

NIRS-M-58

放射線医学総合研究所



890000184

特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」論文集

第 1 集

(昭和59年4月—60年3月)



放射線医学総合研究所

Collected Papers of Project Research
“Medical Use of Accelerated Heavy Ions”

No. 1

(April 1984 — March 1985)

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

序

X線が主流になっている現代の放射線診断と治療にも新しい波が訪れている。放射線以外のエネルギーによる画像が診断へのインパクトとなり、温熱効果、放射線増感剤などの生物効果を治療に併用する機会が多くなってきた。しかし、一方ではこれらの動きが、医学における放射線の価値を再評価させる機会ともなっている。

放医研の医用サイクロトロンは日本におけるポジトロン核医学の端緒となり、また速中性子線から出発した粒子線治療は陽子線を利用する分野へと途を拓いた。

昭和59年度から開始された特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」は、サイクロトロンを利用してきた研究を重荷電粒子線を医学利用する段階に高める画期的な内容を持つプロジェクトである。このプロジェクトは重イオンによるがん治療を10年以内に開始することを目標にしているが、実際に重イオンを手がけるのには尚数年の期間が必要である。特別研究の経過を論文集として編集し、資料として活用することにした。

研究に協力していただいた方々に感謝の詞を奉げると共に、これからの御支援を願うものである。

特研班長 恒 元 博

目 次

序

プロジェクトリーダー 恒 元 博

- 1 速中性子線治療用モニターの校正と安定度。
星野 一雄, 川島 勝弘, 平岡 武, 熊谷 和正.
放治システム研究, 2, 33-41, 1985. 1
- 2 Irradiation Facility and Physical Characteristics of
a 18.5 MeV/n Alpha Beam for Cell Killing Experiments.
Kanai, T. Kawachi, K. Matsuzawa, H.
Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., A240, 439-444, 1985. 10
- 3 On-line Characterization of Heavy-ion Beams with
Semiconductor Detectors.
Llacer, J. Tobias, C.A. Holley, W.R. and Kanai, T.
Med. Phys., 11, 266-278, 1985. 16
- 4 Increased Radiosensitivity of a Recurrent Murine
Fibrosarcoma Following Radiotherapy.
Ando, K. Koike, S. Ikehira, H. Hayata, I.
Shikita, M. and Yasukawa, M.
Jpn. J. Cancer Res. (Gann), 76, 99-103, 1985. 29
- 5 放医研および筑波大学治療用陽子線の生物学的効果比。
安藤 興一, 小池 幸子, 河内 清光, 平岡 武,
大原 弘, 横田 昌彦, 稲田 哲雄, 広川 裕,
佐藤真一郎, 江口 清美, 浦野 宗保.
日本医学放射線学会雑誌, 45, 531-535, 1985. 34
- 6 サイクロトロンによる速中性子線治療。
石川 達雄, 五味 弘道, 中野 隆文, 青木 芳朗,
森田 新六, 荒居 龍雄, 恒元 博.
加速器科学, 1, 17-28, 1984. 39

- 7 速中性子線照射をした子宮頸癌症例の組織型分類と局所制御の関連性。
森田 新六, 荒居 龍雄, 恒元 博, 笠松 達弘,
近江 和夫, 福久健二郎.
癌の臨床, **30**, 1280-1284, 1984. 51

- 8 悪性脳腫瘍の速中性子線治療。
青木 芳朗.
放射線科, **4**, 107-111, 1984. 56

- 9 18F-Fluorination by Crown Ether-Metal Fluoride:
II Non-Carrier-added Labeling Method.
Irie, T. Fukushima, K. Ido, T. Nozaki, T. and Kashida, Y.
Int. J. Appl. Rad. Isot., **35**, 517-520, 1984. 61

- 10 A New Method for In Vivo Measurement of Brain
Monoamine Oxidase Activity.
Inoue, O. Tominaga, T. Yamasaki, T. and Kinemuchi, H.
Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.
8, 385-395, 1984. 65

- 11 Radioactive N, N-Dimethylphenylethylamine: A Selective
Radiotracer for In Vivo Measurement of Monoamine Oxidase-B
Activity in the Brain.
Inoue, O. Tominaga, T. Yamasaki, T. and Kinemuchi, H.
J. neurochem., **44**, 210-216, 1985. 76

- 12 脳内MAO-B活性評価のためのポジトロントレーサーの開発。
ーその理論的解析と11C-ジメチルフェネチルアミンの評価ー
井上 修, 富永 俊義, 福田 信男, 鈴木 和年, 山崎統四郎.
核医学, **21**, 671-678, 1984. 83

- 13 Convolutional Image Reconstruction for Quantitative
Single Photon Emission Computed Tomography.
Tanaka, E. Toyama, H. and Murayama, H.
Phys. Med. Biol., **29**, 1489-1500, 1984. 91

- 14 Analytical Study of Performance of High Resolution
Positron Emission Computed Tomographs for Animal Study.

IEEE Trans. Nucl. Sci., NS-32, 818-821, 1985. 103

- 15 Development of a High Resolution Positron CT for Animal Studies.
Tomitani, T. Nohara, N. Murayama, H. Yamamoto, M. and
Tanaka, E.
IEEE Trans. Nucl. Sci., NS-32, 822-825, 1985. 107

- 16 荷重逆投影法によるシングルフォトンECT画像の雑音特性。
村山 秀雄, 田中 栄一, 外山比南子.
核医学, 22, 307-319, 1985. 111

- 17 TIME-OF-FRIGHT ポジトロンCT.
山本 幹男.
日本医学放射線学会, 物理部会誌, Supplement 19,
1-20, 1984. 124

- 18 Positron CT Imaging Using a High Resolution PCT Device
(Positologica-I), ^{11}CO , $^{13}\text{NH}_3$, and ^{18}FDG in Clinical
Evaluation of Cerebrovascular Diseases.
Shishido, F. Takashima, T. Tamachi, S. Yamaura, A. and
Yamasaki, T.
Eur. J. Nucl. Med., 9, 265-271, 1984. 144

- 19 $^{13}\text{NH}_3$ による心筋ポジトロンCTイメージングの心筋梗塞診断への応用。
- Positologica - II による経時的イメージと多断層への応用 -
穴戸 文男, 館野 之男, 吉田 勝哉, 池平 博夫,
山根 昭子, 福田 信男, 山崎統四郎, 鈴木 和年,
玉手 和彦, 中山 隆, 入江 俊章, 福士 清,
井上 修, 増田 善昭.
核医学, 21, 799-804, 1984. 151

20	Positron emission tomography による視覚性運動失調 (ataxie optique) の機能的病変の検討。 河村 満, 平山 恵造, 館野 之男, 宍戸 文男, 臨床神経学, 24, 45-49, 1984.	157
21	頭頂葉性純粹失書 - 病変と症候の検討 - 。 河村 満, 平山 恵造, 長谷川啓子, 館野 之男, 宍戸 文男, 杉下 守弘. 失語症研究, 4, 656-663, 1984.	162
22	ハンチントン舞踏病親子例におけるポジトロンCTイメージング。 児玉 和宏, 宍戸 文男, 井上 徹, 山中 正雄, 馬場 章, 田町 誓一, 山崎統四郎, 池平 博夫, 館野 之男, 吉田 勝哉, 志津雄一郎, 石郷岡 寛, 佐藤 甫夫, 佐藤 壱三. 精神医学, 26, 851-859, 1984.	170
	昭和59年度第1回粒子線治療研究委員会／粒子線治療臨床部会合同会議議事概要	179
	昭和59年度第2回粒子線治療研究委員会／粒子線治療臨床部会合同会議議事概要	180
	昭和59年度第1回短寿命及び陽電子R I の診断利用に関する研究委員会議事概要	181
	昭和59年度第2回短寿命及び陽電子R I の診断利用に関する研究委員会議事概要	182
	特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」班員名簿	183

〔 原 著 〕

速中性子線治療用モニターの校正と安定度

星野一雄, 川島勝弘, 平岡 武, 熊谷和正 *

放射線医学総合研究所物理研究部, * 同病院部

Calibration and stability of dose monitor system
for fast neutron radiotherapyKazuo HOSHINO, Katsuhiko KAWASHIMA, Takeshi HIRAOKA,
Kazumasa KUMAGAI*

Department of Physics

* Hospital

National Institute of Radiological Sciences

The NIRS Cyclotron has been used for the clinical trials of fast neutron radiotherapy since November 1975. Dose monitoring to patients was made using a current integrator of deuteron beam current on a beryllium target and a pair of ionization chambers.

The ionization chambers consist of two individually sealed (air filled) parallel plate transmission chambers, and are located on the neutron beam central axis between the target assembly and the collimator system. The deuteron beam current and ionization currents are integrated with respective digital current integrators. The present monitor system has been used since May 1980. The monitor system is daily calibrated by measuring the total dose (neutron dose and gamma dose) deliver to a tissue using a field dosimeter located at $5\text{g}/\text{cm}^2$ deep in tissue equivalent plastic (TEP) phantom of $20 \times 20 \times 20\text{cm}^3$. A field size at the field dosimeter position is $11.4 \times 11.4\text{cm}^2$ at the distance of 200cm from the target. The field dosimeter is a cylindrical TEP-air ionization chamber which has a volume of about 0.6 ml and has been calibrated in air against a reference dosimeter at a mixed (neutron and gamma) field.

The total absorbed doses per monitor count (referred as monitor calibration value) at a depth of 0.5cm in tissue were calculated from daily calibrations for each monitors.

Between May 1980 and July 1983, ten machine time periods for radiotherapy have been passed. The mean values of monitor calibration values during the each period were obtained. In addition, the overall mean values and their coefficient of variations, CV, for the whole periods were calculated from each mean values. The CV of the

overall mean over about three years has been observed less than 1.1%.

This paper presents some of the results as to the monitor calibration and discusses the stability of the dose monitor system and cumulative uncertainty in dose delivered to a tissue phantom.

Key words : dosimetry, dose monitor, calibration and stability, radiotherapy, fast neutron

緒 言

放射線による癌治療の成績向上に不可欠な事項の一つとして、至適線量の投与が挙げられる。そのためには、正確な吸収線量の評価、線量分布の測定計算はもとより、日常患者に照射される線量の監視も重要である。特に加速器による治療では、出力変動をきたし易いので、安定な線量モニターが必要である。

放射線医学総合研究所（放医研）では、サイクロトロンによる速中性子線治療のクリニカルトリアルを、1975年以来実施し、すでに1000人以上に及ぶ治療を経験した。この間、著者等は治療日毎に、治療用線量モニターの校正を行って来た。本トライアルに備えて実施した、吸収線量評価¹⁾や線量分布測定²⁾については、すでに報告した。本論文では以後確立したモニター校正の方法と、結果の一部を報告し、モニターシステムの安定度や、モニター校正値に係わる全不確定度やトレーサビリティについて論じる。これは、将来導入が期待されている、医療用重粒子加速器の線量モニターを検討する際の基礎資料としても役立つであろう。

モニターシステムの概要

モニターシステムの構成をFig 1の2点鎖線内に示す。本システムは二系統のモニターより成る。一つはBeターゲットに入射する重陽子ビームを、

カレントインテグレーター（Elcor A 310）で積算する系である。インテグレーターのレンジは、 $30 \mu\text{C} / \text{count}$ に設定され計数される。本モニター系を以後「ターゲット電流モニター」と呼ぶ。他は、放射線線束中に置かれた、2個1組の透過形電離箱と、それぞれのリーダーより構成される系である（応用技研製）。内1個は線束全域に亘る面積を有し、電位計（AE-132 A）にて計測される。他の1個は、線束の中心部分のみを監視するように、小面積に作られていて、カレントインテグレーター（AE-132 B）にて計数される。以後前者を「132 A電離箱モニター」、後者を「132 B電離箱モニター」と呼ぶ。ターゲット電流モニターと132 B電離箱モニターは、ビームシャッター機構へ連繫され、それぞれのプリセットカウントにより、独自にシャッターを閉じることができる。なお、132 A電離箱モニターは予備としてある。

モニターシステムの校正

1. モニターシステムの校正方法

本モニターシステムは治療日の治療開始直前に、フィールド線量計で校正している。フィールド線量計は、DN-1とリーダーより成る。DN-1は電離容積 0.6 ml の組織等価プラスチック（TEP）³⁾ 壁の円筒形電離箱であり、電離気体は空気（外気へ開放）である。

Fig 1 に示すように、 $20 \times 20 \times 18 \text{ cm}$ の TEP ファントム中の、線束中心軸上の深さ 5 g/cm^2 の位置を、校正深 d_c とし、ここに DN-1 を置いた。 d_c を実寸で示すと、TEP の密度 1.1 g/cm^2 と、DN-1 の実効中心の変位 (displacement) の補正を考慮したとき、 4.75 cm となる。これはファントム密度を 1.0 g/cm^2 に換算したときの、 5 cm に相当する。 d_c における照射野 $A: 11.4 \times 11.4 \text{ cm}^2$ 、ターゲット - 電離箱間距離 SCD: 200 cm をもって、モニター校正の幾何学的条件と定めた。

この幾何学的条件にて、治療条件の速中性子線 (30 MeV , $30 \mu\text{A}$, $d + \text{Be}$) を照射し、ターゲ

ット電流モニター 100 count に対する、フィールド線量計の読み値と、132B 電離箱モニターの count を計測した。これより、両モニターの count 当りのフィールド線量計の読み値 R_m をそれぞれ求めた。基準深 d_r (ピーク深で、密度 1 g/cm^2 の組織中 0.5 cm の深さ) における、全組織吸収線量 (中性子線量とガンマ線量の和) 各モニター count 当りの値 $(D_T)_{r,m}$ (単位は rad/monitor count) を (1) 式より計算した。以後 $(D_T)_{r,m}$ をモニター校正値と呼ぶ。

$$(D_T)_{r,m} = \frac{\text{TPR}(0.5, 11.4^2)}{\text{TPR}(5.0, 11.4^2)} R_m \cdot k_1 \cdot N_n \cdots (1)$$

ここで、 $\text{TPR}(0.5, 11.4^2) / \text{TPR}(5.0, 11.4^2)$ は、 A が $11.4 \times 11.4 \text{ cm}^2$ の場合の、 d_r と d_c における TPR (組織 / ピーク線量比) の比で、実測より $1 / 0.869$ である。 k_1 は大気補正係数である。 N_n はフィールド線量計の測定値から組織吸収線量への変換定数 (rad/reading) である。

2. フィールド線量計の校正

AE-130DN は 1977 年 4 月よりフィールド線量計として使用している。以来、年間 2・3 回の頻度でリファレンス線量計により校正している。リファレンス線量計は、最初 1.3 ml の TEP 壁円筒形電離箱 (自家製¹⁾) に組織等価混合ガス (TEG⁴⁾) を流して使用していたが、1978 年以後は、 150 TG (EG&G 製) に TEG を流して用いている。これは 1 ml の TEP⁵⁾ 壁球形電離箱である。リーダーは当初、振動容量電位計 (タケダ理研製) を用いたが、現在では AE-130DN のリーダーを用いている。本リファレンス線量計の他にも、 1.6 TEP - 空気電離箱や 3 TEP -

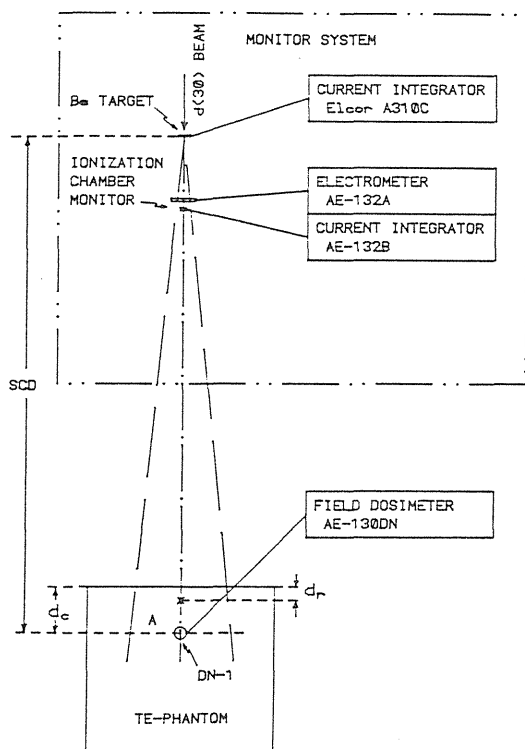


Fig. 1

Schematic diagram of the dose monitor system for fast neutron radiotherapy and the set up for monitor calibration.

TEG 電離箱¹⁾等を適宜使用してクロスチェックしている。

線束中心軸上の SCD: 200 cm, A: 11.4 × 11.4 cm²の空中を, フィールド線量計校正の幾何学的条件と定め, 各種電離箱を順次ここに設定し, ターゲット電流モニターを介し, 個々に測定した。これより, フィールド線量計の N_n を(2)式で決定した。

$$N_n = \frac{(D_T)_{air\ m}}{R'_m \cdot k_1} \dots\dots\dots (2)$$

ここで, R'_m はフィールド線量計のターゲット電流モニター count 当りの読み値, $(D_T)_{air\ m}$ はリファレンス線量計で求めた, 空中の校正点における全組織吸収線量のターゲット電流モニター count 当りの値 (単位は rad / monitor count) である。

結果および考察

現モニターシステムは 1980 年 5 月より使用している。これより 1983 年 7 月迄に 10 回の治療期が経過した。各治療日のモニター校正結果の 1 例として, 1983 年 5 月～7 月期のターゲット電流モニターの校正值を, Fig 2 に rad / T. C. とし示す。また, 132B 電離箱モニターの校正值を rad / 132B とし示す。なおまた, 両モニターの count 比を, 132B / T. C. とし示す。Table 1 に各治療期の開始～終了年月日, 校正回数 (治療日数), 各モニター校正值の期間内平均値 $(\bar{D}_T)_{rm}$ と変動係数 CV を示す。

ターゲット電流と出力線量の関係は, 例えば, 重陽子ビームのスポットサイズや, ターゲットの新旧のような, サイクロトロンや周辺機器の諸条件の変化により, 変り得るから, 一義的には定ま

らない。けれども, 1 日の間, 諸条件を一定に保つことは容易であろう。従って, 日毎校正するならば, ターゲット電流を線量モニターとしても差支え無からう。因みに 1980 年 4 月に行われた。日米中性子線ドシメトリ相互比較⁶⁾の際, 1 日に 5 回の本モニターの校正を行ったが, その間 CV は 0.4 % と大変安定していた。本モニターは, このように短時間安定なばかりでなく, 長期的にも可成り安定なことが, 今回の検討により判明した。Fig 3 は各治療期の $(\bar{D}_T)_{rm}$ の推移を示したものである。第 1 期を除き, $(\bar{D}_T)_{rm}$ はほぼ一致している。 $(\bar{D}_T)_{rm}$ の全期通算の平均値と CV は 0.747₆ rad / monitor count, 1.1 % であるが, 第 1 期を除くと, 0.749₈, 0.6 % となる。第 1 期は加速器側に条件の違いがあったものと考えられる。

132B 電離箱モニターは, 第 2 期まで, 外気開放形で使用していた。Table 1 の * 印は, これを示す。この期間の CV は, 各 1 %, 1.1 % と他よりもやや大きい。原因は温度補正の不正確さと考えられた。それ故, 第 3 期以後は密閉形とした。その後は, CV の減少がみられ, 第 5 期以後はほぼ 0.5 % 以内で大変安定している。これは Fig 2 から分る。一方, 本モニターを長期的にみると, Fig 3 にみられるように $(\bar{D}_T)_{rm}$ はやや増加の傾向にある。密閉直後の第 3 期に比べ, 第 10 期は約 3 % 大きい。原因として, 密封された空気量あるいは質的变化が考えられる。しかしながら, この長期的変化は, 毎回校正の方式故, 問題とならない。第 3 期以後の通算の $(\bar{D}_T)_{rm}$ の平均値と CV は 1.045 rad / monitor count, 1.1 % であった。

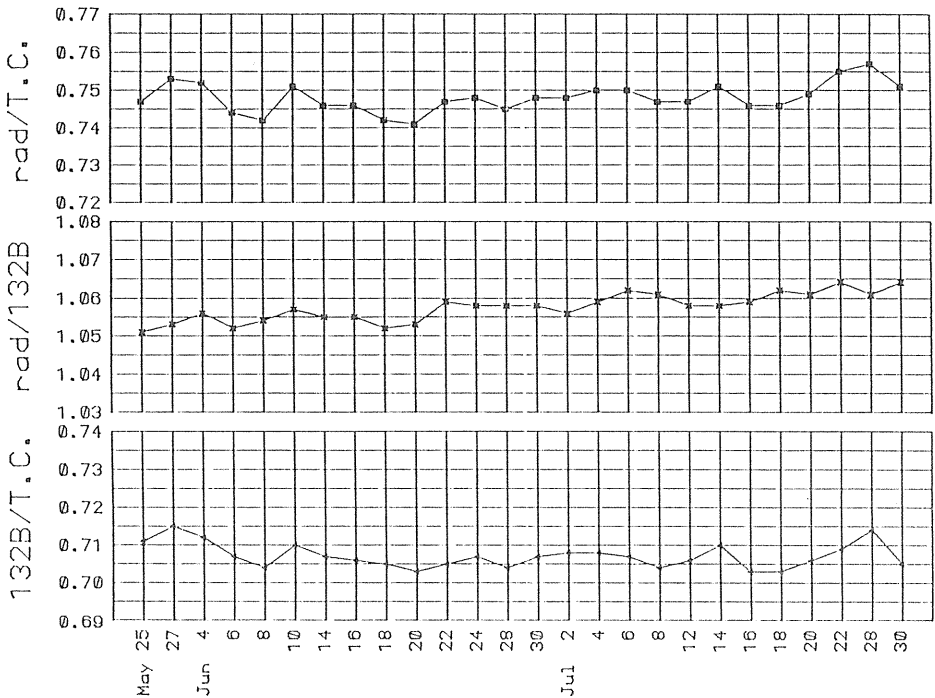


Fig.2 The example of the variation of the total absorbed dose per monitor count (rad/T.C. and rad/132B)and of the ratio of both monitor counts (132B/T. C.) with time.

次に両モニターの長所短所を比較する。ターゲット電流モニターは、放射線を直接測る訳ではないので、先に述べたように、ビームのスポットサイズやターゲットの新旧等に影響されるが、周辺の放射化によるガンマ線の影響はなく、ビーム電流の変動による効率の変化もない。一方、電離箱モニターは、放射線そのものを測るので、前者とは逆の事が言える。特に、ビーム電流が大きく変動したり、一時中断したときは、再現性の悪化がみられる（ビームが一時中断した場合は、リセットしてから再測定するので、記録には表れない）。実際の患者治療には、ビームの中断は起り得るので、われわれは、前者を主モニターとして使用している。

フィールド線量計として、AE-130DNを使用して以来の N_0 値を、Table 2 に年、月順に示す。この表には、本線量計のコバルト校正定数 N_c も示してある。 N_0 の全平均値とCVは1.157 rad / reading , 0.9 %であり、実用上十分な再現性を示している。なお、この間 N_c の変化はほとんどなく、本線量の経年変化は認められない。

信頼し得る治療線量を得るには、モニター校正に至るまでの、種々の過程における確かさが重要である。Fig 4 にモニター校正に関する仕事の流れを、関連ある相互比較と共に示す。中性子ドシメトリのように、開発途上の分野では、独断的にならぬよう、他施設との相互比較は不可欠である。Fig 4 をトレーサビリティの面からみれば、流れ

No	Period Date	n	Target current		132B Ion.chamber	
			$(\overline{D_T})_{rm}$	CV	$(\overline{D_T})_{rm}$	CV
1	May 19 - Jul 26, '80	30	0.728 ₅	0.9%	* 1.019	1.0%
2	Oct 1 - Dec 20, '80	34	0.750 ₆	1.2	* 1.020	1.1
3	Jan 29 - Apr 24, '81	36	0.759 ₀	0.6	1.026	0.8
4	May 18 - Jul 25, '81	31	0.752 ₈	0.6	1.036	0.8
5	Sep 17 - Nov 28, '81	32	0.748 ₃	1.2	1.045	0.5
6	Feb 19 - Apr 28, '82	29	0.743 ₃	0.5	1.036	0.4
7	May 17 - Jul 28, '82	31	0.744 ₃	0.9	1.047	0.4
8	Oct 26 - Dec 24, '82	26	0.750 ₇	0.8	1.057	0.6
9	Jan 27 - Apr 27, '83	38	0.751 ₀	0.8	1.054	0.4
10	May 25 - Jul 30, '83	26	0.748 ₀	0.5	1.058	0.3
Overall mean		313	0.747 ₆	1.1	1.045	1.1

Table 1 The mean value of total absorbed dose per monitor count, $(\overline{D_T})_{rm}$, and coefficient of variation, CV, during the each period.

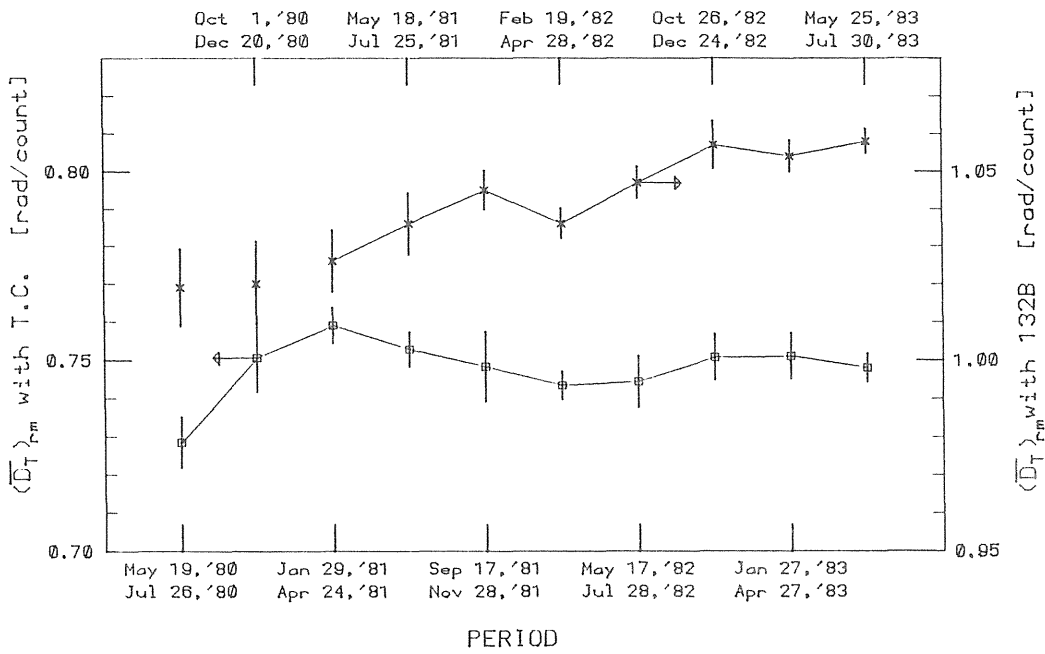


Fig. 3 The plots of $(\overline{D_T})_{rms}$ for the both monitprs of T.C. and 132B as a function of the machine time period.

を廻ることになるので、矢印でその方向を示した。各段階で、基準にした電離箱線量計は〔〕で、被校正電離箱線量計は（）で囲んだ。関係する各種電離箱線量計は電離容積（電離気体の質量）が正

Date	N_n	N_c
Apr 13, '77	1.145	1.108
Jan 29, '77	1.148	
May 23, '78	1.154	
Nov 11, '78	1.165	
Feb 7, '79	1.165	
May 14, '79	1.172	
Oct 1, '79	1.165	
Jan 31, '80	1.159	
May 19, '80	1.169	
Jan 29, '81	1.139	
May 19, '81	1.148	1.109
Sep 11, '81	1.152	
Feb 19, '82	1.143	
Oct 26, '82	1.160	
Nov 18, '82		
Jan 19, '83	1.161	1.109
Overall mean	1.157±0.9%	

Table 2

The absorbed dose conversion factor in mixed field, N_n , and photon calibration factor, N_c , for the field dosimeter.

確には分らないので、基準光子場で校正される。本基準光子場は電子技術総合研究所（電総研）で校正されている、JAPM 準標準線量計（1983年9月 JASP 準標準線量計と改名）による測定で設定される。Fig 4 の1はこの段階（第1段階）を示している。本基準光子場は、1976年以來、4回行われた国際相互比較で、それぞれ大変良好な一致がみられている⁷⁾。ここで、NIRSは放医研、MDAH-TAMVECはM. D. Anderson Hospital と Texas A&M University Variable

Energy Cyclotron Facility 連合チーム（米国）、UWはUniversity of Wahington（米国）、IMSは東京大学医科学研究所、SKIはMemorial Sloan-Kettering Cancer Center（米国）、MGHはMassachusetts General Hospital（米国）、BIPMはBureau International des Poids & Mesures（国際度量衡局、仏国）CHはChristie Hospital（英国）、CCCHは千葉県がんセンター病院、CIは癌研究所そしてETLは電総研である。

第1段階で考えられる不確定度（uncertainty）は、基準線量計の N_c や測定の再現性等を考慮すると約2%となる⁸⁾

第2段階は、対電離箱法による中性子線とガンマ線混在場（以後、単に混在場と云う）ドシメトリと、本混在場でのリファレンス線量計の校正である。前者については、すでに報告した¹⁾ また、後者はSCD: 200 cm, A: 11.4 × 11.4 cm として、線束中心軸上の空中で実施した。本段階に関連する国際相互比較は、1976年4月、MDAH-TAMVEC, UW, IMSの参加を得て⁶⁾ また、1980年4月SKIの参加を得て¹⁰⁾ それぞれ実施された。他に、本混在場でないのでFig 4には示していないが、米国で行われた中性子線ドシメトリ相互比較に2回参加している。^{11) 12)}

第2段階での不確定度は、ICRUレポート26⁸⁾ や、国際相互比較の結果⁶⁾ および校正時の誤差等も考慮して約7.1%と見積った。この大きさは、主にW値、カーマ比、阻止能比などの不確定度による。

第3段階はリファレンス線量計による、フィールド線量計の校正であり、第4段階はフィールド

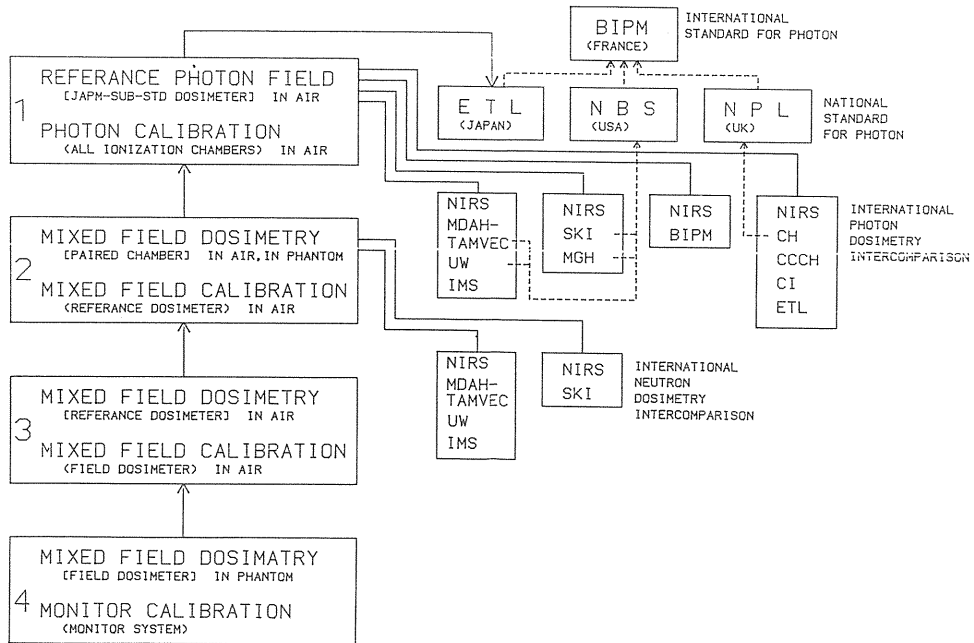


Fig. 4 Schema for calibration procedure of the dose monitor system and its traceability to the primary standard dose laboratory.

線量計による，モニター校正である。これらについては，すでに述べた。

第3，第4段階で新たに生じる不確定度は，Table 2，1を参考にして，それぞれ1%程度と見積った。

以上を総合すると，モニター校正値の全不確定度は7.5%となる。この値は殆んど基本となる混在場ドシメトリ（第2段階）に支配されていて，モニター校正時に生じる不確定度は極めて小さいことが分る。速中性子線治療の場合，治療線量の不確定度は，高エネルギー x ， γ 線や電子線に比べて，このように大きい，これは中性子線ドシメトリの現状を以てすれば止むを得ない。我れわれの値が国際的水準にあることは，国際相互比較を通じて確認されているので，現時点では，患者

への線量投与を，再現性良く行うことが肝要である。治療日毎にモニター校正を行う，我れわれの方法は，この目的に叶うことが，本検討の結果確認された。

結 論

速中性子線治療用線量モニターシステムの校正方法を確立し，治療日毎にモニター校正を実施した。

1980年5月より1983年7月迄の校正データに基づき，現用モニターシステムの安定度について検討した結果，ターゲット電流モニター，透過形電離箱モニター共に，十分安定なことが分った。モニター校正値の全期間通算の変動係数は両者共1.1%であった。1期間内に限定すれば，変動係

数は更に小さくなり得る。

本校正方式に従えば、サイクロトロン運転条件等を変更しない限り、ターゲット電流を線量モニターとする事に支障はなく、むしろ、周囲の放射化によるバックグラウンドに無関係な上、ビーム電流の変動や中断に影響されず好ましい。

本検討の結果、モニター校正値は、精密さ（precision）において優れ、正確さ（accuracy）においてやや劣ることが分った。前者は患者への線量投与の再現性が良好なることを示し、本研究の目的を達成し得たことを証明するものである。また、後者はW値、カーマ比、阻止能比等の不確定度の大きなことに基因し、速中性子線線量測定の精度の現況を示すものである。

稿を終えるに臨み、本研究の機会を与えて戴いた、放医研病院部長 恒元博博士と、安定なビーム供給に努力された、サイクロトン管理課の諸氏に深く感謝致します。

本論文の要旨は文部省科学研究費がん特別研究

(1) 「悪性腫瘍の重粒子線治療の基礎的研究」昭和57年度研究成果発表会において報告した。

文 献

- 1) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄ほか: 放医研サイクロトン速中性子線の線量測定. 日本医放会誌, 37: 369~376, 1977.
- 2) 星野一雄, 川島勝弘, 平岡 武ほか: 放医研サイクロトンからの速中性子線の線量分析. 日本医放会誌, 37: 249~255, 1977.
- 3) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄ほか: 中性子線用組織等価物質の試作. 日本医放会誌, 36: 420~424, 1976.

- 4) Rossi, H. H. and Failla, G.: Tissue Equivalent Ionization Chambers. Nucleonics, Vol. 14, No. 2: 32~37, 1956.
- 5) Shonka, F. R., Rose, J. E. and Failla, G.: Proceeding of the Second International Conference on Peaceful Use of Atomic Energy, Vol. 21, 184, Geneva, 1958.
- 6) Kawashima, K., Hoshino, K., Hiraoka, T., et al: The Second Neutron Dosimetry Intercomparison Between Japan USA, 日医放物理会誌, 1: 31~40, 1981.
- 7) 星野一雄, 川島勝弘, 平岡 武ほか: Co-60ガンマ線線量国際相互比較(抄). 日本医放会誌, 44: 186, 1984.
- 8) IAEA Technical Reports Series No. 185: Calibration of Dose Meters Used in Radiotherapy, 1979.
- 9) ICRU Report 26: Neutron Dosimetry for Biology and Medicine, ICRU, Washington, D. C., 1977, PP. 17~21.
- 10) 星野一雄, 川島勝弘, 平岡 武ほか: 中性子線線量の日米相互比較(NIRS-SKI)(抄). 日本医放会誌, 41: 382, 1981.
- 11) ICRU Report 27: An International Neutron Dosimetry Intercomparison, ICRU, Washington, D. C., 1978.
- 12) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄ほか: 米国中性子線施設の線量相互比較. 日本医放会誌, 37: 949~955, 1977.

IRRADIATION FACILITY AND PHYSICAL CHARACTERISTICS OF A 18.5 MeV/n ALPHA BEAM FOR CELL KILLING EXPERIMENTS

Tatsuaki KANAI, Kiyomitsu KAWACHI and Hideo MATSUZAWA

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

Received 20 November 1984 and in revised form 13 May 1985

A simple irradiation facility for biological experiments using a 18.5 MeV/n alpha beam has been developed. This compact irradiation facility provides a sufficiently uniform irradiation field. Physical characteristics of the alpha beam, such as a dose distribution and LET (linear energy transfer), were measured in this field. The results were consistent with theoretically calculated results.

1. Introduction

Radiation therapy of cancer with heavy ions is promising due to favourable dose localization and special LET (linear energy transfer) characteristics [1]. According to cell inactivation experiments with charged particles of various LET, the RBE (relative biological effectiveness) has a maximum value at around 100 keV/ μm [2]. Furthermore, the value of OER (oxygen enhancement ratio) decreases from about 3 to 1 as LET increases from about 10 keV/ μm to about 100 keV/ μm [2]. Although the general features of the biological effects of heavy ion radiation are well understood, a quantitative estimation of the biological effects of the therapeutic heavy ion beam is difficult because of a lack of biological data. It will be necessary to develop a mathematical expression of the biological effects.

To irradiate the target volume in radiation therapy with charged particles, it is usually necessary to spread the beam in depth, depending on the size of the target volume. In order to make the spread Bragg peak on a tumor, depth-dose distributions of monoenergetic heavy ion beams which pass through various thicknesses of absorbers are superimposed in heavy ion radiation therapy. According to the dual radiation action theory, there is no difference in radiation effects between the monoenergetic and the mixed beam irradiations when the dose averaged LETs of the above radiations are the same [3]. On the other hand, cell inactivation cross sections will be different for the above two radiations according to the theory of Goodhead et al. [4]. As far as the biological effect of mixed beam irradiations is concerned, these theories should be confirmed experimentally. Therefore, systematic experiments are required to check the above theories.

For the study of the cell inactivation efficiency of the

above mixed beam irradiation, experiments using alpha beams of around 20 MeV/n are suitable. LET values of 10–70 keV/ μm can be easily obtained by changing the absorber thickness. Furthermore, the alpha beam scarcely generates fragmented nuclei when it passes through the absorbers. Thus, the cell inactivation experiments can be performed with a beam which has a single and narrow peak in its LET spectrum.

In cell inactivation experiments with charged particles, a uniform and stable radiation field is required. This paper describes a compact irradiation facility constructed for the biological experiments and the physical properties of the beam obtained. The dose and LET distributions of the alpha beam passing through various thicknesses of aluminum absorber were measured by a parallel plate ionization chamber and a proportional counter. The results of the measurements and the theoretical calculation have been compared.

2. Irradiation facility

The alpha particles were accelerated to an energy of 18.5 MeV per nucleon by the NIRS (National Institute of Radiological Sciences, Japan) cyclotron [5]. A flat and uniform irradiation field of at least 3 cm diameter is usually required for cell inactivation experiments. A double scatterer method [6,7] with a ring-shaped beam stopper was applied for the beam broadening (fig. 1). A brass collimator, a first aluminum scatterer, a ring-shaped beam stopper and a second aluminum scatterer were placed in the evacuated beam pipe. In the double scatterer method, the Gaussian intensity distribution of the beam scattered by the first scatterer is flattened by the ring-shaped beam stopper and the second scatterer. The inner diameter of the ring is determined by its outer

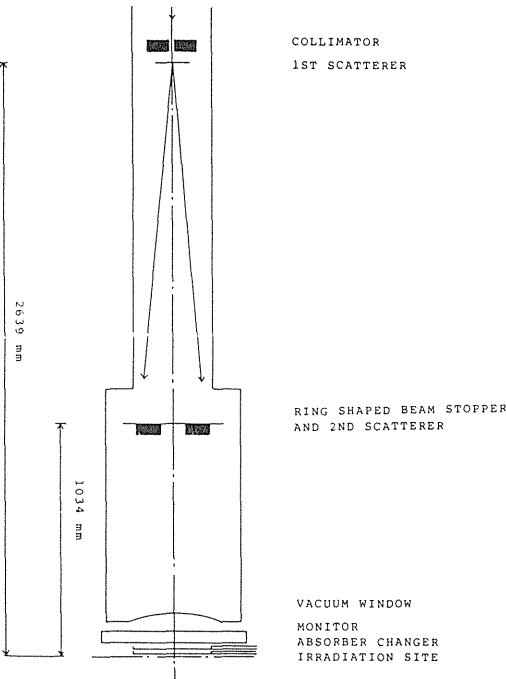


Fig. 1. Schematic diagram of the irradiation facility.

diameter and the standard deviation of the Gaussian intensity distribution [7].

The mean scattering angles in various thicknesses of aluminum were experimentally investigated for designing the irradiation facility. X-ray films, placed at the exit window of the monitor chamber, were exposed changing the thickness of the first aluminum scatterer.

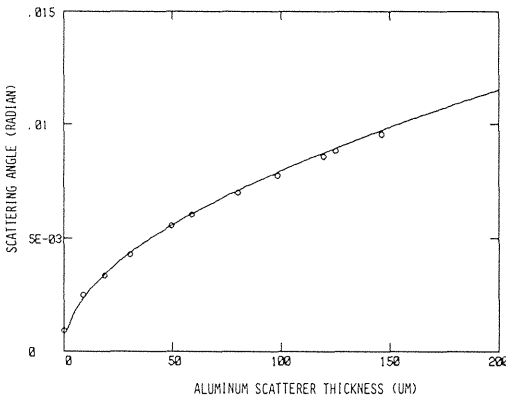


Fig. 2. Mean deflecting angle of 18.5 MeV/n alpha particle passing through aluminum scatterer.

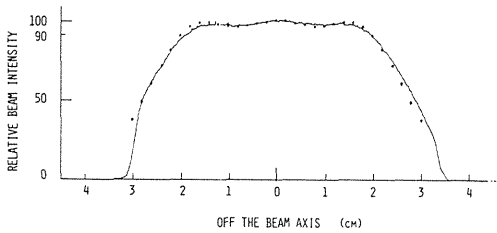


Fig. 3. Beam intensity profile of 18.5 MeV/n alpha particle obtained by the double scatterer and ring-shaped beam stopper. The solid curve shows the experimental result and the dots the simulated result.

The mean deflecting angle, which is the angle at which the measured distribution falls to 1/e of its value at zero angle, has been obtained from the blackness of the X-ray film. The results are shown in fig. 2. The solid curve in fig. 2 shows the calculated results of the scattering angle using Molière's method [8,9] and open circles show the experimental results. As shown in fig. 2, the Molière theory can exactly predict the scattering angle at this alpha particle energy.

The inner and outer diameters of the ring-shaped beam stopper were 5.5 and 16.6 mm, respectively from the simulation [7]. Flight paths from the first and second scatterers to the irradiated site were 263.9 and 103.4 cm, respectively. The thicknesses of the first and second scatterer were 80.1 and 162.0 μm , respectively. The main parameters of this facility are summarized in table 1.

The solid curve in fig. 3 shows the intensity distribution measured by an X-ray film. The dots in fig. 3 show the simulated results for the geometry shown in table 1. As shown in fig. 3, a satisfactory uniformity was obtained over the irradiation field of 3.6 cm diameter.

In this method, the field uniformity was directly

Table 1
Summarized parameters of the irradiation facility

	Dimension	Distance from first scatterer [cm]
Collimator diameter	1.0 mm	-0.5
First scatterer thickness	80.1 μm Al	0.
Second scatterer thickness	162.0 μm Al	160.5
Ring beam stopper inner diameter	5.5 mm	160.5
outer diameter	16.6 mm	
Irradiation site field diameter		263.9

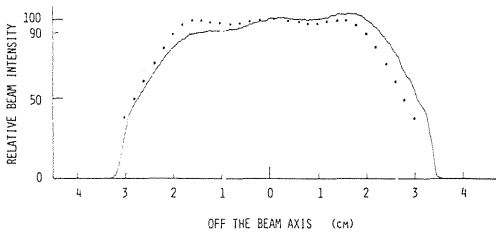


Fig. 4. Beam intensity profile when the beam center was 2 mm off the geometrical beam axis. The solid curve shows the experimental result and the dots the simulated result which is the same as in fig. 3.

affected by a small variation of the beam direction. Therefore, the extracted beam from the cyclotron was fixed by several slits which were placed in the beam transport system, in order to avoid a fluctuation of the beam direction during the experiments. Furthermore, the beam direction should be aligned as precisely as possible to the center of the ring beam stopper. The solid curve in fig. 4 shows an example of the intensity distribution for the case of a misaligned beam. In this case, the beam center was 2 mm off the geometrical beam central axis at the irradiation site. The dots in fig. 4 show the same as those in fig. 3. In this case, the lowest intensity level in the radiation field of 3.6 cm diameter dropped to 90% of the simulated value.

A parallel plate ionization chamber was placed for monitoring the intensity of the accelerated alpha particles (fig. 5). The beam monitor was flushed by nitro-

gen gas during the experiments. 2.5 μm aluminum metallized polyester sheets are used for the ion collecting and high voltage electrodes. The total thickness of the polyester sheets in the monitor chamber is 15 μm . 1000 V was applied to the high voltage electrode. The recombination effect was negligible at this voltage from a measurement of the saturation curve of the ionization chamber.

3. Beam quality measurements

An aluminum absorber was used for changing the beam quality of the alpha beam. It was placed downstream of the ionization chamber monitor (fig. 5). The absorber changer consists of two large wheels and seven aluminum absorbers which can be attached on each wheel. Forty-nine absorber thicknesses can be easily selected by a combination of the absorbers on each wheel.

3.1. Dose distribution

The dose distribution of the alpha beam passing through the aluminum absorbers was measured by another parallel plate ionization chamber. The gap between the high voltage and signal electrodes of this ionization chamber is 5 mm. A guard ring of 1 cm diameter was used for shaping the electric field in the ionization chamber. The entrance window of the chamber was 2.5 μm aluminum metallized polyester film. 1000 V was applied to the high voltage electrode. The chamber was flushed by nitrogen gas during the experiment. The variation of the stopping power ratio of nitrogen gas to water is negligible in these alpha particle energy ranges. Therefore, the dose delivered to water by the alpha particles can be deduced by this nitrogen gas filled chamber.

When the incident charged particles generate a negligible amount of fragmented nuclei, the dose delivered to water by the alpha particles which pass through the aluminum absorber is calculated as follows:

$$D(x) = \int I(x) F(E, x) S(E) dE, \quad (1)$$

where x is the thickness of the aluminum absorber, $D(x)$ the dose delivered to water, $I(x)$ the flux of the incident alpha particles at x , $F(E, x)$ the energy distribution of alpha particles passing through the aluminum absorber, and $S(E)$ the mass stopping power of the alpha particle in water. The stopping power is calculated using the program developed by Steard and Wallace [10]. The energy straggling $F(E, x)$ is calculated numerically based on a theory of Payne [11].

Fig. 6 shows the results of the dose distribution for the broadened alpha beam. Open circles in fig. 6 are the

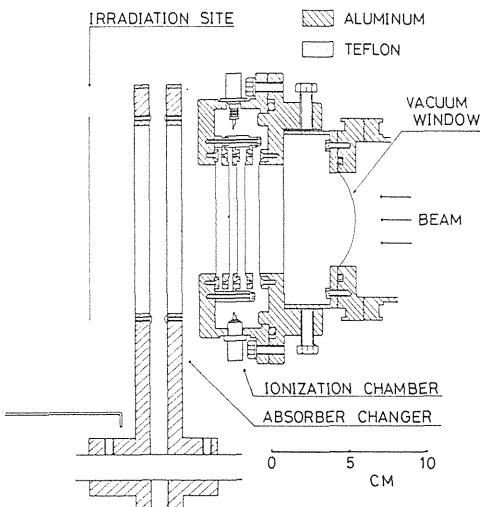


Fig. 5. Section through the vacuum window to the irradiation site.

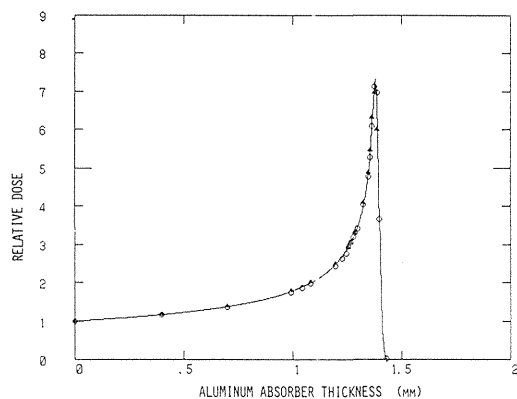


Fig. 6. Dose distribution of 18.5 MeV/n alpha beam which passes through various thicknesses of aluminum absorber. Open circles denote the experimental results obtained by the ionization chamber, closed triangles those by the proportional counter. The solid curve is the theoretical result.

experimental results which are normalized to the value at zero aluminum absorber thickness. The solid curve is the dose distribution calculated for the 18.5 MeV/n alpha beam which passes through the various thicknesses of aluminum absorber. The aluminum absorber thickness for the calculated dose distribution was adjusted so that the absorber thickness corresponding to the Bragg peak coincides with that of the experimental result. As shown in fig. 6, the experimental results agree well with the calculated ones.

3.2. LET measurement

In order to determine the beam quality of the alpha beam passing through various thicknesses of aluminum absorber, a proportional counter was used. The counter takes the form of a gold-coated tungsten wire anode sandwiched between parallel plate cathodes. The gap between the wire and the cathodes of the counter is 5 mm. 2.5 μ m aluminized polyester film was used for the entrance window of the proportional counter. Tissue equivalent gas (C_3H_8 54.6%, CO_2 40.14%, N_2 5.26% in weight) was passed through the counter during the measurements. The broadened alpha beam was collimated to 1 cm diameter by a brass collimator which was mounted on the proportional counter.

3.3. Calibration procedure

Energy absorption spectra in water are required for the biological experiments. The calculated mean LETs of the alpha particles in water at various aluminum absorber thicknesses were used for the calibration of the output of the counter. Fig. 7 shows the result of the

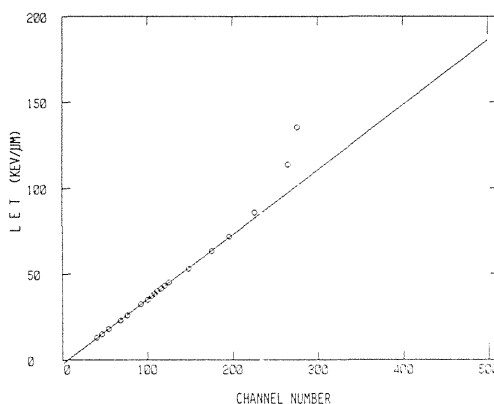


Fig. 7. Calibration of the pulse height of the proportional counter. The solid line represents the calibrated relation between the channel number and the linear energy transfer to water.

calibration of the proportional counter. The centroid of the channel number of the spectrum obtained was taken as the abscissa in fig. 7. The calculated average energy transfer to water was put on the vertical axis. The circles in fig. 7 were the obtained data and the straight line is the least-squares fit of the data, in which the upper four points are excluded. Fig. 8 shows the LET spectra obtained when the alpha particles pass through 1.376 mm aluminum absorber. As shown in fig. 8, the output of the counter was limited, because the counter has a finite thickness. The maximum value of the output corresponds to the alpha particle energy which has the range of the counter thickness. The energy loss of charged particles in a counter which has a finite thickness is greater than that in an infinitesimal thickness of

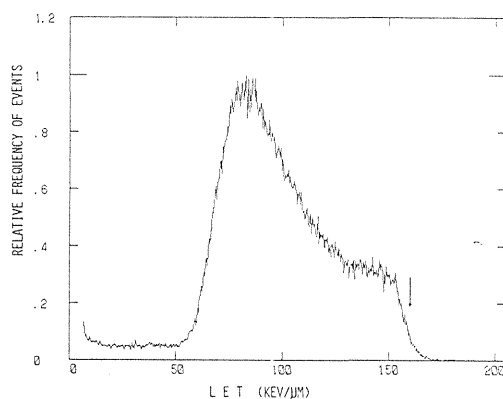


Fig. 8. LET distribution of alpha particles passing through 1.376 mm aluminum absorber. An arrow denotes the maximum energy loss in the counter.

material. This is the reason why the upper four points deviate from the linear line. Excluding the upper four points in fig. 7, the effect of finite size counter can be neglected.

3.4. LET spectra

Fig. 9 shows the spectra obtained which were calibrated by the above method. The LET spectra from the left to the right in the figure correspond to those of the alpha beam passing through 0, 1.254 and 1.355 mm aluminum absorber, respectively. The left spectrum has the lowest average LET and the right the highest in the spectra which can be applied to biological experiments. The shapes of most of the spectra were Gaussian, but the spectra which are near the Bragg peak have a long tail to the high LET side. This is due to a rapid variation of the stopping power. The track and dose averaged LET can be calculated as follows;

$$(LET)_i = \frac{\sum n_i (LET)_i}{\sum n_i}, \quad (2)$$

$$(LET)_d = \frac{\sum n_i (LET)_i^2}{\sum n_i (LET)_i}, \quad (3)$$

where $(LET)_i$ is LET of the i th channel and n_i the event number of the i th channel. Table 2 shows the track and dose averaged LET and the thickness of the aluminum absorber. Column 3 of table 2 indicates the fwhm (full width at half maximum) in the obtained LET spectra. Spectra which have a higher average LET than those in fig. 9 or table 2, such as those shown in fig. 8, should not be applied to biological experiments because the average LET could not be determined due to the finite thickness of the proportional counter.

The sum of the energy absorbed in the detector

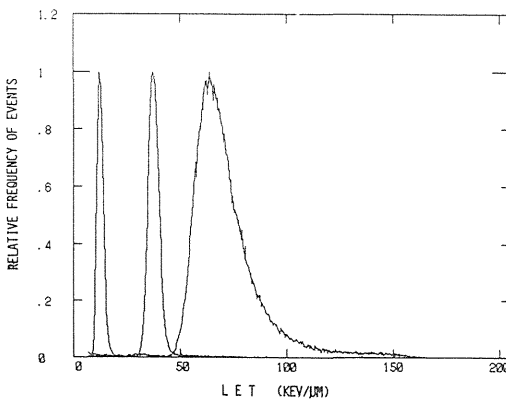


Fig. 9. Typical LET distributions which can be applicable to biological experiments.

Table 2

Thickness of the aluminum absorber, track and dose averaged LET and fwhm of the obtained LET distribution

Al thickness [mm]	$(LET)_i$ [keV/ μ m]	$(LET)_d$ [keV/ μ m]	Fwhm [keV/ μ m]
0.	12.93	14.16	10.55–14.07
0.399	15.15	16.29	12.85–16.30
0.701	18.01	19.26	15.58–19.22
0.994	23.36	24.63	20.76–24.58
1.083	26.36	27.49	23.71–27.69
1.195	32.49	33.68	29.42–34.09
1.226	35.25	36.57	31.90–36.80
1.245	37.27	38.48	33.74–39.25
1.254	38.31	39.53	34.63–40.42
1.264	39.55	40.79	35.63–41.73
1.275	41.39	42.60	37.28–43.71
1.285	42.98	44.27	38.50–45.57
1.296	44.51	45.74	39.74–47.41
1.326	53.33	54.74	46.15–57.60
1.346	63.69	66.18	52.26–68.80
1.355	71.55	75.58	55.57–76.85

multiplied by the number of counts represents the total energy absorbed in the counter during the irradiation. The dose during the experiments measured by the proportional counter can be calculated as follows:

$$D = I(x) \cdot (LET)_i. \quad (4)$$

The Bragg curve can be obtained from the LET spectra if the fluence of the incident alpha particles is known. Triangles in fig. 6 show the dose calculated from the obtained LET spectra. The value of the flux $I(x)$ in eq. (1) was used in this calculation. The results of the dose distribution obtained from the LET spectra agree very well with those obtained from the ionization chamber.

The thickness of the sensitive volume of the counter is 1 cm. This corresponds to a water thickness of 18 μ m. The maximum energy loss in the counter is 2.96 MeV from a range-energy table. On the other hand, 160 (± 5) keV/ μ m was the maximum LET in the LET spectrum (denoted by an arrow in fig. 8). Therefore, the measured maximum energy loss in the counter was 2.88 (± 0.09) MeV (maximum LET multiplied by water equivalent thickness of the counter: 160 keV/ μ m \times 18 μ m). These results coincide with each other very well.

4. Discussion

A uniform irradiation field of about 3.6 cm diameter was obtained using the double scatterers and the ring-shaped beam stopper. The total thickness of the aluminum scatterers was 0.242 mm. In order to obtain a size of the flat radiation field of 3.6 cm diameter by a single scatterer, 1.09 mm thickness of aluminum is

necessary for a flight path of 264 cm. If the single scatterer method is applied in this system, the dynamic range of the LET will be reduced seriously. On the other hand, a long flight path of over 7 m is necessary by the single scatterer method when a 0.242 mm thickness of aluminum is used for the scatterer. The double scatterer method should be applied to achieve as small an energy reduction as possible, if a compact irradiation facility is required.

The alpha beams of our irradiation facility are not monoenergetic. The widths of the LET spectra increase with the thickness of the aluminum absorber as shown in fig. 9. The width of the broadest LET spectrum obtained was $20 \text{ keV}/\mu\text{m}$ for the dose averaged LET of $76 \text{ keV}/\mu\text{m}$. This width is still considerably narrower than for radiations of neutrons or photons. Fragmented nuclei should generate a small peak at a lower LET of the main peak in LET spectra and should form a long tail beyond the Bragg peak in a dose distribution. However, these phenomena could not be observed in our experiments, as shown in fig. 9 and 6.

5. Conclusions

It is concluded that the alpha beam irradiation facility described provides a useful and uniform irradiation field. The measured LET spectra agree well with the results of the calculation. This facility offers adequate conditions for the planned biological experiments.

The authors wish to thank Mr. H. Ogawa and the cyclotron crew at NIRS for their offering a steady beam during the experiments. We also thank Mr. Y. Noda for his helpful discussions of electronics and detectors and Dr. H. Ohara for his productive discussions.

References

- [1] J.R. Castro et al., LBL-11220 (1981) p. 305.
- [2] E.A. Blakely, C.A. Tobias, T.C.H. Yang, K.C. Smith and J.T. Lyman, *Radiat. Res.* 80 (1979) 122.
- [3] M. Zaider and H.H. Rossi, *Radiat. Res.* 83 (1980) 732.
- [4] D.T. Goodhead, R.J. Munson, J. Thacker and R. Cox, *Int. J. Radiat. Biol.* 37 (1980) 135.
- [5] H. Ogawa, T. Yamada, Y. Kumamoto, Y. Sato and T. Hiramoto, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* NS-26 (1979) 1988.
- [6] A.M. Koehler, R.J. Schneider and J.M. Sisterson, *Med. Phys.* 4 (1977) 297.
- [7] T. Kanai, K. Kawachi, H. Matsuzawa and T. Inada, *Jap. Radiol. Phys.* 1 (2) (1981) 33.
- [8] A.A.M. Mustafa and D.F. Jackson, *Phys. Med Biol.* 26 (1981) 461.
- [9] M. Phillips, private communication. The program developed by M. Phillips was modified to calculate the scattering angle for low energy alpha particles.
- [10] P. Steward and R. Wallace, Univ. California report, UCRL-17314 (1966).
- [11] M.G. Payne, *Phys. Rev.* 185 (1969) 611.

On-line characterization of heavy-ion beams with semiconductor detectors

J. Llacer, C. A. Tobias, and W. R. Holley

Lawrence Berkeley Laboratory, University of California, Berkeley, California 94720

T. Kanai

National Institute of Radiological Sciences, Chiba-shi 260, Japan

(Received 29 September 1983; accepted for publication 30 November 1983)

Heavy-ion beams used in biomedical studies suffer a substantial amount of nuclear reactions (fragmentation) as they traverse matter. Since it has been demonstrated that dose and linear energy transfer (LET) are not a sufficient description of a beam for the purpose of understanding its biological effects, it is necessary to be able to separate the components of a complex beam so that their individual effects can be analyzed. A simple and small assembly consisting of a thin silicon LET detector, in time coincidence with a thick germanium residual energy detector has been used in measurements of the components of Ne-20 and Si-28 high-energy ion beams. The detector system can be placed at any experimental area without difficulty and it can carry out a beam analysis in a few minutes, making it very appropriate for fast on-line measurements and verification of beam characteristics. LET values measured by the silicon detector agree well with results of the Bethe stopping-power calculations, and the dose measured for the beam components can be used to obtain Bragg curves that are in good agreement with those obtained by ionization chamber measurements on the same beams. The numbers and LET distribution of primaries and fragments at different positions of the Bragg curves, as well as fractional dose contributed by the different components are determined directly from the experimental data. Particle velocity distributions can be obtained for the higher Z fragments. Limitations and advantages of the simple measurement technique are discussed.

I. INTRODUCTION

Heavy ions are being used in a variety of basic and applied biomedical studies, including cell, tissue and organ radiobiology, cancer diagnosis (radiography), and therapy at the Lawrence Berkeley Laboratory. In the majority of cases, the pure heavy-ion beams delivered by the Bevalac accelerator do not have the characteristics of penetration depth, cross-sectional width, or Bragg peak width that are desired for a specific application. Metal foils, rotating or fixed ridge filters, and/or variable depth absorbers are then interposed between the beam delivery port and the subject of irradiation, generating a substantial number of fragment nuclei in the beam.

Fragmentation events are quite common for the particles and energies of interest in biomedical applications. Four types of fragmentation events are shown in Fig. 1, which are photomicrographs of tracks in photographic emulsion: (a) a pure projectile fragmentation in which two heavy fragments (dense tracks) and two protons were produced (these are very rare events), (b) a pure projectile fragmentation in which multiple light fragments are generated (this type of event is more common), and (c) projectile fragmentation with target breakup. A 2 GeV/nucleon argon particle strikes a small nucleus and both break up. This is an excellent example of transverse momentum transfer in a collision, with the projectile fragments undergoing a drastic collective deflection. The scale bar corresponds to 50 μm . Finally, Fig. 1(d) shows the catastrophic destruction of projectile and target nuclei.

This is most probably a central collision between a silver or iodine atom and an incident high-energy argon particle. The scale bar corresponds to 100 μm .¹ This kind of event would be very rare in soft tissues. In water, events of the second type and those in which one nucleus fragments into one particle which is still heavy and a number of light fragments are the most common reactions, as our measurements show below.

Although we obtain reliable information routinely about the dose delivered to a subject under all the irradiation conditions encountered, there is no experimental detailed knowledge of which particles generate the delivered dose and the contribution by each type of fragment. Chatterjee *et al.*² have described the general characteristics of the complex beams that can be used for biomedical applications based on information obtained from cosmic-ray data. Studies by Blakely *et al.*³ make use of calculated data for complex beams in order to understand the inactivation of human kidney cells *in vitro* by heavy-ion beams. These studies show that dose and linear energy transfer (LET) alone are not sufficient descriptions of a beam for the purpose of understanding its biological effects. It is, therefore, necessary to be able to separate the components of a beam and its fragments so that the possibly different biological effects of each component can be accounted for.

Because the process of nuclear fragmentation becomes considerably more complex as the atomic number of the ion increases, it is not possible to calculate theoretically all the involved parameters. Although simplified theoretical calculations have been reported⁴ which explain the shapes of mea-

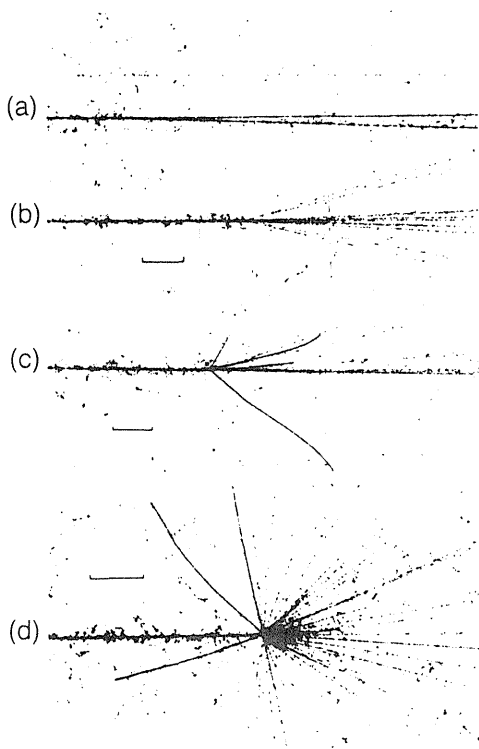


FIG. 1. Heavy-ion fragmentation effects. Four kinds of projectile and target fragmentation events: (a) and (b) are pure projectile fragmentation cases in which the beam particle breaks up into lighter particles; cases (c) and (d) show events in which a target nucleus also breaks up.

sured Bragg curves in an approximate manner, the need for measurements of particle fragmentation is evident.

The analysis of particle tracks in photographic emulsion is an accurate way to study fragmentation. Jain showed in 1959⁵ how heavy ions from cosmic radiation and their fragments could be identified in terms of the results of their interaction with the emulsion material. The technique has since been refined considerably,^{6,7} and that author is now carrying out the analysis of Bevalac heavy-ion beams similar to the ones whose characteristics will be reported here.⁸ Plastic detectors can also be used for the characterization of heavy-ion beams in terms of LET and measurement of particle numbers versus depth of penetration,⁹⁻¹¹ although the method does not allow a distinction between particles of different atomic charge if they have similar LET.

Characterization measurements of Bevalac beams with plastic detectors have recently been completed by Benton,¹² with results in the LET distributions in good agreement with the ones reported here. Although the emulsion method can give complete information about beam structure, it may take several days to process enough events to characterize one set of beam conditions. The more limited information obtainable from plastics can be made available to a beam user within several hours.

An extensive program exists at the Lawrence Berkeley Laboratory to provide detailed and accurate information on the fundamental nuclear processes occurring in the ion beams of biomedical interest,^{13,14} using time-of-flight methods and multidetector telescopes. The measurements carried out in that project require a dedicated beam line and a long processing time. We feel that a practical measurement method that can be used routinely in support of a biomedical research program should involve processing times of a few minutes and provide a biologist or a physician with reasonably accurate information about particle composition and dose contributed by each different nucleus in any of the large number of experimental configurations that can be set up. The information does not need to separate different isotopes of a same element, for example, but it should be reliable and reproducible.

During investigations of the possible use of solid-state detectors for heavy-ion radiography and tomography,¹⁵ it became evident that detector configurations similar to the ones that were useful for those tasks were also applicable to beam quality analysis and could fulfill the requirements of speed indicated above. Fundamentally, a thin solid-state detector (a few hundred micrometers of silicon), which can be considered to behave like a dense small ionization chamber, measures the LET of traversing particles. A second thick detector (several centimeters of germanium) can then be used to measure the residual energy of particles. Knowledge of those two parameters can result in the identification of a particle's atomic charge. Although the process is not as precise as that of more complex detector arrangements, it appears possible to sacrifice some accuracy in favor of simplicity and ease of obtaining useful information. This paper will describe the detector and electronics configuration used for beam characterization experiments, discuss the methods of data analysis, and show the results of measurements with Ne-20 and Si-28 ion beams. A critical review of the data presented indicates both the advantages and disadvantages of the technique.

II. DETECTOR CHARACTERISTICS AND CONFIGURATION

Solid-state detectors exhibit three distinct characteristics which make them suitable for the purpose on hand: linearity, stability, and ease of calibration. The charge generated by ionizing radiation in the depletion region of a solid-state detector is obtained from the expression

$$Q = E(\text{eV}) \times 1.6 \times 10^{-19} (C)/\epsilon(\text{eV}), \quad (1)$$

where E is the energy deposited in the depletion region, and ϵ is the average ionization energy needed to create one electron-hole pair. The value of ϵ for silicon detectors at room temperature is 3.65 eV, and that of germanium at 77 K is 2.98 eV. These values depend principally on the band-gap potential of the semiconductor material, which changes only by a few parts in 10^4 per °C of temperature change. The near constancy of ϵ with changes in temperature accounts for the stability of solid-state detectors.

The value of ϵ is not totally independent of the rate of energy loss of the ionizing radiation in the detector material. For dense ionization tracks, as in the case of alpha particles,

the effective values of ϵ are somewhat increased from the values given, due to recombination in the dense electron-hole plasma of the tracks. No definitive measurements of the dependence of ϵ with atomic charge Z and particle velocity have been carried out to date with heavy ions at the energies of interest for biomedical work. From work carried out for ions from neon to gold between energies of 5 to 160 MeV, stopping fully in a silicon surface barrier detector,¹⁶ it is clear that a "pulse-height defect" exists in those detectors. For $Z = 14$, for example, the effect can be described by an increase in ϵ of 0.6%; we do not expect the magnitude of such variations to be important for our purposes until we measure ions much heavier than silicon.

The basic calibration procedure for solid-state detectors is simple in principle. If a voltage step of magnitude V_{cal} is fed through a calibration capacitor C_{cal} to the input of a charge integrating amplifier, the charge delivered is

$$Q = C_{cal} \times V_{cal}, \quad (2)$$

provided that C_{cal} is much smaller than the input capacitance of the integrating amplifier. It is, therefore, possible to simulate particles that would deposit a given energy E into a depletion region of a detector by equating Eqs. (1) and (2), solving for V_{cal} , and delivering a voltage step of the correct magnitude to the C_{cal} of the preamplifier circuits. In practice, a number of small cumulative errors in the procedure require that a reference source of ionizing radiation be used to establish an absolute calibration for a detector system.

We use the primary beam particles at the "plateau" region of their Bragg curve for that purpose. From their range, measured by ionization chambers and a variable water column absorber, we can calculate the energy and the rate of energy loss expected using standard methods. We can then establish a practical calibration for a particular beam. We consistently find differences between the "basic" and practical calibrations of less than 10%. We also need to change the calibration factors for a given beam at different ranges (different water absorber lengths) by a few percent in order for the calculated rates of energy loss for primary particles and the measured ones to coincide. A detailed analysis of those effects is beyond the scope of the present work.

Figure 2 shows schematically a typical measurement setup in one of the Bevatron experimental areas. A 0.44-cm water-equivalent plastic scintillator is located near the beam port to count all the beam particles delivered during a measurement. We call this detector the upstream counter (UC). After the beam modifying equipment, the detector system is placed with the silicon detector at the position where the beam quality needs to be established. The inset of Fig. 2 shows some details of the windows and detector configuration. The germanium detector is operated in vacuum, at liquid-nitrogen temperature, while the silicon detector is in air, just outside the cryostat.

Figure 3 shows schematically the basic configuration of detectors and preamplifiers used in the experiments. The dE/dx (LET) detector consists of a 300- μm (approximately 586- μm water equivalent) thick silicon p - n junction of 0.75-cm diameter surrounded by a silicon guard ring on the same wafer of 2.2-cm outer diameter. The center region is the ac-

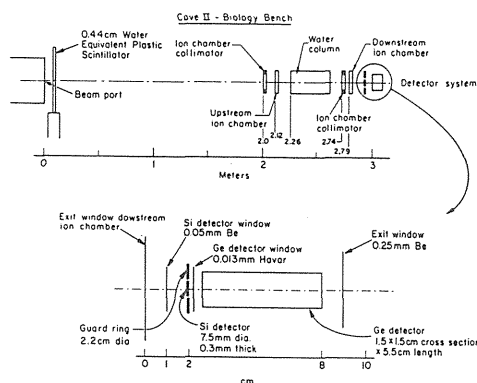


FIG. 2. Schematic drawing of the experimental setup used in the measurements reported in this paper. The inset describes the detector system, with the windows for light and vacuum tightness. The germanium detector is kept in a cryostat, at liquid-nitrogen temperature (77 K).

tive detector whose charge is collected by the dE/dx preamplifier, and after suitable pulse processing is digitized and stored as an LET value. The guard ring fulfills two functions: It defines the active central region with high accuracy, and it provides signals that can be used to veto a detected particle event if two or more particles would arrive at the germanium residual energy detector too close in time to be unambiguously separated by the pulses processing electronics.

The average energy deposited in the thickness of the LET detector can be calculated by the standard Bethe stopping-power formula¹⁷:

$$-dE/dx = (4\pi z^2 e^4 / mc^2 \beta^2) \times NZ \{ \ln[2mc^2 \beta^2 / I(1 - \beta^2)] - \beta^2 + \text{correction terms} \}, \quad (3)$$

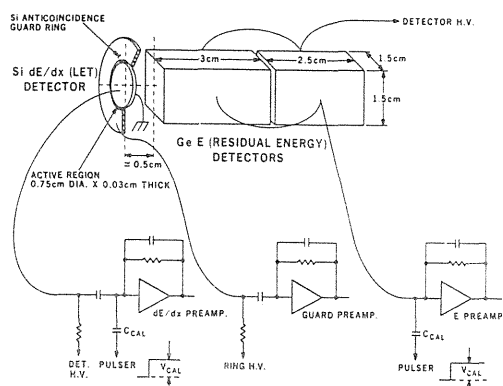


FIG. 3. Schematic description of the silicon-germanium detector system for beam characterization. A thin silicon dE/dx detector measures LET and is followed by a thick germanium detector which measures residual energy. The two parameters can identify the atomic number of a particle in most cases. An anticoincidence guard ring in the silicon detector defines the active region and prevents pileup of signals in the germanium detector.

where z = the charge of the incident particle, NZ = the number of electrons per unit volume in the medium, β = the velocity of the incident particle in units of the velocity of light c , I = the mean excitation potential of the medium, and e = the electronic charge. The Bethe formula is generally understood to be correct to within 2% or 3%. This sets the limit of accuracy in our LET calibration procedure.

The energy deposited by a charged particle in a thin detector follows a probability distribution given by the well-known Vavilov distribution.¹⁸ In addition, electronic noise in the detector system, a spread in particle incidence angles, range straggling in absorbers, and the presence of fragments with the same atomic number Z as the primary particles (but with deficiency of one or more neutrons), can broaden the measured primary spectrum. In the measurements reported here, the electronic noise contribution is negligible and the other effects will dominate the width of the observed spectra.

Figures 4(a), 4(b), and 4(c) show LET spectra obtained by the silicon detector for a Ne-20 beam with a residual range of 32.3 cm in water after passing through a thin Pb upstream scatterer (0.08 cm), several foils in the beam line for monitoring equipment, 1.25-cm-thick plastic walls of the variable water column (WC) and 0, 13.61, and 31.9 cm of water absorber, respectively. The primary peaks appear prominently at the right of the figures.

Figure 4(a) shows some particles with lower LET than the primaries. They have been generated by fragmentation in the various absorbers indicated above. In Fig. 4(b), distinct peaks caused principally by fragmentation in the water absorber are observable. Peaks corresponding to fragments down to $Z = 5$ are separable. For $Z = 4$ and below, the peaks have coalesced in this simple histogram. The Vavilov distribution has a high-energy tail that is most prominent when the detector is relatively thin. For the present case with heavy ions, a 300- μm silicon detector in the plateau region of the Bragg curve is not too thin (parameter $\kappa = 2.5$)¹⁸ and the distribution is nearly Gaussian, as in Figs. 4(a) and 4(b). The calculated full width at half maximum (FWHM) of the Vavilov distribution for the case of Fig. 4(b) is 3.35 keV/ μm of water, which is essentially the FWHM of the measured peak.

As the width of the water absorber is increased, the shape of the Vavilov distribution for the primary LET peak should become more Gaussian-like than that of Fig. 4(b), but for monoenergetic particles, the calculated FWHM of the distribution should remain nearly equal to that case. The experimental results [Fig. 4(c)] show a primary peak that broadens considerably as the Bragg peak is approached, indicating the dominance of the range straggling effects, the presence of Ne-19 fragments, and possibly a wider spread in incidence angle of the particles. The theoretical FWHM of the corresponding Vavilov distribution for a monoenergetic beam is indicated in the figure. Because of the large number of low-LET particles near the Bragg peak, the low-LET cut-off for Fig. 4(c) was set high (12.5 keV/ μm water) in order to allow the display of the primary peak in a reasonable vertical scale.

The residual energy detector consists of two prisms of ultrahigh purity germanium forming p - n junctions of 1.5×1.5 cm cross section, and a total length of 5.5 cm (18.7 cm water

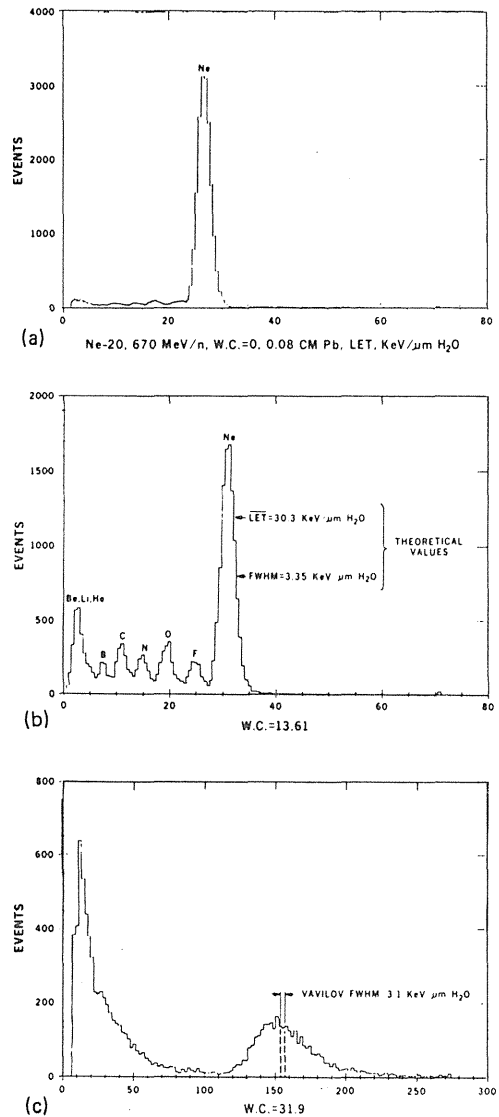


FIG. 4. LET distributions for a 670 Ne-20 beam after passing through 0.08-cm Pb scatterer far upstream, several thin foils, and 1.25-cm plastic (water column walls). (a) Water column = 0 cm. Some fragments are apparent in addition to the main LET peak from the primaries. (b) WC = 13.61 cm. Fragments from F to B are separated. Lighter fragments appear mixed in one single low-LET peak. The primary peak, at 30.3 keV/ μm , is found to follow the Landau-Vavilov distribution with the correct FWHM. (c) WC = 31.9 cm (residual range = 0.4 cm). The primary peak has been broadened considerably by range straggling and the presence of Ne-19 (long tail). The Vavilov value for FWHM of a monoenergetic beam is shown in the figure.

equivalent). The signals from both detectors are added at the preamplifier input, and the processed signal is proportional to the residual energy of a particle if it stops fully in the detector, or to the integral of the individual particle Bragg

curve between the entrance and exit surfaces of the detector for those particles that do not stop in the germanium detectors. The proportionality between residual energy of a Ne-20 and the signal from a germanium detector has been demonstrated.¹⁵

Fragmentation of particles can occur in the detectors, with effects that are most important in the germanium detector. The lateral dimensions of the germanium detector were made twice the diameter of the central region of the dE/dx detector in an attempt to catch as many of the fragments generated in the germanium detector as possible. Also, the beam composition near the Bragg peak may contain particles that travel at substantial angles with respect to the original beam direction. The larger germanium detector dimensions are intended to help identify those particles. For that same reason, the distance between the silicon and the germanium detectors has been kept as small as possible, approximately 0.5 cm.

III. ELECTRONICS AND SYSTEM CHARACTERISTICS

The signals from the dE/dx and E detectors are integrated by charge-sensitive amplifiers and further processed by pseudo-Gaussian shaping amplifiers. An event is recorded whenever a particle arrives at the central region of the dE/dx detector and is not preceded or followed too closely by another particle in the same region or in the guard region of the same detector, thus avoiding an erroneous result due to pileup in the silicon and/or the germanium detector channels. The two regions of the silicon detector are also used together to count all the particles that deposit energy above a certain threshold. We call that function of the silicon detector the downstream counter (DC).

A calculation of the energy that a single fast proton would leave in the LET detector, and that of a heavy ion near the Bragg peak, indicates that the dynamic range of the measurement attempted is of the order of 1:2000. The operation of readily available event discriminator circuits at dynamic ranges larger than approximately 1:200 has not been possible. For that reason, the measurements reported in this paper have been carried out with event discriminators set at the relatively high LET values of approximately 1.0 keV/ μm of water. The effect of the discriminator settings is to neglect very low LET particles in the analysis. They appear to have a strong contribution to the number of particles found at regions near and past the Bragg peak, but only represents a small contribution to the dose. Discriminator circuits are now under development at the Lawrence Berkeley Laboratory which will allow us to correct in great part the above deficiency.

The pileup rejection circuit considers any events occurring within 300 ns as a single event. The width of this time interval is determined by the characteristics of amplifiers needed to implement large dynamic range event discriminations, as discussed above. Experiments are carried out at particle fluences sufficiently low (10^4 particles per cm^2 per beam pulse lasting approximately 0.6 s) to make it highly unlikely that two primary particles will deposit energy in the

central region of the silicon detector within such a short time. When a primary particle fragments in an absorber prior to arriving at the detector, however, all the fragments that move forward in a tight cone may strike the detector within that time interval and will, therefore, be recorded as one event. If the fragmentation consists of one high- Z particle and one or several low- Z particles, the resulting detected event will be, in all appearances, one with the single high- Z particle because LET is proportional to Z^2 . The existence of the low- Z particles then results in some broadening of the obtained spectra. The sum of the LET values of all the particles in a cluster is recorded, although their individual contribution cannot be established. In order to avoid this ambiguity, subnanosecond measurement capabilities are required as in Ref. 14 which uses time-of-flight methods. Our requirement for simplicity and portability precludes the use of such techniques.

Particle events that pass the timing tests described above are accepted, digitized, and stored in a 33-megaword disk through a CAMAC interface on a PDP 11/34 computer. Pulse processing time for the signals is approximately 2 μs for the detector electronics, 80 μs for digitizing, and approximately 35 μs for read and storage operations. A maximum acquisition rate of approximately 32 000 words per second was demonstrated for the computer data acquisition system, grouping six words per event. The relatively slow speed of the digitizing operation is a reasonable match for the read, transfer, and storage characteristics of the computer and disk system.

During data acquisition, or off line at a later time, the data stream is analyzed by the PDP 11/34 computer with the assistance of a fast array processor. A two-dimensional histogram of dE/dx versus E is generated with data that meet a certain number of criteria, e.g., minimum and/or maximum energy in any of the variables, data that belong to a specific beam pulse of the Bevalac. The processor completes the tests and histograms of 20 000 events in a few seconds. The histogram is displayed in a 128×128 color or black/white video display. Analysis programs then take over the task of identifying the particles corresponding to each element of atomic number Z in the two-dimensional histogram and to carry out desired calculations.

IV. TWO-DIMENSIONAL DATA ANALYSIS

The technique of particle identification from the time-coincident dE/dx and E signals was used with heavy-ion beams of biomedical interest at the Lawrence Berkeley Laboratory by Maccabee¹⁹ and Maccabee and Ritter.²⁰ Goulding and Harvey²¹ reviewed the field of particle identification, and contributed important algorithms and circuits to the art. Schimmerling and Curtis²² made time-of-flight measurements with 3.5-GeV nitrogen ions. Schimmerling *et al.*¹⁴ used an identification algorithm developed by Greiner²³ based on a least-squares method. There is, in addition, a large number of examples in the literature of the use of dE/dx versus E and time-of-flight information for particle identification.

In the interest of data analysis speed, we have rejected

particle-by-particle analysis methods, and have concentrated our effort in analysis methods that could work globally on a two-dimensional histogram of all the data acquired using only dE/dx versus E information.

The most valuable option we have found is based on a calculation of the loci of dE/dx versus E for the different particles that can be found as a result of an experiment from first principles, from the detector calibration parameters, and the known thickness of the detectors. With very minor corrections to the calibration parameters, we invariably find that the detected particles cluster around the calculated loci.

Figure 5(a) shows a two-dimensional histogram of dE/dx (or LET) versus E for a Ne-20 beam with a residual range of 1.4 cm after passing through a water column of 31.9 cm.

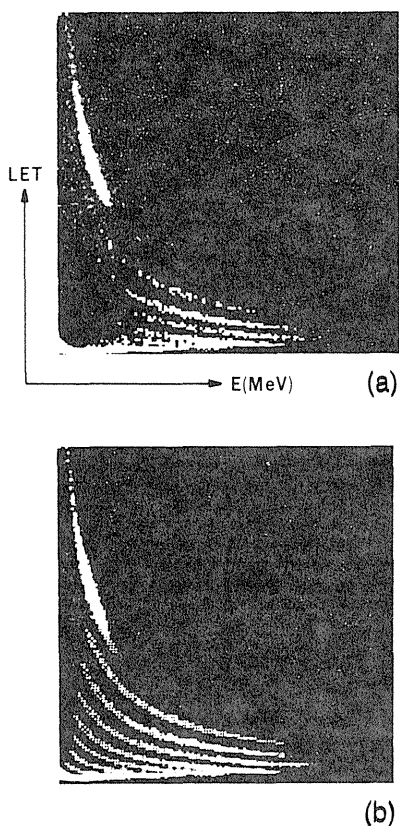


FIG. 5. (a) Two-dimensional histogram of LET (ordinate) vs residual energy (abscissa) for a 670 MeV/n (Bevatron extraction energy) Ne-20 beam, after passing through a 0.08-cm Pb scattering foil far upstream, and a 31.9-cm water absorber. The lighter locus at the top left corresponds to the surviving primaries, with each gray line corresponding to fragments of decreasing atomic number by 1. At bottom left one can observe numerous light fragments. Brighter pixels correspond to higher number of particles of the corresponding LET and residual energy. (b) Theoretical loci corresponding to the various values of Z calculated from first principles and the detector calibration parameters superimposed on experimental results. Only minor adjustments (a few percent) are needed to secure the fit between theory and experiment. The theoretical loci are used in assigning pixels in the histogram to specific values of Z for analysis.

Figure 5(b) shows the calculated loci overlaying the experimental results. Fragments that appear at the high- E side (right) in a particular locus are those that are generated in the upstream side of the absorber, while those appearing towards the low- E side have been generated nearer the detector. The analysis procedure assigns every cell of the two-dimensional histogram to a particular value of Z depending on its distance to the individual calculated loci. In this manner the components of a beam can be rapidly separated automatically, and individual two-dimensional histograms corresponding to each value of Z can be obtained for further analysis.

Fragmentation of particles with high residual energy in the long germanium detector presents only minor difficulties in the analysis, since the particles leave their correct value of LET in the silicon detector and their identification is not complicated by the curved loci of the low residual energy particles. Figure 6 shows a two-dimensional histogram for the same Ne-20 beam as in Fig. 5, but with a total of approximately 1.5-cm water-equivalent absorber only. Particles along the horizontal line are the result of fragmentation in the germanium detector, but are unambiguously identified as primary neon.

Particles of identical Z , but different A cannot be separated in our measurement. The statistical fluctuations in the energy deposited by the particles in the detectors (Vavilov distribution) are of sufficient magnitude to make that fine distinction impossible.

The water-equivalent length of the germanium detector is not sufficient to stop all the particles in many cases. The loci of dE/dx versus E then do not consist of simple curves, but they exhibit folding into the locus of a neighboring Z , as in the case of Fig. 5 for $Z = 6$ and below. When this effect occurs, it is not possible to assign particles to the different values of Z unambiguously. For that reason, the data presented in this paper for low- Z particles are usually presented in groups. This is a necessary limitation of the simplicity of

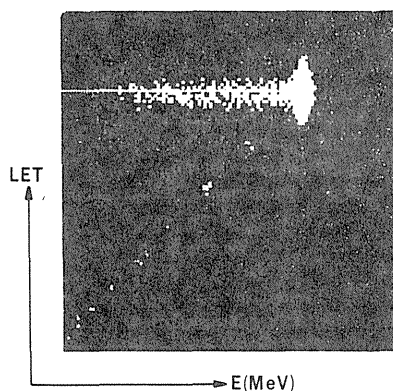


FIG. 6. Two-dimensional histogram with superimposed theoretical loci (points or lines) for the same 670 MeV/n beam of Fig. 3, but with 1.5-cm water absorber. The bright large spot corresponds to unfragmented primaries not stopping in the thick germanium detector. The "tail" to the left is due to fragmentation in the germanium detector.

the detector system. It could be corrected, in part, by making a longer germanium detector.

V. MEASUREMENT OF INDIVIDUAL PARTICLE LET

The first measurements of average LET (track average) to be reported here correspond to Ne-20 and Si-28 beams of 670 MeV/nucleon nominal energy (Bevalac extraction energy), in standard irradiation setups. The Bragg curves measured for the central 1-cm-diam region of the beams by ionization chambers are shown by solid lines in Figs. 7(a) and 7(b). The thickness of the upstream Pb scatterers was 0.32 and 0.27 cm, respectively. The depths of the water column for which measurements are reported appear as solid circles in the same figures.

Average LET for individual values of Z has been calculated from projections onto the vertical axis of two-dimensional spectra like those of Fig. 5 and 6 in which the individual components have previously been separated. The quantity measured directly is energy deposited in the silicon detector,

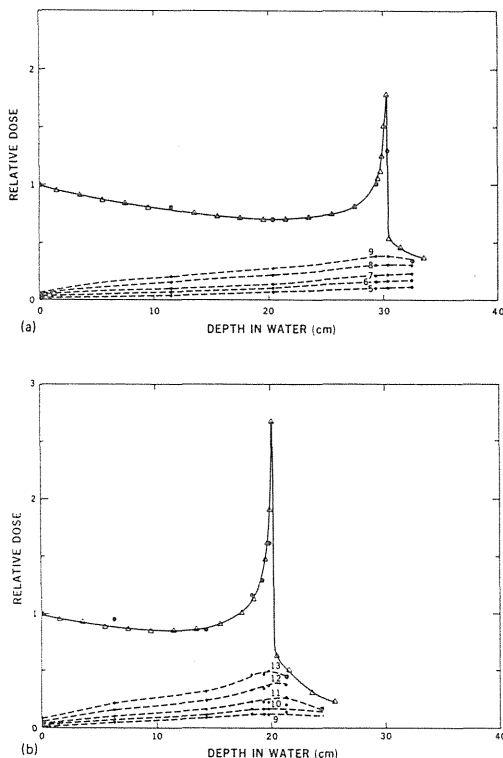


FIG. 7. (a) Bragg curves for a 670 Ne-20 beam, after passing through 0.32-cm Pb scatterer far upstream. The solid line corresponds to values obtained by ionization chambers. The solid dots (•) correspond to the points obtained from the data reported in this paper. Curves labeled 5 to 9 correspond to cumulative dose distributions for fragments from the lowest Z detected to the given Z . Thus, curve 9 corresponds to dose contribution by all fragments. (b) Bragg curves for a 670 Si-28 beam, after passing through 0.27-cm Pb scatterer far upstream. The eight measurement points are indicated. $Z = 13$ curve corresponds to dose delivered by all fragments.

which is converted to stopping power by dividing by the detector thickness. The stopping power in water is obtained from that in silicon by dividing by 1.95, a factor that remains essentially constant at all the energies of interest. The fitting of the experimental results in two dimensions at different water column absorber settings by the theoretical particle loci for component separation has sometimes required small adjustments (typically 2% to 5%) in the calibration factors of the detector electronics, as indicated above.

Figures 8(a) and 8(b) show the calculated values of average LET in water for the primary particles Ne-20 and Si-28 (solid lines) obtained from Eq. (1). The experimental track averages for the same primaries at different water absorber settings used are also shown. The agreement implies that within the small corrections that we sometimes apply to the calibration

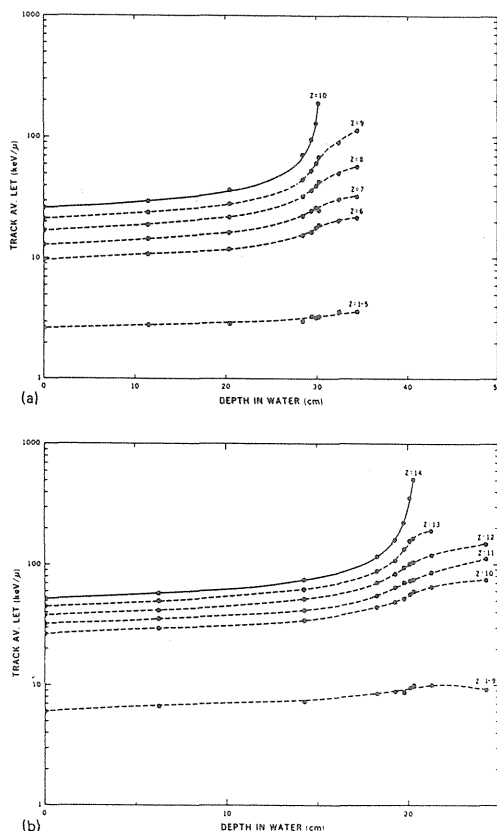


FIG. 8. (a) Measured track averaged LET for particles of different Z for the 670 Ne-20 beam. Particles with $Z = 1$ through 5 have been given as a single curve due to difficulty in separation of the various Z components. The electronics system did not respond to individual fast protons. The solid line corresponds to the LET calculated from the Bethe stopping-power formula. The agreement with experimental results has been obtained by making occasional small corrections to the calibration factors of the LET detector. (b) Measured track average LET for particles in a 670 Si-28 beam. Particles with $Z = 1$ to 9 have been grouped into one single line. See text for estimation of errors.

factors, the measurements agree with theory.

Figure 8(a) also shows the measured track average LET for individual fragments with atomic numbers 6 to 9. LET values for fragments with values of $Z < 5$ have been grouped into one single curve because the individual components are difficult to separate. Figure 8(b) shows similar results for the Si-28 measurements. Average LET for fragments with $Z < 9$ have been presented in a one curve. The values of primary track average LET shown in Figs. 8(a) and 8(b) near the Bragg peak are not necessarily the maxima that individual particles can have. The maximum detectable LET corresponds to that of a particle that is just stopped by the silicon detector. The values plotted correspond to averages over wide distributions of LET [Fig. 5(a)], in which those with maximum LET are only some of the components.

An estimate of the statistical errors in the measurement of average LET has been done in a simplified manner by noting that the individual particle LET spectra at different points of the Bragg curve is roughly Gaussian, with the largest departures at points near the Bragg peak. For a sampled Gaussian distribution in which the number of counts in each sample bin is Poisson distributed (our case), determination of the centroid by the simple method of finding the first moment and dividing by the number of particles yields a standard error which is proportional to the standard deviation of the Gaussian shape divided by the square root of the total number of counts in the Gaussian. The proportionality constant is dependent on the actual shape, but can be expected to be near unity.²⁴

With the number of particles accepted at each point of the experiments (10 000 or 20 000), we find that the largest standard errors in the values plotted for individual values of Z in Figs. 8(a) and 8(b) are approximately 1 keV/ μ m, which correspond to the case of the very broad distribution in LET of $Z = 13$ particles (Al) in the Si-28 beam near the Bragg peak. This corresponds to less than 1% standard error in that particular case. At most other points the statistical errors are substantially smaller. For that reason, no error bars have been included in Figs. 8(a) and 8(b); forcing the average primary LET to fit the results of Eq. (1) can result in errors of $\pm 2\%$ or 3% at any point in the graphs.

VI. MEASUREMENT OF BEAM COMPOSITION

The determination of the numbers of particles of each individual atomic number existing in a complex beam has been approached in two steps: (1) finding the probability that a primary particle being delivered by the accelerator will arrive at the LET detector in any form (as an unfragmented primary, as a single secondary, or as a cluster of secondaries), and (2) finding an unbiased probability distribution that a detected particle will consist of an ion of atomic number Z (which could be accompanied by lighter ions, as discussed above).

The first probability, which we call transmission T is obtained by dividing the number of counts in the downstream counter by the number of counts in the upstream counter. When normalized by the ratio obtained at zero water absorber, the values of T for a given beam delivery configuration are an indication of the appearance or disappearance of particles

in the area covered by the LET detector as the amount of absorber is increased. The DC functions at high speed, undeterred by the digitizing time of ADCs or computer storage delays.

The second probability is obtained from the dE/dx versus E histograms. Since the data-acquisition system requires the same amount of time to process an event, regardless of the magnitude of any parameters, the two-dimensional histogram is unbiased, i.e., the probability of an event being recognized by the computer system for digitization is independent of the magnitude of the parameters of the previous event or of itself. After a two-dimensional histogram has been acquired and the different components separated by the analysis process described above, a division by the total number of events recorded yields the desired probability distribution $p(Z)$.

The product $T \times p(Z)$ is then the probability $P(Z)$ that a primary ion being delivered by the accelerator arrives at the LET detector as an ion of atomic number Z or as an ion cluster with one of them having a high atomic number Z , the rest being of low atomic number. Again, we cannot distinguish between the two cases.

Special care has to be taken in measurements of T with a guard ring silicon detector. If one were to use only the center region of the detector as DC, large signals in the guard region will result in a small signal fed to the center region through the capacitance between the two regions. That signal will trigger the counter, resulting in erroneous values of T (too high) at regions near the Bragg peak (where signals from primaries are large). We use the two regions of the silicon detector together to avoid the problem. Also, the discriminator settings for the DC have to be low enough so that, as we approach the Bragg peak, the observed large number of light fragments is properly recorded by the DC. Otherwise, too low values of T are obtained. With the approximately 1 keV/ μ m setting of the discriminator, we have been able to measure T and $p(z)$ sufficiently well to reconstruct the Bragg curves for neon and silicon beams with reasonable accuracy. T remains close to unity until the vicinity of the Bragg peak, where it starts dropping. Figures 7(a) and 7(b) show with solid circles the Bragg curve points reconstructed from our data. Our experimental data are normalized to the ion chamber results at the 0-cm water absorber point. We are probably missing a substantial number of low-LET particles, because of the relatively high threshold of 1 keV/ μ m used in the electronics as the reconstructed points past the Bragg peak are somewhat low.

Figures 9(a) and 9(b) show the probabilities $P(Z)$ that a primary delivered by the Bevatron reaches the LET detector as a particle of atomic number Z . $P(Z)$ for the primaries is less than unity at 0-cm absorber because of the presence of upstream lead absorber, water column windows, and ion chambers in the beam line. The data presented for each value of Z , including the primary particles, include the isotope with one neutron less than the stable isotope of the same Z . The primaries exhibit a mean free path of 19.83 cm for the Ne and 15.50 cm for silicon. It is interesting to compare this value with other experimental and theoretical results. Lindstrom *et al.*²⁵ measured absorption cross sections σ for C-12,

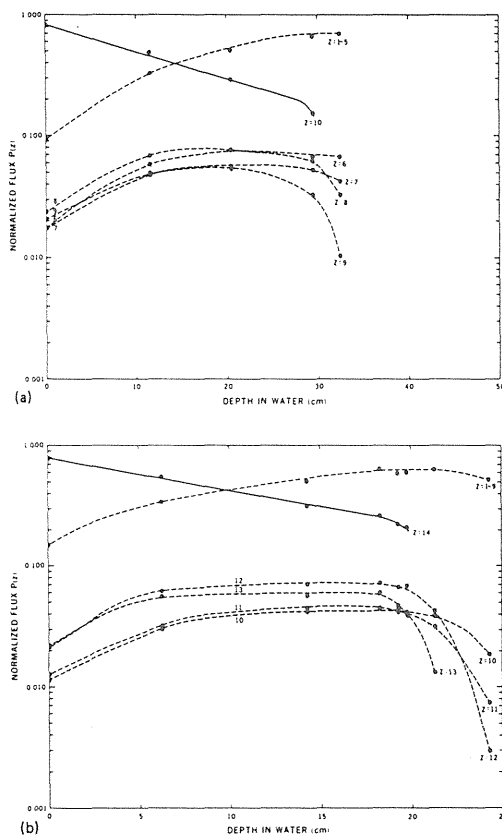


FIG. 9. (a) Particle flux $P(Z)$ measured for the Ne-670 beam. It corresponds to the probability that a primary delivered upstream of any absorbers reaches the detector system with a particular value of Z . A heavy fragment may be accompanied by some lighter particles that cannot be separated by the detector system. Note that at zero water depth, the beam has traversed a lead absorber, two or three ionization chambers, several metal windows, and approximately 1.25 cm of plastic for the walls of the variable water column. For that reason, $P(10)$ at zero water is not unity. (b) The same is true for the 670 Si-28 beam; see text for estimation of errors.

O-16, and Ar-40 beams at near 2 GeV/n for a number of targets between H and U. They found that σ can be expressed as

$$\sigma = \pi r_0^2 (A_B^{1/3} + A_T^{1/3} - b^2), \quad (4)$$

with errors less than 10% for all the particles studied, where $A_{B,T}$ are the atomic numbers of the beams and target particles, b is an overlap parameter which depends on the particles, and $r_0 = 1.29 \times 10^{-23}$ cm. The cross sections obtained from Eq. (4) are in excellent agreement with the theoretical calculations of Townsend *et al.*²⁶ at 2 GeV. For the range of energies of our measurements, the theory predicts a decrease in cross sections of approximately 20% for a Ne-20 beam and 10% for A-27 (close to Si-28). With those corrections, the predicted mean free paths for our beams are 18.55 and 14.35 cm, respectively, which are reasonably close to our

measurements. The differences could be due to the inclusion of Ne-19 and Si-27 fragments with the primary particles.

Individual values of $P(Z)$ are also shown in Fig. 9(a) for values of Z from 6 to 9. The separation of particles below $Z = 6$ cannot be carried out with accuracy. We present, therefore, one curve indicating $P(Z)$ for atomic numbers of 5 and below. The large number of particles in that curve is due principally to the lightest measurable fragments.

Figure 9(b) shows corresponding results of $P(Z)$ for the silicon primary beam. Individual curves for $Z = 10$ to 13 are shown, as well as one curve for $Z \leq 9$. The low-energy threshold of the measurement was not low enough to detect individual protons.

The calculation of statistical errors in the particle numbers follows in a straightforward manner from considerations relative to Monte Carlo methods.²⁷ A measured probability $P(Z)$ that a primary particle ends up with a particular value of Z will be correct to $\pm \epsilon$ with 95% confidence when

$$\epsilon = 2/\sqrt{[N/P(1-P)]}, \quad (5)$$

where N = total number of primary particles measured, and P is approximated by M/N ; M being the number of primaries found to have fragmented to the given Z . Error bars corresponding to 95% confidence in the values of Figs. 9(a) and 9(b) would extend to approximately $\pm 10\%$ of the plotted results for all individual secondary curves, to approximately $\pm 5\%$ for primaries and to approximately $\pm 1\%$ for the low- Z groups.

VII. FRACTION OF DOSE DUE TO FRAGMENTS

The two-dimensional histograms of dE/dx versus E obtained at different points in the Bragg curve of a heavy-ion beam contain all the information needed to calculate a number of parameters of interest to radiobiologists and therapists. The simplest cases correspond to calculations of track and dose average LETs of the complete beam, of individual components, or of groups of components.

Track average LET for a group of particles with values of Z from Z_i to Z_j is calculated from

$$\text{LET}_t = \sum_{Z_k=Z_i}^{Z_j} \frac{(\sum_n N_n \times \text{LET}_n)_{Z_k}}{(\sum_n N_n)_{Z_k}}, \quad (6)$$

where N_n is the number of particles in one bin for the LET histogram of particles Z_k , LET_n is the LET of that bin, and the summation over n is over all the bins in the histogram.

The dose average LET is obtained from

$$\text{LET}_d = \sum_{Z_k=Z_i}^{Z_j} \frac{[\sum_n N_n \times (\text{LET}_n)^2]_{Z_k}}{(\sum_n N_n \times \text{LET}_n)_{Z_k}}. \quad (7)$$

As an example of a whole beam LET and dose distribution, Fig. 10(a) shows the LET distribution for the 670 MeV/nucleon Si-28 beam at a residual range of 1 cm. The large number of very low LET particles results in a graph in which the primaries and high- Z secondaries appear very depressed. Figure 10(b) shows the corresponding dose histogram (number of particles in a channel \times its LET, i.e., the first moment). The contribution of the primaries is now quite prominent. The integral of the dose distribution is also shown. Approx-

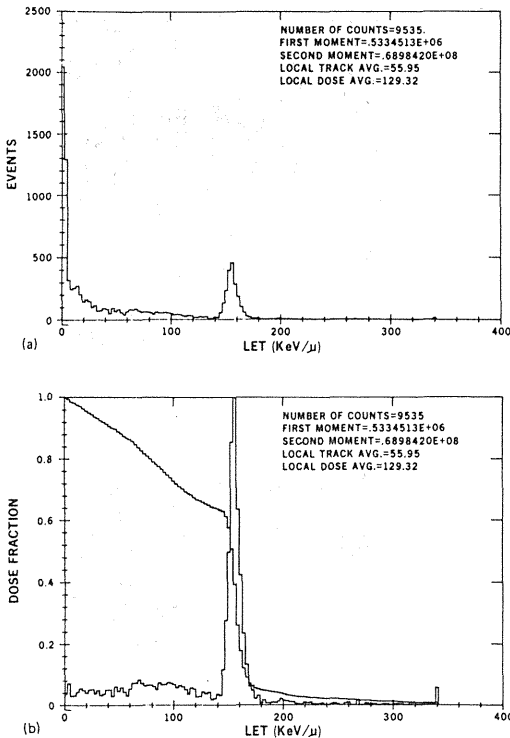


FIG. 10. (a) LET distribution for the 670 Si-28 beam at a residual range of 1 cm. Notice the large number of light fragments in the beam. (b) Dose distribution for the same Si-28 beam at 1-cm residual range, obtained by multiplying the number of particles in a particular bin of the LET distribution by the LET and normalizing. An integral of the dose distribution is also shown, indicating approximately 64% of the dose is delivered by primaries with LET greater than 140 keV/ μ m.

mately 64% of the dose is delivered by the primary particles at that point in the Bragg curve.

The cumulative dose contribution by particles up to and including a certain value of Z is shown in Figs. 7(a) and 7(b). The curve for $Z = 9$ in the case of Ne-20 and that for $Z = 13$ in Si-28 correspond to the fraction of dose delivered by all measured fragments. The shape of the fragment dose contribution agrees reasonably well with the calculations of Lyman,⁴ as well as the observation that at the Bragg peak position, the fraction of dose due to secondaries is 40% to 45% of the total dose. (Lyman's calculations were for a 557 MeV/nucleon Ne-20 beam, which is approximately equivalent to our 670-MeV extraction energy beam.)

Finally, Figs. 11(a) and 11(b) show track and dose average LETs for the complete beams of Ne-20 and Si-28 described in this paper. The values of track averaged LET, obtained from the two-dimensional histograms alone, follow very closely the Bragg curves of Figs. 7, which is expected with values of T near unity. The estimates of errors in Fig. 11, shown only for the dose averaged LETs at 95% confidence level, have been obtained principally from the statistical errors in the numbers of primaries. The value of dose average LET for

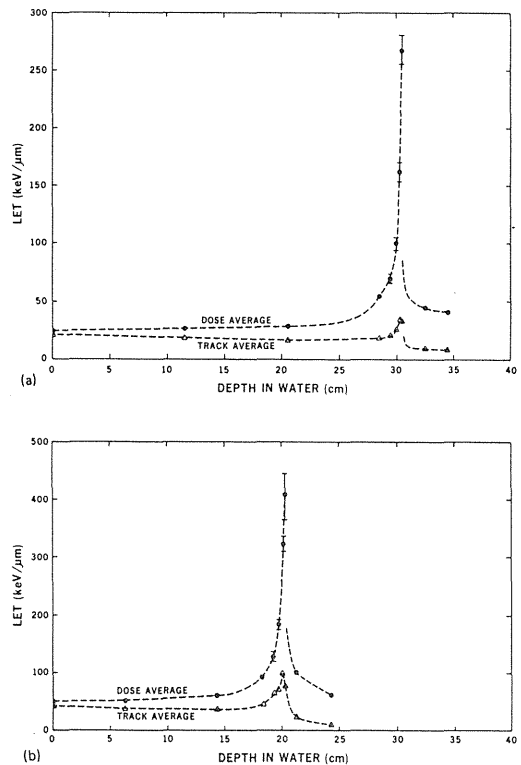


FIG. 11. (a) Track and dose-averaged LETs as a function of depth in water for the 670 Ne-20 beam, and (b) for the 670 Si-28 beam.

Ne-20 at the 0-cm water absorber setting can be compared to the result of Zaider *et al.*²⁸ for a 557 MeV/n Ne-20 beam with energy modulation by a 10-cm spiral ridge filter with an approximate range of 20 cm obtained by microdosimetric methods. At 0-cm water absorber, their dose average LET is approximately 30 keV/ μ m, with our result being close to 25 keV/ μ m.

Earlier work by Luxton *et al.*²⁹ for a Ne-20 beam with a range of approximately 8 cm modulated by a 4-cm filter (also obtained by microdosimetric methods) yields a value of approximately 40 keV/ μ m at 0-cm water absorber after corrections. Both results are fairly consistent with those of Fig. 11(a), particularly if consideration is given to the fact that filter modulation will increase the dose average LET for beams of equal range.

It should also be pointed out that the low-energy threshold of approximately 1 keV/ μ m used for the measurements reported may introduce substantial distortion in all the data presented for the low-LET, low- Z particles, although the effects on overall beam parameters is expected to be small. Our estimates for number of low- Z particles for the Ne-20 beam at zero absorber appear low by a factor of 2 when compared to the results given in Ref. 28. This point will be studied further.

VIII. VELOCITY DISTRIBUTIONS

One of the ideas that shows promise in understanding and predicting the inactivation of cells by high-LET radiation³ is based on the assumption that particle track structure is one of the important characteristics defining the behavior of a beam. Three variables for each component of a beam are then required to describe it: fluence, particle velocity, and charge.

Fluence and charge can be obtained for a beam analyzed by the methods described above. Particle velocity is not measured directly by our detector assembly, but an approximate value of velocity can be calculated for particles that stop in the germanium detector. If we assume that the mass number A of a fragment characterized by a particular atomic number Z is only the one for the stable isotope, we can rescale the individual histograms for each value of Z obtained from the two-dimensional histogram of dE/dx versus E (total kinetic energy) by making individual plots of dE/dx versus E' (in MeV/nucleon) and then adding them. In the new histogram, particles in a vertical column have the same velocity, which can be calculated from

$$\beta^2 = \frac{[1 + (E'/931)]^2 - 1}{[1 + (E'/931)]^2} \quad (8)$$

Figure 12(a) shows a two-dimensional histogram obtained from the 670 MeV/n Ne-20 beam described above, at a residual range of 0.9 cm. The primary particles and secondaries down to $Z = 6$ appear to stop fully in the germanium detector, although there is some question about the $Z = 6$ case. A rescaling for particles between $Z = 6$ and 10 is shown in Fig. 12(b). The abscissa is now presented in MeV/nucleon. There are no fragments that are slower than the surviving primary particles, as one would expect if fragmentation events create secondaries with the same velocity as the primary at the point of collision.

Figure 13(a) shows the distribution of primary particles as a function of energy in MeV/nucleon. Figure 13(b) shows the corresponding distribution for $Z = 9$. Note the sharp cutoff at the low-energy end, coinciding with the low-energy cutoff of the primaries. Figure 13(c) shows the distribution $Z = 8$, with a shape that is characteristic of intermediate values of Z ; Figure 13(d) shows the distribution for $Z = 6$. The sharp cutoff at the higher energy end is caused by the finite length of the germanium detector. Carbon particles generated far upstream do not stop in the detector. The missing part of the spectrum is actually folded up about the high-energy cutoff.

It is interesting to note that the lowest value of Z for which velocity can be calculated depends only on initial energy and depth of the water absorber. For 670 MeV/n, near the Bragg peak, $Z = 6$ is the limit, both for a Ne-20 and a Si-28 beam. Clearly as we lower the atomic number of the fragment, the first ion that will not stop fully in the residual energy detector will be an ion generated far upstream in the absorber, regardless of how many nucleons the primary ion had to lose in order to generate it.

IX. CONCLUSION

The development of the simple two-detector system described in this paper opens the possibility of measuring ra-

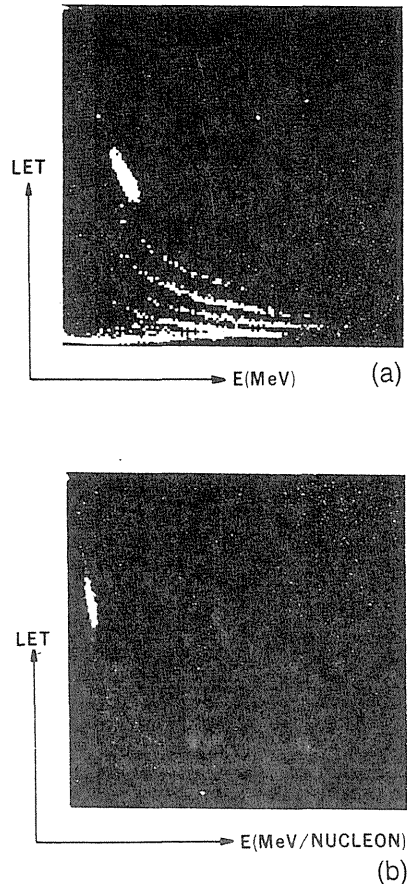


FIG. 12. (a) Two-dimensional histogram of LET vs residual energy for a 670 Ne-20 beam after passing through 0.08-cm Pb scatterer, at a residual range of 0.8 cm. (b) Two-dimensional histogram of LET vs residual energy in MeV/nucleon replotted from Fig. 12(a) from the separated components for $Z = 6$ to 10. Particles corresponding to the same residual energy in the new histogram have the same velocity. There are no fragments slower than the primary peak, as expected from the assumption that all fragments are generated with the same velocity of the parent particle at the point of fragmentation.

pidly and with useful accuracy a number of beam parameters which are of importance to radiobiologists and therapists. The LET measurements, particle identification, dose calculations, and the determination of velocity distributions will be useful in studies of radiobiological efficiency and oxygen enhancement ratio of heavy-ion beams, supplementing previous theoretical calculations, and assisting in improving them, and in the assessment of the validity of various models for cell inactivation and mutation. The measurement technique will also be useful in absolute and comparative measurements of beam quality with new beam delivery systems at the Bevatron intended to minimize effects of fragmentation and beam nonuniformity, and for establishing the con-

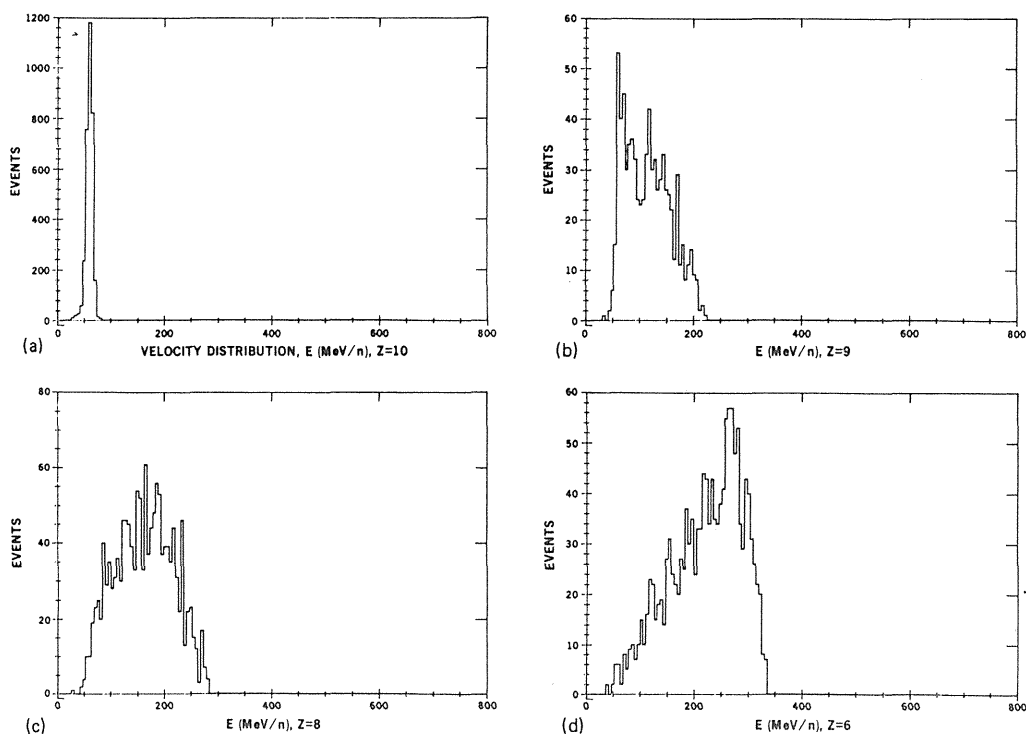


FIG. 13. (a) Residual energy distribution in MeV/nucleon for primary particles of Fig. 12. The abscissa is related to velocity by Eq. (4). Identical values of residual energy in MeV/n correspond to equal velocity, independent of atomic number. (b) Repeat of Fig. 13(a) only for $Z = 9$. Notice the sharp low-velocity cutoff, coinciding with that of the primary particle. (c) Repeat of Fig. 13(a) only for $Z = 8$. This is a Gaussian looking shape typical of particles with intermediate Z . (d) Repeat of Fig. 13(a) only for $Z = 6$. The finite length of the germanium detector results in an erroneous measurement of residual energy for the faster C particles in the beam, resulting in a folding of the spectrum over the sharp high-energy cutoff.

sistency of beam characteristics in day-to-day radiation therapy. Measurements of fragmentation in different kinds of tissues can also be undertaken. The detector system still needs more development before it can be used routinely: It will be important to increase the dynamic range of the event discriminators so that fragments lighter than the ones observed at present can be measured. We should be testing new circuits for that purpose in the near future.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge valuable discussions with A. Chatterjee, E. Blakely, S. Curtis, and the members of the Beam Quality Group, Donner Laboratory, LBL. The authors are very thankful to F. Goulding, D. Landis, N. Madden, P. Luke, and J. Walton of the Instrument Science and Engineering Department, LBL, for their advice and for the fabrication and modification of detectors and electronics, sometimes on a very short notice. These studies were supported by the National Cancer Institute under Grant No. CA-15184, and the Department of Energy under Contract No. DE-AC03-76SF00098.

- ¹B. Crawford and D. Tuttle (private communication).
- ²A. Chatterjee, C. A. Tobias, and J. T. Lyman, in *Nuclear Fragmentation in Therapeutic and Diagnostic Studies with Heavy Ions*, edited by Shen and Merker (Reidel, Dordrecht, Holland, 1976), p. 169.
- ³E. A. Blakely, C. A. Tobias, T. C. H. Yang, K. C. Smith, and J. T. Lyman, *Radiat. Res.* 8, 122 (1979).
- ⁴J. T. Lyman, LBL Report No. LBL-14779, 1982.
- ⁵P. L. Jain, *Nuovo Cimento* 8, 839 (1959).
- ⁶P. L. Jain, G. Das, B. T. Cheng, and Y. Aliakbar, *Phys. Lett.* 88, 189 (1979).
- ⁷P. L. Jain and G. Das, *Phys. Rev. Lett.* 48, 305 (1982).
- ⁸P. L. Jain (private communication).
- ⁹E. V. Benton and R. P. Henke, *Nucl. Instrum. Methods* 58, 241 (1968).
- ¹⁰E. V. Benton, R. P. Henke, and C. A. Tobias, *Science* 182, 474 (1973).
- ¹¹E. V. Benton, R. P. Henke, and C. A. Tobias, *Nucl. Track Detec.* 1, 139 (1977).
- ¹²E. V. Benton, R. P. Henke, R. Casson, G. T. Y. Chen, J. Llacer, W. R. Holley, T. Kanai, and J. T. Lyman, *Med. Phys.* 10, 534 (1983) (Abstract).
- ¹³W. Schimmerling, E. V. Benton, D. J. Hildebrand, R. P. Henke, W. Heinrich, and C. A. Tobias, in *Biological and Medical Research with Accelerated Heavy Ions at the Bevalac, 1977-1980*, LBL-11220, edited by M. C. Pirruccello and C. A. Tobias (Lawrence Berkeley Laboratory, Berkeley, 1980), p. 36.
- ¹⁴W. Schimmerling, T. S. Subramaniam, W. J. McDonald, S. N. Kaplan, A. Sadoff, and G. Gabor, *Nucl. Instrum. Methods* 205, 531 (1983).
- ¹⁵J. Llacer, E. E. Haller, W. I. Hansen, J. T. Walton, and E. Batho, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 28, 161 (1981).

- ¹⁶J. B. Moulton, J. E. Stephenson, R. P. Schmitt, and G. J. Wozniak, Nucl. Instrum. Methods **157**, 325 (1978).
- ¹⁷B. Rossi, *High Energy Particles* (Prentice-Hall, New York, 1952), Chap. 2.
- ¹⁸M. J. Berger and S. M. Seltzer, National Academy of Science-National Research Council publication No. 1133, 1964.
- ¹⁹B. D. Maccabee, Radiat. Res. **54**, 495 (1973).
- ²⁰B. D. Maccabee and M. A. Ritter, Radiat. Res. **60**, 409 (1974).
- ²¹F. S. Goulding and B. G. Harvey, Annu. Rev. Nucl. Sci. **25**, 167 (1975).
- ²²W. Schimmerling and S. B. Curtis, Radiat. Res. **72**, 1 (1977).
- ²³D. F. Greiner, Nucl. Instrum. Methods **103**, 291 (1972).
- ²⁴J. Llacer, IEEE Trans. Nucl. Sci. **28**, 630 (1981).
- ²⁵P. J. Lindstrom, D. E. Greiner, H. H. Heckman, B. Cork, and F. S. Bieser, in Proceedings, 10th International Cosmic Ray Conference, 1975, p. 2315.
- ²⁶C. W. Townsend, J. W. Wilson, and H. B. Bidasania, NASA Technical Paper No. 2138, 1983.
- ²⁷E. D. Cashwell and C. J. Everett, *A Practical Manual for the Monte Carlo Method for Random Walk Problems* (Pergamon, New York, 1959), Chap. 10.
- ²⁸M. Zaider, J. F. Dicello, D. J. Brenner, M. Takai, M. R. Raju, and J. Howard, Radiat. Res. **87**, 511 (1981).
- ²⁹G. Luxton, P. Fessenden, and W. Hoffmann, Radiat. Res. **79**, 256 (1979).

INCREASED RADIOSENSITIVITY OF A RECURRENT MURINE FIBROSARCOMA FOLLOWING RADIOTHERAPY

Koichi ANDO,*¹ Sachiko KOIKE,*¹ Hiroo IKEHIRA,*¹ Isamu HAYATA,*² Mikio SHIKITA*³ and Mieko YASUKAWA*⁴

**¹Division of Clinical Research, *²Division of Radiation Hazards, *³Division of Pharmaceutical Sciences and *⁴Division of Physiology and Pathology, National Institute of Radiological Sciences, 9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi 260*

The radiosensitivity of a recurrent tumor following local radiotherapy was investigated in order to determine whether or not the cell(s) surviving radiotherapy are radioresistant. A tumor which recurred in a C3Hf/HeMsNrs male mouse 200 days after local irradiation of a transplanted syngeneic fibrosarcoma was examined. The recurrent tumor showed the same biological properties, such as karyotype, histological features, and ability to produce colony stimulation factor, as the original tumor. On the other hand, the tumor control dose and the D_0 value of the recurrent tumor were much smaller than those of the original tumor. Moreover, the recurrent tumor grew more slowly than the original tumor. It was concluded that initial radiotherapy might have changed the intrinsic radiosensitivity of the original tumor cells.

Key words: Fibrosarcoma — Colony stimulating factor — TCD_{50} — Lung colony — Karyotype analysis

Failure in cancer cure may result from uncontrolled local disease as well as distant metastasis. Local failure following irradiation might be due to hypoxic tumor cells which are protected from irradiation within the tumors. However, tumor cell heterogeneity within an individual tumor appears to play a significant role in treatment failure in response to a chemotherapeutic agent.^{6,14} Recently it has been reported that tumor cells consist of a variety of subpopulations which differ in radiosensitivity.⁷ This may indicate that a recurrence may arise from cells in a radioresistant subpopulation which is able to survive radiotherapy. We have investigated the radiosensitivity and biological character of a recurrent tumor that developed after radiotherapy of a C3Hf/Kam mouse fibrosarcoma.

MATERIALS AND METHODS

Animal-Tumor Systems The 17th generation is transplant of a fibrosarcoma, NFSa, which arose spontaneously in a C3H/Kam female mouse¹ was used for the irradiation experiment. Namely, a single cell suspension was prepared as described previously,² and injected into the right hind legs of C3H/HeMsNrsfICR male mice. The leg tumors received 5 daily mixed doses of 30 MeV

d-Be fast neutrons and ^{60}Co γ -rays, when the tumors reached an average diameter of 7 mm.³ Each tumor received a total dose of 82 Gy (66 Gy of ^{60}Co γ -rays plus 16 Gy of neutrons) in 5 daily doses (or in 5 doses each separated by 24 hr). This dose was expected to reduce the number of tumor cells to less than 2 (unpublished data). A tumor recurred in the irradiated site 200 days after irradiation, and was designated as R1260. The recurrent tumor was transplanted into syngeneic mice and either 1st or 4th generation is transplants served for assays. Radiation-transformed 10 T1/2 cells were produced in our Institute and have been grown in Eagle's basal medium supplemented with 10% fetal calf serum.¹⁰ Twelve type III clones were used. An inoculum of 10^7 cells were injected subcutaneously into 4-week-old C3H/HeMsNrsfICR female mice.

Irradiations ^{60}Co γ -rays were obtained from a therapeutic unit which had a dose rate of 1.00 Gy/min at an FSD of 50 cm. Tumors were irradiated under hypoxic conditions or in air when they reached a diameter of 7 ± 0.5 mm (mean and range). The hypoxic condition was obtained by sacrificing the tumor-bearing mice 15 min before irradiation. Irradiation was also done while the animals were breathing air without disturbing the blood circulation into the tumors.

Assays

i) Lung colony assay: Cell survival was determined by lung colony assay. Animals received

whole-body irradiation with ^{60}Co γ -rays, and tumors were removed immediately thereafter. Single cell suspensions were prepared and an appropriate number of tumor cells was injected intravenously (iv) into syngeneic male mice which had been pretreated by subcutaneous administration of 150 mg/kg cyclophosphamide.⁸⁾ Eleven days after iv transplantation, animals were sacrificed by cervical dislocation, and the lungs were removed and fixed with Bouin's solution. Tumor colonies formed on the surface of each lobe were counted macroscopically and cell survival was determined. Each dose group consisted of 5 mice and a total of 150 mice was used for the determination of cell survival curves. A multi-target model was fitted to obtain D_0 (irradiation dose required to reduce the surviving fraction by a factor of $1/e$ in the exponential portion of the survival curve) and the extrapolation number (n).

ii) TCD_{50} (the radiation dose by which 50% of irradiated tumors could be controlled) assay: Leg tumors 7 mm in diameter were irradiated with ^{60}Co γ -rays, and the tumor control rates were determined at 120 days after irradiation. Each dose point consisted of 8 to 10 mice, and a total of 76 mice was used for an assay. The results were processed by probit analysis to calculate a 50% tumor control dose together with the 95% confidence limit.

iii) TD_{50} (tumor cell dose at which 50% of challenged sites develop tumors) assay: Several tumor cell dilutions were prepared and injected subcutaneously (sc). Four injections were made in each mouse, and a total of 144 sites was used for an assay. The results were processed in the same manner as in TCD_{50} assay.

iv) Tumor volume measurement: Three diameters of each tumor, a , b , and c were measured at least twice a week with calipers. Tumor volume was calculated as $\frac{\pi}{6}abc$.¹⁾

v) Colony stimulating factor (CSF) assay: CSF activity was determined by an *in vitro* bone marrow culture method,¹¹⁾ e.g., a urine specimen of tumor-bearing mice (12–15 mm tumor) was collected and dialyzed against a large excess of 0.05% polyethylene glycol. The concentration of protein was determined by the method of Bradford⁵⁾ with egg albumin as the standard. Precipitates were removed by centrifugation (9000 rpm, 10 min). A small portion of dialyzed urine sample (50–100 μl) was added to culture medium containing 10^5 C3H/HeMsNrsfICR mouse femoral bone marrow cells in semi-solid agar and incubated at 37° for 7 days. The number of macrophage-granulocyte colonies was counted and CSF activity was expressed as unit/mg protein. One unit represents the activity producing one colony.

vi) Chromosome analysis: Tumor cells were prepared by trypsinization and incubated over-

night with colchicine. Mitotic cells were then exposed to hypotonic conditions. For the recurrent tumor, the slides were stained with 2% aqueous Giemsa solution for 8–10 min. For the original tumor cells, quinacrine staining was conducted. Chromosome analysis was done by one of the authors (I.H.) who had no knowledge of the animal group involved.

RESULTS

We first investigated the tumor growth of the 1st generation R1260 tumor and compared it with that of the original tumor after transplantation of various numbers of tumor cells (Fig. 1). The volume doubling time for the R1260 tumor was longer than that for the NFSa tumor; e.g., the volume doubling time from 1000 mm^3 to 2000 mm^3 of the R1260 tumor was 8.5 days after transplantation of 10^4 cells, while that of the original NFSa was only 4.0 days. The time required for tumors to reach 1000 mm^3 after transplantation was also longer for R1260 than for NFSa, i.e., 38 and 18 days, respectively.

The TD_{50} of the first generation of R1260 tumor cells was compared with that of the

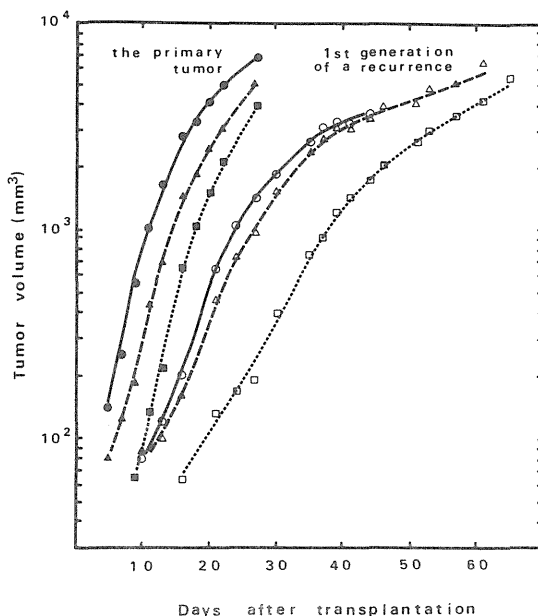


Fig. 1. Growth curves of the original NFSa and the R1260 tumors. Single cell suspensions containing 10^6 (●○), 10^5 (△△) or 10^4 (■□) cells were intramuscularly transplanted on day 0. Open and closed symbols indicate the R1260 and the NFSa tumors, respectively.

original tumor cells. The R1260 tumor cells produced tumors as efficiently as the original NFSa tumor cells (Fig. 2); TD_{50} values for the R1260 tumor and the NFSa tumor were $3.74 (1.31-9.13) \times 10^3$ and $2.15 (1.18-3.92) \times 10^3$, respectively. Thus, the increased volume doubling time of the R1260 tumor may be caused by factors other than tumorigenicity; either elongation of the cell cycle time, decrease in the growth fraction or increase in the cell loss factor.

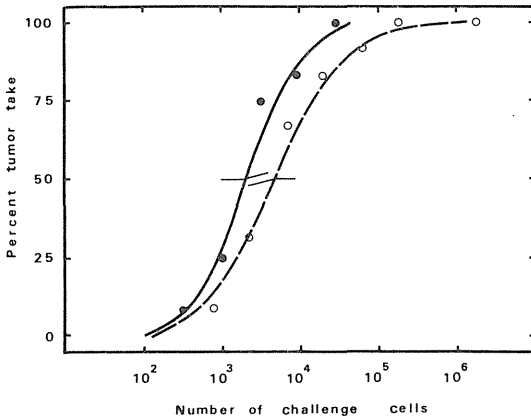


Fig. 2. Tumorigenicity of NFSa and R1260 cells. TD_{50} for the R1260 tumor cells (\circ) was $3.74 (1.31-9.13) \times 10^3$ while that for the NFSa tumor cells (\bullet) was $2.15 (1.18-3.92) \times 10^3$.

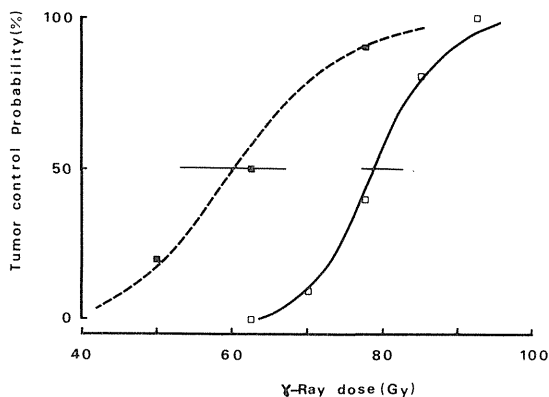


Fig. 3. Tumor control probabilities for recurrent R1260 tumor. Tumor control probabilities at 120 days after irradiation are plotted. Primary NFSa tumor cells (\square) were investigated in the same manner as described for the R1260 tumor cells (\blacksquare). Each point consisted of 8 mice. Horizontal bars are 95% confidence limits.

The TCD_{50} of the R1260 tumor after a single γ -ray dose was much smaller than that of the original NFSa tumor (Fig. 3). The 3rd generation R1260 tumor showed a TCD_{50} value of 58.0 (42.5-66.3) Gy while the TCD_{50} of the original tumor was 78.9 (74.9-84.4) Gy. As TCD_{50} depends on several factors including the intrinsic radiosensitivity of tumor cells, the size of the hypoxic fraction and the immunogenicity of tumor cells, we next examined the dose-cell survival relationships of the recurrent and original tumors.

As shown in Fig. 4A, the D_0 of hypoxic R1260 cells was much smaller than that of the original cells while the extrapolation number (n) of the R1260 cells was greater than that of the original cells. The dose-cell survival curves were also examined in air-breathing animals (Fig. 4B). The survival

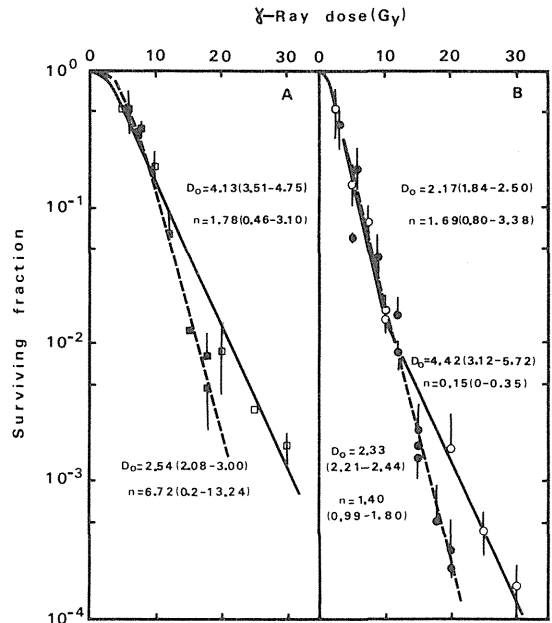


Fig. 4. Cellular radiosensitivity of the R1260 tumor cells. When the tumors reached 7 mm in diameter, tumor-bearing mice received whole-body irradiation with ^{60}Co γ -rays. Five mice were used to obtain each experimental point. Colony formation efficiencies on the surface of the lung were 5% and 1% for NFSa (\square) and R1260 (\blacksquare) cells, respectively. The left figure (A) shows cell-survival curves for acutely hypoxic cells while the right figure (B) shows those for tumor cells in air-breathing mice. Symbols and bars indicate the mean and standard error of the mean.

Table I. Colony-stimulating Activity in Urine Collected from Tumor-bearing Mice

Mice with	Number of mice	Protein content (mg/ml)	CSF (unit/mg)
1. NFSa ^{a)}	5	7.5 (6.7–8.2) ^{d)}	127.0 (88.8–178.8) ^{d)}
2. R1260 ^{a)}	1	4.8	179.0
3. Tumors free ^{b)}	1	5.6	58.0
4. 10 T1/2 tumors ^{c)}	12	7.6 (2.4–10.2)	7.6 (0–43.8)

a) Original fibrosarcoma, NFSa; recurrent tumor, R1260.

b) The NFSa tumor was controlled by 95 Gy γ -ray irradiation 217 days before assay.

c) Radiation-transformed 10 T1/2 fibroblast cells (fibrosarcoma) were transplanted sc 30 to 90 days before assay.

d) Mean value and range.

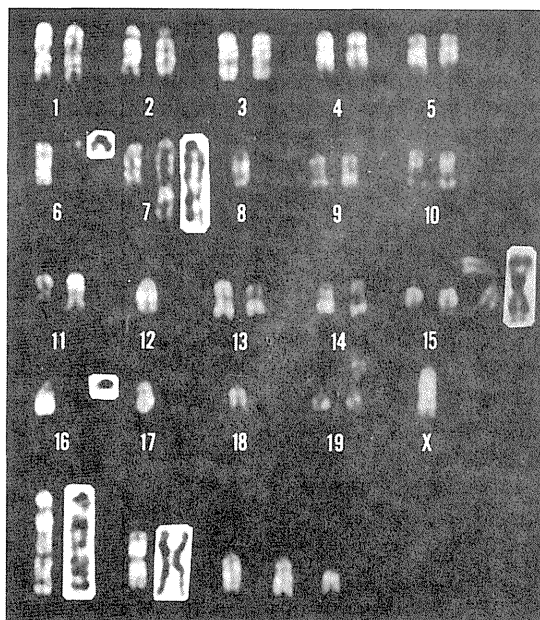


Fig. 5. Chromosomes of the original (Q-band) and the recurrent (G-band; marker chromosomes alone) tumor cells. The chromosome number varied from the diploid range (about 40) to the polyploid range (about 120). However, common marker chromosomes shown in this figure were observed in the majority of the tumor cells.

curve of the original cells was biphasic, indicating that the NFSa tumors contain a hypoxic cell fraction, while the survival curve of the recurrent tumor cells showed a single component, suggesting the involvement of a large hypoxic cell fraction in the R1260 tumor. The hypoxic cell fraction can be calculated from the survival curves shown in both panels of Fig. 4 to be 14% and 10% in R1260 and the original tumor, respectively.

There are three possible reasons why the radiosensitivity of the R1260 tumor cells was different from that of the original NFSa tumor cells: (1) R1260 did not originate from the primary NFSa, but was possibly induced by the irradiations, (2) radiotherapy caused genetic or epigenetic changes in the original NFSa cells, (3) radiotherapy has selected a subpopulation of tumor cells having a large repair capacity.

We have investigated whether or not our recurrent tumor is a radiation-induced tumor. It has been shown that the NFSa tumor produces CSF, which stimulates proliferation and differentiation of macrophage-granulocyte precursors.⁴⁾ The CSF activity of the R1260 tumor was slightly higher than that of the original NFSa tumor (Table I). On the other hand, a mouse being cured of the original tumor by irradiation failed to show significant CSF activity. Radiation-induced 10 T1/2 tumors did not produce CSF. Secondly, karyotype analysis showed that marker chromosomes of R1260 were identical to those of the original tumors (Fig. 5). The NFSa tumor consisted of both diploid and polyploid cells with a ratio of $\sim 1:10$. Chromosomes #6, 7, 15, 16 and 2 other chromosomes of the NFSa tumor cells were also identified in the R1260 tumor cells. Thirdly, the histological pictures of R1260 and NFSa were identical (data not shown). All these data indicated that R1260 originated from the NFSa tumor and was not radiation-induced.

DISCUSSION

Our present results are consistent with a report that the TCD₅₀ of a recurrent mouse

mammary carcinoma was smaller than that of the original one.¹³⁾ It was also reported that multiple irradiation of a Yoshida sarcoma made the tumor sensitive to subsequent radiation.⁸⁾ Although tumor response to radiation has been extensively studied, the intrinsic radiosensitivity of recurrent tumor cells has not yet been established. The present results demonstrate that the recurrent tumor cells were more radiosensitive than the original tumor cells. Although we did not investigate the cause of the increased radiosensitivity of R1260, it is likely that either genetic or epigenetic alteration was induced in irradiated NFSa cells. Radiation can cause genetic changes which alter the sensitivity of the cells to subsequent irradiation.⁹⁾ Small colonies which arose after an *in vitro* irradiation of Chinese hamster cells were more sensitive to subsequent irradiations¹²⁾; these cells retained their radiosensitive properties for more than 10 months, and grew more slowly than the original cells. Similarly, our recurrent tumor cells also showed a longer volume doubling time (8.5 days) than the original tumor (4.0 days) (Fig. 1). The question of whether the increased radiosensitivity of the R1260 tumor is due to genetic or epigenetic alteration is under investigation.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Drs. T. Terasima, NIRS, and L. Milas, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute, for supplies of 10 T1/2 and NFSa cells, respectively. We are also grateful to Dr. M. Urano, Massachusetts General Hospital, for editing the manuscript. This report was supported in part by a Grant-in-Aid for Cancer Research (570-10007) from the Ministry of Education, Science and Culture.

(Received Sept. 1, 1984/Accepted Dec. 18, 1984)

REFERENCES

- 1) Ando, K., Hunter, N. and Peters, L. J. Immunologically non-specific enhancement of artificial lung metastases in tumor-bearing mice. *Cancer Immunol. Immunother.*, **6**, 151-156 (1979).
- 2) Ando, K., Peters, L. J., Hunter, N., Jinnouchi, K. and Matsumoto, T. Inhibition of artificial and spontaneous metastases by preirradiation of abdomen-II. Target organ and mechanism. *Br. J. Cancer*, **47**, 73-79 (1983).
- 3) Ando, K., Koike, S., Fukuda, N. and Kanehira, C. Independent effect of a mixed-beam regimen of fast neutron and gamma rays on a murine fibrosarcoma. *Radiat. Res.*, **98**, 96-106 (1984).
- 4) Bessho, M., Hirashima, K., Ando, K., Nara, N. and Momoi, H. Haematopoietic stem cell kinetics in mice-bearing CSF-producing fibrosarcoma. *Acta Hematol. Jpn.*, **47**, 21-33 (1984).
- 5) Bradford, M. M. A rapid sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.*, **72**, 248-254 (1976).
- 6) Brennan, M. J., Donegan, W. L. and Appleby, D. E. The variability of estrogen receptors in metastatic breast cancer. *Am. J. Surg.*, **137**, 260-262 (1979).
- 7) DeWyngaert, J. K., Leith, J. T., Peck, R. A., Jr., Bliven, S. F., Zeman, E. M., Marino, S. A. and Glicksman, A. S. Differential RBE values obtained for mammary adenocarcinoma tumor cell subpopulations after 14.8-MeV neutron irradiation. *Radiat. Res.*, **88**, 118-131 (1981).
- 8) Kaneta, K. and Muta, N. Radiosensitivity of the preirradiated Yoshida sarcoma. *Nature (London)*, **185**, 858-859 (1960).
- 9) Muta, N. Studies on radioresistance. *Nippon Acta Radiol.*, **24**, 545-563 (1964).
- 10) Ohtsu, H., Yasukawa, M. and Terasima, T. *In vitro* properties and tumorigenicity of radiation-transformed clones of mouse 10T1/2 cells. *J. Radiat. Res.*, **24**, 118-130 (1983).
- 11) Shikita, M., Tsuneoka, K., Hagiwara, S. and Tsurufuji, S. A granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) produced by carrageenin-induced inflammatory cells of mice. *J. Cell. Physiol.*, **109**, 161-169 (1981).
- 12) Sinclair, W. K. X-ray induced heritable damage (small-colony formation) in cultured mammalian cells. *Radiat. Res.*, **21**, 584-611 (1964).
- 13) Suit, H. D. Response to X-irradiation of a tumor recurring after a TCD95 radiation dose. *Nature (London)*, **211**, 996-997 (1966).
- 14) Tsuruo, T. and Fidler, I. J. Differences in drug sensitivity among tumor cells from parental tumors, selected variants, and spontaneous metastases. *Cancer Res.*, **41**, 3058-3064 (1981).

放医研および筑波大学治療用陽子線の生物学的効果比

放射線医学総合研究所臨床研究部

安藤 興一 小池 幸子

同 物理研究部

河内 清光 平岡 武

同 生理病理研究部

大原 弘

日本大学歯学部大学院

横田 昌彦

筑波大学基礎医学系

稲田 哲雄 広川 裕 佐藤真一郎 江口 清美

マサチューセッツ総合病院

浦野 宗保

（昭和59年5月28日受付）

（昭和59年10月16日最終原稿受付）

Relative Biological Effectiveness of the Therapeutic Proton Beams at NIRS and Tsukuba University

Koichi Ando¹⁾, Sachiko Koike¹⁾, Kiyomitsu Kawachi²⁾, Takeshi Hiraoka²⁾, Hiroshi Ohara³⁾, Masahiko Yokota⁴⁾, Tetsuo Inada⁵⁾, Yutaka Hirokawa⁵⁾, Shin-ichiro Sato⁵⁾, Kiyomi Eguchi⁵⁾ and Muneyasu Urano⁶⁾

1) Div. Clinical Research, 2) Div. Physics, 3) Div. Physiol and Pathol., National Institute of Radiological Sciences, 4) School of Dentistry, Nihon University

5) Institute of Basic Medical Sciences, Tsukuba University

6) Department of Radiation Medicine, Massachusetts General Hospital

Research Code No. : 402.2, 407.1

Key Words : RBE, Fibrosarcoma, Lung colony assay, Proton

Relative biological effectiveness (RBE) of proton beams dedicated to radiotherapy was examined using a method of simultaneous irradiation. Mice received i.v. transplantation of syngeneic fibrosarcoma (NFSa) cells. These mice were divided into 3 groups on the following day, and thorax was simultaneously irradiated with one of the following beams: 70 MeV proton beam at National Institute of Radiological Sciences (NIRS), 250 MeV Proton beam at Tsukuba University (PARMS) and ⁶⁰Co γ ray. Ten to 13 days thereafter, lungs were removed for colony counts to give dose-cell survival relationships. RBE of NIRS proton was ranging from 1.01 to 1.12 with an average of 1.06 while that of PARMS proton was ranging from 1.03 to 1.09 with an average of 1.06 at surviving fraction of 0.01. The simultaneous irradiation for RBE study was found to be reliable at large dose-low survival regions.

緒 言

加速器放射線治療の生物学的効果比（RBE）等を求める実験では、同時照射法が望ましいとされ

ている¹⁾。即ち、2つの線質を比較する際、同一の腫瘍細胞集団を2群に分けて、更に同時に照射する、という方法である。この方法により、結果に

影響を及ぼす細胞集団ごとの感受性の変動を考慮する必要がなくなる、と考えるわけである。今回我々は、放医研と筑波大学の陽子線に関して、その生物効果を比較する事を第1の目的として、また更には同時照射法の有効性について検討する事を第2の目的として実験を行なった。

材料と方法

用いた動物はC3Hf/HeMsNrs マウスであり、雄の8ないし12週齢であった。腫瘍は同系自然発生線骨肉腫 NFSa の移植第18世代であった。液体窒素下に保存しておいた第16世代の NFSa 腫瘍細胞をマウス皮下に移植し、適当な大きさに腫瘍が増殖した時に、これを外科的に摘出した。ハサミで細切した腫瘍片をピーカーに移した。0.2%トリプシンと0.02%パンクレアティンを含む Dulbecco 液をピーカーに加え、37℃ 5 分間攪拌した後上清を捨て、更に20分間酵素処理を行なった。得られた上清をステンレススチールメッシュ (#200) でろ過し、位相差顕微鏡下で生細胞数を計数した。生細胞は95%以上であった。こうして得られた単一細胞浮遊液を適当に希釈した。更に、100 Gy 照射された細胞を含む液を別途に作製しておき、前述の生細胞浮遊液と混合してからマウス尾静脈内に移植した。尚、この被移植マウスには前日150 μ g/g のサイクロフォスファミドを皮下注射しておいた。腫瘍細胞を静脈内移植した後、3群に分け、1群を筑波大学へ運び、他の2群を放医研に置いた。そして静脈内移植後24 (22ないし26) 時間目にマウス胸部をネブタール麻酔下 (50 μ g/g) にて外照射した。照射後10ないし13日後に肺を摘出し、ブアン氏液にて固定・染色した後、肺表面上の腫瘍結節を計数した。

照射は下記の如く行なった；放医研 (NIRS) 70 MeV 陽子線はブラッグピークを約38mm (水中) のところに示すが、本実験にはそのピークを拡大したもの、即ち spread-out-Bragg-peak (SOBP) を使った²⁾。照射ビームはマグネットで絞られ、それは被照射体の位置で1cm \times 1cm のスポットとして得られている。このスポットを走査して照射する方法 (スポットスキャン法) にて照射した³⁾。水平ビームを用い、線量率約90Gy/分であった。筑波大学粒子線医学科学センター (PARMS) ではシン

クロトロンで加速された500MeV 陽子線を減速材により250MeV にして使用した。ここでも SOBP を用いたが、スポットスキャンはしなかった。垂直ビームであり、線量率は約1Gy/分であった。⁶⁰Co γ 線は治療用装置を使い、線量率0.9Gy/分、FSD 47cm であった。陽子線の線量測定には0.6ml Baldwin-Farmer type thimble ionization chamber を用いた。校正用 reference beam として⁶⁰Co γ 線を使った。線量モニタの安定度は良く、放医研で0.5~0.7%²⁾、筑波大学では2%以下⁴⁾の変動係数であった。

生残率曲線は得られた実験点をもとにして、 α - β モデルを用いて求めた。RBE 値は生残率曲線から計算した。参考として、多標的モデルをあてはめて得られた Do 値と外挿値 (n) も併記した。

結 果

同時照射実験は3回行なった。そのうち、第1回目の実験は放医研陽子線 (NIRS proton) と γ 線との比較だけを行なった。Fig. 1 に示すように、第1回目の実験では12.5Gy 以上の線量減で、陽子線の方が γ 線よりも低い生残率を示した。これは、陽子線のベータが γ 線のそれよりも大きい事に反映されており、また陽子線の Do 値が γ 線のそれよりも小さくなる結果をもたらした (Table 1)。 α - β モデルで得られた生残率曲線が生残率0.1、0.01そして0.001に交わる線量で RBE を計算すると、それは1.01、1.05そして1.07という値であった。RBE は生残率依存性を示したわけだが、その依存性は生残率が低い程 RBE が大きい、というものであった。

第2回目の実験では、放医研陽子線、筑波大学陽子線 (PARMS proton) そして γ 線の三者を同時照射し、その結果を比較した (Fig. 2)。放医研陽子線は第1回目の実験と同様に、 γ 線よりも低い生残率をもたらしたが、それは5Gy 以上の線量域で認められた。筑波大学陽子線も γ 線よりも低い生残率を示したが、それは5Gy と7.5Gy の2点で認められた。2.5Gy と10Gy では γ 線と同一の生残率を示した。生残率曲線の位置関係でみると、 γ 線の生残率曲線が一番上に認められ、筑波大学陽子線、更に放医研陽子線の順であった。生残率曲線のパラメータでは、二施設の陽子線は双方と

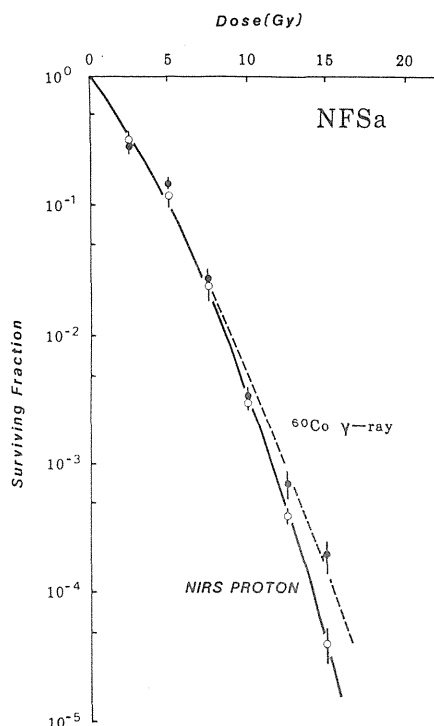


Fig. 1 Single dose-cell survival curves of the NFSa tumor cells in the lung -1st experiment. Symbols and bars indicate mean and SE. (—○—); NIRS proton, (---●---); ^{60}Co γ ray.

Table 1 Survival Parameters and RBEs-1st experiment

	NIRS proton	^{60}Co γ ray
alpha(Gy^{-1})	3.373×10^{-1}	4.122×10^{-1}
beta(Gy^{-2})	2.265×10^{-2}	1.158×10^{-2}
Do(Gy)	1.25^a (1.05-1.44)	1.48 (1.30-1.67)
n	8.38 (5.25-11.24)	3.87 (2.65-5.09)

RBE at Survival

Fraction of :

0.1	1.01
0.01	1.05
0.001	1.07

a) : mean and 95% confidence limit.

もアルファおよびベータが γ 線のものよりも大きかった (Table 2). 外挿値は双方の陽子線とも γ 線での値よりも小さかった. Do 値は放医研陽子線では γ 線での値よりも小さく, 筑波大学陽子線

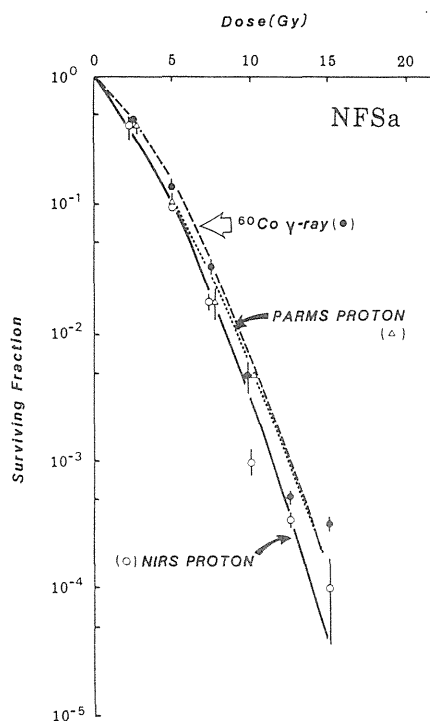


Fig. 2 Single dose-cell survival curves of the NFSa tumor cells in the lung -2nd experiment. Symbols and bars indicate mean and SE. (—○—); NIRS proton, (---△---); PARMS proton, (---●---); ^{60}Co γ ray.

では逆に γ 線での値よりも大きかった. RBE は双方の陽子線ともに 1.0 よりも大きかった. RBE の生残率依存性は放医研陽子線で認められ, それは第 1 回目の実験とは異なり, 生残率が低くなると 1.14, 1.12 そして 1.11 と小さくなる, というものであった. 筑波大学陽子線では RBE の生残率依存性が認められず, 1.09 の値であった.

第 3 回目の実験は, 第 2 回目と同様であり, 3 つの同時照射を行なった (Fig. 3). この実験では, 双方の陽子線および γ 線との間にはっきりした生残率の差がなかった. 事実, 放医研陽子線の生残率曲線は γ 線のそれと区別できなかった. しかし, 筑波大学陽子線の生残率曲線は, 8Gy 以上の線量域では, 放医研陽子線や γ 線のそれよりも下に位置していた. 陽子線のアルファは二施設とも γ 線のそれよりも大きかったが, ベータは逆に γ

Table 2 Survival Parameters and RBES-2nd experiment

	NIRS proton	PARMS proton	^{60}Co γ ray
alpha (Gy^{-1})	3.492×10^{-1}	3.126×10^{-1}	2.875×10^{-1}
beta (Gy^{-2})	2.270×10^{-2}	2.498×10^{-2}	2.101×10^{-2}
Do (Gy)	1.42 ^{a)} (1.23–1.61)	1.64	1.54 (1.31–1.77)
n	2.63 (1.64–3.62)	2.00	3.47 (2.19–4.76)

RBE at survival

Fraction of :

0.1	1.14	1.09
0.01	1.12	1.09
0.001	1.11	1.09

a) : mean and 95% confidence limit

Table 3 Survival Parameters and RBES-3rd experiment

	NIRS proton	PARMS proton	^{60}Co γ ray
alpha (Gy^{-1})	4.106×10^{-1}	3.486×10^{-1}	2.57×10^{-1}
beta (Gy^{-2})	1.416×10^{-2}	2.347×10^{-2}	2.487×10^{-2}
Do (Gy)	1.61 ^{a)} (1.49–1.72)	1.41 (1.16–1.65)	1.57 (1.39–1.75)
n	1.66 (1.41–1.91)	3.32 (2.02–4.62)	1.92 (1.41–2.42)

RBE at Surviving

Fraction of :

0.1	1.02	0.99
0.01	1.01	1.03
0.001	1.00	1.05

a) : mean and 95% confidence limit

線のものよりも小さかった (Table 3). Do 値は放医研陽子線では γ 線での値よりも大きく、筑波大

学陽子線では逆に小さかった。外挿値は放医研陽子線では γ 線での値よりも小さく、筑波大学陽子線では逆に大きかった。RBE の生残率依存性は双方の陽子線で認められたが、放医研陽子線の場合は生残率が低くなると1.02, 1.01そして1.00と小さくなったのに対し、筑波大学陽子線では、逆に、0.99, 1.03そして1.05と大きくなっていた。

考 察

RBE を求める時に使う対照の線質としてX線や γ 線が使われているが、そのいずれを使うかにより陽子線の RBE が異なってくる。我々の実験でも、200kVp X線が放射線口腔死をもたらす線量は γ 線でのそれよりも約20%小さい事が判明している⁵⁾。現在の放射線治療では深部治療用として250kVp のX線は殆んど使われておらず、むしろ γ 線の方がより一般的と思われたので、今回我々は γ 線を対照として用いた。

陽子線の RBE は文献上では0.7ないし2.1とされており⁶⁾、それは加速器で得られる他の粒子線、例えば速中性子線で得られる値よりも小さい。これは陽子線の LET が比較的小さい為だと一般的に考えられている。しかし、マイクロジメトリの分析によれば、ハーバード大学サイクロトロンから得られる160MeV 陽子線には約 2% の高 LET 成分(100keV/ μ 以上)が含まれている⁷⁾、という。今回我々の用いた陽子線の LET 分布は調べられていないが、やはりわずかながら高 LET 成分が含まれている、と予想されている。今回の

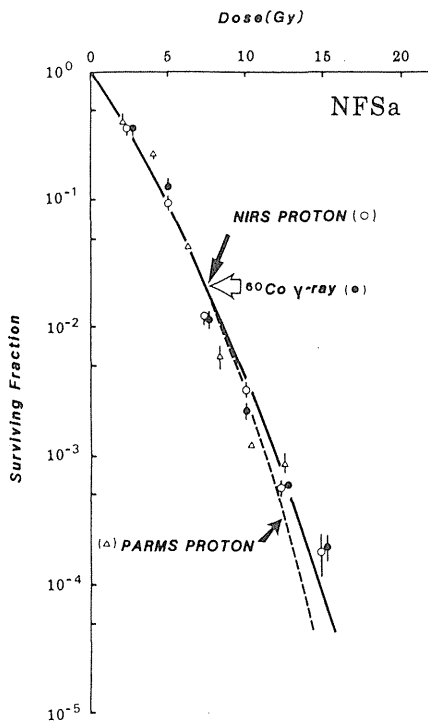


Fig. 3 Single dose-cell survival curves of the NFSa tumor cells in the lung -3rd experiment. Symbols and bers indicate mean and SE. (—○—); NIRS proton, (---△---) PARMS proton, (---●---) ^{60}Co γ ray.

実験では、放医研陽子線の RBE は 1.00 から 1.14 の範囲に認められ、筑波大学陽子線では 0.99 から 1.09 の間であった。第 2 回目と第 3 回の実験結果から得られた RBE の平均値を生残率 0.1, 0.01 として 0.001 のレベルで調べると、放医研陽子線では 1.08, 1.07 として 1.06 であり、一方筑波大学陽子線では 1.04, 1.06 として 1.07 という値であった。これらの RBE はハーバード大学で得られた 160 MeV 陽子線の RBE 値に比較して小さい方であった⁸⁾。RBE 値は組織や細胞の種類によって異なる事は中性子線の実験からも明らかであり、陽子線についても他の腫瘍や細胞ではより大きな RBE 値を示す事は充分考えられるだろう。

同時照射法の有効性については、各実験毎で得られた RBE 値がどの程度類似しているかによって判断できるだろう。3 回の実験を行なった放医研陽子線について調べると、最大 RBE と最小 RBE の比、 RBE_{max}/RBE_{min} は生残率 0.1, 0.01, 0.001 でそれぞれ 1.13 ($=1.14/0.01$), 1.11 ($=1.12/0.01$) として 1.11 ($=1.11/0.001$) であった。ここで得られた値、1.11 ないし 1.13 が大きい小さいかは、他にこのような比較をした報告を著者らは知らないで、断定はできないが、生物実験としては決して大きな値ではないだろう。実験間における RBE の変動は、特に生残率の高い方、即ち低線量域で大きかった。これは RBE の線量依存性が一定していない事に帰因する。放医研陽子線の第 2 回目と第 3 回の実験では生残率が高くなるにつれ RBE が大きくなっていったが、第 1 回目の実験では、これは逆に、RBE は小さくなっていた。この不安定な線量依存性は実験誤差の大きさを反映していると思われる。この誤差の要因が何であるかは不明である。従って同時照射法は、誤差の小さい高線量、低生残率域についてならば信頼性ある結果をもたらすものと思われる。

陽子線の RBE についての報告は、2Gy 以下の低線量で線量依存性があったという Hall らの *in vitro* の結果がある⁹⁾。彼らはハーバード大学 160

MeV 陽子線を使ったのだが、同じビームを用いた Urano らの *in vivo* の結果では 0.5Gy 以上で RBE 値が一定であるとされている¹⁾。低線量域での高 LET 線の効果については更に追求する必要があると思われる。

(本研究は昭和 59 年度文部省がん特別研究恒元班の援助を受けた。)

文 献

- 1) Urano, M., Goitein, M., Verhey, L., Mendiondo, O., Suit, H.D. and Koehler, A.: Relative biological effectiveness of a high energy modulated proton beam using a spontaneous murine tumor *in vivo*. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 6: 1187—1193, 1980
- 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. *日医放会誌*, 42: 41—65, 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.*, 7: 365—369, 1980
- 4) 稲田哲雄, 早川吉則, 丸橋 晃, 大原 潔, 北川俊夫, 秋貞雅祥, 河内清光, 金井達明: 高エネルギー垂直陽子線治療装置. *日医放会誌*, 44: 844—853, 1984
- 5) 安藤興一, 小池幸子, 福田信男, 金井達明, 平岡武, 河内清光, 陣内研一: 放射線口腔死における線質効果及び 2 分割照射の効果. *日医放会誌*, 43: 349—354, 1983
- 6) 大原 弘: 粒子線治療へのアプローチ—陽子線治療の生物学的基礎—, *放射線科学*, 23(3): 53—57, 1980
- 7) Klika, P.J., Colvett, R.D., Lam, Y.-M.P., Rossi, H.H.: The relative biological effectiveness of 160 MeV protons. I. Microdosimetry. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 4: 1001—1008, 1978
- 8) Urano, M., Verhey, L.J., Goitein, M., Tepper, J. E., Suit, H.D., Mendiondo, O., Gragoudas, E.S. and Koehler, A.: Relative biological effectiveness of modulated proton beams in various murine tissues. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 10: 509—514, 1984
- 9) Hall, E.J., Kellerer, A.M., Rossi, H.H. and Lam, Y.-M.P.: The relative biological effectiveness of 160 MeV protons II. Biological data and their interpretation in terms of microdosimetry. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 4: 1009—1013, 1978.

サイクロトロンによる速中性子線治療

放射線医学総合研究所

臨床研究部 石川 達雄

病 院 部 五味弘道・中野隆史・青木芳朗

森田新六・荒居龍雄・恒元 博

Clinical results of fast neutron therapy
using the medically dedicated cyclotron

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

National Institute of Radiological Sciences.

Between November 1975 and March 1983, one thousand and sixteen patients were treated with fast neutron therapy using the medically dedicated cyclotron at National Institute of Radiological Sciences. The clinical results are as follows.

Cumulative five years survival rate of the patients suffering from osteosarcoma treated with fast neutron therapy was 67% while that with photon therapy was 19%. Histological evaluations with the surgical specimens of the osteosarcoma indicated that marked effect were achieved at 59.3% of the tumors after fast

neutron while only 35.3% responded photons. For pancoast's type lung cancer, fast neutron therapy was more effective than photon therapy such that mean survival months were 11.6 months and 4.2 months for the patients receiving fast neutron therapy and photon beam therapy, respectively. Local control rates of carcinoma of the esophagus were 45.5%, 31.3% after fast neutron therapy or photon therapy, respectively.

The effectiveness of fast neutron to esophageal carcinoma is also confirmed by the pathological studies using the surgical specimens of the patients treated with preoperative irradiation: tumor cells, which had deeply invaded into the wall of esophagus and were well differentiated squamous cell carcinoma, were effectively destroyed by fast neutrons.

In conclusion, fast neutron therapy is more useful than conventional radiotherapy in the treatment of osteosarcoma, pancoast's type lung cancer, esophageal cancer, laryngeal cancer and carcinoma of the parotid gland. Moreover, fast neutron therapy is expected to be also useful for soft tissue sarcoma, melanoma and glioblastoma.

はじめに

近年、わが国においてはがんによる死亡者数が増加しその数は年間17万にも及んでいるが、なかでも高齢者における発生頻度が上昇し、がんの部位では肺がん、大腸がん、膵がんなどのがんが著しく増加していることが特徴となつてゐる。がんの治療には外科治療、放射線治療および化学療法との3つの治療法があるが、放射線治療は罹患臓器の形態及び機能を保つことができる治療法であり、また高齢者や合併症を持った患者さんにも行うことができる治療法である。従つて、放射線治療は今後ますます重要性が増す治療法と言えるが、今日、放射線治療単独でがんを治癒させることは極めて難しいのが現状であり、とりわけ肺がん、消化器がんに対する治療成績は悪く更に強力な放射線治療法を開発することが望まれている。

放射線治療効果をより高めるためには2つの方向からのアプローチが必要となる。すなわち、その1つは放射線生物効果がより高い放射線を開発して治療に用いることであり、他の1つは線量分布を改善して正常組織の放射線障害を軽減せしめ、がん組織に放射線を集中できる治療法を開発することである。このうち速中性子線治療は生物効果が高い放射線を用いる治療法として開発された方法であり、一方、線量分布の優れた治療法として開発された方法が陽子線治療である。

速中性子線治療はStoneらにより1938年すでに試みられている治療法であり当時、250名の患者に治療が行われたが治療後の放射線障害が強く発現したために治療は中断されている。これは、その後の調査により耐容線量を越える速中性子線が照射されたことが明らかにされ、また、分割照射した時にはRBEが大きくなるという事実について考慮が不十分であったことによるものであった。その後、速中性子線の特性が明らかにされ、再び治療が開始されたのは1966年、英国Hammersmith病院においてであり、次いで1972年には米国で開始され、わが国では1975年放射線医学総合研究所と東大医科学研究所に相次いでサイクロトロンが完成したことにより本格的な臨床トライアルが開始された。

速中性子線の放射線生物学の特徴は従来の放射線と比較して酸素効果Oxygen enhancement ratio (OER) が低く、細胞の亜致死障害 sublethal damage からの回復を抑制するということが基礎的研究により指摘されている。従来の放射線に抵抗性である腫瘍は、これまでの臨床的研究からも低酸素細胞を多く含んだ腫瘍であり

また分化型で増殖の遅い腫瘍とされており速中性子線治療ではこれらの腫瘍に対する治療効果の増強が期待されている。

わが国における速中性子線治療の臨床トライアルは放射線医学総合研究所のvan de graaff generator による2.8 MeV d \rightarrow Be 速中性子線を用いて1967年から開始されていたが、1975年より医用サイクロトロンを用いた本格的なトライアルが開始されており現在までに8年を経過し1000例を越える症例に治療が行われた。この間、我々は、速中性子線治療の効果を分析して速中性子線治療の適応症例を明確にし、また至適治療法を確立するために研究を進めてきたが速中性子線治療は近い将来には可能になることが予想される重粒子線治療の前段階としても位置づけられる。このためにも速中性子線治療の臨床的研究は重要な意義をもっている。

本稿ではこれまでの速中性子線治療例の治療成績について報告する。

1. 速中性子線治療の方法及び対象

速中性子線治療には放医研に設置された医用サイクロンによる30MeVd \rightarrow Be 速中性子線を用いている。ビームは垂直ビームであり ^{60}Co r 線と同様の深部線量を持ち線量率は11.4 cm \times 11.4 cmの照射野で40rad/minである。

速中性子線治療臨床トライアルを本格的に開始するに先立ち、わが国では放医研の研究者のみならず全国に及ぶ研究者の協力を得て速中性子線治療研究委員会を組織し治療対象と治療法を定めた。治療対象並びに治療スケジュールは表1のごとくであり治療は放射線抵抗性がん及び局所進行がんを主たる対象とした。治療スケジュールは速中性子線単独治療 fast neutron only、混合照射 mixed schedule、速中性子線によるブースト治療 fast neutron boost の3つであり、これらの治療法は治療部位に応じて選択され用いている。

速中性子線治療の線量配分には治療効果と線量の関係を推定する方法として生物学的等価TDF (Time Dose and Fractionation factor) が採用された。基礎的並びに臨床的研究により皮膚の耐容線量に関する速中性子線のRBE (Relative Biological Effectiveness) を1.8と定め、線量配分の基準とした。この基準で算出すると例えば速中性子線110 rad を週3回照射するスケジュールではRBEは3.1となる。

1983年3月までに放医研で速中性子線治療を行った症例は表2のごとくであり全体では1016例である。このう

表1 Fast Neutron Therapy

Indication: Radioresistant Tumor	Treatment schedule for fast neutron therapy				
Melanoma	I: Fast neutron only				
Soft Tissue Sarcoma	A) 130 rad x 12 fractions/4 weeks				
Osteosarcoma	B) 110 rad x 18 fractions/5 weeks				
Parotis Tumor	C) 90 rad x 18 fractions/6 weeks				
Brain Tumor (G.M)	II: Mixed schedule				
Lung		Mon.	Tue.	Wed.	Thu.
Stomach	Radiation	N	X	X	X
Head & Neck	Dose (rad)	72	170	170	170
Female Gyn. Organ					72
Prostate	(6 - 6.5 weeks)				
Gall Bradder	III: Fast neutron boost				
	X rays:	4000 rad/4 weeks			
	Neutrons:	1500-2000 rad X ray equivalent doses in 1.5-2 weeks (Shinking field)			

表2 Patients treated with Fast Neutrons

	1975 ~ 1983 NIRS		
	Total Case	Previously untreated	Re-current
Head and Neck	169	125	44
Thyroid Gland	7	4	3
Salivary Glang	23	16	7
Metastatic Node	27	20	7
Lung	80	77	3
Esophagus	108	101	7
Pancreas Liver	25	24	1
Femal Gyn. Organ	211	155	56
Prostate gland	29	26	3
Bladder	27	23	4
Osteosarcoma	69	60	9
Melanoma	59	44	15
Soft tissue Sarcoma	80	57	23
Brain	41	38	3
Others	61	38	23
Total	1016	808	208

ち初回治療ないしは初回治療の一環として速中性子線治療を行った症例が808例であり、再発症例が208例である。部位別では婦人科領域がんの症例が最も多く、次いで頭頸部がん、肺がん、食道がん、骨肉腫、悪性黒色腫、軟部組織肉腫などの治療例が多くなっている。婦人科領域がんについては我々の施設では従来から放射線治療を多くの症例に行っており、このために速中性子線臨床ト

ライアルでも多くの症例が得られたものと思われるが、骨肉腫、悪性黒色腫、軟部組織肉腫などに症例が多いのは速中性子線治療の対象として他施設の協力により積極的にトライアルを進めた結果である。一方、消化器がんは未だに少なく肝がん、膵がんは合わせて25例であり胃がんは15例、大腸がんは9例である。

2. 治療成績

2・1 頭頸部がん

まず頭頸部がんに対する治療成績について報告する。頭頸部がんでは速中性子線治療を行った症例の治療成績は表3の如くである。局所制御率は全体では40.2%であるが、喉頭がんの局所制御率が最も高く65.6%であり、口腔がんでは26.6%、下咽頭がんでは25%である。

喉頭がんの速中性子線治療では我々は癌研頭頸科との協力のもとに臨床トライアルを進めた。治療の対象はT3症例を中心とし治療法はX線を4000rad照射した後に速中性子線を追加照射するブースト治療を用いた。線量は総線量でTDF120に相当する線量である。その結果、速中性子線治療の局所制御率は65.6%であり、X線治療の局所制御率49.2%と比較して優れた成績が得られ、特に extra-glottic 群の治療においては、速中性子線治療群の局所制御率が69.2%であるのに対しX線治療群では37.6%であり速中性子線の優れた効果が認められている。

口腔がんに対する速中性子線治療例は29例である。このうち舌がんが15例で最も多く治療がおこなわれているが、局所制御率はほとんど満足する成績が得られておらず、舌がんでは局所制御率は2例にすぎない。口腔がん

表 3 Local Control Rates of Fast Neutron Therapy
for Advanced Head and Neck Cancer

	NO	CR	SR	Complite
Oral Cavity	29	6 26.6%	2	4 13
FOM T ₃ - T ₄	7	1	—	1
Palate T ₃	2	2	—	1
Gingiva T ₃ - T ₄	5	1	1	—
Tongue T ₂ - T ₄	15	2	1	2
Oropharynx T ₃ - T ₄	3	1 33.3%		2
Nasopharynx T ₂ - T ₄	4	1 25%	—	—
Larynx T ₁ - T ₄	32	21 65.6%	11	—
Hypopharynx T ₂ - T ₃	8	2 25%	5	—
Max. sinus	11	—	5	1
Parotid Cl Primary	4	1	3	
Post. op.	9	9	—	
Others	7	2 28.5%	—	—
All Cases	107	43 40.2%	26 (24.2%)	7 6.5%

(H. Tsunemoto)

では速中性子線の治療対象は主としてT3症例という局所進行がんとしたが、口腔がんにおける治療は小線源による組織内照射と手術との合併治療によりすでに優れた治療成績が挙げられている。放射線治療成績効果を向上させるための因子には前述のごとく生物効果と線量分布の改善という2つの課題があるが、舌がんではすでに線量分布に優れた治療法が用いられているために治療成績を更に向上させるためには生物効果のみ優れた放射線治療では不十分であり同時に線量分布にも優れた放射線を用いる必要があると言えよう。

下咽頭がんでは8例に速中性子線治療が行われる局所制禦率は2例で25%であったが、従来の放射線治療による局所制禦率は国立がんセンターの報告にみられるように27%と報告されている。速中性子線の治療対象がT3T4症例であったことを考慮すれば従来の放射線治療と同等ないしはそれを上まわる成績が得られるものとも期待されるが、下咽頭がんでは近接する軟骨や骨へ浸潤する症例が多またリンパ節転移も高率であるなどの原因により予後は不良となっている。従って下咽頭がんの治療成績を向上させるためには放射線治療単独による治療では限界があるものと思われる。

耳下腺がんは増殖が遅い腫瘍であり速中性子線が従来の放射線と較べて効果的であると考えられている腫瘍で

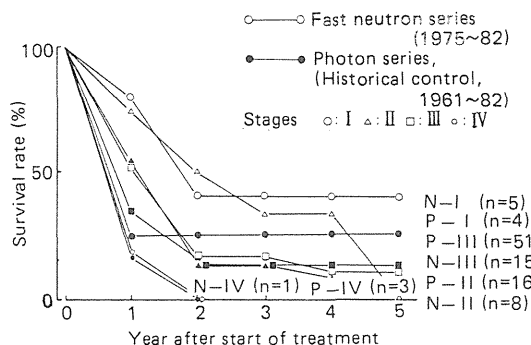
ある。事実、欧州の速中性子線トライアルでは高い局所制禦率が報告されている。わが国のトライアルでは未だ症例が少ないが速中性子線に対する感受性は比較的高いことが経験されており今後有用な治療法になることが期待される。

これらの治療成績から現時点では頭頸部がんにおける速中性子線治療の適応は喉頭がん、耳下腺がんなどの疾患であることが推定される。

2・2 肺がん

肺がんでは速中性子線治療を行った症例の治療成績を従来の放射線治療例と比較して累積5年生存率で示すと表4のごとくである。速中性子線治療例の5年生存率はstage Iで40.1%であるがstage IIでは5年以上の生存者がなく、stage IIIでは10.5%となっている。一方、photonによる治療例ではそれぞれ25.7%、8.6%、13.2%でありstage Iの症例において速中性子線の有用性が認められている。肺がんの放射線治療においては肺線維症の併発が大きな難問になっており時には重症な肺炎に移行し死に致る。この肺線維症は速中性子線の方が従来の放射線よりも強く発現することが推定されており、このためにわが国における臨床トライアルにおいても肺がんの治療ではphotonを併用する混合照射やブースト治療で治療を行っているが、今回の結果にもみられるようにsta-

表4 Cumulative survival curves of lung cancer treated with fast neutrons and photons.



(S. Morita)

ge II, IIIの症例において速中性子線治療のメリットが得られなかったことはこの肺障害についての考慮が必要であることを示唆しているものと思われる。すなわち, stage II, IIIの症例では照射野が大きくなりその結果正常肺組織の障害が大きく発現し, たとえ局所制禦がなされてもこの肺障害のために予後不良になることが考えられるからである。

また, 局所制禦率についてこれらの症例を組織型別に分けて検討した結果では扁平上皮がんの局所制禦率が35.3%であり腺がんでは37.9%, 大細胞がんでは33.3%という成績が得られた。未だ症例数が少なく今後の検討が必要であるが, 従来の放射線に抵抗性であった腺がんに対しても扁平上皮がんと同等の局所制禦率が得られたことは速中性子線の有用性を示すものと期待される。従って, 肺がんにおける速中性子線治療においては stage I でかつ腺がんの症例に速中性子線の特性が生かされるものと思われる。

2・3 パンコースト型肺がん

肺がんの中でもパンコースト型肺がんは早期発見が難しいために大部分の症例は肋骨破壊を伴うほどの進行がんで見られる。このために従来から放射線治療が併用され治療が行われてきたが, 従来の放射線に対しては極めて抵抗性であり放射線治療単独では局所制禦がほとんど不可能であったと言っても過言ではない。表5には千葉県がんセンター呼吸器科との協同で研究を進めたパンコースト型肺がんの速中性子線治療成績を示した。従来のphotonによる治療例では局所制禦が可能となった症例は得られておらず平均生存月数もわずかに4.2カ月に過ぎないが, 速中性子線治療例では18例中4例に局所制禦が可

表5 Clinical results in Pancoast type of the lung cancer treated with fast neutron.

Series	Mean survival Months	Survivor
Fast neutrons (n : 18)	11.6 (n : 14)	3y = 2 4/18 2y = 1 1 - 2y = 1
Photons* (n : 5)	4.2 (n : 5)	0/5

* Data at Chiba Cancer Center (K. Sawada et al 1983) (S. Morita)

能となり平均生存月数も11.6カ月という結果が得られている。またこれらの局所制禦例の中には2年以上の生存者が1例, 3年以上の生存者が2例得られている。前述のごとく肺がんの速中性子線治療では照射野の大きさを考慮すべきであると述べたが, パンコースト型肺がんは肺尖部に発生する腫瘍であるために照射野内の肺組織のVolumeは比較的少ない状態で治療が可能であり, このために重篤な肺障害に致る症例は少なく一方では原発巣に対する速中性子線の生物効果が発揮されてこの優れた治療成績が得られたものと思われる。

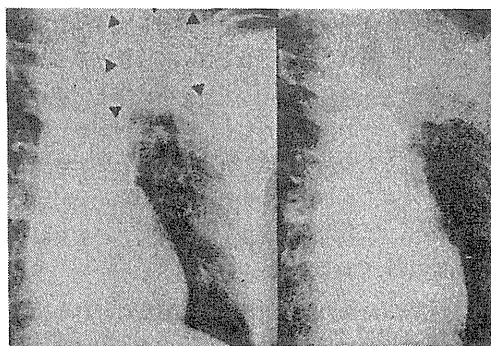


写真1

写真1はパンコースト型肺がんの速中性子線治療を行った症例の1例である。68才の男性であり左の治療前の胸部X線写真にみられるように左肺の上葉に比較的大きな腫瘍陰影が認められる。また肋骨は第1, 第2肋骨が破壊されており左鎖骨上窩には約3cm大のウィルヒョウ転移が触知された。この症例に対してはX線4000rad後にブースト治療として速中性子線500radを5分割で照射した。右は治療後6カ月後の胸部X線写真であり腫瘍陰影は消失して中等度の肺線維症を残す所見となっている。

従来の放射線ではこのような症例を経験することがほとんど無く、速中性子線治療はパンコースト型肺がんに対してこれまでに無い効果的な治療になるものと思われる。

2・4 食道がん

わが国の食道がんの外科治療の水準は高く中山らの努力により世界的にもリーダーシップをとっているが、食道がんは極めて予後不良ながんであり今日でも外科治療の5年生存率は20%前後の値にとどまっている。放射線治療においては更に予後不良であり、われわれの施設の5年生存率でも7.9%の値である。食道がんは60才以上の高齢者に多いことから放射線治療の必要性が高い疾患であるが従来の放射線による局所制御率は約30%であり放射線難治性がんの1つに挙げられている。食道がんに速中性子線治療を導入するにあたり、千葉大学第2外科との協力のもとに術前照射としても速中性子線治療を用いて切除標本を病理組織学的に解析して速中性子線の効果を検討した。その結果、表6に示したごとく従来の放射線による術前照射では著効(Ef_3)症例は16.5%であったが、速中性子線治療では27.3%であった。また、これらの症例を病理学的な因子により分類し検討すると壁深達度では a_2 , a_3 症例という深達度の深い症例において速中性子線の優れた効果が認められ、組織型では高分化型の扁平上皮がんの症例に対して高い効果が示されている。これらの症例に対する従来の放射線の効果は低く著効例はそれぞれ10.7%, 16.4%の割合にすぎず食道がんが放射線抵抗性がんであることの一因となっていたが、速中性子線はこれらの症例にも効果を示しておりこのことは食道がんにおける速中性子線の特性として挙げられよう。表6下段には放射線治療単独で治療を行った食道がん症例の局所制御率を示した。photonによる治療例の局所制御率は31.3%であるが、速中性子線治療例では45.5%の値が得られている。速中性子線治療の有用性をうかがわせるが、対照としたphotonの症例はhistorical controlであるため速中性子線治療例との間には若干進行度に差が認められ有意差を得るまでには致らない。食道がんに対して放射線治療を行う際には周囲の重要臓器の放射線障害を軽減せしめる考慮が必要であり、とりわけ放射線脊髄障害が重要な問題となる。このため従来の治療では多門照射や原体照射などの工夫がなされているが、現在の速中性子線治療装置は垂直固定Beamであり速中性子線のみで対向2門照射以外の多門照射を行うことができず、X線を併用する混合照射やブースト治療を行っている。術前照射では治療線量が少ないために

表6 Esophageal Cancer

Preoperative	F-N only	
	rate of histologically marked effect Ef_3	
	F-N	photon
all cases	9/33 (27.3 %)	7/103 (16.5 %)
deeply infiltr. type (a_2, a_3)	6/18 (33.3)	8/75 (10.7)
well differentiated squamous cell ca	7/15 (46.7)	9/55 (16.4)
Radical: Mixed schedule or F-N Boost	local control rate	
	F-N	photon
all cases	10/22 (45.5)	20/83 (31.3)

fast neutron only で治療を行うことができ速中性子線の食道がんにおける特性が明らかにされつつあるので放射線単独治療例においてもfast neutron onlyで治療を行うことが可能になればこの特性を生かした治療が可能となり治療成績の向上が期待される。このためには回転照射装置などの開発を行い、線量分布を改善することが望まれる。しかし一方では現在の治療装置による至適治療法を明らかにすることも重要である。食道がんにおける放射線治療上の難関は2つあり、その1つは放射線感受性の低い腫瘍が存在することであり他の1つは治療終了時点では腫瘍は消失するが治療後早期に局所再発をおこす症例が存在することである。放射線感受性が低い食道がんは治療開始時からすでに感受性が低く治療中も縮小効果がほとんど認められない場合が多いが、逆に感受性が高い腫瘍は治療開始後早期に縮小傾向が認められる。従ってこれらの腫瘍に対しては生物効果の高い放射線进行治疗全期間に亘り用いる方が理にあっておりこの観点からすればブースト治療よりも混合照射の方が適しているであろう。一方、腫瘍の放射線感受性は低くないが治療後局所再発をきたす症例にはブースト治療の方が優れた治療法になるであろう。これまでの治療経験からもブースト治療が効果的であった症例を経験しており今後は、腫瘍の特徴に応じた至適治療法を明らかにしたいと考えている。

写真2は食道がんで速中性子線治療を行った症例の食道造影像である。左は治療前であり下部食道に7.8 cmのらせん型の食道がんが認められる。75才の男性で手術を希望せず放射線治療が選択された。この症例にはX線4000

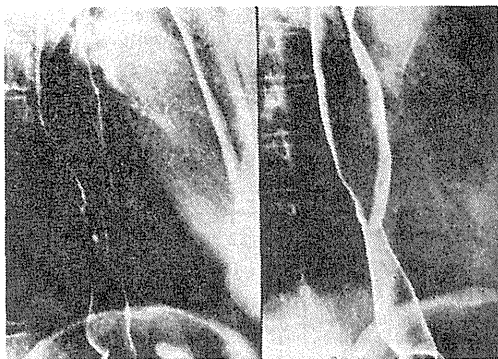


写真 2

rad 後に速中性子線 770 rad を 7 分割で追加照射し総線量は TDF114 に相当する線量で治療を行った。右は治療後の X 線像であり軽度の狭窄は残存するが壁は平滑となり治癒の状態が得られている。

2・5 子宮頸がん

子宮頸がんに対する速中性子線の治療成績を表 7 に示した。子宮頸がんの治療においては局所進行がんを治療対象とし主として stage III b, IV a の症例に対して治療が行われた。従来の photon による治療とランダムイズドトライアルにほぼ近い方法により研究が進められた結果局所制禦率は速中性子線治療例で 75%, photon による治療例では 67% であった。原発巣の大きさ別に分けて検討した結果でもこの傾向は変わらず腫瘍の大きな群も中等度の群も両治療間の差は約 10% となっている。肺がんや食道がんなどの放射線治療成績の不良な疾患においては 10% の治療成績向上は意義あるものと思われるが、子宮頸がんの放射線治療ですでに高い治療成績が挙げられて

おりこの差はほとんど有意とは思わず速中性子線治療の有用性を示すまでには致っていないと言えよう。しかし、これらの症例を病理組織像から原発巣を分類し治療効果を検討した結果では従来の放射線では効果が低い reserve cell type の子宮頸がん優れた効果が認められている。一方、放射線治療による合併症の発生率は速中性子線治療群においては骨盤内臓器の損傷が予想外に大きく、とりわけ原発巣の大きな症例では直腸・膀胱障害が photon より高率に発生している。子宮頸がんの速中性子線治療においては混合照射が用いられ初期の症例では 1 fraction 当り 80 rad が用いられた。その後、速中性子線量を 10% 減少し 70 rad とすることにより障害発生率を減少させることができたがこれらの障害を考慮に入れると子宮頸がんに対する速中性子線治療は適応を厳密に定め適応に応じた速中性子線治療を行う必要があるものと思われる。

2・6 骨肉腫

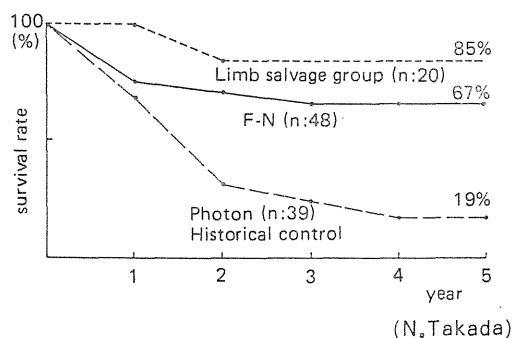
骨肉腫はわが国においては発生頻度の低い疾患であるが、主として 15~16 才までの小児が罹患し患肢の切断手術を受けながらも多くの症例は肺転移のために死亡する極めて予後不良な疾患である。このため従来から放射線治療や化学療法が併用され治療が行われてきたが 5 年生存率は約 20% と不良であった。そこで速中性子線治療トライアルにおいては千葉県がんセンター整形外科との協同により骨肉腫に速中性子線治療を導入し治療成績の向上を期待した。表 8 にはこれら速中性子線治療例の治療成績を生存率で示した。対照は photon を用いて合併療法を行った historical control の症例であるが photon による治療例の 5 年生存率は 19% であるのに較べて速中性子線治療例では全体で 67% という成績が得られている。この治療スケジュールにはメソトレキセートの大量療法や

表 7 Local control rates and distant metastasis rates of carcionoma of the cervix uteri.

— Squamous cell carcinoma (stIIb, stIVa) —				
Tumor volume	Fast Neutron		X-ray	
	large	middle	large	middle
Local control	69 (18/26) 75% (40/53)	81 (22/27)	58 (11/19) 67% (36/54)	71 (25/35)
Distant Metastasis	35 (9/26) 28% (15/53)	22 (6/27)	42 (8/19) 22% (12/54)	11 (4/35)

(S. Morita)

表 8 Survival curves of Osteosarcoma



(N. Takada)

アドレマイシンなどによる強力な化学療法が併用されており、これらの化学療法の効果と相加されてこの治療成績が得られたものと思われるが、今日この良好な治療成績のために骨肉腫の治療においては患肢を切斷せず原発巣と共に罹患骨を部分切除する治療法が第1選択にされている。この術式が患肢温存手術と呼ばれる方法でありこの術式が適応とされる症例は進行度が低い症例でもあるためか5年生存率は85%にも達している。表9にはこれら症例の切除標本を病理組織学的に検討し速中性子線の効果を示した。従来の photon による治療では com-

表9 Histological Effect of fast neutron therapy for osteosarcoma

	active	degenerated	complete necrosis
F-N (32)	10%	31	59
Photon (17)	24	41	35

(N. Takada)

plete necrosisに至った症例の割合は35%であったが速中性子線治療では59%の症例が complete necrosis の所見を呈している。更にこれら両治療間には治療線量に差があり photon では historical control でもあるために10000 rad 前後の線量で治療されているが速中性子線治療例では7000~8000rad相当となっている。従って、速中性子線は骨肉腫に対して優れた効果を示しており速中性子線治療の適応疾患の1つに挙げられよう。骨肉腫の治療には当初 TDF100 以上の線量が投じられたが経験を重ねるにつれて線量を減少し現在では TDF80 に相当する線量が用いられている。これは術前照射として比較的強い効果が得られかつまた患肢温存手術に不可欠な周囲正常組織の放射線障害が少ない線量として追究された結果によるものであるが、治療効果は組織型によっても異りまた障害の強さは治療部位により著しく異っている。速中性子線治療が骨肉腫の治療に有用であることが明らかとなった現在、症例に応じた速中性子線の至適治療法を確立する必要がある。

2・7 軟部組織肉腫

軟部組織肉腫に対する速中性子線治療は術前照射、術後照射および放射線単独治療の3者に用いて治療が行われている。表10はこれら治療例の累積生存率である。術前照射例、術後照射例の5年生存率はそれぞれ77.1%、69.8%

表10 Prognosis of Soft Tissue Sarcoma

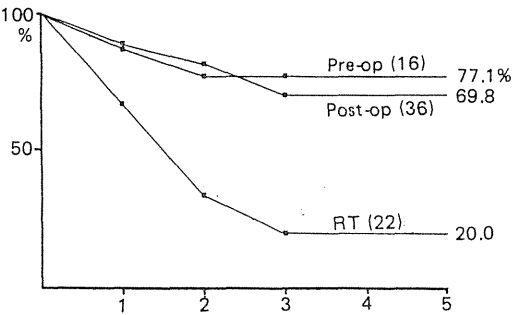


表11 Clinical Effect of Soft Tissue Sarcoma
TDF100 ≤

Histology		Score		
		1	2	3
Liposarcoma	(5)	3		2
Fibrosarcoma	(2)		1	1
Angiosarcoma	(2)	1	1	
Synovial cell sarcoma	(2)	2		
Neurogenic sarcoma	(2)		1	1
Rhabdomyosarcoma	(1)		1	
Leiomyosarcoma	(1)			1
M.F.H	(1)	1		

とはほぼ同様の値であるが、放射線単独治療として速中性子線治療を用いた症例の5年生存率は遠隔転移も有する症例を含んでいるためか20%の値となっている。これらの症例を組織型別に分類し予後を検討すると liposarcoma の予後が最も良好であり、次いで synovial cell sarcoma, fibrosarcoma の順となっている。表11には原発巣に対する速中性子線の効果を示した。術前照射または放射線単独治療として速中性子線を TDF100 以上に相当する線量を照射した症例について速中性子線治療研究委員会による効果判定基準で効果を判定した。その結果、synovial cell sarcoma, liposarcoma に対する治療効果は良好であったが、fibrosarcoma, neurogenic sarcoma における効果は不十分であり score 1(消失)は得られておらず score 2 (1/2以上の縮小)にとどまっている。また、術前照射例では主として TDF60 に相当する線量で治療を行いこれらの症例には病理組織学的に効果を検討した。未だ症例数が少なく結論を得るまでには至らないがこの結果においても liposarcoma に対する治療効果

が良く neurogenic sarcoma では治療効果が低い傾向が認められている。軟部組織肉腫の放射線感受性は全体としてみれば低く放射線抵抗性腫瘍であるが時には感受性の良好な腫瘍が経験されることがあり個々の症例においては組織型の差により放射線感受性は著しく異っている。これまでの速中性子線治療例を検討した結果でも速中性子線の治療効果は組織型により異っていることが明らかとなってきたので今後は組織型に応じた速中性子線治療を行うべく検討を行う必要があると思われる。

2・8 脳腫瘍

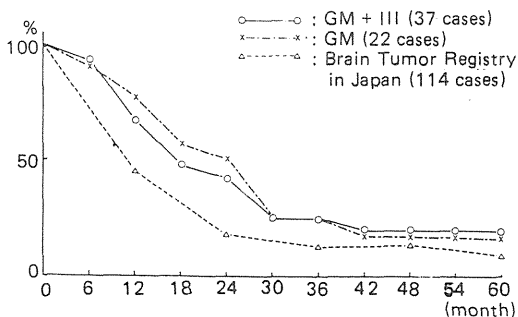
脳腫瘍における速中性子線治療の対象は主として悪性神経膠腫であり混合照射またはブースト治療により治療を行っている。ブースト治療ではX線を4000rad照射した後に速中性子線を追加照射し総線量ではTDF90未満に相当する線量で治療を行いまた全脳照射は原則として行わないこととしている。表12には速中性子線治療を行った悪性神経膠腫の症例の治療成績を相対生存率で示した。対照として全国統計による治療成績を示し比較した。その結果、速中性子線治療を行った症例の治療成績は全国統計の治療成績を上廻る結果が得られており、これらの症例の中には治療後7年を経て社会復帰している症例を経験するなど速中性子線治療の有用性が認められている。欧米における悪性神経膠腫の速中性子線トライアルの結果は放射線障害のために期待に反するものとなったことが報告されている。わが国の臨床トライアルでも速中性子線は腫瘍細胞に強い効果を示すと同時に正常脳組織に対しても障害が強く発現することが経験されている。欧米のトライアルで障害が強く現われた理由には当

初行われていた全脳照射によるものであるとの指摘もなされており脳腫瘍に対する速中性子線治療は小さい照射野で行うブースト治療が最適治療法であると言えよう。一方、治療線量については現在TDF90未満で治療が行われているがこれまでに治療を行った症例の局所制禦率や局所再発率を考慮すると線量を増加する必要があると思われる現在治療線量についての検討がなされている。

2・9 悪性黒色腫

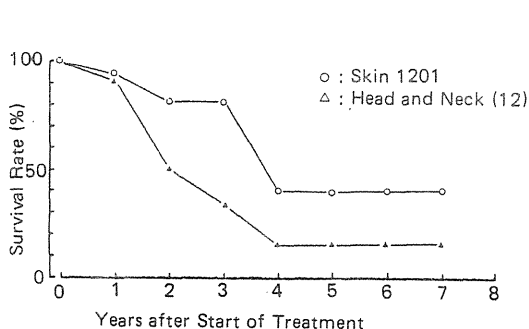
悪性黒色腫は典型的な放射線抵抗性がんの1つであるとされているが、この理由については未だ充分に解明されておらずこれまでの基礎的研究では悪性黒色腫は放射線障害からの回復が早く、また低酸素細胞を多く含んでいることにより放射線抵抗性であると報告されている。このためわが国の速中性子線治療トライアルでも治療対象の1つに定め積極的に治療を行ってきた。治療法は主としてfast neutron onlyでTDF110に相当する線量が用いられ治療後の残存病巣には切除手術やクライオサージャリーを行っている。表13は速中性子線治療を行った悪性黒色腫の治療成績である。5年生存率は皮膚に発生した症例では40.2%であり頭頸部では16.6%であった。頭頸部の悪性黒色腫はその発生部位のために早期発見が難しく治療成績は不良となっているが、皮膚に発生した症例でも予後は決して満足できるものではなく悪性黒色腫の治療の困難性がうかがえる。これは悪性黒色腫が極めて早期に遠隔転移をきたすことによるものであり病巣の厚さが4mmを越えると遠隔転移が発現するとされている。なかでも結節性悪性黒色腫の予後は不良である。従って、悪性黒色腫に対する治療には化学療法の併用が

表12 Relative Survival Rate of Glioblastoma Multiforme



(Y. Aoki)

表13 Cumulative Survival Rates of the Patients Suffering from Malignant Melanoma



(H. Tsunemoto)

不可欠でありより強力な化学療法の開発が望まれる。しかし、遠隔転移を防止する努力は重要でありこの目的により放射線治療の必要性が生ずる。放射線治療の目的は放射線治療単独で局所コントロールすることであるのは言うまでも無いが悪性黒色腫の治療においては当面術前照射として用いられることも一治療法になるであろう。そこで速中性子線治療トライアルでも岐阜大学皮膚科との協同研究により術前照射としての速中性子線治療を開始している。これまで治療を行った症例は少ないが局所再発は認められず良好な治療成績が得られており、また照射後に行う切除手術にも速中性子線照射の影響はほとんど支障を及ぼさないことが明らかとなってきた。速中性子線治療は悪性黒色腫の治療において有用な治療法になることが期待され今後、更に症例を重ねて検討が必要と思われるが、悪性黒色腫に対する速中性子線治療の研究においては放射線治療があくまでも局所治療であるという認識に立ち治療適応についての研究を進めるべきものと思われる。

おわりに

1975年にわが国における速中性子線治療の本格的な臨床トライアルが開始されて以来、8年の経過を経て1000例を超える症例に治療が行われた。この間速中性子線治療の適応ならびに治療法について度々重なる議論がなされ治療法にも改善が加えられた結果、過去に報告されているような強い放射線障害も経験されることなく経過し今日では根づいた一治療法と言えるまでに成長した。ここに至るまでには多くの研究者の努力と多くの施設の協力があつたことは言うまでも無い。

本稿ではこれまでの速中性子線治療症例について治療成績を検討し速中性子線治療の有用性を報告した。全体の症例数は1000例を超える症例数と言えども中には再発例も多く含まれまた治療部位も多岐に亘っている。このため個々の部位における症例数としては未だ少なく結論を得るまでには至らないが、現時点での結論として挙げられることは速中性子線は骨肉腫、パネコースト型肺がん、食道がん、喉頭がん、耳下腺がんなどの疾患に有用であり、脳腫瘍、肺がん、軟部組織肉腫、悪性黒色腫などの疾患では今後の検討により有用性が期待されることが明らかとなったことである。すなわち、これまでの経験により速中性子線治療の適応疾患が浮き彫りにされてきたと言えよう。従って、今後更に症例を重ね速中性子線治療の適応疾患を明瞭にする必要があるが、同時に次

のステップとしてそれぞれの疾患の中における適応症例を明確にすることが不可欠となる。軟部組織肉腫の例に代表されるようにたとえ同じ疾患の中においても組織型によって放射線感受性は個々に異っている。このためには当然の事ながら発生部位、大きさ、画像所見などの臨床的および病理学的所見も重要な因子として解析には必要となろう。このように症例に応じた速中性子線治療を行うことが可能となるよう今後の検討が必要である。

また一方では速中性子線治療の至適治療法を確立することも重要なこととなっている。現在、治療法としてfast neutron only, mixed schedule, boost therapy の3種類の治療法が用意されているが、当然のことながらこれらの治療法は治療部位、対象腫瘍に応じて選択されることが望まれる。現在の治療装置が固定 Beamであることやマシンタイムなどの制約はあるが、食道がんの項で述べたごとく症例に応じた至適治療法を更に明らかにすることは欠かせない。これまでの研究により喉頭がんや脳腫瘍などにおいてはブースト治療が至適治療法であることが明らかとなりつつあるがこれらの課題も今後の検討が必要である。

更に同時に推進すべき課題として速中性子線に関する生物学的研究や物理学的研究が挙げられる。とりわけ生物学的研究はこれまでの研究により速中性子線の生物学的特徴が明らかにされてきたので今後は臨床的研究と基礎的研究の接点を求め速中性子線の臨床効果の機構を解明することも必要であろう。

以上のように速中性子線治療の経験は8年を経過したとは言えまだ多くの解決すべき課題が残されている。逆にこれまでの経験があるが故に次のステップの課題を提起することができたとも言えるが、これらの課題を解決した時点において速中性子線治療は真に確立された治療法になると思われる。

また、前述のごとく速中性子線治療は生物効果の高い放射線として将来の重粒子線治療や π 中間子線治療の前段階としても位置づけられる。すなわち、速中性子線治療は加速器治療の第1段階として大切な役目を担っている。放医研ではすでに重粒子線治療のための準備を開始しており重粒子線治療を早期に実現させるためにも速中性子線治療を確立すべきと考えている。

おわりに本研究は梅垣洋一郎博士を始め多くの研究者の努力が結集されたことによりなされたものでありここに謝意を表します。

文 献

- 1) R.Stone : Neutron therapy and specific ionization. Amer. J. Roentgenol; 59 : 771-785, 1948
- 2) 梅垣洋一郎 : 医療用サイクロトロンと癌の診療 癌の臨床 17 : 579-581, 1971
- 3) Catteral, M. : The results of randmised and other clinical trials of fast neutrons from the Medical Research Council Cycrotoron. London. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys 3 : 247-253, 1977
- 4) 大原 弘他 : 放医研サイクロトロン速中性子線の深部照射に関する細胞致死効果 日本医放会誌 37 : 983-986, 1977
- 5) Urano M, et al : Comparison of the effects of neutron and/or photon irradiation on spontaneous squamous cell carcinoma in mice. Radiology, 134 : 219-225, 1980
- 6) Maor, M.H., et al : Fast neutron therapy for locally advanced head and neck tumors. Int. J. Rad. Oncol. Biol Phys 7 : 155-163, 1981
- 7) 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
- 8) 石川達雄 : 食道癌に対する速中性子線治療の効果 - 組織学的効果について - 日本消外会誌 16 : 1738-1746, 1983

原 著

速中性子線照射をした子宮頸癌症例の 組織型分類と局所制御の関連性

森 田 新 六^{*1} 荒 居 竜 雄^{*1} 恒 元 博^{*1}
笠 松 達 弘^{*2} 近 江 和 夫^{*3} 福 久 健二郎^{*3}

はじめに

医用サイクロトロンで加速された速中性子線による放射線治療は、その特徴ある生物効果を難治性癌および放射線抵抗性癌に応用して、癌の局所治療率ひいては生存率を高めることを目的としている。放医研では日本で最初に、この治療を昭和50年11月末より開始した。新しい治療法を開始するにあたっては、その治療の利点を従来のそれと対比して検討するランドマイズド・クリニカル・トライアルを実施することが理想である。それには症例数が多く、しかも豊富な臨床経験より適切な効果判定が可能な、対象症例を選んで2群に分けて研究診療することが必要である。

子宮頸部扁平上皮癌は放射線治療でよく治しうる疾患の1つである。それは外部照射と腔内照射の組み合わせで原発巣と一次リンパ節領域に線量を集中させ、周辺臓器である膀胱・直腸の被曝線量を少なくする、すぐれた線量分布で治療が可能だからである。

放医研病院での子宮頸部扁平上皮癌の現在までの治療成績は相対5年生存率で示すと、0期(17例):93.9%, I期(123例):92.5%, II期(279例):72.8%, III期(477例):57.9%, IV期(134例):17.9%である¹⁾。この成績は日本の手術成績²⁾に比べて劣らない。さらに全症例の予後解析では、経過良好生存例が54%, 局所残存再発例が

19%, 遠隔転移例が13%, 局所再発と遠隔転移例が4%, 他病死例が9%であった。速中性子線治療を実施する目的は進行期癌の局所残存再発の頻度(III期癌で24%, IV期癌で39%)を減少させることにあった。

放医研でクリニカル・トライアルを開始後8年経過した現在、子宮頸部扁平上皮癌症例の治療成績を生存率で比較すると、速中性子線群とX線群で顕著な差を見出すことができなかった。この原因を調べる1つの方法として、組織学的分類と予後との関係を検討した。その上でこの癌に対する速中性子線照射適応の適否を考察したいと考えた。

1. 症例および方法

1) 対象例

昭和50年11月より54年11月までに放医研で放射線治療をうけた。III b期およびIV a期の子宮頸部扁平上皮癌のうち、腫瘍容積100グラム前後(中)と150グラム以上(大)を研究対象として選んだ。これらの症例は速中性子線治療研究委員会のクリニカル・トライアル要領に従って選ばれた難治性癌にあたるものである。さらにこれらの症例はサイクロトロンの運転状況に従ったランドマイゼーションで速中性子線照射群とX線照射群に振り分けられた。すなわち、サイクロトロンの稼動期間中の新規症例は速中性子線治療を、調整期間中はX線治療を行うこととした。機械の調整は年3回で計4カ月、と稼動中でも調整前の20日間の症例は速中性子線治療に入れないので、速中性子線とX

*1 放射線医学総合研究所病院部

*2 国立がんセンター婦人科

*3 放射線医学総合研究所データ処理室

表 1 Number of cases with stage III b and IV a squamous cell carcinoma of the uterine cervix. (Nov. 1975~Nov. 1979)

types of histology	fast neutrons*	photons*	total
K	15	9	24
L	37	40	77
S	1	5	6
R	20	21	41
S	33	33	66
total	53	54	107

* : randomized clinical trial was carried out between fast neutrons (mixed beam) and photons.

線の振り分けはちょうど1年のうち6カ月間ずつとなる。

2) 病理組織分類法

子宮頸部扁平上皮癌は角化の有無と細胞の大きさによって3型に分ける Wentz Reagan³⁾ および WHO (1975) の分類⁴⁾, および国立がんセンター婦人科で開発された RS 分類⁵⁾ によって, 分類され組織学的に検討された。照射前に子宮頸部より生検された組織はただちに buffered Formalin で固定し, H & E 染色および PAS 染色されて標本に作製された。これらの標本は一括して, 症例の腫瘍の大きさ, 治療後の転帰を知らせない, 全く白紙の条件で, 国立がんセンター婦人科において WHO の K・L・S 分類, および国立がんセンターの R・S 分類に細分類された。

3) 放射線治療方法

速中性子線とX線の外部照射は全骨盤腔に対向2門で, 週間線量: 10 Gy, 5分割, 腫瘍線量: 50Gy, 5週間を標準治療として計画された。病巣の状況, 全身状態, 年齢などの条件により, $\pm 5\%$ の線量増減を行った。この治療法は高 LET 放射線治療の日米癌協力研究の主趣によって計画されたものであり, 必ずしも最上の照射法とはいえない。速中性子線の照射スケジュールは Mixed beam 法 (速中性子線: 週2回 (1回の線量 0.72 Gy), X線: 週3回 (1回の線量 1.7 Gy) を用いている。対照のX線群は週2回, 1回の線量を 2.35 Gy (RBE を 3.26 と考えて) と週3回, 1回の線量を 1.7 Gy にした。腔内照射は遠隔操作式高線量腔内照射法 (RALS 法) を用いて, マンチ

表 2 Local control rate and distant metastatic rate in stage III b and IV a squamous cell carcinoma of the uterine cervix. (Nov., 1975~Nov., 1979, NIRS)

groups	fast neutrons		photons	
	large	medium	large	medium
local control rate	69 (18/26)	81 (22/27)	58 (11/19)	71 (25/35)
(%)	75 (40/53)		67 (36/54)	
distant metastatic rate	35 (9/26)	22 (6/27)	42 (8/19)	11 (4/35)
(%)	28 (15/53)		22 (12/54)	

ュスター方式のA点線量で10 Gy (2回分割) を目標に治療した。

2. 結 果

1) 症例分布

症例数は速中性子線群53例, X線群54例の合計107例で, K・L・S 分類では, K型24例, L型77例, S型6例, R・S分類では, R型41例, S型66例であった (表1)。これら症例の中性子線群とX線群との間には統計学上に差を認めていない。

2) 局所制御率および遠隔転移発生率

同じIII b期の子宮頸癌でも腫瘍の容積の差で成績が異なってくるので, 腫瘍の容積大 (150グラム前後のもの) と中 (100グラム前後のもの) に分けて検討した (50グラム以下の小は5年生存率が69%で, 難治性ではないので除外した)。

中性子線群の局所制御率は69% (18/26), 中81% (22/27), 全体で75% (40/53), X線群の局所制御率は58% (11/19), 中76% (25/35), 全体で67% (36/54) であった。同様に遠隔転移発生率は中性子線群で35% (9/26), 中22% (6/27), 全体で28% (15/53), X線群は大42% (8/19), 中11% (4/35), 全体で22% (12/54) であった (表2)。数字の上では局所制御率で中性子線群がよく, 遠隔転移発生率でX線が若干少ないという印象があるが, 症例数が少ないので統計的に有意差は認められなかった。

3) 累積生存曲線

中性子線照射群とX線照射群を累積生存曲線で比較すると, 5年生存率では上側の曲線のX線群

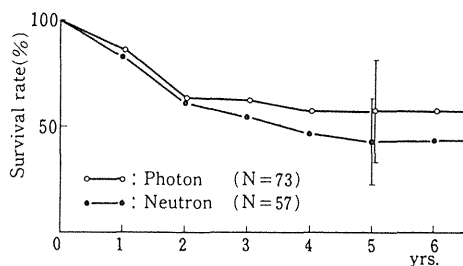


図 1 Cumulative Survival Rate of Irradiated Carcinoma of The Uterine Cervix. (1975~1980, NIRS)

が 57%, 下側の曲線の中性子線群が 43% であり (図 1), X線群が若干良好な数字にみえるが, 両群の標準偏差は完全に重なっており, 両群の差は認められない。

局所制御率, 遠隔転移発生率および累積生存率において中性子線群とX線群の間に統計的な有意差は認められなかったが, 日常の個々の症例の治療経験では, サイクロトロンの中性子線の威力が十分に認められた症例とあまり効果が感じられなかった症例があった。それがどこに起因するのか, 組織病理学的に検討することで, 中性子線照射の治療適応が究明されるのではないかと期待された。

4) K・L・S 組織分類での比較

K・L・S 組織型分類の局所制御率と遠隔転移発生率は表 3 に示すごとくで, 局所制御率は中性子線群とX線群との比較で, それぞれ K 型: 60% (9/15) と 88% (8/9), L 型: 78% (29/37) と 58% (23/40), S 型: 100% (1/1) と 80% (4/5) であった。S 型は症例数が少なくて明確なことはいえないが, K 型はX線群が, L 型は中性子線群が 70% 有意差でよい結果であった。遠隔転移発生率では K 型で 33% (5/15) と 0% (0/9), L 型で 30% (11/37) と 28% (11/40), S 型で 100% (1/1) と 20% (1/5) で, K 型のみ 70% 有意差で中性子線群に転移が多かった。

5) R・S 型組織分類による比較

R・S 分類における局所制御率は中性子線群とX線群の比較で, R 型: 55% (11/20) と 52% (11/21), S 型: 85% (28/33) と 76% (25/33) であった。同様に遠隔転移発生率では R 型が 35% (7/20) と 29% (6/21), S 型で 30% (10/33) と

表 3 Correlation between K.L.S. type-histological classification and local control rate or distant metastatic rate in stage III b and IV a squamous cell carcinoma of the uterine cervix.

(I) local control rate (%)

groups histological type	fast neutrons	photons
K	60 (9/15)	88 (8/ 9)
L	78 (29/37)	58 (23/40)
S	100 (1/ 1)	80 (4/ 5)

(II) distant metastatic rate (%)

groups histological type	fast neutrons	photons
K	33 (5/15)	0 (0/ 9)
L	30 (11/37)	28 (11/40)
S	100 (1/ 1)	20 (1/ 5)

表 4 Correlation between R・S type-histological classification and local control rate or distant metastatic rate in stage III b and IV a squamous cell carcinoma of the uterine cervix.

(I) local control rate

groups histological type	fast neutrons	photons
R	55 (11/20)	52 (11/21)
S	85 (28/33)	76 (25/33)

(II) distant metastatic rate

groups histological type	fast neutrons	photons
R	35 (7/20)	29 (6/21)
S	30 (10/33)	18 (6/33)

18% (6/33) であり, 統計学上の有意差は認められない (表 4)。

6) 腫瘍容積の大・中と組織型との関連

腫瘍容積が小さい場合は病理組織の違いという単純なことで, 同一線量で局所制御率に差が生じるかもしれないが, 大きい場合には他の因子, 例えば血管構築・感染・壊死などの低酸素圧細胞の問題が治癒転移に影響することが想定される。子

表 5 Local control rate in stage IIIb and IVa squamous cell carcinoma of the uterine cervix in relation to tumor volume (large and medium) and histological type.

groups		fast neutrons	photons
tumor volume	types of histology		
large	L	73 (11/15)	53 (9/17)
	R	55 (6/11)	50 (5/10)
	S	73 (11/15)	66 (6/ 9)
medium	L	82 (18/22)	61 (14/23)
	R	56 (5/ 9)	55 (6/11)
	S	94 (17/18)	79 (19/24)

宮頸癌の中性子線治療の適応例は難治性癌として腫瘍容積の大きなものを選んでいますが、これを2群に分けて、腫瘍容積の大きすぎるもの(大)と、中等度に大きいもの(中)にして検討した(表5)。

組織型のうちWHO分類のK型とS型は症例数が少ないので対象からはずした。局所制御率は腫瘍容積の大では、L型で中性子線群73% (11/25), X線群53% (9/17), R型で55% (6/11)と50% (5/10), S型で73% (11/15)と66% (6/9)。これらの結果ではL型で中性子線群が良い成績であったが、他は差異は認められていない。腫瘍容積の中では、同様にL型で82% (18/22)と61% (14/23), R型で56% (5/9)と55% (6/11), S型で94% (17/18)と79% (19/24)であり、統計学上70%の有意差を認めたのはL型であった。効果を期待されたR型では差が認められなかった。

3. まとめ

以上の結果をまとめると、子宮頸部扁平上皮癌の組織学的分類による中性子線治療の効果判定は、大細胞非角化癌(L型)において良好な傾向を認めたが、他の分類では従来のX線治療との間に有意差は認められなかった。したがって子宮頸部扁平上皮癌に対する、現行の照射方法による、中性子線治療の利点は少ないといえそうである。

4. 考 察

子宮頸癌の従来の放射線治療では、病理組織分類のWHO分類ではK型が³⁾, RS分類ではR型⁵⁾

が治しにくいと考えられていた。速中性子線治療はこれらの癌に対して効果のあることが期待されたが、この研究の結果はL型が良く、K型は良くなく、R型は同程度で、S型が良いということ、速中性子線治療の特徴は認められなかった。

その理由を考えると、第1に子宮頸部扁平上皮癌は従来の放射線治療で高い治癒率を得ており、今回のトライアルのように速中性子線の外部照射に重点を置いた照射法では線量分布が悪くて、しかも治療の個別化をできるだけ抑えた画一的な治療法では、従来以上の局所制御率を得ることはむずかしい。

第2に速中性子線の特徴であるOERの低いこと(低酸素細胞に対する効果)や細胞の照射からの回復を抑える力があること、などは従来の放射線にないものであるが、子宮頸癌の局所制御には腔内照射の不均等大量照射(線量の集中)の効果が大きく、しかも低線量率腔内照射法は低酸素圧腫瘍細胞にも効果を示すことが認められているので⁶⁾、中性子線の利点が上乗せされても、有意差として結果にでなかったのかもしれない。

第3に中性子線照射は生物学的にはslow growingの腫瘍に効果的⁷⁾と考えられているので、比較的増殖進行の早い子宮頸癌には適していなかったのかもしれない。

放医研で用いている中性子線の外部照射方法はMixed beam法で、週5回分割のうち2回だけしか中性子線の照射はできない。この方法は小腸などの正常組織が多く含まれる部位の照射には、放射線障害の発生を少なくするのに有利である。生物実験では混合照射(Mixed beam)法(N- γ - γ - γ -N)は相加的作用である⁸⁾。しかし γ 線線源の腔内照射を用いている現行の照射方法では、X線照射群と中性子線Mixed beam照射群の間にどれほど有利な分布が得られるのか疑わしい。もしも外部照射の照射野を治療の後半に絞ることができて速中性子線boost照射を実施したら、またCf-252の中性子線源を用いて腔内照射ができれば、さらに違った結果が期待できるであろう。

子宮頸癌の組織学的所見と放射線治療の予後との関連を検討した研究は多数みられるが、本研究のごとく大きな腫瘍を対象にした場合には、組織学的所見および予後共に修飾する因子が多すぎ

て、単純な照射線量（線質）と組織型と局所制御の関連ではなくなってしまう。したがって諸報告の結果^{3,9,10)}とは必ずしも一致しない。以前にわれわれが検討した結果¹¹⁾では、reserve, spindle 細胞型にやや速中性子線の有意性を認めたが、今回の結果とは分類法の違いから、その相関性を論ずることはできない¹²⁾。

R・S 分類で、線質による差が出なかったのは、前記理由の他に、やはりR型が中性子線に対しても感受性が同じように低いためと考えている。

確かに速中性子線は従来の放射線に無い威力をもっている。その生物学的な効果は優れたものである。しかし放射線治療の基本となる線量分布はあまりよくない。いかに優れた性質の放射線でも、正常組織の障害が妨げとなつては、局所制御の顕著な向上は望めない。本論文のように多少良好な傾向がみられる程度にとどまる結果しか得られないかもしれない。

現在放医研では次の段階の粒子線治療法である陽子線照射に取り組んでいる。陽子線の特徴は線量分布 (bragg peak) にある。X-CT を中心とした腫瘍局在の正確な診断、照射中の患者の固定に関する治療技術など、いまだ進歩、開発しなければならぬ問題はあるが、十分線量を局所に照射できる治療法なので、結果として正常組織の障害を少なくでき、よい治療成績をあげうると期待されている。

本論文の要旨は第21回日本癌治療学会総会（名古屋）1983年において発表した。

文 献

- 1) 荒居竜雄, 森田新六・他: 女性性器癌の放射線

治療. 総合臨床, 32: 1600-1604, 1983.

- 2) 日本産科婦人科学会子宮癌委員会: 全国子宮頸癌調査成績 (第4報) 昭和41~43年症例, 1978.
- 3) Wentz, W., Reagan, J.W.: Survival in cervical cancer with respect to cell type. *Cancer*, 12: 384-388, 1959.
- 4) Poulson, H.E., et al.: Histological typing of female genital tract tumors. Geneva, WHO, 57, 1975.
- 5) 瀬戸輝一, 近江和夫: 放射線治療の病理, 混成癌系腫瘍の放射線感受性. 癌の臨床別冊/新編, 癌・放射線療法 (篠原出版), 16-20, 1978.
- 6) Nias, A.H.W., et al.: The response of chinese hamster (ovary) cells to protracted irradiation from ²⁵²Cf and ⁶⁰Co. *Br. J. Radiol.*, 46: 991-995, 1973.
- 7) Battermann, J.J., Breur, K., et al.: 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.
- 8) Ando, K., Ohara, H., et al.: Effects of fast neutrons on experimental tumors in fractionated schemes. US-Japan Seminar "High LET particle irradiation and other approaches to increase effectiveness of radiation therapy for cancer" Chiba & Kyoto, 1982.
- 9) Gunderson, L.L., Weems, W.S., et al.: Correlation of histopathology with clinical results following radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Am. J. Rent.*, 120: 74-87, 1974.
- 10) Finck, F.M., Denk, M.: Cervical carcinoma: Relationship between histology and survival following radiation therapy. *Obst. & Gyne.*, 35: 339-343, 1970.
- 11) 森田新六, 荒居竜雄・他: 速中性子線照射を行った子宮頸癌症例の検討, とくに病理組織学的検討を中心として. 癌の臨床, 27: 727-734, 1981.
- 12) 関本一義: 私信.

(受付: 1984. 2. 16.)



脳腫瘍の放射線治療 (2)

悪性脳腫瘍の速中性子線治療*

青 木 芳 朗**

Key Words: fast neutron, radiotherapy,
malignant brain tumor

はじめに

速中性子線治療は 1938 年から 1943 年にかけて英国の Stone¹⁾ により初めて試みられ, 進行癌の患者 250 例が治療されたが, 照射野に含まれた皮膚, 軟部組織の損傷が予想外に強かったため, 本治療法の継続は不可能と判断され中断された。しかし, その後の研究で, これらの放射線障害は中性子線の大線量が照射されたことや中性子線の生物学的効果比 (relative biological effectiveness: RBE) に対する判断の誤りなどが明らかになり, 1966 年英国の Hammersmith 病院において医用サイクロトロンによる速中性子線治療が再開され²⁾, 1972 年 10 月より米国の M.D. Anderson 病院で米国での速中性子線治療が始まった³⁾。わが国でのサイクロトロンによる速中性子線治療トライアルは, 1975 年 11 月より放医研において 30 MeV d-Be 中性子線を用いて開始され, 1976 年 11 月より東大医科研でも 14 MeV d-Be 中性子線を用いて始まった。

放医研における速中性子線治療トライアルでは, 脳腫瘍に関しては当面の目標として多形性膠芽腫 (glioblastoma multiforme: GM) に絞ってトライアルが開始された。GM は脳腫瘍の中でもっとも悪性で, その侵潤性の性格から手

術のみでの治療は困難で, X線にも抵抗性を示す。また, GM は中心性壊死を起こしやすく, このため腫瘍組織中に低酸素細胞(hypoxic cells)が多くなり, このことがX線治療に対して抵抗性を有する主要な理由の一つと考えられている。

速中性子線を含む高 LET (linear energy transfer) 放射線は, ① oxygen enhancement ratio (OER, 酸素効果, 酸素増感率) がX線に比して低い。② 放射線による sublethal damage (亜致死損傷, SLD) からの回復を妨げる。③ relative biological effectiveness (生物学的効果比, RBE) が 1 より大きいなどの特徴を有し, これらの特性を利用して治療効果を高めようとしている。

速中性子線の生物学的特徴

中性子はそれ自体電荷をもたない粒子であるが, 生体に照射されると組織の水素原子に衝突してそのエネルギーを与へ, その結果, 水素原子核は反跳陽子 recoil proton を放出し生物作用を及ぼす。すなわち, 中性子線はこの反跳陽子の通路に沿って大きなエネルギーを生体に賦与する⁴⁾。中性子はふつうのX線に比して線エネルギー賦与の高い放射線で高 LET 放射線と呼ばれ, X線にない生物学的効果を有する。速中性子線などの高 LET 放射線の生物学的特徴は, 次

* Fast neutron radiotherapy for malignant brain tumor.

** Yoshiro AOKI, M.D.: 放射線医学総合研究所病院部 [〒260 千葉市穴川 4-9-1]; Division of Hospital, National Institute of Radiological Sciences, Chiba.

の通りである⁵⁾⁶⁾。

① 速中性子線の **oxygen enhancement ratio (OER)** は X 線よりも低い：腫瘍細胞には酸素分圧の高い酸素細胞と酸素が十分は行きわたらない酸素分圧の低い低酸素細胞 (hypoxic cells) とがあり、それぞれ放射線に対する感受性が異なる。低酸素細胞は放射線に対して抵抗性で、酸素を十分に与えると抵抗性が減弱してくる。X 線では酸素状態と無酸素状態との放射線の生物効果の比が 2.5~3.1 であるのに対し、速中性子線では 1.6~1.8 で生物効果は酸素の有無で差がない。このことは無酸素状態の細胞にもより効果があるということを意味する。すなわち、hypoxic cells に対する速中性子線の効果は X 線のほぼ 1.6 倍と考えられている (therapeutic gain factor, TGF が 1.6)。

② 速中性子線の 生物学的効果比 (relative biological effectiveness, RBE) は X 線より大きい：腫瘍細胞の放射線に対する生物効果は放射線の LET の違いにより異なり、質の違う放射線の間の生物効果を比較するためにある一定の生物効果 (細胞の致死効果、皮膚の障害、腫瘍の縮小度など) をあげるに必要な線量を比較することにより放射線の特徴を表すことができる。これを生物学的効果比 (relative biological effectiveness, RBE) と称する。すなわち、標準放射線として X 線またはガンマー線を用いて、その X 線やガンマー線が与えたある一定の生物効果をひき起こすのに必要な他の放射線 (速中性子線、陽子線、重粒子線など) の吸収線量との比較である。たとえば、ある細胞の平均致死線量が 180 rad であり、速中性子線の同じ細胞に対する平均致死線量が 60 rad であるとすれば、その中性子線の RBE は $180/60=3.0$ となる。

③ 速中性子線は 放射線損傷からの 回復を抑制する：悪性腫瘍の放射線治療の際には、特別な場合 (術中照射など) を除いては分割照射が原則である。その際、癌細胞は放射線損傷からの回復能力があるので (亜致死損傷からの回復, repair of sublethal damage), 一回に全量を照射する場合に比して、分割すると放射線の効果は減ずる。しかし、速中性子線やその他の高 LET 放射線ではその亜致死損傷からの回復を抑制す

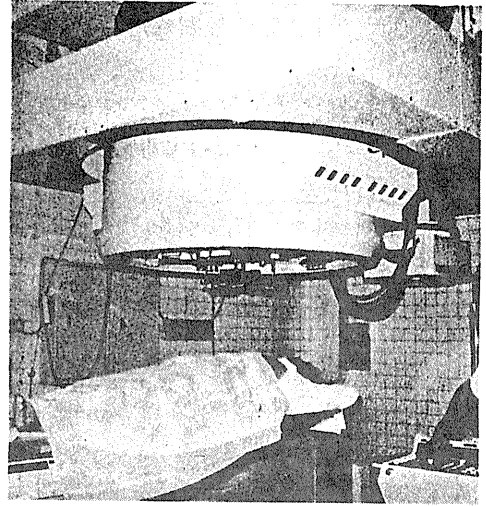


図 1 サイクロトロンによる速中性子線治療

る働きがあるので、放射線抵抗性の癌に対しても効果があると考えられている。

速中性子線治療装置と速中性子の物理学的特徴

現在 2 種類の速中性子線発生装置が利用されている (医用サイクロトロン, neutron generator)。わが国では 放医研と東大医科研に医用サイクロトロンが設置され稼働中である。放医研では、サイクロトロンにより 30 MeV に加速された重陽子 deutron を厚いベリリウムのターゲットに衝突させて放出される速中性子線をマグネットで垂直ビームに導き治療を行っている (図 1)。この速中性子線の深部線量ならびに build-up 曲線はコバルトによるガンマー線のそれらとほぼ同様である。放医研のサイクロトロンにより得られる速中性子の線量率は SSD 200 cm, 照射野 $11.4 \times 11.4 \text{ cm}^2$ の条件で 46 rad/min (0.46 Gy/min) である。

Neutron generator では加速重陽子をトリチウムのターゲットに衝突させて放出してくる中性子線を利用する。線量率が 10 rad/min 前後と低いこと、線量分布に鋭さを欠き患者被曝の問題もあり、トリチウムがターゲットとして使われているので安全性の問題もある。

表 1 速中性子線治療トライアル症例

Patient	Male	Female	Total
Astrocytoma (IV)	9	13	22
(III)	10	5	15
Astrocytoma (II)	2	2	4
Malignant meningioma	3	1	4
Total	24	21	45

速中性子線による治療トライアル

①症例：放医研における速中性子線治療トライアルでの対照疾患は、原則としてglioblastoma multiforme (astrocytoma grade III and IV) に限り開始された。その後、病理学的には astrocytoma grade II でも手術時の所見などから悪性と考えられるもの、再発を繰返す malignant meningioma なども治療している。現在までに速中性子線治療トライアルに組み入れられた脳腫瘍患者は45例で、astrocytoma grade IV 22例、grade III 15例、grade II 4例、malignant meningioma 4例である。astrocytomaはKernohan の分類⁷⁾に従っている。各症例の内訳は表1の通りで、年齢分布は全45例で6歳から71歳（平均43歳）である。全例開頭術をうけ組織診断の確定した症例である。astrocytoma症例41例の腫瘍の局在は、全例テント上で前頭葉22例、頭頂葉4例、側頭葉9例、後頭葉3

表 2 速中性子線治療トライアルのスケジュール

	Mon.	Tue.	Wed.	Thu.	Fri.
Mixed beam therapy	X FN 170	FN 70	X FN 170	FN 70	X 170
Boost beam therapy	X 200 FN 90	X 200 FN 90	X 200 FN 90	X 200 FN 90	X 200 FN 90
Fast neutron only	FN 90		FN 90		FN 90

1) X ray or ⁶⁰Co: local or whole brain irradiation

2) Fast neutron: local irradiation

3) Irradiation schedule

例、その他3例である。

②速中性子線治療の方法：速中性子線治療トライアルは表2のようにmixed beam therapy, boost therapy, fast neutron onlyの3種類で行われているが、脳腫瘍の治療では速中性子線による単独治療は行わずmixed beam therapy, boost therapyの2方法で行った。mixed beam therapyは10 MVのX線を週3回、速中性子線を週2回照射し、週間線量はX線に換算して1,000 rad (10 Gy)を越えないこととした。boost therapyは、まずX線で4,000 rad (40 Gy)を照射し、その後速中性子線のみでX線相当1,500～2,000 rad (15～20 Gy)を局所に絞って照射した。いずれの照射法でも総腫瘍線量は速中性

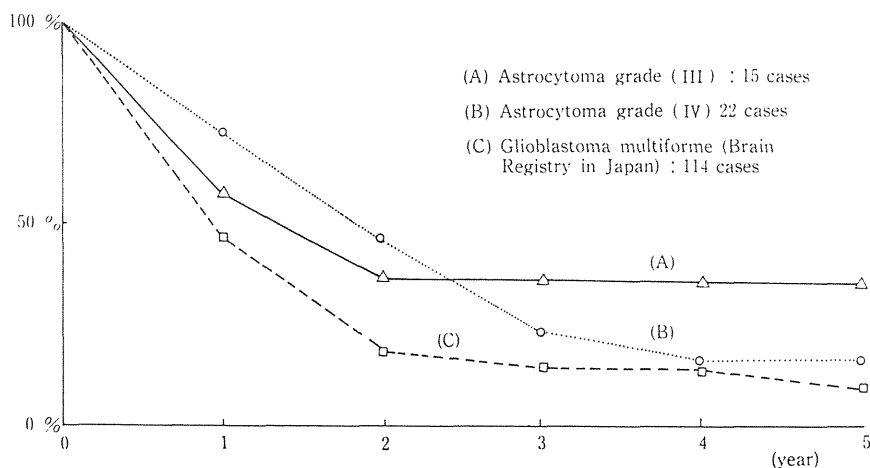


図 2 Relative survival rate

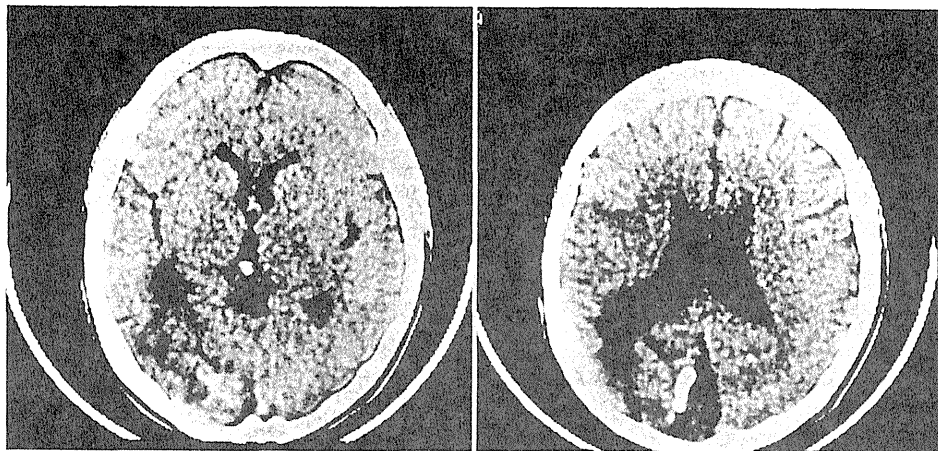


図3 Lt-parietal astrocytoma grade IV (16歳, 女)

X線 34.5 Gy, 速中性子 5.4 Gy (TDF 82) を照射後6年目のCT スキャン。視野狭窄は残っているが元気に社会復帰している。

子線の RBE を 1.8 として推定し, time-dose-fractionation factor (TDF)⁸⁾ を用いて計算し, TDF 90 を目標とした。この量は X 線のみの 5,500 rad/30 f/40 days にはほぼ相当する。現在では過去の治療成績をもとに TDF 90~95 を目標にしている。

③速中性子線による脳腫瘍の治療成績: 速中性子線による本トライアルで治療された astrocytoma grade IV 22 例の相対生存率は1年 72%, 3年 23%, 5年 16%である。astrocytoma grade III 15 例の生存率は1年 57%, 3年 36%, 5年 36%である。ちなみに脳腫瘍全国集計の中で放射線治療をうけた glioblastoma 114 例⁹⁾の1年生存率は 45.9%, 3年 13.9%, 5年 9.8%である(図2)。

Astrocytoma grade IV 22 例の平均生存月数は 24 カ月(5~86 カ月)で, 最長は 86 カ月生存の照射時 16 歳の女子 L-parietal lobe astrocytoma grade IV で, 現在も視野狭窄は残っているが健康で社会生活をおくっている(図3)。22 例中現在生存は 6 例(23.3%)である。astrocytoma grade III 15 例の平均生存期間は 16.4 カ月(7~74 カ月)で, 現在生存は 15 例中 6 例(40%)である。astrocytoma grade II は 4 例で, 平均生存期間は 15 カ月(8~24 カ月)で 4 例中 3 例が生存中で, malignant meningioma

4 例では死亡が 1 例で, 3 例では再発までの期間が延長している感触を得ている。

速中性子線治療のまとめと今後の展望

放医研の速中性子線臨床トライアルでの astrocytoma grade IV 22 例の生存率は 3 年 23%, 5 年 16%で, 全国調査にくらべて悪くはない。しかし, Catterall ら¹⁰⁾の 30 例の astrocytoma grade III and IV の生存率は 1 年 30%, 2 年 0%, Laramore ら¹¹⁾の報告では, 速中性子線単独照射で 1 年生存率 24%程度にすぎない。このように英国, 米国で脳腫瘍の速中性子線治療が失敗したのは, 彼らが速中性子線単独照射を行ったこと, 大照射野(全脳照射)の方法を採用したことなどが考えられ, われわれは速中性子線のみでの全脳照射は行わず, 照射野は CT などを考慮してできるだけ小さくし, 正常組織の保護につとめるよう治療計画をしている。現在の治療成績は X 線のみの治療成績を凌駕するまでにはいたっていないが, 今後よりよい照射野設定(とくに glioblastoma multiforme では CT 上どこまでを照射野に含めるか), 時間的・空間的線量配分の改善などを通してよりよい治療成績を期待している。また, 空間的線量配分の優れた proton や重粒子が脳腫瘍の治療に活用されるのも近い将来のことである。

文 献

- 1) Stone, R.S.: Neutron therapy and specific ionization. *Am. J. Roentgenol.*, **59**: 771, 1948.
- 2) Cateral, M., Rogers, C., Thomlinson, R.H., et al.: An investigation into the clinical effects of fast neutrons, method and early observations. *Br. J. Radiol.*, **44**: 603, 1971.
- 3) Sheline, G.E., Philips, T.L., Field, S.B., et al.: Effects of fast neutrons in human skin. *Am. J. Roentgenol.*, **111**: 31, 1971.
- 4) 恒元 博: 速中性子線治療. 現代皮膚科学大系 第5巻B, 治療Ⅱ, 中山書店, 東京, 1982, p. 157.
- 5) 坂本澄彦: 癌の放射線生物学. 中外医学双書, 中外医学社, 東京, 1978, p. 131.
- 6) H. デイルディンガー, H. ユンク: 放射線生物学—その分子的基础. 東京大学出版会, 東京, 1974, p. 101.
- 7) Kernohan, J.M.: A simplified classification of the gliomas. Staff Meeting of the Mayo Clinic, **24**: 71, 1949.
- 8) 中村 譲: 速中性子線における生物学的等価 TDF による治療計画. 日医放会誌, **38**: 950, 1978.
- 9) 脳腫瘍全国統計委員会: 脳腫瘍全国集計調査報告, Vol. 2, p. 67, 1969, 1970, 1974, 1975.
- 10) Catterall, M., Bloom, H.J.G., Ash, D.V., et al.: Fast neutrons compared with megavoltage X-rays in the treatment of patients with supratentorial glioblastoma: A controlled pilot study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **6**: 261, 1980.
- 11) Laramore, G.E., Griffin, T.W., Gerdes, A.J., et al.: Fast neutron and mixed beam teletherapy for grades III and IV astrocytomas. *Cancer*, **42**: 96, 1978.

* * *

¹⁸F-Fluorination by Crown Ether-Metal Fluoride: II. Non-Carrier-Added Labeling Method

THOSHIAKI IRIE¹, KIYOSHI FUKUSHI¹, TATUO IDO¹,
TADASHI NOZAKI² and YOSHIKO KASIDA¹

¹National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1 Anagawa, Chiba-shi, 260 Japan and

²The Institute of Physical and Chemical Research, Wako-shi, Saitama, 351 Japan

(Received 23 August 1982; in revised form 28 May 1983)

For non-carrier-added ¹⁸F-labeling of organic compounds, details were studied concerning the previously developed KF-crown ether method. In the modified method, a minute amount of KOH instead of carrier KF is added for the preparation of the anhydrous ¹⁸F from aqueous carrier-free ¹⁸F. The following factors were examined in order to determine optimum conditions for the preparation of the anhydrous non-carrier-added ¹⁸F and the labeling synthesis with it: effects of the vessel on the evaporation of the ¹⁸F-KOH solution and the amount of added KOH for the conversion of aqueous ¹⁸F to anhydrous ¹⁸F, the solubilized activity of the ¹⁸F obtained by the evaporation in organic solutions containing 18-Crown-6 and the labeling reaction, as exemplified by the synthesis of 21-fluoroprogesterone.

Introduction

Positron tomographic studies of biofunctions and receptor sites *in vivo* often require the preparation of radiopharmaceuticals with a nearly carrier-free level of specific activity. By the use of fluorinating agents containing plural fluorine atoms, such as F₂, BF₃, DAST(dialkylsulfurtrifluoride), etc. ¹⁸F-labeling in a carrier-free state is not theoretically possible. Carrier-free labeling would be possible in principle using monofluorides, if they could be prepared in a carrier-free state. Some approaches have been attempted in several laboratories; e.g. the preparation of anhydrous resin-supported monofluoride-¹⁸F from aqueous carrier-free ¹⁸F via acetate-fluoride exchange,^(1,2) and the production of anhydrous carrier-free H¹⁸F⁽³⁾ and the preparation of anhydrous Cs¹⁸F from the H¹⁸F.^(4,5) The labeling synthesis of ¹⁸F-radiopharmaceuticals with those carrier-free reagents has been reported.⁽⁶⁻¹⁰⁾

In our previous studies,⁽¹¹⁾ ¹⁸F-labeling method using labeled anhydrous metal-monofluoride and crown ether was demonstrated to be effective. In this method, anhydrous labeled metal-fluoride was prepared by isotopic exchange between added carrier monofluoride and aqueous carrier-free ¹⁸F ion, followed by evaporation of the mixture to dryness. In order to obtain ¹⁸F-products with higher specific activity by this method, the quantity of the added carrier should be minimized. However, the reduction of carrier quantity resulted in lowering the radio-

chemical yield of ¹⁸F-product. Thus, the elevation of specific activity of the product is incompatible with the increase in radiochemical yield. The anhydrous ¹⁸F prepared using a very small amount of added carrier monofluoride is regarded as partly changed into complexes with impurity cations except for the added potassium cation. The complexed ¹⁸F is less soluble and less reactive in the labeling medium than the ¹⁸F-salt with potassium cation, which is selected to be effectively complexed with 18-Crown-6.

Thus, we attempted to modify this labeling method to obtain both high radiochemical yield and high specific activity. The modified method is as follows: (1) preparation of anhydrous K¹⁸F by evaporation of aqueous carrier-free ¹⁸F with the added KOH instead of KF carrier in a Teflon vessel, (2) solubilization and activation by 18-Crown-6 in an organic solvent, followed by nucleophilic labeling reaction. By this modification, a nucleophile, labeled ¹⁸F anion, can be prepared in a carrier-free (more correctly, a non-carrier-added) state, and ¹⁸F-labeled compounds can be obtained with very high specific activity, at a near carrier-free level. In this labeling, the most important problem is how the labeled product can indeed be afforded with a radiochemical yield sufficient for positron tomographic studies. The final radiochemical yield would depend on factors such as the solubility of the anhydrous non-carrier-added K¹⁸F in KOH salts, the relative reactivity of ¹⁸F anion under excess of hydroxide anion, etc. Studies on factors affecting the yield are described, being

Table 1. The trapped yield of anhydrous ^{18}F after evaporation to dryness of aqueous ^{18}F with added KOH

Vessel	Added KOH (μmol)	Trapped yield (%)
Glass	0	95–100
	1	97–100
	5	99–100
Teflon	0	6–10
	1	96–100
	5	98–100

exemplified by the labeling of 21-fluoroprogesterone, which was also prepared previously by the carrier-added method.⁽¹¹⁾

Materials

All chemical substances were obtained in the same way as reported previously.⁽¹¹⁾ Aqueous carrier-free ^{18}F ion was produced by the $^{16}\text{O}(\alpha, \text{pn})^{18}\text{F}$ nuclear reaction using distilled water as a target material. The target container was made of stainless steel, and a titanium foil was used as its beam window. The container volume was about 15 mL.

Methods and Results

Preparation of anhydrous non-carrier-added ^{18}F with KOH and its solubility in 18-Crown-6 solution

Into a glass or a Teflon vessel, 1 mL of aqueous carrier-free ^{18}F solution and aqueous KOH solution were added; the mixture was evaporated to dryness by heating in a microwave oven, and its activities before and after evaporation were counted. The result is shown in Table 1. The ^{18}F -activities were quantitatively trapped in vessels except for a Teflon one without added KOH, in which case ^{18}F was allowed to escape as H^{18}F because of the absence of cations to capture ^{18}F ion. The degree of solubility of the anhydrous ^{18}F was examined as follows. Into the vessel containing the anhydrous ^{18}F prepared as

Table 2. The solubility of the trapped anhydrous ^{18}F in 18-Crown-6 solution

Solvent	Added potassium salt (μmol)	Yield of the solubilized ^{18}F (%)	
		Teflon	Glass
Acetonitrile	KOH 1.0	16.0	4.4
	5.0	11.4	1.2
Benzene	KOH 1.0	48.6	0.7
	5.0	36.4	5.3
Chloroform	KOH 0.1	19.0	
	0.5	21.3	
	1.0	71.1	1.6
	5.0	81.5	15.8
	KF 0.1	20.3	
	0.5	41.1	
	1.0	70.6	
	5.0	98.3	

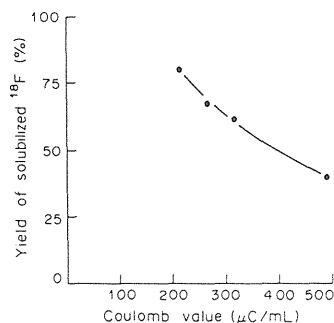


Fig. 1. Relationship between the yield of the solubilized ^{18}F and the irradiation doses in production of aqueous ^{18}F used for the preparation of the anhydrous ^{18}F .

above, 1 mL of 18-Crown-6 solution (100 $\mu\text{mol/mL}$) was added, and then the vessel was sealed and vigorously shaken for 2 h at room temperature. The activity dissolved in the solution was then counted. The same test was also performed for the solubility of the anhydrous ^{18}F containing carrier KF. The anhydrous ^{18}F prepared in a glass vessel was less soluble than that in a Teflon one for all kinds of solvent and for different quantities of KOH. The result is shown in Table 2, in which the use of a Teflon vessel is demonstrated to be essential in order to avoid the loss of significant ^{18}F activity on the vessel walls. Chloroform was the most effective solvent examined, and these solvent effects are similar to those in the presence of carrier KF. The activity solubilized in crown ether solution was dependent on the quantities of added KOH, and a similar dependence was found in our previous studies using KF instead of KOH. The yield of ^{18}F solubilized in 18-Crown-6 solution decreases dramatically with less than 0.5 μmol , resulting in a decrease of the solubilized ^{18}F in crown ether solution.

Therefore, the effect of irradiation dose on the solubility of the anhydrous ^{18}F was examined as follows. Aqueous ^{18}F was produced by α -particle bombardment of the same volume (15 mL) of distilled water with $3.4\text{--}7.2 \times 10^3 \mu\text{C}$ Coulomb doses. The anhydrous ^{18}F was prepared in the same way using 1 mL of the irradiated water and 5 mol of KOH. Then the solubility of the anhydrous ^{18}F in 18-Crown-6 chloroform solution was examined. The yield of solubilized ^{18}F activity decreased steadily as the irradiation dose increased, as shown in Fig. 1. This result can be interpreted as the increase in impurity derived from a titanium foil used as a beam window with the increase of irradiation dose.

Labeling of 21-fluoroprogesterone with anhydrous non-carrier-added ^{18}F -fluoride

In order to examine the effect of the quantity of added KOH on the radiochemical yield, the labeling synthesis of 21-fluoroprogesterone was carried out

Table 3. Comparison of the radiochemical yield of 21-fluoroprogesterone using anhydrous ^{18}F prepared with KF, KOAc and various amounts of KOH

Added potassium salts and their quantity (μmol)		Radiochemical yield (%)
KOH	0.5	4.2
	1.0	3.2
	2.0	3.0
	5.0	13.5
	10.0	9.9
	20.0	12.1
KOAc	5.0	1.8–3.1
KF	5.0	26.6–46.8

using anhydrous non-carrier-added ^{18}F , which was prepared by adding various amounts of KOH to ^{18}F -aqueous solution. One milliliter of aqueous ^{18}F and 0.5–20 μmol of KOH as a carrier were added to a Teflon vessel of about 3 mL capacity with a cone-shaped bottom for effective mechanical stirring by a triangle stirrer. The mixture was evaporated to dryness by heating in a microwave oven. To the anhydrous ^{18}F in a Teflon vessel, 1 mL of 18-Crown-6 chloroform solution (100 $\mu\text{mol}/\text{mL}$) and 40 μmol of 21-hydroxypregn-4-ene-3,20-dione methanesulfonate were added, and the vessel was sealed and stirred with a magnetic stirrer for 2 h in an oil bath heated to 60°C. The reaction solution was then shaken twice with the mixture of several milliliters of water and additional chloroform to remove the remaining ^{18}F ion. The combined extracts were rotary evaporated to give an oily residue. Labeled 21-fluoroprogesterone was purified by a silica gel column chromatography eluted with benzene-ethyl acetate (6–1). The spot of the isolated radioactivity was identified as 21-fluoroprogesterone by a silica gel thin layer chromatography (R_f 0.43). The result is summarized in Table 3, which shows that a satisfactory radiochemical yield (10–14%) can be obtained by using 5–20 μmol of KOH, but that the radiochemical yields are much lower when less than 2 μmol of KOH is used. Furthermore, the effect of anions added on the labeling reaction was examined in the case of 21-fluoroprogesterone. By using anhydrous ^{18}F -fluorides prepared from 5 μmol of KOH, KOAc or KF for aqueous ^{18}F , the radiochemical yields were 13.5, 1.8–3.1 and 26.6–46.8%, respectively (Table 3).

In all the labeling syntheses with a high-level radioactivity, the preparation of the anhydrous non-carrier-added ^{18}F started with one batch of aqueous ^{18}F produced in about 15 mL. The mixture of aqueous ^{18}F and 5 μmol of KOH was evaporated to about 0.5–1 mL in a Teflon beaker (30 mL volume), and the concentrated solution was transferred into the Teflon reaction vessel and evaporated again to complete dryness. The substrate (40 μmol) and 1 mL of 18-Crown-6 chloroform solution were added to the

anhydrous ^{18}F and then stirred at 60°C for 2 h. Purification was performed in the same way as above. After about 3 h from the end of bombardment, about 1 mCi of 21-fluoroprogesterone was obtained from about 30 mCi of the starting aqueous ^{18}F , with a typical radiochemical yield of about 10–14% after correction for time decay.

Discussion

In ^{18}F -labeling with reactive fluoride anion derived from alkali metal fluoride, it is critical that the anhydrous labeled fluoride is prepared with a high specific activity as well as radiochemical yield from aqueous carrier-free ^{18}F , which is most easily produced by cyclotron bombardment. Furthermore, the labeled fluoride should be solubilized into the reaction solvent as much as possible, in order to perform a successful labeling. Common metal fluorides are insoluble in most organic solvents. It is well known that crown ethers effectively solubilize metal halides whose cations fit the ionic hole, resulting in the activation of nucleophilicity of halides. Therefore, the application of crown ether for ^{18}F -labeling synthesis is very effective, as was demonstrated by our previous studies.

In order to increase the specific activity, the quantity of carrier fluoride must be reduced. However, reduction of carrier fluoride resulted in a decrease of the solubilized activity. This carrier effect was found for both KF and KOH in preparing anhydrous ^{18}F -fluoride from aqueous ^{18}F (see Table 2). This indicates that a significant amount of K cation is necessary to change radioactive F ion completely to KF chemical form. Thus, it is practically impossible to use KF as a carrier to prepare anhydrous ^{18}F -fluoride with very high specific activity.

The yield of the solubilized activity in 18-Crown-6 chloroform solution from the anhydrous ^{18}F prepared using KOH is similar to that using KF. Most of the ^{18}F activity can be solubilized in the crown ether solution by the use of more than 1 μmol KOH. The solubilized activity also depends on the vessel material. The ^{18}F fluoride in a glass vessel is much less soluble than that in a Teflon one, probably because ^{18}F would be trapped either chemically or physically on glass walls during evaporation. The impurities in the irradiated water that prevent the solubilization of the anhydrous ^{18}F have not been clearly identified, but can be regarded as metal derivatives from a target foil. Chaudhri *et al.* reported that cyclotron produced ^{18}F was probably formed as a complex with a titanium from the target enclosure.⁽¹²⁾ The quantity of the impurity derived from a titanium foil depends on the irradiation dose, agreeing with the dependence of the yield of the solubilized activity of the anhydrous ^{18}F -production, as shown in Fig. 1.

Carrier anions added for preparation of anhydrous ^{18}F would compete with radioactive fluoride for substrates. From the radiochemical yields using

different anions, shown in Table 3, hydroxide anion is relatively less reactive, but acetate anion is more reactive for the substrate. The result indicates that KOH is preferred to KOAc for the non-carrier-added ^{18}F preparation. These results agree with those on the effect of added anions in non-carrier-added labeling with tetraethylammonium fluoride reported by Gatley *et al.*⁽¹³⁾ No effect of KOH concentration was found when 5–20 μmol of KOH was used for 40 μmol of the substrate. Although the yield is lower with KOH than with KF, a satisfactory yield, about 10%, can be obtained for 5–20 μmol of KOH. With less than 2 μmol of KOH, a significantly lower yield is due to a complex formation of ^{18}F with impurity cations in an irradiated solution. Even for the preparation of non-carrier-added anhydrous ^{18}F from aqueous ^{18}F , it is necessary to use some amount of metal salts. Therefore, in order to succeed with a subsequent labeling reaction, a proper selection is critical for the added potassium salt, whose anion is as little reactive as possible. Gnade *et al.* report that such a preparation of anhydrous ^{18}F is possible due to the introduction of anhydrous carrier-free H^{18}F into the organic solution of KH solubilized by 18-Crown-6, although labeling synthesis with it has not been reported yet.⁽¹⁴⁾

Our method was also applied for the non-carrier-added labeling of 6-fluoropurines by the reaction of trimethylammonio-group with the ^{18}F .⁽¹⁵⁾

Acknowledgements—The authors wish to thank the cyclotron teams of the IPCR and NIRS for carrying out the irradiation.

References

1. De Kleijn J. P., Seetz J. W., Zawierko J. F. and Van Zanten B. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **28**, 591 (1977).
2. Karim H. M. A. and Stocklin G. J. *Labelled Compd. Radiopharm.* **13**, 519 (1977).
3. Crouzel C. and Comar D. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **29**, 407 (1978).
4. Straatmann M. G. and Welch M. J. *J. Nucl. Med.* **18**, 151 (1977).
5. Dahl J. R., Lee R., Schmall R. and Biger R. E. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **18**, 34 (1981).
6. Tewson T. W., Welch M. J. and Raichle M. E. *J. Nucl. Med.* **19**, 1339 (1978).
7. Tewson T. J. and Welch M. J. *J. Nucl. Med.* **21**, 559 (1980).
8. Tewson T. J. and Welch M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1149 (1979).
9. Tewson T. J., Raichle M. E. and Welch M. J. *Brain Res.* **192**, 291 (1980).
10. Maeda M., Tewson T. J. and Welch M. J. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **18**, 102 (1981).
11. Irie T., Fukushi K., Ido T., Nozaki T. and Kasida Y. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **33**, 1449 (1982).
12. Chaudhri M. A., Gartside J. M. and Ranicar A. *Br. J. Radiol.* **43**, 534 (1970).
13. Gatley S. J. and Shaughnessy W. J. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **33**, 1325 (1982).
14. Gnade B. E., Schwaiger G. P., Liotta C. L. and Fink R. W. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **32**, 91 (1981).
15. Irie T., Fukushi K. and Ido T. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **33**, 445 (1982).

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.

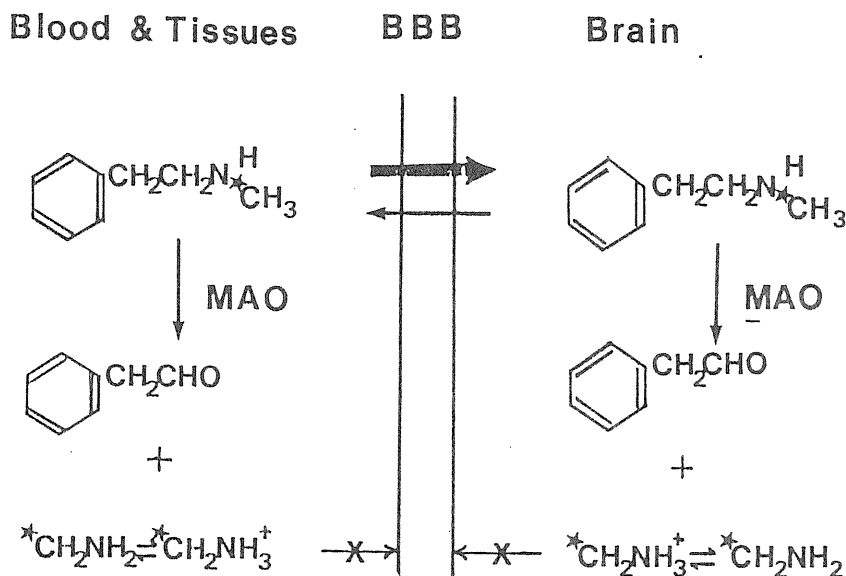


Fig. 1 Mechanism of metabolic-trapping in the radiotracer method for *in vivo* measurement of brain MAO activity. In this figure, N-methylphenylethylamine is shown as the radio-tracer-substrate. *Position of C-14 or C-11 label. BBB: blood-brain barrier.

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

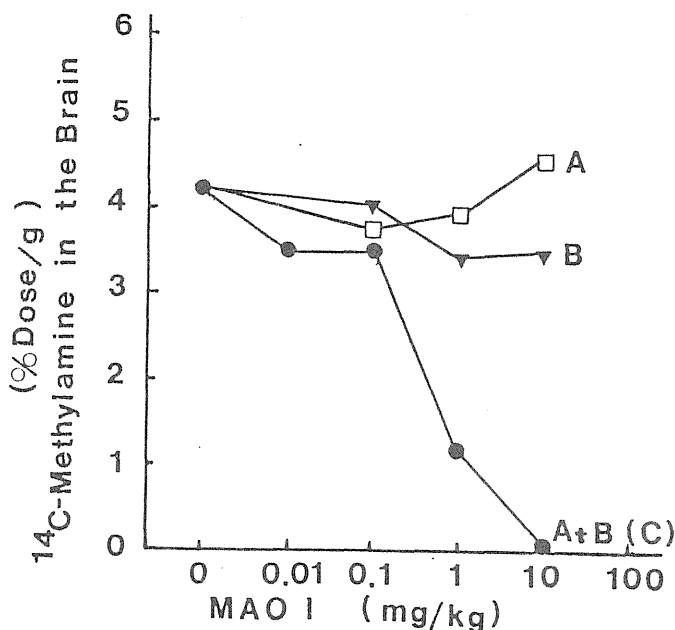


Fig. 2 Effects of various doses of MAO inhibitors on the production of C-14-methylamine from C-14-N-methylphenylethylamine in mouse (7-week-old) brain.

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).

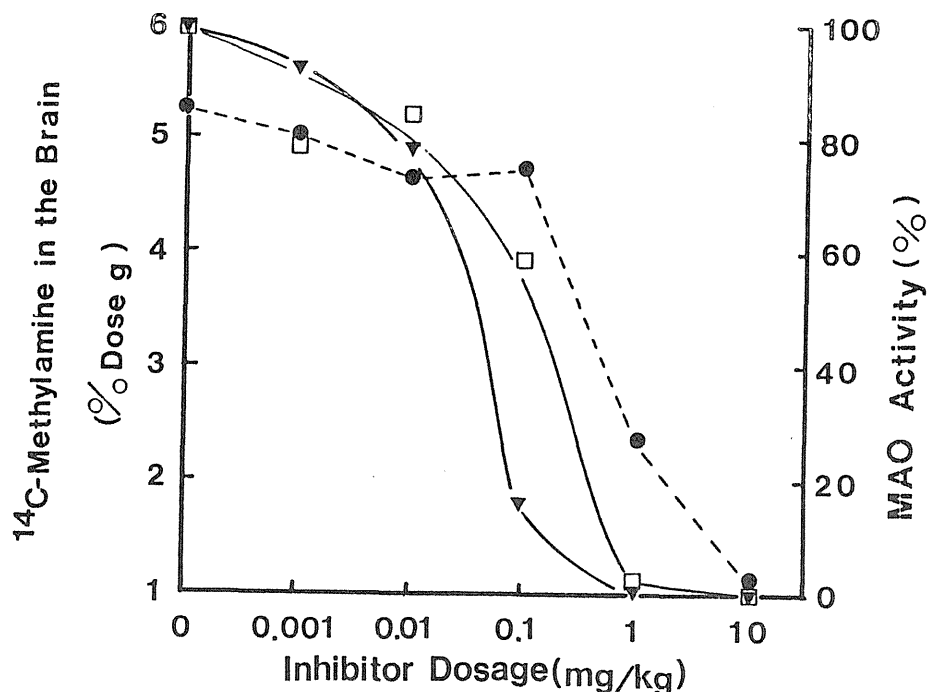


Fig. 3 Relationship between the production of C-14-methylamine from C-14-N-methylphenylethylamine and MAO activity remaining in mouse brain after pretreatment with clorgyline and 1-deprenyl.

● : 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 [¹⁴C]-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 [¹⁴C]-N-methylphenylethanolamine injection. Experiments were carried out as described under "Materials and Methods". Values are means ±S.d.

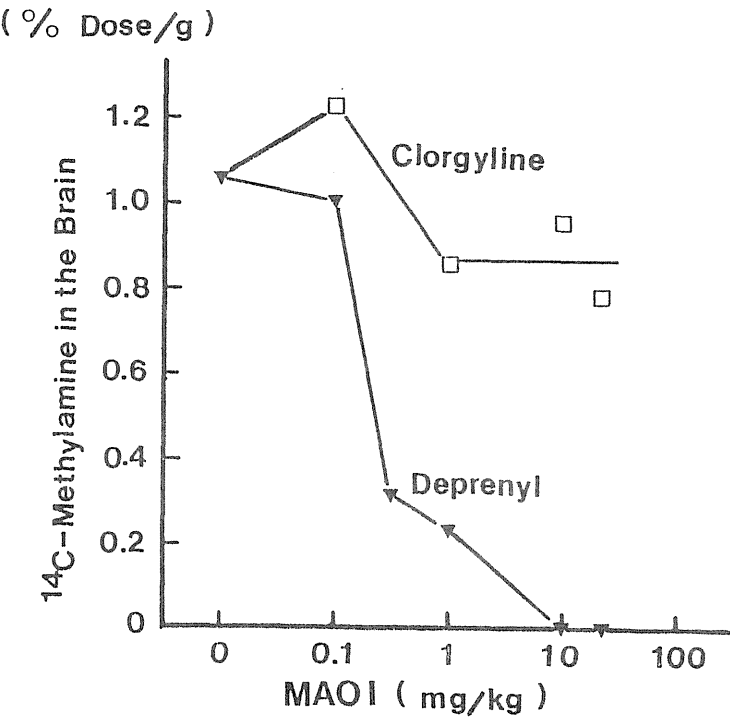


Fig. 4 Effects of various doses of clorgyline and l-deprenyl on the production of C-14-methylamine from C-14-N-methylphenylethanolamine in mouse brain. Procedures and symbols are as for Fig. 2, but the MAO inhibitor administered was either clorgyline or l-deprenyl alone and the radiotracer used was C-14-N-methylphenylethanolamine.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

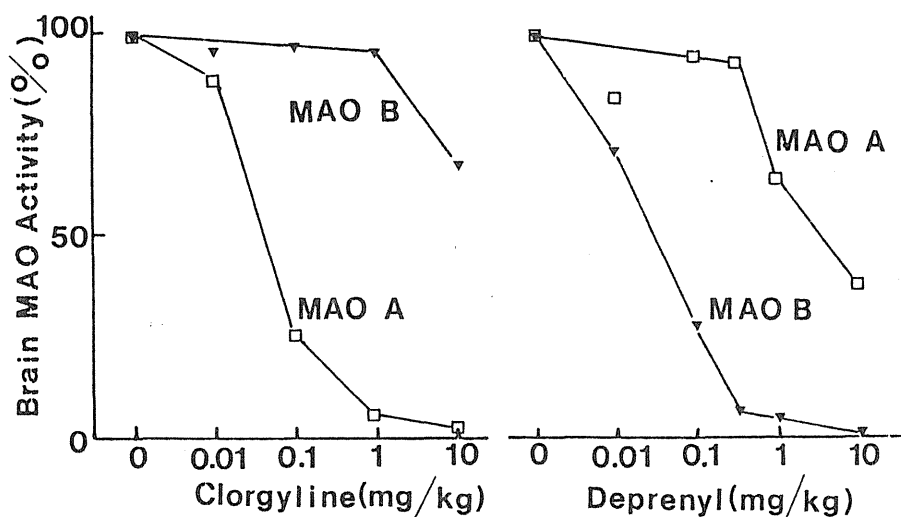


Fig. 5 Remaining MAO-A and MAO-b activities in mouse brain after administration of either clorgyline or l-deprenyl. MAO-A and MAO-B activities were determined with 0.1 mM of 5-HT and 0.01 mM of PEA as substrates, respectively, after i.v. administration of clorgyline or l-deprenyl, and both remaining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

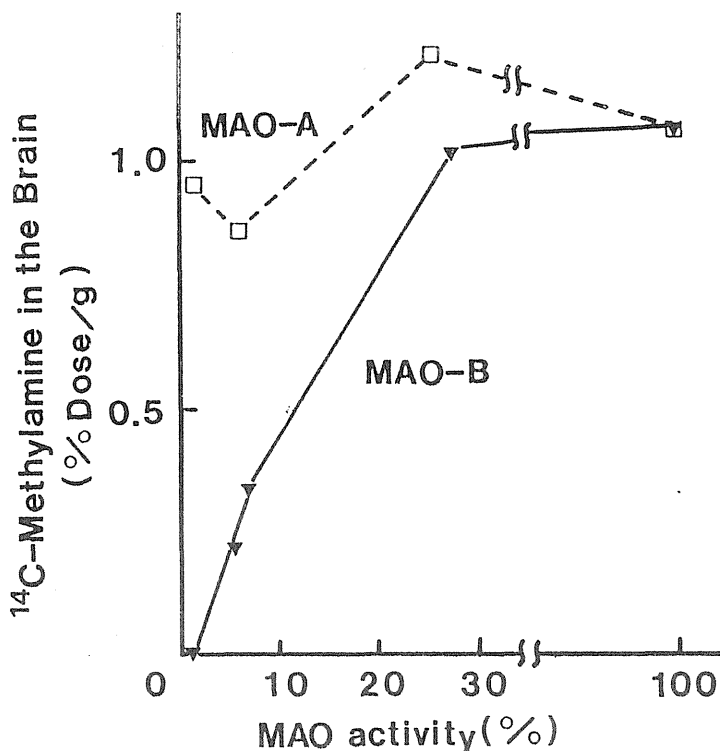


Fig. 6 Relationship between the amount of C-14-methylamine production from C-14-N-methylphenylethanolamine and MAO-A and MAO-B activities remaining after administration of clorgyline or l-deprenyl. Procedures for measurement of MAO-A and MAO-B activities were as for Fig. 5.

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 (K_m 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 (k_{el}). 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
- JOINSTON, 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'CARROL, 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.

Radioactive *N,N*-Dimethylphenylethylamine: A Selective Radiotracer for *In Vivo* Measurement of Monoamine Oxidase-B Activity in the Brain

Osamu Inoue, Toshiyoshi Tominaga, Toshio Yamasaki, and *Hiroyasu Kinemuchi

Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, Chiba-shi; and *Department of Pharmacology, School of Medicine, Showa University, Tokyo, Japan

Abstract: *N*-[methyl- ^{14}C]*N,N*-dimethylphenylethylamine (DMPEA) was synthesized and its availability as a selective radiotracer for *in vivo* measurement of mouse brain monoamine oxidase (MAO) activity was examined. Relatively high incorporation of labelled DMPEA into brain (about 10% of the injected dose/gram of brain) was observed just after its injection; however, radioactive dimethylamine, a metabolite produced from labelled DMPEA in the brain 1 h after DMPEA injection, was reduced in a dose-dependent manner by pretreatment with various doses of a specific MAO-B inhibitor, 1-deprenyl, but was not reduced appreciably by pretreatment with a specific MAO-A inhibitor, clorgyline. Pretreatment with 1-deprenyl did not affect significantly the rate of incorporation of the radiotracer DMPEA into the brain, suggesting that reduction of the radioactivity in brain by this compound might be due to a decrease in the rate of production of the radioactive metabolite dimethylamine

by brain MAO-B. The amount of the radioactive metabolite trapped in the brain was found to be proportional to the brain MAO-B activity remaining after pretreatment with 1-deprenyl. *In vitro* deamination of DMPEA by mouse brain MAO showed a higher sensitivity to inhibition by 1-deprenyl than that by clorgyline. These results indicate that DMPEA is a selective substrate for mouse brain MAO-B both *in vivo* and *in vitro* and that the positron emitter [^{11}C]DMPEA might be used instead of [^{14}C]DMPEA as a radiotracer for *in vivo* measurement of MAO-B activity in human brain. **Key Words:** Mouse brain—MAO-B activity—Positron tracer—*N,N*-Dimethylphenylethylamine—Dimethylamine—Selectivity for MAO-B. Inoue O. et al. Radioactive *N,N*-dimethylphenylethylamine: A selective radioactive tracer for *in vivo* measurement of monoamine oxidase-B activity in the brain. *J. Neurochem.* 44, 210–216 (1985).

The radioisotopic tracer technique, which uses a combination of a positron emitter and positron emission tomography, is a useful method for external measurement of the rates of transport, metabolism, and excretion of various substances in humans and animals. For example Reivich et al. (1979), using [^{18}F]2-deoxyglucose as a positron emitter, studied the regional utilization of glucose in human brain. Moreover this technique was also used in *in vivo* studies on a radioassay of benzodiazepine receptors in the brains of animals (Comar et al., 1979). The *in vivo* distributions of dopamine receptors in mouse (Fowler et al., 1982) and human (Wagner et al., 1983) brains have also been studied using a radioligand.

With regard to amine metabolism, Gallagher et al. (1977), using [^{11}C]octylamine as a positron

emitter, studied the production of [^{11}C]O₂ in a variety of tissues of both control and pargyline-pretreated mice. Although octylamine is a substrate for its deaminating enzyme, monoamine oxidase [MAO, monoamine:O-oxidoreductase (deaminating) (flavine-containing); EC 1.4.3.4], this method does not seem suitable for *in vivo* measurement of brain MAO activity because most of the tracer administered is deaminated by MAO in peripheral tissues. Moreover the rate of production of [^{11}C]O₂ appears to depend greatly on enzymic reactions at stages after deamination by MAO, such as those catalyzed by aldehyde dehydrogenase and β -oxidation (Gallagher et al., 1977).

In previous studies on the development of radiotracers for *in vivo* assay of mouse brain MAO (Inoue, 1983; Inoue et al., 1983), we studied the *in*

Received April 16, 1984; accepted June 14, 1984.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Osamu Inoue, Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1 Angawa, Chiba-Shi 260, Japan.

Abbreviations used: DMPEA, *N,N*-Dimethylphenylethylamine; 5-HT, 5-Hydroxytryptamine, serotonin; MAO, Monoamine oxidase; MPEA, *N*-Methylphenylethylamine; MPEOA, *N*-Methylphenylethanolamine; PEA, Phenylethylamine.

vivo selectivities of two forms of MAO (MAO-A and MAO-B) (Johnston, 1968; Knoll and Magyar, 1971; Houslay et al., 1976), for two *N*-[methyl- ^{14}C]-labelled phenylethylamine derivatives—[^{14}C]*N*-methylphenylethylamine (MPEA) and [^{14}C]*N*-methylphenylethanolamine (MPEOA). The results suggested that both tracers rapidly entered mouse brain after their intravenous injection and were then rapidly deaminated by brain MAO, both to [^{14}C] methylamine and presumably the corresponding aldehyde intermediates. The intermediates might be further converted to acids or alcohols depending on their chemical structures (Tipton et al., 1977; Tabakoff, 1977). The labelled methylamine should be protonated at physiological pH ranges because of its high pK_a value and then be trapped in the brain close to MAO because of the impermeability of charged compounds to biological membranes, including the blood-brain barrier, unless a specific transport carrier system is present. In contrast the unmetabolized tracers MPEA and MPEOA, which can pass through the blood-brain barrier because of their lipophilicity, are rapidly excreted from the brain. If the rate of production of radioactive metabolite is proportional to either brain MAO-A or MAO-B activity and its radioactivity is sufficiently high to be measured by positron emission tomography, it should be possible to assay either MAO-A or MAO-B activity *in vivo* by measuring the radioactivity in the brain after complete elimination of the tracer-substrate from the brain. In earlier studies we also found by analysis of the relation between the rate of production of labelled methylamine trapped in the brain and the amount of the two MAO activities in the brain that [^{14}C]MPEA is a substrate for both forms of MAO *in vivo*, but that [^{14}C]MPEOA is a substrate for only MAO-B. However, the uptake of labelled MPEOA by the brain is relatively low; therefore this tracer is not suitable for external measurement of MAO-B in the brain by this metabolic trapping method with a positron emitter such as [^{11}C]MPEOA and positron emission tomography (Inoue et al., 1984). Another disadvantage of MPEOA for this purpose is its relatively low sensitivity to change in MAO-B activity in the brain (Inoue et al., 1984).

To establish an external method for measurement of MAO-B activity in living human brain with a positron emitter, in the present study we tested the availability of *N*-[methyl- ^{14}C]*N,N*-dimethylphenylethylamine (DMPEA) as a tracer. We used a metabolic trapping method and examined the *in vivo* selectivity of this radiotracer as a substrate for MAO-B in mouse brain.

MATERIALS AND METHODS

Chemicals

Clogyline hydrochloride and 1-deprenyl hydrochloride were kindly provided by May and Baker Ltd., Dag-

enham, U.K. and Dr. J. Knoll, Department of Pharmacology, Semmelweis University of Medicine, Budapest, Hungary, respectively. MPEA was obtained from Aldrich Chemical Corp., Milwaukee, WI. DMPEA was synthesized with phenylethylchloride and dimethylamine in our laboratory. [^{14}C]Methyl iodide (56 mCi/mmol) was obtained from Amersham International Ltd., U.K., and [^{14}C]5-hydroxytryptamine binoxalate (5-HT, 44 mCi/mmol) and [^{14}C]phenylethylamine hydrochloride (PEA, 48.25 mCi/mmol) were obtained from New England Nuclear Boston MA. Other chemicals used were of the highest grade available commercially.

Preparation of *N*-[methyl- ^{14}C]DMPEA

A mixture of 25 mg of unlabelled *N*-methylphenylethylamine, 100 μCi of [^{14}C]methyl iodide, and 10 μl of 10 *M* NaOH in 2 ml of acetone was incubated for 20 min at 50°C. Remaining [^{14}C]methyl iodide was removed by evaporation, and the [^{14}C]DMPEA formed was purified by TLC on silica gel with an acetone/triethylamine mixture (1:1, vol/vol) as solvent. The radiochemical purity of the preparation was shown to be 98% by TLC and the yield was more than 80% from [^{14}C]methyl iodide.

Distribution of [^{14}C]DMPEA

In this study 11-week-old male C3H mice were used. About 1 μCi of [^{14}C]DMPEA solution (0.02 μmol in 0.2 ml) was injected into a tail vein of untreated control mice and mice were pretreated with clogyline (10 mg/kg) plus 1-deprenyl (10 mg/kg) 1 h before injection of [^{14}C]DMPEA. Mice in the two groups were killed by decapitation 1, 15, 30, 60, and 120 min after injection of the radiotracer, and their brains and blood were removed separately and weighed. Each sample was then incinerated in a Packard 306 sample oxidizer, and the percentage of the total radioactivity of [^{14}C]DMPEA administered per gram of brain or blood (% dose/g) in each sample was determined by comparison of the radioactivity with that of the standard measured in a Beckman 6800 scintillation counter.

Analysis of radioactive materials in the brain

About 5 μCi of [^{14}C]DMPEA solution (0.1 μmol in 0.3 ml) was administered intravenously to untreated male C3H mice (11 weeks old) and 1, 60, and 120 min later mice were killed and their brains were rapidly removed and weighed. Then the brain tissue was homogenized in 1 ml of saline solution, and radioactive materials in the homogenate were extracted with 1 ml of 0.1 *M* HCl. The homogenate was centrifuged at about $3,000 \times g$ for 20 min, and the supernatant obtained was made alkaline with 10 *M* NaOH. Radioactive materials were separated by TLC on 5-mm-wide silica gels developed with methanol/ NH_4OH (8:2, vol/vol). The materials were then extracted with Aquasol. The extraction efficiency determined by comparison of the radioactivity in the extract before making it basic with 10 *M* NaOH and the standard sample (the conversion method) was found to be more than 95%.

Effect of inhibition of MAO on the rate of production of radioactive materials trapped in the brain

Male C3H mice (11 weeks old) were injected intravenously with the specific MAO-A and MAO-B inhibitors, clogyline and 1-deprenyl, respectively, at doses of 0.01–10 mg/kg. One hour after pretreatment with an inhibitor,

about 1 μCi of [^{14}C]DMPEA solution (0.02 μmol in 0.2 ml) was injected intravenously and 1 h later, the mice were killed and their brains were removed rapidly and weighed. Brain homogenates were prepared as for the distribution study, and the percentage of the dose of radioactivity (DMPEA) administered per gram of brain (% dose/g) in the brains of mice in each group was determined.

In vitro assay of brain MAO activity

MAO activity in mouse brain was determined *in vitro* by radiometric method, as described previously (Fowler et al., 1979; Fowler and Orelund, 1980) by incubation with a final concentration of 0.01 mM [^{14}C]PEA (as a substrate for MAO-B) or 0.1 mM [^{14}C]5-HT (as a substrate for MAO-A) at 37°C and pH 7.4. The incubation period was 10 min with 5-HT, but was only 5 min with PEA to ensure that MAO-B activity would not be inhibited by the latter substrate (Kinemuchi et al., 1982a,b). The enzyme reaction was found to be proportional to the incubation time and the amount of enzyme preparation used. For determination of *in vivo* inhibition of MAO activity, C3H mice were pretreated with various doses of either clorgyline or l-deprenyl before decapitation, and the brains were removed rapidly, weighed, and homogenized in saline solution. Remaining MAO activity was then assayed with either 5-HT (0.1 mM) or PEA (0.01 mM) as substrate, as described above.

Substrate selectivity of DMPEA *in vitro*

Determination of *in vitro* substrate selectivity of DMPEA for mouse brain MAO-A and MAO-B was performed by the radiometric method described above with a modification. The radioactive substrate [ethyl-1- ^{14}C]DMPEA was synthesized with 100 μCi of [ethyl-1- ^{14}C]PEA, 50 μl of formaldehyde, and 100 μl of formic acid in ethanol solution (Roland et al., 1945). The reaction mixture was refluxed for 2 h, and [ethyl-1- ^{14}C]DMPEA was purified by TLC (silica gel, hexane-triethylamine 2:1). The radiochemical purity determined by TLC was more than 97%, and specific activity was 48.25 mCi/mmol.

In the *in vitro* assay 3.7 μM (final concentration) was used as a substrate (0.06 $\mu\text{Ci}/\text{tube}$). Brain homogenate (100 μl) (20 mg of wet weight) was preincubated with various concentrations of clorgyline or l-deprenyl at 37°C for 20 min, and then 50 μl of radioactive DMPEA was added. The enzyme reaction was performed at 37°C for 30 min. However, the extraction procedure for the deaminated DMPEA metabolites into the organic layer (ethyl-acetate-toluene) (Fowler et al., 1979) was unsuccessful, since both the unmetabolized, radioactive DMPEA and its deaminated, radioactive metabolites were extracted simultaneously into the organic layer. Thus we changed the extraction procedure as follows; 1 ml of 1 M NaOH solution was added in the reaction mixture to stop the enzyme reaction, then 2 ml of chloroform was added. The labelled metabolites deaminated by MAO were extracted into the aqueous phase, whereas more than 99.5% of unmetabolized DMPEA remained in the chloroform phase. After centrifugation (about 2000 \times g for 10 min), 0.5 ml of aqueous solution was sampled. To avoid a chemical luminescence, 50 μl of concentrated HCl was added, and radioactivity in each sample was counted in a Beckman 6800 scintillation counter. By this extraction procedure, the extraction efficiency was determined to be 75%.

RESULTS

Distribution of [^{14}C]DMPEA in mouse brain and blood

As shown in Fig. 1, intravenously administered [^{14}C]DMPEA entered untreated control mouse brain within 1 min after its injection, and the radioactivity remained in the brain for a long time (Fig. 1). In contrast, after intravenous injection of labelled DMPEA the radioactivity in the blood decreased rapidly and after 30 min, it was about 20% of that after 1 min. Moreover, as shown in Fig. 1, the radioactivity in the brain was much higher than that in the blood, after both a very short time (1 min) and a longer time (e.g., 120 min). When mice were treated intravenously with a combination of clorgyline (10 mg/kg) and l-deprenyl (10 mg/kg) to inhibit MAO activity completely 1 h before injection of [^{14}C]DMPEA, the extent of radioactivity incorporated into the brain after 1 min was almost identical to that of untreated control mice, but after pretreatment with these MAO inhibitors, the radioactivity disappeared from the brain more rapidly and after 60 min it had almost completely disappeared. These results suggest that after pretreatment with these two MAO inhibitors negligible amounts of radioactive products are formed in the brain. However the results indicate that pretreatment with MAO inhibitors did not interfere with uptake of labelled DMPEA by mouse brain.

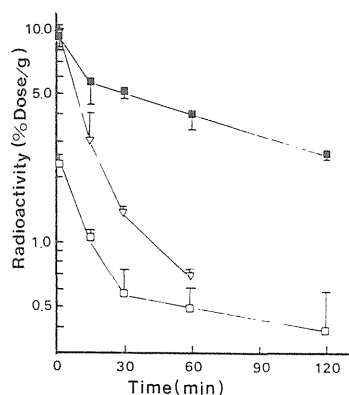


FIG. 1. Time courses of change in radioactivity in the blood and brain after injection of [^{14}C]DMPEA in control mice and mice pretreated with clorgyline plus l-deprenyl. [^{14}C]DMPEA (about 1 μCi , 0.02 μmol in 0.2 ml) was injected intravenously into control mice or mice pretreated with clorgyline (10 mg/kg) and l-deprenyl (10 mg/kg) 1 h previously. Mice were killed at the indicated times after injection of DMPEA and their brains and blood were weighed and assayed for radioactivity, as described in the text. Values are means \pm SD ($n = 3$) and are expressed as percentages of the radioactivity of [^{14}C]DMPEA administered per gram of brain or blood. The radioactivities in the blood of control mice (\square — \square), the brain of control mice (∇ — ∇), and the brain of pretreated mice (\blacksquare — \blacksquare) are shown.

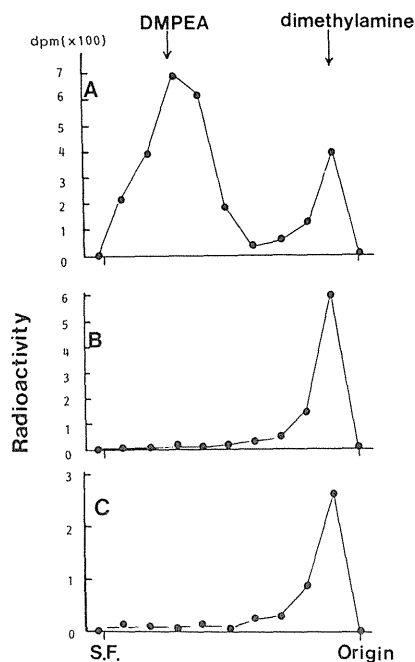


FIG. 2. TLC analysis of radioactive materials in control mouse brain after injection of [^{14}C]DMPEA. Chromatograms are for preparations obtained 1 min (A), 60 min (B), and 120 min (C) after injection of [^{14}C]DMPEA. Development was carried out from right to left, by the procedures described in the text. S. F., solvent front.

Analysis of radioactive materials in the brain

The radioactive materials present in the whole brains of control mice at various times after injection of [^{14}C]DMPEA were extracted and analyzed by TLC (Fig. 2). The extract from brain 1 min after tracer injection showed a major peak of unmetabolized [^{14}C]DMPEA with a minor peak of its metabolite [^{14}C]dimethylamine. The radioactivity in extracts 60 and 120 min after the injection was, however, mainly that of dimethylamine with a negligible amount of DMPEA.

Effect of inhibition of MAO on production of radioactivity in whole mouse brain

As shown in Fig. 3 the radioactivity remaining in whole mouse brain 1 h after injection of [^{14}C]DMPEA was decreased significantly and in a dose-dependent manner by pretreatment with various doses (0.01–10 mg/kg) of a specific MAO-B inhibitor, 1-deprenyl, whereas it was not decreased significantly by pretreatment with a specific MAO-A inhibitor, clorgyline, at the doses tested (0.01–10 mg/kg). Probably the decrease in radioactivity in the brain after pretreatment with 1-deprenyl was not due to decreased incorporation of [^{14}C]DMPEA

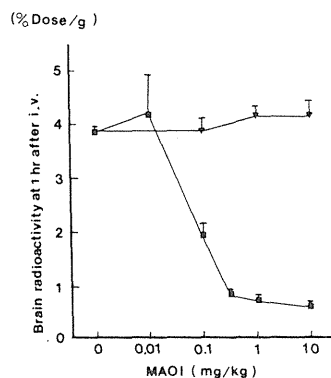


FIG. 3. Effects of pretreatments with various doses of clorgyline or 1-deprenyl (MAOI) on the radioactivity in whole brain 60 min after injection of [^{14}C]DMPEA. (▼—▼), Pretreatment with various doses of clorgyline (mg/kg); (■—■), pretreatment with various doses of 1-deprenyl (mg/kg). Inhibitors were injected 60 min before [^{14}C]DMPEA injection. Values are means \pm SD ($n = 3$) and expressed as percentages of radioactivity of [^{14}C]DMPEA administered per gram of brain.

into the brain, but to a decrease in the rate of production of the radioactive metabolite [^{14}C]dimethylamine by MAO-B in mouse brain.

Relation between production of [^{14}C]dimethylamine in mouse brain and remaining MAO-A and MAO-B activities

To confirm the above conclusion we measured the MAO-A and MAO-B activities remaining in homogenates of whole brain after pretreatment with various doses of either clorgyline or 1-deprenyl *in vitro*. The results, summarized in Table 1, show that MAO-A activity determined with 5-HT as substrate was highly sensitive to pretreatment with clorgyline as expected: clorgyline at a dose of 1 mg/kg almost completely inhibited the activity (about 95%). MAO-B activity (with PEA as substrate) was only slightly inhibited (about 5%) by 1 mg/kg of clorgyline and was inhibited only 30% by a dose of 10 mg/kg of clorgyline. Conversely on pretreatment with 1-deprenyl, MAO-B was strongly inhibited while MAO-A was only weakly inhibited.

The relation between production of [^{14}C]dimethylamine and remaining MAO-B activity in the brain after pretreatment with either clorgyline or 1-deprenyl was studied. The amount of labelled dimethylamine in the brain of mice pretreated with clorgyline and 1-deprenyl 1 h before injection of labelled DMPEA was corrected for remaining radioactivity (about 0.7% dose/g; see Fig. 1). Plots of the amounts of radioactive dimethylamine in the brain (Fig. 3) against the amounts of the two forms of MAO activity remaining after pretreatment with clorgyline or 1-deprenyl (Table 1) are shown in Fig.

TABLE 1. Remaining MAO activity in mouse brain after pretreatment with various doses of clorgyline or 1-deprenyl

MAO inhibitor (mg/kg)	Percent of initial enzyme remaining	
	MAO-A	MAO-B
Clorgyline		
0.01	88.5 ± 8.9	96.3 ± 11.0
0.1	25.2 ± 3.2	98.0 ± 4.3
1.0	5.9 ± 1.5	95.9 ± 11.6
10	2.2 ± 1.8	67.9 ± 2.0
1-Deprenyl		
0.01	83.6 ± 11.9	70.3 ± 6.7
0.10	93.6 ± 10.8	27.1 ± 4.9
0.33	93.1 ± 8.7	6.9 ± 1.0
1.0	62.7 ± 8.5	5.4 ± 2.2
10	36.7 ± 9.2	1.4 ± 0.1

Various doses of either clorgyline or 1-deprenyl were injected intravenously into mice 1 h before decapitation. Remaining activities are expressed as percentages of the control activity, estimated as described in the text, with 0.1 mM 5-HT (for MAO-A) or 0.01 mM PEA (for MAO-B) as substrate. Values represent means ± SD for determinations in three homogenates.

Specific MAO activities toward 5-HT (0.1 mM) and PEA (0.01 mM) were 0.026 and 0.45 nmol product formed/mg of protein/min, respectively.

4. As seen in this figure, the decrease in the rate of production of [14 C]dimethylamine was linearly proportional to the percentage of remaining MAO-B activity between zero and about 70% of the control MAO-B activity. Thus the radioactive metabolite seems to be produced by only MAO-B in mouse brain.

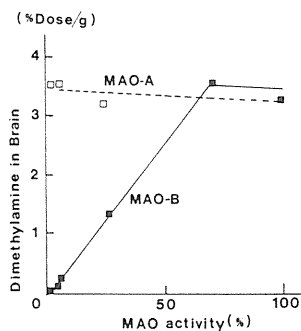


FIG. 4. Relation between [14 C]dimethylamine production from [14 C]DMPEA and MAO-A and MAO-B activities remaining after injection of clorgyline or 1-deprenyl. (□—□), MAO-A activity (with 5-HT as substrate); (■—■), MAO-B activity (with PEA as substrate). Values are taken from Fig. 3 and Table 1. Abscissa: Percentage of MAO-A or MAO-B activity remaining in the brain after pretreatment with various doses of respective inhibitors. Ordinate: Amount of radioactivity of [14 C]dimethylamine in the brain, expressed as % dose/g.

Substrate selectivity of DMPEA *in vitro*

To determine the substrate selectivity of DMPEA *in vitro*, mouse brain homogenates were preincubated with various concentrations of clorgyline or 1-deprenyl at 37°C for 20 min before assay of remaining MAO activity with DMPEA as substrate. As shown in Fig. 5, the deamination of DMPEA at the concentration used (3.7 μ M) was more highly sensitive to inhibition by 1-deprenyl than that by clorgyline, indicating that DMPEA also is a selective substrate *in vitro* for mouse brain MAO-B. The deamination rate of DMPEA by mouse brain MAO was about 70 times smaller than that of PEA, under the conditions used.

DISCUSSION

As shown in this study labelled DMPEA injected intravenously was taken up by mouse brain rapidly and to a relatively large extent (about 10% of the dose injected/per gram of brain, within 1 min). This extent of uptake was more than those of two other 14 C-labelled PEA derivatives used previously, MPEA (about 6%) and MPEOA (about 2%), respectively, as tracer-substrates for *in vivo* measurement of mouse brain MAO activity (Inoue et al., 1983, 1984). This larger extent of uptake of DMPEA might be due in part to a difference in the lipophilicity of DMPEA from those of other two PEA derivatives (Cornford and Oldendorf, 1980). In the

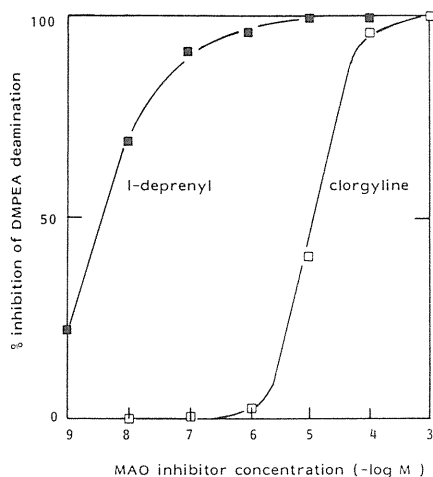


FIG. 5. Substrate-selectivity of DMPEA for mouse brain MAO *in vitro*. Deamination of [ethyl-1- 14 C]DMPEA by mouse brain homogenate was radiometrically determined with the preparations pretreated with various concentrations of either clorgyline (□—□) or 1-deprenyl (■—■) at 37°C for 20 min, as described in the text. Values are means for duplicate determination, and are expressed as percentage inhibition of activity obtained without any inhibitor. Specific DMPEA deamination activity is 0.0065 nmol/mg protein/min.

present study the [^{14}C]DMPEA taken up by the brain appeared to be selectively and extensively deaminated by brain MAO with production of radioactive [^{14}C]dimethylamine, whereas methylamine was formed from [^{14}C]MPEA and [^{14}C]MPEOA. These results are consistent with the reports of Suzuki et al. (1980) and Mosnaim et al. (1983)¹ of *in vitro* deamination of these three PEA derivatives by rat brain and liver MAO. These observations, together with the finding of rapid clearance of labelled DMPEA from the blood, suggest that uptake of DMPEA into mouse brain is due mainly to simple diffusion and a first-pass process rather than to a carrier-mediated transport system (Pardridge and Oldendorf, 1977). Previous results on incorporation of labelled MPEA into mouse brain also suggested that uptake was due to diffusion and a first-pass mechanism (unpublished data).

This charged radioactive metabolite formed from DMPEA by brain MAO was then trapped in the brain for a long time period, since even 60 min after tracer injection radioactive dimethylamine was present predominantly in the brain, as shown by TLC (Fig. 2). In contrast, at this time unmetabolized labelled DMPEA had been almost completely eliminated from the brain. This rapid elimination of DMPEA was confirmed by the values at 60 min shown in Fig. 1 for preparations pretreated with a combination of clorgyline and 1-deprenyl to inhibit both forms of MAO activity completely.

The metabolite dimethylamine did not appear to be metabolized further in the brain to any significant extent, since any other metabolite could not be appreciably detected by TLC even 120 min after injection of [^{14}C]DMPEA into mice. In contrast, the metabolite methylamine is partially metabolized further in brain (Inoue 1983). Thus [^{14}C]DMPEA seems to be better than [^{14}C]MPEA or [^{14}C]MPEOA used previously as a trapping agent for measuring MAO activity. After 60 and 120 min, negligible amounts of unmetabolized, labelled DMPEA were detected in the brain by TLC, suggesting that the small amount of radioactivity remaining (about 0.7% of the dose per gram of brain) after 60 min in whole-brain preparations pretreated with clorgyline plus 1-deprenyl (Fig. 1) or 1-deprenyl alone (Fig. 3) was that of remaining DMPEA. Alternatively it might be that of another labelled metabolite(s) that was undetectable by TLC and was formed in the brain by some enzyme(s) other than MAO. Another possibility was that it was that of dimethylamine produced by residual MAO in peripheral or brain tissues, even after combined pretreatment with both MAO inhibitors or 1-deprenyl alone; if the dimethylamine was produced in peripheral tissue, it

must then have been incorporated into certain regions of the brain. A further possibility is that it was due to metabolite(s) produced peripherally by another enzyme(s) or unmetabolized peripheral [^{14}C]DMPEA.

If the rate of production of radioactive dimethylamine trapped in the brain is proportional to either brain MAO-A or MAO-B activity, it is possible to assay either form of MAO activity *in vivo* by measuring the radioactivity in the brain after elimination of the radiotracer substrate from the brain. The amount of labelled dimethylamine produced and then trapped in the brain appeared to be directly proportional to the activity of brain MAO-B, but not MAO-A with the doses of labelled DMPEA used in this study. This was shown by the correlation observed on reploting the amount of radioactive dimethylamine against the percentage of remaining MAO-B activity after pretreatment with 1-deprenyl. This selectivity was confirmed by *in vitro* experiments as shown in Fig. 5.

These results indicate that, by use of the positron emitter ([^{11}C]DMPEA) instead of [^{14}C]DMPEA, MAO-B activity in living human whole brain could be measured by external detection. However we observed direct linearity only when MAO-B activity was reduced to a range of 0–70% of the control activity (Fig. 4). This deviation suggests that under the present experimental conditions a slight change in brain MAO-B activity could not be measured accurately with [^{14}C]DMPEA as a tracer. Measurements of slight changes in activity would be important in elucidating the significance of MAO in various regions of human brain under different physiological conditions. The easiest method for accurate detection of such slight changes would be to use [^{11}C]DMPEA diluted with unlabelled, carrier DMPEA to upgrade the available tracer substrate concentration in the brain, provided this is within a concentration range in which this substrate is metabolized selectively by brain MAO-B (Tipton et al., 1982; Kinemuchi et al., 1983). However it is occasionally dangerous to inject a high dose of a pharmacologically active PEA derivative, since PEA (Sabelli et al., 1978) and some of its derivatives (Hwang and Van Woert, 1980) have pharmacological effects, presumably by changing the levels of catecholamine and 5-HT. Treatment with a high dose of a pharmacologically active compound may result in changes in blood pressure and blood flow that would affect the rate of incorporation of the tracer into the brain by changing its distribution and metabolism in peripheral tissues. One way to overcome these drawbacks would be to develop a selective tracer for either form of MAO with lower pharmacologically active effects that has a high rate of elimination (K_{el}) from the brain or to develop a tracer of high selectivity with a low molecular turnover number (K_{cat}) for that form of enzyme to re-

¹ Presented at a satellite Symposium "Trace Amines and Neuroscience" July, 1983, Edmonton, Canada.

duce the amount of metabolite formed during the enzyme reaction. Another possibility is to use DMPEA with deuterium in its side chain to reduce enzyme activity (Yu et al., 1981).

Theoretically, in this metabolic-trapping method the substrate selectivities for MAO-A and MAO-B and the measurable ranges of either form of MAO activity are greatly dependent on kinetic parameters such as K_m values, molecular turnover numbers, and the K_{el} value of the tracer used. Thus much detailed information about each substrate, such as its kinetic parameters and physicochemical properties, is essential for development of selective radiotracers that can be used for external measurement of MAO-A and MAO-B activities in the brain.

REFERENCES

- Comar D., Maziere M., Godot J. M., Berger G., Soussaline F., Menini Ch., Arfel G., and Naquet R. (1979) Visualization of [^{11}C]-flunitrazepam displacement in the brain of the live baboon. *Nature* 280, 329–331.
- Cornford E. M. and Oldendorf W. H. (1980) Blood-brain barrier permeability to amines and amine precursors, in *Modern Pharmacology-Toxicology Vol. 12, Noncatecholic Phenylethylamine Part 2* (Mosnaim A. D. and Wolf M. E., eds), pp. 21–52. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Fowler J. S. and Orelund L. (1980) The nature of the substrate-selective interaction between rat liver monoamine oxidase and oxygen. *Biochem. Pharmacol.* 29, 2225–2233.
- Fowler C. J., Ekstedt B., Egashira T., Kinemuchi H., and Orelund L. (1979) The interaction between human platelet monoamine oxidase, its monoamine substrates and oxygen. *Biochem. Pharmacol.* 28, 3063–3068.
- Fowler J. S., Arnett C. D., Wolf A. P., MacGregor R. R., Norton E. F., and Findley A. M. (1982) [^{11}C]Spiroperidol: synthesis, specific activity determination, and biodistribution in mice. *J. Nucl. Med.* 23, 437–445.
- Gallagher B. M., Fowler J. S., MacGregor R. R., and Wolf A. P. (1977) Evaluation of radiorespirometry for the determination of monoamine oxidase activity in vivo utilizing [^{11}C]octylamine as a substrate. *Biochem. Pharmacol.* 26, 1917–1922.
- Houslay M. D., Tipton K. F., and Youdim M. B. H. (1976) Multiple forms of monoamine oxidase: Fact and artefact. *Life Sci.* 19, 467–478.
- Hwang E. C. and Van Woert M. H. (1980) Comparative effects of substituted phenylethylamines on brain serotonergic mechanisms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 213, 254–260.
- Inoue O. (1983) A new metabolically-trapped agent by brain monoamine oxidase: *N*-methyl labelled (^{14}C) *N*-methylphenylethylamine (^{14}C -MPEA). *Eur. J. Nucl. Med.* 8, 385–388.
- Inoue O., Tominaga 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., Tominaga T., Yamasaki T., and Kinemuchi H. (1984) A new method for in vivo measurement of brain monoamine oxidase activity. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiat.* 8, 385–395.
- Johnston J. P. (1968) Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue. *Biochem. Pharmacol.* 17, 1285–1297.
- Kinemuchi H., Arai Y., Kamijo K., Orelund L., 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* (Kamijo K., Usdin E., and Nagatsu T., eds), pp. 159–170. Excerpta Medica, Amsterdam.
- Kinemuchi H., Fowler C. J., and Tipton K. F. (1982b) Time-dependent inhibition of monoamine oxidase by β -phenylethylamine. *Biochem. Pharmacol.* 31, 959–964.
- Kinemuchi H., Arai Y., Orelund L., Tipton K. F., and Fowler C. J. (1983) Substrate specificities of the two forms of monoamine oxidase. *l'Encéphale* 9, Supp. 1 6A.
- Knoll J. and Magyar K. (1971) Some puzzling pharmacological effects of monoamine oxidase inhibitors. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 5, 393–408.
- Pardridge W. M. and Oldendorf W. H. (1977) Transport of metabolic substrates through the blood-brain barrier. *J. Neurochem.* 28, 5–12.
- Reivich M., Kuhl D., Wolf A., Greenberg J., Phelps M., Ido T., Casella V., Fowler J., Hoffman E., Alavi A., Som P., and Sokoloff L. (1979) The [^{18}F] fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Cir. Res.* 44, 127–137.
- Roland N. I., Burnett B. W., and Gordon A. A. (1945) β -phenylethylamine (Phenylethylamine, *N,N*-dimethyl-). *Organic Syntheses* 25, 89–91.
- Sabelli H. C., Bovison R. L., Diamond B. I., Havdala H. S., and Narasimhachari N. (1978) Phenylethylamine and brain function. *Biochem. Pharmacol.* 27, 1707–1711.
- 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.
- Tabakoff B. (1977) Brain aldehyde dehydrogenases and reductase, in *Modern Pharmacology-Toxicology Vol. 10, Structure and Function of Monoamine Enzymes* (Usdin E., Weiner N., and Youdim M. B. H., eds), pp. 629–649. Marcel Dekker, Inc., New York.
- Tipton K. F., Houslay M. D., and Turner A. J. (1977) Metabolism of aldehydes in brain, in *Essays in Neurochemistry and Neuropharmacology, Vol. 1* (Youdim M. B. H., Lovenberg W., Sharman D. F., and Lagnado J. R., eds), pp. 103–138. John Wiley & Sons, New York.
- Tipton K. F., Fowler C. J., and Houslay M. D. (1982) Specificities of two forms of monoamine oxidase, in *Monoamine Oxidase, Basic and Clinical Frontiers* (Kamijo K., Usdin E., and Nagatsu T., eds), pp. 87–99. Excerpta Medica, Amsterdam.
- Wagner H. N., Burns H. D., Dannals R. F., Wong D. F., Langstrom B., Duelfer T., Frost J. J., Ravert H. T., Links J. M., Rosenbloom L. S., Lukas S. E., Kramer A. V., and Kuhar M. J. (1983) Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* 221, 1264–1266.
- Yu P. H., Barclay S., Davis B., and Boulton A. A. (1981) Deuterium isotope effects on the enzymatic oxidative deamination of trace amines. *Biochem. Pharmacol.* 30, 3088–3094.

《原 著》

脳内 MAO-B 活性評価のためのポジトロントレーサーの開発

—その理論的解析と ^{11}C -ジメチルフェネチルアミンの評価—井上 修* 富永 俊義* 福田 信男* 鈴木 和年**
山崎統四郎*

要旨 メタボリックトラッキングトレーサーを応用した、脳内酵素活性の In Vivo における評価法の開発に関して、簡単なモデル系を用いて考察を加えた。この方法においては目的とする酵素に対する特異性、および、測定範囲、感度ともに、RI トレーサーとして用いる基質の酵素化学的性質 (V_{\max}/K_m 値) により大きく変化することが示された。また測定範囲は、基質トレーサーの脳内の排泄速度 (K_{el}) にも依存することが分かり、この排泄速度を決める因子として末梢での代謝反応速度が重要であることが分かった。外部計測値より評価でき得る脳内の酵素活性の変動範囲を $0 \sim \alpha$ とすると、 α の値は V_{\max}/K_m 値が小さい程大きくなることが判明し、基質トレーサーを化学修飾することにより、測定範囲を比較的任意にデザインすることが可能であることが示された。脳内 MAO 活性評価のためのトレーサーとして、N, N ジメチルフェネチルアミンを選択し ^{11}C で標識した。 ^{11}C -DMPEA はマウスに静注後、1 分で非常に高い脳への移行を認め、以後比較的長時間脳内に停まった。投与 1 時間後の脳放射能は、1-deprenyl による MAO-B の阻害に対し、特異的に著明な減少を示したが、clorgyline による MAO-A の阻害に対しては顕著な変化を認めなかった。この放射能の減少は脳内でのトレーサーの ^{11}C -ジメチルアミンへの変換率の減少によることが推定される。阻害実験における投与 1 時間後における全脳の放射能と残存する MAO-B 活性とは良好な対応を示し、 ^{11}C -DMPEA が脳内の MAO-B 活性の変化を特異的にとらえ得るトレーサーであることが判明した。

はじめに

ポジトロン標識薬剤を用いてヒト脳における各種の機能を非侵襲的に測定する方法は、核医学において最も注目を集めている分野の一つであり、種々のレセプターの描出およびその機能解析を目的とした研究が盛んになされている現状である^{1,2)}。レセプター機能以外においても、物質の脳への取り込み過程、代謝、排泄等の各過程を外部計測により算出することは、いろいろな病態の把握の上できわめて重要であると考え。特に各伝

達物質やモデュレーター等の生合成および代謝過程の律速段階である酵素活性の測定が可能になればその臨床的意義はきわめて大きいであろう。従来呼気中の $^{11}\text{CO}_2$ を測定することにより、全身における代謝率を求める試みがいくつかなされてきたが³⁾、この方法では特定の臓器や臓器内の局在部位における代謝率の変化は検出できない。脳の機能はきわめて複雑であり、今後の研究においては各部位における代謝の変動を求めることが必要であり、この意味でポジトロントモグラフィーの持つ意義は大きい。著者らはメタボリックトラッキングの原理を応用することによって脳内酵素活性をインビボで評価でき得るのではないかと考えた⁴⁾。今回このようなメタボリックトラッキングトレーサーを開発する上で問題となる点について簡単なモデル系を用いて理論的考察を行い、その結果に基づいて脳内 MAO-B 活性を特異的に評価

* 放射線医学総合研究所臨床研究部

** 同 サイクロトロン管理課

受付：58年12月20日

最終稿受付：59年2月17日

別刷請求先：千葉市六川 4-9-1 (☎ 261)

科学技術庁放射線医学総合研究所
臨床研究部 井上 修

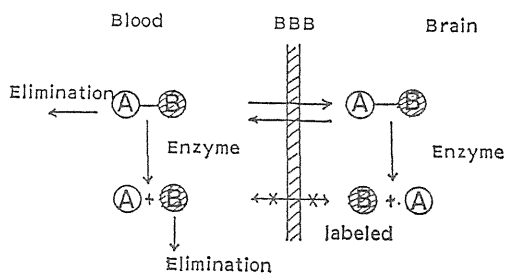


Fig. 1-A Metabolic-trapping radiotracer.

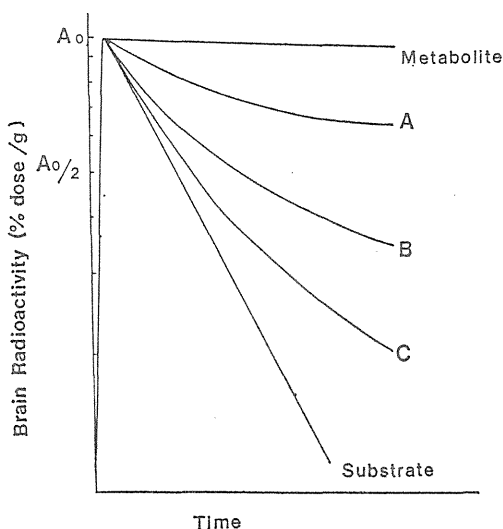


Fig. 1-B Radioactivity [curve in the brain under various degree of enzyme activity.

しうるトレーサーをデザインし、 ^{11}C 標識 N, N ジメチルフェネチルアミンについて検討した。

II) メタボリックトラッピングトレーサーを用いる脳内酵素活性評価法の開発に関する理論的考察

1. メタボリックトラッピングトレーサー法の原理

この方法の原理を Fig. 1-A, B に示す。すなわち、血液—脳関門を通過し易く、脳内で特定の酵素によって生成される代謝物が脳内にトラップされ、かつ未変化体の基質そのものの脳からの排泄が速いような基質をトレーサーとして用いると、酵素活性の程度に応じて Fig. 1-B に示すように

脳内放射能の経時変化は異なってくる。したがって放射能を測定することにより逆に酵素活性が推定されることになる。このような目的のためには、トレーサーは以下の条件を満たす必要がある。

- 1) 脳への移行性が高いこと
- 2) 脳内での代謝がその酵素に対する特異性を有し、代謝物が長時間脳内に停まること
- 3) 未変化体の脳からの排泄が速いこと

またこの方法においては、どの程度の酵素活性の変動範囲が測定できるかという点も大きい問題である。そこで上記の項目につき解析し、基質として用いるトレーサーの酵素的化学的性質によって、測定範囲および感度がどのように変わるかという点に関しても、理論的解析を行った。

2. メタボリックトラッピングトレーサー法の理論的解析

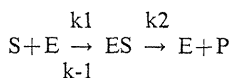
(1) 基質トレーサーの脳内への移行性について
この方法に用いる基質トレーサーとしては血流の初期通過でほとんど脳へ移行することが望ましい。一般にほとんどの水溶性物質は糖やアミノ酸等の carrier transport 系により輸送される物質を除き、脳への移行はきわめて低い。したがって、脂溶性物質でかつ血清蛋白や他の脂肪組織等に対する結合が小さい化合物を選択する必要がある。外部計測に必要な放射能と、被曝線量や標識化合物の収量等から考えて、脳への移行性はマウスにおいて 5% Dose/g 程度以上であれば十分であろう。高脂溶性基質を用いた場合、脳組織への移行は局所血流量に依存する。したがって投与直後のイメージは局所血流量を反映するものと考えられ、このイメージを用い血流量の影響の補正を行うことができる。このように同一のトレーサーで、局所血流量と酵素活性の 2 つが同時に測定できることが、このメタボリックトラッピングトレーサーの大きな利点の 1 つである。

(2) 酵素に対する特異性について

一般に RI トレーサーの体内での化学変化については、目的とする酵素による代謝以外に他のいろいろな酵素反応を受けることが予想される。

例えばわれわれが検討している N-methyl 芳香

族アミンに関しては、MAO による脱アミノ化以外に N-脱メチル化、芳香環水酸化等の代謝反応が知られている。トレーサーとして用いる基質が目的とする酵素により代謝される反応速度を V_a 、それ以外の代謝反応速度を V_b とすると、特異性は V_a/V_b で表われこの値が大きいもの程特異性は高くなる。一般に酵素反応が次のミカエリス・メンテンのモデルに従うものと仮定すると、



S: 基質濃度

E: 酵素濃度

P: 生成物濃度

k_1, k_{-1}, k_2 : 速度定数

酵素反応速度 V は、

$$V = \frac{V_{\max} \cdot [S]}{K_m + [S]} \text{ で表わされる。}$$

K_m : ミカエリス・メンテン定数

V_{\max} : 最大反応速度

$$V_{\max} = K_2 \cdot [E]$$

ポジトロン標識薬剤は通常その比放射能が非常に高く、基質トレーサーの脳内濃度は K_m 値 (通常マイクロ M 程度) に比較してきわめて低いので、

$$V = \frac{V_{\max} [S]}{K_m} = K [S] \text{ で表わされる。}$$

したがって、 V_a/V_b の比はそれぞれ酵素に対する V_{\max}/K_m によって定まることが分かる。すなわち目的とする酵素とそれ以外の代謝を担う酵素との脳における存在比および、基質のそれぞれの酵素に対する K_m, K_2 の値によって定まる。したがって、基質トレーサーを化学修飾することによりそれぞれの酵素に対する K_m, K_2 を変えることで特異性を高めることができる。

事実 MAO の場合について述べると MAO は阻害剤に対する感受性の相異から A 型と B 型に区別されているが、それぞれの型の MAO に対する K_m 値および V_{\max} 値の違いを利用することによってそれぞれに対する特異的な RI トレーサーを開発できることが示唆されている³⁾。いろいろ

な化合物の代謝は肝においてその活性が最も高く、一般に極性化の方向に代謝されることが多いが、トレーサーの標識部位によっては、肝で代謝されたものが脳に移行する場合があり得るので、あらかじめ血中や肝での代謝経路を十分に調べる必要がある。

(3) 簡単なモデル系を用いて求めた素酵活性の測定範囲および感度

このようなメタボリックトラッピングトレーサー法により、検出できる酵素活性の変動範囲はどの程度であるかについて簡単なモデル系を用いて算出してみた。このモデル系においては以下の仮定を行った。

- 1) 基質トレーサーは初回通過のみで脳内に移行し、2 回目以後の血流では脳に移行しない (A_0 ; 初期脳放射量)。
- 2) トレーサーは脳内で酵素により代謝され、代謝物は完全に脳内にトラップされる。
($T_{1/2} = \infty$).

一方未変化体の基質トレーサー自体は一次反応式に従って脳組織から排泄される。

- 3) 内在性基質の存在は無視する。

脳内の総放射能 (AT) は未変化体の基質放射能 A_s と代謝物放射能 A_m の総和である (各放射能は物理的半減期補正を行ったものとする)。

$$AT = A_s + A_m \dots\dots\dots(1)$$

各成分の経時変化は次式のようなになる。

$$\frac{dA_s}{dt} = -(K + k_{el}) A \dots\dots\dots(2)$$

$$\frac{dA_m}{dt} = K \cdot A_s \dots\dots\dots(3)$$

ここで、

$$K: \text{酵素反応速度定数} = \frac{V_{\max}}{K_m} = \frac{K_2 [E]}{K_m}$$

k_{el} : 基質の排泄速度定数

(2), (3) を積分すると、

$$A_s(t) = A_0 e^{-(K+k_{el})t} \dots\dots\dots(4)$$

$$A_m(t) = \frac{K}{K+k_{el}} A_0 [1 - e^{-(K+k_{el})t}] \dots\dots\dots(5)$$

十分に時間が経過した後は脳内放射能は代謝物

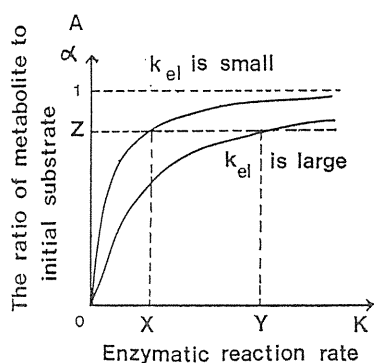


Fig. 2 Relationship between α value and enzymatic reaction rate K .

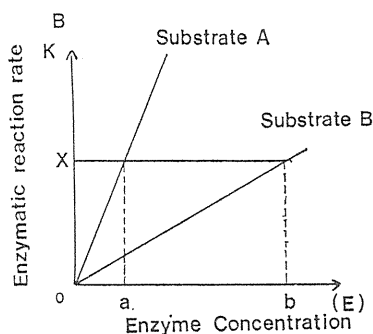


Fig. 3 Detectable maximum enzyme concentration by using a different substrate as a radiotracer.

の放射能と等しくなる。

$$At(\infty) = Am(\infty) = \frac{K}{K + k_{el}} \cdot A_0 \quad \dots\dots\dots(6)$$

したがって脳内放射能の消失曲線は $Am(\infty) = K \cdot A_0 / (K + k_{el})$ の値に収束するような曲線となる。今 $Am(\infty)$ の初期放射能 A_0 に対する比を α とすると、

$$\alpha = \frac{Am(\infty)}{A_0} = \frac{K}{K + k_{el}} \quad \dots\dots\dots(7)$$

ここで k_{el} すなわち基質の脳からの排泄速度定数が大きい場合と小さい場合について、 α と酵素反応定数 K との関係を Fig. 3 に示す。

Figure 2 から明らかなように α の値は酵素反応速度定数 K が大きくなるに従って 1 に近づく。すなわち脳内へ移行したトレーサーのほとんどが

代謝物に変換されてしまい脳内放射能は減少しないことを意味している。検出装置その他の性能からみて、外部計測により有意差を判定できる領域は $\alpha=0$ すなわち、酵素活性が 0 の領域から $\alpha=Z$ に至る範囲になる。基質の脳からの排泄速度定数 k_{el} が大きい程、測定可能な K の領域は広がることが分かる。 α の曲線の変化は K が小さい程大きくなり感度が良くなることを示している。したがって脳内の酵素反応速度定数 K が小さい程、つまり活性が小さい酵素程鋭敏にその変化を検出できることが分かる。逆に K の値が非常に大きいと、酵素活性の変動に伴う α の変化は僅かであり、大きな活性変動が起きていない限り外部測定によりその変化を検出することは不可能である。このことを利用することによって、 K が非常に大きい基質トレーサーを用いることによって、酵素の局在分布の抽出がインビボでできることを示している。前述したように酵素反応速度定数 K は K_2 と K_m によって定まり、酵素濃度 $[E]$ に比例する。同一酵素濃度においては K_2 は V_{max} に比例することから、化学修飾により V_{max}/K_m の値を変えることによって、測定できる酵素濃度の変化は任意に選択できることが分かる。Fig. 3 に k_{el} が一定の時の K と $[E]$ との関係を示している。基質 A をトレーサーとして用いれば測定範囲は $0 < [E] < a$ までとなり、基質 B を用いると $0 < [E] < b$ までに広がる。この時 K_m は先に述べた特異性を保つ意味からできるだけ大きくしないで、 V_{max} を小さくすることにより測定範囲を広げることが望ましい。このように、測定範囲、感度、特異性等を目的の酵素の性質に応じて、任意にデザインできることがこのメタボリックトラッキングトレーサー法の大きな利点である。

(4) 基質トレーサーの脳からの排泄速度について

前述した通り、基質トレーサーの脳からの排泄速度の程度は、測定範囲に大きく影響するという点からみて、また、一般にポジトロンエミッターの半減期が短いという点からみても非常に大事な問題である。排泄速度定数が大きい程、測定開始

後短時間のうちに放射能の経時変化が酵素活性の程度に応じて変化するので、測定には有利である。一般に脂溶性物質そのものについては、血中クリアランスが遅いので、血液—脳関門を通過し易くするために脂溶性を増大させると、排泄速度は小さくなってしまふ。しかしながら、メタボリックトラッピングトレーサーに関しては、排泄速度の大小を大きく左右するのは主に、末梢組織での代謝によるところが大きいと思われる。すなわち末梢での代謝速度が十分大きければ、血中での未変化体の濃度は急速に小さくなるため、比較的未変化体の基質そのものは速く脳から排泄されることになる。したがって目的とする酵素の脳内活性より、肝を初めとする末梢での活性は十分大きいものが望ましい。このことは、脳への移行ができるだけ初回通過によってのみおこるためにも重要なことである。一方、脳は他の組織と比較して脂質に富んでおり、脂溶性物質は脳組織と非特異的結合をすることが多い。したがって、結合部位からの解離速度定数が大きい基質を選択することが必要である。

(5) 代謝物の脳内トラッピングについて

一般にアニオンやカチオン等の極性物質は細胞膜を通過しにくいことが知られており、トラッピングさせるためのメタボライトとしては、上記のイオン性物質が最適であり、カチオンとしては4級アミン、アニオンとしてはカルボン酸、ハロゲンイオン等が考えられる。その他脳内で $^{13}\text{NH}_3$ を遊離させ、その $^{13}\text{NH}_3$ を再度グルタミン酸に変換させてトラッピングさせることも考えられる。ヨードイオンに関しては能動移送によって急速に脳外へ排泄されることが知られているので⁵⁾不適当だと思われるが、 ^{18}F イオンは十分に脳内にトラップされることが判明している⁶⁾。

3. 結 論

以上考察してきたようにメタボリックトラッピングトレーサーを用いることにより脳内の酵素活性が外部計測により評価できる可能性があることが判明した。しかも、トレーサーとして用いる基質を化学修飾することにより、酵素に対する特異

性、測定範囲、感度等について比較的任意にドラッグ—デザインすることが可能であることが、このメタボリックトラッピング剤のもつ大きな特徴の一つである。

[II] N-メチル標識(^{11}C)ジメチルフェネチルアミンの評価とその応用

1. はじめに

以上の考察結果に基づいて、モノアミン酸酵素(MAO)を対象としてN-メチル標識芳香族アミン類についてそのトレーサーとしての性質の評価を行って来た^{4,7)}。いろいろな基質の酵素化学的性質を比較検討した結果N,Nジメチルフェネチルアミン(DMPEA)がMAO-Bに対する特異性、測定範囲ともに最も適していると予想されたので、 ^{11}C 標識化および体内分布について検討した。

2. 方 法

N-メチル(^{11}C)DMPEAは ^{14}N (P, α) ^{11}C 反応により生成した $^{11}\text{CO}_2$ から ^{11}C ヨウ化メチルを合成し、N-メチルフェネチルアミンとNaOH存在下 50°C で5分間反応させ、反応液をTLCにて精製し、クロロホルムにて抽出した後、生理食塩水液とした。

^{11}C -DMPEA 約 $10\ \mu\text{Ci}$ ($0.2\ \text{ml}$)をC3H(11週齢、♂)マウスに一群3匹静注し、投与後、1分、30分、60分における体内分布を臓器摘出法にて求めた。あらかじめ、1-depremyl(0, 0.01, 0.1, 1, 10 mg/kg i.v.)またはclorgyline(0, 10 mg/kg i.v.)を前投与し脳の各MAO活性を種々の程度に阻害したマウスに ^{11}C -DMPEA 約 $10\ \mu\text{Ci}$ ($0.2\ \text{ml}$)を静注し、静注後1時間の脳における放射能を比較検討した。阻害実験における脳内の各残存MAO活性は、 ^{14}C -セロトニン($0.1\ \text{mM}$)および ^{14}C -フェネチルアミン($0.01\ \text{mM}$)を基質としてラジオメトリックな方法で求めた⁸⁾。

3. 結 果

^{11}C -DMPEAは ^{11}C -ヨウ化メチルとの一段階反応で5分間の反応で30%以上の収率で標識可能であった。マウスにおける体内分布の結果をTable 1に示すが、 ^{11}C -DMPEAは投与後1分ですでに脳への高い移行を認め、以後比較的長く脳

Table 1 Organ distribution of ^{11}C -DMPEA in mice
% Dose/g organ

Organ	Time after administration (min)		
	1	30	60
Blood	3.32 ± 1.47	0.52 ± 0.14	0.13 ± 0.04
Liver	2.93 ± 0.21	1.95 ± 0.18	0.85 ± 0.29
Kidney	9.55 ± 1.76	9.62 ± 3.90	8.65 ± 5.46
Lung	8.77 ± 0.69	2.02 ± 0.54	0.54 ± 0.06
Heart	5.89 ± 1.83	0.97 ± 0.21	0.15 ± 0.03
Muscle	2.55 ± 0.34	1.39 ± 0.48	0.45 ± 0.32
Brain	9.45 ± 2.10	4.72 ± 0.27	3.81 ± 0.07

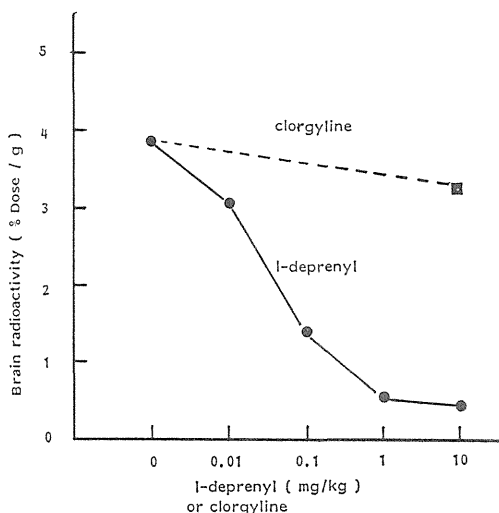
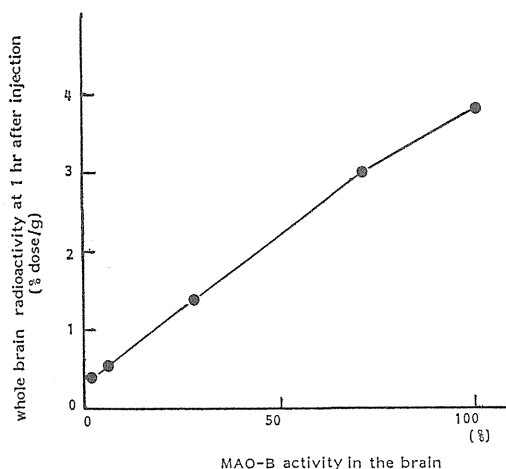
Three mice in each group; average \pm 1 s.d.

Fig. 4 Effect of MAO inhibition on the brain radioactivity at 60 min after injection of C-11 labeled DMPEA.

内に停まった。一方血中放射能は脳の放射能と比較すると非常に低くかつ速やかに減少した。Fig. 4に ^{11}C -DMPEA の静注後約 1 時間の脳放射能に及ぼす MAO の阻害の影響を示す。1-deprenyl による前処理で MAO-B を特異的に阻害した場合には用量依存的にきわめて感度よく脳放射能は著明に減少したが、clorgyline 処理により MAO-A を阻害しても Control とほぼ同等の脳放射能が残存した。1-deprenyl 阻害下における残存 MAO 活性と、投与 1 時間後の脳放射能との関係を Fig. 5 に示すが、 ^{11}C -DMPEA は非常に広範囲の MAO-

Fig. 5 Relation between brain radioactivity at 1 hr after injection of ^{11}C -DMPEA and brain MAO-B activity.

B 活性の変化を検出し得ることが分かる。

なお、1-deprenyl, clorgyline とともに 10 mg/kg の前処理においては、 ^{14}C -DMPEA の投与 30 秒後における脳への移行には Control 群と有意差を認めなかった。

4. 考 察

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、B 型に区別されており⁹⁾ 脳内での分布や機能が異なっているといわれている。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^{10,11)}、現在のところそれを直接検証する方法はない。DMPEA は脂溶性が高いために脳への移行が非常に速く、投与後 1 分で約 9% Dose/g と最も高い放射能を認めた。脳の放射能と比較すると血中の放射能はかなり低いことを併せ考えると、ほとんど One-pass で移行した ^{11}C -DMPEA によるものが大部分であると考えられる。このことは血中からの再還流による影響をほとんど除外できるといふ点からみて非常な利点である。1-deprenyl で脳内の MAO-B を特異的に阻害すると、deprenyl の用量依存的に投与 1 時間後の脳放射能は著明に

減少していた。一方 deprenyl を 10 mg/kg の用量で前処理しても投与 1 分後の脳放射能には Control 群との間で有意差を認めなかったことからこの放射能の減少は ^{11}C -DMPEA の脳の移行を妨げていることによるものではない。 ^{14}C -N-メチルフェネチルアミンは脳に移行したのち MAO により代謝され ^{14}C -メチルアミンに変換され脳内にトラップされることがすでに判明している⁴⁾。したがって同様に MAO の基質である ^{11}C -DMPEA も Control 群のマウスにおける脳内の MAO により極性物質である ^{11}C -ジメチルアミンに変換されて、脳内にトラップされていることが容易に推察される。

Pargyline (100 mg/kg ip) で脳内の MAO を完全に阻害した条件下においては、 ^{14}C -DMPEA は脳にきわめて速く移行した後再び非常に速く脳から排泄されることが判明している (未発表)。したがって、l-deprenyl 前処理による投与 1 時間後の脳放射能の著明な減少は主に脳内で生成される ^{11}C -ジメチルアミンの量に依存すると考えられる。Clorgyline により MAO-A を特異的に阻害しても、脳の放射能すなわち脳内で生成される ^{11}C -ジメチルアミンの量は、Control 群と比較して大きな減少を認めなかった。このことは ^{11}C -DMPEA が主に MAO-B の活性の変化にのみ特異的に反応して脳の放射能の経時変化に変化が起ることを示している。すなわち脳内 MAO-B 活性の変動を外部計測によりとらえ得る特異的なトレーサーであるといえよう。

このように ^{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分かった。MAO-B は、主にグリア細胞に分布することが報告されていることから¹²⁾、 ^{11}C -DMPEA は単に酵素活性の定量的評価のみではなく、各種変性疾患の診断にも有用であろう。

最近ヒトずい液や尿中において内在性の MAO インヒビターが存在することが示唆されている¹³⁾。したがってインビボにおける functional な MAO 活性は単に酵素量のみならず、内在性インヒビタ

ー等との相互作用により動的に変動していることも予想される。ポジトロンスタディーにより、脳の各部位における functional な MAO 活性をとらえることができれば、各種病態の把握のみではなく、アミン類の代謝との関係について基礎的な情報がとれるであろう。本実験においては全脳を用いているために、局部での MAO 活性が評価できるか否かについては今後の検討が必要である。

5. 結 論

- 1) ^{11}C -DMPEA は脳の MAO-B の変動を特異的に検出し得るトレーサーとして有用であった。
- 2) このようなトレーサーの開発には、簡単なモデル系を用いた理論的考察が非常に有用であった。

謝辞：本研究にあたり有用な御助言を頂いた杵鞭宏育、樫田義彦、両博士に深謝します。

文 献

- 1) Garnett ES, Firnau G, Nahmias C: Dopamine Visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 305: 137-138, 1983
- 2) Comar D, Maziere M, Godot JM, et al: Visualization of ^{11}C -flunitrazepam displacement in the brain of the liver baboon. *Nature* 280: 329-331, 1979
- 3) Gallagher BM, Fowler JS, Macgregor RR, et al: Evaluation of radiorespirometry for the determination of monoamine oxidase activity in vivo utilization (^{11}C) octylamine. *Biochem. Pharmacol* 26: 1917, 1977
- 4) Inoue O: A new metabolically trapped agent by brain monoamine oxidase: N-methyl labeled (^{14}C) N-methylphenylethylamine (^{14}C -MPFA). *Eur J Nucl Med* 8: 385-388, 1983
- 5) Cserr HF, Berman BJ: Iodide and thiocyanate efflux from brain following injection into rat. *Am J Physiol* 235: F331, 1978
- 6) Irie T, Fukushi K, Inoue O, et al: Preparation of ^{18}F -labeled 6- and 2-fluoro-9-benzylpurine as a potential brain scanniy agent. *Int J Appl Radiat Isot* 33: 633-636, 1982
- 7) 井上 修, 富永俊義, 山崎統四郎, 他: 脳内 MAO 活性の In vivo 測定を目的としたラジオトレーサー基質の比較検討. *神経化学* 22: 225-227, 1983
- 8) Fowler CJ, Ekstedt B, Egashird, et al: The interaction between human platelet monoamine oxidase, its monoamine substrates and oxygen. *Biochem Pharmacol* 28: 3063-3068

- 9) Neff NH, Yang HYT: Another look at the monoamine oxidases and the monoamine oxidase inhibitor drugs. *Life Sci* 14: 2061-2074, 1974
- 10) Gottfries CG, Orelund L, Wiberg Å, Winblad B: Lowered monoamine oxidase activity in brain from alcoholic suicides. *J Neurochem* 25: 667-673, 1975
- 11) Murphy DL: Substrate-selective monoamine oxidase-inhibitor, tissue, species and functional differences. *Biochem Pharmacol* 27: 1889-1895, 1978
- 12) Levitt P, Pinter JE, Breakfield XO: Immunocytochemical demonstration of monoamine oxidase B in brain astrocytes and serotonergic neurons. *Proc Natl Acad Sci, USA* 79: 6385-6389, 1982
- 13) Becker RE, Giambalvo C, Fox RA, et al: Endogenous inhibitors of monoamine oxidase present in human cerebrospinal fluid. *Science* 221: 476-478, 1983

Summary

Development of Positron Tracer for In Vivo Estimation of Brain MAO-B Activity: Theoretical Consideration of Metabolic-trapping Tracers and Evaluation of ^{11}C -N, N Dimethylphenylethylamine

Osamu INOUE, Toshiyoshi TOMINAGA, Nobuo FUKUDA,
Kazutoshi SUZUKI and Toshio YAMASAKI

Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences

In order to develop a suitable radiotracer for the estimation of brain enzyme activity, we performed a theoretical consideration about a principle of metabolic-trapping tracer method using a simplified model. Both the specificity and the measurable range of enzyme activity of this method were found to be much dependent upon the enzymatic properties of substrate-tracer. The measurable range of brain enzyme activity was found to be from zero to the maximum value which was dependent upon two factors; the elimination rate of substrate-tracer from the brain (K_{el}) and the V_{max}/K_m value of substrate. The detectable range of changes in enzyme activity can be made wider by using another substrate as a tracer which has a lower V_{max}/K_m value or larger K_{el} value. The specificity can be also favorably designed by selection of substrate with various enzymatic or physicochemical properties as a tracer. N, N-dimethylphenylethylamine (DMPEA) was selected as a substrate-tracer for the estimation of brain MAO-B activity. Very high accumulation of radioactivity

into mouse brain at 1 min after intravenous injection of ^{11}C -DMPEA, and a long-term retention of radioactivity in the brain were observed. ^{11}C -DMPEA seemed to be metabolized to ^{11}C -dimethylamine by brain MAO, and be trapped by the blood-brain barrier. When various dosage of 1-deprenyl (a specific MAO-B inhibitor) were pre-treated, brain radioactivity at 1 hr after injection of ^{11}C -DMPEA significantly decreased in a dosage (1-deprenyl)-dependent way, while pretreatment with clorgyline (a specific MAO-A inhibitor) had no effect. This decrease in radioactivity might be due to the decrease of the production rate of labeled metabolite (^{11}C -dimethylamine) in the brain. The relationship between the radioactivity remaining at 1 hr after injection and MAO-B activity remaining in the brain was quite parallel. ^{11}C -DMPEA seems to be a specific radiotracer for the external detection of alterations in MAO-B activity in the brain with a fair sensitivity.

Key words: Metabolic-trapping, Brain, MAO-B Positron tracer.

Convolutional image reconstruction for quantitative single photon emission computed tomography

E Tanaka[†], H Toyama[‡] and H Murayama[†]

[†] National Institute of Radiological Sciences, Anagawa, Chiba-shi, Japan

[‡] Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo, Japan

Received 19 March 1984, in final form 24 July 1984

Abstract. Two image reconstruction algorithms have been investigated. They are based on filtered backprojection, and are useful when the tissue attenuation is considered to be uniform in the object. The first method uses a weighted backprojection, the weighting factor being determined in such a way that the photon attenuation is compensated with low noise propagation. The parameters involved in the convolution kernel and the correction function were determined by a computer iteration program. The second method, which is a simplified version of the first, uses conventional backprojection, and takes a shorter computation time than the first method. The statistical noise of an image can be minimised by suitable positioning of the coordinate origin for the reconstruction. The theory of the two methods, their performance on statistical noise and some results of mathematical and experimental phantom studies are described.

1. Introduction

With the current development of rotating γ camera systems, single photon emission computed tomography (SPECT) is now widely used as an important tool in diagnostic nuclear medicine. Nevertheless, at present the quality of the single photon tomograms is usually not satisfactory for a quantitative physiological study. A fundamental problem in quantitative image reconstruction is to compensate for the effect of photon attenuation in patients. In principle, iterative reconstruction techniques may provide accurate compensation even for non-uniform tissue attenuation, if the distribution of the attenuation coefficient in the patient is obtained by transmission tomography in the same position as the emission scan (Budinger and Gullberg 1977, Soussaline *et al* 1982). However, this procedure is time-consuming and is not suitable for many clinical applications.

Instead, simpler and faster methods based on filtered backprojection have been widely used on the assumption that the tissue attenuation is constant within a known body contour. A simple method is the 'pre-correction method' (Sorenson 1974), in which attenuation correction is applied to the projections prior to backprojection. Another method is the 'post-correction method' (Chang 1978), in which an image is reconstructed using conventional filtered backprojection and the obtained image is divided by the average amount of attenuation at each pixel. In general, however, these simple procedures do not provide adequate correction for large objects.

An accurate method using an exponentially weighted backprojection has previously been described (Tretiak and Delaney 1978, Tretiak and Metz 1980, Gullberg and Budinger 1981, Kim *et al* 1984). This method is computationally rapid, but its main drawback is a

large amplification of statistical noise in the peripheral area of images. Bellini *et al* (1979) have reported another analytical method using Fourier techniques, but it still requires a long computation time.

Tanaka (1983) has reported a generalised weighted backprojection algorithm. The method is mathematically approximate, but it provides a constant point source sensitivity, small image distortion and low statistical noise. This paper first describes the theory and further improvement of the method, and then proposes a new version of the method, in which the computation time is greatly shortened.

2. Weighted backprojection algorithm

Consider a source object having a constant attenuation coefficient μ and let an observed projection at a view angle θ be $p(x)$, as shown in figure 1, in which a fixed and a rotated coordinate system are represented by (X, Y) and (x, y) respectively. We assume that the projections are obtained with an ideal detector system having a perfect spatial resolution with an equal angular interval over 360° .

In the weighted backprojection (WBP) method, the image density at point (X, Y) is given by (Tanaka 1983)

$$I(X, Y) = \sum_{\theta=0}^{2\pi} \frac{p(x) \exp(\mu y_b) F(x) * g(x)}{F(x)} W(y) \quad (1)$$

$$W(y) = \exp(k\mu y) / \cosh(\mu y + k\mu y) \quad (2)$$

where the asterisk denotes a convolution operation, $g(x)$ is a convolution kernel, y_b is the y coordinate of the object boundary, $F(x)$ is a correction function defined later, and k is a constant named the 'reconstruction index'. The contour of the object is assumed here to be convex. $W(y)$ is the weighting function in the backprojection.

The reconstruction index k determines the relative weight being imposed on two conjugate (antipodal) projections. When $k = -1$ and $F(x) = 1$, the algorithm is identical to that proposed by Tretiak and Delaney (1978), but here we will consider $0 \leq k \leq 1$, which gives a reasonable signal to noise ratio (Tanaka 1983).

Suppose a point source having activity A is located at point (X_q, Y_q) (see figure 2). A pair of conjugate projections is expressed by

$$\begin{aligned} p_1 &= (A/N) \exp[-\mu(y_{b1} - y_q)] \\ \text{and} \\ p_2 &= (A/N) \exp[\mu(y_{b2} - y_q)] \end{aligned} \quad (3)$$

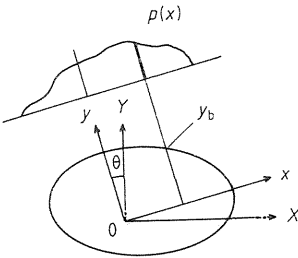


Figure 1. Illustration of a fixed coordinate system (X, Y) and a rotated coordinate system (x, y) . $p(x)$ is an observed projection.

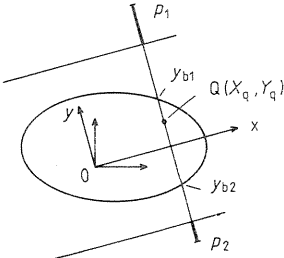


Figure 2. Illustration of a pair of conjugate projections p_1 and p_2 for a point source at $Q(X_q, Y_q)$.

where N is the number of views in 360° . Equation (1) now becomes

$$I_q(X, Y) = \frac{2A}{N} \sum_{\theta=0}^{\pi} \left(\frac{F(x_q) \cosh(\mu y_q + k\mu y)}{F(x) \cosh(\mu y + k\mu y)} \right) g(x - x_q) \quad (4)$$

As long as $F(x)$ is a slowly varying function of x , the term in large brackets in equation (4) is approximately equal to unity at $(x, y) \approx (x_q, y_q)$. Hence the point source is reconstructed as a sharp peak at the vicinity of the point with a constant sensitivity, but the tail of the point spread function may be affected by the term in brackets.

We shall first consider the case of $k = 0$. For a rough approximation, if we assume that $F(x) \cosh(\mu y)$ is nearly independent of the view angle θ , the function will be replaced by the angular average, and we have

$$I_q(X, Y) \approx \frac{2A}{N} \left(\frac{H(\mu R_q)}{H(\mu R)} \right) \sum_{\theta=0}^{\pi} g(x - x_q) \quad (5)$$

where R and R_q are the radial distances of the points (X, Y) and $Q(X_q, Y_q)$ from the coordinate origin respectively, and $H(\mu R)$ is the averaged function of $F(x) \cosh(\mu y)$ with respect to the view angle θ

$$H(\mu R) = \frac{1}{\pi} \int_0^{\pi} F(R \cos \theta) \cosh(\mu R \sin \theta) d\theta \quad (6)$$

For $\mu y < 1$, we can put $\cosh(\mu y) \approx \exp[0.45(\mu y)^2]$ and the above angular independence is satisfied by $F(x) = \exp[0.45(\mu x)^2]$. The summation term in equation (5) represents a point source spread function which is to be expected when there is no attenuation. Since the spread function has a negligible value at a distance from (X_q, Y_q) , the term in large brackets in equation (5) has no meaningful effect on the point spread function. This implies that the algorithm provides a satisfactory image even for an extended source. However, the above argument is mathematically approximate, and the problem is further complicated when $k \neq 0$. It is, therefore, important to find empirically the two functions $F(x)$ and $g(x)$ in such a way that the wbp algorithm works well in a practical range of μR .

By simulation studies, we found the following functions (Tanaka and Toyama 1984)

$$F(x) = \{\exp[C_1(\mu x)^2] + C_2\} / (1 + C_2) \quad (7)$$

$$g(x) = g_0(x)[1 + C_3(\mu x)^2] / [1 + C_4(\mu x)^4] \quad (8)$$

where C_1 to C_4 are constants and $g_0(x)$ is a convolution kernel for no attenuation. The Shepp-Logan filter (Shepp and Logan 1974) is used as $g_0(x)$ in this study. The constants C_1 - C_4 were determined by a computer iteration program such that uniform circular disc sources having various diameters are reconstructed with the least distortion. The procedure is as follows. Consider five disc sources having radii ranging from $0.5R_m$ to R_m , where R_m is the largest radius (radii less than $0.5R_m$ are omitted because the distortion is small), reconstruct each image and calculate errors in the image density at five points at different distances from the centre in each of five images. The root mean square error of these 25 image points is then minimised iteratively by changing the constants one by one with an increment of 0.01.

The sets of constants obtained with $\mu R_m = 2.5$ and $\mu R_m = 3.0$ are listed in table 1 as A and B respectively. Figure 3 shows the central profiles through the disc images reconstructed with the optimised constants. For $^{99}\text{Tc}^m$ ($\mu = 0.15 \text{ cm}^{-1}$) the largest radius

Table 1. Optimised constants in the correction function and the convolution filter given by equations (7) and (8) respectively. R_m is the longest distance of the source distribution from the coordinate origin, and μ is the attenuation coefficient. RMS(%) is the root mean square error of image densities at 25 points (5 points \times 5 images) in the iteration.

	k	C_1	C_2	C_3	C_4	RMS(%)
<i>A</i> ($\mu R_m = 2.5$)	0.00	0.34	0.16	0.21	0.19	2.50
	0.25	0.38	-0.05	0.11	0.21	2.25
	0.50	0.40	-0.21	0.01	0.20	2.00
	1.00	0.43	-0.34	-0.12	0.16	2.51
<i>B</i> ($\mu R_m = 3.0$)	0.00	0.28	0.13	0.27	0.20	4.29
	0.25	0.30	-0.11	0.19	0.22	4.05
	0.50	0.33	-0.23	0.09	0.21	3.83
	1.00	0.38	-0.39	-0.09	0.16	2.98

R_m is 16.7 cm for *A* and 20 cm for *B*. *A* is recommended for objects having a diameter less than about 30 cm because it yields more accurate images than *B*.

The constants shown in table 1 are sensitive to μR_m or k , but this does not imply that the performance of the algorithm is sensitive to the shape variation of the object. The effect of a small change in one constant can be compensated by modifying other constants, and hence the performance is fairly stable as long as the optimised set of constants are used.

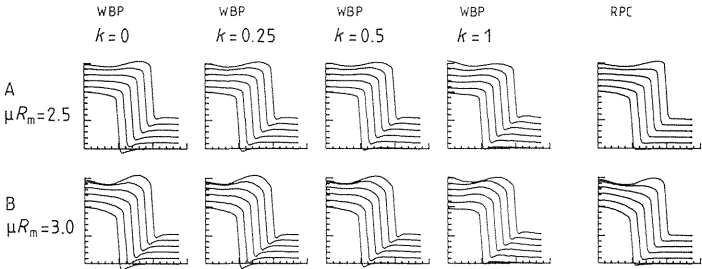


Figure 3. Profiles through the images of uniform disc phantoms reconstructed with the weighted backprojection method (WBP) and with the radial post-correction method (RPC). The six curves in each figure are the profiles of the disc images having radii $0.5R_m - R_m$ in six steps. The abscissae are the distances from the centre. The ordinates are image density for unit activity density, where one division corresponds to 0.1 image density. The curves are shifted in one division steps in turn to avoid overlapping.

3. Radial post-correction algorithm

When $k = 0$, the WBP algorithm given by equation (1) is written as

$$I(X, Y) = \sum_{\theta=0}^{2\pi} \frac{p(x) \exp(\mu y_b) F(x) * g(x)}{F(x) \cosh(\mu y)} \quad (9)$$

As described previously, if $F(x)$ is properly defined, it is expected that $F(x) \cosh(\mu y)$ is nearly independent of θ . Equation (9) is now approximated by

$$I(X, Y) = [H(\mu R)]^{-1} \sum_{\theta=0}^{2\pi} p(x) \exp(\mu y_b) F(x) * g(x) \quad (10)$$

Equation (10) represents a new algorithm, in which the backprojection is performed with a constant weight and the resultant image is divided by $H(\mu R)$. Since the radial correction function $H(\mu R)$ is object-independent, it can be pre-stored in a computer memory as a correction matrix. We name this algorithm the 'radial post-correction' (RPC) algorithm.

The constants C_1 – C_4 for the RPC algorithm were determined again by an iteration program similar to that described before. Slightly different values were obtained, but the new constants yielded negligible improvement in the image. The following study was then carried out with the constants for $k = 0$ shown in table 1. The value of $H(\mu R)$ can be approximated by the following expression with an error less than $\pm 1\%$

$$H(\mu R) = \{\exp[C_5(\mu R)^2] + C_6\} / (1 + C_6) \quad (11)$$

where

$$C_5 = 0.27, C_6 = -0.31 \quad \text{for } A \ (k = 0, \mu R_m = 2.5)$$

$$C_5 = 0.23, C_6 = -0.38 \quad \text{for } B \ (k = 0, \mu R_m = 3.0)$$

Central profiles of uniform disc images obtained with the RPC method are also shown in figure 3. Note that the RPC method yields smaller undershoot at the outside of the object than the WBP method.

4. Simulation study with mathematical phantoms

Simulation studies have been made with various reconstruction algorithms. Figure 4 shows the images obtained with the WBP and RPC methods. The phantom is an ellipse (67×53 pixels in diameter) having two circular hot areas (26.7 and 13.3 pixels in

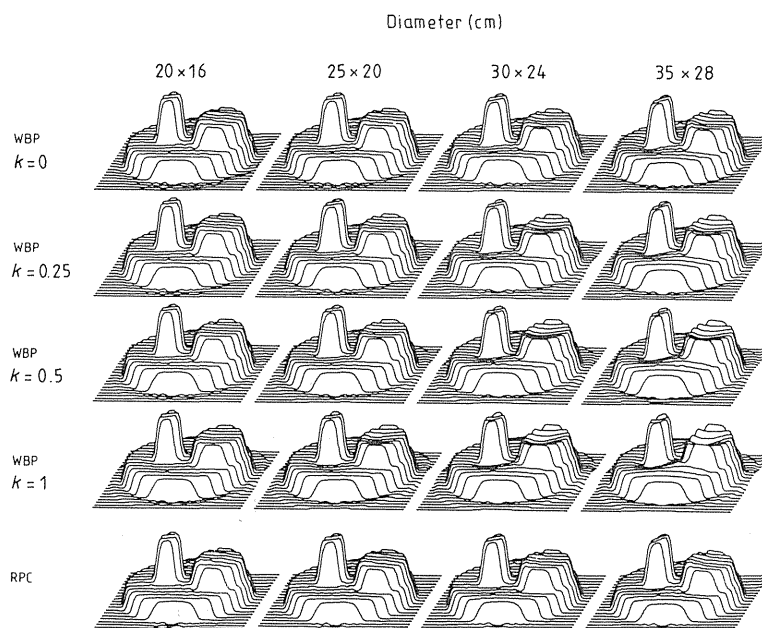


Figure 4. Images of mathematical phantoms reconstructed with the WBP method and with the RPC method. The elliptic phantoms have two hot areas.

diameter, located at +16.7 and -10 pixels from the centre respectively). The relative activity of the two hot areas and the background is 3:2:1. The attenuation coefficient is assumed to be 0.15 cm^{-1} (for $^{99}\text{Tc}^m$ in water) and constants A are used except for the largest phantom ($35 \times 28 \text{ cm}$) for which constants B are used.

All the images in figure 4 (and also in figures 5 and 7) are represented in the same vertical scale. The image density for the smallest phantom is very close to the true value (activity density). It was also confirmed that the density is independent of the pixel size and of the number of views. The images are quite satisfactory for an object having a diameter of less than 30 cm, although distortion tends to increase with an increasing diameter and k value. Note that the RPC images are similar to the WBP images with $k = 0$.

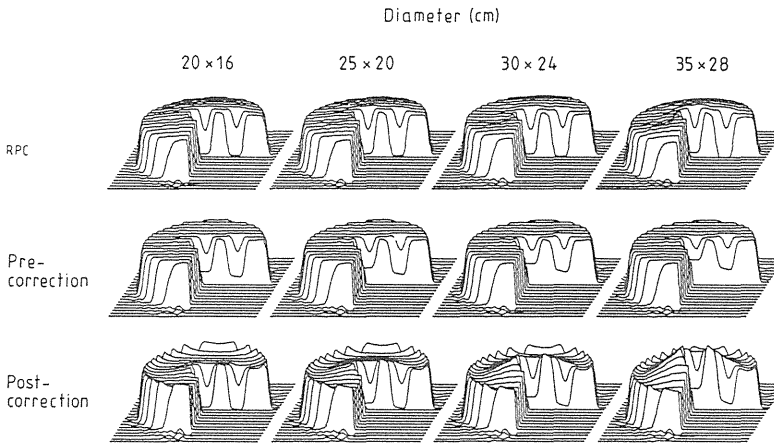


Figure 5. Images of mathematical phantoms reconstructed with the RPC method and with two conventional methods with pre- and post-correction. The elliptic phantoms have two cold areas.

Figure 5 shows a comparison of the RPC method and two conventional filtered backprojection methods with pre- and post-correction. The phantom is the same size as above but has two cold spots of 10 pixels in diameter. The pre-correction (PRE) method used here is expressed by

$$I(X, Y) = \sum_{\theta=0}^{2\pi} \frac{\mu L_T p(x)}{2 \exp(-\mu L_T/2) \sinh(\mu L_T/2)} * g_0(x) \quad (12)$$

where L_T is the total length across the object along the line of view. The attenuation correction is similar to Sorenson's method (Sorenson 1974) in which the geometric mean of conjugate projections is substituted for $p(x)$. The algorithm given by equation (12) is accurate when the source has a uniform activity throughout the object, but the point source sensitivity is not constant and decreases with depth in the object.

The post-correction (POST) method is the first step of Chang's method (Chang 1978) omitting iterative correction in the second step. The algorithm is expressed by

$$I(X, Y) = \left(\sum_{\theta=0}^{2\pi} p(x) * g_0(x) \right) / \left(\frac{1}{N} \sum_{\theta=0}^{2\pi} \exp(-\mu L) \right) \quad (13)$$

where L is the length between (x, y) and the boundary of the object along the line of view. The denominator is the correction matrix representing the average amount of

attenuation at each pixel. The method provides a constant point source sensitivity, but it produces an appreciable density distortion for a large, extended source.

5. Statistical noise and proper setting of the coordinate origin

Assuming the counts in observed projections $p(x)$ obey Poisson statistics, the variance of noise of an image reconstructed with the WBP algorithm is given by, from equation (1),

$$V(X, Y) = \sum_{\theta=0}^{2\pi} \frac{p(x) \exp(2\mu y_b) F^2(x) * g^2(x)}{F^2(x)} W^2(y) \quad (14)$$

Since $g^2(x)$ has a large value at $|x| \approx 0$ and rapidly decreases with $|x|$, we have an approximate expression of $V(X, Y)$

$$V(X, Y) \approx K_1 K_2 \sum_{\theta=0}^{2\pi} p(x) \exp(2\mu y_b) W^2(y) \quad (15)$$

where

$$K_1 = \int_{-\infty}^{+\infty} g^2(x) dx \approx \int_{-\infty}^{+\infty} g_0^2(x) dx \quad (16)$$

For the Shepp–Logan filter, we have $K_1 = 0.5d^{-3}$ where d is the linear sampling interval. A constant K_2 is introduced to take into account the effect of interpolation of projection data. $K_2 = 1$ for nearest-neighbour interpolation and $K_2 = 0.5$ for linear interpolation (Tanaka and Murayama 1982). It can be shown that equation (15) is also valid for the RPC algorithm assuming angular independence of $F(x) \cosh(\mu y)$ in equation (9).

Equation (15) implies that, even for a given set of observed data, the noise magnitude depends not only on the k value (included in $W(y)$) but also on the position of the coordinate origin. Figure 6 shows the central profiles of the relative noise magnitude of images obtained with different coordinate origins for (a) a uniform disc source and (b) a non-symmetric source. It is seen that the proper positioning of the coordinate origin is important for reducing the image noise.

Figure 7 shows the images of the phantom shown in figure 6(b) reconstructed with various reconstruction algorithms from the same set of noisy data. The total number

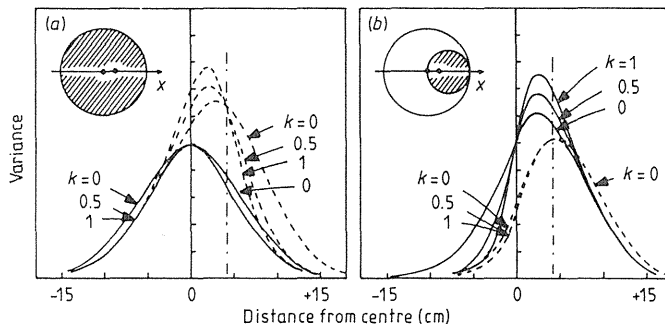


Figure 6. Effect of off-centring of the coordinate origin on the magnitude of statistical noise in the WBP method. Variance along the X axis is plotted. The disc radii are 15 cm and $\mu = 0.15 \text{ cm}^{-1}$. Full curves are obtained with centred origin and broken curves are with 4 cm off-centred origin.

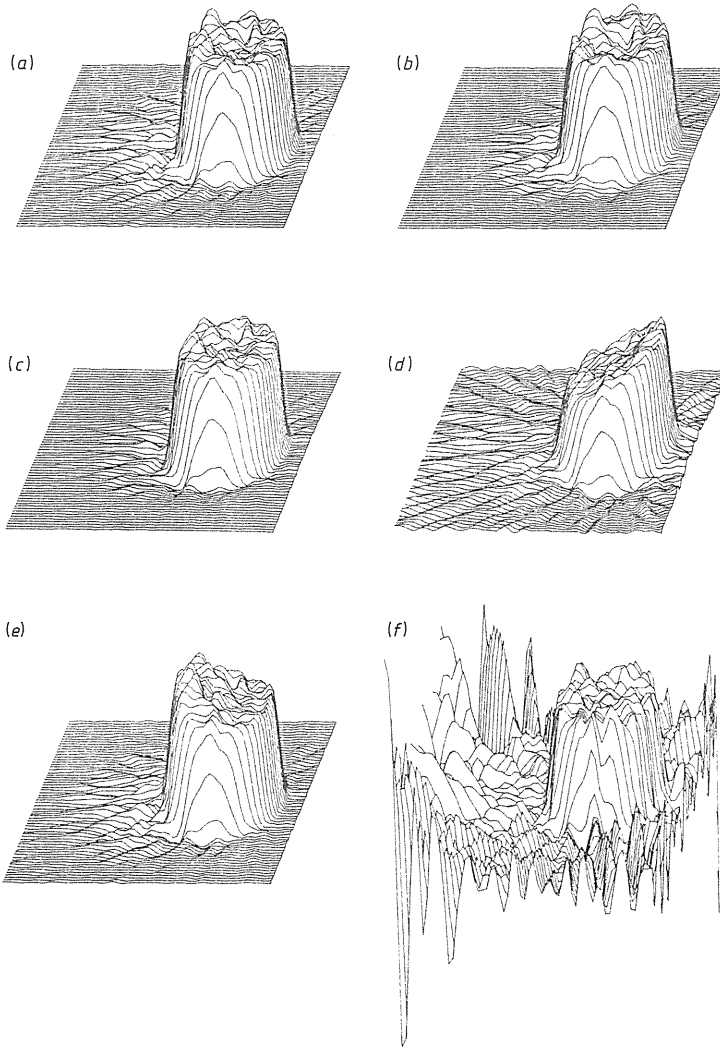


Figure 7. Images of the phantom shown in the inset of figure 6(b) with statistical noise. The total number of counts is 5×10^5 : (a) WBP method with centred origin and $k=0$; (b) WBP method with centred origin and $k=0.5$; (c) WBP method with 4 cm off-centred origin and $k=0.5$; (d) pre-correction method; (e) post-correction method; (f) exponentially weighted backprojection method.

of counts is 5×10^5 and the number of view is 180. The pixel size is 5.9 mm and linear interpolation was used. The images obtained were smoothed with nine point weighted smoothing. In the exponentially weighted backprojection method (figure 7f), the generalised Shepp–Logan filter described by Kim *et al* (1984) was used. Note that the WBP image with $k=0.5$ and the off-centred origin (figure 7c) has the least noise.

We consider the ‘optimum coordinate origin’, with which the largest noise in the image is minimised. For simplicity, we consider a one-dimensional model to determine the optimum origin. In figure 8, a pair of conjugate projections is represented by p_1 and p_2 , and the coordinate origin O is at a distance x_0 from the mid-point M of

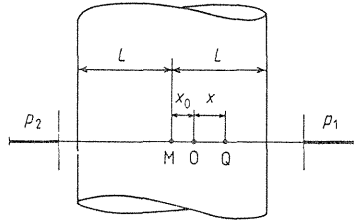


Figure 8. One-dimensional model for optimising the position of coordinate origin. p_1 and p_2 are projection data, M is the mid-point of the object, O is a coordinate origin and Q is a point of interest.

the object. The variance at point Q(x) is given by the one-dimensional version of equation (15).

$$V_1(x) = K'[p_1 W^2(x) \exp(2\mu L - 2\mu x_0) + p_2 W^2(-x) \exp(2\mu L + 2\mu x_0)] \quad (17)$$

The variance at the origin $V_1(0)$ is minimised when $dV_1(0)/dx_0 = 0$ or

$$x_0 = \frac{1}{4\mu} \ln\left(\frac{p_1}{p_2}\right) \approx \frac{1}{2\mu} \left(\frac{p_1 - p_2}{p_1 + p_2}\right) \quad (18)$$

Under this condition, equation (17) becomes

$$V_1(x) = K'(p_1 p_2)^{1/2} \exp(2\mu L) \cosh(2k\mu x) / \cosh^2(\mu x + k\mu x) \quad (19)$$

Equation (19) has a maximum value at $x = 0$ for $k \geq 0$, and hence equation (18) gives the optimum coordinate origin. When the origin is optimised, the variance at off-origin decreases with an increase in k , but if the origin is not optimised, the largest noise in the image may increase with an increase in k .

The determination of the optimum origin for a two-dimensional image is not simple, but for practical purposes it will be adequate to determine the one-dimensional optimum origins along the X and Y axes independently by equation (18) using the total numbers of counts involved in each pair of conjugate projections.

6. Experimental study

The WBP and RPC methods were tested for experimental data obtained with cylindrical phantoms filled with $^{99}\text{Tc}^m$ solution. Figure 9 shows the reconstructed images. The diameters of the phantoms are 20, 25, 30 and 35 cm, and the total counts are 5.5×10^6 , 3.3×10^6 , 3.5×10^6 and 4.4×10^6 respectively. The imaging device was a rotating γ camera system (GE Maxi Camera 400T) provided with a parallel multi-hole collimator (low energy general purpose). The energy window was centred on the photopeak with a 20% window width. The number of views was 64 in 360° . The reconstruction was made with $\mu = 0.15 \text{ cm}^{-1}$ and constants A (except that constants B were used for the largest phantom). For the WBP methods $k = 0.5$. The attenuation of the bed was corrected before the reconstruction. The images were smoothed with nine point weighted smoothing.

The images obtained are almost consistent with the profiles shown in figure 3, but the 20 cm diameter images are somewhat convex and the 30 and 35 cm images seem to be slightly concave compared with the calculated profiles. The difference is due to the effect of scattered photons. The small difference for the large phantoms implies that the fraction

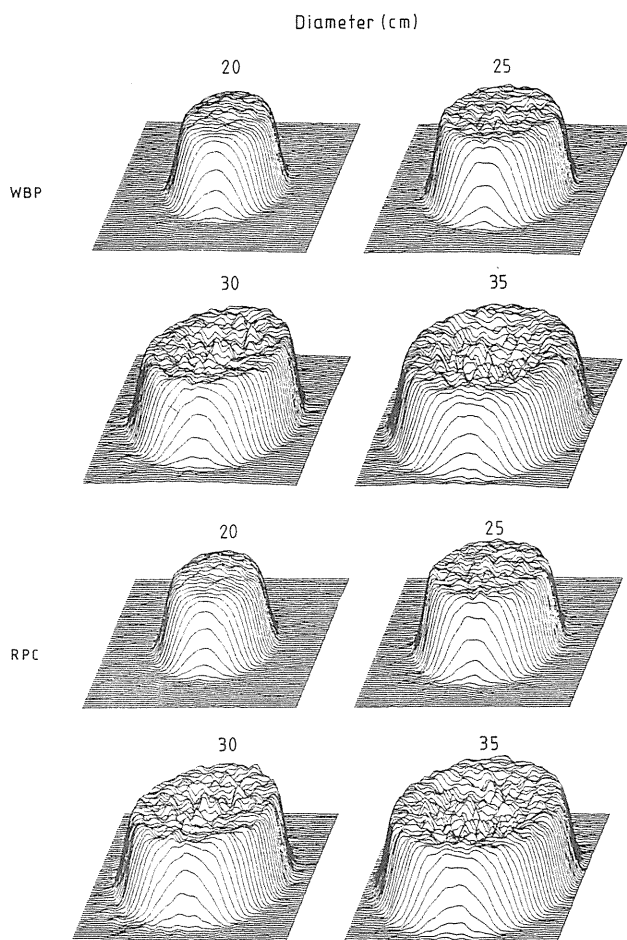


Figure 9. Images of cylindrical phantoms filled with $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ solution. The diameters are 20, 25, 30 and 35 cm. The top four images are obtained with the WBP method ($k = 0.5$) and the bottom four images are obtained with the RPC method.

of scattered photons in a projection is nearly constant for these large, uniform phantoms, but further study will be needed to make a quantitative conclusion on the scattering effect.

7. Conclusion

It has been shown that the WBP algorithm provides fairly quantitative images when the object is assumed to have uniform tissue attenuation in a known body contour. The algorithm needs only a slight modification in the existing filtered backprojection algorithms. The statistical noise of the reconstructed image depends on the position of the coordinate origin and the value of the reconstruction index k . An approximate formula is given to find the optimum origin, with which 'the largest noise in the image' is minimised. When the coordinate origin is optimised, the largest noise appears at the vicinity of the origin, and the peripheral noise is reduced by the use of a positive k value.

The imaging performance of the RPC algorithm is similar to that of the WBP algorithm with $k = 0$, and the RPC method takes a shorter computation time. Therefore, the RPC method is recommended when the signal to noise ratio in a peripheral area is not very important. With our computer system (Data General Nova 4 with FORTRAN V programs) the RPC method takes about 100 s to reconstruct a 64×64 matrix image from 64 projections, while the WBP method needs about 200 s for the same conditions.

The reconstruction time using the RPC method will be shortened by averaging conjugate projections before convolution, because the number of convolution operations is halved. The speed of the RPC method is nearly equal to that of the pre-correction method.

The images obtained from the experimental data are quite satisfactory although the contribution of scattered photons is not well known. Since the present algorithms are fairly accurate for unscattered events, even for a sophisticated source distribution, the effect of the scattering will be made clear by imaging various experimental phantoms using these algorithms.

Acknowledgments

This work was supported in part by a Grant in Aid for Cancer Research (58-42) from the Ministry of Health and Welfare, Japan. The authors would like to thank S Yonamine, K Fukuhisa, T Tomitani, N Nohara and M Yamamoto for their kind help and useful discussions.

Résumé

Reconstruction d'images par convolution pour la tomographie quantitative d'émission à photons uniques.

Les auteurs ont étudié deux algorithmes de reconstruction d'images. Ils reposent sur la méthode de la rétroprojection filtrée, et sont utilisables quand on considère l'auto-atténuation à l'intérieur de l'objet comme uniforme. La première méthode utilise la rétroprojection pondérée, le facteur de pondération étant déterminé de telle sorte que l'atténuation des photons soit compensée et la propagation du bruit faible. Les paramètres du noyau de convolution et de la fonction de correction ont été déterminés par un programme itératif. La deuxième méthode, version simplifiée de la première, utilise la rétroprojection conventionnelle, et nécessite un temps de calcul plus court que la première méthode. On peut minimiser le bruit statistique d'une image en positionnant convenablement l'origine des coordonnées de la reconstruction. On décrit les deux méthodes du point de vue théorique, leur comportement vis à vis du bruit statistique, et on donne des résultats obtenus par des études sur des fantômes simulés mathématiquement et sur des fantômes physiques.

Zusammenfassung

Bildrekonstruktion durch Faltung bei der quantitativen Einzel-Photonen-Emissionscomputertomographie.

Zwei Bildrekonstruktionsalgorithmen wurden untersucht. Die Grundlage beider Verfahren, die nützlich sind, wenn die Gewebeschwächung als gleichförmig im gesamten Objekt betrachtet werden kann, ist die gefilterte Rückprojektion. Beim ersten Verfahren wird eine gewichtete Rückprojektion verwendet, wobei der Wichtungsfaktor so bestimmt wird, daß die Photonenschwächung kompensiert wird durch rauscharme Ausbreitung. Die im Faltungskern enthaltenen Parameter und die Korrektionsfunktion wurden mit Hilfe eines Iterationsprogrammes bestimmt. Beim zweiten Verfahren, das eine vereinfachte Version des ersten ist und kürzere Rechenzeiten benötigt, wird die konventionelle Rückprojektion verwendet. Das statistische Rauschen eines Bildes kann minimiert werden durch geeignete Wahl des Koordinatenursprungs für die Rekonstruktion. Die Theorie beider Methoden, ihr Verhalten gegenüber statistischem Rauschen sowie einige Ergebnisse mathematischer und experimenteller Phantomstudien werden beschrieben.

References

- Budinger T F and Gullberg G T 1977 in *Reconstruction Tomography in Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine* ed. M M Ter-Pogossian, M E Phelps, G L Brownell, J R Cox, D O Davis and R G Evens (Baltimore: University Park Press) pp315-42
- Bellini S, Piacentini M, Cafforio C and Rocca F 1979 *IEEE Trans. Acoustics, Speech and Signal Processing ASSP-27* 213-8
- Chang L T 1978 *IEEE Trans. Nucl. Sci.* NS-25 638-43
- Gullberg G T and Budinger T F 1981 *IEEE Trans. Bio. Eng.* BME-28 142-57
- Kim K I, Tewarson R P, Bizais Y and Rowe R W 1984 *IEEE Trans. Nucl. Sci.* NS-31 538-42
- Shepp L A and Logan B F 1974 *IEEE Trans. Nucl. Sci.* NS-21 21-43
- Sorenson J A 1974 in *Instrumentation in Nuclear Medicine* vol. 2, ed. G J Hine and J A Sorenson (New York: Academic Press) pp311-48
- Soussaline F P, Cao A, Coq G L, Raynaud C and Kellershohn C 1982 *Eur. J. Nucl. Med.* 7 487-93
- Tanaka E 1983 *J. Comput. Assist. Tomogr.* 7 692-700
- Tanaka E and Murayama H 1982 in *Proc. Int. Workshop on Physics and Engineering in Medical Imaging (Pacific Grove) 1982* (IEEE Comput. Soc. 82CH1751-7) pp158-64
- Tanaka E and Toyama H 1984 in *Proc. 8th Int. Conf. on Information Processing in Medical Imaging (Brussels) 1983* (The Hague: Martinus Nijhoff) pp185-201
- Tretiak O J and Delaney P 1978 in *Review of Information Processing in Medical Imaging* ed. A B Brill and R R Price (Oak Ridge National Laboratory Report ORNL/BCTIC-2) pp266-78
- Tretiak O and Metz C 1980 *SIAM J. Appl. Math.* 39 341-54

Analytical Study of Performance of High Resolution Positron Emission Computed Tomographs for Animal Study

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

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

Abstract

Performance of positron emission computed tomographs having spatial resolution as high as 3 mm FWHM was analytically evaluated. Increases in widths of line spread functions due to positron range and angular deviation were estimated. The slice thickness should be thin in accordance with the resolution in transverse axial plane. Singles rate, true coincidence rate, and scattered coincidence rate with high resolution tomographs of small diameter detector rings were estimated for three types of thin slice collimators. Feasibility of high resolution positron tomographs with small detector rings was discussed with applications to animal study.

Introduction

In order to develop new radiopharmaceuticals for positron emission computed tomography, animal study is important prior to applications of the radiopharmaceuticals to human. For test of virtue of the medicine with the brain of a cat or monkey, positron tomographs with high spatial resolution are needed. In developing high resolution tomographs, we encounter two fundamental constraints, one is the limitation of spatial resolution owing to range of positrons emitted from the nucleus and deviation from 180 degrees of annihilation photons. The other is the system sensitivity lowered due to the use of small-sized detectors. We discuss both of them in analytical evaluation. Sensitivity can be increased to a certain extent by adopting a small diameter of detector rings and by using a wedge-shaped slice collimator. The purpose of this paper is to evaluate the effect of positron range and angular deviation of annihilation photons on spatial resolution and to give characteristic performance of positron tomographs with small detector rings and high spatial resolution in anticipation of use for animal study.

Spatial Resolution

To evaluate the effect of positron range to spatial resolution, line spread functions were calculated from point spread functions experimentally obtained by Derenzo¹, since the line spread functions allow the evaluation to make free from slice thickness. The line spread functions obtained for three radionuclides, ¹¹C, ⁶⁸Ga and ⁸²Rb, whose maximum energies are 0.959, 1.898 and 3.14 MeV, respectively, are shown in Fig.1. Increases in width of coincident detector pair response in projection only due to the positron range, therefore, are calculated by subtracting a width of coincident detector pair response from that of coincident detector pair response convolved with the line spread function due to the positron range. The coincident detector pair response for a line source is assumed to be given by a Gaussian function. Figure 2 shows the increases in response

width of projection for a line source as a function of coincident detector pair response width in FWHM. Increases in response width of reconstructed image for a line source is shown in Fig.3.

Increases in response width of reconstructed image due to angular deviation of annihilation photons can also be evaluated. The line spread function of angular deviation was obtained from data for water by Colombino et al.² Figure 4 shows response widths of line spread function in reconstructed image as a function of detector ring radius, taking into account both the positron range and angular deviation. Evaluation is made for a coincident detector pair response of Gaussian function with 2 mm in FWHM and 3.65 mm in FWTM, and for a line

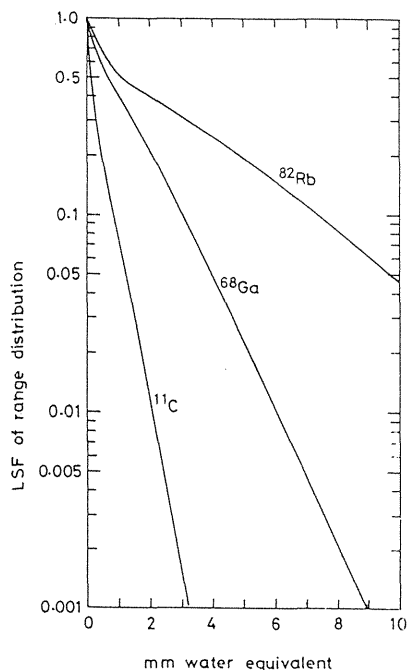


Fig.1. Line spread functions due to positron range for three radionuclides calculated from point spread functions experimentally obtained by Derenzo¹

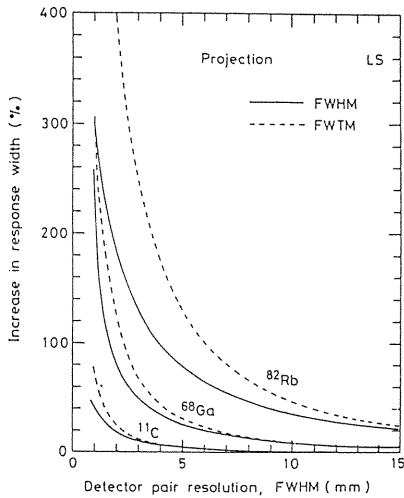


Fig.2. Increases in widths of line spread functions in projection only due to positron range as a function of detector pair resolution in FWHM.

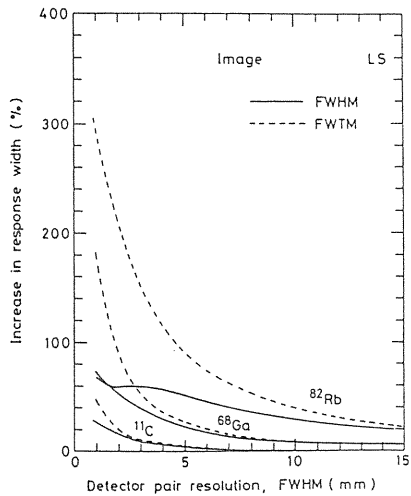


Fig.3. Increases in widths of line spread functions in reconstructed image only due to positron range as a function of detector pair resolution in FWHM.

source at the center of detector ring. Response width only due to the angular deviation is proportional to the detector ring radius. For a 80-cm dia. detector ring the FWHM increases from 2-mm of coincident detector pair response only to 3.16 mm for ^{11}C , 4.05 mm for ^{68}Ga and 4.66 mm for ^{82}Rb , and the FWTM increases from 3.65 mm to 5.97 mm, 8.43 mm and 13.7 mm, respectively. For a 40-cm dia. detector ring with the same coincident detector pair response, the FWHM increases to 2.58 mm, 3.39 mm and 3.65 mm, and the FWTM does to 4.88 mm, 7.40 mm and 12.1 mm for ^{11}C , ^{68}Ga and ^{82}Rb , respectively.

Sensitivity

High spatial resolution in positron computed tomography can be achieved by utilizing small-sized detectors, while it results in low system sensitivity. In addition, adoption of thin slices in accordance with the resolution in transverse axial plane causes lower sensitivity. The use of a wedge-shaped slice collimator as shown in Fig.5 increases to a certain extent the sensitivity with a parallel slice collimator. Sensitivities for various slice thicknesses were evaluated for circular ring detectors with packing fraction of 100 % and detection efficiency of 50 %, and for a 10-cm diameter cylindrical water phantom. Collimator lengths are fixed at 45 % of detector ring radius. The wedge-shaped collimator with a gap of 5 mm at the entrance and 10 mm at the exit has the sensitivity of about middle value between the sensitivities for 5 mm and 10 mm parallel slice collimators as shown in Fig.6. In anticipation of utilizing exclusively a tomograph for animal study, the high resolution positron tomograph is feasible with a small diameter of detector ring.

Figure 7 shows event rates evaluated for a high resolution positron tomograph with a detector ring of 25 cm in diameter and with a packing fraction of 60 % and for three types of slice collimators with 5 mm and 10 mm parallel gaps and a wedge-shaped gap of 5 mm at the entrance and 10 mm at the exit. Event rates such

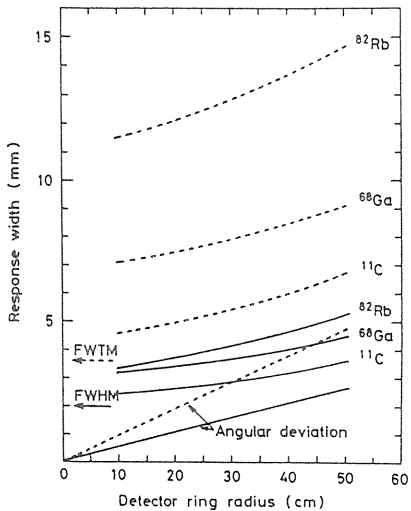


Fig.4. Response widths in line spread functions in reconstructed image for detector pair resolution of 2 mm FWHM taking into account positron range and angular deviation for three radionuclides. Response width due to angular deviation is evaluated for a line source at the center of detector ring.

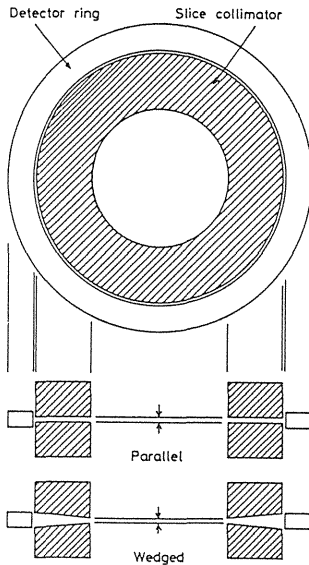


Fig.5. Two types of slice collimators; parallel and wedge-shaped.

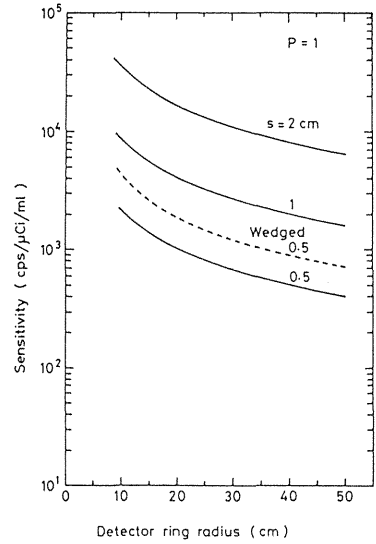


Fig.6. Sensitivity of the single slice circular ring detector as a function of detector ring radius calculated with packing fraction of 100%, detection efficiency of 50%, slice thickness of s and collimator length of 45% ring radius.

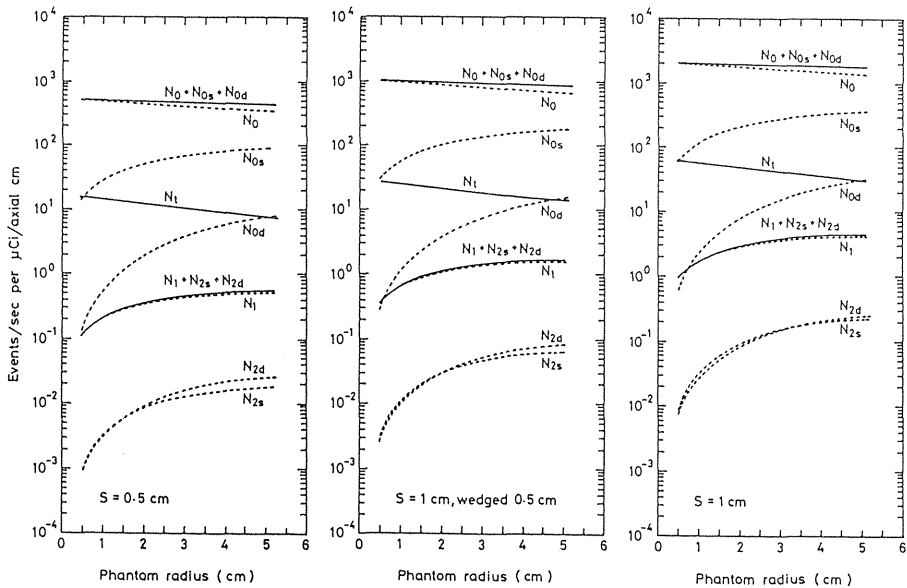


Fig.7. Calculated performance of a positron computed tomograph with a 25 cm diameter detector ring for three types of collimators. N_t , true coincidence rate, unscattered; N_0 , single event rate, unscattered; N_{0s} , single event rate, single-scattered; N_{0d} , single event rate, double-scattered; N_1 , single scattered coincidence rate: one-photon single scattering; N_{2s} , double-scattered coincidence rate: two-photon single-scattering; N_{2d} , double-scattered coincidence rate: one-photon double scattering. Calculation are made with collimator length of 45% detector ring radius, detection efficiency of 50%, and energy threshold of 350keV.

Table 1. Event rates (cps/uCi/ml) for a 10 cm diameter phantom.

Slice thickness		5 mm	Wegded 5 mm	10 mm
Single event	Total	35000	70000	140000
	N_0	27200	54400	108900
	N_{0s}	7150	14300	28610
	N_{0d}	631	1260	2530
True event	N_t	604	1140	2410
Scatter event	Total	44	136	359
	N_1	40	124	321
	N_{2s}	1	5	18
	N_{2d}	2	7	20

as singles rates, true coincidence rates and scattered coincidence rates for cylindrical water phantoms are plotted in events/sec per uCi/axial-cm as a function of phantom radius ranging from 1 to 5 cm. Table 1 lists event rates for a 10-cm diameter water phantom with the same detector systems as used for evaluation in Fig.7.

Figure 8 shows estimation of countrates for uniform activity filled up a cylindrical water phantom of 10-cm diameter by 30-cm long, assuming a body of cat or monkey. The true event rate, N_t , and random coincidence event rate, N_r , evaluated with coincidence resolving time of 20 ns, are plotted as a function of total activity in the phantom. Scale on the vertical axis at right hand is the time to collect true events of 5 Mcounts for a given activity of positron emitters, ^{11}C , ^{13}N and ^{18}F . The evaluation was made with detector ring of 25 cm in diameter, detection efficiency of 50 per cent, and a wedge-shaped slice collimator with a 5-mm gap at the inner diameter and a 10-mm gap at the exit.

Discussions and Conclusions

We evaluated the increase in widths of line source response owing to positron range and angular deviation. The adoption of the detector ring with a small diameter results in less loss in spatial resolution owing to angular deviation, in addition to resulting in the increase in sensitivity. The use of a wedge-shaped slice collimator provides another source of an increase in sensitivity, although it results in loss of axial resolution and an increase in scattered coincidence rate. On the basis of the analytical study on the performance characteristics, we have designed and developed a single slice, high resolution positron computed tomographic device, POSITOLICA IV, offering a 128 mm diameter field of view for animal study.⁷⁻⁸ The device uses newly developed twin-BGO detectors.

Acknowledgements

The authors are grateful to Drs. Toshiro Yamazaki, Hiroshi Tsunemoto and Yukio Tateno for their kind support and encouragement. This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Education, Japan.

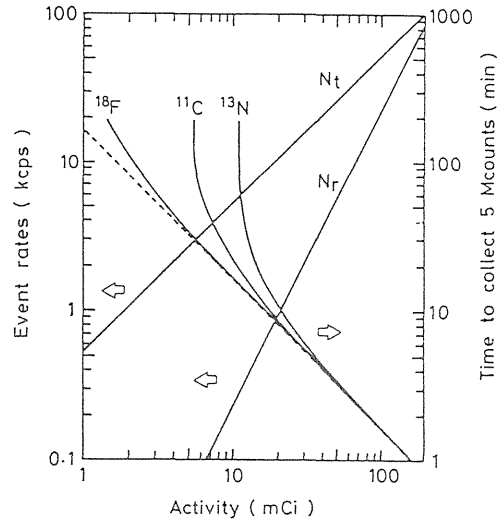


Fig.8. True coincidence eventrate, N_t , and random coincidence event rate, N_r , plotted as a function of source activity filled in a 10 cm dia x 30 cm water phantom. Time to collect true coincidence events of 5 Mcounts plotted for three emitters.

References

- 1) S. E. Derenzo, "Precision measurement of annihilation point spread distributions for medically important positron emitters", Proc. 5th Intern. Conf. Positron Annihilation, Lake Yamanaka, Japan, April 1979.
- 2) P. Colombino, B. Fiscella and L. Trossi, "Study of positronium in water and ice from 22 to -144°C by annihilation quanta measurements", Nuovo Cimento, 38, pp.707-723, 1965.
- 3) E. Tanaka, N. Nohara, T. Tomitani and M. Endo, "Analytical study of the performance of a multilayer positron computed tomography scanner", J. Comput. Assist. Tomogr. 6, pp.350-364, 1982.
- 4) N. Nohara, E. Tanaka, T. Tomitani, M. Yamamoto and H. Murayama, "Design considerations of a high resolution positron emission computed tomograph", Med. Imag. Tech. 1S, pp.78-79, 1983.
- 5) H. Murayama, E. Tanaka, N. Nohara, T. Tomitani and M. Yamamoto, "Twin BGO detectors for high resolution positron emission tomography", Nucl. Instr. Meth. 221, pp.633-640, 1984.
- 6) T. Tomitani, N. Nohara, H. Murayama, M. Yamamoto and E. Tanaka, "Development of a high resolution positron CT for animal studies", presented at the IEEE Nuclear Science Symposium, Orlando, Florida, October 31 - November 2, 1984.

DEVELOPMENT OF A HIGH RESOLUTION POSITRON CT FOR ANIMAL STUDIES

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

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

Abstract

A single ring high resolution positron CT for animal studies was developed which utilizes 64 gridded rectangular photomultipliers (13mm square) and 128 rectangular Bismuth Germanate crystal (4mm wide, 10mm high and 20mm long). A photomultiplier is incorporated with a grid near the photocathode which controls photoelectron transport of half part of a tube. This enables us the identification of the fired crystal out of two coupled to a photomultiplier. Detector ring, animal port and field of view diameters are 265, 135 and 128mm, respectively. Detector arrangement was determined by POSITOLGY. The spatial resolutions in fwhm after unfolding source spread (2mm dia.) were 2.2mm at center and 3.3mm (tangential) and 3.6mm (radial) at 60mm from the center. Hardware out-of-FOV event rejector was implemented which rejects events outside the field of view and reduces event rate by a factor of 3 in the case of calibration measurements.

Introduction

In positron emission computerized tomography (PCT), one-crystal-to-one-photomultiplier (PMT) combination has been adopted in most cases because of its simplicity, which limits the spatial resolution to the smallest commercially available PMT size. To improve the spatial resolution beyond this limitation, new position coding techniques have been sought. One solution is the use of semiconductor photodiodes for position coding in combination with large size PMT's for timing purpose^{1,2} which requires us new technology and low noise electronics due to their low conversion gain. Modified Anger principle has been sought by C. Burnham et al.^{3,4} Other possible solution is the use of a control mesh outside the photocathode.⁵ Fairly fine position information can be obtained with this technique. Its shortcoming is that considerably large control pulses are necessary.

A better solution is the introduction of a control grid inside the PMT in the vicinity of the photocathode. It controls effectively electron transport of a half part of the tube by a pulse of ≈ 17 volts.⁶ A PMT can be subdivided into two parts. Two crystals are coupled to one PMT. The fired one can be identified by pulse shape discrimination technique.⁷ This gridded PMT can be regarded as an extension of existing technology, and no new components are involved. Detector unit study confirmed the feasibility of the twin BGO configuration.⁷

Meanwhile, pharmacists need tests on animals before the application of new pharmaceuticals to clinical use, yet spatial resolution of PCT for human application is not sufficient and its use to animal experiments is restricted due to possible infection. Hence the idea of twin BGO detector was implemented on a small size PCT for animal studies.

This work was supported in part by a Grant-in-Aid for the Cancer Research from the Ministry of Education, the Japanese Government.

Physical and Mechanical Configurations

64 twin BGO units are arranged on a gantry in accordance with POSITOLGY⁸ under the restriction that the distance between two crystals in a detector unit is fixed. This yields ≈ 20 different coincidence pairs per a projection bin of 0.5mm, so that projection data are robust against detector malfunctions. In fact, without interpolation, an image could be reconstructed, even if three detectors were off, provided detector calibration measurement is consistent with the emission measurement.

Gantry rotates 360 degrees back and forth repeatedly. The dead time at turning points is less than 0.5% of the total scan time. Signals from the rotating gantry are transmitted via 64 coaxial cables, which are wound on a spool. The slice shield is 57mm long and has an opening of 5mm at its inner end tapered to 12mm towards its outer end so as to make full use of the crystal height (10mm). The gantry is 76cm square by 18cm thick and its total weight is about 300kg. The sensitivity was estimated to be 1.1kcps/ μ Ci/ml for 100mm dia. uniform cylindrical phantom filled with water.

For calibration of the detector efficiency, a line source can be mounted in a hole drilled in the slice shield. This acts as a pseudo-ring source when a rotation correction circuit is turned off. Insertion of a ring source inside the shield of 57mm long is almost impossible. A line source costs us less than a ring source does. With this pseudo-ring source, transmission measurement cannot be done. Attenuation is planned to be corrected for by calculation.

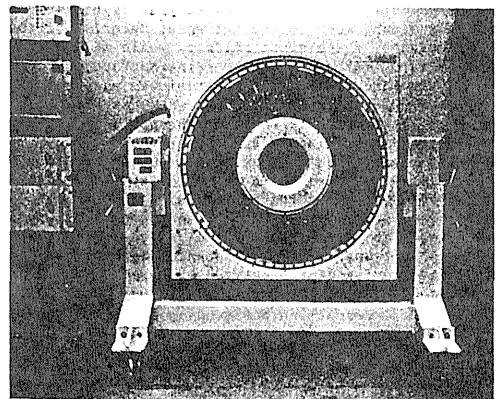


Fig. 1. Photograph of a high resolution positron camera with twin BGO detector units for animal studies.

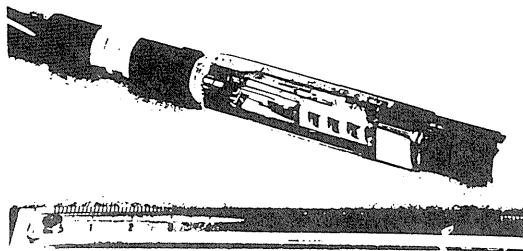


Fig. 2. Twin BGO unit consisting of a gridded PMT and two BGO crystals.

Detector Configurations

Mechanical structure and characteristics of a gridded PMT (R2080, Hamamatsu Photonics K.K.) was already reported in reference.⁶ Its application to crystal identification and related electronics were reported in reference.⁷

Here will be described its function only briefly. The grid of honeycomb structure is placed about 1mm above the photocathode and covers roughly a quarter of it. At quiescent state, the grid is so held that it does not interfere with electron transit to the first dynode. On arrival of an event, an anode pulse triggers a negative pulse which is fed to the grid and suppresses electron transport on grid side. A pulse at the anode originated from the grid side decreases after electron transit time through dynode stages. Thus position of illumination on the photocathode can be identified by pulse shape discrimination technique. In practice, the grid, when held at negative potential, more or less affects electron transport of a whole tube, so that placement of crystals on the photocathode is critical to position identification.

Crystal size is 4mm wide, 10mm high and 20mm long. Aluminium foil was adopted as a reflector on four side surfaces and the front surface was painted with NE-560. Reflector material tests indicated that light yield does not depend much on the reflector material of the side surfaces, where space matters, while it depends on the reflector material of the front surface, so that better yet thicker reflector material was adopted.

So as not to degrade too much the spatial resolution at off-center position, a tungsten septum of 1mm thick, 10mm high and 18mm long was added to each side of the crystal (i.e. 2 mm tungsten septa between two adjacent crystals), which results in a packing fraction of 0.6. A tungsten septum was aligned to the photomultiplier side, so that a portion of the crystal side surface (2mm) is left unshielded. This configuration was determined by the trade-off between the spatial resolution at off-center position and the efficiency.

Electronics

Hardware Coincidence Pair Checker

In the case of detector calibration measurement and transmission measurement with external source, projection data extend far outside the field of view (FOV), so that events outside the FOV load a burden to the circuit. Counts outside the FOV of the present system is twice as much as those inside the FOV (cf. fig.3). This situation is still worse in the case of transmission measurement of human studies. These events can be re-

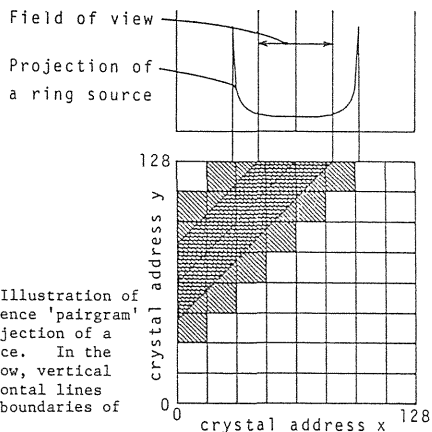


Fig. 3. Illustration of a coincidence 'pairgram' and a projection of a ring source. In the graph below, vertical and horizontal lines indicate boundaries of groups.

jected by hardware means, which lessens system dead time and improves high counting rate characteristics. In fig. 3 below, abscissa and ordinate represent two crystal addresses. A crystal address is divided into 8 groups to decrease coincidence pairs, so that 7 bits of crystal address is divided into 3 bits of group address and 4 bits of crystal address within a group. In fig. 3, the 'legal' region where coincidence hardware exists is hatched light, while the FOV is hatched heavily.

The FOV can be represented by $x+a < y < x+b$ i.e. $a < y - x < b$, where 'a' and 'b' denote constants that determine FOV. These conditions can be checked by hardware means in such a way that first calculate difference of the two addresses and compare it with constants 'a' and 'b' by means of magnitude comparators. Likewise, 'legal' coincidence can be checked by substituting x and y with the group addresses with $a=2$ and $b=7$. Illegal coincidence cannot occur, so that these counts are an efficient indicator of circuit malfunctions. A block diagram of hardware coincidence checker is shown in fig. 6.

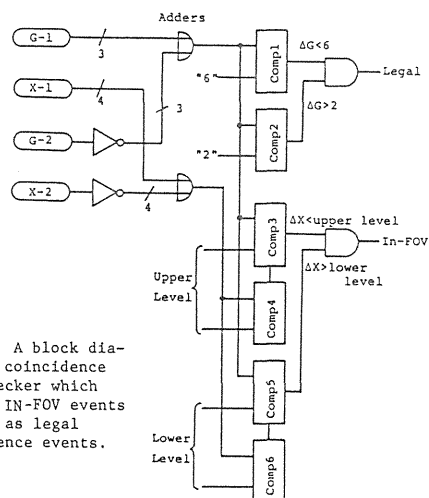


Fig. 4. A block diagram of coincidence pair checker which detects IN-FOV events as well as legal coincidence events.

Counting Rate Monitors

In the present system, there are three flags, i.e., 1) a prompt/delayed coincidence flag, 2) a FOV flag and 3) a legal/illegal flag. These three flags are decoded into 8 states and 6 out of them are monitored by 6 digital rate meters. In addition, there are a timer and a singles rate monitor. Each counter is made of a single tip 6-decade counter with latches, independent carries and a digit scanner inside, which operates upto 10 MHz clock rate(TC5032P, Toshiba Electric Co.) and are controlled by a single board microcomputer based on Z80 or by a personal computer. As a real time monitor, the former is used, while the latter is used when time lapse measurement is required and the data are stored in a mini-floppy disk for later analysis.

Conversion Tables

A pair of crystal addresses are encoded into 15-bit word, 2 sets of 7-bit crystal address plus 1-bit prompt-delayed coincidence flag. 14-bit signals are converted into projection parameters, i.e., the distance from the center and an angle by ROM table look-up. Four sets of ROM tables can be installed. The first one is for hardware test with an external source and an angle correction circuit off. It compresses $128 \times 128 (=16384)$ data points into 20 blocks for legal coincidence and an extra block for illegal event storage. Each block corresponds to coincidences between two groups i.e. 16×16 data points. The compressed data can be displayed in a 'crystallogram' as shown in fig.5, with which the state of the detectors, coincidence pairs are visualized. By summing up the counts along a horizontal line, one can get relative efficiency of a crystal. In the figure, the effect of coincidence checker is also shown. The second and the third ROM's contain standard conversion tables. The former table is used with a rotation correction circuit off to measure blank transmission data. The latter is for normal emission measurements. The forth ROM slot is left blank for special test mode. As to the second and the third tables, bin accuracy can be set to either 1mm or 0.5mm bin width by replacing ROM's. The former is used for routine measurements, while the latter is used for test purposes.

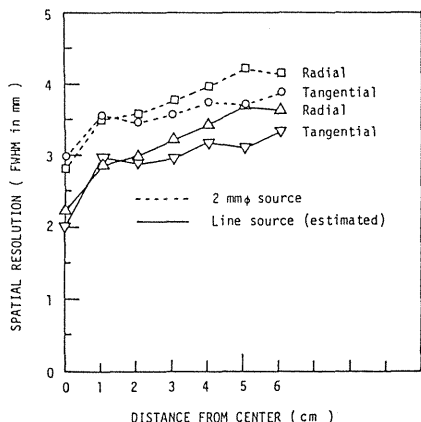


Fig. 6. Measured spatial resolutions of a cylindrical source of 2mm dia. and those unfolded with source spread(see text).

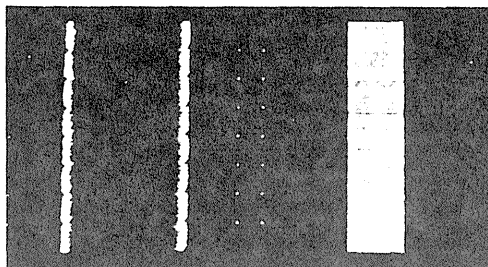


Fig. 5. 'Crystallograms' in which abscissa and ordinate are crystal number and addresses of opposing crystals in coincidence, respectively. FOV checker is off(left) and on(right).

Data Acquisition

The converted data are stored via FIFO into PDP-11/23 micro-computer in DMA mode with add-1 facility. The DMA interface was made based on DRV11-P user board of DEC. The image can be reconstructed either by a PDP-11/73 or by a general purpose computer in an off line way.

Results

Spatial Resolution

Spatial resolution was measured as a function of distance from the center with 2mm dia. ^{68}Ge line source clad with 1mm thick stainless steel and the results are shown in fig. 6. The measured resolutions were 2.8 mm at the center and 3.9mm(tangential) and 4.2mm(radial) at a point 60mm from the center, which include source spread, positron range effect and angular spread of pair gamma rays. The last two factors are negligible compared with the first factor. The system resolutions unfolded with the source spread, under the assumption that quadratic sum rule holds, are 2.2mm at the center and 3.3mm(tangential) and 3.6mm(radial) at a point 60mm from the center.

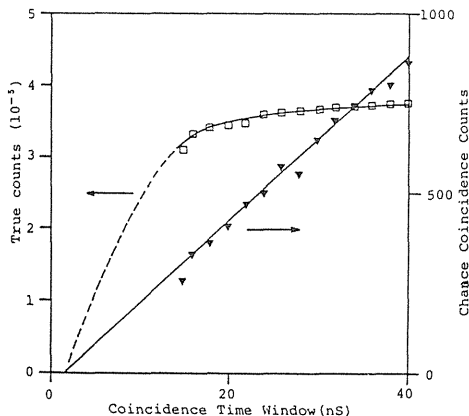


Fig. 7. Relative coincidence detection efficiency and chance coincidence counts versus coincidence time window. The discrepancy at the origine is due to time measurement error of 0.5nsec.

Time Resolution

Coincidence time window is adjustable by D.C. reference voltage,⁹ so that relative detection efficiency and chance coincidence rate were measured as a function of coincidence time window as shown in fig. 7. These preliminary data indicate that the system time resolution is worse than what was expected from the bench test data of 5.8nsec fwhm with BGO-BGO detector pair.⁷ There is a room of improvement by careful adjustment of timing.

Animal Imaging

The brain of a rat was imaged after injection of ^{11}C labeled Ro15-1788, a receptor ligand (antagonist against benzodiazepine) which was recently developed by pharmaceutical group at N.I.R.S. Tomograms of a rat at 3mm separation along body axis are shown in fig. 9. Selective accumulation of Ro-15-1788 to the brain is seen in these images. The transient response after the injection is shown in fig. 10, in which the left photograph is just after the injection and the right is 2.5 minutes later. Its rapid accumulation is seen in these images. Apparently a rat is too small to identify grey matter from white matter. Note that the target size is roughly 30mm (long axis) by 20mm (short axis).

Conclusions

A single ring positron CT with 64 twin BGO detector units achieved spatial resolutions that were expected from crystal width. Careful alignment of the crystal relative to sensitive part of the photocathode as well as careful adjustment of pulse shape discrimination circuit is essential, else artifacts may occur due to position coding error.

Acknowledgements

The authors are much indebted to T. Hayashi, K. Koike and K. Masuda of Hamamatsu Photonics K.K. for the development of gridded photomultipliers and for the fabrication of gantry and electronics. They wish to thank T. Yamasaki, O. Inoue, M. Kuchiki, K. Suzuki and K. Tamate for their collaboration in the experiments on animals and to F. Yano and M. Chiba for their assistance in preparation of this manuscript.

References

- [1] J.B. Barton, E.J. Hoffman, et al, "A high resolution detection system for positron tomography," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-30:671-675, 1983.
- [2] S.E. Derenzo, T.F. Budinger, et al, "High resolution positron emission tomography using narrow bismuth germanate crystals and individual photosensors," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-30:665-670, 1983.
- [3] C. Burnham, J. Bradshaw, et al, "Application of a one dimensional scintillation camera in a positron tomographic ring detector," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-29:461-464, 1982.
- [4] C. Burnham, J. Bradshaw, et al, "A positron tomograph employing a one dimensional BGO scintillation camera," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-30:661-664, 1983.
- [5] G. Charpak, "Retardation effects due to the localized application of electric fields on the photocathode of a photomultiplier," *Nucl. Instr. and Meth.*, 51:125-128, 1967.
- [6] Y. Yamasita, H. Uchida, et al, "Recent developments in detectors for high spatial resolution positron CT," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-31:424-428, 1984.
- [7] H. Murayama, E. Tanaka, et al, "Twin BGO detectors for high resolution positron emission tomography," *Nucl. Instr. and Meth.*, 221:633-640, 1984.
- [8] E. Tanaka, N. Nohara, et al, "Positology--the search for suitable arrangements for a positron ECT with continuous rotation," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-26:2738-2731, 1979.
- [9] T. Tomitani, "Electronics system for positron computerized tomography, 'POSITOLOGICA I' dedicated to head studies," *Nucl. Instr. and Meth.*, 197:507-516, 1982.

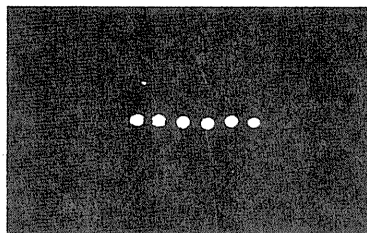


Fig. 8. Images of a line source of 2mm dia. from center(left) to 50mm from the center(right) at 10 mm separation.

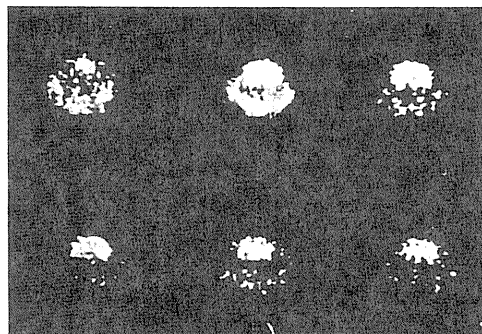


Fig. 9. Tomograms of a rat injected with ^{11}C labeled Ro-15-1788 at 3mm separation along body axis from top (upper left) to bottom (lower right).

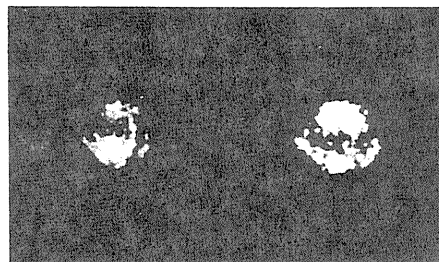


Fig. 10. Tomograms of a rat injected with the same pharmaceuticals as fig. 9. The left photograph is just after injection and the right is 2.5 minutes later.

《原 著》

荷重逆投影法によるシングルフォトン
ECT 画像の雑音特性

村山 秀雄* 田中 栄一* 外山比南子**

要旨 荷重逆投影法によるシングルフォトン ECT 画像の統計的雑音を評価するための計算式を求めた。単純な線源分布を仮定した数学的ファントムに対してこの計算式を適用し、再構成画像の雑音特性を分析した。統計的雑音の性質が、ガンマ線の減弱係数、被検体の大きさ、線源分布および再構成指数に依存し、また、座標原点の位置により雑音特性が変化することを 2 次元雑音分布像で示した。計算機シミュレーションによってポアソン雑音を含む投影データを作成し、荷重逆投影法および他のいくつかの吸収補正法に対する再構成画像と、その 2 次元雑音分布像をそれぞれ鳥かん図で表示し、それらの画像の比較を行った。その結果、荷重逆投影法が再構成画像の歪みおよび雑音の小さい吸収補正法であることが明らかとなった。

I. はじめに

^{99m}Tc , ^{123}I , ^{133}Xe , ^{201}Tl 等のガンマ線放出核種を被検体に投与し、線源分布の 3 次元的情報を得る技術として、横断断層型シングルフォトン ECT (SPECT) は臨床で重要な役割を果たしつつある。SPECT における画像再構成の方法は X 線 CT と原理的には同じであるが、定量性の高い再構成画像を得るには被検体内におけるガンマ線の吸収補正をいかにして行うかが大きな問題である¹⁾。

現在、広く用いられている吸収補正法は Sorenson の方法²⁾を基礎とする「前処理法」と Chang³⁾の「後処理法」である。前処理法では相対する方向から測定した投影に算術平均⁴⁾または幾何平均⁵⁾を行い、被検体の大きさに応じた吸収補正因子を乗じてから重量積分法で画像再構成をする。後処理法では最初に未補正の画像を再構成しておく。次に、各画素からあらゆる方向へのガンマ線

の減衰率の平均値の逆数を計算して補正マトリックスを作成し、これを未補正画像に乗じることで吸収補正を行う。逐次近似補正法は減弱係数が不均一の被検体に対しても適用できる吸収補正法として有力であり、多くの研究がなされているが^{6, 7)}、この方法は一般に計算時間の長いのが欠点である。Chang の行ったように他の吸収補正法と組み合わせて逐次近似補正法を補助的に利用するのが実用的である³⁾。

一方、ガンマ線が均一吸収体中では指数関数的に減衰することに着目して、Tretiak らは逆減衰型ラドン変換を解析的に行う方法を見いだしている⁸⁻¹⁰⁾。最近、田中は Tretiak らの方法を一般化した荷重逆投影 (WBP) 法^{11, 12)} およびその変形である Radial post-correction (RPC) 法¹³⁾を提案し、これらの方法によって歪みの小さい良好な SPECT 画像を得た。

一般に、SPECT 画像はガンマ線の計数に基づく統計的変動の影響を受けるために雑音が著しい。再構成画像の定量性が増すとともに、画像の統計的雑音特性の向上が要求されてくる¹⁴⁾。田中は WBP 法による再構成画像の統計的雑音に関して簡単な考察を行い、WBP 法が良好な雑音特性をもつ SPECT 画像を与えることを示した¹¹⁾。本論文では、WBP 法および RPC 法による再構成画

* 放射線医学総合研究所物理研究部

** 東京都養育院附属病院核医学放射線部

受付: 59 年 8 月 28 日

最終稿受付: 59 年 11 月 22 日

別刷請求先: 千葉市穴川 4-9-10 (〒260)

放射線医学総合研究所物理研究部

村山 秀雄

像の統計的雑音特性を、2次元雑音分布像を用いてさらに詳細に分析し、他の吸収補正法とも比較をすることによりこれらの雑音特性の特徴を明らかにした。

II. 再構成画像の統計的雑音

WBP法の構成は、測定投影の規準化、変形重量積分および荷重逆投影の3段階より成っている¹¹⁾。Fig. 1に示すように、ある任意の点 O_R を原点(これを再構成原点と称する)とし、静止座標系を (X, Y) 、回転座標系を (x, y) で表わす。角度 θ への測定投影を $p_\theta(x)$ とすれば、WBP法によって得られる再構成画像において点 $Q(X, Y)$ の計数濃度 $I(X, Y)$ が次式で与えられる。

$$I(X, Y) = \sum_{\theta=0}^{2\pi} W(y) \{p_\theta(x) F(x) \exp(\mu L) * g(x)/F(x)\} \quad (1)$$

ここに μ は被検体中におけるガンマ線の減弱係数、 L は被検体の輪郭の y 座標、 $F(x)$ と $g(x)$ はそれぞれ補正関数および重量フィルタ関数、 $W(y)$ は逆投影の際の荷重関数である。記号 $*$ はたたみ込みを表わす。

$W(y)$ は再構成指数 k に依存し、次式で与えられる。

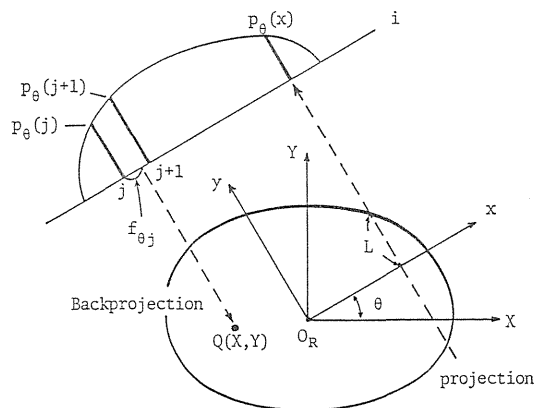


Fig. 1 Scheme of the reconstruction domain, projection $p_\theta(x)$ and the reconstruction origin O_R in a fixed coordinate system (X, Y) and a rotated coordinate system (x, y) . Backprojection is implemented with linear interpolation of convolved projection data.

$$W(y) = \exp(k\mu y) / \cosh\{(k+1)\mu y\} \quad (2)$$

再構成指数 k は通常、 $0 \leq k \leq 1$ の範囲で使用する。また、 $F(x)$ と $g(x)$ は文献¹²⁾において与えられている。

現実の画像再構成では、投影データ $p_\theta(x)$ と重量フィルタ関数 $g(x)$ が x 軸上で離散的に与えられている。それぞれの標本値を $p_\theta(i)$ 、 $g(i)$ と表わせば、通常は逆投影の際に線型補間が行われるため、(1)式は次式に変換される。

$$I(X, Y) = \sum_{\theta=0}^{2\pi} W(y) \{f_{\theta j} q_\theta(j) + (1 - f_{\theta j}) q_\theta(j+1)\} \quad (3)$$

ただし、 j は $Q(X, Y)$ の回転座標系における x 座標の近接標本値、 $q_\theta(j)$ は $x=j$ における変形重量積分値であり、次式で与えられる。

$$q_\theta(j) = F^{-1}(j) \sum_i g(j-i) p_\theta(i) F(i) \exp(\mu L) \quad (4)$$

また、 $f_{\theta j}$ は線型補間によって $q_\theta(j)$ に乘じられる因子である。

$I(X, Y)$ の標準偏差雑音 $\sigma(X, Y)$ は次式で与えられる。

$$\begin{aligned} \sigma(X, Y) = & \left[\sum_{\theta=0}^{2\pi} W^2(y) \{f_{\theta j}^2 \text{Var}\{q_\theta(j)\} \right. \\ & + (1 - f_{\theta j})^2 \text{Var}\{q_\theta(j+1)\} + 2 f_{\theta j} (1 - f_{\theta j}) \\ & \times \text{cov}\{q_\theta(j), q_\theta(j+1)\} \} \left. \right]^{1/2} \quad (5) \end{aligned}$$

ただし、 $\text{Var}\{q_\theta(j)\}$ は $q_\theta(j)$ の分散であり、 $\text{cov}\{q_\theta(j), q_\theta(j+1)\}$ は $q_\theta(j)$ と $q_\theta(j+1)$ の共分散である。投影データの標本 $p_\theta(i)$ がそれぞれ独立であり、ポアソン分布に従うと考えると良いことから、これらはおのおの次式で表わすことができる。

$$\begin{aligned} \text{Var}\{q_\theta(j)\} = & F^{-2}(j) \sum_i g^2(j-i) p_\theta(i) F^2(i) \\ & \times \exp(2\mu L) \quad (6) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{cov}\{q_\theta(j), q_\theta(j+1)\} = & F^{-1}(j) F^{-1}(j+1) \sum_i g(j-i) \cdot \\ & g(j+1-i) p_\theta(i) F^2(i) \exp(2\mu L) \quad (7) \end{aligned}$$

一方、再構成指数 $k=0$ の場合のWBP法を変形することによって導かれたRPC法¹³⁾では、荷重逆投影の代わりに一定荷重の通常の逆投影がなされ、その後に座標原点 O_R からの距離 $R = (X^2 + Y^2)^{1/2}$ によって決まる補正マトリクス $H(\mu R)$

で除する。このとき、 $H(\mu R)$ は被検体に依存しない関数である。したがって、RPC 法によって得られる再構成画像の点 $Q(X, Y)$ における計数濃度 $I(X, Y)$ は次式で与えられる。

$$I(X, Y) = [H(\mu R)]^{-1} \sum_{\theta=0}^{2\pi} \{p_{\theta}(x) \exp(\mu L) F(x)\} * g(x) \quad (8)$$

ここに、 $H(\mu R)$ は次式で表わされる。

$$H(\mu R) = \frac{1}{\pi} \int_0^{\pi} F(R \cos \theta) \cosh(\mu R \sin \theta) d\theta \quad (9)$$

RPC 法は WBP 法に比べて計算が簡単なため、画像再構成時間を短縮できることが利点である。

WBP 法の場合と同様に、標準化した投影データ $p_{\theta}(i)$ および重畳フィルタ関数 $g(i)$ を用いれば、点 $Q(X, Y)$ における $I(X, Y)$ の標準偏差雑音 $\sigma(X, Y)$ は次式で与えられる。

$$\begin{aligned} \sigma(X, Y) = & [H(\mu R)]^{-1} \left[\sum_{\theta=0}^{2\pi} [f_{\theta j}^2 \text{Var}\{q_{\theta}(j)\} \right. \\ & + (1-f_{\theta j})^2 \text{Var}\{q_{\theta}(j+1)\} + 2 f_{\theta j}(1-f_{\theta j}) \\ & \left. \times \text{cov}\{q_{\theta}(j), q_{\theta}(j+1)\}] \right]^{1/2} \quad (10) \end{aligned}$$

その他の吸収補正法についても、(5) 式や (10) 式と同様にして雑音の計算式を容易に導出できる。その結果を逐一ここに示すことは省略するが、算術平均型前処理法、Chang の後処理法および逆吸収型ラドン変換法に対するそれぞれの標準偏差雑音 $\sigma(X, Y)$ の計算式が得られた。以後に本論文で鳥かん図表示される 2 次元雑音分布像は、これらの計算式を用いて作成された。また、各画素における標準偏差雑音の値を単に雑音値と称する。

III. 2 次元雑音分布像

本論文での鳥かん図表示は、すべて 64×64 ($=4096$) 画素数の正方形画面に内接する円形画面内で表示され、4:2:1 の荷重 9 点スムージング

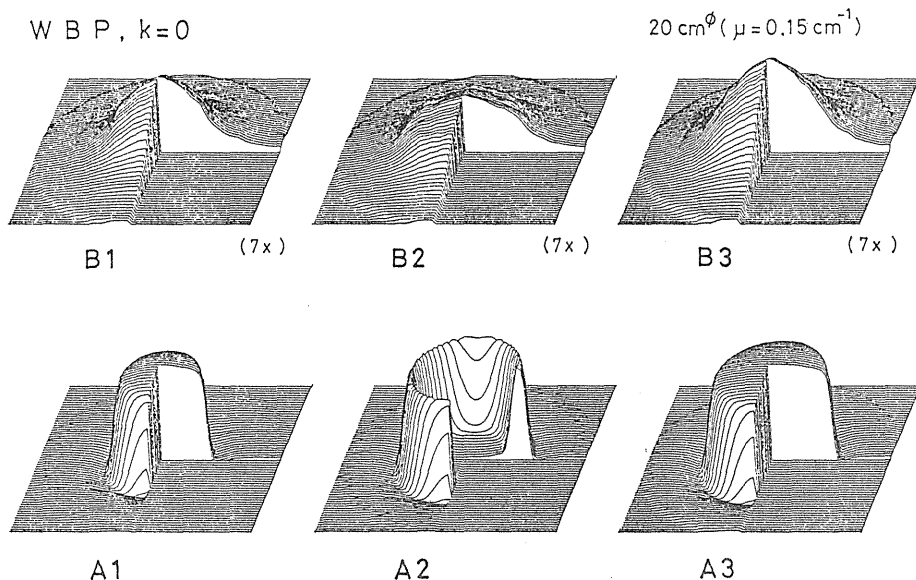


Fig. 2 Reconstructed images excluding statistical noise (A1, A2, A3) and the corresponding statistical noise images (B1, B2, B3). The WBP method with $k=0$ was used for all the images. Each phantom has a circular attenuation region of 20 cm in diameter with the attenuation coefficient of 0.15 cm^{-1} . Radioactivities of A1 and A3 are uniformly distributed in circular regions of 15 cm and 20 cm, respectively. Radioactive distribution of A3 is obtained by adding those of A1 and A2.

が行われている。画像再構成においては、画素の辺の長さ (0.625 cm) に等しい標本間隔で投影データの標本化を行い、 5.625° 間隔ごとに 64 個の投影データの組を計算機シミュレーションで作成した。

Figure 2 はガンマ線の減弱係数 $\mu=0.15\text{ cm}^{-1}$ 、直径 20 cm の吸収体に対して、 $k=0$ の WBP 法を適用し、線源が異なる分布をしている場合の雑音特性を比較した例である。画像の断面を表示するために、画面の 4 分の 1 を 0 の値に置換した。A1~A3 は統計雑音を含まない場合の再構成画像であり、A1 は直径 15 cm の円形線源、A2 は内径 15 cm、外径 20 cm の円環状線源、A3 は直径 20 cm の円形線源が分布している。それぞれに対応する 2 次元雑音分布像を B1~B3 に示した。

A3 の線源分布は A1 と A2 の線源分布を加えたものに等しいが、このとき、B3 の各画素における雑音値の 2 乗が、B1 と B2 の同一画素における雑音値の 2 乗和に等しくなる。たとえば、これ

らの再構成画像の平均計数値が 3,900 counts/pixel の場合、2 次元雑音分布像 B1, B2, B3 の最高値はそれぞれ吸収体の中央において、478, 353 および 594 counts/pixel である。一方、この場合の投影データの総計数値は、A1 が 1.16×10^6 、A2 が 1.46×10^6 であり、その大小関係は最高雑音値の場合と逆転している。一般に、同一線源分布であれば、各画素の雑音値は総計数値の平方根に比例するが、以上の例のように、最高雑音値は線源分布に大きく依存することがわかる。

ガンマ線の減弱係数が異なる場合の統計雑音を含まない再構成画像を Fig. 3 の A1~A3 に示す。これらは、すべて Fig. 2 と同様に $k=0$ の WBP 法による。ファントムは楕円形吸収体 (30 cm \times 24 cm) で、その中心より長軸に沿って 6 cm 離れたところに直径 9 cm のコールド・スポットをもつ線源分布を仮定した。減弱係数 μ の値は A1, A2, A3 においてそれぞれ 0.1, 0.125, 0.15 cm^{-1} である。これらに対応する 2 次元雑音分布像を

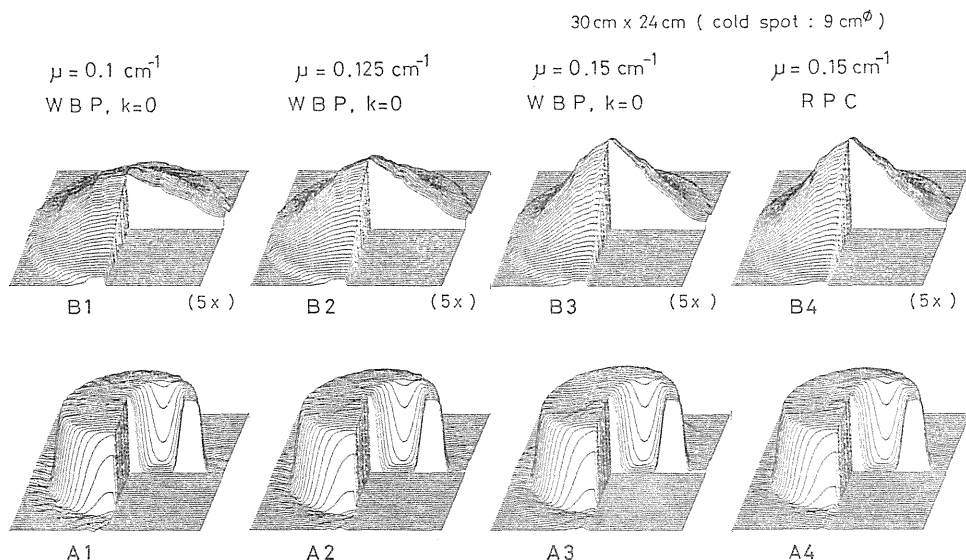


Fig. 3 Reconstructed images excluding statistical noise (A1~A4) and the corresponding statistical noise images (B1~B4) with various attenuation coefficients, μ . The uniform elliptical phantom (30 cm \times 24 cm) has a cold spot of 9 cm in diameter centered at a 6 cm distance from the center along the long axis. The images A1, A2 and A3 were reconstructed by the WBP method with $k=0$, while A4 was obtained by using the RPC method.

B1~B3 に示した。

A1~A3 における線源の平均計数値が 3,900 counts/pixel の場合を例にとると, B1~B3 から得られるそれぞれの最高雑音値は 475, 615, 800 counts/pixel であった。このように, 減弱係数が増加すると最高雑音値は急激に大きくなるが, 吸収体周辺ではむしろ雑音が小さくなる。B1~B3 のいずれについても, コールド・スポット領域の雑音値は線源の存在する場合に比べて約 10% 小さいだけに過ぎない。これはコールド・スポット内の雑音特性が, 周囲の線源による雑音の伝播によってほとんど決定づけられてしまうことを示している。

Figure 3 の再構成画像 A4 は, A3 と同じファントムおよび減弱係数に対して RPC 法を適用して得られたものであり, B4 はその 2 次元雑音分布像である。B4 が B3 とほとんど同じ分布を示すことから, RPC 法と $k=0$ の WBP 法は再構成画像のみならず, その雑音特性に対しても同等であ

るとみなせる。

なお, Fig. 3 の画像は被検体の大きさが異なる場合の例としても利用できる。たとえば, 減弱係数の値がすべて $\mu=0.15 \text{ cm}^{-1}$ と仮定すれば, A1 と A2 における楕円形吸収体の長軸×短軸はそれぞれ 20×16 および $25 \times 20 \text{ cm}^2$ となる。

WBP 法における再構成指数の値 k の選択は, 再構成画像に生じる歪の大きさのみならず, 雑音特性にも影響するので重要である。Fig. 4 の下段に示した 3 つの統計雑音を含まない再構成画像は, A1 が $k=1$ の WBP 法, A2 が $k=0.25$ の WBP 法, A3 が RPC 法 (すなわち $k=0$ の WBP 法) を同一のファントムに適用して得たものである。ファントムは直径 30 cm の円形断面をもつ吸収体 ($\mu=0.15 \text{ cm}^{-1}$) であり, その中心より 7.5 cm 離れた所に直径 10 cm の一様円形線源があると仮定した。Fig. 4 の再構成原点はすべて吸収体中心に設定した。

Figure 4 の上段に示した 3 つの画像 B1, B2, B3

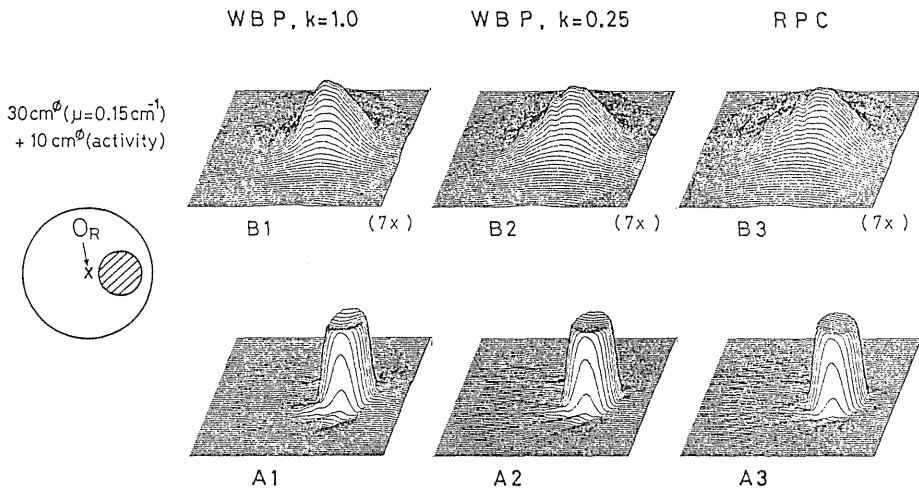


Fig. 4 Reconstructed images excluding statistical noise (A1, A2, A3) and the corresponding statistical noise images (B1, B2, B3) with various reconstruction indices, k . Each phantom comprises a circular attenuation region of 30 cm in diameter with the attenuation coefficient of 0.15 cm^{-1} , and radioactivity uniformly distributed in a circular region of 10 cm centered at a distance of 7.5 cm from the center. The reconstruction origin is taken at the center. The images A1 and A2 were reconstructed by the WBP method with $k=1$ and $k=0.25$, respectively, while A3 was obtained by using the RPC method.

は、それぞれ A1, A2, A3 に対する 2 次元雑音分布像である。図のように、線源が吸収体中心より離れて分布するようになると、最大雑音値を与える点が吸収体中心より離れて、線源分布の中心の方へ近づく傾向がある。このとき、再構成指数 k の値の小さい方が最大雑音値は小さく、2 次元雑

音分布の半値幅は大きくなる。

なお、Fig. 4 の 2 次元雑音分布像には、最大ピーク以外にもいくつかの小さいピークがみられる。これらのピークは (5) 式や (10) 式中の共分散項に起因しており、その発生する場所は画素と投影方向との幾何学的関係や、投影データの標本化、

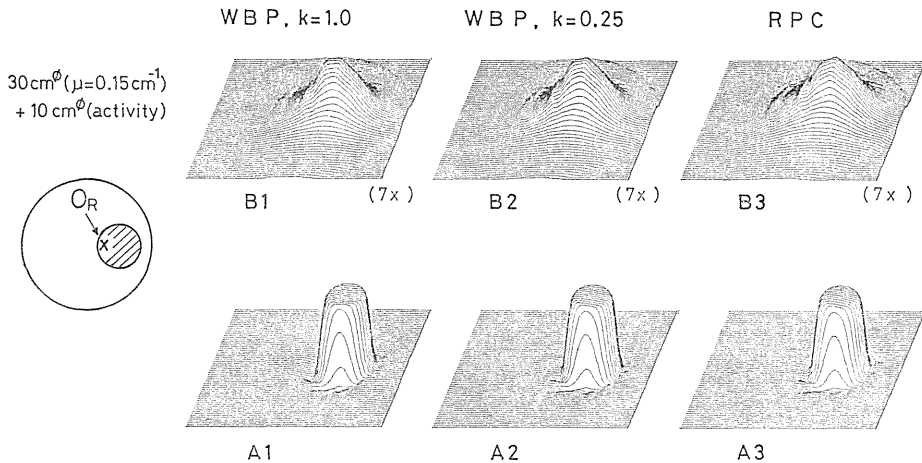


Fig. 5 The same images as in Fig. 4 except that the reconstruction origin is taken at the middle point between the center of the attenuating object and the center of the radioactive distribution.

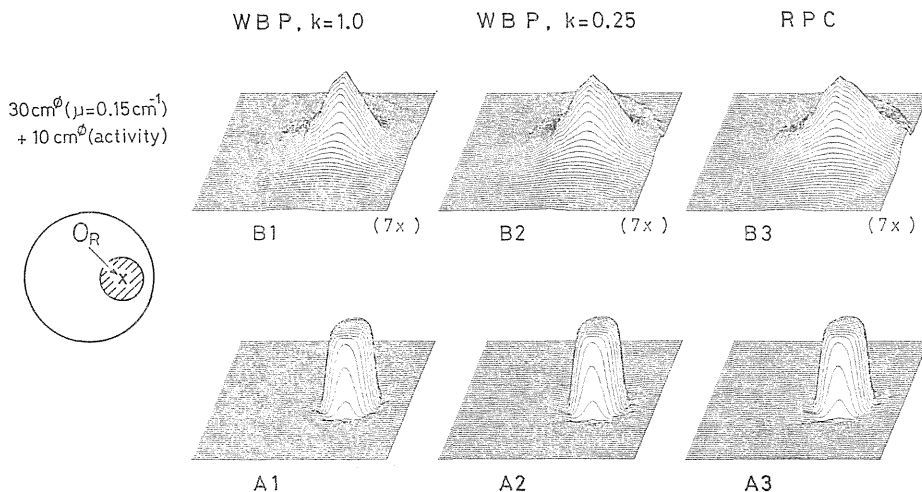


Fig. 6 The same images as in Fig. 4 except that the reconstruction origin is taken at the center of the radioactive distribution.

角度の標本化等に依存している。

WBP 法もしくは RPC 法の大きな特徴の 1 つは、再構成原点 O_R の位置を画面上の任意の点に設定できることであり、点 O_R を適当な位置に移動させることにより、再構成画像の画像歪や雑音を小さくできる可能性がある。Fig. 5 の再構成画像 (A1, A2, A3) およびそれぞれに対応する 2 次元雑音分布像 (B1, B2, B3) は、Fig. 4 と同じファントムを用いて得たものであり、Fig. 4 と同じ番号 A1~A3 の画像は、それぞれ同一の再構成指数の

WBP 法もしくは RPC 法を適用した。ただし、Fig. 5 ではすべての再構成原点を吸収体中心から線源分布中心に向けて 3.75 cm 移動させた。Fig. 5 の 2 次元雑音分布像 (B1, B2, B3) と Fig. 4 の同一番号の分布像を比較すると、再構成指数 k の値が大きい場合は最高雑音値が小さくなっており、 k の値が小さい場合は 2 次元雑音分布の半値幅が縮小していることがわかる。このように、いずれの k の値に対しても Fig. 5 における再構成画像の雑音特性は Fig. 4 の場合より改善されている。

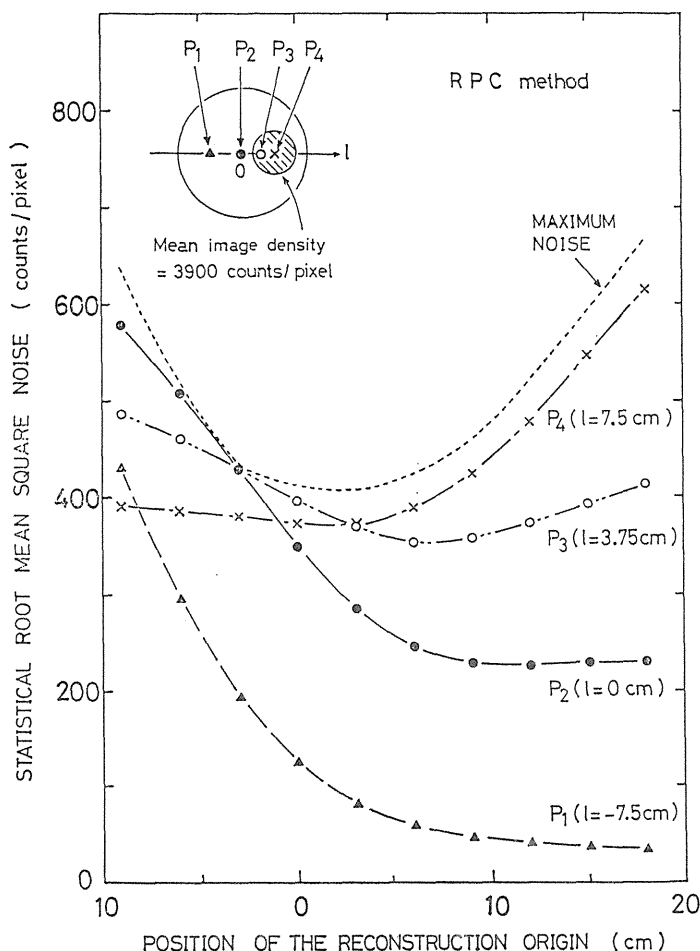


Fig. 7 Root mean square noise of the same phantom as in Fig. 4-Fig. 6 at typical points P_1 , P_2 , P_3 and P_4 for various position of reconstruction origin in the RPC method. Average event density in the radioactive region is 3,900 counts/pixel, and the total number of counts in the projection data is 1.2×10^6 .

Figure 6 では, Fig. 5 における再構成原点 O_R をさらに移動させて, 線源分布の中心に設定した場合の例を示した. Fig. 6 と Fig. 5 の対応する 2 次元雑音分布像 (B1, B2, B3) を比較すると, いずれの再構成指数 k の値の場合も 2 次元雑音分布の裾の広がりは大差なく, 最高雑音値が大きくなっている. したがって, Fig. 6 における再構成画像の雑音特性は Fig. 5 の場合よりも劣化することがわかる.

次に, 再構成画像中の定められた点における雑音の大きさが, 再構成原点 O_R の位置とともに変化する様子を分析する. Fig. 7 では, Fig. 4~Fig. 5 における画像中から番号 A3 および B3 の RPC

法を例にとり, 画像上の典型的な 4 点 ($P_1 \sim P_4$) における雑音の大きさをグラフに表わした. これらの点は l 軸上にあり, $P_1 \sim P_4$ の l 座標はそれぞれ $l = -7.5$ cm, $l = 0$ cm, $l = 3.75$ cm, $l = 7.5$ cm である. Fig. 7 の雑音値 (標準偏差値) は, ファントム中の円形線源の平均計数値を 3,900 counts/pixel, 総計数を 1.2×10^6 と仮定して算出したものである.

Figure 7 には, 再構成原点 O_R の移動に伴う最高雑音値の変化も破線で示してある. この図より, 最高雑音値の最小値は再構成原点の位置 $l = 3 \sim 4$ cm 付近で得られることがわかる. また, 再構成原点の位置を右に移動するほど点 P_1 と P_2 にお

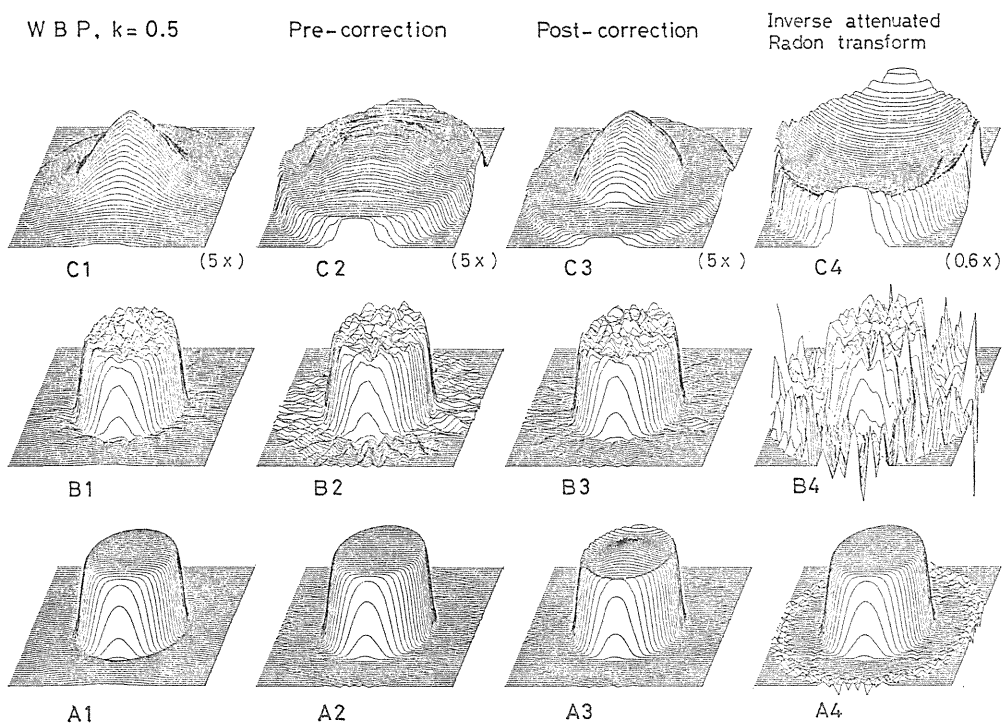


Fig. 8 Reconstructed images excluding statistical noise (A1-A4) and including the noise (B1-B4), and the corresponding statistical noise images (C1-C4) with various attenuation correction methods. Each phantom is a uniform circular disc of 20 cm in diameter with the attenuation coefficient of 0.15 cm^{-1} . The total number of counts is 5×10^5 . The images A1-A4 (or B1-B4) are reconstructed by the WBP method with $k=0.5$, the precorrection method with arithmetic means of opposing projections the post-correction method with a correction matrix, and the inverse attenuated Radon transform method, respectively.

る雑音は小さくなり、2次元雑音分布の裾は縮小するが、 $l=5$ cm 付近を越えて再構成原点を右に移動しても、その効果は小さいことがわかる。以上の考察により、Fig. 5 の画像 B3 に示された2次元雑音分布像は、再構成原点の選択に関して最適化をはかった場合の雑音特性を近似的に表現しているものとみなせる。

IV. 各種吸収補正法との比較

ここでは、現在比較よく使われている算術平均型前処理法⁴⁾と Chang の後処理法³⁾を取り上げ、WBP 法との比較を行う。また、逆吸収型ラドン変換法¹⁰⁾や逐次近似法^{6, 15)}とも比較して、WBP 法による再構成画像の雑音特性を特徴づける。

減弱係数 $\mu=0.15$ cm⁻¹、直径 20 cm の円形吸収体内に様な線源分布をしたファントムを仮定し、これに異なる吸収補正法を適用して得た統計雑音のない再構成画像を Fig. 8 の A1~A4 に示した。A1 は吸収体中心を再構成原点とした $k=0.5$ の WBP 法、A2 は算術平均型前処理法、A3 は Chang の後処理法、A4 は逆吸収型ラドン変換法である。重畳フィルタ関数には、すべて Shepp-Logan フィルタ¹⁶⁾を用いた。図のように、統計的雑音を含まなければ、後処理法を除く他の3つの方法による再構成画像は、すべて歪みが小さい。

Figure 8 の中段には、統計的雑音を含む4つの再構成画像 (B1~B4) を示した。これらは投影データの総計数が 5×10^5 の場合であり、ポアソン雑音を含む同一の投影データから得られた画像

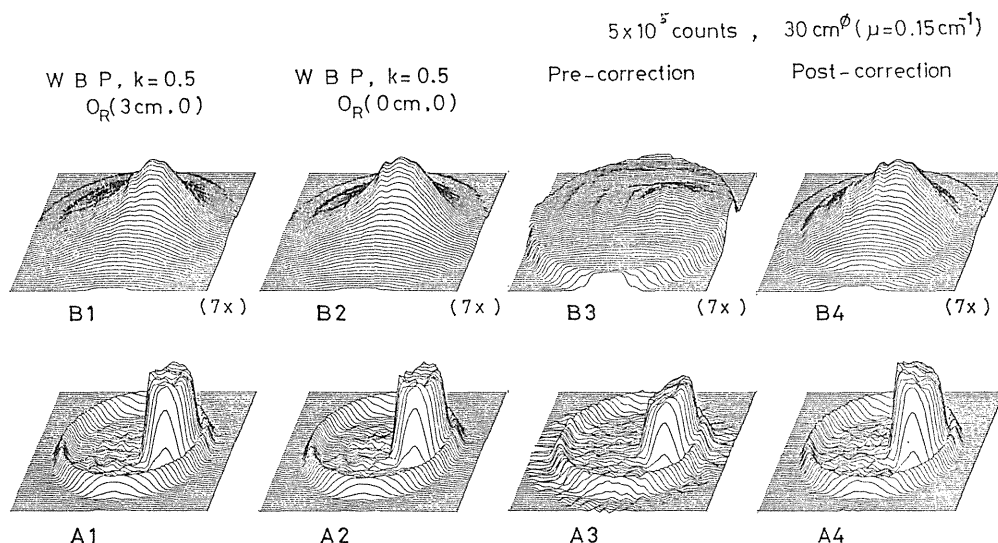


Fig. 9 Reconstructed images including statistical noise (A1-A4) and the corresponding statistical noise images (B1-B4) with various attenuation correction methods. Each phantom comprises a circular attenuation region of 30 cm in diameter with the attenuation coefficient of 0.15 cm⁻¹, and radioactivity uniformly distributed in a 10 cm diameter circular region at a 7.5 cm diameter from the center and in a 2 cm wide annular region of 30 cm in outer diameter with 0.25 times event density of the circular region. The total number of counts is 5×10^5 . The images A1, A2, A3 and A4 are reconstructed by the WBP method with $k=0.5$ and reconstruction origin taken at the off-centered point by 3 cm from the center, the WBP method with $k=0.5$ and reconstruction origin taken at the center, the precorrection method and the post-correction method, respectively.

である。B1およびB2における線源の平均計数値は1,700 counts/pixelであった。B4の画像は吸収体中心より遠ざかるほど雑音の増強が著しく、逆吸収型ラドン変換法が他の3つの方法に比べて極端に雑音特性の劣ることがわかる。また、3つの画像B1, B2, B3の吸収体周辺における雑音の大きさを目測で比較すると、WBP法、後処理法、前処理法の順に雑音の増すことが推察できる。B1~B4に対応する2次元雑音分布像をC1~C4に示した。これらの計数値スケールはC1~C3が中段の画像の5倍、C4が0.6倍で表示されている。

各種吸収補正法の雑音特性に関するおおよその知見は、B1~B4を目測で比較することによって得られたが、この知見の正しいことは、2次元分布像C1~C4による定量的な雑音値の比較から明確に裏づけることができる。C1~C4の画面中央における雑音値はWBP法、後処理法および逆吸収型ラドン変換法のすべてが同一の値を示し、317 counts/pixelであったが、前処理法ではこの値の70%にあたる223 counts/pixelであった。このように、前処理法の場合は吸収体中心の雑音値が他の3つの方法より小さくなるが、B2の画面中央における点線源の感度は70%であり、残

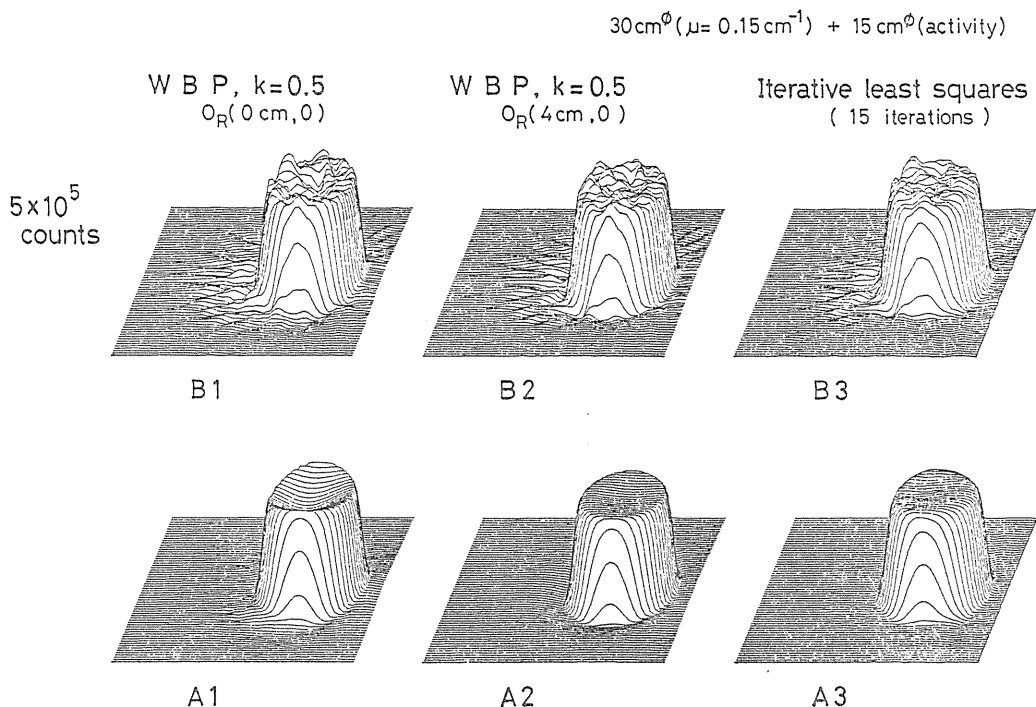


Fig. 10 Reconstructed images excluding statistical noise (A1, A2, A3) and including the noise (B1, B2, B3) with various attenuation correction methods. Each phantom comprises a circular attenuation region of 30 cm in diameter with the attenuation coefficient of 0.15cm^{-1} , and radioactivity uniformly distributed in a 15 cm diameter circular region centered at a 7.5 cm distance from the center. The total number of counts is 5×10^5 . The images A1-A3 (or B1-B3) are reconstructed by the WBP method with $k=0.5$ and reconstruction origin taken at the center, the WBP method with $k=0.5$ and reconstruction origin taken at the off-centered point by 4 cm from the center, and the iterative least squares method with 15 iterations, respectively.

りの 30% は周囲の線源分布より与えられていることが、点線源の再構成画像によりわかる。したがって、信号対雑音比で比較すれば、4 つの画像 B1~B4 の画面中央における値はすべて等しい。

次に、減弱係数 $\mu=0.15 \text{ cm}^{-1}$ 、直径 30 cm の円形吸収体内に、その中心より 7.5 cm 離れて位置する濃度 1 のホット・スポット (直径 10 cm) と、濃度 0.25 の円環線源 (内径 26 cm, 外径 30 cm) が分布するファントムを例に取り上げ、総計数を 5×10^5 と仮定して再構成した結果を Fig. 9 の A1~A4 に示す。A1 と A2 はともに $k=0.5$ の WBP 法が使われているが、A1 は再構成原点を吸収体中心からホット・スポット寄りに 3 cm 移動した場合、A2 は移動しない場合である。これらの画像中のホット・スポットに対する平均計数値は 5,700 counts/pixel であった。前処理法による画像 A3 では、ホット・スポットの計数値が吸収体中心に近づくほど低下している。この画像歪は、点線源に対する感度が吸収体中心に近づくほど低下する前処理法の特徴を表わしている。一方、後処理法による画像 A4 では、A3 の場合と逆に吸収体中心付近の計数値が増大する。この画像歪は Fig. 8 の A3 にみられた画像歪と同様に、補正マトリックスを使用する後処理法に特有のものである。

A1~A4 に対するそれぞれの 2 次元雑音分布像を B1~B4 に示した。その計数濃度スケールは下段の画像の 7 倍で表示されている。B1 と B2 を比べると、最高雑音値はそれぞれ 567 および 590 counts/pixel であり大差はないが、分布の半値幅は前者の方が後者より小さい。したがって、Fig. 5 の場合と同様に、再構成原点を吸収体中心から移動した方が雑音特性は良い。

終わりに、参考として最急降下法に基づく最小 2 乗逐次近似補正法^{6, 15)} と WBP 法を比較する。ファントムには減弱係数 $\mu=0.15 \text{ cm}^{-1}$ 、直径 30 cm の円形吸収体内に、直径 15 cm の円形ホット・スポットが内接しているものを用い、総計数を 5×10^5 と仮定した。Fig. 10 はその再構成画像であり、統計雑音を含まない画像 (A1~A3) と、

含む画像 (B1~B3) をともに示した。A1 と A2 (B1 と B2) はともに $k=0.5$ の WBP 法が使われているが、A1 (B1) は再構成原点を吸収体中心とした場合、A2 (B2) は吸収体中心からホット・スポット寄りに 4 cm 移動した場合である。A3 (B3) は逐次近似法によるものであり、0 値の初期画像に対して 15 回の逐次近似を行った。ホット・スポットの平均計数値は 2,700 counts/pixel であった。

これらの画像を比較すると、再構成画像を吸収体中心より移動した WBP 法は、逐次近似法に劣らず画像歪が小さい。また、雑音特性についても両者の優劣は判定につけにくい。

V. 結 論

WBP 法および RPC 法を用いた再構成画像の統計的雑音を評価する計算式を導出し、2 次元雑音分布像を鳥かん図表示して再構成画像の雑音特性を分析する方式を提案した。また、算術平均型前処理法、Chang の後処理法、逆吸収型ラドン変換法に関しても、2 次元雑音分布像が作成できることを示した。

計算機シミュレーションによって得た投影データに異なる吸収補正法を適用して、それぞれの再構成画像および 2 次元雑音分布像を求めた。これらの画像の比較により、WBP 法および RPC 法は再構成画像の歪みが小さく、雑音特性の良い吸収補正法であることを示した。

SPECT の画像に関する統計的雑音特性は、ガンマ線の減弱係数、被検体の大きさ、線源分布等に依存することを 2 次元雑音分布像により示した。WBP 法と RPC 法では、雑音特性が再構成原点の位置にも大きく依存する。これは他の吸収補正法とまったく異なる点であり、利用者側の自由度が 1 つ増したことを意味する。本論文では、簡単な数学的ファントムに対して再構成画像の 2 次元雑音分布像を分析した。その結果として一般に、吸収体中心と線源分布の中心が離れている場合には、再構成原点を吸収体中心から適当な位置に移動すれば、画像の雑音特性が改善できることを示した。

WBP 法では、さらに再構成指数 k の値を選択する自由度がある。一般に、 k の値が大きいと雑音の伝播は小さくなり、2次元雑音分布の裾の広がりは縮小するが、再構成画像の歪みは大きくなる傾向にある。そこで、このような場合にも再構成原点の最適化を行えば、雑音特性を良好にするとともに、画像歪も小さくすることができることを示した。

臨床応用においては、種々の線源分布をもつ被検体が存在するが、それぞれの最適な再構成画像を得る上でも、2次元雑音分布像による雑音特性の分析は有力な手段となるであろう。また、再構成画像に対する平滑化等の画像処理については、その雑音特性に適したフィルタの設計が望まれるが、この場合にも2次元雑音分布像は有力な参考資料を提供するであろう。

稿を終わるにあたり、有力なご助言を頂いた放射線医学総合研究所物理研究部 野原功全、富谷武浩および山本幹男主任研究官に深く感謝致します。また、計算機の使用に際してご協力頂いた同研究所技術部福久健二郎データ処理室長に深謝致します。本研究の一部は厚生省がん研究助成金(田中班 58-42)によって行われた。

文 献

- 1) Ell PJ, Holman BL, eds: Computed Emission Tomography, Oxford University Press, New York, 1982
- 2) Sorenson JA: Quantitative measurement of radioactivity in vivo by whole-body counting. In: Instrumentation in Nuclear Medicine, Vol. 2, Hine GJ, Sorenson JA, eds. Academic Press, New York, 1974, pp. 311-348
- 3) Chang LT: A method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. IEEE Trans Nucl Sci NS-25: 638-643, 1978
- 4) Keyes JW Jr, Orlandea N, Heetderks WJ, et al: The Humongotron—a scintillation camera transaxial tomography—. J Nucl Med 18: 381-387, 1977
- 5) Keyes WI: A practical approach to transverse-section gamma-ray imaging. Br J Radiol 49: 62-70, 1976
- 6) Budinger TF, Gullberg GT: Three-dimensional reconstruction in nuclear medicine by iterative least-squares and Fourier transform techniques. IEEE Trans Nucl Sci NS-21: 2-20, 1974
- 7) Walters TE, Simon W, Chesler DA, et al: Radionuclide axial tomography with correction for internal absorption. In: Information Processing in Scintigraphy, Proceedings of the 4-th International Conference, Raynaud C, Todd-Pokropek A, eds. Orsay, 1975, pp. 333-342
- 8) Tretiak QJ, Delaney P: The exponential convolution algorithm for emission computed axial tomography. In: Information Processing in Medical Imaging, Brill AB, Price RR, McClain WJ, eds. Biomedical Computing Technology Information Center, Nashville, 1978, pp. 266-289
- 9) Gullberg GT, Budinger TF: The use of filtering methods to compensate for constant attenuation in single-photon emission computed tomography. IEEE Trans Biomed Eng BME-28: 142-157, 1981
- 10) Kim KI, Tewarson RP, Bizais Y, et al: Inversion for the attenuated Radon transform with constant attenuation. IEEE Trans Nucl Sci NS-31: 538-542, 1984
- 11) Tanaka E: Quantitative image reconstruction with weighted backprojection for single photon emission computed tomography. J Comput Assist Tomogr 7: 692-700, 1983
- 12) Tanaka E, Toyama H: A generalized weighted backprojection algorithm for single photon emission computed tomography. In 8-th International Conference on Information Processing in Medical Imaging, Brussels, 1983, pp. 185-201
- 13) 田中栄一, 村山秀雄, 外山比南子: SPECT における吸収補正型再構成アルゴリズム「Radial Post-Correction 法」Med Imag Tech 2s: 49-50, 1984
- 14) 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: 158-164, 1982
- 15) Huesman RH, Gullberg GT, Greenberg WL, et al: RECLBL library user's manual; Donner algorithms for reconstruction tomography. Publication PUB-214, Lawrence Berkeley Laboratory, 1977
- 16) Shepp LA, Logan BF, Fourier reconstruction of a head section. IEEE Trans Nucl Sci NS-21: 21-43, 1974

Summary

Statistical Noise with the Weighted Backprojection Method for Single Photon Emission Computed Tomography

Hideo MURAYAMA*, Eiichi TANAKA* and Hinako TOYAMA**

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

***Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo*

The weighted backprojection (WBP) method and the radial post-correction (RPC) method were compared with other several attenuation correction methods for single photon emission computed tomography by computer simulation. These methods are the pre-correction method with arithmetic means of opposing projections, the post-correction method with a correction matrix, and the inverse attenuated Randon transform method. Statistical mean square noise in a reconstructed image was formulated, and was displayed two-dimensionally for typical simulated phantoms.

The noise image for the WBP method was dependent on several parameters, namely, size of an attenuating object, distribution of activity, the attenuation coefficient, and choice of the reconstruction index, k and position of the reconstruction origin. The noise image for the WBP method with $k=0$ was almost the same for the RPC

method. It has been shown that position of the reconstruction origin has to be chosen appropriately in order to improve the noise properties of the reconstructed image for the WBP method as well as the RPC method.

Comparison of the different attenuation correction methods accomplished by using both the reconstructed images and the statistical noise images with the same mathematical phantom and convolving function concluded that the WBP method and the RPC method were more amenable to any radioisotope distributions than the other methods, and had the advantage of flexibility to improve image noise of any local positions.

Key words: Single photon emission computed tomography, Attenuation correction, Statistical noise in SPECT images, Computer simulation, Weighted backprojection.

放射線医学総合研究所 物理研究部

山本 幹男

1. 背景

1982年以降、陽電子消滅対光子が体内を飛行する時間差情報 (time-of-flight: TOF) を利用して、画質を飛躍的に向上させ、TOF-ポジトロンCTが開発され、ポジトロンCTの新たな潮流となってきた (図1-3)。

一般に、ポジトロンCT (PCT) (図4、表1) は生体内での生理学的・生化学的機能の定量的研究・診断に用いられる。脳・心臓・腫瘍などから精神科にまで、その応用は急速に広がってきている。^{1, 15, 61)} ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F など (表2)、生体を構成している元素自身のRI (radio isotope) の化合物をトレーサとして生体に投与し、その断層分布を高い定量性をもって画像化できることを、PCTは特徴としている。

PCTでは、解像力および定量性ととも測定の高速化が大切である。高速スキャンは患者の拘束時間を短くするだけでなく、時間的に速い代謝現象を追うには必須である。¹⁹⁾

測定の高速化のための装置に関する開発研究は以下のように進んできた：

- 1) 多断層を同時に撮影できる装置の開発 (図3)。^{67, 8-12, 64-65)}
- 2) 高速走査法 (wobble や positology) の開発。^{18-67, 65) 4-12, 64)}
- 3) 検出効率の高い検出器 $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ (BGO) の採用。^{70, 1-15, 64-65)}
- 4) 時間特性が良く高計数率にも耐える検出器、CsF の採用。^{17, 12)}

さらに、時間特性の良い検出器系の開発 (表3、4) ならびにTOFを利用する新しいCT画像再構成法の開発研究^{74-78 42, 51-52)} を伴い、1980年から1983年にかけて実用的TOF-PCT装置の開発競争が行われた。¹⁷⁻²⁰⁾ 1982年春に、St. Louis 市

Washington 大学のグループ (M.M. Ter-Pogossian を責任者とし、山本を含む) が Super PETT I と名付けたTOF-PCTの開発に初めて成功した。¹⁹⁻²⁷⁾ その後、フランス Grenoble 市 LETI³⁶⁾ および Houston市 Texas大学の両グループ³⁷⁾ にも開発された。

以下では著者が直接参画した Super PETT I を例にとりTOF-PCTについて論ずる。

2. 測定原理

2. 1. 対光子の放出 (質量のエネルギーへの転換)

ポジトロンCTには、陽電子 (positron; 記号では e^+ または β^+) を放出して崩壊する特別なRIのみを使用できる (表2)。これらは短寿命であり、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F などは医用の小型サイクロトロンでも生産できる。 ^{52}Mn 、 ^{68}Ga 、 ^{82}Rb などは寿命の長い親核種の崩壊によって生成されるのでサイクロトロンのない施設でも使用できる。

静注または吸入などで投与され、体内に分布した陽電子放出RIは陽電子を放出する。陽電子 e^+ は電子 e^- の反粒子であり、質量は等しく電荷は逆の+をもつ。放出された陽電子はすぐ近の電子と結合し、両者の質量は2個の511 keVの光子 (図中では簡便のため γ 線と記す) のエネルギーに変化して消えてしまう。そのさい、2個の光子は反対 ($\sim 180^\circ$) 方向に同時に発射される (図5 h)。

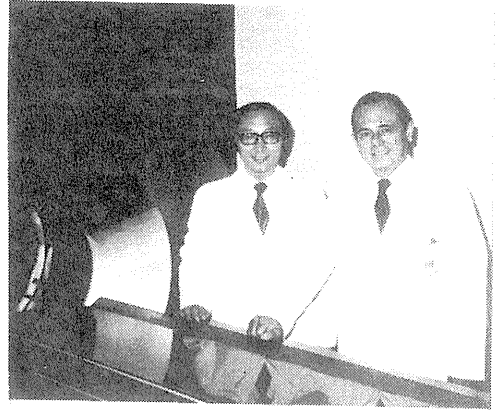
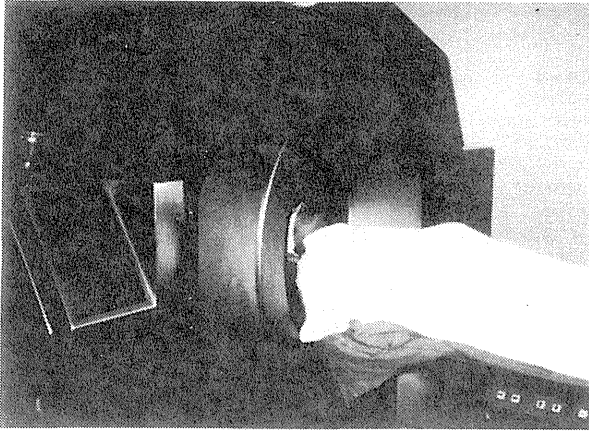


図1. 初めてTOF-PCTの利用に成功した Super PETT I。

(左)：頭部の断層撮影。 頭は自分用マスクで固定されている。 左手はモニタおよび操作盤で、ベットの位置、断層面が垂直となす角度、計数率などを表示する。

(右)：装置の誕生を善ふ Ter-Pogossian (右)と山本。 ベットはベルトコンベア式。

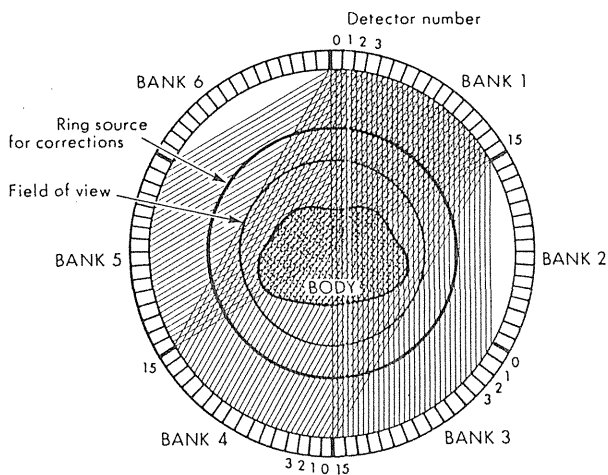


図2. Super PETT I の検出器配列。検出器リング、校正用リング線源、視野の直径はそれぞれ90、60、45cm。1つの bank は対向する3つの bank と同時計測される。

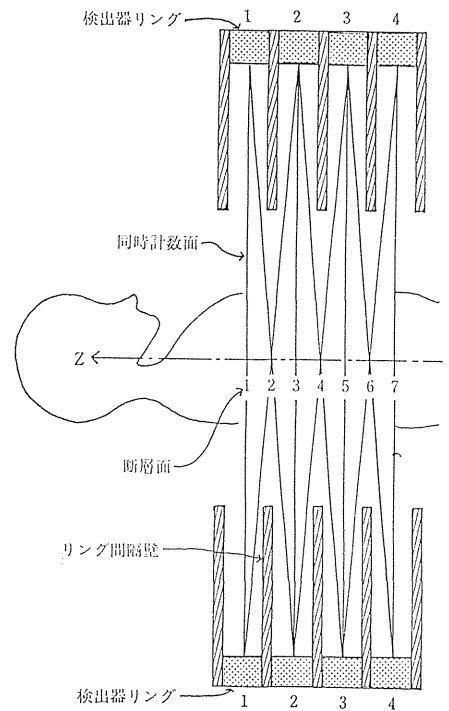


図3. 断面概念図¹⁾

表1. 日本のポジトロン断層装置の状況と世界のおもな例¹⁾

(1983年11月15日, 放医研: 山本幹男)

臨床利用年	設置機関	設計・製作	名称	視野	検出器 リング数	検出器	解像力 (半値幅) mm	備考
1975~77	放医研	放医研・東芝	焦点検出器	全身	—	NaI	6	γカメラと併用
'77~82	放医研	放医研・東芝	多結晶対向型	全身	—	NaI	8	
'79~82	放医研	放医研・日立	POSITOLOGICA I	頭部	1	BGO	6.5	
'79~81	秋田脳研	秋田脳研・島津	HEADTOME I	頭部	1	NaI	11	単光子と両用
'81~	秋田脳研	秋田脳研・島津	HEADTOME II	頭部	3	NaI	10	単光子と両用
'81~	中野病院	秋田脳研・島津	HEADTOME II	頭部	2	NaI	10	SET 120 型
'81~	東北大	UCLA・ORTEC	ECAT II	全身	~1	NaI	19(9.5)	
'82~	放医研	放医研・日立	POSITOLOGICA II	全身	3	BGO	9	
'83~83*	京都大	日立	PCT H 1	頭部	4	BGO	7	
'83~	秋田脳研	秋田脳研・島津	HEADTOME III	全身	3	BGO	8(6.5)	SET 130 W 型
'83~	京都大	日立	POSITOLOGICA III	全身	4	BGO	7	
'83~84*	九州大	島津	HEADTOME II	頭部	2	NaI	10	SET 120 型
'83予定	千葉大	島津	HEADTOME III	全身	1	BGO	8(6.5)	SET 110 W 型
'84予定	群馬大	日立	PCT H 1	頭部	4	BGO	7	
'84予定	九州大	島津	HEADTOME III	頭部	3	BGO	8(6.5)	SET 130 W 型
'84予定	放医研	放医研・浜松ホトニクス	POSITOLOGICA IV	動物	1	BGO	3	
'84予定	西陣病院	島津	HEADTOME III	全身	2	BGO	8(6.5)	SET 120 W 型
1980~	UCLA et al.	UCLA・ORTEC	Neuro-ECAT	頭部	~3	BGO	11(8.5)	
'84予定	Duke Univ. et al.	UCLA・ORTEC	ECAT III	全身	1~4	BGO	8, 6	
'80~	Washington Univ. et al.	Washington Univ.	PETT VI	頭部	4	CsF	12(8)	
'82~	Washington Univ.	Washington Univ.	Super PETT I	全身	4	CsF BaF ₂	12(7.5)	TOF 情報使用

1984年には世界で50台以上となる見込み (アメリカ・カナダで約25台, ヨーロッパで約15台)

* 印は一時的使用.

~印は多角形, () 内は感度を犠牲にしたとき.

表2. 医用小型サイクロトロンによる RI 生産に用いられる核反応

核種	半減期(分)	核反応	ターゲット
¹¹ C	20.4	¹¹ N(p, α) ¹¹ C	N ₂
¹³ N	10.0	¹³ C(d, n) ¹³ N	CO ₂
		¹³ O(p, α) ¹³ N	H ₂ O
¹⁵ O	2.1	¹⁵ N(d, n) ¹⁵ O	N ₂
¹⁸ F	100	¹⁸ O(p, n) ¹⁸ F	H ₂ ¹⁸ O
		²⁰ Ne(d, α) ¹⁸ F	Ne

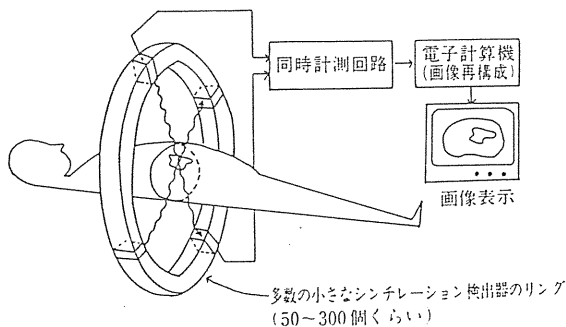
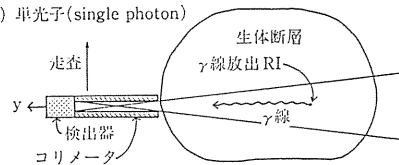


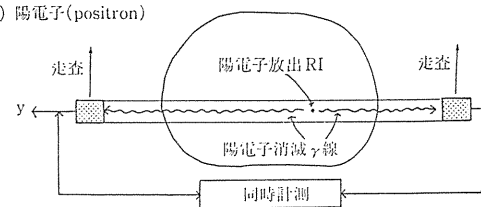
図4. ポジトロン CT 装置の概念図¹⁾

体内陽電子放出 RI の放出した陽電子が消滅するときに, 反対方向に放出する 2 本の 511 KeV の γ 線を同時計測する.

a) 単光子(single photon)



b) 陽電子(positron)



c) 飛行時間差(TOF)

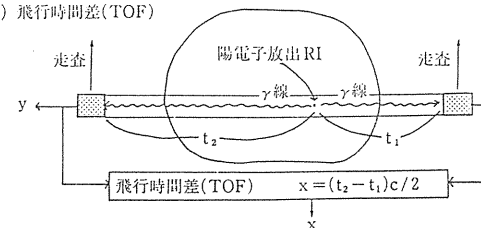


図5. 測定原理の違い。¹⁾

2. 2. ポジトロンCTの測定原理

511 keVの光子を2つの検出器がほぼ同時(約20ns以内)に検出(同時計測: coincidence)すれば、陽電子放出RIがそれら2つの検出器の間の「どこか」に存在するとの生情報を得る(図5 b)。これが従来のPCTの測定原理である。単一の光子を放出するRIの分布を測定する場合には物理的コリメータを必要とするが(図5 a)、PCTでは同時計測がその役割を果たす。

なお、光子が体の組織などで散乱された後同時計数される散乱同時計数や、違った陽電子消滅より発射された光子が偶然に同時計数する偶発同時計数は、RIの正しい位置を示さず、雑音としての役割を果たす。

2. 3. TOF-ポジトロンCTの測定原理

TOF-PCTでは、2つの検出器の間の「どこ」という1次元多い生情報を測定する(図5 c、図7)。

もしRIが2つの検出器の真中にあれば、RI近傍より発射された2個の光子がそれぞれの検出器に到着するまでの飛行時間 t_1 と t_2 は等しい。RIがどちらかの検出器に近ければ t_1 と t_2 には差があり、($t_2 - t_1$)を測定することによって、2つの検出器の中心からRIまでの距離、TOFが次式を用いて求まる、

$$x = (t_1 - t_2) \cdot c / 2$$

ここで、 c は光子の速度である。

もし、TOFの測定精度が、求める断層画像の解像力(1.5 - 0.3 cm)程度であれば、TOFの出力位置 x に対応する画像上の位置に、計数ごとに点を打っていきただけで求める画像が得られるという便利な方法となる。

しかし、光速で体内の一部分を通過する時間差を測定するので、現在の最高技術を駆使しても、TOFの誤差は上記の10倍ほどであり(図6)、TOFのPCTの利用は長年遠い将来の夢とされてきた。

3. TOF-PCT装置

3. 1. TOF用検出器系

核医学では検出効率が重要であり、TOFを用いないPCTには、検出効率の高いBGOシンチレーション検出器が多く用いられている。TOF用検出器としてまず注目されたのはフッカセンウム(CsF)シンチレータである。^{82,72)}

CsFには強い潮解性があり、キャンニングを必要とするが、NaI(Tl)よりも検出効率が高くかなり速いという特長がある(表3)。そこでTOF-PCTを開発した前記3つのグループとも、この検出器を用いた。

Super PETT I(表5、6)では、25mmφ×45cm深さのCsF結晶を1 $\frac{1}{8}$ インチのUVガラス窓の光電子増倍管(PMT) R1398(浜松ホトニクス社)⁵⁴⁾に、結晶側の窓なしで直接接続してからキャンニングしたもの(図6)⁷³⁾を96個並べた検出器リングを3つもっている(図2、3)。同時計数は1つの検出器から見て対向する32個以上の検出器ととられ、視野を充分含むようにされている。PMTの出力信号は大きいので、増幅器を必要とせず、直接 constant fraction discriminator に入力し、タイミング信号を得ている。対向する1対の検出器のタイミング信号は、時間-振幅変換器によってTOF位置信号に変換される(図8)。²⁴⁾

1対の良質な上記検出器によるベンチ・テストでは、150 keVでエネルギー弁別を行ない、TOFの誤差は半値幅で5.7 cm(380 ps)を記録した。装置に組み込まれた1万を越える検出器対に関しても、大多数が7.5 M(500 PS)以下である。弁別エネルギーを上げればTOFは向上するが、検出効率は低下する。

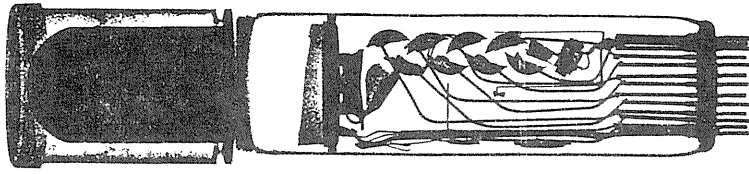


図6. TOF用CsF検出器のX線写真。⁷³⁾

結晶のフロントはタイミング特性を良くするためトーム型にしてある。

TOF resolution of point sources
of positrons

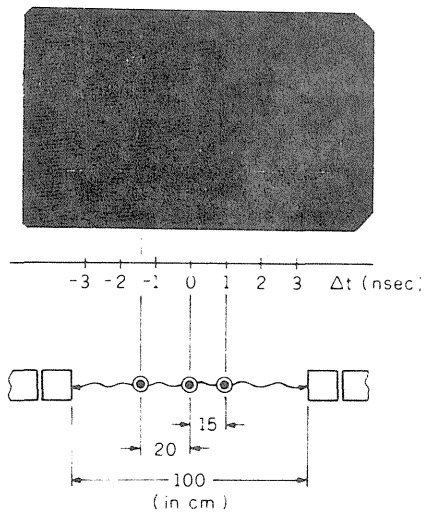


図7. 3つの線源のTOF応答。

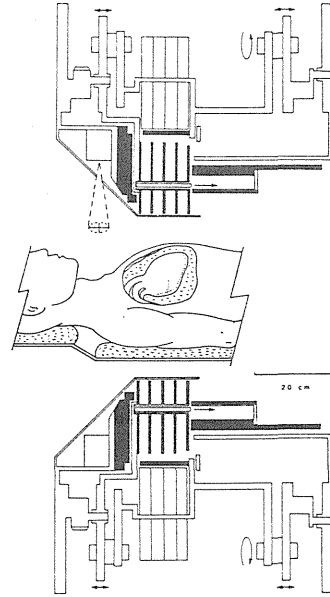


図9. Super PETT I 断面略図。⁷⁾

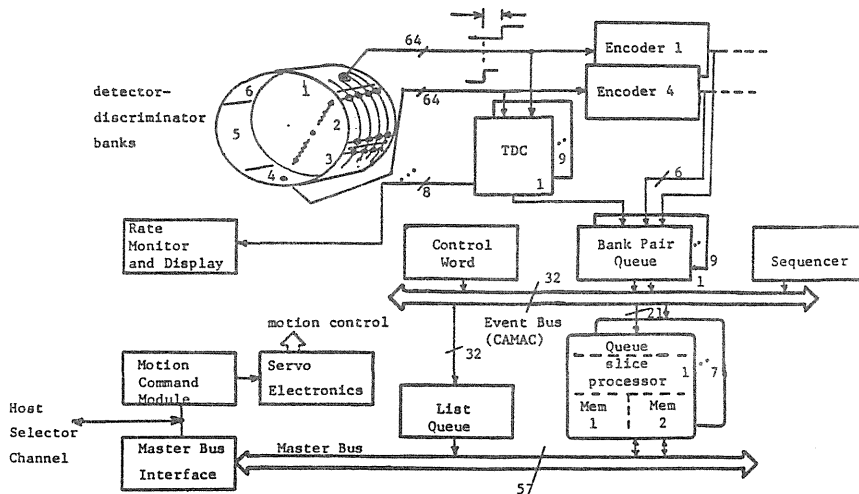


図8. Super PETT I Block Diagram.²⁴⁾

1982年になって、フッ化バリウム (BaF_2) シンチレータが、TOF-PCTにより通していることが、発見された。 BaF_2 は潮解性がなく検出効率は CaF_2 よりも少し高い。そして、225 nm にピークを持つ紫外光が非常に速い減衰特性を持っている。しかし、この紫外光は全発光量の 1/5 以下である (第3表)。

25mm ϕ \times 45mm 深の BaF_2 を $1\frac{1}{8}$ インチのクォルツ窓PMT R1668 (浜松ホトニクス社) に接続した1対の検出器によって、5.1 cm (340 ps) を記録した。 BaF_2 の反射材としては、3 μm の Al_2O_3 反射材が推奨されている。⁸⁶⁾

TOF-PCT用検出器の良さを示す figure-of-merit (FOM) は次式で表わされる。^{94-95, 97)}

$$\text{FOM} \equiv (\gamma \text{線検出効率})^2 / (\text{TOF時間分解能})$$

これは、同一時間測定した場合に得られる画像の信号対雑音比の2乗に比例するように定められている。TOFの測定誤差は、シンチレータの深さが短いほど小さくなるが、検出効率は低下する。前記のような口径の検出器では深さが 3-5 cm の間に最適値 (FOMの最大値) が存在する。

各種の検出器について、2x2 cm x 4 cm 深さに大きさを固定した場合のFOMの比較を表3-4に示す。固体検出器の中で BaF_2 は最もFOMが良いので、前記 Super PETT I ならびにLET I の装置の第4検出器リングは BaF_2 が用いられ、さらに、現在世界で製作中または計画されている数台のTOF-PCTにも BaF_2 が用いられようとしている。

3. 2. 機構

Super PETT I はTOFの実用化に初めて成功したことを最大の特徴とする。しかし、いわゆる実験機ではなく、臨時的使い安さを追求した実用機で、そのために種々の機構をもっている (図9、表5、6)。^{21, 25, 19)}

4つの検出器リングで、1.5 cm 間隔の7断面 (スライス) が同時撮像される (図3)。断面内面のサンプリングを細かくするために、検出器リングは電動で連続ウォブル (ゆすり運動) ならびに小さな角度の回転運動される。さらに、検出器リングがZ軸 (図3) に沿っても ± 1 cm ほど測定中にスキャンされ、細かいスライス間隔での同時撮像を可能とし、三次元イメージングへの道を開く。

検出器リングがティルトすることにより、垂直断面だけでなく上下の斜め切りができる。また、ヘッドが床面上を回転 (ヘッド尾端を左右に振れる) することにより、左右の斜め切りも可能となった。解像力モードの高/低の切り換え、ならびに体による γ 線の吸収補正用リング線源の挿入・回転も電動でなされる。

4. TOFを用いる画像再構成法

4. 1. 原理

従来のPCTでは、2つの検出器の間のどこにRIがあるかは全く測定されない (図5 b)。それでも各角度への透視データを基にして、X線CT類似のコンピュータ断層画像再構成法 (CT法) によって、実用的解像力の画像を得ている。そこで、精度は不十分でも、TOFで得たもう1次元多い実測情報 (図7、13) を基に新しい画像再構成法 (TOF-PCT法) を開発して、従来法より良質の画像を得た (図10-12)。

従来のCT法では、検出器を結ぶ線に沿っては情報がないのでその方向には等濃度の書き込み (図14上) を行なう。TOF-PCT法 (図14下) では、TOFの出力点を中心とした「ある濃度分布」をその方向にカウントことに書き込み前段画像を作り、測定終了後この前段画像に、最終画像中の点応答関数が求めるものとなるような2次元点対象関数

表3. PROPERTIES OF SCINTILLATION MATERIALS FOR POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY ⁴²⁾

	plastic (pilot U)	plastic (10% Pb) ^a	NaI(Tl)	liquid xenon	BGO	CsF	BaF ₂
Density (gm/cm ³)	1.03	1.17	3.67	3.06	7.13	4.61	4.8
Atomic numbers	6,1	6,1,82	11,53	54	83,32,8	55,9	56,9
Hygroscopic?	NO	NO	YES (-108°C) ^b		NO	VERY	NO
Linear attenuation coefficients at 511 keV (cm ⁻¹):							
Photoelectric	0	0.008	0.060	0.061	0.393	0.087	0.085
Compton	0.096	0.106	0.268	0.215	0.510	0.334	0.353
Total	0.096	0.114	0.328	0.275	0.903	0.420	0.438
Photoelectron yield (511 keV)	730	250	2,500	≈4,000	400	150	200;800
Scintillation decay time (nsec)	1.4	2	230	2.7;27	300	2.5	0.8;630
Wavelength at max emission (nm)	432		415	180	480	390	225;310
Refractive Index	1.58		1.85		2.15	1.48	1.56
Photoelectrons/nsec	500	180	11	?	1.3	60	250;1.3
Pulse height resolution (FWHM)	-	-	7%		12%	25%	13%
Pulse height threshold (keV)	100	100	100	100	400	100	100
Time resolution (FWHM nsec) ^c	0.2	0.4	1.5	0.2	5	0.4	0.3
Detection efficiency ^c	20%	22%	49%	49%	77%	50%	60%
TOF Figure of merit ^d	0.20	0.12	0.16	1.2	0.3 ^e	0.6	1.2

^aPilot PS/Pb with 10% Pb by weight (mole fraction 0.627%)^bBoiling point at 1 atm pressure^cFor a 20 mm x 20 mm x 40 mm deep detector and threshold as given. Packing fractions of 95% for plastic, BGO, and BaF₂, 90% for NaI(Tl), 80% for CsF, and 100% for liquid Xenon have been assumed.^dTOF figure of merit = (efficiency)²/(time resolution)^etime resolution of 2 nsec used to correspond to a 30 cm diam phantom表4. PROPERTIES OF SEMICONDUCTOR MATERIALS FOR POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY ⁴²⁾

	Ge	HgI ₂	CdTe
Density	5.38	6.3	6.2
Atomic number	32	80,53	48,52
Linear attenuation coefficients at 511 keV (cm ⁻¹):			
Compton attenuation (cm ⁻¹)	0.407	0.442	0.441
Photoelectric attenuation (cm ⁻¹)	0.019	0.269	0.098
Total	0.426	0.711	0.539
Band gap (eV)	0.66	2.22	1.50
Electron mobility μ (cm/sec per V/cm)	4500	94	1050
Hole mobility μ (cm/sec per V/cm)	3500	4	80
Typical electric field E (V/cm)	5,000	40,000	2,000
Electron transit time (ns/mm)	10	30	50
Hole transit time (ns/mm)	10	600	600
$\mu\tau$ (electrons)	>1	1×10^{-4}	1×10^{-1}
$\mu\tau$ (holes)	>1	1×10^{-5}	8×10^{-1}
Trapping distance E_{tr} (electrons) (cm ⁻¹)	>10 ⁴	4 cm	2 cm
Trapping distance E_{tr} (holes) (cm ⁻¹)	>10 ⁴	0.4 cm	0.2 cm
Number of e-hole pairs	170,000	70,000	110,000
Pulse height resolution	≈1%	≈5%	≈5%
Time resolution	0.4 nsec	2 nsec?	0.8 nsec?
Pulse height threshold (keV)	100	400	100
Detection efficiency ^a	53%	70%	66%
Figure of merit for TOF	0.70	0.25	0.54

^aFor a 20 mm x 20 mm x 40 mm deep detector and threshold as given. Packing fraction 95%.

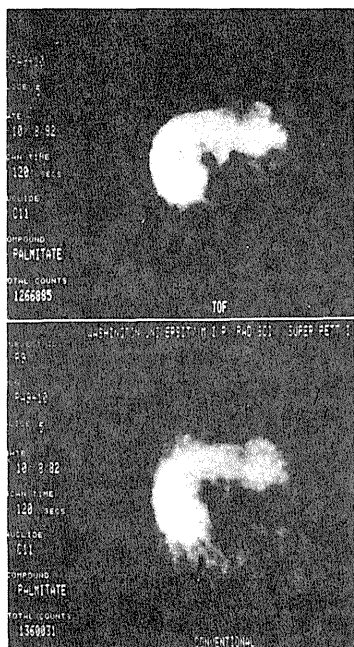


図10. Super PETT Iによる ^{11}C -パルミチン酸投与、上腹部断層像の比較
上: TOF 使用, 下: TOF 不使用 (通常方式). 肝臓および心筋に分布している (Washington Univ.: Ter-Pogossian et al.)

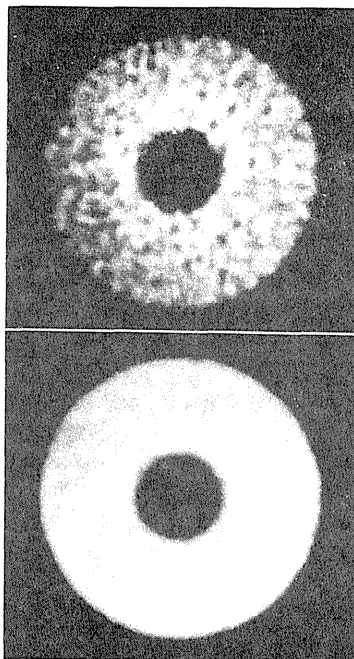


図11. Super PETT Iによる TOF の効果
35 cm 直径の均一 (中央以外) RI ファントム. 同じ収集データを基に (上) TOF を使用せず, (下) TOF を使用して, 画像再構成した (Washington Univ.: M. Yamamoto et al.)

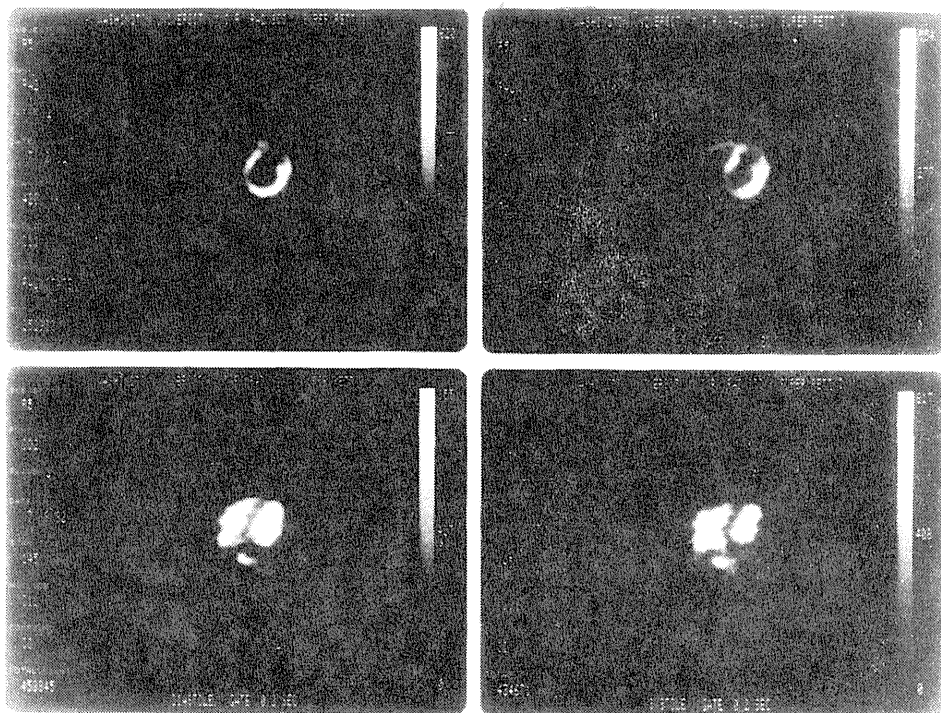


図12. 心拍同期心撮影像 (1心拍5等分して測定)。

左: 拡張終期、右: 収縮終期。 上: C-^{11} パルミチン酸 (心筋)、下: C-^{11} CO (血液分布)。

表5. Super PETT I の特徴⁽¹⁹⁾

有効視野	断層直径	45 cm
	体軸方向	11.5 cm
スライス	同時測定数	7
	中心間距離	1.5 cm
検出器	フッ化セシウム シンチレータ	
	4 リング目 フッ化バリウム シンチレータ	
	形状	2.5 cm 直径×4.5 cm 深さ
	配列	90 cm 直径リング状×4 リング
	個数	384個 (96個/リング)
	パッキング比	67%
出力情報	同時計数検出器対+飛行時間差	
解像力モード選択	コリメータ電動挿入	
	穴形状	高解像力 10×25 mm
		低解像力 直径 25 mm
検出器リング運動	ウォブル, 回転, 体軸方向並進	
ガントリ運動	ティルト	+90°, -20°
ベッド運動	上下, 並進, 垂直軸中心回転	
最小走査時間		1 秒
補正用線源	リング状 電動挿入・回転	
心拍との同期撮影可		

表6. Super PETT I の性能⁽¹⁹⁾

解像力	高解像力モード	8 mm
	低解像力モード	12 mm
感 度 (直径 20 cm 円筒型均一ファントム)	低解像力モード	(計数/秒/ $\mu\text{Ci/cc}$)
		14,800/ストレート・スライス
		20,800/クロス・スライス
		121,600/7スライス (推定)
	モード比 (高解像力/低解像力)	0.35
飛行時間差情報による実効増感度	(直径 35 cm 円筒型均一ファントム)	
	極低放射能レベル	3 倍
	通常用いられる放射能レベル	5~8 倍
飛行時間差情報分解能 (全システム, 半値幅)		0.5×10^{-9} 秒 = 7.5 cm

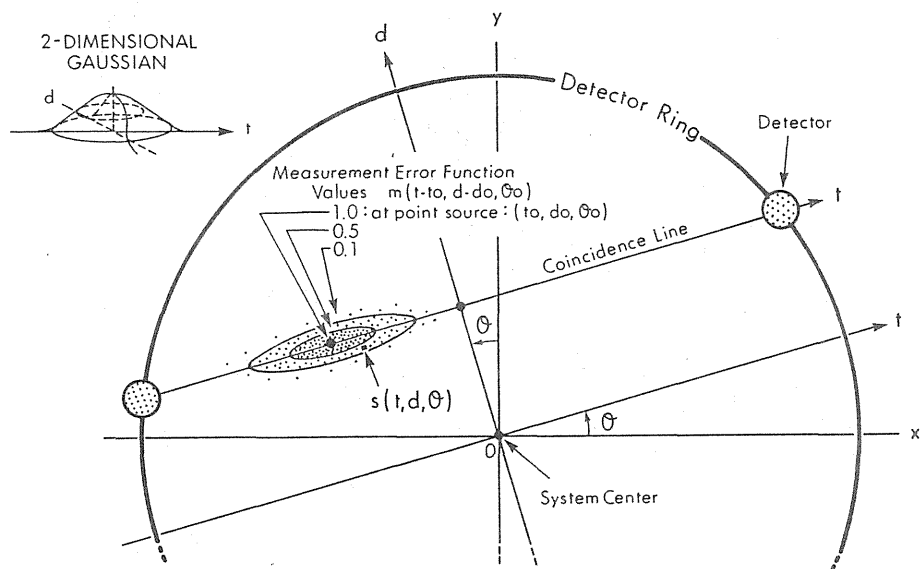


図13. 座標系と位置検出の誤差関数。

検出器系による位置の誤差とTOFによる位置の誤差があるので、2次元 Gaussian を仮定。

を重畳積分する、というのが原理的アルゴリズムである。上記の「ある濃度分布」を T O F における点応答関数（図 7、13）と等しくした場合に画像中の信号対雑音比は最も高くなる。⁵²⁾ Super PETT I では、この関数として半値幅約 7.5 cm のガウス関数を使用している。

4. 2. 実際のアルゴリズム

実際に研究用として開発したアルゴリズムでは、正確な心電同期画像を得ること、およびあらゆる研究に対処できることを考慮して、測定データはリストモードとして収集した（図15、16）。それを、従来の C T 法のシノグラム（透影データ；中心からの距離 d と撮影方向 θ の 2 次元配列）に T O F も加えた 3 次元シノグラム $s(t, d, \theta)$ に変換し、 t 方向に半値幅約 7.5 cm のガウス関数でスムージングしたものを各角度より前段階上に書き込む。前段画像から最終画像への変換のフィルタリングは処理速度の速い周波数空間で行なった。⁵²⁾

4. 3. 最適フィルタ

最終画像中における信号対雑音比を最高にする、上記で使用するフィルタの一般式を周波数空間で次式に示す。⁵²⁾ 書き込みまたはスムージング用フィルタを $G(T)$ 、前段画像から最終画像への変換フィルタを $H_2(R)$ とする。

$$G_1(T) = \exp[-2\pi^2(\sigma_{TOF}^2 - \sigma_{BEAM}^2) \cdot T^2]$$

$$H_2(R) = \exp[+2\pi^2(\sigma_{TOF}^2 - \sigma_{RESO}^2) \cdot R^2] / I_0[-2\pi^2(\sigma_{TOF}^2 - \sigma_{BEAM}^2) \cdot R^2]$$

ここで、 T および R は周波数空間における T O F 座標と 2 次元周波数空間における距離である。3 種の標準誤差 σ は、それぞれ、同時計数のビーム幅、T O F の点応答関数の幅、最終画像における点応答関数の幅（分解能）と対応している。これらの関数は Gaussian と仮定されている。 $I[\cdot]$ は 0-order の第 1 種 Bessel 関数である。

4. 4. 諸補正

図15に示すハードの出力を 3 次元シノグラム $s(t, d, \theta)$ の番地に変換することを図16中で binning と称する。この過程でいくつかのテーブル索引を行なう。T O F 信号 t の原点は検出器ペアごとに部品中での delay に差があるのでずれ（offset）ている。これを補正するため既知のリング線源をあらかじめ測り（図17、18）各ペアごとのずれ分をテーブル化しておき利用する（図19）。⁵²⁾

2. 2 節に記した偶発同時計数は、視野外を通る検出器ペアの計数に現われるので、それを基に差引く。⁵²⁾ また、T O F を利用してソフトウェアで信号と雑音を区別する方法は更に有効である（図20）。

各検出器ペアごとに検出効率も異なるが、これも均一なリング線源をあらかじめ測り補正用に供す。体組織による光子の吸収・散乱による減弱もリング線源内に体を入れた状態（図2）で計測したデータを基に行なう。

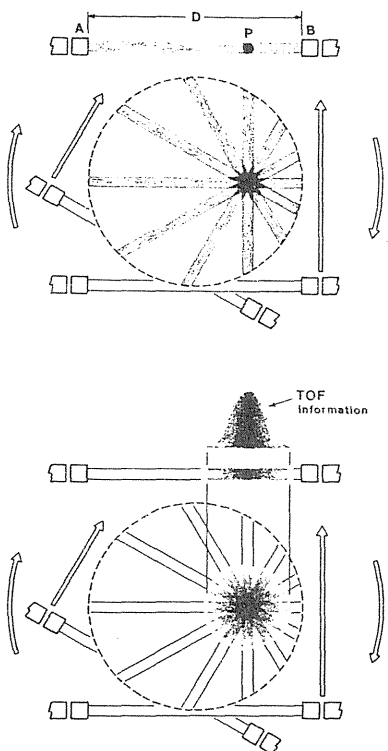


図14. 上：従来法、下：TOF法。¹³⁾

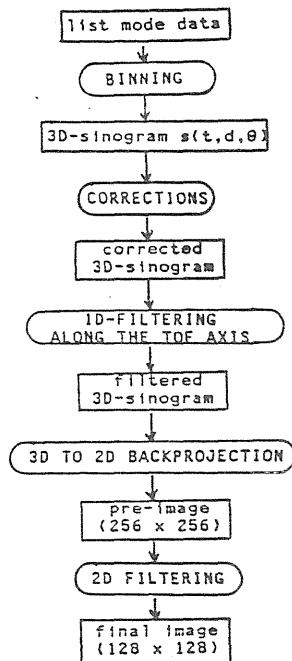


図16. 処理の流れ図。²⁴⁾

EVENT WORD (every count)	
Bit (starting with high-order bit)	
1---	"1" (indicates event word)
2---	
3---	
4---	
5---	Time-Of-Flight information (0-127)
6---	
7---	
8---	
9---	detector ring of 1st bank (0-3)
10---	
11---	detector ring of 2nd bank (0-3)
12---	
13---	bank pair (0-8)
14---	
15---	
16---	address of detector in 1st bank (0-15)
17---	
18---	
19---	
20---	address of detector in 2nd bank (0-15)
21---	
22---	
23---	
24---	wobble point* (0-95)
25---	
26---	
27---	
28---	wobble point* (0-95)
29---	
30---	
31---	blank
32---	

CONTROL WORD (every wobble point)	
Bit (starting with high-order bit)	
1---	"0" (indicates control word)
2---	"1" (to prevent EOF bit pattern)
3---	
4---	
5---	Z-axis scan information
6---	
7---	
8---	
9---	
10---	
11---	
12---	
13---	Biological gating information
14---	
15---	
16---	
17---	
18---	
19---	
20---	
21---	Detector ring rotation information
22---	
23---	
24---	
25---	
26---	
27---	
28---	
29---	wobble point* (0-95) *(same information as in event word)
30---	
31---	
32---	blank

図15. Bit pattern of list mode data output by SUPER PETT I system.²²⁾

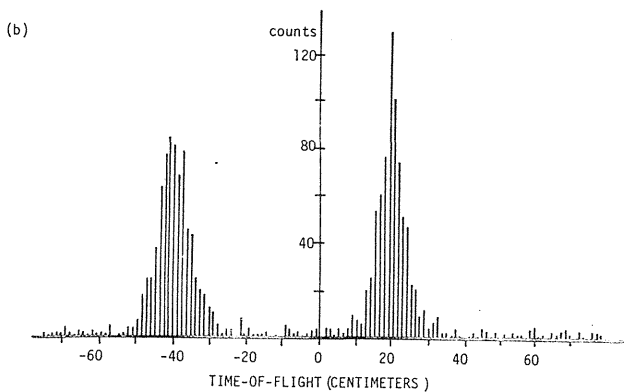
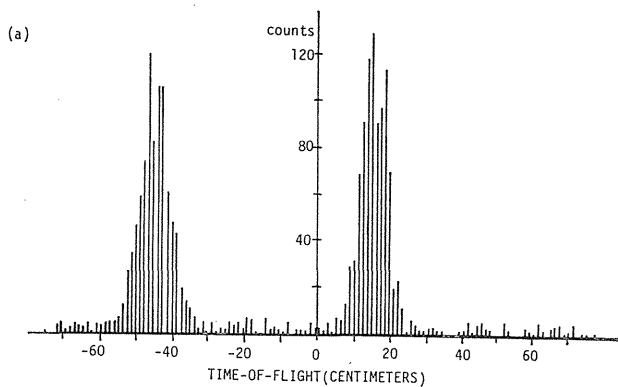


図17. TOF出力の例。

リング線源の測定(図20)。原点がずれている。

TIME-OF-FLIGHT OFFSET ESTIMATION: MEDIAN METHOD

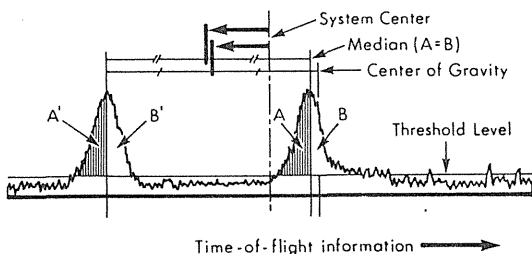


図18. TOFの原点のずれ検出法²²⁾

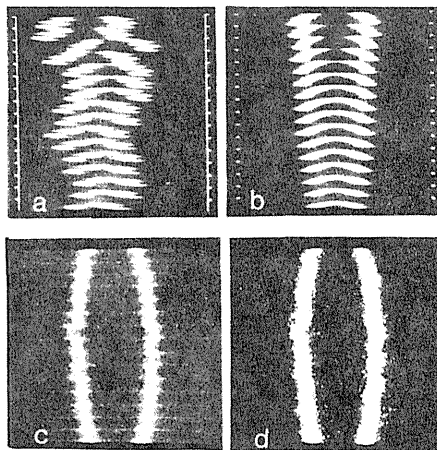


図19. Effect of TOF-offset correction.²²⁾
Measurement of a ring source (60 cm in diameter).
a,b: Count histograms of TOF. Horizontal axis is TOF (128 bins), and 256 coincidence lines are displayed from the top to the bottom (the order has no large meaning because the data has not yet been binned). a: Before offset correction. b: After the correction. c,d: Display of one angle of 3D-sinogram (128 x 128 elements). Horizontal axis is TOF and vertical is distance (after binning and TOF-offset correction). c: Before sampling density correction. d: After the correction.

RANDOM COINCIDENCE REDUCTION BY TOF

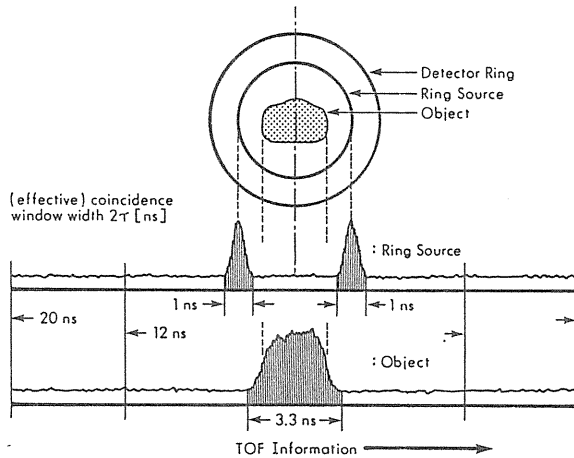


図20. TOFを利用した偶発同時計数の除去法。²⁷⁾

TOF軸に沿って、信号は局所化し、偶発同時計数はほぼ一定に分散するので、ソフトウェアで後者の大部分を除去できる。その後信号部分に含まれる偶発同時計数を差引く。

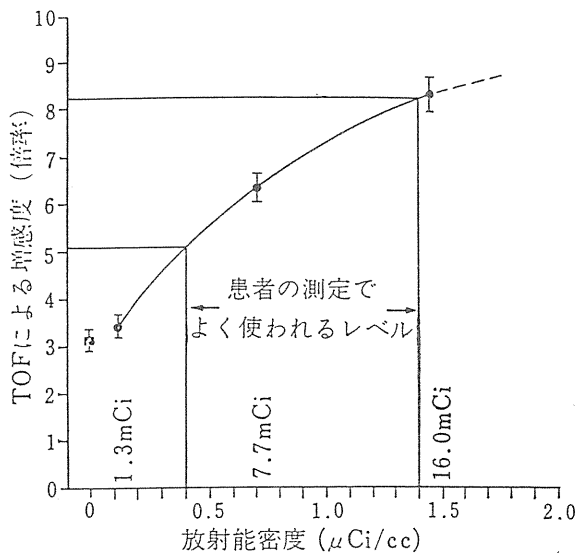


図21. TOFによる増感度の放射能レベル依存性^{26,19)}

増感度とは TOF の使用は何倍の計数を用いたことに相当するかを意味する。直径 35 cm の均一円柱ファントムの測定。総放射能は mCi にて図中に記入。四角いデータはコンピュータ・シミュレーションの結果。標準誤差がバーで行されている。

5. TOF利用の評価

TOF利用の効果を評価する指標として、同一の装置によって収集した同一のデータを用い、TOF情報を利用した場合と利用しない場合の画質の違い(図10、11)を、画像中の統計雑音の分散の比(TOFによる増感度)で、次式のように表わす、

$$\text{増感度} \equiv \frac{(\text{TOFを用いない時の分散})}{(\text{TOFを用いた時の分散})}。$$

増感度は、TOFの利用はTOFを利用しない場合と比し、同じ画質を得るのに何分の1の測定時間ですむのか、あるいは、同時計数の検出効率が何倍になったことに相当するのか、を表わす。

円柱状均一線源に対する理論的研究により次式が与えられた、^{24, 25)}

$$\text{増感度} = \frac{(\text{線源の直径})}{1.5 (\text{TOF位置誤差半値幅})}。$$

これは、TOFを用いない場合は、注目線源から遠くで発生した雑音も像に影響を与えるのに対し、TOFを用いると影響を与えないことによる(図10、14)。

Super PETT I による直径 35 cmの均一RIファントム実験では、図21のような結果を得ている。²⁶⁾ 放射能が0近辺では、上記理論は実験とよく一致している。しかし、放射能が強くなると増感度は増加する。雑音源の一つである偶発同時計数は同時計数の窓幅と放射能の2乗に比例する。Super PETT I では窓幅が 12 nsに設定されているが、TOFを用いると、実効的に窓幅が非常に縮まったのと同じ効果をもたらす(図20)ことが、上記の理由であり、これもTOFの大きな利点である。²⁷⁾

その他、体による光子の吸収補正用測定にもTOFを用い、ソフトウェアにより偶発同時計数を除去する(図20)ことができ、この効果も大きい。²⁷⁾ また、TOFを用いると、吸収補正用測定と体内RIの測定を同時に行なえること(図20)、角度サンプル数が少なくすむことなども利点である。²⁷⁾

TOFによる増感度は、大きな線源、強い線源、強い線源と同居する弱い部分について特に大きく、短寿命のRIを多量に投与する場合や、高速で何枚もの撮影をし、時間的経過を研究するような場合に特に適しているといえよう。^{26, 27)}

6. 今後の課題

TOF-PCTは解像力も改良しつつ、その台数は1985年までには世界で10台近くに達する様子である。

今後の研究課題を以下に列挙する：

- 1) 高解像力に重点をおくと、密度が高く検出効率が良く検出器を小さくできるBGOシンチレータを従来法(TOFを用いない)で用いるPCTが良い。一方、高速化に重点をおくと、タイミング特性のよいBaF₂を用いるTOF-PCTが良い。しかし、これらの中間での選択はどのへんから別れるかについては、検出器が異なることから検出効率・散乱線の寄与など多くの因子を考慮した総合的な検討が必要である。
- 2) 理想としては、1台で解像力・タイミング・効率ともにすぐれたTOF-PCT用の検出素子の開発が必要である。
- 3) TOF-PCTではより複雑なデータ処理が必要なので、高速データ処理法の開発も必要である。

7. 参 考 文 献

7. 1. 著者を含む文献

1. 山本幹男： ポジトロンCT映像法-PET-。 医学のあゆみ 122:1289-1225, 1983.
2. 田中策一, 山本幹男： ポジトロン・コンピュータ・トモグラフィ。 日本物理学会誌, 1984 印刷中.
3. Yamamoto M : Positron emission tomographs in Japan. Med Imag Tech 1:35, 1983.
4. Tanaka E, Nohara N, Yamamoto M, Tomitani T, Murayama H, Ishimatsu K, Takami K : "Positology" - the search for suitable detector arrangement for positron ECT with continuous rotation. IEEE Trans Nucl Sci 26:2728-2731, 1979.
5. Yamamoto M, Nohara N, Tanaka E : A new scanning method for fine and uniform sampling in positron emission CT. INSERM (Paris) 88:201-214, 1979.
6. Tanaka E, Nohara N, Yamamoto M, Tomitani T, Murayama H, Tateno Y, Ishimatsu K, Takami K : Rotational positron computed tomographs. Medical Radionuclide Imaging 1980, Vol 1, IAEA-SM-247/54:165-172, 1981.
7. Yamamoto M : Detector arrangement and sampling characteristics of a rotary positron computed tomography. Physics in Medicine and Biology 26:489-499, 1981.
8. Yamamoto M, Kawaguchi F : Quad-detector arrangement and sampling characteristics in rotary positron tomography: POSITOLOGICA II. IEEE Trans Med Imaging, MI-1, 136-142, 1982.
9. Tanaka E, Nohara N, Yamamoto M, Tomitani T, Murayama H, Iinuma T, Suda Y, Endo M, Tateno Y, Shishido F, Ishimatsu K, Takami K, Ueda K : A positron emission computed tomography : "POSITOLOGICA". Radioisotopes 29:44-45, 1980.
10. Nohara N, Tanaka E, Tomitani T, Yamamoto M, Murayama H, Suda Y, Endo M, Iinuma T, Tatano Y, Shishido F, Ishimatsu K, Ueda K, Takami K: POSITOLOGICA:A positron ECT device with a continuously rotating detector ring. IEEE Trans Nucl Sci NS-27:1128-1136, 1980.
11. Tanaka E, Nohara N, Tomitani T, Yamamoto M, Murayama H, Iinuma T, Tateno Y, Ishimatsu K, Takami K, Hayashi T : A Whole-body positron tomograph. POSITOLOGICA II.-- design and performance evaluation. Nuclear Medicine and Biology (Pergamon Press), 1:535-538, 1982.
12. Takami K, Ueda K, Okajima K, Tanaka E, Nohara N, Tomitani T, Yamamoto M, Murayama H, Shishido F, Ishimatsu K, Ohgushi A, Inoue S, Takakusa Y, Hayashi T, Nakase S : Performance study of whole-body, multislice positron computed tomograph. IEEE Trans Nucl Sci NS-30:734-738, 1983.

13. Endo M, Iinuma TA, Nohara N, Tomitani T, Yamamoto M, Murayama H, Tanaka E : Quantitation in POSITOLOGICA I: a positron CT device for the head. Med Imag Tech 1:23-27, 1983.
14. Murayama H, Tanaka E, Nohara N, Tomitani T, Yamamoto M, Hayashi T : A BGO detector unit for high resolution positron computed tomographs. Med Imag Tech 1S:76-77, 1983.
15. Nohara N, Tanaka E, Tomitani T, Yamamoto M, Murayama H : Design consideration of a high resolution positron emission computed tomograph. Med Imag Tech 1S:78-79, 1983.
16. Shishido F, Tatno Y, Suda Y, Iinuma T, Endo M, Ido T, Fukushima K, Irie T, Iwata R, Fukuda N, Tanaka E, Nohara N, Tomitani T, Yamamoto M, Murayama H, Soga K, Suzuki K, Tamate K, Kurisu A, Takashima T : Cerebral positron CT with ^{13}N -ammonia and ^{11}C -carbon monooxide. Nuclear Medicine Japan 17:821-824, 1980.
17. Yamamoto M, Ficke DC, Ter-Pogossian MM : Performance study of PETT VI, a positron computed tomograph with 288 cesium fluoride detectors. IEEE Trans Nucl Sci NS-29:529-533, 1982.
18. Ter-Pogossian MM, Ficke DC, Hood JT Sr, Yamamoto M, Mullani NA : PETT VI: A positron emission tomograph utilizing cesium fluoride scintillation detectors. J Comput Assist Tomogr 6:125-133, 1982.
19. 山本幹男 : スーパー・ペットの現状. 放射線科 1:44-55, 1983.
20. 山本幹男 : Dr. Ter-Pogossian との2年間. 日医放物理会誌 3:59-63, 1983.
21. Ter-Pogossian MM, Ficke DC, Yamamoto M, Hood JT : Design characteristics and preliminary testing of Super PETT I, a positron emission tomograph utilizing photon time-of-flight information (TOF PET). Time-of-flight tomography, IEEE Comp Soc No.448:37-41, 1982.
22. Yamamoto M, Hoffman GR, Ficke DC, Ter-Pogossian MM : Imaging algorithm and image quality in time-of-flight assisted positron computed tomography: Super PETT I. Time-of-flight tomography, IEEE Comp Soc No.448:125-129, 1982.
23. Holmes TJ, Snyder DL, Ficke DC, Yamamoto M : Maximam-likelihood estimation applied to some caliblation problemes in time-of-flight emission tomography systemes. Time-of-flight tomography, IEEE Comp Soc No.488:161-166, 1982.
24. Ficke DC, Beecher DE, Blaine GJ, Hitchens RE, Holmes TJ, Ter-Pogossian MM, Yamamoto M : TOF acquisition: System design and experimental results. Time-of-flight tomography, IEEE Comp Soc No.448:139-141, 1982.
25. Ter-Pogossian MM, Ficke DC, Yamamoto M : Super PETT I : a Positron emission tomograph utilizing photon time-of-flight information. IEEE Trans Med Imag MI-1:179-187, 1982.
26. Yamamoto M, Ficke DC, Ter-Pogossian MM : Experimental assessment of the gain achieved by the utilization of time-of-flight information in a positron emission tomograph (Super PETT I). IEEE Trans Med Imag MI-1:187-192, 1982.

27. Yamamoto M, Ficke DC, Ter-Pogossian MM : Effect of the software coincidence timing window method in time-of-flight assisted positron computer tomography: Super PETT I. IEEE Trans Nucl Sci NS-30:711-714, 1983.
28. Yamamoto M : Filtering in Image reconstruction in time-of-flight positron CT. Med Imag Tech 1S:80-81. 1983.
7. 2. "Workshop on time-of-flight tomography" 提出論文
(May 17-19, 1982, Washington university, St. Louis) IEEE Computer Society, Order No. 448.
- SESSION I BIOMEDICAL MOTIVATIONS 1
G.L. Brownell - Chairperson
31. SEQUENTIAL SAMPLING OF BLOOD ACTIVITY USING TIME-OF-FLIGHT 3
G.L. Brownell, R. Buxton, and C. Burnham
32. SPECIAL PURPOSE TIME-OF-FLIGHT TECHNIQUES 7
R.J. Nickles
33. CARDIOLOGICAL CONSIDERATIONS DEMANDING RAPID DATA ACQUISITION AND PROCESSING 11
B.E. Sobel
34. FEASIBILITY OF MEASURING REGIONAL BRAIN TISSUE pH USING ¹¹C-DIMETHYLOXAZOLIDINEDIONE 15
AND POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY: PRELIMINARY OBSERVATIONS IN ANIMALS AND MAN
D.A. Rottenberg, J.Z. Ginos, K.J. Kearfott, L.R. Junck, J. Conti, and V. Dhawan
35. POTENTIAL IMPACT OF TIME-OF-FLIGHT TOMOGRAPHY ON STUDIES OF BRAIN HEMODYNAMICS 19
AND METABOLISM
M.E. Raichle
- SESSION II SYSTEMS UNDER DEVELOPMENT 23
E. Tanaka - Chairperson
36. THE "LETI" POSITRON TOMOGRAPH ARCHITECTURE AND TIME-OF-FLIGHT IMPROVEMENTS 25-29
R. Gariod, R. Allemand, E. Cormoreche, M. Laval, and M. Moszynski
37. DESIGN OF TOPPET: A HIGH RESOLUTION TIME-OF-FLIGHT POSITRON CAMERA 31-36
N.A. Mullani, W.H. Wong, R.K. Hartz, K. Yerian, E.A. Philippe, and K.L. Gould
38. DESIGN CHARACTERISTICS AND PRELIMINARY TESTING OF SUPER PETT I, A POSITRON EMISSION 37-41
TOMOGRAPH UTILIZING PHOTON TIME-OF-FLIGHT INFORMATION (TOF PET)
M.M. Ter-Pogossian, D.C. Ficke, M. Yamamoto, and J.T. Hood
- SESSION III EVENT DETECTION 43
J.A. McIntyre - Chairperson
39. PHOTOMULTIPLIER TUBE FOR TOF POSITRON CT 45-49
T. Yamashita, T. Hayashi
40. PLASTIC SCINTILLATORS FOR TIME-OF-FLIGHT TOMOGRAPHY 51
J.A. McIntyre
41. FAST INORGANIC SCINTILLATORS FOR TIME-OF-FLIGHT TOMOGRAPHY 59
M.R. Farukhi
42. COMPARISON OF DETECTOR MATERIALS FOR TIME-OF-FLIGHT POSITRON TOMOGRAPHY 63
S.E. Derenzo
43. EFFECT OF DETECTOR SIZE AND GEOMETRY ON IMAGE SIGNAL-TO-NOISE RATIO IN POSITRON 69
COMPUTED TOMOGRAPHY
S.C. Huang, E.J. Hoffman, A.R. Ricci, and M.E. Phelps
44. THEORETICAL ANALYSIS OF THE USE OF GERMANIUM DETECTORS FOR TIME-OF-FLIGHT 75
EMISSION TOMOGRAPHY
J. Llacer, H. Spieler, and F.S. Goulding

45.	SOME LIMITATIONS OF TIME-OF-FLIGHT DETECTORS R. Gregory	83
46.	A MAXIMUM LIKELIHOOD APPROACH TO TIMING IN SCINTILLATION COUNTERS T. Tomitani	89
	SESSION IV <u>RECONSTRUCTION ALGORITHMS</u> R. Allemand - Chairperson	95
47.	IMAGE RECONSTRUCTION USING TIME-OF-FLIGHT INFORMATION IN THE LETI POSITRON TOMOGRAPHY SYSTEM P. Garderet and E. Campagnolo	97
48.	LINE-WRITING DATA ACQUISITION AND SIGNAL-TO-NOISE RATIO IN TIME-OF-FLIGHT POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY E. Tanaka	101-103
49.	THE EFFECTS OF INTRINSIC GEOMETRIC RESOLUTION AND TIME-OF-FLIGHT RESOLUTION ON IMAGE QUALITY W.H. Wong, N.A. Mullani, E. Philippe, R. Hartz, K. L. Gould	109
50.	NOISE POWER SPECTRUM IN TIME-OF-FLIGHT TOMOGRAPHY D.A. Chesler	113
51.	SIMULATION STUDY OF RECONSTRUCTION WITH PRACTICAL WRITING FUNCTIONS AND NOISE EVALUATION IN TIME-OF-FLIGHT ASSISTED POSITRON COMPUTED TOMOGRAPHY T. Tomitani	117-122
52.	IMAGING ALGORITHM AND IMAGE QUALITY IN TIME-OF-FLIGHT ASSISTED POSITRON COMPUTED TOMOGRAPHY: SUPER PETT I M. Yamamoto, G.R. Hoffman, D.C. Ficke, and M.M. Ter-Pogossian	125-127
53.	A SIMULATION STUDY OF DESIGN CHOICES IN THE IMPLEMENTATION OF TIME-OF-FLIGHT RECONSTRUCTION ALGORITHMS D.G. Politte and D.L. Snyder	131
	SESSION V <u>DESIGN CONSIDERATIONS FOR DATA ACQUISITION AND PROCESSING</u> D.A. Chesler - Chairperson	137
54.	TOF ACQUISITION: SYSTEM DESIGN AND EXPERIMENTAL RESULTS D.C. Ficke, D.E. Beecher, G.J. Blaine, R.E. Hitchens, T.J. Holmes, M.M. Ter-Pogossian, and M. Yamamoto	139-141
55.	NEW DEVELOPMENT ON DETECTION AND FAST TIMING ON THE TIME-OF-FLIGHT LETI DEVICE J. Vacher, R. Allemand, M. Laval, M. Moszynski, and R. Odru	143-146
56.	IMPLICATIONS OF EVENT RATE AND STUDY PARAMETERS ON SYSTEM ARCHITECTURE T.J. Holmes, G.J. Blaine, R.E. Hitchens, and D.C. Ficke	147
57.	IMPLEMENTATION OF REAL-TIME IMAGE RECONSTRUCTION R. Hartz, E. Philippe, W.H. Wong, K. Yerian, and N. Mullani	153
58.	MAXIMUM-LIKELIHOOD ESTIMATION APPLIED TO SOME CALIBRATION PROBLEMS IN TIME-OF- FLIGHT EMISSION TOMOGRAPHY SYSTEMS T.J. Holmes, D.L. Snyder, D.C. Ficke, and M. Yamamoto	161-166
59.	VLSI SYSTEMS FOR TIME-OF-FLIGHT PET C.E. Molnar	167

7. 3. その他の主要論文

61. 舘野之男編： ポジトロンCT. 医学書院, 1983.
62. 田中栄一： ポジトロン・エミッターを用いた核医学用コンピュータ断層映像法の現在と将来.
応用物理 51:272-278, 1982.

63. 田中栄一, 村山秀雄: エミッションコンピョータトモグラフィ. *Radioisotopes* 32:457-524, 1983
64. 野原功全: POSITOLOGICA. 放射線科 1:37-43, 1983.
65. 菅野 敏, 上村和夫: ハイブリッドエミッショントモグラフィ. 放射線科 1:24-36, 1983.
66. 富谷武浩: ガンマ線飛行時間法を用いたポジトロンCTの画像復元雑音特性. 放射線 7: 52-64, 1980.
67. Ter-Pogossian MM, Mullani NA, Hood JT, Higgins CS, Currie CM: A multislice positron emission computerized tomograph (PETT IV) yielding transverse and longitudinal images. *Radiol* 128 477-484, 1978.
68. Ter-Pogossian MM, Mullani NA, Hood JT, Higgins CS, Ficke DC: Design considerations for a positron emission transverse tomograph (PETT V) for imaging of the brain. *J Comp Assist Tomogr* 2:539-544, 1978.
69. Bohm C, Eriksson L, Bergstrom M, Litton J, Sundman R, Singh M: A computer assisted ring detector positron camera system for reconstruction tomography of the brain. *IEEE Trans Nucl Sci* NS-25:624-637, 1978.
70. Cho ZH, Chan J, Eriksson L: Circular ring transaxial positron camera for three-dimensional reconstruction of radionuclide distribution. *IEEE Trans Nucl Sci* NS-23. 613-622, 1976.
71. Allemand R, Gresset C, Vacher J. Potential advantages of a cesium fluoride scintillator for a time-of-flight positron camera. *J Nucl Med*. 21:153-155, 1980.
72. Mullani NA, Ficke DC, Ter-Pogossian MM: Cesium fluoride. A new detector for positron emission tomography. *IEEE Trans Nucl Sci*. NS-27:572-575, 1980.
73. Ter-Pogossian MM, Mullani NA, Ficke DC, Markham J, Snyder DL: Photon time-of-flight-assisted positron emission tomography. *J Comp Assist Tomogr* 5:227-239, 1981.
74. Tomitani T, Tanaka E: Noise characteristics of positron CT using time-of-flight. Third symposium on physical and technical aspects of transmission and emission Computed tomography, pp.92-93, 1980.
75. Tomitani T: Image reconstruction and noise evaluation in photon time-of-flight assisted positron emission tomography. *IEEE Trans Nucl Sci* NS-28:4582-4589, 1981.
76. Snyder DL, Thomas LJ, Jr, Ter-Pogossian MM: A mathematical model for positron-emission tomography systems having time-of-flight measurements. *IEEE Trans Nucl Sci* NS-28:3575-3583, 1981.
77. Snyder DL: Some noise comparisons of data-collection arrays for emission tomography systems having time-of-flight measurements. *IEEE Trans Nucl Sci* NS-29:1029-1033, 1982.
78. Philippe EA, Mullani N, Wong W, Hartz R: Real-time image reconstruction for time-of-flight positron emission tomography (TOF PET). *IEEE Trans Nucl Sci* NS-29:524-527, 1982.
79. Tanaka E, Iinuma TA: Correction function for optimizing the reconstructed image in transverse section scan. *Phys Med Biol* 20:789-798, 1975.

80. Wong WH, Mullani NA, Wardworth G, Hartz RK, Bristow D: Characteristics of small barium fluoride (BaF) scintillator for high intrinsic resolution time-of-flight positron emission tomography. IEEE Nucl Sci NS-31, 1984 in press.
81. Moszynski M, Bengtson B: Status of timing with plastic scintillation detectors. Nucl Instr Meth 158:1-31, 1979.
82. Moszynski M, Allemand R, Laval M, Odru R, Vacher J: Recent progress in fast timing with CsF scintillators in application to time-of-flight positron tomography in medicine Nucl Instr Meth 205:239-249, 1983.
83. Laval M, Moszynski M, Allemand R, Cormoreche E, Guinet P, Odru R, Vacher J: Barium fluoride inorganic scintillator for subnanosecond timing. Nucl Instr Meth 206:169-176, 1983.
84. Soussaline F, Comar D, Allemand R, Campagnolo R, Laval M, Vacher J: New developments in PET instrumentation using the time-of-flight information. ed Widen L: in The metabolism of the human brain using PET, Raver Press, Stockholm, 1983.
85. Yamashita Y, Uchida H, Yamashita T, Hayashi T: Recent developments in detectors for high spatial resolution positron CT. IEEE Nucl Sci NS-31, 1984 in press.

Positron CT imaging using a high resolution PCT device (Positologica-I), ^{11}CO , $^{13}\text{NH}_3$, and ^{18}FDG in clinical evaluation of cerebrovascular diseases

Fumio Shishido¹, Yukio Tateno¹, Tsuneo Takashima², Seiichi Tamachi², Akira Yamaura², and Toshio Yamasaki¹

¹ National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan¹

² Chiba University School of Medicine, Chiba, Japan

Abstract. Positron computed tomography (PCT) was performed in 3 normal volunteers and 21 patients with cerebrovascular diseases using a high resolution PCT device (Positologica-I) and three tracers ^{11}CO , $^{13}\text{NH}_3$, and ^{18}FDG . Relatively early lesions showed various accumulation patterns, and metabolism and perfusion mismatches were clearly shown by this measurement. One type of mismatch is luxury perfusion which had a slight increase of blood volume. Another type of uncoupling is misery perfusion. Remote effects of ischemic lesions also appeared on PCT with ^{18}FDG and $^{13}\text{NH}_3$. From our clinical results, the PCT method with a high resolution device and radiopharmaceuticals such as ^{11}CO , $^{13}\text{NH}_3$, and ^{18}FDG is very useful in the assessment of cerebrovascular diseases and in defining circulatory dysfunction in man.

Materials and methods

Radiopharmaceuticals

^{11}C -carbon monoxide gas (^{11}CO), ^{13}N -ammonia solution ($^{13}\text{NH}_3$), and ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose solution (^{18}FDG) were used for positron CT imaging as indicators of blood volume, relative perfusion, and glucose utilization, respectively (Phelps et al. 1979; Kuhl et al. 1980a).

Carbon-11 was produced in the National Institute of Radiological Sciences (NIRS) medical cyclotron by the $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$ nuclear reaction followed by reduction of the ^{11}C compound to carbon monoxide. The product had a carbon monoxide concentration lower than 20 ppm.

Nitrogen-13 was produced in the NIRS cyclotron by the bombardment of pure water with proton beams by the $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$ reaction. The product was reduced to ammonia and collected in physiological saline. Radiochemical purity was greater than 99.5% of $^{13}\text{NH}_3$.

Fluorine-18 for preparation of ^{18}FDG was produced in the NIRS cyclotron by the $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$ nuclear reaction. The synthesis was by the method of Ido et al. (1978) as modified for remote control by Irie et al. (1982). The specific activity of ^{18}FDG was about 20 mCi/mg. Radiochemical purity was greater than 95% of ^{18}FDG .

^{11}CO was given by single breath inhalation followed by a 20-s breath hold. $^{13}\text{NH}_3$ and ^{18}FDG were administered intravenously. The usual doses of ^{11}CO , $^{13}\text{NH}_3$, and ^{18}FDG were 30–50 mCi, 20–40 mCi, and 5–10 mCi, respectively.

Positron CT and X-ray CT

Positron CT imaging was performed with Positologica-I. The measured spatial resolution of the used PCT device was 5.8 mm FWHM at the center and less than 9 mm FWHM within a circle of 16 cm in diameter. Measured sensitivity including scattered coincidence events was 19 kcps/ $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ (Nohara et al. 1980). The PCT system, its performance (Nohara et al. 1980), its detector characteristics (Murayama 1980), its electronic circuit characteristics

Owing to the prevalence of X-ray computed tomography, cerebrovascular lesions have become easily located in many stroke patients (Kinkel and Jacobs 1976). However, it is still difficult to assess local physiological and biochemical conditions of the human brain by XCT and other noninvasive diagnostic procedures. A quantitative autoradiographic technique has already been developed in animals for the absolute measurement of regional glucose utilization (Sokoloff et al. 1977) and regional blood flow (Reivich et al. 1969) in brain but it cannot be applied to man. Positron computed tomography (PCT) then appeared allowing the evaluation of disorders of the fine workings of the human brain (Yamamoto et al. 1977; Kuhl et al. 1980a, 1980b; Shishido et al. 1980; Ackerman et al. 1981; Baron et al. 1981; Metter et al. 1981). There were several papers suggesting the clinical use of positron CT in the measurement of cerebral metabolism, perfusion, and blood flow in cerebrovascular disease (Kuhl et al. 1980a; Ackerman et al. 1981; Baron et al. 1981; Metter et al. 1981), none of these tackled the measurement of regional blood volume. The spatial resolution of the PCT devices used in the studies was usually about 15 mm FWHM.

The purpose of the present study was to measure cerebral blood volume, perfusion, and glucose metabolism us-

Offprint requests to: Fumio Shishido, M.D., Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita, 6-10 Senshu-Kubota-machi, Akita City, Akita 010, Japan

(Tomitani 1982), and its reconstruction method (Endo et al. 1980) have been described in detail elsewhere.

To begin with, the blank data for correction of detector efficiency and the transmission data for tissue attenuation correction of emission data were collected by a Ge-68/Ga-68 source built in to Positologica-I.

Positron CT imaging with ^{11}CO (CO-PCT) and $^{13}\text{NH}_3$ (NH_3 -PCT) started 3–5 min after administration, and PCT with ^{18}FDG (FDG-PCT) started about 40 min after injection. Usually five or six slices were scanned sequentially, and each plane was paralleled to the orbito-meatal line. Scan time was adjusted so that each image contained 2–3 million counts. XCT with a Pfizer/AS&E 0450 scanner was performed in all subjects in the same slice levels.

Subjects

Three normal volunteers and 21 patients with cerebrovascular diseases underwent positron CT studies at NIRS from 1979 to 1981. Informed consent was obtained from all patients or family before the study.

Results

Normal distribution

^{18}FDG and $^{13}\text{NH}_3$ accumulated in a similar manner, and were centered in the gray matter of the cerebral cortex, basal ganglia, brain stem, and cerebellum. The image clearly showed the head of the nucleus caudatus, nucleus lentiformis, and thalamus. These structures were distinguished from the putamen and claustrum. The capsula interna and capsula externa were clearly indicated. In CO-PCT images, high activity of ^{11}C was noted in the various venous sinuses,

Table 1. The patterns of changes corresponding to various status with three radiopharmaceuticals

	^{11}CO	$^{13}\text{NH}_3$	^{18}FDG
Misery perfusion	Normal	Decreased	Normal or slightly decreased
Luxury perfusion	Slightly increased	Normal or slightly increased	Decreased
Old infarction	Normal	Decreased	Decreased

great vein of Galen and insular portion, which are the sites of high blood pooling.

Case reports

Case 1: A 40-year-old man with multiple cerebral infarctions was evaluated with PCT. A discrepancy between ^{18}FDG and $^{13}\text{NH}_3$ uptakes was found. ^{18}FDG activity at the right temporal lobe was diminished, but $^{13}\text{NH}_3$ uptake in the same focus was almost normal. This focus showed slightly high activity in the CO-PCT images.

Decreased ^{18}FDG uptake was noted in the right thalamus, where the right posterior circulation was intact. A watershed area between the right anterior cerebral artery and the middle cerebral artery had more reduced uptake of both ^{18}FDG and $^{13}\text{NH}_3$ than the surrounding lesions of relatively early infarction in the right hemisphere about a month after the onset. An old infarction about 2 months after the onset was shown as a defect with clear margins

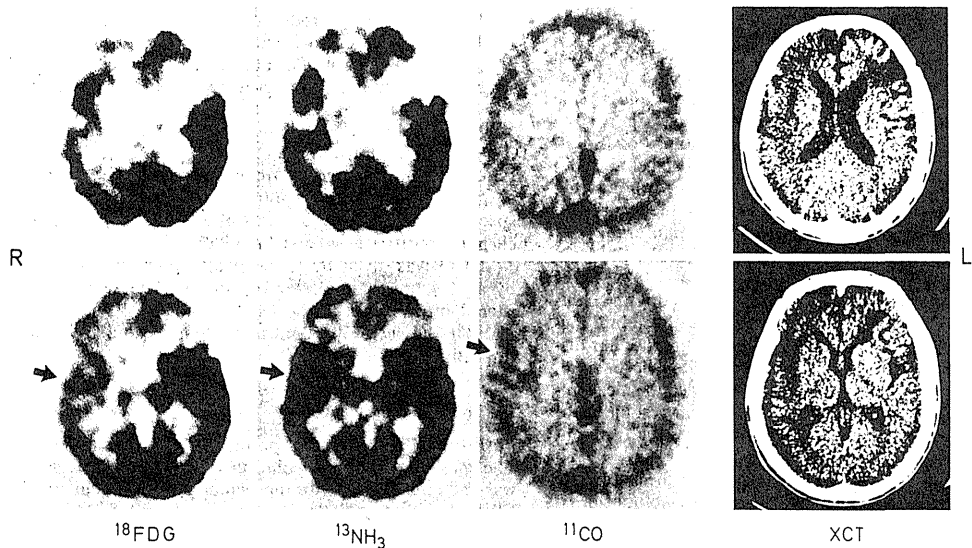


Fig. 1. PCT and XCT images of a 40-year-old man with multiple cerebral infarctions (Case 1). Arrows point to the lesion of luxury perfusion. ^{18}FDG : PCT images with ^{18}FDG , $^{13}\text{NH}_3$: PCT images with $^{13}\text{NH}_3$, ^{11}CO : PCT images with ^{11}CO , and XCT: X-ray CT images. The images in this and following figures are oriented with patient's left on the viewer's right

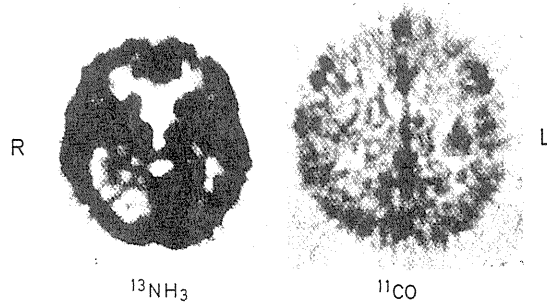
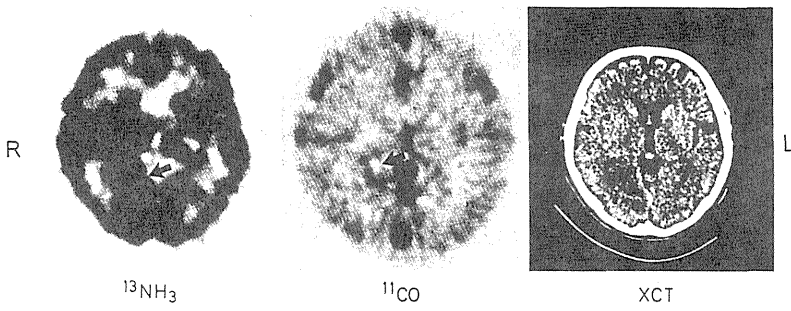


Fig. 2. PCT and XCT images of a 49-year-old man with left hemianopsia (Case 2). This case was performed at 10 days and 40 days after the onset. The images in upper column were taken at 10 days, and those of lower column were obtained at 40 days after onset. Luxury perfusion is seen in the margins of the infarct (arrow) in 10 days

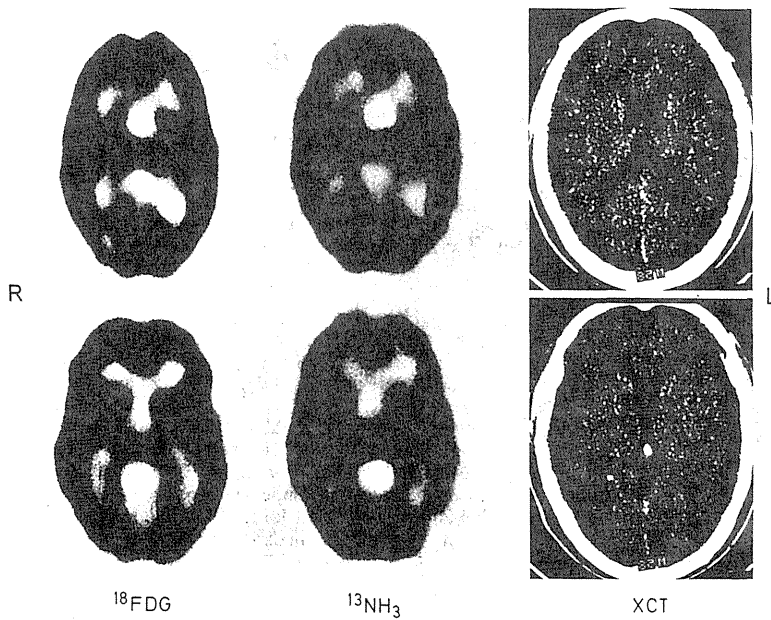


Fig. 3. PCT and XCT images of a 58-year-old man with repeated transient ischemic attacks (Case 3)

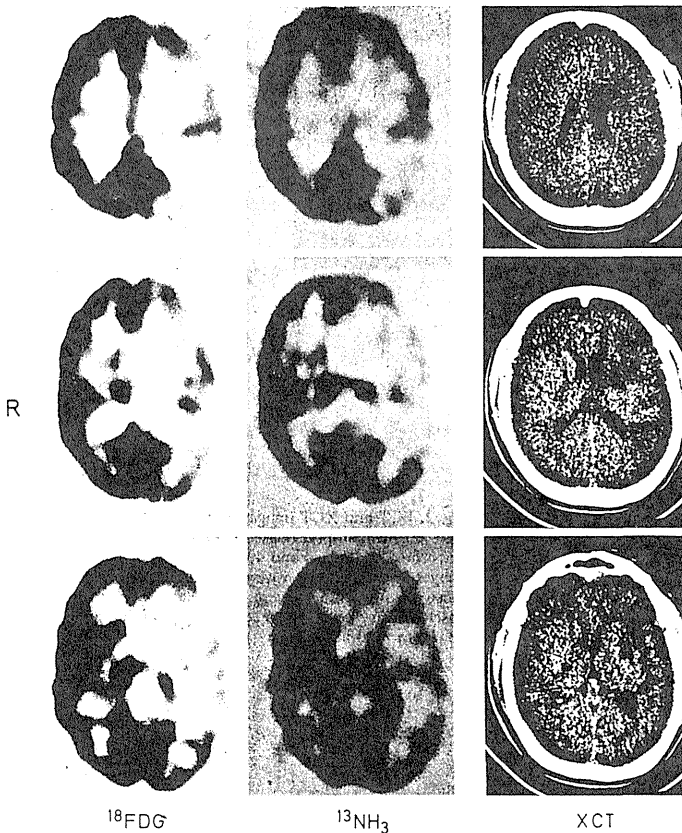


Fig. 4. PCT and XCT images of a 37-year-old man with repeated transient ischemic attacks (Case 4)

in both FDG-PCT and NH_3 -PCT in the left fronto-sylvian area.

Case 2: A 49-year-old man had an onset of left hemianopsia. PCT studies were performed 10 days and 40 days after the onset. Though XCT revealed a low density area in the left occipital lobe, NH_3 -PCT demonstrated hyperperfusion of the inner margins of the lesion. CO-PCT also indicated an increase of blood volume. The PCT study at 40 days showed low perfusion and almost normal blood volume in that lesion.

Case 3: A 58-year-old man had repeated transient ischemic attacks for 9 years. The latest attack was followed by slight hemiparesis and mild weakness of the left arm. Angiography demonstrated no abnormal findings except for an atheromatous plaque in the left common carotid bifurcation.

PCT studies were performed 2 weeks after the latest attack. XCT revealed only a small low density area in the white matter of the left parietal lobe, and no particular alterations were noted in other areas. FDG-PCT and NH_3 -PCT showed low radioactivity not only in the left parietal white matter but also in the gray matter. Although there

were no abnormal manifestations observed in the left temporal lobe by XCT, FDG-PCT clearly demonstrated the area of low glucose utilization in the perisylvian region, and NH_3 -PCT showed the area of mildly decreased perfusion in the left temporal lobe which is supplied by the left middle cerebral artery. CO-PCT showed no abnormal findings.

Case 4: A 37-year-old man had repeated transient ischemic attacks, right hemiparesis, and aphasia brought about by the latest attack. Cerebral angiography revealed a narrowing of the trifurcation of the left middle cerebral artery. PCT studies were performed about a month after the latest episode. FDG-PCT and NH_3 -PCT demonstrated an extensive infarct including the frontal, temporal, and parietal lobes in the left hemisphere in the distributions of the left middle cerebral artery. However, XCT showed the limited extent of the lesions in the left hemisphere such as a part of frontal lobe, temporal lobe, and striatal bodies. XCT disclosed that the left thalamus was intact, which was proved irrelevant because FDG-PCT and NH_3 -PCT indicated low glucose utilization and slightly decreased perfusion in that area. There were no abnormal findings observed by CO-PCT.

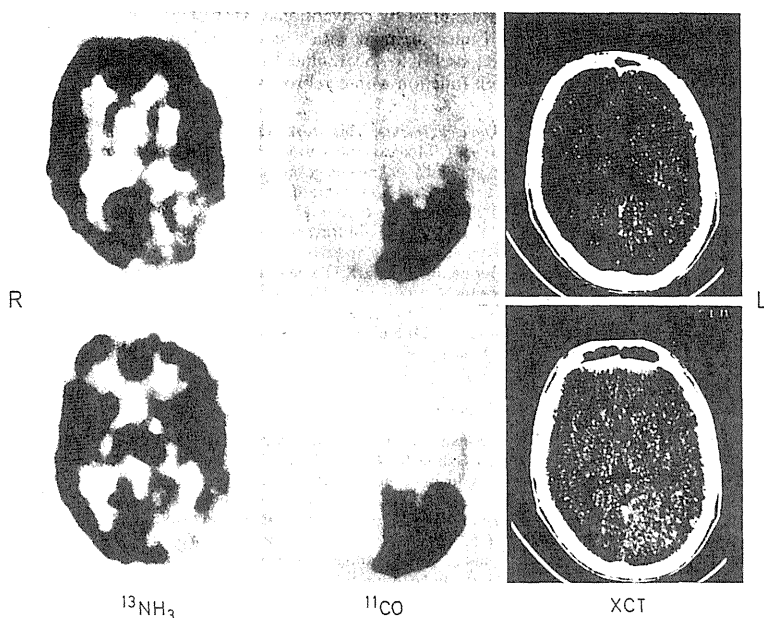


Fig. 5. PCT and XCT images of a 17-year-old man with arteriovenous malformation (Case 6)

Case 5: A 65-year-old man had right hemianopsia of sudden onset with no remission 2 years before PCT study, and had slight aphasia a year before. XCT showed defects in the left occipital lobe and the left perisylvian area. Both XCT and NH_3 -PCT demonstrated that the lesions were almost the same in size. CO-PCT revealed no abnormal findings.

Case 6: A 17-year-old man had arteriovenous malformation in the left occipital lobe and complained of right lower quadrantanopsia and pulsatile headache with scintillating scotoma in the right visual field 5 years before PCT studies. XCT showed an irregular high density area in the left occipital lobe. The lesion was proved positive in contrast enhancement. CO-PCT revealed high activity in the left occipital lobe and NH_3 -PCT showed low perfusion in the lesion.

Discussion

Recently, several investigations have been reported concerning the clinical use of PCT (Yamamoto et al. 1977; Kuhl et al. 1980a, 1980b; Ackerman et al. 1981; Baron et al. 1981; Metter et al. 1981). However, there were no reports using three radiopharmaceuticals such as ^{11}CO , $^{13}\text{NH}_3$, and ^{18}FDG in combination with a PCT with a high resolution, as used effectively in the present study.

Since the advent of PCT, it has been possible to measure the physiological and pathological parameters of the human brain: i.e., rate of metabolism, blood flow, blood volume, membrane transport, receptor binding, and other processes (Phelps et al. 1980). The resolution of prevalently used PCT devices was usually about 15 mm FWHM.

In this investigation, we concentrated on the interpretation of accumulation patterns of ^{18}FDG , $^{13}\text{NH}_3$, and ^{11}CO in the healthy and the diseased human brain, instead of using absolute values of regional glucose utilization, regional blood flow, and regional blood volume, because there were limitations to their use in diseased states.

Although a PCT device is a highly refined diagnostic tool and gives an impression similar to that of XCT in its first generation stage, more refinement would be necessary in due course as was seen in XCT. The PCT device used in this study has original system concepts (Tanaka et al. 1979), rapid electronic circuits (Tomitani 1982), and high quality BGO detectors (Murayama 1980). With these advantages, the thalamus, nucleus caudatus, and nucleus lentiformis can be distinguished from each other. Differences in regional metabolism and regional circulation in the thalamus and basal ganglia can be clearly understood. Though absolute values were not pursued this time, our investigation demonstrated that PCT study is a very fruitful diagnostic technique in cerebrovascular diseases.

Mismatches between metabolism and perfusion were divided into two types in this study. One is a lesion of lower metabolism and slightly low or normal perfusion. Another uncoupling is an area of normal metabolism and low perfusion. The former mismatch is the 'luxury perfusion syndrome' originally defined by Lassen (1966). The latter uncoupling is 'misery perfusion syndrome' defined by Baron et al. (1981) using continuous inhalation of ^{15}O -oxygen and ^{15}O -carbon dioxide.

It is said that the intervals of luxury perfusion can be divided into two periods (Phelps et al. 1982). The first occurrence reflects a failure of normal cerebral vascular autor-

egulation. The second phase is correlated with capillary hyperplasia.

Our results indicate two patterns of luxury perfusion. The early phase of infarction seen in Case 2 revealed high accumulation of $^{13}\text{NH}_3$ in the margins of infarcted focus. Whereas the focus a month after the onset as shown in Case 1 disclosed a widely spread area. These phenomena may partially reflect volume enlargement of capillary blood vessels, because both phases indicated increased blood volume in CO-PCT images. These findings may suggest the different phases of luxury perfusion between Cases 1 and 2. It may be also implied that the lesion as shown in Case 2 with luxury perfusion is irreversible, while the focus with misery perfusion is reversible.

Case 3 is a good example of misery perfusion. From these PCT findings, a hypothesis of a cause of transient ischemic attack may be considered. This case had chronically decreased perfusion, which is supplied by the left middle cerebral artery, by narrowing of the left common carotid artery. But his cerebral function was almost normal in compensation for increased glucose uptake. Transient ischemic attack would be caused by a failure of this compensation mechanism.

The case with broad cortical infarct lesions in the distributions of middle cerebral artery indicates that there was reduced glucose utilization in the ipsilateral thalamus and slightly decreased perfusion. This phenomenon is shown in Case 1 in the right thalamus and in Case 4 in the left thalamus.

Reduced metabolism in noninfarcted tissues may be secondary to a functional decrease in metabolic activity of intact cells by cortical suppression or deactivation from the ischemic lesions with neuronal connection to the damaged areas.

The ischemic lesions shown by PCT were more extensive than those shown by XCT in a relatively early infarction within a month. But the size of an abnormal density area of XCT in the case with an old completed stroke was as large as the lesions detected by PCT. Detectabilities of the ischemic lesions by XCT may be divided into three groups: (1) The old focuses more than 2 months after the completed stroke are the same size as measured by both PCT and XCT. These lesions are separated from the surrounding normal tissues, and the focuses have become organized, as demonstrated clearly in Case 5. (2) The ischemic lesions have low perfusion and/or low metabolism shown by PCT, but only a limited area of abnormal density is shown, as in Case 4. These findings demonstrate the limitations of detectability of XCT for ischemic focuses. (3) The areas of the depressed function were shown by PCT, though they seemed to have no ischemic changes. This finding indicates remote effects from the ischemic lesions.

The lesions of arteriovenous malformation had markedly high blood volume and low perfusion. It is assumed that there are three causes relating to the low perfusion: (1) presence of arteriovenous shunting, (2) low permeability of lesional vessels, (3) mass effect of the lesions. PCT studies are useful in arteriovenous malformation for assessment of brain damage, because this low perfusion may indicate the possible cause of the neurological symptoms.

The PCT studies using a good resolution device and radiopharmaceuticals, i.e., ^{11}CO , $^{13}\text{NH}_3$, and ^{18}FDG in cerebrovascular diseases indicate widespread physiological alterations in small structures of cerebral tissues that ap-

peared intact by conventional XCT. This suggests that the PCT measurement with a good resolution device may be quite useful to locate and to assess the extent of altered brain function with cerebrovascular diseases.

Acknowledgements. This work was carried out in the project research of 'Medical application of particle accelerator' in NIRS. We gratefully acknowledge all staffs of this project research in particular, Dr. H. Tsunemoto, Y. Kashida, A. Kurisu, E. Takana, and T. Iinuma for encouragement, Dr. N. Nohara, T. Tomotani, M. Yamamoto, H. Murayama, M. Endo, and Y. Suda for PCT device maintenance and data acquisition, Dr. T. Irie, K. Fukushima, O. Inoue, K. Suzuki, K. Tamate, and T. Nakayama for radiopharmaceutical production. This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education (5757024) and by a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health and Welfare (57-1), Japan.

References

- Ackerman RH, Correia JA, Alpert NM, Baron JC, Gouliamos A, Grotta JC, Brownell GL, Taveras JM (1981) Positron imaging in ischemic stroke disease using compounds labeled with oxygen-15. *Arch Neurol* 38:537-543
- Baron JC, Boussier MG, Comar D, Soussaline F, Castaigne P (1981) Noninvasive tomographic study of cerebral blood flow and oxygen metabolism in vivo: Potentials, limitations and clinical applications in cerebral ischemic disorders. *Eur Neurol* 20:273-284
- Endo M, Iinuma T, Tanaka E, Tateno Y (1982) Effect of correction function on image characteristics of Positologica: A positron CT device for the head. *Eur J Nucl Med* 7:130-136
- Ido T, Wan CN, Casella V, Fowler JS, Wolf AP, Reivich M, Kuhl DE (1978) Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. F-18-labeled 2-deoxy-fluoro-D-mannose and C-14-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Label Comp Radiopharm* 14:175-183
- Irie T, Ido T, Fukushima K, Iwata R, Uoiji M, Tamate K, Yamasaki T, Kashida Y (1982) Aspects of preparation. F-18-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (F-18-DG) for medical use. *Radioisotopes* 31:11-15
- Kinkel WR, Jacobs L (1976) Computerized axial transverse tomography in cerebrovascular disease. *Neurology* 26:924-930
- Kuhl DE, Phelps ME, Kowell AP, Metter EJ, Selin C, Winter J (1980a) Effects of stroke on local cerebral metabolism and perfusion: Mapping by emission computed tomography of F-18-FDG and N-13-NH₃. *Ann Neurol* 8:47-60
- Kuhl DE, Engel J Jr, Phelps ME, Selin C (1980b) Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of F-18-FDG and N-13-NH₃. *Ann Neurol* 8:348-360
- Lassen NA (1966) The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. *Lancet* 2:1113-1115
- Metter EJ, Wasterlain CG, Kuhl DE, Hanson WR, Phelps ME (1981) F-18-FDG positron emission computed tomography in a study of aphasia. *Ann Neurol* 10:173-183
- Murayama H (1980) A simple timing discriminator for a BGO scintillation detector. *Nucl Instr Meth* 177:433-440
- Nohara N, Tanaka E, Tomitani T, Yamamoto M, Murayama H, Suda Y, Endo M, Iinuma T, Tateno Y, Shishido F, Ishimatsu K, Ueda K, Takami K (1980) Positologica: A positron ECT device with a continuously rotating detector ring. *IEEE Trans Nucl Sci* NS-27:1128-1136
- Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Kuhl DE (1979) Validation of tomographic measurement of cerebral blood volume with C-11-labeled carboxyl hemoglobin. *J Nucl Med* 20:328-334
- Phelps ME, Hoffman EJ, Kuhl DE (1980) Physiologic tomography: A new approach to in vivo measure of metabolism and physiologic function. In: *Medical radionuclide imaging*, vol 1. IAEA Vienna, pp 233-253

- Phelps ME, Mazziotta JC, Huang SC (1982) Study of cerebral function with positron computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 2:113-162
- Reivich M, Jehle J, Sokoloff L, Ketty SS (1969) Measurement of regional cerebral blood flow with antipyrine-C-14 in awake cats by an autoradiographic technique. *J Appl Physiol* 27:296-300
- Shishido F, Tateno Y, Suda Y, Iinuma T, Endo M, Ido T, Fukushi K, Irie T, Iwata R, Fukuda N, Tanaka E, Nohara N, Tomitani T, Yamamoto M, Murayama H, Soga K, Suzuki K, Tamate K, Kurisu A, Takashima T (1980) Cerebral positron CT with N-13-ammonia and C-11-carbonmonoxide. *Kaku Igaku* 17:821-824
- Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, DesRosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, Saakurada O, Shinohara M (1977) The (C-14) deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 28:897-916
- Tanaka E, Nohara N, Yamamoto M, Tomotani T, Murayama H, Ishimatsu K, Takami K (1979) 'Positology' - The search for suitable detector arrangements for a positron ECT with continuous rotation. *IEEE Trans Nucl Sci NS-26*:2728-2731
- Tanaka E, Nohara N, Tomitani T, Yamamoto M, Murayama H, Iinuma T, Suda Y, Endo M, Tateno Y, Shishido F, Ishimatsu K, Takami K, Ueda K (1980) A positron emission computed tomograph: 'Positologica'. *Radioisotopes* 29:302-303
- Tomitani T (1982) Electronics system for positron computerized tomography 'Positologica' dedicated to head studies. *Nucl Instr Meth* 197:507-615
- Yamamoto YL, Thompson CJ, Meyer E, Robertson JS, Feindel W (1977) Dynamic positron emission tomography for study of cerebral hemodynamics in a cross section of the head using positron-emitting GA-68-EDTA and Kr-77. *J Comput Assist Tomogr* 1:43-56

Received April 8, 1983 / November 26, 1983

《原 著》

$^{13}\text{NH}_3$ による心筋ポジトロン CT イメージングの 心筋梗塞診断への応用

——Positologica-II による経時的イメージと多断層イメージ——

宋戸 文男*	舘野 之男*	吉田 勝哉**	池平 博夫*
山根 昭子*	福田 信男*	山崎統四郎*	鈴木 和年***
玉手 和彦***	中山 隆***	入江 俊章*	福士 清*
井上 修*	増田 善昭**		

要旨 局所心筋血流量を指示するトレーサと考えられている $^{13}\text{NH}_3$ と全身用多断層ポジトロン CT であるポジトログラ-II を用いて $^{13}\text{NH}_3$ ボーラス注入後の心筋の経時的イメージングと平衡時の多断層イメージングを合わせて行った。経時的イメージングでは 1 回のトレーサの注入で心内腔のイメージと心筋のイメージとが得られる。この位相の異なるふたつのイメージを比較したり、心内腔の輪郭を抽出して心筋イメージに重ねて表現することにより心内腔と心筋との関係が明瞭となり、心筋梗塞の部位と大きさの確認、および心室瘤の診断に役立つこと、6 mm 間隔の多断層イメージでは心筋の血流低下の部位や範囲がより明瞭となることより、本法は心筋梗塞の診断に有用な情報を与える方法と考えられた。

I. はじめに

心筋梗塞の病変の部位・梗塞の範囲などの診断に ^{201}Tl 心筋シンチグラフィおよびその断層イメージングが用いられている¹⁻³⁾。しかし ^{201}Tl などの γ 線放出核種を用いる場合、心臓のように体幹の深部に存在する臓器では放出される γ 線の吸収補正が大きな問題となる。特に断層イメージングでは重要で、補正法の研究が進められているが⁴⁾、いまだに臨床的に有効と認められる方法がないのが現状である。

これに対してわれわれは吸収補正が理論的に可

能なポジトロン放出核種で標識された ^{13}N -アンモニア注射液 ($^{13}\text{NH}_3$) を用いて心筋の断層イメージングを試みた。 $^{13}\text{NH}_3$ は心筋血流を反映したイメージング剤として位置づけられること⁵⁾、合成が比較的容易であり標識合成の自動化し進んでいる薬剤であること⁶⁾、被曝線量が比較的少なく⁷⁾、くりかえして使用可能であること、などの点で心筋梗塞患者の診断に利用する心筋イメージング剤として適していると考えられる。

今回使用したポジトロン CT 装置は 1 回のスキャンで 5 スライス撮影可能であり、良好な分解能と適切な感度を兼ねそなえた装置であることから⁸⁾、投与された $^{13}\text{NH}_3$ が心筋に摂取され平衡に達した後の心筋断層イメージだけでなく、投与直後から 5 分後までの間の経時的イメージングも合わせて検討した。

心筋梗塞患者から得られた心筋の経時的なイメージおよび 6 mm 間隔の多断層イメージは心筋梗塞の診断に有用な情報であると考えられたので、ここに報告する。

* 放射線医学総合研究所臨床研究部

** 千葉大学医学部第三内科

*** 放射線医学総合研究所サイクロtron管理課

受付：59年 2月 20日

最終稿受付：59年 4月 6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

舘 野 之 男

II. 方法と対象

放医研サイクロトロンと $^{13}\text{NH}_3$ 自動合成装置により生産された ^{13}N -アンモニア注射液を用いた。使用したポジトロン CT 装置は全身用多断層ポジトロン CT として開発されたポジトロジカ-II である。本装置は直径 85 cm の円周上に 160 個の BGO 検出器を配列したリングを 3 層もち、18 mm 間隔のイメージが同時に 5 スライス撮影可能となっている⁵⁾。予備的な測定では 9~10 mm FWHM の空間分解能と 28~30 kcps/ $\mu\text{Ci/ml}$ の感度を示した⁶⁾。

イメージングは肘静脈から 10~20 mCi の $^{13}\text{NH}_3$ をボーラス注入した直後より開始され、60 秒間隔で 5 分間行った。その後 180 秒、230 秒、320 秒と ^{13}N の半減期に従って延長されるよう撮影時間を設定して、6 mm ずつスキャンベッドを移動させ、3 回のスキャンを行った。これにより 6 mm 間隔の断層イメージを 15 スライス得ている。経時的イメージングを 5 分で打ち切ったのは予備的に行った計測で心筋の ^{13}N の放射能は 3~4 分後ではぼ

プラトーになり、以後は半減期を補正するとほぼ一定となること、4~5 分後には血液中の ^{13}N の放射能は心筋内の放射能に比較して無視できること、などの理由からである。消滅放射線の吸収補正はポジトロジカ-II に内蔵されている $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ の線源を用いて Transmission scan を行うことにより補正している。

対象は冠動脈撮影、左室撮影、心電図、酵素測定などの所見から心筋梗塞の確認された 3 例と、心筋梗塞の疑いにて検査を行い心筋は正常と判断された 2 例である。

III. 結 果

(1) 経時的イメージング

$^{13}\text{NH}_3$ をボーラス静注後、1 分間隔で 5 回行った経時的イメージングの 1 例を Fig. 1 に示した。最初の 1 分間のイメージでは心内腔が右心系、左心系とが別々に描出されている。心内腔の放射能が著しく高いため、心筋はほとんど描出されていないが、2 分以降からは心筋が判別できるようになってくる。この連続イメージングからその時間

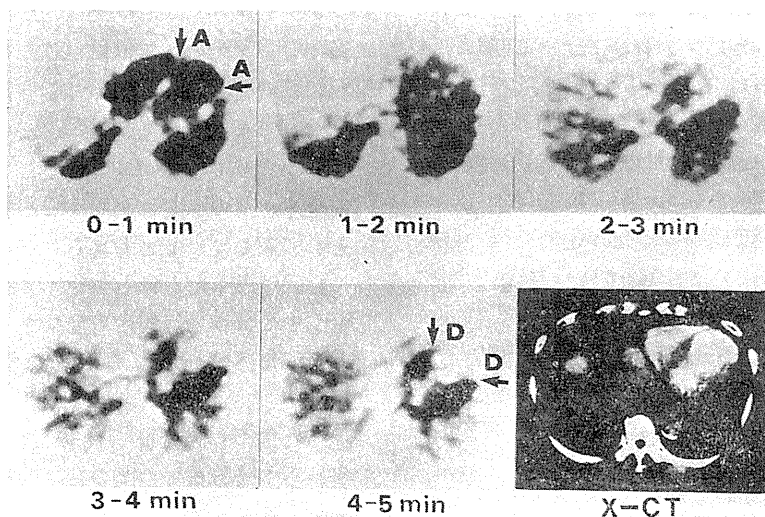


Fig. 1 Sequential images of a 60 year-old man with myocardial infarction and ventricular aneurysm.

Left ventricular aneurysm (A) was clearly shown in the first frame (0-1 min after injection), and the same region in the last frame (4-5 min after injection) was displayed as perfusion defect (D).

的な差を利用し、同一断面内で心内腔と心筋とを1回の検査で区別することが可能であること、イメージの重ね合せにより明瞭に心内腔と心筋との識別が可能であること、などが確認できた。静注直後から1分までのイメージから心内腔の輪郭を

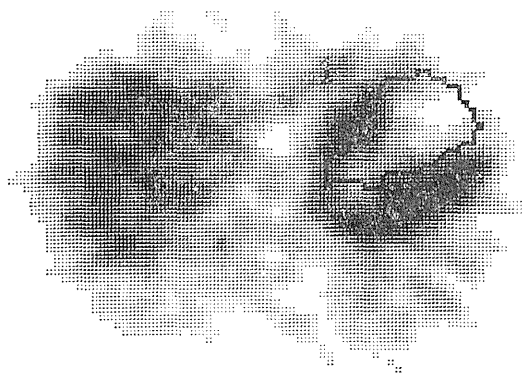


Fig. 2 A superimposed image between a myocardial image and a contour of blood pool.

抽出し、4~5分のイメージに重ね合わせて表示したのが Fig. 2 である。心筋が $^{13}\text{NH}_3$ の欠損として描出されている部位に心内腔の突出が確認でき、心室瘤と診断できる。本症例は造影剤を使ったX線 CT により心室瘤が確認されている。その形状はX線 CT と同様であった。

(2) 平衡時の多断層イメージ

(a) 広汎な前壁梗塞の症例

60歳の男性の症例で、心筋梗塞発症8か月後にポジトロン CT が行われた。心電図では広汎な前壁梗塞の所見があり、心室瘤の存在が疑われ、造影剤を用いたX線 CT で左室瘤が確認されている。心筋壁の非薄化も認められている。

経時的イメージングの結果は Fig. 1, Fig. 2 に示されている。また 6 mm 間隔の平衡時のイメージ (Fig. 3) では前壁が完全な欠損として描出されているほかに、中隔にも集積の低下—すなわち血流の低下—が認められる。

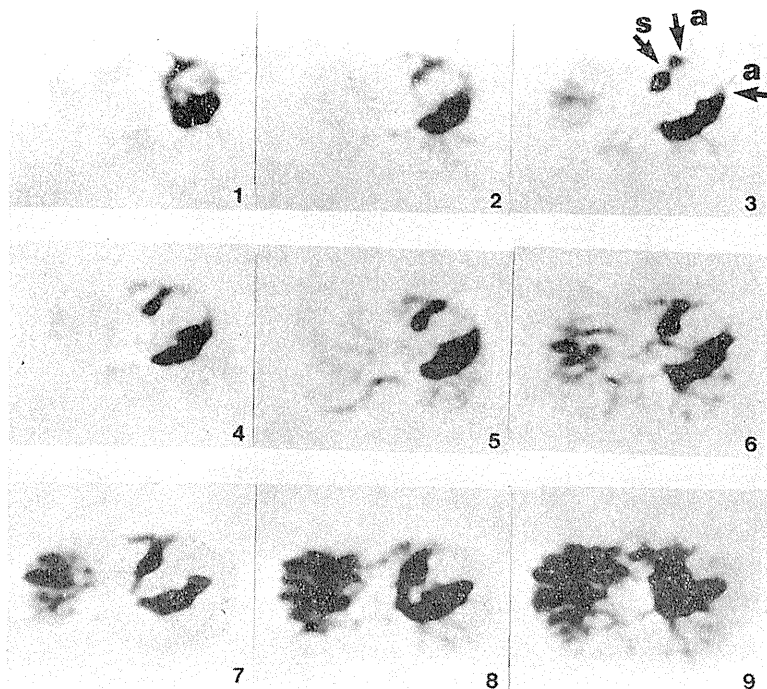


Fig. 3 A 60 year-old man with extensive anterior infarction. The perfusion defect in the anterior wall (a) and the reduced perfusion in the septal wall (s) was noted.

(b) 前壁, 中隔および下壁梗塞の症例

53歳の男性の症例で, 心筋梗塞発作を2回起こしている。最初の発作では心電図で前壁と中隔の梗塞が確認された。2回目の発作では下壁梗塞および心内膜下梗塞と診断されている。冠動脈撮影では3枝に狭窄が認められ, 左室撮影では lateral segment と apical segment に akinesis が認められている。

2回目の発作より4か月後にポジトロンCTが行われた。得られた平衡時の多断層イメージ (Fig. 4) から前壁の血流の欠損が確認された。また中隔は前壁よりを中心に血流の低下が認められる。さらに下壁にひきつづき $^{13}\text{NH}_3$ の集積の低下が疑われる。しかし体軸断層のイメージであるため, 下壁や後下壁の状態を正確に判断することは困難であった。心電図で心内膜下梗塞と診断された側壁で $^{13}\text{NH}_3$ の集積の低下が認められている。

(c) 下壁梗塞の症例

63歳の女性で心電図では下壁梗塞と診断された症例である。冠動脈撮影では右冠動脈に狭窄があり, 左室撮影で postero-basal segment に hypokinesis が認められている。

発症3か月後にポジトロンCTが行われた。平衡時の多断層イメージ (Fig. 5) では後壁に明らかな欠損が認められる。下壁の状態は診断しにくい, 下壁から続く前壁の一部にも血流の低下が疑われる。

IV. 考 察

ポジトロンCTによる心筋の断層イメージングの研究は ^{11}C -palmitate による Sobel ら⁹⁾ の報告, $^{13}\text{NH}_3$ による Phelps ら¹⁰⁾ の報告が最初である。Sobel らはその後 ^{11}CO をも併用し, 心内腔のイメージングも合わせて行っている¹¹⁾。 ^{11}C -palmitate による心筋イメージングの後, 30~60分後に

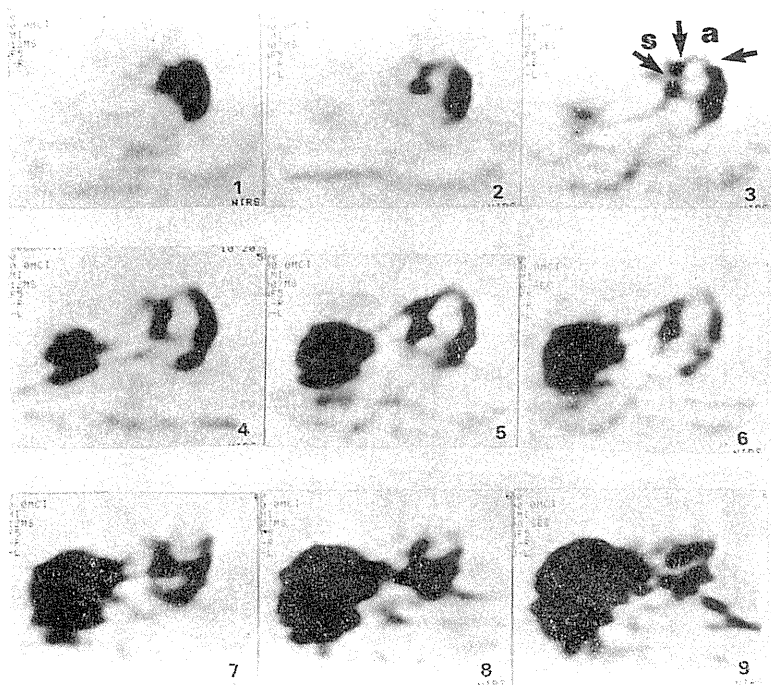


Fig. 4 A 53 year-old man with antero-septal and inferior infarction. The perfusion defect in the anterior wall (a) and the decreased perfusion in the septal wall (s) was noted.

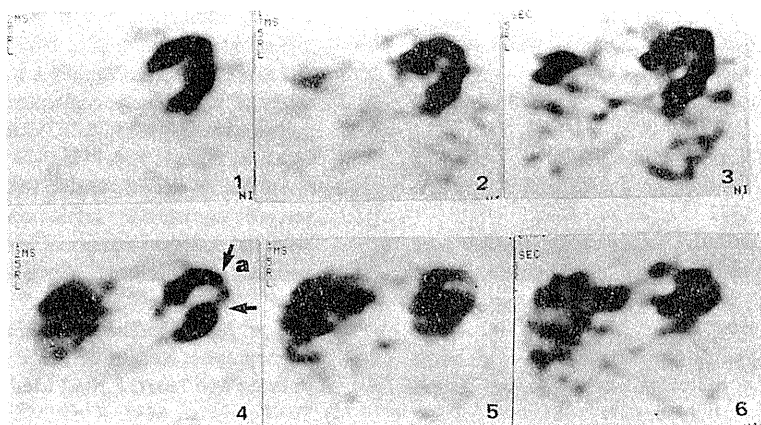


Fig. 5 A 63 year-old woman with inferior infarction.
The reduced perfusion in the anterior wall (a) was shown.

再度 ^{11}CO を吸入させて心内腔イメージングを行うものである。これにより心臓の心内膜縁が明らかとなり、診断に有用であると述べている。

今回われわれは $^{13}\text{NH}_3$ の1回のボーラス注入により、経時的なイメージングと平衡時に6 mm 間隔の多断層イメージングを合わせて行う方法を試みた。このような試みはこれまで報告はなく、われわれが最初と思われる。

経時的イメージングは1回のトレーサの注入で心内腔のイメージと心筋のイメージとが得られる。この位相の異なるふたつのイメージを比較したり、心内腔の輪郭を抽出して心筋イメージに重ねて表現することにより心内腔と心筋との関係が明瞭となり、心筋梗塞の部位と大きさの確認、および心室瘤の診断に役立つことが明らかとなった。また6 mm 間隔の多断層イメージでは心筋の血流低下の部位や範囲がより明瞭となることより、本法は心筋梗塞の診断に有用と考えられる。

しかし、現状では経時的イメージングにおいて60秒間隔でデータ収集を行っているため、循環時間の短い症例においては心内腔と心筋との分離が不十分な場合があると思われる、まだ改良の余地が残されている。ポジトロン CT の感度とトレーサの投与量との最もバランスのとれた点を求め、撮影間隔を15秒程度まで短縮できれば、さらに有益な検査法になるものと考えられる。多断層イメージ

ングにおいても体軸断層イメージのみでは下壁、後下壁の診断が困難であることが問題である。現在6 mm 間隔のイメージが得られているわけであるから、これを用いて冠状断や矢状断あるいは任意の断面でのイメージを両構成を行うことによりさらに診断価値が向上するものと考えられるが、いずれも今後の検討課題であろう。また本診断法の臨床的な有効性の評価、他の診断法との関連および心筋梗塞の診断体系における位置付けなどについても今後十分な検討が必要と考えられる。

V. まとめ

局所心筋血流量を指示するトレーサと考えられている $^{13}\text{NH}_3$ と全身用多断層ポジトロン CT であるポジトロジカ-II を用いて $^{13}\text{NH}_3$ ボーラス注入後の心筋の経時的イメージングと平衡時の多断層イメージングを合わせて行った。この方法により、心筋と心内腔との関係が明瞭となり、心筋梗塞の部位診断だけでなく、心室瘤の検出にも有用であり、本法は心筋梗塞の診断に有用な情報を与える方法と考えられ、今後十分な検討が必要と思われる。

文 献

- 1) 永井輝夫：放射性タリウム心筋梗塞イメージの客観的解析—第1報—。心臓 14: 969-979, 1982

- 2) Tamaki N, Mukai T, Ishii Y, et al: Clinical evaluation of thallium-201 emission myocardial tomography using a rotating gamma camera: Comparison with seven-pin-hole tomography. *J Nucl Med* 22: 849-855, 1981
- 3) 井上登美夫, 石原十三夫, 山川通隆, 他: 心筋梗塞診断における ^{201}Tl 心筋 ECT の臨床評価. *核医学* 19: 1159-1166, 1982
- 4) Tanaka E: Quantitative image reconstruction with weighted backprojection for single photon emission computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 7: 692-700, 1983
- 5) Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, et al: N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation* 63: 1259-1272, 1981
- 6) 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
- 7) Lockwood AH: Absorbed doses of radiation after an intravenous injection of N-13 ammonia in man. *J Nucl Med* 21: 276-278, 1980
- 8) Takami K, Ueda K, Okajima K, et al: Performance study of whole-body, multislice positron computed tomograph.—POSITOLOGICA-II—. *IEEE Trans Nucl Sci NS-30*: 734-738, 1983
- 9) Sobel BE, Weiss ES, Welch MJ, et al: Detection of remote myocardial infarction in patients with positron emission transaxial tomography and intravenous ^{11}C -palmitate. *Circulation* 55: 853-857, 1977
- 10) Phelps ME, Hoffman EJ, Coleman RE, et al: Tomographic images of blood pool and perfusion in brain and heart. *J Nucl Med* 17: 603-612, 1976
- 11) Ter-Pogossian MM, Klein MS, Markham J, et al: Regional assessment of myocardial metabolic integrity in vivo by positron-emission tomography with ^{11}C -labeled palmitate. *Circulation* 61: 242-255, 1980

Summary

Positron CT Imaging for Assessment of Myocardial Infarction with $^{13}\text{NH}_3$: Its Usefulness of Dynamic Images and Multi-plane Images

Fumio SHISHIDO*, Yukio TATENO*, Katsuya YOSHIDA**, Hiroo IKEHIRA*, Teruko YAMANE*, Nobuo FUKUDA*, Toshiro YAMASAKI*, Kazutoshi SUZUKI***, Kazuhiko TAMATE***, Takashi NAKAYAMA***, Toshiaki IRIE*, Kiyoshi FUKUSHI*, Osamu INOUE* and Yoshiaki MASUDA**

*Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences

**Third Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine

***Section of Cyclotron, National Institute of Radiological Sciences

We applied a whole-body multi-slice positron CT device for heart imaging. The positron CT device was POSITOLOGICA-II which had been installed in our institute and radiopharmaceutical was $^{13}\text{NH}_3$. POSITOLOGICA-II consists of 3 continuously rotating circular rings of 160 BGO detectors, providing 5 simultaneous slices. Preliminary measurements of resolution showed 9.2 mm FWHM, and measured sensitivity was 28 and 38 kcps/ $\mu\text{Ci/ml}$ for in-plane and cross-plane, respectively.

Sequential imaging with 60 second-interval scan and 3 additional scans that provided 15 static images of 6 mm interval were performed after 10-20 mCi of $^{13}\text{NH}_3$ by intravenous bolus injection.

Three patients with myocardial infarction and two normal cases were examined by this method. The image of the first 60 second-interval showed

blood pool image of heart, and the 5th image revealed myocardium. Compared between these two sequential images the endocardial borders were delineated. In a patient with extensive anterior myocardial infarction, the location of ventricular aneurysm were clearly detected. Three additional late scans provided high quality cross sectional images of left myocardium. The images of a patient with myocardial infarction showed the reduced blood flow regions at the sites corresponding to the specific electrocardiographic findings.

These preliminary clinical results suggest that sequential tomographic heart imaging using whole-body multi-slice Positron CT device and $^{13}\text{NH}_3$ are useful for assessment of myocardial infarction.

Key words: $^{13}\text{NH}_3$, positron CT, myocardial infarction, myocardial blood flow.

Positron emission tomography による視覚性運動失調 (ataxie optique) の機能的病変の検討

河村 満 平山 恵造 館野 之男* 矢戸 文男**

要旨：視覚性運動失調 (ataxie optique) の1症例について $^{13}\text{NH}_3$ を放射性医薬品 (tracer) とする positron emission tomography (PET) を、安静時と運動負荷による症状出現時とに施行し、ataxie optique の機能的病変を検討した。

安静開眼時に PET における病変は X 線 CT で示される病変と明らかな差を認めなかった。一方、運動負荷による症状出現時に PET 病変が X 線 CT では異常の認められない後方の後頭葉前部にまで拡大することから、症状出現時の PET が機能的病変診断に有用であることを示した。又、症状出現時の PET においても、本症例の病変の中心が頭頂後頭境界領域に存在し、ataxie optique がこの領域の局在症状としての意義を有する症候であることが機能的にも確認出来たと考えられた。

(臨床神経, 24: 45-49, 1984)

Key words: Positron Emission Tomography (PET), $^{13}\text{NH}_3$, 機能的病変, 視覚性運動失調 (ataxie optique), 頭頂後頭境界領域

I. はじめに

視覚性運動失調 (ataxie optique) は、注視点外の周辺視野にある物体を手で捕えることが困難であるという症状で、病変部位は頭頂後頭境界領域にあり、1967年の Garcin ら¹⁾の記載以来これまでに国外で約20症例が示されている。本邦では最近、著者らが5症例を経験し、その臨床的概説と病態機序に関する考察を行い²⁾、さらに臨床的観察の詳細と問題点を検討した³⁾。

positron emission tomography (PET) は脳の代謝、血流などの機能的変化を画像上に示すことが可能であり、本研究において我々は、ataxie optique の1症例について $^{13}\text{NH}_3$ を放射性医薬品 (tracer) とする PET を、安静時及び症状出現時に施行し、ataxie optique の機能的病変を検討した。

II. 症例及び検査方法

1. 症例

詳細は前報²⁾³⁾にあり(症例4)、ここではその要約を示す。

志○彰○, 51歳, 男性, 書字, 箸など日常動作は右

千葉大学神経内科

* 放射線医学総合研究所臨床研究部

** 現) 秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部

(受付日昭和58年6月2日)

利き、ねじ回し、金槌などは左利き。

既往歴、家族歴に特記事項なし。

昭和56年1月8日夕方、アタッシュケースの奥深いところの物を左手でうまくとれないことに気がついた。同時に左下肢の脱力が起こり、歩行時に体が左側のものにぶつかるようになった。1月9日、某医受診。X線CT施行し、右頭頂後頭境界領域の脳出血と診断され、1月12日、血腫除去術を受けた。術後、左片麻痺、失書、失算、左右障害、失読がみられたが、片麻痺は徐々に回復し、3月25日、当科を受診した。

神経学的には、意識清明、視力、視野、眼球運動正常。左上下肢の軽微な筋力低下を認めるが、協調運動試験に支障はない。左半身の軽度の表在知覚鈍麻を認め、左手指に限局した関節位置覚の低下を軽度にも認める。

ataxie optique は左同名半視野内において左手に明らかに存在し、それよりは軽い右手にも認められる。指標と手のずれは側方30°付近では比較的少ないが、その点より指標が離れる程大きい。右同名半視野内では左右の手とも円滑で正確であるが、左手で時に少し誤ることがある。

他の神経心理学的所見としては書字、計算、左右障害が軽度にも認められ、極く軽い観念失行、観念運動失行をみるが、手指失認、半側無視、構成失行、着衣失行などは認められない。

経過、その後陽性神経症状は僅かずつ軽減したが下記検査実施時、ataxie optique は尚明らかに存続していた。

2. 検査方法

X線 CT 並びに PET を昭和56年10月30日に実施した。

a. X線 CT

Pfizer/AS & ECT scanner 0450型により PET と同一断面の X線 CT 撮影を行った。

b. PET

① 放射性医薬品 (tracer): 放射線医学総合研究所 (放医研) cyclotron を用いて、 ^{13}N の positron 放出核種を生産し、 $^{13}\text{NH}_3$ 注射液の標識化合物を合成して使用した。 ^{13}N は蒸留水を照射して $\text{O}(\text{p}, \alpha)\text{N}$ の核反応で生成した。この時の生成物を還元して $^{13}\text{NH}_3$ とした。これを生理的食塩水に捕集して pH 5.6~8.0 に調整して使用した⁴⁾。

② positron CT (PCT) 装置: 放医研で開発した POSITOLOGICA-I⁵⁾ でデータの収集を行い、interdata 8/32により画像再構成を行い、Sakura multifomat camera にて画像を X線フィルムに記録した。

③ 撮影方法: 放射性薬剤の投与に先立ち、POSITOLOGICA-I に組み込まれている ^{68}Ge - ^{68}Ga の線源で、吸収補正を正確に行うための透過データを収集した。透過データ収集後、 $^{13}\text{NH}_3$ を右下肢表在静脈から静注投与した。

撮影は同日に2回施行した。即ち、

i) 安静開眼時: $^{13}\text{NH}_3$ 37mCi (5 ml) を1回静注法で投与し、投与5分後から撮影開始した。

ii) 運動負荷後 (ataxie optique 出現時): 正面の一点を注視させて、眼前50cm (肘をのばしてとどく位置) におかれた、左右それぞれの周辺視野の対象物体を、左右それぞれの手で同側性に同時につかむ動作を繰り返させた (左側に ataxie optique が出現している)。運動開始5分後、 $^{13}\text{NH}_3$ 45mCi (5 ml) を静注し、その後5分間同様の運動を継続し、その直後から撮影開始した。

安静時、運動負荷後とも断層面は眼窩外耳道線に平行とし、撮影時間は1 slice あたり3~10分で、総 count が $2 \sim 3 \times 10^6$ count 程度になるように撮影時間を設定した。

III. 結 果

図に眼窩外耳道線より上6cm (OM-6), 7cm (OM-

7), 8cm (OM-8), 9cm (OM-9) の X線 CT, 安静開眼時 PET, 運動負荷後 (ataxie optique 出現時) PET を示す。

1. X線 CT

右頭頂後頭境界領域の白質中心に低吸収域が認められ、一部は角回内部の白質に及んでいる。高さは角回の上部レベルに相当する (図, c, d)。

2. PET

a. 安静開眼時: OM-8 (図, g), OM-9 (図, h) のレベルで右頭頂後頭境界領域において $^{13}\text{NH}_3$ 集積の低下が認められる。一方、大脳皮質の他の領域、及び大脳基底核のレベル (図, e) では左右差は明らかでない。

b. 運動負荷後 (ataxie optique 出現時): OM-7 (図, j), OM-8 (図, k), OM-9 (図, l) のレベルで右頭頂後頭境界領域において $^{13}\text{NH}_3$ 集積の相対的低下が認められる。一方、大脳皮質の他の領域、及び大脳基底核のレベル (図, i) では左右差は明らかでない。

3. 画像 (所見) の比較

a. X線 CT と PET の比較: 安静開眼時の OM-8 (図, g), OM-9 (図, h) の PET 像における $^{13}\text{NH}_3$ の集積低下部位は X線 CT における同レベルの低吸収域 (図, c, d) とほぼ同様の広がりを示す。一方、運動負荷後の OM-8 (図, k), OM-9 (図, l) の PET 像で、同レベルの X線 CT (図, c, d) では異常の認められない後方の後頭葉前部にも明らかな $^{13}\text{NH}_3$ の相対的集積低下がみられる。

b. PET での運動負荷前後の比較: OM-7 のレベルでの負荷前の PET 像 (図, f) にはみられない $^{13}\text{NH}_3$ の集積低下が負荷後 (図, j) に右頭頂後頭境界領域において認められる。OM-8 のレベルでは負荷前の PET 像 (図, g) にも右頭頂後頭境界領域の $^{13}\text{NH}_3$ の集積低下が認められるが、負荷後 (図, k) にみられる同部の $^{13}\text{NH}_3$ の集積低下範囲は負荷前に比較して拡大し、特に後方の後頭葉前部にも明らかな $^{13}\text{NH}_3$ の集積低下が認められる。

IV. 考 察

PET によって脳の機能的な変化を視覚的にとらえることが可能である。しかし、使用する tracer によって検出される機能変化の性質が異なり、PET 研究においては tracer の性質を検討することがまず重要である。現在のところ本邦においては ^{11}CO , ^{15}O , ^{18}F -2-

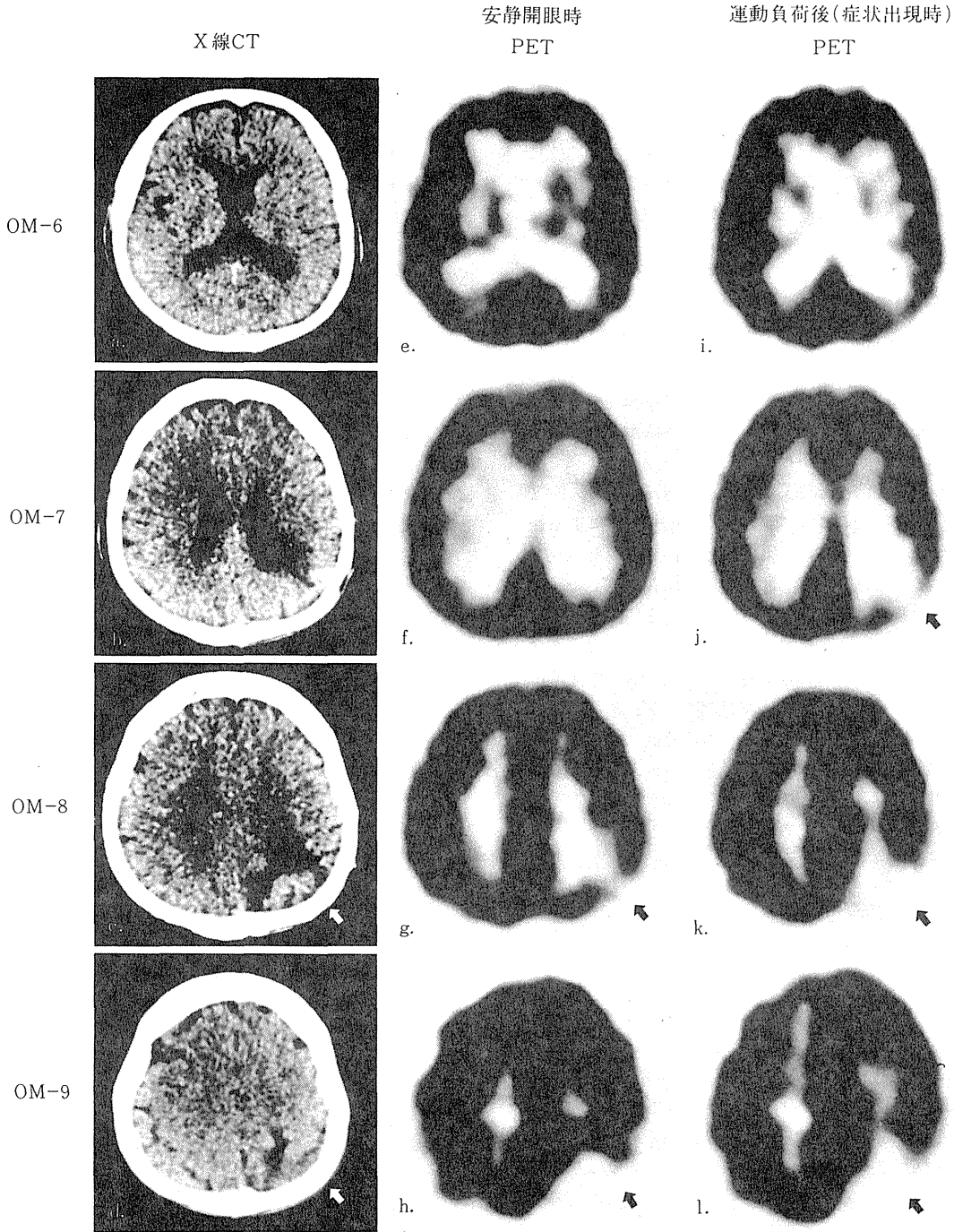


図 Ataxie optique 症例の X 線 CT, 安静開眼時 PET, 運動負荷後(症状出現時)PET の比較. 本文参照.

fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F FDG), $^{13}\text{NH}_3$ など数種類の tracer が実用化されており, ^{11}CO では脳の血液量の分布, ^{15}O では局所酸素消費量の分布, ^{18}F FDG では局所 glucose 消費率の分布が示される. 本研究で使用した $^{13}\text{NH}_3$ 注射液は静注されると, 拡散によって分子の形で脳組織に入る. その分布を規定する要因の1つは脳血流分布で⁶⁾⁻⁸⁾, $^{13}\text{NH}_3$ を tracer とした PET の画像はほぼ脳血流 (灌流) 分布を示すことが明らかにされている⁹⁾.

1. 安静開眼時 PET 所見の検討

第一の問題は PET の示す機能的変化と X線 CT の示す形態的変化の関係である. X線 CT で示される病変は角回上部レベルの右頭頂後頭境界領域の白質を中心に低吸収域として示されたが, 安静開眼時の PET での異常も X線 CT と比較して部位, 広がりともに著明な差は認められなかった.

脳血管障害例の X線 CT 所見と $^{13}\text{NH}_3$ による PET 所見の比較検討についてはすでに矢野¹⁰⁾ による検討がある. X線 CT で低吸収所見を呈する脳梗塞例では1ヵ月以内の急性期, 亜急性期には X線 CT で認められる低吸収域より $^{13}\text{NH}_3$ を用いた PET の示す灌流低下域が広い範囲に及んでいるが, 2ヵ月以上の慢性期には X線 CT における低吸収域と PET の灌流低下域はほぼ一致している. 本症例の PET 施行時期は発症10ヵ月後の慢性期であり, この時期にはすでに脳病変の器質化が完成していると考えられ, それが安静時の PET の灌流低下域と X線 CT の示す異常とがほぼ一致している理由であると推察される.

2. 運動負荷後 (ataxie optique 出現時) PET 所見の検討

症状出現時の脳の機能的変化を検討するために運動負荷を加えて ataxie optique を出現させ, その直後に PET を撮影した. $^{13}\text{NH}_3$ の生体内における半減期は10分間で⁹⁾, この方法による PET 像は ataxie optique 出現時の脳の血液灌流の状態を反映している. ataxie optique 出現時には $^{13}\text{NH}_3$ の相対的集積低下領域は X線 CT の低吸収域より拡大し, X線 CT 病変の後方に接する後頭葉前部においても異常が認められた. 一方, 他的大脑皮質及び大脳基底核のレベルでは左右差は明らかでなく, 上記レベルでの左右差は頭の異常な傾きなどによるものではない.

ataxie optique 出現時に X線 CT における病変の周辺領域にまで PET の異常が認められたことは, 前記運動負荷に伴い大脳の諸領域の血液灌流が上昇するに

もかわらず, X線 CT 病変の周辺領域の血液灌流が増加せず, この領域での相対的灌流低下が示されたものと考えられる. 器質的病変の周辺領域の機能が低下していることは十分予想されることであり, 本検討においてそれが画像上に明らかにされたことは PET の有用性を示すものである. 又, このような負荷を加えた方法が安静時の PET 所見以上の情報を提供したことは PET における負荷検査の重要性を意味していると思われる.

ataxie optique が頭頂後頭境界領域の病変によって出現することは手術例や X線 CT などの検討から明らかにされている. 本症例でも X線 CT, 安静開眼時 PET で同部に病変を認め, ataxie optique 出現時の PET 像でも病変は拡大するものの, 中心病変は同様に頭頂後頭境界領域に存在した. このことから, ataxie optique がこの領域の局在症状としての意義を有する症候であることが機能的検討からも確認出来たと考えられる.

文 献

- 1) Garcin R, Rondot R et al: Ataxie optique localisée aux deux hémichamps visuels homonymes gauches (étude clinique, avec présentation d'un film). Rev Neurol 116: 707, 1967
- 2) 平山恵造: 視覚性運動失調 (Ataxie optique) の臨床と病態. 失語研 2: 196, 1982
- 3) 平山恵造, 当間 忍ら: 視覚性運動失調 (ataxie optique) 一症候学的検討と考察一. 臨床神経 23: 605, 1983
- 4) 鈴木和年, 岩田 練ら: サイクロトロンを用いた短寿命 RI の遠隔量産システムーその開発と RI 生産一. Radioisotopes 26: 67, 1977
- 5) Tanaka E, Nahara N et al: A positron emission computed tomography: "POSITOLOGICA". Radioisotopes 29: 302, 1980
- 6) Phelps ME, Hoffman EJ et al: Tomographic images of blood pool and perfusion in brain and heart. J Nucl Med 17: 603, 1976
- 7) Kuhl DE, Phelps ME et al: Effects of stroke on local cerebral metabolism and perfusion: Mapping by emission computed tomography of ^{18}F FDG and $^{13}\text{NH}_3$. Ann Neurol 8: 47, 1980
- 8) Kuhl DE, Engel J Jr et al: Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in

- humans determined by emission computed tomography of ^{18}F FDG and ^{13}N H₃. Ann Neurol 8 : 348, 1980
- 9) 舘野之男, 矢戸文男: ポジトロン CT-装置とその利用一. 脳神経 34 : 827, 1982
- 10) 矢戸文男, 舘野之男ら: 脳血管障害における ^{18}F FDG, ^{13}N H₃, ^{11}C O によるポジトロン CT イメージングの有用性. 核医学 19 : 987, 1982

Abstract

A study on the functional lesions in "ataxie optique de Garcin"
by Positron Emission Tomography (PET)

Mitsuru Kawamura, M.D., Keizo Hirayama, M.D., Yukio Tateno, M.D.* and
Fumio Shishido, M.D.*

Department of Neurology, Brain Research Institute, Chiba University School of Medicine

*Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences

"Ataxie optique de Garcin" is characterized by disturbance of grasping objects in the peripheral visual fields. X-ray CT and operated case studies have already shown that the ataxie optique is caused by a lesion in the parieto-occipital junction area. This report describes the first PET study on the functional lesions of the ataxie optique.

A 51-year-old mainly right-handed male had a subcortical hemorrhage at the right parieto-occipital junction area. The patient was noted to have the ataxie optique after removal of the hematoma.

Ten months after onset, PET was performed using ^{13}N H₃ as a tracer. At rest the lesion was located in the similar area as seen in the X-ray CT as a low absorption area in the right parieto-occipital junction. During movement, which produced the symptoms of the ataxie optique, an additive low absorption area was noted in the right pre-occipital region which appeared normal in the X-ray CT.

These observations indicate the superiority of PET to X-ray CT in that functional lesions can be visualized in the former, as a wider lesion than that seen in the X-ray CT when the patient is loaded with the task to make the symptoms appear.

(Clin. Neurol., 24: 45-49, 1984.)

Key words: positron emission tomography (PET), ^{13}N H₃, functional lesion, ataxie optique, lesion in the parieto-occipital junction area

原著

頭頂葉性純粋失書
— 病変と症候の検討 —

河 村 満* 平 山 恵 造* 長谷川 啓 子**
館 野 之 男*** 穴 戸 文 男**** 杉 下 守 弘*****

I. はじめに

純粋失書は古くから左前頭葉病変で生ずるとき
れ、Exner⁷⁾ が書字中枢と推定した左第二前頭回
脚部が責任病巣として重視されてきたが、最近、

Dubois ら⁶⁾, Bruyer ら³⁾, Basso ら²⁾, Auerbach
ら¹⁾, 佐藤ら¹⁵⁾, 尾野ら¹³⁾ によって左頭頂葉病変
でも純粋失書の生ずる可能性が示されている。し
かし、左頭頂葉病変における純粋失書は症例が少

表 1 頭頂葉性純粋失書の報告例

	利き手	書 字 障 害			読字障害	失語症	随 伴 症 状	原因疾患
		自発書字	書き取り	写字				
Dubois ら ⁶⁾ 1969	左	右手 ?	?	?	—	—	左右障害 手指失認	脳腫瘍
		左手 ++	++	—				
Bruyer ら ³⁾ 1978	右 ?	右手 ++	++	±	—	—	立体覚失認 計算障害	脳腫瘍
		左手 ++	++	±				
Basso ら ²⁾ 1978	右	右手 ++	++	±	—	—	?	脳腫瘍 摘除後
		左手 ?	?	?				
"	右	右手 ++	++	±	—	—	?	血 腫 除去後
		左手 ?	?	?				
Auerbach ら ¹⁾ 1981	右	右手 ++	++	++	—	—	視覚性運動失調症	脳梗塞
		左手 ?	?	?				
佐藤ら ¹⁵⁾ 1981	右	右手 ++	++	±	—	—	観念失行 構成失行 右半側無視 } (一過性)	脳腫瘍 摘除後
		左手 ++	++	±				
尾野ら ¹³⁾ 1982	右	右手 ++	++	—	±	—	立体覚失認	脳梗塞
		左手 ++	++	—				
本症例 1.	右	右手 ++	++	—	—	—	左右障害 手指失認 計算障害 } (一過性)	"
		左手 ++	++	—				
本症例 2.	右	右手 ++	++	—	—	—	左右障害 手指失認 計算障害 } (一過性)	"
		左手 ++	++	—				

++ : 高度の障害, + : 中等度の障害, ± : 軽度の障害, — : 障害なし

* 千葉大学 神経内科 * 千葉大学 理学療法部
** 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 放射線医学研究部
**** 東京都神経科学総合研究所 リハビリテーション

原稿到着 59 年 4 月 5 日
原稿受理 59 年 5 月 28 日

なく、さらに脳梗塞のような限局病変を原因とする報告が希少なため、責任病巣についての検討は極めて不十分であり、症候学的特徴、発現機序について不明な点が多い。

我々は左頭頂葉梗塞 2 症例に純粹失書を認め、X 線 CT 及び PET (Positron Emission Tomography) 所見から純粹失書の責任病巣が左頭頂葉に限局することを明らかにし、頭頂葉性純粹失書の症候学的特徴と発現機序について検討した。

II. 症例

症例 1 大○昭○郎, 66 才, 男性, 右利き, 会社役員, 大学卒。

昭和 57 年 3 月 21 日, 電車のなかで急激な意識障害を生じ, 40 分後, 回復し徒歩で帰宅したが, 右上下肢の脱力感をおぼえた。安静にしている間に右上下肢の脱力は消失した。日常会話に困難はなかった。4 日後, 外出し伝標にサインする際に自分の名前が書けないことに気付き, 3 月 25 日, 某関連病院に入院した。

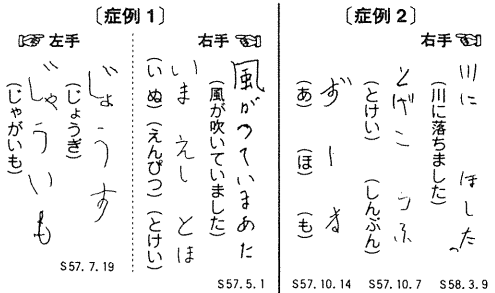
既往歴, 家族歴に特記事項なし。

神経学的所見 (昭和 57 年 3 月 27 日): 意識清明, 診察に協力的である。時, 場所, 人の見当識正常。軽度の記銘力障害がある。裸眼視力は右 0.1, 左 0.04 で矯正不能である。視野は対座法で正常。瞳孔は正円同大で反応も正常。眼球運動障害はない。顔面の知覚, 運動に異常はなく, 舌, 軟口蓋運動, 発語, 嚥下も正常である。軽度の右上下肢の運動麻痺を認める。筋緊張は正常で腱反射は全般に亢進し, 特に右側で強い。右 Babinski 徴候陽性。四肢の協調運動は正常に保たれ, 不随意運動もない。表在知覚, 振動覚, 関節運動位置覚は正常であるが親指さがし試験で右 upper 肢固定時に誤りが認められる。

神経心理学的所見: 1) 昭和 57 年 3 月 27 日 (第 7 病日); 自発言語はなめらかで構音にも異常はない。言語理解は通常の会話で全く障害を認めず, Yes-No 問題の異常もない。読字障害が軽度認められる。書字障害が著明で自分の名前も完全には書けない。「左手で右眼にさわる。」などの二重命令はほとんど不可能, 1 桁のたし算は誤りが多く, 左右障害, 計算障害がみられる。手指失認が認められる。2) 昭和 57 年 5 月~7 月 (第 40 病日~発症約 6 ヶ月); a. 自発言語は姓名, 住所, 職業, 生年月日などについての確に答え, 錯語, 保

続, 失文法, 構音障害を認めない。日常物品の呼称で 30 個中 1, 2 個の誤りがあることがある。b. 言語理解は通常の会話で異常なく, Yes-No 問題の異常もない。Pointing span test では 48/100 で聴覚的把持力も良好。c. 復唱は俳句, 長文の文章でも障害なく可能。d. 音読ではカタカナ 1 文字の音読が 104 題中 65 題正解 (5 月 31 日) と障害されていたが, 104 題中 103 題正解 (7 月 24 日) と改善した。誤りには錯語が多い。漢字の音読は仮名に比較して良好。e. 自発書字および書き取りは漢字, ひらがな, カタカナのすべてに著明な障害が認められる。書字障害は両手に同様に出現し, 誤りの性質は錯書が多くみられ, 他に無反応, 途中での中止, 書き順の誤りなどが認められる。写字の誤りはほとんどない (図 1)。f. 左右障害, 手指失認は消失している。計算障害も改善傾向であるが掛算, 割算などに誤りがある。半側空間無視, 視覚失認, 構成失行, 観念運動失行, 観念失行, 視覚性運動失調などは認められない。3) 昭和 57 年 8 月以降 (発症約 6 ヶ月以降); 読字障害はほとんど認められず, 昭和 58 年 2 月 (発症約 10 ヶ月), 共通一次試験の国語問題はほぼ正確に音読可能, 中学 3 年, 高校レベルの漢字の音読も 80 題中 78 題正解である。一方, 書字障害は改善傾向にあるが障害は明らかで, 10 字程度の簡単な文章の書き取りにもしばしば誤りが認められる。昭和 58 年 12 月 (発症約 20 ヶ月) にも軽度の書字

●書き取り



●写 字

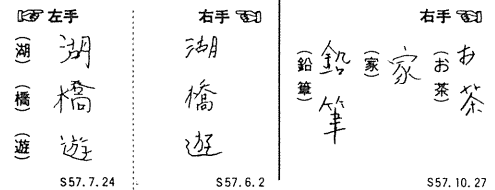


図 1 2 症例の書き取りと写字

障害が持続している。4) 特殊検査; a. 症例は英語の読み、書き、話しに堪能であり、英語についての書字障害を検討した(発症約9ヵ月)。pencil, flowerなどの書き取りで誤りがみられ、誤りのみられた語について口頭でつづりを言う場合にも誤りが認められる(図2)。b. 失書の生じたひらがなの単語を、ひらがなつみ木で組み合わせさせても同様の障害がみられる(発症約10ヵ月)。c. プラスチック製仮名文字ブロックを目かくしをして触れさせ、これを音読させたが異常は認められない(発症約10ヵ月)。d. WAIS, 言語性IQ 97, 動作性IQ 97(発症約3ヵ月)。

問 題 (口頭)	書 字 (書き取り)	つづり (口頭)
cat	Cat	cat
pencil	Pencle	pnecle
flower	Floure	flourew
economy	eccommny	ecclome
language	langgen	lagger

S57.12.13

図2 英語の書字とつづり(口頭)の比較〔症例1〕

症例2 齊○貞○, 50才, 男性, 右利き, 建設会社社長, 工業高校卒。

昭和57年6月6日朝, 突然の左前胸部痛のため千葉県救急医療センター入院(心筋梗塞の診断)。6月13日, ベッド上で急激な意識障害を呈した。翌朝には意識改善, 右上下肢の脱力感を覚えた。

既往歴: 昭和48年2月5日, 突然の右上下肢の運動麻痺と軽度の言語障害を生じ, 6ヵ月でともに正常に回復した。家族歴に特記事項なし。

神経学的所見(昭和57年6月20日): 意識清明, 診察に協力的である。時, 場所, 人の見当識正常。記憶の異常はない。視力は右1.0, 左1.0。視野は対座法で正常。瞳孔は正円同大で反応も正常。眼球運動障害はない。顔面の知覚, 運動に異常はなく, 舌, 軟口蓋運動, 発語, 嚥下も正常である。極く軽度の右上下肢の運動麻痺を認める。筋緊張, 腱反射は正常。Babinski 徴候はない。四肢の協調運動は正常に保たれ, 不随意運動もない。右半身で表在知覚, 関節運動位置覚の軽度の異常がみられ, 親指さがし試験で右上肢固定時に誤りがある。

神経心理学的所見: 1) 昭和57年6月20日(第8病日), 自発言語はなめらかで, 構音にも異常はない。極く軽度の喚語障害を認める。言語理解は

良好で, Yes-No 問題の異常はない。読字障害が軽度に認められ, 新聞の文章は一応読めるが, 時に誤りがある。書字障害が著明で自分の名前も全く書くことが出来ない。左右障害, 計算障害, 手指失認, 観念運動失行が認められる。2) 昭和57年10月以降(発症約4ヵ月以降); a. 日常物品の呼称で30個中1, 2個誤りがあることがある以外には自発言語, 言語理解, 復唱の異常はない。b. 音読障害は極く軽度で徐々に改善, 誤りは仮名の拗音に集中している。c. 自発書字および書き取りは漢字, ひらがな, カタカナのすべてに著明な障害が認められる。書字障害は両手に同様に出現し, 誤りの性質は錯書が多くみられ, 他に無反応, 途中での中止, 書き順の誤りなどが認められる。写字の誤りはほとんどない(図1)。d. 左右障害。手指失認, 観念運動失行は消失している。計算障害も改善傾向であるが2桁の引算を時に誤る。半側空間無視, 視覚失認, 構成失行, 観念運動失行, 観念失行, 視覚性運動失調などは認められない。書字障害は徐々に改善しているが昭和59年12月(発症約18ヵ月)にも軽度の書字障害が持続している。4) 特殊検査; a. 失書の生じたひらがなの単語を, ひらがなつみ木で組み合わせさせても同様の障害がみられる(発症約8ヵ月)。b. プラスチック製仮名文字ブロックを目かくしをして触れさせ, これを音読させたが異常は認められない(発症約8ヵ月)。c. WAIS, 言語性IQ 88, 動作性IQ 74(発症約6ヵ月)。

Ⅲ. 放射線学的検査所見

1. X線CT

2 症例にX線CTを施行した。機種はGE・CT/T8800 scannerを用い, 眼窩外耳道線(OM line)に平行断面及びOM lineに-60°の角度をつけ前額断に近い断面も撮影した。

症例1(図3): 昭和57年7月12日施行。水平断において中心溝より後部, 角回の前部に接する左頭頂葉の皮質・皮質下白質に長方形の低吸収域がみられる。前額断では低吸収域は頭頂葉皮質から側脳室に向かって楔型に伸びており, 頭頂間溝の上下に渡って存在している。

症例2(図4): 昭和57年6月21日施行。水平断において中心溝より後部, 角回の前部に接する左頭頂葉の皮質・皮質下白質に長方形の低吸収域がみられる。前額断では低吸収域は頭頂葉皮質か

〔症例 1〕

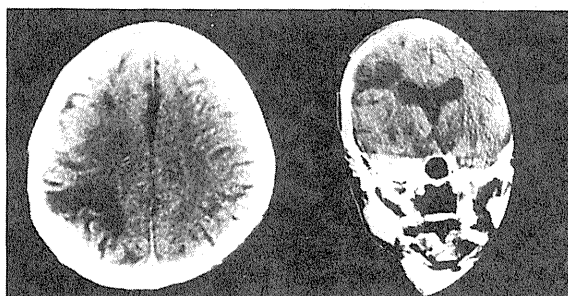
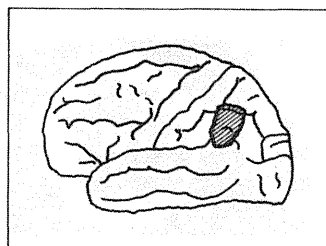


図3 症例1のX線CTと病巣

〔症例 2〕

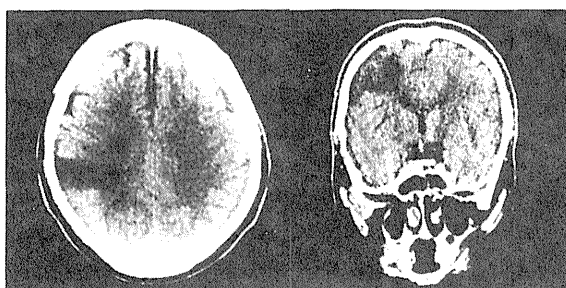
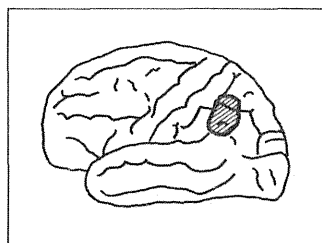


図4 症例2のX線CTと病巣

ら側脳室に向かって楔型に伸びており、頭頂間溝の上下に渡って存在している。他に水平断で左右の放線冠に1つつつ小さな低吸収域を認める。

2. PET

2症例にPETを施行した。PETはPOSITOL-OGICA-IIを用い、放射線医学総合研究所で実施した。断層面はOM lineに平行に1 cm 間隔とし、撮影時間は1 slice あたり3~10分で、総countが2~3×10⁶程度になるよう設定した。放射性医薬

品(tracer)は¹³NH₃を用い、右下肢表在静脈から投与し、症例1では安静開眼時と書き取り負荷による失書症状出現時の2回撮影を行い、症例2では症状出現時のみ撮影した。書き取り負荷は仰臥位の患者の顔前にプレートを置き、プレート上の紙に右手で文章を書字させた(失書が出現している)。書き取りを開始した5分後に¹³NH₃を静注し、更に5分間続けた後、撮影を開始した。

症例1の所見(図5):1) 安静開眼時(昭和57年12月21日施行), ¹³NH₃ 23.5 mCi (5 ml) 投与。OM-8, OM-9のレベルで左頭頂葉に¹³NH₃集積の低下が認められる。¹³NH₃集積の低下領域はX線CTの低吸収域の周囲に拡大している。一方大脳皮質の他の領域及び大脳基底核のレベル(OM-6)では左右差は明らかでない。2) 書き取り負荷後(昭和57年11月27日施行), ¹³NH₃ 10 mCi (5 ml) 投与。安静開眼時同様OM-8, OM-9のレベルで左頭頂葉に¹³NH₃集積の低下が認められる。¹³NH₃集積低下領域はX線CTの低吸収域の周囲に拡大しているが安静開眼時の¹³NH₃集積低下領域との差は明らかではない。又大脳基底核のレベル(OM-6)で左視床の¹³NH₃集積が右に比較し著明に増加している。

症例2の所見(図6): 書き取り負荷後(昭和58年4月27日施行), ¹³NH₃ 10 mCi (7 ml) 投与。OM-8, OM-9のレベルで左頭頂葉に¹³NH₃集積の低下が認められる。¹³NH₃集積低下領域はX線CTの低吸収域の周囲に拡大している。一方大脳皮質の他の領域及び大脳基底核のレベル(OM-6)では左右差は明らかでない。

IV. 考察

1. 病巣

1881年, Exner⁷⁾は失書を伴った失語症文献例4例の病巣の検討から左第2前頭回脚部を書字中枢と推定した。以来この部位が純粋失書の責任病巣として重視されてきた。第2前頭回脚部は手の運動中枢の前に接し, Broca 中枢が口の運動中枢の前に接するのと似て, 一見 Exner の説は解剖生理学的にも理解しやすく思われる。しかし実際にはこれを裏付ける臨床例は希有であり, 現在のところ前頭葉の Exner 中枢の存在は証明されてい

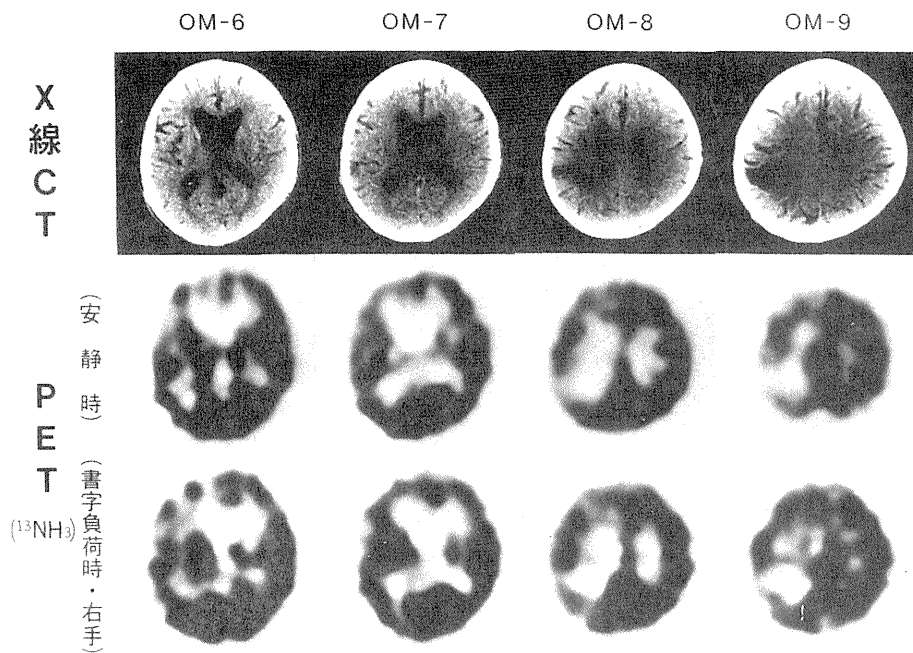


図5 症例1のX線CTとPET

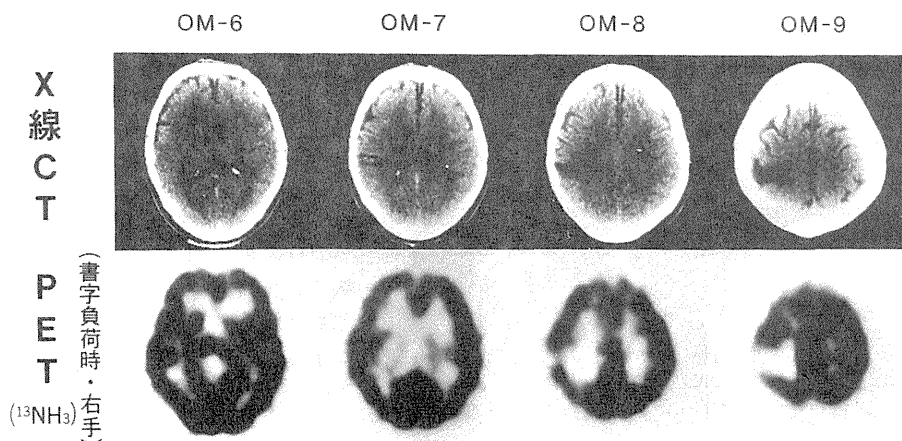


図6 症例2のX線CTとPET

いと考えられている¹⁷⁾。むしろ、純粹失書として報告された症例の病巣は前頭葉以外に頭頂葉、側頭葉¹⁴⁾、後頭葉¹¹⁾、視床¹⁶⁾、diffuse bilateral¹⁴⁾などの多岐に渡り、その病巣の多彩さが特徴であると言える。

頭頂葉障害による純粹失書報告例の病因は表1に示す通り、多くは腫瘍性病変で、ほとんどが責任病巣の局在性を述べるのが困難な症例である。一方、我々の2症例は脳梗塞を原因とする限局病変例で、しかもX線CTにおける病巣は極めて類

似している。図3、4に示す通り水平断における低吸収域は中心溝より後部、角回の前部に接し前頭葉には進展していない。前額断では低吸収域は頭頂葉皮質から側脳室に向かって楔型に伸びており、頭頂間溝の上下に渡って存在している。すなわち、図3、4の脳図に示すように2症例の病巣は頭頂葉に限局し、縁上回および上頭頂小葉を中心病巣とする皮質・皮質下白質にある。中心病巣は失読失書が生ずる角回ではない。又この領域の支配血管は後頭頂動脈である。

さらに、我々は2症例に $^{13}\text{NH}_3$ を放射性医薬品とするPETを施行し、2症例の機能的病巣を検討した。図5、6に示すようにPETにおけるアイソトープ摂取の低下部位はいずれもX線CTの低吸収域周囲に拡大し、X線CTの示す器質性病変より広い部分の機能低下を示しているが、頭頂葉内に限られて、Exner⁷⁾によって書字中枢が想定された前頭葉には進展していない。このことから、純粹失書が頭頂葉の限局病巣で生じることが機能的病変の検討でも明らかにされたと考えられる。

最近、Vignolo¹⁸⁾は頭頂葉性純粹失書の責任病巣として頭頂葉のなかでも上頭頂小葉を重視している。又Auerbachら¹⁾は上頭頂小葉の梗塞で純粹失書を呈した症例を報告している。しかし、Vignolo¹⁸⁾の推察の根拠となったMazzocchiら¹²⁾の症例は頭頂葉以外に前頭葉にも病巣を持ち、同じくBassoら²⁾の2症例は脳腫瘍及び脳動静脈奇型の手術例であり、又、Auerbachら¹⁾の症例は水平断X線CTのみからの病巣の検討であり、病変が下頭頂小葉に進展していないとは断言出来ない。すなわち、Vignolo¹⁸⁾やAuerbachら¹⁾の上頭頂小葉に病巣があるとする症例の病巣検討は十分ではない。我々の2症例ではX線CTによる検討においても、PETによる機能的病変の検討でも病巣は上頭頂小葉と下頭頂小葉の両方に渡って存在した。

2. 症候学的検討

杉下¹⁷⁾の定義によれば純粹失書とは、「失書が他の高次機能障害をまったく伴わずに生ずる失書」又は「他の高次機能障害があってもそれらの部分症状、あるいはそれらに由来するとは考えられない失書」である。我々の2症例は杉下の第2の定義に概当するものである。表1に示した比較的検討の詳しい従来の頭頂葉性純粹失書の報告例もこの定義におおむね矛盾しない。これらの症例の失書症状、発現機序、随伴症状などの比較検討は純粹失書の病巣局在上の意義を論ずるためにも、又発現機序を検討する上でも重要であると考えられる。

a. 失書症状について

我々の2症例の失書症状は極めて類似した特徴を示した。自発書字、書き取りが著明に障害されているが写字は保たれていた。誤りの性質としては錯書が多くみられ、他に無反応、途中での中止、

書き順の誤りなどが認められた。又失書は両手に同様に出現した。表1に示すように、従来報告された頭頂葉性純粹失書ではすべて自発書字、書き取りが著明に障害され、写字の障害は軽いものが多い。誤りの性質は錯書が多くみられるとされ、無反応、途中での中止、書き順の誤りなども記載されている。左右の手の比較が検討されていないものが多いが、検討されているものではすべて両手に失書が出現している。すなわち、従来の報告例の失書症状は必ずしも検討が十分とは言えないものの、我々の2症例の失書症状と矛盾するものではない。

以上の失書症状が他病巣による純粹失書とは異なった特徴を示しているか否かが問題となる。前頭葉性純粹失書の代表例とされているGordinier⁸⁾の腫瘍例では自発書字、書き取り、写字が同様に強く障害されている。誤りの性質は「曲線がくり返し描かれる」という保続に類似した現象がみられる。又失書は両手に出現した可能性が高い¹⁷⁾。写字障害を伴うこと、書き取りの誤りの性質がやや異なる点などが頭頂葉性純粹失書と異なると言うことも出来るが、前頭葉性純粹失書でもHécaenら⁹⁾の症例のように写字障害を伴わない症例もあり、Gordinier⁸⁾の症例の失書には錯書様の反応も同時に認められる。すなわち、現時点までに蓄積された症例の検討からは失書症状のみから頭頂葉性純粹失書と前頭葉性純粹失書を鑑別することは困難であると考えられる。

b. 発現経過及び随伴症状

我々の2症例はいずれも急性期に短期間Gerstmann症候群を主徴とする多彩な高次機能障害を示した後、失読失書を経て慢性期に純粹失書を呈し、極めて類似した症候の推移を示した。これはこの領域の脳梗塞を原因とする純粹失書の発現経過と随伴症状を示していると考えられる。尾野ら¹³⁾の梗塞例でも我々と同様にわずかの読字障害が明らかにされている。我々の2症例の失読を呈した時期の読字障害の程度は極く軽度で、失書症状との程度の差は極めて明確であった。純粹失読でも多くの症例で写字などの書字に障害が認められることを考えれば、我々の症例にみられた一過性の軽度の失読は頭頂葉性純粹失書の“純粹”性を損なうものではないであろう。

従来の脳梗塞以外を原因とする報告例のなかで随伴症状が検討されているものでは、いずれも我

我の症例の初期にみられたような多彩な頭頂葉症状が記載されている。これらの随伴症状は前頭葉性純粋失書では認められず、頭頂葉性純粋失書に特有のものである。

すなわち、失書症状のみからは頭頂葉性純粋失書と前頭葉性純粋失書とを鑑別することは困難であるが、随伴症状には明らかな相違があり、失書症状と随伴症状の両者を検討することによって頭頂葉性純粋失書が病巣局在上の意義を有する症候となると考えられる。

3. 発現機序

純粋失書と純粋失読は、同様に、言語機能のなかの一つの要因のみが孤立して障害されている現象である。純粋失読は離断症候として極めて明かに解釈されている一方で、頭頂葉性純粋失書の発現機序は従来ほとんど検討されていない。

Auerbach ら¹⁾の症例では書き取りで失書の生じた文字でも口頭でつづりを言うことが可能であるとされている。これは、失書の生じた文字について左角回に存すると考えられている文字の視覚記憶 (Dejerine⁵⁾) は保たれていることを意味し、失書が左側の角回から前頭葉の手の運動中枢に至る経路の離断であることを示唆しており極めて興

味深い。我々も英語に堪能な症例 1 において同様の検査を行ったが、Auerbach ら¹⁾の症例とは異なり、書き取りで失書の生じた文字は口頭でつづりを言うことが出来ず、文字の視覚記憶の障害があることが明らかになった。

岩田ら¹⁰⁾は角回病変の失読失書で慢性期に失書を呈し、目で見て音読可能なプラスチック製仮名文字に閉眼で触れて読むことが出来ない、触覚知覚のみの失読を呈した 1 例を報告しこの症例の失書の生ずる発現機序の 1 つの要因として auditory-somesthetic disconnexion を考えている。我々の症例では、同様の検討で触覚知覚の失読は認められなかった。

以上から頭頂葉性純粋失書は Auerbach ら¹⁾の症例のように角回から前頭葉へ向かう線維群の離断として考えることの出来る可能性のある症例もあるが、我々の症例のように錯書などの失語性 (言語障害性) の要素を持ち、角回の部分的障害を伴っていると見られる症例も存在する。すなわち、頭頂葉性純粋失書は離断症候と巣症状の何れとも決し難く、あるいは 2 つの要素を有するとも考えられ、その発現機序は今後の問題として残されている。

参 考 文 献

- 1) Auerbach, S. H. & Alexander, M. P.: Pure agraphia and unilateral optic ataxia associated with a left superior parietal lobule lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 44: 430, 1981.
- 2) Basso, A., Taborelli, A. & Vignolo, A.: Dissociated disorders of speaking and writing in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 41: 556, 1978.
- 3) Bruyer, R., Rectem, D., Collignon, R., et al.: Agraphie pure bilatérale, astéréognosie droite et troubles du calcul par lésion tumorale pariétale gauche. *Acta neurol. belg.*, 78: 193, 1978.
- 4) Chedru, F. & Geschwind, N.: Writing disturbances in acute confusional states. *Neuropsychologia*, 10: 343, 1972.
- 5) Dejerine, J.: Sur un cas de cécité verbale avec agraphie. *C. R. Soc. Biol.*, 9, 3: 197, 1891.
- 6) Dubois, J., Hécaen, H. et Marcie, P.: L'agraphie "pure". *Neuropsychologia*, 7: 271, 1969.
- 7) Exner, S.: "Untersuchungen über die Localisation der Functionen in der Grosshirnrinde des Menschen". Wilhelm Braumüller, Wien, 1881.
- 8) Gordinier, H. C.: A case of brain tumor at the base of the second left frontal convolution. *Am. J. Med. Sci.*, 117: 526, 1899.
- 9) Hécaen, H., Angelergues, R. et Douzenis, J. A.: Les agraphies. *Neuropsychologia*, 1: 179, 1963.
- 10) 岩田誠, 杉下守弘, 川井充, ほか: 運動覚失読を伴う失書症—左角回損傷に基づく書字言語機能障害—臨床神経, 19: 462, 1979.
- 11) Kapur, N. & Lawton, N. F.: Dysgraphia for letters: a form of motor memory deficit? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 46: 573, 1983.

- 12) Mazzocchi, F. & Vignolo, L. A.: Localisation of lesions in aphasia: clinical-CT scan correlations in stroke patients. *Cortex*, 15: 627, 1979.
- 13) 尾野精一, 杉下守弘, 古川哲雄, ほか: 両側性“純粹”失書を呈した左頭頂葉梗塞の1症例. *神経内科*, 16: 236, 1982.
- 14) Rosati, G. & De Bastiani, P.: Pure agraphia: a discrete form of aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 42: 266, 1979.
- 15) 佐藤睦子, 安井信之, 佐山一郎, ほか: 純粹失書を呈した左頭頂葉腫瘍の一例. *臨床神経*, 21: 865, 1981.
- 16) 杉下守弘, 橋本博太郎: 左 Subthalamotomy 後に生じた“純粹”失書. *脳と神経*, 26: 486, 1974.
- 17) 杉下守弘: 純粹失書—disconnexion syndrome—に関連して—*神経内科*, 10: 420, 1979.
- 18) Vignolo, L. A.: Modality-specific disorders of written language. In *Localization in neuropsychology* (edited by Kertesz, A.), Academic Press, New York, 1983. p. 357.

Abstract

Pure Agraphia due to Left Posterior Parietal Infarction

by

Mitsuru Kawamura, M. D.*,
Keizo Hirayama, M. D.*, Keiko Hasegawa**,
Yukio Tateno, M. D.***,
Fumio Shishido, M. D.***,
Morihiro Sugishita, D. H. S., D. M. S.****

of

Department of Neurology, Brain Research Institute, Chiba University School of Medicine*,
Department of Rehabilitation, Chiba University School of Medicine**, Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences***, Department of Rehabilitation, Metropolitan Institute for Neurosciences****

Recently, several cases of pure agraphia caused by left parietal lobe lesion have been reported. Most of the reported cases were caused by space-occupying lesions, but clinical descriptions and anatomical correlations were not sufficiently detailed.

The present authors investigated two cases

of pure agraphia caused by left posterior parietal infarction. Detailed analyses of symptoms, CT scans and $^{13}\text{NH}_3$ PET (Positron Emission Tomography) were performed.

The characteristics of the symptoms in both cases were: 1) Agraphia was present with both hands. 2) Copying was not greatly disturbed as compared with spontaneous writing or dictation. 3) Agraphia was characterized mainly by paraphasia, non-reaction, omissions and wrong writing order of letters. 4) One patient who had much knowledge of English was examined as to his writing and oral spelling in English.

The main lesions in the CT scan were found in the left supramarginal gyrus and the upper parietal lobe. The functional lesions seen in $^{13}\text{NH}_3$ PET were much wider than those in CT scan but not extending to the frontal lobe. These observations suggest that pure agraphia may also be caused by left parietal lobe lesion.

ハンチントン舞踏病親子例における

ポジトロン CT イメージング*

児玉 和宏¹⁾ 穴戸 文男²⁾ 井上 敏¹⁾ 山中 正雄³⁾
 馬場 章⁴⁾ 田町 誓一⁵⁾ 山崎統四郎⁶⁾ 池平 博夫⁶⁾
 館野 之男⁶⁾ 吉田 勝哉⁷⁾ 志津雄一郎⁸⁾ 石郷岡 寛⁸⁾
 佐藤 甫夫¹⁾ 佐藤 壱三¹⁾

抄録 ポジトロン CT により、脳の三次元的な局所循環・代謝の測定が可能になり、既に、多くの脳神経疾患、精神疾患に臨床利用されている。我々は、ハンチントン舞踏病の親子例を対象に、 $C^{15}O_2$, $^{15}O_2$, ^{18}FDG を使用したポジトロン CT イメージングを行った。その結果は、本疾患においては、大脳皮質の広汎な萎縮が成立する以前に線条体の萎縮が起こること、大脳皮質の萎縮は左右半球それぞれの皮質において不均一に進行することなどを示唆するものであった。本疾患、痴呆および精神分裂病における生化学的・薬理学的研究、ポジトロン CT 所見に関する文献的考察を行った。ポジトロン CT による神経伝達物質受容体描出に適した標識 ligand の開発とポジトロン CT 装置の性能の向上によって、ドーパミン受容体の描出が可能となった。したがって、今後、ハンチントン舞踏病におけるドーパミン受容体の役割について新しい知見が得られる可能性を指摘した。

精神医学 26; 851—859, 1984

Key words Positron emission tomography, $C^{15}O_2$, $^{15}O_2$, ^{18}FDG , Huntington's chorea

I. はじめに

従来、脳の循環・代謝に関する研究は、笑気、 ^{85}Kr , ^{133}Xe 等を使って行われてきたが、ポジトロン CT (Positron emission tomography, 以下 PET と略す) はこれらの方法で不可能であった脳の三次元的な局所循環・代謝の測定を可能にした。

ポジトロン核種から放出されたポジトロン (陽電子) は物質中の (陰) 電子と結合して消滅し、511 KeV のエネルギーをもつ 2 個の消滅放射線を 180° 反対方向に放出する。この消滅放射線は

体外計測が可能であり、これを同時計数法によって検出し、画像構成を行う装置が PET 装置である³²⁾。ポジトロン放出核種としては、主に短半減期の ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F 等が使用されているが、各種の薬物・生化学的物質を生物活性を変えずに標識できるという大きな利点がある。したがって、生理、生化学的な機能を反映したイメージ (in vivo autoradiography) が非侵襲的に得られ、情報の定量化も可能である。既に各種脳神経疾患、精神疾患への臨床利用が行われており^{15,31)}、新しい知見も報告されている。わが国でも放射線

1983年11月18日受理

* Positron Emission Tomography in Huntington's Chorea Using $C^{15}O_2$, $^{15}O_2$ and ^{18}FDG

- 1) 千葉大学医学部神経精神医学教室, Kazuhiro Kodama, Takashi Inoue, Toshio Sato and Ichizo Sato: Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Chiba University
- 2) 秋田県立脳血管研究センター, Fumio Shishido: Research Institute for Brain and Blood Vessels, Akita
- 3) 中村病院, Masao Yamanaka: Nakamura Hospital

- 4) 旭中央病院, Akira Baba: Asahi General Hospital
- 5) 千葉大学医学部脳神経外科学教室, Seiichi Tamachi: Department of Neurosurgery, School of Medicine, Chiba University
- 6) 放射線医学総合研究所, Tōshiro Yamazaki, Hiroo Ikedaira and Yukio Tateno: National Institute of Radiological Sciences
- 7) 千葉大学医学部第三内科学教室, Katsuya Yoshida: The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University
- 8) 石郷岡病院, Yuichiro Shizu and Hiroshi Ishigooka: Ishigooka Hospital

医学総合研究所（以下、放医研と略す）が中心となって臨床研究が行われている^{25,30)}。

一方、千葉大学精神科では、以前よりハンチントン舞踏病（以上、ハ病と略す）の研究が行われており、高山による病理解剖学的研究²⁹⁾、松本らによる精神症状に関する研究¹⁷⁾などが報告されている。

今回、我々はハ病の新家系父子例を対象として PET を行い、本疾患に特徴的な脳の血流・代謝上の変化が三次元イメージとして捉えられるかどうかを検討した。トレーサーには、父親例では $C^{15}O_2$ 、 $^{15}O_2$ を、子供例では $C^{15}O_2$ 、 $^{15}O_2$ 、 ^{18}F -2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (^{18}FDG) を使用した。本疾患を対象にした PET の研究は、 ^{18}FDG を使った Kuhl らの報告¹⁶⁾があるが、 $C^{15}O_2$ 、 $^{15}O_2$ を使った研究報告は我々が最初である。

II. 方法

1. 放射性薬剤

放射性薬剤の製法、性状、品質等は放医研の内部規定「サイクロトロン製造放射薬剤品質管理規程」に従った。放医研のサイクロトロンを用いて、 ^{15}O は ^{14}N (d, n) ^{15}O の核反応によって、 ^{18}F は ^{20}Ne (d, α) ^{18}F の核反応によって生産した。

$C^{15}O_2$ は局所脳血流量を、 $^{15}O_2$ は局所脳酸素消費量を表わすとされている^{8,13)}。これらのガスを持続的に一定量吸入させると、脳内で一定時間後（半減期の 3～5 倍、 ^{15}O では 6～10 分後）に動的平衡状態に達する。このときの ^{15}O の脳内放射活性は、washout される量と半減期による崩壊の量との和である。吸入された $C^{15}O_2$ は、肺胞内で carbonic anhydrase によって $H_2^{15}O$ となる ($C^{15}O_2 + H_2O \rightleftharpoons CO_2 + H_2^{15}O$)。脳の領域における血流量が多いほど、動脈血 $H_2^{15}O$ 濃度はより組織の $H_2^{15}O$ 濃度に近づくことになる。したがって、 $C^{15}O_2$ の持続吸入の定常状態では、組織の $H_2^{15}O$ 濃度は局所脳血流量に依存する。また、吸入された $^{15}O_2$ は、肺胞でヘモグロビンと結合して脳内に達し、組織内のチトクローム系に取り込まれて $H_2^{15}O$ となる。定常状態では、局所組織の $H_2^{15}O$ 濃度は脳血流量と脳酸素抽出率に依存し、血流量×酸素抽出率×動脈血 O_2 量の積から

酸素消費量が求められる。

^{18}FDG は局所脳ブドウ糖消費量を表わすとされているが、その原理は Sokoloff らによる動物における局所ブドウ糖消費量を測定する定量的オートラジオグラフの原理に基づいている^{23,24,26)}。 ^{18}FDG はブドウ糖と同じ担体によって組織内に取り込まれ、hexokinase によってリン酸化されて ^{18}FDG -6-phosphate となるが、ブドウ糖と異なってこれ以上 isomerase による代謝を受けず、脳局所のブドウ糖代謝に比例して、脳の各々の部位に蓄積される。こうして、 ^{18}FDG -6-phosphate の分布は脳ブドウ糖消費量を反映することになる。

2. 撮影法

放射性薬剤の投与前にブランク・データ、トランスミッション・データをとる。前者は患者不在のいわゆる空撮りデータで、検出器の感度補正に使われ、後者は測定部位の γ 線減弱を測定するための校正線源 (^{68}Ge - ^{68}Ga) によるデータである²⁰⁾。

$^{15}O_2$ 、 $C^{15}O_2$ は吸入開始後 10 分より撮影を開始し、投与量はそれぞれ、父親例で 12 mCi、12 mCi、子供例で 10.8 mCi、10.4 mCi であった。

^{18}FDG は静注後 40 分より撮影を開始し、投与量は 7 mCi であった。

PET 装置は放医研の Positologica-II を使用した。この装置は BGO 検出器を使用した全身用の装置として世界初のものである²⁸⁾。直径 85 cm の円周上に 480 個の検出器が 160 個ずつ 3 リングに配列されている。走査原理は不均等検出器配列、連続回転方式で、1 回のスキャンで 5 スライス撮影できる。有効視野径は直径 45 cm、スライス厚は 2.4 cm、空間分解能は視野中心部で 9.2 mm（半値幅）、視野周辺部で 12 mm（半値幅）である。感度は 20 cm 直径のファントムで、リング内スライス 28.4 Kcps/ μ Ci/ml、リング間スライスで 37.7 Kcps/ μ Ci/ml である。

なお、本検査の施行前に、被検者および家族に、本検査の目的、意義、予想される危険性について充分説明し、同意書を得た。

III. 症例および PET 所見

我々の研究の対象となった被検者の家系図を図

1 に示した。

＜症例 1＞ PET 検査時 46 歳（家系図Ⅲ-8）

現在歴 学歴は中卒、成績は中位であった。中卒後、力士として活躍したこともあり、身体的に異常はなかったが、昭和 53 年（42 歳）頃より、タバコの吸い方がおかしいと気付かれ、その後次第に不随意運動が目立つようになった。マッチの火をうまく消せず、放り投げてボヤを起こしたこともあった。また、妻や子供に乱暴したり、色々なものを振り回したりするなど、性格変化も認められるようになった。次第に知的能力も低下し、過去の出来事を事実とは異なる内容で覚えていたりした。57 年 3 月、I 精神病院を受診し、同日入院となった。

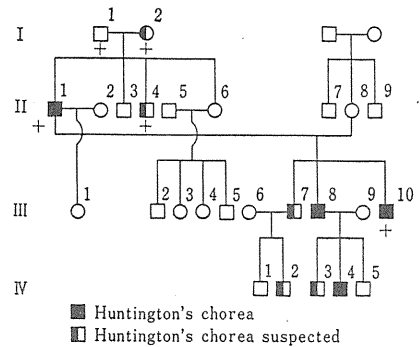
入院時所見 全身に絶えず舞蹈病様運動がみられ、筋トーンスは低下し、構音障害があり、言語が途切れ途切れであった。精神症状としては、落ち着きがなく、多弁で、感情は易変性であった。「火の仕末がうまくできない。昨日もボヤを出した」と言うが、深刻さはなく、むしろ多幸的であった。過去の出来事に対する追想障害も認められた。

入院後の経過 不随意運動はハロペリドール 6 mg/日投与により目立たなくなり、攻撃的性格も緩和されてきた。反面、57 年 5 月頃より自発的言動が少なくなり、寡黙傾向が強くなった。活動性も低下し、ひとりでじっとしていることが多くなった。脳波では基礎律動は 7~9Hz で、右半球に比べ左半球がより徐波傾向が強かった。 α 波の量もやや低下していた。X線 CT では、高度な全般性萎縮が認められ、側脳室も拡大し、尾状核の萎縮が示唆された。知能検査では、KIP（廣応式臨床知能検査）が 20 点（満点 100 点）、コース立方体組み合わせテストで IQ 53 であり、知的能力の低下が示唆された。PET 施行時には、ハロペリドール 6 mg が投与されていた。

PET イメージを図 2 に示した。 $C^{15}O_2$ のイメージでは、線条体が描出されておらず、後頭葉を除く大脳皮質で広汎な集積の低下がみられる。 $^{15}O_2$ のイメージでも $C^{15}O_2$ のイメージと同様の所見が認められる。すなわち、本例では、血流量と酸素消費量とが coupling して線条体において著しく低下し、後頭葉を除く大脳皮質において広汎に低下している。（付図に正常例における PET イメージを示した。）

＜症例 2＞（症例 1 の次男）：PET 検査時 19 歳（家系図Ⅳ-4）。

現在歴 学歴は中卒、成績は中位であった。中卒後、東京で旋盤工として働き始めたが、約 1 年後、仕事中ニヤニヤ笑ったり、不眠が続いたりしたため仕事を辞めさせられ、母親に伴われて故郷に帰り、昭和 55 年 7 月、K



- I-2 周囲の人達から精神障害者とみられていたという。
- II-1 ハ病と診断されたが、治療を受けなかった。
- II-4 23歳頃精神異常を来し、座敷牢で生活、65歳で死亡。
- III-7 48歳（現在50歳）の頃から、体がふらつくようになる。駅の階段も昇れない。家でブラブラしている。近医に受診しているが、慢性関節リウマチと診断されている。しかし、ハ病が疑われる。
- III-8 症例 1。
- III-10 34歳でハ病を発病し、46歳で死亡。
- IV-2 現在25歳。10歳頃から体をゆする異常がみられ、某精神病院に通院中で、舞蹈病様の不随意運動が認められている。
- IV-3 現在21歳。14歳ころから性格変化を来し、現在は不随意運動も出現しており、ハ病が強く疑われるが、未治療。
- IV-4 症例 2。

図 1 家系図

精神病院を受診した。精神分裂病を疑われ、向精神薬が投与された。しかし、突然家を出て行くことが多く、野宿をし、母親に対して些細なことで暴力をふるうようになった。独語、空笑が目立ち、「周りの人が馬鹿にする」「耳の中で何か言っている」と言い始めた。57 年夏頃より、全身、特に腕をクルッと回すようになり、この現象はタバコを取るときによく見られた。茶碗を突然投げ出したりすることもあり、ポケットから物を出したり、服を着たりすることが困難になってきた。歩行時、全身が動揺するようになり、発語も不明瞭となった。実父（症例 1）が前記の I 精神病院に入院していた関係で、57 年 11 月同病院を受診し、入院となった。

入院時所見 不随意運動が頭部、上下肢に出現していたが、顔面には目立たなかった。会話中も頭部は左右に揺れ動き、緊張すると動きは少なくなった。構音障害のため言語が途切れやすかった。筋トーンスの低下は著明ではなかった。精神症状としては多弁で、周囲の人々に

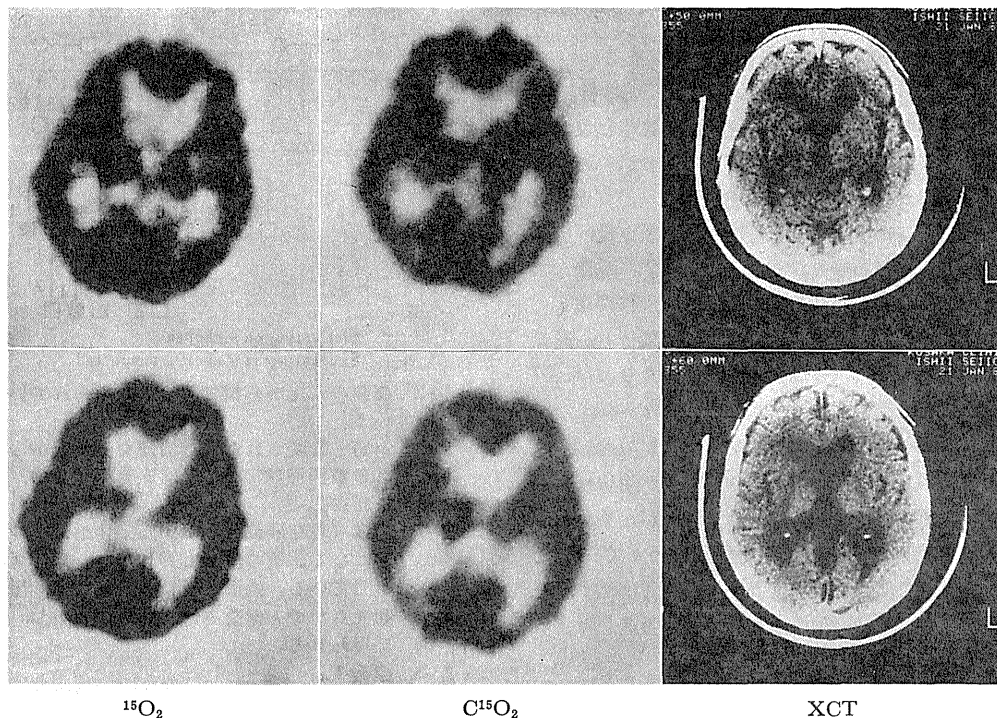


図 2 症例 1 の PET イメージ

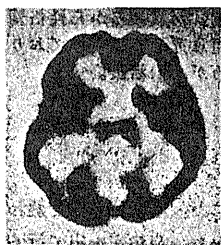


図 2 付図 正常ボランティアにおける ^{18}F FDG によるポジトロン CT イメージ。線条体が描出されている。正常では、代謝と血流が coupling しているので、 ^{18}F FDG, $^{15}\text{O}_2$, C^{15}O_2 によるポジトロン CT イメージは類似したものとなる。

あまり注意を向けず、病気に対する深刻さもみられなかった。また、幻覚や妄想等の異常体験は認められなかった。

入院後の経過 薬物療法（ハロペリドール 4.5 mg, クロールプロマジン 150 mg, レボメプロマジン 75 mg, それぞれ 1 日量）によって、不随意運動は目立たなくなり、暴力的な言動も 58 年 1 月頃から少なくなり、他患とのトラブルも起こさずに生活できるようになった。構音障害に関してはあまり改善はみられず、現在に至っている。脳波所見は正常範囲であった。X線CT 像では、

軽度脳萎縮、側脳室前角の拡大が認められ、尾状核の萎縮が示唆された。また、（先天性）透明中隔嚢腫も認められた。知能検査では、KIP が 40 点、コース立方体組み合わせテストで IQ 50 であり、知的能力の低下が示唆された。PET 施行時には、ハロペリドール 4.5 mg, クロールプロマジン 150 mg, レボメプロマジン 75 mg（それぞれ 1 日量）が投与されていた。

PET イメージを図 3 に示した。 ^{18}F FDG のイメージでは線条体が描出されていないが、 C^{15}O_2 , $^{15}\text{O}_2$ のイメージでは線条体が淡く描出されている。 C^{15}O_2 , $^{15}\text{O}_2$, ^{18}F FDG のイメージで、右側頭葉で集積の低下が認められる。すなわち、本例では、血流量と酸素消費量とが密接に関連しているが、線条体においては、ブドウ糖消費量の低下は血流量および酸素消費量の低下より著明である。また、側頭葉の血流・代謝に左右差が認められ、血流・代謝ともに右側が左側に比べて低下している。

IV. 考 察

ハ病は遺伝性（優性遺伝）の変性疾患であり、病変の主座は線条体-大脳皮質にあるといわれている。周知のとおり、舞踏病様不随意運動、精神症状、筋トーヌスの変化などの症状を示す。種々

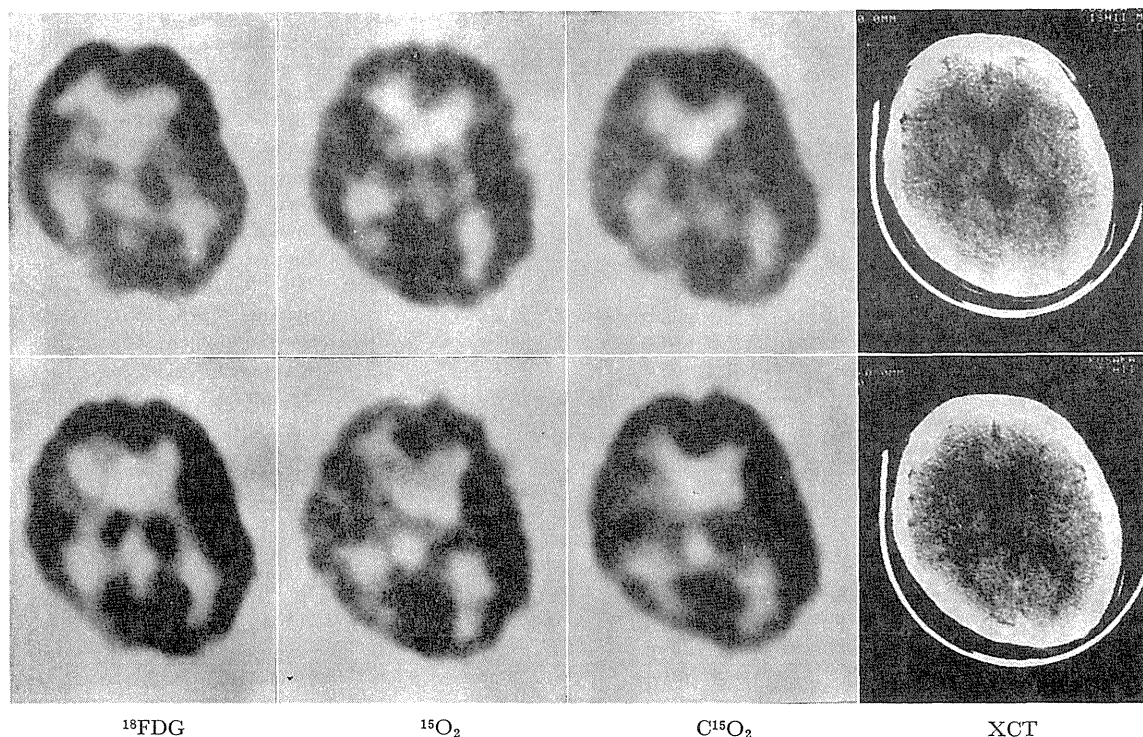


図 3 症例 2 の PET イメージ

の方面から研究が行われているが、原因はいまだに未知であり、その治療も困難である。それ故に PET 検査や生化学的研究に大きな期待が寄せられるわけである。

精神症状に関して、McHugh ら¹⁸⁾は痴呆症状群（認知機能の障害、精神的無感動）及び「機能性精神病」に類似する症状群（感情障害、幻覚妄想状態）を基本症状としている。さらに、松本ら¹⁷⁾も指摘している Choreopathie, Choreophrenie と呼ばれる性格変化も特徴的である。我々の 2 症例も従来指摘されている精神症状を示した。このように、本疾患は痴呆（アルツハイマー病などの「皮質性痴呆症状群」に対して、「皮質下性痴呆症状群」ともいわれる¹⁸⁾）と、いわゆる内因性精神病様症状を合わせもつ重要な精神神経疾患と位置づけることも可能である。また、症例 2 は 16 歳頃に発症したと思われる若年型のハ病であり、その兄も若年型ハ病が強く疑われており、父親（症例 1、中年発症）から因子を継承している点、若年型の同胞発病例も若年型である点など、

喜多らの指摘¹⁴⁾にあてはまるものであり、Anteposition と解釈することができるかもしれない。

神経病理学的には、変性が広汎に中枢神経系に認められるが、線条体、特に尾状核の変性が特徴的であり、神経細胞の変性・脱落は小神経細胞に顕著である。グリアの増生も認められる^{6,20)}。単純に考えれば、線条体と大脳皮質の病変がそれぞれ不随意運動と精神症状に対応するといえそうであるが、生化学的研究が進むにつれ、神経病理から本疾患を理解することの難しさがはっきりしてきた。

放射線医学的には、従来、気脳写と X 線 CT による研究が行われてきたが、Oepen らは、形態学的測定はハ病の早期の段階ではまだ有意な検査法ではないと結論している²²⁾。我々もそのように考え、脳の局所の循環・代謝を知ることのできる PET に期待したわけである。

UCLA の Kuhl らは、13 人のハ病の患者、15 人のハ病に対してリスクの高い被検者、40 人の正常コントロールを対象として、¹⁸FDG を使った

表 1 ハンチントン舞踏病における主な生化学的所見

GABA	減少	黒質・尾状核・被殻・淡蒼球	Perry (1973)
		側坐核・淡蒼球・黒質	Spokes (1980)
GAD	減少	尾状核・被殻	Bird (1974)
GABA receptor	増加	黒質	Enna (1976)
			Ness (1982)
ChAT	減少	尾状核・被殻	Bird (1974)
		尾状核・被殻・側坐核・中隔核・海馬	Spokes (1980)
muscarinic receptor	減少	尾状核	Enna (1976)
			Hiley (1974)
DA	増加	被殻・尾状核・側坐核・黒質	Spokes (1979, 1980)
NA	増加	尾状核・淡蒼球・黒質	Spokes (1980)
Substance-P	減少	黒質・淡蒼球	Kanazawa (1977)
		尾状核・被殻・淡蒼球・黒質	Aronin (1983)
Angiotensin converting enzyme	減少	尾状核・淡蒼球・黒質	Arregui (1979)
Enkephalin	減少	淡蒼球・黒質	Arregui (1979)
Somatostatin	増加	尾状核・被殻・淡蒼球	Aronin (1983)
GABA : γ -aminobutyric acid			
GAD : glutamic acid decarboxylase			
ChAT : choline acetyltransferase			
DA : dopamine			
NA : noradrenaline			

PET により、定量的に局所脳ブドウ糖消費量のパターンを測定した¹⁶⁾。ハ病の患者のうち 2 人には、 $^{13}\text{NH}_3$ を使って相対的灌流の測定も行った。その結果、ハ病では、全脳平均ブドウ糖消費量は正常コントロールと差がなかった。一方、尾状核と被殻でブドウ糖消費量の特徴的な低下があり、この所見は早期に現われ、神経細胞の脱落に先行した。線条体の相対的灌流は正常以下であった。 ^{18}FDG に比べて $^{13}\text{NH}_3$ の被検者が少ないので、糖代謝と相対的灌流との関連には充分言及できないが、線条体の糖低代謝が低灌流によって伴われていると考えることもできよう。また、ハ病に対してリスクの高い被検者の尾状核のブドウ糖消費量が低下している可能性が示唆された。

わが国では、放医研でハ病の 1 例に ^{18}FDG と $^{13}\text{NH}_3$ を使って PET を行った¹⁹⁾。線条体領域及び前頭・頭頂皮質に著明な ^{18}FDG 集積低下が認められたが、 $^{13}\text{NH}_3$ のそれらの部位での集積低下は明らかでなかった。この所見は、灌流されるべき脳組織は存在しているが、神経細胞の糖代謝が低下していることを示すと解釈された。

我々の行った PET イメージングは定量解析ではないが、前述のような結果が得られた。これら

の所見から、大脳皮質の広汎な萎縮が成立する以前に線条体の萎縮が起こること、大脳皮質の萎縮は左右半球それぞれの皮質において不均一に進行すること、などが考えられる。とくに線条体の萎縮が大脳皮質の萎縮に先行するという所見は、ハ病の一次的な病理が大脳皮質ではなく線条体に起こることを示唆しているといえよう。 ^{18}FDG と $^{15}\text{O}_2$ の集積パターンが異なっている理由として、 $^{15}\text{O}_2$ のイメージは血管内トレーサーの影響があること、酸素はエネルギー産生のために使われるが、ブドウ糖はエネルギー代謝のみならず、アミノ酸などの合成のための基質としても利用されること、なども考えられよう。我々の 2 例の PFT 所見は、Kuhl らの例や、放医研が既に報告した 1 例の所見とは一致しない点があり、さらに今後、症例を重ねて PET 所見を検討していく必要があると思われる。

PET 検査時の条件の統制も重要な問題であるが、我々の行った PET 検査では、光や音などの感覚刺激は各検査においてほぼ同様であった。また、PET 検査時に被検者が若干動いたために、分解能が悪化した可能性がある。

ハ病における生化学的所見を表 1 に示した。治

表 2 痴呆および精神分裂病患者におけるポジトロン CT 所見

	報 告 者	PET 装置	放射性薬剤	対 象	所 見
痴 呆	Frackowiak ら(1981) ⁹⁾	ECAT-Ⅱ	C ¹⁵ O ₂ , ¹⁵ O ₂	22人の痴呆患者 (変性群, 血管群)	血流量と酸素消費量が脳全体的にも局所的にも減少。減少の程度と痴呆の重症度とが相関。酸素消費量の局所性の低下(血管群では特に頭頂部, 変性群では重症なほど前頭部・頭頂部で)。多発性梗塞では血流量と酸素消費量が coupling して限局性多発性に低下。
	Farkas ら(1982) ⁵⁾	PETT-Ⅲ	¹⁸ FDG	11人のアルツハイマー病患者	糖代謝低下。低下の程度と認知障害の程度が相関。
	Foster ら(1983) ⁷⁾	ECAT-Ⅱ	¹⁸ FDG	13人のアルツハイマー病患者 (右利き)	言語機能障害のある患者では左側前頭, 側頭, 頭頂領域で糖代謝が著明に低下。視覚構成機能障害のある患者では右側頭頂皮質で糖代謝が低下。記憶障害の著明な患者では, 糖代謝の有意な左右差はない。
	Friedland ら(1983) ¹⁰⁾	Donner 280-crystal tomograph	¹⁸ FDG	10人のアルツハイマー病患者	両側性に側頭—頭頂皮質 ¹⁸ FDGの摂取が減少。
精 神 分 裂 病	Buchsbaum ら(1982) ¹⁾	ECAT-Ⅱ	¹⁸ FDG	8 人の分裂病患者	前頭皮質および左側中心灰白質領域で ¹⁸ FDG の取り込みの相対的低下。
	Widén ら(1981) ¹⁵⁾	91 crystal ring detector positron camera	¹¹ C-glucose	9 人の分裂病患者	糖代謝の前頭葉/側頭葉の比が分裂病患者では正常コントロールより低い。
	Farkas ら(1981) ¹⁵⁾	PETT-Ⅲ	¹⁸ FDG	14人の分裂病患者	分裂病患者では正常コントロールに比べて糖代謝が前頭葉で低下。

(註) ポジトロン CT 以前の脳循環・代謝所見(文献 15)より

痴呆: 平均脳血流量の低下, 平均脳酸素消費量の低下, 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。

精神分裂病: 血流量が前頭部で低い (hypofrontality)。平均半球血流量は正常。

療的には GABA ニューロンを賦活する薬物が現在までハ病に有効でなく, ハロペリドールなどのドーパミン (DA) アンタゴニストが不随意運動に対して効果があり, かつ, 分裂病の DA 仮説との関連からも, ハ病における DA の役割は重要である。DA がハ病及び分裂病に関係することは, アンフェタミンや L-DOPA のような DA アゴニストが舞踏病, 分裂病の症状を悪化させること, DA 系の活動亢進が考えられる遅発性ジスキネジアがハ病の不随意運動に類似すること³⁾,

パーキンソン病患者に L-DOPA を大量投与すると, ハ病に類似の舞踏病様運動が出現したり, 分裂病様症状が出現すること, アンフェタミン精神病(線条体内の DA 受容体における supersensitivity によって説明される)の際に舞踏病様運動がみられること, などからも推測される。さらに, ハ病が抗コリン剤によって悪化すること, フィゾスチグミンのようなコリンエステラーゼ阻害剤によって改善する症例があることから, ハ病におけるコリン系の関与が示唆される²¹⁾。choline acetyl

transferase (ChAT) の欠陥がアルツハイマー病と同じくハ病でも海馬において起こり²⁷⁾, これはハ病の記憶障害と関連するかもしれない。しかし, ChAT の皮質レベルはハ病では正常であって²⁷⁾, この点でアルツハイマー病とは異なっている。このことは皮質下痴呆と皮質痴呆との間の臨床的相違をもたらす可能性がある。McHugh らも上行性コリン作動系の変性を重視している¹⁸⁾。アルツハイマー病においてもコリン作動系の異常が上行性経路に起こることが指摘されている。こうして, ハ病における生化学的研究から, 主に DA 系の異常において分裂病と, コリン系の異常において痴呆との関連が考えられる。

痴呆, 分裂病を対象にした PET の研究も既にいくつか報告されている (表 2)。Kuhl らは, ハ病患者の全脳平均ブドウ糖消費量が正常であったことを重視している¹⁶⁾。

最後に, PET による神経伝達物質受容体描出の問題に触れたい。ハ病において, ムスカリン受容体が尾状核で減少していること¹²⁾, GABA 受容体が黒質で増加していること⁴⁾が既に報告されている (表 1)。

DA 受容体に関しては, まず Comar らが, ¹¹C-クロールプロマジン分裂病患者に投与して, その脳内分布を PET によって評価しようとしたが, 得られたイメージは糖代謝のイメージと似たものにすぎなかった²⁾。それ故, 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ために, PET の解像力の向上や, クロールプロマジンよりもっと特異的な ligand の必要性を Comar らは指摘した。

最近, DA 受容体の脳内分布が PET によって視覚化されたという研究報告が相次いでなされた。

Garnett らは, ¹⁸F-6-fluoro-L-dopa を正常人に静注し, PET によって ¹⁸F の特異的な蓄積を線条体に認めた¹¹⁾。

Wagner らは, ブチロフェノン系向精神薬 spiperon の誘導体 3-N-[¹¹C]methylspiperon (¹¹C-NMSP) を正常人に投与し, PET (装置は Neuro-ECAT scanner) によって, 大脳基底核において脳の他の部位より高い ¹¹C の蓄積を認めた³³⁾。

こうして, PET による受容体描出に適切な標識 ligand と PET 装置の性能の向上によって, DA 受容体描出が可能になったわけである。今後, ハ病のみならず, パーキンソン病, 精神分裂病, さらに, 向精神薬の作用における DA 受容体の役割について新しい知見が得られることが期待される。

V. ま と め

ハ病の親子例を対象に, PET による三次元イメージングを行い, 本疾患に特徴的な脳の血流・代謝上の変化が捉えられるかを検討した。父親例では, 血流量と酸素消費量とが coupling して線条体において著しく低下し, 後頭葉を除く大脳皮質において広汎に低下していた。子供例では, 血流量と酸素消費量とが coupling していたが, 線条体においては, ブドウ糖消費量の低下は血流量および酸素消費量の低下より著明であった。また右側頭葉の血流・代謝が低下していた。

PET 装置の性能 (解像力, 感度, 多層化など) の向上, 定量化, データ解析, 放射性医薬品の合成・開発, 放射性医薬品自動合成装置の開発など, PET をめぐって解決すべき問題も多い。しかし, 生化学・薬理学的研究, NMR 映像法などとのドッキングにより, ハ病のみならず, 各種の脳神経疾患, 精神疾患の病態の解明に PET は大きく貢献すると思われる。

文 献

- 1) Buchsbaum MS, Ingvar DH, Kessler R, et al : Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 39 ; 251, 1982.
- 2) Comar D, Zarifian E, Verhas M, et al : Brain distribution and Kinetics of ¹¹C-chlorpromazine in schizophrenics. Positron emission tomography studies. Psychiatry Res 1 ; 23, 1981.
- 3) Crane GE : Tardive dyskinesia and Huntington's chorea : Drug-induced and hereditary dyskinesias. Adv Neurol 1 ; 115, 1973.
- 4) Enna SJ, Bennett JP, Bylund DB, et al : Alterations of neurotransmitter receptor binding in Huntington's chorea. Brain Res 116 ; 531, 1976.
- 5) Farkas T, Ferris SH, Wolf AP, et al : F-2- deoxy-

- fluoro-D-glucose as a tracer in the positron emission tomographic study of senile dementia. *Am J Psychiatry* 139 ; 352, 1982.
- 6) Forno LS, Jose C : Huntington's chorea : A pathological study. In ; *Huntington's Chorea, 1872-1972*, edited by Barbeau A, Chase TN, Paulson GW *Adv Neurol* 1 ; 453, 1973.
 - 7) Foster NL, Chase TN, Fedio P, et al : Alzheimer's disease : Focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology* 33 ; 961, 1983.
 - 8) Frackowiak RS, Lenzi GL, 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 value. *J Comput Assist Tomogr* 4 ; 727, 1980.
 - 9) Frackowiak RSJ, Pozzilli C, Legg JN, et al : Regional : Cerebral oxygen supply and utilization in dementia. A clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography. *Brain* 104 ; 753, 1981.
 - 10) Friedland RP, Budinger TF, Ganz E, et al : Regional cerebral metabolic alterations in dementia of the Alzheimer type : Positron emission tomography with [^{18}F] fluorodeoxyglucose. *J Comput Assist Tomogr* 7 ; 590, 1983.
 - 11) Garnett ES, Firnau G, Nahmias C : Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 305 ; 137, 1983.
 - 12) Hiley CR, Bird ED : Decreased muscarinic receptor concentration in post-mortem brain in Huntington's chorea. *Brain Res* 80 ; 355, 1974.
 - 13) Jones T, Chesler DA, Ter-Pogossian MM : The continuous inhalation of oxygen-15 for assessing regional oxygen extraction in the brain of man. *Br J Radiol* 49 ; 339, 1976.
 - 14) 喜多成价, 柏井洋平, 林 剛, 他 : 精神分裂病様状態の先行した若年型ハンチントン舞蹈病の 1 例. *精神医学* 24 ; 1357, 1982.
 - 15) 児玉和宏, 館野之男, 矢戸文男 : 精神神経疾患へのポジトロン CT の応用. *医学のあゆみ* 127 ; 165, 1983.
 - 16) Kuhl DE, Phelps ME, Markham CH, et al : Cerebral metabolism and atrophy in Huntington's disease determined by ^{18}F FDG and computed tomographic scan. *Ann Neurol* 12 ; 425, 1982.
 - 17) 松本 胖, 十束支朗, 緑川 隆 : Huntington 舞蹈病の精神症状について—2 剖検例に關しての考察. *精神医学* 8 ; 397, 1966.
 - 18) Mchugh PR, Folstein MF : Psychiatric syndromes of Huntington's chorea : a clinical and phenomenologic study. In ; *Psychiatric Aspect of Neurological Disease*, edited by Benton F, Blumer D, Grune & Stratton, New York, 1975. (精神医学と神経学の境界領域, 山下 格監訳, 金剛出版, 東京, 1982.)
 - 19) 苗村育郎, 斎藤陽一, 館野之男 : ホジトロン CT による精神分裂病群ならびにハンチントン舞蹈病の検討— ^{18}F -デオキシグルコースおよび ^{13}N -アノモニアによる断層像. *臨床精神医学* 11 ; 865, 1982.
 - 20) 野原功全 : *Positologica*. 放射線科 1 ; 37, 1983.
 - 21) Nutt JG : Effect of cholinergic agents in Huntington's disease : A reappraisal. *Neurology* 33 ; 932, 1983.
 - 22) Oepen G, Ostertag C : Diagnostic value of CT in patients with Huntington's chorea and their offspring. *J Neurol* 225 ; 189, 1981.
 - 23) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, 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 ; 371, 1979.
 - 24) Reivich M, Kuhl D, Wolf A, et al : The ^{18}F fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ Res* 44 ; 127, 1979.
 - 25) 矢戸文男, 館野之男, 高島常男, 他 : 脳梗塞病巣への ^{18}F FDG および ^{13}N HI $_3$ 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, 1982.
 - 26) Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al : The [^{14}C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization : Theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 28 ; 896, 1977.
 - 27) Spokes EGS : Neurochemical alterations in Huntington's chorea. A study of post-mortem brain tissue. *Brain* 103 ; 179, 1980.
 - 28) Takami K, Ueda K, Okajima K, et al : Performance study of whole-body, multislice positron computed tomograph —*Positologica-II—IEEE*. *Trans Nucl Sci NS-30* ; 734, 1983.
 - 29) 高山宜夫 : Huntington 舞蹈病の病理解剖学的研究. *千葉医学会雑誌* 34 ; 895, 1958.
 - 30) 田町誓一, 高島常夫, 矢戸文男, 他 : てんかん患者のポジトロン CT. *脳神経* 34 ; 1161, 1982.
 - 31) 館野之男 (編) : ポジトロン CT, 医学書院, 東京, 1983.
 - 32) Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, et al : A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology* 114 ; 89, 1975.
 - 33) Wagner HN, Burn HD, Dannals RF, et al : Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* 221 ; 1264, 1983.

昭和59年度第1回粒子線治療研究委員会 ／粒子線治療臨床部会合同会議議事概要

日時：昭和59年7月13日（金） 10：00～15：00

場所：東京ガーデンパレス（旧湯島会館）

出席者：恒元（委員長）、田崎、津屋、重松、
尾内、阿部、望月、森田（皓）、平尾、
松沢、飯野、飯田、北川、鎌田、
岡田（代馬嶋）、稲田、近藤、飯沼、
（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）、青木、中野、
丸山、川島、大原、河内、金井、中村、
古川、（以上 研究説明委員）
間宮企画課長

配布資料

1. 研究経過
2. 速中性子線治療計画
3. 陽子線治療計画
4. 医用重粒子加速器計画
5. 粒子線治療基礎研究部会（物理、及び生物）の研究計画
6. 厚生省がん研究助成金「粒子線と手術とによるがん治療向上に関する研究」経過（昭和59年度）
7. 文部省がん特別研究(Ⅱ)（粒子線治療に関する基礎的研究）の研究計画（昭和59年度）
8. 東大、医科研における速中性子線治療経過
9. 臨床部会研究経過、及び昭和59年度研究計画
 - a) 喉頭癌、b) すい癌、c) 泌尿器癌、
 - d) 軟部組織肉腫、e) メラノーマ、
 - f) 骨肉腫

議事概要

委員長より、特別研究「重粒子線等の医学利

用に関する調査研究」が昭和59年度から5カ年計画で発足したこと、及び「粒子線治療物理研究部会」と「粒子線治療生物研究部会」の設置について報告があり、引き続き昭和59年度研究計画に関する討議が行なわれた。

1. 速中性子線治療

昭和50年11月から昭和59年3月までに、

1,171例の患者が速中性子線治療を受けた。速中性子線の線量配分、及び化学療法との併用効果等につき討議が行なわれ、治療適応症例については、名目標準線量（NSD）の推定に重点をおいて、研究を進める事になった。

2. 陽子線治療

これまでに26症例が70 MeV 陽子線治療を受けた。低エネルギー・水平ビームを使って陽子線治療を実施する場合に、治療の再現性確保には限界がある。陽子線治療の特徴を明確にするために、垂直ビーム治療の早期実現が強く望まれた。

3. 医用重粒子加速器建設計画

加速器の建設計画と、昭和59年度における概念調査の実行方針が報告され、討議が行なわれた。

4. 「粒子線治療物理研究部会」及び「粒子線治療生物研究部会」の研究計画

両部会長から報告された昭和59年度の研究実施計画について討議が行なわれ、物理部会では治療計画の充実、生物部会では、重粒子線治療に必要な生物研究を重点的に進める計画である。

5. 他の研究組織との研究協力

東大、医科研の速中性子線治療、厚生省がん研究助成金、及び文部省がん特別研究等、

粒子線治療に関する他の組織の研究経過と計画が報告され、協力研究を充実させることの必要性が強調された。

6. 臨床部会研究報告及び計画

喉頭癌、すい癌、子宮頸癌、泌尿器癌、骨肉腫、軟部組織肉腫及び悪性黒色腫の速中性

子線、陽子線による治療経過が各部会員から報告された。昭和59年度は上記臓器癌の中でも発生部位、病理組織像と治療成績との関係の詳細に分析して、適応となる症例をさらに厳選することになった。

昭和59年度第2回粒子線治療研究委員会 ／粒子線治療臨床部会合同会議議事概要

日 時：昭和60年3月14日（木） 10：00～15：00

議事概要

場 所：東京ガーデンパレス（旧湯島会館）

出席者：恒元（委員長及び部会長）、梅垣、尾内、

津屋、森田（皓）、稲田、坂本、北川、

岡田、飯沼、松田、田崎、飯野、入江、

鎌田（力）、（以上委員）

尾形、笠松、森、伊藤、高田、花岡、

荒居、森田、石川（以上部会員）

赤沼、川島、遠藤、大原、五味、中村、

中野、河内、他（以上研究説明者）

鈴木、代田（以上事務局）

配布資料

1. 研究経過
2. 「重粒子線等の医学利用に関する研究」の研究計画
3. 医用重粒子加速器要求仕様について
4. 治療計画システム研究
5. 放医研における粒子線治療
6. 東大医科研の速中性子線治療
7. 筑波大学粒子医科学センターにおける陽子線治療
8. 厚生省がん研究助成金「粒子線と手術とによるがん治療向上に関する研究」研究結果報告
9. 臨床部会研究結果報告

委員長より、特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」について本年度の研究結果概要が報告され、また、基礎部会の研究経過について報告があり、引続き昭和59年度の研究結果について討議が行なわれた。

1. 重粒子線治療の開発研究について

恒元委員長より研究全体の経過と今後の研究計画が報告された後、鈴木企画課長より予算計画について予定が報告され、次いで、物理、生物、治療計画及び治療グループの各リーダーより研究計画が述べられ、加速器の概念設計を中心に討論がなされた。

2. 粒子線治療研究経過

放医研、東大医科研、及び筑波大学粒子医科学センターの3施設からこれまでの研究経過と今後の研究方針が報告された。放医研の報告では、これまでの粒子線治療経験に基づいて重イオン治療の至適ビームが述べられ、他の2施設からそれぞれ肺癌の速中性子線治療成績及び、脳腫瘍を中心とした陽子線治療が報告された。両治療法の至適治療法について討論がなされた。

3. 臨床部会報告

各部会員の研究結果報告を中心に討論がな

され、速中性子線治療は、胆道系では胆管癌、婦人科領域では子宮頸部腺癌などの術後照射に有用であり、泌尿器系では膀胱癌の術前照射において良好な治療成績が報告された。ま

た、骨肉腫の術前照射の治療成績が優れ、軟部組織肉腫では、T 1 症例の広範囲照射に粒子線治療の適応のあることが報告された。

昭和59年度第1回短寿命及び陽電子R I の 診断利用に関する研究委員会議事概要

日 時：昭和59年10月12日（金） 10：00～14：00

場 所：湯島会館

出席者：井槌、広部、小嶋、鳥塚、梅垣、浦久保、
四方、武者、野崎、葉杖、黒沢、樫田、
田中、山崎、恒元、山田、井戸、飯沼
（以上委員）

福士、井上、松本、福田、山根、池平、
赤沼、朽木、玉手、鈴木、高島、吉田、
富永、伊藤、秋元、篠遠、橋本、氷見、
上島、打橋、田所（以上オブザーバー）

配布資料

1. 議事予定
2. 短寿命放射薬剤（ $^{11}\text{C}-\text{Ro } 15-1788$ ）の前臨床段階における評価データ

議事概要

1. 放射性薬剤開発に関する研究成果の報告
山崎が最近のポジトロンCT研究の世界の動向につき、総括し、次いで井上がベンゾジアゼピンリセプタ測定用 $^{11}\text{C}-\text{Ro } 15-1788$ 注射液につき、その起源、外国における使用状況、小型動物における有効性の評価、製法、急性毒性試験、被曝線量の推計につき報告した。

また鈴木が $^{11}\text{C}-\text{Ro } 15-1788$ の製法、品質管理法及び品質管理基準、品質管理試験成績につき報告した。

以上の報告に対し、井戸委員より、比較的

高濃度のリン酸をボラスで人体に投与する点の問題が指摘された。

これに対し、井上より、マウスでは1,000倍以上の安全係数があり、また外国で人体に投与されている事情などが説明された。以上の結果、 $^{11}\text{C}-\text{Ro } 15-1788$ の臨床利用につき急速静注はさけるという条件つきで、承認された。

2. データ解析に関する研究成果の報告

伊藤より、 $^{18}\text{F}\text{DG}$ を用いた脳内グルコース代謝の新しい解析と実用化につき、報告された。

3. 計測器開発に関する研究成果の報告

田中より、動物用ポジトロンCT装置の開発の現状につき、報告された。

4. 臨床に関する研究成果の報告

吉田並びに篠遠より、それぞれ $^{13}\text{NH}_3$ を用いた心 Dynamic Positron CT：コンパートメントモデルによる検討及び $^{15}\text{O}_2$ 、 $^{15}\text{O}_2$ ガス持続吸入法にポジトロンCTによる初老期痴呆の検討につき報告された。

昭和59年度第2回短寿命及び陽電子R I の 診断利用に関する研究委員会議事概要

日 時：昭和60年3月29日(金) 10:00~13:30

場 所：霞山会館 松の間

出席者：館野、有水、井樋、井戸、浦久保、樫田、
黒沢、小嶋、四方、鳥塚、永井、葉杖、
田中、山崎、山田(以上委員)
富谷、福土、井上、飯沼、松本、福田、
山根、池平、篠遠、朽木、玉手、赤沼、
高島、吉田、富永、伊藤、橋本、宇野、
石渡、児玉、石川(以上研究説明員)
鈴木、倉田(企画)(以上事務局)

配布資料

1. 議事予定

議事概要

1. 放射性薬剤の開発に関する研究報告

本年度下半期の研究成果については、山崎による総括的報告と、ポジトロン標識脳イメージング剤の開発に関する二つの報告があった。福土は、 ^{18}F -BPの臨床利用を目的として、 ^{18}F 標識合成装置の試作と、本装置を用いた ^{18}F -BPの大量生産法を報告した。また、井上は、 ^{11}C -DMPEAの脳MAO活性測定用薬剤としての有効性及び毒性に関する動物実験の結果を報告した。井上の報告に対し、井戸委員から薬理作用の可能性につき、また、有水委員からは、毒性試験で死亡した動物の死因、病理所見につき、質問があった。井上、山崎より、本薬剤のヒトに対する投与量は微量で、LD50の安全係数は約30,000倍であり、かつ、代謝物であるPEAは、脳の中に、普通に存在している物質であるから、ヒトに用いて安全であり、また、薬理作用も発現しないと考えられるとの説明

と、死因は呼吸マヒであるとの答えがあった。これに関連し、黒沢委員から、本薬剤は、投与量を低く押さえて、critical pointを越えないように注意しさえすれば、一般の薬よりむしろ安全であろうとのコメントがあった。

2. ^{11}C -Ro15-1788の臨床利用に関する研究報告

本薬剤の臨床利用は、この半年間で、正常ボランティア22名に対して33回、脳疾患の患者18名に対して20回の合計53回なされ、篠遠より結果の報告があった。いくつかの、新しく、興味深い結果が示された。

また伊藤より、本薬剤のデータ解析の方法につき報告があった。

3. その他の研究報告

吉田からは、 ^{13}N -アンモニアをトレーサーとして用いた心 positron CT dynamic data の、コンパートメントモデルによる解析法と肥大型心筋症への応用につき報告があった。

また富谷より、昨秋完成した動物用ポジトロンCTの使用経験、および、トランスミッションデータを必要としない、新しいポジトロンCT画像定量化の方法につき、報告があった。

特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」

班 員 名 簿

(班 長)	恒 元 博	病院部長
(副 班 長)	館 野 之 男	臨床研究部長
(顧 問)	梅 垣 洋一郎	特別研究委員
	樫 田 義 彦	”
	橋 詰 雅	”
	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	技術部サイクロترون管理課長
(事務担当)	森 田 新 六	病院部医務課

1. 医用重粒子加速器に関する調査研究

丸 山 隆 司	物理研究部第3研究室長
田 中 栄 一	” 第1研究室長
野 原 功 全	” 第1研究室
川 島 勝 弘	” 第2研究室長
星 野 一 雄	” 第2研究室
平 岡 武	” ”
野 田 豊	” 第3研究室
中 島 敏 行	” 第4研究室長
喜多尾 憲 助	” 第4研究室
金 井 達 明	” ”
河 内 清 光	” ”
松 沢 秀 夫	物理研究部長
中 村 讓	臨床研究部第2研究室
大 原 弘	生理病理研究部生理第2研究室
石 川 達 雄	臨床研究部第4研究室長
飯 沼 武	” 第2研究室長
恒 元 博	病院部長
荒 居 龍 雄	病院部医務課
江 藤 久 美	生物研究部第2研究室長
河 村 正 一	化学研究部長
中 井 斌	遺伝研究部長

坪 井 篤
大 野 忠 夫
サイクロترون課
技 術 課
安 全 課

障害基礎研究部第1研究室長
薬学研究部第3研究室

2. 重粒子線治療システムに関する研究

(1) 重粒子線治療に関する臨床的研究

石 川 達 雄
安 藤 興 一
古 川 重 夫
小 池 幸 子
岡 本 良
赤 沼 篤 夫
中 村 譲
恒 元 博
荒 居 龍 雄
森 田 新 六
青 木 芳 朗
唐 司 則 之
中 野 隆 史
五 味 弘 道
岡 崎 実
熊 谷 和 正
川 島 勝 弘
河 内 清 光
金 井 達 明
平 岡 武
星 野 一 雄

臨床研究部第4研究室長
" 第4研究室
" "
" "
" "
" "
" 第2研究室
病院部長
病院部医務課長
" 医務課
" "
" "
" "
" "
" "
" "
物理研究部第1研究室長
" 第4研究室
" "
" 第2研究室
" "

(2) 重粒子線治療に関する技術的研究

川 島 勝 弘
星 野 一 雄
平 岡 武
丸 山 隆 司
野 田 豊

物理研究部第2研究室長
" 第2研究室
" "
" 第3研究室長
" 第3研究室

中 島 敏 行	物理研究部第4研究室長
河 内 清 光	“ 第4研究室
金 井 達 明	“ “
石 川 達 雄	臨床研究部第4研究室長
古 川 重 夫	“ 第4研究室
中 村 讓	“ 第2研究室
森 田 新 六	病院部医務課
岡 崎 実	“ “

(3) 重粒子線治療に関する生物学的研究

大 原 弘	生理病理部生理第2研究室
五日市 ひろみ	“
古 瀬 健	“ 病理第1研究室
安 藤 興 一	臨床研究部第4研究室
古 川 重 夫	“ “
小 池 幸 子	“ “
小 島 栄 一	障害基礎研究部第1研究室
植 草 豊 子	“ “
大 野 忠 夫	薬学研究部第3研究室
平 岡 武	物理研究部第2研究室
金 井 達 明	“ 第4研究室
横 田 昌 彦	生理病理部研究生
向 井 稔	臨床研究部 “
長 島 通	“ “
岩 川 真由美	“ “
岩 崎 民 子	生物研究部（協力者）

(4) 重粒子線治療計画に関する研究

飯 沼 武	臨床研究部第2研究室長
中 村 讓	“ 第2研究室
松 本 徹	“ “
古 川 重 夫	“ 第4研究室
池 平 博 夫	“ 第3研究室
石 川 達 雄	“ 第4研究室
舘 野 之 男	臨床研究部長

河 内 清 光	物理研究部第4研究室
金 井 達 明	“ ”
青 木 芳 朗	病院部医務課
荒 居 龍 雄	“ ”

3. 重粒子線治療のための医学診断に関する調査研究

(1) 診断用核医学薬剤の開発に関する研究

山 崎 統四郎	臨床研究部第1研究室長
福 士 清	“ 第1研究室
井 上 修	“ ”
入 江 俊 章	“ ”
朽 木 満 弘	技術部サイクロترون管理課
鈴 木 和 年	“ ”
玉 手 和 彦	“ ”

(2) 核医学の測定技術の開発に関する研究

田 中 栄 一	物理研究部第1研究室長
野 原 功 全	“ 第1研究室
富 谷 武 浩	“ ”
飯 沼 武	臨床研究部第2研究室長
松 本 徹	“ 第2研究室
福 久 健二郎	技術部データ処理室
遠 藤 真 広	臨床研究部第2研究室
山 崎 統四郎	“ 第1研究室長
山 本 幹 男	物理研究部第1研究室
村 山 秀 雄	“ ”

(3) 画像診断の臨床応用に関する研究

山 崎 統四郎	臨床研究部第1研究室長
福 田 信 男	“ 第3研究室
山 根 昭 子	“ ”
飯 沼 武	“ 第2研究室長
松 本 徹	“ 第2研究室
青 木 芳 朗	病院部医務課
宮 本 忠 昭	“ ”

特別研究「重粒子線等の医学利用に
関する調査研究」論文集 第1集

編集委員	恒元 博
	館野之男
事務局	田中 昭
(企画課)	進士 賀一

千葉県穴川4-9-1
放射線医学総合研究所
Tel. 0472-51-2111