

NIRS-M-67

放射線医学総合研究所



890000186



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 3 集

(昭和61年4月—62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. 3

(April 1986 — March 1987)

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

序

重粒子線がん治療装置の基本設計が昭和62年度に行われることになった。これは、前年度の概念設計研究によって定められた医療用重粒子加速器の仕様に関する技術的研究である。出力が高くビームが安定していることは医療を目的とする臨床トライアルでは常識となっているが、加速器物理学分野の発想とはいささか異っている。世界では初めての医療用重粒子加速器を製作するために、日本の英知を集め、重粒子線がん治療装置の基本設計は進められた。

一方、懸案であった「ポジトロン核医学研究棟」が昭和61年度末に完成したことにより、これまでよりも実用面積が増え、狭いながらも導線に余裕が見られるようになった。この研究棟は放射性薬剤の製造から前臨床研究を経て臨床トライアルに至る過程をシステム化することが目標となって建設されたが、その中で重要な役割を果たすのが中型動物の衛生管理である。

ハードウェアの完成は研究の新たな契機であり、研究の成果はシステムを十分に使いこなす人間の頭脳に依存している。

昭和61年度の特研・論文集を編集するに当り研究に参加された方々に一層の前進を期待するものである。

特研班長 恒 元 博

目 次

1. The current heavy medical accelerator programs in Japan
Kiyomitsu Kawachi
Proc. of 5th PTCOG Meeting & Intern Workshop on Medical
Accelerators, (LBL-22962) pp 73~91, 1987. 1

2. Required specification for the NIRS heavy particle medical
accelerator
Kiyomitsu Kawachi
Proc. of Intern Workshop on the NIRS Heavy Particle Medical
Accelerator, (NIRS-M-63) pp 32~44, 1987. 20

3. 放医研における重粒子線がん治療装置建設計画
丸山 隆司
放射線, 13, 39~54, 1986. 33

4. 電離箱による粒子線ドシメトリの諸問題
平岡 武
放射線, 12, 73~84, 1985. 49

5. MRIによる線量分布の画像化
平岡 武, 福田 信男, 池平 博夫, 星野 一雄,
中沢 一志, 館野 之男, 川島 勝弘
日本医放会誌, 46(3), 503~505, 1986. 61

6. 放医研サイクロトロンによる速中性子線の胸部不均質組織の境界領域の線量分布
中村 譲, 古川 重夫, 飯沼 武, 川島 勝弘,
星野 一雄, 平岡 武
日医放物理会誌, 6, 97~104, 1986. 64

7. 小児術中照射の基礎的検討
岩川真由美, 高橋 秀世, 真谷 雅彦, 大沼 直躬,
江東 孝夫, 栗山 裕, 安藤 興一, 小池 幸子
J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 21(6), pp 1260~1265, 1986. 72

8. C3Hマウス線維肉腫(NFSa)に対するOK-432の局所投与と放射線の併用作用効果
 -TCD₅₀と作用機序-
 向井 稔, 安藤 興一, 小池 幸子, 長尾 孝一,
 磯野 可一
 癌と化学療法, 13, 3462~3435, 1986. 78
9. Studies on radiation-induced chromosome aberrations in mouse
 spermatocytes
 II. Dose-response relationships of chromosome aberrations induced
 at zygotene stage in mouse primary spermatocytes following fast
 neutron-and ⁶⁰Co γ -irradiations
 Matsuda, Y., Ohara, H. and Tobar, I.
 Mutation Research, 176, pp 251~257, 1987. 82
10. Radiation therapy for carcinoma of the esophagus
 Tsunemoto, H., Ishikawa, T., Isono, K., Onoda, S.,
 Sato, H., Morita, K. and Inada, T.
 Esophageal Cancer, ed. Kasai, E (Current Clinical Practice
 Series 40) pp 79~82, 1987. 89
11. 眼球メラノーマの陽子線照射(第2報)
 森田 新六, 中野 隆史, 五味 弘道, 松本 健,
 荒居 竜雄, 恒元 博, 古川 重夫, 中村 譲,
 遠藤 真広, 平岡 武, 金井 達明, 河内 清光,
 川島 勝弘, 赤沼 篤夫, 金子 明博, 佐野 雄太
 放治システム研究, Suppl. 4, 154~157, 1987. 93
12. 陽子線治療用ボラスの開発とその応用
 古川 重夫, 中村 譲, 平岡 武, 川島 勝弘,
 森田 新六, 赤沼 篤夫, 近藤 純夫, 下川 渉
 放治システム研究, Suppl. 4, 136~139, 1987. 97
13. Stationary positron emission tomography and Its image reconstruction
 Tanaka, E., Nohara, N., Tomitani, T., Yamamoto, M. and Maruyama, H.
 IEEE Trans on Medical Imaging, MI-5, pp 199~206, 1986. 101

14. An edge detection algorithm for attenuation correction in emission CT
 Takehiro Tomitani
 IEEE Trans on Nucl. Sci., NS-34, pp 309~312, 1987. 109
15. Single photon emission computed tomography with increased sampling density at central region of Field-of-View
 Nohara Norimasa, Murayama Hideo and Tanaka Eiichi
 IEEE Trans on Nucl. Sci., NS-34, pp 359~363, 1987. 113
16. High resolution positron computed tomography for animal studies
 Tanaka, E., Nohara, N., Tomitani, T., Yamamoto, M.,
 Murayama, H., Yamasaki, T.
 Biomedical Imaging, pp 35~48, 1986. 118
17. POSITOLOGICA-II を用いた全身スキャン方式の開発とその性能評価
 遠藤 真広, 松本 徹, 飯沼 武, 篠遠 仁,
 山崎統四郎, 館野 之男, 大串 明, 熊本三矢戒
 核医学, 23, 1025~1036, 1986. 131
18. Organ distribution and metabolism of [^{13}N] nicotinamide in mice
 Toshiyoshi Tominaga, Osamu Inoue, Kazutoshi Suzuki,
 Toshio Yamasaki and Masaaki Hirobe
 Nucl. Med. Biol, 14, pp 497~496, 1987. 143
19. Evaluation of ^{13}N -amines as tracers
 Toshiyoshi Tominaga, Osamu Inoue, Kazutoshi Suzuki,
 Toshio Yamasaki and Masaaki Hirobe
 Nucl. Med. Biol, 14, pp 485~490, 1987. 149
20. Visualization of specific binding sites of benzodiazepine in human brain
 Hitoshi Shinotoh, Toshio Yamasaki, Osamu Inoue,
 Takeshi Itoh, Kazutoshi Suzuki, Kenji Hashimoto,
 Yukio Tateno and Hiroo Ikehira
 J. Nuclear Medicine, 27, pp 1593~1599, 1986. 155

21. Fast dynamic study in cardiac positron CT using ^{13}N -ammonia in man Katsuya Yoshida, Toshiharu Himi, Masaki Shukuya, Yoshiaki Matsuda, Yoshiaki Inagaki, Masahiro Endou, Nobuo Fukuda, Toshiro Yamasaki, Takeshi Iinuma, and Yukio Tateno Eur. J. Nucl. Med., 12, pp 226~230, 1986.	162
22. ^{13}N -アンモニアポジトロンCTによる局所心筋血流量測定 一肥大型心筋症を対象に— 吉田 勝哉, 遠藤 真弘, 氷見 寿治, 宿谷 正毅, 増田 善昭, 稲垣 義明, 篠遠 仁, 福田 信男, 山崎統四郎, 飯沼 武, 館野 之男 核医学, 23, 403~407, 1986.	167
昭和61年度第1回粒子線治療研究委員会議事概要	172
昭和61年度第2回粒子線治療研究委員会議事概要	173
昭和61年度第1回短寿命及び陽電子RIの診断利用に関する研究委員会議事概要	174
昭和61年度第1回重粒子線がん治療装置建設準備委員会議事概要	174
特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」昭和61年度班員名簿	176

The Current Heavy Particle Medical Accelerator Programs in Japan

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

I. Introduction

The first clinical trial of proton radiotherapy in Japan started at National Institute of Radiological Sciences (NIRS) in 1979. The proton which is provided from the NIRS medical cyclotron, is an energy of 70 MeV, and has been used for only superficial or short range tumor therapy. The irradiation facility is very sophisticated system using a spot beam scanning method.¹⁾ Recently, the cyclotron has been raised the energy up to 90 MeV and a vertical treatment line of protons has been completed in the basement of the cyclotron building.

In 1983, Particle Radiation Medical Science Center (PARMS) of the University of Tsukuba started to treat patients with 250 MeV proton beam. The beam is provided from a booster synchrotron of High Energy Physics Laboratory (KEK), and degraded from 500 MeV with graphite rod absorber.

The Institute of Physical and Chemical Research (IPCR) has a plan to construct a heavy ion biomedical irradiation facility in the Ring (Separate Sector) Cyclotron building. The facility will be completed in 1989 and will be used for proton and helium ion therapy. Osaka University also propose a separate sector cyclotron and it will be used for medical sciences as a part of the broad fields of interdisciplinary research.

Recently, several hospitals have proposed to construct the dedicated proton therapy facilities. The National Cancer Center of Japan, and the PARMS of the University of Tsukuba have taken active parts in such projects. At present time, there is a step to make a decision of the type of accelerators.

Another program is a construction of the NIRS Heavy Particle Medical Accelerator which is possible to provide Helium to Argon ions for therapy. At present time, the fundamental design study of accelerator system and of the building is carried out by several Japanese companies which have potentials enough to make the accelerator design and construction.

II. Accelerator for Proton Therapy

The Science and Technology Agency of Japan (STA) entrusted the investigation and study on the particle medical accelerator to the Japan Radiological Society (JRS) during 1978 to 1979. The report (in Japanese)

was submitted to the STA in 1980 and several conceptual designs of the medically dedicated particle accelerators have been described in it. The point was also presented at the meeting of the US-Japan Cooperative Cancer Research Seminar at Hawaii in 1980 by Prof. Fukumoto (KEK).

Some of these accelerators were a 230 MeV synchrocyclotron and a 300 MeV synchrotron for proton therapy. The outlines of both accelerators which are designed by Prof. Fukumoto et.al. are described in the following.²⁾ The synchrocyclotron or FM cyclotron is an old fashion accelerator, and none has built recently for physics research because of the low beam intensity. However, the beam intensity from synchrocyclotron is enough for the proton therapy. Therefore, it has been still operated for biomedical purpose at the LBL as well as at Harvard University. The main parameters of 230 MeV synchrocyclotron are listed in Table 1. In this design, the required frequency modulation range is reduced by adopting AVF magnets to the synchrocyclotron. The operation and maintenance of the synchrocyclotron is easier than the other accelerators in principle, because of less technical complexity and simple control system. However, the weight of the synchrocyclotron magnet attained to 800 tons in this design, it seemed very serious work to disassemble the magnets in case of repair.

Table 1. Main Parameters of a 230-MeV Proton Synchrocyclotron for Medical Use

Beam	Energy	230 MeV
	Beam Current	$> 1 \mu\text{A}$
	Dose Rate	$> 600 \text{ rad} \cdot \mu/\text{min}$
	Time Structure of Beam	$10 \mu\text{s}, 1.08 \times 10^3 \text{ Hz}$
Magnet	Focusing	AVF, 3 sector
	Pole Diameter	320 cm
	Average Magnetic Field	1.63 T
	Magnet Weight	800 ton
	Main Coil Power	369 kW
RF System	Magnetomotive Force	$3.85 \times 10^5 \text{ AT}$
	Number of Dee	Single
	Dee Voltage	30 kV
	RF Frequency	23 - 30 MHz
	RF Power	62 kW
Vacuum System	Pressure	$5 \times 10^{-6} \text{ Torr}$
	Pump (oil diffusion)	2,000 μ/s

The 300 MeV synchrotron was designed based on the booster synchrotron for the KEK 12 GeV synchrotron. The main parameters of the 300 MeV synchrotron are listed in Table 2. The accelerator components were the Cockcroft-Walton accelerator, Alvarez linac and synchrotron. If the design study of this synchrotron would be repeated it again, the Cockcroft-Walton accelerator would be replaced to the Radio Frequency

Quadrupole (RFQ) linac. In case of the medically dedicated synchrotron, a slow extraction mode is necessary to ensure the precise and reliable treatment, and the protons will be accelerated in 0.25 sec and extracted in 0.4 sec. The energy of protons is easily changed by selection of the extraction timing. It seems that these features are well suited for the medical use. However, a distributed arrangement of small magnets such as synchrotron requires larger space for the construction. Furthermore, it is difficult to operate and maintain a multistage accelerator, such as synchrotron, because of the technical complexities and delicate control system.

Table 2. Main Parameters of a 300-MeV Proton Synchrotron for Medical Use

Beam	Energy	100 - 300 MeV	
	Beam Current	50 nA	
	Time Structure of beam		
	Fast Extraction	50 nS, 1 Hz	
	Slow Extraction	0.4 s	
Preinjector	Cockcroft-Walton		
	Voltage and Current	500 kV, 2 mA	
	Ion Source	Duoplasmatron	
	Vacuum	1×10^{-4} Torr	
Injector	Drift Tube Linac		
	Energy	10 MeV	
	Dimension	Single Tank, 62 Drift tubes 10 m Length, 0.95 m Diameter	
	Focusing	FDFD & FFDD	
	RF Frequency	200 MHz	
	Electric Power	350 kW	
	Vacuum	1×10^{-6} Torr	
	Main Accelerator	Synchrotron	
		Average Diameter	10 m
		Focusing	Combined Function, DFO
Repetition Rate		1 Hz	
No. of Bending Magnets		8	
Magnetic Field		0.17 - 1.0 T	
No. of Correction Magnets		16	
Total Magnet Weight		72 ton	
Electric Power		200 kW	
RF Accelerating Cavity		$2 \times 1/4 \lambda$ Resonator	
No. of Cavities		1	
Frequency Range		1.617 - 6.031 MHz	
Harmonic Number		1	
Maximum Electric Field		0.6 kV/Turn	
Electric Power		10 kW	
Vacuum	1×10^{-7} Torr		

An isocentric therapy system was also investigated in these designing studies.³⁾ This system was designed to minimize the total space of the system. The magnet system and cylindrical therapeutic room rotate simultaneously like a "Ferris Wheel". This figure is shown in Fig. 1. The bed is always kept horizontally so that the patient does not move. The total weight of the rotating mechanism is estimated to be about 55 tons. The beam optics have not been fully investigated.

Although each feature was described in the submitted report, the final choice of the accelerator should be decided with taking account of the allowable space for construction and the employable number of accelerator specialists for operation, maintenance and developments in the hospital.

The Ministry of Health and Welfare of Japan granted a subsidy of cancer research to a investigation and study group on the particle diagnosis and therapy facilities (Chairman : Prof. Inada, the University of Tsukuba) in 1981 and 1982. The group reported the results of the investigations and studies on the neutron and proton therapy facilities. In this report, it has been concluded that the AVF cyclotron was the best facility for dedicated proton therapy accelerator, as a hospital based facility. Because it has been very difficult to employ the required number of accelerator specialists in the hospital, in order to maintain the accelerator facility with proper reliability, safety and stability. Furthermore, the AVF cyclotron can provide a practically continuous proton beam which is very attractive for medical use.

The conceptual design of 250 MeV AVF cyclotron has been done by Prof. Kondo (Osaka University). The main parameters of this cyclotron are listed in Table 3. A plan view and a side view of the conceptual design are shown in Fig. 2. The design was made by considering the magnetic field of TRIUMF. However, we decided to accelerate the protons to replace H^- , because it was not so serious problem to use an electric deflector for beam extraction. Because we need not so high beam intensity. Therefore, the cyclotron could be designed with almost same magnetic field that was achieved by the ordinary magnets (20 kG at hill), and also it was possible to realize a small size cyclotron. Although the pole gap is narrow, it was possible to use the ordinary dee electrodes because of the small size cyclotron.

In this fiscal year, the Ministry of Education granted a subsidy to a study group on the medical proton therapy facility (Chairman: Prof. Inada). A new decision will be done on the hospital based proton therapy facilities in near future. From the results of this group, the advanced design study of the AVF cyclotron dedicated for proton therapy will be also presented in this meeting by Dr. Takahashi (Sumitomo Heavy Industries, Ltd.).

Table 3. Main Parameters of a 250 MeV
AVF Cyclotron for Proton Therapy

Beam	Energy	250 MeV
	Current	1 μ A
Magnet	Emittance	10 mm mrad
	Extraction Radius	1850 mm
	Hill Gap	152 mm
	Valley Gap	1000 mm
	Magnetic Field (Hill)	19.6 kG
	(Valley)	4 kG
	Mean Magnetic Field at Extraction Radius	13.0 kG
	Magnetomotive Force	5×10^5 AT
	Main Coil Power	500 kW
	Magnet Weight	750 tons
RF System	Number of Dee	2
	Dee Angle	90°
	RF Frequency	15.8 MHz
	RF Power	300 kW
Ion Source	Internal Livingston-Jones Type	
Extraction	Electric Deflector	
	Magnetic Channel	

III. Accelerator for Heavy Ion Therapy

Based on the progress of the accelerator technology and the stimulative results of the LBL research works on heavy ions, the NIRS proposed a construction of heavy ion accelerator. In 1984 and 1985 of Japanese fiscal year, we made the conceptual design study and investigation of the accelerator systems.⁵⁾The user's requirements for the NIRS heavy particle medical accelerators are summarized in Table 4.

Table 4. User's Requirements

Particle Species	^4He to ^{28}Si , and ^{40}Ar
Maximum Energy	600 MeV/u (for ^{28}Si)
Minimum Energy	100 MeV/u (for ^4He)
Intensity (dose rate)	5 Gy min ⁻¹ ^2At target volume
Field size	30 × 30 cm ²
Number of Treatment Room	4

These user's requirements have been modified with the various experimental results and data of heavy ions, and the clinical experiences

of the NIRS particle therapy. The guaranteed values for the dose rate and the field size are newly proposed as the reasonable values for ordinary treatments.

The NIRS Medical Accelerator consists of ion sources, low energy beam transport system, RFQ linac, Alvarez linac, medium energy beam transport system, synchrotron, high energy beam transport system and irradiation facilities. The schematic layout is shown in Fig. 3.

The ion sources are two Penning ion guage (PIG) ion sources and two electron cyclotron resonance (ECR) ion sources. The PIG ion sources should be placed same side towards a main low energy beam transport line. Although the ECR ion source is now under remarkable development and is expected as the ion source for the heavier particle beams in future. One of two ECR ion sources may be replaced a duoplasmatron for He particle acceleration.

The low energy beam transport system is between the ion sources and the RFQ linac, and is including very sophisticated beam analysing system. The beam energy is between 6 to 10 keV/u for all ions. The charge to mass ratios of those ions are assumed to be between 1/7 and 1/4. Electrostatic quadrupole electrodes are used for beam focusing.

The preinjector is a Radio Frequency Quadrupole (RFQ) linac which accelerates ions with the charge to mass ratio larger than 1/7 from about 10 keV/u. It is widely recongnized that the RFQ linac is the most suitable for a preinjector in the low velocity regions. Main parameters of the RFQ linac are shown in Table 5 and conceptual drawing in Fig. 4.

Table 5. Parameters of the RFQ Linac

Charge to Mass Ratio (q/A)	1/7 - 1/4
Normalized Emittance (ϵ_N)	0.6π mm.mrad
Frequency (f)	100 MHz
Input Energy (E_{in})	10 keV/u
Output Energy (E_{out})	800 keV/u
No.of Cells (N_{cell})	293
Vane Length (L_{vane})	731 cm
Characteristic Bore Radius (r_0)	0.54 cm
Minimum Bore Radius (a_{min})	0.29 cm
Maximum Modulation (m_{max})	2.5
Focusing Strength (B_0)	3.8
Synchronous Phase (ϕ_s)	-90 ~ -30 degree
Intervane Voltage (V_{vane})	81 kV
RF Peak Power (P_{wall})	180 kW
Transmission Efficiency	0.92

The major injector consists of Alvarez cavities. Traditional design

in chosen to realize reliable operation of the injector system. For simplicity and easiness of manufacture and tuning of high power RF amplifier system, an operating frequency of 100 MHz is used through out including the RFQ linac instead of the combination with the other 200 MHz. This choice results in the large Alvarez tanks more than 2m in diameter. The charge to mass ratio is not still changed from preinjector and the output energy is set to 6 MeV/u which is rather low but still acceptable to the synchrotron. The summary of the Alvarez cavity parameters is listed in Table 6 and whole Alvarez linac shown schematically in Fig. 5.

Table 6. Characteristics of the 100 MHz Alvarez Linac

		No.1 Cavity	No.2 Cavity
Synchronous Phase	(Deg.)	-30	-30
Particle Energy	(MeV/u)	0.8-2.8	2.8-6.0
(v/c)	(%)	4.14-7.74	7.74-11.3
(q/a)		1/7	1/7
Average Axial Field	(MV/m)	1.8	2.5
Effective Shunt Impedance	(MΩ/m)	35.7-39.4	44.6-45.1
Transit Time Factor		0.823-0.835	0.871-0.885
Q-Factor		144000	143000
Total Length	(m)	10.8	12.0
Acceleration Efficiency	(MV/m)	1.30	1.87
Cavity Diameter	(m)	2.20	2.14
D.T. Diameter	(cm)	16	16
D.T. Length	(cm)	9.4-16.0	18.4-25.0
Bore Radius	(cm)	1.0	1.5
g/L		.251-.307	.212-.258
Cell Length	(cm)	12.6-23.1	23.3-33.8
No. of Cells		61	42
Shunt Impedance	(MΩ/m)	54.4	57.7
RF Power	(kW)	720	1400
Quad. Sequence		FFDD	FDFF
Quad. Length	(cm)	7.6-13.9	11.7-16.9
Quad. Strength	(kG/cm)	5.5-3.0	6.0-4.1
cos μ		0.166	0.734
β max	(m)	17.2	12.0
Acceptance	(mm.mrad)	132	236
Normalized Emittance	(mm.mrad)	5.8	18.8

The medium energy beam transport system is between the exit of the Alvarez linac and the entrance of the main accelerator. The system is composed of seven sections. They are 1) charge exchange section, 2) debuncher section, 3) momentum analysing section, 4) double achromatic beam section, 6) beam switching section to double synchrotron rings, and 7) matching sections.

The main accelerator synchrotron consists of two rings, one is same level of a ground plan and another is above the ring. The lower ring of main accelerator has both of fast and slow extraction system and the upper

ring has only slow extraction system. Both rings are operated with 0.5 Hz, and the phase difference of a half period each other. The main parameters of a synchrotron ring are listed in Table 7. The operational mode of the synchrotron is shown in Fig. 7.

Table 7. Main Parameters of Each Ring of the NIRS Synchrotron

Parameter	Design Value
General	
Maximum Energy	800 MeV/u
Injection Energy	6 MeV/u
Magnetic Rigidity ($B\rho$)	9.73 Tm
Maximum Field (B_{\max})	1.44 T
Minimum Field (B_{\min})	0.105 T
Bending Radius (ρ)	6.75 m
Average Radius	21.0 m
Circumference	132 m
Lattice Structure	1/2FBBD01/2F
Normal Cells	12
Super Periodicity	12
Tunes (V_x/V_y)	3.25/3.25
Beta Functions, max. ($\beta_{x\max}/\beta_{y\max}$)	17.9m/16.7m
Beta Functions, min. ($\beta_{x\min}/\beta_{y\min}$)	3.01m/2.92m
Dispersion Function (η_{\max}/η_{\min})	3.36m/1.62m
Natural Chromaticity (ϵ_x/ϵ_y)	-4.00/-3.36
Transition Gamma (γ_T)	3.15
Repetition Rate	0.5 Hz
Magnets	
Bending Magnets (number/length)	24/1.77m
Quadrupol Magnets (number/length)	24/0.4m
Maximum Field Gradient (Q_F / Q_D)	6.74/5.95 (T/m)
RF Cavity	
Harmonic Number	4
Frequency (Max / Min)	1.03 MHz/7.66 MHz

As the advantage of double ring synchrotron, the following items are expected in case of 0.5 Hz operation for each ring.

- 1) To keep the beam intensity almost as same as 1 Hz operation of 1 ring synchrotron.
- 2) To achieve a higher duty factor.
- 3) To achieve a higher repetition rate.
- 4) To irradiate a patient simultaneously with horizontal and vertical beams.
- 5) To achieve simultaneous irradiations in the two rooms.
- 6) To back up a trouble ring with another ring.
- 7) To keep stable and troubleless operation than 1 Hz ring.

By the modification of one ring to a storage ring in future, the following items are also possible

- 8) To use as a direct current beam.
- 9) To use a radioactive beam for therapy.

The high energy beam transport system delivers the extracted beam from the synchrotron to the treatment rooms or the experimental rooms. At first, the slow extraction beam line from upper ring and the fast extraction beam line from the lower ring are joining in the same beam line. This beam line joins the slow extraction beam line from the lower ring with fast switching magnet which is able to switch within 500 msec and to reach a stable field in the same time. The excitation current of this magnet will be coincident with the synchrotron operating mode. There are the regions which absorbs the difference of the vacuum between synchrotron and beam transport system after the junction, and the detectors of the beam characteristics. There is also a momentum analyzing section before the beam delivering system to each room in order to ensure the easier operation, reproducibility and reliability. The beam transport lines, which are capable to deliver the beam of 800 MeV/u, are into one treatment room for the horizontal irradiation and the general irradiation room. Two treatment rooms have both horizontal and vertical beam lines. The other two treatment rooms have only a horizontal beam line.

Treatment delivery system consists of a field spreading system, range modulating system, field shaping system, beam monitoring system and beam positioning system. To get a large field beam, the beam spreading system would be achieved with beam wobbling method which was developed at LBL at first. As the range modulating system, we will use a rotating range modulator. The field shaping system is a multileaf collimator unit. The beam monitoring system is consists of two ionization chamber for dose monitoring and of a field profile monitor. To realize a precise heavy particle therapy and irradiation, the sophisticated beam positioning system and the patient immobilizing system are considered as a part of total diagnosis and treatment system.

The construction time schedule of the NIRS medical accelerator is shown in Fig. 7. Now, we are carrying out the fundamental design study. In next fiscal year (1987), the detail design study will be done, and a few technical components will be ordered to proper companies. The total facility will be completed in 1991. After commissioning and carried out some fundamental experiments, we will start the clinical trials from 1993.

Finally, Fig. 8 shows a cross-sectional bird's-eye view of the conceptual layout after completed.

References

- 1) T. Kanai, K. Kawachi, T. Inada et.al.: Spot scanning system for proton radiotherapy. Med. Phys., 7: 365-369, 1980
- 2) S. Fukumoto: Report of Japanese Committee on Dedicated Accelerators for Medical Application. Presented at the "High LET Radiation and Combined Modalities" Seminar, under the US-Japan Cooperative Cancer Research Program, at Hawaii; 1980
- 3) E. Toyota and T. Hori: Evaluation and Selection for Medical Dedicated Accelerator. Internal Report of Sumitomo Heavy Industries, Ltd.; 1982

- 4) M. Kondo et.al.: Design Study of a 250 MeV AVF Cyclotron for Proton Therapy. Report of the investigation and study on the hospital based particle accelerator facility. (Ed. T. Inada) (in Japanese); 1982
- 5) Proceedings of the international workshop on the NIRS Heavy Particle Medical Accelerator (Ed. H. Tsunemoto) in press; 1986

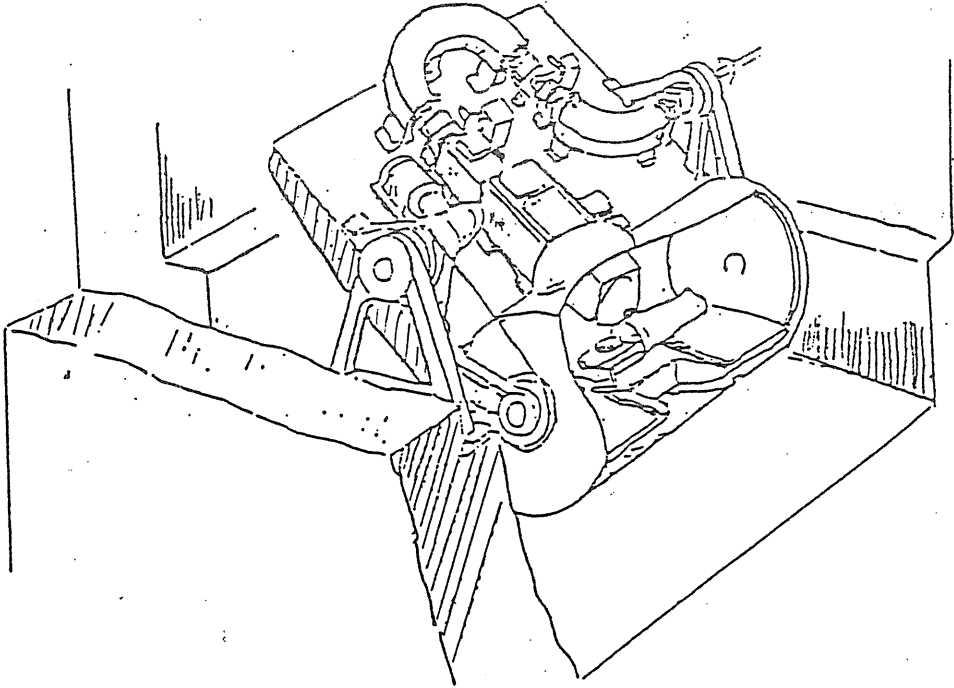


Fig. 1. An isocentric proton therapy system.

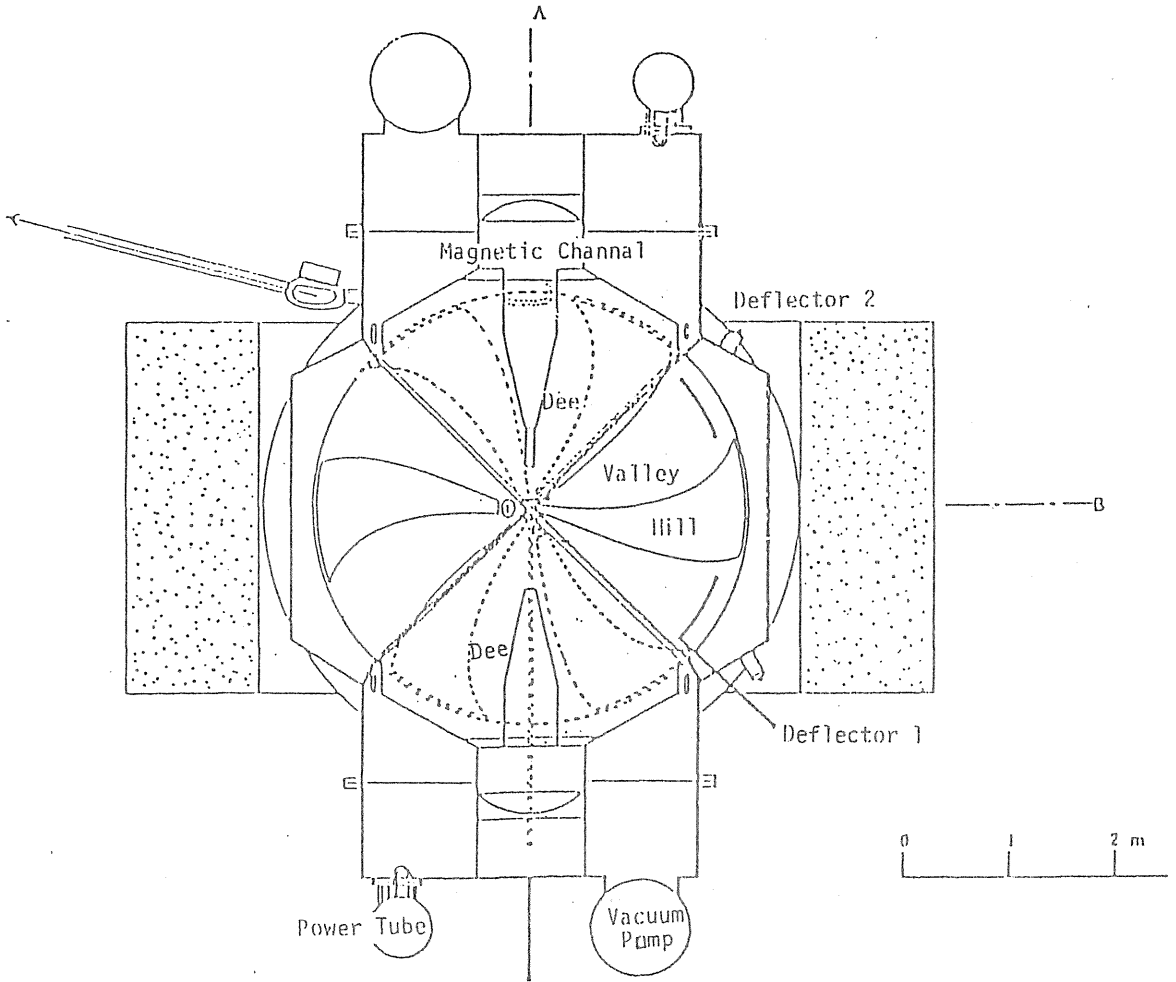


Fig. 2a. Plan view of a 250 MeV AVF cyclotron.

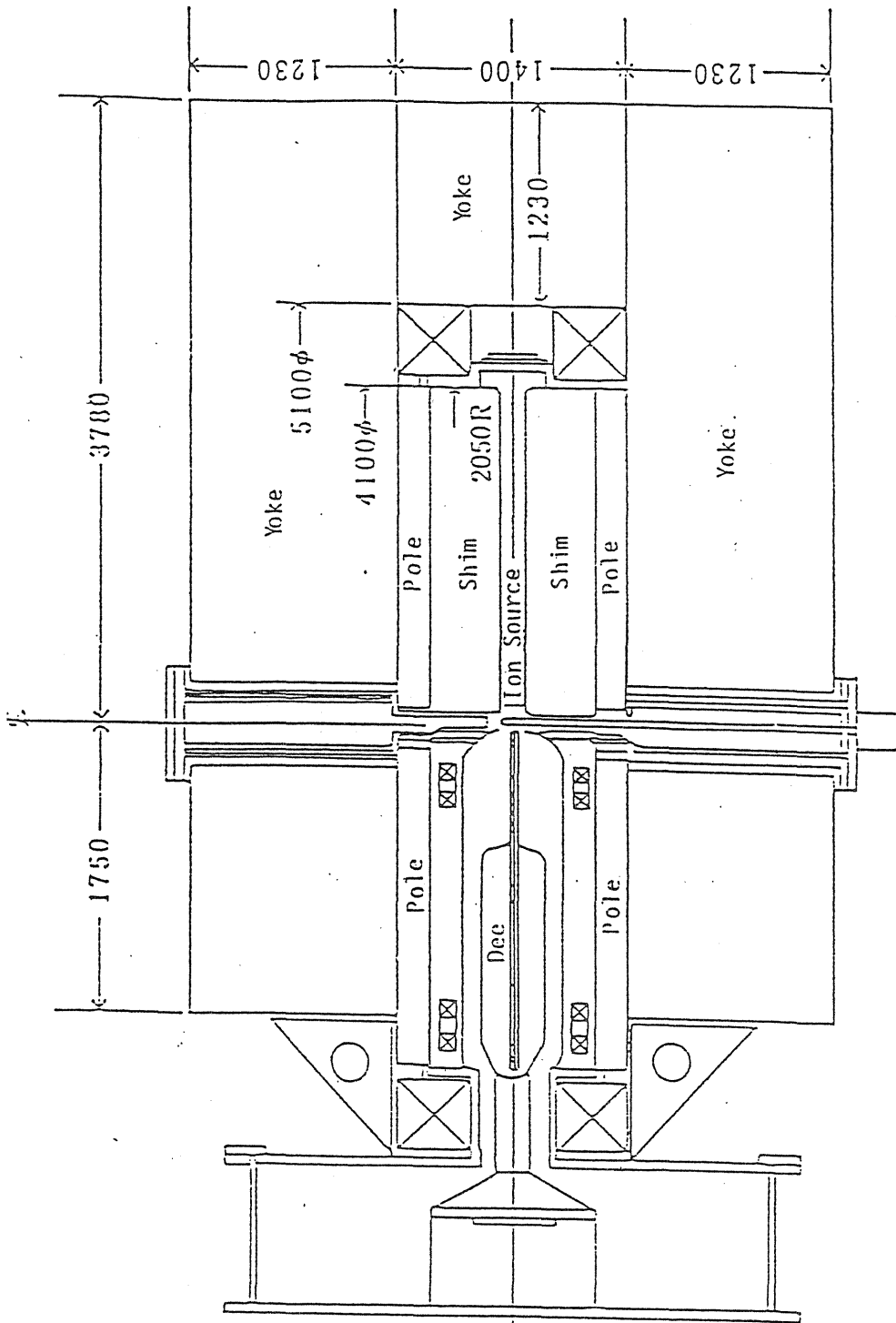


Fig. 2b. Vertical section of a 250 MeV AVF cyclotron.

A S S E M B L Y L A Y O U T
O F T H E N I R S H E A V Y P A R T I C L E
M A D I C A L A C C E L E R A T O R

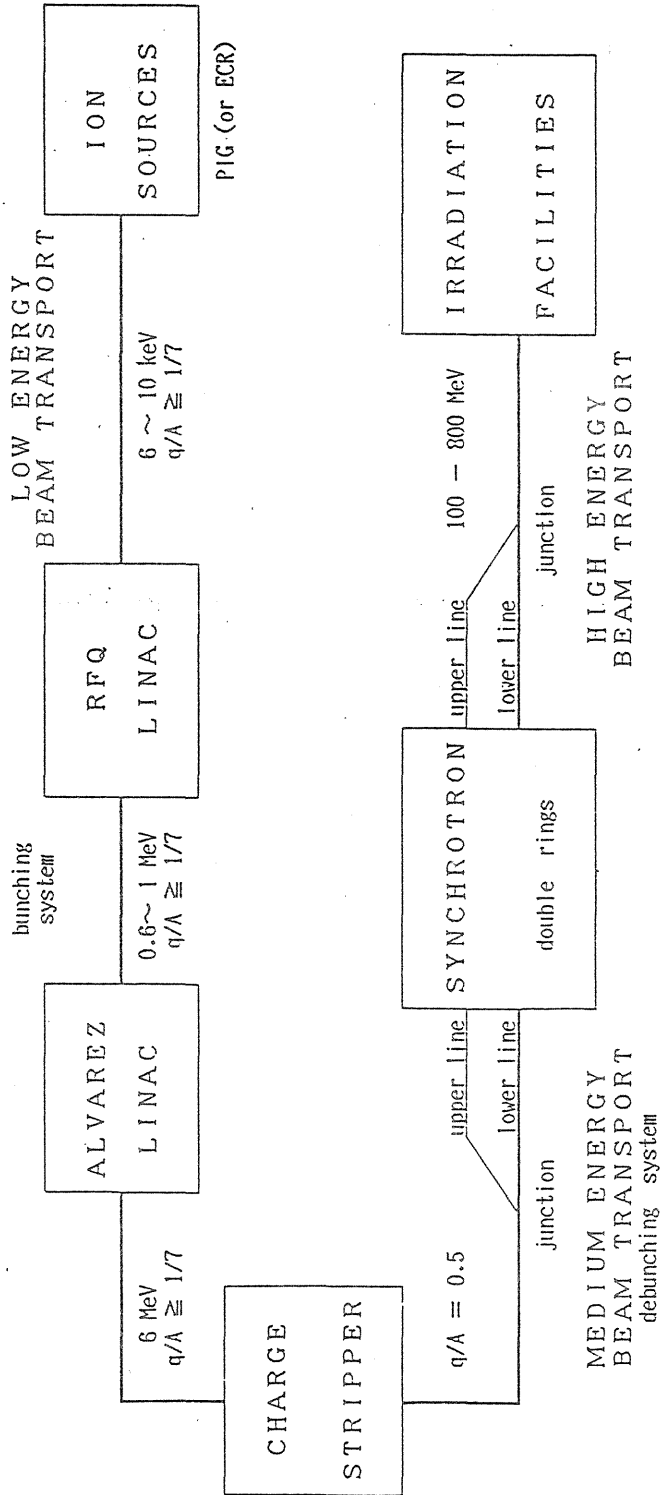
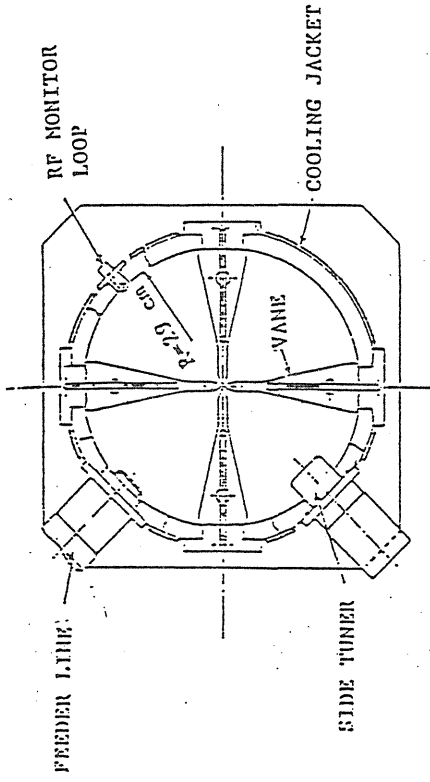


Fig. 3. Schematic layout of the NIRS heavy particle medical accelerator.

SCHEMATIC DRAWING OF
800keV RFQ PREINJECTOR



7.25 m

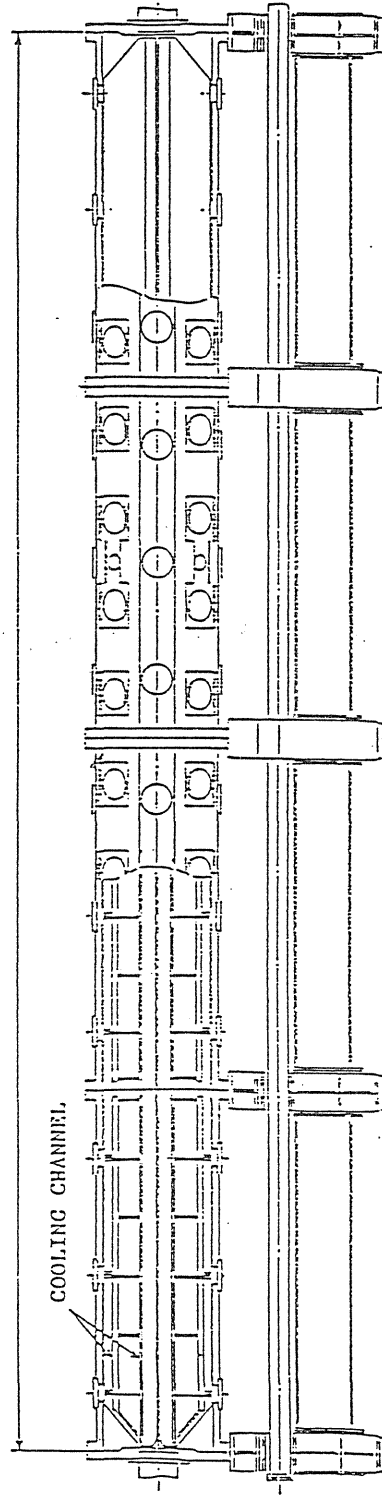


Fig. 4. RFQ linac of the NIRS heavy particle medical accelerator.

SCHEMATIC DRAWING OF ALVAREZ LINAC

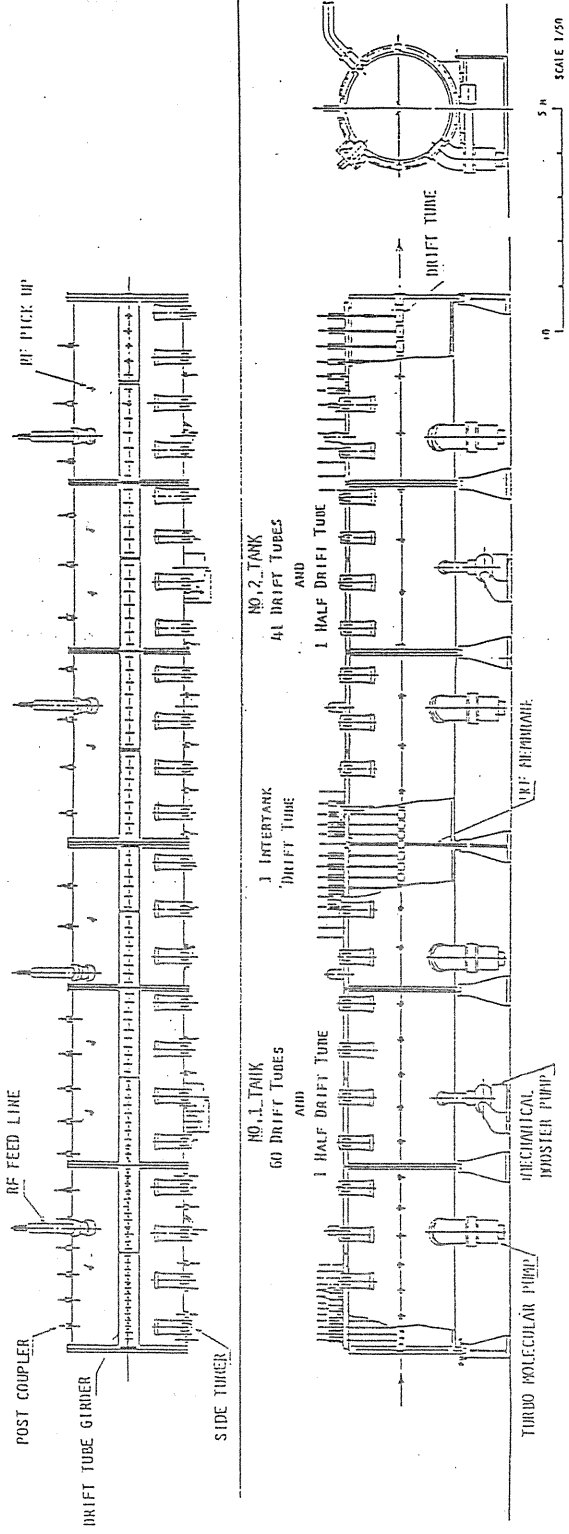


Fig. 5. Alvarez linac of the NIRS heavy particle medical accelerator.

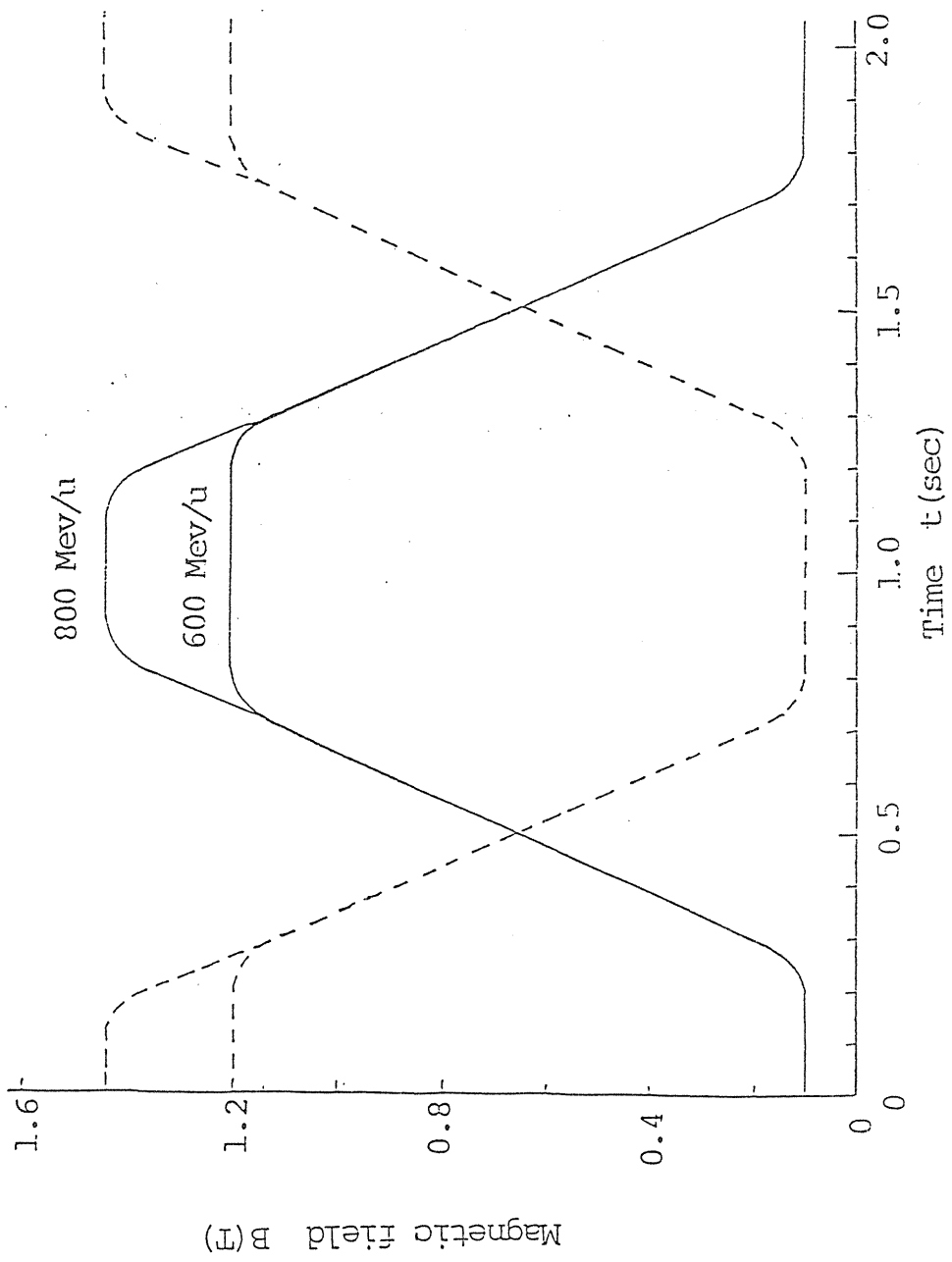


Fig. 6. Waveform of magnetic field of the bending magnet for the double ring cynchrotron.

Proposed Schedule for the NIRS Heavy Particle Medical Accelerator

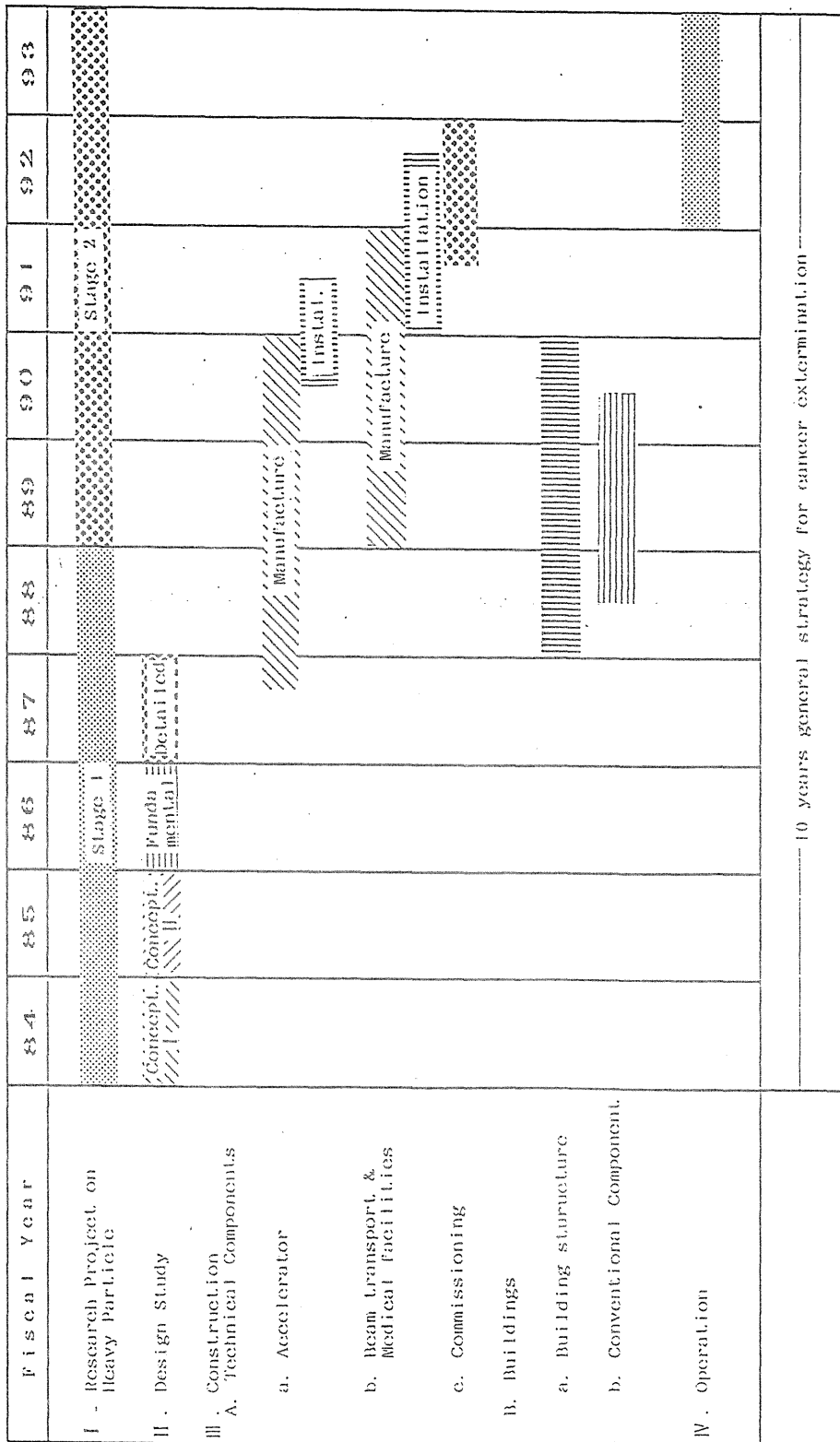


Fig. 7. Proposed schedule of the NIRS heavy particle medical accelerator.

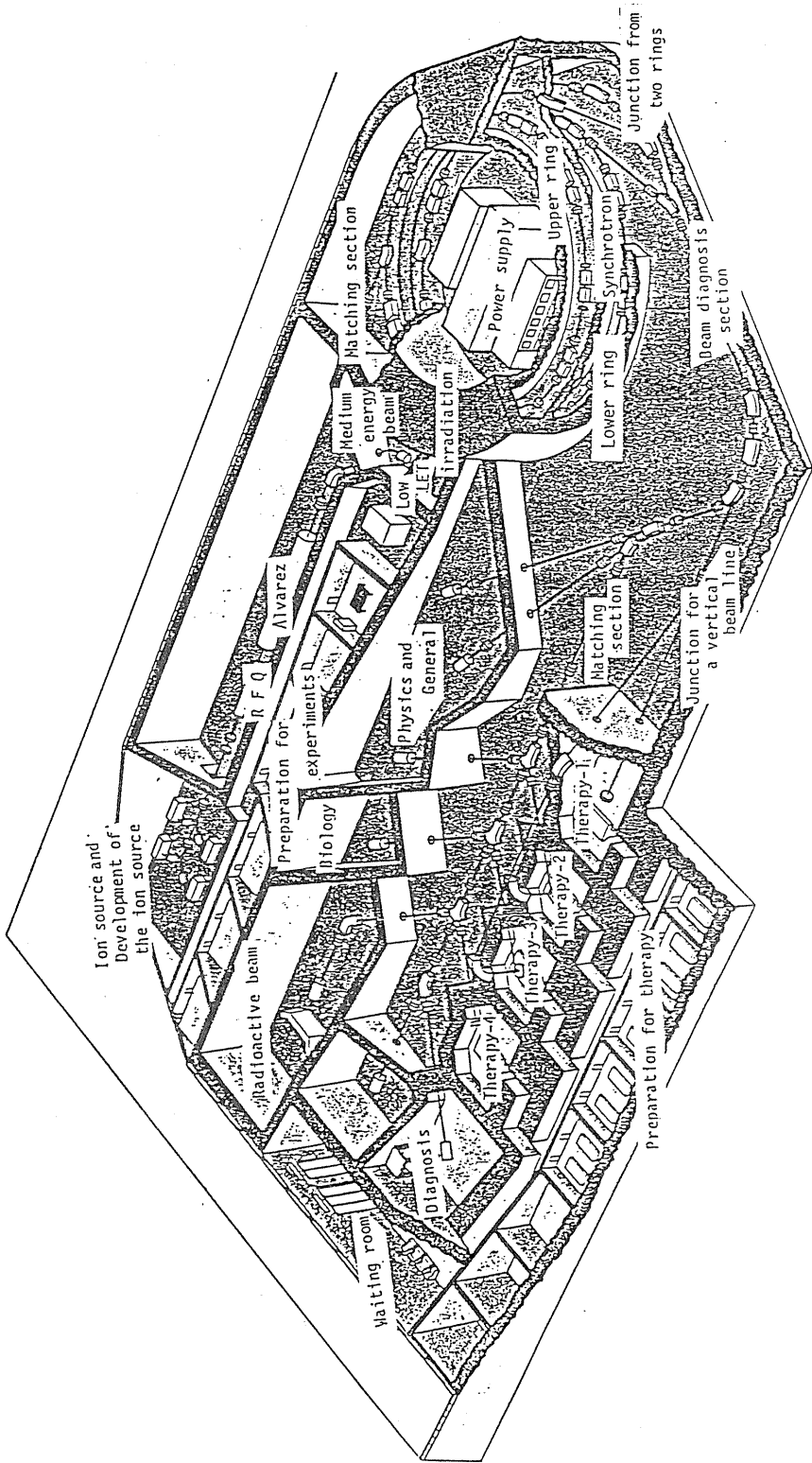


Fig. 8. Cutaway view of the NIRS heavy particle medical accelerator facility.

REQUIRED SPECIFICATION FOR
THE NIRS HEAVY PARTICLE MEDICAL ACCELERATOR

Kiyomitsu Kawachi

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

Abstract

The user's requirements for the NIRS Heavy Particle Medical Accelerator were decided from considerations of the past clinical experiences at the NIRS, a lot of results of the biological and clinical research works at the LBL, the present accelerator technology and the anticipated future machine time schedule.

The particle species are helium-4 to silicon-28 and argon-40. Maximum and minimum energies are 600 MeV/u and 100 MeV/u, respectively. Beam intensities are given by dose rates of 5 Gy/min for helium to carbon, 2 Gy/min for neon and 0.5 Gy/min for silicon and argon. The field size is 15 x 15 cm² as guaranteed value for each particle beam.

The accelerator control system should have a capability for rapid switching of high energy beam to anyone of several irradiation rooms of this facility in a short time.

I. Introduction

The purpose of this report is to reveal the specifications for the NIRS heavy particle medical accelerator which are satisfactorily to meet the user's requirements, and to furnish the basic data for accelerator design.

The report will be described briefly on the progress to reach the present required specifications, at first. In a research project team on the application of particle beam, the NIRS medical cyclotron user's group had conducted investigation and discussion on the next large scale medical accelerator from 1975 to 1980. In those days, a proton synchrocyclotron was mostly requested for the next medical accelerator at first. However our requirements gradually changed to a heavy ion synchrotron, because of the progress of the accelerator technology and also of the stimulative results of the LBL research works. Then the

NIRS user's group started to investigate the heavy particle medical accelerators and to arrange the accelerator requirements for an appropriate cancer treatment system during 1981 to 1983. The requirements were rearranged as accelerator specifications by the planning group of the heavy particle medical accelerator based on the ideas of the user's working group. This required specification was approved by the NIRS construction committee of heavy particle medical accelerator and by the adviser committee for examination of the accelerator design study which has been organized by several staff of the NIRS and the experts of accelerator physics, medical physics and radiation therapy of the outside institutions. The conceptual design study has been ordered to four Japanese major companies which have a volition to join the construction and have potentials enough to make the accelerator designs.

II. User's requirements

1. General requirements

The medical accelerator generally requires the highest level of stability, reliability and safety in the scale of clinical standard. Other requirements, such as easier maintenance and operation, maximum flexibility and efficiency of operation, and minimum power consumption and operating cost, are also requested. It is necessary to take these requirements into consideration carefully for the design philosophy of this machine. Because these requirements are also important items for general accelerator performance, however the contents of those for medical accelerators are slightly different from the others. For instance, the safety is not only for workers and environment, but also for patients. The latter safety is rather important than formers in this field.

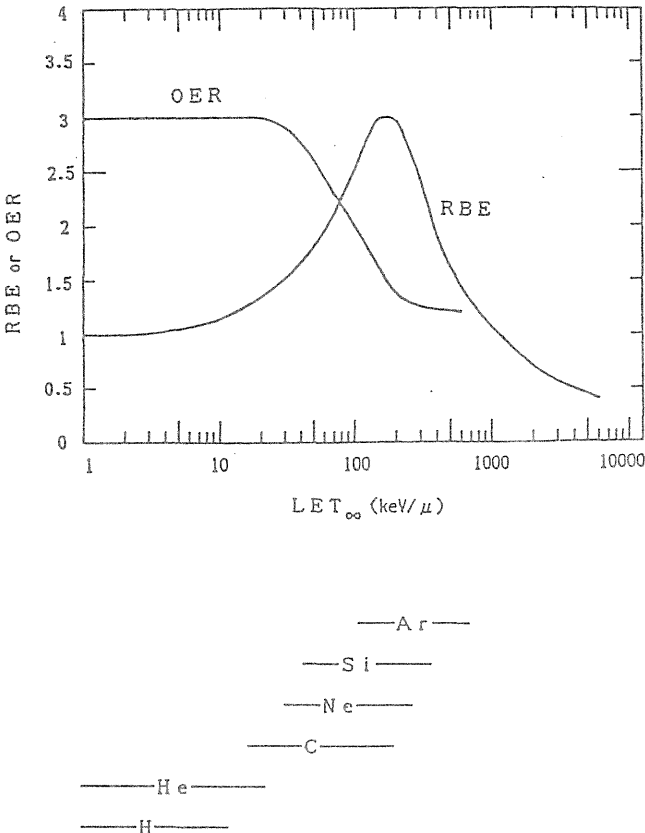
At present time, the accelerators, which completely satisfy the above mentioned all features, are not existing in the world. However, the considerable parts of the technology required to meet these requirements and reliability principles are fortunately available at heavy ion synchrotron facilities now in operation. The other parts are also possible to extrapolate from the present accelerator technology and the experiences of other fields. To achieve the reliability principles,

it is necessary to introduce the use of the proven technology and the tested component and systems in the design as well as possible, and also to adopt the overdesigning specifications for several accelerator components so that the accelerator is not expected to operate at the maximum design specifications for the specific medical applications.

2. Requirements for the therapy beams

2.1 Particle species

The required particle species were decided from the results of the basic research works and clinical trials at LBL. The typical results of the biological experiments using several cultured cells and the LET ranges for several heavy particle beams are arranged in Fig. 1. RBE and



OER which are the index of the biological effects are shown in this figure as a function of LET. The LET ranges of the various particles are also shown under the graphs for the expected energy ranges of them. When a particle has a higher energy, generally it has a lower LET value. However, the LET value of the particle increases with slowingdown of the energy, and shows the highest value at just before the end of the range.

As shown in Fig. 1, OER value begins to decrease from 3.0 at LET value of about 30 keV/ μ and it reaches to about 1.2 for LET values greater

Fig. 1. Typical results of the biological experiments on RBE and OER, and the LET ranges for several heavy particle beams.

than 150 keV/ μm . On the other hands, RBE value is increasing from 1.0 at low LET level of lesser than 10 keV/ μm , to a maximum RBE value of about 3.0 in the regions of 150 to 200 keV/ μm . The RBE values then decreases rapidly at high LET.

From this figure, the most biologically or clinically desirable particles exist in the range of atomic number from 2 (helium) to 18 (argon). Therefore, we decided to require it is necessary that the machine is able to provide the particle species in this range, especially He, C, Ne, Si and Ar should be involved at least. Radioactive beams which are positron emitter are also available for diagnosis and/or treatment planning.

2.2 Range of the Particles

The maximum range of the particles was decided from the results of the past clinical experiences of radiotherapy at the NIRS. In this

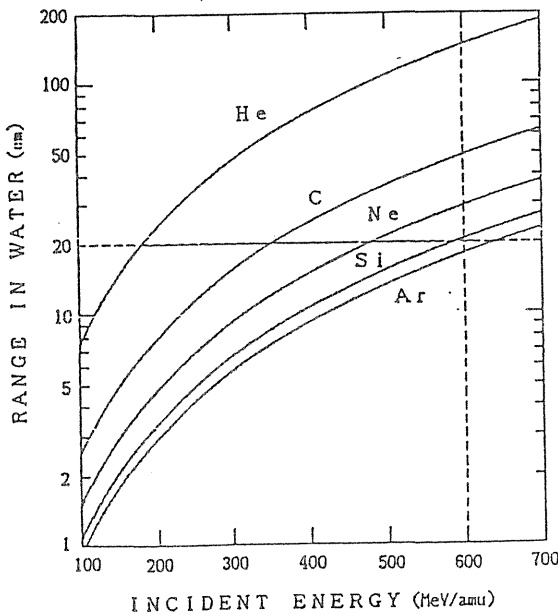


Fig. 2. Range-energy relationship for several heavy particles in water.

investigations, the 20 cm range is enough to cover the deep seated tumor therapy for Japanese patients. If it needs 20 cm range with silicon beam in tissue, as shown in Fig. 2, the maximum accelerated it needs about energy should be 600 MeV/u for silicon. For particles lighter than silicon, such as helium, carbon and neon, the 600 MeV/u capability may provided a range in tissue considerably greater than 20 cm.

The minimum energy has been decided from the treatment of a tumor in shallower region with helium. The energy should be

lesser than 100 MeV/u even if energy degrader was used. This energy is equivalent to the range of about 8 cm in tissue for helium and this value is also considerably shorter than 8 cm for heavier particles.

2.3 Dose rate

The requirement of the dose rate is 5 Gy/min for any particle beams, so as to finish within one minute for a treatment of one fraction. However, it seems rather difficult to realize this dose rate at present time, especially for the heavier particles such as silicon and argon particles. Therefore, the guaranteed values of the required dose rate have been decided from the careful investigation of accelerator technology and the compromise of clinical requirement, as shown in Table 1.

Table 1. User's requirements for dose rate.

Particle Species	Field Size	(15x15cm ²)	(10x10cm ²)
He		2 Gy/min	5 Gy/min
C		2 Gy/min	5 Gy/min
Ne		1 Gy/min	2 Gy/min
Si		0.25 Gy/min	0.5 Gy/min
Ar		0.25 Gy/min	0.5 Gy/min

2.4 Field size

The original requirement of the maximum field size was 30 x 30 cm² for all particle beams. To achieve this requirement, it needs a very long straight beam line section at the treatment site for spreading the narrow beam to the size of enough to cover the target volumes, but seldom uses such a large field size. Therefore, the guaranteed value of the field size has been also decided from the results of the survey of the past clinical experiences of radiotherapy at the NIRS. It has been found that a 15 x 15 cm² field size is necessary for all required particle species and for all occasions at least within the beam flatness of ±2%. There was another requirement of the narrow beams of 5 mm diameter or less, for the special irradiation. The guaranteed value for this item has been decided 10 mm diameter or less at target site, and would be used a proper size of collimator.

3. Requirements for the irradiation room

3.1 Treatment room

The most efficient number of the treatment room is decided from the analysis of the patient's flow during the treatment and the anticipated patient load. It is assumed that one irradiation time of a patient is one minute or less, but it is necessary for the setting up time of the patient about 15 to 30 minutes. With considering these actual conditions, four treatment rooms (A, B, C and D) are necessary for the most efficient use of heavy particle beams. Each room A and B has two (horizontal and vertical) beam lines, and each room C and D has only a horizontal beam line.

3.2 Experimental irradiation room

Other irradiation rooms are also requested for experiments of biology, physics, radiation diagnosis and radioactive beam. These rooms have only one horizontal beam line for each. Further, a general irradiation room which has a large space and three horizontal beam lines is requested for developments of new medical facilities or instruments and for improvements of the accelerator components.

Above mentioned user's requirements are summarized in Table 2.

Table 2. User's Requirements.

Particle Species	${}^4\text{He}$ to ${}^{28}\text{Si}$, and ${}^{40}\text{Ar}$
Maximum energy	600 MeV/u (for ${}^{28}\text{Si}$)
Minimum energy	100 MeV/u (for ${}^4\text{He}$)
Intensity (dose rate)	5 Gy min ⁻¹ at target volume
Field size	30 x 30 cm ²
Number of treatment rooms	4

III. Beam providing schedule

1. Machine time schedule

A typical example of machine time schedule after the commissioning period or in the routine operation, is shown in Table 3. Since the main

Table 3. Predicted machine time schedule for heavy particle beam. Each Table (A) and (B) will be alternatively used in every two weeks.

[A]

	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat	Sun	
7:00	M A I N T E N A N C E	Beam adjustment and daily check				CLINICAL STUDY		
9:00		Treatment						
		He (C)	He (C)	He (C)	He (C)			
12:00		Beam change and adjustment, and monitor check						
14:00		Treatment				J O I N T		J O I N T
17:00		C (Ne)	Ne (Si)	C (Ne)	Ne (Si)			
18:00		a Reserve of time				S T U D Y		S T U D Y
24:00		Experimental Study Accelerator Physics Medical Physics Radiation Biology etc.						
7:00								

[B]

	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat	Sun
7:00	Beam adjustment and daily check					M A I N T E N A N C E	M A I N T E N A N C E
9:00	Radiosurgery	Treatment					
	He (C)	He (C)	He (C)	He (C)	He (C)		
12:00	Beam change and adjustment, and monitor check						
14:00	Treatment						
17:00	C (Ne)	Ne (Si)	C (Ne)	Ne (Si)	C (Ne)		
18:00	a Reserve of time						
24:00	Experimental Study Accelerator Physics Medical Physics Radiation Biology etc.						
7:00							

purpose of this machine is the treatment of patient by heavy particle beams, the schedules of the day time are occupied by the treatment time. Therefore, the routine works of the fundamental research will be performed during night. The cooperative research works will be performed during a week end of every two weeks in this schedule. The periodical maintenance is scheduled three days for every two weeks.

2. Patient's treatment scheduling

Furthermore, the predicted patient's treatment scheduling of a day at the initial stage of the routine work, is shown in Table 4. For the efficient use of the beam from the heavy particle medical accelerator, the beam has to be switched from one treatment room to another as short time as possible. An overall treatment time of one patient has been estimated 20 minutes average including a setting-up time, beam switching time and irradiating time, The requirement for the beam switching time from one to another is within 5 minutes. In this schedule, the accelerating particle species are changed once a day at least. We have estimated that this time is about 1hr45min, including the beam adjustment and the monitor checking. The energy of these particles will be changed twice a day, that is once a day for each particle. Each time is estimated about 25 minutes.

IV. Accelerator specifications

The above mentioned user's requirements are translated into the accelerator specification.

1. Beam intensity

The extracted beam intensities were estimated from the requirements of the dose rate. Table 5 shows guaranteed and aimed values of particle fluence rate for the several particle species. The aimed values are rather over-estimated. Because, we are adopting the larger target volume to the direction of thickness, and neglecting the consideration of RBE values for high LET particle beams. Such design philosophy is, however, sometimes very important to keep the machine reliability. Further, the heavy particle beam intensity schedule has been obtained

Table 4. Example of patients treatment scheduling.

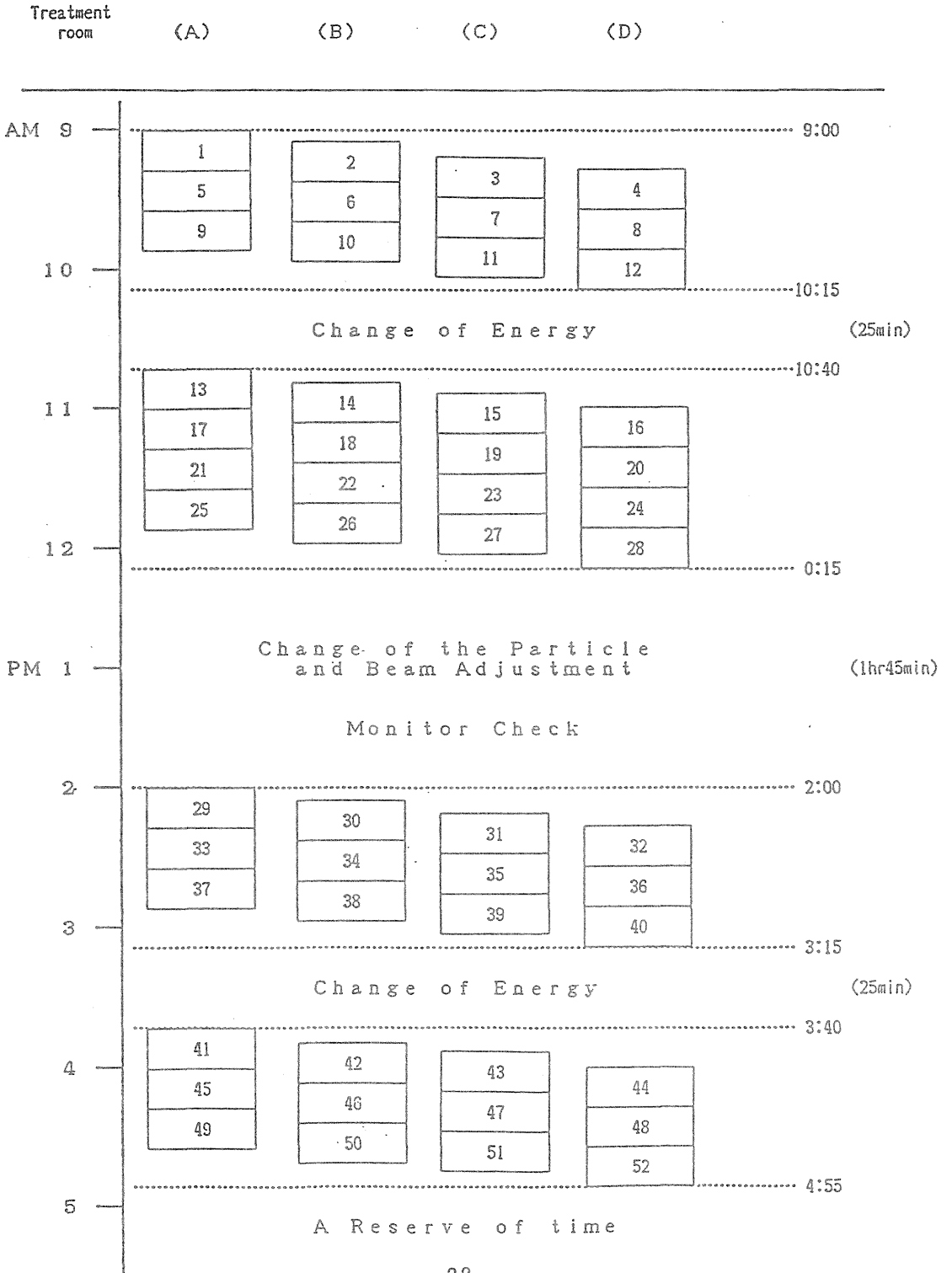


Table 5. Requirement fluence rate to be extracted from main accelerator.

Particle Species	Guaranteed Value	Aimed Value
He	2.2×10^{10} p/sec	2.2×10^{10} p/sec
C	3.7×10^9 p/sec	3.7×10^9 p/sec
Ne	6.4×10^8 p/sec	1.6×10^9 p/sec
Si	8.4×10^7 p/sec	8.4×10^8 p/sec
Ar	5.0×10^7 p/sec	5.0×10^8 p/sec

from those values with considering the appropriate beam transmission efficiency, as shown in Table 6. These data will be also useful for the design of each accelerator component.

2. Beam waveform

A main accelerator for this machine to meet the above mentioned user's requirements is probably a heavy ion synchrotron. This accelerator is able to provide only the pulsed beam of a few hertz or less. Therefore we need a beam with long pulse and flat top intensity for the precise dose delivering control. The requirement of a beam duty factor is more than 40% at the repetition rates of 1 Hz. It seems very difficult to realize the higher repetition rate because of the technical problems and the high running costs. If it was secured the enough dose rate for any required particle species, it should not be persisted the higher repetition rates.

On the other hand, it is also necessary to provide a short pulsed beam for the high dose rate experiments. For these requirements, the synchrotron has two beam extraction channels for fast and slow extractions. Both beams should be delivered to each irradiation room with same beam line.

3. Beam handling system

The high energy beam transport system requires the capability for rapid switching of the beams to any one of several irradiation rooms of this facility in a short time, as mentioned in the patient's treatment

Table 6. Heavy particle beam intensity schedule.

Accelerated Particle Species	He ²⁺	C ⁶⁺	Ne ¹⁰⁺	Si ¹⁴⁺	Ar ¹⁸⁺
Required beam intensity on target	2.2x10 ⁶	3.7x10 ⁶	6.4x10 ⁷ (1.6x10 ⁸)	8.4x10 ⁶ (8.4x10 ⁷)	5.0x10 ⁶ (5.0x10 ⁷)
Beam transmission efficiency	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
1) Irradiation system					
Extracted beam intensity from synchrotron (p/s)	2.2x10 ¹⁰	3.7x10 ⁹	6.4x10 ⁹ (1.6x10 ¹⁰)	8.4x10 ⁷ (8.4x10 ⁸)	5.0x10 ⁷ (5.0x10 ⁸)
2) Synchrotron					
2-1) Repetition rate (Hz)	0.1875	0.1875	0.1875	0.1875	0.1875
2-2) Extraction efficiency	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
2-3) RF capture rate	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
2-4) acceleration efficiency	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
2-5) Injection efficiency	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
(multi turn injection)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Injection beam intensity (p/s)	1.2x10 ¹¹	2.0x10 ¹⁰	3.4x10 ⁹	4.5x10 ⁶	2.7x10 ⁶
Injection time 77 μs (20 turns)					
Injection beam current (eμA)	500	250	71	13	10
3) Medium energy transport system					
4) Charge stripper	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
5) Linac acceleration efficiency	1.0	0.93	0.67	0.52	0.18
5-1) Alvarez	0.64	0.64	0.64	0.64	0.64
5-2) RFQ	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
6) Low energy beam transport system	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
Beam current at ion source (eμA)	0.5	0.7	0.7	0.7	0.7
Charge-to-mass ratio	1040	270	96	22	50
charge state at ion source	0.25	0.167	(240)	(220)	(560)
	1+	2+	0.15	0.143	0.15
			3+	4+	0+

The values in parentheses are aimed values.

scheduling. Further, in order to guarantee the required large field of the heavy particle beams, the beam wobbling method which has been originally developed at LBL should be certainly available in this irradiation facility. Of course, it will be made an effort to provide the spot beam scanning method.

These flexibilities of the beam handling systems demand sophisticated switching magnets and bending magnets under the control of the most advanced computerized control system.

4. Control system

The operating control systems between accelerator including the beam transport system and medical facilities should be separated. The accelerator control requires to operate as few people as possible and to automatize as fully as possible from the start to the end of operation. In order to achieve simple maintenance and operation, it is highly expected to provide extremely sophisticated control system to ensure precise fault diagnosis as well as possible. Further, this control system requires the capability for rapid energy and ion species switching of the beam to meet the patient's treatment scheduling.

V. Guide line for the conceptual design study

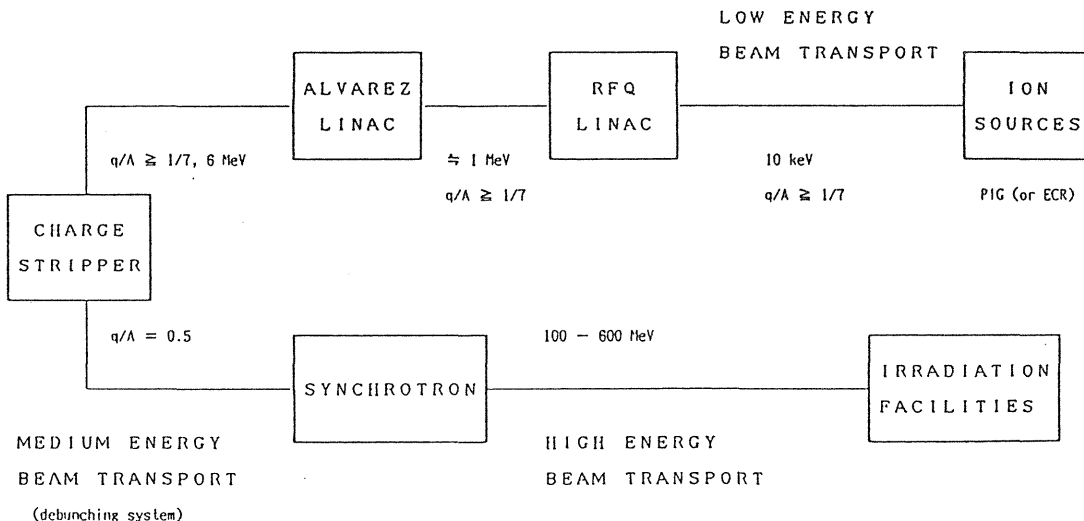


Fig. 3. A schematic layout of the heavy particle medical accelerator.

The above mentioned accelerator specifications have been adopted in the conceptual design study of 1985. The NIRS design study working group of the advisor committee, which has been organized by the experts of accelerator physicist and engineer, have arranged a schematic layout of the desirable heavy particle medical accelerator as a guideline for this conceptual design study. The schematic layout is shown in Fig. 3. The conceptual design reports were submitted to the NIRS by four Japanese leading companies which have potentials enough to make the accelerator design and construction. The points of these reports are presented in latter session.

放医研における重粒子線がん治療装置 建設計画

放医研 物理研究部 丸山 隆 司

Heavy Particle Medical Accelerator at NIRS

Takashi Maruyama

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

The NIRS research group has achieved the clinical trials of fast neutron and proton radiotherapy against malignant diseases, using a medical cyclotron accelerator, since 1975.

The results of the clinical trials have shown that fast neutrons kill hypoxic cells and that protons permit better localization of the dose profile at the cancer, although the trials are not yet completed. As a consequence of these results, the use of heavy particles such as He, Si and Ar ions for radiotherapy was proposed, because the heavy particles could kill tumour cells which are radioresistant due to hypoxic levels or due to other specific biological factors, and because heavy particles have the advantage over fast neutrons that they permit better localization of the dose at the target volume.

This paper describes the concept of the most appropriate heavy particle accelerator for the future clinical programme of radiotherapy at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS). The accelerator system is capable of delivering a variety of particles, from protons to argon ions, with energies up to 600 MeV/amu and intensities of the order of 10^7 to 10^9 ions/sec. The injector system comprises two penning ion gauge and two Electron Cyclotron Resonance (ECR) sources, which produce particles with 8keV/amu; a Radiofrequency Quadrupole (RFQ) linac, which accelerates the particles to 600-1000keV/amu; and a pair of Alvarez linacs, each followed by a stripper. At injection, the beam energy is 6 MeV/amu and the particles are fully stripped. Acceleration to 600 MeV/amu is accomplished in a strong - focusing synchrotron.

1. はじめに

これまで我が国における死因別死亡率の第一位は脳卒中であったが、昭和56年よりがんが逆転し、がんによる死亡率は年ごとに増加している。今や、がんの撲滅は国民的ニーズである。現在、がんの治療は化学療法や温熱療法も試行されているが、手術と放射線治療が主流である。画像工学の進歩に伴い、X線CT(コンピュータ断層撮影法)、ポジトロンCT、NMR(核磁気共鳴法)診断などが実用化され、がん診断能力は急速に向上した。このため、がんの早期発見や精密診断が可能となり、1~2cm程度のがんであれば、手術でも放射線でもほとんど根治できるようになった。早期がんが治るようになったので、治療によって身体機能を損わないようにすべきである。手術は非常に有効ながん治療法であるが、健常組織に傷をつけると共に、時には患者の体力を著しく低下させる。放射線による障害は決して無視できないが、照射範囲をせばめて無駄な被曝をなくし、がん組織に限局して線量を与えれば、放射線治療に伴う非確率的影響のみならず確率的影響の発生を低減できる。放射線によりすべてのがんを治療することはできないが、治療後の機能保存などの点から放射線治療の利点は大きい。

現在、手術や放射線だけでなく、化学療法や免疫療法などいろいろの治療法を組み合わせた集学的治療が行われている。しかし、その成果はまだまだ期待できない。早期がんのみならず進行したがんの治療にも、放射線は有効である。その治療成績を向上させるには、よりすぐれた線量分布と大きな生物学的効果が予想されるC、Ne、Siなどの重粒子線、 π^- 中間子の利用が期待される。

放射線医学総合研究所(略称;放医研)は、医療用サイクロトロンを設置し、1975年11月から速中性子線によるがん治療を実施し、さらに1979年10月から70 MeV陽子線によるがん治療を開始した。これまでに約1300人のがん患者の治療を行い、臨床医学面のみでなく物理、生物の基礎研究の面で貴重な経験と数々の成果をあげてきた。速中性子線は生物効果は大きいですが、体内の線量分布がほぼ指数関数で与えられ、がん組織のまわりの正常組織に確率的影響を生ずる可能性がある。陽子線は体内でBragg peakを有するので、それによって線量分布は改善される。しかし、生物効果が小さいので、治療成績の向上はあまり期待できない。特に、がん組織は低酸素状態であり、酸素効果のない放射線ががん治療に望ましい。このような速中性子線および陽子線治療研究の成果を踏まえて、重粒子線のがん治療への応用こそ治療成績の画期的向上をもたらすものと結論された。このような考え方に従い、重粒子加速器を含めた「重粒子線がん治療装置」の設計建設計画が発足した。本稿は、重粒子加速器を中心に治療装置全体の建設計画について述べる。

2. 重粒子線の特徴

加速されたHe、C、Ne、Si、Arなどの原子核を重粒子線と呼ぶことにする。1974年から、米国のLawrence Berkeley Laboratory(LBL)でBEVALACとして知られている重粒子加速器が、放射線治療に利用されている。

重粒子線は飛程の終端部分で、その運動エネルギーのほとんどすべてを失うため、媒質中に図1のような Bragg peak を生ずることはよく知られている。エネルギー損失の割合は、電荷の2乗に比例し速度の2乗に逆比例する。また、飛程は重粒子の質量に比例し、電荷の2乗に反比例する。人体組織中での飛程とエネルギーとの関係は、図2に与えられる。放射線治療に利用できる重粒子のエネルギーは、人体の厚さ30cmを透過することを条件にすれば、核子あたり200~800 MeVと考えられる。

Bragg peak を用いることにより、陽子線と同様にかん組織に限局して線量を与えることができるのは、重粒子線の利点である。しかし、がんはある大きさを有するので、治療にあたっては Bragg peak 領域を拡大すると共に、3次元的にかん組織に限局して線量を照射できるよう特殊な機器が用いられる。図3は、 $10 \times 10 \text{ cm}^2$ の照射野で深さ10 cm に中心のある $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ の容積のがんを治療することを想定して、深さ10 cmで基準化した線量で種々の放射線の水中深部線量分布を示している。荷電粒子の線量分布は、Ridge filter や moderatorによって Bragg peak を拡大した後のビームに対するものである。重粒子線の代表として400 MeV/uのNeビームの分布を示しているが、この例からも明らかな如く重粒子線の線量分布は均等ではない。これは拡大 peak 部分の生物効果が深さによって異なるため、治療の際に拡大 peak 部分の生物効果を均等にするような Ridge filter を用いた結果による。

がん組織は血管を押しのけて増殖するため、酸素供給が断たれ低酸素状態になる。X、 γ 線など低LET (Linear Energy Transfer) 放射線の生物作用には、酸素ラジカルが重要な働きをしており、酸素濃度による生物効果の違いは酸素効果(OER)として知られている。重粒子線はそのトラックに沿って、非常に密に電離および励起を生じ、トラック・コアは直径20 nm以下である。しかし、重粒子線の進行方向と垂直な面内の δ 線は、数100 μm 程度まで拡がりを示す。哺乳動物の細胞の直径は、ほぼ20~30 μm であるので、トラック・コアは細胞や細胞核に比べて非常に小さいことがわかる。しかし、細胞の中の生物学的に感度の高い部位は非常に小さく、10nm程度と考えられる。したがって、重粒子線はそういって小さな容積中に大量のエネルギーを付与し、酸素濃度に関係なく細胞に決定的損傷を与えることになる。重粒子線は高LET放射線であり、低LET放射線に比べて細胞致死効果は大きい。

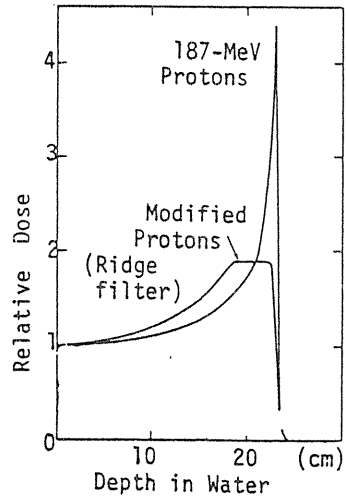


図1 Bragg peak, 1例として陽子線の Bragg peak と Ridge filter により peak を広げた場合の概念図。

Range-Energy Curves

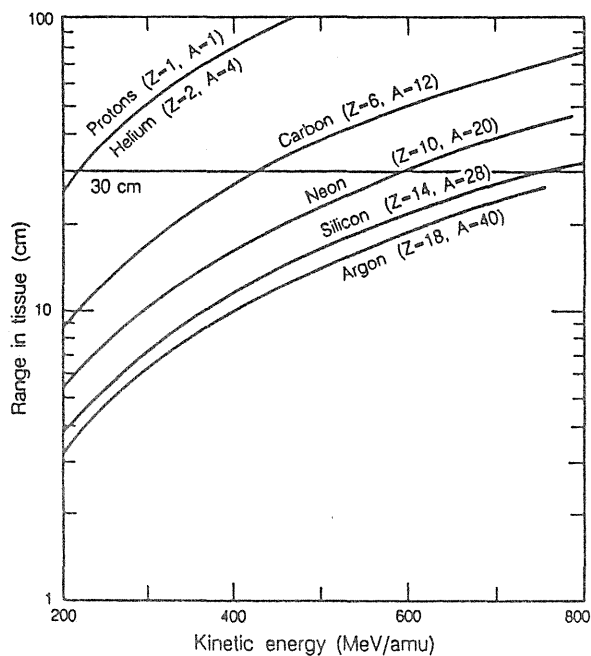


図2 LBL のデータにもとづく、重粒子線の飛程とエネルギーとの関係。

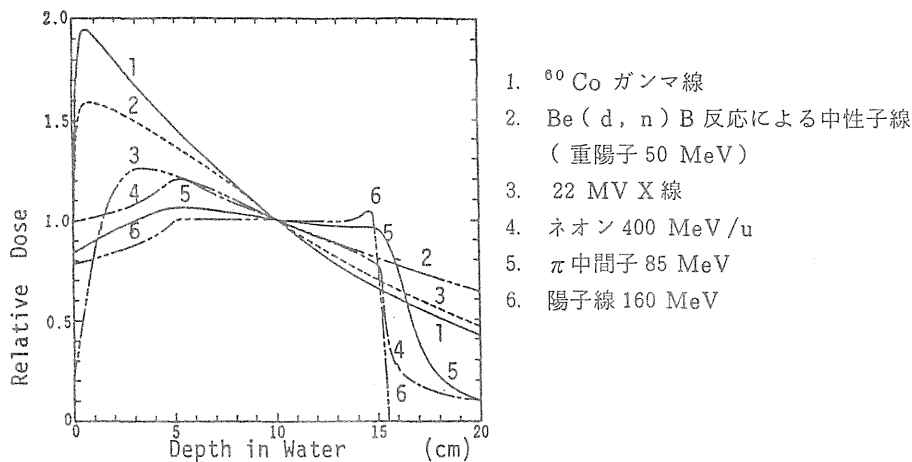


図3 各種放射線の水中での線量分布
 $10 \times 10 \text{ cm}^2$ の照射野で、深さ 10 cm
 で基準化してある。

3. 重粒子加速器に要求される性能

重粒子線の医学利用は、高エネルギー X線や速中性子線のように遠隔照射によるがん治療が中心になる。しかし、(イ)重粒子線画像による診断、(ロ)自放射化元素による治療標的と照射標的との照合、さらに、(ハ)短半減期ポジトロン放出 R I 粒子を加速して人体に照射し、ポジトロン CT などによる機能検査など診断への応用もある。勿論、これらの医学利用を支援し、推進するために、物理や生物学での基礎研究も行われる。このように重粒子線の利用はいろいろな面で要求されており、それらを満足させる重粒子加速器の主な性能は表 1 のようになる。加速粒子の種類は ^4He から ^{40}Ar で、少くとも ^4He 、 ^{12}C 、 ^{20}Ne 、 ^{28}Si および ^{40}Ar を含める。 ^{40}Ar より重い粒子の利用も物理、生物学研究には必要であろう。図 2 に示したように、人体を透過させるには ^{28}Si で 30cm の組織中飛程が必要である。この条件を満たす加速エネルギーは、最大 800MeV/u である。最小エネルギーは ^4He で 5cm の飛程を考えて、100 MeV/u である。 ^{28}Si を選んだのは LBL での生物学実験結果より、この粒子のがんの治療に最適と考えられるからである。粒子の質量が大きくなるとプラトー領域での RBE が大きくなり、深部にあるがん治療で利得とされている入射表面近傍での放射線障害が増加する。研究上の興味はあるが、医療には ^{40}Ar まで加速できればよい。加速エ

Table 1 Accelerator and Medical Beam Delivery System Requirements

Guarantee	Goal
Particle Species: ^4He - ^{28}Si , ^{40}Ar	
Maximum energy: 20cm range ^{28}Si (600MeV/amu)	^{28}Si (800 MeV/amu)
Minimum energy: 4cm range ^4He (100MeV/amu)	
Beam Intensity: 2.2×10^{10} ^4He p/sec	
3.7×10^9 ^{12}C p/sec	
1.6×10^9 ^{20}Ne p/sec	
8.4×10^8 ^{28}Si p/sec	
5.0×10^8 ^{40}Ar p/sec	
Duty factor: 40 % or more	
Reliability: 95 %	
Repetition Rate: 1 Hz, 400msec/pulse	
Emittance: $<2 \times 10^{-5}$ m radians	
Momentum spread: $\Delta p/p <2 \times 10^{-3}$	
Beam Characteristics	
Field size: $15 \times 15 \text{ cm}^2$	$30 \times 30 \text{ cm}^2$
Dose uniformity:	
Pencil beams: 10 mm ϕ and less	5 mm ϕ and less
Maximum range: 20cm	
Dose rate: 2 Gy/min ^4He	5 Gy/min at $10 \times 10 \text{ cm}^2$
at $15 \times 15 \text{ cm}^2$ 2 Gy/min ^{12}C	for all particles
1 Gy/min ^{20}Ne	
0.25Gy/min ^{28}Si	
0.25Gy/min ^{40}Ar	
Beam Delivery Techniques	
Passive: Scattering /occluding ring	
Active : Wobbler Magnets	Spot-scanning techniques

エネルギーは、すべての加速粒子について、100~800 MeV/uまで連続可変とした。しかし、この要求は加速器制御の自動化を考える場合にはステップ可変方式にせざるを得ないであろう。

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

患者の治療スケジュールとビーム輸送技術に融通性をもたせるため、duty factor を 40% 以上とした。高エネルギービームの効率的な輸送のため、エミッタンスや運動量の拡がりを表 1 の値のように選んでいる。

重粒子線診断など一次粒子の計数を行う実験では、出力の低いビームの供給が要求されており、すべての種類の重粒子線について 10^6 (粒子/sec) 以下としている。

4. 医療用重粒子線に要求される特性

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

一方、眼の黒色腫などの治療には直径数 mm のペンシルビームが要求されている。物理や生物学の実験では、短い時間中の早いビーム取り出しが要求されており、治療ビームとは全く異なる特性が必要とされている。

5. 重粒子線がん治療装置使用施設

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

とにより、1時間に約3人の患者の治療ができる。

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

6. 重粒子線がん治療装置の設計理念

昭和59年から重粒子線治療の実現を目指して、放医研内に「重粒子線がん治療装置建設準備委員会」が設置された。しかし、放医研には加速器科学の専門家は数名のみであるので、東京大学原子核研究所(核研という)、高エネルギー物理学研究所(高エネ研という)、理化学研究所(理研という)などから専門家の参加を得て調査設計検討部会を設け、重粒子線がん治療装置の設計を行うこととした。昭和59、60年度には概念設計調査・研究を実施し、利用者側の要求を満足する装置の概念設計を行った。昭和61年度には、装置および施設建屋の基本設計が行われている。昭和61年3月6、7日の両日、放医研で重粒子線がん治療装置国際ワークショップが開催され、米国のLBL、仏のサターン、西独の重イオン研をはじめ、核研、高エネ研、理研など研究機関やメーカーから専門家が集まり、活発な議論が交わされた。このような経緯から、基本設計の理念は固まってきた。

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

6.1 主加速器

医療用加速器の場合、できるだけ余裕をもたせて設計することは、将来、得策と考えられる。現在、建設が予定されているのは、放医研に隣接する旧土木研究所跡地で、上底123m、下底160m、高さ96mの台形状である。この土地の中に加速器と8つの照射室を中心とした施設を、同一平面上に建設するには、シンクロトロンの大きさも必然的に決まってくる。加速エネルギーの保証値は $^{28}_{14}\text{Si}$ イオンで600 MeV/uであるが、余裕をみて800 MeV/uを設計の目標にした。600 MeV/uで平均の軌道半径は18m程度である。800 MeV/uで設計しても予定地内にはおさまると考えられる。

6.2 入射器

シンクロトロンへの入射器として、直線加速器(Linac)が広く用いられている。シンクロトロンは短い時間内に入射された粒子をゆっくりと高エネルギーに加速していく装置であり、入射

器はパルス状に高い強度の粒子を射出する直線加速器が都合がよい。核子あたり 10 MeV 程度の直線加速器としてはアルバレ型が適当である。

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

6.3 イオン源

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

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

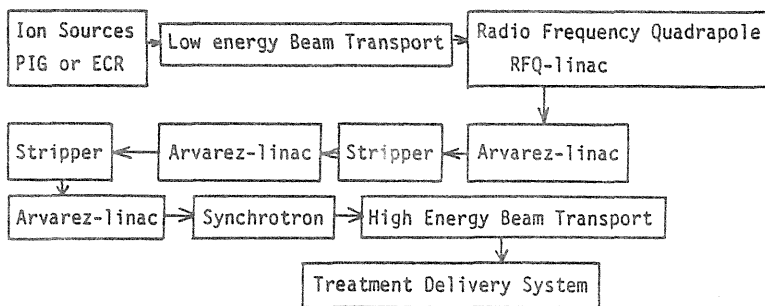


図 4 重粒子加速器の基本構成

6.4 医療用照射施設と設備

シンクロトロンで加速された重粒子線は医療用照射室に配分される。放射線治療では、治療しようとするがん組織だけに効率的に放射線の線量を照射しなければならない。照射すべき標的の容積の決定から計画された線量分布で標的に放射線を照射するまでのことを治療計画という。治療計画に従って正確に照射を行うためには、放射線源と患者との位置関係を高精度に決定しなければならない。特に、重粒子線治療では、線量分布の限局性と生物効果とを最大の利得としてい

るので、治療における患者の位置決めは非常に重要である。この位置決めは、重粒子線照射室内に設置した X 線 CT 装置などを用いて、入念に行われる。従って、加速器の経済的利用のため、照射室を多数設置し、準備、位置決め、照射を交互に行うのがよい。放医研の計画では、照射室を 4 室設け、患者の 1 門（1 照射野 1 方向照射を 1 門とする）照射に 20 分を要するとし、1 時間に合計 12 人の患者を治療することとしている。20 分の中には、ビーム・ポートの切替に 5 分、照射に 1 分程度が含まれる。照射は、本来、 360° 方向から自由に行われるのが理想である。医療用ライナックやベータトロンの照射ヘッドは回転照射ができるようになっている。重粒子線では回転照射がむずかしいので、4 室のうちの少なくとも 2 室には水平および垂直照射用の 2 本のビーム・ポートを設ける。

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

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

患者を取扱う治療用照射室は常に整理・整頓され、清潔に保持されなければならない。従って、医学利用のための加速器物理、医学物理、生物学等の基礎的研究は、治療用照射室で行うべきではない。生物系照射室は細胞など微細な試料からサルやウサギなど中型動物まで取扱えるものでなければならない。加速器および医学物理研究では大型機器の使用や複雑な測定配置による実験が行われる。そのため、複数の照射コースと広い照射室が要求される。放射化ビームについては、将来かなりの研究開発要素を含んでいるが、半減期の短い陽電子放出核種として ^{10}Ne などの使用が考えられている。 ^{10}Ne は、シンクロトロンで加速された ^{20}Ne を Be に衝突させて生成される。 ^{10}Ne 粒子で人体組織をたたくと同時にポジトロン CT 等で画像診断することにより、新しい診断法の確立が期待される。放射化ビームの利用研究ではビームの生成と測定とを行うために比較的広い照射室が必要となる。一方、重粒子線による診断では、人体を透過した後の残留エネルギーの情報を画像化することになり、従来の X 線診断とは質的に異った診断が期待できる。診断研究のためにも専用照射室が必要である。これらの利用計画を実行するため、重粒子線がん治療装置使用施設には次のように 8 つの照射室を設置する。

a. 治療照射室：A, B, C, D の 4 室

A 室：垂直および水平ビームポート

B 室：垂直および水平ビームポート

C 室：水平ビームポート

D 室：水平ビームポート

b. 生物系照射室：水平ビームポート 1 本

c. 物理系照射室：水平ビームポート 3 本

d. 放射化ビーム利用室：水平ビームポート 1 本

e. 診断実験室：水平ビームポート 1 本

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

7. 重粒子線がん治療装置とその使用施設の設計

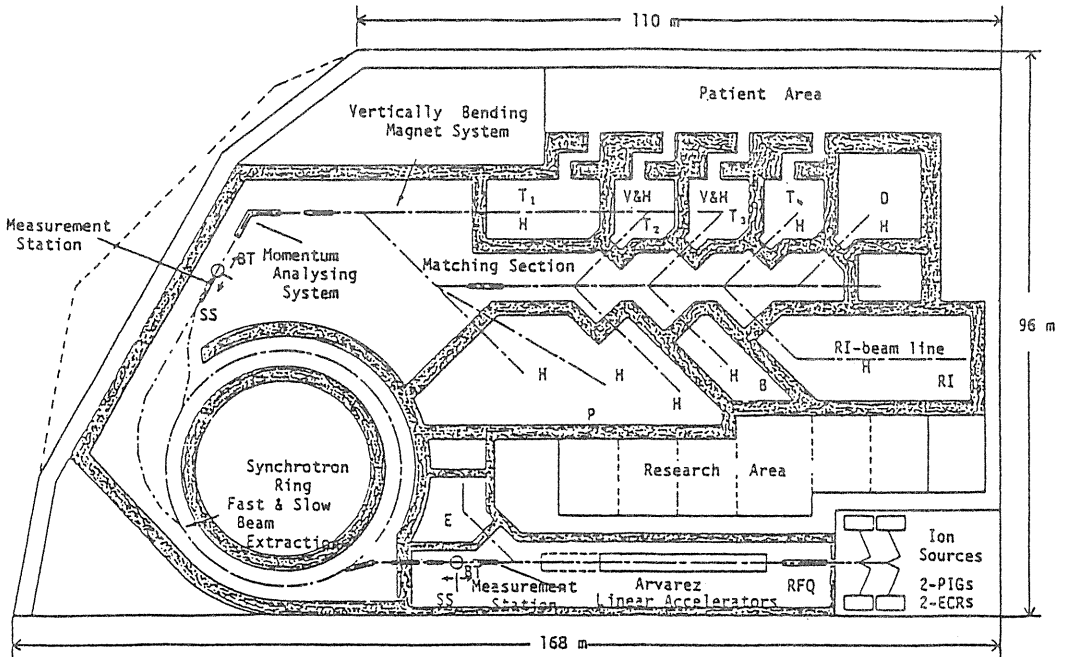
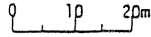
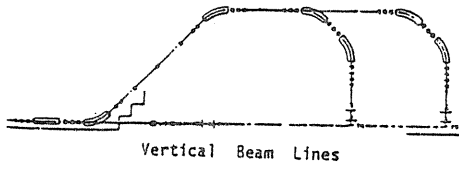
重粒子線がん治療装置はイオン源からシンクロトロンまでの加速器系、垂直・水平ビームポートを設置した治療用照射室等すべての照射室および水平ビーム輸送ライン系は地下 2 階レベルに設置する。図 5 は重粒子線がん治療装置および照射室の配置計画図を示す。

重粒子加速器と照射装置の概要を以下に述べる。

a. イオン源

4 基のイオン源、すなわち PIG 型 2 基と ECR 型 2 基を設置する。各イオン源に独立した電源を置く。イオン源からの出射エネルギーは 6 keV/u 以上で、荷電対質量比は 1/7 以上とする。

b. 低エネルギービーム輸送系



- | | |
|--|----------------|
| T ₁ ~ T ₄ : 治療照射室, | D : 診断実験室 |
| P : 汎用照射室, | B : 生物照射室 |
| RI : 放射化ビーム利用室, | H : 水平ビーム照射コース |
| E : 中エネルギー照射室, | V : 垂直ビーム照射コース |
| SS : シンクロトロン系, | BT : ビーム輸送系 |

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

- 1) それぞれのイオン源に専用ラインを設け、その専用ラインには各種ビーム診断器およびアナライザーを設ける。
- 2) 4基のイオン源を切替える際、それぞれのイオン源から得られたビームを、スイッチング電磁石の切替えのみで容易にRFQ直線加速器に入射できるようにするため周期性をもたせる。
- 3) RFQ直線加速器とのマッチングおよびシンクロトロン入射に必要な時間中のビームパルスをつくるため、各種ビーム診断機器およびチョッパーを設ける。

c. RFQ型直線加速器

- 1) RFQへの入射エネルギーは8～10 keV/uで、出射エネルギー600～1000 keV/uに加速する。
- 2) 周波数はアルバレ型直線加速器と同じ100 MHzとする。
- 3) 規格化アクセプタンスを 0.6π mm・mradとする。

d. 直線加速器間

- 1) バンチャを設置し、ほどけたビームバンチャを再バンチャし、アルバレ型直線加速器とのマッチングを取る。
- 2) バンチャモニタ、プロフィールモニタおよびビーム強度モニタを設置する。
- 3) タンク間距離を2 m程度として、Qマグネットを含む上記の機器を設置するよう工夫する。

e. アルバレ型直線加速器

- 1) RFQ直線加速器が入射した600～1000 keV/uの粒子を、2基のアルバレ直線加速器で6 MeV/uに加速する。
- 2) 周波数は100 MHzとする。

f. 荷電変換装置

- 1) フォイルによる荷電変換装置をアルバレ型直線加速器の出射口近傍に設置する。
- 2) フォイルを連続して交換できる自動交換装置を設置する。

g. 中エネルギービーム輸送系

- 1) 粒子の運動量の拡がりを抑えるため、デバンチャーを設置する。
- 2) 将来、アルバレ型直線加速器で8 MeV/u程度まで加速させることを考え、約10 mの延長スペースを用意しておく。
- 3) 偏向電磁石を用いた運動量分析モニタを設置すると共に、中エネルギービーム利用室(図5のE)への輸送系を設ける。
- 4) シンクロトロンとのマッチングを可能にする各種診断機器を設置する。

h. シンクロトロン

- 1) 荷電対質量比1/2のイオンに対しての最大エネルギー設計値を800 MeV/uとする。遅い

取り出しビーム持続時間巾(フラット・トップ) 400 m sec 以上で、繰り返し周波数 1 Hz でのシンクロトロン運転を実現する。

2) シンクロトロンへの重粒子の入射エネルギーを 6 MeV/u とする。

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

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

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

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

3) ラティス構造は機能分離型・強集束構造とする。偏向電磁石中での垂直方向ベータトロン振巾 βy を約 7 mm とし、有効磁場領域の高さは 50 mm 以上とする。

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

i. 高エネルギー・ビーム輸送系

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

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

3) 各照射室へのビームの振り分けは 5 分以内に迅速に行うこととする。

j. 照射系

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

2) 生物照射室には水平照射コースを設ける。

3) 医学・加速器物理等汎用実験室には水平照射コースを 3 本設置する。照射野は 10 cm ϕ 以内とし、全重粒子について 800 MeV/u の粒子を利用できるようにする。

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

5) 放射化ビーム利用室は、輸送系の規模増大、汚染の拡がりを避けるため、高エネルギー・

ビーム輸送系の下流側に設ける。放射化ビームとしては、600 MeV/u の ^{20}Ne を Be ターゲットにあてたとき、 0° 方向に出射する ^{19}Ne を分離して利用する。

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

k. 全体制御系

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

① 中央制御系：加速器系，ビーム輸送系の運転・操作

② 照射制御系：照射系の運転・操作

③ 管理系：全体監視，安全管理，記録，表示

④ ハードウェア制御系：加速器系，ビーム輸送系，照射系などの各部装置のハードウェア制御

その他，治療計画用計算機システム等との結合も考慮する。

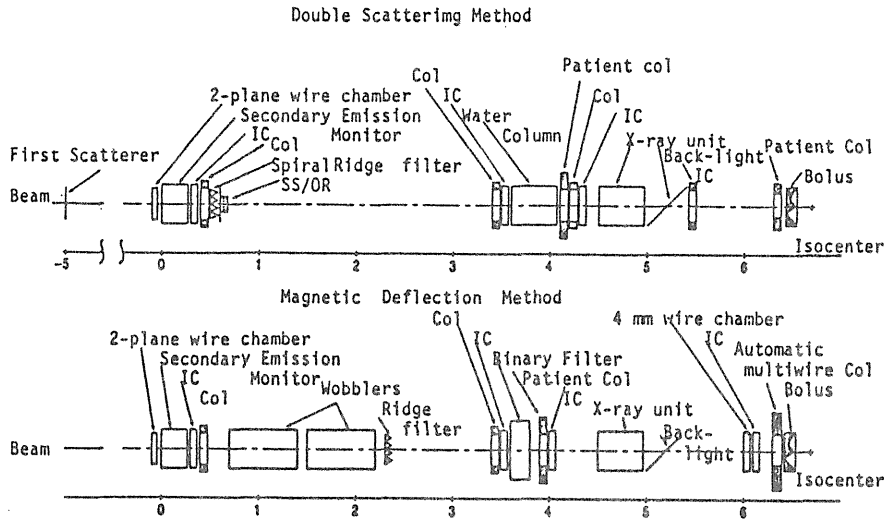
2) 加速器系，ビーム輸送系の運転操作を中心とした中央制御室は地上部分に設置する。

3) 照射制御室は地下 2 階の照射室に近接して設置する。

l. 治療照射装置システム

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

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



IC : 電離箱, Col: コリメータ,

図6 ビーム拡大法, 2重散乱体法(上)と磁石偏向法(下)

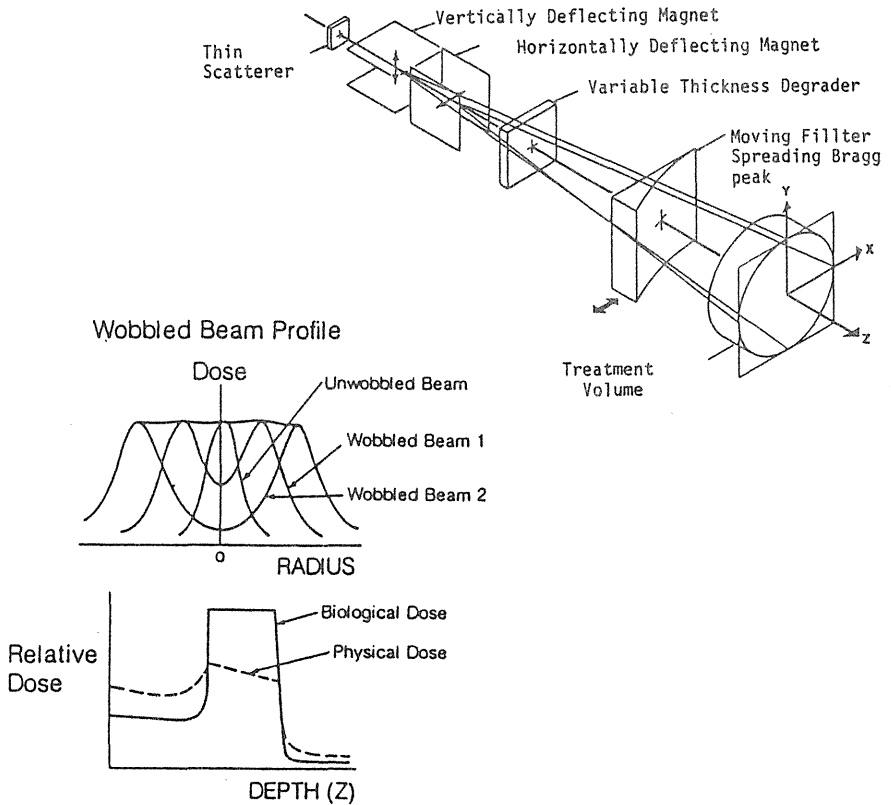


図7 ワブラ法の概念説明図と配置図

8. おわりに

現在、東大核研、高エネ研、理研などの加速器の専門家の協力を得て、重粒子線がん治療装置および同使用施設の設計がすすめられている。昭和 61 年および 62 年度には、それぞれ基本設計と詳細設計が行われる。昭和 62 年度には、イオン源および前段加速器の 1 部の製作が開始されると共に、建屋の建設も着手される予定である。計画では昭和 67 年度には、ビーム加速試験と重粒子線がん治療の基礎実験とが併行して実施される。そして、昭和 68 年度には、重粒子線がん治療の臨床トライアルを開始することになっている。この計画は、中曽根内閣の対がん 10 カ年総合戦略の一つである。米国の LBL では、放医研とほぼ同じスケジュールでがん治療専用の重粒子加速器の建設を進めている。昭和 61 年 3 月 6、7 日の 2 日間、放医研で重粒子線がん治療装置国際ワークショップを開催し、欧米の専門家との議論を展開した。

国際的にも例のない大型装置の建設を、使用者の集団である放医研で実行するためには、国内の専門家の協力が最も重要である。特に、放医研の場合、開発要素のない実用の医療用重粒子加速器の建設が必要となる。また、将来とも加速器開発研究が困難な立場にある放医研を考えたとき、運転・操作ならびに保守が容易であることが最重点である加速器建設は至難である。加速器専門家の理解ある協力なくして重粒子線がん治療装置の建設は困難である。

放射線, 12巻, 73-84, 1985

電離箱による粒子線ドシメトリの諸問題

放医研物理研究部 平岡 武

Particle Beam Dosimetry with Ionization Chamber

Takeshi Hiraoka

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

Particle beams have been regarded as more attractive radiations for use in radiotherapy. Dosimetry with ionization chambers for the beams can be considered as one of the most useful methods for absolute dose determination because it has characteristics of being reliable, easy to handle with good repeatability, good accuracy and high resolution. One possible problem of the method may be a lack of precise physical parameters such as W-value, stopping power and kerma factor. This paper will describe particle beam dosimetry with an ionization chamber method and will discuss some accompanying problems.

1. はじめに

粒子線治療の歴史は1938年9月26日の速中性子線による照射に始まったが、当時はこの様な放射線の生物効果やドシメトリの技術が十分に解明されていなかったため予想された効果は得られなかった。その後粒子線の生物効果研究の発展、ドシメトリの確立、照射技術の改善に伴って、粒子線は放射線治療の根本原理とも言える(1)生物効果の有効利用、(2)物理的線量分布の改善を備えた最も興味ある放射線として今日の隆盛を迎えている。粒子線は従来の放射線と比較して質量が極端に異なるため、これら放射線と物質との相互作用は主に原子核との反応となることが多く、物質中へのエネルギー付与過程が複雑となる。従ってそれに附随したドシメトリの種々の問題点が生ずる。粒子線の線量測定法には種々あるが、電離箱による方法が最も簡単でまた精度も高い。ここでは筆者の経験した速中性子線、陽子線、重陽子線、ヘリウム-3粒子線と言った粒子線に対する電離箱によるドシメトリとそれに附随する諸問題について述べよう。

2. 速中性子線ドシメトリ

2.1 組織のエネルギー吸収

速中性子線量を正確に評価することが困難な理由は、中性子線場には発生装置周辺や照射体から発生するガンマ線が必ず混在することと、速中性子線と生体組織との反応によって生ずる2次粒子の種類が多岐にわたり、またこのことが入射エネルギーに大きく依存するためである。Fig. 1にICRUの筋肉¹⁾とその構成主要4元素、即ち水素、炭素、窒素、酸素のカーマ因子をエネルギーの関数として示してある。図には速中性子線領域のみを示してあるが、この範囲内では大ざっぱに見て水素以外の他の3元素のカーマ因子は同じ程度に見えるが、これらの差がドシメトリに大きく影響する。この領域では弾性衝突、非弾性衝突、吸収と言った相互作用によって中性子から媒質へエネルギー付与がなされるが、生体軟部組織との反応に於ては水素との弾性衝突によってエネルギーの大部分を与えることが図からわかる。表1に軟部組織の代表である筋肉、水、およびドシメトリ材質であるA-150の組織等価プラス

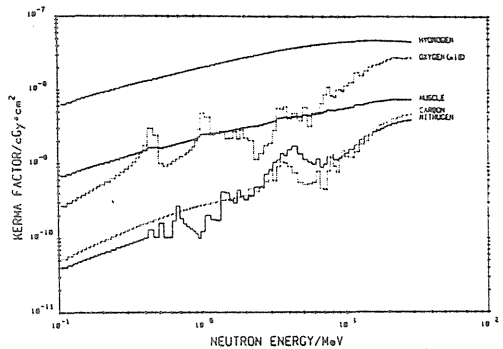


Fig. 1 筋肉および構成主要4元素のカーマ因子

Material	H	C	N	O	Other
Muscle	10.2	12.3	3.5	72.9	1.1
Water	11.2	-	-	88.8	-
A-150	10.2	76.8	3.6	5.9	3.5
TBG	10.2	45.6	3.5	40.7	-

表1 元素組成の比較(重量パーセント)

チック (TEP), 組織等価ガス (TEG) に対する主要 4 元素の組成を重量パーセントとして掲げてある。この様に元素組成が大きく異なることがドシメトリに於て種々の問題点を生ずるが、この点については後でふれることにする。Fig. 2 は筋肉の吸収エネルギーに対して、含有する水素、炭素、窒素、酸素への寄与の割合を示す。低エネルギー領域ではほとんどが水素との弾性衝突による反跳陽子が影響し、14 MeV に於

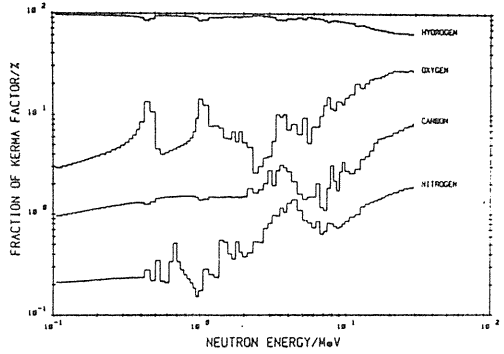


Fig. 2 筋肉中各元素の全エネルギー吸収への寄与率

ても 72% がこの反応によりエネルギー付与が行なわれ、これ以外の元素との弾性衝突による寄与は全体の 5% 以内で、残りの 23% は非弾性衝突過程等により発生する α 粒子や陽子等の影響による。この非弾性衝突の影響はエネルギーの増加と共に急激に増加する。そこで速中性子線ドシメトリに於てはいかに電離箱壁材質の元素組成を筋肉のそれに近いものを作るかが重要となるが、現在の所 A-150 TEP 以上に有効な物質は開発されていない。

2.2 対電離箱法

一般に速中性子線とガンマ線の混成放射線場のドシメトリには電離箱法が最も頻繁に用いられている。電離箱は電離ガスの質量を一般に ^{60}Co ガンマ線により校正していることを除けば絶対測定器であることと、精度、安定度、エネルギー応答、方向依存性等に優れており、製作や取扱いが簡単で、線量への変換が瞬時に行えると云った利点を有する。

混成放射線場の分離測定を行なうためには組織等価壁電離箱—組織等価ガス充填 (T 型電離箱と記す) と速中性子線に低い感度を有するカーボン壁電離箱—炭酸ガス充填 (U 型電離箱と記す) による対電離箱として使用される。これら 2 つの電離箱の読みを ^{60}Co ガンマ線で校正した値をそれぞれ R_T と R_U とすると次の関係式が得られる²⁾。

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

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

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

$$D_G = \frac{R_U k_T - R_T k_U}{k_T h_U - k_U h_T} \quad (4)$$

ここで D_N と D_G はそれぞれ中性子線とガンマ線の線量で、 h と k は各電離箱のガンマ線と中性子線に対する感度でキャビティサイズに依存する。速中性子線またはガンマ線によって発生する 2

次荷電粒子の飛程にくらべてキャビティが充分小さいときは空洞原理が適用され h と k は次式で与えられる。

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

$$k = \frac{W_e}{W_N} \frac{(S_{\text{gas}}^{\text{wall}})_{\text{Co}\gamma}}{(S_{\text{gas}}^{\text{wall}})_{\text{N}}} \frac{(\mu_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_{\text{Co}\gamma}}{(K_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_{\text{N}}} \quad (6)$$

また2次荷電粒子の飛程にくらべてキャビティが充分に大きい場合には h と k は次式となる。

$$h' = (S_{\text{gas}}^{\text{wall}})_{\text{Co}\gamma} \frac{(\mu_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_{\text{Co}\gamma}}{(\mu_{\text{gas}}^{\text{tissue}})_{\gamma}} \quad (7)$$

$$k' = \frac{W_e}{W_N} (S_{\text{gas}}^{\text{wall}})_{\text{Co}\gamma} \frac{(\mu_{\text{wall}}^{\text{tissue}})_{\text{Co}\gamma}}{(K_{\text{gas}}^{\text{tissue}})_{\text{N}}} \quad (8)$$

ここで S , μ , K は添字で表わした放射線によって発生した2次荷電粒子に対するそれぞれ質量阻止能, 質量エネルギー吸収係数, カーマ因子であり, W は1イオンペアを作るのに必要な平均エネルギーである。(5)~(8)式の内のどれを取るかは電離箱のキャビティサイズと速中性子線やガンマ線のエネルギーによる。Fig. 3とFig. 4にTEP-TEG, C-CO₂対電離箱のガンマ線に対する

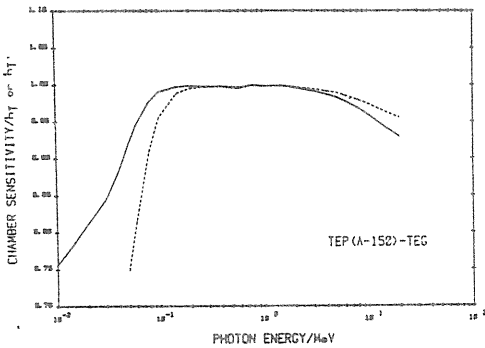


Fig. 3 T型電離箱のガンマ線に対する感度

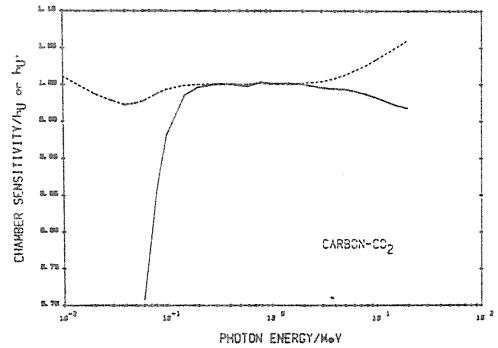


Fig. 4 U型電離箱のガンマ線に対する感度

感度を示す。図中実線は h_T と h_U を, 点線は h_T' と h_U' を示す。コンプトン効果が優勢であると 100 keV ~ 数 MeV エネルギー領域に於ては両者ともほとんど1である。これは校正用基準放射線として ⁶⁰Co ガンマ線を用いたことにも帰因している。従がって混成放射線場でのガンマ線のスペク

トルがはっきりしない場合には注意が必要である。Fig. 5とFig. 6にこれら電離箱の中性子線に対する感度を示す。図には実験データ^{3, 4)}も比較のため示してある。特に重要なことはU型電離箱でのエネルギー依存性が大きいことで、ガンマ線以上に速中性子線のエネルギースペクトルを正確に求めなければならない。電離箱中のキャビティ中に影響する2次荷電粒子のスペクトルを正確に算定することは極めて困難で、 k_U と k'_U のどちらを取るかの妥当性が極めてむずかしい。それぞれの係数の正確な算出が困難である現状から、 $h_T = h_U = k_T = 1.0$ と取り、 k_U のみをスペクトルから求めているのが一般的である。

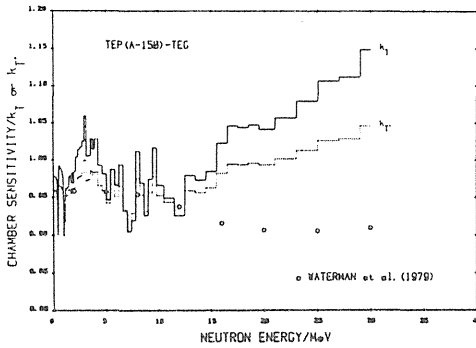


Fig. 5 T型電離箱の中性子線に対する感度

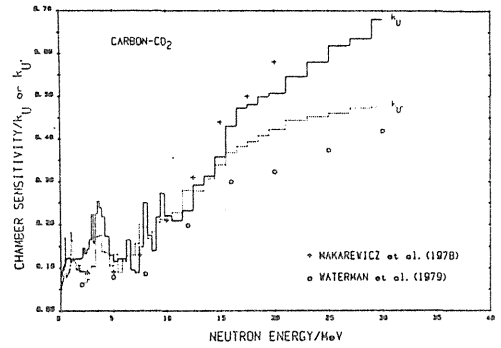


Fig. 6 U型電離箱の中性子線に対する感度

2.3 速中性子線ドシメトリの諸問題

電離箱法の利点については前記したが、この方法に於ても線量を評価するためには種々の問題点がある。重要と思われる項目についてのみ示そう。(1)電離イオンの再結合損失：電離箱法によるドシメトリで共通する補正項としてイオン再結合損失があるが、特に電離箱の内U型電離箱では壁材と空洞ガスが炭素や酸素で構成されているため、電離はほとんど重イオンによって作られる。そこで一般再結合よりもむしろ初期再結合の影響を受けることになる。Fig. 7に1.3 mlの電離体積を有する対電離箱の、 $d_{30} \rightarrow Be$ 反応により発生した速中性子線に対するイオン収集効率を示す。U型電離箱としてのTC-CO₂電離箱の壁材⁵⁾はテフロンにカーボンを混入したもので、感度特性はほとんどカーボンと同等である。図からわかる様にT型電離箱ではほとんど一般再結合損失で記述でき、U型電離箱では初期再結合損失による影

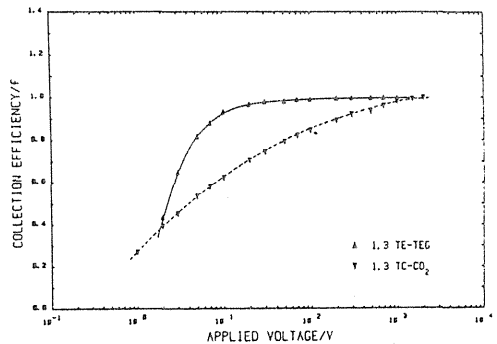


Fig. 7 対電離箱の飽和特性

響のためなかなか飽和しないことがわかる。それぞれの電離箱に対して実験から補正値を求めなければならない⁶⁾。(2)速中性子線に対する感度：前記した様にT型電離箱の中性子に対する感度のエネルギー依存性は小さいが、U型電離箱では壁材と空洞ガスによって大きく異なり、例えばC-CO₂では10MeV以上のエネルギーで感度が急激に増大する。W値、阻止能、カーマ因子、エネルギー吸収係数の値からこれらの感度を計算できるが正確な値を得ることが困難で、現在任意の放射線場に対する正確な感度の値を求めることが、対電離箱法の最大の問題点の一つとされている。(3)材質の選定：電離箱の壁材質とガスの選定には多大の注意が必要で、特にT型電離箱での壁材中の水素含有量とガスの組成が電離電荷に大きく影響する。Fig. 8にT型電離箱の壁材であるA-150 TEPとそのガスTEGの筋肉に対するカーマ比を示す。両者共10MeV程度までは比較的筋肉に近いエネルギー吸収を示すが、酸素含有量の違いによりエネルギーの増加と共に大きく異なる。従って線量評価に及ぼす全不確定度を悪くする一原因となる。(4)カーマ因子：カーマ因子は中性子の吸収、散乱断面積データの不足から、20MeV以下のエネルギーで水素に対しては2%、その他の一部元素に対しては5~10%の不確定度でしか求められていない。Fig. 9にICRU⁷⁾、Behrooz⁸⁾、Wells⁹⁾、Dimbylow¹⁰⁾、Caswellら¹¹⁾により評価されたカーマ因子の筋肉とカーボンに対する値を比較してある。15MeV程度までは比較的良く一致しているが、それ以上では差が大きく、特にカーボンでは大きく異なっている。より精度の高い値の評価が必要となる。(5)W値と阻止能：空洞原理から吸収線量を算定する場合は、空洞ガスのW値と、ガスと壁材との阻止能比を知る必要がある。電子や陽子に対する阻止能の値は比較的精度良く求められているが、W値は限られたガスと線質についてのみ評価されている現状にある。これら物理パラメータの精度が大きな問題となるが、この点については後程ふれることにする。

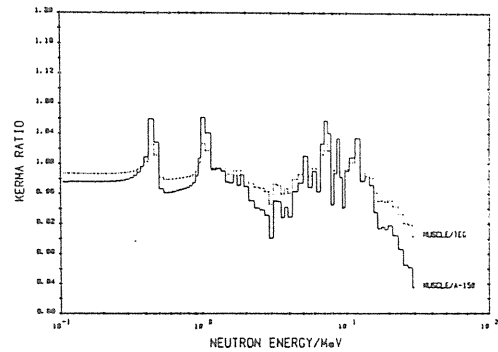


Fig. 8 筋肉に対するA-150とTEGのカーマ比

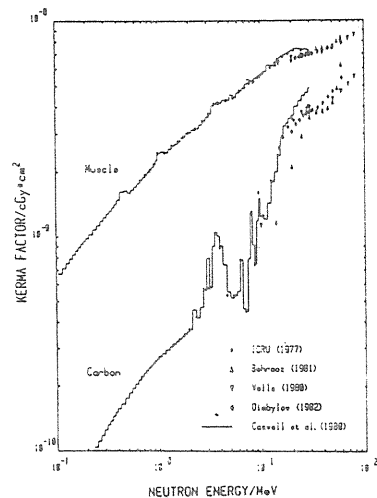


Fig. 9 評価された筋肉と炭素のカーマ因子の比較

3. 荷電粒子線ドシメトリ

3.1 陽子線線量評価

陽子線は荷電粒子線のため媒質中での主なエネルギー損失は軌道電子との非弾性衝突によって行なわれる。2次陽子線や2次重荷電粒子線の発生による線量への寄与が少ないため、速中性子線や負パイ中間子線等にくらべて吸収線量評価が簡単である。電離箱による線量評価法は速中性子線と同様空洞原理から求められるが、ガンマ線や中性子線の発生が無視できるため1個の電離箱で線量を評価できる。種々な形状の電離箱を使用できるが、ブラッグピークのような線量分布の変化の激しい所での測定には、空間分解能を良くするために平行平板型電離箱を用いる必要がある。

照射線量が既知の ^{60}Co ガンマ線場に電離箱を置き、電離電荷と吸収線量の関係からこの電離箱中のガスの質量が求められる。 ^{60}Co ガンマ線場の照射線量を求めてその値をR(roentgen)とすると、この放射線に対する組織吸収線量De(gray)と電離電荷との関係は次式で与えられる¹²⁾。

$$\begin{aligned} \text{De} &= R \times 0.00957 \times \text{Ac} \\ &= \frac{Q_e \times W_e \times (S_e)_{\text{gas}}^{\text{wall}}}{M \times (\mu_{\text{en}})_{\text{tissue}}^{\text{wall}}} \end{aligned} \quad (9)$$

ここでAcはビルドアップ補正係数、 Q_e は電離電荷(coulomb)、 W_e は1イオン対を生ずるのに必要な平均エネルギー(joule/coulomb)、 $(S_e)_{\text{gas}}^{\text{wall}}$ は壁材質とガスの質量阻止能比、Mは空洞ガスの質量(kg)、 $(\mu_{\text{en}})_{\text{tissue}}^{\text{wall}}$ は壁と組織の質量エネルギー吸収係数比である。上式よりガスの質量Mを求めることができるので、この電離箱による陽子線の組織吸収線量 D_p (gray)は次式で与えられる。

$$D_p = \frac{Q_p \times W_p \times (S_p)_{\text{gas}}^{\text{wall}}}{M \times (S_p)_{\text{tissue}}^{\text{wall}}} \quad (10)$$

ここで各係数は前記した係数の陽子線に対する値である。この式から任意の壁材、ガスの電離箱で吸収線量を評価できる。但し組織との質量阻止能比のエネルギー依存性の小さい壁材、またW値のはっきりしたガスを選ぶ必要がある。Fig. 10に壁材質として用いられるA-150TEPに対するアルゴン、炭酸、窒素、組織等価、メタンガスの質量阻止能比を陽子線のエネルギーの関数として示す。アルゴンを除けばほとんど平坦なエネルギーレスポンスを示すが、特にTEGの場合1~500MeVに於て0.2%以内で一定である。同じエネルギー領域でTEPと筋肉の質量阻止能も0.2%以内で一定であるため、TEP-TEG電離箱ではエネルギー依存性を無視できる。W値については後程ふれる。

3.2 陽子線の線量分布

放射線治療に於て陽子線は最も線量分布が優れているものの一つである。Fig. 11に現在放医研で治療に用いている70 MeV陽子線の深部線量分布を示す。ブラッグピークの位置は37.81mm, ピーク幅はFWHMで3.31mm, ピークと表面の線量比は5.834である。ピークを越した50%線量となる深さを平均飛程として求めた所38.50mmであり, この値よりJanniのテーブル¹³⁾より求めたエネルギーは68.2MeVである。このビームを治療に用いるためにはピークを平坦化し適当に広げる必要がある。10, 15, 20, 25, 30mm幅のレンジモジュレータ(RM)を試作したが, 一例として25mm RMによる分布の拡大の様子をFig. 12に示す。吸収板を通過しない陽子線は37.8mmにピークを有する分布を示すが, これにルサイト1mm厚ステップ全体が25段階の吸収板通過後の分布を組合せることにより平坦な分布が得られる。即ち図の実線で示した分布をそれぞれ加え合わせることで, 点線で示した様な平坦な線量分布が得られる。ルサイトの厚さは水に変換した場合は1.15倍に相当するので, 25mm RMでは約30mmの平坦な線量分布が得られる。詳しい深部線量分布や等線量曲線については他に報告してある^{14, 15)}。

3.3 重陽子線, ヘリウム-3粒子線ドシメトリ

重陽子とヘリウム-3は陽子に比べて重さが約2倍または3倍違うという荷電粒子線であるため, 媒質中でのエネルギー損失についてはほとんど陽子線と同じふるまいをする。

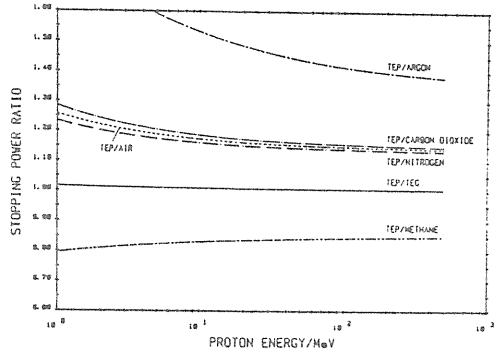


Fig. 10 TEPと空洞ガスの陽子に対する質量阻止能比

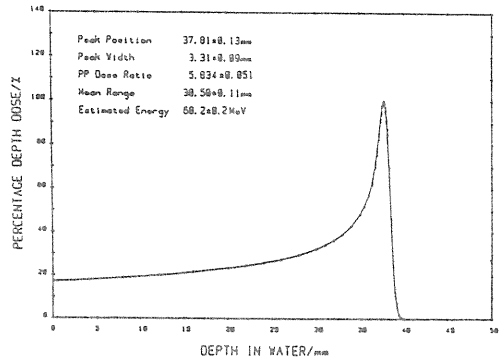


Fig. 11 70 MeV陽子線の深部線量分布

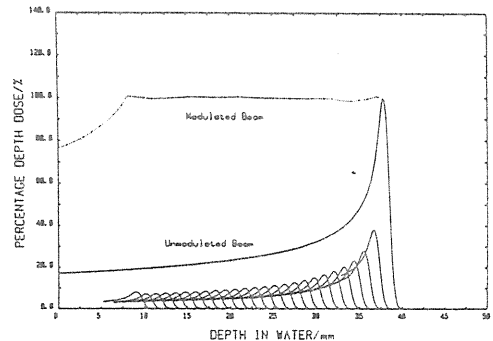


Fig. 12 25mm RMによるブラッグピークの拡張

そのため線量評価法については陽子線と全く同じ方法が適用できる。即ち(10)式W値や阻止能比に測定する粒子線に対する値を用いれば良いことになる。しかし陽子線に比較してこれら物理パラメータのデータが少なく、また精度が低い現状にある。粒子間の違いによる線量評価におよぼす影響は物理パラメータの違いだけであるので、基準放射線に対する電離箱の感度比で比較すると便利である。基準放射線として⁶⁰Coガンマ線を用いてこの感度をR^rとし、粒子線に対する感度をR^pとすると、感度比は次式で与えられる¹⁶⁾。

$$\frac{R^p}{R^r} = \frac{(S_p)_{\text{tissue}}}{(S_p)_{\text{gas}}} \frac{W_p}{W_e} \frac{(\mu_{\text{en}})_{\text{wall}}}{(\mu_{\text{en}})_{\text{tissue}}} \frac{(Se)_{\text{gas}}}{(Se)_{\text{wall}}} \quad (11)$$

ここで添字pとeはそれぞれ陽子と⁶⁰Coガンマ線によって発生する2次電子を意味する。

Fig. 13にA-150TEP-TEG電離箱に対する感度比をエネルギーの関数として示す。図には陽子、重陽子、ヘリウム3、ヘリウム4の値を示してあるが、エネルギーが高い場合には1%程度しか差はないが、低エネルギーではW値の影響で差が大きい。但し治療に利用できるこれら粒子線のエネルギーは一般に100MeV以上の領域であるので、この程度の粒子の違いではそれ程問題とならないが、重イオンに於ては差が大きくなる。Fig. 14に43MeV重陽子線の深部線量分布で示す。ブラッグピーク位置、ピーク・プラトー線量比はそれぞれ7.60mm、0.62mm、6.10である。平均飛程は7.73mmで、この値より算定した入射エネルギーは38.3MeVである。ブラッグピークの拡張をしなければならぬが、ピーク幅が0.62mmと狭いため0.188mm厚さのマイラー膜を29枚使用しRMを試作した。Fig. 14に拡張した深部線量分布を点線で示す。深部方向の線量は±1.5%以内の平坦度である。マイラー厚さは水に変換すると1.3倍の厚さに相当するため、平坦領域は7.3mmとなる。

99MeVヘリウム3粒子線の深部線量分布は図には示さないが、ピーク位置、ピーク幅、ピーク・プラトー線量比、平均飛程、入射エネルギーの値はそれぞれ6.04mm、0.42mm、6.67、

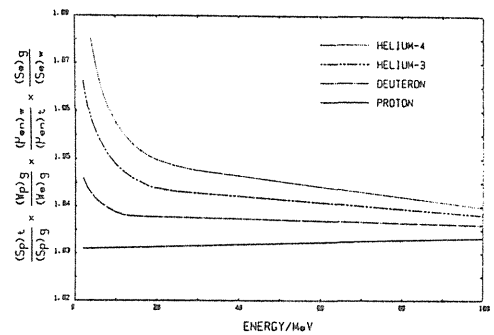


Fig. 13 荷電粒子線のガンマ線に対する電離箱の感度比

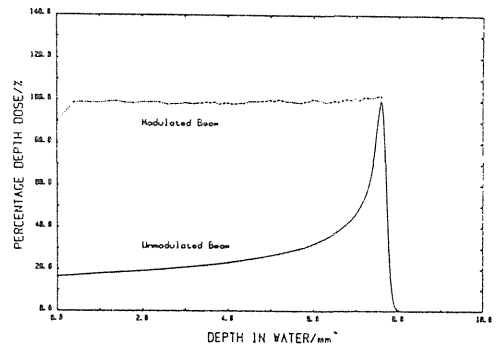


Fig. 14 43 MeV 重陽子線の深部線量分布

6.12mm, 85.0MeVであった。ピーク幅は43MeV重陽子線よりも狭く、鋭いブラックピークを形成している。従って拡大分布を作る場合より薄い吸収体によりRMを作らなければならない。ヘリウム-3では線量にしてピークの1%以下ではあるが、2次放射線の影響がピークの後に表われたが、線質が何であるかは不明である。

3.4 荷電粒子線ドシメトリの諸問題

速中性子線ドシメトリと同様に空洞原理に基づく線量評価法には同じ問題点が生ずるが、ここでも重要と思われる項目についてのみ述べることにする。(1)イオン再結合損失：速中性子線と異なり一般に荷電粒子線ではビーム強度の強い放射線場が比較的簡単に作られるため、電離電荷の収集効率には常に考えなければならない問題の一つである。Fig. 15に陽子線に対する種々のガスに対する収集効率を示す。測定は0.603mlの電離体積を有する平行

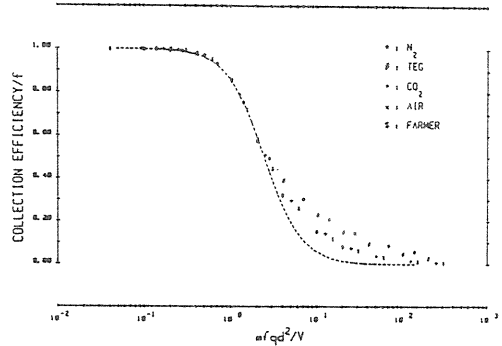


Fig. 15 平行平板型電離箱の陽子線に対するイオン収集効率

平板電離箱で行なったが、図中Farmer と記した記号のもののみFarmer 指頭型電離箱の結果である。点線は一般再結合損失に対する理論式から求めた曲線で、0.5以上のfの値では実験値と良く一致している。この放射線はイオンの移動過程としては連続放射線と考えられるもので、パルス状放射線の場合は勿論それに対応した理論式を適用させなければならない。重陽子線やヘリウム-3粒子線に対する空気、TEGのイオン再結合損失はやはり一般再結合損失の理論式と良く一致し、初期再結合損失の影響はほとんど無視できる。しかしこれらの粒子でもエネルギーの低い、即ちLETの高い領域に於ては初期再結合損失の影響を受けるものと思われる。イオンの再結合損失については他に詳しく報告してある¹⁷⁾。(2)阻止能：荷電粒子線の内では陽子線に対する阻止能が最も精度良く測定されまた評価されている。Fig. 16にJanni¹⁸⁾, Hiraokaら¹⁹⁾, Janni¹³⁾, Barkasら²⁰⁾, によって評価された陽子線に対する筋肉の阻止能の値がAndersen and Ziegler²¹⁾による値との比として示してある。これらの違いは平均電離ポテンシャルと内殻補正に原因しているが、評価法により数%の差を生ずることになる。しかし一つの救いは、電離箱法では必ず阻止能比として使用されるため、この比のエネルギー依存性や精度を小さくできる。阻止能のもう一つの問題は相の違いによって値が異なることである。従って壁材と空洞ガスの組成を一致させても阻止能比が1.0とならない場合がある。Fig. 17に一例としてBurgess²²⁾, Palmer²³⁾, Williamsonら²⁴⁾の阻止能比のデータを示す。測定はα線に対する hidrocarbonの気相と固相の阻止能比で、明らかにエネルギー依存性を示している。但しこれらとは逆のデータも有りこの問題については今後の解明を待たなければならない。(3)W値：電離箱法による線量評価に必要な

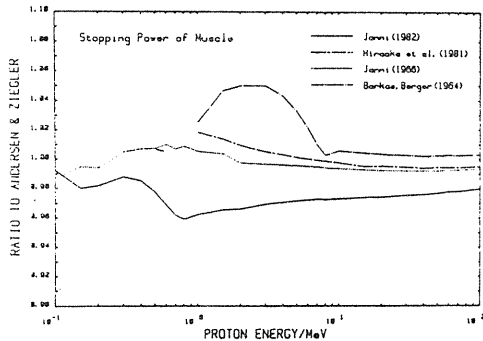


Fig. 16 評価された筋肉の質量阻止能比

な物理パラメータの中で最も精度が悪いのはW値である。正確に評価できない理由の一つはエネルギー依存性があることと、理論的算出がむずかしく、実験によって求めなければならない点にある。そこで任意の放射線の任意のガスに対するW値を求めることは極めて困難である。Fig. 18にCoyneら²⁵⁾によって評価されたTEGのW値を示す。陽子、ヘリウム、炭素、酸素粒子に対して図中に示した式で近似した値であるが、強いエネルギー依存性を示している。現在の所速中性子線と陽子線に対するW値のデータはある程度得られているが、その他の粒子に対してはほんのわずかである。治療に用いる荷電粒子線のエネルギーはかなり高いので、微分型W値を用いればそれ程エネルギー依存性が影響しないことが一つの救いである。

4. おわりに

電離箱法による粒子線ドシメトリについて述べたが精度良く線量を評価することはむずかしい。例えば電離箱法による速中性子線に対する吸収線量決定での全不確定度は7~10%と評価されており、陽子線の場合でも5~6%程度である。この主な理由はW値、カーマ因子、質量阻止能と言った物理パラメータの評価精度が低いことにある。特にW値に対しては熱量計算からより多くの粒子に対するデータが望まれる。評価した線量を確かめる方法の一つとして線量相互比較がある。施設間または各国間で生物効果や治療成績を比較するためには、物理的な線量は同じ基準の上で評価されている必要があるが、これは相互比較で統一された線量評価に於てのみ可能である。粒子線は発生装置の点から設置できる施設はかぎられてしまう現状からして、施設間での線量相互比較は特

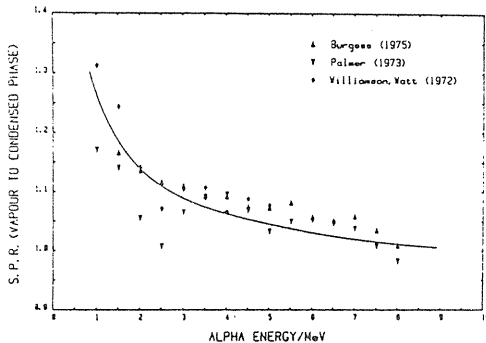


Fig. 17 相の違いによる質量阻止能比データ

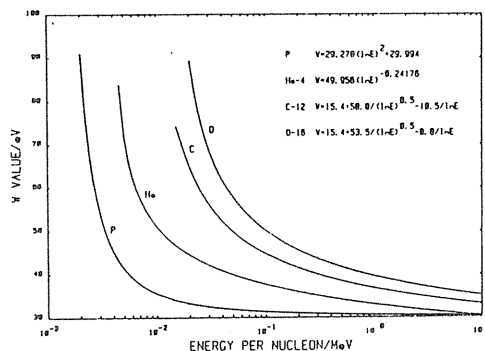


Fig. 18 荷電粒子に対するTEGのW値

に意義が深い。速中性子線と陽子線の日米相互比較は過去何回か行なわれ、2～3%以内の一致が得られたが、他に詳しく報告した^{26,27)}のでここでは省略した。負パイ中間子線や重イオン線のドシメトリについては筆者の経験しない領域なので記述しなかったが、今まで述べた方法が直接応用できることは言うまでもない。

参 考 文 献

- 1) ICRU: ICRU report 10b, Washington, D.C. (1964)
- 2) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 日本医放会誌, 37, 369 (1977)
- 3) Makarewicz, H. and Pszona, S.: Nucl. Instr. Metho., 153, 423 (1978)
- 4) Waterman, F.M., Kuchnir, F.T., Skaggs, L.S., Kouzes, R.T. and Moore, W.H.: Phys. Med. Biol., 24, 721 (1979)
- 5) Hiraoka, T., Kawashima, K. and Hoshino, K.: Jpn. Radiol. Phys., 2, 125 (1982)
- 6) 川島勝弘, 平岡 武, 星野一雄, 松沢秀夫: 日本医放会誌, 37, 185 (1977)
- 7) ICRU: ICRU report 26, Washington, D.C. (1977)
- 8) Behrooz, M.A. and Watt, D.E.: Radiat. Prot. Dosi., 1, 291 (1981)
- 9) Wells, A.H.: Radiat. Res., 80, 1 (1979)
- 10) Dimbylow, P.J.: Phys. Med. Biol., 27, 989 (1982)
- 11) Caswell, R.S. and Coyne, J.J.: Radiat. Res, 83, 217 (1980)
- 12) 平岡 武: 日本医放会誌, 42, 30 (1982)
- 13) Janni, J.F.: AFWL-TR-65-150 (1966)
- 14) Hiraoka, T., Kawashima, K., Hoshino, K., Kawachi, K., Kanai, T. and Nakamura, Y.K.: Proc. 7th ICCR, 377, Kawasaki (1980)
- 15) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 河内清光, 金井達明, 松沢秀夫: 日本医放会誌, 43, 1214 (1983)
- 16) Verhey, L.J., Koehler, A.M., McDonald, J.C., Goitein, M., Ma, I.C., Schneider, R.J. and Wagner, M.: Radiat. Res., 79, 34 (1979)
- 17) Hiraoka, T., Kawashima, K. and Hoshino, K.: Br. J. Radiol., 55, 585 (1982)
- 18) Janni, J.F.: At. Data and Nucl. Data Tables, 27, 147 (1982)
- 19) Hiraoka, T. and Kawashima, K.: NIRS-PDIR-81021 (1981)
- 20) Barkas, W.H. and Berger, M.J.: NAS/NRC-1133 (1964)
- 21) Andersen, H.H. and Ziegler, J.F.: The Stopping and Ranges of Ions in Matter, Pergamon Press (1977)
- 22) Burgess, V.W.E.: J. Phys. (D), 8, 782 (1975)
- 23) Palmer, R.B.J.: J. Phys. (B), 6, 384 (1973)
- 24) Williamson, J. and Watt, D.E.: Phys. Med. Biol., 17, 486 (1972)
- 25) Coyne, J.J. and Goodman, L.J.: 6th Symp. Microdosimetry, Harwood Academic Pub. Ltd. (1978)
- 26) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫, 橋詰 雅: 日本医放会誌, 37, 949 (1977)
- 27) Kawashima, K., Hoshino, K., Hiraoka, T., Matsuzawa, H., Hashizume, T., Ito, A., Almond, P.R., Smathers, J.B. and Bichsel, H.: Jpn. Radiol. Phys., 1, 31 (1981)

研究速報

MRIによる線量分布の画像化

- 1) 放射線医学総合研究所物理研究部
- 2) 放射線医学総合研究所臨床研究部
- 3) 旭メディカル株式会社

平岡 武¹⁾ 福田 信男²⁾ 池平 博夫²⁾ 星野 一雄¹⁾
中沢 一志³⁾ 館野 之男²⁾ 川島 勝弘¹⁾

（昭和60年10月30日受付）

（昭和61年1月8日最終原稿受付）

Digital Imaging of Dose Distributions by Magnetic Resonance

Takeshi Hiraoka¹⁾, Nobuo Fukuda²⁾, Hiroo Ikehira²⁾, Kazuo Hoshino¹⁾,
Kazuhumi Nakazawa³⁾, Yukio Tateno²⁾ and Katsuhiro Kawashima¹⁾

1) Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, Chiba

2) Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, Chiba

3) Planning and Development Department, Asahi Medical Co. Ltd., Tokyo

Research Code No. : 209.2

Key Words : Dose distribution, Digital image, MRI, Gel phantom, Fricke dosimetry

A method determining the spatial dose distribution in a tissue-equivalent phantom using the nuclear magnetic resonance imaging was proposed by Gore et al. In this communication, we report on our idea of imaging method and the experimental results of dose distributions in a real phantom. A cross-linked dextran gel (SEPHADEX-G200) is adopted as fixation agent of Fricke solution. A linear relation was found between the proton NMR longitudinal relaxation rate in the irradiated gel phantom and the absorbed dose up to 30 Gy. Diffusion of the solvent in the gel phantom was found to be small within six hours after irradiation. Our results can be widely applied for radiation treatment planning, especially for the application on the complex irradiation condition in an inhomogeneous media.

放射線治療で必要とする線量分布を、MRIとファントムを使用することにより三次元線量分布の画像としてとらえられることに成功したので報告する。

実験方法

硫酸第一鉄溶液に放射線を照射すれば、化学反応によりその溶液の吸収線量に比例した量の第二鉄イオンが生成される。これは一般にFricke線量計と呼ばれ、精度の高い測定法として広くドシメトリに利用されている。一方、Fricke溶液に放

射線を照射し、MRIによりプロトンの核スピン緩和率が照射した線量に比例することから、放射線線量分布の測定の可能性が示唆されている¹⁾。従って、Fricke溶液ファントムに於いて、溶質の時間的移動が無視できる程度に固定化できれば、三次元線量分布がデジタル画像として得られることになる。

種々のゲル化剤による溶液の固定が考えられるが、Fricke溶液には0.8Nの硫酸が含まれているので、酸性条件下でもゲル化し、またゲル作成に

加熱の不要な架橋デキストランゲル（商品名セファデックス (G-200)）ファントムにより実験を行なった。

実験結果

Fig. 1に Fricke 溶液と、この溶液に3.3重量%のセファデックスを添加したゲル溶液とに対する緩和率の線量依存性を示す。照射は12MeV 電子線によりアクリルファントム中1.5cmの深さにて行なった。緩和率は0.1T MRI (旭メディカル Mk-J) の頭部コイルにて、SR (2000) と IR (300,

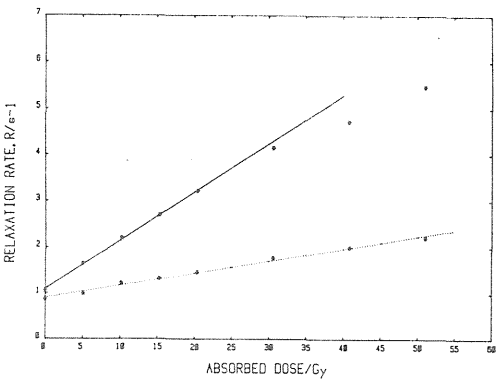


Fig. 1 The relaxation rates plotted as a function of absorbed dose for Fricke solution (dotted line) and the gel phantom (solid line).

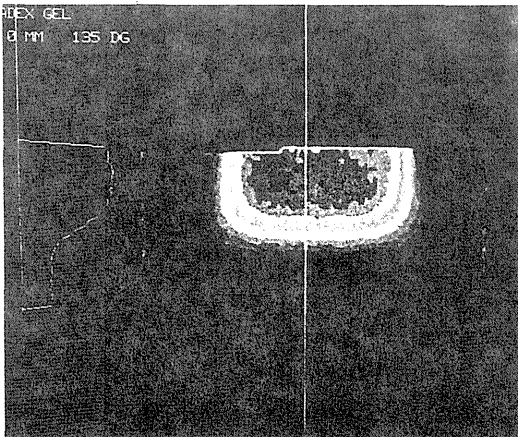


Fig. 2 An NMR T₁ dependent image in a diagonal plane parallel to the incident 15MeV electron beams in the gel phantom.

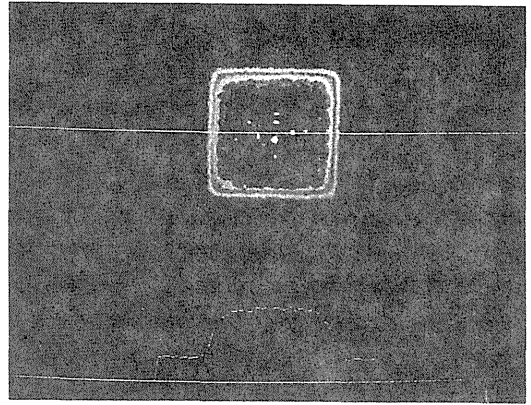


Fig. 3 An NMR image in a plane perpendicular to the beam axis at a depth of 1cm for 15MeV electrons.

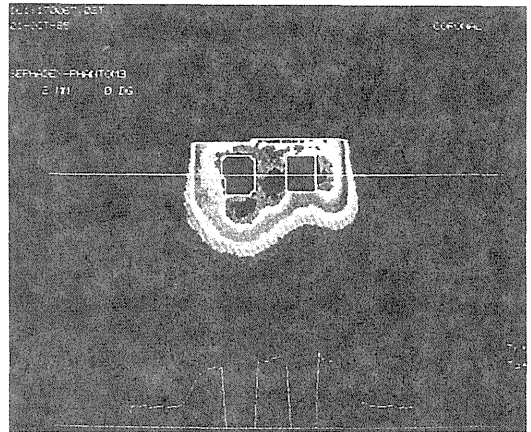


Fig. 4 An NMR image in a plane parallel to the incident 15MeV electron beams in the gel phantom which have contained lung (left) and bone (right) equivalent substitutes.

2000) の128回交互反復スピンワープ法²⁾にて測定した。Fricke 溶液では50Gy まで完全に直線で、実験値の直線回帰が点線で示してあり、単位 Gy 当りの緩和率の変化は 0.02670 ± 0.00095 である。

一方、ゲル溶液では30Gy 以上では直線からはずれ、図の実線は0~20Gy までの実験値の回帰曲線で、相関係数は0.9994である。線量に対する変化率は 0.1050 ± 0.0021 であり、Fricke 溶液に対して約4倍に感度が増幅されたことになる。従って、

不均質層で微妙に変化する線量分布の測定には好ましい結果が得られたことになる。また直線性の範囲が30Gy以下であることは、放射線治療のファントム照射の点からは十分であると思われる。一般的な現在のMRI装置での T_1 の測定精度は10%程度か、またはそれ以下の場合もある。しかしMk-Jでは磁化の反転はAFP(高速断熱通過)によっているので、その効率と再現性が良く、 T_2 の値にもよるが測定精度は変動係数として3%程度である。

線量分布図

18×18×13cm³のアクリルファントムに前記ゲル溶液を満し、10×10cm²の照射野にて15MeV電子線をピーク深で20Gy照射した。Fig. 2にこのファントムの照射野の対角線面での線量分布図を示す。MRIではこの様に任意の面での分布が簡単に求められる。図には中心軸上の緩和率も示してあり、これは深部線量分布に対応している。Fig. 3に同じファントムの1cm深部での切断面の分布図を示す。図にはやはり緩和率の横分布が示してある。これらの分布は3回スキンの平均値で、測定には約25分を必要とした。Fig. 3には照射条件は同じであるが、照射野内にWhiteら³⁾による肺(LN-1)と骨(SB-3)ファントムを導入したときの深部線量分布図を示す。図の左側が肺、右側が骨で大きさはそれぞれ2×2.5cm²である。緩和率曲線も又示してあるが、不均質層での散乱、吸収の違いによる均質層への影響が線量分布にはっ

きりと現われている。溶質の拡散による移動は照射後6時間以内ではほとんど問題とならないと思われるが、拡散係数の正確な値の測定法を検討中である。

考 察

放射線照射により磁気共鳴特性が変化する物質(第2鉄イオン)の固定化とMRIとにより、線量分布の画像化に成功した。特に有効な点は複雑な不均質組織での三次元線量分布の測定が可能で、多門照射などの複雑な照射法での治療計画を大いに利用できる。

現在取り組んでいる問題点は、(1)等線量曲線表示プログラムの作成、(2)緩和率の測定可能なファントム材質の開発、(3)高価なセファデックスに代わる固定剤の利用、(4)測定におけるS/N比の改善と画像のスミージング法の開発、(5)他の磁気共鳴物質の利用等である。

文 献

- 1) Gore, J.C., Kang, Y.S. and Schulz, R.J.: Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. *Phys. Med. Biol.*, 29: 1189-1197, 1984
- 2) 福田信男, 池平博夫, 鳥居伸一郎, 山根昭子, 飯沼 武, 館野之男, 上嶋康裕, 森脇正司: 結合水分画(BFW)の映像化. *NMR 医学*, 5: 104-107, 1985
- 3) White, D.R., Martin, R.J. and Darlison, R.: Epoxy resin based tissue substitutes. *Br. J. Radiol.*, 50: 814-821, 1977



放医研サイクロトロンによる速中性子線の
胸部不均質組織の境界領域の線量分布

放射線医学総合研究所 臨床研究部

中村 讓 古川 重夫 飯沼 武

” ” 物理研究部

川島 勝弘 星野 一雄 平岡 武

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

YUZURU KUTSUTANI-NAKAMURA,*¹ SHIGEO FURUKAWA,*¹ TAKESHI A. IINUMA,*¹
KATSUHIRO KAWASHIMA,*² KAZUO HOSHINO*² AND TAKESHI HIRAOKA*²

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

*² Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences

(Received 22 November 1985)

Research Code NO: 203.2

Key Words: Thorax dose calculation, Tissue inhomogeneity correction, Fast neutron,
Power law TAR method

The validity was examined in applying the power law tissue-air ratio (TAR) and the isodose shift methods to the dose calculation in thorax tissue inhomogeneity containing the boundary region for fast neutron beam. The neutron beam is produced by bombarding a thick beryllium target with 30 MeV deuterons. Lung phantom was made of granulated tissue equivalent plastic, which resulted in density of 0.30 g/cm³. Depth dose distributions for neutron beam were measured in thorax phantom by an air-filled cylindrical ionization chamber with TE plastic wall. The power law TAR method considering TAR of zero depth at the boundary was compared with the measured data and a good result was obtained that the calculated dose was within $\pm 3\%$ against the measured.

緒 言

速中性子線は従来の放射線治療で用いられている photon と比べた場合正常組織より腫瘍への効果が高いことが期待され、その臨床トライアルが実施されている。

Hornsey らは肺組織の生物学効果比 (RBE) は皮膚に比べて低いので肺癌の治療における速中性子線の有用性を示唆している。¹⁾

肺組織は軟部組織に比べて密度が小さく、^{2) 3)} しかも肺組織の密度は年齢、正常、異常等によって異なり、水を1とした相対電子密度で比較した場合、正常0.2 ~ 0.4、異常0.1 ~ 0.6 と密度値は広がっているとの報告があるので、^{4) 5)} 肺癌及び食道癌の放射線治療計画ではそれらを考慮した線量計算をする必要がある。⁶⁾

近年CTが放射線治療計画に利用されるようになり、CT画像から患者病巣部の解剖学的位置関係、組織の輪郭・密度等を求めることにより、体内の線量分布を精度よく計算することが可能になった。

速中性子線治療においても同様であり、胸部不均質組織における線量分布をより精度よく求めるための方法が要求されている。即ち、速中性子線の場合 photon で用いられている方法が適用できるか、あるいは速中性子線独自の方法を用いなければならないかにつき確かめる必要がある。そこで著者らは photon で用いられている Batho⁷⁾ 及び Sontag and Cunningham⁸⁾ のべき乗組織/空中線量比 (TAR) 法 (以下べき乗TAR法という) の速中性子線に対する適用性について検討し、胸部不均質組織において深部量百分率の値で最大±4%程度実測値と異なるが、べき乗 TAR 法が速中性子線に対しても適用できることを既に報告した。⁹⁾

本報ではとくに胸部不均質組織の境界領域の線量分布を取り上げ、線量計算の精度を高める方法及び問題点について検討した。

方 法

中性子線源は放医研サイクロトロンにより、加速された 30 MeV 重陽子 (電流 30 μ A) を厚いベリリウムターゲットに入射させて生ずる速中性子線 (d(30) + Be 速中性子線と書く) を用いた。速中性子線は垂直下方に射出される。

組織等価 (以下TEという) ファントムはTEプラスチック (密度(ρ) = 1.10 g/cm³) を用い、¹⁰⁾ 肺ファントムは McGinley and McLaren による方法を用い、¹¹⁾ 密度を 0.30 g/cm³ になるようにTEプラスチックを粉砕機 (池田理化製ウイレー粉砕機 W - 100) で 1 mm ϕ の粒状にした肺用TEプラスチックを杵組みされたプラスチック板 (板の厚さ 1 mm、杵の大きさ 20 \times 20 cm²) をサランラップで包んだものに入れて作成した。

胸部ファントムはTEファントム、肺ファントム、TEファントムの順に重ねた。線量計は空気を電離気体とした内径 6 mm、長さ 16 mm、壁厚 0.5 mm のTEプラスチック製円筒形電離箱に 4.5 mm のTEプラスチックビルドアップキャップを被せたものを用いた。

不均質組織中の線量分布補正法

不均質組織の線量分布の補正法としては Sundom の等線量移動法¹²⁾と Batho⁷⁾及び Sontag and Cunningham⁸⁾のべき乗 TAR 法を基にした方法⁹⁾を用いた。

以下本報で用いたべき乗 TAR 法の概要を示す。

密度 ρ_1, ρ_2, ρ_3 の組織が Fig. 1 に示すようにおかれ、点 P から各組織の上方からの距離をそれぞれ d_1, d_2, d_3 とすると点 P での線量 D は(1)式で表わされる。⁹⁾ ここで深さ d_1 (点 P)での照射野を A とし、密度 ρ_0 の組織中、深さ d_1 での線量及び TAR をそれぞれ D_0 及び $T_0(d_1, A)$ とする。

$$D = D_0 \prod_{i=1}^3 T_0(d_i, A)^{(\rho_i - \rho_{i-1}) / \rho_0} \dots\dots\dots (1)$$

もし $\rho_1 = \rho_2 = \rho_3 = \rho_0$ のとき、即ち不均質組織でない場合(1)式は(2)式となる。

$$D = D_0 \dots\dots\dots (2)$$

もし $\rho_2 = \rho_3 \neq \rho_0$ で $\rho_1 = \rho_0$ のとき、即ち2層の場合、(1)式は(3)式となる。

$$D = D_0 T_0(d_2, A)^{(\rho_2 - \rho_0) / \rho_0} \dots\dots\dots (3)$$

また、もし $\rho_1 = \rho_3 = \rho_0 \neq \rho_2$ のとき、即ち3層で、第1層と第3層の組織の密度が同じ場合(1)式は(4)式となる。

$$D = D_0 \{ T_0(d_2, A) / T_0(d_3, A) \}^{(\rho_2 - \rho_0) / \rho_0} \dots\dots (4)$$

本報で用いた胸部ファントムに適用すると第2層目の肺ファントム及び第3層目の TE ファントムにおける(3)式及び(4)式はそれぞれ(5)式及び(6)式となる。

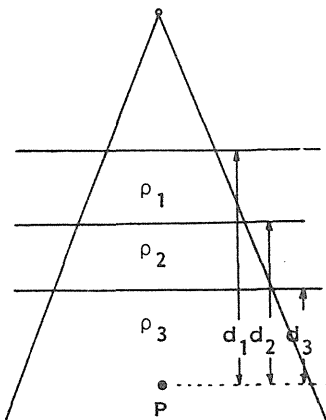


Fig. 1 Schematic diagram showing inhomogeneous tissue.

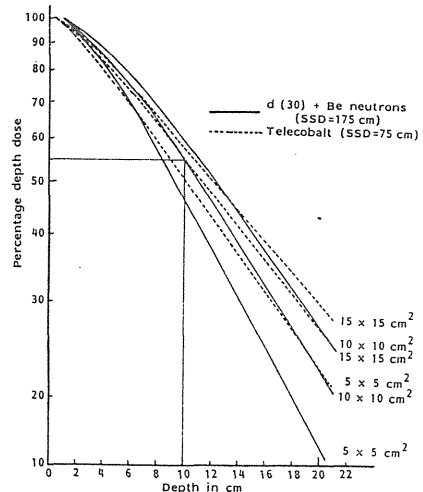


Fig. 2 Depth dose curves in tissue equivalent (TE) phantom for NIRS d(30)+Be neutrons.

$$D = D_0 T_0 (d_2, A)^{(0.30-1.10)/1.10} = D_0 T_0 (d_2, A)^{-0.73} \dots\dots\dots (5)$$

$$D = D_0 \{ T_0 (d_2, A) / T_0 (d_3, A) \}^{-0.73} \dots\dots\dots (6)$$

結果及び考察

1. TE ファントム中の深部量百分率

線源 - ファントム表面間距離 (SSD) 175 cm での TE ファントム中の深部量百分率の測定結果を照射野 5×5、10×10、15×15 cm² について Fig. 2 の実線として示す。点線はテレコバルト γ 線の同じ照射野の SSD 75 cm の深部量百分率である。¹³⁾ 照射野 10×10 cm² の深さ 10 cm での両者の深部量百分率は等しいが、照射野によって、また深さによって深部量百分率は異なり、照射野が同じ場合、深さが浅いと速中性子線の方が高く、深くなるとテレコバルト γ 線の方が高くなっている。

2. 胸部ファントム中の線量分布

胸部ファントムとして TE ファントムの厚さ 5 cm の次に密度 0.30 g/cm³ の肺ファントム 10 cm をおき、その後 TE ファントム 10 cm をおいた。胸部ファントム中 SSD 175 cm、照射野 5×5、10×10、15×15 cm² の深部量百分率を、Fig. 2 の実線で示す TE ファントム中の深部量百分率を基に photon で用いられている移動距離を肺ファントムの厚さの半分とした等線量移動法¹²⁾ により求めた結果を Fig. 3 の実線として示す。点線は TE ファントム中の深部量百分率である。肺ファントム 10 cm の存在により深部量百分率の傾斜は緩やかになり、それが深さ 20 cm まで続き、それより深くなると傾斜は急になる。

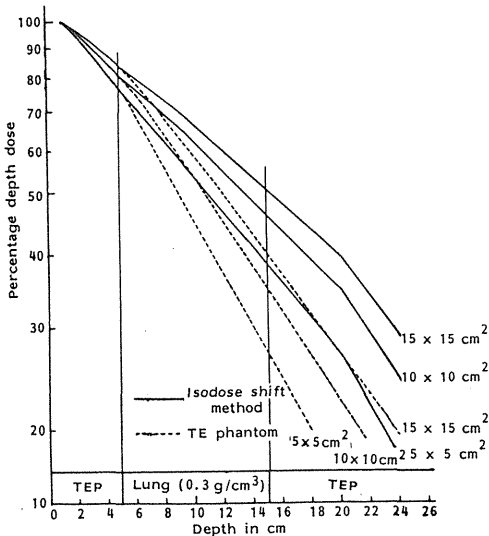


Fig. 3 Depth dose curves calculated by the isodose shift method in thorax phantom.

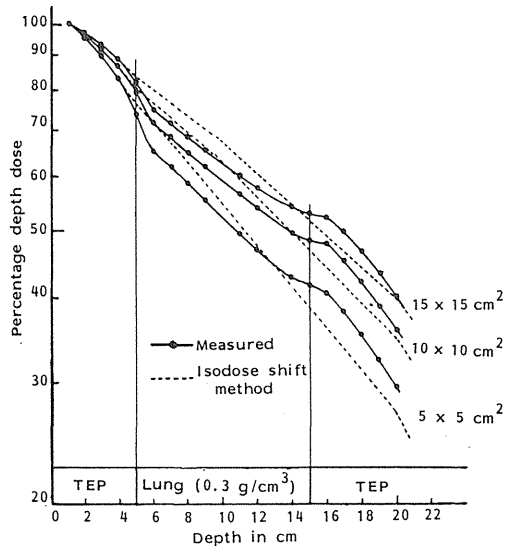


Fig. 4 Comparison of depth dose curves measured and calculated by the isodose shift method in thorax phantom.

Fig. 4 に Fig. 3 と同じ条件での胸部ファントム中の深部量百分率の測定結果を黒丸で示す。実線は黒丸を結んだもので、点線は Fig. 3 で示した等線量移動法の深部量百分率である。両者は大きく相違している。肺ファントム中では等線量移動法による計算値は実測値より高く、肺ファントムに入る領域、即ち 1 cm 深くなった 6 cm 深さにおいて両者の差は最大になり、深さが増すと計算値の傾斜が実測値に比べて大きいので 8 cm 程度深くなった 13 ~ 14 cm 深さ、即ち肺ファントム後方の境界近くで等しくなっている。肺ファントム後方の境界領域では実測値は計算値より高くなり、後方の TE ファントム 1 cm 深さ、即ち 16 cm 深さでその差が最大になり、それより 5 cm の深さまでは実測値の傾斜の方が計算値より急なので、深さ 20 cm 近くで両者は等しいか差が小さくなっている。

次にべき乗 TAR 法を用いて深部線量を計算するために(5)式及び(6)式で用いる Fig. 5 に示す 5×5、10×10、15×15 cm² 以外の照射野に対する TAR は用いる深さにおいて照射野に対する TAR を両対数にして、その線形補間により求めた。Fig. 6 に Fig. 2 の TE ファントム中の深部量百分率を基に、(2)、(5)及び(6)式を用いて求めたべき乗 TAR の計算値を点線で、また実測値を実線で示す。肺ファントムの前後の境界領域で両者の差が生じ、とくに大照射野の後方の境界領域で大きく、計算値は実測値より深部量百分率で最大 4 % 程度低くなっているが、比較的良好一致し、また等線量移動法の計算値と比べるとより一致している。

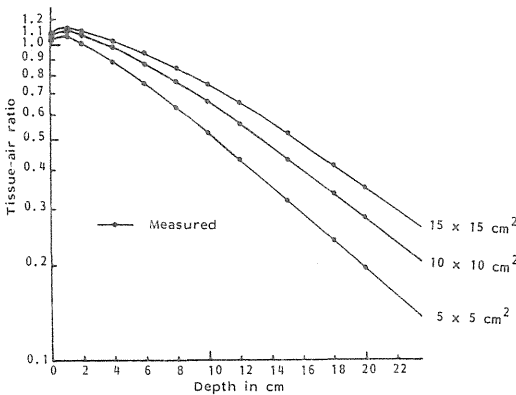


Fig. 5 Tissue-air ratio (TAR) measured in TE phantom for NIRS d(30)+ Be neutrons.

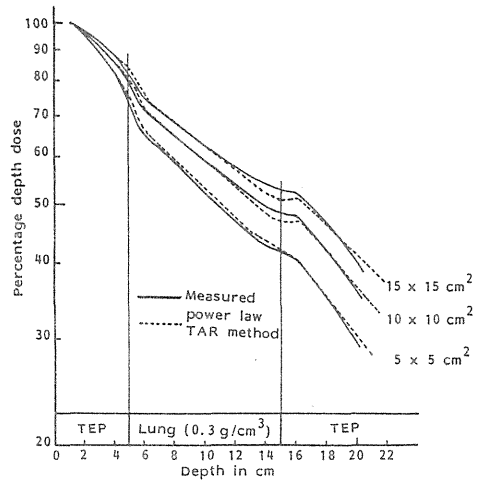


Fig. 6 Comparison of depth dose curves measured and calculated by the power law TAR method in thorax phantom.

3. 胸部不均質組織中の境界領域の線量分布

Fig. 7 に胸部不均質組織中の SSD 175 cm、照射野 10×10 cm² の深部量百分率の実測値を実線で、また同じ照射野で肺ファントムの後方も肺ファントムとした場合と肺ファントムの代りに TE ファントムをおいた均一ファントム中の深部量百分率の実測値をそれぞれ点線と鎖線で示す。肺ファントムに

入る境界領域では実線で示す胸部不均質組織中の実測値は密度の小さい肺ファントム中であっても鎖線線で示すTEファントム中の実測値より低くなり、一方肺ファントムから出る境界領域では実線は肺ファントムの密度より大きいTEファントム中であっても点線で示す肺ファントム中の実測値より高くなっている。組織の密度の影響より後方から散乱される線量の影響が大きく、肺ファントムに入る境界領域では散乱線量は少なくなり、逆に肺ファントムを出る領域では散乱線量は多くなっているためと考えられる。

Figs. 3'及び4で示した等線量移動法で求めた深部量百分率を不均質組織の境界領域においてみるとこの散乱線の考慮がなされていないことが分る。

一方 Fig. 6で示したべき乗TAR法で求めた計算値は実測値に近いので散乱線量の考慮が含まれていると考えられるが、深部量百分率の値で最大4%程度実測値と差が生じている。そこで補正係数を肺ファントムに入る境界でより小さく、肺ファントムから出る境界でより大きくなるようにするために、この2つの境界で新たに表面でのTARの項を加え、肺ファントムの入射側では $d_2 = 0$ とした(5)式を、射出側では $d_3 = 0$ とした(6)式を用いた。Fig. 8にそれらを考慮したべき乗TAR法の計算値を点線で、また実測値を実線で示す。他の点での改善が少ないので±3%程度の差があるが両者かなり一致しているといえる。

ここで等線量移動法による計算値をより実測値に近づけるための方法について考えてみるとFig. 4から肺ファントム中での深部量百分率の傾斜が実測値に比べて大きいのでそれに合わせるためには等線量移動距離を長くすることが考えられるが肺ファントムに入った境界での実測値は計算値より低く、しかもその後の領域では実測値が急激に低くなっているのでその差を補正しなければならない。等線量移動法はテレコバルト γ 線に適した補正法で photon エネルギー、SSDが変った場合はそれに

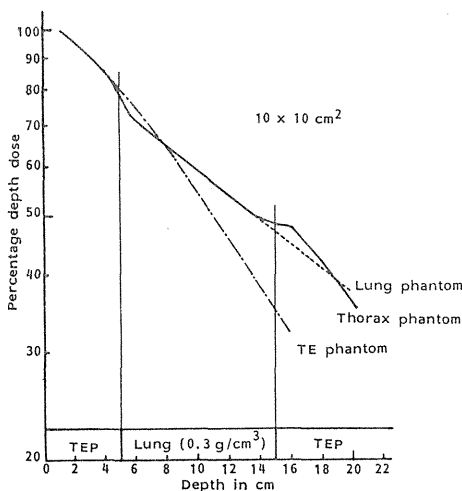


Fig. 7 Comparison of depth dose curves in thorax phantom, lung phantom and TE phantom.

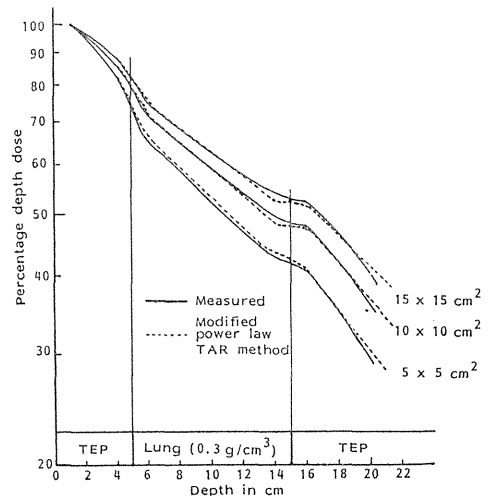


Fig. 8 Comparison of depth dose curves measured and calculated by the modified power law TAR method

じて移動距離を変えて用いられるが、Fig.2 に示した速中性子線の深部量百分率はテレコバルト γ 線に似ていてもSSDが速中性子線の場合175 cmであり、テレコバルト γ 線の75 cmに比べ大きく違い、しかも Fig.5 で示される速中性子線の散乱係数 (scatter factor) はテレセシウム γ 線¹⁴⁾ より大きく、表面近くの散乱線量は photon に比べて高くなり密度の異なる肺ファントムとの境界領域では速中性子線特有の線量分布を示していると考えられ、等線量移動法の適用をむずかしくしている。

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

結 論

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

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

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

本論文の要旨は第50回日本医学放射線学会物理部会大会において報告した。

(本研究は厚生省がん研究助成金 尾内班 56 - 32 から一部援助を受けた。)

文 献

- 1) Hornsey, S., Kutsutani, Y., et al. : Damage to mouse lung with fractionated neutrons and X-rays. Brit. J. Radiol. 116 : 171 - 174, 1975.
- 2) Fowler, J. F., Young, A. E. : The average density of health lung. A. J. R. 81 : 312 - 315, 1959.
- 3) 尾内能夫, 都丸禎三, 他 : 写真法による肺の平均密度の推定と4.3 MV X線および⁶⁰Co γ 線による中胸部食道の回転照射の組織補正係数. 日本医放会誌. 29 : 1397 - 1404, 1970.
- 4) Van Dyk, J., Keane, J. J., et al. : Lung density as measured by computerized tomography. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 8 : 1363 - 1372, 1982.
- 5) Van Dyk, J. : Lung dose calculations using computerized tomography. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 9 : 1035 - 1041, 1983.

- 6) International Commission of Radiation Units and Measurements (ICRU):
Determination of absorbed dose in a patient irradiated by means of X or gamma rays in radiotherapy procedures. ICRU Report 24 : 21 - 24, 1976.
- 7) Batho, H. F. : Lung corrections in cobalt 60 beam therapy. J. Can. Assoc. Radiol. 15 : 79 - 83, 1964.
- 8) Sontag, M. R., Cunningham, J. R. : Correction of absorbed dose calculations for tissue inhomogeneities. Med. Phys. 4 : 431 - 436, 1977.
- 9) 中村 譲, 古川重夫, 他 : 放医研サイクロトロン速中性子線の胸部不均質組織における線量計算法の検討. 日本医放会誌. 45 : 1532 - 1539, 1985.
- 10) 平岡 武, 川島勝弘, 他 : 中性子線用組織等価物質の試作. 日本医放会誌. 36 : 420 - 424, 1976.
- 11) McGinley, P. H., McLaren, J. R. : Perturbation of neutron dose distributions by lung tissue. Med. Phys. 1 : 219 - 222, 1974.
- 12) Sundom, L. : Dose planning for irradiation on thorax with ^{60}Co in fixed-beam teletherapy. Acta Radiol. (Ther. Phys. Biol.) 3 : 342 - 352, 1965.
- 13) 日本医学放射線学会物理部会 : 放射線治療における ^{60}Co ガンマ線および高エネルギー X線の吸収線量の標準測定法. 日本医放会誌. 31 : 750, 1971.
- 14) Joint Working Party of British Institute of Radiology and Hospital Physicists' Association: Central axis depth dose data for use in radiotherapy. Brit. J. Radiol. Suppl. 17 : 43, 1983.

小児術中照射の基礎的検討

岩川 眞由美・高橋 英世・真家 雅彦
大沼 直躬・江東 孝夫・栗山 裕
千葉大学医学部小児外科学教室

安藤 興一・小池 幸子
放射線医学総合研究所臨床研究部

Fundamental Experimentation of Radiation Damage to Spinal Cords in Infantile Mice

Mayumi IWAKAWA, Hideyo TAKAHASHI, Masahiko MAIE,
Naomi OHNUMA, Takao ETOH and Yutaka KURIYAMA
Department of Pediatric Surgery, School of Medicine, University of Chiba
Kohichi ANDOH and Sachiko KOIKE
Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Science

(受付：昭和60年6月17日)

要 旨

我々は、小児腹部悪性固形腫瘍の集学的治療の一手段として、術中照射が有効ではないかと考え、研究を進めている。この術中照射を行うにあたっては、原発腫瘍が脊椎近くにあることが多く、しかも対象が小児であるためその障害に対する十分な検討を行う必要がある。今回、我々は、幼若マウスを用い、その腰椎を15 Gy から70 Gy まで各線量にて1回外部照射し、その脊椎、脊髄の晩期変化につき検討を加えた。すなわち、50 Gy 以上照射群では、片肢麻痺が出現し、29 Gy 以上では、伸展反射欠如という障害が観察された。又、22 Gy 以下では障害発生はみられなかった。以上を成熟マウスの文献報告例と比較すると、幼若マウスでは、より低線量でより早期に障害が出現することが判明し、よって小児術中照射施行にあたっては、その線量決定には、十分な注意が必要であることが示唆された。

Summary

In the multi-modal therapy, normal tissue damage is the limiting factor in the radiotherapy of cancer. Intraoperative irradiation resolves this problem by shielding critical organs.

In the treatment of pediatric malignancies located in the abdomen, however, the spinal cord is inevitably irradiated. We here investigated and report effects of radiation damage to spinal cord of infantile mice.

Materials and methods: Four week-old C3Hf/He male mice, weighing 21~24g, were used throughout experiments. Lumbar cord of spine (L1~L5) was irradiated with single fraction of X ray machine (20 mA, 25 cm FSD, 322 rad/min). Changes of neurological status after irradiation were scored by observing movements of mice. The scoring method has been employed by Goffinet, et al.

Results: In the first place, we investigated the relationship between radiation dose and body weight gaining. Irradiation with large doses perturbed growth of infantile mice.

The latent period between radiation and onset of paralysis in infantile mice was shorter than that in adult mice. In addition severe damage of spinal cord was observed in infantile mice by 30~50 Gy. By the same dosage, mild damage was reported in adult mice. With 22 Gy, however, radiation did not result apparent damage.

It is suggested that careful attention should be paid to radiation of spinal cord in young children.

索引語：術中照射，放射線障害，脊椎，片肢麻痺

Key words : Intraoperative radiotherapy, Radiation damage, Spinal cord, Infantile mice, Paralysis

1. はじめに

小児悪性腫瘍に対する治療法は、最近積極的に研究が進められているが、現状では、早期発見以外のものには、治療効果を期待できず、Neuroblastoma Stage III, IVのごとき進行例に対する有効な集学的治療法の確立が切望されている。我々はこのような進行例に対する集学的治療の一環として腫瘍破壊可能な高線量を、目的とする部位に照射できる術中照射が非常に有効ではないかと考え、新たな一手段として研究を進めている。この術中照射を行うにあたっては原発腫瘍が脊椎近くにあることが多く、しかも対象が小児であるため、その障害に対する十分な検討を行う必要がある。従来、脊椎、脊髓周辺の放射線治療の正常組織に対する影響を、基礎的に研究した報告は数へんに限られており^{2), 4), 5)~11), 16)}、特に幼若動物に対するものはほとんどみられない。今回我々は幼若 C3Hf/He 雄マウスを使用し、照射野内の脊椎、脊髓の晩期変化について検討を加え、若干の知見が得られたので報告する。

2. 方法

体重 21~24g の 4 週令、C3Hf/He 雄マウスの腰椎 L1-5 を、信愛X線発生装置を用い、照射条件 250 kvp, 20mA, FSD 25cm, Field 20×20mm, 線量率 357 rad/min にて外部照射した。腹腔内臓器を避け、腰椎のみ照射するためマウスは側臥位とした。pentobarbital (50mg/kg) 腹腔内投与による全麻下に 20×20mm の矩形の穴のあいた厚さ 3mm の鉛板の下に背中あわせて 2 匹のマウスの腰椎部が、照射野内に入るようにした。なお照射野内に目的とする腰椎が確実に入っているかどうか確認するため、同じ状態で X 線写真撮影した。1 回照射線量を 15 Gy から 70 Gy までの 7 群、すなわち、15 Gy, 22 Gy, 29 Gy, 36 Gy, 43 Gy, 50 Gy, 70 Gy にわけ、各群 7~8 匹で、照射後 2 年間にわたり観察した。照射後マウスは 1 週毎に観察し、以下の項目につき検討した。

- 1) 成長の指標として 体重変動
 - 2) 晩期反応として 後肢運動障害
 - 3) その根拠として 病理学的検討
- 後肢運動障害に関しては、A. J. van der Kogel の





Score	障害度	障害度模式図
1	外ふんまわし 歩行	
2	伸展反射 欠如	
3	片肢麻痺	
4	両肢麻痺	

Fig. 1 X線照射後のマウス後肢運動能力の障害度 (A. J. van der Kogel)

評価を参考にして Fig. 1 のような Score で表現した。Score 1 は歩行時、外側へ足をふりまわす状態、Score 2 は尾を持ってつりさげた際、両肢を伸展するはずが小さく縮めてしまう伸展反射欠如、Score 3 は片肢麻痺、Score 4 は直腸、膀胱障害を伴う両肢麻痺を呈した場合である。

3. 結果

1) 生存日数及び体重変動 (Fig. 2, 3)
非処置対象群での平均生存日数は、約 700 日であった。15 Gy 以上 70 Gy までの間で、ほぼ線量増加に伴う生存日数の短縮がみられた。死亡時期は照射後 100 日ないし 600 日の間に認められたことから、腸管や骨髄障害などの放射線早期障害による死亡ではないと思われる。体重は、70 Gy 群以外では、照射後 90 日目までは非処置対象群とほぼ同じように増加した。100 日以降では、体重増加は認められなくなり、150 日以降ではむしろ体

重減少を認めた。70 Gy 群では、体重増加不良が他群よりも早期に出現し、しかもその程度は著明であった。

2) 後肢運動障害 (Fig. 4)

実験の主眼であるX線照射後の後肢運動障害を検討した。障害発生に要した日数をみると、15 Gy 群、22 Gy

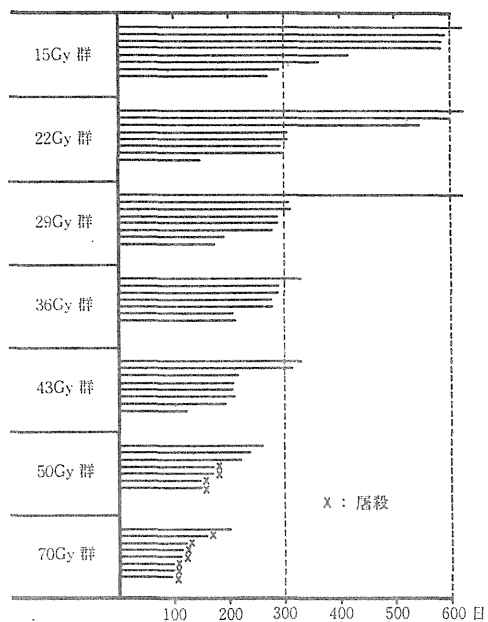


Fig. 2 X線照射後のマウス生存日数

群では障害発生はなく、29 Gy 群で約 200 日後、36 Gy 群で約 190 日後、43 Gy 群で約 150 日後に Score 2 までの障害がみられるも、麻痺を呈するには至っていない。50 Gy 群においては約 180 日後に Score 3 まで、70 Gy 群は95日後に直腸膀胱障害を含む Score 4 までの障害を呈した。このように障害発生までの日数には差異がみられ、線量増加に応じて早期に出現し、Score 2 に関して 29 Gy 群と 70 Gy 群を比較すると約 3 倍の日数を要している。次に Score 2 の伸展反射の欠如を呈したマウスの各群における発生頻度を検討した結果が Fig. 5 である。実線は幼若マウスをもちいたわれわれの結果であり、破線は成熟マウスをもちいた Gerati らの結果を示している。幼若マウスでは、36 Gy 群以上で 100%、29 Gy 群では75%の発生頻度であるが、22 Gy 群、15 Gy 群では Score 2 は呈さなかった。故に 30 Gy 付近を危険域とする dose-response curve を示した。Gerati による成熟マウスの実験結果に比し、低線量に移行しているのがわかる。さて50%のマウスが Score 2 を呈するのに要する線量を ED 50 として Fig. 5 の dose-response curve から求めると 27 Gy であり、すべてのマウスに Score 2 の症状がでない最高線量を ED 0 とし、又すべてのマウスが Score 2 を呈する最低線量を ED 100 とすると、ED 0-100 は 22~36 Gy であった。同様に Score 3 以上を呈したマウスをみると、Fig. 6 の如く ED 0-100 は 43~50 Gy となり、ED 50 は 47 Gy であった。

3) 病理学的所見

屠殺したマウスにつき、病理学的に検討を行った。後肢運動障害 Score 4 を呈したマウスの脊椎、脊髄の変

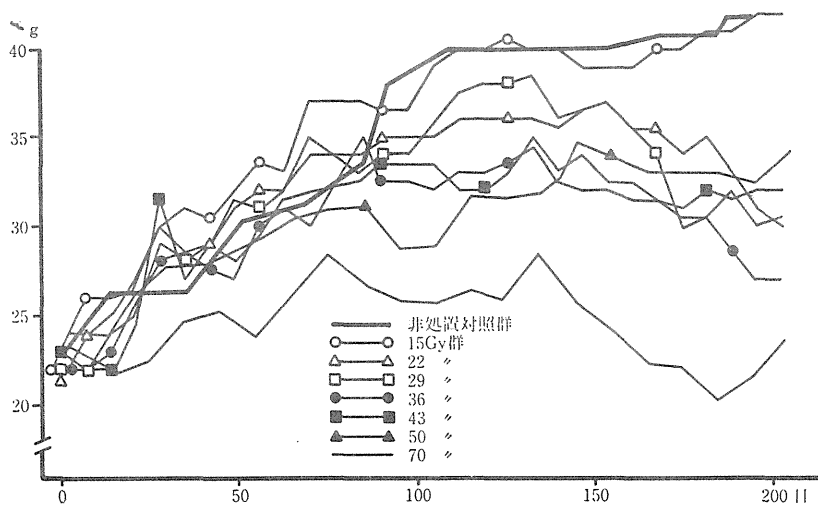


Fig. 3 X線照射後のマウス体重変動 (照射単独群)

障害度	線 量						
	15Gy	22	29	36	43	50	70
Score 1	—	—	196日	185	140	156	71
2	—	—	203	189	154	162	77
3	—	—	—	—	—	177	91
4	—	—	—	—	—	—	95

Fig. 4 X線照射後後肢運動障害発生に要した日数

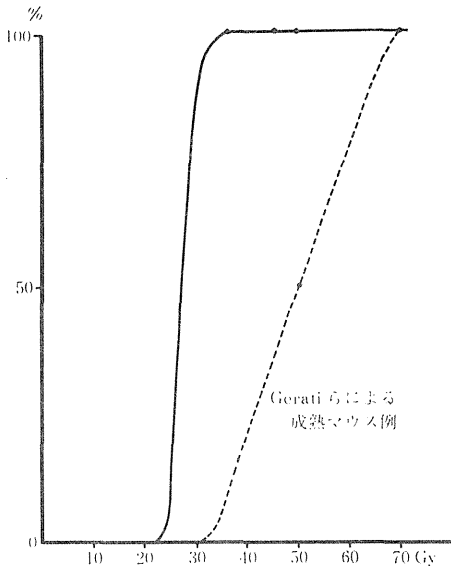


Fig. 5 X線照射後 Score 2 以上を呈したマウスの発生頻度

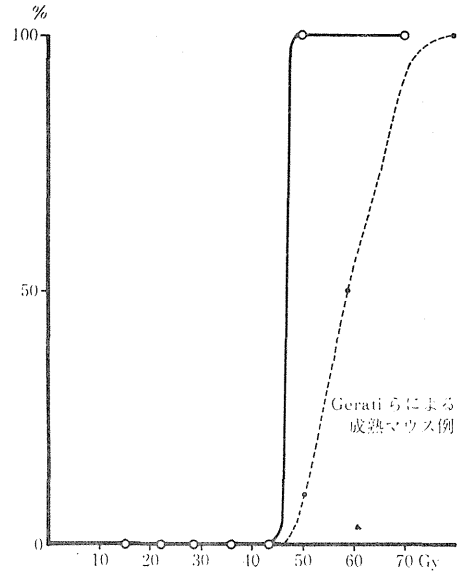


Fig. 6 X線照射後 Score 3 以上を呈したマウスの発生頻度

化をみると(写真1)、腰椎部の脊髄内には核膜不鮮明な核をもち細胞質の膨化変性を示す細胞が散見される。又、脊髄より出た直後の神経節には変性した細胞群が多数みられ障害を示している。椎骨は骨梁の不整及び破骨細胞付近の石灰化の不全を呈している。又、周囲の筋肉群は萎縮及び炎症所見を示した。その際、照射野外にあった腎の標本(写真2)においては、腎盂は著明に拡張し水腎症を呈しており、腎実質内には細胞浸潤を認め炎症の存在を示している。又、膀胱内には血尿を認め膀胱壁には多数の細胞浸潤を認め、やはり炎症を呈した。これは尿路系に関する神経障害が原因となった頻回の感染によるものと考えられる。

次に長期を経て、死亡した 15 Gy 照射(写真3)のマウスをみると、ほとんど変化がなく、血管もよくもたれており、空胞変性もめだたなかった。又、腎には変化がなかった。

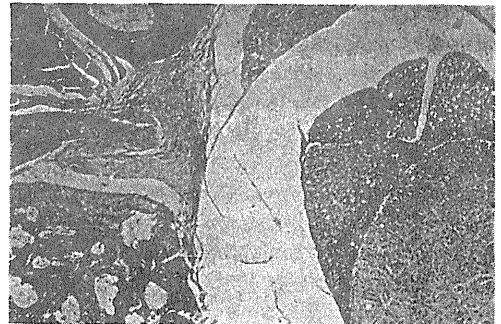


写真1

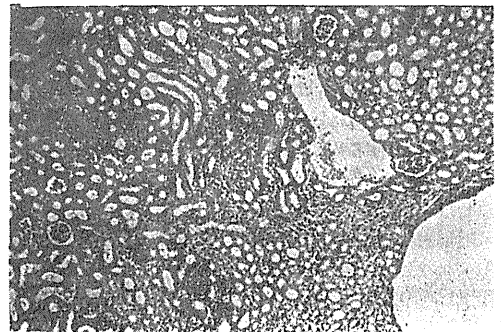


写真2

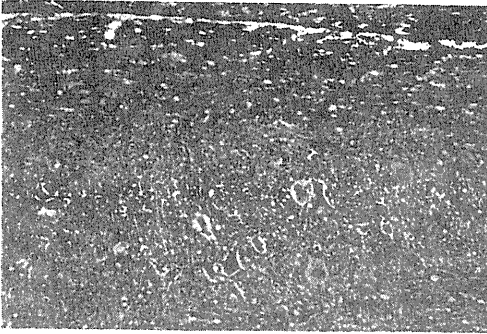


写真3

4. 考 按

我々は小児悪性腫瘍に対する集学的治療の一手段として可及的に大量に有効に照射できる術中照射が非常に優れた方法と考えており、その適応は積極的根治外科療法を施行した場合の残存腫瘍細胞¹³⁾、及び重要臓器に浸潤した切除不能な病巣部と考えている。実際の対象は、Neuroblastoma, Wilms tumor を中心とした腹部悪性固形腫瘍の Stage III, IVなどの進行例を主として考えているが、これらの腫瘍は後腹膜のリンパ節転移が、大動脈、下大静脈、腸間膜根部、肝門部を取りかこむように巨大化したものが殆どであり、手術による可及的摘除を行い、化学療法を併用したとしても、術後、残存腫瘍が増殖力をまして、術前と同様にまで巨大化するのはいま経験することである。この局所の治療法として放射線療法が一般的であり、それらは外部分割照射が行われる。そこで、われわれは、それにかわる方法として、術中照射を考えている。その利点は、1. 目的とする部位に選択的に照射できる、2. 正常組織の被曝を最小にできる、3. 化学療法等の併用が早期にできる、4. 手術野の癌細胞は障害部位に着床しやすく播種転移の大きな因子となるが、これを防衛する、等があり、加えて一回大量照射自身の持つ根治的意味も非常に高いと考えている。

しかし、このような術中照射の利点に対して、やむをえず脊椎、脊髄が照射野内に入ったり、それらに近接して照射したりする場合があり、脊椎、脊髄の障害に対する検討は非常に重要となる。しかるに、脊椎、脊髄の臨床的放射線耐容量に対する知見は甚だあいまいであり、特に小児に対するものはない。そこで著者は幼若マウスを用い、脊椎、脊髄の1回照射の安全域につき検討を加えた。

実験動物としては、離乳直後1週間の4週令マウスを用いた。さて、神経の発達に大きな意味を持つ神経の髄鞘化はヒトにおいても、ゲッ歯類においても、生後も発育を要し、ヒトでの完成は5年、マウスにおいても数週を要するといわれて¹⁾おり、この期間は放射線感受性が

高く、照射による影響が強く出現すると想像される。実際、Guinea pig を用いた生後1日目の照射例で脊椎の低い放射線抵抗性を示した研究もある¹⁾、この為、小児に匹敵する動物は幼若であることが必要となる。反面、実際の実験に使用するマウスの数の多さや複雑さの点より、離乳前のものは実験中に失うことが多い為、4週令のマウスを用いることとした。尚これは、life span より換算するとヒト幼児期に¹²⁾あたる。照射法は先に述べたごとくとした。同様の脊椎照射の実験を行っている発表の中でも消化管の被曝等で多数死亡を示すものもあるが、著者らの方法ではそのような死亡はみられず、脊椎照射の実験モデルとして有用な方法と思えた。

次に、脊椎照射による障害の評価の方法としては、主に伸展反射の欠如、片肢麻痺を用いた。この神経障害の原因となる部位は照射野内に入る脊椎、脊髄、及び神経節であり、加えて腰部の筋肉があり、神経障害が及べば、その支配領域の足の筋萎縮も加わることとなる。

さて、結果についてであるが、まず体重変動についてみると、これまでの成熟動物の報告は麻痺が出現するまで体重の変動はないとして⁹⁾いる。ところが、著者らの結果によれば線量に応じての体重増加不良の出現があった。これは、幼若動物における一回大量照射のもつ全身に対する影響として重要な意味を持つ。この原因は、脊椎骨の成長抑制や神経障害による筋萎縮などが考えられるが、明確な原因は分からない。

次に、実験の主目的である後肢運動障害に関して、文献上では、van der Kogel らの脊髄の線量、時間、分割数に関する長年の研究^{9),10)}や Goffinet の温熱療法⁶⁾の実験、Gerati の高 LET 線の研究^{4),5)}があるが、それによれば、成熟マウスにおいて、Score 3 の潜伏期は 55 Gy 照射にて約 200 日、70 Gy で 100 日でそれ以下の線量で麻痺の出現はなく、Score 2 は、30 Gy で 200 日～1年、60～70 Gy で 70～100 日程度としている。又、障害発生頻度も各群 50～60%であったとしている。それと比して、今回の結果は、幼若マウスでは、潜伏期が短期であること、又、発生頻度が高いこと等、Fig. 5, 6, 7 で示したように成熟マウスより radiosensitive であることを示した。

実際の安全域を考える時、幼若マウスにおいては、今回の実験より、1回線量 22 Gy 以下となるが、ヒトにあてはめるのは、又複雑である。White¹⁶⁾は、ヒトにおける脊椎障害出現線量とラットのそれを相関させ、グラフ上より Fig. 7 に示すごとくラットとヒトの相関は、ラットの 40 Gy がヒトの 20 Gy、ラットの 20 Gy がヒトの 15 Gy であるとしている。次にラットと幼若マウスを比較すると、文献上ほぼ同等となり、これらを総合して外挿すると、マウスにおける 20 Gy は、ヒトにおいて1回線量 15 Gy となり、この付近が境界線量といえよう。この線量は又 Wara¹⁵⁾、Kogel^{9),10)}らが線量、

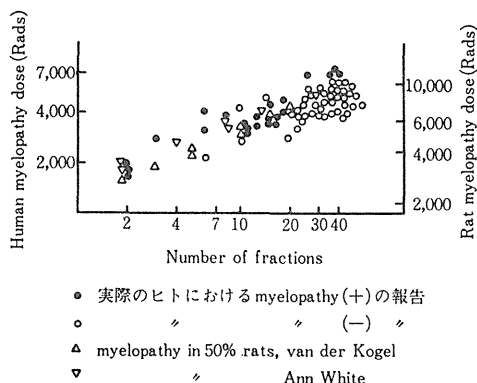


Fig. 7 ヒトへの実験動物照射線量の外挿

分割回数の等効果線量を求める実験式を導きだし、この式をもちいてヒト成人でのデータを解析しヒト脊椎の耐用線量を 1,476 ret とした結果と一致している。

さらに、千葉大学小児外科にて行った小児悪性腫瘍の1回線量に換算した治療線量も 15 Gy¹⁴⁾であり、これとも一致しており、臨床的に小児腹部悪性腫瘍に対する術中照射の線量は 10~15 Gy が最適と考えている。最後に病理学的検討についてみると、文献上認められている⁹⁾、30~40 Gy 照射にては神経細胞の空胞変性および脱髄化、それより高線量照射にては血管壁の肥厚、出血、ひいては白質の壊死がおくるという結果とほぼ同様の結果となり、特に幼若動物に特有の変化はみられなかった。

5. 結 語

小児腹部悪性固形腫瘍の集学的治療の一つとして、術中照射が有効と考え、マウスを用いて基礎的検討を加えた。その結果、幼若マウスにては、放射線障害としての後肢運動障害が、成熟マウスと比し、より早期により高頻度に出現することが判明し、小児術中照射の施行にあたっては、一回線量は 15 Gy 以下にすべきであると考えられた。尚、今後とも臨床例を含め、脊椎の被曝による障害の嚴重な follow が必要であると思われた。

文 献

1) 馬場一雄：小児生理学，へるす出版，東京，1984，pp. 75~150.

2) Barnes, C. D. : Effect of ionizing radiation on inhibition in the spinal cord, Radiation Research, 32 : 347~354, 1967.
 3) Finklestein, J. Z. : Murine neuroblastoma, Cancer Chemotherapy Reports, 59 : 975~983, 1975.
 4) Gerati, J. P. : RBE for late spinal cord injury following multiple fractions of Neutrons, Radiation Research, 74 : 382~386, 1978.
 5) Gerati, J. P. : The relative biological effectiveness of fast neutrons for the spinal cord injury, Radiation Research, 59 : 496~503, 1974.
 6) Goffinet, D. R. : The combined effects of hyperthermia and ionizing radiation on the adult mouse spinal cord, Radiation Research, 72 : 238~245, 1977.
 7) Hornsey, S. : Residual injury in the spinal cord after treatment with X-rays or neutrons, British J. Radiology, 55 : 516~519, 1982.
 8) Hubbard, B. M. : Changes in the neuroglial cell populations of the rat spinal cord after local X-irradiation, British J. Radiology, 52 : 816~821, 1979.
 9) Kogel, A. J. : Radiation tolerance of the rat spinal cord, Radiology, 122 : 505~509, 1977.
 10) Kogel, A. J. : Radiation-induced nerve root degeneration and hypertrophic neuropathy in the lumbosacral spinal cord of rats, Acta Neuropath., 39 : 139~145, 1977.
 11) Kowles, J. F. : The radiosensitivity of the guinea-pig spinal cord to X-rays, Int. J. Radiat. Biol., 44 : 433~442, 1983.
 12) 松岡 理：実験動物からヒトへの外挿，ソフトサイエンス社，東京，1980，pp. 35~51.
 13) 望月宣之：術中局所に撒布される癌細胞に対する術前照射の効果について，癌の臨床，10 : 532~542, 1964.
 14) 高橋英世：小児腹部悪性固形腫瘍に対する術中照射療法，日小外会誌，16 : 41~47, 1980.
 15) Wara, W. M. : Radiation tolerance of the spinal cord, Cancer, 35 : 1558~1562, 1975.
 16) White, A. : Radiation damage to the rat spinal cord, British J. Radiology, 51 : 515~523, 1978.

原 著

C3Hマウス線維肉腫(NFSa)に対する OK-432の局所投与と放射線の併用効果

—TCD₅₀と作用機序—

向 井 稔*¹ 安藤 興一*² 小池 幸子*²
長尾 孝一*³ 磯野 可一*¹

要旨 OK-432の局所投与と放射線の併用効果について、免疫原性が低く、かつ放射線抵抗性の C3H マウス、線維肉腫 (NFSa) を用い、OK-432の至適投与時期、50% Tumor Control Dose (TCD₅₀)、治療後6日目の腫瘍の組織像と電顕像について検討した。

OK-432を照射2日前より、照射後7日目までに投与し、至適投与時期について照射後20日目の腫瘍体積で検討すると、照射単独群に比し、有意の差を認められたのは、OK-432の照射直後投与群のみであった。OK-432の量を4KE、投与時期を照射直後とし、TCD₅₀ 値について検討した。OK-432と照射併用群では、64.3Gy、照射単独群では、83.5Gy で、OK-432併用群で、約20Gy の TCD₅₀ 曲線の左方移動が認められた。この併用群の治療後6日目の組織像をみると、腫瘍細胞の著名な変性、壊死とともに、腫瘍細胞の周辺に強いリンパ球の浸潤を認め、これを電子顕微鏡で観察したところ、腫瘍細胞が、密着した形でリンパ球に囲まれていた。

(癌と化学療法 13(12): 3432-3435, 1986.)

はじめに

OK-432の局所投与は、投与量が4KEで、照射直後に投与することにより、放射線の治療効果を増強することを、すでに報告¹⁾したが、今回は、OK-432の投与時期について、さらに詳細に検討し、OK-432の至適投与量、至適投与時期における、50% Tumor Control Dose (TCD₅₀) を照射単独群と比較検討した。

そして、OK-432局所投与併用群で、最も組織学的効果の認められた治療後6日目の腫瘍の電子顕微鏡像の検討を加えたので報告する。

材料および方法

マウスは、SPF (specific pathogen free) で飼

育された C3H/HeNrsf マウスの8~12週齢のものをを用い、腫瘍は、C3H 雌マウスに自然発生した線維肉腫 (NFSa) の移植第18世代を用いた。

腫瘍は、液体窒素下に凍結しておいたものをマウス皮下に移植し、直径約2cmの時点で外科的切除し、ハサミで細切後、0.2%トリプシン含有の Dulbecco 液にて20分間攪拌し、200番のステンレスメッシュを通し、単一細胞浮遊液を作成した。

OK-432は、100 KE を生理的食塩水1mlに溶解し、総量を40 μ lとして、マイクロシリンジを用いて腫瘍部へ投与した。

放射線は、¹³⁷Cs、 γ 線を用い、マウスをネンブータル0.05mg/gの腹腔内投与による麻酔下に、腫瘍長径が7 \pm 0.5mmの時点で照射を施行した。

有意差検定は、student's t test を用い、TCD₅₀ は、プロビット解析にて求めた。

*1 千葉大学医学部・第二外科

*2 放射線医学総合研究所

*3 帝京大学市原分院・病理

結 果

1. OK-432の至適投与時期

OK-432の投与量を4KEとし、照射線量は40Gyとし、 1×10^6 コのNFSa細胞移植後7日後に照射を施行した。OK-432は、照射の2日前、1日前、照射直後、照射の1日後、2日後、3日後、5日後、7日後に局所投与し、移植後20日後の腫瘍体積について、比較検討した(表1)。その結果、照射単独のControl群との間に有意差を認めたのは、OK-432を照射直後に投与した群のみで、照射単独群の $1702 \pm 268 \text{mm}^3$ に対し、 $1143 \pm 243 \text{mm}^3$ で、 $P < 0.01$ であった。OK-432には、至適投与時期のあることが示唆された。

2. TCD₅₀/120日

OK-432の投与量を4KE、投与時期を照射直後とし、TCD₅₀値について検討した(図1)。観察期間は、120日とした。

照射単独群のTCD₅₀値は、83.5Gy、OK-432局所投与併用群では、64.3Gyであった。約20GyのTCD₅₀曲線の左方移動が認められた。

3. 組織学的所見と電顕像

OK-432の局所投与と放射線の併用効果について、経時的に腫瘍を切除し、組織学的に検討を加え報告したが¹⁾、今回は、最も効果の認められた治療後6日目の組織像と電顕像について検討した。OK-432、2KEの局所投与と放射線45Gy照射後6日目の組織像(写真1、左)では、著明な腫瘍細胞の変性、壊死像とともに、腫瘍細胞の周辺には、強いリンパ球の浸潤が認められる。これを電顕像(写真1、右)で見ると、Tで示した腫瘍細胞が、Lで示したリンパ球に密着した形で、取り囲まれている。この腫瘍細胞は、組織像を合わせて検討すると、変性傾向にあることが示唆された。

考 察

BRMを用いる実験では、一般に免疫原性の高い腫瘍が用いられている。なぜなら、BRM単独で、抗腫瘍効果が期待できるからである。著者らは、敢えて、免疫原性の低い、かつ放射線抵抗性の腫瘍を用いて、BRMの1つであるOK-432と

表1 OK-432の投与時期の腫瘍増殖に及ぼす影響：マウスは、各群6匹ずつ使用、SDは、standard deviationを示す。

Day of Administration of OK-432	Day 20 Tumor Volume ± SD(mm ³)
Control	1702 ± 268
- 2	1825 ± 177
- 1	1481 ± 385
0 (照射)	1114 ± 243*
+ 1	1775 ± 239
+ 2	1558 ± 213
+ 3	1913 ± 162
+ 5	1675 ± 428
+ 7	1772 ± 438

* Significant Difference from Control Group : P < 0.01

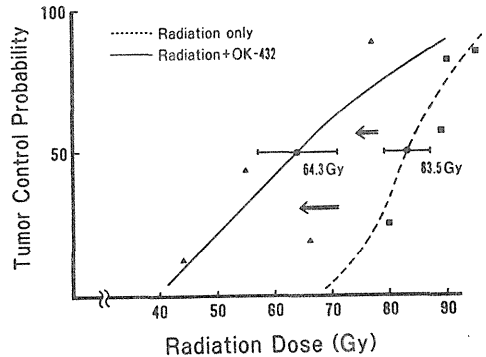


図1 TCD₅₀/120日：マウスは、各群16匹ずつ使用した。

放射線の併用効果について検討した。この腫瘍(NFSa)は、OK-432の単独の局所投与では、ほとんど効果が得られないことは報告¹⁾した。そして、放射線を併用することにより、OK-432の局所投与が、放射線の治療効果を増強することを報告¹⁾した。しかし、OK-432の投与時期が、放射線の1回照射の治療においては、きわめて大切であることが示唆され、今回、OK-432の投与時期について詳細に検討した。OK-432を照射の2日前より、照射後7日目までに投与し、その腫瘍増殖に及ぼす影響を検討したが、照射単独群と有意差が認められたのは、OK-432を照射直後に投与した群のみで、他の群では、有意の差が認められなかった。照射の2日前の腫瘍径が約5mmの時点で

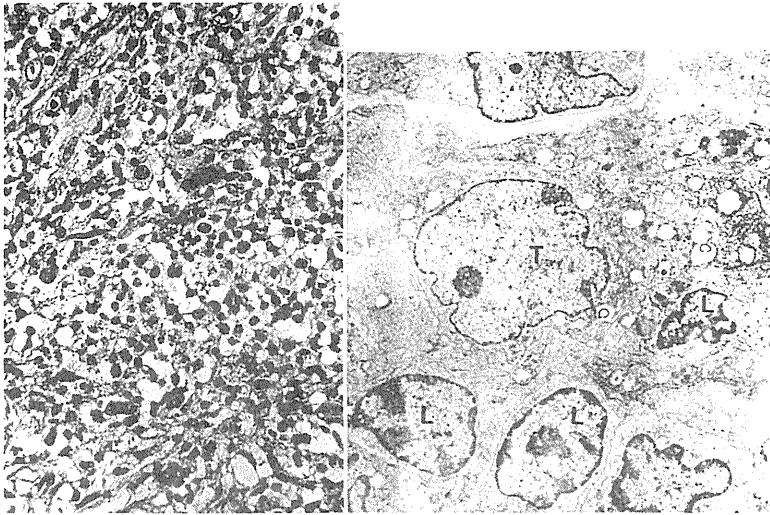


写真 1 左は、OK-432, 2KE と照射45Gy 併用後6日目の組織像である。(H. E. ×200) 右は、その電子顕微鏡像である。Tは腫瘍細胞, Lはリンパ球を示す。

OK-432の局所投与をしたにもかかわらず、照射単独群との間に有意の差が認められなかったのは、OK-432と放射線の併用効果が、単なる、OK-432の直接殺細胞効果と放射線の殺細胞効果の相加的なものでないことがわかる。なぜ、2日前にOK-432を投与したにもかかわらず、併用効果が認められなかったのか、これは、この併用療法の作用機序にも関係することであるが、OK-432の局所投与によって誘導される、生体の Response としての各種 Effector 細胞が、放射線によって、腫瘍細胞とともに損傷されたものと考えられる。そして、OK-432を照射後、1日目以降に投与した場合も、照射単独群に対し、有意の差が認められなかった。McBride ら²⁾は、この NFSa は、他の腫瘍と比べても、早期に、かつ確実に放射線の損傷からの修復が、起っていることを報告している。つまり、OK-432の局所投与により誘導される Effector 細胞を、より早い時期に局所に誘導することが、かかる放射線抵抗性で免疫原性の低い腫瘍には必要であると考えられる。

そして、OK-432の量を4KEとし、照射直後に局所投与し、放射線との併用における、TCD₅₀値について、照射単独と比較した結果、約20Gyの少ない線量で、照射単独群と同等の効果が認め

られた。この結果は、放射線治療の未来に、明るい光を投げるものと信ずる。現に、著者らは、すでに臨床応用し、そのすぐれた併用効果を確認している³⁾。

この併用効果の機序を探る、一つの手段として、組織像と電顕像で検討したわけであるが、治療後6日目の電顕像で、腫瘍細胞がリンパ球に密着した形で取り囲まれていた。これは、OK-432の局所投与によって誘導された、好中球、組織球、リンパ球などの Effector 細胞が、放射線により、致死に至らないまでも、損傷を受けた腫瘍細胞を異物と認識して、攻撃しているものと考えている。

腫瘍部に集合するリンパ球のサブセットについて、モノクローナルを用いて解析した結果は、本文中には述べなかったが、Lyt1⁺の helper T cell dominantであった。おそらく、この helper T cell が介在して、異物として認識された腫瘍細胞の排除に貢献しているものと推測している。

そして、ここに癌の治療の新しい Theory を提唱したい。それは、"Attacker and Sweeper Theory"である。つまり、放射線が悪性細胞に対する Attacker として作用をする。そして、OK-432は、Attacker によって損傷された悪性細胞の Sweeper として働く好中球、組織球、リンパ球、

形質細胞などの inducer として作用するという考えである。この考えは、今後の集学的治療を考える上での基盤になるものと信じる。

文 献

- 1) 向井 稔, 安藤興一, 小池幸子・他: マウス線維肉腫 (NFSa) に対する OK-432の局所投与と放射線の併用療法. 癌と化学療法 13(3) PART I: 556~562, 1986.
- 2) William H. McBride, David J. Grdina, Hisao Ito. *et al*: The Contribution of Tumor-Associated Macrophages to Tumor Radioresistance: submitted for publication.
- 3) 向井 稔, 山崎義和, 長尾孝一・他: 食道癌に対する OK-432の癌巣周辺投与と放射線の合併療法の経験. 癌と化学療法 10(7): 1700~1705, 1983.

Summary

[*Jpn J Cancer Chemother* 13(12): 3432-3435, December, 1986.]

COMBINED EFFECT OF TOPICAL ADMINISTRATION OF OK-432 WITH RADIATION ON C3H MOUSE FIBROSARCOMA (NFSa)
—TCD₅₀ AND THE MECHANISM OF ACTION—

Minoru Mukai*¹, Kohichi Ando*², Sachiko Koike*², Kohichi Nagao*³ and Kaichi Isono*¹

*¹ Surgery II, Chiba University, *² National Institute of Radiological Science, *³ Dept. of Pathology, Ichihara Hospital, Teikyo University

Optimal timing of topical administration of OK-432 and TCD₅₀ were studied using weakly immunogenic and radioresistant C3H mouse fibrosarcoma (NFSa). The mechanism of action of this combined therapy was examined histologically and electron microscopically.

Topical administration of OK-432 was performed from 2 days before irradiation to 7 days after irradiation and tumor volumes on the 20th day after irradiation were compared with a control group given radiation alone. Significant difference was observed only in the group which was given OK-432 just after irradiation.

The TCD₅₀ of the combined therapy of radiation with topical administration of OK-432, 4 KE which was given just after irradiation was 64.5 Gy and that of radiation alone was 83.5 Gy. Combined therapy shifted the TCD₅₀ curve about 20Gy to the left.

Histological examination of the tumor on the 6th day after combined therapy showed marked degeneration and necrosis of tumor cells with marked infiltration of lymphocytes.

These lymphocytes were electron microscopically seen surrounding not only damaged cells, but also apparently active tumor cells. We postulate the latter cells had a tendency to be degenerative.

This phenomenon suggests that lymphocytes recognize as foreign these tumor cells which are apparently active but some what damaged by radiation.

Key words: Combined therapy, OK-432, TCD₅₀
(受付: 1986.6.2.)

MTR 04291

Studies on radiation-induced chromosome aberrations in mouse spermatocytes

II. Dose-response relationships of chromosome aberrations induced at zygotene stage in mouse primary spermatocytes following fast neutron- and ^{60}Co γ -irradiations

Y. Matsuda¹, H. Ohara² and I. Tobar¹

*Division of Genetics¹ and Division of Physiology and Pathology², National Institute of Radiological Sciences,
Anagawa 4-9-1, Chiba 260 (Japan)*

(Received 3 April 1986)

(Revision received 17 September 1986)

(Accepted 26 September 1986)

Key words: Chromosome aberrations, radiation-induced; Mouse spermatocytes; Dose-response relationships; Zygotene stage.

Summary

The chromosome aberrations induced at zygotene stage in mouse spermatocytes following exposures to fast neutrons and ^{60}Co γ -rays were examined at diakinesis-metaphase I. The dose-response relationships were well fitted to linear equation for deletion-type aberrations and to linear-quadratic equation for exchange-type aberrations in ^{60}Co γ -irradiation group. In fast neutron-irradiation group, the dose-response relationships were well fitted to linear equations for deletion- and exchange-type aberrations. The rate of deletion-type aberrations was remarkably high for fast neutrons, about 6 times higher than that after ^{60}Co γ -irradiation. The main types of chromosome aberrations observed were iso-chromatid breaks or fragments and chromatid exchanges in both irradiation groups as well as X-irradiation. These results indicate that there is a possibility that two double-strand breaks are induced simultaneously at iso-locus position in sister chromatids by a single track of radiations. Production of such single-track-induced two double-strand breaks in iso-chromatids may be very frequently expressed as iso-chromatid-type deletions in the high LET fast neutron-irradiation group. On the contrary, in the low LET ^{60}Co γ - or X-irradiation group, the above-mentioned mechanism may not be so effective for contribution to chromosome aberration induction in mouse spermatocytes. This mechanism was discussed in detail.

Ever since the early work of Wennström (1971), a number of studies on radiation- or chemical mutagen-induced chromosome aberrations in

mouse primary spermatocytes have been reported (Tsuchida and Uchida, 1975; Adler, 1976, 1977, 1982; Walker, 1977; Generoso, 1977). However, there are contradictory findings among their studies and mechanisms of chromosome aberration induction in mammalian primary spermatocytes seem to be very complicated, a lot of issues re-

Correspondence: Dr. Y. Matsuda, Division of Genetics, National Institute of Radiological Sciences, Anagawa 4-9-1, Chiba 260 (Japan).

TABLE 1
 FREQUENCIES OF CHROMOSOME ABERRATIONS IN MOUSE PRIMARY SPERMATOCYTES AFTER FAST NEUTRON- AND ^{60}Co γ -IRRADIATIONS AT ZYGOTENE STAGE

Radiations	Dose (Gy)	Number of mice examined	Number of cells scored	Number of cells with chromosome aberrations	Number of chromosome aberrations	Number of chromosome aberrations			Number of univalents		
						Chromatid-type	Exchange	Iso-chromatid-type	X-Y	Autosomal	
						Gap and break	Fragment	Gap and break	Fragment		
Control ^a	0	6	1200	7	7	1	0	5	1	125	6
Fast neutron	0.2	5	1000	78	88	3	14	45	26	104	7
	0.4	5	1000	179	204	1	36	117	49	94	12
	0.6	3	600	142	176	4	32	99	41	66	8
	0.8	3	600	214	264	5	45	145	68	84	5
^{60}Co γ -rays	1.0	3	600	276	381	7	64	216	92	57	2
	0.5	4	800	38	38	0	12	23	3	101	4
	1.0	4	800	82	87	2	36	32	16	82	5
	2.0	3	600	183	212	8	116	65	23	71	6
	3.0	5	600	302	391	1	235	112	42	67	5

^a Data from Matsuda and Tobari (1986).

maining to be resolved. In our previous work (Matsuda and Tobari, 1987), we examined chromosome aberrations induced at 4 different stages (leptotene, zygotene, mid-pachytene and diplotene) in mouse primary spermatocytes following X-ray irradiation, and showed that the radiosensitivity tended to increase gradually with the stage descending at synaptic and post-synaptic stages, diplotene being the most sensitive. The dose-response relationships were well fitted to linear equations for deletion-type aberrations and to linear-quadratic equations for exchange-type aberrations at zygotene-diplotene stages. One of the remarkable results in this experiment is that the types of chromosome aberrations were very different between pre-synaptic stage (leptotene) and synaptic or post-synaptic stages (zygotene-diplotene), indicating that zygotene is a very important stage to analyze mechanism of chromosome-aberration induction in mammalian primary spermatocytes. The other noticeable result is that iso-chromatid gaps and breaks or fragments were frequently observed in all primary spermatocytes though DNA replication had already undergone. Some mechanisms were proposed to interpret these phenomena in our previous report (Matsuda and Tobari, 1987).

In the present study, to clarify one of the complicated mechanisms of chromosome-aberration induction in mammalian primary spermatocytes, we examined chromosome aberrations at diakinesis-metaphase I of mouse spermatocytes following high LET fast neutron- and low LET ^{60}Co γ -irradiations at zygotene stage. The results seem to clearly indicate that there is a possibility that two double-strand breaks are simultaneously induced by radiations, especially frequent by high LET radiations, at an iso-locus position in sister chromatids to form an iso-chromatid break or fragment without rejoining.

Materials and methods

9–12-week-old (C57BL/6J \times C3H/He) F_1 male mice were used throughout this experiment. Mice were lightly anaesthetized and turned on their backs, then given gonadal irradiation with whole-body. Fast neutron beams were generated by bombarding a 4 mm-thick beryllium target with

30 MeV deuterons from the isochronous cyclotron at National Institute of Radiological Sciences. Doses were measured by ER and G tissue equivalent ionization chamber and were expressed as a total dose of neutrons and γ -rays. γ -Ray contamination was estimated to be less than 4% in the beam. The dose rate was 0.25–0.26 Gy/min. Irradiation was made to testes of mice tightly covered with a 5-mm thick acrylic plate to attain build up accurately. Total exposure levels were 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 and 1.0 Gy. For ^{60}Co γ -irradiation 0.5, 1.0, 2.0 and 3.0 Gy exposures were given at an intensity of 0.30 Gy/min.

Chromosome preparations were made 9 days after irradiation to examine chromosome aberrations induced at zygotene stage, following Imai et al. (1981) and Matsuda and Tobari (1987). A hundred spermatocytes at diakinesis-metaphase I were scored from each testis. Autosomal and X-Y chromosome univalents were also examined.

Results

Table 1 shows the frequencies and distribution of chromosome aberrations observed at diakinesis-metaphase I of spermatocytes irradiated with fast neutrons and ^{60}Co γ -rays at zygotene. The types of chromosome aberrations induced by γ -rays were mainly iso-chromatid breaks or fragments and chromatid exchanges. The dose-response relationships for chromosome aberrations, which are divided in two categories; deletion-type aberrations (gaps and breaks or fragments) and exchange-type aberrations, are given in Figs. 1 and 2. Aberrations which appeared as unstained constricted regions and could not be distinguished from breaks were classified as gaps in the present study, and the frequency of such aberrations was very low. Therefore, the frequency of deletion-type aberrations were calculated including low frequency of gaps. The equations for dose-response relationships were determined by variance analysis of goodness-of-fit to a linear model or a linear-quadratic model for each aberration-type. The data for deletion-type aberrations were found well to fit the linear equations in both irradiation groups as follows;

$$Y = -2.30 \cdot 10^{-2} + 5.01 \cdot 10^{-1}D \quad (p < 0.001)$$

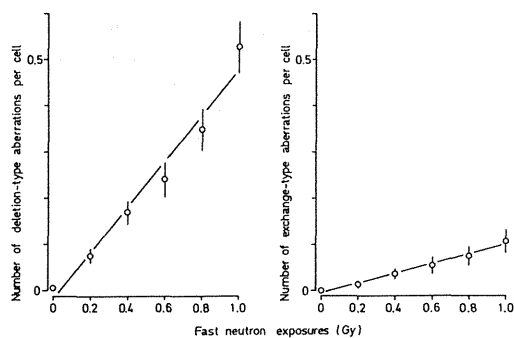


Fig. 1. Dose-response relationships for deletion- and exchange-type aberrations at diakinesis-metaphase I in primary spermatocytes following fast neutron-irradiation at zygotene stage. The dose-response relationships fitted well to linear equations for both aberration types. Vertical lines indicate 95% confidence limits.

for fast neutrons, and

$$Y = -0.76 \cdot 10^{-2} + 0.86 \cdot 10^{-1}D \quad (p < 0.001)$$

for ^{60}Co γ -rays, where Y is the yield of chromosome aberrations per cell and D the dose in Gy. The regression coefficient, i.e. the slope of the

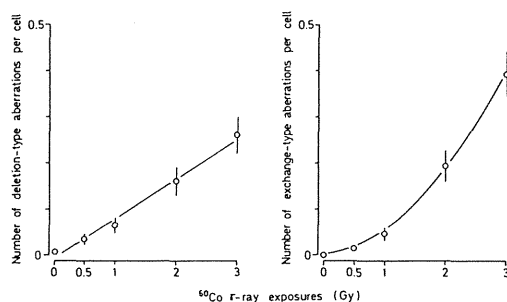


Fig. 2. Dose-response relationships for deletion- and exchange-type aberrations at diakinesis-metaphase I in primary spermatocytes following ^{60}Co γ -irradiation at zygotene stage. The dose-response relationships fitted well to linear equation for deletion-type aberrations and to linear-quadratic equation for exchange-type aberrations. Vertical lines indicate 95% confidence limits.

linear curve, in the fast neutron irradiation group was about 6 times higher than that in the ^{60}Co γ -irradiation group. The types of chromosome aberrations were mainly iso-chromatid types, chromatid-types being hardly observed.

The dose-response relationship of exchange-type aberrations was well fitted to the linear equa-

TABLE 2

CONFIGURATIONS OF EXCHANGE-TYPE ABERRATIONS IN SPERMATOCYTES AFTER FAST NEUTRON-, ^{60}Co γ - AND X-IRRADIATIONS AT ZYGOTENE STAGE

Radiations	Exposure dose (Gy)	Number of cells scored	Total number of aberrations	Inter-autosomes			Between autosomes and sex chromosomes	
				2 Bivalents	3 Bivalents	4 Bivalents	Auto-X	Auto-Y
Fast neutrons	0.2	1000	14	14	0	0	0	0
	0.4	1000	36	28	1	0	7	0
	0.6	600	32	25	0	0	5	2
	0.8	600	45	43	0	0	2	0
	1.0	600	64	47	3	0	10	4
^{60}Co γ -rays	0.5	800	12	9	0	0	2	1
	1.0	800	36	31	0	0	4	1
	2.0	600	116	101	5	0	6	4
	3.0	600	235	202	23	1	8	1 ^b
X-Rays ^a	0.5	600	14	14	0	0	0	0
	1.0	600	31	27	0	0	2	2
	2.0	600	92	84	7	0	0	1
	3.0	600	189	173	5	2	7	2

^a Data from Matsuda and Tobari (1987).

^b Exchange between Y chromosome and 2 bivalent.

tion in the fast neutron-irradiation group;

$$Y = -0.50 \cdot 10^{-2} + 1.05 \cdot 10^{-1}D \quad (p < 0.001)$$

In contrast to deletions, the slope of the linear curve for exchange-type aberrations with fast neutrons was about 5 times lower than that for deletions. On the other hand, the data for ^{60}Co γ -irradiation gave a good fit to the linear-quadratic equation

$$Y = -0.28 \cdot 10^{-2} + 1.69 \cdot 10^{-2}D + 3.85 \cdot 10^{-2}D^2 \quad (p < 0.025)$$

Among the total exchange-type aberrations, there were a few that could not be distinguished from iso-chromatid type.

Table 2 shows exchange-type aberration configurations and their distribution. The frequency of exchanges between autosomes and sex chromosomes in the fast neutron-irradiation group tended to be higher than those in the low LET ^{60}Co γ - and X-irradiation groups. Univalent frequencies of X-Y chromosomes and of autosomes did not differ from the control.

Discussion

This experiment is the first attempt to analyze chromosome aberrations induced by fast neutron-irradiation in primary spermatocytes, though a lot of experiments have been performed to investigate the effect of fast neutrons on human lymphocytes (Scott et al., 1969; Sasaki, 1971; Biola et al., 1974; Bauchinger et al., 1975; Lloyd et al., 1976; Muramatsu and Maruyama, 1977; Barjaktarović and Savage, 1980). The results of cytological analysis at diakinesis-metaphase I in spermatocytes following fast neutron-irradiation at zygotene stage are as follows; Firstly, the dose-response relationships for chromosome aberrations were well fitted to linear equations for both deletion- and exchange-type aberrations. This is in contrast to the linear fit for deletions and linear-quadratic for exchange aberrations induced by low LET X- and ^{60}Co γ -irradiations (Matsuda and Tobar, 1987). Secondly, the frequency of deletion-type aberrations was much higher than that for exchanges.

Exchange-type aberrations require two lesions for their formation, and these may be produced by a single ion-track or by the interaction of two separate tracks. Deletion-types require mainly one lesion and may also be produced by a single ion-track. The feature of deletion-type aberrations (including gaps) induced in mouse primary spermatocytes is that most of the aberrations are composed of iso-chromatid types though DNA replication has already undergone. This result indicates that most of the deletions in primary spermatocytes are formed by two lesions. In our previous paper (Matsuda and Tobar, 1987), we proposed two mechanisms to interpret this phenomenon, (1) single track-induction mechanism and (2) two separate tracks-induction mechanism. The first mechanism means that an iso-chromatid deletion may be formed by two double-strand breaks simultaneously induced at an iso-locus position in sister chromatids by a single track. In the second mechanism, two double-strand breaks which are separately induced at a close position between sister chromatids by two separate tracks may cause an ostensible iso-chromatid deletion which is hardly discriminated from the single track-induced iso-chromatid deletion because of fuzziness of meiotic chromosome configuration. The tight and close sister-chromatid association in meiotic chromosomes in primary spermatocytes seems to be related to these mechanisms (Imai and Moriwaki, 1982; Matsuda et al., 1983). Consequently two types, i.e., the single track-induced iso-chromatid deletion and ostensible iso-chromatid deletion, may be included in one visible iso-chromatid deletion. It is assumed that the single track-induced double-strand breaks are hard to rejoin with breaks induced in other chromatids. On the other hand, double-strand breaks which are induced in each single chromatid or induced at different position in sister chromatids by two separate tracks seem to be liable to rejoin, not to be open breaks, because few chromatid-type deletions are observed.

It is well known that the Linear Energy Transfer (LET) of radiation has a significant effect on the production of exchange-type aberrations: with the low LET radiations, two breaks which are required for the formation of an exchange aberration are produced predominantly by the two inde-

pendent tracks (two-hit), while they are mostly single-track events (one-hit) in case of high LET radiations. Therefore, with increase of the LET of radiation, there is an increase in the 'one-hit' or linear dose component of the yield, while the 'two-hit' or square dose component decreases (Sasaki, 1971; Lloyd et al., 1976; Barjaktarović, 1980). In the case of primary spermatocytes, the dose-response relationship for exchange-type aberrations induced by fast neutrons were well fitted to a linear model, but the frequency of deletion-type aberrations (predominantly iso-chromatid types) was very much higher than that of exchange-type aberrations in contrast with X- and ^{60}Co γ -rays. These phenomena can be interpreted as follows. The frequency of two double-strand breaks induced simultaneously at iso-locus or close positions between sister chromatids is much higher in primary spermatocytes exposed to high LET fast neutrons than in those exposed to low LET X- or ^{60}Co γ -rays. Therefore, the frequency of deletion-type aberrations seems to be high in the fast neutron-irradiation group. But, the ratio of exchange caused by single-track events to iso-chromatid deletions in high LET fast neutrons is lower than the ratio of two-track event-induced exchanges to iso-chromatid deletions in low LET X- or ^{60}Co γ -rays. Therefore, as for the exchange-type aberrations mostly produced by single-track events, β -coefficient decreases in fast neutrons and the yield of exchanges increases linearly with dose of fast neutrons, while the aberrations produced by two-track events in X- or ^{60}Co γ -rays show linear-quadratic relation.

Although numerous experiments on radiation-induced chromosome aberrations have already been performed in somatic cells, there are few reports on germ cells, especially in primary spermatocytes. Such difficulties as the techniques of chromosome preparation or culturing cells in vitro, complicated cell cycle and its long duration time etc. could be the reasons for the limitation of cytological studies of spermatocytes. We have already shown that there are some unique features in radiation-induced chromosome aberrations in primary spermatocytes, different from those in somatic cells. However, the mechanisms are very complicated, and a lot of problems remain to be resolved. The data obtained in the present work

may provide useful information for clarifying some mechanisms of chromosome aberration induction in primary spermatocytes.

Acknowledgement

We wish to acknowledge Dr. T. Hiraoka, Division of Physics, for dosimetry of ^{60}Co γ -rays, and Mr. F. Nagasawa, Division of Technical Services, for his kindly supplying experimental animals. We thank Miss T. Utsugi for her helpful assistance in this experiment.

References

- Adler, I.-D. (1976) Aberration induction by mitomycin C in early primary spermatocytes of mice, *Mutation Res.*, 35, 247-256.
- Adler, I.-D. (1977) Stage-sensitivity and dose-response study after γ -irradiation of mouse primary spermatocytes, *Int. J. Radiat. Biol.*, 31, 79-85.
- Adler, I.-D. (1982) Mouse spermatogonia and spermatocyte sensitivity to chemical mutagen, *Cytogenet. Cell Genet.*, 33, 95-100.
- Barjaktarović, N., and J.R.K. Savage (1980) R.b.e. for d(42 MeV)-Be neutrons based on chromosome-type aberrations induced in human lymphocytes and scored in cells at first division, *Int. J. Radiat. Biol.*, 37, 667-675.
- Bauchinger, M., E. Schmid, G. Rimpl and H. Kühn (1975) Chromosome aberrations in human lymphocytes after irradiation with 15.0-MeV neutrons in vitro. I. Dose-response relation and RBE, *Mutation Res.*, 27, 103-109.
- Biola, M.-T., R. Le Go, G. Vacca, G. Ducatez, J. Dacher and M. Bourguignon (1974) Efficacité relative de divers rayonnements mixtes gamma, neutrons pour l'induction in vitro d'anomalies chromosomiques dans les lymphocytes humains, in: *Biological Effects of Neutron Irradiation*, IAEA, Vienna, pp. 221-236.
- Generoso, W.M., M. Krishna, R.E. Sotomayor and N.L.A. Cacheiro (1977) Delayed formation of chromosome aberrations in mouse pachytene spermatocytes treated with triethylenemelamine (TEM), *Genetics*, 85, 65-72.
- Imai, H.T., and K. Moriwaki (1982) A re-examination of chiasma terminalization and chiasma frequency in male mice, *Chromosoma*, 85, 439-452.
- Imai, H.T., Y. Matsuda, T. Shiroishi and K. Moriwaki (1981) High frequency of X-Y chromosome dissociation in primary spermatocytes of F_1 hybrids between Japanese wild mice (*Mus musculus molossinus*) and inbred laboratory mice, *Cytogenet. Cell Genet.*, 29, 166-175.
- Lloyd, D.C., R.J. Purrott, G.W. Dolphin and A.A. Edwards (1976) Chromosome aberrations induced in human lymphocytes by neutron irradiation, *Int. J. Radiat. Biol.*, 29, 169-182.
- Matsuda, Y., and I. Tobar (1987) Studies on radiation-induced chromosome aberrations in mouse spermatocytes, I.

- Stage specificity and dose-response relationships of chromosome aberrations induced in mouse primary spermatocytes following X-irradiation, *Mutation Res.*, 176, 243-250.
- Matsuda, Y., H.T. Imai, K. Moriwaki and K. Kondo (1983) Modes of inheritance of X-Y dissociation in inter-subspecies hybrids between BALB/c and *Mus musculus molossinus*, *Cytogenet. Cell Genet.*, 35, 209-215.
- Muramatsu, S., and T. Maruyama (1977) Chromosome aberrations in human lymphocytes after irradiation with NIRS-cyclotron fast neutrons in vitro, *Nippon Acta Radiol.*, 37, 995-997.
- Sasaki, M.S. (1971) Radiation-induced chromosome aberrations in lymphocytes: Possible biological dosimeter in man, in: T. Sugawara and O. Hug (Eds.), *Biological Aspects of Radiation Protection*, Springer, Berlin, pp. 81-90.
- Scott, D., H. Sharpe, A.L. Batchelor, H.J. Evans and D.G. Papworth (1969) Radiation-induced chromosome damage in human peripheral blood lymphocytes in vitro, I. RBE and dose-rate studies with fast neutron, *Mutation Res.*, 8, 367-381.
- Tsuchida, W.S., and I.A. Uchida (1975) Radiation-induced chromosome aberrations in mouse spermatocytes and oocytes, *Cytogenet. Cell Genet.*, 14, 1-8.
- Walker, H.C. (1977) Comparative sensitivities of meiotic prophase stages in male mice to chromosome damage by acute X- and chronic gamma-irradiation, *Mutation Res.*, 44, 427-432.
- Wennström, J. (1971) Effect of ionizing radiation on the chromosomes in meiotic and mitotic cells, *Commentat. Biol.*, 45, 1-60.

Nonsurgical treatment

RADIATION THERAPY FOR CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS

TSUNEMOTO, H., ISHIKAWA, T., ISONO, K.*, ONODA, S.*, SATO, H.*, MORITA, K.** and INADA, T.***

National Institute of Radiological Sciences, Chiba-shi, Japan

*Chiba University Medical School, Chiba-shi, Japan

**Aichi Cancer Center, Nagoya-shi, Japan

***Tsukuba University Medical School, Ibaragi-ken, Japan

INTRODUCTION

Radiation therapy has made a steady progress in local control of tumors following the introduction of high energy x-ray, gamma ray and high energy electron accelerators. Nevertheless, radiation therapy has not achieved a marked progress in the treatment of carcinoma of the esophagus. The reasons might be explained by the fact that local recurrence developed in a high incidence following irradiation.

The efforts in order to improve the results of radiation therapy for carcinoma of the esophagus are discussed.

Treatment with radiation alone:

Radical radiation therapy:

The patients had either advanced disease or high risk for surgery have been preferentially referred to radiation therapy. The results of radiation therapy performed at various radiotherapy departments show that 5 year survival rates of the patients who received radical radiation therapy were 3.6% to 13.7% and that only 59 patients could survive over 5 years. Although the number of the patients survived over 5 years were too small to made a definite conclusion, the clinical data of the 59 patients were analyzed to estimate the role of radiation therapy for esophageal cancer.

With regard to tumor response, it was shown that the tumors classified as either tumorous (TU) or superficial type (SU) on the x-ray films seemed to be more radiosensitive than those of spiral (SP) and serrated types (SE) and that funnelled type (FU) found to be radioresistant. Nevertheless, there were no significant difference between the tumor types and prognosis of the patients (Table 1).

TABLE I
DISTRIBUTION OF X-RAY FINDINGS OF ESOPHAGEAL CANCER FOR THE PATIENTS SURVIVED OVER 5 YEARS FOLLOWING RADIATION THERAPY

No Patients	SU	TU	SE	SP	FU
47	4	6	10	16	11

SU: Superficial TU: Tumorous SE: Serrated
 SP: Spiral FU: Funnelled

On the other hand, there was a significant correlation between extension of the tumors and prognosis of the patients. When the lesions were under 5.0cm long, 22 of 48 patients (45.8%) were surviving at 5 years. Another nineteen patients (39.6%) who had the lesions with 5 - 8cm long were surviving with almost the same incidence for the patients suffering from the lesions under 5cm long. When the lesions extended beyond 8cm long, the patients could scarcely survive over 5 years (Table 2).

TABLE 2
DISTRIBUTION OF TUMOR LENGTHS OF ESOPHAGEAL CANCER FOR THE PATIENTS SURVIVED OVER 5 YEARS FOLLOWING RADIATION THERAPY

No Patients	Length of Lesion		
	0 - 5.0	5.1 - 8.0	8.1 -
48	22	19	7
	45.8%	39.6%	14.6%

The doses required to achieve cure of carcinoma of the esophagus found to be 65 - 75 Gy in 6 - 7 weeks. Minimum requirement of the doses to achieve cure of the tumors is expressed by the formula;

$$\text{Dose} = 0.575 \cdot \text{days} + 27.9.$$

Clinical trials with photon beams:

Clinical studies show that there was a relationship between x-ray findings of tumors and the response to radiations. On the other hand, it was suggested that when ulcers were seen in the x-ray examination before irradiation, recurrence developed in higher incidence than the cases without ulcer.

The results also indicate that, when the tumors classified as

either superficial or mainly tumorous finding and had the lesions under 7cm long, radiation therapy could contribute markedly to manage carcinoma of the esophagus with a high confidence.

Brachytherapy is being used for a boost therapy in the treatment of carcinoma of the esophagus with an additional dose of 10 - 20 Gy to the target volume.

Results of clinical trials performed at the National Sapporo Hospital show that 5 year survival rate for 61 patients who received the boost irradiation was 24.7%, which was better than the rate of 7.7% obtained for the patients treated without brachytherapy.

Preoperative irradiation:

Preoperative irradiation has been used in the treatment of carcinoma of the esophagus for making sure the resection of the tumor.

The results of the treatment performed at Chiba University show that, when the surgical specimens revealed histologically marked effect (Ef 3), 5 year survival rate was 44.4%, whereas, the rates were 21.3% and 15.3% for the series with specimens characterized by either moderate effect (Ef 2) or no and slight effect (Ef 1), respectively (Fig. 1).

Preoperative irradiation will be used preferentially for management of carcinoma of the esophagus as far as locally advanced cancers are being referred.

Post-operative irradiation has been prescribed for the patients, who had either residual tumor or high risk for metastases in the regional lymph nodes.

Clinical trials with particle radiations:

Fast neutrons are characterized by high linear energy transfer (LET). With charged particles, contribution of the excellent dose distributions are being examined on the tumor control.

The experiences performed at NIRS show that, when fast neutrons were used, local control of esophageal cancer achieved in 15 of 34 patients (44.1%), whereas, in the treatment with photon beams, 23 of 81 patients (29.6%) were evaluated as the local control. When the proton beams are used, target volume will be enclosed definitely in the treatment field with reduced exposure doses to the surrounding normal tissues.

Clinical trials with particle radiations will be progressed to use heavy ions where the effects of improvement of dose localization and high LET are expected for tumor control.

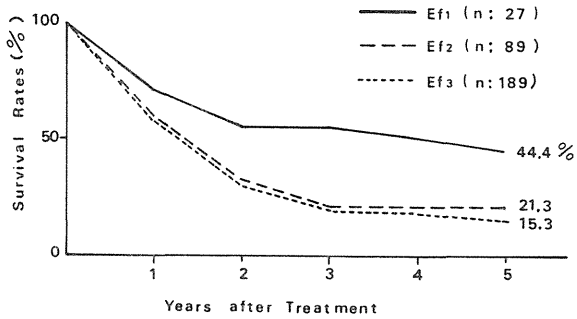


Fig. 1. Crude survival rates of the patients suffering from carcinoma of the esophagus treated with preoperative irradiation evaluated according to histological effect (Chiba University)

Conclusion:

1. Radiation therapy has to be used in the treatment of carcinoma of the esophagus, especially for the tumors diagnosed in the early stage.
2. Dose localization has to be further improved in order to sterilize cancer cells and to minimize toxicity for the normal tissues. Charged particles will contribute further to rescue the patients with carcinoma of the esophagus.

REFERENCES

1. Nishio M, Sakurai T, Haruyama M, Saito A, Kagami Y, Ibayashi J (1984) Result of radiotherapy for esophageal cancer - Radical radiotherapy combined with intracavitary radium irradiation. Jap. J. Cancer Clin. 30:11-16

眼球メラノーマの陽子線照射 (第2報)

森田新六, 中野隆史, 五味弘道, 松本 健, 荒居竜雄, 恒元 博
古川重夫¹, 中村 謙¹, 遠藤真広¹, 平岡 武², 金井達明², 河内清光²,
川島勝弘², 赤沼篤夫³, 金子明博⁴, 佐野雄太⁵

放射線医学総合研究所病院部, 臨床研究部¹, 物理研究部², 東大医放射線科³,
国立がんセンター眼科⁴, 慈恵医大眼科⁵

Proton Beam Irradiation for Ocular Melanoma (Second Report).

Shinroku Morita, Takashi Nakano, Hiromichi Gomi, Ken Matsumoto, Tatsuo Arai,
Hiroshi Tsunemoto, Shigeo Furukawa¹, Yuzuru Nakamura¹, Masahiro Endo¹,
Takeshi Hiraoka², Tatsuaki Kanai², Kiyomitsu Kawachi², Katsuhiko Kawashima²,
Atsuo Akanuma³, Akihiro Kaneko⁴, Yuta Sano⁵.

Division of Hospital, National Institute of Radiological Sciences.

Division of Clinical Research², Division of Physics³,

Department of Radiology, Tokyo University School of Medicine⁴

Dept. of Ophthalmology, National Cancer Center Hospital⁵,

Dept. of Ophthalmology, Jikei University School of Medicine⁶.

Seventy MeV Proton beam irradiation (beam range:38mm in the water) was applied for the treatment of 6 patients of ocular melanoma between October 1985 and July 1986 at National Institute of Radiological Sciences (NIRS). The Proton beam has more localized and uniform dose distributions than the electron beams, leading to increased delivery of the dose to tumors with out excess exposure to adjacent normal tissues. Since the accurate treatment planning was necessary for the Proton beam therapy, various studies concerned with the diagnosis of tumor localization using X-CT, MRI or ultrasonography and with the methods for fixation of the body or target using holder or plastic shell were performed. The diagnosis of ocular melanoma was established in the all cases through clinical examinations, such as indirect ophthalmoscopy, fundus photography, fluorescein angiography, ultrasonography and so on.

The narrow horizontal Proton beam (10~24mm diameter) was straightly irradiated to the tumor, through the several thicked bolus, avoiding an exposure to the lens. The dose of 30~60Gy/3~5 fractions / 3~5 weeks (TDF 90~150) was prescribed. Although the follow up studies in order to estimate the tumor response and the complications are not enough to long to evaluate the results, we believe that Proton beam irradiation is considered to be an excellent therapy for the management of ocular melanomas, alternative to enucleation of affected eye.

Key words : Proton beam irradiation, treatment, ocular melanoma.

緒 言

陽子線照射の特徴はその優れた線量分布にある。即ち

その加速エネルギーに従って、生体内で定まった飛程をもち、飛程の終末で最大の線量を与え(ブラッグ・ビー

ーク)、ビームの側方散乱が少なく、また均等な線量分布を得ることが出来るなどである。このことは腫瘍に線量を集中して、周辺の正常組織に被曝線量を与えないことを意味し、従来の放射線の倍以上の線量の照射が可能な場合もあり、その分だけ腫瘍の局所制御が確実になる。同じ局所療法でも、手術と異なり、罹患臓器の機能が保存出来る放射線治療は、日常の生活でかけがえのない機能を有する臓器、例えば眼球、声帯、舌などの場合、では癌の局所治療率が同じならば、第一選択治療法となるべきと考える。その方が患者の社会復帰には有利である。この点で眼球メラノーマの陽子線照射が注目される所以がある。

眼球メラノーマは日本ではその頻度は少ないようであるが、欧米では多く、手術摘出が転移を促進するなどの理由で反省されており¹、その代りに種々の放射線治療法²⁻⁷が行われている。Co-60、I-125、Ru-106の放射性同位元素のアプリーターを眼球に装着する方法では、エネルギーが高く、他の部位への被曝の問題がある場合(Co-60)や、均等な線量分布が得られない場合(I-125、Ru-106)がある。陽子線やヘリウム線の外部照射では、その優れた線量分布のおかげで、均等で、側方散乱の少ない線量分布が得られる。局所制御率は、腫瘍の大きさに異なるが、小さいものなら80~90%である。

直径2.5ミリの眼球内で、水晶体と視神経乳頭部、黄斑部への照射をさせて、腫瘍のみに照射して、しかも放射線感受性の低い悪性メラノーマ細胞を制御するために大線量を照射するには、極めて高度な治療計画法と照射技術を駆使して、この陽子線やヘリウムを照射する方がよいと考えている。

今回の発表は、日本で初めての眼球メラノーマの陽子線照射例の経過報告を前年に引継いで行い、更に5例の症例を照射したので、その臨床経過も合せて報告する。

I 陽子線の特性

放医研の医用サイクロトロンで加速された陽子線は、70 MeV のエネルギーを持ち、水中で3.8ミリの飛程を有する。即ちこの陽子線は表面より3.8ミリの深さでエネルギーを100%放出し、それより先に進まない(ブラック・ピーク)。実際の照射では、腫瘍はあるサイズをもっているのので、1~2ミリのピーク巾を、レンジモジュレーターで広げて照射しなければならず、又飛程もポータスで調節しなければならない。

また電子線に比べると側方散乱は少ないが今回は特に眼球腫瘍の大きさに合せて、1.0ミリ直径から2.5ミリ直径までの、真鍮で作った照射筒を用意したので、その側方散乱は更に少なくなっている。(図1)。

陽子線の生物効果比(RBE)はほぼ1であり、速中性子線にみられる酸素効果は無い。

II 治療計画法

患眼のメラノーマ腫瘍の位置確認には、眼底写真、螢光眼底写真、超音波診断を参考にしてX線CT診断を活用する。メラノーマが腫瘍としてX線CT像上で診断できる場合、および視神経乳頭部に隣接して存在する場合は、その位置確認は容易であるが、そうでない場合は、腫瘍位置の眼球鞏膜面に非金属性のマーカーを縫いつける必要があった。

X線CTは2ミリ巾でスライスを切り、その連続像から腫瘍と水晶体、視神経、黄斑部の位置関係を立体的に把握し、ビームの方向、照射範囲を決定する。

陽子線照射装置のビームポートは横向き固定一門なので、照射の際には横臥位の頭部を固定し、眼球を一定の方向に偏位し、固定する方法を用いている。

頭部の固定には、頭部がすっぽりとする半円筒型のプラスチック製固定台と、発泡スチロールによる頭部、肩部を含めた固定を用いている。

眼球の固定は、一点を凝視させる方法を用いている。照射時間が10秒以下なので、この方法で眼球を動かさなくすることは可能である。この方法の他に、麻酔をした上で、コンタクトレンズ様吸着盤で偏位固定する方法も考えている。

ポータスは陽子線の飛程を調節するのに用いるが、この材質の特徴は、CT値が水に近いもの、透明で照準用レーザー光線を通過させるもの、清潔で皮膚によく密着するものがよい。最近ではアクリル板や古川の考案した、F102(CT値30)を任意の厚さに調節して用いている。

ポータスはシエルに装着されて、眼球の前方に設置される。

III 照射線量

陽子線のマンタイムは週1回なので、1回大線量照射法が行われた。悪性メラノーマなので50 Gy/5分割/5週間(TDF160)を基本線量配分とした。この線量は従来の陽子線の治療経験から、照射野が小さいときは十分耐えられるものと考えた。

IV 眼球メラノーマ患者の臨床経過

昭和60年10月より61年7月迄に6例の眼球メラノーマ患者の陽子線照射を行った。

第1例、44才、女、左視神経乳頭部のメラノサイトーマ、3×3×1ミリ、照射野10ミリ直径、線量30 Gy/3回/21日(TDF90)。経過：腫瘍は軽度縮小、脱色傾向にあるが全般的には著変なし。視野、視力は照射後5ヶ月目迄は著明改善、しかし8ヶ月目に急激に悪化、12ヶ月目の現在は視力ゼロの状態である。緑内障も併発している。慈恵医大眼科で精査の結果、網膜中心静脈の閉塞と考えられている。考案：メラノサイトーマは良性腫瘍であり、したがってこの症例も、陽子

線の線量を少な目にした。この線量では12ヶ月後に視神経乳頭部の放射線障害を生じるとは考えられない。照射による刺激で、メラノサイトーマが悪性メラノーマに変化したとも考えられるが、明らかな腫瘍の増大は認められないので、原因は不明である。摘出手術による精査が必要である。

第2例、45才、男、左上耳側の悪性黒色腫、 $10 \times 10 \times 5$ ミリ、 $50 \text{ Gy} / 5$ 回/ 29 日(TDF150)、 1.3 ミリ直径の照射筒(真鍮製)使用。経過:8ヶ月後、腫瘍は中心部の蛍光眼底写真上の染色性の変化を認める。副作用は生じていない。

考案:この症例の腫瘍はX線CT診断では、その局在を明らかに出来ない程、薄い腫瘍であったので、メルクマールとして、鞏膜にマーカーを縫いつけた。欧米ではマーカーとしてタンタルの金属片を用いて、X線写真を撮影しているが、私達はX線CTを治療計画に用いているので、非金属性のマーカーを用いた。

第3例、45才、男、右視神経乳頭部、 $3 \times 3 \times 1$ ミリ、 $50 \text{ Gy} / 5$ 回/ 36 日(TDF140)、 1.0 ミリ直径の照射筒。経過:8ヶ月後の腫瘍は脱色傾向にあるが大きさの変化はない。眼底写真では乳頭に浮腫と出血斑が認められる。しかし視力・視野には著変なし。

考案:この症例は第1例目と違って悪性と考えたので、線量を多く照射した。同じく視神経乳頭部への照射なので、副作用の出現を注意深く観察すれば、第1例との比較で多くのことが判明すると考えている。

第4例、59才、女、左耳側全周性、 $1.5 \times 2.4 \times 1.1$ ミリ、 $60 \text{ Gy} / 5$ 回/ 42 日(TDF147)、 2.5 ミリ直径の照射筒の上方 $\frac{1}{3}$ をブロックして、水晶体への被曝をさせた。経過:腫瘍の大きさに変化なし。視力の改善なし。眼底写真上では網膜剥離が進行。6ヶ月目に緑内障を併発したので、摘出手術を施行した(国立がんセンター眼科)。摘出標本の検索で、バイアブルな細胞の存在があった。考案:この症例の腫瘍は大きすぎて、手術は止むを得なかった。ただ病理検索で水晶体の混濁の有無が陽子線照射の治療計画・実施の成否を判定する一つの材料となる。

第5例、22才、女、左耳側、黄斑部、 $1.5 \times 1.5 \times 5$ ミリ。 $4.8 \text{ Gy} / 5$ 回/ 28 日(TDF144)、 1.3 ミリ直径の照射筒を使用。経過:5ヶ月後腫瘍は縮小傾向、視力の改善傾向にあるが、全体としては著変なし。

第6例、34才、男、右視神経乳頭部、 $5 \times 5 \times 5$ ミリ、 $50 \text{ Gy} / 5$ 回/ 29 日(TDF150)、 1.3 ミリ直径の照射筒。経過:5ヶ月後の腫瘍は縮小傾向、視力も改善傾向にあるが、全体としては著変なし。

考 察

眼球の悪性黒色腫の治療は古くは手術による摘出が行われていた。しかしZIMMERMAN(1979)¹によると、

手術操作による、悪性黒色腫細胞の転移の促進が問題であり、放置しておけば、ゆっくり進行して、眼球外に浸潤して、年間の死亡率が1%かそれ以下であるかもしれないものが、摘出手術後の死亡率は年間に8~12%に増加して、これが転移を生じさせるためであるとした。

放射線治療のラドンシード刺入、コバルト-60・ルテニウム-106のアプリケーターの装着による照射などの治療成績は手術成績とは同等の成績であり、放射線治療の利点が十分に生かされている。

予後と最も関連の深いパラメーター、「腫瘍の大きさ」によつても異なるが、その成功率は90%(小)から65%(大)程である。これら放射線治療の線量は70~280Gyと多い。

放射線生物学的に、一回の照射量を6Gy以上にした方が良いとか、線量率は大きい方が良いとか、合計で、100Gyは必要だとかの意見はあるが、まだ不明な点が多い。

前にも述べたが、放射線治療のポイントは、腫瘍を大線量で制御して、副作用を生じさせないようにし、眼球の機能を保持することにあるのだから、この目的に合った治療法としての陽子線照射が注目されているわけである。

陽子線照射を最も多く行っているのはアメリカ・ボストンのハーバード大のサイクロトロンである⁵。モスクワでも行っている⁶。また陽子と同等な性格をもつヘリウムによる照射も、アメリカのバークレイ研究所で行われている⁷。

ボストンからは240例の検討が報告されているが、これによれば、線量は $70 \text{ Gy} / 5$ 回/ $8-10$ 日、 1 回 14 Gy 、(TDF200)である。腫瘍は4ヶ月~1年のうちに、ゆっくりと縮小するが、完全に消失するのは少ないという。ただ再増殖したのは2例のみであったという。視力の回復は28例に、変化なしは119例に、悪化が75例であった。副作用として水晶体の変化が22例(10%弱)、緑内障が8例(3%)、放射線網膜炎が29例(10%強)にみられた。

13例に転移が生じ(4~50ヶ月後)、肝臓であったという。

モスクワの63例の報告も同様の傾向であるが、線量が多い($100-125 \text{ Gy} / 4-5$ 回/ $8-10$ 日、 1 回 25 Gy)ためもあり、11例の完全消失があるかわりに、副作用の発生率も多い。

これらの報告は放医研の陽子線照射の治療指針となっている。私達の症例の経過観察はまだ短かく、どのような結果になってくるか、今後の慎重な観察が必要だが、現時点で大切なことは、正確な治療計画と照射技術の習得であり、症例数は少ないけれど、これらの臨床経験から得られたものは、真に重要な意義をもったものであると考える。

放医研では近い将来、新たに建設されるシンクロ・サイクロトロンを用いて、重イオン粒子線（Ne, C, Si, Ar, など）による治療を行う予定である。これらの治療は診断と治療が一体化して、コンピューターによって制御されたものとなるはずである。この目的のためにも、陽子線治療の完全さを望みたい。

まとめ

すぐれた線量分布の特性を生かして、眼球メラノーマの陽子線照射を行った。X線CTを主とした治療計画、発泡スチロールを用いた患者の固定などの照射技術は正確に患部に照射出来ることを実証した。

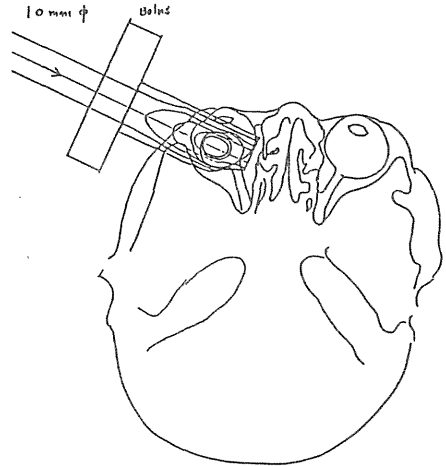
まだ患者数も少なく、経過観察期間も短かく、照射線量など明確でない問題点もあるが、この治療法は将来の重イオン粒子線につながるものとして真に重要な意義をもっている。更に考えを飛躍させれば、早期癌の治療法として、手術に代って、臓器の機能を失なわさないで治し得るものとして、大きな可能性を持っているのが、陽子線照射であると云ってよい。

文 献

1. Zimmerman LE.etal. Am J. Ophthalmol 1979; 87.741-760
2. Shields JA. etal. Ophthalmology 1982; 89.1201-1207
3. Packer S.etal. Ophthalmolgy 1980; 87.582-590
4. Lommatzsch PK. Arch Ophthalmol 1983; 101:713-717
5. Gragoudas, ES. etal. Ophthalmology 1985; 92:284-291
6. Brovkina, AF. etal. Arch Ophthalmol 1986; 104:402-404
7. Char, DH etal. Arch Ophthalmol 1982; 100:935-938

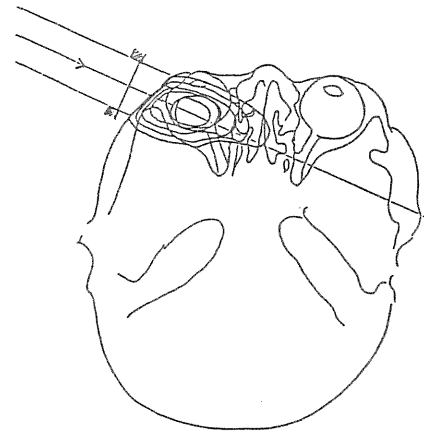
図1、70eV 陽子線の線量分布

10ミリ直径、照射筒なし、10ミリのボラス使用
線量分布曲線、内側より100、90、80、70、50、20%



6MeV電子線の線量分布

15ミリ直径の照射筒、
線量分布曲線、内側より90、80、50、30、10%



陽子線治療用ボラスの開発とその応用

古川重夫, 中村 譲, 平岡 武,^{*1} 川島勝弘,^{*1} 森田新六,^{*2} 赤沼篤夫,^{*3}
 近藤純夫,^{*4} 下川 涉^{*5}

放射線医学総合研究所臨床研究部^{*1} 物理研究部^{*2} 病院部^{*3}
^{*3} 東京大学医学部放射線医学教室 ^{*4} ロッテ電子工業(株) ^{*5} ヘキスト合成(株)

Construction and Clinical Application of Bolus for NIRS
 Proton Beam Radiotherapy.

Shigeo Furukawa, Yuzuru Kutsutani-Nakamura, Takeshi Hiraoka,^{*1} Katsuhiko Kawashima,^{*1}
 Shinroku Morita,^{*2} Atsuo Akanuma,^{*3} Sumio Kondo,^{*4} and Wataru Shimokawa^{*5}
 Div. of Clinical Research,^{*1} Div. of Physics,^{*2} Div. of Hospital, National Institute
 of Radiological Sciences,^{*3} Dept. of Radiology, University of Tokyo,
^{*4} Lotte Electric Industry Co. Ltd. ^{*5} Hoechst Gosei K.K.

Proton beam radiotherapy at the NIRS was started in Oct. 1979. The range of proton beam with 70 MeV is 38mm in water. One of the best advantage for proton beam has the possibility to avoid to dose to critical organ perfectly and to be fitted spreadout plateau peak to target thickness. In this study of construction method for bolus water and aqueous gel were considered to be used as new bolus material in clinical application of proton beam radiotherapy. These boluses were adopted as the best, because they were transparent, elastic, to be closed contact to patient skin surface and convenient to clinical set up. The method to apply water and aqueous gel for bolus were studied.

Key Words: Proton beam, Bolus, Radiotherapy, Aqueous gel.

1. 緒 言

陽子線治療の特長は荷電粒子である陽子線のもっている性質を生かし、病巣の深さ及び厚さに応じた線量分布をつかって治療できる点にある。放医研での陽子線エネルギーは当初60 MeV、その後70 MeVになったもののその飛程から深部腫瘍の治療には適さないが¹⁾浅在及び表在の腫瘍を対象に陽子線治療装置を開発・設置²⁾その臨床トリアルが実施されてきた。即ち、放医研では1979年10月から陽子線の臨床トリアルを開始し、1986年12月までに43症例を経験した。陽子線治療を精度の良い線量分布で治療を実施するためには、皮膚表面の形状等を考慮し陽子線の飛程を正確に病巣深さに適合させるボラス及び病巣厚さに応じた飛程調整器(レンジモジュレータ)に関する治療技術を開発する必要がある。本報においては前者のボラスに関する治療技術の開発についての検討を行った。即ち当初歯科用アルギン酸、シリコンゴムを主体としたボラスを用いたが、ボラス材の開発とともに患者固定具の改良を行い治療技術の精度向上を目指し、現在は水ボラスと水性ゲルボラスを用いている。前者の治療開始当初のボラスについては赤沼³⁾及び古川⁴⁾によって既に報告されているので、後者の現在用いている水ボラスと水性ゲルボラスについての作成上の基本的考え方、作成方法及び臨床応用について述べる。

2. ボラス作成上の基本的考え方

放射線治療を実施するにあたっては ①病巣の位置、大きさ及び形状等を正確にとらえ、②用いるビームの線量分布を考慮しながらビームを患部に照射する方向及び照射体位を決定し、③病巣部の体横断面における線量分布を計算し、④線量分布が至適線量分布となっているかを照合、確認した後、治療を開始する。

陽子線治療用ボラスを作成する際には次のことが考慮される。

1) ①及び②を行うことは基本であり、そのためにX線CTを撮影し、病巣にあった至適照射角度を決定し、その体位を保つように固定具が用いられる。現在の陽子線は水平ビームが用いられているので、主として横臥体位が採用されている。

2) 患部の皮膚表面の形状及び病巣深さに応じた陽子線治療用ボラスを作成するために、まず皮膚表面の形状を取得する。次にボラスの厚さはボラス表面から病巣深さまでの距離が陽子線の飛程になるように求められる。その際、ボラスのビーム入射方向側の表面の形状をどんな形状にするか問題になるが、現在はボラスのビーム入射側の表面の形状を平坦にするか、皮膚表面と同様の形状にするか、2通りの方法を採用している。

3) ボラスの材質は陽子線の飛程及び線量分布が水等価深さ、即ち密度が1g/cm³として求められているの

4. 結果及び考察

陽子線治療をより効果的に又精度よく治療を実施するためにポーラスの使用は不可欠である。陽子線臨床トライアルの開始時期の12症例ではアルギン酸またはアクリル板等をポーラス材として使用していたが作成技術の未熟さや患者固定法の不備等もあり、治療の際の患者のセットアップから照射までかなりの時間を要していた。その後寒天ポーラス、水ポーラス等を使用したポーラス作成法を考案し、従来時間の約1/10まで大幅に時間の短縮を果たすことができた。また治療の際の患者のセットアップから照射終了までの時間は15分以内となった。現在は種々のポーラス材の中から水ポーラスと水性ゲルポーラスに絞り31症例に陽子線治療を行った。

陽子線ポーラス材としては水ポーラス、水性ゲルポーラスのどちらも再現性やビームへの患者のセットアップも簡単に行え、それぞれの特長をもち、陽子線治療用ポーラスとして両者とも適すと考えている。そこで陽子線治療用ポーラス作成上の必要条件についてふれる。

まず陽子線ポーラスの材質として条件をあげる。

- ① 陽子線の飛程距離が水等価で測られている場合は水等価物質であることが望ましい、
- ② 皮膚表面を補償するためには皮膚面への密着性の良いこと及び腫瘍が露出している場合は適度の弾力性があること、
- ③ ビームのセットアップのために皮膚マークに照準するため及び材質の均一性を把握する上でも透明であること、
- ④ 加工性、⑤ 均一性、⑥ 再現性、⑦ 保存性、⑧ 経済性、⑨ 消毒が可能なこと

などがあげられる。

また、陽子線ポーラスを患者に密着した方が良いか、皮膚から離しビーム射出口に取り付けた方が良いか議論

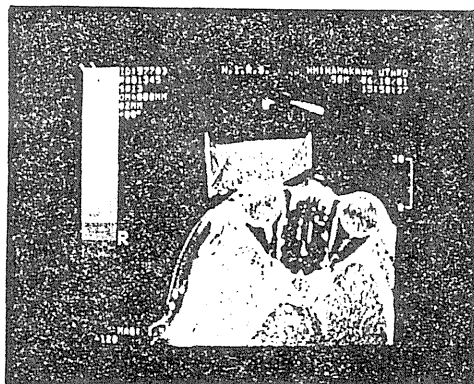


図4 患者に装着した水性ゲルポーラスのX線CTによる横断像



図5 患者に装着した水性ゲルポーラス

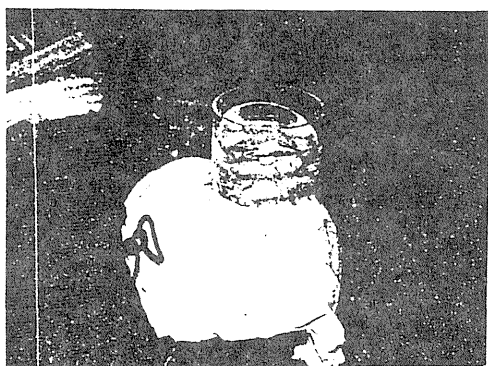


図3 出来上がった水性ゲルポーラスの外観

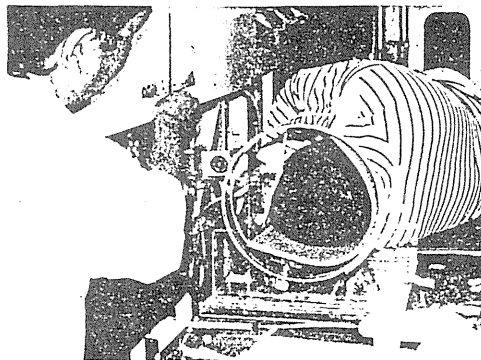


図6 陽子線ビームの患者セットアップの状況

で水等価物質として水及び水性ゲルを用いている。

4) ポーラスは患者の皮膚表面に密着される。

3. ポーラスの作成方法

ポーラスを作成する場合 ①患者の体位は照射体位でなければならないので、治療部位が頭頸部の場合は図1に示すような回転型の固定具を、体部では硬質発泡ポリウレタンによる固定具を用いる。②照射中心部及び照射野を皮膚面上にマークし、石膏ギプスにより患部の鋳型をとり石膏模型を作り、それを用いて石膏にマークしてある患部を中心に、その体表面の形状を作るために十分乾燥後、0.5mm厚さの塩化ビニール板をヒーターで暖めて軟化させ押しあてて体表面の形状を形成する。これ

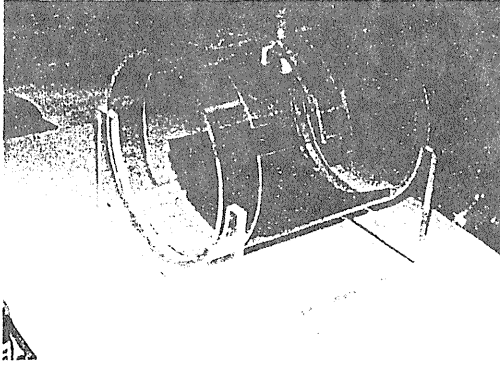


図1 陽子線治療頭頸部固定具

が水ポーラス及び水性ゲルポーラス作成用の基板となる。基板は通常2枚作成している。

ポーラス作成の流れを図2に示す。

水ポーラス及び水性ゲルポーラスの作成法について簡単に述べる。

1) 水ポーラス：形成された塩化ビニール板に、照射部位よりも広くしかもポーラス厚さに必要な高さのチューイングガムベースを置き、その上にビーム入射側を平坦にする場合は塩化ビニール平板を、皮膚表面と同じ形状にする場合は形成されたもう一枚の塩化ビニール板を貼り合わせ、その中に水を注入する。その際水漏れが問題となるが、厚めの塩化ビニール板でポーラス周囲をかこみ補強し接着すると問題ない。作成されたポーラスの厚さの適否については患者にポーラスを装着してCT画像を撮影し、ポーラス表面から病巣深さまでを計測し、必要があればアクリル板にて補正する。

2) 水性ゲルポーラス：水性ゲルポーラスを作成する場合は形成された塩化ビニール板にあらかじめマークされた照射野よりやや大きめに切り抜きそれに合わせて枠を作る。枠にはCT画像から求められたポーラス厚さを印しておき、できあがった型枠をセロテープでしっかりと基板に固定する。それを石膏模型にあて内側全面にラップでおおい、その際特に照射野側の面はしわ等がよらないようにきちっと張り、その中へアセトアセチル化水溶性高分子化合物とその架橋剤と水とを混ぜた水性ゲルを流し込む。このゲルは4分位で硬化し図3に示すような弾力性のある透明な水性ゲルポーラスが出来上がる。水性ゲルポーラスの厚さについては必要な補正を加える場合は水性ゲルをその上から流し込み調整を行う。

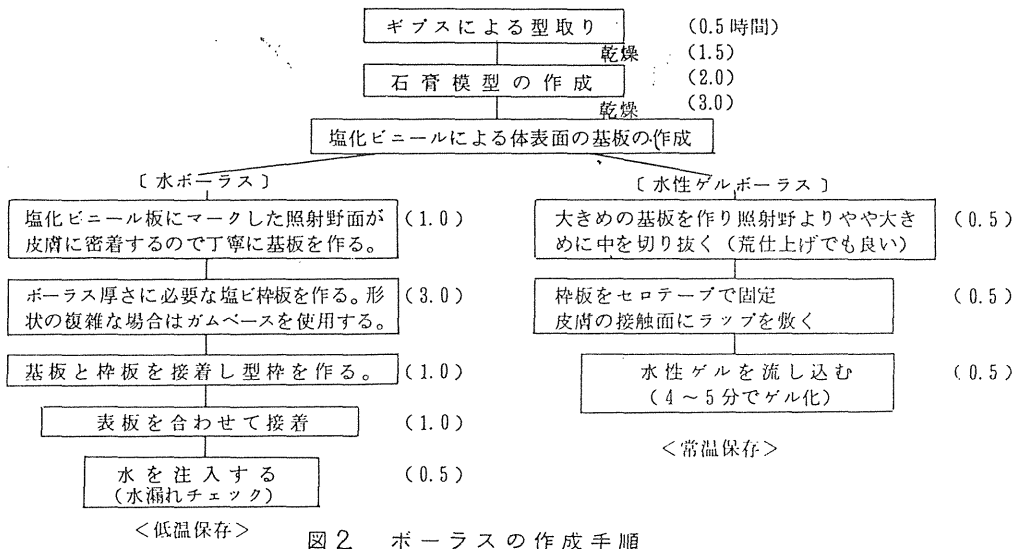


図2 ポーラスの作成手順

する必要があるが、現在放医研の治療用陽子線のエネルギーは70 MeVと低く、その飛程は38 mmなのでより精度を上げる点から皮膚面に密着した方法を第一に考えた。

陽子線治療用ポーラス材として水ポーラスと水性ゲルポーラスとを比較すると、両者の共通点としては前述した条件の①, ③, ⑤, ⑥, ⑦及び⑩があげられるが、特に水性ゲルポーラスは②, ④の点を、水ポーラスは⑧の点を長所としてあげることができる。

次に臨床応用の点からふれてみると現在水ポーラスの作成に要する時間はギプスで型を取り始めてから2.5～3日位いかかるので患者の少ない時は良いものの1日3人以上治療する場合は人手を確保する必要がある。その点水性ゲルを最適の素材と考え、その適用を図った。即ち皮膚への密着性、患者への負担、作り易さ等の点で水性ゲルポーラスが優れており、しかもポーラス作成に必要な時間が短縮され朝ギプスの型を取れば夕方にはポーラスとして完成使用できるようになり、照射時のセットアップ、照射後の保存、保管も合わせ、陽子線治療には現在水性ゲルポーラスを主に使用している。皮膚の密着性の特別な例として眼の悪性黒色腫の治療の際のポーラスとして眼球に直接接し利用されている水性ゲルポーラスは患者に負担を与えることなく、ルーチンに使用されているが、患者に装着した水性ゲルポーラスのX線CTによる横断像を図4に、図5に患者に水性ゲルポーラスを装着したところを、図6に患者をビームにセットする際水性ゲルポーラスが透明であることを利用して皮膚面へのマークされた印を基にレーザー光線によりセットしている状況を示す。ポーラスの透明なことが治療時患者の皮膚マークを見ながらセットアップできることが時間

の短縮化とセットアップの精度向上をもたらしたと考えている。水性ゲルの素材はアセトアセチル化水溶性高分子化合物とその架橋剤と水を用いてゲル化させたものであるが、密度もほぼ1 g/cm³に近く1.017 g/cm³であり、又ゲル化時間は約4分である。水性ゲルポーラスの厚さについて補充した場合のポーラスの透明度や弾力性についてもかわらないし、治療後の保存についてもカビ、収縮が起らず、また容器に入れておくと変形することなく再現性良く使用できる。問題はコストで水性ゲルが一般的に使用できるようになればコストの低下も考えられ期待すると同時に陽子線治療用ポーラスの最適素材としてその改良を図っていきたいと考えている。

参 考 文 献

- 1) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄ほか: スポットスキヤニング陽子線の線量分布. 日本医放学会雑誌, 42: 1214-1223, 1983.
- 2) 河内清光, 金井達明, 松沢秀夫ほか: スポット走査を用いた陽子線治療装置. 日本医放学会雑誌, 42: 467-475, 1982.
- 3) Akanuma, A., Majima, H., Furukawa, S. et al: Compensation techniques in NIRS proton beam radiotherapy. Int. J. Radia. Oncol. Biol. Phys., 8: 1629-1635, 1982.
- 4) 古川重夫, 赤沼篤夫, 青木幸昌ほか: 陽子線治療のポーラスの作成. 放治システム研究, 2: 303-313, 1985.

Stationary Positron Emission Tomography and Its Image Reconstruction

E. TANAKA, N. NOHARA, T. TOMITANI, M. YAMAMOTO, AND H. MURAYAMA

Abstract—Feasibility of stationary positron emission tomography (PET) using discrete detectors has been investigated by simulation studies. To enable full utilization of detector resolution, a “bank array” of detectors is proposed and an EM algorithm is adopted for image reconstruction. The bank array consists of an odd number of detector banks arranged on a circular ring with a gap equal to one half the detector width. The EM algorithm [11] is used with some modifications for reducing the quantity of computation, improving the convergence speed, and suppressing statistical noise, so as to meet the present purpose.

Simulation studies involving several phantoms show that the stationary PET with the new detector array provides image quality which is good enough for clinical applications. For fast dynamic studies with low spatial resolution, the convolution-backprojection method is efficient, but for high-resolution static imaging, resolution enhancement by an iterative method is required. Problems arising in the corrections for attenuation of photons and detector sensitivity, etc., are also discussed.

A totally stationary PET avoids the mechanical problems associated with accurate movement of heavy assemblies and is particularly advantageous in gated cardiac imaging or in fast dynamic studies. Elimination of a scan along the detector plane allows a quick scan in the axial direction to achieve three-dimensional imaging with a small number of detector rings.

I. INTRODUCTION

POSITRON emission tomography (PET) is now becoming an important tool in diagnostic nuclear medicine. In most PET devices, circular arrays of small BGO (bismuth germanate) scintillation crystals are widely used for the detection of annihilation photons by virtue of the high detection efficiency. The spatial resolution of the PET depends on the width of the crystals and the sampling interval. The PET which uses circular arrays of discrete detectors requires mechanical scanning motion of detectors along the detector plane for the full utilization of spatial resolution of the detector system. The scanning motion has been an obstacle in fast dynamic studies or gate imaging.

The need for scanning in a conventional PET arises from the following reasons [1]. In a circular ring PET having closely packed detector crystals, the spatial resolution of a coincidence pair of two opposing detectors is about $w/2$ in the central region of the ring where w is the crystal width or the detector spacing. Image reconstruction

has usually been performed by the convolution-back-projection (CBP) method, which requires a set of projection data for a sufficient number of views with an equiangular interval. It is known that, in the CBP method, the lateral sampling interval of the projections must be smaller than half the resolution width to be obtained in the final image. This implies that the lateral sampling interval should be smaller than $w/4$ for full utilization of the detector resolution. The effective sampling interval obtained with a stationary circular ring PET is $w/2$, [2] which is larger than the required value by a factor of about 2.

To meet the above sampling requirement, several scanning schemes have been proposed and implemented in experimental systems. They are wobbling motion [3], “positology” method [4], [5], dichotomic sampling [6], etc. Although the wobbling scheme is one of the most commonly used methods, it should be noted that the samplings obtained through this method are usually neither uniform nor equally spaced. In the positology method, rapid rotational motion is employed with a nonuniformly spaced circular detector array, and the desired sampling can be achieved. However, all of these methods require accurate movement of heavy detector assemblies.

Some stationary PET systems have been reported. Denzou *et al.* have constructed a 280-crystal PET system using 9.5 mm wide BGO crystals [7]. The average spatial resolution in the central region of the field of view is about 10 mm FWHM, which is nearly equal to the crystal width. To attain fine sampling in projections, Burnham *et al.* have constructed a pseudocontinuous ring detector [8]. The detector ring consists of a packed array of sufficiently narrow BGO crystals viewed by a smaller number of photomultiplier tubes, and the position signal is extracted by the Anger camera principle. Muehlechner *et al.* have proposed a hexagonal bar positron camera comprising six position-sensitive NaI(Tl) detectors [9]. It requires additional software which corrects for imperfections associated with the continuous position-sensitive detectors and for the gaps between the detectors.

The aim of this paper is to examine the feasibility of a stationary PET system using discrete detectors which enables full utilization of the intrinsic detector resolution. The fundamental concept is that the above sampling requirement for the data collection may not be a necessary condition if we use a more sophisticated algorithm instead of the CBP method in the image reconstruction. The es-

Manuscript received February 24, 1986; revised July 28, 1986. This work was supported in part by grants from the Ministry of Health and Welfare and the Ministry of Education.

The authors are with the Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, Anagawa-4-chome, Chiba-shi, Japan.

IEEE Log Number 8610804.

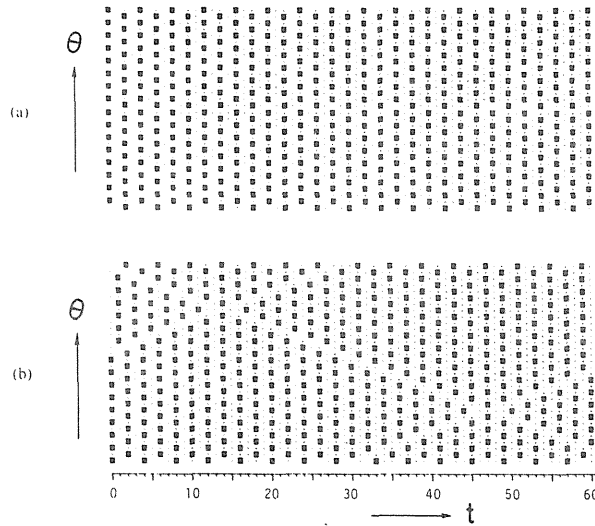


Fig. 1. $t - \theta$ maps of stationary PET's having 240 detectors. The projection bin width is a quarter of the detector spacing, and the angular step is $\pi/240$. The angular range shown is $\pi/7.5$. (a) Uniform array. (b) Bank array (16 detectors \times 15 banks).

sential requirement for data collection is to sample the whole image plane with a desired interval in various angular directions but not to sample all the projections completely. In a circular detector array with uniform spacings, however, the coincidence data do not sample the image plane adequately. The distances from the ring center to the lines of coincidence have discrete values, the increment of which is $w/2$. This results in nonuniform spatial resolution in the stationary mode, particularly near the ring center. In this paper, a new detector array will be proposed, and the image forming performance with the use of an iterative reconstruction technique based on EM algorithm will be discussed.

II. DETECTOR ARRANGEMENT AND DATA SAMPLING

First consider a closely packed circular array of detectors. Let the crystal width or the center-to-center spacing of the detectors be w . Neglecting multiple interaction of photons between the detectors, the detector resolution in the coincidence mode is about $w/2$ in full-width at half maximum (FWHM) in the central region of the detector ring. The resolution generally degrades as distance increases from the center due to slant angle incidence of photons to the detectors.

As a typical example, we consider a PET device for brain study comprising 240 BGO crystals in a ring. The crystal size is assumed to be 5 (width) \times 10 (height) \times 30 (depth) mm, and the crystals are arranged with a center-to-center spacing of 6 mm. The diameter of the detector ring is 45.8 cm. A simulation study showed that the spatial resolution of the coincidence detector pair is expected to be about 2.5 mm (FWHM) at the center of the

ring, but it will reduce to about 3.5 mm at 5 cm from the center, and to about 4.5 mm at 10 cm. Our main objective is to reproduce the detector resolution in the reconstructed images without moving the detector system. The problem is more serious in the high-resolution area near the center than in the outer area. The following studies are made in the reconstruction area of about 9 cm in diameter around the center.

Sampling characteristics of a PET can be represented by a " $t - \theta$ map," in which t represents sampling points in a projection at view angle θ . Fig. 1(a) shows the $t - \theta$ map of a uniform circular array of 240 detectors. The bin width is $w/4$. The square dots indicate sampled points. Note that t -patterns are staggered in turn as θ increases. The sampling interval in each projection is equal to w . If we combine the pairs of two consecutive projections neglecting the small difference of view angles, the sampling interval will reduce to $w/2$, which is still larger than the desired value, $w/4$, for the CBP method. Derenzo *et al.* [7] have studied the imaging performance of the uniform detector array and showed that the spatial resolution is not uniform over the field of view. This is due to the fact that coincidence beams do not adequately sample the pixels in various directions. This is more clearly demonstrated in Fig. 2(a), which shows coincidence lines passing through the quadrant of the region of interest. In this figure, the number of detectors is reduced to 72 to avoid complication of the pattern.

To improve the sampling performance, we propose a "bank array" of detectors, in which the detectors are divided into odd number (N_b) banks, each bank consisting of a uniform array of a certain number (N_d) of detectors

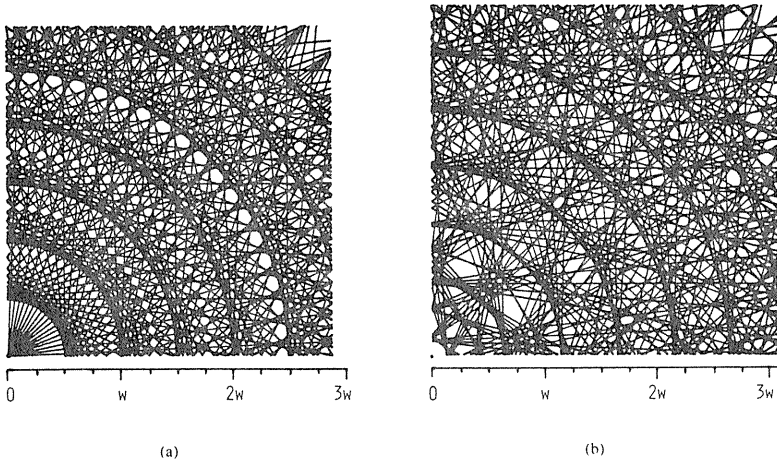


Fig. 2. Coincidence line patterns of stationary PET's having 72 detectors. The area shown is a quadrant, from $X, Y = 0$ to $R_d/4$ where R_d is the detector ring radius. The bottom left corner corresponds to the detector ring center. (a) Uniform array. (b) Bank array (8 detectors \times 9 banks).

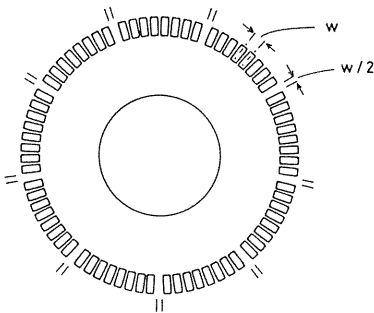


Fig. 3. Illustration of the bank array of detectors. Each detector bank consists of a uniform array of N_d detectors. The number N_b of the detector banks should be odd, and the gap between the banks is half the detector spacing in the bank. The figure shows an example with $N_d = 8$ and $N_b = 9$.

as shown in Fig. 3. The gap between two adjacent banks is $w/2$ where w is the center-to-center spacing of the detectors in the bank.

The $t - \theta$ map of the bank array PET is shown in Fig. 1(b), where we assume $N_b = 15$ and $N_d = 16$ (total 240 detectors). In the bank array, the angle of coincidence lines of detector pairs deviate from those of the uniform array. The maximum deviation is about $\pi/(2N_b N_d)$, which is quite small as long as the total number of detectors is large. The deviation is neglected here, and the $t - \theta$ map in Fig. 1(b) is represented in an angular interval of $\pi/(N_b N_d)$ assuming that the projection data are collected in the same angular interval. For the above example of 240 detectors, the maximum error is 0.375° , which causes a spatial error of 0.33 mm at 5 cm from the ring center. This error is negligibly small compared to the detector resolution (about 3.5 mm FWHM) at the location. The

$t - \theta$ map appears repeatedly in an angular cycle of $2N_d$. Fig. 1(b) shows one cycle of the pattern.

A coincidence line pattern of a bank array PET having $N_b = 9$ and $N_d = 8$ (total 72 detectors) is shown in Fig. 2(b). The figure was obtained by connecting detector centers by straight lines. It is seen that the image plane is sampled in an interval of $w/4$ in various directions, and that the average sampling interval in the image plane is roughly halved compared to the uniform array. The bank configuration of detectors will also be convenient for construction and maintenance of the system because each bank of detectors can be enclosed in a light shielding case.

III. IMAGE RECONSTRUCTION ALGORITHMS

A. Convolution-Backprojection (CBP) Method

Since the projection data for each view are not fully sampled, the conventional CBP method is not suitable for high-resolution reconstruction, but it is still useful for fast reconstruction of dynamic images when high-resolution reconstruction is not suitable due to poor counting statistics. The CBP method is also useful for obtaining an initial image of the following iterative resolution enhancement as described later.

The CBP method used here is as follows. Projection data are collected with a bin width of $w/4$. The number of views is equal to the total number of detectors, where the small angular error caused by the gap between banks is ignored. Pairs of two consecutive projections are combined to produce a new set of projections ignoring a small difference in the view angles. In this step, the total number of the projections is halved. The average sampling interval of the combined projections is about $w/2$, then about half of the projection bins are empty. The empty bins are filled by linear interpolation. Convolution is per-

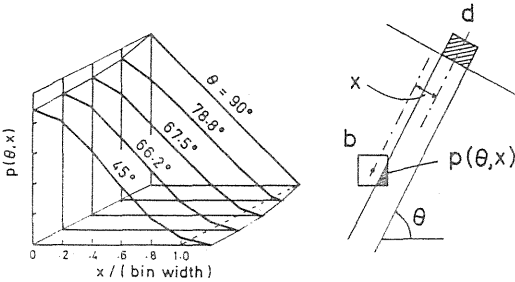


Fig. 4. Illustration of pixel b and bin d in a projection (right) and detection probability $p(\theta, x)$ (left). x is the central distance between the pixel and the bin on the projection. θ is the view angle.

formed using the Shepp-Logan filter [10] smoothed with a 1:2:1 filter.

B. EM Algorithm and Hybrid Method

The EM (expectation maximization) algorithm proposed by Shepp and Vardi and others is an iterative reconstruction technique for finding a maximum likelihood estimate [11]–[13]. This algorithm does not need full sampling of projection data, and is considered to be suitable for the stationary PET system. In addition, the algorithm involves nonnegativity constraints; that is, reconstructed images do not have any negative density, and signal-to-noise ratio at a cold area is improved compared to the CBP method [14].

Letting $s(b)$ be the image density in a pixel b , the iteration process of the EM algorithm is expressed by

$$s^{\text{new}}(b) = s^{\text{old}}(b) \cdot C(b) \quad (1)$$

where $C(b)$ is a correction factor to be multiplied to an old image. The correction factor $C(b)$ is obtained by

$$C(b) = \frac{1}{P(b)} \sum_d \frac{n(d)}{m(d)} p(b, d) \quad (2)$$

$$m(d) = \sum_b s^{\text{old}}(b') \cdot p(b', d) \quad (3)$$

$$P(b) = \sum_d p(b, d) \quad (4)$$

where d is a projection bin, $n(d)$ is the number of detected events in bin d , and $m(d)$ is the forward projection on bin d calculated by (3) from an old image. The function $p(b, d)$ is the probability that emission in pixel b is detected in bin d , and $P(b)$ is the total probability that the emission in pixel b is detected.

The probability $p(b, d)$ is obtained as follows. Assuming the emission density is uniform in each square pixel, $p(b, d)$ is calculated as the overlapping area between the pixel b and a rectangular strip passing through bin d as shown in Fig. 4. The width of the strip is equal to the bin width $w/4$. Values of $p(b, d)$ can be expressed as a function of the view angle θ and the central distance x between the pixel and the bin in the projection as $p(\theta, x)$. The values of $p(\theta, x)$ are calculated once for a given detector

array, and are stored in a computer as a table. The correction matrix $P(b)$, defined by (4), depends on the detector array but not on measured data, and hence it can be precalculated and stored in a computer memory.

In applying the EM algorithm for the present purpose, some modifications have been made. In the EM algorithm, statistical noise tends to increase with iteration cycles beyond the noise level usually observed in the CBP method and finally produces so called "patch noise." This is considered mainly due to the excess enhancement of high-frequency component of the noise [14]. To suppress the noise, nine-point two-dimensional smoothing is applied to the matrix $C(b)$ before multiplying it to the old image in each iteration. The filter function is 1:2:1 for X and Y directions, respectively. The filter has the similar frequency response as that of the detector response, and hence high-frequency noise is suppressed without spoiling the detector resolution.

In addition, (1) is replaced by the following equation to increase the speed of convergence:

$$s^{\text{new}}(b) = s^{\text{old}}(b) \cdot \overline{C(b)}^k \left[N_T / \sum_{b'} s^{\text{old}}(b') \right]^{1-k} \quad (5)$$

where $k (> 1)$ is a speedup factor, N_T the total number of events of the observed projections, and the bar over $C(b)$ indicates the smoothing operation described above. The term in brackets is introduced to prevent DC oscillation. With this modification, the convergence speed is improved in proportion to the k -value, but low-frequency oscillation may occur when the k -value is large. The maximum allowable value of k without oscillation depends upon the image pattern. In the simulation studies described later, the adequate k -value was about 3.5 for broadly distributed images and about 2 for localized images.

To save the number of iterations, we may initiate the iteration from a low-resolution CBP image. We name this "hybrid method." Since the initial image of the EM algorithm must be nonnegative, the CBP image is treated by a nonlinear operation expressed by

$$s_o = s_i \begin{cases} (s_i \geq s_t) \\ = s_i \cdot \exp [(s_i/s_t) - 1], & (s_i < s_t) \end{cases} \quad (6)$$

where s_i and s_o are the pixel values before and after the operation, respectively, and s_t is a threshold value. The threshold value is rather arbitrary, but one tenth of the maximum pixel density will be appropriate. The distortion produced by this operation occurs mainly in low spatial frequencies for which the iterative correction is efficient.

IV. SIMULATION STUDIES

Computer simulation studies have been performed on various mathematical phantoms. The physical model is as follows. Two detector arrays are considered; one is a uniform circular array of 240 detector units and the other is a bank array consisting of 15 banks of 16 detectors in

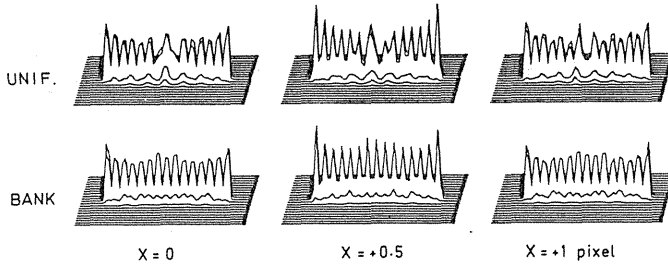


Fig. 5. Images of 15 point sources on the X-axis reconstructed by the EM algorithm (20 iterations with $k = 2$). The source spacing is 3 pixels. The upper three images are obtained with the uniform array and the lower images are with the bank array. The central source is located at $X = 0, 0.5$ or 1 pixel.

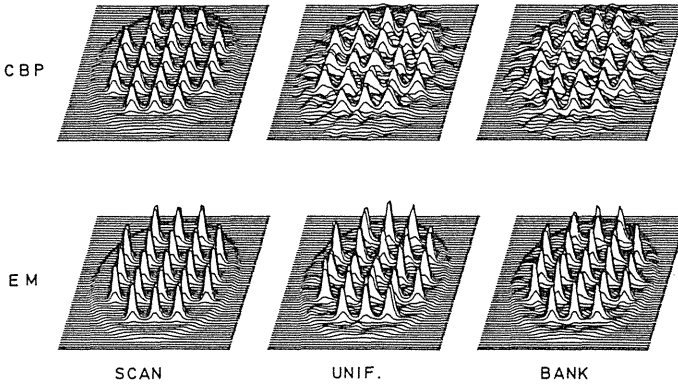


Fig. 6. Images of 21 point sources embedded on a uniform disk source obtained by the CBP method (upper) and the EM algorithm (lower). The spacing of the point sources is 8 pixels. The left is obtained with the full scan mode, the middle is with the uniform array, and the right is with the bank array. The number of EM iterations is 8 with $k = 3$.

each. The center-to-center spacing of the two adjacent detectors is $w = 6$ mm and the crystal width is 5 mm. The detector ring diameter is 458 mm in the uniform array and is 473 mm for the bank array. The detector response in the coincidence mode is assumed to be constant along the coincidence line and has a response function expressed by a triangle having a full width equal to the crystal width, 5 mm. Pixel size is 1.5 by 1.5 mm. The image matrix is 62×62 , which corresponds to 9.3×9.3 cm. Attenuation and scattering of photons are ignored. For comparison, a scanning PET having 240 detectors is also considered, where full projection data are obtained with uniform sampling densities by an ideal scanning. Some of the results are as follows.

Fig. 5 shows the images of 15 point sources lined on the X axis obtained with the EM algorithm. The spacing of the point sources is 3 pixels (4.5 mm), and the central source is placed at $X = 0, 0.5$ or 1 pixel. The upper three images are obtained with the uniform array and the lower images are with the bank array. The iteration was started from a flat image with $k = 2$, and the iteration cycle was

20. Note that all the sources are well resolved with a uniform sensitivity in the bank array but some sources are missed in the uniform array. The spatial resolution (FWHM) in the bank array is about two pixels, or half the detector width.

Fig. 6 shows the comparison of the CBP method and the EM algorithm for various sampling modes. The phantom is 21 point sources embedded on a uniform disk source of 7.5 cm in diameter. The spacing of the point sources on a square grid is 8 pixels (12 mm), and the central source is located at $X = 1$ pixel. The lower images are obtained with the EM algorithm with $k = 3$ and 8 iterations. It is shown that the uniformity of spatial resolution of the bank array (right figures) is better than that of the uniform array (middle figures), and that the disk source is reconstructed more uniformly with the EM algorithm than with the CBP method. The average spatial resolution of the bank array with the EM algorithm is about two pixels, which is nearly equal to that of the scan mode image.

Fig. 7 demonstrates images obtained with the CBP

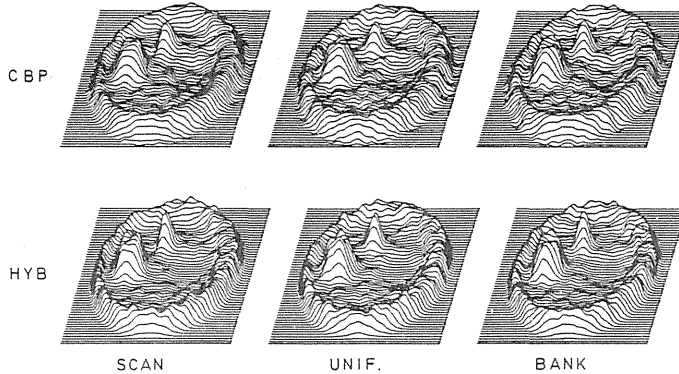


Fig. 7. Images obtained by the CBP method (upper) and by the hybrid method (lower) from noisy projections. The total number of events is 200 000. The phantom is shown in Fig. 8. The number of EM iterations is 4 with $k = 3$.

method and the hybrid method from noisy data. The phantom is shown in Fig. 8. The total number of events is assumed to be 200 000. The number of iterations is 4 with $k = 3$. The CBP image of the scan mode was obtained with Shepp-Logan filter smoothed twice by 1:2:1 filter to suppress the noise, while the stationary CBP images were with that smoothed once because a certain smoothing effect is already involved in the interpolation step of the projections. Note that no apparent difference is observed among the three modes, but the spatial resolution is improved by the use of the EM algorithm, while the statistical noise at a low density region is lowered by virtue of the nonnegativity constraints involved in the EM algorithm. Another study on the noise magnitude using a disk phantom also showed that there is no noticeable difference among the three modes.

From the above simulation studies, we may conclude the following.

- 1) With the stationary mode, the point spread function is not uniform in the field of view, but the nonuniformity is much improved in the bank array compared to the uniform array.
- 2) The bank array with the CBP method provides a spatial resolution of 3-4 pixels (0.75-1.00 of detector spacing) in FWHM, which is worse than that of the scan mode (see Fig. 6). This is due to the smoothing effect of interpolation of projections involved in the stationary mode. The bank array resolution is rather equivalent to that of the scan mode image obtained with the Shepp-Logan filter smoothed twice by a 1:2:1 filter.
- 3) Spatial resolution attained with the EM algorithm depends on the source pattern and on the number of iterations, and it is difficult to define quantitatively, but it is sufficiently high for clinical practice. The average spatial resolution for point sources is about half detector width, which is comparable to the intrinsic detector resolution in coincidence mode.
- 4) The required number of iteration also depends on the source pattern but several iterations seem to be suffi-

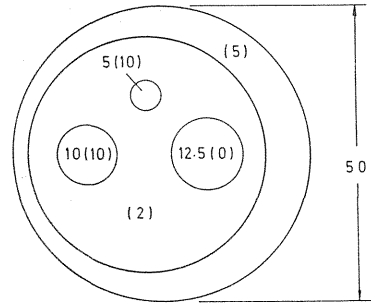


Fig. 8. Mathematical phantom used in the simulation shown in Fig. 7. The values without parentheses are diameters in terms of pixel number and the values in parentheses are relative emission densities.

cient when the iteration is initiated from a CBP image with the speedup technique presented in this work.

5) Nonnegativity constraints involved in the EM algorithm effectively improve the signal-to-noise ratio at a low density area. This will be particularly important in a physiologic study where the functional information is obtained by a ratio of two images because the statistical accuracy of the ratio image is seriously affected by the accuracy of the denominator image at the cold area.

V. CORRECTIONS FOR ATTENUATION AND SCATTERING OF PHOTONS AND FOR DETECTOR SENSITIVITY IN EM ALGORITHM

First we shall consider the correction for attenuation of photons in objects and nonuniformity of detector sensitivity. The escape probability of a photon pair and the detector sensitivity are considered to be constant along each coincidence beam. The probability $p^*(b, d)$ that emission in bin b is detected in bin d is then expressed by

$$p^*(b, d) = p(b, d) \cdot \epsilon(d) \quad (7)$$

where $\epsilon(d)$ includes the two effects. Using (7) in (1)–(4), we have

$$s^{\text{new}}(b) = \frac{s^{\text{old}}(b)}{P^*(b)} \sum_d \frac{n(d)}{m^*(d)} p^*(b, d) \quad (8)$$

$$m^*(d) = \sum_{b'} s^{\text{old}}(b') \cdot p^*(b', d) \cdot \epsilon(d) \\ = m(d) \cdot \epsilon(d) \quad (9)$$

$$P^*(b) = \sum_d p^*(b, d) = \sum_d p(b, d) \cdot \epsilon(d). \quad (10)$$

Using (7) and (9) in (8), we have

$$s^{\text{new}}(b) = \frac{s^{\text{old}}(b)}{P^*(b)} \sum_d \frac{n(d)}{m(d)} p(b, d). \quad (11)$$

Equation (11) indicates that the iteration can be performed with an object independent $p(b, d)$ while $P^*(b)$ must be determined for every measurement because it is object dependent.

A simpler method is to correct observed data before image reconstruction as widely used in the CBP method. The iteration formula is written as

$$s^{\text{new}}(b) = \frac{s^{\text{old}}(b)}{P(b)} \sum_d \frac{n(d)/\epsilon(d)}{m(d)} p(b, d). \quad (12)$$

Note that we can use an object independent $P(b)$ table in this case. Equation (12) is apparently different from (11), and therefore it does not pursue the maximum likelihood estimate, instead it may yield a noisier image unless $\epsilon(d)$ is fairly uniform. However, in most practical situations, the increase of noise will not be appreciable and would be permissible for the sake of the computational simplicity.

Next, we shall consider the correction for scattered coincidence events. A simple correction method is to subtract a broadly distributed scatter component from the projection data. The scatter component may be estimated from data at the outside of the object region together with an empirical distribution function, or by a more sophisticated method. Such correction, however, may produce negative values in the corrected projections due to the statistical fluctuation of the data or due to overestimation of the scatter component. While, in the EM algorithm, the projections must be nonnegative, and hence a certain non-negativity processing will be required. Contribution of accidental coincidence events will also be removed in a similar manner.

VI. CONCLUSIONS

A new detector array suitable for a stationary PET is proposed and the image forming performance has been investigated. The uniformity of the spatial resolution over the field of view is much improved by the use of the proposed bank array instead of the uniform detector array. For fast dynamic studies where a large number of low-resolution images are required, the CBP method is efficient, but for high-resolution static imaging, an iterative method such as the EM algorithm is useful. The hybrid method, which consists of the CBP method and the EM

algorithm with a suitable speeding up technique, provides reasonable images with several iterations.

Simulation studies show that the stationary PET with the bank array provides image quality which is good enough for clinical applications. The spatial resolution obtained for point sources is about half the detector width, which is comparable to the intrinsic resolution of coincidence detector pairs. A totally stationary PET avoids the mechanical problems associated with accurate movement of heavy assemblies and is particularly advantageous in gated cardiac imaging or in fast dynamic studies. Elimination of mechanical scan along the detector plane allows quick scan in the axial direction to achieve three-dimensional imaging with a small number of detector rings. The number of measured coincidence data is smaller than in the conventional scanning system, at least by a factor of 4, and accordingly the electronic system for data collection is simpler and the memory size is smaller. From the same reason, transmission data for photon attenuation correction can be obtained in much shorter time for a given statistical accuracy.

A major disadvantage of the use of EM algorithm is the longer computation time. The present study has been performed for a relatively small imaging area, 62×62 , due to the limited capacity of the microcomputer used. In practice, however, a larger image matrix, at least 128×128 for the brain, will be required for high-resolution PET studies. In such applications, the EM algorithm will need a much larger number of iterations than the present study. Further study on the improvement of reconstruction algorithm will be needed.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank T. Hayashi, T. Yamashita, and others of Hamamatsu Photonics Corporation for their useful discussions and collaboration. They also thank Y. Tateno, T. Iinuma, T. Yamazaki, and others of NIRS for their kind support of this work.

REFERENCES

- [1] R. A. Brooks, V. J. Sank, A. J. Talbert, and G. DiChiro, "Sampling requirements and detector motion for position emission tomography," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. NS-26, pp. 2760–2763, 1979.
- [2] K. Kouris, E. S. Garnett, and G. T. Herman, "Sampling properties of stationary and half-rotation rings in positron emission tomography," *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 5, pp. 744–754, 1981.
- [3] C. Bohm, L. Eriksson, M. Bergstrom, T. Litton, R. Sundman, and M. Singh, "A computer assisted ring detector positron camera system for reconstruction tomography of the brain," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. NS-25, pp. 624–637, 1978.
- [4] E. Tanaka, N. Nohara, M. Yamamoto, T. Tomitani, and H. Murayama, "Positology—The search for suitable detector arrangements for a positron ECT with continuous rotation," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. NS-26, pp. 2728–2731, 1979.
- [5] N. Nohara, E. Tanaka, T. Tomitani, M. Yamamoto, *et al.*, "POSITOLOGICA: A positron ECT device with a continuously rotating detector ring," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. NS-27, pp. 1128–1136, 1980.
- [6] Z. H. Cho, K. S. Hong, J. B. Ra, and S. Y. Lee, "A new sampling scheme for the ring positron camera: Dichotomic ring sampling," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. NS-28, pp. 94–98, 1981.
- [7] S. E. Derenzo, T. F. Budinger, R. H. Huesman, J. L. Cahoon, and T. Vuletich, "Imaging properties of a positron tomograph with 280 BGO crystals," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. NS-28, pp. 81–89, 1981.

- [8] C. A. Burnham, J. Bradshaw, D. Kaufman, D. Chesler, and G. L. Brownell, "A stationary positron emission ring tomograph using BGO detector and analog readout," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. NS-31, pp. 632-636, 1984.
- [9] G. Muehlechner, J. G. Colsher, and R. M. Lewitt, "A hexagonal bar positron camera: Problems and solutions," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. NS-30, pp. 652-660, 1983.
- [10] L. A. Shepp and R. F. Logan, "The Fourier reconstruction of a head section," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol. NS-21, pp. 21-43, 1974.
- [11] L. A. Shepp and Y. Vardi, "Maximum likelihood reconstruction for emission tomography," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. MI-1, pp. 113-122, 1982.
- [12] K. Lange and R. Carson, "EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography," *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol. 8, pp. 306-316, 1984.
- [13] Y. Vardi, L. A. Shepp, and L. Kaufman, "A statistical model for positron emission tomography," *J. Amer. Stat. Assoc.*, vol. 80, pp. 8-20, 1985.
- [14] E. Tanaka, N. Nohara, T. Tomitani, and M. Yamamoto, "Utilization of nonnegativity constraints in reconstruction of emission tomograms," in *Information Processing in Medical Imaging, Proceedings of the 9th Conference*, Washington, DC, June 10-14, 1985. S. L. Bacharach, Ed. Amsterdam, The Netherlands: Nijhoff, 1986, pp. 379-393.
-

AN EDGE DETECTION ALGORITHM FOR ATTENUATION
CORRECTION IN EMISSION CT

Takehiro Tomitani

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

Abstract

A new body edge detection algorithm is presented for attenuation compensation based on calculation in emission computed tomography. Based on the differential geometry, the edge contour on the image plane can be calculated directly from the edge detected on the projection data. A new algorithm is; (1) detect edge contour on projection data, (2) smooth noisy contour by retaining lower order Fourier coefficients and (3) transform it to the edge contour on the image. Manipulation of two dimensional array is only needed in step (1) and the rest can be done by manipulation of one dimensional array. Robustness of the algorithm was tested on the threshold level and number of Fourier coefficients. The algorithm was applied to positron emission computed tomography. It can be applied to single photon emission computed tomography as well.

Introduction

In emission computed tomography, measured projection data are modulated by attenuation inside the body. In single photon emission computed tomography, attenuation factor depends on the position of emission. If we postulate that linear attenuation coefficient is constant throughout the cross section, then the image compensated for attenuation can be obtained by convolution-backprojection algorithm with exponential weight or filtered backprojection algorithm[1-2].

In positron emission computed tomography, attenuation compensation by transmission measurement with an external source is widely adopted. In practice, it so happens that time of transmission measurement is forced to cut short and the statistics is not sufficient enough, which degrades the image quality. Also displacement of patients between transmission and emission measurements results in quantitative error. In either case, transmission data have to be abandoned and compensation by calculation may be preferred.

Accurate detection of body edge contour is essential to the attenuation compensation by calculation. A simple edge detection method is to detect the edge contour out of the reconstructed image roughly compensated for by the transmission data of a phantom of larger diameter [3]. It needs extra image reconstruction process. An alternative approach is to detect the edge from a sinogram, which determines tangents of the body, to backproject tangential lines with the weight zero inside and one outside, and to detect the contour from an inner envelop of the backprojected image[7]. It eliminates extra image reconstruction process. The third method is to calculate edge points approximately from the intersections of the border lines found on the sinogram with the lines originated from the object centroid [4,5]. Strictly speaking, it only holds for circular objects.

* This work was supported in part by a Grant-in-Aid for the Cancer Research from the Ministry of Health and Welfare (60-39) and a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Education, the Japanese Government.

This article presents a new edge detection algorithm with which the edge contour can be calculated directly from the edge information found on the sinogram. It is based on differential geometry and facilitates the calculation of the edge of an object of arbitrary shape, provided the outer contour is convex.

Contour Detection Algorithm

Relationship between a Tangential Line of an Object and a Point of Contact

Assume that the edge contour of an object is convex, then an edge point on the sinogram determines a tangent of the object edge. In Fig. 1, a point, P, on the edge of a projection determines a tangential line ℓ which contacts with an object at a point Q. A tangential line with a projection angle, θ , with a lateral distance, t , is

$$y - t \sin \theta = - \cot \theta (x - t \cos \theta), \quad (1)$$

and a tangential line with a projection angle, θ' , with a lateral distance t' is

$$y - t' \sin \theta' = - \cot \theta' (x - t' \cos \theta'). \quad (2)$$

A cross point of the two lines is

$$x = - \frac{t' \sin \theta - t \sin \theta'}{\sin(\theta' - \theta)},$$

$$y = \frac{t' \cos \theta - t \cos \theta'}{\sin(\theta' - \theta)}. \quad (3)$$

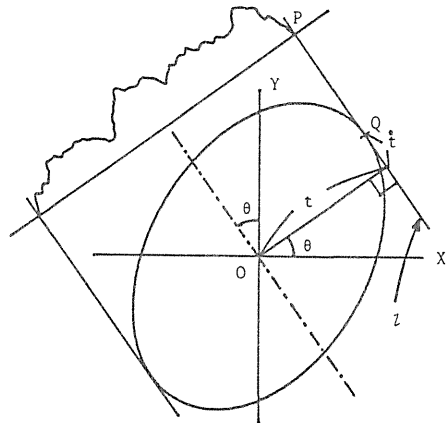


Fig. 1. Principle of the edge detection algorithm from sinogram edge. Relationship between a tangential line and a point of contact is shown.

On the extreme $\theta' \rightarrow \theta$, the cross point converges to a point of contact whose coordinates are;

$$\begin{aligned} x &= t \cos \theta - \dot{t} \sin \theta, \\ y &= t \sin \theta + \dot{t} \cos \theta. \end{aligned} \quad (4)$$

In vector notation, this can be expressed as $r = t + \dot{t}$, where t denotes a vector perpendicular to the projection line, \dot{t} and \ddot{t} denotes its θ -derivative. Note that \dot{t} is perpendicular to t . Eq.(4) indicates that a point of contact can be calculated from a series of edge points $t(\theta)$ on the sinogram and its θ -derivative. Note that eq.(4) itself holds for concave objects. If one could find an edge contour on sinograms with an elaborate edge finding algorithm out of a concave object, eq.(4) would facilitate the calculation of the body contour.

Edge Detection on a Sinogram

Many edge detection algorithms have been reported such as (1) simple thresholding, (2) use of maximum slope [5], (3) local pattern matching. The amount of noise present in the projection data avoids direct use of method (2) and appropriate smoothing is needed. The methods (3) work well even in the presence of noise, yet they are time-consuming. The method (1) was adopted for simplicity. Threshold level is determined in the following way. Since in most emission computed tomography, active region distributes around the center of the field of view, "mean image intensity" may be determined by taking the average of the image intensity along the central line(s) on the sinogram and the threshold is determined by some fraction of it. The factor should be determined by experience.

The edge contour determined by the above algorithm is noisy. The edge contour can be smoothed by retaining lower order Fourier coefficients. Likewise, $t(\theta)$ can be smoothed. The applicability of the algorithm of eq.(4) depends mostly on the noise persistency of $t(\theta)$ calculation, which will be examined later. The edge contour determined by simple thresholding of the sinogram and its smoothed contour are schematically shown in Fig. 2a and 2b, respectively. An example of the synthesized contour along with vectors, t and \dot{t} are shown in Fig. 2c.

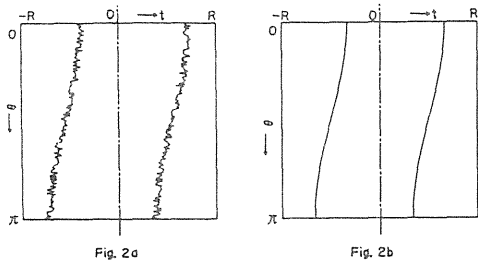


Fig. 2a

Fig. 2b

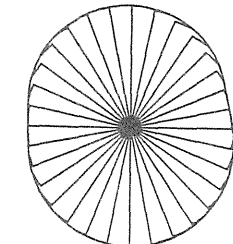


Fig. 2c

Fig. 2. a) An example of the edge contour found on a sinogram by simple thresholding. b) A smoothed contour. c) A synthesized contour and vectors t and \dot{t} for 32 directions.

Implementation of the Algorithm to Positron Emission Tomography

Projection data measured with a high resolution positron tomograph for animal studies were used as sample data. The resolutions of the device in FWHM are 2.2mm at center, 3.3mm (tangential direction) and 3.6mm (radial direction) at a point 60 mm from the center [9]. Lateral sampling pitch is 1 mm and number of angular sampling is 128 for π radians. The tomogram chosen is a head section of a rabbit cut at eye level, injected with ^{11}C labeled Ro-15/1788, a receptor ligand. The object shape is singular and statistics is poor. It is considered as the severest example in view of both object shape and statistics. Contour length defined below is a good measure of smoothness of the synthesized contour.

$$L = \sum_{i=1}^N |t_{i+1} - t_i|, \quad (5)$$

where N and t_i denote number of angular sampling (twice the number of projections) and a position vector of the i -th point on the contour, respectively.

Test of Number of Fourier Coefficients and threshold level.

L is plotted in Fig. 3a as a function of number of Fourier coefficients, N_f . The length is stable when N_f is between 9 and 27. It was seen from the synthesized contour that sharp edge cannot be reproduced, if N_f is less than 9. If N_f is greater than 27, the synthesized contour is no longer a single closed loop due to noise. Therefore, the appropriate N_f is between 9 and 27.

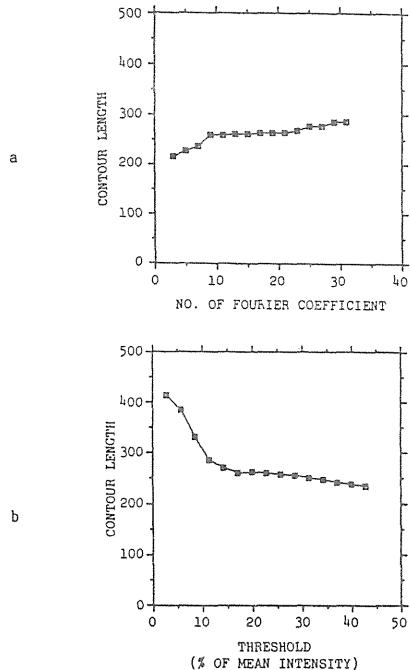


Fig. 3. a) Length of a contour as a function of number of Fourier coefficients and b) that as a function of threshold in fraction of mean sinogram intensity.

The length of the curve is plotted as a function of threshold level in terms of % of the mean sinogram intensity in Fig. 3b. The appropriate threshold level may be around 20% determined from the turning point of the curve.

The detected edge contour superimposed on the sinogram and the synthesized edge contour superimposed on the reconstructed image are shown in Fig. 4.

Test on Other Examples

The algorithm was tested on a sinogram of the head of a rabbit injected with the same pharmaceuticals cut at the center of the brain. The result is shown in Fig. 5. In this case, the shape of the object is less singular than the sample data in Fig. 4, yet its lower corners are still sharp. The edge contour tracks clearly the activity distribution and the algorithm works well. The test results on a human head section is shown in Fig. 6 [10]. Its shape is almost elliptic, and the edge can be reproduced clearly with 7 Fourier coefficients.

Compensation of Skull Effect in Brain Imaging

In applying the algorithm to brain studies, skull matters, whose linear attenuation coefficient for 511 KeV gamma ray (0.171 cm^{-1}) is substantially higher than that of brain tissue (0.094 cm^{-1}) [8]. Deviation from the assumption of constant attenuation can be corrected for by calculating a factor $\exp(\Delta\mu\Delta y)$, where $\Delta\mu$ is the difference of two linear attenuation coefficients and Δy is the intercept of a projection line with skull. Δy may be given as a constant or as a function of θ , determined from anatomy. Let us estimate the error associated with it. The shape of the skull may be approximated by an ellipse. Note that a projection of an ellipse is also an ellipse regardless of the direction and Δy does not depend much on the shape of the skull, therefore, Δy can be approximated by the difference between outer and inner ellipses. The ratios of the correction factor with the estimated skull thickness, d , to that of true correction factor as a function of lateral distance are plotted in Fig. 7, in which axes and d are assumed as 75, 85 and 8 mm, respectively. From the figure, if d is in error by -2 mm, the error is 3% at the center and +10% at a point 3 mm inside the skull. If d is in error by +2 mm, the errors are -3% at the center and -10% at a point 7 mm inside the skull. The error near the skull is more pronounced, when d is overestimated.

The Effect of Scattering

The tomogram of a human head section corrected for attenuation by means of transmission data is shown on the left side of Fig. 8 and that by the proposed method is shown on the right side of Fig. 8. The effect of skull was taken into account assuming its thickness as 8 mm. Correction for scattered component by means of unfolding method in frequency space similar to that in reference [12] was adopted in the latter case but was not in the former case. Correction for scattered component in emission data has been reported [11-15] but little have been reported on that in transmission data. Let us consider the effect of scattering on the attenuation compensation by transmission data. Usually, emission data, $E(\rho, \phi)$ are corrected by measured transmission factor, $T(\rho, \phi)$.

$$\frac{E(\rho, \phi)}{T(\rho, \phi)} = \frac{E_0(\rho, \phi) + S_e(\rho, \phi)}{T_0(\rho, \phi) + S_t(\rho, \phi)} \quad (6)$$

ρ and ϕ denote lateral distance and projection angle, respectively. E_0 and T_0 denote true emission data

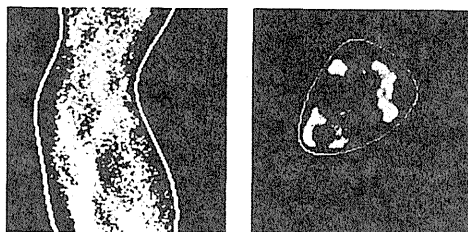


Fig. 4. Detected projection edge superimposed on a sinogram (left) and the synthesized contour superimposed on the reconstructed image (right). Sample is a rabbit's head cut at eye level.

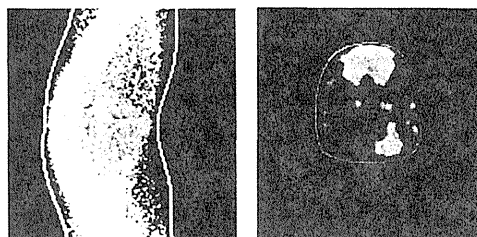


Fig. 5. Detected projection edge (left) and the synthesized contour (right) of a rabbit's head injected with Ro-15/1788 cut at the center of the brain.

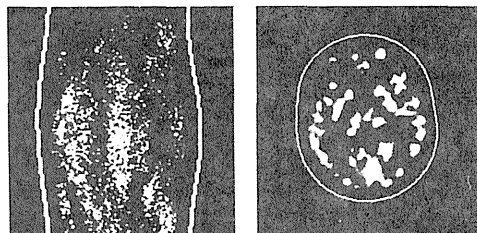


Fig. 6. Detected projection edge (left) and synthesized contour of a human head injected with $^{13}\text{NH}_3$ (right).

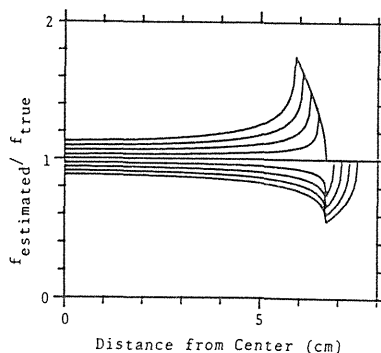


Fig. 7. Test of the error in estimating skull thickness (see text). The curves from top to bottom correspond to d values from 16 mm to 0 mm in 2 mm step. True skull thickness is assumed as 8 mm.

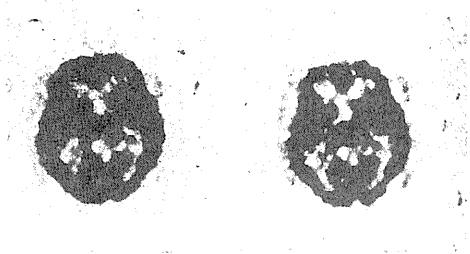


Fig. 8. Reconstructed image of head section compensated for attenuation by transmission data (left) and that compensated by calculation (right).

and true transmission factor, respectively. S_e and S_t denote scattered components in emission data and transmission factor, respectively. S_e can be approximated by convolution of space invariant kernel, $K_e(\rho)$ with $E_o(\rho, \phi)$, i.e., $S_e(\rho, \phi) = E_o(\rho, \phi) * K_e(\rho)$. Similarly, if $S_t(\rho, \phi)$ can be approximated by convolution, $S_t(\rho, \phi) = T_o(\rho, \phi) * K_t(\rho)$, then

$$\frac{E(\rho, \phi)}{T(\rho, \phi)} = \frac{E_o(\rho, \phi) * [\delta(\rho) + K_e(\rho)]}{T_o(\rho, \phi) * [\delta(\rho) + K_t(\rho)]} \quad (6')$$

It is highly likely that $K_t(\rho)$ in the denominator compensates, at least partially, for $K_e(\rho)$ in the numerator. While, in the case of attenuation compensation by calculation, scattered component in emission data directly reflects on the reconstructed image. Therefore, scatter correction is indispensable to the attenuation compensation by calculation. Further investigation is needed on the effect of scattering in transmission data.

Conclusions.

An algorithm which reproduces the edge of an object directly from the edge found on a sinogram was presented. Its dependency on the threshold level and number of Fourier coefficients were tested. The algorithm can reproduce the edge of an object from the data of poor statistics and/or singular object shape.

A method to compensate for skull effect was proposed. It compensates most of the effect of skull attenuation and the error introduced by misestimation of skull thickness may be tolerable in practical situations.

In attenuation compensation by calculation, the effect of scattering is more pronounced compared to that with transmission measurement, hence its subtraction is indispensable. Another problem is the exclusion of the attenuation by the supporting materials such as head rest, bed etc.

The proposed algorithm can be applied to single photon emission tomography without substantial modification.

Acknowledgments

The author acknowledges E. Tanaka, N. Nohara, M. Yamamoto, H. Murayama and H. Toyama for helpful discussions and suggestions. He is much indebted to M. Chiba and M. Moriyama for their assistance during preparation of this manuscript.

References

1. T. Tomitani, "A Deconvolution function for single photon emission computed tomography with constant attenuation," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-33**(1):505-510, 1986.
2. References 1-10 cited in the above document.
3. C.J. Thompson, Y.L. Yamamoto and E. Meyer, "POSITOME II: A high efficiency positron imaging device for dynamic brain studies", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-26**(1):583-589, 1979.
4. M. Bergström, C. Bohm, K. Ericson, L. Eriksson and J. Litton, "Corrections for attenuation, scattered radiation and random coincidences in a ring detector positron emission transaxial tomograph", *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-27**(1):549-554, 1980.
5. M. Bergström, J. Litton, L. Eriksson, C. Bohm and G. Blomqvist, "Determination of object contour from projections for attenuation correction in cranial positron emission tomography", *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **6**(2):365-372, 1982.
6. S.C. Huang, R.E. Carson and M.E. Phelps, E.J. Hoffman, H.R. Schelbert and D.E. Kuhl, "A Boundary method for attenuation correction in positron computed tomography," *J. Nucl. Med.*, **22**:627-637, 1981.
7. M. Hosoba, H. Wani, H. Toyama, H. Murata and E. Tanaka, "Automated body contour detection in SPECT: effects on quantitative studies," *J. Nucl. Med.*, **27**(7):1184-1191, 1986.
8. ICRP(1975). International Commission on Radiological Protection, "Report of the Task Group on Reference Man," ICRP, Pergamon Press.
9. T. Tomitani, N. Nohara, H. Murayama, M. Yamamoto and E. Tanaka, "Development of a high resolution positron CT for animal studies," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-32**(1):822-825, 1985.
10. N. Nohara, E. Tanaka, T. Tomitani, M. Yamamoto, H. Murayama, Y. Suda and K. Takami, "POSITOLOGICA: A positron ECT device with a continuously rotating detector ring," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-27**(3):1128-1136, 1980.
11. P.H. King, K. Hubner, W. Gibbs and E. Holloway, "Noise identification and removal in positron imaging systems," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-28**(1):148-151, 1981.
12. M. Bergström, L. Eriksson, C. Bohm, G. Blomqvist and J. Litton, "Correction for scattered radiation in a ring detector positron camera by integral transformation of the projections," *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **7**(1):42-50, 1983.
13. J. Logan and H.J. Bernstein, "A Monte Carlo simulation of Compton scattering in positron emission tomography," *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **7**(2):316-320, 1983.
14. M. Endo and T.A. Iinuma, "Software correction of scatter coincidence in positron CT," *Eur. J. Nucl. Med.*, **9**:391-396, 1984.
15. R. J. Jaszczak, C. E. Floyd, Jr. and R.E. Coleman, "Scatter Compensation Techniques for SPECT," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-32**(1):786-793, 1985.

SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY WITH INCREASED SAMPLING DENSITY AT CENTRAL REGION OF FIELD-OF-VIEW

Norimasa Nohara, Hideo Murayama and Eiichi Tanaka

Abstract

Single photon emission computed tomography (SPECT) systems are proposed which provide images with improved signal-to-noise ratio. The systems consist of gamma cameras equipped with collimators which view an object to be imaged with an increased sampling density in the vicinity of the center of a field-of-view. The detection systems produce weighted projection data. Evaluation was made with respect to noise characteristics in images resulting from such systems. Simulation studies showed that dual and quadruple camera systems equipped with a combination of fan beam collimators result in noise reduction of about 37% at the center of image and uniform noise over an image area, compared with systems equipped with parallel hole collimators. This suggests that the proposed systems have a possibility of improvement on quantitation of SPECT.

Introduction

Image quality in single photon emission computed tomography (SPECT) is limited by the fundamental performance of the system, i.e., sensitivity and image resolution. Since large field-of-view gamma cameras are nowadays commercially available, there are several approaches to improve the sensitivity with camera-based systems. These are the use of multiple cameras which are equipped with fan or cone beam collimators [1-5]. The resolution improvement has been achieved by narrowing the gap between detector and patient, such as the use of noncircular detector orbit, slant-hole collimator or cut-off gamma camera [6-8].

For improvement on quantitation of SPECT images, in recent years sophisticated reconstruction algorithms have been developed taking account of attenuation correction of gamma photons in the object, such as a weighted backprojection (WBP) method and a radial post correction (RPC) method which provide high quantitative images with small image distortion and good noise characteristics [9,10]. The SPECT images, however, are in general of poor statistics due to the limitation of the number of photon counts, especially in the vicinity of the object center due to strong attenuation of photons in the body.

To improve such image quality, a new concept of SPECT systems is proposed. One of such systems may be composed of detectors equipped with collimators which are specially designed to have a sampling density varying gradually with the distance from the center of a field-of-view. Such sampling characteristics can be embodied by a single multihole collimator. Another approach is the combination of more than two fan beam collimators whose focal lengths are different from one another. The purpose of the present paper is to propose SPECT systems having a higher sampling density in the vicinity of the center of the field-of-view to improve statistics in the central region of the reconstructed image. Results of simulation are presented with dual and quadruple camera systems having an increased sampling density at the central region of the field-of-view by using combinations of fan-beam collimators.

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

Noise Characteristics

Consider a source object having a constant attenuation coefficient μ , in a stationary coordinate system (X,Y) and a rotated coordinate systems (x,y) with the common origin $O_R(0,0)$ in the object, as shown in Fig.1. Let $P_\theta(x)$ be a projection measured at angle θ , and let $u(x)$ be a weighting function which is independent of the view angle θ . The projections observed are weighted by the weighting function $u(x)$ which is determined through a collimator system used. The $u(x)$ is normalized by the following equation,

$$\int_{-X_m}^{X_m} u(x)dx = 2X_m \tag{1}$$

$$u(x) \neq 0 \quad \text{for } -X_m < x < X_m. \tag{2}$$

The projection data exist within the region $(-X_m, X_m)$ on the x-coordinate. Equation (1) verifies that the mean sensitivity is constant in the region $(-X_m, X_m)$. The projection data should be corrected by the weighting function prior to backprojection for reconstruction. The corrected projection is given by

$$P_\theta^c(x) = P_\theta(x)/u(x). \tag{3}$$

Reconstruction by the RPC method has four processes as follows; normalization of corrected projection data, modified convolution, backprojection and computation of correction matrix. Image density $I(X,Y)$ at a point $Q(X,Y)$ in an image reconstructed is given by

$$I(X,Y) = \int_{\theta=0}^{2\pi} (P_\theta^c(x) \exp[\mu L] F(x)) * g(x) / H(\mu R), \tag{4}$$

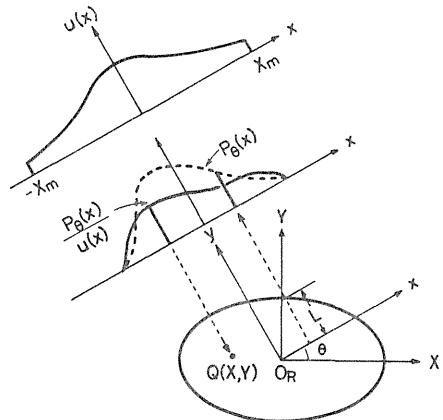


Fig.1.Schematic of a fixed coordinate system (X,Y) and a rotated coordinate system (x,y) with the reconstruction origin O_R . The observed projection $P_\theta(x)$ is corrected by the weighting function $u(x)$ prior to backprojection.

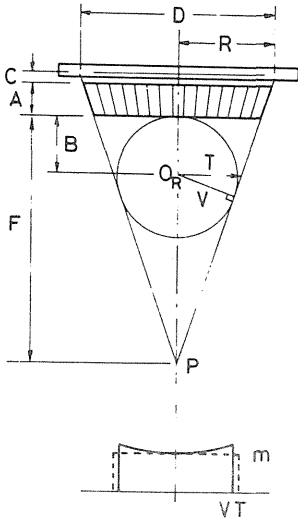


Fig. 2. Geometry of the fan-beam collimator and its weighting function $u(x)$ in projection.

where L is the y -coordinate of contour of the object, $F(x)$ and $g(x)$ the correction function and the convolution filter function, respectively, and $H(\mu R)$ the correction matrix which is determined by a distance R from the origin of reconstruction O_R . The symbol $*$ denotes the operation of convolution. For the object of a disk source with the radius $R_m = 15$ cm and $\mu = 0.15$ cm⁻¹, the value of μR_m is less than 2.5, then the constants C_1 to C_6 used in the functions $F(x)$, $g(x)$ and $H(\mu R)$ are as follows,

$$\begin{aligned} C_1 &= 0.34, & C_2 &= 0.16, & C_3 &= 0.21 \\ C_4 &= 0.19, & C_5 &= 0.27, & C_6 &= -0.31 \end{aligned} \quad (5)$$

which are given in ref. [10].

Root mean square noise $\sigma(X, Y)$ of image density $I(X, Y)$ at point $Q(X, Y)$ is given by [11, 12]

$$\sigma(X, Y) = \left(\sum_{\theta=0}^{2\pi} [P_{\theta}(x) \exp(2\mu L) F^2(x) / u^2(x)] * g^2(x) \right)^{1/2} / H(\mu R). \quad (6)$$

In the derivation of the above equation, it is assumed that the projections $P_{\theta}(x)$ are independent of one another and they obey Poisson statistics.

Weighting Function

A parallel hole collimator uniformly samples an object in a field-of-view in the transverse plane. A fan-beam collimator also provides uniform sampling with increased sensitivity, compared with the parallel hole collimator. Let D be the field-of-view of the parallel hole collimator and let V be that of the fan beam collimator which is easily determined from geometry shown in Fig. 2. The V is given by the radius of a circle inscribed by two lines passing through the focal point P from the outermost holes of the collimator. T is the distance from the axis of rotation O_R to the lines through the outermost holes, measured to be parallel to the collimator face. At the

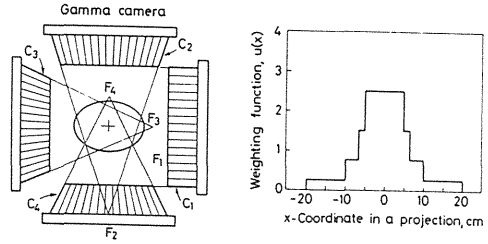


Fig. 3. Schematic of a quadruple camera SPECT system consisting of four cameras each equipped with a different fan beam collimator (left) and its weighting function resulting from 360° rotation of the four cameras (right).

Table 1. Parameters used in the quadruple camera SPECT system shown in Fig. 4.

Collimator	F(cm)	T(cm)	V(cm)	m
C ₁	∞	20.0	20.0	1.0
C ₂	50	10.0	9.49	2.0
C ₃	35	6.67	6.09	3.0
C ₄	30	5.00	4.47	4.0

center of field-of-view, magnification of sensitivity of the fan beam collimator is given by

$$m = (F+A+C)/(F-B) \quad (7)$$

where F is the focal length from the collimator face to the focal point P , A the thickness of collimator, C the distance from the collimator rear face to the detection plane in a gamma camera and B the distance from the collimator face to the axis of rotation. We obtain an increased sampling density by a factor of m , at the sacrifice of the field-of-view, as long as we take the collimator having the same number and size of holes.

If a SPECT system consists of multiple cameras each equipped with a fan beam collimator whose focal length is different from one another, and if the detector heads are rotated 360° at an equal distance from the rotation axis, a combination of these collimators produces a distribution of sampling density varying with the radial distance from the center of rotation. Data points produced by holes of the fan beam collimators are arranged to corresponding data points in a parallel beam array and contribute to form sampling density in the course of revolution of the detectors. Thus the field-of-view is limited to a region $(-V_i, V_i)$. The magnification m_i of sensitivity for the i -th collimator is given by eq. (7) at the axis of rotation and slightly increases with the distance from the center. For simplicity, however, we take m_i as a constant and the region as $(-T_i, T_i)$ in the following studies. The T_i is connected to m_i by

$$T_i = D/2m_i, \quad (8)$$

where D is the field-of-view of the parallel hole collimator. Some of fan beam collimators partially view an object with high sensitivity. Therefore, the weighting function is given by

$$u(x) = \left(\sum_i^N m_i(x) \right) / N, \quad -T_i < x < T_i \quad (9)$$

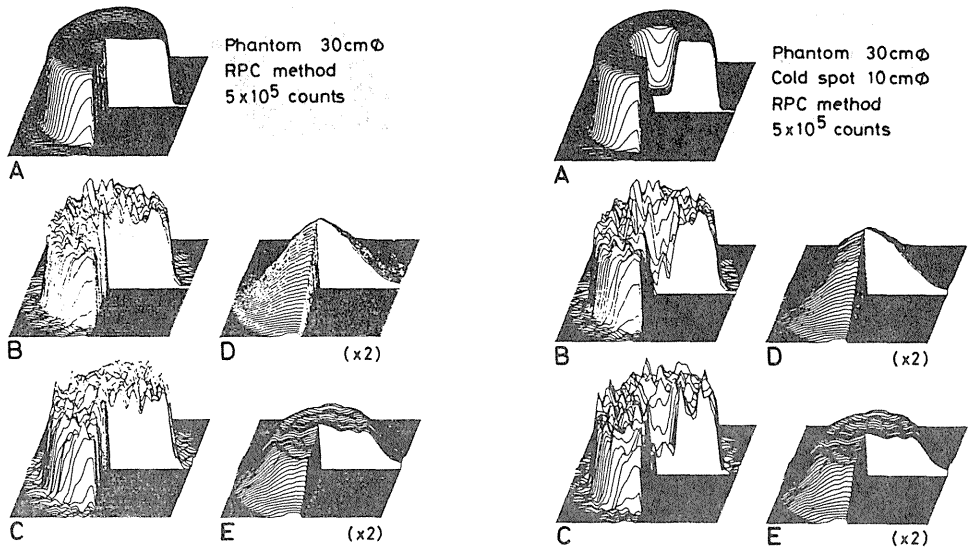


Fig.4. Reconstructed images for a disk source. A is an image without statistical noise. B is an image obtained with four cameras equipped with identical parallel hole collimators. C is an image obtained with cameras equipped with a combination of four fan-beam collimators. D and E are noise images of B and C, respectively, in double scale. Total counts is 5×10^5 . Phantom is a 30 cm dia uniform disk with attenuation coefficient of 0.15 cm^{-1} .

Fig.5. Reconstructed images for an annular source. A is an image without statistical noise. B is an image obtained with four cameras equipped with identical parallel hole collimators. C is an image obtained with cameras equipped with a combination of four fan beam collimators. D and E are noise images of B and C, respectively, in double scale. Total counts is 5×10^5 . Phantom is a 30 cm dia uniform disk with a 10 cm dia 20% cold spot at the center. Attenuation coefficient is 0.15 cm^{-1} .

where N is the number of fan beam collimators used in a SPECT system.

Simulation

Two SPECT systems are simulated with mathematical phantoms. In reconstruction, sampling interval in projection is equal to the size of a pixel (0.625 cm) and the number of projections is 64 views at a 5.625° interval. Noise estimation in the reconstructed images was made by eq.(6) and two-dimensional noise images were constructed. All volumetric views of the images in this paper are given within a circle of 64 pixels in diameter and smoothed by a weighted-9-point matrix.

Quadruple Camera System

Schematic drawings of a SPECT system consisting of four gamma cameras each equipped with a fan beam collimator and its weighting function are shown in Fig.3. The collimators C_1 to C_4 have the focal lengths F_1 to F_4 , respectively, which are different from one another. The cameras rotate around a common axis of rotation at an equal distance. The assumption is that the collimators have the same spatial resolution and geometrical efficiency in the reconstructed plane as those of the parallel hole collimator. Geometrical parameters used for each collimator are $A = 9 \text{ cm}$, $B = 20 \text{ cm}$, $C = 1 \text{ cm}$ and $D = 4 \text{ cm}$. The weighting function $u(x)$ is given by

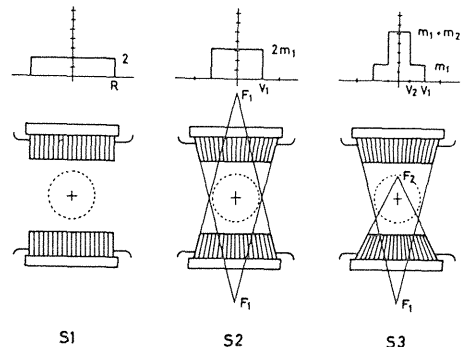


Fig.6. Dual camera systems each equipped with (S1) both parallel hole collimators, (S2) both fan beam collimators of focal length F_1 and (S3) a combination of different fan beam collimators of focal lengths F_1 and F_2 .

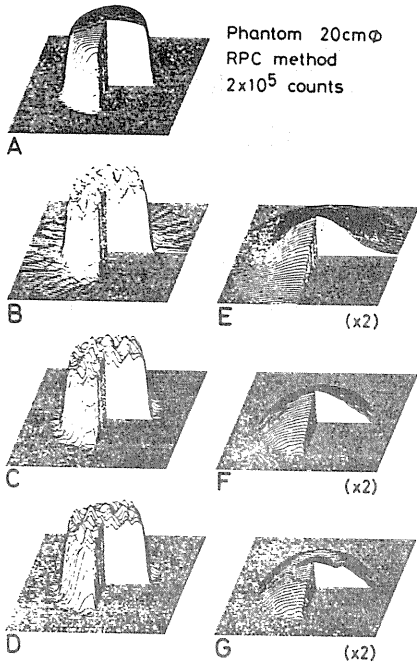


Fig.7. Reconstructed images for a disk source. A is an image without statistical noise. B, C and D are images obtained with the system S1, S2 and S3, respectively, shown in Fig.6. E, F and G are noise images of B, C and D, respectively, in double scale. Total counts is 2×10^5 . The phantom is a 20 cm dia uniform disk with attenuation coefficient of 0.15 cm^{-1} .

$$u(x) = \begin{cases} 2.5 & \text{for } |x| \leq T_4 \\ 1.5 & \text{for } T_4 < |x| \leq T_3 \\ 0.75 & \text{for } T_3 < |x| \leq T_2 \\ 0.25 & \text{for } T_2 < |x| \leq T_1 \end{cases} \quad (10)$$

Parameters for the system are given in Table 1. The function has the maximum weight of 2.5 at the central region and decreases stepwise to 0.25 at the peripheral, as shown in Fig.3.

Noise characteristics were evaluated for a circular uniform source of 30 cm in diameter and an annular source of 30 cm in diameter with a 20% cold spot of 10 cm in diameter at the center. Simulation was performed with the total counts of 5×10^5 and attenuation coefficient of 0.15 cm^{-1} . All images shown in Fig.4 were reconstructed by the RPC method. Image B was obtained by a system equipped with four identical parallel hole collimators and image C by a system equipped with a combination of four fan beam collimators. Noise images D and E are corresponding to the images B and C, respectively, in double scale. We can observe improved noise characteristics in image E. Peak counts per pixel at the center of noise image is reduced to 63.2 % of that with the parallel hole collimator system. Simulation for the annular source gave the similar results to those for the disk source, as seen from Fig.5. The quadruple camera system resulted in uniform noise over the image area.

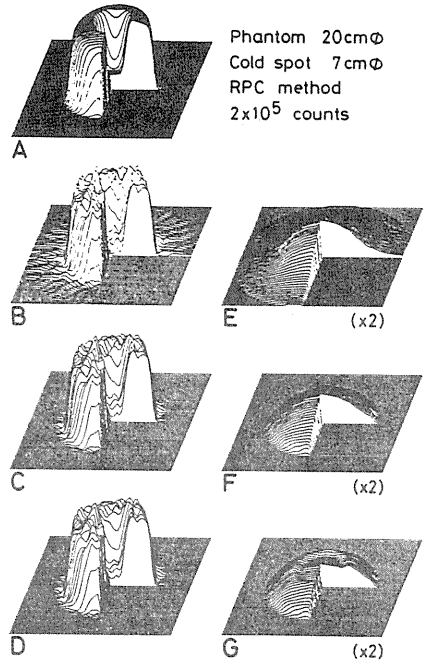


Fig.8. Reconstructed images for an annular source.

A is an image without statistical noise. B, C and D are images obtained with the system S1, S2 and S3, respectively, shown in Fig.6. E, F and G are noise images of B, C and D, respectively, in double scale. Total counts is 2×10^5 . The phantom is a 20 cm dia uniform disk with a 7 cm dia 20% cold spot at the center. Attenuation coefficient is 0.15 cm^{-1} .

Dual Camera System

A SPECT system consisting of two opposing cameras was considered. Comparison was made among three types of systems as shown in Fig.6. The first system S1 has two identical parallel hole collimators. The second system S2 is equipped with two identical fan beam collimators C1 having a focal length F_1 . The third system S3 is equipped with two different fan beam collimators C1 and C2 whose focal lengths are F_1 and F_2 , respectively. For all the systems, the detector separation between the collimator faces is 30 cm. Geometrical parameters used are $R = 20 \text{ cm}$, $A = 9 \text{ cm}$, $B = 15 \text{ cm}$, $C = 1 \text{ cm}$, $D = 40 \text{ cm}$, $F_1 = 60 \text{ cm}$ and $F_2 = 25 \text{ cm}$. Other parameters used for simulation are given in Table 2. The system S3 has a higher sampling density of $m_1 + m_2 = 5.056$ at the center of field-of-view, compared with $m = 2$ for the system S1 equipped with two identical parallel hole collimators. Simulation was made for a 20 cm dia. disk phantom and for a 20 cm dia. disk phantom with a 7 cm dia. 20% cold spot at center. The results are shown in Figs.7 and 8. Total counts is 2×10^5 for each image. The rms noise at the image center with the system S1 is reduced to 80.6 % with the system S2 and to 62.9 % with the system S3. Simulation for the annular source gave the similar results to those for the disk source, as seen from Fig.8.

Table 2. Parameters used in the dual camera SPECT system S3 shown in Fig.6.

Collimator	F(cm)	T(cm)	V(cm)	m
C ₁	60	12.86	12.36	1.56
C ₂	25	5.71	4.96	3.50

Conclusions

The SPECT systems which are equipped with different fan beam collimators obviously offers images with reduced noise. The noise reduction is about 37 % at the image center, compared with the parallel hole collimators, and about 20 % compared with identical fan beam collimators. Through the simulation we may conclude that there is some possibility of improvement on quantitation of SPECT.

Acknowledgements

This work was supported in part by the Grant-in-Aid for Cancer Research (60-39) from the Ministry of Health and Welfare. The authors would like to thank Hinako Toyama of Tsukuba University, Takehiro Tomitani and Mikio Yamamoto of National Institute of Radiological Sciences for useful discussions. Sincere thanks go to Matsuko Moriyama who prepared the manuscript.

References

- [1] R.J.Jaszczak, L.T.Chang, N.A.Stein and F.E.Moore, "Whole-body single-photon emission computed tomography using dual, large-field-of-view scintillation cameras," *Phys. Med. Biol.*, vol.24, pp.1123-1143, 1979.
- [2] C.B.Lim, R.Walker, C.Pinkstaff, K.I.Kim, et al., "Triangular SPECT system for 3-D total organ volume imaging: performance results and dynamic imaging capability," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol.NS-33, No.1, pp.501-504, February 1986.
- [3] K.I.Kim and C.B.Lim, "Photon count and contrast-detail detection potential comparison between parallel and fan beam brain SPECT," *IEEE. Trans. Nucl. Sci.*, vol.33, No.1, pp.579-582, 1986.
- [4] B.M.W.Tsui, G.T.Gullberg, E.R.Edgerton, et al., "Design and clinical utility of a fan-beam collimator for SPECT imaging of the head," *J. Nucl. Med.*, vol.27, No.6, pp.810-819, June 1986.
- [5] C.E.Floyd Jr., R.J.Jaszczak, K.E.Greer and R.E.Coleman, "Cone beam collimation for SPECT: simulation and reconstruction," *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, vol.33, No.1, pp.511-514, February, 1986.
- [6] S.C.Gottschalk, D.Salem, C.B.Lim and R.H.Wake, "SPECT resolution and uniformity improvements by noncircular orbit," *J. Nucl. Med.*, vol.24, No.9, pp.822-828, 1983.
- [7] J.F.Polak, B.L.Holman, J-L.Moretti, et al., "I-123 HIPDM brain imaging with a rotating gamma camera and slant-hole collimator," *J. Nucl. Med.*, vol.25, No.4, pp.495-498, 1984.
- [8] S.A.Larsson, G.Bergstrand, H.F.Bergstedt, et al., "A specially designed cut-off gamma camera for high spatial resolution SPECT of the head," *J. Nucl. Med.*, vol.25, pp.1023-1030, 1984.
- [9] E.Tanaka, "Quantitative image reconstruction with weighted back-projection for single photon emission computed tomography," *J. Comput. Assist. Tomogr.*, vol.7, pp.692-700, 1983.
- [10] E.Tanaka, H.Toyama and H.Murayama, "Convolutional image reconstruction for quantitative single photon emission computed tomography," *Phys. Med. Biol.*, vol.29, No.12, pp.1489-1500, 1984.
- [11] H.Murayama, E.Tanaka and H.Toyama, "Statistical noise with the weighted backprojection method for single photon emission computed tomography," *Jpn. J. Nucl. Med.*, vol.22, No.3, pp.307-319, March 1985.
- [12] H.Murayama, N.Nohara and E.Tanaka, "Improvement on image quality of single photon ECT with converging collimator system," *Jpn. J. Nucl. Med.*, vol.23, No.10, pp.1353-1362, October 1986.

* * *

HIGH RESOLUTION POSITRON COMPUTED TOMOGRAPHY
FOR ANIMAL STUDIES

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

National Institute of Radiological Sciences,
Anagawa, Chiba, Japan

I. INTRODUCTION

The potential of positron computed tomography (PCT) in biomedical imaging has been recognized for many years. The PCT is based on a noble detection principle, namely the coincidence detection of annihilation photons is used to localize a radionuclide along a line connecting two points of detection, and a tomographic image is reconstructed by a computer. The spatial resolution is usually limited by the finite size (width) of scintillation crystals used as the photon detectors, and most of the existing PCT devices have a resolution ranging from 6 to 12 mm in full-width at half-maximum (FWHM). To attain a high resolution as well as a high sensitivity it is essential to use a large number of narrow crystals in the form of a tightly packed array on a circular (or hexagonal) ring. For this application, bismuth germanate (BGO) crystal is the most suitable scintillator owing to its high stopping power for annihilation photons (1).

A practical difficulty in realizing a high resolution device is how to extract the signals from the BGO crystals, because of the lack of small photomultiplier tubes that allow one-to-one direct coupling to the narrow crystals

This work was supported in part by a Grant-in-Aid from the Ministry of Education, Japan.

closely packed on single- or multi-slice detector ring(s). To overcome this difficulty, we have developed a "twin-BGO detector unit" consisting of two BGO crystals, a "gridded photomultiplier tube", and a crystal identification circuit (2). Using 64 twin-BGO units, we have developed a single slice PCT device having a field of view of 12.8 cm in diameter for animal studies. The device is used to the development of new radiopharmaceuticals and to the basic study on high resolution positron imaging.

Even if a detector system has a perfect resolution, the practical resolution is limited by two physical phenomena. One is that positrons travel a finite distance in object medium before annihilation, and the other is that the annihilation photons do not fly off at exactly 180° from one another. The angular fluctuation is about 0.5° in FWHM (3), and this causes a blurring in the PCT images in proportion to the diameter of the detector ring. In our animal PCT, which has a detector diameter of 26.5 cm, the blurring is about 0.6 mm in FWHM at the center of the field of view.

The effect of the finite positron range is more important for our device when a high energy positron emitter is used. Then, the degree of the blurring has been evaluated and a simple correction procedure has been investigated with computer simulations.

II. TWIN-BGO DETECTOR UNITS

A bismuth germanate scintillation crystal has a relatively low scintillation yield (10-15% of NaI(Tl)), a long scintillation decay time (about 300 ns), and a high refractive index ($n=2.15$). These properties have made it difficult to realize high resolution detector units for the PCT with the existing crystal coding techniques, such as the use of light guides, the use of read-out principle of Anger cameras, etc. The twin-BGO detector unit consists of two rectangular BGO crystals, each having 4 mm width, 10 mm height, and 20 mm depth, coupled to a rectangular photomultiplier tube of 13 x 13 x 70 mm in size (R2080, Hamamatsu Photonics K.K.) (FIGURE 1). Each crystal is sandwiched by tungsten septa of 1 mm thick to reduce the blurring effect due to slant impinging of photons. The photomultiplier tube has a grid inside, which can control the transport of photoelectrons from the half area of the photocathode to the first dynode of the tube (4).

The principle of operation is as follows (2). In the quiescent state, the potential of the grid is kept at about

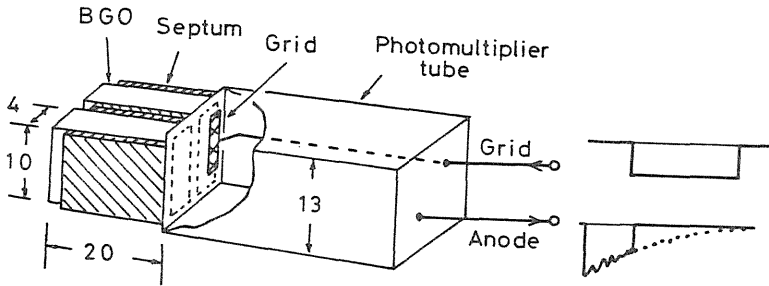


FIGURE 1. Configuration of the twin-BGO detector and the pulse waveforms.

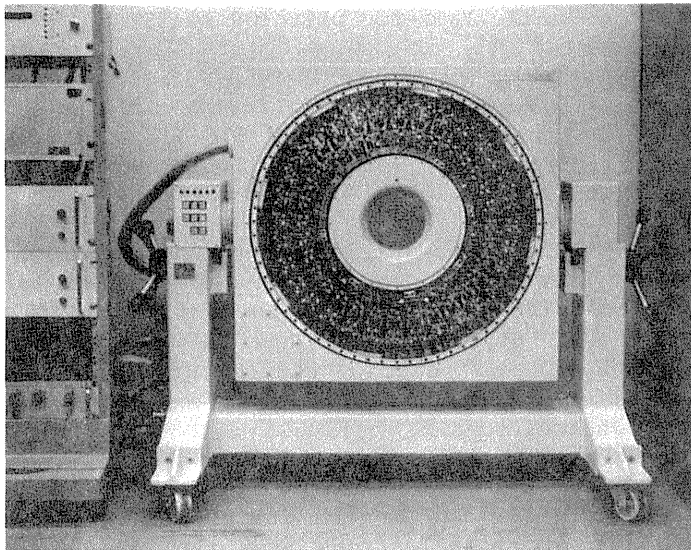


FIGURE 2. A photograph of the animal positron tomograph.

+5 volts with respect to the photocathode and the whole area of the photocathode is active. When either of the crystals is fired by an annihilation photon, a negative rectangular pulse is applied to the grid with a suitable time delay (about 200 ns). During the pulse, the grid potential is set at -12 volts, which is sufficient to inhibit the transport of the photoelectrons from the grid side half area of the photocathode. Thus, the tail of the pulse from the grid side crystal is cut off at about 200 ns from the leading edge, but the pulse from the other crystal is not affected. The fired crystal is identified by a simple pulse shape discrimination circuit.

Timing signals for coincidence are obtained by a leading edge discriminator, and energy signals are obtained by sampling the integrated signals at about 200 ns from the timing signals. The typical energy resolution is about 30% in FWHM and the coincidence timing resolution between two units is about 5.8 ns in FWHM and 12 ns in FWTM.

III. HIGH RESOLUTION PCT FOR ANIMAL STUDIES

The prototype animal PCT is a single slice device aiming at a spatial resolution of about 3 mm. The outlook and the cross-section are shown in FIGURES. 2 and 3, respectively. The detector gantry is 76 cm square by 18 cm. The opening for objects has a diameter of 13.5 cm, which will allow the imaging of the brain of cats or monkeys or the whole body of smaller animals. Sixty-four twin-BGO detector units are arranged on a ring. The inner diameter is 26.5 cm. The units are packed relatively closely, but the crystal packing ratio is 0.6 due to the use of 2 mm thick tungsten septa between the crystals. The septa are inserted to reduce multiple interaction of photons between adjacent crystals and to improve the resolution at the off-center position in the field of view. The thickness of the septa was determined by a trade-off between resolution and efficiency. The slice shield is 5.7 cm deep and has a gap of 5 mm at its inner and 12 mm at its outer end, which gives about 85% higher sensitivity compared with a parallel slice shield having the same gap of 5 mm.

The twin-BGO detectors are arranged at non-uniform spacings and the whole detector ring rotates 360° back and forth at a speed of one rotation per minute (at maximum). The detector arrangement was determined by a computer in such a way that a uniform sampling is obtained in projections (5,6). The detector redundancy, which is the

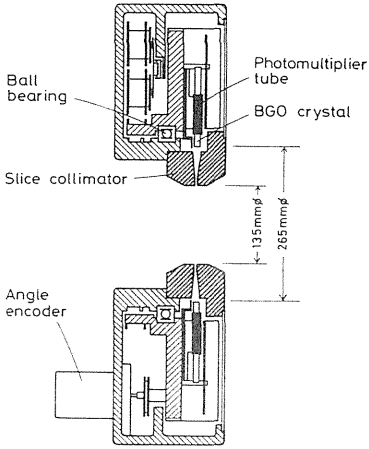


FIGURE 3. Cross-section of the animal positron tomograph.

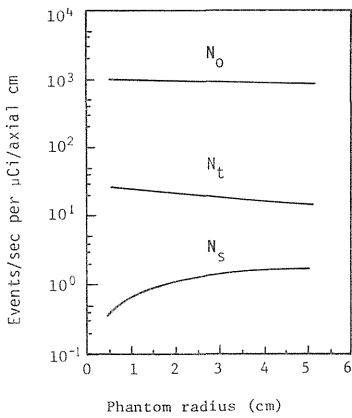


FIGURE 4. Calculated performance of the animal positron tomograph. N_o : Single event rate. N_t : True coincidence rate. N_s : Scattered coincidence rate.

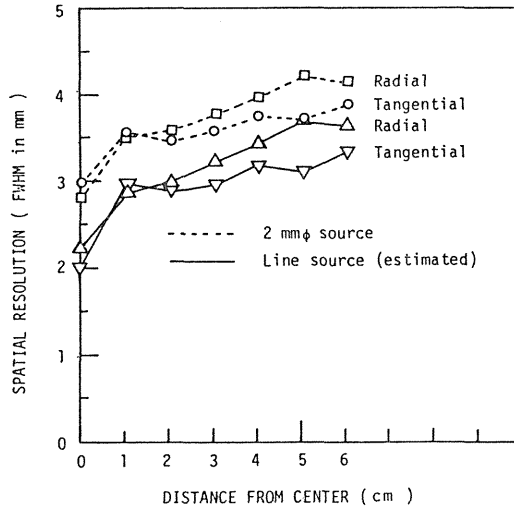


FIGURE 5. Spatial resolution at various distance from the center. Dotted curves are experimental resolution obtained with a 2 mm diam. Ga-68 line source. Solid curves are the system resolution estimated from the above data by correcting the source diameter.

number of crystal pairs contributing to a projection bin, is about 20 in average for 0.5 mm binning. Projection data are accumulated in 128 bins for 128 angular views. The width of the projection bin can be selected at 0.5 or 1 mm depending on the size of the object.

The counting performance of the device was evaluated by analytical formulas (7). FIGURE 4 shows the count rates of single events, true coincidence events, and scattered coincidence events for a cylindrical water phantom having various diameters. The detection sensitivity is estimated to be 1.1 kcps/ μ Ci/ml for a cylindrical water phantom of 10 cm in diameter. For example, it takes about 3.5 minutes to collect one mega-counts with a 10 cm diameter by 30 cm long water phantom containing 10 mCi.

The device has been completed only recently and at present, some of the twin-BGO detectors are not in the best condition, but this has created no serious trouble owing to the high detector redundancy of the system. Results of some preliminary tests are as follows. FIGURE 5 shows the

spatial resolution at various distances from the center of the field of view. The dotted curves are obtained with a Ga-68 line source filled in a stainless steel capsule having an inner diameter of 2 and a wall thickness of 1 mm. The solid curves are the system resolution estimated by correcting the source diameter of 2 mm from the above data. FIGURE 6 is a photograph of the Ga-68 line source placed at various distances from the center. These measurement was performed in air.

FIGURE 7 shows the images of the brain of a rat injected with 1.5 mCi of a receptor mapping agent, Ro15-1788 labeled with C-11. The size of the head is roughly 30 by 20 mm. The counting time was about 2.2 minutes each. These images clearly show the distribution of the agent in the brain. The results suggest the usefulness of the device for animal studies.

IV. CORRECTION FOR BLURRING DUE TO FINITE POSITRON RANGE

The blurring effect due to the finite positron range increases with the maximum energy of positrons (see TABLE I). Since the blurring function in projections is sharply pointed as shown later (FIGURE 8), it is possible to correct the blurring at a cost of statistical noise. The correction can be performed in the reconstruction process by modifying the convolution filter of a filtered backprojection algorithm. The modified convolution filter, or "correction filter" $g(i)$ is given by

$$g(i) * b(i) = g_0(i) * s(i) \quad (1)$$

where $b(i)$ is the blurring function in projections, $g_0(i)$ a conventional convolution filter, $s(i)$ a corrected point spread function, and the asterisk denotes a convolution operation. We assume that $s(i)$ is expressed by a Gaussian function, and that $g_0(i)$ is the Shepp-Logan filter. The correction filter $g(i)$ can be determined by an iterative method from known $b(i)$ and $s(i)$. The correction, however, generally results in the increase in statistical noise of the image reconstructed. The factor of amplification for root mean square (rms) noise is given by

$$F = \left(\frac{\int g^2(i)}{\int \{g_0(i) * s(i)\}^2} \right)^{1/2} \quad (2)$$

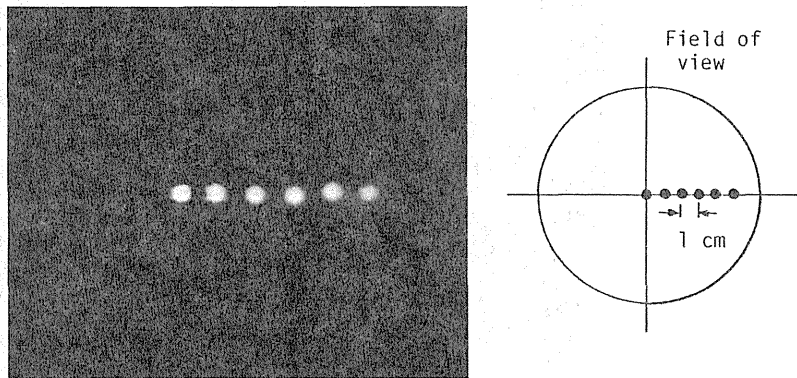


FIGURE 6. Images of a Ga-68 source (2 mm diam.) placed at various positions. The left-most spot corresponds to the center of the field of view. The spacing of spots is 10 mm.

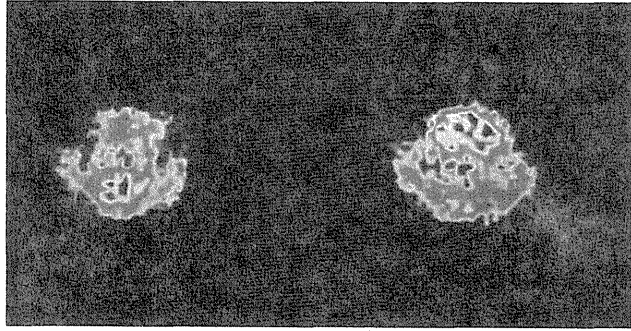
FIGURE 7. Transaxial images of the brain of a rat injected with 1.5 mCi of C-11 labelled Ro 15-1788. Counting time is about 2.2 minutes per each image.

(A) Left: Just after injection, Right: 2.5 minutes after injection.

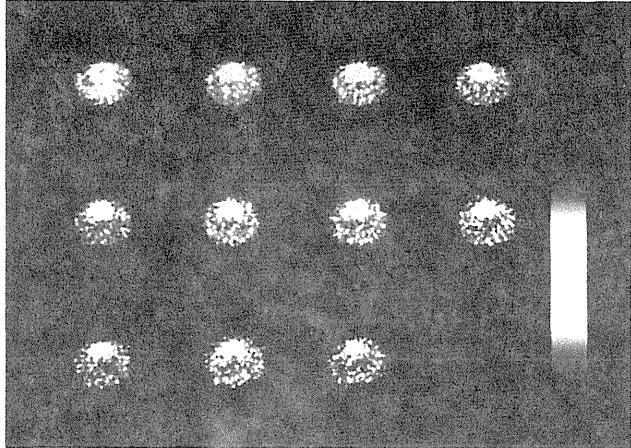
(B) Time-lapse images obtained with 2.5 minute interval (From upper left to right).

(C) Multi-slice images taken at 3 mm separation along body axis (Upper left to right of the images correspond to front to back of the head).

(A)



(B)



(C)

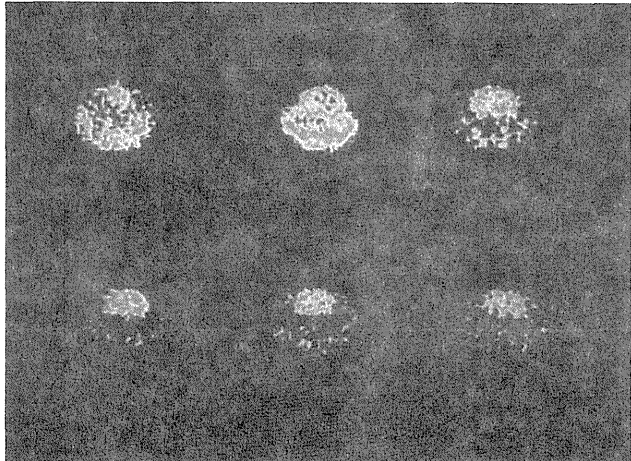


TABLE I. Maximum Energy and Maximum Range in Water of Positron Emitters.

Nuclide	Maximum energy	Maximum range
	(MeV)	(mm)
F-18	0.635	2.42
Cu-64	0.656	2.55
C-11	0.959	4.18
N-13	1.197	5.40
O-15	1.723	8.19
Ga-68	1.898	9.32
Rb-82	3.148	16.3

TABLE II. Factors of Noise Amplification Due to the Correction for Finite Positron Range.

Nuclide	C-11		Ga-68		Rb-82	
	Thin	Thick	Thin	Thick	Thin	Thick
Source						
1.0	2.06	2.11	6.09	7.96	--	--
s(i)	1.5	1.65	4.70	6.09	--	--
FWHM	2.0	1.41	3.68	4.66	4.04	8.65
(mm)	3.0	1.17	2.41	2.91	3.48	7.12

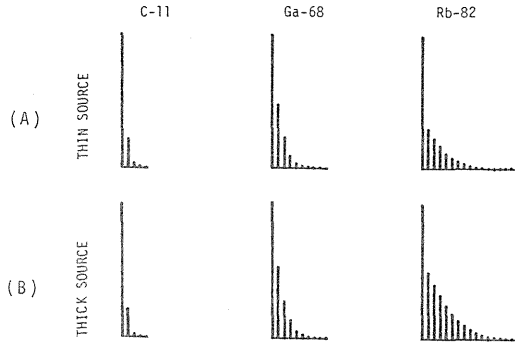


FIGURE 8. Blurring functions in projections due to finite positron range. The half parts of the functions are shown with 1 mm bin width.

(A) Thin source on the mid-plane of a 4 mm slice.

(B) Sufficiently thick source compared to the slice width.

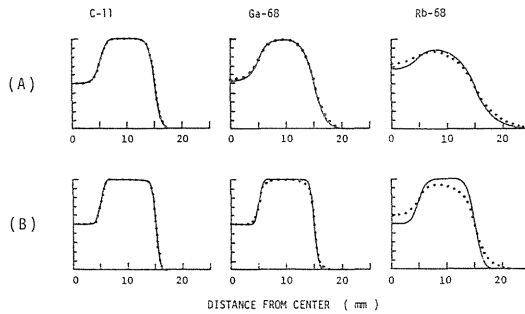


FIGURE 9. Profiles of images obtained with and without correction for positron range. The source is a 3 cm diameter circular disc having a low activity area of 1 cm in diameter at its center.

(A) Solid curves are un-corrected images of the thin source and dotted curves are those of the thick source.

(B) Solid curves are properly corrected images, and dotted curves are the thick source images corrected with the thin source correction filter.

Derenzo has reported the radial spread function of positrons in a two dimensional projection for three typical nuclides, C-11, Ga-68, and Rb-82 (8). Using these data, the blurring function $b(i)$ was calculated and F-Values were evaluated for various $s(i)$ functions, assuming two extreme source geometries: (a) a sufficiently thin source placed in the mid-plane of a 4 mm wide tomographic slice; and (b) a sufficiently thick source compared to the slice width. The blurring functions and the F-values are shown in FIGURE 8 and TABLE II, respectively. Note that, to keep the same signal-to-noise ratio after the correction, the total number of counts should be increased by the square of the F-value.

The effect of the deblurring correction was confirmed by computer simulations assuming a circular disc phantom having a circular void at its center. The phantom diameter is 5, and the void diameter 1 cm. The activity at the void is a half that of the peripheral area. The FWHM of the corrected response $s(i)$ was assumed to be 1 mm for C-11 and Ga-68 and 2 mm for Rb-82. The results are shown in FIGURE 9. The upper row (A) shows the profiles of the blurred images for the thin (solid curves) and thick (dotted curves) sources. The lower row (B) shows the profiles of the corrected images, in which the solid curves represent properly corrected images with respective correction filter, and the dotted curves represent the thick source images corrected by the correction filter for the thin source. It is shown that the effect of the mismatching of the correction filter is negligible except for Rb-82. This implies that the proposed deblurring procedure can be performed without taking into account the source thickness as long as the maximum energy of positrons is not higher than about 2 MeV.

V. CONCLUSION

A high resolution PCT has been developed using 64 twin-BGO detector units. The field of view is 128 mm in diameter. The spatial resolution is 2.2 mm at the center and is about 3 mm in most of the field of view. The device is considered to be useful for animal studies with existing radio-pharmaceuticals and for developing new pharmaceuticals. The device is a single slice machine, but the twin-BGO units can be used to build multi-slice devices for animal or human studies.

The blurring effect due to angular fluctuation of annihilation photons is negligible for the present animal PCT, but the finite positron range may yield appreciable

blurring in the imaging of medium or high energy positron emitters such as Ga-68, O-15, Rb-82, etc. A simple procedure for correcting the range effect has been proposed, and the factor of amplification for statistical noise has been evaluated. Simulation studies show that the deblurring correction is adequately performed at a cost of statistical noise for most of the commonly used positron emitters except Rb-82.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank T. Hayashi, K. Koike, and K. Masuda of Hamamatsu Photonics K.K. for the development of the gridded photomultipliers and for the fabrication of the detector system of the device. They also thank O. Inoue, M. Kuchiki and K. Tamate of NIRS for their collaboration in the animal experiments. They also express their thanks to H. Tsunemoto, Y. Tateno, and T. Iinuma for their kind support of this work.

REFERENCES

1. Cho, Z. H. and Faruki, M. R., *J. Nucl. Med.* 18:840 (1977).
2. Murayama, H., Tanaka, E., Nohara, N., et al., *Nucl. Instr. Meth.* 221:633 (1984).
3. Colombino, P., Fiscella, B., and Trossi, L.: *Nuovo Cimento*, 38:707 (1965).
4. Yamashita, Y., Uchida, H., Yamashita, T., et al., *IEEE Trans. Nucl. Sci.* NS-31:424 (1984).
5. Tanaka, E., Nohara, N., Yamamoto, M., et al., *IEEE Trans. Nucl. Sci.* NS-26:2728 (1979).
6. Yamamoto, M., *Phys. Med. Biol.* 26:489 (1981).
7. Tanaka, E., Nohara, N., Tomitani, T., et al., *Comput. Assist. Tomogr.* 6:350 (1982).
8. Derenzo, S. E., *Proc. 5th Intern. Conf. Positron Annihilation*, Lake Yamanaka, Japan 1979, p. 819.

《原 著》

POSITOLOGICA-II を用いた全身スキャン方式の 開発とその性能評価

遠藤 真広* 松本 徹* 飯沼 武* 篠遠 仁*
山崎統四郎* 館野 之男* 大串 明** 熊本三矢戒**

要旨 多段円形リング型の全身用ポジトロン CT 装置 POSITOLOGICA-II を用い、通常のサンプリングに寝台天板の移動を組合わせてポジトロン核種の全身スキャンを行う方式を開発した。本方式をシンチレーションカメラによる測定と比較したところ、感度は劣るが空間分解能において格段に優れていることがわかった。また、本方式の空間分解能は理論的な予測とほぼ一致した。本方式により、トレーサーの生体内挙動についておおよその情報を得ることができ、新しい薬剤を開発した場合などに有効と考えられる。

I. はじめに

ポジトロン CT で新しい薬剤を開発した場合など、投与した核種の全身分布を計測し、トレーサーの生体内挙動についてのおおよその情報を得たいことがある。ポジトロン CT 装置による全身スキャンは、以前に対向型の装置や^{1,2)}六角形配列型の装置 (ECAT)³⁾で行われていたが、最近の多段円形リング型の装置で行われているという報告はない。これは一つには、このような装置のサンプリング方式が全身スキャンには適していないと考えられていたためであろう。

このため、ポジトロン核種の全身スキャンは、シンチレーションカメラにより取得されているのが現状である⁴⁾。しかし、シンチレーションカメラの画像は、コリメータの不備 (I-131 や Ga-67 用のものが代用される) や、カメラそのものが 511 keV の γ 線に対して最適でないため、きわめて低品質のものである。

われわれは、多段円形リング型の全身用ポジトロン CT 装置 POSITOLOGICA-II⁵⁾ を用い、通常のサンプリングに寝台天板の移動を組合わせて全身スキャンを行う方式を開発した。また、全身スキャン装置としての性能を調べ、シンチレーションカメラと比較した。われわれの開発した方式の概要と測定により得られた知見について報告する。

II. 走査方式と仕様

POSITOLOGICA-II は 3 段の検出器リングを持ち各リングは 160 個の BGO の検出器からなる。これらの検出器はリング上に不均等な間隔で配列され、連続回転することで均一なサンプリング密度を達成している。

横断像取得の際、中心からの距離 t についてのサンプリングの点数は 254、間隔は 2 mm である。回転角度 θ についてのサンプリングは 180° を 128 方向に分割している。したがって、収集されるデータのマトリックス・サイズはリングあたり $t \times \theta = 254 \times 128$ である。

全身スキャンでは、横断像取得と同じ測定を行い、得られたデータを t 方向に圧縮する。すなわち、上記のマトリックスを t 方向に 3 つずつ加え合わせ、 $t \times \theta = 84 \times 128$ とする。この際、両端の

* 放射線医学総合研究所臨床研究部

** 日立メディコ㈱

受付：61年2月7日

最終稿受付：61年5月19日

別刷請求先：千葉市六川 4-9-1 (☎ 260)

放射線医学総合研究所臨床研究部

遠藤 真 広

点は使用しない。圧縮により、 t のサンプリング間隔は6 mmとなる。

次に全身スキャンの際の体軸方向 z のサンプリングについて述べる。体軸方向のサンプリングは、3つのリングによるサンプリングと寝台天板の移動を組合わせて行う。Fig. 1は検出器の位置、天板の移動量と体軸方向のサンプリング位置の関係を示したものである。実際には天板が移動するのであるが、便宜上、Fig. 1では検出器リングの移動として示してある。

Figure 1は全身スキャンのモードで取り得る4

つのサンプリング間隔(ピッチ)を示している。

検出器の z 方向の幅は24 mm、隣り合う検出器の端から端の距離は12 mmであるため、検出器の中心間隔は36 mmである。Fig. 1 a)は、これを6等分する位置でそれぞれ測定を行うことを示している。Fig. 1 b), c)は中心間隔を3等分、2等分した位置で行う。Fig. 1 d)では、検出器間を補間する位置での測定は行わない。以上より、Fig. 1に示した4つの天板移動方式の体軸方向のサンプリングピッチ(P と略記)はそれぞれ6, 12, 18, 36 mmとなる。

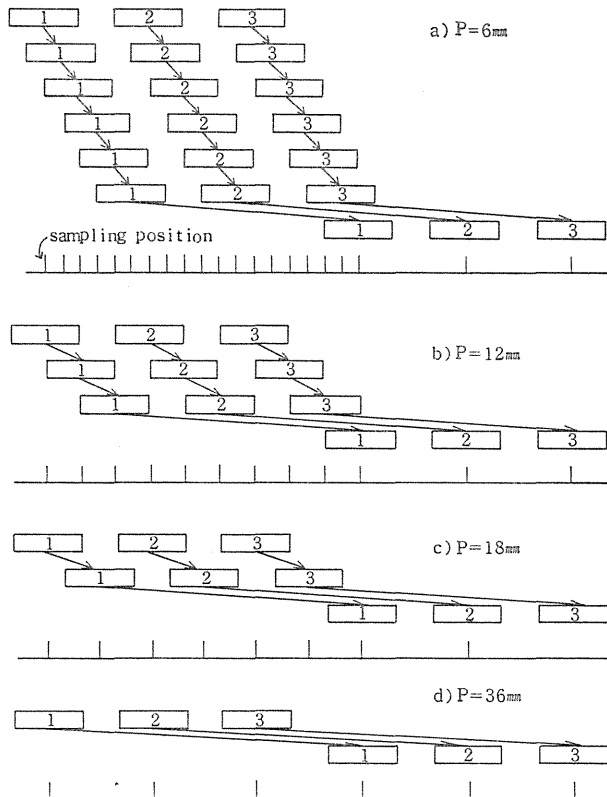


Fig. 1 Sampling along axial direction with scannography. Three detector rings of POSITOLÓGICA-II are shown by the rectangles 1, 2 and 3. These figures show relationships among the detector positions, distances of bed translation and sampling positions. The figures show relative movement of the detectors although the bed moves in reality. The present method has four modes of bed translation with sampling pitches of a) 6 mm, b) 12 mm, c) 18 mm and d) 36 mm.

Table 1 Specification of scannography

Range of bed translation	1,320 mm
Pitch of bed translation (P)	6, 12, 18, 36 mm
Data collection time per position (T)	Multiples of 2 sec
Speed of bed translation	5 mm/sec
Accuracy of bed position	± 0.5 mm
Field of view (maximum)	$504 \times 1,392$ mm ²
Number of projection angle (maximum)	128
Angular sampling interval	$180/128 (=1.40)$ deg
Pixel size	6×6 mm ²
Decay correction	Available
Attenuation correction	Available (with transmission data)

全身スキャン像は、Fig. 1 のように天板を移動し各位置で測定を繰り返し、 θ の同じデータを対応する z に並べていくことで得られる。言い換えれば、 $t \times \theta \times z$ の 3 次元マトリックスを構成し、 θ = 一定という条件の 2 次元マトリックス $t \times z$ を得るのである。ピッチが 6 mm 以外は、 t と z のサンプリング間隔が異なるため、 z 方向に線形補間して、 z 方向のピクセル・サイズを t 方向と同じ 6 mm にそろえている。

Table 1 は、この方式による全身スキャンの仕様を示したものである。表に示すように、最大 $504 \times 1,392$ mm の画像を最大 128 方向まで同時に計測できる。半減期を入力することで、減衰補正を行うことができる。また、外部線源を用いて transmission データをあらかじめ計測しておけば、それを利用して体内での吸収による γ 線の減弱も補正できる。transmission データをもとに transmission 画像を作ることもできる。emission データの測定位置ごとのデータ収集時間 (T と略記) は検出器リングの 1 回転に要する 2 sec を最短とし、この倍数の値を任意に選べる。

III. 性能評価の方法

本方式による全身スキャンの性能を調べるため、平板線源に対する感度、空間分解能および有効計測時間の割合 (全撮像時間中、実際にデータ収集に使用されている時間の割合) を計測した。前二

者についてはシンチレーションカメラによる測定と比較した。また、人体に対する transmission と emission の計測を行った。

1. シンチレーションカメラ

実験に用いたシンチレーションカメラは、東芝製デュアルヘッド型 GCA-401-5 型であり、コリメータは中エネルギー用 (Ga-67 用) のものを用いた。ウインドウは 511 keV を中心にし、20% の幅に設定した。

2. 平板線源に対する感度

直径 36 cm、厚さ 1 cm のルサイト製の円板状容器に Ga-68 水溶液 200-600 μ Ci を満たしたものを、本方式およびシンチレーションカメラにより計測した。

本方式においては、検出器リングの回転中心とファントムの中心が一致するようにしてファントムを水平に置き、視野の体軸方向の長さ R を 500 mm、各測定位置でのデータ収集時間 T を 30 sec に設定して測定を行った。サンプリングのピッチを $P=6, 12, 18, 36$ mm と変化させ、それぞれについて測定を行った。

計測結果をもとに、前後方向 ($\theta=0^\circ$) の画像を作成し、画像上でファントム全体を含む関心領域 (ROI) を設定し、ROI 中の計数値を積算した。この積算値を全データ収集時間で除し計数率を得、さらにファントム中の放射能で除し、この画像に対する感度を求めた。この際、画像形成の際の補間処理により、みかけの感度はピッチに反比例して増大するため、 $P=12$ mm, 18 mm, 36 mm の値をそれぞれ 2, 3, 6 で除し真の感度とした。参考のため全ての投影データに対する感度を求めた。これは、測定中に検出された全計数値を収集時間とファントム中の放射能で除することにより得た。

シンチレーションカメラにては、二つのカメラヘッドの中心にファントムを水平に置き測定を行った。測定時間は 2 min であり、ファントムとカメラ表面までの距離は約 20 cm であった。片側のカメラに収集された計数値を収集時間で除し計数率を得、さらにファントム中の放射能で除し感度を求めた。

3. 空間分解能

本方式において作成される全身スキャン像の空間分解能は、付録で詳述するように、サンプリング数が検出器の線像分布関数(LSF)に比べて十分でないため、計測する場所により変化する。ここでは、付録で解析した最良の場合と最悪の場合のそれぞれについて測定した。また、体軸方向(z方向)と、それと直角な方向(t方向)のそれぞれを測定した。

a 体軸方向(z方向)の測定

被写体として直径2 mm, 長さ23 cmのGe-68-Ga-68線線源(10 μ Ci)を用いた。この線源の中心とリングの回転中心が一致するようにし、天板上にt方向と平行かつ水平に置いた。次に光学的な位置決めを利用し第2リングの中心近くまで線源を送りこんだ後、1 mmキザミで天板を前後させ第2リングの計数率が最大となる位置を求めた。このとき、z座標上で第2リングの中心と線源の位置が一致していると考えられる。最良の場合の計測はこの位置がサンプリング点となるように天板送りを行った。最悪の場合の計測は、この位置がサンプリング点の間中となるようにした。視野の体軸方向の長さは100 mm, 各測定位置でのデータ収集時間はT=5 minとし、サンプリングのピッチはP=6, 12, 18, 36 mmと変化させ、それぞれについて両方の場合の計測を行った。

計測結果をもとに前後方向の画像を作成し、画素値をラインプリンタに打ち出した。打ち出した数値より線源に直角な方向の強度分布のプロフィールを求めLSFとした。なお、ノイズの影響を少なくするため、3ラインを加算した。

b. 体軸と直角な方向(t方向)の測定

aと同じ線源をガントリー中心に水平に置きz方向に対し少し傾けた(3°程度)。この線源全体の測定をP=6 mm, T=5 minで行った。計測結果をもとに前後方向の画像を作成し、画素値をラインプリンタに打ち出した。打ち出した数値よりt方向のプロフィールを全てのz座標について求め、最も半値幅(FWHM)の小さいものを最良の場合のLSFとし、最も半値幅の大きいものを最

悪の場合のそれとした。

c. シンチレーションカメラによる測定

aと同じ線源を二つのカメラヘッドの中心に水平に置き測定を行った。測定時間は40 minであり、ファントムからカメラ表面までの距離は約20 cmであった。計測結果をもとに画素値をラインプリンタに打ち出した。打ち出した数値より線源に直角の方向の強度分布のプロフィールを求めLSFとした。なお、ノイズの影響を少なくするため、10ラインを加算した。

4. 有効計測時間の割合

本方式の全身スキャンでは、天板の移動やデータの転送にある程度の時間がかかり、この間データ収集は行われぬ。このため各測定位置でのデータ収集時間Tを短くするとデータ収集に使われぬ時間の割合は無視できないほどに増大する。そこで、実際の臨床に使用する条件を決める資料とするため、全撮像時間に対する全データ収集時間の割合(これを有効計測時間の割合と呼ぶ)をいくつかの撮像条件について測定した。

計測に使用したピッチはP=6, 12, 18, 36 mmであり、各測定位置ごとのデータ収集時間はT=2, 4, 6, 12, 24, 50 secとした。P=18, 36 mmについては上記のTの全てについて測定を行った。P=6, 12 mmについては、T=2 secの計測からデータ収集に用いられない時間を算出し、他のTについてはこの値をもとに推定した。全ての場合について体軸方向の視野の長さはR=1,000 mmとした。計測は線源を使用せずに行い、撮像終了時に表示される開始時間と終了時間の差から全撮像時間を求めた。また、Tに計測位置数を乗じ、全データ収集時間とし、有効計測時間の割合を全撮像時間との比として求めた。

5. 人体の撮像

本方式により人体のtransmissionおよびemission画像の撮像を行い、実際に人体の全身スキャン像が得られることを確かめた。被験者はいずれも正常ボランティアである。

transmission画像の撮像条件は、R=1,000 mm, P=120 mmとした。計測結果をもとに、前後方向

($\theta=0^\circ$), 左前斜位 ($\theta=30^\circ$), 左右方向 ($\theta=90^\circ$) の画像を作成した. emission 画像については, N-13 NH₃ 水溶液を静脈投与し通常のポジトロン CT を施行した患者に対し, 引き続いて本方式による計測を行った. N-13 NH₃ の投与量は 20 mCi であり, 撮像は投与後17分から9分行った. 撮像条件は R=1,000 mm, P=10 sec であった. 計測結果をもとに, 右前斜位 ($\theta=-30^\circ$), 前後方向 ($\theta=0^\circ$), 左右方向 ($\theta=90^\circ$) の画像を作成した. 減衰補正は行ったが, 被写体内での γ 線の減弱は補正しなかった.

IV. 結 果

1. 平板線源に対する感度

Table 2 に III. 2 で述べた方法により測定した本方式およびシンチレーションカメラの感度を示す. 表では, 全撮像時間で除した感度(中央の欄)と全データ収集時間で除した感度(右側の欄)の二つが示してある. また, () 外の値が前後方向の画像のみより求めた値であり, () 内の値は参考として求めた全投影データに対する値である.

Table 2 Sensitivity of scannography and scintillation camera. The numbers in parentheses correspond to sensitivity per projection, while ones out of them to sensitivity for total projections

Pitch	Sensitivity	
	for Total Scan Time	for Data Collection Time
6 mm	0.104 (10.5) cps/ μ Ci	0.142 (14.3)
12	0.103 (10.2)	0.148 (14.8)
18	0.093 (9.5)	0.142 (14.4)
36	0.077 (7.9)	0.143 (14.6)
Scintillation camera	24.3	—

Table 3 Measured FWHM, FWTM and the maximum value of LSF for the best and worst sampling conditions

Pitch	Best		Worst		Maximum value
	FWHM	FWTM	FWHM	FWTM	
6 mm	13 mm	23	14	24.5	0.86
12	13	23	24	34	0.61
18	18	33	31	50	0.32
36	36	64	—	—	—

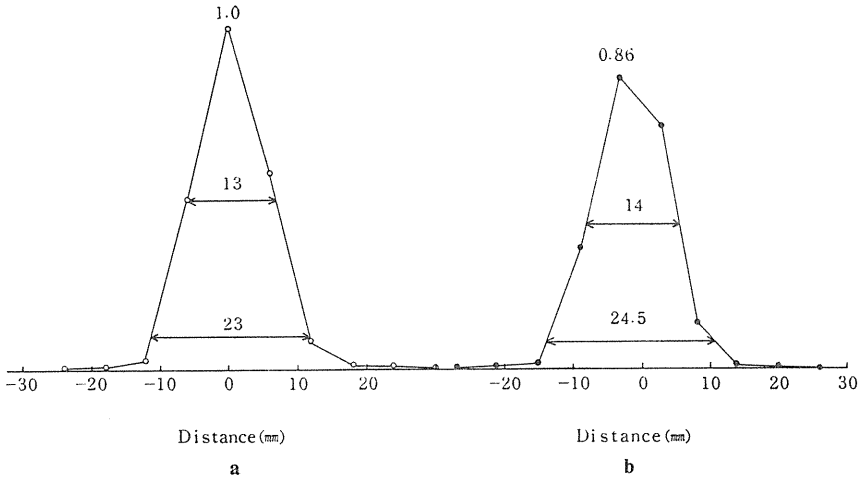


Fig. 2 Line spread functions (LSFs) along axial direction with sampling pitch (P)=6 mm (a: best and b: worst sampling conditions). The numbers show, from the top, relative peak heights, full widths at half maximum (FWHMs) and full widths at tenth maximum (FWTMs). FWHMs and FWTMs are shown in mm.

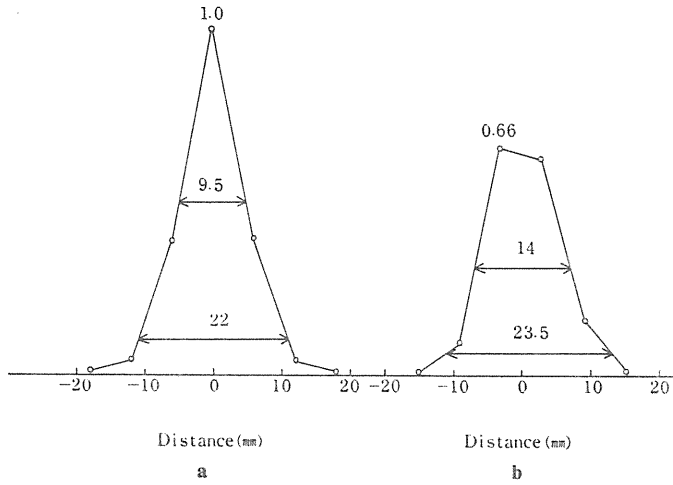


Fig. 3 LSF along a direction perpendicular to the central axis of body (a: best and b: worst sampling condition). The numbers show the same quantities as in Fig. 2.

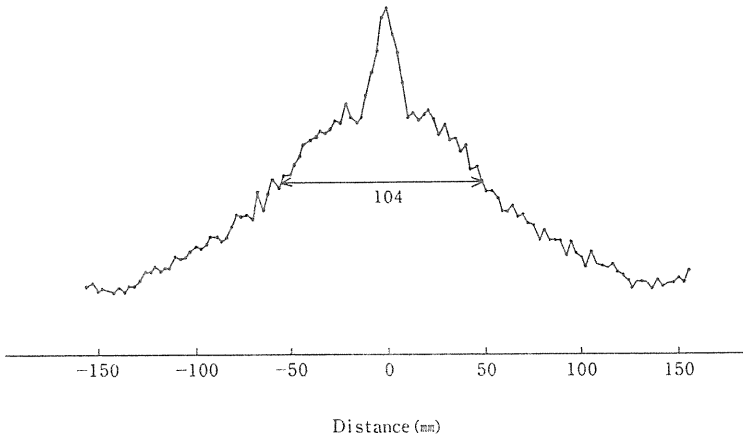


Fig. 4 LSF of single photon (511 keV) detection with a scintillation camera. The number shows FWHM (in mm). The LSF is too broad to measure FWTM.

2. 空間分解能

III. 2. a の方法で求めた $P=6$ mm の場合の体軸方向 (z 方向) の線像分布関数 (LSF) を Fig. 2 に示す. Fig. 2-a はサンプリング点と線線源の位置が一致する最良の場合であり, Fig. 2-b はサンプリング点の中間に線線源がある最悪の場合である. 図では最良の場合の最大値を 1.0 に正規化して示してある. また, それぞれの LSF の半値幅

(FWHM), 1/10 値幅 (FWTM) も示してある. Table 3 は, $P=6, 12, 18, 36$ mm の全てについて FWHM, FWTM および最悪の場合の最大値をまとめたものである. なお, $P=36$ mm の場合, 最悪の位置では線線源は観測されない.

次に III. 2. b の方法で求めた体軸と直角の方向 (t 方向) の LSF を Fig. 3 に示す. Fig. 3-a は最良の場合であり, Fig. 3-b は最悪の場合である.

また, III. 2. c の方法で求めたシンチレーションカメラの LSF を Fig. 4 に示す.

3. 有効計測時間の割合

III. 3 の方法で求めた各測定点あたりのデータ

収集時間 T と全撮像時間の関係を Fig. 5 に示す. 理想的には, T と全撮像時間とは比例するはずである. しかし, 本方式の場合, 寝台天板の移動やデータの転送に T によらない一定の時間がかかる. この値は, Fig. 5 の測定条件に対して P が 6, 12, 18, 36 mm のとき, それぞれ 511, 361, 313,

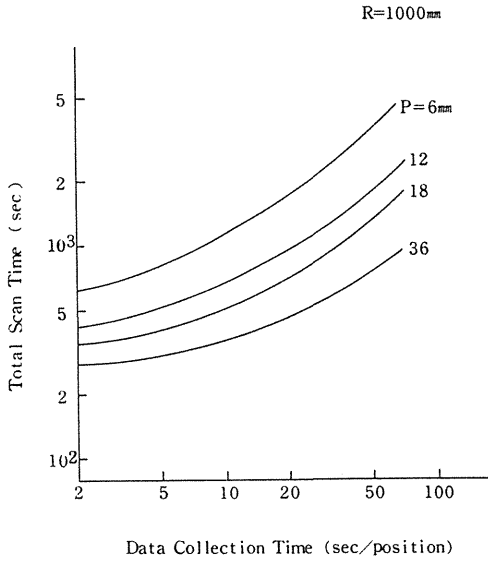


Fig. 5 Relationships between data collection time per position and total scan time.

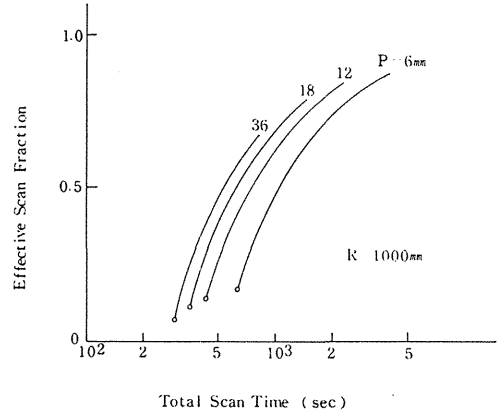


Fig. 6 Relationships between total scan time and effective scan fraction, which is a ratio of total data collection time to total scan time. Effective scan fractions decrease rapidly as total scan time decreases.

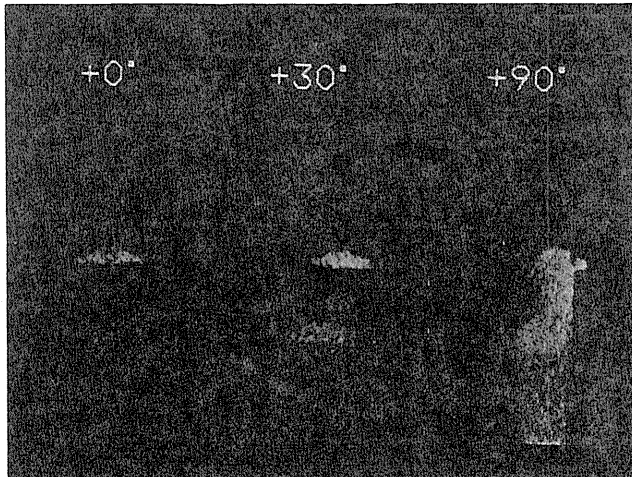


Fig. 7 Transmission scannograms of normal volunteer with $P=12$ mm and $T=120$ sec. The numbers on the top show the projection angles. 0° , 30° and 90° correspond to anterior-posterior, left-anterior-oblique and left-right directions, respectively. These images are used to correct attenuations of radiation within the body.

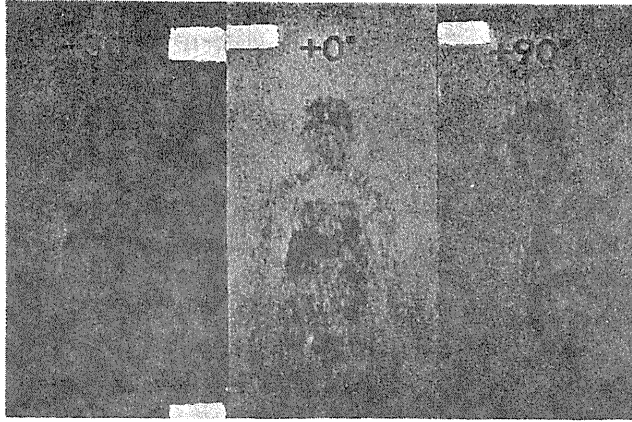


Fig. 8 Emission scannograms of a normal volunteer with $P=18$ mm and $T=10$ sec after intravenous injection of $N-13$ NH_3 water solution. The numbers on the top show the projection angles. -30° , 0° and 90° correspond to right-anterior-oblique, anterior-posterior and left-right directions, respectively. High accumulations of $N-13$ activities are observed in the head, heart, liver and urinary bladder.

261 secである。このため、Fig. 5に示すように T が小さくなるほど、曲線の傾きは小さくなる。これは T が小さくなるほど、全撮像時間に占めるデータ収集に有効な時間の割合が小さくなることを意味する。

したがって、全撮像時間を短くするため、むやみに T を小さくすることは、データ収集に無効な時間の割合をいたずらに増加させるだけである。Fig. 6は、全撮像時間と有効計測時間の割合の関係をみたものである。図に示すように全撮像時間を小さくすると、有効計測時間の割合は急激に小さくなる。

4. 人体の撮像

Figure 7は、III. 4の方法で撮像した人体の transmission 画像である。 $P=12$ mmのため必ずしも良好な画像とはいえないが、人体の透過特性を反映した画像にはなっている。なお、肩の部分に見られる高吸収の物体は、寝台を補強するための金属枠である。Fig. 8はIII. 4の方法で撮像した emission 画像 ($N-13$ NH_3) である。図より $N-13$ の放射能が頭部、心、肝および膀胱に集積しているのがわかる。

V. 考 察

1. 感度と空間分解能

一般に、RI イメージング装置の性能を評価する際、その感度と空間分解能は最も重要なものといえる。ここではそれらについて考察したい。

Table 2に示したように、全撮像時間に対する感度はサンプリングピッチが大きくなると減少する。これは主として、IV. 3で述べた有効計測時間の割合が、ピッチが大きくなるほど小さくなるためである。一方、全データ収集時間に対する感度は、理想的にはピッチによらず一定になるはずであり、実測値も Table 2に示すようにほぼ一定である。

Table 2の最下段に示すようにカメラの感度は、本方式の感度の数百倍である。これは本方式を開発する当初から予想されたことであり、感度が低いということは本方式の最大の問題といえる。しかし、この比較は一つの角度方向についてのものであり、本方式では最大128方向の同時撮影が可能である。その意味での感度は、Table 2の()内に示すように、一方向の感度の約100倍である。したがって、この点を考慮するならば、本方式の

感度はカメラの高々、数分の一ということになり、両者の相違は少ない。

将来の課題として、全投影データをもとに横断像を再構成し、それから任意方向の投影を再計算することも考えられる。このようにすれば、得られる画像の統計精度は格段に良くなり、みかけ上の感度は著しく増大すると考えられる。

なお、前後方向の感度と全投影データに対する感度の比は約 100 であり、方向の数 128 より小さいが、これは方向によりファントム内での吸収が異なる（前後方向が最も少ない）ためと考えられる。

次に本方式の空間分解能については、Fig. 2, Fig. 3, Table 3 に実験結果が、また Fig. 10, Fig. 11, Table 4 に理論解析の結果が与えられている。

これらの図表より、本方式の z 方向の空間分解能は、最良の場合、 $P=6, 12$ mm に対しては検出器が本来持つ空間分解能で決まり、 $P=18, 36$ mm に対してはサンプリングピッチによって決まることがわかる。最悪の場合や、 t 方向については、やや複雑であるが、実験結果は検出器の LSF とサンプリングピッチから理論的に予想されるものとほぼ一致する。

また、Fig. 4 に示すようにカメラの空間分解能はきわめて悪い。FWHM は 104 mm であり、LSF が拡がりすぎて FWTM は測定できない。これは、511 keV の γ 線をコリメータにより絞られず、それを透過していることを示している。したがって、現在行われているような専用のコリメータを用いないカメラによる計測ではきわめて大雑把な情報しか得られないことがいえる。

511 keV の γ 線専用のコリメータを新たに製作し、それを用いて計測を行うことも考えられ、その場合は感度は低下するが、空間分解能は向上すると予想される。しかし、本論文は現在、行われている方法との比較を念頭においたものであって、専用コリメータを用いるシンチカメラ方式との比較は今後の検討課題としたい。

2. 計測条件と計測時間

RI イメージング装置を使う立場からすると、

具体的な計測条件を決めることや、その結果、必要な計測時間を知ることは非常に重要である。ここでは、実験結果をもとにこれらについて考察する。

Figure 5, Fig. 6 より RI 分布に変化がない場合の計測条件を決める方法を考察する。有効計測時間の割合を 0.5 以上にとることにすれば、Fig. 6 より $P=6, 12, 18, 36$ mm のそれぞれに対して必要な全撮像時間は、1,020, 720, 640, 540 sec 以上であることがわかる。1 半減期程度の時間で測定を終了させることを目安とすれば、例えば C-11 の場合はすべてのピッチでの測定が可能であるが、N-13 の場合は $P=18, 36$ mm のピッチが使用可能である。以上は Fig. 6 からだけの考察であるが、実際には IV. 2 で述べた空間分解能も考慮してピッチを選択する必要がある。ピッチと全撮像時間が決まれば、Fig. 5 より T を決めることができ、計測条件はすべて決まる。

以上は RI 分布に変化がない場合であるが実際には RI 分布は時間とともに変化する。本方式による全身スキャンに要する時間は、上に述べたことより $R=1,000$ mm, $P=36$ mm, 有効計測時間の割合 0.5 のときで 540 sec である。これは実用的な最短のスキャン時間と考えられ、他の方法と比較すると相当に長い。

しかし、ポジトロン CT のトレーサは比較的遅い動態を示すものが多く（特に最近、開発されつつあるレセプター関係など⁴⁾）、それらのおおよその挙動をつかむことは可能と考えられる。

以上、述べてきたように本方式の感度、空間分解能、計測時間も臨床利用に十分、耐えるものと考えられるが、その具体的な臨床的有用性については今後の検討にゆだねたい。

VI. 結 論

本報では、POSITOLOGICA-II を用いて全身スキャンを行う方法の概要を述べ、またその性能を測定しシンチレーションカメラと比較した。その結果、本報の方法は検出感度は低いものの、空間分解能はほぼ理論的な予想どおりでシンチレー

シオンカメラよりもはるかに良く、臨床使用に耐えるものであると考えられた。

謝辞 稿を終えるにあたり貴重なご助言をいただいた放射線医学総合研究所物理研究部長田中栄一、同物理第一研究室長野原功全両博士に深く感謝いたします。実験

の際、ご助力いただいた同研究所病院部近江谷敏信氏および千葉がんセンター物理室秋山芳久氏に深く感謝いたします。本研究は放射線医学総合研究所の特別研究「重粒子線等の医学利用」(班長・恒元 博病院部長)の一部として行われました。特別研究関係者のご協力に感謝いたします。

【付録】 検出器の LSF に比してサンプリングが粗い場合の LSF

本文で述べた方式の画像取得法では、検出器の線像分布関数 (LSF) に比してサンプリング間隔が粗いため画像の LSF は場所によって変化する。ここでは、本方式に即して LSF の場所による変化を理論的に考察し、実験結果と比較する。

検出器の LSF を Fig. 9 に示すように半値幅が 12 mm の三角形と仮定する。これは、散乱などが無視できる理想的な場合の、ガントリー中心軸上の z 方向の LSF である。この LSF をどの位置でサンプルするかによって得られる画像の LSF は変化する。Fig. 9 はサンプリングピッチが P=6 mm のときの二つの極端なサンプル位置を示し

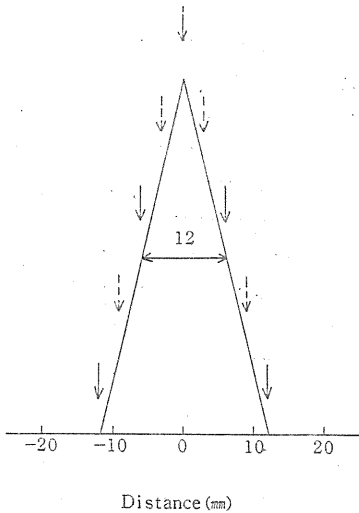


Fig. 9 LSF of idealized detector response at the central axis, and sampling positions (solid arrows for the best condition and broken arrows for the worst one).

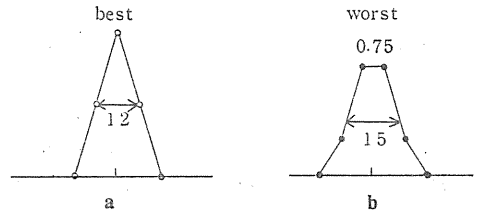


Fig. 10 Theoretical estimation of LSFs along axial direction with P=6 mm (a: best and b: worst sampling condition). The numbers show FWHMs (in mm) and relative peak height of the worst to the best sampling condition. This figure corresponds to Fig. 2.

Table 4 Estimated FWHM, FWTM and the maximum value of LSF for the best and worst sampling conditions

Pitch	Best		Worst		Maximum value
	FWHM	FWTM	FWHM	FWTM	
6 mm	12 mm	22	15	23	0.75
12	12	22	24	34	0.50
18	18	32	36	50	0.25
36	36	65	—	—	—

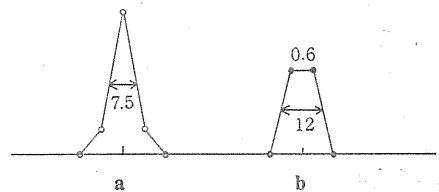


Fig. 11 Theoretical estimation of LSFs along a direction perpendicular to the central axis. The numbers show the same quantities as in Fig. 10. This figure corresponds to Fig. 3.

ている。一つは実線の矢印のように、三角形の頂点 (LSF の中心) とサンプリング位置が一致する場合であり、このとき、最良の空間分解能が得られる。他の一つは破線の矢印のように、最良の場合から $P/2$ だけずらしてサンプルする場合である。このとき、空間分解能は最悪となる。それぞれの場合の LSF は、各サンプル点の値を線形補間することにより得られる。

Figure 10 は $P=6$ mm に対する LSF の計算結果であり、図の左側は最良の場合、右側は最悪の場合である。

Table 4 は $P=6, 12, 18, 36$ mm のすべてについて、LSF の FWHM, FWTM, 最大値をまとめたものである。これらの図表は、本文中の Fig. 2, Table 3 に対応するものであり、理論的に予想される LSF と実験の結果がほぼ一致していることがわかる。また、 t 方向について上と同様な方法で求めた LSF を Fig. 11 に示す。Fig. 11-a は最良の場合、Fig. 11-b は最悪の場合である。これは本文中の Fig. 3 に対応するものであり、この場合も両者の一致は良い。

文 献

- 1) Burnham CA, Brownell GL: A multicrystal positron camera. IEEE Trns Sci NS-19: 201-205, 1972
- 2) Suda Y, Iinuma TA: Positron camera-computer system for various section images. IEEE Trans Nucl Sci NS-26: 2764-2767, 1979
- 3) Phelps ME: A new computerized tomographic imaging system for positron-emitting radiopharmaceuticals. J Nucl Med 19: 635-647, 1978
- 4) 篠遠 仁, 山崎純四郎, 井上 修, 他: ^{11}C -Ro 15-1788 ポジトロン CT による in vivo ベンゾジアゼピン・レセプターの研究. 核医学 22: 1789-1797, 1985
- 5) Takami K, Ueda K, Tanaka E, et al: Performance of whole-body, multislice positron computed tomograph—Positologica II—. IEEE Trans Nucl Sci 30: 734-738, 1983
- 6) 核医学イメージング規格化小委員会: アンガー型シンチレーションカメラの性能試験条件. RADIO-ISOTOPES 26: 743-746, 1977
- 7) International Atomic Energy Agency: Quality control of nuclear medicine instruments, IAEA-TECDOC-317, IAEA, Vienna, 1984

Summary

Development and Performance Evaluation of Whole Body Emission Scannography with POSITOLOGICA-II

Masahiro ENDO*, Toru MATSUMOTO*, Takeshi A. INUMA*,
Hitoshi SHINOTO*, Toshio YAMASAKI*, Yukio TATENO*,
Akira OGUSHI** and Miyakai KUMAMOTO**

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

***Hitachi Medical Corporation*

Whole body scannography for positron-emitting nuclides was developed using combination of a scanning mechanism and bed translation of POSITOLOGICA-II, a whole body positron emission tomograph with multi-ring detectors. The present method has four modes of bed translation with sampling pitches of 6, 12, 18, 36 mm. Sensitivity for a plane source and spatial resolution of the present method were measured and compared with the results obtained by single photon (511 keV) detection with a scintillation camera. The sensitivity was 0.077–0.104 cps/ μ Ci per projection, depending on sampling pitches, for the present method and 24.3 cps/ μ Ci for the scintillation camera. The full widths at half maximum of line spread function were 9.5 mm (transverse) and 13 mm (axial) for the best sampling condition of the present method and 104 mm for the scintilla-

tion camera. The spatial resolution of the present method agreed fairly well with theoretical estimation. Scannograms of a normal volunteer were taken by the present method after intravenous injection of N-13 ammonia solution. In spite of a very low sensitivity, the scannograms clearly showed accumulations of N-13 activities with an appropriate resolution. It was concluded that the present method can give a distribution and slow dynamics of positron-emitting nuclides in vivo with a much higher spatial resolution than the scintillation camera and it may be useful for analyzing behaviours of new positron-emitting radiopharmaceuticals in man.

Key words: Whole body emission scannography, Positron emission tomography, Performance evaluation.

Organ Distribution and Metabolism of [¹³N]Nicotinamide in Mice

TOSHIYOSHI TOMINAGA,^{1*} OSAMU INOUE,² KAZUTOSHI SUZUKI,²
TOSHIO YAMASAKI² and MASAOKI HIROBE¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113, Japan
and ²Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, 9-1 Anagawa-4-chome,
Chiba-shi(CHIBA), 260, Japan

(Received 26 December 1986)

The organ distribution and the metabolic fate of [¹³N]amide-[¹³N]nicotinamide ([¹³N]NAM) were studied in order to evaluate its potential as a radiotracer. After administration, [¹³N]NAM is transported, mainly by simple diffusion, into the brain and heart, where part of the tracer is metabolized into hydrophilic compounds ([¹³N]NAD etc.) and trapped. A very high radioactivity is accumulated in the small intestine, probably due to bile duct excretion of the tracer and its metabolites. [¹³N]NAM was found to be a useful tracer for the study of the utilization of the vitamin, nicotinamide.

Introduction

Among nutrients, sugars, amino acids, and fatty acids have been labeled with positron-emitting nuclides and used as tracers in nuclear medical studies. However, only little has been reported on labeling vitamins (Machulla and Dutschka, 1978). Since vitamins play a very important role in organisms, we expected positron-labeled vitamins to be potential tracers for the visualization of their biodistribution in humans and animals *in vivo*.

Our laboratory has been engaged in synthesis and evaluation of ¹³N-tracers (Irie *et al.*, 1985; Tominaga *et al.*, 1985), and have already reported the efficient ¹³N-labeling of the amide group of a vitamin, nicotinamide ([¹³N]NAM, Tominaga *et al.*, 1987a). In order to evaluate the utility of [¹³N]NAM as a tracer, we have now studied its biodistribution and metabolism in detail.

Materials and Methods

Materials

The injectable solution of [¹³N]NAM was prepared according to a method we published previously (Tominaga *et al.*, 1987a). The specific activity of the tracer was more than 100 Ci/mmol and the radiochemical purity in excess to 95%. The solution contained a small amount of nicotinic acid (less than 10 µg/mL). [¹⁴C]NAM was purchased from New England Nuclear, Boston, Mass. and other chemicals

and solvents were from Wako Pure Chemical Industries Ltd (Tokyo, Japan).

Methods

1. Organ distribution of [¹³N]NAM

(a) *Control mice.* Aqueous solutions of [¹³N]NAM (0.2 mL, about 30 µCi) were injected into tail veins of male C3H mice (12-15 weeks, about 33 g). After given time intervals the animals were killed, the organs removed, weighed and their radioactivities determined in a well-scintillation counter (the small intestine with its content). The results are expressed in terms of %dose/g organ. In a study of the loading effects of NAM-derivatives, various doses of NAM, nicotinic acid (NAC, 10 mg/kg) or nicotinamide adenine dinucleotide (NAD, 10 mg/kg) were coinjected with the tracer.

(b) *Mice fed on glucose only.* For a week male C3H mice (12 weeks, about 33 g) were fed on a 20% aqueous solution of glucose. The body weight of the mice decreased to about 28 g. The organ distribution of the radioactivity after i.v. administration of [¹³N]NAM (0.09 mg/kg) in these mice was studied as described above.

2. Organ distribution of [¹⁴C]NAM

Experiments for aqueous solutions of [¹⁴C]NAM (0.2 mL, 1.3 µCi, 0.03 µmol) were carried out as described above (a), except that the weighed organs were incinerated in a Packard 306 sample oxidizer and the radioactivity in each sample was counted in a liquid scintillation counter. The results are expressed in terms of %dose/g organ.

* All correspondence should be addressed to the National Institute of Radiological Sciences (2).

3. Metabolism of [¹⁴C]NAM

Aqueous solutions of [¹⁴C]NAM together with or without unlabeled NAM derivatives (0.2 mL, 11 μ Ci, Table 3 shows the doses of NAM derivatives) were injected into tail veins of male C3H mice (12 weeks, about 33 g). After given time intervals the animals were killed, the organs removed and homogenized in 2 mL of 70% ethanol. The homogenate was heated to about 70°C for 3 min to extract the metabolites (Imai and Suzuki, 1970), and centrifuged (300 rpm, 10 min). The supernatant was concentrated in a stream of nitrogen and together with carrier NAM, applied on a strip of Toyo No. 51 filter paper. The strip (18 cm) was developed with water-saturated n-butanol, a system in which all metabolites of [¹⁴C]NAM show smaller R_f values than [¹⁴C]NAM. [¹⁴C]NAM-nucleotides ([¹⁴C]NAD etc.), the main metabolites, remain at the origin (Collins and Chaykin, 1972). The strip was cut into pieces of $\Delta R_f = 0.056$ (1 cm wide), each fraction immersed in Aquasol, and the radioactivity measured in a liquid scintillation counter. Almost all the radioactivity was found at the R_f value of NAM ($R_f = 0.75$) and at the origin (Fig. 4).

4. Metabolism of [¹³N]NAM

Experiments for aqueous solutions of [¹³N]NAM together with unlabeled NAM (0.2 mL, about 500 μ Ci, Table 3 shows the doses of NAM) were carried out as described above (Section 3). The respective tissue extract was applied together with carrier NAM on a thin-layer chromatography (TLC) plate (silica gel). The plate (9 cm) was developed with acetone, a solution in which the R_f value for [¹³N]NAM is about 0.7–0.8, while [¹³N]NAM-nucleotides ([¹³N]NAD etc.) and ¹³N-amino acids remain at the origin ($R_f = 0$). The silica was scraped off the plate in fractions of $\Delta R_f = 0.11$ (1 cm wide) and the radioactivity measured in a well-scintillation counter. Almost all the radioactivity was found at the R_f value of NAM ($R_f = 0.7$ – 0.8) and at the origin ($R_f = 0$, Fig. 4).

Results and Discussion

NAM is a water-soluble vitamin and a precursor of NAD(P) which plays an important role in various enzymatic reactions e.g. in glycolysis and the tricarboxylic acid cycle. Shortage of NAM causes pellagra, which is observed as disorders of the skin (dermatitis), the digestive tract (diarrhea), and the central nervous system (dementia). As NAM and its derivatives mediate various important physiological functions, we expected positron-labeled NAM to be a useful radiotracer for *in vivo* studies of the utilization of the vitamin in humans.

In order to clarify the type of information obtainable by [¹³N]NAM, we have investigated the following two points: (1) transport and the metabolism of the tracer in mice; (2) potential utility as a tracer used

in combination with [¹¹C]NAM. Though the present study has been carried out using mice, the main results should also be valid in humans.

1. The transport and the metabolism of [¹³N]NAM

Table 1 shows the organ distribution of [¹³N]NAM. Since this tracer shows especially interesting behaviour in brain, heart, and small intestine, these organs are selected as target organs.

(a) *Brain.* In the period up to 5 min after the administration of [¹³N]NAM, only little metabolic product is formed in the brain (Table 3). Accordingly, from the timecourse (Table 1) of the radioactivity during this period, the transport of the vitamin to the brain can be studied.

As shown in Fig. 1, there is no dose-dependent change in the brain uptake between 1 and 5 min. Though Spector *et al.* (1979 a,b) reported the existence of an active transport system in the brain of rabbits and rats, this process is thus shown to be mediated mainly by simple diffusion.

After the transport phase (1–5 min) the metabolites appear in the brain. The percentage of the radioactivity due to metabolites increases with time and decreases with loading of NAM (Table 3). This indicates that the metabolic process is mediated by saturable enzymatic reactions. The metabolites of [¹³N]NAM, which remain at the origin of the TLC plate (Fig. 4) consist of [¹³N]NAM-nucleotides (such as [¹³N]NAD), and possibly ¹³N-amino acids derived from ¹³NH₃ (deamination is one of metabolic reactions of NAM).

Due to the low lipophilicity of the metabolites, they are trapped by the blood–brain barrier (BBB, Tables 1 and 3), while the unmetabolized tracer passes the BBB by simple diffusion. We expect the

Table 1. Organ distribution of [¹³N]NAM in mice*; percent dose/gram organ

Organ	Time after injection (i.v.) (min)			
	1	5	15	30
Blood	5.03 ± 0.17	2.81 ± 0.23	1.76 ± 0.11	1.13 ± 0.50
Brain	1.65 ± 0.05	2.35 ± 0.22	2.51 ± 0.08	2.54 ± 0.19
Heart	7.13 ± 0.37	6.04 ± 0.60	6.59 ± 0.70	6.45 ± 1.24
S. Intes.	7.19 ± 0.57	8.18 ± 1.95	12.77 ± 1.21	13.53 ± 3.64
Lung	7.69 ± 0.21	6.17 ± 1.00	6.11 ± 0.53	7.43 ± 1.10
Kidney	6.71 ± 0.40	8.10 ± 0.73	10.74 ± 1.61	10.75 ± 0.34
Liver	4.59 ± 0.40	4.53 ± 0.21	5.63 ± 0.48	5.39 ± 0.92
Muscle	3.30 ± 0.83	3.87 ± 0.71	2.57 ± 0.07	2.28 ± 0.37

*Male C3H mice (12 weeks about 30–33 g), average ± 1 SD.

Table 2. Organ distribution of [¹⁴C]NAM*; percent dose/gram organ

Organ	Time after injection (i.v.) (min)			
	1	5	15	30
Blood	4.39 ± 0.27	2.54 ± 0.49	1.35 ± 0.22	0.85 ± 0.03
Brain	1.46 ± 0.25	2.26 ± 0.10	2.57 ± 0.14	2.07 ± 0.05
Heart	6.10 ± 0.63	6.08 ± 0.86	6.69 ± 0.45	6.38 ± 0.18
S. Intes.	5.16 ± 1.36	8.14 ± 1.13	9.19 ± 1.46	10.44 ± 1.77
Lung	5.61 ± 0.46	5.84 ± 0.82	6.65 ± 0.57	5.41 ± 0.49
Kidney	5.87 ± 0.47	8.73 ± 2.35	10.17 ± 0.94	9.63 ± 0.03
Liver	4.09 ± 0.16	5.04 ± 1.03	5.25 ± 0.67	5.24 ± 0.14
Muscle	4.16 ± 0.11	3.21 ± 0.50	2.31 ± 0.35	2.63 ± 0.29

*Male C3H mice (12 weeks, about 33 g), average ± 1 SD.

Table 3. Metabolism of [¹³N]- and [¹⁴C]NAM*

Time (min)	Tracer	Dose (mg/kg)	Unmetabolized NAM (%)			
			Blood	Brain	Heart	S. Intes.
5	[¹³ N]NAM	NAM (0.09)	95	76	86	71
15	[¹³ N]NAM	NAM (0.09)	86	53	73	54
30	[¹³ N]NAM	NAM (0.09)	66	30	48	46
5	[¹⁴ C]NAM	NAM (1)	>95	90	90	78
15	[¹⁴ C]NAM	NAM (1)	92	75	87	75
30	[¹⁴ C]NAM	NAM (1)	64	63	75	61
30	[¹³ N]NAM	NAM (1)	62	50	73	58
30	[¹⁴ C]NAM	NAM (3)	79	63	84	66
30	[¹⁴ C]NAM	NAM (10)	>95	90	>95	83
30	[¹⁴ C]NAM	NAC (10), NAM (1)	78	50	80	64
30	[¹⁴ C]NAM	NAM (10), NAM (1)	80	65	88	75

* Male C3H mice (12 weeks, about 33 g) were used.

metabolism of NAM in the brain can be analyzed by [¹³N]NAM utilizing this difference, i.e. the radioactivity remaining in the brain after the administration of the tracer may indicate the metabolic rate of NAM in the brain. Moreover, a dose-effect experiment should provide quantitative information on the kinetic parameters (K_m and V_{max} values of the catabolizing enzymes) of this process.

The fate of [¹³N]NAM in the human brain should be similar to that in mice brain, and the *in vivo* metabolism of NAM in human brain might be ana-

lyzed utilizing the metabolic trapping. Since NAM derivatives are endogenous and almost non-toxic for humans (as much as 1.5 g/day of NAM was administered p.o. for the treatment of depression (Chouinard *et al.*, 1977)), a dose-effect experiment can be carried out also on humans.

The brain uptake of [¹³N]NAM is accelerated in nutritionally deficient mice (Fig. 3). In niacin-deficient animals, total niacin (NAC or NAM-containing vitamers except NAD) and NAD levels are reported to be much better maintained in the

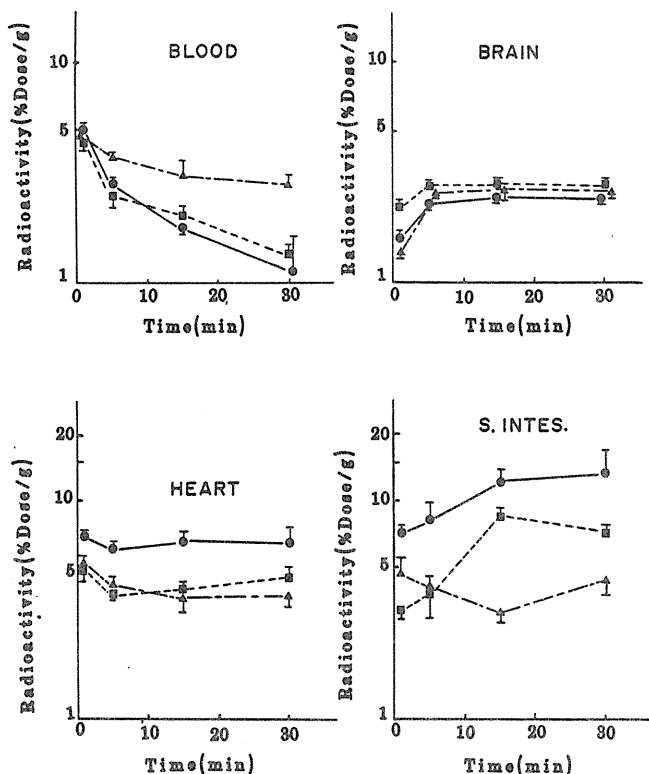


Fig. 1. Dose-effect on the organ distribution of [¹³N]NAM. Radioactivities in each organ after i.v. administration of the tracer are expressed as percentage dose/gram organ. Values are averages \pm 1 SD of three mice in each point. Dose of the tracer; non-carrier-added (\bullet — \bullet), 1 mg/kg (\blacksquare — \blacksquare), 10 mg/kg (\blacktriangle — \blacktriangle).

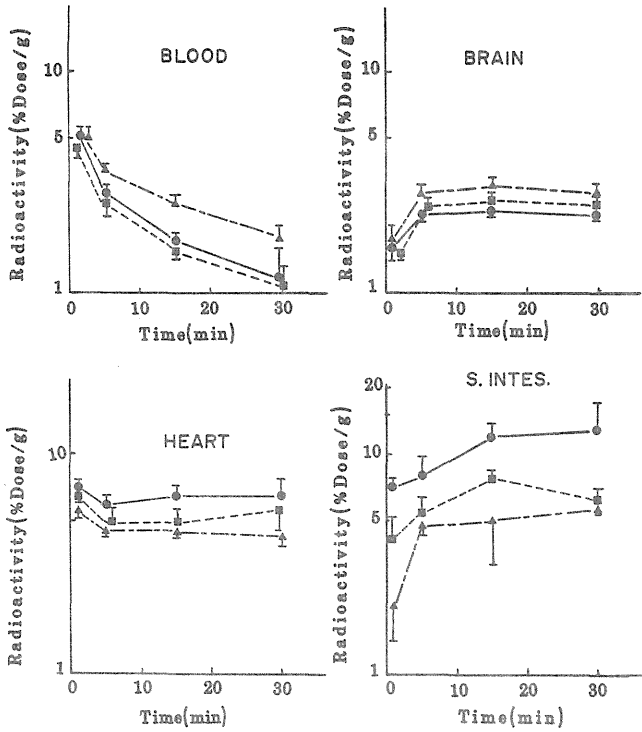


Fig. 2. Effect of coinjected NAD (Δ — Δ) and NAC (\blacksquare — \blacksquare) on the organ distribution of $[^{13}\text{N}]\text{NAM}$ (control \bullet — \bullet). Radioactivities in each organ after i.v. administration of the tracer (non-carrier-added) are expressed as percentage dose/gram organ. Values are averages ± 1 SD of three mice in each point.

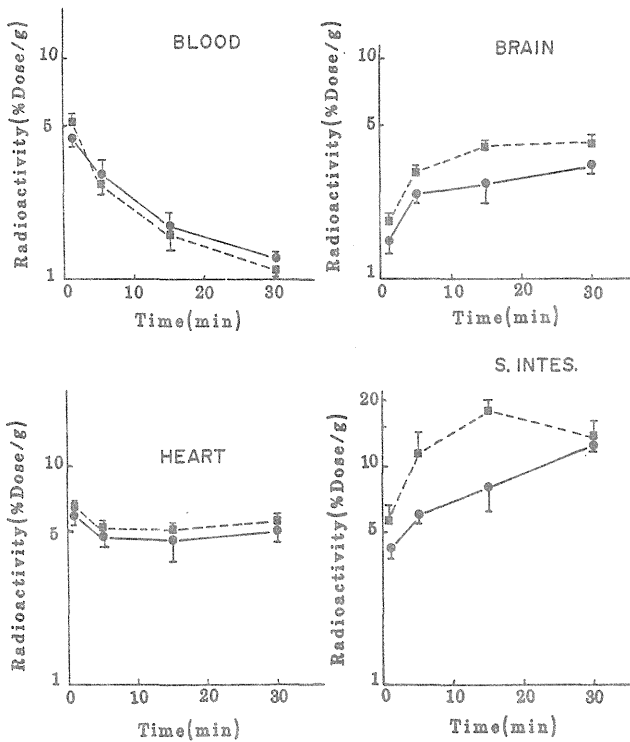


Fig. 3. Effect of incomplete diet on the organ distribution of $[^{13}\text{N}]\text{NAM}$. Radioactivity in each organ after i.v. administration of the tracer (0.09 mg/kg) are expressed as percentage dose/gram organ. Values are averages ± 1 SD of three mice in each point. Control mice (\bullet — \bullet), mice fed on glucose only (\blacksquare — \blacksquare).

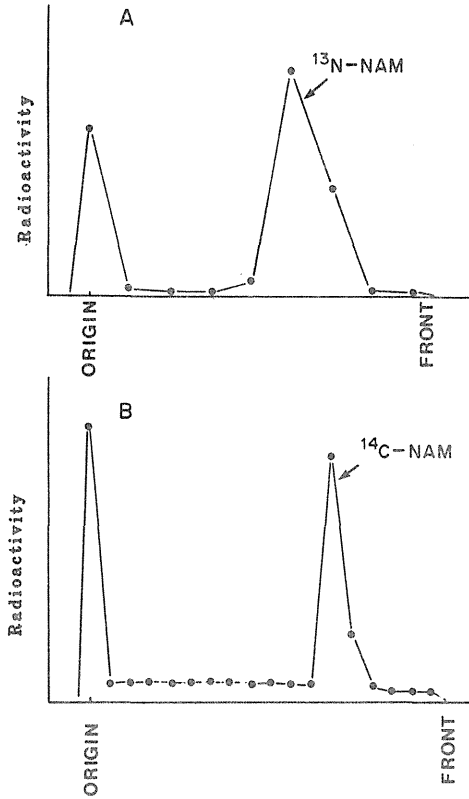


Fig. 4. Metabolites of $[^{13}\text{N}]$ - and $[^{14}\text{C}]\text{NAM}$. A: TLC of the metabolites after i.v. administration of $[^{13}\text{N}]\text{NAM}$. B: paper chromatogram of the metabolites after i.v. administration of $[^{14}\text{C}]\text{NAM}$.

brain than in the liver (Garcia-Bunuel *et al.*, 1962). This fact may be partly attributed to the acceleration of the vitamin uptake as shown in Fig. 3.

(b) *Heart.* The transport to and the metabolism of the tracer in this organ are found to be basically similar to those in the brain. The faster uptake as compared to that to the brain (Table 1) is attributed to easier simple diffusion of the tracer because of the lack of such tight junctions at capillaries as those found at BBB. The metabolites ($[^{13}\text{N}]\text{NAD}$ etc.) are trapped because they are utilized in the tissue (Table 3).

Loading of a large dose of NAM as well as that of NAD hinders the metabolic trapping of $[^{13}\text{N}]\text{NAM}$ (Figs 1 and 2, Table 3). NAM causes a saturation of the catabolizing enzymes whereas the effect of NAD can be attributed to an end-product inhibition of the enzyme system.

In the field of cardiac nuclear medicine, almost no attention has been paid to the utilization of vitamins, although it is an important aspect of the heart physiology. $[^{13}\text{N}]\text{NAM}$ will be of great use for metabolic studies of NAM in the human heart.

(c) *Small intestine.* The highest accumulation of the radioactivity is observed in this organ (Table 1), high

enough to use $[^{13}\text{N}]\text{NAM}$ as an imaging agent for this organ.

In spite of the rapidly decreasing blood radioactivity level, the radioactivity level in this organ increases continuously for 30 min after administration (Fig. 1). This phenomenon is due to the redistribution of radioactive compounds occurring after the first phase of the transfer from the blood.

Some compounds are known to be excreted from the bile duct into the intestine after passing and being metabolized in the liver. The constant increase in the radioactivity level in the small intestine can be attributed to the bile duct excretion of the tracer and its metabolites. The loading with NAM or derivatives (NAD, NAC) may hinder the metabolism in the liver and reduces the excretion (Table 3, Figs 1 and 2).

2. Comparison of the distribution of $[^{13}\text{N}]\text{NAM}$ with that of $[^{14}\text{C}]\text{NAM}$

The labeling of the carbonyl carbon atom of NAM with ^{14}C has already been reported (Machulla and Dutschka, 1978). If the timecourses of the radioactivity levels in each organ after the administration of ^{14}C - and ^{13}N -tracers were different, the metabolism of the tracer could be analyzed from that difference, as has been demonstrated for ^{13}N - and ^{14}C - β -phenethylamine (Tominaga, 1987b). However, the organ distribution of the radioactivity of $[^{13}\text{N}]\text{NAM}$ and its metabolites is not significantly different from that of $[^{14}\text{C}]\text{NAM}$ (labeled at the same position as $[^{14}\text{C}]\text{NAM}$, Table 1, 2 and 3).

In conclusion, $[^{13}\text{N}]\text{NAM}$ has been found to be a potential tracer for *in vivo* studies of the utilization of NAM in humans.

Acknowledgement—The authors are grateful to Mr K. Tamate for the preparation of $[^{13}\text{N}]\text{ammonia}$.

References

- Chouinard G., Young S. N., Annable S. and Sourkes T. L. (1977) Tryptophan-nicotinamide combination in depression. *Lancet* 1977, 249.
- Collins P. B. and Chaykin S. (1972) The management of nicotinamide and nicotinic acid in the mouse. *J. Biol. Chem.* 247, 1972.
- Garcia-Bunuel L., McDougal D. B. Jr, Burch H. B., Jones E. M. and Touhill E. (1962) Oxidized and reduced pyridine nucleotide levels and enzyme activities in brain and liver of niacin deficient rats. *J. Neurochem.* 9, 589.
- Imai T. and Suzuki S. (1970) Isolation and identification of pyridine nucleotides. *Protein Nucleic Acid Enzyme* 15, 162.
- Irie T., Inoue O., Suzuki K. and Tominaga T. (1985) Labeling of ^{13}N -labeled adenosine and nicotinamide by ammonolysis. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 36, 345.
- Machulla H. J. and Dutschka (1978) ^{14}C -labelled radiopharmaceuticals: synthesis and high pressure liquid chromatography of nicotinic- ^{14}C acid amide. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 16, 287.
- Spector R. and Kelley P. (1979a) Niacin and niacinamide accumulation by rabbit brain slices and chroid plexus *in vitro*. *J. Neurochem.* 33, 291.
- Spector R. (1979b) Niacin and niacinamide transport in the central nervous system *in vivo* studies. *J. Neurochem.* 33, 895.

- Tominaga T., Inoue O., Irie T., Suzuki K., Yamasaki T. and Hirobe M. (1985) Preparation of ^{13}N - β -phenethylamine. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 36, 555.
- Tominaga T., Suzuki K., Inoue O., Irie T., Yamasaki T. and Hirobe M. (1987a) ^{13}N -ammonia in organic solvents; a potent synthetic precursor for ^{13}N -labeling. *Appl. Radiat. Isot.* 38, 437.
- Tominaga T., Inoue O., Suzuki K., Yamasaki T. and Hirobe M. (1987b) Evaluation of ^{13}N -amines as tracers. *Nucl. Med. Biol.* 14, 485.

Evaluation of ^{13}N -Amines as Tracers

TOSHIYOSHI TOMINAGA,^{1*} OSAMU INOUE,² KAZUTOSHI SUZUKI,²
TOSHIO YAMASAKI² and MASAOKI HIROBE¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113, Japan
and ²Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, 9-1 Anagawa-4-chrome,
Chiba-shi (Chiba), 260, Japan

(Received 2 December 1986)

The organ distribution and the metabolic fate of the ^{13}N -amines ^{13}N - β -phenethylamine, ^{13}N -n-octylamine, and ^{13}N -3,4-dimethoxyphenethylamine, were studied in detail. After administration ^{13}N -amines were rapidly transferred to tissues and oxidized by MAO. ^{13}N -ammonia formed thereby was converted into amino acids (mainly glutamine by glutamine synthetase) and trapped. ^{13}N -amines were found to be potential metabolic trapping tracers for the study of disposition and metabolism of amines.

Introduction

The positron-tracer technique, which uses tracers labeled with positron-emitting-nuclides (^{11}C , ^{13}N , ^{18}F) and positron emission tomography (PET), are useful methods for the external measurement of the rates of transport, metabolism and excretion of various substances in humans and animals. So is, for example, ^{18}F -2-deoxyglucose widely used to study glucose utilization in brain and heart (Reivich *et al.*, 1979).

Amines regulate various physiological functions as neuromodulators, neurotransmitters, and drugs, etc. β -Phenethylamine (PEA), for example, an endogenous amine that resembles amphetamine both structurally and pharmacologically, plays an important role as a neuromodulator in the central nervous system (Fisher, 1975). Amines such as octylamine (OA) and norepinephrine have especially high affinities for organs such as the lung and the heart (Fowler *et al.*, 1976; Ansari, 1974). Thus, we expect positron-labeled amines to be of great potential as tracers for various aims.

We have already reported the preparation and preliminarily, the organ distribution of ^{13}N -amines (Tominaga *et al.*, 1986). ^{13}N -amines are expected to be useful metabolic trapping tracers. After administration they are rapidly transferred to tissues and oxidized by monoamine oxidase (MAO) into ^{13}N -ammonia, which is then converted into amino acids and trapped. In the present study we clarified the detailed mechanism of the metabolic trapping of

^{13}N -amines and evaluated their potential as tracers for the study of distribution and metabolism of amines.

Materials and Methods

Materials

Pargyline hydrochloride and DL-methionine sulfoximine were obtained from Sigma Chemicals, and 3,4-dimethoxyphenylacetyl chloride from Aldrich Chemical Company. β -Ethyl-1- ^{14}C -phenethylamine ($\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH}_2\text{—}^{14}\text{CH}_2\text{—NH}_2$, ^{14}C -PEA) hydrochloride was purchased from New England Nuclear, Boston, Mass., and other chemicals and solvents from Wako Pure Chemical Industries Ltd (Tokyo, Japan).

Methods

1. Preparation of ^{13}N -PEA, ^{13}N -octylamine (^{13}N -OA), and ^{13}N -3,4-dimethoxyphenethylamine (^{13}N -DMOPEA)

^{13}N -amines were synthesized according to a method we published previously (Tominaga *et al.*, 1986), briefly: the ^{13}N -amides were synthesized from the respective acid chlorides and ^{13}N -ammonia, and reduced with LiAlH_4 yielding the corresponding ^{13}N -amines. The products were isolated by extraction and their radiochemical purities more than 90%.

2. Organ distribution of ^{13}N -ammonia and ^{13}N -amines

Aqueous solutions of ^{13}N -ammonia or the ^{13}N -amine hydrochloride (prepared in a non-carrier-added state, 0.2 mL, about 30 μCi per mouse) were injected into tail veins of male C3H mice (9–12 weeks, about 30 g). About given time intervals, the animals were killed, the organs removed, weighed and their

* All correspondence should be addressed to the National Institute of Radiological Sciences.

Abbreviations used: DMOPEA, 3,4-dimethoxyphenethylamine, MAO, monoamine oxidase, MSO, DL-methionine sulfoximine, OA, n-octylamine, PAA, phenylacetic acid, PEA, β -phenethylamine, PGL, pargyline.

radioactivity determined in a well-scintillation counter. The results are expressed in terms of %dose/g organ. In the study of the effect of MAO or glutamate synthetase inhibition, pargyline hydrochloride (PGL, 100 mg/kg, i.p.) or DL-methionine sulfoximine (MSO, 180 mg/kg, i.p.) was administered 1 or 3 h before the injection of the tracer, respectively.

3. Organ distribution of ^{14}C -PEA

Aqueous solutions of ^{14}C -PEA hydrochloride (0.2 mL, about 1 μCi) were injected into tail veins of male C3H mice (9–10 weeks, about 30 g). After given time intervals, the animals were killed, the organs removed, weighed, incinerated in a Packard 306 sample oxidizer and the radioactivity in each sample was determined in a liquid scintillation counter. The results are expressed in terms of % dose/g organ.

4. Analysis of radioactive metabolites in the brain and the heart after i.v. administration of ^{14}C -PEA

(a) *In control mice.* Aqueous solutions of ^{14}C -PEA hydrochloride (0.3 mL, 5 μCi) were injected into tail veins of male C3H mice (15 weeks, about 35 g). One minute after the administration, the animals were killed, the brain and the heart removed and homogenized in 1 mL of isotonic saline solution. This homogenate was acidified with conc. HCl and the radioactive metabolites were extracted with 1 mL of water-saturated ethyl acetate. The extraction efficiency as determined by comparison of the radioactivity in the extract and that in the homogenate (determined by the combustion method described above) was more than 95%. The extract was concentrated and analyzed using thin-layer chromatography (TLC, silica gel, chloroform:ethyl acetate 9:1).

(b) *In MAO-inhibited mice.* Aqueous solutions of ^{14}C -PEA hydrochloride (0.3 mL, 20 μCi) were injected into tail veins of male C3H mice (15 weeks, about 35 g) pretreated with PGL (dose described above). One and 30 min after the administration, the animals were killed, the organs removed and homogenized in 1 mL of isotonic saline solution. This homogenate was acidified with conc. HCl and centrifuged (3000 rpm, 10 min). The supernatant (extraction efficiency over 80%) was basified with 10 N NaOH and applied on a TLC plate together with cold PEA, phenylethanolamine and *p*-tyramine, as carriers. The plate was developed two-dimensionally, first with acetone:water:30% ammonia 15:4:1, second with *n*-amyl alcohol:water:40% methyl amine 8:1:1. Spots of the expected metabolites (detected by u.v. lamp) were scraped off, suspended in Aquasol and the radioactivity was measured in a liquid scintillation counter.

5. Analysis of radioactive metabolites after i.v. administration of ^{13}N -PEA and ^{13}N -ammonia

Aqueous solutions of ^{13}N -ammonia and ^{13}N -PEA hydrochloride (100 μCi , 0.3 mL) were injected into

the tail veins of either control mice or MSO-pretreated (dose described above) mice. Three minutes after the administration, the animals were killed, the organs removed and homogenized in 2 mL of isotonic saline solution. To a 500 μL portion of this homogenate, 50 μL of 1 N ammonia (as a carrier) and 500 μL of saturated K_2CO_3 solution were added, the mixture was concentrated (about 25 mmHg) on a steam bath (45°C) for 1 min and the remaining radioactivity measured (count A). To another 500 μL portion, 500 μL of 1 N HCl was added and the radioactivity measured (count B). The radioactivity due to compounds volatile under alkaline conditions (i.e. ^{13}N -ammonia) was estimated from the ratio of count A to count B. In order to confirm the volatility of ^{13}N -ammonia under these conditions, ^{13}N -ammonia (100 μCi) in 20 μL of water was added to the homogenate of each organ and count A and B was measured and compared in a similar manner as before.

Results

The organ distributions of ^{13}N -ammonia, ^{13}N -PEA and ^{13}N -OA in mice are summarized in Fig. 1. The three compounds showed similar timecourses for the radioactivity in various organs, though the initial uptake were different. In the brain and the heart, the radioactivity was retained for at least 30 min, whereas it was excreted rapidly from the lung. In the liver the radioactivity had a maximal value after 15 min.

The introduction of two methoxy groups into the benzene ring of ^{13}N -PEA significantly reduced the uptake in the heart, the lung, and especially in the brain (Table 1). The lipophilicity therefore greatly affects the uptake.

The carrier PEA (10 mg/kg) significantly decreased the heart uptake of ^{13}N -PEA, but had no influence on the uptakes in other organs (Table 1).

The biodistributions of ^{13}N - and ^{14}C -PEA were compared (Fig. 2). Unlike the radioactivity from ^{13}N -PEA, the radioactivity after administration of ^{14}C -PEA was rapidly eliminated from each organ.

^{14}C -PEA was rapidly converted into ^{14}C -phenylacetic acid (^{14}C -PAA) in the brain as well as in the heart (Fig. 3). ^{13}N -ammonia, a metabolite of ^{13}N -PEA, was shown to undergo further reaction into non-volatile compounds (probably amino acids) (Table 2). The effect of MSO [glutamate synthetase inhibitor (Copper *et al.*, 1979)] shows the participation of glutamine synthetase in this process.

Figure 4 illustrates the effect of enzyme inhibitors (PGL and MSO) on the timecourse of the radioactivity in each organ after administration of ^{13}N -PEA. Under PGL-pretreatment, no metabolites (^{14}C -tyramine or ^{14}C -phenylethanolamine) were formed in the heart and the brain. The effect of the inhibitors varied considerably for different organs.

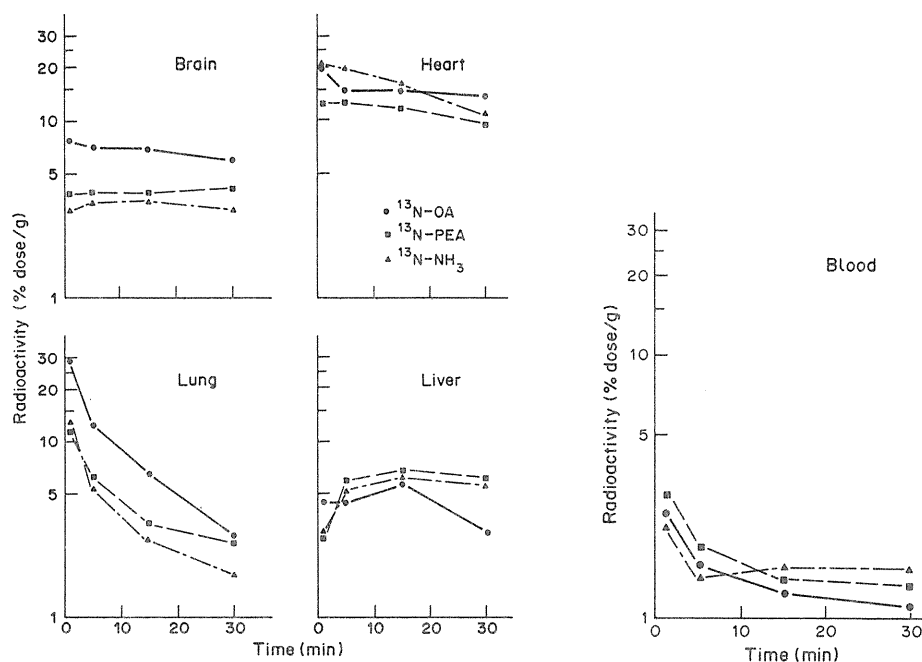


Fig. 1. Organ distribution of ¹³N-PEA, ¹³N-OA, and ¹³N-ammonia. Radioactivities in each organ after i.v. administration of the tracers are expressed as percentage dose per gram organ. Values are averages of three mice for each point.

Discussion

Figure 5 shows the complete metabolic scheme for ¹³N-amines revealed in this study. Processes numbered in the figure are discussed below.

1. Uptake of ¹³N-amine

Both endogenous and exogenous amines are known to be transferred to organs by active transport

(saturable process) as well as by simple diffusion (unsaturable process) (Anderson *et al.*, 1974; Bogdanski and Brodie, 1969; Iwasawa *et al.*, 1973; Pardridge and Connor, 1973). Judging from the lower uptake of a less lipophilic tracer, ¹³N-DMOPEA, the latter process should play the major role in the uptake of ¹³N-amines. Only in the heart uptake, a significant dose-saturation is observed. This can be attributed to the saturation of the

Table 1. Organ distribution of ¹³N-PEA with or without carrier and ¹³N-DMOPEA in mice*

Organ	Tracer	% Dose/g organ			
		Time after injection (i.v.) (min)			
		1	5	15	30
Blood	A	2.95 ± 0.11	1.83 ± 0.12	1.43 ± 0.16	1.35 ± 0.13
	B	2.16 ± 0.14	1.92 ± 0.08	1.39 ± 0.11	1.51 ± 0.18
	C	1.60 ± 0.18	1.67 ± 0.30	1.48 ± 0.10	—
Brain	A	3.78 ± 0.32	3.92 ± 0.33	3.86 ± 0.57	4.01 ± 0.10
	B	4.40 ± 0.38	4.97 ± 0.47	5.21 ± 0.26	5.40 ± 0.51
	C	0.72 ± 0.01	1.07 ± 0.15	1.29 ± 0.04	—
Heart	A	12.75 ± 1.42	12.74 ± 1.42	11.54 ± 1.74	9.26 ± 0.46
	B	6.68 ± 0.60	6.34 ± 0.50	7.95 ± 0.45	7.07 ± 0.65
	C	6.54 ± 1.49	5.43 ± 2.21	4.29 ± 0.71	—
Lung	A	11.23 ± 0.85	6.16 ± 0.57	3.38 ± 0.69	2.70 ± 0.51
	B	8.33 ± 0.61	5.82 ± 0.43	3.58 ± 0.03	2.78 ± 0.41
	C	5.18 ± 1.90	5.21 ± 0.19	2.80 ± 0.57	—
Liver	A	2.88 ± 0.45	5.90 ± 0.30	6.48 ± 0.39	5.24 ± 0.37
	B	3.21 ± 0.25	4.90 ± 0.10	6.29 ± 0.28	4.96 ± 0.32
	C	5.08 ± 0.55	6.50 ± 0.91	6.38 ± 0.48	—

A: non-carrier-added ¹³N-PEA, B: carrier (10 mg/kg) added ¹³N-PEA, C: ¹³N-DMOPEA. —not determined.

*Male C3H mice (12 weeks, about 30 g), average ± 1 SD.

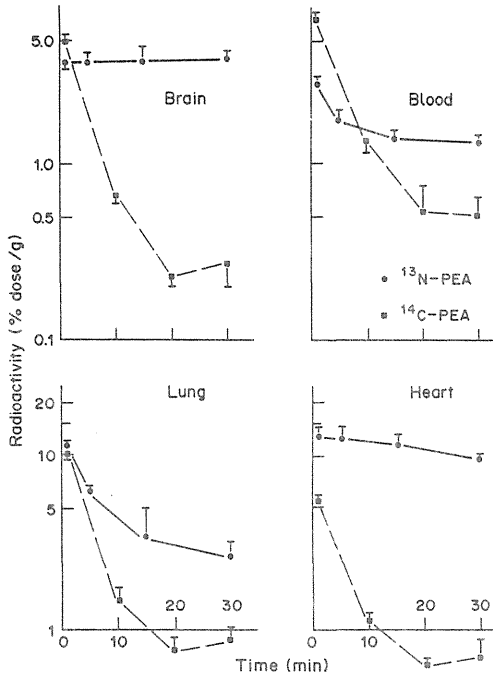


Fig. 2. Comparison of organ distributions of ¹³N- and ¹⁴C-PEA. Radioactivities in each organ after i.v. administration of the tracers are expressed as percentage dose per gram organ. Values are presented as average ± SD of three mice for each point.

active transport system as reported for ¹¹C-norepinephrine (Ansari, 1974), or that of metabolic process (process 2).

The lung uptake of ¹³N-amines is very high. This organ has a special affinity for amines (Bogdanski and Brodie, 1969). The even enhanced affinity of ¹³N-OA, a labeled amine with a long carbon chain, makes it a candidate for a lung imaging tracer.

The timecourse of the radioactivity in the liver after injection of ¹³N-amines differs from that in other organs, but it is similar to that in the liver after administration of ¹³N-ammonia. It seems that this organ takes up the ¹³N-ammonia derived from ¹³N-amines, from the blood.

2. Deamination of ¹³N-amine by MAO

The rate of this process depends on reactivity of the substrate tracer towards MAO. PEA and OA are good substrates for MAO (Peers *et al.*, 1980; Fowler *et al.*, 1976). The optimum property of the tracer may differ with the purpose for which it is used. For example, in order to image a perfusion process in an organ, a ¹³N-amine rapidly deaminated would be useful, and one with a moderate deamination rate may be useful for the detection of a small change in MAO activity. Thus, various aspects of amine disposition and metabolism can be studied by utilizing ¹³N-amines with appropriate reactivities towards MAO.

Deamination by MAO is essential for ¹³N-metabolic trapping in the heart (Fig. 4): the unmetabolized ¹³N-PEA is excreted whereas the metabolite ¹³N-ammonia is trapped (¹³N-OA can be used instead of ¹³N-PEA). Taking advantage of this fact, a tracer for *in vivo* estimation of the heart MAO activity can be designed in analogy to ¹¹C-N,N-dimethylphenethylamine (Inoue *et al.*, 1985). Since the radioactivity is trapped in proportion to the amount of ¹³N-ammonia produced by MAO, the heart radioactivity may correlate with the heart MAO activity.

In this process, ¹⁴C-amine (¹¹C-amine) is converted to the ¹⁴C-acid (¹¹C-acid) via ¹⁴C-aldehyde (¹¹C-aldehyde), and ¹³N-amine to ¹³N-ammonia.

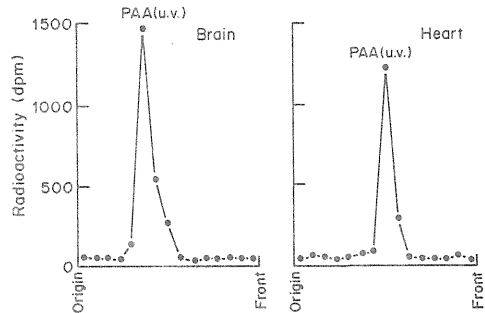


Fig. 3. TLC of the radioactive metabolite 1 min after i.v. administration of ¹⁴C-PEA. The development was carried out from left to right, by the procedures described in the text.

Table 2. Ratio of non-volatile metabolites 3 min after i.v. administration of ¹³N-PEA and ¹³N-ammonia in mice

Tracer	Pretreatment	Non-volatile metabolites (%)*		
		Brain	Heart	Lung
¹³ NH ₃	None	91	104	94
	MSO	75	48	41
¹³ N-PEA	None	89	96	97
	MSO	81	48	71
Blank (¹³ NH ₃)†	—	25	25	22

* Ratio of count A to count B (see text), mean of two determinations.

† ¹³NH₃ was added to cold homogenate and treated similarly.

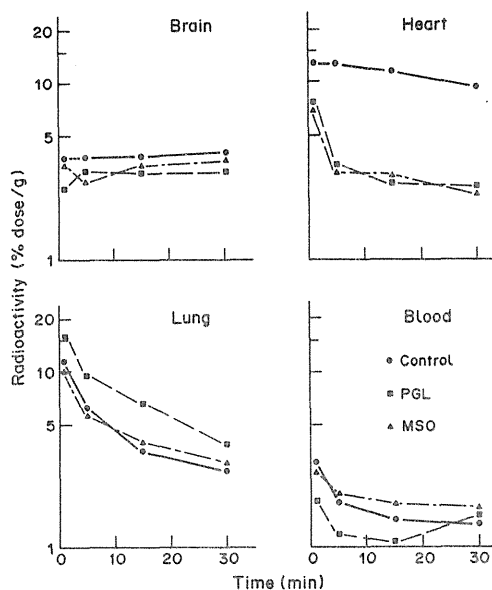


Fig. 4. Effect of PGL or MSO pretreatment on the organ distribution of ¹³N-PEA. Radioactivities in each organ after i.v. administration of the tracer in control, PGL-pretreated, and MSO-pretreated mice are expressed as percentage dose per gram organ. Values are averages of three mice for each point.

The labeled acid is excreted or further metabolized (process 4), and the ¹³N-ammonia is trapped (process 5). Therefore, the timecourses of the radioactivity after the administration of ¹³N- or ¹⁴C-PEA, respectively, are different (Fig. 2). This fact indicates the possibility of analyzing the *in vivo* metabolism of amines using ¹³N- and ¹⁴C-amines in combination.

Besides the flavoprotein MAO, copper-containing amine oxidases exist in mammalian tissues (Blashko, 1974; Lewinshohn *et al.*, 1978). The amines used in this study are oxidized mainly by MAO. But, benzylamine, for example, is reported to be oxidized predominantly by a copper-containing amine oxidase (benzylamine oxidase) in the aorta. Thus, some tracer amines may be oxidized mainly by amine oxidases other than MAO.

3. Binding of ¹³N-amines in tissues

In the brain of PGL-pretreated mice, ¹³N-PEA is

retained without being converted into metabolites. This retention is probably caused by the binding of the amine in the tissue. Winchell *et al.* (1980) reported that ¹²³I-*N*-isopropyl *p*-iodoamphetamine is retained in the brain after administration, and attributed it to its interaction with high-capacity, relatively non-specific, widely distributed central nervous system amine binding sites.

4. The fate of acids generated from amines

In process 2, MAO produces an aldehyde, which is rapidly oxidized to an acid. Some of the acids produced will undergo further metabolism such as β -oxidation, others will be excreted as such.

Soon after the administration of ¹⁴C-PEA, it is converted into ¹⁴C-PAA (Fig. 3) which undergoes no further metabolism within the time span of our experiment (Mosnaim *et al.*, 1984). This compound is very rapidly excreted from the brain (Fig. 2) and this process is known to be mediated by an active transport system at the choroid plexus (Mosnaim *et al.*, 1984). Thus, it may be possible to visualize this process in the human brain using ¹¹C-PAA. Since PAA itself hardly crosses the blood-brain barrier (BBB), the tracer must be administered in the form of its prodrug ¹¹C-PEA. The significance of this tracer would be great, because no tool to study such a transport system *in vivo* exists as of now.

¹¹C-fatty acids formed after injection of ¹¹C-amines, such as ¹¹C-OA, undergoes β -oxidation to give ¹¹CO₂ (Gallagher *et al.*, 1977).

5. Conversion of ¹³NH₃ into amino acids

The metabolic fate of ¹³N-ammonia has been well studied (Cooper *et al.*, 1979; Rauch *et al.*, 1985; Schelbert *et al.*, 1981). ¹³N-ammonia is converted very rapidly (the biological half life of ¹³N-ammonia in the rat brain is reported to be few seconds) by several enzymes (mainly glutamine synthetase) into ¹³N-amino acids (mainly ¹³N-glutamine) and trapped in the tissue. ¹³N-ammonia produced by MAO from ¹³N-PEA, as well as that intravenously injected, was found to be converted into non-volatile metabolites in the tissues by a modified method of Lockwood *et al.* (1979) (Table 2).

When glutamine synthetase is inhibited by MSO, the conversion of ¹³N-ammonia into amino acids is hindered (Table 2) and no metabolic trapping in the

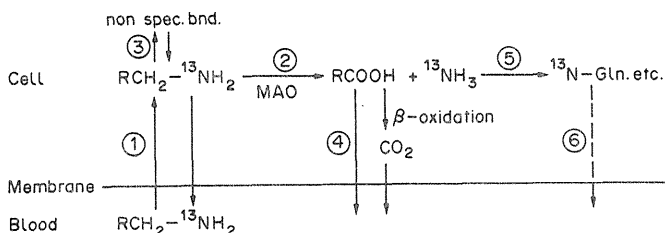


Fig. 5. Mechanism of the metabolic trapping of ¹³N-amines.

heart can be observed after injection of ^{13}N -PEA (Fig. 4). Furthermore, MSO-pretreatment also suppresses the metabolic conversion (Table 2) and the subsequent trapping of ^{13}N -ammonia in the heart (data not shown). On the other hand, in the brain, a dose of MSO as used in our experiment only moderately decreases the metabolic conversion of ^{13}N -ammonia (Cooper *et al.*, 1979). Therefore, in the brain, little effect of the inhibitor on the radioactivity level is observed.

6. Trapping in the form of ^{13}N -amino acids

The fate of ^{13}N -amino acids synthesized from ^{13}N -ammonia depends on the organ in which they are formed. In the brain and the heart, they are utilized and trapped, whereas in the lung, they are excreted rapidly.

In conclusion, it has been shown that ^{13}N -amines are potentially useful as radiotracers for the measurement of the MAO activity and for imaging heart, lung and the brain. Especially, the observation that the radioactivity is metabolically trapped in the heart opens a possibility of determining myocardial MAO activity.

Acknowledgement—The authors are grateful to Mr K. Tamate for the preparation of ^{13}N -ammonia.

References

- Anderson M. W., Orton C. T., Pickett R. D. and Eling T. E. (1974) Accumulation of amines in the isolated perfused rabbit lung. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **189**, 456.
- Ansari A. N. (1974) Myocardial imaging with ^{11}C -norepinephrine. *Cardiovascular Nuclear Medicine* (Eds Strauss H. W., Pitt B. and James A. E. Jr) C. V. Mosby, Saint Louis.
- Blashko H. (1974) The natural history of amine oxidase. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **70**, 83.
- Bogdanski D. F. and Brodie R. (1969) The effects of inorganic ions on the storage and uptake of ^3H -norepinephrine by rat heart slices. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **165**, 181.
- Cooper A. J. L., McDonald J. M., Gelbard A. S., Gledhill R. F. and Duffy T. E. (1979) The metabolic fate of ^{13}N -labeled ammonia in rat brain. *J. Biol. Chem.* **254**, 4982.
- Fisher E. (1975) The phenethylamine hypothesis of thymic homeostasis. *Biol. Psychiat.* **10**, 667.
- Fowler J. S., Gallagher B. M., MacGregor R. R. and Wolf A. P. (1976) Carbon-11 labeled aliphatic amines in lung uptake and metabolism studies: potential for dynamic measurements *in vivo*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **198**, 133.
- Gallagher B. M., Fowler J. S., MacGregor R. R. and Wolf A. P. (1977) Evaluation of monoamine oxidase activity *in vivo* utilizing [^{11}C]octylamine as a substrate. *Biochem. Pharmacol.* **26**, 1917.
- Inoue O., Tominaga T., Yamasaki T. and Kinemuchi H. (1985) Radioactive *N,N*-dimethylphenethylamine: a selective radiotracer for *in vivo* measurement of monoamine oxidase activity in the brain. *J. Neurochem.* **44**, 210.
- Iwasawa Y., Gillis C. N. and Aghajanian G. (1973) Hypothermic inhibition of 5-hydroxytryptamine and norepinephrine uptake by lung: cellular location of amines after uptake. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **186**, 498.
- Lewinson R., Bohm K. H., Glover V. and Sandler M. (1978) A benzylamine oxidase distinct from monoamine oxidase B-widespread distribution in man and rat. *Biochem. Pharmacol.* **27**, 1857.
- Lockwood A. H., McDonald J. M., Reiman R. E. and Gelbard A. S. (1979) The dynamics of ammonia metabolism in man. *J. Clin. Invest.* **63**, 449.
- Mosnaim A. D., Wolf M. E. and Madbuik U. P. (1984) Presence and biosynthesis of phenylacetic acid in the rabbit brain. *Biochem. Pharmacol.* **33**, 1983.
- Pardridge W. M. and Connor J. D. (1973) Saturable transport of amphetamine across the blood-brain barrier. *Experientia* **29**, 302.
- Peers E. M., Lyles G. A. and Callingham B. A. (1980) The deamination of isoamylamine by monoamine oxidase in mitochondrial preparations from rat liver and heart: a comparison with phenylethylamine. *Biochem. Pharmacol.* **29**, 1097.
- Rauch B., Helus F., Grunze M., Braunell E., Mall G., Hasselbach W. and Kubler W. (1985) Kinetics of ^{13}N -ammonia uptake in myocardial single cells indicating potential limitations in its applicability as a marker of myocardial blood flow. *Circulation* **71**, 387.
- Reivich M., Kuhl D., Wolf A. P., Greenberg J., Phelps M., Ido T., Casella V., Fowler J. S., 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. *Circ. Res.* **44**, 127.
- Schelbert H. R., Phelps M. E., Huang S., MacDonald N. S., Hansen H., Selin C. and Kuhl D. E. (1981) N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation* **63**, 1259.
- Tominaga T., Inoue O., Suzuki K., Yamasaki T. and Hirobe M. (1986) Synthesis of ^{13}N -labelled amines by reduction of ^{13}N -labelled amides. *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 1209-1212.
- Winchell H. S., Horst W. D., Braun L., Oldendorf W. H., Hattner R. and Parker H. (1980) N-isopropyl- [^{123}I] *p*-iodoamphetamine: single-pass brain uptake and wash-out; binding to brain synaptosomes and localization in dog and monkey brain. *J. Nucl. Med.* **21**, 947.

Visualization of Specific Binding Sites of Benzodiazepine in Human Brain

Hitoshi Shinotoh, Toshiro Yamasaki, Osamu Inoue, Takashi Itoh, Kazutoshi Suzuki, Kenji Hashimoto, Yukio Tateno, and Hiroo Ikehira

Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, CHIBA, Japan

Using ^{11}C -labeled Ro15-1788 and positron emission tomography, studies of benzodiazepine binding sites in the human brain were performed on four normal volunteers. Rapid and high accumulation of ^{11}C activity was observed in the brain after i.v. injection of [^{11}C]Ro15-1788, the maximum of which was within 12 min. Initial distribution of ^{11}C activity in the brain was similar to the distribution of the normal cerebral blood flow. Ten minutes after injection, however, a high uptake of ^{11}C activity was observed in the cerebral cortex and moderate uptake was seen in the cerebellar cortex, the basal ganglia, and the thalamus. The accumulation of ^{11}C activity was low in the brain stem. This distribution of ^{11}C activity was approximately parallel to the known distribution of benzodiazepine receptors. Saturation experiments were performed on four volunteers with oral administration of 0.3–1.8 mg/kg of cold Ro15-1788 prior to injection. Initial distribution of ^{11}C activity following injection peaked within 2 min and then the accumulation of ^{11}C activity decreased rapidly and remarkably throughout the brain. The results indicated that [^{11}C] Ro15-1788 associates and dissociates to specific and nonspecific binding sites rapidly and has a high ratio of specific receptor binding to nonspecific binding in vivo. Carbon-11 Ro15-1788 is a suitable radioligand for the study of benzodiazepine receptors in vivo in humans.

J Nucl Med 27:1593–1599, 1986

Benzodiazepines are extensively prescribed for the treatment of insomnia, anxiety, convulsive disorders, and some kinds of spasticity. Their therapeutic effects are triggered by an interaction with specific benzodiazepine receptor, which have been demonstrated by radioligand technique (1–3). Acute and reversible changes of benzodiazepine receptors in the brain have been observed after acute stress and seizures in animal experiments (4–8). Alteration of benzodiazepine receptors have been reported in Huntington's disease (9–12) and Alzheimer's disease in human brain (13).

It should, therefore, be useful to measure benzodiazepine receptors in vivo in humans for the study of clinical pharmacology of benzodiazepines and also for elucidating the pathophysiological mechanism of some neuropsychiatric disorders, such as epilepsy, anxiety neurosis, Huntington's disease, and Alzheimer's disease.

Ro15-1788 (Flumazepil) is a benzodiazepine receptor antagonist and has a high affinity for the central type

benzodiazepine receptor, irrespective of benzodiazepine subtype (14–16).

The synthesis and the kinetic studies of carbon-11 (^{11}C) labeled Ro15-1788 in baboons and the human brain have been reported by Mazière et al. (17–20).

In this report, we describe the kinetics of [^{11}C]Ro15-1788 in four volunteers and also those following pretreatment with cold Ro15-1788.

SUBJECTS

Four healthy men with age ranging from 25 to 53 yr took part in the study. The subjects gave informed written consent to participate in the investigation. No abnormalities were found either by physical examination or laboratory findings in any of the subjects. They did not take any medication within 1 mo of enrollment in the study.

MATERIALS AND METHODS

Carbon-11 Ro15-1788 was produced with a high specific activity of methylation of Ro15-5528 (nor-Ro15-1788) with $^{11}\text{C}_3\text{I}$. All the procedures other than

Received Apr. 22, 1985; revision accepted Apr. 4, 1986.

For reprints contact: H. Shinotoh, MD, Div. of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, 9-1, Anagawa-4-chome, Chiba-shi, CHIBA 260 Japan.

evaporation and filtration at the final stage were carried out with specifically designed equipment connected to a central control system (21). Radiochemical purity was >99%. The specific activity varied from 450 to 3,180 Ci/mmol at the end of synthesis.

Positron emission tomographic (PET) scanning was performed with a whole-body PET scanner* which has a three detector ring and can obtain five slices simultaneously with a center to center separation of 18 mm (22). The spatial resolution is 9.2 mm full width at half maximum (FWHM) in the center of the field-of-view and slice (axial) thickness is ~10 mm FWHM for cross slices and 13 mm FWHM for direct slices.

Subjects were asked to lie on the scanner bed with eyes closed but the ears were not occluded. The head was positioned with the aid of a laser line so that the center of the lowest slice corresponded to 10 mm above the subject's canthomeatal line. After the head was in place, a transmission scan was performed with a ring source of activity containing germanium-68-gallium-68 for attenuation correction. Intravenous needles were inserted in the arm for isotope injection and blood sampling.

Control Experiment

Serial emission scans (scan length 1 min) were performed for 20–30 min following an i.v. bolus injection of [¹¹C]Ro15-1788. The amount of injected radioactivity varied 4.9 to 9.5 mCi and the specific activity was between 230 and 1,460 mCi at the time of injection (Table 1).

Simultaneous venous blood samples were obtained serially, and the total radioactivity of 1 ml of blood was measured at the well counter. Two milliliters of methylene chloride were then added to 1 ml of the blood and the radioactivity of the extracted fraction of the blood was measured. Extraction efficiency determined by comparison with a standard was >95%.

At 20 min following injection, 20 ml of blood were sampled in two volunteers, 20 ml of methylene chloride were added into it, and a fraction of the blood extracted with methylene chloride was obtained. Thin layer chromatographic analyses were performed on silica gel with

methylene chloride:methanol (9:1) and hexane: benzene: dioxane: ammonium hydroxide (70:50:45:5) as solvent.

Saturation Experiment

The saturation experiments were performed on the same day in Subject 1, and on another day within 1 mo after the control experiment in Subjects 2, 3, and 4. Subjects 1, 2, and 3 took 20, 30, and 50 mg, respectively, of cold Ro15-1788 orally 30 min prior to injection of [¹¹C]Ro15-1788. Subject 4 took 150 mg of cold Ro15-1788 divided into three at 45, 30, and 15 min prior to injection for maintaining the high blood level of Ro15-1788 concentration in the blood during the experiment. Serial emission scans were performed and venous blood samples were obtained in the same way as in the control experiments. The amount of injected radioactivity varied from 3.0 to 6.1 mCi in the saturation experiments.

Data Analysis

Regions of interest were in the frontal cortex, the temporal cortex, the medial occipital cortex, the basal ganglia (which includes the caudate, the putamen and the pallidum), the thalamus, the cerebellum, the brain stem, and the white matter (Fig. 1). The brain radioactivity was corrected for ¹¹C decay, and time-activity curves of ¹¹C activity in each of the brain regions were obtained. Partial volume effects were not corrected in these studies. Using a standard germanium-68-gallium-68 solution, a calibration factor was obtained, and the regional brain and the blood radioactivity were expressed as a percentage of the injected dose per ml of tissue (%dose/ml).

RESULTS

Initially, high uptake of ¹¹C activity was observed in the cerebral gray matter and the cerebellum. The radioactivity in the cerebral cortex then increased gradually and reached a maximum at 7–12 min following the injection, whereas the radioactivity in the basal ganglia, the thalamus, the cerebellum, the brain stem and the white matter reached a maximum at 2–7 min following injection and then decreased gradually. A high uptake of ¹¹C activity, therefore, was observed in the cerebral cortex, moderate uptake was observed in the basal ganglia, the thalamus, and the cerebellum, and low uptake was observed in the white matter and the brain stem after 10 min following injection (Figs. 2 and 4A, Table 2).

The radioactivity in the first sample of the blood, which was aspirated 1 min following injection, varied in each study. The peak of the radioactivity in the blood was probably missed. The radioactivity in the total blood after 5 min following injection remained stable

TABLE 1
Subjects and Injected Dose of [¹¹C]Ro15-1788

Subject	Age/Sex	Control experiment		Saturation experiment			
		Injected Dose of [¹¹ C]Ro15 (mCi)	(μ g)	Cold Ro15 (p.o.) (mg)	(mg/kg)	Injected dose of [¹¹ C]Ro15 (mCi)	(μ g)
1	49/M	9.5	12.6	20	0.3	3.0	64
2	50/M	5.0	3.0	30	0.5	6.1	0.7
3	53/M	6.1	1.9	50	1.1	6.1	1.9
4	25/M	4.9	1	150	1.8	4.9	6.7

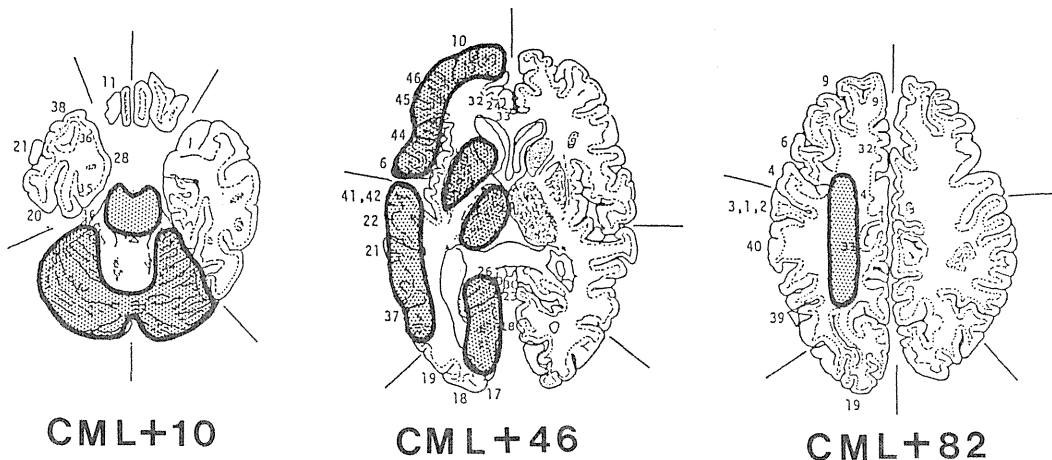


FIGURE 1

Regions of interest were in frontal cortex, temporal cortex, medial occipital cortex, basal ganglia, brain stem, and white matter. ROIs in cerebrum were in left hemisphere. Basal ganglia included caudate, putamen, and pallidum

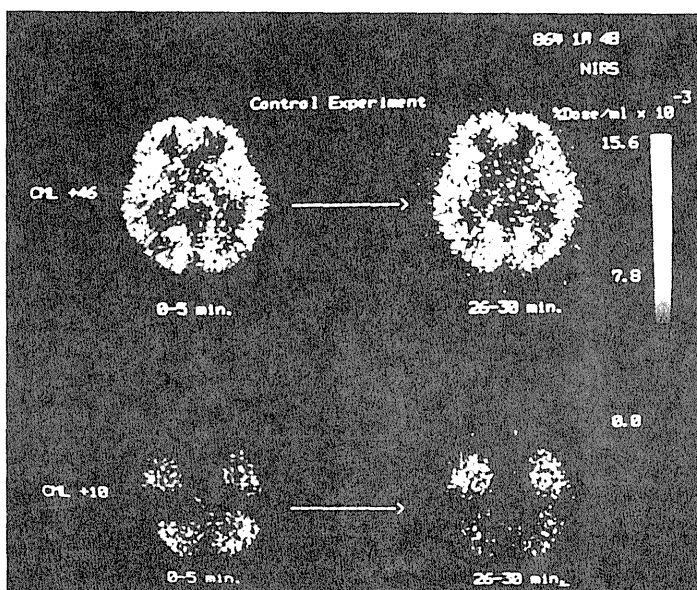
to the end of the experiment or a transient and slight increase of the radioactivity at 5–10 min following injection was observed. The radioactivity of the extracted fraction decreased gradually, so the difference between the radioactivity in the total blood and the extracted fraction gradually increased.

The result of thin layer chromatographic analysis showed that >99% of the radioactivity in the extracted fraction of the blood was that of unmetabolized [¹¹C] Ro15-1788.

In the saturation experiments, the radioactivity in each of the brain regions including cerebral cortex reached a maximum within 2 min and decreased rapidly throughout the brain (Figs. 2 and 4B, Table 2). The radioactivity (%dose/ml) in the frontal cortex in the saturation experiments reduced to 48%, 22%, 31%, and 23% of those in the control experiments at 20 min following injection in four volunteers, respectively, (Fig. 5), whereas the blood activity kinetics were not significantly different between the two experiments.

FIGURE 2

PET images of 25-yr-old, male volunteer (Subject 4) following i.v. injection of 4.9 mCi of [¹¹C]Ro15-1788. Initially (0–5 min following injection), high uptake of ¹¹C activity was observed in cerebral gray matter and cerebellum. Distribution of ¹¹C activity in brain changed with time, and at later time of study (26–30 min following injection), high accumulation of ¹¹C activity was observed in cerebral cortex and moderate uptake was seen in subcortical gray matter and cerebellum. Accumulation was low in brain stem and white matter. These images were cross-scaled



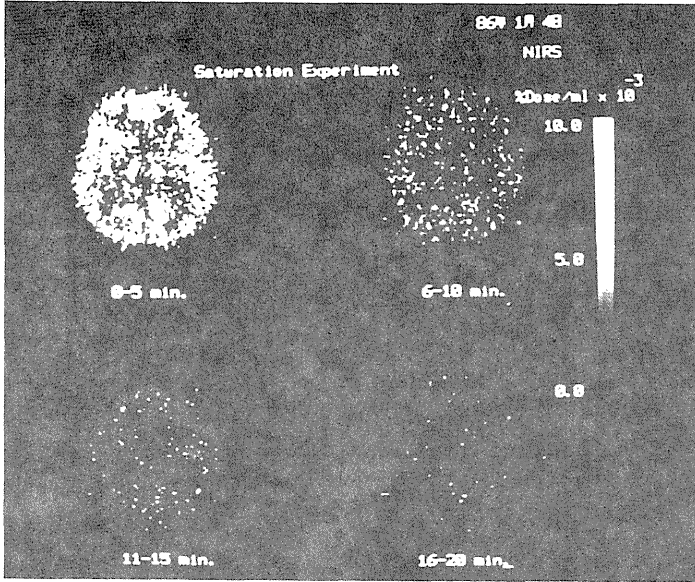


FIGURE 3

Serial PET images of Subject 4 in saturation experiment. Center of slice corresponded to 46 mm above canthomeatal line. Initially (0-5 min), high uptake of ^{11}C activity was observed in cerebral cortex and sub-cortical gray matter, but thereafter radioactivity decreased rapidly and remarkably throughout brain

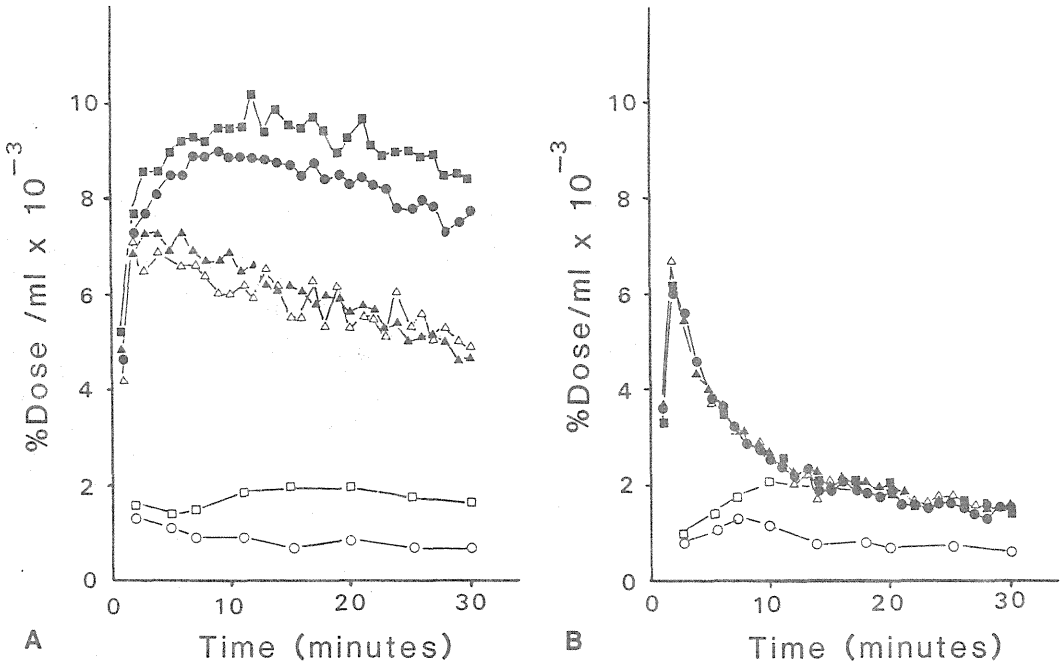
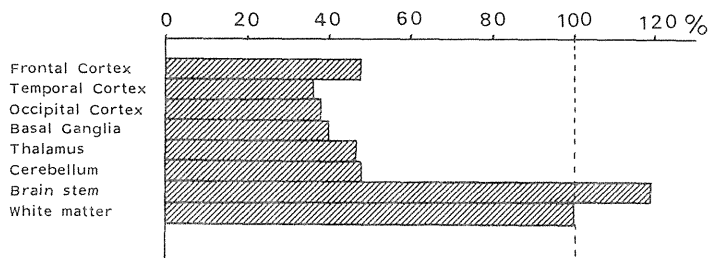


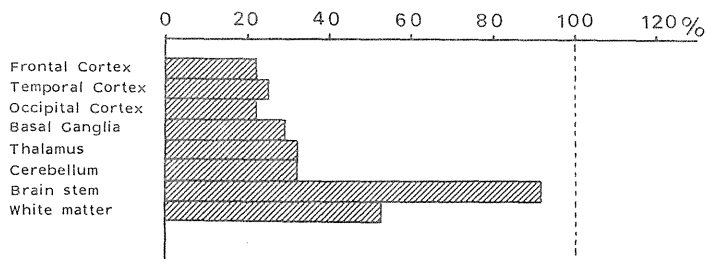
FIGURE 4

A: Time-activity curves in Subject 4 in control experiment. Radioactivity in frontal cortex (●—●), medial occipital cortex (■—■), basal ganglia (△—△), cerebellum (▲—▲), total blood (□—□) extracted fraction of blood with methylen chloride (○—○) was expressed as percentage of injected dose per ml of tissue. B: Time-activity curves in Subject 4 in saturation experiment. Radioactivity in each brain regions reached maximum within 2 min following injection and then decreased rapidly. No regional difference of radioactivity was observed

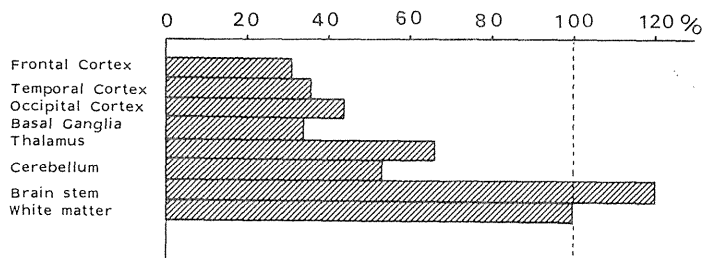
Subject 1



Subject 2



Subject 3



Subject 4

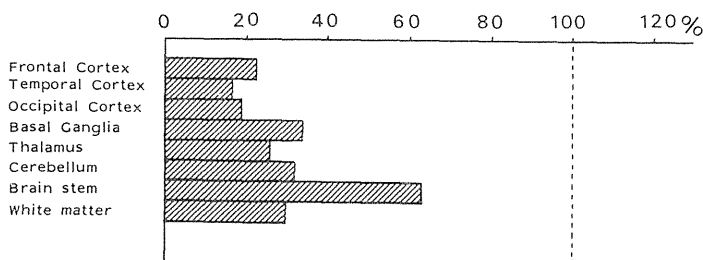


FIGURE 5

Ratio of radioactivity in each brain regions between control experiments and saturation experiments at 20 min following injection. Reduction rate was highest in cerebral cortex, which has highest density of benzodiazepine receptors. Subjects 1, 2, 3, and 4 took 20, 30, 50, and 150 mg, respectively, of cold Ro15-1788 prior to injection in saturation experiments. Reduction rates did not increase in dose dependent mode of pretreatment, possibly because of difference in subjects

DISCUSSION

Initial distribution of ^{11}C activity was similar to the distribution of the normal cerebral blood flow (23). After 10 min following injection, however, ^{11}C activity became high in the cerebral cortex, moderate in the subcortical gray matter and the cerebellum, and low in the brain stem. This distribution of ^{11}C activity was approximately parallel to the known distribution of

benzodiazepine receptors in the human brain in vitro study (3,15). These kinetics of [^{11}C]Ro15-1788 in the brain agreed with the result of the previous report (20).

The blood analysis showed that injected [^{11}C]Ro15-1788 was metabolized rapidly to water soluble metabolites in the peripheral tissue during experiments. The transient increase of the total radioactivity in the blood may reflect the release of metabolized radioligand from the peripheral organs into the blood.

TABLE 2
Biodistribution of ^{11}C Activity Following Injection of [^{11}C]Ro15-1788

Brain region	Time after injection					
	2 min		10 min		20 min	
	Control	Saturation ^a	Control	Saturation ^a	Control	Saturation
Frontal cortex	6.7 ± 1.2	6.0 ± 1.6	8.4 ± 1.0	3.0 ± 1.0	7.8 ± 1.3	2.5 ± 1.3
Temporal cortex	7.0 ± 1.3	6.4 ± 1.4	8.9 ± 1.5	3.2 ± 1.1	8.3 ± 1.6	2.4 ± 0.9
Occipital cortex	7.6 ± 1.4	6.8 ± 1.4	9.0 ± 1.0	3.4 ± 1.1	8.0 ± 1.4	2.4 ± 0.8
Basal ganglia	7.0 ± 1.5	6.1 ± 1.6	6.5 ± 1.3	2.9 ± 1.0	5.2 ± 1.2	1.8 ± 0.6
Thalamus	6.3 ± 1.2	6.0 ± 1.4	6.0 ± 1.4	2.8 ± 1.9	4.8 ± 1.1	2.0 ± 0.6
Cerebellum	6.4 ± 0.7	5.9 ± 0.8	5.7 ± 1.3	2.8 ± 0.8	4.9 ± 0.7	2.0 ± 0.6
Brain stem	3.7 ± 1.1	3.3 ± 0.7	2.2 ± 0.6	2.1 ± 0.6	1.9 ± 0.6	1.8 ± 0.5
White matter	4.4 ± 0.8	4.2 ± 0.9	4.2 ± 1.1	2.6 ± 0.9	3.6 ± 1.6	2.1 ± 0.6
Blood (total)	8.3 ± 6.0	6.8 ± 6.4	3.7 ± 1.6	3.9 ± 1.2	3.5 ± 1.4	3.3 ± 1.1
Blood (extracted)	8.0 ± 7.1	6.2 ± 6.0	2.0 ± 0.7	2.1 ± 1.0	1.4 ± 0.3	1.6 ± 0.6

^aMean % dose/ml × 10⁻³ (±s.d.) for four subjects or three subjects^a at each time.

However, [^{11}C]Ro15-1788 does not seem to be metabolized in the brain. Inoue et al. investigated the stability of [^3H]Ro15-1788 in the mouse brain (8). Male C3H mice were injected through the tail vein with 5 μCi of [^3H]Ro15-1788, and killed 30 min following injection. Radioactive materials in the brain homogenate were then extracted with methylene chloride, and thin layer chromatographic analysis of radioactive materials was performed. The results showed that almost all the radioactivity was that of unmetabolized [^3H]Ro15-1788. The result indicates that Ro15-1788 is not metabolized in the brain and the water soluble metabolites of Ro15-1788 in the blood do not pass through the blood-brain barrier.

Ro15-1788 has no major pharmacologic effect on its own when up to 1,000 mg is taken orally (16). It is, therefore, safe to perform the saturation experiment with this drug in humans.

In the saturation experiments, the kinetics of [^{11}C]Ro15-1788 in the brain were considerably different from those in the control experiments, and the radioactivity in the brain at the later time of the study was reduced significantly. The maximum reduction of the radioactivity was observed in the cerebral cortex, which has the highest density of benzodiazepine receptors in the brain (Fig. 5). The results indicate that [^{11}C]Ro15-1788 has a high ratio of specific binding to nonspecific binding in vivo.

While whether a larger amount of cold Ro15-1788 reduces the brain uptake of ^{11}C -Ro15-1788 further remains to be investigated, marked reduction of the radioactivity in our studies reaching to 22% in the saturation experiments suggests that most of benzodiazepine receptors in the brain had been occupied by pretreatment of cold Ro15-1788. The radioactivity in each of the brain regions in the saturation experiments can then be regarded as that of nonspecifically bound and free radioligand, and the difference of two time-activity

curves in each of the brain regions between the two experiments represents the radioactivity of specifically bound radioligand. The specific binding of [^{11}C]Ro15-1788 reached a maximum at ~12–20 min following injection and declined slightly thereafter (Fig. 6). The decline of the specific binding reflected the decline of the unmetabolized [^{11}C]Ro15-1788 concentration in the blood.

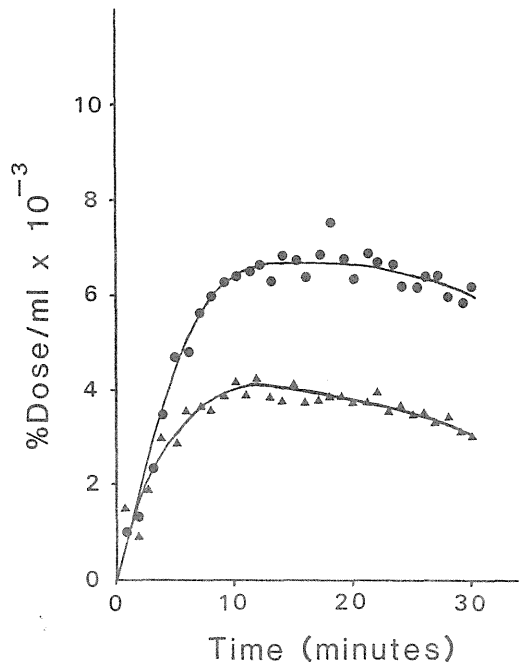


FIGURE 6
Difference of radioactivity in frontal cortex and cerebellum between two experiments in Subject 4. Difference reflects specific binding of [^{11}C]Ro15-1788 in brain

These kinetics indicate that [¹¹C]Ro15-1788 associates and dissociates to specific and nonspecific binding sites rapidly and has a high ratio of specific binding to nonspecific binding in vivo in the human brain. These characteristics are advantageous for quantitative analysis of receptor binding by PET (24,25).

Carbon-11 Ro15-1788 is a suitable radioligand for the study of the benzodiazepine receptor in humans in an atraumatic method by PET.

FOOTNOTES

* Positologica II, Hitachi Medical Corporation, Kashiwa, Chiba, Japan.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank Japan Roche Company for providing us Ro15-1788, Y. Kashida, J. Kurosawa, K. Nakamura for their valuable suggestion and K. Tamate, M. Kuchiki for their contribution.

REFERENCES

1. Möhler H, Okada T: Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system. *Science* 198;849-851, 1977
2. Squires RF, Braestrup C: Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature* 266:732-734, 1977
3. Braestrup C, Albrechtsen R, Squires RF: High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas. *Nature* 269:702-704, 1977
4. Paul SM, Skolnick P: Rapid changes in brain benzodiazepine receptors after experimental seizures. *Science* 202:892-894, 1978
5. Robertson HA: Audiogenic seizures: Increased benzodiazepine receptor binding in a susceptible strain of mice. *Eur J Pharmacol* 66:249-252, 1980
6. Medina JH, Novas ML, Wolfman CNV, et al: Benzodiazepine receptors in rat cerebral cortex and hippocampus undergo rapid and reversible changes after acute stress. *Neuroscience* 9:331-335, 1983
7. Meidna JH, Novas ML, Robertis E: Changes in benzodiazepine receptors by acute stress: Different effect of chronic diazepam or Ro15-1788 treatment. *Eur J Pharmacol* 96:181-185, 1983
8. Inoue O, Akimoto Y, Hashimoto K, et al: Alterations in biodistribution of (³H)Ro15-1788 in mice by acute stress: Possible changes in vivo binding availability of brain benzodiazepine receptor. *Int J Nucl Med Biol* 12:369-374, 1985
9. Möhler H, Okada T: The benzodiazepine receptor in normal and pathological human brain. *Br J Psychiat* 133:261-268, 1978
10. Reisine TD, Wastek GJ, Speth RC, et al: Alterations in the benzodiazepine receptor of Huntington's diseased human brain. *Brain Res* 165:183-187, 1979
11. Walker FO, Young AB, Penny JB, et al: Benzodiazepine

and GABA receptors in early Huntington's disease. *Neurology* 34:1237-1240, 1984

12. Whitehouse PJ, Trifiletti RR, Jones BE, et al: Neurotransmitter receptor alterations in Huntington's disease: Autoradiographic and homogenate studies with special reference to benzodiazepine receptor complexes. *Ann Neurol* 18:202-202, 1985
13. Owen F, Poulter M, Waddington JL, et al: (³H)Ro05-4864 and (³H)Flunitrazepam binding in kanate-lesioned rat striatum and in temporal cortex of brains from patients with senile dementia of the Alzheimer type. *Brain Res* 278:373-375, 1983
14. Hunkeler W, Möhler H, Pieri L, et al: Selective antagonist of benzodiazepines. *Nature* 290:514-516, 1981
15. Richards JG, Möhler H: Benzodiazepine receptors. *Neuropharmacol* 23:233-242, 1984
16. Haefely S, W, Bonetti EP, Burkard WP, et al: Benzodiazepine antagonists. In *The Benzodiazepines: From Molecular Biology to Clinical Practice*, Costa E, ed. New York, Raven Press, 1983, pp 137-146
17. Mazière M, Hantraye P, Prenant C, et al: Synthesis of Ethyl 8-Fuoro-5,6-dihydro-5-(¹¹C)methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5a) (1,4)benzodiazepine-3-carboxylate (Ro15-1788-¹¹C) specific radioligand for the in vivo study of central benzodiazepine receptors by positron emission tomography. *Int J Appl Radiat Isot* 35:973-976, 1984
18. Mazière M, Prenant C, Sastre J, et al: ¹¹C-Ro15-1788 et ¹¹C-Flunitrazepam, deux coordonnés pur l'étude par tomographie par positions des sites de liaison des benzodiazépines. *C R Acad Sci III*, 296:871-876, 1983
19. Hantraye P, Kajjima M, Prenant C, et al: Central type benzodiazepine binding sites: A positron emission tomography study in the baboon's brain. *Neurosci Lett* 48:115-120, 1984
20. Samson Y, Hantraye P, Baron JC, et al: Kinetics and displacement of (¹¹C)Ro15-1788, A benzodiazepine antagonist, studied in human brain in vivo by positron tomography. *Eur J Pharmacol* 110:247-251, 1985
21. Suzuki K, Inoue O, Hashimoto K, et al: Computer-controlled large scale production of high specific activity (¹¹C)Ro15-1788 for PET studies of benzodiazepine receptors. *Int J Appl Radiat Isot* 36:971-976, 1985
22. 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
23. Yamamoto YL, Meyer E, Menon D, et al: Regional cerebral blood measurement and dynamic positron emission tomography. In *Positron Emission Tomography of the Brain*, Heiss WD, Phelps ME, eds. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1983, pp 78-84
24. Huang S, Phelps ME: Principles of tracer kinetic modeling in positron emission tomography and autoradiography. In *Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Application for the Brain and Heart*, Phelps ME, Mazziotta J, Schelbert H, eds. New York, Raven Press, 1986, pp 287-346
25. Farde L, Hall H, Ehrin E, et al: Quantitative analysis of D₂ dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science* 231:258-261, 1986

Fast dynamic study in cardiac positron CT using ^{13}N -ammonia in man

Katsuya Yoshida¹, Toshiharu Himi¹, Masaki Shukuya¹, Yoshiaki Masuda¹, Yoshiaki Inagaki¹, Masahiro Endo², Nobuo Fukuda², Toshiro Yamasaki², Takeshi Iinuma², and Yukio Tateno²

¹ Chiba University School of Medicine, Chiba, Japan

² National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

Abstract. Fast dynamic studies with positron computed tomography (PCT) of the heart have been relatively few because of the technical limitations of prevalently used PCT devices. In the present study, we used a high-sensitivity, whole-body multislice PCT device (POSITOLOGICA-II) and performed serial 6-s PCT scans after the intravenous bolus injection of ^{13}N -ammonia in 15 cardiac patients and 5 normal subjects. On the first image (0–6 s), ^{13}N activity was primarily in the right atrium and ventricle. On the third image (12–18 s), it was primarily in the left atrium and ventricle. These blood-pool images permit evaluation of size and configuration of ventricles and atria in cardiac patients and normal subjects. Clearance of ^{13}N activity in the blood pools and lungs occurred primarily during the 1st min. Thereafter, the myocardial images were delineated. In patients with heart failure, delayed clearance of the tracer from the blood pools and lungs was observed. The results indicate that initial passage of the tracer through the heart can be observed with the use of fast dynamic PCT.

Key words: Cardiac positron CT – Fast dynamic study – ^{13}N -ammonia

Dynamic studies with positron computed tomography (PCT) permit the in vivo and noninvasive investigation of physiologic processes as a function of time. "Fast dynamic study" was defined as dynamic studies requiring a temporal resolution of less than 1 min (Ter-Pogossian 1981). In the heart, PCT has already been used in fast dynamic studies (Ter-Pogossian et al. 1980; Yoshida et al. 1984; Shah et al. 1985; Tamaki et al. 1985). However, this approach has been limited by the technical limitations of most existing PCT devices.

In the present study, we performed serial 6-s PCT scans (fast dynamic studies) in cardiac patients and normal subjects after the intravenous bolus injection of ^{13}N -ammonia using a high-sensitivity, whole-body multislice PCT device "POSITOLOGICA-II" (Tanaka et al. 1982) and evaluated the clinical utility of this technique.

Offprint requests to: Katsuya Yoshida, M.D., The Third Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine, 1-8-1 Inohana Chiba-shi, Chiba 280, Japan

Materials and methods

Patients

We studied four patients with myocardial infarction, six with hypertrophic cardiomyopathy, five with dilated cardiomyopathy, and five normal subjects as a control group. Three of the normal subjects were male and one was female, without evidence of cardiovascular diseases. The age range of the normal subjects was 24 to 59 (mean 44.8) years.

Four patients experienced transmural myocardial infarction documented by a history of precordial chest pain, evolution of new Q waves, and characteristic enzymatic changes. All patients had anterior infarction. The time interval between the onset of infarction and study ranged from 7 to 15 weeks. All were male. Their ages ranged from 44 to 63 (mean 53.5) years.

Six patients suffered from hypertrophic cardiomyopathy manifested by the typical clinical symptoms and characteristic echocardiographic findings with asymmetric septal hypertrophy. Two of the six had echocardiographic evidence of left ventricular outflow obstruction. Five were male and one was female. Their ages ranged from 31 to 58 (mean 41.0) years.

Five patients with dilated cardiomyopathy had the signs and symptoms of left ventricular failure in the absence of primary valvular or ischaemic heart disease. All were male. Their ages ranged from 29 to 69 (mean 48.6) years. Written informed consent was obtained from all subjects.

Radiochemicals and tomographic procedures

Nitrogen-13 was produced in the National Institute of Radiological Sciences medical cyclotron by the bombardment of pure water with proton beams producing 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}N -ammonia.

Tomography was performed with a recently developed PCT device (POSITOLOGICA-II), which permitted serial acquisition of data in 6-s intervals and provided five transaxial sections simultaneously. Midpoints of the sections are separated by 18 mm. Sensitivities for 20-cm diameter phantom are 22.5 and 33.6 kcps/ μCi per ml for in-plane and cross-plane, respectively. The spatial resolution for reconstructed image was 9.2 mm FWHM at the centre (Tanaka et al. 1982).

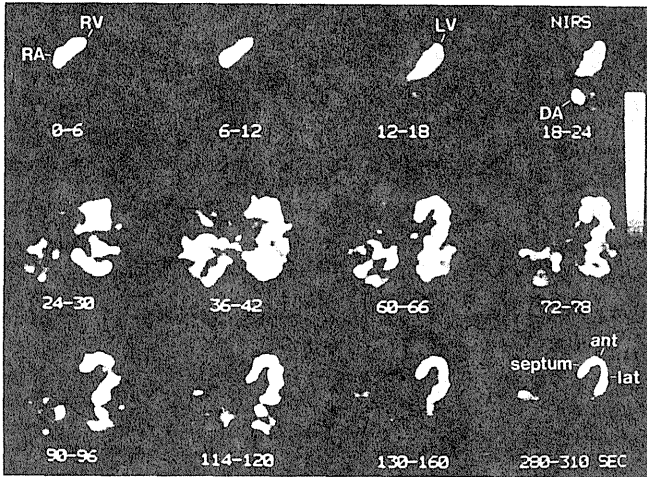


Fig. 1. Serial PCT images obtained after bolus venous injection of ^{13}N -ammonia at the midventricular level in a normal subject. *RA* = right atrium; *RV* and *LV* = right and left ventricles; *DA* = descending aorta; *ant* = anterior; *lat* = lateral wall of the left ventricle; *septum* = interventricular septum



Fig. 2. Serial PCT images in a 63-year-old patient with anterior myocardial infarction. The left ventricular aneurysm is well visualized on the blood pool images (arrows)

Initially, the data for correction of detection efficiency and the transmission data for tissue attenuation correction of emission data were collected by a Ge-68/Ga-68 source built in to POSITOLÓGICA-II.

Subsequently, ^{13}N -ammonia (4–14 mCi) was injected intravenously as a bolus from the antecubital vein. Serial PCT imaging was started at the time of tracer injection. An initial set of twenty 6-s images were acquired, followed by six 30-s images, resulting in a total acquisition time of 5 min. All reconstructions were performed without gating of the cardiac cycle so that the data collection interval could be as brief as possible. Counts were obtained per slice (60,000 to 320,000) in the early 6-s scan and 220,000 to 650,000 counts were collected per slice in the late 30-s scan. Each tomographic image was displayed as 128×128 pixels. The scale used for display and photography encompasses the activity range of the blood pool on the early images (0–30 s) and myocardium on the late images.

Results

Normals (Fig. 1)

The 6-s sampling time permits visualization of the initial passage of the tracer through the heart. ^{13}N activity was present primarily in the blood pools on the first-to-third images (0–18 s). At the mid-ventricular level (Fig. 1a), the right atrium and ventricle were visualized on the first image, and the left ventricle was visualized on the third image. The descending aorta was visualized adjacent to the vertebral column on the third and the fourth image. Clearance of ^{13}N activity in the blood pools and lungs occurred primarily during the first 1 min. Thereafter, the myocardial image was delineated. Normal subjects exhibited homogeneous accumulation of ^{13}N activity within the left ventricular myocardium. The right ventricular myocardium was not visualized because of its lesser blood flow and thinner con-

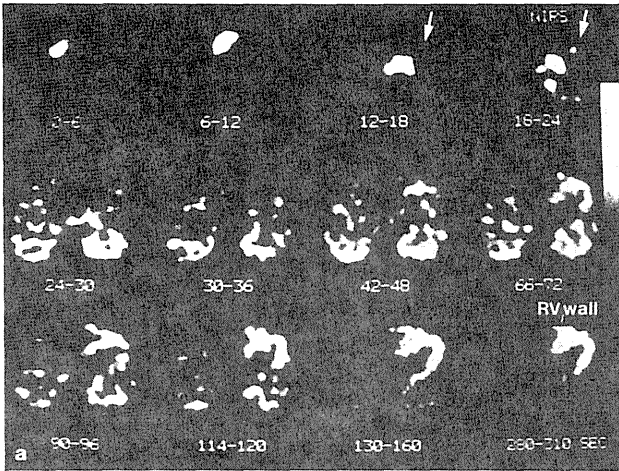


Fig. 3a. Serial PCT images in a 35-year-old patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. The narrow cavity of the left ventricle is observed on the third to the fourth image (arrows). The myocardial images demonstrate asymmetric septal hypertrophy and the right ventricular myocardium is well visualized

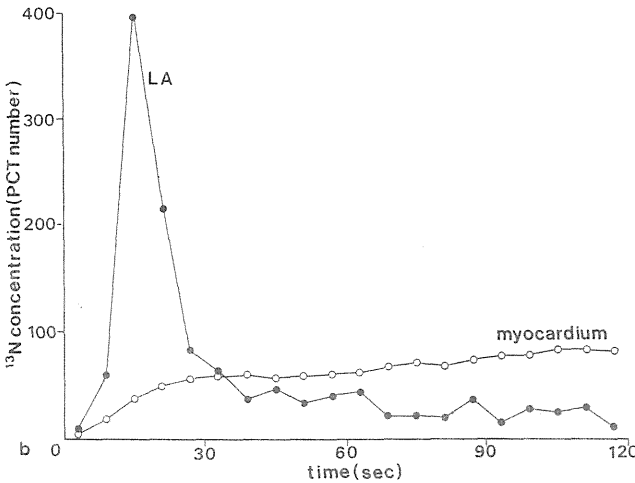


Fig. 3. b Time-activity curves of the arterial input function and the myocardial tissue in the same case as Fig. 3a. The regions of interest were placed on the images in areas corresponding to the hypertrophied myocardium and the left atrium (LA)

figuration. None of five subjects had recognizable abnormalities in the images.

Myocardial infarction (Fig. 2)

All four patients with anterior myocardial infarction had clearly identifiable regions of diminished accumulation of ¹³N activity on the myocardial images. The endocardial border of the zone of diminished accumulation is recognizable on the basis of the left ventricular blood pool images. In one of the four patients, the left ventricular aneurysm was observed on the blood pool images. The right ventricular myocardium was visualized in two of the four patients in contrast to the normal subjects.

Hypertrophic cardiomyopathy (Fig. 3)

In two patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy, the narrow cavity of the left ventricle was observed

in the blood pool images. Myocardial images in all six patients with hypertrophic cardiomyopathy demonstrated disproportionate septal thickening. Because of the right ventricular hypertrophy, the right ventricular myocardium was considerable and readily visualized in all patients in contrast to the normal subjects (Fig. 3a).

Time-activity curves of the arterial input function and the myocardial tissue were obtained by assigning regions of interest over the left atrium and the hypertrophied myocardium (Fig. 3b). Arterial ¹³N activity was highest in the third frame (12-18 s) and rapidly declined thereafter. Myocardial ¹³N activity increased rapidly from the first to the sixth frame (0-36 s), thereafter, myocardial ¹³N activity increased less rapidly.

Dilated cardiomyopathy (Fig. 4)

Dilatation of the left ventricular cavity was observed in the blood pool images of all five patients with dilated car-

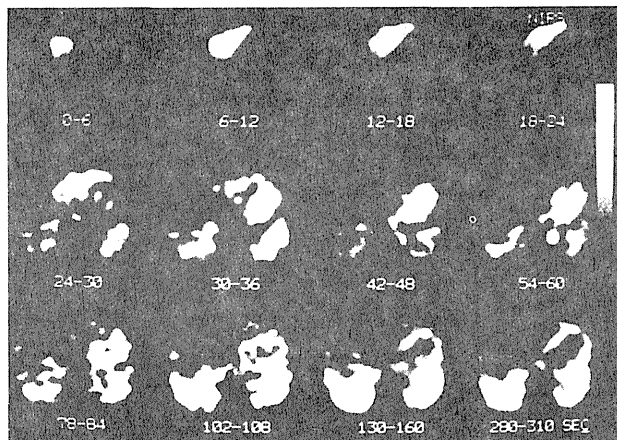


Fig. 4. Serial PCT images in a 69-year-old patient with dilated cardiomyopathy. The delayed visualization of the left ventricle is clearly demonstrated. Clearance of ^{13}N activity from blood pool and lungs are delayed and the myocardium is delineated after 2 min

diomyopathy. In one of the five patients, the delayed visualization of the left ventricle was clearly demonstrated. Clearance of ^{13}N activity from the blood pool and lungs in all patients was delayed relative to that in normal subjects. Subsequently, the myocardial images were delineated after 2 min. These observations are consistent with congestive heart failure. Myocardial images in all five patients demonstrated a dilated left ventricle. The right ventricular myocardium was visualized in four of the five patients in contrast to the normal subjects.

Discussion

Results of the present study indicate that myocardial uptake of intravenously administered ^{13}N -ammonia can be assessed by serial PCT images in man. Previous PCT studies using this tracer have focused primarily on static images (Gould et al. 1979; Schelbert et al. 1982) because dynamic studies have been limited by the technical limitations of PCT devices. Recent studies with dynamic PCT allowed assessment of ^{13}N -ammonia kinetics in the heart and lung (Yoshida et al. 1984; Shah et al. 1985; Tamaki et al. 1985). However, clearance of the tracer from blood is nearly complete within 30 s, so that 30 s (Yoshida et al. 1984), 15 s (Tamaki et al. 1985) and 1 min (Shah et al. 1985) temporal resolution was unable to measure arterial input function accurately.

The PCT device used in this study has original system concepts, rapid electron circuits and high-quality BGO detectors (Tanaka et al. 1982). These advantages have made it possible to obtain serial 6-s PCT images and visualization of the initial passage of the tracer through the heart. None of the dynamic studies published to date have used a temporal resolution of less than 10 s. The first image (0–6 s) shows right atrial and ventricular blood pool. The third image (12–18 s) shows left atrial and ventricular blood pool. These blood pool images permit evaluation of size and configuration of ventricles and atria in cardiac patients and normal subjects. In patients with heart failure, clearance of ^{13}N activity from the blood pools and lungs was delayed relative to that in patients without heart failure.

In patients with hypertrophic cardiomyopathy, time-ac-

tivity curves of the arterial input function and the myocardial tissue were determined. Myocardial ^{13}N activity was obtained by assigning a region of interest to the hypertrophied myocardium that had less effect on activity cross-contamination from the blood pool. A temporal relationship between arterial input function and myocardial tracer concentrations was demonstrated. However, quantitative data acquisition and analysis were limited because of activity cross-contamination and partial volume effect (Hoffman et al. 1979; Henze et al. 1983).

The present results demonstrate that the initial passage of the tracer through the heart can be observed with the use of fast dynamic PCT. The potential of ^{13}N -ammonia as an indicator of regional myocardial blood flow has been indicated in earlier studies (Schelbert et al. 1981; Shah et al. 1985). Further studies are required to determine whether regional myocardial blood flow can be measured in man with this technique.

Acknowledgements. The authors thank Kazutoshi Suzuki, Kazuhiko Tamate and Mitsuhiro Kuchiki for producing ^{13}N -ammonia.

References

- Gould KL, Schelbert HR, Phelps ME, Hoffman EJ (1979) Noninvasive assessment of coronary stenoses with myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. V. Detection of 47 percent diameter coronary stenoses with intravenous nitrogen-13 ammonia and emission-computed tomography in intact dogs. *Am J Cardiol* 43:200–208
- Henze E, Huang SC, Ratib O, Hoffman E, Phelps ME, Schelbert HR (1983) Measurements of regional tissue and blood-pool radiotracer concentrations from serial tomographic images of the heart. *J Nucl Med* 24:987–996
- Hoffman EJ, Huang SC, Phelps ME (1979) Quantification in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. *J Comput Assist Tomogr* 3:299–308
- Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, MacDonald NS, Hansen H, Selin C, Kuhl DE (1981) N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation* 63:1259–1272
- Schelbert HR, Wisenberg G, Phelps ME, Gould KL, Henze E, Hoffman EJ, Gomes A, Kuhl DE (1982) Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VI. Detection of coronary

- artery disease in human beings with intravenous N-13 ammonia and positron computed tomography. *Am J Cardiol* 49:1197-1207
- Shah A, Schelbert HR, Schwaiger FM, Henze E, Hansen H, Selin C, Huang SC (1985) Measurement of regional myocardial blood flow with N-13 ammonia and positron-emission tomography in intact dogs. *J Am Coll Cardiol* 5:92-100
- Tamaki N, Senda M, Yonekura Y, Saji H, Kodama S, Konisi Y, Ban T, Kambara H, Kawai C (1985) Dynamic positron computed tomography of the heart with a high sensitivity positron camera and nitrogen-13 ammonia. *J Nucl Med* 26:567-575
- Tanaka E, Nohara N, Tomitani T, Yamamoto M, Murayama H, Iinuma T, Tateno Y, Ishimatsu K, Takami K, Hayashi T (1982) A whole body positron tomography, POSITOLOGICA-II - Design and performance evaluation -. In: Raynaud C (ed) *Proceedings of the Third World Congress on Nuclear Medicine and Biology*, August-September 1982, vol 1. Pergamon Press, Paris, pp 535-538
- Ter-Pogossian MM, Milton SK, Markham J, Roberts R, Sobel BE (1980) Regional assessment of myocardial metabolic integrity in vivo by positron-emission tomography with ¹¹C-labeled palmitate. *Circulation* 61:242-255
- Ter-Pogossian MM (1981) Special characteristics and potential for dynamic function studies with PET. *Semin Nucl Med* 11:13-23
- Yoshida K, Imai K, Shukuya M, Masuda Y, Inagaki Y, Shishido F, Tamachi S, Ikehira H, Yamasaki T, Tateno Y (1984) Dynamic study of intravenously administered ¹³NH₃ in man with positron computed tomography: Investigation in the normal subjects and patients with myocardial infarction. *Kokyu To Junkan* 32:741-746

Received August 3, 1985 / February 8, 1986

《研究速報》

 ^{13}N -アンモニアポジトロン CT による局所心筋血流量測定

—肥大型心筋症を対象に—

吉田 勝哉* 遠藤 真広** 氷見 寿治* 宿谷 正毅*
 増田 善昭* 稲垣 義明* 篠遠 仁** 福田 信男**
 山崎統四郎** 飯沼 武** 館野 之男**

I. はじめに

局所心筋血流量が非侵襲的にかつ定量的に測定できれば、その臨床的意義は大きい。ポジトロン CT (PCT) はすぐれた時間分解能と画像の定量性を持っているので、この目的にかなった診断法であるが、まだ臨床例への応用には至っていない。

これは現在のポジトロン CT 装置の解像度が、心臓の定量的画像を得るためには不十分なため、部分容積効果などの影響を補正する必要があることが第一の原因である。第二に、K 同族体や ^{13}N -アンモニア ($^{13}\text{NH}_3$) のようなトレーサーでは、取り込み率の低下や再循環の影響による測定値の誤差が問題になるためである。

これらの困難に対処するため、 $^{13}\text{NH}_3$ による心ポジトロン CT に際し、まず第一に部分容積効果の影響が問題とならない、心筋が著明に肥厚した肥大型心筋症例を対象として選択した。第二に、われわれは6秒ずつ連続データを収集する Fast dynamic study を正常¹⁾ および各種心疾患例²⁾ で行った。今回本法を用いることで、取り込み率の低下や再循環の影響を最小にする時相を、個々の症例で選択することができた。これにより、非侵襲的局所心筋血流量算出を試みたので報告する。

* 千葉大学医学部第三内科

** 放射線医学総合研究所臨床研究部

受付：60年11月8日

最終稿受付：61年1月14日

別刷請求先：千葉市亥鼻 1-8-1 (☎ 280)

千葉大学医学部第三内科

吉田 勝哉

II. 対象と方法

(1) ポジトロン CT 装置

全身用ポジトロン CT 装置ポジトロジカ II を使用した³⁾。本装置は 18 mm 間隔で 5 断層の撮影を同時に行うことができる。解像度は、半値幅として視野中心部および周辺部でそれぞれ 9.2 mm, 12 mm である。感度はリング内およびリング間スライスでそれぞれ、28, 38 kcps/ $\mu\text{Ci/ml}$ である。

(2) 放射性医薬品

$^{13}\text{NH}_3$ 水溶液は、放医研サイクロトロンと $^{13}\text{NH}_3$ 自動合成装置を使って生成した⁴⁾。

(3) 対象と撮影法

肥大型心筋症 4 例 (31~51歳, 平均 40.5 歳) を対象とした。診断は厚生省特定疾患研究班の診断基準に従った⁵⁾。被検者は検査台上に仰臥位とし、 $^{13}\text{NH}_3$ 水溶液 5.6~13.0 mCi を上腕正中静脈から急速静注した。静注と同時に 6 秒ずつ 20 回、次いで 30 秒ずつ 6 回の連続データ収集を行った (Fig. 1)。なお連続横断像の表示にあたっては、各画像でそれぞれの放射能濃度の最高値により正規化を行った。収集カウントは 5 層合計で、12~18 秒で 66~82 万カウント、114~120 秒で 27~56 万カウントであった。

(4) 時間放射能曲線

全例で心拍非同期造影 X 線 CT を行い、ポジトロン CT とほぼ同一断面を比較して、壁厚が 25 mm 以上ある計 11 断面 30 部位を選び (Fig. 2)、開心領域 (ROI) を設定し、心筋の時間放射能曲線

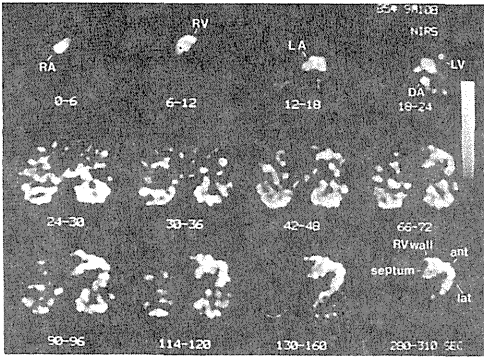


Fig. 1 Serial positron CT images at the midventricular level in a 35-year-old patient with hypertrophic cardiomyopathy. The narrow cavity of the left ventricle is observed on the third to the fourth images. The myocardial images demonstrate asymmetric septal hypertrophy. RA and LA=right and left atrial; RV and LV =right and left ventricles; DA=descending aorta; ant=anterior; lat=lateral wall of the left ventricle; septum=interventricular septum

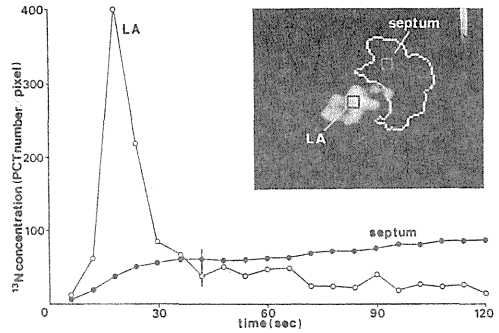


Fig. 3 The upper right panel displays the third (12-18 sec) image at the level of the left atrium in the same case as in Fig. 1. The regions of interest were placed on the image in areas corresponding to the ventricular septum and left atrium. The myocardial and atrial time-activity curves were obtained from these region of interest. In this case, regional myocardial blood flow was calculated by the first to the seventh frames.

を得た。動脈入力データは、左心房が最大となる断面で、左心房の中心に ROI を設定して得た (Fig. 3)。この際高計数率特性の補正を行った。

(5) 局所心筋血流量算出

左心房放射能濃度は、2~3 フレーム (6~18 秒) でピークを作り、その後 6~8 フレーム (30~48 秒) まで急速に低下する。この間心筋の放射能濃度は急速に上昇する。以後は左心房放射能濃度はゆるやかに減少傾向を示し、心筋はこれを取り込み放射能濃度がわずかに増加する傾向を示す (Fig. 3)。そこで左心房放射能濃度の急速な低下が終了したフレームを個々の症例で求め、このフレームと次のフレームの心筋放射能濃度の平均値をこのフレーム終了時の心筋放射能濃度 C_m (PCT number/min/pixel) とする。また左心房放射能濃度をこのフレームまで加算して動脈入力データ C_b (PCT number/pixel) とする。心筋比重 ρ は 1.05 とした。そして局所心筋血流量 Regional myocardial blood flow, RMBF を次式より求めた。

$$RMBF = \frac{C_m}{C_b \cdot \rho} \cdot 100 \text{ (ml/min/100 gm)}$$

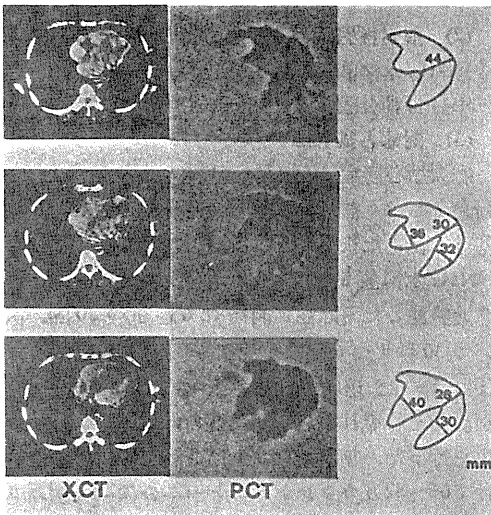


Fig. 2 The right panels display schematic representations of the myocardial wall thickness at three contiguous levels. The wall thickness was measured by contrast enhanced X-ray CT images (left panels) at the same level of the positron CT images (middle panels).

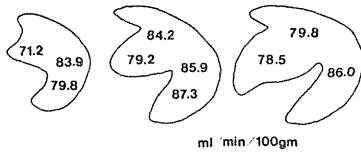


Fig. 4 Examples of the regional myocardial blood flow patterns in the same case as in Fig. 1. Regional myocardial blood flow (ml/min/100 gm) was calculated at three contiguous levels.

III. 結 果

本法により求めた4症例の局所心筋血流量はそれぞれ、 81.6 ± 4.9 ml/min/100 gm (3断面, 10部位), 74.8 ± 16.9 ml/min/100 gm (3断面, 8部位), 52.1 ± 5.5 ml/min/100 gm (3断面, 7部位), 50.0 ± 4.1 ml/min/100 gm (2断面, 5部位)であった。4例の平均は 64.6 ± 15.9 ml/min/100 gm であった。Fig. 4に例を示す。

IV. 考 察

ポジトロンCTでは、 $^{13}\text{NH}_3$, ^{82}Rb , H_2^{15}O などを用いた、局所心筋血流量測定が試みられている。そしてすでに犬を用いた観血的な実験では、局所心筋血流量測定の報告が行われている⁶⁾。しかし臨床例への応用には至っていない。

この原因は第一は、現在の全身用ポジトロンCT装置の解像度が半値幅で約10mm前後のため、壁厚10mm前後の左室心筋については、部分容積効果や心腔の放射能濃度の画像上のもれこみの影響が無視できず⁷⁾、これを臨床例で適切に補正する方法が開発されていないことである。第二の原因としてK同族体や $^{13}\text{NH}_3$ のようなトレーサーは、局所血流量の増加により取り込み率が低下し、かつ静注時の再循環も無視できず、これらが局所心筋血流量測定の誤差要因として問題になるためである。

第一の原因に対しわれわれは、肥大型心筋症例を対象として選択し、造影X線CT法で心筋壁厚が25mm以上あることを確認した部位にROIを設定して心筋放射能濃度を得た。心拍非同期造

影X線CT法で得た心筋壁厚は、拡張末期壁厚とよい相関があり、収縮期には壁厚はさらに増大する⁸⁾。したがってこのような部位では、部分容積効果や心腔の放射能濃度の画像上のもれこみの影響が問題とならない。また左室上部の断面で、X線CT画像から、左房腔は今回の4症例で、前後径36~48mm, 横径62~80mmであった。この大きさでは部分容積効果は問題とならず、また解剖学的に左室心筋とも離れているので、心筋からの放射能濃度の影響も無視でき、動脈入力データを非侵襲的にとらえることが可能となる。

第二の原因に対しては、取り込み率の低下や再循環の影響を最小にする時相を求めることを試みた。この点で最近Mullaniらが報告したFirst pass測定法は⁹⁾、原理的には放射性微粒子による局所血流量測定と同一のものであるが、取り込み率の低下と再循環による誤差を最小にするための工夫を行っている。すなわちトレーサー静注後動脈入力データがピークを作って急速に低下し、再循環によるゆっくりとした濃度低下に移行する時点をとらえ、この時点までのデータから局所血流量を測定する。これにより、まず再循環による誤差を最小限にすることができる。さらにトレーサーの心筋での平均臓器通過時間よりこの時点が短かければ、トレーサーはこの時点で100%の取り込み率と考えられることになる。そして彼らは ^{82}Rb を使った犬の実験で、本法により求めた局所心筋血流量と放射性微粒子による値とよい相関を得ている。この方法は、 ^{82}Rb と同様の問題を持つ $^{13}\text{NH}_3$ についても応用可能である。特に今回1回のデータ収集時間が6秒のFast dynamic studyを行うことで、個々の臨床例でこの時相を求めることが可能となった。さらに現在取り込み率の評価も含めて、 $^{13}\text{NH}_3$ の心筋内動態をコンパートメント解析により検討中である¹⁰⁾。

肥大型心筋症例では、局所心筋血流量が正常例より低下するという報告¹¹⁾や有意差がないという報告¹²⁾がある。今回の値は、従来 ^{133}Xe 法で報告されている正常例の局所心筋血流量とほぼ同程度のものであるが^{11,12)}、方法論が異なるので

の比較はむずかしい。今後部分容積効果や心腔の放射能濃度の心筋へのもれこみの影響などの補正法を検討して、正常例、虚血性心疾患例も含めた本法による局所心筋血流量測定を行う予定である。

V. 結 語

肥大型心筋症を対象に、 $^{13}\text{NH}_3$ を急速静注し、ポジトロン CT による 6 秒ずつ連続 20 回のデータ収集を行った。動脈入力データは左房腔に ROI を設定して得た。心筋については、ポジトロン CT 画像とほぼ同一断面で造影 CT を行い、壁厚が 25 mm 以上ある部位に ROI を設定した。これより求めた局所心筋血流量は、4 例平均で、 $64.6 \pm 15.9 \text{ ml/min/100 gm}$ であった。

文 献

- 1) 吉田勝哉, 氷見寿治, 増田善昭, 他: 心ポジトロン CT における Fast Dynamic Study の有用性. 核医学 22: 861-866, 1985
- 2) Yoshida K, Himi T, Shukuya M, et al: Fast dynamic study in cardiac positron CT using ^{13}N -ammonia in man. Eur J Nucl Med (in press)
- 3) Tanaka E, Nohara N, Tomitani T, et al: A whole body positron tomograph, POSITOLOGICA-II. —Design and performance evaluation—. In: Raynaud C (ed), Proceedings of the Third World Congress on Nuclear Medicine and Biology, August-September 1982. Pergamonn Press, Paris, 1: 535-538, 1982
- 4) Suzuki K, Tamate K: Automatic production of $^{13}\text{NH}_3$ and L- ^{13}N glutamate ready for intravenous injection. Int J Appl Radiat Isot 35: 771-777, 1984
- 5) 特発性心筋症診断の手引. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班, 昭和 57 年度研究報告集, pp. 13-15, 1983
- 6) Shah A, Schelbert HR, Schwaiger FM, et al: Measurement of regional myocardial blood flow with N-13 ammonia and positron-emission tomography in intact dogs. J Am Coll Cardiol 5: 92-100, 1985
- 7) Henze E, Huang SC, Ratib O, et al: Measurement of regional tissue and blood-pool radiotracer concentration from serial tomographic images of the heart. J Nucl Med 24: 987-996, 1983
- 8) 諸岡信裕, 山田善重, 渡辺 滋, 他: 心筋梗塞における造影 CT 法の有用性. J Cardiography, pp. 359-369, 1982
- 9) Mullani NA, Gould KL: First-pass measurements of regional blood flow with external detectors. J Nucl Med 24: 577-581, 1983
- 10) Endo M, Yoshida K, Iinuma T, et al: A compartment analysis of N-13 ammonia kinetics in myocardium. J Nucl Med (abstr) (in press)
- 11) Weiss MB, Ellis K, Sciaccia R, et al: Myocardial blood flow in congestive and hypertrophic cardiomyopathy. Relationship to peak wall stress and mean velocity of circumferential fiber shortening. Circulation 54: 484-494, 1976
- 12) 米倉義晴, 田巻俊一, 向井孝一, 他: ^{133}Xe 冠動脈内投与による局所心筋血流量の測定—— ^{201}Tl 心筋シンチグラムとの比較——. 核医学 18: 293-301, 1981

Summary

Measurement of Regional Myocardial Blood Flow with ^{13}N -Ammonia and Fast Dynamic Positron CT in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy

Katsuya YOSHIDA*, Masahiro ENDO**, Toshiharu HIMI*, Masaki SHUKUYA*, Yoshiaki MASUDA*, Yoshiaki INAGAKI*, Hitoshi SHINOTO**, Nobuo FUKUDA**, Toshiro YAMASAKI**, Takeshi IINUMA** and Yukio TATENO**

**Third Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine*

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

Quantitative noninvasive measurement of regional myocardial blood flow is necessary to facilitate detection and evaluation of cardiac pathophysiology. In the present study, we performed fast dynamic positron CT using ^{13}N -ammonia and examined this possibility in 4 patients with hypertrophic cardiomyopathy. ^{13}N -ammonia (5.6–13.0 mCi) was injected intravenously as a bolus from the antecubital vein. Serial 6-second imaging for 2 minutes was initiated at the time of tracer injection.

Myocardial ^{13}N activity was determined by assigning regions of interest (ROI) over the myocardium that had more than 25 mm wall thickness measured by contrast enhanced X-ray CT. In these ROIs, corrections for partial volume effects and spillover of radioactivity from blood were not needed. An arterial input function was determined

noninvasively by assigning a ROI over the left atrium. Arterial ^{13}N activity was highest in the second to the third frames (12–24 sec). It rapidly declined thereafter. Myocardial ^{13}N activity rapidly increased, reached a plateau in the sixth to the eighth frames (30–48 sec). Regional myocardial blood flow was calculated from the myocardial ^{13}N activity in this frame and integral of the arterial ^{13}N activity to this frame. Regional myocardial blood flow calculated by this technique was 64.6 ± 15.9 ml/min/100 gm.

Our preliminary work indicate that in patients with hypertrophic cardiomyopathy, regional myocardial blood flow can be quantified noninvasively with ^{13}N -ammonia and fast dynamic positron CT.

Key words: Regional myocardial blood flow, ^{13}N -ammonia, Positron CT, Fast dynamic study, Hypertrophic cardiomyopathy.

昭和61年度第1回粒子線治療研究委員会議事概要

1. 日時 昭和61年7月26日(土) 10:00~15:00
2. 場所 霞山会館(東京都千代田区霞ヶ関)
3. 出席者 委員長 恒元 博

委員 津屋 旭、梅垣洋一郎、北川俊夫、森田皓三、松田忠義、山田 隆、鎌田力三郎、飯田孔陽、館野之男、平尾泰男、田崎瑛生

研究説明 堀 佑司、丸山隆司、金井達明、川島勝弘、河内清光、遠藤真広、安藤興一、古川重夫、大原 弘、中野隆史、森田新六、佐藤真一郎、他

4. 配布資料

- (1) 特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」経過
- (2) 陽子線治療患者表
- (3) 医用重粒子加速器に関する研究
- (4) 重粒子線治療に関する技術的研究
- (5) 生物効果研究グループ昭和60年度研究成果概要
- (6) 重粒子線がん治療装置の構成

5. 議事概要

昭和61年度第1回委員会では、これまでの研究経過と本年度の研究方針、並びに重粒子線がん治療装置の基本設計について討議が行われた。

(1) 特別研究の方針

本年度は、基礎的研究の面では重粒子線が

ん治療装置の基本設計に必要な物理学的研究、垂直陽子線治療に必要な技術的研究を、臨床面では陽子線による眼球メラノーマの治療と速中性子線治療成績の分析と評価に重点を置いて研究を実施する。

- a. 陽子線によって治療を行った眼球メラノーマ6例の治療経過が紹介された。本研究においては、特に照射の再現性に重点を置いてさらに研究を進める必要がある。
- b. 加速器の基本設計に関しては、イオン源、ビームトランスポート系、ビーム分析診断の技術的研究を進め、その成果を設計に反映させる。陽子線治療に関してはビームのWobbler 走査技術を完成させる。
- c. 生物学的研究の分野では、基礎研究によって求めた速中性子線のNSDを臨床トライアルの追跡調査成績と比較する。 α 粒子等の生物効果に関する研究を進める。

2. 重粒子線がん治療装置の基本設計

重粒子線治療に必要な加速器と建屋の基本設計を実施する。

重粒子線加速器については、治療に必要な加速エネルギー(シリコンイオンにて組織中20cmの飛程)と、線量率(シリコンイオンにて0.5 Gy/min)を保証する方針で設計する。

昭和61年3月6、7日の両日にわたって実施された「放医研重粒子線がん治療装置・国際ワークショップ」の概要を報告した。

昭和61年度第2回粒子線治療研究委員会議事概要

1. 日時 昭和62年3月14日(土) 10:00~14:00
2. 場所 霞山会館(東京都千代田区霞が関)
3. 出席者 委員長 恒元 博

委員 梅垣洋一郎、田崎瑛生、尾内能夫、津屋 旭、春日孟、入江五朗、稲田哲雄、飯田孔陽、鎌田力三郎、平尾泰男、松田忠義、飯沼 武

研究説明 堀 佑司、大原 弘、丸山隆司、河内清光、川島勝弘、森田新六、金井達明、平岡武、遠藤真広、中村 謙、久保田進、小池幸子、佐藤眞一郎、他

4. 配布資料

- (1) 昭和61年度第1回粒子線治療研究委員会・臨床部会議事概要
- (2) 重粒子線がん治療装置の開発研究の推進体制
- (3) 陽子線治療成績
- (4) 医用重粒子線加速器に関する研究報告
- (5) 重粒子線治療に関する技術的研究報告
- (6) 生物研究グループ昭和61年度研究成果概要
- (7) 重粒子線がん治療装置の基本設計資料

5. 議事概要

- (1) 臨床部会は昭和62年2月28日に開催され、頭頸部、肺、食道、子宮頸部、睪、泌尿器系、皮膚(悪性黒色腫)、骨、軟部組織の各悪性腫瘍について行った速中性子線治療の経過が報告された。子宮頸部腺がん、食道がんに対する速中性子線の術後照射の効果はX線治療

と比べて良好である。喉頭癌の症例について、ランドマイズド・クリニカルトライアルを行っているが、まだ症例数が少なく評価の結論は得られていない。

- (2) 重粒子線がん治療装置を開発し、研究を推進するための組織として、昭和62年度に、「医用重粒子線研究部」が設置される予定である旨、企画課長より紹介された。

(3) 昭和61年度研究成果報告

- a. 昭和59年11月より昭和62年1月までに44例の患者が陽子線治療をうけ、そのうち脉络膜悪性黒色腫は6例である。視神経乳頭部に接して発生した腫瘍治療に関しては追跡調査を続け、適応を定める必要がある。

陽子線の耐容線量に関する研究が進み、NSDの計算式が示された。

- b. イオン源試験装置等、加速器の製作に必要な実験装置と、陽子線垂直ビーム治療装置がほぼ完成した。Wobbler法による陽子線の線量分布測定結果が報告された。不均質組織における速中性子線の線量分布計算法がまとめられ、その結果が報告された。

- c. 速中性子線(30 MeV $d \rightarrow Be$)を照射した時の動物皮膚反応を分析した結果、そのNSDの値は1768~2040 retの間にあることが分かった。

睪の放射線影響に関する研究が開始された。

- d. 重粒子線がん治療装置の基本設計に関する経過が紹介された。

昭和61年度第1回短寿命及び陽電子RIの 診断利用に関する研究委員会議事概要

1. 日時 昭和61年6月12日(木) 10:00~15:00
2. 場所 祝田橋分室
3. 出席者 館野(委員長)、山崎、山田、樫田、黒沢、小嶋、高橋、野崎、葉杖、広部(以上委員)
野原、井上、入江、福田、篠遠、鈴木、玉手、三門他(研究説明員)
4. 配布資料
 - 1-(1) 短寿命及び陽電子RIの診断利用に関する研究委員会規定
 - 1-(2) 短寿命及び陽電子RIの診断利用に関する研究委員会名簿
 - 1-(3) 研究グループの役割
 - 2 新規トレーサー¹¹C標識Nメチル、 α メチルベンジルアミン(¹¹C-MMBA)の前臨床段階における評価
5. 議事概要
 - (1) 館野から、あらためて“短寿命及び陽電子RIの医学利用に関する研究委員会規定”及び“放射線医学総合研究所におけるサイクロトロン製造放射薬剤臨床利用体系”について確認のための説明が行われた。また、一般的な新規放射性薬剤の安全基準についてはアイソトープ協会にて検討中であると報告された。
 - (2) 井上より、新規トレーサー¹¹C標識Nメチル、 α メチルベンジルアミンの前臨床段階における評価について報告された。鈴木は、同トレーサーの製法、規格、試験方法について説明した。小嶋氏より、同トレーサー分離中に見られる放射能ピークについて質問がなされ、鈴木より説明がなされた。
¹¹C標識Nメチル、 α メチルベンジルアミンの臨床利用開始が当委員会にて承認された。
 - (3) 篠遠が、¹¹C標識ジメチルフェネチラミンの臨床利用の報告をした。
 - (4) 山崎が、現在、建設中のサイクロトロン棟増築(核医学研究棟)の説明をし、今後、サルを含む高等動物を用いて研究を進めていく予定であると報告した。

昭和61年度第1回重粒子線がん治療装置 建設準備委員会議事概要

1. 日時 昭和61年5月22日(木) 13:30~16:00
2. 場所 放医研第6会議室(内部被ばく実験棟1階)
3. 出席者 田中委員長、恒元副委員長、岡崎(建設省調査官)、川島、丸山、河内、松本、大原、黒沢、吉川(以上委員)
土屋(建設省設計官)、塚田、奥原、堀、代田、中山、佐藤、山田(以上オブザーバー)
4. 配布資料 重粒子線がん治療装置年次計画
5. 議事概要
 - (1) 重粒子線がん治療装置建設に関する経過報告と現在の組織について、田中委員長より説明があった。
現在の利用者ワーキンググループは、ほと

んど全員が重粒子特研グループに属しており、ほとんど機能していないことから、これを廃止することとした。但し、利用者が充分進行状況を把握でき、かつ利用者の意見を設計・製作及び建設に反映できるよう、特研グループに従来の利用者グループの機能を持たせることにした。

(2) 昭和60年度概念設計研究の経過について、河内委員より説明があった。

要求仕様の内容の一部（ビーム強度と最大照射野）を、保証値と目標値に区別した。

各社から提出された報告書について、設計ワーキンググループで検討した結果について報告した。

(3) 昭和61年度の作業計画についての説明が河内委員よりあった。

治療システム検討グループ、加速器設計・製作検討グループ、加速器棟遮蔽・設計検討グループの会議を5、6、7月に集中して行い、基本設計仕様を固める。

加速器の設計の発注は8月上旬、加速器棟の発注は9月中旬頃を予定し、建設省関東地方建設局で契約することになっている。

(4) 治療システム検討グループの確認事項について、恒元副委員長より報告があった。その主な内容は、

- ① Siで20cmの飛程、照射野は $15 \times 15 \text{cm}^2$ を保証することが再確認された。
- ② 照射室全体を回転する方式は取り入れない。等であった。

(5) 加速器設計・製作検討グループで、二重シン

クロトロン の構想があることが報告された。その主な理由は強度の確保であるが、利用者にとって多大のメリットのあることが説明された。

(6) 発注形態について現時点における考え方の説明があった。技術的な面、将来の保守、装置の改良等に伴う保証等を考えると外国メーカーへの発注は避けたいこと、国内も単独メーカーによる発注は考えられないこと、それぞれ得意な所を責任を持って担当するが、最終的にはどこか一社がまとめる方式が望ましいこと、等。

続いて、岡崎委員より発注案について意見が出された。

- ① 4社を選定した理由とその経過を明確にしておくこと。
- ② 審査会を設け、要求仕様に基づいて提案書を提出させる。
- ③ 共同企業体（ジョイント・ベンチャー）を設立し登録してもらう（この件については企画課で早急に確認する）。
- ④ 提案書に発注仕様書に対応させ、建設省関東地方建設局と契約する。

(7) その他

来年度（昭和62年度）の予算要求について意見が出された。

- ① 各委員会、ワーキンググループ等の旅費、謝金は多額になるので、別途予算化する必要がある。
- ② 建屋の予算については、未検討であるので、早急につめる必要がある。

特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」
昭和61年度 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	特別研究員
	松 沢 秀 夫	”
	樫 田 義 彦	”
	市 川 龍 資	医用サイクロトロン委員会委員長
	吉 川 元 之	技術部放射線安全課長
	山 田 隆	技術部サイクロトロン管理課長

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	物理研究部長
野 原 功 全	物理研究部第1研究室長
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	” 重粒子線がん治療装置建設準備室
河 内 清 光	” ”
板 野 明 史	” ”
江 藤 久 美	生物研究部第2研究室長
大 原 弘	生理病理研究部生理第2研究室
飯 沼 武	臨床研究部第2研究室長
中 村 讓	” 第2研究室
遠 藤 真 広	” ”
佐 藤 真 一郎	” 第4研究室
恒 元 博	病院部長
荒 居 龍 雄	病院部医務課長
森 田 新 六	病院部医務課

(技術部サイクロトロン管理課)

(技術部技術課)
(技術部放射線安全課)

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

安藤 興一	臨床研究部第4研究室長
佐藤 真一郎	” 第4研究室
古川 重夫	” ”
小池 幸子	” ”
恒元 博	病院部長
荒居 龍雄	病院部医務課長
森田 新六	” 医務課
青木 芳朗	” ”
中野 隆史	” ”
五味 弘道	” ”

(2) 重粒子線治療に関する技術的研究

川島 勝弘	物理研究部第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
河内 清光	” 第4研究室
金井 達明	” ”
古川 重夫	臨床研究部第4研究室
佐藤 真一郎	” ”
中村 譲	” 第2研究室
森田 新六	病院部医務課
松本 健	” ”
坂下 邦雄	” ”
熊谷 和正	” ”

(3) 重粒子線治療に関する生物学的研究

大原 弘	生理病理研究部生理第2研究室
安藤 興一	臨床研究部第4研究室長
小島 栄一	障害基礎研究部第1研究室

金井達明	物理研究部第4研究室
山口寛	” 第3研究室

(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	” ”
遠藤真広	” ”
池平博夫	” 第3研究室
古川重夫	” 第4研究室
舘野之男	臨床研究部長

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
入江俊章	” ”
井上修	” ”
鈴木和年	技術部サイクロトロン管理課

(2) 核医学の測定技術の開発に関する研究

田中栄一	物理研究部長
野原功全	” 第1研究室長
富谷武浩	” ”
山本幹男	” ”
村山秀雄	” ”
山崎統四郎	臨床研究部第1研究室長
飯沼武	” 第2研究室長
舘野之男	臨床研究部長

(3) 画像診断の臨床応用に関する研究

舘野之男	臨床研究部長
山崎統四郎	臨床研究部第1研究室長
井上修	” 第1研究室
福田信男	” 第3研究室
池平博夫	” ”

篠 遠 仁
飯 沼 武
松 本 徹

臨床研究部第3研究室
“ 第2研究室長
“ 第2研究室

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3集

昭和63年3月

千葉県穴川4-9-1
放射線医学総合研究所
Tel. 0472-51-2111(代)