

診療放射線室

Diagnostic and Therapeutic Radiology

1992年4月に放射線科専門医である大塚誠が講師（副室長）として赴任して、機器を操作する診療放射線技師と診療へ利用する医師との間のより緊密な関係がつくられてきた。1993年3月には勤続30年の表彰をうけた野田一郎技師長が定年退官となり、4月より後任として九州大学医学部附属病院放射線部より進藤順二技師長が赴任した。1993年1月より熊埜御堂彰子医員が当院気候内科より院内研修中である。また1992年4月より日本医学放射線学会の放射線科専門医修練協力機関に認定され、放射線科専門医の育成にも貢献できるようになった。

当部局は最近とみに大型化、複雑化した各種放射線医療機器の最適応用が主な臨床研究課題である。放射線治療に関しては、いくつかの照射方法をシミュレーションしてCT画像上に作成した線量分布図を比較することにより最適な照射方法を選択しているが、同方法は視覚的に判定されており、その定量化客観化を試みている。放射線診断では従来の消化管造影検査では描出困難な微小病変を種々の画像処理により描出する試みを行っている。核医学分野では九州大学医学部放射線科との協同研究でポジトロンCTによる中枢神経障害の病態解明の研究を行っている。本研究の成果により大塚誠が第30回日本核医学会賞を受賞し、その受賞論文を1993年10月に日本核医学会総会にて発表した。また1994年6月に米国核医学会にて発表予定である。

基礎研究としては米国テキサス州 MD アンダーソン癌センター基礎放射線治療科との協同研究で腎の放射線晩発障害の研究を、また当研究所臨床遺伝学部門との協同研究で生化学部門でクロニングされたヒト O⁶-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼの多型についての研究を行っている。

A. Dose spectrum を用いた放射線治療の最適化（進藤順二，岩佐 桂，大塚 誠）

放射線治療では病巣の制御を目指す一方、その周囲の健常組織の障害はできるだけ抑さえなければならぬ。そのため個々の症例毎に放射線種や入射角度、照射野などのパラメータを変化させた線量分布を求め、主として視覚的に評価して最適なものを選択しているが、より客観性のある線量—容積ヒストグラムを用いた解析法（Dose spectrum）で線量分布の定量的評価を行った。放射線治療を施行した3症例において、入力したCT画像上で10MV-X線を用いた一門照射法、対向二門照射法、回転照射法（全回転及び振子照射）、の線量分布を求め、線量—容積ヒストグラムと指定輪郭内の容積値を基に標的内の線量集中度、線量均等度、健常組織の容積率を比較した。線量集中度はコンピュータ制御を要する回転照射法が良いが、均等度では古典的な対向二門照射法が良い症例もみられた。健常組織の容積率については、健常組織を避けた照射野設定が可能な固定照射が良かった。以上これまでの結果では Dose spectrum による

定量的最適化は、視覚的評価と良く相関し、最適化の補助手段として有用であった。本法は治療計画の定量的評価法として今後も検討してゆく予定である。

B. FCRによる消化管微小病変描出の試み（都地辰昭，大塚 誠，進藤順二）

消化管造影検査は我が国でおおいに発展し，ことにバリウムと空気による二重造影法により早期胃癌の検出能が向上したが，従来のフィルム法による検出能はすでに限界にきている．最近進歩の著しい内視鏡検査は色調情報を併せ持ち，微小病変の描出能に勝っている．しかしルチン検査としては穿孔の危険性がなく，被験者の苦痛も少ない消化管造影検査を推奨する医師も多い．FCR (Fuji Computed Radiography) はフィルムの代わりにイメージングプレート上に撮像し，レーザースキャンすることにより画像情報をデジタル化する．デジタル化データはコンピュータ処理により，辺縁強調などの種々の処理画像を作成できる．われわれはフィルム法で描出不能な微小病変を描出する画像処理を研究中である．現在のところ辺縁強調法による胃小区および大腸 fine network pattern の明瞭な描出がほぼ全例でなされており，胃小区や fine network pattern の乱れとしてみられる微小病変の描出が期待される．

C. ポジトロン CT による中枢神経障害の病態解明（大塚 誠）

ポジトロン CT (PET) より脳血流，酸素代謝，糖代謝等の局所脳機能の in vivo におけるイメージングが可能となった．われわれはこれを用いて中枢神経障害の病態解明の研究をおこなっているが，ことに最近では L-ドーパのフッ化アナログである 6- [^{18}F] - fluoro-L-dopa (^{18}F -Dopa) を用いたドーパミン神経終末部機能を研究中である． ^{18}F -Dopa 法の原理と方法は以下の通りである．

6-フルオロドーパはドーパと同様にアミノ酸脱炭酸酵素により代謝され，6-フルオロドーパミンとなって，神経終末に貯蔵される． ^{18}F -Dopa 法はこの神経終末部における代謝，貯蔵能力を検索すると考えられる．本法の欠点は PET 上描出されるのはフルオロドーパミンのみならず，未代謝の ^{18}F -Dopa やフルオロドーパミンの代謝産物の放射活性も含まれることで，そのため定量化モデルが確立されておらず，半定量的検査であることである．その解析法としてコンパートメントモデルによる方法があるが，多くの仮定がある割に速度定数の算出が複雑である．それに対して，Patlak らにより開発された Graphical method を応用すると，より簡便で実際的である．それについても ^{18}F -Dopa が血液中から線条体へ取り込まれる速度定数を求める方法，基準部位（ドーパミン神経がほとんどないとされる小脳や後頭葉皮質など）への放射能の流入により normalize した時間に対して，線条体と基準部位の放射能比の増加率を流入定数として求める方法，線条体と基準部位の放射能比の増加率を用いる方法などがあるが，われわれの用いている線条体と小脳の放射能比120分値は放射能比の増加率がほぼ直線的であることから，最後の方法と実質的には同じである．またわれわれはそれぞれの解析法の高い相関関係を認

めており、最も簡便な線条体／小脳比120分値を黒質-線条体ドパミンニューロンシナプス前機能の指標として用いている。

またわれわれは大脳基底核機能を ^{18}F -Dopa法によるドパミンニューロンシナプス前機能測定に加えて、線条体全体のエネルギー代謝を ^{18}F -フルオロデオキシグルコース (^{18}F -FDG)法により糖代謝として測定し、総合的に評価している。以下、代表的疾患についての成績を示す。

a. 各種大脳基底核疾患のPET所見 (図1～4)

パーキンソン病では線条体での ^{18}F -Dopaの集積低下がみられ、ドパミン神経終末部の機能低下を示す結果と考えられる。被殻での低下が尾状核でのそれより著しく、パーキンソン病においては黒質-線条体ニューロンのなかでも被殻に達するものがより選択的に障害される可能性が考えられた。脳糖代謝は比較的病初期の痴呆症状のない患者では線条体を含めて正常であったのに対して、痴呆症状を伴った患者では線条体糖代謝は軽度に低下、大脳皮質においては一般的に高度に低下していた。

パーキンソン症候を呈したがCTおよびMRI上異常所見がなく、L-ドーパが無効な症例では被殻と尾状核とで差のない ^{18}F -Dopaの集積低下がみられた。これらの症例は線条体黒質変性症および多系統萎縮症を含む臨床診断としてパーキンソン症候群としているが、脳糖代謝は線条体を含めて全体的に低下していた点もパーキンソン病とは異なっていた。痴呆症状を伴ったパーキンソン病とも線条体における低下が皮質における低下と同程度あるいはむしろ大であった点が異なっており、ドパミン神経終末部の障害に加えて、線条体内ニューロンの広範な障害が考えられる。

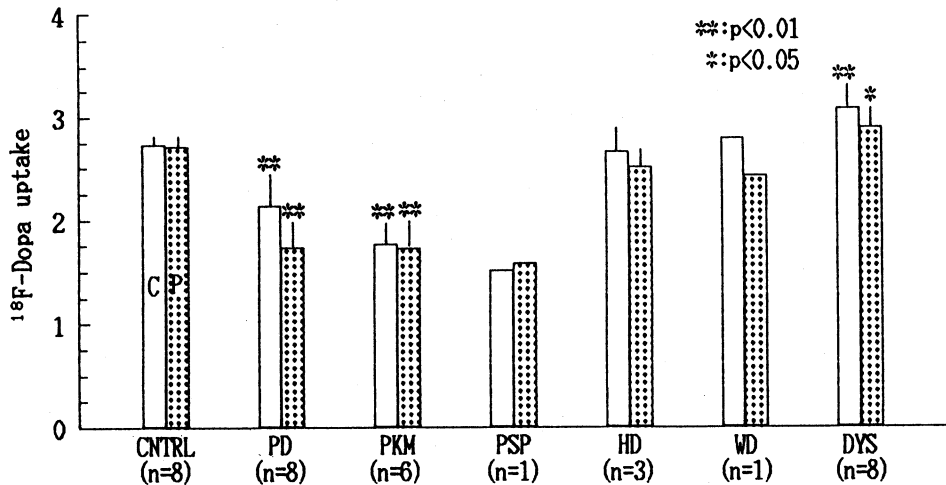


図1 尾状核(C), 被殻(P)の ^{18}F -Dopa集積(対小脳比120分値)。正常者(CNTRL),パーキンソン病(PD),パーキンソン症候群(PKM),進行性核上麻痺(PSP),ハンチントン病(HD),ウイルソン病(WD),特発性ジストニア(DYS)** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ 。

進行性核上麻痺ではパーキンソン症候群同様，被殻と尾状核とで差のない¹⁸F-Dopaの集積低下であった。脳糖代謝も線条体を含めて全体的に低下していたが，前頭葉と線条体で低下が目立っていた。

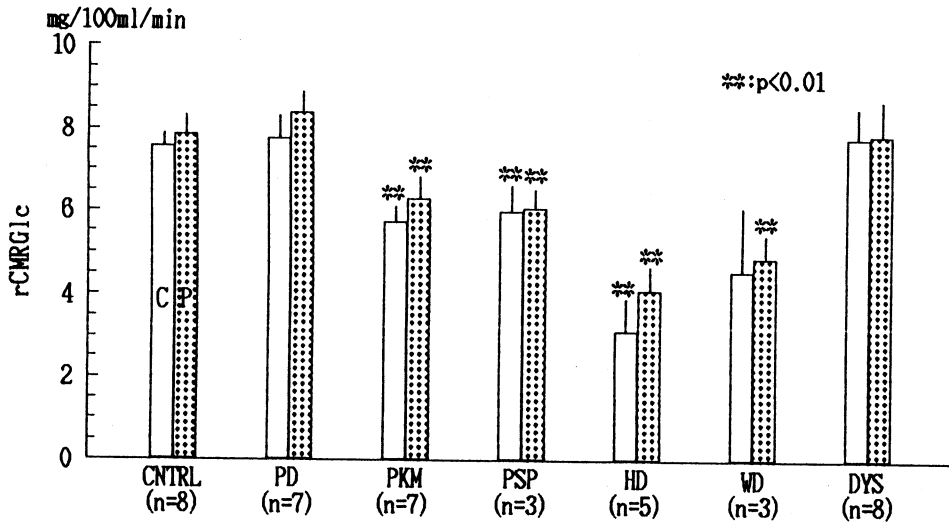


図2 尾状核 (C)，被殻 (P) の糖代謝率。略語は図1と同じ。

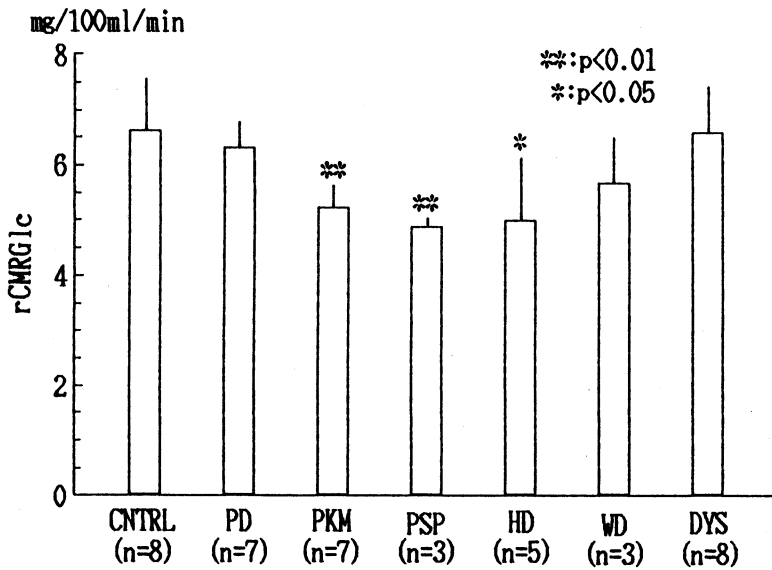


図3 線条体レベルにおける大脳半球の糖代謝率。略語は図1と同じ。

ハンチントン病では線条体の ^{18}F -Dopaの集積は正常で、線条体糖代謝の著明な低下がみられた。線条体糖代謝の著明な低下はハンチントン病のみならず、種々の原因の舞蹈病にもみられており、ドパミンニューロン終末は正常であるが、線条体内ニューロンの機能障害が著しく、このシナプス前後における機能上の不均衡により舞蹈様の不随意運動が生じていることが考えられる。また痴呆症状のない舞蹈病では皮質糖代謝は正常であったが、痴呆症状のある舞蹈病では線条体糖代謝の著明な低下に加えて、前頭葉、側頭葉、頭頂葉での低下もみられた。

ウイルソン病では線条体の ^{18}F -Dopaの集積はほぼ正常であったが、線条体糖代謝は著明に低下しており、さらに大脳半球全体でも軽度の低下がみられた。線条体への銅の沈着により多くの線条体内ニューロンの機能障害が生じたものと思われるが、ドパミンニューロン終末は障害されず、結果として舞蹈病と類似の病態であるものと思われる。

特発性ジストニアでは線条体 ^{18}F -Dopaの集積亢進がみられ、脳糖代謝は正常であった。逆に線条体 ^{18}F -Dopaの集積低下の報告もなされているが、ジストニア自体が単一の病態でなく、そのための違いかもしれない。

脊髄小脳変性症ではオリブ橋小脳萎縮症において線条体 ^{18}F -Dopaの集積低下がみられたが、Holmes型遺伝性失調症および晩発性小脳萎縮症では線条体 ^{18}F -Dopaの集積は正常であった。脳糖代謝は前者では小脳および脳幹での低下が、また後二者では小脳のみでの低下がみられた。オリブ橋小脳萎縮症は多系統萎縮症の一型と考えられており、 ^{18}F -Dopa/PETでも両者に共通の所見が得られた。

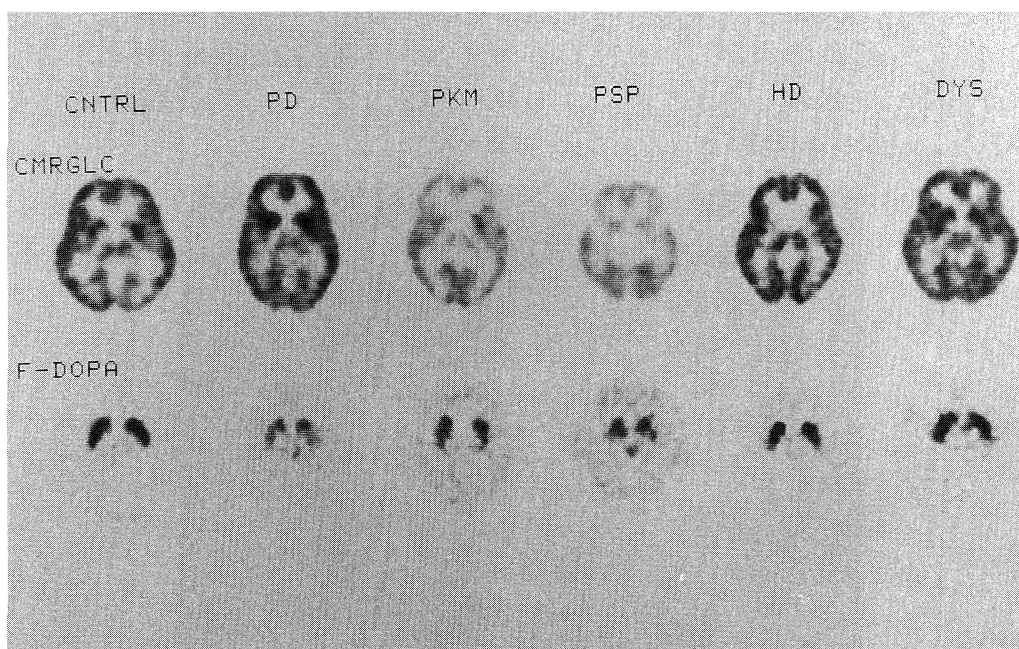


図4 正常者および各疾患のそれぞれの代表例における糖代謝像(上段)と ^{18}F -Dopa像(下段)。略語は図1と同じ。

b. Tumor-induced parkinsonism

脳幹部の腫瘍によるパーキンソン症候を呈した一例では線条体 ^{18}F -Dopaの集積低下がみられた。摘出術後パーキンソン症候が消失したが、その時点では線条体 ^{18}F -Dopaの集積は正常化していた。このように ^{18}F -Dopa/PETは黒質-線条体系ドパミンニューロンの可逆的な障害状態も描出した。

c. 低蛋白食による影響

パーキンソン病では、L-ドーパ療法が有効であるが、長期にわたると効力が低下する。その際、低蛋白食により薬効が維持されることが知られているが、 ^{18}F -Dopa/PETによりその生理状態を検討した。2週間の低蛋白食負荷後は対照時に比べて、線条体/小脳比は変化がなかったが、脳内の放射エネルギーは全般的に上昇しており、結果として線条体の放射エネルギーの上昇がみられた。脳内への取り込みが競合するアミノ酸の血中濃度の低下により ^{18}F -Dopaの取り込みが脳全体として増えたためと考えられた。

d. Hemiparkinsonism, Hemichorea

微小領域の脳血管障害により Hemiparkinsonism および Hemichorea をきたした症例をそれぞれ経験した。前者は左半身のパーキンソン症候を呈し、MRI上は右中脳赤核付近に低信号域を認めた(図5)。 ^{18}F -Dopaの集積は左線条体では正常で、右線条体では集積はみられなかった。脳糖代謝は線条体を含めて正常であった(図6)。後者は右半身の舞踏様不随意運動を呈し、MRI上は左被殻に高信号域を認めた(図7)。左線条体糖代謝は著明に低下していた。 ^{18}F -Dopaの集積は左線条体の volume loss はみられたが、両側共正常であった(図8)。 ^{18}F -Dopa/PETはシナプス間隙の $0.3\text{m}\mu$ 先に存在するレセプター側の神経細胞の影響をうけることなく、選択的に黒質-線条体系ドパミンニューロン終末の状態を描出し、また線条体自体の障害は ^{18}F -Dopaの集積には影響を与えないことが確認された。

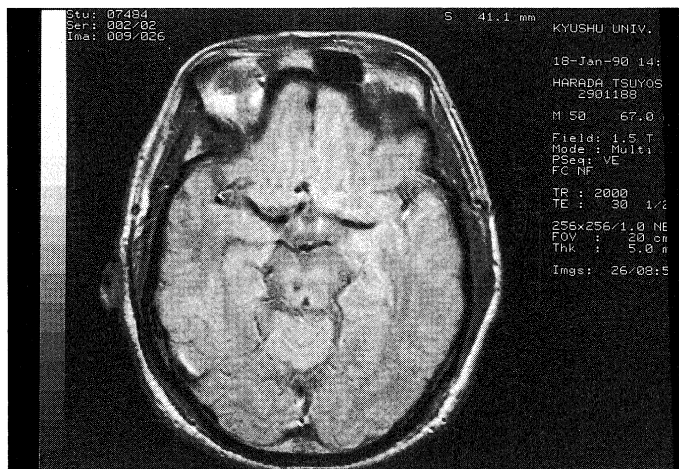


図5 左片側性パーキンソン症候患者のMRI像。右中脳赤核付近の低信号域がみられる。

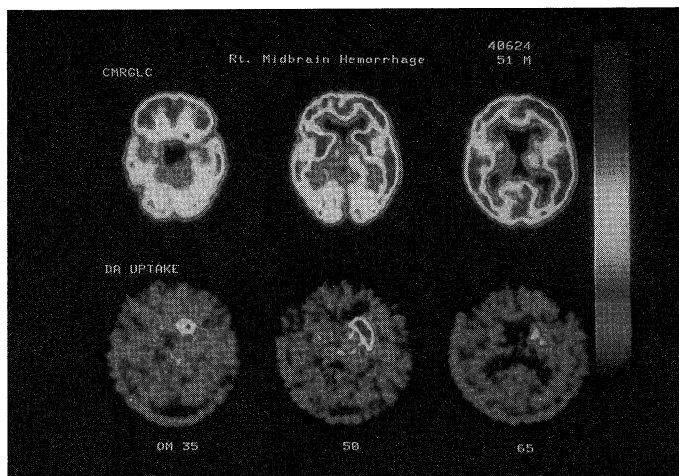


図6 図5と同一患者の糖代謝像（上段）と ^{18}F -Dopa像（下段）。

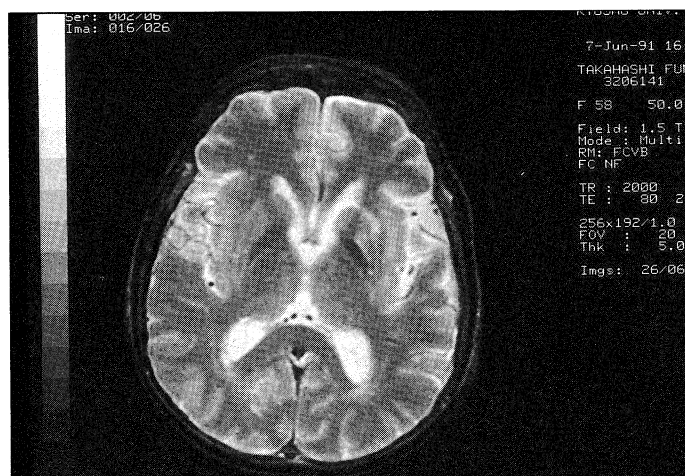


図7 右片側性舞蹈病患者のMRI像。左被殻の高信号域がみられる。

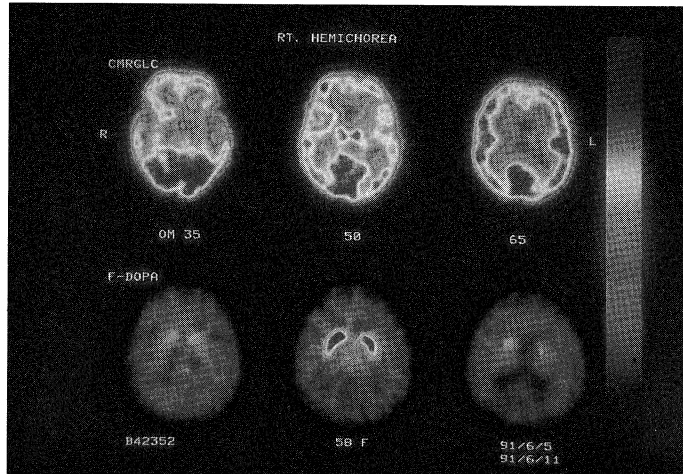


図8 図7と同一患者の糖代謝像（上段）と ^{18}F -Dopa像（下段）。

D. 腎の放射線晩発障害（大塚 誠）

腹部放射線治療においては腎の放射線晩発障害がしばしば問題となる。本障害は照射後数ヶ月以上を経てみられ、不可逆であるためその予知は重要である。われわれはマウス腎の放射線晩発障害の早期指標として、近位尿細管細胞におけるDNA合成の亢進と巨核細胞の出現を観察し、腎の放射線晩発障害発生機序として、1) 増殖休止中の尿細管細胞の再増殖への始動、2) 不完全分裂による巨核細胞の出現、3) 尿細管細胞の分裂死、4) 機能低下に至るとのモデルを提示してきた。その晩発障害が対側腎摘出により促進されることから一過性増殖促進が放射線照射後の晩期DNA合成亢進を促進するためと考えた。また葉酸は急性の腎障害をおこし、腎摘出術と機序は異なるが類似の一過性増殖促進を腎尿細管細胞にもたらすことを確認した。葉酸投与によりみられる腎尿細管細胞の一過性増殖促進は片腎摘出後のそれと同様に照射後の晩期DNA合成亢進を促進し、また腎重量の低下をきたした。この結果は先の腎の放射線晩発障害発生モデルを支持し、尿細管細胞の一過性増殖促進は細胞内に潜在する晩発性放射線障害の発現を促進するものと推定している。また放射線照射による反対側腎への影響を調べたところ、照射3ヶ月以降に再増殖への始動が対側腎にもみられた。これより増殖因子を介した再増殖の機序が考えられる。今後は切除標本でのみ可能であったトリチウムチミジン／オートラジオグラフィ法によるDNA合成の測定を生検標本で可能なフローサイトメトリー法に代えて、臨床応用へと向かう計画である。

E. ヒト O^6 -メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ遺伝子の多型および変異の検討（大塚 誠）

DNAをアルキル化剤に暴露させると生じる O^6 -メチルグアニンはG-C塩基対からA-T塩基

対への突然変異を引き起こす。O⁶-メチルグアニンを修復する酵素である O⁶-メチルグアニン-DNA メチルトランスフェラーゼ (MGMT) は遺伝情報の維持のために働く基本的な酵素のひとつと考えられており、本酵素活性と発癌との関係が注目されている。またこの酵素活性は著しい個体差を示すことが報告されているので、MGMT 遺伝子の正常者群における多型および癌患者における変異の有無について検討している。ヒト MGMT 遺伝子は 5 つのエキソンからなり、そのうち酵素活性中心をコードする部分の遺伝子はエキソン 5 前半部にあることから、まずエキソン 5 前半部 119bp を含む領域の多型および変異の検出を白血球由来の DNA サンプルを用いて PCR-SSCP 法により試みた。正常者 236 例では同部に明らかな多型の存在はみられなかった。またこれまでの大腸癌 208 例での検討でも同部に明らかな変異の存在は指摘できなかった。以上より同活性中心の多型は日本人においては存在しないものと考えている。今後はその他の領域についても検討する予定である。

原著論文

1. Otsuka, M., Ichiya, Y., Kuwabara, Y., Hosokawa, S., Sasaki, M., Fukumura, T., Masuda, K., Goto, I. and Kato, M. 1993.
Cerebral glucose metabolism and striatal ¹⁸F-Dopa uptake by PET in cases of chorea with or without dementia.
J. Neurol. Sciences 115, 153-157.
2. Otsuka, M. and Meistrich, M.L. 1993.
Radiation-induced proliferation in contralateral unirradiated kidneys.
Rad. Research 134, 247-250.
3. Goto, I., Taniwaki, T., Hosokawa, S., Otsuka, M., Ichiya, Y. and Ichimiya, A. 1993.
Positron emission tomographic (PET) studies in dementia.
J. Neurol. Sciences 114, 1-6.
4. Kira, J., Goto, I., Otsuka, M. and Ichiya, Y. 1993.
Chronic progressive spinocerebellar syndrome associated with antibodies to human T-lymphotropic virus type 1: clinico-virological and magnetic resonance imaging studies.
J. Neurol. Sciences 115, 111-116.
5. Fukazawa, M., Fukushige, J., Takeuchi, T., Narabayashi, H., Igarashi, H., Hijii, T., Ueda, K., Kuwabara, Y., Otsuka, M. and Ichiya, Y. 1993.
Discordance between thallium-201 scintigraphy and coronary angiography in patients with Kawasaki disease: myocardial ischemia with normal coronary angiogram.
Pediat. Cardiology 14, 67-74.
6. Otsuka, M., Ichiya, Y., Kuwabara, Y., Fukumura, T., Sasaki, M. and Masuda, K. 1993.

Evaluation of the ratio method compared with graphical analyses for estimating nigrostriatal function in human ^{18}F -Dopa PET studies with or without carbidopa.

Nucl. Med. Comm. 14, 862-867.

7. Kuwabara, Y., Ichiya, Y., Otsuka, M., Sasaki, M., Akashi, Y., Yoshida, T., Fukumura, T. and Masuda, K. 1993.

Non-invasive measurement of myocardial blood flow with positron emission tomography and ^{15}O steady-state method using a continuous infusion of H_2^{15}O .

Radioisotopes 42, 629-633.

8. 大塚 誠, 一矢有一, 桑原康雄, 佐々木雅之, 赤司祐子, 吉田 毅, 福村利光, 増田康治. 1993.

線条体における ^{123}I -IMPと $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOによる脳血流 SPECTの分布の違い-PETによる検討.

核医学30, 389-395.

9. 桑原康雄, 一矢有一, 大塚 誠, 佐々木雅之, 赤司祐子, 福村利光, 吉田 毅, 増田康治, 一宮 厚. 1993.

痴呆および失語症における $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT.

Radioisotopes 42, 522-526.

10. 進藤順二, 都地辰昭, 岩佐 桂, 大塚 誠. 1993.

Dose spectrumを用いた線量分布の最適化.

大分県放射線腫瘍学研究会誌 1, 4-7.

学会発表

1. 大塚 誠, 一矢有一, 桑原康雄, 佐々木雅之, 赤司祐子, 吉田 毅, 福村利光, 増田康治 (1993, 4/3-4/5)

脊髄小脳変性症例の脳糖代謝と線条体ドパミン代謝.

第52回日本医学放射線学会総会, 横浜.

2. 吉田 毅, 佐々木雅之, 一矢有一, 桑原康雄, 大塚 誠, 赤司祐子, 福村利光, 増田康治, 星井 尚, 金子武生, 津田泰夫. (1993, 4/3-4/5)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -P53による心筋 SPECT.

第52回日本医学放射線学会総会, 横浜.

3. 大塚 誠, 一矢有一, 桑原康雄, 赤司祐子, 吉田 毅, 福村利光, 増田康治. (1993, 4/17)

線条体における ^{123}I -IMPと $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOによる脳血流 SPECTの分布の違い.

第4回九州パーフェューザミン懇話会, 福岡.

4. 進藤順二, 都地辰昭, 岩佐 桂, 大塚 誠. (1993, 6/10)
Dose spectrum を用いた線量分布の最適化.
第1回大分県放射線腫瘍学研究会, 大分.
5. 大塚 誠. (1993, 10/28-10/30)
第30回日本核医学会賞受賞論文.
Striatal ^{18}F -Dopa uptake and brain glucose metabolism by PET in patients with spinocerebellar degeneration.
第33回日本核医学会総会, 宮崎.
6. 大塚 誠, 一矢有一, 桑原康雄, 赤司祐子, 吉田 毅, 福村利光, 増田康治. (1993, 10/28-10/30)
 ^{18}F -Dopa/PET による黒質-前頭葉皮質機能の測定.
第33回日本核医学会総会, 宮崎.
7. 大塚 誠, 増田康治, Meistrich, M.L. (1993, 11/5-11/7)
マウス腎の放射線晩発障害の促進-葉酸投与による影響-.
第6回日本放射線腫瘍学会学術大会, 福岡.

講 演

1. 大塚 誠. (1993, 3/6)
新しい放射線医薬品と検査.
筑後核医学技術研究会, 久留米.
2. 大塚 誠. (1993, 3/31)
日本核医学会総会報告.
第2回大分核医学研究会, 大分.
3. 進藤順二. (1993, 5/26)
MRI撮影に関する技術的諸問題とその解決法.
別府診療画像フォーラム, 別府.
4. 進藤順二. (1993, 6/26)
MRにおけるアーチファクトについて.
福岡MR研究会, 飯塚.
5. 大塚 誠. (1993, 7/10)
 ^{18}F -Dopa/PET による黒質-線条体機能測定の基礎と臨床.
第33回東海核医学セミナー, 名古屋.

症例報告

1. Miyagi, Y., Morioka, T., Otsuka, M. and Fukui, M. 1993.
Striatal glucose metabolism and [18F]Fluorodopa uptake in a patient with tumor-induced hemiparkinsonism.
J. Neurosurgery 32, 838-841.
2. 澤村 淳, 吉良潤一, 由村健夫, 後藤幾生, 大塚 誠. 1993.
小児期発症で進行のきわめて緩徐な家族性小脳失調症の親子例.
神経内科 38, 501-503.
3. Sasaki, M., Ichiya, Y., Kuwabara, Y., Otsuka, M., Fukumura, T., Kawai, Y., Koga, H. and Masuda, K. 1993.
Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in technetium-99m-hydroxymethylenediphosphate negative bone tumors.
J. Nucl. Med. 32, 288-290.

別府放射線医学セミナー

第2回 1993年11月2日開催

- 講演 1. 温熱治療機器の原理と装置 協和メデックス 棕本修而先生
2. 温熱療法の臨床—BSD1000の使用経験を中心に—
九州大学医学部放射線科 上原 智先生

特別講演

ハイパーサーミアにおける温熱増感効果
長崎大学医学部原研教授 奥村 寛先生