

NMCC共同利用 研究成果報文集

NMCC ANNUAL REPORT

8

2000

社団法人 日本アイソトープ協会
仁科記念サイクロترونセンター

JAPAN RADIO ISOTOPE ASSOCIATION
NISHINA MEMORIAL CYCLOTRON CENTER

NMCC 共同利用研究成果報文集． 8

(2000)

I 共同利用研究成果

1 報 文

1.1 PET

- 1 肝硬変における脳内 GABA-Benzodiazepine 受容体動態—¹¹C-flumazenil による検討（第 2 報）—
加藤 章信、藤島 裕耕、渡辺 雄輝、池田 亘政、岩井 正勝、鈴木 一幸、
佐々木 敏秋、寺崎 一典、世良 耕一郎 1
- 2 血行力学的脳虚血における acetazolamide 負荷後の脳血流量の経時的変化と脳酸素代謝の関係
小林 正和、小笠原 邦昭、安田 重、奥口 卓、紺野 広、小川 彰 6
- 3 アルツハイマー病に対する塩酸 donepezil 加療前後の脳血流量・酸素代謝の変化
米澤 久司、高橋 智、山崎 悦子、工藤 雅子、小原 智子、柴田 俊秀、
岡本 牧子、東儀 英夫、佐々木 敏秋、寺崎 一典 14
- 4 ポジトロン CT による脳機能地図の作成複雑な計算課題遂行中の脳活動
川島 隆太、福田 寛、高橋 恒男、小川 彰 22
- 5 精神分裂病における音楽幻聴の病巣局在：PET による検討
安田 重、武内 克也、鈴木 満、小笠原 邦昭、小林 正和、小川 彰、酒井 明夫 26
- 6 心磁図による生存心筋の評価～糖負荷 ¹⁸FDG-PET 画像との対比～
鎌田 潤也、中居 賢司、川副 浩平、泉本 浩史、伊藤 忠一、諏訪 部章、
菖蒲 沢実、小豆嶋 正典、佐々木 敏秋、吉澤 正人、小林 宏一郎 31
- 7 骨軟部腫瘍の PET 診断化学療法効果判定について
白石 秀夫、鳥羽 有、西田 淳、嶋村 正 34
- 8 PET による食道癌の放射線治療効果評価の試み
中村 隆二、小原 東也、桂川 茂彦、原田 聡、及川 浩、玉川 芳春、肥田 圭介、
池田 健一郎、佐藤 信博、石田 薫 39
- 9 口腔悪性腫瘍に対する ¹⁸FDG による治療後の monitoring-第 4 報予後についての統計学的検討-
船木 聖己、関山 三郎、杉山 芳樹、星 秀樹、笹森 傑、中谷 寛之、
坂上 公一、堤 陽一 43
- 10 口腔扁平上皮癌における FDG 集積と組織学的所見との関係
小豆島 正典、守口 斉、泉澤 充、卯城 敏隆、佐藤 仁、東海林 理、星野 正行、
佐藤 泰生、佐藤 方信、坂巻 公男 51

1.2 PIXE

- 1 PIXE による口腔健常粘膜の微量元素分析-第五報:歯科用合金に関する基礎的研究
石橋 修、杉山 芳樹、関山 三郎、中村 ますみ、中谷 寛之、世良 耕一郎、
二ツ川 章二 57

2	舌扁平上皮癌組織中の微量元素分析	
	星 秀樹、関山 三郎、杉山 芳樹、大平 明範、中谷 寛之、世良 耕一郎、 二ツ川 章二	65
3	PIXE による骨固定用金属材料周囲組織の元素分析-第3報：家兎モデルにおける結果について-	
	杉山 芳樹、中村 ますみ、石橋 修、関山 三郎、世良 耕一郎、二ツ川 章二	70
4	腎細胞癌と Se についての検討 -第1報-	
	三浦 吉範、中居 恵子、伊藤 忠一、柴田 美和、藤岡 知昭、松田 和弘、 世良 耕一郎	76
5	脊柱靱帯骨化症患者血清中の微量元素の定量	
	鳥羽 有、村上 秀樹、嶋村 正、二ツ川 章二、寺崎 一典、世良 耕一郎	82
6	脳梗塞患者髄液中に含まれる Se の PIXE 分析	
	紺野 広、佐藤 直也、柴内 一夫、小笠原 邦昭、世良 耕一郎、小川 彰	87
7	1997 年～1999 年に秋田八幡平で採集された霧中の不溶性成分元素組成及び各イオン濃度と 72h 後退流跡線との関係	
	猪爪 淳子、菊地 良栄、岡村 朋子、預幡 哲也、梶川 正弘、小川 信明、尾関 徹、 世良 耕一郎	92
8	NIST 標準試料の PIXE 法と ICP-MS 法、ICP-AES 法による定量値の比較	
	斉藤 勝美、世良 耕一郎、後藤 妙子、中村 美和	99
9	鉱床変質母岩の PIXE 化学分析の予察的研究	
	石山 大三、佐藤 比奈子、水田 敏夫、世良 耕一郎	109
10	焼却灰に含まれる微量元素の PIXE 分析	
	二ツ川 章二、斉藤 義弘、畠山 智、松下 幹夫、小林 修二、世良 耕一郎	115
11	肉用牛の栄養条件による血漿 PIXE 分析値の変動と各種代謝関連物質との関係	
	青木 康浩、安藤 貞、山田 明央、山田 知哉、中西 直人	121
12	PIXE 分析法および機器中性子放射化分析法によるマウス肝臓中および血清・血漿中の微量元素の定量(III)	
	矢永 誠人、吉田 努、大山 拓也、前津 仁美、野口 基子、大森 巍、 二ツ川 章二、世良 耕一郎	127
13	Cu 塩投与 LEC ラット肝臓 Cu の PIXE 分析	
	太田 顕成、ト 桂蘭、曾根 由美子、中山 茂信、三原 春枝、世良 耕一郎、 二ツ川 章二、畠山 智、斉藤 義弘	133
14	Seleno-DL-methionine 投与 LEC ラット肝臓 Se の PIXE 分析	
	太田 顕成、ト 桂蘭、曾根 由美子、中山 茂信、三原 春枝、世良 耕一郎、 二ツ川 章二、畠山 智、斉藤 義弘	138
15	Se 欠乏食給餌ラットの Se 排泄／臓器中 Se 濃度と亜 Se 酸ナトリウム投与後の体内動態	
	石井 陽子、磯村 綾子、夏堀 雅宏、伊藤 伸彦、世良 耕一郎、二ツ川 章二	143

16	金属投与によるラット臓器への影響	
	加藤 洋、大門 建夫、後藤 保正、山本 恵三	151
17	放射線照射後の Ca, Fe, Zn 動態と、それによるアポトーシス感受性と抵抗性人白血病細胞内における微量元素動態	
	原田 聡、世良 耕一郎、田中 晃、石井 慶造、二ッ川 章二、玉川 芳春	157
18	PIXE による温泉水成分および毛髪中元素濃度の分析	
	千葉 啓子、岩根 敦子、立身 政信、佐藤 洋、山内 博、世良 耕一郎	163
19	PIXE によるバングラディッシュ地下水砒素汚染の研究 I	
	M.A.Habib、三尾野 重義、二ッ川 章二、世良 耕一郎	167
20	PIXE 分析のための木材試料調整法	
	景守 紀子、二ッ川 章二、世良 耕一郎	174
21	岩手山麓の湧水・温泉水の微量元素濃度とラドン濃度の季節変化	
	斉藤 義弘、土井 幸一、畠山 智、二ッ川 章二、世良 耕一郎、斉藤 徳美、土井 宣夫	179
22	大気汚染監視用ミニサンプラーの開発	
	杉原 諭、石井 慶造、松山 成男、山崎 浩道、結城 秀行、遠藤 寛和、田中 晃、ツェンデダワーアマルタイバン、佐藤 隆博、小森 裕嗣、須田 麻美、東海 幸康、織原 彦之丞、二ッ川 章二、世良 耕一郎	185
23	リン K-X 線吸収用 Si 薄膜の作成	
	ツェンデダワーアマルタイヴァン、石井 慶造、山崎 浩道、松山 成男、杉原 諭、遠藤 寛和、田中 晃、佐藤 隆博、小森 祐嗣、織原 彦之丞、二ッ川 章二、世良 耕一郎	193
24	半導体不純物元素の PIXE による高感度分析の実現	
	広瀬 雅文、永野 章、二ッ川 章二、世良 耕一郎	198
25	ピーク応答関数を考慮したスペクトル解析プログラム (SAPIX version 4)	
	世良 耕一郎、二ッ川 章二、斎藤 義弘	202
26	重元素による環境汚染・体内暴露モニタリングのための無調製毛髪定量分析法	
	世良 耕一郎、二ッ川 章二、村尾 智	217
1.3	薬剤合成・その他	
1	獣医核医学における放射線防護に関する研究～獣医師、飼育者、一般公衆の外部被曝線量評価～	
	鍋島 紀子、永井 裕司、夏堀 雅宏、伊藤 伸彦、石川 達也、池上 徹、高橋 秀幸、畠山 智、二ッ川 章二	227
2	ウサギ VX2 誘発舌癌転移リンパ節における ¹⁸F-FDG 集積	
	泉澤 充、小豆島 正典、守口 斉、坂巻 公男	235

3	培養細胞への FDG 集積と Choline 集積に対する細胞周期依存性	
	小豆島 正典、守口 斉、堤 玲子、寺崎 一典、佐藤 仁、佐藤 成大、 坂巻 公男	240
4	フーリエリビニングアルゴリズムに基づく PET 画像再構成	
	大石 幸裕、石井 慶造、山崎 浩道、結城 秀行、松山 成男、菊池 洋平、 末柄 薫子、小澤 岳人、鈴木 敦郎、佐藤 隆博、四月朔日 聖一、伊藤 正敏、 織原 彦之丞、ニッ川 章二、世良 耕一郎	247
5	同時に 9 個の線源を用いた空間分解能ファントムの使用について	
	佐々木 敏秋	255
6	オンカラム法を用いた¹¹Cコリン自動合成装置の作成	
	寺崎 一典、岩田 錬、小豆島 正典	265
1.4	特別講演	273
2	外部投稿・外部発表	
2.1	外部投稿	274
2.2	外部発表	277
II	NMCC 報告	281
1	一年間の歩み	281
2	全国共同利用実績	281
3	JRIA・PET 用ファントムの貸出状況	284
4	セミナーの開催	284
5	施設・設備の運転状況	285
6	放射線管理	286
7	仁科記念サイクロトロンセンター共同利用委員会委員	288
8	NMCC 共同利用者	288

NMCC ANNUAL REPORT

(2000)

I Research

1 Reports

1.1 Clinical PET

- 1 Cerebral benzodiazepine receptor binding activities in patients without hepatic encephalopathy by positron emission tomography using [¹¹C]-flumazenil[-2-]
Kato, Y. Fujishima, Y. Watanabe, K. Ikeda, M. Iwai, K. Suzuki, T. Sasaki,
K. Terasaki, K. Sera 4
- 2 Time-dependent Changes in Cerebral Blood Flow after Acetazolamide Loading into Patients with Hemodynamic Cerebral Ischemia : Relationship to Cerebral Oxygen Metabolism
M. Kobayashi, K.Ogasawara, S.Yasuda, T.Okuguchi, H.Konno and A.Ogawa 11
- 3 Effect of donepezil hydrochloride on regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with Alzheimer's disease.
Hisashi Yonezawa, Satoshi Takahashi, Etsuko Yamazaki, Masako Kudo,
Satoko Obara, Toshihide Shibata, Makiko Okamoto, Hideo Tohgi,
Toshiaki Sasaki and Kazunori Terasaki 21
- 4 Functional Organization of the Human Brain Involved in Difficult Calculations
R. Kawashima, H. Fukuda, T. Takahashi and A. Ogawa 25
- 5 Evaluation of the viability of myocardium by magnetocardiograms In contrast with sugar-stress ¹⁸FDG-PET
J.Kamata, K.Nakai, K.Kawazoe, H.Izumoto, C.Itoh, A.Suwabe,
M.Shobuzawa, M.Shozushima, T.Sasaki, M.Yoshizawa and K.Kobayashi 33
- 6 A Evaluation of adjuvant therapy by PET for Musculoskeletal Tumors
Hideo Shiraishi, Tamotsu Toba, Jun Nishida and Tadashi Shimamura 38
- 7 Evaluation of Tumor response to Radiotherapy by Positron Emission Tomography in Advanced Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma
Ryuji Nakamura, Toya Obara, Shigehiko Katsuragawa, Hiroshi Oikawa,
Satoshi Harada, Yoshiharu Tamakawa, Keisuke Koeda, Kenichiroh Ikeda,
Nobuhiro Satoh, Kaoru Ishida 42
- 8 Monitoring by ¹⁸FDG after treatment for malignant tumors of oral cavity -Part 4. Statistic examination of prognosis-
Kiyomi FUNAKI, Saburo SEKIYAMA, Yoshiki SUGIYAMA, Hideki HOSHI,
Masaru SASAMORI, Hiroyuki NAKATANI, Kouichi SAKAGAMI, Youichi TUTUMI ... 50

9	Correlation of FDG uptake and pathological findings of squamous cell carcinoma in the oral region	
	M.Shozushima, H.Moriguchi, M.Izumisawa, T.Ujo, H.Sato, S.Shoji	
	M.Hoshino, T.Sato, M.Sato and K.Sakamaki	56
1.2 PIXE		
1	Elementary Analysis of Normal Oral Mucosa by PIXE - 5 - Basic Study of Elements from the Dental Metallic Materials in Oral Mucosa	
	Shu Ishibashi, Yoshiki Sugiyama, Saburo Sekiyama, Masumi Nakamura	
	Hiroyuki Nakatani, Kouichiro Sera, Shoji Futatukawa	63
2	Elementary analysis of the squamous cell carcinoma of the tongue	
	H. Hoshi, S.Sekiyama, Y. Sugiyama, A. Ohira, H. Nakatani	
	H. Misawa, K. Sera, S. Futatsugawa	69
3	Analysis of titanium elements in the soft and hard tissue on titanium plates and screws for internal bone fixation by PIXE method -3- The results of animal models	
	Yoshiki Sugiyama, Masumi Nakamura, Shu Ishibashi, Saburo Sekiyama	
	Kouichiro Sera, Shoji Futatsukawa	75
4	Selenium and Renal Cell Carcinoma - 1 -	
	Yoshinori Miura, Keiko Nakai, Chuichi Itoh,	
	Miwa Shibata, Tomoaki Fujioka, Kazuhiro Matsuda, Kouichiro Sera	81
5	Determination of Trace Elements in the Serum of Patients with Ossification of the Spinal Ligaments	
	Tamotsu Toba, Hideki Murakami, Tadashi Shimamura,	
	Shoji Futatsugawa, Kazunori Terasaki, Kouichiro Sera	86
6	Determination of Se in Cerebrospinal Fluid of Patients with Acute Cerebral Infarction by PIXE Analysis	
	Hiromu Konno, Naoya Satoh, Kazuo Shibana, Kuniaki Ogasawara, Koichiro Sera	
	Akira Ogawa	91
7	Relationship among the content ratios of insoluble substances and of various ion concentrations in fog water at Hachimantai from 1997 to 1999 and the 72h back trajectories.	
	Junko Inotsume, Ryoei Kikuchi, Tomoko Okamura, Tetsuya Adzuhata	
	Kajikawa Masahiro, Nobuaki Ogawa, Toru Ozeki, Koichiro Sera	98
8	Comparison of Elemental Quantity by PIXE and ICP-MS and/or ICP-AES for NIST Samples	
	K. Saitoh, K. Sera, T. Gotoh and M. Nakamura	107
9	Preliminary Study of Chemical Analyses of Altered Wall Rocks around Ore Deposits using PIXE	
	Daizo Ishiyama, Hinako Sato, Toshio Mizuta and Kouichiro Sera	114

10	Pixe Analysis of Incineration Ashes S.Futatsugawa, M. Matsushita, S.Kobayashi, S. Hatakeyama, Y. Saitou and K.Sera	120
11	Variation in several mineral concentration in beef plasma analyzed using PIXE and its relationships with metabolites relating to nutritional condition. Yasuhiro Aoki, Sada Ando, Akihisa Yamada, Tomoya Yamada and Naoto Nakanishi ***	126
12	Determination of Trace Elements in Liver, Serum and Plasma of Mice by PIXE and Instrumental Neutron Activation Analyses (III) Makoto Yanaga, Tsutomu Yoshida, Takuya Ohya, Hitomi Maetsu, Motoko Noguchi, Takashi Omori, Syoji Futatsugawa and Kouichiro Sera	131
13	Different Effects of Copper(I) and Copper (II) on Copper Contents of Liver and Life Span in the LEC Rats Maintained on High Copper Diets Studied by PIXE and Survival A. Ohta, G. Bu, Y. Sone, S. Nakayama, H. Mihara, K. Sera, S. Futatsugawa, S. Hatakeyama, and Y. Saitoh	137
14	PIXE Determination of Seleno-DL-methionine and Its Validation with regard to Uptake and Protein Incorporation in Rats. A. Ohta, G. Bu, Y. Sone, S. Nakayama, H. Mihara, K. Sera, S. Futatsugawa, S. Hatakeyama and Y. Saitoh	142
15	Se excretion and organ Se levels in rats fed selenium-deficient diet and Se pharmacokinetics after sodium selenite administration Haruko Ishii, Ayako Isomura, Masahiro Natsuhori, Nobuhiko Ito, Koichiro Sera and Shoji Futatsugawa	150
16	Effects of Metals on Trace Elements in Rat Organs Y. Katoh, T. Daimon, Y. Gotoh and K. Yamamoto	155
17	The kinetics of Fe and Ca for the development of radiation-induced Apoptosis by micro PIXE camera. S. Harada, K.Sera, A. Tanaka, K. Ishii, S.Futatsugawa, Y. Tamagawa	162
18	The contents of element in hot spring water and the levels of element in human hair with PIXE analysis Keiko Chiba, Atsuko Iwane, Masanobu Tatsumi, Hiroshi Satoh, Hiroshi Yamauchi and Kouichiro Sera	166
19	Study of Toxic Arsenic in Bangladesh by PIXE Analysis 1 M. A. Habib, S. Miono, Shoji. Futatsugawa and K. Sera	173
20	Wood sample preparation for PIXE analysis Noriko Kagemor, Shoji Futatsugawa, Kouichiro Sera	178
21	Seasonal Changes of Spring Water at the Foot of Mt.Iwate Y.Saitou, K.Doi, S.Hatakeyama, S.Futatsugawa, K.Sera, T.Saitou and N.Doi	184

22	Development of mini-sampler for monitoring an air-pollution S.Sugihara, K.Ishii, S.Matsuyama, H.Yamazaki, Y.Yuki, H.Endo, A.Tanaka, Ts.Amartaivan, T.Sato, Y.Komori, A.Suda, Y.Tokai, H.Orihara, S.Futatsugawa, K.Sera	192
23	The preparation of Si absorber for the P K-X line in PIXE Analysis Ts.Amartaivan, K.Ishii, S.Matsuyama, H.Yamazaki, S.Sugihara, H.Endo, A.Tanaka, T.Sato, Y.Komori, H.Orihara, S.Futatsugawa, K.Sera	197
24	High-sensitivity analysis of impurity elements in semiconductors using PIXE Masafumi Hirose, Akira Nagano, Shoji Futatsugawa and Koichiro Sera	201
25	Spectrum Analysis Taking Account of the Tail, Escape Functions and Sub-lines (SAPIX version 4) K.Sera, S. Futatsugawa	216
26	Quantitative Analysis of Untreated Hair Samples for Monitoring Heavy Metal Contamination K. Sera, S. Futatsugawa, S. Murao	226
 1.3 Pharmaceuticals and Analysis		
1	Radiation Protection in Veterinary Nuclear Medicine ~ An Estimation of External Radiation Exposure for a Veterinarian, an Animal Owner, and General Public ~ Noriko Nabeshima, Yuji Nagai, Masahiro Natsuhori, Nobuhiko Ito, Tatsuya Ishikawa, Toru Ikegami, Hideyuki Takahashi, Satoru Hatakeyama, and Shoji Futatsugawa	234
2	¹⁸ FDG-uptake in a rabbit VX2 tongue cancer with lymph node metastasis. Mitsuru Izumisawa, Masanori Shozushima, Hitoshi Moriguchi, Kimio Sakamaki	239
3	Cell cycle phase-dependent uptake of FDG and ¹¹ C-Choline in HeLa cells M.Shozushima, H.Moriguchi, R.Tsutsumi, K. Terasaki, H.Sato, S.Sato and K.Sakamaki	246
4	PET imaging based on the Fourier rebinning algorithm Y. Oishi, K. Ishii, H. Yamazaki, H. Yuki, S. Matsuyama, Y. Kikuchi, K. Suegara, T. Ozawa A. Suzuki, T. Sato, S. Watanuki, M. Itoh, H. Orihara, S. Futasukawa, K. Sera	253
5	Utilization of the PET spatial resolution phantom with the 9-line radioactivity Toshiaki Sasaki	258
6	Construction of automated production system for [¹¹ C] choline using a Sep-Pak cartridge Kazunori Terasaki, Ren Iwata, Masanori Souzushima	272
1.4 Special Lecture		273

2	Other Publications and Presentations	
2.1	Journal	274
2.2	Meetings	277
II	NMCC Informations	281
1	Progress of NMCC	281
2	Utilization Situation in NMCC	281
3	JRIA PET Phantom	284
4	Meetings Sponsored by NMCC	284
5	Cyclotron Operation	285
6	Radiation Management in NMCC	286
7	Members of NMCC Committee	288
8	Name and Affiliation of Users	288

I 共同利用研究成果

1. 1 PET

肝硬変における脳内 GABA-Benzodiazepine 受容体動態 —¹¹C-flumazenil による検討（第 2 報）—

加藤章信、藤島裕耕、渡辺雄輝、池田亘政、岩井正勝、鈴木一幸
佐々木敏秋*、寺崎一典*、世良耕一郎*

岩手医科大学第一内科
020-8505 盛岡市内丸 19-1

*岩手医科大学サイクロترونセンター
020-0173 岩手郡滝沢村留が森 348-58

1. はじめに

非代償性の肝硬変では浮腫・腹水や食道静脈瘤破裂などの消化管出血とともに肝性脳症が出現することが知られている。肝性脳症とは意識障害を中心とした精神神経症状であり、その発生機序にはアンモニア、アミノ酸などの関与が知られている。近年、中枢神経系の抑制性神経伝達物質である γ -aminobutyric acid (GABA) と benzodiazepine (BZ) の関与が GABA-BZ 説として注目されている 1)。すなわち肝性脳症では血漿の BZ 様物質(BZ 受容体リガンド)濃度が増加しており、BZ 様物質濃度が脳症の重症度と相関するとの報告 2) がなされている。しかし、肝性脳症での BZ 様物質の血中濃度は検討されているものの、脳内 BZ 受容体の変化についての検討は極めて少ない 3) 4)。

最近、BZ の拮抗薬 (Ro15-1788: flumazenil) を用いた in situ での脳内 BZ 受容体の検討が脳疾患を中心に報告されており、肝性脳症での脳内 BZ 受容体の変化を in situ で検討することが可能となった。昨年 の第 7 回 NMCC 共同利用研究成果報告書 5) にて、4 例の肝硬変の脳内 BZ 受容体動態と肝の重症度との関連の検討を報告した。今回は症例数を増し、血液アンモニアを含む生化学検査成績との関連について検討したので報告する。

2. 測定方法

2.1 対象

過去 3 カ月間、BZ 系薬剤の服用の既往が無く顕性脳症のみられない肝硬変 12 例 (男: 10 例, 女: 2 例 平均

年齢 58±11 歳)肝硬変の成因はウイルス性 7 例 (C 型: 5 例, B 型: 2 例)、アルコール性 4 例、不詳 1 例。肝の重症度 (modified-Pugh)では grade A: 8 例、grade B: 4 例である。

2.2 方法

PET 装置は島津社製 SET-1400W10 を用い、トレーサーには BZ 拮抗薬である flumazenil に ^{11}C をラベルした ^{11}C -flumazenil (平均 17mCi)を使用し、関心領域を大脳皮質後頭葉に設けた。脳内 BZ 受容体結合能は Mishina らの報告 6)に基づき ^{11}C -Flumazenil 注入後 20-40 分の radioactivity を平均し standardized uptake value (SUV: [Bq/ml/tissue]/[Bq dose/g weight])として求め、脳内 BZ 受容体結合能とした。さらに血液生化学検査として血液アンモニア、肝機能検査、血液凝固線溶検査を測定し、生化学検査と PET による脳内 BZ 受容体動態と比較検討した。

2.3 統計学的処理

二群間の差異の検定は student's-T test を用い、 $p < 0.05$ 以上を有意とした。

3. 結果

3.1 脳内 BZ 受容体結合能

^{11}C -Flumazenil を用い dynamic scan 後に kinetic analysis を用い distribution volume (DV)により得られる健常者の脳内 BZ 受容体結合能を参照し、後頭葉の SUV を 5.52ml/mg 以上の群 (SUV 高値群, $n=6$)と 5.52ml/mg 未満の群 (SUV 低値群, $n=6$)に分けて検討した。SUV 高値群と SUV 低値群の投与線量はそれぞれ 17.8 ± 3.7 、 16.0 ± 4.9 、体重は 62.3 ± 6.7 、 53.8 ± 5.7 といずれも統計学的に有意ではなかった。SUV 高値群の SUV は 6.10 ± 0.54 、SUV 低値群の SUV は 4.20 ± 1.23 と高値群で有意 ($p < 0.01$)に高値であった。

3.2 脳内 BZ 受容体結合能と血液生化学検査との関連

SUV 高値群の血液アンモニア濃度は 105 ± 25 、SUV 低値群の SUV は 33 ± 19 と高値群で有意 ($p < 0.01$)に高値を示した。総ビリルビンは SUV 高値群で 1.6 ± 0.8 、SUV 低値群で 0.8 ± 0.6 と高値群で高値の傾向を認めたが有意ではなかった (図 1)。さらにプロトロンビン時間、トランスアミナーゼ (GOT, GPT)、総コレステロールには 2 群間で差はみられなかった (図 2・図 3)。

4. 考察

今回の検討では第 2 報として、1) 脳内 BZ 受容体結合能の半定量法の導入、2) 肝硬変の脳内 BZ 受容体結合能と生化学検査成績との関連の 2 つの点で知見をえた。

脳内 BZ 受容体結合能の半定量法については、通常、 ^{11}C -Flumazenil を用いた脳内 BZ 受容体結合能は dynamic scan 後の kinetic analysis による distribution volume (DV)により得られるが、その操作は臨床的に簡便には行えない。Mishina らの検討 6)では、static scan の後に得られる pixel value (standardized uptake value: SUV)は ^{11}C -Flumazenil 注入後 20-40 分の間では DV と高い相関 (相関係数 0.978 ± 0.014)があり、BZ 受容体結合能の半

定量が可能であるとされており、この報告に基づき測定を試みた。本方法では、関心領域の pixel value から結果を得ることが可能のことから、容易に半定量的に受容体結合能を測定することが可能であった。

つぎに、肝硬変の脳内 BZ 受容体結合能を高値を示す群と正常な群とに分けて検討すると、高値群では血液アンモニア濃度が高値であり、脳内 BZ 受容体結合能と血液アンモニアとの関連があると考えられた。Raabe⁷⁾は実験的に GABA-BZ 受容体異常に伴うシナプス後抑制障害とアンモニアによるシナプス後抑制障害が各々異なる機序で同時に起こっている可能性を指摘しており、今後さらに症例数を増し、血液アンモニア濃度と脳内 BZ 受容体結合能とが相関について検討を進める必要がある。また、精神神経機能検査や脳波等の成績との関連についても検討し、脳内 BZ 受容体結合能異常の臨床的意義についても検討をする必要がある。

文献

- 1) Basile AS et al: Relationship between plasma benzodiazepine receptor ligand concentration and severity of hepatic encephalopathy. *Hepatology* 19: 112-121, 1994
- 2) Mullen KD et al: Natural benzodiazepines and hepatic encephalopathy. *Seminars in liver disease* 16: 255-264, 1996
- 3) Samson Y et al cerebral uptake of benzodiazepine measured by positron emission tomography in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 316: 414-415, 1987
- 4) Macdonald GA, et al: cerebral benzodiazepine receptor binding in vivo in patients with recurrent hepatic encephalopathy. *Hepatology* 26: 277-282, 1997
- 5) 藤島裕耕 他: 肝硬変における脳内 GABA-Benzodiazepine 受容体動態—¹¹C-flumazenil による検討—, NMCC 共同利用研究成果報文集 7: 14-17, 2000
- 6) Mishina M, et al: intrasubject correlation between static scan and distribution volume images for [¹¹C]flumazenil PET. *Annals of Nuclear Medicine* 14, 193-198, 2000
- 7) Raabe WA: Neurophysiology of ammonia intoxication. Butterworth RF., Layrargus GP eds. *Hepatic Encephalopathy: Pathophysiology and Treatment*. Clifton, N.J., Humana Pr. 1989. p49-77

Cerebral benzodiazepine receptor binding activities in patients without hepatic encephalopathy by positron emission tomography using [^{11}C]-flumazenil [-2-]

A. Kato, Y. Fujishima, Y. Watanabe, K. Ikeda, M. Iwai, K. Suzuki,
*1 T. Sasaki, *1K. Terasaki, *1K. Sera

First Department of Internal Medicine, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

*1 Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, 020-0100, Japan

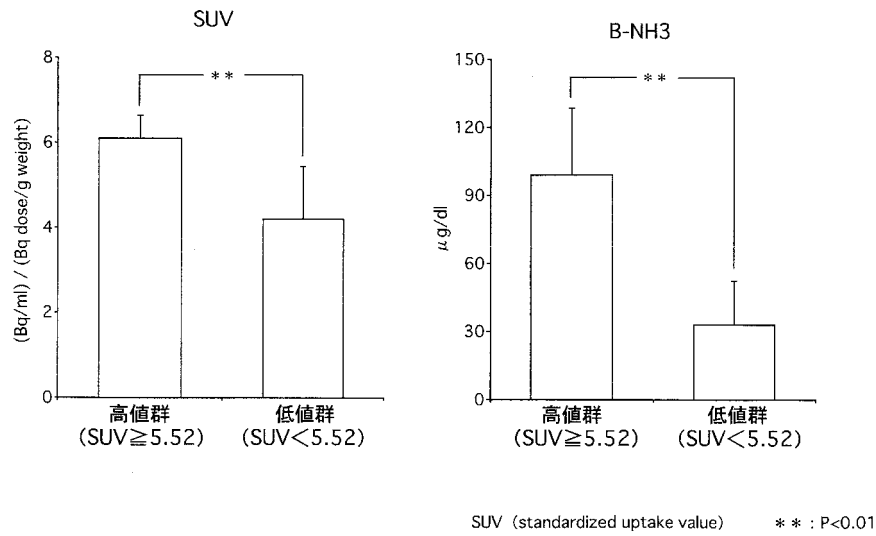
Abstract

Although the benzodiazepine (BZ) like substances were recognized as the causes of hepatic encephalopathy (HE), little is known to the alterations of central γ -aminobutyric acid (GABA)-BZ receptor in liver cirrhosis. Thus our aim is to clarify the binding activities of the GABA-BZ receptors in patients with liver cirrhosis by positron emission tomography (PET).

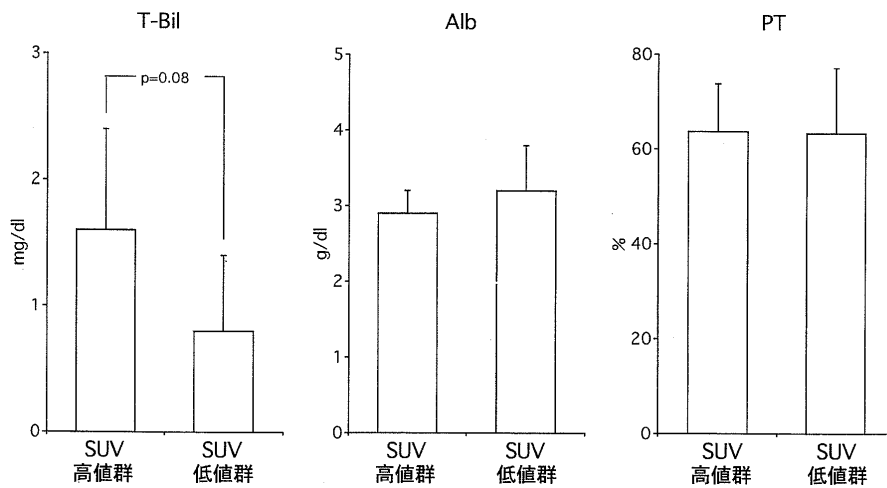
Twelve patients with liver cirrhosis without HE were undertaken PET using [^{11}C]-flumazenil. The intra-subject pixel values corrected by static scan from 20 to 40 minutes after [^{11}C]-flumazenil injection were used as semi-quantitative imaging of GABA-BZ receptor binding activities. The pixel values were divided into two groups (the high pixel value group and the low pixel value group). The patients with high pixel value group (n=6) showed the high levels of blood ammonia concentrations (105 ± 25 g/dl) and the patients with low pixel value group showed the low levels of blood ammonia concentrations (33 ± 19 mg/dl). There was a statistical differences ($p < 0.01$) between these two data.

These findings suggests that the activities of GABA-BZ receptor binding activities have a relation to the blood ammonia concentrations.

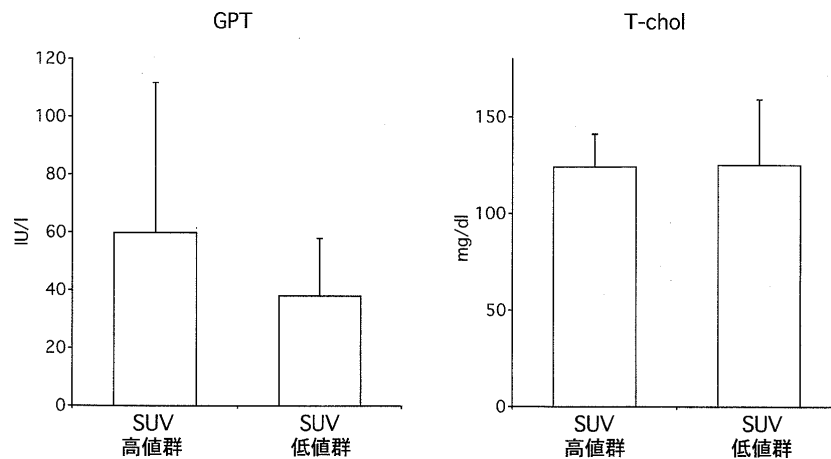
(図 1) SUV の差異と血液アンモニア濃度



(図 2) SUV 別の生化学検査成績



(図 3) SUV 別の生化学成績



血行力学的脳虚血における acetazolamide 負荷後の脳血流量の

経時的变化と脳酸素代謝の関係

小林正和、小笠原邦昭、安田重、
奥口卓、紺野広、小川彰

岩手医科大学医学部脳神経外科学講座
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

1. はじめに

脳主幹動脈の慢性閉塞性または狭窄性病変により、その血管支配領域の脳灌流圧が低下し、脳虚血症状が出現する血行力学的脳虚血においては、様々な程度で、脳循環代謝が障害されることが知られている¹⁻⁴⁾。

特に、脳酸素摂取率の亢進を示す misery perfusion は不可逆的脳損傷に至る前段階とされており、虚血性脳血管障害においてはこの病態をいかに的確に検出するかが課題となっている^{1, 2, 5-7)}。

現在、脳循環代謝測定法としては positron emission tomography (PET) が最も正確であり、また脳血流量以外に脳血液量、脳酸素代謝量、脳酸素摂取率も同時に測定することができる。しかし、PET では positron を発生する核種を合成するためのサイクロトロンが必要であり、日常診療で PET を使用できる施設は極めて限られている。これに対し、single photon emission computed tomography (SPECT) は比較的簡便に脳循環を測定でき、一般臨床の場で広く用いられているが、測定可能な項目が脳血流量のみであり、脳酸素代謝については直接知ることが出来ない。そこで現在の臨床では、強力な脳血管拡張物質である acetazolamide の負荷前後で脳血流量を測定し、負荷後の脳血流増加率を算出し、脳血管の拡張状態を推定することによって脳酸素代謝を間接的に捉えることが行われている⁷⁻¹³⁾。

acetazolamide は、血管平滑筋細胞外の炭酸脱水素酵素阻害の結果血管周辺に蓄積する CO₂ による血管拡張作用を有し、健常者においては最大効果発現時期が負荷後 10-20 分後と報告されている¹⁴⁻¹⁸⁾。しかし、misery perfusion をはじめとした脳虚血例の acetazolamide 負荷後脳血流の経時的变化については明らかにされていない。さらに、misery perfusion 検出の acetazolamide 負荷後脳血流の至適測定時期についてもこれまで検討されていない。

そこで、今回、脳血流測定のみで脳酸素代謝状態を知り得るかを確認するため、脳主幹動脈閉塞性病変における acetazolamide 負荷後の脳血流の経時的变化と脳酸素代謝の関係を PET を用いて明らかにした。

2. 対象および方法

対象は 一過性脳虚血発作、完成卒中で発症、あるいは無症候性で偶然に発見され、脳血管撮影にて脳主幹動脈狭窄または閉塞性病変を認めた 30 例である。全例 CT あるいは MRI 上梗塞巣がないか、分水嶺梗塞を認めるのみであった。年齢は 12 歳から 73 歳（平均 59.7 歳）、男女比は 25 対 5 であった。病変血管の内訳は内頸動脈狭窄が 3 例、内頸動脈閉塞が 3 例、中大脳動

脈狭窄が 6 例、中大脳動脈閉塞が 8 例、モヤモヤ病が 3 例、椎骨-脳底動脈系狭窄が 7 例であった。

脳循環代謝の測定は、一過性脳虚血発作、完成卒中症例については発症 1 ヶ月以降の慢性期に、無症候性症例については確定診断後に、岩手医科大学サイクロトロンセンターの positron emission computed tomography (PET) を用いて行った。使用機種は島津社製 HEADTOME IV で、装置の空間分解能は半値幅 4.5mm であり、ポジトロン放出核種として島津社製小型サイクロトロンにて作成した ^{15}O 標識の H_2^{15}O 、 ^{15}O 、 C^{15}O を用いた。 H_2^{15}O 1110MBq 静注法により脳血流量 (cerebral blood flow: CBF)^{19, 20)}を、 $^{15}\text{O}_2$ 1480MBq 吸入法により脳酸素摂取率 (oxygen extraction fraction: OEF)²¹⁾を測定し、両者から脳酸素消費量 (cerebral metabolic rate of oxygen: CMRO_2)²¹⁾を算出した。また、 C^{15}O 1036MBq 吸入法により脳血液量 (cerebral blood volume: CBV)²¹⁾を測定し、CBF、OEF 及び CMRO_2 を補正した。

測定プロトコールは、まず、吸入法にて OEF、CBV を測定した。次に、acetazolamide 1g 静注前、静注後 6 分、16 分、30 分の計 4 回 CBF を測定した。acetazolamide 静注前の CBF、OEF から CMRO_2 を算出した。得られた 14 スライスの各脳循環代謝画像のうち、側脳室前角部のスライスを選択し、両側中大脳動脈灌流領域に関心領域を設定し、各脳循環代謝量を求めた。

acetazolamide 静注後の経時的な脳血流変化パターンと脳酸素代謝の関係について検討した。

3. 結果

acetazolamide 負荷直後の経時的脳血流変化と脳酸素代謝との関係

脳血流の変化のパターンは以下の 3 通りに分類することができた。

1) acetazolamide 負荷 6 分後から 20%以上の血流増加を示し、16 分後には不変あるいは微増し、30 分後には低下するもの (Good response type) (図 1)。このタイプは 39 側認め、脳酸素摂取率は全例で正常、脳酸素代謝量は 35 側で正常、4 側で低下していた(図 1, 4)。

2) acetazolamide 負荷 6 分後に負荷前に比して脳血流量がむしろ減少する paradoxical な反応を示すが、その後徐々に脳血流が増加していくもの (Paradoxical response type) (図 2)。このタイプは 11 側認め、脳酸素摂取率は 10 側で亢進していた。またこの 10 側の脳酸素代謝量は 5 側で正常、5 側で低下していた。脳酸素摂取率が正常であった 1 側では脳酸素代謝量の低下を認めた(図 2, 4)。

3) acetazolamide 負荷 6 分後も 20%未満しか脳血流が増加せず、その後も微増あるいはプラトーを呈するもの (Poor response type) (図 3)。このタイプは 10 側で認め、9 側は脳酸素摂取率が正常であった。このうち 8 側は脳酸素代謝量低下、1 側は脳酸素代謝量正常であった。脳酸素摂取率が亢進していた 1 側では、脳酸素代謝量の低下を認めた(図 3, 4)。

4. 考察

脳主幹動脈閉塞性病変は閉塞部末梢での局所脳灌流圧の低下を惹起する。脳灌流圧が低下すると、これに対して末梢細動脈が拡張し局所脳血流量を維持しようとする働きが生じる(stage I)。灌流圧が更に低下すると血管拡張による代償機構が限界を越え、脳血流量は減少し始める。しかし、この段階になると血液中から脳組織への脳酸素摂取率の亢進によって脳の代謝が維持される(stage II = misery perfusion)。更に灌流圧が低下し、脳血流量の低下が進むと、脳酸素摂取率の亢進によっても必要な酸素量を確保できないためにエネルギー産生が不十分となり、脳機能障害、ついには不可逆的な脳損傷(stage III = 脳梗塞)に陥る¹⁻⁴⁾。このように脳主幹動脈閉塞後に起こる脳循環動態変化には一連の段階があり、その把握のための最も有効な手段が PET である。PET では stage I は脳血液量の増加、脳血流量の維持、stage II では脳血流量の低下、脳酸

素摂取率の亢進として表される^{1,2)}。

虚血性脳血管障害の臨床において、脳灌流圧低下の有無あるいはその程度を知るために、SPECT あるいは cold xenon computed tomography を用いて acetazolamide 負荷前後で脳血流を測定し、その局所脳血流増加率を求める方法は現在広く行われている^{7-13, 22, 23)}。この際、脳血流測定は、健常者にて acetazolamide の脳血管拡張効果が最大となる負荷後 10-20 分以降に行うのが一般的とされている⁷⁻¹¹⁾。一方、脳主幹動脈閉塞性病変において acetazolamide 負荷後 20 分では十分な脳血流増加を示すが、負荷後 5 分では負荷前に比してむしろ脳血流の減少を示す部位が存在することが報告されている²⁴⁾。このように、脳灌流圧低下部位においては、acetazolamide 負荷直後からの脳血流は、正常部位と異なる経時変化を示す可能性が示唆される。

今回の検討では、acetazolamide 負荷直後の経時的な脳血流の変化パターンは Good response type、Paradoxical response type、Poor response type の 3 つのタイプに分類でき、しかも脳酸素代謝と密接な関係にあった。すなわち、Good response type を示す部位の多くは、正常な脳酸素代謝を示し、Paradoxical response type を示す部位においては、OEF の亢進、すなわち misery perfusion を示し、Poor response type を示す部位においては、OEF の亢進はなく、CMRO₂ の低下を認めた。Vorstrup ら¹⁴⁾の報告にもあるように、Good response type は正常灌流圧をもった脳組織の脳血流変化と思われる。Paradoxical response は、acetazolamide 負荷後早期には局所の血流が周囲脳に分配される盗血現象^{24, 25)}を表しているものと考えられる。misery perfusion 領域では、周囲組織に比して明らかな血流の低下があるため、負荷後早期には相対的に acetazolamide の供給が遅れ、脳血管の拡張開始が遅れることが予想される。さらに、misery perfusion 領域では血管の拡張により血液プールが増加して^{1, 2, 24)}おり、これらの要因により、盗血現象を来すものと考えられる。また、負荷後 16 分、30 分の脳血流量は負荷前値と同等かあるいはそれ以上に増大をしていたことから、時間経過により、misery perfusion 領域にも十分量の acetazolamide が供給され、可能な限りの脳血管拡張が起こったものと思われる^{1, 2, 26)}。

一方、Poor response を示す領域は CMRO₂ が低下していたことから、この領域では血管弛緩の機構に関わるような生化学的な反応も含めた脳代謝が低下していることが予想される。このため、acetazolamide により増加した CO₂ に対し、脳血管の反応速度が低下していたことが考えられる。また、CMRO₂ の低下に加えて、OEF が正常な領域では不可逆的な損傷をきたした神経組織が多数存在し、脳血管は虚脱しており、このため acetazolamide に対する反応の程度も低下しているものと推察される。

5. 結論

acetazolamide 負荷直後の脳血流量の経時変化から局所の脳酸素代謝状態を知り得る。

文献

- 1) Powers, W.J., Press, G.A., Grubb, R.L., et al.: The effect hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of cerebral circulation. *Ann. Intern. Med.* 106, 27-35, 1987.
- 2) Powers, W.J.: Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann. Neurol.* 29, 231-240, 1991.
- 3) Whisnant, J.P., Basord, R.J. and Bernstein, E.F. : Special report from the national institute of

- disorders and stroke.: classification of cerebrovascular disease III. Stroke 21, 637-676,1990.
- 4) 笹生昌之: 血行力学的脳虚血による高次脳機能障害と血行再検術の効果. 岩手医誌. 51, 237-245, 1999.
 - 5) 船山雅之: Hemodynamic ischemia の脳循環に関する研究:PET 及び術中脳血流測定による検討. 岩手医誌. 49, 9-19,1997.
 - 6) 小笠原邦昭, 長嶺義秀, 甲州啓二, 他: ^{133}Xe SPECT による定量的評価に基づいた慢性期内頸動脈系閉塞性病変に対するバイパス術の効果. 脳卒中の外科 27, 14-18, 1999.
 - 7) 奥口卓 : 脳血流脳 SPECT による脳循環予備脳低下の検出能. 岩手医誌. 52, 129-135, 2000.
 - 8) Hirano, T., Minematsu, K., Hasegawa, Y., et al.: Acetazolamide reactivity on ^{123}I -IMP single photon emission computed tomography in patients with major cerebral artery occlusive disease: correlation with positron emission tomograph parameters. J. Cereb. Blood Flow Metab. 14, 743-770, 1994.
 - 9) 伊藤茂樹, 岩田明子, 渡邊義雄, 他 : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD 脳血流 SPECT を用いた Acetazolamide 負荷前後の定量的評価法. 核医学 34, 1047-1053, 1997.
 - 10) 松田博史, 東壮太郎, 絹谷啓子, 他 : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO による acetazolamide 負荷前後脳血流 SPECT. 核医学 27, 485-491, 1990.
 - 11) Hosoda, K., Fujita, S., Kawaguchi, T., et al.: Influence of degree of carotid artery stenosis and collateral pathways and effect of carotid endarterectomy on cerebral vasoreactivity. Neurosurgery 42, 988-995, 1998.
 - 12) Cikrit, D.F., Dalsing, M.C., Lalka, S.G., et al.: The value of acetazolamide single photon emission computed tomography scans in the preoperative evaluation of asymptomatic critical carotid stenosis. J. Vasc. Surg. 30, 599-605, 1999.
 - 13) Cikrit, D.F., Dalsing, M.C., Harting, P.S., et al.: Cerebral vascular reactivity assessed with acetazolamide single photon emission computer tomography scans before and after carotid endarterectomy. Am. J. Surg. 174, 193-197,1997.
 - 14) Vorstrup, S., Henriksen, L., Paulson, O.B., et al.: Effect of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen. J. Clin. Invest. 74, 1634-1639, 1984.
 - 15) Hojer-Pedersen, E.: Effect of acetazolamide on cerebral blood flow in subacute and chronic cerebrovascular disease. Stroke 18, 887-891, 1987.
 - 16) Hamann, G.F., Stoll, M., Jost, V., et al.: Time course of acetazolamide effect in normal persons. Am. Soc. Neuroim. 6, 29-31,1996.
 - 17) Hauge, A., Nicolaysen, G. and Thoresen, M.: Acute effects of acetazolamide on cerebral blood flow in man. Acta Physiol. Scand. 117, 233-239, 1983.
 - 18) Sullivan, H.G., Kingsbury, T.B.IV, Morgan, M.E., et al.: The rCBF response to Diamox in normal subjects and cerebrovascular disease patients. J. Neurosurg. 67, 525-534, 1987.
 - 19) Huang, S.C., Carson, R.E., Hoffman, E.J., et al.: Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron computed tomography and ^{15}O -water. J. Cereb. Blood Flow Metab. 3, 141-153, 1983.
 - 20) Kanno, I., Iida, H., Miura, S., et al.: A system for cerebral blood flow measurement using an H_2^{15}O autoradiographic method and positron emission tomography. J. Cereb. Blood Flow Metab. 7, 143-153, 1987.
 - 21) 菅野巖, 上村和夫: ^{15}O 標識ガス定常吸入法による脳循環代謝量の測定, ポジトロン CT ,

放射線医学大系特別巻 6, pp.157-165, 中山書店, 東京, 1989.

- 22) Kashiwagi, S., Kitahara, T., Shirao, S., et al.: The value of acetazolamide challenge test in the evaluation of acute stroke. Keio J. Med. 49, 120-121, 2000.
- 23) Smith, H.A., Thompson-Dobkin, J., Yonas, H., et al.: Correlation of xenon-enhanced computed tomography defined cerebral blood flow reactivity and collateral flow patterns. Stroke 25, 1784-1787, 1994.
- 24) Kuwabara, Y., Ichiya, Y., Sasaki, M., et al.: Time dependency of the acetazolamide effect on cerebral hemodynamics in patients with chronic occlusive cerebral arteries. Stroke 26, 1825-1829, 1995.
- 25) Vorstrup, S., Burn, B. and Lassen, N.A.: Evaluation of the cerebral vasodilatory capacity by the acetazolamide test before EC-IC bypass surgery in patients with occlusion of the internal carotid artery. Stroke 17, 1291-1298, 1986.
- 26) Hayashida, K., Tanaka, Y., Hirose, Y., et al.: Vasoreactive effect of acetazolamide as a function of time with sequential PET ^{15}O -water measurement. Nucl. med. commun. 17, 1047-1051, 1996.

図 1 : Good response type : 65 歳男性、左内頸動脈狭窄症。左中大脳動脈灌流域は、acetazolamide 負荷前(a)に比して負荷 6 分後(b)に 51%の脳血流増加、16 分後(c)にはさらに増加し 58%の脳血流増加、30 分後(d)には低下し 45%の脳血流増加を示している。同部の OEF(e)及び CMRO₂(f)は正常所見を示している。

図 2 : Paradoxical response type : 68 歳男性、左中大脳動脈閉塞症。左中大脳動脈灌流域は、acetazolamide 負荷前(a)に比して acetazolamide 負荷 6 分後(b)に-23%の脳血流減少を示しているが、16 分後(c)には-5%の脳血流減少と回復し、30 分後(d)には 7%の脳血流増加を示している。同部の OEF(e)は亢進を示しているが、CMRO₂(f)は正常である。

図 3 : Poor response type : 40 歳男性、右中大脳動脈閉塞症。右中大脳動脈灌流域は acetazolamide 負荷前(a)に比して負荷 6 分後(b)、16 分後(c)、30 分後(d)にそれぞれ 11%、15%、20%の脳血流増加を示している。同部の OEF(e)は正常所見を示しているが、CMRO₂ (f)は低下している。

図 4 : Acetazolamide 負荷に対する CBF response type と OEF、CMRO₂ との関係。OEF 亢進を 0.48 以上、また、CMRO₂ 低下を 2.8ml/100g/min.以下と定義している。

Time-dependent Changes in Cerebral Blood Flow after Acetazolamide Loading into Patients with Hemodynamic Cerebral Ischemia : Relationship to Cerebral Oxygen Metabolism

M. Kobayashi, K.Ogasawara, S.Yasuda
T.Okuguchi, H.Konno and A.Ogawa

Department of Neurosurgery, School of Medicine, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, 020-8505, Japan

Abstract

The aim of this study was to clarify relationship between time-dependent changes in cerebral blood flow (CBF) after acetazolamide loading and cerebral oxygen metabolism (CMRO₂). The subjects consisted of 30 patients with severe stenosis or occlusion of either internal carotid, middle cerebral, or vertebro-basilar artery. Regional CBF was measured at the resting state and at 6, 16 and 30 min. after intravenous administration of 1g acetazolamide using the positron emission tomography in combination with [¹⁵O]H₂O bolus-injection method. Prior to CBF study, regional cerebral oxygen extraction fraction (OEF) was measured using the [¹⁵O]O₂ inhalation method. Regional CMRO₂ was calculated based on CBF and OEF. According to the time-dependent changes in CBF responses to acetazolamide loading, the CBF responses are classified into good response type, paradoxical response type, and poor response type. Good response type (CBF increase rate more than 20% at 6 minutes after acetazolamide loading), paradoxical response type (decrease of CBF at 6 min. after acetazolamide loading) and poor response type (CBF increase rate less than 20% at 6 minutes after acetazolamide loading) were identified in 39, 11 and 10 areas, respectively. Brain areas with good response type showed normal OEF and normal CMRO₂. Brain areas with paradoxical response type showed increased OEF and normal CMRO₂. Brain areas with poor response type showed normal OEF and decreased CMRO₂.

Key words:

acetazolamide, hemodynamic cerebral ischemia, positron emission tomography, cerebral blood flow, cerebral oxygen metabolism

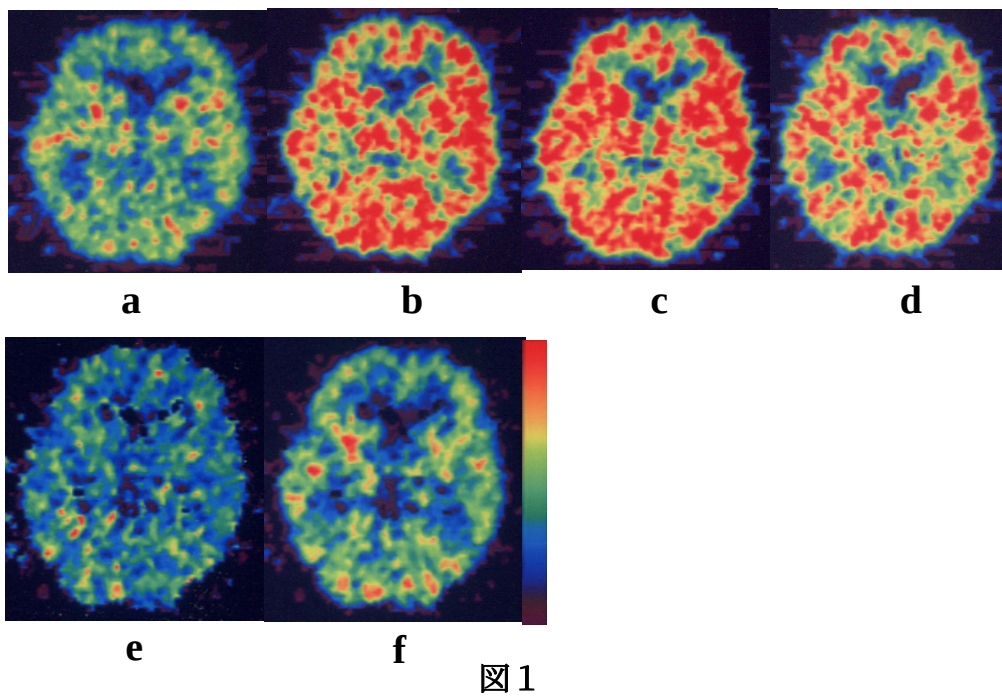


图 1

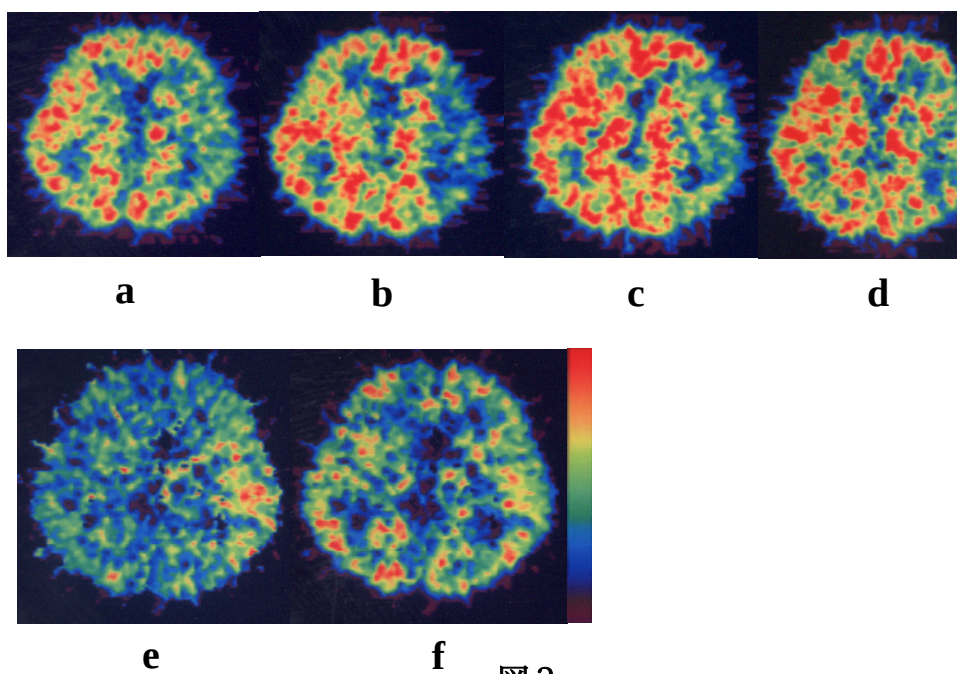


图 2

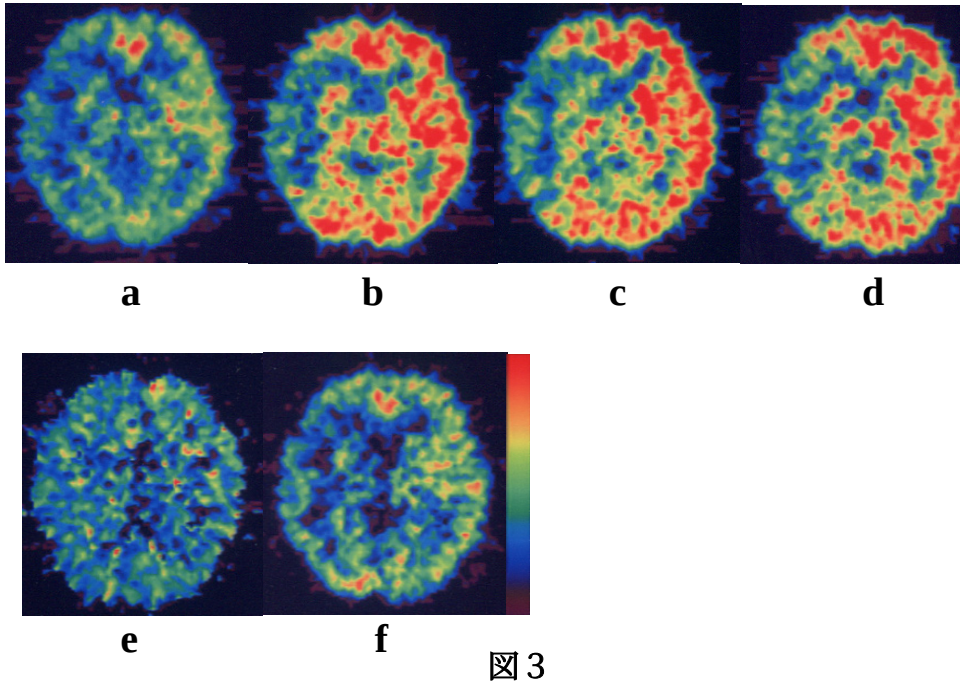


図 3

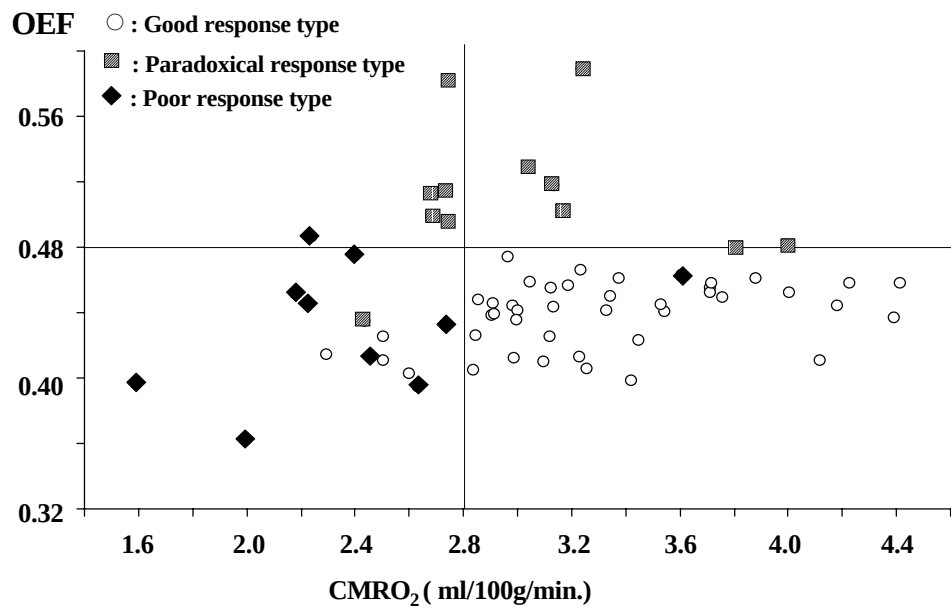


図 4

アルツハイマー病に対する塩酸 donepezil 加療前後の 脳血流量・酸素代謝の変化

米澤久司¹⁾、高橋 智¹⁾、山崎悦子¹⁾、工藤雅子¹⁾、小原智子¹⁾、柴田俊秀¹⁾、
岡本牧子¹⁾、東儀英夫¹⁾、佐々木敏秋²⁾、寺崎一典²⁾

1)岩手医科大学神経内科学講座

020-8505 盛岡市内丸 19-1

2)同サイクロトロンセンター

020-01000 岩手郡滝沢村留が森 358-58

1. はじめに

アルツハイマー病(AD)は分子生物学の進歩でその病態は日々明らかにされつつあるが、まだ不明な点も多い。様々な治療法が検討されているが、古くから AD ではアセチルコリン作動系が低下していることが知られており^{1~3)}、アセチルコリンエステラーゼ剤の投与が病状の改善と、記憶力障害の進行の抑制という面で有効^{4~7)}であることが分かってきた。Blin ら⁸⁾はアセチルコリンエステラーゼ阻害薬投与である physostigmine の単回投与にて AD では知的機能が改善する一方で糖代謝が低下したことを報告したが、長期投与により脳血流量、脳酸素代謝がどのように変化するかについての報告はない。AD に対し選択的アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の donepezil を投与し、加療前後で脳血流量・酸素代謝の変化を PET を用いて測定し、認知機能検査との関連について検討する。

2. 対象と方法

2.1 対象

対象は NINCDS-ADRDA に基づき診断された未治療の AD11 例を対象とした。未治療時の患者背景を表 1 に示す。AD 症例は Functional Assessment Staging(FAST)が IV または V の軽度の症例である。検査施行前にすべての対象者、およびその家族からインフォームドコンセントを得た。

2.2 方法

PET は島津性 Headtome IV(空間分解能 4.5mmFWHM、スライス厚 6.5mm)を用いた。認知機能検査として改訂版長谷川式簡易痴呆スケール(HDS-R)、Mini-mental state examination (MMSE)、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised(WAIS-R)、改訂版 Wechsler 記憶検査(WMS-R)を行った。また、Functional Assessment Staging(FAST)で重症度を評価した。

表 1. AD の患者背景

年齢(歳)	教育年数(年)	FAST	HDS-R	MMSE
71.3 ± 4.5	9.1 ± 2.7	4.1 ± 0.8	8.4 ± 6.3	21.0 ± 5.7
WAIS-R				
全検査 IQ		言語性 IQ	動作性 IQ	
86.1 ± 15.4		83.2 ± 18.7	84.2 ± 18.4	
WMS-R(指標)				
言語性記憶	視覚性記憶	一般的記憶	注意／集中力	遅延再生
57.7 ± 7.0	79.5 ± 19.0	60.9 ± 14.9	84.8 ± 6.2	18.6 ± 8.7

HDS-R：改訂版長谷川式簡易痴呆スケール、MMSE：Mini-Mental State Examination Score

WAIS-R：Wechsler Adult Intelligence Scale-Rvised、IQ：intelligence quotient

WMS-R：Wechsler Memory Scale-Rvised

PET(仁科記念サイクロترونセンタ，滝沢)検査は steady-state 法を用い $C^{15}O_2$ で局所脳血流量(rCBF)、 $^{15}O_2$ で局所酸素消費量(CMRO₂)、局所酸素摂取率(rOEF)を測定した。

関心領域(ROI)は、左右の平均で小脳、前頭葉、側頭葉、側頭葉底部、頭頂葉、後頭葉に設定した。

約 3 ヶ月間の donepezil(5mg)による加療後、再び認知機能検査および PET を用い脳血流量・酸素代謝を測定し、

- 1)脳血流量・酸素摂取率，酸素消費量の変化
- 2)知的機能検査の変化
- 3)加療前後での各知的機能検査の変化(後-前)と，各関心領域での脳血流量の変化($\Delta rCBF$)，酸素摂取率の変化($\Delta rOEF$)，酸素消費量の変化($\Delta rCMRO_2$)との相関につき検討した。

3. 結果

3. 1 AD11 例全例における donepezil 加療前後の rCBF, rCMRO₂ の変化を図 1 に示す。いずれの関心領域でも有意な変化はなかった。

図には示さないが rOEF にも有意な変化はなかった。

3. 2 AD 全体ではいずれの知的機能検査とも治療前後で有意な改善は認められなかった。

3. 3. 1 知的機能検査の変化と脳血流量・酸素代謝の変化では、WMS-R 以外には相関はなく、WMS-R の subscale である注意/集中力の粗点合計の変化と前頭葉，頭頂葉の $\Delta rCBF$, $\Delta rCMRO_2$ とに正の相関があり，一般的記憶の粗点合計の変化と頭頂葉で $\Delta rCMRO_2$ とに正の相関があった(図 2)。

3. 3. 2 遅延再生と脳血流量及び酸素代謝にはいずれの関心領域においても相関はなかった(図 2)。またどの知的機能検査とも $\Delta rOEF$ には相関はなかった。

図 1 AD 全例の塩酸 donepezil 使用前後での脳血流・酸素消費量の変化

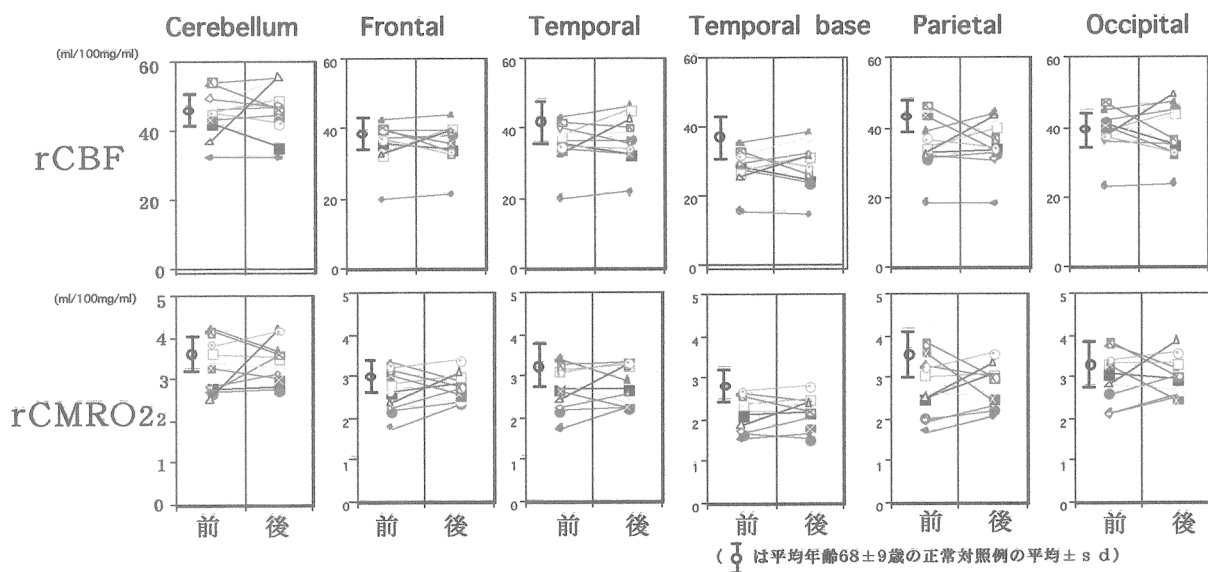
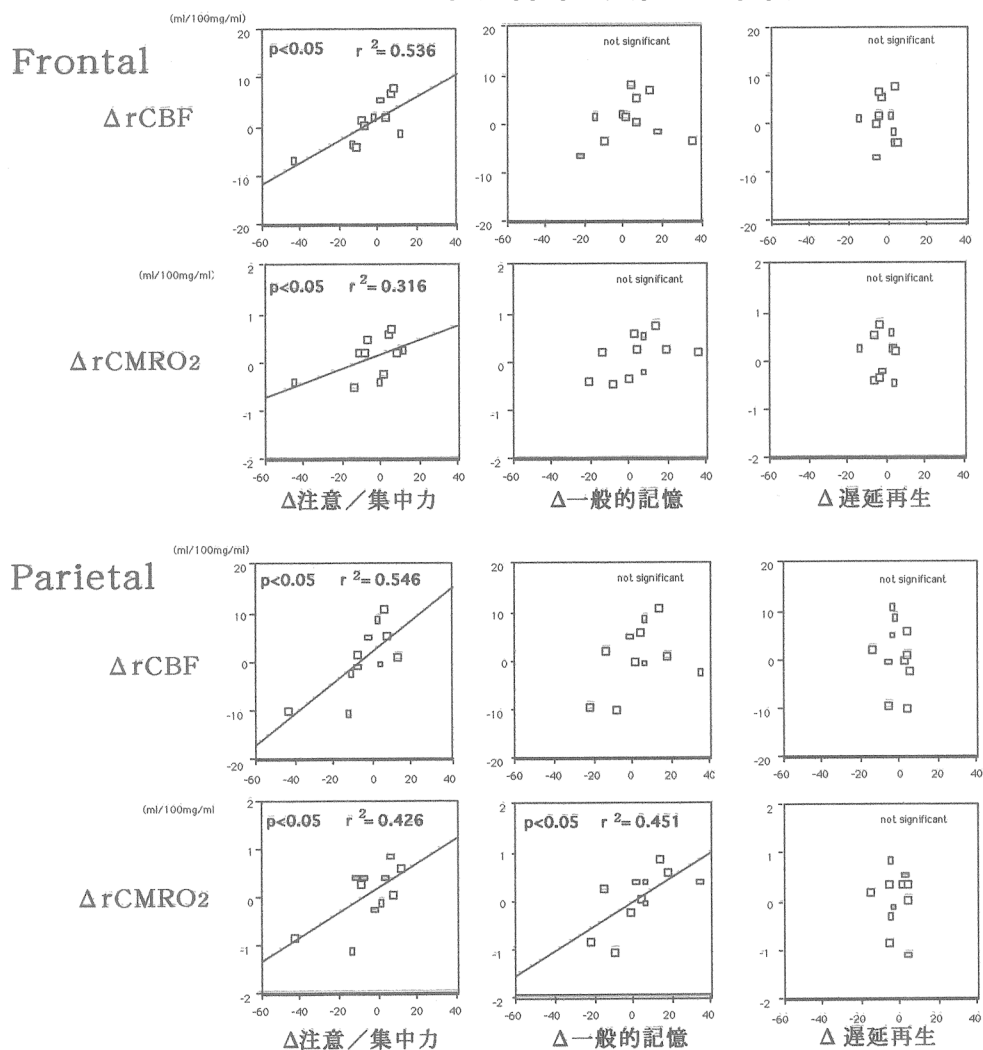
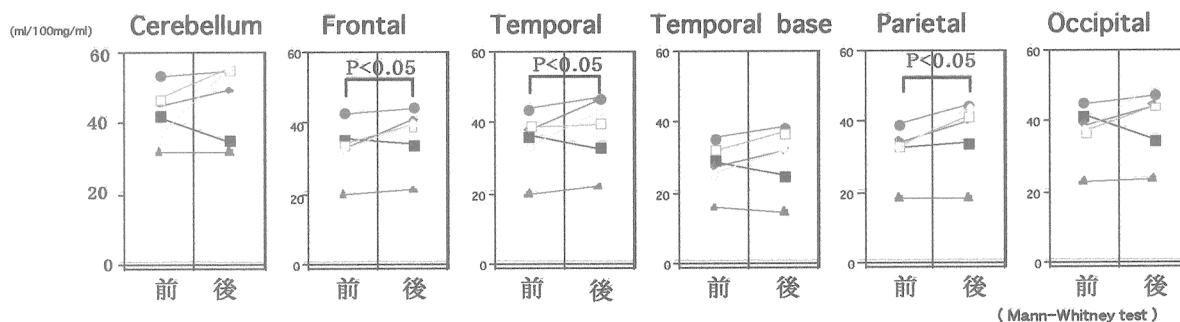


図 2 塩酸 donepezil 使用前後での脳血流・酸素代謝の変化と WMS-R の subscale・粗点合計の変化との相関



3. 4 AD のうち注意/集中力が加療の 3 ヶ月間で改善または変化のなかった,すなわち悪化しなかった 6 例については脳血流量は前頭葉,側頭葉,頭頂葉で有意に増加していた(図 3)．酸素代謝には有意な変化はなかった．

図 3 塩酸 donepezil 加療 3 ヶ月後, WMS-R の subscale 注意/集中力の粗点合計が悪化しなかった AD6 例の rCBF の変化



4. 考察

AD ではノルエピネブリン、ドーパミン、セロトニン、GABA など種々神経伝達物質の低下^{10~12)}が報告されているが、際だって低下しているとされるのが、アセチルコリン^{1~3)}である．アセチルコリンはアセチルコリンエステラーゼにより速やかに分解してしまうために、剖検脳ではその定量は難しく、合成酵素のコリンアセチル基転換酵素(ChAT)で評価^{1~3)}されている．ChAT の低下は正常加齢ではわずかであるが^{12,13)}、AD では 70~90%も著減する事が報告^{2,3)}されている．また、大脳皮質の ChAT 活性値は痴呆の程度や神経原線維変化の量、老人斑の量とも相関する^{14,15)}とされている．

Donepezil はコリンエステラーゼ阻害薬でアセチルコリンの分解を抑制することで知的機能の維持、回復が期待⁴⁾される．しかし In vivo で donepezil が脳の代謝にどのように効果を与えるかについては十分な報告はない．

今回の我々の結果では AD11 症例に donepezil を 3 ヶ月投与したが局所脳血流量と酸素消費量、酸素摂取率について検討したが、11 例全体では有意な変化が得られなかった．

今回 PET 検査を施行した 11 例についての donepezil の臨床上的効果は、WMS-R 検査のサブスケールの粗点で、一般的記憶が改善したのは 7 例、注意集中力が改善したのは 6 例、遅延再生が改善したのは 5 例あり、全例で改善したのではなく、悪化した症例も認められた．AD は進行性の病態であり個々の症例でその進行度も異なっているための結果かもしれないが、donepezil の投与期間を 3 ヶ月とした点については、placebo 投与と比較し donepezil の効果が高く、有意差が明らかとなる時期が 12~16 週であったとする報告が多い^{4~7)}ことから、適切な期間であったと考えられる．

図 2 に示すように donepezil での加療前後での知的機能検査における粗点の変化と、脳血流量・酸素代謝の変化を調べてみると、注意集中力の変化と前頭葉・頭頂葉での脳血流量、酸素消費量と有意な正の相関があり、また一般的記憶とは頭頂葉で脳酸素消費量とも正の相関があった．この結果は 3 ヶ月の間に变化した注意集中力の粗点点数の変化と、前頭葉・頭頂葉での局所脳血流量、酸素消費量に相関があった

ことしか示してはいない。しかし、AD 全 11 例の局所脳血流量と注意/集中力の粗点合計には相関関係はなく、また図 3 のように 3 ヶ月間で注意/集中力の粗点合計が悪化しなかった 6 例のみについて検討してみると脳血流量が前頭葉・頭頂葉・側頭葉では有意に上昇していた。このことは、進行を抑制できた症例については donepezil の効果により前頭・頭頂葉の局所脳血流量の改善と注意/集中力の改善が生じた可能性が示唆される。WMS-R の遅延再生ではこの様な結果は得られず、記銘力よりは注意/集中力の改善が donepezil で認められた結果となった。

Donepezil は記銘力を改善あるいは悪化の抑制をさせることが報告されているが^{4~7)}、今回の症例では WMS-R の遅延再生は正常対照例と比して投与前から著しい低下であり、投与後に 5 例で粗点が数ポイント改善したものも正常対照例との比較である検査の指数では著しい低下のままであり明らかに改善したものはなかった。

最近の報告では知的機能以外の行動に効果¹⁶⁾があることが報告されている。今回の結果から donepezil の効果は前頭・頭頂葉の局所血流量・酸素消費量の増加が注意/集中力を改善しており、この結果が行動に関連した機能を改善した可能性が示唆された。

Iyo ら¹⁷⁾は、94%が AChE により分解される特異性があり、AChE 活性を反映している[11C]-MP4A をもちいて AD においてコリンエステラーゼ活性を測定している。AD 症例では、正常対照に比し、側頭葉で 31%、頭頂葉で 38%、前頭葉で 19%、後頭葉でも 24%と脳全体でアセチルコリンコリンエステラーゼ活性の低下を認めたとしている。我々の結果で donepezil の投与により脳血流量・酸素代謝の変化が前頭葉を中心に認められたことはコリンエステラーゼ活性が比較的保たれていたためかもしれない。

Blin ら⁸⁾は AD 症例に対しコリンエステラーゼ阻害薬の physostigmine を投与して検査を行っている。この報告では physostigmine の投与で糖代謝は正常者では線条体で 3%、前頭前野では 7%とわずかに低下していたのに対し、AD では頭頂葉で 16%、線条体で 22%を含め脳全体で著明な糖代謝の低下したとしている。今回、注意集中力の改善した 6 例については前頭葉を中心に脳血流量も酸素代謝も上昇していたが、これは、単回投与と長期投与の差の可能性があると思われる。

今回知的機能検査では有意な変化が得られなかった症例の中でも、家族の印象や医師の診察上の印象で症状が改善したものが数例あった。しかしながら、知的機能検査や PET については donepezil の効果は均一ではなく、改善傾向を示すものと、悪化するものがあることが分かり、また各症例についても脳血流量、酸素代謝の結果も不均一であることが分かった。

Donepezil の投与量が、コリンエステラーゼの抑制に今回使用した量の倍である 10mg でも不十分であるという報告¹⁸⁾が[11c]-MP4A を用いた PET によりなされている。我々の結果が全例では改善しなかったことはこれを反映している可能性もある。しかし、一方で薬剤に皮応しやすい例と反応しにくい例がある可能性もある。AD のタイプで ChAT 活性に差があるという報告¹⁹⁾もあり今後症例を積み重ねながら検討していく必要がある。

我々は以前に対象とした疾患は異なるが、Parkinson 病例に抗コリン薬の Trihexiphenidil の投与で前頭葉を中心とした脳血流量、酸素消費量の低下を報告²⁰⁾した。この結果は Parkinson 病に特異である可能性もあるが今回の結果を合わせて考えると、アセチルコリン系が前頭葉の脳血流量、酸素代謝に大きな影響を与えていることも示唆された。動物でアセチルコリン系と前頭葉の脳血流量についての関連は様々な報告^{21,22)}があるが、ヒトでは報告は少なく興味深い点である。

参考文献

- 1) Bowen DM. Smith CB. White P. Davison AN. : Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain*. 99(3):459-96, 1976.
- 2) Davies P. Maloney AJ. : Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*. 2(8000):1403, 1976 .
- 3) Perry EK. Perry RH. Blessed G. Tomlinson BE. : Necropsy evidence of central cholinergic deficits in senile dementia. *Lancet*. 1(8004):189, 1977 Jan 22.
- 4) Burns A. Rossor M. Hecker J. Gauthier S. Petit H. Moller HJ. Rogers SL. Friedhoff LT. The effects of donepezil in Alzheimer's disease - results from a multinational trial. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*. 10:237-44, 1999 .
- 5) Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR. Related Articles
Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 10:195-203,2000.
- 6) Homma A. Takeda M. Imai Y. Uda K. Hasegawa K. Kameyama M. Nishimura T. Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease.
A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. E2020 Study Group. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*. 11:299-313, 2000.
- 7) Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. Related Articles
A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil "Study Group. *Neurology*. 50(1):136-45, 1998
- 8) Blin J. Ivanov A. De Volder A. et al. Physostigmine results in an increased decrement in brain glucose consumption in Alzheimer's disease. *Psychopharmacol*. 136:256-63,1998
- 9) Arai H. Kosaka K. Iizuka R. Changes of biogenic amines and their metabolites in postmortem brains from patients with Alzheimer-type dementia. *Journal of Neurochem*. 43:388-93, 1984.
- 10) Storga D. Vrecko K. Birkmayer JG. Reibnegger G. Monoaminergic neurotransmitters, their precursors and metabolites in brains of Alzheimer patients. *Neuroscience Letters*. 203:29-32, 1996
- 11) Lowe SL. Francis PT. Procter AW. Palmer AM. Davison AN. Bowen DM. : Gamma-aminobutyric acid concentration in brain tissue at two stages of Alzheimer's disease. *Brain*. 111 :785-99, 1988 .
- 12) Decker MW. The effects of aging on hippocampal and cortical projections of the forebrain cholinergic system. *Brain Research*. 434:423-38, 1987 .
- 13) Bartus RT. Dean RL 3rd. Beer B. Lippa AS. : The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*. 217:408-14, 1982.
- 14) Mountjoy CQ. Rossor MN. Iversen LL Roth M. : Correlation of cortical cholinergic and GABA deficits with quantitative neuropathological findings in senile dementia. *Brain*. 107:507-18, 1984 .
- 15) Wilcock GK. Esiri MM. Bowen DM. Smith CC. : Alzheimer's disease. Correlation of cortical choline acetyltransferase activity with the severity of dementia and histological abnormalities. *Journal of the Neurological Sciences*. 57:407-17, 1982 .
- 16) Weiner MF. Martin-Cook K. Foster BM. Saine K. Fontaine CS. Svetlik DA. : Effects of donepezil on emotional/behavioral symptoms in Alzheimer's disease patients. *Journal of Clinical Psychiatry*. 61:487-92, 2000 .
- 17) Iyo M, Namba H, Fukushi K, Shinotoh N, Nagatsuka S, Suhara T, Sudo Y, Suzuki K, Irie T. Related Articles : Measurement of acetylcholinesterase by positron emission tomography in the brains of healthy controls and patients with Alzheimer's disease. *Lancet*. ;349(9068):1805-9.1997
- 18) Kuhl DE. Minoshima S. Frey KA. Foster NL. Kilbourn MR. Koeppe RA. : Limited donepezil inhibition of acetylcholinesterase measured with positron emission tomography in living Alzheimer cerebral cortex. *Annals of Neurology*. 48:391-5, 2000
- 19) Corey-Bloom J, et al: E4 allele dosage does not predict cholinergic activity or synapse loss in Alzheimer's disease. *Neurology* 54: 403-406,2000
- 20) Takahashi S, Tohgi H, Yonezawa H, Obara S, Yamazaki E. Related Articles

The effect of trihexyphenidyl, an anticholinergic agent, on regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with Parkinson's disease. J Neurol Sci. 1999 Aug 1;167(1):56-61.

21) Elhusseiny A, Hamel E. Related Articles Muscarinic--but not nicotinic--acetylcholine receptors mediate a nitric oxide-dependent dilation in brain cortical arterioles: a possible role for the M5 receptor subtype. J Cereb Blood Flow Metab. Feb;20:298-305,2000

22) Sato A, Sato Y. Related Articles Cholinergic neural regulation of regional cerebral blood flow. Alzheimer Dis Assoc Disord. 9:28-38,1995

Effect of donepezil hydrochloride on regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with Alzheimer's disease.

Hisashi Yonezawa¹⁾, Satoshi Takahashi¹⁾, Etsuko Yamazaki¹⁾, Masako Kudo¹⁾,
Satoko Obara¹⁾, Toshihide Shibata¹⁾, Makiko Okamoto¹⁾, Hideo Tohgi¹⁾,
Toshiaki Sasaki²⁾ and Kazunori Terasaki²⁾

1) Department of NEurology, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

2) Cyclotron Research center, Iwate Medical University
358-58 Tomegamori, Takizawa, 020-01000, Japan

Abstract

Cerebral blood flow and oxygen metabolism were studied in eleven previously untreated mild to moderately demented patients with probable Alzheimer's disease (AD) before and after anticholinesterase treatment using positron emission tomography (PET). Regional cerebral blood flow (rCBF), regional cerebral oxygen metabolic rate (rCMRO₂) and regional oxygen extraction fraction (rOEF) were determined with the steady-state technique using oxygen-15-labeled tracers (¹⁵O₂, C¹⁵O₂ and C¹⁵O). The PET study and an assessment of the cognitive functions (Hasegawa memory Scale-Revised (HDS-R), Mini-mental state examination (MMSE), Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R), Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) and Functional Assessment Staging (FAST)) were performed before and after administration of 5 mg donepezil hydrochloride for 3 months.

Cognitive function, cerebral blood flow and oxygen metabolism in all AD patients did not significantly differ between before and after donepezil treatment. However, after donepezil treatment, there was significantly the positive correlation at increase scores of attention/concentration (Δ attention/concentration), which is subscale of WMS-R, and change of rCBF and rCMRO₂ (Δ rCBF and Δ rCMRO₂) in frontal and parietal cortex. The scores of delayed recall, which is also subscale of WMS-R did not correlate with any ROIs of Δ rCBF and Δ rCMRO₂. In only 6 AD patients who the point of attention/concentration did not deteriorate, rCBF in the frontal, parietal, and temporal cortices was significantly improved ($p < 0.05$).

These findings may indicate that responders for donepezil in AD patients improved of the attention/concentration, not delayed recall, and improved of rCBF and rCMRO₂ in the frontal and parietal lobes, caused by improved cholinergic activity by inhibition of AChE.

ポジトロン CT による脳機能地図の作成

複雑な計算課題遂行中の脳活動

川島隆太 福田 寛*1 高橋恒男*2 小川 彰*3

東北大学未来科学技術共同研究センター

980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉 04

*1 東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野

980-8560 仙台市青葉区星陵町 4-1

*2 日本アイソトープ協会

113-8941 文京区本駒込 2-28-45

*3 岩手医科大学医学部脳神経外科

020-8505 盛岡市内丸 19-1

1 はじめに

大脳左半球の下頭頂小葉の一部（角回）の障害で、失計算が生じることが報告されている¹⁾。近年では、足し算や引き算など、特異的な計算に関する失計算の症例も数多く報告されている²⁻⁵⁾。健常者を用いた脳イメージングでも、単純な計算問題を解いている時の脳活動の研究が行われており、大脳両側半球の頭頂連合野と前頭前野を含むネットワークが活動することが報告されている⁶⁻¹¹⁾。しかし、非常に複雑な計算を行っている時の脳活動に関しては、ほとんど報告がない。そこで今回我々は、複雑な計算問題を解いている時の脳活動をポジトロン CT を用いて評価してみた。

2 方法

右利きの健常男性 9 名（年齢：19～21 才）を対象とした。全員、検査の目的・安全性に関して説明を受けたのち、書面による同意書に署名をした。各被験者には、次ぎの 5 種類の課題を遂行させ、それぞれの課題中の局所脳血流画像を撮像した。（1）計算課題：「 $54 \div (0.51 - 0.19)$ 」の式を視覚提示し、これを暗算で計算する。（2）計算課題コントロール課題：「 $29 \div (0.15 + 0.26)$ 」の式を視覚提示し、この式を記憶する。（3）概念課題：「あやさんは、鉛筆を母からもらって今 37 本もっています。これは、もらう前より 48% 増えたこととなります。初め、あやさんは何本の鉛筆をもっていたでしょう。」の問題文を視覚提示し、この問題を暗算で解く。（4）概念課題コントロール課題：「ともき君の家の花壇は、 30m^2 の広さです。これはひろき君の家の花壇の 40% に当たります。ひろき君の家の花壇は何 m^2 でしょう。」の文章を視覚提示し、この文章

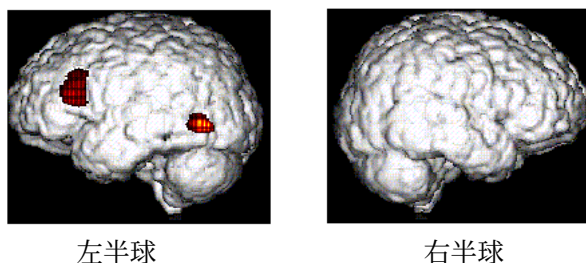
を記憶する。(5) ベースライン課題：固視点を視野の中央に提示し、これを凝視する。計算問題の難易度は、事前に大学生を用いた心理物理実験により、標準的な大学生が平均1分間で解ける程度に設定した。

ポジトロン CT 装置は、島津製作所製 HeadtomeIV を使用した。被験者をポジトロン CT 装置のベッドに安静な状態で仰臥させ、測定を行った。一回の脳血流画像撮像に酸素 15 標識水を平均 35mCi 急速静注した。脳血流画像撮像は一人の被験者につき、ひとつの課題ごと1回の計4回行った。各被験者の脳血流画像は各被験者の脳 MRI 画像をもとにして、流体画像変型システム¹²⁾を用いて、基準空間内の基準脳形態と解剖学的に同一となるように標準化を行った。その後、SPM99¹³⁾を用いて、各解剖学的標準化後脳血流画像をスムージングし、平均血流量が 50ml/100g/min になるように補正し、統計的に有意な(多重比較補正後 $p < 0.05$) 血流増加を示した領域を同定した。

3 結果と考察

計算課題遂行中に、計算課題コントロール課題、ベースライン課題双方に対して、有意な活動を示した領域は、大脳左半球の前頭前野と下側頭回皮質であった(図1)。

図1

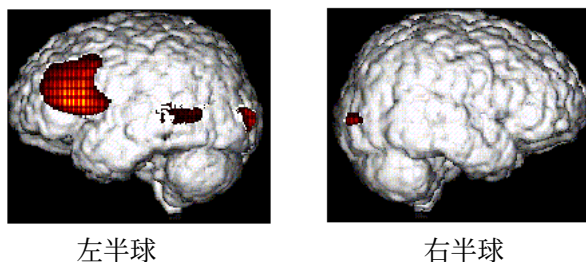


左半球

右半球

一方で、概念課題遂行中に、概念課題コントロール課題、ベースライン課題双方に対して、有意な活動を示した領域は、同じ大脳左半球の前頭前野と下側頭回皮質と、両側半球の後頭葉外側面であった(図2)。

図2



左半球

右半球

複雑な計算問題を解くために、大脳左半球の前頭前野、下側頭回皮質を中心とするネットワークが関与していることが、明らかになった。左半球の前頭前野は、課題遂行時に言語的活動が強く関与していたことを示唆すると考えられた。下側頭回皮質は、数字の認知に関与する領域であると考えられる。概念課題では、前頭前野の活動領域が広がると共に、後頭葉の活動が生じたが、これは大量の文字情報の処理に関与していると考えられた。閾値を下げて画像解析をおこなっても、頭頂葉の活動は抽出できなかった。複雑な計算課題の処理では、言語的情報処理が前面にできていないのではないかと考えられた。

文献

- (1) Gerstmann, J. 1940. Syndrome of finger agnosia disorientation for right and left agraphia and acalculia. *Archiv. Neurol. Psychiat.* 44: 398-408.
- (2) Dagenbach, D., and McCloskey, M. 1992. The organization of arithmetic facts in memory: evidence from a brain-damaged patient. *Brain Cognit.* 20: 345-366.
- (3) Lampl, Y., Eshel, Y., Gilad, R., and Sarova-Pinhas, I. 1994. Selective acalculia with sparing of the subtraction process in a patient with left parietotemporal hemorrhage. *Neurol.* 44: 1759-1761.
- (4) McNeil, J.E., and Warrington, E.K. 1994. A dissociation between addition and subtraction within written calculation. *Neuropsychol.* 32: 717-728.
- (5) Pesenti, M., Seron, X., and van der Linden, M. 1994. Selective impairment as evidence for mental organization of arithmetical facts: BB, a case of preserved subtraction? *Cortex* 30: 661-671.
- (6) Burbaud, P., Degreze, P., Lafon, P., et al. 1995. Lateralization of prefrontal activation during internal mental calculation: A functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurophysiol.* 74: 2194-2200.
- (7) Dehaene, S., Tzourio, N., Frak, V., et al. 1996. Cerebral activations during number multiplication and comparison: A PET study. *Neuropsychol.* 34: 1097-1106.
- (8) Menon, V., Rivera, S.M., White, C.D., et al. 2000. Dissociating prefrontal and parietal cortex activation during arithmetic processing. *Neuroimage* 12: 357-365.
- (9) Rickard, T.C., Romero, S.G., Basso, G., et al. 2000. The calculating brain: an fMRI study. *Neuropsychol.* 38: 325-335.
- (10) Roland, P.E., and Friberg, L. 1985. Localization of cortical areas activated by thinking. *J. Neurophysiol.* 53: 1219-1243.
- (11) Rueckert, L., Lange, N., Partiot, A., et al. 1996. Visualizing cortical activation during mental calculation with functional MRI.
- (12) Schormann, T., Henn, S., and Zilles, K.. 1996. A new approach to fast elastic alignment with applications to human brain. *Lecture Notes in Computer Science*, 1131:337-342.
- (13) Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., et al.. 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Human Brain Mapping* 2:189-210.

Functional Organization of the Human Brain Involved in Difficult Calculations

R. Kawashima, H. Fukuda*1, T. Takahashi*2 and A. Ogawa*3

NICHe, Tohoku University
Aramaki Aza Aoba, Aobaku, Sendai 980-8579, Japan

*1 IDAC, Tohoku University
4-1 Seiryochō, Aobaku, Sendai 980-8575, Japan

*2 Japan Radioisotope Association
2-28-45 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8941, Japan

*3 Department of Neurosurgery, Iwate Medical University
19-1 Uchimarui, Morioka 020-0023, Japan

Abstract

The purpose of this study was to determine brain areas involved in difficult calculations and word problems. Nine healthy young male volunteers participated. The regional cerebral blood flow was measured using positron emission tomography and ^{15}O -labelled water during calculation task and word problem task. We had tasks made up that we would expect college students to take about a minute to do. During the calculation task, subjects were asked to solve following numerical formula; $54 / (0.51 - 0.19)$ in their mind. The word problem was based on the similar calculation. We found that the both calculation and word problem tasks activated the prefrontal area and inferior temporal area of the left hemisphere. In addition, the word problem task activated bilateral occipital cortex. Our results indicate that activity in the brain became more concentrated in the left hemisphere when the calculation task turned to one where more comprehensive thinking was required.

精神分裂病における音楽幻聴の病巣局在：PET による検討

安田 重¹⁾、武内 克也¹⁾、鈴木 満¹⁾、小笠原 邦昭²⁾、
小林 正和²⁾、小川 彰²⁾、酒井 明夫²⁾

1)岩手医科大学神経精神科

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

2)岩手医科大学脳神経外科

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

1. はじめに

精神分裂病は多彩な症状を呈し、その症状により ICD-10 では妄想型、破瓜型、緊張病型等多くに分類されている¹⁾。そのため、この症状全てが単一の原因によるものかどうかはいまだ不明であり、精神分裂病が一つの疾患単位であるかどうかは疑われている^{2,3,4,5,6)}。精神分裂病における症状の中でも幻聴は主要なものの一つであるが、聞こえてくる対象の分化度によってさらに分類される。それは要素幻聴と複雑幻聴であり、要素幻聴は例えば耳鳴のようなゴーと言う音やベルが鳴っているようなものである。複雑幻聴はさらに言語幻聴と音楽幻聴に分けられる。分裂病の幻聴としては言語幻聴が多く見られ、これを対象としては多くの検討が行われてきた^{7,8)}。一方音楽性幻聴は脳の器質的疾患と分裂病において共通した性質を持って出現する症状であり分裂病の症状と脳の関連部位を想定させる症状として近年注目されている。今回我々は音楽性幻聴が残存し、他の症状は軽快している分裂病慢性期患者に音楽負荷を与え健常例と比較する事により音楽性幻聴時の脳の活性局在を明らかにすることを目的とした。

2. 対象

音楽幻聴のみ残存し他の症状は軽快している分裂病慢性期患者 2 例と健常者 5 例を対象とした。

3. 方法

検査は静脈注射にて 1110MBq の ¹⁵O 水を投与し、4 ring PET scanner にて 90 秒局所脳血流の撮像を行った。患者に対しては 1. white noise を 10 分間聴かせた状態。これを患者 base line とした。2. 幻聴と異なる音楽(犬のおまわりさん)を聴かせ始めてから 10 分後。3. 幻聴同じ音楽(症例 1:星影のワルツ、2:Pipe line)を聴かせ始めてから 10 分後。これを 2 回繰り返し行い、再現性を確認した。健常群に対しては 1. white noise を 10 分間聴かせた状態。これを健常群 base line とした。2. 音楽(犬のおまわりさん)を聴かせ始めてから 10 分後。健常群に対しても 2 回繰り返し再現性を確認した。

解析には Statistical Parametric Mapping SPM96 for Windows を用い画像統計解析を行った。これは基準となる 1 つの集団に対し一人の被験者の脳のどの部分の血流が統計学的に優位に変化しているかを解析するものである。

4. 結果

健常者代表例:32 歳 男性 右利き 幻聴なし

健常者に音楽(犬のおまわりさん)を聴かせ、これを健常群 base line と比較した(Fig.1)。両側側頭葉が activate されておりこの賦活方法は問題ないことが確認された。

症例 1:51 歳 女性 右利き 幻聴:星影のワルツ

患者 base line と健常者 base line を比較したところ左側頭葉に優位な高血流域が見られた(Fig.2)。同じ患者に犬のおまわりさんを聴かせ撮像したものを健常者 base line と比較したところ左側頭葉に優位な高血流域が見られ、右頭頂後頭葉にも血流増加域が見られた(Fig.3)。次に比較対象を変え犬のおまわりさんを聴かせた患者と犬のおまわりさんを聴かせた健常群を比較すると、やはり左側頭葉に優位な高血流域が見られ、両側頭頂葉内側にも高血流域が見られた(Fig.4)。さらに幻聴と同じ音楽(星影のワルツ)を聴かせ撮像したものと犬のおまわりさんを聴かせた健常者を比較したところ、これまでとは異なり同じ側頭葉でも前方に優位な血流増加が見られていた(Fig.5)。

症例 2:54 歳 女性 右利き 幻聴:Pipe line

base line の状態で撮像したものと健常者 base line とを比較すると症例 1 と同様一側側頭葉に優位な高血流域が見られた(Fig.6)。しかしこの症例では症例 1 とは異なり右側に見られていた。犬のおまわりさんを聴かせ撮像しこれを健常者 base line と比較すると右側頭葉に優位な高血流域が見られた(Fig.7)。さらに犬のおまわりさんを聴かせた健常者と比較すると右側頭葉および前頭葉に有意な血流増加が見られた(Fig.8)。今度は患者に幻聴と同じ Pipe line を聴かせ撮像しそれを犬のおまわりさんを聴かせた健常群と比較すると、やはり右側頭葉および前頭葉に有意な血流増加が見られ、さらには対側の同様な部位にも血流増加が見られていた(Fig.9)。

5. まとめ

症例 1 では base line の状態ですでに左側頭葉は賦活されており、音刺激によりさらにその賦活は強くなっていた。また、幻聴と同じ音楽を聴かせると他の音楽を聴かせた場合と異なる部位が賦活されていた(Fig.10)。症例 2 でも症例 1 と同様 base line の状態ですでに一側側頭葉が賦活されており、音刺激によりさらにその賦活は強くなり、幻聴と同じ音楽を聴かせると、他の音楽を聴かせた場合と異なる部位も賦活されていた(Fig.11)。

6. 考察

音楽幻聴を有する精神分裂病者では安静時においても一側側頭葉の一部に機能亢進状態が見られていた。今回行った 2 症例の間に相関は見られなかったが、音刺激を加えた場合、健常者よりもさらに強い側頭葉の activation が見られた。

今回は症例群、健常群ともに数が少ないままの検討となったが、今後症例数を増やし件数がまとまった時点で更なる検討を加えたい。

References

1. World Health Organization *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*. 1992; F20 Schizophrenia
2. Zakzanis KK, et al.: *Journal of the International Neuropsychological Society* 1999; 5: 556-566
3. Hazlett EA, et al.: *American Journal of Psychiatry* 1999; 156: 1190-9
4. Loeber RT, et al.: *Schizophrenia Research* 1999; 4 37: 81-9
5. McGuire PK, et al.: *British Journal of Psychiatry* 1998 ; 173: 231-5
6. Jennings JM, et al.: *Neuroreport*. 1998; 9: 1697-700
7. David AS: *Acuta Psychiatrica Scand* 1999; 395: 95-104
8. Cohen RM, et al.: *Neuropsychopharmacology* 1998 ; 19: 36-47

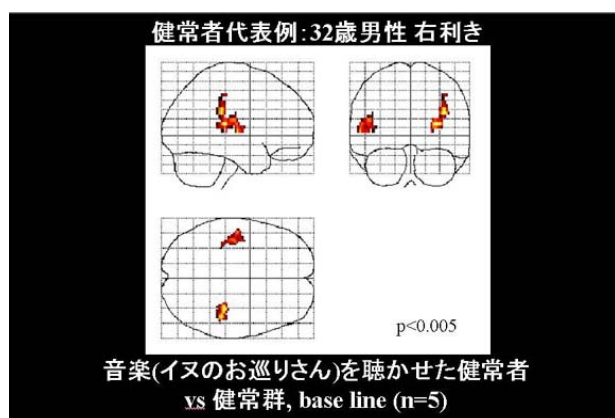


Fig.1

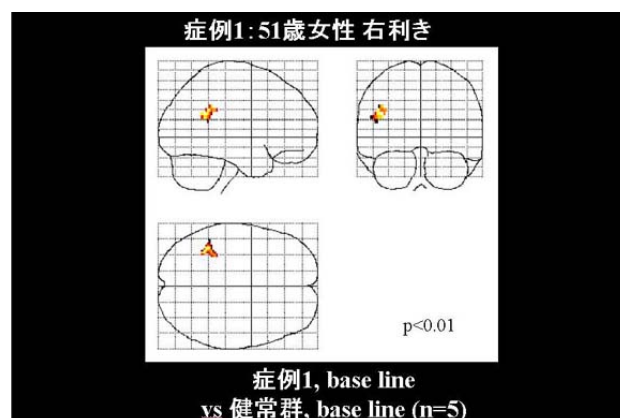


Fig.2

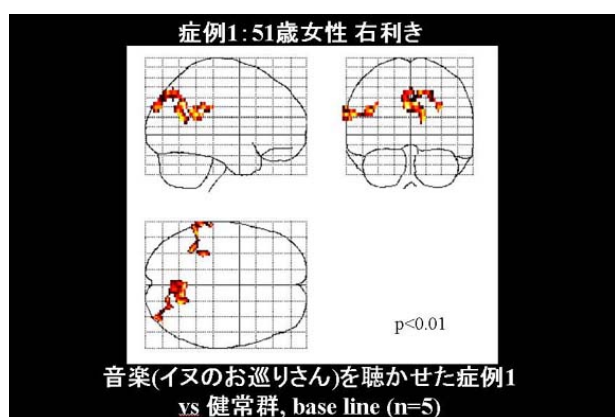


Fig.3

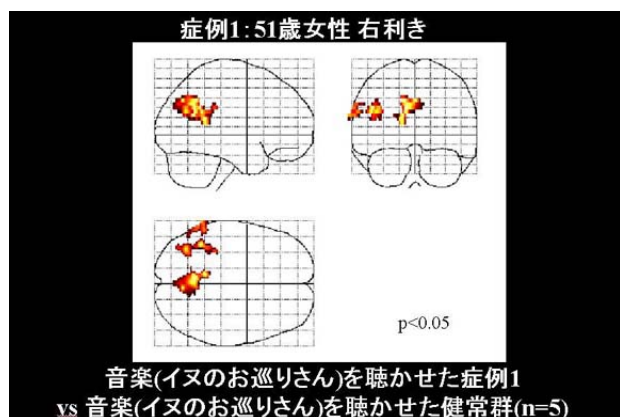


Fig.4

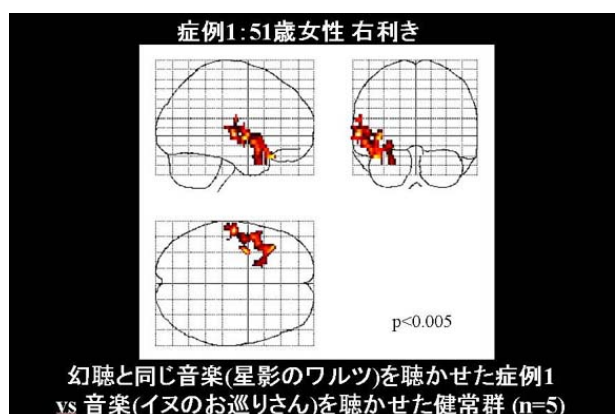


Fig.5

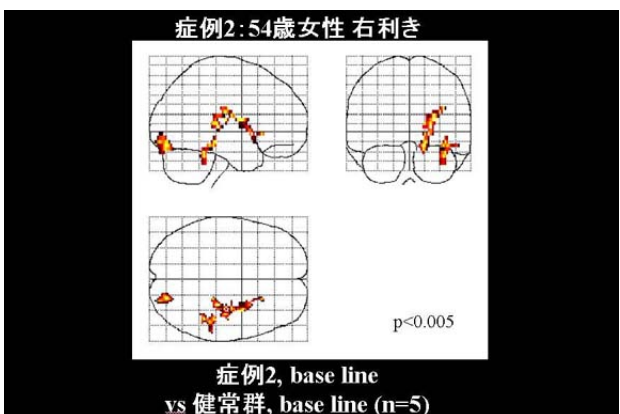


Fig.6

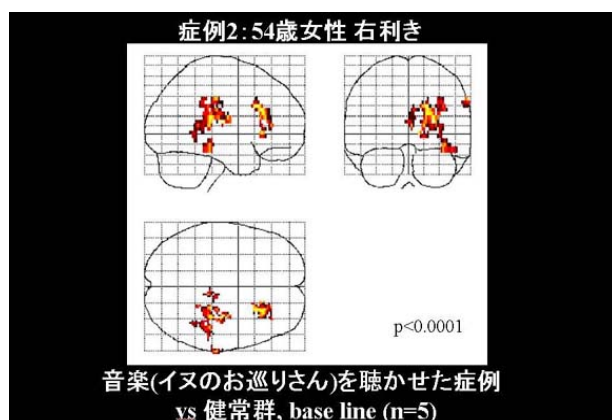


Fig.7

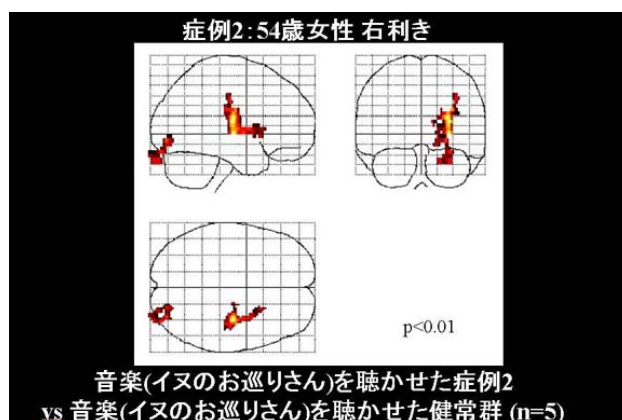


Fig.8

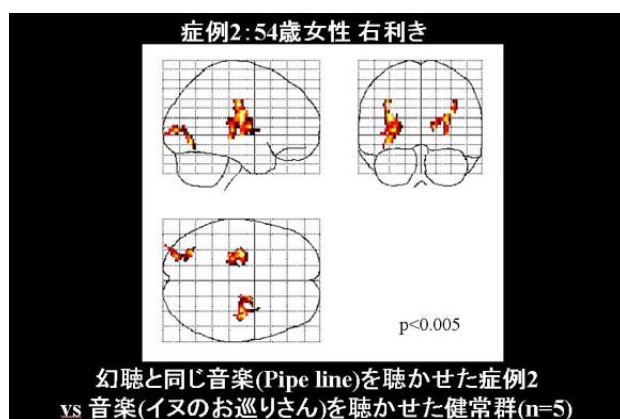


Fig.9

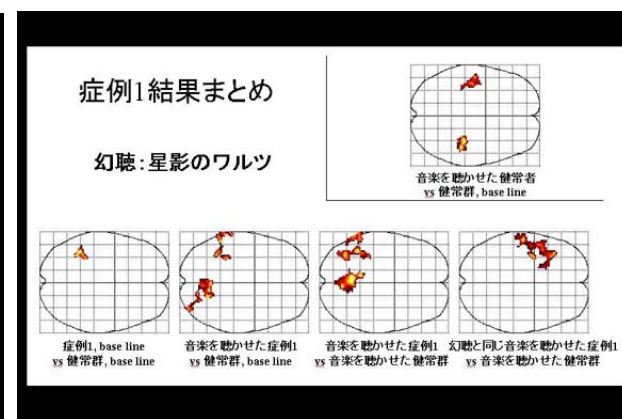


Fig.10

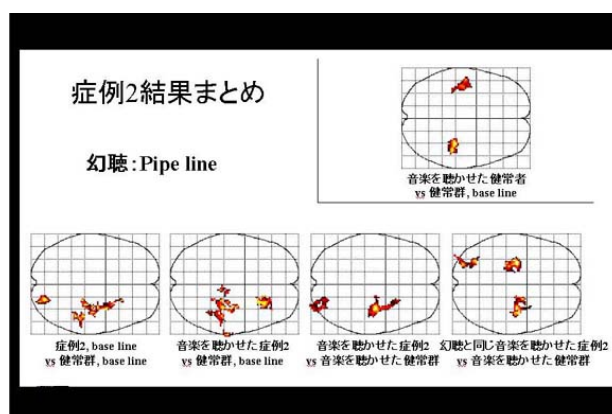


Fig.11

心磁図による生存心筋の評価 ～糖負荷 ^{18}F FDG-PET 画像との対比～

鎌田潤也¹⁾，中居賢司²⁾，川副浩平¹⁾，泉本浩史¹⁾，伊藤忠一²⁾，諏訪部章²⁾，
菖蒲沢実³⁾，小豆嶋正典⁴⁾，佐々木敏秋⁵⁾，吉澤正人⁶⁾，小林宏一郎⁷⁾

¹⁾ 岩手医科大学医学部外科学第三講座&附属循環器医療センター，
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

²⁾ 岩手医科大学医学部臨床検査医学講座，
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

³⁾ 岩手医科大学医学部附属病院中央臨床検査部，
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

⁴⁾ 岩手医科大学歯学部放射線学講座，
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

⁵⁾ 岩手医科大学サイクロترونセンター，
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

⁶⁾ 岩手大学工学部，
020-8551 岩手県盛岡市上田 4-3-5

⁷⁾ 東京電機大学
101-8457 東京都千代田区神田錦町 2-2

キーワード：心磁図・SQUID・糖負荷 ^{18}F FDG-PET・電流密度分布

1. はじめに

^{18}F FDG を用いた Positron emission tomography (PET) は，心筋での糖代謝に関する情報が得られる機能的画像診断法として確立し，現在，心筋虚血の評価には空腹時 ^{18}F FDG-PET，生存心筋の評価には糖負荷 ^{18}F FDG-PET が一般的に用いられている¹⁾²⁾³⁾．一方心磁図は，SQUID 磁束を用いた心臓磁界計測により非侵襲的に得られる検査法で，今後の発展が期待されているものである．しかし，心臓磁界計測法による生存心筋の評価は未だ明らかではない．本研究では，生存心筋の評価が確立されている糖負荷 ^{18}F FDG-PET を基準として，心磁界計測で生存心筋の評価が可能かどうかを検証した．

2. 方法

1)対象は 2000 年度登録症例 7 例（健常者 3 例と虚血性心疾患 4 例）である．

2)心臓核医学的評価；20 分間の transmission の後，FDG 185 MBq（5 mCi）を静脈内投与し，10 分間の間隔で 60 分間の dynamic scan と，60 分から 70 分での static scan を行った．使用した PET 装置は，島津社製 Headtome IV，6.5 mm slice で 14 slice の axial data を得た．

3)心臓磁界計測；心臓核医学的評価と同時期に，岩手県先端研においてシールド内で心臓磁界計測を行った．39 チャンネルのベクトル SQUID（Superconducting Quantum Interference Device）磁束計を用い，体表面 48 point（X 方向間隔 4cm，Y 方向間隔 4cm を前胸壁面上に設定）の心臓磁界計測を行った．心臓磁界計測により電流密度を算出した．

4)糖負荷 18FDG-PET を基準として，心磁計測での電流密度分布より生存心筋および梗塞心筋の局在の評価が可能かどうかを検証した．

3. 結果

健常者例での心磁図を図 1 に，糖負荷 ^{18}F FDG-PET と心磁図による電流密度分布の実際を図 2 に示す．糖負荷 ^{18}F FDG-PET は左室壁心筋全般に均一な集積を示し．電流密度分布も red のシグナルを呈した．また，前壁陳急性心筋梗塞症例での心磁図を図 3 に，糖負荷 ^{18}F FDG-PET と心磁図による電流密度分布の実際を図 4 に示す．糖負荷 ^{18}F FDG-PET は前壁および心尖部の欠損像を示し．電流密度分布では同部位に blue のシグナルを検出した．

4. 考案

本研究での心磁図による電流密度分布の解析から，生存心筋では red のシグナルのパターンを，梗塞心筋では blue のシグナルのパターンを検出した．いずれも平面での分解能であり未だ不十分なものではあるが，電流密度分布のより詳細な解析によっては，生存心筋あるいは梗塞心筋の評価が可能と考えられた．

次世代心磁計では空間分解能の向上と電流密度分布の立体表示が不可欠と考えられ，現在，そのための新しい心磁図計測方法および解析方法を開発中である．

謝辞

この研究は科学技術振興事業団 岩手県地域結集型共同研究事業「生活・地域への磁気活用技術の開発」の一貫として行われたことを記して、関係者への謝辞とします。

5. 参考文献

- 1)Ogiu N, Nakai K, et al. Thallium-201 reinjection images can identify the viable and necrotic myocardium similarly to metabolic images with glucose loading ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG)-PET. *Annals of Nuclear Medicine* 8(3): 171-176, 1994
- 2)荻生直徳, 中居賢司, 他. ^{18}F FDG-PET?心筋局所の糖代謝と心筋 viability の評価 冠動脈の臨床? 新しい診断・治療体系（上巻）日本臨床 52：636-640, 1994
- 3)荻生直徳, 鎌田潤也, 他. 心筋での ^{18}F FDG-PET 糖代謝画像と MRI 画像の再合成 NMCC 共同医療研究成果報文集 7：46-48, 2000

Evaluation of the viability of myocardium by magnetocardiograms

In contrast with sugar-stress ^{18}F FDG-PET

J.Kamata, K.Nakai, K.Kawazoe, H.Izumoto, C.Itoh, A.Suwabe, M.Shobuzawa,

M.Shozushima, T.Sasaki, M.Yoshizawa and K.Kobayashi

Abstract

Glucose loading ^{18}F FDG-PET imaging was established as a golden standard for the myocardial viability. We investigated the possibility and problems of evaluating the myocardial viability (or infarcted myocardium) by the magnetocardiogram using 39ch-SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) in healthy volunteers and patients with ischemic heart disease. The current density distribution map on magnetocardiogram was concordant with that of glucose loading ^{18}F FDG-PET. This findings suggested that magnetocardiogram can evaluate the myocardial viability (or infarcted myocardium). In future, it is necessary to have improved spatial resolution and three-dimensional analysis for the next generation of magnetocardiogram.

骨軟部腫瘍の PET 診断 化学療法効果判定について

白石秀夫、鳥羽有、西田淳、嶋村正

岩手医科大学整形外科
020-8505 盛岡市内丸 19-1

1.はじめに

整形外科領域の骨軟部腫瘍は化学療法を行わなければならない疾患が多く認められ、化学療法の効果の良否が生命を左右すると言っても過言ではない。従って、早期に効果のある薬剤を選択し適切に投与するかが鍵となる。これまでの画像診断ではある程度の判断材料として MRI などの画像診断を用いてきたが、今回、PET 診断がこの一助となり得るかを検討し報告する。

2.対象及び方法

対象は 1999 年 4 月～2001 年 3 月までに当科受診し、術前療法前後に PET を施行し得た、骨肉腫 2 例、Ewing 肉腫 1 例の計 3 症例である。

方法は島津製作所製 Headtome・(SET1400W-10)を用いて、 ^{18}F -FDG を 6.5~9mCi を静注後 60 分待機し、その後 10 分の scan time で検査を施行した。scan は 6.5mm 厚で 14 スライス約 8cm の範囲で検討した。

3.結果

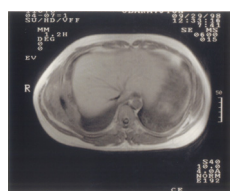
PET は上記方法に基づき施行し、下記のごとくの結果を得られた。(表 1)

表 1 症例一覧

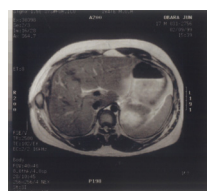
症例	臨床診断	最終病理診断	目的	臨床評価	PET の結果	最終結果
1	osteosarcoma	osteosarcoma	効果判定	有効	有効	術前療法有効
2	Ewing's sarcoma	Ewing's sarcoma	効果判定	著効	肋骨に集積なし	術前療法著効
3	osteosarcoma	osteosarcoma	効果判定	不変	一部集積低下	術前療法著効

3.1.症例

症例 2：17 才男性、右第 8 肋骨腫瘍（Ewing 肉腫）受診時すでに巨大な腫瘍を形成し、胸水貯留も認めた。腫瘍は放射線療法・化学療法で軽快し、ほぼ腫瘍は消失したが、残存腫瘍の存在が疑われたため PET 施行後、腫瘍辺縁部切除を施行した。(図 1a,b)



a 術前療法前(TR600,TE20)



b 術前療法後(TR2500,TE102)

図 1 MRI

PET 検査の結果では腫瘍は全く集積なく腫瘍は死滅あるいは不活化しているものと考えられた。実際の切除標本より腫瘍の壊死ならびに線維化を全視野に認め化学療法著効と考えられた。(図 2)

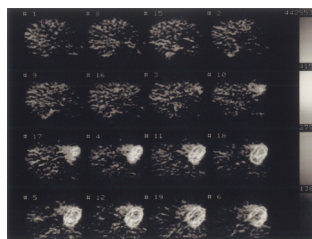
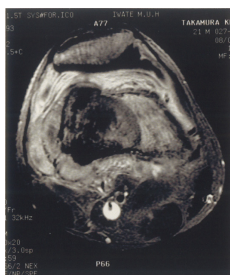
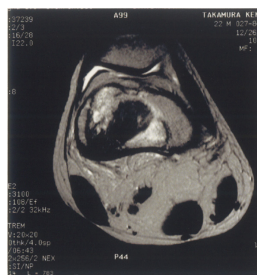


図 2 PET

症例 1：27 才男性、右大腿骨遠位に腫瘍を認めた。骨肉腫の診断で化学療法を施行し化学療法有効と判定し手術を行った。(図 3a,b)



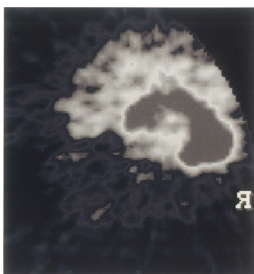
a 術前療法前(TR600,TE20)



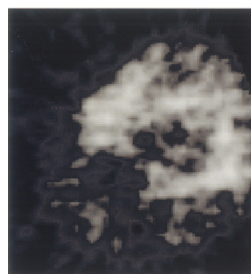
b 術前療法後(TR2500,TE102)

図 3 MRI

PET では明らかな集積の低下を認め化学療法有効と診断した。(図 4)



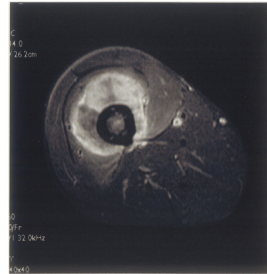
a.化学療法前



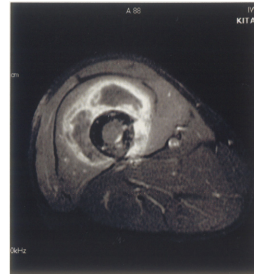
b.化学療法後

図 4 PET

症例 3：19 才男性、右大腿骨遠位に腫瘍を認めた。骨肉腫の診断で化学療法を施行し、化学療法不変と判定し手術を行なう予定である。(図 5a,b)



a 術前療法前 (TR600,TE20)



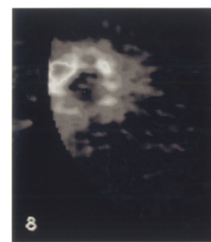
b 術前療法後 (TR2500,TE102)

図 5 MRI

PET では集積の低下を一部に認め化学療法有効と診断した。他の画像診断では有効部位の判定は困難であった(図 6)



a.化学療法前



b.化学療法後

図 6 PET

4. 考察

化学療法を中心とする術前療法は骨軟部腫瘍とりわけ骨肉腫を中心とする骨腫瘍において特に効果の有無が直接生命予後を左右することもあり、効果判定をより早期に行い適切な化学療法剤を見つけることが大切であるといえる。これまでの画像診断では腫瘍の縮小や栄養血管の消失・減少、MRI における腫瘍内のシグナルの変化などで間接的に術前療法の効果判定を行ってきた。しかし、ダイレクトに腫瘍の悪性度や増殖能を捉えられれば無意味な検査を繰り返さずにすむだけでなく、的確に腫瘍に対する治療の効果判定を行え、生検・手術をする際においても、重要な所見を与えてくれることとなる。

1990 年代に入り核医学の分野でも、腫瘍の診断特に悪性度の診断に対して、様々な試みが行われてきているが、その一つに PET がある。この方法では従来わかり得なかった様々な情報を得ることが可能となったが、今回の研究でも使用した ^{18}F -FDG は糖代謝を映像化することによって腫瘍の増殖を直接見るができるものである。これを用いて腫瘍のもっている様々な性質とりわけ悪性度・増殖能を画像の中で明らかにする試みは種々の癌腫

での報告がなされてきた。骨軟部腫瘍では ^{18}F -FDG を用いた研究の報告は 1995 年以降散見されるようになり、近年注目されている検査法の一つである。

今回は特にその中で我々は術前療法効果の判定に対する有用性を検討してみた。今回の症例では術前療法前後の PET を行いその効果判定として利用した。症例 1,2 は術前療法効果判定が他の画像診断とほぼ一致した。特に著効例であった症例 2 は MRI などの他の画像で壊死巣であろうと思われた部位においてもその診断をより確実なものに裏付ける材料となった。症例 3 では他の画像診断では効果ははっきりと認めず、不変であると判断されたが、PET 診断では部分的に有効であると考えられた。この症例は術前であり病理診断との対比はなされていないが、このような不変例や明らかに悪化しているように見えるが実際は有効であった増悪例など他の画像診断で効果の有無がわかり得なかった症例が PET の有用性をより明確なものとすると考えられた。今後さらに検討を加え、有効無効の定量的解析を行っていけば、より明確な判定の基準となり得ると考えられた。

これらの結果より、 ^{18}F -FDG PET は骨軟部腫瘍の診断治療に大切な検査であり、今後、腫瘍の悪性度・増殖能の指標として位置づけられ、用いられるべき検査であると考えられた。

5.まとめ

骨軟部腫瘍に対し ^{18}F -FDG PET を施行し、検討したが化学療法効果判定の指標として有用であると考えられた。今後は治療のみならず予防・早期発見など種々の臨床応用していただける可能性を示唆させる検査であると考えられた。

参考文献

- 1) 窪田和雄:ポジトロン断層による腫瘍診断(総説).核医学.33:207-212,1996.
- 2) Kubota,R. et al:Microautoradiographic study for the differentiation of intratumoral macrophages,granulation tissue and cancer cells by dynamics of fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake.J. Nucl.Med.35:2012-2016,1994.
- 3) Higashi,K. et al:Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake.J. Nucl.Med.34:414-419,1993.
- 4) Wahl RL.:Positron emission tomography :applicatons in oncology.In :Nuclear medicine in Clinical Diagnosis and Treatment(Murray IPC,Ell PJ,Strauss HW ed.),Churchill Livingstone,London:801-820,1994.
- 5) Howkins RA. et al:The role of positron emission tomography in oncology and other whole-body applications.Seminers in Nucl.Med.22:268-284,1992
- 6) Minn H. et al:Fluorodeoxyglucose imaging A metho to assess the proliferative activity of human cancer in vivo.Cancer61:1776-1781,1988

- 7) Herholz K. et al: Correlation of glucose consumption and tumor cell density in astrocytoma. J. Neurosurg. 79:853-858, 1993
- 8) 白石秀夫ほか: 骨軟部腫瘍に対する PET の有用性について. 日整会誌 74(6): 1231, 2000
- 9) 白石秀夫ほか: 骨軟部腫瘍の PET 診断. NMCC Annual Report 7: 1999
- 10) 白石秀夫ほか: PET (positron emission tomography) の骨軟部腫瘍への応用. 整形外科 52(2): 208-209, 2001

A Evaluation of adjuvant therapy by PET for Musculoskeletal Tumors

Hideo Shiraishi, Tamotsu Toba, Jun Nishida and Tadashi Shimamura

Dept. of Orthopedic Surgery, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, 020-8505, Iwate, JAPAN

In this study, we evaluated usefulness of PET for musculoskeletal tumors. We applied 3 cases whom came our hospital during April, 1999 to March, 2001, 2 cases of osteosarcoma and one case of Ewing's sarcoma. We performed MRI, CT imaging and PET. PET was reported by many authors that was supported diagnosis of tumor malignancies and tumor proliferation. In our case, case 1 and 2 showed total necrosis of the tumor by MRI imaging similar to PET imaging. Case 3 indicated chemo-sensitive or none. It was so difficult for evaluating such cases. PET imaging showed like NC or PD cases suggesting good responder or non-responder.

PET imaging was so useful technique as a tumor proliferation and a tumor malignancy. In the future, PET imaging give many informations about metastasis or local recurrences. Moreover it will be carried out screening of the tumor by whole body 18F-FDG scan.

PET による食道癌の放射線治療効果評価の試み

中村隆二¹⁾ 小原東也¹⁾ 桂川茂彦¹⁾ 原田聡¹⁾ 及川浩¹⁾ 玉川芳春¹⁾
肥田圭介²⁾ 池田健一郎²⁾ 佐藤信博²⁾ 石田 薫²⁾

1) 岩手医大放射線科

2) 同第一外科

020-1805 盛岡市内丸 19-1

1 はじめに

最近食道癌において neoadjuvant 療法が行われるようになってきたが、従来ある食道造影・内視鏡検査では効果判定が難しい場合があり、その後の治療方針決定の上で問題となっている。われわれは

¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)による positron emission tomography (PET)を用いて放射線治療直後の効果判定を試みた。

2 対象と方法

1998 年 4 月から 2000 年 12 月にかけて当院で治療した胸部食道進行癌患者で治療前(5 症例:NTx)と放射線治療後(10 症例)に PET を施行した。全て治療歴はなく内視鏡下生検で扁平上皮癌の組織診断が確定された。治療終了時に食道造影検査、内視鏡検査を行い食道癌取り扱い規約に沿って効果判定を行った (腫瘍消失:CR/ 50%以上の縮小:PR/ 25%以上の増大:PD/ それ以外:NC)。治療後は定期的に外来で内視鏡検査を施行しながら経過観察を行った。PR 症例で経過観察中食道腫瘍の消失がみられたものを fCR、PR、NC で再燃がみられたものを fPR、fNC、CR で 6 ヶ月以上 CR が継続した場合を fCR とした。

PET は放射線治療終了後 3 週間以内に施行された。4 時間絶食後に仰臥位で主病巣を中心に 8cm 幅を NMCC にある装置(HEAD-TOME IV, SHIMAZU)でスキャンした。検査前に静脈の血糖値を測定し、トランスミッションスキャンを 10 分間行った。左前腕皮静脈から ¹⁸FDG(3-8mCi)を注入後 50 分から 10 分間で 14 slice のエミッションスキャンを行った。得られたデータはUNIX コンピュータに読み込み画像を作成し、同時期に行われたCT像と重ね合わせ集積部位を同定した。食道に最も高い集積がみられた部位に関心領域を設定しカウント数を計測し、患者体重と FDG 投与量で補正し SUV を算出した。

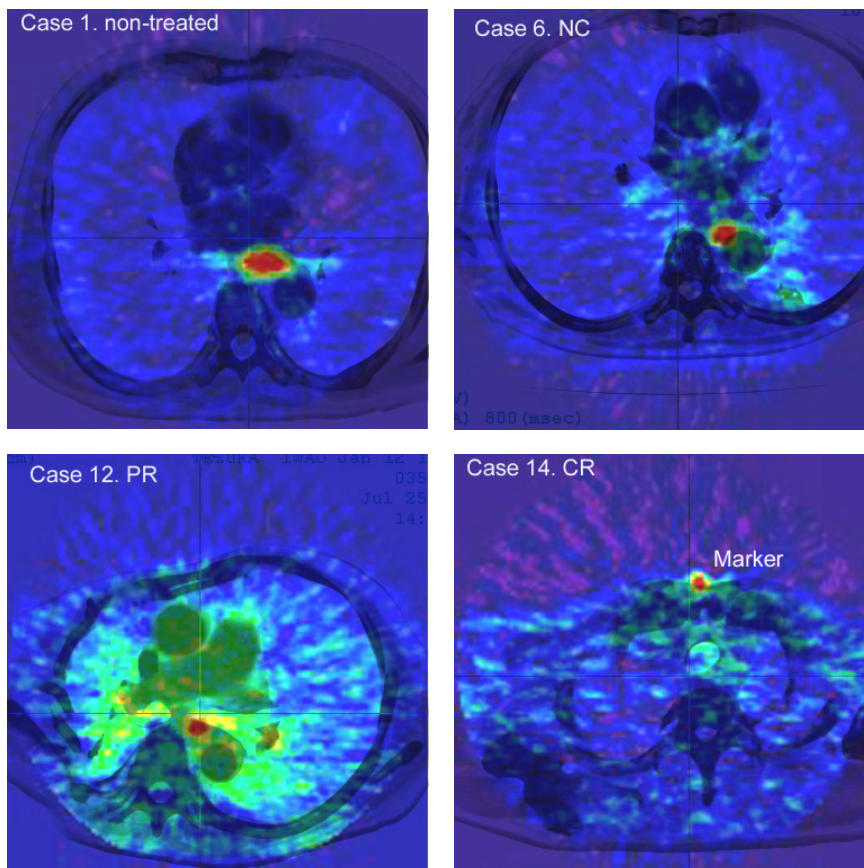
3 結果

対象の腫瘍の病期、治療に対する一次効果、経過観察の結果を下表に示す

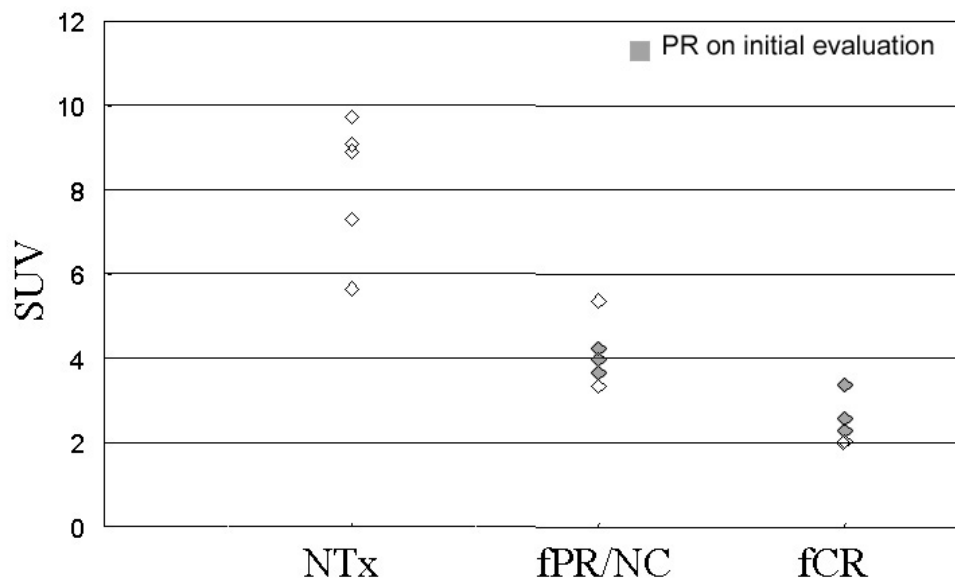
		年齢/性別	TNM分類	病期	腫瘍長(mm)	肉眼型	一次効果	経過観察結果
未治療例	1	75M	T3N1M0	3	60	3		
	2	69M	T4N1M1b	4b	130	3		
	3	58M	T4N1M0	4a	80	4		
	4	81M	T4N1M0	3	90	3		
	5	71M	T4N1M0	3	45	3		
治療後例	6	80F	T3N0M0	2			NC	fNC
	7	86M	T3N1M0	3	60	3	NC	fNC
	8	77M	T4N1M0	3	60	2	PR	fPR
	9	67M	T4N1M1b	4b	80	3	PR	fPR
	10	72M	T4N1M1b	4b	57	3	PR	fPR
	11	57M	T4N1M1b	4b	70	4	PR	fCR*
	12	73M	T4N1M1b	4b	80	3	PR	fCR*
	13	74M	T3N1M0	3	50	4	PR	fCR
	14	67M	T4N1M0	3	75	3	CR	fCR
	15	77M	T3N0M0	2	77	2	CR	fCR

*, 遠隔転移あり

未治療例、NC 例ではいずれも FDG の高い集積がみられ、CR 例ではあきらかな集積はみられなかった。PR 例ではさまざまな程度の FDG 集積がみられた。



CR の 2 例は 6 ヶ月後、12 ヶ月後に局所再発した。NC の 2 例はいずれも 2 ヶ月後に再燃した。PR 例のうち 3 例(症例 13-15)では経過観察中に食道の腫瘍は消失した。未治療例、fNC/PR 例、fCR 例の 3 群間で SUV を比較するとこの順番で低下した。



4 考察

今回の検討では、治療終了時の従来の効果判定よりも、FDG 集積率のほうがその後の臨床経過をよく反映した。PET による腫瘍の治療効果判定の有用性が報告されているが¹⁾⁻³⁾、いずれも化学療法が行われた症例を対象としており、放射線治療での報告はない。放射線治療では標的臓器に血流障害や線維化などの FDG 集積を妨げると思われる因子と同時に、治療直後では炎症反応などの集積を増幅する因子の存在が想定される。残存する腫瘍量をどれくらい反映するかはさらに症例数を増やしての検討が必要と思われる。

文献

1. GW Cooper, DmcAteer, F Wallis et al. Detection of response to chemotrherapy using positron emission tomography in patients with oesophageal and gastric cancer. Br J Surg 85:1403-1406, 1998
2. M Shelling, N Avril, J Nahrig, et al. Positron emission tomography using [18F Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. J Clin Oncol 18:1689-1695, 2000
3. IC Smith, AE Welch, AW Hutceon et al. Positron emission tomography using [18F-Fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. J Clin Oncol 18:1676-1688, 2000

Evaluation of Tumor response to Radiotherapy by Positron Emission Tomography in Advanced Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma

Ryuji Nakamura ¹⁾ Toya Obara ¹⁾ Shigehiko Katsuragawa ¹⁾ Hiroshi Oikawa ¹⁾ Satoshi Harada¹⁾ Yoshiharu Tamakawa¹⁾ Keisuke Koeda ²⁾ Kenichiroh Ikeda ²⁾ Nobuhiro Satoh ²⁾
Kaoru Ishida²⁾

1) Department of Radiology, Iwate Medical University

2) Department of Surgery I, Iwate Medical University

020-1850 Uchimaru 19-1 Morioka Japan

Abstract

To clarify the role of positron emission tomography (PET) with ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in evaluation of tumor response, primary advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus was examined before (5 cases: the non-treated) or after (10 cases: the treated) the full-dose radiotherapy. In the treated, PET was performed within 3 weeks after the end of the therapy. A span of 8 cm of mediastinum was scanned 60 minutes after intravenous injection of 5-10mCi FDG. A fusion method of PET images and correspondent computed tomographic images ascertained the location of the region of interest (ROI) in the esophagus. The FDG count in ROI was corrected to produce a standardized uptake value (SUV). Initial evaluation of tumor response graded the subjects as 2 complete response (CR), 6 partial response (PR) and 2 no change (NC). In the treated, accumulation of FDG was unanimously decreased and less demarcated compared to those of the non-treated. Long-term follow up studies showed well control of the tumor in CRs and fast relapse in NCs. It divided PRs into two groups: those relapse locally within 3 months and those showed no local relapse more than 6 months. SUVs of the latter were lower than those of the former.

口腔悪性腫瘍に対する ^{18}F FDG による治療後の monitoring -第 4 報 予後についての統計学的検討-

船木 聖己、関山 三郎、杉山 芳樹、星 秀樹、
笹森 傑、中谷 寛之、坂上 公一、堤 陽一

岩手医科大学歯学部口腔外科学第二講座
〒020-8505 岩手県盛岡市中央通一丁目 3-27

I. 緒言

2-deoxy-2fluoro[^{18}F]-D-glucose は腫瘍の動態をよく反映するため、治療効果の判定、癌の検出、予後の予測などに応用されている。我々はこれまで、腫瘍動態に関する基礎的研究¹⁾、口腔癌に対する ^{18}F FDG-PET による検討²⁾、口腔悪性腫瘍への放射線併用癌化学療法に対する治療効果判定³⁾、PET による口腔悪性腫瘍への治療効果判定に対する病理学的検討⁴⁾、口腔悪性腫瘍に対する ^{18}F FDG による治療後の monitoring⁵⁾、Seldinger 法による carboplatin 投与例について治療後の monitoring⁶⁾、治療効果と予後について⁷⁾について報告してきたが、今回、Differential Uptake Ratio^{8,9)}(DUR)を用いて口腔悪性腫瘍患者に対して、放射線併用癌化学療法後の治療効果判定と予後について Logrank test にて統計学的検討したので報告する。

II. 対象および方法

1. 対象

1993 年 4 月から 2001 年 3 月までの 8 年間に ^{18}F FDG-PET を施行した症例は、123 症例 238 件数であった。しかし、PET の撮影は、実際には使用日時が前以て定められているため、動注癌化学療法および放射線療法を併用した終了時にあわせて PET を撮影することが困難で、予後 2 年以上経過した 1999 年 5 月までの初診患者で対象となったものは 52 症例であった。

年齢は最低 23 歳最高 82 歳で平均 61.9 歳であった。性別は男性 38 例、女性 14 例であった。部位別では、舌癌 19 例、下顎歯肉癌 15 例、上顎歯肉癌 4 例、口峽咽頭癌 4 例、頬粘膜癌 4 例、上顎洞癌 3 例、口底癌 3 例であった(Fig.1)。病理組織学的分類では全例扁平上皮癌であった。初診時の腫瘍の大きさの T 分類別では、T4 は 26 例、T2 は 17 例、T1 は 8 例、T3 は 1 例であった(Fig.2)。

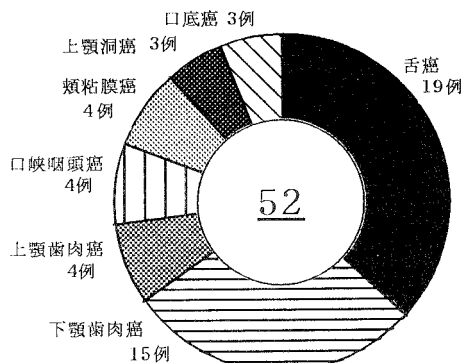


Fig.1 部位別症例数

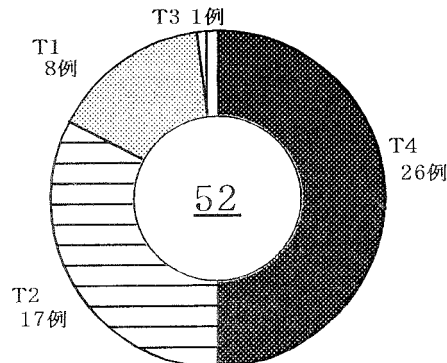


Fig.2 T分類別症例数 (1997 UICC)

2. 治療内容

通常の当科における治療内容は、浅側頭動脈から逆行性にカニューレション、または、上甲状腺動脈から順行性に上甲状腺動脈にカニューレションを施行し、動脈内注射による BMP 療法¹⁰⁾、BM 療法¹¹⁾、CF 療法¹²⁾、または、大腿動脈から順行性に Seldinger 法を施行し carboplatin の動注療法などのレジメンに放射線療法を同時に併用している(Fig.3)。

放射線療法は全症例に併用し、外照射で照射線量は平均 51.2Gy であった。

3. dynamic scan と DUR 値

PET 装置は岩手医科大学サイクロترونセンター内にある島津製作所製 HeadtomeIV(SET1400W - 10)を使用した。空中分解能(FWHM)は視野中心で 4.5mm である。被験者を PET 装置のベットに安静な状態にして ¹⁸FDG を 1.85 MBq/weight 静注し、6.5mm 間隔・14 スライスにて Fig.5 のごとく経時的撮影(dynamic scan)を施行し、DUR(mean±SD)にて検討を行った。(Fig.4)

特に dynamic scan は、40 分から 60 分の 20 分間施行し、40 分から 50 分の 50 分値と 50 分から 60 分の 60 分値の Time Activity Curve(TAC)を作成し、TAC の下降、不変、上昇の 3 群に分けて判定した(Fig.5)。

DUR は以下の式で求めた。

$$\text{DUR} = \frac{\text{MBq/ml} \times \text{PET count} \times \text{Pt.Weight}}{\text{Injected RI Activity}}$$

$$\text{PET count} = \frac{\text{Pixel count}}{\text{Pixel volume}} \times \text{Calibration factor}$$

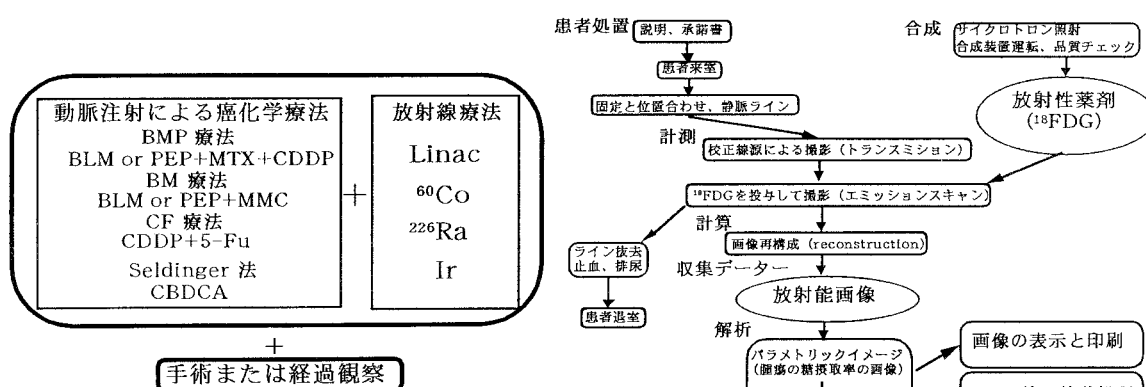


Fig.3 当科における治療内容

Fig.4 PET撮影

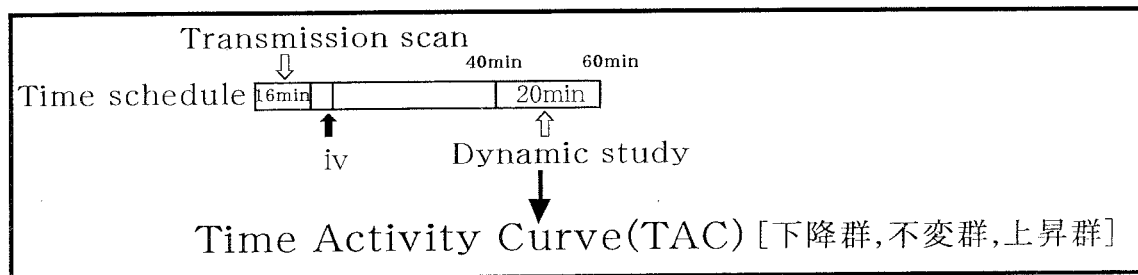


Fig.5 ¹⁸FDG-PET Study Protocol

III. 結果

1. TAC と治療効果判定

①TAC 下降群

TAC 下降群の治療効果判定を Table1 に示す。

TAC 下降群は 8 例あり、初診時の TNM 分類で T1 が 1 例、T2 が 5 例、T4 が 2 例であった。頸部リンパ節転移のない N0 症例は 6 例であった。臨床的治療効果は全例著効 CR で、PET 検査後に原発部位を切除した 2 例の組織学的効果判定は癌細胞は全くみられず、局所治癒状態にあり大星・下里の分類の gradeIVであった。

②TAC 不変群

TAC 不変群の治療効果判定を Table 2 に示す。

TAC 不変群は 29 例あり、初診時の TNM 分類で T1 が 5 例、T2 が 12 例、T3 が 1 例、T4 が 11 例であった。頸部リンパ節転移のない N0 症例は 23 例であった。治療効果は全例著効 CR で、PET 検査後に原発部位を切除した 7 例の組織学的効果判定では、gradeII 1 例、gradeIII 3 例、gradeIV 2 例であった。

③TAC 上昇群

TAC 上昇群の治療効果判定を Table 3 に示す。

TAC 上昇群は 15 例あり、初診時の TNM 分類で T1 が 2 例、T4 が 13 例であった。頸部リンパ節転移のない N0 症例は 12 例であった。治療効果は 1 例が著効 CR で、その他 14 例は PR であった。PET 検査後に原発部位を切除した 11 例の組織学的効果判定では、grade I 2 例、gradeII 8 例、gradeIV 1 例であった。

2. TAC と予後

①TAC 下降群

TAC 下降群の予後を Table1 に示す。

転帰は遠隔転移による死亡例の No.13 を除き Ao 6 例と Do 1 例であった。

②TAC 不変群

TAC 不変群の予後を Table 2 に示す。

転帰は Ao 25 例で、Dc は重複癌症例の No.12 と転移症例の No.24、36、38、52 の 5 例であった。

③TAC 上昇群

TAC 上昇群の予後を Table 3 に示す。

PET 検査後に根治手術を施行した 11 例中 Ao 2 例、Do 3 例、Dc 6 例であった。その他の症例は Dc 4 例であった。

下降群	TNM 分類*	治療効果	PET 後の治療	組織学的治療効果***	予後
No.5	T4N0M0	CR	—	—	Ao (6y10m)
No.9	T4N0M0	CR	切除	GIV	Do (1y)
No.13	T2N2aM0	CR	—	—	Dc (1y2m)****
No.23	T2N1M0	CR	TND**	—	Ao (4y9m)
No.32	T1N0M0	CR	切除	GIV	Ao (3y10m)
No.39	T2N0M0	CR	—	—	Ao (2y9m)
No.44	T2N0M0	CR	—	—	Ao (2y4m)
No.46	T2N0M0	CR	—	—	Ao (2y3m)

*:1997 UICC **頸部郭清術 ***:大星・下里の分類 ****:転移症例

Table 1 TAC 下降群と治療効果判定と予後

不変群	TNM 分類*	治療効果	PET 後の治療	組織学的治療効果***	予後
No.1	T2N0M0	CR	—	—	Ao (7y6m)
No.4	T2N0M0	CR	切除	GIV	Ao (7y2m)
No.6	T2N0M0	CR	—	—	Ao (6y5m)
No.10	T2N0M0	CR	—	—	Ao (6y4m)
No.12	T4N0M0	CR	切除+TND**	GIII	Dc (3y9m)*****
No.14	T4N0M0	CR	TND**	—	Ao (6y2m)
No.15	T4N0M0	CR	TND**	—	Ao (6y2m)
No.16	T1N0M0	CR	—	—	Ao (6y2m)
No.24	T2N0M0	CR	TND**	—	Dc (1y11m)
No.25	T1N0M0	CR	—	—	Ao (4y8m)
No.26	T4N0M0	CR	—	—	Ao (3y11m)
No.27	T2N2bM0	CR	TND**	—	Ao (2y9m)
No.28	T4N0M0	CR	—	—	Ao (2y9m)
No.29	T2N0M0	CR	—	—	Ao (3y5m)
No.31	T3N0M0	CR	—	—	Ao (2y9m)
No.33	T2N0M0	CR	—	—	Ao (2y6m)
No.34	T4N2bM0	CR	切除	GIV	Ao (3y3m)
No.36	T1N0M0	CR	切除	GIII	Dc (2y6m)*****
No.37	T4N0M0	CR	切除+TND**	GIII	Ao (3y1m)
No.38	T1N0M0	CR	TND**	—	Dc (1y3m)*****
No.41	T4N2bM0	CR	切除+TND**	GIV	Ao (2y8m)
No.42	T2N0M0	CR	—	—	Ao (2y6m)
No.45	T2N0M0	CR	—	—	Ao (2y3m)
No.47	T4N0M0	CR	—	—	Ao (2y1m)
No.48	T2N0M0	CR	—	—	Ao (2y1m)
No.49	T2N0M0	CR	—	—	Ao (2y1m)
No.50	T4N0M0	CR	—	—	Ao (2y)
No.51	T1N0M0	CR	—	—	Ao (2y)
No.52	T4N2bM0	CR	切除+TND**	GIIa	Ac (2y)*****

*:1997 UiCC **: 頸部郭清術 ***: 大星・下里の分類 ****: 重複癌症例 *****: 転移症例

Table 2 TAC 不変群と治療効果判定と予後

上昇群	TNM 分類*	治療効果	PET 後の治療	組織学的治療効果***	予後
No.2	T4N0M0	PR	切除	GIIa	Dc (1y)
No.3	T4N0M0	PR	切除+TND**	GIIb	Do (2y5m)
No.7	T4N0M0	PR	切除+TND**	GIIa	Do (1y5m)
No.8	T4N0M0	PR	切除+TND**	GI	Dc (1y1m)
No.11	T4N0M0	PR	—	—	Dc (1y)
No.17	T4N0M0	PR	—	—	Dc (5m)
No.18	T4N0M0	PR	切除	GIIa	Dc (3y)
No.19	T4N1M0	PR	切除+TND**	GIIa	Dc (8m)
No.20	T4N2aM0	PR	切除+TND**	GIIa	Ao (5y)
No.21	T1N0M0	PR	切除+TND**	GI	Dc (10m)
No.22	T4N0M0	PR	—	—	Dc (1y)
No.30	T4N0M0	PR	切除+TND**	GIIa	Ao (2y5m)
No.36	T4N0M0	PR	切除	GIV	Do (1y9m)
No.40	T4N0M0	PR	—	—	Dc (1y5m)
No.43	T4N0M0	CR	切除+TND**	GIIa	Dc (1y8m)

*:1997 UICC **頸部郭清術 ***:大星・下里の分類

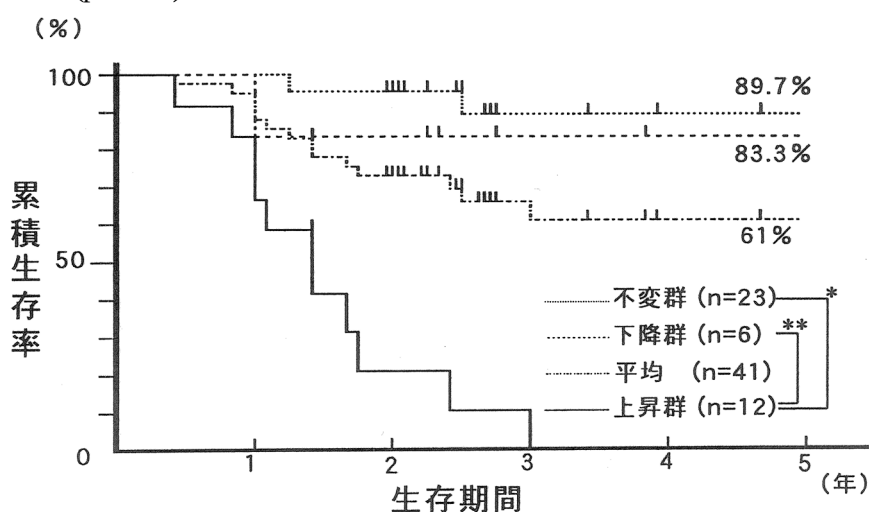
Table 3 TAC 上昇群と治療効果判定と予後

2. TAC と予後

Kaplan-Meier 法の累積生存率を Fig.6 に示す。

重複癌を除いた頸部リンパ節転移のない N0 症例の Kaplan-Meier 法の累積生存率を Fig.4 に示す。

5 年生存率は不変群で 89.7%、下降群で 83.3%、上昇群は 5 年経過した症例はなく、1 年生存率 66.7%、3 年生存率 0%で、全症例の 5 年生存率は 61%であった。また、Logrank test にて不変群と上昇群間($p < 0.001$)、下降群と上昇群間($p < 0.05$)に統計学的有意差を認めた。



*: $p < 0.001$ **: $p < 0.05$ (Logrank test)

Fig.6 Kaplan-Meier 法の累積生存率(N0 症例)[重複癌症例は除く]

IV. 考察

PET を用いた研究は、生体内構成元素のアイソトープである ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F などを用い、脳の循環、代謝、機能を中心として発展してきたが、最近では腫瘍の検出も大きな課題となっている。 ^{18}F FDG はグルコースの類似化合物として生体で代謝され、腫瘍では糖代謝が亢進しているという特性からその検出に用いられている¹³⁻¹⁷⁾。また、これを用いて定量的に評価するための DUR 値^{8,9)}は癌化学療法、放射線療法の効果判定に有用である²⁻⁶⁾。

悪性腫瘍では DUR 値が、 ^{18}F FDG 静注後 30 分から 60 分後に増加を示すことが報告されている¹⁷⁾。また、腫瘍組織が残存する症例では、50 分値から 60 分値に上昇が認められている^{4,7,18)}。これは、著者がマウスによる基礎的実験においても¹⁾、健常な臓器では ^{18}F FDG の uptake が経時的に減少するのに対し、腫瘍組織では上昇を示し、特に 40 分以降に明らかな上昇傾向が示されていることに一致する。従って、経時的撮影法である dynamic scan においては、40 分から 60 分の DUR 値の変動が特に重要であると考えられ^{4,7,18)}、本研究においても 40 分から 60 分の DUR の変動曲線である TAC について検討を施行した。

前回の報告^{4,7)}では DUR 値が腫瘍細胞の活性の有無を表していることが明らかとなり、DUR 値は、腫瘍の肉眼的縮小に基づいて判定される臨床的效果より、組織学的効果をよりよく反映していた。TAC 不変群および下降群は、腫瘍が消失し、治療効果は CR であり、予後は Ao となり良好であった。両群は腫瘍は局所治癒状態にあり、偽陰性は 1 例で、両群で 37 例中 1 例 (2.7%) に腫瘍細胞の残存が認められた。TAC 上昇群は、腫瘍が残存し、治療効果は PR であり、予後は Dc と不良であった。上昇群では腫瘍細胞が残存し、偽陽性は 1 例で、中 1 例 (6.7%) で、その 1 例は局所治癒状態にあった。感度は 93.3%で、特異度は 94.9%であり、また、5 年累積生存率では不変群と上昇群間、下降群と上昇群間に Logrank test にて統計学的有意差を認めた。TAC を指標とした治療効果判定は、悪性腫瘍組織の浸潤した顎骨内についても判定可能であり、病理組織標本による組織学的効果判定と比較しても偽陰性 2.7%、偽陽性 6.7%で極めて有用であった。

Clinical PET の観点からは患者負担の軽減を図るうえで、本研究のように検査時間の短縮は有用であると考えている。

V. まとめ

口腔悪性腫瘍に対する ^{18}F FDG による治療後の monitoring において次のような結果を得た。

- 1.TAC 下降群および不変群は、治療効果が CR で、予後良好であった。
 - 2.TAC 上昇群は、治療効果が PR で、腫瘍の残存を認め、予後不良となった。
 - 3.TAC の偽陰性は 37 例中 1 例 (2.7%)、偽陽性は 15 例中 1 例 (6.7%) で判定に有用であり、感度は 93.3%、特異度は 97.3%であった。
 - 4.Kaplan-Meier 法の 5 年累積生存率では不変群 89.7%と最も高く、下降群 83.3%、上昇群 0% (3 年生存率) の順であり、不変群と上昇群間、下降群と上昇群間に有意差を認めた。
- 以上のことより、TAC の変化は予後を monitor する上で良い指標となった。

参考文献

- 1)船木聖己: 岩医大歯誌、19:47-53、1994.
- 2)船木聖己ら: NMCC Annual Report 2:35-41、1994.
- 3)船木聖己ら: NMCC Annual Report 3:56-64、1995.
- 4)船木聖己ら: NMCC Annual Report 4:34-39、1996.
- 5)船木聖己ら: NMCC Annual Report 5:42-47、1997.
- 6)船木聖己ら: NMCC Annual Report 6:38-44、1998.
- 7)船木聖己ら: NMCC Annual Report 7:28-34、1999.
- 8)Fujiwara, T. et al.: J. Nucl Med 30:33-37,1989.
- 9)Leskinen-Kallio, S. et al. : J. Comput Assist Tomog.16:468-494,1992.
- 10)関山三郎ら: Oncologia 21: 108-111,1988.
- 11)関山三郎ら:日癌治、21: 112-114、1984.
- 12)Sato, Y. et al. : Cancer 25: 79-84,1970.
- 13)Sokoloff, L.et al : J. Neuro-chem. 28:897,1977.
- 14)Ido, T.et al. : J. Label. Comp. Radiopharm. XIV:175-183,1978.
- 15)Som, P.et al. : J.Nucl. Med. 21:670-675,1980.
- 16)Fukuda, H.et al.: Eur. J. Nucl. Med. 7:294-297,1982.
- 17)岡村光秀ら: 臨床放射線、41:1487-1493、1996.
- 18)船木聖己ら: 頭頸部腫瘍、27(1):1-6、2001.

Monitoring by ¹⁸FDG after treatment for malignant tumors of oral cavity -Part 4. Statistic examination of prognosis-

Kiyomi FUNAKI, Saburo SEKIYAMA, Yoshiki SUGIYAMA, Hideki HOSHI,
Masaru SASAMORI, Hiroyuki NAKATANl, Kouichi SAKAGAMI, Youichi TUTUMI

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School Japan of Dentistry,
Iwate Medical University
1-3-27 Chuohdohri Morioka 020-8505 Japan

Abstract

In patients with oral malignant tumor, we performed dynamic scans by ¹⁸FDG-PET and evaluated prognosis using the differential uptake ratio (DUR) after cancer chemotherapy combined with radiotherapy, and results were calculated as follows:

$$\text{DUR} = \frac{\text{MBq/ml} \times \text{PET count} \times \text{Pt.Weight}}{\text{Injected RI Activity}} \quad \text{PET count} = \frac{\text{Pixel count}}{\text{Pixel volume}} \times \text{Calibration factor}$$

PET scanning was performed in 52 patients with a follow-up period of 2 years or more who initially consulted our department before May 1999 and received cancer chemotherapy combined with radiotherapy by cannulation and arterial infusion.

In our basic experiment in mice, ¹⁸FDG uptake was decreased in normal organs but increased in the tumor tissue, especially after 40 minutes or more. Our previous study on serial changes in DUR revealed negligible changes between 10 and 50 minutes after injection of ¹⁸FDG but suggested the usefulness of the value between 50 and 60 minutes after injection for evaluating treatment effects. Therefore, we calculated time activity curves (TAC) from DUR values at 50 minutes for 40- to 50-minutes scanning and at 60 minutes for 50- to 60-minutes scanning, and divided cases into three groups : the Decrease of TAC, Invariable of TAC and Increase of TAC group.

The therapeutic effect was CR in the Decrease (n=8) and Invariable (n=29) of TAC groups, and prognoses were Ao in 30 of 37 cases, showing no tumors. Tumors in both groups were in the state of the local cure; however, one case tested as false negative, and remnant tumor cells were observed in one of 37 cases (2.7%).

The therapeutic effect was PR in the Decrease of TAC group (n=15) with remnant tumor cells observed. Controlled cases by surgery and additional treatment showed good prognoses, whereas the other cases showed poor prognoses such as Dc with surviving tumor cells. In the Increase of TAC group, tumor cells remained; however, one case tested as false positive, and one of 16 cases (6.7%) were under conditions of local healing.

Cumulative survival rates were compared by the Kaplan-Meier method. The cumulative survival rate was the highest in the Invariable of TAC group (89.7%), followed by those in the Decrease of TAC group and the Increase of TAC group (83.3%, 0%). Logrank test revealed significant differences between the Invariable of TAC group and the Increase of TAC group (p<0.001) and between the Decrease of TAC group and the Increase of TAC group (p<0.05).

We clinically applied ¹⁸FDGÅPET in patients with oral malignant tumors, and revealed that changes in TAC were a good indication predicting prognosis on monitoring after treatment of oral malignant tumors.

口腔扁平上皮癌における FDG 集積と組織学的所見との関係

小豆島 正典、守口 斉、泉澤 充、卯城 敏隆、佐藤 仁、東海林 理、
星野 正行、佐藤 泰生*1、佐藤 方信*1、坂巻 公男

岩手医科大学歯学部歯科放射線学講座

*1 岩手医科大学歯学部口腔病理学講座

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

1. はじめに

FDG(2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose)を用いた PET(positron emission tomography)は、口腔癌の原発巣のみならず、転移性リンパ節の診断にも利用される。この領域における原発巣検出の sensitivity は、CT(約 88~100%)や MRI(約 71~90%)^{1,2)} のそれと類似しており、また再発症例の画像診断においても、FDG-PET はすぐれた診断法とされている^{3,4)}。しかしながら、扁平上皮癌の頸部リンパ節転移と診断され、しかも臨床的に原発巣が明らかでない場合、FDG-PET による原発巣の正診率は低い。Grevén ら³⁾ は、原発巣が証明されなかった 13 例中 6 例において、FDG-PET が誤って Positive と判定し、false positive rate が高いことを報告している。そこで本研究では、口腔領域の扁平上皮癌の組織学的特性が FDG 集積の強弱にどのように反映しているのかを分析した。その結果、FDG 集積は、腫瘍細胞の進展度や分化度には依存せず、腫瘍の大きさと腫瘍細胞密度に依存することがわかった。

2. 対象および方法

2.1 対象症例

対象症例は、口腔領域に扁平上皮癌を持ち放射線治療前に FDG-PET を行った 28 例とした。対象症例には糖尿病患者はなく、PET 検査の前 4 時間は糖の摂取をひかえさせた。

2.2 PET 装置

PET 装置は、HeadTomelV (FWHM:6mm、島津製作所、京都)を用い、6.5mm 間隔で 14 枚の axial 像を得た。検査中の頭部の位置移動を防ぐため、熱可塑性の樹脂でフェイスマスクを作り頭部を固定した。外部線源による 15 分間の transmission スキャンの後 5mCi(185MBq)を目標に FDG を投与した。FDG の集積部位を解剖学的に同定するため、RI マーカーを皮膚上に装着し PET を撮像した。得られた PET データは、ワークステーション(O2, SGL, CA, USA)に転送し、画像処理ソフトウェア、Dr.View (旭化成情報システム、東京)にて解析した。さらに Dr.View 上でマーカーを基に CT と重ね合わせ、CT のスライス面に合わせた PET 再構築画像から CT/PET 合成画像を作り FDG 集積部位の同定を行った。

2.3 PET データの分析

FDG の集積量を比較するため、FDG が最も集積している部位を中心に ROI を設定し、そこに含まれる放射能の最大値を計測した。さらに FDG の放射能を、投与した FDG 量と各個人の体重とで標準化

し、FDG 集積を SUV(standardized uptake value)として評価した。

2.4 癌細胞密度の評価

原発巣の病理標本について、腫瘍細胞が一番密である部位に四角形の ROI を設定した。この ROI をさらに 9 分割し中央と各四隅の合計 5 つの小領域を評価対象とした。また実質間質比の評価を簡略化するため、小領域のうち実質が 50%以上に場合は 2、50%未満を 1、0%を 0 とスコアをつけ、その平均値を癌細胞密度とした。

3. 成 績

3.1 細胞分化度

口腔癌 28 症例を対象に、細胞分化度と SUV との関係进行分析した。細胞分化度は高分化型、中等度分化型、低分化型に分類されるが、今回の症例では低分化型はなかった。Fig.1 にその成績を示す。縦軸に SUV をプロットしたところ、中等度分化型は 5 例で平均 SUV は 7.7(SD=4.7)、高分化型は 23 例で平均 SUV は 5.7(SD=2.8)であった。やや高分化型の SUV は低いものの、中等度分化型と大きな差はなかった。

3.2 浸潤様式

扁平上皮癌の細胞集団が深部へ浸潤する際の浸潤様式について分析を行った (Fig.2)。浸潤様式の分類は山本・小浜⁵⁾による分類を用いた。その分類は 1~3 型、4C 型、4D 型の 5 型に分類され、数値が高い程転移形成率が高くしかも生存率が低いとされている。今回の対象症例には 1 型はなかったが、Fig.2 に示すように 2 型、3 型、4C 型、4D 型の SUV に大きな差はなく、FDG 集積は癌の浸潤様式に依存しないことがわかった。

3.3 腫瘍の大きさ

口腔癌のうち症例数が多かった舌癌を対象を絞り、FDG 集積と腫瘍の大きさとの関係について分析した。腫瘍の大きさは UICC(1987)⁶⁾による TNM 分類のうち、原発巣の大きさを示す T 分類で評価した。T 分類と SUV との関係 Fig.3 に示す。T1~T3 は、それぞれ大きさが、2cm 以下、2cm を越えて 4cm まで、4cm 以上を示し、T4 はさらに周囲組織への浸潤を表している。その結果、SUV は腫瘍が大きくなるにつれ増大するということがわかった。

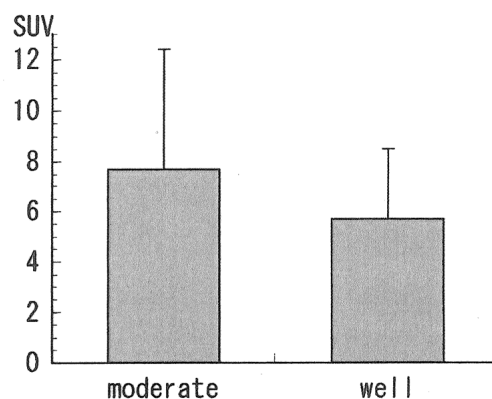


Fig. 1 細胞分化度とSUV

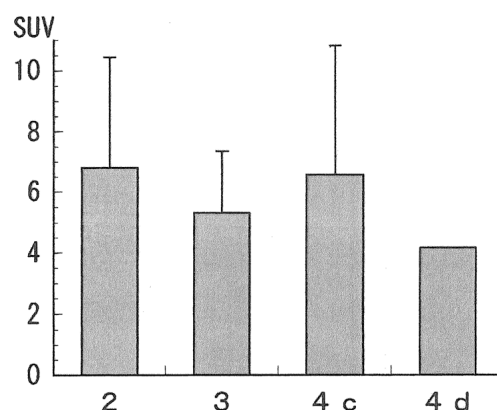


Fig. 2 浸潤様式とSUV

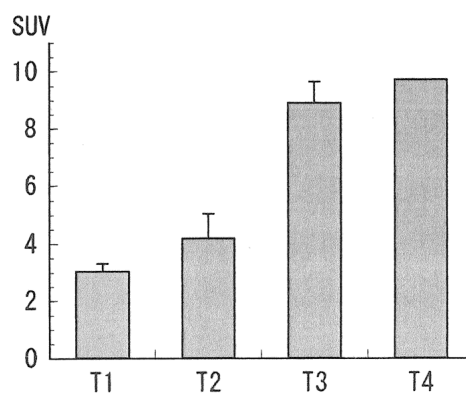


Fig. 3 T分類とSUV

3.4 細胞密度

SUV の異なる舌癌症例の PET 像と病理組織像を Fig.4 と Fig.5 に示す。Fig.4 の症例では、原発巣の SUV は 3.0 であった (Fig.4a)。癌細胞が密である部位を選び、病理組織像を 9 分割した。9 分割中 5 部位について、それぞれの実質間質比を肉眼的に観察し、前項で記述した方法にてスコア化した。その結果、本症例の 5 部位の実質間質比の平均は 1.06 となり、この値を癌細胞密度の指標とした。Fig.5 の症例では、SUV は 9.7 と高値を示している。この症例の実質間質比は 1.60 であり Fig.4 の症例より高い値を示した。このことから SUV は細胞密度に依存し、腫瘍細胞が密であるほど高値を示すことがわかった。

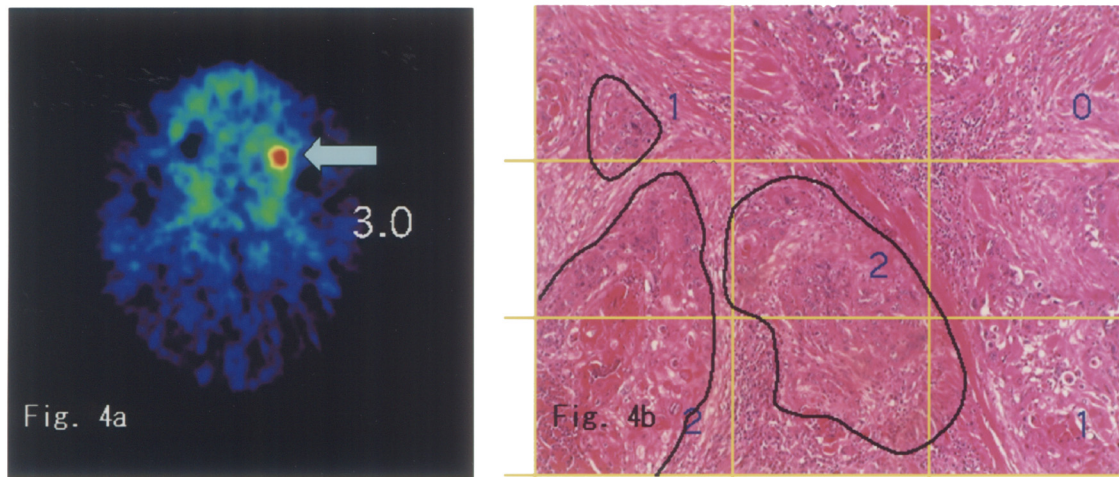


Fig.4 SUV=3.0 を示す舌癌症例の PET 画像と病理標本像

病理標本像中、癌細胞集団は実線で囲まれている。5 部位の数値は、質間質比のスコア値を示す。5 部位の平均スコアは 1.06 であった。

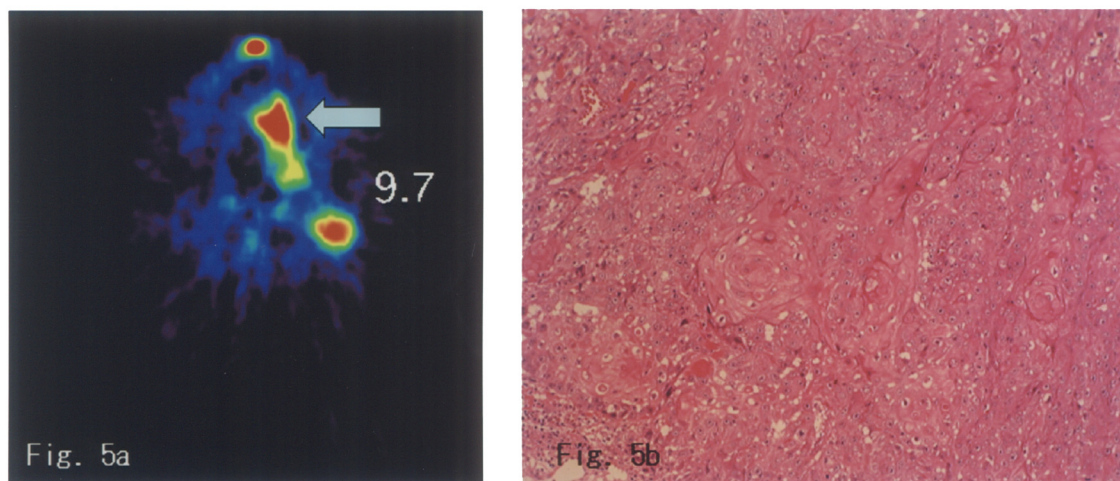


Fig.5 SUV=9.7 を示す舌癌症例の PET 画像と病理標本像

5 部位の実質間質比平均スコアは 1.60 であった。

4. 考 察

口腔領域の扁平上皮癌に対する FDG-PET は、他の領域の悪性腫瘍と同様、細胞のもつ糖代謝を反映した検査である。しかしながら口腔領域では大唾液腺や小唾液腺が開口する口腔粘膜、粘液を分泌する上顎洞粘膜と鼻腔粘膜に FDG の正常集積があり⁷⁾、全体的に FDG 集積の background は上昇している。したがって腫瘍細胞がこの background 以上の FDG 集積を持たなければ、病巣は検出されず false negative となる。この領域では経験的に background の 2 倍以上の集積がなければ、病巣を検出できないことが多い。FDG 集積を評価するための指数である SUV は、同じ組織型でしかも TNM 分類が同じであっても大きく異なることがある。そこで SUV に関連すると思われる因子、すなわち細胞分化度と浸潤様式、腫瘍の大きさ、細胞密度について SUV との関連性を分析した。その結果、細胞分化度と浸潤様式については SUV との関連性がないことがわかった。腫瘍の大きさに関しては、腫瘍が大きければ SUV も高くなる傾向があった。これは組織の中の増殖細胞が多いということや、腫瘍が大きければグルコース輸送タンパクの発現が多い⁸⁾ということ、また PET の持つ partial volume effect の可能性や腫瘍の増大に伴うスキャン部位以外の周囲からのガンマ線入射の影響が考えられる。

SUV との関連性が強かったのは細胞密度であった。Minn ら⁹⁾は、頭頸部癌において、FDG 集積は細胞分化度には依存せず、むしろ細胞周期の S 期にある細胞の割合が多ければ FDG 集積が強くなることを報告し、細胞分裂指数が高い組織では FDG が良く取り込まれることを示している。また Higashi ら¹⁰⁾は培養癌細胞を用い、FDG は細胞分裂指数よりもむしろ生存している細胞に取り込まれ、その数が多ければ全体としての FDG カウント値が高いことを報告している。今回の研究では、細胞分裂指数との関連について分析しなかったが、これらの報告のように FDG は腫瘍組織の実質成分に取り込まれ、単位体積あたりの細胞数の増大が SUV の数値に反映され、PET 象として描出されていると思われる。ヒト固形悪性腫瘍では、腫瘍の成長速度は腫瘍細胞の細胞周期時間と全腫瘍細胞のうち増殖している細胞の比率（増殖細胞分画）、細胞産生率に対する消失率（細胞喪失因子）によって決められているが¹¹⁾、FDG-PET はこのうち細胞周期時間と増殖細胞分画に依存した画像が得られていることが示唆される。CT や MRI といった形態画像は、細胞成分の他に間質も含めた腫瘍組織を画像化している。それに対し FDG-PET では、細胞成分のみが画像化されていると推測され、細胞成分の少ない腫瘍組織では false negative となりやすい。以上のことから、悪性腫瘍の画像診断には、FDG-PET による機能的画像診断の他に、CT・MRI などの形態的画像診断を用いた複合的診断が必要と思われた。

5. 文 献

- 1) Laubenbacher C. Saumweber D. Wagner-Manslau C. Kau RJ. Herz M. Avril N. Ziegler S. Kruschke C. Arnold W. Schwaiger M., Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas., *Journal of Nuclear Medicine.*, 36(10): 1747- 1757, 1995
- 2) Jabour BA. Choi Y. Hoh CK. Rege SD. Soong JC. Lufkin RB. Hanafee WN. Maddahi J. Chaiken L. Baillet J., Extracranial head and neck: PET imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose and MR imaging correlation., *Radiology.*, 186(1):27-35, 1993
- 3) Greven KM. Williams DW. Keyes JW Jr. McGuirt WF. Watson NE Jr. Case LD., Can positron emission tomography distinguish tumor recurrence from irradiation sequelae in patients treated for larynx cancer?, *Cancer Journal From Scientific American.*, 3(6):353-357, 1997

- 4) Lapela M. Grenman R. Kurki T. Joensuu H. Laskinen S. Lindholm P. Haaparanta M. Ruotsalainen U. Minn H., Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose., *Radiology.*, 197(1):205-211, 1995
- 5)山本悦秀、小浜源郁、び慢性浸潤型口腔扁平上皮癌に関する研究、*日本口腔外科学雑誌*、28:1471-1754, 1982
- 6) UICC. International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumors, ed 4. Springer-Verlag, Tokyo, 1987
- 7) Strauss LG., Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnostics of oncological patients., *European Journal of Nuclear Medicine.*, 23(10):1409-1415, 1996
- 8) Brown RS. Leung JY. Kison PV. Zasadny KR. Flint A. Wahl RL., Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer., *Journal of Nuclear Medicine.*, 40(4):556-565, 1999
- 9) Minn H. Joensuu H. Ahonen A. Klemi P.. Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors., *Cancer.* 61(9):1776-1781, 1988
- 10) Higashi K. Clavo AC. Wahl RL., Does FDG uptake measure proliferative activity of human cancer cells? In vitro comparison with DNA flow cytometry and tritiated thymidine uptake, *Journal of Nuclear Medicine.*, 34(3):414-419, 1993
- 11) Sasaki T. Sato Y. Sakka M., Cell population kinetics of human solid tumors: a statistical analysis in various histological types., *Gann.* 71(4):520-529, 1980

Correlation of FDG uptake and pathological findings of squamous cell carcinoma in the oral region

M.Shozushima, H.Moriguchi, M.Izumisawa, T.Ujo, H.Sato, S.Shoji
M.Hoshino, T.Sato*¹, M.Sato*¹ and K.Sakamaki

Department of Dental Radiology, School of Dentistry, Iwate Medical University

*¹Department of Oral Pathology, School of Dentistry, Iwate Medical University

19-1 Uchimaru, Morioka, 020-8505

Abstract

Twenty eight patients with a histologically verified squamous cell carcinoma of the oral region were studied by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) - PET. Although the uptake of FDG in all tumors was enhanced, there was considerable variation between the rate of uptake of FDG in same histopathological tumor of the same site. FDG uptake was correlated with tumor size and the percentage of cell number in the region, whereas no association was found between FDG uptake and pathologic grade of the tumors. Correct interpretation of FDG - PET study is predicated upon detailed knowledge of a close correlation of functional and morphological imaging.

1. 2 PIXE

PIXE による口腔健常粘膜の微量元素分析

-第五報:歯科用合金に関する基礎的研究

石橋 修 杉山 芳樹 関山 三郎 中村 ますみ
中谷 寛之 世良 耕一郎*1 ニッ川 章二*2

岩手医科大学歯学部口腔外科学第2講座
〒020-8505 盛岡市中央通1丁目3番27号

*1 岩手医科大学サイクロترونセンター
〒020-0100 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

*2(社)日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンター
〒020-0100 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

1 はじめに

今日の歯科治療には、金属・レジン・セメントなど、さまざまな歯科用材料が用いられている。これらの材料は、治療後長年にわたりわれわれの口腔内に存在することになる。したがって、装着後の歯科用材料から溶出した種々の元素は、長期にわたり直接にあるいは唾液を介して口腔粘膜と接している。

一方、口腔粘膜疾患のなかには、これらの元素がその一原因と考えられているものもある^{1, 2)}。これらの元素と疾患との関連を調べるためには、臨床においてパッチテストを行うことが一般的であるが、その結果は明確に検出されないことが多い。

そこで本研究は、一般的な歯科用合金に含まれている Cr, Co, Ni, Cu, Zn, Pd, Ag, Au, Hg と同様の元素が口腔粘膜組織にどの程度存在するかを解明することを目的とし、医療用小型サイクロترونを用いて元素分析を行った。その分析結果を性別、金属補綴修復物装着の有無、金属補綴修復物の装着歯数別による差違について統計学的に検討を行った。

2 対 象

対象症例は、岩手医科大学歯学部附属病院第二口腔外科外来を受診した患者のうち、口腔粘膜疾患を有しない患者 86 例であり、粘膜採取に際しては患者に本研究の目的と内容を説明し同意を得て行った。健常粘膜症例は、男性 43 例、女性 43 例であり、年齢は 11 歳から 77 歳で平均 31.8 歳であった。性別では、男性は 12 歳から 77 歳で平均 33.1 歳、女性は 11 歳から 76 歳で平均 30.5 歳であった。この健常粘膜症例を金属補綴修復物装着の有無により、装着群 67 例、非装着群（無歯顎者を含む）19 例に分類した。装着群は、全部鑄造冠（クラウン）、内側性修復物（インレー）、アマルガム充填など金属補綴修復物による治療歴のある症例である。また、装着群 67 例のうち評価可能であった 50 例と非装着群の 19 例の計 69 例を装着歯数別に分類した（Table1）。

Table 1 対 象

	男 性	女 性	全 体
n	43	43	86
年 齢	12 - 77 歳	11 - 76 歳	11 - 17 歳
(平 均)	(33.1 歳)	(30.5 歳)	(31.8 歳)
金属* (+ / -)	36 / 7	31 / 12	67 / 19

*+は金属補綴修復物装着群、- は金属補綴修復物非装着群

3 方 法

口腔粘膜の試料は、手術や下顎智歯の抜歯など、頬粘膜に切開が必要な患者の切開線部の一部から、約 10×5mm の大きさで頬粘膜を採取した。採取した頬粘膜は、粘膜固有層と粘膜下組織を切除し粘膜上皮を試料とした。次に、付着している血液の除去と細胞の浸透圧を一定に保つために、20ml の生理食塩水中で 1 時間ごとに計 2 回生理食塩水を交換し、攪拌・洗浄を行った。その後、試料を破壊しないように 40℃のホットプレート上で十分に乾燥した。さらに、乾燥試料をマイクロ天秤で重量が 5mg となるように調整した。次に硝酸灰化法に準じて専用のテフロン容器を用い、乾燥試料 5mg、硝酸 200 µl、内部標準元素として In 5 µl を加え、Microwave Oven 200W にて 2 分間加熱後 1 分間自然冷却し、さらに 2 分間加熱した後 20～25 分間自然冷却を行った^{3,4)}。硝酸灰化した試料をクリーンベンチ内で 4 µm ポリプロピレンフィルムに 5 µl 滴下し十分に乾燥後、各元素の測定を粒子励起 X 線分光法 (Particle Induced X-ray Emission : PIXE) にて行った⁵⁻⁷⁾。

4 結 果

4.1 検出量および検出率

ヒトの健常口腔粘膜 86 組織について、歯科用合金に含まれている Cr, Co, Ni, Cu, Zn, Pd, Ag, Au, Hg と同様の 9 元素の測定を PIXE 法にて行った。

4.1.1 各元素の検出率

Cr, Co, Ni, Cu, Zn, Pd, Ag, Au, Hg の 9 元素の検出率をみると、Cr と Zn は全試料から検出された。次いで Ni が 84.9%、Cr が 83.7% と高い検出率であった。しかし、Hg は 23.3%、Ag は 18.6%、Au は 17.4% といずれも低い検出率であった。さらに Pd は 9.3% と最も低い検出率であった (Table 2)。

4.1.2 性別による検出量の比較

9 元素の検出量を性別で比較した。Zn の濃度は、全試料の平均で $65.8 \pm 31.8 \mu\text{g/g}$ と最も高かった。次いで Cu、が $20.2 \pm 28.1 \mu\text{g/g}$ と高く、Cr, Co, Ni, Pd, Ag, Au, Hg に関しては、いずれも $10 \mu\text{g/g}$ 以下と低濃度であった (Table 2)。

Co, Ni, Cu, Zn, Pd, Ag, Hg の 7 元素は、いずれも男性の方が高値を示した。しかし、いずれの

元素においても性別による有意差はみられなかった (Table 2)。

Table 2 性別および全試料の検出量と検出率 ($\mu\text{g/g}$)

	男 性	n	女 性	n	全試料	n	(%)
Cr	5.06 $\pm$ 6.08	38	5.42 $\pm$ 7.80	34	5.23 $\pm$ 7.24	72	(83.7)
Co	2.36 $\pm$ 3.40	24	1.53 $\pm$ 1.48	23	1.96 $\pm$ 2.65	47	(54.7)
Ni	10.9 $\pm$ 26.2	35	6.93 $\pm$ 1.86	38	8.85 $\pm$ 22.5	73	(84.9)
Cu	21.6 $\pm$ 26.6	43	18.7 $\pm$ 29.7	43	20.2 $\pm$ 28.1	86	(100)
Zn	67.5 $\pm$ 29.5	43	64.1 $\pm$ 34.1	43	65.8 $\pm$ 31.8	86	(100)
Pd	7.77 $\pm$ 9.98	5	2.73 $\pm$ 0.26	3	5.88 $\pm$ 7.99	8	(9.3)
Ag	9.95 $\pm$ 9.02	9	4.18 $\pm$ 2.42	7	7.43 $\pm$ 7.38	16	(18.6)
Au	3.89 $\pm$ 5.22	10	3.95 $\pm$ 1.92	5	3.91 $\pm$ 4.31	15	(17.4)
Hg	2.53 $\pm$ 2.35	7	1.65 $\pm$ 0.98	13	1.96 $\pm$ 1.59	20	(23.3)

試料総数：86 (男性；43, 女性；43)

(平均値 $\pm$ 標準偏差)

4.1.3 金属補綴修復物の装着群と非装着群による比較

各元素を金属補綴修復物の有無で比較した。Cu と Hg の濃度は、装着群の方が非装着群より危険率 5% で有意に高値を示した。しかし、それ以外の元素では有意差はみられなかった。Au と Hg は、装着群の方が非装着群より約 2 倍の検出率であった。Pd は装着群からのみ検出され、非装着群からは検出されなかった (Table 3)。

Table 3 金属補綴修復物の装着群と非装着群の検出量と検出率 ($\mu\text{g/g}$)

	装着群	n	(%)	非装着群	n	(%)
Cr	4.54 $\pm$ 6.09	55	(82.1)	7.45 $\pm$ 10.0	17	(89.5)
Co	2.12 $\pm$ 2.92	35	(52.2)	1.49 $\pm$ 1.61	12	(63.2)
Ni	9.43 $\pm$ 23.3	56	(83.6)	6.94 $\pm$ 20.2	17	(89.5)
Cu *	22.7 $\pm$ 30.9	67	(100)	11.2 $\pm$ 10.5	19	(100)
Zn	66.5 $\pm$ 30.9	67	(100)	63.2 $\pm$ 35.5	19	(100)
Pd	5.88 $\pm$ 7.99	8	(11.9)		0	(0)
Ag	7.75 $\pm$ 8.10	13	(19.4)	6.01 $\pm$ 3.36	3	(15.8)
Au	3.95 $\pm$ 4.48	13	(19.4)	3.63 $\pm$ 4.35	2	(10.5)
Hg *	2.12 $\pm$ 1.60	18	(26.9)	0.54 $\pm$ 0.14	2	(10.5)

全試料数：86 (装着群：67, 非装着群：19)

(平均値 $\pm$ 標準偏差)

*装着群と非装着群において有意差あり ($p < 0.05$)

4.1.4 金属補綴修復物の装着歯数別による比較

各元素について装着歯数別に比較した。各検体の検出量は、いずれの元素においても装着歯数との有意な関係はみられなかった (Fig.1-9)。

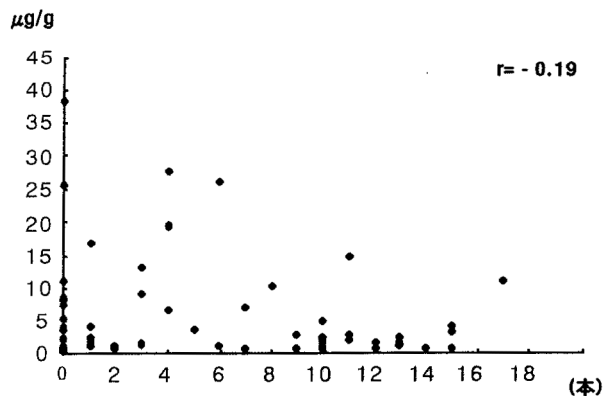


Fig.1 装着歯数別による Cr の検出量

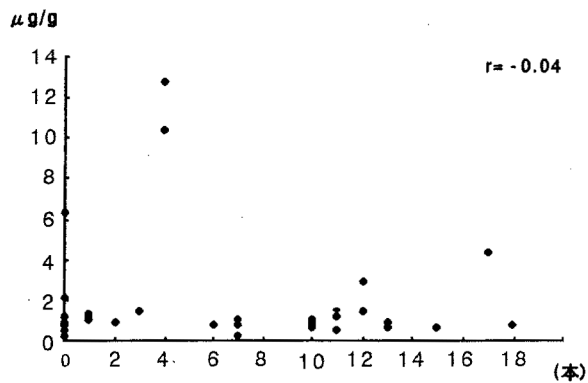


Fig.2 装着歯数別による Co の検出量

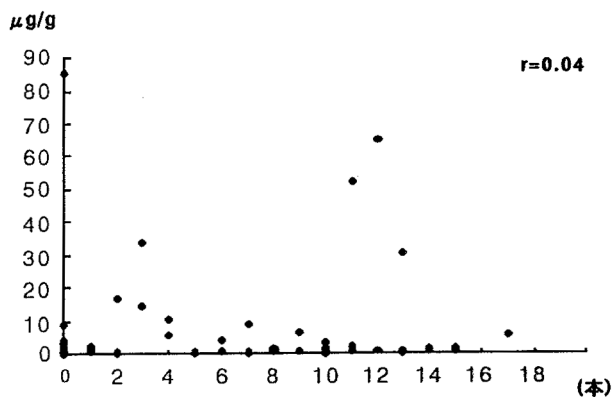


Fig.3 装着歯数別による Ni の検出量

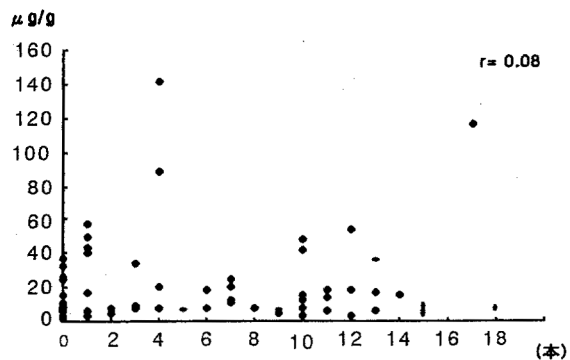


Fig.4 装着歯数別による Cu の検出量

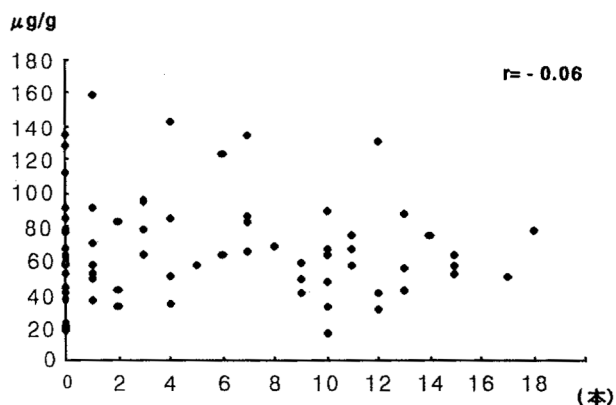


Fig.5 装着歯数別による Zn の検出量

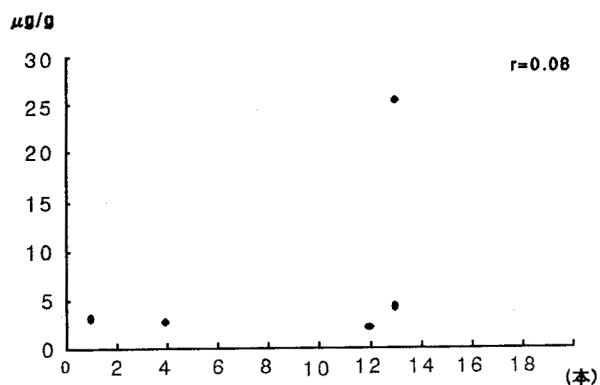


Fig.6 装着歯数別による Pd の検出量

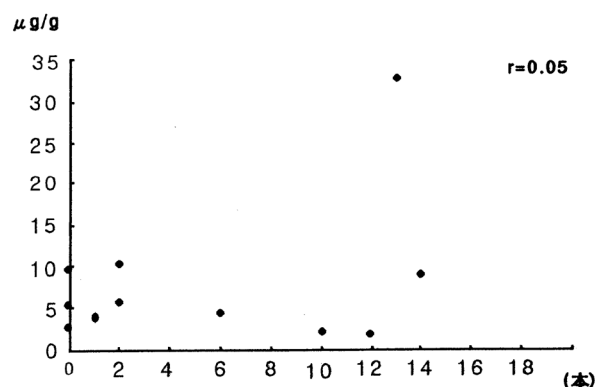


Fig.7 装着歯数別による Ag の検出量

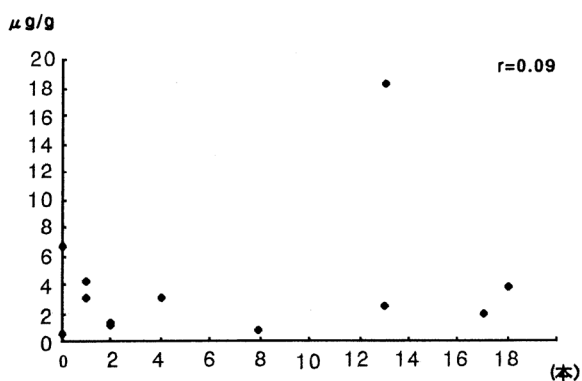


Fig.8 装着歯数別による Au の検出量

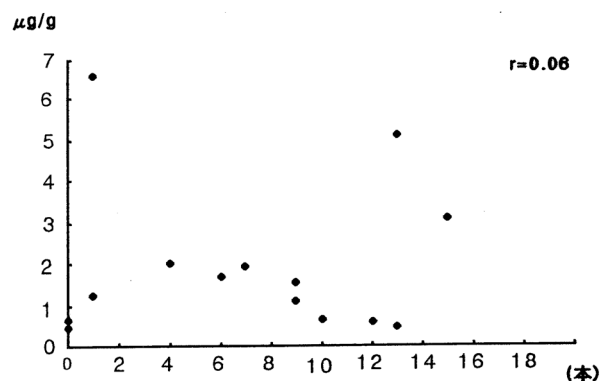


Fig.9 装着歯数別による Hg の検出量

5 考 察

金属アレルギーの多くは遅延型アレルギーと考えられている^{1, 8)}。本アレルギーは、口腔内で金属の一部がイオン化し、これが表皮や粘膜上皮のケラチンなどのタンパク質と結合することによって、本来とは異質のタンパク質（抗原）となり、マクロファージやランゲルハンス細胞などに取り込まれ、様々な免疫反応が惹起され発症する。すなわち、口腔内でイオン化した金属はそれ自体に免疫原性はないが、ハプテンとして発症に関与すると考えられている^{1, 9)}。

本研究の対象 9 元素のなかで、Cr, Co, Ni, Cu, Zn, Au, Hg の 7 元素は、金属アレルギーとして感作されやすい代表的な金属アレルギーであり、いずれも d-遷移元素に含まれている⁹⁾。これらの金属はいずれも我々の身のまわりで広く使われており、体内への侵襲ルートは極めて多岐にわたる。また、これらの元素のなかには身体の構成元素として欠くことのできない必須元素も多く含まれている。

各元素の検出率は、Cr, Co, Ni, Cu, Zn において高い検出率であった。これらの元素は、必須元素として酵素機能など生体の機能に役立っており、欠くことのできない元素であることから、頬粘膜においても高い検出率であったものと考えられる。しかし、現在必須性が指摘されている超微量元素の Pd や必須元素として認定されていない汚染元素の Ag, Au, Hg は、いずれも 23.3%以下と低い検出率であった。

これらの元素は、被検者の生活環境に大きく左右されるものと考えられ、それぞれの暴露条件の違いにおいて、個々の検出率に差がみられるものと思われる。

必須元素の体内濃度は、一般に環境中濃度により左右されることがなく、極端な欠乏や過剰の場合を除いて吸収や排泄の自己調節によるホメオスタシスが保たれていることから、性別における差がみられなかったものと考えられる。汚染元素においては、外環境に加え口腔内には種々の金属補綴修復物が装着されており、これらの元素が何らかのかたちで関与しているものと考えられるが、その詳細は不明である。

金属補綴修復物の装着群と非装着群の比較では、Cu と Hg において装着群の方が非装着群より有意に高値を示した。Cu は、必須元素であるため元来生体内に存在している元素である。また、一般的に歯科用合金には約 20%の Cu が含まれている。さらに、腐食電位においては、Cu は溶出しやすい元素の一つであるとの報告もあり、装着群の方が高値を示したものと推測される。Hg は、Ag, Sn, Cu などとの練和物であるアマルガムに含まれている元素である。Gettleman ら¹⁰⁾ は、Baboon (ヒヒ) の口腔内に種々の合金を装着し、それらの腐蝕電流を経時的に測定した結果、アマルガムの腐蝕傾向が最も高かったと報告していることから、装着群において Hg が高値を示した可能性が考えられる。また、Pd は装着群のみから検出されており、かつ性別間において差がないことから、金属補綴修復物からの溶出が一因であろうと思われる。

金属補綴修復物の装着歯数別による比較では、いずれの元素においても一定の傾向はみられなかった各検体の口腔内環境は、齲蝕、歯周炎、補綴物の数、補綴物の体表面積、合金の種類、咬合状態、唾液性状など、実に多くの要因が関与していることから、各個体での検出量に違いがみられたものと考えられる。

本研究において、健常者の頬粘膜における Cr, Co, Ni, Cu, Zn, Pd, Ag, Au, Hg の存在と含有量が明かとなった。しかし、これらが抗原として感作される場合、生体内においてどのような形で存在しているかは不明であり、今後の課題として考えている。

6 まとめ

口腔健常粘膜 86 例について、Cr, Co, Ni, Cu, Zn, Pd, Ag, Au, Hg の元素分析を PIXE 三法にて行い以下の結果を得た。

1. Cu と Zn は、全試料から検出された。
2. 性別による比較では、多くの元素で男性の方が女性より高値を示したが有意差はみられなかった。
3. 金属補綴修復物装着の有無による比較では、Cu と Hg において装着群の方が非装着群より有意に高値を示した。
4. Pd は、装着群のみから検出された。また、Au と Hg は、装着群の方が非装着群より約 2 倍の検出率であった。
5. 装着歯数別による比較では、各元素において一定の傾向はみられなかった。

謝 辞

本研究の遂行に際し、心よく御協力頂いた岩手医科大学サイクロترونセンターならびに（社）日本アイソトープ仁科記念サイクロترونセンターの職員各位に深謝致します。

文 献

- 1)安藤智博, 他: 歯科用金属アレルギー. 歯界展望 88: 907-914, 1996.
- 2)小川 充: 歯科用金属修復物の非破壊手法による同定に関する研究. 日歯保誌 38: 1113-1127, 1995.
- 3)S. Futatsugawa et al. : Present status of NMCC and sample preparation method for bio-samples. Int J PIXE 3 : 319-328, 1993.
- 4)ニツ川 章二, 他: PIXE 試料調整法の検討. NMCC 共同利用研究成果報文集 1 : 70-81, 1993.
- 5)K. Sera et al. : The Takizawa PIXE facility combined with a baby cyclotron for positron nuclear medicine. Int J PIXE 2 : 47-55, 1992.
- 6)K. Sera et al. : Bio-PIXE at the Takizawa facility. Int J PIXE 2 : 325-330, 1992.
- 7)世良耕一郎: PIXE 法の医学・生物学試料への応用. Biomed Res Trace Elements 3: 93-94, 1992.
- 8)伊藤大典, 他: 口腔扁平苔癬-基礎的研究の進歩. 日口粘膜誌 1 : 1-16, 1995.
- 9)谷奥喜平: 遅延型アレルギー. ; 皮膚と免疫・アレルギー, 金原出版, 京都, 1974, 355-369 頁.
- 10)Gettleman, L. et al. : Measurement of *in vivo* corrosion rates in baboons and correlation with *in vitro* tests, J Dent Res, 59 : 689-707, 1980.

Elementary Analysis of Normal Oral Mucosa by PIXE - 5 -

Basic Study of Elements from the Dental Metallic Materials in Oral Mucosa

Shu ISHIBASHI, Yoshiki SUGIYAMA, Saburo SEKIYAMA, Masumi NAKAMURA
Hiroyuki NAKATANI, Kouichiro SERA*¹, Shoji FUTATSUKAWA*²

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University

1 - 3 - 27 Chuodori, Morioka, Iwate, 020 - 8505, Japan.

*¹ Cyclotron Research Center, Iwate Medical University

348 - 58 Tomegamori, Takizawa, Iwate. 020 - 0100, Japan.

*² Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association

348 - 58 Tomegamori, Takizawa, Iwate, 020 - 0100, Japan.

Abstract

Nine elements (Cr, Co, Ni, Cu, Zn, Pd, Ag, Au, Hg) in normal oral mucosa were analyzed by Particle Induced X-ray Emission (PIXE) method. The samples were collected from 86 healthy persons (43 male and 43 female) ranging 11 to 77 years old with a mean age of 31.8 years. We divided the healthy persons into two groups: the persons with metallic prosthetics restorations (restoration group) and without metallic prosthetics restorations (non-restoration group). The copper (Cu) and zinc (Zn) were detected in all samples. As to the mean concentration value of Cu

and hydrargyrum (Hg), the restoration group showed higher value than the non-restorations group. The palladium (Pd) was detected in restorations group. As to aurum (Au) and Hg, the restoration group showed frequency twice as much as that of non-restorations group.

舌扁平上皮癌組織中の微量元素分析

星 秀樹 関山三郎 杉山芳樹 大平明範
中谷寛之 世良耕一郎* ニッ川章二**

岩手医科大学歯学部口腔外科学第2講座
020-8505 盛岡市中央通 1-3-27

* 岩手医科大学サイクロترونセンター
020-0100 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

(社) 日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンター
020-0100 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

1 はじめに

各種金属の慢性影響が論議されており、催奇形成とともに発癌性が注目を集めている。金属発癌については現在職業病の地位を占めているにすぎないが、今後は一般環境下での発癌に対する関与について検討が必要になってくる。今回は、舌扁平上皮癌と正常口腔粘膜から検出される元素の比較検討を行ったので、若干の考察を加え報告する。

2 対象症例および方法

2.1 対象症例

岩手医科大学歯学部付属病院第2口腔外科を受診し、初診時に生検を行った舌扁平上皮癌 15 例とした。

2.2 試料の採取、試料作製法 (Fig. 1)

試料の採取は、病理組織診断用の初診時生検材料の一部を用いた。試料は生理食塩水中で1時間、合計2回攪拌、洗浄を行った。次に40°Cホットプレート上で十分な乾燥を行い、乾燥後試料をマイクロ天秤で重量5mgになるように調整した。調整後内部標準元素としてInを用いた硝酸灰化法を行った。試料を自然冷却後4μmポリプロピレンフィルムに5μl滴下、乾燥し分析試料の作製を行った。

2.3 元素の検出および定量

元素の検出および定量はPIXE法にておこなった。定量は1検体について3回測定し、その平均値、標準偏差をもとめ検討を行った。また、統計学的検定はt検定を用いて行った。

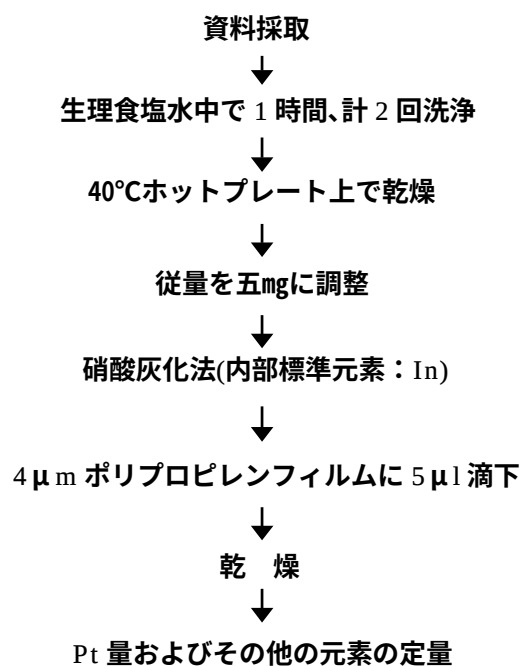


Fig.1 標本作製および試料作製法

3 結 果

3.1 舌腫瘍組織および正常口腔粘膜から検出された元素 (Table 1,2,3,4)

舌腫瘍組織 15 例、正常口腔粘膜 62 例の分析を行い、舌腫瘍組織からは 31 種類、正常口腔粘膜からは 35 種類の元素が検出された。舌腫瘍組織からのみ検出された元素は Pt のみであった。

	舌腫瘍組織	正常口腔粘膜
Na	18.5±6.83	14.9±9.05
Mg	0.36±0.18	0.20±0.12
P	8.09±4.16	3.61±1.68
S	6.91±1.37	4.92±1.97
Cl	9.41±2.66	9.05±4.94
K	5.11±3.38	2.78±1.83
Ca	1.69±0.85	0.42±0.31

Table.1 準主要元素 (μg/g)

	舌腫瘍組織	正常口腔粘膜
Si	85.4±85.3	139±155
V	0.31±0.36	2.53±1.09
Cr	1.05±0.42	6.04±8.13
Mn	2.07±1.83	1.86±1.16
Fe	146±49.7	116±74.8
Co	1.08±1.07	2.16±2.94
Ni	0.75±0.67	10.8±25.3
Cu	15.3±9.13	18.7±25.7
Zn	134±41.6	67.6±32.2
Se	0.95±0.36	1.43±1.70
Mo	0.86±0.67	3.99±6.77
Sn	—	13.7±7.78

Table.2 微量元素 (μg/g)

	舌腫瘍組織	正常口腔粘膜
Ge	—	0.22±0.07
As	—	0.67±0.58
Br	6.34±2.44	3.39±1.74
Rb	5.86±2.94	4.96±3.69
Pd	0.44±0.62	3.07±0.67

Table.3 超微量元素 (μg/g)

	舌腫瘍組織	正常口腔粘膜
Al	81.0±55.8	84.8±77.7
Ti	3.19±1.97	6.40±4.50
Ga	0.23±0.20	5.50
Sr	1.24±0.87	0.95±0.51
Zr	0.15	0.71±0.34
Nb	0.47±0.41	0.82±0.71
Ag	1.56±2.63	5.56±3.39
Sb	—	5.99±5.44
Au	—	2.79±1.93
Hg	1.82±3.31	1.10±0.68
Pb	3.27±1.88	7.31±8.36
Pt	2.12±1.57	—

Table.4 汚染元素 (μg/g)

4 考 察

頭頸部領域は口腔、鼻・副鼻腔、咽頭、喉頭といった一連の管空構造をなしており、呼吸や摂食など生存のための基本的な機能をもっている。また、外部環境と最初に接触する部位に位置しているため各種の外的刺激を受けやすくなっている。本領域での発癌については長期にわたる外的発癌危険因子への暴露の結果生じるものが多いとされている。発癌危険因子としては、頭頸部領域ではたばこ、アルコールがよく知られている。これ以外の因子としては、ウイルスの関与、Plummer-Vinson 症候群、

傾斜歯、う蝕歯、不良充填物、不良補綴物などがあげられる (Fig. 2)。また、最近では、以前は金属発癌は職業病の地位を占めているにすぎなかったが (Fig. 3)、発癌についての各種金属の慢性影響についても注目されている。Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Zn、As、Pd、Ti、Pt については発癌性があると考えられ、Cr、Ni、As、Pd については疫学的にも発癌が証明されている。逆に、Mn、Cu、Zn、Se については抑制効果があるとされている。今回の結果では、舌腫瘍組織より検出され、正常口腔粘膜から検出されなかった金属は Pt のみであった。Pt については現在まで疫学的証明はされていないが、動物実験では癌原性が証明されており、短期癌原性試験では染色体異常、トランスホメーションが認められている。Pt は一部歯科用金属にも含まれている金属であり、今後慎重な検討が必要と思われる。口腔内は唾液により発癌物質が希釈されたり、洗い流されること、さらに舌運動、咀嚼により発癌物質が局所に長く留まることができない環境であることも合わせ、今後さらに検討予定である。

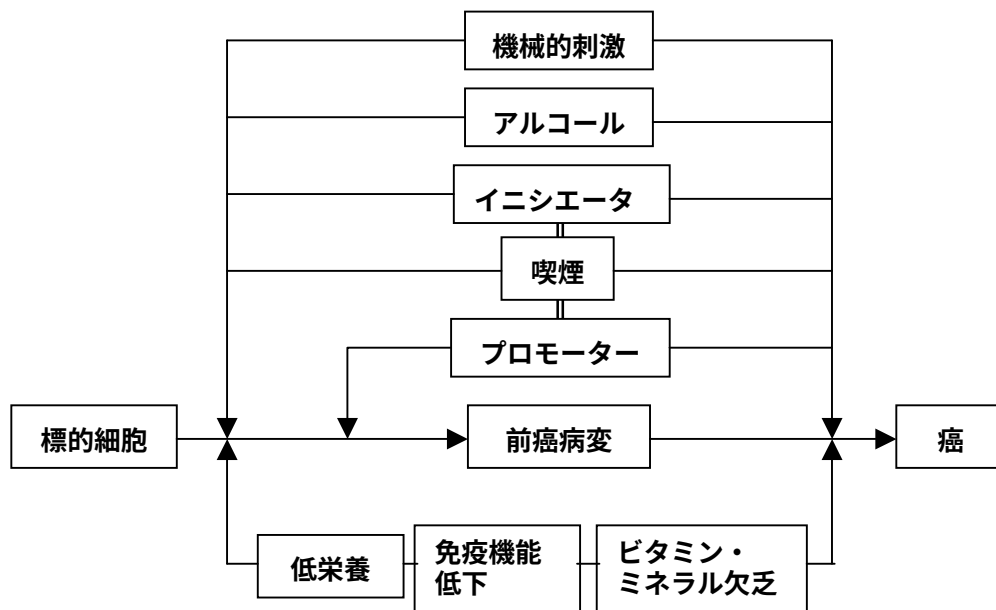


Fig.2 口腔癌の発癌に関する因子

要因	部位	病理組織型
靴製造業	鼻腔	腺癌
木工・製材業	鼻腔	腺癌
家具製造業	鼻腔	腺癌
繊維工業	鼻・副鼻腔	腺癌
ニッケル	鼻・副鼻腔	腺癌・未分化癌

Fig.3 頭頸部癌の発生要因

参考文献

- 1) 世良耕一郎：PIXE 法の医学・生物学試料への応用. Biomed Res Trace Elements 3：93-94, 1992
- 2) 二ツ川章二、他：PIXE 試料調整法の検討. NMCC 共同利用研究成果報文集 1：70-81, 1993

- 3) 星秀樹、他：口腔領域扁平上皮癌に対する超選択的カニキュレーションによる化学療法（抄）．
日口外誌 43：999, 1997
- 4) 星秀樹、他：口腔領域扁平上皮癌に対する動注・放射線同時併用療法の検討 - CDDP 投与時の組織内 Pt 量の測定 - . NMCC 共同利用研究成果報文集 5：150-154, 1997
- 5) 星秀樹、他：口腔領域扁平上皮癌に対する動注・放射線同時併用療法の検討 - CDDP 投与時の組織内 Pt 量の測定 - . NMCC 共同利用研究成果報文集 6：117-122, 1998
- 6) 石橋修：粒子励起X線分光法(PIXE 法) による口腔健常粘膜の元素分析. 日口粘膜誌 4：91-100,1998
- 7) 星秀樹：舌扁平上皮癌に対する動注化学療法と放射線同時併用療法の効果に関する臨床的ならびに病理学的研究. 岩医大歯誌 25：292-306, 2000

Elementary analysis of the squamous cell carcinoma of the tongue

H. Hoshi, S.Sekiyama, Y. Sugiyama, A. Ohira, H. Nakatani
H. Misawa, K. Sera^{*}, S. Futatsugawa^{**}

The 2nd Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University
1-3-27 Chuodori Morioka 020-8505 Japan

Cyclotron Research Center, Iwate Medical University^{*}
348-58 Tomegamori Takizawa 020-0100 Japan

Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association^{**}
348-58 Tomegamori Takizawa 020-0100 Japan

Abstract:

The chronic influence of various types of metals has been discussed, and attention has been focused on the carcinogenicity as well as teratogenicity. The carcinogenesis by metals has been considered only as an occupational disease. However, evaluation of the carcinogenic involvement of metals in the environment is necessary.

In this study, we compared metal elements detected in the squamous cell carcinoma of the tongue and in the normal oral mucosa .

PIXE による骨固定用金属材料周囲組織の元素分析

-第3報：家兎モデルにおける結果について-

杉山芳樹、中村ますみ、石橋 修、関山三郎、世良耕一郎*、二ツ川章二**

岩手医科大学歯学部口腔外科学第二講座、

*岩手医大サイクロトロンセンター

**日本アイソトープ協会滝沢研究所

1 はじめに

骨折などの治療時の骨固定に、プレートなど埋め込み型の金属材料が臨床各科で多用されている。口腔外科においても、顎の骨折や変形症の手術治療の際の骨固定材料として、チタン製のプレートやスクリューが使用されている。これらの金属材料が長期間生体内に存在した場合、金属溶出などの問題を生じるが、その詳細は不明である。そこで、われわれは、白色家兎を用いたチタンプレート埋入モデルを作製し、埋入後 6 か月以内、1 年以上経過した時点のプレートから生体へのチタン溶出量を PIXE 法にて測定している。

2 材料および方法

2.1 動物

実験動物は日本白色家兎の雄で、体重 3.0～3.5Kg のものを使用した。

2.2 埋入材料

埋入材料は実際の臨床で多用される 4 穴純チタンミニプレート（Leibinger 社、#01-08204）を使用し、ミニプレートの固定は長さ 5 mm の純チタンスクリュー（Leibinger 社、#01-08405） 2 本で行った。

2.3 埋入方法

材料埋入手術は、ネンブタール静脈内麻酔（30mg/kg）後、家兎の左側顎下部を剃毛し、ポビドンヨード液にて皮膚消毒を行った。その後、無菌ドレープを施し、エピネフリン添加 1% キシロカインにて局所麻酔後、下顎下縁に約 3 cm 皮膚切開を行った。同切開より下顎骨に到達し、下顎骨外側部の骨膜下にプレートを適合させた。次いで骨皮質に専用ドリル（Leibinger 社、#01-08195）にて穴開けし、2 本のスクリューにてプレートを固定した。プレート固定後、骨膜、皮膚を吸収性縫合糸で縫合した。ペニシリン G 20mg を手術当日に筋注し、所定の埋入期間を飼育した。

2.4 組織採取

採取試料の種類は Fig. 1 のようにプレート上の骨膜（以下、金属上骨膜）、プレートとから離れた部分の骨膜（以下、健常骨膜）、口腔粘膜、皮膚、プレートに接する部分の骨（以下、プレート接触骨）、スクリューに接する部分の骨（以下、スクリュー接触骨）とした。

空気を 10 ml 静脈注射して屠殺後、口腔粘膜、皮膚、金属上骨膜、健常骨膜を採取した。骨は下顎骨の臼歯部後方を両刃のマイセルとマレットにて分割し、前方は正中縫合部を骨膜剥離子にて分離後、Isomet low speed saw（Buehler 社）を用いて約 10 mm 幅でブロックを切り出した。このブロックを Fig. 1 の如く、プレート接触骨はプレートより骨表面に対し垂直に離れる方向へ、またスクリュー接触骨は材料から水平に離れる方向に、Isomet low speed saw にて 1 mm 間隔でスライスした。

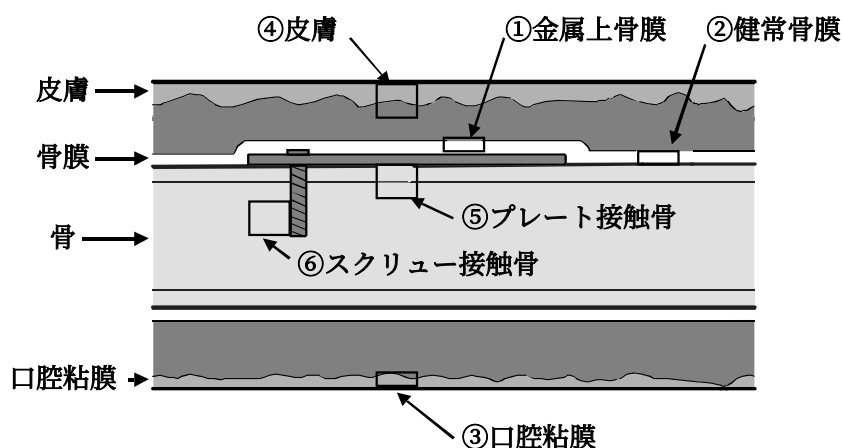


Fig. 1 測定試料の種類

2.5 試料作製法

採取した組織を付着した血液除去のために、生理食塩水中で 120 分間、生理食塩水を交換しながら攪拌洗浄した。次に 40℃ホットプレート上で十分に乾燥し、乾燥重量で 5mg の組織片とした。テフロン容器を用い、乾燥試料 5mg に対し、60%硝酸 200 μ l と内部標準元素として原子吸光分析用 1000 ppm インジウム標準液 5 μ l を加え、電子レンジにて 2 分間 2 回加熱して硝酸灰化を行った。

その後、試料を厚さ 4 μ m のポリプロピレンフィルム上に 5 μ l 滴下し、乾燥してターゲットとし、PIXE 法にてチタン元素量を測定した^{1, 2)}。同一試料から 3 枚のターゲットを作製し、元素の測定値はその平均値とした。

3 結果

現在のところ、埋入期間が6か月のものが1羽、12か月のものが2羽、計3羽から試料を採取した。3羽から採取した金属上骨膜、健常骨膜、口腔粘膜、皮膚の各試料のチタン含有量を Tabel 1 に示す。また、プレート接触骨およびスクリュー接触骨の測定結果を Table 2、3 に示す。

軟組織についてみると、金属上骨膜のチタン含有量は埋入期間が6か月で $10.38 \mu\text{g/g}$ であり、12か月では 99.96 と $24.93 \mu\text{g/g}$ であった。いずれも対照である健常骨膜の4倍から15倍の含有量であった。また、対照である健常骨膜、口腔粘膜については、これまでヒトの同一組織の臨床試料のチタン含有量とほぼ同程度の含有量であった。硬組織についてみると、プレートまたはスクリューに接触している部分に高濃度のチタン元素がみられ、2 mm 以上材料から離れると急にチタン含有量は低下していた。

チタン材料に直接接触する骨組織、骨膜組織のいずれもチタン含有量は高かったが、検体数が少ないため、現在のところ検定は行っていない。

Table 1 各組織のチタン含有量 ($\mu\text{g/g}$)

	埋入 期間(か月)	金属上 骨膜	健常 骨膜	口腔 粘膜	皮膚
家兎 F	6	10.38	2.55	2.11	2.77
家兎 C	12	99.96	6.61	4.06	3.36
家兎 B	12	24.93	5.92	3.78	9.91

Table 2 骨組織のチタン含有量 -1 ($\mu\text{g/g}$)
(プレート接触骨)

	埋入 期間(か月)	プレートからの距離 (mm)			
		0	1	2	3
家兎 C	12	63.04	2.98	7.45	5.02

Table 3 骨組織のチタン含有量 -2 ($\mu\text{g/g}$)
(スクリュー接触骨)

	埋入 期間(か月)	スクリューからの距離 (mm)			
		0	1	2	3
家兎 C	12	42.64	49.11	4.37	3.13

4. 考察

チタン材料は、その生体親和性から、また生体内において不動態膜を形成することで安定した材料と考えられ^{3, 4)}、現在、骨接合用プレート、人工骨頭など広く臨床に利用されている。また、歯科領域では人工歯根や鑄造補綴物として、近年その使用頻度は増加する一方である。しかし、チタン元素が金属である以上、体内溶解の可能性は否定できない。実際にどの程度の量のチタン元素が周囲組織に溶出しているかは不明であり、長期に存在した場合の生体への影響も明確にされていない。これほど臨床に多用されている材料であるが、これほど生体への影響についての基礎実験資料の少ない材料も稀と思われる。これは同材料の臨床応用が先行したためと、商業ベースで基礎実験資料が集積されたため、また、少量の生体試料からの微量元素分析が困難であったためと思われる。

われわれは、骨の治癒が完了した術後 6 か月以上経過後、これらの金属材料を除去しているが、これまで除去手術時に金属材料の周囲組織を採取し、PIXE 法にて元素分析を行ってきた。その結果、術後 6 か月の時点で、すでにチタン溶出が起きていることを報告している⁵⁻⁶⁾。しかし、臨床試料からは採取できる時期に制限があるために、どの時点で溶出が起きているかは不明であり、しかも骨組織の採取は道義上行えず、これらの組織についてはチタン元素溶出量は不明であった。

そこで、われわれはチタン材料の顎骨・口腔粘膜などへの体内溶解動態を動物実験にて詳細に検討することにした。今回は本実験系で、臨床試料と同様に埋入期間が 6 か月以上で、チタン材料周囲組織にチタン元素の溶出が見られるかどうかを検討した。また、臨床試料では採取が困難な骨組織についても測定を行った。現在のところ検体数が少なく明確な結論を得ることができないが、埋入期間が 6 か月の試料でも 12 か月の試料でも金属上骨膜、プレート接触骨、スクリュー接触骨から高濃度のチタン元素が検出されたことから、今後埋入期間が 6 か月未満の試料や 1~2 年の試料を測定することにより、チタン材料からのチタン元素の溶出開始時期や溶出の経時的変化などの溶出動態を解明できるとと思われる。

謝辞

本研究にあたり、ご協力をいただきました日本アイソトープ協会・仁科記念サイクロترونセンターのスタッフの方々に深謝いたします。

文献

- 1) ニッ川章二 他：PIXE 試料調整法の検討. NMCC 共同利用研究成果報文集 1：70-81、1993.
- 2) 石橋 修：粒子励起X線分光法（PIXE 法）による口腔健常粘膜の元素分析. 日本口腔粘膜学会雑誌 4：91-100、1996.
- 3) 社団法人歯科理工学会編：歯科理工学 3 金属・機械. 第2版、医歯薬出版、東京、1993、347.
- 4) 長谷川二郎、平澤 忠、高橋重雄編：現代歯科理工学. 第1版、医歯薬出版、東京、1997、249-250.
- 5) 杉山芳樹 他：PIXE による骨固定用金属材料周囲組織の元素分析. NMCC 共同利用研究成果報文集. 6：111-116、1998.
- 6) Sugiyama, Y. et al.: Analysis of elements in the soft tissue covering titanium plates and screws for internal bone fixation by the PIXE method. Int. J. PIXE 9 (3 and 4): 305-313, 1999.
- 7) 中村ますみ 他：PIXE による骨固定用金属材料周囲組織の元素分析-第2報-. NMCC 共同利用研究成果報文集. 7：66-72、1999.

Analysis of titanium elements in the soft and hard tissue on titanium plates and screws for internal bone fixation by PIXE method -3- The results of animal models

Yoshiki Sugiyama, Masumi Nakamura, Shu Ishibashi, Saburo Sekiyama
Kouichiro Sera*, Shoji Futatsukawa**

The Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Iwate Medical University
3-27 Chuodori 1-chome, Morioka-shi, Iwate-ken, 020-8505, Japan

*Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate, 020-0100, Japan

**Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate, 020-0100, Japan

Abstract

To clarify the kinetics of solution of the titanium materials in the body, we selected rabbits as the experimental animal. By PIXE method, we made a comparative study of the titanium elements in the periosteum on titanium plates and screws for internal bone fixation, normal periosteum, bones in contact with titanium plate or screw, oral mucosa and skin.

We excised these samples from three rabbits. The implanted time length of the materials in the body was 6 months for one rabbit and 12 months for two rabbits.

As to concentration values of titanium, the samples from the periosteum on titanium plates as well as the bones in contact with titanium plate or screw showed higher values than the samples from normal periosteum, oral mucosa and skin.

腎細胞癌と Se についての検討 -第 1 報-

三浦吉範 中居恵子 伊藤忠一 柴田美和* 藤岡知昭*
松田和弘** 世良耕一郎***

岩手医科大学臨床検査医学
020-8505 盛岡市内丸 19-1

*岩手医科大学泌尿器科学
020-8505 盛岡市内丸 19-1

**岩手医科大学教養部化学科
020-0015 盛岡市本町通 3-16-1

***岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0173 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

1 はじめに

数ある微量元素の中でも Se は現在最も健康との関係が注目されている元素の一つである。それは Se が生体内で活性酸素障害に対する防御因子として働いていると考えられているからである¹⁾。多くの生物は酸素なしで生きてはいけない。しかし、生体内で活性化された酸素が適切に除去されないと膜脂質の過酸化や遺伝子の障害を誘発する。近年、癌、心疾患、動脈硬化など多くの慢性疾患の発症、さらには老化の促進にもこの活性酸素による障害が関与していることが明らかにされつつある。

また Se は過酸化物を除去する酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼの構成成分であり²⁾、実際 Se 欠乏による心臓疾患も報告されている^{3,4)}。しかしながら、Se の生理作用はグルタチオンペルオキシダーゼだけでは説明できない部分も多く、ここ数年の間にこれまで知られていなかった Se の生理作用が明らかにされつつある。これまで癌と血清 Se 値の関連については、Se による癌予防を視野にの研究も含め、主に土壌中の Se の含量の低い地域で興味をもたれ研究が進められてきた。そして癌患者の血清 Se 値を測定して、それがコントロールより低値であるとした報告がいくつかある⁵⁻⁹⁾。しかし、この低 Se 血症が担癌の結果なのか、それとも癌のリスク・ファクターなのかについての結論はまだ出ていない。もしリスク・ファクターになっているとすれば、Se 投与による癌予防の可能性も考えられ、すでに実験的に Se 投与による発がん予防効果が認められたとする報告もみられる^{10,11)}。しかしながら、そのメカニズムは完全には解明されておらず、血清 Se 値を正常化することで癌のリスクが低下するか否かについても結論は出ていない。今回我々は癌原発臓器のなかで、これまで Se については殆ど研究が行われていない腎臓に注目してみた。

腎に発生する代表的な悪性腫瘍は、腎細胞癌 (renal cell carcinoma: RCC)、腎盂腫瘍、Wilms 腫瘍で、その中でも腎細胞癌は約 90%以上をしめる腺癌である。また我が国の泌尿器科癌のうちでは、膀胱癌、前立腺癌に次いで頻度の高い悪性腫瘍です。国内での腎細胞癌の発生率は、毎年約 1 万人前後新たに発症し、その約半数近くの症例が死亡している。約 10 年前頃より増加の一途をたどっており、肺癌、乳癌、大腸癌、前立腺癌、肝臓癌などと同様に増加傾向のある癌腫として注目されている。腎細胞癌の成因に関しては、男子において

は長期間の喫煙、特にノンフィルターたばこの喫煙が予知因子としてまず上げられている。さらに肥満や高血圧などの関連性が指摘されている。病理組織学的特徴としては、その約 80%は近位尿細管原発の腫瘍である。腎細胞癌で最も遅れているのが治療の面で、腎摘除術の他に養子免疫療法やサイトカインと化学療法剤の組み合わせによる治療などが行なわれている。しかし、治療開始時既に 30%前後の症例が遠隔転移を認め、さらに腎摘後再発症例を含めるとその半数以上の症例がなんらかの形で遠隔転移との戦いを余儀なくされている。

2 測定方法

〔対 象〕

対象は、血清試料と腎組織試料を用いた。血清試料については、腎細胞癌患者 17 例、血液透析患者 30 例、健常者コントロール 30 例、そして青森県田子町の健康な住人 15 例を用いた。また腎組織試料は、腎細胞癌患者 9 例でそれぞれ癌組織部分と正常な組織の部分とに分けて採取し測定した。それから、健常者コントロール 7 例の腎組織を用いた。

〔試料調整〕

血清試料へは、あらかじめ内部標準として銀 (AgNO_3) を試料 1ml に対し $100\text{ }\mu\text{g}$ の割合になるように加えた。また腎組織試料についてはあらかじめ凍結乾燥して乾燥重量を測定した後、NMCC において PIXE 分析のため試料前処理法として一般的に行なわれている硝酸灰化を行なった。すなわち試料をテフロン製灰化容器に入れ、精密分析用硝酸 1ml と内部標準として原子吸光用試薬 In (インジウム) を 1000ppm になるように加え、電子レンジを用いて灰化処理を行なった。

〔測定操作〕

上記のように調整した試料をそれぞれ $10\text{ }\mu\text{l}$ 分取し、バックリングフィルム上に滴下したものを PIXE のターゲットとした。測定は、真空中のターゲットに 2.9MeV のプロトンビームを照射し、ターゲットから放出される特性 X 線を半導体検出器で検出しマルチチャンネルアナライザーで分析した。我々の装置では、ナトリウムからウランまでの全元素を同時に検出できるように 2 つの検出器を用いている。これら検出器のうち一つは、カルシウムよりも重い元素類を検出するために $3\text{-}5\text{ mm}$ の薄いマイラー膜のアブソーバーを装着させている。もう一つの検出器には低元素類の測定のために、前部分にグラファイトの小さな窓があって X 線のカウントを減衰させるような工夫が施されてある。検出されたスペクトラムデータは、パーソナルコンピュータに移行し、"SAPIX" プログラムを使用して各元素量を計算した¹²⁾¹³⁾。

3 結 果

3-1. 健常者、腎細胞癌患者、透析患者、田子町住人における血清 Se 値の比較

Fig.1 は、血清中の Se 値の測定結果である。コントロール (Control)、腎細胞癌患者 (RCC)、透析患者 (HD) および青森県田子町の健康な住人 (田子町) の血清 Se 値をプロットし、各群の平均値と標準偏差値 (1SD) を示した。その結果、コントロール群と透析患者群の平均値はそれぞれ $1.38\text{ }\mu\text{mol/l}$ 、 $1.29\text{ }\mu\text{mol/l}$ とほぼ同程度の値を示しました。それに対して、腎細胞癌患者群では $1.07\text{ }\mu\text{mol/l}$ と低値を示しましたが、検定の結果その差は有意ではなかった。田子町はニンニクの生産日本一の町である。ニンニクは、セレンを蓄積する性質を持っていることが知られていることから、田子町の人々はニンニクをたくさん消費しているはずと考え測定した。すると、田子町の健康な住人の血清 Se 値の平均は $1.73\text{ }\mu\text{mol/l}$ で、他の群と比較すると最も高い分布を示し、腎細胞癌患者との間において有意な差が認められた ($p<0.05$)。

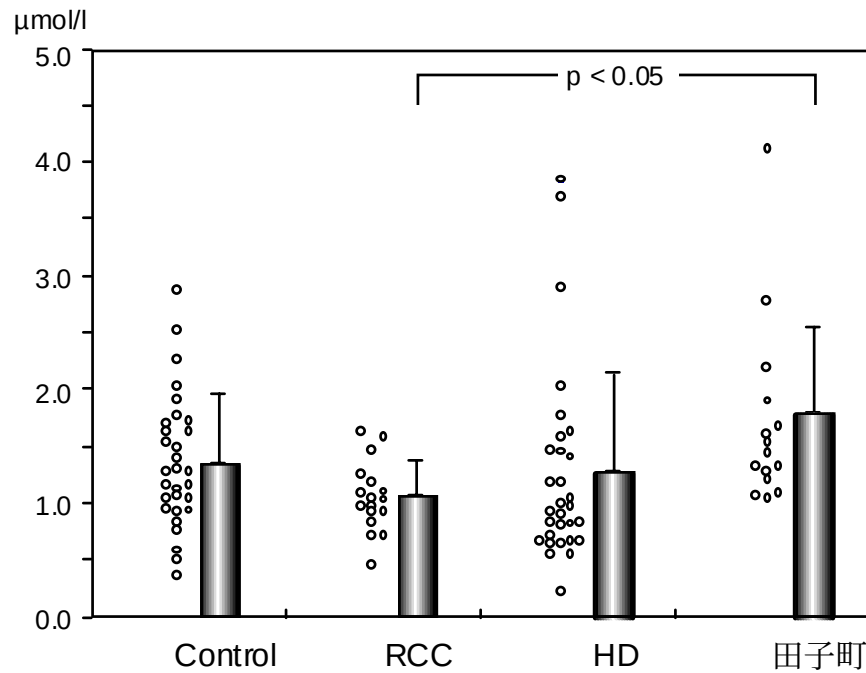


Fig 1. 健常者,腎細胞癌患者,血液透析患者および青森県田子町住人における血清Se値の比較

Control: 健常者, RCC:腎細胞癌患者, HD:血液透析患者

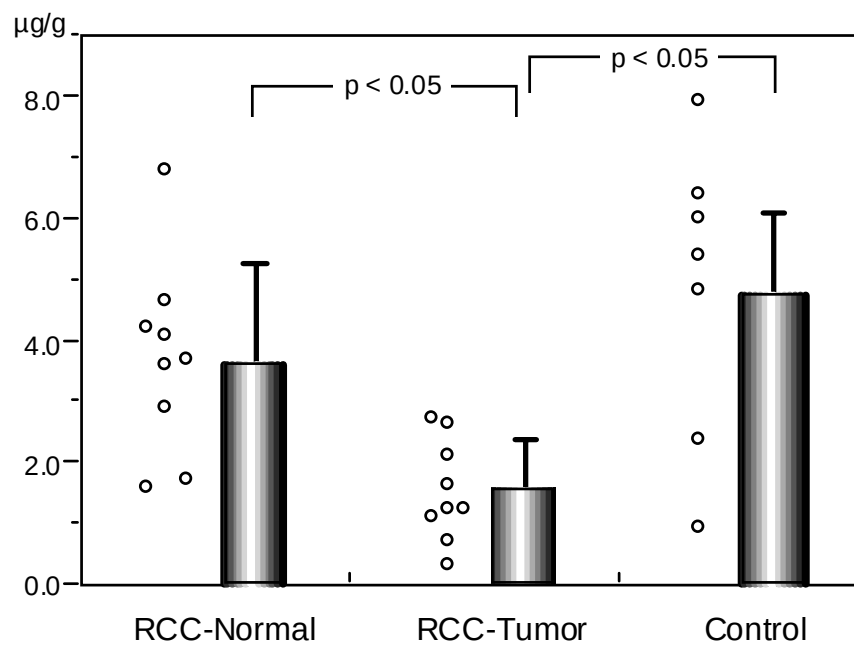


Fig 2. 腎組織中のSe値の比較

腎細胞癌患者の腎組織（正常組織：RCC-Normal, 癌組織：RCC-Tumor）, 健常者の腎組織（Control）

3-2. 腎組織中 Se 値の比較

Fig.2 は、腎組織中の Se 値を測定した結果である。腎細胞癌患者の腎組織中の正常部分（RCC-Normal）と癌の部位（RCC-Tumor）、および対象として測定した健常者の腎組織（Control）の測定値をプロットした。その結果、腎細胞癌患者の癌組織中の Se 値の平均値は $1.52 \mu\text{mol/l}$ で最も低値を示した。次いで腎細胞癌患者の正常組織中の平均値は $3.56 \mu\text{mol/l}$ 、健常コントロール群の平均値は $4.64 \mu\text{mol/l}$ であった。そして腎細胞癌患者の癌組織中の Se 値は、他の 2 群に比較し有意に低値であることが認められた。

4 考 察

近年、食品中に含まれる成分を用いて「癌」の化学予防を行おうと各国で多くの研究が進められている。この分野では最先端を走っているアメリカにおいて、最も関心が高まっているのが「ニンニク」である。

「癌予防のためのデザイナーフーズ計画」の中でも、ニンニクは最重要食品として位置づけられている。ニンニクに関する疫学調査によると、ニンニクの摂取量と胃癌・大腸癌および咽頭癌の発生には、負の相関があるという報告がある¹⁴⁾。また動物実験による研究では、スライスしたニンニクをエタノール水溶液で長期間低温で抽出し濃縮して精製した「熟成ニンニクエキス」が、種々の発ガン物質により誘発される腫瘍の発生を抑制するというレポートもある¹⁵⁾。これらニンニクによる発ガン抑制は、主としてニンニク中に含まれるイオウ化合物によるものと考えられている。ジアリルペンタスルフィドがマウス皮膚発癌プロモーションを抑制し、また、S-アリルメルカプトシステインがマウスにおける自然発症肝癌を抑制することが確認されている。これらの作用機序は、発癌物質の代謝活性化の抑制・解毒の促進および抗酸化作用などにより、癌発生を抑制すると考えられている。またニンニクは、セレンを蓄積する性質を持っていることが知られている。日常生活で利用しているほとんどの食物（穀物や野菜、ビール酵母、ブロッコリー、玄米、海鮮物、小麦）にはセレンが少量しか含まれていない。そして食べている食品が、育てられた土地にどのくらいセレンが含まれるかわからないので、実際には食品に含まれる量を計測できない。ニンニクはイオウを多量に含み、そのために土壤中で無機セレンがイオウの吸収により有機セレン化合物に転換する。セレンは抗酸化作用を示す物質でありガン予防に有効なものと考えられていることから、セレン含量を増加させたニンニクを作りこれを癌などの成人病予防の目的でセレンを供給しようとする試みもある。乳癌モデルのラットに投与したところ、癌誘発に対する予防効果があったというレポートもある¹⁶⁾。また 1973～1984 年の 12 年間にわたって国内における前立腺癌、膀胱癌、腎癌などの泌尿器癌による死亡の疫学調査が行なわれた¹⁷⁾。この調査結果で大変興味深かったのは、四国の高知県がこれら泌尿器癌による死亡率がいずれも平均より低いことでした。高知県は国内でニンニクの消費が最も多い県で、これがこの調査結果の要因のひとつとして考えられた。このようなことを踏まえて、ニンニクの生産日本一の田子町のヒトならばニンニクをたくさん消費していると考えて、測定を行なった。

それから長期血液透析患者では悪性腫瘍が一般人よりも 1.4～4.3 倍も多く発症していて、中でも胃癌に次いで腎細胞癌の発生が高いことが報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。その原因のひとつとしては、これら長期血液透析患者の多くは「後天性嚢胞性腎疾患」を合併することが多く、腎の嚢胞化にさらに活性酸素などで引き起こされた DNA 損傷に誘発される遺伝子変異などが加わって発ガンに進展するものと考えられている。

このように、血液透析患者の悪性腫瘍の発生を予防する上で、セレンが有用になりえるのではないかと期待している。現在さらに症例数などを増やしてデータを蓄積しているので、今後さらに「セレン」、「ニンニク」、「腎細胞癌」の 3 つをキーワードとして検討を加えるつもりである。

謝 辞

本研究にあたり、御協力をいただきました日本アイソトープ協会・仁科記念サイクロトロンセンターのスタッフの方々に深謝いたします。

文 献

- 1) Verniel L N: Selenium in carcinogenesis. *Biochem. Biophys. Acta* 738, 203-217, 1984
- 2) Neve J: Biological functions of selenium. *Selenium Medicine and Biology* 98-111, Walter de Gruyter, Berlin, 1988
- 3) 山東勤弥：セレン欠乏症. *臨床医* 13, 86-88, 1987
- 4) Keshan Disease Research Group of the Chinese Academy of Medical Sciences: Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. *Chinese Med. J.* 92, 471-476, 1979
- 5) Schamberger R J: Antioxidants and Cancer I. Inhibitory effect of selenium on carcinogenesis. *J. natn. Cancer Inst.* 44, 931-936, 1970
- 6) Griffin A C: Role of selenium in the chemoprevention of cancer. *Adv. Cancer Res.* 29, 419-422, 1979
- 7) Jason B: The role of selenium as a cancer protecting trace element, in Siegel, *Metals in biological systems. Carcinogenicity and metals*, 10, 381-385, 1980.
- 8) Schrauzer G N: Selenium and Cancer. A review. *Bioinorg. Chem* 5, 275-281, 1976
- 9) Kallistratos G, Evangelou A, Seferiadis K, et al. : Selenium and Hemodialysis: Serum selenium levels in healthy persons, non-cancer and cancer patients with chronic renal failure. *Nephron* 41, 217-222, 1985
- 10) T.Tanaka, H.Makita, K.Kanagawa, et al: 1,4-phenylenebis selenocyanate exerts exceptional chemopreventive activity in rat tongue carcinogenesis. *Cancer Res* 57, 3644-3648, 1997
- 11) Reddy B S, Rivenson A, El-Bayoumy K, et al. : Chemoprevention of colon cancer by organoselenium compounds and impact of high- or low- fat diets. *J Natl Cancer Inst* 89, 506-512, 1997
- 12) K.Sera, T. Yanagisawa, H.Tsunoda, S.Futatsugawa, S.Hatakeyama, S.Suzuki and H.Orihara "The Takizawa PIXE Facility Combined with a Baby Cyclotron for Positron Nuclear Medicine" *Int. J. PIXE Vol.2, No.1*, 47-55, 1992
- 13) K.Sera and T.Yanagisawa, et.al "Bio-PIXE at the Takizawa facility" *Int. J. PIXE Vol.2, No.3*, 325-330, 1992
- 14) Buiatti E, Palli D, Bianchi S, et.al. : A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int. J. Cancer* 48, 369-374, 1991
- 15) Nishino H, Iwashima A, Itakura Y, et.al. : Antitumor-promoting activity of garlic extracts. *Oncology* 46, 277-280, 1989
- 16) Clement Ip, Donald J Lisk, : Efficacy of cancer prevention by high-selenium garlic is primarily dependent on the action of selenium. *Carcinogenesis Vol.16,11*, 2649-2652, 1995
- 17) S.Nakata, H.Yamanaka : Epidemiology of urological cancer deaths in Japan. *Int J Urol* 1, 114-120, 1994
- 18) Schamberger R J, : Antioxidants and cancer. II. Selenium in the blood of normal and cancer patients. *J. natn. Cancer Inst.* 50, 863-870, 1973
- 19) Broghamer W L, McConell K P, Blatky A L. : Relationship between serum selenium levels and patients with carcinoma. *Cancer* 37, 1384-1388, 1976

Selenium and Renal Cell Carcinoma - 1 -

Yoshinori Miura, Keiko Nakai, Chuichi Itoh,

*¹Miwa Shibata, *¹Tomoaki Fujioka

*²Kazuhiro Matsuda, *³Kouichiro Sera

Department of Clinical Pathology, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru Morioka 020-8505 Japan

*¹Department of Urology, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru Morioka 020-8505 Japan

*²Department of Chemistry, Iwate Medical University
3-16-1 Honcho-dori Morioka 020-0015 Japan

*³Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori Takizawa 020-0173 Japan

Abstract

In 30 healthy persons (control), 17 renal cell carcinoma patients, 30 hemodialysis patients and 15 healthy persons in the Takko-machi (Aomori prefecture), the selenium concentration in serum was determined by PIXE. The mean serum selenium concentration in healthy controls was 1.38 ± 0.59 $\mu\text{mol/l}$, in renal cell carcinoma patients 1.07 ± 0.36 $\mu\text{mol/l}$, in hemodialysis patients 1.29 ± 0.86 $\mu\text{mol/l}$ and in healthy persons in the Takko-machi 1.73 ± 0.71 $\mu\text{mol/l}$. There was a significant statistical difference between renal cell carcinoma patients and healthy persons in the Takko-machi ($p < 0.05$). Takko-machi is famous for the production of garlic. Epidemiological studies have established an inverse relationship between garlic consumption and incidence of gastric, colon, and laryngeal cancers. Garlic is a rich source of selenium in the food.

Contents of selenium in normal and carcinoma fractions in renal of renal cell carcinoma patients were determined by PIXE. The results indicate that renal cell carcinoma patients caused significant decrease in the content of selenium in the carcinoma fraction ($p < 0.05$).

脊柱靱帯骨化症患者血清中の微量元素の定量

鳥羽 有，村上秀樹，嶋村 正，二ツ川章二^{*1}，寺崎一典^{*2}，世良耕一郎^{*2}

岩手医科大学整形外科
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

*¹ (社) 日本アイソトープ協会仁科記念サイクロtronセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

*² 岩手医科大学サイクロtronセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1 はじめに

後縦靱帯骨化症 (ossification of the posterior longitudinal ligament : OPLL) は原因不明の疾患であり，遺伝的素因や内分泌異常などの全身性因子と成長因子などの局所因子が相互に作用して引き起こされるものと考えられている¹⁾．また，OPLL には黄色靱帯骨化症 (ossification of the ligamentum flavum : OLF) や強直性脊椎骨増殖症 (ankylosing spinal hyperostosis : ASH)，全身性特発性骨増殖症 (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis : DISH) といった脊柱全体や全身の靱帯骨化の合併が多いことが知られているが，これはその発症に全身性因子が強く関与していることを示唆している．前年度まで我々は脊柱靱帯骨化と微量元素の関連性を検討するため，OPLL と靱帯骨化のない頸椎症性脊髓症例の黄色靱帯，項靱帯，皮膚中の各種微量元素を PIXE 法で定量し両群間を比較検討してきたが，黄色靱帯，項靱帯，皮膚ともに各元素間に有意差は認められなかった^{2) 3)}．今年度より脊柱靱帯骨化症患者の血清を用いてそのに含まれる微量元素を PIXE 法で定量し，脊柱靱帯骨化と微量元素の関連性を検討したので報告する．

2 対象及び方法

対象は脊柱靱帯骨化群 7 例，健常者群 6 例の計 13 例であった．脊柱靱帯骨化群は OPLL のみではなく他の靱帯の骨化も合併した ASH と DISH とし，健常者群は研究室のボランティアとした．脊柱靱帯骨化群は全例男性であり，年齢は 54 歳から 79 歳，平均 69.7 歳，健常者群はその比較対照として研究室のボランティアの男性 5 例，女性 1 例であり，年齢は 27 歳から 31 歳，平均 28.5 歳であった (表 1)．方法は患者の同意を得た上で採取した血液を遠心分離し，得られた血清を使用時まで -80℃ で凍結保存した．血清 1ml に対し内部標準である 1000ppm インジウムを 100μg の割合で添加し，よく混和した後，その混合液を試料ホルダーのバックリングフィルム上に滴下し，送風下に自然乾燥させた後，PIXE 分析を行った．得られた結果は脊柱靱帯骨化群，健常者群間で比較検討し，統計学的有意差の検定は Mann-Whitney の U 検定により行った．

表 1 対象

症例	健常者群	脊柱靱帯骨化群
1	31歳・女性	79歳・男性
2	29歳・男性	54歳・男性
3	27歳・男性	73歳・男性
4	28歳・男性	71歳・男性
5	29歳・男性	68歳・男性
6	27歳・男性	68歳・男性
7		75歳・男性

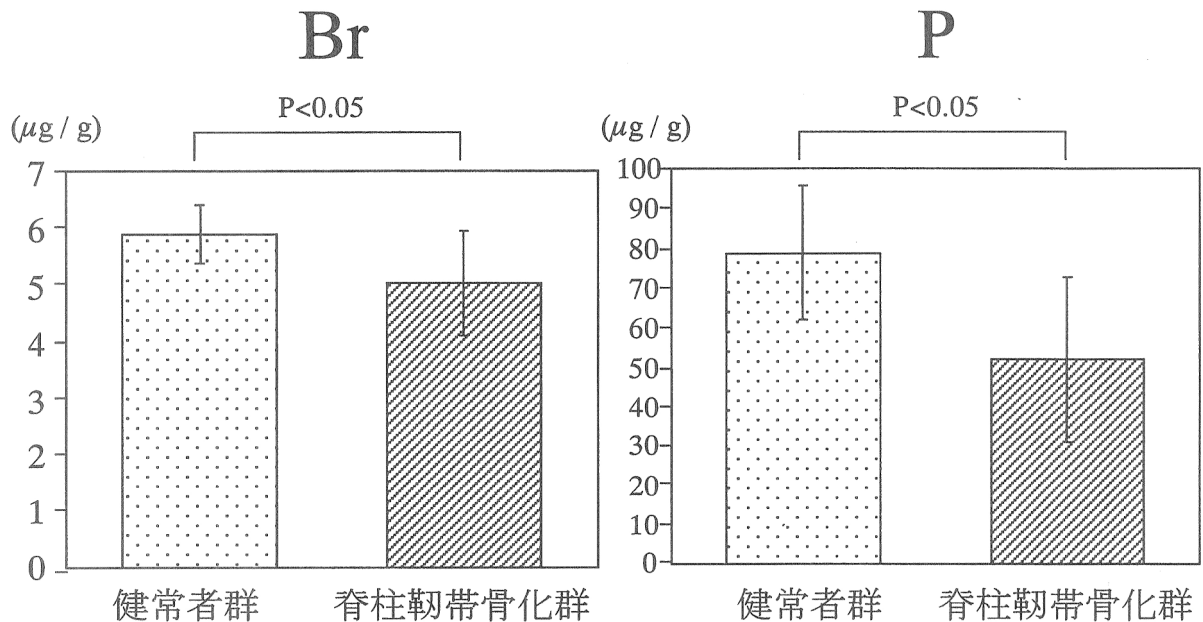
3 結果

脊柱靱帯骨化群と健常者群の両群間でともに検出された元素は 14 種類であった。脊柱靱帯骨化群のみ、または健常者群のみに検出された元素はなかった（表 2）。両群間でその濃度に有意差を認めたものは Br と P であり、ともに健常者群に比べて脊柱靱帯骨化群の方が低濃度であった。（図 1）。

表 2 血清中の各元素量の比較

元素	健常者群 Mean±SD	脊柱靱帯骨化群 Mean±SD
K	128.90925 ± 22.73304	126.79461 ± 29.52712
Ca	81.06408 ± 9.85965	68.80422 ± 12.61147
Fe	2.08200 ± 0.86605	1.94359 ± 0.50906
Cu	0.92153 ± 0.11129	0.80842 ± 0.27430
Zn	0.94057 ± 0.12870	0.84252 ± 0.35101
Pb	0.32059 ± 0.09514	0.20590 ± 0.18047
Br	5.87577 ± 0.51547	5.01520 ± 0.92067
Rb	0.16405 ± 0.17603	0.27995 ± 0.19757
Na	819.34419 ± 191.70083	739.13510 ± 141.67751
Mg	10.77836 ± 7.36864	9.52279 ± 6.04995
Al	6.37960 ± 3.13015	3.83034 ± 3.59213
P	78.63155 ± 16.95904	52.11645 ± 21.08655
S	706.94633 ± 111.73367	584.60782 ± 121.61307
Cl	2201.73557 ± 403.40713	2044.13104 ± 375.27909

図1 両群間におけるBr, P濃度の比較



4 考察

脊柱靱帯骨化は、遺伝的素因、内分泌異常、ビタミンとその受容体異常などの全身性因子と骨形成系細胞の分化増殖に關与する局所の BMP, TGF- β , b-FGF, IGF-1 といった各種成長因子が相互に作用して発現、進展すると考えられているが¹⁾、その原因はいまだ不明な点が多い。これまで靱帯骨化と微量元素との關係に關する報告はないが、体内には 11 種類の必須主要元素と 9 種の必須微量元素、超微量元素があり生命維持、生体の發育成長、正常の生理機能の保持などのために酵素や触媒として作用することが確認されている⁴⁾。また、そのうち骨や結合組織の成長や維持に關する元素が多数知られてきている⁴⁾⁵⁾。以上をふまえ、靱帯骨化と微量元素の關係を明らかにする目的で今年度から脊柱靱帯骨化症例の血清中の微量元素を PIXE 法で定量し検討してきた。今回脊柱靱帯骨化群と健常者群の両群間で共に検出された元素は 14 種類であり、そのうちその欠乏により成長障害や結合組織・骨代謝異常を引き起こすことが報告されている元素は Ca, Cu, Zn, Pb, Br, Mg, Al, P の 8 種類であった。前回の黄色靱帯、項靱帯、皮膚ではすべての元素において有意差は認めなかったが、今回は欠乏により成長障害を引き起こすとされている超微量元素の Br と、骨の無機質として多量に存在する必須主要元素の P が脊柱靱帯骨化群において有意に低濃度であった。Br の機能は現在不明であるが欠乏動物の症状に成長遅延があることが報告されている⁴⁾。P は多くの靱帯の骨化により消費されて低値を示しているのかもしくは上皮小体機能亢進、ビタミン D 欠乏、尿細管機能障害といった病態が關係して低値を示しているのか不明であるが、骨の無機質として生体内に多量に存在していることから、その欠乏が脊柱靱帯骨化に対して何らかの役割をもっている可能性も考えられる。しかしまだ症例数が少ないことと、比較対象の 2 群間の平均年齢に大きな違いがあることが今回の実験の問題点であり、今後症例数をさらに増やしていくことと、頸椎性脊髄症例の様な脊柱靱帯骨化群と平均年齢が近い群も比較の対象に加えて、今後検討していく必要があると考えている。

5 まとめ

脊柱靱帯骨化症患者の血清中の微量元素を PIXE 法で定量した。脊柱靱帯骨化群と健常者群の両群において共に検出された元素は 14 種類であった。脊柱靱帯骨化群と健常者群の両群間で有意差が認められた元素は Br と P であり，共に健常者群に比べて脊柱靱帯骨化群の方が低濃度であった。

文献

- 1) Kawaguchi H, et al : Metabolic background of ossification of the posterior longitudinal ligament (OPLL). OPLL-Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament- (Springer-Verlag Tokyo) 1996 ; 73-77.
- 2) 村上秀樹，鳥羽 有，嶋村 正：PIXE 法による頸椎黄色靱帯中の微量元素測定. NMCC 共同利用研究成果報告文集 6, 208-210, 1998.
- 3) 鳥羽 有，村上秀樹，嶋村 正，二ツ川章二，寺崎一典，世良耕一郎：PIXE 法による頸椎黄色靱帯，項靱帯，皮膚の微量元素分析. NMCC 共同利用研究成果報告文集 7, 55-59, 1999.
- 4) 和田 攻，柳沢裕之：微量元素の種類とその生理的役割. 日本臨牀 54 : 5-11, 1996.
- 5) 岡野登志夫：骨代謝回転に及ぼす必須微量元素の影響. -骨粗鬆症との関連- 日本臨牀 54 : 148-154, 1996.

Determination of Trace Elements in the Serum of Patients with Ossification of the Spinal Ligaments

Tamotsu Toba, Hideki Murakami, Tadashi Shimamura,
Shoji Futatsugawa^{*1}, Kazunori Terasaki^{*2}, Kouichiro Sera^{*2}

Department of Orthopedic Surgery, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

^{*1}Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa 020-0173, Japan

^{*2}Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa 020-0173, Japan

Abstract

Ossification of the posterior longitudinal ligaments is considered to be induced by cell growth factors expressed for unknown reasons in the spinal ligaments in the presence of systemic factors such as a genetic predisposition or endocrine disturbances. Ossification is not necessarily limited to the posterior longitudinal ligament, but it is known to occur in ligaments all over the spine, such as ankylosing spinal hyperostosis, or all over the body, such as diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, suggesting that factors of ligament ossification are expressed systemically rather than locally. On the basis of these observations, we measured and compared the contents of various elements in the serum of patients with and without ossification of the spinal ligaments by PIXE analysis and investigated for elements related to ossification of the spinal ligaments. There were fourteen satisfactorily detected elements in both the ossified and normal control groups in the serum. The bromine and phosphorus levels were significantly lower in the ossified group than in the normal control group. Since growth impairment, disturbance of connective tissue synthesis, and osteopathy are known to occur in bromine and phosphorus disorders, further evaluation in a greater number of patients is necessary.

脳梗塞患者髄液中に含まれる Se の PIXE 分析

紺野 広¹⁾, 佐藤直也²⁾, 柴内一夫¹⁾, 小笠原邦昭¹⁾, 世良耕一郎³⁾
小川 彰¹⁾

1) 岩手医科大学 脳神経外科学講座

020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1

2) 三陸町国民健康保健 吉浜診療所

022-0102 岩手県気仙郡三陸町吉浜字上野93番地

3) 岩手医科大学 サイクロトロンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森358-58

1. はじめに

脳梗塞は、国民病とも云われる脳卒中疾患の中でも最も罹病率が高く、脳の主幹動脈が閉塞した場合には死亡に至る事例も珍しくない。現在、脳虚血発症後には血行の早期再開通を目的とした線溶療法が一般的に行われているが、脳の特性である虚血に対する極度の脆弱性から、治療の対象は発症超急性期の患者に限定されている。その為、臨床の場においては線溶療法の therapeutic window の延長を目的とした adjuvant therapy の出現が強く希求されている。加えて、遅発性神経細胞死や再灌流後の神経細胞障害など、必ずしも血流の再開通が得られただけでは虚血に晒された神経細胞の機能保持に結び付き無い事も分かってきた。これらの虚血に伴う機能障害から神経細胞を保護する事を目的として、apoptosis の抑制作用やフリーラジカルスカベンジャー作用等を有する物質群の基礎及び臨床応用に向けた研究が活発に行われている。国内でも脳虚血に対する神経保護効果が期待される内服薬の臨床試験が現在進行している。この物質は生体内必須微量元素で有るセレン (Se) を含有すると云う特徴を有している。この事が、PIXE (Particle Induced X-ray E mission) で脳梗塞患者髄液中の微量元素の測定を始める契機である。

セレンを構成要素に有する物で脳虚血に対し保護的に作用すると考えられている酵素は、現在迄に2つか報告されている。一つは細胞内フリーラジカル還元作用を有すると考えられているグルタチオンペルオキシダーゼ (GSH-PX) で、もう一つはアポトーシス発現抑制作用を有すると考えられているチオレドキシシンリダクターゼ (TrxR) である。前記治療薬は GSH-PX 類似作用を有し、動物実験で脳虚血に対する保護的作用が報告された¹⁾。そして、ヒトに対しては現在第三相臨床試験が進行中である²⁾。ただセレン化合物が臨床応用にまで検討が進んでいる一方で、セレン自身の中枢神経系や髄液中の動態や作用に関しては未だ不明な点が多い。

本研究では、脳虚血の病態に際して GSH-PX や TrxR 等の髄液中の酵素活性測定や定量を行っていき、それらの虚血時に於ける役割を同定する事や、前記治療薬の髄液移行の測定を行って、その髄腔内投与等臨床応用の可能性を検討する事を視野に見据えている。それに先だつ preliminary study として、急性期の広範囲脳梗塞患者髄液中セレン濃度の経時的な PIXE 分析をおこなった。

2. 方法

2.1 試料の採取

研究対象者は主幹動脈の閉塞により脳虚血の症候を呈し、最終的に広範囲な脳梗塞に到った内頸動脈閉塞症2例，中大脳動脈閉塞2例，計4例である（図1，2）。梗塞発症後，1，3，6，12，24，48 時間と急性期に髄を採取。3000回転10 分間の遠心分離を行い，血球（血小板等の）成分を分離除去し，中間層より採取した髄液をマイクロチューブに移した後，-10 度に凍結保存し試料とした。

図1 右中大脳動脈と内頸動脈の tandem な塞栓性閉塞

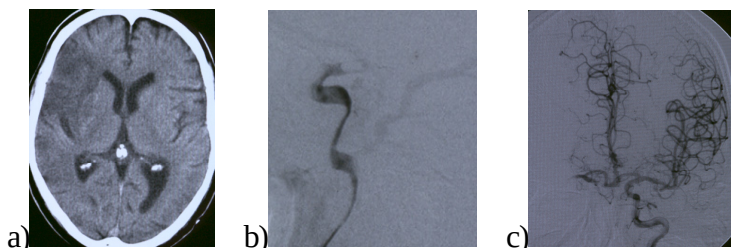


図1 a) CT 所見；右前頭葉から側頭葉に梗塞巣が広がる。

b) 右内頸動脈写側面；内頸動脈終末部に存在する弾丸状の塞栓が血管を閉塞している。

c) 左内頸動脈写正面；前交通動脈を介した対側からの側副血行も右中大脳動脈起始に存在する塞栓により途絶している。

図2 右頸部内頸動脈閉塞

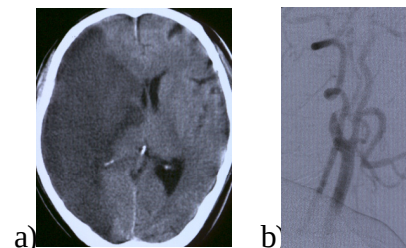


図2 a) CT 所見；右前頭葉から側頭葉，後頭葉の一部を含む広範な梗塞巣が広がる。著明な脳浮腫による正中変位が認められている。

b) 右頸動脈写側面；内頸動脈起始部に急性期閉塞症に特徴的な先細り型の閉塞が認められる。

（図1，2の症例とも CT は発症から2日目の物であり，血管撮影は，発症当日の物である。）

2.2 試料の調整と測定・解析

得られた髄液試料は全て，50 μl に対し内部標準としてインジウム (In) 標準液 (1000 ppm原子吸光分析用標準液，和光純薬工業) を5 μl 加え (終濃度約 100 ppm)，メノー皿を用いて十分に攪拌操作を加えた後，5 μl をマイラー製ターゲットホルダーに貼付した4 μm 厚のポリプロピレン膜上に滴下，乾燥させて分析試料とした。これらの試料を PIXE分析法で測定し，得られたスペクトルの内部標準試料のスペクトル強度との比較解析により試料中 Se 濃度を定量化した。

2.3 PIXE 分析法

2.3.1 陽子の照射

(社) 日本アイソトープ協会，仁科記念サイクロトロンセンター；岩手医科大学サイクロトロンセンターの小型サイクロトロン (MCY-1750 島津製作所製，京都) を用いて照射を行った。照射条件としては，陽子を入射粒子として加速エネルギー 2.9 MeV で用い，約5分・1時間の照射測定を行った。

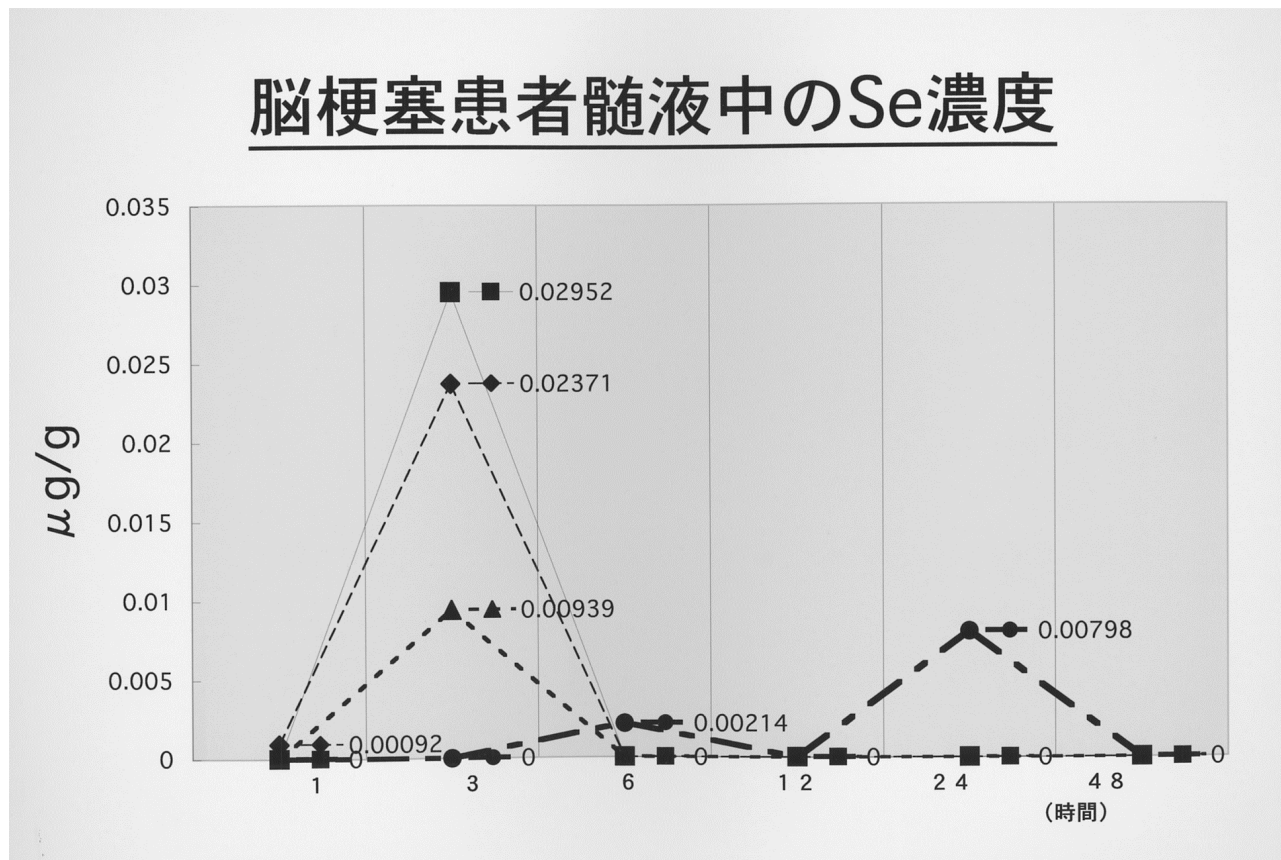
2.3.2 スペクトルの分析

サイクロトロン照射によって試料より放出される特性X線を Si (Li) 検出器 (ORTEC 製，U.S.A. エネルギー分解能 5.9 MeV) で検出し，波高分析器 (MCA 7800 SEIKO EG&G 製) を用いて分析し，得られたエネルギースペクトルをパーソナルコンピューター (PC 9801，NEC) に転送し，その解析には PIXE 解析プログラム (SAPIX Ver.3) を用い，Se 含有量を定量化した。

3. 結果

3例で発症から3時間目に $10^{-2} \sim 10^{-3} \mu\text{g/g}$ のオーダーでSe濃度のピークが認められた。1例に発症から24時間目に $10^{-3} \mu\text{g/g}$ のオーダーで Se 濃度のピークが認められた (グラフ1)。

グラフ1 急性期脳梗塞患者4症例の髄液中 Se 濃度の経時的変化



黒丸 (●) は図1の症例で、黒四角 (■) は図2の症例である。

4. 考察

セレンは、健康の維持に不可欠な哺乳類にとっての必須微量元素である。家畜での肝壊死、心筋症、筋ジストロフィーのみならず、人においても克山病 (Kashan disease) を始めとして様々なセレン欠乏症が知られている。最近では、低用量のセレン化合物投与での制癌効果の他、1957年にはビタミンE欠乏性肝壊死に対する予防効果等の疫学的な報告もなされている。セレン欠乏症やその他の疾患に対する予防的な見地から一定量のセレン摂取の必要性に関しては共通のコンセンサスが確立して来ている。一方、高い毒性を持つ元素でもあり、1930年代には過剰摂取による家畜での急性中毒の発生が、1943年にはラットへの大量投与による肝線腫や肝癌の誘発事例が報告されている。また、動物実験において致死量がとても低い事も確認されている。セレンは、生体に対する毒性発現と欠乏症発現の濃度域が極めて狭い元素といえる。

セレンが必須である事には異論を挟む余地は無いが、生体内での動態、どんな形で作用しているかなど機序の面に関しては、未だ不明な点が多く残されている。今日迄に作用がある程度解明されているのは、セレンを含有する酵素としての GSH-PX と TrxR である。何れも活性中心としてセレノシステインを有し、食事より摂取される無機セレンがこれら蛋白 (酵素) に取り込まれ構成要素となっている。これら酵素群は細胞内酸化還元調節に密接に関与している代表的なものである。GSH-PX は、還元型グルタチオン共存下、過酸化脂質特に過酸化水素を還元し、主に細胞膜などの酸化的損傷に対する生体防御やミトコンドリアの保護に重要な役割を担う。ATP 産生破綻にもとづく細胞内フリーラジカル還元作用に関与していると考えられている。また、細胞が死ぬと言うことはネクロシスやアポトーシス、何れも細胞内のフリーチオール (SH) 基の減少を意味するが、TrxR は、Se の S と容易に反応し Se-S 結合を形成する特性を利用し細胞内のフリーチオール基を一定のレベルに保つ作用を有している。このような作用により、これら酵素群

は細胞に対し保護的に働くことが知られている。

現在、臨床試験が進行中の DR-3305 (第一製薬株式会社) もセレンを含有し低分子ながら GSH-PX 類似の酵素様作用を発現する事が確認されている。特に TrxR は DR-3305 共存下において、GSH-PX より強力な抗酸化活性を発現する事が確認されており、主にアポトーシス発現抑制に関与するものと推定されている。DR-3305 は脳動脈永続閉塞モデル、及び脳動脈塞栓・再灌流モデルでの動物実験においては、梗塞体積抑制作用ならびに治療効果、また、灰白質・白質の保護作用、再灌流後のアポトーシスを抑制する事などが確認されている。ヒトに対する臨床試験においては、急性期脳梗塞患者の神経脱落症状の出現を抑制し、予後を改善する傾向が認められた。特に、主幹動脈閉塞症例においては有効性が確認されている。また、くも膜下出血後の神経脱落症状の出現を抑制する傾向も確認された。

このようにGSH-PX 類似作用を有するセレン含有薬剤の脳虚血に対する臨床応用の面での検討が進んでいるが、セレン含有酵素等の各種病態下での動態・作用の解明は端緒に付いたばかりと言う感がある。くも膜下出血後の髄液中の GSH-PX 活性 (Se 含量) の低下に関する報告は認められるが、生理的な状態で GSH-PX がどの程度、どのような意義を持って存在しているかは明確でなく、いわずや脳虚血時のこれら酵素群の動態に関する報告は存在しない。セレンは血球や血漿中、肝、腎に比較的多く存在する。血流中のセレン含有蛋白は、存在自体は知られていてもその生理的な役割は未だ解明されていない。逆に脳には少なく、やはり血流中のセレン含有蛋白と同様にヒト髄液中のセレンに関しての検討も少ない。今回は少数例では有るが急性期脳梗塞患者の髄液中セレン濃度の測定を行う事が出来た。3例で虚血発症から3時間目に髄液中セレン含量の急峻な増加が確認されている。また 24 時間で軽度のセレン濃度の増加が認められた。

本来 GSH-PX と TrxR は細胞内にのみ存在すると云われており、GSH-PX などは細胞質及びミトコンドリアのマトリックスに局在し、親水性が高く、ホスホリパーゼなどの作用下に強い過酸化抑制作用を示す事が知られている。開口分泌などで細胞外に移送される事象などは報告されておらず、生理的意義を持って酵素自身が細胞膜脂質二重層を通過する事は考えにくい。現時点では、髄液中セレンの濃度上昇がセレン含有酵素群によるものかは不明であるが、神経細胞膜の破綻に伴い漏出したセレン含有物質群が、二峰性のセレン濃度のピークを形成し、それぞれ神経細胞の急性壊死と遅発性神経細胞死の時期を示しているのではとの仮説を立てた。この仮説が正しく、髄液中セレン濃度が神経損傷の程度を的確に呈示するのであれば、脳虚血発症急性期の線溶療法 of 適応決定の補助となる可能性を有す。

計測された髄液中セレンが GSH-PX である場合、親水性で有るが為、虚血後の髄液中の濃度上昇には、神経保護の意味合いは見いだせない。逆に脂溶性で細胞膜を通過し神経保護の効果の有する DR-3305 の生理的な状態下での髄液移行を測定結果は、脳虚血治療の場でより迅速で有効性が期待できる髄腔内投与の、安全投与域の目安となる可能性を有す。髄液中微量元素の PIXE 分析は、他の微量元素を含む脂溶性神経系治療薬の評価への応用が期待される。

5. まとめ

セレン含有量の少ない脳神経系での虚血に伴う髄液中セレン濃度の変動を PIXE で測定する事は、脳神経細胞の障害の範囲や程度、神経細胞壊死と遅発性神経細胞死の障害に占める比重の推定等、虚血に伴って起こる障害の把握に役立つ可能性を有している。また、髄液中微量元素の PIXE 分析は、線溶療法 of 適応決定や髄腔内投与可能な脂溶性神経保護物質の開発や評価等の実用面に発展性を見いだすことが出来る。

文献

- 1) S.Kondoh et al: Effect of ebselen on cerebral ischemia and reperfusion evaluated by microdialysis. Neurological Research, 1999, vol.21, October 他
- 2) Ogawa et al: Ebselen in Acute Middle Cerebral Artery Occlusion: A Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. Cerebrovasc Dis 725, 1999 他

Determination of Se in Cerebrospinal Fluid of Patients with Acute Cerebral Infarction by PIXE Analysis

Hiromu Konno¹⁾, Naoya Satoh²⁾, Kazuo Shibantai¹⁾, Kuniaki Ogasawara¹⁾, Koichiro Sera³⁾
Akira Ogawa¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Iwate Medical University
19-1, Uchimaru, Morioka, 020-8505, Japan

2) Sanriku Municipal Clinic by National Health Insurance
93, Uwano, Yoshihama, Sanriku, 022-0102, Japan

3) Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58, Tomegamori, Takizawa, 020-0173, Japan

Abstract

In this study, we measured the serial change of Se concentration of cerebrospinal fluid in four patients with acute cerebral infarction by PIXE analysis. There was two peak of Se concentration at 3rd and 24th hours after brain attack. If the enzyme deviated from damaged neuron caused an elevation of Se concentration, each peak of Se concentration may reveal the timing of acute necrosis and delayed death of neuron.

1997 年～1999 年に秋田八幡平で採集された霧中の不溶性成分元素組成及び 各イオン濃度と 72 h 後退流跡線との関係

猪爪淳子¹⁾, 菊地良栄¹⁾, 岡村朋子¹⁾, 預幡哲也¹⁾, 梶川正弘¹⁾
小川信明¹⁾, 尾関徹²⁾, 世良耕一郎³⁾

¹⁾ 秋田大学工学資源学部

010-8502 秋田市手形学園町 1-1

²⁾ 兵庫教育大学

673-1494 兵庫県加東郡社町下久米 942-1

³⁾ 岩手医科大学サイクロトンセンター

020-0100 岩手県岩手郡滝沢村字留が森 348-58

1. はじめに

酸性雨問題は、越境汚染があるため地球環境問題の一つとして世界的に研究が行われている。その中で我々は、秋田県の降水について酸性化や汚染物質の要因について解析してきたが^{1), 2)}, 酸性化機構を完全に理解するには至らなかった。そこで汚染物質の輸送・濃縮に関して、降水の前段階である霧水の酸性化要因を解明するため、1997 年 8-9 月に秋田八幡平で霧水を採集した。採集した霧水に関する可溶性成分については、pH, 電気伝導度 (EC), イオン濃度を測定し、不溶性成分については PIXE 法を用いて成分元素組成を測定し、1977 年に盛岡市に飛来した黄砂の Al に対する成分元素組成比と比較した。また、霧水の採集と同時に霧水の粒径を測定し、イオン濃度との関係も検討した。さらに、850 hPa 高層天気図を用いた 72 h 後退流跡線解析³⁾ によって空気塊の輸送経路を推定した。その結果、霧水は酸性化成分の nss-SO_4^{2-} と NO_3^- によって、雨水に比べて著しく酸性化されていたこと、中国北部・モンゴルから空気塊が輸送されるとき霧水の中で、二つの試料に含まれる不溶性成分の元素組成比が黄砂の元素組成比と似ていたこと、霧水の平均粒径 ($\bar{D}$) が大きくなるにつれて、総イオンと各イオン濃度がともに低下する傾向を示したことなどを報告した⁴⁾⁻⁶⁾。

本研究は、これらの結果に 1998 年と 1999 年の結果を合わせて霧水の酸性化要因、霧水に含まれる不溶性成分と空気塊の輸送経路の関係を明らかにすること、霧水に含まれる不溶性成分に対して黄砂の成分元素組成からの偏差を求めることで、黄砂を含む可能性を定量的に表すことを目的とした。

2. 調査・実験方法

1998 年と 1999 年における霧水の採集, pH, 電気伝導度 (EC), イオン濃度測定, 不溶性成分の分析は, 1997 年と同様の方法で行った⁶⁾. 霧水に含まれる不溶性成分元素組成の対 Al 比率について, 1977 年に盛岡市に飛来した黄砂の成分元素組成の対 Al 比率⁷⁾からの偏差 ($\sigma = \sqrt{\sum_i ((x_i - s_i)/s_i)^2/n}$) を求めた. ここで, x_i は霧水に含まれる不溶性成分元素組成の対 Al 比率であり, s_i は黄砂の成分元素組成の対 Al 比率である. 後退流跡線は試料採集時刻に最も近い 850 hPa 高層天気図を用いて第二近似法で求め³⁾, 空気塊の輸送経路を推定し, それらを以下の四つの Sector に分類した. (Figure 1 を参照)

Sector I : 主にロシア東部, 北海道方面から秋田八幡平に達する経路.

Sector II : 主に中国北部・モンゴルから真西方向に日本海を通り秋田八幡平に達する経路.

Sector III : 主に日本海沿岸または日本列島を北上し秋田八幡平に達する経路.

Sector IV : 太平洋から秋田八幡平に達する経路.

3. 結果と考察

3.1 1997 年-1999 年の後退流跡線の比較

Figure 1 に 1997 年-1999 年の後退流跡線を示した.

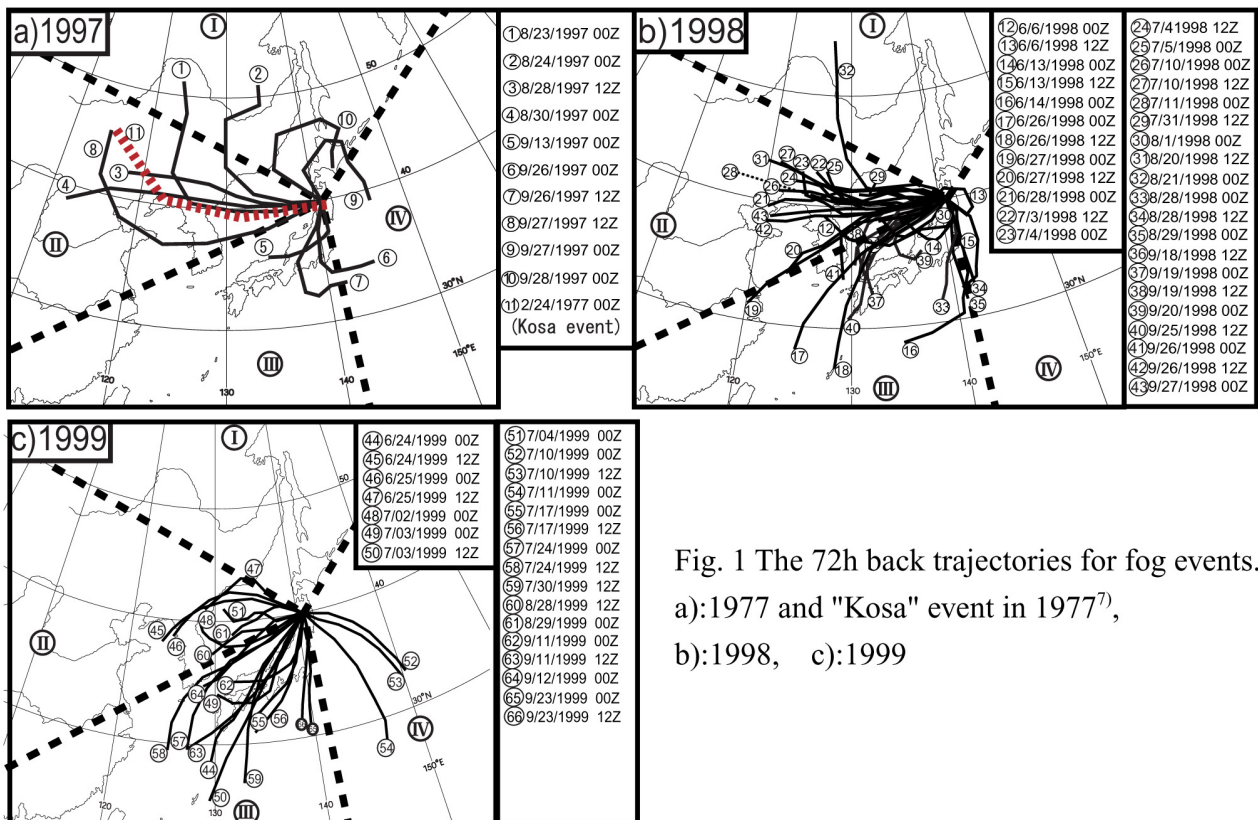


Fig. 1 The 72h back trajectories for fog events.
a):1977 and "Kosa" event in 1977⁷⁾,
b):1998, c):1999

Sector I：これに属するものは 1997 年だけであった。

Sector II：1997 年の流跡線は中国北部・モンゴル地域の奥地から八幡平へ達していたが、1998 年の流跡線はそこまで達せず、1999 年は中国沿岸に達するだけであった。これは観測期間における上空 1500m 付近の西風が弱かったことが原因と考えられる。

Sector III：1997 年の流跡線は日本列島を北上しているが、1998 年の流跡線は日本海沿岸を沿うようにし北上する場合が多く、1999 年の流跡線は両方が存在していた。また、1998 年と 1999 年は流跡線の長さが長くなっているが、これは観測期間において南よりの風が強かったことが原因と考えられる。

Sector IV：1997 年にはこれに属するものはなかったが、1998 年の流跡線は Sector III との境界線付近からのものが多く、1999 年の流跡線は太平洋から三陸海岸を通り八幡平に達していた。

3.2 後退流跡線と不溶性成分との関係

Table 1 に 1997 年から 1999 年までの各試料における不溶性成分元素の対 Al 比率と黄砂の成分元素の対 Al 比率からの偏差 (σ) を示した。

Table 1 Content ratio of various elements to aluminum in insoluble substances of fog from 1997 to 1999

Sector	I			II													
Year	1997			1997								1998	1999				
Date	26-Sep	27- 28-Sep	27-Sep	22- 23-Aug	22-Aug	23- 24-Aug	28- 29-Aug	29- 30-Aug	29-Aug	26-Sep	26-Sep	26- 27Sep	23-Jun	24-Jun	24-Jun	24-Jun	
Time	11:50 17:30	17:30 06:30	06:30 07:20	15:48 05:56	05:56 11:10	11:10 07:05	14:35 08:26	08:26 06:13	06:13 06:56	05:43 06:50	06:50 11:50	17:35 06:35	13:55 16:16	11:00 14:13	15:00 16:00	19:05 21:25	
No. ^{a)}	9	10	10	1	1	2	3	4	4	8	8	43	45	46	47	47	
σ ^{c)}	1.22	11.6	33.7	0.80	0.37	0.42	0.30	0.35	0.51	0.34	0.46	0.28	5.1	0.64	4.5	0.31	
Si	5.0	8.6	11.0	3.3	3.1	2.6	2.7	2.9	3.1	2.6	2.3	2.7	10	5.8	5.6	3.8	
Al	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Fe	0.37	0.59	0.51	0.62	0.56	0.74	0.53	0.74	0.49	0.44	0.36	0.38	0.28	0.47	0.46	0.46	
K	0.27	0.95	0.9	0.12	0.18	0.16	0.14	0.17	0.23	0.13	0.12	0.28	0.49	0.46	0.45	0.33	
Mg	0.22	1.1	2.8	0.13	0.09	0.08	0.10	0.10	0.14	0.16	0.14	0.18	0.41	0.20	0.39	0.21	
Na	0.34	1.7	5.4	0.14	0.08	0.06	0.09	0.08	ND	0.09	0.07	0.14	0.47	0.19	0.50	0.09	
Ca	0.52	4.1	12.0	0.39	0.10	0.06	0.11	0.06	0.12	0.05	0.02	0.11	1.9	0.26	1.7	0.10	
Ti	0.03	0.06	ND	0.05	0.04	0.06	0.04	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.05	0.05	0.04	0.06	
Mn	0.01	0.02	ND	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.004	0.01	0.01	0.01	0.01	
Sector	II			III												IV	II
Year	1999			1997					1998			1999			1998	1977	
Date	24-Jun	25- 26-Jun	27-Aug	12- 13-Sep	13- 14-Sep	25-Sep	25-Sep	26- 27-Sep	13-Jun	25-Jun	17-Sep	23- 24-Jun	23-Jun	10-Sep	13- 14-Jun	Kosa ^{b)}	
Time	21:25 22:37	22:37 08:30	07:55 18:00	16:44 17:20	17:20 08:21	14:13 19:27	19:27 20:48	20:48 05:43	09:23 10:02	14:47 18:05	14:00 18:35	21:45 04:25	12:35 13:55	07:30 12:05	13:14 05:55	—	
No. ^{a)}	47	47	60	5	5	6	7	7	16	18	36	44	44	62	15	11	
σ ^{c)}	1.4	3.4	5.2	0.36	0.24	0.85	0.78	0.25	1.6	0.6	0.23	0.75	3.6	42	0.35		
Si	3.9	4.8	2.8	2.6	2.8	3.3	3.1	2.8	3.9	3.2	3.1	2.6	2.7	22	3.3	2.7	
Al	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Fe	0.34	0.46	0.58	0.65	0.57	0.62	0.56	0.41	0.48	0.56	0.73	0.38	0.40	0.59	0.47	0.58	
K	0.56	0.87	1.0	0.18	0.18	0.12	0.23	0.14	0.18	0.25	0.30	0.42	0.10	3.0	0.39	0.24	
Mg	0.33	0.36	0.55	0.16	0.14	0.13	0.22	0.20	0.19	0.14	0.13	0.19	0.20	2.2	0.17	0.25	
Na	0.35	0.26	0.83	0.15	0.11	0.14	0.09	0.10	0.11	0.33	0.14	0.15	0.14	2.3	0.11	0.17	
Ca	0.28	1.3	1.9	0.23	0.10	0.39	0.39	0.11	0.69	0.23	0.12	0.36	1.4	15	0.19	0.12	
Ti	0.18	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.04	0.03	0.05	0.06	0.05	0.05	0.03	0.26	0.05	0.04	
Mn	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.001	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.005	0.01	0.03	0.01	0.01	

^{a)} No. corresponds to the number of back trajectory in fig. 1. ^{b)} ref. 7

^{c)} $\sigma = \sqrt{\sum_i ((x_i - s_i) / s_i)^2 / n}$, x_i : content ratio of sample, s_i : component ratio of "Kosa", $n (=9)$: number of elements

Sector II に属する試料の中で、1997 年 8 月 28-29 日、8 月 29-30 日、9 月 13-14 日、9 月 27 日、1998 年 9 月 26-27 日の五つの試料は偏差が小さいこと、流跡線が中国北部の砂漠地帯に達していること、盛岡市で黄砂が

観測されたときの流跡線に似ていることなどから黄砂を含む可能性が高いと考えられる。また、1997年8月22-23日、9月26-27日、1998年6月13-14日、9月18日、1999年6月25日の試料も偏差が小さいが、これらの流跡線は中国北部からのものではなく、黄砂を含む可能性は低いと考えられる。

Figure 2 に不溶性成分元素の対Al比率を各Sector毎に平均したものを示した。Sector I の不溶性成分は他のSector に比べて、明らかにケイ素、カリウム、マグネシウム、ナトリウム、カルシウムの組成比が高い。このSector の不溶性成分のようにケイ素の組成比が高いものとして溶岩⁸⁾ や流紋岩^{9) 10)} が示されている。Table 2 に八幡平周辺の溶岩の組成比を Table 3 には一般的な流紋岩の組成比を示した。Table 1 と Table 2 から、Sector I における不溶性成分の組成比は溶岩に比べてケイ素、カリウム、マグネシウム、ナトリウム、カルシウムで高い値を示しているが、鉄の組成比は低い値を示していることがわかる。また、Table 1 と Table 2 によると、Sector I における不溶性成分は流紋岩に比べてケイ素の組成比が低く、鉄、カリウム、マグネシウム、ナトリウム、カルシウムの組成比で高い値を示していることがわかる。これらのことから、Sector I における不溶性成分の組成比は必ずしも溶岩や流紋岩の組成比と一致するものではなく、ケイ素成分を多く含む溶岩や流紋岩の成分とナトリウム、カリウム成分を多く含む土壌成分の両方を含んでいた可能性が考えられる。

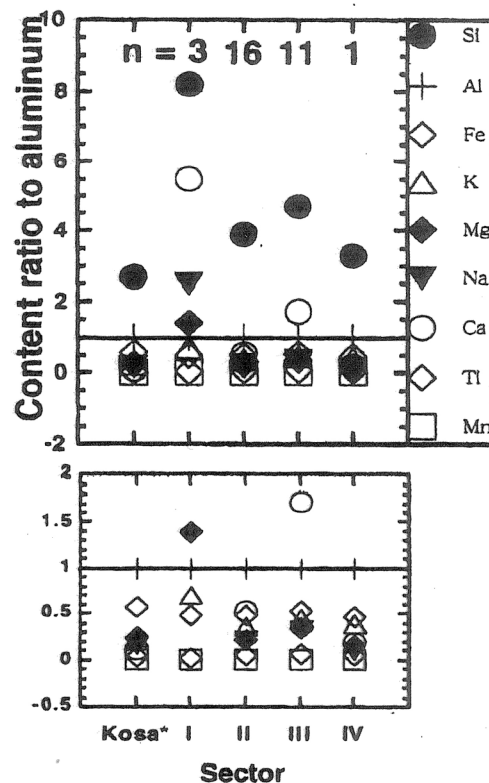


Fig. 2 Comparison of the mean value of Content ratio of various elements to Aluminum in insoluble substances in each Sector.

Table 2 Content ratio of various elements to aluminum in the fog water and in lava in near Mt.Hachimantai.

	Mt. Mokko , Morobi and Kensomori	Mt. Hachimantai	Mt. Chausu	Mt. Maemori	Mt. Nishimori	Mt. Appi
	n = 5	n = 23	n = 32	n = 11	n = 7	n = 6
	Ave.	Ave.	Ave.	Ave.	Ave.	Ave.
Si	6.7	6.7	6.8	5.2	5.4	5.5
Al	1	1	1	1	1	1
Fe	0.26	0.25	0.23	0.20	0.23	0.19
Fe	0.77	0.73	0.81	1.1	1.1	0.99
Fe	1.03	0.98	1.05	1.3	1.3	1.2
K	0.10	0.11	0.11	0.02	0.03	0.04
Mg	0.52	0.56	0.62	0.63	0.69	0.56
Na	0.24	0.22	0.22	0.16	0.17	0.19
Ca	1.25	1.18	1.21	1.48	1.49	1.51
Ti	0.11	0.11	0.11	0.10	0.11	0.11
Mn	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03

* Ref. 8)

Table 3 Content ratio of various elements to aluminum in rhyolite.

	1	2	3	4
Si	9.5	9.5	11	10
Al	1	1	1	1
Fe	0.34	0.36	0.26	0.08
K	0.52	0.51	0.65	0.60
Mg	0.06	0.08	0.03	0.02
Na	0.35	0.48	0.53	0.34
Ca	0.24	0.26	0.11	0.15
Ti	0.06	0.08	0.08	0.02
Mn	0.02	0.02	0.03	0.03

1. Ref. 9), 2-4. Ref. 10)

3.3 後退流跡線と可溶性成分との関係

Figure 3に Sector 毎に平均した各イオン濃度と総イオン濃度を示した。Sector I の経路に対応するときの霧水は、 Na^+ 、 Cl^- の濃度が高く、海塩の影響が強くあらわれていた。Sector II の経路に対応するときの霧水は、 nss-SO_4^{2-} 、 NO_3^- 、 Cl^- 、 Na^+ 、 NH_4^+ の濃度が高く中国北部・モンゴル、海塩、中近距離輸送のすべての影響があらわれていた。また pH が最も低いことから Sector II から空気塊が輸送されるときには、霧水は最も酸性化されと考えられる。Sector III の経路に対応するときの霧水は総イオン濃度が最も低い値を示した。これは空気塊が日本列島上空、または日本海沿岸から輸送されていることから、中近距離の影響が考えられる。Sector IV に関しては、1998 年は日本の工業地帯付近を通る輸送経路であることから、 nss-SO_4^{2-} 、 NO_3^- 、 NH_4^+ 濃度が高くその影響があらわれていた。しかし、1999 年は空気塊が日本の工業地帯付近を通らずに輸送されており、 nss-SO_4^{2-} 、 NO_3^- 、 NH_4^+ 濃度が低いことから、その影響はあらわれなかったと考えられる。また、pH が最も高いことから Sector IV から空気塊が輸送されるときには霧水が最も酸性化されないと考えられる。

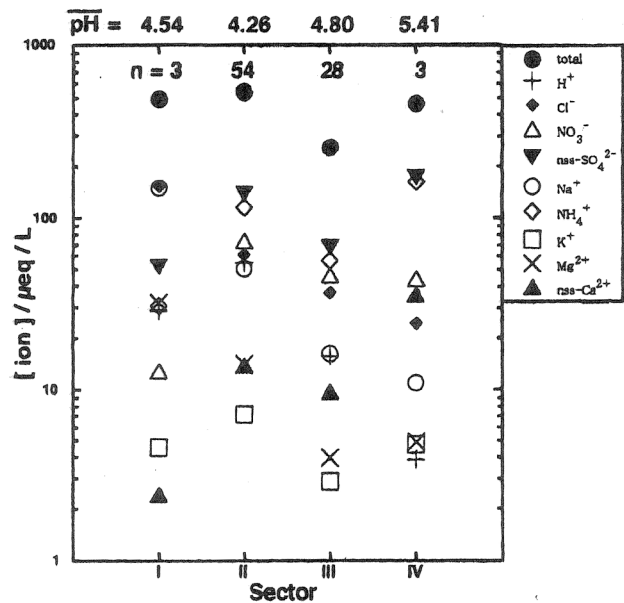


Fig. 3 Comparison of the mean value of concentration of various ions in each Sector.

4. 結論

1) 流跡線解析と PIXE 解析の結果から、霧水中に不溶性成分として黄砂を含む可能性のある試料が、1997 年には四つ、1998 年には一つ確認された。これらの五つの試料は中国北部・モンゴル奥地の砂漠地帯、または中国内陸部から空気塊が輸送されていた。しかし、1999 年は中国大陸の砂漠地帯からではなく、中国沿岸から空気塊が輸送されていることから一つもなかった。

2) 1997 年の Sector I に対応する霧水中の不溶性成分の元素組成は、黄砂に比べて、ケイ素、カルシウム、カリウム、マグネシウム、ナトリウムの組成比が高く溶岩や流紋岩のような鉱物成分や土壌成分を含むと考えられた。

3) 流跡線解析とイオン濃度の解析結果から、空気塊の輸送経路の違いが霧水のイオン組成に影響することが確認された。特に、Sector II から空気塊が輸送されるときには、 nss-SO_4^{2-} 、 NO_3^- 、 Cl^- 、 Na^+ 、 NH_4^+ の濃度が高く、中国北部・モンゴル、海塩、中・近距離輸送のすべての影響があらわれ、また、pH が最も低いことから、霧水は最も酸性化されることがわかった。さらに、Sector IV から空気塊が輸送されるときには、pH が最も高いことから、霧水は最も酸性化されないことがわかった。

5. 参考文献

- 1) 小川信明, 菊地良栄, 後藤博, 梶川正弘, 尾関徹, 1998: 制限斜交回転因子分析法による秋田の降水中の海塩起源汚染物質の評価, 分析化学, **47**, 503-511.
- 2) Ogawa, N., T. Adzuhata, and M. Kajikawa, 1998: Chemical characterization of acid snowfall in the coast and inland areas of Akita Prefecture in Japan, Seppyo, **60**, 143-156.
- 3) Pettersen, S., 1956: *Weather Analysis and Forecasting*, (2nd ed.), Vol. 1, Chap. 2, McGraw-Hill. 482 pp.
- 4) Ogawa, N., R. Kikuchi, T. Okamura, T. Adzuhata, M. Kajikawa, and T. Ozeki, 1999a: Cloud droplet size dependence of the concentrations of various ions in cloud water at a mountain ridge in northern Japan, Atmos. Res., **51**, 77-80.
- 5) Ogawa, N., R. Kikuchi, T. Okamura, M. Kajikawa, T. Adzuhata, Y. Iwata, and T. Ozeki, 1999b: Chemical characterization of acid precipitation and fog of Akita Prefecture in Japan, Int. J. of Mat. Eng. for Resources, **7**, 282-295.
- 6) 猪爪淳子, 菊地良栄, 岡村朋子, 預幡哲也, 尾関徹, 世良耕一郎, 梶川正弘, 小川信明, 1999: NMCC 共同利用研究成果報文集, **7**, 91-97.
- 7) 金森悟, 金森暢子, 西川雅高, 溝口次夫, 1991: 黄砂の化学像, 名古屋大学水圏科学研究所編, 大気水圏の化学—黄砂, 古今書院, 124-156.
- 8) 大場司, 吉田武義, 渡部均, 青木謙一郎, 1991: 東北本州弧, 八幡平火山群におけるマグマ組成の時空変化, 核理研研究報告, **24**, 286-311.
- 9) 地学団体研究会編, 1982: 自然を調べる地学シリーズ 3, 東海大学出版会, 181.
- 10) 久城育夫, 荒牧重雄, 青木謙一郎, 1990: 日本の火成岩, 岩波書店, 102.

Relationship among the content ratios of insoluble substances and of various ion concentrations in fog water at Hachimantai from 1997 to 1999 and the 72h back trajectories.

Junko Inotsume¹⁾, Ryoei Kikuchi¹⁾, Tomoko Okamura¹⁾, Tetsuya Adzuhata¹⁾
Kajikawa Masahiro¹⁾, Nobuaki Ogawa¹⁾, Toru Ozeki²⁾, Koichiro Sera³⁾

¹⁾ Faculty of Engineering and Resource Science, Akita University

1-1 Tegata Gakuen-cho, Akita 010-8502, Japan

²⁾ Hyogo University of Teacher Education

Yashiro-cho, Kato-gun, Hyogo 673-1494, Japan

³⁾ Cyclotron Research Center, Iwate Medical University

348-58 Tomegamori Takizawa 020-0173, Japan

Abstract

In order to investigate the acidification of fog and rain, fog water samples were collected in the Akita Hachimantai mountain range from August to September, 1997 and June to September, 1998 and 1999. The ionic components in fog water were analyzed using ion chromatography and the insoluble substances were analyzed by Particle Induced X-ray Emission (PIXE) analysis. Combining the 72h back trajectory and the chemical analysis, the effect of the transportation course of air mass on the insoluble substance element ratio and the ionic component in the sample was discussed. When the air mass was transported from the northeastern China to the Hachimantai range, the acidity of fog water was highest in all cases. This acidification was mainly caused by nss-SO_4^{2-} and NO_3^- . It was found that the five fog water samples in the air mass transportation course would contain “Kosa” as insoluble substances from the northeastern China.

NIST 標準試料の PIXE 法と ICP-MS 法, ICP-AES 法による定量値の比較

斉藤勝美 世良耕一郎^{*1} 後藤妙子^{*2} 中村美和^{*2}

秋田県環境センター
010-8572 秋田県秋田市山王三丁目 1-1

^{*1} 岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村字留が森 348-58

^{*2} 東北緑化環境保全(株)測定分析事業部
985-0842 宮城県多賀城市桜木三丁目 8-22

1 はじめに

PIXE 法は, mg 以下の微小な分析試料を煩雑な化学操作を加えることなしに短時間で Na~U までの元素を同時に, しかも主要元素から微量元素までを ppb レベルで検出することが可能なため, 環境, 医学, 地質および考古学など幅広い分野で利用され, 今や PIXE 分析は高感度な多元素分析法として一般化しつつある。一方, ICP-MS 法と ICP-AES 法による多元素分析は, 数多くの研究機関や分析機関において日常的に行われており, 環境分野では ICP-MS 法と ICP-AES 法は多元素分析の代名詞となっている。環境分野において, PIXE 法と ICP-MS 法および ICP-AES 法による定量値を比較することは, PIXE 法による定量値を評価する上で重要である。そこで, NIST 標準試料の Urban Particulate Matter (1648), Buffalo River Sediment (2704)および Pine Needles (1575)を用いて, PIXE 法と ICP-MS 法および ICP-AES 法による定量値の比較を行った。

2 方法

2.1 試料

PIXE 法と ICP-MS 法および ICP-AES 法による定量値の比較に用いた試料は, NIST 標準試料の Urban Particulate Matter (1648), Buffalo River Sediment (2704)および Pine Needles (1575)である。

2.2 PIXE 法による元素の定量分析

NIST 標準試料の Urban Particulate Matter と Buffalo River Sediment は, Sera *et al.*^{1,2)}の方法により試料 100 mg を精秤し, メノー乳鉢により擦り潰しをして粒径 5 μm 程度にしたのち, 内部標準元素として Pd-Carbon 粉末 (Pd 5%, 和光純薬工業製) 10 mg を精秤して加えた後, 均一に混合して調製した。PIXE 分析の照射用試料は, クリンベンチ内で Mylar film に貼り付けた 4 μm のポリプロピレン製フィルム上に, 調製試料を 100 μg 乗せ, アルコールで 10%に希釈したコロジオン液一滴をその上から滴下し, 重なり合った土壌粒子を広げ分散させて固定したものとした。なお, PIXE 分析の照射用試料は, それぞれの NIST 標準試料について 5 個作成した。

Pine Needles は, 試料 50 mg を精秤し, Futatsugawa *et al.*³⁾のマイクロオープンを用いての硝酸加熱灰化法に準じて分解した。すなわち, テフロン製容器に試料 50 mg を精秤して入れ, これに濃硝酸 (有害金属測定用,

和光純薬工業製) 1 mL と内部標準元素として In 標準溶液 (1000 mg/L 原子吸光分析用標準液, 和光純薬工業製) を試料重量に対して 1000 µg/g になるように添加して, テフロン製容器の蓋をしたのちポリプロピレン製外装容器に封入し, マイクロオープン (200 W) にて 2 分加熱, 10 分間放置, 2 分再加熱した。PIXE 分析の照射用試料は, クリンベンチ内であらかじめ Mylar film (500 µm ポリエステル製) に貼り付けた 4 µm のポリプロピレン製フィルム上に, 硝酸分解した試料をマイクロピペットにより 5 µL 滴下して約 6 時間自然乾燥させたものとした。PIXE 分析の照射用試料は, 試料 50 mg をそれぞれ硝酸加熱灰化法に準じて分解して 5 個作成した。

PIXE による元素分析は, (社)日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンター (NMCC) で行った。スモールサイズのサイクロترونからの 2.9 MeV のプロトンビーム (6 mmΦ) を真空チャンバー内で照射試料に照射し, これにより発生した特性 X 線を 2 台の Si(Li) 半導体検出器 (X 線吸収体を用いていない低エネルギー用と 300 µm Mylar film の X 線吸収体を用いている高エネルギー用) で同時に測定してスペクトルを得た。これらのスペクトルを取得した際のビーム電流値は 20–40 nA, 電荷量は 11–19 µC, また照射は概ね 15 分であった。スペクトルから検出元素のピーク面積を解析するには, Sera *et al.*⁴⁾ が開発した解析プログラム SAPIX を用いた。ピーク面積から定量値を求める方法として, Urban Particulate Matter と Buffalo River Sediment は Sera *et al.*^{1,2)} が開発した Pd を内部標準とする粉末内部標準法で, Pine Needles は内部標準元素とした In (1000 µg/g) を基準とする方法³⁾を用いた。

2.3 ICP-MS 法と ICP-AES 法による元素の定量分析

NIST 標準試料の Urban Particulate Matter, Buffalo River Sediment および Pine Needles は, 試料 50 mg を精秤し, マイクロオープンを用いて硝酸により分解した。すなわち, テフロン製マイクロオープン用分解容器に試料 50 mg を精秤して入れ, これに濃硝酸 (高純度電子工業用, 関東化学製) 5 mL を加え, マイクロオープンにて 5 分 (250 W) → 5 分 (400 W) → 10 分 (500 W) → 5 分 (600 W) の条件で加熱, 15 分間放置後, 同じ条件で再加熱した。分解試料溶液は No. 5B のろ紙 (ADVANTEC 製) でろ過し, 超純水で 100 mL に定容して溶解試料とした。測定溶液は, ICP-MS では溶解試料とこれの 10 倍希釈溶液, ICP-AES では溶解試料とした。測定溶液は, 試料と空試験についてそれぞれ 5 個作成した。

ICP-MS による定量元素は Li, Be, Na, Mg, Al, Ca, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, As, Se, Rb, Sr, Ag, Cd, Cs, Ba, Tl, Pb, Bi, Th および U の 28 元素, ICP-AES による定量元素は Na, Mg, Al,

Table 1. Operating conditions for ICP-MS and ICP-AES instruments.

ICP-MS	HP 4500 (Yokogawa Analytical Systems)	ICP-AES	VISTA (Varian)
Plasma conditions		Plasma conditions	
Rf frequency	27.12 MHz	Rf frequency	40 MHz
Rf Power	1.25 KW	Rf Power	1.0KW
Gas flow rate		Gas flow rate	
Carrier gas	Ar 1.0 L/min	Carrier gas	Ar 0.7 L/min
Auxiliary gas	Ar 1.1 L/min	Auxiliary gas	Ar 1.5 L/min
Coolant gas	Ar 15 L/min	Coolant gas	Ar 15 L/min
Sampling conditions		Sampling conditions	
Sampling depth	7 mm from work coil	Nebulizer	Glass concentric type
Sampling cone	Platinum, 1.0 mm orifice diameter	Sampling uptake rate	1.0 mL/min
Skimmer cone	Platinum, 0.4 mm orifice diameter	Spectrometer conditions	
Nebulizer	Cross-flow type	Polychromator	Echelle polychromator
Sampling uptake rate	0.4 mL/min	Focal length	40 cm
Data acquisition	Multi-element mode by peak hopping	Grating	94.74 grooves/mm
Data point	3 points/peak	Entrance slit width	25 µm
Dwell time	20 ms/point	Data acquisition	
Integration	100 times	Integration time	10 sec
Repetition	3 times	Repetition	3 times

K, Ca, Cr, Mn, Fe および Zn の 9 元素で、測定条件を Table 1 に示した。元素の定量は検量線法で、検量線作成に用いた標準溶液は SEPX 製標準液（10 mg/L, 5 %硝酸ベース）を適宜超純水で希釈して調整した。標準溶液の濃度は各元素について、ICP-MS ではゼロ, 0.005, 0.02, 0.1, 0.5, 2, 10, 50, 200 µg/L, ICP-AES ではゼロ, 0.005, 0.02, 0.1, 0.5, 1, 2 mg/L で、検量線の作成に当たってはそれぞれの濃度について 3 回の繰り返し測定をした。

3 結果と考察

3.1 PIXE のスペクトル解析と繰り返し分析精度

低エネルギー用の Si(Li)半導体検出器で測定して得られたスペクトルから検出された元素は、いずれの試料とも Na, Mg, Al, Si, P, S および Cl の 7 元素であった。高エネルギー用から検出された元素は、いずれの試料とも K, Ca, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Ga, Sr および Pb の 13 元素で、この他 Urban Particulate Matter からは Co, As, Se, Br および Zr, Buffalo River Sediment からは Co, Rb および Zr, Pine Needles からは Br と Rb が検出された。Table 2 に、解析プログラム SAPIX により特性 X 線スペクトルを解析した一例として、Urban Particulate Matter の解析結果を示した。解析プログラム SAPIX による相対誤差 (error / count, %) が 1%以下の元素は Si, Ca および Zn, 1–5%の元素は Al, S, Ti, Cr, Mn, Fe, Cu および Pb, 5–10%の元素は Mg, P, K, Co, Br および Sr, 10–20%の元素は Na, Cl および Ni であった。

Table 2. Analytical results of x-ray spectra of urban particulate matter (1648) by PIXE.

Element	Count* ± Error**	Quantitative value***	Element	Count* ± Error**	Quantitative value***
Na	370 ± 50	4570	Fe	18100 ± 440	43300
Mg	630 ± 60	5390	Co	1010 ± 100	238
Al	4230 ± 100	32000	Ni	230 ± 30	59.6
Si	19100 ± 170	123000	Cu	2200 ± 60	658
P	950 ± 80	6290	Zn	14000 ± 120	4690
S	8740 ± 110	62300	Ga	130 ± 30	54.4
Cl	430 ± 50	3690	As	180 ± 70	87.3
K	590 ± 50	10700	Se	20 ± 10	18.9
Ca	19500 ± 160	63800	Br	390 ± 30	364
Ti	7060 ± 100	4220	Sr	100 ± 10	198
V	290 ± 80	108	Zr	47 ± 10	135
Cr	1200 ± 60	326	Pb	3580 ± 60	6530
Mn	3400 ± 90	852			

*: Peak count of Ka x-ray for each element except for Pb (La x-ray).

**: Statistical error due to spectrum analysis.

***: Quantitative values (mg/g) obtained by the powdered internal standard method.

同一試料について繰り返し分析した結果は、Urban Particulate Matter では、変動係数が 10%以下の元素は K, Ca, Fe, Cu, Se, Br, Sr および Pb, 10–15%の元素は Na, Al, Cl, Mn, Co, Zn, Ga, As および Zr, 15–20%の元素は Mg, Si および Ti であった。Buffalo River Sediment では、変動係数が 10%以下の元素は Mn, Fe, Zn および Pb, 10–15%の元素は Na, Mg, P, S, V, Cr, Co, Cu, Ga, Rb および Sr, 15–20%の元素は Ca と Ti であった。Pine Needles では、変動係数が 10%以下の元素は P, S, K, Ca, Mn, Fe および Sr, 10–15%の元素は Mg, Zn および Pb であった。

3.2 ICP-MS 法および ICP-AES 法の定量下限値、定量範囲および繰り返し分析精度

ICP-MS 法と ICP-AES 法の定量下限値および定量範囲は、標準溶液の繰り返し測定精度（相対標準誤差）と検量線の直線性から検討し、Table 3～4 に示すとおりとした。ICP-MS 法により同一試料を繰り返し分析した結果では、Urban Particulate Matter の Be, Ca, Ag, Bi および Th, Buffalo River Sediment の Na と Fe, Pine Needles の Na, V, Zn, Ag, Cd および Pb を除いて、他の元素の変動係数は 10%以下であった。変動係数が 10–15%の元素は Urban Particulate Matter の Be と Na および Buffalo River Sediment の Fe, 15–20%の元素は Urban

Particulate Matter の Ag と Th および Pine Needles の Zn と Pb であった。ICP-AES 法では、すべての試料で変動係数は 10%以下であった。

Table 3. Determination limits and concentration ranges for ICP-MS.

Element	Mass number (m/z)	Determination limits		Concentration ranges (mg/L)
		In solution (mg/L)	In sample (mg/g)	
Li	7	0.005	0.01	0.005 – 10
Be	9	0.005	0.01	0.005 – 10
Na	23	2	4	2 – 200
Mg	24	0.5	1	0.5 – 200
Al	27	0.5	1	0.5 – 200
Ca	43	0.5	1	0.5 – 200
V	51	0.005	0.01	0.005 – 10
Cr	53	0.1	0.2	0.1 – 50
Mn	55	0.1	0.2	0.1 – 50
Fe	57	2	4	2 – 200
Co	59	0.005	0.01	0.005 – 10
Ni	60	0.02	0.04	0.02 – 50
Cu	63	0.02	0.04	0.02 – 50
Zn	66	0.1	0.2	0.1 – 200
Ga	69	0.005	0.01	0.005 – 10
As	75	0.02	0.04	0.02 – 50
Se	82	0.1	0.2	0.1 – 200
Rb	85	0.005	0.01	0.005 – 10
Sr	88	0.005	0.01	0.005 – 10
Ag	107	0.1	0.2	0.1 – 200
Cd	111	0.005	0.01	0.005 – 10
Cs	133	0.005	0.01	0.005 – 10
Ba	137	0.005	0.01	0.005 – 10
Tl	205	0.005	0.01	0.005 – 10
Pb	208	0.1	0.2	0.1 – 50
Bi	209	0.005	0.01	0.005 – 10
Th	232	0.005	0.01	0.005 – 10
U	238	0.005	0.01	0.005 – 10

Table 4. Determination limits and concentration ranges for ICP-AES.

Element	Wavelength (nm)	Determination limits		Concentration ranges (mg/L)
		In solution (mg/L)	In sample (mg/g)	
Na	589.592	0.1	0.2	0.1 – 2
Mg	285.213	0.005	0.01	0.005 – 2
Al	394.401	0.005	0.01	0.005 – 2
K	769.897	0.02	0.04	0.02 – 2
Ca	315.887	0.005	0.01	0.005 – 2
Cr	205.560	0.005	0.01	0.005 – 2
Mn	294.921	0.005	0.01	0.005 – 2
Fe	238.204	0.005	0.01	0.005 – 2
Zn	206.200	0.005	0.01	0.005 – 2

3.3 PIXE 法, ICP-MS 法および ICP-AES 法による定量値と NIST の保証値および参考値との比較

Table 5～7 に, PIXE 法, ICP-MS 法および ICP-AES 法による定量値と NIST の保証値および参考値を示した。PIXE 法での定量値は NIST の保証値又は参考値に対して, Urban Particulate Matter の Co, Buffalo River Sediment の V と Co, Pine Needles の Ni と Br を除いて 70–120%で, 特に Al, K, Ca, Cr, Mn, Fe, Cu, Zn

および Pb は 85–110%であった。PIXE 法の場合には、V の定量は V-K α が Ti-K β と重なるため、V-K α ピークから Ti-K β の寄与を差し引く必要がある。Urban Particulate Matter での V-K α ピークは明瞭で、Ti-K β との分離も大きな誤差はなく、NIST の保証値と比較して 76.4%であった。これに対して、Buffalo River Sediment の場合は、Ti-K α と重なり合う Fe の escape ピークの影響により Ti-K α ピークの収量を過大に見積もり、その結果として V-K α ピークから Ti-K β の寄与を過大に評価し、PIXE 法による定量値が保証値よりもかなり低くなったものと考えられる。Co に関しては、Co-K α が Fe-K α に近似しているため、Urban Particulate Matter や Buffalo River Sediment のように Fe の含有量が Co のそれに対して数千倍と圧倒的に高い場合には、スペクトル解析によって生ずる Fe-K α の誤差が 1%であっても Co-K α の解析誤差は数十%あるいは数百%にもなってしまう。このため、Co の定量値が保証値よりも 10–20 倍高くなったと考えられる。また、NIST の標準試料では、希土類元素と Cd, U などの重元素について参考値を示しているが、PIXE 法ではこれらの元素は検出されていない。これは、希土類元素の L-X 線が Fe, Cu などの遷移元素の K-X 線と重なり、また NMCC の PIXE の測定条件が希土類元素や重元素に対して検出感度が低いことによると考えられる。

一方、ICP-MS 法による定量値と NIST の保証値又は参考値との比較では、試料によって多少の違いはあるが、保証値又は参考値に対して定量値が 70–120%範囲の元素は Mg, Al, Ca, V, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, As, Rb, Sr, Ag, Cd, Cs, Ba および Pb の 18 元素であった。Na と Fe の定量値は、これらの含有量がパーセントオーダーである Urban Particulate Matter と Buffalo River Sediment では保証値と大きくかけ離れている。しかし、Na の含有量が mg/g オーダー、Fe のそれが $\mu\text{g/g}$ オーダーである Pine Needles では Fe の定量値は保証値に対して 60%、Na の場合には保証値および参考値は示されていないが、定量値は PIXE 法による定量値と大差はなかった。このように、Na と Fe の定量値は、試料中に含まれている Na, Fe 濃度によって保証値との適合性は大きく異なっている。ICP-AES 法の定量値では、いずれの試料でも Na を除く他の元素は、保証値又は参考値に対して 80–100%であった。Na の定量値は、ICP-MS による定量値と同様の傾向にあった。

3.4 PIXE 法、ICP-MS 法および ICP-AES 法による定量値の比較

PIXE 法と ICP-MS 法の定量値を比較すると、PIXE 法の定量値が ICP-MS の定量値に対して 80–120%の範囲でない元素は Urban Particulate Matter の Na, Cr, Fe, Co, Zn および Se, Buffalo River Sediment の Na, Ca, V, Fe, Co, Ga および Sr であった。これら元素のうち、V と Co は PIXE 法の定量値が、他の元素は ICP-MS の定量値が NIST の保証値又は参考値と大きくかけ離れている。PIXE 法と ICP-AES 法の定量値の比較では、Urban Particulate Matter と Buffalo River Sediment の Na を除く他の元素は、PIXE 法の定量値に対して ICP-AES 法の定量値は 75–120%であった。ICP-MS 法と ICP-AES 法では、Fe の定量値が大きく異なっている。

4 まとめ

NIST 標準試料の Urban Particulate Matter (1648), Buffalo River Sediment (2704)および Pine Needles (1575)を用いて、PIXE 法と ICP-MS 法および ICP-AES 法による定量値の比較を行った。その結果、PIXE 法は ICP-MS 法および ICP-AES 法よりも繰り返し分析精度は多少低いものの、V と Co を除いて PIXE 法による定量値は ICP-MS 法および ICP-AES 法の定量値に比べて、NIST の保証値又は参考値と一致している。PIXE 法による V と Co の定量値が保証値又は参考値と大きくかけ離れたのは、スペクトル解析に起因していることから、スペクトル解析プログラムの改良によって、この問題は解決されと考えられる。

PIXE 法は、ICP-MS 法および ICP-AES 法に比べて数多くの元素を精度よく、しかも効率的に分析できることから、環境分野においても近い将来、最も有効な分析手段になると考えられる。そのためには、PIXE 分析施設が多く研究者に開放され、多元素分析法としての PIXE 法の有用性を広く浸透させていくことが重要であると考えられる。

Table 5. Elemental quantity by PIXE, ICP-MS and ICP-AES for urban particulate matter (1648) of NIST sample. *

Element	Determined value						Certified value and/or non-certified value (a)
	PIXE (b)		ICP-MS (c)		ICP-AES (d)		
	Mean ± SD	b/a (%)	Mean ± SD	c/a (%)	Mean ± SD	d/a (%)	
Li (µg/g)			10.2 ± 0.2				
Be (µg/g)			0.90 ± 0.13				
Na (%)	0.436 ± 0.062	102.6	0.134 ± 0.008	31.5	0.183 ± 0.016	43.1	0.425 ± 0.002
Mg (%)	0.623 ± 0.114	77.9	0.631 ± 0.067	78.9	0.723 ± 0.067	90.4	(0.8) **
Al (%)	3.32 ± 0.38	97.1	2.76 ± 0.06	80.7	2.76 ± 0.27	80.7	3.42 ± 0.11
Si (%)	9.38 ± 1.76						
P (%)	0.580 ± 0.123						
S (%)	6.00 ± 1.35	120.0					(5.0)
Cl (%)	0.417 ± 0.054	92.7					(0.45)
K (%)	1.00 ± 0.08	95.2			0.893 ± 0.103	85.0	1.05 ± 0.01
Ca (%)	6.41 ± 0.63		12.6 ± 1.4		5.77 ± 0.52		
Sc (µg/g)							(7)
Ti (%)	0.430 ± 0.066	107.5					(0.40)
V (µg/g)	107 ± 24	76.4	91.0 ± 1.8	65.0			140 ± 3
Cr (µg/g)	341 ± 91	84.6	236 ± 5	58.6	380 ± 30	94.3	403 ± 12
Mn (µg/g)	804 ± 94	93.5	703 ± 22	81.7	690 ± 60	80.2	(860)
Fe (%)	4.12 ± 0.37	105.4	11.8 ± 5.9	301.8	3.56 ± 0.34	91.0	3.91 ± 0.10
Co (µg/g)	187 ± 28	1038.9	12.6 ± 0.4	70.0			(18)
Ni (µg/g)	64.9 ± 12.3	79.1	62.0 ± 1.3	75.6			82 ± 3
Cu (µg/g)	575 ± 56	94.4	534 ± 16.3	87.7			609 ± 27
Zn (%)	0.475 ± 0.053	99.8	0.658 ± 0.047	138.2	0.395 ± 0.040	83.0	0.476 ± 0.014
Ga (µg/g)	55.0 ± 6.0		34.5 ± 0.9				
As (µg/g)	87.3 ± 9.5	75.9	105 ± 3	91.3			115 ± 10
Se (µg/g)	18.9 ± 1.9	70.0	12.9 ± 0.6	47.8			27 ± 1
Br (µg/g)	395 ± 35	79.0					(500)
Rb (µg/g)			20.2 ± 0.4	38.8			(52)
Sr (µg/g)	193 ± 19		144 ± 3				
Zr (µg/g)	164 ± 18						
Ag (µg/g)			5.7 ± 1.0	95.0			(6)
Cd (µg/g)			65.1 ± 1.3	86.8			75 ± 7
In (µg/g)							(1.0)
Sb (µg/g)							(45)
I (µg/g)							(20)
Cs (µg/g)			1.38 ± 0.07	46.0			(3)
Ba (µg/g)			568 ± 12	77.1			(737)
La (µg/g)							(42)
Ce (µg/g)							(55)
Sm (µg/g)							(4.4)
Eu (µg/g)							(0.8)
Hf (µg/g)							(4.4)
W (µg/g)							(4.8)
Tl (µg/g)			1.81 ± 0.09				
Pb (%)	0.656 ± 0.023	100.1	0.701 ± 0.015	107.0			0.655 ± 0.008
Bi (µg/g)			5.00 ± 1.61				
Th (µg/g)			4.67 ± 0.95	63.1			(7.4)
U (µg/g)			3.10 ± 0.08	56.4			5.5 ± 0.01

*: Mean and SD of five measurements.

**: Indication of parenthesis is non-certified value.

Table 6. Elemental quantity by PIXE, ICP-MS and ICP-AES for buffalo river sediment (2704) of NIST sample. *

Element	Determined value						Certified value and/or non-certified value (a)
	PIXE (b)		ICP-MS (c)		ICP-AES (d)		
	Mean ± SD	b/a (%)	Mean ± SD	c/a (%)	Mean ± SD	d/a (%)	
Li (mg/g)			32.7 ± 1.8	68.8			47.5 ± 4.1
Be (mg/g)			0.97 ± 0.09				
Na (%)	0.400 ± 0.052	73.1	0.028 ± 0.008	5.1	0.081 ± 0.001	14.8	0.547 ± 0.014
Mg (%)	1.08 ± 0.16	90.0	0.913 ± 0.037	76.1	1.13 ± 0.01	94.2	1.20 ± 0.02
Al (%)	6.42 ± 1.46	105.1	7.00 ± 0.61	114.6	4.83 ± 0.03	79.0	6.11 ± 0.16
Si (%)	26.1 ± 6.0	89.7					29.08 ± 0.13
P (%)	0.098 ± 0.013	98.2					0.0998 ± 0.0028
S (%)	0.350 ± 0.037	88.2					0.397 ± 0.004
Cl (%)	0.057 ± 0.018						(<0.01) **
K (%)	1.80 ± 0.41	90.0			1.67 ± 0.02	83.5	2.00 ± 0.04
Ca (%)	2.64 ± 0.41	101.5	3.70 ± 0.39	142.3	2.41 ± 0.02	92.7	2.60 ± 0.03
Sc (mg/g)							(12)
Ti (%)	0.461 ± 0.073	100.9					0.457 ± 0.018
V (mg/g)	43.2 ± 5.0	45.6	77.8 ± 2.9	81.9			95 ± 4
Cr (mg/g)	146 ± 16	108.1	112 ± 8	83.0	120 ± 3	88.9	135 ± 5
Mn (mg/g)	479 ± 39	86.3	540 ± 22	97.3	550 ± 7	99.0	555 ± 19
Fe (%)	4.51 ± 0.34	109.7	20.3 ± 2.4	493.9	4.01 ± 0.03	97.6	4.11 ± 0.10
Co (mg/g)	340 ± 50	2428.6	11.3 ± 0.4	80.7			14.0 ± 0.6
Ni (mg/g)	31.9 ± 13.4	72.3	31.1 ± 1.4	70.5			44.1 ± 3.0
Cu (mg/g)	91.8 ± 11.7	93.1	80.1 ± 3.8	81.2			98.6 ± 5.0
Zn (mg/g)	450 ± 17	102.7	376 ± 11	85.8	440 ± 10	100.4	438 ± 12
Ga (mg/g)	12.0 ± 1.7	80.0	19.9 ± 0.8	132.7			(15)
As (mg/g)			17.2 ± 0.4	73.5			23.4 ± 0.8
Se (mg/g)			Not detected				1.12 ± 0.05
Br (mg/g)							(7)
Rb (mg/g)	198 ± 22	198.0	93.1 ± 1.8	93.1			(100)
Sr (mg/g)	110 ± 13	84.6	70.7 ± 1.1	54.4			(130)
Y (mg/g)							(2.8)
Zr (mg/g)	305 ± 111	101.7					(300)
Ag (mg/g)			0.4 ± 0.1				
Cd (mg/g)			2.15 ± 0.09	62.3			3.45 ± 0.22
Sn (mg/g)							(9.5)
Sb (mg/g)							3.79 ± 0.15
I (mg/g)							(2)
Cs (mg/g)			4.79 ± 0.07	79.8			(6)
Ba (mg/g)			275 ± 8	66.4			414 ± 12
La (mg/g)							(29)
Ce (mg/g)							(72)
Sm (mg/g)							(6.7)
Eu (mg/g)							(1.3)
Dy (mg/g)							(6)
Lu (mg/g)							(0.6)
Hf (mg/g)							(8)
Hg (mg/g)							1.47 ± 0.07
Tl (mg/g)			0.45 ± 0.03	42.8			1.06 ± 0.07
Pb (mg/g)	192 ± 16	119.2	138 ± 13	85.7			161 ± 17
Bi (mg/g)			Not detected				
Th (mg/g)			5.22 ± 0.46	56.7			(9.2)
U (mg/g)			1.44 ± 0.06	46.0			3.13 ± 0.13

*: Mean and SD of five measurements.

**: Indication of parenthesis is non-certified value.

Table 7. Elemental quantity by PIXE, ICP-MS and ICP-AES for pine needles (1575) of NIST sample. *

Element	Determined value						Certified value and/or non-certified value (a)
	PIXE (b)		ICP-MS (c)		ICP-AES (d)		
	Mean ± SD	b/a (%)	Mean ± SD	c/a (%)	Mean ± SD	d/a (%)	
Li (mg/g)			Not detected				
Be (mg/g)			Not detected				
Na (%)	0.018 ± 0.006		0.015 ± 0.004		0.015 ± 0.001		
Mg (%)	0.074 ± 0.009		0.122 ± 0.002		0.100 ± 0.001		
Al (mg/g)	509 ± 111	93.4	378 ± 3	69.4	434 ± 8	79.8	545 ± 30
Si (%)	0.115 ± 0.048						
P (%)	0.089 ± 0.004	74.2					0.12 ± 0.02
S (%)	0.099 ± 0.004						
Cl (mg/g)	30.1 ± 9.8						
K (%)	0.370 ± 0.021	100.0			0.342 ± 0.003	92.4	0.37 ± 0.02
Ca (%)	0.375 ± 0.011	91.5	0.346 ± 0.013	84.4	0.393 ± 0.007	95.8	0.41 ± 0.02
Sc (mg/g)							(0.03) **
Ti (%)	13.2 ± 3.6						
V (mg/g)	2.33 ± 0.62		0.19 ± 0.08				
Cr (mg/g)	2.58 ± 0.83	99.2	1.8 ± 0.1	69.2	< 10		2.6 ± 0.2
Mn (mg/g)	618 ± 20	91.6	704 ± 8	104.3	610 ± 4	90.4	675 ± 15
Fe (mg/g)	175 ± 12	87.5	120 ± 5	60.0	160 ± 6	80.0	200 ± 10
Co (mg/g)			Not detected				(0.1)
Ni (mg/g)	2.12 ± 0.52	60.6	2.18 ± 0.21	62.3			(3.5)
Cu (mg/g)	2.98 ± 0.74	99.3	3.31 ± 0.35	110.3			3.0 ± 0.3
Zn (mg/g)	61.2 ± 6.9		28.7 ± 5.5		50 ± 3		
Ga (mg/g)	3.73 ± 1.74		0.22 ± 0.06				
As (mg/g)			Not detected				0.21 ± 0.04
Se (mg/g)			Not detected				
Br (mg/g)	1.87 ± 0.61	20.8					(9)
Rb (mg/g)	11.0 ± 3.1	94.0	9.34 ± 0.22	79.8			11.7 ± 0.1
Sr (mg/g)	4.16 ± 0.17	86.7	3.34 ± 0.05	69.6			4.8 ± 0.2
Ag (mg/g)			3.0 ± 1.2				
Cd (mg/g)			0.08 ± 0.05				(<0.5)
Sb (mg/g)							(0.2)
Cs (mg/g)			Not detected				
Ba (mg/g)			5.06 ± 0.04				
La (mg/g)							(0.2)
Ce (mg/g)							(0.4)
Eu (mg/g)							(0.006)
Hg (mg/g)							0.15 ± 0.05
Tl (mg/g)			Not detected				(0.05)
Pb (mg/g)	9.39 ± 1.22	86.9	9.8 ± 1.8	90.7			10.8 ± 0.5
Bi (mg/g)			Not detected				
Th (mg/g)			Not detected				0.037 ± 0.003
U (mg/g)			Not detected				0.020 ± 0.004

*: Mean and SD of five measurements.

**: Indication of parenthesis is non-certified value.

参考文献

- 1) K. Sera and S. Futatsugawa, “Quantitative Analysis of Powdered samples Composed of High-Z Elements”, *International Journal of PIXE*, 8, 185-202 (1998).
- 2) K. Sera, S. Futatsugawa and D. Ishiyama, “Application of a Powdered Internal Standard method Combined with Correction for Self Absorption of X-ray to Geological, Environmental and Biological”, *International Journal of PIXE*, 9, 63-81 (1999).
- 3) S. Futatsugawa, S. Hatakeyama, S. Saitou and K. Sera, “Present Status of NMCC and Sample Preparation Method for Bio-samples”, *International Journal of PIXE*, 3 319-328 (1993).
- 4) K. Sera, T. Yanagisawa, H. Tsunoda, S. Hutatukawa, Y. Saitoh, S. Suzuki and H. Orihara, “Bio-PIXE at Takizawa Facility (Bio-PIXE with a Baby Cyclotron)”, *International Journal of PIXE*, 2, 325-330 (1992).

Comparison of Elemental Quantity by PIXE and ICP-MS and/or ICP-AES for NIST Samples

K. Saitoh ¹, K. Sera ², T. Gotoh ³ and M. Nakamura ³

¹Environmental Research & Information Center of Akita Prefecture,
3-1-1 Snno, Akita 010-8572, Japan

²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University,
348 Tomegamori, Takizawa, 020-0173, Japan

³Analysis and Research Division, Tohoku Afforestation & Environmental Protection Co., Ltd.,
3-8-22, Sakuragi, Tagajo 985-0842, Japan

ABSTRACT

Since PIXE allows detection of minute samples smaller than a milligram without any complex chemical manipulation and since it not only simultaneously detects elements from Na to U in a short time but also detects major-to-ultratrace elements at the ppb level, it is being used in a variety of fields, including environmental research, medicine, geology and archeology, and PIXE analysis is fast becoming a universal method for highly sensitive analysis of multiple elements. Meanwhile, multi-element analysis by means of ICP-MS and ICP-AES is being performed on a daily basis by many research and analysis institutions. In the field of environmental research, ICP-MS and ICP-AES have become synonymous with multi-element analysis. Comparison of values determined by PIXE with those determined by ICP-MS and/or ICP-AES is important in the field of environmental research in terms of evaluating values determined by PIXE. As such, we compared values determined by PIXE with those determined by ICP-MS and/or ICP-AES using NIST sample urban particulate matter, buffalo river sediment and pine needles.

PIXE analysis of the samples was carried out using PIXE at Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association. Quantitative analysis of elemental concentrations was performed based on a powdered internal standard method for the urban particulate matter and buffalo river sediment samples, and on an internal standard method for the pine needle samples. For preparation of the samples for ICP-MS (HP 4500) and ICP-AES (Varian VISTA), these samples were decomposed with nitric acid using a microwave oven. The number of elements

determined by ICP-MS was 28: Li, Be, Na, Mg, Al, Ca, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, As, Se, Rb, Sr, Ag, Cd, Cs, Ba, Tl, Pb, Bi, Th and U, and that determined by ICP-AES was nine: Na, Mg, Al, K, Ca, Cr, Mn, Fe and Zn. Elemental values were determined based on calibration curves generated from analysis of the continuing calibration standard.

Values determined by PIXE were 70 – 120 % relative to certified values of NIST samples except for V and Co in buffalo river sediment samples. In particular, Al, K, Ca, Cr, Mn, Fe, Cu, Zn and Pb were 85 – 110 % in all samples. On the other hand, Na and Fe values determined by ICP-MS were very much different from the certified values in all samples, but the other elements were 70 – 110 %. As for ICP-AES, all elements except for Na were 80 – 100 % in all samples. Comparing the values determined by PIXE and those determined by ICP-MS and/or ICP-AES, there was a slight difference between the samples, but the range was 75 – 120 % except for Na, V, Fe and Co determined by ICP-MS and Na determined by ICP-AES, which was generally consistent with PIXE.

Keywords: PIXE, ICP-MS, ICP-AES, NIST Sample, Multi-element analysis

鉬床変質母岩の PIXE 化学分析の予察的研究

石山大三 佐藤比奈子 水田敏夫*¹ 世良耕一郎*²

*1 秋田大学工学資源学部

010-8502 秋田市手形学園町 1-1

*2 岩手医科大学サイクロトロンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村字留が森 348-58

1 はじめに

鉬床周辺に分布する岩石は、鉬床を形成した熱水と反応し、初生の岩石に比べ変質している。鉬床探査の場合には地質学的データに加え、鉬床周辺の変質母岩のアルカリ元素、珪素、重金属元素等の濃度分布のデータが重要である¹⁾。PIXE 化学分析法は、極微量の試料（1 mg 以下）の多元素同時分析を短時間で行うことが可能であり、鉬床探査の際に鉬床周辺の種々の元素分布を検討する場合にはきわめて有効な分析法である。鉬床変質母岩のような地学系試料は、一般に Si の濃度が高く（23～37 wt %）、軽元素の特性 X 線が出現する領域に高いバックグラウンドが形成されるため、Si, Al, アルカリ元素、アルカリ土類元素等の分析が難しくなる。また、In や Pd を内標準元素として定量分析を行う場合には、加える In や Pd の内標準元素濃度に比較して、試料の Si 濃度があまりに高すぎるために、Si の分析値が高めになる傾向が認められる。これらのことを解決するために、化学組成が既知の標準岩石を対象として本研究では極細粒 TiO₂ 試薬と岩石粉末試料の 1 : 1 混合試料を用い、加えた TiO₂ 含有量をもとに岩石試料中の Si 濃度を測定し、さらに得られた Si 濃度を岩石試料の内標準元素濃度として、別に測定した岩石粉末試料そのものの濃度を推定することを試みた。

2 試料調整法と測定

岩石試料は種々の鉱物の集合体であり、一つの岩石に含まれる鉱物の硬度と比重は、それぞれ 1～7、2.6～4.4 と幅を持つのが普通の特徴である。構成鉱物の硬度の不均質さは、岩石試料を粉体にする際に試料の粒径の不均一さの原因となる。PIXE 分析の際に発生した特性 X 線は、粗い粒子の中ではより多く吸収されるので、試料の粒径の不均質さは、特性 X 線の吸収補正を難しくする要因となる²⁾。また、比重の不均質さは、試料調整時の鉱物の分別の原因となり、極微量の試料を分析する際の分析結果の再現性を低下させる原因となる。

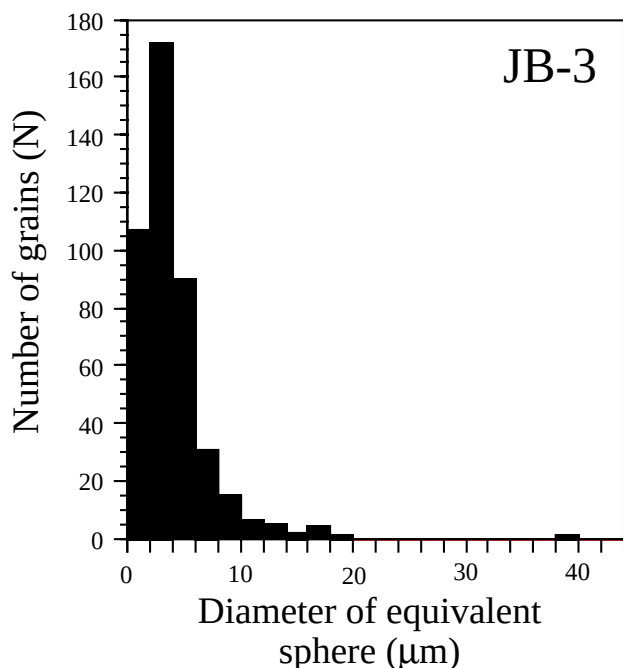


Fig. 1 Distribution of grain size of powdered sample of basalt (JB-3).

本研究では岩石を鉄乳鉢で荒砕きした後、瑪瑙乳鉢に岩石粉体試料とエチルアルコール 0.2 ml を加え、スラリー状にしてさらに岩石試料を微粉末化した。一例として、産業技術総合研究所から配布されている JB-3 玄武岩について同様な処理を行い、個々の粒子の面積を測定し、それらの面積から等価円直径を算出し粒径分布を検討した例を Fig. 1 に示した。本手法による岩石粉体試料の作成を種々の火山岩について行い検討した結果、岩石粉体試料中には 20 μm の直径を持つ粒子まで存在するが、多くの粒子は 2~3 μm の直径を持つことが明かになった。本岩石粉体試料作成法を用いると、試料の粒径を比較的一定に調整することが可能である。

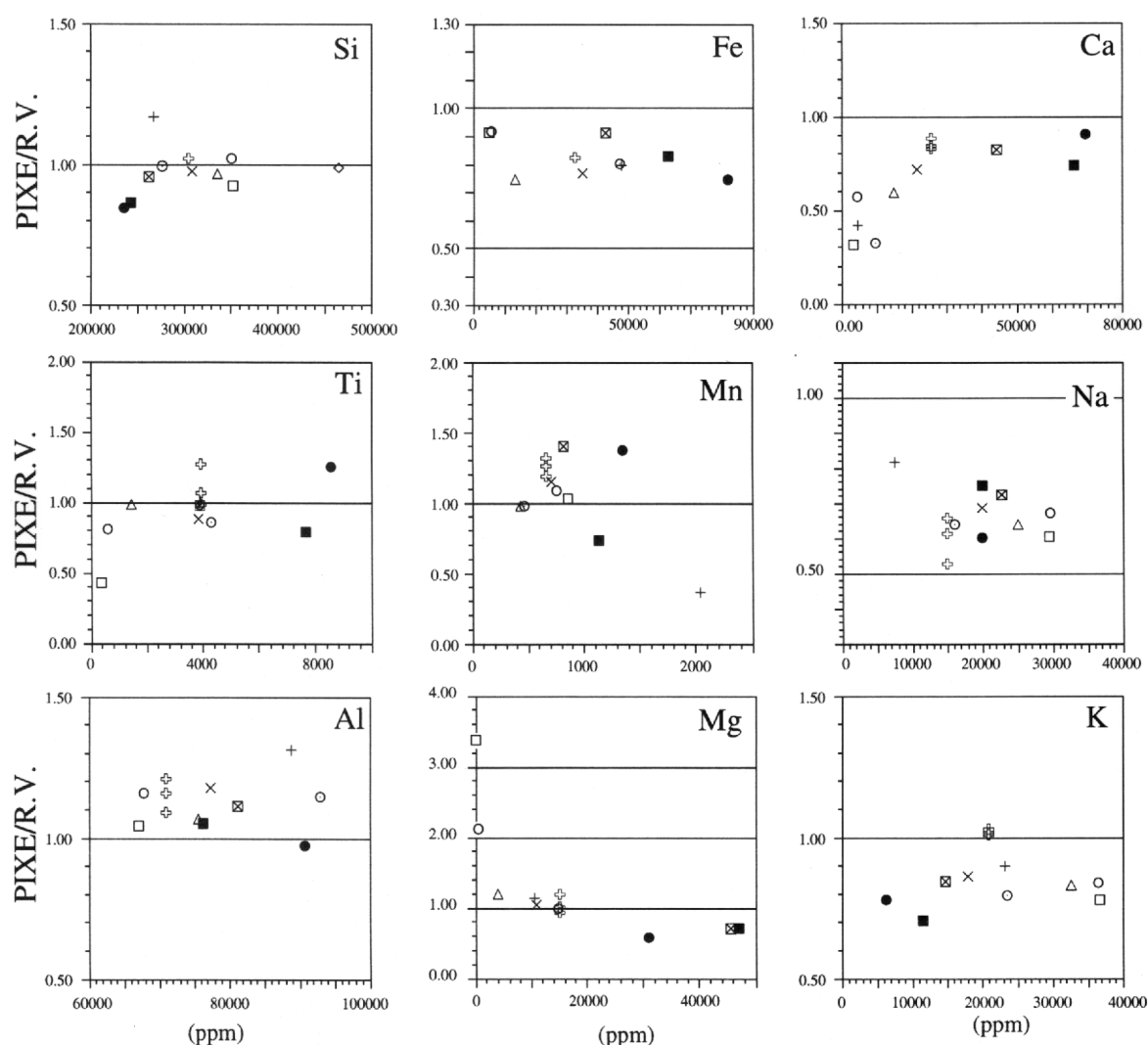
Ti 成分は岩石中には 0.01~1 wt % 程度含まれる成分ではあるが、Ti は、溶液に極めて溶けにくい成分であること、また、 TiO_2 試薬は極めて細粒

で特性 X 線の吸収補正を行いやすい物質であることなどから、 TiO_2 をある程度多量に加える内標準法は、PIXE 化学分析では有効であると考えられる。 TiO_2 混合試料の作成は、岩石粉末試料と TiO_2 試薬を等量ずつ秤量し、瑪瑙乳鉢の中でエチルアルコール 0.2 ml を加えながら、乳棒で混合することで行なわれた。PIXE 化学分析の直接の測定に必要な TiO_2 混合試料と TiO_2 試薬無添加の岩石粉末試料は、それぞれ約 1 mg 秤量され、ビーカーの蒸留水中で超音波洗浄器を用いて分散された後、吸引濾過法により 0.1 μm の細孔を持つポリカーボネート濾紙の面積 2 cm^2 の領域に均質に固定された。試料乾燥後に、5 %コロジオン溶液で濾紙に粉体試料は完全に固定され、PIXE 化学分析試料とされた。

NMCC のサイクロトロンから発生した 3.0 MeV のプロトンビームを用いて、 TiO_2 試薬と岩石粉末試料の 1 : 1 混合試料と TiO_2 試薬を加えていない試料について、それぞれ上記濾紙試料の直径 5mm の部分について測定した。実際の分析に用いている試料重量は、0.15 mg である。重金属元素等の測定に用いられた吸収体は、チタンフォイル、300 μm マイラー膜、ピンホールからなる特殊吸収体 (2Tiph + 300)³⁾ である。測定値の解析には、解析プログラム SAPIX を用いた。 TiO_2 混合試料については加えた Ti の含有量をもとに岩石試料中の Si 濃度を測定し、さらに得られた Si 濃度を岩石試料の内標準元素濃度として、別に測定した TiO_2 試薬を加えていない試料中の元素濃度を推定した。

3 分析結果

本分析法の有効性を検討するために種々の標準岩石について測定を行った。測定に用いた試料は、産業技術総合研究所から配布されている玄武岩 (JB-1b, JB-3)、安山岩 (JA-2)、流紋岩 (JR-1, JR-2)、花崗岩 (JG-1a)、



△ JG-1a ○ JR-1 □ JR-2 ▣ JA-2 ■ JB-1b ● JB-3 ○ Jsl-1 + JLK-1 × Jsd-1 ⊕ Tibet soil ◇ Quartz

Fig. 2 Diagrams showing the relation between chemical compositions of major elements in rock standards determined by PIXE analyses and the certified values of chemical compositions of rock standards. JG-1a, granite; JR-1 & JR-2, rhyolite; JA-1, andesite, JB-1b & JB-3, basalt; Jsl-1, slate; JLK-1, lake sediments, Jsd-1, stream sediments.

粘板岩 (Jsl-1), 堆積物 (Jsd-1, JLK-1), GBW - Tibet soil, 天然産の純粋な石英 (北海道恵庭市光竜金銀鉱床産熱水性石英) である。測定結果は, Fig. 2 に示されている。

Si の分析値を公表値と比較すると, 試料中の Si 濃度が低くなると, 本分析法での Si 含有量は低く測定される傾向が認められる。玄武岩の JB-1b, JB-3 と湖の堆積物である JLK-1 を除くと, Si の濃度はほぼ ±5 % 以内の誤差で測定が可能である (Fig. 2)。本分析法の Al 含有量は, 公表値に比較すると全体に 10 % 程度高く, その値を中心に ±10 % の誤差を持つ (Fig. 2)。Mg の分析結果は, 試料の Mg 含有量依存性が認められ, Mg に富む試料 (JB-1b, JB-3, JA-2) では 20 % 程度低く, Mg に乏しい試料 (JG-1a) では 10 % 程度高く測定される (Fig. 2)。極端に Mg 含有量が低い流紋岩 (JR-1, JR-2) の分析値は, 極めて高い分析結果となるが, これは, Mg の特性 X 線の近傍に Al の大きな特性 X 線が存在するため, 試料中の Mg 含有量が低い場合には, Mg

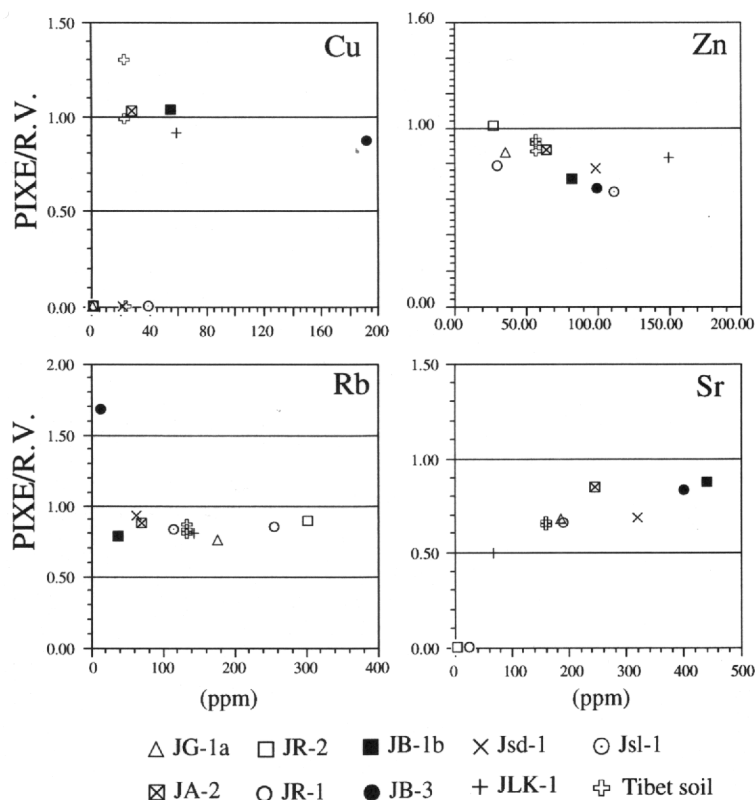


Fig. 3 Diagrams showing the relation between chemical compositions of trace elements in rock standards determined by PIXE analyses and the certified values of chemical compositions of rock standards.

の特性X線がAlの特性X線の中に埋没し、解析時の誤差が大きくなることによる。本分析法によるNa含有量は、公表値に比較して全体としては30%程度低くなり、その値を中心に±10%の誤差を持つ (Fig. 2)。これまでPIXE化学分析法ではNaは積極的に測定されなかったが、本結果は、ある程度の精度でNaの測定が可能であることを示している。Kの測定結果は、公表値に比較して約20%低く、その値を中心に±10%の誤差を持つ (Fig. 2)。Caの測定結果には、試料中のCa含有量依存性が認められ、Ca含有量が低下すると、公表値からのずれが大きくなり、公表値の40%程度の含有量を示す場合が認められた (Fig. 2)。岩石試料の場合、K濃度が高い試料ではCa濃度が低い。PIXE化学分析ではエネルギー分散型の

検出器を用いているため、CaK α 線にはKK β 線が重複する。K濃度が高くCa濃度が低い岩石粉体試料では、CaK α 線に対するKK β 線の重複の影響が強く現れるためにCaの測定結果に、試料中のCa含有量依存性が認められる可能性がある。本測定法のFe含有量は、公表値に比較して約15%低く、その値を中心に±10%の誤差を持つ (Fig. 2)。

微量元素については、Cu, Zn, Rb, Srについて種々の岩石で検出された。Cu含有量については、検出できた値ほぼ公表値と類似した値となった (Fig. 3)。Zn含有量については50 ppm程度のZn含有量を持つ試料では10%程度、100 ppm程度のZn含有量を持つ試料では30~40%程度公表値より低い値となった (Fig. 3)。Rbの測定値と公表値との誤差と試料のRb含有量と間には相関は無く、Rbの測定値は、公表値に比較して約15%低く、その値を中心に±10%の誤差を持つ (Fig. 3)。Srの分析結果は、試料中のSr含有量が400 ppmを越える試料では公表値の15%程度低い値になるが、試料中のSr含有量が低くなるにつれ、公表値からのずれが大きくなる傾向が認められた (Fig. 3)。

約1 mgの極微量の試料を分析する本法で得られた分析値には公表値との規則的なずれが認められ、公表値と測定値のずれの原因の特定とそのずれに対する補正法の確立が必要である。しかしながら、極少量の試料を簡単な前処理で迅速に多数の試料について多元素同時分析ができるPIXE化学分析法は、鉱床探査ツールとして有効な手段となる可能性がある。また、Hg, Se, As, Sb等の元素は、試料調整の段階での揮発や沈殿物の形成により通常の化学分析法では困難が伴うが、岩石試料を粉末化し、X線分析する本法では難しい試

料調整を必要としないのでこれらの元素についても容易に測定することが可能である．産業廃棄物場周辺の重金属汚染等の環境問題を解決する際にも，本法は有意義であろうと考えられる．

4 ま と め

TiO₂ 混合岩石粉末試料と TiO₂ を未混合岩石粉末試料を組み合わせた PIXE 化学分析法は，岩石や土壌などの地学系試料の測定に有効であり，主成分から微量成分まで簡単な前処理で短時間に測定できる方法である．現段階での測定結果には，真値と測定結果の間には規則的なずれが認められる元素もあるが，これらの元素についても補正を行うことでより正確な岩石粉末試料中の元素の濃度を推定することができる．鉱床近傍に分布している鉱床を形成した熱水と岩石が反応することでできる変質岩には，高濃度の多種類の重金属元素が含まれており，本分析法は鉱床探査のための有効な手法となりうる可能性を持っている．

文 献

- 1) 石川洋平，沢口俊美，岩谷伸一，堀内正俊，鉱山地質， 26 (1976) 105.
- 2) K. Sera, S. Futatsugawa and D. Ishiyama, Inter. J. PIXE, 9, (1999) 63.
- 3) 世良耕一郎，二ッ川章二，畠山 智，斎藤義弘，NMCC 共同利用研究成果発表会報文集， 3 (1995) 149.

Preliminary Study of Chemical Analyses of Altered Wall Rocks around Ore Deposits using PIXE

Daizo Ishiyama, Hinako Sato, Toshio Mizuta*¹ and Kouichiro Sera *²

*1 Faculty of Engineering and Resource Science, Akita University
1-1 Gakuen-Machi, Tegata, Akita 010-8502, Japan

*2 Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori Takizawa, 020-0173, Japan

Abstract

Chemical analyses of rock samples (geostandards) having certified values were performed to evaluate an availability of PIXE analyses for exploration of mineral resources. Two kinds of samples were prepared to estimate contents of elements in the rocks, i.e., TiO₂-added powder samples and original powder samples. A small amount of sample (about 0.15 mg) was used for the PIXE analyses. Si content of powder samples of the geostandards was estimated on the basis of the content of TiO₂ that was added. Contents of other elements in the geostandards were estimated on the basis of the Si content. Elements measured are Si, Ti, Al, Fe, Mn, Mg, Ca, Na, K, Cu, Zn, Rb and Sr for the geostandards. Si content of the geostandards measured by PIXE analyses has 5 % of error. Chemical compositions other elements in the geostandards determined by PIXE analyses have systematic discrepancies that could be corrected. PIXE analyses of rock samples in this study would give important information for exploration of mineral resources, because preparation of samples in this study is very easy and the measurement using PIXE is simultaneous multi-element analyses.

焼却灰に含まれる微量元素の PIXE 分析

二ツ川章二¹⁾ 斉藤義弘¹⁾ 畠山智¹⁾ 松下幹夫¹⁾ 小林修二¹⁾ 世良耕一郎²⁾

¹⁾ (社) 日本アイソトープ協会滝沢研究所
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348

²⁾ 岩手医科大学サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348

1 はじめに

RI 廃棄物は、放射線障害防止法、医療法、薬事法、臨床検査技師法などによって保管・処理等その取り扱いが規制されている。しかし、減容処理を施した後の処分の方策については、各法令に未だ定めがない。平成 12 年 12 月に、RI 廃棄物の処分を推進するために、国の指導の下、日本原子力研究所、核燃料サイクル開発機構、日本アイソトープ協会の三者が中心となり、財団法人原子力研究バックエンド推進センターが設立され、法令の整備、処分事業主体の立ち上げ、処分地の選定等が進められることとなった。近い将来、RI 廃棄物の処分が実施されるものと予想される。すでに、処分事業が青森県六ヶ所村で始まっている原子炉等規制法と同様の処分方法が実施されるなら、低レベル RI 廃棄物は浅地層処分されることが想定される。処分を実施するにあたり RI 廃棄物、特に問題とされる焼却灰においては、放射性核種・数量と共に、一般有害物質に係る性状を把握しておくことが重要である。

また、昨今の環境問題に関連し、一般廃棄物、産業廃棄物の焼却灰においても環境保全のため有害物質に係る性状を把握することが重要であると言われている。よって、今日、焼却灰に含まれる有害金属元素を、簡便に精度良く分析する手法を確立することは、極めて重要な事項となっている。医療用 RI 廃棄物処理施設である茅記念滝沢研究所から発生する焼却灰を PIXE で分析した。

2 研究の目的

筆者らは、前回、焼却灰から水溶液中に溶出してくる金属元素を溶媒である水溶液を PIXE 分析することによって確認した。¹⁾ その分析結果から、茅記念滝沢研究所で発生する焼却灰から水溶液中に溶出する金属元素は、公害防止法に定める基準以下であることがわかった。また、その溶出する金属元素の分析手段として PIXE は、極めて簡便で、検出感度も十分であることが分かった。今回、焼却灰そのものに含まれる金属元素を粉末内部標準法で PIXE 分析する。

焼却灰を粉末内部標準法で分析する場合、粉末を均一できめの細かいものとする必要がある。固型化した焼却灰を乳鉢できめの細かい粉末に粉碎するのは大変な時間と労力が必要である。前処理における粉碎に一般的に分析化学で使用されているステンレス製分析粉碎器を使用し、粉碎器からの汚染の有無を確認する。また、焼却灰に含まれる金属元素はその焼却対象物、焼却条件等により変動することが考えられる。同質の廃棄物を焼却処理した焼却灰を15日間にわたって連続して採取、PIXE分析し、含有元素の日変動を調査する。

3 試料の採取

茅記念滝沢研究所の医療用RI廃棄物処理設備は、円筒縦型自燃式焼却炉、二次燃焼と除塵を兼ねるセラミックフィルター、高温用高性能フィルターで構成されている。投入口から投入されたRI廃棄物は、焼却炉で燃焼、セラミックフィルターと高性能フィルターで除塵され、放射能濃度が法令基準値以下であることを確認して、排気口から排出される。焼却炉内の温度は850℃、セラミックフィルターの温度は800℃、高性能フィルターの温度は250℃であり、この温度差によって灰に含まれてくる金属元素が異なってくることは以前報告した。今回は、850℃の焼却炉内で燃焼した焼却灰だけを連続採取し、PIXE分析試料とした。²⁾

4 粉末内部標準法のための試料調整法

粉末内部標準法のための試料調整法を図.1に示す。試料が均一となるように、同一ロットの焼却灰をできるだけ異なる部分から採取する。採取した焼却灰をステンレス製分析粉碎器で3000回転/分、約1分間粉碎する。この条件で、焼却灰は測定するために十分な粉末となることがわかった。この粉末を約50mg計量し、内部標準元素としてパラジウムが約10,000mg/gとなるようパラジウムカーボン（和光純薬製：パラジウム5%）を計量、両者が均一となるよう乳鉢内で十分に磨砕・混合する。内部標準元素パラジウムが均一に含まれた試料を、ピンセットの先で極少量つまみ、自己吸収を避けるため、できるだけ粉末が重なり合わないようバッキングフィルム上にのせる。粉末をフィルム上に固定するため、エタノールで約5倍に希釈したコロジオン液5μ²を粉末の上に滴下し、PIXE分析用ターゲットとする。コロジオン液の滴下により、粉末をさらに薄く拡散させることができる。

5 分析破碎器からの汚染の確認

最初に、ステンレス製分析破碎器からの汚染の有無を確認した。同一の試料を、片方を上記の試料調整法を用いて粉末ターゲットを作製し、もう片方はステンレス製分析破碎器を使用せずに乳鉢だけで粉碎、磨砕することにより粉末ターゲットを作成した。これらのターゲットのPIXE分析結果を図.2に示す。主要元素では両者に大きな違いがなくステンレス製分析破碎器からの汚染はないものと判断できる。なお、ステンレスに特有の元素であるクロム、ニッケルの濃度が、ステンレス製分析破碎器を使用したターゲットで少々高くなっている。しかし、焼却灰等の試料では、スペクトル上で隣接するチタン、鉄、亜鉛のピークが大きいいため、これらの

影響を受けてクロム、ニッケルの分析精度の低下が避けられない。ステンレスの主要な元素である鉄に大きな相違がないためこの粉碎器からの汚染を考慮する必要はないと判断する共に、今回は、これらの元素を測定対象から除外した。

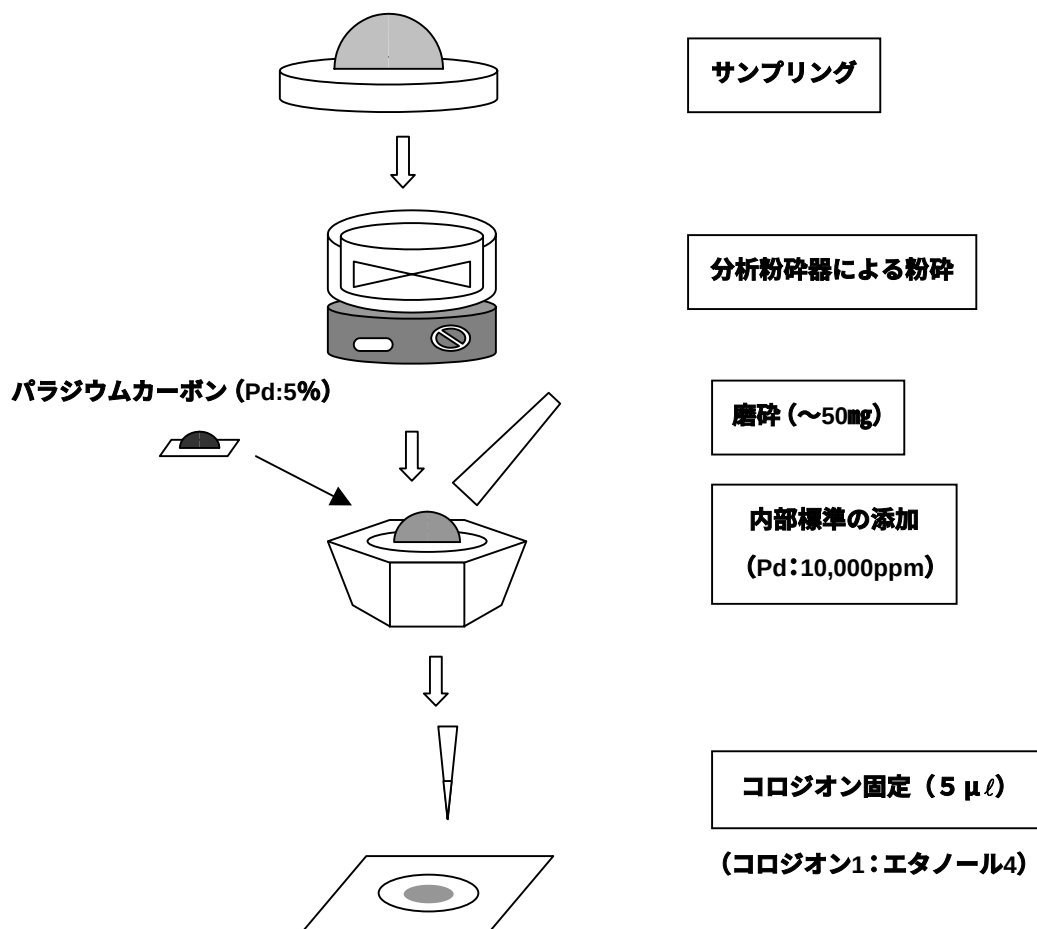


図.1 粉末内部標準法のための試料調整法

6 PIXE 分析結果

体外診断薬に使用されるポリチューブ（主に、ポリスチレン製チューブ、ポリプロピレン製チューブ）を焼却した焼却灰を 15 日間連続採取し、PIXE 分析した。各焼却対象物の重量を図.3 に示す。一日当たりの平均焼却重量は 900kg であった。

採取した焼却灰を PIXE で分析した主要な元素の測定結果を図.4 に示す。同じ種類の廃棄物を焼却したにもかかわらず、各元素における毎日の元素変動は大きかった。各元素とも約一桁の違いがあった。これは廃棄物に含まれる元素量の違いと共に、焼却条件等の相違が考えられる。この 15 回の測定結果の算術平均をグラフ内の (A) に示した。また、15 日間別々に採取した灰を等重量混合し、その試料からターゲットを作成し、PIXE 分析した結果をグラフ内の (T) に示す。両者の値が良く一致しており、各分析結果が正しいことを

示している。よって、焼却灰のような試料を分析する場合は、あまり細かく試料を採取するのではなく、各ロットで十分に均一化してから試料を採取しなければならないことが示されている。

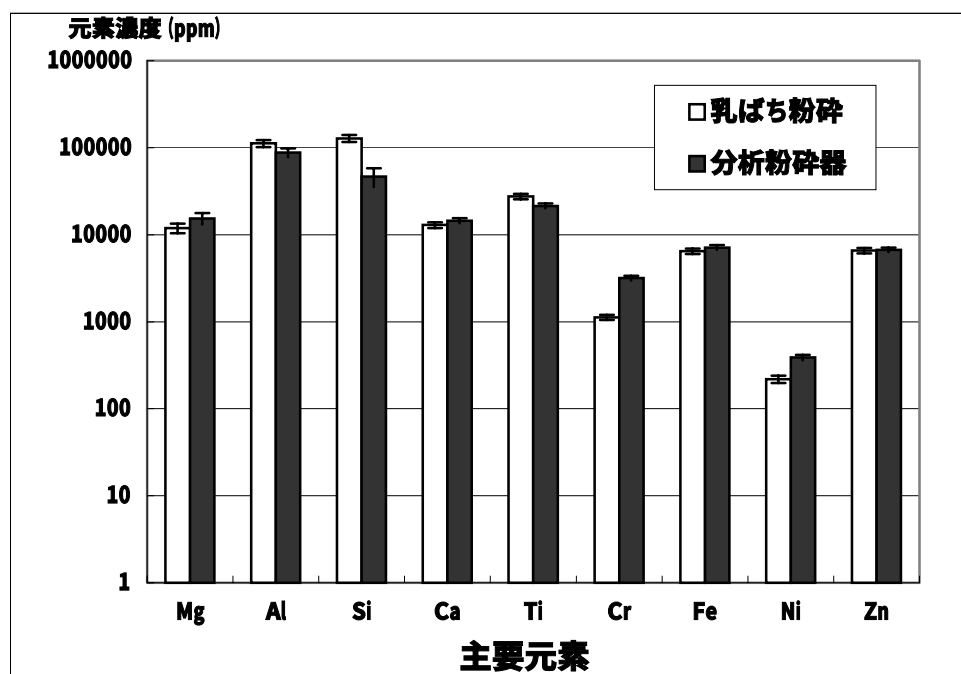


図2. 試料調整に乳鉢だけを使用した場合とステンレス製化学粉碎机を使用した場合の PIXE 分析結果の比較

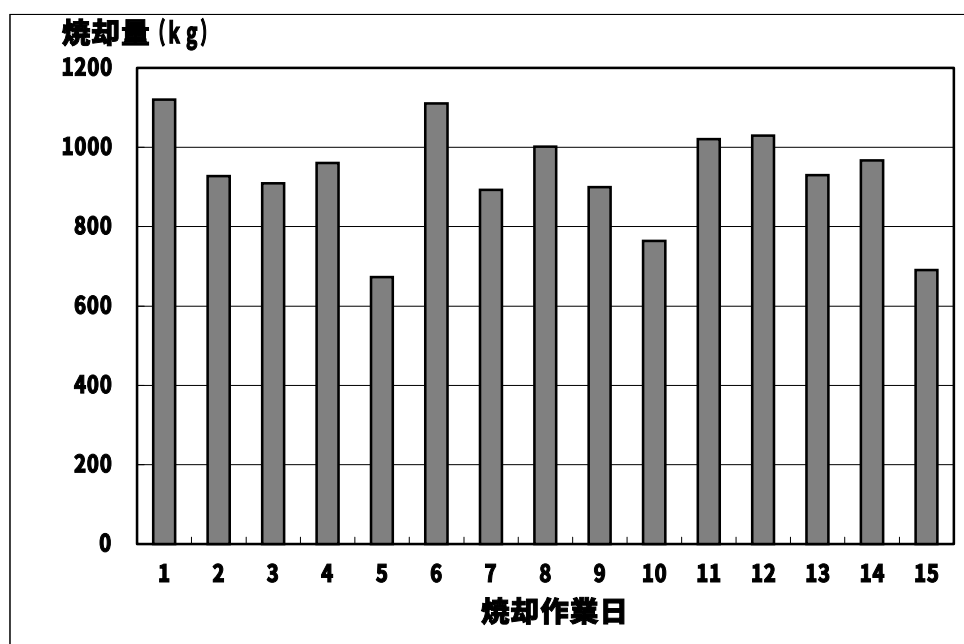


図3. ポリチューブを焼却し、焼却灰を15日間連続採取した焼却対象物の重量 (平均 900kg)

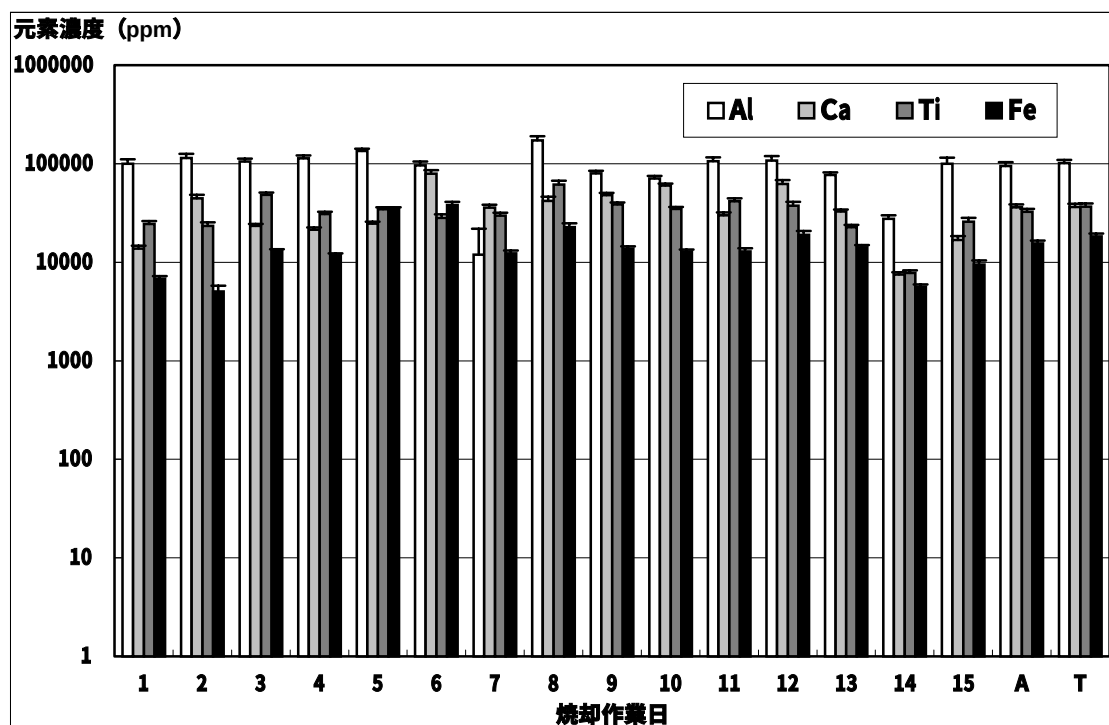


図 4. 15 日間連続採取した焼却灰の主な元素の PIXE 分析結果 (A: 1~15 までの算術平均、T: 各焼却灰を混合して分析したもの)

7 まとめ

茅記念滝沢研究所で発生した焼却灰を PIXE で分析した。焼却灰の PIXE 分析の簡便な試料調製法として前処理にステンレス分析粉碎器を利用した粉末内部標準法が有効であることが分かった。

同質の廃棄物を焼却した場合でも、焼却灰中に含まれる金属元素濃度の日変動は大きいことが分かった。

今後、様々な焼却灰を測定し、PIXE 分析の有効性を確立することが必要である。

参考文献

- 1) S.Futatsugawa, S.Hatateyama, S.Saitou, M.Matsushita and K.Sera, "PIXE analysis of specific elements in water extracted from ash produced by incinerator for radioactive waste". I.J.PIXE, Vol.8, Nos.2&3 (1998)
- 2) S.Futatsugawa, S.Hatateyama, S.Saitou, M.Matsushita, S.Kobayashi and K.Sera, "PIXE analysis of ashes generated in the incinerator for radioactive waste". I.J.PIXE, Vol.10, Nos.3&4 (2000)

Pixe Analysis of Incineration Ashes

S.Futatsugawa¹⁾, M. Matsushita¹⁾, S.Kobayashi¹⁾, S. Hatakeyama¹⁾, Y. Saitou¹⁾ and K.Sera²⁾

¹⁾Takizawa Institution, Japan Radioisotope Association
348 Tomegamori, Takizawa, Iwate, 020-0173 Japan

²⁾Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348 Tomegamori, Takizawa, Iwate, 020-0173 Japan

Abstract

Ashes generated in the incinerator for radioactive waste at the Kaya Memorial Takizawa Laboratory were analyzed using the PIXE system established at the Nishina Memorial Cyclotron Center. An easy method of sample preparation of ash powder for the PIXE is described. A chemical crusher was used to smash the ash to powder. The ash powder was grained and mixed with palladium carbon powder as the internal standard in an agent mortar. A small portion of the mixed powder was put on a backing film. A little collodion solution dropped on the powder sample to fix it on the backing film. The target was bombarded by an energetic proton. A plastic tube was incinerated continuously for fifteen days. Each ash in the every day was corrected for PIXE analysis. Many elements in the each ash were detected. The concentration of each element in an ash was different from another ash. The PIXE is shown to be a very valuable method for analyzing the ash.

肉用牛の栄養条件による血漿 PIXE 分析値の変動と各種代謝関連物質との関係

青木康浩, 安藤 貞*, 山田明央**, 山田知哉, 中西直人

農業技術研究機構・畜産草地研究所
329-2793 栃木県那須郡西那須野町千本松 768

*：現所属 農業技術研究機構・近畿中国四国農業研究センター
694-0013 島根県大田市川合町吉永 60

**：現所属 農林水産省 農林水産技術会議事務局
100-0013 東京都千代田区霞ヶ関 1-2-1

1 はじめに

肉用牛は、哺育、育成の期間を経て、一般に 8 ないし 10 か月齢から肥育され、適切な時期に屠場に出荷されている。この一連の飼養管理を合理的に行う上で、牛の栄養生理状態の適切な把握は不可欠である。

牛の栄養生理状態を客観的に把握する手法の確立に向けて、さまざまな観点からの検討がなされている。例えば、血中のグルコースや遊離脂肪酸濃度などに基づいて栄養状態や代謝の状態を判定して、飼養管理上の問題点を抽出する代謝プロファイルテスト^{1, 2)}が活用されている。代謝プロファイルテストの項目には、Mg, Ca および P などのミネラルの血中含量も含まれるが、他の微量ミネラルなども重要な情報となることが知られている。しかしながら微量ミネラルをはじめいくつかの元素については、肉用牛における体内動態などについて不明な点が多く残されており³⁾、基礎知見の蓄積が望まれている。

そこで、実験的に栄養状態を制御したときに、肉用牛における血漿中各種元素濃度の給餌前後における増減パターンがどのような影響を受けるか、またすでに栄養状態に関連して変動することが知られているグルコースや遊離脂肪酸といった物質と各種元素濃度との間にどのような関係があるのかを、これまで畜産学や草地学の分野での適用例がほとんどない PIXE によって多元素同時測定を行うことで検討した。

2 材料および方法

2.1 供試牛

試験には農林水産省草地試験場（現：農業技術研究機構・畜産草地研究所）で飼養するホルスタイン種去勢牛 3 頭を用いた。これらはおもに放牧により育成された牛で、供試開始時における 3 頭の平均月齢および体重は、22 か月齢および 400kg であった。

2.2 栄養状態の処理方法

供試牛を反復として、①飽食状態、②制限給与から飽食状態への変更、および③制限給与から 72 時間の絶食後に飽食状態へ変更、の 3 条件に感作した。すなわち、まず 3 週間にわたり、飽食量の飼料(アルファルファ

ヘイキューブ)を給与した。つぎに3週間にわたり体重比2%量の飼料を給与し、最終日のみ飽食量を与えた。引き続き3週間にわたって体重比2%量の飼料を給与してから72時間の絶食を経て、飽食量を給与した。試験期間中は、供試牛を牛舎内のスタンションストールにおいて飼養し、給餌は全処理とも15:00に行った。

2.3 採血

各処理の最終日に、前日取り付けた頸静脈カテーテルから経時的に採血した。血液試料は30分間隔で24時間にわたって採取したが、今回の検討には12:00(給餌前3時間)、16:00(給餌後1時間)、20:00(給餌後5時間)および24:00(給餌後9時間)に採取した試料を用いた。採取した血液にはただちにヘパリンまたはEDTAを添加して、3,000rpm15分間の遠心分離により血漿を得た。血漿は測定まで-40℃で冷凍保存した。

2.4 試料分析

2.4.1 グルコースおよび遊離脂肪酸

グルコースと遊離脂肪酸の血漿中濃度は、EDTA添加血漿について、自動分析装置(日立製作所製、7050型)を用いて測定した。

2.4.2 PIXE

ヘパリン添加により得た血漿に、内部標準物質となるインジュウムを100 µg/mLとなるように添加した。十分に混合してから、PIXE用ホルダーに装着したポリエチレンフィルム上に約5 µl滴下し、乾燥後に、仁科記念サイクロترونセンターのサイクロترونにおいてPIXE分析に供した。

2.5 結果の解析方法

各時刻に採取した血液のPIXE分析結果を、供試牛を反復として栄養状態の処理と時刻を要因とする2元配置分散分析によって解析した。採食前水準および採食後1時間における採食前に対する増減量についてはt-検定によって処理間差の有意性を調べた。

またPIXE分析値と血漿中グルコースおよび遊離脂肪酸濃度との間の単相関係数を求めた。

なおPIXEによって分析された元素は、牛における血中濃度の多寡、あるいは栄養生理学上の意義によって、主要元素⁴⁾および微量元素に分類した。

3 結果および考察

1日当たり体重比2%量を給与すると、ほとんどの場合で給餌後2ないし3時間までに全量を摂取し、給餌直後に顕著な採食行動を示す。さらに絶食後の再給餌時にはより積極的に採食する。それらに対して飽食量を給与している条件では、給餌を行っても積極的な採食行動を示すわけではない。今回の採食にともなう

血中各種成分濃度の変化は、以上のような栄養状態による採食パターンの相違を反映するものと考えられた。

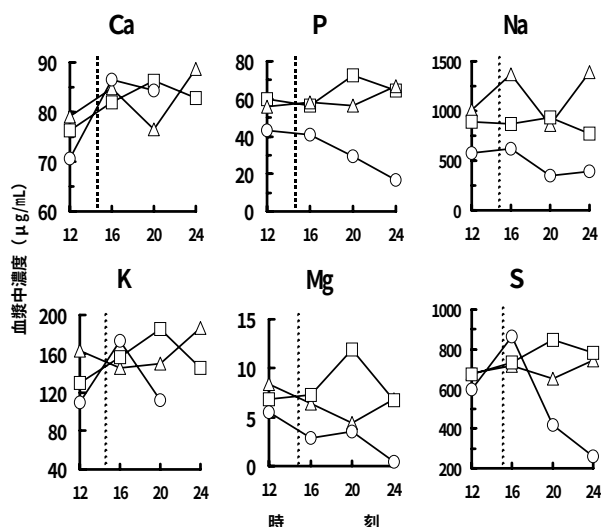


図1. 血漿中主要元素濃度の給餌にともなう変化

○: 飽食, △: 体重比2%量→飽食, □: 絶食→飽食。破線: 給餌時刻(15:00)。

3.1 主要元素含量の経時変化パターンに対する栄養状態の影響

主要元素の血漿中含量の採食にともなう変化を図1に示した。Ca, K は栄養状態の処理間に明瞭な相違を示さなかった。一方, P, Mg および Na では, 飽食処理時における血中濃度が他の2処理に比べて低い水準で推移するようにみられた。また S は給餌後5時間以降に, 飽食処理時において他の2処理より低い水準であった。しかしながらいずれの元素についても処理の効果は有意でなく, 給餌前水準および給餌後の変化量にも有意な処理間差は認められなかった。

一般に Ca の体内における含量は, 強い恒常性維持機構によって一定レベルが保たれており, 栄養状態が

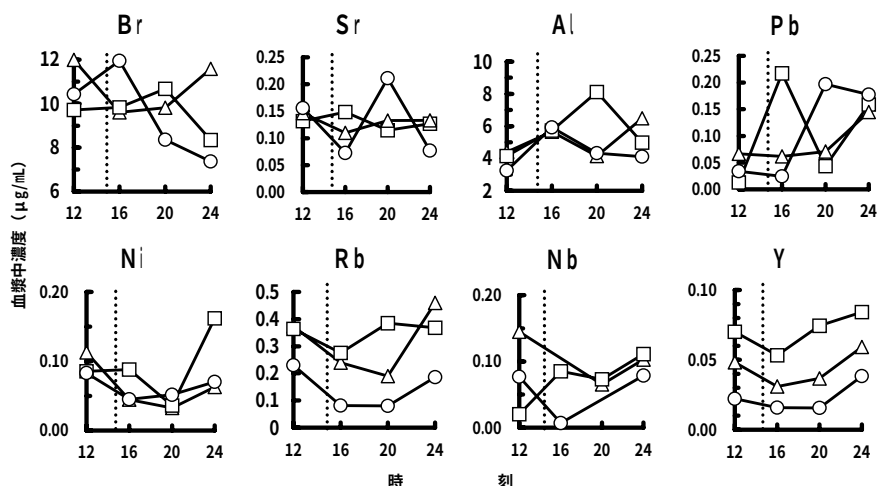


図2. 血漿中微量元素濃度の給餌にともなう変化(1)

○: 飽食, △: 体重比2%量→飽食, □: 絶食→飽食。破線: 給餌時刻 (15:00)。

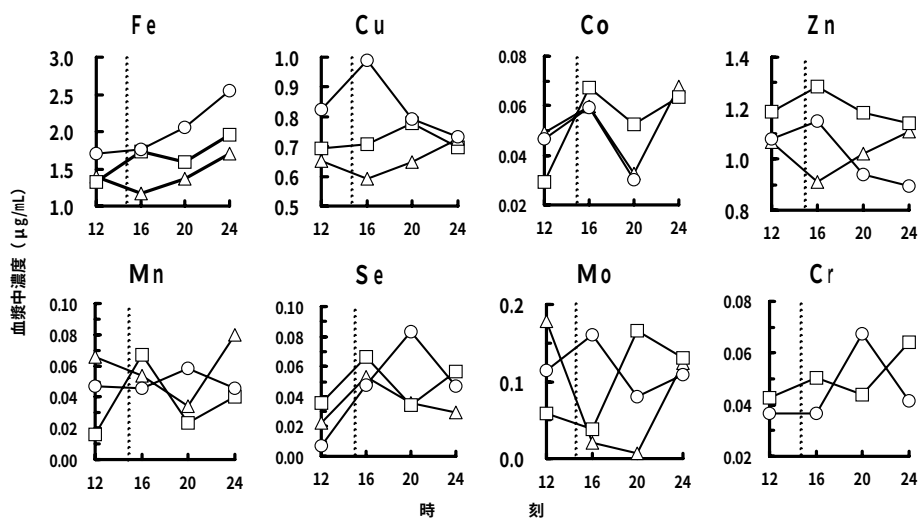


図3. 血漿中微量元素濃度の給餌にともなう変化(2)

○: 飽食, △: 体重比2%量→飽食, □: 絶食→飽食。破線: 給餌時刻 (15:00)。

多少変化しても大きな影響を受けないが, 血中濃度は日間で変動する^{4,5)}。また Mg や Na などは, 牧草の摂取量, あるいは摂取する牧草の発育ステージといった摂取飼料の内容と強く関連して変動する^{4,5)}。今回の結果では, 同一飼料の摂取量の増減という処理が主要元素濃度の採食にともなう変動パターンに及ぼす影響は明瞭でなかった。しかしながらこのことは, 供試牛が3頭と例数が必ずしも多くないことや, 個体間差が大きいことによる可能性があるため, 例数を増やしてさらに検討する必要があると考えられる。

3.2 微量元素含量の経時変化パターンに対する栄養状態の影響

主要元素以外のいわゆる微量元素として、ほとんどの測定対象試料で測定されたものが16種あった。それらの採食にともなう血漿中濃度の変動パターンを図2および3に示した。全般に、変動パターンは一定でなく、栄養状態の処理との関連性に一定の傾向は認められなかった。

しかしながら表1および2に示したように、給餌前水準および給餌後の増減量は処理間で有意に異なる元素があった。例えば給餌前水準については、Co, Mn, Moは絶食下で他の2処理より低いが、Zn, Seは逆に他の2処理より高い値を示した。またCuでは、飽食条件下で他の2処理に比べて、採食後1時間の増加が著しい傾向がみられた。一方、CoやMnでは、絶食から飽食への変更にもなって採食後の著しい増加がみられた。

これらの結果から、ある種の微量元素の血中濃度を調べることによって、対象となる牛の栄養状態の履歴が、少なくとも飽食や栄養不良といった極端な場合については推測できることが示唆された。

3.3 各種元素含量とグルコースおよび遊離脂肪酸濃度との関係

グルコースは栄養状態の良好なほど高い水準を示し、また採食前に上昇した後、採食後に低下してまた次の採食に向けて上昇するという変動パターンを示すことがよく知られている⁵⁾。遊離脂肪酸は、絶食によって著しく増加し、採食後に減少する⁵⁾。今回得られた結果はこれらと一致した。

表1. 血漿中微量元素濃度の給餌前水準
有意差の認められた元素のみを示す。

	給餌前濃度(μg/mL)		
	飽食	2%給与	絶食72時間
Co	0.0467 ^a	0.0491 ^a	0.0293 ^b
Zn	1.0813 ^b	1.0687 ^a	1.1882 ^c
Mn	0.0472 ^a	0.0661 ^a	0.0124 ^b
Se	0.0067 ^a	0.0224 ^b	0.0354 ^b
Mo	0.1149 ^a	0.1783 ^a	0.0586 ^b
Rb	0.2301 ^a	0.3737 ^b	0.3635 ^b
Nb	0.0769 ^b	0.1445 ^c	0.0205 ^a
Y	0.0222 ^a	0.0481 ^b	0.0701 ^c

行内の異文字間に有意差(p<0.05)があることを示す。

表2. 血漿中微量元素濃度の給餌後1時間における給餌前水準からの増減量
有意差の認められた元素のみを示す。

	濃度差(μg/mL)		
	飽食	2%給与→飽	絶食→飽食
Co	0.0128 ^b	0.0105 ^b	0.0379 ^a
Mn	-0.0016 ^b	-0.0123 ^b	0.0506 ^a
Pb	-0.0092 ^b	-0.0051 ^b	0.2045 ^a
Cu	0.1654 ^a	-0.0573 ^b	0.0153 ^b

行内の異文字間に有意差(p<0.05)があることを示す。

表3 各種元素とグルコースおよび遊離脂肪酸(FFA)の血中濃度の単相関係数
主 要 元 素

主 要 元 素			微 量 元 素					
グルコース		FFA	グルコース		F F A	グルコース		FFA
Ca	0.229	0.004	Fe	-0.002	-0.079	B r	0.174	-0.117
P	0.150	0.427	Cu	-0.314	-0.080	S r	0.015	0.056
Na	0.363	0.037	Co	0.163	0.156	A l	0.077	0.324
Cl	0.241	0.242	Zn	-0.418	0.773 **	P b	0.139	0.151
K	0.372	0.087	Mn	0.441	-0.325	N i	-0.069	0.316
MG	-0.006	0.516	Se	-0.259	0.242	R b	0.254	0.367
S	-0.058	0.356	Mo	0.149	-0.100	N b	0.596 *	-0.127
			Cr	0.763 **	-0.306	Y	0.010	0.649 *

**: $p<0.01$, *: $P<0.05$

グルコースおよび遊離脂肪酸とPIXE分析値との単相関係数を表3に示した。これらと有意な相関関係を示す主要元素はなかったが、微量元素においては、Znと遊離脂肪酸、Crとグルコースとの間に1%水準で、またNbとグルコース、Yと遊離脂肪酸の間に5%水準で、有意な比較的強い正の相関関係が認められた。

これらの結果のうち、例えばCrとグルコースについては、Crによってグルコース利用性が高まるというように両者間の関連性が明らかなものがあるが、NbやYについては栄養生理学的な意義が不明な点が多い。本

結果では、これらの元素が摂取飼料のマーカーとして増減し、そのパターンがグルコースなどの変動と合致したと思われる。これらの現象の栄養生理学的な意義については引き続き検討を要するものと思われた。

3.4 まとめ

今回の結果から、ある種の微量元素の血中濃度は、栄養状態に関連して変動し、またすでによく用いられている代謝関連物質との間にある程度強い相関関係を示すものがあることが示された。このことは、逆にこのような元素の血中濃度を把握すれば、代謝プロファイル関連物質と同様に、あるいは若干異なった側面から、対象牛の栄養状態を推測することができる可能性のあることを示唆すると思われた。

Caのように強いホメオスタシス機構によって体内含量が一定に保たれている主要元素は、栄養状態が多少変わっても血中濃度の大きな変動にまでは至らないようであり、一方、そのような制御をあまり受けない微量元素の方が、栄養状態を反映して血中濃度が増減したものと推察される。

ただし各種元素の血中濃度は、摂取する飼料中の濃度を反映すると考えられ、どのような飼料を摂取しても同様の傾向が認められるかは確認されてない。また例えば亜鉛のように血液中では大部分が赤血球に結合するものもあるので、全血を対象にした測定がよりよいケースがありうる。さらに体毛の含量がより鋭敏に栄養状態の履歴を反映する可能性もある。このような対象も今後例数を増やして検討するべきと思われる。

なお今回の供試牛は、同月齢の一般的なホルスタイン種去勢牛⁴⁾に比べて体重が著しく少なく、今回得られた給餌条件の制御にともなう栄養生理的な反応が一般的な牛でも認められるか否かを確認する必要があると考えられる。

4 引用文献

- 1) Payne, J.M., (1970) The use of metabolic profile test in dairy herd. Vet. Rec., 87:150—158.
- 2) 元井 霞子 (1990) 乳牛の周産期疾病早期診断. 早期治療法の重要性. 臨床獣医, 8:87—93.
- 3) 志賀 隼郎 (1998) 第3章・代謝の生理と内分泌制御. 第4節・無機物代謝. 反芻動物の栄養生理学 (佐々木 康之監修). pp—pp. 農山漁村文化協会発行. 東京.
- 4) 農林水産技術会議編 (2000) 日本飼養標準. 肉用牛. pp—pp. 中央畜産会発行. 東京.
- 5) 佐藤 博 (1986) 乳牛における血液成分とその栄養生理的意義. 日畜会報, 57:959—970.

Variation in several mineral concentration in beef plasma analyzed using PIXE and its relationships with metabolites relating to nutritional condition.

Yasuhiro Aoki, Sada Ando*, Akihisa Yamada**, Tomoya Yamada and Naoto Nakanishi

National Institute of Livestock and Grassland
Senbonmatsu 768, Nishinasuno, Tochigi, 329-2793, Japan

* Present address: National Agricultural Research Center for Western Region
Yoshinaga 60, Kawai, Oda, Shimane, 694-0013, Japan

** Present address: Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council Secretariat, Ministry of Agriculture, Forestry
and Fisheries
Kasumigaseki 1-2-1, Chiyoda, Tokyo, 100-0013, Japan

Abstract

The experiment was carried out to investigate 1) the variation in plasma concentrations of several major and minor minerals of beef steers and 2) the relationships between the plasma concentration of minerals that detected using PIXE and glucose and free fatty acids (FFA) . Three Holstein steers were maintained under either free feeding, restricted feeding or fasting. They were fed sufficient amount of feed on the experiment day at 15:00 regardless of the feeding treatment, and blood samples were collected at 12:00, 16:00, 20:00 and 24:00. The plasma concentrations of minerals were analyzed using PIXE, and glucose and FFA concentrations were also tested.

It was observed that the plasma concentrations of several micro minerals before feeding and its changes after feeding were significantly different due to the treatments. And also, several micro minerals showed relatively high correlation with glucose or FFA concentrations in plasma. These results suggest that several micro minerals detected using PIXE might be useful tools to estimate the nutritional status of cattle.

PIXE 分析法および機器中性子放射化分析法による マウス肝臓中および血清・血漿中の微量元素の定量(III)

矢永誠人 吉田 努 大山拓也 前津仁美 野口基子*¹
大森 巍 ニツ川章*² 世良耕一郎*³

静岡大学理学部放射化学研究施設
422-8529 静岡市大谷 836

*¹ 静岡大学理学部生物地球環境科学科
422-8529 静岡市大谷 836

*²(社)日本アイソトープ協会滝沢研究所
020-0173 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

*³ 岩手医科大学サイクロترونセンター
020-0173 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

1 はじめに

亜鉛は、生体中におけるその機能の多様性から、最も必須性の高い微量金属といわれている。近年、我々は、この亜鉛の欠乏が他の微量元素の挙動に与える影響、すなわち、微量元素間の相互作用について検討している。その手段として、亜鉛欠乏餌および対照餌（正常餌、亜鉛添加餌）で飼育したマウスの各臓器および血清についての PIXE 分析法および中性子放射化分析法による種々の微量元素の定量・比較検討、さらにはマルチトレーサー法を用いての微量元素の挙動の追跡を行っている。

食餌中の亜鉛欠乏の影響は、亜鉛欠乏餌を摂取した期間やマウスの週齢（成長の過程にある場合と成獣の場合）によっても異なることが考えられるため、様々な飼育条件下のマウスを分析対象としている。平成 12 年度には、PIXE 法では、マウス血清および血漿中の微量元素の定量を中心に分析を行ったが、本報では、血清あるいは血漿についての分析結果とこれまでに機器中性子放射化分析法（INAA）により定量した各臓器中の微量元素の濃度、特に、骨中亜鉛濃度についての分析結果をあわせて報告する。

2 実験

2.1 供試動物

成獣についての実験では、(株)日本クレアより購入した ICR 系マウス（オス、7 週齢）を通常餌（日本クレア実験動物用飼料, CE-2）による 1 週間の予備飼育を行い、その後、実験に供した。同社より購入した亜鉛欠乏餌およびミリポア水、または対照餌およびミリポア水にて、それぞれ 3 日間、1、3、6、

13 週間の飼育を行った。なお、予備飼育のみを行ったマウスを飼育 0 週間とした。また、予備飼育を含めた飼育期間中は、各ケージの中にステンレス製ネットを二重に敷き、いずれの場合も飼料および水以外の敷き藁あるいは排泄物等を摂取できない条件とした。

成長期にあるマウスについての実験は、妊娠 13～14 日目の ICR マウスを購入し、出産させた後、以下のように行った。

(1) 実験開始週齢が 0 週齢（3 日齢）の場合

母マウスに亜鉛欠乏餌およびミリポア水を与えて 3 週間飼育することにより、仔マウスを亜鉛欠乏状態にし、分析に供した。6 週間飼育する場合には、前述した 3 週間を経過した後に強制的に離乳させ、その後の 3 週間は仔マウス自身に亜鉛欠乏餌およびミリポア水を摂取させた。

(2) 実験開始週齢が 3 週齢（21 日齢）の場合

仔マウスの出生後 3 週間は通常の飼料により授乳させ、その後、仔マウスに亜鉛欠乏餌およびミリポア水を与えて、3 日間、1、3、6、9 週間の飼育を行った。

(3) 実験開始週齢が 4 週齢の場合

仔マウスの生後 3 週間後に離乳させた後、1 週間は通常の飼料により飼育し、その後、亜鉛欠乏餌およびミリポア水を与えて、1、3、6、9 週間の飼育を行った。

2.2 分析試料

上記の各マウスをエーテル麻酔下で心臓より採血した後、脳、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、精巣、骨、骨格筋の各臓器・組織を摘出した。摘出した各臓器・組織は凍結乾燥を行い、分析試料とした。また、血液に関しては、血清または血漿を分離し、一部については生化学的検査を行った後、分析を行った。

2.3 PIXE 分析

血清または血漿のみを分析対象とし、それぞれ、内部標準を加えることなくその数 μl をバックグ膜（ポリプロピレン膜）上に滴下し、ターゲットとした。

2.4 INAA

肝臓、骨および他の摘出した臓器・組織について INAA を行った。各組織について 20～130mg を精秤し、ポリエチレン袋に二重に封入したものを照射用試料とした。標準試料には、NIST SRM 1577b Bovine Liver の一定量を同様に二重封入したものを用いた。熱中性子の照射は、日本原子力研究所 JRR-3 または JRR-4 にて行った。短寿命核種による定量では、JRR-3 放射化分析用照射設備 PN-3（熱中性子束 $1.9 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ）あるいは JRR-4 気送管（熱中性子束 $4.0 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ）にて 10 秒間の照射を行い、照射後直ちに、あるいは 1～3 時間後に高純度 Ge 半導体検出器を用いて γ 線測定を行った。長寿命核種による定量では、JRR-3 気送照射設備 PN-1（熱中性子束 $6.0 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ）または JRR-4 水力照射設備 T-パイプ（熱中性子束 $6.0 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ）にて 20 分間の熱中性子の照射を行い、照射後、10～60 日間の冷却の後、高純度 Ge 半導体検出器を用いて γ 線測定を行った。

2.5 生化学的分析

一部のマウスについては、血漿中の微量元素の PIXE 分析を行うにあたり、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT）、乳酸脱水素酵素（LDH）、アルカリフォスファターゼ（ALP）等について、動物用生化学自動分析装置「富士ドライケム 3500V」（（株）富士フイルム）により分析を行った。

3 結果および考察

3.1 INAA によるマウス臓器中の微量元素の定量結果

亜鉛欠乏にともなう亜鉛濃度の変化の典型的な例として、8 週齢から 3 週間飼育したマウスの各臓器・組織中の亜鉛濃度を Fig.1 に示した。Fig.1 に見られるように、食餌中の亜鉛欠乏の影響が強く現れる臓器・組織は、骨および脾臓であった。亜鉛欠乏マウスの骨中亜鉛濃度は、亜鉛欠乏餌による飼育期間が長くなるほど、また、亜鉛欠乏餌による飼育を開始する週齢が若いほど、対照とするマウスの骨中亜鉛濃度と比較して、より低下する傾向が見られた。このことは、骨が亜鉛を蓄積する組織であり、食餌中の亜鉛が欠乏すると、骨から他の臓器へ亜鉛が供給されることを示しているものと考えられる。しかしながら、骨から他の臓器への亜鉛の供給には限界があるように見られた。すなわち、脱毛症状が見られるような飼育条件や死亡例が認められるような飼育条件のマウス骨中の亜鉛濃度を調べると、それらの症状と骨中亜鉛濃度との間には一定の関係があるようであった。一方、亜鉛欠乏マウスの脾臓中亜鉛濃度については、亜鉛欠乏餌による飼育期間や飼育開始の週齢にかかわらず、一定の濃度低下を示しており、これは興味深いものである。その他の臓器・組織では、長期間にわたって亜鉛欠乏餌により飼育したマウスあるいは成長期に亜鉛欠乏餌を与えたマウスの肝臓・腎臓・精巣等において、亜鉛濃度の低下を認めることができた。

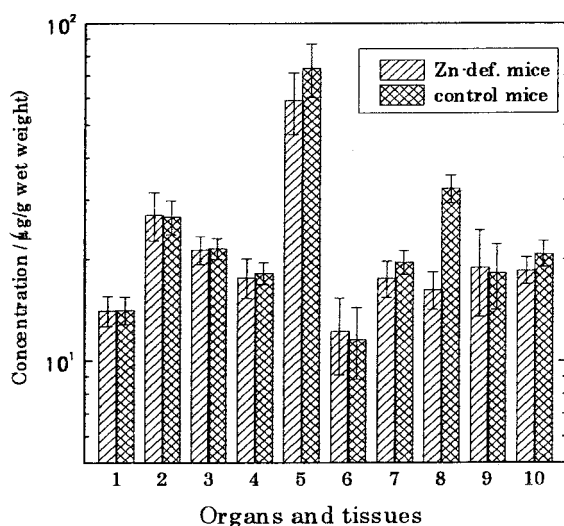


Fig. 1 Concentration of Zn in various organs and tissues in Zn-deficient mice and control mice; BR - brain, LV - liver, SP - spleen, KD - kidney, BN - bone, MS - skeletal muscle, TS - testis, PC - pancreas, SK - skin and hair, IN - small intestine

亜鉛以外の元素で、食餌中の亜鉛欠乏によりその濃度に顕著な変化が現れた元素はコバルトであった。いずれの飼育条件においても、亜鉛欠乏群の分析した全ての臓器・組織中のコバルト濃度は、対照群と比較して有意に上昇していた。成獣マウスの場合、亜鉛欠乏餌による飼育期間が長くなるにつれて、コバルトの濃度は上昇していったが、ある程度のところで一定となる傾向が認められた。また成長期に亜鉛を欠乏させた場合には、その濃度の上昇は、成獣の場合に比べて、より高まる傾向が見られた。現在のところ、この亜鉛欠乏マウスのコバルト濃度が上昇する理由として、一部の亜鉛結合タンパク質中の

亜鉛とコバルトの置換あるいは腸管からの積極的な亜鉛の取り込みにともなうコバルトの取り込みの増加を考えているが、このことについては、なお検討中である。

成長期に、あるいは、成獣を長期間にわたって亜鉛を欠乏させたマウスの場合には、一部の臓器中のマンガンや鉄濃度に有意な上昇が認められた。短期間の亜鉛欠乏の場合にはこれらの元素についての濃度変化が検知されない理由としては、コバルトとこれらの元素との間の濃度差が一つの原因として考えられる。例えば、正常なマウスの肝臓の場合、マンガン、鉄、コバルトおよび亜鉛の各濃度（オーダー）は、 10^{-1} 、 10^{-3} 、 1^{-2} 、 10^1 （ $\mu\text{g/g wet weight}$ ）である。すなわち、コバルトの濃度は亜鉛の濃度に比べて3桁も低いのである。したがって、先に述べたような、生体内における亜鉛とコバルトの置換というようにことが起こった場合、全亜鉛タンパク質のごくわずかな量が増加したとしても、コバルト濃度の変化としては鋭敏に現れることになる。それに対して、マンガンや鉄の濃度はコバルトの濃度よりも高いため、同様な置換が起こったとしてもその変化はとらえにくいものと考えられる。また、鉄については、その濃度は亜鉛濃度よりも高く、しかもその鉄の濃度が大きく増加するということは、この変化は亜鉛との置換という直接的な相互作用というよりは、亜鉛欠乏にともなう何らかの二次的な現象なのではないかと考えている。

3.2 血清および血漿試料についての PIXE 法による分析結果と ALP 活性

血清および血漿試料については、分析に十分な量の採血を行うことのできた成獣の場合、3週齢および4週齢から実験を開始したマウス（2.1（2）および（3）の飼育条件）のものを分析対象とした。

PIXE 分析の結果、血清および血漿中の Na、Mg、P、S、Cl、K、Ca、Fe、Cu、Zn、Se、Br の 12 元素について定量を行うことができた。血清および血漿中の元素については、他の臓器・組織の場合とは異なり亜鉛欠乏群と対照群との間には、亜鉛のみに有意な差を認めることができた。成獣の場合および4週齢のマウスの場合には、対照実験開始から3日間または1週間の段階で、亜鉛欠乏群の血清または血漿中の亜鉛濃度は著しく低下し、その後はほぼ一定の値をとっていた。すなわち、各時点における対照群の血清

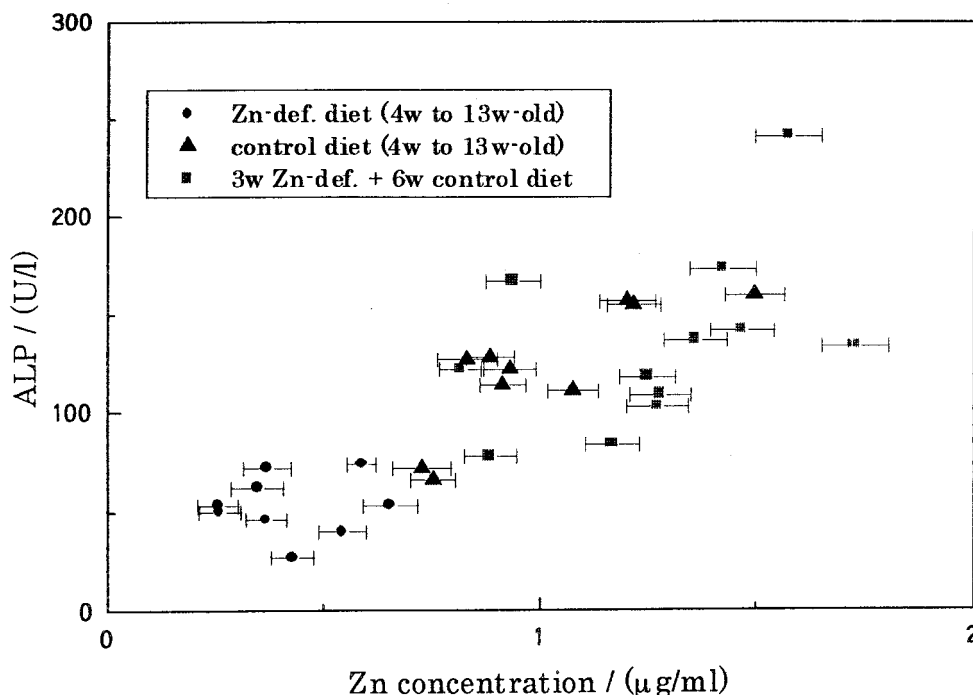


Fig. 2 ALP activity vs. zinc concentration in plasma

または血漿中の亜鉛濃度が 0.9~1.4 µg/ml であったのに対し、亜鉛欠乏群のそれは 0.3~0.6 µg/ml であった。一方、3 週齢から実験を開始したマウスの場合には、成獣などの場合と同様に亜鉛欠乏餌の摂取を開始してから 3 日後には、亜鉛濃度は対照群と比較して大きく低下していたのみではなく、各時点の亜鉛濃度は 0.2~0.5 µg/ml と、個体数は充分とは言えないが、その濃度は他の場合よりも低値を示した。さらに、飼育期間の延長につれて血漿中の亜鉛濃度が低下する傾向も認められた。この 3 週齢から亜鉛欠乏餌およびミリポア水を与えて 5 週間以上飼育したマウスでは、死亡例が認められるとともに、骨からの亜鉛の供給の限界値とともれる骨中亜鉛濃度が示されたことから、この血漿中の亜鉛濃度が他の場合よりも低値を示したことは、骨中亜鉛との関係を示唆しているもの考えられる。

血清および血漿中の生化学的検査の結果、いずれの飼育条件のマウスについても、亜鉛欠乏群と対照群との間に有意な差が認められたものは ALP 活性であった。Fig. 2 に、4 週齢から 9 週間にわたって亜鉛欠乏餌およびミリポア水を与えたマウス、対照餌およびミリポア水を与えたマウスおよび 3 週間亜鉛欠乏餌を与えた後に 6 週間対照餌を与えたマウス（切替群）の血漿中の亜鉛濃度と ALP 活性を示した。Fig. 2 に見られるように、血漿中亜鉛濃度と ALP 活性との間には相関が認められるようであった。また、切替群の血漿中亜鉛濃度および ALP 活性は、対照群と同様になっていた。骨中亜鉛濃度と血漿中亜鉛濃度および ALP 活性との関係についても検討してみたが、骨中亜鉛濃度が亜鉛欠乏の状態を示しているにもかかわらず、これらの間には相関を認めることはできなかった。この問題についてはさらに検討していく予定である。

Determination of Trace Elements in Liver, Serum and Plasma of Mice by PIXE and Instrumental Neutron Activation Analyses (III)

**Makoto Yanaga, Tsutomu Yoshida, Takuya Ohyama, Hitomi Maetsu,
Motoko Noguchi^{*1}, Takashi Omori, Syoji Futatsugawa^{*2} and Kouichiro Sera^{*3}**

Radiochemistry Research Laboratory, Faculty of Science, Shizuoka University
836 Ohya, Shizuoka 422-8529, Japan

^{*1} I Department of Biology and Geosciences, Faculty of Science, Shizuoka University
836 Ohya, Shizuoka 422-8529, Japan

^{*2} Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa 020-0173, Japan

^{*3} Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa 020-0173, Japan

Abstract

Concentrations of various trace elements in serum and plasma of zinc-deficient mice and control mice were determined by PIXE analysis. Twelve elements, Na, Mg, P, S, Cl, K, Ca, Fe, Cu, Zn, Se and Br in serum and plasma were satisfactorily determined. Low Zn concentration was found in sera and plasma of Zn-deficient mice

although no significant differences between two groups of mice were recognised for the other elements. A correlation between Zn concentration and APL activity was also found in the plasma of Zn-deficient mice and control mice.

Cu 塩投与 LEC ラット肝臓 Cu の PIXE 分析

太田顕成、ト 桂蘭、曾根由美子^{*1}、中山茂信^{*2}、三原春枝^{*2}
世良耕一郎^{*3}、二ツ川章二^{*4}、畠山智^{*4}、斉藤義弘^{*4}

北里大学医学部放射線科学、生化学^{*1}、実験動物学^{*2}
228-8555 神奈川県相模原市北里 1-15-1
E-mail:ohkensei@med.kitasato-u.ac.jp

^{*3}岩手医科大学サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森 348-58

^{*4}日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森 348-58

Key word: PIXE, Long-Evans Cinnamon Rat, Copper, Cu(I)Cl, Cu(II)Cl₂

1. はじめに

LEC(Long Evans Cinnamon)ラットでは、肝臓 Cu が異常蓄積して肝炎が起こる。消化管または血流を経て肝臓に至った Cu は、肝臓ライソゾームによって処理されて、生体利用または排泄の経路を辿るが、LECラット肝臓ではこれ以降の代謝機能が遺伝的に欠損しているために Cu による代謝障害が起こる。

この報告では、LECラットに CuCl あるいは CuCl₂ を食餌投与したときの肝臓 Cu の変化を調べた結果が述べられる。

2. 方法と材料.

2.1 動物.

Long-Evans Cinnamon(LEC)(SPF/VAF Crj/LEC、雄)、が使用された。LEC は Charles-River 社（東京）から 5 週齢で購入、納入された。実験は 8 週齢に達してから開始された。

2.2 薬品

試薬として、和光純薬工業社の硝酸（HNO₃、有害金属測定用）と関東化学(株)の銀標準液（1,000ppm、原子吸光分析用）が使用された。塩化銅（I）（Copper(I)Chloride）および塩化銅（II）（Copper(II)Chloride）は、和光純薬工業(株)（大阪）から購入された。

2.3 動物実験

ラットの飼料は粉末 CE-2（CLEA,東京）が使用された。飼料と水は自由に摂取できるように与えられた。LECラットに塩化銅（I）（Copper(I)Chloride）または塩化銅（II）（Copper(II)Chloride）がそれぞれ餌に混ぜられ、投与された。処置中に死亡したラットある

いは処分されたラットから肝臓が摘出された。摘出された肝臓は細かく裁断、生理食塩溶液で洗浄、最後に蒸留水で洗浄された。次に肝臓は濾紙上で水滴の除去された後、1～2 gが凍結乾燥のために採集され、48時間乾燥された。

2.4 分析試料の調製.

凍結乾燥された組織片は約100 mgが正確に秤量後、熱分解用テフロン容器に移され、分解された。熱分解の方法は、NMCCの定法に則り、硝酸によって灰化された。¹⁾ 得られた硝酸分解溶液は、室温に冷却された後、PIXE分析された。内部標準元素として組織重量1g当たり1mgまたは500 μgの銀(Ag)の溶液が加えられた。

2.5 PIXE 分析

PIXE 分析は、日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンターの装置で行った。

灰化溶液の5 μlが試料ホルダーのバックグ膜に塗られて、ドラフトの中で自然乾燥された。乾燥した試料は、PIXE 装置で測定され、得られたデータはNMCCのシステムプログラム (SAPIX)²⁾ で解析された。統計的処理および Kaplan-Meier 法による生存率曲線は、それぞれ FISHER(中山書店)および STAX(中山書店)によりなされた。

3. 測定結果

3.1 LECラット肝臓 Cu に対する塩化銅 (I) および塩化銅 (II) の影響

図1は食餌中に0.5%の割合で CuCl または CuCl₂ を混ぜた飼料が投与された時の LECラット肝臓 Cu の PIXE 分析結果を示す。

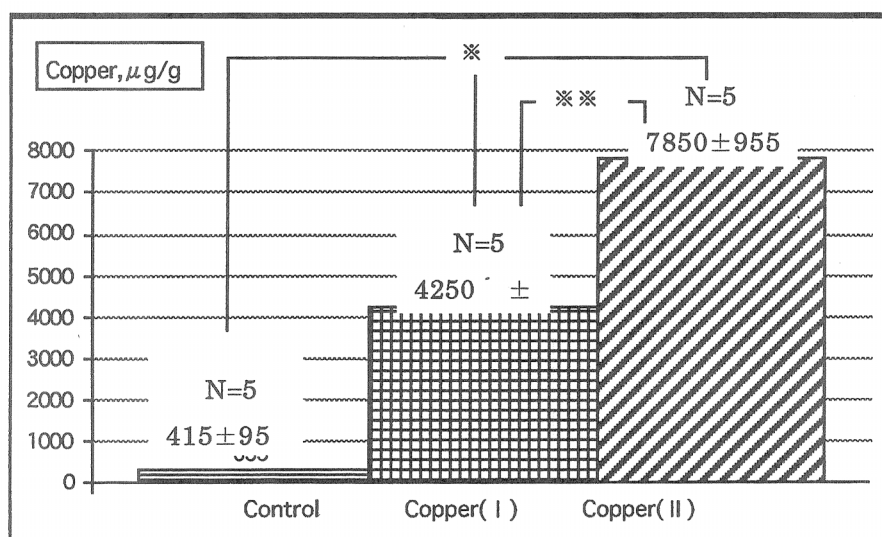


Fig. 1 Comparison of copper concentration ($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$, mean value, $n=3$) in liver of LEC rats maintained on high copper diets.

(a) Values given are the mean of results for 3 livers from each group of rat. The errors are standard deviations.

(b) *: significantly different from control(age-matched) LEC rats, $p<0.01$. and **: significantly different, $p<0.01$.

図から分かるように、Cu(I)Cl および Cu(II)Cl₂ を投与された LEC 肝臓中の Cu 濃度は対照群(年齢対応)LEC ラット肝臓 Cu 濃度に比べて急激に、しかも異常に高い濃度に増加した。その値は、年齢対照群：415±95 μg/g、Cu(I)群：4250±480 μg/g、および Cu(II)群：7850±955 μg/g、であり、対照群に比べて Cu 塩投与群の Cu 濃度が有意の差で高い値を示した。

また、Cu(I)Cl 投与群と Cu(II)Cl₂ 投与群を比較すると、Cu(I)Cl 投与群に比べ Cu(II)Cl₂ 群の肝臓 Cu 値が有意の差で高い値を示した。

3.2 LECラット生存可能性に対する塩化銅(I)および塩化銅(II)の影響

図2(A),(B)は、Cu(I)Cl あるいは Cu(II)Cl₂ が1%または0.5%の割合で混された食餌が LEC ラットに投与された時、ラット寿命の変化が Kaplan-Meier 生存曲線法で検定された結果を示す。

塩化銅(I)および塩化銅(II)が1%濃度あるいは0.5%濃度で混入された食餌が投与された時、LECラットは1%濃度群および0.5%濃度群の両群の全例が2週間以内に死亡し、LECラットの生存期間に対する飼料中の塩化銅(I)および塩化銅(II)の濃度依存性に有意差は認められなかった。

LECラットの生存可能期間に対して、1%濃度塩化銅投与群では塩化銅(I)投与ラットと塩化銅(II)投与ラットの間には統計上の差は認められなかった。一方、0.5%濃度塩化銅投与ラット群では塩化銅(I)投与ラットの生存期間が塩化銅(II)投与ラットのそれよりも有意の差で小さかった。

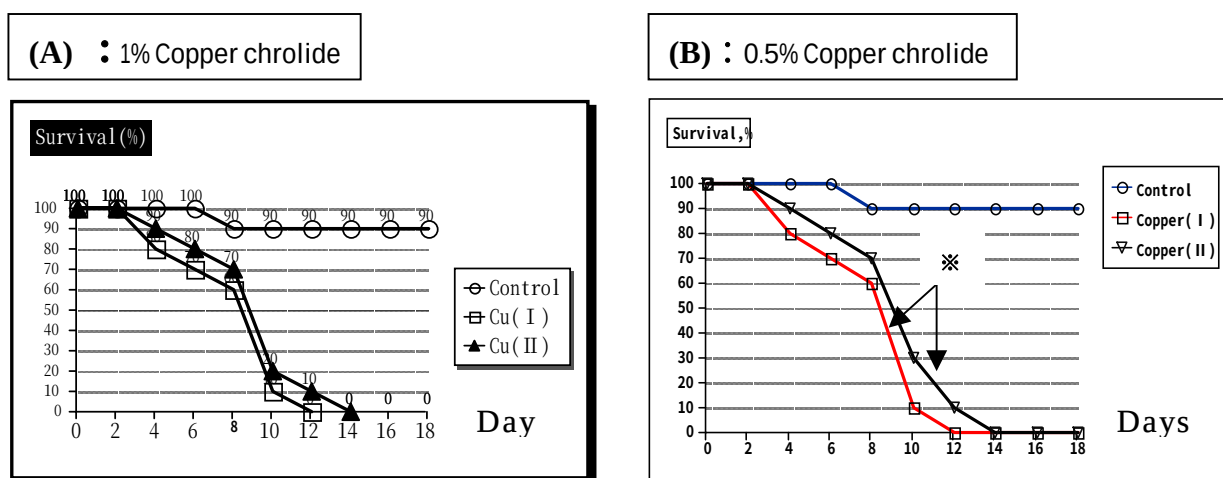


Fig. 2 Kaplan-Meier survival curve of the LEC rats groups classified into 1) standard diet(Control, n=7), 2) Cu(I)Cl-fortified diet (n=7), and 3) Cu(II)Cl₂-fortified diet (n=7).

(A) : 1.0% Copper chrolide-fortified diet administered rats.

(B) : 0.5% Copper chrolide-fortified diet administered rats.

※ : There was significant difference between these two groups of the rats, $p < 0.05$.

4. 考察

通常使用されている実験用ラット肝臓 Cu 含量は $10 \sim 20 \mu\text{g/g}$ である。これに対して、LECラット肝臓 Cu は、動物業者から搬入された時点での「除 Cu 飼料で飼育中の未熟 LECラット（4～6週齢）」においてさえもその量 $140 \sim 220 \mu\text{g/g}$ である。ちなみに、ヒト成人生体中の Cu 含量は、 $95 \sim 165 \text{mg}/60 \text{kg}$ であり、このうち肝臓 Cu は $20 \sim 40 \mu\text{g/g}$ である。

Cu は生体にとって必須元素であり、その主要な生理作用はヘモグロビン形成に関わっていることがラットにおいて初めて明らかにされた。³⁾

摂取された Cu は体内において肝臓に取り込まれ、蓄積する。しかし、Cu の肝臓中濃度は一定に維持されている。肝臓中の Cu は銅タンパク質、メタロチオイネン-Cu、酵素-Cu、あるいは lysosome-Cu の形で存在する。体内 Cu の排泄は血液経路あるいは胆汁経路で行われる。

LECラット肝臓では lysosome に蓄えられた Cu が胆汁経路で排出される機能が遺伝的に欠損している。このために、一度肝臓に取り込まれた Cu は連続して蓄積し、その安定したイオン化性による生理作用によって肝細胞に強い毒性と傷害を与える。

謝辞

本実験を行うに当たり、日本アイソトープ協会の研究助成に感謝申し上げます。共同利用施設の使用に当たり、PIXE 測定、サイクロトロンと実験装置の維持と管理および放射線管理において、滝沢研究所仁科記念サイクロトロンセンターの職員の方に深く感謝申し上げます。

参考文献

1. ニツ川章二、畠山 智、斉藤義弘、世良耕一郎、「PIXE 試料調整法の検討」NMCC 共同利用研究成果報文集、1、70－81、199
2. K.Sera, S.Futatsugawa, S.Hatakeyama. "A few approaches to remove ambiguous factors in X-ray spectrum analysis.)", Int. J. PIXE, 3, 283-328(1993).
3. 木村正巳, 荒記俊一ほか訳、環境汚染物質の生体への影響、12、p203-247、東京化学同人、東京、1981

Different Effects of Copper(I) and Copper (II) on Copper Contents of Liver and Life Span in the LEC Rats Maintained on High Copper Diets Studied by PIXE and Survival

A. Ohta, G. Bu^{*1}, Y. Sone^{*2}, S. Nakayama^{*3}, H. Mihara^{*3},
^{*4} K. Sera, ^{*5} S. Futatsugawa, ^{*5} S. Hatakeyama, and ^{*5} Y. Saitoh

Department of Radiology, ^{*2} Biochemistry, and ^{*3}Animal science,
Kitasato University School of Medicine, Sagamihara Kanagawa 228-8555 Japan

^{*1}Department of Preventive Medicine , Norman Bethune University for Medical Science
13 Xinmin da jie, Changchun, 130021 P.R.China

^{*4} Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, 020-0173 Japan

^{*5} Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa, 020-0173 Japan

Abstract

The effects of the intake of dietary of Cu(I)Cl and Cu(II)Cl on liver accumulation in Long-Evans Cinnamon(LEC) rats was investigated. LEC rats were freely given experimental diets without or with supplemental copper chrolide (containing 0.5 g or 1 g of Cu(I)Cl or Cu(II)Cl as total per 100g diets) for 30 days.

Male LEC rats were treated with Cu(I)Cl or Cu(II)Cl for 30 days. Copper content of the liver were measured by PIXE.

The presence of Cu(I)Cl or Cu(II)Cl caused a significant increase in copper concentrations in the livers. We also found that liver copper content in Cu(II)Cl-treated rats was significantly higher than those in Cu(I)Cl-treated rats. However, Cu(I)Cl-treated rats had shorter life-span than Cu(II)Cl-treated rats.

Seleno-DL-methionine 投与 LEC ラット肝臓 Se の PIXE 分析

太田顕成、ト 桂蘭、曾根由美子^{*1}、中山茂信^{*2}、三原春枝^{*2}
世良耕一郎^{*3}、二ツ川章二^{*4}、畠山智^{*4}、斉藤義弘^{*4}

北里大学医学部放射線科学、生化学^{*1}、実験動物学^{*2}
228-8555 神奈川県相模原市北里 1-15-1
E-mail:ohkensei@med.kitasato-u.ac.jp

^{*3}岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森 348-58

^{*4}日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森 348-58

Key word: PIXE, LEC Rat, selenium, Seleno-DL-methionine, mammary cancer tissue

1. はじめに

嘗て、⁷⁵Se-methionine は放射性医薬品として膵臓疾患検出のための膵シンチグラフィーに広く利用されていた。しかし、X線CT、MRI および超音波断層撮影等の核医学検査よりも遙かに解剖学的分解能に優れた診断機器が開発され、利用されるようになって以後は、⁷⁵Se-methionine による膵スキニング法は全く行われなくなった。

膵臓の役割および特異性は、消化酵素の合成と分泌であり、その重量の大部分は酵素タンパク質から成り立っている。膵臓の蛋白酵素はトリプシン、アミラーゼ、リパーゼ、核酸分解酵素、およびその他の酵素から成り、蛋白代謝に深く関わっている。膵臓におけるアミノ酸の摂取率は他の臓器に比較して著しく高い。³⁵S-methionine を用いた動物実験の結果によると、膵臓、十二指腸、小腸、肝臓の順で摂取率が高い。

本稿では、肝臓における Seleno-DL-methionine の取り込みを比較するために、LEC ラットと F344 ラットに Seleno-DL-methionine を投与し肝臓 Se および癌組織 Se を PIXE 法で分析した結果が報告される。現在、セレノ-DL-メチオニン分子置換タンパク質の X線結晶構造解析の研究に使用されている¹⁾が、ここではタンパク質合成のトレーサーとしての使用を試みた。

2. 方法と材料.

2.1 動物.

Long-Evans Cinnamon(LEC)(SPF/VAF Crj/LEC、雄)、が使用された。LEC は Charles-River 社(東京)から5週齢で購入、納入された。実験は8週齢に達してから開始された。

F344 ラットはCLEA社から購入され、Dimethylbenz(a)anthracene(DMBA)処置によって乳ガンが誘発作成された。

2.2 薬品

試薬として、和光純薬工業社の硝酸 (HNO_3 、有害金属測定用) と関東化学(株)の銀標準 駅 (1,000ppm、原子吸光分析用) が使用された。セレノ-DL-メチオニン (Seleno-DL-methionine、ICN Biomedicals Inc. 1263 South Chillicothe Road Aorora Ohio 44202) は和光純薬工業(株)(大阪)から購入された。DMBA は Kodak 社から購入され、雌 Fischer344 ラットに経口投与されて乳癌が誘発作成された。

2.3 動物の処置.

ラットの飼料は粉末 CE-2 (CLEA,東京) が使用された。飼料と水は自由に摂取できるように与えられた。セレノ-DL-メチオニンは生理的食塩水で希釈されて腹腔投与された。投与後、ラットは放血死され、肝臓が摘出された。摘出された肝臓は48時間凍結乾燥された。Fischer344 ラット乳癌組織も同様にして凍結乾燥された。

2.4 分析試料の調製.

凍結乾燥された組織片は約100mgが正確に秤量後、熱分解用テフロン容器に移され、分解された。熱分解の方法は、NMCCの定法に則り、硝酸によって灰化された。²⁾ 得られた硝酸分解溶液は、室温に冷却された後、PIXE 分析された。内部標準元素として組織重量1g当たり1mgまたは500 μg の銀(Ag)の溶液が加えられた。

2.5 PIXE 分析

PIXE 分析は、日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンターの装置で行った。

灰化溶液の5 μl が試料ホルダーのバックリング膜に塗られて、ドラフトの中で自然乾燥された。乾燥した試料は、PIXE 装置で測定され、得られたデータはNMCCのシステムプログラム (SAPIX)³⁾ で解析された。統計的処理および Kaplan-Meier 法による生存率曲線は、それぞれ FISHER(中山書店)および STAX(中山書店)によりなされた。

3. 結果.

3.1 セレノ-DL-メチオニン投与LECラットの生存曲線.

セレノ-DL-メチオニンは医薬用外毒物 (Toxic, irritant) に指定されている。図1は8週齢雄LECラットにセレノ-DL-メチオニン (40mg/ml) を腹腔に投与したときの生存曲線を示す。セレノ-DL-メチオニンが体重kg当たり40mgを投与されたラットは2時間以内に10例中6例が死亡した。一方、セレノ-DL-メチオニンが体重kg当たり10mgを投与されたラットでは急性の死亡例は看られなかった。

3.2 セレノ-DL-メチオニン投与ラット肝臓SeのPIXE分析.

図2は、セレノ-DL-メチオニン20mg (体重kg当たり) が雄F344ラットおよび雄LECラットに腹腔投与された後2時間における肝臓セレンの分析値を示す。

対照群 (生理食塩水投与群) のF344およびLECラット肝臓中のSeは、それぞれ2.10 $\mu\text{g/g}$ および4.85 $\mu\text{g/g}$ であった。一方、セレノ-DL-メチオニンを投与されたF344およびLECラット肝臓中のSeは、それぞれ55.6 $\mu\text{g/g}$ および178.0 $\mu\text{g/g}$ であり、肝臓におけるSeの取り込みはLECラットの方がF344ラットよりも高い値を示した。

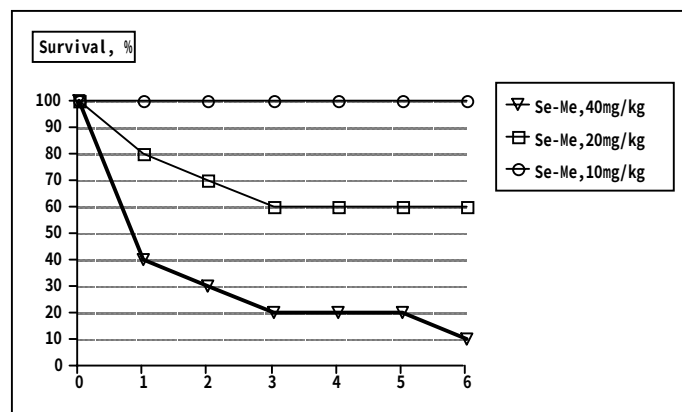


Fig. 1 The cumulative survival rate was determined by the Kaplan-Meier method. LEC rats groups classified into 1)Seleno-DL-methionine:40mg/k,g(n=10), 2)Seleno-DL-methionine:20mg/k,g,(n=10), and 3)Seleno-DL-methionine:10mg/k,g, n=10. There was significant difference among these three groups of the rats, $p < 0.01$.

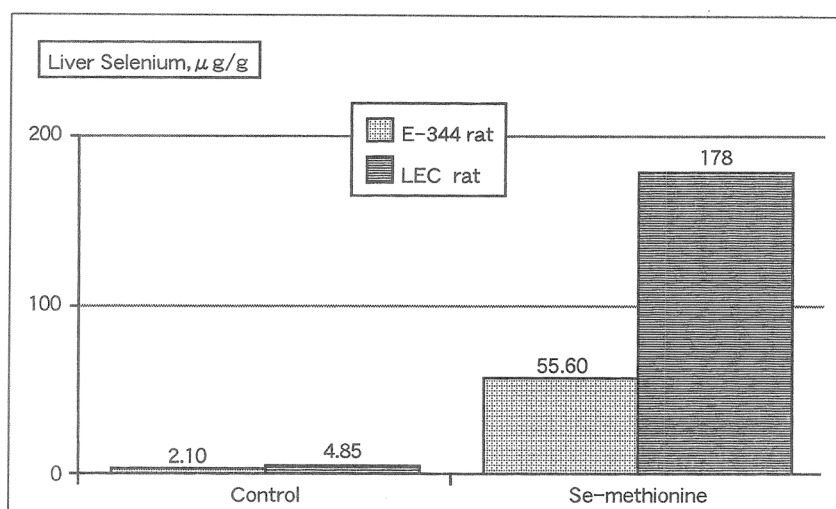


Fig. 2 Comparison of selenium concentration in liver of Fischer344 rat and LEC rats 2 hours after injected with seleno-DL-methionine.

3.3 セレノ-DL-メチオニン投与担癌ラット乳癌組織 Se の P I X E 分析.

図3は正常 Fischer 344 ラットおよびDMBA誘発担癌Fischer344 ラットにセレノ-DL-メチオニン 20mg (体重kg 当たり) が腹腔投与された時、ラット乳腺および乳癌組織における Se の P I X E 分析値を示す。セレノ-DL-メチオニンは正常組織よりも癌組織においてより多く取り込まれたことが分かる。

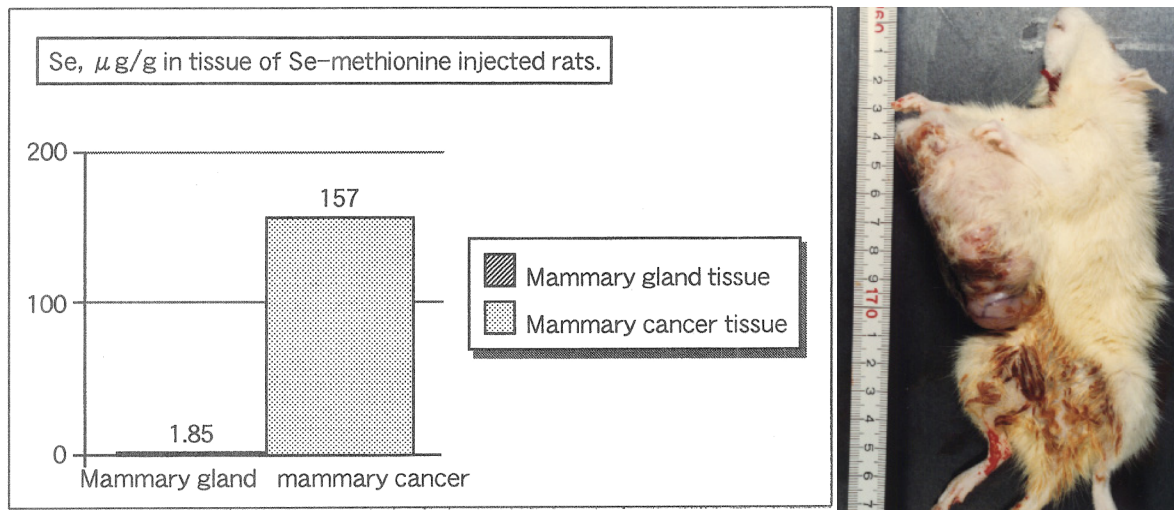


Fig. 3 Comparison of selenium concentration in mammary gland tissue and mammary cancer tissue of Fischer344 rats 2 hours after injected with seleno-DL-methionine.
Right: Mammary cancer-bearing rat

4. 結論

セレノアミノ酸は自然界に広く存在し、分布する⁴⁾。特に植物界には多くの種類のセレノアミノ酸が確認されており、その殆どは含硫アミノ酸のアナログである。

生体に投与されたセレノヌクレオチドに結合した Se はピリミジン核から容易に離脱するが、セレノアミノ酸は生体内で比較的安定であり化学的性質も含硫アミノ酸と殆ど変わらない。

本実験では、ラットにセレノメチオニンが腹腔投与され、肝臓および癌組織におけるその取り込みが調べられた。別に行われた生化学実験において、セレノメチオニン投与肝臓ホモジネートの TCA (トリクロル酢酸) 添加沈殿部に Se が存在することが確認された。即ち、セレノメチオニンの大部分は肝臓中のタンパク質分画に存在した。

以上のことから次のように結論された。1) ラットに投与されたセレノメチオニンは、肝臓および癌組織中の蛋白質の取り込まれたと推定された。2) LEC ラット肝臓は Fisher ラット肝臓よりも蛋白合成が活発である。3) 癌組織は正常組織よりも蛋白合成が活発である。

謝辞

本実験を行うに当たり、日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンターの研究助成に感謝申し上げます。共同利用施設の使用に当たり、サイクロترونと実験装置の維持と管理および放射線管理において、サイクロترونセンターの職員の方に深く感謝申し上げます。

参考文献

1. 和光純薬時報、2000 年、7 月号、和光純薬株式会社（大阪）.
2. ニッ川章二、畠山 智、齊藤義弘、世良耕一郎、「PIXE 試料調整法の検討」
NMCC 共同利用研究成果報文集、1、70-81、199
3. K.Sera, S.Futatsugawa, S.Hatakeyama. "A few approaches to remove ambiguous factors in X-ray spectrum analysis.)", Int. J. PIXE, 3, 283-328(1993).
4. 木村正巳, 荒記俊一ほか訳、環境汚染物質の生体への影響、12、東京化学同人、東京、1981

PIXE Determination of Seleno-DL-methionine and Its Validation with regard to Uptake and Protein Incorporation in Rats.

A. Ohta, G. Bu^{*1}, Y. Sone^{*2}, S. Nakayama^{*3}, H. Mihara^{*3},
^{*4} K. Sera, ^{*5} S. Futatsugawa, ^{*5} S. Hatakeyama, and ^{*5} Y. Saitoh

Department of Radiology, ^{*2} Biochemistry, and ^{*3}Animal science,
Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara Kanagawa 228-8555 Japan

^{*1}Department of Preventive Medicine, Norman Bethune University for Medical Science
13 Xinmin da jie, Changchun, 130021 P.R.China

^{*4} Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, 020-0173 Japan

^{*5} Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa, 020-0173 Japan

Abstract

This investigation aimed to validate seleno-DL-methionine as a protein synthesis marker using PIXE. Seleno-DL-methionine solution was intraperitoneally injected into the Long-Evans Cinnamon (LEC) rats and Fischer 344 rats. At 2 hours after injection, the rats were killed and the selenium concentration was measured in livers of LEC rats and mammary cancer tissues of Fischer rats, respectively.

The high organ incorporation of selenomethionine was founded in liver of LEC rats. Selenomethionine was predominately incorporated into tumor tissue after injection *in vivo* in rats.

The study suggested that selenomethionine has good chemical as a protein synthesis tracer for the assessment of physiological function.

Se 欠乏食給餌ラットの Se 排泄／臓器中 Se 濃度と 亜 Se 酸ナトリウム投与後の体内動態

石井陽子^{*1} 磯村綾子^{*1} 夏堀雅宏^{*1} 伊藤伸彦^{*1} 世良耕一郎^{*2} ニッ川章二^{*3}

^{*1}北里大学獣医畜産学部
034-8628 青森県十和田市東 23 番地 35-1

^{*2}岩手医科大学サイクロtronセンター
020-0173 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

^{*3}日本アイソトープ協会仁科記念サイクロtronセンター
020-0173 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

1. はじめに

セレン(Se)は高い毒性を持つ反面、哺乳類にとって必須微量元素であり、また、肝臓で合成されるグルタチオンペルオキシダーゼ(GSH-Px)の主要な成分として、強力な抗酸化力、酸化還元力を発揮して、細胞をフリーラジカルの攻撃から守る物質でもある。家畜や人において様々な欠乏症が知られているとともに、最近では、Se 化合物の制ガン作用について疫学的な証拠が得られている。

Se 欠乏症やその予防的見地からセレンの生体への投与が必要とされる場合、Se は生体に対する毒性発現と欠乏症発現の濃度域が極めて狭く、また、吸収された Se の組織分布や排泄は、食餌中 Se 総量および Se 投与量やその化学的形態によって異なると言われていることから、直接的な毒性や残留も理解した上で投与形態ならびに投与方法を適切に選択あるいは改善する必要がある。そこで今回は、市販の固形普通飼料または Se 欠乏飼料給餌のラットに、実際に飼料中への添加や欠乏症に対する治療に用いられている亜 Se 酸ナトリウムを経口投与した後の、血漿、尿および糞中 Se 濃度を PIXE 法で測定し、ラット血漿中 Se 濃度の経時的な推移と尿および糞中 Se 排泄について、普通飼料給餌群と Se 欠乏飼料給餌群とを比較した。加えて Se 欠乏食給餌後の臓器中 Se 濃度の変化についても報告する。

2. 方法

実験 A：血液、尿および糞採取用として、7 週齢の Jcl:Wistar ラット(日本クレア、 $142 \pm 17\text{g}(\text{mean} \pm \text{SD})$)の雌 12 匹を用い、4 匹ずつ無作為に市販固形普通飼料給餌(control)群、Se 欠乏飼料 2 週間給餌(SD2w)群、Se 欠乏飼料 6 週間給餌(SD6w)群の 3 群に分けた。

実験 B：臓器採取用として、7 週齢の Std:Wister ラット(日本エスエルシー、 $184 \pm 39\text{g}(\text{mean} \pm \text{SD})$)の雄 12 匹雌

12 匹をそれぞれ同様に、4 匹ずつ無作為に市販固形普通飼料給餌(control)群、Se 欠乏飼料 2 週間給餌(SD2w)群、Se 欠乏飼料 6 週間給餌(SD6w)群の 3 群に分けた。

実験 A、B とともにラットは代謝ケージ(ラットメタボリックケージ kn-650 夏目製作所)内で馴致し、飼料(市販固形普通飼料、CE-2、日本クレア (Se 含量は放射化分析により $0.44 \pm 0.03 \mu\text{g/g}$)¹⁾)および水道水は自由摂食させた。馴致後の SD2w、SD6w 群のラットに、代謝ケージ内で Se 欠乏飼料(粉末飼料、オリエンタルバイオサービス)を SD2w には 2 週間、SD6w 群には 6 週間給餌した。飼料および水道水は自由摂食させた。動物の体重、飼料摂取および飲水量、尿および糞量は毎日測定、記録した。

1. 亜セレン酸ナトリウム溶液の作製とラットへの投与

実験 A：亜セレン酸ナトリウム(sodium selenite, sigma chemical co., St. Louis Mo) 22mg (Se 含量 10mg) を生理食塩水 10ml に溶解させ 2.2mg/ml (Se 1mg/ml) 投与溶液とし、使用まで凍結保存した。control 群は馴致後、SD2w 群および SD6w 群は Se 欠乏飼料給餌期間後に、調整した亜セレン酸ナトリウム溶液を約 2ml/kgB.W.(Se 2mg/kg B.W.)用意し、経口ゾンデを用いて胃内に直接投与した (投与時におけるラットは、control 群で 9 週齢、SD2w 群で 11 週齢、SD6w 群で 15 週齢である)。Se 投与後も引き続き、control 群は普通固形飼料、SD2w 群および SD6w 群については Se 欠乏飼料を給餌、自由摂取させた。

2. 試料の採取

実験 A：血液は、5%ヘパリン加生理食塩水で内筒をリンスした注射器を用い、投与 2 日前から投与後 10 日間まで経時的に尾静脈より約 200 μl 採取した。血液は採血後すぐに 2,000g $\times$ 5 分間遠心分離して、血漿を採取した。得られた血漿はマイクロチューブに移した後、凍結保存した(-20 $^{\circ}\text{C}$)。

尿および糞試料は、投与前後の 10 日間、各々 1 日ごとに全量を採取し、それぞれの容量および重量を測定した。その後、尿試料はそれぞれ攪拌、1ml を測定用尿試料として凍結保存した(-20 $^{\circ}\text{C}$)。また、糞試料は全量を凍結乾燥し測定用糞試料とした。

実験 B：control 群は馴致後、SD2w 群および SD6w 群は Se 欠乏飼料給餌期間後すぐに亜セレン酸ナトリウムは投与せずにそれぞれ、ペントバルビタールナトリウム麻酔下(ネプタール注射液、大日本製薬)(0.5mg/kg i.p.)で開腹し、5%ヘパリン加生食水 0.1ml を内筒に入れた注射器を用い腹大動脈から約 5~8ml 全採血した。脳、心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、子宮、精巣、精巣上体、前立腺および精嚢をそれぞれ採取し、生理食塩水で表面のみ洗浄した後軽く拭取り、重量を正確に測定後凍結乾燥した。解剖時におけるラットは、control 群で平均 11 週齢、SD2w 群で 9 週齢、SD6w 群で 13 週齢である。

3. 試料の調整と測定・解析

得られた液体試料をメノー皿上に滴下し、試料 50 μl に対し内部標準としてインジウム標準液(1000ppm 原子吸光分析用標準液、和光純薬工業)を血漿試料には 5 μl (終濃度 100ppm)、尿試料には 10 μl 加えた(終濃度 200ppm)。この試料をメノー皿上でよく攪拌した後、その 5 μl をマイラー製ターゲットホルダーに貼り付けた 4 μm 厚のポリプロピレン膜上に滴下、乾燥させて分析試料とした。

糞・臓器試料は凍結乾燥後重量を記録し、その全量を、メノー皿を用いて均一にすりつぶし、そこからそれぞれ 50mg をテフロン容器内に量りとり、硝酸 250 μl を加え湿性灰化処理した。それらの全量をメノー皿にあげ、そこに内部標準としてインジウム標準液を 30~50 μl 加え(終濃度 1000ppm)よく攪拌した後、その 5 μl を血漿、尿と同様にポリプロピレン膜上に滴下、乾燥させて分析試料とした。

これらの試料を PIXE で測定し、得られた X 線スペクトルを SAPIX^{2,3,4)}で解析して各試料中 Se 濃度を求めた。

血漿中 Se 濃度の動態パラメータ解析は、一次吸収過程を伴い定常状態に収束する 1-コンパートメントオープンモデルで解析した。動態解析には非線形最小自乗法プログラム (MULTI)⁵⁾を用い、さらに薬物動態学的各パラメータ^{5,6)}をそれぞれ算出した。

また、血漿中 Se 濃度-時間曲線から、曲線下面積(Area Under concentration-time Curve: AUC)を求めた。実際には、亜 Se 酸ナトリウム投与前の血漿中に含まれる平均 Se 濃度をバックグラウンドとして、それより高い濃度を示し

てから、バックグラウンド濃度に戻るまでの範囲として正味の AUC(AUCnet)を求めた。ラット 1 日当たりの尿中、糞中排泄量は PIXE 分析で得られた尿中、糞中排泄濃度と尿量および糞量の積として求めた。それらをさらに体重で補正し、体重 1kg 当たりの排泄量に換算した。垂 Se 酸ナトリウム投与前 2 日間の尿中および糞中の平均 Se 排泄量は、個体差と日々の変動を考慮して各個体ごとに求めた。投与量(2000 μ g/kg B.W.)に対する、投与後 5 日目までの累積尿・糞中 Se 回収率を合計して、投与量に対する合計累積 Se 回収率を求めた。

3. 結果

1. Se 欠乏飼料給餌による Se の血漿中濃度と尿・糞中排泄

各群における Se 投与前の血漿中 Se 濃度および尿・糞中 Se 排泄量をそれぞれ Fig.1-3 に示す。

血漿中 Se 濃度は control 群と比較して SD2w 群では同程度の値、SD6w 群では約 51%の減少が観察された(Fig.1)。尿中 Se 排泄は、個体差があるもののそれぞれ control 群と比較すると、SD2w 群では約 27%、SD6w 群では約 14%と有意な減少が認められた($P<0.05$)。しかし、SD2w 群と SD6w 群との間には有意な差は認められなかった(Fig.2)。糞中 Se 排泄はいずれの Se 欠乏飼料給餌群においても control 群の約 20%の値まで低下したが、control 群の値にばらつきが大きく統計学的有意差は認められなかった(Fig.3)。

2. 臓器中 Se 濃度における性差と Se 欠乏飼料給餌による影響

各群における Se 投与前の臓器中 Se 濃度を雄雌それぞれ Fig.4,5 に示す。control 群における臓器中 Se 濃度において脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓は雄雌ともに同様な値を示したが、雄では精巣が雌の最高値である腎臓の値の、約 2 倍の濃度を示した。

Se 欠乏食給餌後に大きな変化がみられたものとして肝臓では雄雌共に欠乏が進むにつれ Se 濃度の減少が見られた。また雄では精巣、精巣上体において、雌では腎臓、脾臓において control 群よりも SD6w 群で Se 濃度の上昇がみられた。

Fig.1 垂 Se 酸ナトリウム投与前における血漿中 Se 濃度

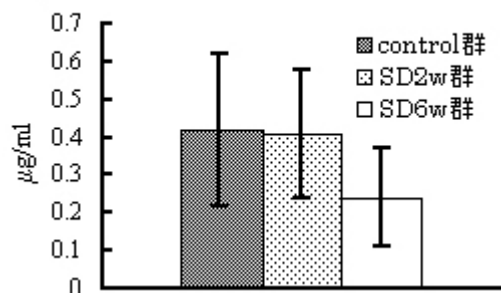


Fig.2 垂 Se 酸ナトリウム投与前における尿中 Se 排泄量

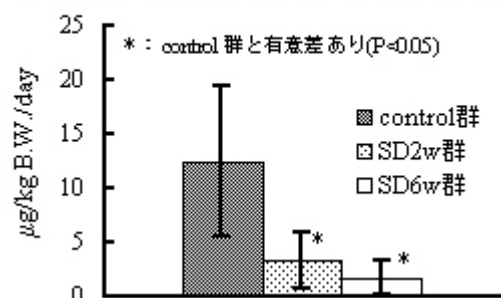
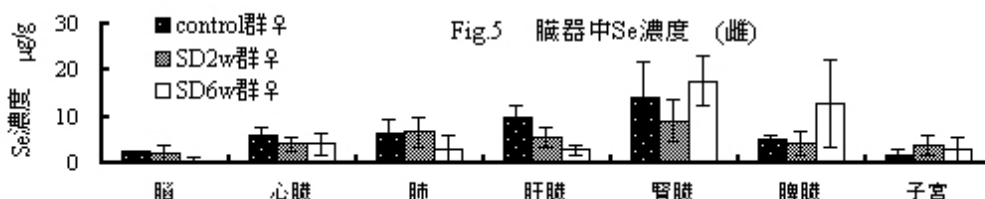
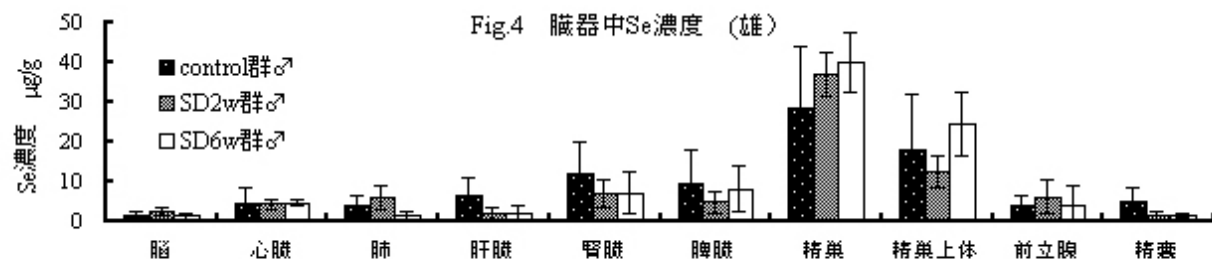
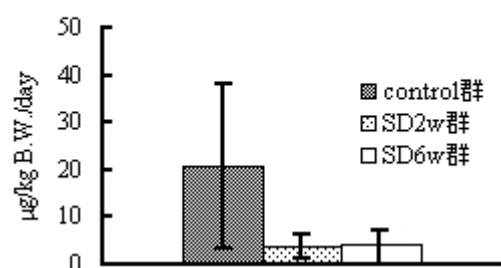
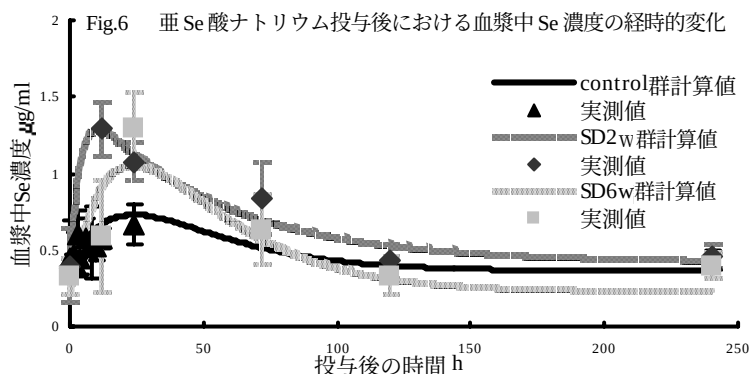


Fig.3 垂 Se 酸ナトリウム投与前における糞中 Se 排泄量



3. 亜セ酸ナトリウム経口投与後における血漿中 Se 濃度の経時的变化



control 群、SD2w 群および SD6w 群の亜セ酸ナトリウム投与後 240 時間までの血漿中 Se 濃度の推移を Fig.6 に示す。

亜セ酸ナトリウム投与後の血漿中 Se 濃度の推移は SD2w 群では投与後 12 時間で、control 群および SD6w 群では投与後 24 時間で最高濃度 (Cmax) を示した。Cmax は、SD2w 群、SD6w 群いずれも control 群に比べて高値を示した。その後はすべての群において、血漿中 Se 濃度は投与後 240 時間までにほぼ投与前の値に戻った。

1-コンパートメントモデルによる解析で得られたパラメータを Table.1 に示す。吸収速度定数(Ka)は SD2w 群および SD6w 群のいずれにおいても control 群より高値を示し、一方、消失速度定数(Kel)はいずれの群においても control 群より低値を示した。さらに半減期($T_{1/2}$)および AUC は、いずれの群においても control 群に比べて高値を示した。

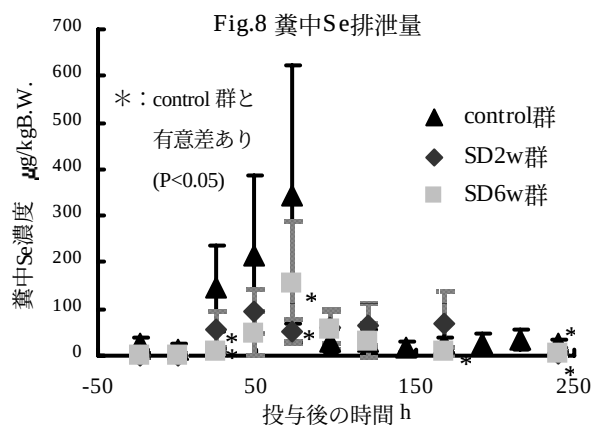
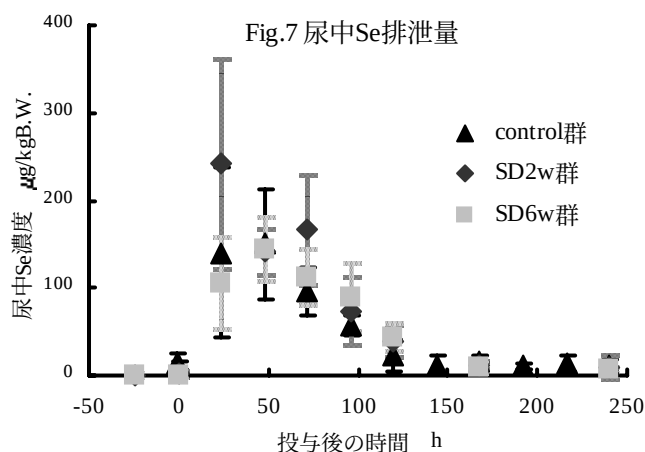
		control 群 mean±SD	SD2w 群 mean±SD	SD6w 群 mean±SD
Ka	(/h)	0.039±0.00	0.270±0.25	0.050±0.00
Kel	(/h)	0.044±0.000	0.020±0.000	0.035±0.000
C _∞	(μg/ml)	0.36±0.03	0.27±0.09	0.23±0.13
T _{1/2}	(h)	15.8	34.7	19.8
F	(%)	0.93	2.18	2.24
Vd	(l/kg)	1.77	4.13	2.38
AUCnet	(μg·h/ml)	22.4	52.3	53.9
Tmax	(h)	24.1	10.4	23.8
Cmax	(μg/ml)	0.73	1.28	1.05

Table.1 経口投与後の血漿中 Se 濃度の動態パラメータ

Ka：吸収速度定数
Kel：消失速度定数
T_{1/2}：半減期
C_∞：終濃度
F：生体内利用率
(bioavailability)
Vd：分布容積
Tmax：最大濃度時間

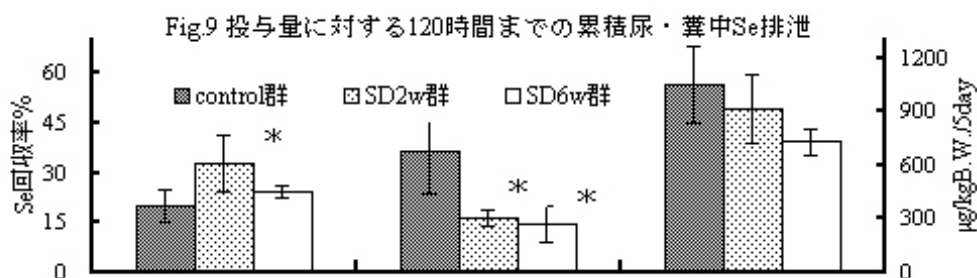
4. 亜セ酸ナトリウム投与後の尿および糞中 Se 排泄量の経時的变化

尿中 Se 排泄量の経時的变化を Fig.7 に、糞中 Se 排泄量の経時的变化を Fig.8 にそれぞれ示す。尿中 Se 排泄は個体差があるものの、control 群および SD2w 群では 24 時間、SD6w 群では 48 時間で最大値を示し、その値は SD2w 群で control 群の約 1.5 倍の増加を示したが、SD6w 群では control 群とほぼ同程度の値を示した。その後は投与 168 時間後で、投与前の値にまで減少した(Fig.7)。糞中 Se 排泄においては、control 群および SD2w 群では 48 時間、SD6w 群では 72 時間で最大値を示し、その値は SD2w および SD6w 群ともに control 群の 25% と有意な減少を示した(P<0.05)。その後 168 時間で、投与前の値にまで減少した(Fig.8)。



5. 投与量に対する尿および糞中 Se 回収率

control 群と SD2w および SD6w 群の、投与量に対する亜セ酸ナトリウム投与後 120 時間までの尿・糞中および合計 Se 回収率を Fig.9 に示す。投与量に対する亜セ酸ナトリウム投与後 120 時間までの尿中 Se 回収率は control 群と比較して、SD2w 群は約 1.6 倍、SD6w 群では約 1.2 倍を示し、control 群と比べて殆ど差は見られなかった。一方、糞中 Se 回収率は control 群と比較して SD2w 群では約 53%、SD6w 群では約 56%、有意に減少した($P < 0.05$)。また、尿および糞中合計 Se 回収率は control 群に比べて SD2w 群では約 13%、SD6w 群では約 31%減少した。統計的有意差は認められなかったが、各 Se 欠乏飼料給餌群は control 群に比べて明らかな尿・糞中 Se 排泄量の減少が見られた。



4. 考察

1. Se 欠乏飼料給餌によるラット生体試料中 Se

Se 欠乏飼料給餌による尿中 Se 排泄量は control 群より SD2w 群の方がより少なく、SD2w 群と SD6w 群との間には、統計的な有意差は無かったが SD6w 群の方が少ない傾向を示した。尿中 Se 排泄量は Se の化学形に関係なく食餌中の Se 総量を反映し、Se 摂取量の少ない期間中に Se の尿中排泄が低下するのは、Se 体内保持のための重要なメカニズムである^{7,8)}。今回の実験結果もこのことを裏付けており、Se 欠乏飼料の給与が 2 週間であってもラットの体内は低 Se 状態に陥っていたと考えられる。

血漿中 Se 濃度は SD2w 群では control 群と同程度であったが、SD6w 群では control 群の約半分にまで低下していた。血漿中 Se 濃度は食餌中 Se レベルに極めて左右されやすく、Se 摂取量の減少に伴い減少すると言われるが^{7,8,9,10)}、SD2w 群では維持された。これは、肝臓など体内の各組織に蓄積されている Se から補充されるなど、血漿中 Se 濃度を維持するための何らかの機構が働いている可能性が考えられ、Se 欠乏状態がさらに進行すると、この機構によっても血漿中 Se 濃度は維持できなくなると想像される。

糞中 Se 排泄量は control 群より欠乏飼料給餌群の方がより低値を示したが、給餌期間による差は見られなかった。糞中排泄される Se の大部分は、食餌から吸収されなかった Se と胆汁、膵液および腸内分泌による少量の Se からなる¹⁰⁾。実際の、Se 欠乏飼料の 1 日あたりの摂取量には SD2w 群と SD6w 群との間に差が見られなかったことから、糞中 Se 排泄量の低下は、低 Se 飼料の食餌中 Se 濃度を反映していると考えられる。Se 欠乏状態がより進んでいると考えられる SD6w 群において、SD2w と同様の排泄量が認められたので、体内の欠乏状態が異なっても、腸管内に分泌される Se の総量には、大きな差が無いのかもしれない。

臓器中 Se 濃度は精巣、腎臓で高く、筋肉や脳で低いことが知られている^{11,12)} が、今回の実験では、control 群において雌では肝臓・腎臓で高値を示し、雄の精巣ではその倍以上の値が見られ、精巣と腎臓で Se が高濃度に分布する傾向が裏付けられた。

欠乏食給餌後の変化として、肝臓の Se 濃度は大きく減少し、精巣はほとんど減少しないことが分かっている^{12,13)}が、今回、肝臓では雌雄共に Se 濃度の減少傾向が見られた一方、雄では精巣・精巣上体において、雌では腎臓、脾臓において control 群より SD6w 群で Se 濃度の上昇傾向が見られた。

雌ラットの Se の主な貯蔵場所は肝臓と筋肉であることは既に知られている¹²⁾ことから肝臓における今回の結果は雌雄共に肝臓が Se を欠乏時に他の臓器に補給する役割を果たしていることが示唆された。

正常臓器中 Se 濃度は、ラットの成熟により 55 日齢以降は肝臓と筋肉の場合、ほとんど変化が見られないが、精巣中の Se 濃度はその後 120 日齢までも大きく増加することが知られており¹⁴⁾、今回の実験では、平均 11 週齢の control 群に対し、13 週齢の SD6w 群の精巣での欠乏後の濃度の上昇は精巣の成長に伴う Se 集積の可能性が考えられた。精巣における Se 濃度維持の現象として、10 週間 Se 欠乏食を給餌した雄ラットの臓器中 Se 濃度は対照群と比べて他の臓器では大きく減少するが精巣の濃度は特異的に殆ど変化せず、これには性腺刺激ホルモンが関与していることが示されている¹²⁾。Se 欠乏症への感受性は雌より雄ラットのほうが高いといわれ¹⁵⁾、これは精巣に優先して Se を保持する機構が働き、そのために他の臓器が速やかに低 Se レベルとなり、Se 欠乏症の徴候が雄のほうが早期に現れやすいとされている。今回の結果もこれにより、Se 欠乏食給餌下においても精巣では成長に伴う Se 濃度に増加傾向が認められたと考えられた。しかしながら、9 週齢の SD2w 群においては平均 11 週齢の control 群よりも高値が示され、かつ Se 濃度に大きな個体差を認めたことから、今後、より詳細な検証が必要と考えられる。

2. 亜 Se 酸ナトリウム投与後の血漿中 Se 動態

今回の解析結果から、動態パラメータは各 SD 群において吸収速度定数(Ka)は上昇、消失速度定数(Kel)は低下し、AUC の増加が認められた。このことから、Se 摂取量の低下に素早く反応して腸管からの Se 吸収能は上昇し、積極的に吸収された投与 Se は、血漿中に維持されるとともに、欠乏状態に進んだ各組織へ分布したことが明らかになった。また、SD2w 群と SD6w 群との血漿中 Se 動態には大きな差は見られなかった。

3. 亜 Se 酸ナトリウム投与後の Se 排泄

普通固形食を与えた雌ラットにおいて、静脈内投与よりも経口投与の方が尿中 Se 排泄は上昇するという報告がある¹⁶⁾。これは、Se が経口投与後、腸管吸収され門脈を通過後、肝臓で初回通過効果を受け腎臓へ移行し、排泄しやすい化学形に代謝されている可能性があると考えられたためである。

今回の実験では、尿中排泄の経時的な濃度推移のパターンは、各群ともにほとんど同じパターンをたどり、主要な尿中 Se 排泄は 5 日目までに行われ、1 および 2 日目に最大値を示した。よって、Se 欠乏時に投与された Se は、正常時と同様のパターンで体外へ排泄されると推察された。Se の尿中排泄量は血漿中濃度に反映されるはずであるが、control 群よりも SD 群の方が Se 投与後の血漿中 Se 濃度が高く推移し、AUC が control 群のほぼ 2 倍になったにも関わらず、尿中排泄において各群に差が認められなかった。このことは、SD 群では投与された Se の血漿蛋白結合率または腎臓での尿細管再吸収の増加、もしくはその両方の結果のために血漿中濃度の増加にも関わらず尿中排泄が増加しなかったと考えられる。

Se 投与後の糞中 Se 排泄量（回収率）は、SD 群で control 群の約半分であった。Se 投与前の糞中排泄は、主に排泄される Se の大部分が食餌から吸収されなかったもしくは消化管内に分泌された Se であり、したがってこの SD 群で認められた低い排泄量は飼料中の Se 濃度の低下による寄与が高いと考えられた。しかしながら、SD 群での Se 投与後の低い回収率については、飼料中 Se の低下による影響は無視できると判断された。なぜなら、一日の糞中 Se 排泄量($\mu\text{g/kg b.w./day}$)は、投与前の control 群で 20、SD 群で 5 なのに対し、投与後の control 群では 160、SD 群では 60 となり、高用量の Se 投与により SD 群では投与前と比べ 12 倍以上の Se 排泄が示されたからである。それにもかかわらず、SD 群の Se の回収率が低下したのは、糞中への Se 排泄の調節も尿中への Se 排泄と同様、Se のホメオスタシスを維持する役割を果たしている可能性も示唆される⁷⁾ことから、腸管内からの Se 吸収が増加し、消化管内への Se 分泌が減少した結果であると考えられる。

投与 Se に対する尿および糞中への合計 Se 回収率は control 群よりも SD2w 群、SD2w 群よりも SD6w 群で、より低値を示した。尿中 Se 排泄は各群においてあまり差は見られなかったことから、Se 回収率の低下は糞中 Se 排泄量の低下によるものである。このことから、Se 欠乏状態と考えられる個体に投与された亜 Se 酸ナトリウムは、正常時に比べてより積極的に吸収され、尿中排泄が血漿中 Se 濃度に比べて相対的に低下したことから、Se の欠乏した各器官、組織へ供給されたためと考えられた。

5. 文献

- 1) 江尻剛. 1995. リンパ腫と食餌中 Se 含量に関する研究. 北里大学獣医畜産学部獣医学科卒業論文
- 2) 千葉廉. 1984. PIXE による微量元素分析. 日本原子力学会誌, 26(10):827-853.
- 3) Sera, K. and Futatsugawa S. 1996. Personal computer aided data handling and analysis for PIXE, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B, 109/110, 99-104.
- 4) Sera, K., Yanagikawa, T., Tsunoda, H., Futatsugawa, S., Hatakeyama, S., Suzuki, S. and Orihara, H. 1992. The Takizawa PIXE Facility Combined with a Baby Cyclotron for Positron Nuclear Medicine. International Journal of PIXE, Vol.2, No1, 47-55.
- 5) Yamaoka, K., Tanigawara, Y., Nakagawa, T. and Uno, T. 1981. A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. Journal of Pharmacobio-Dynamics, Vol.4, No.11, 879-885.
- 6) 高田寛治. 1987. 薬物動態学的 2 コンパートメントモデル・ノンコンパートメントモデル解析法. pp1-111. 薬物動態学—基礎と応用—(武田正三編)、薬業時報社、東京.
- 7) Levander, O.A. 1986. Selenium. pp209-279. In : Trace Elements in Human and Animal Nutrition, Vol.2(Walter M. ed.), Academic Press. Inc. N.Y.
- 8) McDowell, L.R. 1992. Selenium. pp294-332. In : Minerals in Animal and Human Nutrition, Academic Press, Inc.
- 9) Matsuda, A., Kimura, M. and Itokawa, Y. 1998. Influence of Selenium Deficiency on Vital Functions in Rats. Biological Trace Element Research, Vol.61, No.3, 287-301.
- 10) Underwood, E. J. 1975. セレン. pp323-367. 微量元素—栄養と毒性—(社団法人日本化学会訳編) 丸善、東京.
- 11) Behne, D., Wolters, W., 1983. Distribution of Selenium and Glutathione Peroxidase in the Rat. Journal of Nutrition, 113:456-461.
- 12) Behne, D., Hofer, T., 1984. Selenium in the Testis of the Rat: Studies on Its Regulation and Its Importance for the Organism. Journal of Nutrition, 112(9):1682-1687.
- 13) Behne, D., Scheid, S., Hilmert, H., Gessner, H., Gawlik, D. and Kyriakopoulos, A. 1990. Combination of Neutron Activation Analysis, Tracer Techniques, and Biochemical Methods in the Investigation of Selenium Metabolism. Biological Trace Element Research Editor, 26-27:439-447.
- 14) Behne, D., Duk, M., 1986. Selenium Content and Glutathione Peroxidase Activity in the Testis of the Maturing Rat. Journal of Nutrition, 116(8):1442-1447.
- 15) Siami, G., Schulert, A.R. & Neal, R. A. 1972. A Possible role for the mixed function oxidase enzyme system in the requirement for selenium in the rat. Journal of Nutrition, 102: 857-862.
- 16) Kaneko, M., Natsuhori, M., Ito, N., Sera, K. and Futatsugawa, S. 1999. Tissue Concentration-Time Profile of Selenium after Sodium Selenite Administration to Rats. International Journal of PIXE, Vol.9, Nos.3&4, 315-323.

Se excretion and organ Se levels in rats fed selenium-deficient diet and Se pharmacokinetics after sodium selenite administration

Haruko Ishii^{*1}, Ayako Isomura¹, Masahiro Natsuhori^{*1}, Nobuhiko Ito^{*1},
Koichiro Sera^{*2}, and Shoji Futatsugawa^{*3}

^{*1}Kitasato University School of Veterinary Medicine and Animal Sciences,
Higashi 23-35-1, Towada, Aomori 034-8628 Japan

^{*2}Cyclotron Research Center, Iwate Medical University, 348-58 Tomegamori Takizawa 020-0173 Japan

^{*3}Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association,
348-58 Tomegamori Takizawa 020-0173 Japan

Abstract

Selenium (Se) concentration in biological samples from Wistar rats including plasma, urine, feces, brain, heart, lung, liver, kidney, spleen, uterus, testes, epididymis, seminal vesicle, and prostate were determined by using PIXE analysis. Rats were divided into 3 groups depending on the diet supplied; i.e., control (commercial regular diet), SD2W (Se deficient diet for 2 weeks), and SD6W (Se deficient diet for 6 weeks). The samples before and after single oral sodium selenite administration (dose ; equivalent to 2mg/kg bw of Se) were analyzed.

Se concentration in plasma and Se excretion in urine and feces decreased as the feeding term of Se deficient diet prolonged. Liver, kidney (male) and seminal vesicle also showed this typical decreasing profile. Testes and epididymis had the highest Se concentration among the organ investigated. However, other organs showed inter-individual differences, and therefore effect of the diet on the whole organ was rather ambiguous.

In SD group, pharmacokinetic parameter of Se changed by the Se deficient diet. The absorption rate constant (K_a), the highest concentration in the plasma (C_{max}), and the area under concentration-time curve (AUC) of Se increased. On the other hand, the elimination rate constant (K_{el}) slightly decreased. The urinary Se excretion after Se administration appeared unchanged in spite of increased plasma Se level and AUC. This may be caused by increased plasma protein binding or increased renal tubular reabsorption. The significant decrease in fecal Se excretion and increased K_a value indicated increased intestinal Se absorption in SD group. Therefore, it is shown that in Se-deficient status induce the intestinal Se absorption and retention in the body. Se concentration-time profiles in organs of SD groups after Se administration are now under investigation.

金属投与によるラット臓器への影響

加藤洋, 大門建夫^{*1}, 後藤保正, 山本恵三

東京都立保健科学大学
116-8551 東京都荒川区東尾久 7-2-10

^{*1} 帝京大学医学部解剖学講座
174-8685 東京都板橋区加賀 2-11-1

1 はじめに

金属元素のうち、アルミニウム (Al) は地殻で第3番目に多く存在する元素であることから、摂取する機会が多いが生体内蓄積部位は明らかではない。さらに Al は痴呆症¹⁾や骨粗鬆症²⁻³⁾の原因の一つと疑われているが、その解明は不十分とされている。また、希土類元素の一つであるランタン (La) は燃料電池、接着剤などに添加剤として広く普及しつつあるものの、その毒性についてもあまり検討されていない。

本研究は Al および La の代謝や蓄積機構を明らかにする目的で動物に投与されたそれら金属元素の臓器内の分布や局在を検討した。

2 方法

2.1 動物

オス Wistar 系ラット (体重約 250g) に塩化アルミニウム、ニトリロ三酢酸 (NTA) 単独, NTA で Al をキレートした Al-NTA⁴⁾, NTA で La をキレートした La-NTA, を腹腔投与した。金属元素は 5mg (Al or La)/kg weight/week の割合で 5 回投与した。また Al-NTA 長期投与の影響を検索するため 15 回投与した。最終投与より 1 週間後にエーテル麻酔下で断頭放血し、肝臓、腎臓、脳および大腿骨を摘出した。

2.2 元素定量分析

元素定量は多元素同時分析が可能な PIXE 法および INAA 法を適用した。摘出した臓器は 24 時間凍結乾燥した。INAA 用試料は粉末化または切断し、清浄なポリエチレン袋に 2 重封入し、京都大学原子炉実験所の Pn-1 照射口で放射化後、 γ 線スペクトロメトリを行った。PIXE 用試料は硝酸で湿式灰化し、インジウム溶液を内部標準として添加し、ポリカーボネイト薄膜に滴下乾燥した。

2.3 形態学的方法

大腿骨はマイクロ CT (日鉄エレクト社) で遠位骨幹部の関節面より 6.2mm の横断面を撮影し骨形成の評価を行った。さらに新鮮骨を切断し WET-SEM で EDX 分析を行った。また各臓器は 4%パラホルムアルデヒド-1%グルタルアルデヒドで固定後、アルコール脱水しアクリルまたはエポキシ樹脂に包埋した。この包埋薄切片は TEM で EDX 分析し、超微細構造のレベルで金属元素の局在を検討した。

3 結果および考察

Table1 に各臓器中の PIXE 分析による元素濃度を示す。括弧内は定量可能例数を示し,*印は%である。各群の体重増加は先の報告の通り ^{51}Al -NTA 投与群は他の群に比較して有意に減少し、腎臓は黄色に腫大していた。NTA は Fe のキレート剤として開発されたものであるが、NTA 単独投与群は対照群に比べ腎臓以外は Fe 濃度が増加していた。また他の元素および臓器でも異常は見られないことから、NTA 単独の場合は無害と考えられる。

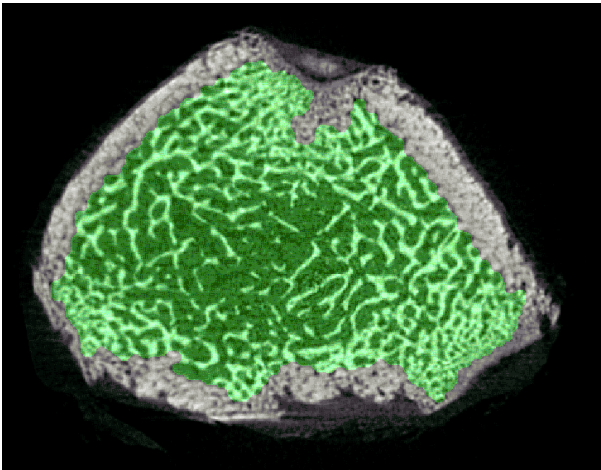
全ての臓器で Al-NTA 投与群は対照群に対し Al,Br,Na,Ni および Mg が増加している。臓器別として大

Table 1 Al-NTA 投与された各臓器中の元素濃度 (μg/g; 乾燥重量)

Brain						Kidney					
Element	Control	NTA	AlCl ₃	Al-NTA	Long-Al	Element	Control	NTA	AlCl ₃	Al-NTA	Long-Al
Al	75.8(8)	138(6)	119(6)	233(8)	24.1(4)	Al	58.3(8)	139(6)	264(6)	312(8)	205(4)
Br	6.98(8)	6.19(6)	6.71(6)	19.6(8)	9.40(4)	Br	14.6(8)	14.6(6)	12.8(6)	44.6(8)	38.5(4)
Ca	020(8)	4810(6)	1040(6)	482(8)	650(4)	Ca	425(8)	625(6)	654(6)	1010(8)	1530(4)
Cu	10.2(8)	11.0(6)	18.6(6)	14.9(8)	11.5(4)	Cu	44.1(8)	48.3(6)	87.9(6)	24.5(8)	19.4(4)
Fe	107(8)	110(6)	134(6)	628(8)	94.5(4)	Fe	418(8)	246(6)	262(6)	208(8)	291(4)
*K	1.88(8)	1.69(6)	2.05(6)	1.93(8)	2.07(4)	*K	1.44(8)	1.16(6)	1.46(6)	1.94(8)	1.59(4)
Na	3000(8)	3200(6)	4350(6)	3630(8)	4820(4)	Na	2120(8)	3310(6)	3710(6)	9150(8)	5660(4)
Ni	2.32(3)	0.31(3)		10.8(5)	0.24(4)	Ni	1.50(1)	0.61(3)	0.22(2)	10.8(5)	0.53(4)
Mg	503(8)	603(6)	695(6)	569(8)	1440(4)	Mg	464(8)	567(6)	693(6)	1020(8)	886(4)
Mn	1.95(8)	2.46(6)	2.76(6)	2.06(7)	2.12(3)	Mn	4.00(8)	3.89(6)	4.67(6)	2.13(8)	2.75(4)
*P	1.45(8)	1.69(6)	1.61(6)	1.63(8)	1.83(4)	*P	1.13(8)	1.11(6)	1.37(6)	1.72(8)	1.34(4)
Rb	13.1(8)	10.5(6)	14.5(6)	13.4(8)	11.2(4)	Rb	30.8(8)	21.0(6)	28.8(6)	20.8(8)	19.1(4)
S	5890(8)	5930(6)	7270(6)	7740(8)	8060(4)	S	8180(8)	8650(6)	9990(6)	11000(8)	9550(4)
Se	0.82(8)	0.70(5)	1.55(6)	1.33(8)	0.15(4)	Se	5.28(8)	5.59(6)	6.79(6)	3.23(8)	3.37(4)
Sr	1.17(4)	3.03(3)	1.81(3)	1.39(4)	1.61(3)	Sr	0.72(5)	0.68(4)	0.82(3)	1.24(6)	1.95(4)
Zn	56.3(8)	57.3(6)	71.1(6)	63.7(8)	58.7(4)	Zn	109(8)	91.0(6)	114(6)	96.4(8)	101(4)

Liver						Femur					
Element	Control	NTA	AlCl ₃	Al-NTA	Long-Al	Element	Control	NTA	AlCl ₃	Al-NTA	Long-Al
Al	49.0(7)	86.8(6)	211(6)	219(8)	92.9(4)	Al	387(8)	422(6)	406(6)	419(8)	101(4)
Br	7.19(8)	7.10(6)	11.1(6)	16.3(8)	4.37(4)	Br	5.12(8)	5.04(6)	6.84(6)	16.0(7)	5.44(4)
Ca	242(8)	226(6)	474(6)	204(8)	469(4)	*Ca	27.2(8)	23.6(6)	29.4(6)	23.9(8)	27.0(4)
Cu	18.2(8)	15.3(6)	16.3(6)	16.4(8)	1.68(4)	Cu	1.55(7)	0.93(6)	13.0(6)	6.81(7)	3.32(4)
Fe	375(8)	367(6)	467(6)	1030(8)	756(4)	Fe	49.9(8)	62.4(6)	61.6(6)	86.9(8)	60.3(4)
*K	1.36(8)	1.27(6)	1.70(6)	1.63(8)	1.24(4)	K	2850(8)	3500(6)	3980(6)	3090(8)	3540(4)
Na	844(8)	862(6)	1700(6)	1670(8)	1190(4)	Na	1560(8)	1780(6)	3040(6)	2010(8)	1740(4)
Ni	0.71(2)	0.65(4)	0.31(2)	7.67(5)	0.13(4)	Ni	1.93(8)	3.72(5)	2.00(6)	11.9(6)	1.02(4)
Mg	491(8)	472(6)	1010(6)	949(8)	486(4)	Mg	2360(8)	2460(6)	3960(6)	2860(8)	2900(4)
Mn	7.34(8)	6.42(6)	8.86(5)	4.48(8)	6.69(4)	Mn	1.48(2)	0.46(2)	1.79(2)	2.52(3)	0.42(1)
*P	0.99(8)	0.92(6)	1.35(6)	1.41(8)	1.03(4)	*P	10.6(8)	9.30(6)	13.8(6)	8.65(8)	6.98(4)
Rb	39.0(8)	30.2(6)	37.2(6)	28.7(8)	30.3(4)	Rb	3.29(8)	2.34(6)	3.78(6)	3.85(7)	3.70(4)
S	7610(8)	7020(6)	9250(6)	8370(8)	6650(4)	S	1270(7)	841(6)	1590(6)	659(8)	1390(4)
Se	2.49(8)	3.23(6)	2.83(6)	3.08(8)	3.19(4)	Se	1.94(5)	1.30(4)	1.20(4)	0.58(6)	0.81(2)
Sr	0.66(8)	0.47(6)	0.34(4)	1.49(5)	0.10(4)	Sr	163(8)	110(6)	124(6)	119(8)	129(4)
Zn	108(8)	103(6)	111(6)	92.9(8)	103(4)	Zn	244(8)	198(6)	213(6)	213(8)	276(4)

対照ラット



Al-NTA 投与ラット

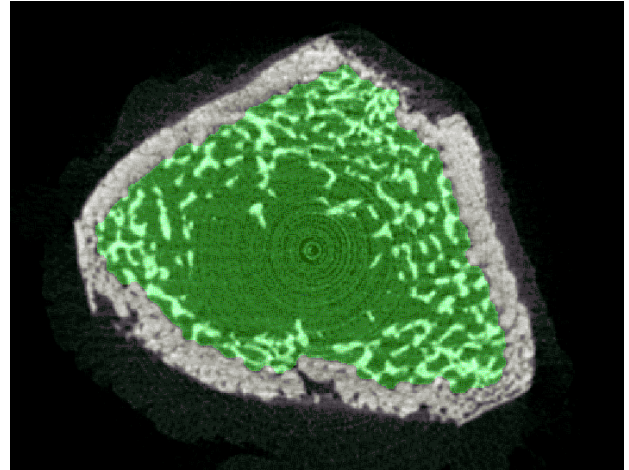


Fig.1 マイクロ CT による大腿骨遠位骨幹部の横断面

腿骨では Al-NTA 群の Br,Cu,Fe,Ni および Mn は対照群に比べ濃度が増加し, Ca,P,S および Se は減少している。この減少は骨形成障害が生じていることを示唆している。Fig.1 はマイクロ CT による大腿骨の断面像である。

正常対照ラットに比較して Al-NTA 投与ラットの大腿骨では周辺の緻密骨の幅が狭く, 中心部では骨小柱が著しく減少し, 明らかな骨形成障害が起こっていた。Table 2 は骨梁の連続性を定量的に評価する方法である node-strut analysis⁶⁻⁷⁾を用いた骨梁評価値である。ここで, TV:組織量, BV:骨量, Tb.Th:骨梁幅, Tb.N:骨梁数, Nd:3 個以上の骨梁の結合点, Tm:他の骨梁と結合していない終末点, TSL:全ての strut の長さの和, NdNd:Nd と Nd の strut, N.Nd:Nd の数, N.Tm:Tm の数である。これより Nd 関連のパラメータが高いほど骨梁の連続性が高く, Tm 関連のパラメータが高いほど骨梁の連続性は低いこととなる。この表からも Al-NTA 投与群は対照群に比べて Nd が関連しているパラメータは有意に低く, Tm 関連は高い。よってマイクロ CT 画像 (Fig.1) の視覚評価と十分一致している。

新鮮大腿骨を切断し, そのまま WET-SEM で観察した電子顕微鏡像を Fig.2 に示す。PIXE 分析で Al は対照群とほとんど有意差はない結果となったが, 石灰化骨と未石灰化である類骨の境界, すなわち石灰化前線の部位を EDX 分析したところ, P,Ca,Na,Mg,S,Cl,K とともに Al も検出された。さらに石灰化前線を拡大して,

Table 2 大腿骨横断面の形態計測結果

	Control	Al-NTA
TV[μm^2]	1.52×10^7	1.34×10^7
BV[μm^2]	5.58×10^6	3.85×10^6
BV/TV[%]	36.6	28.6
Tb.Th[μm]	77.5	73.2
Tb.N[mm^{-1}]	4.72	3.84
NdNd/TSL[%]	53.6	36.3
TmTm/TSL[%]	13.9	16.9
NdNd/TV[mm^{-1}]	3.10	1.39
TmTm/TV[mm^{-1}]	0.81	0.52
N.Nd/TV[mm^{-1}]	17.1	7.92
N.Tm/TV[mm^{-2}]	17.9	19.9
N.Nd/N.Tm[%]	0.96	0.42

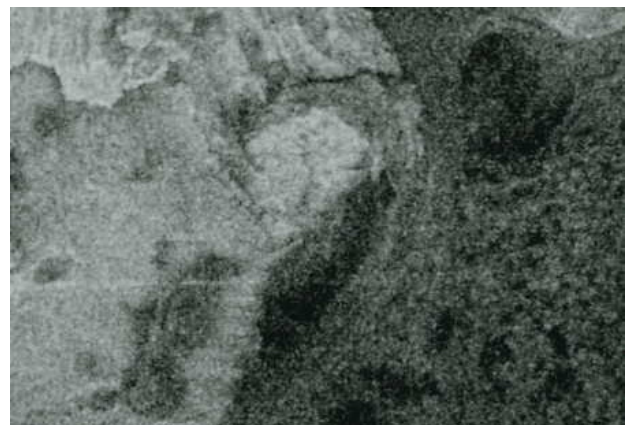


Fig.2 骨小柱の石灰化前線の反射電子像

いわゆるヒドロキシアパタイトが沈着し石灰化が進展しつつある石灰化球に Al が検出されたが、その周囲の未石灰化部位の類骨基質には Al は検出されなかった。このことは Y. Teraki ら⁹⁾の結果と同様に類骨の境界に沿って Al が沈着していることが確認された。PIXE 分析では Ca および P の存在量が多量であることから Al の S/N 比が劣化されたことが大きな原因と考えられる。

Fig.3 に Al-NTA を投与されたラット腎臓皮質の尿細管間のいわゆる間質の弱拡大像を示す。コラーゲン繊維を含む結合組織が増加し、その中に繊維芽細胞と電子密度の高いライソゾームを含む大食細胞が浸潤していた。このライソゾームを EDX 分析したところ、Si,P,S,Cl,Fe および Al が検出された。PIXE 分析の結果から Fe,Cu,Mn および Se などの必須微量元素の減少は腎臓機能の低下を意味しており、Ca,Mg および Na の増加は尿細管の変性が考えられる。形態学的に尿細管上皮細胞の変性や管腔側への脱落が認められ、Al は間質に浸潤したものと考えられる。このような急性尿細管変性は Pb,Cd,Hg などの中毒による腎障害で生じることが知られており⁹⁾, Al も同様な毒性を示すことが明らかになった。

Table 3 は La-NTA 投与群の INAA 法による元素濃度結果を示す。Al-NTA 投与ラット同様に Ca および Na は増加しており、尿細管の変性が考えられる。さらに La-NTA 投与された肝臓の毛細胆管の電子顕微鏡像を Fig.4 に、腎臓の尿細管を Fig.5 に示す。Fig.4 および 5 で電子密度の高い部分は La であり、EDX 分析で確認された。これらの図より La は肝臓中の Kupffer 細胞 (Fig.4) や肝細胞の毛細胆管側のライソゾームみられることから胆汁で糞便へ、さらに尿細管中にも La がみられることから尿へと、それぞれ体外に排泄されることが考えられる。La は現在検討中であり、詳細は今後報

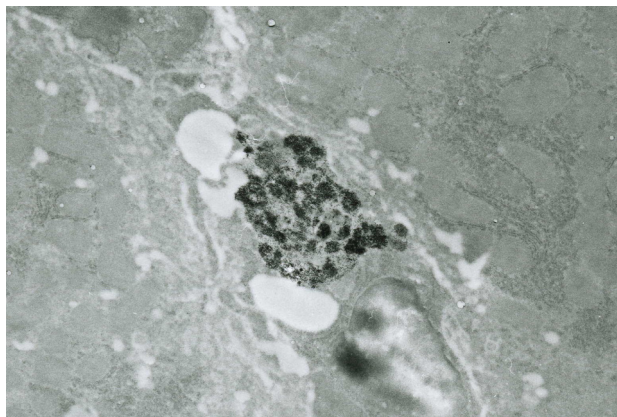


Fig.4 Kupffer 細胞の電子顕微鏡像

告することになる。

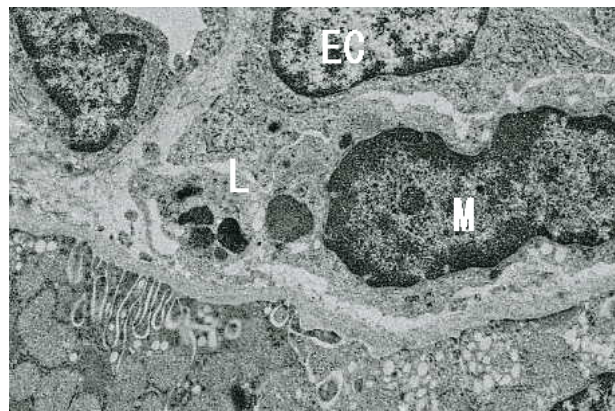


Fig.3 ラット腎臓の電子像 (EC:尿細管上皮細胞, M:間質のマクロファージ, L:ライソゾーム)

Table 3 La-NTA 投与ラットの各組織の元素濃度

Elements	Liver	Kidney	Brain	Femur
Al (ppm)	17.5±0.8	18.4±1.4	18.5±3.9	108±17
Br(ppm)	24.5±11.0	75.2±7.7	30.3±2.9	16.5±1.2
Ca(ppm)	289±83	591±112	1250±2010	25.4±2.6*
Cl(ppm)	2850±247	6090±672	4110±301	1260±253
Co(ppb)	158±29	371±55	14±2	26±9
Cr(ppm)	0.95±0.17	1.04±0.05	1.10±0.19	0.82±0.58
Cs(ppb)	28.5±7.4	35.1±6.5	12.7±8.6	7.1±6.4
Cu(ppm)	20.1±4.2	80.3±18.1	3.0±4.1	2.6±0.5
Fe(ppm)	387±76	240±23	80±8	47±9
K (%)	1.32±0.07	1.33±0.07	1.72±0.11	0.28±0.05
La(ppm)	630±295	96.8±26.7	0.50±0.29	44.3±9.5
Mg(ppm)	908±127	978±207	855±110	5130±806
Mn(ppm)	8.67±1.58	4.58±0.43	2.06±0.22	0.62±0.27
Na(ppm)	1990±284	5450±594	4730±350	5920±250
Rb(ppm)	45.5±1.2	31.6±2.5	13.4±1.0	5.8±1.0
Se(ppm)	2.86±0.26	6.19±0.45	0.89±0.16	0.28±0.05
Zn(ppm)	115±10	111±5.3	56.5±3.5	181±13

*: %

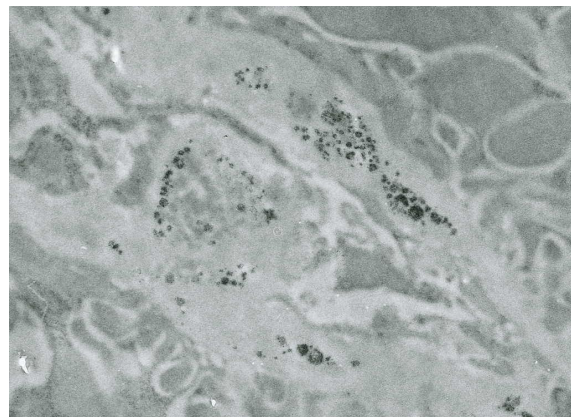


Fig.5 細尿管の電子顕微鏡像

文献

- 1) Goate A *et al.*: Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familiar Alzheimer's disease. *Nature*, **349**, 704-706, 1991.
- 2) Parsons V, Daxies C, Goode C, *et al.*: Aluminum in bone from patients with renal failure. *Br. Med. J.*, **4**, 273-275, 1971.
- 3) Alfrey AC, Legendre GR, Kaehny WD: The dialysis encephalopathy syndrome, *New Engl. J. Med.*, **294**, 184-188, 1976.
- 4) 戸田好信, 蛭名義仁, 岡田茂, 他: 重合温度抑制剤を加えた硬組織樹脂包埋法の確立と骨に沈着した金属の証明, 骨組織化学への応用. 臨床病理XXXIV, 1431-1436, 1986.
- 5) 大門建夫, 加藤洋, 後藤保正, 山本恵三: ラット腎臓へのアルミニウム投与の影響, NMCC 共同利用研究成果報文集, 7,166-170,1999.
- 6) Garrahan NJ, Mellish RWE and Compston JE: A new method for the two-dimensional analysis of bone structure in human iliac crest biopsies, *J. Microsc.*, **142**, 341-349, 1986.
- 7) Teraki Y, Uchiumi A, Takatsu A: Staining for histologic diagnosis of aluminum osteopathy: Application of confocal laser scanning microscopy to observation for aluminum in bones from aluminum-treated, subtotaly nephrectomized rats. *Acta. Anat. Nippon*, **73**, 317-328, 1998.
- 8) Mellish RWE, Ferguson-Pell MW, Cochran GVB, *et al.*: A new manual method for assessing two-dimensional cancellous bone structure, *J. Bone Min. Res.*, **6**, 689-696, 1991.
- 9) Goyer RA: Effect of toxic, chemical and environmental factors on the kidney. In; *Kidney Disease; Present status* (ed. By Churg J, Spargo BH, Mostofi FK and Abell MR), pp202, Williams & Wilkins, Baltimore, 1979.

Effects of Metals on Trace Elements in Rat Organs

Y. Katoh, T. Daimon^{*1}, Y. Gotoh and K. Yamamoto

Tokyo Metropolitan University of Health Sciences
7-2-10, Higashi-ogu, Arakawa-Ku, Tokyo, 116-8551, Japan

^{*1}Department of Anatomy, School of Medicine, Teikyo University
2-11-1, Kaga, Itabashi-Ku, Tokyo, 174-8685, Japan

Abstract

Toxic effects of aluminum (Al) and lanthanum(LA) on the concentrations of various trace elements in rat organs were studied by PIXE and INAA analyses.

After 5 intraperitoneal injections of Al-nitritotriacetate (NTA), 5mg Al/kg body weight/a week, the increase of the concentration of Al, Br, Na and Mg occurred in the kidney and liver as compared to the normal intact controls and the rats treated with only aluminum chloride or NTA. Sever toxic effects on the kidney was confirmed by electron microscopy and EDX. Macrophages with phagosomes of Al increased in number in the interstitial matrix of the kidney. Significant increase of Al in bones was not detected by PIXE analysis, the micro-CT image of the femur showed a typical osteopathy. An electron microscopic EDX analysis, however, was

able to detect Al on the osteoid in the calcification front. Thus the administration of Al-NTA showed severe toxic effects on the kidney and bones.

The intraperitoneal injections of La-NTA seem to be less toxic than Al-NTA. However, the severe accumulation of La in liver and kidney was determined by INAA analysis. Electron microscopy and EDX analysis showed that lysosomes containing La increased in hepatocytes and the Kupffer cells in the liver. Details of effects of La on the kidney and bones are under evaluation.

放射線照射後の Ca, Fe, Zn 動態と、それによるアポトーシス感受性と 抵抗性人白血病細胞内における微量元素動態

原田 聡 1)、世良 耕一郎 2)、田中 晃 3)、石井 慶造 3)
二つ川 章二 4)、玉川 芳春 1)

¹⁾ 岩手医科大学放射線科

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

²⁾ 岩手医科大学サイクロトンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森 348-58

³⁾ 東北大学工学部量子エネルギー工学科

980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉 01

⁴⁾ 日本ラジオアイソトープ協会・茅記念滝沢研究所

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森 348-58

1. はじめに

放射線によるアポトーシスとは、放射線照射後の細胞における細胞死の一つであり、放射線照射が刺激となって、細胞内の死へのプログラムが喚起される結果起こる、細胞の自殺である ^{1), 2)}。現在まで、放射線によるアポトーシスに対して、癌放射線治療における局所制御と治療経過予測、癌治療効果増強の目的で ^{3), 4)}、その発生過程の解明が行われて来た ⁵⁾⁻¹⁷⁾。

アポトーシスの発生過程には、決定機構と 実行機構の 2 段階が存在し ^{1), 2)}、後者のアポトーシス実行機構においては、1) Bax/Bcl-2 によって制御を受けるミトコンドリア脱分極 ⁵⁾⁻⁷⁾、2) 脱分極に続く Cytochrome C への細胞質への放出 ^{7), 8)}、3) Cytochrome C による核内における caspase -3, -9, DNase γ 、Ca, Mg dependent endonuclease の活性 ⁷⁾⁻⁹⁾と、それによる核の自己消化 ⁸⁾⁻¹⁷⁾の 3 段階が存在する。

上記、アポトーシス実行機構の 3 段階の各々に関しては、微量元素が関与する。1) のミトコンドリア脱分極においては、ミトコンドリア内膜への Ca, Mg 流入が起き ⁵⁾⁻⁸⁾、2) の細胞質に放出される Cytochrome-C 中には Fe が含まれる ⁹⁾、最後に、3) の caspase-3, および -9 には、その活性を制御する DED (Death Domain Factor) の Walker-B box 上に、Mg 結合 Domain ¹⁰⁾が存在し、DNase γ 、Ca/Mg dependent endonuclease の活性には Ca, Mg が必要である事が知られている ¹¹⁾⁻¹⁷⁾。したがって、アポトーシス実行機構と、放射線照射後の微量元素動態との間には、関連が考えられる。

これら微量元素の内、Ca, Fe, Zn について、我々は、放射線照射後の人白血病細胞 MOLT-4 と、HL-60 細胞におけるアポトーシス発生と細胞内微量元素動態との関連を検討したので報告する。

2. 方法

【細胞培養、放射線照射】細胞は人白血病細胞である MOLT-4, HL-60 を、RPMI1640 培地+10 % fetal serum 下にて培養した。培地が 70 % コンフルエントに達した時点で、細胞数を 1.0×10^6 個/ml に調整、10 % HEPES buffer を加えた培地に交換、24 時間培養後に放射線照射を施行した。放射線照射は、 ^{60}Co γ 線を使用し、線量率 $34.1 \sim 35.6$ cGy/min にて、線量 1, 2, 5, 10, 20Gy を照射した。照射後、3, 6, 9, 12, 24 時間後に細胞を採取し、1) アポトーシス検出、2) micro PIXE camera による微量元素分布の画像化を行った。

【アポトーシス検出、および micro PIXE camera】アポトーシスは、May Giemsa 染色を用いて検出、その発生頻度を発生百分率を用いて表した。

【Micro PIXE Camera】micro PIXE camera は、ビーム径 $1.5 \mu\text{m}$ の 2 MV proton beam を用いて、 $20 \times 20 \mu\text{m}$ の範囲を scan し、Ca, Fe, Zn の細胞内分布を画像化した。

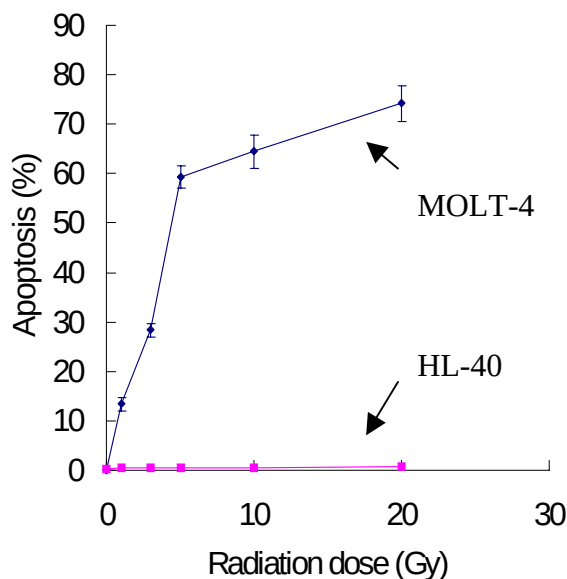


Fig.-1: 線量とアポトーシス発生の関係

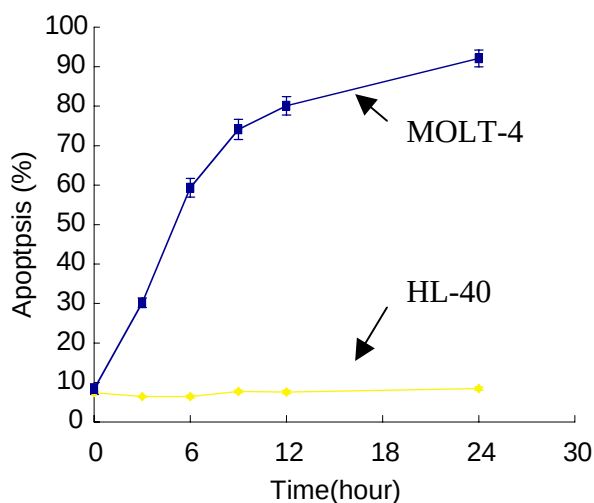


Fig.-2: 線量 5 Gy 時点でのアポトーシス発生を経時的変化

3. 結果

【至適線量の決定】

至適線量決定のため、照射 6 時間後におけるアポトーシスの発生率を照射線量に対してプロットした (Fig.-1)。アポトーシス感受性である MOLT-4 cell においては、照射線量 5Gy までは、線量増加に対するアポトーシス増加率は 11.87 % / Gy であったが、5 Gy 以上では、0.99 % / Gy と有意に減少した。したがって、本実験における至適線量を 5 Gy と設定した。尚、アポトーシス抵抗性の HL-60 では、各照射線量におけるアポトーシスの有意な増加は認められなかった。

【至適線量下におけるアポトーシスの経時的変化】

至適線量 5Gy 下におけるアポトーシス発生経時適変化を Fig.-2 示す。アポトーシス感受性である MOLT-4 細胞においては、アポトーシス発生率は経時的に増加し、その頻度は 92.1 ± 2.13 % であった。したがって、照射線量 5 Gy では、殆ど全ての細胞がアポトーシスに陥ると判断した。一方、アポトーシス抵抗性である HL-60 細胞においては、各経時的観察点での、有意なアポトーシス発生増加は認められなかった。

【micro PIXE camera による微量元素分布の変化】micro PIXE camera による画像を Fig-2 に示す。

以下アポトーシス感受性の MOLT 細胞と、アポトーシス抵抗性の HL-60 細胞別に述べる。

(MOLT-4 細胞；アポトーシス感受性)：照射前においては、細胞内に Fe の高集積像は認められず、Ca は細胞内に均一に分布、Zn は核内に強く集積していた。照射 6 時間後において、細胞質内に点状の高集積が認められ、Ca は核に集積し始める反面、核内からは Zn の集積が低下した。照射 9 時間後においては、照射 9 時間後においては、細胞質内の点状集積は明瞭化し、点状集積の周囲には、淡い集積増強が認められた。Ca の核内における集積は増加した。Zn に関しては、再び核内への集積が認められた。照射 24 時間後においては、細胞質内への点状集積は消失した。Ca の核内への集積は、

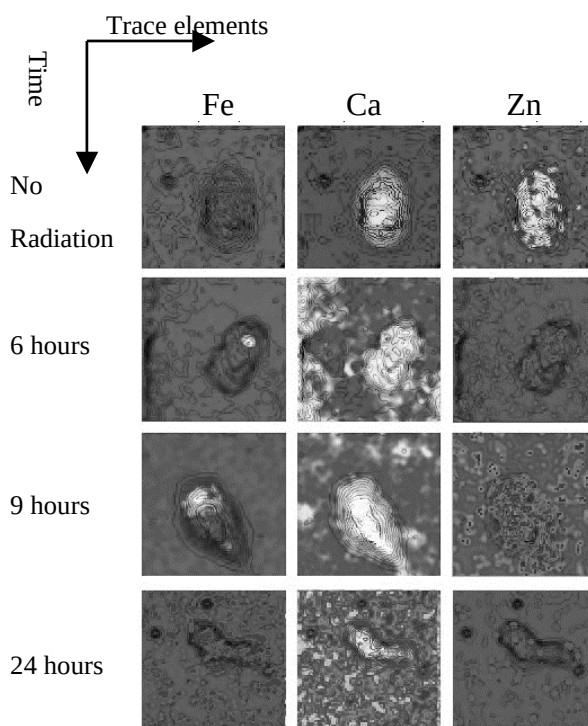


Fig.-3

Micro PIXE Camera による、Ca, Fe, Zn の経時的変化

照射 9 時間後よりは低下したが、カルシウムの集積は残存した。Zn に関しては、細胞内の有意な集積は認められなかった。

(HL-60, アポトーシス抵抗性)：アポトーシス抵抗性の HL-60 においては、MOLT-4 細胞の様な Ca, Fe, Zn の規則正しい変化は認められなかった。線量 20Gy においては、壊死分画が増強し、細胞中微量元素の全てが低下し、線量 5 Gy においては、再増殖分画が増加し、核中に Zn の増加が見られる傾向が認められた。

4. 考察

現在までアポトーシスについて、微量元素の解析が Ca, Mg について行われて来た⁶⁾⁻¹⁷⁾。DNase γ 活性に關与する Ca に関しては蛍光免疫染色、Flow cytometry によって測定されてきたが、その所見はあくまでも間接的であり、直接的に Ca の動態を測定するものではなかった。また、アポトーシス発生と Fe, Zn の動態に関しては、現在まで全く報告が存在してはいない。

Micro PIXE camera は、細胞に直径 μm 単位の proton beam を照射、細胞中の微量元素から発生する特性 X-線を検出し、細胞内微量元素分布を画像化する分析法であり、一つの細胞から多種の微量元素の分布を画像化可能である。したがって、放射線照射によるアポトーシスの様に、多種の微量元素が關与する細胞現象を究明するのには、大変有用と思われた。

今回の実験で、放射線によるアポトーシス発生初期に、細胞質に Fe の高集積が認められた。アポトーシス発生に關与する物質の内、Fe を含む物質が cytochrome C のみであり、そのアポトーシス発生初期における細胞内局在も細胞質であることから、アポトーシス発生初期に認められた Fe の高集積が cytochrome C である可能性がある^{5), 6)}。

また、アポトーシス発生後期において、核に Ca の集積増加が認められたが、これに関しては、DNase γ との關連性が考えられた¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。

今後は、これら酵素発言と、微量元素動態との關連性に関して追及するつもりである。

参考文献

- 1) J.F.R. Kerr, A.H. Wyllie, A.R. Currie : Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics. Br. J. Cancer 1972, 26, 239-257.
- 2) J.F.R. Kerr, J. Searle, B.B. Harmon, and C.J. Bishop, Apoptosis. In *Perspectives on Mammalian Cell Death* (C.S.Potten, Ed.) PP. 93-119. Oxford Univ. Press, New York, 1972.
- 3) Eric Duchaud, Agnes Ridet, Dominique Stoppa-Lyonnet, Nicolas Janin, Ethel Moustacchi, and Filippino Roselli.: Deregulated Apoptosis in Ataxia Teleangiectasia: Association with Clinical Stigma and Radiosensitivity. Cancer. Res. 1997, 56, 1400-1404
- 4) Satoshi Harada, Ryuichi Sato, Ryuji Nakamura, Hiroshi Oikawa, Hirobumi Oikawa, Shie Ohgi, Yoshiaru Tmakawa, and Toru Yanagisawa: The correlation between spontaneous and Radiation induced apoptosis in T3b bladder cancer, and the precedence between two

- kinds of apoptosis for predicting clinical prognosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000, 48, p1059-1057.
- 5) Jek Yang, Xesong Liu, Kapil Bahalla, Caryn Naekyun Kim, Ana Maria Ibrado, Jiyang Cai, Tsung-I Peng, Dean P. Jones, Xiaodong Wang: Prevention of Apoptosis By Bcl-2 release of Cytochrome c from Mitochondria Blocked. *Nature* 1997, 275 (21), 1129-1132.
 - 6) Qing Zao, Takashi Kondo, Asao Noda, and Yoshisada Fujiwara: Mitochondrial and intracellular free-calcium regulation of radiation-induced apoptosis in human leukemic cells. *INT J. RADIAT. BIOL.* 1999, 75, 493-504.
 - 7) Millie M. Chien, K. Elizabeth Zahradka, M. Karen Newell and John H. Freed: Fas induced B Cell Apoptosis Requires and Increase in Free Cytosolic Magnesium as an Early Event. *The Journal of Biological Chemistry* 1999, 274, 7059-7066.
 - 8) Rebert Eskes, Bruno Antonsson, Astrid Osen-Sand, Sylvie Monteassut, Christoph Richter, Remy Sadoul, Gnazalo Mazzei, Anthony Nicholas and Jean-Calude Martinou: Bax Induced Cytochrome C Release from Mitochondria is independent of the Permeability Transition Pore but Highly Dependent on Mg Ions. *J. Of Cell biology*, 1998, 143, 217-224.
 - 9) C. N. Kim, X. Wang, Y Huang, A.M. Ibrado, L. Liu, G. Fang and K. Bahalla: Overexpression of bcl-xL inhibits ara-C-induced mitochondrial loss of cytochrome c and other perturbations that activate the molecular cascade of apoptosis. *Cancer Res.* 57, 3155-3120.
 - 10) A. Takahashi, E. S. Alnemri, Y. A. Lazebnik, T. Fernandes-Alnemri, G. Litwack, R.D. Moir, R.D. Goldman, G. G. Poirier, S. H. Kaufman, and W. C. Earnshaw: Cleavage of lamin A by Mch 2- α but not CPP32; multiple interleukin 1- β converting enzyme related protease with distinct substrate recognition properties are active in apoptosis. *Proceedings of the National academy of science USA* 1996, 93, 8395-8400.
 - 11) S. Tamura, and D. Shiokawa: Multiple forms of nuclear deoxyribonuclease in rat thymocytes. 1994, 203, 789-797.
 - 12) M.J. Arends, R.G. Morris, and A.H. Wyllie: Apoptosis: The Role of Endonuclease. *Am. J. of Pathol.* 1990 136 (3), 593-608.
 - 13) B. Zhivotovsky, P. Nicotera, G. Bellomo, K. Hanson, and S. Orrenius: Ca²⁺ and Endonuclease Activation in Radiation-Induced Lymphoid Cell Death. *Exp. Cell Res.* 1993, 207, 163-170.
 - 14) Larisa V. Nikonova, Igor P. Beletsky and Saul R. Umansky: Properties of some nuclear nucleases of rat thymocytes and their changes in radiation-induced apoptosis. *Eur. J. Biochem.* 215, 893-901 1993.
 - 15) W.H. Strätling, C. Grade, and W. Hörz: Ca/Mg-dependent Endonuclease from Porcine Liver. *J. of Biol. Chem.* 1984 259(9), 5893-5898.
 - 16) Tomotaka Hashida, Yasuharu Tanaka, Norisada Matsunami, Koichiro Yoshihara, Tomoya Kamiya, Yoshinori Tanigawa, and Samuel S. Koide: Purification and Properties of Bull Seminal Plasma Ca²⁺, Mg²⁺-dependent Endonuclease. *J. Biol. Chem.* 1982. 257(21) 13114-13119,
 - 17) R. Ishida, H. Akiyoshi and T. Takahashi: Isolation and Purification of Calcium and Magnesium dependent Endonuclease from Rat Liver Nuclei. *Biochem. Biol. Res. commun.* 1974 56(3) 703-710..

The kinetics of Fe and Ca for the development of radiation-induced Apoptosis by micro PIXE camera.

S. Harada, K.Sera*, A. Tanaka**, K. Ishii**
S.Futatsugawa***, Y. Tamagawa

*Department of Radiology, Iwate Medical University,
19-1 Uchimarui, Morioka, Iwate 020-8505 Japan.*

**Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173 Japan*

***Department of Quantum Science and Energy Engineering, Tohoku University
Sendai, 980-8579, Japan*

****Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173 Japan*

Abstract

The interactions between the induction of radiation-induced apoptosis and the kinetics of the trace elements were evaluated in irradiated human leukemia cell (MOLT-4) *IN VITRO*.

The MOLT-4 cell received 5 or 10 Gy irradiation using ^{60}Co gamma rays. After 6, 9, and 12 hours irradiation, the cells were evaluated for the detection of apoptosis and imaging of the trace elements (Fe, Ca, Zn) was carried out. The frequency of apoptosis was calculated as the number of apoptotic bodies per 100 nuclei by assaying those with microscopic examination using TUNEL staining at 400X magnification. The trace element distribution in the cell was scanned by 2 MV micro proton beam (1.5X1.5 μm) within 90X90 μm of square area, and induced characteristic X-ray were converted into spectroimage using multichannel analyzer and spectroimager.

Six hrs after irradiation, at the early phase of apoptosis, the strong point accumulation of Fe was observed in the cell stroma. From 9 to 12 hours after irradiation, from mid to end phase of apoptosis, Fe accumulation was diminished; instead, Ca accumulation increased in the nucleus. As Ca accumulates in the nucleus, the Zn accumulation in nucleus decreased.

There were two steps for the development of apoptosis: 1) the signaling to cell stroma to nucleus by Fe or an Fe-containing enzyme; and 2) the degeneration of the nucleus by Ca-dependent enzyme, and release of Zn from digested nucleus. It is considered that: 1)

The strong point accumulation Fe is concerned with the Cytochrome C; and 2) the accumulation of Ca in nucleus is related to the Ca dependent endonuclease and Dnase gamma. Those strong accumulations may be new hallmarks for apoptosis.

PIXE による温泉水成分および毛髪中元素濃度の分析

千葉啓子¹⁾，岩根敦子¹⁾，立身政信²⁾，佐藤洋³⁾，山内博⁴⁾，世良耕一郎⁵⁾

1) 岩手県立大学盛岡短期大学部生活科学科
020-0193 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字巣子 152-52

2) 岩手大学保健管理センター
020-8550 岩手県盛岡市上田 3-18-8

3) 東北大学医学系研究科環境保健医学
980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

4) 聖マリアンナ医科大学予防医学
216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

5) 岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1. はじめに

従来、砒素(As)をはじめ、有害金属の生体影響は急性、亜急性中毒が問題にされることが多かったが、その後、発ガン性が論じられるようになり、砒素については国際ガン研究機関 (IARC) により、ヒトに対する発癌性が確認されている。近年、中国やインドなどで発生している環境水中の砒素による大規模な慢性砒素中毒では、将来、多くの住民に砒素によるガンの発症が懸念されている^{1), 2)}。この健康障害の原因は5価の無機砒素を多く含んだ地下水を井戸水として飲用したためであり、我々はこのように自然界に常在している有害金属によって潜在的な暴露を受ける可能性を有している。しかし、これらについては日常あまり意識されておらず、従って、その実態や生体影響の程度などはほとんど研究されていない。そこで、環境中に常在する有害金属類の生体影響を明らかにする目的で研究を開始した。今回は温泉地に居住するヒトを対象に調査を実施し、温泉をよく利用することにより温泉水中の様々な金属元素が生体に過剰摂取されるものか否かを PIXE 分析により検討したので報告する。

2. 対象と方法

岩手県 Y 温泉と秋田県 M 温泉で、健康調査の対象となることを同意した人について、アンケート調査（健康状態、生活状況、嗜好、温泉利用状況など）と問診を実施し、あわせて生体試料（血液、尿、毛髪）と温泉水を採取した。温泉水は源泉の採取ではなく、各施設内の浴槽の給湯口からサンプリングした。対象者は Y 温泉：男 10 名（平均年齢 69.9 歳、77～62 歳）、女 11 名（平均年齢 67.3 歳、72～58 歳）、M 温泉：男 11 名（平均年齢 38 歳、59～21 歳）女 11 名（平均年齢 47.4 歳、64～22 歳）である。なお、日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター（NMCC）で測定された日本人ボランティアの毛髪中元素濃度の PIXE 分析値を用いて一

一般人の値とし、温泉地居住者の値との比較に使用した。

PIXE 分析のための試料調製は、温泉水の場合は内部標準元素として原子吸光用 In 標準液を 5 µg/g 添加し、攪拌した後、50 µl をマイラーフィルムに滴下し、乾燥させたものを測定試料とした。一方、毛髪処理に関しては、国際原子力機構（IAEA）の毛髪分析プログラムによるアセトン洗浄法³の他、いくつかの前処理が考案されているが、今回は世良の開発した無標準法³を用い、毛髪をアセトンでよく拭いた後、そのうちの 3~5 本をホルダーに貼り付けて測定試料とした。PIXE 分析は NMCC の装置で行われた。

3. 結果と考察

調査地区のうち、Y 温泉付近の地層は新第 3 系および火山岩類よりなり、これらの節理から温泉が湧出している。宿泊施設や共同浴場に引いている源泉は 3 か所で、現在は水中ポンプによる動力揚湯を行っている。泉質はナトリウム - 塩化物・硫酸塩泉であるが、近年、主要成分の減少から一部は単純温泉に変更されつつある。一方、M 温泉付近の地層は新第 4 紀層安山岩系で、S45 年に噴火活動がみられた K 岳が近く、両輝石安山岩質の溶岩が流出している。源泉はこの地中から噴出する高温水蒸気で、これを冷却して温泉水とし、M 温泉のほとんどの施設へ供給している。泉質は単純硫黄泉である。一部の施設にはこれとは別に自然湧出の含硫黄-ナトリウム-カルシウム-マグネシウム-硫酸塩・塩化物泉が供給されている。図 1 に PIXE 分析による温泉水成分値を温泉ごとに示した。温泉分析書に記載されている成分値に比べて全体的にやや高値を示した。Y 温泉で平均値の大きい成分は順にナトリウム、珪素、塩素、硫黄、カルシウム、カリウムであった。量的には少ないが、タングステンが Y 温泉でのみ検出された。同元素が Y 温泉近郊の廃止鉱山の鉱床や鉱水に由来する可能性は低い⁴が、県南部にはタングステンに富む高温熱水鉱床が存在するため、この影響が推測される。一方、M 温泉で検出された平均値の大きい成分は順にナトリウム、塩素、珪素、硫黄、カルシウム、カリウム、マグネシウムであった。微量だがゲルマニウム が M 温泉にのみ検出された。

PIXE により毛髪から検出された 27 元素のうち、平均値の大きな順の上位はカリウム、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、リン、鉄、銅などの生体に必須と考えられている元素で、バラツキはみられるものの一般人の毛髪中の順位とほぼ一致していた。各温泉水中から特徴的に検出されたタングステンやゲルマニウムは対象者の毛髪中からは検出されなかった。一般人の毛髪中濃度と比較して濃度が高かった元素のうち、有意の差（ $p < 0.05$ ）が認められたのはマンガン、クロム、砒素、バナジウムであった。これら毛髪中に高濃度で検出された元素について温泉水中の濃度との関連を検討したところ、砒素のみに正の相関（ $r=0.36, p < 0.05$ ）が認められた（図 2）。一般に、毛髪中から検出される砒素は内因性、つまり体内に摂取されたものが毛髪に排泄・蓄積した場合と、外因性、つまり外部汚染により毛髪に付着した場合とが考えられる。今回の対象者の温泉利用状況調査では、いずれの温泉地でも飲泉習慣は確認されておらず、入浴や洗髪に伴う温泉水の毛髪への付着によるものと推測される。無機砒素やジメチル化砒素はケラチン質の SH 基に強い親和性を持つため、ケラチン質を多く含む毛髪や体毛に蓄積されやすい⁴。長期間、頻回に温泉を利用しているため、温泉水が毛髪に付着し、このうち、砒素はケラチン質の SH 基と結合して毛髪中に残存したことが考えられる。毛髪を測定試料として用いる場合には、このような外部付着と内因性の蓄積との区別に十分注意を払う必要がある。また、毒物学の視点からは温泉のように我々の身近な生活環境中に、いわゆる毒物、あるいは有害元素と考えられている物質が存在していることは明らかであるので、安全性の観点からこれらの継続的な観察が必要であることが示唆された。

4. まとめ

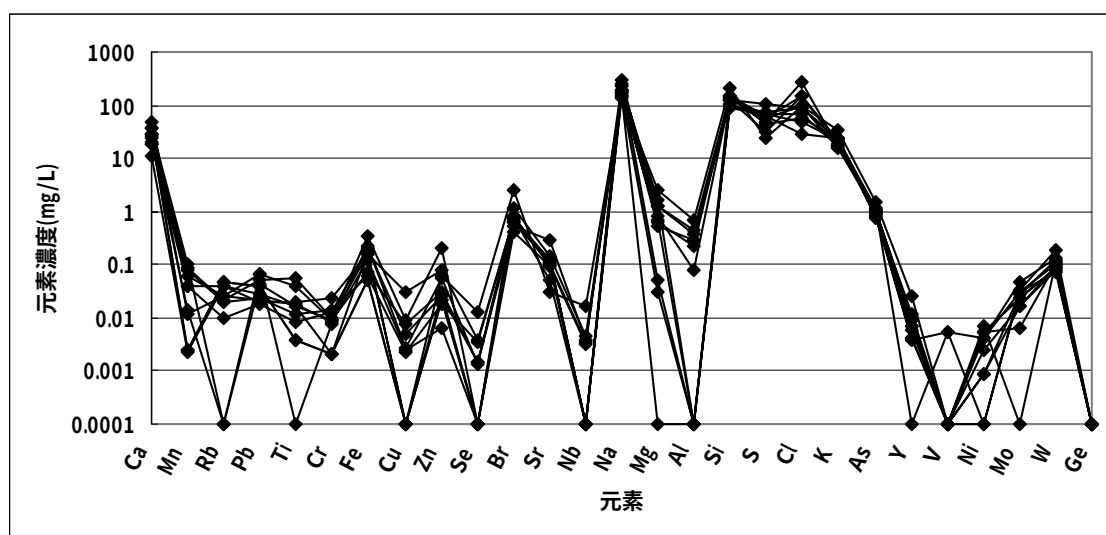
生活環境中に常在する有害元素の生体影響について明らかにする研究の一環として、温泉水中の金属元素の生体内への過剰摂取や蓄積の有無などの検討を試みた。その結果、温泉地区に居住する対象者の毛髪から通常よりも有意に高い値の砒素が検出された。飲泉習慣は確認されず、温泉水中砒素の毛髪への外部付着が示唆された。この他の元素には温泉を利用することによる過剰摂取や蓄積、あるいは外部付着について確証は得られ

なかった。今後、飲泉者の調査を含め、研究を継続していきたいと考えている。
 本研究は岩手県学術研究振興財団平成 11、12 年度助成金により実施された。

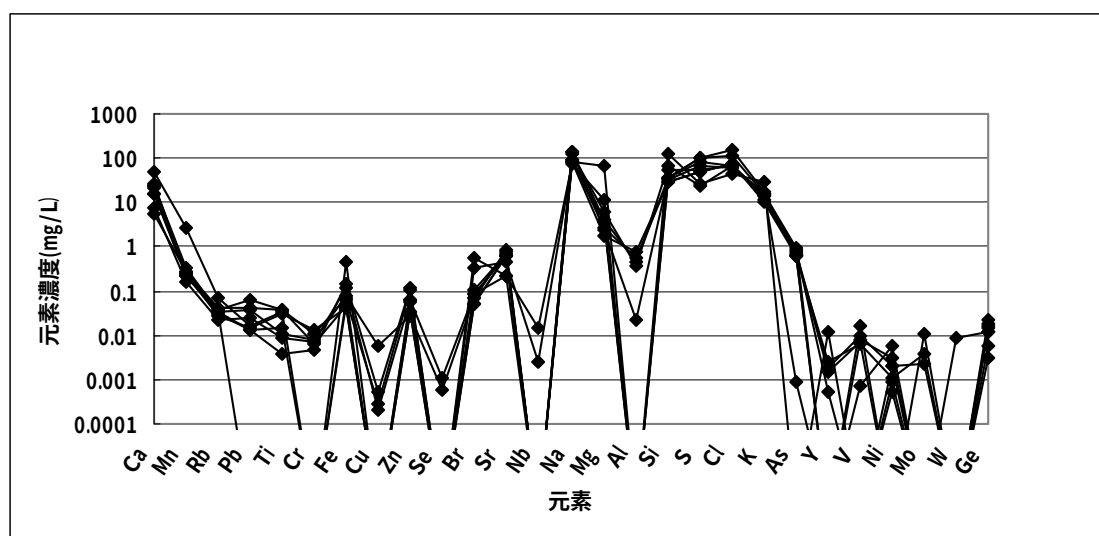
5. 参考文献

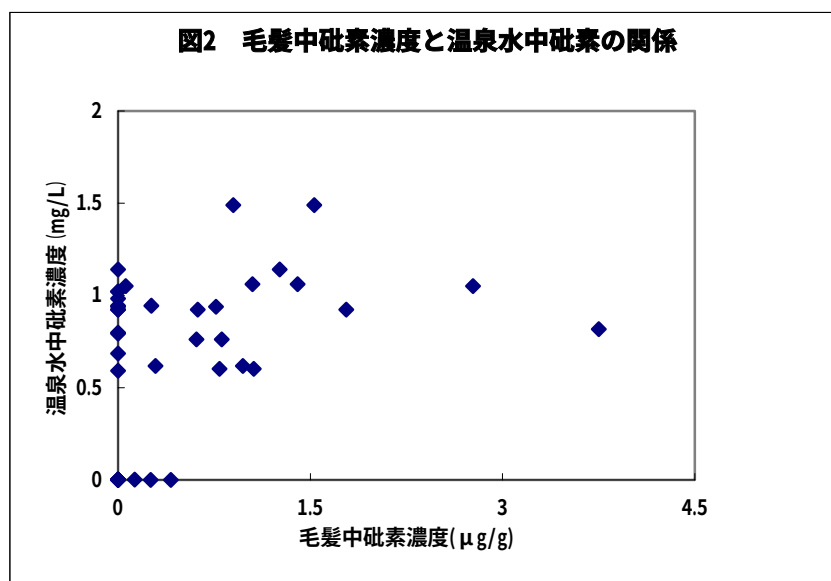
- 1) 山内博、吉田貴彦、相川浩幸他“中国における慢性砒素中毒の改善に関する研究”日衛誌 第 56 巻, 275 (2001)
- 2) 山内博“中国における慢性砒素中毒の疫学研究”平成 10-11 年度科学研究費補助金<基盤研究 B2> 研究成果報告書 (2000)
- 3) 世良耕一郎、二ツ川章二、畠山智他“無標準定量法の開発—第二報”NMCC 共同利用研究成果邦文集 5, 223-248 (1997)
- 4) 千葉啓子、山内博、吉田勝美“総説 最新のヒ素毒性学”聖マリアンナ医科大学雑誌 第 23 巻, 819-832 (1995)

図 1 温泉水成分の分析結果 (Y 温泉)



(M 温泉)





PIXE によるバングラディッシュ地下水砒素汚染の研究 I

M.A.Habib¹⁾、三尾野重義¹⁾、二ツ川章二²⁾、世良耕一郎³⁾

¹⁾ 大阪市立大学理学部、
大阪市住吉区杉本 3-3-138

²⁾ 日本アイソトープ協会滝沢研究所
岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

³⁾ 岩手医大サイクロترونセンター
岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1. はじめに

過去及び現在の地下水による砒素中毒の例として台湾 Taiwan (Tseng et al., 1968), Minnesota, USA (Feinglass, 1973), カナダ (Grantham and Jones, 1977), チリ (Borgono and Greiber, 1971; Zaldivar, 1974), インドの西ベンガル地方、バングラディッシュ (SOES and DPHE, 2000) 等があげられる。地下水による砒素中毒の特徴は長期にわたる健康障害の後 10 年位経過して主に皮膚癌に移行していく事である。(図 1 参照) 砒素の毒性は一般にその化学的形態によると言われている。有機化合物は毒性は低く、(NRCC, 1978) また三価の砒素は五価の砒素よりも毒性は強い。元素そのものは不溶性で毒性はない。(DWH, 1980) バングラディッシュに於ける砒素汚染の原因は大半の国民が毎日使う井戸水によるものである。(AWCHH, 2000) Mossop(1989)によると非有機形の砒素では 0.25 ppm で人体に毒性の兆候があらわれる。また注射後 15 分から 2-3 時間以内に人体の血液から砒素は急速に消える。(Melay and Brownell, 1959) 注射後 24 時間で血液中の砒素は肝臓、腎臓、脾臓、骨、筋肉、皮膚組織に濃縮される。三価の砒素は人体に一たび吸収されると五価の砒素に酸化されるかメチル化される。(Masud Karim, 2000)

砒素の濃度は普通人体のどの部分よりも爪と頭髮が高い。Masud Karim による最近の報告によるとバングラディッシュの砒素被害者の髪の毛の As 濃度は明らかに毒性濃度を超えている。(Masud Karim, 2000) しかし髪の毛中の他の元素の測定はなされておらず、As と拮抗作用があると言われている Se や Mn, Fe, などの濃度は全く判らない。我々は PIXE 分析が多元素を同時に精度よく分析できることに着目して Pabna 地区 (図 2 参照) の住民の頭髮を PIXE 分析して、以前世良等 (世良, 1993) によってなされていた日本人の髪の毛の分析値と比較した。

2. サンプル採集と測定方法

サンプリングは Pabna 地区の汚染地域住民から無作為に選んだ住民 60 人から行った。

サンプルはアセトンで洗浄後ホルダーに取り付け、PIXE 分析を行った。日本人のデータと比較するため以前の条件と変わらない様特に注意した。

3. 測定結果

図3にバングラディッシュの60人分の砒素濃度をしめす。1 ppmが毒性の基準値ということになっているので実に住民の75%が危険な状態におかれている事になる表1に測定した元素の平均値を示した。平均値としてこれらを日本人と比較して先ず気付くことは砒素が20倍、マンガンが36倍という高い値を示す一方、セレンは日本人の半分の値しか示さない。図4にAsとSeのグラフを示す。このグラフから明らかに毒性基準値1 ppmを超えているにもかかわらず全然砒素中毒の症状の出していない人がいることである。将来これが何によるのか調べたい。またSeはAsと拮抗すると言われているがここではそれほど顕著ではない。しかしSeを投与するかSeを多く含む食物を摂るということも考えられよう。図5にマンガンと砒素の相関を示した。一見よい比例関係のようにみえるが、必ずしも相関があるのではなく、偶然この様な高い値を示すのかも知れず、今後の研究を待ちたい。いずれにしろマンガンと砒素の関係をデータで示唆したのは我々が始めてである。今後の治療対策上重要と考えている。同様な相関は鉄についても言え、図6にこれらの相関を示してある。

4. 結論

バングラディッシュの砒素汚染は年々その被害は拡大しており、国、WHO,多くのNGO等によって研究と対策が講じられているが、不十分である。ややもすると、原因究明に多くの研究が向けられ、患者側からの研究や対策はおろそかになっているのではないか。事実分析も砒素だけの分析はたくさんあるもののPIXEなどによる他元素分析は皆目見当たらない。今回特に日本人のデータと比較して多くの知見をえた。今後さらにデータを蓄積するとともににより患者の治療に少しでも役に立つような提言を行っていきたいと考えている。現在の段階で言えることは

- 1) Asと拮抗作用があり、代謝を早める作用があるといわれているSeの摂取をもっとこころがけるべきである。
- 2) 飲料水か食物からか現段階では指摘できないがマンガンの異常な濃度にたいしてAsのみを除くフィルターでなくMnも同時に除くようなフィルターを使用することが望ましい。

謝辞

試料の採集にあたって Dr. Saidul Islam の協力をえた。深く感謝申し上げる次第である。



図1. 癌化した胸や手足の例

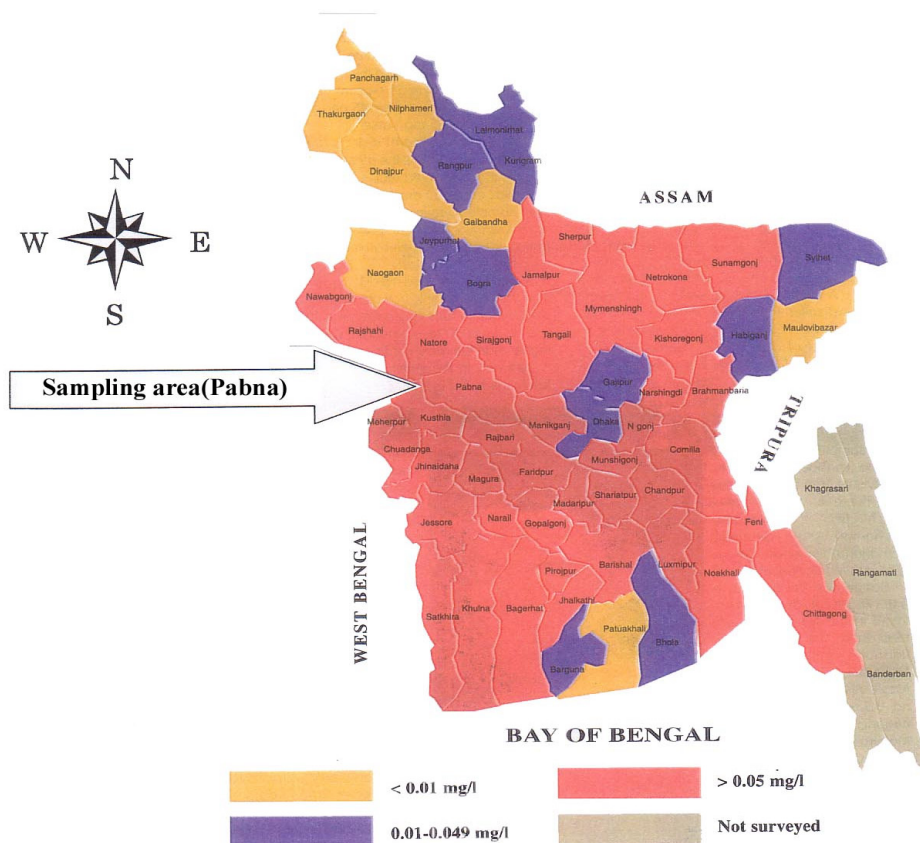


図2. バングラデシュの汚染の程度と今回サンプリングした Pabna 地区

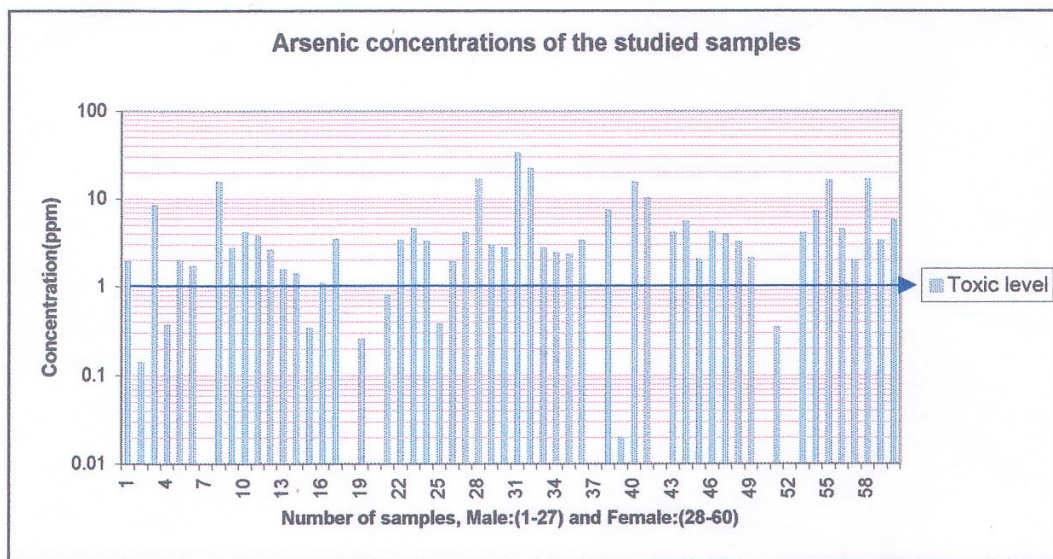


図3. 住民の砒素濃度、60人のうち75%は1 ppmの毒性基準値を超えている。

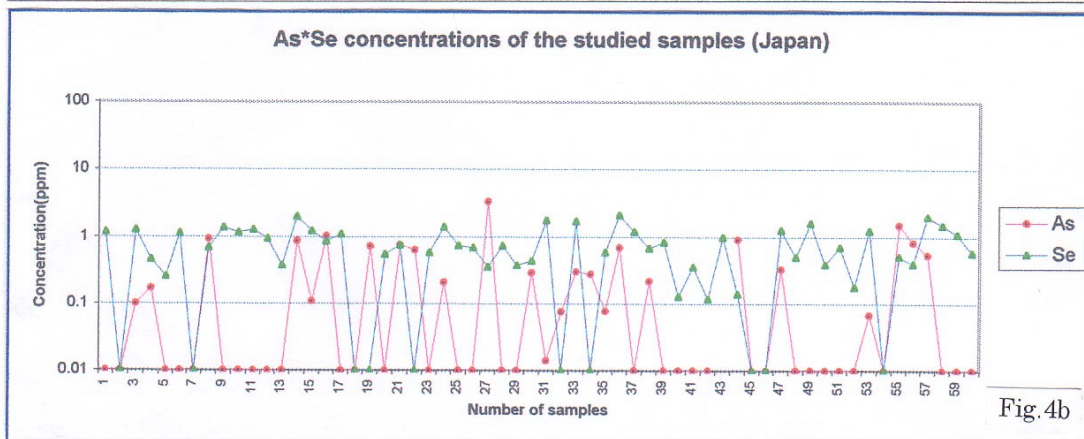
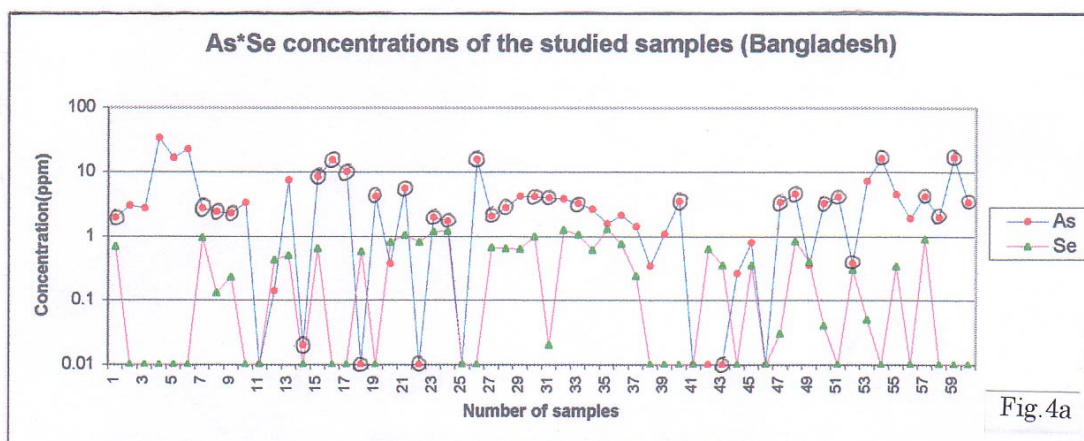


図4. 砒素とセレンの濃度。バングラディッシュの◎印は患者を表す。

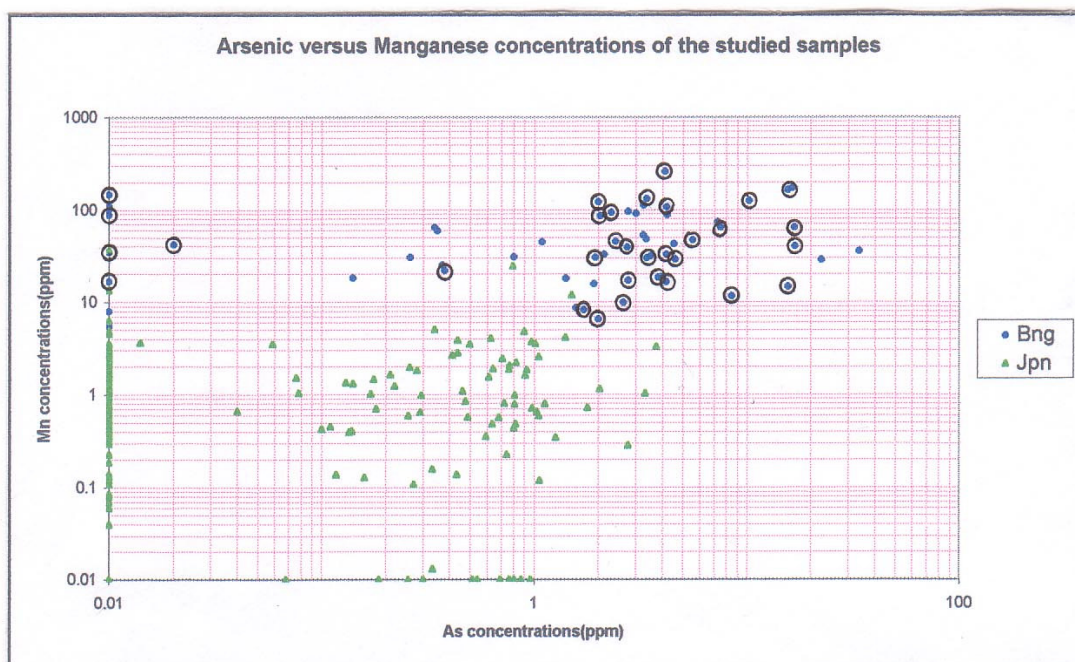


図5．砒素－マンガンの相関関係、◎印は患者

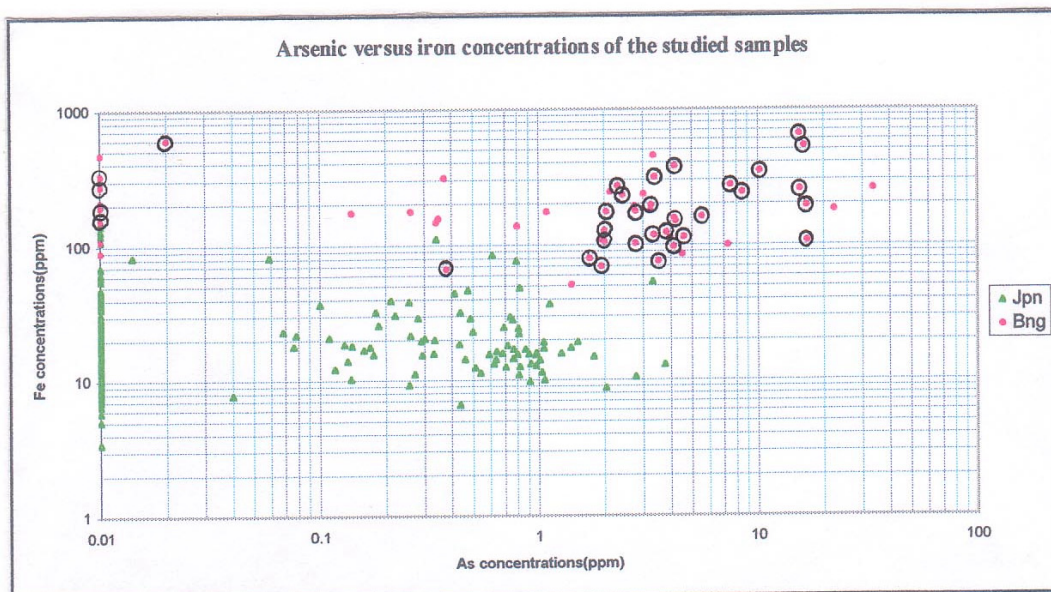


図6．砒素－鉄の相関関係

表1．日本人とバングラデিশの各元素の濃度比較

	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	K	Ca	Mn	Fe	Cu	Zn	As	Se	Hg	Pb
Bng(x):	341.3	220.8	247.9	502	137	39490	953.2	395.8	3305	57.8	201.2	13.3	218.4	4.55	0.36	5.5	16.1
Jpn(y):	264.5	75.14	93.96	348	133	43299	1298	298.2	1891	1.62	29.08	42.7	237.6	0.23	0.83	3.2	4.8
x/y :	1.29	2.93	2.64	1.44	1.03	0.91	0.73	1.33	1.75	35.7	6.92	0.31	0.92	19.8	0.43	1.7	3.4

References

- 1) AWCHH (Arsenic: Water Contamination and Health Hazard, 2000), P.40-44. National Institute for Preventive and Social Medicine (NIPSOM), Dhaka, Bangladesh.
- 2) Bargono, J.M., and Greiber, R. (1971). Epidemiological study of arsenicism in the city of Antafagasta, Trace Subs. Rev. Med. Chile 99, 702-707.
- 3) DWH (Drinking Water and Health, Volume 3) 1980, P. 321-327. The National Academy of Science. U.S.A.
- 4) Feinglass, E.j. (1973), Arsenic in toxication from wellwater in the United States N. Engl. J. Med. 288, 828-830.
- 5) Grantham S.A., and Jones, J.P. (1977), Arsenic contamination of well-water in Navascotia. J.Am. Water Works ASSD 69(12), 653-657.
- 6) Masud Karim (2000), Arsenic in Groundwater and Health Problems in Bangladesh. Wat. Res. Vol. 34. No. 1. P. 304-310.
- 7) Melay J. and Brownell G.L. (1959), Radioarsenic in plasma, urine (normal and sweet), tissues and interactional neoplasms. An Med. Assoc. Arch. Neurol. Psych., 81, 310-320.
- 8) Mossop, R.T. (1989), On living in an arsenical atmosphere, Part II, Clinical observation, animals experiments and ecological problems. Cent. Afr. J. Med. 34, 546-551.
- 9) NRCC (National Research Council of Canada, 1978), Effects of Arsenic in Canadian Environment, NRCC pub. No. NRCC 15391. NRCC, Ottawa.
- 10) SOES and DCH (School of Environment Studies, Jadavpur University and Dhaka Community Hospital, April, 2000), Groundwater Arsenic contamination in Bangladesh, P. 4-6.
- 11) Tseng, W.P., chu, H.M., How, S.W., Fong, J.J., Lin, C.S., and Yeh S. (1968), Prevalence of skin cancer in an endermic area of chronic arsenicism in Taiwan. J. Natl. Cancer Inst. U.S. 40, 453-463.
- 12) Zaldivar, R. (1974), Arsenic contamination of drinking water and foodstuffs causing endemic chronic arsenic poisoning, Beitr Pathol. 151, 384-400.

Study of Toxic Arsenic in Bangladesh by Pixe Analysis 1

M. A. Habib, S. Miono, ^{*1}Shoji. Futatsugawa and ^{*2}K. Sera

Department of Physics, Faculty of Science, Osaka City University,
Sugimoto 3-3-138 Sumiyoshi-ku, Osaka, Japan 558-8585.

^{*1} Takizawa Laboratory, Japan Radioisotope Association,
348-1 Tomegamori, Takizawa, Iwate.- 020-0173 Japan

^{*2} Cyclotron Research Center, Iwate Medical University,
348-1 Tomegamori, Takiza, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

The contamination of groundwater by arsenic (As) in Bangladesh poses a lethal threat for millions of people who are exposed to poisoning by this toxic element. In an attempt to evaluate the extent of As poisoning, we collected hair samples of people living in Pabna district, Bangladesh and analyzed using Particle Induced X-ray Emission (PIXE). The results indicate substantially higher levels of As than those demarcated as toxic levels, in samples from members families both affected and non-affected by poisoning. We correlate it with exceedingly high As concentration in drinking water far above the permissible limit. We compare the results of As and other elemental analysis of 60 Bangladeshi hair samples with the result of 250 Japanese samples. The results show markedly higher levels of As, Mn, and Fe in the case of Bangladeshi as compared to the samples from Japan. On the other hand, selenium (Se) concentrations show very low level in the Bangladesh samples compared to Japanese, displaying an inverse relationship with As. The mechanism of arsenic in relation to other elements in the human body needs further investigation. Our preliminary results call for detailed experimental and epidemiological studies to further characterize these aspects.

Key words: Bangladesh, toxic arsenic, selenium, manganese, iron, PIXE, Japan.

PIXE 分析のための木材試料調整法

景守紀子、二ツ川章二^{*1}、世良耕一郎^{*2}

京都大学木質科学研究所
611-0011 京都府宇治市五か庄

日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢留が森 348-58

岩手医科大学サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢留が森 348-58

1. はじめに

樹木を環境汚染のモニターとして利用するために、年輪中の微量元素を PIXE で測定し、過去の大気や土壌、降雨の実態を明らかにしようとする研究が盛んにおこなわれている。

このような研究では、PIXE 分析する前段階の試料調整法として、1 つは生きている樹木からドリルコア（生長錐）を抜き取り、あるいは切り倒した樹幹から薄い板状の試料を作り、化学的処理をせず、乾燥後、thick target に直接ビームを照射する方法¹⁾である。もう一つは木片試料から有機成分を除去するために試料を灰化（ashing）する方法である。灰化法には乾式灰化法(dry ashing)²⁾と湿式灰化法(wet ashing)があり、筆者らはこれまで硝酸湿式灰化法³⁾を用いて、木材の PIXE 分析をおこなってきた。

最近、NMCC ではパラジウム-カーボンを用いた粉末内部標準法⁴⁾が開発されたことにヒントを得て、木材を炭化し、粉末にした後、この粉末内部標準法で分析することができれば、より簡便な試料調整法になり得るのではないかと考え、実験を試みた。ここでは試行段階のデータを報告する。

2. 実験

2.1 供試試料

年輪数 100 のスギ (*Cryptomeria japonica* D.Don) の辺材部から年代ごと（1980～1989 年と 1990～1998 年）に 2 つのブロック片を切り取り、それらをボールミルで粉末にした。粉末は篩にかけ、60 メッシュより細かい部分をデシケター内で保管していたものを分析試料（含水率 9 %）に用いた。

2.2 炭化方法

試料を炭化する方法として、ガラスパイロリシスと呼ばれる方法⁵⁾とアルミホイルで包んで蒸し焼きにする簡便法の2通りを試みた。

2.2.1. ガラスパイロリシス

図1に示されているように、ガラスパイロリシス装置の反応容器（フラスコ）に1gの木粉を入れ、300℃で1.5分間加熱した。熱分解は酸化を避けるため窒素ガス気流下（12.5ml/sec）でおこなった。熱分解によって生じた気化物は液体窒素によって冷却・液化した。

反応終了後、装置を分解し、生成した木炭を秤量し、反応前後の重量差から収率を計算した。2つのトラップおよび接続管中に付着したバイオオイルは10mlのエチルアルコールで洗浄し、その洗浄液に内部標準としてインジウムを添加し、測定に供した。

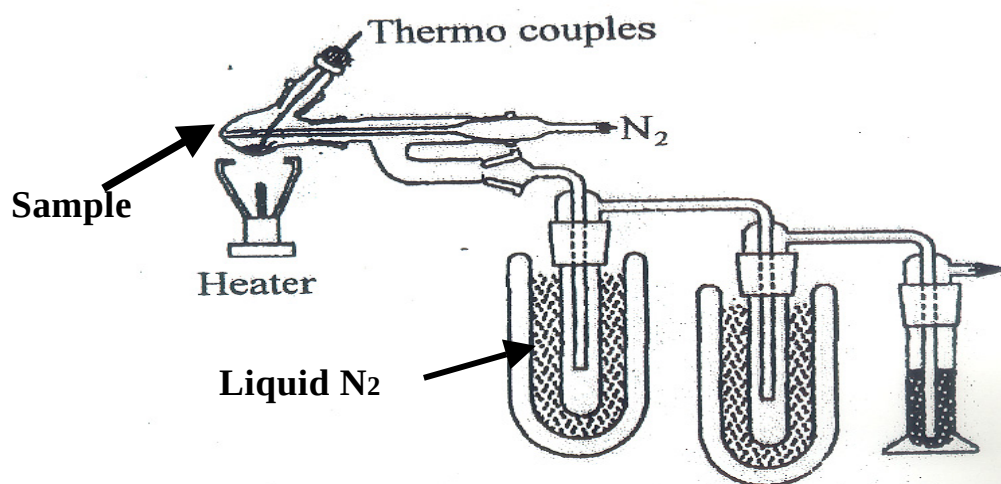


図1 Schematic diagram of glass pyrolysis.

畑（1999）原図

2.2.2 アルミホイル簡便法

木粉 500mg を市販のアルミホイルで包み、炎を小さくしたガスバーナー上で5分間加熱後、保冷剤上で急冷した。加熱前後の重量差から収率を計算した。アルミホイルに付着したバイオオイルは上記のガラスパイロリシスの場合と同様の方法で分析した。

2.3 硝酸灰化方法

木粉 100mg を用いてインジウムを内部標準とした常法³⁾によって処理した。すなわち、試料に硝酸を加え、加熱、冷却後、液化した試料を、バックリングフィルムに滴下、測定に供する、同時に、塩素や硫黄、臭素など気化しやすい元素については、粉末木材を直接バックリングフィルムに塗布して測定し、先に得られたFeの分析値をもとに算出した。

3. 結果と考察

得られた分析結果から主要な元素の含有率を表1および図2に示した。
これらの値を相互に比較し、考えられる事柄を以下に述べる。

表1. 木材中の主要な微量元素含有率 ($\mu\text{g/g}$)

	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	K	Ca	Fe	総量	Ca/K
90年代炭化試料	290	248	330	371	102	137	63	1237	2300	88	5166	1.86
90年代灰化試料	116	44	7	11	460	310	141	774	1345	56	3264	1.74
80年代炭化試料	203	126	5	85	34	39	0	818	1822	81	3212	2.23
80年代灰化試料	82	27	6	6	324	150	91	604	1164	53	2507	1.93
90年代パイロリシス	290	248	330	371	102	137	63	1237	2300	88	5166	1.86
90年代アルミホイル	51	52	0	24	30	37	520	518	1111	41	2383	2.15
80年代パイロリシス	203	126	5	85	34	39	0	818	1822	81	3212	2.23
80年代アルミホイル	0	192	0	174	153	182	0	1437	3364	133	5635	2.34

まず、ここで得られた分析値が木材中の微量元素含有率として妥当なものであるか、という点について述べたい。

一般に、日本産のスギには3000~8000ppmの灰分が含まれている⁶⁾。また、灰分中で含有率の高い元素はCa、Kであり、スギのCa、K含有率は心材・辺材の違いや樹齢、山地、年代によって異なるが、片山⁷⁾は屋久島産スギの辺材部にはCaが1400ppm、Kが560ppm含まれていること、加えて、辺材部では形成年次の新しい年輪にCa、K、Na、Clの含有率がより高いことを報告している。

ここで得られた分析値は炭化試料の場合も灰化試料の場合も以上の報告と矛盾していないので、妥当な分析値と言える。

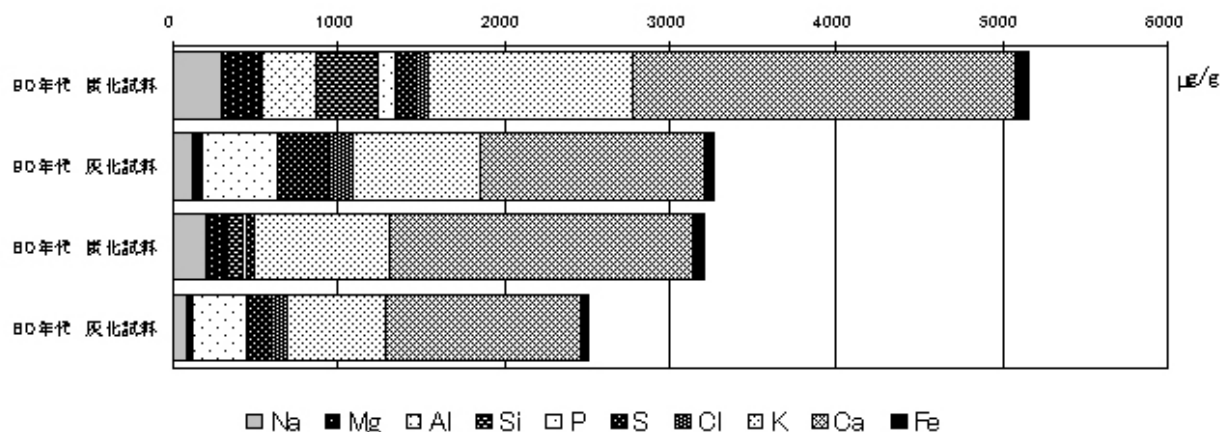


図2 木材の炭化試料と灰化試料に含まれる主要な微量元素

つぎに炭化試料と灰化試料の分析値を比較しよう。

表1には主要元素の各含有率を加算した値を総量として示した。この値は炭化試料と灰化試料とでは大きな差がある。すなわち、図2において、明らかなように、炭化試料の方が灰化試料に比べ、1990年代では1.6倍、1980年代では1.3倍である。

つづいて、灰分の元素組成についてみると、総量中に占めるCaの割合が1990年代で45、41%、1980年代で57、46%、Kの場合は両年代とも24、25%であり、それぞれのCa/K比もほぼ同じである。すな

わち、灰分中の主成分については、炭化試料と灰化試料とで組成比に大差が認められない。

しかし、Na, Mg, Si については炭化試料の方が総量中に占める割合が高く、含有率も高い。逆に、P, S, Cl については灰化試料の方が高い。すでに述べたように、灰化試料の P, S, Cl 含有率は、無処理の粉末木材にビーム照射して得られた結果をインジウム内部標準で得られた Fe の値をもとに計算されたものである。いわば、炭化木材でも灰化木材でもなく、生の木材の分析値といえよう。

このことは、Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl については試料の前処理方法によって、オーダー違いの分析値が示されることを示唆しているといえよう。

最後に、炭化方法を異にした場合の分析値を比較してみよう。

表 1 に示されているように、パイロリシス装置とアルミホイル簡便法とでは、Ca/K 比（1.86～2.34）に大差はないが、総量や各々元素含有率の差は大きい。アルミホイル簡便法では加熱温度が正確にコントロールできなかったことを考えあわせると、炭化試料の分析値は、炭化条件すなわち、酸素の存在の有無、昇温速度、加熱温度、加熱時間などによって、左右されることが推察される。

なお、バイオオイル中には、Na, Mg, Si, S, Cl, K が検出されたが、含有率がきわめて小さく、正確な分析値を得るまでには至っていない。

以上、木材の炭化試料を粉末内部標準法によって分析した場合と硝酸灰化法によった場合について、主要微量元素含有率の比較を試みた。

今後、更に分析データを集積し、木材中のどの元素に注目するかによって、最適な試料調整法が選択できることを目指したい。

謝辞

ガラスパイロリシスを用いて木材を炭化する方法を御教授いただいた、京都大学木質科学研究所複合材料分野の畑 俊充助手、大学院生音野篤史氏に感謝いたします。

文献

- 1) J. V. Martins, P. Artaxo, E. S. B. Ferraz, and M.H. Tabacniks, Chronological studies of tree-rings from the Amazon Basin using thick target PIXE and proton backscattering analysis, Nucl. Instr. and Meth. B 150, 240-247 (1999).
- 2) M. Nagj, J. Injuk and V. Valkovic, Trace element concentration variations in tree rings, Nucl. Instr. and Meth. B22, 465-472 (1987).
- 3) S. Futatsugawa, S. Hatakeyama, S. Saitou and K. Sera, Present status of NMCC and sample preparation method for bio-samples, Int. J. PIXE, 3, No.4, 319-328 (1993).
- 4) K. Sera and S. Futatsugawa, Quantitative analysis of powdered samples composed of High-Z elements, Int. J. PIXE, 8, Nos.2 & 3, 185-202 (1998).
- 5) T. Hata, D. Meier, T. kajimoto and Y. Imamuru, Non isotropic pyrolysis of CCA treated wood – The fate of arsenic, Abstract of the 49th annual meeting of the Japan wood research society (TOKYO), 465 (1999).
- 6) 右田伸彦、木材化学 基礎編、産業図書、10-11 (1964) .
- 7) 片山幸士、環境指標としての樹木年輪の有効性、樹木年輪短期研究会報告書、京都大学原子炉実験所、49-59 (1987) .

Wood sample preparation for PIXE analysis

Noriko Kagemor ^{*1}, Shoji Futatsugawa ^{*2}, Kouichiro Sera ^{*3}

^{*1} Wood Research Institute, Kyoto University
Gokasho Uji, Kyoto 611-0011, Japan

^{*2} Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

^{*3} Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

Using palladium-carbon as a powdered internal standard, we tested the PIXE analysis of carbonized wood. Wood carbonization was made by two different procedures, one was the glasspyrolysis at 300 °C in a N₂ atmosphere and the other the wood powder wrapped with aluminum foil heated by gas burner.

Total amount of elemental concentrations of carbonized wood by PIXE was higher than that of wood treated with nitric acid, but P, S and Cl concentrations of carbonized wood was not higher.

The results from different ways of wood carbonization suggested that the concentration of trace elements in carbonized wood could change with the heating condition such as the degree of temperature, the heating time or the presence of oxygen.

岩手山麓の湧水・温泉水の微量元素濃度とラドン濃度の季節変化

斉藤義弘 土井幸一 畠山 智 ニッ川章二
世良耕一郎*¹ 斉藤徳美*² 土井宣夫*³

(社)日本アイソトープ協会 滝沢研究所
〒020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

*¹岩手医科大学サイクロترونセンター
〒020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

*²岩手大学工学部 建設環境工学科
〒020-8551 岩手県盛岡市上田四丁目 3-5

*³地熱エンジニアリング株式会社
〒020-0172 岩手県岩手郡滝沢村鶴飼字笹森 72

1. はじめに

岩手山の地下火山活動とその山麓の湧水・温泉水に含まれる微量元素濃度及びラドン濃度との関連を調べるために平成 10 年 11 月より始めたこの調査も 2 年半が経過した。気象庁によると火山性地震数などは大きな変化は見られないが山体西側の噴気活動は以前活発であるとの情報を出している。

昨年報告¹⁾したように、PIXE 法により得られた微量元素濃度、液体シンチレーションカウンタにより得られたラドン濃度ともに目立った大きな変化はなく火山活動による変動と結び付けるにはやや困難な状況になってきている。しかし場所によってはこの数年の測定により測定値の季節的な変化が確認されてきており、何らかの異常な事態が起こった場合の測定値のベースデータとして使える可能性がある。今回はこれらの測定結果のうち季節変化と思われるデータについて報告する。

2. 方 法

サンプリング法、試料調製などの詳細については昨年の報文集での報告¹⁾を参照していただきたい。

試料採取は岩手山麓に位置する湧水 9 箇所、温泉水 3 箇所の計 12 箇所から月 2 回のインターバルで採取する。採取量は PIXE 測定用 250mL、ラドン測定用 1.0L で、PIXE では内部標準法を用い真空内 PIXE で測定する。スペクトル解析は“SAPIX”を用いている。

ラドン測定は温泉工学会発行の鉱泉分析法指針²⁾に従い、液体シンチレーションカウンタを用いて測定し、測定データから定量値を算出する。

3. 測定結果

3.1 水温及び PIXE による元素濃度

12 箇所のうち湧水群の水温変化を図 1 に示す。当初、湧水量の多い所では水温変化がなく、少ない所は相応の変化があると予想されたが、実際測定してみると湧水量の少ない角掛湧水、松川湧水、留が森湧水は殆ど変化がなかった。昨年の報告でもあったが盆花湧水は毎年 12 月頃から水温が下がり始め、2～3℃下がった後 3 月から 4 月にかけて元に戻る変化が見られる。また、湧水量の最も多い目倉清水西湧水は測定開始の 12℃付近から徐々に下がって最近上がり始めている。年間を通しての季節変動とは考えにくく、今後の測定値に興味をもたれる。

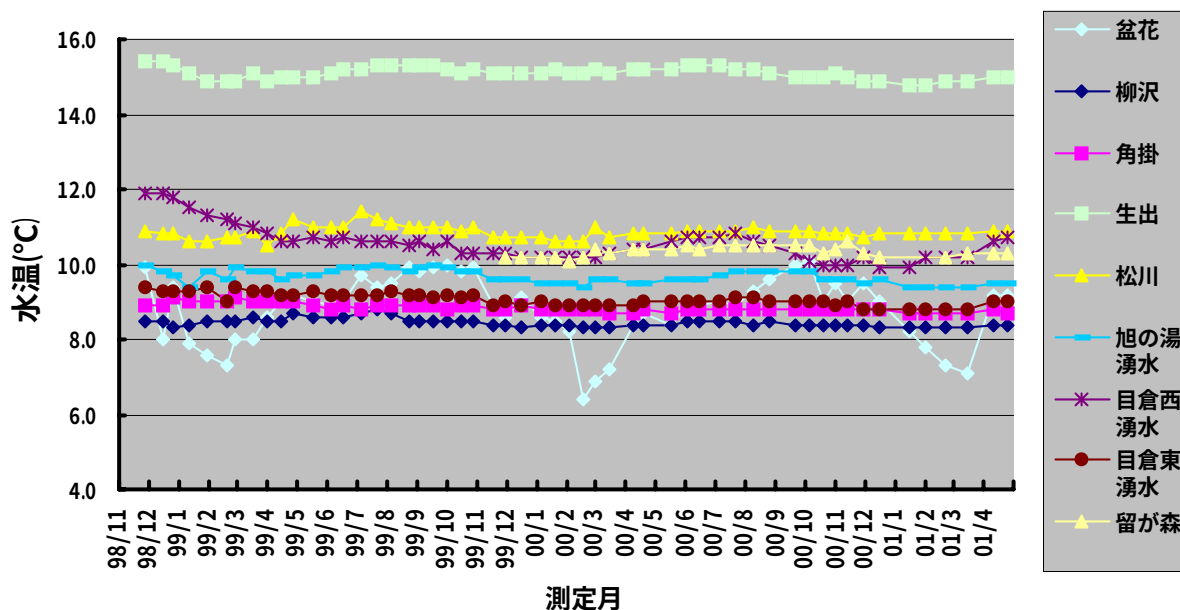


図 1. 湧水 9 箇所の温度変化

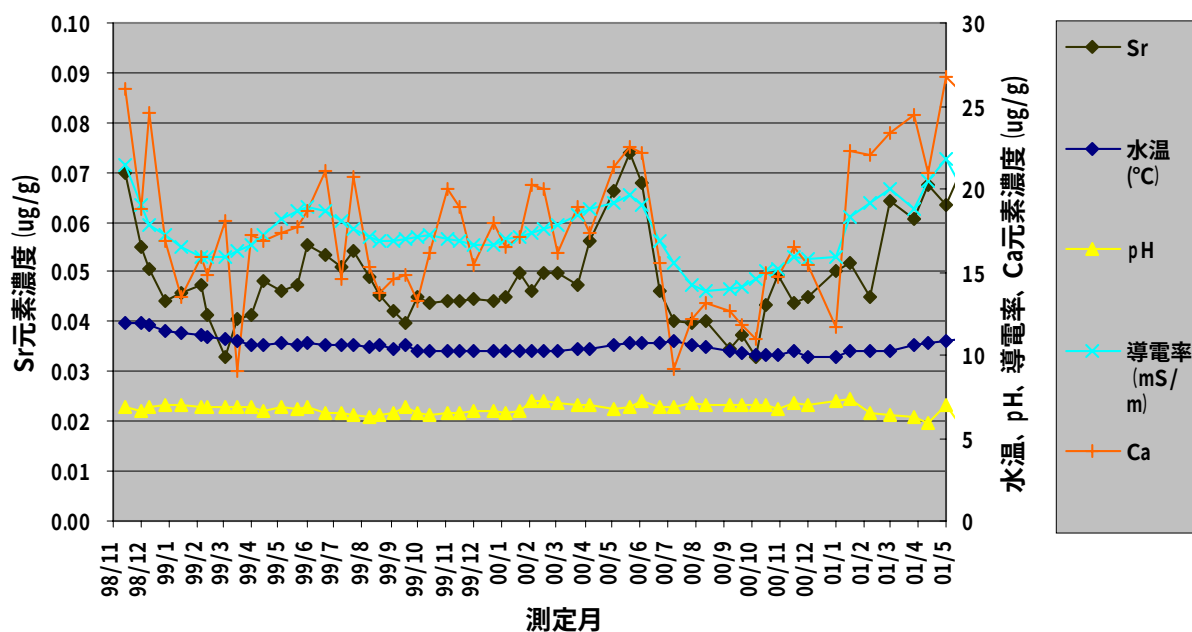


図 2. 目倉清水西湧水の導電率、Sr、Ca、水温、pH の変化

図 2 に目倉清水西湧水の導電率、Sr、Ca、水温、pH の変化を示す。導電率をみると、季節変化と見られる測定値の変動が現れている。これに伴って濃度が変動している元素があるか調べたところ、Ca と Sr の 2 元素が導電率に似た動きをしているのがわかる。これ以外の元素では変動は確認されなかった。

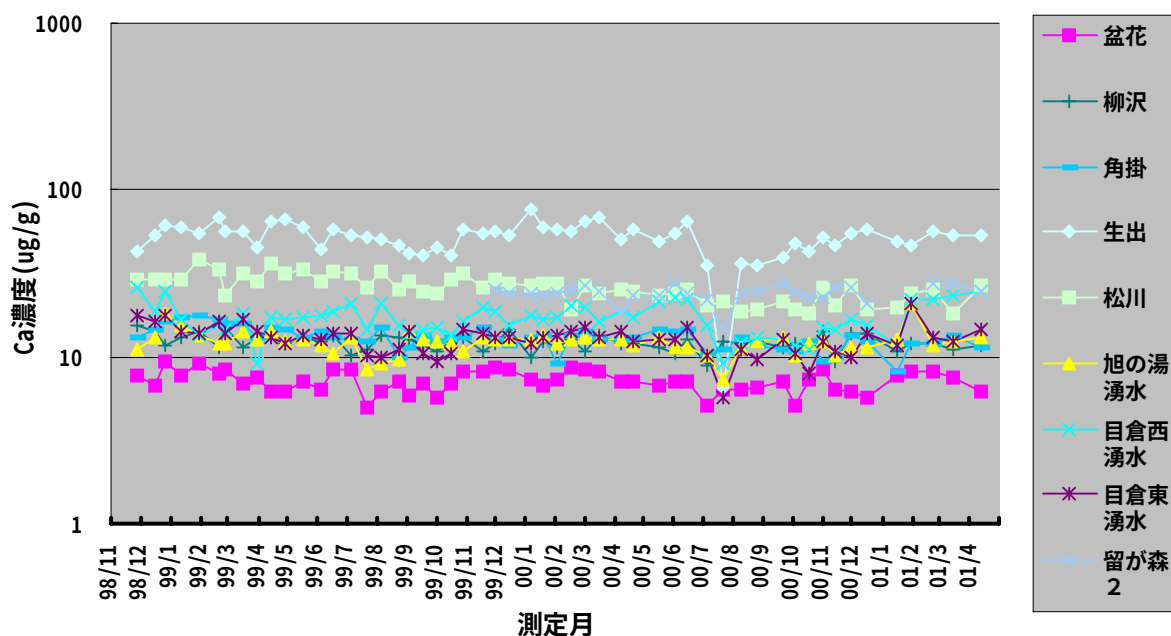


図 3. 湧水 9 箇所の Ca の変化

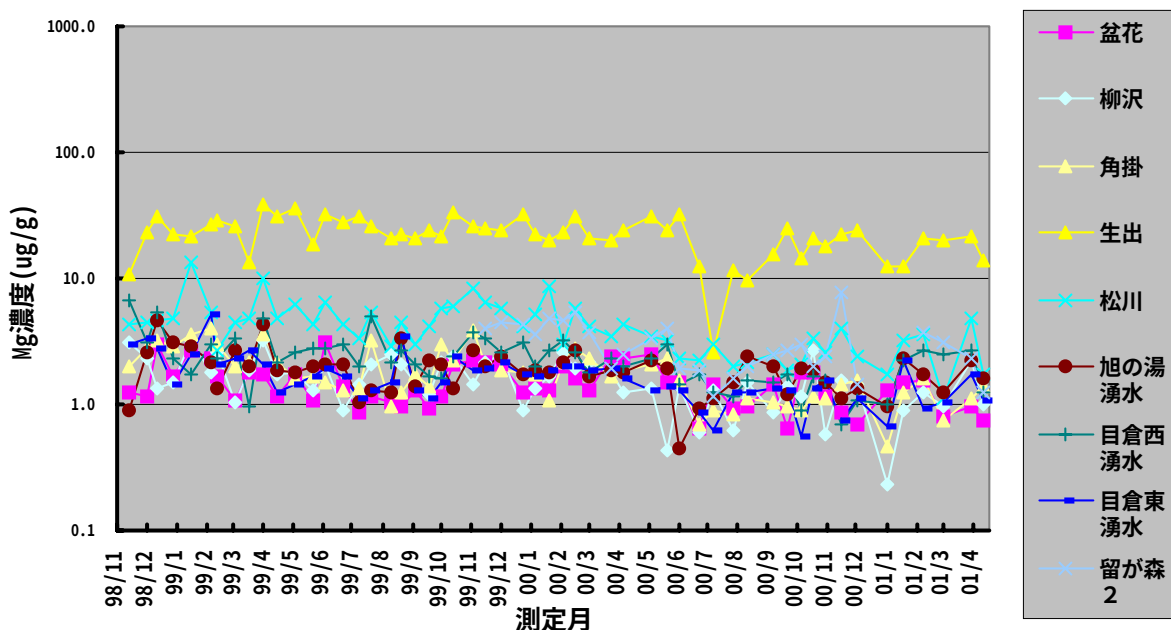


図 4. 湧水 9 箇所の Mg の変化

湧水 9 箇所の Ca 濃度変化を図 3、Mg のそれを図 4 に示す。どちらも湧水に含まれている代表元素であるが、湧水それぞれに濃度の差はあるものの目倉清水西湧水の Ca を除いて何らかの目立った変化、また他の測定値との関連は確認されなかった。しかし、この 2 元素に限らず湧水、温泉水に含まれている様々な元素濃度はある一定範囲の値を維持しており各測定場所を特徴付けている。

表 1. 目倉清水、生出、柳沢湧水の過去測定値との比較（元素濃度は ppm）

湧水名称	調査年月日	水温(°C)	pH	Na	K	Ca	Mg	Cl
目倉清水西湧水	1965.6.2	11.2	7	10.9	2.1	31.6	5.5	20.1
	2000.6.2	10.7	6.9	4.2	3	22.5	3	2.4
目倉清水東湧水	1965.6.2	9.2	7.1	5.1	1.3	18.2	2.8	7.7
	2000.6.2	9.0	7	1.9	1.8	12.8	1.4	1.3
生出湧水	1965.5.20	15	6.7	45.2	5.8	69.1	32.3	33.2
	2000.5.17	15.2	6.6	16.6	6.4	49.2	31.4	23.5
柳沢湧水	1965.4.30	9.0	7.3	3.9	1	11.6	2.4	4.1
	2000.4.19	8.4	7.3	1.6	1.9	11.9	1.2	1.7

表 1 は目倉清水西湧水、目倉清水東湧水、生出湧水、柳沢湧水の過去の測定値と現在値を比較したものである。過去の測定値は目倉清水湧水の管理者から提供されたもので、現在のデータは季節を考慮し同じ時期に測定したものを比較対象とした。それぞれ上段が過去データ、下段が最近のデータである。

測定方法や条件など詳しいことが分っていないので単純に比較はできないが、水温については目倉清水西湧水は多少の変動があるので変動範囲内と思われるが、柳沢湧水が今までの 2 年半の測定結果では $8.4^{\circ}\text{C} \pm 0.2^{\circ}\text{C}$ に対して過去の値が 9.0°C とやや高い。pH は殆ど一致、Na はどの場所も大きな差がある。また、K、Ca、Mg は場所によって 1.5～2 倍の差はあるが程よく一致している所もあるので、過去から大きく変動しているとは言いがたい。機会があれば他の時期のデータや調査方法なども検討してみたい。

3.2 ラドン濃度

図 5 に現在までのラドンの濃度変化を示す。角掛養魚場湧水が 6Bq/L、旭日之湯温泉水はばらつきがあるものの 5Bq/L 前後で比較的高値である。測定場所の半数は 1Bq/L 以下の低い値となっている。昨年の報告でも触れたが、盆花湧水の値が時期によって上下を繰り返している。

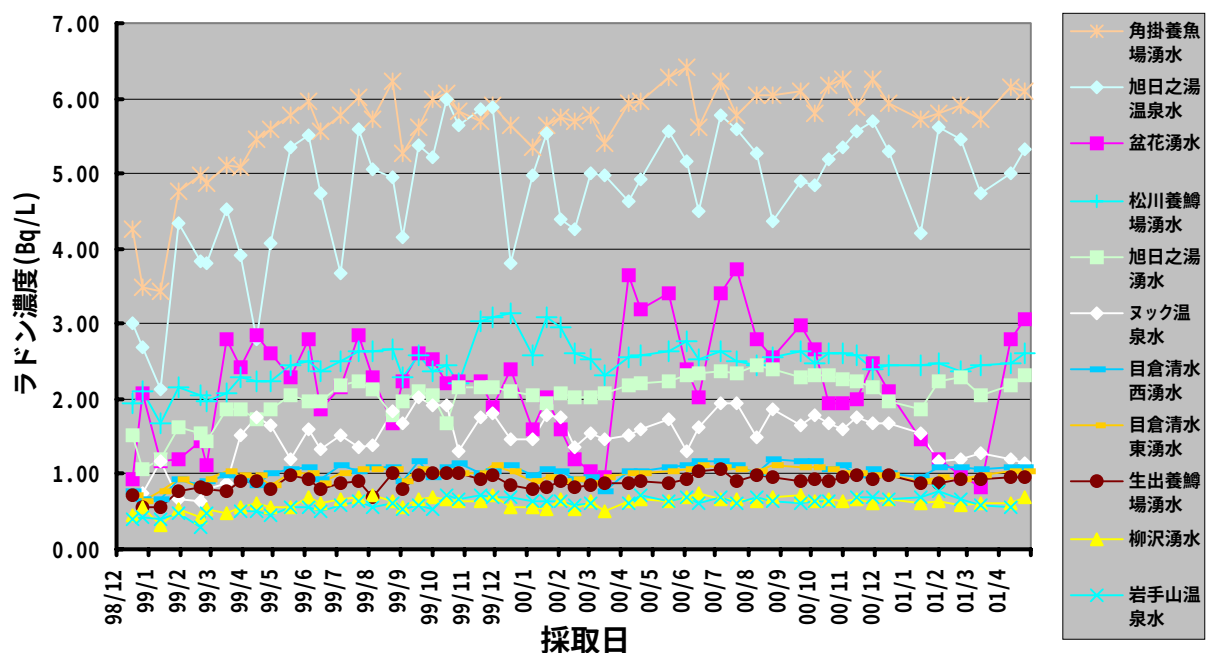


図 5. 湧水・温泉水のラドン濃度の変化

図 6 は盆花湧水のラドン濃度を 1 年毎にプロットしたグラフである。2001 年は 4 月までの測定であるが、3 年とも 3 月から 4 月にかけて 2~3Bq/L 濃度が高くなり、12 月までは徐々に降下して 1 月から 3 月にかけて低値となる変動がはっきりと現れている。盆花湧水の大きな特徴といえる。

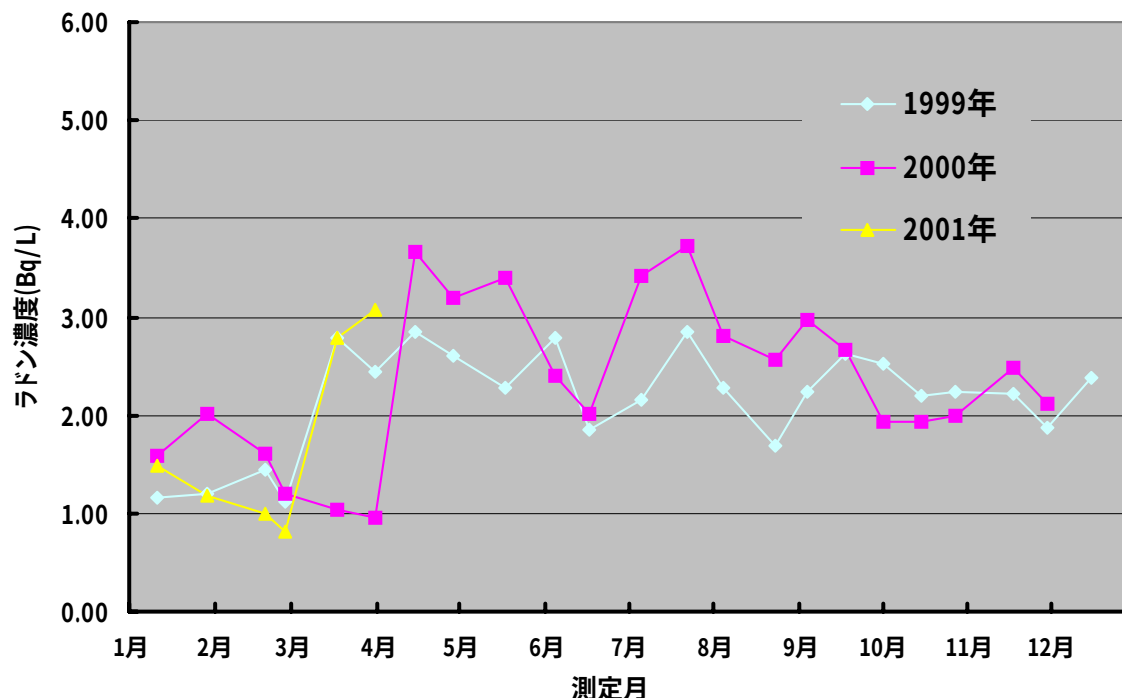


図 6. 盆花湧水のラドン濃度の変化（年別）

4. まとめ

岩手山麓 12 箇所の湧水・温泉水に含まれる元素濃度、ラドン濃度を PIXE 法と液体シンチレーションカウンタにより測定を始めて 2 年と半年が経過した。火山活動との関連も含めて相応の測定値の変化があると思われたが、一部の場所を除いて年間を通して大きな変動は認められなかった。盆花湧水は水温・ラドン濃度に季節変動と思われる測定値の変化が認められた。目倉清水西湧水では導電率と Sr、Ca の濃度が同期するような傾向があった。これら測定値の変化の関連性はよくわかっていないので、今後検討する必要がある。また、その他の元素でも同様の変動の可能性があると思われるので、更に様々な角度から検討が必要である。

参考文献

- 1) NMCC 共同利用研究成果報文集 7 (1999) 243-247
- 2) 鉱泉分析法指針 (改訂版)、温泉工学会編、17-19

Seasonal Changes of Spring Water at the Foot of Mt.Iwate

Y.Saitou, K.Doi, S.Hatakeyama, S.Futatsugawa,
K.Sera*¹, T.Saitou*² and N.Doi*³

Takizawa Laboratory, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomagamori, Takizawa 020-0173, Iwate, Japan

*¹ Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomagamori, Takizawa 020-0173, Iwate, Japan

*² Faculty of Engineering, Iwate University
4-3-5 Ueda, Morioka 020-8551, Iwate, Japan

*³ Geothermal Engineering Co., Ltd.
72 Sasamori, Ukai, Takizawa 020-0172, Iwate, Japan

Abstract

Since November 1998 we have studied the relationship between Mt. Iwate's volcanic activities and changes in the concentrations of the trace elements and radon in the water of springs at the foot of the mountain. The water samples are collected fortnightly, and so far we have carried out their analyses over 50 times using PIXE method for detecting the trace elements and LSC for measuring the radon concentration. There seem no changes in the concentrations, neither of the trace elements nor of the radon, which are supposed to be caused by the volcanic activities. But some changes—seasonal transitions, probably— have been observed in some of the spring waters.

大気汚染監視用ミニサンプラーの開発

杉原諭、石井慶造、松山成男、山崎浩道、結城秀行、遠藤寛和、田中晃、
ツェンデダワーアマルタイバン、佐藤隆博、小森裕嗣、須田麻美、東海幸康、
織原彦之丞^{*1}、ニッ川章二^{*2}、世良耕一郎^{*3}

東北大学大学院工学研究科量子エネルギー工学専攻
980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 01

^{*1}東北大学サイクロترونラジオアイソトープセンター
980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 01

^{*2}日本アイソトープ協会
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村字留ヶ森 348-58

^{*3}岩手医大サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村字留ヶ森 348-58

1. 緒言

大気エアロゾルとは、飛散した砂塵、工場からの排煙や自動車の排気ガス、さらにそれらの二次作用として空気中に浮遊している微粒子のことで、気候や視界のみならず、人間自身の健康や生活環境にも影響を及ぼしており、間接的に地球温暖化や酸性雨の要因になっている。また、大気エアロゾル中の元素濃度は、発生源に関する多大な情報を持っている¹⁾ため、エアロゾル中の元素を分析することにより、発生源の特定も可能である。大気エアロゾルの試料の元素分析をする際には、少量の試料を簡単に高感度で多元素同時分析が可能であるという特徴を持つ PIXE 分析法が有効である。これまでに、一点でサンプリングを行った試料の PIXE 分析を行い、そのサンプリング点での風向等のデータとあわせて解析した。その結果、エアロゾル中の各元素の濃度は人間活動にともなって大きく変化するとともに、風向に強く依存しており、汚染源の特定の可能性があることがわかった²⁾。しかしながら、エアロゾルの輸送は、その地点での風向だけでは定まらず、周囲の地形に大きく依存しており、一点のみのサンプリングの結果から風上方向に汚染源があると特定するのは危険である。そこで、多地点での長期的にわたる時間分解能の高いサンプリングを行い、エアロゾル中の元素濃度や風向等のデータを合わせて解析することで汚染発生源の特定ができると考えられる。た

だし、大気汚染監視システムを実現するには、多地点に設置するのに適した低コストの簡単でコンパクトな小型大気浮遊塵収集器（ミニサンプラー）を開発する必要がある。このサンプラーには吸入口径が小さいものが望ましい。この理由として、1枚のフィルターを有効に利用して、大量の試料を収集することができることから、長期にわたる測定に都合がよいということや、さらに、サンプラーを構成する真空ポンプを小型化できるので低電力化につながり、バッテリーでの駆動が可能となり場所を選ばずサンプラーを設置できるということなどが挙げられる。そこで、本研究では、大気汚染監視システムを構築する上で重要となる多地点同時サンプリングに適したミニサンプラーの基礎開発を行う。

2. サンプリング

ミニサンプラーの開発にあたって、吸入口の径を小さくすることにより収集される元素の絶対量の変化や、試料の一様性への影響について検討する必要がある。そこで、吸入口径を変えられる簡易的な装置を二台使用して、同じ径の吸入口を用いて同時にサンプリングした場合や、異なる径を用いてサンプリングした場合について、両者の相違について調べた。サンプリング装置は、Fig.1 のように、フィルターホルダー、マスフローメーター、流量計、真空ポンプで構成されていて、流量計に取り付けられている弁によって流量を調節できるようになっている。また、フィルターホルダーは、簡単に吸入口径を変えることができるタイプのものである。フィルターには、細孔径 1 μm 、厚さ 11 μm のニュークリポアフィルターを用いた。ニュークリポアフィルターは、低原子番号の元素で形成され、かつ、不純物含有量が少ないため、PIXE 分析に適している。サンプリングの条件は、流入速度を一定 (79.6 m/min) として吸入口径を 4 mm から 2 mm と変化させた。ここでのサンプリングの時間は 3 時間とし、風雨などの影響を抑えるためにスリットを持つシェルターをフィルターホルダーにかぶせた。

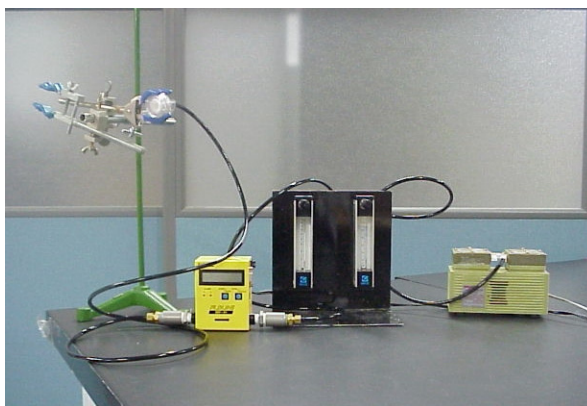


Fig.1 サンプリング装置

3. PIXE 分析

収集した試料の分析には、元素の二次元的空間分布を測定できるサブミリ PIXE³カメラを用いた。通常の PIXE 分析の場合、プロトンのビーム径が数 mm で試料に照射するため、試料中の元素濃度の空間分布までは調べることはできない。サブミリ PIXE カメラはビームをスリットでビーム径をサブミリにまで絞り、電磁石を用いて X、Y 方向に走査して試料に照射する。その時に試料から発生した特性 X 線の信号を取り込むと同時に、X、Y の位置情報を取り込むことによって元素の分布画像を得ることができるシステムである。

このシステムの構成を Fig2 に示す。実験では、試料捕集後のフィルター上で 5×7 mm の範囲を 3 MeV の陽子ビームでスキャンし励起 X 線を測定した。また、一様でない試料を定量する場合、ビームの一様性が重要である。サブミリ PIXE カメラでは、ビームを高速にスキャンするため、ビームは試料を一様に照射される。試料により、スキャン巾を広くすることにより、定量の精度も上がる。

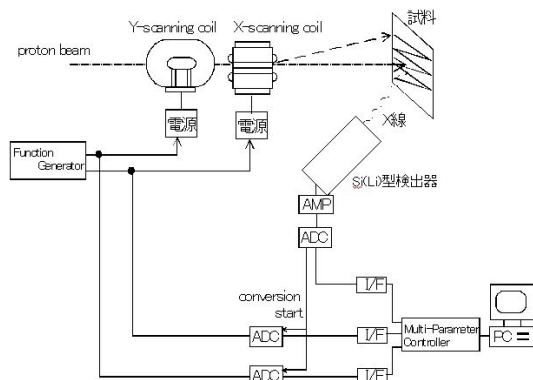


Fig.2 サブミリ PIXE カメラの測定システム

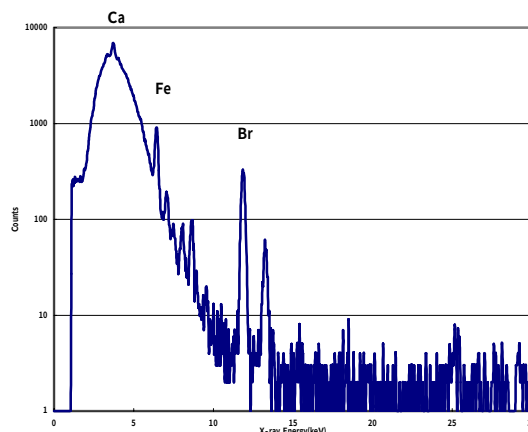


Fig.3 PIXE 分析による大気エアロゾルの特性 X 線スペクトル

4. 結果・考察

サンプリング試料の PIXE 分析の結果、どの試料においても Fe と Ca が多量に収集されていた。そこで、収量や一様性などのサンプリングの評価には、Fe と Ca の元素を用いた。Fig 3 に PIXE 分析により得られた特性 X 線スペクトルの一例を示す。スペクトル中の Br は、バックングのニュークリポアフィルターに含まれているものである。

4.1 同口径で同時サンプリングした場合

Fig 4 に、4 mm 径どうし、Fig 5 は、2 mm 径どうしでそれぞれ同時サンプリングをした場合の Fe と Ca の収量比を示す。どちらも収量のばらつきは、ほぼ ± 20 %以内に収まっており、吸入口径を小さくすることによっての収集される元素の絶対量への影響は見られないと考えられる。Fig 7、Fig 8 は、4 mm 径、2 mm 径の場合の Fe の二次元分布である。試料の一様性については、どの試料においても多少のばらつきがあるが、全体を照射することにより、収量への影響は見られなかった。PIXE 分析の際には、試料に対して十分に大きく一様なビームで照射することが必要となる。

4.2 4 mm 径と 2 mm 径で同時サンプリングした場合

フィルターを同一のシェルター内に収めてサンプリングを行った。この場合、単位面積当たりの収量を比較すると、4 mm 径のほうが常に 30%ほど高い値を示した。これらの試料について Fe や Ca の濃度の二次元分布を測定した。その結果、2 mm 径のほうがほとんどの場合で、サンプリングが極めて不十分にしか行えなかったことがわかった。これは、4 mm 径は、2 mm 径に対して吸入量がはるかに大きいため 2 mm 径のサンプリングに影響を与えているのではないかと考えられる。そこで、シェルターをもう 1 つ製作し、別々のシェルターを用いて同時サンプリングを行った。Fig 6 に、2 mm 径に対する 4 mm 径の単位面積当たりの収量の比を示す。その結果、同一径どうしで同時サンプリングした場合と同じように、吸入口径を 2 mm にした場合においても、収量のばらつきは、ほぼ ± 20 %以内に収まっている。Fig 9 にそれぞれの Fe の二次元

分布を示す。スポットが確認でき、2mm 径の場合でも試料の均一性ならびに元素の面密度が 4mm 径の場合と同じにしっかりとサンプリングを行えたことがわかる。また、このことは、スキャンをせず大面積の様なビームを得ることは困難であるため、吸入口径の小型化は、有効であると考えられる。これらの結果から、吸入口径を小さくしてもサンプリングに影響がないことが示された。

5. まとめ

本研究では、吸入口径の違いによって収集される元素の絶対量や試料の均一性に与える影響について調べた。その結果、径を小さくすることで収集される元素の絶対量への影響は見られなかった。また、サブミリ径のビームをスキャンして PIXE 分析を行った結果、試料上の元素分布の違いによる収量への影響は見られなかった。これらの結果から、ビームをスキャンしない通常の PIXE 分析の際には、試料に対して十分に径の大きい様なビームを照射する必要があるということと、ミニサンプラーの製作の際に吸入口径を 2mm にしても十分サンプリングが可能であるということが解った。

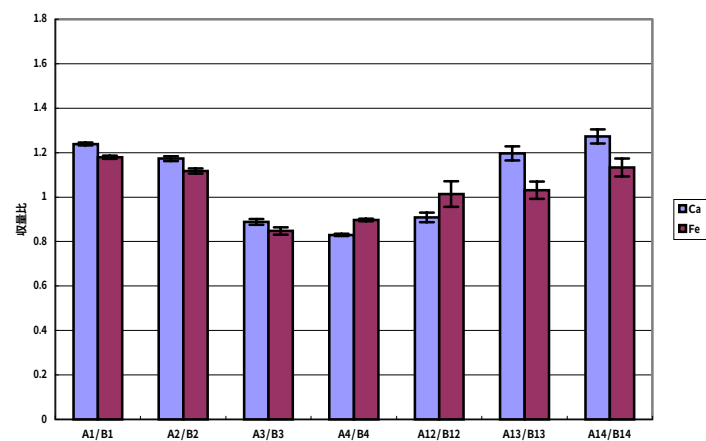


Fig 4 4 mm 径どうして同時サンプリングした場合の収量比

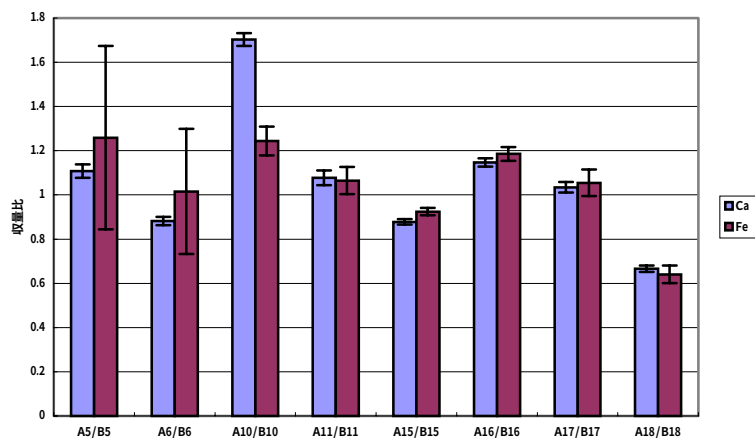


Fig 5 2 mm 径どうして同時サンプリングした場合の収量比

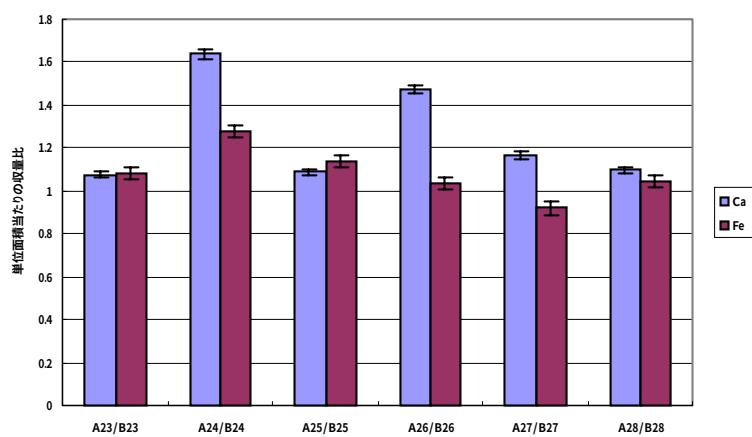


Fig 6 4 mm 径と 2 mm 径で同時サンプリングした場合の単位面積あたりの収量比
(A : 4mm 径、B : 2mm 径)

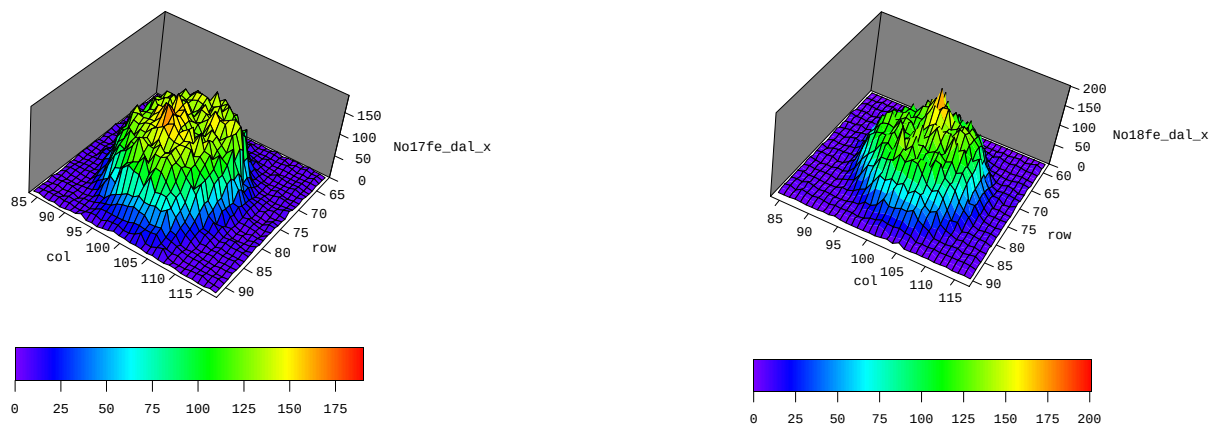


Fig 7 4 mm 径どうして同時サンプリングした場合の Fe の二次元分布（左：A 2、右：B 2）

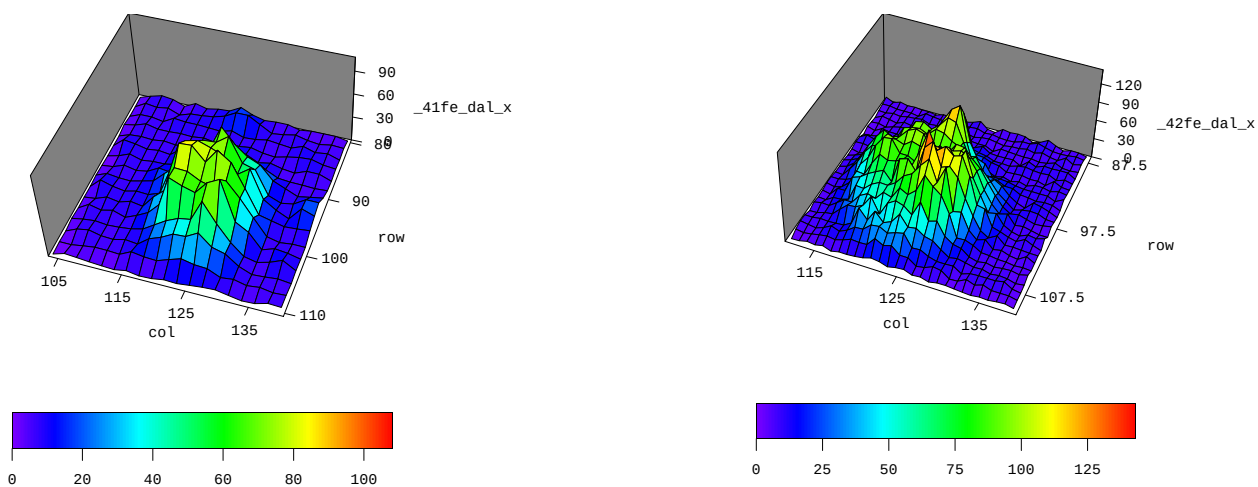


Fig 8 2 mm 径どうして同時サンプリングした場合の Fe の二次元分布（左：A 15、右：B 15）

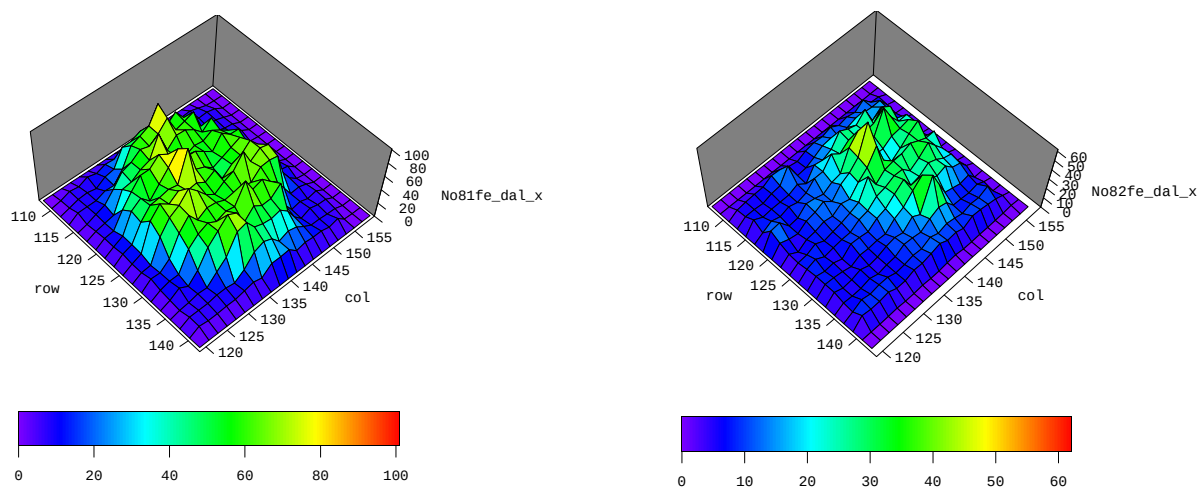


Fig 9 4 mm 径と 2 mm 径で同時サンプリングした場合の Fe の二次元分布（左：A 25、右：B 25）

文献

- [1] 笠原三紀夫「大気圏エアロゾルの化学組成と発生機構、発生源」、エアロゾル研究 第11巻 第2号 pp120-126 (1996) 別刷
- [2] S.Matsuyama, K.Goto, K.Ishii, H.Yamazaki, K.Yamamoto, A.Sugimoto, Y.Tokai, H.Endoh and H.ori-hara, International Journal of PIXE,8,2&3 209 (1998).
- [3] S.Matsuyama, K.Ishii, A.Sugimoto, T.Satoh, K.Gotoh, H.Yamazaki, S.Iwasaki, K.Murozono, J.Inoue, T.Hamano and H.ori-hara International Journal of PIXE, Vol.9, Nos. 1 & 2 (1999) 51-56

Development of mini-sampler for monitoring an air-pollution

S.Sugihara , K.Ishii, S.Matsuyama, H.Yamazaki, Y.Yuki, H.Endo,
A.Tanaka, Ts.Amartaivan, T.Sato, Y.Komori, A.Suda, Y.Tokai, H.Orihara^{*1}, S.Futatsugawa^{*2}, K.Sera^{*3}

Department of Quantum Science and Energy Engineering, Tohoku University
Sendai Miyagi 980-8579 Japan

^{*1}Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University
Sendai Miyagi 980-8578 Japan

^{*2}Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori Takizawa Iwate 020-0173 Japan

^{*3}Department of Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori Takizawa Iwate 020-0173 Japan

Abstract

The elemental characteristics atmospheric aerosols have many information on the their generating process. Particle-induced X-ray emission has come into extensive use for analyzing airborne particle matters due to the multi-elemental nature and high sensitivity. It can be possible to point out the pollution source by sampling aerosols at high time resolution in multisite and analyzing the time-variation of elemental concentration along with meteorological data. The purpose of this study is the development of the mini-sampler suitable for the multisite simultaneous sampling which becomes important in air pollution monitoring. Though it is the most effective for the miniaturization of the sampling equipment to decrease the diameter of the air intake point, the examination on the uniformity and the yield of collected samples is required. Then, we used two simple samplers equipments whose inhalation caliber can be easily changed. Simultaneously, aerosols were collected for 3 hours on Nuclepore filter of 1- μm pores by two kinds of samples of 2mm and 4mm calibers. The distribution of Ca and Fe were examined by using a submilli-PIXE camera at Tohoku University.

リン K-X 線吸収用 Si 薄膜の作成

ツェンデダワ- アマルタイヴァン、石井 慶造、山崎 浩道、松山 成男、
杉原 諭、遠藤 寛和、田中 晃、佐藤 隆博、小森 祐嗣、織原 彦之丞¹⁾、
ニッ川 章二²⁾、世良 耕一郎³⁾

東北大学大学院工学研究科

980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 01

¹⁾東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンター

980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 01

²⁾日本アイソトープ協会滝沢研究所

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村字留が森 348-58

³⁾岩手医科大学サイクロトロンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村字留が森 348-58

1. はじめに

地殻で最も豊富な元素の一つである Al の生体組織への有毒性が最近問題になっている。例えば、脳組織での Al の存在は Alzheimer 病の原因になる可能性が高いと知られており、これらの研究において脳細胞中の元素濃度を測定することは非常に重要である。細胞中の元素濃度の測定法として高感度で多元素同時分析である PIXE 法は有効であるが、脳組織での Al 元素濃度は他の P, S のような主要な生体元素と比べて非常に微量であるため、これらの試料を PIXE 分析する場合、P K-X 線ピークの低エネルギーテーリングの影響により Al の LLD(検出限界)が悪くなってしまう。ここで、Si の X 線吸収端を利用し、Al の検出感度をほとんど下げることなく、P K-X 線の強度を減少させれば Al の LLD を向上させることができると考えられる。

本研究では、P と Al についてそれぞれ特性 X 線、制動輻射 X 線、検出器の効率、レスポンス関数等を考慮に入れた X 線スペクトルを求め、P と Al の濃度比を変化させて、Al の LLD が Si 吸収体によりどのように変化するかを調べ、Al 元素を測定するのに必要な Si 吸収体の最適な厚さを評価した。そして、実際に真空蒸着法により作成した Si 薄膜を吸収体として P と Al を含む試料の X 線スペクトルを測定し、吸収体の有効性について検討を行った。

2. 実験方法

2.1 Si 吸収体の最適厚さの評価

2.1.1 理論的 X 線スペクトルの作成

Al の LLD を計算するには、Al と P による X-線スペクトルを評価する必要がある。そこで X 線スペクトルを、Al と P それぞれの特性 X 線ピーク強度と連続 X 線バックグラウンドの和で計算した。

入射陽子ビームエネルギーを 3 MeV とし、特性 X 線ピークの強度は、電離断面積、蛍光収率、放出率、吸収率、検出効率、応答関数を考慮に入れて求めた[1]。ピーク形状は、Al の場合、正規分布関数(Gaussian)のみとしたが、P の場合低エネルギーのテーリングを考慮した Hypermet 線形関数とした[2]。この Hypermet 線形関数(図 1)は、正規分布関数(G)と、一定なバックグラウンド(B)、検出器の不感層が原因になるテール成分(D+S)の和で表される。

$$F(i) = G(i) + S(i) + D(i) + B(i) \quad (1)$$

ここでバックグラウンド B は別途理論的に評価するとして特性 X-線ピーク形状への寄与は除く。

$$F(i) = G(i) + S(i) + D(i) \quad (2)$$

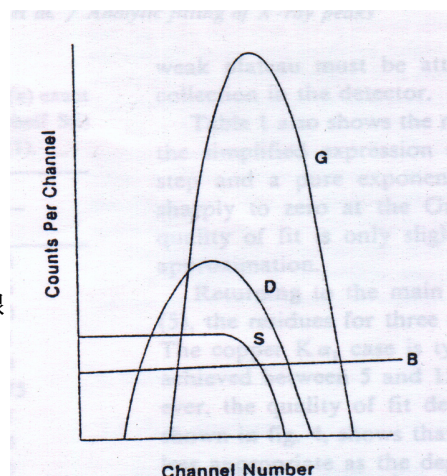


図 1. 一定なバックグラウンド B を持つ HYPERMET 関数の成分[1]

ここで、G(i)、S(i)と D(i)はそれぞれ

$$\begin{aligned} G(i) &= H_G \exp\left(-(i-i_0)^2 / 2\sigma^2\right) \\ S(i) &= H_S, & i \leq i_0 \\ &= 0, & i > i_0 \\ D(i) &= H_D \exp[(i_0 - i) / \beta], & i \leq i_0 \\ &= 0, & i > i_0 \end{aligned} \quad (3)$$

として表され、そのパラメーター H_S 、 H_D と β は特性 X 線ピーク(ガウシアン)の強度 H_G 、検出器分解能 σ ($FWHM = 2\sqrt{2\ln 2}\sigma$)、X 線エネルギー E の関数として次式の値を用いた[2]。

$$\begin{aligned} H_S / H_G &= 0.001127 \exp(-0.2868E) \\ H_D / H_G &= 0.8609 \exp(-1.0126E) + 0.0017 \exp(-0.0821E) \\ \beta / \sigma &= 5.6487 - 2.3241E + 0.7572E^2 \end{aligned} \quad (4)$$

連続 X 線バックグラウンドは準自由電子制動輻射 (Quasi-free electron bremsstrahlung, QFEB), 2 次電子制動輻射 (Secondary electron bremsstrahlung, SEB)、原子制動輻射 (Atomic bremsstrahlung, AB), 原子核制動輻射(Nuclear bremsstrahlung, NB)とコンプトンテイルバックグラウンド (Compton tail background, CTB)の和である。X 線の低エネルギー領域では NB と CTB は他の三つの制動輻射に比べて非常に小さいので無視し、

$$\sigma^B = \sigma^{QFEB} + \sigma^{SEB} + \sigma^{AB}, \quad (5)$$

として考えた。ここで、QFEB, SEB と AB の発生断面積をバックグラウンド近似関数で計算した [3]。

$$\begin{aligned} \sigma^{QFEB} &= \exp\left(\sum_{i=0}^5 P_i^{QFEB} \cdot E^i\right) \\ \sigma^{SEB} &= \exp\left(\sum_{i=0}^5 P_i^{SEB} \cdot E^i\right) \\ \sigma^{AB} &= \exp\left(\sum_{i=0}^1 P_{i+1}^{AB} \cdot E^i\right) + \exp\left(\sum_{i=0}^1 P_{i+3}^{AB} \cdot E^i\right) \end{aligned} \quad (6)$$

ここで、 P_i^k ($k=QFEB, SEB, AB$)は原子番号 Z の 3 次多項式であり、 $Z=6-30$ の 7 元素について

実験値により求めた。 $(P_i^K = \sum_{j=0}^3 p_j^i \cdot Z^j)$ 。

Al と P について求めた特性 X 線ピークと連続バックグラウンドを、Al に対して P の濃度を变化させて、その和で X 線スペクトルを得た。

2.1.2 Si 吸収体の厚さの評価

P K-X 線ピーク収量を 10000 カウントと考え、Al と P のいくつかの濃度比(Al/P)についての理論 X スペクトルを計算した。その結果、Al K-X 線ピーク収量は、濃度比が 1/300 以下の場合、LLD より低くなることがわかった。そこで、Al と P の濃度比が 1/500 と 1/800 の場合について、P K-X 線ピークを Si 吸収体でどの程度おさえれば Al のピーク収量が LLD 以上になるかを計算した。濃度比が 1/500 の場合、P K-X 線ピークの強度を約 1/3 まで落とす 1.7 μ m 厚の Si 吸収体、濃度比が 1/800 の場合、P K-X 線ピークの強度を 1/5 まで落とす約 2.4 μ m 厚の Si 吸収体必要とすることがわかった。これらの場合においても Al K-X 線収量はそれぞれ 80% と 75% までしか減少せず(図 2)、Si 吸収体は非常に有効と考えられる。

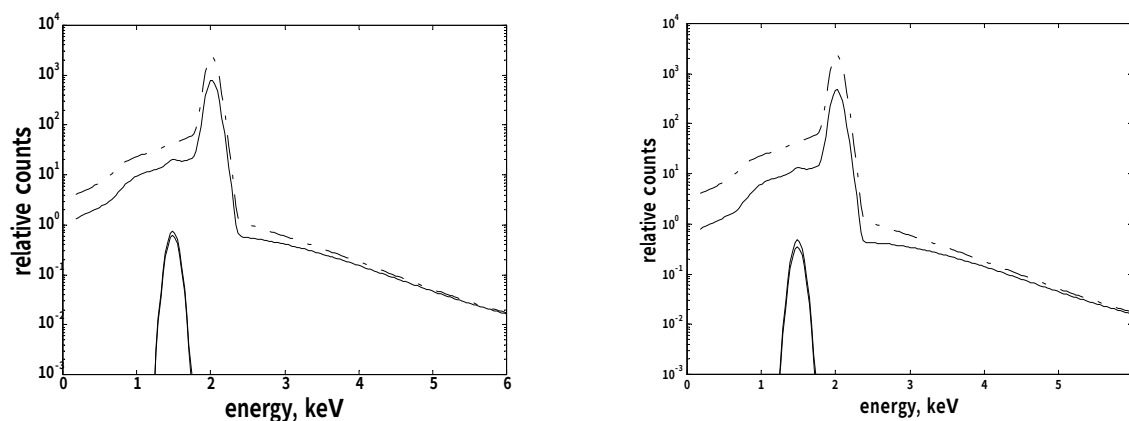


図 2. 計算 X 線スペクトル。

a) Al と P の濃度比が 1/500 の場合(点線—Si 吸収体なし、実線—1.7 μm Si 吸収体あり);

b) Al と P の濃度比が 1/800 の場合(点線—Si 吸収体なし、実線—2.4 μm Si 吸収体あり);

2.2 Si 薄膜の作成

Si 吸収体の有効性を確かめるため実際に抵抗加熱方式による真空蒸着法で Si 薄膜を作成した。本研究では Si 粉末を、GU-6ST 真空蒸着装置を利用し、 $3 \cdot 10^{-3}\text{Pa}$ 程度の圧力下で、ぶどう糖溶液

を塗布したガラス板の支持材の上に、蒸発源 W ポートから蒸発した。蒸発源と支持材の間の距離は一様性を増やすためとポートからの熱による影響をさけるため 15cm とした。Si は W と反応するため、蒸発量は蒸発前後の W ポート質量の差から推定した。そして膜が生成する状態はぶどう糖溶液の濃度、ガラス板に塗ったぶどう糖溶液を乾かす時間、蒸発速度などの条件に依存し、小部分に割れてしまうことが多いが、条件を整えることにより $\sim 1\text{cm}^2$ 程度の薄膜を得ることができた。

2.3 Si 薄膜の厚さの測定

Nuclepore フィルター、Bovine liver、CALMIX10、XSTC-8 標準試料試料からの X 線スペクトルを、Si 吸収体を用いた場合と用いない場合について測定し、その X 線収量の比から Si 薄膜の吸収率を世良ら[4]の方法で求めた。図 3a)に、Nuclepore フィルターからの X 線を、Si 吸収体を用いて測定したものと用いないで測定した場合について示す。 $\sim 2\text{keV}$ 付近のスペクトルの落ち込みは Si の吸収端によるものである。図 3b)に吸収率を、X 線スペクトルのチャンネル当たりのカウントの比から求めたもの (Nuclepore フィルター) と、X 線スペクトルの各ピーク収量当たりの比により求めたものを、計算により求めた結果とともに示す。計算値は Si 吸収体の厚さを 1.4 μm としている。実験で求めた吸収率を計算値と比較すると、2keV 以下の領域で低くなっている。この原因としては Si 薄膜に存在する不純物の影響と考えられるため、作成した

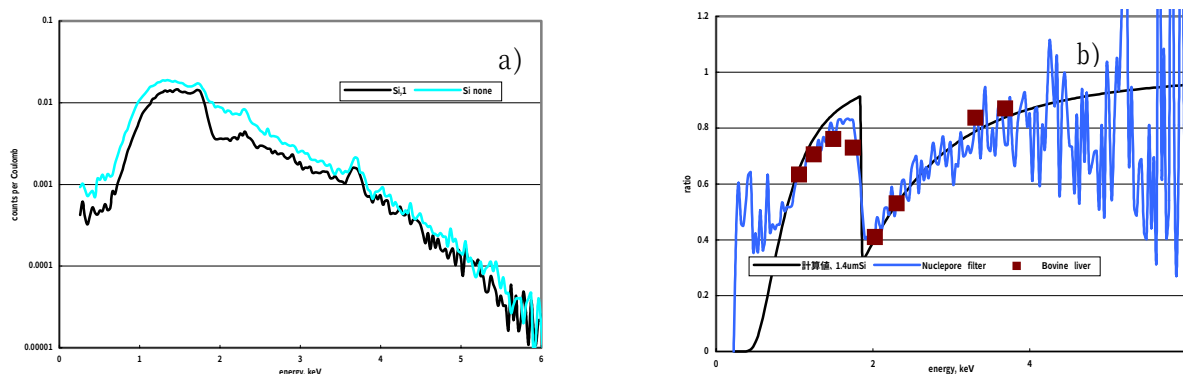


図 3. a) Nuclepore フィルターからの PIXE スペクトル (吸収体あり、なし)

b) 1.4 μm 厚さの Si 吸収体の吸収率 (計算値と測定値)

Si 薄膜を PIXE 分析した。その結果、Pb が 1.7%程度の濃度で含まれていることが分かった。しかしながら、この程度の不純物では Si 吸収体の低エネルギー領域での吸収率に影響が生じない。従って Si 薄膜を作成するときに用いたぶどう糖溶液が残っており、そのために低エネルギー部での吸収が生じているのではないかと考えられる。

2.4 吸収体の有効性について

作成した Si 薄膜の有効性を調べるため、1000ppm の Al 標準溶液と 0.1M 濃度(3100 ppm)の KH_2PO_4 溶液を使って、Al と P の濃度比が 1/200、1/500 と 1/800 である試料を作成し、Si 吸収体を用いた場合と用いない場合について PIXE スペクトルの測定を NMCC で行った。

図 4 に Al と P の濃度比が 1/800 試料の場合についての、2.9 μm 厚さの Si 吸収体を用いた場合と用いない場合の PIXE スペクトルを示す。作成した膜が薄かったために、二枚重ねて用いている。ターゲット内に含まれている K(3.313keV)のエスケープピークが Al の特性 X 線ピークと重なるため Al の存在を確認できなかった。しかしながら、Si 吸収体を用いることにより K のエスケープピークを明瞭に確認できるようになっている。K のエスケープピークは特性 X 線のピーク収量の $\sim 1/100$ 程度であることから、Al の LLD を向上させる場合においても Si 吸収体は有効であると考えられる。

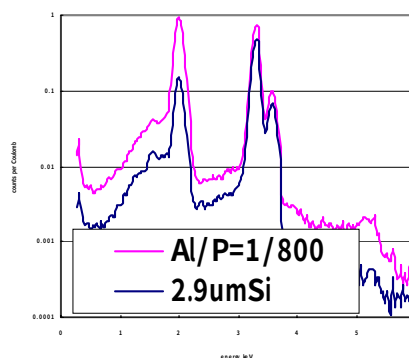


図 4

3. まとめ

生体組織で微量の Al 元素を PIXE 分析で測定するための、P K-X 線吸収用 Si 薄膜を作成し、その有効性について調べた。ターゲット内に K が含まれたため Al の存在を確認できなかったが、Al K-X 線とほとんど重なっている K のエスケープピークは Si 吸収体を用いることにより明瞭に確認できるようになった。今後、K を含めてない試料について測定を行い、有効性を調べる予定である。

文献

1. S.A.E.Johansson and J.L.Campbell. PIXE A Novel Technique for Elemental Analysis, John Wiley & Sons Ltd, 1988, 347p
2. J.L.Campbell et al. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B9 (1985) 71-79
3. K.Murozono et al. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B150 (1999) 76-82
4. K.Sera et. al, I.J. PIXE, V14, No2-3, 165-179

The preparation of Si absorber for the P K-X line in PIXE Analysis

Ts.Amartaivan, K.Ishii, S.Matsuyama, H.Yamazaki, S.Sugihara, H.Endo, A.Tanaka, T.Sato, Y.Komori,
H.Orihara¹⁾, S.Futatsugawa²⁾, K.Sera³⁾

Department of Quantum Science and Energy Engineering, Tohoku University
Sendai 980-8579, Japan

¹⁾The Cyclotron Radioisotope Center, Tohoku University
Sendai 980-8578, Japan

²⁾Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
Takizawa, Iwate, 020-0173, Japan

³⁾Department of Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
Takizawa, Iwate, 020-0173, Japan

It is known that the element Al, which is one of the most abundant elements in Earth's crust, is considered to be hazardous to biological tissues, for instance, the occurrence of the Al in the brain tissue might be a reason of the Alzheimer disease. Al in normal biological tissue (brain, liver and so on) is comparatively low compared to those of other biological elements such as P, S and Fe. In determination of Al in such samples by PIXE analysis, the low energy tailing of P K-X ray peak will be the major reason of degradation of the low detection limit of Al by PIXE. For the purpose of improving the detection limit of Al in this case, Si absorber is applicable. The absorption edge of Si-K line can reduce the intensity of P K-X line, consequently the intensity of low energy tailing of P K-X line will be reduced.

In this study, by means of simulating theoretically the PIXE spectrum of samples containing Al and P with different concentration ratio, a necessary thickness of Si absorber is estimated for detecting lower Al concentration. And we investigated the applicability of the Si absorber made by a vacuum evaporation method.

半導体不純物元素の PIXE による高感度分析の実現

広瀬雅文¹⁾ 永野章²⁾ ニツ川章二³⁾ 世良耕一郎⁴⁾

¹⁾住友重機械工業(株)技術開発センター
254-0806 神奈川県平塚市夕陽ヶ丘 63-30

²⁾住重試験検査(株)サイクロترون利用技術部
799-1393 愛媛県東予市今在家 1501

³⁾(社)日本アイソトープ協会滝沢研究所
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-1

⁴⁾岩手医科大学サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1. はじめに

PIXE は高感度で多元素を同時分析できる強力なツールである。特に医学、生物分野においては、Na 以上の元素しか検出しないという特徴を活かして、母材である生体物質（C、O、N 等）を検出しないことで、生体内不純物元素の高感度分析を実現している。

一方、PIXE を半導体材料中の不純物元素分析に利用しようとする、母材である半導体元素（Si、Ga、Ge 等）を検出してしまうため、高感度の不純物元素分析は容易ではなかった。本研究では、母材である半導体元素を効果的に除去し、半導体材料を高感度で不純物元素分析することに成功したので報告する。

2. 半導体不純物元素の高感度分析

通常 PIXE は、生体物質中の不純物元素分析のように軽元素でできている母材中の不純物元素分析に利用される。なぜならば、通常の PIXE では X 線検出器の窓材の影響で、検出できる元素は元素周期表の Na 以上の元素となる。このため、生体物質の主要元素である C、O、N などは検出されない。したがって、母材（生体物質）の主要元素を検出することなく、不純物元素だけを検出する高感度元素分析が可能となる。

一方、PIXE を半導体材料に利用する場合、母材である半導体元素（Si など）を検出してしまう。このとき、半導体元素（Si など）によって発生する特性 X 線が非常に強いために、不純物元素から発生する特性 X 線が検出しにくくなる。すなわち不純物元素分析の感度が低下する。このようなことから、こ

れまで PIXE は半導体材料にはほとんど利用されてこなかった。

図 1、2 に従来法による Si 半導体材料の PIXE スペクトルを示す。図 1 に示すように、通常の PIXE による半導体材料の不純物元素分析では、半導体元素（図 1 の場合 Si）からの特性 X 線が大きなピークを示すために、不純物元素ピークを観測することができない。図 2 は、X 線吸収体を用いて、半導体元素（Si）からの大きな特性 X 線ピークの検出を抑制したものであるが、これによっても、わずかに Cu のピークが観測されるだけで、高感度不純物元素分析は実現できない。

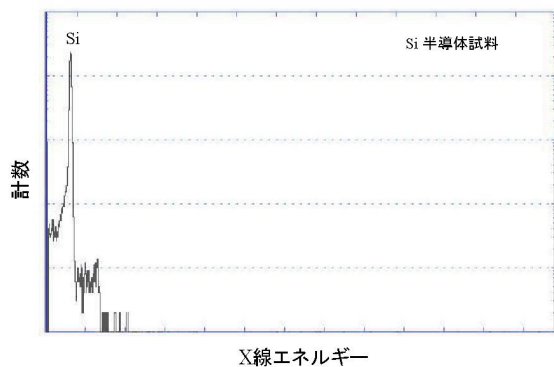


図 1 従来法

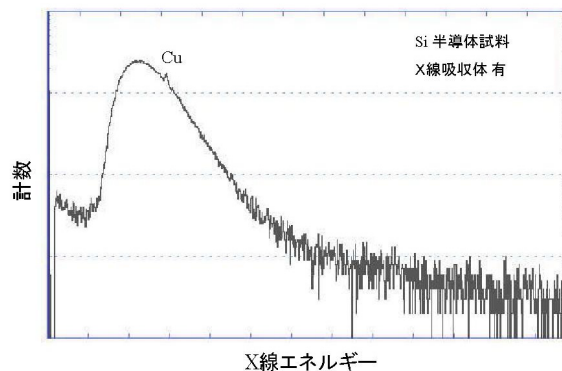


図 2 従来法（X線吸収体有）

本研究では、硝酸フッ酸を用いて、Si 半導体表層部を抽出し、母材である Si 元素をフッ化物として蒸発除去することにより、半導体不純物元素の高感度分析を実現した。

結果を図 3、4 に示す。この手法を用いることによって、半導体材料中の P、Co、Cu、As、Pb 等の不純物高感度 PIXE 分析が可能となった。（試料調整時の汚染については、ブランク測定により別途確認済み。Fe、Zn、Br のピークには、試料調整による汚染が若干含まれる。）

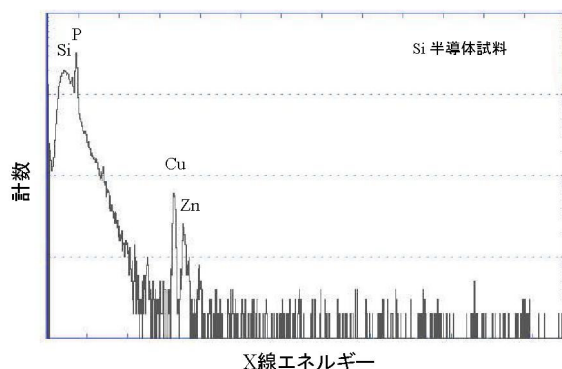


図 3 本研究

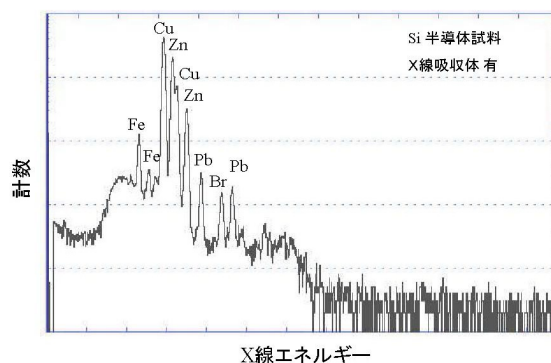


図 4 本研究（X線吸収体有）

3. 定量性

P をイオン注入（90keV、 $10^{16}/\text{cm}^2$ ）した Si ウエハを、本手法で PIXE 分析したところ、P 元素が表面から深さ約 200nm にわたって、平均含有量 $12,800 \pm 2,500\text{ppm}$ で存在するという結果が得られた（図 5 参照：深さ 200nm 毎の P 平均含有量を測定）。

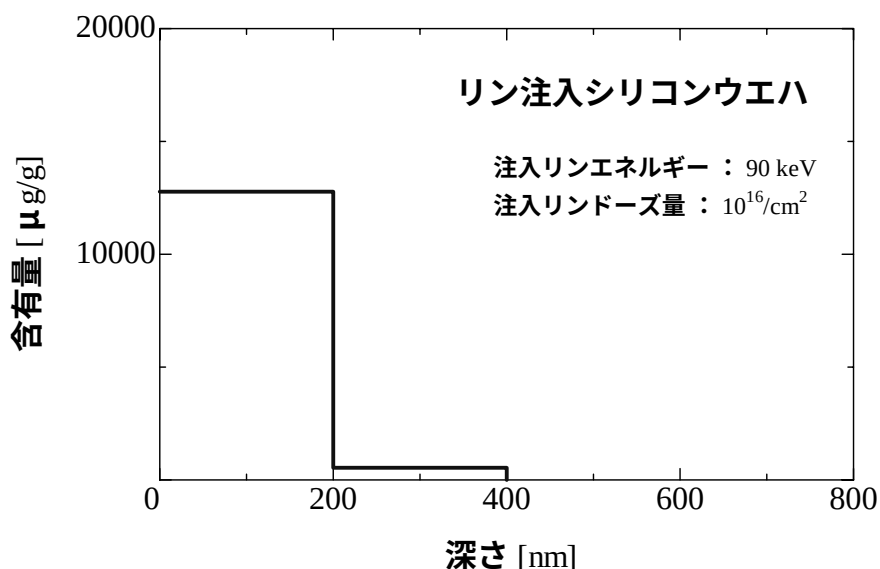


図5 PIXE によるリン含有量測定結果

イオン注入理論計算によると、P 元素は表面から深さ約 220nm にわたって、平均含有量 11,000ppm で存在しており、本研究による PIXE 分析は、定量性も良好であることが確認された。

4. 今後の展開

現在、住重試験検査(株)（愛媛県東予市）に小型サイクロトロンを利用した PIXE システムを構築中であり、半導体材料を初めとした、高感度元素分析事業の展開を予定している。

5. まとめ

- 1) 半導体元素を蒸発性化合物として蒸発除去することにより、半導体不純物元素の高感度 PIXE 分析を実現した。
- 2) P イオン注入 Si ウエハの PIXE 分析を行い、P 元素の深さ分布・含有量が理論計算と一致することを確認した。
- 3) 今後、住重試験検査(株)に PIXE システムを完成させ、半導体材料を初めとした、高感度元素分析事業を展開していく。

High-sensitivity analysis of impurity elements in semiconductors using PIXE

Masafumi Hirose¹⁾, Akira Nagano²⁾, Shoji Futatsugawa³⁾ and Koichiro Sera⁴⁾

¹⁾Research & Development Center, Sumitomo Heavy Industries, Ltd.
63-30 Yuuhigaoka, Hiratsuka, Kanagawa 254-0806, Japan

²⁾Cyclotron Application Technology, S.H.I. Examination & Inspection, Ltd.
1501 Imazaike, Toyo, Ehime 799-1393, Japan

³⁾Takizawa Laboratory, Japan Radioisotope Association
348-1 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

⁴⁾Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

ABSTRACT

PIXE is a powerful tool that enables simultaneous high-sensitivity analysis of multiple elements. PIXE has analyzed impurity elements in organisms at a high sensitivity, particularly in the fields of medicine and biology, by utilizing its feature of detecting only those elements that are equal to or heavier than Na and thus does not detect biological substances as base materials (C, O, N, etc.). However, if we attempt to utilize PIXE to analyze impurity elements in semiconductor materials, it is difficult to achieve such high sensitivity because it inevitably detects semiconductor elements as base materials (Si, Ga, Ge, etc.). In this study, we succeeded in analyzing impurity elements in semiconductor materials at a high sensitivity by effectively ruling out the semiconductor elements as base materials; the details are reported.

ピーク応答関数を考慮したスペクトル解析プログラム (SAPIX version 4)

世良耕一郎

岩手医科大学サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢留が森 348-58

二ツ川章二、斎藤義弘

日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢留が森 348-58

1. はじめに

近年、X線解析プログラムとして Geo-PIXE^{1, 2)} や Gu-PIX³⁾ 等の優れたプログラムが普及し、PIXE スペクトル解析上の諸問題は解決したかに見えるが、実質的な問題はまだいくつか存在する。最も難しいものの一つはピーク応答関数の問題であり、これは検出器や特性 X 線ラインの種類、実験環境により異なるため⁴⁾ 画一的な評価が困難であり、個々の測定システムごとに考慮されなければならない。応答関数の中で、スペクトル解析上最も影響の大きいものが Tail 関数であり、さらに Escape 関数、Satellite-line、Sub-line など peak-response の一部として組み込むほうが便利なことが多く、また低エネルギー側では Step-like 関数も連続 X 線収量の評価など目的に応じて考慮の対象にしなければならない。Tail 関数としては稲垣、島⁵⁾ が理論的にその関数形を示しているが、それは PIXE スペクトル解析に用いるのには複雑過ぎ、簡便な関数が望まれる。近似的関数もいくつか提唱されているが(たとえば文献 6)、1 ピークにつき fitting parameter 数が 5 以上になるため、複雑な PIXE スペクトルの fitting にはやはり制約がある。さらに Escape 関数、Satellite-line、Sub-line などが考慮されなければ、それはしばしばピークの miss-assignment を招き、正確なピーク分離も不可能となる。

複雑な PIXE スペクトル解析に対応させるため、我々は fitting parameter を増やすことなく、これらの関数を考慮する方式を採用することにした。そのためには、PIXE スペクトルの fitting を行う前にあらかじめ peak response を決定しておき、fitting 時には高さのみを唯一の free-parameter とする方法が好ましい。Peak response の決定のために標準試料の測定を行わなければならないが、あらゆる実験条件に対しまだ全元素に対しそれを行うことは実質的に不可能である。さらに固定された実験条件に対しても、ピーク位置のわずかな変動は日常的に生じ、それを補正できない限り微小ピークの大きなピークからの分離を精度よく行うことはできない。我々は個々の peak response をパラメータ化することにより、実際の PIXE スペクトル上でピーク位置の補正を行うとともに、未測定元素に対する peak response を内挿法により決定する方法を採用することにした。そのように各元素に対する peak response をパラメータ化して用意しておき、peak

assignment と同時にその response 関数を組み上げ必要に応じてピーク位置のずれの補正も行う。その手順に従えば実際の PIXE スペクトルの fitting の際には各ピークに対する free parameter は「高さ」だけとなり、発散を避けながら瞬時に正確な fitting を行うことができる。

2. 実験

2-1. ビーム、測定条件

医療用小型サイクロトロン(島津 MCY1750)により加速された 8.3 MeV の H_2^+ イオンは、2 枚の Ti フォイル、冷却用 He 雰囲気中で減速され、およそ 2.9 MeV の陽子ビームとなり PIXE 分析室に輸送される。発生した X 線は 2 台の Si (Li) 検出器により同時に測定され⁷⁾、No.1 検出器には通常 300 μ m ~1000 μ m Mylar film が吸収体として装着され K(カリウム)以上の重元素分析が行われる。一方の No.2 検出器には計数率を調整するため 1.5mm ϕ の X 線コリメータが取り付けられ、吸収体を用いずに Na~Fe までの軽元素分析が行われる。検出系の詳細は参考文献 7,8 に記されている。

2-2. 試料調整

それぞれの元素に対応するピーク応答関数を決定するために、原子吸光分析用の標準溶液試料 5 μ l ほどを 4 μ m ポリプロピレン上に滴下し自然乾燥することにより、20 ほどの元素に対する標準ターゲットが準備された。標準ターゲットが準備できない元素に対しては、SAPIX ver.4 に組み込まれた内挿法の機能により応答関数のパラメータが用意され、実際の PIXE スペクトル上でピーク位置の補正とパラメータの修正が行われ、最終的応答関数の決定が行われる。実際の各分野における特徴的スペクトルを獲得するため、土、金属片などの試料が用意された。土試料は粉末のままパラジウムカーボンの粉末内部標準が添加され^{8, 9)}、瑪瑙乳鉢内で均一化した後、その 5~10mg がバックング上に薄く塗布され、エタノールで 20%に希釈したコロジオン溶液を滴下し固定された。食品製品に混入した微小金属片は、4 μ m ポリプロピレン上に乗せ、同様にコロジオン溶液にて固定し、そのままビームで照射された。ヒト毛髪試料は 2.5cm 長のものが数本、アセトンで良く拭いた後ホルダーに貼り付けられそのまま照射された。これは我々により開発が行われた無調製無標準法¹⁰⁾のための試料調製と同様の調製法である。ヒト全血試料に対しては 100 μ g/g の In 内部標準が添加され、ホモジナイズされた後その 5 μ l がバックング上に滴下され乾燥させたターゲットが準備された。

3. コンピューターコード SAPIX

SAPIX は筆者の一人(世良)により PIXE スペクトル解析専用プログラムとして開発され、1989 年より国内の研究者に公開された¹¹⁾。その後、ユーザーの希望等に基づいたバージョンアップが重ねられ、現在の version 3.2 は国内外の 40 ほどの研究グループにより使用されている。

スペクトル解析に必要な基本的機能を含め、version 3.2 には 40 ほどの機能が搭載されている。例をあげれば、①フィッティングに必要な初期パラメータの製作・書き込み・読み出し、②4 種類のバイナリデータファイル及び全てのテキストファイルの読み込みと、最も容量の小さなバイナリデータ形式での書き込み、③複数のスペクトルの連続解析が可能(100 試料、200 スペクトル中の 6000 元素の濃度を 30 分以内に求めることが可能)、④初期パラメータのアンプゲイン変更時の自動修正、⑤任意のデータ同士の規格化した差し引き、等々である。基本言語は Quick-basic であり、Windows 機の他に、PC-98 機でも使用できる。SAPIX のもう一つの特徴は、PIXE に関する知識の無い人にも簡単に使える点である。しかし前述のように応答関数に対する問題が未解決であったため、その機能を加えた version 4 の開発が行われた。

3-1 Ver.4 に要求される機能

NMCC では広い分野における試料分析が行われており、それぞれの特徴的な試料に固有のスペクトル解析上の問題が存在する。実際の PIXE スペクトル解析で生じた問題点を解決するために、SAPIX version 4 には以下の機能を持たせる必要がある。

- ① 最も影響の大きな Tail 関数は、標準試料の測定により簡便に決定されなければならない。
- ② エスケープピークも、ピーク応答関数の一つとして主ピークに組み込まなければならない。
- ③ Sub-line、satellite line もピーク応答関数の中に組み込まれる必要がある。
- ④ 決定されたピーク応答関数の保存と読み出しが簡単に行われなければならない。
- ⑤ $K\alpha$ と $K\beta$ ピークを一組の固定された応答関数としてフィッティングを行うか、それぞれ独立な応答関数としてフィッティングを行うかを、自由に選択できなければならない。
- ⑥ 実験条件の僅かな違いを反映するピークシフトの補正が、個々の条件に対して簡単に行われなければならない。
- ⑦ 全ての元素に関して標準試料の測定が可能なわけではない。未測定の元素に対する応答関数が内挿法により簡単に準備できなければならない。

現在までに問題が認められ、今回改善を目指す具体的スペクトル解析の問題点は以下のとおりである。

- ① 一般の生物試料などでは Fe 濃度が Co 濃度よりも 2 桁高く、Fe- $K\beta$ ピークの tail 部分に重なる Co- $K\alpha$ ピークの解析精度が問題となる場合が多い。今回の改善により、Fe $\gg$ Co 試料に対する Co の解析精度改善を目指したい。
- ② 地質学試料、環境試料などでは Mn-rich な試料が多い。Mn $>$ Fe の試料の場合、非常に近接した Mn- $K\beta$ と Fe- $K\alpha$ ピークの分離精度を向上させたい。
- ③ 全血中の Fe、鉱物学や材料工学試料中の主元素など突出したピークが存在する場合、従来のガウス関数によるフィッティングでは、その前後で滑らかなバックグラウンド関数を作ることが不可能だった。そのためフィッティング領域を分けなければならず、その分け方に任意性があるため解析結果に大きな不確定要素をもたらしていた。これらの試料に対し、滑らかなバックグラウンド関数で広いフィッティング領域を取ることを可能とし、そのことによって不確定要因を取り除きたい。
- ④ 多くの試料に対し Ti 濃度は Fe 濃度よりも 2 桁前後低く、Fe-escape peak と重複する Ti- $K\alpha$ ピークの解析精度に影響を与えることが多い。Fe-escape peak をも Fe-K の応答関数に組み込むことにより、Ti- $K\alpha$ の分離精度を向上させたい。
- ⑤ 高 Z 元素の K ピーク、特に $K\beta$ ピークは多くの sub-line に分離するためガウス関数から大きくずれ、それらと重複する他元素の $K\alpha$ ピークの分離精度を悪化させる。Sub-line を応答関数に組み込むことにより、それと重なる他元素の $K\alpha$ ピーク分離精度を向上させたい。
- ⑥ 鉛、水銀、金、タングステンなどを多量に含む試料の場合、複雑な L シリーズの X 線ラインが多く、元素の K-X 線に重なり合う。それらを一組の応答関数とすることにより、統計精度が悪い場合でも分離精度の向上を図りたい。

3-2 応答関数の作成

我々は、Tail 関数を 2 本または 3 本の Gaussian 関数の組み合わせで作成する方法を採用することにした。その理由は、Gauss 関数が簡便であり発散の危険性のないフィッティングが可能であること、またパラメータ化が容易であることによる。

図 1 に Fe- $K\alpha$ 、Fe- $K\beta$ ピークに対する tail 関数作成の手順を示す。SAPIX version 4 においては、ピークのアサインメント（そのピークがどの X 線に属するのかの検索）と同時に 2 つのガウス関数に対する

6つのパラメータが決定される。最終的に tail 関数として保存される関数は、標準ターゲットのスペクトルフィッティングによって決定され、メインピークに属する応答関数の一つとして登録される。Tail 関数保存までに要する時間はものの 10 秒ほどである。その際に $K\alpha$ と $K\beta$ を一つの応答関数として登録するか、独立した応答関数として登録するかは自由に選ぶことができる。前者のフィッティングモードは、重なり合う二つのピークの統計精度が悪い場合に極めて有効な手段となる。

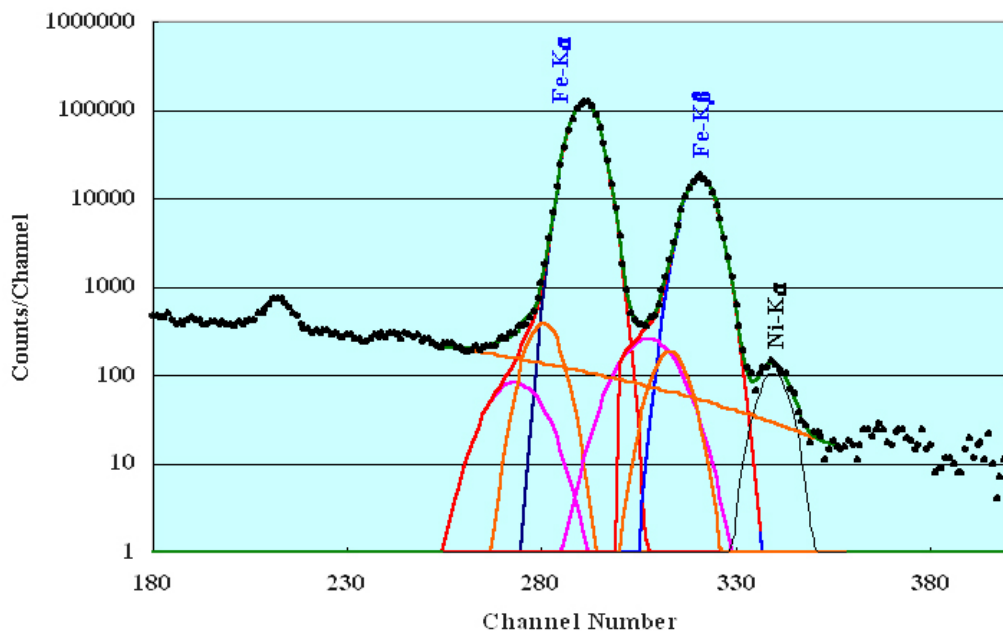


図1. Fe- $K\alpha$ 、 $K\beta$ ピーク、tail関数決定までの手順。

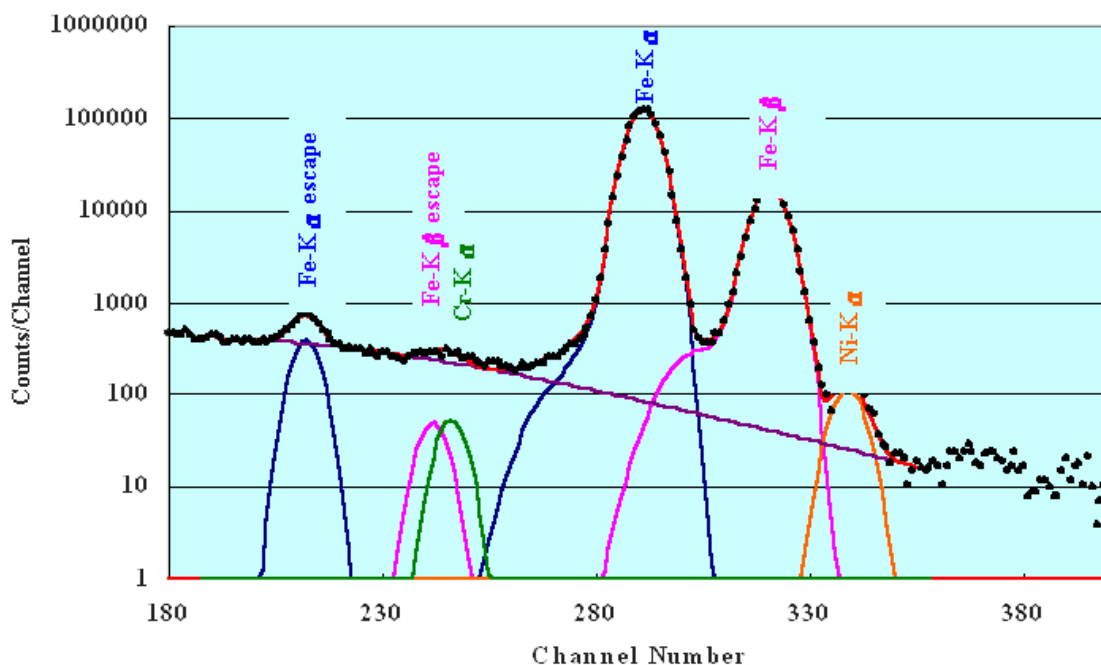


図2. Fe- $K\alpha$ のEscape関数の主ピークへの組み込み。Escape関数は単一Gaussianとしてフィッティングにより決定される。

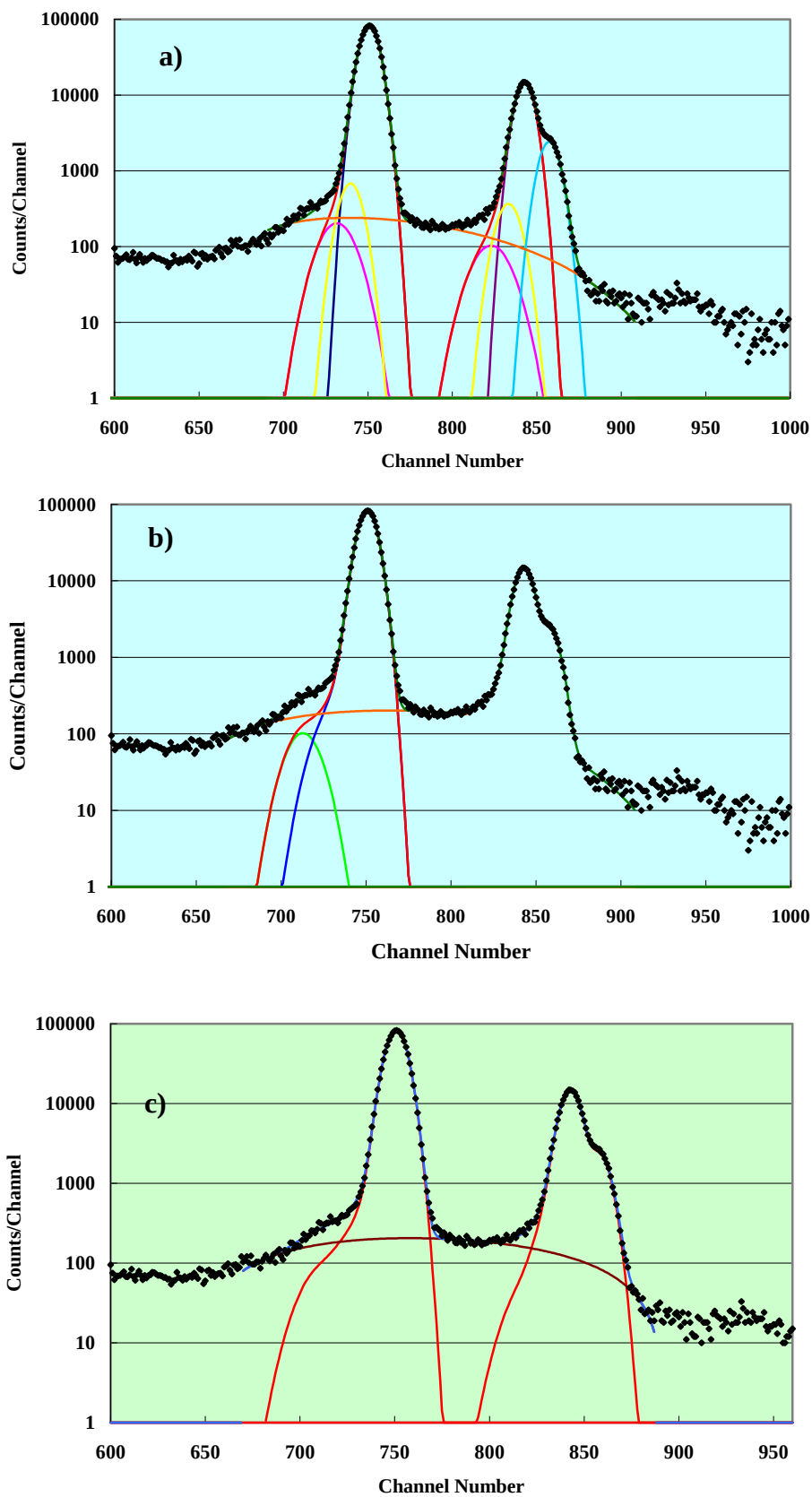


図3. Nb-K X線のtail関数決定までの手順。

- 最も高いピークに付随するtail関数の決定。
- Kb2 ラインの Kb応答関数 への組み込みと、Kaのtail関数への1本のピークの追加組み込み。
- 最終的に決定されたNb-Ka と-Kbの応答関数。

Escape peak 関数を作成し、主ピーク応答関数に組み込む手順を図2に示す。Escape 関数は単一のガウス関数としてフィッティングを行い、tail 関数の場合と全く同様にピーク応答関数の一部として組み込まれる。

高 Z 元素の K-X 線は各々の sub-line が分離してくるため非常に複雑なものとなる。Nb-K X 線に対する応答関数決定までの手順を図3に示す。最初に図1の場合と同様に最も高いピークに対する tail 関数をガウス関数を用いたフィッティングにより決定し、次に Tail 関数の部分を決定する(図3-a)。しかしこれだけでは説明のできない部分がさらに存在する。K β ピークでは明らかに K β_1 と K β_2 が分離しており図1の関数では K β_2 の部分を説明していない。図3のような統計の良いスペクトルではこれらの sub-line を別個に精度良くフィッティングし分離することが可能だが、実際の PIXE スペクトルでは統計精度が悪いため別個のピークとみなすと大きな誤差を生じる。従ってこのような統計精度の良いスペクトルにより sub-line まで取り込んだ応答関数を決定し、それを用いて PIXE スペクトルのフィッティングを行えば精度の良いピーク分離が可能となることが期待される。図のように、次のステップとして完全に独立している K β_2 ピークを取り込んだ応答関数を決定する(図3-c)。しかし K α の Tail 関数に、2本の Gaussian だけではやや説明できない部分が存在するように見える。それを補うため、さらにもう一本の Gaussian を付け加える。このようにして、高 Z 元素の K-X 線に対する応答関数が決定される。

一方、低 Z 元素 K-X 線に対する応答関数も同様に決定される。図4に S-K X 線に対する例を示す。S-K α の Tail 関数は最も大きいものとなる。それは調度そのエネルギーが検出器中の Si の吸収端を超え、Si の光電効果断面積が増大するためである。しかし図に見られるように、本法により実際のスペクトルをよく説明する Tail 関数を得ることができる。Z<17 の軽元素に関しては、実際の PIXE スペクトルにおいて K β ピークを K α ピークから分離することが難しいことが多い。従って、K β ピークを K α の応答関数の一部とみなし、全体を一つのピーク関数でフィッティングすることにより、より精度の高いピーク分離が可能となることが期待される。図4には S-K 全体の応答関数も示されている。

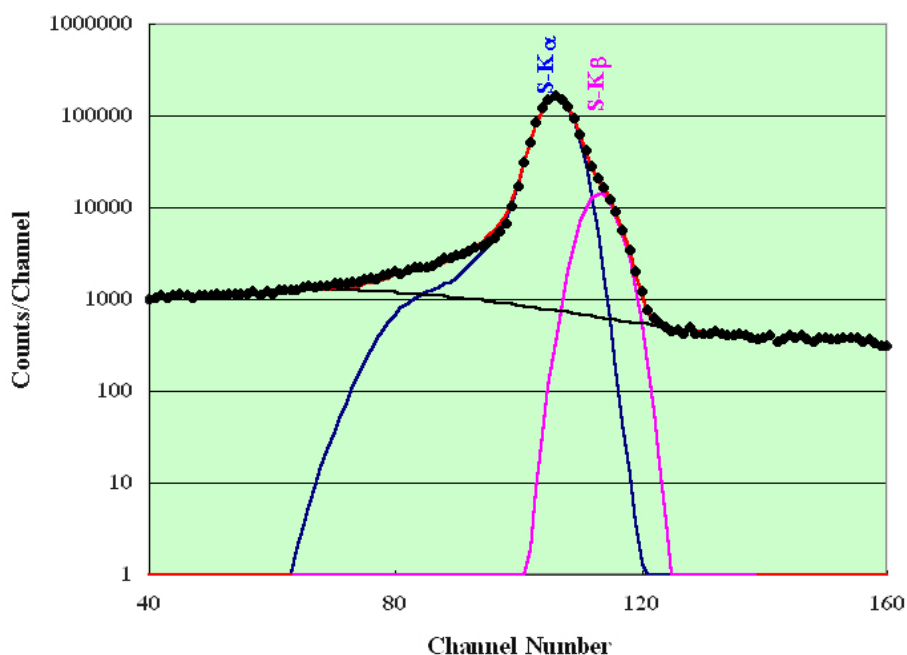


図4. S-Kに対する応答関数。K β ラインもS-Kの応答関数の一部として組み込まれている。

4. 応答関数を用いたピーク分離の結果

4-1. 標準試料スペクトルのピーク分離

図5にFe:Co=200:1の濃度比の標準試料スペクトルにおける、Fe-K β ピークからのCo-K α ピークの分離の模様を示す。一般の生物試料においては両者の濃度比はおよそ100:1であることが多く、Co-K α ピークは完全にFe-K β ピークのTail関数に含まれてしまい、従来の単一Gaussianによるフィッティング

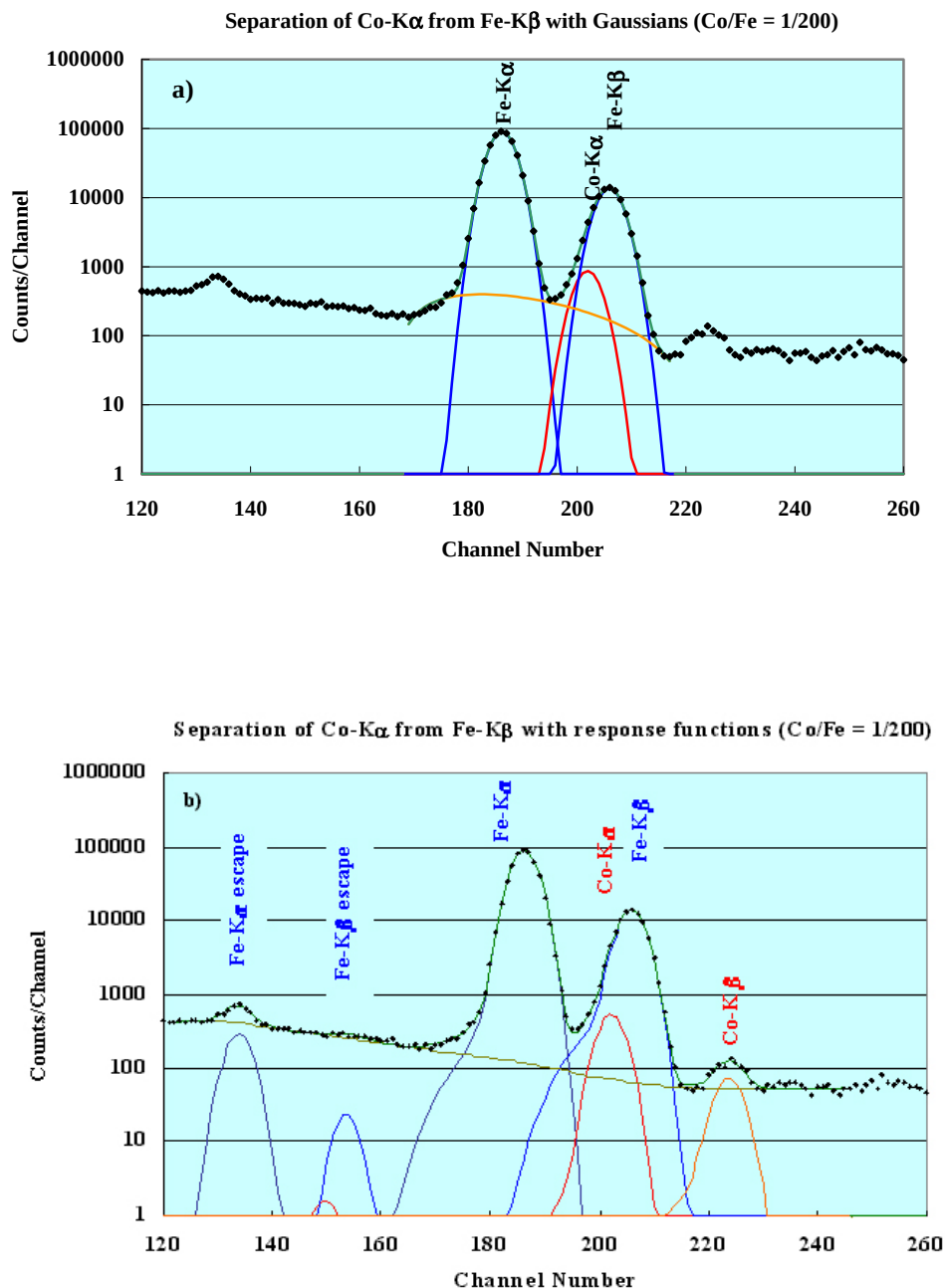


図5-a) Fe:Co = 200:1の標準試料に対するCo-K α のFe-K β からのピーク分離。フィッティング関数としてGaussianが用いられている。

b) a)と同じだが、本研究により求められた応答関数を用いたピーク分離を示す。

では正確な Co の定量分析が困難であり、図 5-a)にみられるようにしばしばその濃度の過大評価につながった。実際に生物試料において、PIXE により求められた Co の定量値が放射化分析のそれと異なり、大きな値となることが指摘されていた¹²⁾。しかし本研究の方法により得られた Fe-K β ピークの応答関数を用いれば、正確なピーク分離が可能となる。図 5-b)には応答関数を用いたフィッティングの模様を示す。これらの図を比べると、単一 Gaussian の場合には Co-K α ピークを過大評価していることが分かる。図 6-a)、b)には Mn : Fe = 200 : 1 の標準試料に対する Mn-K β ピークからの Fe-K α ピークの分離の模様を示す。図 5 の場合と異なり生物試料においては殆ど見られない濃度比であるが、鉱物・地質学試料、材料工学試料などの場合にはしばしば問題となる。この場合、両ピークのエネルギー差は 87eV と非常に近接しており、Fe と Co の場合と比べてもさらに分離が困難である。

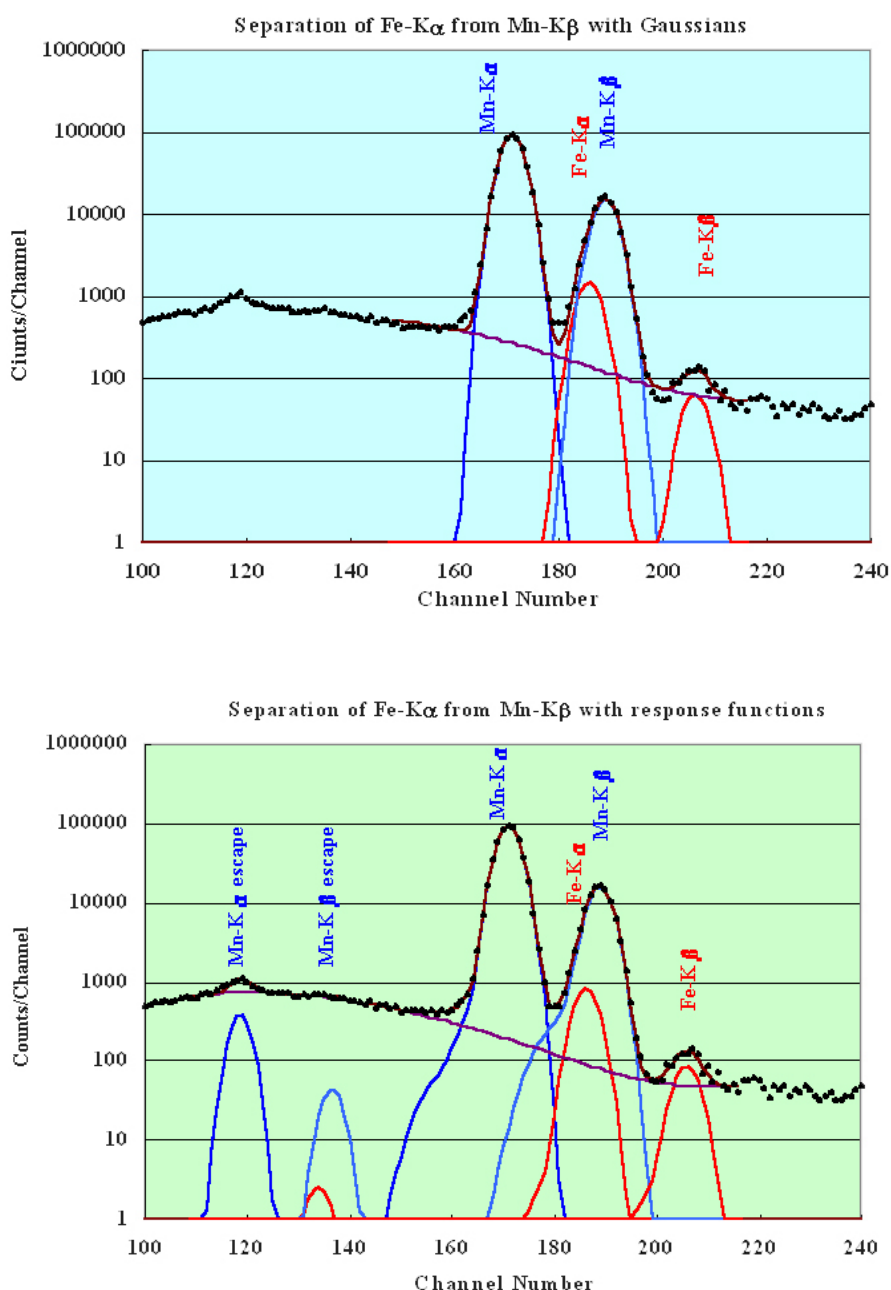


図6-a) 図5-a)と同様だが、Mn : Fe = 200 : 1の標準試料に対するピーク分離。
b) a)と同じだが、本研究により求められた応答関数を用いたピーク分離を示す。

図 7-a)には、種々の濃度比の標準試料に対する Fe と Co の濃度比を示す。これらの結果は Fe:Co =200:1 から 2:1 までの 7 試料に対する分離結果から、X 線発生断面積、検出効率、吸収体の透過係数を考慮して求められた。本研究により求められた応答関数を用いたピーク分離結果は、200:1 に至るまで非常に正確に標準溶液の濃度を再現している。それに対し、単一 Gaussian を用いた従来の方法による結果は、Co の相対濃度の低下に伴い Co 濃度を 2 倍以上過大評価する結果となっている。一方、用意された応答関数に対しピーク位置の補正を行わずフィッティングを行った結果は、濃度比が 200:1 に近づくにつれ急激に差異が大きくなる傾向が示され、この事実はそれぞれのスペクトル上でのピーク位置補正の重要性を示している。

図 7-b)は同様に Mn と Fe の分離結果を示す。Fe と Co の分離と比べると若干のずれが示されているが、

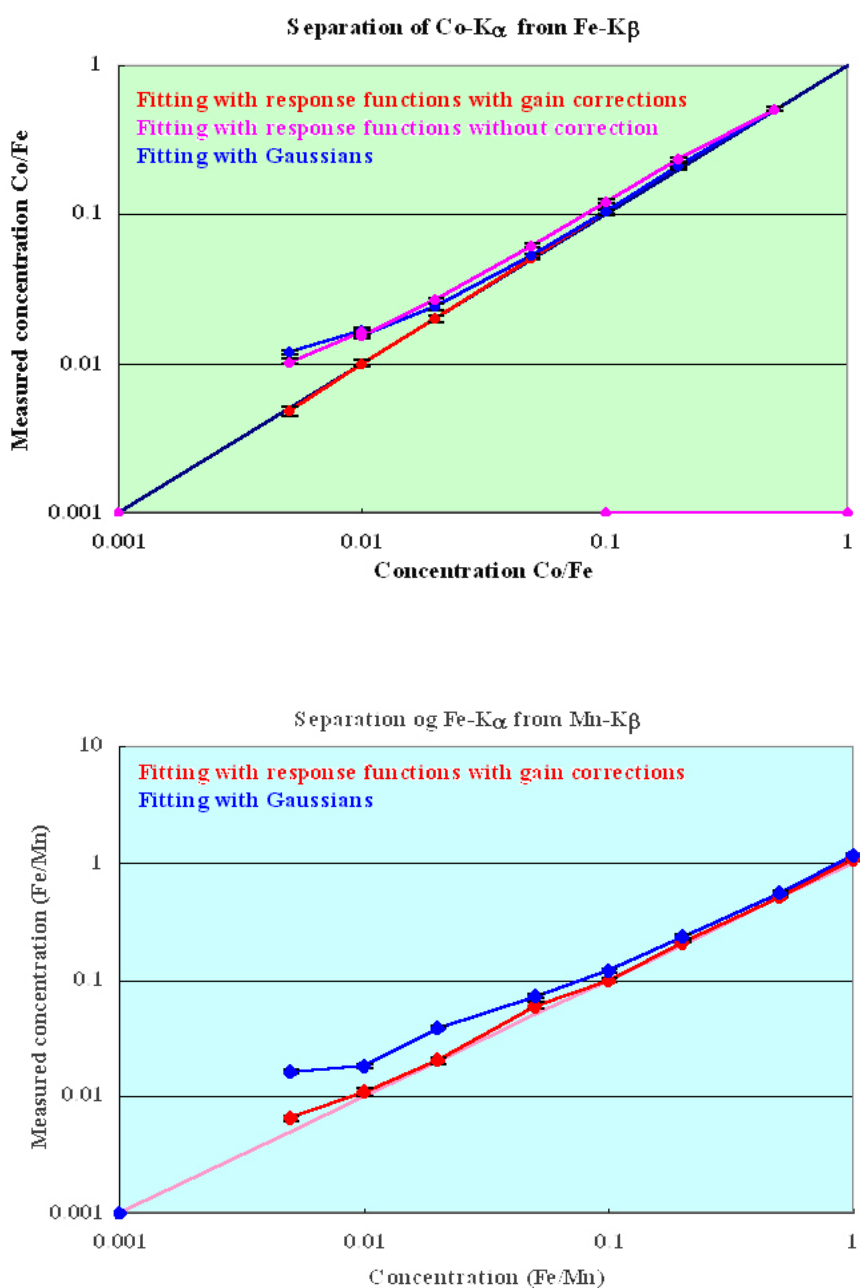


図7-a) 図5-b)のピーク分離により求められたCo : Feの濃度比。
b) a)と同じだが、Mn : Fe の濃度比。(図6-b)によるピーク分離の結果。)

これは Mn-K β 、Fe-K α ピークの極めて近接した位置関係によるものであり、それを考慮すると満足すべき分離結果であると言える。

図 8 には Fe:Ti = 200:1 の標準試料に対する Fe-escape ピークからの Ti-K α ピークとの分離の様態を示す。本プログラムでは escape ピークも本ピークの応答関数の一部として組み込むことができ、Fe-K α ピークの指定に伴い自動的に Ti-K α との分離が行われる。この結果に基づいて導出された Ti の Fe に対する相対濃度は、極めて 200:1 に近いものであった。

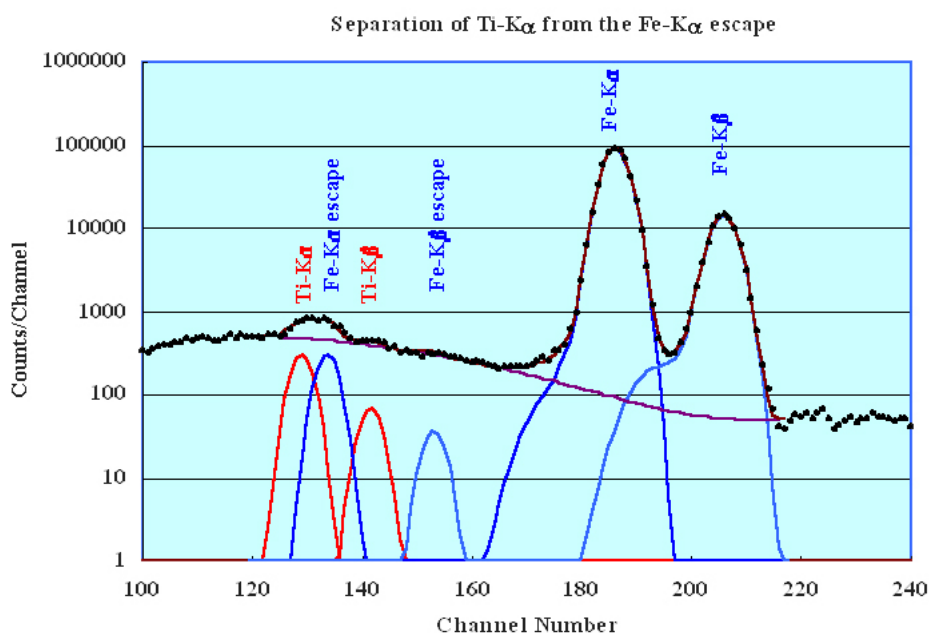


図8. Ti:Fe = 200:1の標準試料に対するTi-K α のFe K-escapeピークからの分離。

4-2. 実際の試料に対する応答関数によるフィッティングの応用

図 9 に実際の土試料に対する応答関数を用いたフィッティング例を示す。現在まで、土試料中の鉄のような突出した重元素の存在するスペクトルに対しては、精度の良いフィッティングを行うことが困難であった。何故なら巨大な Fe ピークの前後でバックグラウンド関数が不連続なものとなり、フィッティング領域を分断しなければならず、その任意性による不確定要素が増大したためである。しかし図に見られるように、応答関数の使用によって全領域にスムーズなバックグラウンド関数を指定することができる。このことによりフィッティング領域を広く取ることが可能となり、精度、再現性の良いピーク分離ができるようになった。

食品製品に混入した微小金属片のスペクトルに対する応用例を図 10 に示す。我国において、このような工業製品の品質管理に関する分析の需要は近年増大しており、結果としてステンレスなどの金属試料の分析頻度が高まっている。図に見られるように、このように多量・多種の金属を含む試料に対してもなめらかなバックグラウンド関数による精度・再現性の良いピーク分離が可能であることがわかる。

図 11 にはヒト毛髪試料における P-K X 線ピークの S-K X 線ピークからの分離の様態をしめす。硫黄は毛髪中に蛋白と結合して存在し、その濃度は日本人の平均値として約 4.4%ほどと非常に多い。従来その Tail 関数と重なる P-K X 線ピークの分離は非常に困難なものであったが、図に示されるように S-K α ピークの Tail 関数を考慮したフィッティングを行うことにより、微小な P-K ピークを分離することが可能となった。図 12 にはヒト全血試料に対するフィッティングの様子を示す。全血試料の場合には鉄が突出しており、その Tail に含まれる Mn の分離精度、バックグラウンドが不連続になることに

起因する不確定要素の増大が問題になっていたが、全領域をなめらかなバックグラウンド関数で一度にフィッティングを行うことが可能となり、精度・再現性の良いスペクトル解析が可能となった。

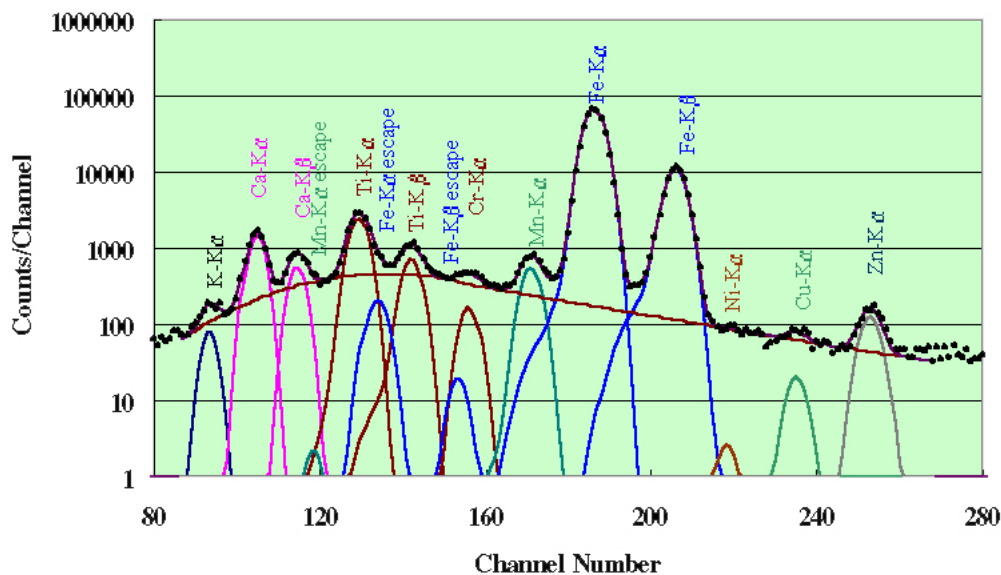


図9. 土試料に対する応用関数を用いたフィッティングの応用例

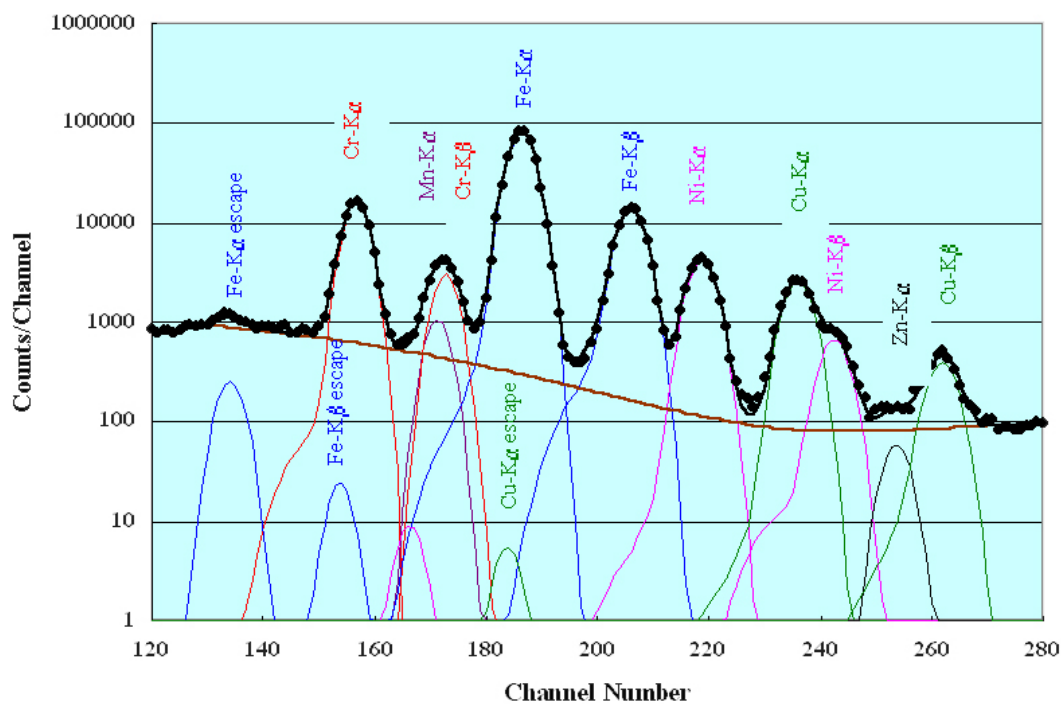


図10. 食品製品の中に混入した金属小片からのスペクトルへのフィッティングの応用例。

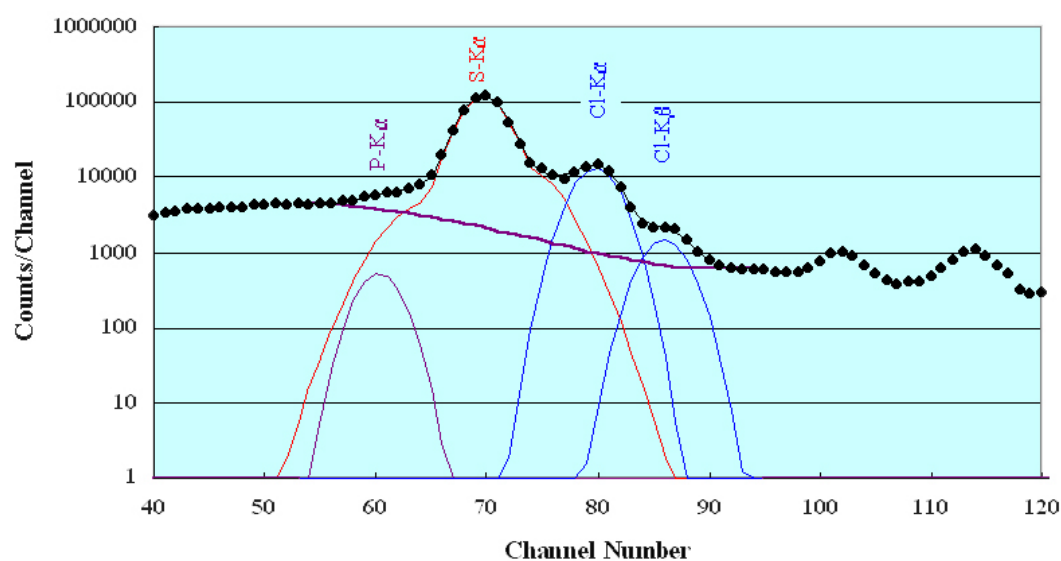


図11. ヒト毛髪試料におけるP-K ピークのS-Kα からの分離。

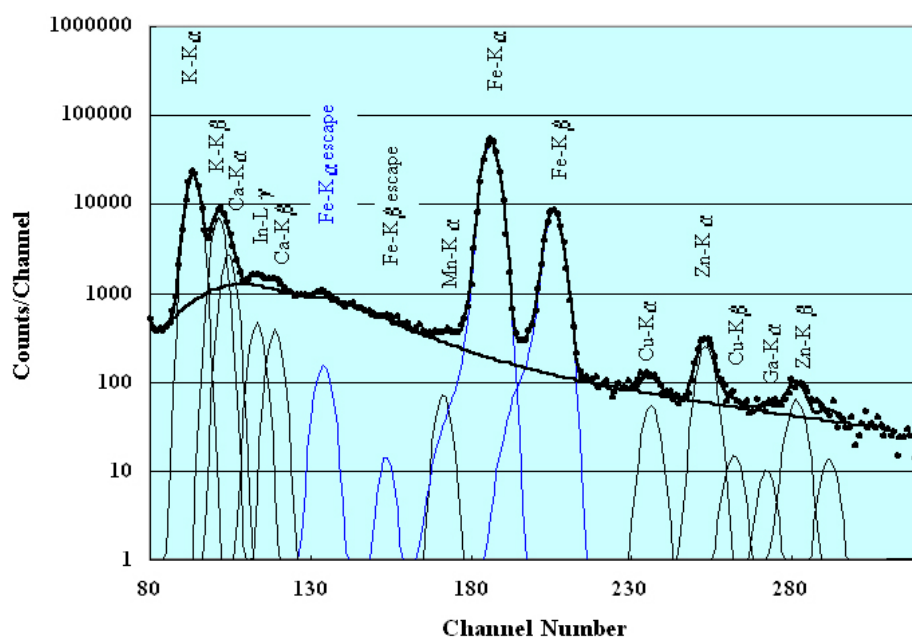


図12. ヒト全血試料への応用例。

5. 議論

本研究においては、物理的意味にこだわらず経験的な応答関数を実験的に決定する方法が開発された。測定を行わない元素に対する応答関数も内挿法により決定できるため、本法によりほぼ全元素に渡る応答関数を短時間に用意することができる。このように決定された応答関数はセーブでき、いつでもそれらを読み出すことができる。図 9 から 12 に見られるように、実際のスペクトルへの応用は実に満足すべきものであった。また日々の測定条件により僅かながらシフトするピーク位置に関しても、実際のスペクトル上で簡単にその補正を行う方法が開発され、図 7 に見られるように精度の良いピーク分離にはそれが不可欠であることが示された。

巨大なピークの escape 関数と微小ピークの分離も自動的に行われるようになった。これは正しいピーク面積を導くことを可能ととするばかりではなく、ピークの見当違いを防ぐ意味でも有用である。高 Z 元素の $K\beta$ ピークとそれに重なる他元素の $K\alpha$ ピークとの分離も、 $K\beta$ ピークの複雑な構造を全て応答関数に組み込むことにより精度良く行うことが可能となった。

本プログラムにおいては、フィッティングは「高さ」のみが唯一の自由パラメータとみなされ、そのことにより最小自乗法における発散を防ぎ、計算時間も通常のパソコンで 1~3 秒程度ときわめて短い。本プログラムは現実の複雑な PIXE スペクトルのフィッティングに極めて有用であることが示された。特に巨大なピークの Tail 関数部分に重なる微小ピークの分離には極めて有用であり、医学・生物学試料でしばしば問題となっていた Co の過大評価の問題をほぼ解決することができた。体内における Co の役割は注目されており、本研究において Co 分析の定量精度、感度が大きく改善されたことは意義深く、PIXE の懸案事項の一つが解決されたと言えるだろう。また PIXE が苦手としていた地質・鉱物学試料、金属材料試料中の微量元素の定量精度、感度も大きく改善され、これらの分野への応用が今後ますます発展することが期待される。

SAPIX は誰にでも簡単に使えることを主目的として開発されたものであり、新 version の SAPIX が PIXE の発展に貢献できることを願っている。SAPIX ver.4 は Windows 上で直接使えるように書き換えを行う計画であり、その後公開する予定である。本稿の内容は文献 13 にすでに報告が行われている。

謝辞

共同利用の円滑な運営のために日々献身的な働きをしておられる日本アイソトープ協会 NMCC のスタッフの方々、及び岩手医大サイクロトロンセンターのスタッフに深い謝意を表します。また本研究は、IAEA の企画した「The 2000 IAEA intercomparison of PIXE spectrum analysis」への参加依頼がその発端であったことを申し添えます。世界の 7 つの X 線解析プログラムの一つとして SAPIX を選んでいただきました、S.Fazinic 博士、M.Jaksic 博士に感謝いたします。

参考文献

1. C.G.Ryan, D.R.Cousens, S.H.Sie and W.L.Griffin
Nucl. Instr. and Meth., B47 (1990) 55
2. C.G.Ryan, D.N.Jamieson, C.L.Churms and J.V.Pilcher
Nucl. Instr. and Meth., B104 (1995) 157
3. J.L.Campbell, D.Higuchi, J.A.Maxwell and W.J.Teesdale
Nucl. Instr. and Meth., B77 (1993) 95-109
4. J.L.Campbell
"Si(Li) detector response and PIXE spectrum fitting.."
Nucl. Instr. and Meth., B109/110 (1996) 71-78
5. Y.Inagaki, K.Shima and H.Maezawa Nucl. Instr. Meth. B27 1987 (353)
6. Gy. Szabo and I.Borbely-Kiss
"PIXYKLM computer package for PIXE analyses."
Nucl. Instr. and Meth., B75 (1993) 123-126
7. K.Sera, T. Yanagisawa, H.Tsunoda, S.Futatsugawa, S.Hatakeyama, Y.Saitoh, S.Suzuki and H.Orihara.
"Bio-PIXE at the Takizawa Facility. (Bio-PIXE with a Baby Cyclotron.)"
International Journal of PIXE Vol.2, No.3 (1992) 325-330

8. K.Sera and S.Futatsugawa
“Quantitative Analysis of Powdered Samples Composed of High-Z Elements.”
Int'l Journal of PIXE Vol.8-2,3 1998 (185-202)
9. K.Sera, S.Futatsugawa and D.Ishiyama
“Application of a Powdered-Internal-Standard Method Combined with Correction for Self- Absorption of X-rays to Geological, Environmental and Biological Samples.”
Int'l Journal of PIXE Vol.9-1,2 1999 (63-81)
10. K.Sera, S.Futatsugawa and K.Matsuda
“Quantitative Analysis of Untreated Bio-samples.”
Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 150 1999 (226-233)
11. K.Sera and S.Futatsugawa
“Personal Computer Aided Data Handling and Analysis for PIXE.”
Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 109/110 1996 (99-104)
12. 矢永誠人、吉田努、大山拓也、前津仁美、野口基子、大森巍、世良耕一郎、ニッ川章二
PIXE 分析法および機器中性子放射化分析法によるマウス肝臓中および血清中の微量元素の定量 (II)
NMCC 共同利用研究成果報文集 第七巻 1999 (140-145)
13. K.Sera and S.Futatsugawa
Spectrum Analysis Taking Account of the Tail, Escape Functions and Sub-lines. (SAPIX version 4)
Int'l Journal of PIXE Vol.10-3,4 2000 (101-114)

**Spectrum Analysis Taking Account of the Tail,
Escape Functions and Sub-lines
(SAPIX version 4)**

K. SERA

*Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate, 020-0173 Japan*

S. FUTATSUGAWA

*Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate, 020-0173 Japan*

ABSTRACT

A new x-ray-spectrum-analysis program, which is capable of fitting with response functions including a tail function, an escape peak and sub-lines, has been developed. In this code, the tail function is expressed by combination of two or three Gaussian functions. A tail function, an escape and sub- or satellite-lines are regarded as functions belonging to the main peak and are included in it. A small shift of peak position depending on measuring conditions can be easily corrected in the program. As a result of fitting to practical spectra with the response function thus prepared, it becomes possible to draw a smooth background over a wide x-ray-energy range and to analyze a whole spectrum simultaneously. Thus, accuracy and reproducibility of a spectrum analysis are much improved. By means of this code, correct values of peak yield of Co-K α , which overlaps with the tail of Fe-K β and is quite difficult to be accurately separated by fitting with Gaussians, have been obtained. Furthermore, accuracy of peak separation of a small peak, which overlaps with the escape peak belonging to a huge peak, has been improved. Accuracy of quantitative analysis for high-Z elements by means of K β yields has also been improved by using the response function including sub-lines, and it became possible to accurately separate small K α lines from K β lines of the other elements.

Keywords : PIXE, response function, tail function, escape peak, fitting, spectrum

重元素による環境汚染・体内暴露モニタリングのための 無調製毛髪定量分析法

世良耕一郎

岩手医科大学サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢留が森 348-58

二ツ川章二

日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢留が森 348-58

村尾智

通産省産業技術総合研究所資源エネルギー地質部
305-8567 茨城県つくば市東 1-1-3

1. はじめに

我々により数年前に開発された「無調製毛髪試料定量分析法¹⁾」は、特定有害元素による環境汚染調査研究において、その中心となる人々への有害元素体内暴露の評価に極めて有益であることが示され、多くの国際調査研究プロジェクトに応用されている^{2,3,4)}。この種の環境調査研究においては、体内暴露評価のための毛髪、尿、爪、血液、飲料水の分析、有害元素汚染拡散調査のための土、河川水、ダスト、周辺の農作物等、雑多な試料分析が必要になる。中でも毛髪中の元素濃度は、体内暴露を最も良く反映するパラメータとして貴重な情報を与えるものである。我々の方法では毛髪を酸等で処理することなく分析が行われるため、特定の元素が灰化時に揮発し失われることが無い。さらに他の方法が数 10 mg 単位の毛髪試料を要求するのに対し、はるかに微量量の 1cm に満たない毛髪が 1 本あれば分析可能であり、それぞれサンプリング条件の異なる広域的調査研究に最も適していると言える。

しかし他法と比べ精度の良い本法にもいくつかの不確定要素が存在する。一つはビーム照射に伴う揮発性元素の損失の問題であり、我々により毛髪の主成分である硫黄が照射ビーム量に依存し損失することが報告されている¹⁾。他の元素に関しては変化が認められなかったが、砒素、水銀等の環境汚染物質に注目し、それらの損失の無視し得ることを確認する必要がある。また毛髪中の毛根から毛先までの元素分布はその人物の履歴を反映することが報告されているが⁴⁾、環境汚染元素濃度の経時的

変動が大きい場合には毛髪などの部分を測定すべきかが大きな問題となる。広域的試料採取においては、毛根から一定の位置を特定することが困難な場合が多いためである。また頭部内での位置依存性も確認されておらず、さらに頭髪が採取不可能な状況で他の体毛を代用する場合に、その採取位置依存性を調べる必要がある。さらに元素によっては、Ca のように加齢に伴う白髪と有色毛髪との間で差異が見られる元素があり、白髪分析の結果が他の結果と比較し得るデータとみなして良いかどうかの確認を行う必要がある。

本法は試料調製不要であり、それが他方と比べ不確定要素を排除する大きな長所となっている。しかしサンプリング後に行わなければならないことが一つだけあり、それは洗浄である。調査対象となるアジア地域の方々に対しては頭髪の染色、整髪料の付着等の可能性は低いですが、表面に付着している

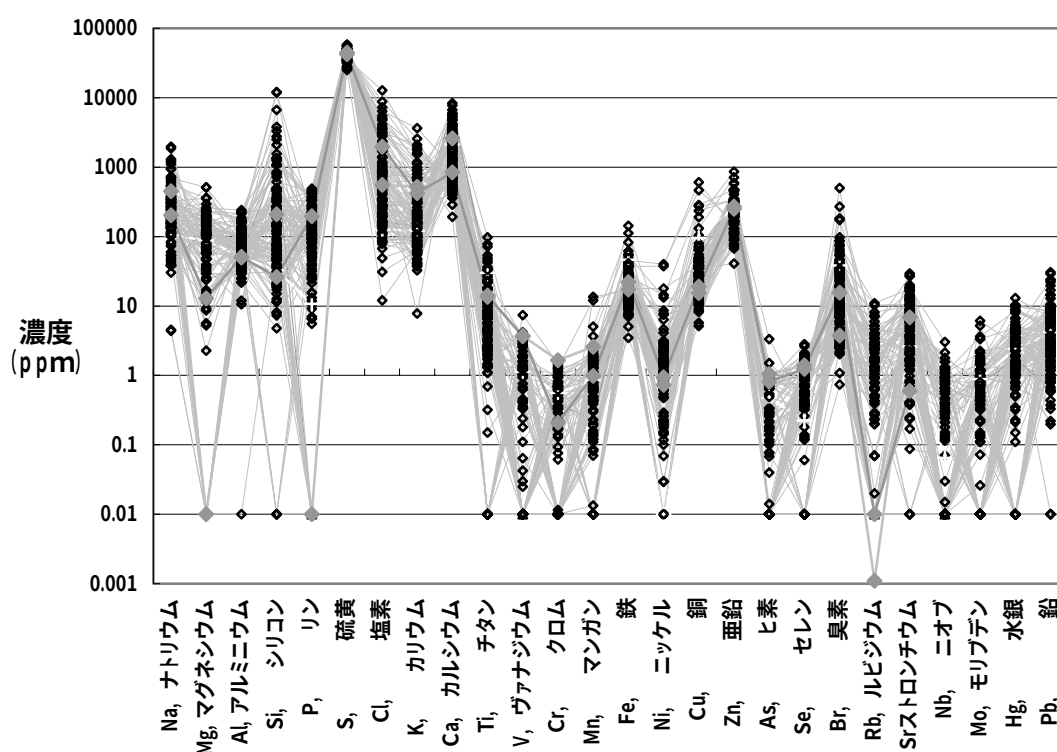


図1. 本無調製毛髪定量分析法により分析された、250人日本人毛髪分析結果。

元素に関しては体内暴露の見積もりに無関係なため取り除かなければならず、一方毛髪中の元素が損失することがあってはならない。これらは全ての分析法に共通した問題であるが、無調製毛髪分析法である本法は他の不確定要素が排除されているため、洗浄法依存性のみを調べるのに適している。本研究においては毛髪の洗浄方法による元素濃度依存性についても詳細な報告が行われる。

2. 無調製毛髪定量分析法

無調製毛髪定量分析法の手順は、以前の報告^{1,5)}の通りである。本法は連続 X 線収量と指標元素からの特性 X 線収量の比から換算係数を用いて指標元素の濃度を特定し、それを内部標準とみなして他元素の定量分析を行うものであり、毛髪の場合指標元素としては主成分の一つである亜鉛が用いられる。毛髪に対する換算係数の導出は以下のように行われた。①まず 400 mg ほどの毛髪をおよそ同じ位置から採取し、その中で毛根からの距離が等しい 6 mm 長の毛髪試料を 20 mg ほど取り出す。②そ

れらを濃硝酸灰化法により灰化し内部標準を加えたターゲットを5枚作成、内部標準法による定量分析を行う。③次に残りの試料から無調製毛髪ターゲットを5枚作成し、毛根からの距離の同等部分をビームにより照射し、分析を行う。④その結果を平均し、両者の亜鉛濃度が等しくなるように換算係数が求められる。⑤同様な測定を他の毛髪試料でも行い、換算係数の有効性を確認する。

図1に日本人250人に対する分析結果の例を示す。亜鉛濃度そのものには1桁以上の個人差があるが、それを内部標準とみなし導出した硫黄濃度はほぼ1点（4.3%）に集中し、その値は文献値⁶⁾に

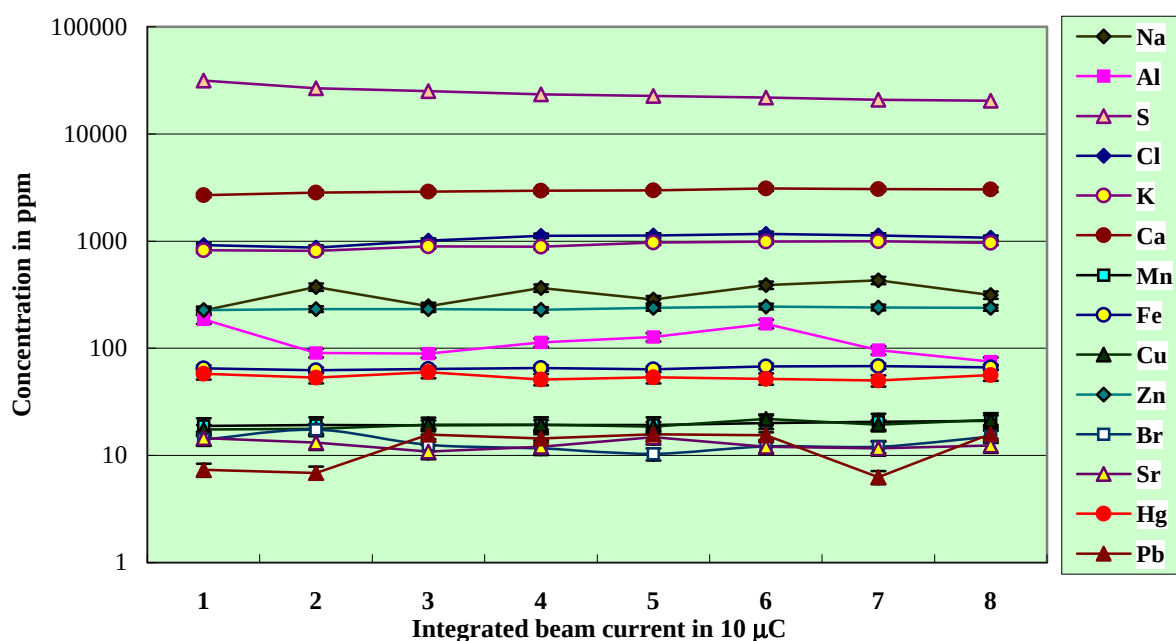


図2-a. 水銀を多く含む毛髪試料に対するビームによる損失測定結果。

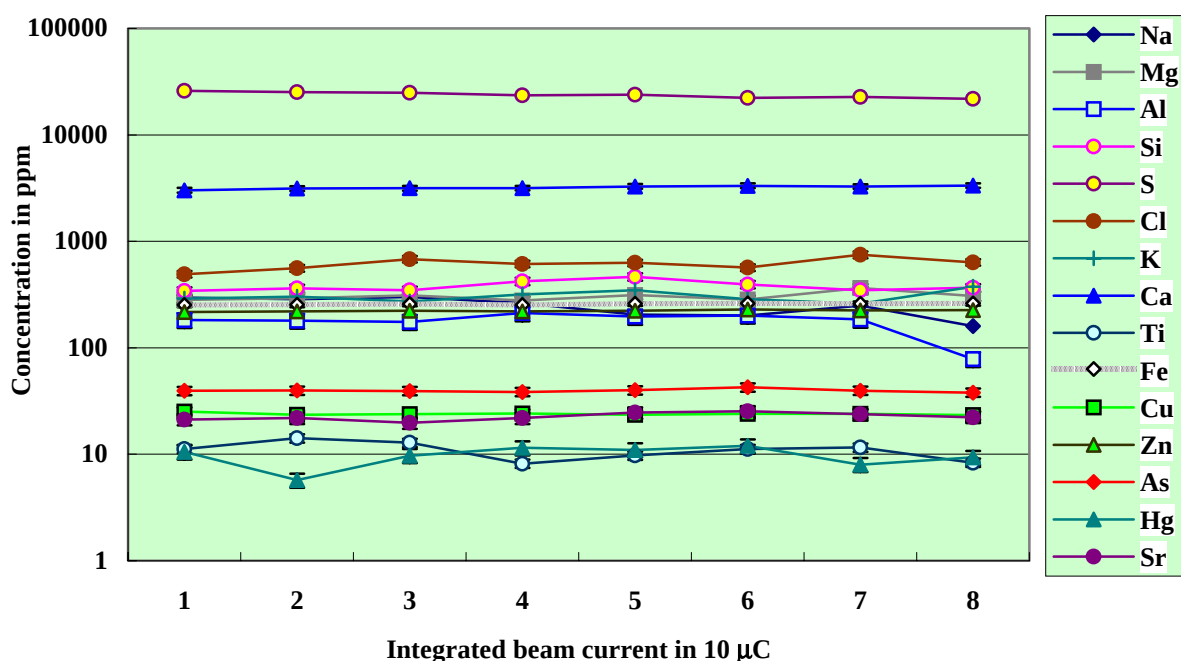


図2-b. 図2-aと同様だが、砒素を多く含む試料に対する測定結果。

よる日本人毛髪中平均硫黄濃度 4.4%に極めて良く一致している。硫黄は毛髪中で蛋白と結合して存在し、個人差が極めて小さいことが知られており、このことから本法の精度を確認することができる。

3. 実験方法

陽電子核医学のために設置された NMCC（仁科記念サイクロトロンセンター）小型サイクロトロンから引き出された 2.9MeV の陽子ビームは、6mmφ のグラファイトコリメータにより整形され、ターゲットを照射する。発生した X 線は 300μm マイラー吸収体を装着した重元素測定用 Si(Li)検出器 No.1 により測定され、K～U までの分析が行われる。一方、検出器 No.2 には吸収体のかわりに 1mm φ のコリメータが装着され、Na～Ca までの軽元素分析が行われる。この「二検出器同時測定法」により、毛髪の実験時間は 1 試料あたり 5～10 分ほどである。実験条件の詳細は文献 7 に報告されている。

4. 結果

ビーム照射による特定元素の損失を調べるため、同一毛髪試料に対しビーム量 10 μC 毎の各元素濃度の測定を繰り返し行い、その変化が調べられた。毛髪試料としては、環境汚染元素の代表的なものである水銀、砒素に関し、それぞれの濃度の高い試料が選ばれた。図 2-a と 2-b に、それぞれ水銀、砒素を多く含む毛髪試料に対する測定結果を示す。図に示す誤差は、主にスペクトル解析時に評価される統計誤差を反映したフィッティング誤差であり、検出器の検出効率、吸収体の透過率に対する系統的誤差も考慮されている。通常の毛髪試料分析に必要な電荷量の目安は 40μC ほどである。これら

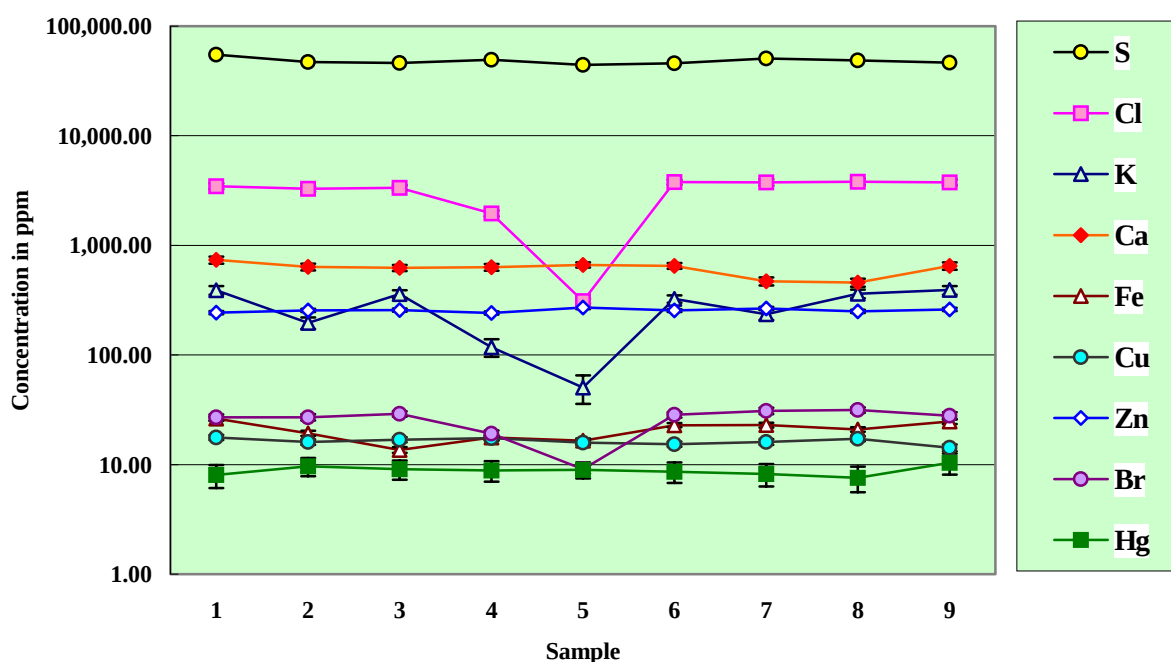


図3.異なる洗浄方法に対する毛髪中微量元素濃度の変動を示す。No.1はアセトンで良く拭いたもの、2、3はアセトン中でそれぞれ10、20分間洗浄を行ったもの、4は蒸留水中で20分間の洗浄を行い、5は蒸留水中に中性洗剤を加えて20分間の洗浄を行った後、エチルアルコールで良く拭いたもの。6-9は手を加えずそのまま分析を行ったもの。

の図から、毛髪の主成分である硫黄がビーム照射に伴い減少し、その様子は個々の試料により異なることが分かる。他の元素に関しては、Na、Al、Pb が統計精度の問題でばらつきを見せているのを除外すれば、ほぼ満足すべき安定度を示し、ビーム損失を無視し得ることが確認できた。特に注目元素である Hg と As の濃度はほぼ一定であり、これらの元素に対する照射損失が無視できることを示している。このことから、本法はこれら有毒元素の汚染調査研究に適していることが確認された。

図 3 には洗浄方法に対する依存性の結果を示す。これらの試料は頭部の同一個所から採取し、毛根からの距離も同一な場所を分析したものであるが、全く同等の毛髪試料を揃えることは不可能であり、若干の差異は避けられないものと推察される。しかし多くの元素は洗浄方法によらず一定であることが示された。この図で No.1 はアセトンで良く拭いたもの、2、3 はアセトン中でそれぞれ 10 分間、20 分間洗浄を行ったもの、4 は蒸留水中で 20 分間洗浄、5 は蒸留水に中性洗剤を加え 20 分間洗浄を行っ

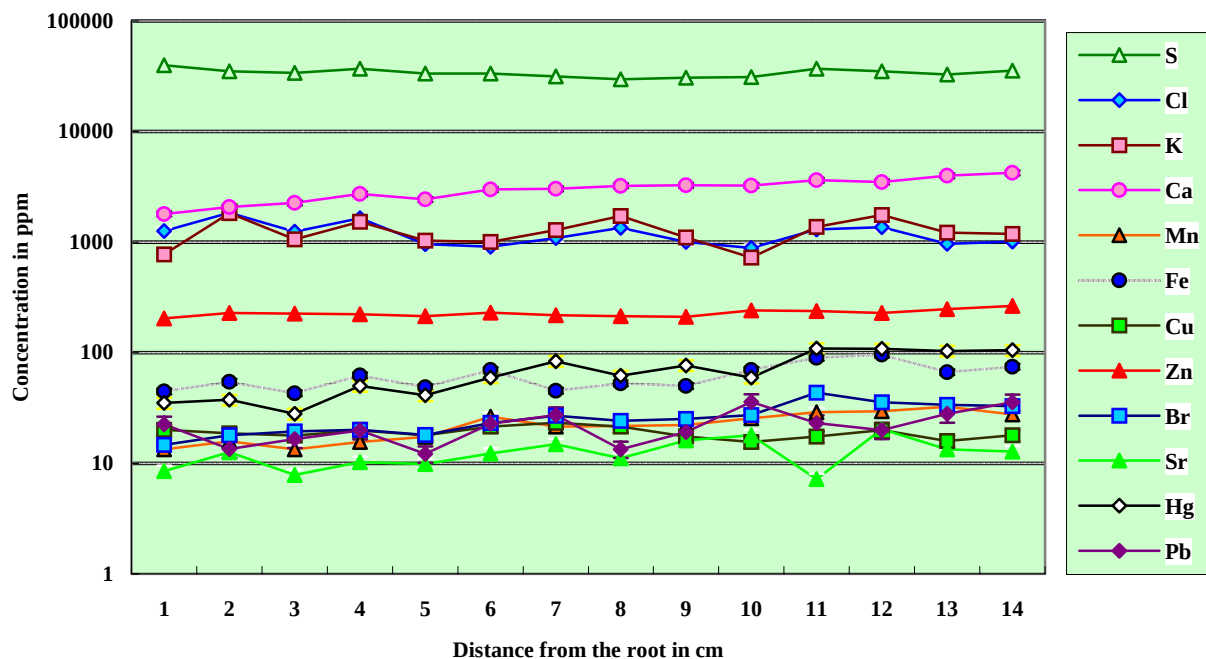


図4.毛髪中元素濃度の毛根からの距離依存性を示す。試料はフィリピンの小規模金鉱山において、長期間水銀を用いたアマルガム法により精錬作業を行っている婦人から採取した、14cm長の毛髪。

た後エチルアルコールで拭き取ったもの、6～9の4試料は全く手を加えないものである。この結果から、Cl、K、Brの揮発性の3元素が蒸留水、特に中性洗剤を加えた蒸留水洗浄により部分的に失われることが分かる。一方他の洗浄方法に関しては全く変化が見られない。しかしこれら3元素は多くの毛髪分析にとって目的対象となる元素ではなく、洗浄方法に関してはどの方法でも使用可能とも言える。また No.2、3の試料に関しては若干 Fe の損失が見受けられ、アセトン中での長時間の洗浄も避けた方がよさそうである。従って我々は全元素に関して損失が無く、しかも簡便な「アセトンで良く拭く」方法を採用することとした。

図 4 には各元素濃度の毛根からの距離依存性の結果を示す。試料はフィリピンにおける「小規模金鉱山」において、水銀を用いたアマルガム法で精錬作業を長期間行っている一人の主婦から採取した 14cm 長の毛髪である。横軸には毛根からの距離を示すが、毛髪はほぼ 1 ヶ月間で 1cm 成長するため、13 ヶ月間にわたる履歴が反映されていることになる。1cm が採取からほぼ 1 ヶ月前に、14cm が 14 ヶ月前に相当する。図には統計精度の悪い元素は示していないが、S、K、Cl、Zn、Cu 等はほぼ一

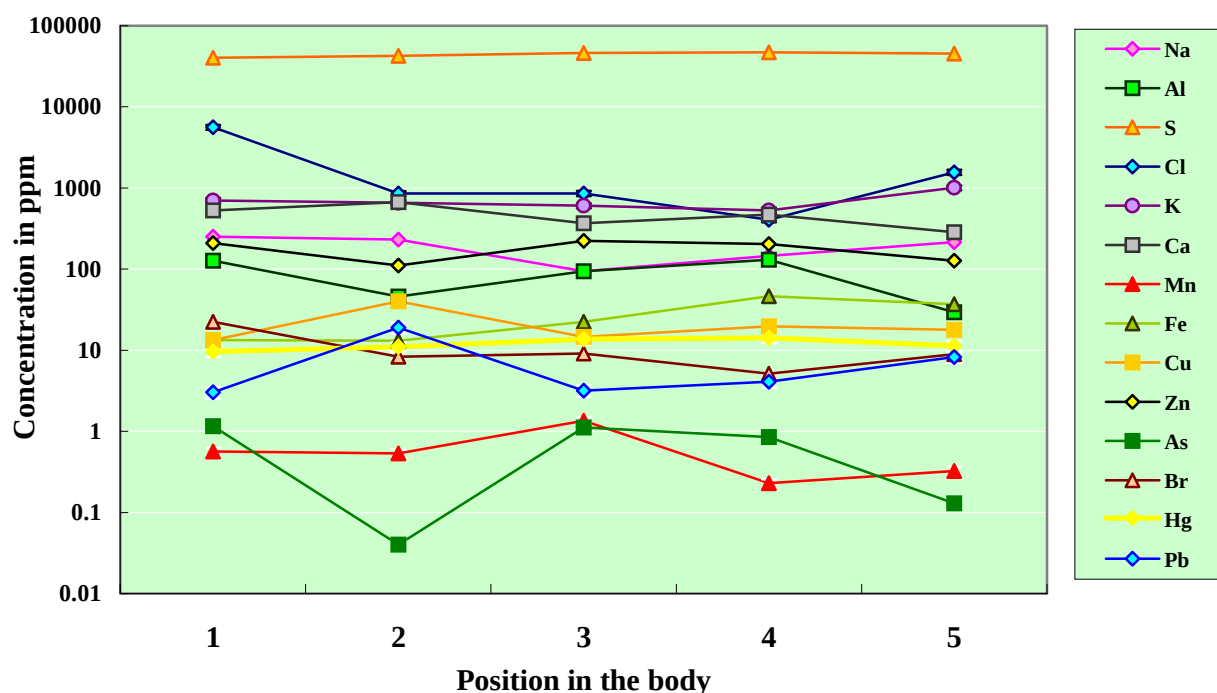


図5. 黒髪に対する白髪中の微量元素濃度を比で示す。試料は頭部7箇所において採取された白髪及び黒髪である。

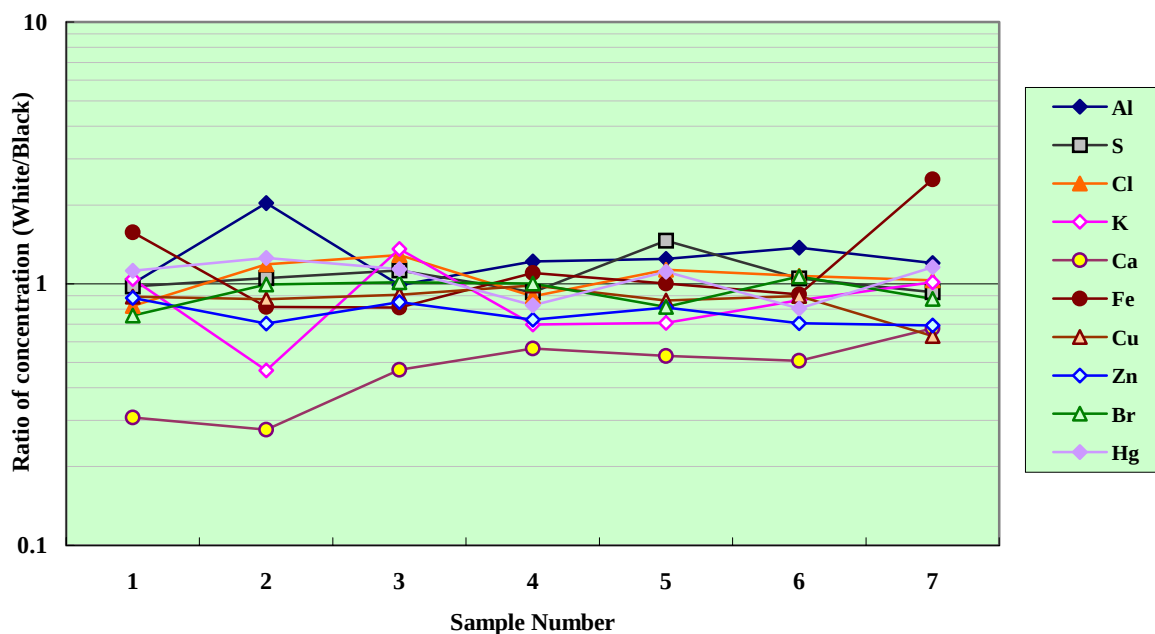


図6. 体内5箇所から採取された体毛（1：頭、2：胴、3：腿、4：脛、5：腕）中の微量元素濃度の比較。

定値を示し経時変化が全く見られない。一方鉱山労働者の体内暴露が問題となる Hg、Mn、Pb に関しては時期とともに減少する傾向が見られる。このことはこの人物の作業環境が徐々に改善されていることを示している。フィリピンでは安全指導による体内暴露軽減の取り組みが開始されており、その効果を反映したものとも考えられる。またこれらの結果から、本法による無調製毛髪試料分析が、有毒元素暴露履歴の評価に関し有益な情報を提供するものであることが確認された。

図 5 には、同一人物の頭部内 7 箇所から採取した白髪と黒髪の分析結果を比の形で示す。全般に統

計精度に起因するばらつきが見られるが、No.7 試料の鉄の高値は統計精度では説明がつかず解釈が難しい。また Zn、Ca の 2 元素、特に Ca に関しては明確に白髪で減少することが示されている。しかしそれら以外の元素に関しては白髪／黒髪の系統的差異は認められない。水銀に関しては、統計的要因で多少のばらつきは見られるものの、両者の明確な差異は認められず、水銀の体内暴露の評価には白髪分析も有効であることが示された。

図 6 には、同一人物における体の異なる 5 箇所（1：頭、2：胴、3：腿、4：脛、5：腕）から採取した体毛の分析結果を比較して示す。照射箇所は全て毛根から 1cm の位置に統一してある。多数の元素がなんらかの体内位置依存性を示しているが、水銀に関してはほぼ一定しており、どの体毛においても有害元素排泄器官としての機能には大差が無いことが確認された。この結果から頭髪の採取が不可能な場合でも、他の体毛を分析することにより体内への水銀暴露評価が可能であることが示された。

5. 議論

本無調製毛髪定量分析法は、有害元素体内暴露評価の調査研究に有用であることが認められ多くの研究に応用されているが、いくつかの未確認事項が残されておりそれらを確認・評価する必要がある。最初にビーム照射中の特定元素の揮発による損失の問題が検討され、硫黄以外の元素、特に環境汚染元素である水銀、砒素に関してはその損失が無視しうることが示された。これは酸による試料の灰化が必要な他法と比べ、本法の絶対的有利点であろう。次に洗浄方法に対する依存性が詳細に検討され、図 2 に見られるように K、Cl、Br の一部が蒸留水を用いた洗浄により失われることが分かった。特に中性洗剤を用いた洗浄ではその効果が顕著になる。毛髪表面に付着した汚染は、10 分間のアセトン中での洗浄で十分に除去されることが予想されるため、これら 3 元素が毛髪中から漏出したことは確実と思われる。だがこれら 3 元素は環境汚染調査研究に重要な元素ではなく、洗浄方法による影響は大きいものにはならない。しかし全元素の安定測定・簡便性の観点から、アセトンで良く拭く方法を我々は採用することにした。以上の結果は本法の利点を裏付けるものである。試料に殆ど手を加えず分析が可能な本法においては、複雑な酸処理等が必要な他の分析法のように、調製中の元素の揮発、コンタミ等の不確定要因が介入する余地が無く、精度・再現性の良い分析結果が期待できるからである。

一人物の毛髪中元素濃度の経時変化を調べることには大きな意味がある。毛髪が成長する速度にはあまり個人差が無く一定であるため、毛根からの距離を追って分析を行えば、現在から時間を遡った過去までの個人の履歴が分かる。特に有害元素の暴露歴の評価には極めて有効であると期待される。本法は定量分析法であるため、有害元素の絶対量に関する議論とその経時変化に関する議論を同時に行うことができる。図 4 の結果から、毛髪中に押し出される水銀の濃度には殆どばらつきが無く、毛髪が成長する時点での体内濃度に比例した量が常に毛髪に固定されていくことが推測できる。本法を用いなくても PIXE による毛髪中元素の経時変化を定性的に見積もることは可能である。しかし毛髪の太さは毛根から毛先までに変化するため、正しい元素濃度変化の評価には本法が不可欠なものと思われる。

一方、体内のどの部分から採取した体毛が有害元素体内暴露の評価に適しているかを調べることも重要である。もし採取部位による依存性が大きければ、最適な部位を決定しなければならない。さらに、加齢に伴う白髪と有色髪との差異に関しても検討を加えなければならない。図 6 の結果から、体内のどの部分から採取した体毛であっても、ほぼ同等に水銀による暴露を反映することが示された。この結果から、最もサンプリングの容易な頭髪を中心として水銀体内暴露評価を行い、その採取が不可能な場合にのみ他の体毛を分析する方式での体内暴露評価が有効であることが確認された。

以上の事項から、本無調製毛髪定量分析法が有害元素による環境汚染の調査研究、特に人々への体

内暴露の評価に強力な手段となりうるということが分かった。環境汚染調査においては、体内暴露評価のための毛髪、血液、尿、爪、飲料水⁸⁾等の分析に加え、汚染拡散調査のための土^{9,10)}、河川水¹¹⁾、周辺の農作物の分析、暴露経路同定のための粉塵¹²⁾、壁天井に付着するタール等、多種多様な試料分析が必要になるが、NMCCのPIXEにおいてはそれら全てに対する定量分析法がすでに確立しており、最も適したツールとなり得る事が期待される。実際にフィリピンの小規模金鉱山における環境汚染調査には多種試料に対する分析法が応用されている。

6. おわりに

現在、我々と多くの機関との協力における国際調査研究プロジェクトが継続中でありそれらは、「中国における砒素汚染の調査研究（代表研究者：聖マリアンナ医大山内助教授、分析対象：毛髪、尿、飲料水）」、「バングラディッシュにおける砒素汚染調査研究（代表研究者：大阪市立大三尾野助教授、A.ハビブ博士、分析対象：毛髪、爪）」、「フィリピン及びモンゴルの小規模金鉱山における水銀汚染調査研究（代表研究者：産業技術総合研究所村尾主任研究員、分析対象：毛髪、爪他）」、「カザフスタンの子供達の風土病に関する広域的調査研究（代表研究者：順天堂大千葉助教授、分析対象：毛髪等）」、「中国の石炭燃焼地域における有害元素体内暴露調査研究（代表研究者：大妻女子大桜井教授等、分析対象：毛髪）」などである。このうち「小規模金鉱山」における水銀汚染では、世界中で100万人を超える人々が水銀等の有害元素汚染の危険にさらされており、中国の砒素問題では200万人近く、バングラディッシュの砒素問題では1000万人の人々が今現在砒素中毒に苦しんでいる。このような「生活密着型」「問題解決型」研究を行う即戦力ツールとして、我々のPIXEが世界中から期待されている。我々は今後、純粋学術研究のみならず、世界中の人々の健康・生活・命を守るためのこのような仕事にも全力を傾けていく所存である。

謝辞

共同利用の円滑な運営のために日々献身的な働きをしておられる日本アイソトープ協会 NMCC のスタッフの方々、及び岩手医大サイクロトロンセンターのスタッフに謝意を表します。また本研究は、国立環境研究所久米博士、フィリピン大学の諸先生方、C.Beinhoff 博士をはじめとする国連工業開発機構（UNIDO）の皆様方との協力の元に行われており、これらの方々にも謝意を表します。

参考文献

1. Quantitative Analysis of Untreated Bio-samples.
K.Sera, S.Futatsugawa and K.Matsuda
Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B 150 1999 (226-233)
2. Preliminary PIXE measurement of human hairs from small-scale mining sites of the Philippines.
K.Sera, S.Futatsugawa, S.Murao, K.Tanno, E.B.Daisa, V.B.Maglambayan and H.Cabria
Proceedings on The 12th Annual Geological Convention “Geology Challenges in the 21st Century”,
December 1999, (Manila)
3. PIXE measurement of human hairs from a small-scale mining site of the Philippines.
S. Murao, E. Daisa, K. Sera, V. B. Maglambayan and S. Futasugawa 2. E.Clayton
Submitted to Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B

4. 毛髪が語るあなたの履歴と健康 –私たちの生活に密着した PIXE の応用例–
世良耕一郎
放射線と産業 第 86 号 特集”生活に身近なイオンビーム利用” 2000 年 6 月 (4-9)
5. Standard-free Method of Quantitative Analysis for Bio-samples.
K.Sera, S.Futatsugawa, K.Matsuda and Y.Miura
Int'l Journal of PIXE Vol. 6-3,4 1996 (467-481)
6. 日下譲
放射化分析による環境調査-第 7 章「毛髪試料」
(日本アイソトープ協会発行), 1979 (146-162)
7. Bio-PIXE at the Takizawa Facility. (Bio-PIXE with a Baby Cyclotron.)
K.Sera, T. Yanagisawa, H.Tsunoda, S.Futatsugawa, S.Hatakeyama, Y.Saitoh, S.Suzuki and H.Orihara.
International Journal of PIXE Vol.2, No.3 (1992) 325-330
8. PIXE Analysis of Mineral Water (Effect of Sample Preservation)
S.Futatsugawa, S.Hatakeyama, Y.Saitou and K.Sera
Int'l Journal of PIXE Vol. 4-2, 3 1994 (107-116)
9. Quantitative Analysis of Powdered Samples Composed of High-Z Elements.
K.Sera and S.Futatsugawa
Int'l Journal of PIXE Vol.8-2,3 1998 (185-202)
10. Application of a Powdered-Internal-Standard Method Combined with Correction for Self- Absorption of X-rays to Geological, Environmental and Biological Samples.
K.Sera, S.Futatsugawa and D.Ishiyama
Int'l Journal of PIXE Vol.9-1,2 1999 (63-81)
11. PIXE 法を用いた河川水の溶解・不溶成分の元素分析
山崎浩道、石井慶造、松山成男、高橋義則、後藤敬一、佐藤隆博、泉雄一、織原彦之丞、ニッ川章二、
世良耕一郎
NMCC 共同利用研究成果報文集 第六巻 1998 (184-190)
12. Method of Quantitative Analysis Making Use of Bromine in a Nuclepore Filter.
K.Sera, S.Futatsugawa and K.Saitoh
International Journal of PIXE Vol. 7 1,2 (1997) 71-85

Quantitative Analysis of Untreated Hair Samples for Monitoring Heavy Metal Contamination

K. Sera

**Cyclotron Research Center, Iwate Med. University,
Tomegamori, Takizawa, 020-0173, Japan**

S. Futatsugawa

**Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association,
Tomegamori, Takizawa, 020-0173, Japan**

S. Murao

Geological Survey of Japan, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Tsukuba Central 7, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, 305-8567, Japan

Abstract

The method of quantitative analysis for untreated hair samples, which we developed three years ago, has been proved to be quite useful for investigating environments contaminated by certain toxic elements. In the present work, the experimental conditions are improved. Loss of certain elements owing to irradiation damage, which has remained as one of the experimental uncertainties, was examined. It was found that the concentration of sulphur decreases gradually throughout the irradiation, while for the other elements, including arsenic and mercury, no changes occur under our measuring conditions. Furthermore, the degree of alteration of elemental concentration depending on the position along the hair was investigated. As a result, concentrations of some elements at different positions on a 14 cm-length hair, which was taken from a small-scale miner in the Philippines, showed some dependence on the distance from the root reflecting her history as a miner, while mercury does not show such dependence although the concentration fluctuates slightly. It was also found that concentration of mercury in hairs, taken from different parts of a body, does not show large difference. These results demonstrate that mercury and arsenic concentration in hairs, obtained by the present method, becomes a good index for an estimation of human exposure to these toxic elements. Changes of concentration of some elements depending on the manner of cleaning before irradiation are studied in detail and the optimum way of washing is established.

1. 3 薬剤合成・その他

獣医核医学における放射線防護に関する研究

～獣医師、飼育者、一般公衆の外部被曝線量評価～

鍋島紀子^{*1} 永井裕司^{*1} 夏堀雅宏^{*1} 伊藤伸彦^{*1}

石川達也^{*2} 池上 徹^{*2} 高橋秀幸^{*2} 畠山智^{*3} ニッ川章二^{*3}

^{*1}北里大学獣医畜産学部
034-8628 青森県十和田市東 23 番地 35-1

^{*2}旭テクノグラス(株)
273-0044 千葉県船橋市行田一丁目 5 0 番 1 号

^{*3}日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンター
020-0173 岩手郡滝沢村字留が森 348-58

1. はじめに

近年、日本を含めた先進諸国では動物の福祉が見直されてきたと共に、動物に対する高度医療の要請が増加している。この重要な背景として、家庭で飼育される動物や社会に貢献する動物に対しての認識の変化がある。加えてこれらコンパニオンアニマルの飼養環境の向上やワクチン接種率の増加など獣医予防医学の浸透によって、動物の長寿化・高齢化が進み、犬・猫いずれも 10 歳以上の割合は増加しつづけている¹⁾。それに伴い、これら動物の疾病の種類は大きく変化し、感染症から加齢性の代謝性疾患や新生物(腫瘍)等へと移行しつつある²⁾。このことも動物の QOL(quality of life)向上への要求に伴う高度獣医療の需要増の一因となっている^{3, 4)}。このため少なくとも先進諸国ではヒト医療で行われている高度医療技術は殆ど獣医療に適用されており、核医学も例外ではない。しかし日本国内ではまだ獣医核医学は実現されていないので、実現するにはその有用性を検討し、安全性を評価し、さらに安全な RI 利用のための基準を設ける必要がある。そのため、本研究では安全性を評価する目的で、RI を投与された患者から受ける人間(獣医師、飼育者、一般公衆)の外部被曝の線量評価を行った。

2. 方法

本研究では獣医療上の RI 利用に対する放射線防護の立場から安全性を評価するために、核医学診断においてよく使われている核種(Tc-99m, F-18)を用いて、異なる体積(1.0 ml, 1.5 L, 20 L)の線源からの外部被曝線量を実測するとともに、線量評価シミュレーションプログラムを作成して、いくつかの条件での外部被曝線量を評価した。実測には本研究で使用した核種の放出する線種、および検出されると推測した線量範囲から、旭テクノグラス株式会社製造の PLD(GD-301, f1.5×8.5 mm) を使用した。

2.1 実験装置

ファントムに蒸留水を一定量入れ、RI を注入した後、床や壁などによる散乱線の影響を極力避けるように大型の中空発泡スチロール製の箱上に設置した。PLD はファントムとスタンド間に木綿製たこ糸をかけ、線源表面から 10, 20, 40, 50, 80, 100, 120 cm の点の糸上に設置した。実験の条件を表 1 に示した。

表 1 実験の条件

核種	線源	投与時放射能 (MBq)	曝露時間 (hr)
F-18	1ml 線源①	67.8	1
	1ml 線源②	71.3	1.5
	1.5L	64.8	1
	20L	68.5	1.5
Tc-99m	20L	175.9	6.1

2.2 線量の算出

実験に使用した PLD は、線量計リーダ(FGD-1000、旭テクノグラス)で線量(Gy)を読み取った。その読み取り値からバックグラウンドを引き、さらにエネルギー特性の補正値を曝露開始時の線量率($\text{mGy} \cdot \text{hr}^{-1}$)に換算して使用した。

2.3 点線源の線量計算方法

点線源の空気吸収線量 D は空気カーマ率定数 Γ ($\mu\text{Gy} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$)⁵⁾ を用い、式①より算出した。

$$D = \frac{\Gamma \cdot A \cdot (e^{-\lambda \cdot t_1} - e^{-\lambda \cdot t_2})}{\lambda \cdot d^2} \times 10^4 \text{ (}\mu\text{Gy)} \quad \dots \text{式①}$$

ここで A は RI を抽出または合成したときの初期放射能(MBq)、 λ は壊変定数、 t_1 は RI を抽出または合成してから曝露開始までの時間(hr)、 t_2 は RI を抽出または合成してから曝露終了までの時間(hr)、 d は線源から測定点までの距離(cm)である。

線量は、曝露開始時間における線量率 D_R ($\mu\text{Gy} \cdot \text{hr}^{-1}$) に換算し、換算には式②を用いた。

$$D_R = D \times \frac{\lambda}{(e^{-\lambda \cdot t_1} - e^{-\lambda \cdot t_2})} \text{ (}\mu\text{Gy} \cdot \text{hr}^{-1}\text{)} \quad \dots \text{式②}$$

2.4 体積のある線源の線量計算方法

体積のある線源の空気吸収線量 D_V は、点線源の空気吸収線量を求める式を参考に線量計算シミュレーションプログラムを作成して求めた。線量計算シミュレーションプログラムは表計算ソフト Microsoft Excel 2000 の VBA マクロで作成した。このプログラムは、ファントムを X, Y, Z 軸いずれの方向にも等間隔に区切った任意の場所に点線源 P があり、線源表面より d (cm)離れた位置にある測定点 Q があるものとした。P 点の放射能は全体の放射能を等分割したもので、点線源 1 つ 1 つについて PQ 間のうち線源内にあたる部分 M における自己吸収とビルドアップを考慮し、Q 点における合計線量を計算した。

自己吸収にはファントムを満たしている溶液を水として、各核種から放出される γ 線エネルギーにおける

線減衰係数⁶⁾を用いた。

ビルドアップもファントムを満たしている溶液を水として、Berger により提案された式③を用い、Trubey により与えられた定数 c, d より、線量ビルドアップ係数を算出して用いた⁷⁾。 $\mu_0 r$ は平均自由行程で表した距離である。

$$B(E, \mu_0 r) = 1 + c \times \mu_0 r \times \exp(d \times \mu_0 r) \quad \dots \text{式③}$$

それぞれの係数は使用した核種のエネルギーに対する値が与えられていないため、次のラグランジェの補間公式⁷⁾を用いて係数を求めた（式④）。

$$f(x) = \sum_1^n g(x_k) \frac{(x - x_1)(x - x_2) \cdots (x - x_{k-1})(x - x_{k+1}) \cdots (x - x_n)}{(x_k - x_1)(x_k - x_2) \cdots (x_k - x_{k-1})(x_k - x_{k+1}) \cdots (x_k - x_n)} \quad \dots \text{式④}$$

体積のある線源も評価もするときにも、曝露開始時間における線量率 D_{VR} ($\mu\text{Gy} \cdot \text{hr}^{-1}$) に換算して使用した。換算には式⑤を用いた。

$$D_{VR} = D_V \times \frac{\lambda}{(e^{-\lambda \cdot t_1} - e^{-\lambda \cdot t_2})} (\mu\text{Gy} \cdot \text{hr}^{-1}) \quad \dots \text{式⑤}$$

2.5 被曝線量シミュレーションの評価方法

線量計算シミュレーションプログラムを用いて、被ばく線量シミュレーションの評価を行った。ヒトにおいて一般的な投与量は ^{18}F で 111～296 MBq (3～8 mCi)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で 370～740 MBq (10～20 mCi) なので、より安全側で評価するために ^{18}F は 370 MBq (10 mCi)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は 740 MBq (20 mCi) とした。線量評価プログラムの条件を設定するにあたり、動物の体型は円柱状とし、投与された RI は全身に均等に分布するものとした。動物の大きさは、評価例 1 は猫や小型犬 (体重約 5 kg)、評価例 2 は中型犬 (体重約 15 kg)、評価例 3 は大型犬 (体重約 50 kg) を想定し、評価した。またすべての評価例で、獣医師等の従事者・飼育者・一派公衆を被ばくの対象として、それぞれの患者との平均距離、曝露時間、年間検査回数を下記のように設定した。

各対象の曝露時間は、RI を投与した時間を 0 とし、獣医師等の従事者はそれから 1 時間後までを、飼育者および一般公衆は退院を 48 時間後と仮定し、それ以降核種がなくなるまでとした。それぞれの患者との平均距離は獣医師等の従事者は 50cm、一般公衆は 100cm とし、また飼育者の平均距離は、患者が退院した後ずっと抱きつづけたものと仮定し 0 cm とした。年間検査回数は、獣医師等は検査を週に約 1 回行うものとして年間 50 回、飼育者および一般公衆は検査を年間 1 回受けた動物にだけ接するものとした。これらの条件における線量を線量計算シミュレーションで算出し、その結果を障害防止法や他の医療被ばく等と比較した。

被ばく線量シミュレーションで線量を評価するときは、障害防止法や ICRP 1990 年勧告では 1cm 線量当量で評価しているので、空気カーマ率定数 Γ ではなく 1cm 線量当量率定数 $\Gamma_{1\text{cm}}$ ($\mu\text{Sv} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{MBq}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$)⁵⁾ を用いて 1 cm 線量当量 $H_{1\text{cm}}$ を算出した。(式⑥)

$$H_{1\text{cm}} = \frac{\Gamma_{1\text{cm}} \cdot A \cdot (e^{-\lambda \cdot t_1} - e^{-\lambda \cdot t_2})}{\lambda \cdot d^2} \times 10^4 (\mu\text{Sv}) \quad \dots \text{式⑥}$$

3. 結果

^{18}F の 1ml 線源を用いた実験結果を図 1 に示す。これは線源表面からの距離の逆二乗に対する PLD の実測値および理論値を線量率で表したもので、PLD の実測値は距離の逆二乗に比例していた。また PLD の実測値は理論値より小さな値を示し、その比は平均約 0.91 で一致していた。図 2 は ^{18}F を核種として、体積のあるファントムを用いた実験の結果で、線源表面からの距離に対する PLD の実測値および線量計算結果を線量率で表したものである。全体的に PLD より計算値の方が過大評価しており、その比は 1.5 L ファントムで平均 1.22、20 L で平均 1.47 だった。また図 3 は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の 20 L ファントムを用いた実験の結果で、 ^{18}F 同様全体的に PLD より計算値の方が過大評価しており、その比は平均 1.05 だった。

図1 理論値および実測値と距離の逆二乗の関係
(F-18、1ml線源、67.8MBq)

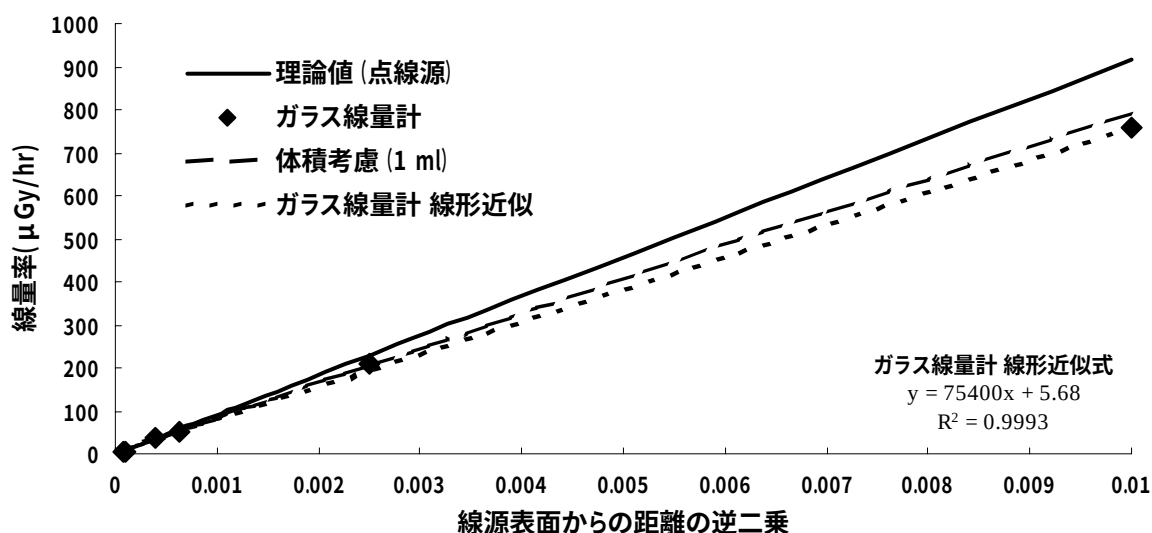


図2 体積のある線源におけるガラス線量計と計算値の比較
(F-18,1.5L-64.75MBq,20L-68.5MBq)

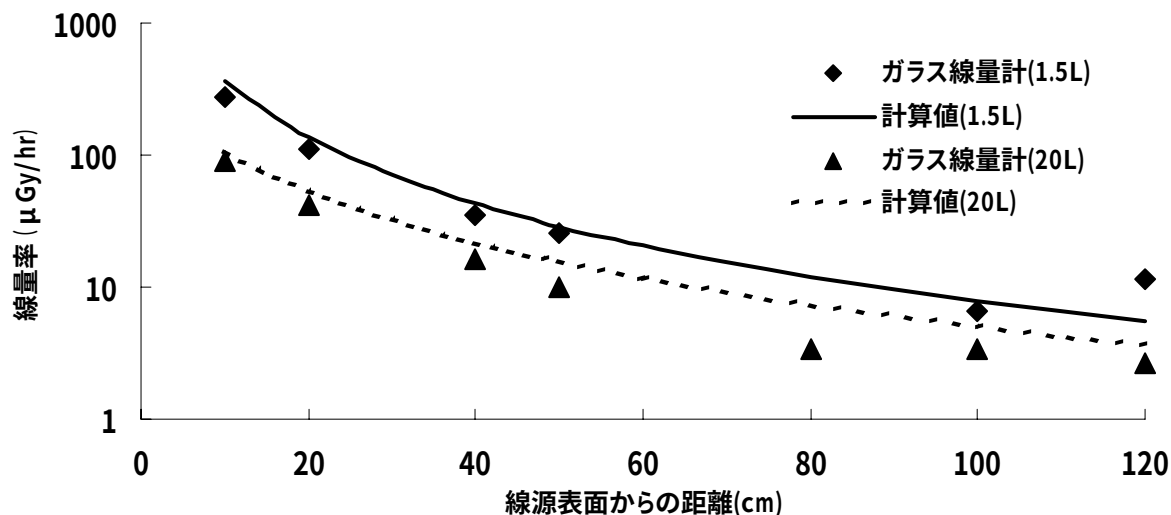
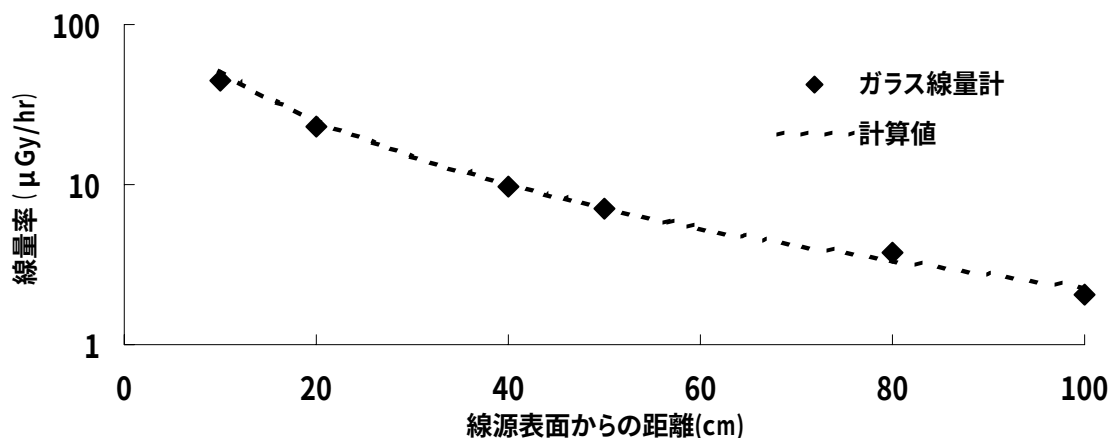


図3 体積のある線源におけるガラス線量計と計算値の比較 (Tc-99m,20L,176MBq)



3.1 線源体積と線量率

線量計算シミュレーションを用いて、投与量が同じ場合に、線源の体積が異なることによって線量率がどのように変化するか計算した結果を図4および図5に示した。いずれの核種も線源体積が小さいほど線量率は高くなった。また線量率の差は線源表面距離が近くなるほど大きくなった。

3.2 被ばく線量シミュレーション

被ばく線量シミュレーションの結果は以下の表に示した。

表2 被ばく線量シミュレーションの結果

	核種	評価例 1	評価例 2	評価例 3
獣医師 (mSv)	F-18	7.34	5.89	4.41
	Tc-99m	2.53	2.04	1.49
飼育者 (μSv)	F-18	2.62×10^{-04}	1.03×10^{-04}	3.24×10^{-05}
	Tc-99m	82.13	31.11	8.97
一般公衆 (μSv)	F-18	1.72×10^{-06}	1.47×10^{-06}	1.22×10^{-06}
	Tc-99m	0.53	0.45	0.37

獣医師等の従事者、飼育者、一般公衆の年間最大線量はそれぞれ 7.34 mSv(評価例 1 の ^{18}F)、0.08 mSv(評価例 1 の $^{99\text{m}}\text{Tc}$)および 0.53 μSv(評価例 1 の $^{99\text{m}}\text{Tc}$)だった。どれも平成 13 年度より施行される改正法の線量限度(職業被ばく 5 年間で 100 mSv かつ任意の 1 年間で 50 mSv、公衆被ばく 1 mSv)を下回った。

4. 考察

4.1 PLD の評価

マイクロチューブ中の 1 ml の ^{18}F 溶液を点線源とみなして実測を行ったところ、PLD の計測値は距離の逆二乗に比例した誤差の少ない結果であることが確認された。また、PLD の実測値は理論値より小さな値を示し、その比は平均約 0.91 で一致していた。この理論値との差は、①点線源として用いたマイクロチューブの体積、②実験時の線源と PLD 間距離のわずかな誤差、③PLD を裸のまま使用したため二次電子平衡状態を保持できなかったこと、④本研究で測定されたような低線量域では数 μSv の変化が数～

10 数%の差となって現れることがありうる、など様々な因子が影響したものと考えられる。特に線源からの距離が一番近かった 10 cm において、理論値との大きな差が認められた。線源から 10 cm のポイントを除外して線源を点線源とみなして理論値と PLD 実測値を比較すると、理論値との比が平均約 0.92 で一致していたことは、十分な確度で測定されたと考えられる。

4.2 線量計算シミュレーションの評価

線量計算シミュレーションでは、注入された RI は溶液中に有限個数の点線源が等間隔に均等に分布するものとし、測定点までの距離は測定点側の線源表面からの距離とした。その他の核種、注入量、時間等の諸条件は実験と同じにして線量計算を行った。

図 1 を見ると分かるように、点線源と想定して計算した場合には、線源に最も近い 10 cm の位置で実測値との偏差が大きくなる。しかし、マイクロチューブの体積を考慮し計算を行うと(図 1、破線)、10 cm の位置も実測値との偏差が少なくなり、線源から離れているポイントも含めて全体的によく一致することから、1 ml 溶液であっても、今回の実験で採用したシミュレーションシステムによる評価を行った方がより良い結果になることが分かった。

線量計算シミュレーション結果は全体的にどの条件でも PLD 実測値より一定の割合で過大評価しており、その比は ^{18}F の 1 ml 線源で平均 1.01 (図 1)、1.5 L で平均 1.22 (図 2)、20 L で平均 1.47 (図 3)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の 20 L で平均 1.05 (図 3) だった。今回の計算で考慮した自己吸収とビルドアップ以外の補正因子を加えて、より正確なシミュレーション結果を得るべきではあるが、幸いなことに安全側に評価されているので問題は少ない。ただし、その割合は核種および線源体積によって異なり、線源体積が小さいほどその割合が小さくなる傾向にあると思われる。

投与量が同じ場合に、線源の体積が異なることによって線量率がどのように変化するか計算した結果を図 4 および図 5 に示した。図 4 は ^{18}F (370 MBq) 溶液を線源とした場合の線量率の比較であるが、線源の体積が小さいほど線量率は高くなり、その傾向は線源からの距離が近くなるほど顕著になることが分かる。これは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (740 MBq) 溶液を線源とした場合の線量率を比較したもの(図 5)においても同様の結果となった。

つまり、これを動物に当てはめると、同じ RI 投与量であってもヒトの被ばく線量は小さい動物の方が大きくなり、その傾向は動物から離れているより近いほうが顕著になると解釈される。

図4 F-18線源の体積と距離による線量率の比較 (370MBq)

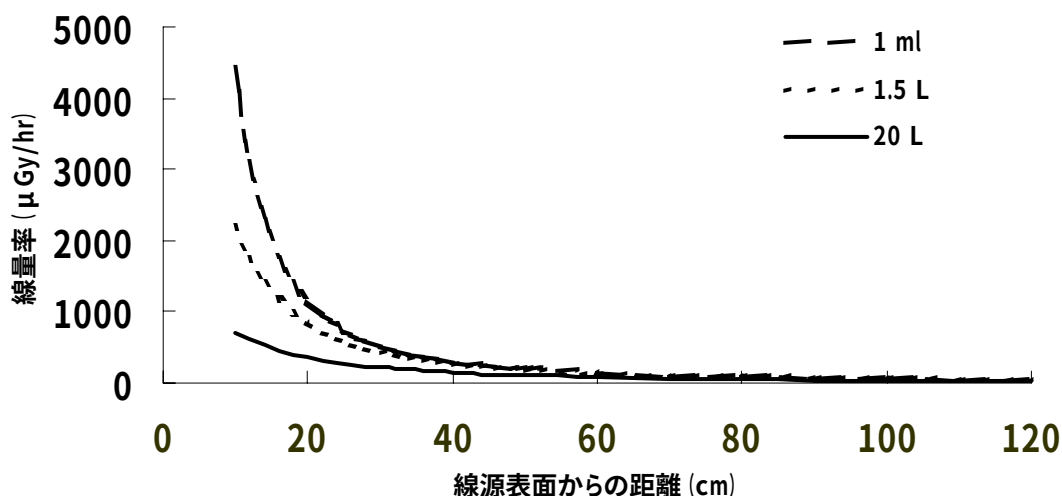
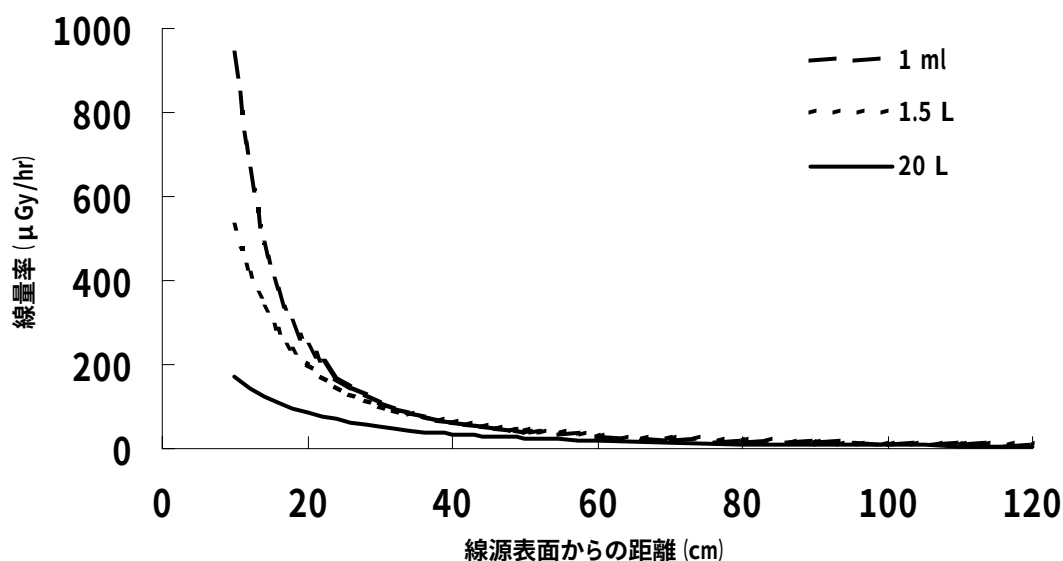


図5 Tc-99m線源の体積と距離における線量率の比較 (740MBq)



4.3 現実的な条件を想定した被ばく線量シミュレーション

被ばく線量シミュレーションの条件を設定するにあたり、動物の体型は円柱状とし、投与された RI は全身に均等に分布するものとした。また RI の尿や糞への排泄は考慮に入れず物理的半減期のみで計算した。RI の投与量については、 ^{18}F では 370 MBq とし、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は 740 MBq としたが、これはヒトの核医学診断で使われる一般的な量のうち最大と思われる量であり、これをシミュレーション計算に用いた。

獣医師等の従事者、飼育者、一般公衆を被ばくの対象として、3 種類の条件(評価例 1~3)で行った被ばく線量シミュレーションの結果のうち、最大となった年間被ばく線量はどの被ばく対象についても評価例 1 であった。

その内訳は、獣医師等については ^{18}F の場合に年間被ばく線量が 7.34 mSv となり、飼育者および一般公衆では $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の使用の場合に被ばく線量がそれぞれ 0.08 mSv および 0.53 μSv であった。被ばく線量が大きくなる核種が、獣医師等と飼育者・一般公衆で異なったのは、前者の場合には RI 投与直後の被ばくであり、後者の場合には 48 時間後からの被ばくとなるために、 ^{18}F と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の半減期の差が影響したためである。飼育者と一般公衆で被ばく線量が異なったのは、飼育者が退院後に動物を抱き続けると仮定したので、距離による線の減衰が大きく影響したことが原因である。

これは安全側で評価するために厳しい条件を設定したにもかかわらず、平成 13 年度より施行された改正法の線量限度は、職業被ばくの場合には 5 年間で 100 mSv (1 年あたりの平均が 20 mSv) かつ任意の 1 年では 50 mSv とされ、公衆被ばくの場合には 1 mSv とされたが、シミュレーション結果はいずれもこれらを下回った。つまり、今回想定した使用条件下で RI を取り扱う限り、障害防止法をはじめとする関連法規の要求を満足すると考えられる。

さらに、本研究の実験における作業者の被ばく線量は 1 回あたり 3~8 μSv であったことから、今回の被ばく線量シミュレーションよりも、実際の現場での被ばく線量はさらに小さくなると推定される。獣医師等の被ばくは作業時に防護エプロンや防護シリンジ等を使うことによりさらに低減されるはずである。

今回の被ばく評価の例では考慮しなかったが、被ばく線量に影響する因子は他にもある。それらのうち線量が低減されると思われる因子には、核医学診療の作業時間、RI の投与量、獣医師と患者の距離、生物学的半減期や体内動態などが挙げられる。逆に線量が増加すると思われる因子には、核医学診療中の作業者同士の位置、尿や糞などの排泄物などが挙げられる。また RI が同じ投与量ならば投与された動物の大きさが小さいほど線量が大きくなるため、現実的にどこまで小さい動物が対象となり得るのか検討が必要で

ある。今後これらを考慮することで、より詳細な被ばく線量の評価を行うことができると思われる。

5. 文献

- 1) 荻野勇. 1998. イヌ・ネコのバックグラウンドデータの推移, Pro Vet. 128 (7): 17-28.
- 2) 熊井治孝. 1998. イヌとネコの年次別疾病の発生順位, Pro Vet. 128(7): 27-41.
- 3) 伊藤伸彦. 2000. 獣医核医学の現状と将来 ―わが国における獣医核医学の実現を目指して―, JVM. 53(11): 903-907.
- 4) 伊藤伸彦, 夏堀雅宏. 2000. RI の獣医療への応用を目指して ―獣医核医学の現状と将来― 報告. Isotope News. 7: 30-31.
- 5) 日本アイソトープ協会. 1996. アイソトープ手帳, 丸善.
- 6) 兵藤知典. 1979. 細いビームのガンマ線の物質による減衰, pp.38-52. 放射線遮蔽入門 第2版. 産業図書.
- 7) 兵藤知典. 1979. ガンマ線の物質による減衰. pp.69-96. 放射線遮蔽入門 第3版. 産業図書.

Radiation Protection in Veterinary Nuclear Medicine

~ An Estimation of External Radiation Exposure for a Veterinarian, an Animal Owner, and General Public ~

Noriko Nabeshima^{*1}, Yuji Nagai^{*1}, Masahiro Natsuhori^{*1}, Nobuhiko Ito^{*1}, Tatsuya Ishikawa^{*1}
Toru Ikegami^{*1}, Hideyuki Takahashi^{*1}, Satoru Hatakeyama^{*1}, and Shoji Futatsugawa^{*1}

^{*1}Kitasato University School of Veterinary Medicine and Animal Sciences,
Higashi 23-35-1, Towada, Aomori 034-8628 Japan

^{*2}Asahi Techno Glass Corporation, , Ikuta 1-50-1, Funabashi, Chiba 273-0044 Japan

^{*3}Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association,
Tomegamori 348-58, Takizawa, Iwate 020-0173 Japan

Abstract

This study was performed in order to establish a safety guideline for the use of radioisotopes in Japanese veterinary nuclear medicine. Well often used radionuclides including F-18 and Tc-99m were applied to evaluate external radiation exposures for a veterinarian, an owner of the animal, and general public. The external radiation exposures from a radiation source (phantom) with different volumes and different situations were considered and evaluated by comparing the results between actual measurement and computer simulation. The simulation was calculated by using the macro program with visual basic language. When a length from the surface of radiation source was closer than a certain distance, the smaller the phantom size showed the higher the dosage rate. Though it was only an example under the limited but practical condition, the results were below the dosage limit of established radiation exposure (50 mSv/yr or 100 mSv/5 yrs for occupational personnel and 1 mSv/yr for the general public), which has been revised recently in Japan. Therefore as far as this experimental design or the supposed situation was kept in the real situation, a veterinarian, an owner of the animal, and general public would receive below the exposure limit. The authors consider this would cause no significant issue concerning radiation safety by starting veterinary nuclear medicine in Japan. However, pharmacokinetic study will show more practical condition concerning the fate of the radionuclides out of the body. This may elucidate the more realistic and lower radiation exposure from the animal administered radiopharmaceutical and help establishing the safety guideline for the veterinary nuclear medicine in Japan.

ウサギ VX2 誘発舌癌転移リンパ節における ^{18}F FDG 集積

泉澤 充、小豆島正典、守口 斉、坂巻公男

岩手医科大学歯学部歯科放射線学講座

020-8505 岩手県盛岡市中央通 1-3-27

1 緒 言

口腔癌のリンパ節転移は、治療方法の立案の他、臨床的に予後を左右する重要な因子として知られている。近年、がん転移の基礎研究が活発に行われ、その転移機序の解明等がすすめられてきているが、臨床的診断基準法は、種々の報告があるものの確実な基準を得るに至っていないのが現状である。転移リンパ節の診断法として、Computed Tomography (以下 CT と略す)やMagnetic Risonance Imaging (以下 MRI と略す)、Ultrasonography (以下 US と略す)などのいわゆる形態学的診断法が一般的である。診断基準としては、ほとんどの報告は、リンパ節の大きさや形などの形態学的診断基準である^{1,2,3)}。しかし非腫瘍性に腫大したリンパ節などは、これらの基準では、転移リンパ節と診断され偽陽性症例とる。我々は、口腔癌の画像診断としてこれらの形態学的診断法に加え、 ^{18}F FDG をトレーサーとした Positron Emission Tomography (PET)を用いた診断法を行ってきた。PET は、腫瘍組織の糖代謝という機能的な情報が反映される診断法であるが、転移リンパ節の様な小さな病変の場合、解剖学的部位の同定が困難であった。そこで我々は、CT, MRI などの形態画像と PET 画像をコンピューター上で重ね合わせることにより、PET の欠点であった解剖学的部位の同定を可能とした。しかし PET 検査の対象が口腔癌症例なため、非腫瘍性に腫大したリンパ節と腫瘍転移のために腫大したリンパ節との間に、FDG 集積の相違があるのか否か明かではなかった。そこで本研究では、ヒト扁平上皮癌に類似した組織型を有するウサギ VX2 癌モデルを用い、炎症性リンパ節と転移性リンパ節の RI 集積量の違いについて検討を行った。

2 材料および方法

2.1 実験動物と腫瘍

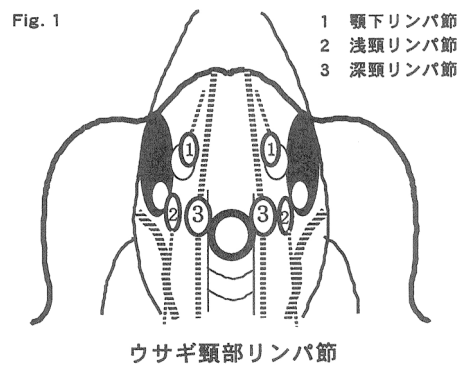
実験は、体重約 3 kg前後の日本白色種雄性ウサギを用いた。購入後、岩手医科大学歯学部動物舎(室温：23±2℃、湿度：55±5%)にて 1 週間以上の予備飼育し、口腔内および全身的に異常の認められない物を使用した。なお固形飼料および水道水は自由に与えた。移植用腫瘍には、ウサギに可移植性で、ヒトの扁平上皮癌に類似した組織型を有する VX2 癌細胞を使用した⁵⁾。この細胞は、本学第一口腔外科にて継代移植されているものを譲り受けた。

2.2 実験方法

腫瘍の移植は、伊藤ら⁹⁾の方法に準じて行い、VX2 癌細胞浮遊液 (容積比 50%) 0.1ml (細胞数 5.0×10^5 個) を、舌尖より 1/3 のウサギ左側舌側縁部で、舌表層から約 3 mm の筋層内に移植した。

^{18}F FDG の注入は、ウサギ耳静脈よりペントバルビタールを麻酔後、0.5mCi を目標に投与し、ゲージ内に放置。約 50 分後に同薬剤にて薬殺後、原発巣およびリンパ節を摘出し体積 (長径×短径×幅径)、重量を計測

後、ガンマカウンタにて RI 量の計測を行った。VX2 癌細胞移植後 7, 14, 21 日目のリンパ節を観察すると、7 日目では、組織学的に転移が認められるリンパ節はほとんど無く、転移が確実な移植後 14 日目以降のウサギについて観察を行った。観察したリンパ節は、オトガイ下リンパ節、耳下腺内リンパ節、顎下リンパ節、浅頸リンパ節、深頸リンパ節のうち、比較的摘出が容易な顎下、浅頸、深頸の 3 箇所



3 結果

3.1 リンパ節の体積

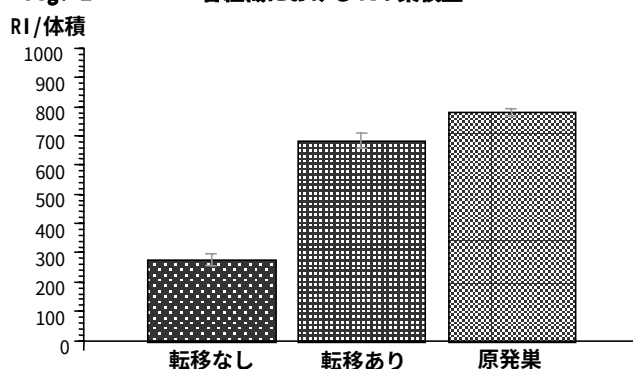
非転移性リンパ節の体積の平均は、 $185.9 \pm \text{SD}35.0 \text{ mm}^3$ 、それに対し転移性リンパ節の体積の平均は、移植後 14 日目では $429.2 \pm \text{SD}15.0 \text{ mm}^3$ 、移植後 21 日目では、 $2217.4 \pm \text{SD}25.7 \text{ mm}^3$ であった。転移リンパ節は、非転移リンパ節と比較し移植後 14 日目では約 2.3 倍、21 日目では、約 12 倍の体積であった。また移植後 21 日目は 14 日目の約 5.2 倍の体積であった。

3.2 FDG 集積量

非転移性リンパ節の 1mm^3 あたりの ^{18}F FDG 集積量は $276.0 \pm \text{SD}21.5\text{DPM}$ 、転移性リンパ節では、 $685.2 \pm \text{SD}26.3\text{DPM}$ であった。一方、原発巣では、 $781.5 \pm \text{SD}12.5\text{DPM}$ と最も高値であった。転移性リンパ節は、非転移性リンパ節と比較し、約 2.8 倍の FDG 集積量であった (Fig.2)。

Fig. 2

各組織における FDG 集積量



4 考察

PET は、ポジトロン放出核種で標識された薬剤を投与し、その体内分布を PET 装置を用いて

断層像を得る装置である。本研究で使用した ^{18}F FDG は、ブドウ糖のアナログで、正常組織より大量のブドウ糖を摂取すると言われる腫瘍細胞に特異的に集積するといわれている⁷⁾。そのため ^{18}F FDG 集積の定量は、腫瘍の悪性度の推測や、各種治療後の効果判定に利用されている。本実験においても非転移性リンパ節と比較し転移性リンパ節では ^{18}F FDG 集積量の著明な増加が認められた。転移性リンパ節の腫瘍進展度による集積量の差異が認められるか否かについては、移植後 14 日目と 21 日目の転移性リンパ節で比較すると、体積の増加に伴い ^{18}F FDG 集積量も増大しているものの、 1mm^3 あたりの ^{18}F FDG 集積量を比較すると、ほとんど差は認められなかった。原発巣に関しても経時的に腫瘍体積および ^{18}F FDG 集積量ともに増加を認めるものの、 1mm^3 あたりの ^{18}F FDG 集積量はほぼ一定であった。このことから ^{18}F FDG の集積量は、癌細胞数に依存していることが推測された。しかし、腫瘍は癌細胞実質の他に血管や線維芽細胞などの肉芽組織、マクロファージなどの免疫細胞といった間質と呼ばれる組織から構成されており、 ^{18}F FDG は、癌細胞のみならず肉芽組織、マクロファージなどにも集積することが報告されている⁸⁾。FDG 集積の要因として、成長する毛細血管や線維芽細胞の細胞分裂により若い肉芽組織では代謝が亢進しており、マクロファージなどの免疫細胞の活性化に伴いグルコース消費量が増加するためである。これらの反応は、一般的な炎症でも起こりうる反応であることから、特に炎症性リンパ節と転移性リンパ節との鑑別は、困難な可能性がある。今後、炎症性リンパ節への ^{18}F FDG 集積の特徴や、time course について転移性リンパ節との比較検討を行う予定である。

5 まとめ

ウサギ VX2 舌癌モデルの転移性リンパ節と非転移性リンパ節の ^{18}F FDG 集積量について比較検討を行った。非転移性リンパ節と比較し転移性リンパ節では、 ^{18}F FDG 集積量は約 2.8 倍と著明な増加が認められた。移植後 14 日目と 21 日目の転移性リンパ節で比較すると、体積の増加に伴い ^{18}F FDG 集積量も増大しているものの、 1mm^3 あたりの ^{18}F FDG 集積量を比較すると、ほとんど差は認められなかったことから、 ^{18}F FDG 集積は、癌細胞数に依存していることが推測された。

6 文 献

- 1) 遊佐 浩, 吉田 廣, 植野 映: 顎口腔領域扁平上皮癌の頸部リンパ節転移に対する超音波診断. *日口外誌* 43: 17-24, 1997
- 2) 古川政樹: 頸部リンパ節転移の超音波診断-有用性と問題点について. *耳喉頭頸* 67 (7): 483-491, 1995

- 3) 藤木和一, 若狭 亨, 柳 文修, 本多康聡, 河井紀子, 岸 幹二, 和田卓郎: 口腔癌のリンパ節転移の CT 像の検討. *歯科放射線* 38 (1): 3-9, 1998
- 4) 小豆島正典, 守口 斉, 泉澤 充, 東海林理, 星野正行白倉義之, 坂巻公男: 頭頸部癌症例における PET と CT との画像合成について. *NMCC 共同利用研究成果報文集*, vol. 6: 45-49, 1998
- 5) Kidd, J.G. and Rous, P. : A transplantable rabbit carcinoma originating in a virus-induced papilloma and containing the virus in masked or altered form. *J Exp Med* 71: 813-838, 1940
- 6) 伊藤洋平: 移植癌. 宮川正澄, 佐藤春朗, 螺良義彦監修; *実験腫瘍学*. 第 1 版, 朝倉書店, 東京, 554-557, 1966
- 7) Macbeth, R.K.L. and BeKesi, J.G.: Oxygen consumption and anaerobic glycolysis of human malignant and normal tissue. *Cancer Res.* 22: 244-248, 1962
- 8) 安田聖栄, 藤井博史, 高橋若生, 高木繁治, 井出 満, 正津 晃: PET による癌ブドウ糖代謝の評価. *癌と化療*, 26 (6): 756-761, 1999

¹⁸FFDG-uptake in a rabbit VX2 tongue cancer with lymph node metastasis.

Mitsuru Izumisawa, Masanori Shozushima, Hitoshi Moriguchi,
Kimio Sakamaki

Department of Dental Radiology, School of Dentistry
Iwate Medical University
1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate-ken 020-8505 Japan

Abstract

PET imaging of malignant tumors with 2- [fluorine-18]-glucose-2-deoxy-D-glicose (FDG) as a tracer is a noninvasive diagnostic and prognostic tool that measures tumor metabolism. In this study, we evaluated the FDG uptake value in metastatic lymph node and non metastatic lymph node of rabbit VX2 tongue cancer model. Rabbit were killed on the 14th and 21st days after transplantation of a VX2 cancer cell suspension into the left lateral border of the tongue. After intravenous injection of FDG, FDG uptake was counted in the primary tumor and cervical lymph node. We measured the size and weight of lymph node and calculated FDG uptake with gummer counter. FDG uptake in non metastatic lymph node were 276.0 ± 21.5 DPM, metastatic lymph node were 685.2 ± 26.3 DPM, and FDG uptake in primary tumor were 781.5 ± 12.5 DPM. Compared metastatic lymph node with non metastatic lymph node, FDG uptake in metastatic lymph node had high average. But, increase in size of lymph node in proportion to increase in value of FDG uptake. It was expected to that FDG uptake dependent on amount of cancer cell.

培養細胞への FDG 集積と Choline 集積に対する細胞周期依存性

小豆島 正典、守口 斉、堤 玲子*¹、寺崎 一典*²、佐藤 仁
佐藤 成大*¹、坂巻 公男

岩手医科大学歯学部歯科放射線学講座

*¹ 岩手医科大学医学部細菌学講座

*² 岩手医科大学サイクロtronセンター

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

1 はじめに

悪性腫瘍の画像診断として、2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) をトレーサーに用いた PET が最近行われている。癌細胞は急速な細胞増殖により低酸素状態となっており、エネルギー源としてグルコースを大量に取り込み ATP を産生している。また、この時細胞膜ではグルコーストランスポーターが活性化されていると報告^{1,2)}もあり、代謝機能という点で正常細胞とは非常に異なる。ポジトロン核種で標識したグルコースのアナログである FDG を用いた PET は、癌細胞のグルコース代謝の亢進という性質を利用したものであり、術前の診断やステージ分類、治療効果の判定などのために臨床応用されてきた。しかし実際に頭頸部領域において FDG-PET を行くと、同じ癌組織型であっても FDG の集積量が異なることを経験する。以前の我々の研究では、FDG の集積というのは癌組織における細胞間質比に依存していることがわかった。本研究では、この集積が細胞の細胞周期にも依存しているのではないかと考え、FDG 集積と、培養癌細胞における細胞周期との関係および抗原提示細胞の 1 つである樹状細胞の分裂能との関係について分析した。また新しい PET 用癌トレーサー ¹¹C-Choline を合成し、細胞周期依存性について FDG と比較検討を行った。その結果、FDG と ¹¹C-Choline の集積は、共に細胞周期依存性があることがわかった。

2. 材料および方法

2.1 細胞培養

培養癌細胞には、ヒト子宮頸部癌由来の HeLa S3 (RCB0191, 理化学研究所)を用い、Eagle's minimal essential

medium (MEM) に 10% fetal calf serum (FCS) と penicillin, streptomycin を加え 5% CO₂ 存在下 37 °Cで培養を行った。この培養条件での細胞倍加時間は約 23 時間であった。培養容器は容量 50ml、培養面積 25cm² の組織培養フラスコ (Nunc, USA)を用いた。培養細胞数は細胞同調完了時 $1 \times 10^6 \sim 3 \times 10^6$ 個になることを目標に調整した。

2.2 細胞同調法

細胞周期の同調は、高濃度 thymidine (TdR) によるダブルブロッキング法により行った。2 mM TdR を含む培地にて 24 時間培養後、TdR-free 培地で 11 時間培養、さらに 2 mM TdR を含む培地で 14 時間培養し、2 回目のブロッキングを行った。その後、TdR-free 培地に交換した。それぞれの培養細胞は決められた時間経過後、冷蔵庫にて保管した。FDG と ¹¹C-Choline は NMCC にて合成され、培地 1ml あたり 0.5 m Ci を目標に投与し、37°C・5 %CO₂ インキュベーターで 60 分間培養した。培養終了後トリプシン処理にて細胞を浮遊させ、10% FCS 添加 MEM で 2 回洗浄し、ガンマカウンターで細胞に取り込まれた RI の放射能を測定した。その後細胞数を測定し、単位細胞数あたりの放射能を求めた。

2.3 DNA 量の測定

細胞周期の同調確認および DNA 合成能の分析のために、フローサイトメトリー (FCM)、(FACS Calibur, Becton Dickinson, USA) を用いた。DNA 染色には Cycle TEST PLUS DNA Reagent kit (フジサワ、東京) を用い Propidium Iodide (PI) にて核染色体を染色した。FCM で測定する細胞数は、 0.5×10^6 /ml とした。FCM から得られたデータはシステムに付属の Cell Quest にて分析し、DNA ヒストグラムを得た。

2.4 DNA 合成能の測定

bromodeoxyuridine (BrdU) は thymidine のアナログであり、細胞が DNA 合成をしていれば、thymidine と同様に DNA に取り込まれる。この取り込まれた BrdU を anti BrdU-FITC で標識し、さらに DNA を RI にて染色する BrdU/DNA 二重標識を行った。その後、FCM を用いて DNA に取り込まれた BrdU と DNA 量とを同時に測定した。

2.5 樹状細胞の培養

樹状細胞は、Lutz ら³⁾の方法を用いて、マウス後足の骨髄細胞から分化させた。樹状細胞の抗原提示能の確認には、膜表面上の MHC-II 抗原を FCM にて分析することにより行った。

3 結 果

3.1 同調 HeLa 細胞に対する FDG の集積

細胞周期と FDG 集積、BrdU 取り込み量、細胞数の変化との関係を Fig.1 に示す。細胞同調処理が終了し、培養液を normal MEM に戻した時を 0 時間とし、その後、14 時間観察した。左縦軸に anti BrdU-FITC をプロットした。BrdU のピークは、同調処理終了後 4 時間経過した時であり、6 時間経過すると急激に取り込みが減少した。このことから、S 期終期は 6 時間経過時であり、これ以降は G2/M 期に同調されていることがわかった。また右縦軸には、細胞数の変化をプロットしたが、10 時間経過後には細胞数が 2 倍に増加し

ていることから、この時点からは G1 期に細胞同調されていることがわかった。これら経過時間と細胞周期との関係は、FCM による細胞核 DNA 量の推移からも確認された。FDG の取り込みは、同調処理終了後にはピーク時の 80% に達しており、4 時間経過時に最大の取り込みを示すことがわかった。その後急激に減少に転じ、G1 期には 1/10 となった。また BrdU との time course を比較すると同様の傾向を示すことから、FDG は DNA の合成に伴って細胞に取り込まれることがわかった。

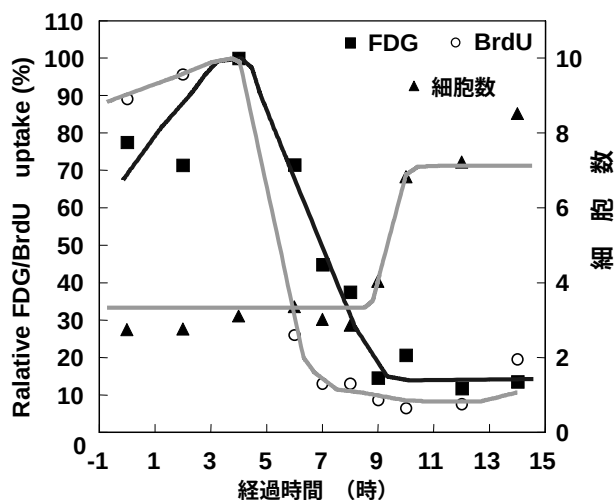


Fig.1 同調 HeLa 細胞に対する ^{18}F -FDG と BrdU の取り込み

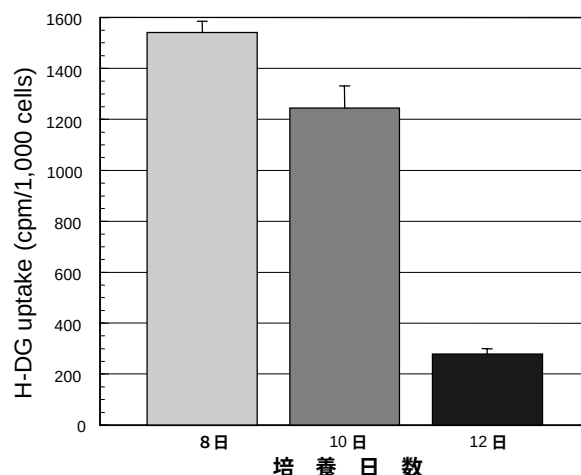


Fig.2 樹状細胞に対する ^3H -DG の取り込み
4 回の平均値をプロットした。培養 12 日目には、GM-CSF の濃度を 1/3 に低下させた。

3.2 樹状細胞に対する ^3H -deoxyglucose の集積

FDG が細胞分裂の活性化とともに取り込まれるという性質は、抗原提示細胞である樹状細胞においても確認された。Fig.2 にマウスの骨髄細胞から分化させた樹状細胞と ^3H -deoxyglucose の取り込みとの関係を示す。 ^3H -deoxyglucose (^3H -DG)は、FDG の ^{18}F を ^3H に置き換えたものであり、化学的性質は、FDG と変わらない。樹状細胞は培養開始後 8 日目まで細胞分裂を繰り返すが 10 日付近には成熟期に達し分裂の活性が低下する。 ^3H -DG の取り込みは、培養 8 日目でピークに達したが、10 日目には減少に転じた。また 12 日目に成長因子である GM-CSF の濃度を 1/3 にするとさらに ^3H -DG の取り込みは低下することがわかった。以上の所見から細胞分裂の活性が低下すると ^3H -DG は取り込まれなくなることがわかった。

3.3 同調 HeLa 細胞に対する ^{11}C -Choline の集積

Fig.3a に同調 HeLa 細胞に対する ^{11}C -Choline の集積を示した。 ^{11}C -Choline は同調処理後 4 時間経過時から上昇し、ピークは 7～8 時間経過後であった。その後急峻に減少に転じ、G1 期にはピーク時の 1/2 になった。 ^{11}C -Choline の集積がピークに達した 7 時間後と 8 時間後の FCM を Fig.3b, 3c に示す。7 時間後には大部分の細胞が G2/M 期に入っており、8 時間経過時にはすでに G2/M 期から G1 期に移行している。すなわち ^{11}C -Choline 集積のピークは G2/M 期のうち M 期であるということが予想された。

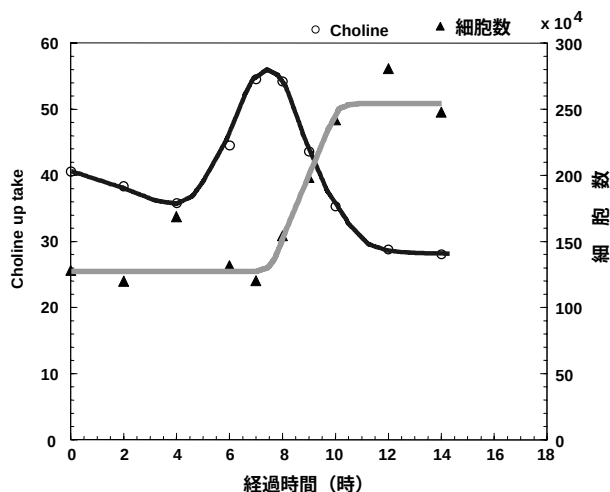


Fig. 3a:
同調 HeLa 細胞に対する ¹¹C-Choline の取り込み
¹¹C-Choline の取り込みは G2/M 期で最大に達した。

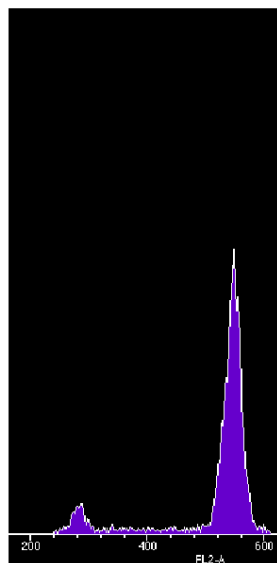


Fig.3b: 7 時間後

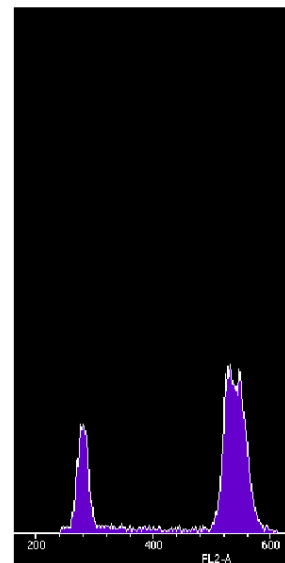


Fig. 3c: 8 時間後

HeLa 細胞同調処理後 7 時間と 8 時間後の FCM 像を示す。8 時間後には、G1 への移行が開始されている。

4 考 察

低酸素状態や虚血状態にある組織では、グルコースを細胞内に取り込む蛋白、特に Glut1 と呼ばれるサブタイプが、過度に発現していることが知られている^{4,5)}。特に固形腫瘍では、その急速な発育や新陳代謝亢進により低酸素状態にある細胞が多く、グルコースのアナログである FDG が Glut1 を介して細胞内に入ると考えられている⁶⁾。このような癌細胞の性質が、FDG を用いた PET による画像診断として臨床に用いられてきた。しかし実際に癌患者に FDG-PET を行った際、同一の組織型、あるいは同一進展度においても FDG 集積に大きな違いがあることを経験する。Minn⁷⁾らは、頭頸部癌において FDG 集積は癌細胞周期のうち S+G2/M 期の割合が多い程大きく、腫瘍の分裂能に依存していると報告しており、細胞分裂する細胞が多い程 FDG が集積しやすいことが示唆されている。本研究では、細胞分裂と FDG 集積との関係を詳細に分析するため培養癌細胞を細胞同調処理し、FDG 集積に対する細胞周期依存性について調べた。その結果、成績で示した通り FDG は S 期に特異的に取り込まれ、その量は G1 の 10 倍に達することがわかった。このことは、DNA 合成期において、グルコース代謝が亢進していることを示しており、膜表面にグルコーストランスポーターが過度に発現していることが予想される。実際のヒト固形癌においては、その増殖細胞分画は平均約 30%である⁸⁾ことから、PET で検出される FDG 集積というのは、細胞分裂を行っている割合、すなわち S 期に入る細胞の割合に、より多く依存しているものと考えられる。また樹状細胞を用いた実験においても、細胞を成熟させることにより FDG の取り込みが低下すること、さらに成長因子の濃度を低下させることにより細胞分裂を止めた場合、さらに FDG が取り込まれなくなるという所見は、これらの仮説を支持する成績である。

¹¹C-Choline は Hara ら^{9,10)}によって最近臨床に用いられつつある癌トレーサーであり、脳や前立腺などの悪

性腫瘍において良好な PET 画像が得られている。Choline は多くの代謝物の構成物質として機能しているが、特に癌細胞ではリン酸化を受け最終的に phosphatidylcholine(lecithin)となり、細胞膜の主要なリン脂質としてトラップされる。細胞分裂頻度が高い癌細胞では、細胞膜の生合成も活性化されており、 ^{11}C -Choline が正常細胞より多く集積すると考えられている¹¹⁾。本研究では ^{11}C -Choline 集積の細胞依存性について分析した。FDG は S 期の細胞に取り込まれたのに対し、 ^{11}C -Choline は G2/M 期で最大の取り込みを示した。FCM では G2 期か M 期かを明瞭に区別できないが、G2/M 期が合計 3 時間であり、G1 期に移行している細胞集団においても高い RI 集積を示すことにより、 ^{11}C -Choline は G2 期よりもむしろ M 期で最大に取り込まれることが推測される。M 期というのは細胞分裂期であり、その後に来る G1 期の細胞より体積が大きい。 ^{11}C -Choline は、細胞膜に取り込まれることから、この集積は増大した膜の表面積に依存するということが予想される。G2/M 期の ^{11}C -Choline 集積は、G1 期と S 期の 2 倍あったが、G1 期と S 期の集積は 50%という取り込みがある。そのようなことから、 ^{11}C -Choline 集積の細胞周期依存性は FDG より弱いと思われた。実際の癌細胞では、普段細胞分裂しない、いわゆる G0 期の細胞が 70%もある⁹⁾ことから、もし G0 期にある細胞でも G1 期と S 期と同程度の取り込みがあるとすれば、 ^{11}C -Choline の癌トレーサーとしての有用性は FDG よりも高いということが予想された。

5 文 献

- 1) Merrall NW. Plevin R. Gould GW., Growth factors, mitogens, oncogenes and the regulation of glucose transport, *Cellular Signalling*, 5(6):667-75, 1993
- 2) Ismail-Beigi F., Metabolic regulation of glucose transport, *Journal of Membrane Biology*, 135(1):1-10, 1993
- 3) Lutz MB. Kukutsch N. Ogilvie AL. Rossner S. Koch F. Romani N. Schuler, G., An advanced culture method for generating large quantities of highly pure dendritic cells from mouse bone marrow, *Journal of Immunological Methods*, 223(1):77-92, 1999
- 4) Kalff V. Schwaiger M. Nguyen N. McClanahan TB. Gallagher KP. Title The relationship between myocardial blood flow and glucose uptake in ischemic canine myocardium determined with fluorine-18-deoxyglucose, *Journal of Nuclear Medicine*, 33(7):1346-53, 1992
- 5) Clavo AC. Brown RS. Wahl RL., Fluorodeoxyglucose uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia, *Journal of Nuclear Medicine*, 36(9):1625-32, 1995
- 6) Brown RS. Leung JY. Kison PV. Zasadny KR. Flint A. Wahl RL., Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer, *Journal of Nuclear Medicine*, 40(4):556-65, 1999
- 7) Minn H. Joensuu H. Ahonen A. Klemi P., Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors, *Cancer*, 61(9):1776-81, 1988

- 8) Sasaki T. Sato Y. Sakka M., Cell population kinetics of human solid tumors: a statistical analysis in various histological types, Gann, 71(4):520-9, 1980
- 9) Hara T. Kosaka N. Shinoura N. Kondo T., PET imaging of brain tumor with [methyl-11C]choline, Journal of Nuclear Medicine, 38(6):842-7, 1997
- 10) Hara T. Kosaka N. Kishi H., PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline, Journal of Nuclear Medicine, 39(6):990-5, 1998
- 11) Kobori O. Kiriwara Y. Kosaka N. Hara T., Positron emission tomography of esophageal carcinoma using (11)C-choline and (18)F-fluorodeoxyglucose: a novel method of preoperative lymph node staging, Cancer, 86(9):1638-48, 1999

Cell cycle phase-dependent uptake of FDG and ^{11}C -Choline in HeLa cells

M.Shozushima, H.Moriguchi, R.Tsutsumi*¹,
K. Terasaki*², H.Sato, S.Sato*¹ and K.Sakamaki

Department of Dental Radiology, School of Dentistry, Iwate Medical University

*¹Department of Bacteriology, School of Medicine, Iwate Medical University

*²Cycrotron Research Center, Iwate Medical University

19-1 Uchimaru, Morioka, 020-8505

Abstract

The positron emitting radiopharmaceutical ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) seems to be useful for tumor imaging and oncologic research. Neoplastic tissue is characterized by an increased uptake of glucose, reflecting an increase in the requirements of energy for cell build-up. We have shown that in oral cancer FDG accumulation is related to tumor cell number in cancer tissue. Moreover, the authors considered the accumulation rate of FDG reflect the cell cycle phase too. Recently, [methyl- ^{11}C] Choline (^{11}C -Choline) was introduced as another tumor tracer and successfully visualized malignant tumor. The purpose was to investigate the dependency of FDG and ^{11}C -Choline accumulation on cell cycle phase in HeLa cells. Synchronization of HeLa cells was accomplished by growth for 24 h in medium containing 2 mM thymidine, followed by growth for 11 h in the absence of thymidine and then an additional 14 h with thymidine. Flow cytometry was used to determine the relative DNA contents. FDG incorporation was higher in middle S phase than G2/M, G1 phase of HeLa cells. However, cells in G2/M phase were found to be maximally uptake of ^{11}C -Choline. The results suggest that the uptake of FDG and ^{11}C -Choline are cell cycle dependent, are associated with the proliferative activity of the tumor.

フーリエリビニングアルゴリズムに基づく PET 画像再構成

大石幸裕 石井慶造 山崎浩道 結城秀行 松山成男 菊池洋平 末柄薫子 小澤岳人 鈴木敦郎
佐藤隆博 四月朔日聖一^{*1} 伊藤正敏^{*1} 織原彦之丞^{*1} ニッ川章二^{*2}
世良耕一郎^{*3}

東北大学大学院工学研究科量子エネルギー工学専攻
980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 01

^{*1}東北大学サイクロترونラジオアイソトープセンター
980-8578 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 01

^{*2}日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村字留ヶ森 348-58

^{*3}岩手医科大サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村字留ヶ森 348-58

1 はじめに

PET(Positron Emission Tomography)は、投与された放射性薬剤の体内分布の断層撮影図を提供する装置で、脳・心機能の解析や腫瘍の診断などに重要な役割を担っている。最近では PET の高感度化に対する要求に伴い、3-D PET の研究が活発に進められている¹⁾。その画像再構成法として現在用いられている 3 次元フィルタ逆投影法(3D-FBP)では、画像が出来るまでに莫大な時間を要する。スーパーコンピュータの導入などにより所要時間を短縮することも出来るが、コストの面からたやすく設置できるものではない。スーパーコンピュータを用いることなく 3-D PET の画像再構成を行うためには、そのアルゴリズムに工夫が必要となる。その 1 つの方法として 1995 年に Defrise らによって提案されたフーリエリビニング法(FORE)がある²⁾。これは 3 次元データを 2 次元データの積み重ねに置き換えて(リビニング)、処理することにより計算量を減らし、画像再構成にかかる時間を短縮しようとするアルゴリズムである³⁾。しかし、このアルゴリズムを用いると、端のスライスではリビニング出来るデータの不足からノイズの多い画像を提供する。そこで本研究では、FORE を用いた画像を有効に利用するアルゴリズムを開発することを目的とする。具体的には端のスライスのノイズを除去して、且つ定量性を損なわないことである。また開発したアルゴリズムをファントム、臨床データに適用して有用性を評価する。

2 フーリエリビニング法

3次元収集では異なるリング間の同時計数も計測するため、N個のリングに対して N^2 のシノグラムを得られる。これらのデータは $p(s, \phi, z, \delta)$ で表されるシノグラムの集合となる。ここで s : LORの z 軸に垂直な面への投影と z 軸との距離、 ϕ : z 軸に垂直な平面への投影と y 軸のなす角、 z : 検出器間の中心の z 座標、 θ : LORと z 軸に垂直な面とのなす角度、 $\delta = \tan \theta$ である(図1参照)。

そのシノグラムを s, ϕ, z について3次元フーリエ変換を行ったものを $P(\omega, k, \omega_z, \delta)$ とすると以下の関係式が成り立つ。

$$P(\omega, k, \omega_z, \delta) = \exp(-i\Delta\phi)P(\omega, k, \omega_z, 0) \quad \cdots(1)$$

$$\Delta\phi = k \arctan \alpha, \chi = \sqrt{1 + \alpha^2}, \alpha = \frac{\delta \omega_z}{\omega}$$

しかし、3次元フーリエ変換を全ての θ 方向のデータに対して行うためには、3D-FBPと同様に投影データを補う必要があり、計算時間の短縮にはつながらない。そこで $\Delta\phi, \chi$ を α について1次の項までTaylor展開をして(1)式に代入して次式を得る。

$$P(\omega, k, \omega_z, \delta) \cong \exp(-i \frac{k\delta}{\omega} \omega_z) P(\omega, k, \omega_z, 0) \quad \cdots(2)$$

(2)式を ω_z について逆フーリエ変換を行うと、

$$P(\omega, k, z, \delta) \cong P(\omega, k, z - \frac{k\delta}{\omega}, 0) \quad \cdots(3)$$

となる。(3)式の意味するところはある角度を持った投影データ情報を $-\frac{k}{\omega}$ の値によってその投影が横切る複数の平行スライスに足し込むと言うことである(frequency-distance relation)。

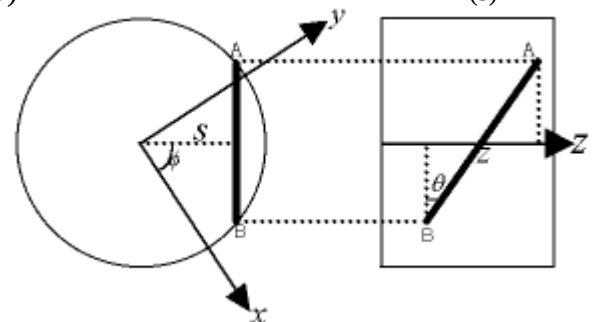


図1 変数の定義

3 メディアンフィルタの改良

今回はフィルタとしてノイズ抑制、境界を形成するメディアンフィルタを用いて、小さなホットスポットを消さないような工夫を加えた。まずは通常のメディアンフィルタを掛けることによりノイズの除去が出来る。次に

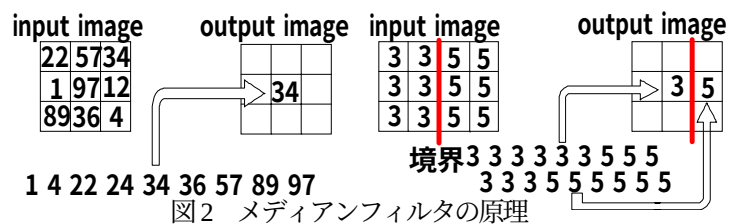


図2 メディアンフィルタの原理

図3に示す形状の範囲で差分画像(フィルタ前の画素値-フィルタ後の画素値)が0以上の時、フィルタ処理前の画素値をそのまま出力する。これにより小さなホットスポットの再現が可能である。最初のメディアンフィルタを掛ける段階で $3 \times 3 \times 3$ の大きいマトリクスでメディアンフィルタを掛けたものを NewMedian ver.1、図3のような形状で掛けたものを NewMedian ver.2 と表記する。

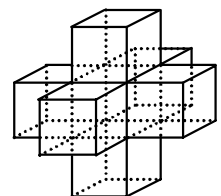


図3 フィルタ形状

4 実験

実験は、3次元データ収集型 PET、SET-2400W(島津製)を用いて行った。この PET は 32 リングで構成されており平面内視野 590mm、体軸方向視野は 200mm である。通常はデータを SX4/44R(スーパーコンピュータ)に送って画像再構成するが、今回はスーパーコンピュータを使わない場合の時間を比較するためにワークステーションを用いて画像再構成を行った。

画質の評価で使用したファントムは、内径 20cm、外径 21.5cm、軸方向の長さ 25cm の円筒ファントムであり、その内部を F-18 溶液が均一になるようにしてリングの中心に設置して測定した。解析としては直径 3cm の ROI を各スライスに設定して標準偏差を取ることでノイズの評価とした。

また、臨床データに本法を適用した画像の定量性の評価をした。用いた臨床データは癌患者に対して FDG 投与後 1 時間、スキャン時間は 3 分間の測定結果である。この画像で小さなホットスポットが見えているスライス(No.30 と No.7)に注目してプロファイルを取り比較した。

5 結果

5.1 再構成時間

63 スライスの再構成時間は FORE+2DFBP(約 10～20 分)では通常の 3D-FBP(約 1～2 時間)の 10 分の 1 に短縮された。画質向上のために行ったフィルタ処理時間はいずれの方法においても約 1 分程度であり、全体の画像再構成時間に大きく影響しないことを確認した。

5.2 画質の評価

スライス毎に直径 3cm の ROI を取り、その標準偏差で評価する。図 4 に、3DFBP と FORE+2DFBP に通常の Median フィルタ、NewMedian ver. 1、ver.2 を作用させたものを並べて結果として示す。中心付近ではどのフィルタも 3DFBP とほぼ同程度、もしくはそれ以上の画質を得ることに成功した。両端 8 スライス目から通常の Median、NewMedian ver.2 では値の急激な上昇が見られるが、NewMedian ver.1 では端の 1 スライスまで 3DFBP と同程度の画質を保っている。これは最初に掛けるメディアンフィルタマトリクスが大きいために統計ノイズを最も抑制できたためである。

従来の FORE+2DFBP が全スライスの 60%しか使えなかったが、今回のようにフィルタを作用させることにより全スライスの 74～95%まで拡大することに成功した。

5.3 定量性の評価

癌患者の画像において、小さなホットスポットが見られる 30 スライス、7 スライスでの画像を図 5、6 に、そのプロファイル結果を図 7、8、9 に示す。図 5、6 の画像より、フィルタ処理を行った画像には FORE+2DFBP に見られるアーチファクトを抑えてホットスポットを消していないことがわかる。特に図 6 の 7 スライス目での画像は FORE+2DFBP ではノイズが大きくホットスポットの判別が難しいが、フィルタを作用させることにより 3DFBP に近い画像を与え、ホットスポットの判別が出来る程度まで画像を改善できている。

図 7 のホットスポットのプロファイルを見ると、通常のメディアンフィルタ処理だけで差分画像による補正を加えない画像と最初に大きなメディアンフィルタを掛ける NewMedian ver.1 において、ややホットスポットの削り落としが見られる。図 8 においてはどの手法においても FORE+2DFBP のノイズを抑えていることがわかる。これらの結果より、このイメージにおいては NewMedian ver.2 が優れている。図 9 においてはどの手法も FORE+2DFBP の画質を改善してホットスポットも再現できていると言える。

これらより、様々なフィルタを併用することにより再構成所要時間の増大を抑えて、FORE+2DFBP の有効利用できる範囲を広げられたと言える。

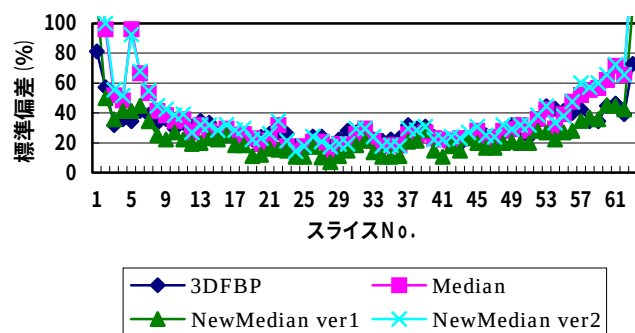


図4 標準偏差の比較

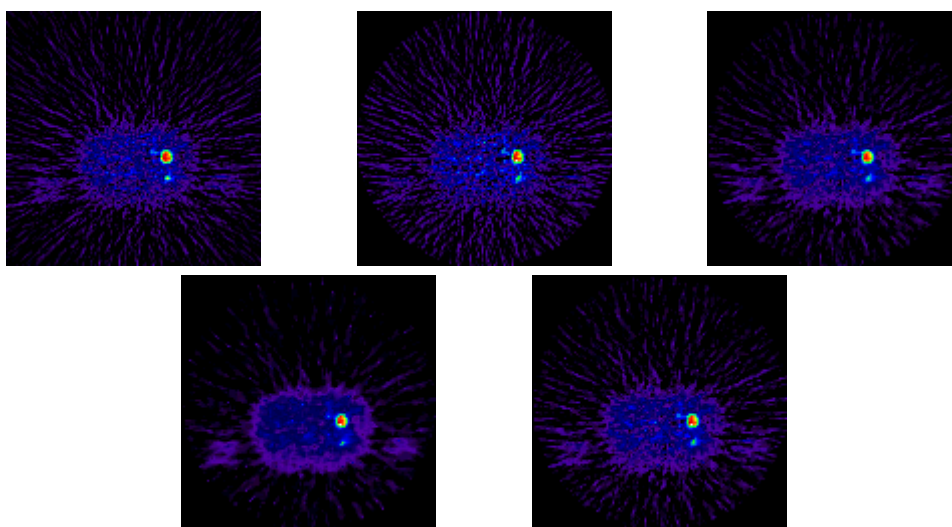


図5 スライス30での画像(上左：3DFBP、上中：FORE+2DFBP、上右：FORE+2DFBP+Median、
下左：FORE+2DFBP+NewMedian ver.1、下右：FORE+2DFBP+NewMedian ver.2)

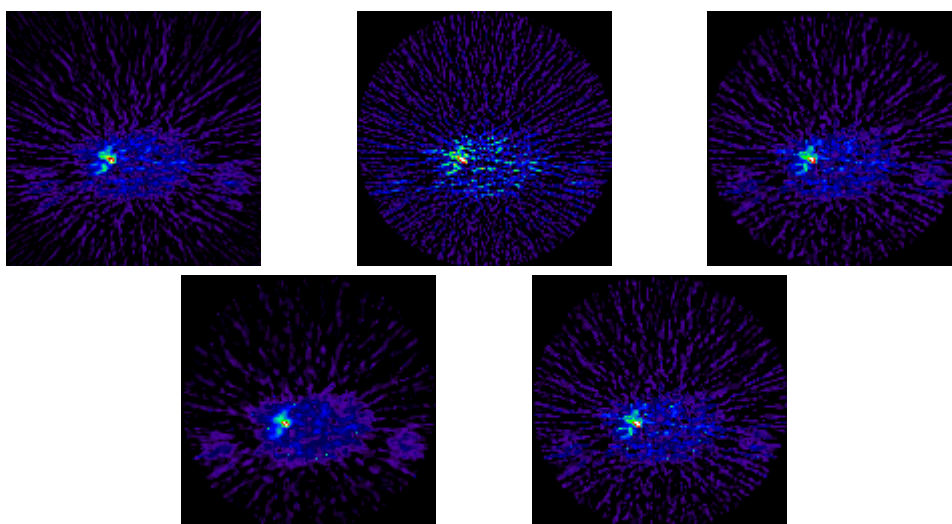


図6 スライス7での画像(上左：3DFBP、上中：FORE+2DFBP、上右：FORE+2DFBP+Median、
下左：FORE+2DFBP+NewMedian ver.1、下右：FORE+2DFBP+NewMedian ver.2)

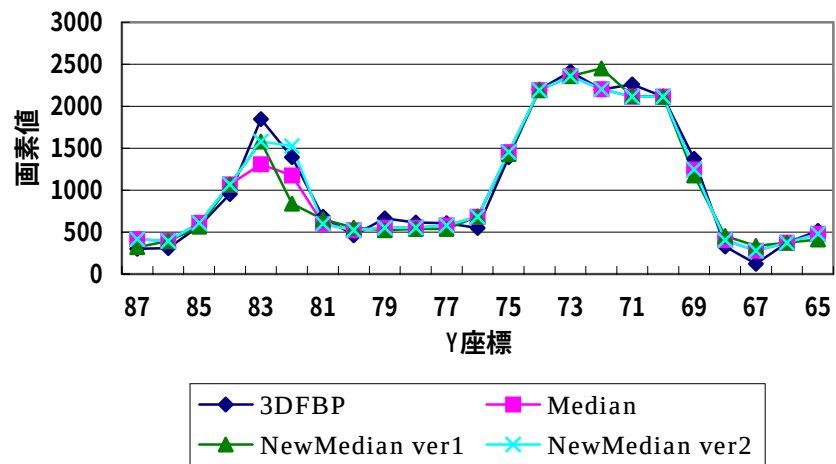


図7 スライス 30でのホットスポットのプロファイル

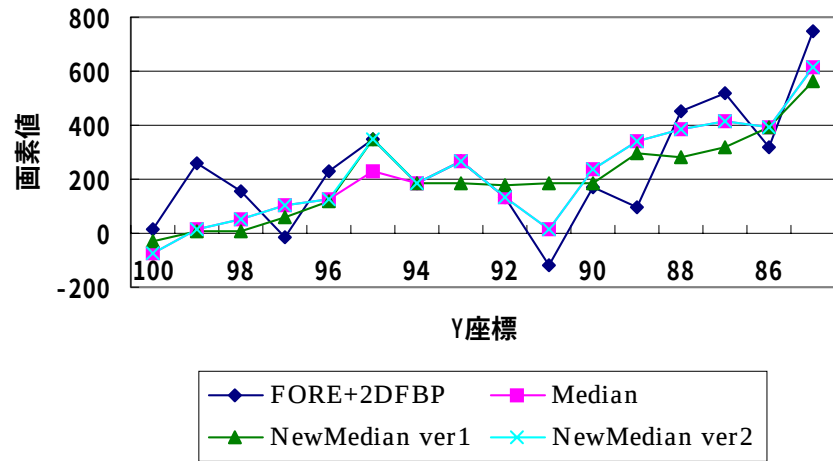


図8 スライス 30でのバックグラウンド領域のプロファイル

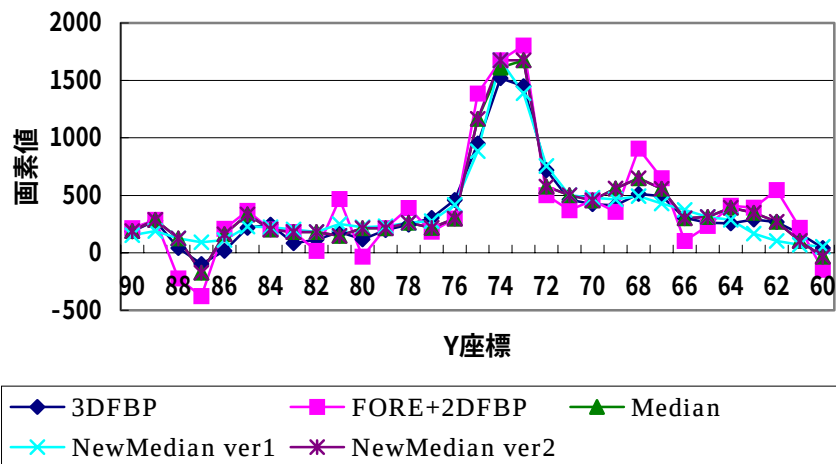


図9 スライス 7でのプロファイル

6 まとめ

FORE を用いた画像を有効に利用するアルゴリズムの開発と評価を行い、3次元収集データを有効に活用して迅速に画像再構成を行うことを検討した。従来のFORE+2DFBPでは統計精度の観点から全スライスの60%しか使えなかったものを、メディアンフィルタ処理と併用することによって74~95%まで広げることに成功した。

但しフィルタ処理後の画像の定量性を確保するためには、差分画像(フィルタ処理前の画素値 - フィルタ処理後の画素値)に基づいた削り落としの補正が必要である。この観点から最初のフィルタ形状を工夫することによって、3D-FBPと同程度の定量性が保たれることを確認した。

New Median ver.1ではノイズ除去効果は大きいけど定量性を保持しない時(ホットスポット径が約6mmの時)もあり、New Median ver.2ではノイズ除去効果は小さいけど定量性は保持できることを確認した。これらを考慮に入れて、様々なデータに適用してフィルタの問題点を探り、フィルタ形状、および削り落としに対する判別条件などに改良を加えていく。

文献

- 1) 野原功全、山本貴史、山本幹男、外山比南子、「陽電子計測の科学」、日本アイソトープ協会、p108-161
- 2) Michel Defrise, P. E. Kinahan, D. W. Townsend, "Exact and Approximate Rebinning Algorithms for 3-D PET Data", IEEE Trans. Med. Imag. Vol.15, No.2, p145-158
- 3) 田中栄一、「PETの現状と将来」、RADIOISOTOPES, Vol.46, 1997, p733-742

PET imaging based on the Fourier rebinning algorithm

Y. Oishi, K. Ishii, H. Yamazaki, H. Yuki, S. Matsuyama, Y. Kikuchi, K. Suegara, T. Ozawa
A. Suzuki, T. Sato, S. Watanuki^{*1}, M. Itoh^{*1}, H. Orihara^{*1}, S. Futasukawa^{*2}, K. Sera^{*3}

Department of Quantum Science and Energy Engineering, Tohoku University
Aramaki-Aza-Aoba, Aobaku, Sendai 980-8579

^{*1}Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University
Aramaki-Aza-Aoba, Aobaku, Sendai 980-8578

^{*2}Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori Takizawa Iwate 020-0173 Japan

^{*3}Department of Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori Takizawa Iwate 020-0173 Japan

Abstract

The quest for increased sensitivity in positron emission tomography (PET) has led to interest of acquisition of all possible coincidence lines in a gantry. It has become feasible with the advent of commercial scanners equipped with retractable septa. This technique significantly improves the sensitivity over conventional slice-orientated methods (2-D PET), but the time for image reconstruction is much longer. This drawback must be solved in actual clinical application based on dynamic imaging or whole body imaging. The necessary time for 3-D image reconstruction can be significantly reduced with the use of the super computer. However, it cannot be always available from the side of cost. Therefore, we need some methods to speed up the 3-D reconstruction without using the super computer. Recently, a rebinning algorithm has been proposed as a promising approach for overcoming time-consuming reconstruction of images in 3-D PET.

This report is especially focused on the Fourier rebinning (FORE) algorithm. It is well known that images become very noisy in the edge region of axial direction because of lack of the rebinned data. We aimed at developing an algorithm which utilizes maximally images reconstructed with the FORE algorithm. A developed new algorithm should suppress noises in the edge slices and maintain the quantification of small spots.

First, images reconstructed with the FORE algorithm were processed by a three-dimensional median filter in order to suppress noise. The median filter has two operation modes: New Median ver.1 and New Median ver.2. The first one uses a 3*3*3

matrix of filter size (27 voxel). The second one is a three-dimensional cross joint filter (7 voxel). Second, the new algorithm is set up with the criterion to subtract the filtered image from the non filtered image in order to avoid removing small hot spots.

Filter processing time for 63 slices was less than 1minute. Also, these algorithms were successful to increase the utilized slices from 60% of all slices to 74%(New Median ver.2) and 95%(New Median ver.1). Thus, the New Median ver.1 excels the New Median ver.2 from the viewpoint of suppressing noise of reconstructed images. When these filter processes were applied to clinical data, the New Median ver.2 kept the quantification which was equivalent to the 3D-FBP method, but the New Median ver.1 slightly removed a hot spot of size smaller than 6mm. However, the loss of quantification is not so fatal.

It is necessary to improve both algorithms from the viewpoint of noise reduction and keeping quantification by the evaluation of the correspondence with various images reconstructed by 3D-FBP.

同時に 9 個の線源を用いた空間分解能ファントムの 使用について

佐々木 敏秋

岩手医大サイクロترونセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森 348-58

はじめに

一般に（社）日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロترون利用専門委員会核医工学ワーキンググループの「PET 装置の性能評価のための測定指針」（以下測定指針）に合わせて PET 装置の性能評価を行うには多くの時間を必要とする。測定指針どおりの基準に合わせると全体で早くても 1 カ月の期間を必要とし、空間分解能ですらおよそ一時間必要とする。しかし今回試作した空間分解能用ファントムは一度に線源を 9 個挿入することが出来るため空間分解能の測定が線源調整も含めおよそ 20 分で終了する。しかし測定指針⁽¹⁾へのデータ提供するさい、我々は空間分解能測定時に線源からの陽電子のエスケープを抑制するためステンレス製の管に線源を封入し測定を行った。しかし今回試作したファントムにはステンレス製の管は使用していない。今回は PET の性能評価（空間分解能のみ）において測定指針どおり行った場合と今回試作したファントムを使用した場合についての測定時間の短縮の程度、空間分解能の差等を比較し検討した。

目的

測定指針どおりに PET 装置性能評価を行った場合と今回の 9 本線源ファントムを使用した場合との測定時間の短縮の程度そして空間分解能を比較評価する。PET 装置性能評価のための測定指針には空間分解能を含め以下散乱フラクション、係数損失及び偶発同時計数、画像濃度の均一性、吸収散乱補正の精度、高計数率特性、部分容積効果等がある。これらすべて、測定指針どおり測定すると多くの時間を必要とする（約一ヶ月）。そこですべての PET 性能評価の測定を 1 もしくは 2 日で終わらせることを目標として、今回は空間分解能にのみ着目して 2 種類の方法で空間分解能の差異の程度、測定時間の短縮の程度を示す事を目的とする。

測定条件及び方法

測定条件は測定指針に記載されている線源 1 本あたり 50Kcount 以上、線源の寸法(直径)2mm 以下、不感時間による係数損失 5%以下、偶発同時計数が全同時計数の 5%以下、Filter cutoff 8 order 2（通常臨床で利用している条件）とした。

【装置及び器具】島津製作所製 HEADTOME-IV FDG 33-40.7MBq 9 本線源
ファントム ステンレス線線源 ヒビテン液 10ml

結果

まず第一に空間分解能についてであるが図 1 にその結果を示す。空間分解能測定箇所は PET 装置の FOV (FIELD OF VIEW) の中心からそれぞれ上下左右 0mm、40mm、80mm である。左側が 1 本の線線源、右側が 9 本の線源である。2 通りの方法の比較相対値では 1 本の線線源の方が 9 本の線源よりも最大で 1.25 倍、最小で 0.80 倍となり、多少ばらつきはあるものの平均は 0.99 でありおおむね変わりはないといえる。図 2 は図 1 の結果の一部をグラフにしたものである。このグラフは FOV の中心から遠くなるほど FWHM (FULL WIDTH HALF MAXIMUM) が大きくなることを示している⁽²⁾。なお PET には DIRECT SLICE と CROSS SLICE があるがこれの特徴は以前報告した通りである⁽³⁾。

第二に測定時間の比較であるがその結果を表 1 に示す。表 1 は測定時間の比較の表とそのグラフである。測定時間はこの図に書いてあるとおり線源調整から SCAN 終了までとした。全部で 3 回測定しているが二通りの方法を比較して 1 本の線線源どのようにして簡便でかつ利便性が保たれたままでの平行を保つようにするかが今後の方は平均で 83.7 分、9 本の線源の方は 21.7 分と大幅に時間短縮したことがわかる。

考察

今回の実験をしていくつの特徴が浮かび上がった。一つは空間分解能自体にはさほど変化が表れなかったこと。二つ目は測定時間の大幅な短縮が図られたこと。三つ目は測定時間よりも空間分解能の測定した画像から FWHM を出す作業の方が時間を必要とすること。四つ目は今回の実験方法そしてこのファントムの最大の弱点といえるものであるが、それは線源の位置の問題である。図 3 はそれをグラフにしたものである。図 3 は PET 装置 HEADTOME-IV の SLICE 1 から 7 までの count を示したものである。FWHM 測定位置は 1 本の線線源、下 40mm の接線方向、半径方向。9 本線源の中心の接線方向、半径方向の 2 箇所である。図 3 から察するとピーク count が X 軸上同一のところになく少し左右にずれている。すこし説明を加えると 1 本の線線源、下 40mm の半径方向ではピーク count の位置はほぼ X 軸上同一の場所に来ているが接線方向ではずれている。同様に 9 本線源の中心の半径方向を見るとずれては見られるがそれほど差は見られない。しかし接線方向はずれの程度は著しい。このグラフから 2 つのファントムとも線源 1 本一本に対し PET の Z 軸に対して平行ではなく上下は PET 装置の Z 軸と平行でも左右は傾いているということを表しておりかつ線源を直角に SLICE しているのではなく斜めに SLICE しているということである。ずれの程度は図 3 から最大で SLICE1 から 7 までで約 8mm にも達する。このずれの分だけ PET 性能評価としての FWHM の値を大きくしていると考えられる。Fig1 はいままでの 1 本の線線源の FWHM 測定の様子を Fig2 は今回の 9 本線源の FWHM の測定の様子を示す。Fig2 を見るとその構造が理解できるが今回作成したファントムは従来の空間分解能ファントムにプラスチック管を通しその中を内径 1mm のテフロンチューブ (約 200 cm) を通したものである。今回の改善策としてはファントムの反対側にもアクリル板を取り付けプラスチックの管を二つのアクリル板で支えて PET 装置に固定し PET 装置の Z 軸と平行にすること方法が良いと思われる。

まとめ

従来どおりの FWHM 測定方法 1 本の線線源と今回作成した 9 本線源の FWHM、それに関わる測定時間を比較検討した。FWHM においては多少変動があるものの 2 つ方法を比較するとほぼ同等ということがわかった。また測定時間においては平均 83.7 分から 21.7 分と大幅に短縮され良好な結果となった。今回の課題としてはファントムの構造上線源が PET 装置の Z 軸と平行でないことが指摘される。

参考文献

- 1) (社) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会サイクロトロン利用専門委員会核医工学ワーキンググループ：PET 装置性能評価のための測定指針、RADIOISOTOPES、vol.43,No.9 (1994)
- 2) 佐々木 敏秋、世良 耕一郎、簗野 健太郎、二ツ川 章二、畠山 智、斉藤 義弘、三谷のり子：JRIA .PET ファントムを用いた PET 装置の性能評価について、NMCC 共同利用研究成果報文集 1 (1993)
- 3) 佐々木 敏秋：PET 装置における DIRECT SLICE CROSS SLICE の検討、NMCC 共同利用研究成果報文集 7 (1999)

Utilization of the PET spatial resolution phantom with the 9-line radioactivity

Toshiaki Sasaki

Cyclotron Research center Iwate Medical University

348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173

Abstract

Generally PET (positron emission CT) phantom experiment takes much time (approximately 1 month). There are 8 points to see in a PET instrument performance test, such as spatial resolution, sensitivity, partial volume effect, etc. Our purpose is to reduce the time for the test to finish it in 1 or 2 days. This time, we focused on the spatial resolution. To value it, we tried two methods; one is with the conventional 1-source phantom and the other with the 9-source phantom which we made tentatively, and compare the FWHM (full width half maximum) and the measurement time.

The result was as follows. As for FWHM, there seemed no significant difference between the two methods. Measurement time with the 9-source phantom was one fourth of the time with the 1-source phantom.

空間分解能測定結果（位置別）

（比較相対値）

max	min	mean
1.25	0.80	0.99

（一本の線線源）

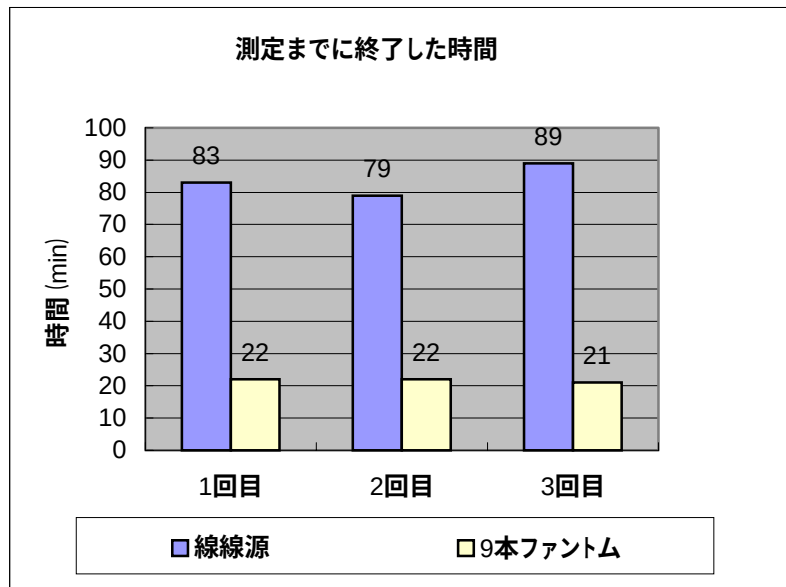
（9本線源）

1回線線源		中心	u4	l4	r4	d4	u8	l8	r8	d8	1回9本		中心	u4	l4	r4	d4	u8	l8	r8	d8
DIRECT	接線	7.75	7.95	7.85	7.43	6.10	8.45	8.05	8.00	8.25	DIRECT	接線	8.23	8.08	7.83	7.98	7.60	8.55	7.93	8.55	8.25
	半径	8.18	8.20	8.05	8.20	8.25	8.25	11.18	9.05	8.40		半径	8.33	8.53	8.13	8.20	8.58	8.33	8.95	8.25	8.48
CROSS	接線	8.37	8.13	7.73	8.07	8.00	8.33	8.00	8.13	8.67	CROSS	接線	8.07	8.13	8.10	8.27	7.93	8.97	7.93	8.47	8.20
	半径	7.87	8.20	8.47	8.27	8.07	8.47	10.17	8.73	9.20		半径	8.50	8.53	8.20	8.27	8.53	8.30	9.37	8.13	8.93
2回線線源		中心	u4	l4	r4	d4	u8	l8	r8	d8	2回9本		中心	u4	l4	r4	d4	u8	l8	r8	d8
DIRECT	接線	7.88	8.10	8.05	7.80	0.00	7.80	8.00	7.80	8.40	DIRECT	接線	8.23	8.08	7.83	7.98	7.60	8.55	7.93	8.55	8.25
	半径	8.03	8.05	7.90	8.33	0.00	7.85	8.43	8.20	8.05		半径	8.33	8.53	8.13	8.20	8.58	8.33	8.95	8.25	8.48
CROSS	接線	8.30	8.50	8.33	7.93	0.00	8.00	7.93	7.83	8.47	CROSS	接線	8.07	8.13	8.10	8.27	7.93	8.97	7.93	8.47	8.20
	半径	8.10	7.93	8.07	8.50	0.00	8.13	8.17	8.73	8.07		半径	8.50	8.53	8.20	8.27	8.53	8.30	9.37	8.13	8.93
3回線線源		中心	u4	l4	r4	d4	u8	l8	r8	d8	3回9本		中心	u4	l4	r4	d4	u8	l8	r8	d8
DIRECT	接線	7.98	8.03	8.15	8.13	8.05	8.28	8.05	8.10	8.60	DIRECT	接線	7.90	8.13	7.90	7.98	8.58	8.45	8.33	7.98	8.80
	半径	8.00	8.10	8.08	8.03	8.45	8.18	8.40	8.55	9.03		半径	8.05	8.20	7.53	8.25	8.13	8.13	8.40	8.10	9.10
CROSS	接線	8.03	8.10	8.07	8.17	8.07	8.93	8.03	8.43	8.90	CROSS	接線	7.67	7.90	8.17	8.10	8.47	8.60	8.57	8.07	8.60
	半径	8.07	8.13	8.13	8.13	8.07	8.27	8.80	8.63	8.83		半径	8.37	8.13	8.30	8.17	8.23	8.20	7.53	8.13	8.00

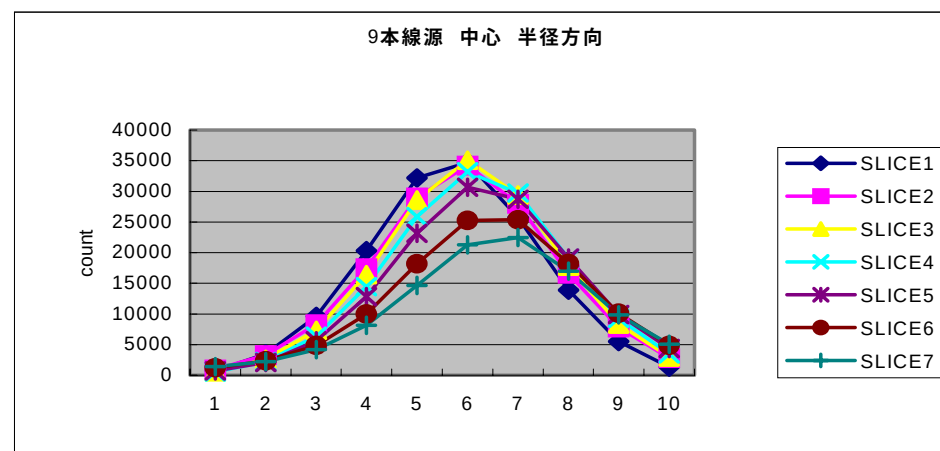
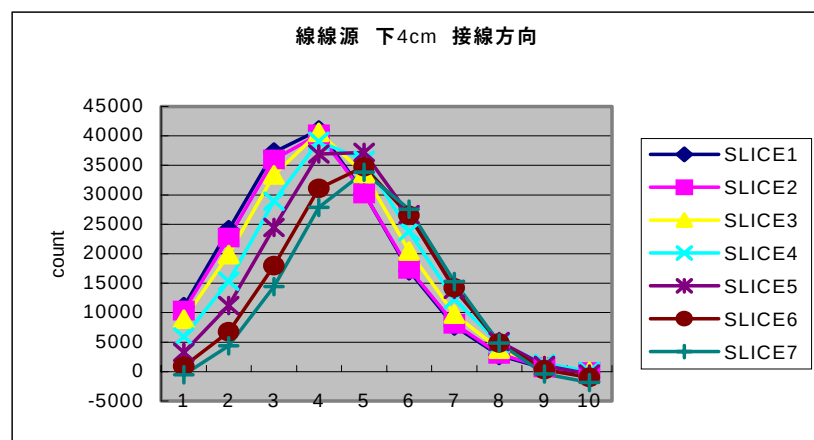
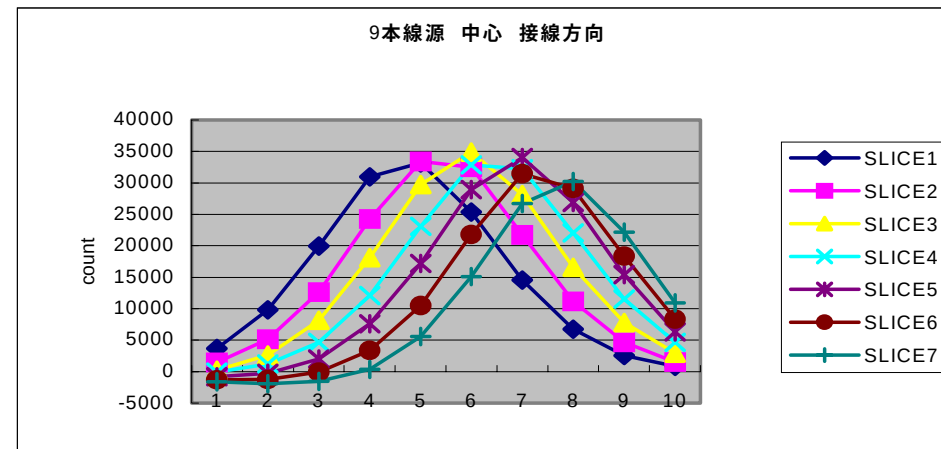
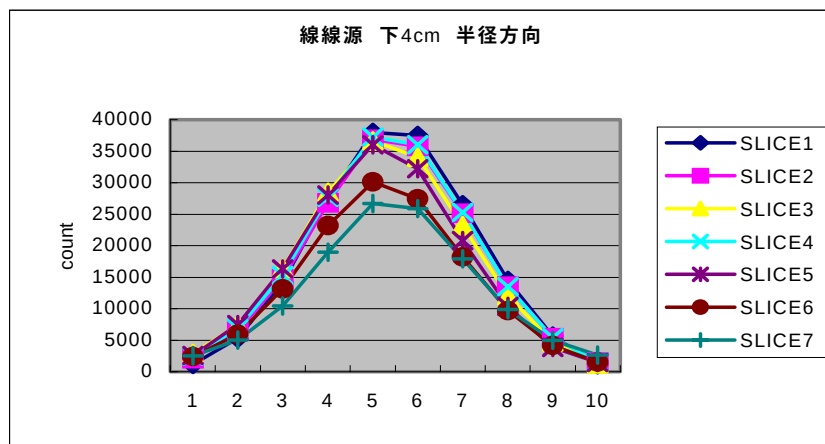
（図 1）

測定時間の比較（線源調整からSCAN終了まで）				
	1回目	2回目	3回目	平均
線線源	83	79	89	83.7
9本ファントム	22	22	21	21.7

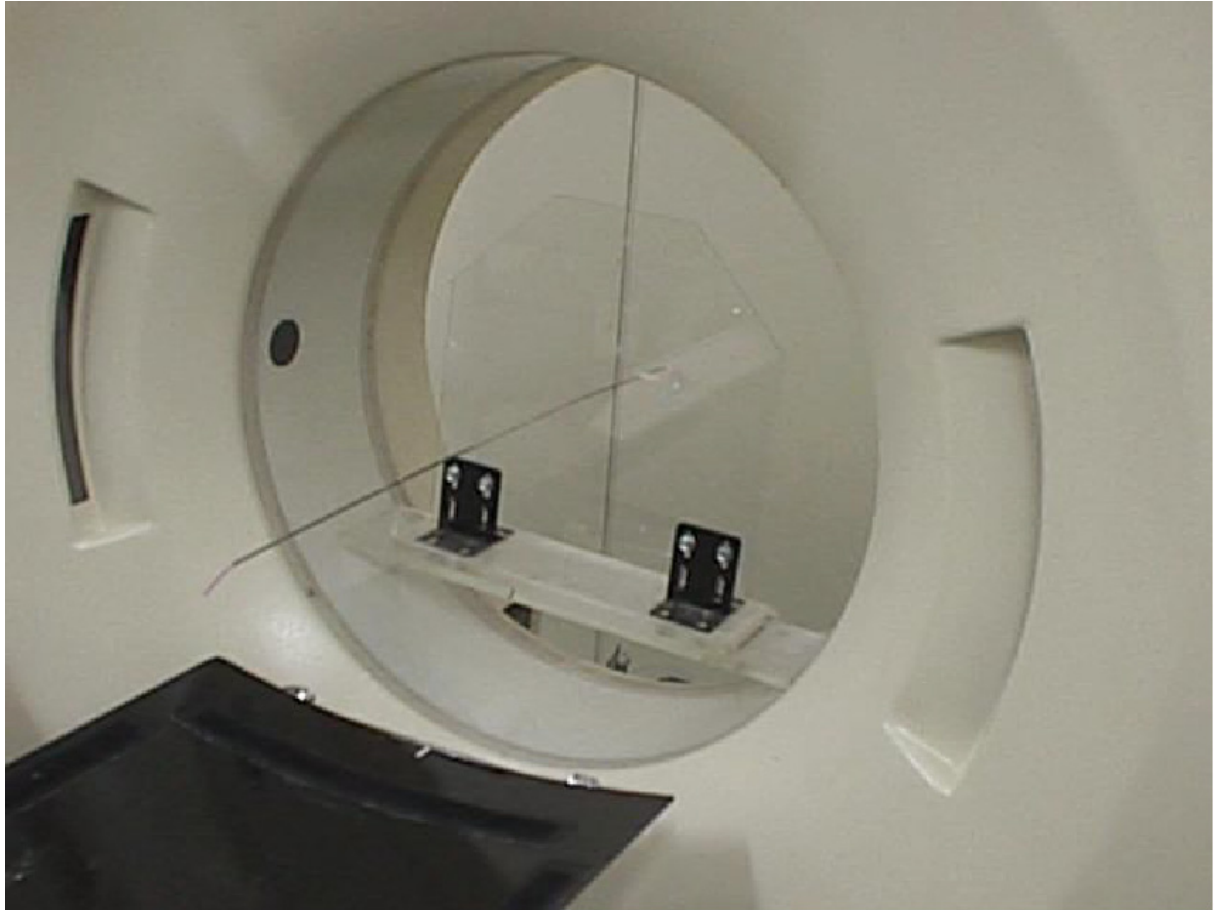
(表 1)



(図 2)



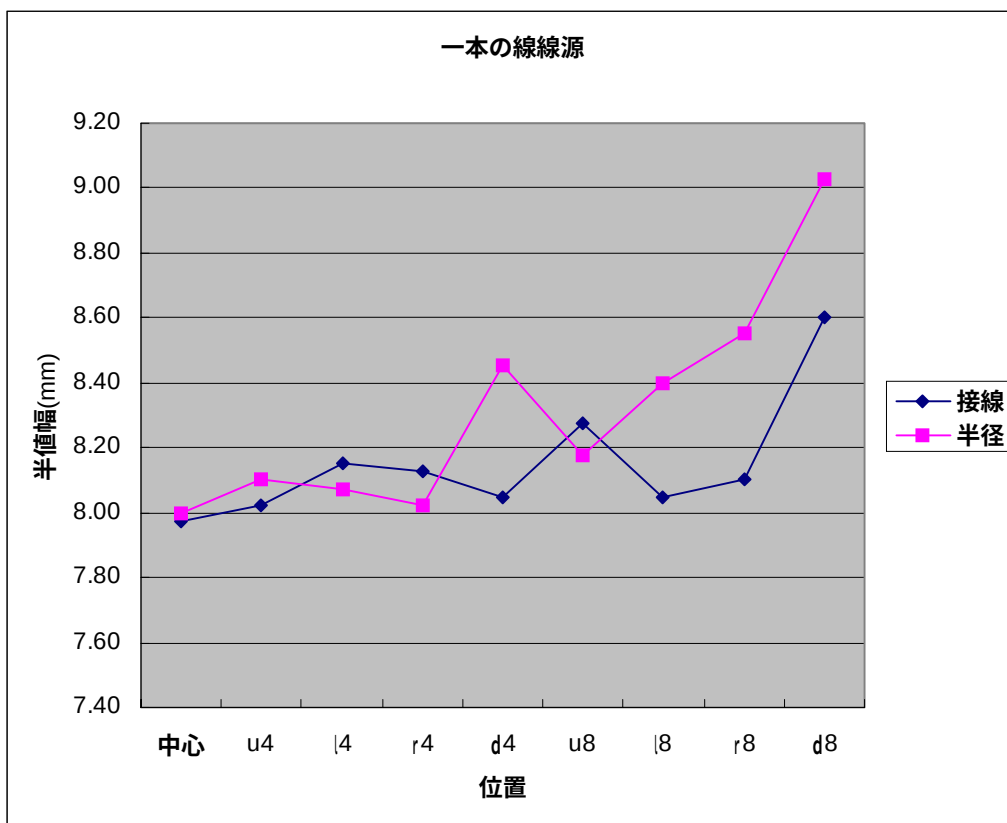
(図 3)



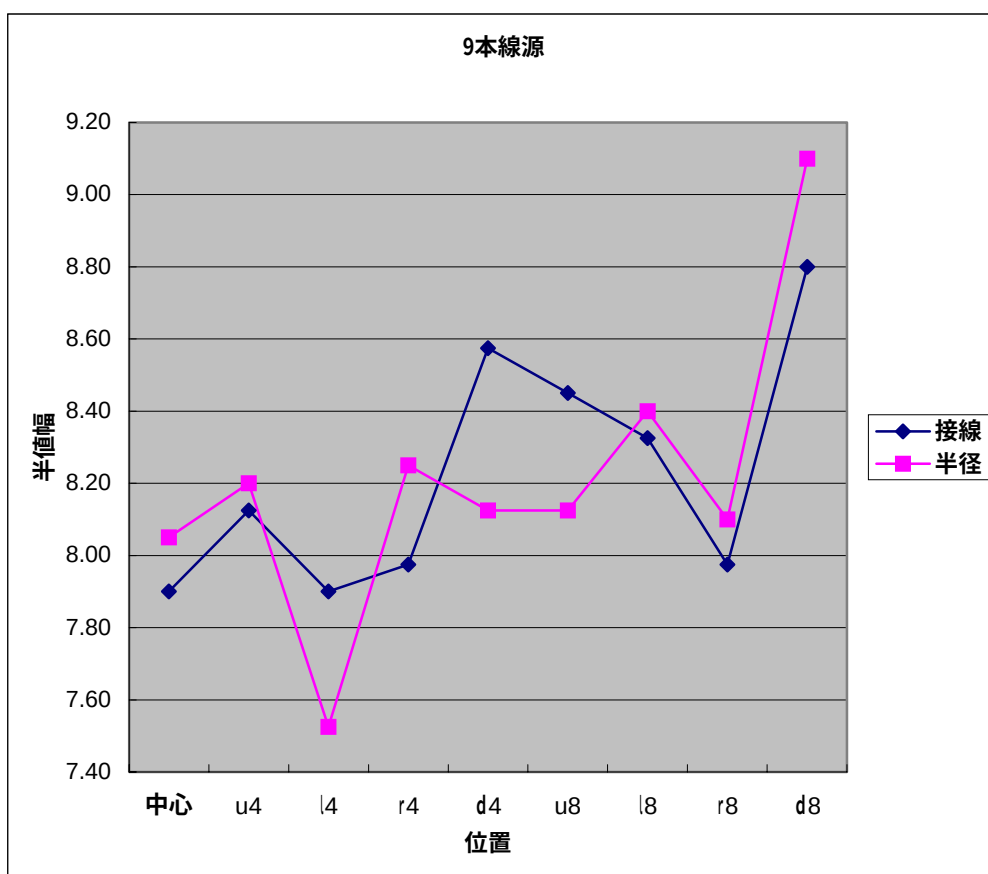
(Fig.3)



(Fig.4)



(Fig.1)



(Fig.2)

オンカラム法を用いた ^{11}C コリン自動合成装置の作成

寺崎一典* 岩田 錬** 小豆島正典***

* 岩手医科大学サイクロترونセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

** 東北大学大学院工学研究科

980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 01

*** 岩手医科大学歯科放射線学

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

1 はじめに

PET による腫瘍診断はクリニカル PET 検査として有益性が高い。特に、FDG を用いた腫瘍画像診断は一般臨床検査として普及する可能性を持っている。しかし、脳腫瘍の FDG 画像では正常灰白質への FDG 集積と腫瘍への FDG 集積の鑑別、腫瘍の範囲が明瞭でない。 ^{11}C コリンはこうした欠点を補うとともに骨盤部の腫瘍、微少な腫瘍に対しても明瞭な画像を提供する^{1) 2) 3)}。さらに、特筆すべきは、組織分布が速く、静注して5分後に撮像が可能になる点である。したがって、検査時間が大幅に短縮され、患者の負担が軽減される。上述した利点を合わせ考えると、腫瘍検出薬剤 ^{11}C コリンはクリニカル PET の主役になりうる可能性を持っている。

従来、 ^{11}C コリンの合成はガラス製の反応容器を用いて液相中で行われ、そのため、合成装置には加熱、冷却、真空乾燥等の機能が必要とされてきた⁴⁾。しかし、Pascali ら⁵⁾によって報告されたオンカラム法による ^{11}C コリン合成は、標識反応の場として Sep-Pak カートリッジを用い、簡単な精製法で高収量、高品質の ^{11}C コリン注射剤が得られる。今回、オンカラム法に基づいた合成装置を制作し、自動化に適した反応諸条件を検討したので報告する。

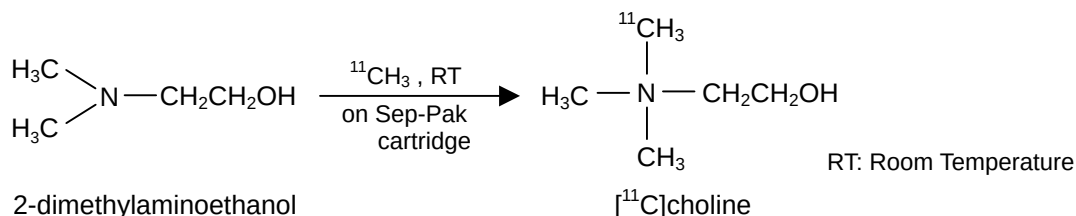


Fig. 1 Radiosynthesis of ^{11}C choline

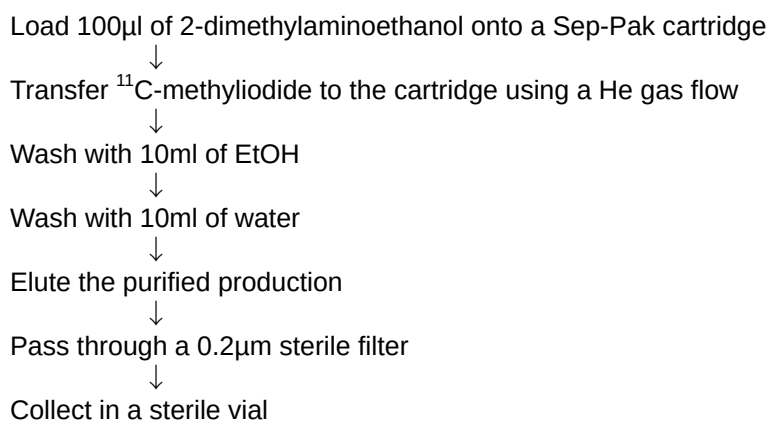


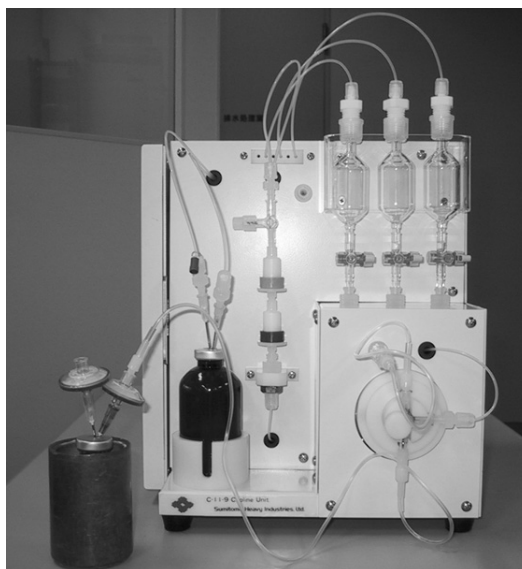
Fig.2 Flow chart for the production of [¹¹C]choline

2 方 法

2.1 合成装置の作成

[¹¹C]コリン合成システムはヨウ化メチル自動合成装置とメチル化反応およびその後の精製を行うコリン合成装置 (Fig. 3) の2つのユニットから構成されている。Fig. 4 に示した系統図のごとく、制作したコリン合成ユニットは、メチル化反応後の洗浄液および最終精製物の溶出液のためのガラス製リザーバー、2方および3方の電磁バルブ、マスフローコントローラー、放射能センサー、Sep-Pak カートリッジから構成されている。全製造過程はヨウ化メチル合成ユニットを含め、コンピュータ・コントロールのもとに全自動で動作する。

Fig. 3 [¹¹C]choline synthesis module



2.2 合成法

[¹¹C]コリンの合成法は Pascali ら ⁵⁾ によって報告されたオンカラムメチレーション法に一部変

更を加えた。使用する Sep-Pak カートリッジ (Waters 社)は γ 線滅菌し、次のような組み合わせで用いた。すなわち、Sep-Pak Accell CM カートリッジ (陽イオン交換体、以下、Accell CM) のみを使用した場合、あるいは Sep-Pak C18 (以下、C18) と Accell CM を連結 (C18+Accell CM) させ使用した場合でそれぞれ検討した。前駆体は前者では Accell CM に、後者では C18 に注入した。また、いずれのカートリッジも Plus サイズ (充填剤容量 360 mg) を用いた。合成は Fig. 2 のフローチャートに示すように、あらかじめ前駆物質の 2-dimethylaminoethanol (Aldrich 社) 100 μ l をカートリッジに注入しておき、その後 ^{11}C ヨウ化メチルをヘリウムガス 20 ml/ml の気流下で、カートリッジに導入し、室温にてメチル化反応を行った。直ちに、エタノールおよび注射用蒸留水それぞれ 10 ml で未反応の前駆体、副生成物を洗浄除去した後、10ml の生理食塩水で ^{11}C コリンを溶出、0.2 μm の滅菌フィルターを通し、滅菌ガラスバイアルに充填した。 ^{11}C ヨウ化メチルはサイクロトロンで加速した陽子ビームを窒素ガスに照射し、 $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$ の核反応で ^{11}C CO₂ を製造し、水素化リチウムアルミニウムで ^{11}C CH₃OH に還元した後、ヨウ化水素酸でヨウ素を付加することによって合成された。

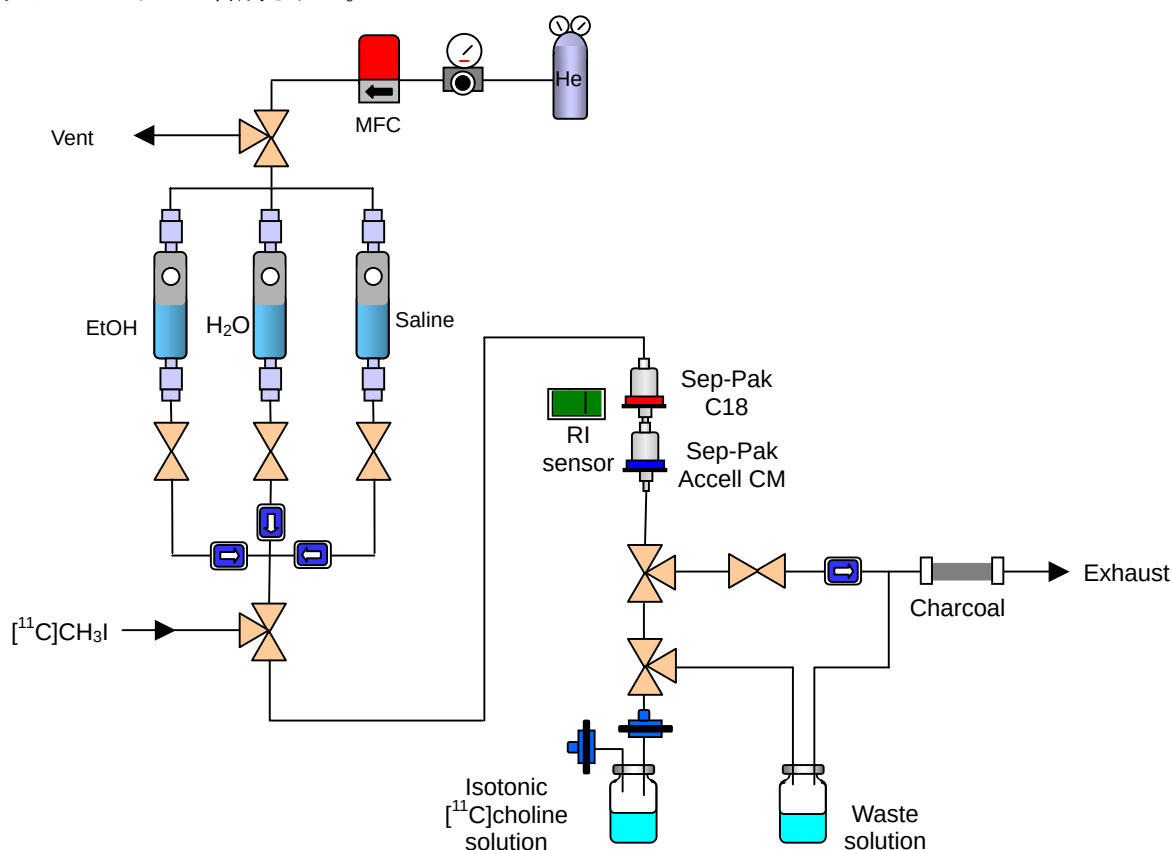


Fig. 4 Diagram of the automated system for the production of ^{11}C choline

3 結果

電流値 30 μA 、10 分間の陽子ビーム照射で 140mCi (3.8 GBq)の ^{11}C コリン注射剤が得られた。

Accell CM カートリッジを単体で使用した場合の合成収率は88%(ヨウ化メチル換算)を示した。Fig. 4 に Accell CM カートリッジの放射能の推移を示す。ヘリウムガス 20ml/min の気流下, [^{11}C]ヨウ化メチルの導入で放射能値は上昇し, その後エタノール, 注射用蒸留水による洗浄によっても放射能は保持されたままだった。最終的に生理食塩水の溶出によってカートリッジに保持される最終精製物のほぼ全量が [^{11}C]コリン注射剤として回収された。合成終了後の放射能の分布状況(Fig. 5) は, C18 と Accell CM を連結した場合および Accell CM を単独で使用した場合においても同様であった。しかし, C18 カートリッジに残留する放射能のため, Accell CM 単体使用の方が, より高い合成収率を示した。チャコールへの残留はカートリッジを素通りした放射能と考えられるが, 両者ともに同程度だった。放射化学的純度は, ほぼ 100% を示し, エタノール, 注射用蒸留水による洗浄によって効率良く, 完全に放射性不純物が除去されることがわかった。合成時間は照射終了時から 16 分を要した。

コリン注射剤に混入する前駆物質の量を固相マイクロ抽出法⁶⁾を用いてガスクロマトグラフ質量分析装置で定量した結果(データは示していない), Accell CM のみで合成した方の混入がわずかに少なかった(1 $\mu\text{g/ml}$)。

4 考 察

カラムを用いた標識合成はその簡便さから自動化に最適な方法であり, また, 臨床におけるルーチン使用にとっても実用的な方法である。これまでに岩田ら⁶⁾によって, オンカラム合成法を用いて ^{11}C -標識化合物, 特にレセプターリガンドを中心として合成されてきた。

Sep-Pak カートリッジを反応基質の保持担体とするオンカラム合成法は, 従来のガラス製の反応容器を用いた液相の合成法とは異なり, 標識合成の場として商業ベースのディスポーザブル器材が使用できる。従って, 常に同一のコンディションで合成反応を行うことができる。一般に, 標識化合物の合成は標識反応と分離精製過程からなるため, 反応混合物の溶媒留去のために加熱, 冷却および高速液体クロマトグラフィーが必要とされるのに対して, 本法では標識反応混合物を保持しているカートリッジをエタノールと水で洗浄するという簡単な精製法によって高品質, 高純度のコリン注射剤を得ることができ。

上述したように, 構築したコリン合成システムを用いて, 10 分間の短時間照射で, 最終的に 140mCi 以上のコリン注射剤の合成が可能になった。この量は複数の PET 検査にも十分な量である。また, 品質においてもすべての検査項目を満たし, 注射剤としての安全性が確保されていた。

コリン注射剤の合成収率は Sep-Pak カートリッジを C18 + Accell CM との組み合わせでは 84%, Accell CM のみでは 88%とわずかに高かった。この違いは C18 に残留する放射能に起因するものであるが, 最終製剤の品質, 収率にはほとんど差がなかった。また, 前駆物質の混入量は Accell CM においてわずかに少なかった。合成後の放射能分布において, チャコールカラムに

Table 1 Radioactivity distribution in the synthesis of [^{11}C]choline

	% of activity at EOS	
	C18+Accell CM	Accell CM
[^{11}C]choline solution	84	88
Sep-Pak C18	5.9	-
Sep-Pak Accell CM	0.2	0.4
Waste solution	0.4	1.1
Charcoal trap	9.2	9.3
Sterile filter	0.6	1.2

EOS : End of synthesis

Irradiation time 10 min with a beam intensity of 40 μA .

Each value is the mean of 3 experiments.

Fig.4 Radioactivity of the Sep-Pak Accell CM cartridge

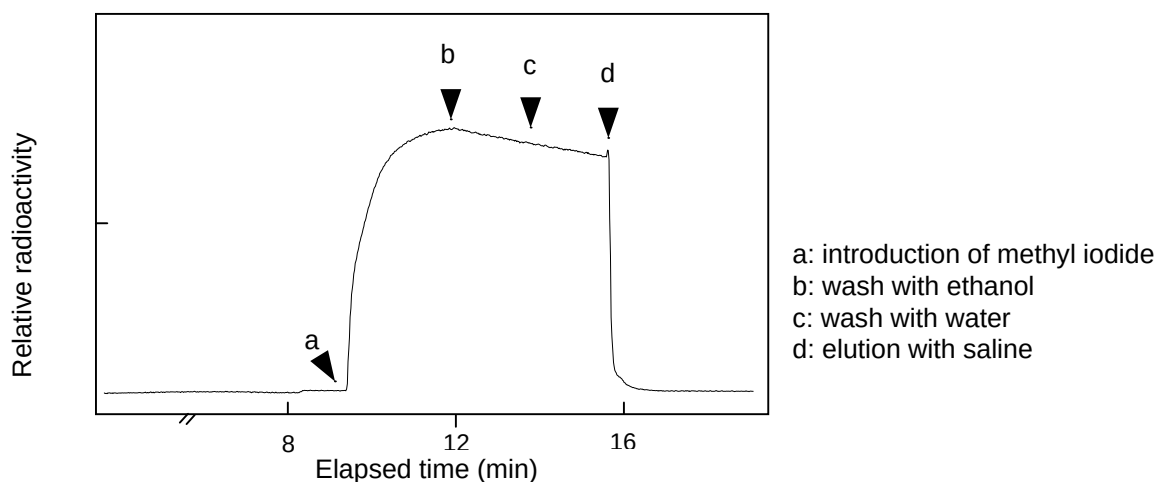
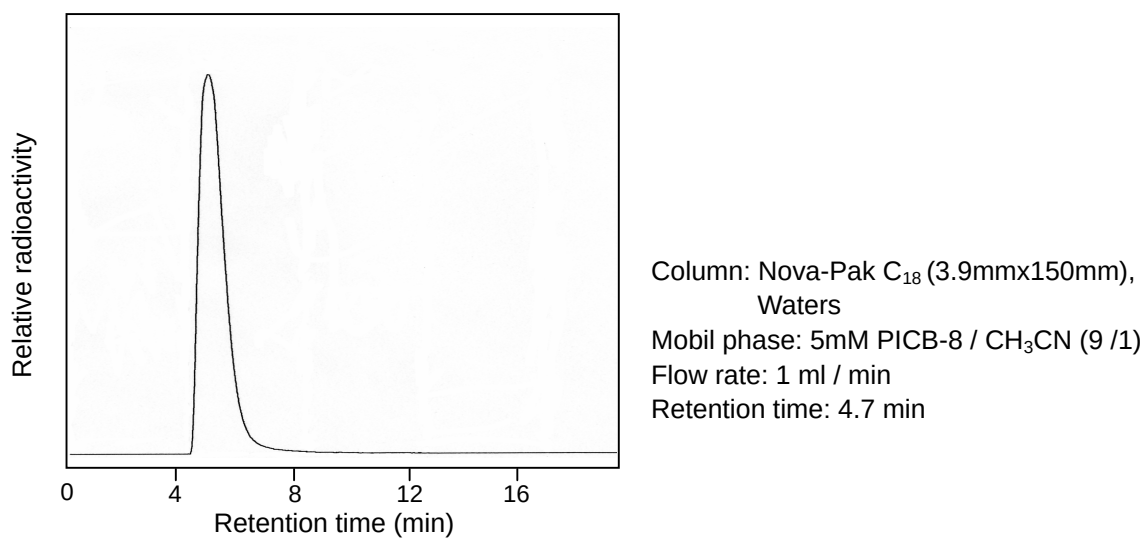


Fig. 5 Radioactivity chromatographie of [^{11}C]choline



保持される放射能は、これらカートリッジを素通りした未反応のヨウ化メチルと考えられ、約10%を占めている。合成収率を改善するためには、いかにこの放射能の割合を低く抑えるかが重要なファクターのひとつになる。データは示していないが、 $[^{11}\text{C}]$ ヨウメチルの導入速度 50 および 20ml/min では、後者の方が明らかにチャコールカラムに保持される放射エネルギーが少なく、結果として合成収率の増大に寄与できた。さらに低流速にする効果が期待されるが、使用しているガスフローコントローラーが 20ml/min 以下の流量制御に対応できないため検証することができなかった。

前駆体の使用量と合成収率との関係については、前駆体量は多いほど高収率に繋がるという結果を示した。しかし、100 μl (88.7 mg, 995 μmol)以上では収量の増加は観察されず、かえって注射剤中に混入する前駆体量を増大させる結果となった。また、コリン注射剤に混入する前駆体量は、20-200 μl の範囲で増加する傾向を示したが、収量と前駆体毒性の評価の点から、本法における最適な前駆体量は 100 μl と結論された。

Sep-Pak カートリッジを応用した合成に関する報告は多いが⁸⁾⁹⁾、コリンを含め、メチオニンなど限定された化合物には特に有効である。しかし、現時点では液体クロマトグラフィーによる精製が不可欠な場合がほとんどである。今後、Sep-Pak カートリッジなどディスポーザブル器材を用いる簡便な合成法が開発されることが期待される。

5 結 語

Sep-Pak カートリッジを用いるオンカラム合成法に基づいた $[^{11}\text{C}]$ choline 合成は簡便で、自動合成装置への適応性が高く、PET ルーチン利用において実用性に優れていることが示唆された。また、装置の構造・機構が簡素化され、小型化に寄与できた。本実験から得られた反応の最適条件は、Sep-Pak Accell CM カートリッジに 100 μl の前駆体を注入し、ヨウ化メチルを導入後、エタノール、注射用蒸留水で洗浄した後、生理食塩水で溶出させる方法であると結論された。また、この注射剤に混入する前駆体は毒性評価の点から無視できる量であった。

文 献

- 1) Hara T, Kosaka N, Kishi H: PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. J Nucl Med 1998 Jun; 39(6): 990-995.
- 2) Hara T, Kosaka N, Shinoura N, et al: PET imaging of brain tumor with [methyl- ^{11}C]choline. J Nucl Med 1997 Jun; 38(6): 842-847.
- 3) Shinoura N, Nishijima M, Hara T, et al: Brain tumors detection with C-11 choline PET. Radiology 1997 Feb; 202(2): 497-503.
- 4) Hara T, Yuasa M: Automated synthesis of $[^{11}\text{C}]$ choline, a positron-emitting tracer for tumor imaging.

Appl Radiat Isot 1999 Mar; 50(3): 531-533.

5) Pascali C, Bogni A, Iwata R, et al: [^{11}C]Methylation on a C18 Sep-Pak cartridge: a convenient way to produced [N-methyl- ^{11}C]. J. Labelled Cpd Radiopharm 2000; 43: 195-203.

6) Camarasu CC: Headspace SPME method development for the analysis of volatile polar residual solvents by GC-MS. J Pharm Biomed Anal 2000 Aug1; 23(1): 197-210.

7) Iwata R, Pascali C, Yuasa M, et al: On-line [^{11}C]methylation using [^{11}C]methyl iodide for the automated preparation of ^{11}C -radiopharmaceuticals. Appl Radiat Isot 1992; 43: 1083-1088.

8) Pascali C, Bogni A, Iwata R, et al: High efficiency preparation of L-[S-methyl- ^{11}C] methionine by on-column [^{11}C]methylation on C₁₈ Sep-Pak. J Labelled Cpd Radiopharm 1999; 42: 715-724.

9) Krasikova R, Fedorova O, Krasikova M, et al: A fast and convenient method for robotic preparation of [^{11}C]Flumazenil avoiding HPLC purification J Labelled Cpd Radiopharm 2000; 43: 613-621.

Construction of automated production system for [^{11}C]choline using a Sep-Pak cartridge

Kazunori Terasaki*, Ren Iwata**, Masanori Souzushima***

* Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa 020-0173, Japan

** Graduate School of Engineering, Tohoku University
Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8579, Japan

*** Department of Dental Radiology, School of Dentistry Iwate Medical University
19-1 Uchimarui, Morioka 020- 8505, Japan

Abstract

We constructed a computer-controlled apparatus of [^{11}C]choline synthesis for routine clinical application of PET. 2-dimethylaminoethanol (100 μl) was loaded onto a Sep-Pak Accell CM cartridge, subsequent to the trapping of [^{11}C]methyl iodide, the Sep-Pak cartridge was washed with 10 ml of ethanol, H_2O respectively. And then the resulting product was eluted with physical saline. The total synthesis time is 16 min starting from trapping of [^{11}C]methyl iodide. As a result, the average amount of [^{11}C]choline at end of synthesis (EOS) was 140 mCi, the radiochemical purity was >99%. The contamination of final product with its precursor was negligible. The simplicity of this method and the use of disposable materials for purification way be advantageous for routine clinical use.

1. 4 特別講演

核医学診療 -その取り扱いと放射線防護について-

中村佳代子〔慶應義塾大学医学部放射線科学教室〕

核医学診療とは放射性医薬品を体内に投与して放射性医薬品に含まれているラジオアイソトープ (RI) が集まる (または、欠損する) 病巣をカメラで検出したり〔診断〕、RI の集積した病巣をその RI が発する放射線で治療したり〔治療〕する診療の事をいう。放射性医薬品を体内に投与する検査室や、治療のために患者さんを隔離する病室が放射線管理区域として規制されているために、核医学診療に対して誤解を生じ、放射線に対して過剰な不安を抱くことが少なくない。ここでは、放射性医薬品を含め、核医学診療を受けた患者さんからの血液や尿の性質やその取り扱い方を通して、核医学診療とはどのようなものかを放射線防護の立場から述べる。

放射性医薬品に用いられている RI には γ 線を放出する診断用の核種、陽電子を放出する PET 用の核種、 β 線を放出する治療用の核種などがある。いずれも診療目的に即したエネルギーの放射線を発し、適当な半減期をもった RI を選択している。放射性医薬品は検査〔診断〕に足りるだけの量以上は投与されず、RI の集積する病巣を治療〔治療〕するに十分で、かつ他の正常組織に重篤な障害を与えないような量しか投与されることはない。また、いずれの場合も公衆への被曝を考慮して投与量と患者さんの退出基準を決めている。このような考慮に基づいて行われている核医学検査の最大の実効線量当量は 6mGy 程度 (骨シンチグラフィとして ^{99m}Tc -標識したリン酸化合物を 540MBq 投与した場合) であり、これは、他の放射線診断の CT 検査や胸部 X 線撮影などと比べて同程度、あるいはそれ以下である。さらに、核医学検査を受けた患者さんから発する放射線も日常生活にて浴びる放射線の量と比較して殊更の不安を生じるような量ではない。

核医学検査を受けた患者さんの血液や尿には投与した RI が含まれているが、日常生活の周辺にある物質に含まれているそれらと比較して半減期が非常に短いために、放射線障害を懸念する必要はない。一方、核医学治療に用いる β 線を発する RI (日本では ^{131}I のみが使用可能 (甲状腺機能亢進症や甲状腺癌への適用) であるが、欧米ではさらに ^{89}Sr と ^{153}Sm とが認められている (転移性の骨疼痛緩和剤として) を投与した患者さんに関しては、公衆 (介護者も含む) への被曝を考慮して、いくつかの規制事項と注意事項を設けている。また、患者さんや患者さんの家族への説明も怠らないよう気をつけている。

核医学診療は RI の優れた特徴、《トレーサーと照射》、を最大限に活かした医療であり、正しい理解と啓蒙とによって今後一層広がっていくことを期待したい。

2. 外部投稿・外部発表

外部投稿

[PET]

骨軟部腫瘍に対する PET の有用性について

白石秀夫、西田淳、室岡玄洋、嶋村正、寺崎一典
日整会誌 74(6)：1231、2000

PET(positron emission tomography) の骨軟部腫瘍への応用

白石秀夫、嶋村正
整形外科 52(2)：208－209、2001

レビー小体型痴呆の脳循環酸素代謝

佐藤義朝、高橋 智、米澤久司
岩手医学会誌 52(2): 85-92, 2000

口腔悪性腫瘍に対するポジトロン CT (PET) による治療効果判定と予後

船木 聖己、星 秀樹、双木 均、杉山 芳樹、関山 三郎
頭頸部腫瘍 第 27 巻 1 号、2001 年 3 月

[PIXE]

Characterization of Fine Particle Components in Mexico City

K. Saitoh, K. Sera, J. Gomez Perales, F. Angeles Garcia and H. Suzuki
Int'l Journal of PIXE Vol.9: 387-396, 1999

Polarization of L X-Rays from Niobium Target Bombarded with 0.84MeV, 1.38MeV and 2.92MeV Protons

S.Futatsugawa, K.Ishii, K.Yamamoto, S.Matsuyama, H.Yamazaki, K.Sera and H.Orihara
Int'l Journal of PIXE Vol.10(1,2): 63-69, 2000

Spectrum Analysis Taking Account of the Tail, Escape Functions and Sub-lines. (SAPIX version 4)

Sera, K. and Futatsugawa, S.
Int'l Journal of PIXE Vol.10(3,4): 101-114, 2000

PIXE Analysis of Ashes Generated in the Incinerator for Radioactive Waste

Futatsugawa, S., Hatakeyama, S., Saitoh, Y., Matsushita, M., Kobayashi, S. and Sera, K.
Int'l Journal of PIXE Vol.10(3,4): 137-146, 2000

Differential Responses of Copper(I).and Copper(II) on Liver Copper Accumulation in the Long-Evans Cinnamon (LEC) Rats Studied by PIXE Determination

Ohta, A., Bu, G., Matsubayashi, T., Mihara, H., Nemoto, N., Miyazawa, S., Furukawa,K., Katou, T., Oda, E.,
Sera, K., Futatsugawa, S. and Saitoh, Y.
Int'l Journal of PIXE Vol.10(3,4): 155-160, 2000

PIXE 法がもつ環境科学支援ツールとしての可能性について

世良耕一郎、村尾智

通商産業省工業技術院地質調査所月報 第 51 巻 7 号 317-324 (2000)

腎疾患患者、透析患者における微量元素の動態

-腎機能と血清および尿中の微量元素の関連を中心に-

三浦吉範、中居恵子、世良耕一郎

岩手医学会誌 第 52 巻 1 号 33-41 (2000)

毛髪が語るあなたの履歴と健康 ―私たちの生活に密着した PIXE の応用例―

世良耕一郎

放射線と産業 第 86 号 特集”生活に身近なイオンビーム利用” 4-9 (2000)

放射線によるアポトーシス

原田 聡

放射線と産業 第 86 号 34-39 (2000)

PIXE を用いた焼却灰に含まれる元素の挙動調査

二ッ川章二、畠山智、斎藤義弘、松下幹夫、小林修二、世良耕一郎

第 17 回 PIXE シンポジウム要旨集：2000 (23)

NMCC における PIXE 分析の現状

二ッ川章二

第 37 回理工学における同位元素研究発表会要旨集：2000 (45)

連載総説 “Bio-PIXE その理論と応用” 第 1 章 (1) [緒言]

世良耕一郎、二ッ川章二

RADIOISOTOPES 49(8) 409-410 (2000)

連載総説 “Bio-PIXE その理論と応用” 第 2 章 生物試料定量分析のための試料調製

(1) 生体試料のための電子レンジを用いた硝酸湿式灰化法

二ッ川章二

RADIOISOTOPES 49(9) 447-450 (2000)

連載総説 “Bio-PIXE その理論と応用”

第 3 章 生物試料の測定・定量法 ―測定条件と無標準定量分析法―

世良耕一郎

RADIOISOTOPES 49(10) 494-504 (2000)

連載総説 “Bio-PIXE その理論と応用” 第 4 章 基礎医学への応用 (1) アポトーシスと多核細胞

原田 聡

RADIOISOTOPES 49(11) 532-542 (2000)

連載総説 “Bio-PIXE その理論と応用” 第 4 章 基礎医学への応用 (2)ラットにおける Se の体内動態

夏堀雅宏

RADIOISOTOPES 49(11) 543-550 (2000)

連載総説 “Bio-PIXE その理論と応用” 第 5 章 臨床医学への応用

(1)心筋梗塞、腎疾患患者の血清中微量元素

三浦吉範

RADIOISOTOPES 49(12) 603-612 (2000)

連載総説 “Bio-PIXE その理論と応用” 第 6 章 歯学への応用 –口腔粘膜疾患と歯科用重金属–

石橋 修

RADIOISOTOPES 50(1) 12-21 (2001)

[その他]

Cerebral Glucose Metabolism and Hyperintense on T1-Weighted Magnetic Resonance Images of Globus Pallidus in Patients with Liver Cirrhosis

Akinobu Kato, Kazuyuki Suzuki, Hirokazu Kaneda, Yuukou Fujishima, Hiroshi Oikawa,
Yoshiharu Tamakawa, and Toshiaki Sasaki

Advances in Hepatic Encephalopathy and Metabolism in Liver Disease (Ed. Cihan Yurdaydin
and Hakan Bozkaya)

Ankara University Press, Ankara, 331-337, 2001.

小型サイクロトロンの医学利用

二ッ川章二

東京大学宇宙線研究所 微弱放射能測定設備利用研究会 研究報告収録：2000（69-82）

わが国の放射性医薬品の利用状況

二ッ川章二

第 129 回日本獣医学会学術集会講演要旨集：2000（135）

獣医核医学の現状と将来 –我が国における獣医核医学の実現を目指して–

伊藤伸彦、夏堀雅宏

獣医畜産新報 JVM, 53(11):903-907, 2000

外部発表

[PET]

PET を用いた前頭側頭葉型変性症の脳血流量－正常対照例、Alzheimer 病との比較－

米澤久司、高橋 智、山崎悦子、佐藤義朝、東儀英夫

第 41 回神経学会総会（松本）：2000 年 5 月

口腔悪性腫瘍に対するポジトロン CT (PET) による治療効果判定と予後

船木 聖己、星 秀樹、双木 均、杉山 芳樹、関山 三郎

第 24 回 頭頸部腫瘍学会（東京）：2000 年 6 月

頭頸部悪性腫瘍症例に対する 18FDG－PET の評価

小豆島 正典、泉澤 充、佐藤 仁、守口 斉、星野正行、東海林 理、坂巻 公男

第 41 回日本歯科放射線学会総会（岐阜市）：2000 年 10 月

[PIXE]

XMA による LES ラット肝臓 Cu 誘導肝炎肝臓癌発症機構の解析

ト 桂欄、太田顕成、松林 隆、根本典子、宮沢七郎、古川 薫、加藤時雄、織田恵理子、
世良耕一郎、二ツ川章二

日本医学放射線学会第 39 回生物部会学術大会（横浜）：2000 年 4 月

アルミニウム中毒ラットの腎の元素分析

大門建夫

第 56 回日本電子顕微鏡学会総会、シンポジウム（東京）：2000 年 5 月

Analysis of elements in the soft tissue covering titanium osteosynthesis system by PIXE method

Y.Sugiyama, S.Ishibashi, H.Furuuchi, M.Nakamura, H.Nakatani, S.Sekiyama

The 4th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery (Cheju Island, Korea)：2000 年 6 月

LEC ラット肝臓 Cu 蓄積とその制御に関する PIXE 法による測定

太田顕成、ト 桂欄、世良耕一郎、二ツ川章二

日本核医学会分科会・第 30 回腫瘍免疫核医学研究会（鹿児島）：2000 年 6 月

2 価イオンによる LEC ラット肝臓 Cu 制御の X 線放射法測定

太田顕成、ト 桂欄、曾根由美子、根本典子、宮沢七郎、古川 薫、加藤時雄、織田恵理子、
世良耕一郎、二ツ川章二

第 80 回日本医学物理学会学術大会（東京）：2000 年 7 月

NMCC における PIXE 分析の現状

二ッ川章二

第 37 回理工学における同位元素研究発表会（東京）：2000 年 7 月

PIXE 分析法によるマウス肝臓および血清・血漿中の微量元素の分析

矢永誠人、吉田 努、大山拓也、前津仁美、野口基子、大森 巍、二ッ川章二、世良耕一郎

2000 日本放射化学会年会・第 44 回放射化学討論会（神戸）：2000 年 9 月

秋田八幡平の降水中の不溶性成分と後退流跡線の相互関係

菊池良栄、預旗哲也、小川信明、梶川正弘

化学系 7 学協会連合東北地方大会（秋田）：2000 年 9 月

白神山地世界遺産登録地域内におけるブナの葉の成長に伴う葉内元素組成の変化

斉藤勝美、世良耕一郎、松井 淳、斉藤宗勝

第 7 回大気環境学会、北海道・東北支部発表会（盛岡）：2000 年 10 月

Chemical Characterization of Particles in Winter-Nighttime smog in Tokyo

K. Saitoh, K. Sera, K. Hirano and T. Shirai

7th International Conference on Atmospheric Sciences and Applications to Air Quality

November 2000, Taipei, Taiwan.

腎疾患患者、透析患者における微量元素の動態

三浦吉範、中居恵子、世良耕一郎、伊藤忠一

第 47 回日本臨床病理学会総会(郡山)：2000 年 11 月

腎細胞癌と Se についての検討

三浦吉範、中居恵子、伊藤忠一、柴田美和、藤岡知昭、松田和弘、世良耕一郎

第 17 回 PIXE シンポジウム(函館)：2000 年 11 月

半導体不純物元素の PIXE による高感度分析の実現

広瀬雅文、永野 章、二ッ川章二、世良耕一郎

第 17 回 PIXE シンポジウム（函館）：2000 年 11 月

北国の山地における大気中浮遊粒子の元素と形態的特徴

斉藤勝美、藤田将充、世良耕一郎、平野耕一郎

第 17 回 PIXE シンポジウム（函館）：2000 年 11 月

Cu 投与 LEC ラット肝臓 Cu の PIXE 分析

太田顕成、ト 桂欄、松林 隆、曾根由美子、中山茂信

第 17 回 PIXE シンポジウム（函館）：2000 年 11 月

PIXE を用いた焼却灰に含まれる元素の挙動調査

二ッ川章二、畠山智、斎藤義弘、松下幹夫、小林修二、世良耕一郎

第 17 回 PIXE シンポジウム（函館）：2000 年 11 月

応答関数、escape peak を考慮したスペクトル解析 (SAPIX version 4)

世良耕一郎、*二ツ川章二

第 17 回 PIXE シンポジウム (函館) : 2000 年 11 月

大気汚染監視用ミニサンプラーの開発 I

杉原諭、東海幸康、松山成男、山崎浩道、石井慶造、結城秀行、佐藤隆博、遠藤寛和、織原彦之丞、
二ツ川章二、世良耕一郎

第 17 回 PIXE シンポジウム (函館) : 2000 年 11 月

PIXE 分析法の水質分析への応用

松田和弘、中屋重直、世良耕一郎

第 17 回 PIXE シンポジウム (函館) : 2000 年 11 月

Change of Elemental Composition in Beech Leaves with Growth at Shirakami-Sanchi World Heritage Area

K. Saitoh, K. Sera, K. Matsui, K. Miura, N. Yamada, M. Suzuki, M. Saitoh and T. Kanbayashi

6th International Conference on Acidic Deposition, December 2000, Tsukuba, Japan

Progress of Nation-wide Common Utilization of PIXE at NMCC

Sera, K.

The 1st Sino-Japanese Seminar on Application of Acceleration Radiation

December 2000, Hsinchu, Taiwan

1997 年から 1999 年の秋田八幡平の霧生成時の空気塊の輸送経路と化学組成の関係

菊池良栄

秋田大学工学資源学部技術発表会 (秋田) : 2000 年 12 月

温泉水成分値と頭髮中元素濃度の関係

千葉啓子、岩根敦子、世良耕一郎、佐藤洋、山内博、立身政信

第 12 回岩手公衆衛生学会総会 (盛岡) : 2001 年 2 月

[その他]

わが国の放射性医薬品の利用状況

二ツ川章二

第 129 回日本獣医学会学術集会 (つくば) : 2000 年 4 月

小型サイクロトロンの医学利用

二ツ川章二

日本原子力学会 2000 年秋の大会 (青森) : 2000 年 9 月

アイソトープ廃棄物の処理・処分システムの完備を

ニッ川章二

放射性廃棄物シンポジウム（盛岡）：2000 年 9 月

放射性廃棄物シンポジウム（東京）：2000 年 12 月

獣医核医学における放射線被ばく評価

永井裕司、伊藤伸彦、夏堀雅宏、本田剛、市川歩美、福田貴英、伊藤博、高瀬勝昭

第 130 回日本獣医学会（大阪）：2000 年 10 月

カラム法を用いた¹¹C]choline の自動合成装置の作製と評価

寺崎一典、小川 彰、岩田 錬、佐々木基仁

第 40 回日本核医学総会（神戸）：2000 年 11 月

Ⅱ NMCC 報告（平成 12 年度）

II NMCC 報告

仁科記念サイクロترونセンター（NMCC）の平成 12 年度全国共同利用の状況および管理状況を報告する。

1 一年間の歩み

5 月 12 日（金）・13 日（土）に第 7 回 NMCC 共同利用研究成果発表会を岩手医科大学歯学部において開催した。また、8 月に NMCC 共同利用研究成果報文集、7（1999）を発刊し、発表会参加者および関係機関、研究所、大学等に配布した。

5 月 29 日（日）、PET と有機的つながりを持ちつつ、高度な脳研究を推進するために NMCC に隣接して建設された岩手医科大学先端医療研究センター超高磁場 MRI 研究施設の開所式が行われた。

7 月 3 日（月）～5 日（水）、日本青年館で開催された「第 37 回理工学における同位元素研究発表会」において、「NMCC の PIXE 分析の現状」について研究発表をした。

8 月 21 日（月）～23 日（水）、神戸舞子ビラにおいて、大阪市立大学・兵庫県立高齢者脳機能研究センター主催の「PET サマーセミナー '2000」が開催され、NMCC から 3 名が参加した。

9 月 10 日（日）に、茅記念滝沢研究所、武見記念館とともに第 10 回ラジオメディカルセンター施設公開を行った。NMCC は施設見学、毛髪 PIXE 分析実演、「仁科芳雄の生涯」のビデオ放映、アロカ株式会社の協力による骨密度測定および医師による健康相談を実施した。なお、全体の参加者は約 1200 名であった。

9 月 15 日（金）～17 日（日）、青森大学で開催された「日本原子力学会 2000 年秋の大会」において、「小型サイクロトロン医学利用」について研究発表をした。

11 月 1 日（水）～3 日（金）、神戸国際会議場において第 40 回日本核医学会総会が開催され、NMCC より 2 名が参加した。

11 月 15 日（水）～17 日（金）、函館市民会館において開催された第 17 回 PIXE シンポジウムにおいて PIXE に関する研究発表をした。

平成 12 年 2 月 5 日（月）～7 日（水）、田沢湖ハイツにおいて「PET 化学ワークショップ '2001」が開催され、NMCC から 3 名が参加した。

総合メンテナンスはサイクロترون関係が 8 月、PET 関係が 8 月と 2 月にそれぞれ実施した。

2 全国共同利用実績

平成 12 年度より通年申込を受け付けることとした。通年・前期の NMCC 共同利用課題一覧および後期の NMCC 共同利用課題一覧を表 1 および表 2 に示す。平成 12 年度の利用課題項目毎の割当回数および利用実績を表 3 に示す。

表 1. 平成 12 年度 通年・前期 NMCC 共同利用申込課題

	課題申込者	(研究者)
【PET】		
1. [¹⁸ F]FDG-PET 糖代謝と血流・交感神経イメージよりみた Transmyocardial Laser Revascularization(TMLR)治療の評価 [前期]	岩医大第三外科：川副	浩平（鎌田 潤也）
2. 精神疾患における大脳白質の循環代謝量と精神症状の関連に関する研究 [前期]	岩医大神経精神：酒井	明夫（酒井 明夫）
3. 老年期痴呆における脳血流、脳酸素代謝 ー①Frontotemporal lobar degeneration の脳血流、脳酸素代謝ー ー②アルツハイマー型痴呆の経時的変化ー	岩医大神経内科：東儀	英夫（東儀 英夫）
4. パーキンソン病、および老年期痴呆におけるドーパミン系、セロトニン系神経伝達物質、受容体の検討	岩医大神経内科：東儀	英夫（東儀 英夫）
5. 肝硬変における脳内ベンゾジアゼピン受容体動態の検討	岩医大第一内科：加藤	章信（鈴木 一幸）
6. 頭頸部悪性腫瘍患者に対する予後への検討 ー動注癌化学療法症例に対してー	岩医大二口腔外：関山	三郎（船木 聖己）
7. 口腔癌における[¹⁸ F]FDG-PET の偽陽性成績の検討	岩医大歯放射線：小豆島正典	（小豆島正典）
8. ポジトロンCTによる脳機能地図の作成	東北大加齢医研：福田	寛（川島 隆太）
9. 抗不整脈剤の心筋虚血に与える影響	岩手県中央病院：田巻	健治（田巻 健治）
10. 骨軟部腫瘍の PET 有用性について	岩医大整形外科：白石	秀夫（白石 秀夫）
11. PETによる食道癌化学放射線治療後の効果判定	岩医大放射線科：中村	隆二（中村 隆二）
12. 血行力学的脳虚血に対する perindopril erbumine の効果	岩医大脳神経外：小川	彰（小笠原邦昭）
【薬剤合成】		
1. オンカラムメチレーション法による ¹⁴ C 標識薬剤の合成	岩医大サイクロ：寺崎	一典（寺崎 一典）
2. [¹⁴ C]Choline の合成と PET 薬剤としての生物学的評価	岩医大サイクロ：寺崎	一典（寺崎 一典）
【PIXE】		
1. PIXE の草地・畜産分野での応用法の確立 [前期]	農水省草地試験：安藤	貞（安藤 貞）
2. 木材、シロアリおよび木彫文化財試料の元素分析 [前期]	京都大木質科研：景守	紀子（景守 紀子）
3. ツキノワグマの組織中微量元素分析（第 2 期） [前期]	岩大農学部獣医：佐藤	至（佐藤 至）
4. 放射線照射後の腫瘍細胞における、細胞内小器官間の微量元素動態と、Bax/Bcl-2 間との関連性 [前期]	岩医大放射線：原田	聡（原田 聡）
5. PIXE 法による微小生物中の微量元素の定量に関する研究Ⅲ	秋田大教育文化：岩田	吉弘（岩田 吉弘）
6. セレンの体内動態に関する研究	北里大獣医放射：伊藤	伸彦（夏堀 雅宏）
7. LEC 肝臓 Cu に対する 2 価イオンの影響	北里大医学部：太田	顕成（太田 顕成）
8. 血清中の微量元素の測定	岩手予防医協会：高橋牧之介	（桜井 則彰）
9. 亜鉛欠乏マウス臓器中の微量元素の定量	静岡大理学部：矢永	誠人（矢永 誠人）
10. 鉱物中にトラップされた流体（流体包有物）の元素の定量	秋田大地球資源：石山	大三（石山 大三）
11. PIXE 法による生体および環境物質中微量元素の定量	岩医大教養化学：松田	和弘（松田 和弘）
12. PIXE を用いた生体試料中の微量元素分析	岩医大臨検査医：三浦	吉範（三浦 吉範）
13. 口腔粘膜における元素分析Ⅳ	岩医大二口腔外：関山	三郎（石橋 修）
14. PIXE の多目的利用のための測定法、解析法の開発	岩医大サイクロ：世良耕一郎	（世良耕一郎）
15. PIXE 定量分析のための試料調整法Ⅲ	R I 協会 NMCC：二ツ川章二	（二ツ川章二）
16. PIXE 法による生体試料中微量元素の定量	大妻女大社情報：櫻井	四郎（櫻井 四郎）
17. 生体組織中における微量元素の定量	都立保健科学大：加藤	洋（加藤 洋）

18. CDDP 投与時の組織 Pt 量の測定	岩医大二口腔外：関山 三郎（星 秀樹）
19. PIXE による環境汚染監視網の開発	東北大大学院工：石井 慶造（石井 慶造）
20. 頸椎後縦靱帯骨化症例と非骨化症例における頸椎黄色靱帯、項靱帯、皮膚中の微量元素の定量Ⅱ	岩医大整形外科：嶋村 正（鳥羽 有）
21. 降水及び霧水中の不溶性成分の同定と輸送経路の推定	秋田大環境物質：小川 信明（菊地 良栄）
22. ブナの葉を用いての大気環境モニタリング調査	環境庁自然保護：関山 和敏（斉藤 勝美）
23. 2.5 μm以下の粒子状物質による健康影響等の調査手法に関する研究	横浜市環境科研：牛山 修一（平野耕一郎）
24. 岩手山麓湧水および温泉水の PIXE 分析Ⅲ	R I 協会 NMCC：二ツ川章二（斉藤 義弘）
25. 急性期脳梗塞患者髄液中の Ca^{2+} , Mg^{2+} , Se^{2+} の PIXE 定量分析	岩医大脳神経外：小川 彰（紺野 広）
26. 微量元素による環境・疾病モニタリングの構築	順天堂大医学部：千葉 百子（千葉 百子）
27. PIXE の産業分野への応用	住友重機技発セ：広瀬 雅文（広瀬 雅文）
28. ゴールドラッシュ地域における環境管理、環境計画、およびリスクコミュニケーションに関する学際的研究	工技院地質調査：村尾 智（村尾 智）

【その他】

1. 培養癌細胞への ^{18}F FDG 集積に対する細胞周期依存性	岩医大歯放射線：小豆島正典（佐藤 成大）
2. 獣医核医学のための RI 安全利用に関する基礎的研究	北里大獣医畜産：伊藤 伸彦（伊藤 伸彦）
3. ウサギ VX2 舌癌に対する PET 用核種の集積	岩医大歯放射線：泉澤 充（泉澤 充）
4. 軽元素の放射化分析のための迅速化学分離法の開発	高エネ研究機構：榎本 和義（榎本 和義）
5. パッシブモニターとしての高純度ケイ素吸着/荷電粒子放射化分析法の開発と応用	武蔵大人文学部：薬袋 佳孝（薬袋 佳孝）

表 2. 平成 12 年度 後期 NMCC 共同利用申込課題

	課題申込者	（ 研究者 ）
【PET】		
1. ^{18}F FDG-PET 糖代謝および心臓磁界計測による冠血行再建術後の生存心筋の評価 —糖負荷 ^{18}F FDG-PET を基準として心臓磁界計測による生存心筋の評価の検証—	岩医大第三外科：川副 浩平（鎌田 潤也）	
2. 精神疾患における大脳白質の循環代謝量と精神症状の関連に関する研究	岩医大神経精神：酒井 明夫（酒井 明夫）	
3. 血行力学的脳虚血における高次脳機能と benzodiazepine receptor との関連	岩医大脳神経外：小川 彰（小笠原邦昭）	
4. FDG-PET による肺癌の微小肺内転移巣の検索	岩医大第三内科：井上 洋西（井上 洋西）	
【PIXE】		
1. PIXE の草地・畜産分野での応用法の確立	農水省草地試験：安藤 貞（安藤 貞）	
2. 木材、シロアリおよび木彫文化財試料の元素分析	京都大木質科研：景守 紀子（景守 紀子）	
3. 放射線照射後の腫瘍細胞における、細胞内小器官間の微量元素動態と、Bax/Bcl-2 間との関連性	岩医大放射線：原田 聡（原田 聡）	
4. PIXE 分析による健康調査試料中の環境化学物質濃度の検討	岩県大盛岡短大：千葉 啓子（千葉 啓子）	
5. バングラディシュに於ける地下水ヒ素汚染の研究	大阪市大理学部：三尾野重義（三尾野重義）	

平成 12 年度後期の NMCC 共同利用課題は、前期から継続する通年課題に上記課題を加えて PET 14 件、PIXE 29 件、薬剤合成 2 件、その他 5 件、合計 50 件になります。

表3 平成12年度 NMCC 共同利用実績

	研究課題		割当回数	利用回数		利用時間	備考
	(件)	半年	(回)	(回)	割当外	(hr)	
PET	16	6	156	188	45	564	患者数 223
PIXE	33	9	305	340	122	991	
薬剤合成	2		7	7	0	21	
その他	5		23	9	2	27	
合計	56		491	544		1603	

注) 研究課題件数は、平成12年度より通年利用を受け付けたため(通年+半年)で示す

3 JRIA・PET 用ファントムの貸出状況

平成6年度から貸出を開始したJRIA・PET用ファントムの平成12年度の貸出状況を表4に示す。2週間を1単位としている。

表4 平成12年度 JRIA・PET用ファントム貸出状況

貸出期間	貸出先
6/26～ 7/07	東北大学サイクロترونR I センター
8/01～ 8/08	東北大学医学部附属病院
8/07～ 8/18	国立長寿医療研究センター
8/19～ 9/01	国立長寿医療研究センター
9/19～10/29	西台クリニック
12/18～12/29	群馬大学医学部附属病院
1/24～ 2/01	東北大学医学部附属病院
3/26～ 4/07	群馬大学医学部附属病院

4 セミナーの開催

平成11年度のNMCC共同利用の研究成果を公表する第7回NMCC共同利用研究成果発表会を平成12年5月12日(金)・13日(土)、岩手医科大学歯学部において開催した。発表演題数はPETが9題、PIXEが27題、ファントム実験・薬剤合成が5題であった。また、前(社)日本アイソトープ協会仁科記念サイクロترونセンター長小嶋正治先生による「PETにかかわる研究の思い出」と題する特別講演を行った。参加者は合計約80人(マスコミ関係者を含む)であった。

5 施設・設備の運転状況

平成元年度からのサイクロトロンの稼働時間を表5に示す。共同利用を開始した平成5年度より年間の稼働日数は約200日、稼働時間は約1250時間であり、設備はフル稼働状態が継続している。サイクロトロンの稼働時間の8割以上をPIXE利用が占めている。薬剤毎のPET検査回数および診療利用部門を表6に示す。今年から臨床日数を増加したため、PET検査件数が増加した。特に、FDGを用いた検査が増加した。

表5 サイクロトロンの稼働時間（日数）

年度	PET	PIXE	RI合成	開発・調整	合計	（日数）
H1	0	0	0	25	25	10
H2	0	164	43	115	322	132
H3	4	496	66	82	648	174
H4	63	905	39	39	1046	203
H5	130	1168	25	10	1333	199
H6	188	964	33	18	1204	194
H7	173	1090	32	11	1306	198
H8	181	1040	13	4	1237	182
H9	178	1178	15	7	1377	194
H10	184	1129	5	17	1335	183
H11	150	1043	12	15	1219	187
H12	181	991	4	9	1186	177

表6 平成12年度 PET検査件数

FDG	2口外科	50	113
	歯科放射線科	30	
	放射線科	11	
	整形外科	9	
	3外科	8	
	3内科	5	
Gas＋水	神経内科	34	72
	脳外科	28	
	精神神経科	10	
水	東北大学	18	19
	整形外科	1	
FMZ	脳外科	8	15
	1内科	7	
水＋NMSP	神経内科		4
合計			223

6 放射線管理

平成 12 年度の放射線管理は、関係法令を遵守し、良好な管理がおこなわれた。

放射線業務従事者

平成 12 年度の所属事業所別の放射線業務従事者数を表 7 に示す。

表7 平成12年度 放射線業務従事者	
日本アイソトープ協会	5名
岩手医科大学	36名
岩手大学	1名
北里大学	2名
秋田大学	1名
東北大学	2名
都立保健科学大学	1名
島津メディカルシステムズ	2名
東京電子	3名
住友重機	1名
住友試験検査	1名
合計	55名

表8 平成12年度 教育訓練実施状況				
4月	再教育	R I 協会 岩手医大		5名 28名
随時	予防規定のみ		13回	19名
	所属機関で実施			13名
合計				65名
うち10名は登録せず				

教育・訓練

NMCC でおこなった平成 12 年度放射線障害防止法に基づく教育・訓練の実施状況を表 8 に示す。

健康診断

NMCC 所属の放射線業務従事者については、放射線障害防止法に基づく健康診断を年 1 回、労働安全衛生法電離則に基づく健康診断を年 4 回（1 回は放射線障害防止法の健康診断と重複）実施した。なお、関係法令に基づく健康診断省略条件に合致する場合は、規則に定める手続きを経てその一部または全部を省略した。NMCC に所属しない放射線業務従事者については、所属事業所が放射線障害防止法に基づく放射線業務従事者の健康診断を実施し、その結果の写しを NMCC に提出している。なお、健康診断の結果、放射線を原因とする異常は認められなかった。

放射線業務従事者の被ばく

岩手医科大学サイクロترونセンター職員を含む NMCC 所属の放射線業務従事者の外部被ばく線量当量は、フィルムバッチ、リングバッチおよびポケット線量計によって測定した。NMCC に所属しない放射線業務従事者の NMCC における外部被ばく線量当量はフィルムバッチまたはポケット線量計を用いて測定した。また、内部被ばく線量当量は計算の結果全て記録レベル以下であった。平成 12 年度における放射線業務従事者の実効線量当量および組織線量当量のレベル分布を表 9 に示す。実効線量当量および組織線量当量とも全て法令に定める線量当量限度以下であった。

表9 平成12年度個人線量当量年度累計値

実効線量当量 ($\leq 50\text{mSv}$)	1mSv 以下	53 名
	1mSv を超え 5mSv 以下	2 名
	計	55 名
組織線量当量		
水晶体 ($\leq 150\text{mSv}$)	1mSv 以下	53 名
	1mSv を超え 5mSv 以下	2 名
	計	55 名
皮膚 ($\leq 500\text{mSv}$)	1mSv 以下	47 名
	1mSv を超え 5mSv 以下	6 名
	5mSv を超え 25mSv 以下	1 名
	25mSv を超え 50mSv 以下	1 名
	計	55 名
その他 ($\leq 500\text{mSv}$)	1mSv 以下	53 名
	1mSv を超え 5mSv 以下	2 名
	計	55 名
女子の腹部 ($\leq 13\text{mSv}/3\text{月}$)	1mSv 以下	7 名
	1mSv を超え 5mSv 以下	0 名
	計	7 名

場所の測定

放射線の量の測定および放射性同位元素による汚染の状況の測定を放射線障害防止法に基づき実施した。いずれも法令に定める基準値以下であった。

排気・排水中の放射能濃度

排気・排水中の放射能濃度の測定を放射線障害防止法に基づき実施した。いずれも法令に定める濃度限度以下であった。