動作パラメータは次のように決められる。

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

これらの動作パラメータは自動的にコンピュータで計算され、目的とする点がファイバヘッドから発せられるレーザ光線により指示される。指示された体表面上の点をマジックインク等でマークする。光学的位置決め装置により患者体表面にマークされている状況を第9図に示す。皮膚面でのレーザ光は幾分拡がり約6 mm ϕ である。マーク終了後必要があればマークされた照射野等にカテーテル用のキーフエ線等を張り、CT画像を撮影し確認する。

3. 結果および考察

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



第9図 光学的位置決め装置を用いて照射条件を患者体表面にマークしている状況

Fig. 9 Photograph of the mark of treatment parameters on the patient skin surface using the optical positioning apparatus

設定値に対し ± 2.0 mmで設定可能である¹²⁾。光学的位置決め装置自体の指示精度は、第1表に示した動作パラメータの値から、設計目標である皮膚面上の値 ± 1 mmに十分近い精度が得られるが、設計目標値より幾分悪いのは、CTおよび撮影されたCT画像の絶対座標に対する光学的位置決め装置の動作パラメータの据付誤差が含まれるからで、その精度を上げることにより設計目標値に達するものと考えている。

ビームポインタシステムを用いた治療計画に要する時間は約50分である。すなわちCT画像の撮影に1 cm間隔で11スライス程度撮影するものとして15分、照射野設定の治療計画に15分、1門当りのマークに5分程度を要する。また線量分布計算が必要な場合にはさらに20分程度の時間を必要とする。本システムではデータの転送に他の媒体を介することなく、CTコンピュータ内で行えるので結果的には時間の短縮につながると考えている。時間短縮のためにはより臨床経験を積み、操作の簡易化を図り、さらにソフトウェアの改善が必要である。またマークを一連の操作として行わずに別に分けて行えば、患者が撮影台上にいる時間はCTの撮影と照射条件をマークする時で、しかも別々に行えるので患者への負担はなくなる。

照射野のマークは患者の上方から左右100°の範囲内が可能であり、それ以上の角度では撮影台の天板により不可能である。こうした範囲外の角度の照射野のマークを行いたい場合は、病巣中心に対し180°回転した反対方向にマークをし、照射する際治療装置のガントリーを逆に180°回転して行う方法を採用している。

次にCT画像を用いた治療計画の問題点として、横照射野に比べ縦照射野の精度が悪いことがあげられ

る。CT の撮影間隔をより狭くする方法によりある程度解決できるが、撮影枚数が増し撮影時間が長くなる。画質の良いローカライズ画像を併用する方法が考えられる。縦照射野の入力の際、ローカライズ画像を用いる方法および任意に数値で入力できる方法も取り入れた。また患者病巣部の CT 撮影の体位について治療照射時と同体位でなければならないが、撮影とマークする時の時間による変動、呼吸による動き、さらに基準点による患者設定の再現性などを考慮したマークは当然考慮しなければならない問題であり、今後の課題と考えている。

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

4. 結 論

CT 画像を直接利用して治療計画し、決定した照射条件を患者体表面にレーザ光線でマークする光学的位置決め装置を開発、試作した。その動作パラメータおよび動作条件は、光学ヘッドを患者横断面内での回転半径 (r) を 60 cm とし、上方からの回転角 (α) を $\pm 100^\circ$ 、体軸方向への並進 (z) を 0~300 mm、光線の横断面内の下方からのフレ角 (β) を $\pm 120^\circ$ 、縦断面内のフレ角 (γ) を $\pm 45^\circ$ とし、またパルスモータの 1 ステップ当りの回転角を 0.05° 、並進距離を 1.25 mm としシステムを作成した。実用的照射条件をマークするには十分である。現時点での総合指示精度は CT ガントリー中心軸上で、設定値に対し ± 2.0 mm 以内で設定可能である。CT を安全に撮影し、かつマークを安全に行うために光学的位置決め装置は天吊型とし、光学ヘッドの回転半径を 60 cm にしたため、駆動機構は大きくなりなもとなった。

本装置の開発により、CT の利点を生かした治療計画の実現に寄与するものと考えている。

謝 辞

本研究にご協力いただいた放医研病院部村上優子

(現秋田大学医学部放射線医学教室)、久保田進の両氏ならびに旭メディカル(株)井上雅史、滝沢茂夫、大島正明の各氏に厚く感謝の意を表します。また本研究の一部は厚生省がん研究助成金 (54-34 松田班, 56-42 尾内班) の援助を受けた。

参 考 文 献

- 1) E. C. McCullough, J. T. Payne, H. L. Baker, R. R. Hattery, P. F. Sheedy, D. H. Stephens & E. Gedgaudas : Performance evaluation and quality assurance of computed tomography scanners with illustration from the EMI, ACTA and Delta scanners, *Radiology*, 120, 173/188 (1976)
- 2) M. E. Phelps, E. J. Hoffman & M. M. Ter-Pogossian : Attenuation coefficient of various body tissues, fluids and lesions at photon energies of 18-163 keV, *Radiology*, 117, 573/583 (1975)
- 3) J. R. Stewart, J. A. Hicks, M. L. M. Boone & L. D. Simpson : Computed tomography in radiation therapy, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 4, 313/324 (1978)
- 4) R. A. Geise & E. C. McCullough : The use of CT scanners in megavoltage photon-beam therapy planning, *Radiology*, 124, 133/141 (1977)
- 5) J. E. Munzenrider, M. Pilepich, J. B. Rene-Ferrero, I. Tchakarova & B. L. Carter : Use of body scanner in radiotherapy treatment planning, *Cancer*, 40, 170/179 (1977)
- 6) D. P. Ragan & C. A. Perez : Efficacy of CT-assisted two-dimensional treatment planning : Analysis of 45 patients, *Am. J. Roentgenol.*, 131, 75/79 (1978)
- 7) M. Goitein, J. Wittenberg, M. Mendiondo, J. Doucette, C. Friedberg, J. Ferrucci, L. Gunderson, R. Linggood, W. U. Shipley & H. V. Fineberg : The value of CT scanning in radiation therapy treatment planning : A prospective study, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 5, 1787/1798 (1979)
- 8) P. H. Hobday, N. J. Hodson, J. Husband, R. P. Parker & J. S. Macdonald : Computed tomography applied to radiotherapy treatment planning : Techniques and results, *Radiology*, 133, 477/482 (1979)
- 9) E. S. Chernak, A. Rodringues-Antunez, G. L. Jelden, R. S. Dhallwal & P. S. Lavik : The use of computed tomography for radiation therapy treatment planning, *Radiology*, 117, 613/614 (1975)
- 10) M. R. Sontag & J. R. Cunningham : Clinical application of a CT based treatment planning system, *Computerized Tomography*, 2, 117/130 (1978)
- 11) 久津谷謙, 恒元 博, 古川重夫 : 膀胱癌治療の最適照射法に関する研究, *日本医学放射線学会雑誌*, 37, 140/147 (1977)
- 12) 中村 謙, 遠藤真広, 飯沼 武 : CT を用いた放射線治療計画用ビームポインタシステムの精度, 投稿予定

Patient Beam Positioning System for Treatment Planning Using CT Images*

YUZUFU KUTSUTANI-NAKAMURA**, Masahiro ENDO**, Takeshi A. INUMA**

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

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

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

The OPA is connected with the computer system (DEC PDP LSI-11) of the CT. By observing CT images on the CRT screen of the CT console, target volume is defined, and field size and beam direction of each beam are decided enclosing the target volume by interactive operation. The operation software is in three parts. The first is the program to manipulate treatment parameters superimposed on a displayed CT image. The second is the program to calculate dose distributions using the determined parameters. For this purpose, we use Pfizer's CTRT program based on the TP-11 treatment planning system. The third is the program to control the OPA according to parameters determined in the former program.

In this report on the first version of the software, the center of tumor, and the central beam axes and the four corners of the rectangular fields are marked on the skin by the OPA. The spot size of laser beam is about 6 mm and total accuracy of hardware for marking on the skin surface is within ± 2 mm. Clinical work using the BPS has been started.

* Received on May 17th 1982, Revised on Dec. 6th 1982

** Clinical Research Division, National Institute of Radiological Sciences, Chiba

中性子線とX線の混合二分割照射によるマウス扁平上皮癌由来の 培養細胞における回復に関する研究

日本大学大学院歯学研究科歯科基礎系専攻（指導：西連寺永康教授）

馬 嶋 秀 行*

（昭和57年12月14日受付）

（昭和58年2月23日最終原稿受付）

The Repair of Sublethal Damage in Cultured Cells Derived from a Mouse Squamous Cell Carcinoma Following an Irradiation of Mixed Neutrons and X-Rays

Hideyuki Majima*

Nihon University Graduate School of Dentistry Tokyo, Japan

Research Code No.: 402

Key Words: Neutrons, Mixed beam, PLD repair, SLD repair,
RBE

The effect of combined high-and low-LET irradiations on the cultured murine squamous carcinoma Sq-1979 cells were studied. Neutrons were produced by NIRS cyclotron by bombarding 30 MeV neutrons on a beryllium target. An x-ray unit was operated at 200 kVp. The cells were irradiated with split-dose schedules to investigate the repair capability. Firstly, Elking-type recovery curves were obtained in 4 irradiation schedules, i.e., X-X, X-N, N-X, N-N. X-ray and neutron doses were 6 Gy and 4 Gy respectively. The most substantial repair was observed following two x-ray doses, although the mixed beam modalities inhibited the repair of sublethal damage as well as the two neutrons doses. Secondly, the cell survival curves were obtained following graded doses of x-rays or neutrons given of 0, 3, and 22 hrs after a priming dose of 6 Gy of x-rays or 4 Gy of neutrons. The mixed beam irradiations (X-N or N-X) given with a treatment interval of 3 hrs inhibited the repair of sublethal damage, indicating a synergistic effect of the mixed beam. At a treatment interval of 22 hours N-X and N-N groups demonstrated a slight synergistic effect, but, X-N group appeared to lost the synergism within 22 hours. These results indicate that the synergistic effect between low- and high-LET mixed beam might be related to the cellular capability of repairing sublethal damage.

1. 結 言

一般に細胞にX線を照射した場合、亜致死障害の回復が観察される¹⁾が、これに対し、高LET (linear energy transfer) 放射線を照射した場合では亜致死障害の回復は全く示されないか、ある

いは非常に小さく観察される^{2)~7)}。高LET線は他に、酸素効果比の減少⁸⁾⁹⁾、潜在的致死障害 (Potentially Lethal Damage, 以下 PLD) 回復の抑制¹⁰⁾¹¹⁾、細胞周期内における放射線感受性変化の減少^{12)~14)}などの特徴をもち、悪性腫瘍の治療に有効な手段として注目されているが、正常組織に対する障害が大きく^{15)~17)}、また、治療可能患者数が少ないなどの欠点を合わせてもつ放射線であ

*現在 東京大学医学部放射線基礎医学教室

Present address: Department of Radiation Biophysics, Tokyo University.

る。これらの欠点を補うため、近年、高 LET 線と低 LET 線を組み合わせて照射する混合照射法が提唱され、アメリカ合衆国、および日本で臨床トライアルが行なわれ、良好な治療成績が報告されている^{18)~20)}。

高 LET 線と低 LET 線を組み合わせて照射する混合照射法の生物学的基礎研究では、Barendsen²¹⁾が α 線と X 線の組み合わせによる同時混合照射法を用い細胞を照射した結果、求められた生残率は各々の放射線照射によって得られる生残率の積と等しい、すなわち相加効果であると報告しているが、それに対し、中性子線と X 線の同時混合照射で Masuda²²⁾は、また、Neon 線と X 線の同時混合照射で Ngo^ら²³⁾は、各々の照射で得られる生残率の積より低い生残率を示し、すなわち相乗効果を報告している。また、二種の放射線照射の間に間隔時間をおき混合照射を行なった実験では、Railton^ら⁴⁾が照射間隔を 0 ないし 3 時間とし調べ、さらに Durand と Olive²⁴⁾は照射間隔を 4 時間とし調べた結果、 γ 線あるいは X 線と中性子線の混合照射の順序に関係なく亜致死障害回復を抑制することを示している。しかし、Ngo^ら²³⁾は Neon 線と X 線の組み合わせで、二回目照射に対する線量効果生残率曲線（以下、生残率曲線）を調べた結果、照射間隔が長くなると両放射線の相乗効果が失われることを示している。これらの結果は、混合照射によって得られる相乗効果が細胞の放射線による亜致死障害回復に密接に関係していることを示唆する。

本実験では、まず各照射線量(Dose/fraction)として、iso-effect を与える線量、すなわち X 線で 6Gy、中性子線で 4Gy を選び、二分割照射法の原理を応用して、X 線単独照射、中性子線単独照射および X 線と中性子線の組み合わせによる混合照射等を行ない、いわゆる Elkind 回復曲線を、次いで、分割照射法の二回目照射の線量を変化させ、二回目照射に用いる放射線に対する細胞の生残率曲線を求めた。得られた結果を考察するにあたり本稿では、中性子線を X 線の混合照射により得られた生存率が、各々の放射線の単独照射線量を照射したときの生残率の種に等しい場合を相加効

果、それより低い生残率を求めた場合を相乗効果と定義し、得られた生残率あるいは生残率曲線の形状より混合照射における効果を調べた。

2. 実験材料と方法

i) 細胞と培養方法

実験に用いた Sq-1979 株培養細胞は、浦野らにより分離された C3H マウス頬部自然発生扁平上皮癌(NRSI)²⁵⁾²⁶⁾の細胞を、1979年に培養継代株として樹立したものである。実験には、初代培養から単層培養として約30代を経過したものをを用いた。細胞は、10%牛胎児血清添加の Eagle MEM (Minimum Essential Medium) (日水製)を用いて、37℃、5%炭酸ガス培養法によって培養された。この場合、細胞集団の倍加時間は約14時間であり、細胞の播種率(Plating efficiency)は30~50%であった。

照射実験には対数増殖期にある細胞を用い 0.1%トリプシンと0.5%EDTA 液の等量混液を用いて単離分散、遠沈後、新しい培養液に懸濁して細胞原液とした。次いで血球計算盤を用い細胞濃度を測定した後、最終的に約100コの生残細胞コロニーを形成するように適当に希釈してプラスチックフラスコ(Falcon 社製#3012)に細胞を播種した。播種した細胞は、2~3時間37℃で培養し、細胞附着後、中性子線または X 線照射に供した。照射後、実験フラスコを 9~14日間炭酸ガス培養器に静置して、生残細胞のコロニーを形成させた。形成された細胞コロニーを固定染色後、50コ以上の生残細胞を含むコロニー数/フラスコを計測して、細胞の生残率を求めた。

PLD 回復に関する実験では、細胞は定常期に達するまで培養し、増殖停止後さらに 3 日間培地の交換をせずに経過させたものを使用した。細胞は、照射後にただちに 37℃炭酸ガス培養器中に戻し、以後、経時的に細胞生残率の検定に供した。なお、細胞の播種率は照射群と同条件下で各時間毎に調べ、生残率の補正を行なった。

ii) 照射方法

X 線方法には島津社製信愛250型 X 線装置を用い、照射条件は、200kVp, 20mA, S.S.D. 50cm, 0.5 mmCu ならびに 0.5mm Al 使用(H.V.L.: 1.2mm

Cu), 平均線量率1.0Gy/minとし、実験材料は、20～25℃の室温で回転照射した。

中性子線照射には、放射線医学会総合研究所(以下、放医研)医用サイクロトロンで加速した30 MeV 重陽子の Be (d, n) B 反応によって生じた治療用速中性子線を用い、室温照射を行なった。中性子線の build up を防止するため、実験材料は10mm のルサイト板 2 枚を通してコリメーターの先端部に固定した。線量測定は実験用フラスコが固定された位置にて EG & G 社製0.1ml 電離箱を用いて行なわれた。照射線量率は、およそ0.7 Gy/min であった。

X線と中性子線の混合照射実験では、中性子線照射室とX線照射室との間に距離が300m ほどあるので実験材料輸送のため約10分を必要としたが、連続照射の場合、便宜上照射間隔をゼロ時間と表現した。なお、実験材料輸送中における温度は15℃であった。

3. 結 果

i) X線および速中性子線の単独照射に対する細胞生残率曲線と中性子線の RBE

Sq-1979細胞の中性子線およびX線に対する生残率曲線を Fig. 1 に示した。実験点は3コのフラスコを用い求めた実験結果の平均を表わすが、低線量域(X線: 0～9 Gy, 中性子線: 0～6 Gy)の実験点はLQモデル(linear-quadratic model²⁷⁾)に適合させて曲線を求め、また、高線量域(X線: 9～15Gy, 中性子線: 5～9 Gy)の実験点ではシングルヒットマルチターゲットモデル²⁸⁾に適合させて曲線を求めた。生残率曲線の上

記各線量域でのパラメーターは、Table に示した。この結果に基づいて中性子線に対する細胞の RBE 値を算定した結果、D₀比では1.71, また、低線量域での RBE 値は、生残率90%で3.72, 50%で2.03, 10%で1.52, 5%で1.45となった。

ii) X線、中性子線による PLD の回復
定常期に達した Sq-1979細胞に、互いに iso-

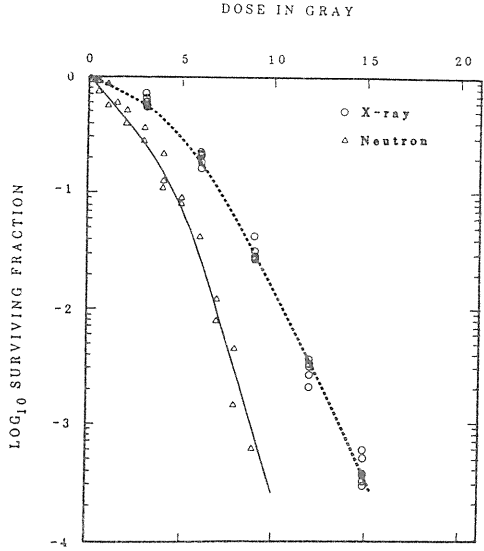


Fig. 1 Dose effect-survival curves of Sq-1979 cells vs various doses of NIRS cyclotron-produced 30 MeV (d⁺→Be) neutron, and 200kVp x-rays. Curves were fitted by linear-quadratic model for low dose level, i.e., 0～9 Gy for x-rays, and 0～6 Gy for neutrons, and by multi-target model for high dose level, i.e., 9～15 Gy for x-rays, and 5～9 Gy for neutrons.

Table Survival curve parameters of Sq-1979 cells with 200 kVp X-rays and 30 MeV neutrons. The experimental data were fitted to linear-quadratic model and single-hit multi-target model. RBEs are calculated by using these parameters

	X-rays	(Calculated dose)	Neutrons	(Calculated dose)	RBE X/N
Multi-target model D ₀	1.38 Gy	(9～15 Gy)	0.808 Gy	(5～9 Gy)	1.71
n	20.0	(9～15 Gy)	52.3	(5～9 Gy)	
Linear-quadratic model α	3.49×10 ⁻² Gy ⁻¹	(0～9 Gy)	2.99×10 ⁻¹ Gy ⁻¹	(0～6 Gy)	
β	3.89×10 ⁻² Gy ⁻²	(0～9 Gy)	3.84×10 ⁻² Gy ⁻²	(0～6 Gy)	
90% S.F.	1.26 Gy		0.338 Gy		3.72
50% S.F.	3.80 Gy		1.87 Gy		2.03
10% S.F.	7.26 Gy		4.78 Gy		1.52
5% S.F.	8.34 Gy		5.76 Gy		1.45

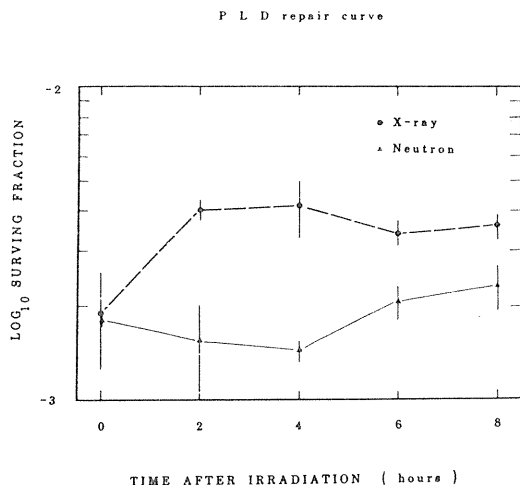


Fig. 2 Repair of potentially lethal damage (PLD) in Sq-1979 cells. The cells were irradiated with 200kVp x-rays (12 Gy) or NIRS 30 MeV ($d^+ \rightarrow Be$) neutrons (8 Gy) in the density inhibited stationary phase of growth and subcultured up to 8 hrs after the exposure. The bars indicate the standard deviations.

effect を与える X 線 12Gy および中性子線 8Gy を各々照射後、直ちに炭酸ガス培養器に戻して、経時的に最長 8 時間まで生残率の変動を調べた。その変動は Fig. 2 に示した。中性子線照射の場合、照射後の生残率はほぼ一定であったのに対し、X 線照射の場合は、照射後 2 時間の時点で生残率が約 2 倍に上昇し、以後生残率は大きく変化を示さなかった。

iii) X 線、中性子線による分割照射と混合分割照射による細胞の回復

X 線、中性子線の二分割照射ならびにその二分割照射法のどちらか一回を X 線または中性子線とする混合分割照射を行ない、照射間隔を変化させた時の生残率の変動を求めた。一回の照射線量は、互いに iso-effect を示す放射線量とし、この場合、X 線 6Gy、中性子線 4Gy を一回線量とし用いた。すなわち、X 線では 6 Gy + 6 Gy、中性子線では 4 Gy + 4 Gy、混合照射では、X 線 6 Gy および中性子線 4 Gy の組み合わせとした。実験は各組とも同じ世代の細胞を用い、同じ培養条件下において照射を同時に平行して行なった。4 組の実験結

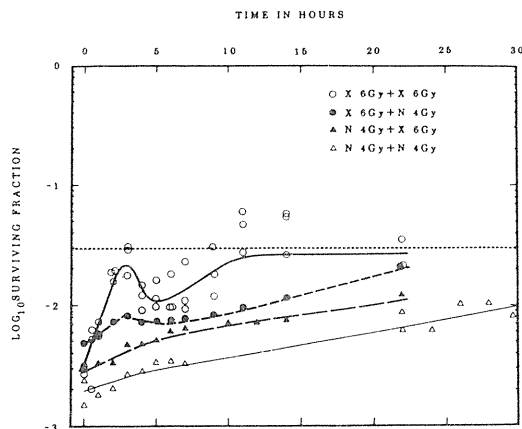


Fig. 3 Split-dose experiments with Sq-1979 cells. Iso-effect dose, i.e., 6 Gy for 200kVp x-rays and 4 Gy for 30 MeV ($d^+ \rightarrow Be$) neutrons, were chosen for each fraction of doses. The survival changes in four groups, X-X (\circ), X-N (\bullet), N-X (Δ), N-N (\blacktriangle), were obtained as a function of various time intervals. Short dashed line shows theoretically full level of SLD repair.

果は Fig. 3 に示したが、この実験結果は、いわゆる Elkind 型回復曲線の比較となる。

X 線二分割照射では、照射間隔 3 時間で生残率は最初のピークに達し、その後、照射間隔 10 時間より 22 時間まではほぼ一定の値となった。これに対して、中性子線二分割照射による曲線は、サイクロトロマシンタイムの都合により、照射間隔 7 時間より 22 時間までの間は実験点を欠いているが、X 線の場合に顕著な 3 時間目のピークは認められず、照射間隔 22 時間における生残率は、4 組の照射法 (X-X, X-N, N-X, N-N) の中で一番低い値となった。中性子線二分割照射の場合、照射間隔を 30 時間に延長しても、細胞の生残率は依然として X-X の回復レベル (図中、点線) のおよそ 30% であった。

初回照射に X 線を用いた場合に混合照射で得られた曲線は、全体として、X 線二分割照射の曲線に良く似た形を示した。すなわち、照射間隔 3 時間で生残率のピークを示し、以後 5 時間から 22 時間まで生残率は緩慢ではあるが上昇を続け X 線二分割実験のレベルに近づいている。しかしながら、照射間隔 3 時間における生残率上昇の程度は、X

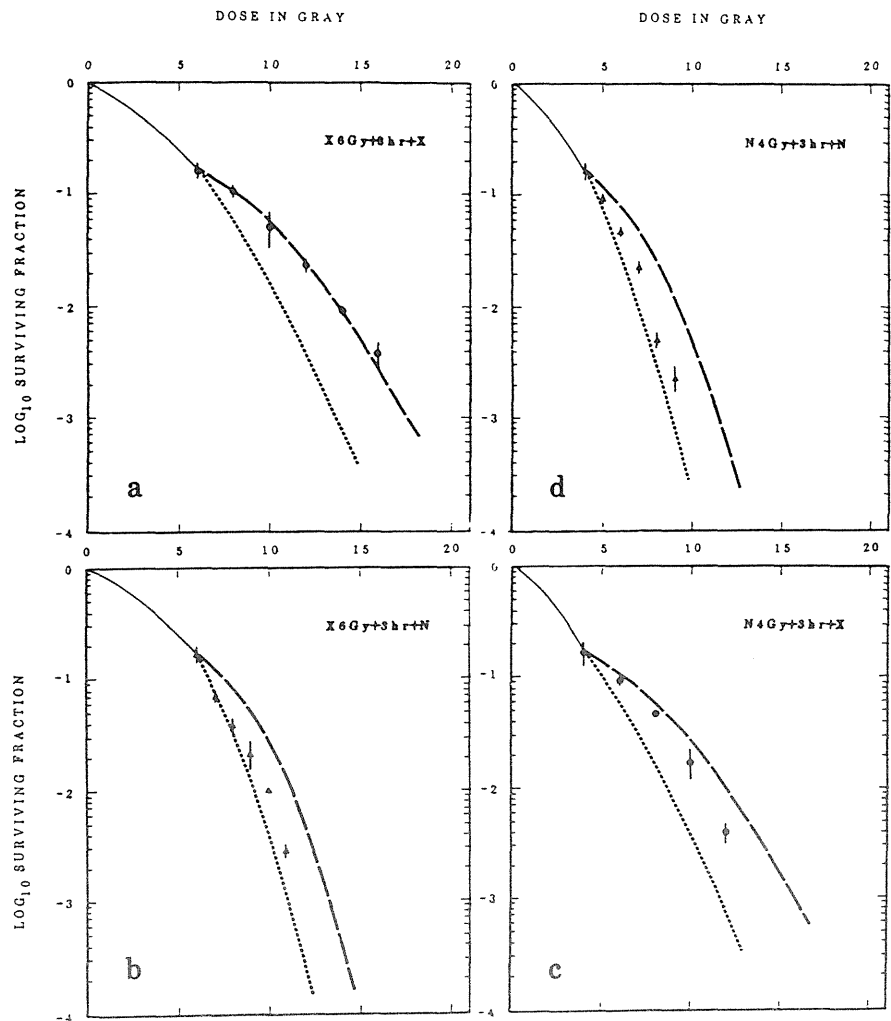


Fig. 4 Survival data of Sq-1979 cells irradiated with graded test doses of neutrons or x-rays with 3 hrs incubation after priming exposure of x-rays (6 Gy) or neutrons (4 Gy). Long dotted lines show theoretically defined curves for full repair, and short dotted lines indicate no repair. The bars indicate the standard deviations.

線二分割照射曲線の場合に比較し小さい。次に、初回照射に中性子線を用いた場合は、X線二分割およびX線+中性子線で示されたような3時間目のピークは認められなかったが、生残率は5時間目まで上昇し、以後22時間目までゆるやかに上昇を続けている。

iv) 二分割照射における二回目照射に用いる放射線に対する細胞の線量生残率効果

前記4種の組み合わせによる分割照射法において、二回目の照射における線量を種々に変化させ、生残率の線量生残率効果を求めた (Fig. 4, 5). 照射間隔は、X線による回復が達せられる3時間および22時間とし、初回照射線量 (conditioning dose) は、前と同様X線 6 Gy, 中性子線 4 Gy とした。図中、破線は、生残細胞の亜致死障害が完全に回復した場合を想定した時の反応 (repair),

すなわち、単独照射による生存率曲線の再現を表わす。点線は、亜致死障害が全く回復されない時を想定した反応 (no repair), すなわち、二回目の照射に用いた放射線を単独照射したときに得られる生存率曲線 (Fig. 1) 上で、初回照射によって与えられる生存率の点 (iso-effect survival level) からその以降を引き継ぐ部分を表わす。

照射間隔 3 時間を用いたとき各組み合わせによ

り得られた線量効果曲線は、Fig. 4a, 4b, 4c, 4d に示した。X線 (X+X var (variable)) による回復反応 (Fig. 4a) では、実験点が破線、すなわち生存率曲線の再現によく一致している。これに対し、混合照射の X+N var, および N+X var, さらに中性子線 (N+N var) による回復反応 (Fig. 4b, 4c, 4d) の実験点はそれぞれの破線 (repair) と点線 (no repair) の中間に位置している。

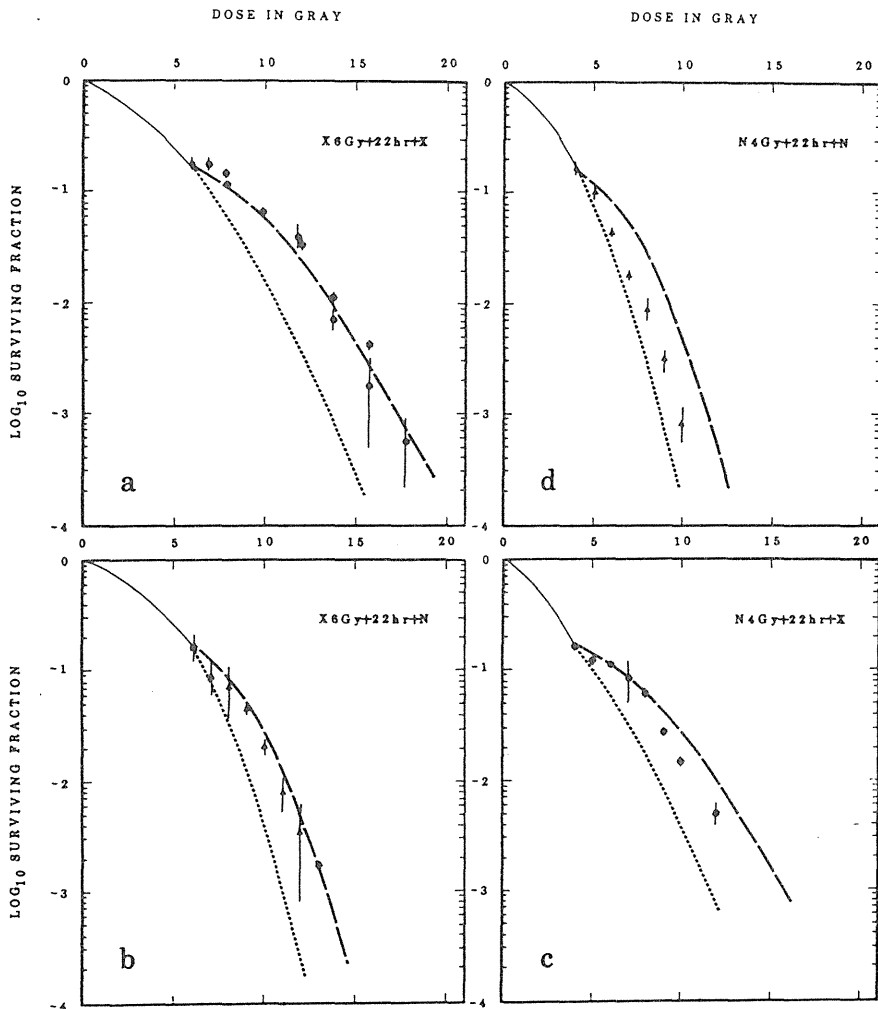


Fig. 5 Survival data of Sq-1979 cells irradiated with graded test doses of neutrons or x-rays with 22 hrs incubation after priming exposure of x-rays (6 Gy) or neutrons (4 Gy). Long dotted lines show theoretically defined curves for full repair, and short dotted lines indicate no repair. The bars indicate the standard deviations.

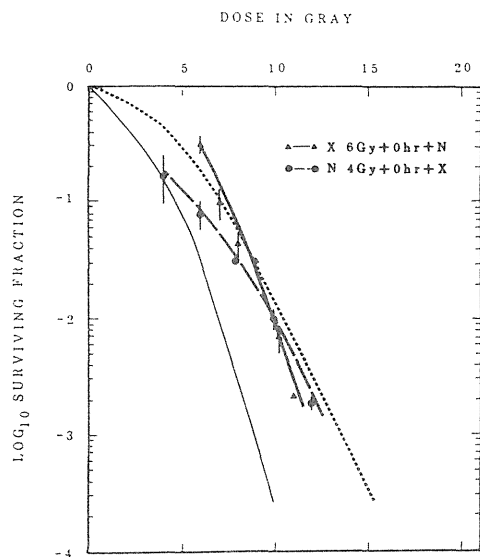


Fig. 6 Survival data of Sq-1979 cells irradiated with graded test doses of neutrons or x-rays immediately after priming exposure of x-rays (6 Gy) or neutrons (4 Gy). The bars indicate the standard deviations.

同様に、照射間隔22時間を与えた時の実験結果は、Fig. 5a, 5b, 5c, 5dに示した。X線二分割照射 (Fig. 5a) では、実験点は、生残率曲線の再現 (破線)とよく一致している。また、X線を初回照射として混合照射したとき (Fig. 5b) は、生残率の変動が破線に近いものとなった。この結果は Fig. 3の X+N var の場合とはほぼ一致する。これに対して、中性子線が先行する場合 (Fig. 5c, 5d) は、間隔が3時間の実験結果 (Fig. 4c, 4d)と比較し、反応曲線に著しい変化は認められなかった。

v) X線と速中性子線の混合連続照射の効果

Fig. 6は、X線と中性子線を照射間隔ゼロ (材料と方法参照) としたとき、細胞生残率が2回目放射線の線量変化に対して示す反応である。細い実線および細い点線は各々、Fig. 1で示した中性子線およびX線単独照射に対する生残率曲線である。初回照射にX線6 Gyを照射した後、二回目照射の中性子線線量を変化させて得られた細胞の生残率曲線は、その始点が単独照射実験により得られた生残率曲線 (点線) と一致していないが、細

い実線で示した中性子線単独照射生残率曲線の4 Gy (X線6 Gyの iso-effect dose) を始点とする部分と相似である。逆に、中性子線4 Gyを初回照射として与えた後、X線の線量を変化させたときの曲線は、点線で示したX線単独照射曲線の6 Gyの点を始点とする部分とは相似にならず、それより勾配を緩いものとした。

4. 考 察

今まで、放医研30HeV ($d \rightarrow Be$) 速中性子線の培養細胞の致死効果に関して得られたRBE値 (対X線) は、生残率10%で $1.41 \sim 2.24^{(29)(30)}$ 、また D_0 値の比較では、 $1.33 \sim 2.12^{(31)(32)}$ と報告されている。本実験で用いられたSq-1979細胞は扁平上皮癌由来の細胞で、そのX線照射による生残率曲線 (Fig. 1) に示されるように、広い肩を有する細胞である。また、中性子線単独照射による生残率曲線をみても依然として顕著な肩の存在がみられる。Fig. 1に示された生残率曲線から得られるパラメーターによって計算されたRBE値 (Table) は、すでに放医研の30HeV ($d \rightarrow Be$) 中性子線を用いX線に対して他の細胞系で得られているRBE値に関する上記変動の中では、 D_0 値は中間値に近く、低線量域のRBE値は小さめとなった。

中性子線による細胞の放射線障害回復に対する効果は、すでに多数の研究者により報告され $^{(2) \sim (7)(10)(11)}$ 、その強い抑制効果は、中性子線を癌治療に応用する一つの根拠となっている。本実験に用いられたSq-1979細胞の場合、PLD回復はX線の場合に照射後2時間から8時間まで約2倍の生残率上昇として認められたが、中性子線の場合では、この回復は完全に抑制された (Fig. 2)。しかし、Fig. 2に示されるようにX線照射によって誘導されたPLD回復は、一般に示される顕著なPLD回復の例 $^{(33)}$ と比べると、その回復能は著しく低い。少なくとも、Sq-1979細胞が本実験条件下で顯示する低LET線に対するPLD回復は細胞の放射線障害回復に著しく効果的であるとは言えないであろう。

次に、二分格照射法によって検定される亜致死障害回復について調べた結果 (Fig. 3) では、この細胞はX線に対して典型的なElkind回復を示し

た。Fig. 3 に示した 4 組の実験はそれぞれ初回線量が iso-effect dose を与えるはずであるから、もし修復が各照射後に完全におこれば最終的に 4 組の曲線は X 線と同じレベルに達すると仮定される。しかし、中性子線二分割照射の場合、X 線二分割照射で照射間隔 3 時間の時点で認められた Elkind repair に相当する生残率のピークはみられず、曲線は、照射間隔の増加と共に非常に緩慢な速度で上昇した。これは、照射間隔を 22~30 時間に延長して得られた実験結果 (Fig. 3) から明らかであるが、中性子線によって誘導された障害の細胞における回復が X 線の場合に得られた回復レベルと比較して非常に効率が低く、緩慢な速度で行なわれていることを示唆している。同様に、二回目照射の中性子線線量を変化させたときの実験結果は、照射間隔 22 時間 (Fig. 5d) と、照射間隔 3 時間における結果 (Fig. 4d) とに大差ないことを示している。つまり、どちらの実験結果も、中性子線により細胞障害回復が抑制されていることを示している。

線質の異なる二種の放射線を混合照射するとき、両放射線の照射間隔を種々に変化させたときの細胞生残率の変化は、Fig. 3 に示されるように、X 線が初回照射となる場合、照射間隔 3 時間で生残率上昇のピークが現われる。これに対し、中性子線が初回照射となる場合は、Elkind repair に相当するはっきりしたピークは 3 時間では現われない。また、照射間隔を 22 時間として、二回目照射に用いられる放射線に対する細胞の効果を求めた実験 (Fig. 5) で、X 線を初回照射とした時、2 回目中性子線に対する生残率効果は、初回照射 (X 線) によって誘導された障害の回復を示しているものと考えられる (Fig. 5b)。これと対照的に、中性子線を初回照射に用いた場合では、二回目照射の X 線に対する反応は、初回照射による障害の完全回復を想定する曲線と、回復が生じなかったと想定する曲線の中間に位置している (Fig. 5c)。これらの結果は、混合照射をした場合、細胞に対する相乗的致死効果が最初に照射される放射線の線質と、それに加えて二回目照射までの間隔という二つの要素によって誘導される細胞回

復により大きく影響されることを示している。

Fig. 6 に示した実験結果は、X 線と中性子線の照射間隔をゼロとし、2 回目の照射に対する線量生残率効果を調べたものであるが、二回目照射で得られた曲線の勾配が、二回目照射に用いた放射線の単独照射したとき得られる生残率曲線の勾配より急となったことにより、二種の異なる放射線の同時混合照射は相乗効果を示すと言えよう。X 線と高 LET 放射線を 50% ずつ、あるいは 75% と 25% の線量比で同時照射したときに得られる生残率曲線を Railton らが求めている⁴⁾が、その結果によれば、高 LET 線の線量比が高いほど、曲線の勾配は急となり肩はせまくなる。また、Ngo ら²³⁾は、Neon 線と X 線を 50% の線量比で連続照射し生残率曲線を求めた結果、得られた曲線の勾配はそれぞれの放射線照射により得られる生残率の積を表わす生残率曲線の勾配とは一致せず、急となり相乗効果を報告している。二種の放射線を同時、または連続照射とした場合、上記 Railton ら⁴⁾や Ngo ら²³⁾の実験結果から導き出せる一つの結論は、総線量の中に占める高 LET 放射線線量の比率が大きい程、生残率曲線の勾配は増すことである。Fig. 6 の実験で、二回目照射の放射線に対する生残率曲線は、初回照射によって与えられた iso-effect の生残率を開始点として、細胞の二回目照射に用いた放射線の単独照射に対する生残率曲線を引き継ぐものと期待したが、得られた結果では中性子線を初回照射とした場合、その iso-effect の生残率を引き継ぐ X 線の生残率曲線 (Fig. 6, 点線) とは平行にならなかった。Fig. 6 に示された実験の場合、初回照射線量は固定されているので、二回目照射の線量を変えて与えたとき、その合計線量における両放射線の線量比は一率ではない。総線量 10 Gy の場合、どちらの組み合わせでも中性子線と X 線の線量の比率が同じになり両者の生残率が一致することから、この実験における生残率曲線は、Railton ら⁴⁾の実験と同様、中性子線と X 線の比率による生残率の変化を示しているものと考えられる。

本研究で報告される混合照射実験の結果では、まず、X 線と中性子線の連続照射の場合、両放射

線の障害が互いに独立していると考えられる証拠は得られなかった。また全体として、両放射線照射に照射間隔を置いたとき、その時間を長くするほど、両放射線の障害は独立して作用することを予想させる。しかし、X線を初回照射としたときは、Fig. 3 から、間隔を約3時間おけばほぼ完全にX線亜致死障害が修復されているはずであるのに、X線—中性子線の組み合わせでは、この期待を満足する結果は充分に得られなかった (Fig. 3, 4b)。同じような結果は、Durand と Olive²⁴⁾ および Railton ら⁴⁾ から報告されている。Durand と Olive²⁴⁾ は、V 79細胞を用い、4時間の照射間隔をおき中性子線とX線の二分割照射したとき、どちらを先に照射しても亜致死障害の回復が観察されないことを報告しているが、X線二分割照射により観察される亜致死障害の回復は必ずしも“repaired”ではなく、少なくとも2回目の照射がX線のとき“repairable”であるという仮説を提唱している。本実験の結果からも混合照射の効果は、両放射線の照射間隔が短い時は相乗的效果を示すと考えられるが、明確な結論を得るためには高LET線による細胞修復の過程がさらに詳細に研究される必要がある。

5. 結 論

i) Sq-1979細胞の不活化に関する30MeV ($d^+ \rightarrow Be$) 中性子線のRBE値(N/X)は、シングルヒットマルチターゲットモデルにより得られた D_0 比では1.71、LQモデルにより求められた生残率比では、細胞生残率5%より90%の範囲で1.45ないし3.72が得られた。

ii) 30MeV ($d^+ \rightarrow Be$) 中性子線は、Sq-1979細胞のPLD回復をほぼ完全に抑制する。

iii) 30MeV ($d^+ \rightarrow Be$) 中性子線による亜致死障害回復は、緩慢に起こる。すなわち、照射間隔30時間をおき中性子線二分割照射しても、亜致死障害の完全回復は示されなかった。

iv) 30MeV ($d^+ \rightarrow Be$) 中性子線とX線の混合照射の効果は、

a) 同時照射することにより、相乗効果が得られた。

b) 3時間の照射間隔で照射すれば、X線、中性

子線のどちらを先に照射しても相乗効果が得られた。

c) 22時間の照射間隔で照射すれば、中性子線を先に照射した場合、相乗効果があらわれ、これは、初回に照射された中性子線による亜致死障害回復が抑制されているためと考えられる。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った放射線医学総合研究所生理病理研究部大原弘博士、臨床研究部恒元博博士、安藤興一博士、ハーバード大学マサチューセッツ総合病院浦野宗保博士に深く感謝の意を表わし、また絶えず御援助戴いた日本大学歯学部放射線学教室西連寺永康主任教授、日本大学歯学部総合歯学研究所長佐藤三樹雄教授に深く感謝いたします。

本論文の要旨は第40回日本医学放射線学会総会において発表した。

文 献

- 1) Elkind, M.M. and Sutton, H.: Radiation response of mammalian cells grown in culture. 1. Repair of X-ray damage in surviving chinese hamster cells. *Radiat. Res.*, 13: 556—593, 1960
- 2) Schneider, D.O. and Whitmore, G.F.: Comparative effects of neutrons and x-rays on mammalian cells. *Radiat. Res.*, 18: 286—306, 1963
- 3) Nias, A.H.W., Greene, D. and Major, D.: Constancy of biological parameters in a 14 MeV neutron field. *Int. J. Radiat. Biol.*, 20: 145—151, 1971
- 4) Railton, R., Lawson, R.C. and Porter, D.: Interaction of γ -ray and neutron effects on the proliferative capacity of Chinese hamster cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, 27: 75—82, 1975
- 5) Hall, E.J., Roizin-Towle, L., Theus, R.B. and August, L.S.: Radiobiological properties of high-energy cyclotron-produced neutrons used for radiotherapy. *Radiology*, 117: 173—178, 1975
- 6) Ngo, F.Q.J., Han, A., Utsumi, H. and Elkind, M. M.: Comparative radiobiology of fast neutrons: Relevance to radiotherapy and basic studies. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 3: 187—193, 1977
- 7) Durand, R.E. and Olive, P.L.: Fast neutron effects on multicell spheroids. *Brit. J. Radiol.*, 50: 423—429, 1977
- 8) Raju, M.R. and Jett, J.H.: RBE and OER variations of mixtures of plutonium alpha particles and X-rays for damage to human kidney cells (T-1). *Radiat. Res.*, 60: 473—481,

- 1974
- 9) Barendsen, G.W., Koot, C.J., van Kersen, G.R., Bewley, D.K., Field, S.B. and Parnell, C.J.: The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity human cells in culture by ionizing radiations of different LET. *Int. J. Radiat. Biol.*, 10: 317—327, 1966
 - 10) Hall, E.J. and Kraljevic, U.: Repair of potentially lethal radiation damage: Comparison of neutron and X-ray RBE and implications for radiation therapy. *Radiology*, 121: 731—735, 1976
 - 11) Shipley, W.U., Stanley, J.A., Courtenay, V.D. and Field, S.B.: Repair of radiation damage in Lewis lung carcinoma cells following in situ treatment with fast neutrons and γ -rays. *Cancer Res.*, 35: 932—938, 1975
 - 12) Withers, H.R., Mason, K., Dubravsky, N., Barkly, H.T., Brown, B.W. and Smathers, J.B.: Response of mouse intestine to neutrons and gamma rays in relation to dose fractionation and division cycle. *Cancer*, 34: 39—47, 1974
 - 13) Hall, E.J., Bird, R.P., Rossi, H.H., Coffery, R., Varga, J. and Lam, Y.: Biophysical studies with high-energy argon ions. 2. Determinations of the biological effectiveness, the oxygen enhancement ratio, and the cell cycle response. *Radiat. Res.*, 70: 469—479, 1977
 - 14) Raju, M.R., Bain, E., Carpenter, S.G., Jett, J., Walters, R.A., Howard, J. and Powers-Risius, P.: Effects of argon ions on synchronized Chinese hamster cells. *Radiat. Res.*, 84: 152—157, 1980
 - 15) Stone, R.S.: Neutron therapy and specific ionization. Janeway Memorial Lecture. *Am. J. Roentgenol. and Radium Therapy*, 59: 771—785, 1948
 - 16) Hussey, D.H., Flecher, G.H. and Caderao, J.B.: Experience with fast neutron therapy using the Texas A&M Variable Energy Cyclotron. *Cancer*, 34: 65—77, 1974
 - 17) Catterall, M.: The results of randomized an other clinical trials of fast neutrons from the Medical Research Council Cyclotron, London. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 3: 247—253, 1977
 - 18) Hussey, D.H., Parker, R.G. and Rogers, C.C.: Evolution of dosage schedules at the fast neutron therapy facilities in the United States. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 3: 255—260, 1977
 - 19) Peters, L.J., Hussey, D.H., Fletcher, G.H., Baumann, P.A. and Olson, M.H.: Preliminary report of the M.D. Anderson Hospital Texas A&M Variable Energy Cyclotron fast-neutron therapy pilot study. *Am. J. Roentgenol.*, 132: 637—642, 1979
 - 20) 恒元 博: 速中性子線治療の臨床評価. *日本医放会誌*, 42: 823—847, 1982
 - 21) Barendsen, G.W., Beusker, T.L.J., Vergroesen, A.J. and Budke, L.: Effects of different ionizing radiations on human cells in tissue culture. II. Biological experiments. *Radiat. Res.*, 13: 841—849, 1960
 - 22) Masuda, K.: Effects of 14 MeV neutrons and X-rays, singly or combined on the reproductive capacity of L cells. *J. Radiat. Res.*, 11—3—4: 107—112, 1970
 - 23) Ngo, F.Q.H., Blakely, E.A. and Tobias, C.A.: Sequential exposures of mammalian cells to low- and high-LET radiations. I. Lethal effects following X-ray and neon-ion irradiation. *Radiat. Res.*, 87: 59—78, 1981
 - 24) Durand, R.E. and Olive, P.L.: Irradiation of multi-cell spheroids with fast neutrons versus X-rays: A qualitative difference in sublethal damage repair capacity or kinetics. *Int. Radiat. Biol.*, 30: 539—592, 1976
 - 25) Urano, M., Nesumi, N., Ando, K., Koike, S. and Ohnuma, N.: Repair of potentially lethal radiation damage in acute and chronically hypoxic tumor cells in vivo. *Radiology*, 118: 447—451, 1976
 - 26) 馬嶋秀行, 安藤興一, 小池幸子, 古川重夫, 平岡武, 河内清光, 金井達明: 腸子線と hypoxic cell sensitizer 併用における生物効果. *日本医放会誌*, 42: 398—405, 1982
 - 27) Kellerer, A.M. and Rossi, H.H.: The theory of dual radiation action. *Curr. Topics Radiat. Res.*, 8: 85—158, 1972
 - 28) Elkind, M.M. and Whitmore, G.F.: The radiobiology of cultured mammalian cells. pp. 7—51, 1967, Gordon and Breach, Science Publishers, New York
 - 29) Todd, P., Geraci, J.P., Furcinitti, P.S., Rossi, R. M., Mikage, F., Theus, R.B. and Schroy, C.B.: Comparison of the effects of various cyclotron-produced fast neutrons on the reproductive-capacity of cultured human kidney (T-1) cells. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 4: 1015—1022, 1978
 - 30) Ohara, H., Mikage, F. and Maruyama, T.: Biological effectiveness of the NIRS cyclotron produced neutron beams for radiotherapy on

- cultured mammalian cells. Presented at the first "High LET and Allied Area in Radiotherapy" Seminar under The US-JAPAN cooperative Cancer Research Program, May 22—23, 1979, Kyoto Univ., Kyoto, Japan.
- 31) 渡部郁雄, 稲田哲雄, 小川史顕: NIRS サイクロン速中性子線およびバンデグラフ速中性子線の培養細胞(L5178Y)に対する細胞不活効果. 日本医放会誌, 37: 976—978, 1977
- 32) Inada, T., Kawachi, K., Kanai, T. and Nojiri, I.: Inactivation of cultured human tumor cells irradiated by cyclotron neutrons and protons. J. Radiat. Res., 22: 143—153, 1981
- 33) Little, J.B., Hahn, G.M., Frindel, E. and Tubiana, M.: Repair of potentially radiation damage in vitro and in vivo. Radiology, 106: 689—694, 1973
-

放射線口腔死における線質効果及び 2 分割照射の効果

放射線医学総合研究所臨床研究部

安藤 興一 小池 幸子 福田 信男

放射線医学総合研究所物理研究部

金井 達明 平岡 武 河内 清光

日本大学歯学部放射線学教室

陣 内 研 一

(昭和57年 2 月 12 日受付)

(昭和57年 4 月 5 日最終原稿受付)

Effects of Radiation Qualities and 2 Fractionated Irradiation
on Radiation Oral DeathKoichi Ando¹, Sachiko Koike¹, Nobuo Fukuda¹, Tatsuaki Kanai²,
Takeshi Hiraoka², Kiyomitsu Kawachi², and Kenichi Jinnouchi³¹Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan²Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan³Department of Radiology, School of Dentistry, Nihon University, Tokyo, Japan

Research Cord No. : 403.7

Key Words : Neutron, Proton, RBE, Time factor, Oral tissue

Radiation oral death was revisited in view of radiation qualities and fractionated irradiation. RBE values of fast neutron, Proton, X-ray and ⁶⁰Co γ -ray in oral death (LD_{50/20}) were 1.57, 1.01, 1.19 and 1.00, respectively. Administration of a hypoxic cell sensitizer Misonidazole did not modify the LD_{50/20} value, indicating that hypoxic cells were not involved in radiation oral death. Fractionated irradiation revealed that recovery capacity of target tissue in charge of radiation oral death was 30% and 8% after γ -ray and neutron irradiation, respectively. Target tissue was localized by proton irradiation with its Bragg Peak, and tongue was found to be the probability.

1. 結 言

各臓器・組織の放射線障害を定量化する事は、放射線生物学の主要な課題の一つである。現在までのところ、皮フ、腸、骨髓、脊椎、肺、食道¹⁾²⁾³⁾⁴⁾について実験的に分割照射の効果及び線量効果等が調べられており、放射線治療の基礎的理解に貢献している。一方、口腔組織は臨床上放射線治療の適応部位であるが、実験的研究としては、味覚障害(5)や粘膜壊死(6)について報告があるが、充分ではない。

1956年に Quastler らにより放射線口腔死がゲッ歯類に見られると報告されて以来⁷⁾、その標

的組織に関する研究⁸⁾⁹⁾が行なわれてきている。最近では放射線防護剤や低酸素細胞感剤の効果が口腔死に関して報告されており¹⁰⁾¹¹⁾、この死に関する基礎的理解が必要になってきていると思われる。

今回我々は、口腔死の放射線線質依存性を調べるとともに、2 分割照射時における標的組織の回復能について検討したので、ここに報告する。

2. 材料と方法

実験には C3H/He Ms Nrs ICRf 雌マウスの 10 ないし 12 週齢を用いた。¹³⁷Cs γ 線照射時には SPF (Specific pathogen Free) 施設にて、その他

の照射実験では conventional 施設にて飼育した、体重は25g ないし30g、平均28gであった。照射時に0.06mg/g のネブタール麻酔を施行した。

照射線源は、放医研サイクロトロンから得られる30MeV ($d^+ \rightarrow Be$) 速中性子線 (0.73Gy/min) 及び70MeV 陽子線 (90Gy/min), 200kvp X 線 (3.5Gy/min, 半価層1.15mmCu), ^{60}Co γ 線 (~ 1.0 Gy/min), 及び ^{137}Cs γ 線 (~ 0.72 Gy/min) を用いた。線量測定は対電離箱法 (速中性子線) (12), 及び平行平板型電離箱法 (陽子線) (13) を用いて毎行なった。X 線は Duplex 線量計でモニターしつつ照射した。

シールドには 3 mm 及び50mm 厚の鉛をそれぞれ X 線及び ^{137}Cs γ 線に用いた。 ^{60}Co γ 線, 速中性子線及び陽子線の場合は治療用コリメーターを用いた。耳介部より前方の頭部を20cm \times 3 cm 幅の長方形照射野内に置き, 下顎から頭部方向にビームが入射された。X 線以外は適当な厚さのルサイトを用いて build up とした。陽子線の照射では2種類の Bragg Peak を用いた。すなわち, range modulator を使用した Spread-Out-Bragg-Peak 及びそれを使用しない Mono-Peak とである。前者では入射部から Peak 最後端までが均質に照射されるが, 後者では Peak 部 (半値幅3.3 mm) のみが照射される。

Misonidazole はロッシュ社から供与されたものを使用直前0.85%生理食塩水にて溶解して, 0.5 mg/g を腹腔内投与した。ネブタールはその15分後に投与し, 照射は15分後に行なった。

3. 結 果

(i) 死亡時期と線質との関係

頭部一回照射後に出現する死は, ^{137}Cs γ 線照射

の場合, 10日目から17日目に認められた。線量の増大とともに死亡時期は早くなる傾向は認められたが, 有意な差はなかった (Fig. 1)。また, 線質の違いは死亡時期に何ら影響しなかった (Table 1)。

(ii) 陽子線照射による標的組織同定の試み: 陽子線は深部組織に於いて Bragg Peak をもつ特徴を有する。70MeV のエネルギーでは Peak 位置は38mm (水等価) である (13)。この Peak 位置を口腔組織の標的組織に合わせれば, 放射線口腔死が出現し, 標的組織からズレた Peak 位置では口腔死が無いと推論し, 実験を行なった。Peak

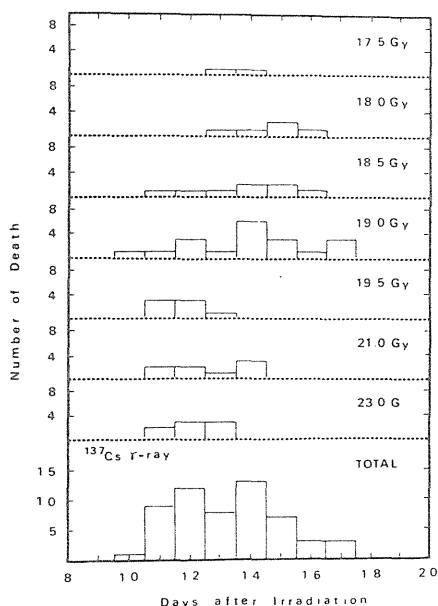


Fig. 1 Time distribution of radiation oral death after single irradiation of whole head.

Table 1 Time of death after whole head irradiation

Radiation qualities	Dose range (Gy)	Time of death after irradiation (days)		Number of mice
		Range	Mean (95% confidence limit)	
^{137}Cs γ -ray	18.0-23.0	10-17	12.9 (12.4-13.4)	47
^{60}Co γ -ray	18.0-19.0	12-16	13.2 (12.5-13.9)N.S. ^{a)}	12
70MeV proton	15.5-23.0	10-16	12.5 (12.2-12.8)N.S.	72
200kVp X-ray	15.0-17.0	10-15	13.0 (13.5-14.3)N.S.	29
Fast neutron	11.5-14.0	10-16	12.6 (12.3-12.9)N.S.	58

a) N.S.: not significant

先端の線量は46Gyであった。Peak位置を変化させる手段としては種々の厚さの異なった Lucite 板(24mm 厚から32mm 厚まで)を用いた。Table 2 の第2桁に示された数値は、Lucite 板により変化を受けた陽子線の Peak 位置である。ただし、硬組織の関与は考慮せず、水等価とした。入射ビームは下顎方向から入り、口腔底、舌、上顎、脳を経て頭皮方向へと照射された。Spread-Out-Bragg Peak は range modulator を併用する事により得られ、入射部から Table 2 の residual range で示された深さまでの組織を全て照射できる。一方、Mono-Peak では residual range に示された深さに在る組織を選択的に照射する。結果は Table 2 に示したが、Spread-Out-Bragg-Peak では深部位置 5 mm, 8 mm, 10mm までの組織を照射した時、口腔死が顕著に認められた。Mono-Peak では 5 mm, 及び 8 mm の位置で100%の口腔死が認

められたが、10mm では67%と減少していた。

(iii) RBE と SER

放射線口腔死の RBE は、LD 50/20日を指標にして得た。一つの線量につき8ないし16匹、線質毎に50~90匹のマウスを用いた。線量-死亡率関係を Fig. 2 に示した。プロビット分析法により LD 50値を求め、 ^{137}Cs γ 線での値を対照にした場合の RBE 値を Table 3 に示した。70MeV 陽子線は γ 線と同じ効果を示すが、200 kVp X 線は約20%、速中性子線では約60%効果が強かった。

放射線口腔死に低酸素細胞が関与しているか否かを知る為に、Misonidazole を投与したマウスの LD 50/20日を調べた。その結果、sensitizer enhancement ratio (SER) は0.98であり、低酸素細胞はこの死に関与していないことが判った。

(iv) 2 分割照射

分割照射により細胞の回復が起こる。一回照射

Table 2 Local irradiation of head by 70 MeV proton beam

Lucite thickness (mm)	Residual range ^{a)} from skin (mm)	Number of death/Number of irradiated mice	
		Spread-out-Bragg-Peak ^{b)}	Mono-Peak ^{c)}
24	10	6/6	4/6
26	8	5/6	6/6
28	5	5/6	6/6
30	3	3/6	5/6
32	0.5	0/6	2/6

a) Indicated depth (water equivalent) in oral tissue beyond which proton's peak dose drops sharply.

b) All tissues involved in the residual range were irradiated by 20 Gy of proton beam.

c) Mono-Peak (40 Gy) irradiated only those tissues localizing at depth indicated by residual range.

Table 3 LD₅₀ and RBE values in oral radiation death

Radiation qualities	LD _{50/20 day} (95% confidence limit) ^{a)}	RBE
^{137}Cs γ -ray	18.37 (17.99-18.66)	—
^{60}Co γ -ray	18.35 (17.65-18.72)	1.00
70MeV proton	18.17 (17.89-18.58)	1.01
200kVp X-ray	15.44 (15.03-15.74)	1.19
Fast neutron	11.72 (10.93-11.98)	1.57
^{137}Cs γ -ray + Misonidazole	18.69 (18.27-19.06)	0.98 ^{b)}

a) Gy.

b) Sensitizer enhancement ratio (SER).

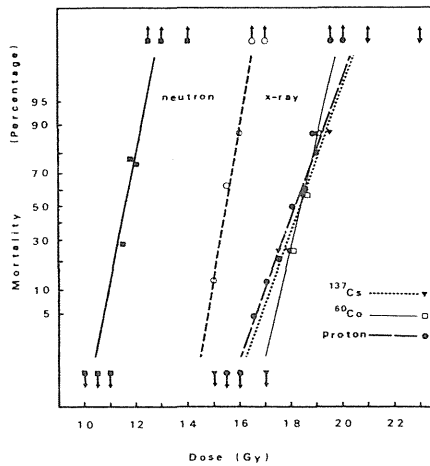


Fig. 2 Dose mortality relationships after single irradiation.

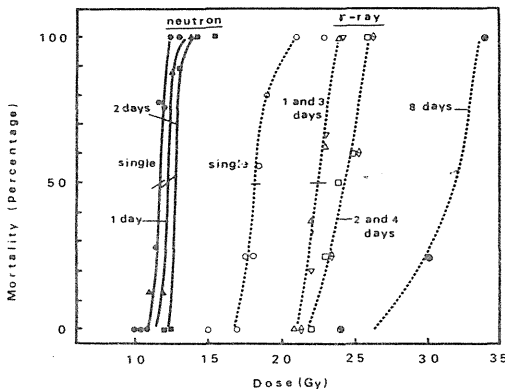


Fig. 3 Dose mortality relationships after 2 doses Fractionation of ^{137}Cs γ -ray. Bars indicate 95% confidence limits.

と同一効果を得る為には、分割照射線量を増大させねばならない。分割時間間隔によっていかに線量が増大するかを調べた。照射には等線量分割法を行ない、 ^{137}Cs γ 線及び速中性子線での結果をFig. 3に示す。 γ 線の場合、分割時間を延ばすと明らかな線量の増大が認められたが、2日ないし4日間隔の場合複雑な変動を示した。即ち、2日と4日の時間間隔では線量は同じであったが、3日では1日間隔と同じ線量になっていた。一方、速中性子線の場合、分割時間間隔による線量増大

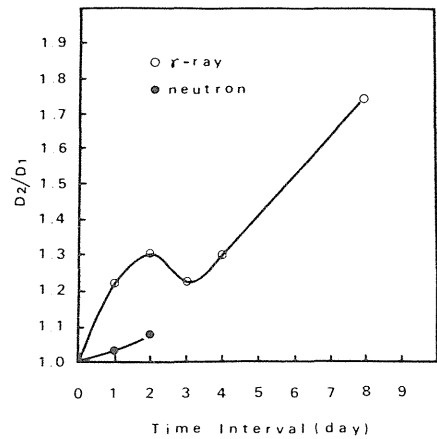


Fig. 4 Recovery capacity of the target tissue in oral radiation. D_2 indicates LD50/20 days after 2 doses 2 Fractionation while that after single irradiation was D_1 .

は少なかった。この変動を明確に示したものがFig. 4である。 D_2 は2分割照射時のLD 50/20日値、 D_1 は1回照射時のものである。因みに、1日間隔での線量増大は γ 線で4 Gy、速中性子線では0.4Gyであった。

4. 考 察

放射線口腔死に於ける標的組織として、舌粘膜(8)が考えられている。陽子線による我々の実験では、口腔底から5ないし8 mm(水等価)のところに標的があるという結果が得られた。舌粘膜しかも舌背部粘膜から口蓋粘膜がこの部位に相当すると思われる。勿論、頭部は骨や歯牙などがあり、水等価の値は正確な深さを表現していないから、誤差はある程度考える必要はあろう。Mono-Peakで10mm深さの部分は脳に相当する。peak自体は舌や口蓋部を通過してしまっているわけだが口腔死が認められた。これはpeakが物理的に幅をもっており、(半値幅で約3.3mm)、またpeak線量がLD 50/20日値の2倍以上あった為peakの近心部に標的組織があった場合に相当するものと思われる。また、頭部全体を照射した場合、口腔死したマウスの上下口唇は癒着していたが、陽子線 Mono-Peak 5mmないし8mm深さの場合、口唇癒着は認められなかった。従って、口唇部は

標的組織ではないと思われる。

放射線口腔死における線量-効果曲線は急峻な形を示しており、例えば速中性子線では0%から100%死亡率までの線量幅が1.0Gy, ^{137}Cs γ 線では4.0Gyであった。これは標的組織が均一である事を示唆している。これとの比較として食道死の場合を調べてみると(2)速中性子線で7 Gy, X 線で16Gy という値が報告されている。食道死の場合 Misonidazole 投与により LD 50値が減少する事から、低酸素細胞が含まれている事が考えている。我々の実験では、Misonidazole 投与は何ら LD 50/20日値を変化させなかった。同様な結果が Grigsby らにより報告されている(11)。従って上記の食道や睾丸(14)皮フ(15)などとは異なって放射線口腔死の標的組織は低酸素細胞を含んでいないと思われる。

口腔死発現の時期は放射線の線質に依存せず、一定であった。このような例は腸死や骨髓死の場合にも知られており、幹細胞から機能細胞への移行時間及び機能細胞の turn over 時間によって、死亡時期が決定される場合である¹⁶⁾。我々の用いたマウスでは、舌粘膜基底層細胞の世代時間は28時間であり、基底層から棘・顆粒細胞への移行時間は約1日、棘・顆粒細胞にとどまる時間は約3日である(17)。従って、腸の場合と同様に考えれば、照射後4日目には機能細胞が消失するはずである。事実、陣内によれば、X 線20Gy 照射後の棘顆粒層細胞数は5日目に最低となっている(陣内他：未発表データ)。飢餓実験を行なったところ、水、食餌ともに与えぬ場合は7ないし12日目に死亡する事(未発表データ)及び、口腔死の場合5日目以降に水、食餌摂取量の低下がおこる(9)事から、飢餓を直接の死因とする考え(9)に同意する。

2分割照射により、放射線口腔死に於ける標的組織の特徴が判明してきた。すなわち、最初の照射後3日目に第2回の照射を行なうと、その前後に行なうよりも線量増加が少ないという点であり、2分割照射に於ける時間間隔と線量とは決して単純ではない。この変動が標的組織を構成する細胞そのものの変動に由来するものと仮定する

と、Elkind type recovery pattern に類似していると思われる。ただし、我々の場合には日数単位である。正常組織に於ける回復能力については、骨髓幹細胞(18)、皮膚(19)、腸クリプト(3)について報告されているが、いずれも数時間の間の回復である。一方、ヒトの皮膚では4日間隔で2分割照射を行なった時には2日や3日間隔よりも線量増加が少なかった(20)という。また、肺組織では緩慢回復 slow repair があり、数十日の単位で回復が進行する(21)という。勿論このような正常組織に於ける回復能力は一部 repopulation も考慮しなければならないが、口腔死の場合やヒトの皮膚の場合では、幹細胞の細胞同調が日数単位で起こる事を考えるべきであろう。事実、舌粘膜基底層細胞はX 線20Gy 照射後2ないし3日後に細胞同調が認められている(陣内他：未発表データ)。

5. ま と め

放射線口腔死における標的組織の性格について検討した。 ^{137}Cs γ 線を対照線質にとると、速中性子線の RBE は1.57, 200kVp X 線1.19, 陽子線と ^{60}Co γ 線では1.0であった。低酸素細胞は口腔死に関与していない。また、分割照射実験では、速中性子線では回復能力が γ 線でのそれより少ない事、及び日数単位の回復現象がこの標的組織にある事が判った。陽子線の局所照射実験からこの標的組織は舌粘膜あるいは口蓋粘膜であると示唆された。

文 献

- 1) Field, S.B. and Michalowski, A.: Endpoints for damage to Normal Tissues. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 5: 1185-1196, 1979
- 2) Hornsey, S. and Field, S.B.: The effects of single and fractionated doses of X-rays and neutrons on the oesophagus. Europ. J. Cancer, 15: 491-498, 1979
- 3) Withers, H.R., Mason, K., Reid, B.O., Dubravsky, N., Barkely, H.T. Jr. Brown, B.W. and Smathers, J.B.: Response of mouse intestine to neutrons and gamma rays in relation to dose fractionation and division cycle. Cancer, 34: 39-47, 1974
- 4) Geraci, J.P., Jackson, K.L., Christensen, G.M., Thower, P.D. and Fox, M.S.: Cyclotron fast

- neutron RBE for various normal tissues. *Radiology*, 115: 459—463, 1975
- 5) Mossman, K.L., Chencharick, J.D., Scheer, A.C., Walker, W.P., Ornitz, R.D., Rogers, C.C. and Henkin, R.I.: Radiation-induced changes in gustatory function. Comparison of effects of neutron and photon irradiation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 5: 521—528, 1979
 - 6) Jardine, J.H., Hussey, D.H., Boyed, 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 monkeys. *Radiology*, 117: 185—191, 1975
 - 7) Quastler, H., Austin, M.K. and Miller, M.: Oral radiation death. *Radiat. Res.*, 5: 338—353, 1956
 - 8) Goepf, R.A. and Fitch, F.: Pathological study of oral radiation death in mice. *Radiat. Res.*, 16: 833—845, 1962
 - 9) 大庭 健: 放射線口腔死に関する研究. 日本放医会誌, 第32巻, 第8号, p. 667—683, 1972
 - 10) Utley, J.F., King, R. and Giansanti, J.S.: Radioprotection of oral cavity structures by WR-2721. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 4: 643—647, 1978
 - 11) Grigsby, P. and Maruyama, Y.: Modification of the oral radiation death syndrome with combined WR-2721 and misonidazole. *Br. J. Radiol.*, 54: 969—972, 1981
 - 12) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 放医研サイクロトロン速中性子線量評価. 日本医放会誌, 第37巻, 第4号, p. 369—376, 1977
 - 13) 平岡 武: 高エネルギー陽子線の吸収線量の算定とその線量分布に関する研究. 日本医放会誌, 第42巻, 第1号, p. 30—54, 1982
 - 14) Suzuki, N., Withers, H.R. and Hunter, N.: Radiosensitization of mouse spermatogenic stem cells by Ro 07-0582. *Radiat. Res.*, 69: 598—601, 1977
 - 15) 馬嶋秀行, 安藤興一, 小池幸子, 古川重夫, 平岡武, 河内清光, 金井達明: 陽子線とHypoxic cell sensitizer 併用における生物効果. 日医放会誌, 第42巻, 第4号, p. 398—405, 1982
 - 16) Adam Michalowski, 増田康治訳: 正常組織に対する放射線の影響: 障害発生の機序と細胞分裂能の生体内での分析法の限界, 放射線生物研究, 第15巻, 第4号, p. 43—58, 1980
 - 17) 陣内研一, 西連寺永康, 大原 弘, 安藤興一, 日野晃伸, 森脇一成: マウス口腔組織における細胞の動態解析. 歯科基礎医学学会雑誌, 第23巻, 第2号, p. 312—319, 1981
 - 18) Till, J.E. and McCullouch, E.A.: Early repair processes in marrow cells irradiated and proliferating in vivo. *Radiat. Res.*, 18: 96—105, 1963
 - 19) Emery, E.W., Denekamp, J. and Vall, M.M.: Survival of mouse skin epithelial cells following single and divided doses of X-rays. *Radiat. Res.*, 41: 450—466, 1970
 - 20) Dutreix, J., Wambersie, A. and Bounik, C.: Cellular recovery in human skin reactions: Application to dose fraction number overall time relationship in radiotherapy. *Europ. J. Cancer*, 9: 159—167, 1973
 - 21) Field, S.B., Hornsey, S. and Kutsutani, Y.: Effects of fractionated irradiation on mouse lung and a phenomenon of slow repair. *Br. J. Radiol.*, 49: 700—707, 1976

食道癌に対する速中性子線術前合併療法の効果 —組織学的効果について—

千葉大学医学部第2外科教室 (指導: 佐藤 博教授)

石 川 達 雄

HISTOLOGICAL EFFECT OF PREOPERATIVE COMBINED THERAPY WITH FAST NEUTRON FOR ESOPHAGEAL CANCER

Tatsuo ISHIKAWA

The Second Department of Surgery, Chiba University

食道癌に対する新たな術前合併療法として33例の食道癌症例に速中性子線による術前照射を行い、切除標本を病理組織学的に検索して速中性子線術前照射の組織学的効果を検討し次の結果を得た。速中性子線術前照射の組織学的効果は Ef_2 が45.3%、 Ef_3 が27.3%の症例に得られ従来の放射線による術前照射と比較してより高い効果が得られた。さらに原発巣の所見別に組織学的効果を検討し速中性子線は従来の放射線と較べてX線所見では鋸歯型、らせん型、ロート型の症例、病理組織学的所見では a_2 、 a_3 症例、組織学的分化度の高い症例にも有効であることが認められた。したがって速中性子線治療は食道癌に対する有用な治療法であると思われる。

索引用語: 食道癌, 術前照射, 速中性子線治療

第1章 緒 言

食道癌の外科治療は1913年 Torek が胸部食道癌切除例の成功例を報告したことに始まる。わが国においては1913年に瀬尾・大沢らが食道癌についての宿題報告を行い、次いで中山¹⁾、桂²⁾、赤倉³⁾が積極的に外科治療の研究を行ったことにより今日の食道外科の基盤がつくられた。さらに最近の成績では佐藤⁴⁾の報告にみられるように手術死亡率は5%前後の値になり今日では高齢者といえども比較的安全に手術が行われるようになっていく。

しかし、食道癌は進行した症例が多いために治療成績はなお悪く外科治療の5年生存率は15%前後となっている。このため教室では手術に伴う合併療法を開発し食道癌の治療成績向上に努めてきた。この代表的な治療法が中山⁵⁾による術前照射である。この術前照射は1958年に開発され手術適応の拡大、予後向上の面から効果的な治療法として多くの施設で行われてきた。現在、教室で主として行っている術前合併療法はこの術前照射法に化学療法および免疫療法を同時に併用する三者併用療法である。術前照射をさらに発展拡大した治療法といえるが、術前照射単独よりも高い効果が

得られている。

一方、近年、放射線治療にも著しい進歩が見られ1975年よりわが国において速中性子線治療の臨床トライアルが開始された。速中性子線は従来の放射線とは異なる放射線生物学的効果を持っており、従来の放射線に抵抗性であった悪性腫瘍の治療に効果が期待されている。

そこで、教室では1976年より食道癌の治療に速中性子線治療を導入した。切除例には術前照射、術後照射として行い、非切除例には根治照射として用いているが、このうち主として行っている治療法は速中性子線による術前合併療法である。これは現在教室で行っている食道癌の術前合併療法をさらに効果的な治療法とする目的によるものであるが、食道癌の術前合併療法に速中性子線治療を用いた報告は国内外を通じてみられない。

本論文では速中性子線治療を術前合併療法として行った食道癌症例の切除標本を病理組織学的に検討し食道癌に対する速中性子線の治療の効果を明らかにした。

第II章 研究対象および治療法

第1節 研究対象および研究方法

研究対象は1977年12月より1981年12月までに千葉大学第2外科で切除手術を受けた食道癌症例のうち速中性子線による術前合併療法を行った33例である。この33例のうち15例は速中性子線治療のみで術前合併療法を行っており、他の18例はプレオマイシンや免疫療法剤を同時に併用した。これら33例の症例は同期間に千葉大学第2外科に入院した症例のなかから無作為に選択した症例である。

研究対象とした症例を表1、表2に示した。表1は速中性子線治療単独で術前合併療法を行った症例であり、表2は多剤を併用した症例である。占居部位はIuが2例、Imが26例、EiEaが5例であり、X線長径は4 cmから14 cmまでにおよび平均7.5 cmとなっている。X線型ではらせん型が多く16例で次いで鋸歯型が10例である。

対照とした症例は1959年より1981年までに教室で⁶⁰Co γ線により術前合併療法を行った症例のうち速中性子線治療例と同等の線量を多分割して照射した症例であり、照射単独例が39例、照射+多剤併用例が64例で合計103例である。これら103例の内訳は占居部位ではIuが13例、Imが72例、EiEaが18例となっており、X線長径では3 cmから15 cmにおよび平均7.7 cmである。

病理組織学的検討は固定を10%ホルマリン液で行

表2 食道癌の速中性子線術前照射例
(II) 照射+プレオマイシン・免疫療法併用例

症例	年齢・性	部位	長さ	X線型	線量/回数/日数	TDF	プレオマイシン	免疫療法
1	67 女	Im	4.5	鋸歯	910 / 7 / 15 ¹⁾	59	100 ²⁾	(+)
2	67 男	Im	9	鋸歯	910 / 7 / 17	59	100	(+)
3	69 男	Im	8	鋸歯	910 / 7 / 15	59	100	(+)
4	63 男	Ea	9	らせん	910 / 7 / 17	59	115	(+)
5	70 男	Im	4	ロート	910 / 7 / 15	59	100	(+)
6	70 男	Im	4	鋸歯	910 / 7 / 15	59	100	(+)
7	55 男	Im	9	らせん	910 / 7 / 15	59	100	(+)
8	75 男	Im	7	鋸歯	910 / 7 / 15	59	100	(+)
9	59 女	Im	6	鋸歯	910 / 7 / 15	59	100	(+)
10	63 男	Im	8.3	らせん	910 / 7 / 17	59	(-)	(+)
11	69 男	Im	10	らせん	910 / 7 / 15	59	100	(+)
12	69 男	Im	7	らせん	910 / 7 / 15	59	100	(+)
13	68 男	Ei	8	鋸歯	910 / 7 / 18	59	110	(+)
14	70 男	Im	6	らせん	910 / 7 / 15	59	70	(+)
15	66 女	Im	8	鋸歯	910 / 7 / 15	59	100	(+)
16	50 男	Ei	6.5	らせん	910 / 7 / 17	59	105	(+)
17	62 男	Im	9	らせん	910 / 7 / 15	59	100	(+)
18	66 女	Im	9	らせん	910 / 7 / 17	59	100	(+)

い、染色はヘマトキシリン、エオジン染色およびアザン・マロリー染色、ワンギーソン染色を用いた。また症例によりPAS染色、鍍銀染色、ワイゲルトの弾性線維染色を用いた。

組織学的効果判定は食道疾患研究会による食道癌取り扱い規約に準じた。

すなわち、

1) 無効乃至やや有効(Ef₁): 癌細胞に全く変性を認めないか、または多少の変性はあっても生残しえると判断される癌細胞が組織切片で癌の1/3を占める場合。

2) かなり有効(Ef₂): 生残しえると判断される癌細胞が1/3以下を占めるに過ぎず、他は崩壊に傾いた癌細胞で占められる場合。

3) 著効(Ef₃): 生残しえると判断される癌細胞が全く認められず、すべて崩壊に傾いた癌細胞のみで占められるか、癌の痕跡のみをみる場合。

である。

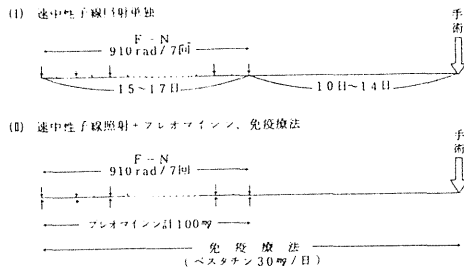
第2節 速中性子線治療法

速中性子線治療は放射線医学総合研究所のサイクロトロンによる速中性子線を用いた。この速中性子線は30MeVのエネルギーでありサイクロトロンにより加速された重陽子をベリリウムのターゲットに衝突させることにより得られる。ビームは垂直ビームであり照

表1 食道癌の速中性子線術前照射例
(I) 照射単独例

症 例		X 線 所 見			通 中 性 子 線 治 療		
症 例	年 令 ・ 性	部 位	長 さ	X 線 型	線 量 / 回 数 / 日 数	T D F	
1	49 男	Ei	8 ^{cm}	らせん 型	990 / 9 ⁽⁸⁾ / 21 ^日	62	
2	49 女	Im	4	表 在	780 / 6 / 12	51	
3	52 男	Im	11	鋸 歯	840 / 8 / 19	52	
4	70 男	Im	6	ロ ー ト	880 / 8 / 17	55	
5	43 男	Im	6	ら せ ん	990 / 9 / 17	63	
6	61 男	Im	14	鋸 歯	780 / 6 / 11	51	
7	70 男	Iu	7.5	ら せ ん	770 / 7 / 15	49	
8	46 男	Im	5	鋸 歯	990 / 9 / 19	63	
9	52 男	Im	5.8	ら せ ん	990 / 9 / 19	63	
10	72 男	Iu	7.5	鋸 歯	910 / 7 / 15	59	
11	54 男	Im	8.5	鋸 歯	N459/4 X1256/4	19	52
12	61 男	Im	8.5	ら せ ん	N425/5 X1870/11	124	54
13	66 男	Im	6	ら せ ん	N504/7 X1870/11	128	60
14	50 男	Ei	10	鋸 歯	N504/7 X1870/11	127	60
15	78 男	Im	6.5	ら せ ん	910 / 7 / 15	59	

表3 速中性子線治療による術前合併療法スケジュール



射は前後対向2門で行った。治療のスケジュールは表3に示したごとくでありTDF 60 (Time Dose and Fractionation Factor) に相当する910rad/7回/14~17日を照射する方法であるが、治療開始後初期の治療例では治療の安全性を重視しTDF 50前後とし、また一部の症例にはX線とのMixed Scheduleを用いた。速中性子線の線量は放射線生物学的効果比を3として計算した。

切除手術は治療終了後2週間後に行った。

多剤併用例ではプレオマイシンを照射と同時に併用し総量100mgを投与し免疫療法はクレステチンまたはベスタチンを治療開始時から手術前日まで投与した。

第III章 成績

第1節 速中性子線術前照射の組織学的効果

第1項 照射例の組織学的効果

速中性子線による術前照射例33例の組織学的効果を(表4)に示した。 ^{60}Co γ 線による照射例を比較して示したが、これら33例の組織学的効果は Ef_1 が27.3%、 Ef_2 45.4%であり、 Ef_3 が27.3%であった。この結果を対照例と比較すると ^{60}Co γ 線治療は Ef_1 が35.9%、 Ef_2 47.6%であり、 Ef_3 が16.5%となっている。この結果は比較した両治療間の症例数に差があり統計学的な有意差を得るまでには至っていないが、速中性子線治療は ^{60}Co γ 線治療と較べ Ef_3 の得られる割合が10.8%多くなっており、速中性子線治療の有効性が認められた。

第2項 合併療法別にみた組織学的効果

速中性子線治療による術前合併療法例33例は前述のごとく照射単独例と多剤併用例の2群に分類される。そこで、この治療法別に効果を検討した(表5)。

まず、術前照射単独として速中性子線治療を行った15例の組織学的効果をみると Ef_3 の割合は対照例と差がないが、 Ef_2 の割合は対照例の33.3%と較べて

表4 速中性子線術前照射と組織学的効果

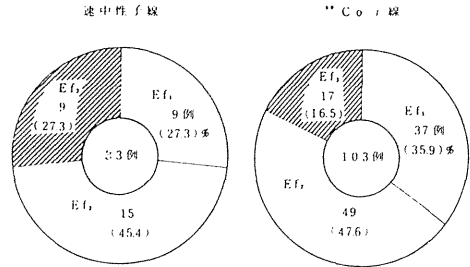


表5 合併療法別にみた組織学的効果

術前照射法	照射単独	組織学的効果		
		Ef_1	Ef_2	Ef_3
照射単独	速中性子線 15	6 (40.0%)	7 (46.7%)	2 (13.3%)
	“Co”線 39	21 (53.9%)	13 (33.3%)	5 (12.8%)
+BLM 免疫療法	速中性子線 18	3 (16.7%)	8 (44.4%)	7 (38.9%)
	“Co”線 64	16 (25.0%)	36 (56.2%)	12 (18.8%)

46.7%となっており、速中性子線治療例の方が従来の放射線治療例と較べて Ef_2 が多く得られる傾向が見られている。

さらに、照射にプレオマイシンや免疫療法を併用した治療例について速中性子線を用いた症例と γ 線を用いた症例の組織学的効果を比較すると速中性子線で治療を行った18例の効果は Ef_1 が16.7%、 Ef_2 が44.4%、 Ef_3 が38.9%であり、一方 γ 線治療例64例の効果は、 Ef_1 が25.0%、 Ef_2 が56.2%、 Ef_3 が18.8%となっている。この比較でも両治療間に統計学的有意差を得るまでには至らないが、速中性子線治療では従来の放射線治療と較べて Ef_3 が20%多く得られており、照射単独として速中性子線と ^{60}Co γ 線の効果を比較した場合よりさらに一層速中性子線治療の有効性が認められている。

第2節 原発巣のX線学的所見と組織学的効果

食道癌における速中性子線治療の適応を明らかにするために、原発巣のX線学的所見と速中性子線治療の効果との関連について検討を行った。

第1項 X線型と効果

表6はX線型別の治療効果を比較検討した。表在型で速中性子線治療を行った症例の治療効果は Ef_1 であり、 γ 線による治療を行った3例では Ef_2 が1例で Ef_3 が2例であった。

表6 X線型と効果

X線型	速中性子線				⁶⁰ Co γ線			
	例数	Ef ₁	Ef ₂	Ef ₃	例数	Ef ₁	Ef ₂	Ef ₃
長径	例1 (100)	1	0	0	3	0	1	2 (66.7)
縦断	4	0	3 (75.0)	1 (25.0)	6	0	3 (50.0)	3 (50.0)
縦断	10	3 (30.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	25	9 (36.0)	11 (44.0)	5 (20.0)
らせん	16	5 (31.3)	6 (37.4)	5 (31.3)	67	26 (38.8)	34 (50.8)	7 (10.4)
ロート	2	0	2 (100)	0	2	2 (100)	0	0

腫瘍型でも速中性子線治療の有用性は明らかではなく、速中性子線治療例ではEf₂が75.0%、Ef₃が25.0%であり、対照群ではEf₂、Ef₃がともに50%となっている。

鋸歯型になると速中性子線治療例の方がわずかの差ではあるが良い効果が得られており、γ線治療を行った25例の効果はEf₂ 44.0%、Ef₃ 20.0%であるが、速中性子線治療例ではEf₂ 40.0%、Ef₃ 30.0%となっている。

らせん型でも両治療間に同様の傾向が認められγ線治療例の効果はEf₂ 50.8%、Ef₃ 10.4%であり、一方、速中性子線治療例の効果はEf₂ 37.4%、Ef₃ 31.3%となっている。

ロート型は症例数がいまだ少ないが、従来の放射線治療ではすべてEf₁であったにもかかわらず速中性子線治療を行った1例はEf₂が得られている。

第2項 X線長径と効果

X線長径は6 cm以下、6 cmから8 cm、8 cmを越える3段階に分け速中性子線治療例の効果と⁶⁰Co γ線の効果を比較した(表7)。

対照としたγ線治療例ではEf₂が得られる割合はいずれの長さにおいても47%前後の値であり、Ef₃の割合は6 cm以下が25.0%、6 cm<l≤8 cmでは6.5%で、8 cm<lでは18.2%であった。すなわち、従来の放射線により術前照射の効果はX線長径とほとんど相関がみられていないが、6 cmを境にしてX線長径が長くなると治療効果が不良となる傾向が認められている。

一方、速中性子線治療による術前照射例では6 cm以下の症例のうちEf₂が54.5%、Ef₃が18.2%の症例に得られており、6 cm<l≤8 cmではEf₂、Ef₃がそれぞれ40.0%、30.0%であり、8 cm<lではEf₃が41.7%、Ef₂が33.3%であった。すなわち、速中性子線

表7 X線長径と効果

X線長径 cm	速中性子線				⁶⁰ Co γ線			
	例数	Ef ₁	Ef ₂	Ef ₃	例数	Ef ₁	Ef ₂	Ef ₃
l ≤ 6	11	3 (27.3)	6 (54.5)	2 (18.2)	28	8 (28.6)	13 (46.4)	7 (25.0)
6 < l ≤ 8	10	3 (30.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	31	14 (45.2)	15 (48.3)	2 (6.5)
8 < l	12	3 (25.0)	5 (41.7)	4 (33.3)	44	15 (34.1)	21 (47.7)	8 (18.2)

表8 壁深達度と効果

深達度	速中性子線				⁶⁰ Co γ線			
	例数	Ef ₁	Ef ₂	Ef ₃	例数	Ef ₁	Ef ₂	Ef ₃
a ₀ a ₁	例15 (26.7)	4 (26.7)	8 (53.3)	3 (20.0)	28	5 (17.9)	14 (50.0)	9 (32.1)
a ₂ a ₃	18	5 (27.8)	7 (38.9)	6 (33.3)	75	32 (42.7)	35 (46.6)	8 (10.7)

治療例ではいずれのX線長径においてもほぼ一様に効果が得られている。

第3節 原発巣の病理組織学的所見と組織学的効果 第1項 壁深達度と効果

原発巣の病理組織学的所見により外膜浸潤の程度を分類しa₀a₁、a₂a₃の2群に分けて速中性子線の効果を検討した(表8)。

速中性子線治療ではa₀a₁と判定した15例の効果はEf₂が53.3%、Ef₃が20.0%であり、a₂a₃と判定した症例ではEf₂が38.9%、Ef₃が33.3%であった。これを従来の放射線治療例と比較するとa₀a₁症例の⁶⁰Co γ線による治療効果はEf₂が50.0%、Ef₃が32.1%であったが、a₂a₃の症例になるとEf₂が46.6%、Ef₃が10.7%と治療効果が不良となっている。

第2項 組織学的分化度と効果

原発巣の組織学的分化度と治療効果について表9に示した。術前照射例の切除標本について組織学的分化度を判定することは照射による組織像の変化のために判定がむづかしく、とりわけEf₃の症例では組織像の変化が強くしばしば判定不能となる。そこでこの検討では切除標本の組織所見で分化度の判定が不可能な症例は治療前の生検所見を参考にして判定を行った。

従来の⁶⁰Co γ線による治療例では低分化型扁平上皮癌に対する治療効果が最も良く低分化型の症例で

表9 組織学的分化度と効果

組織学的 分化度	速中性子線			Co ₆₀ 線		
	例数	Ef ₁	Ef ₂	例数	Ef ₁	Ef ₂
高分化	15	2 (13.3)	6 (40.0)	55	20 (36.4)	9 (16.4)
中分化	12	4 (33.3)	6 (50.0)	35	13 (37.1)	5 (14.3)
低分化	6	3 (50.0)	3 (50.0)	13	4 (30.8)	3 (23.1)

は、Ef₂が46.1%、Ef₃が23.1%であった。中分化型と高分化型の症例に対する治療効果は両者間にほとんど差が認められないが、中分化型の35例ではEf₃が14.3%であるのに比し高分化型ではEf₃が16.4%となっており、高分化型の方が治療効果がわずかに良くなっている。

一方、速中性子線治療例では高分化型の症例に対する治療効果が最も良く高分化型の症例のうちEf₂が40.0%、Ef₃が46.7%の症例に得られている。さらに中分化型と低分化型の症例ではEf₂の割合は両者共50.0%であるが、中分化型ではEf₃が16.7%の症例に得られ低分化型ではEf₃が1例も得られていないことから中分化型の症例の方が高く得られる傾向が認められた。

第IV章 考 察

食道癌の外科治療に放射線治療を併用した報告は、1948年 Watson⁹⁾の報告がみられ術前照射としての報告では、1960年 Clifton および Goodner ら⁷⁾の20例の報告がある。

本邦においては1951年に中山が開始した。中山は放射線科および病理学的教室との協力⁸⁾⁹⁾のもとに研究¹⁰⁾を進め術前照射を確立した。1964年には他の施設でも術前照射の報告が見られるようになり、赤倉、山下¹¹⁾は中山に次いで術前照射の研究を行っている。

術前照射の目的は当然のことながら治療成績を向上させることにあるが、これまでに次の利点をもつことが報告されている。

すなわち、

(1) 癌組織を破壊させる (Nahmmacher¹²⁾, Jügling¹³⁾)

(2) 癌細胞の生活力を減退させる (Westermarck¹⁴⁾, Kohler¹⁵⁾)

(3) リンパ管を破壊し転移を抑制する (Kohler, Leb¹⁶⁾)

(4) 局所再発を防止する (Kohler, Leb)

(5) 手術適応の拡大 (Randall¹⁷⁾)

などであり、中山¹⁰⁾は術前照射の理論的根拠として癌先進部の増殖抑制、手術時癌細胞の播種着床防止、手術適応の拡大などを挙げている。

一方、教室の術前合併療法は前述のごとく中山⁵⁾の術前照射に始まり、当初は治療線量を1回200~300 radとし総線量2000~3000 radを照射する単純分割照射が行われていたが、1962年には総線量2000 radを3日間で照射する短期間濃縮照射が主として行われている。この短期濃縮照射は治療期間が短かく、また術前照射としての目的が得られ、術前照射による合併症は単純分割照射と差がない、などの特徴を有しており術前照射の画期的な治療法¹⁸⁾として確立され用いられてきた。

さらに1968年にプレオマイシンが報告され、1975年には癌に対する免疫療法剤が開発された。そこで教室では1968年より術前合併療法として照射+多剤併用法を行っている。現在教室で主として行っている三者併用療法はこの治療法を発展させた治療法であり、術前に放射線を3000 rad/10回、プレオマイシンを100 mg/10回、および免疫療法剤を同時に併用する方法である。

これらの術前合併療法の効果に関する報告¹⁹⁾²⁰⁾では術前に照射単独で治療を行った症例と較べて照射+多剤併用例の方が優れた組織学的効果が認められている。さらに、この組織学的効果と予後についての報告では、効果と予後の間には相関が得られており、Ef₃と判定された症例の5年生存率は42.7%、Ef₂が32.6%、Ef₁が19.7%となっている。術前合併療法は手術を前提とする治療であり高い組織学的効果を得ることが終局の目的では無いが、術前合併療法による組織学的効果が高い症例は結果的に予後が良好となっている。この結果には前述の術前照射の利点として挙げたいくつかの因子が関与しているのであろうが、術前合併療法においては高い効果を得る治療法が優れた合併療法といえよう。

そこで教室では1976年より食道癌の術前合併療法に速中性子線治療を導入し、より有効な術前合併療法の開発を行った。

速中性子線治療の報告は1948年、Stone, R.S²¹⁾により初めて報告されている。Stoneは1938年から1943年までに226例の患者に速中性子線治療を行った。18例の長期生存例を得ているが、治療後、晩期に発生した強い放射線皮膚障害のために速中性子線治療を中止して

いる。以来、速中性子線治療は中断されたが、この原因は速中性子線の放射線生物学的効果についての検討が不十分であったために耐容線量を越えた過大な線量が投入されたことによるものであった²²⁾。わが国においては1975年に放射線医学総合研究所に医療用大型サイクロトロンが建設され速中性子線治療が本格的に開始された。この治療が開始するまでにはわが国でも速中性子線についての基礎的な研究がなされ、放射線医学総合研究所のVan de Graaf加速器による2Mev速中性子線を用いた放射線生物学的研究²³⁾²⁴⁾と一部の表在性腫瘍に対する臨床的検討²⁵⁾がなされている。この基盤の上に臨床トライアルが開始された。

速中性子線は従来の放射線にくらべて飛程に沿って与えられるエネルギーが著しく高い高LET (Linear energy transfer) であり、次の様な放射線生物学的特徴をもっている。

(1) O.E.R. (Oxygen Enhancement Ratio) が低い。²⁶⁾²⁷⁾

(2) 照射された細胞の sublethal damage からの回復が遅い。²⁸⁾²⁹⁾

という放射線生物学的特徴を持っていることが報告されている。

速中性子線治療の治療成績についての報告はこれ迄に主として Hammersmith 病院、および M.D. Anderson が病院から報告されている。Catterall³⁰⁾ らは Hammersmith 病院での頭頸部癌に対する速中性子線治療の成績について従来の放射線による治療と比較して局所制禦率が12%高く得られたことを報告し、また Maor³¹⁾ らは M.D. Anderson 病院で行った子宮頸癌に対する結果について局所制禦率は従来の放射線では65%であったが、速中性子線治療では81%であったと報告している。

わが国における速中性子線治療については恒元が報告³²⁾している。骨肉腫、パネコースト肺癌、メラノーム等に対する有用性を報告しているが、速中性子線は組織に賦与するエネルギーがX線よりもはるかに大きい高LET放射線であることから治療は対象疾患を定めて行うべきであると指摘している。わが国においても速中性子線治療の評価が充分に行われていない現在、まず速中性子線治療の適応疾患を明確にし、次いでこれらの疾患の中で適応症例を明らかにしてゆくことが必要である。

食道癌に速中性子線治療を用いた報告は Peters³³⁾ ら、Eichhorn³⁴⁾ の報告がある。Peters らは18例の食

道癌に速中性子線治療による根治照射を行い局所制禦率は従来の放射線で33.3%、速中性子線治療では50%であったと報告している。Eichhorn らも11例の速中性子線治療例を報告し従来の放射線治療より局所制禦率が良いことを述べている。

本研究では食道癌における速中性子線治療の効果を切除標本について病理組織学的に検討した。その結果、食道癌における速中性子線治療の効果は従来の放射線と比較して E_f (著効) が10.8%多く得られ速中性子線治療の有用性が示されたが、一方、無効と判定された症例が27.3%を占めていた。したがって、これ迄の報告にもみられる様に速中性子線治療は従来の放射線治療より優れた治療法であることが明らかとなったが、さらに速中性子線治療の適応を検討することが临床上重要な課題と思われる。

また食道癌に対する術前合併療法として最も効果的な速中性子線治療法はプレオマイシンと免疫療法を併用する治療法であるという結果を得た。放射線とプレオマイシンの併用効果については相乗効果があると報告³⁵⁾され、免疫療法は放射線治療の治癒過程に強く関与していることが報告³⁶⁾されている。速中性子線治療にプレオマイシンや免疫療法を併用すると効果が増強されるということは同様に相乗作用、免疫動態などの関与が考えられ、今後は基礎的な研究も必要と思われる。

食道癌に対する速中性子線治療の適応については原発巣のX線学的ならびに病理組織学的所見から検討を行った。その結果、速中性子線治療は従来の放射線治療と比較してX線学的所見では鋸歯型、らせん型、ロート型に対してより有効でありX線長径の長い症例にも有用であることが認められた。また病理学的所見では深達度の深い症例にも効果を示し、さらに高分化型の症例にも有効であることが明らかとなった。

従来の放射線治療による術前照射の報告ではX線型と効果について植松³⁷⁾、森田³⁸⁾ らの報告がある。植松はらせん型、ロート型に、森田は潰瘍を有する鋸歯型、およびらせん型、ロート型では術前照射の効果が低いと述べており、これらの報告は根治照射例についての報告³⁹⁾⁴⁰⁾とも同様の意見となっている。すなわち、従来の放射線治療ではらせん型、ロート型、さらには一部の鋸歯型の症例に対しては効果があまり期待できなかったが、速中性子線治療ではこれらの症例にも効果が得られており、これらの症例が速中性子線治療の適応といえよう。

またX線長径と効果についての報告をみると根治照射例の報告ではいずれの報告もX線長径が長くなると治療成績が不良になることが報告されており阿部³⁹⁾は根治照射の適応限界は最大限8cmであると述べている。しかし、術前合併療法の例についての報告ではX線長径と効果の相関はかならずしも明確ではない。森田は術前合併療法の例の組織学的効果を検討しX線長径が10cm以上の症例では Ef_3 の得られる割合が少なくなるが10cm未満の症例間には治療効果に有意差がなく、照射効果にはX線長径以外の他の因子の方が重要に関与していることを指摘している。食道癌においては他の部位の癌とは異り表層を拡大進展する症例があり、これらの症例では深達度は比較的浅く照射効果もしばしば良好な結果になると思われる。今回の結果でもX線長径と効果の間に明瞭な相関が認められなかったのはこの食道癌の特性によるためと考えられるが、速中性子線治療では従来の放射線治療と比較してX線長径の長い症例にも効果を示す傾向が認められており今後は根治照射例での検討が期待される。

食道癌の病理組織学的所見と効果について磯野⁴¹⁾は従来の放射線による術前照射例での検討を報告し壁深達度と効果については深達度が深くなるにつれ照射効果が不良になることを述べている。今回の検討でも従来の放射線治療例では a_2a_3 症例の42%は Ef_1 であったが速中性子線治療例では a_2a_3 症例に対しても a_0a_1 と同じ結果が得られた。この理由はHypoxic cellの介在によることが考えられる。すなわち深達度が深くなるにつれてHypoxic cellの割合が増し従来の放射線では治療効果が不良となるが、O.E.R.の低い速中性子線ではHypoxic cellの割合に無関係に様に効果が示され a_2a_3 症例でも a_0a_1 症例と同様の効果が得られたものと思われる。

組織型と効果について大星ら⁴²⁾⁴³⁾の報告がある。いずれの報告も未分化な細胞の方が分化度の高い細胞より放射線感受性が高いと報告されている。本研究でも ^{60}Co γ 線による治療効果は低分化型の症例の方が高分化型の症例より良好である結果が得られ諸家の報告と同様であったが、速中性子線治療ではむしろ逆に高分化型の症例に有効例が多く認められた。速中性子線の放射線生物学的研究は基礎的研究が多く臨床例についての報告は少ない。このうち Batterman⁴⁴⁾は肺転移を速中性子線、または ^{60}Co γ 線で治療し原発巣の組織学的分化度と両者の治療効果について報告している。その結果、速中性子線治療では ^{60}Co γ 線よりも発

育が遅く、高分化型の腫瘍に効果が強く得られることを述べ本研究の結果と同様の結果が得られている。従来の放射線治療では分化度の高い腫瘍は放射線抵抗性癌とされ治療成績も不良であった。本研究により速中性子線の特徴の1つとして高分化型の腫瘍にも有効であることが示されたことは放射線治療成績向上のためにも重要なことと考える。

第V章 結 論

速中性子線治療で術前合併療法を行った食道癌33例と従来の放射線による対照例103例を病理組織学的に検討して両者の治療効果を比較し次の結論を得た。

(1) 速中性子線術前照射例33の組織学的効果は Ef_1 が27.3%, Ef_2 が45.4%, Ef_3 が27.3%であり従来の放射線による術前照射の効果と比較して速中性子線治療は有効な治療法であることがわかった。

(2) 今日、最も効果的な術前合併療法は照射に化学療法および免疫療法を併用する方法であるが、この治療法に速中性子線を用いると従来の放射線を用いた効果より20%高く Ef_3 が得られた。したがって、速中性子線治療に化学療法および免疫療法を併用する術前合併療法は新たな術前合併療法としてすぐれた治療法と考えられる。

(3) 速中性子線治療は従来の放射線と較べて原発巣のX線型では鋸歯型、らせん型、ロート型の症例に有効でありX線長径の長い症例にも有用であることが認められた。また原発巣の病理組織学的所見では a_2a_3 という壁深達度の深い症例、組織学的分化度の高い症例にも有効であることが明らかとなった。したがって食道癌における速中性子線治療は今後この適応を考慮して治療を行うことにより食道癌の治療成績向上に資するものと考えられる。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った千葉大学医学部第2外科教室佐藤 博教授に深甚なる謝意を捧げる。研究に際し終始、御教示、御鞭達を戴きました千葉大学医学部第2外科磯野可一講師、小野田昌一講師、放射線医学総合研究所病院部恒元 博部長に深く感謝する。また、御協力いただいた千葉大学医学部第2外科病理研究室、内視鏡研究室、レントゲン研究室、ならびに放射線医学総合研究所の諸氏に感謝する。

文 献

- 1) 中山恒明：胸部食道全剝出術。日外会誌 51：310—315, 1950
- 2) 桂 重次：食道癌の手術適応と追求成績並びに術後愁訴及びその處理について。日胸外会誌 5：600—605, 1957

- 3) 赤倉一郎：食道癌手術の困難性について。日胸外会誌 8：602—610, 1960
- 4) 佐藤 博, 磯野可一, 植松貞夫ほか：遠隔成績からみた胸部食道癌手術々式の検討。外科治療 32：169—174, 1975
- 5) 中山恒明, 柳沢文憲, 加瀬貞治ほか：食道癌の術前照射。外科 22：325—328, 1960
- 6) Watson WL, Pool JL：Cancer of the cervical esophagus: Discussion of treatment. Surgery 23：893—905, 1948
- 7) Clifton EE, Goodner JJ, Bronstein E：Preoperative irradiation for cancer of the esophagus. Cancer 13：37—45, 1960
- 8) 寛 弘毅, 有水 昇, 大川治夫ほか：胸部上中部食道癌術前照射の研究。癌の臨 11：795—803, 1965
- 9) 滝沢延次郎：病理学からみた癌の治療の問題点。日医新報 1978：3—12, 1961
- 10) 中山恒明, 柳沢文憲, 鍋谷欣市ほか：癌に対する術前照射の研究。日医放線会誌 23：958—971, 1963
- 11) Akakura I, Nakamura Y, Kakegawa T：The combination treatment for carcinoma of the esophagus with the radical resection and the preoperative radiation. Keio J Med 14：145—160, 1965
- 12) Nahmmacher F：Die erwartete Behandlung des Mammacarcinoma mit 5 Bildern aus dem staatstitut für Röntgennologie und Radiologie in Leningrad. Strahlentherapie 30：490—496, 1928
- 13) Jüngling O：Grundsätzliches zur Frage des Präoperativen Bestrahlung. Strahlentheapie 51：393—416, 1934
- 14) Westermarck N：Result of combined surgical and radiological treatment mammae at radium-hemmet. Acta Radiologica 11：1—32, 1930
- 15) Köhler A：10 Jahre präoperative Bestrahlung des Mammacarcinom. Strahlentherapie 88：150—162, 1952
- 16) Leb A：Die Indikation, Technik und Die Resultate der Röntgenvorbestrahlung der malignant Tumoren. Wien Med Wochenschr 104：835—839, 1954
- 17) Randall A：Advantage of preoperative X-ray in kidney tumor in children. Ann Surgery 100：462—475, 1934
- 18) 横山哲夫：胸部上中部食道癌に対する術前短期腫縮照射の研究。日外会誌 68：601—632, 1967
- 19) 磯野可一, 佐藤 博, 石川達雄ほか：癌治療における外科手術と放射線治療の協力。食道癌。癌の臨 26：977—982, 1980
- 20) 佐藤 博：教室に於ける食道癌治療の歩み。日外会誌 83：809—812, 1982
- 21) Stone RS：Neutron therapy and specific ionization. Am J Roentgenol 56：771—785, 1948
- 22) Sheline GE：Effects of fast neutrons on human skin. Am J Roentgenol 111：31—41, 1971
- 23) 相沢 恒： C_3H/He マウスの皮膚に及ぼす速中性子線および X 線の 1 回照射, 2 分割照射の影響。日医放線会誌 33：602—616, 1973
- 24) 恒元 博, 安藤興一, 久津谷謙ほか： CH/He マウス移植乳癌に対する 2MeV 中性子線, X 線の 1 回照射および分割照射効果。日医放線会誌 85：1116—1123, 1975
- 25) 恒元 博：速中性子線による放射性抵抗性癌の治療。癌の臨 18：650—656, 1972
- 26) Hyodo-Taguchi Y, Etoh H, Egami N：RBF of fast neutrons for inhibition of hatchability in fish embryos irradiated at different developmental stages. Rad Res 53：385—391, 1973
- 27) Urano M, Koike S：Comparison of the effects of neutron and/or photon irradiation on spontaneous squamous cell in carcinoma in mice. Radiology 134：219—225, 1980
- 28) Ohara H：Biological effectiveness of the NIRS cyclotron produced neutron beams for radiotherapy on cultured mammalian cells. NIRS-M-32：145—155, 1979
- 29) Raynord U, 村松 晋, 丸山修司ほか：細胞に対する速中性子線の作用。癌の臨 23：297—300, 1977
- 30) Catterall H, Sutherland I, Bewley DK：First results of a randomized clinical trial of fast neutrons compared with X or gamma rays in treatment of advanced tumors of the head and neck. Brit Med J 21：653—656, 1975
- 31) Maor MH, Hassey DH, Fletcher GH：Fast neutron therapy for locally advanced head and neck tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7：155—163, 1981
- 32) 恒元 博：速中性子線の臨床評価。日医放線会誌 42：823—847, 1982
- 33) Peters LJ, Hussey DH, Fletcher GH：Preliminary report of the MD Anderson-hospital/texas A & M variable energy cyclotron fast neutron therapy pilot study. Am J Roentgenol 132：637—642, 1979
- 34) Eichhorn HJ, Lessel A, Matschke, S：Comparison between neutron therapy and ^{60}Co gamma ray therapy of bronchial, gastric and oesophagus carcinomata. Europ J Cancer 10：361—364, 1974
- 35) 高部吉庸, 寺島東洋三：ユーリッヒ腹水腫瘍に対する X 線とブレオマイシンの併用効果。癌の臨 22：134—137, 1976
- 36) 下里幸雄, 永井完治, 池内駿之ほか：腫瘍免疫と放

- 射線治療—その基礎—癌の臨床別冊. 癌・放射線療法 東京, 篠原出版, 1978
- 37) 植松貞夫, 佐藤 博, 竜 崇正ほか: 食道癌における術前合併療法前後の X 線学的所見と組織学的効果の検討. 臨放線 24: 451—456, 1979
- 38) 森田皓三, 小幡康範, 渡辺道子ほか: 食道癌に対する放射線治療効果と照射前後の食道所見との関係—食道癌術前照射例の検討—. 癌の臨 26: 6—13, 1980
- 39) 阿部光幸, 高橋正治, 小野山靖人ほか: 食道癌の放射線治療, 特にその根治的照射について. 日医放線会誌 31: 1264—1269, 1982
- 40) 御厨修一, 梅垣洋一郎, 瀬戸輝一ほか: 胸部食道癌の放射線治療. 日医放線会誌 36: 403—419, 1976
- 41) 磯野可一, 佐藤 博, 小野田昌一ほか: 予後からみた食道癌術前照射. 外科治療 30: 245—249, 1974
- 42) 大星章一: 放射線治療によるヒト癌組織の治癒過程—宿主反応の立場から—. 癌の臨 16: 651—657, 1970
- 43) Glücksman A: The response human tissues to radiation with special reference to differentiation. Br J Radiol 25: 38—48, 1952
- 44) Batterman JJ: Observations on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays. Europ J Cancer 17: 539—548, 1981
- 45) 食道疾患研究会: 食道癌取扱い規約. 東京, 金原出版, 1972

進行性膀胱腫瘍に対する術前照射の近接効果

	井	坂	茂	夫
	五	十	嵐	辰
	伊	藤	晴	夫
千葉大学医学部泌尿器科	村	上	光	右
	秋	元		普
	島	崎		淳
千葉大学医学部第1病理学教室	松	峯		理
	森	田	新	六
放射線医学総合研究所	恒	元		博
済生会宇都宮病院泌尿器科	中	山	朝	行

EARLY EFFECTS OF PREOPERATIVE RADIATION THERAPY FOR INVASIVE BLADDER CANCER

Shigeo Isaka, Tatsuo Igarashi, Haruo Ito, Mitsusuke Murakami,
Susumu Akimoto, Jun Shimazaki, Osamu Matsuzaki*,
Shinroku Morita**, Hiroshi Tsunemoto**
and Tomoyuki Nakayama***

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

*Department of Pathology, School of Medicine, Chiba University

**National Institute of Radiological Sciences

***Saiseikai Utsunomiya Hospital

22 patients with high grade invasive bladder cancer were treated with preoperative radiation therapy (910 rad by fast neutron or 3000 rad by X ray during 2 weeks) followed by radical cystectomy and urinary diversion. 62.5% of patients showed reduction in tumor size more than 50% evaluated by cystogram. Stage down was observed in 38% of patients compared between clinical and pathological stage. Histopathological effect of GII or GIII, according to the criteria described by Ohboshi, was noticed in 79% of the patients. Better effect seemed to be obtained in fast neutron treated group than in X ray group.

19 patients received curative operation, and 18 patients are alive without recurrence for 10 months (mean observed term). One has died from lung metastasis 4.5 months after operation. 50% of the patients complained of side effects of irradiation although they were tolerable, and 32% of the patients had major complications of operation.

要旨：22例の進行性膀胱腫瘍患者に対して、速中性子線910rad又はX線3,000radの術前照射を行い、その後膀胱全摘術と尿路変更を行った。62.5%の患者において、膀胱造影の計測で50%以上の腫瘍縮小効果を認めた。clinical stageとpathological stageを比較したところ38%においてstage down effectを認めた。大星の分類に基づいて病理学的照射効果を検討したところ、79%にGIIもしくはGIIIの効果を認めた。速中性子線照射群に照射有効例を多く認めた。

治癒切除を19例に施行し、うち18例は平均観察期間10カ月再発なく生存中である。術後4.5カ月に肺転移のため死亡した1例を認めた。照射による軽い副作用を50%に認め、術後の合併症を32%に認めた。

緒 言

浸潤型膀胱癌に対する治療方針としては、膀胱全摘除術が選ばれることが多いが、膀胱全摘除術の予後は未だ不良である。その主な原因は局所再発がしばしばおこり、その結果として癌死が多いためであろう。我々は膀胱全摘除術後の局所再発を予防し、ひいては予後を改善する目的で、昭和56年1月より術前照射を開始した。本報は第1報として近接効果すなわち術前照射の腫瘍組織に対する影響と、リニアックによるX線と速中性子線との比較につき述べる。

対 象

昭和56年1月より昭和57年7月までの期間に千葉大学泌尿器科および済生会宇都宮病院泌尿器科を受診し、膀胱全摘除術の適応であると判断された原発性膀胱癌患者22名を対象とした。男性18名、女性4名で、年齢は49歳から74歳まで平均64.6歳であった。

診断は、膀胱鏡検査、尿細胞診、IVP、5方向膀胱造影、麻酔下双手診、生検、経尿道の超音波断層法、CT、骨盤血管造影、リンパ管造影などにより、膀胱全摘除術の適応は、Grade 2はT₃以上を、Grade 3はT₄以上とした。腫瘍の組織型は移行上皮癌19例、扁平上皮癌3例であり、異型度は、G2:5例、G2とG3の混在:2例、G3:15例であった¹⁾。

術前照射に使用した機種は、サイクロトロン（放射線医学総合研究所）11例、リニアック11例であった。

施行した術式は、骨盤内リンパ節郭清を伴う根治的膀胱全摘除術が17例、郭清を伴わない膀胱全摘除術が4例、摘出不能が1例であり、治癒切除19例、非治癒切除3例であった。尿路変更術は、回腸導管造設術17例、尿管皮膚瘻術5例であった。この選択基準として、高齢者および進行癌などは後者によつた。術後14例については化学療法（MFC）をおこなつた。

（照射方法）

照射野は膀胱全体とし、膀胱造影像とCTを参考とした。内尿道口近くの腫瘍は、尿道側に照射野を広げた。回腸導管手術の不利益とならないように、消化管の被曝は極力避けるように努めた。このためリンパ節は膀胱近くのリンパ節の一部が照射野に含まれたのみである。

装置と線量：サイクロトロン使用の場合は速中性子線1回130radを週3回、計7回910radを前後2門照射で行つた。リニアック使用の場合は、X線1回300radを週5回、計10回3,000radを前後2門で、前2回に対し後1回の割で照射を行つた。両群共TDFは60

であり比較対照が可能である。照射終了後手術までの期間は5～7日とした。

（近接効果の判定方法）

腫瘍縮小効果を、照射前後における膀胱造影の陰影欠損の長径と短径の積を比較することにより判定した。

Clinical stage (T) を各種臨床検査結果により総合判定し、摘出標本で判定されたPathological stage (P) と比較した。

照射の病理組織学的効果判定を大星の分類²⁾に準拠して行つた。

結 果

① 腫瘍縮小効果：陰影欠損を呈しなかつたものあるいは照射前後が比較できなかつたもの14例を除いた8例につき、照射前後における比較をおこなつた（表1）。50%以上縮小した症例はサイクロトロン照射例に4例、リニアック照射例に1例、計5例であり、判定

表1 腫瘍縮小効果
（膀胱造影による計測）

	サイクロトロン	リニアック
50%以上縮小	4	1
25～50%縮小	1	1
不 変	0	1
判 定 不 能	6	8

図1 (a) 照射前

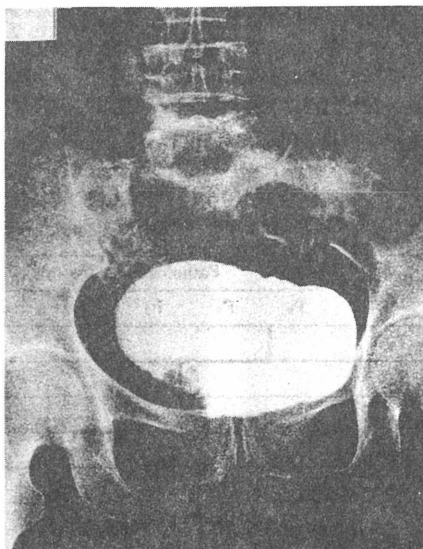
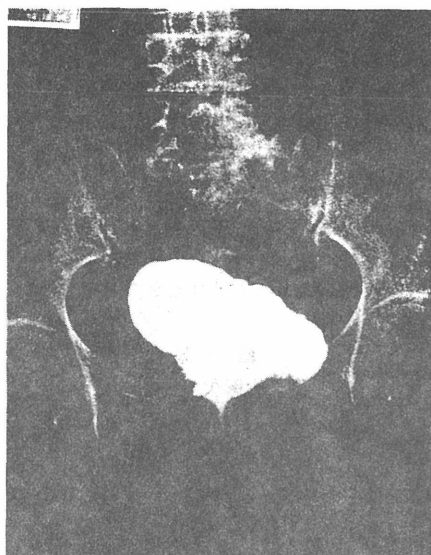


図1 (b) 照射後



可能であった8例のうち62.5%を占めた。

腫瘍縮小効果を示した1症例のレントゲン写真を図示する(図1)。照射前に比し照射後の陰影欠損部分は45%に縮小している。

② Clinical stage (T) と Pathological stage (P): PがTに比し低い場合を stage down effect として評価した。サイクロترون照射10例中5例(50%), リニアック照射11例中3例(27%)がdown stagingを示し、全体のdown staging rateは38%であった(表2)。

③ 病理組織学的効果: GI: 4例, GIIa: 9例, GIIb: 4例, GIII: 2例であり、サイクロترونとリニアックの間では差を認めなかった(表3)。組織学的異型度と病理組織学的効果の対照を表4に示した。異型

度G2群に比し、G3群で良好な照射効果を示した症例が多く、異型度の強い腫瘍に効果が強くあらわれることがうかがえる。

代表例における照射前後の病理組織所見を図2に示す。照射前の経尿道的パンチ生検の標本では、腫瘍細胞は索状に間質内へ浸潤を示し、強い核異型性が認められ、非乳頭状浸潤性移行上皮癌 Grade 3の所見である。照射後の全摘標本では、粘膜下に強い線維化と好酸球を含む細胞浸潤を認め、その間に核の濃縮などの変性が強く、核内ないし胞体内に空胞化を伴う腫瘍細胞の残存が認められる。照射効果はGIIbであった。

(予後)

治癒切除をなし得た19例の予後は、術後4カ月で肺転移の為に死亡した1例を除き、18例は癌の再発転移なく生存中であり、経過観察期間は最長19カ月、平均10カ月である。19例全例局所再発は認められない(表5)。なお今回の観察では術後の化学療法の評価をのぞいた。非治癒切除を行った3例のうちわけは、肝転移2例、リンパ節転移1例であった。

全体で手術死亡(術後1カ月以内の死亡)は1例(4.5%)で脳出血によるものであった。

(副作用と合併症)

照射中に発生した副作用を表6に示した。11例(50%)に何らかの副作用を認めた。嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢、腹痛等の消化器症状を7例に認めた。頻尿が2例、照射部位の皮膚の発赤硬化を1例に認めた。以上の副作用は治療計画の変更は必要としなかった。

照射による組織反応のため尿管閉塞をきたし、急性腎不全を発症した症例が1例あった。本症例は緊急の尿路変更術により救命され、その後膀胱全摘除術を受け生存中である。

術後合併症を表7に示した。7例(32%)に術後合

表2 Clinical stage と Pathological stage

サイクロترون照射例

Clinical stage	Pathological stage					
	P ₀	P ₁	P ₂	P _{3a}	P _{3b}	P ₄
T ₁						
T ₂						
T _{3a}						1
T _{3b}		1	1	3	4	
T ₄						

down stagig rate=50%

リニアック照射例

Clinical stage	Pathological stage					
	P ₀	P ₁	P ₂	P _{3a}	P _{3b}	P ₄
T ₁	1	1				
T ₂			2			
T _{3a}			1			
T _{3b}				1	4	
T ₄						1

down staging rate=27%

over all down staging rate=38%

表3 病理組織学的効果

	Pathological effect			
	G I	G II a	G II b	G III
サイクロトロン	3	4	3	
リニアック	1	5	1	2
計	4	9	4	2

表4 病理組織学的効果と異型度

異型度	Pathological effect			
	G I	G II a	G II b	G III
G 2	2	3		
G 2 ≧ G 3	1		1	
G 3	1	6	3	2

表5 〔予後〕

治癒切除	19例
癌なし生存	18例(2.5~19Mo, 平均10Mo)
癌 死	1例(4Mo, 肺転移)
非治癒切除	3例
癌 死	1例(2.5Mo, 肝転移)
他 因 死	1例(1Mo, 脳出血)
癌あり生存	1例(11Mo)

表6 〔照射中の副作用〕

	サイクロトロン	リニアック
	6例	5例
嘔気・嘔吐・食思不振	3	1
下 痢	0	1
腹 痛	1	1
頻 尿	1	1
皮膚反応	1	0
尿管閉塞・腎不全	1	0
計	11例(50%)	

併症を認めた。照射との関係が疑われるものは、創感染2例、創哆開2例、イレウス1例であり、再手術を必要としたのは創哆開の2例であつた。照射および手術後の合併症として、心筋梗塞、胃出血、回腸導管出血、尿管皮膚瘻術後狭窄、脳出血が各1例認められ、狭窄例は再手術を必要とした。脳出血の1例は手術後1ヵ月以内発症例である。

考 察

① 術前照射の意義

浸潤型膀胱癌に対する治療として、膀胱全摘除術が

図2 (a) 照射前

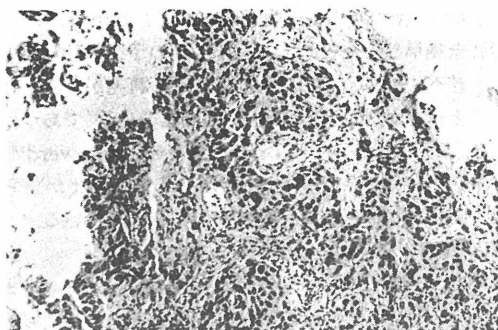


図2 (b) 照射後

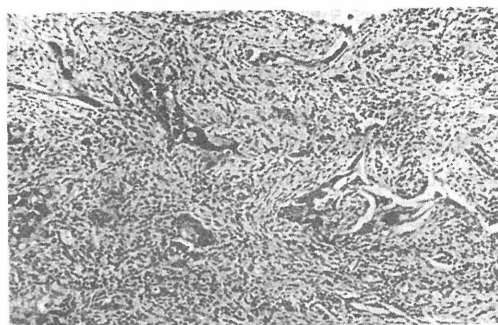


表7 術後合併症(7例, 32%)

創 感 染	2
創 哆 開	2
イ レ ウ ス	1
心 筋 梗 塞	1
胃 出 血	1
回腸導管出血	1
尿管瘻狭窄	1
脳 出 血	1

主流となりつつあるが、その予後はいまだ満足すべきものとなっていない。我々の集計でも3年生存率47%であり、死因の大部分は局所再発を伴った癌死である³⁾。高安ら⁴⁾の報告でも、high stage 群の膀胱全摘症例の5年生存率は9%と低く、死亡例の大半が2年以内の死亡である。

局所再発を抑え、生存率を改善するための試みとして術前照射が主として欧米において検討されてきた。Whitmore⁵⁾は1968年最初に術前照射により生存率が改善されることを報告し、以来 Bloom⁶⁾、Miller⁷⁾、Edsmyr⁸⁾らは放射線単独治療と比較し、術前照射と膀

膀胱全摘がすぐれていることを報告し、また Salvage Cystectomy の有用性も報告している。Barzell ら⁹⁾は膀胱全摘単独と比較して術前照射群の予後が良好であると述べている。術前照射により局所再発が抑制されることは、Skinner¹⁰⁾の報告で局所再発が5%であつたことからもうかがえる。Shipley¹¹⁾、Dewerd¹²⁾、Skinner¹⁰⁾らは照射により down stage effect が得られ、手術の根治性が増す期待がもてられている。

② 線源、線量、照射野について

今回の報告はサイクロトロンを使用する機会に恵まれ、リニアックとの比較で術前照射を行つたが、報告されているものの大部分は線源としては⁶⁰Co もしくはリニアックを使用している。線量は1,600rad (Skinner¹⁰⁾) から5,000rad (Miller⁷⁾) まで種々の方法が試みられ、未だ結論が出ていない。我々の選んだ線量は、比較的短期間に照射でき、抗腫瘍効果もはつきり期待できるという意味で TDF60 とした。

照射野は、所属リンパ節を含めた小骨盤全体に照射している施設が多いようであるが、本報告では消化管への被曝を最少限に抑えるため、膀胱とその近傍のリンパ節を含む狭い範囲にとどめ、リンパ節転移に対しては徹底した郭清で対処する方針とした。又、検索リンパ節には転移は5.9%に認められるのみであり、リンパ節までの拡大照射の必要性は乏しいと思われる。

③ 効果判定について

術前照射の有用性の判定には以下の3つの要件を満たす必要があると考える。i) 照射により抗腫瘍効果を認めること。ii) 局所再発率を低下させること。iii) 生命予後を改善させること。今回の報告の主な目的は、i) の抗腫瘍効果の判定であり、そのための方法として膀胱造影による腫瘍の大きさの比較と、Clinical stage と Pathological stage の比較、及び病理組織学的効果の判定の3点を選んだ。その他の方法についても検討したが、膀胱鏡検査では、浸潤型腫瘍が大部分の為数量的表現が困難であること、麻酔下双手診では余り差を認められなかつたこと、CT では照射に伴う組織反応を腫瘍と同様の CT 値で表現してしまうため判定が困難であつたこと、などの理由により判定方法から除外した。

膀胱造影の陰影欠損面積で50%以上の腫瘍縮小を認めたもの、stage down effect を認めたもの、病理組織学的効果で GIIb 以上であつたもののうち、いずれか1つでも満足させたものを照射有効例とみなすと、22例中14例 (63.6%) が有効例であつた。

病理組織学的効果を異型度別に比較した場合、high grade な腫瘍に強い効果を認めることを考えあわせると、high grade な浸潤型膀胱癌は放射線照射に対しかなり良好な感受性を有しているものと考えられる。放射線照射単独治療の検討で、low grade 群に比し high grade 群の治療成績が悪いとの報告があるが(東¹³⁾、町田¹⁴⁾)、このことは決して high grade 群の放射線感受性が劣るという意味ではないと思われる。すなわち、放射線照射単独治療では high grade な膀胱癌の根治は困難であると理解すべきであろう。放射線感受性を照射前に判定する方法の開発が必要と思われる。

判定の要件として前述した ii), iii) すなわち局所再発率と生命予後に関しては、検討に足るだけの期間を経過していないが、平均10カ月の観察期間で、治癒切除症例中には局所再発は認めておらず、当教室の過去の集計と比較しても良好な結果が期待できる状況である。

④ 速中性子線の臨床効果について

日本における速中性子線による臨床トライアルは、1975年11月放射線医学総合研究所において開始され、子宮頸癌、肺癌、頭頸部癌、泌尿器癌¹⁵⁾、骨肉腫、悪性黒色腫、脳腫瘍、消化器癌、軟部組織肉腫などにおいて成果をおさめつつある^{16)~19)}。従来の X 線照射との治療成績の比較検討については、久津谷ら²⁰⁾の報告にあるように、生物学的等価線量を計算し、TDF を算出することで、単独照射、Mixed beam, boost 治療などの相互比較が可能である。今回のトライアルにおいても、リニアックとサイクロトロンそれぞれの使用群の照射量を TDF=60 と同値にそろえ、その照射効果を比較した。結果は腫瘍縮小効果、Stage down effect で若干サイクロトロンが優れ、病理組織学的効果ではほぼ同程度であつた。ただし、速中性子線照射による抗腫瘍効果が最も大きくなるのは照射終了後2週間を経過した頃であると思われるので、今後は照射終了後手術までの期間を2週間に延ばして検討していく予定である。

⑤ 副作用と術後合併症

照射による重篤な副作用や手術死亡、術後合併症の有意な増加は報告されていないようであり、術前照射は安全にできると考えられる。今回の報告においても、照射計画を変更する必要のあつた副作用は1例もなく、手術死亡は1例(4.5%)、術後合併症も7例(32%)と照射を併用しなかつた時期と比較して特に上昇してはいない。

結 語

① 原発性膀胱腫瘍患者22例に対し、サイクロトロン速中性子線910radもしくはリニアックX線3,000radを術前照射し、膀胱全摘除術を施行した。

② 近接効果として、5例に50%以上の腫瘍縮小を認め、8例(38%)にStage down effectを認めた。病理組織学的にはGII以上の効果を15例(79%)に認めた。速中性子線照射例に有効例が多かった。

③ 予後は治癒切除を行えた19例中、局所再発はなく、1例が肺転移により死亡した。

④ 軽度の副作用を50%に認めた。術後合併症は7例(32%)に認めた。

(なお本論文の要旨は第20回癌治療学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 泌尿器科・病理・膀胱腫瘍取り扱い規約, 第1版, 金原出版株式会社, 東京, 1980.
- 2) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎: 癌放射線療法の病理. 医学のあゆみ, 第61巻, p. 612-730, 1967.
- 3) 五十嵐辰男, 井坂茂夫, 秋元 晋, 村上光石, 島崎淳, 松岑 理, 村上信乃: 浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘術の検討. 投稿中.
- 4) 高安久雄, 小川秋実, 北川龍一, 柿沢至恕, 岸 洋一, 赤座英之, 石田仁男: 膀胱腫瘍の治療成績. 日泌尿会誌, 69, 669-678, 1978.
- 5) Whitmore, W.F. Jr., Grabstald, H., Mackenzie, A.R., Iswariah, J. and Phillips, R.: Preoperative irradiation with cystectomy in the management of bladder cancer. Amer. J. Roentgen, 102, 570, 1968.
- 6) Bloom, H.J.G., Hendry, W.F., Wallace, D.M. and Skeet, R.G.: Treatment of T3 bladder cancer. Controlled trial of pre-operative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. Brit. J. Urol., 54, 136-151, 1982.
- 7) Lowell S. Miller, M.D.: Bladder cancer superiority of preoperative irradiation and cystectomy in clinical stage B2 and C. Cancer, 39, 973-980, 1977.
- 8) Edsmyr, F. and Johansson, B.: Bladder carcinoma treated by preoperative radiotherapy followed by cystectomy. Urological Research, 6, 253-254, 1978.

- 9) Winston Barzell and Willet F. Whitmore, Jr.: Radical cystectomy with or without planned preoperative irradiation in the treatment of bladder cancer. Urological Research, 6, 249-251, 1978.
- 10) Donald G. Skinner, Jerome P. Tift and Joseph J. Kaufman: High dose, short course preoperative radiation therapy and immediate single stage radical cystectomy with pelvic node dissection in the management of bladder cancer. J. Urol., 127, 671-674, 1982.
- 11) Shipley, W.U., Cummings, K.B., Coombs, L.J., Hawkins, I.R., Einstein, A.B. and Penick, G.: 4000 rad preoperative irradiation followed by prompt radical cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective study of patient tolerance and pathologic down staging. J. Urol., 127, 48-51, 1982.
- 12) James H. Deweerdt, Malcolm Y. Colby Jr., Robert P. Myers and Roger E. Cupps: Cystectomy after radiotherapeutic ablation of invasive transitional cell cancer. J. Urol., 118, 260-261, 1977.
- 13) 東 巖: 膀胱癌の放射線治療. 日本臨床, 35, 1774-1776, 1977.
- 14) 町田修三, 吉田 修, 阿部光幸: 膀胱癌の放射と治療一特に5-FUとの併用療法について. 日本臨床, 35, 1780-1783, 1977.
- 15) 伊藤晴夫: 粒子線と手術による泌尿器癌の治療効果改善に関する研究. 厚生省がん研究助成金による研究報告集, 94, 1981.
- 16) 恒元 博, 梅垣洋一郎, 森田新六, 荒居竜雄, 浦野宗保, 栗柄 明, 川崎勝弘, 平岡 武, 星野一雄, 稲田哲雄, 久津谷謙, 岡崎 実, 熊谷和正: 放医研サイクロトロンによる速中性子線治療トライアル. 癌の臨床, 23, 319-326, 1977.
- 17) 森田新六, 恒元 博, 梅垣洋一郎, 浦野宗保, 荒居竜雄, 栗柄 明: 放医研サイクロトロンによる速中性子線治療の臨床経験. 癌の臨床, 23, 1136-1141, 1977.
- 18) 恒元 博, 荒居竜雄, 森田新六, 石川達雄, 中野政雄: 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.
- 19) 恒元 博: 癌・放射線療法. 癌の臨床別冊新編, 137-147, 篠原出版, 東京, 1978.
- 20) 久津谷謙, 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.

(1982年2月25日受付)

放射線腫瘍学における基礎と臨床の対話

速中性子線治療臨床トライアルにおける放射線生物学

——悪性黒色腫の治療を中心に——

恒 元 博^{*1} 森 田 新 六^{*1}
石 川 達 雄^{*2} 森 俊 二^{*3}

緒 言

癌に罹った患者の約半数は、局所制御が十分でなかったこと、あるいは局所再発が原因となって死亡している。速中性子線は、放射線治療における局所制御率を向上させるために導入された新しい治療手段である。

放射線治療はもとより化学療法などの分野において新しい治療を計画する場合に、放射線生物学はその理論を構成するために欠くことができなかった現状であるが、生物学の実験成績がそのまま臨床成果の上に反映できる程癌の治療は生やさしいものではない。

速中性子線の特徴は、oxygen enhancement ratio (OER) がX線よりも低く、細胞の放射線損傷からの回復を抑制することに代表されている。悪性黒色腫 malignant melanoma は放射線感受性が著しく低い腫瘍である。悪性黒色腫患者を速中性子線で治療した経過を中心に、放射線治療と放射線生物学との関り合いを論ずることにする。

1. 速中性子線治療臨床トライアルの概況

放医研における速中性子線治療臨床トライアルは、昭和50年11月から開始された。この臨床トライアルは30 MeV (d→Be) 中性子線を用いて実施され、その線量分布は Telecobalt γ 線と変わらず、速中性子線の γ 線による contamination は4%にすぎないことから、速中性子線の生物効果と局所治癒との関係が臨床トライアルの目標になっている。したがって、放射線感受性の低い放射線抵抗性癌、および局所進行癌が速中性子線治療の当面の対象疾患として選択され患者の治療が実施されている。昭和50年11月から昭和57年12月までに、速中性子線治療を受けた患者は968名であり、新鮮症例、および再

表 1 Patients treated with Fast Neutrons (NIRS)
(1975~1982)

	Total Case	Previously untreated	Recurrent
Head and Neck	159	115	44
Thyroid Gland	4		
Salivary Gland	23	16	7
Metastatic Node	26	19	7
Lung	76	73	3
Esophagus	103	96	7
Pancreas	13	13	—
Female Gyn. Organ	204	148	56
Prostate gland*	29	26	3
Bladder	25	22	3
O.S.	66	57	9
Melanoma	58	43	15
Soft tissue Sarcoma	76	63	23
Brain	36	33	3
Others	67	45	22
Total cases	968	763	205

発症例はそれぞれ763名と205名である(表1)。

速中性子線治療は1938年に米国においてはじめて開始されたものの、その意欲に反して正常組織の放射線損傷が予想を上廻る結果となって、中断されたが、1966年に再開されてからは世界的なプロジェクト研究として実施されるようになった。しかし、速中性子線治療専用の装置が作られるようになったのは最近のことであり、治療に用いられている中性子線のエネルギーにも各施設間に差がある。そこで、速中性子線の線量と生物効果が国際比較された上で治療成績はそれぞれ評価されるようになった。

表2は放医研(NIRS)と東京大学・医科研(IMS)

*1 放射線医学総合研究所病院部
*2 放射線医学総合研究所臨床研究
*3 岐阜大学医学部皮膚科学教室

表 2 Results of Intercomparison of the Biological Effect for Fast Neutrons between NIRS and IMS

Facility	CHO Cells (Meyn)	Mouse Skin (Rasey)	Mouse Crypt Cells (Withers)
NIRS*	1.00	1.00	1.00
IMS**	1.05±0.06	1.3	1.22±0.09

* 30 MeV (d→Be) Neutrons

** 14 MeV (d→Be) Neutrons

との間で実施された速中性子線照射による細胞と組織の生物効果比較である。速中性子線のエネルギーが低いとかえって LET が大きくなるので、医科研の方が放医研よりも生物系に対する影響が大きくなる¹⁾。しかし、速中性子線のエネルギーが低くなると深部線量が逆に減少するので、30 MeV (d→Be)、または40 MeV (p→Be) 反応による中性子線が実用されるようになった²⁾。

表 3 は、放医研において昭和50年11月から昭和56年12月までに、速中性子線治療を受けた 679 症例中の新鮮症例 507 例から術後照射を受けた症例を除く 340 例について、局所制御率と放射線損傷の頻度を示している。この調査は少なくとも治療が終了してから6カ月以上経過した患者について実施された成績であるが、局所制御率は 59.1%，医療が一時的にも必要であった放射線損傷は 9.4% の頻度に発生している。がんの局所制御率は部位別に調査し評価する必要がある。しかし、進行頭頸部癌を速中性子線によって治療した場合の局所治療率は 40.2% と評価され、欧米の臨床トラファルの成績と大差がない^{3,4)}。放医研において速中性子線治療を受けた全症例について得られた局所制御率 59.1% は、世界的なプロジェクト研究成績の中でも標準的な値である。

放医研の臨床トライアルの経過によって、速中性子線治療の優位が、X線治療と比較してほぼ明確になって来た疾患について、その現況を紹介する。

喉頭癌、とくに喉頭外癌の速中性子線治療成績は見込みがありそうである。鎌田によると、速中性子線の boost 治療を受けた症例の局所制御率は 5/7 (71%) であり、X線治療を受けた対照群の 24% (13/54) より優れているように見える⁵⁾。

パネコース型肺癌について、速中性子線治療を受けた群の生存期間は明らかに延長し、骨肉腫患者の累積 5 年生存率を速中性子線治療と X線治療を受けた症例群について調査すると、それぞれ 75%，18% となり、速中性子線照射を受けた患者群の生存率は高い⁶⁾。骨肉腫の治療成績の向上について化学療法の進歩を忘れてはならない。この臨床トライアルの初期には、放射線治療の前に

表 3 Result of Fast Neutron Therapy of the Patients Suffering from Previously Untreated Tumor (1975~1981)

Patients, Previously Untreated	Cancers, Completely Regressed	Complication	
		Moderate	Severe
340	201 (59.1%)	66 (19.4%)	32 (9.4%)

* Cases received Pre, or Postoperative Irradiation

化学療法剤の局所動注を行い、TDF (time dose and fractionation factor) 120 を越える線量が照射されたことがあったが、最近のシリーズでは放射線治療前の局所動注を省略し、速中性子線量を TDF 80 に減少して放射線損傷を軽減し、患肢の再建手術が容易に実施できるように配慮している。局所放射線効果に寄与する化学療法の効果を差し引いて、骨肉腫に対する速中性子線と X線との本来の成績評価がこれから開始されることになる。

食道癌の中で、深達度が高く (a_2, a_3)、高分化型の組織像を示す症例について、速中性子線治療の効果はこれまでの治療より優れている。

以上の疾患以外の症例についても熱心に臨床トライアルが進められている。速中性子線の治療効果をさらに明確にするために、さらに治療症例を増加させて対照症例との効果比較をつづけることが必要である。しかし、進行舌癌 (T3N1-3)、および子宮頸部扁平上皮癌を速中性子線によって治療した結果をみると、X線治療群との間に成績の差は認められていない。進行舌癌症例はすでにかん治療の限界に達しているとの判断であり、子宮頸部扁平上皮癌の場合はすでに放射線治療の体位は完成の域に達し、外部照射の寄与にさらに期待する余地は少ないものと考えている。したがって、速中性子線治療が生かせる領域は、外部照射 external irradiation が主流を占める治療手段となり、かつ治療成績がまだ治療医の期待を満たしていない場合に限られる。また、この領域の癌は、放射線治療と外科療法との接点となっている。速中性子線治療の意義を評価する上で、外科治療の専門医との協力が何よりも望まれている所以である。

2. 速中性子線治療と悪性黒色腫

悪性黒色腫は皮膚腫瘍の中で最も悪性であり患者の予後も不良である。遠隔転移は極めて早い時期に現れ、放射線感受性も一般に非常に低い。また、悪性黒色腫細胞の進展様式によって放射線感受性も異なり予後も変る。悪性黒色腫は放射線腫瘍学の分野においてもユニークな存在であり、速中性子線治療の対象となった。

表 4 悪性黒色腫の分類

A. 黒色腫の前癌状態

- 1) 悪性黒子 (lentigo maligna)
Hutchinson's melanotic freckle
Dubreuih's precancerous melanosis
- 2) 活性型境界部母斑および
Pagetoid premalignant melanosis

B. 悪性黒色腫 malignant melanoma

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

1) 悪性黒色腫の特徴

悪性黒色腫の分類：悪性黒色腫の前癌病変として表4の示すように、メラノサイトの悪性増殖と考えられる悪性黒子 (lentigo maligna) と、ちょうど表皮と真皮の境界部を占拠する母斑細胞 (junctional nevus cell) の活性状態がある。悪性黒子は顔の殊に日光にさらされる部位に多く認められ、母斑細胞の活性化は足趾、手掌に

多い。

悪性黒色腫には代表的な4型がある。悪性黒子型黒色腫は悪性黒子より発生する。表在拡大型と結節型の黒色腫は共に表真皮間の活性境界母斑細胞から由来するものであり、その中で最初から垂直方向に増殖していったのが結節型黒色腫である。

末端黒子型黒色腫は足趾に発生し、日本の悪性黒色腫の1/3はこの型だといわれ、水平、垂直両方の進展型を示す。

結節型黒色の子後は不良である、すなわち黒色腫が増進する深さと子後はかなり相関する。表5は、黒色腫細胞浸潤の深さにしたがって採用されている分類を示し、PT₄、すなわち、黒色腫がレベル5に担当する真皮にまで進展した症例の中で5年以上生存するものはない。しかし、最近になって、黒色腫の垂直方向浸潤を含め、腫瘍の厚さを重視する傾向にあり、黒色腫の厚さが4 mmを越えると治療成績が著しく低下することがわかっている⁷⁾。そして、これまでの知見を総合して定められたのが表6に示す病期分類であり、1978年のUICCの勧告となった。所属リンパ節に転移がある場合には、悪性黒色腫患者の5年生存率は20%を上廻ることはない⁸⁾。Stage I 悪性黒色腫においても腫瘍厚さが4 mm以上になると、根治的所属リンパ節廓清の効果は認められない⁷⁾。

表 5 黒色腫細胞の浸潤の深さによる分類

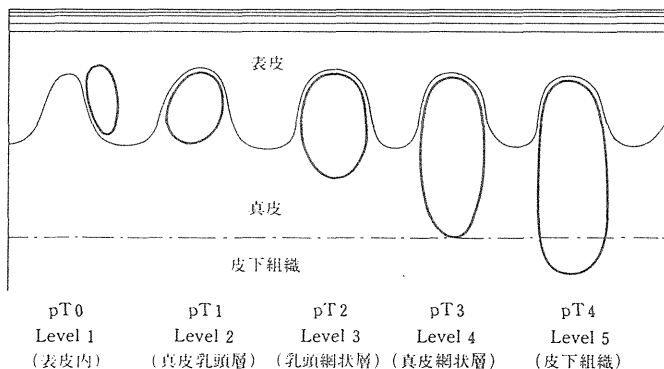


表 6 悪性黒色腫の病期 (Stage) 分類

- | | |
|--|--------------------------|
| Stage I : 原発病巣のみ | 1 a : level 3 まで |
| | 1 b : level 4, 5 |
| Stage II : 所属リンパ節転移 (+) または原発巣に接して衛星病巣 (+) | または所属リンパ節への流域のリンパ管転移 (+) |
| Stage III : 所属リンパ節に接して遠位リンパ節転移 (+) | |
| Stage IV : 遠隔転移 (+) | |

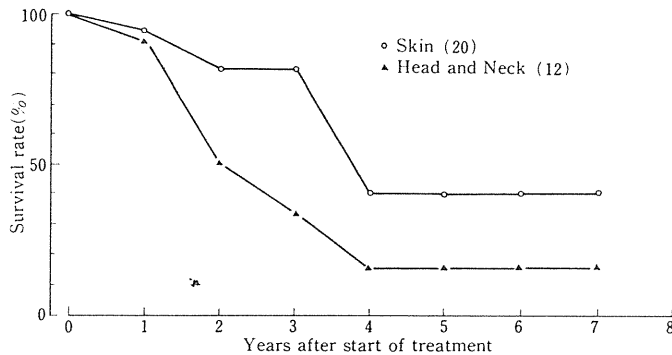


図 1 Cumulative Survival Rates of the Patients Suffering from Malignant Melanoma Treated with 30 MeV (d→Be) Neutrons at NIRS Hospital (July 1982)

表 7 術前に速中性子線照射を行った悪性黒色腫例 (岐阜大例)

No.	pt.	年齢・性	部 位	病 型	病 期	57. 11. 上旬 の治療	57. 11. 上旬の経過
1	○川○郎	62 男	右 腫	ALM	I b	BCG	2年8ヵ月健
2	○満○一	57 男	右耳後	NM	I b	—	2年3ヵ月健?
3	○口○一	77 男	右下顎	NM	I b	—	2年1ヵ月健
4	○橋一夫	68 男	左Ⅲ指爪	PSM	I b	ベスタチン	2年1ヵ月健
5	○村○利	59 男	右 腫	ALM	I b	ベスタチン	1年8ヵ月健
6	○栗○英	64 男	左 腫	ALM	I a	BCG	1年6ヵ月健
7	○橋○子	56 女	右 ○	ALM	I b	BCG	10ヵ月健

57. 11.

2) 速中性子線治療成績

速中性子線治療は、実際に3種類の治療、すなわち速中性子単独治療 (neutron only), 混合照射 (mixed schedule), 速中性の boost 治療があり、それぞれ症例の状況に応じて用いられている。悪性黒色腫を治療する場合には、速中性子線単独治療が主たる治療方針として採用された。速中性子線の TDF 110 に相当する線量を照射され、もし、放射線治療後に腫瘍が残存している時には手術、または凍結手術が合併された。図1は、皮膚、および頭頸部粘膜に発生した悪性黒色腫新鮮症例の速中性子線による治療成績である。皮膚、および頭頸部悪性黒色腫症例の累積5年生存率は、それぞれ40.2%, 16.6%であった。皮膚悪性黒色腫症例20例の中には stage I a 3例, stage I b 15例 stage II 1例, stage III 1例が含まれている。しかし、この症例群のうち昭和53年から昭和57年7月までに治療を終了した16例の中死亡例は2例である。悪性黒色腫を治療する際、腫瘍の境界から5 cm の余裕を残して切除するのが外科治療の基本方針になっている。昭和55年から、速中性子線を悪性黒色腫に術前照射し、切除範囲を可能な限り縮小して局所治療の

向上と機能保存を目指す新しい臨床トライアルが岐阜大学との共同研究として進められるようになった。表7はこの臨床トライアルの成績である。術前照射に速中性子線を用いて治療を受けた例の悪性黒色腫患者はすべて生存し、局所再発を認めず、速中性子線照射後に計画された手術も障害なく実施できた。

一方、頭頸部原発悪性黒色腫は、前駆症として黒色斑が粘膜にあっても無症状に経過するために適切な処置に至る時期におくれがあり、予後は不良である。しかし、速中性子線治療のあとに実施した凍結手術は非常に効果があり、この治療を受けた2例の腫瘍は完全に局所制御された。頭頸部領域の黒色腫の治療成績を向上させるためには、早期発見が何よりも重要である。

図2は、術後照射が必要であった症例と再発悪性黒色腫患者の生存成績である。速中性子線治療を受けてから4年後の累積年生存率は、それぞれ28.4%, 10%であり5年以上生存する症例はなかった。生存期間を延長するためには、悪性黒色腫に効果のある化学療法剤が開発されねばならない。

悪性黒色腫は扁平上皮癌に比べるとその放射線感受性

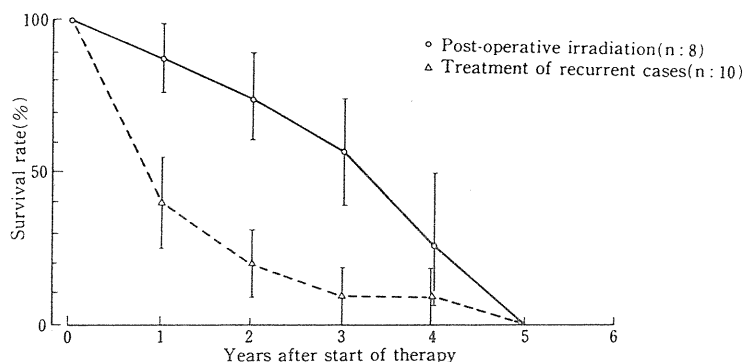


図 2 Cumulative Survival Rates of the Patients Suffering from Malignant Melanoma Received fast Neutron Therapy (Analyzed on October 1982)

表 8 メラノーマに対する速中性子線治療

(57.11)

ステージ	照射部位	early effect (score)				
		1	2	3	4	不 明
I	原 発 巣	3	3	15	1	
II	リンパ節廓清後					3
	皮膚転移手術後				1	
	原 発 巣			1		
IV	皮 膚 転 移		4	4	2	
	胸 膜 転 移				1	
計		3	7	20	3	
		26 %				
		53%				

ははるかに低い。表8は国立がんセンター、および岐阜大学皮膚科との協力のもとに行われた速中性子線治療臨床トライアルの成績であり、照射後における局所制御の状況が示されている。Early effect (score) の1は、腫瘍の complete response, 2と3は partial response であり、2は complete response に近く、3は腫瘍の縮小がはじめの大きさの1/2に及ばない状態を示し、4は response が得られなかった状態である。stage I の黒色腫22例の中で6例(27%)に速中性子線は著効を示したが、その中の3例には根治を目的とする手術が必要であった。悪性黒色腫が表在進展型に近い場合には、速中性子線単独治療によって治癒させることが可能であるが、直下進展型の結節型黒色腫は速中性子線に対しても放射線抵抗性であり、治療がはじまる時にあらかじめ手術の基本方針を考えておく必要がある。

悪性黒色腫の治療には、これまで軟X線治療と手術、

またはその合併治療が実施されている。速中性子線治療の臨床トライアルの評価は、悪性黒色腫の治療に関してはこれからである。

3. 悪性黒色腫の放射線感受性

悪性黒色腫が示す放射線感受性の低さを説明する説得力のある見解は未だ定まっていない。放射線生物学の分野から、

a) 線量・細胞生存曲線 (*in vitro*) の肩 shoulder が大きく、亜致死障害から悪性黒色腫細胞は容易に回復する。

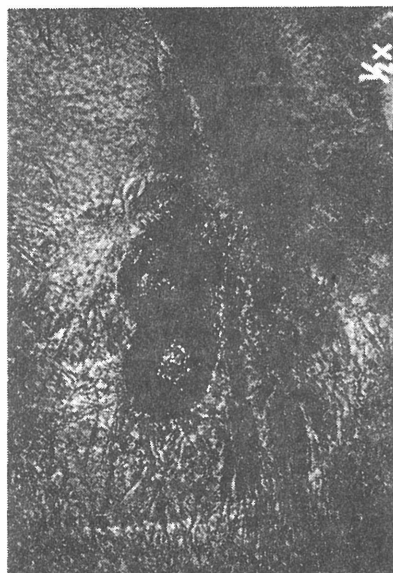
b) 低酸素細胞の含有率が悪性黒色腫では非常に高い。

c) 悪性黒色腫細胞の generation time が延長している。

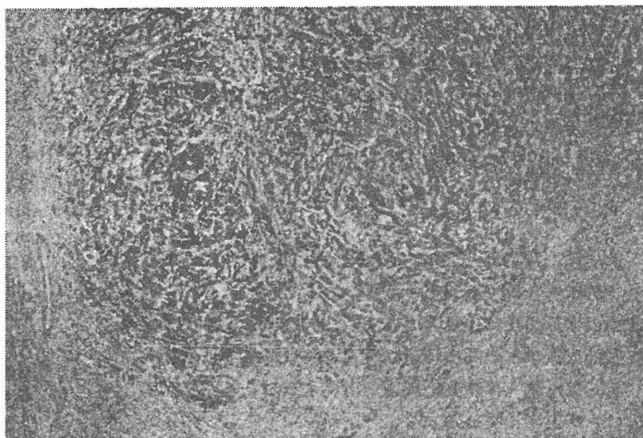
などが悪性黒色腫の特徴を示す要因として呈示されて

表 9 Factors explaining Radiosensitivity of Malignant Melanoma

Target	Researcher	Comment
Large Shoulder (<i>in vitro</i>)	Dewley, D.L. (1971) ⁹⁾ Barranco, S.C. (1971) ¹¹⁾ Seby, P.J. (1982) ¹²⁾	Large fraction RT
Hypoxic cells	Guiard, M. (1977) ¹³⁾	≈85%
Long Cycle Time	Shirakawa, S. (1970) ¹⁴⁾	≈3 days



a.



b.

図 3-a: 治療終了時の所見。周辺の黒色斑の褪色は著明である。

図 3-b: 手術組織の病理所見。腫瘍細胞巢の線維化が著しく、腫瘍細胞の破壊は著明である。

手術後再発は認めていない。

図 3 結節性悪性黒色腫の速中性子線治療例。57歳、♂

右耳介後部に発生した結節性悪性黒色腫について、昭和55年9月29日から速中性子線治療を開始し、1,210 rad/11 fraction/25日の線量を与え、70 MeV 陽子線 2,000 rad/4日の線量を boost 照射し、昭和55年11月6日に治療は終了した (TDF 130)。

いる (表9)。

Dewley⁹⁾は、悪性黒色腫の放射線感受性の低さを肩の大きさに求め、Seby¹²⁾の実験のもとに Harwood¹⁵⁾は1回800 radの大線量を照射する方法で、口腔粘膜から発生した悪性黒色腫を治療して好成績をおさめているが、肩の大きさがすべての悪性黒色腫に共通しないとの反論もあって¹⁰⁾、統一された見解とはいえない。色素産生の著しい悪性黒色腫の細胞は紫外線に強いが、色素産生の程度にかかわらず、放射線は悪性黒色腫細胞にほぼ同じように作用を及ぼすことも分り、事態はより複雑になっている¹¹⁾。一方、悪性黒色腫には約85%にも及ぶ低酸素細胞が存在するので、悪性黒色腫の放射線感受性は低くなるという事実に対しても強い反論がある^{13,16)}。結局、*in vivo*系において悪性黒色腫細胞の generation time

が延長し、Go期の細胞群の比率が高くなることに放射線抵抗性の原因が求められる傾向もある¹⁴⁾。

ここで、放射線の効果を臨床的立場に立って考えてみることにする。一般に、exophytic な腫瘍は endophytic な腫瘍よりも放射線感受性は良好であり、その治療成績も優れている。食道癌でも、また咽喉癌でも腫瘍型癌の治療成績は浸潤型の癌よりも優れている。しかし結節型悪性黒色腫は一見 exophytic growth 型のように見えても図3に示すように、full doseを照射した場合の状況は扁平上皮癌治療の経過と全く異なっている。この症例について、

a) 悪性黒色腫細胞放射線感受性は本質的に低い。

b) 皮下組織中に線維細胞と共存し、一魂となって発育する腫瘍の放射線感受性は低下する。

ことを痛感している。

表皮・基底層の境界に存在する melanocyte は色素を産生して角化層細胞にそれを伝達し、皮膚を強力な紫外線から保護している。Neural crest から枝分れして後、悪性黒子と活性型境界部母斑を前癌病変として発生する悪性黒色腫は、その役目どおり電磁波に対して抵抗性を持つものと考えたい。一方、肺の大細胞癌が筋組織に転移した場合に、ちょうど、線維肉腫に匹敵する放射線抵抗性を示した症例を経験したことがある。

悪性黒色腫を生物学的に研究する方向は、この腫瘍細胞自身に低放射線感受性の原因を求めると共に、endophytic な growth を行っている細胞の放射線感受性の推移を進及することにあるであろう。悪性黒色腫に取り組む放射線生物学の前途は未だ遠いといわざるを得ない。

結 論

放射線生物学は、近代的放射線治療のメカニズムを生物学的に解きほぐし、その基盤の上に先導的アイディアを提供するまでに生長してきている。しかし、この学問と、臨床医学との間の疎通は、両者が順調に発展をとげて行っても絶えず新しい課題が出現するので無くなることはないと考えている。

筆者はこの論文の中で、悪性黒色腫の治療臨床の立場から解決が一日でも速かであってほしいと考えられる課題を提案したつもりである。放射線生物学と放射線臨床医学の間を結ぶ絆としての放射線病理学の充実に期待している。

文 献

- 1) Hall, E.J., Withers, H.R., Geraci, J.P., Meyn, R.E., Rasey, J., Todd, P. & Sheline, G.E.: Radiobiological intercomparisons on fast neutron beams used for therapy in Japan and the United States. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, **5**: 227-233, 1979.
- 2) Almond, P.R.: New neutron surces. *ibid.*, **8**: 2045-2048, 1982.
- 3) Griffin, T.W. & Laramore, G.E.: Fast neutron beam treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck region. (In) *Progress in Radio-Oncology II*. K. H. Kärcher et al ed. pp. 29-38, Raven Press, New York, 1982.
- 4) 恒元 博, 森田新六, 石川達雄: 速中性子線治療の現状“特に頭頸部癌の治療を中心に”. 頭頸部腫瘍誌に投稿中.
- 5) 鎌田保悦: 喉頭癌の速中性子線治療. personal communication.
- 6) 恒元 博: 粒子線による癌治療. 癌と化学療法, **10**: 394-401, 1983.
- 7) Bulch, C.M., Murad, T.M., Soong, S., Ingalls, A.L., Richards, P.C. & Maddox, W.A.: Tumor thickness as a guide to surgical management of clinical stage melanoma patients. *Cancer*, **43**: 883-888, 1979.
- 8) 恒元 博: メラノサイト系腫瘍. 放射線療法, 現代皮膚科学大系, pp.95-100, 1982, 中山書店, 東京.
- 9) Dewey, D.L.: The radiosensitivity of melanoma cells in culture. *Brit. J. Radiol.*, **44**: 816-817, 1971.
- 10) Thomson, L.F., Smith, A.R. & Humphrey, R.M.: The response of a human malignant melanoma cell line to high LET radiation. *Radiology*, **117**: 155-158, 1975.
- 11) Barranco, S.C., Romsdahl, M.M. & humphrey: The radiation response of human malignant melanoma cells. *Cancer Research.*, **31**: 830-833, 1971.
- 12) Selby, P.J. & Courtenay, D.: *In vitro* cellular radiosensitivity of human malignant melanoma. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, **8**: 1235-1237, 1982.
- 13) Guichard, M., Gosse, C. & Malaise, E.P.: Survival curve of a human melanom in nude mice. *J. Natl. Cancer Inst.*, **58**: 1665-1669, 1977.
- 14) Shirakawa, S., Luce, J.K., Tanock, I. & Frei, E.: Cell proliferation in human melanoma. *J. Clin. Invest.*, **49**: 1188-1199, 1970.
- 15) Harwood, A.R. & Cummings, B.J.: Radiotherapy for mucosal melanomas. *Int. J. Radio. Oncol. Phys. Biol.*, **8**: 1121-1126, 1982.
- 16) Rofstad, E.K.: Radiation response of cells of a malignant melanoma xenograft. Effect of hypoxic cell radiosensitivers. *Rad. Res.*, **87**: 670-683, 1981.

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

A New Metabolically Trapped Agent by Brain Monoamine Oxidase: *N*-methyl Labeled (^{14}C) *N*-methylphenylethylamine (^{14}C -MPEA)

Inoue Osamu

National Institute of Radiological Sciences, Division of Clinical Research, 9-1, Anagawa-4-chome, Chiba-shi 260, Japan

Abstract. A new type of metabolically trapped agent for measuring regional brain function was designed and evaluated. *N*-methylphenylethylamine (^{14}C -MPEA) was synthesized with trifluoroacetylphenylethylamine and ^{14}C -methyl iodide. A high concentration of ^{14}C -MPEA accumulated in mouse brain 1 min after injection, and radioactivities in the brain remained for a long period. By radiochemical analysis, it was found ^{14}C -MPEA was metabolized in the brain to ^{14}C -methylamine. ^{14}C -methylamine was trapped by the blood-brain barrier because of its cationic charge at physiological pH. When the mouse was pretreated with a MAO inhibitor (pargyline hydrochloride 100 mg/kg IP) the radioactivity was rapidly excreted from the brain with a half-life of about 45 min. These results indicate that ^{14}C -MPEA has potential for the measurement of brain MAO activity.

Introduction

Developing a new radiopharmaceutical for the study of brain function is one of the most interesting areas in nuclear medicine. For example, receptor mapping agents such as ^{11}C -spiroperidol [3] or ^{11}C -flunitrazepam [2, 9] and perfusing tracers based on a pH shift mechanism [4, 5] have been developed.

We have been developing a new type of tracer for the study of brain function which can freely pass the blood-brain barrier (B,B,B), and be metabolized to an ionic compound which cannot pass the B,B,B, [6]. This type of metabolically trapped tracer has potential for the measurement of brain enzyme activity or the efflux of an ionic metabolite from the brain tissue.

Phenylethylamine easily enters into the brain, and is rapidly deaminated by the brain MAO [13]. *N*-methylphenylethylamine is also a good substrate for both types (A and B) of MAO [12] and would be expected to pass the B,B,B, because of its high lipophilic property. As the pKa value of methylamine is very high, it should be protonated at physiological pH, and be 'trapped' in the intracellular space.

The aim of this study was to determine whether ^{14}C -methylamine produced by the brain MAO is really 'trapped' or not. This report presents preliminary results on the evaluation of a new metabolically trapped tracer: ^{14}C -MPEA.

Materials and Methods

Materials

β -Phenylethylamine, trifluoroacetic acid anhydride, and methylamine were obtained from Wako Pure Chemicals. *N*-methyl-phenylethylamine was obtained from Aldrich Chemical Company and pargyline hydrochloride from Sigma Chemicals. ^{14}C -methyl iodide and ^{14}C -methylamine hydrochloride were obtained from Amersham International Ltd.

Methods

*Synthesis of ^{14}C -Labeled *N*-Methylphenylethylamine (MPEA)*

Trifluoroacetylphenylethylamine was synthesized from β -phenylethylamine and trifluoroacetic acid anhydride according to the modified procedure of Johnstone et al. [7]. Trifluoroacetylphenylethylamine (25 mg), potassium hydroxide (25 mg), and 200 μCi ^{14}C -methyl iodide in acetone were mixed and stirred for 30 min at 50° C. After evaporation of unreacted ^{14}C -methyl iodide, 500 μl water was added and heated for 10 min at 50° C. ^{14}C -MPEA was purified by silica gel thin-layer chromatography using acetone triethylamine (1:1), and extracted with chloroform. An aqueous solution of ^{14}C -MPEA was prepared for injection in each animal experiment. Radiochemical purity was checked by two solvent systems of thin-layer chromatography.

Organ Distribution Study

A solution of ^{14}C -MPEA (0.2 ml, about 1 μCi) was injected into a tail vein of male C3H mice weighing about 30 g. At 1, 60, 120 and 180 min after injection, the mice were killed, and blood, liver, lung, kidney, muscle, and brain were removed and weighed. The radioactive dose in each organ was determined by counting in a liquid scintillation counter (Beckman LS 7500 system) in comparison with a standard. In the study of the effect of MAO inhibition, pargyline hydrochloride was injected into the animals (100 mg/kg, IP.) 45 min before administration of ^{14}C -MPEA.

Analysis of Chemical Form of ^{14}C in Brain

A solution of ^{14}C -MPEA (0.2 ml, 4 μCi) was injected IV into a control or a pargyline pretreated mouse (male, C3H)

and the brains were removed at 30 or 120 min after injection. Each brain was homogenized with 0.5 ml saline solution and radioactive materials were extracted with 1.0 ml 0.1 N HCl. After centrifuging for 15 min (7,000 rpm, 3,000 G), 50 μ l 4 N NaOH was added into the supernatant. Radiochemical analysis of the extract was performed by thin-layer chromatography. (silica gel, methanol ammonia 8:2).

Results and Discussion

Synthesis of ^{14}C -MPEA

In general, *N*-methylphenylethylamine is prepared with phenylethylchloride and methylamine. However, in this study, a modified method was developed using methyl iodide, because ^{11}C -methyl iodide can be easily prepared from $^{11}\text{CO}_2$ as a precursor [8]. Johnstone et al. reported that when a trifluoroacetyl group was used for *N*-protection, both methylation and hydrolysis processes in the preparation of *N*-methylalkylamines were rapidly completed in high yields [7]. The reaction scheme used in this study is shown in Fig. 1. By this method, ^{14}C -MPEA could be obtained with more than 95% of radiochemical purity and about 50% of radiochemical yield from ^{14}C -methyl iodide. The

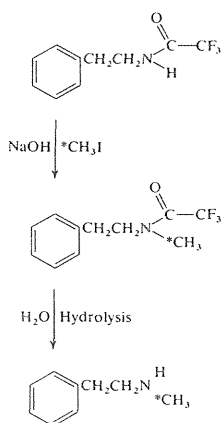


Fig. 1. Synthesis of ^{14}C -labeled MPEA with ^{14}C -methyl iodide

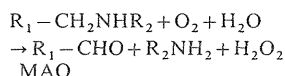
specific activity of ^{14}C -MPEA was 58 mCi/mmol which was equal to that of ^{14}C -methyl iodide.

Organ Distribution of ^{14}C -MPEA

The organ distributions of ^{14}C -MPEA in mice are summarized in Table 1. There was a high accumulation in the brain and the lung just 1 min after injection. Radioactivity in the brain remained for a long period with a half-life of about 180 min, whereas in the lung the radioactivity rapidly decreased.

Amphetamine is known to enter rapidly into the brain by a carrier-mediated process which can be inhibited by β -phenylethylamine [10]. As the structure of MPEA is similar to that of amphetamine, MPEA is considered to pass the B,B,B, by the same carrier-mediated process as amphetamine.

Long-term retention of radioactivity in the brain indicates that some kind of metabolic trapping occurs in the brain. Phenylethylamine is rapidly metabolized to phenylacetic acid and ammonia by brain MAO, and MPEA is also a good substrate for MAO. The general reaction is expressed in the following scheme:



Therefore, methylamine should be produced *in vivo* by the degradation of MPEA. As methylamine has a high pKa value, most of the methylamine exists as a protonated cation at physiological pH. In general, ionic materials cannot pass through the cell membrane, so $^{14}\text{CH}_3\text{NH}_3^+$ ion should be trapped in the intracellular space. The results of radiochemical analysis of the brain tissue are shown in Fig. 2. In a control mouse most of the radioactivity in the brain was ^{14}C -methylamine, whereas in a MAO inhibited mouse ^{14}C -MPEA remained. Thus ^{14}C -methylamine was actually produced and trapped in the brain within 30 min after injection. In addition, ^{14}C -methylamine was found to be further metabolized to an unknown compound at 120 min after injection as shown in Fig. 2.

On the other hand, radioactivity in the lung rapidly decreased. Even though radiochemical analysis of the lung tissue was not performed, methylamine might have been produced; β -phenylethylamine and serotonin were reported

Table 1. Organ distributions of ^{14}C -methyl labeled MPEA in mice (\bar{x}) %Dose/g organ

	Blood	Liver	Lung	Kidney	Muscle	Brain
Control group						
1 min	2.79 \pm 0.32	3.17 \pm 0.09	9.92 \pm 1.41	15.6 \pm 4.1	3.53 \pm 0.94	6.76 \pm 0.65
1 h	1.00 \pm 0.19	3.47 \pm 0.57	2.10 \pm 0.44	5.26 \pm 1.22	1.28 \pm 0.18	5.24 \pm 1.17
2 h	0.72 \pm 0.10	2.88 \pm 0.23	1.64 \pm 0.16	5.13 \pm 0.66	0.62 \pm 0.54	4.47 \pm 0.28
3 h	0.55 \pm 0.03	2.17 \pm 0.17	1.24 \pm 0.06	3.34 \pm 0.03	0.58 \pm 0.05	3.39 \pm 1.19
Pargyline treated group						
1 min	1.85 \pm 0.22	5.93 \pm 0.37	11.0 \pm 3.35	27.3 \pm 4.3	2.86 \pm 0.64	6.57 \pm 0.69
1 h	1.04 \pm 0.08	4.25 \pm 0.57	4.14 \pm 0.12	17.6 \pm 4.0	1.77 \pm 0.09	3.07 \pm 0.18
2 h	0.57 \pm 0.18	1.93 \pm 0.39	1.45 \pm 0.33	6.76 \pm 1.32	0.82 \pm 0.09	1.13 \pm 0.38
3 h	0.41 \pm 0.01	1.32 \pm 0.06	1.32 \pm 0.09	4.42 \pm 1.41	0.71 \pm 0.13	1.08 \pm 0.04

Three mice in each group; mean \pm 1 s.d.

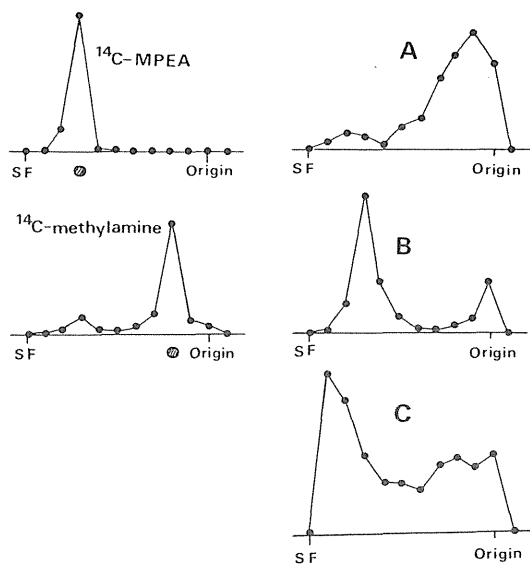


Fig. 2. Thin-layer chromatograms of ^{14}C -MPEA, ^{14}C -methylamine, and radioactive materials in brain tissues. A 30 min after IV injection in control mouse; B 30 min after IV injection in MAO inhibited mouse; C 120 min after IV injection in control mouse

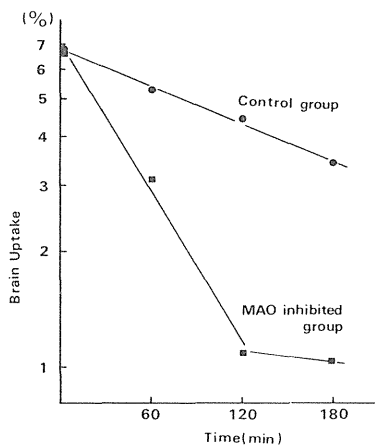


Fig. 3. Brain uptake of ^{14}C -MPEA after IV injection in control and MAO inhibited mice

to be metabolized by the lung MAO [1]. The difference between the excretion rates of methylamine from the brain and the lung seems to be caused by the difference in the tight junction of blood vessels. It is possible that there exists some kind of transport system for cations from the intracellular space in the lung.

When mice were pretreated with pargyline at a dose of 100 mg/kg IP, ^{14}C -MPEA was rapidly excreted from the brain with a half-life of 45 min as shown in Fig. 3.

Wu et al. reported that ^{14}C -phenylethylamine was also rapidly excreted from the brain in MAO-inhibited rats [13]. These results indicate that phenylethylamine derivatives themselves are considered to pass the tight junction of blood vessel in the brain freely because of their high lipophilic properties.

As expected, ^{14}C -MPEA was found to be a new type of metabolically trapped tracer. Positron-emission tomography is one of the most noninvasive methods for the measurement of brain function in vivo.

^{11}C -MPEA is considered to be useful for the diagnosis of blood-brain barrier changes in cerebral infarctions or brain tumors. Moreover, ^{11}C -MPEA has potential in another application for clinical study. Regional distribution of this type of tracer greatly depends on two factors. The uptake process into the brain is mainly dependent on the blood flow, and the production rate of the ionic compound greatly depends upon the regional enzyme activity. Therefore, this type of agent may be used in the evaluation of regional enzyme activity in the brain.

Monoamine oxidase has a significant function in the decomposition of neurotransmitter amines, and alterations in MAO activity have been implicated in some central nervous disorders [11]. MAO inhibitors have been used in a depressive illness with a fair effect. Therefore, direct evaluation of MAO activity in human brain may be of use in the diagnosis of some kinds of central nervous disorders. In conclusion, ^{14}C -MPEA could be easily prepared from ^{14}C -methyl iodide and accumulated into the mouse brain by a metabolic-trapping mechanism. This new tracer has potential for the evaluation of not only blood-brain barrier function but also brain enzyme activity in vivo. We are now investigating the regional distribution of ^{14}C -MPEA in the brain under various conditions, and developing a rapid preparation of ^{11}C -MPEA solution for in vivo study.

Acknowledgements. The author is grateful to T. Tominaga for his excellent technical assistance and Dr. Kasida, Dr. Yamasaki and Dr. Yokoshima for their helpful suggestions.

References

1. Bakhle YS, Youdim MBH (1979) The metabolism of 5-hydroxytryptamine and β -phenylethylamine in perfused rat lung and in vitro. *Br J Pharmacol* 65:147-154
2. Comar D, Maziere M, Godot JM, Berger G, Soussaline F, Menini CH, Arfel G, Naquet R (1979) Visualisation of ^{11}C -flunitrazepam displacement in the brain of the live baboon. *Nature* 280:329-331
3. Fowler JS, Arnett CD, Wolf AP, MacGregor RR, Norton EF, Findley AM (1982) ^{11}C -Spiroperidol: Synthesis, specific activity determination, and biodistribution in mice. *J Nucl Med* 23:437-445
4. Kung HF, Blau M (1980) Regional intracellular pH shift: A proposed new mechanism for radiopharmaceutical uptake in brain and other tissues. *J Nucl Med* 21:147-152
5. Kung HF, Tramposch KM, Blau M (1983) A new brain perfusion imaging agent: 1-123 HIPDM: N,N,N'-trimethyl-N'-2-hydroxy-3-methyl-5-iodobenzyl-1,3-propanediamine. *J Nucl Med* 24:66-72
6. Irie T, Fukushi K, Inoue O, Yamasaki T, Ido T, Nozaki T (1982) Preparation of ^{18}F -labeled 6- and 2-fluoro-9-benzylpurine as a potential brain-scanning agent. *Int J Appl Radiat Isot* 33:633-636
7. Johnstone RAW, Payling DW, Thomas C (1969) A rapid method of N-alkylation of amines. *J Chem Soc (C)*, 2223-2224

8. Marazano C, Maziere M, Berger G, Comar D (1977) Synthesis of methyl iodide- ^{11}C and formaldehyde- ^{11}C Int J Appl Radiat Isot 28:49-52
9. Maziere M, Godot JM, Berger G, Prenant CH, Comar D (1980) High specific activity carbon-11 labeling of benzodiazepines: diazepam and flunitrazepam. J Radioanal Chem 56:229-235
10. Pardridge WM, Connor JD (1973) Saturable transport of amphetamine across the blood-brain barrier Experientia 29/3:302-304
11. Sandler M, Carter SB, Cuthbert MF, Pare CMB (1975) Is there an increase in monoamine-oxidase activity in depressive illness? Lancet May 10, 1045-1048
12. Suzuki O, Oya M, Katsumata Y (1980) Characterization of N-methylphenylethylamine and N-methylphenylethanol amine as substrates for type A and type B monoamine oxidase. Biochem Pharmacol 29:2663-2667
13. Wu PH, Boulton AA (1975) Metabolism, distribution and disappearance of injected β -phenylethylamine in the rat. Can J Biochem 53, 42-50
14. Wyatt RJ, Murphy DL, Belmaker R, Cohen S, Donnelly CH, Pollin W (1973) Reduced monoamine oxidase activity in platelets: A possible genetic marker for vulnerability to schizophrenia. Science 179:916-918

Received May 21, 1983

A NEW METHOD FOR *IN VIVO* MEASUREMENT OF BRAIN MONOAMINE OXIDASE ACTIVITY

OSAMU INOUE¹, TOSHIYOSHI TOMINAGA¹, TOSHIO YAMASAKI¹ and HIROYASU KINEMUCHI²

¹Division of Clinical Research,
National Institute of Radiological Sciences, Anagawa, Chiba, Japan

²Department of Pharmacology,
School of Medicine, Showa University, Hatanodai, Tokyo, Japan

(Final form, March 1984)

Abstract

Inoue, Osamu., Toshiyoshi, Tominaga., Yamasaki, Toshio and Kinemuchi, Hiroyasu: A new method for *in vivo* measurement of brain monoamine oxidase activity. Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 1984, 8(3) : 385-395

1. The radiotracers, C-14-N-methylphenylethylamine (MPEA) and N-methylphenylethanolamine (MPEOA) both rapidly entered mouse brain after their intravenous injection and were metabolized by brain monoamine oxidase (MAO) to C-14-methylamine and corresponding aldehydes. The labelled metabolite was trapped in the brain.
2. Measurement of radioactivity showed that the amount of the metabolite produced in the brain from C-14-MPEA was proportional to the MAO activity remaining after combined treatment with a specific MAO-A inhibitor, clorgyline and a MAO-B inhibitor, 1-deprenyl, but not by treatment with either inhibitor alone.
3. The rate of production of the labelled metabolite produced from C-14-MPEOA was highly sensitive to the extent of inhibition of MAO-B activity (with phenylethylamine as substrate) by pretreatment with 1-deprenyl, but was relatively insensitive to inhibitor clorgyline. This selectivity suggests that MPEOA is a specific substrate of MAO-B in mouse brain *in vivo*.
4. The above results indicate that C-14-labelled N-methylphenylethylamine and N-methylphenylethanolamine derivatives can be used for measurement of brain MAO activity and that C-14-MPEOA is a specific substrate for mouse brain MAO-B.
5. The value and possible applications of this method for measurement of MAO-B in brain under different physiological conditions are discussed.

Keywords: brain, *in vivo*, MAO, positron, tracer.

Abbreviations: central nervous system (CNS), blood-brain barrier (BBB), 5-hydroxytryptamine (5-HT), N-methylphenylethylamine (MPEA), N-methylphenylethanolamine (MPEOA), monoamine oxidase (MAO), monoamine oxidase inhibitor (MAOI), phenylethylamine (PEA)

Introduction

Mitochondrial monoamine oxidase (MAO, amine: O₂ oxidoreductase (deaminating) EC 1.4.3.4.) is important in regulating the levels of various neurotransmitter monoamines and neuromodulating amines in the central nervous system (CNS) and peripheral sympathetically innervated tissues. Changes in brain MAO activity have been implicated in some psychiatric disorders (Murphy, 1976; Murphy et al., 1979). Moreover, it has been suggested that changes in platelet MAO activity are related to certain psychiatric disorders (Fowler et al., 1982).

But some investigators reported no relation of human platelet MAO activity to these disorders (Belmarker *et al.*, 1976).

MAO is classified into two forms, MAO-A and MAO-B, on the basis of substrate specificities and sensitivities to acetylenic MAO inhibitors such as clorgyline and deprenyl (Johnston, 1968; Knoll and Magyar, 1972). Recently, the substrate specificities of the two forms of MAO were found not to be absolute (Fowler *et al.*, 1978; Kinemuchi *et al.*, 1979; Kineuchi *et al.*, 1980; Fowler and Tipton, 1982; Kinemuchi *et al.*, 1982c). Another problem about *in vitro* measurement of MAO activity is that after death, human brain MAO is sensitive to preparative treatment and storage conditions (Roth and Feor, 1978; Owen *et al.*, 1979). In addition, endogenous modulators of MAO were recently found in human cerebrospinal fluid (Becker *et al.*, 1983), plasma (Yu and Boulton, 1979) and urine (Glover *et al.*, 1980), indicating that *in vivo* functional deaminating rates could be regulated not only by enzyme concentrations, but also by these physiological factors. Thus, a direct method for measuring functional MAO activity in small regions of human brain would certainly be very helpful in studies on MAO activity in different psychiatric disorders and on suitable methods of drug therapy in these disorders.

The radioisotopic tracer technique (using a positron emitter) is one of the most useful methods for measuring the rates of transport, metabolism and excretion of endogenous and exogenous substances *in vivo*. As reported previously (Inoue, 1983), based on the metabolically-trapping mechanism, we have developed a new type of radiotracer to estimate brain MAO activity. C-14-N-methyl labelled N-methylphenylethylamine (C-14-MPEA), a derivative of phenylethylamine, was previously found to be highly permeable through the blood-brain barrier (BBB) of mice shortly after its i.v. injection. In the brain C-14-methylamine is produced as an enzymic product, presumably by deamination by MAO. The latter compound is then trapped inside the BBB because of its cationic charge at physiological pH, while the substrate, C-14-MPEA itself, which can readily pass through the BBB, is rapidly excreted from the brain (Inoue, 1983)(Fig. 1).

Assuming that the production of labelled methylamine in the brain is proportional to brain MAO activity, MAO activity can be assayed by measuring the rate of disappearance of radioactivity from the brain.

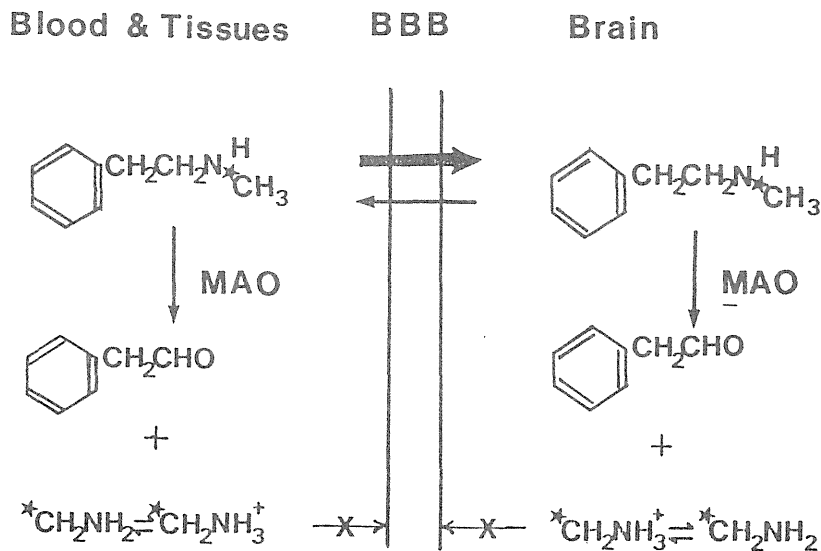


Fig. 1 Mechanism of metabolic-trapping in the radiotracer method for *in vivo* measurement of brain MAO activity. In this figure, N-methylphenylethylamine is shown as the radio-tracer-substrate. *Position of C-14 or C-11 label. BBB: blood-brain barrier.

In this study, for establishment of an *in vivo* assay of brain MAO, we studied the availability of C-14-MPEA as a prototype of metabolically-trapping tracer. One problem with this method is the extent to which alterations in MAO activity can be detected. From theoretical considerations, using a simplified model, both the specificity of each form of MAO and the measurable range were found to be highly dependent on the enzymic properties of the substrate-radiotracer (Inoue et al., 1983). To develop a more suitable radiotracer for selective measurements of MAO-A or MAO-B, we compared the properties of N-methyl labelled N-methylphenylethanolamine (C-14-MPEOA) with those of C-14-MPEA as a selective radiotracer for *in vivo* measurement of MAO-B activity.

Materials and Methods

Animals: Male C3H mice of 7 and 11 weeks old were used.

Drugs and chemicals: Clorgyline hydrochloride was kindly provided by May & Baker Ltd., Dagenham, U.K., and 1-deprenyl hydrochloride by Dr. J. Knoll, Department of Pharmacology, Semmelweis University of Medicine, Budapest, Hungary. Phenylethylamine hydrochloride was obtained from Wako Pure Chemical Industries Ltd., Osaka, Japan; methylphenylethylamine hydrochloride was from Aldrich Chemical Corp., Milwaukee, Wis., U.S.A.; phenylethanolamine hydrochloride was from Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo., U.S.A. C-14-Methyl iodide was from Amersham International Ltd., U.K. and 5-(2-C-14)-hydroxytryptamine binoxalate (5-HT) and -(ethyl-1-C-14)-phenylethylamine hydrochloride (PEA) were from New England Nuclear, Boston, Mass., U.S.A. Other chemicals used were of the highest grade commercially available.

Syntheses of C-14-MPEA and C-14-MPEOA: C-14-MPEA was synthesized with trifluoroacetyl-phenylethylamine and C-14-methyl iodide by the method reported previously (Inoue, 1983). (C-14)-MPEOA was synthesized from phenylethanolamine (25 mg) and C-14-methyl iodide (100 μ Ci) in methanol solution and purified by thin layer chromatography on silica gel in acetone: water: ammonia (20:10:1). The radiochemical purities of both compounds were shown to be more than 95% by thin layer chromatography. The radiochemical yields of C-14-MPEA and C-14-MPEOA from C-14 methyl iodide were about 50 % and 10 %, respectively.

Effect of inhibition of MAO activity on production rate of C-14-methylamine after i.v. injection of C-14-MPEA: Male C3H mice (7 weeks old) were pretreated with various doses of the MAO inhibitors (MAOI), clorgyline and, or 1-deprenyl 1 hr before injection of the radiotracer, about 1 % of the dose administered/g of brain remained as unmetabolized C-14-MPEA (Inoue, 1983). The mice were then sacrificed by decapitation, and the whole brains were rapidly removed and weighed. Brain samples were then incinerated in a Packard 306 sample oxidizer, and the radioactivity in the samples was determined in a liquid scintillation counter (Beckmann 6800) and compared with the standard. The value for the amount of C-14-methylamine in the brain was calculated from the radioactivity corrected for the amount of unmetabolized C-14-MPEA (about 1 % of dose/g).

In vitro assay of MAO activity: MAO activity in mouse brain was determined *in vitro* by a radiometric method as reported previously (Fowler et al., 1979; Fowler and Ooreland, 1980) by incubation with a final concentration of 0.01 mM C-14-PEA or 0.1 mM C-14-5-HT as substrate at 37°C and pH 7.4. The incubation period was 10 min with 5-HT but was only 5 min with PEA as substrate, to ensure that MAO-B activity would not be inhibited by the latter substrate (Kinemuchi et al., 1982a; Kinemuchi et al., 1982b). The enzyme reaction was found to be proportional to the incubation time and the amount of enzyme preparation used. When inhibition of MAO activity was determined after injection of various doses of clorgyline or 1-deprenyl alone, or in combination with both MAOI, brain homogenates were prepared and the remaining MAO activity was assayed with 5-HT (MAO-A) or PEA (MAO-B) as substrate by the radiometric method described above 1 hr after inhibitor injection.

Distribution of C-14-MPEOA in mouse blood and brain: Doses of 200 μ l of C-14-MPEOA (about 1 μ Ci) were given (i.v.) to control and pargyline (100 mg/kg)-pretreated male C3H mice (11 weeks old), and the percentages of the radioactivity administered/g of tissue were measured as described above 5, 30, 60 and 120 min after injection of C-14-MPEOA. After inhibiting MAO activity in mouse brain to various degrees with clorgyline or 1-deprenyl, the rate of

production of the metabolite C-14-methylamine by MAO was determined 2 hr after injection of C-14-MPEOA and values for radioactivity were corrected for the amount of radioactivity present as metabolized C-14-MPEOA (about 0.83 % of the dose administered/g of brain tissue) in the whole brain.

Data analysis : Production of C-14-methylamine in whole mouse brain is expressed as a percentage of the total radioactivity administered/g of tissue (% dose/g) corrected for the amount of unmetabolized tracer (about 1 % of the C-14-MPEA and 0.83 % for C-14-MPEOA administered). In in vitro studies on inhibition of MAO activity after injection of MAOI, remaining MAO activity is expressed as a percentage of the control value. In some experiments, the significance of differences from values in control mice was examined by student's *t* test.

Results

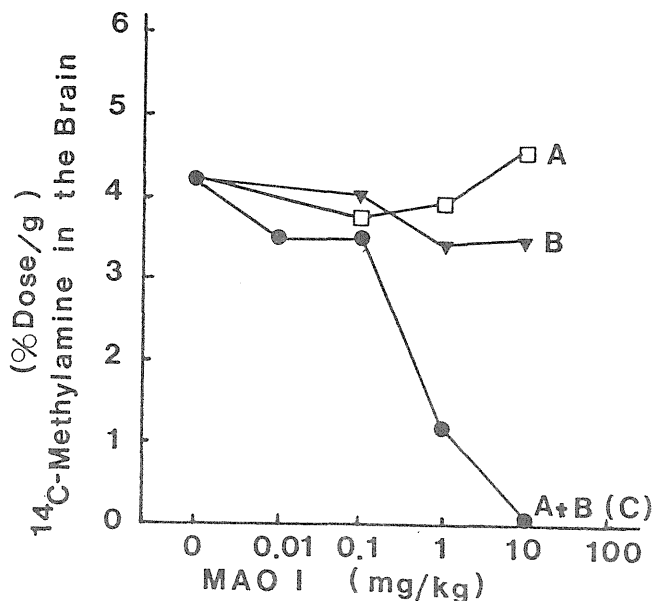


Fig. 2 Effects of various doses of MAO inhibitors on the production of C-14-methylamine from C-14-N-methylphenylethylamine in mouse (7-week-old) brain.

A : C-14-methylamine production after pretreatment with various doses of clorgyline (1 hr before i.v. injection of C-14-N-methylphenylethylamine)

B : C-14-methylamine production after pretreatment with various doses of l-deprenyl (1 hr before i.v. injection of C-14-N-methylphenylethylamine)

C : C-14-methylamine production after pretreatment with various dose of clorgyline plus l-deprenyl (1 hr before i.v. injection of C-14-N-Methylphenylethylamine)

Values are means for triplicate determinations in three mice and expressed as amounts of radioactivity of C-14-methylamine (% dose/g of brain tissue).

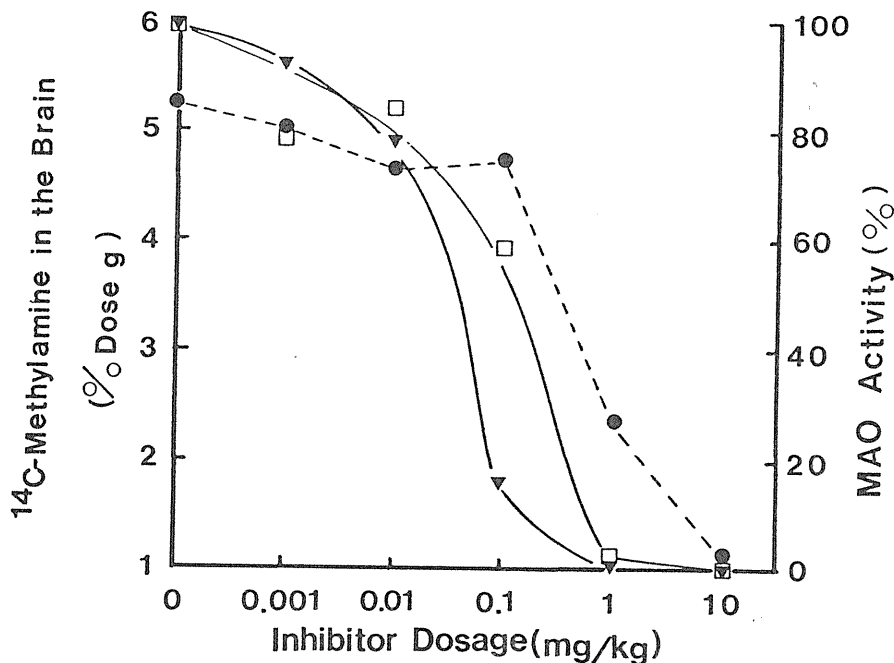


Fig. 3 Relationship between the production of C-14-methylamine from C-14-N-methylphenylethylamine and MAO activity remaining in mouse brain after pretreatment with clorgyline and 1-deprenyl.

●: amount of C-14-methylamine expressed as % dose/g of brain tissue.

▼: remaining MAO-A activity (with 0.1 mM 5-HT as substrate) expressed as a percentage of the control.

□: remaining MAO-B activity (with 0.01 mM PEA as substrate) expressed as a percentage of the control.

Values are means for triplicate determination in three mice in each group.

Relation between degree of inhibition of mouse brain MAO activity and C-14-methylamine production: The radioactivity of methylamine produced in mouse brain 2 hr after i.v. injection of C-14-MPEA with or without various degrees of inhibition of MAO activity was determined. As shown in Fig. 2, pretreatment of mice with different doses of either clorgyline, a specific MAO-A inhibitor, or 1-deprenyl, a specific MAO-B inhibitor, alone, caused no reduction of radioactivity of C-14-methylamine in the whole brain. Pretreated with clorgyline plus 1-deprenyl, however, significantly reduced C-14-methylamine production in a dosage (MAOI)-dependent manner. Activity of each form of MAO in the brain after pretreatment with a combination of clorgyline and 1-deprenyl was measured with 5-HT (MAO-A) and PEA (MAO-B) as substrates, and results were compared with the production of C-14-methylamine from C-14-MPEA *in vivo*. As shown in Fig. 3, the radioactivity of C-14-methylamine produced was almost proportional to the extent of remaining MAO activity.

Rate of production of brain C-14-methylamine by administration of C-14-MPEOA: Distributions of C-14-MPEOA (i.v.), given instead of C-14-MPEA, in the blood and brain of control and pargyline (100 mg/kg i.v.)-treated mice were determined and the results are summarized in Table 1. In the pargyline-treated mice, uptake of the radiotracer by the brain just

Table 1

Distribution of [^{14}C]-N-methylphenylethanolamine in mouse blood and brain

Time (min)	Dose Administered/g of blood or brain	
	Blood	Brain
Untreated		
1	2.72 ± 0.09	2.02 ± 0.12
30	0.88 ± 0.10	2.11 ± 0.09
60	0.65 ± 0.08	2.12 ± 0.02
120	0.53 ± 0.10	1.89 ± 0.08
Pargyline-pretreated		
1	2.00 ± 0.09	1.86 ± 0.10
30	0.73 ± 0.09	2.47 ± 0.27
60	0.42 ± 0.07	1.75 ± 0.15
120	0.17 ± 0.05	0.83 ± 0.08

Mice were pretreated with pargyline at 100 mg/kg i.v. 1hr before [^{14}C]-N-methylphenylethanolamine injection. Experiments were carried out as described under "Materials and Methods". Values are means \pm S.d.

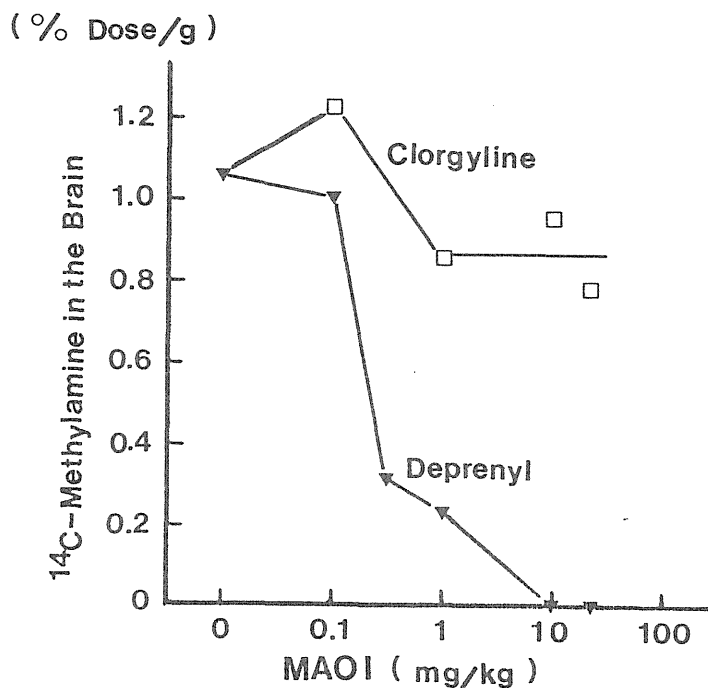


Fig. 4 Effects of various doses of clorgyline and l-deprenyl on the production of C-14-methylamine from C-14-N-methylphenylethanolamine in mouse brain. Procedures and symbols are as for Fig. 2, but the MAO inhibitor administered was either clorgyline or l-deprenyl alone and the radiotracer used was C-14-N-methylphenylethanolamine. Values are means for triplicate determinations in three mice and are expressed as % dose administered/g of brain tissue.

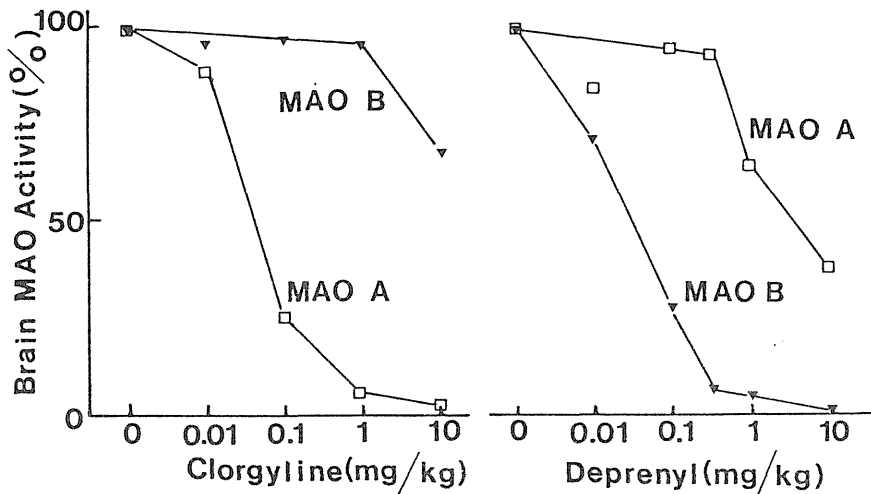


Fig. 5 Remaining MAO-A and MAO-b activities in mouse brain after administration of either clorgyline or l-deprenyl. MAO-A and MAO-B activities were determined with 0.1 mM of 5-HT and 0.01 mM of PEA as substrates, respectively, after i.v. administration of clorgyline or l-deprenyl, and both remaining activities are expressed as percentages of control values.

after (1 min) its i.v. injection was similar to that in control mice, but after 30 min the uptake was slightly higher than in control mice. The permeability of C-14-MPEOA through the BBB and the amount of the metabolite trapped in the brain after 2 hr (1.89 ± 0.08 % dose/g) were found to be about one-third of the values for C-14-MPEA (4.65 ± 0.07 % dose/g). Mice were pretreated with various doses of clorgyline or l-deprenyl alone and the radioactivity of the enzyme product, C-14-methylamine, in the brain was measured 2 hr after injection of C-14-MPEOA. Fig. 4 shows that pretreatment with l-deprenyl caused preferential and extreme reduction in the radioactivity. Moreover, slight decrease in the amount of radioactivity was seen even at a dose of 0.1 mg/kg (i.v.) of l-deprenyl alone, unlike in the case with C-14-MPEA as tracer and l-deprenyl alone as inhibitor shown in Fig. 2. On pretreatment with the MAO-A inhibitor clorgyline, no significant reduction in the radioactivity of the product was observed with doses of up to 10 mg/kg (i.v.). To clarify the relation between the form of MAO and the decrease in C-14-methylamine production from C-14-MPEOA after pretreatment with the inhibitors, we measured the activities of MAO-A (with 5-HT as substrate) and MAO-B (with PEA as substrate) remaining in the brain. As shown in Fig. 5, pretreatment with clorgyline or l-deprenyl resulted in dose-dependent inhibition with complete inhibition of the respective forms (MAO-A and MAO-B) of activity at high doses of inhibitors. Furthermore,

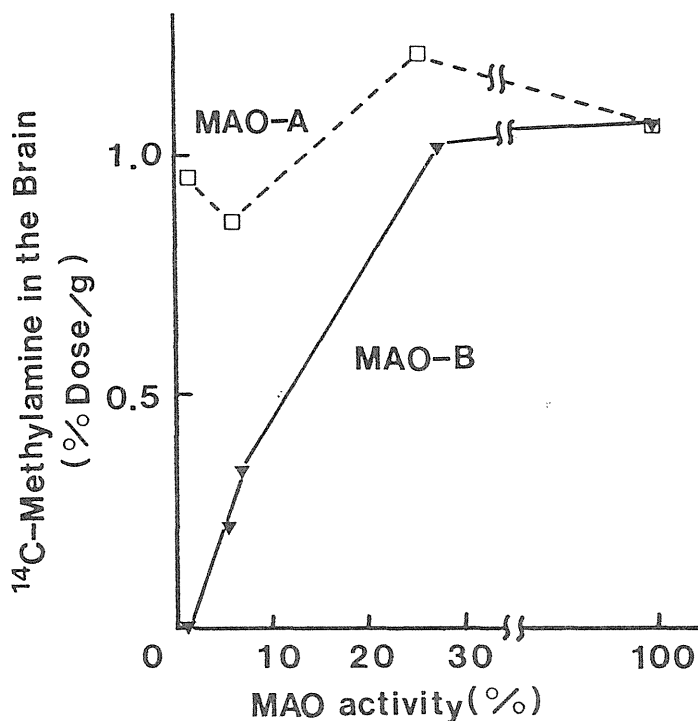


Fig. 6 Relationship between the amount of C-14-methylamine production from C-14-N-methylphenylethanolamine and MAO-A and MAO-B activities remaining after administration of clorgyline or l-deprenyl. Procedures for measurement of MAO-A and MAO-B activities were as for Fig. 5.

the decrease in MAO-B activity was found to be proportional to decrease in C-14-methylamine production with C-14-MPEOA as a radiotracer-substrate.

The data in Fig. 4 and 5 are replotted in Fig. 6, show that the amount of C-14-methylamine produced from C-14-MPEOA in the brain was proportional to at least 0-30 % of the control MAO-B activity remaining, indicating that production of C-14-methylamine is mainly due to MAO-B.

Discussion

As reported in this and a previous paper (Inoue, 1983), soon (1 min) after their i.v. injection, C-14-MPEA and -MPEOA accumulate in mouse brain, indicating that both radiotracers rapidly enter the brain, mainly by simple diffusion. However, C-14-MPEOA, which has a hydroxyl side chain, was taken up by brain less (2.02 ± 0.12 % dose administered / g of brain tissue) than C-14-MPEA (6.23 ± 0.81), assuming the reason being the structural difference with different lipid-solubility into BBB, if its diffusion into peripheral tissue, eg. liver, and metabolism in these tissues is the same as that of C-14-MPEA.

The most interesting finding in this study was that the extent of radioactivity in methylamine produced in the brain determined 2 hr after administration of the radio-tracer-substrate, was almost proportional to the MAO activity remaining after pretreatment with clorgyline plus l-deprenyl, but not with either clorgyline or l-deprenyl (i.v.) alone (Fig.2). The reduction in radioactivity after treatment with both inhibitors was probably not due to their blocking of incorporation of radiotracers into the brain, since, as report-

ed previously (Inoue, 1983), soon (1 min) after injection of C-14-MPEOA, or -MPEA, almost equal amounts of radioactivity were found with and without treatment with the MAO inhibitor pargyline (Table 1), and this was probably also the case with the other acetylenic inhibitors clorgyline and l-deprenyl used in this study.

Because of uncertainties about the substrate specificities of the two forms of MAO (Fowler et al., 1980; Kinemuchi et al., 1979; Kinemuchi et al., 1980; Fowler and Tipton, 1982; Kinemuchi et al., 1982c), these two forms of MAO have recently been identified by difference in their sensitivities to inhibition by the acetylenic inhibitors clorgyline, l-deprenyl and pargyline. At all concentrations tested, MPEA was found to be deaminated by both forms of MAO in rat brain mitochondria, *in vitro* (Suzuki et al., 1980). Although pargyline and l-deprenyl are MAO-B inhibitors, whereas clorgyline is an MAO-A inhibitor, pretreatment of mice with either clorgyline or l-deprenyl alone at a relatively high dose (10 mg/kg), caused no remarkable reduction in the production of the metabolite from MPEA (Fig. 2). These results strongly suggest that, with MPEA as the radiotracer-substrate, inhibition of either form of MAO did not affect the total amount of metabolite production because this substrate has similar affinities (Km values) for both forms of MAO (O'Carroll et al., 1983; Kinemuchi et al., 1983), and can be oxidized by either form of MAO when the other form is completely inactivated. Moreover, during prolonged incubation (2 hr) of MPEA with only one surviving form of MAO, the total amount of the metabolite produced would gradually reach a similar level to that produced by the actions of both forms of enzyme on a relatively low concentration of MPEA. Consistent with *in vitro* findings (Suzuki et al., 1980), this non-selectivity indicated that MPEA is a substrate for both forms of MAO in mouse brain *in vivo*.

The rates of deamination of various amines are dependent not only on the enzyme concentration (molecular activity), but also on the affinities of the amines for MAO (Kinemuchi et al., 1983) and *in vivo* on physiological conditions. Recently, endogenous modulators of MAO were found to be present in various human tissues (Yu and Boulton, 1979; Glover et al., 1980; Becker et al., 1983). Therefore, direct *in vivo* assay of the rates of oxidative deamination of different biogenic amines in the brains under different physiological conditions, and especially in patients with psychiatric disorders, seems to be very important. It is well established that MAO is generally present in great excess in various tissues and that after inhibition of most of its activity, pharmacological effects of inhibitors will appear (Robinson et al., 1978). Consistent with this, we found that C-14-MPEA was mainly metabolized to C-14-methylamine, and that only when over 80 % of MAO-A and over 40 % of MAO-B activity was inhibited by treatment with clorgyline plus l-deprenyl, did the amount of radioactive product decrease (Fig 3). As described above, this was probably because MPEA acted as substrate of both forms of MAO. Thus, this tracer is unsuitable for *in vivo* selective estimation of either form of MAO.

Determination of the functional distribution of either form of MAO in various tissues should contribute to an understanding of brain function in relation to amine metabolism. Therefore, we measured the production of the radioactivity of the metabolite of C-14-MPEOA. Results showed that the MAO activity responsible for its production was inhibited by l-deprenyl more than by clorgyline (Fig. 4), indicating that MPEOA was a preferred substrate of MAO-B. In confirmation of this, we observed a close correlation between inhibition of MAO-B and decrease in metabolite production from C-14-MPEOA (Figs. 5 and 6). Thus with the present method, MPEOA seems to be a specific substrate of MAO-B.

PEA and its N-methyl analogues, as well as MPEOA and its N-methyl analogues, have pharmacological effects when injected i.v., presumably due to release of stored catecholamines (Fuxe et al., 1967; Vaupel et al., 1978; Shannon et al., 1981). But in this study, the total amounts of radiotracer-substrates administered for estimation of MAO were very small (about 1 μ Ci); and so these effects were probably negligible. This might be also the case for inhibition of MAO by the product, methylamine.

The present metabolic-trapping method is applicable to many other N-methyl analogues. To develop a specific and sensitive radiotracer-substrate for either form of MAO in the brain, we applied theoretical considerations to this tracer method, especially with regard to specificity and the measurable enzyme range (Inoue et al., 1983). Results showed that both the specificity and detectable maximum concentration of MAO could be improved by use of a tracer-substrate such as MPEOA for MAO-B. The detectable range of MAO in the brain was found to be greatly dependent on the ratio of V_{max}/K_m value towards either form of MAO and on the rate constant of removal of the unreacted tracer-substrate from the brain (Kel). For example, in the present experiments, labelled MPEOA, which has a low V_{max}/K_m ratio for MAO-B (Suzuki et al., 1980), was used as tracer; the radioactivity of its metabolites was changed more

sensitively than that of C-14-MPEA, which has a higher V_{max}/K_m ratio (Suzuki *et al.*, 1980), to inhibition of MAO-B by 1-deprenyl. The K_m values of MPEA and MPEOA appear to be similar, since similar amounts of radiotracer remained as unreacted substrate (about 1 % and 0.83 % administered/g of brain tissue after 2 hr i.v. injection in the brain) as described under "Materials and Methods".

These observations indicate the possibility of detecting MAO-B using C-11-MPEOA instead of C-14-MPEOA in an external detection method (computerized positron emission tomography) in clinical studies on human brain MAO. However, since the uptake of this tracer by mouse brain is relatively low, other radiotracers with higher selectivity and sensitivity for MAO-B or MAO-A would be more suitable. For this purpose, we recently synthesized several radio-labelled compounds and we are now examining their properties and specificities as substrates for MAO-A and MAO-B.

Conclusions

A new method was developed for *in vivo* measurement of monoamine oxidase (MAO) activity in brain. The properties and specificities as substrates for MAO-A and MAO-B in mouse brain of two radiotracer-substrates were examined. Selective inhibition of MAO-B by pretreatment with 1-deprenyl and measurement of radioactive metabolites showed that C-14-N-methylphenylethanolamine was a relatively specific substrate of MAO-B in the brain. The possibility of *in vivo* measurement of MAO activity by the present direct method is discussed and the value of such measurement is pointed out.

References

- BECKER, R.E., GIAMBALVO, C., FOX, R.A. and MACHO, M. (1983) Endogenous inhibitors of monoamine oxidase present in human cerebrospinal fluid. *Science* 221: 476-478
- BELMAKER, R.H., EBBESEN, K., EBSTEIN, R. and RIMON, R. (1976) Platelet monoamine oxidase in schizophrenia and manic depressive illness. *Brit. J. Psychiat.* 129: 227-232
- FOWLER, C.J., CALLINGHAM, B.A., MANTLE, T.J. and TIPTON, K.F. (1978) Monoamine oxidase A and B. A useful concept? *Biochem. Pharmacol.* 27: 97-101
- FOWLER, C.J., EKSTEDT, B., EGASHIRA, T., KINEMUCHI, H. and ORELAND, L. (1979) The interaction between human platelet monoamine oxidase, its monoamine substrates and oxygen. *Biochem. Pharmacol.* 28: 3063-3068
- FOWLER, C.J. and ORELAND, L. (1980) The nature or the substrate-selective interaction between rat liver mitochondrial monoamine oxidase and oxygen. *Biochem. Pharmacol.* 29: 2225-2233
- FOWLER, C.J., WIBERG, A., ORELAND, L., DANIELSSON, A., PALM, U. and WINBLAD, B. (1981) Monoamine oxidase activity and kinetic properties in platelet-rich plasma from controls, chronic alcoholics and patients with alcoholic liver disease. *Biochem. Med.* 25: 356-365
- FOWLER, C.J., TIPTON, K.F., MACKAY, A.V.P. and YODIM, M.B.H. (1982) Human platelet monoamine oxidase - A useful enzyme in the study of psychiatric disorders. *Neuroscience* 7: 1577-1594
- FOWLER, C.J. and TIPTON, K.F. (1982) Deamination of 5-hydroxytryptamine by both forms of monoamine oxidase in the rat brain. *J. Neurochem.* 38: 733-736
- FUXE, K., GROBECKER, H. and JONSSON, J. (1967) The effect of β -phenylethylamine on central and peripheral monoamine-containing neurons. *Eur. J. Pharmacol.* 2: 202-207
- GLOVER, V., REVELEY, M.A. and SANDLER, M. (1980) A monoamine oxidase inhibitor in human urine. *Biochem. Pharmacol.* 29: 467-470
- INOUE, O., TOMINGA, T., YAMASAKI, T. and KINEMUCHI, H. (1983) Comparison of radiotracer-substrates for *in vivo* estimation of brain monoamine oxidase. *Bull. Japan. Neurochem. Soc.* 22: 225-227
- INOUE, O. (1983) A new metabolically-trapped agent by brain monoamine oxidase: N-methyl labelled C-14-N-methylphenylethylamine (C-14-MPEA). *Eur. J. Nucl. Med.* 8: 385-388
- JOHNSTON, J.P. (1968) Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue. *Biochem. Pharmacol.* 17: 1285-1297
- KINEMUCHI, H., WAKUI, Y., TOYOSHIMA, Y., HAYASHI, N. and KAMIJO, K. (1979) β -Phenylethylamine (PEA), a concentration-dependent preferential substrate for multiple forms of MAO. In *Monoamine oxidase: Structure, Function and Altered Functions*, T.P. Singer, R.W. Von Korff and D.L. Murphy, (Eds), p.205-212, Academic Press, New York

- KINEMUCHI, H., WAKUI, Y. and KAMIJO, K. (1980) Substrate selectivity of type A and type B monoamine oxidase in rat brain. *J. Neurochem.* 35: 108-114
- KINEMUCHI, H., ARAI, Y., ORELAND, L., KAMIJO, K., FOWLER, C.J. and TIPTON, K.F. (1982a) Inhibition of type B monoamine oxidase activity by β -phenylethylamine. In *Monoamine oxidase: Basic and Clinical Frontiers*, K. Kamijo, E. Usdin and T. Nagatsu, (Eds), p.159-170, Excerpta Medica, Amsterdam
- KINEMUCHI, H., ARAI, Y., ORELAND, L., TIPTON, K.F. and FOWLER, C.J. (1982b) Time-dependent inhibition of monoamine oxidase by β -phenylethylamine. *Biochem. Pharmacol.* 31: 959-964
- KINEMUCHI, H., KAWAGUCHI, T., ARAI, Y., TAJIMA, H., ORELAND, L. and KAMIJO, K. (1982c) 5-Hydroxytryptamine: A substrate for rat liver mitochondrial monoamine oxidase-A and -B. *Japan. J. Pharmacol.* 32: 954-957
- KINEMUCHI, H., FOWLER, C.J. and TIPTON, K.F. (1983) Substrate specificities of the two forms of monoamine oxidase. *L'encéphale* 9 (Suppl.) 6A
- KNOLL, J. and MAGYAR, K. (1972) Some puzzling pharmacological effects of monoamine oxidase inhibitors. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 5: 393-408
- MURPHY, D.L. (1976) Clinical, genetic, hormonal and drug influences on the activity of human platelet monoamine oxidase. In: *Monoamine oxidase and its inhibition*, G.E.W. Wolstenholme and J. Knight, (Eds.), p.341-351, Elsevier, Amsterdam.
- MURPHY, D.L., LIPPER, S., CAMPBELL, I.C., MAJOR, L.F., SLATER, S. and BUCHSBAUM, M.S. (1979) Comparative studies of MAO-A and MAO-B inhibitors in man. In: *Monoamine oxidase: Structure, Function and Altered Functions*, T.P. Singer, R.W. Von Korff and D.L. Murphy, (Eds.), p.457-476, Academic Press, New York.
- O'CARROLL, A.-M., FOWLER, C.J., PHILLIPS, J.P., TOBBIA, I. and TIPTON, K.F. (1983) The deamination of dopamine by human brain monoamine oxidase. Specificity for the two enzyme forms in seven brain regions. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 322: 198-202
- OWEN, F., CROSS, A.J., LOFTHOUSE, R. and GLOVER, V. (1979) Distribution and inhibition characteristics of human brain monoamine oxidase. *Biochem. Pharmacol.* 28: 1077-1080
- ROBINSON, D.S., NIES, A., RAVRIS, C.L., IVES, J.O. and BARTLET, D. (1978) Clinical pharmacology of phenelzine. *Arch. Gen. Psychiatry* 35: 629-635
- ROTH, J.A. and FEOR, K. (1978) Deamination of dopamine and its 3-O-methylated derivative by human brain monoamine oxidase. *Biochem. Pharmacol.* 27: 1606-1608
- SHANNON, H.E., CONE, E.J. and YOUSEFNEJAD, D. (1981) Physiologic effects and plasma kinetics of phenylethanolamine and its N-methyl homolog in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 217: 379-385
- SUZUKI, O., OYA, M. and KATSUMATA, Y. (1980) Characterization of N-methylphenylethylamine and N-methylphenylethanolamine as substrates for type A and type B monoamine oxidase. *Biochem. Pharmacol.* 29: 2663-2667
- VAUPEL, D.B., NAZAKI, M., MARTIN, W.R. and BRIGHT, L.D. (1978) Single dose and cross tolerance studies of β -phenylethylamine, d-amphetamine and LSD in the chronic spinal dog. *Eur. J. Pharmacol.* 48: 431-437
- YU, P.H. and BOULTON, A.A. (1979) Activation of platelet monoamine oxidase by plasma in the human. *Life Sci.* 25: 31-36

Inquiries and reprint requests should be addressed to :

Osamu Inoue
Division of Clinical Research,
National Institute of Radiological Sciences,
Anagawa 4-9-1, Chiba-shi, Japan.

Production System for ^{18}F -2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose

—A trial for automatic production—

Shinji NAGAMACHI, Toshiaki IRIE*, Osamu INOUE*,

Toshio YAMASAKI* and Kenji ISHIMATSU

Kashiwa Works, Hitachi Medical Corporation

2-1, Shintoyofuta, Kashiwa-shi 277

* National Institute of Radiological Sciences

4-9-1, Anagawa, Chiba-shi 280

Received March 26, 1983

We have developed a production system for ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (^{18}F -2FDG), which assures reliable production with easy handling and reduces radiation exposures to the operator. Chemical procedures in this system are the same as manual method developed in NIRS. This system has 2 operation modes; one is remote controlled manual operation mode and the other is microcomputer controlled automatic operation mode. In remote controlled mode, we tested this system 5 times and ^{18}F -2FDG synthesized was supplied for clinical use once. The mean radiochemical yield of ^{18}F -2FDG from the target gas recovery with decay time correction was 8%, that is the same as in the manual synthesis. It took about 2 hours from end of bombardment (EOB) to end of synthesis (EOS). Since this time is shorter than in manual synthesis, the available activity at EOS is increased.

Key Words: 18-fluorine-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, automatic production system, radiopharmaceuticals, liquid sensor, radiation sensor

1. Introduction

Positron imaging of regional brain glucose metabolism with ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (^{18}F -2FDG) has come to be one of the most feasible technique in current nuclear medicine^{1),2)}. The principle of ^{18}F -2FDG preparation was established by Ido, et al.³⁾ In National Institute of Radiological Sciences (NIRS), ^{18}F -2FDG has been manually synthesized for clinical use from 1980. Up to the present, efforts have been made to develop remote controlled ^{18}F -2FDG production systems^{4),5)}. We have developed a fully automated ^{18}F -2FDG production system, which assures reliable production with easy handling as well as reduces radiation exposure to the operator. Chemical procedures of the system are the same as in the manual method which had been developed in NIRS and been published by Irie, et al.⁶⁾

2. System and Procedure

Schematic diagram of the system is shown

in Fig. 1. All parts in this system (4) were assembled in standard cases for cabinet racks (total size is about 40 cm width, 45 cm depth and 50 cm high) and installed in a hot cell. A target chamber (6) is set on the beam line in the irradiation room. An automatic target gas supply system (5) is also shown in Fig. 1.

This system has 2 operation modes. One is a remote controlled manual operation mode, the other is microcomputer controlled automatic operation mode. A manual controller is prepared for manual operation mode, and a microcomputer system having a colour display, a printer, 2 digital cassette MT and interface boards is connected with the manual controller. Selection of these 2 modes is done by a push switch on the front panel of the manual controller. Most of programs for the microcomputer are written by BASIC.

We developed 2 types of sensors for this system. One is a liquid sensor and the other is a radiation sensor. The liquid sensor is mounted on a glass or teflon tube, and used to know

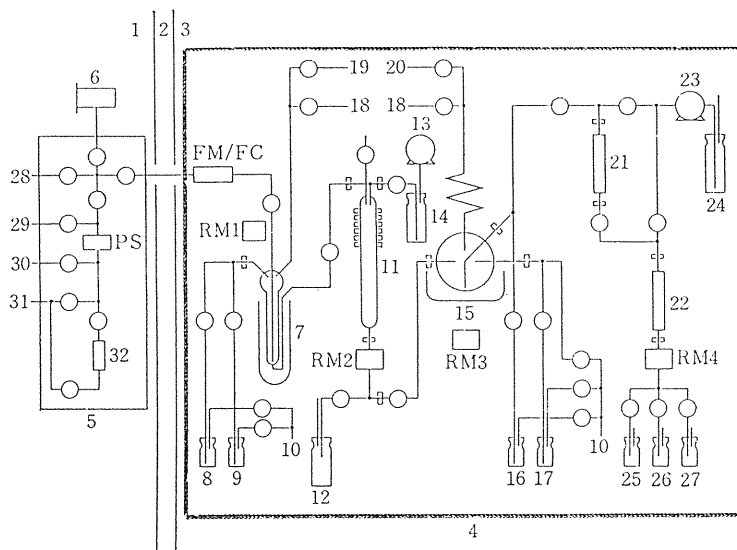


Fig. 1 Schematic diagram of the automatic production system for ^{18}F -2FDG; 1: Irradiation room, 2: Concrete wall, 3: Hot cell, 4: Automatic production system for ^{18}F -2FDG, 5: Automatic target-gas supply system, 6: Target chamber, 7: Reaction vessel 1 in dry-ice-acetone bath, 8: TAG in Freon 11, 9: n -hexane, 10: Helium gas, 11: Silica gel column, 12: Waste, 13: Pump 1, 14: n -hexane/ether, 15: Reaction vessel 2 in oil bath, 16: 1N HCl, 17: Sterilized water, 18: Vacuum line, 19: Soda lime trap and gas trap, 20: Waste gas, 21: Resin column, 22: Alumina column, 23: Pump 2, 24: Sterilized water, 25: Sampling vial 1, 26: Sampling vial 2, 27: Sampling vial 3, 28: Helium gas, 29: Neon gas, 30: Neon/1% fluoride gas, 31: Vacuum line, 32: Soda lime trap, O: Solenoid valve, \square : Liquid sensor, FM/FC: Mass flow meter/controller, RM: Radiation sensor, PS: Pressure sensor.

whether a point of interest on the tube is filled with liquid or air, or is occupied with liquid surface. The sensor consists of a light-emitting diode (LED) and a photo-transistor, each of which is arranged at opposite side of the tube. Liquid in the tube acts as a lens so that the output current from photo-transistor is increased; on the other hand, liquid surface acts as a scatter so that the output current is decreased. In this way we can distinguish each conditions in the tube with a simple circuit. Eighteen liquid sensors are assembled in the system for monitoring of liquid transfer.

The radiation sensor is composed of a 1.27 cm diameter and 1.27 cm length NaI scintillator and a photo-diode operated without high voltage. Lower limit of detection is about 1.85 MBq (50 μCi) for positron emitters, and is good enough for our purpose. Four radiation sensors were assembled in the system for monitoring of ac-

tivity transfer. Signals from all the sensors are taken by the microcomputer to be processed for system control, and signals from the liquid sensors are also taken by the manual controller to be displayed on its front panel.

A nickel target chamber whose size is 2.7 cm internal diameter and 14.5 cm length is used. A 22.5 MeV deuteron beam accelerated by NIRS cyclotron (CGR-MeV 930) is degraded to 16 MeV through a 0.03 mm thick titanium, 0.02 mm thick nickel and 0.6 mm thick aluminium foils. About 24 kg/cm² neon gas containing 0.1~0.2% of fluorine gas is bombarded about 2 hours by 10~15 μA deuteron beam. After bombardment, ^{18}F -2FDG synthesis is accomplished by the following steps.

Step 1. 3,4,6-*tri-o*-acetylglucal (TAG) injection to reaction vessel—TAG solution in Freon 11 is injected from the vial (8) to the first reaction vessel (7) with pressurized helium gas (10).

About 40 mg of TAG in several ml Freon 11 is used. The reaction vessel is cooled to -78°C in a dry-ice acetone bath.

Step 2. Recovery of $^{18}\text{F}\text{-F}_2$ to the first reaction vessel—Produced $^{18}\text{F}\text{-F}_2$ gas is recovered in the first reaction vessel from the target chamber through solenoid valves, a mass flow meter/controller and a nickel tube line about 10 m long. It takes about 30 minutes for the recovery.

Step 3. Transfer of reaction solution to silica gel column—After recovery, Freon 11 solution is transferred to silica gel column (11) (1.5 cm internal diameter and 10 cm length) with pressurized helium gas.

Step 4. Rinse of the first reaction vessel—Several ml of *n*-hexane (9) is injected to the reaction vessel and is transferred to silica gel column.

Step 5. Silica gel column chromatography—Absorbed ^{18}F -adducts are eluted with *n*-hexane/ether (3:4) solution (14) to separate ^{18}F -labelled 3,4,6-*tri-o*-acetyl-2-deoxy-2-fluoro-D-glucopyranosyl fluoride. At the exit of the column, the eluted activity is monitored by a radiation sensor. Measured activity is recorded on a recorder or taken by microcomputer and displayed on a colour display. It takes about 15 minutes to elute glucopyranosyl fluoride. Separated eluate is directly sent to the second reaction vessel (15).

Step 6. Evaporation—Separated elute is evaporated from the second reaction vessel. It takes about 20 minutes for the evaporation.

Step 7. HCl injection and hydrolysis—After evaporation, 3 ml of 1N HCl (16) is injected to the second reaction vessel with pressurized helium gas. Hydrolysis is done about 30 minutes at 130°C in an oil bath.

Step 8. Purification—The hydrolyzate is purified by a resin column (21) and an alumina column (22). The resin column (0.8 cm inner diameter, 8 cm length) is used to remove HCl, and the alumina column (0.6 cm inner diameter, 6 cm length) is used to remove $^{18}\text{F}^-$ ion. Activated charcoal is also added in the alumina column to remove coloured by-products. The hydrolyzate is transferred to the resin column with pressurized helium gas at first. Then the resin column and the alumina column are eluted

with water (24) sent by a pump (23). Finally, 3 fractional portion of ^{18}F -2FDG solution are obtained in collection vials (25) (26) (27).

After these steps, ^{18}F -2FDG solution is sterilized by millipour filter and then suitable amounts of NaCl are added. The radiochemical purity is checked by high performance liquid chromatography (HPLC) with Bodapak C18 Carbohydrate column and $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (85:15). The pyrogen test is accomplished by Pyrogen.

Before the run, all glass reaction vessels, columns, alumina and charcoal were sterilized by heating to 250°C for 3 hours. Teflon joints were also sterilized by steam at 120°C for 20 minutes. Resin column was washed with 500 ml sterilized water before it was assembled in the system. After every run, glass reaction vessels and columns were renewed. The downstream teflon tubes and teflon solenoid valves from the second reaction vessel were washed and filled with ethyl alcohol to keep their insides in sterilized. Before the run, the alcohol was purged by helium gas and inside of the vessels were washed with sterilized water.

3. Results and Discussion

We tested this system 5 times in the remote control mode, and ^{18}F -2FDG synthesized was supplied for clinical use once. The development of software for fully automated production is continued.

The typical parameters for target irradiation are 12 μA beam current and 2 hours bombardment time. The theoretical yield of ^{18}F is about 23.67 GBq (639.7 mCi) at the end of bombardment (EOB), if we assume the saturation yield of ^{18}F for 16 MeV deuteron beam to be 3.719 GBq/ μA (100.5 mCi/ μA). Percent recovery of ^{18}F from the target chamber and the distribution of the recovered activities are described in Table 1, with the average \pm S.D. in 5 runs. Percent recovery was calculated by dividing the total amounts of recovered ^{18}F activities by theoretical yield. The recovery of 57.5% is slightly lower than previous data. It would be caused by poor conditions of the target chamber and recovery line, and not be caused by the target pressure nor carrier concentration, as judged from the previous experience. The dis-

Table 1 Target recovery and yield data

Percent recovery of ^{18}F from target chamber	$57.5 \pm 10.4(\%)$
Distribution of ^{18}F	
Reaction solution	70.6 ± 8.1
Reaction vessel residual	16.9 ± 6.3
Soda lime trap	4.5 ± 0.6
Gas trap	7.9 ± 5.4
Radiochemical yield	
Silica gel chromatography	32.4 ± 2.0
Purification	8.0 ± 2.7

persion of the distribution data between each run is comparatively large. It may be due to the same reason.

The typical pattern of eluted activities from the silica gel column is shown in Fig. 2. Three peaks were observed. The first small peak corresponded to an impurity, and the second peak was glucopyranosyl fluoride. According to the previous study⁶, the other impurities were also involved in the front and back tailing in the second main peak. The oblique lines in Fig. 2 shows the fractionated part. The third broad peak corresponded to mannopyranosyl fluoride. The radiochemical yield data are also described in Table 1. The yield was calculated as a percentage of the recovered ^{18}F activities from the target chamber. Mean radiochemical yield of 32.4% for silica gel chromatography is larger than previous data. The radiochemical yield of 8.0% after purification is almost the same as previous data, but the dispersion for each run is large because the precise synthesis method for this production system has not been established

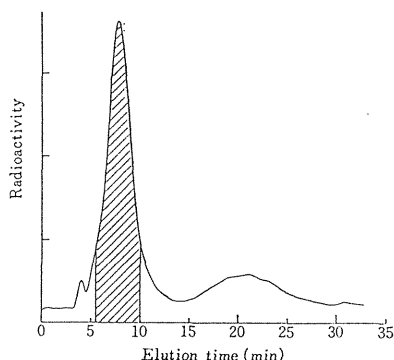


Fig. 2 The typical pattern of eluted radioactivity from the silica gel column.

enough.

The radiochemical purity of final products is slightly lower than previous data. The best value in 5 runs was 95%, as measured by HPLC with Bodapak C18 Carbohydrate column.

It took about 2 hours to prepare ^{18}F -2FDG from EOB to end of synthesis (EOS). It takes about 3 hours in manual synthesis, so that the available activity of ^{18}F -2FDG at EOS is increased about 1.4 times though the radiochemical yields are the same.

Liquid sensors and radiation sensors were working well. The cost of such sensors are so low that it is possible to assemble many sensors in the system and monitor liquid and activity transfer. Such monitoring is essential to make a fully automated production system such as ^{18}F -2FDG production system, because it is necessary to know whether every process has been completely or successfully accomplished or not, and succeed to next step. So the softwear for a fully automated production system should have an ability of judgement for every status in the system. In general to make such software is not easy. BASIC may not be suitable language to make such software, but is very feasible to improve a program easily. We thus are trying to develop a software for ^{18}F -2FDG automatic production system with BASIC language.

Sterilization is one of the most important subjects to prapare injections. We sterilized the system and materials as described before. Unfortunately, we didn't pay special attention to mount or dismount the reaction vessels and columns in easy and reliable way when we designed the system, so such works before and after every run are comparatively complicated. We are developing reaction vessels and columns to be easily exchangeable. Furthermore, we have to consider again about the sterilization method of automatic production system for injection.

Acknowledgement

The authors are very grateful to Dr. Kashida, Dr. Nozaki, Prof. Ido, Prof. Arimizu and Mr. Iwata for their kind advices and encouragement to develop this system and to Mr. Suzuki, Mr. Tamate, Mr. Nakayama and cyclotron crew

of NIRS for their supporting to our experiment.

References

- 1) Reivich, M., et al.: *Cir. Res.*, 44, 127 (1979)
- 2) Kuhl, D., et al.: *Ann. Neurol.*, 8, 47 (1980)
- 3) Ido, T., et al.: *J. Label. Compd. Radiopharm.*, XIV, 175 (1978)
- 4) Fowler, J., et al.: *J. Nucl. Med.*, 22, 376 (1981)
- 5) Barrio, J., et al.: *ibid.*, 22, 372 (1981)
- 6) Irie, T., et al.: *Radioisotopes*, 31, 11 (1982)

要 旨

^{18}F -2-フルオロデオキシグルコース合成装置

——自動合成への試み——

長町信治, 入江俊章*, 井上 修*, 山崎統四郎*, 石松健二

(株式会社メディコ柏工場システム設計部)

277 柏市新十倉二 2-1

*放射線医学総合研究所臨床研究部

280 千葉市穴川 4-9-1

^{18}F 標識フルオロデオキシグルコース (^{18}F -2FDG) 自動合成装置の開発を行った。目的は2つあり、1つは作業者の被曝を低減することであり、他の1つは、比較的容易な操作で安定した品質の薬剤を合成することである。合成手順は従来放射線医学総合研究所で行われてきた方法をそのまま取り入れ、遠隔合成および自動合成のできる装置を製作し、遠隔操作により合成試験を行い、また臨床利用にも提供した。化学収量は従来の方法とほぼ同じで、合成時間は短縮され、結果的に多くの ^{18}F -2FDG が得られるようになった。自動運転のソフトウェアを完成させることと、合成前後の作業を簡便化することが今後の課題である。

Quantitative Image Reconstruction with Weighted Backprojection for Single Photon Emission Computed Tomography

Eiichi Tanaka

Abstract: A new method of image reconstruction for single photon emission computed tomography is presented. The method is basically a filtered backprojection with some modifications. The algorithm consists of three steps: normalization of observed projections, modified convolution operation, and weighted backprojection. The weighting function for backprojection is determined to provide perfect attenuation compensation for a uniform attenuation medium and to keep the statistical noise in the reconstructed image low. The relative contributions of two conjugate projections to the image can be controlled by the reconstruction parameters, enabling improvement of the signal-to-noise ratio and spatial resolution at off-center area compared with the conventional averaging method of two conjugate projections. Simulation studies indicated that the method provides a satisfactory image for an extended source of ^{99m}Tc ($\mu = 0.15 \text{ cm}^{-1}$) having a diameter of up to approximately 35 cm. A myocardium phantom is adequately reconstructed from a $180^\circ \sim 225^\circ$ angle scan. The effect of nonuniform attenuation medium surrounding the source region can be corrected. This paper presents the mathematical basis of the procedure, the evaluation of the statistical noise, and some illustrative computer simulations. **Index Terms:** Single photon emission tomography—Image reconstruction—Attenuation values—Noise.

Single photon emission computed tomography (SPECT) has advanced considerably during the past several years. The recent availability of high quality SPECT systems and a renewed interest in physiological studies with single photon radiopharmaceuticals have led to a need of developing a more quantitative image reconstruction algorithm.

The most difficult and fundamental problem in the development of a reconstruction algorithm is to compensate for the effect of photon attenuation inside the body (1,2). Earlier methods apply attenuation correction for projection data. Arithmetic (3) or geometric (4-6) means of two opposite projections have been used with a simple correction formula. Another technique is to normalize a reconstructed image using data measured with a phantom (7). This technique yields good results in brain imaging if the phantom geometry adequately represents patient geometry. In general, these simple procedures do

not provide adequate correction for more sophisticated source distributions.

An iterative algorithm based on convolutional technique was developed by Walters et al. (8). Hsieh and Wee (9) proposed an algebraic reconstruction algorithm that handles both attenuation and varying point spread function of the detector system. Budinger et al. (5,10) described a least squares method, which takes variable attenuation into account in each iteration process. These iterative methods, however, require significant computation capability in their implementation.

Chang (11,12) developed a more practical two-step method. The first order correction is made by applying a multiplicative correction matrix to an uncorrected image. In the second step an error image is generated by reprojecting the first order image, and the error image is added to the first image to obtain the second order corrected image. More recently, Tretiak and Delaney (13) proposed a purely convolutional algorithm with exponentially weighted backprojection. This approach has been further developed by Tretiak and Metz (14) and by Gullberg

Address correspondence and reprint requests to Dr. Tanaka at Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, 9-1, Anagawa 4, Chiba-shi 260, Japan.

and Budinger (15,16). The procedure is mathematically elegant and computationally rapid, but a major problem in practical implementation is the increase of statistical noise in the peripheral part of the images. Other work in this field has been done by Bellini et al. (17).

This paper presents a modified convolution algorithm with weighted backprojection, which is a generalized extension of Tretiak's method. The method overcomes problems associated with existing methods and will meet practical requirements such as satisfactory attenuation compensation, small image distortion, minimum noise propagation, rapid computation, and better response to varying spatial resolution of the detector systems.

BASIC RECONSTRUCTION ALGORITHM

The algorithm proposed in this paper consists of three step procedures. Consider a source object having a constant attenuation coefficient, μ , as shown in Fig. 1a, in which a fixed and a rotated coordinate system are represented by (X, Y) and (x, y) , respectively. The first step is to generate a set of "normalized projections," $p_n(x)$, from observed projections, $p_o(x)$, by

$$p_n(x) = p_o(x) \exp(\mu L), \quad (1)$$

where $L = L(x)$ is the y -coordinate of the object edge. This procedure is the same as that used in the exponential convolution method by Tretiak and Delaney (13). The normalized projections are characterized at the coordinate origin, and the following procedures can be handled in a uniform attenuation medium without being affected by the object boundary.

The second step is a modified convolution operation, in which a set of filtered projections, $p_f(x)$, is produced by

$$p_f(x) = [p_n(x)F(x)*g(x)]/F(x), \quad (2)$$

where the asterisk denotes the convolution operation and $g(x)$ is a convolution filter function. The function, $F(x)$, is introduced to remove image density distortion. The role of the function will be described later.

The third step is the weighted backprojection, in which the filtered projections obtained in the second step are backprojected on an image plane with a weighting function, $W(y)$. Assuming equiangular sampling in 360° , the reconstructed image, $I(X, Y)$, is expressed by

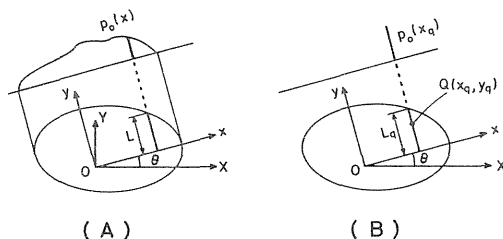


FIG. 1. Illustration of a fixed coordinate system (X, Y) and a rotated coordinate system (x, y) in which $p_o(x)$ is an observed projection. a: An extended source. b: A point source at Q .

$$I(X, Y) = \sum_{\theta}^{2\pi} p_f(x) W(y). \quad (3)$$

The summation is performed for all views. The weighting function to compensate for photon attenuation will be defined in the next section.

WEIGHTED BACKPROJECTION

Weighting Function

Consider a point source having activity, A , at a point Q in the object, and let (x_q, y_q) be the rotated coordinates of the point (see Fig. 1b). The intensity of an observed projection is given by

$$p_o(x_q) = (A/N) \exp[-\mu(L_q - y_q)], \quad (4)$$

where $L_q = L(x_q)$ and N is the number of views. From Eqs. 1 and 4, the normalized projection is given by

$$p_n(x_q) = (A/N) \exp(\mu y_q). \quad (5)$$

We now consider the image obtained by simple backprojection of $P_n(x)$ with a weighting function $W(y)$. The image density, I_q , at point Q is the sum of the line densities of all the projections:

$$I_q = \frac{A}{N} \sum_{\theta}^{2\pi} [W(y_q) \exp(\mu y_q) + W(-y_q) \exp(-\mu y_q)]. \quad (6)$$

The term in the brackets in Eq. 6 includes the effects of two conjugate backprojections. If $W(y)$ satisfies the equation:

$$W(y) \exp(\mu y) + W(-y) \exp(-\mu y) = 2, \quad (7)$$

the value of Eq. 6 is equal to A independently of the position of the point. This is an essential condition for perfect attenuation compensation. One possible solution of Eq. 7 is written as

$$W_k(y) = \exp(k\mu y) / \cosh[(k+1)\mu y], \quad (8)$$

where k is an arbitrary constant. The value of k plays an important role in the following discussions. We will call the constant "reconstruction index" or simply "index" hereafter. Figure 2 shows the plots of the weighting function for various reconstruction indices, where the attenuation coefficient is assumed to be 0.15 cm^{-1} simulating ^{99m}Tc . The solid curves show $W_k(y)$ and the dashed curves show $W_k(-y)$.

Using the weighting function given by Eq. 8, the line densities of all pairs of conjugate backprojections are constant at the point. Therefore, if the conventional convolution operation is applied to the normalized projections prior to backprojection, a point source will be reconstructed as a well defined peak with constant sensitivity. The point spread function is, however, accompanied with a side lobe due to the slowly varying weighting function. The side lobe in the point spread function causes appreciable distortion in the image density for extended sources. This effect is demonstrated in Fig. 3, in which the profiles through reconstructed images of circular disc sources of various diameters are plotted. The attenuation coefficient, μ , is assumed to be 0.15 cm^{-1} .

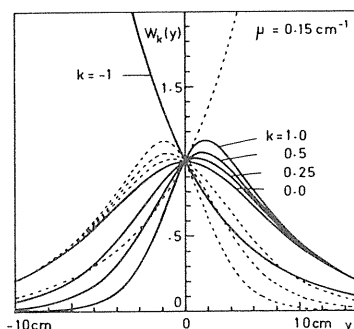


FIG. 2. Weighting functions, $W_k(y)$, given by Eq. 8 for various reconstruction indices, k . The dashed curves are the weighting functions, $W_k(-y)$, for the conjugate projections. Attenuation coefficient is 0.15 cm^{-1} .

Reconstruction Index

We will defer the correction of the above distortion until the next section, and will consider the effect of the reconstruction index on the statistical noise of the image due to the finite number of detected events.

In conventional reconstruction with filtered back-projection, the variance, V , at an image point can be expressed by an approximate expression (18):

$$V = KV_B, \quad (9)$$

where V_B is the variance of a simply backprojected image at the point, and K is a constant determined from the type of convolution filter, sampling interval in projections, and the method of interpolation in the backprojection process. For the commonly used Shepp-Logan filter (19) given by

$$g_0(i) = 2[\pi d^2(1 - 4i^2)], \quad (i : \text{integers}) \quad (10)$$

the value of K is $1/(2d^3)$ for nearest neighbor interpolation and $1/(4d^3)$ for linear interpolation, where d is the linear

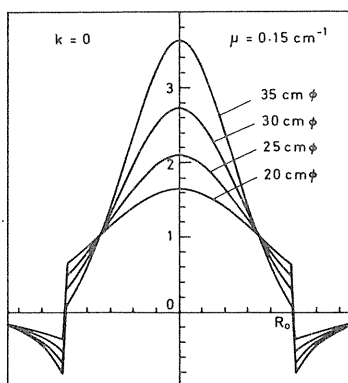


FIG. 3. Profiles through the images of uniform disc sources of various diameters reconstructed with weighted backprojection and conventional convolution (not modified convolution). Reconstruction index, k , is zero. Attenuation coefficient is 0.15 cm^{-1} .

sampling interval. For a Gaussian reconstruction filter (20), $K = 0.461/d_F^3$, where d_F is the full width at half maximum of the point spread function.

Discussion of the accuracy of Eq. 9 is beyond the scope of this paper, but it has been shown that Eq. 9 is a good estimate for both the conventional (18) and time-of-flight (21) positron computed tomography. We will simply assume here that Eq. 9 holds for the present algorithm, neglecting the effect of modification in the convolution. The validity of the assumption will be described later.

Using Eq. 9, the variance of the noise for an extended source (see Fig. 1a) is expressed by

$$V = K \sum_{\theta}^{2\pi} [W_k(y) \exp(\mu L)]^2 p_o(x) \quad (11)$$

where (x, y) is the rotated coordinate of a point of interest. The value depends on both the position of coordinate origin and the reconstruction index, k . For simplicity, we consider a uniform circular disc source and take the origin at the center as shown in Fig. 4. The variance at a distance, X , from the center is given by

$$V(X) = \frac{K}{N} \sum_{\theta}^{\pi} \left[\frac{2 \cosh(2k\mu y)}{\cosh^2\{(k+1)\mu y\}} \right] e^{2\mu L} \left[\frac{ad}{\mu} (1 - e^{-2\mu L}) \right],$$

$$L = \sqrt{R_o^2 - x^2}, \quad x = X \cos \theta, \quad y = -X \sin \theta \quad (12)$$

from Eqs. (8) and (11), where R_o is the object radius and a the activity density (events/cm²). The term in the first brackets represents the sum of the contributions of two conjugate projections. Figure 5a shows the relative variance calculated by Eq. 12 as a function of X . Note that the variance at the center ($X = 0$) is independent of k , because the term in the first brackets in Eq. 12 is constant ($=2$) when $y = 0$. The variance at off-center is, however, strongly affected by the index, k .

Since the term in the first brackets in Eq. 12 has a minimum value at $k = 1$, it is apparent from Eq. 12 that the variance at off-center is also minimal at $k = 1$. Figure 5b shows the relative variance at the disc edge as a function of k . The curves are normalized at the minimum points, $k = 1$. The minima are very broad, and $k \geq 0.2$ is a reasonable choice from the viewpoint of noise reduction.

The value of the index determines the relative weights

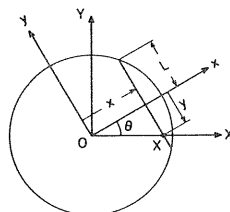


FIG. 4. Illustration of the coordinate systems for a uniform disc source in which (X, Y) and (x, y) are a fixed and a rotated coordinate system, respectively.

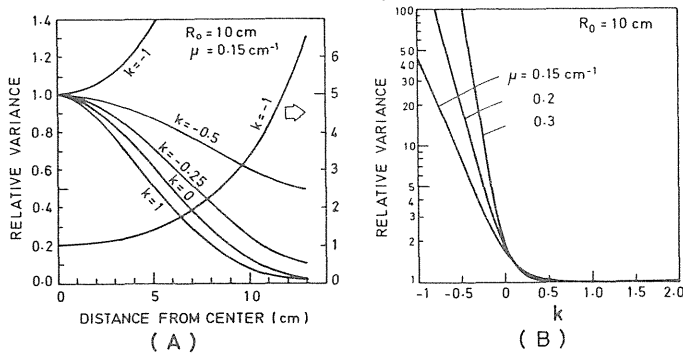


FIG. 5. Effect of the reconstruction index, k , on the statistical noise of a uniform disc image of 20 cm diameter. a: Relative variance as a function of the distance from the center. Attenuation coefficient is 0.15 cm^{-1} . The variance is independent of k at the center, $X = 0$. b: Relative variance at the disc edge. The curves are normalized at the minimum points at $k = 1$.

being imposed on two conjugate projections to form an image. With $k = 0$, the two weights are equal, $W(y) = W(-y)$, and an image is formed from the arithmetic means of two conjugate projections. An advantage of this choice is the computational simplicity in the convolution operation. The use of a positive index ($k > 0$) implies that a larger weight is imposed to the front projection than to the rear projection, which is generally preferable because a projection contains more information on the source at close area than that at distant are from the detector. Note that, if the index is sufficiently large, the situation approaches the "half-backprojection" method described by Isenberg and Simon (22).

On the other hand, a negative index reverses the situation. If $k = -1$, the weighting function is equal to that used in the exponential backprojection method by Tretiak and Delaney (13). In this particular case the point spread function of the simple backprojection is shift invariant, and it has been proven that there exists a convolution filter that works well with conventional convolution. However, as a result of a large weight being imposed to the rear projection, the statistical noise at the peripheral area increases appreciably as shown in Fig. 5a. The aim of

the present approach is to realize the reconstruction with zero or positive reconstruction index.

MODIFIED CONVOLUTION

The conventional convolution followed by the weighted backprojection yields low frequency density distortion in the reconstructed image as already shown in Fig. 3. The distortion is due to the varying weighting function. An analytical method that can remove this distortion has not been found yet. If it exists, the procedure may be complicated and time consuming, because the point spread function of the weighted backprojection is shift variant unless $k = -1$. The modified convolution expressed by Eq. 2 is an approximate method, but it provides satisfactory results for practical imaging conditions. Additional computation of the multiplicative corrections for the projections before and after the convolution are required, and the increase in the computation time is small.

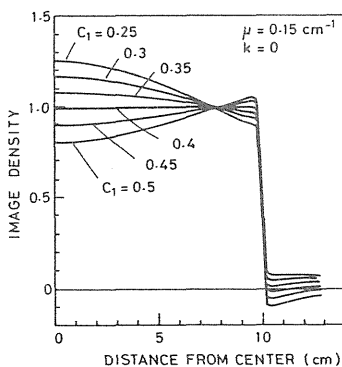


FIG. 6. Profiles through the images of a uniform disc source (20 cm diameter) reconstructed with various correction parameters, C_1 . Reconstruction index, k , is zero. Attenuation coefficient is 0.15 cm^{-1} .

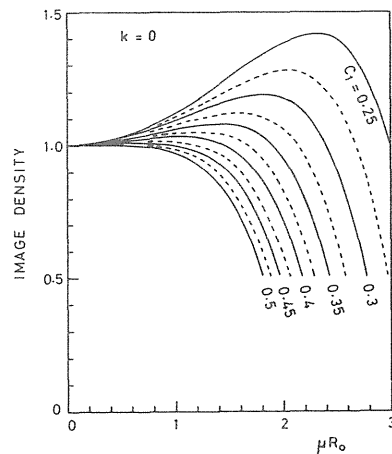


FIG. 7. Image density at the center of a uniform disc image for various correction parameters, C_1 , in which R_0 is the disc radius and μ is the attenuation coefficient. Reconstruction index, k , is zero.

TABLE 1. Correction parameters in Eqs. 14 and 15 for the modified convolution

Reconstruction index (<i>k</i>)	<i>C</i> ₁	<i>C</i> ₂
0	0.100(5.5 - μ <i>R</i> _{<i>m</i>})	0
0.25	0.145(5.0 - μ <i>R</i> _{<i>m</i>})	0.080(3 - μ <i>R</i> _{<i>m</i>})
0.5	0.152(5.0 - μ <i>R</i> _{<i>m</i>})	0.090(3 - μ <i>R</i> _{<i>m</i>})
1.0	0.156(5.0 - μ <i>R</i> _{<i>m</i>})	0.095(3 - μ <i>R</i> _{<i>m</i>})

*R*_{*m*} is the largest distance of the source from the coordinate origin and μ is the attenuation coefficient. The values are useful for μ*R*_{*m*} ≤ 2.6.

To understand the meaning of the modified convolution, Eq. 2 is rewritten in digital form as

$$p_j(j) = \sum_i p_n(i) [g(i - j) \{F(i)/F(j)\}], \quad (13)$$

where *i* and *j* are the digital coordinates. The factor, *F*(*i*)/*F*(*j*), deforms the filter function, *g*(*i* - *j*), and the modified convolution operation to a projection approximately compensates the effect of weighted backprojection in the orthogonal direction. Since *F*(*i*)/*F*(*j*) = 1 at *i* = *j*, the modification has negligible effect on the constancy of image forming sensitivity for point sources.

After extensive simulation study based on the trial and error method, it was found that the following function provides good results in a wide range of applications:

$$F(i) = \exp[C_1(\mu id)^2], \quad (14)$$

where *C*₁ is a constant.

For *k* = 0, *C*₁ = 0.4 ~ 0.5 yields excellent images for low attenuation, but the *C*₁ value has to be decreased with increasing attenuation accordingly. Figure 6 shows the profiles through the reconstructed images of a uniform disc source for various values of *C*₁. The density distortion is greatest at the center, and hence the center density is a good indication of the adequacy of the parameter. Figure 7 plots the center density for various μ*R*_{*o*} and *C*₁ values, where *R*_{*o*} is the radius of the disc. For an arbitrary source distribution that has the largest distance *R*_{*m*} from the origin, the value of *C*₁ is determined in such a way that any disc source having a radius less than *R*_{*m*} is adequately reconstructed. For *k* = 0, a conventional convolution filter such as the Shepp-Logan filter can be used.

For *k* > 0, the above modification alone generally yields undershoot (negative density) around disclike images, and additional modification to the convolution filter

is required. The modified filter used in the following study is expressed by

$$g(i) = g_0(i) \exp[-C_2(\mu id)^4], \quad (15)$$

where *g*₀(*i*) is the Shepp-Logan filter, and *C*₂ is a constant. The correction parameters useful for μ*R*_{*m*} ≤ 2.6 are listed in Table 1.

MATHEMATICAL PHANTOM STUDY

Computer simulation studies have been made with mathematical phantoms shown in Fig. 8. The reconstructed images are shown in Figs. 9–11. The attenuation coefficient is assumed to be 0.15 cm⁻¹ simulating ^{99m}Tc. The imaging conditions and parameters are as follows. The linear sampling interval, *d*, is 0.03*R*_{*o*}, where *R*_{*o*} is the phantom radius, and the angular sampling interval is 2°. The origin of the coordinate of the reconstruction is set at the center of the phantoms. The correction parameters are those listed in Table 1. Linear interpolation is used in the backprojection. The image point interval is 0.03*R*_{*o*} in the *X*-direction, and the images obtained are smoothed with 3-point (1:2:1) smoothing. For comparison, the images reconstructed by two conventional methods are also shown in Fig. 11. One is the precorrection method for geometric means of conjugate projections (23) and the other is the correction matrix method (11).

It will be seen that the attenuation compensation in the present method is quite satisfactory and density distortion is also fairly small. However, the distortion tends to increase with the object size and the reconstruction index, and the fidelity of the image at the deep area becomes increasingly sensitive to the correction parameters for large objects.

SIGNAL-TO-NOISE RATIO

Statistical noise of the reconstructed image has been evaluated along the present reconstruction algorithm. Observed projections are expected to follow Poisson statistics, and the variance at a point (*X*, *Y*) in an image is expressed by

$$V(X, Y) = \sum_{\theta}^{2\pi} \left[W_k^2(y) F^{-2}(j) \sum_i \{ F^2(i) g^2(i - j) p_o(i) \exp(2\mu L) \} \right], \quad (16)$$

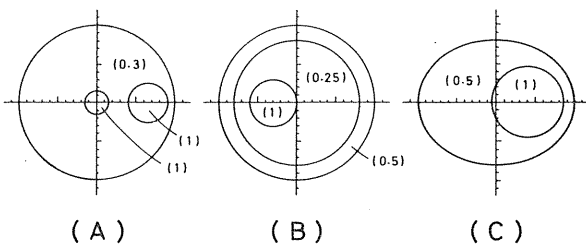


FIG. 8. Mathematical phantoms used in the simulations shown in Figs. 9–11. The values in parentheses are the relative activities.

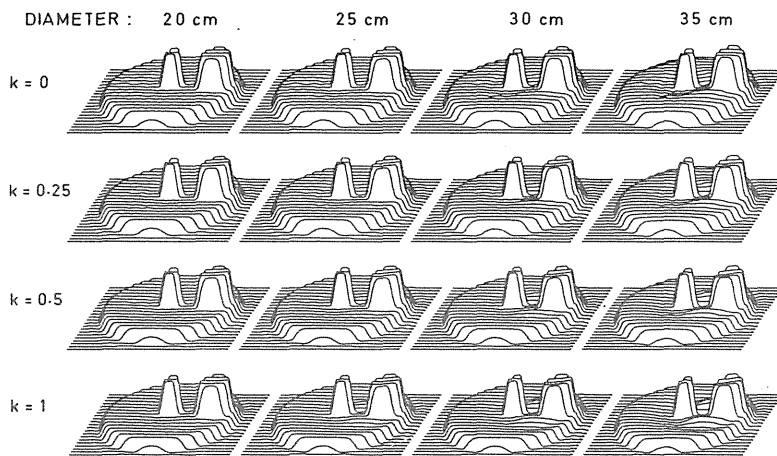


FIG. 9. Reconstructed images of the phantom shown in Fig. 8a with various reconstruction indices, k . The coordinate origin is taken at the center of the phantom. Attenuation coefficient is 0.15 cm^{-1} .

where the nearest neighbor interpolation is assumed in the backprojection process and j is the nearest digital coordinate of x . Equation 16 is an accurate version of Eq. 11 taking the modification of the algorithm into account.

The variance of a uniform circular disc image was calculated using Eq. 16 at various distances from the center, and the results were compared with those obtained by Eq. 11 with $K = 1/(2d^3)$. The discrepancy between the two results was quite small and was less than $\pm 2\%$ for all conditions tested ($R_0 = 10 \text{ cm}$, $\mu = 0 \sim 0.25 \text{ cm}^{-1}$, $k = 0 \sim 1$, $N = 160$, $d = 0.25 \text{ cm}$, and $X = 0 \sim 13 \text{ cm}$). The excellent agreement is because present modification of the algorithm affects only the low frequency ($\leq \mu$) component of noise whereas most of the statistical noise has a

much higher frequency (up to the Nyquist frequency) as a result of high frequency enhancement in the common convolution process.

The results of the calculations with Eq. 16 are represented in Fig. 12 in terms of root mean square (rms) noise. The solid curves are for $k = 0$, and the dashed curves are for $k = 1$. The rms noise is normalized for unit event density: $a = 1 \text{ event/cm}^2$ and unit sampling interval: $d = 1 \text{ cm}$. Note that the rms noise is proportional to $\sqrt{ad^3}$ and the percent rms noise is to $1/\sqrt{ad^3}$. The rms noise is much higher in the central area than in the peripheral area. At the edge of the disc, the rms noise with $k = 1$ is 78.5% of that with $k = 0$ for $\mu = 0.15 \text{ cm}^{-1}$, and is 74.2% for $\mu = 0.25 \text{ cm}^{-1}$.

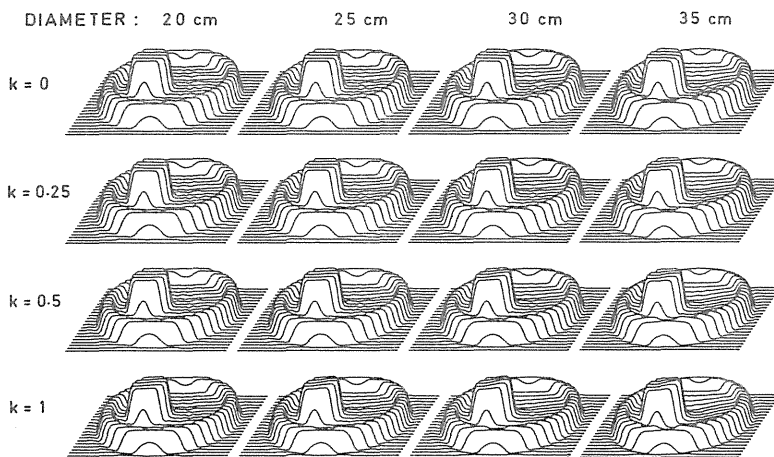


FIG. 10. Reconstructed images of the phantom shown in Fig. 8b with various reconstruction indices, k . The coordinate origin is taken at the center of the phantom. Attenuation coefficient is 0.15 cm^{-1} .

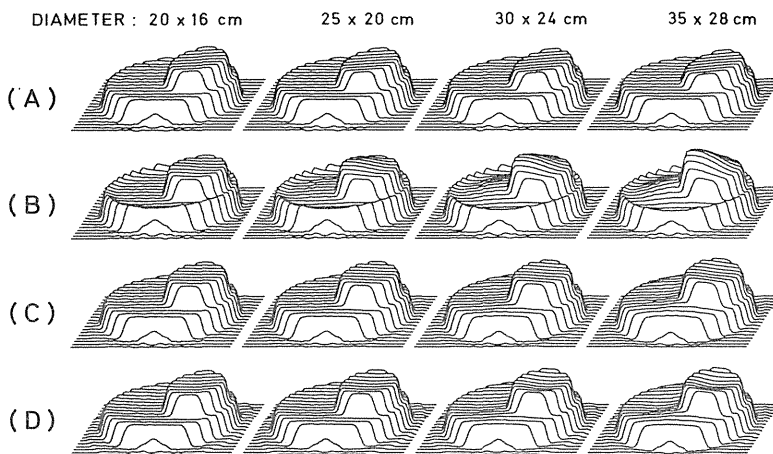


FIG. 11. Reconstructed images of the phantom shown in Fig. 8c. Attenuation coefficient is 0.15 cm^{-1} . a: Precorrection method by Sorenson (23). b: Correction matrix method by Chang (11). c: Present method with reconstruction index, $k = 0$. d: Present method with reconstruction index, $k = 0.25$.

DISCUSSION

The present reconstruction algorithm assumes a uniform attenuation medium, but this assumption is rarely satisfied in practical applications. However, since reconstruction is actually started from the normalized projections if the source distribution is limited in a convex region of uniform attenuation medium, nonuniform attenuation in the surrounding region can be properly corrected in the process of generating the normalized projections. Thus, the ef-

fect of the skull in brain imaging or the effect of the lung and bone in heart imaging will be properly corrected as long as the source concentration is reasonably high in the region of interest compared to the surrounding nonuniform region.

The method brings us a freedom of choice for the origin of coordinate and the reconstruction index. It is not necessary to set, for instance, the coordinate origin at the center of rotation in a rotating camera system except for convenience. The origin and the reconstruction index determine the relative weights placed on two conjugate projections to form an image point. An advantage of the present method with positive index is that the off-center area of an image is formed with larger weights on the frontal views than on the rear views, as can be seen from Fig. 2. The spatial resolution of a detector system

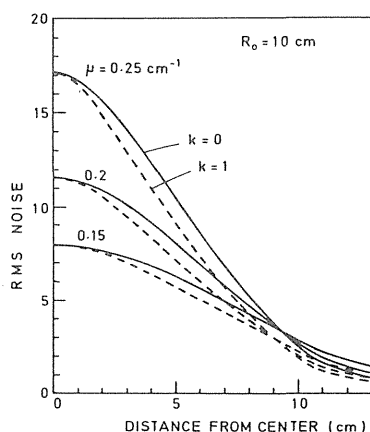


FIG. 12. Root mean square (rms) noise of a uniform circular disc image for various attenuation coefficients, μ , and reconstruction indices, k . The disc diameter is 20 cm. The rms noise is normalized for unit event density ($a = 1 \text{ event/cm}^2$) and unit linear sampling interval ($d = 1 \text{ cm}$).

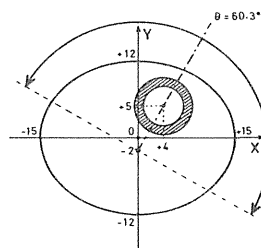


FIG. 13. Mathematical phantom for heart imaging with limited angle scan shown in Fig. 14. The myocardium is 9 cm in outer diameter and 1.5 cm thick. The elliptical torso is $30 \times 24 \text{ cm}$ in diameter. The activity ratio of the myocardium to the body background is 10:2. Attenuation coefficient is 0.18 cm^{-1} .

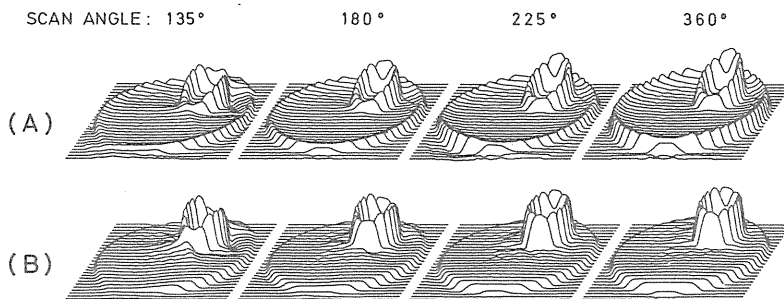


FIG. 14. Reconstructed images of the heart phantom (Fig. 13) with various scan angles. The scan angles are centered at 60.3° from the X-axis. a: Conventional filtered backprojection with no attenuation correction (image density is multiplied by 4). b: Present method with reconstruction index, $k = 0.25$ (coordinate origin is offset by 2 cm from the center of the elliptical torso).

provided with a parallel hole collimator generally decreases with increasing distance between the source and the collimator. Observed projection data include the effect of Compton scattered photons, and the true-to-scatter ratio decreases with increasing depth of the source in the object. For these reasons, a higher spatial resolution and higher true-to-scatter ratio will be expected in the peripheral area by the use of the positive index.

It has been shown that statistical noise is not uniquely determined by the measured data and the reconstruction resolution, but it still depends on the reconstruction parameters. This fact implies that we can reconstruct several images having different noise distributions from a given set of measured data. The approximate expression, Eq. 11, for the variance will be useful for better understanding of the present algorithm. The similar approximation based on Eq. 9 is also useful for evaluating the noise performance of the other convolutional algorithms. For example, a calculation showed that the relative variance of a uniform disc image obtained by the correction matrix method is quite close to that obtained by the present method with $k = 0$ and with the coordinate origin set at the disc center.

Another useful application of the present method will be the limited angle reconstruction of a small localized structure such as the myocardium. By offsetting the coordinate origin from the target, the rear projections have negligible contribution to the image, and the target organ will be reconstructed adequately from scan data taken over approximately 180° . An example of the simulation study with a heart phantom (Fig. 13) is shown in Fig. 14. The images were reconstructed from various scan angles centered at 60.3° from the X-axis. The attenuation coefficient is assumed to be 0.18 cm^{-1} . The origin of coordinate is offset by 2 cm in the $-Y$ direction from the center of the elliptic phantom ($30 \times 24 \text{ cm}$). The reconstruction index is 0.25. Note that the 180° and 225° images with the present method are quite close to the 360° image.

The present study has been limited to the theoretical consideration and the computer simulations. The reconstructed image is fairly stable for a small attenuation object, but it becomes increasingly sensitive to the correction parameters for large attenuation objects. In practical applications the images will also be affected by Compton scattered photons. Further experimental investigation is needed to reveal other limitations and possible improvements of this method.

Acknowledgment: The work was supported in part by a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Education, Japan. The author would like to thank Norimasa Nohara, Takehiro Tomitani, Mikio Yamamoto, and Hideo Murayama for their kind support to this work. He also gratefully acknowledges Dr. Hinako Toyama, Tokyo Geriatric Hospital, for her useful discussions.

REFERENCES

1. Budinger TF, Gullberg GT. Transverse section reconstruction of gamma-ray emitting radionuclides in patients. In: Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Brownell GL, eds. *Reconstruction tomography in diagnostic radiology and nuclear medicine*. Baltimore: University Park Press, 1977:315-42.
2. Jaszczak RJ, Coleman RE, Lim CB. SPECT: single-photon emission computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1980;NS-27:1137-53.
3. Keyes JW Jr, Orlandea N, Heetderks WJ, Leonard PF, Rogers WL. The Humongotron—a scintillation-camera transaxial tomography. *J Nucl Med* 1977;18:381-7.
4. Keyes WI. A practical approach to transverse-section gamma-ray imaging. *Br J Radiol* 1976;49:62-70.
5. Budinger TF, Derenzo SE, Gullberg GT, Greenberg WL, Huesman RH. Emission computer assisted tomography with single-photon and positron annihilation photon emitters. *J Comput Assist Tomogr* 1977;1:131-45.
6. Jaszczak RJ, Murphy PH, Huard D, Burdine JA. Radionuclide emission computed tomography of the head with ^{99m}Tc and a scintillation camera. *J Nucl Med* 1977;18:373-80.
7. Kuhl DE, Edwards RQ, Ricci AR, Yacob RJ, Mich TJ, Alavi A. The Mark IV system for radionuclide computed tomography of the brain. *Radiology* 1976;121:405-13.
8. Walters TE, Simon W, Chesler DA, Correia JA, Riederer SJ. Radionuclide axial tomography with correction for internal absorption. In: Raynaud C, Todd-Pokropek A, eds.

- Information processing in scintigraphy, proceedings of the IVth international conference (Orsay, 1975).* 1975:333-42.
9. Hsieh RC, Wee WG. On methods of three-dimensional reconstruction from a set of radioisotope scintigrams. *IEEE Trans Systems Man Cybernet* 1976;SMC-6:854.
 10. Budinger TF, Gullberg GT. Three-dimensional reconstruction in nuclear medicine by iterative least-squares and Fourier transform techniques. *IEEE Trans Nucl Sci* 1974;NS-21:2-20.
 11. Chang LT. A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1978;NS-25:638-43.
 12. Chang LT. Attenuation correction and incomplete projection in single photon emission computed tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* 1978;NS-26:2780-9.
 13. Tretiak OJ, Delaney P. The exponential convolution algorithm for emission computed axial tomography. In: Brill AB, Price RR, McClain WJ, Landay MW, eds. *Information processing in medical imaging*. Nashville: Biomedical Computing Technology Information Center, 1978:266-89.
 14. Tretiak O, Metz C. The exponential radon transform. *SIAMJ Appl Math* 1980;39:341-54.
 15. Gullberg GT. The attenuated radon transform: theory and application in medicine and biology [Dissertation]. Berkeley, California: University of California, 1979.
 16. Gullberg GT, Budinger TF. The use of filtering methods to compensate for constant attenuation in single-photon emission computed tomography. *IEEE Trans Biomed Eng* 1981;BME-28:142-57.
 17. Bellini S, Piacentini M, Caffrio C, Rocco F. Compensation of tissue absorption in emission tomography. *IEEE ASSP-27* 1979;3:213-18.
 18. Tanaka E, Murayama H. Properties of statistical noise in positron emission tomography. In: *Proceedings of international workshop on physics and engineering in medical imaging (Pacific Grove, 1982)*. *IEEE Comput Soc* 82CH1751-7, 1982:158-64.
 19. Shepp LA, Logan BF. Fourier reconstruction of a head section. *IEEE Trans Nucl Sci* 1974;NS-21:21-43.
 20. Tanaka E, Iinuma TA. Correction functions for optimizing the reconstructed image in transverse section scan. *Phys Med Biol* 1975;20:789-98.
 21. Tanaka E. Line-writing data acquisition and signal-to-noise ratio in time-of-flight positron emission tomography. In: *Workshop on time-of-flight tomography (St. Louis, 1982)*. *IEEE Comput Soc* 82CH1791-3, 1982:101-8.
 22. Isenberg JF, Simon W. Radionuclide axial tomography by half backprojection. *Phys Med Biol* 1978;23:154-8.
 23. Sorenson JA. Quantitative measurement of radioactivity *in vivo* by whole-body counting. In: Hine GJ, Sorenson JA, eds. *Instrumentation in nuclear medicine*, Vol. 2. New York: Academic Press, 1974:311-48.

TWIN BGO DETECTORS FOR HIGH RESOLUTION POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY

Hideo MURAYAMA, Eiichi TANAKA, Norimasa NOHARA, Takehiro TOMITANI
and Mikio YAMAMOTO

Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, Anagawa, Chiba-shi, 260 Japan

Tatsuro HAYASHI

Research Division, Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu, 435 Japan

Received 14 June 1983 and in revised form 1 November 1983

Twin BGO detectors and timing pulse shape discriminators for crystal identification have been developed for high spatial resolution positron emission tomography. Each detector consists of two BGO crystals and one single photomultiplier tube. The tube has a grid covering half the area of the photocathode window, and opposite to which stands one of the BGO crystals. The amplitude of the anode signals for the scintillation events in the grid side crystal is modulated by supplying negative pulses to the grid. Crystal identification is achieved by pulse shape discrimination for the detector signals.

The design criteria of the electronic system and the performance are described. With suitable pulse shape discrimination, the erroneous positioning due to statistical noise is negligible and the coincidence time resolution for annihilation photon pairs is about 5.8 ns fwhm.

1. Introduction

Positron emission computed tomography has become important as a potential technique for physiological studies in nuclear medicine [1]. The technique makes it feasible to measure tissue tracer concentrations non-invasively by coincident detection of annihilation photon pairs and image reconstruction procedures. With increasing interest in medical applications of this technique, a number of positron emission tomographs have been designed and constructed. Great efforts have been devoted to improving the detection efficiency of such devices, but the spatial resolution has been limited to a range of 5–10 mm fwhm (full width at half-maximum). Recent clinical applications, however, need higher spatial resolution with minimum loss in detection sensitivity.

A typical detector configuration for the devices is a single or multilayer array of scintillation detectors surrounding a patient [2]. In order to attain high spatial resolution and detection sensitivity with such a detector system, two requirements are essential: that a large number of small scintillators that are arranged on a ring around the patient are to have as high a packing ratio as possible, and that the scintillators are to have high stopping power for annihilation photons. Bismuth germanate (BGO: $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$) in the form of small rectangular crystals is most suitable as the scintillator because of its high gamma-ray stopping power [3,4].

However, its relatively low scintillation light yield [8–16% of NaI(Tl)], relatively long scintillation decay time (300 ns) and high refractive index ($n = 2.15$) require efficient optical coupling to the photomultiplier tubes (phototubes) in order to obtain good time resolution and reasonable energy resolution.

Several crystal–phototube coupling schemes were proposed for the detector units of the devices [5–9]. We already reported on the quad BGO detector composed of four BGO crystals and two phototubes, each of which is optically coupled to a set of inner and outer crystals [9]. The two inner crystals are optically coupled to each other, while each of the outer crystals is optically shielded from others. The scintillating crystal is identified by the relative pulse heights of the two coincident signals from the phototubes. The detector units work well in medium spatial resolution devices, but they are not suitable for the present purpose, in which each crystal is separated by septa to prevent multiple interactions of gamma-rays between the crystals.

Charpak [10] and Boutot and Pietri [11] described position sensitive phototubes, which can be coupled with two or more crystals. The phototube has sense wires or meshes located outside the tube or embedded in the glass of the tube to control photoelectron emission from the photocathode. It needs, however, short pulses of high positive potential at several decades of volts.

Recently, new position sensitive phototubes have

been developed (by Hamamatsu Photonics K.K.) and we have constructed twin BGO detectors [12]. Each detector consists of two BGO crystals and a phototube. The phototube has a grid covering half the area of the photocathode. Negative pulses of about -10 V are supplied to the grid in order to suppress released photoelectrons transferring from the photocathode to the first dynode. One of the crystals is coupled to the grid side of the photocathode so that the amplitude of the anode signals for scintillation events in this crystal alone is modulated. The crystal identification is achieved by recognizing pulse shape differences in the anode signals.

This detector was developed for high resolution positron emission tomographs having a spatial resolution of 3 mm fwhm or less. This paper presents the positioning property of the twin BGO detector, and its timing pulse shape discriminator, and the overall performance of this detector unit.

2. The principle of the twin BGO detector

The configuration of the twin BGO detector is shown in fig. 1. BGO crystals C1 and C2 are 4 mm wide (W), 10 mm high (H) and 20 mm long (L). Each BGO crystal is sandwiched between two lead or tungsten septa [1 mm wide (S), 10 mm high (H) and 15 mm long (T)]. The aligned BGO crystals with septa are optically coupled to a rectangular phototube having a cross section of 13 mm \times 13 mm (D \times D). Inside the tube, a small, thin mesh covers half the area of the photocathode window on the side where crystal C1 is located. The mesh serves as a control grid to quench the anode signals. The grid is placed in front of the photocathode at a distance that is short enough to be effective in quenching the anode signals only for crystal C1.

Fig. 2 shows the block diagram of the auxiliary electronics connected to the detector. In the quiescent state, the potential of the control grid is kept at $+5$ V. The anode signals are fed to a video amplifier. Amplified signals are sent to a fast discriminator set at about 50 keV. Trigger pulses from the fast discriminator are fed, via a delay circuit adjustable for the delay time, to a pulse generator, which provides negative pulses to the

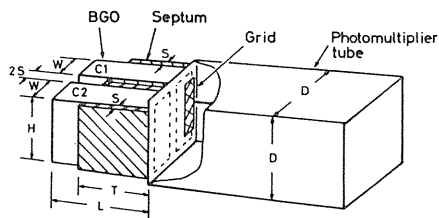


Fig. 1. Schematic drawing of the twin BGO detector.

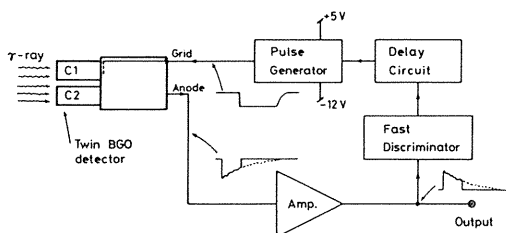


Fig. 2. Block diagram of the twin BGO detector and its auxiliary circuits.

control grid. For the periods of negative pulses, the control grid is set at -12 V. Since the transit time of the phototube (24 ns) is much shorter than the scintillation decay time of BGO crystals (300 ns), the periods of negative pulses provide the opportunity to carry out the modulation process in the duration of the scintillation.

Photographs of pulse waveforms shown in figs. 3a and b are unmodulated anode signals from crystals C1 and C2, respectively, obtained with the potential of the control grid kept constant at $+5$ V. Both figs. 3c and d show the potential variation at the control grid when the pulse generator provides negative pulses with a width of 400 ns. The potential falls to a low level at -12 V with a fall time of about 20 ns. The recovery time from low level to high level is elongated to prevent the occurrence of spurious scintillation signals. The anode signals suffer transient modulation from potential variations.

The waveforms of the anode signals coming from crystals C1 and C2 are shown in figs. 3e and f, respectively. Disregarding the induced pulses from the control grid, the signals from crystal C1 are approximated by a truncated single exponential function. On the other hand, the signals from C2 have nearly the same waveforms as the original scintillation pulses without any modulation.

3. Theoretical consideration of pulse shape discrimination

The distinct difference between the anode pulse waveforms from crystals C1 and C2 implies that the identification of the crystal may be achieved by measuring the pulse height at a suitable time during amplitude modulation. Due to the statistical behavior of the scintillation pulses, however, the pulses need to be appropriately shaped prior to discrimination.

We propose a simple pulse shaping, using a delay-line clipping circuit and an integrator, as shown in fig. 4. The clipping time is equal to the width of the truncated anode signals from crystal C1. This allows us to use a single pulse height discriminator for both the modulated and unmodulated signals because average peak heights of the shaped pulses are constant regardless of the pulse

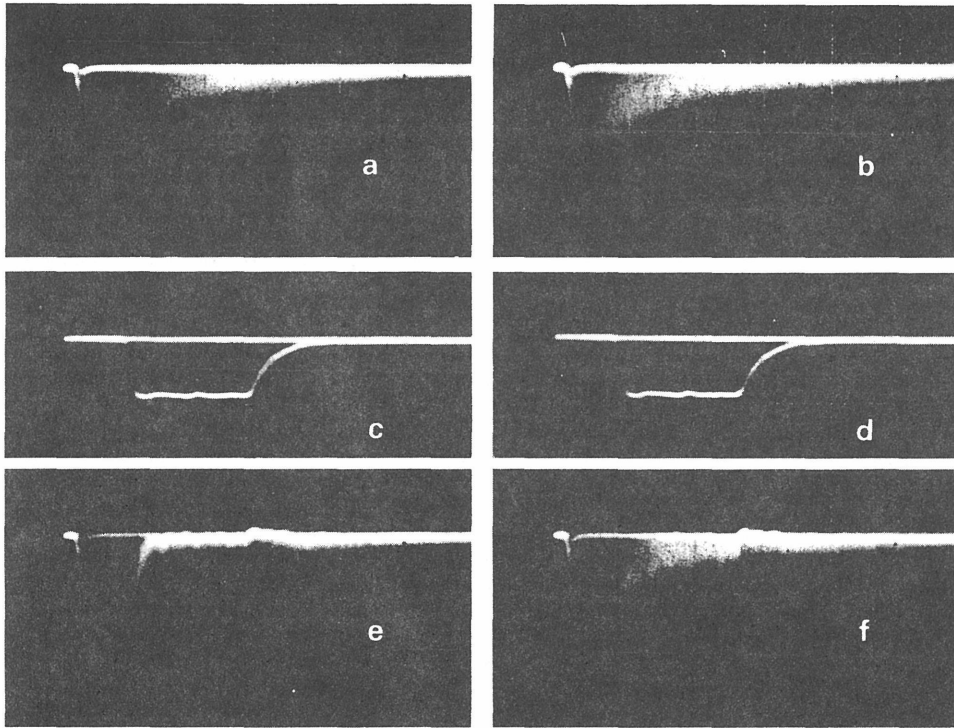


Fig. 3. Photographs of pulse waveforms: (a) and (b) are unmodulated anode signals due to scintillations in crystals C1 and C2, respectively when the potential of the control grid is kept at +5 V. (c) and (d) are negative pulses (−12 V) obtained by the pulse generator. (e) and (f) are anode signals due to scintillations in C1 and C2, respectively, with the negative pulses supplied at the control grid. The time scale is 200 ns/div.

shape difference. The pulse shape discrimination for these signals is achieved by measuring the amplitude of the shaped pulses at a time (measurement time) after the peaks. A good positioning performance of the detector is obtained by selecting an adequate measurement time of the pulse shape discrimination and a reasonable clipping time of the pulse shaping. The following discussion is devoted to obtaining the optimum conditions at which erroneous identification of the crystal is minimized.

The average pulse shape of the unmodulated anode

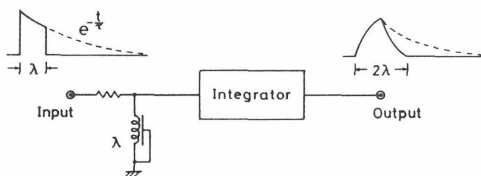


Fig. 4. Pulse shaping circuit composed of a short-circuited delay line and an integrator.

signals can be described in terms of the number of photoelectrons arriving at the first dynode of the phototube in unit time, as follows:

$$\bar{I}_1(t) = \frac{N}{\tau} e^{-t/\tau} U(t), \quad (1)$$

where τ is the decay time constant of scintillation (300 ns), N the total average number of photoelectrons arriving at the first dynode and $U(t)$ the step function. On the other hand, the average truncated pulse shape of the modulated signals is expressed by:

$$\bar{I}_2(t) = \frac{N}{\tau} e^{-t/\tau} [U(t) - U(t - \lambda)], \quad (2)$$

where λ is the width of the truncated signals.

When the anode signals are sent to the pulse shaping circuit (where the clipping time is λ), the output pulses have two mean waveforms $\bar{V}_1(t)$ and $\bar{V}_2(t)$ corresponding to $\bar{I}_1(t)$ and $\bar{I}_2(t)$, respectively, as follows:

$$\begin{aligned} \bar{V}_1(t) &= N(1 - e^{-t/\tau}), & \text{for } 0 \leq t < \lambda, \\ &= N(e^{\lambda/\tau} - 1) e^{-t/\tau}, & \text{for } \lambda \leq t \end{aligned} \quad (3)$$

and

$$\begin{aligned}\bar{V}_2(t) &= N(1 - e^{-t/\tau}), & \text{for } 0 \leq t < \lambda, \\ &= N e^{-\lambda/\tau} [e^{-(t-2\lambda)/\tau} - 1], & \text{for } \lambda \leq t < 2\lambda, \\ &= 0, & \text{for } 2\lambda \leq t\end{aligned}\quad (4)$$

The unipolar waveforms of $\bar{V}_1(t)$ and $\bar{V}_2(t)$ have the same value during the rising time, but different values after reaching peaks of $t = \lambda$.

The waveform of each pulse fluctuates statistically. Therefore, the shaped pulses have amplitude variances $\{\Delta V_i(t)\}^2$ ($i = 1, 2$) about the mean values $\bar{V}_i(t)$, that is:

$$\{\Delta V_i(t)\}^2 = \int_{-\infty}^{\infty} \bar{I}_i(x) [U(t-x) - U(t-\lambda-x)]^2 dx. \quad (5)$$

Amplitude variances cause errors in pulse shape discrimination. In order to evaluate the accuracy of pulse shape discrimination, Gatti et al. [13] introduced the discrimination factor $\delta S(t)$, defined by:

$$\delta S(t) = \frac{[\{\Delta V_1(t)\}^2 + \{\Delta V_2(t)\}^2]^{1/2}}{|\bar{V}_1(t) - \bar{V}_2(t)|}. \quad (6)$$

By substituting eqs. (3), (4) and (5) into eq. (6), we obtain:

$$\begin{aligned}\delta S(t) &= \frac{1}{\sqrt{N}} \frac{[2 e^{-(t-\lambda)/\tau} - e^{-t/\tau} - e^{-\lambda/\tau}]^{1/2}}{e^{-\lambda/\tau} [1 - e^{-(t-\lambda)/\tau}]}, \\ &\text{for } \lambda \leq t < 2\lambda, \\ &= \frac{1}{\sqrt{N}} [e^{-t/\tau} (e^{\lambda/\tau} - 1)]^{-1/2}, \\ &\text{for } 2\lambda \leq t.\end{aligned}\quad (7)$$

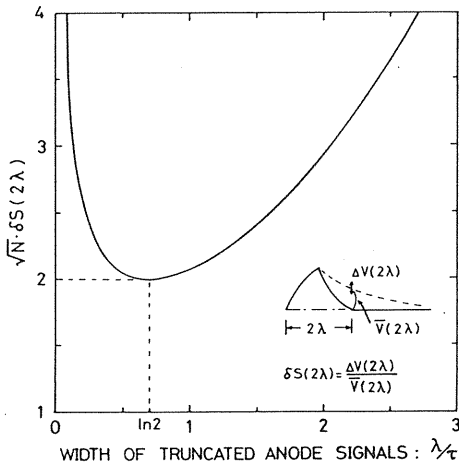


Fig. 5. Minimum discrimination factor as a function of the clipping time λ .

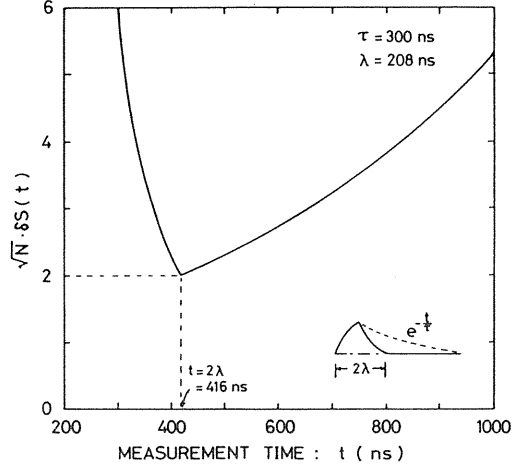


Fig. 6. Discrimination factor plotted as a function of the measurement time t under the condition of $\tau = 300$ ns and $\lambda = 208$ ns.

The discrimination factor is lowest when $t = 2\lambda$. This implies that the optimum measurement time is 2λ . The minimum discrimination factor is a function of the clipping time λ :

$$\delta S(2\lambda) = \frac{1}{\sqrt{N}} (e^{-\lambda/\tau} - e^{-2\lambda/\tau})^{-1/2}. \quad (8)$$

This function is plotted in fig. 5.

Another parameter to be optimized is the clipping time which can be selected to minimize the value of $\delta S(2\lambda)$. With a simple calculation the optimum clipping time λ_0 is given by:

$$\lambda_0 = (\ln 2)\tau \approx 0.693\tau. \quad (9)$$

By substituting eq. (9) into eq. (8), the optimum discrimination factor is given by:

$$\delta S_0 = 2/\sqrt{N}. \quad (10)$$

Since τ equals 300 ns in the present case, the optimum clipping time is approximately 208 ns from eq. (9). Fig. 6 shows the discrimination factor $\delta S(t)$ plotted as a function of measurement time t , with τ equalling 300 ns and λ equalling 208 ns. The optimum measurement time is 416 ns in this case.

4. The timing pulse shape discriminator

The block diagram in fig. 7 represents the design principles of the timing pulse shape discriminator for the twin BGO detector. The input detector signals are fed to two circuits. One is a leading-edge discriminator providing timing pulses which are obtained from the

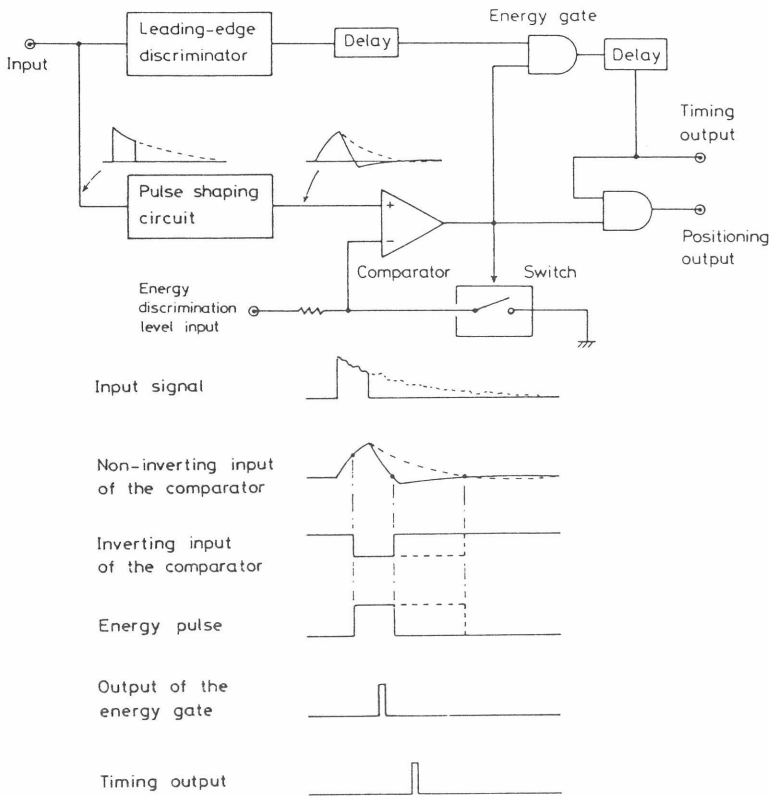
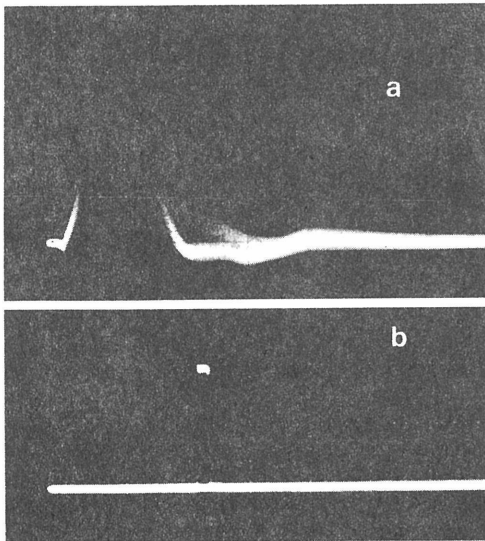


Fig. 7. Block diagram of the timing pulse shape discriminator for the twin BGO detector and the time chart of signal pulses.



first photoelectrons in the same manner as reported previously [14]. The other is a pulse shaping circuit based on the principle described in the previous section.

For practical purposes, however, the pulse shaping circuit is composed of an RC integrator (time constant 330 ns) and a delay-line clipping circuit (clipping time 200 ns) in the form of a non-matched cable with a suitably selected reflection coefficient. With these modifications, the shaped pulses have undershoots that make it possible to achieve pulse shape discrimination by measuring the zero-crossing time of the shaped pulses. This method is advantageous because the zero-crossing time is not dependent on the amplitude of the signals. The width of the truncated anode signals was adjusted to be 200 ns. The photograph in fig. 8a shows the

Fig. 8. Photographs of pulse waveforms: (a) output pulses from the pulse shaping circuit; (b) gating pulses to achieve the pulse shape discrimination at the optimum measurement time. The time scale is 200 ns/div.

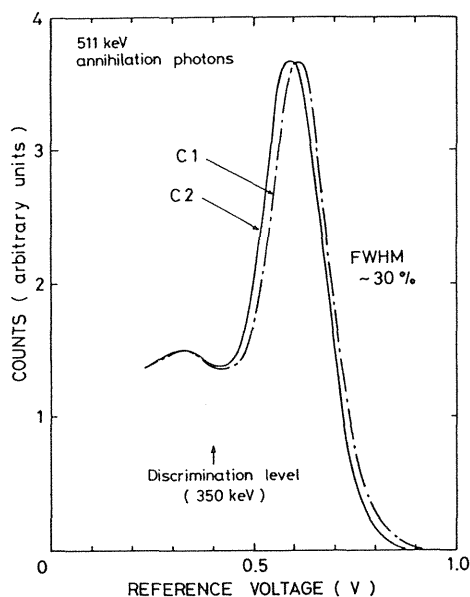


Fig. 9. Pulse-height spectra of the shaped pulses for the individual crystals. Each spectrum was derived by differentiating a corresponding integral spectrum which was obtained by counting the crystal-identification signals as a function of the energy discrimination level.

waveforms of shaped pulses, which are clearly classified into two groups. The shorter pulses correspond to scintillations in crystal C1, while the longer ones correspond to those in C2.

The shaped pulses are fed to a discriminator, which is made up of a comparator and a switch that controls the reference potential at the inverting input of the comparator. In the quiescent state, the reference potential is kept at the energy discrimination level because the switch is open. Once the shaped pulse is higher than the energy discrimination level, the comparator can generate an energy pulse which enables the corresponding timing pulse to pass through an energy gate. At the same time, the leading edge of the energy pulse closes the switch, and the reference potential is grounded. This implies that the comparator used as a pulse height discriminator is modified into a pulse shape discriminator.

The duration of the energy pulse terminates when the shaped pulse reaches the zero-crossing. The pulse shape difference can be determined by the expiration time of the energy pulse. Since the trailing edge of the energy pulse causes the switch to turn off, the reference potential of the comparator, at the same time, returns to the energy discrimination level. The fast recovery of the reference potential ensures reliable operation of the detection of zero-crossing time and high count rate performance.

In addition, the energy pulse is sent to another gate so that pulse shape discrimination can be achieved at the optimum measurement time by using an appropriate gating pulse. The gating pulse has a width of about 50 ns and is obtained by having the timing pulse pass through a suitable delay circuit, as shown in fig. 8b. If the energy pulse overlaps the gating pulse, the gate provides an output signal. This identifies a scintillation event in crystal C2. Such events in crystal C1 can be

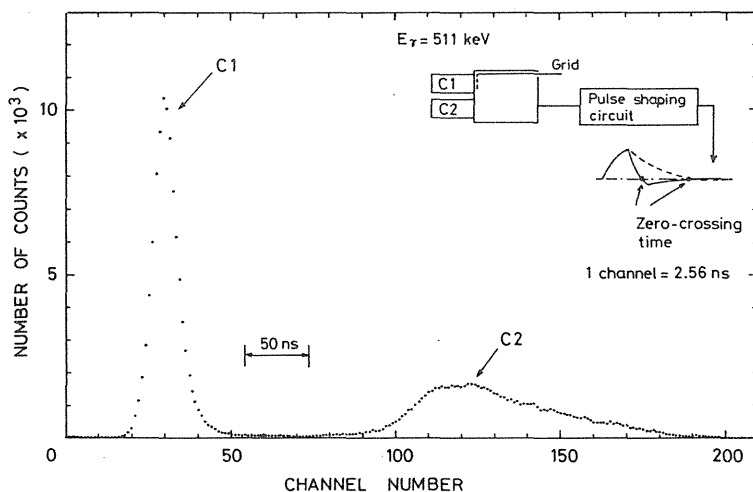


Fig. 10. Zero-crossing time spectrum for the shaped pulses observed in fig. 8a. The time scale in this figure provides the duration of the gating pulses observed in fig. 8b.

recognized because there is no output signal when strobed with the gating pulse.

5. Experimental results

We studied the performance of the twin BGO detector with the timing pulse shape discriminator for annihilation photons. In the present experiments, lead septa were used to separate the BGO crystals.

Fig. 9 shows the pulse-height spectra of the shaped pulses of the individual crystals. Each spectrum was derived by differentiating a corresponding integral spectrum which was obtained by counting the identification signals as a function of the energy discrimination level. The relatively poor energy resolution of about 30% fwhm is a result of the reduced fraction of charge integration in the circuit. Another experiment revealed that the energy resolution was about 25% fwhm when full charge integration was achieved. The slight difference in the two spectra is due to the difference in light yield between the two BGO crystals and the inhomogeneity of the photocathode of the phototube. This is negligible when the discrimination level is set at a point near the minima of the spectra. The following experimental data were obtained with the energy discrimination level set at 350 keV.

Fig. 10 shows a zero-crossing time spectrum for the shaped pulses observed in fig. 8a. The spectrum was derived by measuring the time interval between arrival

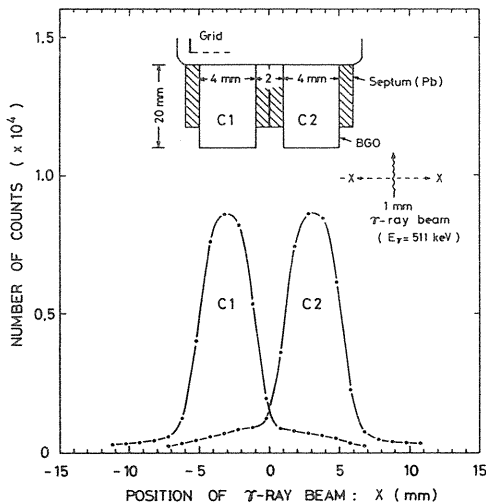


Fig. 11. Positioning responses of the twin BGO detector. The responses were obtained by moving a 1 mm collimated beam of annihilation photons impinging perpendicularly on the crystal face.

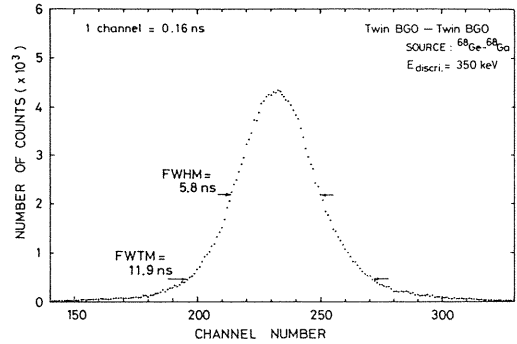


Fig. 12. Coincidence time spectrum for annihilation photon pairs obtained with the two twin BGO detectors.

of incoming radiation (which can be obtained from the output of the energy gate) and the trailing edge of the energy pulse. Sharp and broad peaks in the spectrum correspond to the scintillation events in crystals C1 and C2, respectively. The time scale in this figure provides the duration of the gating pulses which can be observed in fig. 8b.

Fig. 11 shows positioning responses of the twin BGO detector. The responses were obtained by moving a 1 mm collimated beam of annihilation photons impinging perpendicularly on the crystal face. Each curve corresponds to the response of each crystal. Both responses have a fwhm of 4 mm which is equal to the crystal width.

Fig. 12 shows a coincidence time spectrum for annihilation photon pairs obtained with the two twin BGO detectors. The time resolution was 5.8 ns fwhm and 11.9 ns full width at tenth-maximum (fwtm).

6. Discussion and conclusion

The response curves in fig. 11 display a reasonable positioning property except that the tail of each peak overlaps another peak. These tails are mainly due to scattered photons from the collimator. This is supported by the experimental results of the zero-crossing time spectrum in fig. 10, where the distinct separation of the two peaks can be observed. The time spectrum suggests that the identification error of the scintillating crystal is negligible and reliable pulse shape discrimination is achieved with the appropriate measurement time. From the experimental results, it is concluded that the twin BGO detector is a potential detector that can accomplish high spatial resolution of less than 3 mm in positron emission tomography.

In the previous report [14], it was shown that the approximate BGO-BGO coincidence time resolution

ΔT (ns) fwhm for annihilation photon pairs is given by:

$$\Delta T = 780/N, \quad (11)$$

where N is the total average number of photoelectrons per scintillation. Since ΔT equals 5.8 ns from the time spectrum in fig. 12, we have:

$$N = 130. \quad (12)$$

By using eq. (12) in eq. (10), the discrimination factor at the optimum condition is given by:

$$\delta S_0 = 0.17. \quad (13)$$

In general the accuracy of the separation of the scintillation events by the difference in pulse shape becomes less than 99% if the discrimination factor is greater than about 0.35 [15]. The twin BGO detector assures a good positioning performance at an estimated value of $\delta S_0 = 0.17$. Eq. (10) gives $N = 33$ under the condition of $\delta S_0 = 0.35$. This implies that the twin BGO detector can be used for detection of radiation having about 150 keV or more.

The concept of this detector is also applicable to other slow scintillators such as NaI(Tl), CsI(Na), BaF₂, etc., where the scintillation decay times are several times longer than the transit time of the phototube.

This work was supported in part by a grant from the Ministry of Education, Japan. We gratefully acknowledge Drs. T. Yamasaki, T.A. Iinuma and Y. Tateno for their kind support of this work. We wish to express appreciation to Messrs. K. Koike and T. Watanabe of

Hamamatsu Photonics for their contribution in developing the phototube with a control grid.

References

- [1] P.J. Ell and B.L. Holman (eds.), Emission computed tomography (Oxford University Press, Oxford, 1982).
- [2] S.E. Derenzo, J. Nucl. Med. 16 (1975) 1166.
- [3] Z.H. Cho and M.R. Farukhi, J. Nucl. Med. 18 (1977) 840.
- [4] S.E. Derenzo, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-28 (1981) 131.
- [5] C. Burnham, J. Bradshaw, D. Kaufman, D. Chesler and G.L. Brownell, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-28 (1981) 109.
- [6] A.R. Ricci, E.J. Hoffman, M.E. Phelps, S.C. Huang, D. Plummer and R. Carson, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-29 (1982) 452.
- [7] S.E. Derenzo, T.F. Budinger and T. Vuletich, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-30 (1983) 665.
- [8] H. Uchida, Y. Yamashita, T. Yamashita and T. Hayashi, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-30 (1983) 451.
- [9] H. Murayama, N. Nohara, E. Tanaka and T. Hayashi, Nucl. Instr. and Meth. 192 (1982) 501.
- [10] G. Charpak, Nucl. Instr. and Meth. 51 (1967) 125.
- [11] J.P. Boutot and G. Pietri, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-19(3) (1972) 101.
- [12] H. Murayama, E. Tanaka, N. Nohara, T. Tomitani, M. Yamamoto and T. Hayashi, Med. Imag. Tech. (Tokyo) 1S (1983) 76.
- [13] E. Gatti, C. Cottini, S. Donati, V. Svelto and F. Vaghi, En. Nucl. 17 (1970) 34.
- [14] H. Murayama, Nucl. Instr. and Meth. 177 (1980) 433.
- [15] J.M. Adams and G. White, Nucl. Instr. and Meth. 156 (1978) 459.

EFFECT OF THE SOFTWARE COINCIDENCE TIMING WINDOW
IN TIME-OF-FLIGHT ASSISTED POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY

M. Yamamoto*, D.C. Ficke, M.M. Ter-Pogossian

The Edward Mallinckrodt Institute of Radiology
Washington University School of Medicine
510 South Kingshighway
St. Louis, MO 63110, USA*National Institute of Radiological Sciences
4-9-1 Chiba 260, JapanSummary

The effect of the software coincidence timing window (SCW) has been studied and demonstrated experimentally using Super PETT I, a time-of-flight (TOF) assisted positron emission tomograph. This method utilizes the TOF information to eliminate unwanted random and scattered coincidence events outside of a region of interest. The effect is substantial for high count rate studies, and can dramatically improve the noise contribution from measured attenuation factors. The effective coincidence window is reduced to 3.3 nsec for reconstructions of the field of view, and reduced to only 2 nsec for measurement of the attenuation factors.

Introduction

A time-of-flight assisted positron emission tomograph, Super PETT I, has been recently developed at our Institution¹⁻³ and is currently being used for phantom and human studies. Similar types of devices are also in development elsewhere.^{4,5} Super PETT I provides the time-of-flight (TOF) information regarding the annihilation of positrons between detector pairs. The TOF information can reduce the variance of the statistical noise in images related to emission data by a factor of 5 to 8 for a practical range of activity levels.

This report demonstrates the experimental effects of the software coincidence timing window (SCW) as

recently proposed.² The effect yields further merit to the incorporation of TOF information, especially when applied to the measurement of attenuation correction factors.

Utilization of TOF Information

TOF information provides positional information regarding the distribution of positron emitters between detectors along the TOF axis. For example, the full width at half maximum (FWHM) response along the TOF axis due to a point source of positron-emitting activity is 7.5 cm (500 psec) for the Super PETT I system. The detectors are cesium fluoride with a 25 mm diameter and 45 mm length.

Utilization of the TOF information as additional information in the image reconstruction process from emission scan data improves the image quality. A cylindrical uniform 35 cm diameter phantom was measured at three activity levels, with data being recorded in the list mode. At each activity level, images were reconstructed both in a conventional fashion, and with the addition of the TOF information. Calculated attenuation correction factors were used in all reconstruction processes, and all images were reconstructed to the same spatial resolution. The ratio of the statistical noise variances, the TOF gain, as measured at the center of the images is 3.4 at 0.12 $\mu\text{Ci/cc}$, 6.2 at 0.70 $\mu\text{Ci/cc}$, and 8.3 at 1.45 $\mu\text{Ci/cc}$. This activity dependence of the TOF gain is a result of the dependence of the ratio of random coincidence events to true coincidence events, since

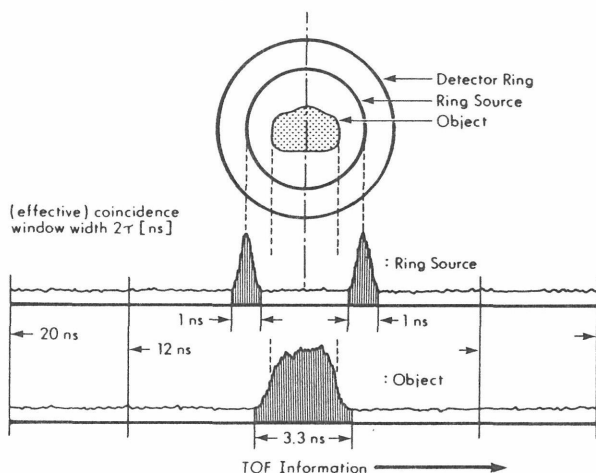


Figure 1. Illustration of the software coincidence timing window (SCW) as applied to Super PETT I which operates with a 12 nsec window in the non-TOF mode. Diameters of the detector ring, ring source, and field of view are 90, 60, and 45 cm respectively.

random events are proportional to the second power of the activity and proportional to the coincidence window. Super PETT I has a coincidence window width of 12 nsec when reconstructing images in the conventional fashion, but the effective coincidence window width when utilizing TOF information is 3.3 nsec.

Utilization of TOF information in measuring attenuation correction factors yields further improvement of image quality. Super PETT I uses a rotating ring source to obtain factors used for proper correction of gamma-ray attenuation. High counting rates are required for this measurement in order to achieve good statistics while limiting the scan time to less than 5 minutes. This, however, can lead to deleterious effects due to high random coincidence events and low true coincidence events for large objects. With the present ring activity, a 35 cm diameter water filled phantom yields projections with a random to true ratio of about 1.0 at the center and about 0.25 at the edge where no attenuation occurs. The random events have been affected by a 12 nsec coincidence time window in this case.

The variance observed in these projections is at least (true events + random events) after a subtractive correction for the random events is applied. Thus, very small and occasionally nonpositive values exist on the attenuation correction projections as seen in Figure 2. This of course leads to artifact production in images utilizing these corrections.

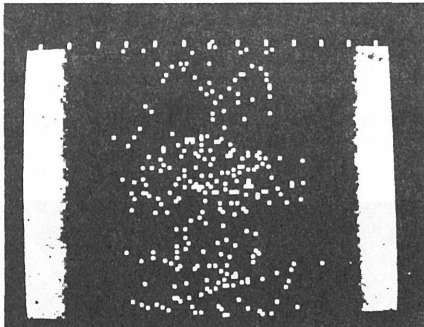


Figure 2. Two dimensional array of attenuation correction data after random subtraction. Columns are distance and rows are angle. The extreme left and right columns indicate the unattenuated ring source while the depressed center columns are the result of attenuation from a 35 cm water filled phantom. The bright random points in the depressed region indicate nonpositive values.

On the other hand, use of a software coincidence timing window (SCW) can significantly improve this situation by utilization of the TOF information to eliminate random coincidence events as illustrated in Figure 1. One angle of a three dimensional array (TOF, Distance, Angle) obtained from a ring source measurement is shown in Figure 3. The signal is concentrated in the curved bright strips, while only noise occupies the remaining array elements. This random event noise can be easily rejected by applying windows along the TOF axis. A new two dimensional array is then obtained by integration along the TOF axis and appropriate subtraction of the random component remaining in the windows. An effective 2

nsec coincidence window is realized in this instance, thereby reducing the random event component to 0.17 of that obtained in the conventional method described above. The variance of the attenuation corrections has now been reduced to (true events + 0.17 x random events) as a result of random elimination and subtraction.

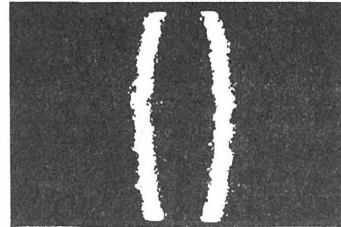


Figure 3. One angle of a three dimensional array of ring source measurements. Columns are TOF (12 mm/bin) and rows are distance (3.5 mm/bin).

Effect of the SCW Method

The application of a software coincidence timing window has been shown to improve the noise variance in reconstructed images as a result of random coincidence reduction in both emission data and attenuation correction data. The ability to reduce the noise variance in the attenuation correction to 0.60 of that obtained using non-TOF processing is demonstrated in Figure 4 which shows the profiles of the corrections for a 35 cm phantom. Figure 5 shows the effect to the final image which is due only to noise variance reduction in the attenuation correction measurement. The cumulative effects of TOF processing of the emission data and SCW processing of the attenuation correction data can be observed in Figure 6. It can be seen that the effects can be substantial even for a small high contrast activity distribution as encountered in imaging blood volume in the human head.

Acknowledgement

This work has been supported in part by NIH grants HL13851 and HL25944.

References

- [1] M.M. Ter-Pogossian, D.C. Ficke, M. Yamamoto, and J.T. Hood, "Design characteristics and preliminary testing of Super PETT I, a positron emission tomograph utilizing photon time-of-flight information (TOF PET)," *Proceedings of IEEE Int. Workshop on TOF Emission Tomography*, St. Louis, 1982, in press.
- [2] M. Yamamoto, G.R. Hoffman, D.C. Ficke, and M.M. Ter-Pogossian, "Imaging Algorithm and image quality in time-of-flight assisted positron computed tomography: Super PETT I," *Proceedings of IEEE Int. Workshop on TOF Emission Tomography*, St. Louis, 1982, in press.
- [3] D.C. Ficke, D.E. Beecher, G.J. Blaine, R.E. Hitchens, T.J. Holmes, M.M. Ter-Pogossian, and M. Yamamoto, "TOF acquisition: System design and experimental results," *Proceedings of IEEE Int. Workshop on TOF Emission Tomography*, St. Louis, 1982, in press.
- [4] R. Gariod, R. Allemand, E. Cormoreche, M. Laval, and M. Moszynski, "The 'LETI' positron tomograph architecture and time of flight improvements," *Proceedings of IEEE Int. Workshop on TOF Emission Tomography*, St. Louis, 1982, in press.
- [5] N.A. Mullani, W.H. Wong, R.K. Hartz, K. Yerian, E.A. Philippe, and K.L. Gould, "Design of TOFPET:

A high resolution time-of-flight positron camera," *Proceedings of IEEE Int. Workshop on TOF Emission Tomography*, St. Louis, 1982, in press.

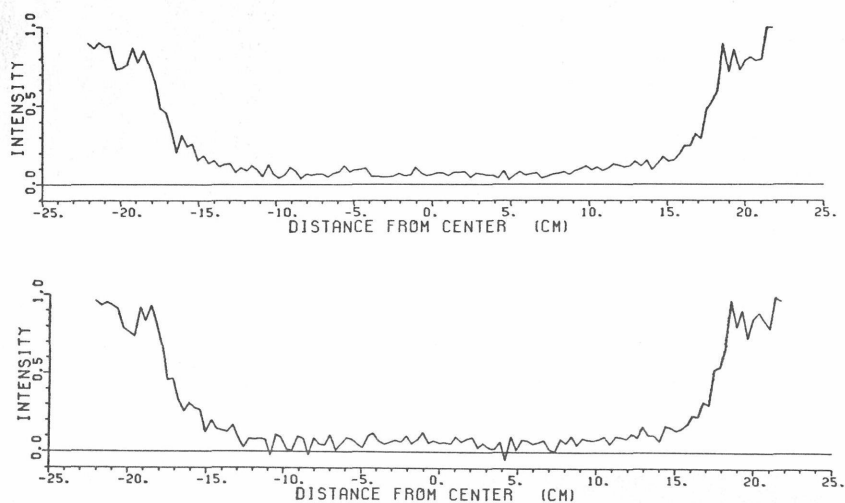


Figure 4. Profiles of attenuation correction data for one projection. The top profile uses SCW correction while the bottom profile uses conventional random correction.

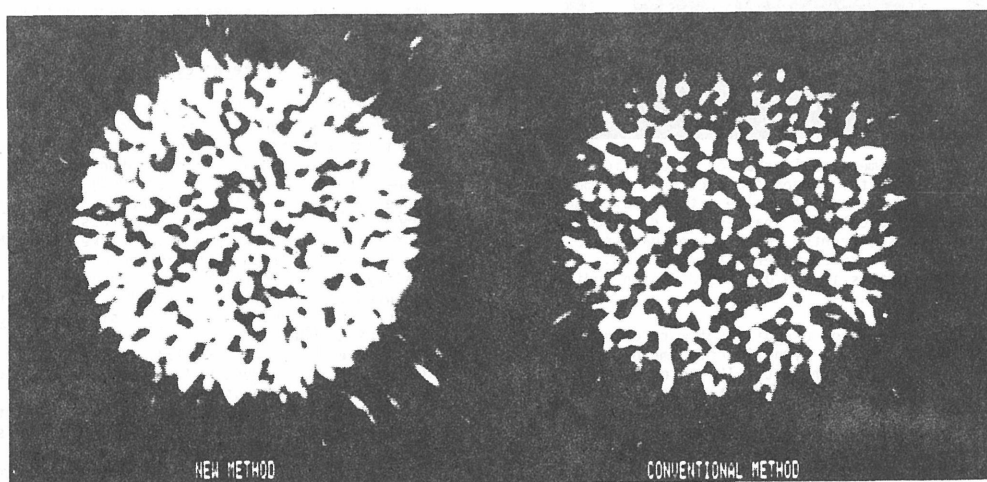


Figure 5. Reconstructed images of a 35 cm uniform phantom. Both images are produced by conventional techniques using emission data. However the left image uses SCW applied to the attenuation correction data, while the right image does not use TOF information for correction.

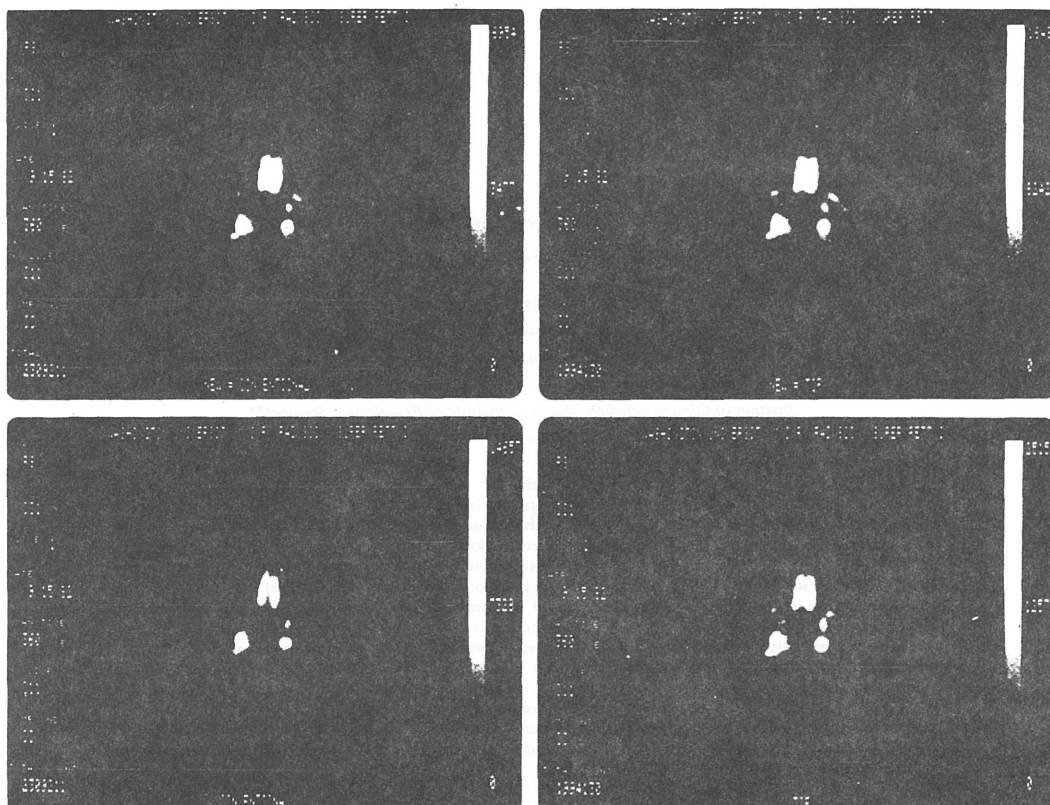


Figure 6. Reconstruction of blood volume in the human head. The cumulative effects of TOF processing of the emission data and SCW applied to the attenuation correction data are illustrated in the top right image.

ポジトロンCTの基礎と臨床(II)

高島 常夫 田町 誓一* 穴戸 文男
山浦 晶** 館野 文男**

Positron Computed Tomography (II) - Basic Aspects and Clinical Application -

Tsuneeo Takashima, Seiichi Tamachi*, Fumio Shishido**,
Akira Yamaura* and Yukio Tateno**

*Division of Neurosurgery, Chiba Cancer Center Hospital, Chiba,
Department of Neurosurgery, Chiba University*, Chiba, and
Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences**,
Chiba, Japan*

Summary: The clinical application of PCT imaging for neurosurgically ill patients is presented. Patients were divided into three categories of disease as cerebrovascular diseases, brain tumors, and epilepsy; the major cerebrovascular diseases were ischemic and were subdivided into cerebral infarctions, TIA, moyamoya disease, cerebral arteriovenous malformations, and vascular reconstruction.

The PCT images of cerebral infarctions were quite different in either the acute stage or the chronic stage. Acute infarction sometimes showed a dissociation of the blood flow and metabolism, as the lowered glucose metabolism in the infarcted area was shown in spite of the increased blood flow in the same area. Chronic cases showed a decrease in both the blood flow and the glucose metabolism. In small infarctions, the area of the lowered glucose metabolism seemed the true infarcted area. However, a broad area of decreased blood flow was noted, and the lowered perfusion might be one cause of the infarction. The case of TIA showed a mild decrease in the blood flow in the area corresponding to the neurological symptoms. In moyamoya disease, cases which had no neurological deficit showed quite a normal perfusion pattern, but cases which had neurological deficits showed a decreased perfusion in the corresponding area. PCT imaging was quite useful in assessing the vascular reconstruction and in determining what surgery was indicated. In cerebral AVM, an increased blood volume and a decreased perfusion were noted.

In the meningiomas, increases in both the blood flow and the blood volume were noted, and the glioblastoma multiforme showed an increased blood flow as well. In the epilepsy cases, the epileptic focus was better visualized by the glucose imaging than by the blood-flow imaging. PCT imaging is thus a superb device for evaluating the local cerebral circulation and local cerebral metabolism, and will be an essential part of any examination of neurological disorders in the future.

Key words : Positron computed tomography, Cerebrovascular disease, Brain tumor, Epilepsy
使用機種 : POSITOLICA-I, POSITOLICA-II

臨床応用

A. 検査手法

被験者のセッティングはX線CTと同様であり、背臥位にて断層面がorbit-meatal line (OM-line) と平行になるように頭部を固定する。放射性医薬品を投与する前に、PCT装置本体に組み込まれている外部線源 (^{68}Ge - ^{68}Ga) により、検出器補正のための blank data、および身体組織による吸収

補正のための transmission data を収集する。blank data は被験者なしで施行するので、検査前にあらかじめ行ってもよいし、検査終了後に施行してもよい⁹⁾。

それぞれの断層面に応じた transmission data を収集した後に、放射性医薬品 ($^{13}\text{NH}_3$, ^{11}CO , ^{18}F -FDG, C^{15}O_2 , $^{15}\text{O}_2$ など) を投与する。投与方法は前稿で述べたように、 $^{13}\text{NH}_3$, ^{18}F -FDG は経静脈的に、 ^{11}CO , C^{15}O_2 , $^{15}\text{O}_2$ はガスであるので、吸入法によって投与している。 ^{11}CO ガスは一回吸入法 (吸入後20~30秒間、息を止めてもらう) にて投与している

千葉県がんセンター 脳神経外科【連絡先: 〒280 千葉県千葉市仁戸名町 666-2】* 千葉大学 脳神経外科, ** 放射線医学総合研究所 臨床研究部

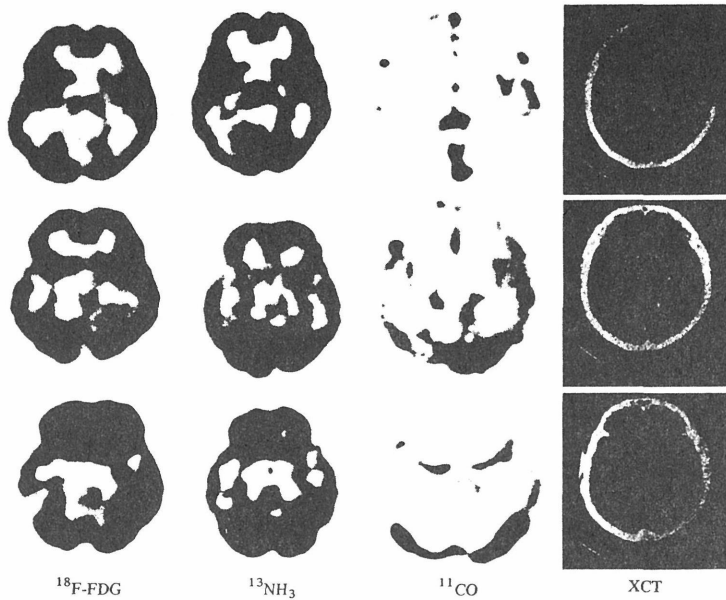


Fig. 1 Volunteer case.

が、 $C^{15}O_2$ 、 $^{15}O_2$ はJonesらの方法と同様に持続吸入法によって投与している。

emmission dataの収集開始は、 $^{13}NH_3$ は投与後1～3分より、 ^{11}CO は吸入後5分より、 ^{18}F -FDGは血中からのクリアランスのための時間が必要であるので投与後30～40分より、 $C^{15}O_2$ ・ $^{15}O_2$ は動的平衡状態に達するまでの時間を10分間としているので吸入後10分より、としている。

スライス厚はPOSITOLOGICA-Iは2cmであるが、全身用多断層装置のPOSITOLOGICA-IIは1.8cmである。POSITOLOGICA-Iでは1cmの、POSITOLOGICA-IIでは6～9mmのオーバーラップをスライス間でさせて撮影している。

B. 臨床例

1) 正常例 (Fig.1)

前稿でも正常例を紹介したが、1スライスずつであったので、三次元的表示の意味もあり、あらためて紹介する。イメージはすべて上からみている。

神経症状や精神症状を何ら呈していない健康な volunteer 例で、63歳、男性である。 $^{13}NH_3$ による血流イメージでは、大脳皮質、大脳基底核、視床、脳幹、小脳に集積が著明であった。これらの部位で血流が豊富であることは、Sokoloffらの動物データやPhelpsらの臨床データとよく対応していた。また、内包により、大脳基底核で尾状核頭部と被殻が分離で

き、特に内包後脚によつての被殻と視床の分離は非常に明瞭であった。

^{18}F -FDGによる糖代謝イメージも $^{13}NH_3$ による血流イメージと非常によく似ており、高集積部位は大脳皮質、大脳基底核、視床、脳幹、小脳などであった。Sokoloffらの動物データでも示されているように、生理的条件下では血流と糖代謝の間に密接な関連が認められた。

^{11}CO ガスによる血液量イメージでは、血液がpoolされている状態が表現されている。高集積部位は存在する血液の量が多い部位を示しており、各種静脈洞・シルビウス裂周囲、主要な動・静脈に一致していた。

2) 脳血管障害

脳血管障害例の中心は虚血性脳血管障害であり、施行例の大部分を占めているが、他に脳動静脈奇形(AVM)やモヤモヤ病などにも施行している¹¹⁾。

1) 脳梗塞

脳梗塞による局所の脳血流・代謝の変化は、発症時の側副血行路の状態や再開通の有無、および急性期か慢性期かで異なってくる。また、梗塞巣の大小によっても(病因による違いも一因で)異なってくる。自験例を、脳梗塞の急性期・慢性期、小梗塞にわけて代表的症例を紹介する。

急性期: 脳梗塞急性期にみられる代表的所見(全例にみられる所見ではないが)は、luxury perfusion syndromeである¹¹⁾。

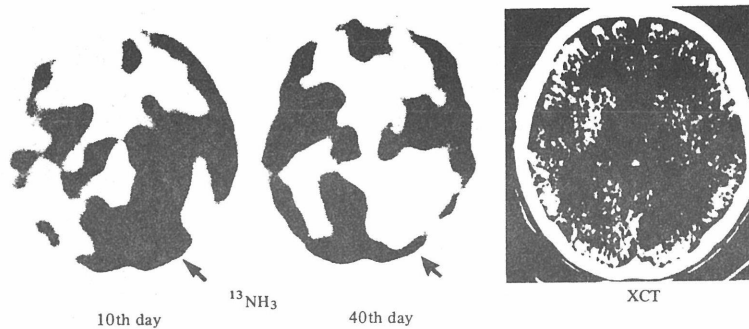


Fig. 2 Case 1: Rt. PCA obstruction.

reactive ないしは focal hyperemia とも呼ばれているが、梗塞部位で血流が増加している状態である。しかし、血流増加にもかかわらず、糖代謝は逆に低下している状態である。また、血流イメージを詳細にみると、境界領域 (watershed ないしは boundary zone) 一血管系の支配領域と支配領域との間の境界領域一でも血流が低下しており、watershed ischemia や watershed infarction が認められた。

慢性期：慢性期になり陳旧性となった梗塞巣では、症例 2 の左側の梗塞巣でもみられるように、血流・糖代謝とも低下し、時には集積欠損像として表現されることもある。このような部位は、X 線 CT の低吸収域と一致しているか、それ以上の範囲の広がりを持っている。

小梗塞：小範囲の低吸収域として X 線 CT で表現されているような小梗塞であっても、PCT イメージングを施行してみると、血流障害部位はより広い範囲にわたっていることがわかった。血流の変化と比較して、糖代謝の低下部位はより局限しており、糖代謝低下部位が梗塞巣を表現しているようであった。両者のイメージを比較、検討すると、慢性的な低血流領域があり (糖代謝は正常であるような)、さらに何らかの血流低下をもたらす因子が加わると梗塞になるのではないかと思われた。

ii) 一過性脳虚血発作

全症例とも PCT イメージングを施行したときには神経症状は消失していた。PCT イメージングでは、脳梗塞にみられるような激しい変化はみられなかったが、軽度の血流低下が症状に応じた部位にみられた症例もあった。

Baron らは、一過性脳虚血発作を繰り返している症例で、 $C^{15}O_2 \cdot ^{15}O_2$ による局所脳血流・酸素代謝の検索により、血流は低下しているが酸素抽出率 (oxygen extraction fraction) は増加している状態を misery-perfusion syndrome と名付けている¹⁾。

iii) モヤモヤ病

$^{13}NH_3 \cdot ^{11}CO$ イメージングを施行したが、安静、閉眼の状態で行っており、深呼吸などの負荷試験や autoregulation の検索などは施行していない。小児例、成人例を問わず、神経症状を呈していた症例では、症状に応じた部位の血流が低下していた。その範囲は、X 線 CT の低吸収域と一致もしくはそれ以上に広がっていた。神経症状を有していない症例では血流パターンに異常は認められなかった。血液量イメージングは血流イメージングと比較して、それほどの有用性はみられなかった¹²⁾。

iv) 血行再建術

虚血性脳血管障害の外科的治療法として、各種の血行再建術 (EC-IC bypass, encephalomyo-synangiosis など) が施行されてきている。しかしながら、効果の評価および手術の適応を決定するにあたっての有効な手段 (方法論) を今までは持っていなかったといえよう。

障害された神経機能は血流の変化よりも、代謝の変化の方がより密接に関連している。血行再建術によつての血流改善が、低下している代謝の回復をもたらすかどうか問題となってくる。実際に、EC-IC bypass を施行して血流の改善をみたが、糖代謝は改善しなかった症例を経験している。

適応の決定に際しても、何らかの方法で血流を増加させて代謝の変動を検索するなどの方法が必要となってくるであろう。また、Baron らのように、 $C^{15}O_2 \cdot ^{15}O_2$ イメージングにより、oxygen extraction fraction が低下していなければ、いいかえると misery-perfusion syndrome の場合には、血行再建術の適応とする方法もある¹⁾。

v) 脳動静脈奇形

血流イメージングと血液量イメージングとを施行しているが、AVM に一致して血液量が著明に増加していたが、同部位での血流は低下していた。この血流低下は AVM の space occupying lesion としての性格も一因していると思われた。AVM 内部には大量の血液が存在しているが、周囲脳組織の

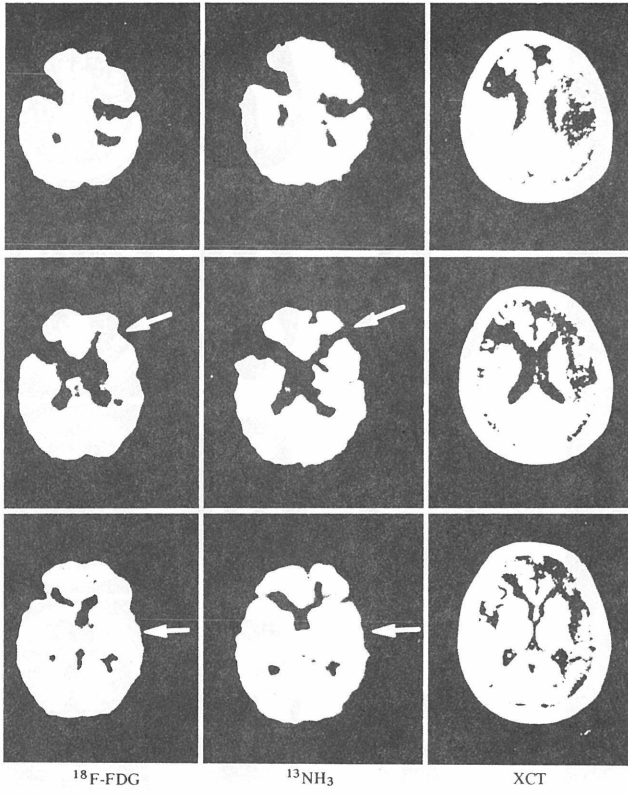


Fig. 3 Case 2: Blt. infarction.

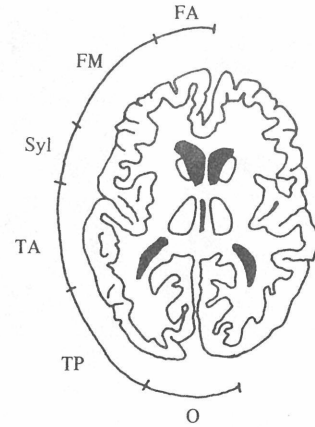


Fig. 4 Dividing system of the cerebral cortex depending on the arterial supply.

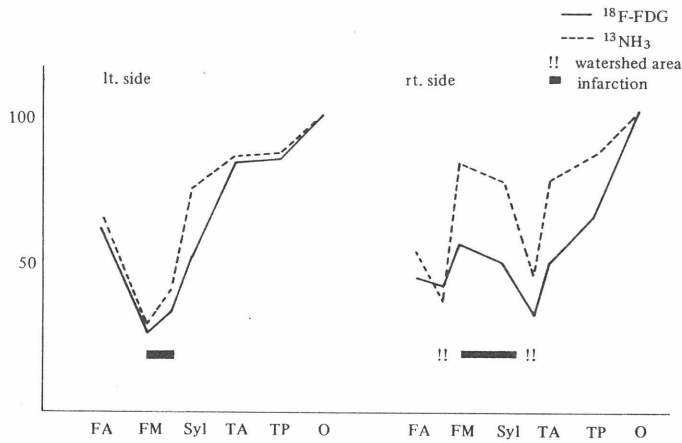


Fig. 5 Profiles of the accumulation of $^{18}\text{F-FDG}$ and $^{13}\text{NH}_3$ of Case 2.

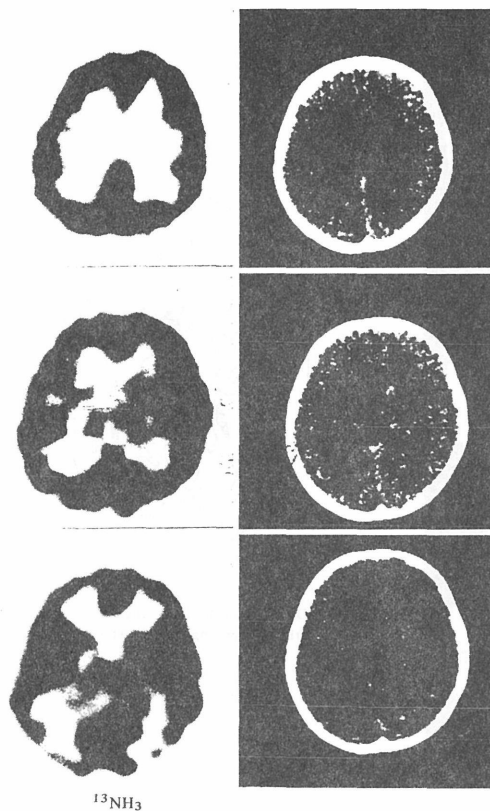


Fig. 6 Case 3: Lt. capsular infarction.

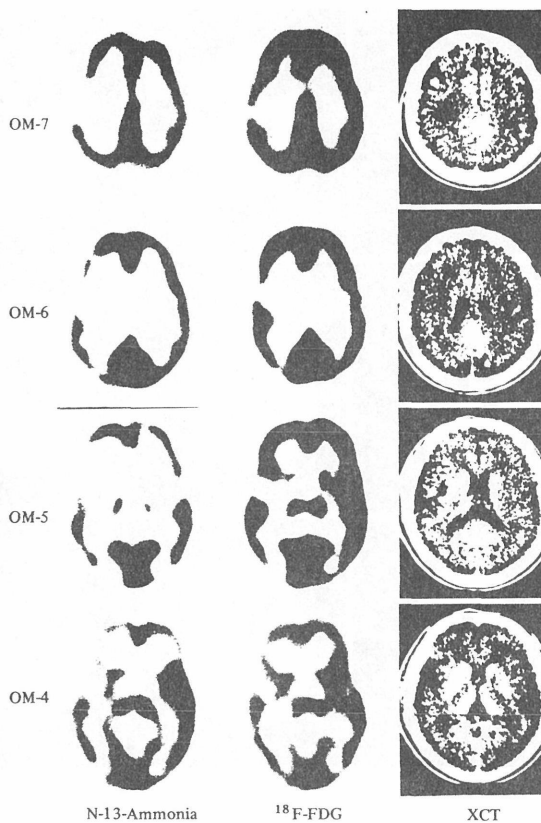


Fig. 7 Case 4: Lt. cerebral infarction.

灌流には寄与しておらず、逆に周囲より血流を steal しているような印象であった。

3) 脳腫瘍

PCTの脳腫瘍への応用は、現在のところ、二方面に大別できる。腫瘍本体および周囲脳組織の血流・エネルギー代謝の検索に供する場合と、各種の標識されたアミノ酸を用いての腫瘍のアミノ酸代謝の検索や腫瘍イメージングの手段とする場合とである^{3) 4) 8)}。

Di Chiroらは¹⁸F-FDGによるPCTイメージングをグリオーマ例に施行し、Kernohanによる組織型(悪性度)の分類と¹⁸F-FDGの集積率とが比例しており、悪性度の高いグリオーマほど¹⁸F-FDGの集積が高かったと報告している²⁾。また、Itoらにより各種の脳腫瘍に $C^{15}O_2$ ・ O_2^{15} によるPCTイメージングを施行し、酸素消費と血流との間にrelative uncouplingが存在していることが示されている^{5) 6)}。

血流・代謝の測定をPCTによって行う場合の欠点として

は、病的状態—脳腫瘍でも脳血管障害でも—では、分配傾数やlumped constantなどのパラメーターが当然ながら正常脳と異なっているはずであるが、その補正ができないことと、脳腫瘍で大小のcystや壊死組織が含まれているときには、vialな腫瘍組織の血流・代謝は低くなってしまうことである。

標識されたアミノ酸による脳腫瘍イメージングは、Hübnerらによって報告されており、良好な成績をあげている^{3) 4)}。しかし、アミノ酸の集積がアミノ酸代謝の亢進を反映しているのか、脳血液関門(B. B. B.)の破綻を示しているのみであるのかは、まだ不明である。

4) てんかん

てんかん、およびてんかん発作のもたらす脳循環・代謝への影響については、古くよりなされているが、局所の情報をもたらず臨床検査法がPCT出現まではなかったといえる。PCTによる検索も、我々の報告およびKuhlらの報告などが散見される程度である。発作時にはてんかん焦点に一致して、



N-13-Ammonia

C-11-Carbonmonoxide

Fig. 8 Case 5: RIND, rt. hemiparesis.

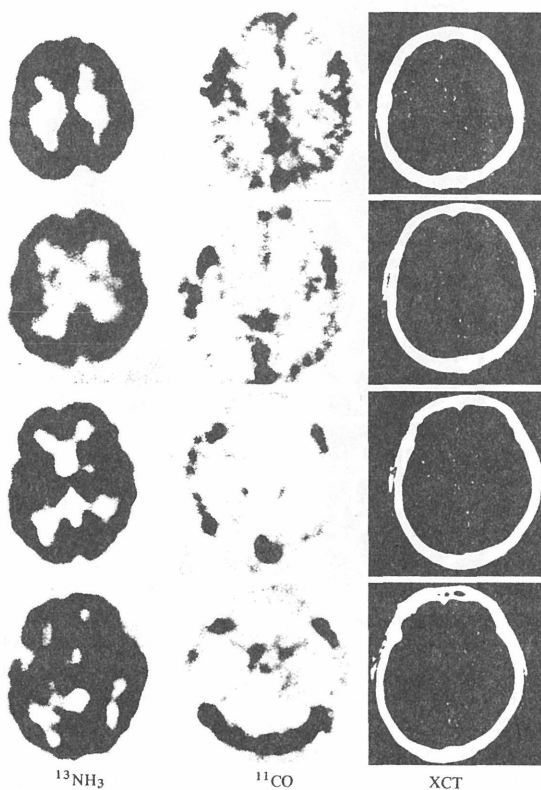


Fig. 9 Case 6: TIA, lt. hemiparesis.

 $^{13}\text{NH}_3$ ^{11}CO

XCT

血流も代謝も亢進するが、特に代謝（糖代謝）の方がより著しい。また、interictalでは逆に血流・代謝とも低下していた¹⁰⁾。

C. 症 例

症例 1：脳梗塞（右後大脳動脈閉塞症）（Fig. 2）

49歳，男性で，第1回目のPCTイメージングの10日前に後頭部痛で発症した。このとき，一過性の視力消失もおこっ

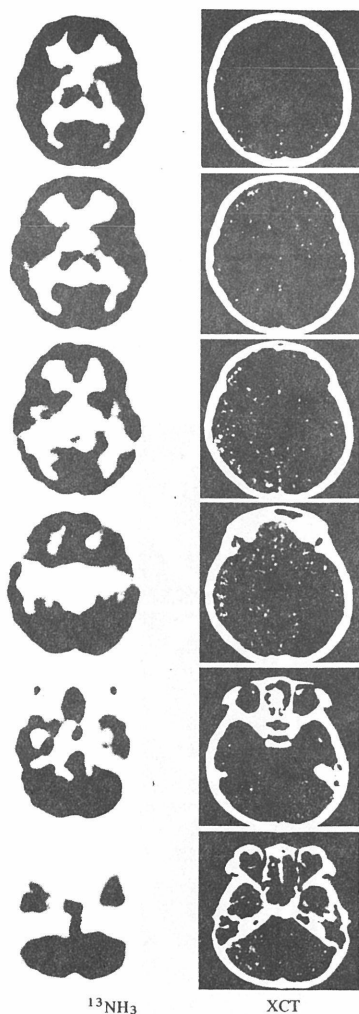


Fig. 10 Case 7: Moyamoya disease.

た。翌日のX線CTでは右後頭葉に低吸収域が認められた。神経症状は左同名半盲が認められたのみであった。入院中にウロキナーゼ療法を施行したが、PCTイメージング後に再検したX線CTでは、出血性梗塞となっていた。

第1回目のPCTイメージング施行して1カ月経過した後第2回目のPCTイメージングを施行した。

PCT所見：第1回目と第2回目のイメージングの結果をFig. 2にまとめて表示した。発症後10日目に施行した第1回目のイメージでは、梗塞巣に一致して $^{13}\text{NH}_3$ の高集積が認

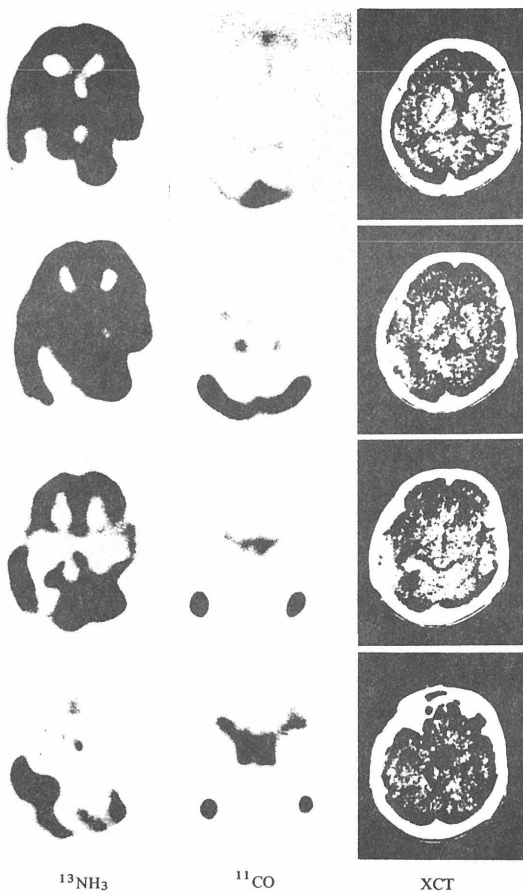


Fig. 11 Case 8: Moyamoya disease.

められ、reactive hyperemiaの所見と思われた。hyperemia部の周囲には血流低下部位がみられたが、この部位は中大脳動脈領域と後大脳動脈領域の境界領域であった。第2回目のイメージでは、低血流領域として梗塞巣は表現されていた。 ^{11}CO による血液量イメージングでも同様の傾向がみられたが、 $^{13}\text{NH}_3$ イメージほどには著明ではなく、有用性も低かった。

症例2：両側性脳梗塞 (Fig. 3)

40歳、男性で、PCTイメージングの2カ月前より身体の動きが悪くなってきたが(詳細は不明)、1カ月前にトイレで意識不明で倒れていたのを発見され、近医に入院した。入院時の神経学的所見は、意識障害(drowsy)、運動性失語症、左側の方が強い四肢麻痺、左側の空間失認などであった。

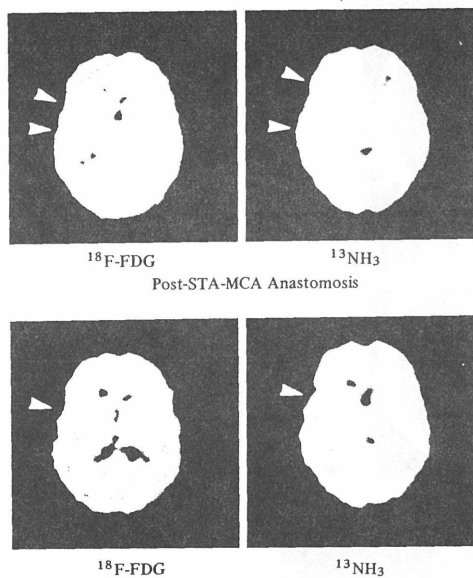


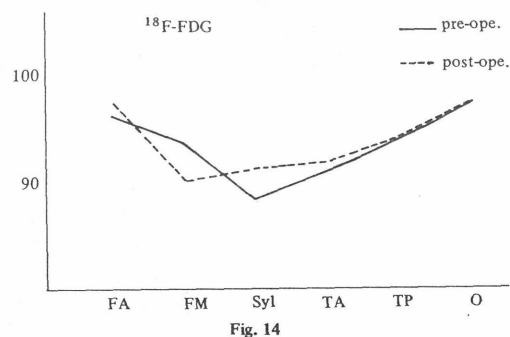
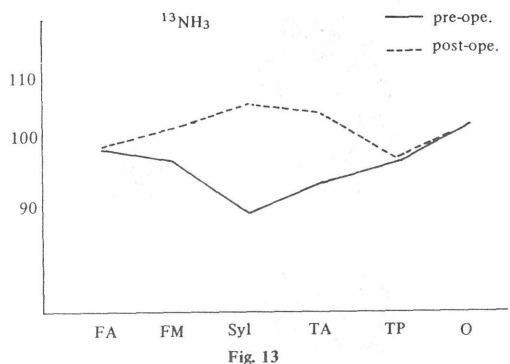
Fig. 12 Case 9: EC-IC bypass.

入院時のX線CTでは、両側に低吸収域がみられた。右半球では前頭葉～側頭葉～頭頂葉にかけての低吸収域が存在し、境界はやや不鮮明であった。造影剤による増強効果がみられた。左側は前頭葉から側頭葉にかけて低吸収域がみられた。境界は比較的鮮明で、造影剤による増強効果は認められなかった。脳血管造影にて、右中大脳動脈閉塞症・左内頸動脈閉塞症と診断された。

両側性の脳梗塞であり、左側は2カ月前に、右側は1カ月前に発症したものと推測された。

PCT所見：左側の古い梗塞巣では、 $^{13}\text{NH}_3$ による血流イメージでも ^{18}F -FDGによる糖代謝イメージでも集積は低下～欠損しており、完全な壊死状態と思えた（Fig. 3）。右側の比較的新鮮な梗塞巣では、 $^{13}\text{NH}_3$ の集積が梗塞部で高く、reactive hyperemiaの所見が得られた。hyperemiaの周囲には低血流域（watershed ischemiaの領域）もみられた。糖代謝イメージでは、右中大脳動脈領域全域で ^{18}F -FDGの集積低下がみられ、梗塞巣を中心として、血流（reactive hyperemia）と糖代謝の間に不一致がみられた。梗塞巣の中心部には ^{18}F -FDGの高集積がみられたが、どのような状態を反映しているのか——ただ取り込まれているだけなのか、解糖系に入っているのか、嫌気性解糖系なのか——は不明である。

この症例の大脳皮質での血流と糖代謝の相対値（normalizeした集積状態）を大脳皮質の分割法とともに示してある

Fig. 13, 14 Comparison of the relative accumulation of $^{13}\text{NH}_3$ and ^{18}F -FDG between pre- and post-bypass.

（Fig. 4, 5）。

症例3：左内包梗塞（Fig. 6）。

11歳、男子で、一過性の右下肢の麻痺を主訴として3カ月前に発症した。同様の発作を2回繰り返した後に、右片麻痺が固定した神経症状として残った。

X線CTでは左内包に限局した低吸収域がみられた。左頸動脈造影では特記すべき所見は得られなかった。

PCT所見： $^{13}\text{NH}_3$ による血流イメージ（Fig. 6）では、梗塞部での著しい集積低下がみられたが、さらに左側の大脳基底核・視床の血流も低下していた。また、左中大脳動脈全域にわたっての $^{13}\text{NH}_3$ の低下が、軽度ではあるがみられた。X線CTでの低吸収域は、広範にわたっておきている脳循環動態の一部を表現しているのみであった。 ^{11}CO による血液量イメージではシルビウス裂周囲で左右差がみられたが、異常所見かどうかは判定しなかった。

症例4：左脳梗塞（Fig. 7）。

58歳、男性で、右片麻痺と運動性失語症を主症状とする一過性脳虚血発作を繰り返していたが、PCTイメージングの2カ月前に上記の症状が固定し、脳梗塞と診断された。X線

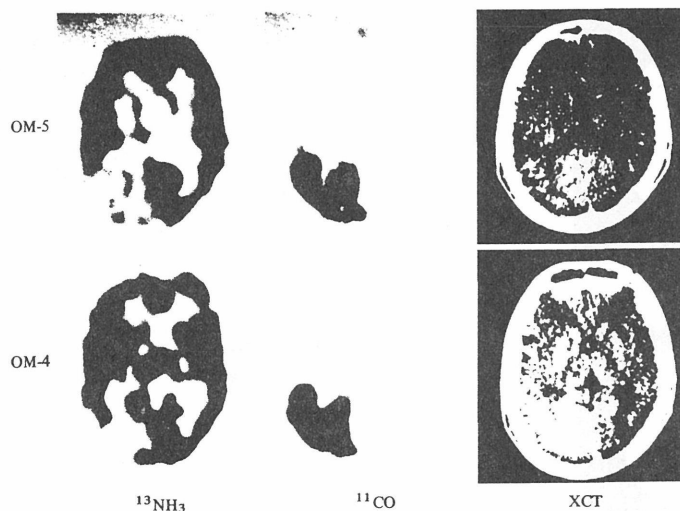


Fig. 15 Case 10: AVM.

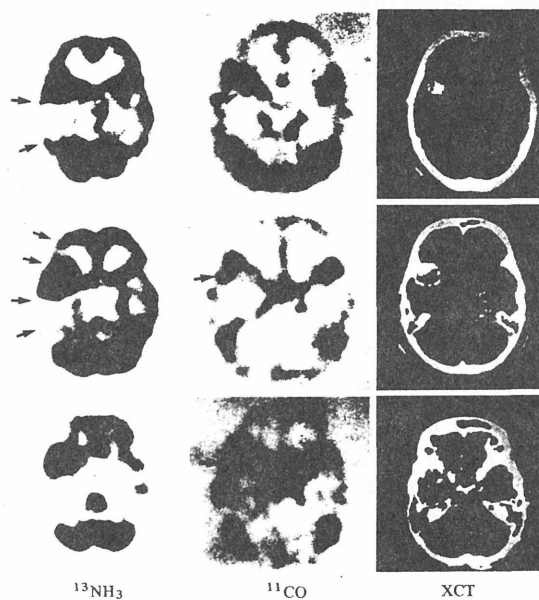


Fig. 16 Case 11: Lt. sphenoid wing meningioma.

CTでは、左シルビウス裂を中心に左前頭葉～側頭葉にかけて低吸収域がみられた。脳血管撮影では、両側の内頸動脈狭窄症であった。

PCT所見： $^{13}\text{NH}_3$ による血流イメージ（Fig. 7）では、左

シルビウス裂周囲の比較的限局した領域で血流低下がみられたが、患側の中大脳動脈領域全体でも軽度ではあるが血流が低下していた。 $^{18}\text{F-FDG}$ による糖代謝イメージングでも左シルビウス裂周囲で糖代謝は低下していたが、血流低下と比

較するとより明瞭であった。また、血流の場合と同様に、患側の中大脳動脈領域にわたっても軽度の糖代謝低下がみられたが、低下の程度は血流に比して軽度であった。

症例3でも同様であるが、慢性的な低灌流状態が一過性脳虚血発作や脳梗塞の一因であるように思える。梗塞巣以外は血流の低下にもかかわらず、糖代謝は余り低下しておらず、misery-perfusionといえよう。

症例5：一過性脳虚血発作 (Fig. 8)。

58歳、男性で、朝から足が重く感じられたが、進行して右足をひきずるようになり、その日の午後には右手の力も落ちてしまった。頭痛・嘔気・嘔吐はなく、失語症も認められなかった。発症後9日目で神経症状は消失した。X線CT、左頸動脈撮影、RI-angiography、脳スキャン、脳波などの諸検査では特に異常所見はみられなかった。

PCT所見： $^{13}\text{NH}_3$ による血流イメージ (Fig. 8)では、左側頭葉で軽度の血流低下がみられた。血液量イメージでもシルビウス裂周囲で左右差がみられ、左側での集積が低下しているようにみえるが、血液量イメージは左右差が大きいので、評価はさしひかえたい。

症例6：一過性脳虚血発作 (Fig. 9)。

46歳、男性で、朝まで飲酒していたが、午前5時30分、トイレで意識不明で転倒しているのを発見された。意識は回復したが、左片麻痺と構語障害がみられた。しかし、神経症状は発症後12時間で完全に消失した。X線CTでは特に異常所見はなかったが、右頸動脈撮影にて内頸動脈に軽度のatheromaがみられた。

PCT所見：血流イメージでは左シルビウス裂周囲に血流低下部位が認められた (Fig. 9)。この部位以外の中大脳動脈領域全体が右側に比較して軽度の低下を示していた。血液量イメージでは左シルビウス裂周囲に一致して高集積がみられたが、症例6の場合と同様で評価をひかえたい。

症例7：モヤモヤ病 (Fig. 10)。

8歳、女児で、5歳より1カ月に1回位の頻度で頭痛・嘔吐がおきようになった。神経症状はなく、X線CTでも特に異常所見はみられなかった。脳血管撮影にてモヤモヤ病と診断された。左中大脳動脈がM₁部にて閉塞し、前大脳動脈からleptomeningeal anastomosisによってわずかに灌流されていた。

PCT所見： $^{13}\text{NH}_3$ による血流イメージングのみを示した。特に血流異常を思わせる領域はなく、神経症状、X線CT(ともに正常)とよく一致していた。

症例8：モヤモヤ病 (Fig. 11)。

9歳、女児で、4歳の時より頭痛発作とともに左上・下肢の脱力発作にて発症し、モヤモヤ病と診断された。8歳のときにrt. encephalo-myo-synangiosisを施行された。しかし、術後9カ月頃より、lt. homonymous hemianopsiaおよび記銘力の低下が顕著となり、4-vessel studyにてモヤモヤ病の進行が認められた。このため、lt. encephalo-myo-synan-

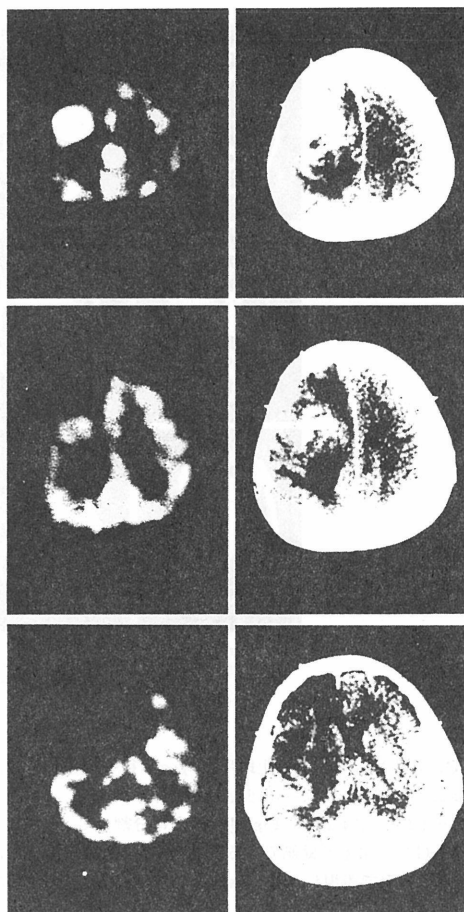


Fig. 17 Case 12: Lt. fronto-parietal glioblastoma multiforme.

giosisとlt. occipital arteryの硬膜下埋め込みを施行した。第2回目手術後1カ月してからPCTイメージングを施行した。

PCT所見： $^{13}\text{NH}_3$ による血流イメージング (Fig. 11)では、右側は側頭葉を中心に血流の低下がみられ、左側もシルビウス裂～側頭葉にかけてと後頭葉に血流低下がみられたが、左側は血行再建術のためと思われる血流の回復がみられた。

症例9：脳梗塞 (EC-IC bypass後) (Fig. 12)。

症例4と同一の症例であるが、第1回目のPCTイメージング施行後に、lt. EC-IC bypassを施行した。術後の頸動脈撮影にてbypassのpatencyは確認されている。術後のPCTイメージングは術後半年後に行われた。

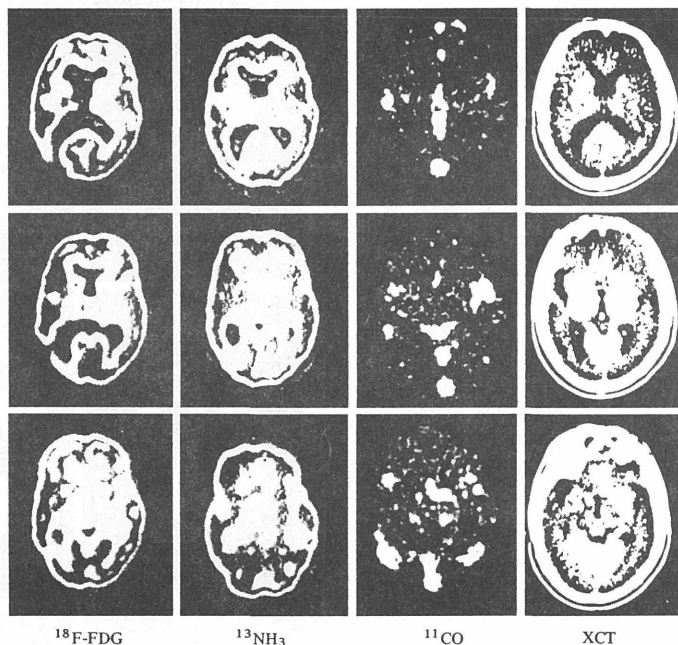


Fig. 18 Case 13: Epilepsy.

PCT 所見: bypass 前を上段に, bypass 後を下段に示した (Fig. 12). イメージからは血流も糖代謝も改善しているようにみえた. 大脳皮質を Fig. 4 のように分割して, $^{13}\text{NH}_3$ と ^{18}F -FDG の集積率を健側である右側の同一領域を 100 としたときの百分率で表現し, bypass 前・後での変動を比較, 検討した.

$^{13}\text{NH}_3$ の集積率 (Fig. 13) は bypass 施行後では高くなっており, 虚血部分の血流改善が認められた. しかし, ^{18}F -FDG の集積率 (Fig. 14) は bypass の施行前・後でほとんど変わっていなかった. bypass により血流は改善したが, 糖代謝は改善していなかった.

症例10: 脳動静脈奇形 (Fig. 15).

17歳, 男性で, 以前より拍動性頭痛と右視野の閃輝性暗点がおこっていた. 他の神経学的所見は, 右同名性下1/4盲のみであった. 脳血管撮影にて左後頭葉に動静脈奇形がみられた. 輸入動脈は左後大脳動脈および左中大脳動脈からの分枝であり, 左横静脈洞へ流れていた.

PCT 所見: ^{11}CO による血液量イメージで (Fig. 15), 左後頭葉に高集積がみられ, 動静脈奇形に一致していた. 血流イメージでは動静脈奇形に一致して血流が低下していた. 周囲の脳組織の血流も低下しているようであるが, それ以外の

脳組織の血流分布パターンに異常は認められなかった.

症例11: 髄膜腫 (Fig. 16).

61歳, 女性で, 意識消失発作にて3年前に発症し, 以後も同様の発作および grand mal, seizure を繰り返していた. 近医受診し, X線 CT にて左蝶形骨翼に造影剤による増強効果のみられる腫瘍がみられ, 左頸動脈撮影の結果とあわせて同部の髄膜腫と診断された.

PCT 所見: 血流イメージング (Fig. 16) では, 左蝶形骨翼外側部に腫瘍と一致して高集積がみられた. 血液量イメージングでも血流の場合と同様に腫瘍に一致しての高集積がみられた. 髄膜腫では血流・血液量とも増加しているようであった. また, 血流イメージで腫瘍周囲に低集積がみられたが, 脳浮腫を表現しているように思えた.

症例12: 多形性神経膠芽腫 (glioblastoma multiforme) (Fig. 17).

17歳, 男性で, 突然の痙攣発作で発症し, 1カ月半後に右片麻痺と運動性失語症とがおこってきた. X線 CT にて左前頭葉～頭頂葉に造影剤増強効果がみられる腫瘍が認められた. lt. frontal lobectomy 施行し, 病理診断は glioblastoma multiforme であった.

PCT 所見: $^{13}\text{NH}_3$ による血流イメージング (Fig. 17) を施

行したが、左前頭部の lobectomy 施行部位は収集欠損として表現されていたが、残存している腫瘍に一致して高集積がみられた。

症例13：てんかん (Fig. 18)。

2年前に昏睡状態で発見された。意識は回復したが、失見当識・右片麻痺・右同名半盲・失書・失読・構成失行が途中で認められた。X線CT・脳波・左頸動脈撮影を施行したが、X線CT・左頸動脈撮影では異常なく、脳波では左後頭葉に徐波の混入が目立った。1年前に Jacksonian seizure がおこり、発作後に一過性の右片麻痺が認められた。X線CTでは左側脳室の軽度拡大を伴う左大脳半球の脳萎縮がみられた。

PCT 所見： ^{18}F -FDG, $^{13}\text{NH}_3$, ^{11}CO による PCT イメージング (Fig. 18) を施行した。糖代謝イメージでは左シルビウス裂周囲を中心とした領域と、左側頭葉～頭頂葉の後半部 (中大脳動脈と後大脳動脈の境界領域) に集積低下がみられた。血流イメージでは左中大脳動脈領域全体で血流が低下していた。両イメージを比較すると、血流低下の方がより広範囲であったが、局所性では糖代謝の方がすぐれていた。

考 按

PCT イメージングの実際を説明するとともに、脳血管障害・脳腫瘍・てんかんの疾患群での自験例を紹介した。

PCT イメージングのこれからの課題としては、1) コスト (装置価格およびランニングコスト) の軽減化、2) 各種の放射性医薬品の自動合成装置の確立、3) 新しい放射性医薬品の開発、4) 物理特性の向上 (空間分解能・計数率特性の向上と結果としてのスライス厚の薄層化)、などであろう。

このように種々の問題点をかかえてはいるが、局所脳循環・代謝の新しいアプローチ方法として、なくてはならない存在となってきており、これからの発展がより一層期待される。

本研究の一部は文部省科学研究費によっている。

文 献

- 1) Baron, J.C., Bousser, M.G., Rey, A. et al.: Reversal

of focal "Misery-Perfusion Syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with ^{15}O position emission tomography. *Stroke*, 12(4): 454-459, 1981.

- 2) Di Chiro, G., DeLaPag, R., Smith, B. et al.: ^{18}F -2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography of human cerebral gliomas. *J. Cereb. Blood Flow Metabol. (Suppl.)*, 1: S11-S12, 1981.
- 3) Hübner, K.F., King, P., Gibbs, W.D. et al.: Clinical investigations with carbon-11-labeled amino acids using positron emission computerized tomography in patients with neoplastic diseases. In "Medical radionuclide imaging 1980" IAEA, Vienna, 1981, 515-529.
- 4) Hübner, D.F., Purois, J.T., Mahaley, S.M. Jr. et al.: Brain tumor imaging by positron emission computed tomography using ^{11}C -labeled amino acids. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 6(3): 544-550, 1982.
- 5) Ito, M., Lammertsma, A.A., Wise, R.J.S. et al.: Measurement of regional cerebral blood flow and oxygen utilization in patients with cerebral tumours using ^{15}O and positron emission tomography: Analytical techniques and preliminary results. *Neuroradiology*, 23: 63-74, 1982.
- 6) Lammertsma, A.A., Itoh, M., McKenzie, C.G. et al.: Quantitative tomographic measurements of regional cerebral blood flow and oxygen utilization in patients with brain tumours using oxygen-15 and positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metabol. (Suppl.)*, 1: S567-S568, 1981.
- 7) Lassen, N.A.: The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain. *Lancet*, 2: 1113-1116, 1966.
- 8) Reiman, R.D., Benua, R.S., Gelbard, A.S. et al.: Imaging of brain tumors after administration of L-(N-13) Glutamate: Concise communication. *J. Nucl. Med.*, 23: 682-687, 1982.
- 9) 穴戸文男, 館野文男, 須田善男, 他: $^{13}\text{NH}_3$ と ^{11}CO を用いた頭部ポジトロンCT. *核医学*, 17 (7): 821-824, 1980.
- 10) 田町誓一, 高島常夫, 穴戸文男, 他: てんかん患者のポジトロンCT. *脳神経*, 34 (12): 1161-1167, 1982.
- 11) 高島常夫, 田町誓一, 山浦 晶: ポジトロンCTの虚血性脳血管障害への応用. *脳卒中*, 4 (3): 271, 1982.
- 12) 高島常夫, 田町誓一, 山浦 晶: モヤモヤ病の脳循環-ポジトロンCTの応用. *脳卒中*, 4 (3): 271-272, 1982.

〈原 著〉

脳腫瘍のポジトロン CT イメージング

高島 常夫 田町 誓一* 穴戸 文男**
山浦 晶* 館野 之男** 山崎統四郎**
末吉 貫爾 牧野 博安*

Imaging Study of a Brain Tumor Using Positron Emission Computed Tomography

Tsuneo Takashima, Seiichi Tamachi*, Fumio Shishido**, Akira Yamaura*,
Yukio Tateno**, Toshio Yamasaki**, Kanji Sueyoshi and Hiroyasu Makino*

Division of Neurosurgery, Chiba Cancer Center Hospital,

Department of Neurosurgery, Chiba University, and*

*Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences**,*

Chiba, Japan

(Received July 30, 1983)

Summary: Using the positron emission computed tomography (PECT) apparatus in the National Institute of Radiological Sciences, the PECT imaging of brain tumors with $^{13}\text{N-NH}_3$, $^{18}\text{F-FDG}$, $^{15}\text{O-CO}_2$, $^{15}\text{O-O}_2$, and $^{11}\text{C-CO}$ has been studied. The radiopharmaceutical tracers were manufactured and labeled by the Institute.

Twenty-four studies were performed in 13 histologically verified patients. These brain tumors included glioblastoma (1 case), low-grade astrocytoma (4 cases), metastatic brain tumor (4 cases), meningioma (2 cases), meningiosarcoma (1 case), and malignant lymphoma (1 case). The numbers of the imaging studies according to the kind of radiopharmaceutical were 4 using $^{13}\text{N-NH}_3$, 2 using $^{18}\text{F-FDG}$, 4 using $^{15}\text{O-CO}_2$, 5 using $^{15}\text{O-O}_2$, and 3 using $^{11}\text{C-CO}$.

The cases whose images revealed a highly accumulated area according with the tumor were a glioblastoma multiforme ($^{13}\text{N-NH}_3$), meningiomas ($^{13}\text{N-NH}_3$, $^{11}\text{C-CO}$), meningiosarcoma ($^{13}\text{N-NH}_3$, $^{11}\text{C-CO}$), and a malignant ependymoma ($^{18}\text{F-FDG}$, $^{15}\text{O-O}_2$, $^{15}\text{O-CO}_2$). Low-grade astrocytomas and metastatic brain tumors showed a lowered accumulation as a tumor in all kinds of images. In general, the glioblastoma multiforme, malignant ependymoma, meningioma, and metastatic brain tumor were readily detectable by the conventional brain scan and showed a positive contrast enhancement. However, the accumulation was quite different. A mechanism of the accumulation other than the breakdown of the B.B.B. was suspected.

Key words : Brain tumor, Positron emission computed tomography, $^{13}\text{N-NH}_3$

使用機種: POSITOLICA-I, POSITOLICA-II

はじめに

局所脳血流・代謝の測定法としてポジトロン CT (PECT : positron emission computed tomography) が導入されて以来、神経疾患への応用がなされてきている。われわれも脳血

管障害を中心に一虚血性脳血管障害が主であるが—神経内科・精神科領域の疾患をも含めて、各種神経疾患への PECT イメージングを行ってきた^{17)~22)}。今回は、脳腫瘍患者を対象とした PECT イメージングの結果について報告する。

脳腫瘍患者の PECT イメージングおよび PECT による血流・代謝の測定は、Di Chiro ら($^{18}\text{F-FDG}$)²³⁾、Reiman ら($^{15}\text{N-glutamate}$)、Hübner ら^{6) 7)} ($^{11}\text{C-amino acids}$) によっ

千葉県がんセンター 脳神経外科【連絡先: 〒280 千葉市仁戸名町 666-2】* 千葉大学 脳神経外科, ** 放射線医学総合研究所 臨床研究部

て報告されている。また、 $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ 、 $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ を用いての報告は McKenzie ら¹¹⁾、Lammertsma ら¹⁰⁾、Ito ら⁸⁾によってされている。

われわれも、glioma、転移性脳腫瘍、meningiomaなどを中心とした脳腫瘍患者に PECT イメージングを行っているが、 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ が中心であり、 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ による脳腫瘍イメージングの報告はほとんどされていない。

方 法

使用機種は、放医研に設置されている PECT イメージング装置 POSITOLOGICA-I および POSITOLOGICA-II である。POSITOLOGICA-I は頭部専用シングルスライス機であるが、現在では使用しておらず、その後継機種である POSITOLOGICA-II を使用している。POSITOLOGICA-II は全身用装置であり、BGO 検出器をリング状に不均等配列し、連続回転させながらデータ集収を行う。3 リング 5 断層が可能

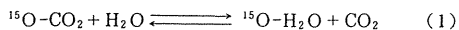
な装置であるが、臨床応用しながら装置の調整を行っている状態である。

使用した放射性医薬品は、 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ 、 $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ 、 $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ が中心であるが、 $^{11}\text{C}-\text{CO}$ や $^{18}\text{F}-\text{FDG}$ も少数例に使用している。これらの放射性医薬品は、放医研サイクロトロンを使用して製造されており、また放医研にて検定されている。

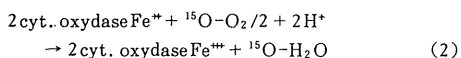
$^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ は diffusible tracer であり、脳血流を反映するトレーサーとして使用されている¹³⁾。

$^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ ・ $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ はガスとして供給され、Subramanyam ら¹⁶⁾、Jones ら⁹⁾の提唱した方法に準じて、持続吸入法によって投与している。

$^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ は肺胞にて carbonic anhydrase によって $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ となる(式1)。 H_2O は diffusible tracer であるので、 $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ 投与による PECT イメージは脳血流を反映することになる。



$^{15}\text{O}-\text{O}_2$ は肺胞にてヘモグロビンと結合して $^{15}\text{O}-\text{oxy-hemoglobin}$ となる。この $^{15}\text{O}-\text{oxyhemoglobin}$ は組織内のcytochrome系に取り込まれ、 H^+ と結合して $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ となる(式2)。すなわち、 $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ 吸入によるイメージは酸素代謝を反映している。



$^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ や $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ を持続吸入させて定常状態(動的平衡状態)になったときにPECTイメージングを開始し、同時にこの時の血液サンプリングを行って ^{15}O の血中濃度を求め

Table 1 Radiopharmaceuticals

$^{13}\text{N}-\text{NH}_3$	脳 血 流	cerebral blood flow
$^{18}\text{F}-\text{FDG}$	糖 代 謝	cerebral glucose metabolism
$^{15}\text{O}-\text{CO}_2$	脳 血 流	cerebral blood flow
$^{15}\text{O}-\text{O}_2$	酸素代謝	cerebral oxygen metabolism
$^{11}\text{C}-\text{CO}$	脳血液量	cerebral blood volume

Table 2 Patients and results of PECT imaging
Histologically verified cases

No.	Diagnosis	CE	$^{13}\text{N}-\text{NH}_3$	$^{18}\text{F}-\text{FDG}$	$^{15}\text{O}-\text{CO}_2$	$^{15}\text{O}-\text{O}_2$	$^{11}\text{C}-\text{CO}$
1	Glioblastoma multiforme	(+)	↑		x	x	
2	Astrocytoma Grade I	(+)	↓				
3	Astrocytoma Grade II	(+)	↓			↓	
4	Astrocytoma Grade II	(-)	↓				
5	Astrocytoma Grade II	(+)	↓				
6	Metastasis (Bladder Ca.)	(±)			↓	↓	
7	Metastasis (Unknown)	(+)	↓	↓			
8	Metastasis (Lung Ca.)	(±)			↓	↓	
9	Metastasis (Lung Ca.)	(+)	↓				
10	Meningioma	(+)	↑				↑
11	Meningioma	(+)	↑				↑
12	Meningiosarcoma	(+)	↑				↑
13	Malignant ependymoma	(+)		↑	↑	↓	

x : unsuitable study to appreciate abnormality
CE : contrast enhancement of X-ray CT

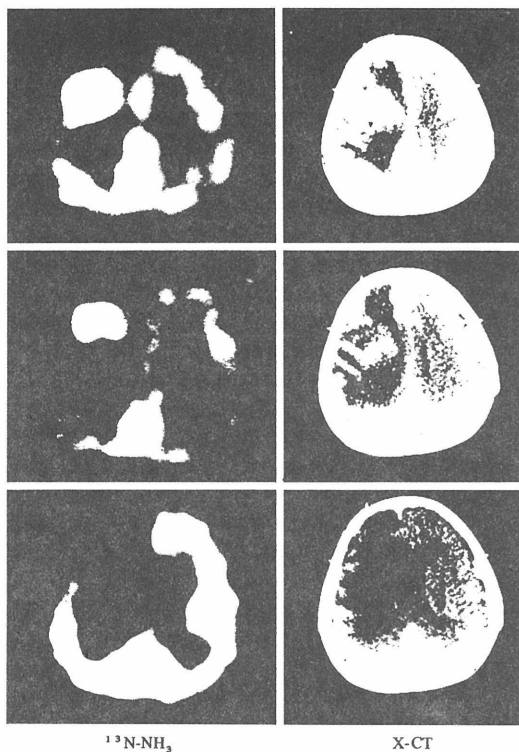


Fig. 1 Case 1: Glioblastoma multiforme. $^{13}\text{N-NH}_3$ images and X-CT images.

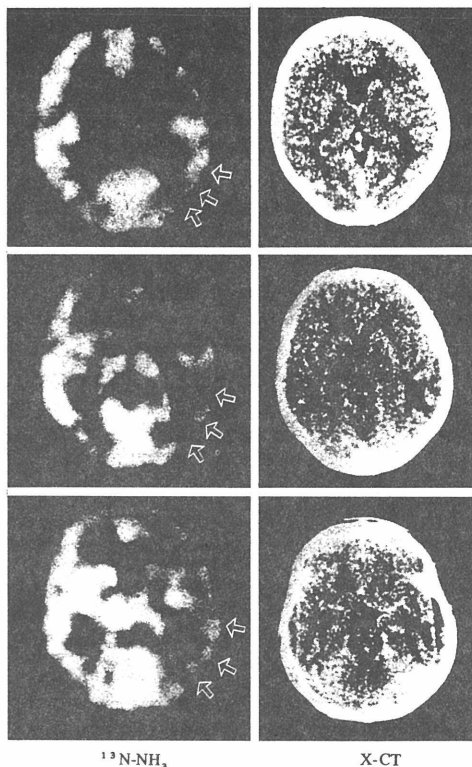


Fig. 2 Case 5: Astrocytoma grade II. $^{13}\text{N-NH}_3$ images and X-CT images. Slightly decreased accumulation in the right temporal area indicated by arrows.

ると、 $^{15}\text{O-CO}_2$ イメージデータと $^{15}\text{O-O}_2$ イメージデータに基づいて、局所脳血流、局所酸素抽出率、局所酸素代謝率が計算される。

$^{11}\text{C-CO}$ もガスとして供給されるが、 $^{15}\text{O-O}_2 \cdot ^{15}\text{O-CO}_2$ と異なり、一回吸入法によって投与している。 $^{11}\text{C-CO}$ は肺胞にてヘモグロビンと結合して $^{11}\text{C-carboxyhemoglobin}$ となる。これは血管内にとどまる non-diffusible tracer であるので、脳血流量を反映したイメージが $^{11}\text{C-CO}$ ガス吸入により得られる。

$^{18}\text{F-FDG}$ ($^{18}\text{F-fluorodeoxyglucose}$) は糖代謝イメージのトレーサーとして使用されている。

$^{13}\text{N-NH}_3$ や $^{18}\text{F-FDG}$ については Phelps ら¹⁴⁾ の、 $^{15}\text{O-CO}_2 \cdot ^{15}\text{O-O}_2$ については Frackowiak ら¹⁵⁾ の論文に方法論および応用の実際について詳細に述べられている。使用した放射性医薬品および、それらによるイメージの持つ情報を Table 1 に示した。

結 果

総計16例の脳腫瘍患者に PECT イメージングを施行したが、組織診断の確定している13例について検討した (Table 2)。PECT イメージングの施行回数は合計24回である。 $^{13}\text{N-NH}_3$ イメージング10例、 $^{18}\text{F-FDG}$ イメージング2例、 $^{15}\text{O-CO}_2$ イメージング4例、 $^{15}\text{O-O}_2$ イメージング5例、 $^{11}\text{C-CO}$ イメージング3例である。全症例とも PECT イメージングの前後に X 線 CT を施行し、比較・検討の参考とした。

悪性度の非常に高い腫瘍である glioblastoma multiforme は1例のみではあるが、 $^{13}\text{N-NH}_3$ の著明な集積として腫瘍は表現されていた。周囲の脳浮腫に相当する部位では $^{13}\text{N-NH}_3$ の集積は低下していた。 $^{15}\text{O-CO}_2 \cdot ^{15}\text{O-O}_2$ によるイメージングも施行してあるが、残念ながら断面に腫瘍は含まれていなかった。他に悪性度の高い腫瘍としては malignant ependymoma を1例経験しているが、腫瘍と一致して $^{18}\text{F-FDG}$

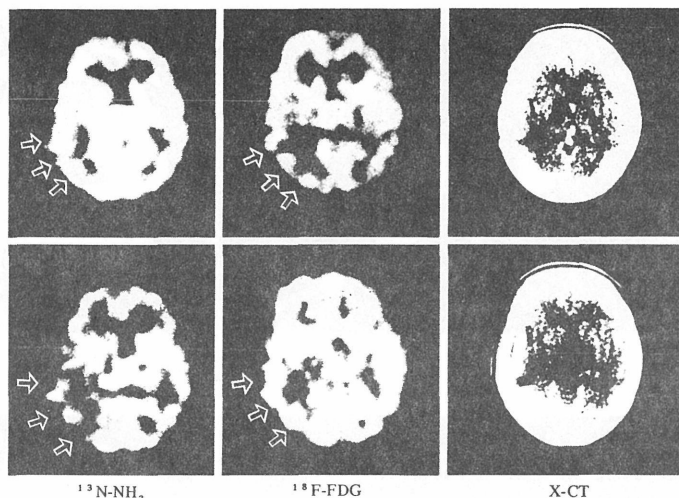


Fig. 3 Case 7: Metastatic brain tumor. Images of $^{13}\text{N-NH}_3$, $^{18}\text{F-FDG}$, and X-CT, accumulation was lowered in the left temporal area (noted by arrows).

FDG, $^{15}\text{O-CO}_2$, $^{15}\text{O-O}_2$ の集積が高かった。

悪性度の低い low grade astrocytoma では、glioblastoma multiforme や malignant ependymoma とは異なり、腫瘍部位に高集積はみられず、逆に各種トレーサーの集積は低下していた。X線CTによるcontrast enhancement(CE)の結果は Table 2 に示すように一様ではないが、CEはglioblastoma multiforme などのように著明ではなかった。

転移性脳腫瘍は4例経験しているが、low grade astrocytomaと同様で、 $^{13}\text{N-NH}_3$, $^{18}\text{F-FDG}$, $^{15}\text{O-CO}_2$, $^{15}\text{O-O}_2$ とも低集積～集積低下として表現されていた。X線CTでのCE効果は全例に認められていた。

meningioma および meningosarcoma の症例では $^{13}\text{N-NH}_3$ ・ $^{11}\text{C-CO}$ ともに腫瘍に一致して高集積が認められた。しかし、両者の集積程度を比較すると、 $^{13}\text{N-NH}_3$ の方が $^{11}\text{C-CO}$ よりも集積程度は高いようであった。meningosarcoma 例では、meningioma が比較的一様に集積していたのとは対照的に不均等な分布を示しており、壊死部分やcystなどが混在しているためと思えた。

malignant ependymoma も1例経験しているが、先にも述べたように $^{18}\text{F-FDG}$, $^{15}\text{O-CO}_2$, $^{15}\text{O-O}_2$ とも集積は明瞭に認められた。

自験例より症例を供覧する。

症例1: glioblastoma multiforme (Fig. 1)。

17歳男性で、左前頭葉から頭頂葉にかけてCE陽性の腫瘍

である。左前頭葉切除術を施行しており、手術標本による病理診断はglioblastoma multiformeであった。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ による脳スキャンにても腫瘍は描出されており、 ^{133}Xe 動注法にても腫瘍に一致して血流の増多がみられた。

$^{13}\text{N-NH}_3$ ・ $^{15}\text{O-CO}_2$ ・ $^{15}\text{O-O}_2$ によるPECTイメージングを施行した。 $^{13}\text{N-NH}_3$ イメージでは腫瘍に一致して $^{13}\text{N-NH}_3$ の高集積がみられ、腫瘍周辺部では逆に集積は低下していた。 $^{15}\text{O-CO}_2$ ・ $^{15}\text{O-O}_2$ イメージでは断層面に腫瘍が含まれていなかったが、脳浮腫部位では $^{13}\text{N-NH}_3$ イメージと同じで ^{15}O の集積は低下していた。

症例5: astrocytoma grade II (Fig. 2)。

12歳の女児で、X線CTにて右側頭葉に低吸収域が認められた。造影剤投与によりCEが淡く認められた。 $^{99\text{m}}\text{Tc-glucanate}$ による脳スキャンでは異常集積が認められなかった。PECTイメージング後に部分摘出術施行し、astrocytoma grade IIの病理診断が得られた。

$^{13}\text{N-NH}_3$ によるPECTイメージングでは、腫瘍部位に一致して $^{13}\text{N-NH}_3$ の集積低下が認められた。

症例7: metastatic brain tumor (Fig. 3)。

49歳女性で、原発果不明の症例である。X線CTでは、左側頭葉に大きなcystを持つ腫瘍で、ring状にCE(+)であった。部分摘出術施行し、medullary tubular carcinomaとの診断が得られた。PECTは術後に施行した。

PECTイメージングは $^{13}\text{N-NH}_3$ と $^{18}\text{F-FDG}$ とを使用した。両イメージとも同様な傾向を示しており、腫瘍および腫瘍近

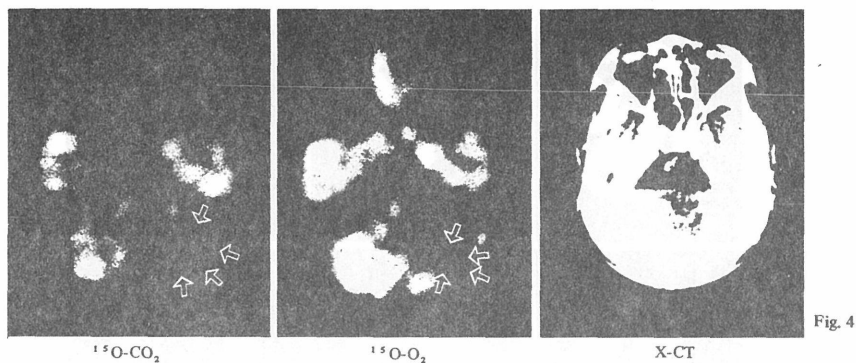


Fig. 4

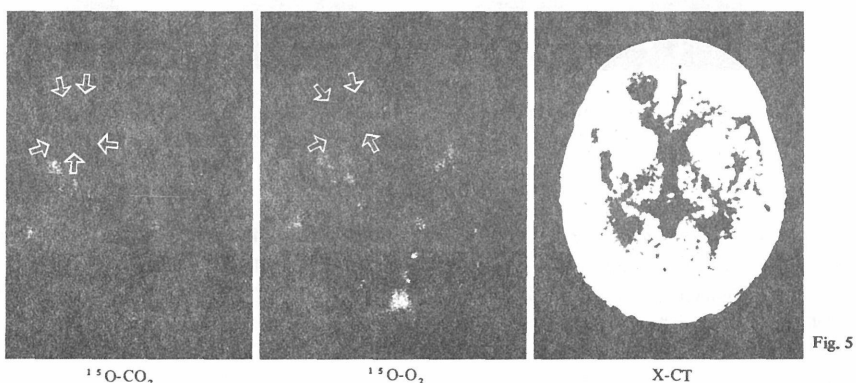


Fig. 5

Fig. 4 and Fig. 5

Case 8: Metastatic brain tumor. Images of $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$, $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ and X-CT. Tumors were shown as lacked accumulation in PET images.

傍では両者の集積は低下していた。

症例 8 : metastatic brain tumor (Fig. 4, Fig. 5).

70歳男性で、肺癌 (small cell carcinoma) の多発性脳転移の症例である。X線CTでは、小脳・左前頭葉・右頭頂葉に腫瘍がみられた。小脳腫瘍は artifact のため明瞭に描出されていない。

$^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ ・ $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ による PET イメージでは、小脳 (Fig. 4) と左前頭葉 (Fig. 5) に集積欠損が認められた。右頭頂葉の病巣はスライス面に入っていない。

症例 10 : meningioma (Fig. 6).

61歳女性で、左蝶形骨翼に発生した meningioma の症例である。脳血管写にても腫瘍陰影が明瞭に認められた。

$^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ と $^{11}\text{C}-\text{CO}$ による PET イメージングを施行したが、両者ともに腫瘍に一致して高集積が認められた。両者

の集積程度を単純に比較することはできないが、 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ の方が $^{11}\text{C}-\text{CO}$ よりも集積が高いようであった。 $^{13}\text{N}-\text{NH}_3$ イメージで、腫瘍周辺では集積が低下していたが、脳浮腫によるものと思われた。

考 察

脳腫瘍の PET イメージングは、脳血流・代謝を測定するトレーサーを用いて腫瘍および腫瘍近傍をも含む脳の血流・代謝を測定する報告と、 ^{11}C や ^{13}N で標識されたアミノ酸を使用して腫瘍イメージングともいえる方法を施行している報告とに大別できる。

後者について簡単に述べると、脳腫瘍に限らない各種の悪性腫瘍を、 ^{11}C -tryptophan, ^{11}C -valine, ^{11}C -aminocyclopentane carboxylic acid (^{11}C -ACPC), ^{11}C -aminocyclo-

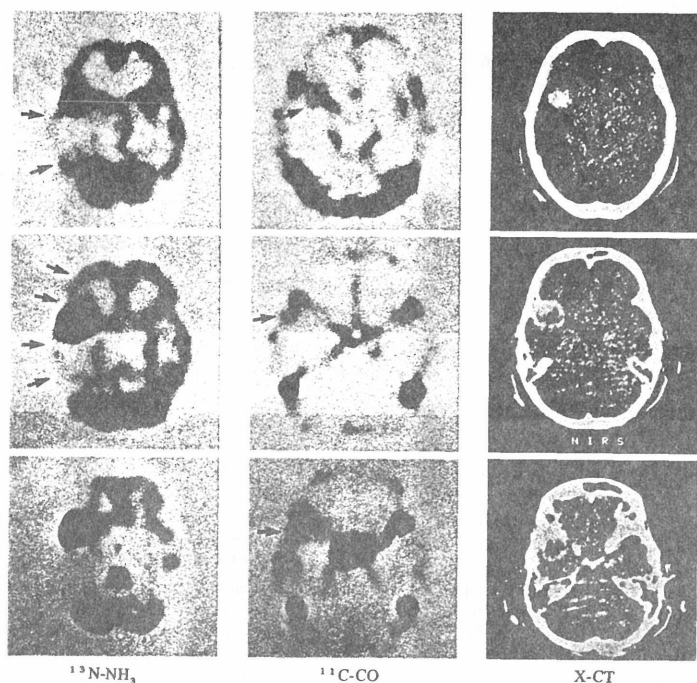


Fig. 6 Case 10: Meningioma. Images of $^{13}\text{N-NH}_3$, $^{11}\text{C-CO}$ and X-CT. Left sphenoid wing meningioma was noted by increased accumulation indicated by arrows.

butane carboxylic acid ($^{11}\text{C-ACBC}$) などを用いてのイメージングについての報告が Hübner らによってされている⁶⁾。また、彼らは $^{11}\text{C-valine}$, $^{11}\text{C-tryptan}$ による脳腫瘍イメージングを施行し、良好な成績を報告している⁷⁾。

前者によるアプローチはより一般的であり、 ^{133}Xe 法によって脳腫瘍患者の血流を測定した Cronqvist ら¹⁾, Palvölgyi¹²⁾, Endo ら⁴⁾の報告の延長にあるといえよう。

$^{18}\text{F-FDG}$ を用いての PECT イメージングおよび糖代謝の検索については、Di Chiro らが行っており³⁾、彼らによると Kernohan による分類と糖代謝率はよく相関している。high grade astrocytoma (Ⅲ, Ⅳ) では $7.4 \pm 3.5 \text{ mg/100 g/min}$ であり、low grade astrocytoma (Ⅰ, Ⅱ) では $4.0 \pm 1.8 \text{ mg/100 g/min}$ 程度であり、さらに low grade astrocytoma ではイメージ上での hot spot は認められなかったとしている。

Lammertsma らや Ito らは、 $^{15}\text{O-CO}_2 \cdot ^{15}\text{O-O}_2$ を用いて脳腫瘍患者の脳血流・酸素代謝・酸素抽出率の測定を行っている⁸⁾¹⁰⁾。Ito らによると、腫瘍実質では酸素消費率と血流の間に uncoupling が酸素抽出率の減少という形で認められている。脳浮腫部位では血流も酸素代謝も同じように低下し

ており、灰白質の血流は同側でも反対側でも低下していたとしている⁸⁾。

われわれの症例でも定量化は施行していないが、 $^{15}\text{O-CO}_2 \cdot ^{15}\text{O-O}_2$ イメージングで同様な傾向が認められた (症例 1, 6, 8)。症例 1 では腫瘍がスライス面に含まれていないが、脳浮腫部位では $^{15}\text{O-CO}_2 \cdot ^{15}\text{O-O}_2$ の集積が低下していた。症例 6, 8 は転移性脳腫瘍であるが、彼らの報告と同様に腫瘍は集積欠損～低下として表現されていた。

われわれの症例の最多数のイメージングは、 $^{13}\text{N-NH}_3$ によるものであるが、 $^{13}\text{N-NH}_3$ による脳腫瘍イメージングの報告はほとんどされていない。これまでの経験をまとめると、high grade astrocytoma (glioblastoma multiforme) と meningioma では高集積として腫瘍が表現されており、low grade astrocytoma と転移性脳腫瘍では集積が低下していた。glioblastoma multiforme と meningioma との PECT イメージによる鑑別は血液量の違いと思われるが、glioblastoma multiforme 例で血液量イメージングを施行していないので詳細は不明である。

脳腫瘍の場合には、トレーサーの集積と B. B. の破綻の

程度とが問題となる。astrocytomaではX線CTのCEの程度とトレーサーの集積とが相関している感もあるが、 ^{99m}Tc 脳スキャンにて陽性が多い転移性脳腫瘍では集積が低下しており、集積のメカニズムは単にB. B. B.の破壊だけによるものとは思えなかった。

ま と め

1) 脳腫瘍患者へのPECTイメージングの応用について報告した。

2) 集積の高い腫瘍は悪性度の高いgliomaとmeningiomaで、低い腫瘍はlow grade astrocytomaと転位性脳腫瘍であった。

3) トレーサーの集積は、X線CT所見(contrast enhancementの有無・程度)と ^{99m}Tc 脳スキャンとの所見とを総合すると、単にB. B. B.の破壊だけによるものではないように推測された。

文 献

- 1) Cronqvist, S. & Agee, F.: Regional cerebral blood flow in intracranial tumours. *Acta Radiol. Diagn.*, 7: 393-404, 1968.
- 2) Di Chiro, G., De LaPaz, R., Smith, B. et al.: ^{18}F -2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography of human cerebral gliomas. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* (Suppl. 1), 1: 11-12, 1981.
- 3) Di Chiro, G., De LaPaz, R.L., Brooks, R.A. et al.: Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [^{18}F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology*, 32: 1323-1329, 1982.
- 4) Endo, H., Larsen, B. & Lassen, N.A.: Regional cerebral blood flow alteration remote from the site of intracranial tumours. *J. Neurosurg.*, 46: 271-281, 1977.
- 5) Frackowiak, R.S.J., Lenzi, G.L., Jones T. et al.: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man, using ^{15}O and positron emission tomography: Theory, procedure, and normal values. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 4: 727-736, 1980.
- 6) Hübner, K.F., King, P., Gibbs, W.D. et al.: Clinical investigations with carbon-11-labelled amino acids using positron emission computerized tomography in patients with neoplastic diseases. In "Medical Radionuclide Imaging 1980", IAEA, Vienna, 1981, 515-529.
- 7) Hübner, K.F., Purvis, J.T., Mahaley, S.M.Jr. et al.: Brain tumour imaging by positron emission computed tomography using ^{11}C -labelled amino acids. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 6: 544-550, 1982.
- 8) Itoh, M., Lammertsma, A.A., Wise, R.J.S. et al.: Measurement of regional cerebral tumours using ^{15}O and positron emission tomography: Analytical techniques and preliminary results. *Neuroradiology*, 23: 63-74, 1982.
- 9) Jones, T., Chesler, D.A. & Ter-Pogossian, M.M.: The continuous inhalation of Oxygen-15 for assessing regional oxygen extraction in the brain of man. *Br. J. Radiol.*, 49: 339-343, 1976.
- 10) Lammertsma, A.A., Itoh, M., McKenzie, C.G. et al.: Quantitative tomographic measurements of regional cerebral blood flow and oxygen utilization in patients with brain tumours using Oxygen-15 and positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.* (Suppl. 1), 1: 567-568, 1981.
- 11) McKenzie, C.G., Lenzi, G.L., Jones, T. et al.: Radioactive ^{15}O studies in cerebral neoplasms. *J. Roy. Soc. Med.*, 71: 417-425, 1978.
- 12) Palvölgyi, R.: Regional cerebral blood flow in patients with intracranial tumours. *J. Neurosurg.*, 31: 149-163, 1969.
- 13) Phelps, M.E., Hoffman, E.J., Coleman, R.E. et al.: Tomographic images of blood pool and perfusion in brain and heart. *J. Nucl. Med.*, 17: 603-619, 1976.
- 14) Phelps, M.E., Huang, S.-C., Hoffman, E.J. et al.: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. *Ann. Neurol.*, 6: 391-388, 1979.
- 15) Reiman, R.E., Benua R.S., Gelbard, A.S. et al.: Imaging of brain tumours after administration of L-(N-13) Glutamate: Concise communication. *J. Nucl. Med.*, 23: 682-687, 1982.
- 16) Subramanyam, R., Alpert, N.M., Hoop, B.Jr. et al.: A model for regional cerebral oxygen distribution during continuous inhalation of $^{15}\text{O}_2$, C^{15}O , and C^{15}O_2 . *J. Nucl. Med.*, 19: 48-53, 1978.
- 17) 穴戸文男, 鎗野之男, 高島常夫: ポジトロンCTによる虚血性脳血管障害の診断. *内科*, 50: 1090-1096, 1982.
- 18) 穴戸文男, 鎗野之男, 高島常夫, 他: 脳血管障害における ^{18}FDG , $^{13}\text{NH}_3$, ^{11}CO によるポジトロンCTイメージングの有用性. *核医学*, 19: 989-1000, 1982.
- 19) 高島常夫, 山浦 晶, 穴戸文男, 他: ポジトロンCTの使用経験. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 21: 1079-1084, 1981.
- 20) 高島常夫, 田町誓一, 山浦 晶, 他: ポジトロンCTによるてんかんの研究. *臨床精神医学*, 11: 1097-1104, 1982.
- 21) 高島常夫, 田町誓一, 山浦 晶, 他: ポジトロンCTイメージングの評価. *CT研究*, 4: 273-280, 1982.
- 22) 田町誓一, 高島常夫, 穴戸文男, 他: てんかん患者のポジトロンCT. *脳神経*, 34: 1161-1167, 1982.

Comments

従来、脳腫瘍のイメージングは、主として血液脳関門の破壊を描出するtracerが用いられてきた。本論文はポジトロンCTという新しい手法により、種々の脳腫瘍患者に脳血流量を反映すると考えられる $^{13}\text{NH}_3$ を主として投与してのイメージングの成績を報告したものである。

脳腫瘍におけるポジトロンCTの応用には、(1)腫瘍および、それに伴う生理学的、生化学的変化の画像としての捕捉、(2)腫瘍の複雑な代謝機構の解明、(3)前二者の情報から腫瘍の悪性度の判定あるいは治療効果の判定の可能性などがあげられる。Di Chiroらによる腫瘍の悪性度と葡萄糖代謝率との間に良好な相関のあるとの報告、Itoらによる腫瘍に

おける酸素代謝の低下の報告などがあり、今後の発展が期待される分野である。

鳥塚 莞爾 (京都大学 核医学科)

PECT スキャンと X 線 CT とが併行した所見を呈するであろうことは首肯できる。将来において、X 線 CT で診断困難

な症例を PECT スキャンで見たらどうなるかというのが大方の最大の関心であろうと思われるので、今後さらに症例を増されて、この方向での知見を教えていただきたいと申し上げる。

畠中 坦 (帝京大学 脳神経外科)

《研究速報》

¹⁸FDG ポジトロン CT 像による局所脳ブドウ糖消費率計測の新しい方法

遠藤 真広* 矢戸 文男** 福田 信男* 松本 徹*
 飯沼 武* 館野 之男* 山崎統四郎* 高島 常夫***
 田町 誓一****

I. はじめに

従来, ¹⁸F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (¹⁸FDG) の頭部ポジトロン CT 像から, 脳局所ブドウ糖消費率 (LCMRGlc) を求めるには, Phelps ら¹⁾によって始められた平衡状態での ¹⁸FDG の分布を用いる方法が行われてきた。しかし, この方法には次の 2 つの欠点がある。すなわち, 1) 投与時から平衡状態に達するまでの間, 動脈血漿中の放射能濃度の時間変化 $C_p^*(t)$ を詳しく測定する必要がある。2) 計算に用いる速度定数 $k_1^* \sim k_4^*$ が測定部位の値ではなく正常人の平均値であり, このため梗塞部位など病変部の計算値は実際の値と著しく異なる²⁾。

われわれはこれらの欠点を克服するため, ¹⁸FDG 静注後の頭部 ¹⁸FDG 像の時間変化から, LCMRGlc および速度定数 k_3^* を求める簡便な方法を考案した。この方法では, $C_p^*(t)$ の測定は任意の 1 点のみでよく, また事前に決められた速度定数を用いる必要がない。この方法の結果を, 従来の方法と比較したところ良い一致をみたので報告する。

II. 理論と計算法

Phelps ら¹⁾によると ¹⁸FDG 投与後の脳組織中の放射能濃度の時間変化 $C_1^*(t)$ は, 速度定数 $k_1^* \sim k_4^*$ および動脈血漿中の放射能濃度の時間変化 $C_p^*(t)$ によりあらわされる。ところが, k_4^* は $k_1^* \sim k_3^*$ に比較して 1 桁以上小さい値であるため, 投与後 1 hr 程度までの $C_1^*(t)$ の値にはあまり大きな影響を与えない。そこで, $k_4^* = 0$ とおくと, $C_1^*(t)$ は Phelps らの式 (文献 1) の式 (12)) より

$$C_1^*(t) = \frac{k_1^*}{k_2^* + k_3^*} \{k_3^* + k_2^* e^{-(k_2^* + k_3^*)t}\} \otimes C_p^*(t) \dots \dots \dots (1)$$

と近似される。ここで, \otimes は重量積分を示す。

$C_p^*(t)$ はいくつかの指数関数の和で近似されるが, 投与後 1 hr 程度は, $t=0$ 近傍でのパルス的な部分を除いて単一の指数関数でかなり精度良くあらわすことができる。そこで,

$$C_p^*(t) = fe^{-ct} \dots \dots \dots (2)$$

とおき, 式 (1) に代入すると

$$C_1^*(t) = a + be^{-ct} + de^{-(k_2^* + k_3^*)t} \dots \dots \dots (3)$$

ここで, $c = 0.02 \sim 0.03 \text{ min}^{-1}$ 程度, $k_2^* + k_3^* = 0.192 \text{ min}^{-1}$ (正常人灰白質) であり, b, d は同じ程度の大きさであるので, 投与後少し時間が経過すると第 3 項は無視できる。したがって

$$C_1^*(t) = a + be^{-ct} \dots \dots \dots (4)$$

ここで,

* 放射線医学総合研究所臨床研究部
 ** 秋田県立脳血管研究センター放射線科
 *** 千葉県がんセンター脳神経外科
 **** 千葉大学医学部脳神経外科

受付: 58 年 3 月 2 日

最終稿受付: 58 年 5 月 9 日

別刷請求先: 千葉市穴川 4-9-1 (☎ 260)

放射線医学総合研究所臨床研究部

遠 藤 真 広

$$a = \frac{k_1^* k_3^*}{k_2^* + k_3^*} \frac{f}{C} \dots\dots\dots(5)$$

$$b = \frac{k_1^* f}{k_2^* + k_3^* - c} \left(1 - \frac{k_3^*}{c}\right) \\ \approx \frac{k_1^* f}{k_2^* + k_3^*} \left(1 - \frac{k_3^*}{c}\right) \dots\dots\dots(6)$$

式(5)と式(6)より

$$k_3^* = \frac{ac}{a+b} \dots\dots\dots(7)$$

$$\text{LCMRGlc} = \frac{C_p}{LC} \frac{k_1^* k_3^*}{k_2^* + k_3^*} \\ = \frac{C_p}{LC} \frac{ac}{f} \dots\dots\dots(8)$$

ここで, C_p は動脈血漿中のブドウ糖濃度, LC ($=0.418$) は集中定数¹⁾. f は式(2)より, 測定中の適当な時刻 t_0 での $C_p^*(t_0)$ を用いて

$$f = C_p^*(t_0) e^{ct_0} \dots\dots\dots(9)$$

ポジトロン CT の計測値は放射能濃度 $C_1^*(t)$ の撮像時間での積分値である. そこで, $t=T_0$ より等しい時間 T で撮像されたひきつづく3枚の画像の同一部位の値を S_1, S_2, S_3 , とすると, a, b, c は次式(10)~(12)のように計算される. すなわち

$$c = \frac{1}{T} \ln \frac{D_1}{D_2} \dots\dots\dots(10)$$

$$b = \frac{1}{\tau} \frac{D_1}{1 - e^{-cT}} \dots\dots\dots(11)$$

$$a = \frac{1}{T} (S_1 - b\tau) \dots\dots\dots(12)$$

ただし, $D_1 = S_1 - S_2$, $D_2 = S_2 - S_3$, また

$$\tau = \frac{e^{-cT_0}}{c} (1 - e^{-cT}) \dots\dots\dots(13)$$

以上をまとめると次のようになる. すなわち,
i) FDG 投与後, 少し時間が経過してから 1 hr の間に同一部位の3枚のポジトロン CT 画像を等しい撮像時間で求め, 式(10)~(13)により a, b, c を計算する. ii) この値と撮像中の任意の時刻の動脈採血より求めた $C_p^*(t_0)$, C_p により, 式(7)~(9)を用いて k_3^* と LCMRGlc の分布を求める.

III. 方 法

被験者に ^{18}F FDG を 5~10 mCi 程度静注し, 頭部用ポジトロン CT 装置 Positologica-I で, 静注直後より平衡に達するまでの同一部位でのポジトロン CT (マトリックスサイズ 128×128) を撮像した. 一枚の画像の撮像時間 (T) は被験者ごとに異なり 5~10 min であった. また, 同時に動脈血を経時的に採血しウェルカウンターで放射能濃度 $C_p^*(t)$ を測定した. Positologica-I の計測値とウェルカウンターの計測値は相互に較正されている.

^{18}F FDG 投与後の適当な引き続く3枚のポジトロン CT 画像より, 前述の計算法で k_3^* と LCMRGlc を計算した. 式(10)の計算以外はすべて各画素ごとに行ったが, 式(10)の計算は誤差を最小にするため脳内の平均値につき行った. 一方, 平衡 ^{18}F FDG 分布より Phelps ら¹⁾の方法で LCMRGlc を計算した. $k_1^* \sim k_4^*$ としては文献 1)

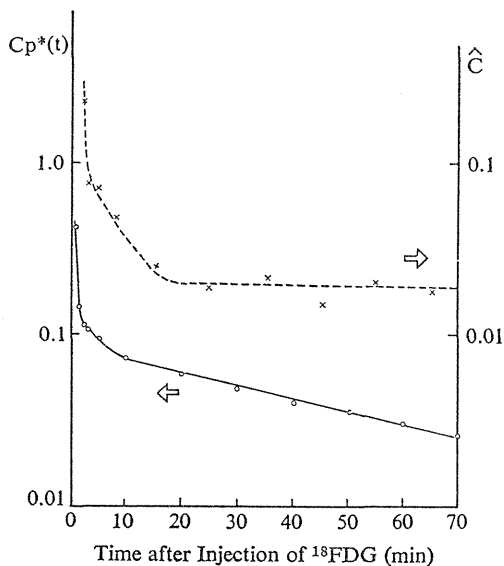


Fig. 1 $C_p^*(t)$ and \hat{c} . The solid line shows $C_p^*(t)$ (arbitrary unit), which is the ^{18}F FDG concentration in arterial plasma as a function of time. The broken line shows \hat{c} , which is given by eq. (14) in the text.

の値を用いた。この場合、灰白質と白質は FDG 分布に適当なしきい値を設定することで分離した。

IV. 結 果

1. 計算結果の安定性

Figure 1 は $C_p^*(t)$ の測定例を示している。図の実線は $C_p^*(t)$ をプロットしたものである。また、図の破線は測定時刻を $t_n(n=1, 2, 3, \dots)$ としたとき、

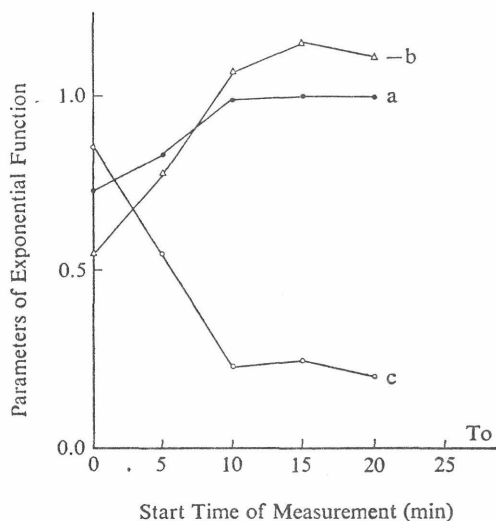


Fig. 2 Start time of measurement v.s. parameters of exponential function a, b and c (arbitrary unit).

$$\hat{c} = \frac{1}{t_{n+1} - t_n} \ln \left\{ \frac{C_p^*(t_n)}{(C_p^* t_{n+1})} \right\} \dots \dots \dots (14)$$

を求め、プロットとしたものである。 $C_p^*(t)$ が式 (2) のように単一指数関数であらわされるならば、 \hat{c} は一定で $\hat{c}=c$ となるはずである。Figure 1 では $15 \text{ min} \leq t \leq 60 \text{ min}$ で \hat{c} はほぼ一定で $\hat{c} \approx 0.020 \text{ min}^{-1}$ となった。

次に Fig. 1 と同じ被験者について、2 で述べた方法で求めた a, b, c が計測開始時間によりどのように変化するかを調べた。この場合、¹⁸FDG 投与直後より 5 min ごとに 7 枚の画像を撮像し、その引き続き 3 枚を組合せて、計測開始時間 (T_0) の異なる 5 つのデータセットを得た。Figure 2 はこのようにして求めた a, b, c の変化である。 $T_0 \geq 10 \text{ min}$ に対して a, b, c とともにほぼ一定となった。また $T_0 \geq 10 \text{ min}$ の c の値の平均値は $c = 0.022 \text{ min}^{-1}$ であり、Fig. 1 の \hat{c} の値と良く一致している。

2. Phelps らの方法との比較

Figure 3 は同じ部位のデータを Phelps らの方法と本方法でそれぞれ解析し比較したものである。Figure 3(a) は Phelps らの方法による LCMRGlc の分布図、Fig. 3(b) は本方法による LCMRGlc の分布図、Fig. 3(c) は本方法による k_3^* の分布図である。Figure 3(a) と Fig. 3(b) は良く一致して

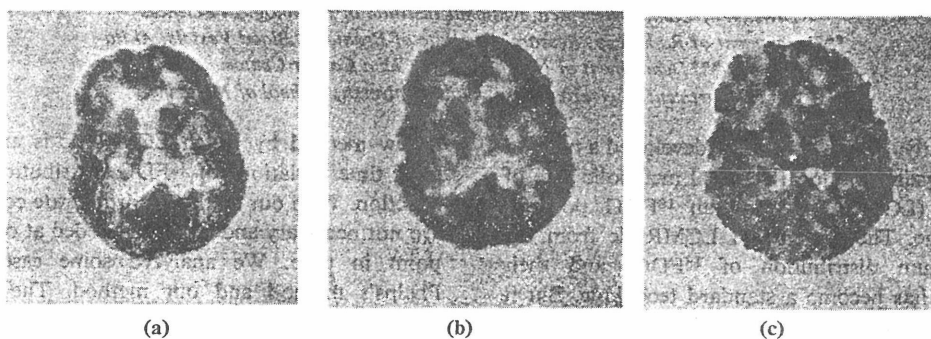


Fig. 3 LCMRGlc-image and k_3^* -image.

(a) LCMRGlc-image by Phelps's method.

(b) LCMRGlc-image by the present method.

(c) k_3^* -image by the present method.

Figs. 3 (a) and (b) have a good agreement with each other.

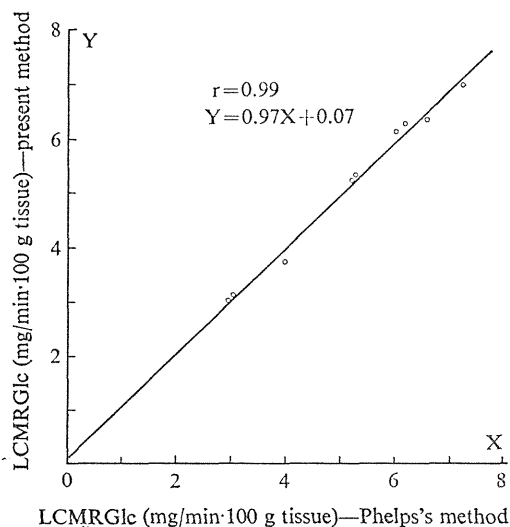


Fig. 4 LCMRGlc of Phelps's method v.s. LCMRGlc of the present method. Values are measured at the small regions in Figs. 3 (a) and 3 (b).

いる。Figure 4 は Fig. 3(a) と Fig. 3(b) の同じ位

置に ROI を設定し、LCMRGlc の絶対値を求め比較したものである。相関係数 0.99, 直線の傾き 0.97 であり、両者は非常に良く一致している。

V. 結 論

頭部 ^{18}F FDG 分布の時間変化により LCMRGlc と k_3^* を求める新しい方法を考案した。計算結果は、測定パラメータの変化に対して比較的、安定であり、また従来の方の法の結果とも良く一致した。今後はこの方法の臨床的有効性を検討する予定である。

文 献

- 1) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with with (F-18)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol* 6: 371-388, 1979
- 2) Hawkins RA, Phelps ME, Huang SC, et al: Effect of ischemia on quantification of local cerebral glucose metabolic rate in man. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1: 37-51, 1981

Summary

A New Method for Analyzing the Local Cerebral Metabolic Rate of Glucose Using an ^{18}F FDG Positron CT-image

Masahiro ENDO*, Fumio SHISHIDO**, Nobuo FUKUDA*, Toru MATSUMOTO*, Takeshi A. INUMA*, Yukio TATENO*, Toshio YAMASAKI*, Tsuneo TAKASHIMA*** and Seiichi TAMACHI****

*Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences

**Department of Radiology, Research Institute of Brain and Blood Vessels, Akita

***Department of Neurosurgery, Chiba Cancer Center

****Department of Neurosurgery, Chiba University School of Medicine

Recently, Phelps et al. have developed a method for analyzing the local cerebral metabolic rate of glucose (LCMRGlc) using an ^{18}F FDG positron CT-image. They calculated LCMRGlc from the equilibrium distribution of ^{18}F FDG, and their method has become a standard technique. But it has two problems, one of which is the necessity for $\text{Cp}^*(t)$, that is ^{18}F FDG concentration in arterial plasma as a function of time. The other problem is the use of normal values of rate constant $k_1^* \sim k_4^*$, which results in significant errors in low metabolic states, such as ischemia. In this report, we proposed

a new method by which LCMRGlc is analyzed from time variations of ^{18}F FDG distribution after injection. With our method, normal rate constants are not necessary and $\text{Cp}^*(t)$ is needed at only one point in time. We analyzed some cases with Phelps's method and our method. The results are as follows. 1) There was a good agreement between both LCMRGlc's. 2) In our method, the calculated results were fairly stable against variations of measuring parameters.

Key words: cerebral glucose metabolism, positron CT, ^{18}F FDG.

□ 特集 □ 循環系の放射線診断

トピックス

ポジトロンCTによる
脳の機能イメージング*

穴戸文男 舘野之男

はじめに

脳血管造影や X線 CT といった脳の形態を診断する技術の発展により、脳における循環系の診断は飛躍的に進歩した。これらの形態診断の進歩に伴い、脳の機能を診断できる方法の開発の要求も高まりつつある。脳は他の臓器とは異なり、部位によりその役割が大きく異なることから、臓器全体としての機能を知ることは不十分で、各々の機能の単位ごとに機能の大小を知る必要がある。この目的にはポジトロン CT 計測法が適切と考えられる。炭素・窒素・酸素といった生体の主要な構成元素で標識した放射性医薬品をトレーサとして利用できること、それぞれのトレーサの分布を断層像として定量性よく計測できること、という利点をもつからである。

われわれは以上のような考えから、ポジトロン CT 法の臨床応用を進めてきた。これまで、人間では実証が困難であった事実がイメージとして表現できることが次々と明らかになってきている^{1)~5)}。ここでは、その一部を簡単に紹介する。機能イメージングの有用性を御理解いただければ幸いである。なお、使用した放射性薬剤の製造法や品質⁶⁾⁷⁾、およびポジトロン CT 装置の性能や特性⁸⁾については別に報告しているので、ここでは省略する。

I. 脳血管障害

脳血管障害に対するイメージ診断の主流は X線

CT、脳血管撮影などの形態的な異常の診断であった。わずかに ^{133}Xe を用いた 2 次元的な脳血流量の計測が血流の情報を得る診断法として行われているにすぎなかった。このような状態の中で、ポジトロン CT 法が局所の血流や代謝の情報を提供する診断法としてクローズアップされるにいたったわけである。われわれの少ない経験ではあるが、(i)脳血管障害の病巣における血流と代謝の解離現象、(ii)病巣の遠隔部位への影響、(iii) X線 CT に代表する形態的診断法の限界、など、これまでの診断法ではとうてい知り得なかった情報が得られることが明らかとなっている^{1)~3)}。

1) 血流と代謝の解離現象

解離には二つの型がある。一つは、血流が代謝よりも高いタイプである。これは、以前に ^{133}Xe による血流計測から、その存在が Lassen⁹⁾ により提唱されていた現象である。ポジトロン CT 法が開発され、灌流や血流と、糖代謝や酸素代謝との関係が計測可能になってはじめて実証された現象である。Lassen はこの現象を “luxury perfusion syndrome” とよんでいる。

図 1 に示すように、 ^{18}F FDG によって示される糖代謝は低下しているのに、 $^{13}\text{NH}_3$ によって示される灌流が亢進しているという領域が明瞭にイメージで示されている。また、イメージには示さなかったが luxury perfusion を示した部位では blood pool の増大が認められており、この現象には血管体積の増大が関与していることを裏付けるデータであると考えられる。症例 2 は残念ながら、 ^{18}F FDG によるイメージを行うことはできなかったが、 $^{13}\text{NH}_3$ のイメージからは灌流の亢進と blood pool の増大

*Imaging of cerebral function using positron CT

Fumio Shishido, Yukio Tateno (室長): 放射線医学総合研究所臨床研究部

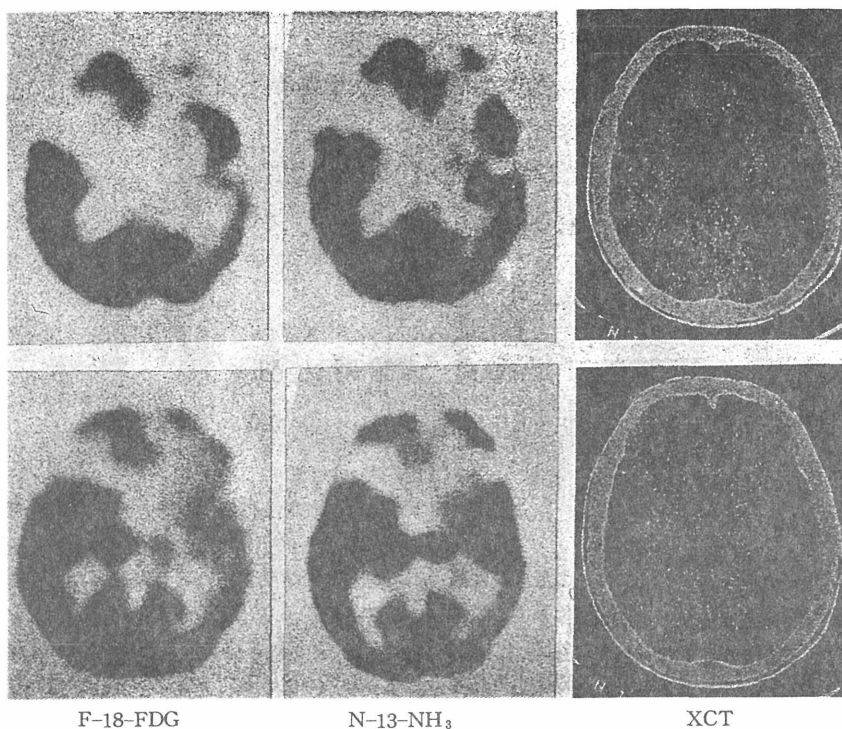


図1 症例1:40歳, 男性

両側の大脳動脈の閉塞による多発性の脳梗塞の症例である。ポジトロンCT施行の約2カ月前に左中大脳動脈の閉塞が、約1カ月前に右中大脳動脈の閉塞が起こったと考えられる症例である。

2カ月を経過したと考えられる左半球の病巣はX線CTの低吸収域と糖代謝低下域、灌流低下域の3種のイメージの所見とも同一の大きさを示した。一方約1カ月前から起こったと考えられる右半球の梗塞巣では luxury perfusion syndrome の所見が認められる。また中大脳動脈と前大脳動脈との境界では著しい糖代謝、灌流の低下が認められている。さらにX線CTでは右視床は正常の吸収値を示しているにもかかわらず、右視床の糖代謝、灌流の低下が認められる。

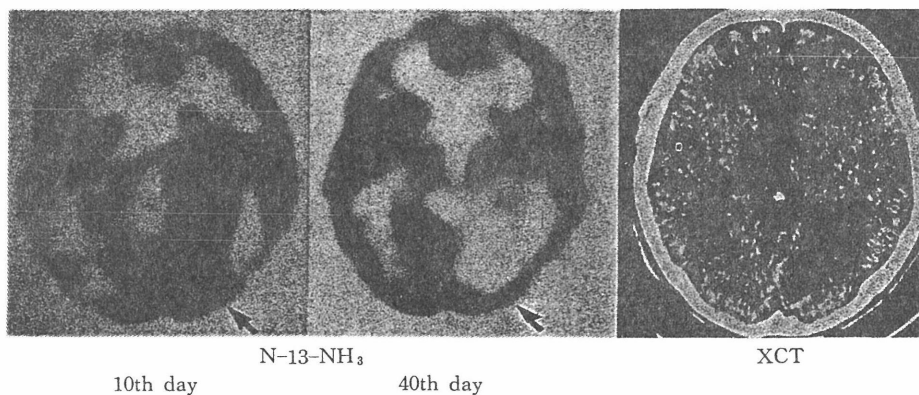


図2 症例2:49歳, 男性

突然の左同名半盲にて発症した症例の10日後と40日後のポジトロンCTイメージである。X線CTで欠損として描出されている領域の周辺部に灌流の増加が認められる。この灌流の増加は発症40日後では消失し、灌流低下域として描出されている。

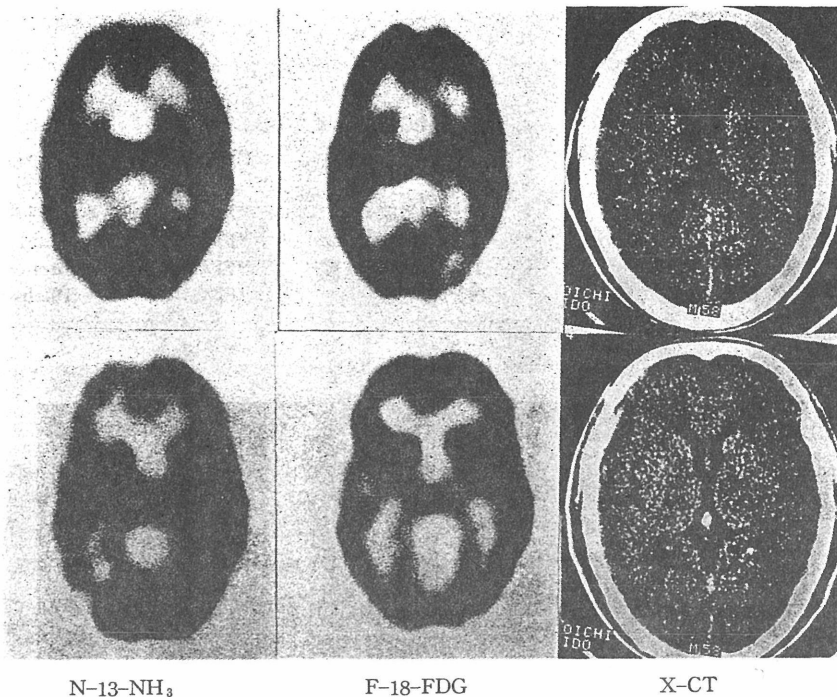


図3 症例3:58歳, 男性

9年前より一過性の脳虚血発作を繰り返している症例である。今回の発作でも右上肢の筋力低下の症状が出現している。脳血管撮影では頭蓋内の血管には異常はないが、左内頸動脈の起始部に動脈硬化性のアテローム斑が認められている。

ポジトロンCTは今回の発作から2週間後で、症状は軽快している時期であった。

^{18}F -FDG-PCTでは左 Sylvius 裂周辺で、糖代謝の低下を認めたが、灌流域はこれよりもずっと広く、Sylvius 裂周辺から側頭葉までの中大脳動脈全般に及んでいる。尾状核の灌流の低下も認められる。

があり、luxury perfusion と考えられる。この病巣は1ヵ月後、灌流欠損となっており、luxury perfusion と考えられる。この病巣は1ヵ月後、灌流欠損となっており、luxury perfusion を示す病巣は不可逆的な変化であることを示唆すると考えてさしつかえないであろう。

もう一つの型は、血流が代謝よりも低いタイプである。これはポジトロンCT法が可能になってからその存在が認められたものである。Baron ら¹⁰⁾は $^{15}\text{O}_2$ と C^{15}O_2 の持続吸入法により、この現象を報告している。彼らはこの現象を“misery perfusion”と呼んでいる。われわれは、これと同様な現象を $^{13}\text{NH}_3$ と ^{18}F FDGによってみ出している²⁾。

図3に示す症例は、一過性脳虚血発作を繰り返しているわけであるが、ポジトロンCTによって得られる所見は、灌流の低下と、ほぼ正常な糖代謝であ

る。糖代謝が正常なのはその摂取率の亢進により、代償されているものと考えられる。この代償作用が、なんらかの原因により、さらに内頸動脈の血流の低下が起これると、脳虚血の発作となつてあらわれるのではないかと推定される。このような症例には、外科的療法が適しているのではないかと考えられる。

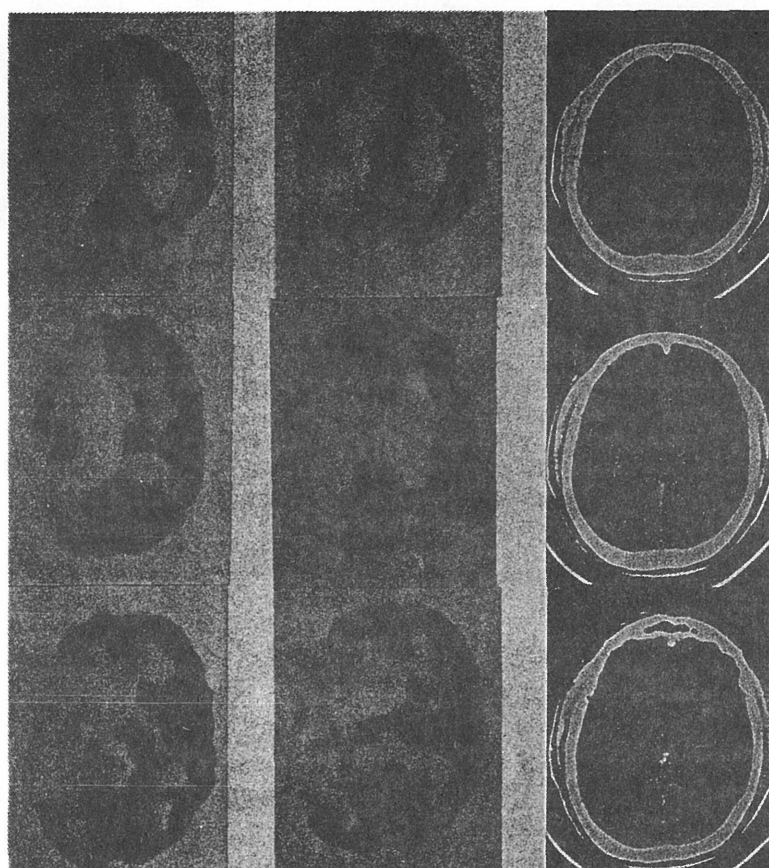
Baron ら¹⁰⁾も misery perfusion を示す組織は、可逆的なものであるとしており、治療と関連した重要な検査となると思われる。

2) 病巣の遠隔部位への影響

ポジトロンCT法により人間で実証されるようになった。これまで、表1のごとく、6種類の関係が報告されている¹¹⁾。われわれも内頸動脈領域の皮質梗塞により、正常と思われる同側の視床の糖代謝が低下していることを経験している。図1と図4にそ

表1 これまで報告されている遠隔部位への影響 (文献11より改変)

病巣部位		影響を受ける部位	使用薬剤	文 献
(1) テント上の脳梗塞	→	反対側の大脳半球	$C^{15}O_2$, $^{15}O_2$	Lenzi ら ¹³⁾
(2) テント上の内頸動脈領域の脳梗塞	→	反対側の小脳半球	$C^{15}O_2$, $^{15}O_2$ $C^{15}O_2$, $^{15}O_2$	Lenzi ら ¹³⁾ Baron ら ¹⁴⁾
(3) 大脳皮質の梗塞	→	同側の視床	^{18}FDG , $^{13}NH_3$	穴戸ら ³⁾
(4) 視床病変	→	同側の大脳皮質	^{18}FDG , $^{13}NH_3$	Kuhl ら ¹⁵⁾
(5) 視神経, 視放線などの病変	→	後頭葉	^{18}FDG	Metter ら ¹⁶⁾ Phelps ら ¹⁷⁾



F-18-FDG

N-13-NH₃

X-CT

図4 症例4: 37歳, 男性

一過性の失語症を繰り返し, 3回目の発作を起こした症例である。ポジトロンCTは発症1カ月後に行われた。糖代謝, 灌流とも左半球の前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉におよぶ広い範囲にわたって著しい低下を示した。同時に行ったX線CTでは病巣は前頭葉, 側頭葉, 線条体の限局された部位に認められるにすぎない。X線CTで低吸収域として描出された部位の糖代謝, 灌流は低下が著しい。後大脳動脈が関与すると考えられている視床は, X線CTでは正常であるが, 糖代謝, 灌流の低下が認められる

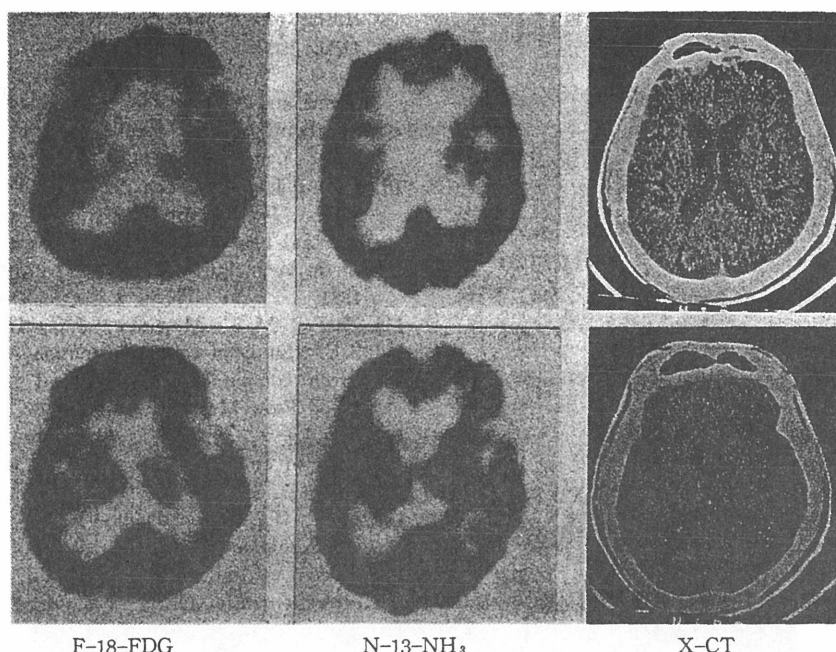


図5 症例5: 37歳, 男性

発端者以後4代にわたるハンチントン舞蹈病の家族歴を持つ症例で, 患者はタクシー運転手として順調な社会生活を送っていたが, 29歳のとき右下肢に不随意運動が出現して, 自動車の運転が困難になるという経過で発症したものである。現在は舞踏様運動の他に構音障害, 知能および人格水準の低下も認められる。

この症例のポジトロンCTは発症後8年目に行われた。 ^{18}F FDGのイメージでは視床は明瞭に造影されているのに対し, 線条体に相当する部分のトレーサ集積が極度に少ない。それに対し, ^{13}N のイメージではかなり明瞭な線条体陰影を認める。 ^{18}F FDGのイメージで後頭皮質に対し, 前頭, 頭頂皮質の集積度がやや低下している。それに対し, ^{13}N のイメージではこのような傾向は少ない。

の所見が明瞭にみとめられる。この場合, 灌流の低下は糖代謝よりも軽度となっている。

このような現象の発見もポジトロンCT法による成果であろう。

3) X線CTの限界

2カ月以上を経過している病巣では, X線CTとポジトロンCTとで差はないが, それ以前は, ポジトロンCTの方がより広範囲に描出されることが多い。図4に一例を示した。局所血流とX線CTのイメージとの比較は山本ら¹²⁾も報告しているが, 糖代謝のイメージとの比較は, ^{18}F FDGが臨床に利用可能になってからである。この点でもポジトロンCTが有用であると考えられる。

II. 神経疾患への応用

神経系の変性疾患の診断への応用が考えられている。ハンチントン舞蹈病, パーキンソン病, アルツハイマー病などについてポジトロンCT法を試みている。これらの疾患は, 臨床症状より判断する以外, 生前に診断する手段が少ない。ポジトロンCT法によると, ハンチントン舞蹈病, 痴呆などは, 特異な所見を示すことが明らかとなった⁵⁾。ハンチントン舞蹈病の症例を図5に示した。ポジトロンCTによる所見は, これまでの剖検の所見を裏付けるに十分なものである。このような所見が発症後どの時期から検出可能なのか, 興味のあるところであり,

ポジトロン CT 法が、この方面にも利用されていくものと考えられる。

おわりに

ポジトロン CT 法を用いると、脳内の血流や糖代謝、酸素代謝といった、機能を表現できるイメージを得ることができる。簡単ではあるが、この方法の重要性を示す症例をいくつか示した。費用のかかる方法ではあるがその可能性は大きく、ポジトロン CT 法が利用できる施設が増えていくことを期待したい。

文 献

- 1) 穴戸文男, 館野之男, 須田善雄, ほか: $^{15}\text{NH}_3$ ^{11}CO を用いた頭部ポジトロン CT. 核医学, 17: 821—824, 1980.
- 2) 穴戸文男, 館野之男, 高島常夫, ほか: 脳梗塞病巣への ^{18}F FDG および $^{15}\text{NH}_3$ の集積。—多発性脳梗塞患者のポジトロン CT イメージング—. 核医学, 19: 217—222, 1982.
- 3) 穴戸文男, 館野之男, 高島常夫, ほか: 脳血管障害における ^{18}F FDG, $^{15}\text{NH}_3$, ^{11}CO によるポジトロン CT イメージングの有用性. 核医学, 19: 987—1000, 1982.
- 4) 田町誓一, 高島常夫, 穴戸文男, ほか: てんかん患者のポジトロン CT. 脳と神経, 34: 1161—1167, 1982.
- 5) 穴戸文男, 館野之男, 山崎統四郎, ほか: 神経精神疾患に対するポジトロン CT イメージングの意義. 放射線科, 1: 86—95, 1983.
- 6) Irie, T., Ido, T., Fukushima, K., et al.: Aspects of the preparation of ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (^{18}F FDG) for medical use. Radioisotopes, 31: 11—15, 1982.
- 7) 鈴木和年, 岩田 鍊, 玉手和彦, ほか: 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: 67—73, 1977.
- 8) Nohara, N., Tanaka, E., Tomitani, T., et al.: Positologica: A positron ECT device with a continuously rotating detector ring. IEEE Trans. Nucl. Sci., N, S-27: 1128—1136, 1980.
- 9) Lassen, N.A.: The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain. Lancet, II: 1113—1115, 1966.
- 10) Baron, J.C., Bousser, M.G., Comar, D., et al.: Noninvasive tomographic study of cerebral blood flow and oxygen metabolism in vivo. Eur. Neurol., 20: 273—284, 1981.
- 11) Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Huang, S.C.: Study of cerebral function with positron computed tomography. J. Cerebr. Blood Flow Metabol., 2: 113—162, 1982.
- 12) 山本八十一, 柴崎 尚, 松永政幸, ほか: Positron emission tomography による脳循環測定法. 脳神経外科, 9: 11—21, 1981.
- 13) Lenzi, G.L., Frackowiak, R.S., Jones, T.: Regional cerebral blood flow (CBF), oxygen utilization (CMRO₂) and oxygen extraction ratio (OER) in acute hemispheric stroke. J. Cerebr. Blood Flow Metabol., 1 (Suppl 1): s504—s505, 1981.
- 14) Baron, J.C., Bousser, M.G., Lomg, D., et al.: Crossed cerebellar diaschisis in human supratentorial brain infarction. Trans. Am. Neurol. Assoc., 105: 459—461, 1981.
- 15) Kuhl, D.E., Phelps, M.E., Kowell, A.P., et al.: Effects of stroke on local cerebral metabolism and perfusion: Mapping by emission computed tomography of ^{18}F FDG and $^{15}\text{NH}_3$. Ann. Neurol., 8: 348—360, 1980.
- 16) Metter, E.J., Wasterlain, C.G., Kuhl, D.E., et al.: ^{18}F FDG-positron emission computed tomography: A study of aphasia. Ann. Neurol., 10: 173—183, 1981.
- 17) Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Kuhl, D.E., et al.: Tomographic mapping of human cerebral metabolism: Visual stimulation and deprivation. Neurology, 31: 517—529, 1981.

ポジトロン CT による心筋 梗塞診断の試み

Positron computed to- mography for the assess- ment of myocardial in- farction

吉田 勝哉
宇田 毅彦
山田 善重
諸岡 信裕
宿谷 正毅
増田 善昭
稲垣 義明
金子 作蔵*
穴戸 文男**
館野 之男**
山崎統四郎**

Katsuya YOSHIDA
Takehiko UDA
Zenju YAMADA
Nobuhiro MOROOKA
Masaki SHUKUYA
Yoshiaki MASUDA
Yoshiaki INAGAKI
Sakuzo KANEKO*
Fumio SHISHIDO**
Yukio TATENO**
Toshiro YAMASAKI**

Summary

Positron computed tomography (PCT) was performed on 2 normal subjects and 3 patients with myocardial infarction. The PCT device "Positologica-II" developed at the National Institute of Radiological Science Japan was used in this study (Fig. 1). This is a whole body positron CT consisting of 3 detector rings that provide 5 sliced images simultaneously. The radiopharmaceutical ^{13}N -ammonia ($^{13}\text{NH}_3$) synthesized by the cyclotron at the institute was used as an indicator of myocardial blood flow.

Immediately after the intravenous administration of $^{13}\text{NH}_3$, five serial 1-min PCT scans were performed with 3 additional scans that provided 15 static images spaced 6 mm apart. Cardiac blood pool images were obtained from the first scan. A patient with extensive anterior myocardial infarction revealed an outward bulging of the blood pool compatible with aneurysmal formation (Fig. 2).

Three additional late scans provided high quality cross-sectional images of the distribution of ^{13}N in the left ventricular myocardium. Although ^{13}N distribution in myocardium was uniform in normal subjects (Figs. 3 & 4), the patients with myocardial infarction revealed defects in the accumulation of ^{13}N at the sites corresponding to the infarction (Figs. 5, 6, 7 & 8).

The conclusions are as follows: (1) serial PCT scans with $^{13}\text{NH}_3$ provide cardiac blood pool images,

千葉大学医学部 第三内科
千葉市亥鼻 1-8-1 (〒280)

*山梨医科大学放射線科

**放射線医学総合研究所臨床研究部

The Third Department of Internal Medicine, Chiba
University School of Medicine, Inohana 1-8-1,
Chiba 280

*The Department of Radiology, Yamanashi Univer-
sity School of Medicine

**The National Institute of Radiological Sciences

Presented at the 26th Meeting of the Cardiography Society held in Osaka, April 1-2, 1983

Received for publication June 2, 1983

and (2) myocardial ^{13}N tissue concentration seems to reflect myocardial blood flow.

Key words

Positron computed tomography (PCT)
pool images

^{13}N -ammonia

Myocardial infarction

Cardiac blood

はじめに

ポジトロンコンピュータ断層撮影法 (positron computed tomography: PCT) は, ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O など, 生体の主要構成元素の同位体を利用でき, 定量性のよい像が得られるので, 心疾患の新しい診断法として注目されている。

放射線医学総合研究所(放医研)では, 全身用多断層 PCT 装置 (Positologica-II) を開発し, 1982 年より臨床利用を始めている。その一環として, 今回我々は, ^{13}N -アンモニア ($^{13}\text{NH}_3$) を用いた心臓の PCT イメージングについて臨床的検討を行った。

心筋イメージング薬剤としての $^{13}\text{NH}_3$ の使用は, 1971 年, Hunter, Monahan ら^{1,2)} が動物実験で $^{13}\text{NH}_3$ が心筋によく集積することを報告したことに始まる。ついで Harper ら³⁾ は同様の報告を臨床例で行っている。いずれも高エネルギー用コリメーターを装備したガンマ・カメラによる報告である。以後, $^{13}\text{NH}_3$ は, 心筋血流をみるトレーサーとしての有用性について検討されてきた。Hoop ら⁴⁾ はイヌに心筋梗塞を作成し, 多結晶型ポジトロン・カメラにより, 梗塞部で ^{13}N の集積が低下していることを観察した。Harper ら⁵⁾ や Walsh ら^{6,7)} は, ガンマ・カメラを用い, 臨床例で同様のことを観察した。その後, PCT 装置が開発されたので, $^{13}\text{NH}_3$ による心筋イメージングは, 横断像として検討されるようになった⁸⁻¹¹⁾。

$^{13}\text{NH}_3$ の心筋への取り込み機序について, Schelbert ら¹²⁾ はイヌの冠動脈に $^{13}\text{NH}_3$ を注入する実験を行った。それによると $^{13}\text{NH}_3$ は大部分が1回循環で心筋に摂取され, しかも glutamine のアミノ基として metabolic trapping されるので, イメージング中のトレーサーの再循

環, 再配分もほとんどない。また血液の pH の低下による心筋摂取率の低下も, 生理的な変化の範囲ではほとんど問題にならないので, 血流をみるトレーサーとして有用であると報告している。

今回我々は, 正常例および心筋梗塞例を対象に, $^{13}\text{NH}_3$ 静注直後から PCT イメージングを行い, 得られた心プール像および心筋横断像を心電図, 冠動脈造影, X 線 CT などの所見と比較して, 心筋血流をみるトレーサーとしての有用性を検討した。

方法と対象

1. 放射性医薬品

^{13}N は放医研サイクロトロンを用いて, 蒸留水に陽子を照射して ^{16}O (p, α) ^{13}N の核反応で生成する。ついでこれを還元して $^{13}\text{NH}_3$ とし, さらに生理食塩水中に捕集して pH を調整して使用した^{13,14)}。その製法, 性状, 品質などは, 放医研で定めた「サイクロトロン製造放射薬剤品質管理基準」に従っている。

2. PCT 装置

放医研で開発した全身用多断層 PCT 装置 (Positologica-II) を使用した (Fig. 1)。本装置は直径 85 cm の円周上に, 1 リングあたり 15 mm 幅の BGO 結晶 160 個を配列した検出器リング 3 層から成る。リング間隔は結晶中心間距離で 36 mm であり, リング内スライスおよびリング間スライスの, 計 5 スライスを同時に撮影することができる。スライス厚は 24 mm である。空間分解能は, 視野中心部および周辺部においてそれぞれ 9.2 mm (半値幅) および 12 mm (半値幅) である。本装置の詳細は別に報告されている^{15,16)}。

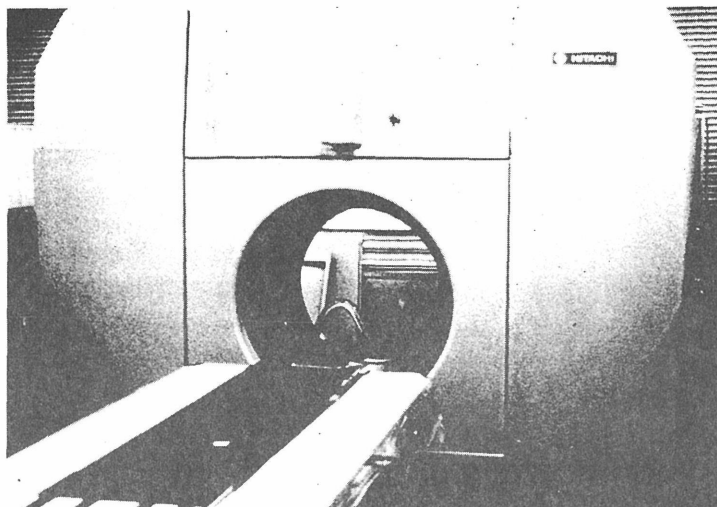


Fig. 1. Positologica-II.

3. 撮影法

$^{13}\text{NH}_3$ を平均 11.7 mCi (7.8~16.0 mCi), 上腕正中静脈から bolus 静注し, ただちに 1 分間ずつ 5 回, 連続でデータを収集した. ついで検査台を 6 mm ずつずらして 3 回データを収集し, 6 mm 間隔で 15 スライスのデータを収集した. このさい, データ収集時間は 180 秒, 230 秒, 320 秒と漸次延長し, 毎回收集するカウントがほぼ同一となるようにした.

このようにして収集したデータは, 検出器の感度不均一補正, 患者測定部位の γ 線減弱補正, 偶発同時計数の差し引きなどの前処理を行ったのち, 重畳積分法を用いて画像再構成した. 復元画像のマトリックスは 256×256 , ピクセルサイズは 2×2 mm である.

また PCT 施行前後 1 ヶ月以内に, 造影剤を使用した X 線 CT を行い, 梗塞部の壁菲薄化の有無, 心室瘤などについて検討を行った.

4. 対象

対象は正常例 2 例と心筋梗塞例 3 例である. 心筋梗塞例は, 梗塞発症から PCT 施行まで 4 ヶ月以上経過した陳旧性梗塞の例で, 梗塞発症時はい

ずれも胸痛などの臨床症状, 典型的な心電図変化, 酵素変化を示した. 2 例については, 冠動脈造影, 左室造影を行った. 梗塞部位はこれらの所見を総合して判断した.

結 果

対象 5 例のうち, 正常例 1 例 (症例 1), および心筋梗塞例 2 例 (症例 2, 3) について, $^{13}\text{NH}_3$ 静注後ただちに 1 分ずつ連続 5 回のデータを収集した. 症例 2 では, Fig. 2 に示すように, 最初の 1 分間で心プール像が得られた. この画像では左室腔前方が膨出しているが, それはこの症例が広範前壁梗塞の例であるためで, ほぼ同一レベルでの造影 CT 像でも同様の所見が得られ, 心室瘤を形成しているものと思われた. 2 分以後は心腔からの ^{13}N の消失が速やかで, 心筋には ^{13}N がよく集積し, 良好な心筋横断像が得られ, 前壁を中心に広範な欠損が存在することが示された. 症例 1 でも同様に, 最初の 1 分で心プール像を得ることができた. しかし症例 3 ではすでに ^{13}N の一部が心筋に取り込まれて, 心腔と心筋との識別が不十分であった.

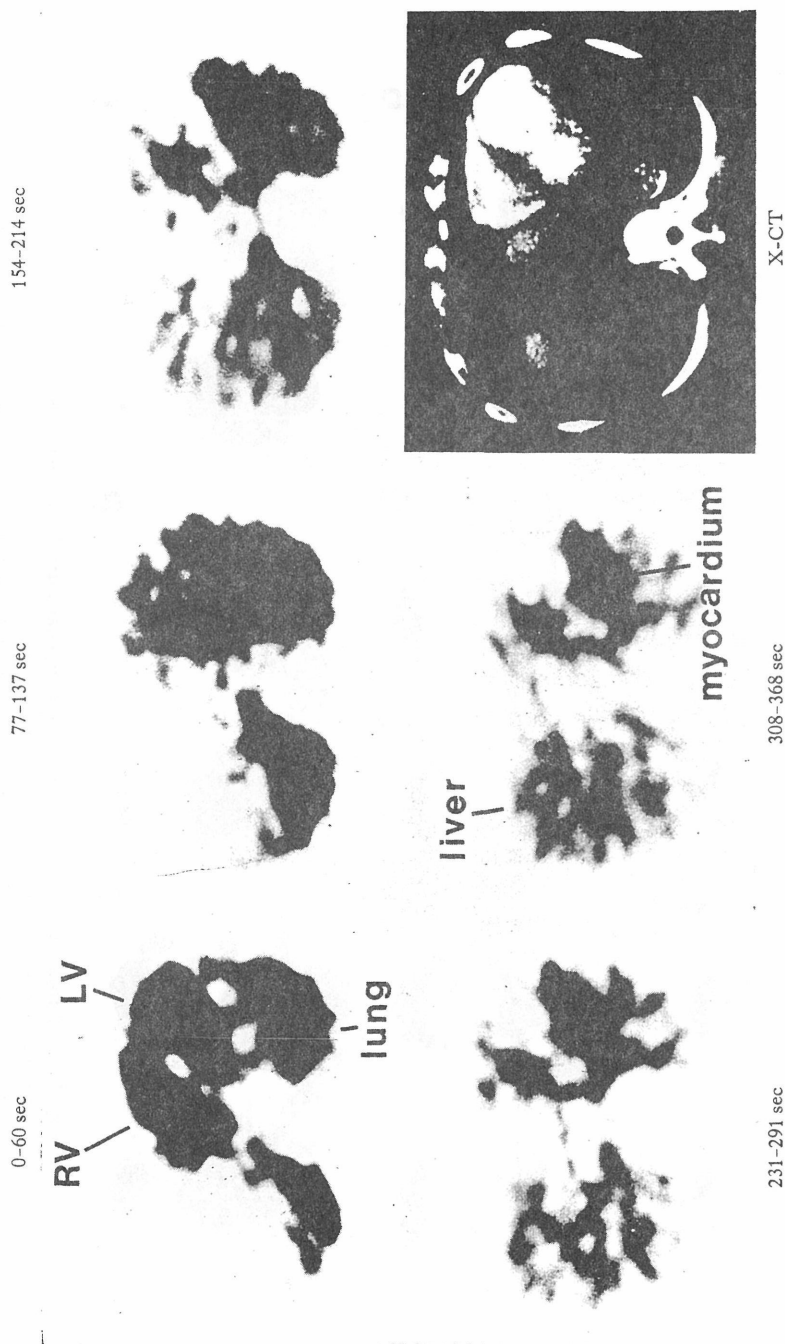


Fig. 2. Serial PCT images in a case with extensive anterior infarction (Case 2) following the intravenous administration of $^{13}\text{NH}_3$.
X-ray CT image at the corresponding level is shown in the lower last panel.

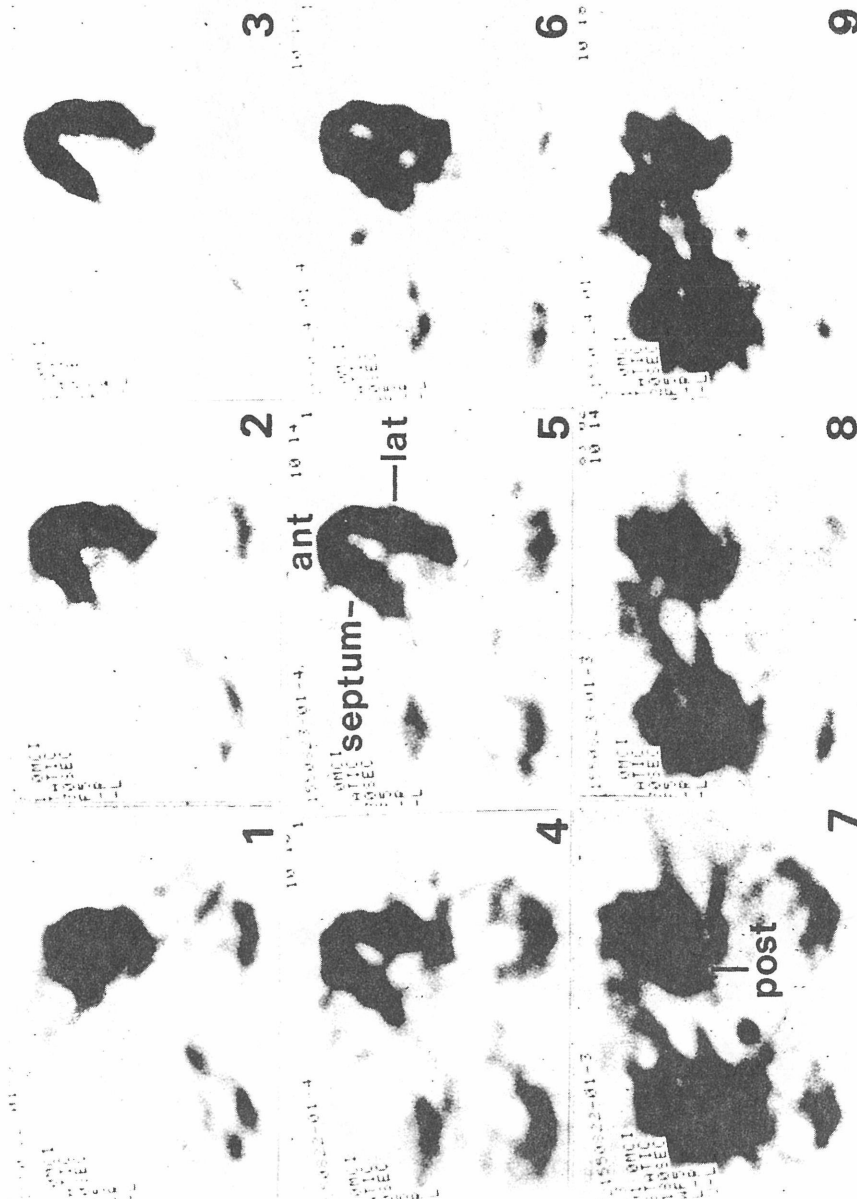


Fig. 3. PET images of the left ventricular myocardium in a normal subject (Case 1).
The cross sections are spaced 6 mm apart.
ant=anterior; lat=lateral; post=posterior wall of the left ventricle; septum=interventricular septum.



Fig. 4. PCT and the corresponding X-ray CT images obtained at the midventricular level in Case 1.

$^{13}\text{NH}_3$ 静注後1分間ずつ5回連続データを収集したのち, 6 mm ずつ検査台をずらして3回データを収集し, 6 mm 間隔で心筋横断像を得た.

症例の例示

症例 1: 34 歳, 男性, 正常例 (Fig. 3)

^{13}N は心筋に一様に集積しており, パネル1では左室上壁, パネル2~6では中隔および左室の前壁, 側壁が描出されている. 後方は左房のため描出されず, 馬蹄型を呈している. パネル7~9では左室下壁が描出されている. 右室壁は明らかではない. また左室中央レベルでの造影 CT 像との比較では, 両者は比較的似た型をとり, 壁の菲薄化はみられない (Fig. 4). また他の1例の正常例でも同様の傾向を得た.

症例 2: 60 歳, 男性, 広範前壁梗塞 (Fig. 5)

Fig. 2 に示した症例の心筋横断像である. 心電図上広範前壁梗塞の所見があり, 造影 CT では, 前壁を中心とした心室瘤の形成と壁の菲薄化が明瞭である. PCT による心筋横断像では前壁を中心に大きな欠損がある. これはこの部位の血流障害のほかに, 梗塞部の壁の菲薄化も関係していると考えられる. また本症例では左心前方に右室壁が描出されている.



症例 3: 53 歳, 男性, 前壁中隔梗塞, 下壁梗塞および側壁の心内膜下梗塞 (Fig. 6)

2 回の心筋梗塞発作を起こしている. 心電図上は1回目が前壁中隔梗塞, 2回目が下壁梗塞および側壁の心内膜下梗塞である. 冠動脈造影では3枝に狭窄がみられ, 左室造影では lateral segment と apical segment に akinesis がみられた.

心筋横断像では, パネル4, 5を中心に, 左室前壁から中隔にかけての低集積がみられる. 左室中央レベルの造影 CT 像 (Fig. 7) では, 壁の菲薄化はわずかであり, この部位の ^{13}N の低集積は主として血流の低下によると考えられる. またパネル6では側壁に低集積がみられ, 心電図上の側壁の心内膜下梗塞と一致している. またパネル7で下壁と後壁の一部に ^{13}N の低集積がみられる.

症例 4: 63 歳, 女性, 下壁梗塞 (Fig. 8)

心電図では下壁梗塞の所見がみられた. 冠動脈造影では右冠動脈に狭窄があり, 左室造影では postero-basal segment に hypokinesis がみられた.

心筋横断像では下, 後壁の一部に ^{13}N の低集積がみられる (パネル4, 5). 一方中隔および左室の前壁, 側壁には ^{13}N が一様に集積している.

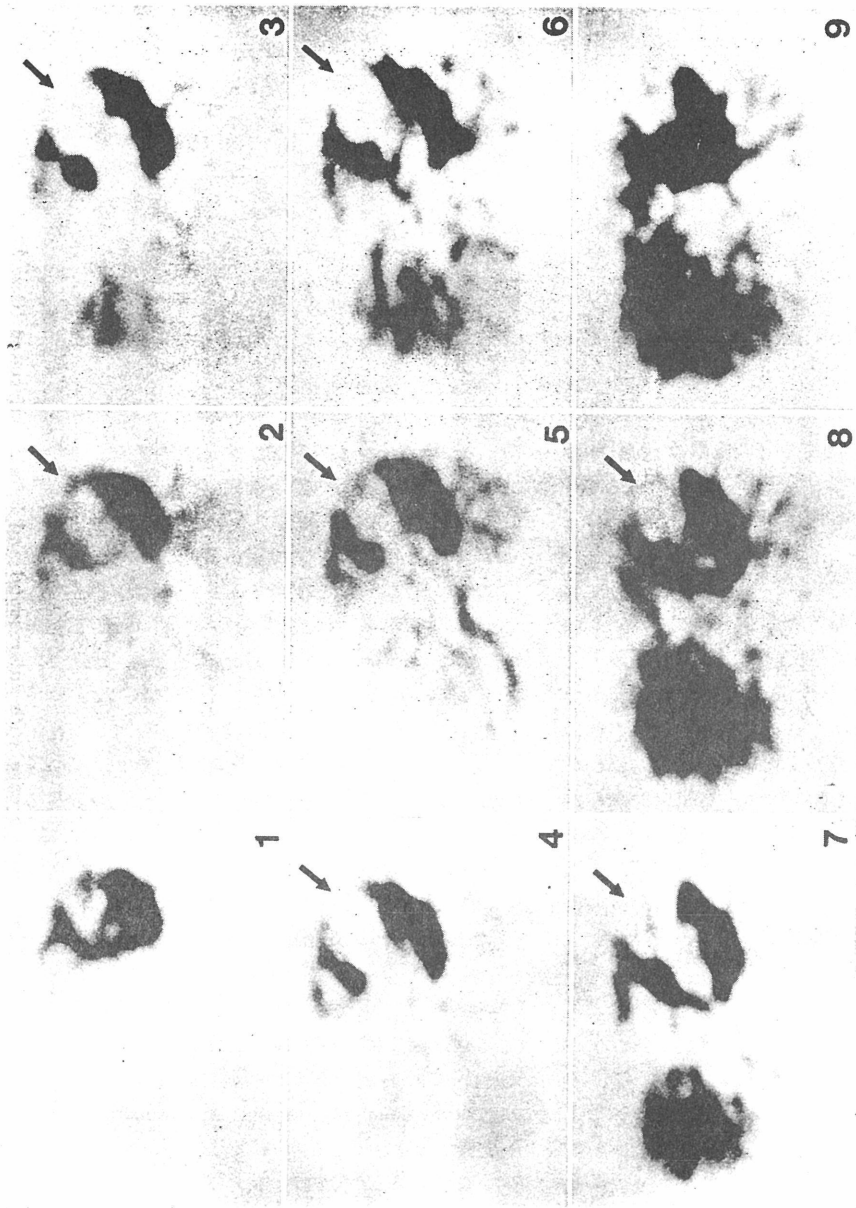


Fig. 5. PCT images in Case 2.

The arrows indicate the extensive perfusion defect in the anterior wall of the left ventricle. The anterior wall of the right ventricle is clearly visualized in panel 7.

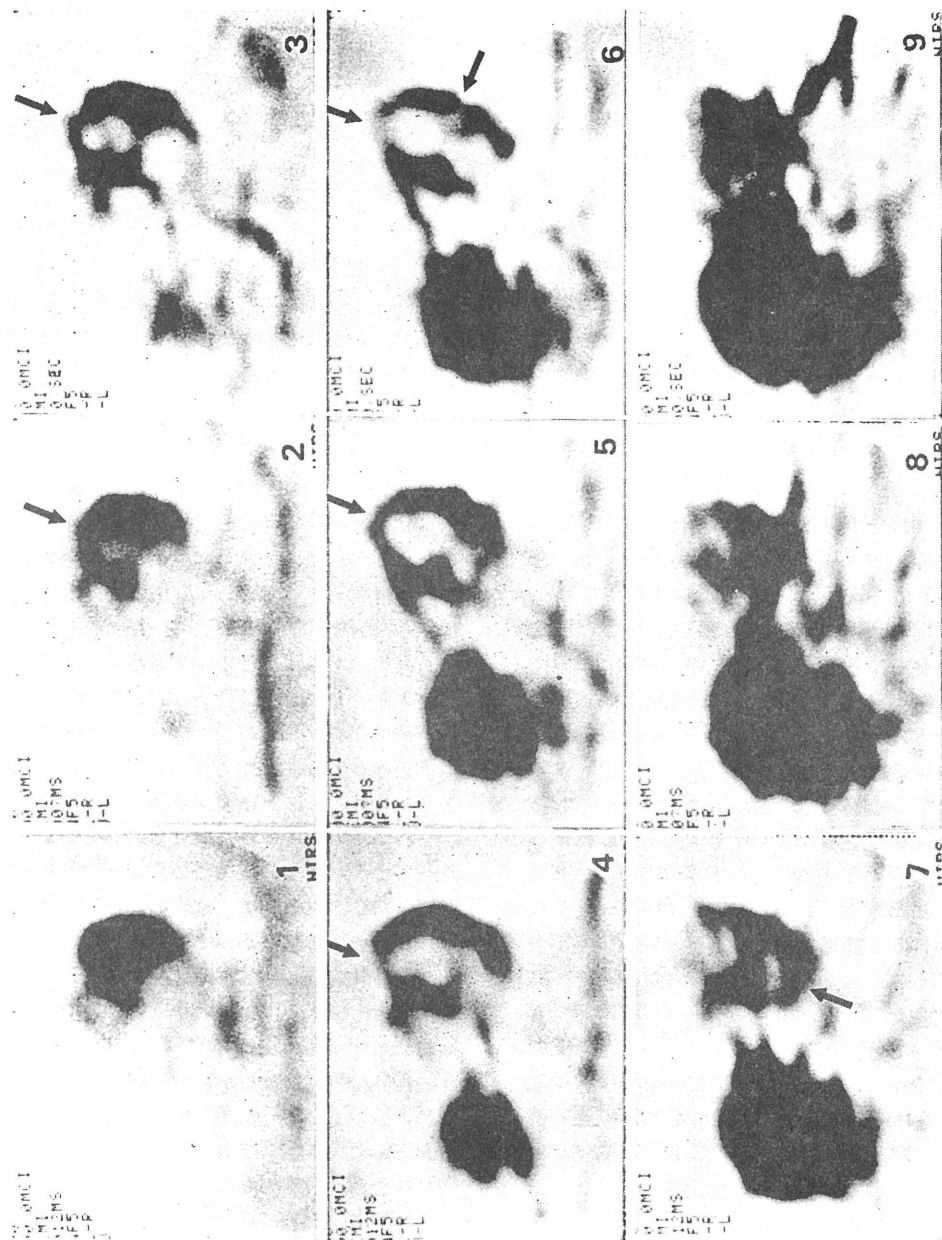


Fig. 6. PCT images in a case with anteroseptal and inferior infarction (Case 3).
The arrows indicate the reduced perfusion in the anteroseptal, lateral and inferoposterior walls of the left ventricle.



Fig. 7. PCT and X-ray CT images obtained at the midventricular level in Case 3.

考 察

本研究では $^{13}\text{NH}_3$ 静注後、ただちに PCT 装置による連続データの収集を行い、最初の1分間のデータから心プール像を得ることができた。Harper ら³⁾も静注直後に心腔がみえることをガンマ・カメラで報告しているが、PCT 装置により、横断像として観察した報告はこれまでにない。今回の我々の結果は、 $^{13}\text{NH}_3$ 静注後ただちにデータを収集することにより、同一スライスの心プール像と心筋横断像を、1回のイメージングで得ることができることを示しており、したがって本法は心内膜面の識別や心室瘤の描出に、有用であると思われる。しかし最初の1分ですでに ^{13}N の一部が心筋に集積し、心腔との識別が不十分な症例もみられたことから、今後は連続データの収集にあたっては、1回のデータ収集時間をさらに短縮することを試みたい。

$^{13}\text{NH}_3$ 静注5分以後に行った3回のデータ収集から、6 mm 間隔で良好な左室心筋横断像を得ることができた。また正常例で1例、心筋梗塞例で2例、右室壁がはっきりと描出されていた。正常例の左室心筋の ^{13}N の集積は、ほぼ均一であった。心電図および冠動脈造影の所見から前壁中隔に梗塞があると考えられた症例3では、PCT

像でこの部位の ^{13}N の集積が低下していた。造影 CT 上はこの部位の壁の菲薄化がわずかなことから、この低集積はおもに血流の低下によるものと考えられた。またこの症例では側壁の心内膜下梗塞も考えられたが、PCT 像でも側壁の一部に ^{13}N の低集積がみられ、心内膜下梗塞の診断にも有用である可能性が示唆された。一方、症例2では壁の菲薄化もあり、これのみでも ^{13}N の低集積は起こりうるので、本症例の欠損部に血流低下が存在するかどうかははっきりしない。下壁梗塞については、上下のスライスを参考にして判定すればある程度診断可能と思われるが、正確な診断には矢状断層像、前額断層像の画像再構成が必要であると思われる。以上心筋梗塞の部位診断についてその有用性が示された。

今後の課題は心筋局所血流の測定である。Schelbert らは、dipyridamole を静注して心筋を hyperemia の状態とし、PCT イメージングにより、冠動脈狭窄度が動物実験⁹⁾で47%、臨床例^{10,11)}で50%以上の狭窄血管の灌流域に ^{13}N の低集積を認めている。また彼らは、イヌの冠動脈に $^{13}\text{NH}_3$ を直接注入して行った実験¹⁷⁾から、生理的な血流の範囲およびそれ以下 (0~300 ml/min/100 gr) では、心筋局所血流と心筋の ^{13}N の濃度の間に、ほぼ直線的な関係があることをみてい

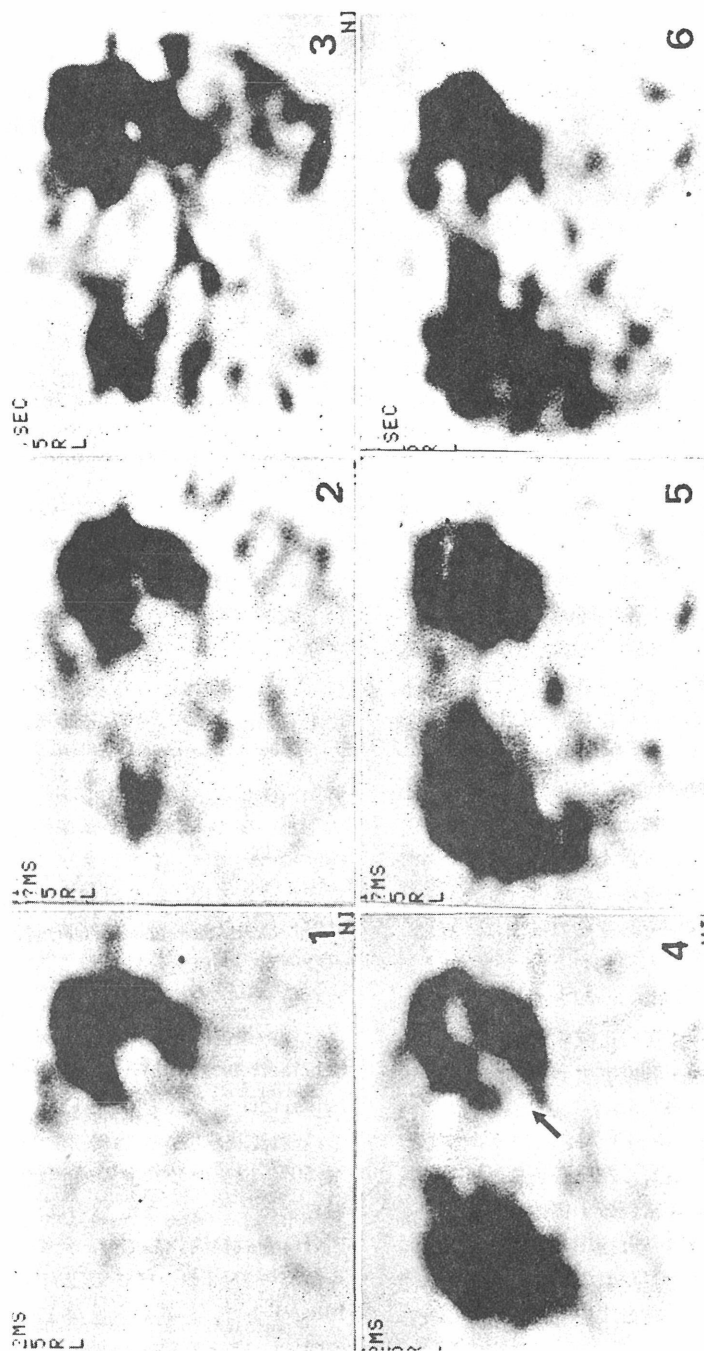


Fig. 8. PCT images in a case with inferior infarction (Case 4).

The arrow indicates the reduced perfusion in the inferoposterior wall of the left ventricle.

る。しかし $^{13}\text{NH}_3$ を静注した場合は、肺など他臓器での $^{13}\text{NH}_3$ の動態を考慮する必要があると思われる。今回 $^{13}\text{NH}_3$ 静注と同時に1分ずつ連続データ収集を試み、心腔、心筋、肺などの良好な横断像が得られたことから、これら臓器での ^{13}N の経時的変化について、定量的に検討できる可能性が示唆された。今後はこの点からの検討を重ね、 $^{13}\text{NH}_3$ 静注による PCT イメージングにより、心筋局所血流の測定が可能か否かを評価をしたい。

結 論

放医研で開発した全身用多断層 PCT 装置 (Positologica-II) を用いて、正常例2例、心筋梗塞3例に $^{13}\text{NH}_3$ 静注による PCT イメージングを行い、臨床的有用性を検討して、次の結論を得た。

1) $^{13}\text{NH}_3$ 静注後ただちに1分ずつ5回連続データを収集し、最初の1分間のデータから心プール像が得られた。

2) 連続データ収集後に行った3回のデータ収集から、6 mm 間隔で良好な左室心筋横断像が得られた。心筋梗塞例では心電図、冠動脈造影などから予想された梗塞部位で ^{13}N の低集積がみられ、心筋梗塞の部位診断に有用であった。

3) 今後心腔、心筋、肺などでの $^{13}\text{NH}_3$ の静注後の動態をさらに検討し、心筋局所血流の測定が可能か否かを評価したい。

要 約

正常例2例、心筋梗塞例3例を対象に、ポジトロンコンピューター断層撮影法 (Positron computed tomography: PCT) を行った。使用した PCT 装置は、放射線医学総合研究所で開発した“Positologica-II”である。この装置は3層の検出器リングよりなり、5層のイメージが同時に測定できる全身用多断層 PCT 装置である。使用した放射性薬剤は心筋血流を現わすと考えられている ^{13}N -アンモニア ($^{13}\text{NH}_3$) である。この標識化合物は、放医研サイクロトロンで生産した ^{13}N

より合成した。

$^{13}\text{NH}_3$ 静注と同時に、1分ずつ5回、連続的にデータを収集した。その後3回データを収集し、6 mm 間隔で15スライスの横断像を得た。

最初の1分間のデータから心プール像が得られた。これは心内膜面の識別に役立つと考えられる。広範前壁梗塞の患者では、心室瘤のために左室腔が突出している状態が観察された。

連続データ収集後の3回のスキャンからは、良好な左室心筋の横断像を得ることができた。正常例では ^{13}N は心筋に一樣に集積した。心筋梗塞例では梗塞部に ^{13}N の低集積がみられた。その部位は心電図などから予想された梗塞部位とよく一致していた。

これらの所見より、以下の結論を得ることができた。(1) 連続的なデータ収集より心プール像を得ることができた。(2) ^{13}N の心筋での分布は心筋血流に関係していると考えられる。

文 献

- 1) Hunter WW, Monahan WG: N-ammonia: A new physiologic radiotracer for molecular medicine. *J Nucl Med* 12: 368, 1971 (abstr)
- 2) Monahan WG, Tilbury RS, Laughlin JS: Uptake of N-labeled ammonia. *J Nucl Med* 13: 274-277, 1972
- 3) Harper PV, Lathro KA, Krizek H, Lembares N, Stark V, Hoffer PB: Clinical feasibility of myocardial imaging with NH_3 . *J Nucl Med* 13: 278-280, 1972
- 4) Hoop B, Smith TW, Burnham CA, Correll JE, Brownell GL, Sanders CA: Myocardial imaging with NH_4^+ and a multicrystal positron camera. *J Nucl Med* 14: 181-183, 1973
- 5) Harper PV, Schwartz J, Beck RN, Lathrop KA, Lembares N, Krizek H, Gloria I, Dinwoodie R, McLaughlin A, Stark VJ, Bekerman C, Hoffer PB, Gottschalk A, Resnekov L, Al-Sadir J, Mayorga A, Brooks HL: Clinical myocardial imaging with nitrogen-13 ammonia. *Radiology* 108: 613-617, 1973
- 6) Walsh WF, Harper PV, Resnekov L, Fill H: Noninvasive evaluation of regional myocardial perfusion in 112 patients using a mobile scintillation camera and intravenous nitrogen-13 labeled

- ammonia. *Circulation* 54: 266-275, 1976
- 7) Walsh WF, Fill HR, Harper PV: Nitrogen-13-labeled ammonia for myocardial imaging. *Semin Nucl Med* 7: 59-66, 1977
- 8) Phelps ME, Hoffman EJ, Coleman RE, Welch MJ, Raichle ME, Weiss ES, Sobel BE, Ter-Pogossian MM: Tomographic images of blood pool and perfusion in brain and heart. *J Nucl Med* 17: 903-912, 1976
- 9) Gould KL, Schelbert HR, Phelps ME, Hoffman EJ: Noninvasive assessment of coronary stenosis with myocardial perfusion imaging during pharmacologic vasodilation V. Detection of 47 percent diameter coronary stenosis with intravenous nitrogen-13 ammonia and emission-computed tomography in intact dogs. *Am J Cardiol* 43: 200-208, 1979
- 10) Schelbert HR, Gould KL, Wisenberg G, Marchall R, Phelps ME, Hoffman EJ: N-13 ammonia and positron emission computerized axial tomography for the assessment of coronary artery disease in man. *J Nucl Med* 20: 604, 1979 (abstr)
- 11) Schelbert HR, Wisenberg G, Phelps ME, Gould KL, Henze E, Hoffman EJ, Gomes A, Kuhl DE: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VI. Detection of coronary artery disease in human beings with intravenous N-13 ammonia and positron computed tomography. *Am J Cardiol* 49: 1197-1207, 1982
- 12) Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, MacDonald NS, Hansen H, Selin C, Kuhl DE: N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation* 63: 1259-1272, 1981
- 13) 鈴木和年, 岩田 鍊, 玉手和彦, 吉川喜久夫, 井戸達雄, 樫田義彦: 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: 67-73, 1977
- 14) 井戸達雄, 岩田 鍊: 全自動短寿命ラジオアイソトープ標識化合物合成装置の試作— $^{13}\text{NH}_3$ 全自動合成装置—. *Radioisotopes* 30: 1-6, 1981
- 15) Takami K, Ueda K, Okajima K, Tanaka E, Nohara N, Tomitani T, Yamamoto M, Murayama H, Shishiso F, Ishimatsu K, Ohgushi A, Inoue S, Takakusa Y, Hayashi T, Nakase S: Performance study of whole-body, multislice positron computed tomograph—POSITOLOGICA-II—. *IEEE Trans Nucl Sci NS-30*: 734-738, 1983
- 16) 野原功全: POSITOLOGICA. *放射線科* 1: 37-43, 1983
- 17) Schelbert HR, Phelps ME, Hoffman EJ, Huang SC, Selin CE, Kuhl DE: Regional myocardial perfusion assessment with N-13 labeled ammonia and positron emission computerized axial tomography. *Am J Cardiol* 43: 209-218, 1979

III そ の 他

昭和58年度第1回粒子線治療研究委員会議事概要

日 時 昭和58年7月15日(金) 10:00~14:00
場 所 霞山会館 松の間
出席者 恒元(委員長)、岡田、北川、坂本、
望月、飯田、森田(皓)、重松、尾内、
伊藤、笠松、尾形、梅垣、津屋、花岡、
近藤、平尾、松沢、森、飯野、入江、
田崎、高田(代、保高)、鎌田(以上
委員並びに部員)
間宮、荒居、森田(新)、青木、石川、
河内、赤沼、中野、馬嶋 (以上 研
究説明員)

配布資料

1. 放医研医用重粒子加速器建設計画
2. 速中性子線治療臨床トライアルの成績
- 3~8. 速中性子線と手術との合併治療の成績
9. 速中性子線術後照射方針
10. 陽子線治療成績

議 事 概 要

委員長より特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」は昭和58年度が最終年度であり、次期プロジェクトとして「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」を推進する意向であることが紹介され議事に入った。

1. 放医研医用重粒子加速器建設計画について
松沢より昭和58年度に医用重粒子加速器

建設企画班が設置され、加速器建設に必要な作業を進めることになったことが報告され、河内より核子あたり600 MeVの加速エネルギーを持つ装置の建設計画が紹介された。

2. 速中性子線及び陽子線治療経過について

恒元から速中性子線治療症例数は昭和58年4月現在で1016例となったこと、及び頭頸部癌患者の治療経過が報告された。速中性子線治療を受けた頭頸部癌局所進行症例の累積5年生存率は33%であり、この成績はM. D. アンダーソン病院(米国)の成績とほぼ一致している。

3. 粒子線と手術との合併療法について

粒子線治療臨床部会委員の参加のもとに頭頸部癌、食道癌、膵・胆管癌、骨肉腫、軟部組織肉腫、悪性黒色腫、泌尿器系癌の速中性子線治療方針につき討議を行った。特に速中性子線の術前照射線量と、手術を行う時期との関係を個々の症例につき、慎重に検討することにした。

4. 陽子線治療経過について

森田(新)より陽子線(70 MeV)治療を行った19症例の治療経過についての報告があり、照射野の大きさと耐容線量との関連が討議された。

喉 頭 癌 (Aug. 1979 — Aug. 1982)

Local Control Rate

Glottic	T1	T2	T3	T4
FN Boost	3 / 5	5 / 7	0 / 2	0 / 1
Linac	77/101(76.2)	19/41(46.3)	5/34(14.7)	0/2

Supra

Glottic	T1	T2	T3	T4
FN Boost	2 / 2	3 / 3	4 / 6	2 / 2
Linac	8/16(50.0)	23/47(48.9)	8/30(26.7)	5/24(20.8)

コントロールスタディー (1982.9 —)

FN Boost				
G T1a	NO	3580 + 800		controlled
G T2	NO	3000 + 1170		controlled
G T3	NO	4000 + 850		controlled
S T4	NO	4100 + 840		recurrence

Linac				
G T1a	NO	6600		recurrence
G T1a	NO	7000		controlled
G T1a	NO	7000		controlled
G T2	NO	7000		recurrence

1983. 7. 1現在

骨肉腫に対する速中性子線治療症例の経過ならびに治療成績

高田 典彦、保高 英二

(千葉県ガンセンター 整形外科)

昭和50年10月以来、放医研にて骨肉腫に対して行われた速中性子線照射症例は53例である。骨肉腫治療の主体は強力なる全身的化学療法であり、制癌剤の開発・発展により、その治療成績が改善されつつある。今回は、systemic chemotherapyが行われなかった5例を除く48例についてその治療経過、ならびに治療成績を示す。対象症例については表-1に示す如くである。

骨肉腫に対する速中性子線治療の方法には3つの変遷がある。(表-2) 即ち1975年-1979年までは制癌剤の動注後、速中性子線照射(TDF 120)を行い、2-3ヶ月後に切・離断又は再建術を行っているが、32症例にこの方法が行われている。1979-1981年までは速中性子線照射と手術との併用により切断をせずに患肢温存を図った時期であるが、より少ない皮膚障害と一方従来通りの腫瘍効果を考えて照射量をTDF 100に下げている。その症例数は6例である。さらに1981年以降は、術前動注を中止し、照射線量をTDF 80とし、より有効な腫瘍効果とより少ない軟部組織障害を得られるようにし患肢温存を図っているが現在迄の症例数は10例である。

治療成績(表3 a, b, c)

- (1) 局所について：照射後の局所再発は48例中2例(4.2%)であり、TDF 120におよびTDF 100の症例に1例ずつ認められており、切断術が施行されている。照射後の腫瘍効果(組織学的変化)は、一般的には照射線量が多い程、腫瘍の変性、壊死が強く認められる(Score 2-3)が、照射線量が少なくても、著明な効果の得られている症例もある。組織亜型別の照射効果は chondroblastic type で

は効果が少なく telangiectatic type では十分な効果を認めている。osteoblastic type では症例により効果に差が見られる。腫瘍周辺には fibrosis の形成が認められることが多い。照射後の皮膚反応についてはTDF 120、TDF 100の症例ではScore 4のものもあるが、TDF 80ではScore 2-3である。しかし晩期においては軟部拘縮が強い症例も多い。尚、患肢温存症例は総計14例である(TDF 120: 4例、TDF 100: 1例、TDF 80: 9例)(表-4)。

- (2) 肺転移について：肺転移率は48例中24例(50.0%)であり、照射後肺転移出現までの期間は最短1ヶ月より最長46ヶ月(平均11.6ヶ月)である。
- (3) 生命予後について：骨肉腫症例48例中、生存30例(62.5%)、死亡18例(37.5%)であり、5年累積生存率は53.5%である。

S 58. 7. 15

(表-1)

PATIENTS WITH OSTEOSARCOMA TREATED BY FAST NEUTRON RADIOTHERAPY
(1975. 8. - 1983. 6. total 48 cases)

Age	:	5-63 years (average 14.4 years)
Sex	:	male 24, female 24
Primary site	:	femur proximal 4 distal 22 tibia proximal 14 distal 1 humerus 5 fibula 2
Fast neutron Irradiation dose	:	660-2040 rad (average 1574 rad)

(表-2)

PATIENTS WITH OSTEOSARCOMA TREATED BY FAST NEUTRON RADIOTHERAPY
(total 48 cases)

	1975-1979 TDF 120 (n: 32)	1979-1981 TDF 100 (n: 6)	1981- TDF 80 (n: 10)
I. Preoperative irradiation			
resection + prosthesis	3 (9.4%)	1 (16.7%)	8 (+1) (90.0%)
resection + bone graft	1 (3.1%)	0	0
amputation	24 (75.0%)	4 (66.7%)	1 (10.0%)
II. Radiation only	4 (12.5%)	1 (16.7%)	0

(表-3a)

PATIENTS TREATED BY TDF 120 & PROGNSIS (total 32 cases, 1975-1979)

	No, of patients	prognosis			
		recurrence	metastasis	alive	dead
I. Preoperative irradiation					
no amputation group	4	0	1	4	0
amputation group	24 (1)*	0	14	13	11
II. Radiation only	4	?	4	0	4
total	32	?	19 (59.4%)	17 (53.1%)	15 (46.9%)

(*) amputation after local recurrence

(表-3 b)

PATIENTS TREATED BY TDF 100 & PROGNOSIS(total 6 cases, 1979-1981)

	No, of patients	prognosis			
		recurrence	metastasis	alive	dead
I. Preoperative irradiation					
no amputation group	1	0	1	1	0
amputation group	4(1)*	0	3	3	1
II. Radiation only	1	0	0	1	0
total	6	0	4 (66.7%)	5 (83.3%)	1 (16.7%)

()* amputation after local recurrence

(表-3 c)

PATIENTS TREATED BY TDF 80 & PROGNOSIS(total 10 cases, 1981-)

	No, of patients	prognosis			
		recurrence	metastasis	alive	dead
I. Preoperative irradiation					
no amputation group	9	0	1	7	2
amputation group	1	0	0	1	0
total	10	0	1 (10.0%)	8 (80.0%)	2 (20.0%)

(表-4)

LIMB-SAVING PATIENTS WITH OSTEOSARCOMA TREATED BY FAST NEUTRON
RADIOTHERAPY
(1975-1982, total 14 cases)

No	Name	Age/Sex	TDF	Surgery	Score		Prognosis
					Skin	Tumor	
1.	N. D.	6/f	120	prosthesis	IV	2	alive(NED, 83mo.)
2.	S. O.	11/f	120	prosthesis	II	2	alive(NED, 74mo.)
3.	M. S.	5/f	120	prosthesis	IV	2	alive(NED, 25mo.)
4.	S. K.	14/m	100	TKR	II-III	2	alive(lung meta. (+), 30mo.)
5.	H. O.	8/m	79	prosthesis	II	3	alive(NED, 22mo.)
6.	I. M.	12/f	80	TKR	II	2	alive(NED, 20mo.)
7.	T. K.	11/m	68	TKR	II	2	died(lung meta(+), 14mo.)
8.	M. N.	17/f	80	arthrodesis	II	3	died(8mo.)
9.	Y. K.	10/m	80	TKR	II-III	2	alive(NED, 10mo.)
10.	R. O.	17/f	80	TKR	II-III	2	alive(NED, 9mo.)
11.	A. K.	16/m	83	TSR	II	2	alive(NED, 5mo.)
12.	S. S.	57/m	81	TKR	II	3	alive(NED, 4mo.)
13.	K. O.	24/f	77	—	II-III		alive(NED, 3mo.)
14.	Y. C.	13/m	120	Resection bone grdft	III	2	alive(NED, 82mo.)

昭和 58 年度第 2 回粒子線治療研究委員会 並びに粒子線治療臨床部会議事概要

日 時 昭和59年3月2日(金) 10:00~14:30
場 所 東京ガーデンパレス(旧湯島会館)
出席者 恒元(委員長)、梅垣、津屋、田崎、
平尾、坂本、望月、重松(代、池田)、
森田(皓)、松沢、飯野、飯田、北川、
尾内、鎌田、森(亘)、岡田、近藤、
(以上 委員)
花岡、森(俊)、伊藤、笠松、高田、
尾形、(以上 部会委員)
荒居、石川、森田(新)、丸山、川島、
大原、河内、金井、中村、小池、長島、
馬嶋、(以上 研究説明委員)

配布資料

1. 重粒子線等の医学利用に関する調査研究
2. 放医研医用重粒子加速器の性能仕様(案)、
及び医用重粒子加速器概念調査手順(案)
3. 速中性子線治療経過報告
4. 陽子線治療経過報告
5. 粒子線治療における基礎研究推進について
6. 速中性子線による子宮頸部扁平上皮癌の治
療
7. 前立腺癌の速中性子線療法
8. 昭和58年度 厚生省がん研究助成金研究結
果報告

議 事 概 要

委員長より特別研究「粒子加速器の医学利用
に関する調査研究」が昭和58年度で終了し、
昭和59年度より新たに、「重粒子線等の医学
利用に関する調査研究」が5ヶ年計画の特別研
究として開始されることになった経過について
説明があり、以下の報告と討議がおこなわれた。

1. 松沢より 600 MeV/amu の粒子性能を
有する医用重粒子加速器を建設するのに必要
な概念調査を、次年度より開始する経緯が紹
介され、河内より提案された性能仕様と調査

作業手順について討議が行なわれ、その方針
が了承された。

2. 速中性子線治療経過について、石川、荒居、
伊藤、高田、北川から、それぞれ報告された。
討議の内容は、以下のとおりである。

- 1) 速中性子線治療は、喉頭癌、肺癌(第I
期)、及び、パンコースト型肺癌、前立腺
癌の様に、照射容積が比較的小さく設定で
きる部位の癌治療に有効である。

- 2) 口腔癌、及び、子宮頸部扁平上皮癌の治
療においては、密封小線源治療の寄与が大
きく、速中性子線の特徴を生かすために、
さらに研究を続ける必要がある。

- 3) 患肢温存を目標にして実施されている骨
肉腫の治療において、速中性子線の線量を
T. D. F (time dose and fractio-
nation factor) 80 相当よりさらに減
少できる可能性がある。

3. 陽子線治療経過が、森田によって報告され
た。臨床トライアルの成績により、X線、 γ
線治療の場合よりも20%増の線量照射が可
能であるとの印象が得られている。

4. 委員長より、粒子線治療研究委員会の中に、
粒子線治療物理研究部会、及び、生物研究部
会を設け、重粒子線治療に関する研究を効果
的に実施したいとの提案があり了承がえられた。

以上

(資料-2)

放医研医用重粒子加速器の 性能仕様(案)

I 主加速器から取り出す加速粒子の性能

1. 加速粒子の種類

He \rightarrow Si, Ar (少なくともHe, C, Ne,
Si, 及びArは含むものとする。)

2. 加速エネルギー

全ての加速粒子について、主加速器からの取り出しエネルギーは、100 MeV/amu → 600 MeV/amu の範囲で連続可変とする。但し、後述のⅢ-2の自動化の条件によっては、少なくとも上記エネルギー範囲で、100 MeV/amu の間隔で段階状の取り出しが可能になること。

3. ビーム強度（粒子束密度）

最低： 10^6 P/sec 以下（全ての粒子について）

最高： 2.2×10^{10} P/sec He

3.7×10^9 C

1.6×10^9 Ne

8.4×10^8 Si

5.0×10^8 Ar

4. 主加速器から取り出すビームの運動量巾及びエミッタンス

$\Delta p/p : < 2 \times 10^{-3}$

エミッタンス： $< 2 \times 10^{-5}$ m・radians

但し、ビーム輸送及び医療照射に支障のない値とすること。

Ⅱ 医療施設における各加速粒子のビームの性能

1. 照射野

最大照射野： 30×30 cm²

一様性： $< \pm 2\%$

照射野拡大には、二重散乱体法を確実に導入し、かつ、電磁石による拡散法、あるいは、スポット・スキャンニング法を用いるようにする。

最小は5 mm 以下のペンシルビームの利用を可能にすること。

2. ビームの時間構造

a. 可能な限り長い、一様な強度を持つビーム（100 msec 以上/pulse）の取り出し得ること。2 Hz 以下で、duty factor $\geq 25\%$ とする。

b. 物理・生物等の特殊な実験用として、4

Hz 以下で短い時間幅の取り出しを可能にすること。

3. Radioactive beam の利用

診断用、あるいは治療計画用として、陽電子放出核種の Radioactive beam の利用を可能にすること。

Ⅲ 医用重粒子加速器施設

1. 照射室

治療室：A. B. C. D. 4 室

A. Bは、垂直・水平双方のビームを利用できる。

C. Dは、水平ビームのみ利用できる。

生物系照射室：1 室 水平ビーム 1 本

物理系照射室：1 室 水平ビーム 1 本

汎用照射室：1 室 水平ビームポート 3 本

以上

放射性ビーム利用室：

1 室 水平ビーム 1 本

診断実験室：1 室 水平ビーム 1 本

2. 運転制御方式

加速器本体の制御と、治療、診断の制御は分離する。

加速器の制御は、可能な限り小人数で操作ができるようにし、運転開始から終了まで操作を自動化する。また、故障等の診断も自動化する。

運転の稼動効率を高めるため、イオン源は4基を設置し容易に切り換えられるようにする。さらに同一イオン源による加速エネルギーの変換も短時間に、且つ、容易に行えるようにすること。

医用重粒子加速器概念調査作業手順（案）

1. 医用重粒子加速器に関する概念調査は、設計等の能力を充分有すると認められる企業に対し発注する。

2. 新年度早々に、放医研より必要な性能仕様を

提示する。

本性能仕様は、所内、利用ワーキング・グループの要望に基づいて、医用重粒子加速器企画班でまとめ、医用重粒子加速器建設委員会の了承を得て、3月2日の粒子線治療研究委員会に報告した後、最終案を所議に報告する。

3. 発注の内容

概念調査報告書（昭和60年2月末提出）

所要の性能仕様を満足し得る最も効率的な加速器の形態及び構成、制御方式、ビーム輸送システムについて検討する。すなわち、

- ① 現存する加速器データの分析
- ② 計算機シミュレーション
- ③ 理論解析

等により次の内容を含むものとする。

- a. システム・物理設計
- b. 加速器出力仕様
- c. 遮蔽設計
- d. 建屋、加速器レイアウト
- e. 建設、運転制御、保守の方針
- f. 付帯設備の検討
- g. その他、技術的検討事項を明確にする。
- h. 概算見積り

補1. 中間報告書の提出（大蔵説明のため昭和59年8月末までに）

4. その他関連事項

- ① 外部専門家を含めた設計審査委員会の設置
- ② LBLの医用重粒子加速器設計案と国内メーカーの設計案について、日米相互間の検討会を開催（未確定）
- ③ LBL、及びアルバート大学における同種計画の進捗状況の調査、及び医用重粒子加速器建設、ならびに重粒子線利用の研究・技術協力に関する調査

5. 次年度以後の予定

60年度：各部設計（イオン源、前段加速器、主加速器、ビーム輸送、治療装置、

建屋等）

61年度：制御系の設計

各部製作設計（イオン源、前段加速器）

62年度：各部製作設計（主加速器）、一部製作開始

63年度：各部製作設計（ビーム輸送系、治療装置）

65年度中には加速器系全体の、製作、設置を終了する予定にしており、作業は、建設計画案に沿って実施する。

(資料6) 速中性子線による子宮頸部扁平上皮癌の治療

荒居 竜雄、森田 新六

恒元 博 (放医研)

笠松 達弘 (国立がんセンター(婦))

昭和51年より57年まで 子宮頸部扁平上皮癌のⅢ-b期、Ⅳ-a期のうち腫瘍の大きい癌に対して (腫瘍容積100g前後を中、150g以上を大とする) 速中性子線治療を行なった。

1) 症 例

原則として、サイクロトロン稼動中の症例を速中性子線照射群、それ以外の症例を対象群として治療を行なった。

2) 照 射 法

i) 前半 (昭和51年~54年)

外部照射は全骨盤照射で実施。週2回速中性子線 (昭和51、52年は1回線量80 rad、昭和53、54年は1回線量72 rad) を行ない、X線は週3回 (1回線量170 rad) のMixed beam 治療を5週行なった。腔内照射はRalsによりA点1000 rad 併用した。

ii) 後半 (昭和55年~58年)

外部照射は速中性子線の週2回全骨盤 (1回線量72 rad) X線は中央遮蔽で週3回 (1回線量170 rad) 照射を行なった。腔内照射はRalsでA点2000 rad 併用した。

3) 5年生存率

i) 速中性子線治療群

腫瘍容積 大: $\frac{9}{25}$ 例 36%、中: $\frac{9}{17}$ 例 53%、合計 $\frac{18}{42}$ 例 43%

ii) 対 象 群

腫瘍容積 大: $\frac{8}{19}$ 例 47%、中: $\frac{19}{33}$ 例 58%、合計 $\frac{27}{52}$ 例 52%

ほとんど同じ成績で、統計的有違差は認められない。

4) 局所の放射線障害

速中性子線治療例では障害なし29例、1過性8例、持続性7例、障害死2例、判定不明

17例であった。

対象例では障害なし28例、1過性6例、持続性6例、外科的治療2例、障害死1例、判定不明23例で両群の間に差は認められない。

5) 病理組織分類による効果判定 (表1 参照)

i) W. H. O分類

局所制御率 (6ヶ月判定) でみるS型は、症例が少なく比較できなかった。

速中性子治療群は、K型 $\frac{9}{15}$ 例 60%、L型 $\frac{29}{37}$ 例 78%

対象群は、K型 $\frac{8}{9}$ 例 88%、L型 $\frac{23}{40}$ 例 58%であった。

K型は対象群が、L型は速中性子線群がすぐれていた。

がんセンターで開発したR型、S型分類では差が認められなかった。

速中性子線でL型は10%の危険率で有違差は認められた。

6) 転帰解析

3年以上経過観察例について検討を加えた。

(図1 参照)

速中性子治療群、対象群ともに1年以内の残存・再発が非常に多く、図1のような転帰を示している。(速中性子線による再発後の増殖は早く、大部分が6ヶ月以内に死亡している。)

速中性子線治療の特長といわれるOERの効果、sublethal damage からの回復がおくられる結果は、この照射法では臨床的に得られなかった。

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

（Ⅰ） 局所制御率（％）

群 組織型	中 性 子 線 群	X 線 群
K	60（ 9／15 ）	88（ 8／ 9 ）
L	78（ 29／37 ）	58（ 23／40 ）
S	50（ 1／ 2 ）	80（ 4／ 5 ）

（Ⅱ） 遠隔転移発生率（％）

群 組織型	中 性 子 線 群	X 線 群
K	33（ 5／15 ）	0（ 0／ 9 ）
L	30（ 11／37 ）	28（ 11／40 ）
S	50（ 1／ 2 ）	20（ 1／ 5 ）

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

（Ⅰ） 局所制御率（％）

群 組織型	中 性 子 線 群	X 線 群
R	55（ 11／20 ）	52（ 11／21 ）
S	85（ 28／33 ）	76（ 25／33 ）

（Ⅱ） 遠隔転移発生率（％）

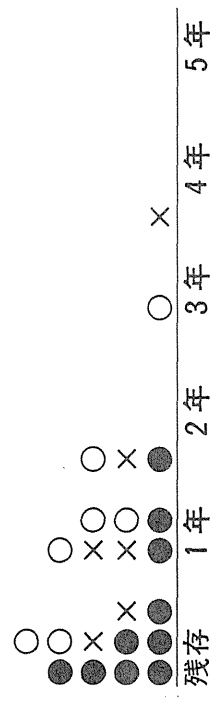
群 組織型	中 性 子 線 群	X 線 群
R	35（ 7／20 ）	29（ 6／21 ）
S	30（ 10／33 ）	18（ 6／33 ）

3年生存者の転帰解析

(●再発 ○転移 ×再発転移)

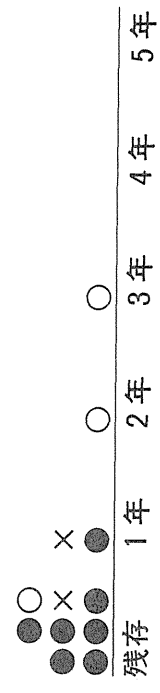
(速中性子線治療群) 大
腫瘍

生存	15例
癌死	23例



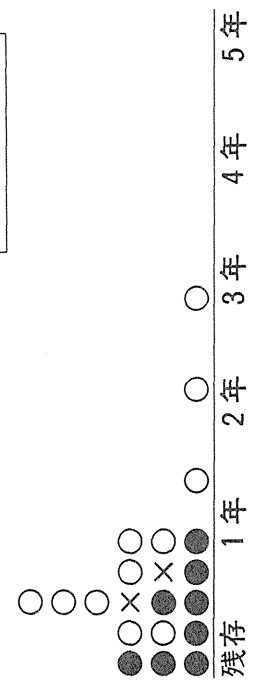
(速中性子線治療群) 中
腫瘍

生存	13例
癌死	12例
障害死	1例



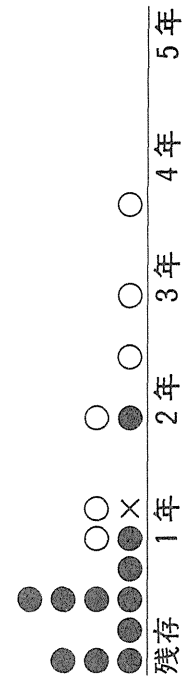
(対象群) 大
腫瘍

生存	16例
癌死	21例



(対象群) 中
腫瘍

生存	27例
癌死	18例
障害死	1例



昭和58年度第1回短寿命及び陽電子RIの 診断利用に関する研究委員会議事概要

日 時 昭和58年7月1日(金) 10:00~14:00

出席者 恒元(委員長)、有水、井槌、飯尾、
稲垣、上村、梅垣、浦久保、奥田、榎
田、小嶋、近藤、四方、館野、永井、
野崎、能勢、長谷川、松沢(大)、武
者、山崎、横山 (以上 委員)
飯沼、池平、入江、宇野、遠藤、田町、
高島、野原、広江、福士、松本、村山、
山根、吉田 (以上 研究説明員)

配布資料

1. 議事予定
2. 研究用サイクロtron製造放射薬剤の動物
実験による安全性試験法
3. 放射性薬剤開発のステップ
4. 日本メジフィジックス社「IN VIVO 放
射性医薬品の臨床試験に関する特例」
5. FDA ガイドライン

議事概要

1. 新規薬剤の安全性基準について
山崎から58年度の研究計画について説明

があった後、福士より放医研で開発される新
規薬剤の安全基準と動物実験による安全性試
験法案および、米国FDAガイドラインの説
明があった。これについて討論が行なわれ、
従来の放射薬剤の製法基準を成文化したこと
に意義があり、総論的な基準を作っておく必
要があることが話しあわれた。

2. 計測器グループの研究経過報告

野原から全身用ポジトロンCT、ポジトロ
ンIIの調整状況について報告があり、村山
から動物用高解像度ポジトロンCT開発の中
で特に検出器部分についての説明があった。
遠藤からは生理的パラメータ算出のためのソ
フトウェアについて研究経過が報告された。

3. 臨床グループの研究報告

田町から頭部疾患、腫瘍および精神科領域
の疾患への応用について、また、吉田から心
筋梗塞等心疾患への応用について報告された。
つづいて東北大学の松沢委員から東北大の現
状について癌に対する応用の研究成果が報告
された。

昭和58年度第2回短寿命及び陽電子RIの 診断利用に関する研究委員会議事概要

日 時 昭和59年2月24日(金) 10:00~14:00

場 所 東京ガーデンパレス(旧湯島会館)

出席者 恒元(委員長)、有水、井槌、井戸、
飯尾(代理、西川)、梅垣、浦久保、
榎田、小嶋、近藤、四方、館野、田中、
鳥塚、永井、野崎、能勢、長谷川、武
者、山崎 (以上 委員)
秋本、飯沼、井上、入江、朽木、苗村、
野原、福士、松本、吉田 (以上 研

究説明員)

配布資料

1. 議事予定

議事概要

1. 計測器グループの研究経過報告

田中から動物用解像度ポジトロンCT装置
開発の進行状況とSPECT用新アルゴリズム
の開発に着手した旨報告があり、野原から動
物用CT装置のハードウェア部分についての

説明があった。本装置ハードウェアは今秋完成の予定であり、これに向けて、ソフトウェアの開発と動物実験をおこなうための施設整備とが必要であることが話しあわれた。

2. 新規薬剤の臨床利用計画について

山崎から、脳のポジトロンCT研究を目的としたいいくつかの新規薬剤の開発状況、臨床利用計画についての報告があった。これらの薬剤のヒトに対する安全性を確保するために必要な試験は薬剤の性質に応じて個別におこない、安全性を評価したいとの考え方が富士よりなされ、了承された。入江から新しいN

-13 標識合成法の開発と応用について、また、井上からは、C-11 標識DMPEAによる脳MAO 活性の評価の可能性について報告があった。

3. 臨床グループの研究報告

苗村からO-15 酸素ガス、F-18 デオキシグルコースなどを用いた精神神経科領域の疾患へのポジトロンCT技術の応用について、また、吉田からN-13 アンモニアの心疾患への新しい応用可能性について報告があった。

附録 特別研究「粒子加速器の医学利用
に関する調査研究」班員名簿

特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」

班 員 名 簿

(昭和59年3月現在)

(班 長)	恒 元 博	臨床研究部長
(副班長)	館 野 之 男	臨床研究部第3研究室長
	荒 居 龍 雄	病院部医務課長
(顧 問)	梅 垣 洋一郎	特別研究員
	樫 田 義 彦	"
	橋 詰 雅	"
	栗 栖 明	病院部長
	加 藤 義 雄	養成訓練部長
(班長付)	吉 川 元 之	技術部放射線安全課長
	近 藤 民 夫	" サイクロトロン管理課長

1. 粒子線治療に関する基礎的・臨床的研究

(1) 治療グループ	◎ 恒 元 博	臨床研究部長
	○ 森 田 新 六	病院部医務課
	石 川 達 雄	臨床研究部臨床第4研究室長
	青 木 芳 朗	病院部医務課
	久保田 進	"
	和 田 進	"
	岡 崎 実	"
	熊 谷 和 正	"
	中 村 讓	臨床研究部臨床第2研究室
	古 川 重 夫	" 臨床第4研究室
	岡 本 良	" "
	丸 山 隆 司	物理研究部物理第3研究室長
	川 島 勝 弘	" 物理第2研究室長
	星 野 一 雄	" " 研究室
	平 岡 武	" " "
	松 沢 秀 夫	物理研究部長
	河 内 清 光	物理研究部物理第4研究室
	金 井 達 明	" " "
	福 久 健二郎	技術部技術課データ処理室

(2) 診断グループ	◎ 飯 沼 武	臨床研究部臨床第2研究室長
	館 野 之 男	臨床研究部臨床第3研究室長
	中 村 讓	〃 臨床第2研究室
	遠 藤 真 広	〃 〃 〃
	荒 居 龍 雄	病院部医務課長
	青 木 芳 朗	〃 医務課
	福 久 健二郎	技術部技術課データ処理室
(3) 物理グループ	◎ 丸 山 隆 司	物理研究部物理第3研究室長
	○ 川 島 勝 弘	〃 物理第2研究室長
	松 沢 秀 夫	物理研究部長
	河 内 清 光	物理研究部物理第4研究室
	金 井 達 明	〃 〃 〃
	星 野 一 雄	〃 物理第2研究室
	平 岡 武	〃 〃 〃
	中 村 讓	臨床研究部臨床第2研究室
	隈 元 芳 一	技術部サイクロトン管理課
	野 田 豊	物理研究部物理第3研究室
	石 沢 義 久	技術部放射線安全課
(4) 生物グループ	◎ 大 原 弘	生理病理研究部生理第2研究室
	○ 安 藤 興 一	臨床研究部臨床第4研究室
	丸 山 隆 司	物理研究部物理第3研究室長
	隈 元 芳 一	技術部サイクロトン管理課
	恒 元 博	臨床研究部長
	古 川 重 夫	臨床研究部臨床第4研究室
	小 池 幸 子	〃 〃 〃
	野 尻 イ チ	生理病理研究部生理第1研究室
	小 島 栄 一	障害基礎研究部障害基礎第1研究室
	植 草 豊 子	〃 〃 〃

2. 粒子加速器によるRI生産及びその医学利用に関する研究

- | | | |
|--------------|----------|---------------|
| (1) RI生産グループ | ◎ 山崎 統四郎 | 臨床研究部臨床第1研究室長 |
| | ○ 福士 清 | " 臨床第1研究室 |
| | 井上 修 | " " " |
| | 入江 俊章 | " " " |
| | 中山 隆 | 技術部サイクロロン管理課 |
| | 鈴木 和年 | " " |
| | 玉手 和彦 | " " |
| | 中山 隆司 | 病院部医務課 |
| (2) 計測グループ | ◎ 田中 栄一 | 物理研究部物理第1研究室長 |
| | ○ 野原 功全 | " 物理第1研究室 |
| | ○ 富谷 武浩 | " " " |
| | 飯沼 武 | 臨床研究部臨床第2研究室長 |
| | 松本 徹 | " 臨床第2研究室 |
| | 福久 健二郎 | 技術部技術課データ処理室 |
| | 遠藤 真広 | 臨床研究部臨床第2研究室 |
| | 鎗野 之男 | " 臨床第3研究室長 |
| | 山本 幹男 | 物理研究部物理第1研究室 |
| | 村山 秀雄 | " " " |
| (3) 診断利用グループ | ◎ 鎗野 之男 | 臨床研究部臨床第3研究室長 |
| | 福田 信男 | " 臨床第3研究室 |
| | 山根 昭子 | " " " |
| | 飯沼 武 | " 臨床第2研究室長 |
| | 松本 徹 | " 臨床第2研究室 |
| | 栗栖 明 | 病院部長 |
| | 青木 芳朗 | 病院部医務課 |
| | 宮本 忠昭 | " " |
| | 室橋 郁生 | " " |

List of Members of the Project Research for
Medical Use of Particle Accelerators

Project Leader: Tsunemoto, Hiroshi
Director, Division of Clinical
Research

Vice Project Leader: Tateno, Yukio
Head, Clinical Nuclear Medicine
Section,
Division of Clinical Research

Arai, Tatsuo
Chief, Section of Medical Affairs,
Division of Hospital

Advisor: Umegaki, Yoichiro
Guest Researcher

Kashida, Yoshihiko
Guest Researcher

Hashizume, Tadashi
Guest Researcher

Kurisu, Akira
Director, Division of Hospital

Kato, Yoshio
Director, Division of Training
School

Attache to Leader: Kitsukawa, Motoyuki
Chief of Occupational and
Environmental Safety Section,
Division of Technical Services

Kondo, Tamio
Chief of Cyclotron Operation
Section, Division of Technical
Services

I Clinical Applications of Neutron and Proton Beams

(1) Therapy Group

Group Leader: Tsunemoto, Hiroshi

Sub Leader: Morita, Shinroku
Section of Medical Affairs,
Division of Hospital

Member:

Ishikawa, Tatsuo
Head, Radiation Therapy Section,
Division of Clinical Research

Aoki, Yoshiro
Section of Medical affairs,
Division of Hospital

Kubota, Susumu
Section of Medical Affairs,
Division of Hospital

Wada, Susumu
Section of Medical Affairs,
Division of Hospital

Okazaki, Minoru
Chief of Radiological
Technologist, Division of
Hospital

Kumagai, Kazumasa
Radiological Technologist,
Division of Hospital

Nakamura-Kutsutani, Yuzuru
Bio-medical Physics and
Engineering Section,
Division of Clinical Research

Furukawa, Shigeo
Radiation Therapy Section,
Division of Clinical Research

Okamoto Ryo
Radioation Therapy Section,
Division of Clinical Research

Maruyama, Takashi
Head, Radiation Protection
Section, Division of Physics

Kawashima, Katsuhiro
Head, Radiation Dosimetry
Section, Division of Physics

Hoshino, Kazuo
Radiation Dosimetry Section,
Division of Physics

Hiraoka, Takeshi

Member: Radiation Dosimetry Section,
 Division of Physics

 Matsuzawa, Hideo
 Director, Division of Physics

 Kawachi, Kiyomitsu
 Medical Physics for Accelerator
 Section, Division of Physics

 Kanai, Tatsuaki
 Medical Physics for Accelerator
 Section, Division of Physics

 Fukuhisa, Kenjiro
 Head, Electric Data Processing
 Section, Division of Technical
 Services

(2) Diagnostic Group

Group Leader: Iinuma, Takeshi A.
 Head of Bio-medical Physics and
 Engineering Section, Division
 of Clinical Research

Member: Tateno Yukio

 Nakamura-Kustutani, Yuzuru

 Endo, Masahiro
 Bio-medical Physics and
 Engineering Section, Division
 of Clinical Research

 Arai, Tatsuo

 Aoki, Yoshiro

 Fukuhisa, Kenjiro

(3) Physical Studies Group

Group Leader: Maruyama, Takashi

Sub Leader: Kawashima, Katsuhiro

Member: Matsuzawa, Hideo

 Kawachi, Kiyomitsu

 Kanai, Tatsuaki

Member:

Hoshino Kazuo

Hiraoka, Takeshi

Nakamura-Kutsutani, Yuzuru

Kumamoto, Yoshikazu
Cyclotron Operation Section,
Division of Technical Services

Noda, Yutaka
Radiation Protection Section,
Division of Physics

Kokuzawa, Yoshihisa
Occupational and Environmental
Safety Section, Division of
Technical Services

(4) Biological Studies Group

Group Leader: Ohara, Hiroshi
Physiology Section, Division of
Physiology and Pathology

Sub Leader: Ando, Koichi
Radiation Therapy Section,
Division of Clinical Research

Member: Maruyama, Takashi

Kumamoto, Yoshikazu

Tsunemoto, Hiroshi

Furukawa, Shigeo

Koike, Sachiko
Radiation Therapy Section,
Division of Clinical Research

Nojiri, Ichi
Physiology Section, Division of
Physiology and Pathology

Kojima, Eiichi
Radiation Hazard Section,
Division of Radiation Hazards.

Member: Kobayashi, Sadayoshi
Division of Environmental Health

Uekusa, Toyoko
Radiation Hazard Section,
Division of Radiation Hazards

2 Production of Short-Lived Radioisotopes Radiopharmaceuticals and Their Clinical Applications

(1) RI Production Group

Group Leader: Yamasaki, Toshiro
Head, Radioisotopes and
Radiopharmaceuticals Section,
Division of Clinical Research

Sub Leader: Fukushima, Kiyoshi
Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Section, Division of
Clinical Research

Member: Inoue, Osamu
Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Section, Division of
Clinical Research

Irie, Toshiaki
Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Section, Division of
Clinical Research

Nakayama, Takashi
Cyclotron Operation Section,
Division of Technical Services

Suzuki, Kazutoshi
Cyclotron Operation Section,
Division of Technical Services

Tamate, Kazuhiko
Cyclotron Operation Section,
Division of Technical Services

Nakayama, Takaji
Chief of Pharmacy Section,
Division of Hospital

(2) Positron Imaging Study Group

Group Leader: Tanaka, Eiichi
Head, Measurement of Radio-
activity and Radiation Section,
Division of Physics

Sub Leader: Nohara, Norimasa
Measurement of Radioactivity and
Radiation Section,
Division of Physics

Member: Tomitani, Takehiro
Measurement of Radioactivity and
Radiation Section,
Division of Physics

Iinuma, Takeshi A.

Matsumoto, Toru
Bio-medical Physics and
Engineering Section, Division of
Clinical Research

Fukuhisa, Kenjiro

Endo, Masahiro

Tateno, Yukio

Yamamoto, Mikio
Measurement of Radioactivity
and Radiation Section,
Division of Physics

Murayama, Hideo
Measurement of Radioactivity
and Radiation Section,
Division of Physics

(3) Clinical Applications of Cyclotron Produced RI Group

Group Leader: Tateno, Yukio

Member: Fukuda, Nobuo
Clinical Nuclear Medicine
Section, Division of
Clinical Research

Yamane, Teruko
Clinical Nuclear Medicine
Section, Division of
Clinical Research

Iinuma, Takeshi A.

Matusmoto, Toru

Kurishu, Akira

Aoki, Yoshiro

Miyamoto, Tadaaki
Section of Medical Affairs,
Division of Hospital

Murohashi, Ikuo
Section of Medical Affairs,
Division of Hospital

報告集 第5集 編集委員

恒 元 博
飯 沼 武

事務局 田 中 昭
進 士 賀 一