

心拍再同期療法(CRT)：右室と左室の収縮の協調性あるいは左室内局所収縮の協調性の障害が、心ポンプ不全の原因となっている場合に、両心室ペースングに

よって協調性の回復を図る新しい心不全治療である。したがって、その適応決定は協調性障害の程度の評価が重要となる。

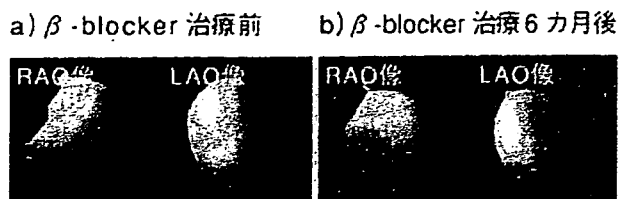


図5 β 受容体遮断薬による心不全(拡張型心筋症の一例)治療への応用

^{99m}Tc -MIBIを用いたQGS SPECT.

- a) LVEDV = 300 ml, LVESV = 255 ml, LVEF = 15%.
- b) LVEDV = 204 ml, LVESV = 134 ml, LVEF = 34%.

安静時の心電図同期心筋血流 SPECT 像に図3のような画像処理を適用すれば、負荷誘発性の左室収縮不全(post-exercise myocardial stunning)を検出することができ、虚血重症度の評価に役立つ。米国では、本法から得られた負荷誘発の欠損スコア(summed difference score)と負荷後の左室駆出率(post-EX LVEF)の両者に基づいて予後が評価され、治療方針が決定されている⁶⁾。

2)心不全に対する β 受容体遮断薬治療への応用

拡張型心筋症に対する心不全治療として、 β 受容体遮断薬治療が広く利用されるようになったが、心不全を増悪させるケースがあるため、嚴重な左室機能の監視が必要とされている。この場合、LVEFとともに左室容積の変化(左室remodeling)をモニタする必要があることから、QGS法の利用が効果的である⁷⁾。図5は治療奏功例であるが、QGS法によってLVEFの増加、左室容積の縮小(左室reverse remodeling)という治療効果が明瞭に示されている。

3)心不全に対する心拍再同期療法への応用

β 受容体遮断薬治療と並んで、心不全治療の有力な方法として応用が進んでいるのが、両心室ペースングによる心拍再同期療法(CRT)である。左室局所の非協調的な収縮運動(dyssynchrony)

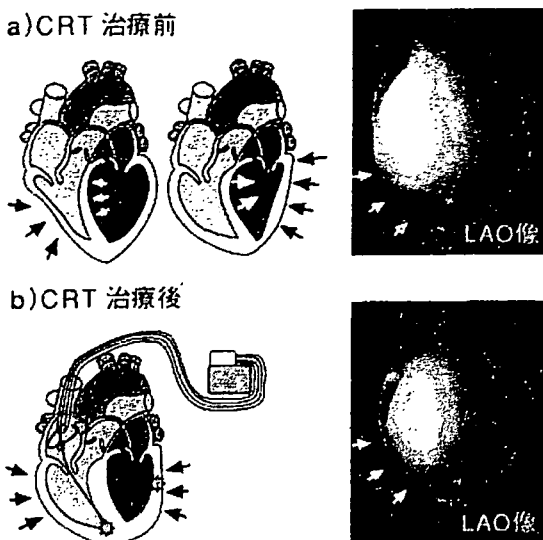


図6 心拍再同期療法(CRT)による心不全(Becker型筋ジストロフィ)治療への応用

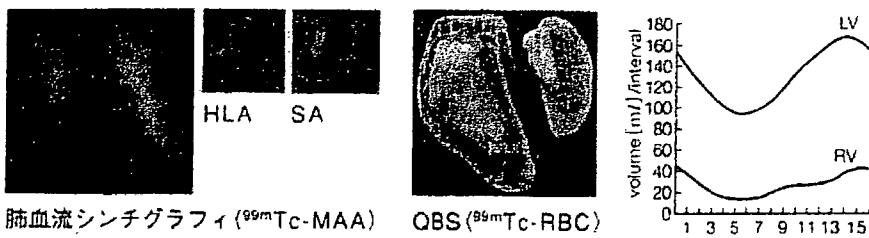
- a) LVEDV = 231 ml, LVESV = 173 ml, LVEF = 25%.
- b) LVEDV = 162 ml, LVESV = 91 ml, LVEF = 44%.

を両心室ペースングによって協調化(同期化)することで、左室機能の改善を図ることがその原理である。したがって、左室のdyssynchronyの程度が強い症例ほどその有効性が大きいと考えられ、治療適応決定のために、その定量解析が求められている⁸⁾。QGS法は、左室の局所壁運動を3次的に観察できることから、同解析への応用に大きな期待がもたれている⁹⁾。図6は、CRT治療前後に実施されたQGS法の成績である。左室中隔部の収縮不全(→)がCRT治療によって正常化し、LVEFが増加したことが明瞭に示されている。このようにQGS法はCRT治療の効果判定にも有用性が高い。

4)不整脈原性右室異形成症(ARVD)の診断への応用

ARVDは心筋の脂肪浸潤に起因した右室障害と右室原性心室頻拍を特徴とするが、左室心筋への病変波及例も存在するため、両心室の心筋性状と機能を評価することが重要である。

a) 外科的肺動脈血栓摘出術前



b) 外科的肺動脈血栓摘出術後

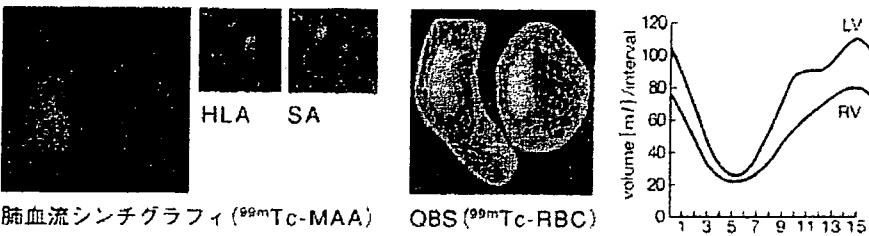


図7 心電図同期心プールSPECT(QBSソフトウェア)の臨床応用

慢性肺動脈血栓症に対する外科的血栓摘出術の効果判定への応用(肺血流シンチグラフィの改善とともに顕著な右室機能の改善が観察された)。

a) LVEF = 69%, RVEF = 39%.

b) LVEF = 77%, RVEF = 73%.

ファーストパス法とQGS法を連続して行うと、ファーストパス法による右室機能の評価、さらに心筋SPECT像による右室ならびに左室心筋の組織性状の評価、QGS法による左室機能の評価が可能である。すなわち、ARVDの診断に必要なすべての情報が一度に入手可能であるため、同疾患での有用性は特筆される。

5. QBS法への期待

心電図同期心筋血流SPECTでのQGS法を利用した左室機能計測が臨床に定着しつつあるが、同法では右室心筋の描出が不良であるため、右室機能計測は困難である。これを打開する方法として考案されたのが、心プールシンチグラフィ(RNA法)へのSPECT撮像法の導入である。心電図同期心プール像の撮像はQGS法と同じ手法で行われ、技術的には問題なかったが、右室ならびに左室の分離や輪郭抽出の面で優れた画像処理法の開発を必要とした。そこでGermanoらは、QGSソフトウェアの完成に続いて、そのノウハウを導入して、心電図同期心プールSPECTからの両心室の内腔輪郭抽出(閾値法による)とそれに基づく心機能解析処理

を実行するQBSソフトウェアを開発した¹⁰⁾。右室と左室の各内腔輪郭抽出のためのマスクング、再構成のための軸設定、閾値の設定値の調節、弁口部の境界設定などはマニュアル操作を必要とするが、処理ステップはかなり自動化されている。したがって計測の再現性が高く、またMRIでの計測値との比較から、RVEFは $r = 0.88$ 、LVEFは $r = 0.94$ 、RV容積は $r = 0.91$ 、LV容積は $r = 0.96$ の優れた相関性が示されている。図7は、慢性肺動脈血栓症の一例であり、QBSソフトウェアの適用によって外科的血栓摘出術による右室機能の改善効果(右室容積の縮小と右室駆出率の上昇)が顕著に示されている。しかし、著者らの経験では、左室機能計測の安定性に比べて、右室については輪郭抽出の不具合を経験することが多い。右室機能計測が重要な目標であることを考えると、QBSソフトウェアのさらなる技術改良が必要であると思われる。

■著者連絡先メールアドレス

yishida@hsp.ncvc.go.jp

■文献

1) Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, et al: Automatic quantification of ejection fraction from gated

- myocardial perfusion SPECT, J Nucl Med 36(11): 2138-2147, 1995
- 2) Clinical Gated Cardiac SPECT: Germano G, Berman DS, ed, Futura Publishing Company, Inc., 1999
 - 3) 下津順子, 石田良雄, 村川圭三ほか: ^{99m}Tc -MIBI 心電図同期心筋 SPECT による左室機能自動計測の信頼性の検討, 核医学 34(12): 1093-1099, 1997
 - 4) Paul AK, Nabi HA: Gated myocardial perfusion SPECT: basic principles, technical aspects, and clinical applications, J Nucl Technol 32(4): 179-187, 2004
 - 5) Go V, Bhatt MR, Hendel RC: The diagnostic and prognostic value of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging, J Nucl Med 45(5): 912-921, 2004
 - 6) Sharir T, Germano G, Kang X, et al: Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction, J Nucl Med 42(6): 831-837, 2001
 - 7) 石田良雄: Gated SPECT は臨床に役立つか— ^{99m}Tc 標識血流製剤による心筋血流・心機能の同時評価—, 核医学 39: 1-6, 2002
 - 8) Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al: Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy, J Am Coll Cardiol 44(9): 1834-1840, 2004
 - 9) Kiso K, Nishimura Y, Fukushima K, et al: Assessment of nonuniform LV regional performance by ECG-gated myocardial perfusion SPECT for predicting functional response to cardiac resynchronization therapy, J Nucl Med 48(Suppl 2): 232, 2007
 - 10) Van Kriekinge SD, Berman DS, Germano G: Automatic quantification of left ventricular ejection fraction from gated blood pool SPECT, J Nucl Cardiol 6(5): 498-506, 1999

臨床工学ジャーナル[クリニカルエンジニアリング]

Clinical Engineering

[クリニカル エンジニアリング]

- 月刊誌・毎月25日発売
- B5判
- 定価 1,470円(本体1,400円+税5%)
- 年間定期購読 17,640円
(本体16,800円+税5%)

2007年8月号(Vol.18 No.8)・好評発売中!

【特集】酸素療法入門

編集責任 磨田 裕(埼玉医科大学国際医療センター麻酔科)

- 酸素療法に必要な病態生理に関する知識…大塚将秀
- 酸素療法に必要な酸素供給源に関する知識
……………瓜生伸一
- 酸素療法に用いられる酸素マスク……………宮本顕二
- 高流量システム—酸素療法での高流量とは—
……………飯島光雄
- 在宅酸素療法……………榎本 保
- 高気圧酸素療法……………柳下和慶
- 酸素療法に必要なモニタリング……………相嶋 登
- 酸素療法における安全対策……………尾崎孝平ほか

【ショートトピックス】

- 安全使用向上を目的とした輸液セット等の滴数統一について……………浦清恵輔
- [心臓手術の実際—外科医が語る術式, 臨床工学技士が語る体外循環法—]
第22回 大動脈縮窄症, 大動脈弓離断症を合併した症例に対する手術と体外循環法—岡山大学病院— ……笠原真悟ほか
- [臨床工学技士のための「二度目の物理学入門」]
第17回 熱①—熱に関する物理現象—……………嶋津秀昭
- [臨床工学技士育成の精神をたずねて]
第11回 桐蔭横浜大学医用工学部臨床工学科
—研究者としても高度な能力をもつ臨床工学技士の育成を目指して—……………佐藤敏夫

【トピックス】

- 医療法改正による医療機器安全対策の充実と臨床工学技士の役割……………那須野修一

- [活動報告]平成19年第17回日本臨床工学会……………編集部
- 透析技術認定士認定試験情報



秀潤社

〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3-5-1 興和一橋ビル別館3階
TEL: 03-5281-0552(営業部) FAX: 03-5281-0550
E-mail: info@shujunsha.co.jp URL: http://www.shujunsha.co.jp/

SPECT を使った脳機能画像の定量化と標準化

飯田 秀博*¹ 渡部 浩司*¹ 赤松 哲哉*¹ 中澤 真弓*¹
 松原 佳亮*¹ 竹内 朝子*¹ 岩田 倫明*¹ 林 拓也*¹
 横田 千晶*² 福島 和人*³ 福本 真司*³

The Validity and Value of a Quantitative SPECT Reconstruction Package (QSPECT)
 for evaluating Multi-center Clinical Trials

by

Hidehiro Iida, D.Sc., Ph.D.*¹, Hiroshi Watabe, Ph.D.*¹, Tetsuya Akamatsu, B.Sc.*¹,
 Mayumi Nakazawa, M.Sc.*¹, Keisuke Matsubara, M.Sc.*¹, Asako Takeuchi, M.Sc.*¹,
 Michiaki Iwata, M.Sc.*¹, Takuya Hayashi, M.D., Ph.D.*¹, Chiaki Yokota, M.D., Ph.D.*²,
 Kazuto Fukushima, M.D., Ph.D.*³, and Shinji Fukumoto, B.Sc.*³

from

*¹Department of Investigative Radiology, National Cardiovascular Center Research Institute,

*²Department of Cerebrovascular Medicine, National Cardiovascular Center Hospital, and

*³Department of Radiology, National Cardiovascular Center Hospital

SPECT has the potential to provide parametric functional images, in a "quantitative" manner, for several radio-tracers *in vivo*, as has been widely done with PET. Due to the ready availability of SPECT, in addition to the well-established delivery/transportation of various radio-ligands, SPECT has an advantage for large-scale clinical evaluation. It has, however, been considered that the accuracy and inter-institutional reproducibility of SPECT are not well verified, which is largely attributed to a lack of general consensus of reconstruction procedures (attenuation/scatter correction). We have recently developed a novel method to reconstruct SPECT images from existing projection data including appropriate corrections for scatter and attenuation in the object. We have demonstrated that this program is capable of providing accurate radio-distribution in the brain and thorax regions, and also rest-Diamox CBF using split-dose ¹²³I amphetamine (IMP). Various phantom experiments also supported the validity of inter-institutional reproducibility. These data suggested that QSPECT could be a useful tool for quantitative mapping in clinical research, allowing for large scale clinical evaluations even when using SPECT cameras from different manufacturers.

(Received July 7, 2007; accepted July 11, 2007)

Key words : SPECT, cerebral infarction, cerebral blood flow reserve, quantitative
 Jpn J Neurosurg (Tokyo) 16 : 742-752, 2007

はじめに

SPECT は、PET と同様に種々の生体機能をイメージ

ングすることができ、循環器系疾患の診断を中心に、臨床医学において重要な役割を担ってきた。組織血流、基質代謝、神経受容体のイメージング、さらに近年では遺

*¹国立循環器病センター研究所先進医学センター放射線医学部 〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 (連絡先: 飯田秀博)

Address reprint requests to: Hidehiro Iida, D.Sc., Ph.D. Department of Investigative Radiology, National Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita-shi, Osaka 565-8565, Japan

*²国立循環器病センター病院脳血管内科, *³国立循環器病センター病院放射線診療部

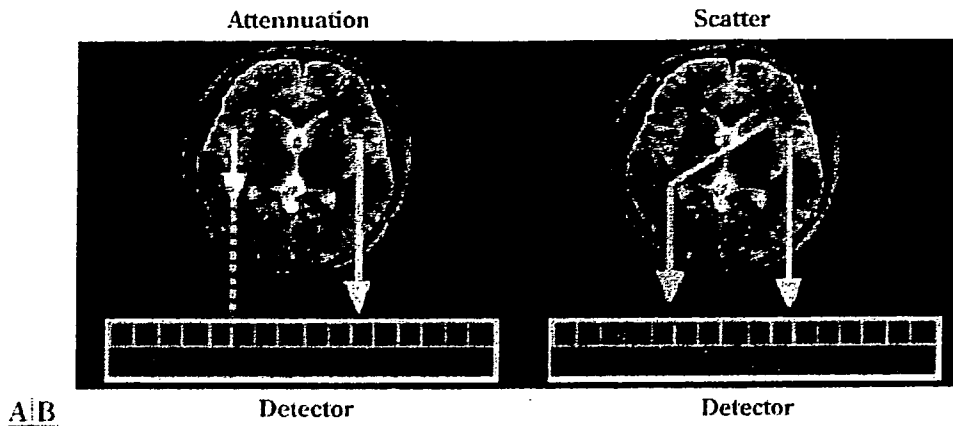


Fig. 1 Two important source of errors, namely the photon attenuation (A) and the Compton scatter (B).

伝子発現や、蛋白やペプチドの動態イメージングも可能になりつつある。臨床施設における SPECT の汎用性は高く、また多くの診断放射性薬剤の流通が確立していることから、多くの臨床研究にも応用されている。PET を使った創薬支援が議論される中、大規模な臨床評価試験での SPECT の貢献が期待される。しかし現時点では SPECT 画像の定量性は必ずしも保障されておらず、施設を超えた再現性は確保できていないとされる⁴⁾。これは、機器ごとに画像を再構成する手法や散乱線や吸収補正を行う手技が統一化されておらず、現実には操作者の技術に依存すること、加えて装置のクオリティコントロール (QC) が未成熟であり、機器メーカー間で異なることが原因であった。

定量的な SPECT 画像再構成においては多くの数学的手法が提案され、また散乱線を補正する方法についても多くの論文報告がなされてきた。最新の技術を用いると、上記2つの補正は十分に正確に行うことができ、PET に匹敵する精度での画像提示が可能であると考えられている。われわれは、これらの技術を結集して汎用的な SPECT 画像再構成パッケージ (QSPECT) の開発に着手し、Windows コンピュータで実行できるプログラム群を開発した。これに基づいて SPECT 診断の精度向上、検査と解析にかかるプロトコルの最適化と標準化を目指すものである。SPECT 装置を使った機能画像診断における施設間誤差を最小限にすることで、今までにない生体機能イメージングの客観的評価基準の確立が可能であると考え⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。また、このような定量計測で得られた SPECT 画像に対してコンパートメント数理モデル解析を適用することで、1回の検査で安静時および血管拡張時の複数の局所脳血流量の画像撮像も可能になった¹³⁾。この方法に基づき、血行力学的脳虚血診断検査への応用

が可能になった。

本稿では、QSPECT 画像再構成と血行力学的脳虚血診断検査のそれぞれの理論背景、撮像と画像解析にかかる基盤技術を概説し、機能画像の定量解析の意義と妥当性について議論する。施設を超えた再現性を確保するための課題についても述べる。

定量的な SPECT 画像再構成法

一般的な臨床脳 SPECT 検査では、60~80%の光子が体内で吸収を受け、30~40%の光子が散乱によって偽りの信号を与えている (Fig. 1)。脳 SPECT 検査では、ほぼすべての装置で吸収補正がなされるようになっている。しかし頭部輪郭抽出法などの補正における詳細な手技は必ずしも統一化されておらず、例えば頭蓋の輪郭抽出の方法や精度、また吸収減弱係数は、ユーザーが任意な数値を設定するような仕様が通常である。散乱線補正については、手法そのものが機種ごとに異なり、装置によっては補正を行わない場合もある。この場合には、吸収減弱係数としては理論的な数値に固定するのではなく、ユーザーが任意な数値を設定することでアーチファクトの除去あるいは軽減を推奨している。したがって画像再構成に必要なパラメータ数値の選択は、各機関の技師などの判断に基づいて行われ、本来は画質改善や補正の精度向上を目的にするものであるが、しかし施設間誤差の要因になっていることは明らかである。結果として画像のコントラストは装置メーカーや機種によって異なり、またさらに機種ごとに異なる画像の表示法 (カラースケールなど) も、装置を超えた再現性を確保することを難しくしている。近年、欧州にてなされた多施設評価研究では、SPECT 画像の施設間誤差は予想以上に大き

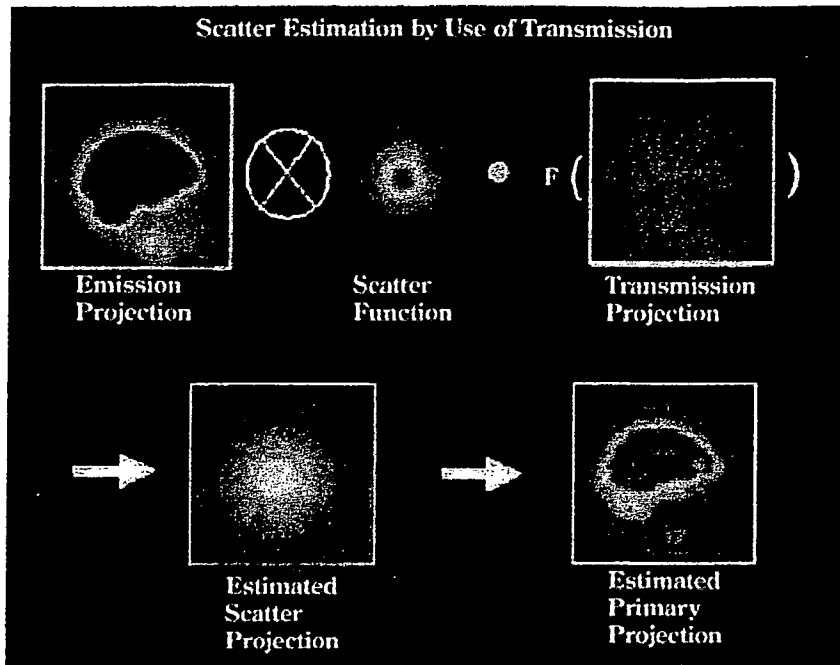


Fig.2 Schematic diagram of the transmission-dependent convolution subtraction (TDCS) method implemented in the QSPECT program for scatter correction. Geometric means of emission projections were first convolved with an empirically determined scatter function, and were scaled pixel-by-pixel using an empirically defined relation between the scatter fraction and attenuation factor. Transmission projections were generated from a constant μ map in the object. The inverse of the transmission projection is displayed in the figure.

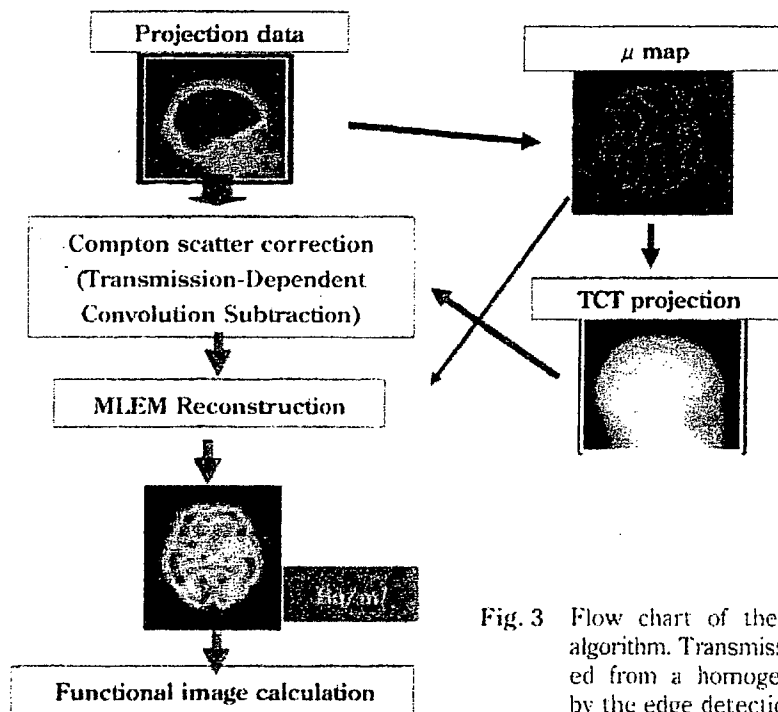


Fig.3 Flow chart of the QSPECT reconstruction algorithm. Transmission projection was generated from a homogeneous μ map generated by the edge detection procedures.

く、多施設臨床研究は困難（神話）であるとの見解が報告された²⁾。具体的には、数値的に計算された共通のプロジェクトンデータを、フランス国内の6つの施設において12の異なる画像再構成プログラムによって画像計算し、画像の絶対値およびコントラストが比較された。結果は、施設および装置、また画像処理プログラムに依

存して大きく異なっており、施設を超えた再現性を確保するためには、標準化に向けた本質的な技術開発の必要があることが確認されたところである。

SPECTにおける光子の吸収は重要な補正要素であるにもかかわらず、厳密（解析的）な補正法はまだ発見されていない。このためにSPECTを使った定量は不可能

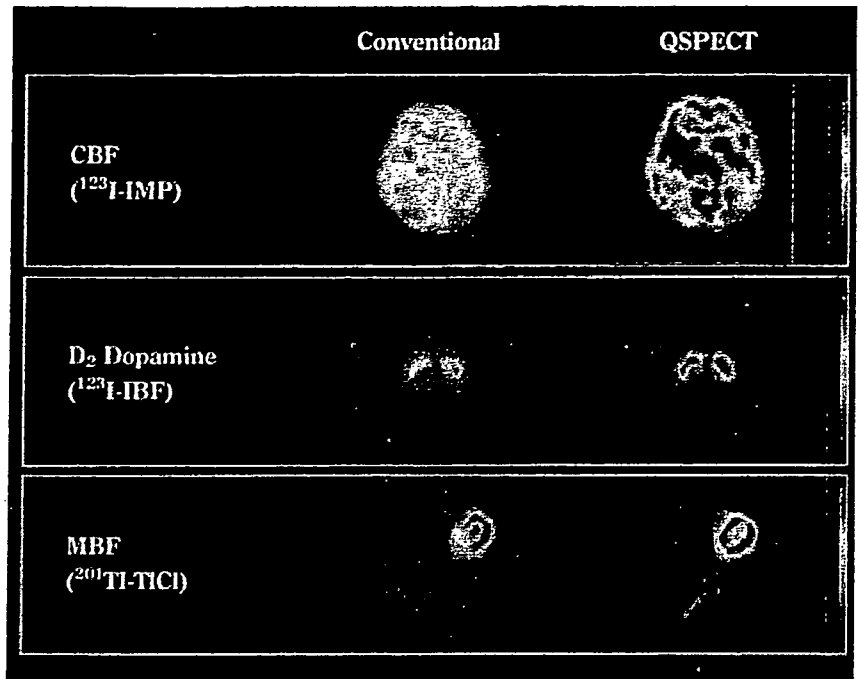


Fig. 4 Comparison of SPECT images obtained from typical clinical studies. Left images were calculated by conventional programs without scatter correction for the brain, and without scatter or attenuation correction for the myocardium.

であるとの極論もあった。PET の場合には外部線源などで得たデータを使って単純な処理で正確に補正できるが、この手法は SPECT には適用できない。これは放射線信号の受ける吸収が深さに依存して変化するためである。数値的な逐次近似に基づく再構成法において、吸収減弱のプロセスを計算に組み込むことで必要十分な精度での補正が可能となった。仮想した画像分布から吸収減弱を含むプロジェクションデータを推定し、最尤法 (MLEM 法) と呼ばれる統計学に基づくアルゴリズムで逐次、真の画像に収束させていくものである。SPECT を使った定量診断にとってはきわめて重要な進歩であり、このアルゴリズムの登場によって SPECT での定量評価が初めて確実なものになった。MLEM 法における逐次近似の収束性は理論的に保証されており、かつ正確に吸収補正された画像が得られる。またさらに収束速度の高速度法も確立し、結果として従来の方と比べてほぼ同程度の計算時間で正確な画像が得られるようになった。QSPECT においてもこの方法を採用している。

もう一つの誤差要因である散乱線については、多くの方法が提案されてきたにもかかわらず、臨床データに適用された事例はきわめて少ない。吸収補正法が十分に確立されていなかったがために散乱線補正法の厳密な評価ができなかったこと、加えて補正による統計ノイズの上昇 (画質の劣化) が大きくて実用に耐えられなかったことが主な理由である。QSPECT プログラムでは、吸収補正に利用するための吸収減弱データを使って散乱線分布

を推定・補正する transmission-dependent convolution subtraction (TDCS 法)^{10)18)~20)} と呼ばれる方法を採用している。補正に必要なパラメータは、系統的かつ理論的・実験的な検討によって最適化したことで十分に高い精度が確保でき^{10)18)~20)}、また画質の劣化がほとんどないことも確認できたので、既存の散乱線補正法としては最も実用的かつ精度の高いものとなった⁸⁾⁹⁾¹³⁾。^{99m}Tc, ¹²³I, ²⁰¹Tl などすべての SPECT 製剤に利用できる利点もある。Fig. 2 に示すように、¹²³I-IMP の臨床においても、画像ノイズをほとんど上昇させずに散乱線補正を行うことができる⁸⁾¹⁰⁾¹⁹⁾²⁰⁾。脳 SPECT 検査においては、頭部の吸収減弱分布はエミッションのプロジェクションデータの輪郭抽出によって計算することができる。QSPECT における画像再構成アルゴリズムは、脳だけでなく心筋などの体幹部の検査にも応用でき、現存する実用的な SPECT 画像再構成プログラムの中で最も実用的かつ精度の高いプログラムであると考えられる。このプログラムの流れを Fig. 3 に示す。

Fig. 4 には、QSPECT 画像再構成の結果と、散乱線補正を行わない従来法によるものとの比較を示す。IMP を使った脳血流量の定量診断においては、散乱線補正によって画像のコントラストが上昇する。また今までの研究では、散乱線の影響は脳内部位によって異なり、脳血流量値は、脳皮質領域では 20% 程度の上昇、小脳では 30% 程度の上昇、深部灰白質領域では 5~10% 程度の上昇、半卵円中心領域では逆に 30% 程度の減少することが

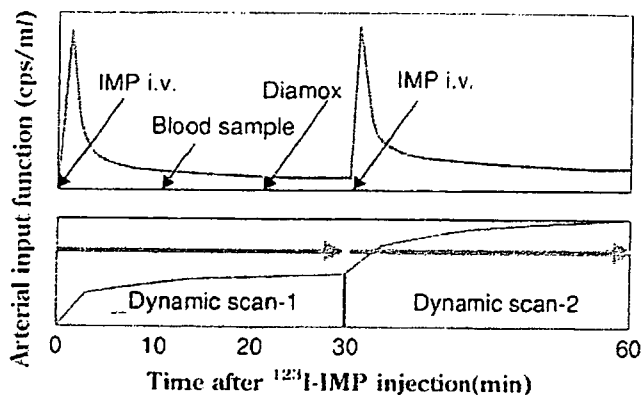


Fig. 5 Schematic diagram of the dual-table ARG protocol for assessing two regional CBF images, at rest and after acetazolamide. IMP is intravenously injected twice, once at the time of SPECT scan ($t=0$ min) and again at approximately 30 min. Arterial blood is sampled at approximately 10 min, for calibrating the standardized arterial input function. Acetazolamide is administered at approximately 10 min before the second IMP administration.

報告されている⁶⁾。D₂ドーパミン受容体リガンドである¹²⁵I標識 IBF の画像においても、散乱線補正は画像のコントラスト上昇に寄与しており、線状体領域での集積率の上昇、参照領域である小脳～後頭葉での低下（散乱線成分の除去）が明白である。心筋²⁰¹Tl においては、従来法では散乱線のみならず吸収補正も行っていないため、放射性薬剤の集積は不均一である。特に後壁における欠損が認められる。吸収補正および散乱線補正を含む QSPECT 画像再構成ではほぼ一樣な集積画像を得ることができたとおり、当該研究グループだけでない多くの検討によって正確な画像提示の妥当性が確認されている^{1)~3)8)10)14)~17)}。

局所脳血流量と血流予備能の計測理論と必要条件

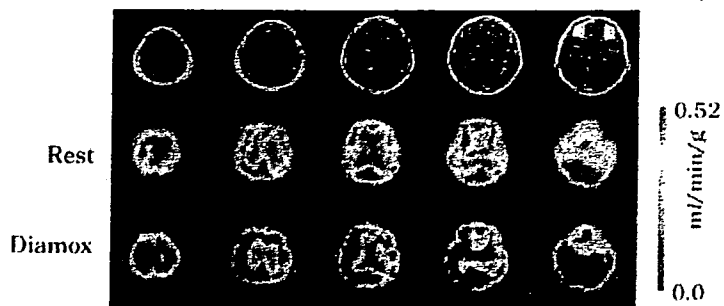
脳内の放射性薬剤の分布が正確に計測できることは、PET で広く行われているようなコンパートメントモデルに代表される数理モデル解析と機能画像の定量評価が可能になったことを意味する。脳血流薬剤の複数回投与をして行う SPECT 検査に、数理動態モデルを適用することで、1回の検査のみで安静時と血管反応性の診断評価をすることが可能になった⁸⁾(Fig. 5)。Dual-table ARG 法と呼ばれる方法では、2回目の IMP 投与に同期させて2度のダイナミック SPECT スキャンを行う。2回目 IMP

投与のおよそ10分前に血管拡張薬 (acetazolamide) を投与することで、2度目のスキャン画像から血管拡張時の局所脳血流量画像が得られる。安静時および血管拡張時の一連の画像データに対してコンパートメントモデルを適用し、安静時と血管拡張時の局所脳血流量の定量画像を計算する。この方法では、被験者が SPECT 装置内で横になっている間に得られるすべての放射線信号を解析に利用する。また単純な減算処理を行わず、一連の画像に動態解析理論を適用することで画像ノイズの上昇を抑制しているのが最善の画質が得られる。高い精度で、安静時および負荷後の局所脳血流量画像を得ることができする方法は、血行力学的な脳虚血の重症度診断に有効である。Fig. 6 には本方法で得た典型的な2つの症例の結果を示す。ともに内頸動脈閉塞症であるが顕著な脳梗塞は認めない症例であり、上図では安静時において左右差がないが血管反応性の低下を認め、軽度のリスクを有することを示唆する。一方、下図では安静時に低下かつ血管反応性が消失しており、高度のリスクを有することを示唆する。また Fig. 7 に示すような PET との比較検討においても、安静時および血管拡張時の局所脳血流量画像は、絶対値および画像コントラストは PET に一致する診断情報となっていることが確認されている⁸⁾。このような血行力学的脳虚血の診断情報は、頭蓋内血管バイパス術を含む血行再建術の適応を判定するなど有効利用できることが期待される。

このような血管拡張能の画像診断においては、高い血流量領域まで定量計測できる診断薬剤を利用することが重要である。¹²⁵I 標識ヨードアンフェタミン (IMP) は脳内への取り込み率が高く⁷⁾、実際に¹⁵O 標識水に匹敵する初回循環移行率を有するので、血管拡張薬を投与した後の局所血流量および血管反応性（あるいは血流予備能）の検査に利用することができる。SPECT 検査用の脳血流量薬剤としては^{99m}Tc 標識薬剤もあるが、高血流量領域では集積率が飽和する傾向にあることが知られており、したがって血管反応性の定量評価には適していないと考えられる。慎重な検討が望まれる¹²⁾。

1回の検査において局所脳血流量画像を複数計測するためには、検査途中で血流量を変化させる必要がある。これは従来の数理モデル解析における大前提とされている「生理パラメータは計測中に普遍である」という仮定に矛盾するものである。当該研究グループでは、過渡的な重み関数の概念を導入してこれが問題にならないことを突き止めた。すなわち、第1スキャン中の後半に局所脳血流量が変化しても、1回目のスキャンから計測される脳血流量値はほぼ初期の数分間の平均値を示すもので

Rest-Diamox CBF images in pt with moderate risk



Rest-Diamox CBF images in pt with high risk

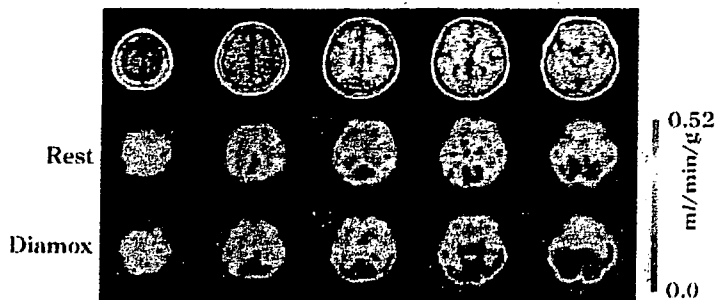


Fig. 6 Typical examples of CBF images at rest and after acetazolamide by the dual-table ARG method with the QSPECT reconstruction. Two patients had MCA occlusion. The upper case indicated reduced flow reactivity after acetazolamide, but normal CBF at rest. The Lower case indicated reduced CBF at rest, and reduced CBF reactivity after acetazolamide.

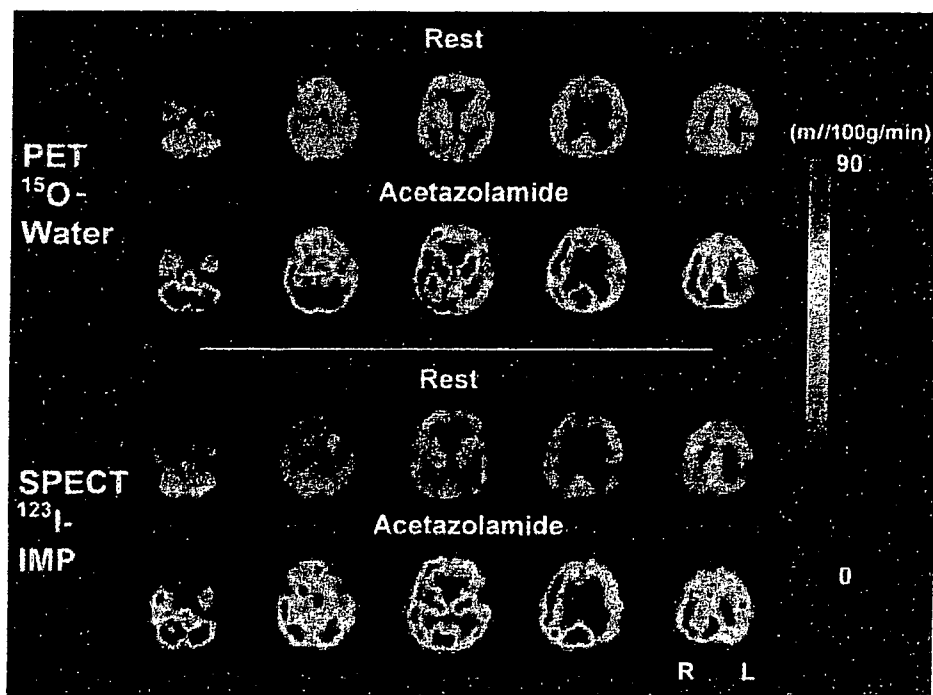


Fig. 7 Comparison of CBF images at rest and after acetazolamide administration obtained with dual-table ARG and QSPECT programs with those obtained with ^{15}O PET. Good agreement in image contrast and absolute values are visible.

A

$$C_p \stackrel{K_1}{\underset{k_2}{\rightleftharpoons}} C_{ND} (=C_{FT} + C_{NS}) \stackrel{k_3}{\underset{k_4}{\rightleftharpoons}} C_S \quad BP_S \propto k_3/k_4 \quad f_{ND} = C_{FT}/C_{ND}$$

$$C_p \stackrel{K_1}{\underset{k_2}{\rightleftharpoons}} C_T (=C_{ND} + C_S)$$

$$V_T = K_1/k_2$$

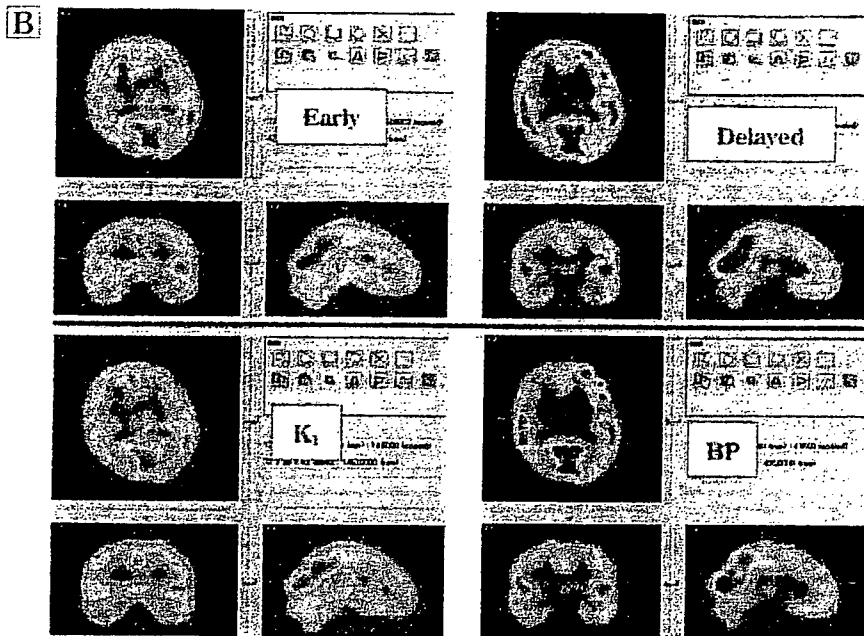


Fig. 8 A: A compartment model for the benzodiazepine ligand, 1-123 Iomazenil (IMZ). See text for details.

B: Example images of IMZ obtained from a healthy volunteer. Original early and delayed images and functional K_1 and Binding-Potential (BP) images calculated by assuming the model in Fig. 8A are shown.

あり、後半の変化の影響は無視できるほど小さい。また第2回目のスキャンが提示する脳血流量画像も、2回目のIMP投与の前に血流量が変化しているかぎり正確に2回目投与後数分間の脳血流量値を反映する。2回目のスキャン中の血流が変化してもこの影響は反映されないことが明らかになった。詳細はわれわれの過去の論文を参照されたい³⁾。

ベンゾジアゼピン受容体結合能のイメージング

定量的なSPECT画像が得られるようになって、種々の神経受容体の機能画像の定量評価も可能になる。¹²³I 標識イオマゼニル (IMZ) は脳の抑制系と密接に関連する中枢性ベンゾジアゼピン受容体と選択的に結合し、その脳内分布は神経細胞の残存に深く関係している。脳虚血性疾患の画像診断においては、血流が低下している部位の神経細胞の残存の程度を評価することができることが示唆されており、上記血行力学的脳虚血のより詳細な病態診断への期待が高まっている。IMZは高い割合で

脳内に集積するので初期画像は比較的脳血流量画像に一致する分布を示すが、時間とともに神経細胞の残存に比例した分布を示すようになる。十分時間が経過すると(3時間程度)画像は基本的に神経残存を示すものである。ただし血流量が低下している領域では脳への集積率が低く、神経残存を過小評価する傾向にある。定量的な画像が得られることで、コンパートメントモデルを適用することが可能になるので、イオマゼニル薬剤の受容体への結合能 (binding potential: BP) を数理的に計算することができる。

IMZの脳内動態を表すコンパートメントモデルをFig. 8Aに示す。同図上では、血漿中のIMZは毛細血管移行速度定数 (K_1) に比例して脳内に移行し、組織中の自由 (C_{FT}) および非特異的結合している (C_{NS}) 分画は逆の速度定数 (k_2) に比例して洗い出されるモデルが示される。特異的に結合している分画との移行速度定数の比 (k_3/k_4) が結合能を示すとされる。このモデルはさらに単純化することができ、同図下に示すように血漿中の濃度 (C_p) と組織中の濃度 (C_T) との相互移行で記述する。この場合には平行時のトレーサ濃度比により分布体積

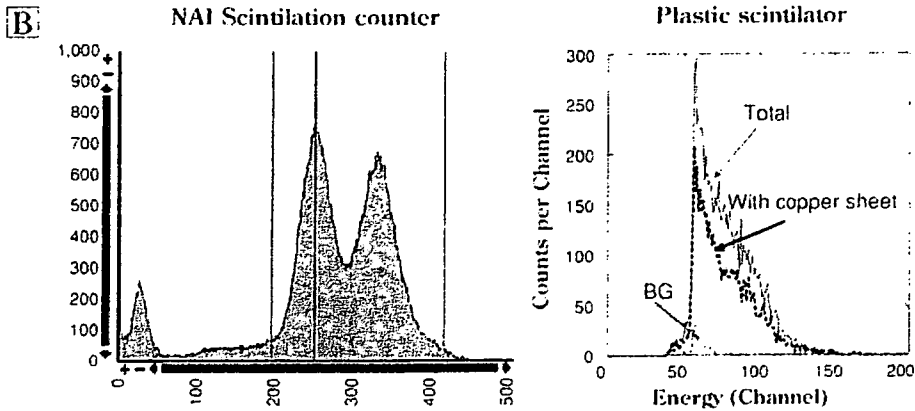
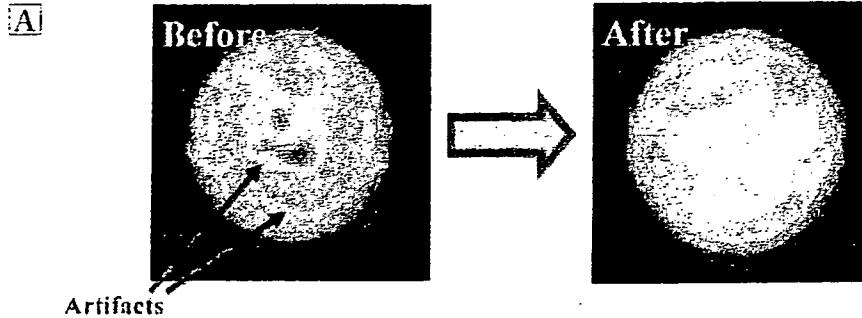


Fig. 9 A: Filled with I-123 solution. Images can be degraded when homogeneity correction is insufficient as shown on the left. This can be fixed after applying quality control. One way to confirm the quality control is to view these phantom images.
 B: Energy spectra obtained from two typical detector systems. NaI detector normally display two peaks, for which energy windows to cover both peaks are recommended. In case of a plastic scintillator, peaks are not visible, and thus careful attention is needed.

(VT) が定義でき、これと結合能との関係は次式で表せる。

$$V_T = f_p \left(\frac{1}{f_{ND}} + \frac{B_{avul}}{K_d} \right) \quad (1)$$

よって IMZ の実行的な結合能 BP (すなわち $B_{avul} \cdot K_d$) はおよそ

$$BP \approx V_T - 1 \quad (2)$$

で求めることができる。つまり十分に V_T が大きいときには BP はほぼ V_T に一致する。

また、Fig. 8A のようなコンパートメントモデルに対しては、early スキャン、delayed スキャンそれぞれの時刻において次式が成り立つ。

$$\begin{aligned} C_i(t_e) &= K_1 C_p(t_e) \otimes e^{-k_2 t_e} \\ C_i(t_d) &= K_1 C_p(t_d) \otimes e^{-k_2 t_d} \end{aligned} \quad (3)$$

両辺を除すと

$$\frac{C_i(t_e)}{C_i(t_d)} = \frac{C_p(t_e) \otimes e^{-k_2 t_e}}{C_p(t_d) \otimes e^{-k_2 t_d}} \quad (4)$$

を得る。この式により、early 画像と delayed 画像のそれぞれの画素値の比が、 K_1 には無関係となり、 k_2 のみの関数として記述できることがわかる。すなわち、あらかじめ (4) 式により 2 つの画像の画素値の比を k_2 を変化させて表として計算しておけば、実際の画像の画素値の比から一意に k_2 の画像を計算することができる⁶⁾。いったん k_2 値が得られれば、画素ごとに

$$K_1 = \frac{C_i(t_e)}{C_p(t_e) \otimes e^{-k_2 t_e}} \quad (5)$$

により K_1 値を、すなわち K_1 画像を計算することができる。これらの画像から V_T 画像を $k_2 \cdot K_1$ として、および BP 画像を (2) 式に基づいて計算することができる。

健常者における IMZ の early 画像と delayed 画像、および本計算法で得た K_1 画像と BP 画像の例を Fig. 8B に

示す。健康者の画像であるので delayed 画像と BP 画像は類似しているが、今後虚血性疾患における検討、特に血流量が低下している領域での診断が期待される。

従来は安静時の脳血流イメージだけであった SPECT において、1 回の検査のみで血管反応性の定量評価ができるようになり、さらに神経受容体イメージに基づく残存神経細胞の空間的広がりや結合能に関して定量的な情報が得られるようになった。すでにてんかんなどへの臨床診断に利用されているが、さらに虚血性疾患への貢献について高い期待が寄せられる。

QC の標準化について

当該研究グループでは、すでに本定量的 SPECT 画像再構成および機能画像解析プログラムを複数の施設に提供し、施設間の一致、施設内の再現性、さらに PET との一致について検討してきた。機器メーカーを超えた機能画像の一致を確認する一方で、機器の日常管理の重要性が再認識されてきている。具体的な注意事項として以下が挙げられる。

- 1) コリメータおよび検出器感度の均一性補正にかか
る QC
- 2) 撮像パラメータの確認
- 3) 検査実施プロトコルの詳細管理
- 4) 採血カウントを計測する井戸型検出器の日常管理
- 5) その他

特に均一性補正は日常の SPECT 撮像を行う際に最も基本的な確認事項であり、これが保証されないと正確な画像を撮像することができない。機器メーカーの提示する種々の補正パラメータによって不均一な誤差は確認しにくい場合もあるが、例えば定期的に一様円筒ファントムにおける一様性の目視によって確認することができ (Fig. 9A)。また、血液放射能濃度の計測においては、Fig. 9B に示すようにエネルギーウィンドウ設定を毎回確認することが望ましい。NaI シンチレータの場合とプラスチックシンチレータの場合で状況は異なるが、前者の場合には 2 つのピークの両方を含むのが理想である。プラスチックシンチレータの場合には、カウントの閾値の設定によって絶対感度が大きく変化することを認識しておくべきである。

今後の課題

本稿で述べた血行動態力学的な脳虚血の定量的診断法は、今後多くの新規治療プロトコルの客観的評価などに

貢献することが期待されている。適切な QC の下であれば、当該研究グループの開発したプログラムパッケージを利用することによって、正確な放射性薬剤の分布画像を撮像することができ、さらに数理モデル解析プログラムを適用することで種々の生理・生化学的機能画像の定量評価が行える。当該プログラムは臨床研究を目的に開発されたものであり、当該研究機関との共同研究によって無償利用が可能である。利用にあたっては、まず QC を確認するための必要最小限のファントム実験が推奨され、万一結果に不備がある場合には機器メーカーのサービスを受けるなどの調整作業が不可欠である。さらに、安定した結果を得るためには、当該研究グループの提示する検査プロトコルに厳密に従うことも推奨される。

現在のところ IMP を使った安静時および血管拡張時の局所脳血流量画像の定量診断の際には 1 点の動脈血採血を必要としている。これは予め求めた標準入力関数を校正するためである。しかし、分布体積を固定する本法においては、採血を行わなくても絶対値の定量を行えることが確認できている。より詳細な精度評価を行うことで、無採血定量診断プロトコルの構築が今後の課題である。IMZ についても同様に、採血を行わずに標準入力関数のスケールを任意としても、相対的な VT 画像、すなわち相対的な BP 画像が定量評価できることが示されている。相対的な欠損の診断評価のためには無採血診断は可能である。スキヤンのタイミングを含めた誤差評価が必要である。

このような 1 回の検査で血管拡張能を定量的に評価できる SPECT 診断法は、糖尿病や高脂血症、高血圧、喫煙などの、循環器疾患のリスク因子に基づく潜在的な病態進行の検出に利用できる可能性が考えられる。過去の PET を使った研究によると、リスク因子の数は冠血流予備能と相関し、また糖尿病患者における造影上正常な冠動脈における血流予備能の低下とアセチルコリン反応性の低下、高血圧非合併糖尿病患者における血流予備能の低下、無自覚無症状の糖尿病患者における血流予備能の低下、血糖コントロールの過去数年間の平均値と血流予備能が逆相関することなどが報告されている。多くの臨床機関に設置されている既存の SPECT 装置を用いて、脳・心の血管反応性や血流予備能の定量評価が実施可能になると、PET ではできない大規模な臨床試験が実施可能になり、病態の調査研究や新規治療薬の効率的な開発推進に貢献する可能性が期待される。糖尿病や高脂血症、高血圧、喫煙などの血管病変のリスクを抱える疾患予備軍において、潜在的に進行している動脈硬化の早期発見に貢献し、また治療薬有効性の客観的評価が可能

になる。

いずれにせよ、新規治療法の開発プロセスにおいて画像情報を利用すること、これに基づくEBM医療の企画と実施は、近年米国FDAもガイドラインを作成したところであり、今後の検査実施体制の整備と検証が望まれる。SPECTはすでに多くの施設に設置された機能画像診断装置であり、PETと同様、あるいはそれ以上の可能性を秘める。さらなる方法論の整備が望まれる。

まとめ

SPECTの画像診断は、当該QSPECTプログラムパッケージを用いることでPETに匹敵する定量精度を確保することが可能になった。初回循環移行係数の高いIMP検査に数理モデル解析を適用することで、安静時だけでなく血管拡張後の局所脳血流量、および血管反応性を定量評価することができる。1回の検査で2つの血流量画像を計測することも可能であり、血行力学的脳虚血の病態診断への利用が可能になった。またIMZに対して当該プログラムを適用することで、残存する神経細胞の空間的広がりや定量評価が可能になった。従来懸念された低血流量領域における残存分布の過小評価の問題は数理モデル解析を適用することで解消できると考えられた。

文献

- 1) Fujita M, Ichinose M, van Dyck CH, Zoghbi SS, Tamagnan G, Mukhin AG, Bozkurt A, Seneca N, Tiple D, DeNucci CC, Iida H, Vaupel DB, Horti AG, Koren AO, Kimes AS, London ED, Seibyl JP, Baldwin RM, Innis RB: Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in human brain using [123 I] 5-I-A-85380 SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 1620-1629, 2003.
- 2) Fujita M, Varrone A, Kim KM, Watabe H, Zoghbi SS, Seneca N, Tiple D, Seibyl JP, Innis RB, Iida H: Effect of scatter correction on the compartmental measurement of striatal and extrastriatal dopamine D₂ receptors using [123 I] epidepride SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31: 644-654, 2004.
- 3) Fujita M, Ichise M, Zoghbi SS, Liow JS, Ghose S, Vines D, Sangare J, Lu JQ, Cropley VL, Iida H, Kim KM, Cohen RM, Bara-Jimenez W, Ravina B, Innis RB: Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 59: 174-177, 2006.
- 4) Hapdey S, Soret M, Ferrer L, Koulibaly P, Henriques J, Gardin I, Darcourt J, Buvat I: Quantification in SPECT: Myth or reality? A multi-centric study. *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2004 IEEE* 5: 3170-3173, 2004.
- 5) Iida H, Kanno I, Miura S: Rapid measurement of cerebral blood flow with positron emission tomography. *Chiba Found Symp* 163: 23-42, 1991.
- 6) Iida H, Ito H, Bloomfield PM, Munaka M, Higano S, Murakami M, Inugami A, Eberl S, Aizawa Y, Kanno I, Uemura K: A method to quantitate cerebral blood flow using a rotating gamma camera and iodine-123 iodoamphetamine with one blood sampling. *Euro J Nucl Med* 21: 1072-1084, 1994.
- 7) Iida H, Akutsu T, Endo K, Fukuda H, Inoue T, Ito H, Koga S, Komatani A, Kuwabara Y, Momose T, Nishizawa S, Odano I, Ohkubo M, Sasaki Y, Suzuki H, Tanada S, Toyama H, Yonekura Y, Yoshida T, Uemura K: A multicenter validation of regional cerebral blood flow quantitation using [123 I] iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 781-793, 1996.
- 8) Iida H, Narita Y, Kado H, Kashikura A, Sugawara S, Shoji Y, Kinoshita T, Ogawa T, Eberl S: Effects of scatter and attenuation correction on quantitative assessment of regional cerebral blood flow with SPECT. *J Nucl Med* 39: 181-189, 1998.
- 9) Iida H, Eberl S: Quantitative assessment of regional myocardial blood flow with thallium-201 and SPECT. *J Nucl Cardiol* 5: 313-331, 1998.
- 10) Iida H, Shoji Y, Sugawara S, Kinoshita T, Tamura Y, Narita Y, Eberl S: Design and experimental validation of a quantitative myocardial 201 Tl SPECT System. *IEEE Trans Nucl Sci* 46: 720-726, 1999.
- 11) Iida H, Hayashi T, Eberl S, Saji H: Quantification in SPECT cardiac imaging. *J Nucl Med* 44: 40-42, 2003.
- 12) Kado H, Iida H, Miura Y, Narita Y, Ogawa T, Okudera T, Uemura K: Head-to-head comparison of Tc-99m ECD SPECT and O-15 PET in patients with chronic ischemic lesion. in Ishii Y, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Sadato N (eds): *Recent Advances in Biomedical Imaging*. Amsterdam, Elsevier, 1997, pp.195-200.
- 13) Kim KM, Watabe H, Hayashi T, Hayashida K, Katafuchi T, Enomoto N, Ogura T, Shidahara M, Takikawa S, Eberl S, Nakazawa M, Iida H: Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose 123 I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *NeuroImage* 22: 1126-1135, 2006.
- 14) Larsson A, Johansson L, Sundström T, Ahlström KR: A method for attenuation and scatter correction of brain SPECT based on computed tomography images. *Nucl Med Commun* 24: 411-420, 2003.
- 15) Larsson A, Johansson L: Scatter-to-primary based scatter fractions for transmission-dependent convolution subtraction of SPECT images. *Phys Med Biol* 48: N323-N328, 2003.
- 16) Larsson A, Johansson L: Transmission-dependent convolution subtraction of 99m Tc-HMPAO rCBF SPECT - A Monte Carlo study. *IEEE Trans Nucl Sci* 52: 231-237, 2005.
- 17) Ljungberg M, Larsson A, Johansson L: A new collimator simulation in SIMIND based on the Delta-Scattering technique. *IEEE Trans Nucl Sci* 52: 1370-1375, 2005.
- 18) Meikle SR, Hutton BF, Bailey DL: A transmission-dependent method for scatter correction in SPECT. *J Nucl Med* 35: 360-367, 1994.
- 19) Narita Y, Eberl S, Iida H, Hutton BF, Braun M, Nakamura T, Bautovich G: Monte Carlo and experimental evaluation of accuracy and noise properties of two scatter correction methods for SPECT. *Phys Med Biol* 41: 2481-2496, 1996.

要 旨

SPECT を使った脳機能画像の定量化と標準化

飯田 秀博 渡部 浩司 赤松 哲哉 中澤 真弓
松原 佳亮 竹内 朝子 岩田 倫明 林 拓也
横田 千晶 福島 和人 福本 真司

SPECT の汎用性は高く、日常の臨床だけでなく多施設臨床評価試験での利用が期待される。しかし、現実には SPECT の定量化性は保障されておらず、施設を超えた再現性も確保できていない。当該研究グループでは、正確な吸収補正と散乱線補正を組み込んだ SPECT 画像再構成プログラム (QSPECT) の開発を行い、PET に匹敵する定量化精度を確保した。施設誤差を最小にする試みに基づき、初回循環移行係数の高い IMP 検査に数理モデル解析を適用することで、1 回の検査で安静時と血管拡張後の局所脳血流量、血管反応性を定量化評価する方法が可能になった。先行研究によって、施設を超えた再現性、施設内での再現性、PET との一致が確認でき、今後血行力学的脳虚血の病態診断への利用が期待される。

脳外誌 16: 742-752, 2007

第 28 回 日本脳神経外科コンGRESS 開催のお知らせ

会 期：2008 年 5 月 9 日 (金)、10 日 (土)、11 日 (日)

会 場：パシフィコ横浜 (横浜)

会 長：宮本 享 (国立循環器病センター脳神経外科)

連絡先：〒 565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1 国立循環器病センター脳神経外科

TEL 06-6833-5012 FAX 06-6836-2876

主 題：脳神経外科の夢と志

X-band RF gun and linac for medical Compton scattering X-ray source

Katsuhito Dobashi*, Mitsuru Uesaka†, Atsushi Fukasawa†,
Fumito Sakamoto†, Futaro Ebina†, Haruyuki Ogino†, Junji Urakawa**,
Toshiyasu Higo**, Mitsuo Akemoto**, Hitoshi Hayano** and
Keiichi Nakagawa†

*NIRS: National Laboratory of Radiological Sciences,

4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba-shi, Chiba 263-8555, Japan

†UTNL: University of Tokyo, Nuclear engineering research Laboratory,
2-22 Shirakata-Shirane, Tokai-mura, Naka-gun, Ibaraki 319-1188, Japan

**KEK: High Energy Accelerator Research Organization,

1-1 Oho, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0801, Japan

‡Department of Radiology, Faculty of Medical, University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

Abstract. Compton scattering hard X-ray source for 10-80 keV are under construction using the X-band (11.424 GHz) electron linear accelerator and YAG laser at Nuclear Engineering Research laboratory, University of Tokyo. This work is a part of the national project on the development of advanced compact medical accelerators in Japan. National Institute for Radiological Science is the host institute and U.Tokyo and KEK are working for the X-ray source. Main advantage is to produce tunable monochromatic hard (10-80 keV) X-rays with the intensities of 10^8 - 10^{10} photons/s (at several stages) and the table-top size. Second important aspect is to reduce noise radiation at a beam dump by adopting the deceleration of electrons after the Compton scattering. This realizes one beamline of a 3rd generation SR source at small facilities without heavy shielding. The final goal is that the linac and laser are installed on the moving gantry. We have designed the X-band (11.424 GHz) traveling-wave-type linac for the purpose. Numerical consideration by CAIN code and luminosity calculation are performed to estimate the X-ray yield. X-band thermionic-cathode RF-gun and RDS(Round Detuned Structure)-type X-band accelerating structure are applied to generate 50 MeV electron beam with 20 pC microbunches (10^4) for 1 microsecond RF macro-pulse. The X-ray yield by the electron beam and Q-switch Nd:YAG laser of 2 J/10 ns is 10^7 photons/RF-pulse (10^8 photons/sec at 10 pps). We design to adopt a technique of laser circulation to increase the X-ray yield up to 10^9 photons/pulse (10^{10} photons/s). 50 MW X-band klystron and compact modulator have been constructed and now under tuning. The construction of the whole system has started. X-ray generation and medical application will be performed in the early next year.

INTRODUCTION

Medical use of monochromatic hard X-rays of 10 – 50 keV are promising for Dynamic IVCAG(Intravenous Coronary Arteriography) , monochromatic CT, monochromatic X-ray imaging, K-edge imaging, protein crystallography, etc. The first demonstration of quasi-monochromatic hard X-rays by a Compton Scattering was performed by Carroll[1].

On the other hand, dynamic IVCAG by monochromatic hard X-rays of synchrotron radiation (SR) via a monochromator was proposed and tested in several institutes[2].

CP737, *Advanced Accelerator Concepts: Eleventh Workshop*,
edited by Vitaly Yakimenko

© 2004 American Institute of Physics 0-7354-0220-5/04/\$22.00

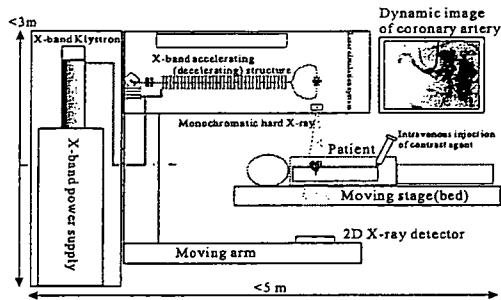


FIGURE 1. Final Target

On the other hand, the clinical test has been performed by KEK and Tsukuba Univ. at KEK-AR[3]. They got a clear dynamic image (33 shots/s) of the coronary artery with the intravenous injection of the contrast agent using the monochromatic X-rays of 37 keV, 10^{11} photons/s generated by the undulator at the AR ring.

In order to realize the medical uses of the monochromatic hard X-ray at hospital, we are going to develop a compact monochromatic hard X-ray (10 ~ 50 keV) source based on laser-electron collision using by the X-band (11.424 GHz) linac system. Final target of this study is the integrated system shown in Fig. 1. This system is equipped with X-band RF-source and moving arm including X-band linac, Q-switch laser system and X-ray detector. Demonstration experiment of the compact monochromatic hard X-ray source is going to be performed at UTNL site.

In this paper, we represent the status of the X-ray source system for the demonstration of hard X-ray generation.

COMPACT HARD TUNABLE X-RAY SOURCE

Compact hard X-ray source we have proposed[4, 5] is based on laser-electron collision by the X-band linac with a thermionic-cathode RF-gun and a commercial Nd:YAG laser. The RF-gun is collimated and compressed temporally by a alpha-magnet and accelerated by an X-band accelerating structure. The electron beam is bent by achromatic bends and focused at the collision point(C. P.). About 10 ns hard X-ray is generated via Compton scattering. After the collision, the electron beam is bent and decelerated by the X-band decelerating structure. The decelerated electron beam with the energy lower than 1 MeV is injected to a beam dump.

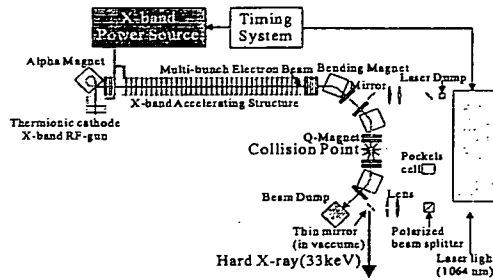


FIGURE 2. Final Target

X-BAND BEAMLINE FOR PROOF-OF-PRINCIPLE EXPERIMENT

The X-band beam-line for proof-of-principle experiment is under construction at the UTNL site shown in Fig.2.

To realize such a compact system, we adopt the Q-switch Nd:YAG laser (Spectra Physics Quanta-ray PRO-350-10) with the intensity(pulse energy) 2.5 J/pulse, the repetition rate 10 pps, the pulse length 10 ns(FWHM), and the wavelength 1064 nm. Commercial Q-switch laser system we have chosen is rather reliable pulse. Multi-bunch electron beam collides with the long laser pulse. One laser pulse can collide with about 200 micro-bunches. In this case, the required timing stability is nanoseconds order. Thus, the combination of the thermionic-cathode RF-gun and Q-switch laser can generate high flux X-ray with intensity of 10^8 photons/s most stably .

The maximum field gradient of ~ 40 MV/m of the X-band linac realizes remarkable compactness. The technologies of the X-band accelerating structure developed for future linear colliders[6] at KEK and Stanford Linear Accelerator Center(SLAC) are fully adopted for this development.

X-band RF system

Block diagram of the whole X-band RF system is shown in FIG.3 50 MW X-band RF pulse with $1 \mu\text{s}$ is generated by the X-band klystron. Output RF fed by two RF output ports of the klystron are combined by a 3-dB hybrid and transported to the beam-line. The RF is derived to the thermionic-cathode -type RF-gun and X-band accelerating structure by a 7-dB hybrid.

Thermionic-cathode X-band RF-gun and X-band accelerating structure

We have designed and constructed the thermionic-cathode X-band RF-gun. Numerical analysis of the beam transport for the whole system including the photo-cathode

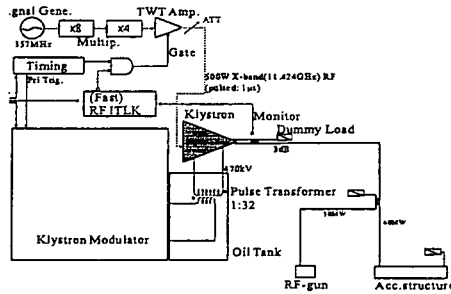


FIGURE 3. Diagram of Whole RF system for X-band beamline

X-band RF-gun and X-band accelerating structure at the first stage was presented[7].

2.6-cell thermionic-cathode X-band RF-gun is shown in FIG4(a). An 0.7 m long X-band accelerating structures shown in FIG4(b) is adopted to the beam-line. At first, the RDS (Detuned) type accelerating structure has been adopted.

X-band Klystron and Modulator

Important challenge of this study is to generate the stable high power X-band(11.424GHz) RF pulse of ~ 50 ppm at a compact commercial system. Periodic-Permanent-Magnet(PPM)-type X-band klystron (Toshiba E3768I shown in FIG.5(b)) designed for the linear colliders is used as a the X-ray source. Klystron modulator(power supply) shown in FIG.5(a)is designed to fit this X-ray source. To realize such a small size of the modulator, high turn ratio(1:32) pulse transformer and low voltage PFN in air are adopted to reduce the clearance of the PFN components with the high output voltage ($V_k = 470$ kV). Specification of the modulator is shown in TABLE 1.

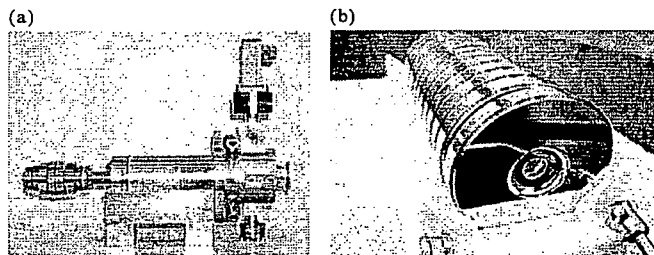


FIGURE 4. Thermionic-cathode X-band RF-gun(a) and cells of X-band accelerating structure(b).



FIGURE 5. Modulator for X-band Klystron(a) and X-band Klystron Toshiba E3768I(b)

Fast RF interlock system

Protection of the klystron against the high power RF is also very important. Particularly we have to take care of output RF windows by reflecting of the RF power due to RF breakdown at the waveguides and RF dummy-loads.

We are performing the test of the fast RF interlock system. 500 W input RF power is generated by a TWT amplifier. This means that the output RF can be stopped by controlling the gate-signal for the TWT amplifier. We can detect the RF breakdown using directional coupler or PMT(Photo Multiplier Tube) and shutdown the gate signal for the TWT.

Test of X-band RF generation

Test of RF generation and RF aging of the X-band klystron is under way. The RF aging of the klystron has started with the input voltage $V_k = 400$ kV, the pulse width of the input RF of 150 ns. FIGURE.6 shows the output RF of the X-band klystron monitored by the directional coupler and RF detector in front the dummy load. Peak power of RF

TABLE 1. Specification of X-band Klystron Modulator

Output peak power	142 MW
Output voltage	500 kV
Output current	283 kA
Pulse length(FWHM)	3 μ s
Flat top($\pm 0.1\%$)	1 μ s
Shot-by-shot fluctuation of pulse height	$\pm 0.1\%$
Repetition rate	50 pps
Average power	22 kW
Turn ratio of pulse transformer	1:32(15.63kV:500kV)
Size(PFN and control system)	1600W \times 2000H \times 1000D
Size(with Klystron)	3115W \times 2255H \times 1350D

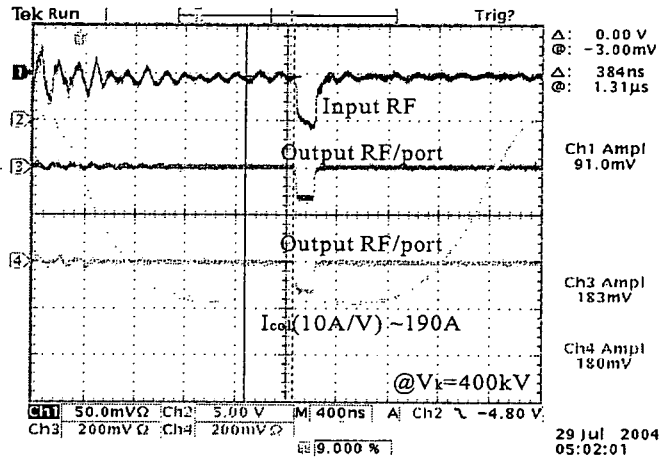


FIGURE 6. Input current(I_k), input and output RF pulse of the X-band klystron ($V_k = 400$ kV).

is estimated to 7 MW per RF output port of the klystron now. Total output power is 14 MW.

SUMMARY

Compact tunable hard X-ray source based on the X-band linac is under construction. 50 MW X-band RF source for the proof-of-principle experiment is tested and measured X-band RF power is 14 MW at peak so far. X-ray generation and medical application will be performed in the early next year.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank to Dr. Emeritus Y. Hirao, Dr. S. Yamada of NIRS. We also would like to appreciate Dr. M. Yamamoto, Mr. H. Sakae and Mr. K. Matsuo of Ishikawajima Harima Heavy Industry(IHI) for their cooperation for the construction of the thermionic-cathode X-band RF-gun and X-band accelerations structure and to Dr. S. Otsuka of Tsukuba Univ. and Dr. K. Hyodo of KEK for their helps for the medical application of the Dynamic IVCAG.

This study is performed in the national project of "Development of Advanced Compact Accelerators" in Japan.