NIRS-R-29

放医研における速中性子線治療

平成８年３月

放射線医学総合研究所

放射線医学総合研究所図書館
10. 5. 6

目　　次

「放医研における速中性子線治療」 目次

1. 序　平尾 泰男 … 1

2. 速中性子線治療の歴史と現況　恒元 博 … 5

3. 放医研医用サイクロトロンの物理・工学 … 27

a) この20年間の運転状況と装置の安定性　山田 孝伸 … 29

b) d(30)+Be 速中性子線の線量評価　平岡 武・川島 勝弘 … 41

・放医研サイクロトロン速中性子線の線量測定
(日医放会誌 37:369-376,1977)　平岡 武 ほか … 43

・放医研サイクロトロンからの速中性子線の線量分布
(日医放会誌 37:248-255,1977)　星野 一雄 ほか … 57

・The second neutron dosimetry intercomparison between Japan and USA
(日医放物理会誌 1,31-40,1981)　川島 勝弘 ほか … 65

c) 治療計画　中村 譲 ほか … 79

・放医研サイクロトロンによる速中性子線システム
(癌の臨床 23:277-283,1977)　梅垣 洋一郎 ほか 84

・速中性子線治療における生物学等価TDFによる治療計画法
(日医放会誌 38:950-960,1978)　中村 譲 … 91

・CTを用いた放射線治療計画用ビームポインタントシステム
(医用電子と生体工学 21:166-173,1983)　中村 譲 ほか …102

4. 速中性子線治療の生物学 …111

・放医研サイクロトロン速中性子線の細胞致死効果
(特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」最終報告書
(NIRS-R-10:127-131,1984))　大原 弘 ほか …113

・放医研サイクロトロンによる腫瘍の治療効果および正常組織障害に
関する実験的研究 (同上 NIRS-R-10:120-126,1984)　安藤 興一 ほか …118

・Independent effect of a mixed-beam regimen of fast neutrons and
gamma rays on a murine fibrosarcoma (Rad.Res. 98:96-106,1984)　安藤 興一 ほか …125

・Nonlinear survival curves for cells of solid tumors after large doses of fast
neutrons and gamma rays (Rad.Res. 131:157-161,1992)　安藤 興一 ほか …136

5. 速中性子線治療の臨床研究

a) 20年間の臨床研究の総括　森田 新六 …143

b) 中枢神経系　溝江 純悦 …151
・Fast neutron therapy for malignant gliomas-results from NIRS study (Strahlenther.& Onkol. 169:222-227,1993)　溝江 純悦 ほか…154
・Grade 1-2 astrocytoma の放射線治療 (日癌治会誌 29:1844-1851,1994)　松岡 祥介 ほか…160

c) 頭頸部　溝江 純悦 …169
・悪性耳下線腫瘍の速中性子線治療 (頭頸部腫瘍 16:35-39,1989)　森田 新六 ほか…179
・喉頭癌の速中性子線治療　鎌田 信悦 ほか…184
・速中性子線治療の頭頸部癌に対する効果について　井手 愛周 ほか…186
・抗癌剤の動脈注射を併用した速中性子線治療の頭頸部癌に対する効果について　井手 愛周 ほか…225

d) 皮膚メラノーマ　松岡 祥介 ほか…265

e) 肺　宮本 忠昭 ほか…275
・Fast neutron radiotherapy for superior sulcus, Pancoast tumor (J.Jap.soc. Ther.Radiol.Oncol. 3:27-33,1991)　森田 新六 ほか…288
・Fast neutron radiotherapy of non-small cell carcinoma of the lung (Int. J.Oncol. 4:193-199,1994)　宮本 忠昭 ほか…295

f) 食道　向井 稔 …303
・Indications of particle radiation therapy in the treatment of carcinoma of the esophagus (Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 22:321-324,1992)　恒元 博 ほか …306
・食道癌に対するX線と速中性子線の併用治療の成績 (癌の臨床 40:1030-1034,1994)　向井 稔 ほか …310
・胸部食道癌に対する速中性子線による術前照射の治療成績　磯野 可一 ほか…315
・食道癌に対する速中性子線術前合併症の効果－組織学的効果について－ (日消外会誌 16:1738-1746,1983)　石川 達雄 …319

g) 婦人性器　中野 隆史 …329
・Clinical experience of fast neutron therapy for carcinoma of the uterine cervix (Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 11:1439-1445,1985)　森田 新六 ほか…337
・子宮頸癌の速中性子線治療 (産婦人科の実際 35:47-53,1986)　荒居 竜雄 ほか…344

h) 泌尿器　森田 新六 …351
・前立腺癌の速中性子線治療 (癌の臨床 35:378-384,1989)　森田 新六 ほか…355
・膀胱癌に対する術前照射の組織学的効果 (日泌尿会誌 80:82-87,1989)　井坂 茂夫 ほか…362

i) 骨肉腫　宮本 忠昭 ほか …369
・骨肉腫をのぞく整形外科領域腫瘍　石川 敦子 ほか …378
・骨・軟部組織肉腫に対する速中性子線照射の役割とその治療成績
（特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」最終報告書
NIRS-R-10:37-43,1984）　高田 典彦 ほか …383
・Multimodal treatment,including fast-neutron radiotherapy,for osteosarcoma
(Cancer Bull. 31:216-219,1979)　保高 英二 ほか …390
・Systemic multi-modal treatment of osteosarcoma with special reference to
the role of fast neutron radiotherapy (J.Jap.Orthop.Ass. 53:831-846,1979)　舘崎 慎一郎 …394

j) 速中性子線治療総括にあたってのデータ処理の概要　佐藤慎一郎 ほか…409

k) 中性子線の臨床（癌の臨床 41:1985-1690,1995 ）　宮本 忠昭 …467

6. 速中性子線治療から重粒子線治療にいたる歴史
（放射線科学 38:325-329,1995）　梅垣 洋一郎 …475

7. あとがき　森田 皓三 …483

附　放医研から出版された速中性子線治療に関する報告書一覧 …489

1．序

序

放射線医学総合研究所　所長
平尾　泰男

１９７０年、放射線医学総合研究所の「サイクロトロン建設準備委員会」に所外から参画して以来、すでに２５年が経過した。７０年代後半に行われた日米がん共同研究の高ＬＥＴ部会で、ようやく初期の成果が出始めた放医研の速中性子線がん治療の研究報告は非常に印象的であった。その後この研究は数多くの経験と実績を積み上げ、同じく高ＬＥＴ放射線である重粒子線がん治療研究計画の基礎を提供した。後者の臨床試行が開始された時期に合わせて、これまでの速中性子線治療のすべての実績を評価・総括しておくことは、当研究所に課せられた任務と考えている。

速中性子線臨床研究は２０年の長期に亘って行われたものであり、その間に装置や技術も進歩し、医療も進歩し、また医の倫理の概念も変化している。この研究を総合的に評価するに当たって、それを念頭に置きながら、すべての資料をまとめ、分析するのは大変な仕事である。この困難な仕事を担当して頂いた諸先生方に心から感謝するとともに、この速中性子線治療に関する総合報告が有意義なものとなることを期待している。

平成８年３月

２．速中性子線治療の歴史と現況

速中性子線治療の歴史と現況

放射線医学総合研究所　特別研究員
恒　元　　博

目　次

緒　言

1．速中性子線治療の経過
　a．欧州における速中性子線治療
　b．米国における速中性子線治療
　c．アジア地域における速中性子線治療
　d．その他の地域における速中性子線治療
2．放医研における速中性子線治療臨床トライアル
　a．van de Graaff　加速器による速中性子線治療のpilot study
　b．サイクロトロンによる速中性子線治療
　　1）加速器導入までの経緯
　　2）速中性子線治療研究の経過
　　a)速中性子線治療開始までの手続き
　　b)概況
3．速中性子線治療の展望

結　論

緒　言

X線が発見されたその翌年の1896年には、X線が癌の治療に用いられている。しかし、放射線治療に近代化の波が訪れるのは高エネルギーX線、γ線治療装置が普及し始めた1955年（昭和30年）以降のことである。正常組織の耐容線量(radiation tolerance)の制約ののもとで標的体積(target volume)に理想的な線量照射を行うことが放射線治療技術発展の歴史そのものであり、原体照射法(conformation radiotherapy)はX線CT以降の画像診断法と装置の自動制御技術の進歩によって実用可能となった。原体照射法[1)2)]は日本の独創的な技術として1957年に提案されたが、1990年代になって漸く、標準的な治療法として世界的に普及するようになった。X線治療法が、ほぼ理想的な技術に到達するまでに約90年近い時間の流れが必要であった。

一方、1932年に Chadwick,J.によって発見された中性子が癌治療の場に登場したのは1938年のことである。速中性子線治療の研究が放射線治療の重要な課題となるのは第2次世界大戦後のことになるが、高LET放射線の治療には、線量分布の改善と放射線の生物作用に対するより深い理解が必要である。

速中性子線治療が総括の時期を迎えるまでには戦前・戦後を通じて約50年を越える経験の蓄積が必要であったが、この経験は来るべき新しい世紀の癌治療の発展に寄与するところが大きい。

1．速中性子線治療の経過

1936年に Lawrence,E,Oが製作したサイクロトロン(37ｲﾝﾁ)を利用して速中性子線の物理、生物研究が始まった。そして1939年には60ｲﾝﾁ型のサイクロトロンが完成して重陽子の 16 MeV加速が可能となって速中性子線治療の研究もすすみ、1943年に加速器の使用目的がマンハッタン計画の推進に変更されるまでに250名の患者が治療を受けた。

Stone,R.S.は彼が行った速中性子線治療の内容を1947年の Janeway Memorial Lectureで次の様に総括している[3)]。

(1) 速中性子線による癌の致死線量と正常組織に障害（早期・晩期）をおこす線量との差は狭い。
(2) 速中性子線治療患者250名の中、18例が長期生存することができた。しかし、その全ての症例がはげしい晩期放射線損傷を経験することになった。

Stone はこの速中性子線治療の経過から、陽子、電子、高エネルギーX線の利用についてさえも慎重な対応をもとめているぐらいである。一方、Lawrence Berkeley Labaratory (LBL)の速中性子線治療には、かなりの局所進行癌の他に放射線治療後の残存癌、またはその再発癌等、速中性子線治療の対象としてふさわしくない症例も数多く含まれていたため、第2次世界対戦後に Sheline,G.E.等[4)]が残さ

れた資料をもとに Berkeley での治療の再評価を行った結果、

(1) 照射部位にはX線相当 6,100～11,000 radの線量が照射されており、耐容線量6,100radを越えて速中性子線の過線量照射が行われていたこと、

(2) 速中性子線の生物学的効果比(RBE : relative biological effectiveness)の値が線量の fraction sizeの大きさによって変動する事実が科学的に実証されていなかったこと、

などが分かった。

また、放射線の酸素増感比 (OER :oxygen enhancement ratio)を重視する Gray,J.S.等の勧めによって英国の Medical Research Council (MRC) が Hammersmith 病院（ロンドン）にサイクロトロンの導入を決めたことにより速中性子線治療を再評価しようとの気運が高まった。

a．欧州における速中性子線治療

病院内に設置される粒子加速器としては世界で初めての試みであった MRCのサイクロトロンは、1955年に稼働して生物研究が始まり1963年には治療用のビームポートが完成した。このサイクロトロンは重陽子(deuteron)を16 MeVまで加速する性能があり、d(16MeV)+Be中性子線の水平ビームが治療に利用されることになった。1962年には Brtish Institute of Radiologyの主催でそれまでの基礎研究を総括するシンポジウムが開かれ、その中で、

(1)速中性子線の RBEの値は線量を低減するにつれて大きくなる。

(2)速中性子線は低酸素細胞に対し有効に作用し、平均１．７に相当する gain factorが期待できること。

などが強調されている[5]。 MRCサイクロトロンを利用する速中性子線治療は1965年から始まったが、その最初の１年間は照射による皮膚反応の評価に重点がおかれ、患者の治療は1966年から始まった。Catteral,M.[6]は、この時、水平固定ビームは線量率が適正であれば速中性子線治療技術上大きな障碍にならないと報告しているが、これは後に誤りであったことが分かる。MRCサイクロトロンの性能は250kvX線に相当する速中性子線治療を目標にして決められたため、丁度この時期から始まった高エネルギーX線、γ線治療に治療技術上、対抗できなくなることは寧ろ当然すぎる事実であった。1981年には欧州の１０施設で速中性子線治療が行われるようになり、1985年には更に１施設が参加し、この時期、欧州の速中性子線治療は最盛期を迎えることになる（表１）。

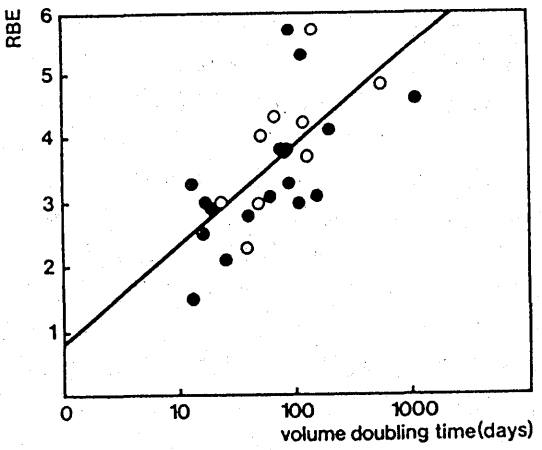
Hammersmith グループが報告した頭頸部局所進行癌の治療成績は素晴らしく、速中性子単独治療によって治癒した上顎癌のスライドを見てその事実を直接 Catteral,M.博士に会って確かめた記憶がある。しかし、その他の施設からは上顎癌に関して速中性子線治療を積極的に支持する報告は少なかった。 MRCはHammersmith と Edinburghとの両施設の治療成績を喉頭、口腔など頭頸部の４部位について比較調査を行ったが、両者の間に明確な相違は認められず、高エネルギー速中性子線治療装置を用いる再評価治療研究が必要であるとの提言をするのに止まった[7]。

一方、参加施設を通じて唾液腺癌の治療について速中性子線は優れた局所効果を示すことが明らかとなり、その ＲＢＥの値は耳下腺の adenocystic carcinomaでは 8.0を示すほどある[8]。また、癌の約３０％は体積倍加時間が１００日を越え、これらの腫瘍に対する速中性子線の RBEは3.0よりも大きくなることも分かった（図１）[9]。

図１

転移性肺癌の体積倍加時間（日）を指標にして求めた速中性子線（Ｄ－Ｔ）のＲＢＥ（対照線源；^{60}Ｃｏ）

(Batterman,J,J.[9])



しかし、1981年を過ぎるこの時期から線量率の低い DT-generatorを用いていた施設や、エネルギーの低い加速器を用いた施設の速中性子線治療からの撤退が相次ぎ、1995年１月の時点で治療を継続しているのは１１施設中の５施設となった。

1986年には英国の Clatterbridge に iso-centric 方式の高エネルギー速中性子線治療装置が導入されて高エネルギー速中性子線の治療研究は欧州の３施設で行われることになったが、治療の対象に相変わらず局所進行癌が選択されているために技術革新の利点は未だ生かされていない。かえって、高エネルギー速中性子線治療用に加速される６０MeV近傍の陽子を脈絡膜の悪性黒色腫の治療に併用する研究が盛んになっている。

低酸素細胞対策を目標にして速中性子を癌治療に応用すれば局所進行癌が対象になって、標的容積が必然的に大きくなり、放射線損傷の頻度も増加する。局所進行癌の治療と放射線損傷の狭間の中で高ＬＥＴ放射線の特質を十分に追及できなかたのが欧州の速中性子線治療のこれまでの姿であったと考えている。

表１

ヨーロッパにおける速中性子線治療施設（１９８１）

Facilities	Hammersmith	Dresden	Hamburg	Amsterdam (a)	Edinburgh
Start of treatment	Nov.69	Apr.72	Jan.76	Feb.75	Mar.77
Total patients	1,100	650	328	405	480

Facilities	Manchester (b)	Essen	Louvain-la-Neuve	Heiderberg	Orleans
Start of treatment	77	Jan.88	Dec.76	Oct.77	Jan.81
Total patients	101	299	327	169	48

(a)１９８１年１１月に中止　(b)１９８１年末に中止

b．米国における速中性子線治療

米国における速中性子線治療の臨床研究はNCI(National Cancer Institute)の支持を得て1972年から始まった。初め、３施設が参加して行われた研究に、さらに３施設が加わって速中性子線の radiation tolerance とその制癌効果が先ず追及された（表２）。

速中性子線治療には研究用サイクロトロンの水平ビームポートが使用されたことは欧州のトライアルと変わらないが、速中性子線の線量配分の面で米国と欧州との間には相違がある。

すなわち、欧州では速中性子線を４週間の治療期間中に単独照射することを基本としたのに対して、米国では治療期間を６週間として従来の光子線治療との相互比較を重視したことがその１つの相違点である。また、週５回の線量配分の中に３回の光子線の照射を認める”mixed schedule”を加えて、僅かでも中性子による組織損傷を低減する努力も行ったことは、もう１つの相違点であった。猿を使って腎臓や脊髄を含む深部臓器の速中性子線損傷を追及する研究を早い時期から計画したことは、高LET放射線治療研究に対する意欲の一端を示すものである。

米国のトライアルでは唾液腺癌と前立腺癌、さらには軟部肉腫について速中性子線治療の期待があり、高エネルギー速中性子を用いるphase Ⅲに相当する治療研究が1986年から計画された。ＮＣＩは最新の光子線治療に対応できる速中性子線治療装置を国内の４施設に導入することによって、この研究を支援している（表３）。この新たに組織された研究に

よって、唾液腺癌、前立腺癌はもとより軟部肉腫と骨肉腫に対する速中性子線の優れた治療効果が確認されている。しかし、頭頸部扁平上皮癌、及び非小細胞性肺癌に対する速中性子線治療の意義については未定の段階である。

また、予想されていたことでもあるが、14 MeVの単色中性子線を発生する DT-generator は装置の維持面にも問題があって臨床上、実用性に欠けることも分かった。性能の良い速中性子線治療装置を唾液腺癌の治療に用いた場合に、放射線損傷はほとんど認められなかったことは重要な成果であった。

かねてより、superconducting magnet を用いてサイクロトロンを小型化して、より実用性の高い速中性子線治療装置を開発する技術的研究も進められていた。1990年6月には Detroitの Gershenson Radiation Oncology Centerで、この新しい治療装置を用いる治療研究が始まった。局所進行癌を念頭に置く様な古典的な発想を転換して、新たな面から高LET放射線治療の本質を究明する研究を発展させてほしいものである。

表2

米国における laboratory-based 中性子線治療施設

Facility	Accelerator	Energy(MeV)(Deuterons)
1. M. D. Anderson	Cyclotron	50
2. University of Washington	Cyclotron	22
3. MANTA	Cyclotron	35
4. GLANTA	Cyclotron	22 and 42
5. Fermilab	Linac	66
6. University of Chicago	Cyclotron	8

表3

米国における hospital-based 中性子線治療施設（ＮＣＩ）

Facility	Accelerator	Energy(MeV)	Comment
1. M. D. Anderson(?)	Cyclotron	P^-(42)+Be	Isocentric beam Fixed cone inserts
2. UCLA(*)	Cyclotron	P^-(46)+Be	Isocentric beam Jaw collimator
3. University of Washigton	Cyclotron	P(50)+Be	Isocentric beam Multileaf collimator
4. Fox Chase Cancer Center(*)	D-T Generator	D-T neutron (14)	

（＊）１９９５年現在治療は行われていない

C．アジア地域における速中性子線治療

アジアでは、放射線医学総合研究所（放医研・ＮＩＲＳ）、東京大学医科学研究所（医科研・ＩＭＳ）の日本の２施設と韓国がんセンター病院（Korea Cancer Center Hospital

•KCCH）で速中性子線治療が試みられた（表４）。

放医研では、1969年から van de Graaff 加速器の低エネルギー中性子（２MeV）を用いて速中性子線治療の pilot study を行い、1975年からはサイクロトロンの d(30MeV)+Be 中性子を用いて高ＬＥＴ放射線治療の特徴を追及する研究を進めた。その結果、唾液腺癌のみではなく、骨肉腫、パンコースト腫瘍の他に肺腺癌は高ＬＥＴ放射線治療の適応になることを予測している。一方、速中性子線治療は腫瘍の治癒と組織損傷との線量差が狭い治療法であり、線量分布の改善が高ＬＥＴ放射線治療の特徴を引き出す上で極めて重要な因子であることが強調されている[12]。

1976年に東大・医科研の速中性子線治療が始まった。医科研における速中性子線治療は水平ビームを用いて行われたが、 d(14MeV)+Be 中性子線の深部線量率は 250KVのＸ線に相当する決定的なハンディキャップのもとでのトライアルは困難を極めた。さらに治療の対象になった癌は何れも進行度の著しい症例であったことも禍となって、このトライアルは成功せず1991年6月に中止された。それにつけても、医科研に速中性子線治療装置の導入が決まったことを知らせる渡辺哲敏博士のはずんだ電話の声が今でも耳の奥に焼きついている。

韓国がんセンター病院（ＫＣＣＨ）の速中性子線治療装置は Scanditronix社（スゥエーデン）製で、東洋では唯一の近代的な治療装置である。しかし、これまでのところ、この近代的な治療装置の性能が生かされている様に思えないのは残念である。

ｄ．その他の地域における速中性子線治療

欧米、日本の他中東、南アフリカで速中性子線治療が行われている。

サウジアラビアの The King Faisal Specialist Hospitalでは1987年からP(26MeV)+Be中性子線を用いる治療が始まり、その深部線量は^{60}Ｃｏガンマ線相当であると報告されている[13]。

一方、南アフリカ連邦の速中性子線治療は首都プレトリアに近いNational Accelerator Centerで1989年から始まった。治療装置は isocentric system の近代的なもので、使用ビームは P(66MeV)+Be中性子線である。ここでのトライアルは意欲的であるが、治療が始まってからの期間も短く、斬新な治療成績は1995年の段階では報告されていない。

中国でも速中性子線治療はトライされているが、その詳細は不明である。

２．放医研における速中性子線治療臨床トライアル

ａ．van de Graaff 加速器による速中性子線治療の pilot study

放医研の van de Graaff 加速器からは d(2.8MeV)+Be 反応によって平均エネルギー2.0MeVの速中性子線が放出される。この速中性子線の深部線量は 150KV のＸ線にほぼ同じく、また、そのＬＥＴは線量平均で 45.7KeV/μであることから、昭和４４年（1969年）には表在性の悪性腫瘍を対象にして行う速中性子線治療の pilot study が可能になった[14][15]。

この当時、放医研には臨床研究に関する倫理委員会は無く、放射線安全会議が「放射性物質（または特殊な物質）の人体投与等計画書」に記載された内容を放射線安全の面から審査して所長に答申し、計画の実行が決まる仕組みになっていた。

van de Graaff加速器を使って行う速中性子線治療の pilot studyを開始するに当たっても、この前例どおりに昭和４４年７月２９日付で「計画書」が放射線安全会議に提出されて決済を得、昭和４４年８月９日に日本で最初の速中性子線治療研究が始まった。この pilot studyは昭和４４年８月から昭和５０年９月まで続き、３６の症例が 2MeV 中性子線の治療を受けた。この低エネルギー速中性子線は耳下腺癌の転移リンパ節に、また、悪性黒色腫の治療に優れた効果を示したことが印象に残っている。

厚生省がん研究助成金「悪性黒色腫およびその類症の治療体系確立と病因に関する研究」（主任研究者・久木田淳（東大皮膚科））班に班員として参加してから速中性子線治療に紹介される症例も多くなり、研究討議を重ねるにつれて悪性黒色腫の強靭な病態の一端に触れることができた。すなわち、病理組織が epitheloid 型の悪性黒色腫は spidle型よりも速中性子線感受性は低く、また結節性の悪性黒色腫(nodular melanoma)の放射線抵抗性には目を見張らせるものがあった。

van de Graaff 加速器の速中性子線は悪性黒色腫に優れた局所効果を示したが、低エネル

ギー速中性子線のＬＥＴは高く、また線量分布が表在するために皮下組織に与える放射線損傷が軽減できたことが好結果を招く原因になったと考えている（表５）。
van de Graaff 加速器を用いて行った臨床トライアルの成果が、医療用サイクロトロンを導入して行われる新たな治療研究の契機となったことは疑いのない事実である。

表４

アジア、及びその他の地域の速中性子線治療施設

Facility	Nuclear reaction used for neutron production and energy (MeV)	Date of first treatment	Date of last treatment	Total number of patients treated (Jan. 1995)	Comments
NIRS(Chiba)	d(30)+Be	1975	→	2129	Vertical beam, Multileaf collimator
IMS(Tokyo)	d(14)+Be	1976	1991	458	Horizontal beam, Fixed inserts
KCCH(Korea)	p(50.5)+Be	1986	→	274	Isocentric beam, Multileaf collimator
NAC (South Africa)	p(66)+Be	1989	→	653	Isocentric beam, Jaw collimator
King Faisal Specialist Hosp.	p(26)+Be	1987	→	73	Isocentric beam, Fixed inserts

表５

皮膚悪性黒色腫新鮮例のｄ（２．８ＭｅＶ）＋Ｂｅ中性子線の治療成績
（ＮＩＲＳ：１９７５年９月）

	Results
Local control without recurrence	８／１２　（６６．６％）
Skin reaction	
Moist desquamation followed by good recovery	４／１２　（３３．３％）
Permanent damage	０／１２　－
Mean survival months	１９．２　months

b．サイクロトロンによる速中性子線治療

昭和４０年（1965年）代はまさに高エネルギーＸ線、γ線治療の興隆期であったが、放医研では放射線治療の将来を目指す研究として、速中性子線治療を取り上げることになった。その当時には Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)を支持する動きも強かったが、治療適応の幅がより広い加速器の医学利用を選択したことは賢明であったと考えている。

１）加速器導入までの経緯

速中性子線治療には適切な深部線量と出力を保証する中型のサイクロトロンが必要になる。原子力委員会は昭和４４年５月９日付で「サイクロトロンによる速中性子線医用懇談会」を設置して、「無酸素細胞に対する効果的治療を狙って、サイクロトロンによる効果的な治療研究を実施する」ための是非を討議することになった。この懇談会の構成は以下のとおりである。

「サイクロトロンによる中性子線医療懇談会」

武藤俊之助	原子力委員（座長）
足立　　忠	東京医科歯科大学教授
石立　守三	国立衛生試験所長
筧　　弘毅	千葉大学教授
笠木　三郎	文部省大学学術局研究助成課長
熊谷　寛夫	東京大学教授
佐野　圭司	東京大学教授
篠原　健一	早稲田大学教授
田中　　茂	放医研臨床研究部長
田中　好男	科学技術庁原子力局次長
塚本　憲甫	国立がんセンター病院長
津屋　　旭	癌研究会附属病院放射線科部長
都甲　泰正	東京大学教授
橋詰　　雅	放医研物理研究部長
馬場　治賢	国立療養所中野病院長
御園生圭輔	放医研所長
宮川　　正	東京大学教授

そして、懇談会は昭和４４年６月１６日付で、原子力委員会・委員長に以下の答申を行った。

a）速中性子線照射はがん治療にとって有望な治療であり、サイクロトロンを放医研に設置することが適当である。

b）短寿命放射性同位元素の医学利用についても研究を推進する必要がある。

原子力委員会は、懇談会の報告書を受けて昭和４４年６月１９日に以下の決定を行った。

a）本研究に必要な医療用サイクロトロンを昭和４５年度より放射線医学総合研究所において建設することが適当である。

b）本研究を実施するにあたっては、必要に応じ関連機関の協力を求めることとする。

これで、加速器導入に関する基本方針が決まり、昭和４５年度予算にサイクロトロンの建設費が計上されることになった。

一方、放医研では「サイクロトロンの建設の準備を円滑に遂行するため」に、昭和４５年２月３日付で「サイクロトロン建設準備委員会」を設けて、所内の受け入れ体制を整えることになった。

建設準備委員会の構成は以下のとおりである。

「サイクロトロン建設準備委員会」

委員長	橋詰　　雅	物理研究部長
副委員長	栗栖　　明	病院部長
委　　員	筧　　弘毅	千葉大学教授
	宮川　　正	東京大学教授
	平尾　泰男	東京大学教授
	三雲　　昴	東京教育大学教授
	松沢　秀夫	物理第二研究室長
	春日　　孟	病理第一研究室長
	恒元　　博	臨床第二研究室長

この委員会で速中性子線治療研究の内容を討議することは、むしろ当然のことであったが、陽子線治療の研究を同時に重要課題として取り上げたことはまさに先見の明があったと考えている。サイクロトロンの建設に関連する実務は専門委員会が分担して進めることになり、利用と技術の両専門委員会は恒元室長と松沢室長が分担し、治療室または研究室等の配置を決める建屋専門委員会は栗栖部長が担当した。昭和４５年当時、唯一稼働中であった施設 Hammersmith 病院の速中性子線は250KV 相当の出力しかなく、またビーム方向が水平であったため実用性に欠ける欠点があ

ったので、^{60}Coγ線に相当する出力を確保して垂直ビームを用いて治療を行うことを条件とし、加速器の性能が具体化されていった。残念なことに、その当時放医研の条件を満たす加速器を自信を持って製作する企業は日本になく、外国企業、特にフィリップス社との間で加速器の仕様をめぐる精力的な交渉が続いた。しかし、国際企業フィリップス社は「当研究所（放医研）の予算額ではこの仕様を受け入れることはできないとし修正案を提示」してきた。放医研は「同提案では研究計画を遂行することが困難となるため同提案は受け入れられない」旨の回答を行い、さらに会合を重ねたが、金額の点で遂に一致を見ることができず、双方合意のもとに昭和４５年１０月１日でこの交渉は打ち切られることになる。

これらの事情を斟酌してサイクロトロン建設準備委員会が最終的にまとめた加速器の仕様は以下のとおりである。

放医研サイクロトロンの仕様

	保証エネルギー(MeV)	保証電流(μA)
重陽子	１６－３５	４０
陽　子	８－４０ ４０－５０ ５０－６０	２０ １０ ０．１(*)
ヘリウム-3	２４－８０ ８０－９３	２０ １０
アルファ粒子	３２－７０	２０

(＊)設計目標値

この仕様は、利用、技術、建屋、各専門委員会からの要望を尊重して決められたが、その中に Tele-Cobalt治療と同程度の照射条件が得られること（深部１０㎝、照射野５×５㎝において５０％の深部百分率が得られ TDS＝１５０㎝で５０rad/minの線量率）、また陽子については飛程が３㎝であれば喉頭癌の治療が可能である、との要求が明記されている。

入札はこの仕様に基づいて進められ、トムソン・ＣＳＦ社（フランス）の代理店である国際技術交易社が金額 784,600千円で応札した。ちなみに、入札に関連した企業はＡＧＥ（西ドイツ）、トムソンＣＳＦ（フランス）、フィリップス（オランダ）、およびＴＣＣ（アメリカ）である。そして、扇型集束（ＡＶＦ）型のサイクロトロンが昭和４９年３月末日までに性能保証試験を行った上、放医研に引き渡されることになり、この委員会に与えられた業務にも先が見えるようになった。

一方、昭和４４年から昭和４５年にかけての当時は学園紛争が全国的に盛り上がった時期でもあり、サイクロトロン導入に伴う大型予算の計上について説明を求める所内の声も強く、時には放医研の玄関に横書きの長いビラが張り出されたこともあった。しかし、サイクロトロンの導入が契機となって放射線のリスクに関連するプロジェクト研究にもはずみがついたが、その一方で放医研における基礎研究のありかたをめぐる論議が時期を越えて続くことになる。

昭和４７年１０月２４日には「サイクロトロンの円滑な運営を期するため」に医用サイクロトロン委員会が設置された。

「医用サイクロトロン委員会」

委員長	物理研究部長	橋詰　雅
副委員長	臨床研究部長	梅垣洋一郎
	病院部長	栗栖　明
委　員	環境衛生第3研究室長	樫田義彦

物理第２研究室長　松沢　秀夫
病理第１研究室長　春日　　孟
臨床第２研究室長　恒元　　博
臨床第３研究室長　有水　　昇
物理第３研究室長　加藤　義雄
企画課課長補佐　　尾野　了一

この委員会の最も重要な業務は、サイクロトロンを利用して行う研究の長期業務計画を練ることであったが、それに劣らないのが研究に欠くことができない装置と機器の導入計画を決めることであり、その年次計画作りに努力を傾けた。

サイクロトロンは速中性子線治療の研究と共に陽子線治療と短寿命ＲＩ診断の研究にも重点的に利用することが決まり、何れの分野においても優れた研究成果が報告されている。陽子線のスポットビームスキャンニング法は粒子線治療技術の分野における優れた研究の一つである[16]。

速中性子線治療用のコリメーターの試作も特記すべき技術開発の一つである。当時、欧米で常用されていた可搬挿入式のコリメーターの代わりに放医研では垂直ビーム用 multi-ileaf 方式のコリメーターを世界で初めての試みとして製作した。しかし、コリメーターの設計を進めていた時期に、原子力船「むつ」の放射線漏洩事故騒ぎがあって、コリメーターの遮蔽には随分神経を使った。物理研究部の丸山隆司室長は、速中性子の遮蔽研究のために、わざわざオランダの研究所”ＴＮＯ”に留学し、また、たまたま原子力委員会から招聘されて来日中であった Hammersmith 病院の David K.Bewley 博士からの意見も参考になった。幸いに、出来上がったコリメーターの性能は良好で遮蔽能力にも優れ、各国で新たに設計される速中性子線治療装置の原型としてその名を高めた[17]。一方、丁度コリメーター、及び治療用寝台など治療装置一式の設計が行われていた昭和４７年１０月には第１次石油ショックが日本経済を直撃して、日本の企業は入札に応ぜず装置製作が東芝に決まるまでに多少の紆余曲折があった。

昭和４７年１１月７日の第１回サイクロトロン委員会で、治療（恒元）、診断（有水）、生物（春日）、ＲＩ生産（樫田）、物理（松沢）の各部門別にワーキンググループが組織されて研究長期業務計画を練り、研究総合会議からその内容の評価を受ける一方、設備整備の年次計画を作るなどの多忙な業務をこなすことになるが、ワーキンググループのメンバーの多くは、同時に放医研「特別研究」のメンバーを兼ね、研究と設備整備の両輪がうまくかみあってサイクロトロン導入に関するプロジェクトが進んだ。

サイクロトロン棟は、病院のすぐ側に予定されて建設がすすみ、昭和４８年度中に加速器は棟内に入った。サイクロトロン棟のＧＬが病院棟の地下レベルより約５０㎝低かったことは、緊張の中の些細な珍事であった。

昭和４９年４月以降、加速器とビームラインの整備が進むと同時にビーム調整テストが始まった。しかし、順調に進んでいたビームの調整テストに思わぬ支障が生じた。昭和４９年６月３日、ビーム調整に当たっていた技術者の１人が右手指に陽子線を被曝した疑いがあり、６月２８日の再現実験により事故が確認されたからである。放医研では昭和４９年７月５日に「サイクロトロン事故対策委員会」を設けて事故原因の調査を行い、委員会は７月３０日に「サイクロトロン事故対策委員会報告書」をまとめた。この事故は、低エネルギー陽子(15MeV)のビームシャッターからの漏れによる被曝であったために技術者に後遺症がなかったことは不幸中の幸いであった。また、この事故の教訓からサイクロトロンに関連する安全対策はさらに充実し、各種のマニュアルが整備されて責任体制も分かり易くなり、この種の事故が再び起こることはなかった。しかし、この事故のため、速中性子線治療は予定よりもやや遅れて昭和５０年１１月３０日に開始されることになった。

昭和５０年４月１日には、「速中性子線治療研究委員会」が発足して、速中性子線を利用して行う癌治療の臨床トライアルを実施する体制作りが始まった。速中性子線治療の研究は放射線治療の分野では、これまでにない大型の投資を伴うために国の内外からの関心が高く、放射線治療分野において権威のある医師と研究者が委員に選ばれた。この委員会が発足した当時の構成は以下のとおりである。

「速中性子線治療研究委員会」

委員長　梅垣洋一郎（放医研）
委　員　津屋　　旭（癌研）
　　尾内　能夫（癌研）
　　橋詰　　雅（放医研）
　　恒元　　博（放医研）
　　伊藤　　彬（癌研）

森　　亘（東大）
田崎　瑛生（東女医大）
松沢　大樹（東北大抗酸研）
北川　俊夫（国立がんセンター）
飯野　　祐（東大医科研）
岡田　重文（東大）
入江　五朗（北大）
森田　皓三（愛知がんセンター）
重松　　康（阪大）
春日　　孟（放医研）
栗栖　　明（放医研）
飯沼　　武（放医研）
中野　政雄（千葉県がんセンター）
浦野　宗保（放医研）

この委員会では、これから始まる速中性子線治療研究の進め方について、対象とする癌の種類と病期、線量分布と治療の方法、照射効果の評価法について討議を重ねて「速中性子線治療第一次クリニカルトライアル要領」を昭和５０年１１月１日付で完成した。速中性子線治療の臨床トライアルは、この要領に従って実行されたが、各年度のはじめには研究計画を、年度の終わりには成績の評価を受ける方針で委員会は運営された。昭和５４年に陽子線治療の研究が新たに加わったことが契機になって昭和５７年にその名称は「粒子線治療研究委員会」に変わり、重粒子の医学利用も視野に入れて速中性子、及び陽子による臨床研究の成果が評価された。しかし、粒子線治療委員会は、重粒子加速器の完成が間近になってその使命を終え、長い歴史の幕を閉じたのである。

「速中性子線治療研究委員会」、「粒子線治療研究委員会」に参加していただいた委員の方々は、粒子線を利用する研究は放射線治療の将来にとって極めて重要であることを理解されて厳しくその内容を評価された。多忙な日時を割いて委員会に出席して討議を盛り上げていただいた委員の方々に、改めて感謝の詞を捧げたい。

２）速中性子線治療研究の経過

ａ）速中性子線治療開始までの手続き

臨床医学研究倫理審査委員会が放医研にできたのは平成５年４月１日のことである。したがって、昭和５０年に速中性子線治療の研究を始めるに当たり、放射線安全委員会が放射線照射に関する安全に重点を置いて審査を行った事情は van de Graaff 加速器を用いていた時と変わらない。

「医用サイクロトロンによる速中性子線治療について」臨床研究部恒元室長から申請のあった「放射性物質（または特殊な物質）の人体投与計画書」が昭和５０年１１月１８日の放射線安全会議（議長　飯田博美）で審査され、昭和５０年１１月２２日に本計画の実施は妥当であるとの報告書が所長（御園生圭輔）に提出された。この報告書の中で「患者は、治療を受けるに当たり、その必要性、内容、予後について担当医より詳細な説明を受け、その承諾のもとに実施されること」が強調されている。昭和５０年１１月２７日付で、本計画は所長から承認され、昭和５０年１１月３０日にサイクロトロンを利用する日本の速中性子線治療が始まり、この分野で日本は世界の仲間入りを果たした（表６）。

ｂ）概況

速中性子線治療の研究が始まった昭和５０年から平成６年までに 2,213名の患者が d(30MeV)+Be 中性子線の治療を受けた。治療患者の年次別推移は図２に示すとおり、治療が始まってから数年間の症例数が多い。丁度この時期に、「厚生省がん研究助成金」の交付が始まって研究組織の輪が拡がり、治療の対象として適切な症例が数多く紹介されたのである。

表6

サイクロトロンによる速中性子線治療実施承認書

50放医研技　38号
昭和50年11月27日

臨床研究部
恒元　博　殿

所

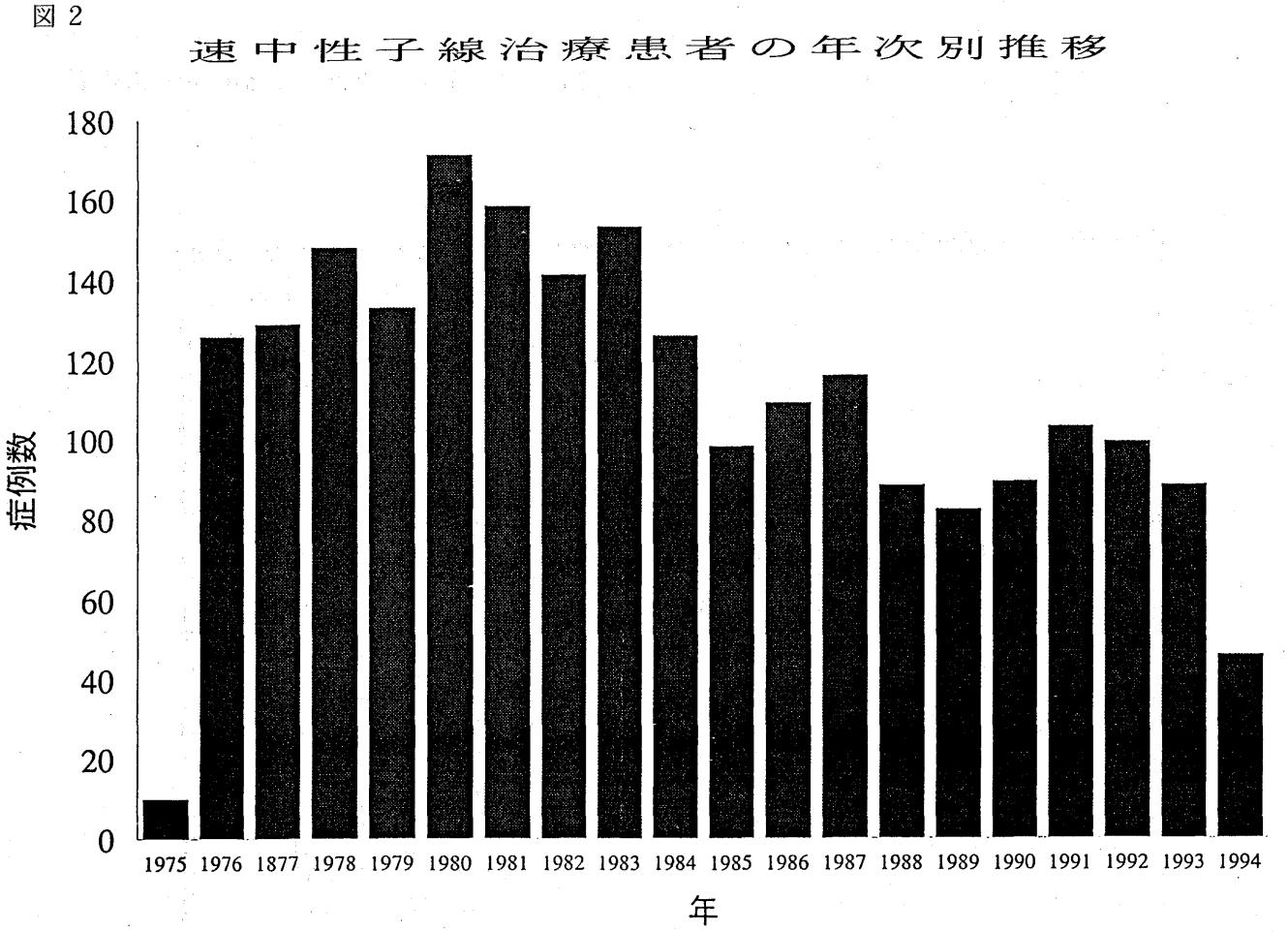
放射性物質または特殊な物質の人体投与等の計画（50年11月18日付、臨床研究部恒元博 申請）

標記の件について、実施して差し支えない。　なお、照射中およびその前後の患者の管理については十分配慮するよう念のため申し添える。

放射線医学総合研究所

（タイプ・5）

図２



昭和５２年から昭和５３年度までの２年間、「速中性子線によるがん治療の適正な評価に関する研究」班（主任研究者　恒元博）が組織され、速中性子線治療における適正な線量配分と、速中性子線治療に相応しい対象患者を探ることが、研究の目標であった。

速中性子線治療が始まってから間もなく井上駿一教授（千葉大学医学部整形外科(故人)）と高田典彦部長（千葉県がんセンター整形外科）の両氏が梅垣洋一郎臨床研究部長を訪ねて来られ、骨肉腫の治療に速中性子を使ってみたいとの申し出があった。このことが契機となってこの分野における共同研究が進み、速中性子線は骨肉腫の治療に著効を示すことが明らかになった[18)19)]。この報告は世界の各施設の追試を得て確認され、骨肉腫は速中性子線治療の代表的な適応症例として記載されるようになった。一方、広い照射野が必要になる局所進行癌の治療では、かえって放射線損傷が強くなる傾向があり、この２年間にわたる研究のまとめは以下のとおりである。

1)速中性子線は放射線抵抗性腫瘍（骨肉腫等）に優れた効果を示すが、局所進行癌の治療については期待どおりの成果は得られなかった。

2)速中性子線による正常組織障害は従来の放射線よりもやや著しい。治療計画を厳密にして至適な線量分布のもとで治療を進めなければならない。

昭和５４年から昭和５６年にわたって行われた「粒子線と手術とによるがん治療向上に関する研究（主任研究者　恒元博）」では癌外科治療の専門医を班員に迎えて、粒子線治療の適応を臓器別に明らかにすることにした。

この研究班の班員は、臓器別に癌治療における速中性子線の特徴を生かす努力を傾けたが、局所進行癌については前回と同様に期待できる結果は得られなかった。

一方、パンコースト腫瘍の速中性子線治療の研究は澤田勤也、中野政雄両部長（千葉県がんセンター）[20)]の強い支持があって実現し、放射線単独治療によって長期生存する症例もあり、米国のＲＴＯＧがその成果を追試した

ほどである。また、耳下腺癌の速中性子線治療の研究は、千葉大学耳鼻咽喉科の金子敏郎教授らの協力によって行われ，X線治療を寄せつけない好成績が得られた。鎌田信悦部長（癌研病院・頭頸科）、佐藤博教授（千葉大学第2外科（故人））、高倉公朋教授（東京大学脳神経外科）、森俊二教授（岐阜大学皮膚科）、石原和之医長（国立がんセンター病院皮膚科）、島崎淳教授（千葉大学泌尿器科）、山口豊教授（千葉大学肺外科）らの専門医は班員、または共同研究者として速中性子線治療の研究に参加し、また助成金による班研究が終了した後にも追跡調査等の研究支援を継続された。この様にして培われた人脈は重粒子線治療臨床トライアルの計画の中に受け継がれている。北川俊夫部長（国立がんセンター）には、研究班の設立について並々ならぬお世話になった。

図3は速中性子線治療患者の治療部位別の分類であり、図4は患者の紹介施設別の分布である。粒子線治療の研究は他の臨床医学分野の研究とは趣が異なり、1～2カ所の数少ない加速器施設に患者を紹介して行うプロジェクト研究である。粒子線治療の研究計画の理想は高く、緻密でなければならないが、その実行に当たっては地域の医療施設との密接な協力関係を欠くことができないことをこれらの資料は物語っている。

図3

速中性子線治療の部位別分布

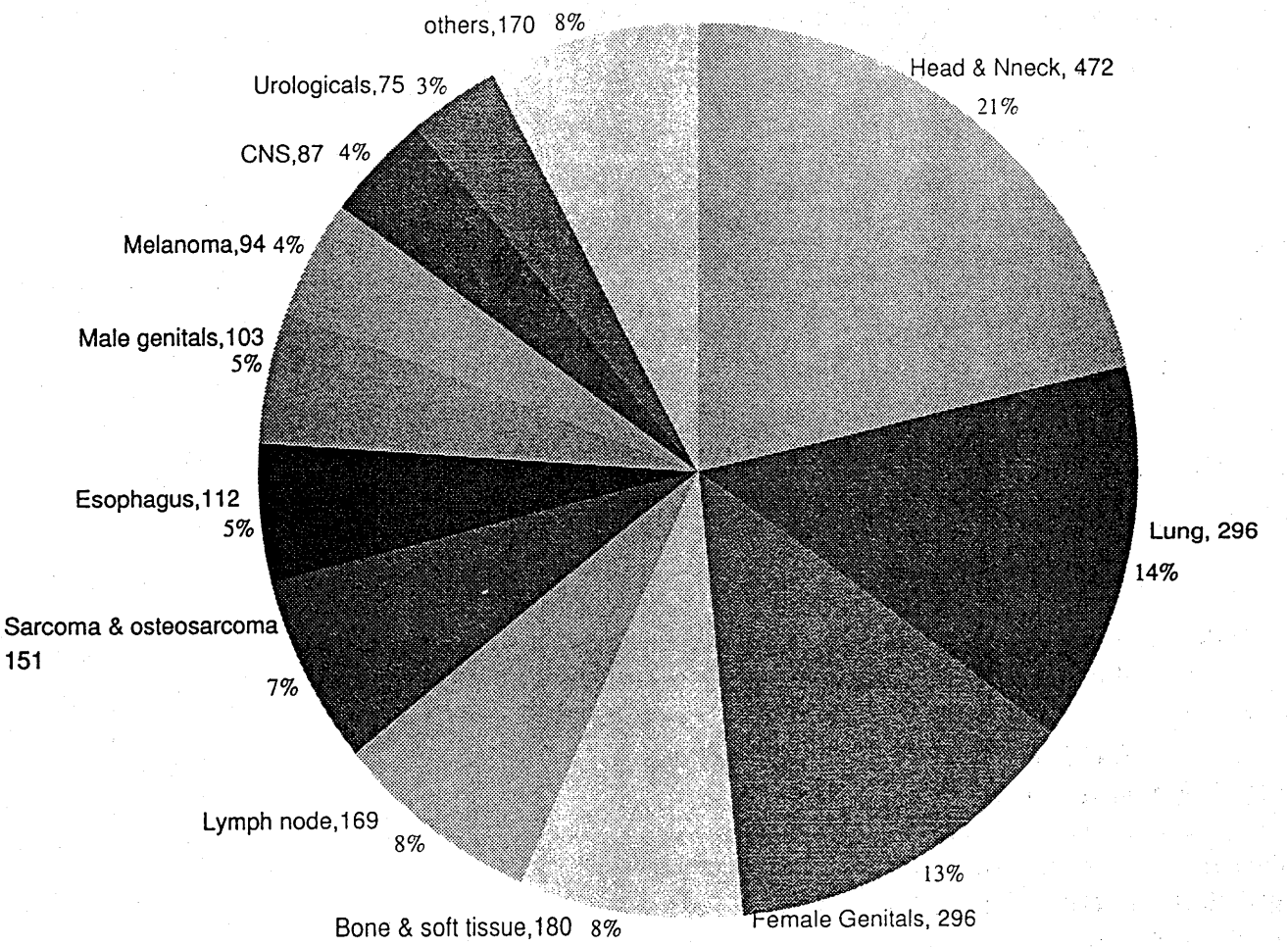
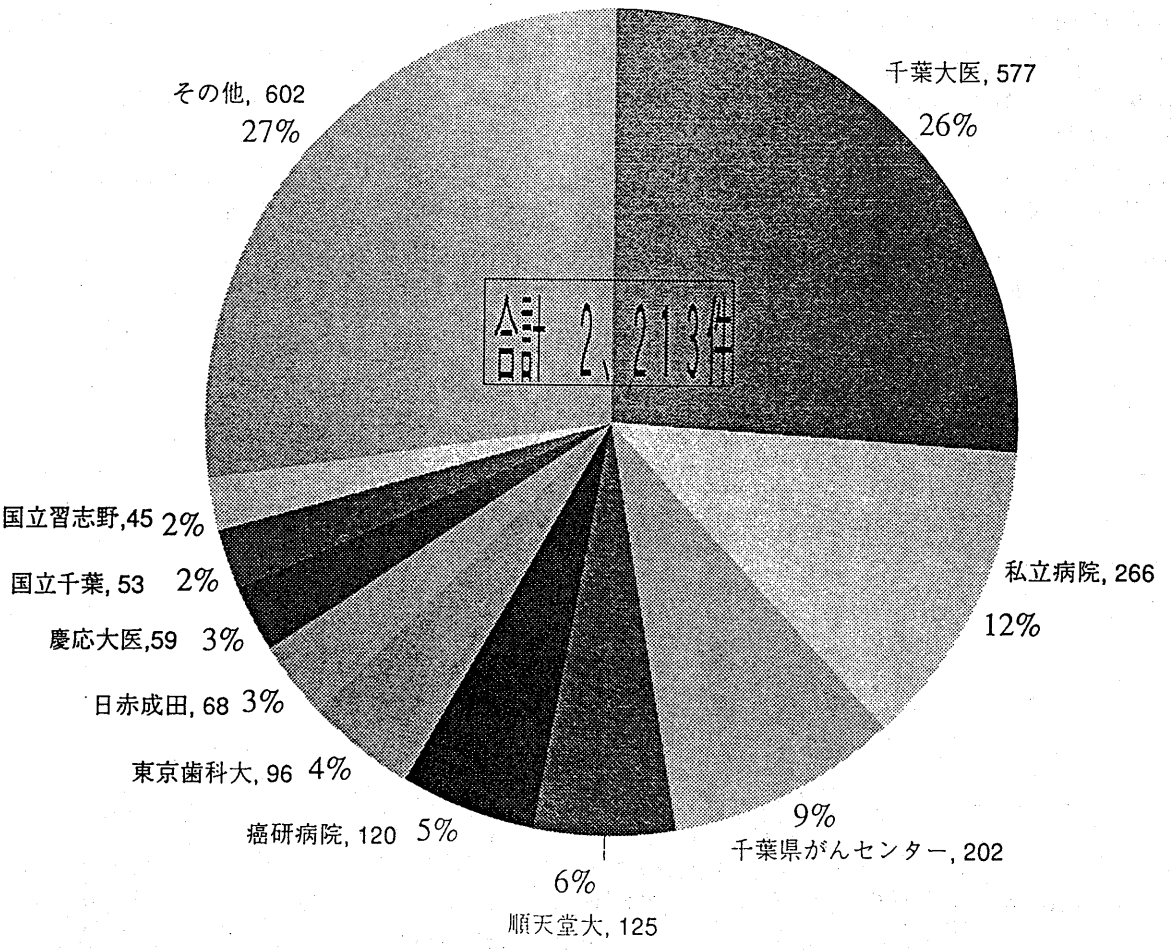


図４

速中性子線治療における施設別症例数分布



平成５年（1994年）には、肺腺癌の治療に関連して、速中性子線を支持する論文が発表された[21]。

さて、がん研究助成金による「班研究」は国内の研究組織作りに寄与するところが大きかったが、一方、「US-Japan Cooperative Cancer Reserch Program」は、高ＬＥＴ放射線治療分野における国際交流に貢献するところが大きかった。

このprogamのセミナーは、日・米と毎年開催地を替えて実施された。その内容と開催地は以下のとおりである。

開催時期	内容	開催地
1975.6.15-17	Planning seminar of High LET radiation therapy	東京
1976.9.14-15	High LET radiotherapy division	Berkeley
1977.9.29-30	High LET radiotherapy division	東京
1978.6.19-20	High LET radiation therapy workshop	Philadelphia
1979.5.22-23	High LET and allied area in radiotherapy	京都
1980.10.10-12	High LET and combind modalities	Honolulu
1982.10. 2-5	High LET particle irradiation and other approaches to increasing effectiveness of radiation therapy	京都 - 千葉
1984.5.2-4	Advances and new techniques in radiation oncology research	Seattle
1985.10.10-11	Combined modality of chemotherapy and radiotherapy	東京
1988.5.14-16	Current progress in combined modalities	San Fransisco
1990.5.16-18	Frontieres of radiotherapy and the combined modalities	京都
1991.11.21-23	Current progress in combined modalities	Ann Anbar

日米協力癌研究プログラムによる最初のセミナーで速中性子線の線量と生物効果（ＲＢＥ）の相互比較を行うことが決まった。これは、エネルギーの異なる速中性子線を使って行う癌治療を、公平に比較し、評価するために欠くことのできない研究の一つであった。昭和５１年には米国から放射線物理・生物学分野における著名な研究者が来日して放医研と東大医科研の中性子ビームを使う実験を行ったが、生物実験を米国と日本で同時刻に行わねばならない事情もあり、夜を徹する実験処理も屡々であった。

しかし、これらの共同作業によって研究者同志の人間としての絆が太くなり、その密接な連携は重粒子線治療が始まった現在でも絶えることは無い。この時行われた速中性子線治療に関する相互比較研究の内容は学会誌に発表されている[22]。その当時の状況の一部を示す実験結果が図５である。

ところで、このセミナーが始まった初期の段階で米国は速中性子線治療の分野での先進国であり、教えられることのみが多い時期も長かったが、日本側の臨床経験も進み骨肉腫、パンコースト腫瘍、悪性黒色腫の治療の分野で日本独自の主張ができるようになってきた。しかし、米国の国立癌研究所（ＮＣＩ）のバックアップとＲＴＯＧ（Radiation Therapy Oncology Group)の組織力に支えられた米国の底力から受けた強い印象が、日本放射線腫瘍学会（ＪＡＳＴＲＯ）設立に傾けた努力のエネルギーとなった。

高ＬＥＴ放射線治療が主題であったこのプログラムの内容も速中性子線から荷電粒子線治療、さらには三次元治療計画等、２１世紀を目指す放射線治療の将来を討議する場ともなり、放医研の重粒子線治療計画も、早い時期から討議の場に登場して内外の研究者の関心を高めた。放医研の重粒子線治療計画が進

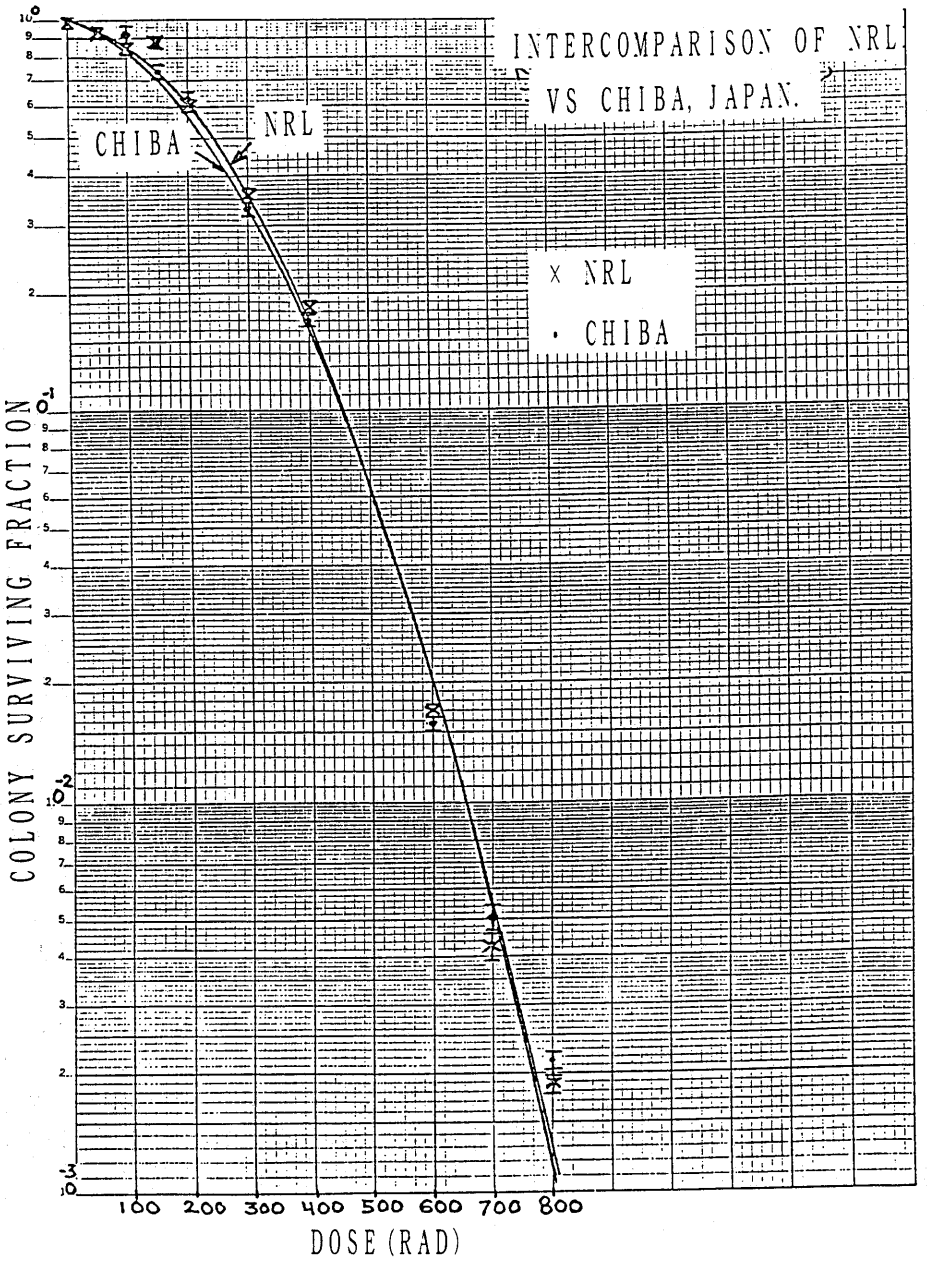
み、その開始が間近なことを見て、「オリンピックのトーチをバークレイから日本に渡す」と感慨深気に語った Theodore L.Philips博士(UCSF)の言葉が印象的である。癌治療分野におけるこのプログラムを運営するに当たって、津屋旭博士（癌研病院部長（故人））、梅垣洋一郎博士（元放医研臨床研究部長）、阿部光幸博士（前京都大教授）らと共に、Glenn E.Sheline(UCSF(故人))、THeodore L.Philips氏らの協力が極めて大きく、例年にわたって開催されたセミナーは常に活気に溢れていたことが今も尚記憶に残って新しい。

H.Rodney Withers 博士、Herman D.Suit 博士、Joseph R.Castro博士、Jack F.Fowler 博士らの米国の研究者、Andre Wambersie 博士(Louvain)、Mary Catterall 博士(MRC)、David K.Bewley 博士(MRC)らの欧州の研究者らは日本の粒子線治療研究に理解を示し、協力を惜しまなかった。

放医研の速中性子線治療の研究は、日本のみならず、諸外国の研究者の協力に支えられて発展し、その成果は重粒子線治療に受け継がれている。

図 5

日米の速中性子線治療に関する相互比較研究



3．速中性子線治療の展望

治療装置の性能は良くなり、高エネルギー中性子線を利用する方法が治療研究の主流になっている（表７）。

しかし、これらの施設では伝統的に局所進行癌を対象として研究が進み、新鮮味に乏しい。装置が近代化された利点を生かし、また発想を転換して、２１世紀の癌の動向を見極め、例えば発症頻度の高い悪性腫瘍を対象にする構想を練るなど、高ＬＥＴ放射線の特徴を生かす途を探らなければ、その前途に光は見えない。これは、また放医研の重粒子線治療にも問われている課題でもある。

一方、局所進行癌の治療経過を分析しても速中性子線と低酸素癌細胞との関連は未だはっきりしていない。一方、腺癌に速中性子線が優れた治療効果を示すことは興味深く、ここに高ＬＥＴ放射線治療の謎を解く鍵がひそんでいると考えている。腺組織の細胞は分泌作用を持つと放射線感受性は低下するが、高ＬＥＴ放射線の作用は光子線に比べて低下しない[23]。また、放射線感受性の本質を細胞固有の特性として追及する気運もあり、悪性黒色腫はその好対象の一つであろう。すなわち、放射線感受性をその都度予測できる predictive analysis 法を早い時期に実用化することは、単に高ＬＥＴ放射線治療の研究のみではなく、放射線治療の将来を展望するためにも極めて重要な研究課題であると考えている。

また、速中性子線治療を進める過程で治療精度を向上させることの重要さが改めて再認識され、これからは、照射が終わった直後に治療が計画どおりに実行されたか否かを確認する技術開発が求められる時代になった。

すでに、高エネルギーＸ線治療の分野において、実行治療をその場で確認する技術の開発が進みはじめたが、conformation から confirmationまでの一連の経過をビームの特性を利用して実行できるのは重粒子線治療以外にはない。

高ＬＥＴ放射線には光子線と比較して利点もあれば欠点もある。一方、放射線治療の将来を広い視野でとらえれば、何れは荷電粒子線と精巧な腔内照射法をより一層活用する時代が来る。最先端の装置を使って行われている高エネルギー速中性子線治療には現在と近未来を結ぶ責務があり、重粒子線治療の研究には放射線治療の将来がかかっていると考えている。

表７

高エネルギー速中性子線治療施設

Site	Country	Source reaction	Beam direction	Collimeter
Houston, TX	USA	p(42)+Be	Isoc & Horizontal	Inserts
Detroit, MI	USA	d(50)+Be	Isocentric cyclotron	Multirod
Seattle, WA	USA	p(50)+Be	Isoc & Horizontal	Multileaf
Seoul	Korea	p(50)+Be	Isocentric	Variable jaws
Clatterbridge	UK	p(62)+Be	Isocentric	Variable jaws
Nice	France	p(65)+Be	Vertical	Multileaf
Leuvain-Neuve	Beligium	p(65)+Be	Vertical	Multileaf
Batavia, IL	USA	p(66)+Be	Horizontal	Inserts
Faure	South Africa	p(66)+Be	Isocentric	Variable jaws

（１９９５）

結論

速中性子線には光子線と同様に線量分布の上で越え難い限界があるために、高ＬＥＴ放射線治療の適応を探る研究は放射線損傷の低減をめぐって行われた厳しい闘いの歴史そのものであった。超電動マグネット装備の速中性子線治療装置(Detroit)は約５０年にわたる治療研究の成果を積み上げて完成された技術革新であるが、これからの速中性子線治療には発想を転換した厳しい努力が必要であろう。

放医研の速中性子線治療の中から国際的に評価を受けた適応疾患がある。しかし、放医研で行われた速中性子線治療の成果は、Bragg peak 由来の優れた線量分布を持つ重粒子線治療に引き継がれることになった。日本の高ＬＥＴ放射線治療は重粒子を用いる研究によって発展し、癌治療の向上に貢献することを期待している。

文献

1)梅垣洋一郎：回転照射の自動照準装置、臨床放射線、2:53-59、1957

2)Takahashi,S.:Conformation radiotherapy radiation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer, Acta Radiol.,suppl.22.242,1965

3)Stone,R.S.:Neutron therapy and specific ionization,Am,J.Roentgenol.,59,771-785,1948

4)Sheline,G.E.,Philips,T.L.,Field,S.B. et al.:Effects of fast neutrons on human skin.Am.J.Roentgenol.,111,31-41, 1971

5)Pretherapeutic experiments with fast neutron beam from the Medical Research Council Cyclotron.Brit.J.Radiol.,36,77-121,1963

6)Catteral,M.,Rogers,C.,Thomlinson,R.H. et al.:An investigation into clinical effects of fast neutrons.Brit.J.Radiol., 44,603-611,1971

7)Medical Research Council Neutron Therapy Working Groupe: A comparative review of the Hammersmith (1971-75) and Edinburgh (1972-82) neutron threrapy trials of certain cancers of the oral cavity, orophorynx, larynx and hypopharynx. Brit.J.Radiol.,59,429-440,1986

8)Brtterman,J.J.,Breur,K.,Hart,G.A.M. et al.:Observations on pulmonary metastases in patients after single doses and mutiple fractions of fast neutrons and Cobalt-60 gamma rays. Eur.J.Cancer, 17,539-548,1981

9)Batterman,J.J.,Breur,K.,A.M.Hart,G et al.:Observations on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and Cobalt-60 gamma rays.(In) Clinical Application of Fast Neutrons (The Amsterdam Experience),31-46,1981

10)Griffin,T.W.:Fast neutron radiaotherapy.Clinical Reviews, Oncology/Hematology,13,17-31,1992

11)Griffin,B.R.,Laramore,G.E.,Russell,K. J.et al.:Fast neutron radiotherapy for advanced malignant salivary gland tumors, Radiother and Oncol.,12,105-111, 1988

12)恒元博：速中性子線治療の臨床評価、日医放会誌、42,823-847,1982

13)El-Akkad,S.,Schultz,H.P.,Ahmad,K. et al.:Neutron therapy in Saudy Arabia: An overview and results of dose searching study in head and neck cancer.Int. J.Radiol.Oncol.Biol.Phys.,22,1065-1069, 1992

14)稲田哲雄、平岡武、羽部孝他：速中性子照射に関する研究（その１）線量分布について、日医放会誌、29,40-48,1969

15)稲田哲雄、平岡武、羽部孝他：速中性子照射に関する研究（その２）Be(d,n)中性子のＬＥＴおよびマウス脾臓細胞の二次抗体産生に対するＲＢＥについて、日医放会誌、29,513-519,1969

16)Kanai,T.,Kawachi,K.,Kumamoto,Y.et al. :Spot scanning system for proton radiotherapy.Med.Phys.,7,365-369,1980

17)丸山隆司、稲田哲雄、平岡武他：速中性子線用コリメーターの設計および特性、日医放会誌、38,633-642,1978

18)Tsunemoto,H.,Morita,S.,Arai,T. et al. :Results of clinical trial with 30MeV d-Be Neutron at NIRS.(In)Abe,M.,Sakamoto,K.,and Philips,T.L,ed:Treatment of Radioresistant Cancers.115-126,1979, Elsevier/North-Holland.

19)Tatezaki,S.:Systemic multi-modal tre-

atment of osteosarcoma, with special reference to the role of fast neutron therapy, J. Jap. Orthop. Ass., 53, 831-846, 1979
20)澤田勤也、福間誠吾、関保雄他：Pancoast型肺癌に対する速中性子線治療について、癌の臨床、29, 111-114, 1983
21)Miyamoto, T., Yasukawa, T., Sato, S. et al. :Fast neutron radiotherapy of non-small cell carcinoma of the lung. Int. Nat. J. Oncol., 4, 193-199, 1994
22)Hall, E. J., Withers, H. R., Geraci, J. P. et al. :Radiobiological intercomparisons of fast neutron beams used for therapy in Japan and the United States. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 5, 227-233, 1979
23)Blakely, E. A. :Cell inactivation by heavy charged particles, Radiat. Environ. Biophys., 31, 181-196, 1992

３．放医研医用サイクロトロンの物理・工学

ａ）　この２０年間の運転状況と装置の安定性

この２０年間の運転状況と装置の安定性

重粒子線治療センター 運転課
山田　孝伸

1　はじめに

サイクロトロンは昭和6年にローレンスによって完成され、次の年には原子核実験に供された。その5年後の昭和12年に早くも理化学研究所と大阪大学に時を同じくしてサイクロトロンが設置された。世界的にみても、わが国におけるサイクロトロンを利用した研究は長い歴史をもっている。サイクロトロンは原子物理学の研究を主たる利用分野とし、研究者自らの手で改良・開発研究が精力的に行われて発展してきた。今日、技術的にもほぼ完成の領域に達し、カタログ製品として購入可能な装置となっている。

サイクロトロンは発明当初より原子物理学の研究以外にも、例えばトレーサー用RIの製造などの分野にも利用されてきた。このような応用研究分野の拡大はとくに昭和40年代はじめ頃より顕著となり、利用目的を明確にした装置が多数建設されるようになった。医療照射や短寿命RIの製造を目的として建設された放医研サイクロトロンはその代表的な例である。

2　建設までの経緯

サイクロトロンの建設について述べる前に、放医研において中性子による研究が行われていたことを語ることを忘れてはならない。昭和37年度バンデグラーフ加速器が設置され、9Be(d,n)10B、および3T(d,n)4He反応による中性子のエネルギースペクトルの測定、線量測定、遮蔽実験、生物実験の後，2MeV中性子による治療が行われていた。このバンデグラーフ加速器は現在もPIXE実験などに使用されている。また、医用原子炉の導入も検討されたという事であり、中性子治療への希求は本研究所に流れていた。

速中性子線による悪性腫瘍の治療研究を主目的として放医研にサイクロトロンの設置が正式に決定されたのは昭和44年6月の原子力委員会においてである。その前に、同委員会内に「サイクロトロンによる中性子線医用懇談会」が設けられ、9Be(d,n)10B反応によって得られる中性子線の組織中における50%深部線量当量百分率を60Coのγ線のそれと同程度以上にするために建設されるサイクロトロンには、重陽子エネルギー30MeV以上の加速 性能を持たせることが勧告された。また、あわせて短寿命RIを生産して核医学にも利用するよう要望された。

当時、英国MRCのグループが重陽子エネルギー16MeVの普通型サイクロトロンを使って中性子線治療の先駆的研究を行い注目を集めていた。しかし、これよりも高いエネルギーの重陽子加速が可能な大型のサイクロトロンは、全て原子核研究の利用を主目的として加速器工学の研究を兼ねて、各機関の研究者によって独自に開発された装置のみであって、医学専用の例は皆無に近い状況にあった。しかしながら、ようやくこの時期におよんで商業的製品の開発が開始され、性能も安定化しつつあった。そこで、早期に研究活動を開始するため、それら製品を導入する方針がとられた。

昭和45年度予算にサイクロトロン装置建設費が計上され、昭和45年2月に性能仕様を定め機種を選定するため所外の各分野の専門家を含めた「サイクロトロン建設準備委員会」が設置されて慎重な検討が重ねられた。決定された装置仕様のうち、粒子エネルギー、強度に関するものを第1表に示した。同年6月には技術部に「サイクロトロン準備室」が設けられ、建設体制も着々と整えられはじめた。

機種の選定は最終的には競争入札にゆだねられ、同年11年20日に行われた入札の結果、トムソンCSF社（現CGR-MeV社）製モデル70型に決定した。

この頃、同社はベルギーのルーバァン大学へサイクロトロンを納入すべく、その建設に精力的にとりかかっていた。これはアメリカのメリーランド大学、フランスのグルノーブル核科学研究所のサイクロトロンと設計思想を同じくするものであり、放医研の要求仕様をひとまわり上回る規模をもつ装置であった。幸いなことに同社との協議の結果、放医研へは要求仕様に合わせて電源のほか、一部機器

の仕様を低くするものの基本的には上記のルーバァン大学と同一の装置が納入されることが決定した。このことは放医研にとって極めて有益なことであって、その後放医研側で独自に行われたエネルギーアップをはじめとする幾多の開発の可能性をもたらしてくれた。

一方、サイクロトロン棟建設の検討も並行して行われ、利用・建屋両専門委員会はトムソンCSF社より提出された装置レイアウト案に基づき建屋レイアウトの作成と敷地の選定を行った。

3　建設開始

建屋の建築工事は昭和46年8月に着工され、昭和48年3月末をもって完成した。最終的に建屋総面積3,044m2、建面積1,492m2となった建屋は同年4月18日に関東地方建設局より全 棟の引渡しを受けた。工程上、昭和47年度はサイクロトロン装置の搬入・組み立て工事等と時期的に重複した。このため、装置建設工程にでき得るかぎり支障が発生しないよう必要な部屋あるいは設備の順次使用に努めるなど苦労の多い年であった。

施設面では建屋工事と並行してサイクロトロン冷却用地下水の井戸工事、特高受電施設の増設工事が施工された。

サイクロトロン装置の建設は昭和45年度を初年度として4年次にわたるものである。初 年度は、製造業者より提出のあった許可図書・工程表の検討を行うとともに国内製造分の下請業者を選定した。また、フランス製造分については、第1回および第2回船積分の検査項目、検査法を決定し、第1回船積分について船積検査を実施した。装置各部の詳細設計もこの年度中にほぼ完了した。

47年度にはいると建設のピッチは一段と早まり国内、国外製造分ともに、ほぼ予定の工程どおり順調に進行した。10月6日にサイクロトロン棟の一部が使用可能となるとともに 、電磁石ヨークの搬入据え付け工事を第一段として建設工事が順調に開始された。一方、新たに冷却装置、真空システム、ビーム輸送系を国内製造分として、それぞれ下請業者の選定を行った。フランス製造分では、第2回、第3回ならびに第4回の船積検査を現地パリで実施した。短寿命放射性同位元素製造設備については、関係研究部の協力を得て、ホットセル、放射性ガス製造システム等の概念設計が行われた。

建設最終年度にあたる48年度は、主電磁石の磁場測定が5月に終了した。得られた結果 は十分満足できるものであった。その後各部の組み立て据え付けが順調に進行し、10月には高周波系の低レベルテストが行われた。12月5日に内部ビームの加速に、1月16日にはビームの外部取出しに成功した。契約書および仕様書に基づく各部機能試験、総合性能試験は2月23日より約1ヶ月にわたり実施され所定の性能を有することが確認された。最終検査を経て、サイクロトロンは3月20日放医研に引渡された。

4　運転の記録

この20年間のサイクロトロンの管理運営の概略を一口で云うならば、前半はエネルギーアップと機能拡大という攻めの時代であり、後半は機能拡大と守りに当たる老朽化対策推進の時代であったといえよう。そこで、もう少し詳細に運転の足跡を編年史体風に追ってみることにする。

昭和48年7月1日をもって、「サイクロトロン準備室」は「サイクロトロン管理課」に発展し、職員の増員も行なわれ、完成後の運転管理体制も整備されてきた。

引渡し終了と共に昭和49年4月から職員の実地運転訓練が開始された。この訓練は直接には職員の運転技術の習得、保守修理技術の習熟を目的としたものであったが、受け渡し検査に含まれない各種詳細特性に関する資料を得ることも重要な目標であった。これは保守点検・修理等の作業をトムソンCSF社に依存することが、ほとんど困難である状況に鑑み自前の技術力の向上をはかって維持・開発をすすめる必要があったからである。以来下述するように現在まで、運転保守・改良開発にかかわる一連の作業は放医研の責任において実施されてきた。

50年度はサイクロトロンのビームが実際に研究に利用された記念すべき年であった。年度当初には主として放射線安全のための各種測定が行われた。6月にはいり短寿命RIの試 験生産と生物照射実験の利用が開始された。また、中性子線治療臨床試行は治療関連装置の完成をまって11月28日に開始された。

このようにサイクロトロンの利用が本格化するに及んでサイクロトロン本体、ビーム輸送系および関連機器の性能維持ならびに向上が重要な課題になってきた。そこで以後、年間3回の保守期間を定期的に設定して点検作

業を実行し、損傷部品の修理交換、調整運転および開発研究を行うこととした。保守修理のため工作機械や測定器類の整備も、この頃より始められた。

一方、磁場の測定結果を用いて、運転パラメータを決定する電算機用プログラムを開発した結果新ビームの加速が可能となり、逐次実験に供するようになった。

51年度にはいると速中性子線治療トライアルも本格化し、運転時間も著しく増加した。トライアルの目標症例数の効率的達成に協力するため、5月より治療用ビーム強度をそれまでの1.5倍の30 Aに増強して治療照射時間の短縮をはかった。

速中性子線治療効果の評価に関連し、米国の3ヶ所のサイクロトロン治療施設と放医研との間で、治療用中性子線の相互比較が日米癌研究協力事業の一環として行われた。4月には物理的相互比較が、12月より翌年3月にかけて生物学的相互比較が行われた。

施設の改良では、本体室と本体室のビームシャッターの前方方向に位置する生物照射室の壁間に中性子シャッターを新設した。サイクロトロン運転中の生物照射室への入室が可能となった。

一方、加速ビームの多様化を計るため重イオン加速の準備研究を開始した。

52年度から、陽子線治療研究に必要な装置の整備が開始された。治療用のビームポートは汎用照射室の振り分け電磁石の15度後方に新設することになった。必要な構成要素の設計、製作、据え付けが行われた。また、陽子線治療には導入時の仕様を上回る70MeV陽子ビームが想定されたので、第一段階のエネルギー増強計画の一環として水平ステアリング電磁石をはじめとする従来からある装置の増強等が並行して実施された。

10月に高周波空洞共振器内の可動パネルの損傷という大きな事故が発生し、約1ヶ月の運転停止を余儀なくされた。

53年度も陽子線治療研究のビーム輸送系の整備を前年度に引き続いて行い、これを完成させた。これを受け陽子線治療の準備研究が開始された。これに伴い陽子線治療、123Iおよび52Feの生産のための60MeV陽子の加速頻度も高まり、ビーム取出し装置の損傷が多発した。この装置は取り出そうとするビームの一部が常に衝突し、高レベルに放射化され易い。装置を一式発注整備し、保守時における運転者の被爆低減化をはかった。

一方、ビーム取出し用マグネティックチャンネル電源の強化を実行し70MeV陽子の取出しに成功した。そこで、90MeV陽子・55MeV重陽子等の加速を可能とする第二段階のエネルギー増強計画の準備研究を開始することにした。また、重イオン加速の比重も高まり全運転時間の13％の割合を占めるに至った。

従来、地下水を利用してきたサイクロトロン用冷却水は、12月に完成した冷凍機使用の循環施設に54年1月より切換えられた。

54年度に至ると70MeV陽子の運転が定常化され、陽子線治療の基礎的実験は全てこのエネルギーで行われるようになり、利用時間も著しく増加した。年度後期以降、陽子線治療は週一回の割りで正式にマシンタイムに組み込まれた。

また、エネルギー増強計画の作業として全トリムコイル電源の増強を実施した。

55年度は中性子線および陽子線によるクリニカル・トライアルと、それに関連した基礎的実験が定常化し、短寿命RIの生産に於いても生産核種が限定されてくる傾向となり、主に使用されるビームも数種類に限られてきた。

装置改良面では、RI生産用のC1コースにC2コースと同じく四重極電磁石を設置し収束性の向上を計った。

56年度のマシンタイムは、小規模の故障が頻発したものの、ほぼ日程どうり消化することができた。この年度頃から運転開始以来8年を経過し、老朽化に起因すると考えられる細かい事故の発生頻度が次第に多くなる傾向を見せ始めた。また、使用部品の製造中止等の問題もあり、以後の維持管理の仕方に関しそろそろ見直す時期に立ち入ってきた。

エネルギー増強計画では、主電磁石の電源容量と、高周波電力管の高圧電源にブースターをそれぞれ増強した。また、本体室の振り分け電磁石を90MeV陽子対応に大型化すると共に電源も新製した。

57年度にはエネルギー増強計画の一環として主電磁石の磁場測定を実施した。

施設では、サイクロトロン冷却水のイオン交換システムを従来の再生処理方式から密封カートリッジ方式に変更する改造を行った。

58年度は事故が多発し、延べ約16日間の運転中止を余儀なくさせられた。故障は多岐にわたり特に可動パネルの亀裂については、

エネルギー増強を推進するためにも抜本的な改修を行うことが急務となった。

エネルギー増強関係では、89MeV陽子までの加速テストを行い、ビーム取出しに成功した。88MeV陽子を水平治療用のC8コースに導き、治療に必要な強度が得られることを確認した。しかし、実用面での安定性に関し幾つかの問題が浮き彫りになった。

一方、がん対策関係閣僚会議による「対がん10ケ年総合戦略」が発表され、科学技術会議からも「がん研究推進の基本方策に関する意見」が出された。これに呼応して、次世代を担う加速器として放医研に重粒子がん治療装置を建設する気運が高まってきた。これに応じて、サイクロトロン管理課としても積極的に協力することになった。

59年度には、陽子線治療を従来の水平ビームに換えて垂直ビームが使用できる輸送系の建設を、冬期定期点検期間に引き続き行なった。生物照射用ポートC4の系を直線的に延長し、中性子線治療用C3ポートの下流に前年度新設した90度偏向電磁石で二つのコースに分岐させる構成とした。直進方向が移設したC4ポートであり、90度下方に偏向するのが陽子線治療用C9ポートである。

90MeV陽子の加速テストは、高周波系の可動パネルの亀裂の発生および拡大が懸念されるため、抜本的改修が施されるまで一応中断することとした。

エネルギー増強のチェックアップ作業は、60年度にCGR-MeV社の技術者と共同で実施された。サイクロトロン各部の総点検およびビーム加速テストを行い、高エネルギー陽子の加速ならびに装置の不具合点の情報を得た。

建設以後、2度に亘り実施されたエネルギー増強の模様を第1図に示す。

61年度はマシンタイムの中止・変更回数が過去最多におよぶと云う不名誉な結果になってしまった。主油拡散ポンプの冷却水が壁面を通じ真空中に漏れ込む事態が、4ケ月間に5回も発生し、延べ17日に及ぶ運転中止を余儀なくされた。このため、年次計画をたてて、ターボ分子ポンプとクライオポンプの併用というドライシステムを採用することにした。ビーム輸送系のポンプも順次ドライ化されつつあったので、残留ガス中に炭化水素成分の極めて少ないクリーンな真空がサイクロトロン全系に実現できる見通しになった。

また、懸案事項の一つであった高周波可動パネルの亀裂に対しても7月に抜本的対策を施した。4ケ所の亀裂発生面の銅版を張り替えるとともに冷却の強化を行った。また、高周波入力の制限をするなど運転上の配慮を行った結果、以後事故の発生はない。

2組の高周波系の電子管式前段電力増幅器も、半導体製に更新した。各組2台の並列運転方式を採用し、故障発生時に中性子線治療などは1組1台運転で対応可能とした。

静電デフレクターの耐高電圧化の改造を行い、90MeV陽子の取出しに成功した。次いで輸送テストを行い、治療に必要なビームが得られることを確認した。

一方、重粒子特別研究関係では前年度の「概念調査」に引き続き「概念設計研究」が実施され、当課の2名の研究員もほぼ専従の体制になった。また、イオン源開発試験装置の試作試験を担当し、これを汎用照射室の地下室に完成させた。

62年度は前年に比し運転状況が良好となり、予定された日程の99%が消化された。しかし、装置の運転も10年以上経過して各部の老朽化が顕著となった。そこで、長期計画として本年度より老朽化対策に積極的に取り組むことにした。電源類は年次をおって重点的に更新することにした。旧電源は再整備し、切換え装置を設置し単純作業で故障した新電源と交換可能とし、マシンタイムの損失時間の短縮をはかるようにした。

本体真空系のクリーン化はこの年に実現した。イオン源のガス制御装置を遠隔操作付きで新製し、被爆低減に役立てた。とかく、故障の多かった圧縮空気系は冷凍機付きのロータリー圧縮機に交換し、配管系統の整理とバッファータンクの増設を実行した。以後現在まで圧縮空気系でのトラブルは皆無に近い。

63年度には、サイクロトロンは引渡しを受けた直後のように良好に稼働するようになってきた。建設以来はじめて全電源の性能検査を一斉に実施した。

機器の更新は積極的に実行した。電源関係では、高周波電力管用高圧電源、中性子線治療用偏向電磁石用電源を新製した。ポール真空系のポンプは配管を含めて全面的に交換した。建設以来使用してきた主真空粗引系も一式全面交換をした。電子溶着法で製作したチムニーの使用によりイオン源のトラブルも低減した。

平成元年度は、サイクロトロンは大きな故

障もなく安定に稼働した。マシンタイム提供は隔週土曜閉庁の影響で前年度より若干減少した。老朽化対策では、冷却系部品の更新を3ケ年計画で開始した。2組の高周波補助電源、高調波コイルの切換え回路等も更新した。電源の強化、数の増加等に対処して電源室に8冷凍トンの能力をもつ独立空調装置を新設して機器の安定運転をはかった。

80MeV陽子の加速では加速電圧が不安定になるため、これをパルス化運転するテストを行った。陽子線治療ポートC9へのビーム輸送も成功し利用可能であることを確認した。

サイクロトロンの性能拡大をはかる目的で、外部イオン源の使用が可能な垂直ビーム入射系の建設を2ケ年計画で開始させた。これは、既に完成しているエネルギー増強計画に呼応するもので、重イオンの加速に威力を発揮する。

2年度もまた、サイクロトロンの稼働は順調であった。6月から午後の利用が早めに終了した場合の空時間利用制度を開始させた。利用回数は延べ59回にのぼった。また、12月より運転委託制度を導入してマシンタイム拡充の施策に対応させた。冬期整備期間に、垂直入射系の総合組み立てを実施した。

3年度には、9月から中性子線治療が週5回試行されることになり、マシンタイムの見直しが行なわれ、新たに夜間の利用も定期化された。空き時間利用も年度初めに昨年度同様に21回実施された。6月に73MeV陽子を使用した治療も線量測定も含め4回試行された。

保守及び加速モード切換え時における放射線被爆低減を図るため、サイクロトロン中心部近くに回転式のシャッタを設置した。供給ビーム待機時における本体内部及び輸送系の不要の放射化の防止やビーム調整に非常に有効な機器となった。3ケ年計画で2台のトリムコイル電源を、予備回路と遠隔操作可能な極性切換え回路付きで更新することにした。

細部の調整をすすめてきた垂直入射系は、10月25日にビームの加速に成功し、30MeV重 陽子がサイクロトロンより取り出された。

4年度は5月1日より完全週休2日制が導入されたため、稼働時間は前年に比し若干減少した。故障は更新の困難な高周波系に多発したが、適宜対処した結果マシンタイムへの影響はほとんど回避された。

5年度には、サイクロトロンは新設された重粒子治療センター運転課の所轄となった。と同時に重粒子がん治療装置の完成も目前に迫った。がんの高度治療を支えるPETによる高度診断を強力に推進するために、放射薬剤製造の自由度（回数、時間）および生成量を高めることが不可欠となった。また、放医研製放射薬剤の特徴である高比放射能特性やマルチトレーサ法等の成果に加え高度核医学特研のより一層の進展を期するためにも小型サイクロトロンの導入が熱望された。サイクロトロン設置のレイアウトは将来計画として幾つかの案が比較検討されてきた。大型・小型それぞれの特徴を生かし並行運転を可能とし、建屋・電気・冷却水等の設備の投資を最小限に抑え、既存のRI製造装置が使用でき、RI製造を含めた運転保守の人的資源の節約と工期の短縮が計られる下記の案が選択された。

負イオン加速の小型サイクロトロンを大型サイクロトロンの近傍に設置する。この装置が持つ2箇所同時ビーム取出しの特徴を生かして一方の取出し口にビーム輸送ラインを設け、既設のRI生産の2つのコースに結合させる。他の取出し口には直結型ターゲットを取り付ける。これに依りRI生産と治療等の同時利用や各種RIの組合せ生産が可能となる。

幸いなことに5年度の補正予算で小型サイクロトロンの設置が認められ一般競争入札の結果、装置は住友重機械（株）製サイプリスHM-18型サイクロトロンに決定した。6年1月31日より本所への搬入・据付工事が開始され、3月初めに既設RIコースの改造を含めて工事はほぼ終了した。各部の単体性能試験を経て総合運転に入り同月18日に18MeV陽子の加速に成功し、各種性能試験に合格後放医研に引き渡された。

大型サイクロトロンは、この年も順調に稼働した。垂直入射系の特徴を生かすため、重イオン発生用PIGイオン源の建設を2ケ年計画で開始した。

6年度当初の小型サイクロトロンの運転は、運転パラメータの改良と訓練に振り向けられた。大型サイクロトロンの年間利用日程に合わせて9月から正式の利用に供された。一方、6月**日に重粒子がん治療装置に依る治療が開始されるに及び、治療の主力が同装置に漸次移行するようになった。中性子線治療は第Ⅱ期マシンタイムの最終日である12月22日をもって正味19年間にわたる試行が

中断された。

最後に、この20年間におけるビームの利用状況を運転時間で第2図に掲げておく。昭和55年当たりから61年にかけて運転時間の落ち込みがみられる。前述したようにエネルギー増強作業と老朽化に伴う故障の多発が理由の大部分を占める。その後の老朽化対策の効果は図にみられる通りである。平成5および6年の下降は小型サイクロトロンの建設とRI生産の主力が小型サイクロトロンに移行した為である。

他の施設のサイクロトロンに比して年間の運転時間は少ない。しかし、同一利用を比較的長時間にわたり行うことが多い施設に較べ、1日に何度か粒子、エネルギー、コースの切換えを行って装置の再調整をする医用サイクロトロンの運用には違った苦労がある。多分、年間の調整回数で比較すれば他の施設のそれに匹敵するか、または上回るかも知れない。特に、治療照射実施中の装置の故障は、ほとんど許されない厳しい環境におかれていることも医用加速器運用の大きな特徴であろう。

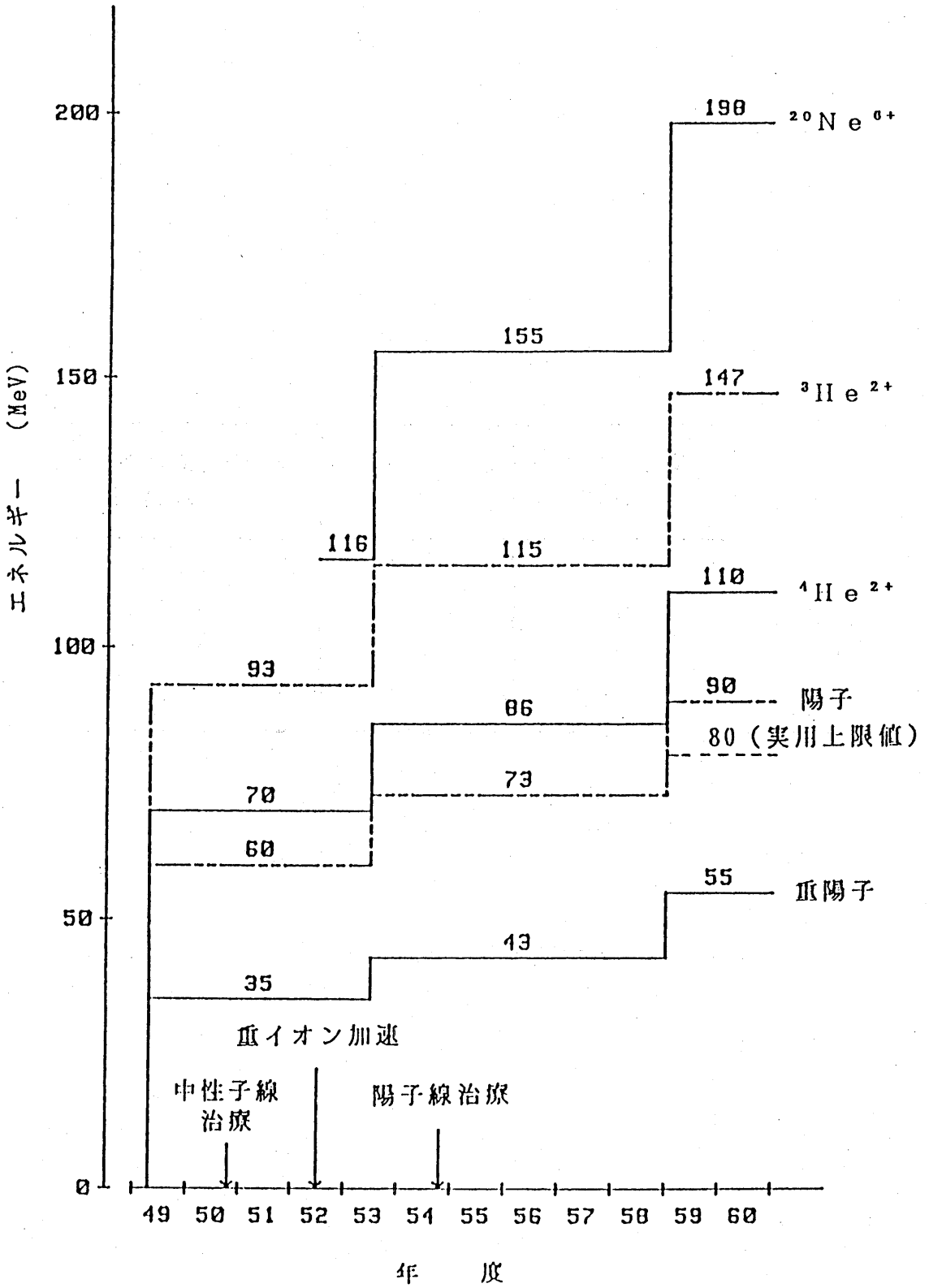
6　おわりに

このように小史をまとめてみると走馬灯のように過ぎ去った20幾年という長い歳月の重みをひしひしと感じる次第である。と同時に、小川博嗣、隈元芳一両氏をはじめとしてサイクロトロンの管理に携わり、その運転・改良・開発に努力された多くの人々に感謝申し上げる気持ちで一杯になる。

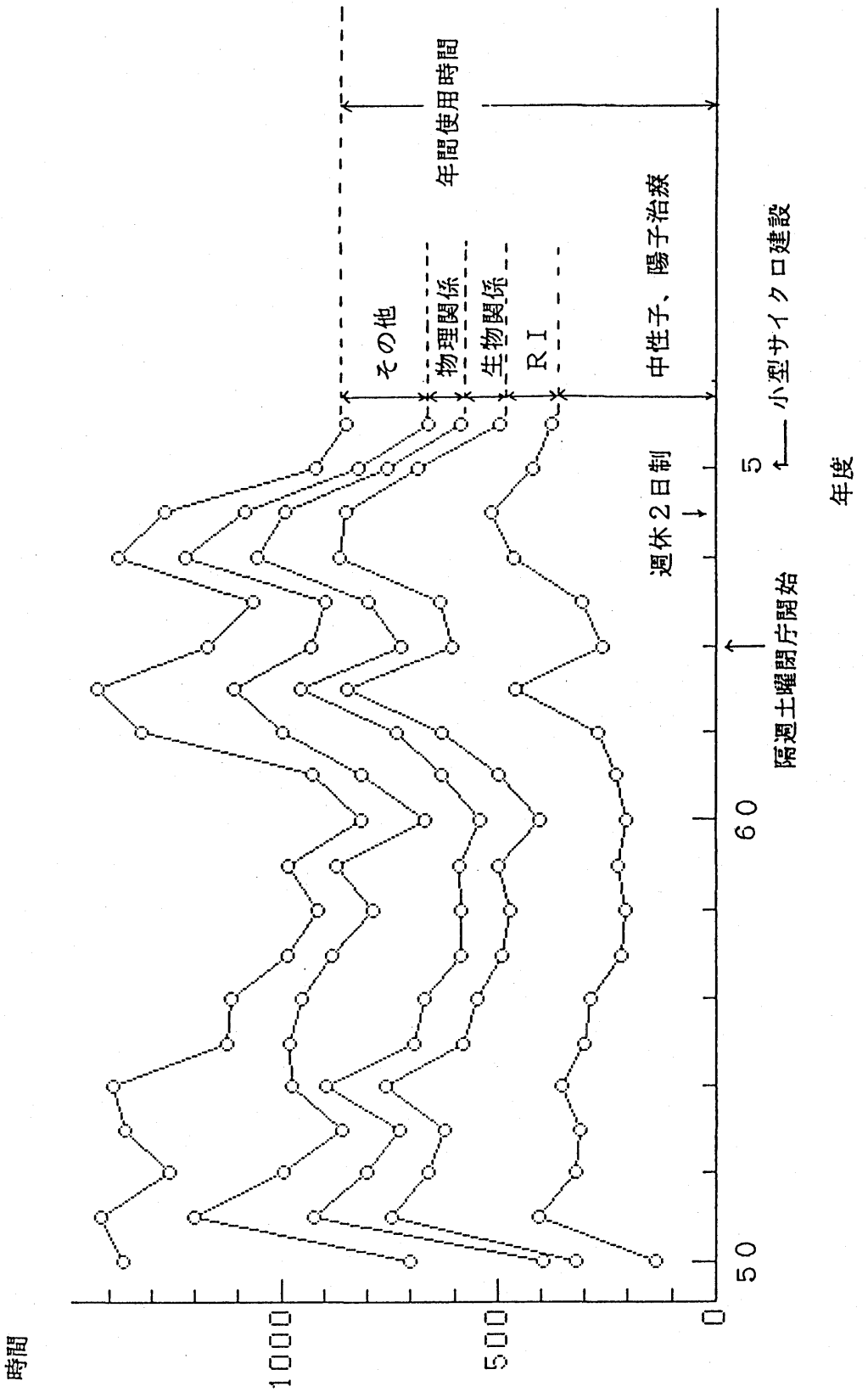
前述したように現在サイクロトロンの稼働状況は非常に良好である。毎日の運転状態を的確迅速に把握して処置すると共に、長期的展望にたって改良・開発に努めれば、まだサイクロトロンは相当長期間にわたり第一線の装置として働いてくれるものと信じている。

粒子	設計目標値 (MeV)	保障値 (MeV)	加速可能範囲 (MeV)
Proton	60	8－60	6－ 70
Deuteron	38.5	16－35	12－ 43
$^{3}He^{2+}$	102	24－93	18－100
$^{4}He^{2+}$	77	32－70	24－ 86

表１．放医研サイクロトロン性能表



第二図　マシンタイム分野別利用状況



第一図　加速エネルギーの増強経過

b） d(30)+Be 速中性子線の線量評価

d(30)+Be速中性子線の線量評価

平岡　武[a]、　川島勝弘[b]

1。はじめに

中性子は原子核を構成している粒子の一つであるため、物質との相互作用においては原子核との反応となる。この反応には弾性衝突、非弾性衝突、吸収、破砕など、中性子のエネルギーによって複雑な相互作用を行う。そのため、通常の高エネルギーX線や電子線と異なり、線量評価を複雑なものにしている。その理由の一つは必ずガンマ線が混在することと、もう一つは飛程の短い種々の高LET荷電粒子が放出されることによる。線量評価は電離箱法により行うのが一般的であるが、ICRUではこの方法による線量評価の全不確定度は4.6％と見積っている。これは高エネルギーX線や電子線の評価精度の2％程度と比較するとかなり悪い。その理由は、速中性子線と物質との相互作用に関わる物理的基礎データが今だ十分な精度で得られていないからである。したがって、治療施設間における線量相互比較によって吸収線量の確認を行うことが、生物効果や治療成績の比較の面からも重要となる。

ここでは放医研サイクロトロンからの30MeV重陽子線と厚いベリリウムターゲットによるBe(d,n)B反応によって得られる速中性子線の線質や線量、また線量相互比較や基礎データ活動について述べ、他の施設での速中性子線のビーム特性との比較も行った。

2。線質

2．1　エネルギースペクトル

重陽子とベリリウムとの反応によって発生する中性子には次の3つの特徴を有する。まず2MeV以下の低いエネルギー領域では、ベリリウムとの非弾性散乱や(d,np)や(d,2n)反応によるピークを形成する。次に入射重陽子の約40％近辺に生ずる巾の広いピークは、(d,np)、(d,n2p)、(d,nα) などの複数粒子の放出反応により形成される。そして高エネルギー部は主に^{9}Be(d,n)^{10}B反応によって形成される。

図1に河内[1]によって飛行時間法を用いて測定した、放医研サイクロトロン速中性子線治療ビームのエネルギースペクトルをしめす。図中の角度はターゲットへの重陽子の入射方向を零度としたとき、発生する中性子の角度のエネルギー分布をしめす。前方方向のスペクトルから求めた速中性子線の平均エネルギーは11.8MeVである。

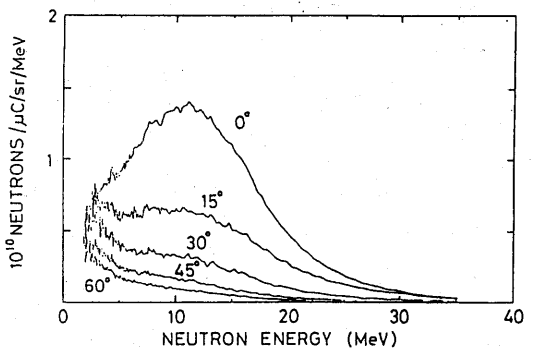


図1．d(30)+Be反応によるエネルギースペクトル（河内）[1]

2．2　マイクロドシメトリ

放射線の線質を表す物理量にLET の概念がある。速中性子線と生体物質との相互作用の結果、反跳陽子を初め多くの2次荷電粒子が生じ、物質へのエネルギー付与過程を行う。したがって、速中性子線によりもたらされるLET分布は広い範囲にわたっている。このような種々の荷電粒子に対してLETを求めることは簡単ではない。

Rossiらにより設計された組織等価比例計数管による測定から、LETに類似した線質に関する指標が比較的簡単に求められるようになった。図2に野田[2]によって測定された放医研サイクロトロンからの16、22.5、30MeV重陽子線の厚いベリリウムとの^{9}Be(d,n)^{10}B反応により発生し

a:放医研放射線科学研究部
b:北里大学医療衛生学部

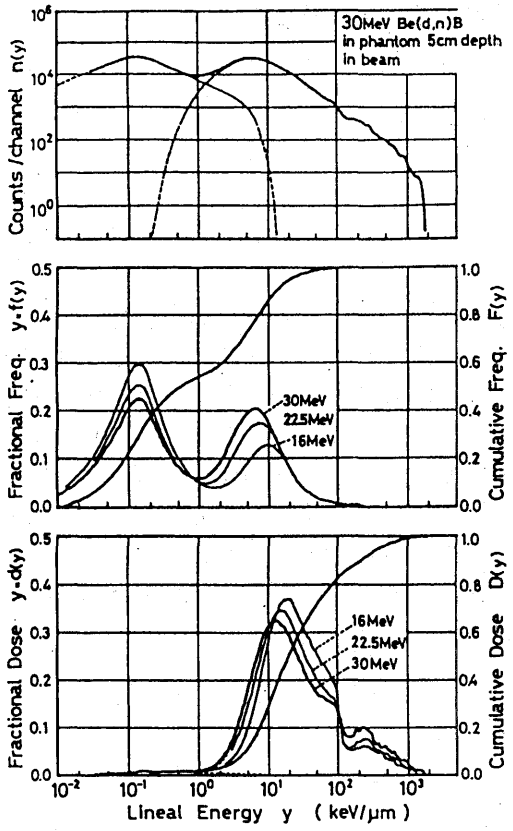


図２．中性子線の照射野内での付与エネルギー波高分布、y・f(y)分布およびy・d(y)分布（野田）[2)]

た速中性子線の付与エネルギー波高分布、y・f(y)分布およびy・d(y)分布曲線の結果をしめす。測定はLET-1/2-SW計数管を用い、プロパン組織等価ガスの圧力を変えて2μmの組織等価球径における、組織等価プラスチック中5cm深さでの値である。また図には30MeV重陽子線反応に対する累積線量分布もしめしてある。ガンマ線を含む速中性子線の治療ビームの5cm深さでのy分布の線量平均Y_Dは73.9keV/μmであった。

3。線量

3．1　組織のエネルギー吸収

中性子の組織との相互作用は原子核との反応であるため、組織を構成する元素組成がエネルギー吸収の点で重要となる。図3に筋肉、とその構成主要4元素、即ち水素、炭素、窒素、酸素のエネルギー吸収（カーマ因子）を中性子のエネルギーの関数としてしめす。低エネルギー領域でのエネルギー吸収に寄与する反応は、水

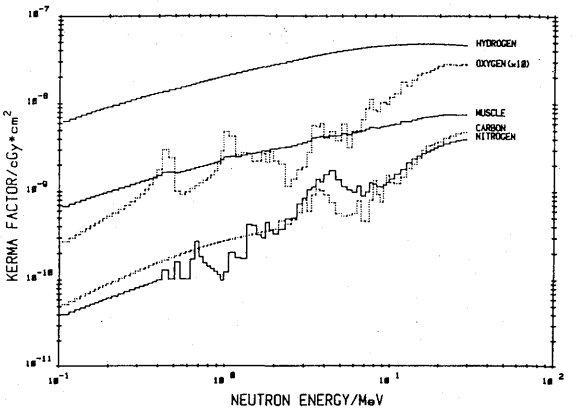


図３．筋肉、水素、炭素、窒素、酸素のエネルギー吸収

素とのH(n,γ)Hによる2MeVのガンマ線と窒素とのN(n,p)Cによる反応が大部分をしめる。図に示した程度の速中性子線領域では弾性衝突、非弾性衝突、吸収などの相互作用によってエネルギー付与がなされる。100eV以上のエネルギーでは吸収エネルギーの対数は中性子エネルギーの対数に対してほぼ直線的に増加する。この水素の断面積は約16MeVで最大になりそれ以上でゆるやかに減少する。図4には筋肉の吸収エネルギーの全体に対して、構成元素の水素、酸素、炭素、窒素へのエネルギー付与の割合をしめす。低エネルギー領域ではほとんどがH(n,n)H反応の弾性衝突による反跳陽子が影響するが、14MeVに於ても72%はがこの反応によりエネルギー付与がが行われ、水素以外との弾性衝突による寄与は全体の5%で、残り23%は非弾性衝突などにより発生するα粒子や重陽子などの影響による。この非弾性衝突によるエネルギー付与は中性子エネルギーが高くなるにつれてて急激に増加する。

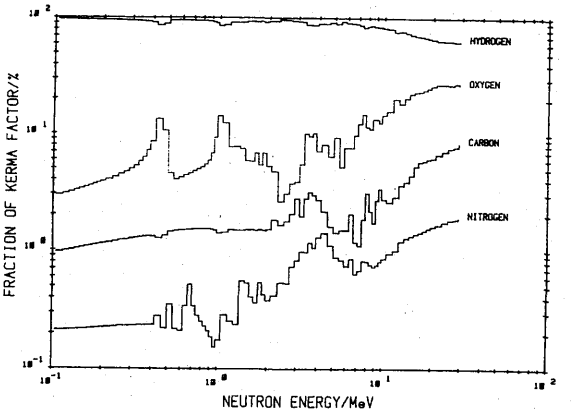


図４．水素、酸素、炭素、窒素へのエネルギー付与の割合

3．2　吸収線量評価

吸収線量の絶対測定は一般に電離箱により行われるが、これはこの方法が最も便利で測定精度も高いためである。速中性子線とガンマ線の混合場に於て、それぞれの線量を分離測定するためには対電離箱法による。それぞれの線量を精度良く分離測定するためには、それぞれの放射線にのみ高い感度を有する一対の電離箱を使用することが望ましいが、中性子線にのみに高い感度をを有する電離箱は存在しない。そこで、中性子線とガンマ線に対してほぼ等しい感度を有する電離箱としては組織等価壁（TEP）ー組織等価ガス（TEG）充填電離箱(T型電離箱と記す)を、ガンマ線に対して高い感度を有する電離箱としてはカーボン壁（C）ー二酸化炭素ガス（CO_2）充填電離箱（U型電離箱と記す）との対電離箱が最もしばしば用いられる。

線量測定にはT型電離箱とU型電離箱を対電離箱として使用するが、これらの電離箱の指示値を^{60}Coガンマ線で校正した値をそれぞれR_TとR_Uとすると次の関係式が得られる[3]。

$$R_T = h_T D_G + k_T D_N$$

$$R_U = h_U D_G + k_U D_N$$

$$D_N = \frac{R_T h_U - R_U h_T}{k_T h_U - k_U h_T}$$

$$D_G = \frac{R_U k_T - R_T h_U}{k_T h_U - k_U h_T}$$

ここでD_NとD_Gはそれぞれ中性子線とガンマ線の線量で、h とkは各電離箱のガンマ線と中性子線に対する感度で、電離空洞に依存する。速中性子線またはガンマ線によって発生する二次荷電粒子の飛程にくらべて空洞が十分に小さいときはBragg-Grayの空洞理論が適用され、h とkの値は次式で与えられる。

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

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

また、二次荷電粒子の飛程にくらべて空洞が十分に大きい場合には、h 'とk 'と記し次式となる。

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

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

ここで、Sは添字で表した放射線によって発生した二次荷電粒子に対する質量阻止能、μはガンマ線に対する質量エネルギー吸収係数、Kは中性子線に対するカーマ因子であり、Wはガス中で1イオン対を作るのに必要な平均エネルギーである。感度についてこれらの内どの式を用いるかは電離箱の空洞サイズと速中性子線やガンマ線のエネルギーによる。

図5と図6にそれぞれTEP-TEG、C-CO_2 の対電離箱のガンマ線に対する感度をしめす。図中○印はh_Tとh_Uを、□印は$h_{T'}$と$h_{U'}$をしめす。

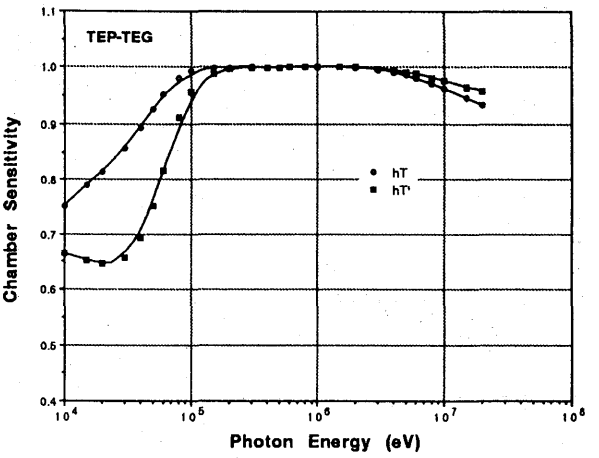


図5．TEP-TEG電離箱のガンマ線に対する感度

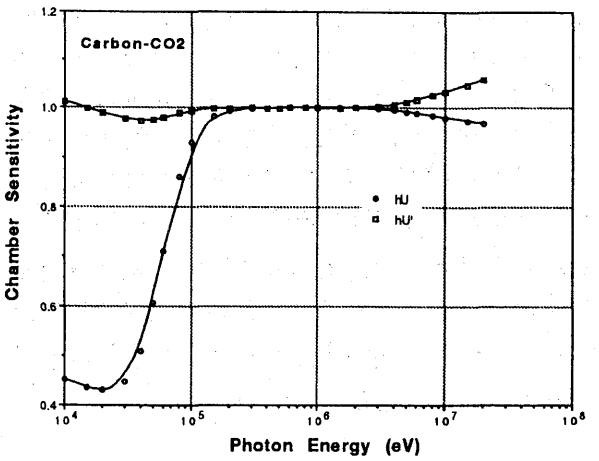


図6．C-CO_2電離箱のガンマ線に対する感度

コンプトン効果が優勢である0.1-MeVのエネルギー領域に於ては両者ともほとんど1である。これは校正用基準放射線として^{60}Coガンマ線を用いていることによる。図7と図8にこれら電離箱の中性子線に対する感度をそれぞれしめす。

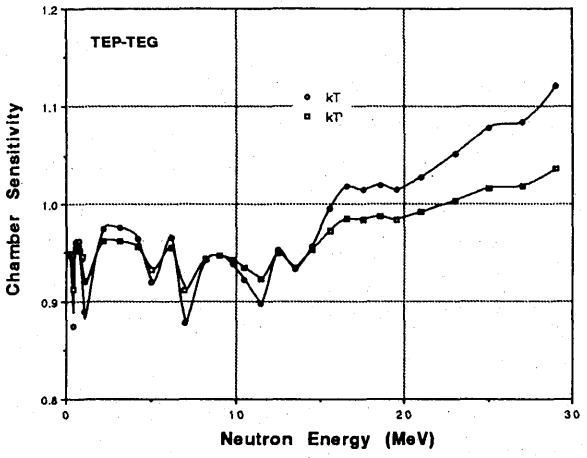


図7．TEP-TEG電離箱の中性子線に対する感度

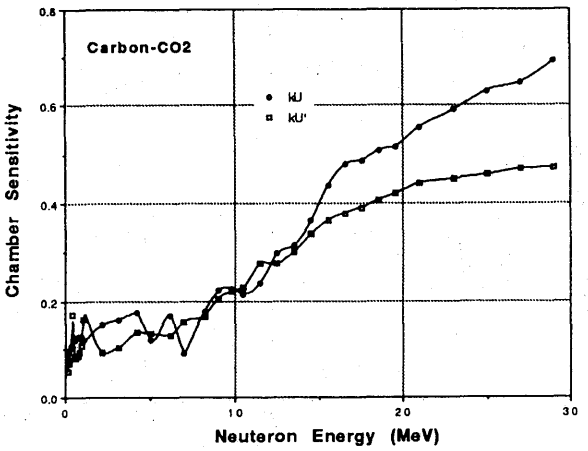


図8．C-CO_2電離箱の中性子線に対する感度

ここで特に重要なことは、U型電離箱でのエネルギー依存性が大きいことで、ガンマ線以上に中性子線のエネルギースペクトルを正確に求めなければならない。また、電離箱の空洞中に影響する2次荷電粒子のスペクトルを正確に算定することは極めて困難であり、k_Uと$k_{U'}$のどちらを取るかは難しい。その点でガンマ線の評価精度が悪くなる。それぞれの係数の正確な算出が困難であれば、$h_T = h_U = k_T = 1$と取り、k_Uのみをスペクトル荷重により求める。

3．3　線量分布

前記した如く空気中でのガンマ線量は全線量の3%程度であり、またガンマ線の評価精度は速中性子線のそれと比較しても悪いので、以後線量分布については全線量の分布として表す。ファントム中では中性子と水素との反応による2.2MeVのガンマ線の影響が生ずるが、軟部組織の20cm深部に於てもガンマ線量はその深さの全線量の約8%にすぎない。したがって、放射線に対する生物学的効果を考えればガンマ線の寄与率はもっと小さくなり、全線量による表現の方が精度の点から妥当と思われる。

中性子線は非荷電粒子であることから、エネルギーが高くなるにつれ媒質中で線量のビルドアップが生ずる。空気中で組織等価プラスチック壁による電離箱での測定の結果、ほぼ0.5g/cm^{2}と^{60}Coガンマ線の場合と同程度であった[4]。

深部線量分布および等線量曲線は内径6mm長さ20mmの組織等価プラスチック壁の電離箱を用い、組織等価液を満たしたファントム中で測定を行った。SSDが175cmで照射野が10cmx10cmの速中性子線の深部線量分布は、SSDが75cmで同じ照射野での^{60}Coガンマ線のそれとほぼ同等である。ただし、組織等価液の密度は1に変換して比較した。図9に等線量曲線の代表例として、照射野が10cmx10cmおよ

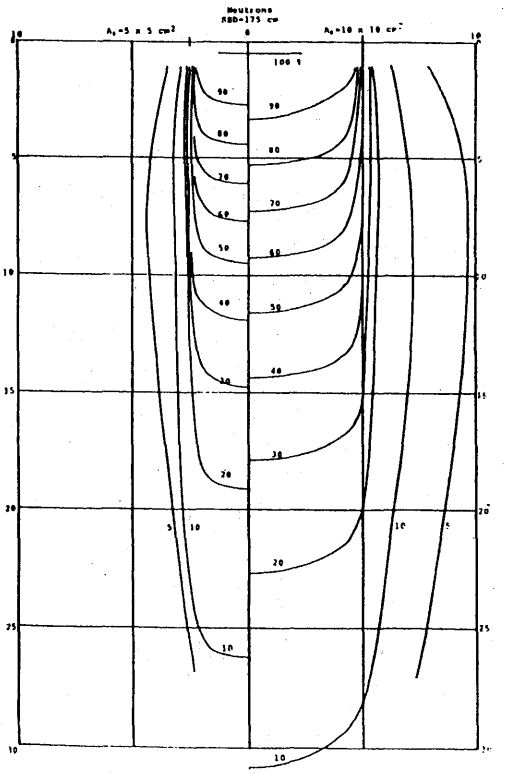


図9．全線量の等線量曲線

び5cmx5cm の場合についてしめす。中性子線錐外側の10-5%の領域は照射野の増加と共に著しく拡大することがわかる。

3．4 中性子収率

厚いベリリウムターゲットから発生する前方方向での中性子線の収率については、組織等価電離箱による空気中での吸収線量の測定によるいくつかの実験データがある。これらの既存データからICRUではターゲットから125cm位置での重陽子線の単位クーロン当りの中性子収率を$2.49\times10^{-2}Ed^{2.95}$で近似した。図10にその値を実線で示すが、放医研サイクロトロンからの15MeVおよび30MeVの重陽子線による測定値を○印でしめす。それぞれの値はほぼ一致しているが、放医研サイクロトロンのターゲット集合体には2次電子の放出に対する補正機構は付いていない。

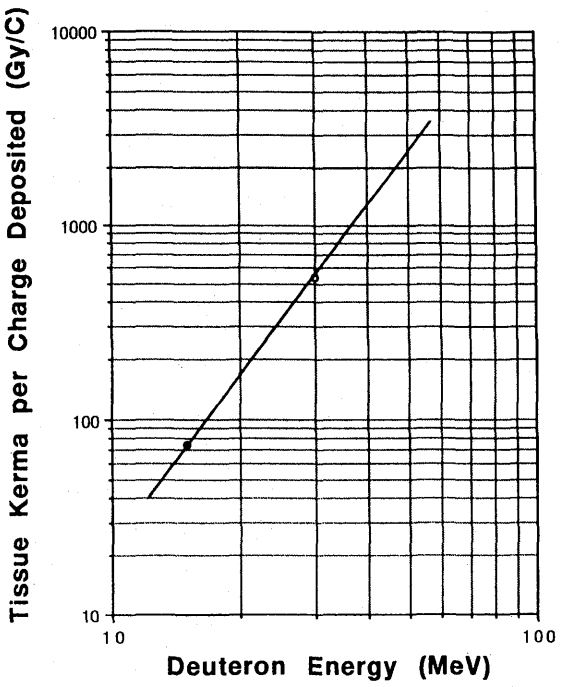


図10．重陽子線の単位クーロン当りの中性子収率

4。線量相互比較

放医研の速中性子線の線量相互比較は過去3回にわたって行われた[5,6]。第1回目は、1973年に米国で行われたInternational Neutron Dosimetry Intercomparison (INDI) に参加し、世界中の14施設間での線量相互比較がICRUの主催のもとに行われた。第2回目は、1976年に放医研の医学物理士が線量計を持参して米国の速中性子線治療3施設（MD Anderson Hospital - Texas A&M University (MDAH-TAMU), University of Washington (UW), Naval Research Laboratory (NRL))を訪問し行われた。また第3回目は、同年米国の前2施設から医学物理士3人が来日し、放医研と医科研にて線量相互比較が行われた。米国の治療施設は全て放医研と同じ厚いターゲットによる$^{9}Be(d,n)^{10}B$反応による速中性子線を患者の治療に用いている。これら3回にわたる線量相互比較は空気中およびファントム中で行い、速中性子線とガンマ線の和である全線量で比較した。また基準となる^{60}Coガンマ線による空気中での照射線量の比較も同時に行われた。

INDIの相互比較では、中性子線のエネルギーが15.1、5.5、2.1、0.67および^{252}Cfの5種類に対して行われた。図11に1例として、15.1MeVの水中10cm での結果をしめす。放医研値は他のエネルギーでも同様にほぼ平均の値をしめしている。

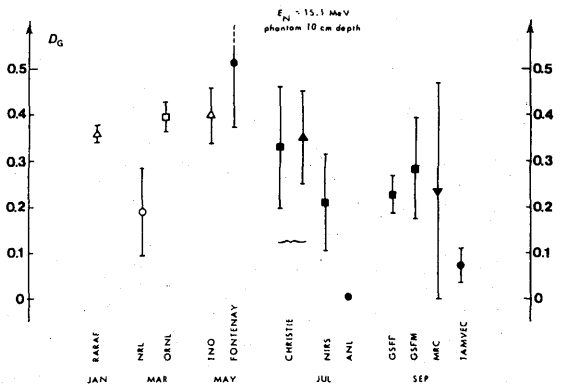


図11．15.1MeVの水中10cm での線量相互比較結果

5。IAEAによるデータ活動

速中性子線と物質との相互作用に関わる物理的基礎データが今だ十分な精度で得られていないことを前述したが、IAEA 主催によるCo-ordianated Research Program (RPC)として「Nuclear Data Needed for Neutron Therapy」[7]と「Atomic and Molecular Data for Radiotherapy and Radiation

Research」[8]の2つのグループが組織されて、放射線治療のための基礎データの評価活動が行われた。前者には放医研の川島が、また後者には東工大の簇野が委員として日本から参加した。基礎データの内でも特に中性子線に対しての基礎データの評価精度が悪い現状にある。1例として中性子のカーボンに対するカーマ因子を図12にしめすが、エネルギーが高い領域では勧告値に対して評価者によっては数十%の違いをしめしている。

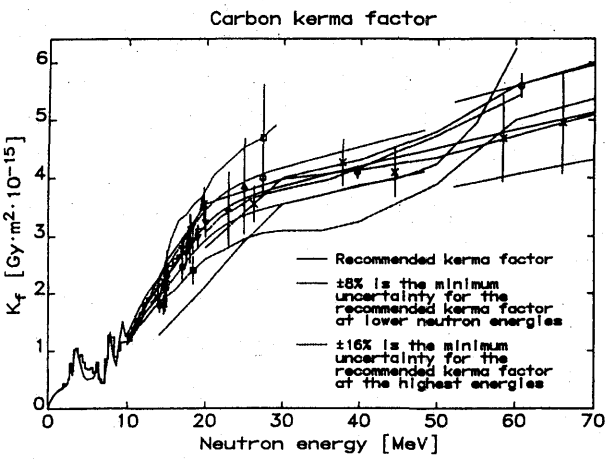


図12．評価された中性子のカーボンに対するカーマ因子

6。おわりに

放医研サイクロトロンで速中性子線治療として用いているビームは^{9}Be(d,n)^{10}B反応を利用しているため、60MeV の陽子線による^{9}Be(p,n)^{9}Be反応による速中性子線の平均エネルギーより小さい。これは開発当初は前者の反応による速中性子線治療が趨勢を占めていたため、重陽子線とベリリウムとの反応による速中性子線が治療ビームとして用いられた。したがって、物理的な深部線量分布の面からは^{60}Coガンマ線程度の利点しか期待できない。絶対吸収線量や線質の面では他の施設のデータとほぼ一致している。しかし速中性子線に対する線量評価全体について言えることであるが、このビームに対する線量評価精度をより改善するためには、今後粒子線に対するW値や阻止能といった物理因子を正確に評価する努力が必要である。

文献

1）河内清光、私信

2）野田　豊、丸山隆司：粒子線のマイクロドシメトリー（その計測）、NIRS-R-19,1990

3）平岡　武、川島勝弘、星野一雄、松沢秀夫：放医研サイクロトロン速中性子線の線量測定、日本医放会誌、37、369－376、1977

4）星野一雄、川島勝弘、平岡　武、久津谷譲：放医研サイクロトロンからの速中性子線の線量分布、日本医放会誌、37、248-255、1977

5）平岡　武、川島勝弘、星野一雄、松沢秀夫、橋詰　雅：米国中性子線施設の線量相互比較、日本医放会誌、37、949－955、1977

6）Kawashima, K., Hoshino, K., Hiraoka, T., Matsuzawa, H., Hashizume, T., Ito, A., Almond, P. R., Smathers, J. B. and Bichsel, H.: The second neutron dosimetry intercomparison between Japan and USA, Jpn. Radiol. Phys., 1, 31-40, 1981

7）Nuclear Data Needed for Neutron Therapy, INDC(NDS)-203/GZ, IAEA, 1991

8）Atomic and Molecular Data for Radiotherapy and Radiation Research, IAEA-TECDOC-799, IAEA, 1995

放医研サイクロトロン速中性子線の線量測定

放射線医学総合研究所物理研究部
平岡 武 川島勝弘
星野一雄 松沢秀夫

(昭和51年8月30日受付)
(昭和51年11月25日最終原稿受付)

Dosimetry of Fast Neutron Beams at the NIRS Cyclotron

By

Takeshi Hiraoka, Katsuhiro Kawashima, Kazuo Hoshino and Hideo Matsuzawa

Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

Research Code No.: *203*

Key Words: *Dosimetry, Fast neutron beam, Cyclotron*

The NIRS Cyclotron became operational in 1974, and has been used for physical measurements, radiobiological experiments, RI-production and clinical therapy. A 30 MeV and 30 μA deuteron beam impinging on a thick Be target is beeing employed to generate a neutron beams for fast neutron therapy. A 200 cm target-tumor distance is used for most radiotherapy and obtained nearly same characteristics of build-up region and of depth dose as ^{60}Co gamma rays. The beam calibration in term of absorbed dose in tissue has been based on paired chamber method. The correction factors for both initial and general ion recombination, wall materials and neutron and gamma sensitivities of the paired chambers will be discussed.

I. 緒 言

放医研では1968年から Van de Graaff 加速器を使用し，平均2 MeV の速中性子線[1]によるクリニカルトライアルを行なつてきた．LET が高く治療に有効な放射線であるが，中性子収率が低いため SSD を大きく取ることが出来ず，このため照射野が小さくて又充分な深部線量が得られず，黒色腫等の表在性腫瘍の治療に限られ一応の成果を上げてきた[2]．

サイクロトロンの稼動後1975年より本格的速中性子線治療が開始された．汎用照射室，生物照射室，治療照射室及び RI 生産室があるが，ここでは治療用速中性子線についてのみ述べる．中性子線の平均エネルギーは約13MeV と考えられ[3]，最大20cm 平方の照射野と ^{60}Co ガンマ線に相当する深部線量が得られる[4]．

組織の吸収線量の評価に於ては，エネルギーの増加と共に非弾性反応による放出粒子の影響により線量測定が複雑困難なものとなつている．ここでは対電電箱法により，サイクロトロン速中性子線と混在ガンマ線の線量評価法を確立したので以下に述べる．

II. 線源及びモニター系

当所に設置された Thomson-CSF 社のサイクロトロンは最大エネルギーで deuteron 35MeV, proton 70MeV を加速でき，その他α粒子や重荷電粒子を加速し RI 生産や生物実験を目的とした本格的医用サイクロトロンである[5]．速中性子線治療には30MeV, 30μAの deuteron beam を90° 曲げて4mm厚のベリリウムに衝突させて発生する中性子線を垂直方向に照射でき，又コリメーターは連続可変で不整形照射野が簡単に得られる特徴を有する[6]．測定や計算の便利さから全て STD 法を採用しており，現在 200cm を基準としている．表面線量分布や深部線量分布はほとんど ^{60}Co ガンマ線に等価である．線量率は SCD 200cm, 11.4×11.4cm^2 照射野の peak depth で中性子線とガンマ線の total dose で約46rads/min である．

線量のモニターには2系統を用いている．主モニターは平行平板型，電離体積約25cc の空気密封型電離箱を Target から約50cm に配置し，この電流を Ope-Amp で増幅し積算している．補助モニターは Target 上の deuteron beam current を current integrator で積算している．治療は週3回1日おきに行なつているが，照射をはじめる前に必ずモニター校正を行なつている．後述する標準対電離箱で校正した 0.6cc の Farmer Type 電離箱（電離気体は空気で外気に開放）を TEP Phantom 5cm 深さに置き11.4×11.4cm^2 の標準照射野で両モニターの校正を行なつている．

主モニターの短期間での安定性は±2%以内であり，1975年11月開始された最初の治療時から現在までの感度は約8%変化している．長期間の感度変化は電離ガスの吸着，アウトガス，電離箱を取付けたまわりの構造物の放射化等によるものと思われる．短期間での安定性も充分とは言えず，又線量率依存性も20μA 時と30μA 時で3%異なり，deuteron beam current を出来るだけ一定に保つ様にしておかなければならない．

補助モニターの方は最初から取付けられていなかつたので充分なデータが無いが，主モニターとほとんど同じ安定性が得られている．但し，最初の1カ月間は非常に安定しており±0.3%以内であつたものが，最近では±2%程度の安定度になつてしまつた．

III. 線量評価

1. 対電離箱法による線量評価

同じ放射線場を2種類の電離箱（Suffix をTとUで表わす）で測定する場合，電離箱の読みを ^{60}Co ガンマ線でレントゲン単位で校正した値をそれぞれ R_T, R_U とすると次の関係式が得られる．

$$\left.\begin{aligned} R_T &= h_T D_G + k_T D_N \\ R_U &= h_U D_G + k_U D_N \end{aligned}\right\} \quad (1)$$

$$\left.\begin{aligned} D_N &= \frac{R_T h_U - R_U h_T}{k_T h_U - k_U h_T} \\ D_G &= \frac{R_U k_T - R_T k_U}{k_T h_U - k_U h_T} \end{aligned}\right\} \quad (2)$$

ここで D_N と D_G はそれぞれ中性子線とガンマ線の線量で，h と k は各電離箱のガンマ線と中性子線に対する感度で，cavity size に依存する[7]．速中性子線またはガンマ線によつて発生する2次荷電粒子の飛程にくらべて cavity が充分小さいときは空洞原理が適用され h, k は次式で与えられる．

$$h = \frac{1}{0.943} \cdot \frac{(S^{wall}_{gas})_{Co\gamma}}{(S^{wall}_{gas})_{\gamma}} \cdot \frac{(\mu^{tissue}_{wall})_{Co\gamma}}{(\mu^{tissue}_{wall})_{\gamma}} \quad (3)$$

$$k = \frac{1}{0.943} \cdot \frac{1}{W_n/W_\beta} \cdot \frac{(S^{wall}_{gas})_{Co\gamma}}{(S^{wall}_{gas})_{n}} \cdot \frac{(\mu^{tissue}_{wall})_{Co\gamma}}{(K^{tissue}_{wall})_{n}} \quad (4)$$

他方2次荷電粒子の飛程にくらべて cavity が充分大きい場合には h′, k′ は次式となる．

$$h' = \frac{1}{0.943} \cdot (S^{wall}_{gas})_{Co\gamma} \cdot \frac{(\mu^{tissue}_{wall})_{Co\gamma}}{(\mu^{tissue}_{gas})_{\gamma}} \quad (5)$$

$$k' = \frac{1}{0.943} \cdot \frac{1}{W_n/W_\beta} (S^{wall}_{gas})_{Co\gamma} \cdot \frac{(\mu^{tissue}_{wall})_{Co\gamma}}{(K^{tissue}_{gas})_{n}} \quad (6)$$

ここで S, μ, K は suffix で表わした放射線によつて発生した2次荷電粒子のそれぞれ阻止能[8]，質量エネルギー吸収係数[9]，カーマ[10]であり，W は1イオンペアを作るのに要する平均エネルギー

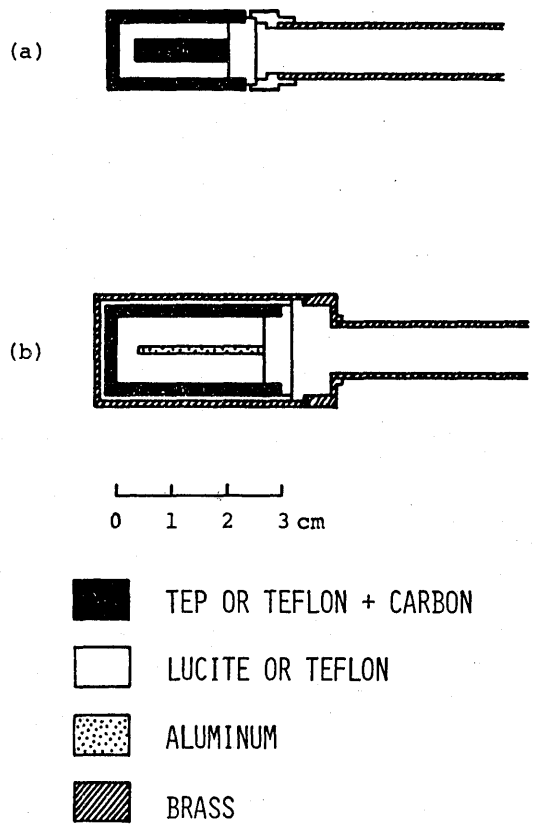


Fig. 1. Cylindrical paired ionization chambers. Ioning volume of (a) and (b) are 1.3 cc and 3 cc, respectively.

である．(3)～(6)式の内どれを取るかは電離箱の cavity size と速中性子線やガンマ線のエネルギーに依存する．

2. 対電離箱

Fig. 1に現在標準として用いている対電離箱の先端部を示してある．(a) は電離体積1.3cc で，中性子線とガンマ線の両方に感度を有する電離箱は我々の試作した組織等価プラスチック[11]壁—組織等価混合ガス[12]から成つている．他方中性子線に低い感度を有する電離箱はカーボン壁—炭酸ガスの組合せが一般的であるが，カーボンの加工性や多孔性の欠点を考えて，Shonka 等[13]の提唱したプラスチックを改良しテフロン80% (wt %) にカーボン20%を加えたものを壁材質とし，炭酸ガスの組合せとした．

中心電極は cavity 中の電解強度の差を少くするため4 mmφ としそれぞれ壁材質と同じ物質を用いてあり，絶縁体もそれぞれルサイトとテフロンを用いた．壁厚は2 mm であるが荷電粒子平衡を満たすため3 mm の壁材質のキャップを付けて空中の測定を行なう．電離ガスは約3 cc/min の割合でガスフロー型としている．(b) は3 cc の電離体積で，(a) とほとんど同じ構造と材質であるが，中心電極のみ Aluminum の 1.6mmφ を用いてあり，cavity の均一性や電界強度の面からは (a) より多少劣ると思われる．

これら両電離箱の飽和特性は別に述べる[14]のでここでは割愛するが，特に炭酸ガス電離箱では初期再結合により飽和特性が悪くなるので注意を要する．

その他0.1cc，0.77cc の対電離箱も線量分布の測定に用い，又高感度の10cc 対電離箱も使用しているが，標準測定用としては上記2組の対電離箱を用いている．

3. 中性子線とガンマ線に対する感度

1.3cc と3 cc 対電離箱に対して (3)～(6)式のうちどれを使うかは，使用エネルギーと cavity size に依るが，ここでは次の様に仮定して h, k を計算した．30MeV d のBe (d, n) 反応時や，この中性子線と構造物又は組織との反応によつて発生するガンマ線の平均エネルギーは1 MeV 以上と考えられるので，Fig. 1に示した電離箱では充分空洞理論を満足すると仮定でき，(3)式を使つて h_T, h_U を計算した．Fig. 2にその結果を示してあるが，両者ともここで使われるエネルギー域ではほとんど一定であることがわかる．図中点線は Teflon+Carbon に対する h'_U の値を比較のために示した．又図には示してはないが h'_T の値は 0.2MeV 以上で h_T 同じ値になる．

一方速中性子線と組織等価電離箱との反応に於て，gas cavity 中に寄与する電離の大部分は反跳陽子によるものであるので，空洞理論を満足する (4)式を用いて k_T を計算した．他方 Teflon+Carbon 電離箱ではC，F元素と炭酸ガス中のO元素の反跳及びα粒子等が電離に寄与するため，我々の電離箱では空洞理論が満足するとは言えず，(6)式により算出することが妥当と仮定し値を求

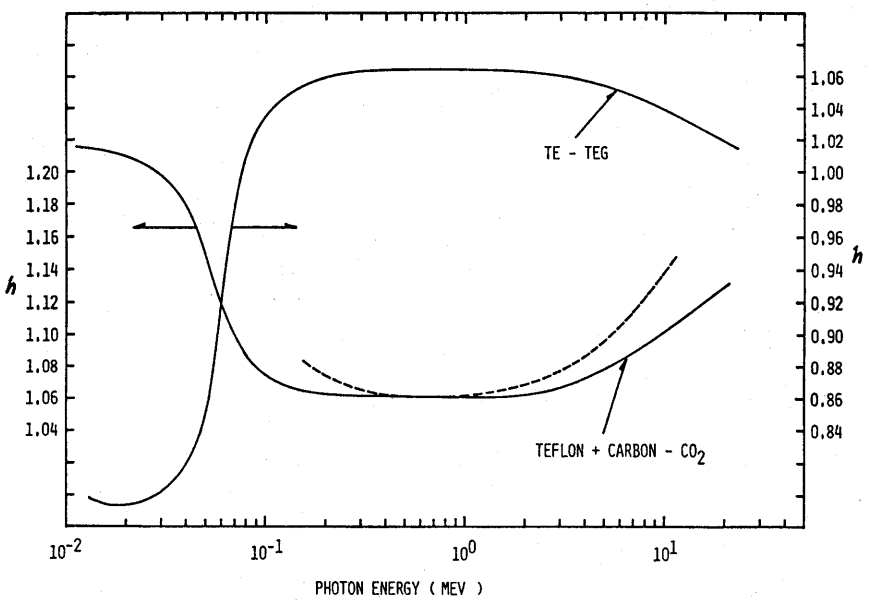


Fig. 2. Variation of sensitivity of paired ionization chamber as a function of photon energy. The solid curves are represent h values for TE-TEG and for Teflon+Carbon-CO_2 chamber. The dashed curve is represent h' value for Teflon+Carbon-CO_2 chamber.

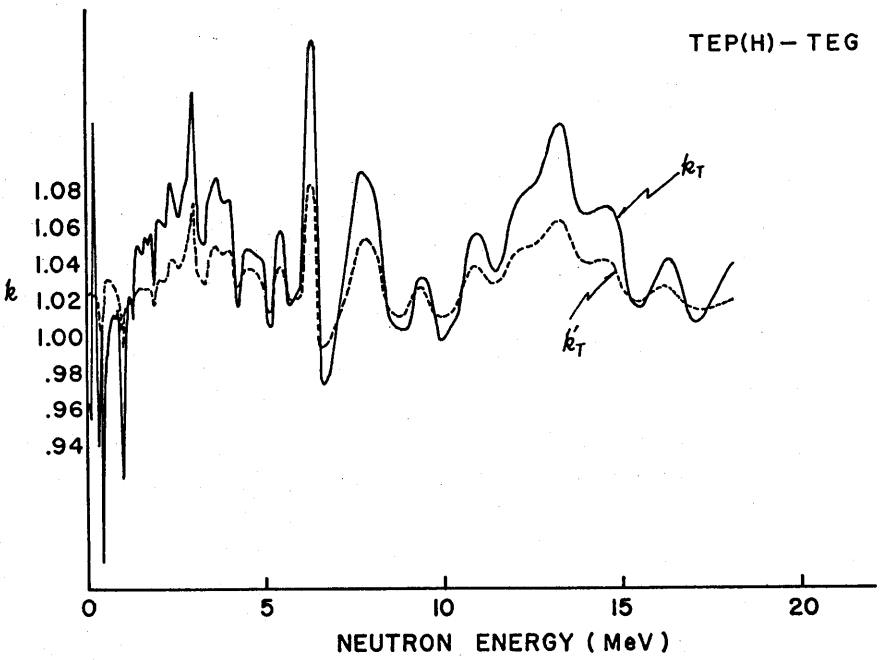


Fig. 3. Variation of sensitivity of neutron sensitive chamber as a function of neutron energy.

めた．k_T の値を Fig. 3 に，k'_U の値を Fig. 4 に示してある．Fig. 3 には又比較のために k'_T も点線で示してある．

現在高エネルギー域での核反応のデータが不足しており，カーマは18MeV までしか計算されていないため，k の値も18MeV までしか求めることが出来ない．k_T の値はエネルギーが増加しても全体的に急激な変化を示さないが，k'_U の値は約10MeV 以上で急激に増加する曲線を示している．30MeV d の Be (d, n) 反応によるスペクト

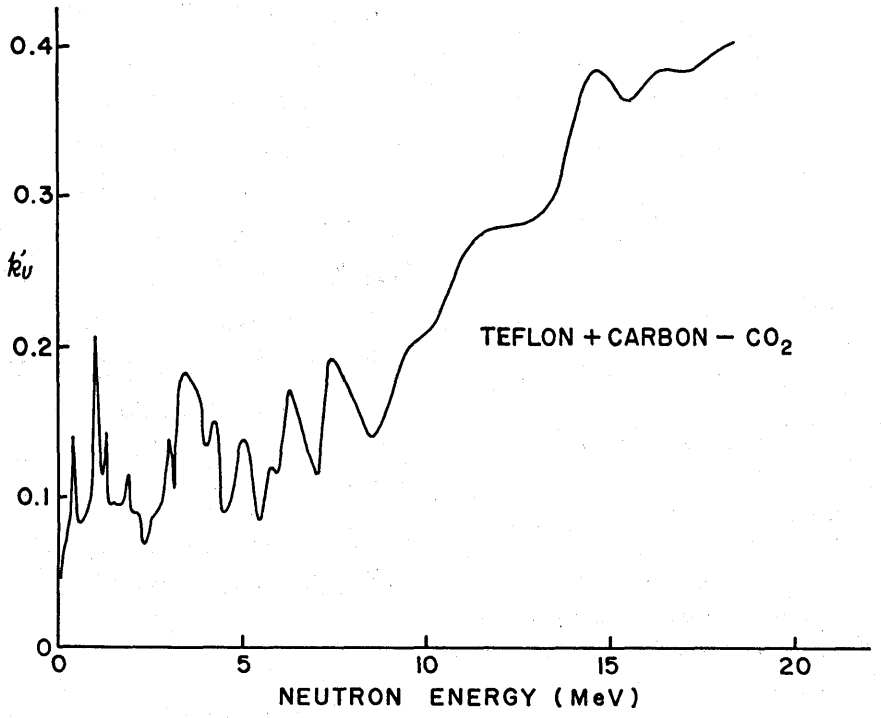


Fig. 4. Variation of sensitivity of neutron less-sensitive chamber as a function of neutron energy.

ルは他のサイクロトロンのデータ[15)~19)]から内挿により求めたが，12MeV 付近にピークを有する広い幅をもつたスペクトルを示す．このため18 MeV 以上のカーマ値は一定の値を仮定し，スペクトルでの荷重平均値を計算することにした．

IV. 結　果

^{60}Co ガンマ線による校正が電離箱法で線量評価する場合の基礎となつているが，医用線量地区センターとして当所にある準標準線量計で校正した．

h, k の値は (3) (4) (6)式から計算し，ガンマ線と中性子線に対するスペクトルで荷重平均し，$h_T=1.06$, $h_U=1.06$, $k_T=1.05$そして$k'_U=0.304$という値が得られた．これらの値をもとに（2）式から中性子線とガンマ線の線量を計算し Table 1に示す．表は空気中での吸収線量 $D\Delta m$ と TEP ファントム中の D_N, D_G の値を target current 1 μC 当りとして示してある．SCD は 200cm である．TEP の密度は1.10g/cm^3 であるが深さは TEP そのものの深さを示す．治療には30μA の deuteron current を使用するが，標準照射野で total dose は46rads/min の線量率となる．この内ガンマ線は3～5％含まれている．

Table 1. Fast neutron and Gamma-.ray absorbed dose per unit micro Coulomb of deuteron current on the Be target. The measurements in air and in TEP phantom were made at 200 cm target-chamber center distance for 30 MeV deuteron beam, while at 175 cm for 15 MeV.

	1.3cc	3 cc
in air	$D_N=2.05\times10^{-2}$ rad/μC $D_G=6.33\times10^{-4}$	$D_N=2.04\times10^{-2}$ rad/μC $D_G=1.10\times10^{-3}$
in phantom 5cm	$D_N=1.97\times10^{-2}$	$D_N=2.02\times10^{-2}$
	$D_G=6.67\times10^{-4}$	$D_G=1.13\times10^{-3}$
10cm	$D_N=1.39\times10^{-2}$	$D_N=1.44\times10^{-2}$
	$D_G=6.67\times10^{-4}$	$D_G=1.07\times10^{-3}$
15cm	$D_N=9.27\times10^{-3}$	$D_N=9.53\times10^{-3}$
	$D_G=6.00\times10^{-4}$	$D_G=9.33\times10^{-4}$
20cm	$D_N=5.97\times10^{-3}$	$D_N=6.23\times10^{-3}$
	$D_G=5.00\times10^{-4}$	$D_G=6.33\times10^{-4}$

中性子線の収率は空中の吸収線量で既存のデータと比較し Fig. 5にその結果を示す．図中実線は August 等[20)]の値で，中性子収率 $Y=1.24\times10^{-4}Ed^{2.99}$ で近似でき，点線は Parnell 等[21)]による今

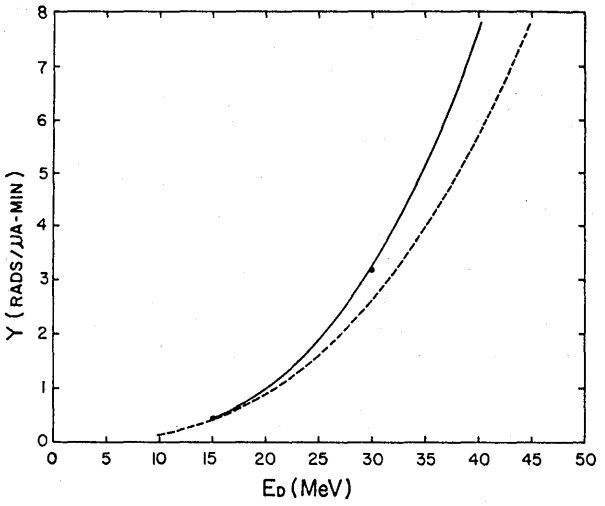


Fig. 5. Fas neutron dose rate in soft tissue as a function of deuteron energy. The filled circles are present data. The solid curve is a least-square fit to the NRL data. The dashed curve is a representation of the data summarized by Parnell et al.

までのデータから要約されたものでY＝2.7×$10^{-4}Ed^{2.7}$ で近似できる．照射野5×5 cm²，125 cm SCD の値より求めたものであるが，我々は SCD 200cm で測定し，逆2乗と照射野の補正を施こして，30MeV と15MeV の値を黒丸で示してある．我々の target assembly には target 上に電子線が出てゆくのを阻止するための装置はついていないが，August 等の曲線に近い値が得られた．

V. 考　察

1.3cc と3 cc の結果に多少開きが見られるが一つには次の理由によるものと解釈出来る．Fig. 1 からわかる様に1.3cc は完全にそれぞれの壁材質で出来ているが，3 cc の場合1 mmの Lucite 又は Teflon 絶縁体の外側を1 mm の真鍮でかこみ，液体ファントム中での測定をそのままで可能にしている．^{60}Co ガンマ線での校正の際この1 mm の真鍮による減弱が校正時の感度を低く見積ることになる．1.3cc 電離箱に3 cc と同じ厚さの Lucite＋Brass の cap をかぶせて実験した所 1.6 % Build-up 時より低い値が得られた．Table. 1 の値はこの補正を施こしてないが，集電極の均一性，電場の均一性や cavity size による線量擾乱等から考えて，1.3cc 電離箱を標準とすることが望ましいと思われる．

1.3cc と3 cc 電離箱に於てもう一つの差は cavity size が異なることである．この異なりが特に D_G の差に影響していることも考えられる．この点を解明するためには cavity に電離を与える電離粒子が cavity の内と外で発生する場合，又 cavity 内で飛程を終える場合，cavity を通過する場合の4つの現象を考える必要があり，簡単な計算で求めることは困難である．我々は（6）式を用いたが，（4）式と（6）式の中間の値を使用する必要があることも考えられる．

現在平行平板型外挿電離箱により cavity size を変えてこの差を実験的に求める計画をしている．

著者の一人が76年初め 1.3cc 対電離箱を持参し，米国の速中性子線治療3施設と線量相互比較を Total dose で行なつた結果，空中での吸収線量の比較で最大 2.6%以内で一致した．その後4月に米国から3人の物理学者が来日し，同じく相互比較を行なつた．結果は現在解析中であるが，初期の比較ではやはり同程度で一致している．我々の線量評価方法が国際的にも確かなものであることが確かめられたと言える．この点については別に報告する予定である．

Table 1 の値は対電離箱に対してイオンの再結合損失の補正を加えてある．一般にカーボン—炭酸ガス電離箱の飽和特性は悪いので，cavity size にもよるが，数百ボルト程度の印加電圧を加え，イオン再結合損失による補正を加えない場合には，ガンマ線量が負になることがあるので注意を要する．組織等価電離箱では一般再結合，Teflon＋Carbon 電離箱では初期再結合が大部分をしめることが確かめられているが[22]，1.3cc でそれぞれ 0.5%と7%，3 cc ではそれぞれ1%と13%のこの補正を施こしてある．

ガンマ線に対する感度は 0.1MeV 以上でほとんど平担なレスポンスを示すので，発生するガンマ線スペクトルが多少変つてもあまり問題とはならない．しかしkの値は現在の所カーマ値の不

足から中性子エネルギー18MeV 以上が計算できず，それ以上では一定の値を取らざるを得ない．又 cavity size により k'u を取つたが，完全に k'u だけとは言いきれない．ここでの計算には一定のW値を用いたが，エネルギーによつて大きく変わると言う報告[23]もなされており今後の課題の一つと言える．

一般に組織等価電離箱には Rossi 等の組織等価ガスを用いているが，TEP との組織は O, C 量が大きく異なるため阻止能比の計算が入つて来るが，ガスの混合は簡単であるのでもし TEP 等価ガスを用いれば，阻止能の項は全部1と取ることができ計算が非常に簡単になり，h や k に見積もられる誤差も小さくなる利点がある．こうしたガスの開発も今後検討する予定である．

対電離箱で混在ガンマ線を評価する場合，ガンマ線量の全体にしめる割合が少ない場合誤差が大きくなることが報告されている[24]．TLD，フィルム，ガイガー計数管，比例計数管等による線量評価法が今まで使用されているが，一長一短ありいくつかの方法により決定することが望ましい．フィルム，TLD による測定を検討中である．

本研究は厚生省がん研究助成金（田崎班）の援助を受けた．

References

1) 稲田哲雄，平岡　武，羽部　孝，松沢秀夫：速中性子照射に関する研究（その1）線量分布について．日本医放会誌，第29巻，第5号，pp. 40—48，1969.
2) Tsunemoto, H., Umegaki, Y., Urano, M., Kutsutani, Y., Inada, T. and Hiraoka, T.: Experimental Studies and Clinical Trials with Fast Neutrons, Fraction Size in Radiobiology and Radiotherapy, Igaku Shoin, Tokyo, 1973.
3) Smith, A.R., Almond, P.R., Smathers, J.B., Otte, V.A., Attix, F.H., Theus, R.B., Wootton, P., Bichsel, H., Eenmaa, J., Williams, D., Bewley, D.K. and Parnell, C.J.: Dosimetry intercomparisons between fast-neutron radiotherapy facilities, Medical Physics, Vol. 2, No. 4, pp. 195—200, 1975.
4) 星野一雄，川島勝弘，平岡　武，久津谷譲：放医研サイクロトロンからの速中性子線の線量分布．日本医放会誌，第37巻，第4号．
5) Ogawa, H., Kumamoto, Y., Yamada, T. and Hiramoto, T.: NIRS-Chiba Isochronous Cyclotron 1975, NIRS-M-11, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan.
6) 丸山隆司，稲田哲雄，久津谷譲，平岡　武，河内清光，橋詰　雅，恒元　博，梅垣洋一郎：速中性子線治療用コリメータの設計とその特性．日本医放会誌，投稿中．
7) 松沢秀夫，稲田哲雄，平岡　武，羽部　孝，川島勝弘：速中性子照射に関する研究（第3報）速中性子，γ線に対する電離箱の感度について．日本医放会誌，第29巻，第8号，pp. 30—37，1969.
8) Berger, M.J. and Seltzer, S.M.: Tables of Energy Losses and Ranges of Electrons and Positrons National Academy of Sciences-National Research Council, Publication 1133, 1964.
9) Storm, E. and Israel, H.I.: Photon Cross Sections from 1 KeV to 100 MeV for Elements Z=1 to Z=100, Nuclear Data Tables, Vol. 7, No. 6, pp. 565—681, 1970.
10) ICRU-Report, No. 13, 1969 Neutron Fluence, Neutron Spectra and Kerma.
11) 平岡　武，川島勝弘，星野一雄，松沢秀夫：中性子線用組織等価物質の試作．日本医放会誌，第36巻，第5号，pp. 420—424，1976.
12) Rossi, H.H. and Failla, G.: Tissue Equivalent Ionization Chambers, Nucleonics, Vol. 14, No. 2, pp. 32—37, 1956.
13) Shonka, F.R., Rose, J.E. and Failla, G.: Conducting Plastic Equivalent to Tissue, Air and Polystyrene, Proceeding of the Second International Conference on the Peaceful Use of Atomic Energy, Vol. 21, pp. 184—187, Geneva, 1958.
14) 川島勝弘，平岡　武，星野一雄，松沢秀夫：円筒型対電離箱の再結合損失．日本医放会誌，第37巻，第2号，pp,185—191，1977.
15) Cohen, B.L. and Falk, C.E.: (d,n) Reactions with 15-MeV Deuterons; II Neutron Energy Spectra and Yields, Phys. Rev., Vol. 84, No. 2, pp. 173—178, 1951.
16) Tochilin, E. and Kohler, G.D.: Neutron beam characteristics from the University of California 60 inch cyclotron, Health Physics, Vol. 1, No. 3, pp. 332—339, 1958.
17) Parnell, C.J.: A fast neutron spectrometer and its use in determining the energy spectra of some cyclotron-produced fast neutron beams, Brit. J. Radiolo., Vol. 45, No. 534, pp. 452—460, 1972.
18) Meulders, J.P., Leleux, P., Macq, P.C. and Pirart, C.: Fast Neutron Yields and Spectra

from Targets of Varying Atomic Number Bombarded with Deuterons from 16 to 50 MeV, Phys. Med. Biol., Vol. 20, No. 2, pp. 235—243, 1975.

19) Schweimer, G.W.: Fast Neutron Production with 54 MeV Deuterons, Nuclear Physics, A 100, pp. 537—544, 1967.

20) August, L.S., Theus, R.B., Attix, F.H., Bondelid, R.O., Shapiro, P., Surratt, R.E. and Rogers, C.C.: Fast Neutron Dose Rate as a Function of Incident Deuteron Energy for D+-Be, Phys. Med. Biol., Vol. 18, No. 5, pp. 641—647, 1973.

21) Parnell, C.J., Oliver, G.D., Almond, P.R. and Smathers, J.B.: The Dose Rate of Cyclotron-Produced Fast Neutron Beams, Phys. Med. Biol., Vol. 17, No. 3, pp. 429—430, 1972.

22) 平岡 武，川島勝弘，星野一雄，松沢秀夫：対電離箱の飽和特性，その1平行平板型．日本医放会誌，第36巻，第5号，p.450，1976.

23) Dennis, J.A.: Computed Ionization and Kerma Values in Neutron Irradiated Gases, Phys. Med. Biol., Vol. 18, No. 3, pp. 379—395, 1973.

24) Goodman, L.J. and Rossi, H.H.: The Measurement of Dose Equivalent Using Paired Ionization Chambers, Health Physics, Vol. 14, No. 2, pp. 168—170, 1968.

放医研サイクロトロンからの速中性子線の線量分布

放射線医学総合研究所物理研究部
星野　一雄　　川島　勝弘　　平岡　　武
臨床研究部
久　津　谷　　譲

（昭和51年8月23日受付）
（昭和51年10月7日最終原稿受付）

Dose Distribution of Fast Neutron Beams from a NIRS Cyclotron

K. Hoshino, K. Kawashima, T. Hiraoka and Y. Kutsutani*
Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences Chiba, Japan
*Division of Clinical Research

Research Code No.: *203*
Key Words: *Dose distribution, Fast neutron, Cyclotron*

The fast neutron beams from a NIRS cyclotron has been in use for a clinical trial or radiotherapy with fast neutrons since November 1975. The beams are produced by bombarding a beryllium target with 30 MeV deuterons.

An Air-filled thin tissue equivalent plastic (TEP) wall cylindrical ionization chamber with various TEP cap thickness was used to measure the build-up curve in air of the neutron beams. The maximum build-up occurs at 0.5/cm^2. It is comparable to Co-60 gamma rays.

The total dose distributions in a tissue equivalent (TE) phantom for neutron beams were measured with the air-filled TEP ionization chamber. The central axis depth dose curves, isodose charts, tissue-peak dose ratios and field factors were deduced from these data. The dose distribution for neutrons is similar to that for Co-60 gamma rays. However, depth dose curves for neutrons were found to be field size dependent.

An estimation of neutron and gamma tissue doses was made using the paired chamber (TEP-TE gas, C-Co_2). The gamma dose in a TE phantom is only about 3% of the peak total dose from 2 to 16 cm depth.

I. 緒　　言

近年，速中性子線による悪性腫瘍治療の有用性が見直され，数か国で基礎的あるいは臨床的研究が進められている．

放射線医学総合研究所 (NIRS) にも医用サイクロトロン[1]が設置され，昭和50年11月より clinical trial が開始された．著者等はこれに備えて，治療上必要な物理的基礎データ集積を目的とした実験的研究を続けているが，線量分布に関する基本的データが纏まつたので報告する．

治療に使用する速中性子線は，サイクロトロンで加速された30MeV 重陽子 (E_d=30MeV) が厚

いBeターゲットに衝突の際発生するもので，若干のγ線を伴なう．本論文に述べる中性子線の“線量分布”とは，特に断わらない限り，電離箱により測られた中性子線とγ線による電離の総量の，ファントム内における分布のことを言う．

II. 実験方法および結果

1. ビルドアップ

空気を電離気体とした内径6mm長さ16mm壁厚0.5mmの組織等価プラスチック[2)] (TEP，密度$\rho=1.10g/cm^3$)製円筒形電離箱に種々の厚さのTEPキャップを被せてビルドアップを測定した．この場合キャップを含む壁厚は，0.055，0.11，0.22，0.33，0.55，0.77，1.1g/cm² である．ビーム中心軸上の線源検出器間距離 (SSD) 200cmの空気中に，この電離箱を固定し，その位置での照射野（A）を11.4×11.4cm² として実験した．電離は振動容量電位計（タケダTR-84Ms）を介してデジタルボルトメータ（タケダTR-6354）にて読み取つた．以下全ての実験はこの方式で読み取つた．

結果をFig. 1に示す．最大値は0.4～0.6g/cm² の厚さにわたつて存在する．この厚さは単位密度の軟組織における4～6mmに相当する．

2. ファントム中の線量分布

a．深部量百分率および等線量分布

50×50×40cm³ の大きさのアクリル樹脂製容器に組織等価液 (TEL) を満しファントムとした．TELはGoodmanの処方[3)]に従い調製した（$\rho=1.084$；実測値）．中性子線は上方からファントム液面に垂直に入射させた．線源，表面間距離 (SSD) 175および190cmの位置にこのファントムを固定し測定した．前者はSSD法による照射を，後者はSTD法にて線源病巣間距離 (STD) を200cm，病巣の深さ（d）を10cmとした照射

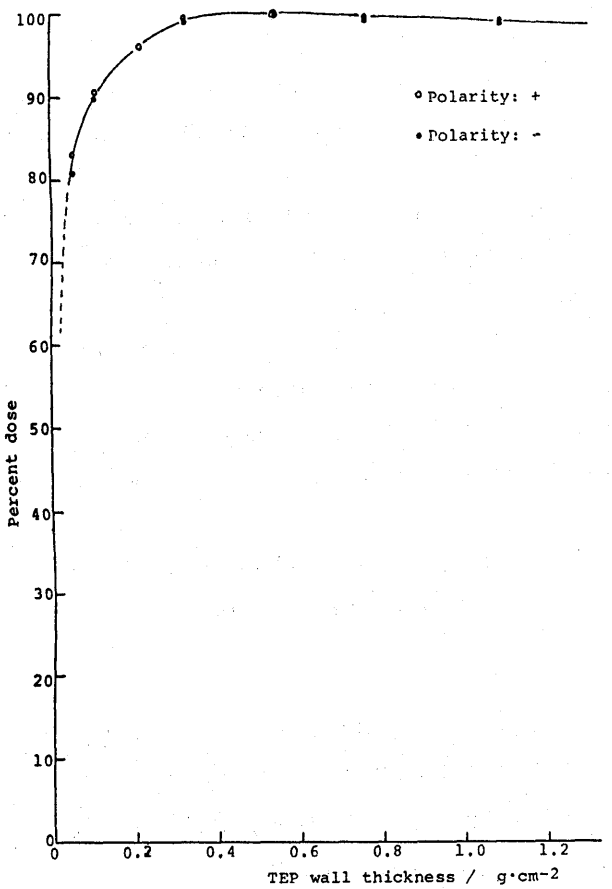


Fig. 1 Build-up curve for neutrons measured at SCD=200cm, A=11.4×11.4cm²

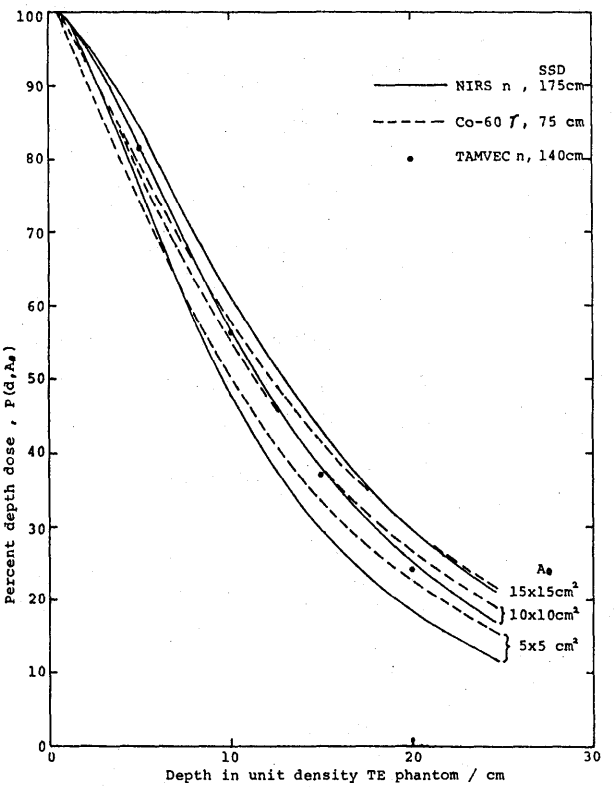


Fig. 2 Comparison of central axis depth dose curves in unit density TE phantom (or water) for neutrons and Co-60 gamma rays. The variation of the depth dose with field size is also shown in the figure.

を想定した実験である．検出器は内径6mm 長さ20mm 壁厚2mm の TEP 製円筒形電離箱で空気密封防水型である．この TEP は導電性なる故，電離箱表面には絶縁と防水を兼ねて，厚さ1mm のアクリル樹脂キャップが被せてある．この電離箱はファントム内に設けられた三次元スキャナに取付けられ，ファントム内の任意の位置へ遠隔操作により移動される．実測は1から25cm 迄の種々の深さ（d）において，その面上でビーム中心軸を通り照射野の一辺に平行な線上の多数点で行なつた．これ等の実測値よりビーム中心軸上の深部量百分率および SSD ならびに STD 型等線量曲線を作製した．

Fig. 2 に SSD= 175cm, 表面の照射野（A_0）= 5×5，10×10，15×15cm² の場合の深部量百分率（P(d, A_0)）曲線を実線で示す．基準深は前節Ⅱ．1．の測定より推定して 0.5cm とした．^{60}Co-γ 線の場合[4]を破線で示し比較した．これ等の曲線は単位密度ファントム中における値に補正[5]してある．この比較から，中性子線の方が ^{60}Co-γ 線より照射野依存性の大きいことがわかる．

SSD 法における等線量曲線の代表例として，A_0=10×10cm² の場合を Fig. 3 に示す．Fig. 4，5 には A_0= 5×5，15×15cm² の場合を A_0=10×10cm² と比較して示す．この他，A_0= 7.5× 7.5 cm² についても等線量曲線を作製した．これ等の図に見られるように，中性子線錐外側の10～5％の領域は照射野の増加と共に著るしく拡大することがわかる．

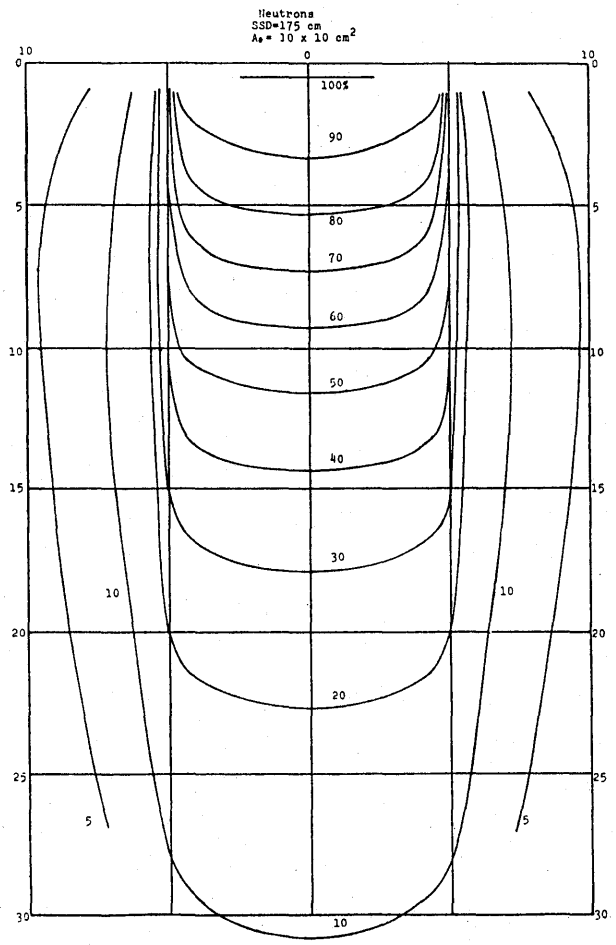


Fig. 3 Typical isodose chart in unit density TE phantom for neutrons measured at SSD=175cm, A_0=10×10cm².

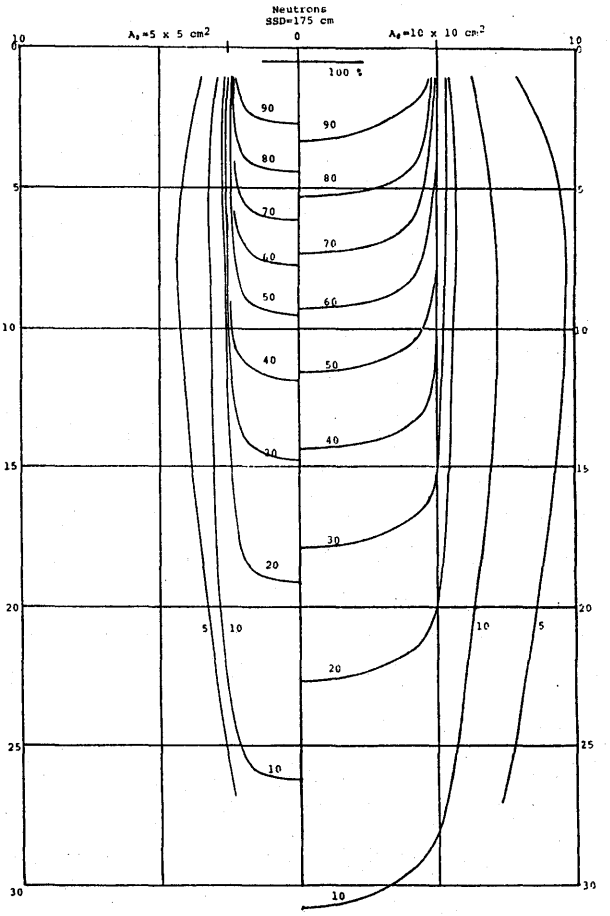


Fig. 4 Comparison of isodose charts for A_0=5×5cm² and 10×10cm².

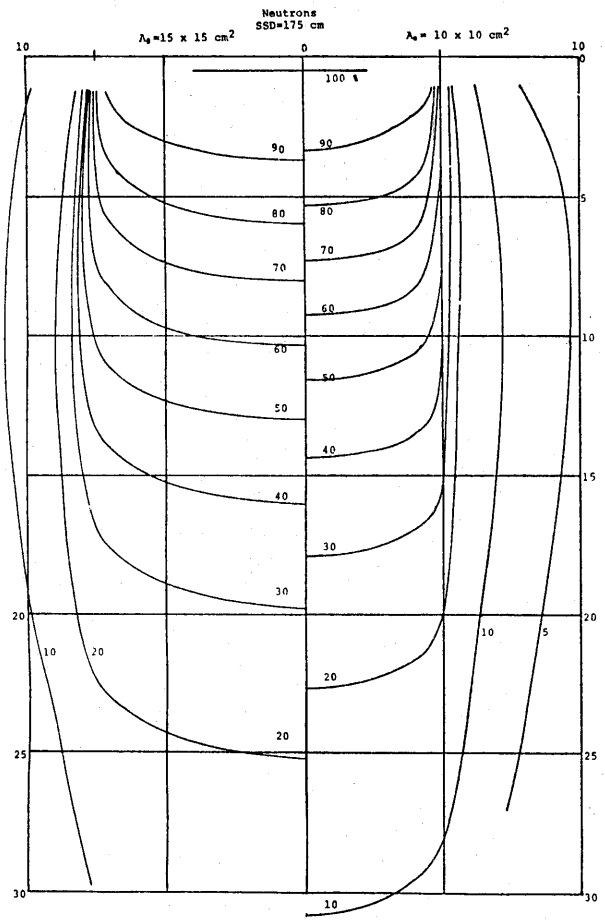


Fig. 5 Comparison of isodose charts for $A_0=15\times15cm^2$ and $10\times10cm^2$.

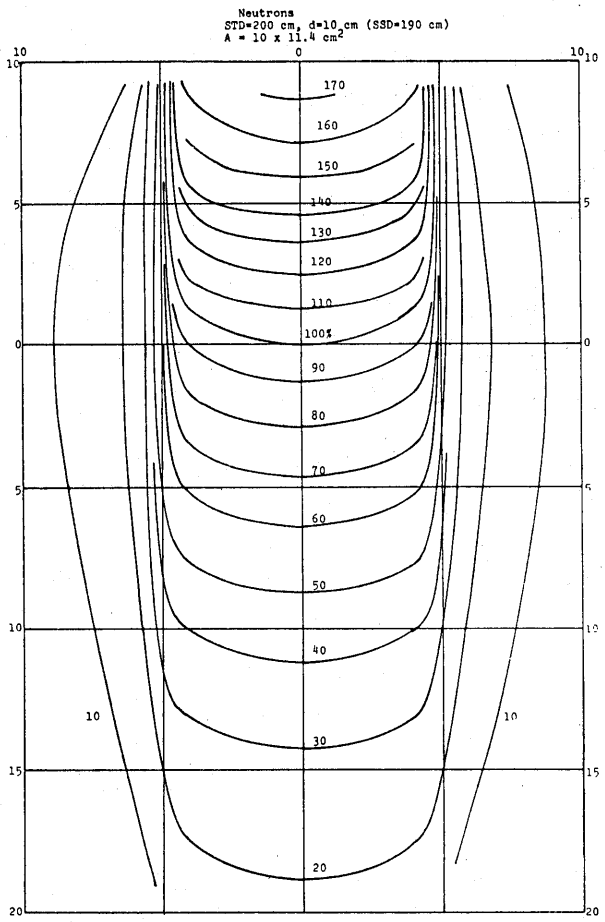


Fig. 6 Typical isodose chart in unit density TE phantom for neutrons measured at STD=200cm, d=10cm, $A_0=10\times10cm^2$.

一方，STD 法の例として STD 200cm, d=10 cm, A=10×11.4cm² における等線量曲線を Fig. 6に示す．この他A=4.0×5.7, 5.8×5.7, 8.0×5.7, 11.4×11.4, 17.0×17.1cm² についても等線量線を作製した．ここではビーム中心軸上の d=10cm での線量を基準にしてある．

b．組織／ピーク線量比

ビーム中心軸上の SCD= 200cm の位置に電離箱を固定し，ファントムを移動することにより深さ d を1から25cm 迄変えた．各深さにおいて照射野Aを 2.8× 2.9から22.8×22.9cm² 迄種々変えて測定した．使用機器は前項Ⅱ．2．a と同一である．但し小照射野に於ては本電離箱は大きすぎる．それ故，A= 2.8× 2.9および 5.8× 5.7 cm² の場合，内径6mm 長さ6mm の TEP 製円筒形電離箱（電離気体=空気）を用いて，TEP[2] ファントム中で測定した．この TEP ファントムは20×20× 1 cm³ の板20枚より成る．これ等の測定値から組織／ピーク線量比（TRP(d, A)）を計算した．これについての詳細は別論文[6]にて述べる．ピーク深は前項Ⅱ．2．a．同様 0.5cm とした．またファントム密度も単位密度へ補正した．

計算された TPR(d, A) を正方形照射野の一辺の長さに対してプロットすれば，各 d について Fig. 7に示すような曲線群が得られた．

c．照射野係数

前項Ⅱ．2．b．の d=1cm における測定値を用いて照射野係数（$F_A(A)$）を計算した．この場合A=11.4×11.4cm² を基準にした．

Fig. 8にこの結果を実線（measured）で示す．A=11.4×11.4cm² を基準にしたのは，コリメー

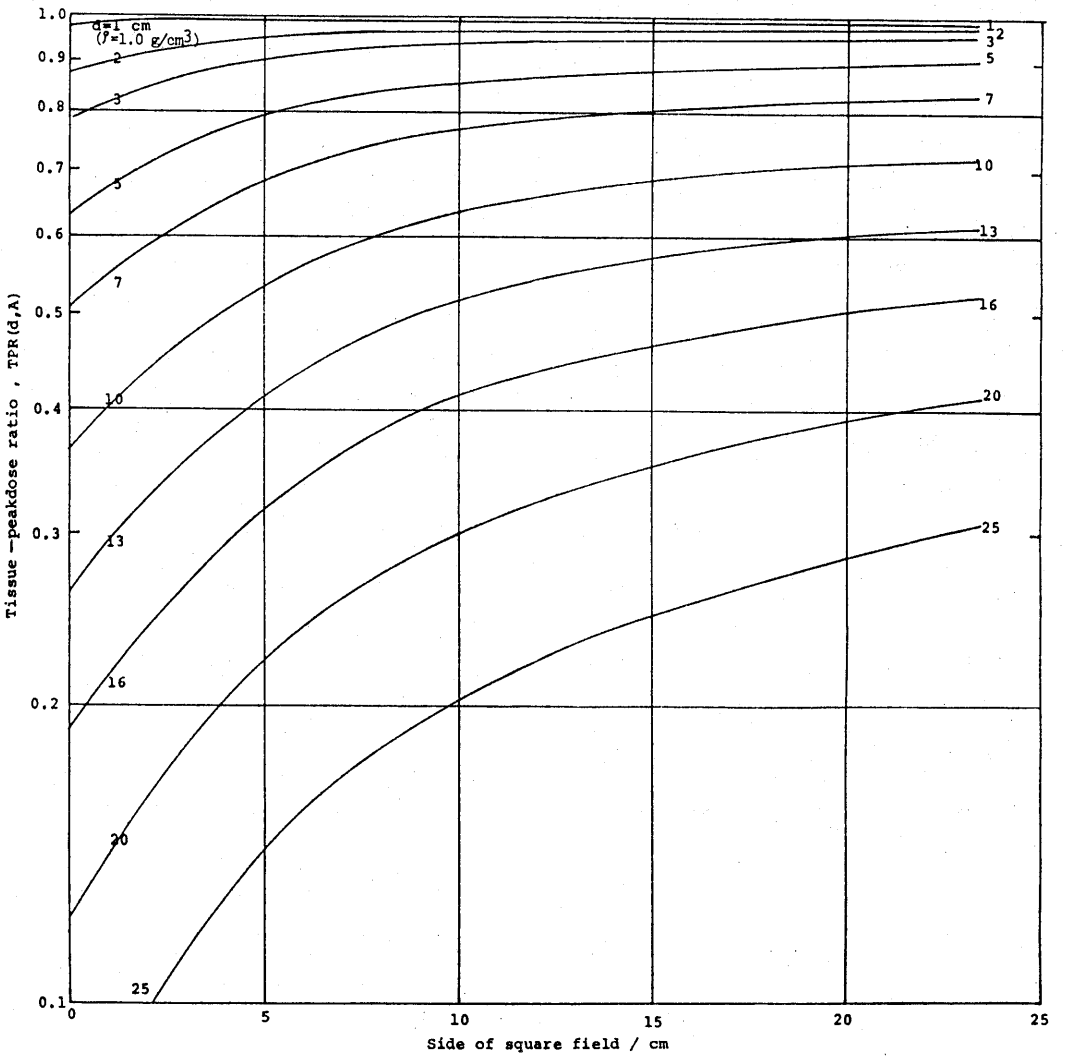


Fig. 7　Tissue-peak dose ratios for neutrons measured at SCD=200cm.

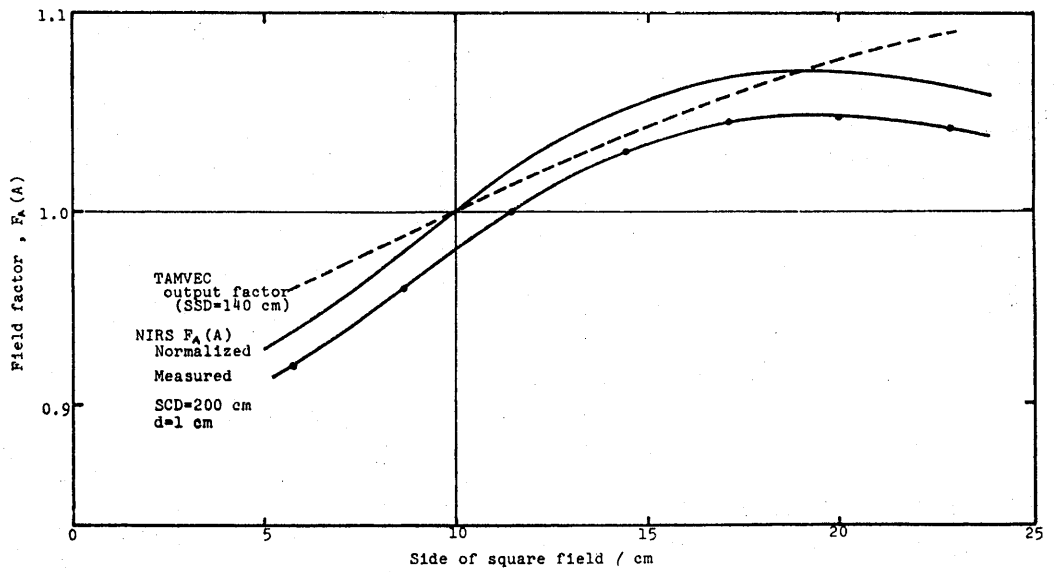


Fig. 8　Comparison of field factors for neutrons from NIRS Cyclotron and TAMVEC.

タの機構上 SCD= 200cm において A=10×10 cm^2 が得られぬためである．他者との比較を容易にするために，A=10×10cm^2 にて規格化すると実線 (normalized) のようになる．比較対照として TAMVEC の output factor[7] を破線で示す．

3. γ線混在比

本実験は前節迄とは異なり，中性子線とγ線による組織吸収線量（それぞれ D_N および D_G と記す）を弁別評価し，全組織吸収線量 (D_T) に対する D_G の比を求めるために行なつた．

弁別測定は TEP 壁—TE ガス電離箱，カーボン・テフロン壁—炭酸ガス電離箱の組合せによる対電離箱法により行なつた．本測定の詳細は別論文[8]にて述べるので，ここでは省略する．両電離箱共容積 1.3ml の円筒形である．測定はファントム中および空気中で行なつた．いずれも SCD = 200cm, A=11.4×11.4cm^2 のみに限定した．ファントムは30×30×45cm^3 のアクリル樹脂容器入 TEL である．この TEL は Frigerio 等[9]の処方に従い調製した（ρ = 1.074g/cm^3：実測値）．電離箱を簿いアクリルパイプを介してファントム中へ挿入し，深さを2から20cm 迄変えて測定した．一方，空気中測定の場合には，それぞれの電離箱に TEP 又はカーボン製のビルドアップキャップを装着し測定した．

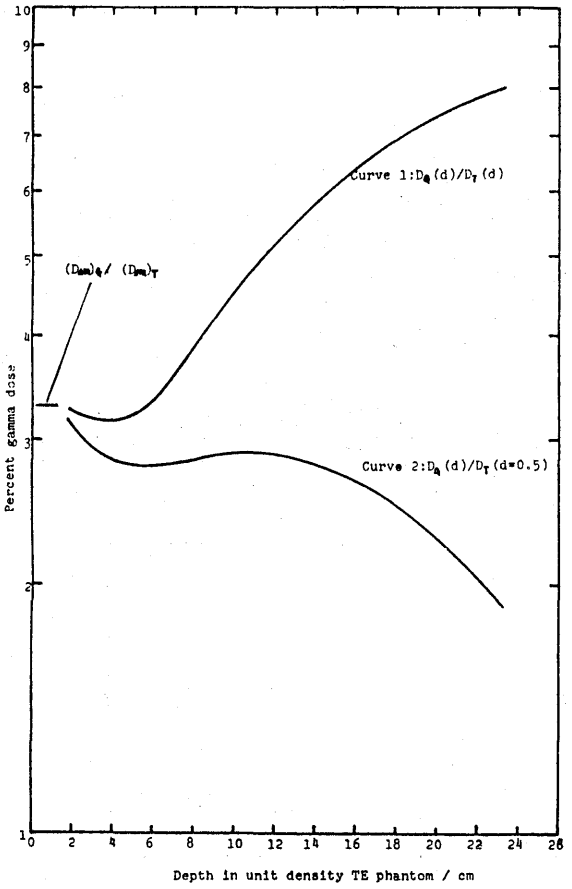


Fig. 9 Gamma ray contribution to the total dose.

ファントム中における結果を Fig. 9に百分率で示す．ここで，D_T (d=0.5) はⅡ．2．b．の TPR(d, A)を用いて実測値より推定した．一方，空気中の組織吸収線量 ($D_{\Delta m}$) の場合，$(D_{\Delta m})_G/(D_{\Delta m})_T$ の百分率は 3.3%であつた．この値を参考値として Fig. 9 中にレベルで示す．

各深さにおけるγ線の混在比は Fig. 9 の Curve 1のように，深さ2～6cm 迄は余り大きく変化しないが，それ以上の深さでは深さと共に増加した．また，γ線の吸収線量の絶対量は Curve 2 のように，深さ2～16cm 迄は全組織吸収線量の最大値の約3%であつた．

III. 考　察

TEP 電離箱中に生ずる電離の分布をもつて線量分布と仮定したのは，γ線の混在比が比較的小さく，たとえ本電離箱が中性子線とγ線とで感度差を有していても，それによる誤差は少く，電離は全組織吸収線量にほぼ比例すると考えられるからである．

ビルドアップの実験は平衡厚を求める目的で行なつたが，ファントム中の深さ0.05～1.0cm の範囲内で，散乱係数が変化しないとすれば，このデータよりファントム中のピーク深（基準深）が推定できよう．推定した基準深は単位密度組織等価物質中で 0.5cm であり，^{60}Co-γ 線と類似した．またこの値は TAMVEC の Be(d, n) 中性子線の TE ファントム中での結果と一致した[7]．もとより，表面附近の線量分布を正確に評価するには，シャロー型電離箱によるファントム内での測定等が望まれるが，これに付いては今後の課題としたい．

線量分布作製の際，測定点は電離箱の実効中心がその幾何学的中心に等しいと仮定して決めた．

また，単位密度組織等価ファントム中の分布となるよう補正を加えた．これは従来のX・γ線および電子線での習慣に従つたからで，軟組織の平均密度を 1.0g/cm³ とするのが妥当か否か検討の必要があろう．ちなみに筋肉の密度は 1.066g/cm³ との報告[9]もある．無論筋肉以外の脂肪その他を含むから平均値はこれ以下であろうが，この問題に対する解釈は研究者により違う．例えば，Smith 等[7]は $\rho=1.065$g/cm³ の TEL 中の分布のまま報告しているが，Bewley 等[5]は単位密度の組織へ変換している．一概に軟組織と言つても部位により平均密度は異なるであろう．例えば脂肪の多い腹部と筋肉質の四肢とでは当然平均密度を異にしよう．従つて，各部位の平均密度を明確にしておく必要があろう．これが明確にされていれば，標準分布（単位密度 TE 中の分布）を求めておき，治療計画時に部位による密度補正を行えばよい．密度補正は照射術式が STD 法であれば，単に深さの補正のみでよいが，SSD 法であれば，この他に逆自乗則補正も必要でやや繁雑となる．この点で STD 法の方が優れている．放医研では主に STD 法で照射している．

$A_0=10\times10$cm² における深部量百分率を TAMVEC の Be(d, n) 中性子線 (Ed=30MeV)[7]と比較した．これを Fig. 2 中に●印で示す．放医研の結果と殆んど一致したが，深部で僅かの差が見られる．これは SSD の相違によるもので，両者の SSD を等しく補正すると，一致は更に完全となつた．また，$A_0=10\times10$cm² の等線量曲線を ^{60}Co-γ 線の場合と比較した (Fig. 10)[10]．線錐周縁部の形状は両者さして変らないが，線錐外側の10%以下の領域は中性子線の方が拡大していることがわかつた．深部量百分率の ^{60}Co-γ 線との比較はすでに前章で行なつた．これ等の比較から，中性子線の方が ^{60}Co-γ 線より散乱され易いことが示唆された．

照射野係数を TAMVEC の output factor と比較すると (Fig. 8)，放医研サイクロトロンでは20×20cm² 附近に極大を持つ曲線を示すのに対し，TAMVEC では直線に近い形を示す．このような

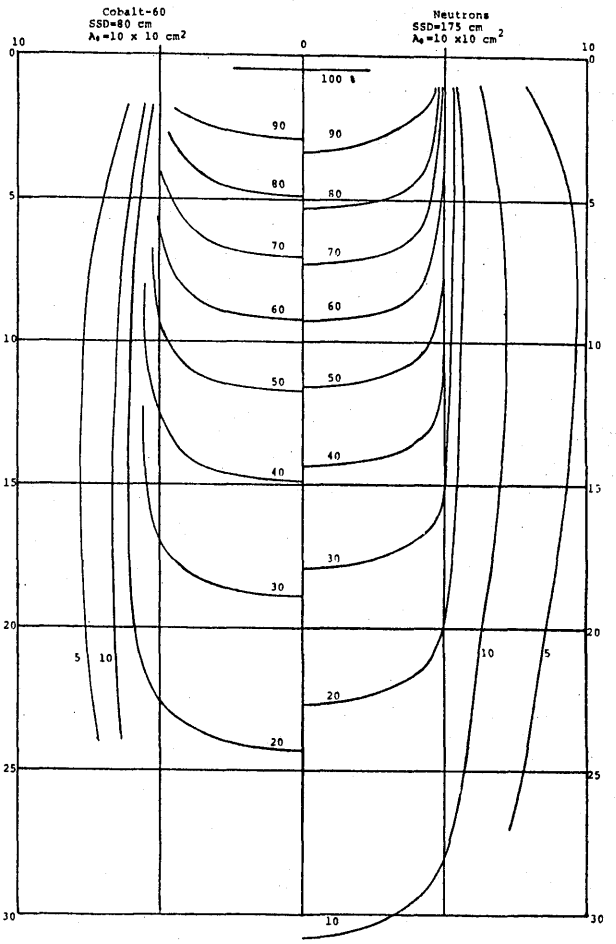


Fig. 10　Comparison of isodose charts for neutrons and Co-60 gamma rays measured at $A_0=10\times10$ cm.

差異はコリメータの構造，材質の相違や，それからの距離の違いに原因するものと思われ甚だ興味深い．

ファントム中において，混在するγ線は2成分より成ることが予想される．1つはファントム外部ですでに発生していて，中性子線と共に入射する成分，他はファントム内部で中性子線により生ずる成分である．この予想に従つて，Fig. 9 の curve 2 について極めて定性的に考察する．ファントム中の浅い所は，入射γ線の寄与が優勢な部分であろう．この寄与は深さの増加と共に減少するが，一方では内部発生γ線の寄与が増加して，これを補うから，全体としては余り変化の無い状態が深さ12, 13cm 迄続く．これ以上の深さでは，入射γ線も内部発生γ線も共に減少の方向に向う

ので，γ線組織吸収線量は減少の一途を辿る．この問題を正確に解析するには，γ線のスペクトルの知見や，深さ2cm 以下の D_G 値が必要である．本実験では電離箱の大きさと形状に制限されて，2cm 以下は測定できなかつた．しかしながら，放射線治療のための線量分布という立場からは，これ以上詳細に検討する必要はなかろう．

IV. 結　論

放医研サイクロトロンからの速中性子線の TE ファントム中における線量分布を，TEP—空気電離箱を用いて測定し，深部量百分率，等線量曲線，組織／ピーク線量比および照射野係数を求めた．線量分布は ^{60}Co-γ 線の場合にほぼ類似しているが，中性子線の方が照射野依存性が大きく，線錐外側の10%以下領域が大きい．しかし，TAMVEC の Be(d, n) 中性子線の結果とは良く一致した．

照射野係数は装置により個性があり，他のデータは参考にならない．

TEP-TE ガス，カーボン・テフロン—炭酸ガス電離箱の組合せによる対電離箱法にて，TE ファントム中および空気中の組織吸収線量を，中性子線に依るものとγ線に依るものとに弁別して求め，全組織吸収彼量に対するγ線組織吸収線量の比を評価した．γ線組織吸収線量は，ファントム中の深さ2から16cm にわたつて，全組織吸収線量の最大値の約3%であつた．

本稿を終わるに当り御校閲を賜つた放医研物理研究部松沢秀夫室長に厚く感謝の意を表すると共に，安定したビーム供給に留意された技術部サイクロトロン管理課の諸氏の御支援に感謝致します．

本論文の要旨は第35回日本医学放射線学会（昭和51年度）に於て報告した．

（この研究は厚生省がん研究費（田崎班）ならびに文部省がん特別研究費（津屋班）より一部援助を受けた．）

文　献

1) Ogawa, H., Kumamoto, Y., Yamada, T. and Hiramoto, T.: NIRS-Chiba isochronous cyclotron 1975, pp. 1—8, 1976 National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan.
2) 平岡　武，川島勝弘，星野一雄，松沢秀夫：中性子線用組織等価物質の試作．日本医放会誌，36巻，5号（1976），420—424.
3) Goodman, L.J.: A modified tissue equivalent liquid. Health Phys. 16 (1969), 763.
4) 日本医学放射線学会物理部会：放射線治療における ^{60}Co ガンマ線および高エネルギーX線の吸収線量の標準測定法．日本医放会誌，31巻，6号（1971），723—772.
5) Bewley, D.K. and Parnell, C.J.: The fast neutron beam from the M.R.C. Cyclotron. Brit. J. Radiol. 42 (1969), 281—288.
6) Kawashima, K., Hoshino, K. and Hiraoka, T.: Tissue-peak dose ratio and scatter-phantom ratio for the 30MeV d+Be fast neutrons. (to be published)
7) Smith, A.R., Almond, P.R., Smathers, J.B. and Otte, V.A.: Dosimetric properties of the fast neutron therapy beams at TAMVEC. Radiology 133 (1974), 187—193.
8) 平岡　武，川島勝弘，星野一雄，松沢秀夫：放医研サイクロトロン速中性子線の線量測定．日本医放会誌（投稿中）
9) Frigerio, N.A., Coley, R.F. and Sampson, M.J.: Depth dose determinations I. Tissue-equivalent liquids for standard man and muscle. Phys. Med. Biol. 17 (1972), 792—802.
10) Webster, E.W. and Tsien, K.C.: Atlas of radiation dose distributions. Vol. I. Single-field isodose charts. 58, I.A.E.A. Vienna, 1956.

研究論文

日本医学放射線学会物理部会誌　第1巻　第1号（1981）

The Second Neutron Dosimetry Intercomparison Between Japan and USA

KATSUHIRO KAWASHIMA*[1] KAZUO HOSHINO*[1] TAKESHI HIRAOKA*[1]
HIDEO MATSUZAWA*[1] TADASHI HASHIZUME*[1] AKIRA ITOH*[2] PETER R. ALMOND*[3]
JAMES B. SMATHERS*[4] AND HANS BICHSEL*[5]

*1 *Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, Anagawa, Chiba 260, Japan*
*2 *Cyclotron Unit, Institute of Medical Sciences, Tokyo University, Shiroganedai, Minatoku, Tokyo 108, Japan*
*3 *Department of Physics, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, Texas 77025, USA*
*4 *Department of Nuclear Engineering, Texas A&M University. College Station, Texas 77840*
*5 *Medical Radiation Physics, University of Washington, NN158 University Hospital RC-08, Seattle, WA 98195, USA*

(Recieved 11 March 1981)

Research Code NO: 203.9

Key wards: Intercomparison, Neutron, Dosimetry, Modified lead filtration method, k_U-factor

Reciprocal visits have been made to National Institute of Radiological Sciences by the physicists from Texas A&M University, M.D. Anderson Hospital, University of Washington and Institute of Medical Sciences of Tokyo Univertity for a neutron dosimetry Intercomparison in 1976. The parameters that the usually measured are tissue dose in air, tissue dose at the depths of 5, 10, 15 and 20 cm in TE liquid phantom, neutron/gamma ratios in air and in phantom, and photon calibration of ionization chambers. Other parameters that are compared are k_T-factor and k_U-factor which are concerned in W-value, stopping power ratios and kerma ratios, and correction factor for an ion loss by recombination. After the intercomparison the measurements of k_U have been made by NIRS physicists using the modified lead filtration method. The reevaluation of the data has been made for a comparison using an observed k_U and theoretical k_T which has been calculated using revised kerma factors by ICRU in 1977. This paper describes some of the results of the intercomparison and discusses the implications of the findings.

1. INTRODUCTION

The neutron beam dosimetry intercomparisons as a primary basis for biological intercomparisons and clinical trials for cancer treatment were made between Japan and the USA as a part of the US-Japan Cooperative Cancer Research Program as to high LET radiotherapy.

One of the authers visited the Naval Research Laboratory, the University of Washington (UW) and the Texas A&M Variable-Energy Cyclotron (TAMVEC) in 1976[1]. Physicists from UW and TAMVEC have made reciprocal visits to National Institute of Radiological Sciences (NIRS). Physicist from the Institute of Medical Sciences of Tokyo University (IMS) has been also participated in the dosimetry intercomparison. This reciprocal intercomparison was conducted on April in 1976. Measurements were made by all groups on the NIRS-Chiba Isochronous Cyclotron for

15 MeV and 30 MeV deuteron beams and Shimazu ^{60}Co teletherapy unit.

2. METHODS AND MATERIALS.

2.1. Dosimetric Techniques.

The dosimetry of fast neutron is complicated by the presence of accompanying gamma radiation, produced at the neutron target and collimation system and in any material through which the neutrons pass.

For such a mixed field, the following equations for responses R_T and R_U of a pair of dosimeters, respectively, relative to their responses to one unit of tissue absorbed dose of the ^{60}Co gamma rays are written as

$$R_T = k_T D_N + h_T D_G \quad (1), \qquad R_U = k_U D_N + h_U D_G \quad (2)$$

where the subscripts T and U denote the dosimeter having approximately the same sensitivity to equal absorbed doses of neutrons and of gamma rays and the another dosimeter having a low neutron sensitivity, D_N and D_G are the absorbed doses in tissue of neutrons and of photons in the mixed field, k_T and k_U are the ratios of the sensitivity of each dosimeter to neutrons to its sensitivity to ^{60}Co gamma rays, and h_T and h_U are the ratios of the sensitivity of each dosimeter to the photons in the mixed field to its sensitivity to ^{60}Co gamma rays, respectively.

k_T, k_U, h_T and h_U can be theoretically evaluated[2)] using kerma ratio, W-value and stopping power ratio. Then, expressions for D_N and D_G are explicitly obtained. h_T for TE wall chamber filled with TE gas and h_U for graphite wall chamber filled with CO_2 are taken as to be 1.00. k_U for any shape and size becomes to be able to be experimentally determined using Waterman's modified lead filtration method[3,4)] without the knowledge of neutron spectrum.

2.2. Materials.

Two kinds of neutron beams were generated by bombarding beryllium target of 0.74 g/cm^2 with high energy deuterons of 15 or 30 MeV which current was 30 uA. The neutron kerma rates for 15 and 30 MeV deuterons were about 0.40 Gy/min at 200 cm from the target and 0.06 Gy/min at 175 cm from the target, respectively.

The types of ionization chambers used by the participants and their characteristics with k_U and k_T are shown in Table 1. Paired chamber technique has been used to measure each component of neutron and photon separately; one sensitive to both neutron and photon, such as the TE chamber filled with air or TE gas, and one having a reduced sensitivity to neutron, such as graphite chamber with carbon dioxide filling or magnesium chamber with argon filling. The physicist of UW used only a TE-air chamber manufactured by EG&G Inc. for measurement of total dose.

For the absorbed dose measurements in the phantom, a 30x30x30cm^3, open-top lucite cube with 5 mm walls was aligned with a center of chamber 200 cm or 175 cm from the target and filled with TE liquid by Frigerio[5)]. Field sizes at the chamber position for 15 MeV and 30 MeV deuteron beams are 10x10 cm^2 at 175 cm STD and 11.4x11.4 cm^2 at 200 cm STD, respectively.

3. RESULTS.

Table 1. The ionization chambers used by intercomparison participants.

Group	Type of dosimeter	Sensitive volume (ml)	Gas	Shape	k_T or k_U E_d= 30MeV	15MeV	Correction for ion loss 30MeV	15MeV
NIRS	1.3TE	1.3	TE	cylindrical	0.985	0.981	1.009	1.009
	1.3C+Tef.	1.3	CO_2	cylindrical	0.286	0.146	1.077	1.077
	3.0TE	3	TE	cylindrical	0.985	0.981	1.037	
	3.0C+Tef.	3	CO_2	cylindrical	0.286	0.146	1.152	
IMS	2.6TE	2.6	TE	cylindrical	0.987	0.969	1.001	1.001
	2.6C	2.6	CO_2	cylindrical	0.266	0.146	1.078	1.078
TAMVEC	57TG(IC-17)	1.0	TE	spherical	0.9879	0.9921	1.0051	1.0051
	57TG	1.0	air	spherical	0.9675		1.0007	
	72TG(IC-18)	0.1	air	spherical	0.9675		1.000	
	63MG	2	Ar	spherical	0.1568	0.0923	1.0032	1.0032
	6TE	6	TE	spherical	0.9879		1.0052	
	6C	6	CO_2	spherical	0.3084		1.0392	
UW	TE(IC-17)	1	air	spherical	0.9763	0.9658	1.000	1.000

To elucidate the constants used in the calculation and the types of the calculations carried out, data sammary forms have been sent out to each participant who asked to fill out the forms. The results in details of the intercomparison according to the data sammary forms are given in Figs. 1 and 2 and Table 2. Correction factors for ion recombination against each dosimeter and k_T and k_U used by each group are also listed in Table 1. Figs. 1 and 2 show total tissue doses in air and in phantom and the ratios of gamma dose to total (neutron +gamma) dose respectively, for d(30)Be-neutrons and for d(15)Be-neutrons. In Fig. 1 the data points have been displased horizontally for clarity and total doses in air have been plotted at the zero depth as a matter of convenience. Table 2 shows the results of relative total doses normalized to NIRS' values.

The results of photon calibration by ^{60}Co gamma rays of a 10x10 cm^2 field

Table 2. The results of neutron dosimetry intercomparison of total (neutron+gamma) tissue doses. (The data are normalized to NIRE values with a pair of 3ml chambers.)

Group	Type of chambers	d(30)Be-neutrons in air	5cm	10cm	15cm	20cm	d(15)Be-neutrons in air	5cm	10cm	15cm
NIRS	3TE,3C+Tef	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	(1.000)	(1.000)	(1.000)
	1.3TE,1.3C+Tef	0.981	0.955	0.946	0.943	0.942	0.951	0.951	0.951	0.951
IMS	2.6TE,2.6C	0.991	0.970	0.959	0.955	0.956	0.999	1.012	1.021	1.024
UW	TE(IC-17)	1.006	0.981	0.996	0.994	1.000	0.948	0.979	1.014	1.031
TAMVEC	57TG-Air	1.019								
	72TG-Air	1.025								
	57TG-TE,63MG-Ar	1.006	1.002	1.002	1.006	1.010				
	6TE-TE,6C-CO_2	0.967	0.975	0.972	0.975	0.976	0.969	1.008	1.014	1.024
	recommended	1.014	1.002	0.972	1.006	1.010				

with a 75 cm source to chamber center distance(SCD) are also shown in Table 3 with R-to-rad conversion factors.

4. DISCUSSION.

In the overall scope of the intercomparison at NIRS, several points should be reviewed to investigate the cause of discrepancies between the groups.

Correction factor for ion recombination.

During the intercomparison at NIRS, the agreeable analytical method on saturation characteristics with experimental data was not established. Every group has used the same correction factor for both d(15)Be-neutrons and d(30)Be-neutrons. Presumably, NIRS overestimates the correction factor

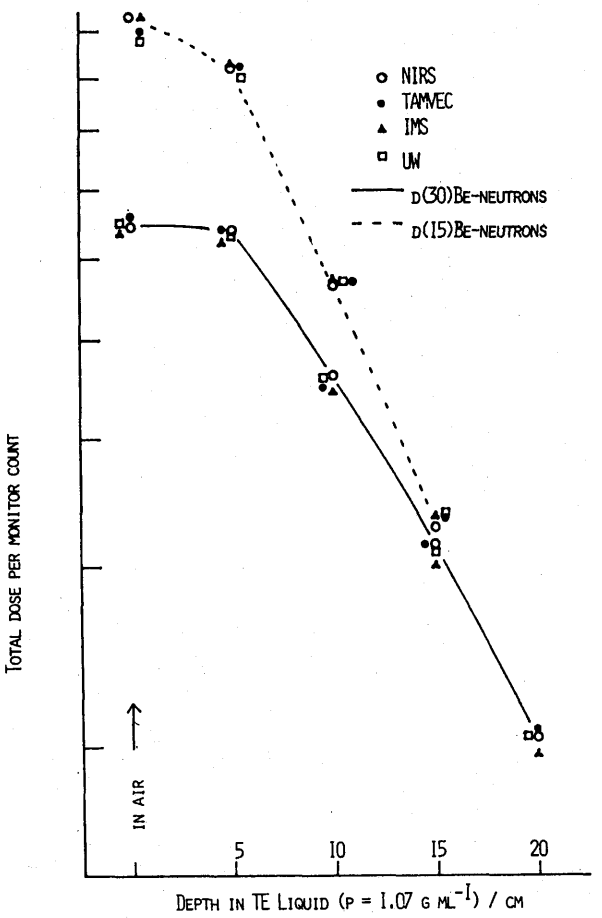


Fig. 1. Total(neutron + gamma) doses in air and in phantom.

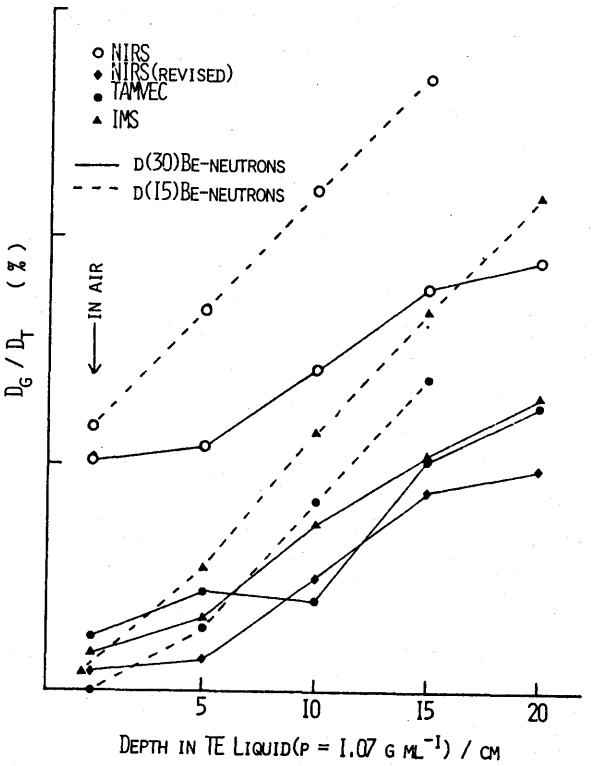


Fig. 2. Gamma dose ratios to total dose in air and in phantom.

Table 3. The results of photon intercomparison: Co-60 gamma rays, in air , 10x10 cm^2 75 cm SCD.

Group	Exposure rate	Tissue dose	R-to-rad
NIRS	36.84 R	.7063 Gy	.9426
IMS		.7076(1.002)	
TAMVEC	36.89(1.001)	.7120(1.008)	.957
UW	37.18(1.009)	.7105(1.006)	.9426

Figures in parentheses are normalized values to NIRS.

for d(15)Be-neutrons[6]. On the other hand, IMS maybe underestimates it for d(30)Be-neutrons. Fairly large variations were found in the gamma ray dose in spite of good agreement in total dose. The differences may be due to the large uncertainties not only in k_U but also in correction factor for ion recombination, since the large variations in gamma dose for d(15)Be-neutrons, in spite of good agreement in k_U, are shown in Fig. 2.

Composition of TE plastic. Some variations in the TE chamber responses have been expected to be due to the difference in the composition of the tissue equivalent plastic used between Japan[7] and US[8]. Chemical analysis of the A-150 and NIRS TE plastic give no conclusive evidence that this difference is caused by a plastic composition difference in Tables 4 and 5. It does not appear that a slight difference between the two plastics would yield more than 1 % difference in absorbed dose. In the intercomparison at NIRS three other groups except IMS were supplied with the same TE gas from NIRS.

Table 4. Elemental weight percentages of TE plastics.

Element	A-150		NIRS TE Plastic		
C	77.08[1]	77.26[2]	77.23[1]	78.10[2]	77.70[3]
H	10.36	10.64	10.26	10.61	10.01
N	3.17	3.34	3.02	3.17	3.42
O	6.38	-	6.32	-	-
Ca	1.76	1.47	1.79	1.37	1.63
F	1.20	-	1.24	-	-
ashes	-	3.70	-	3.58	-

1) Analyzed by Schwarzkopf Microanalytical Company in May, 1976.
2) Analyzed by Daicel Central Laboratory in June, 1976.
3) Analyzed by Daicel Central Laboratory in May, 1972.

Table 5. Elemental weight percentages of NIRS TE plastic.

Sample \ Element	C	H	N
P-L	77.77 ± 0.65	10.62 ± 0.11	3.14 ± 0.05
P-s	78.28 0.15	10.63 0.05	3.16 0.01
M-L	78.25 0.54	10.65 0.09	3.17 0.05
M-s	78.08 0.19	10.54 0.03	3.20 0.03

P means TE plastic samples not yet moulded.
M means TE plastic samples already moulded.
L denotes the large size, more than the mass of 2 mg.
s denotes the small size, less than the mass of 0.5 mg.

Dependence of D_T and D_G on k_T and k_U. Each group has estimated k_T and k_U according to his own belief as already shown in Table 1. Distinct differences in the values of k_U for d(30)Be-neutrons have been found. To elucidate the difference in k_T and k_U, for the combination of TE-TE gas chamber and C-CO_2 chamber same R_T and R_U which were measured by NIRS group are assigned to calculate D_T and D_G with k_T and k_U used by each group. The results of this calculation are shown in Table 6. 2 % variation in total absorbed dose has been found for d(15) Be-neutrons, due to the difference in k_T. But more variations in gamma dose for d(30)Be-neutrons have been shown in this calculation. It seems that this variation is due to the difference in k_U.

Table 6. Dependence of D_T and D_G on k_T and k_U.

Deuteron Energy	Depth	R_T	R_U	NIRS D_T	NIRS D_G	IMS D_T	IMS D_G	TAMVEC D_T	TAMVEC D_G
30 MeV	in air	0.624	0.200	0.633	.020	0.632	.037	0.632	.001
	10 cm	0.432	0.1399	0.438	.020	.437	.032	0.437	.007
	20 cm	0.1917	0.0664	0.194	.015	0.194	.020	.194	.010
15 MeV	in air	.0964	.0193	.0982	.0058	.0993	.0056	.0971	.0059
	5 cm	.0858	.0190	.0873	.0073	.0883	.0071	.0865	.0075
	10 cm	.0307	.00819	.0313	.0043	.0316	.0042	.0309	.0043

Change in the response of TE chamber. After the intercomparison, NIRS reexamined the measurements in air for d(30)Be-neutrons. It has been found that the sensitivity in the evening if one of TE chambers(denoted by 1.3TE-TE gas) was of difference of 2-3% on the increase from that in the morning. In the case of gamma ray irradiation this peculiar difference has never been observed up to date. The results of measurements by Hiraoka[1)] who visited the three major US neutron therapy facilities with this TE chamber show that the NIRS values have been less than that of the US institutions. The great discrepancy between US and Japan made by him may be explained to be mainly due to this peculiar phenomenon. If we take account it, the results by him agree within 5% in absorbed dose even in phantom.

Analysis of cobalt vs neutron responses for various chamber-electrometer combinations. To determine if there were any consistent differences which were characteristic of the ion chambers and/or the electrometers used, one ion chamber representative of the type used by each group was exposed in both a neutron and a ^{60}Co radiation field using each electrometer in turn for readout. The eight sets of data obtained are listed in Table 7. By taking the ratio of the chamber responses for a given electrometer, errors in electrometer calibration can be observed. Using the code letters to represent various electrometer-chamber combinations, the results of such analysis are given in Table 8. The results indicate no significant difference between electrometer responses for either the

Table 7. Combination of chambers and electrometers.

Chamber	Electrometer	Radiation Field	Value	Code Letter
NIRS 1.3TE	NIRS	Neutron	0.009839*	A
NIRS 1.3TE	TAMVEC	Neutron	0.0297962*	B
TAMVEC 57TG	NIRS	Neutron	0.0081606*	C
TAMVEC 57TG	TAMVEC	Neutron	0.024773*	D
NIRS 1.3TE	NIRS	Co-60	1.12456	E
NIRS 1.3TE	TAMVEC	Co-60	3.4192	F
TAMVEC 57TG	NIRS	Co-60	0.9072	G
TAMVEC 57TG	TAMVEC	Co-60	2.7638	H

* Cobalt equivalent neutron responses.

Table 8. The ratios of the chamber responses for a given electrometer.

Neutron ratio	Co-60 ratio	Relative Response of neutron vs gamma
A/C = 1.2057	E/G = 1.2396	A/E = 0.008749, C/G = 0.008995
B/D = 1.2028	F/H = 1.2371	B/F = 0.008714, D/H = 0.008963
$\frac{(A/C)}{(B/D)} = 1.0024$	$\frac{(E/G)}{(F/H)} = 1.0020$	$\frac{(A/E)}{(C/G)} = .9727$, $\frac{(B/F)}{(D/H)} = .9723$

neutron or the photon exposures. The difference found, 0.2%, is a maximum deviation between systems and not necessarily the error in system accuracy.

The relative responses of neutron vs cobalt-60 chamber exposures was examined for four chamber-electrometer combinations and the results are also shown in Table 8. Comparing the 1.3TE-TE gas chamber response ratio with that of the 57TG-TE gas chamber for a given electrometer, the ratios result in 0.9727 and 0.9723. That the values are essentially identical confirms the previous conclusion that there is no significant difference between the electrometers. The fact that the ratios are less than one is clear evidence that the neutron vs photon response of the two chambers is different and that the difference is the proximately 2.8%. This is due to the same phenomena already mentioned in the item of the change in TE chamber response.

Estimation of k_T. After the neutron dosimetry intercomparison at NIRS new data of kerma factors were reported in ICRU Report 26[9]. Assuming the spectrum for d(30)Be-neutrons shown in Fig. 3 and using new kerma factors, the value of k_T is estimated to be 0.980 instead of the former value of 0.985 used in the intercomparison.

Measurement of k_U. To determine the value of k_U experimentally, measurements with and without a lead filter having a thickness of 5cm located just under the collimator. Lead filtration method modified by Waterman et al[3] is quite useful and excellent to estimate k_U experimentally for neutrons which continous energy spectrum is unknown. k_U depends on not only wall and gas compositions of the chamber but also its size and shape.

Fig. 4 shows typical scanned dose distributions in air with and without a

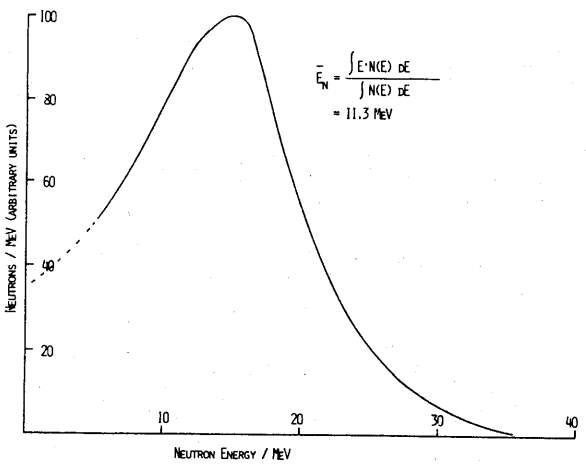


Fig. 3. The estimated neutron spectrum for d(30)Be-neutrons.

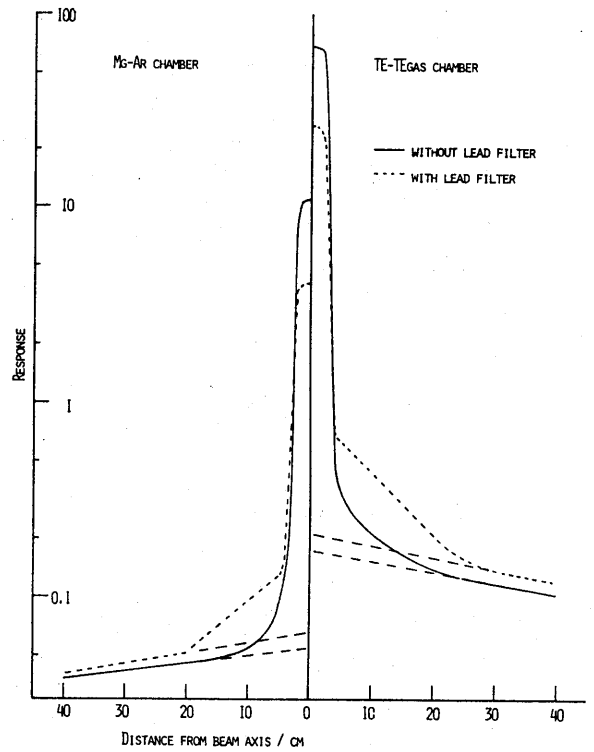


Fig. 4. Profile dose distributions in air with and without lead filter. Left side curves with TE-TE gas chamber and right side ones with Mg-Ar chamber.

lead filter. Background doses in beam axis were less than 2% in any case. It means that those measurements give us reliable results on k_U. Observed values for various chambers are shown in Table 9 with theoretical k_U' for infinitesimal cavity size of a chamber and theoretical k_U'' for infinite cavity size. Experimental k_U should be between k_U' and k_U''. Observed values are an average of four experiments over a year except marked by asterisk.

Reevaluation of the doses. Using new values of k_T=0.980 for 3TE-TE gas chamber and of k_U=0.318 for 3C.Tef.-CO_2 chamber used in the intercomparison the

Table 9. The values of k_U of various chambers for d(30)Be-neutrons.

Type of Chamber	Volume (ml)	Theoretical		Obserbed
		k_U'	k_U''	$k_U \pm$ sv
Mg-Ar	2	0.159	0.045	0.143 ± 0.003
Graphite-air	1.6	0.307	0.275	0.280 0.002
C.Teflon-air	1.3			0.312 0.003
C.Teflon-air	3			0.321 0.008
C.Teflon-CO_2	3			0.318 0.004
C.Teflon-CO_2	1.3			0.286*
Graphite-air	0.1	0.307	0.275	0.306*

* For one experiment.

doses are reevaluated. The total and gamma doses are shown in Table 10. Gamma doses are changed from 5% to 1% in air and 9% to 5% at 20cm depth in phantom. But total doses are hardly changed by new k_T or k_U.

Conversion of R to rad. The difference in conversion of R to rad existed between TAMVEC and other groups. If TAMVEC values are multiplied by 0.985 to correct the chamber response per unit cobalt absorbed dose, the better agreement between the NIRS 3ml chamber system and the recommended TAMVEC values is obtained except the value in air for d(15)Be-neutrons.

Table 10. Changes in D_T and D_G by k_T and k_U for d(30)Be-neutrons.

			k_T = 0.985 k_U = 0.286		k_T = 0.980 k_U = 0.318	
Depth	R_T	R_U	D_T	D_G	D_T	D_G
in air	0.636	0.208	0.645	0.051	0.649	0.004
5 cm	0.632	0.208	0.641	0.054	0.645	0.007
10 cm	0.457	0.156	0.464	0.071	0.466	0.025
15 cm	0.310	0.1099	0.314	0.089	0.316	0.044
20 cm	0.204	0.0731	0.207	0.095	0.208	0.049

5. CONCLUSION.

The results obtained for the photon, ^{60}Co, comparison are in excellent agreement. The difference in conversion of R to rad is a matter of conversion factors and not equipment or methodology differences.

The total dose results for d(30)Be-neutrons differ by less than the uncertainty, 5-7 %, in the measurement and thus are in excellent agreement.

The d(15)Be-neutrons total dose data difference is substantial and the cause is not in the dosimetric parameters used. The difference might be in chamber geometry and chamber response, specially of 1.3TE-TE gas chamber.

It is recommended or prefered that every group should tentatively use the unified values of k_T and k_U for same type of dosimeter against same neutron beam to decrease variations due to the constants used in the calculation.

The correction factor for ion recombination should be deduced from the 1/i vs 1/V curve measured for each neutron beam, specially for U-type chamber as $C-CO_2$ or Mg-Ar chamber.

A change in response of TE-TE gas chamber should be checked against neutron beam. Sometimes, there needs to flow TE gas for a long time before measurement.

We would like to express our appreciation to Drs. A.Tsuya and Y.Umegaki for their arrangement for the intercomparison, and our thanks to the staffs of the Cyclotron Unit, specially Messrs. H.Ogawa and Y.Kumamoto, for their precise operation of the cyclotron.

References

1) Hiraoka, T., Kawashima, K. et al: Neutron dosimetry intercomparison between the NIRS and institutions for fast neutron therapy in the United State of America. Nippon Acta Radiol. 37: 949-955, 1977

2) Kawashima, K.: Dosimetry of fast neutrons for radiotherapy. Jap.J.Cancer Clin. 23: 268-271, 1977

3) Waterman, F.M., Kuchnir, F.T. et al : Comparison of two independent methods for determining the neutron/gamma sensitivity of a dosemeter. Phys.Med.Biol. 22 : 880-888, 1977

4) Kawashima, K., Hoshino, K. et al : Measurement of relative neutron sensitivity by modified lead filtration method. NIRS Ann. Rep. (NIRS-18, 1978-1979) : 8, 1979

5) Frigerio, N.A., Coley, R.F. et al : Depth dose determination I. Tissue-equivalent liquids for standard man and muscle. Phys.Med.Biol. 17: 792-802, 1972

6) Kawashima, K., Hiraoka, T. et al : Determination of saturation current in cylindrical paired ionization chambers for fast neutrons. Nippon Acta Radiol. 37: 185-191, 1977

7) Hiraoka, T., Kawashima, K. et al : Trial manufacture of the tissue equivalent material for neutrons. Nippon Acta Radiol. 36: 420-424, 1976

8) Smathers, J.B. and Otte, V.A. : Composition of A-150 tissue-equivalent plastic. Med.Phys. 4: 74-77,1977

9) ICRU : Neutron dosimetry for biology and medicine. ICRU Report 26. pp.74-90.1977, ICRU, Washington D.C.

参　考　文　献

1) 恒元博、久津谷譲：速中性子線治療について．日放技会誌、29:2-10, 1973
2) 恒元博、久津谷譲、相沢恒、他：速中性子線治療による悪性腫瘍の治療．日癌治会誌、6:612-619, 1971
3) 有水昇：医用サイクロトロンの現況と将来．臨床放射線、17:81-91, 1972
4) 久津谷譲、恒元博：速中性子線治療の現況について．日放技会誌、29:458-469, 1974
5) 稲田哲雄：病院内設置加速器のプロポーザル．癌の臨床、23:416-419, 1977
6) 松沢秀夫、稲田哲雄、平岡武、他：速中性子、γ線に対する電離箱の感度について．日本医放会誌、29:1030-1037, 1969
7) Hiraoka, T., Kawashima, K., Inada, T., et al: Paired ionization chamber for measurement of neutrons and gamma rays. Strahlentherapie, 14:64-68, 1971
8) Doke, T., Inada, T: A calorimetric radiation dosimeter for an accelerator environment. Nucl. Instr. Meth., 120:501-508, 1974
9) Broerse, I. I., Broers-Challiss, I. I., Maruyama, T.: Dosimetry of D-T neutrons for radiotherapeutic applications. Proc. of the 1st Symposium on Neutron Dosimetry in Biology and Medicine, 1972, p627-647
10) Inada, T., Sakata, S., Hoshino, K., et al: The thimble calorimeter for mixed radiation dosimetry. International Journal of Applied Radiation and Istopes, 25: 377-378, 1974
11) 川島勝弘、星野一雄、平岡武、他：^{252}Cf線源のカーマ率の測定．Radioisotopes、24:225-231, 1975
12) 平岡武、川島勝弘、星野一雄、他：中性子線用組織等価物質の試作．日本医放会誌、36:420-424, 1976
13) 川島勝弘：速中性子線の線量測定．癌の臨床、23:268-271, 1977
14) 丸山隆司、倉田泰孝、本郷昭三：医療用サイクロトロン施設における残留放射能．KURRI-TR-143/11
15) 松岡理、上野肇、川島勝弘、他：^{252}Cf利用勉強会理工学、医学利用に共通の問題点．Radioisotopes、24:262-272, 1975
16) 稲田哲雄：陽子線ドシメトリー．KURRI-TR, 20-26
17) 稲田哲雄：nuclear collision 領域の重イオンに対する高分子の阻止能．KURRI-TR, 75-84
18) Ogawa, H., Kumamoto, Y., Yamada, T., et al: NIRS-Chiba isochronous cyclotron 1975. NIRS-M-11:1-8, 1976
19) Ogawa, H., Kumamoto, Y., Yamada, T., et al: NIRS-Chiba isochronous cyclotron 1976. NIRS-M-15:1-7, 1977
20) 平本俊幸、小川博嗣：放医研サイクロトロン．癌の臨床、23:253-257、1977
21) 恒元博、久津谷譲、相沢恒：速中性子線の治療利用に関する検討．癌の臨床、17:379-380, 1971
22) 丸山隆司：速中性子治療のための治療技術．癌の臨床、23:272-276, 1977
23) 久津谷譲、古川重夫、梅垣洋一郎、他：速中性子線治療における病巣線量分布計算－とくに生物学適等価線量の計算－．癌の臨床、23:284-295, 1977
24) Ogawa, H., Kumamoto, Y., Yamada, T., et al: NIRS-Chiba isochronous cyclotron 1977. NIRS-M-22:1-12, 1978
25) 稲田哲雄、久津谷譲：高ＬＥＴ放射線治療．癌の臨床別冊 癌・放射線療法、篠原出版、1978, p41-50
26) Inada, T.: Particles other than neutrons for radiation therapy. Presented at the third "High LET Radiotherapy Workshop" under the US-Japan Cooperative Cancer Research Program. September 29-30, 1977, Keidanren Kaikan, Tokyo, Japan

27) 星野一雄、川島勝弘、平岡武、他：放医研サイクロトロンからの速中性子線の線量分布. 日本医放会誌、37:248-255, 1977
28) 平岡武、川島勝弘、星野一雄、他：放医研サイクロトロン速中性子線の線量測定. 日本医放会誌、37:369-376, 1977
29) 平岡武、川島勝弘、星野一雄、他：米国中性子線施設の線量相互比較. 日本医放会誌、37:949-955, 1977
30) 川島勝弘、平岡武、星野一雄、他：円筒型対電離箱の再結合損失. 日本医放会誌、37:185-191, 1977
31) Kawashima, K., Hiraoka, T., Hoshino, K., et al: Some problems experimenced with neutron dosimetry intercomparison at NIRS. Presented at the third "High LET Radiotherapy Workshop" under the US-Japan Cooperative Cancer Research Program. September 29-30, 1977, Keidanren Kaikan, Tokyo, Japan
32) Kawachi, K.: Expedient calculation methods of spatial dose distribution of high-energy charged particles. NIRS-R-6, 1-31, 1977
33) 丸山隆司、倉田泰孝、隈元芳一、他：サイクロトロン施設の遮蔽設計と性能確認. 加速器遮蔽研究会高エネルギー物理学研究所、11月7日、1977
34) Maruyama, T., Inada, T., Kawashima, K., et al: The fast neutron rdiotherapy facility at NIRS, Chiba. Presented at the XIV the International Congress of Radiology Rio de Janeiro, October 23-29, 1978
35) Ogawa, H., Kumamoto, Y., Yamada, T., et al: NIRS-Chiba isochronous cyclotron 1978. NIRS-M-26: 1-11, 1979
36) Hiroka, T.: Dosimetry with tissue equivalent plastic ionization chamber. KEK Symp. on Radiat. Dosimetry, July 17-18, KEK-78-18, 1978
37) Kawachi, K., Kanai, T., Inada, T.: Energy spectra and kerma doses if neutron beams produced by cyclotron. Proc. fo the 2nd Symp. on Accelerator Science and Technology. March 23-25, 1978
38) Maruyama T., Hashizume, T., Kurata, Y., et al: Radiation safety progrms at NIRS cyclotron facility. Proc. of the 2nd Symp. on Accelerator Science and Technology. March 23-25, 1978
39) Inada, T., Kawachi, K., Kanai, T., et al: NIRS proton therapy control system. Proc,. on the 2nd Symp. on Accelerator Science and Technology, March 23-25, 1978
40) 丸山隆司、稲田哲雄、平岡武、他：中性子線治療用コリメータの設計およびその特性. 日本医放会誌、38:633, 1978
41) Maruyama, T., Inada, T., Hiraoka, H., et al: Design and evaluation of a semicontinuously variable collimetor for a cyclotorn neutron radiotherapy. Nippon Acta Radiologica, 38: 633, 1978
42) 河内清光：陽子線深部線量の計算法. 日本医放会誌、37:877-886、1977
43) 星野一雄、川島勝弘、平岡武、他：治療用速中性子線の線量分布. NIRS-R-10:81-87 1984
44) 川島勝弘、平岡武、星野一雄、他：陽子線線量の日米相互比較. NIRS-R-10:88-93, 1984
45) 平岡武、川島勝弘、星野一雄、他：荷電粒子線の線量・線質分布. NIRS-R-10:94-103, 1984
46) 野田豊、丸山隆司：Rossi型比例計数管によるファントム内外でのｙ分布の測定と防護への応用. NIRS-R-10:104-111, 1984
47) 丸山隆司、野田豊、隈元芳一、他：放射線防護のための医用サイクロトロン施設での２、３の測定. NIRS-R-10:112-117, 1984
48) 河内清光、丸山隆司、松沢秀夫：医用重粒子加速器. NIRS-R-10:153-157, 1984
49) 金井達明、河内清光、松沢秀夫、他：スポット走査法による３次元原体照射. NIRS-

R-10:158-162, 1984
50) 金井達明、河内清光、松沢秀夫、他：拡大ビームによる３次元原体照射. NIRS-R-10: 163-168, 1984
51) 河内清光、金井達明、松沢秀夫、他：放医研陽子線治療装置の開発. NIRS-R-10:169-174, 1984
52) 星野一雄、川島勝弘、平岡武、他：速中性線治療用モニターの校正と安定度. 放治システム研究、2:33-41, 1985
53) Kanai, T., Kawachi, K., Matsuzawa, H.: Irradiation facility and physical charcteristics of a 18.5 MeV/n Alpha beam for cell killing experiments. Nucl. Instr. Meth. Phys. Res., A240: 439-444, 1985
54) Llacer, J., Tobias, C.A., Holly, W.R., et al: On-lone characterization of heavy-ion beams with semiconductor detectors. Med. Phys., 11: 266-278, 1985
55) 中村譲、古川重夫、飯沼武、他：放医研サイクロトロンによる速中性子線の胸部不均質組織における線量計算法の検討. 日本医放会誌、45:1532-1539, 1985
56) 星野一雄、川島勝弘、平岡武、他：放医研におけるＣｏ－60ガンマ線ドシメトリの国際相互比較. 日本医放会誌、45:1039-1046, 1985
57) 古川重夫、赤沼篤夫、青木幸昌、他：陽子線治療のボーラス作成. 放治システム研究、2:303-313, 1985
58) 丸山隆司、隈元芳一、野田豊：放医研における中性子線被爆管理について. 中性子個人被爆線量測定の手法と評価に関する短期研究会報告、本田他編、p53-60, 1985
59) Kawachi, K.: The current heavy medical accelerator programs in Japan. Proc. of 5th PTCOG Meeting & Intern Workshop on Medical Accelerators, LBL-22962, p73-91, 1987
60) Kawachi, K.: Required specification for the NIRS heavy particle medical accelerator. Proc. of Intern Workshop on the NIRS Heavy Particle Medical Accelerator, NIRS-M-63:32-44, 1987
61) 丸山隆司：放医研における重粒子線がん治療装置建設計画. 放射線、13:39-54, 1986
62) 平岡武：電離箱による粒子線ドシメトリの諸問題. 放射線、12:73-84, 1985
63) 平岡武、福田信男、池平博夫、他：ＭＲＩによる線量分布の画像化. 日本医放会誌、46:503-505, 1986
64) 中村譲、古川重夫、飯沼武、他：放医研サイクロトロンによる速中性子線の胸部不均質組織の境界領域の線量分布. 日医放物理会誌、6:97-104, 1986
65) 古川重夫、中村譲、平岡武、他：陽子線治療用ボーラスの開発とその応用. 放治システム研究、Suppl.、4:136-139, 1987
66) Kanai, T., Kawachi, K.: Radial dose distribution for 18.3 MeV/n a beams in tissue-equivalent gas. Radiation Research, 112: 426-435, 1987
67) Kawashima, K., Hoshino, K., Hiraoka, T., et al: Measurement of relative neutron sensitivity of nonhydrogenous ionization chambers. Report for 1987 Research Agreement, No. 4706-CF, 1987
68) Yamada, S., Endo, K., Itano, A., et al: HIMAC Project. The Third JAPAN-CHINA JOINT SYMPOSIUM on Accelerators for Nuclear Science and Their Applications, p126-129, 1987
69) Yamada, S., Endo, K., Itano, A., et al: HIMAC project at NIRS. Proceedings of the 6th Symposium Accelerator Science and Technology, p33-35, 1987
70) 中村譲、古川重夫：高ＬＥＴ放射線治療におけるＴＤＦ－とくに速中性子線治療を中心にして. 放治システム研究、4:281-287, 1988
71) 佐藤幸夫：放医研医用重粒子加速器施設における放射化ビームラインの設計. 日医放物理会誌、7:21-35, 1987
72) 遠藤真広：３次元画像処理の粒子線治療への応用. 映像情報（Ｍ）、19:1073-1076, 1987

73) Kawachi, K., Kanai, T., Endo, M., et al: Radiation oncological facilities of the HIMAC. J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol., 1: 19-29, 1989
74) Endo, M., Chen, G.T.Y., Collier, J.M., et al: An application of film dosimetry for helium ion radiotherpy. Radiation Medicine, 6: 141-145, 1988
75) 河内清光、小川博嗣、佐藤健次、他：重粒子線がん治療装置の設計. NIRS-R-19:9-16, 1990
76) 丸山隆司、野田豊、隈元芳一：重粒子線がん治療装置の概念設計. NIRS-R-19:17-26, 1990
77) 平岡武、川島勝弘、星野一雄、他：粒子線に対するガスのW値の評価. 日医放物理会誌、9:143-152, 1989
78) 金井達明、河内清光、平岡武、他：垂直陽子線治療装置. NIRS-R-19:53-58, 1990
79) 中村譲、古川重夫、飯沼武、他：放医研サイクロトロン速中性子線の胸部不均質組織における線量分布計算法に関する研究. NIRS-R-19:59-65, 1990
80) 野田豊、丸山隆司：粒子線のマイクロドシメトリー－その計測－. NIRS-R-19:66-79, 1990
81) 古川重夫、中村譲、森田新六：放医研サイクロトロン陽子線の治療用ボーラスの作成法. NIRS-R-19:80-86, 1990

c）　治療計画

2．d）

治療計画

中村　譲、飯沼　武、恒元　博

サイクロトロン速中性子線による臨床試行は1975年(昭和50年)11月から開始され、1995年(平成７年)３月に終了するまで19年余の長期間に渡って実施された。その間の速中性子線治療計画に関して概観する場合、治療計画システムがどのように作成され、利用されたか、また治療計画を実施する上での問題点および新しい治療計画システムの開発研究はどう行われたかなどについて取り上げ述べる必要があるが、既に特別研究「サイクロトロンの医学利用に関する調査研究」、「粒子加速器の医学利用に関する研究」、「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」および「重粒子線によるがん治療法に関する調査研究」等の報告書にその都度その時代に応じ述べられているので、ここではその中で重要と思われる次の３課題に絞って述べることとする。

1)速中性子線治療開始時の治療計画システム
2)生物学効果を考慮した速中性子線治療計画法の提案
3)Ｘ線ＣＴを利用した治療計画装置の開発

１．速中性子線治療開始時の治療計画システム

まず、放射線治療計画を論じる場合、現時点ではＸ線ＣＴ、すなわちＣＴ画像を利用することが基本であるが、速中性子線治療が開始された当時はＸ線ＣＴがまだ出現する前で利用できる時代ではなく、しかし大型加速器を使った新しい放射線治療を実現するために高ＬＥＴ放射線である速中性子線を病巣に正確にしかも安全に照射する治療システムを作成することが重要課題であった。患者を背臥体位で照射するために垂直ビームを用いることとし、治療室を地下に設置し、治療システムおよび治療計画システムを作成した[1) 2)]。治療計画システムとの関連ではコリメータは照射野外への線量をできるだけ少なくするために８対の絞り羽根による不整形照射野ができるようにし、患者の病巣にビームを正確に位置決め照合して照射するために治療室にＸ線シミュレータを設置し、Ｘ線シミュレータはコリメータの奥にちょうどターゲットと同じ位置にＸ線管を置き、患者を乗せた治療台をレールの上で平行移動すると位置決めができるように作成された。まず、治療室内で患者をコリメータ下で設定後、次ぎにＸ線シミュレータ下に移動し、患者の病巣部のＸ線像を撮影し、設定した照射野の形状および位置とを照合する。照射野の照合の際は、患者の病巣部のＸ線透視像を操作室の遠隔操作パネル上のＣＲＴモニタに表示し、ＣＲＴ面上にはコリメータの絞り羽根設定用カーソルがありその開度から設定した照射野の形状が分かるのでＣＲＴモニタの透視像と直接照合することができる。もし、病巣と照射野との位置および形状が異なっている時はまずコリメータ絞り羽根を修正する場合は設定用カーソルを操作することにより、またコリメータの回転角度を修正する場合はＣＲＴモニタのＸ線透視像を回転し適する角度を求め設定するとコリメータもそれに応じて連動し回転する仕組みになっており、照射野の位置決め修正を遠隔操作パネル上で容易に行うことができる。また、遠隔操作パネル上には８対の絞り羽根の開度のディジタル値が表示されており、設定の際設定用カーソルによるディジタル設定も可能である。

設定した照射野確認のためのニュートロングラフィはこのＸ線シミュレータが利用された。すなわち、患者を設定後Ｘ線シミュレータ下に移動してＸ線を曝射後、患者をまたコリメータ下の治療位置に戻し速中性子線による治療ビームを治療線量照射し、Ｘ線と速中性子線との２重曝射したフィルムにより行われた。この方法では照射野外のＸ線像が分かり照射野設定の是非がより判定しやすい。

このように治療室にＸ線シミュレータを設置して作成した速中性子線治療計画システムは照射前に照射野などの照射条件を確認して照射する治療の照合システムとして19年余前に世界に先駆けて実現した。それ以降欧米の速中性子線治療施設においてもこの考え方が採用され、米国の治療施設では治療ポートに直接Ｘ線装置を組み込んだ照合システムも作成された。現在はわが国の放射線治療施設においても照合用Ｘ線装置が治療室に設置されるようになった。

２．生物学効果を考慮した速中性子線治療計

画法の提案

速中性子線治療の線量分布計算に関しては速中性子線の線量分布は側方散乱の大きいことを除けば光子線とよく似た結果がえられ[4)15)20)21)]、治療の際は光子線の場合を想定し治療計画が立てられた。速中性子線治療を実施する上で特に問題となったのは速中性子線は高ＬＥＴ放射線であり従来の光子線とは異なった生物学効果および治療効果を示すことである。そこで、生物学効果を考慮した治療計画法について検討した。

速中性子線は光子線に比べ生物学効果比(ＲＢＥ)が高く、その効果は用いる線量、分割回数および照射間隔によって異なるので、それに応じた治療計画を立てる必要がある。そのためには物理線量に生物学効果を考慮して光子線と同じ生物学効果量として表示する指標を用いた治療計画法の導入が望まれた。すなわち、速中性子線治療において従来の光子線治療と同じ尺度で表される生物学等価線量の計算法として、正常組織の多分割照射の効果をEllisのＮＳＤ(Nominal standard dose)、OrtonのＴＤＦ(Time, dose and fractionation factor)を用い速中性子線治療に適用しそのパラメータを求め、新たに速中性子線治療用生物学等価ＴＤＦ計算式を提案した。さらにそれによる治療計画法を提示し、臨床に供した[3)5)6)]。生物学等価ＴＤＦを用いた治療計画法の利点はまず①速中性子線治療でも光子線治療の場合と同じ生物学効果量として表され、速中性子線の光子線等価線量およびＲＢＥを求めることができること、②光子線などの線質の異なる放射線を組み合わせた混合照射およびブースト治療などにも利用できること、③生物学等価ＴＤＦ分布として表示すると従来の治療計画で用いられている線量分布と同じように生物学効果量として評価することができること、および④治療スケジュールの作成が容易であることなどがあげられる。

ＴＤＦを用いた治療計画法はわが国における放射線治療にも採用され、放射線治療計画を立てる上で、また照射した治療線量を評価する上で利用され、その際ＴＤＦの値が治療線量と併記されるようになった。

一方、ＮＳＤ－ＴＤＦによる治療計画法は正常組織として皮膚を対象としており、他の組織ついても考慮することが望まれ、新たに速中性子線治療のＮＳＤ－ＴＤＦ計算式を提案し[22)]、肺組織は皮膚よりＲＢＥが低く、脊髄は高いことなど指摘した。また、腫瘍の標的体積および治療効果の判定法を盛り込んだ新しい概念に基づく生物学等効果線量の計算法についての提案も行った[8)14)]。

３．Ｘ線ＣＴを利用した治療計画装置の開発

速中性子線治療が開始された時点ではＸ線ＣＴは存在していなかったが、Ｘ線ＣＴがわが国に導入されるにつれ、放医研でも治療計画にＸ線ＣＴを導入する機運が高まり、1980年にＸ線ＣＴを利用した治療計画装置が導入された。ＣＴ画像は患者体内の解剖学的位置関係を再現することができ、またＣＴ値は線量計算に必要な密度値がえられるので放射線治療計画を行う上で不可欠である。線量分布計算への利用はもちろんのこと、治療計画でＸ線ＣＴ画像を用いて病巣の立体的形状を求め、その形状にあった照射野を患者に位置決めするためのビームポインターシステム(ＢＰＳ)が開発作成された[7),9)-13)16)-19)]。ＢＰＳはＸ線ＣＴ装置に付設し、照射野やビーム方向等の照射条件をあたかも線源から照射されているようにレーザ光線を用いて患者の体表面にマークする装置である。

まず、撮影された患者病巣部の各Ｘ線ＣＴ画像上に病巣、すなわち標的の輪郭をマークし、それを並べると患者体内における標的の立体的形状および位置関係を求めることができる。次ぎに用いる放射線の線源位置を設定するとビーム方向からみた照射野を設定することが可能である。もし、線量分布を計算し良ければ照射野の形状等をＢＰＳを用いて患者の体表面にレーザ光線によりマークすることができる。照射野は標的の形状に合った不整形照射野も設定可能である。導入されたＸ線ＣＴを用いた治療計画装置にはこれらの一連の操作が組み込まれたシステムとして作成された。ＢＰＳによる患者への位置決め精度は±２㎜と比較的悪く、それはＢＰＳの据え付精度と関連したためでより精度を上げた位置決めが可能である。

ＢＰＳは体内の任意の点を高精度で指示することができるので組織診の採取にも利用された。ＢＰＳの開発がＣＴ画像を利用した治療計画法および患者への位置決め精度の向上に貢献し、現在のＣＴシミュレータへと発展し普及した。

以上３課題について述べたが、19年余の歳月は当時最先端技術を駆使して作成したと思われる治療技術、治療システムも現時点から見ると見劣りする場合がある。技術の進歩はコンピュータの導入によって大きく変わろう

としているが、より進歩した治療システムが出来上がり完成するまでには並々ならぬ苦労を伴う。19年余を振り返るには余りにも長く、しかし治療計画だけとは限らないが速中性子線治療をこの長きに渡り実施し培われた治療技術・治療システムは通常の放射線治療においても、また陽子線治療および重粒子線治療などの新しい放射線治療を実施する上で引き継がれ役立ったものと確信している。

参 考 文 献

1) 丸山隆司：速中性子線治療のための治療技術．癌の臨床，23(4)，272-276，1977.

2) 梅垣洋一郎，久津谷 譲，恒元 博 他：放医研サイクロトロンによる速中性子線治療システム．癌の臨床，23(4)，277-283，1977.

3) 久津谷 譲，古川重夫，梅垣洋一郎 他：速中性子線治療における病巣線量分布計算ーとくに生物学的等価線量の計算．癌の臨床，23(4)，284-295，1977.

4) 星野一雄，川島勝弘，平岡 武 他：放医研サイクロトロンからの速中性子線の線量分布．日本医学放射線学会雑誌，37(3)，248-255，1977.

5) 久津谷 譲，梅垣洋一郎：生物学的等価線量の考え方と計算法．癌の臨床別冊癌･放射線療法，梅垣洋一郎ら編，篠原出版，東京，1978，p79-92.

6) 中村 譲：速中性子線治療における生物学等価ＴＤＦによる治療計画法．日本医学放射線学会雑誌，38(10)，950-960，1978.

7) 中村 譲，遠藤真広，飯沼 武：放射線治療計画専用ＣＴ．映像情報，13(3)，130-134，1981.

8) Umegaki, Y., Kutsutani-Nakamura, Y.: Volume factor and biologically effective dose. (In)Computers in Radiation Therapy, Umegaki, Y. ed., Japan Radiological Society, Tokyo, 1981, p246-252.

9) Kutsutani-Nakamura, Y., Endo, M., Murakami, Y. et al: A patient beam positioning system using CT images. (In)Computers in Radiation Therapy, Umegaki, Y. ed., Japan Radiological Society, Tokyo, 1981, p357-361.

10) 飯沼 武，中村 譲：システムとしての放射線治療におけるＣＴの役割．癌の臨床，27(12)，1467-1472，1981.

11) Tsunemoto, H., Murakami, Y., Nakamura, Y. et al: Treatment planning system for fast neutron therapy at NIRS. (In) Strahlentherapie Suppl. 77, Treatment Planning for External Beam Therapy with Neutrons, Burger, G., Broerse, J. J. eds., Urban & Schwarzenberg, Munchen, 1981, p208-213.

12) 中村 譲，飯沼 武：放射線治療計画用ＣＴービームポインターシステム．放射線治療とＣＴ，松田忠義編，秀潤社，東京，1982，p55-63.

13) Endo, M., Kutsutani-Nakamura, Y., Murakami, Y. et al.: Patient beam positioning system using CT images. Physics in Medicine and Biology, 27(2), 301-305, 1982.

14) 梅垣洋一郎：放射線治療と容積因子．日本医学放射線物理部会誌，3，39-48，1983.

15) 中村 譲，古川重夫，飯沼 武 他：放医研サイクロトロンによる速中性子線用ウェッジフィルタ．日本医学放射線学会雑誌，43(5)，691-699，1983.

16) 中村 譲，遠藤真広，飯沼 武：ＣＴを用いた放射線治療計画用ビームポインターシステム．医用電子と生体工学，21(3)，166-173，1983.

17) 中村 譲，遠藤真広，古川重夫，飯沼 武 他：放医研治療計画用ＣＴービームポインターシステムの位置決め精度．放射線治療システム研究 Suppl. 1，88-91，1984.

18) 青木芳朗，中村 譲，古川重夫：放医研 beam pointer system(BPS)を利用した脳腫瘍の放射線治療．放射線治療システム研究 Suppl. 1，118-121，1984.

19) 青木芳朗，中村 譲，古川重夫：放医研 beam pointer system(BPS)を利用した脳腫瘍の放射線治療経験．放射線治療システム研究，1(2)，137-143，1984.

20) 中村 譲，古川重夫，飯沼 武 他：放医研サイクロトロン速中性子線の胸部不均質組織における線量計算法の検討．日本医学放射線学会雑誌，45(12)，1532-1539，1985.

21) 中村 譲，古川重夫，飯沼 武 他：放医研サイクロトロン速中性子線の胸部不均質組織の境界領域の線量分布．日本医学放射線物理部会誌，6(1)，97-104，1986.

22) 中村 譲，古川重夫：高ＬＥＴ放射線治療におけるＴＤＦーとくに速中性子線治療を中心にして．放射線治療システム研究，4(3)，281-287，1987.

癌の臨床　第23巻・第4号　1977年3月

放医研サイクロトロンによる速中性子線治療システム

梅垣洋一郎　久津谷　譲　恒元　博*
荒居　龍雄　森田　新六　岡崎　実
熊谷　和正**　丸山　隆司　稲田　哲雄
平岡　武***　隈元　芳一　平本　俊幸****

はじめに

現段階でのサイクロトロンはまだ医療用装置になりきっておらず，その治療利用のためには多くの専門家の共同作業を必要とする．ところが医療ということになると放射線を人に照射するのでいささかの過誤も許されない．また医療従事者の安全も確保されねばならない．医療技術者は加速器の運転を習得しているわけでないので，加速器側と医療側との技術の受け渡し，あるいは接点が非常に重要なポイントになる．したがつて本題のような治療のシステム化が必要になる．

最近の放射線安全に対する社会的要求，あるいは規制は強まる一方なので，ややもするとシステムは複雑化する．しかし，あまり複雑になると故障が多くなつて治療ができなくなつてしまうので，あるところで折り合うより他はない．放医研のサイクロトロンによる速中性子線治療システムは種々の点で新しい試みが盛り込まれ，大体において成功しているが，改善すべき点もなお多くある．この経験が今後完成されるべき医療用加速器に生かされることを強く望むものである．

1. サイクロトロンによる速中性子線治療のインタロックシステム

放医研の場合，サイクロトロンの制御室と治療室が離れており，その上ビームは治療室だけでなく，他の部屋にも振り分けられることになつているので，ビーム配分および治療実施についてのシステム化を確立し，安全性を確保する必要がある．速中性子線治療を主としてみた放医研サイクロトロン治療コントロールシステムを図1に示す．図1に示されているAND回路の図はインタロックを示しており，この部分の安全が確認されないとビームは照射されない．さらに誤動作による事故発生を防止するために，可能な部分では2重のインタロックになつている．ビームシャッタは2コある．治療用ビームはモニタ線量計またはビーム電流積算計のどちらかがプリセット値になるとオフになる．また毎回の照射時間をタイマで計測し，線量についての安全性を高めている．治療用ビームのオン，オフは治療室に隣接した治療監視（制御）室に設置された治療操作パネルで行われる．そのため治療時のビームシャッタのオン，オフの権利は治療監視室，すなわち治療スタッフ側に移される．

ビームがオンになるためには次のインタロックがはずされていなければならない．

(1) 治療台，コリメータなどのcollission回路，コリメータの絞り羽根設定値が違う場合のエラーチェック回路，emergency回路がそれぞれ動作していること．

(2) モニタ線量計およびビーム電流積算計が動作していること．

(3) ドアが閉つていること．

(4) 医療従事者がコリメータ部からの誘導放射能による放射線被曝を軽減するために取りつけたγ線シャッタ（ターゲット近傍に取付けたターゲットシャッタと鉄材（ステンレススチール）でできているコリメータ絞り羽根からの放射線を遮蔽するためにコリメータ下端に設けたγ線シャッタとの2つがある）が開いていること．

(1) は主電源を入れることにより動作し，ランプにより識別される．(4) のコリメータ下のγ線シャッタは患者設定中は開放されている．ターゲットシャッタは治療開始ボタンを押すことにより作動し，開放後ビームシャッタが開く．

次にビームシャッタが閉る場合は第1には上記のインタロックを入れることにより行える．一般の治療においては前述のようにモニタ線量計またはビーム電流積算計のどちらかがプリセットになることによりシャッタを閉じている．その他治療停止ボタンを押したり，遠隔操作パネルの電源を切ることによつても可能である．これは緊急時対策の1つである．さらには遠隔操作パネルおよ

* 放射線医学総合研究所臨床研究部
** 放射線医学総合研究所病院部
*** 放射線医学総合研究所物理研究部
**** 放射線医学総合研究所技術部

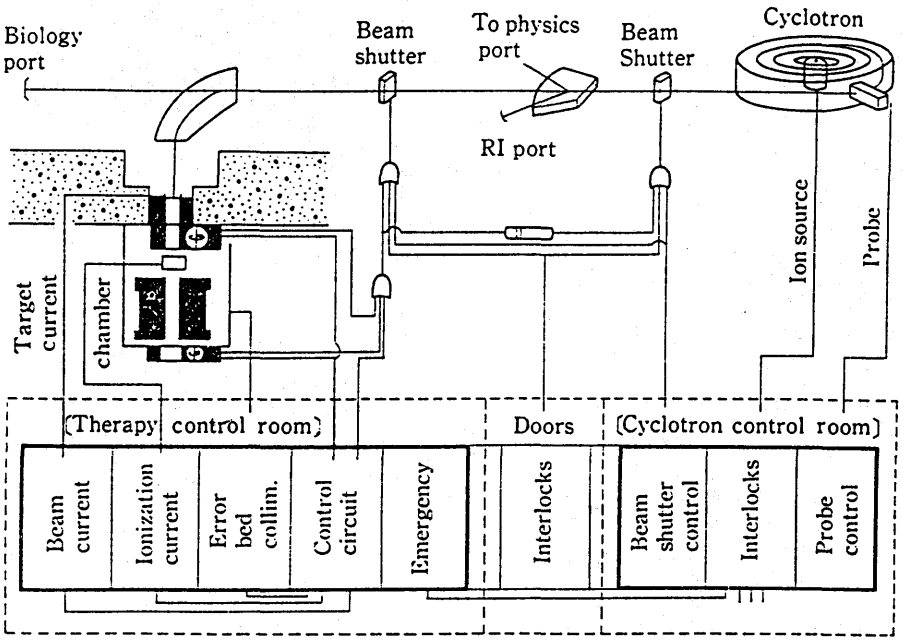


図 1　Schematic of irradiation control for a medical cyclotron of the NIRS.

び治療室中からサイクロトロンのイオン源を切ることもできる．また治療中，他のサイトでもビームシャッタおよびイオン源を切ることができる．しかし，シャッタを開けることはできない．

2. 治療計画の手順

治療計画はX線シミュレータ室または速中性子線治療室内シミュレータのどちらかで行われる．マシンタイムの制約があるので，通常はX線シミュレータで位置決めを行い，速中性子線治療室シミュレータは照射野確認の目的に使用している．以下に手順を示す．

(1) X線シミュレータによる透視および撮影

(2) 速中性子線治療室シミュレータによる透視および撮影（必要な場合）

(3) コリメータの設定（遠隔または近接操作）

(4) 照射野確認撮影（X線シミュレータ撮影と速中性子線による二重撮影）

(5) 治療実施

以上の操作のうち，若干の部分について説明を追加する．速中性子線治療室シミュレータは当初垂直および水平の2方向を計画したが，予算の制約などのため垂直方向のみとなつている．シミュレータによる透視は遠隔操作でも近接操作でもできる．近接の場合は従来のシミュレータととくに変りはない．遠隔の場合にはかなりの工夫がなされている．ビデオシートレコーダが組み込まれていて駒落しの曝射，および1回曝射後の連続再生が可能になつている．X線 TV 像は2台の同大の CRT に表示される．そのうちの1台は透視専用であり，もう1

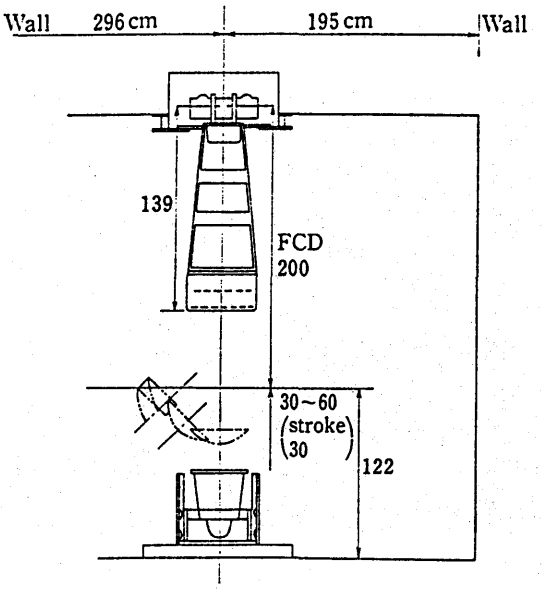


図 2　Cross section of the X-ray simulator for fast neutron therapy.

台はコリメータ絞り羽根設定用 CRT である．コリメータ設定用 CRT の画面上で8対のカーソルを設定すれば，その開度に応じてコリメータの絞り羽根が開閉する．遠隔操作パネルにその開度のディジタル値が表示される．コリメータそのものは180°回転できるようになつているが，カーソルによるコリメータ設定機構は回転しないので，これを補うためにコリメータ設定用 CRT 画像そのものがコリメータの回転と連動して回転できるようになつている．

遠隔操作によるシミュレータと照射野設定は治療計画

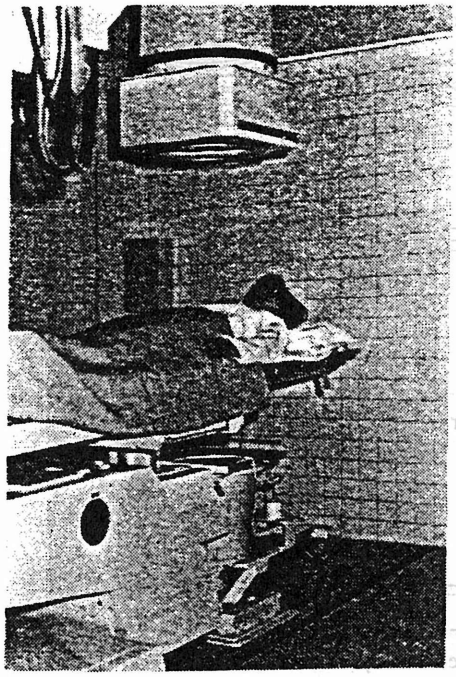


図 3　View of the treatment planning by the simulator in neutron therapy room.

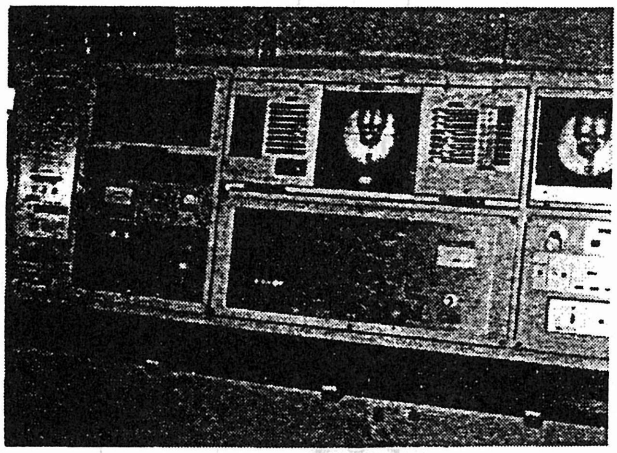


図 4　Remoto treatment control panel for neutron therapy.

だけでなく，照射野確認のために有効な方法である．しかし，前述したように現在はマシンタイムの制約があり，時間を節約しなくてはならないので，必要以外には行つていない．図2にシミュレータの断面図を，図3にシミュレータ下に患者を設定した状況を，図4にそのX線像をディスクレコーダに入れ，遠隔操作パネルの CRT に描記したものを示す．図4の左側の CRT はコリメータ設定用である．

照射野確認撮影は治療実施の上に，また治療効果の解析のために非常に重要な操作である．現在のところ速中性子線による撮影のために，適当なフィルムや増感紙がないし，また特殊なフィルムでは高価で実用性がないので，市販の材料を上手に利用した方がよい．種々試験した結果では Kodak mammography 用フィルム（RP/M 2)を使用し，治療線量（フィルム面で20～50 rad）を曝射すると黒化度 0.5～1.5 が得られることが分かつたので，以後もつぱらこのフィルムを用いている．二重撮影のためのシミュレータ撮影の条件は通常の増感紙使用の場合に比べ，10倍以上の曝射を必要とする点が欠点である．図5に照射野確認フィルムの例を示す．

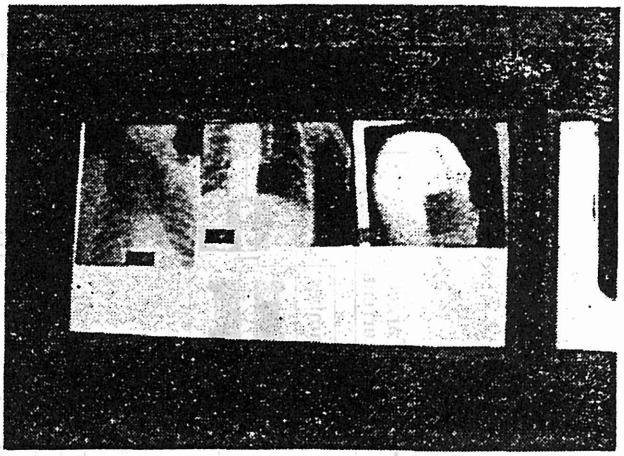


図 5　Positioning films exposed a patient to X-rays and neutrons.

3. コリメータの操作

8対のブロックからなる可変照射野コリメータの開閉は遠隔制御でも近接制御でもできる．コリメータの開閉速度は高速12秒/11.5 cm，低速25秒/11.5 cm（ターゲットから200 cm）で設定時間の短縮および微調整の両方の目的を考慮している．遠隔操作は治療監視室にある遠隔操作パネルで行い，設定値は前述したようにディジタル表示される．この場合，遠隔操作パネルのコリメータ絞り羽根設定操作用切換えスイッチを遠隔側にしておくと，コリメータ開度は8対のカーソルの設定値に自動的にセットされる．近接操作は治療室にある操作盤または手持ち操作器で行い，光および目盛により行う．治療時の照射野の設定は遠隔操作によりディジタル設定する．時間節約のため治療中の照射野設定はまず遠隔操作パネルのスイッチを近接側にし，次の患者の条件を予めカーソルで設定しておき，治療終了時に遠隔側にスイッチを切換えて行つている．8対の鉄ブロックからなる可変照射野コリメータが，ともするとその設定のために時間を要するが，遠隔操作ができ，しかもディジタル設定できることにより十分その機能が発揮されている．

一方，1コの鉄ブロックの幅 2.0 cm がターゲットから 200 cm の所で 2.85 cm に相当し，やや粗いのではないかと思われたが，これでも臨床上は十分に役立つて

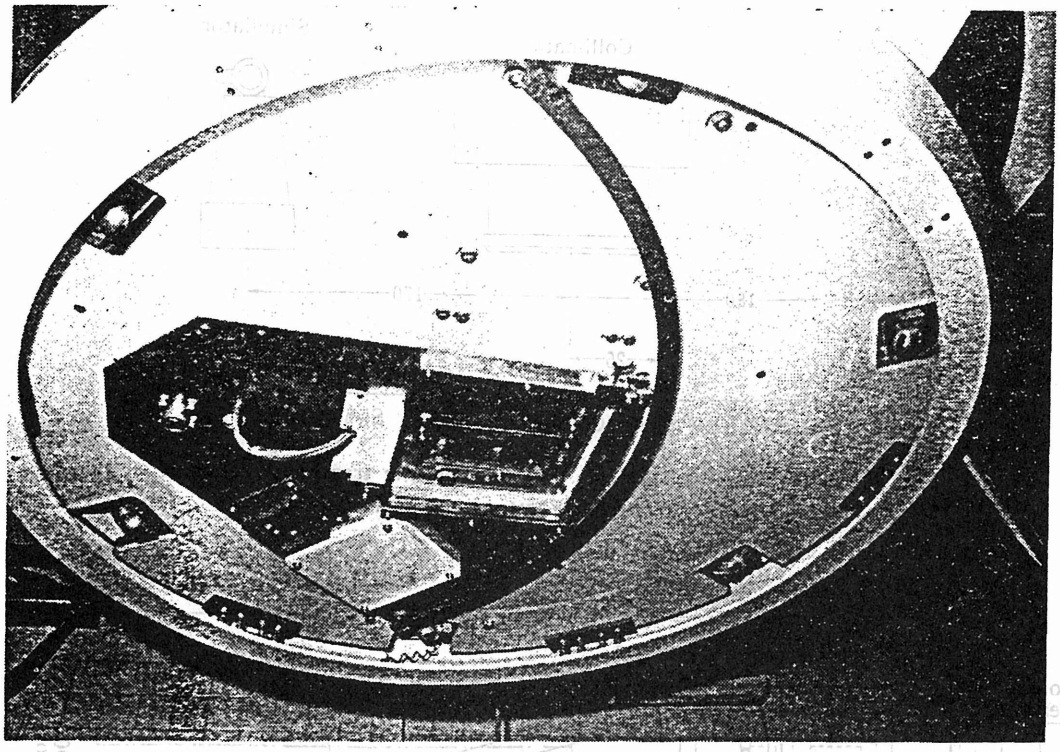


図 6 View looking up at the multi-leaved secondary collimator unit.

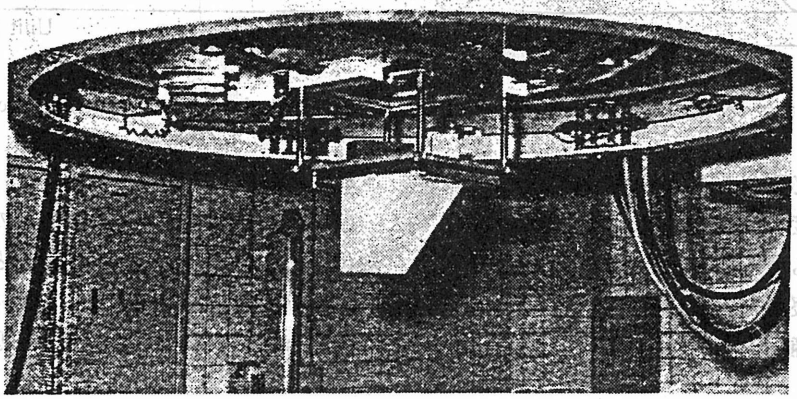


図 7 View of a shadow try using tangusten blocks and a wedge filter made of polyetherene for neutron therapy.

いる．このコリメータで足りない部分はシャドウトレイを併用することで，ほぼ満足すべきトリミング効果を得ている．シャドウトレイはコリメータ照射孔に取付けられる．照射野のトリミングは 5 cm 厚さのタングステンブロックを用いている．5 cm 厚さのタングステンにより速中性子線は約7％に減弱するので臨床的にはほぼ十分である．

wedge filter はシャドウトレイの下に取付けられる．

コリメータの作る最大照射野はターゲットから 200cm の所で，23.0×23.0 cm である．またコリメータ全体は 180° 回転でき，遠隔操作も可能である．

図6に不整形照射野を作つたコリメータ照射孔，図7にシャドウトレイと wedge filter を取付けたところを示す．

4. 治療用寝台

放医研での速中性子線治療の場合，ビームの方向が垂直に限られているので，これを補うように寝台にフレキ

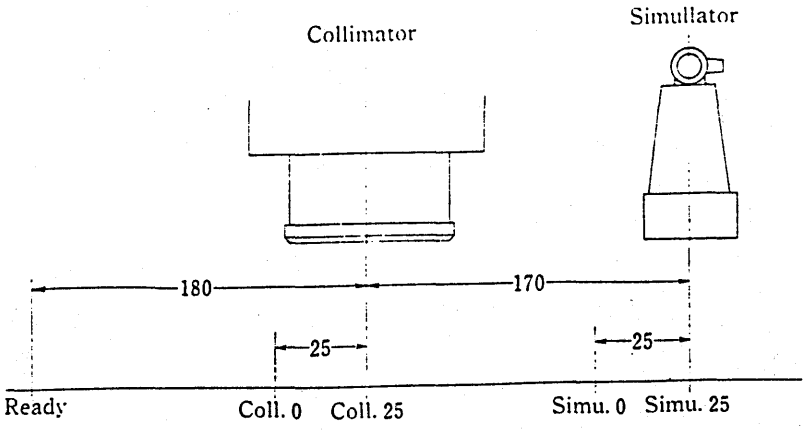


図 8　Schematic diagram of the position the treatment couch is automatically stopped for setting up of a patient.

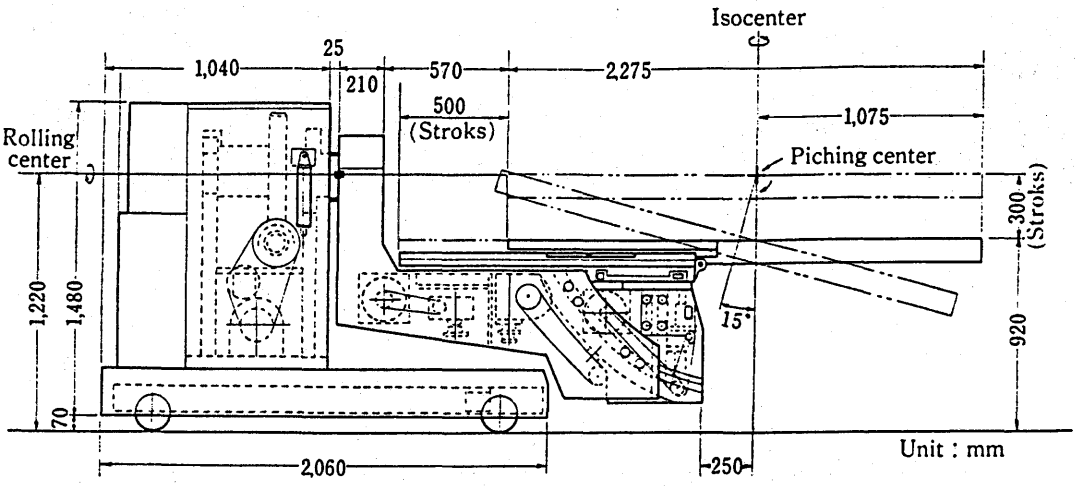


図 9　Cross section of the treatment couch specially designed for neutron therapy.

シビリティをもたせる必要があつた．また速中性子線が照射されると種々の程度の放射化が起こり，被曝の原因になるので，その対策も考える必要があつた．次の諸条件を満すように治療用寝台を設計し製作した．

(1) すべての操作を遠隔および近接で行えるようにする．

(2) 寝台全体が患者設定位置，速中性子線照射位置，シミュレータによる位置決め位置の3カ所に移動できるようにする．とくに位置決め位置から治療位置への移動および停止は自動的に行える．それぞれの位置関係は図8のとおりである．

(3) 寝台の動きを3次元的に行いうるようにする．そのため，上下，左右，前後にそれぞれ 30 cm，±20 cm，50 cm のストロークをとつている．その他にターゲットから 200 cm の距離のアイソセンタを中心として±45°までのローリングおよび15°までのピッチングを可能とする機能である．それ故，ローリング駆動による振子照射も可能とする．寝台位置のパラメータはディジタル化されてパネル面に表示される．

(4) 寝台の動きが多いので患者の固定器具およびその取付け方法を工夫する．固定器具としては (i) 固定バンド，(ii) 固定板（上下および側面に取付ける），(iii) 頭部固定台，(iv) 握り金具，(v) 真空バックなどを用いる．

(5) 速中性子線に照射される範囲には放射化されにくい材料を使用する．このため寝台の中央には金属ビームは使えない．寝台の側面図を図9に示す．

ここでもつとも問題となるのは上記 (2) の位置決め位置から治療位置への移動精度であるが，移動速度を高速 6 cm/秒，低速 2 cm/秒とし，走行開始および停止時は自動的に低速に切り変わることにより，±3 mm の精度を保ちえた．また治療時のX線シミュレータと速中性子線による二重撮影による照射野確認撮影を遠隔操作により行つて時間と被曝を減らしている．図5はこの方法で撮影したものである．

図10に治療寝台をローリング，ピッチングさせ，傾斜

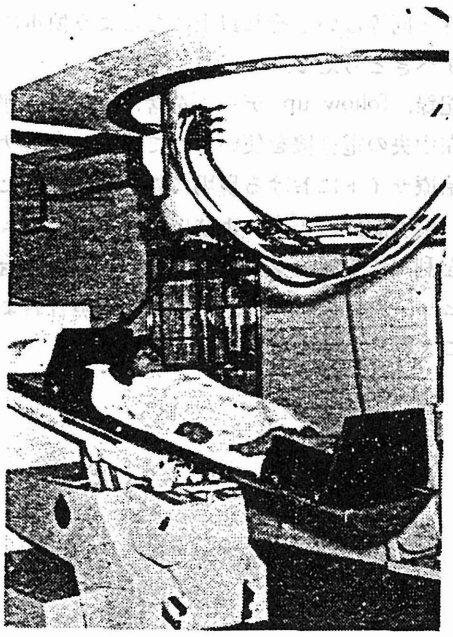


図 10 View of the treatment couch inclined using the motion of pitching.

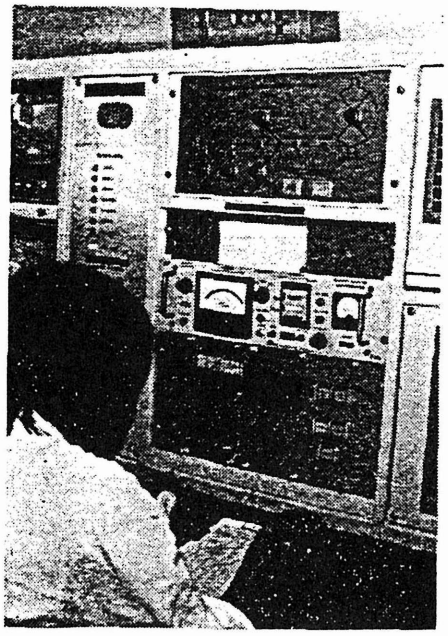


図 11 View of the treatment monitor system of a beam current intergrator and a monitor ionization chamber for therapy.

した状況を示す.

5. 治療の手順

治療を開始するに先だつて次のことが行われる.

(1) モニタの校正

(2) ビームシャッタを開閉する権利の治療側への委譲

(3) 治療機器の点検およびビームシャッタの開閉のチェック

(1) のモニタの校正について説明する.

速中性子線の照射モニタは各施設で系統の違つた線量計を用いチェックしているのが現状である. 放医研ではビーム電流積算計とモニタ電離箱を用い, 加速された重陽子のターゲット電流とそれによつて発生する速中性子線の量の両方をモニタしている. モニタの校正は毎治療日の治療開始前に校正された速中性子線線量測定用電離箱を用い行つている. 現在は気象条件, 線量率 (ビーム電流) などの影響の少ないビーム電流積算計を主に使つている. 図11に遠隔パネルの照射モニタ系を示す. 中央がビーム電流積算計, 下段中央がモニタ線量計, 左がタイマ, 右が治療開始, 停止ボタンとビームシャッタの開閉表示ランプである.

治療は次の手順で行われる.

(1) 患者を図8の ready 位置で乗せ, コリメータ下に移動させる.

(2) 患者を治療条件に合わせセットする. コリメータ絞り開度は遠隔操作パネルであらかじめセットされている ((3) がなければ退出).

(3) 必要があれば照射野確認撮影を行う. フィルムは患者の下にセットされている. まずシミュレータ下に移動, 位置確認後退出. X線曝射後遠隔操作パネルで寝台を TV をみながらコリメータ下に移動. サイドポインタなどで位置を確認する.

(4) 治療開始. 治療開始ボタンを押すとターゲットシャッタが開き, ビームシャッタが開く.

(5) ビーム電流積算計またはモニタ線量計がプリセット値になるとビームシャッタが閉る. 治療終了.

そしてターゲットシャッタ, γ線シャッタが閉る.

(6) 患者の寝台を ready 位置にもどし, 入室. 時間節約のため (4) の後, 照射中, 次の患者の照射野を遠隔操作パネルのカーソルをあらかじめセットしている. 放射線安全の立場から次のことが考慮されている.

(1) 治療開始, 入室の場合はサイクロトロン操作室に合図する.

(2) シミュレータの使用中, または寝台がシミュレータ下にある場合はビームシャッタが開かないようにインタロックされている.

(3) 入室は患者寝台を ready 位置にもどしてから.

おわりに

速中性子線治療が始まって約1年になる. 設計した治療機器が動き出し, それに慣れ, 順調に動いているといえる. 放医研の速中性子線治療機器は安全にしかも正確な治療の実施と放射線安全の立場を考慮してき上つた.

とくに遠隔操作パネルから操作できることは十分その要求を満たし，また大型加速器の経済性を幾分考慮する意味での治療時間の短縮ともなつている．現在は振子照射は固定の問題もあり行つていない．複雑な治療は再現性をもつて治療することの困難さと Setting up の時間の短縮から行われず，その分X線との Mixed beam を考えている．そして，放射線感受性の高いと思われる臓器が近傍ないし含まれる場合は，照射野外の速中性子線の遮蔽効果の悪さから，当面 mixed beam を行い，速中性子線治療単独は避けるべきで，速中性子線の治療技術が，X線と同等ないしそれ以上になるよう慎重に治療の実施をすべきと考える．

治療記録，follow up データを含めた病歴管理システムは現在中央の電算機を使い行つている．今後サイクロトロン治療サイトにおける現場での治療計画のための線量計算，治療記録の入力および出力を含めたミニコンピュータを利用する病歴システム化を行い，次に治療機器とコンピュータとを接続し，治療条件の照合および制御を行うことを考えている．

速中性子線治療における生物学等価 TDF による治療計画法

放射線医学総合研究所臨床研究部（主任：柳田洋一郎部長）
中　村　　譲
（旧姓　久津谷　譲）

（昭和53年3月31日受付）
（昭和53年4月27日最終原稿受付）

Treatment planning method in the use of the TDF biological equivalent concept in fast neutron therapy.

Yuzuru Kutsutani-Nakamura
Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences, 9-1, 4-chome, Anagawa, Chiba-280, Japan

Research Code No.: *600*
Key Words: *Fast neutron therapy, Treatment planning, TDF biological equivalent*

The object of this paper is to establish a criterion as a basis on which to assess the biological effect of the widely varied fractionated regimes in fast neutron beam therapy including mixed and boost use with photons. These assessments are based on a scale of the biological iso-effect of normal tissue for dose measured both for neutrons and X-rays. A TDF biological equivalent ($TDF_{(beq)}$) was introduced for this purpose. The $TDF_{(beq)}$ is a generalized form of the empirical equations of the nominal standard dose (NSD) described by Ellis and the time, dose and fractionation (TDF) factor described by Orton. The properties of the $TDF_{(beq)}$ function were examined in some detail, and its application to various clinical situations are described and illustrated by numerical examples. RBE formula estimated by the $TDF_{(beq)}$ function is compared with experimental data published. The evaluation of various fractionated regimes used in fast neutron beam therapy at the NIRS hospital is being done by the use of $TDF_{(beq)}$. At the present time, treatment schedule calculated by the $TDF_{(beq)}$ method is a reasonable response for clinical observation to certain normal tissues.

緒　言

従来の放射線と異つた治療効果を期待した速中性子線治療が実施可能となり，そのクリニカルトライアルが開始されている．速中性子線の効果はX線に比べ生物学的効果比（relative biological effectiveness；RBE）が高く，その効果は更に照射線量，分割回数によつても変る．速中性子線治療には，現在速中性子線の単独照射，X線と中性子線の利点を生かす mixed beam 治療，X線照射に引き続く boost 治療が主要な治療技術となつているので，治療計画をより慎重に行う必要がある．速中性子線治療は病巣周囲の正常組織の障害を従来の放射線と同程度に抑え，低酸素細胞を多く含む腫瘍に従来以上の治療効果を期待する治療

法である．それ故，速中性子線の治療効果をX線のそれと比較するための指標，即ちX線と同じ効果量として表示する指標を見出すことが必要である．

Ellisは従来のX線治療に対しnominal standard dose (NSD) の概念[1)2)]を導入することにより，治療の標準化と成績評価基準の統一に貢献したが，線量配分を変更した際の計算に多少問題点があり，その後 Orton らが time, dose and fractionation factor (TDF) 法[3)4)]を提案した．

本研究は NSD, TDF の概念を速中性子線治療に導入し，mixed beam 治療法のような速中性子線，X線などの線質の異る放射線を組み合せた場合の治療効果を相互比較するために時間的線量配分を標準化することを目的として実施された．即ち，速中性子線，X線に拘らず，それらの照射線量に対する効果を等効果量として表示するためにTDF を基礎として生物学等価 TDF を提案し，その計算式を求めた．そしてそれを用いてX線の併用照射を含めた速中性子線治療計画法及び速中性子線のX線等価線量，RBE について検討した．

研究方法

正常組織に対する多分割照射の効果を Ellis の NSD, Orton らの TDF を用い表わした．生物学等価 TDF は TDF の性質を利用し，速中性子線，X線の線量に対する効果を等効果量として求め，更に照射線量の標準化及び相互比較を行いやすくするために full tolerance での値を"100"に正規化した．速中性子線のX線等価線量及び RBE はこの生物学等価 TDF 計算式を基に求めた．

NSD, TDF の計算に用いたパラメータは皮膚の効果を対象とし，速中性子線については Field の値[5)]を，X線については Ellis の値[1)]を採用した．

速中性子線治療計画に用いる中性子線源は放医研サイクロトロンにより得られる速中性子線（30 MeV に加速した重陽子を厚いベリリウムにあて発生したもの，以下この反応を用い得られる速中性子線は重陽子の加速エネルギーを用い，30MeV d-Be 速中性子線と表す．）を対象とし[6)]，線量分布を比較するために深部量百分率がそれに近いテレコバルトγ線を用いた．線量分布，生物学等価 TDF 分布の計算例は体横断面短径20cm，長径28cm の楕円柱体の均一ファントムに前方中央1門，後方両側±120° 2門の計3門（以下120° 3門という）が照射される場合と体中央前後に対向2門（以下対向2門という）が照射される場合をあげ，照射野は各8×8cm とした．線量分布，生物学等価 TDF 分布の計算は TOSBAC 3400ディジタル型電子計算機を用い，線量及び TDF の積分値の計算は体横断面及び病巣内を格子状に切り，各格子点での値を積分した．なお，病巣は体中心を中心に半径4cm 内とした．

速中性子線治療における生物学等価 TDF, X線等価線量及び RBE の計算

Ellis の NSD は正常組織の full tolerance を与えるための総線量 D rad (1rad=1/100Gy)，分割回数N，照射期間T日との間の関係式で (1)式で表わされる．

$$DN^{-\alpha}\ T^{-\beta}=NSD\ (一定) \qquad (1)$$

但し，α, β, NSD は一定であるが，速中性子線，X線によつて異り，NSD は施設によつても異る．採用したαの値は速中性子線 (α_n) については0.04，X線 (α_x) については0.24であり，βは0.11である．NSDは，速中性子線については分割回数15回，照射期間5週間，総線量1,650radを想定し，X線については分割回数30回，照射期間6週間，総線量6,000rad を想定し，それぞれ NSDn=1,000ret, NSDx=1,800ret とした．

Orton らの TDF は1回照射（線量 d rad，照射間隔 t 日）の TDF を (2)式で表わすと，(3)式のように加法が可能で，N回照射について積分した TDF は full tolerance の TDF (TDF tol) となる．TDF_{tol} と NSD との関係は (4)式で表わされる．

$$TDF=(d\ t^{-\beta})^{1/A}\ 10^{-3} \qquad (2)$$

$$\sum_{i=1}^{N} TDF_i=\sum_{i=1}^{N}(d_i t_i^{-\beta})^{1/A}\ 10^{-3}=TDF_{tol} \qquad (3)$$

$$TDF_{tol}=NSD^{1/A}\ 10^{-3} \qquad (4)$$

但し，$A=1-(\alpha+\beta)$ である．速中性子線，X線のAの値はそれぞれ $A_n=0.85$, $A_x=0.65$ とな

り，full tolerance での TDF はそれぞれ $TDF_{tol,n}=3.384$, $TDF_{tol,x}=101.9$である．

a）速中性子線のX線等価 TDF の計算

TDF は (3)式のように加算が可能であるので両辺に定数 a を乗じても成立する．そこで速中性子線の TDF_{tol} がX線のそれに等しくなるように a を求め，(5)式で表わす．

$$TDF_{tol,x}=a\ TDF_{tol,n}$$

$$a=\frac{TDF_{tol,x}}{TDF_{tol,n}}=\frac{101.9}{3.38}=30.1 \quad (5)$$

速中性子線の TDF に (5)式で示す a を乗じた TDF を速中性子線のX線等価 TDF ($TDF_{(xeq)n}$) とし，(6)式で表わす．

$$\left.\begin{aligned} TDF_{(xeq)n}&=a\ TDF_n \\ &=30.1\ TDF_n \\ \text{又は (2)式より}\quad & \\ TDF_{(xeq)n}&=a\ (d_n t^{-\beta})^{1/An}10^{-3} \\ &=3.01\times10^{-2}\ d_n t^{1.176}\ t^{-0.129} \end{aligned}\right\} \quad (6)$$

b）生物学等価 TDF の提案

Full tolerance での TDF (TDF_{tol}) の値は (4)式から NSD 及びAの値によつて変化することが分る．そこで TDF_{tol} が"100"になるような定数を $a_{(beq)}$ とし，TDF にそれを乗じたものを生物学等価 TDF ($TDF_{(beq)}$) とすると，$a_{(beq)}$ 及び $TDF_{(beq)}$ はそれぞれ (7)式，(8)式で表わされる．

$$a_{(beq)}=\frac{100}{TDF_{tol}} \quad (7)$$

$$\left.\begin{aligned} TDF_{(beq)}&=a_{(beq)}TDF=\frac{100}{TDF_{tol}}TDF \\ \text{又は}\quad & \\ &=\frac{1}{10\ TDF_{tol}}(dt^{-\beta})^{1/A} \end{aligned}\right\} \quad (8)$$

(7)式にパラメータ A, β を代入すると速中性子線，X線の $TDF_{(beq)}$ はそれぞれ (9)式，(10) 式で表わされる．d_n, d_x はそれぞれ速中性子線，X線の1回線量である．

$$TDF_{(beq)n}=2.96\times10^{-2}\ d_n^{1.176}\ t^{-0.129} \quad (9)$$

$$TDF_{(beq)x}=9.81\times10^{-4}\ d_x^{1.538}\ t^{-0.169} \quad (10)$$

c）速中性子線のX線との併用照射における TDF の計算

速中性子線，X線の線量に対する生物学等価 TDF は両者を同じ効果量として表わすことができるので併用照射の場合にはそれぞれの $TDF_{(beq)}$ を求め加算する．

$$TDF_{(beq)total}=\sum_{i=1}^{N}TDF_{(beq)i}$$

但し，照射間隔 t は速中性子線，X線に拘らず直前の照射との間の期間である．

d）速中性子線のX線等価線量及び RBE の計算

速中性子線の線量 (d_n) に対する効果と同じ効果を示すX線の線量を速中性子線のX線等価線量 ($d_{x(neq)}$) とする．(8)式を用い，次式の関係式を得る．

$$\frac{1}{10\ TDF_{tol,x}}(d_{(xeq)n}\ t^{-\beta})^{1/Ax}=\frac{1}{10\ TDF_{tol,n}}(d_n\ t^{-\beta})^{1/An}$$

$d_{(xeq)n}$ について整理し，(5)式を用いると $d_{(xeq)n}$ は (11) 式で表わされる．

$$\begin{aligned} d_{(xeq)n}&=\left(\frac{TDF_{tol,x}}{TDF_{tol,n}}\right)^{Ax} d_n^{Ax/An}\ t^{\beta(1-Ax/An)} \\ &=a^{Ax}\ d_n^{Ax/An}\ t^{\beta(1-Ax/An)} \\ &=9.14\ d_n^{0.765}\ t^{0.0259} \end{aligned} \quad (11)$$

RBE は同じ効果を示すX線，速中性子線の線量比であるので (11) 式を用い，(12) 式で表わされる．

$$RBE=\frac{d_{(xeq)n}}{d_n}=a^{Ax}\ d_n^{Ax/An-1}\ t^{\beta(1-Ax/An)} \quad (12)$$

(12) 式の a^{Ax} は次式のように変形されるので RBE は (13) 式で表わされる．

$$\begin{aligned} a^{Ax}&=\left(\frac{TDF_{tol,x}}{TDF_{tol,n}}\right)^{Ax}=\left(\frac{NSD_x^{1/Ax}\cdot10^{-3}}{NSD_n^{1/An}\cdot10^{-3}}\right)^{1/Ax} \\ &=NSD_x\cdot NSD_n^{-Ax/An}=RBEs\cdot NSD_n^{1-Ax/An} \end{aligned}$$

但し，$RBEs=NSD_x/NSD_n=1.8$である．

$$\left.\begin{aligned} RBE&=RBEs\cdot NSD_n^{B}\ d_n^{-B}\ t^{\beta B} \\ &=9.14 d_n^{-0.235}\ t^{0.0259} \end{aligned}\right\} \quad (13)$$

但し，$B=1-Ax/An=0.235$である．

とくに full tolerance レベルでの分割回数Nに対する RBE (RBE_N) は (1)式を用い，(14) 式で表わされる．

$$\left.\begin{aligned} RBE_N&=\frac{D_x}{D_n}=\frac{NSD_x\cdot N^{\alpha_x}\ T^{\beta}}{NSD_n\cdot N^{\alpha_n}\ T^{\beta}} \\ &=RBEs\ N^{\alpha_x-\alpha_n} \\ &=1.8\ N^{0.20} \end{aligned}\right\} \quad (14)$$

結　果

1．速中性子線治療における生物学等価 TDF, X線等価線量及び RBE

Table 1 TDF biological equivalents for three fractions per week in fast neutron therapy

Dose per fraction (rad)	Number of fractions																	
	4	5	6	8	10	11	12	13	14	15	16	18	20	21	22	24	25	30
10	1.6	2.0	2.4	3.2	4.0	4.4	4.8	5.2	5.6	6.0	6.4	7.1	7.9	8.3	8.7	9.5	9.9	11.9
20	3.6	4.5	5.4	7.2	9.0	9.9	10.8	11.7	12.6	13.5	14.4	16.1	17.9	18.8	19.7	21.5	22.4	26.9
30	5.8	7.2	8.7	11.6	14.5	15.9	17.3	18.8	20.2	21.7	23.1	26.0	28.9	30.4	31.8	34.7	36.1	43.4
40	8.1	10.1	12.2	16.2	20.3	22.3	24.3	26.4	28.4	30.4	32.4	36.5	40.6	42.6	44.6	48.7	50.7	60.8
50	10.5	13.2	15.8	21.1	26.4	29.0	31.6	34.3	36.9	39.6	42.2	47.5	52.7	55.4	58.0	63.3	65.9	79.1
60	13.1	16.3	19.6	26.1	32.7	35.9	39.2	42.5	45.7	49.0	52.3	58.8	65.3	68.6	71.9	78.4	81.7	98.0
70	15.7	19.6	23.5	31.3	39.2	43.1	47.0	50.9	54.8	58.8	62.7	70.5	78.3	82.3	86.2	94.0	97.9	117.5
80	18.3	22.9	27.5	36.7	45.8	50.4	55.0	59.6	64.2	68.8	73.3	82.5	91.7	96.3	100.8	110.0	114.6	137.5
90	21.1	26.3	31.6	42.1	52.6	57.9	63.2	68.4	73.7	79.0	84.2	94.8	105.3	110.6	115.8	126.4	131.6	157.9
100	23.8	29.8	35.8	47.7	59.6	65.6	71.5	77.5	83.4	89.4	95.4	107.3	119.2	125.2	131.1	143.0	149.0	
110	26.7	33.3	40.0	53.3	66.7	73.3	80.0	86.7	93.3	100.0	106.7	120.0	133.3	140.0	146.7	160.0		
120	29.5	36.9	44.3	59.1	73.9	81.2	88.6	96.0	103.4	110.8	118.2	132.9	147.7	155.1				
130	32.5	40.6	48.7	64.9	81.1	89.3	97.4	105.5	113.6	121.7	129.8	146.1						
140	35.4	44.3	53.1	70.8	88.5	97.4	106.2	115.1	124.0	132.8	141.7	159.4						
150	38.4	48.0	57.6	76.8	96.0	105.6	115.2	124.8	134.4	144.0	153.6							
160	41.4	51.8	62.2	82.9	103.6	114.0	124.3	134.7	145.0	155.4								
170	44.5	55.6	66.8	89.0	111.3	122.4	133.5	144.6	155.8									
180	47.6	59.5	71.4	95.2	119.0	130.9	142.8	154.7										
190	50.7	63.4	76.1	101.4	126.8	139.5	152.2											
200	53.9	67.3	80.8	107.8	134.7	148.2												
210	57.1	71.3	85.6	114.1	142.7	156.9												
220	60.3	75.3	90.4	120.5	150.7													
230	63.5	79.4	95.3	127.0	158.8													
240	66.8	83.5	100.2	133.5														
250	70.1	87.6	105.1	140.1														
260	73.4	91.7	110.0	146.7														
270	76.7	95.9	115.0	153.4														
280	80.0	100.1	120.1	160.1														
290	83.4	104.3	125.1															
300	86.8	108.5	130.2															
310	90.2	112.8	135.3															
320	93.7	117.1	140.5															
330	97.1	121.4	145.7															
340	100.6	125.7	150.9															
350	104.1	130.1	156.1															

Table 1 に (9)式で示される速中性子線の週3回照射の線量,照射回数に対する生物学等価 TDF の値を示す．照射間隔は平均をとり，t＝2.33日として求めた．Table 1 から1回線量80rad の時，full tolerance に相当する照射回数は22回（51日）になる．

Table 2　X-ray equivalent dose ($d_{(xeq)n}$) and RBE for neutron dose (d_n)

d_n (rad)	Interval			
	t＝1 day		t＝3 day	
	$d_{(xeq)n}$ (rad)	RBE	$d_{(xeq)n}$ (rad)	RBE
10	53.2	5.32	54.7	5.47
20	90.4	4.52	93.0	4.65
30	123.2	4.11	126.8	4.23
40	153.6	3.84	158.0	3.95
50	182.1	3.64	187.3	3.75
60	209.4	3.49	215.4	3.59
70	235.6	3.37	242.4	3.46
80	260.9	3.26	268.4	3.36
90	285.5	3.17	293.7	3.26
100	309.4	3.09	318.3	3.18
110	332.8	3.03	342.4	3.11
120	355.7	2.96	366.0	3.05
130	378.2	2.91	389.1	2.99
140	400.2	2.86	411.8	2.94
150	421.9	2.81	434.1	2.89
160	443.2	2.77	456.0	2.85
170	464.3	2.73	477.7	2.81
180	485.0	2.69	499.0	2.77
190	505.5	2.66	520.1	2.74
200	525.7	2.63	540.9	2.70
220	565.5	2.57	581.8	2.64
240	604.4	2.52	621.8	2.59
260	642.5	2.47	661.1	2.54
280	680.0	2.43	699.6	2.50
300	716.8	2.39	737.5	2.46
350	806.5	2.30	829.8	2.37
400	893.2	2.23	919.0	2.30
450	977.4	2.17	1005.6	2.23
500	1059.4	2.12	1090.0	2.18
600	1217.9	2.03	1253.0	2.09
700	1370.3	1.96	1409.8	2.01
800	1517.6	1.90	1561.3	1.95
900	1660.6	1.85	1708.5	1.90
1000	1800.0	1.80	1851.8	1.85

Table 2 に (11) 式，(13) 式で示される速中性子線の線量に対するX線等価線量及び RBE を照射間隔を1日と3日とした場合について示す．中性子線量が低くなると RBE は高くなり，照射間隔が1日の場合，500rad で2.1，200rad で2.6，100rad で3.1と高くなり，照射間隔が3日になると RBE は更に幾分上ることが分る．

Table 3 に (14) 式で示す速中性子線の full tolerance レベルでの分割回数に対する RBE を示す．分割回数が増すと RBE は大きくなり，5

Table 3　RBE values for the number of fractions in fast neutron therapy

Number of fractions	RBE_N	
	RBE_s＝1.80 α_x＝0.24	RBE_s＝1.53 α_x＝0.31
1	1.80	1.53
2	2.07	1.84
3	2.24	2.06
4	2.38	2.22
5	2.48	2.36
6	2.58	2.48
7	2.66	2.58
8	2.73	2.67
9	2.79	2.76
10	2.85	2.84
11	2.91	2.91
12	2.96	2.98
13	3.01	3.05
14	3.05	3.11
15	3.09	3.17
16	3.13	3.22
17	3.17	3.27
18	3.21	3.33
19	3.24	3.37
20	3.28	3.42
21	3.31	3.47
22	3.34	3.51
23	3.37	3.55
24	3.40	3.59
25	3.43	3.63
26	3.45	3.67
27	3.48	3.71
28	3.51	3.74
29	3.53	3.78
30	3.55	3.81

回で2.5，10回で2.9，20回で3.3となる．

以上，速中性子線の正常組織の障害の観点からX線治療と等価な線量及び RBE を推定したが，次に速中性子線治療計画を行う場合，生物学等価 TDF を用いて照射スケジュールを選択する方法及び照射線量を評価するための方法について具体例を上げ，本報の応用性を示す．

2. 生物学等価 TDF による治療計画法

1) 照射スケジュールの計算

例1. 速中性子線単独照射

速中性子線を週3回照射コースで15回照射で治療したい．線量はいくらか．

又もし，この照射スケジュールで10回まで照射したが，あと4回で打切りたい．線量はいくらにしたらよいか．

（解）1. Table 1から15回照射で $TDF_{(beq)}$ を100にする1回線量は110rad である．

2. Table 1から110rad，10回照射での $TDF_{(beq)}$ は66.7であるので，4回照射で $TDF_{(beq)}$ 33.3にする1回線量は133rad である．

例2. 速中性子線のX線との boost 治療

X線治療を1回線量200rad，週5回照射コースで20回まで照射した．後速中性子線を週3回照射コースで6回照射で治療したい．線量はいくらにしたらよいか．

（解）X線200rad，20回照射の $TDF_{(beq)}$ は66.7であるので速中性子線を6回照射で $TDF_{(beq)}$ を33.3にする速中性子線1回線量は Table 1 から94rad となる．

例3. 速中性子線のX線との mixed beam 治療

1. 速中性子線3回，X線2回（1回線量200rad）の週5回照射の mixed beam 治療においてX線治療1回線量200rad，週5回照射コースに相当する速中性子線1回線量を求めよ．

（解）Table 2からX線200rad に相当する中性子線量は56.5rad である．

2. 前問例3—1と同じ速中性子線3回，X線2回の週5回照射コースで，速中性子線の線量を増やし，速中性子線の腫瘍への効果を期待したい．速中性子線の1回線量を70rad とした場合，X線の1回線量はいくらにしたらよいか．

（解）(10) 式，(9)式を用い，X線1回200rad，5回照射の $TDF_{(beq)}$ は17.0であり，速中性子線70rad，3回照射の $TDF_{(beq)}$ は13.1である．X線2回照射で $TDF_{(beq)}$ 17.0−13.1＝3.9にする線量は (10) 式を用い132rad となる．

以上，1点についての照射スケジュールを計算する例を示したが，次に生物学等価 TDF 分布を考慮し，体全体からみた照射線量を評価する治療計画法について示す．

2) 生物学等価 TDF 分布を考慮した治療計画法

Fig. 1 に120° 3門照射の場合の速中性子線とテレコバルトγ線の物理的線量分布を示す．速中性子線を左側半分に，テレコバルトγ線を右側半分に示してあるが，線量分布はほぼ等しく，左右対称である．なお，斜入射の補正はしていない．

Figs. 2 及び3に120° 3門照射の際の線量分布を TDF 分布でおきかえたものを，病巣中心に TDF を100，即ち full tolerance dose を照射した場合を示す．Fig. 2 は1日3門を照射した場合で，Fig. 3 は1日に1門を照射し，3回で3門が照射された場合である．両図とも，図の左側半分は速中性子線，右側半分はテレコバルトγ線照射の場合である．1日に3門を照射した Fig. 2 の方が1日1門を照射した Fig. 3 に比べ，病巣に線量が集中し，正常組織の障害を少なくする点で優れている．

次に生物学等価 TDF 及び物理線量の体内における値を積分し，正常組織の障害の程度を比較する．

Table 4 に120° 3門照射の場合と対向2門照射の場合の Figs. 1〜3 に示した患者体横断面内及び病巣内の物理線量（以下，体横断面全体及び病巣内の物理線量の積分値をそれぞれ $D_{int(body)}$，$D_{int(tumor)}$ と表わす），生物学等価 TDF の積分値（以下同様，$TDF_{int(body)}$，$TDF_{int(tumor)}$ と表わす）を示す．値はテレコバルトγ線1日3門照射の場合の $TDF_{int(body)}$ 及び $D_{int(body)}$ をそれぞれ100と

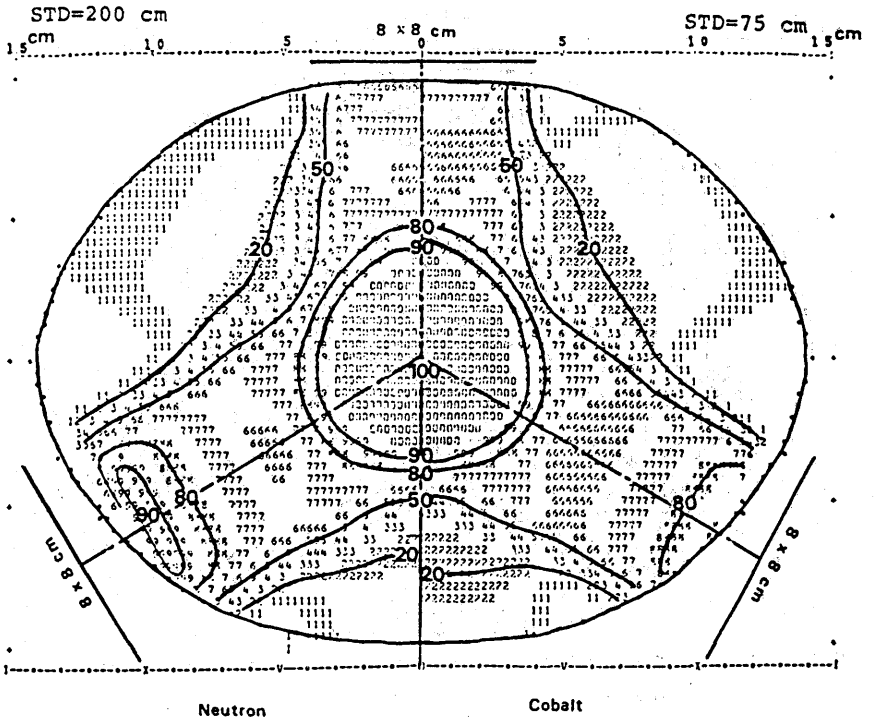


Fig. 1　Physical dose distributions of cyclotron neutrons and Telecobalt γ-rays on a cross section through the central axis in a three field arrangement of a single anterior port and two lateral-posterior ports angled at $\pm 120°$ on both side (8×8cm field size)

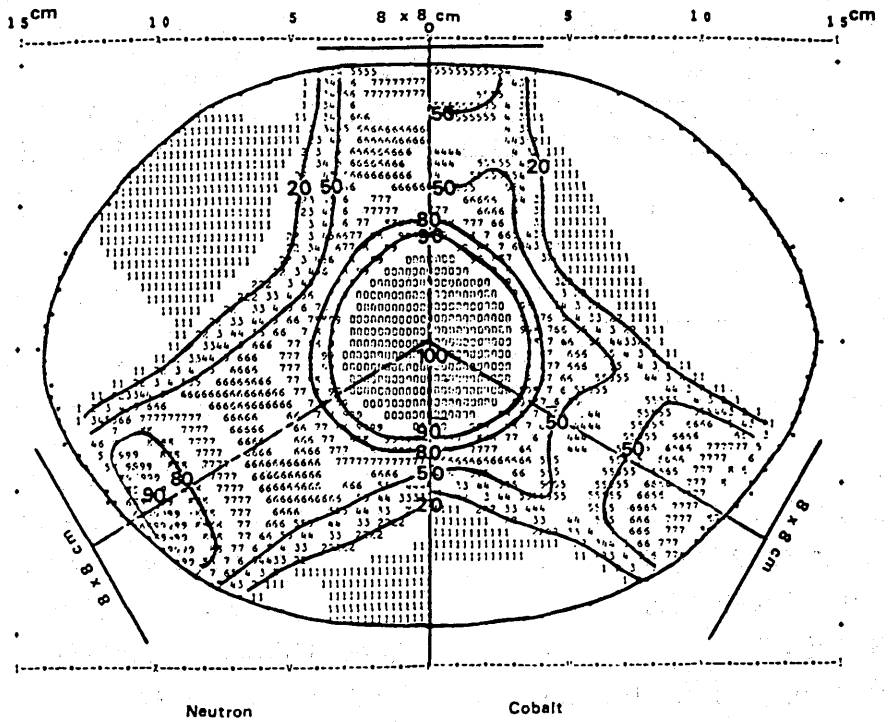


Fig. 2　TDF biological equivalent distributions for the treatment schedule of all field per session in the case of Fig. 1

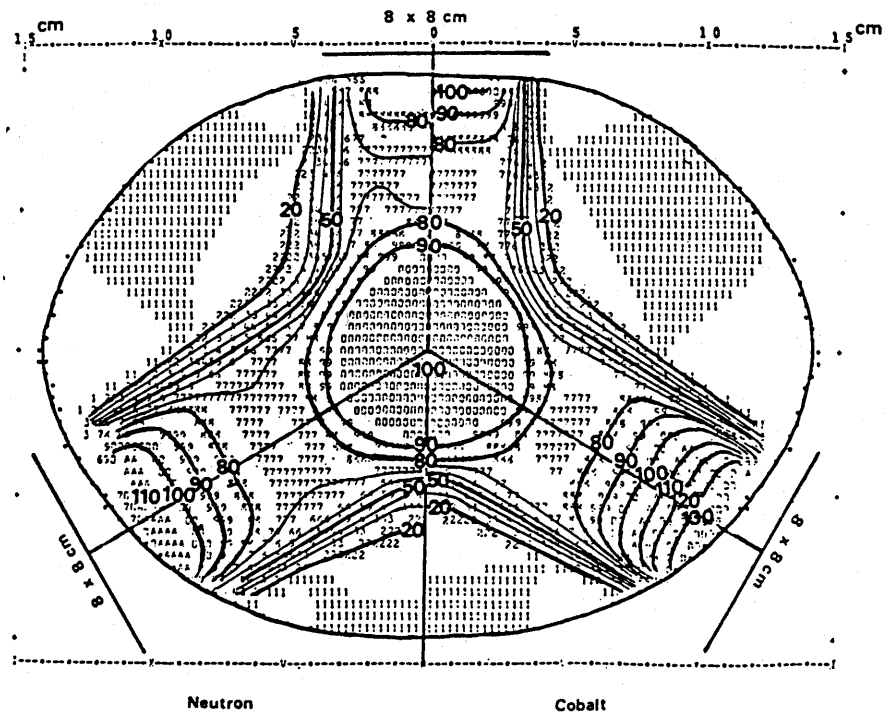


Fig. 3 TDF biological equivalent distributions for the treatment schedule of one field per session in the case of Fig. 1

Table 4 Relative integral TDF biological equivalents and physical doses on a cross section through the central axis in a three field arrangement of a single anterior port and two lateral posterior ports angled at ± 120° on both sided and parallel opposed fields (8×8 cm field size)

	3 fields				Parallel opposed fields			
	neutrons		cobalt γ-rays		neutrons		cobalt γ-rays	
	whole body	treatment region	whole body	treatment region	whole body	treatment region	whole body	treatment region
Integral $TDF_{(beq)}$ One field per session	138.1	31.4	138.7	31.6	114.4	31.5	113.7	31.6
All field per session	123.1	31.3	100	31.1	112.0	31.4	106.7	31.3
Integral physical dose	105.6	24.8	100	24.9	88.9	24.8	85.5	24.6

した相対値である．

病巣内の TDF_{int} 及び D_{int} は中性子及びテレコバルトγ線，ならびに120° 3門照射及び対向2門照射に拘らず変らず，それぞれ31.4，24.8である．しかし，体全体の値は異なる．

120° 3門照射の場合，速中性子線の $D_{int(body)}$ はテレコバルトγ線のそれと比べ6％多い．1日3門照射の $TDF_{int(body)}$ は速中性子線の方がテレコバルトγ線より23％も多くなるが，1日1門照射の $TDF_{int(body)}$ では両者とも同じである．

対向2門照射の場合，速中性子線の $D_{int(body)}$ はテレコバルトγ線のそれより4％多い．1日2門照射の $TDF_{int(body)}$ では速中性子線はテレコバルトγ線と比べ，物理線量とほぼ同じ5％多いが，1日1門照射の $TDF_{int(body)}$ では両者ともほぼ等しい．対向2門照射法は1日2門照射しても1門

照射しても TDF の値への影響は少ない．

正常組織の障害を減らすためには $TDF_{int(body)}$, $D_{int(body)}$ を減らすことが必要で，速中性子線治療では対向2門照射法が望まれるが，テレコバルトγ線治療では物理線量のみに注目すると対向2門照射法の方がよいが，生物学効果を考慮したTDFでは120°3門，1日3門照射法の方がよいと考えられる．

それ故，治療計画においては線量分布と同時にTDF 分布，及びそれらの積分値を併せ求め，検討することが必要である．

速中性子線治療の際，120°3門照射法を採用する場合は正常組織の障害を減らすには1日に3門を照射することが望まれ，この場合速中性子線の $TDF_{int(body)}$ がテレコバルトγ線のそれより23%も多くなるので，コバルト程度に抑えるためには線量を減らす必要があり，それは (9)式を用い求めると full tolerance 線量の84%となる．速中性子線の線量分布をテレコバルトγ線に全く同じにした場合，やはり $TDF_{int(body)}$ は16%多くなるので，同様に線量を88%に抑えなければならない．

治療効果は最終的には腫瘍の効果を併せ検討しなければならないが，速中性子線の治療効果比 (therapeutic gain factor) が1.2以上になることが望まれる．

考　察

現在，生物，臨床データを含め，速中性子線のX線との併用照射の効果に関する報告は皆無に等しい．速中性子線治療クリニカルトライアルにはX線との併用照射が含まれており，照射線量の標準化及び治療効果の検討を行う上で NSD, TDF の概念を導入し，生物学等価 TDF を提案した．そしてそれによる治療計画法，とくに正常組織の障害の観点からその具体例を示した．計算に用いた正常組織のパラメータ α, β について考察すると，Fowler は豚，マウスの皮膚のデータから，多分割照射（5～21回）については $\alpha_x=0.24$, 小分割照射（2～5回）については $\alpha_x=0.33$, であり，$\beta=0.11$になると報告し[7]，Field(1972)は動物及び患者のデータをまとめ $\beta=0.11$の時，$\alpha_x=0.26$になると報告し[5]，採用したX線の値 $\alpha_x=0.24$, $\beta=0.11$は5～30分割照射の皮膚効果を示す妥当な値と考えられる．速中性子線の α, β の値については Field の報告しかないが，速中性子線の分割照射による効果はX線に比べ小さく，$\alpha_n=0.04$を採用しても大きな違いはないと考える．

正常組織の指標として皮膚を用いたが，Hammersmith 病院では同じく皮膚を用いており[8)9)]，しかし M.D. Anderson 病院では粘膜反応が用いられている[10)11)]．現在皮膚以外の組織の多分割照射のパラメータ値は確立されていないのが現状であり，皮膚を用いることは一般的であると考える．とくに問題になるのは消化管などの速中性子線の RBE が皮膚より高い組織が照射領域に含まれる場合で，その時は慎重な治療計画をする必要がある．

生物学等価 TDF を用いて求められた (13) 式で示される RBE と報告されたデータとを比較する．

Field (1971) はそれまでに報告された4つの組織（皮膚，小腸，造血組織，軟骨）の RBE についてまとめ，RBE—速中性子線1回線量との関係はそれの両対数グラフ上で各組織とも直線で近似され，しかもそれらの傾きはほぼ一定となり，中性子線量に対する各組織間の RBE の比は一定になると報告した[12]．即ち，本報で求められた (13) 式も RBE—中性子1回線量との両対数グラフ上で直線となり，一致し，これは (13) 式を求める基礎となつている生物学等価TDFの考え方の正当性を認めるものと考える．Field のまとめた皮膚のデータから推定した (13) 式で示される傾きB及び外挿値 RBEs NSD_n^Bはそれぞれ−0.316, 13.6となり，(13) 式の−0.235, 9.14とは異なるが，$\alpha_n=0.04$, $\beta=0.11$, NSDn=1,000rad を用いると α_x 及び RBEs はそれぞれ0.31，1.53と求められ，小分割照射回数を含めた値の結果と考えられる．Table 3 に RBEs=1.53, $\alpha_x=0.31$ とした RBEN を示すが，本報で採用した値との

差は多くて0.3であり，多分割照射で用いられるRBEN の値に大きな違いがないことが分る．

ここで注意を要するのは1回照射に外挿し，それに相当すると考えられる NSD は実際の1回照射の線量とは異るので，1回照射の実験データから RBEs 値を求め用いても値は異る．

Field (1976) はその後の実験でマウスの肺の多分割照射の効果を $LD_{50}/_{40\sim180}$日を指標として，速中性子線，X線の α, β を求め，それぞれ $\alpha_n=0$, $\alpha_x=0.25$ (8～30分割)，$\beta=0.07$ になると報告した[14]．これより傾きは B=−0.27となり，皮膚の値に近いことが分る．又 NSDn=927ret, RBEs=1.85を (13) 式に代入し，RBE を求めると実験データとほぼ一致する[15]．

Hammersmith 病院で用いられている速中性子線治療は 16MeV d-Be 中性子による1回線量130 rad，週3回照射コースによる12回照射法（総線量1,560rad）で，その RBE は皮膚で2.8であり[8)9)13)]，M.D. Anderson 病院の速中性子線治療では 16MeV d-Be 中性子の RBE は2.65 (300rad/2回照射/週)，50MeV d-Be 中性子のそれは2.4 (330rad/2回/週) が用いられている[10)11)]．

本報の速中性子線は30MeV d-Be 中性子線であるので上記2施設で採用した RBE とはほぼ等価であると考えられる．

久津谷は速中性子線治療計画にX線等価 TDF の概念を提案し，それによる方法を示したが[16]，mixed beam, boost 治療などの中性子線量が少ない照射の場合，X線等価 TDF の値が小さくなり，しかもここで提案したX線等価 TDF は加法の行える TDF の性質がなかつた．その点本報告で提案した，X線等価 TDF 及び生物学等価 TDF はそれらの問題点が解決されている．又 Orton の TDF と生物学等価 TDF との相違をX線治療に関して述べると (1) full tolerance での値を101.9をから100という区切りのよい数値にしたこと，(2) 施設によつて α, β の採用する値がもし異つた場合，TDF の値は大きく変るが，生物学等価 TDF の値は影響が小さいことである．Ellis のパラメータ値を採用する場合は両者ともほぼ等しい．

現在放医研で速中性子線治療計画に生物学等価 TDF を試用しているが，従来の臨床経験と大体一致し，治療医に受け入れられている．

結　論

速中性子線治療，とくにX線などの線質の異つた放射線との併用照射を含めた場合の時間的線量配分を標準化し，治療効果の相互比較を行うために生物学等価 TDF を提案し，それによる治療計画法について述べた．

生物学等価 TDF は NSD, TDF の概念を基にして求められたが，速中性子線，X線に拘らず線量に対し等効果量として表わされる．即ち，生物学等価 TDF を基に求められた RBE 計算式と Field らの報告した RBE のデータと一致する．パラメータは皮膚を対象とし，速中性子線治療の正常組織の指標としてそれを用いることは現在，妥当であると考えるが，中性子線に好感受性の組織，例えば腹，胸部などの小腸，食道，頭部の眼の水晶体が含まれる場合はそれに応じた照射法を考慮する必要がある．

治療計画では生物学等価 TDF 分布及びそれの積分値も併せ求め，それを基に検討することも必要である．

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜つた東京女子医大放射線医学教室田崎英生教授に対し，深甚の謝意を表わします．また終始適切な御指導と御協力いただいた放射線医学総合研究所臨床研究部梅垣洋一郎部長，恒元博室長，飯沼武室長，古川重夫氏，小池幸子氏，物理研究部川島勝弘主任研究官に深謝いたします．

文　献

1) Ellis, F.: The relationship of biological effect to dose-time-fractionation factors in radiotherapy. Current Topics in Radiation Research, 4: 354—397, 1968
2) Ellis, F.: Dose, time and fractionation: A clinical hypothesis. Clin. Radiol., 20: 1—7, 1969
3) Orton, C.G. and Ellis, F.: A simplification in use of the NSD concept in practical radiotherapy. Brit. J. Radiol., 46: 529—537, 1973
4) Goitein, M.: The computation of time, dose and fractionation factors for irregular treat-

ment schedules. Brit. J. Radiol., 46: 529—537, 1973
5) Field, S.B.: The Ellis formulae for X-rays and fast neutrons. Brit. J. Radiol., 45: 315—317, 1972
6) 星野一雄，川島勝弘，平岡　武，久津谷譲：放医研サイクロトロンからの速中性子の線量分布．日医放会誌，37：248—255，1977
7) Fowler, J.F.: Experimental animal results relating to time-dose relationships in radiotherapy and the "ret" concept. Brit. J. Radiol., 44: 81—90, 1971
8) Catteral, M., Thomlinson, R.H. and Field, S.B.: An investigation into the clinical effects of fast neutrons. Methods and early observations. Brit. J. Radiol., 44: 603—611, 1971
9) Catteral, M.: Clinical experience with fast neutrons. Proc. Roy. Soc. Med., 65: 839—843, 1972
10) Hussey, D.H., Flethcher. G.H. and Caderao, J.B.: Experience with fast neutron therapy using the Texas A & M variable energy cyclotron. Cancer, 36: 65—77, 1974
11) Jardine, J.H., Hussey, D.H., Boyd, D.D., Raulston, G.L. and Davidson, T.J.: Acute and late effects of 16- and 50-MeV d-Be neutrons on the oral mucosa of rhesus monkey. Radiology, 117: 185—191, 1975
12) Field, S.B. and Hornsey, S.: RBE values for cyclotron neutrons for effects in normal tissues and tumours as a function of dose and fractionation. Europ. J. Cancer, 7: 161—169, 1971
13) Parnell, C.J. and Bewley, D.K.: Dosimetry of the fast neutron beam produced by the MRC cyclotron. Brit. J. Radiol., 49: 298, 1976
14) Field, S.B., Hornsey, S. and Kutsutani, Y.: Effects of fractionated irradiation on mouse lung and a phenomenon of slow repair. Brit. J. Radiol., 49: 700—707, 1976
15) Hornsey, S., Kutsutani, Y. and Field, S.B.: Damage to mouse lung with fractionated neutrons and X-rays. Radiology, 116: 171—174, 1975
16) 久津谷譲，古川重夫，梅垣洋一郎，恒元　博，飯沼武：速中性子線治療における病巣線量および線量分布の計算—とくに生物学的等価線量の計算．癌の臨床，23：284—295，1977

医用電子と生体工学 21:166-173,1983

CTを用いた放射線治療計画用ビームポインタシステム*

中村 譲**・遠藤 真広**・飯沼 武**

1. 緒言

放射線治療における治療技術は，癌病巣に線量を集中させ，周囲の正常組織への被曝線量を最少にした空間的および時間的線量分布（以下この線量分布を最適線量分布という）で精度よく照射し，癌を治療させる方法を見いだすことにある。個々の患者の最適線量分布を精度よく求めるためには，患者の①腫瘍の状況，ならびに癌病巣の位置および拡がり，②体横断像においては体輪郭ならびに内部臓器の位置，輪郭，さらに組織の不均質性，すなわち電子密度などの定量化した患者データを取得することが必要である。近年開発されたX線コンピュータ断層撮影（computed tomography；以下CTという）により，容易にしかも比較的短時間にそれらの条件を満たした病巣部の横断画像が得られるので[1~4]，CTが治療計画に利用されている。その結果，従来の治療計画で用いられているX線位置決め装置等により決定された照射野などの照射条件が，CTを用いた治療計画により半数以上も変更されたという報告もある[5~8]。またCTにはコンピュータシステムが使用されており，CT画像を直接利用して線量分布計算を行うプログラムが開発され，CTに組み込まれつつある[9,10]。線量分布計算を精度よく行い，さらに決定した照射条件を患者体表面上に精度よくマークできれば，CTを用いた治療計画はより効果的となる。現在のCTには照射条件をマークする付帯装置がなく，直接患者へマークすることは不可能である。そこでCTに接続し，CTのコンピュータシステムを用い，CT画像を直接利用して治療計画を行い，決定した照射条件を患者体表面上に直接マークするビームポインタシステムを作成した。

2. 方法

2·1 ビームポインタシステムの基本設計

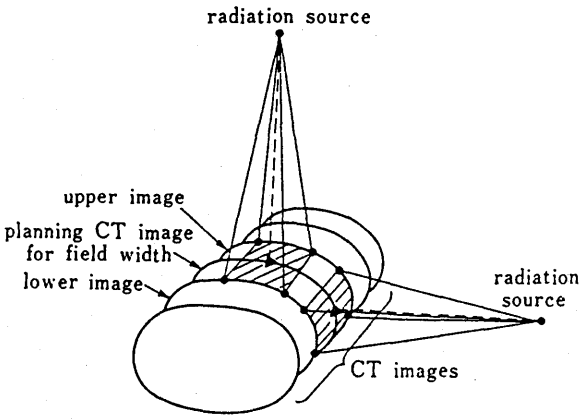
まず，CT画像を用いて治療計画を行うビームポインタシステムを作成するうえでの基本方針を示す。

ビームポインタシステムの基本システムには，CT（Pfizer/AS & E 全身用CTモデル450）およびそのコンピュータシステム（DEC LSI-11）を使用する。照射条件を患者に位置決めするためのハードウェアを新たに作り，しかもコンピュータ制御を可能とする。位置決め装置はCTに付設させ，撮影したCT画像を直接用いて治療計画し，決定した照射条件を患者にマークすることを一貫して行うこととしてそのソフトウェアを作成する。操作はCTのオペレーションコンソールを用い，CRTに表示したCT画像を見ながら対話形式で治療計画を行う。

本報で使用する治療計画とは，CT画像を用いて最適線量分布となる照射条件を決定することを主として意味し，通常は決定した照射条件を患者に位置決めし，確認するまでを含める。また患者に位置決めする照射条件は，各ビームの線源位置からのビーム中心軸および照射野コーナ，ならびに病巣中心の前（上）方点および左右の側方点である。

次にCT画像を用いて照射条件を決定し，それを患者に位置決めする際の基本的考え方を示す。

撮影される患者のCT画像と治療装置の線源との相対的位置関係は第1図に示す関係にあると考える。すなわち，CT画像は立体空間にある患者の体横断画像で，通常は患者の体軸方向に対して垂直に，しかも平行に並んでいる。線源はその周囲にあり，ビーム中



第1図 CTを用いた治療計画における患者のCT画像と治療装置の線源との位置関係

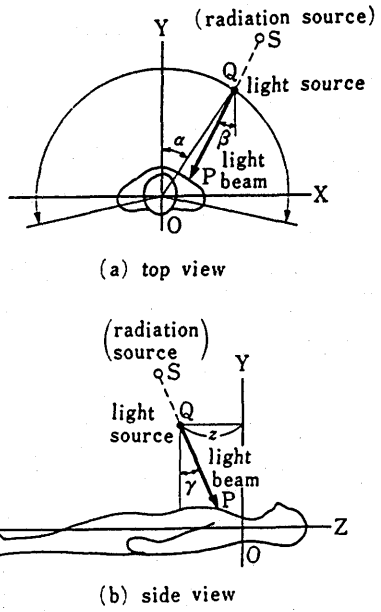
Fig. 1 Schematic arrangement of CT images of a patient and radiation sources in treatment planning used CT images

* 昭和57年5月17日受付，昭和57年12月6日改訂
** 放射線医学総合研究所臨床研究部

心軸は病巣中心を通り，一般の外部照射の場合の線源位置は病巣中心を通る平面上にあって，しかも病巣中心から等距離の位置にある。CRT に CT 画像とあわせ表示されるビーム中心軸および照射野，ならびに照射条件を患者に位置決めする際のこれらの照射条件は，第1図に示す立体的位置関係を考慮し，あたかもこの線源位置から照射されているように表示され，マークされる。

位置決め装置の設計・製作

位置決め装置は照射条件を精度よく患者へマークすることを基本に考え，照射条件を1点1点光線でマークする方式を採用した。そこで光学的位置決め装置の基本動作パラメータは第2図に示す四つのパラメータを考えた。すなわち，①光源位置を患者横断面内を半径（r）で回転し（αという），かつ②患者の体軸方向に並進し（z），さらに③光線の照射方向を2軸，横断面方向（β）および縦断面方向（γ）に回転する四つである。



第2図 光学的位置決め装置の基本動作パラメータ
Fig. 2 Schematic illustration of the parameters of the optical positioning apparatus

患者へのマークは患者の上方から左右 100° の範囲の通常用いられる照射条件のすべてについて行え，しかも患者体表面上での指示精度を ±1 mm にすることを設計目標とした。各動作パラメータはパルスモータで動作させることとして，その動作条件を第1表に示す。

光学的位置決め装置は光学ヘッド部とその駆動部とからなり，光学ヘッドは He-Ne レーザを光源にもち，レーザ光をファイバグラスで導き，ファイバヘッドから光線として照射される。設計された光学的位置決め装置の全体図および光学ヘッドをそれぞれ第3図（a）および（b）に示す。

第1表 光学的位置決め装置の動作パラメータとその動作条件
Table 1 Characteristics of the mechanical parameters to control the optical positioning apparatus

パラメータ	動作範囲〔ステップ〕	1ステップ当りの実動作
α	−2 000〜2 000 (−100°〜100°)	0.05°
β	−2 400〜2 400 (−120°〜120°)	0.05°
γ	− 900〜 900 (− 45°〜 45°)	0.05°
z	− 240〜 0 (− 30〜0cm)	1.25mm

光源の回転半径（r）60 cm

製作され CT に取り付けられた光学的位置決め装置を第4図に示す。

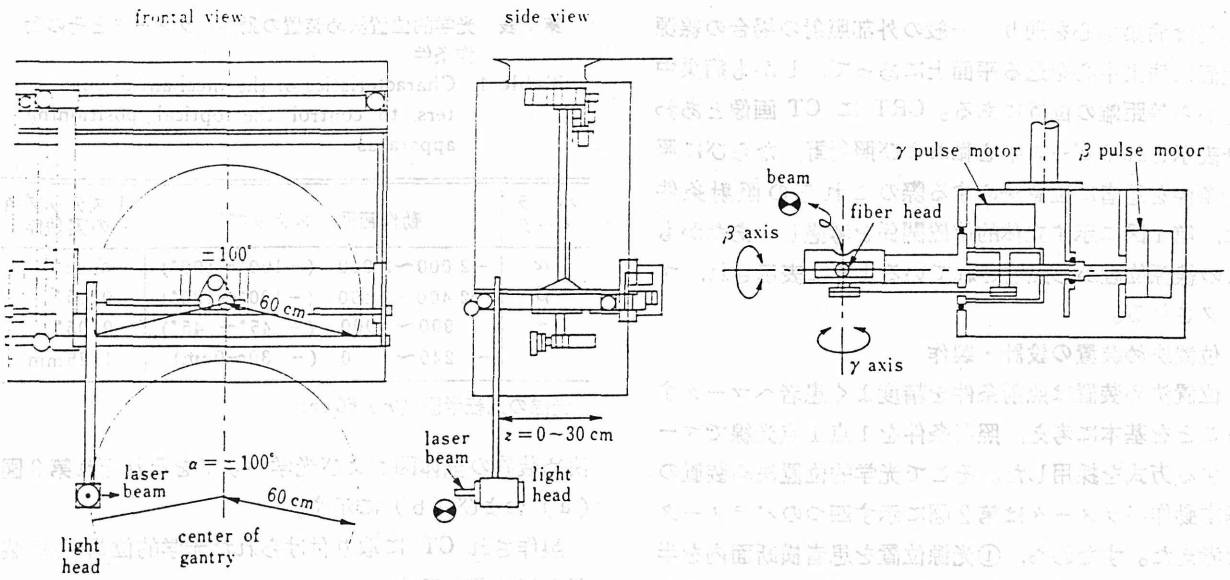
2·2 ビームポインタシステムの操作法

ビームポインタシステムによる治療計画の操作手順を第5図に示す。すなわち，CT によって撮影された CT 画像を CRT に表示し，さらに病巣，ビーム方向を設定し，ビーム中心軸および照射野をトラックボールおよびノブ等を操作して CT 画像に重複表示し決定する。決定した照射条件を光学的位置決め装置を用いて患者体表面上にマークする。実際の操作では，①患者を CT の撮影台にのせ，CT の撮影からマークまでを連続して行う場合と，② CT の撮影から照射条件の決定まで時間を要する時，患者をいったん撮影台から下ろし，マークを別に行う場合のどちらでも行える。前者の場合は癌の部位および stage 等があらかじめわかり，その照射術式が決められていて，病巣の位置および大きさを確認することにより照射野の設定を容易に行える時に用いられ，後者の場合には病巣を取り囲む組織に不均質組織や放射線感受性の高い特定臓器が隣接し含まれる時線量分布計算を行い，最適線量分布を求めてからマークを行う場合が含まれる。その場合患者を撮影台から下ろす際には CT 撮影室内のサイドおよびフロントポインタ等を用い，再設定の際の基準点を患者にマークする必要がある。CT 画像を用いた線量分布計算は CT コンピュータに組み込まれたプログラム（CTRT*）が用いられる。

治療計画の操作手順をさらに順を追って示す。

1) CT により撮影された病巣部の CT 画像およびローカライザ画像（スキャノグラム）を登録する。CT 画像撮影のスライス位置（cut position）も入力す

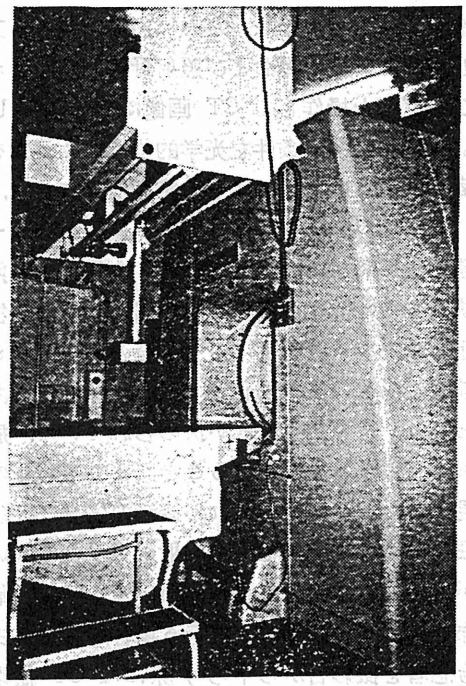
* Atomic Energy Canada, Ltd. が開発した線量分布計算プログラム（TP-11）を基に，Pfizer 社が CT 画像を用いて直接線量分布計算が行えるように開発したプログラム



(a) the overall structure　　(b) a light head portion

第3図　光学的位置決め装置の構造図

Fig. 3 Diagrams of the optical positioning apparatus

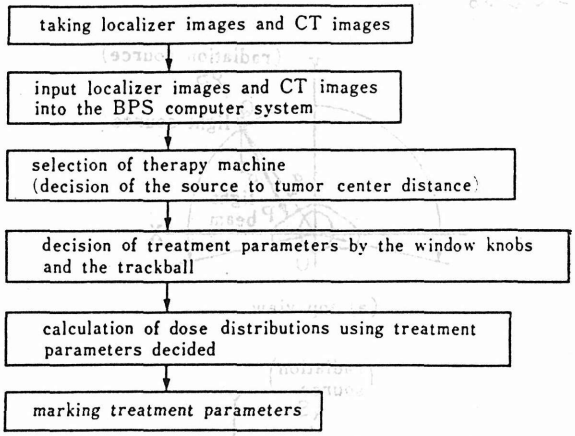


第4図　CT に取り付けられた光学的位置決め装置の外観

Fig. 4 Photograph of the optical positioning apparatus with CT scanner

る。CT 画像の登録の際，病巣領域の両端画像および病巣の拡がりが最大となる CT 画像を照射野決定画像として指定する。病巣領域の体軸方向の両端画像は照射野縦方向の上限および下限画像となる。照射野決定画像は横照射野の決定に使用される。

2) 治療装置を選択する。使用する治療装置の STD（線源-病巣間距離）はあらかじめ入力されており，線源位置は縦照射野の中心の面上にあり，3)で入力される病巣中心から距離 STD の所にある。CT 画像上に表示される照射野はあたかもその線源から照射されているように表示される。



第5図　ビームポインタシステムの操作手順

Fig. 5 Operation of treatment planning for the patient beam positioning system

3) 登録された照射野決定画像を CRT に表示し，照射野およびビーム方向等を CT 画像に重複表示し，病巣領域に適する照射野をあらかじめ定められた照射術式により設定する。線量分布計算が必要な場合は CTRT プログラムを用い行う。時間を要する場合は患者の皮膚面に基準点をマークし，患者を撮影台から下ろす。照射条件が決まった段階で再度患者を撮影台にのせ，基準点に合わせる。必要があれば CT を撮影し再チェックする。

4) 決定した照射条件を患者体表面上に光学的位置決め装置を用いてマークする。

2·3　照射野の決定法

本方式による照射野のマークは一般の外部照射に用いられている矩形照射野の場合に限られる。それゆえ，各門の照射野コーナは4点である。照射野の縦方向は体軸を，横照射野は体軸に直角方向とする。

（1）　縦照射野　　縦照射野は上限および下限画像の撮影位置から決定される。さらにローカライザ画像を CRT に表示し，縦照射野の上限および下限位置をノブにより入力する方法と，上限画像の撮影位置と縦照射野をキーにより数値として入力する方法も可能である。

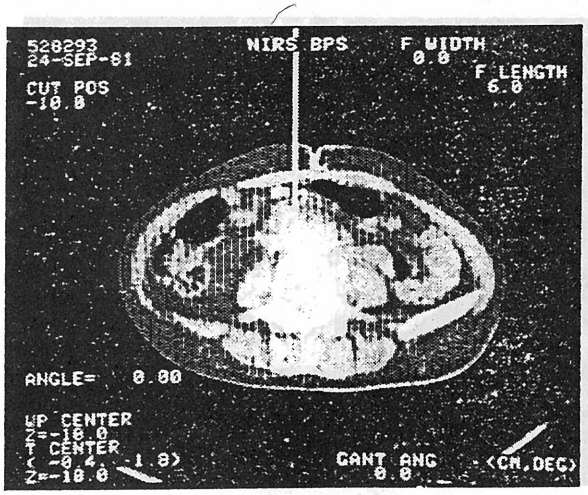
（2）　横照射野　　横照射野の入力方法を第6図に示す。まず，① CRT に照射野決定画像を表示し，② 病巣中心をトラックボールにより入力する。次に③ビーム方向（中心軸）は病巣中心を回転中心にし，ノブ (mean) により入射角を入力する（第6図(a)）。④ 照射野はノブ（width）を回転することにより照射幅を開閉し，ちょうど病巣領域と思われる位置を指定する（第6図(b)）。

以上の操作は CRT を見ながら対話形式で行われる。設定した照射野は数値として CRT に表示され，その値を参考にしながら設定できる。

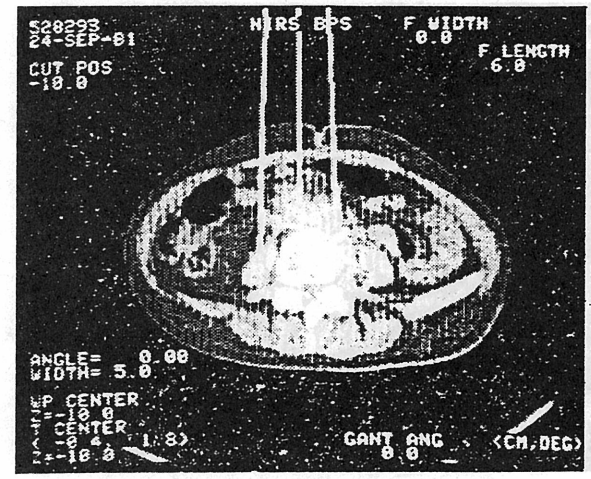
多門照射の場合は以上の操作を繰り返す。2門目および3門目が入力された例を第6図（c）および（d）に示す。マークの最大門数は3門．またマークできる範囲は機械的仕様から患者横断面の上方からの回転角約 ±100° までである。

また子宮頸癌などの治療に用いられる対向2門照射で，回転中心を病巣中心でなく体中心にした特殊な照射法の考慮も含めた。すなわち，まず病巣中心，その前方および後方の皮膚表面上の点を入力し，体中心は自動的にそれらの中点として求められ，照射野は前述同様の方法で入力する。

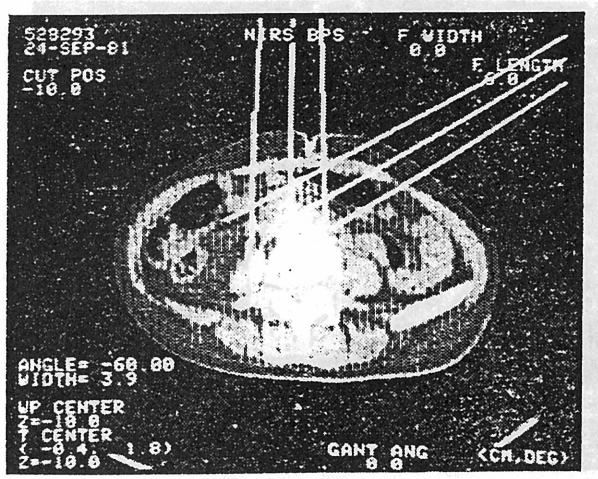
（3）　照射野の確認　　照射野決定画像を用いて設定した各門の入射角および照射野を他の CT 画像上に表示してその適否を確認する。すなわち，各 CT 画



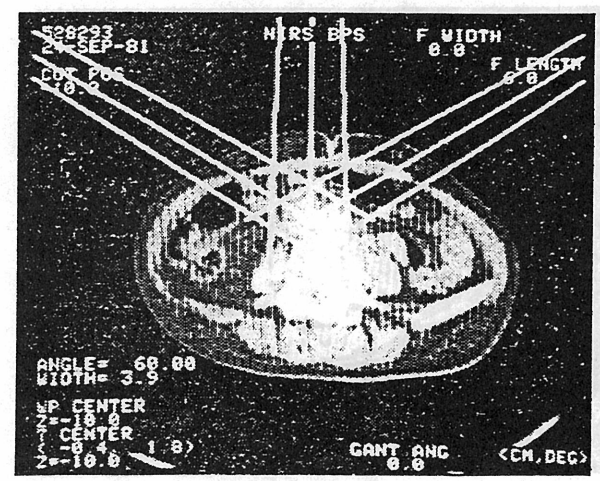
（a）　1門目のビーム方向の入力



（b）　同照射野の入力（1門目の設定）



（c）　2門目の設定



（d）　3門目の設定

第6図　照射野決定画像を用いてビームの入射方向と照射野を設定する手順

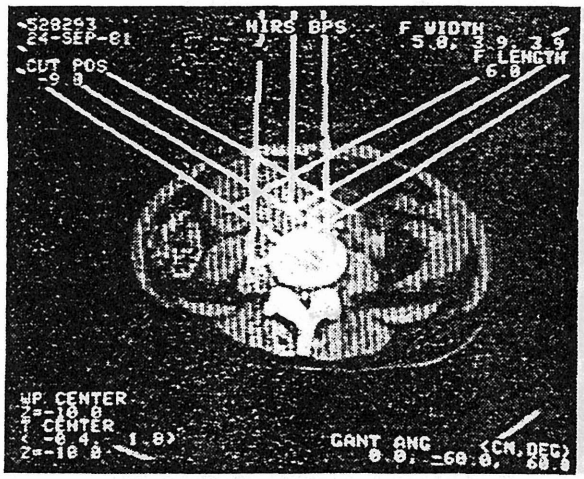
Fig. 6　Manipulation of directions and treatment field widths of beams superimposed on a displayed width planning CT image

像上に表示された照射野内に放射線感受性の高い臓器が含まれたり，一方病巣が照射野内に完全に含まれない場合は，病巣中心位置を変えたり，照射野を広げたりして修正する。照射野決定以外の CT 画像への照射野の表示は次のようにして行った。

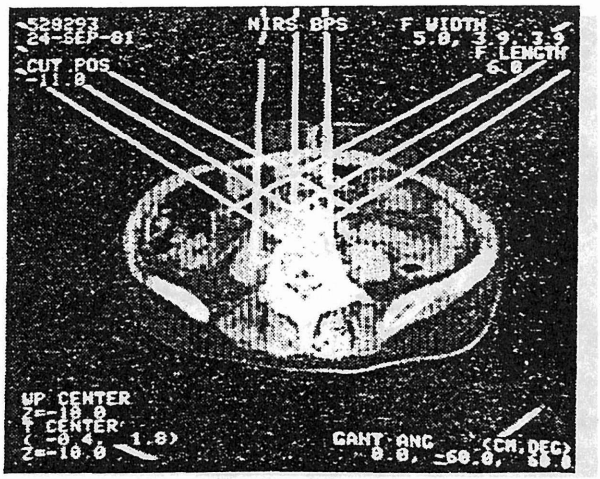
まず，照射野決定画像上の各門の病巣中心での照射野の両端の点を総照射野の両端画像，すなわち上限および下限画像上にそれぞれ投影する。次に線源と投影された4点とを結び，それによってできる空間における四角錐が照射される領域である。これを各 CT 画像の位置でのスライス面で切り，照射領域に含まれる部分を実線で示し，それを CRT の CT 画像に重ねて表示する。上限および下限画像の間の CT 画像にはそれが表示され，それ以外の CT 画像には示されない。

第7図に CT 画像上に表示された照射野の例を示す。第7図（a）および（b）は病巣中心から 1.0 cm 上下の CT 画像を，（c）は照射野端，すなわち上限画像を，（d）は照射野上限画像より 1.0 cm 上方，すなわち照射野外の CT 画像をそれぞれ示す。第7図（a）および（b）は病巣が完全に照射野内に含まれており，（c）はビーム方向からみて病巣中心から下方のみが含まれ（しかし表示は一部分のみ表示），（d）は照射野外のためビーム中心軸のみ表示されている。

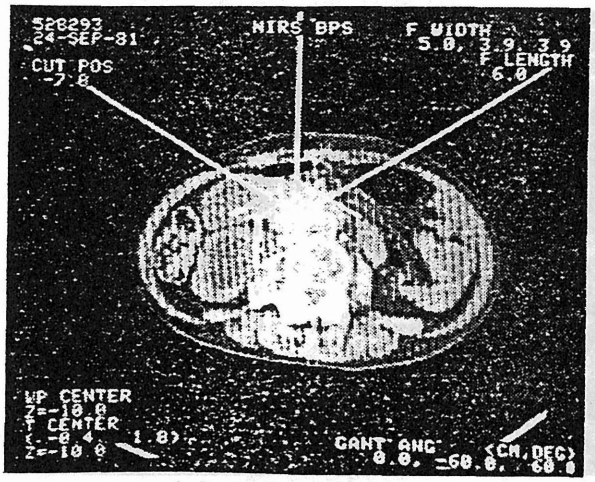
また照射野の適否を判定するためには，計算された線量分布をみて確認することも必要である。線量分布計算には CTRT プログラムを使用する。例で示した子宮頸癌の腹部旁大動脈リンパ節転移癌治療の最適線量分布[11]として決定した病巣中心画像上の線量分布を第8図に示す。線量分布はコバルト-60 ガンマ線による前方からの3門照射で，両側の2門には 45° ウェッジフィルタが使用され，病巣中心での線量比は両側の2門に対し前方中央の1門を 73.2% として照射し，病巣中心での線量を 100% にして CRT にカラーで表示したものである。線量分布は病巣に集中し，しかも線量は十分 80% 内に入っており，良い線量分布で



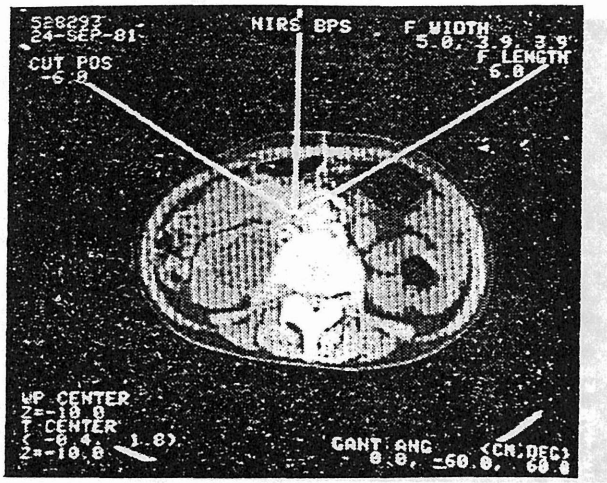
（a）照射野決定画像 1cm 上方



（b）1cm 下方



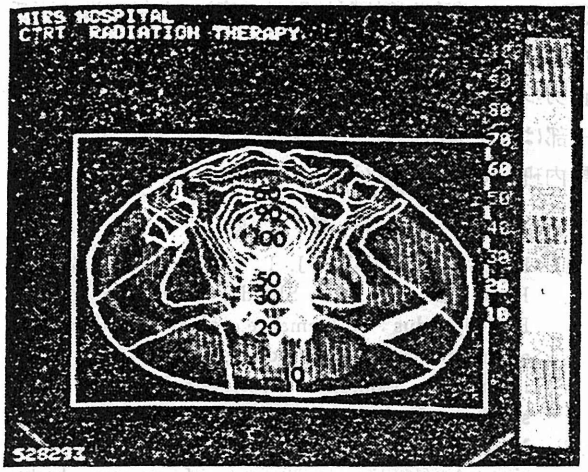
（c）照射野上限画像上



（d）上限画像 1cm 上方

第7図　設定した3門のビーム方向と照射野を他の CT 画像に表示し，その適否の確認

Fig. 7 Confirmation of treatment parameters by observing field widths and directions of three beams superimposed on other CT images



第8図 子宮頸癌の腹部旁大動脈リンパ節転移癌治療のテレコバルト前方3門照射の最適線量分布

Fig. 8 An example of the optimum dose distributions on a width planning CT image in a three field arrangement with Telecobalt calculated by the CTRT program for para-aortic gland metastases of the carcinoma of cervix uteri

第9図 光学的位置決め装置を用いて照射条件を患者体表面にマークしている状況

Fig. 9 Photograph of the mark of treatment parameters on the patient skin surface using the optical positioning apparatus

あると考える。

2·4 照射条件の患者への位置決め

患者に位置決めされる照射条件は，前述したように病巣中心に前方点および左右の側方点，ならびに各門のビーム中心軸および四つの照射野コーナである。それらの各点に対する光学的位置決め装置の四つの動作パラメータは次のように決められる。

まず，第2図に示すように体軸方向をZ軸とし，その横方向をX軸，縦方向をY軸とする。次にマークする点（P）と線源（S）とを結び，Z軸の周りに半径60 cm の円筒を作り，直線 PS との交点を Q とする。直線 QP の下方からのフレ角が β，Q と原点（O）とを結び直線 QO の Y 軸からのフレ角が α，Z 軸方向におけるQのY軸からの距離が z，直線 QP のY軸からのフレ角が γ とそれぞれなる。

これらの動作パラメータは自動的にコンピュータで計算され，目的とする点がファイバヘッドから発せられるレーザ光線により指示される。指示された体表面上の点をマジックインク等でマークする。光学的位置決め装置により患者体表面にマークされている状況を第9図に示す。皮膚面でのレーザ光は幾分拡がり約6 mmφ である。マーク終了後必要があればマークされた照射野等にカテーテル用のキーフ線等を張り，CT 画像を撮影し確認する。

3. 結果および考察

製作されたビームポインタシステムによるマークの総合精度は，現時点では CT ガントリー中心軸上で設定値に対し ±2.0 mm で設定可能である[12]。光学的位置決め装置自体の指示精度は，第1表に示した動作パラメータの値から，設計目標である皮膚面上の値 ±1 mm に十分近い精度が得られるが，設計目標値より幾分悪いのは，CT および撮影された CT 画像の絶対座標に対する光学的位置決め装置の動作パラメータの据付誤差が含まれるからで，その精度を上げることにより設計目標値に達するものと考えている。

ビームポインタシステムを用いた治療計画に要する時間は約 50 分である。すなわち CT 画像の撮影に 1 cm 間隔で 11 スライス程度撮影するものとして 15 分，照射野設定の治療計画に 15 分，1門当りのマークに5分程度を要する。また線量分布計算が必要な場合にはさらに 20 分程度の時間を必要とする。本システムではデータの転送に他の媒体を介することなく，CT コンピュータ内で行えるので結果的には時間の短縮につながると考えている。時間短縮のためにはより臨床経験を積み，操作の簡易化を図り，さらにソフトウェアの改善が必要である。またマークを一連の操作として行わずに別に分けて行えば，患者が撮影台上にいる時間は CT の撮影と照射条件をマークする時で，しかも別々に行えるので患者への負担はなくなる。

照射野のマークは患者の上方から左右 100° の範囲内が可能であり，それ以上の角度では撮影台の天板により不可能である。こうした範囲外の角度の照射野のマークを行いたい場合は，病巣中心に対し 180° 回転した反対方向にマークをし，照射する際治療装置のガントリーを逆に 180° 回転して行う方法を採用している。

次に CT 画像を用いた治療計画の問題点として，横照射野に比べ縦照射野の精度が悪いことがあげられ

る。CT の撮影間隔をより狭くする方法によりある程度解決できるが，撮影枚数が増し撮影時間が長くなる。画質の良いローカライザ画像を併用する方法が考えられる。縦照射野の入力の際，ローカライザ画像を用いる方法および任意に数値で入力できる方法も取り入れた。また患者病巣部の CT 撮影の体位について治療照射時と同体位でなければならないが，撮影とマークする時の時間による変動，呼吸による動き，さらに基準点による患者設定の再現性などを考慮したマークは当然考慮しなければならない問題であり，今後の課題と考えている。

最後に光学的位置決め装置について述べる。位置決め装置を作成する際照射条件を精度よくマークすることと同時に，マークの際の患者との衝突，CT 撮影の際の支障が起こらないように考慮された。その結果，天吊型とし，光学ヘッドの回転半径（r）を 60 cm にし，しかもマークする範囲が広いので，駆動機構は大きくなり，重量も重く（約 300 kg）なった。また指示精度を上げるためにパルスモータを用いたので，マークに時間を要することになった。光線に He-Ne レーザを用いたが，皮膚面では散乱等により幾分ビームサイズが大きくなるが，輝度および焦点などの観点から最適であると考えている。

4. 結　　論

CT 画像を直接利用して治療計画し，決定した照射条件を患者体表面にレーザ光線でマークする光学的位置決め装置を開発，試作した。その動作パラメータおよび動作条件は，光学ヘッドを患者横断面内での回転半径（r）を 60 cm とし，上方からの回転角（α）を ±100°，体軸方向への並進（z）を 0～300 mm，光線の横断面内の下方からのフレ角（β）を ±120°，縦断面内のフレ角（γ）を ±45° とし，またパルスモータの 1 ステップ当りの回転角を 0.05°，並進距離を 1.25 mm としてシステムを作成した。実用的照射条件をマークするには十分である。現時点での総合指示精度は CT ガントリー中心軸上で，設定値に対し ±2.0 mm 以内で設定可能である。CT を安全に撮影し，かつマークを安全に行うために光学的位置決め装置は天吊型とし，光学ヘッドの回転半径を 60 cm にしたため，駆動機構は大がかりなものとなった。

本装置の開発により，CT の利点を生かした治療計画の実現に寄与するものと考えている。

謝　　辞

本研究にご協力いただいた放医研病院部村上優子（現秋田大学医学部放射線医学教室），久保田進の両氏ならびに旭メディカル(株)井上雅央，滝沢茂夫，大島正明の各氏に厚く感謝の意を表します。また本研究の一部は厚生省がん研究助成金（54-34 松田班，56-42 尾内班）の援助を受けた。

参 考 文 献

1) E. C. McCullough, J. T. Payne, H. L. Baker, R. R. Hattery, P. F. Sheedy, D. H. Stephens & E. Gedgaudus : Performance evaluation and quality assurance of computed tomography scanners with illustration from the EMI, ACTA and Delta scanners, Radiology, 120, 173/188 (1976)
2) M. E. Phelps, E. J. Hoffman & M. M. Ter-Pogossian : Attenuation coefficient of various body tissues, fluids and lesions at photon energies of 18-163 keV, Radiology, 117, 573/583 (1975)
3) J. R. Stewart, J. A. Hicks, M. L. M. Boone & L. D. Simpson : Computed tomography in radiation therapy, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 4, 313/324 (1978)
4) R. A. Geise & E. C. McCullough : The use of CT scanners in megavoltage photon-beam therapy planning, Radiology, 124, 133/141 (1977)
5) J. E. Munzenrider, M. Pilepich, J. B. Rene-Ferrero, I. Tchakarova & B. L. Carter : Use of body scanner in radiotherapy treatment planning, Cancer, 40, 170/179 (1977)
6) D. P. Ragan & C. A. Perez : Efficacy of CT-assisted two-dimensional treatment planning : Analysis of 45 patients, Am. J. Roentgenol., 131, 75/79 (1978)
7) M. Goitein, J. Wittenberg, M. Mendiondo, J. Doucette, C. Friedberg, J. Ferrucci, L. Gunderson, R. Linggood, W. U. Shipley & H. V. Fineberg : The value of CT scanning in radiation therapy treatment planning : A prospective study, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 5, 1787/1798 (1979)
8) P. H. Hobday, N. J. Hodson, J. Husband, R. P. Parker & J. S. Macdonald : Computed tomography applied to radiotherapy treatment planning : Techniques and results, Radiology, 133, 477/482 (1979)
9) E. S. Chernak, A. Rodringues-Antunez, G. L. Jelden, R. S. Dhallwal & P. S. Lavik : The use of computed tomography for radiation therapy treatment planning, Radiology, 117, 613/614 (1975)
10) M. R. Sontag & J. R. Cunningham : Clinical application of a CT based treatment planning system, Computerized Tomography, 2, 117/130 (1978)
11) 久津谷譲，恒元　博，古川重夫：膀胱癌治療の最適照射法に関する研究，日本医学放射線学会雑誌，37, 140/147 (1977)
12) 中村　譲，遠藤真広，飯沼　武：CT を用いた放射線治療計画用ビームポインタシステムの精度，投稿予定

Patient Beam Positioning System for Treatment Planning Using CT Images*

Yuzuru KUTSUTANI-NAKAMURA**, Masahiro ENDO**, Takeshi A. INUMA**

Computed tomography (CT) provides information about patient contours and localization of both tumor and sensitive normal structures, and is expected to significantly improve the accuracy of calculated dose distributions in treatment planning. Therefore, most whole body CT scanner systems commonly include software for dose distribution calculation in treatment planning. But it is usually impossible to mark treatment parameters, such as the beam directions, corners of radiation fields and the center of tumor, on the skin surface of a patient.

We have developed a new optical positioning apparatus (OPA) and attached it to a commercial CT scanner (Pfizer/AS & E model 450). We have also developed an operation software for consistently carrying out treatment planning using CT images and for marking the determined treatment parameters on the patient skin surface. It was named the patient beam positioning system (BPS).

The OPA is an optical apparatus which can irradiate a laser spot beam for any direction on the patient's skin surface. Four parameters are needed to control the OPA. The source position of the light spot beam can be rotated around the central axis of the gantry on the transaxial plane (α rotation) and it can be translated in the direction of the central axis (z translation). The light spot beam can be aligned in any direction by two axis rotation of tilt angles on the transaxial plane (β rotation) and on the longitudinal plane (γ rotation). α of the rotation angle is within $\pm 100°$ and z of the translation length is 0-300 mm. β of the tilt angle on the transaxial plane is within $\pm 120°$ and γ of the tilt angle on the longitudinal plane is within $\pm 45°$.

The OPA is connected with the computer system (DEC PDP LSI-11) of the CT. By observing CT images on the CRT screen of the CT console, target volume is defined, and field size and beam direction of each beam are decided enclosing the target volume by interactive operation. The operation software is in three parts. The first is the program to manipulate treatment parameters superimposed on a displayed CT image. The second is the program to calculate dose distributions using the determined parameters. For this purpose, we use Pfizer's CTRT program based on the TP-11 treatment planning system. The third is the program to control the OPA according to parameters determined in the former program.

In this report on the first version of the software, the center of tumor, and the central beam axes and the four corners of the rectangular fields are marked on the skin by the OPA. The spot size of laser beam is about 6 mm and total accuracy of hardware for marking on the skin surface is within ± 2 mm. Clinical work using the BPS has been started.

* Received on May 17th 1982, Revised on Dec. 6th 1982
** Clinical Research Division, National Institute of Radiological Sciences, Chiba

4．速中性子線治療の生物学

放医研サイクロトロン速中性子線の細胞致死効果

大　原　　弘，五日市　ひろみ
野　尻　イ　チ（生理病理研究部）
横　田　昌　彦（日大歯学部　研究生）

Study on the Effects of NIRS Cyclotron-Produced Fast Neutrons Cultured Mammalian Cells

Hiroshi Ohara, Hiromi Itsukaichi, Ichi Nojiri and Masahiko Yokota*
Division of Physiology and Pathology
* Nihon Univ.

Various lines of cultured mammalian cells, including 8 human and 5 rodent cell lines, showed different radiosensitivity against 30 MeV neutrons. Particularly, the width of shoulder in their survival curves was varied from cell line to cell line, so that RBE-s as a function of survival levels was also varied. However, the obtained data indicated that RBE-s in terms of Do values of the survival curves was close to 1.7. It was also found that cell killing was found closely associated with the change in LET of neutrons beams. The results suggest that the RBE-s of neutrons on cell killing is variable in a low dose range, but at high dose range it is represented by RBE of Do. Multi-fractionation schedules were found to be effective for cell inactivation with less ability of repair.

1．緒　言

培養細胞を用いて試験放射線の致死効果を調べる意義は，試験放射線の生物学的効果を定義する基本的な情報となる。特に，その細胞生存率に関する線量効果曲線，すなわち生存率曲線は，細胞自体の放射線感受性をあらわすのみならず，試験放射線の効果と基準となる放射線の効果との比較によっては新しく開発された放射線の生物学的評価が可能となる。

この研究は放医研サイクロトロンの中性子線に関して総計13株の人癌及びげっ歯類由来の培養細胞について，主として30MeV 速中性子線を中心とした照射実験を行い，それぞれの株細胞の生存率曲線を求め，その解析から治療用速中性子線の生物学的効果を評価しようと試みた。得られた結果は，放医研速中性子線の特異性を示すものと云える。

2．研　究　方　法

1）　培養細胞: 実験に使用した培養細胞株の中で，人癌由来株は8種で，その中に子宮頚癌，肺癌，脳腫瘍，小児腫瘍由来株が含まれる。また，げっ歯類細胞株は，マウス腫瘍及び支那ハムスター細胞株が5種含まれる。

2）　細胞生存率検定法: 実験に用いる細胞は原

則として対数増殖期に在るものとし，単離細胞のコロニー形成能を指標として生存率を計算した。

3) 照射法: 中性子線の照射はすべてサイクロトロン棟治療ポートを使用し，治療用コリメーターの直下に被験細胞を有する培養器を固定，20×20cmの照射野を用いて照射実験を行なった。

4) 線量測定: 線量測定は患者治療に於ける測定法に従い，測定チェンバーを被験細胞固定位置に固定後，ラドメーターに接続，一定カウントの線量値の読みを温度，気圧の変動により補正，照射線量を算出した。度重なる実験の平均値は約73 rad/min であった。

5) RBE 値の算定: RBE 値は被験細胞の中性子線によって得られる生存率曲線のパラメーターを最小自乗法により，マルチターゲット及び $\alpha\beta$ モデルの両式にあてはめて求め，得られた理論曲線が各線量域で与える生存率と X 線によって得られた生存率との比として求めた。勿論，各生存率曲線をあらわす数式のパラメーターの比較も行い，その値の比も RBE 考えた。

3. 結 果

1) 放医研速中性子線の細胞不活化と RBE

Fig. 1 及び 2 は試験細胞株の中で得られた生存率曲線の代表的な例を示す。Fig. 1 に示した支那ハムスターV79株の生存率曲線 N は30MeV 中性子線照射によって得られるものであるが，曲線は殆ど指数関数的な直線的減少曲線となる。この反応は諸外国の文献によく一致するもので中性子線の細胞不活化効果として極めてふつうのものである。しかし，Fig. 2 に示した HeLa 細胞（人癌由来）は，諸外国の例（Nias et al, 1972）と異なり，低線量域の致死効果が強くなく，明らかに曲線の肩部を残しており，曲線の直線部（中高線量域）で傾斜が強くなつている。このように中性子線で肩部を残す反応は今までに報告は少なく，この現象は同じ HeLa 細胞で他施設ではみられないことから，放医研30MeV 中性子線に対する細胞の特異的な反応と考えられる。

Fig. 3 は，平行して行なわれた X 線照射と中性子線照射によつて得られた生存率曲線が与える各放射線の効果を同じレベルで，その効果を起こすのに必要な線量を計算し，二者の値を比較したものであり，この RBE 値の変動は，いわば中性子線の治療上の利点としてよく指標に用いられる。Fig. 3 で横軸に生存率 (S.F.) の高い値は低線量域

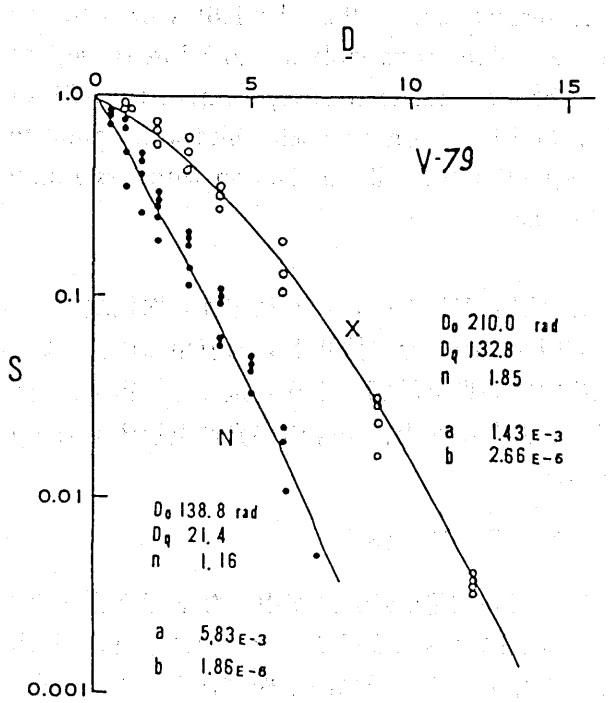


Fig. 1 支那ハムスターV79株の30MeV 中性子線による生残率回線

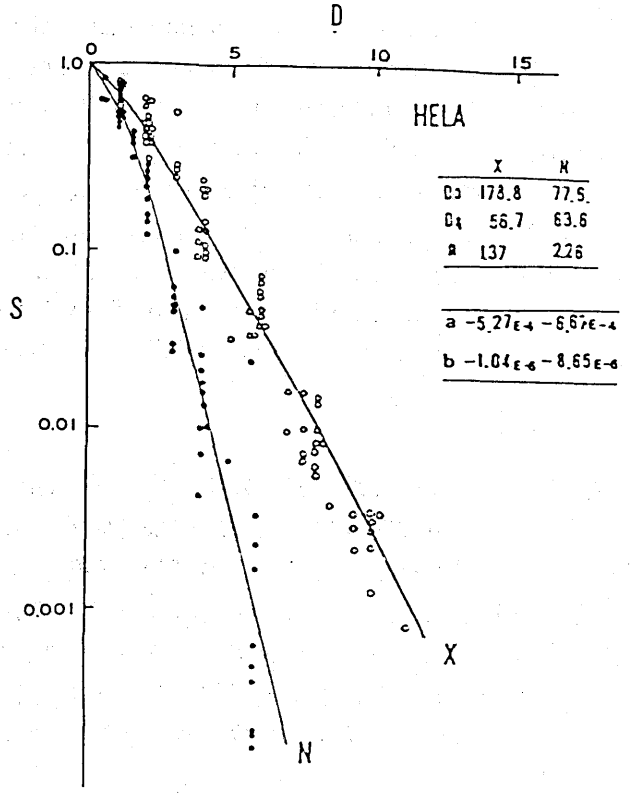


Fig. 2 人癌由来ヒーラ細胞の X 線及び30MeV 中性子線に対する生残率回線

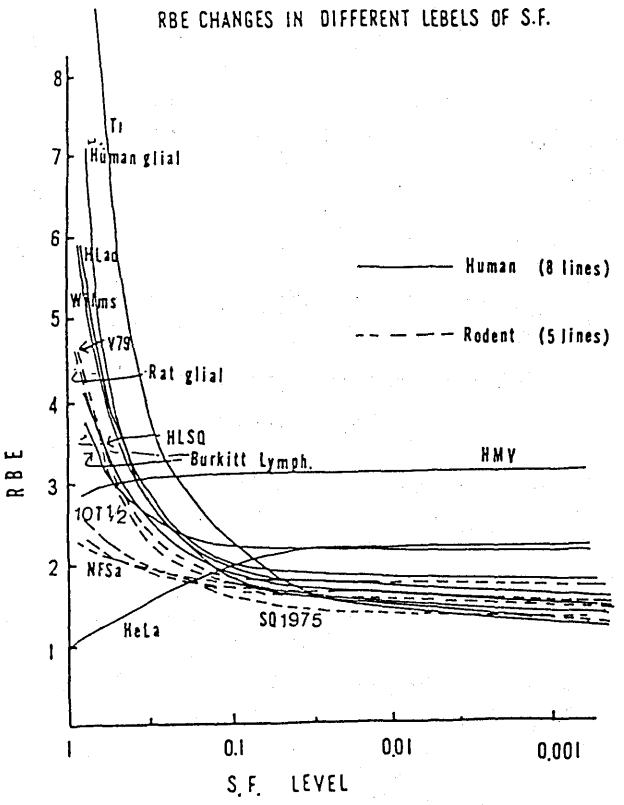


Fig. 3　各種細胞株の RBE VS 生残率に関する変動

であり，低い生存率は高線量域を示す。また，RBE 値の変動曲線で右方に行くに従って上下変動が著しいのは細胞生存率曲線では肩部が小さく直線的なものであることを意味している。この中で，2種の人癌細胞株，すなわち，HeLa 細胞と HMV 細胞株は共に RBE 値が低線量（高生存率）域から高線量域（低生存率域）へと高くなって行くことが特徴的である。また，動物細胞 NFSa（マウス線維芽肉腫），SQ-1975（マウス扁平上皮癌）細胞株では RBE 値の変動が低－高線量域を通じて少ないことも特徴的であり，これは中性子線の曲線が低線量域で X 線のそれとほぼ平行に走る肩部を有することを意味している。

2)　分割照射と RBE

Fig. 4 はマウス繊維芽細胞10T 1/2 株細胞の増殖飽和期における多分割照射実験の結果を示す。黒点の示す生存率の変化は200ラド/回の線量を10回細胞集団に与えたとき，各回に細胞集団が示す生存率をプロットしたものであり，これは多分割照射生存率曲線と云われる。又，実験はこのような照射スケジュールの過程で各回の照射間隔の間に細胞が修復能を完全に発揮したと仮定して得られる生存率の理論的変化を示す。X 線の場合この両者はよく一致した。しかし，中性子線の場合，生存率（黒ダイヤ印）は明らかに理論曲線と合致せず，それらは，中性子線1回照射による生存率曲線（白ダイヤ印及び点線）と一致している。このことは，中性子線の多分割（5分割）照射では，細胞の修復能は全くみられないことを意味する。従って，分割照射曲線から得られる RBE 値は，1回照射曲線の場合に得られる X 線と中性子線の比よりも明らかに大きくなる。つまり，分割照射の RBE は X 線の場合よりも高く，治療における分割照射には都合がよい，一方，Fig. 5 に示した HeLa 細胞に関する実験例は，中性子線1回照射による生存率曲線（N single　点線）に沿って中性子線5分割照射による生存率曲線（△○□印）が走る場合は一つもなく，すべて1回照射生存率曲線より上位に位置する。これは HeLa 細胞が Fig. 2 に示したような中性子線に抵抗性でいずれの分割照射1回線量（75，150，300ラド/回）に対しても細胞修復能を発揮し，回復現象を見せるからに他ならない。このような例では分割照射の RBE は前者（Fig. 4）のように高くなく，その効果は X 線の場合とさして変わらない場合もある。Fig. 6 は多分割照射による RBE と1回照射線量の関係を示した。この結果によれば，Fig. 5 のような中性子線に抵抗性の細胞集団でも1回分割照射線量を高くすれば，RBE 値は最大値に近づくものと考えられる。

3)　中性子線エネルギーと RBE

Fig. 7 は中性子線のエネルギーを16～35MeV の間で5段階に変化させた時，得られる生存率の

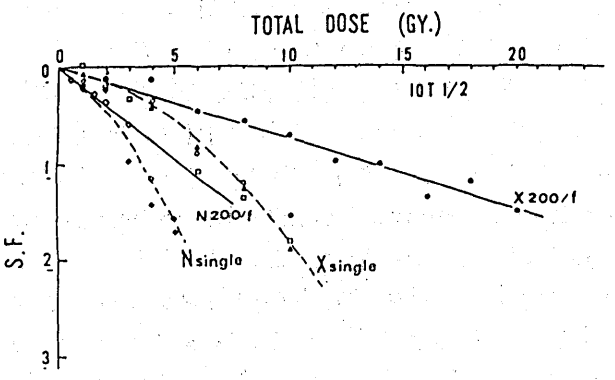


Fig. 4　マウス10T ½細胞の増殖飽和状態における X 線及び中性子線の多分割照射の効果

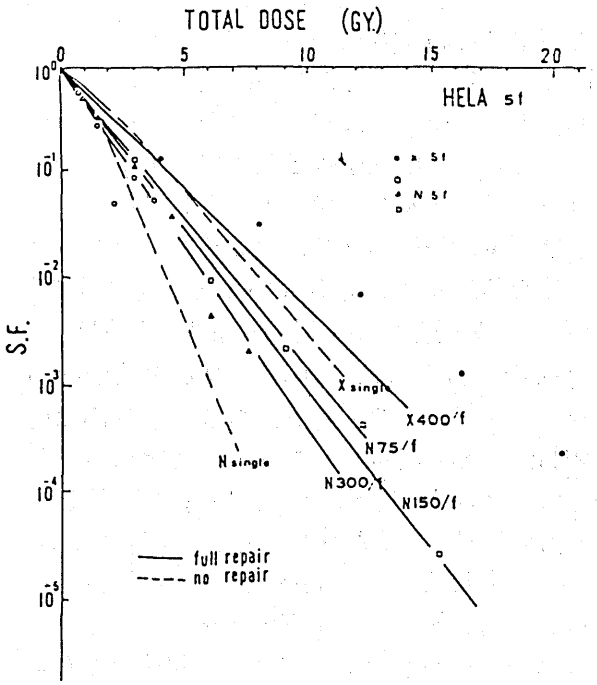


Fig. 5　ヒーラ細胞における多分割照射の効果

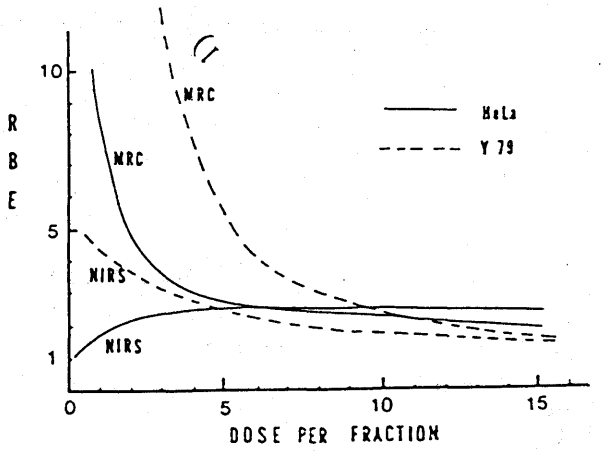


Fig. 6　多分割照射における RBE と 1 回照射線量の関係

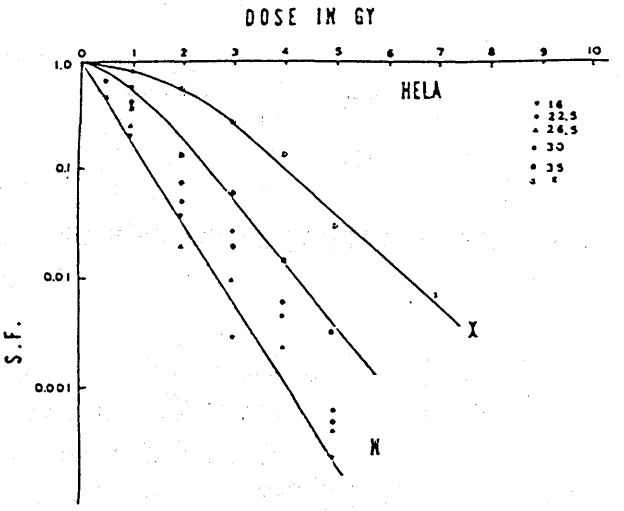


Fig. 7　ヒーラ細胞における中性子線エネルギーの変動と細胞不活化

線量効果反応を HeLa 細胞を用いて調べたものである。Fig.で 3 本の曲線は，夫々，X 線（X），35MeV 中性子線（黒角印），及び16MeV 中性子線（黒逆三角印）による細胞の生存率曲線を示す。HeLa 細胞の場合，エネルギー（重陽子）の増加とともに生存率曲線は肩部を顕著に現して来る。16 MeV では曲線は殆んど肩部を消失し，指数関数的に直線に近くなる。

4. 討 論

物理研究グループの放医研中性子線に関する LET スペクトルの解析によれば，ピーク位置の LET（Y KeV/u）は35MeV～16MeV の間で 6 ～ 12KeV/u の変化を示すものと考えられる。又，1977年の米国との相互比較研究等の結果から放医研30MeV 中性子線は，米国 NRL 研究所の35 MeV 中性子線とほぼ等しいスペクトラムを示す（Ito.1979 in Heavy Particle Radiotherapy by Raju 1980）。この結果は，ここで得られた中性子線にたいする 2 種の細胞生存率曲線が多分大きな関連をもつものと考えられる。図 8 に示した 3 種の細胞は放医研以外の中性子線施設で得られ，放医研のそれと比較できるデーターを有するものであるが，図に示した RBE の変化はこれらの細胞が施設間で大きな生存率曲線の形態的変化を示すことを意味している。この結果からみれば放医研 30MeV 中性子線は LET が低いと予想されるのは明らかで，Fig. 3 ～Fig. 7 に至る一連の結果は恐らく中性子線の物理的性質に起因していると考えられる。同時に，細胞の方にも感受性の変動が株間にあるのは明らかであるが，HeLa 細胞などは比較的に細胞修復能が強いので，ある程度 LET が高くならないと修復能が消失しないのであろう。このように考えると LET と細胞不活化との相関関係は高 LET 線の研究では重要な意味をもつことを示唆している。諸外国の実験例は殆んど Fig. 1 に示した高感受性の V-79株の実験例が多

いのであるが，恐らく治療では各腫瘍組織の放射線感受性は一様であるとは思われない。その意味で，この研究結果は今後の重粒子線研究にも一つの示唆を与えるものだろう。

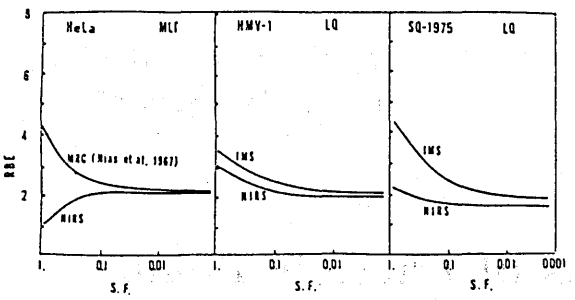


Fig. 8　3種の細胞株におけるRBEの変動に関する施設間の比較

5. 結 論

放医研中性子線によって得られた細胞不活化曲線は，種々の細胞が異なる感受性をもつことを示唆すると同時に，細胞の不活化が中性子線のLETと密接な関連を有することを示唆している。中性子線の細胞不活化効果は，治療で集積される線量がかなり高線量になることを想定するとそのRBEは細胞生存率曲線のDo値RBEに相当すると思われる。

参考文献

1) Raju, M.R.; Heavy Particle Radiotherapy, pp. 73–169, Academic Press, 1980

2) Nias. A.H.W. et al.
Int. J. Radiat. Biol. **23**, 559–569, 1973.

放医研サイクロトロンによる腫瘍の治療効果および正常組織障害に関する実験的研究

安藤興一，小池幸子，
福田信男（臨床研究部）

Biological Effectiveness of Particle Beams Generated from NIRS Cyclotron —Tumor and Normal Tissues—

Koichi Ando, Sachiko Koike ,Nobuo Fukuda
Division of Clinical Research,

Biological effectiveness of 30 MeV $d^+ \rightarrow Be$ fast neutron and 70 MeV protons was investigated on experimental tumors and normal tissues of C3H mice. Relationship between cell survivals and tumor control probabilities indicated that single doses of fast neutron achieved 50% tumor control probability with less cell killing than other radiation modalities. It was suggested that cell killing efficiency of fast neutron could be much higher at large dose-low cell survivals than at middle dose-middle cell survivals. Mixing fast neutrons and γ rays with daily intervals resulted in marginal synergism on micro-tumors in the lung but not on leg-tumors with moderate size. Recurrent tumors after radiotherapy showed radiosensitivity higher than the original tumors. Genetic alternation induced by radiotherapy is a possible explanation for the phenomenon. Proton beams at NIRS and PARMS showed RBEs of between 0.9 and 1.1. Proton irradiations combined with a hypoxic cell sensitizer, Misonidazole, gave a therapeutic gain factor (TGF) of 1.2 when squamous cell carcinoma and skin tissues were concerned.

1．緒　言

放射線を用いる悪性腫瘍の治療は，双刃の剣である。腫瘍細胞を不活化とせて腫瘍を治癒せしめる事ができるが，同時に不可避的に照射された周囲の正常組織にも影響を与え，それは放射線発癌を含む晩期障害を患者にもたらす危険を伴っている。放射線治療の基本は腫瘍治癒効果を高め，同時に正常組織の障害を最小にする事である。この基本目標を生物学的側面から達成させる努力は，腫瘍の放射線感受性を高める研究および正常組織を防御する研究とを推進させてきている。例えば高圧酸素療法や低酸素細胞増感剤が前者であり，おもに低LET線による腫瘍治癒効果を高める。一方，サイクロトロンにより得られる速中性子線は，酸素効果比（oxygen enhancement ratio; OER）が比較的小さいため，腫瘍内の低酸素細胞を不活化する能力が高い。また細胞周期依存性

(Cell cycle dependency) が小さい事および亜致死障害・潜在的致死障害からの回復 (repair) が小さい事も速中性子線の特徴である。臨床では速中性子線は単独で使用される以外にX線・r線との併用 (mixed deam) や化学療法との併用も行なわれており，こうした併用療法の効果を実験的に調べる事が本研究の目的の一つである。

放医研サイクロトロンから得られる70MeV陽子線が臨床上用いられるようになった。陽子線は線量分布の点で速中性子線より優れている。陽子線のLETは速中性子線よりも低いが，それでも数パーセントの高LET成分を含むと言われている。我々は，陽子線の腫瘍および正常組織に対する効果を調べるとともに，低酸素細胞増感剤との併用効果についても検討した。

2．研究方法と材料

a．実験腫瘍と動物—用いた動物はC_3Hマウスであり，腫瘍はC3H雌マウスに自然発生した線維肉腫（NFSa）と扁平上皮癌（NR-S 1）である。液体窒素下に保存しておいた腫瘍を同系マウス皮下に移植し，適当な腫瘍径に達したときにこれを外科的に摘出した。ハサミで細切後，腫瘍細片をビーカーに移した: このビーカーには前もって0.2%のトリプシン液を20mℓ加えておいた。37℃で5分間腫瘍片をトリプシン液中で撹拌し，上清みを捨て，新たにトリプシン液を加え，更に20分間撹拌した。その後上清をステンレスメッシュ（200番）にてろ過し，単一細胞浮遊液とした。位相差顕微鏡下で生細胞数を計数したが，95%以上は生きた細胞が得られた。なお，2つ以上の細胞が集まった細胞塊は1%以下であった。こうして得られた単一細胞浮遊液を10%牛血清を含むハンクス氏液にて適当な濃度に希釈した後，マウス下肢部皮下あるいは尾静脈内に注射した。

b．放射線—放射線は以下のものを用いた; 30MeV重陽子をベリリウムに当てて得られる速中性子線（0.7Gy/分），70MeV陽子線（90Gy/分），^{60}Coγ線（0.7Gy/分，FSD47cm），^{137}Csγ線（0.7Gy/分，FSD36cm）および200kVp X線（2.4Gy/分，FSD30cm，0.5mm Al+0.5mm Cu）。腫瘍の照射には3cm×20cmの矩形照射野および3cm幅のドーナツ形照射野を用いた。X線の場合を除いて，適当な厚さのアクリル板によりbuild-upを得た。pentobarbital (50mg/kg) 麻酔下で腫瘍局所を照射した。全身照射時には5mm厚のアクリル板でできた容器にマウスを入れ，麻酔は行わなかった。

c．検　定　法

1）腫瘍組織

a）肺コロニー法

a-1) Type A assay: 腫瘍細胞をマウス皮下に移植し8ないし10mm直径の腫瘍に成長した時，腫瘍を照射した。腫瘍は無菌的に外科摘出し，細切・トリプシン処理により単一細胞浮遊液を作製し，適当な細胞数を含む0.5mℓ量を尾静脈に投与した。なお，肺コロニー数を増やす目的で，recipientマウスには前日150mg/kgのサイクロフオスファミいし13日俊に肺を摘出し，肺表面上の結節（コロコロニー形成能をなくしておいた腫瘍細胞10^6コを生細胞と混合させた浮遊液を静注した。10日ないし13日に肺を摘出し，肺表面上の結節（コロニー）数を肉眼的に計数した。

a-2) Tyep B assay: 100Gy照射しておいた腫瘍細胞10^6コと生細胞の混合液を，前日サイクロフオスファミドで前置したマウスの尾静脈に投与した。適当な時間後に，ネンブタール麻酔下にこれらマウスの胸部のみを照射した。10日ないし13日後に肺を摘出し，ブアン氏液にて固定・染色した後，肺コロニー数を計数した。

b）TCD_{50}法: 下肢部皮下に移植した腫瘍細胞が7mm直径の大きさの腫瘍に達した時，麻酔下にこれを照射した。その後週一回腫瘍径をノギスで測り，照射後120日目まで腫瘍の再発率を調べた。各照射線量と腫瘍治癒率との関係をプロビット分析により求めた。

c）TD_{50}法: 限界希釈により単一細胞浮遊液を作製し，これをマウスに移植した。その後60日間腫瘍の出現率を観察した。結果はプロビット法で分析した。

d）TRT_{50}法: 腫瘍照射後ノギスにて週3回腫瘍径を計測した。照射後日数と腫瘍体積との関係を片対数表上にプロットし，腫瘍再増殖曲線を得た。各照射線量群のうち，50%の腫瘍が照射時の体積の5倍に達するまでの日数を求めた（TRT_{50}）。

2）腫瘍細胞の機能: 線維肉腫NFSaは骨髄幹細胞（CFU-GM）を刺激・分化・増殖せしめ，マクロファージや顆粒球細胞を産生させる。この機能はNFSaの産生するColony Stimulating Factor (CSF) によって行なわれている。CSF活性の

測定は，in vitroの骨髄細胞培養系を用いて行なった。

3) 正 常 組 織

a) 皮膚反応: 照射7日前に下肢部の体毛を除毛剤にて脱毛した。照射後6日目から35日まで1日間隔で皮膚反応のスコアーを求め，全期間中のスコアーを平均して，これをMean Skin reactionとした。

b) 粘膜反応: 放射線口腔死（Radiation Oral Death）を調べた。麻酔下にマウス全頭部を照射した。照射後20日目におけるLD_{50}値（$LD_{50}/_{20}$）をプロビット法により求めた。

c) 骨髄幹細胞: 脾コロニー法によりCFUsの放射線感受性を調べた。

3. 結 果

a

速中性子線の腫瘍に対する効果（文献1，2，3，4，5）線維肉腫細胞を用いて，腫瘍細胞に対する速中性子線単独およびγ線との混合照射法の効果について調べた。

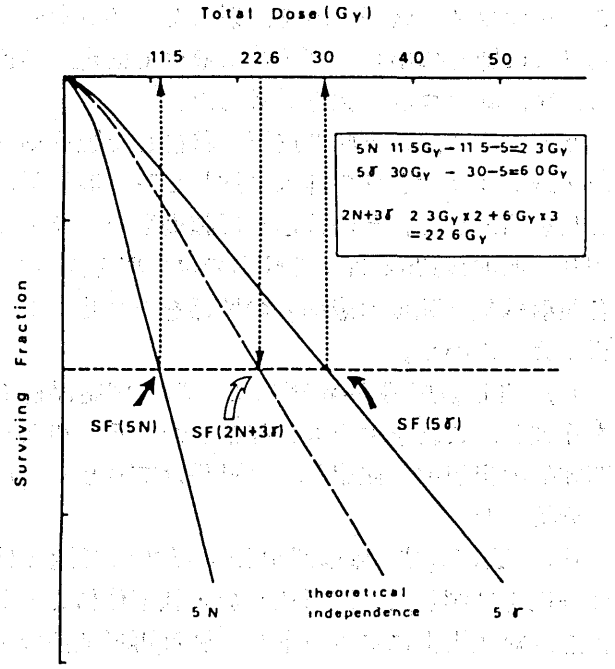


Fig 1. 速中性子線とγ線混合照射の方法。実験的に5分割照射で速中性子線単独およびγ線単独照射時の生存率曲線を求める。次に一定の生存率を与える線量を各線質毎に求め，その線質の1分割線量を求める。そして混合照射線量，即わち速中性子線2分割プラスγ線3分割の全線量を計算する。この過程を種々の生存率で行う。

1) 殺細胞効果: ここでは細胞が腫瘍塊（7mm直径）を形成した場合（a-1）と微小腫瘍の場合（a-2）とに分けて調べた。

a-1) 腫瘍細胞の放射線感受性: Type A肺コロニー法によって放射線感受性を調べた。速中性子線では5分割照射後と1回照射後ではDo値が同一であった（1.85Gyと1.81Gy）が，γ線では5分割照射のDo値（5.55Gy）は1回照射のそれ（4.38Gy）より有意に増大していた。次に混合照射法の効果を調べた。速中性子線を2回，γ線を3回計5分割照射が，それぞれの線質の単独分割照射法の和よりも有効か否かを検討した（Fig. 1）。結果は，混合照射法は速中性子線とγ線の効果の和である事が判った。Do比で調べたRBEは1回照射: 2.4，5分割照射: 3.0，混合照射法: 1.3であった（Fig. 2）。

a-2) 微小腫瘍の放射線感受性: Type B肺コロニー法を用いた。γ線および速中性子線のDo値を，細胞静注後の時間経過とともに調べると，（γ）1.73Gyと（N）0.87Gy（4時間目），（γ）1.59Gy（24時間目），そして（γ）1.20Gyと（N）0.94Gy（48時間目）であった。Do比でのRBE値は2.0（4時間目）および1.3（48時間目）であった。次に静注後48時間後におけるRBE値を生存率の比からみた場合，1回照射では1.7ないし2.2そし

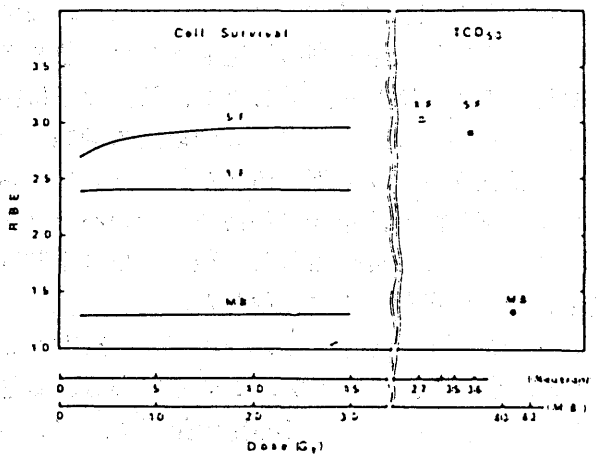


Fig 2. NFSa 腫瘍に対する速中性子線のRBE。左図は細胞生存率，右図は腫瘍治癒率を示す。図中1F，5F，MBはそれぞれ1分割，5分割そして混合照射を意味する。生存率では分割照射でRBEが高くなるが，治癒率では分割照射と1回照射でRBEが同一であった。

て4分割照射では2.8であった(速中性子線4 Gyから8 Gyまで)。次に静注48時間後の微小腫瘍に対する混合照射法の効果を検討した。速中性子線とγ線をそれぞれ2回づつ計4分割照射した。6種類の組合わせがあったが，Do値でみるかぎり，速中性子線とγ線の順番が大きな差をもたらす事はなかった。Do値でみたRBEは1.40から1.62の間であった。カイ平方検定により，混合照射法の相乗効果の有無を調べると，γ-γ-N-Nの群を除いて，相乗作用が認められた。この作用が認められた群に共通したことはN-rの組合わせが含まれる，という点であった。

2) 腫瘍治癒効果: TCD_{50}法により腫瘍治癒における速中性子線単独および混合照射法（速中性子線2回とγ線3回，計5分割)の効果を調べた。γ線単独1回照射でのTCD_{50}は83.2Gyであり，NFSa腫瘍が放射線抵抗性である事が判る。γ線5分割照射によりTCD_{50}は104.4Gyに増えた。速中性子線の場合，1回および5分割照射でTCD_{50}はそれぞれ27.1Gyおよび35.8Gyであった。TCD_{50}の比で調べたRBEは1回照射で3.1，5分割照射で2.9であった。混合照射法は相加的効果が認められ，そのRBEは1.3であった（Fig. 2)。

3) 速中性子線照射後に出現した再発腫瘍: 放射線治療に失敗して再発した腫瘍について，その生物学的特徴を調べた。混合照射あるいはγ線1回照射後180日目から200日目に出現した後期再発腫瘍（組織学的にはもとの腫瘍と同じ線維肉腫であり，また，CSF産生能もあり，染色体分析により，再発腫瘍である事を確かめた）が三つ得られた。これらの再発腫瘍間で共通に認められた事はi)造腫瘍性がもとの腫瘍細胞よりも低い，ii)増殖が遅い，iii)放射線感受性が高いという点であった。放射線感受性は，腫瘍増殖遅延，腫瘍治癒率そして腫瘍細胞生存率（Type A肺コロニー法）の三検定で調べた。再発腫瘍の放射線感受性が高い理由は，Do値が小さい事および造腫瘍性が低い事の二点である，と思われた。再発腫瘍中の低酸素細胞分画の大きさは，もとの腫瘍中のそれより大きいものと小さいものとがあった。

b 速中性子線の正常組織に対する障害（文献6，7)

1) 口腔粘膜: 放射線口腔死によるLD_{50}値を線質毎に調べた。γ線1回照射では$LD_{50}/_{20}$は18.4Gyであり，速中性子線では11.7Gyであった。(RBE=1.6)。2分割照射でのRBEは，分割間隔が1ないし2日の場合は，1.9であった。

2) 骨髄幹細胞: 脾コロニー法により，CFUsの放射線感受性を調べた。全身照射直後に調べた場合，X線と速中性子線のDo値はそれぞれ0.94Gyと0.93Gyであり，RBEは1.0であった。次に照射後6時間目に調べると，それは1.02Gyと0.90Gyであり，RBEは1.1であった。この細胞に特有な事は，照射後に外挿値（extrapolation number）が減少する点である。これは照射後に，単位容積中のCFUs数（CFUs濃度）が減少する事に関連があると思われる。

c. 陽子線の腫瘍および正常組織に対する効果（文献6，8，9，10)

1) 皮膚および扁平上皮癌に対する70MeV陽子線の効果を照射単独および低酸素細胞増感剤との併用について調べた。拡大されたブラッグピーク（Spread Out Bragg Peak; SOBP）に一致した皮膚反応および腫瘍増殖遅延効果が認められた。SOBPにおけるRBEは，200kVpX線を対照としたとき，腫瘍と皮膚ではともに0.8であった。RBE(x/r)は0.85であるから，RBE(r/p)は0.9となる。次にMisonidazole 1 mg/kgと陽子線の併用について検討した。照射30分前にMisonidazoleを腹腔内投与した。腫瘍の増感比（Sensitize Enhancement Ratio: SER）はX線と陽子線でそれぞれ1.7および1.6であり，皮膚のSERはそれぞれ1.3および1.4であった。従って，Misonidazole併用による治療効果比（Therapeutic Gain Factor; TGF）はX線で1.3，陽子線で1.2であった。

2) 口腔粘膜に対する陽子線の効果:全頭部を陽子線SOBPで1回照射し，放射線口腔死の$LD_{50}/_{20}$値を求めた。LD_{50}は陽子線で18.2Gy，γ線で18.4Gyそして200kVpX線で15.4Gyであり，陽子線のRBEはγ線を対照にすると1.0であり，X線を対照にとると0.85であった。

3) 放医研陽子線と筑波大学粒子線医科学センター陽子線との比較: 同一腫瘍を同一時に2施設，3線質で照射し，陽子線の効果を調べた。線維肉腫細胞を肺コロニー法で調べた。細胞は照射24時間前に静注しておいた。γ線を対照にして，また0.01の生存率をもたらす線量を比較してRBEを求めた。放医研および筑波大学の陽子線はともに

RBE (p/r) 1.1を示した。

4. 討　論（文献11）

我々の実験で得られた速中性子線のRBEを以前我々の研究室で得られた値とともにまとめて表1に示した。各組織内で1日照射と分割照射の方が1回照射よりも大きなRBEを示していた。分割照射の方が大きなRBEを示す事は他の研究者の報告とも一致しており，その理由は分割照射中のrepairに由来すると考えられている。速中性子線がrepairを抑制する事は我々の実験（腫瘍，微小腫瘍そして口腔粘膜）でも認められている。repairの抑制は腫瘍でも正常組織でも起こる為，速中性子線の治療効果比が得られるか否かは各組織のrepair抑制の程度によって決まると思われる。Withersは分割照射の実験データを基にして，正常組織の後期障害について速中性子線のRBEを述べている。彼によれば速中性子線の線量/分割が0.4Gy以下ではrepairを含む分割照射効果がなく，従ってRBEが大きくなるから，それ以上の線量/分割を用いた方がよい，としている。後期障害が問題となる組織は，脊髄，腎，肺などの分裂時間が長い細胞から構成されている。低LET線治療では小線量域のrepair能が分裂時間の長い細胞の方でより高いというWithersの仮説が正しいとすれば，高LET速中性子線は大線量小分割照射法をとるべきであろう。

大線量小分割照射の最極端は1回照射である。我々の実験では腫瘍治癒で調べたRBEは，分割照射も1回照射も同一であった。この事は同一腫瘍の細胞生存率でみたRBEは分割照射の方が大きかった事と矛盾する。そこで細胞生存率と腫瘍治癒率との関係を調べたところ，速中性子線1回照射と他の照射法（速中性子線分割照射やr線1回・分割照射を含む）との間では，同一治癒率を得る上で必要な生存率が異なる事が判明した（Fig 3）．この異いの理由として，速中性子線の細胞不活化率がより大きくなっている，という可能性を示した（Fig 4）。

速中性子線とr線の混合（mixed beam）実験では，（i）多分割混合照射法の効果判定法を提唱し，（ii）腫瘍および微小腫瘍に対する混合照射法の効果を調べた。その結果，分割間隔が一日である場合は，二つの線質間相互作用は弱いものであった。特に腫瘍の場合には相互作用は検出できなかった。

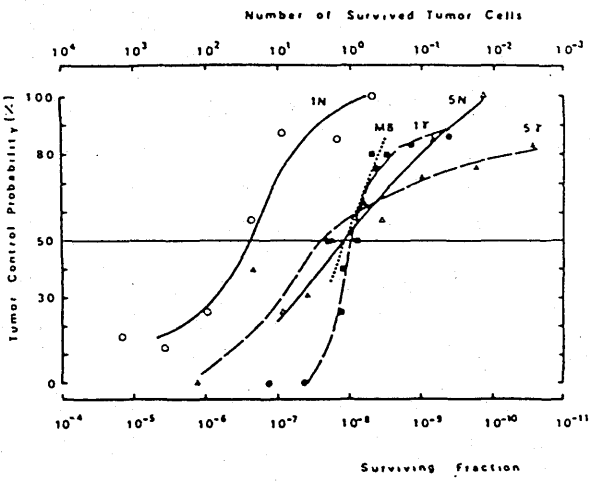


Fig 3．細胞生存率と腫瘍治癒率との関係。速中性子線1回照射では，高い生存率で治癒が得られている。

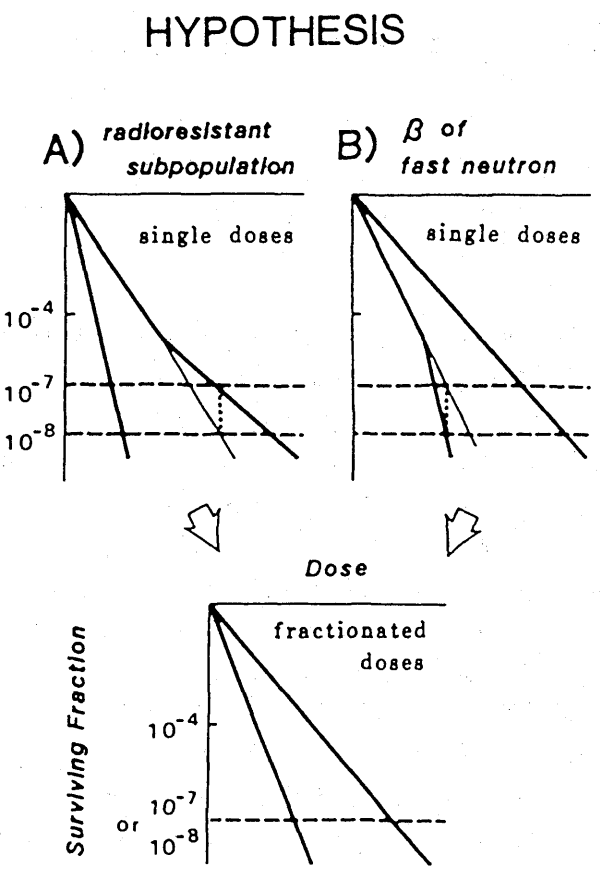


Fig 4．低い生存率における速中性子線とγ線の効果に関する仮説　A）腫瘍中にγ線抵抗性の細胞亜集団が含まれている可能性，B)速中性子線の生存率曲線が大線量，低生存率域で，より急峻に曲っている可能性。A)，B)いづれも図3に示した速中性子線1回照射の効果について説明できる。

この結果はEMT 6腫瘍での結果と異なっているが，その相異の理由は腫瘍細胞の免疫原性にあると思われる。

放射線治療後再発腫瘍の放射線感受性は高かった。これは初回治療時の放射線照射により腫瘍細胞が遺伝的変異を起こしたためと考えられる。同様な報告がマウス乳癌についてもなされている。注意すべき点は，再発腫瘍の放射線感受性は，新しく非照射マウスに移植してから調べた，という事である。人での再発腫瘍は周囲の正常組織も照射されており，その影響は再発腫瘍の放射線感受性を大きく左右するであろう。従って，今後は正常組織障害（特に血管・血流）と腫瘍の放射線感受性との関係を明らかにする必要があると思われる。

陽子線の生物学的効果比（RBE γ/P）は口腔粘膜で1.0皮膚では0.9であり，扁平上皮癌0.9そして線維肉腫の微小腫瘍で1.1であった。これらの値はハーバード大学で得られた値1.1ないし1.3に近いが，どちらかというと小さかった。陽子線のRBEは小さいので，腫瘍に対する生物学的効果を速中性子線ほどには期待できない。そこで低酸素細胞増感剤であるMisonidazoleとの併用を試みた。腫瘍におけるSERは1.6であったが，皮膚のSERは1.4であった。皮膚の中にも低酸素細胞が含まれていると思われた。口腔粘膜ではMisonidazoleは影響しなかった。従って，皮膚反応に関与する細胞（おそらく基底細胞）中に低酸素状態の細胞が極微量含まれているが，口腔粘膜ではこのような細胞を検出できなかったわけである。この両組織間の相違の理由は放射線量の大きさの違いによる。口腔粘膜障害では18Gy近傍の線量（γ線）を使ったが，皮膚反応で増感が認められた線量は30Gy以上であり，20Gy以下では増感は認められなかった。低酸素細胞が含まれる正常組織としては，皮膚の他に食道とTestisが知られている。正常組織中に低酸素細胞が存在する理由は不明である。

5．結　論

a）　速中性子線の腫瘍治癒効果は分割照射も1回照射と同じであり，これは速中性子線の細胞不活化率が大線量域で強いためと考えられる。

b）　速中性子線とγ線との相互作用は，分割間隔が一日の場合，微小腫瘍では認められたが，大きな腫瘍では検出されなかった。

c）　放射線治療後再発腫瘍は，もとの腫瘍よりも放射線高感受性であった。

d）　陽子線に低酸素細胞増感剤に併用すると，治療効果比1.2が得られた。

e）　放医研と筑波大学陽子線の効果は同程度でありRBEは0.9ないし1.1であった。

参考文献

1) Koichi Ando, Sachiko Koike, Nobuo Fukuda and Chihiro Kanehira: Independent effect of a mixed-beam regimen of fast neutrons and gamma rays on a murine fibrosarcoma. *Radiat. Res.*, **98**, 96–106, 1984.

2　安藤興一；速中性子線は低LET線の線量を節約するだけか? 癌の臨床 30, 1398-1400, 1984.

3　安藤興一；放射線生物学，がんと放射線治療（梅垣洋一郎，日本エム・イー学会）34-35，1984

4) Koichi Ando, Sachiko Koike, Hiroo Ikehira, Isamu Hayata, Mikio Shikita and Mieko Yasukawa. Increased Radiosensitivity of a recurrent murine fibrosarcoma following radiotherapy. *GANN* **76**, 99–103, 1985.

5) Koichi Ando, Hiroshi Ohara, Nobuo Fukuda Hideyuki Majima and Sachiko Koike: Effects of fast neutrons on experimental tumors in fractionated schemes. US-Japan Seminor "High LET particle irradiation and other approaches to increase effectiveness of radiation therapy for Cancer" Oct 2–5. 1982

6　安藤興一，小池幸子，福田信男，金井達明，平岡武，河内清光，陣内研一；放射線口腔死における線質効果および2分割照射の効果；日医放会誌 43, 349-354, 1983.

7　安藤興一，小池幸子，陣内研一；速中性子線照射後の骨髄幹細胞（CFUs）の生存率；逆転したPLD repair 日医放会誌臨時増刊号85　1980.（口頭発表）

8　馬嶋秀行，安藤興一，小池幸子，古川重夫，平岡武，河内清光，金井達明；放医研陽子線のマウス腫瘍及び皮膚に対する効果；日医放会誌 42, 308-316, 1982.

9　馬嶋秀行，安藤興一，小池幸子，古川重夫，平岡武，河内清光，金井達明；陽子線とHypoxic cell sensitizer併用における生物効果；日医

放会誌　42, 398-405, 1982.

10　安藤興一, 小池幸子, 河内清光, 平岡武, 大原弘, 横田昌彦, 稲田哲雄, 広川祐, 佐藤真一郎, 江口清美, 浦野宗保; 放医研および筑波大学治療用陽子線の生物学的効果比;　日医放誌, (in press)

11) Koichi Ando and Sachiko Koike: Relationship between long colony and in situ assays. *Int. J. Radiation Oncol. Biol, Phy.* (in Press)

Table 1　放医研サイクロトロン速中性子線のRBE

		腫瘍				正常組織		
		線維7mm腫瘍		肉腫微少腫瘍	扁平上皮癌	口腔粘膜	皮膚	骨髄幹細胞
	生物効果の基準	Do	TCD_{50}	Do	Do	LD_{50}	Skin Score	Do
照射法	1回	2.4	3.1	1.7−2.2	1.9*	1.6	2.0*	1.2−1.3*
	分割	3.0	2.9	2.8	3.1*	1.9		
	混合	1.3	1.3	1.4−1.6				

*200kVp X線で得られた値を補正係数0.85でもってr線等価に補正したもの

RADIATION RESEARCH 98, 96–106 (1984)

Independent Effect of a Mixed-Beam Regimen of Fast Neutrons and Gamma Rays on a Murine Fibrosarcoma

KOICHI ANDO, SACHIKO KOIKE, NOBUO FUKUDA, AND CHIHIRO KANEHIRA

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

ANDO, K., KOIKE, S., FUKUDA, N., AND KANEHIRA, C. Independent Effect of a Mixed-Beam Regimen of Fast Neutrons and Gamma Rays on a Murine Fibrosarcoma. *Radiat. Res.* **98**, 96–106 (1984).

Biological effectiveness of a mixed-beam regimen of fast neutrons and photons was studied in an animal tumor system. NFSa, a spontaneous fibrosarcoma in a C3H mouse, was transplanted in the right hind legs of syngeneic male mice and locally irradiated with a single dose or five daily doses. Tumor control experiments showed that five γ-ray doses increased TCD_{50} values by 20 Gy and produced a shallower slope on the dose–response curve compared to that after a single fraction. Fractionated neutron doses also increased the TCD_{50} value by 9 Gy without changing the slope of the dose–response curve. A mixed-beam regimen of N–γ–γ–γ–N resulted in an independent effect on the tumor. Second, tumor cell survival was examined by the lung colony assay. Nembutal anesthesia reduced the tumor oxic cell fraction, resulting in a single component dose–response curve after a single γ ray. Five fractionated doses of γ rays increased both D_0 and extrapolation number while those of fast neutrons increased only extrapolation number. The D_0 and extrapolation number of the mixed-beam regimen were again identical to those values assuming that the mixed-beam effect was independent. RBEs obtained from cell survival were fairly close to those from TCD_{50} assays except single-dose experiments.

INTRODUCTION

The advantage of fast-neutron over photon therapy has been extensively discussed (*1*). Current clinical trials of fast-neutron therapy in Japan (*2*) as well as in the United States mainly employ mixed-beam regimens such as giving two neutron doses and three photon doses in a week. Biological effectiveness of the mixed-beam regimens remains controversial.

An *in vitro* study demonstrated that two fractions of neutrons and γ rays in either sequence given with a 3-hr interval resulted in a synergistic effect (*3*), which is partly attributed to a reduction in shoulder width of the cell survival curve following photon irradiations. Rasey *et al.* reported that mixed-beam regimens (five fractions in 5 days, *n–n–x–x–x*; *n–x–x–x–n*) were able to reduce neutron dose per fraction to cure EMT-6 tumors below that predicted from fractionated neutrons only or X rays only, with a resultant therapeutic gain (*4*). In contrast, Urano and Koike showed no therapeutic gain in mixed-beam regimens (*5*).

We have examined effectiveness of the mixed-beam regimen on a radioresistant fibrosarcoma which arose spontaneously in a syngeneic C3H/Kam mouse.

0033-7587/84 $3.00
Copyright © 1984 by Academic Press, Inc.
All rights of reproduction in any form reserved.

MATERIALS AND METHODS

Animal–tumor system. Animals were 8- to 12-week-old C3H/HeMsNrsfICR male mice. They were produced and maintained in SPF (specific pathogen free) facilities except for *in situ* experiments. A fibrosarcoma, NFSa, which arose spontaneously in a C3H/Kam female mouse was kindly supplied by Dr. L. Milas at the Department of Experimental Radiotherapy, University of Texas, M. D. Anderson Hospital & Tumor Institute, Houston, Texas. The tumor is weakly immunogenic (*6*). The 18th generation isotransplants of the tumor were used throughout.

Single cell suspensions were obtained as follows. The 17th generation NFSa tumor was surgically removed and minced with scissors. The mince was poured into a beaker containing 20 ml of Dulbecco's solution with 0.2% trypsin (Difco 1:250), 0.02% pancreatin Grade VI (Sigma, No. p-1750), and 5 mg Desoxyribonuclease I Grade II (Boehringer, West Germany). The beaker was agitated at 35°C for 5 min. The supernatant was discarded and fresh solution was added for another 20-min enzyme treatment. The second supernatant was filtered through stainless steel mesh (No. 200) and centrifuged at 154*g* (1100 rpm) for 8 min. Cells were resuspended in Hanks' solution containing 10% calf serum and counted by a hemocytometer under phase-contrast microscopy. Viability of tumor cells usually exceed 95% except fractionation experiments where ~70% of cells were viable. Cell clumps were less than 1%.

Irradiations. Fast neutrons were generated by bombarding a beryllium target with 30 MeV deuterons from a cyclotron at the National Institute of Radiological Sciences. Doses were measured with an ER & G tissue-equivalent ionization chamber and expressed as a total dose of neutrons and γ rays. The γ-ray contribution was less than 5% (*7*). The dose rate was approximately 0.73 Gy/min at a target-tissue distance of 150 cm. Leg tumors were placed in a 20 × 3-cm rectangular field. The ^{60}Co γ rays were obtained by a therapeutic unit with a dose rate of 1.00 Gy/min at 47 cm FSD. The field size was identical to that for neutron irradiation. The beam buildup was obtained by placing a 5- or 8-mm-thick Lucite plate on the surface of the tumors for ^{60}Co or fast-neutron irradiation, respectively. Animals were anesthetized with 0.05 mg/g Nembutal prior to irradiation. Irradiation schedules were single γ-ray (1γ) or fast-neutron (1N) dose, five daily γ-ray (5γ) or fast-neutron (5N) doses, and a mixed beam scheme of 2N doses plus three γ doses in 5 days in a sequence of N–γ–γ–γ–N.

Irradiations were made when animals were breathing air without disturbing blood circulation into the tumor. In a preliminary experiment, some tumors were irradiated under hypoxic conditions which were obtained by sacrificing animals by cervical dislocation 15 min before irradiation.

Assay methods. (i) Lung colony assay: Tumors in the right hind legs were excised immediately after the last irradiation and single cell suspensions were prepared. The suspension, which contained an appropriate number of tumor cells which were expected to produce about 50 colonies on the surface of the lung, was mixed with an equal volume of HIR (heavily irradiated) tumor cells. Each suspension contained a total of 2×10^6 tumor cells in 0.5 ml which was injected intravenously. Recipients were pretreated with a subcutaneous injection of 150 mg/kg Cyclophosphamide (Shionogi Seiyaku, Tokyo, Japan) 1 day before iv injection. Five mice per group and a total of 250 mice were used in this assay. Lungs were removed 10 to 13 days after iv injection and fixed with Bouin's solution. The number of lung colonies on the surface of each lobe was counted macroscopically and cell survival was determined.

(ii) TCD_{50} assay: The NFSa tumors were irradiated when they reached an average diameter of 7 ± 0.5 mm (mean and range). Each dose group consisted of 5–20 mice. Irradiated areas were palpated for recurrences once a week for 120 days, and the tumor control rates were scored. A total of 305 mice were irradiated and 10 mice that died either shortly after irradiation or before the termination of experiments without palpable tumors were excluded from the assay.

Analysis: For survival assay, the multitarget model was fitted and n (extrapolation number) and D_0 (a dose to reduce survival by a factor of $1/e$ in the exponential portion of the survival curve) were determined. The extrapolation number and D_0 value with 95% confidence limits were obtained from the linear portion of experimental points. Probit analysis was conducted to obtain TCD_{50} values. Results were evaluated by Student's t test.

RESULTS

As a preliminary experiment, we investigated the effect of Nembutal anesthesia on tumor cell survival. Whole-body irradiations with γ rays were employed except for the Nembutal group which received local tumor irradiations. With Nembutal anes-

thesia, the cell survival curve was a single component with $D_0 = 4.38$ Gy and $n = 1.18$ (Fig. 1). The survival curve following irradiations without anesthesia consisted of two components. The D_0 and n for the first component were 2.17 Gy and 1.69, respectively, and those for the second were 4.42 Gy and 0.15, respectively. The survival curve following irradiations under hypoxic conditions showed a D_0 value of 4.13 Gy and n of 1.78. These results, summarized in Table I, indicated that Nembutal anesthesia increased the hypoxic cell fraction from 10 to 79%.

Since some human tumors may contain a large hypoxic cell fraction (*8*), and since mice should be kept immobile for up to 120 min to ensure tumor irradiations in TCD_{50} assay, we decided to use Nembutal anesthesia throughout the experiments even though anesthesia might conceal possible reoxygenation during fractionations.

Tumor cell survival. We examined surviving fractions of tumor cells following a single dose or five equal daily doses. Tumors were removed shortly after the final irradiation and the lung colony assay was performed (Fig. 2). The extrapolation

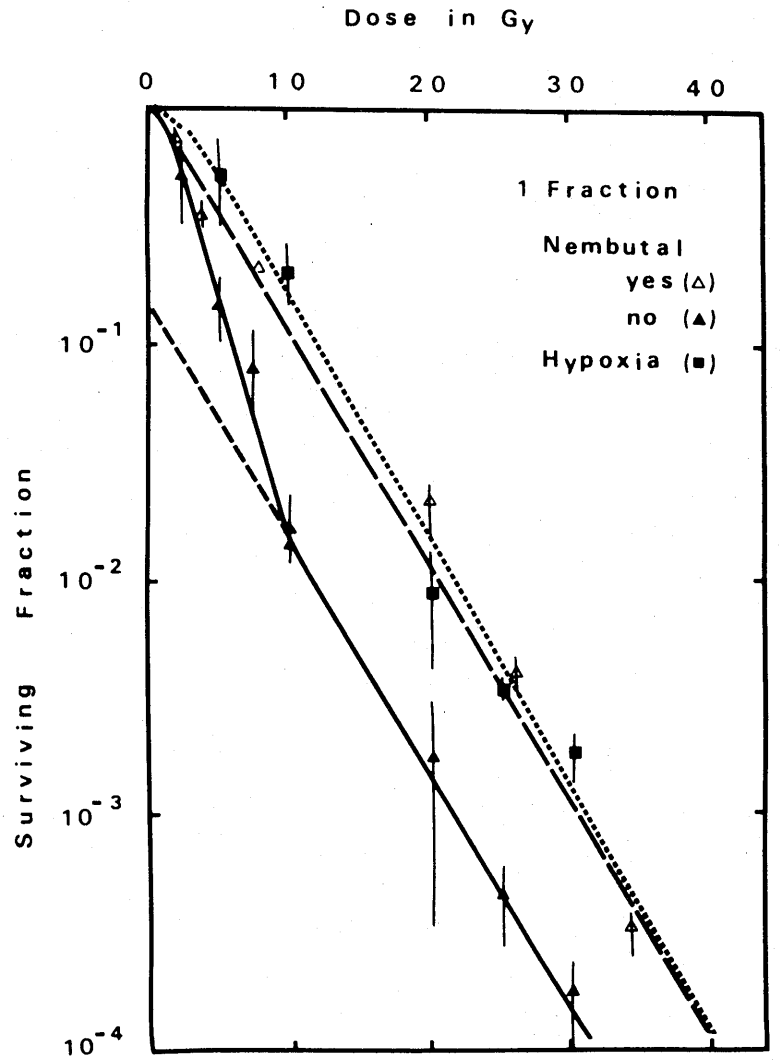


FIG. 1. Effect of Nembutal anesthesia on tumor cell survival. Tumor-bearing mice received a single γ-ray dose to whole body except for the anesthetized group where local tumors were irradiated. Fifteen minutes prior to irradiation animals received 0.05 mg/g Nembutal (open triangles), no anesthesia (solid triangles), or they were sacrificed by cervical dislocation (solid squares). Bars indicate 95% confidence limits.

TABLE I

Cell Survival Parameters

Oxic and hypoxic cell components			
Irradiation condition	*D_0 (Gy)*	*n*	*Hypoxic cell factions (%)*
Hypoxic	4.13 (3.51–4.75)[a]	1.78 (0.46–3.1)	100
Air breathing + Nembutal	4.38 (4.22–4.52)[ns]	1.18 (1.00–1.34)[ns]	79
Air breathing			
Oxic cell fraction	2.17 (1.84–2.50)*	1.69 (0.80–3.38)[ns]	
Hypoxic cell fraction	4.42 (3.12–5.72)[ns]	0.15 (0.00–0.35)*	10

The mixed-beam regimen		
Radiation schemes	*D_0 (Gy)*	*n*
5γ	5.55 (4.96–6.14)	2.51 (1.40–3.62)
5N	1.85 (1.76–1.94)	2.75 (1.83–3.65)
N–γ–γ–γ–N		
Independence expected	4.23 (4.11–4.35)	2.04 (1.67–2.41)
Observed	4.24 (3.90–4.57)[ns]	2.55 (1.30–3.79)[ns]

[a] Mean and 95% confidence limit.
* $P < 0.05$.
[ns] Not significantly different.

number following 5N was greater than that following 1N although the D_0 value following 5N was identical to that following 1N. On the other hand, both extrapolation number and D_0 were increased following 5γ compared to those following 1γ.

A theoretical dose cell survival curve following a mixed-beam scheme N–γ–γ–γ–N was obtained (Fig. 3). Five daily doses (5γ, 5N) result in surviving fractions of SF(5γ) and SF(5N), which had been experimentally obtained. Suppose that SF(1γ) and SF(1N) are theoretical surviving fractions after each fractionated dose and that SF(5γ) and SF(5N) result from repeated doses of 1γ and 1N for five fractions. Theoretical surviving fractions at each fractionated doses would be given by

$$SF(1\gamma) = \{SF(5\gamma)\}^{1/5} \quad \text{and} \quad SF(1N) = \{SF(5N)\}^{1/5}.$$

When one used a mixed-beam scheme N–γ–γ–γ–N, then expected surviving fractions would be given by

$$SF(3\gamma + 2N) = \{SF(5\gamma)\}^{3/5} \times \{SF(5N)\}^{2/5}$$

where no interaction between the two beams was assumed. Each neutron dose was approximately 1/3 of each γ-ray dose.

In Fig. 4, the surviving fraction was plotted as a function of total dose which was a sum of neutron and γ-ray doses. It is notable that the observed and calculated survival curves were identical, indicating no appreciable interaction between damage caused by the two beams (Table I).

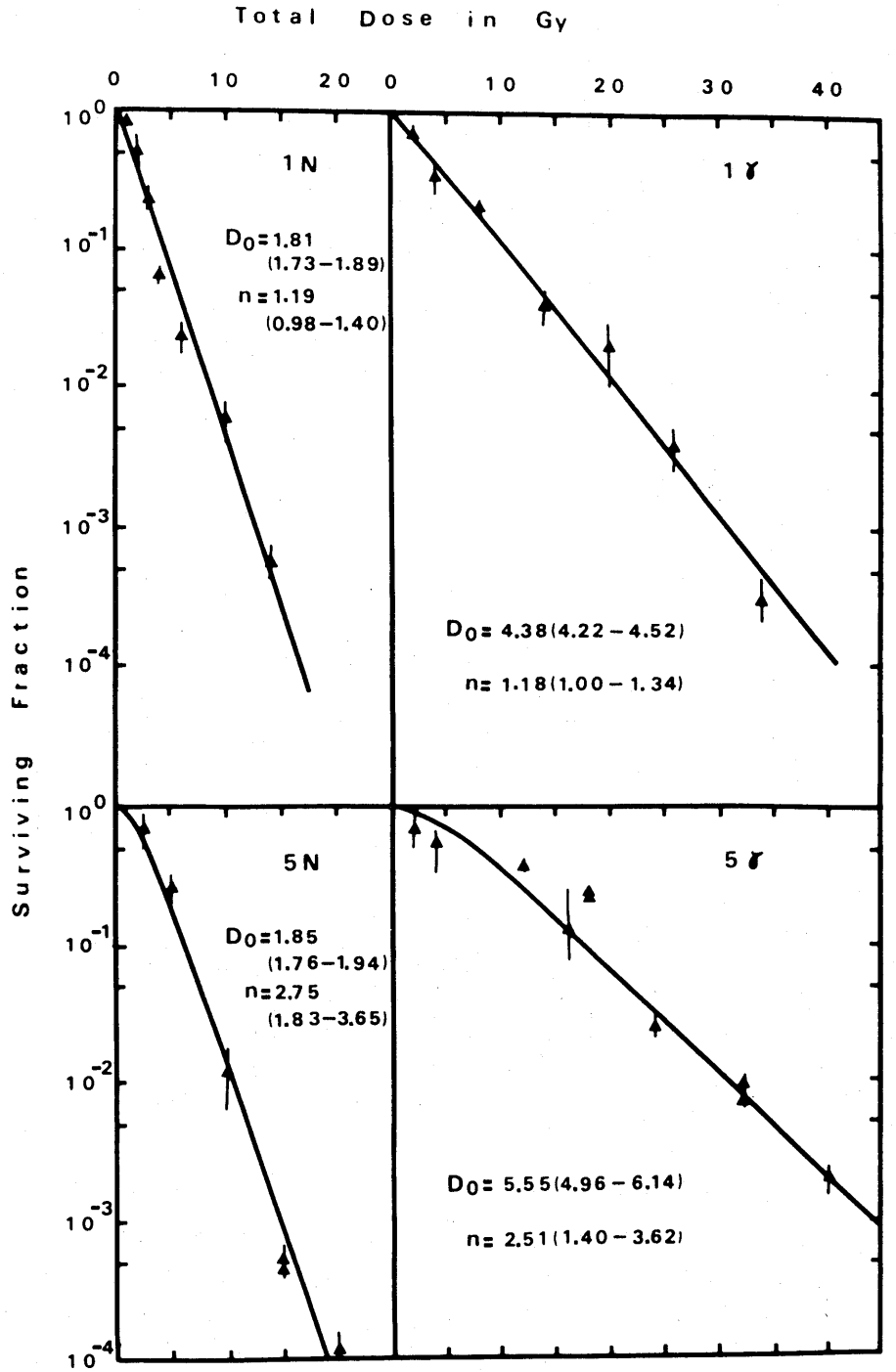


FIG. 2. Tumor cell survival after either fast neutron or γ irradiations. Tumors were irradiated locally, and served for colony assay immediately after the final irradiation. Animals were anesthetized before each irradiation. Data points, D_0, and n values are shown with 95% confidence limits. For fractionated treatments, equal size doses were employed and surviving fractions are plotted as a function of the total dose.

Tumor cure experiments (TCD_{50}). The TCD_{50} values were investigated after single and five fractionated doses (Fig. 5 and Table II). RBE was calculated as a ratio of the $TCD_{50}(\gamma)$ value to the $TCD_{50}(N)$ value. The RBEs following a single dose and five daily doses were not significantly different (3.07 and 2.92). Notably, the slopes of the dose–response curves following 1N and 5N were identical, while the slope of the dose–response curve after 5γ was less steep than that after 1γ.

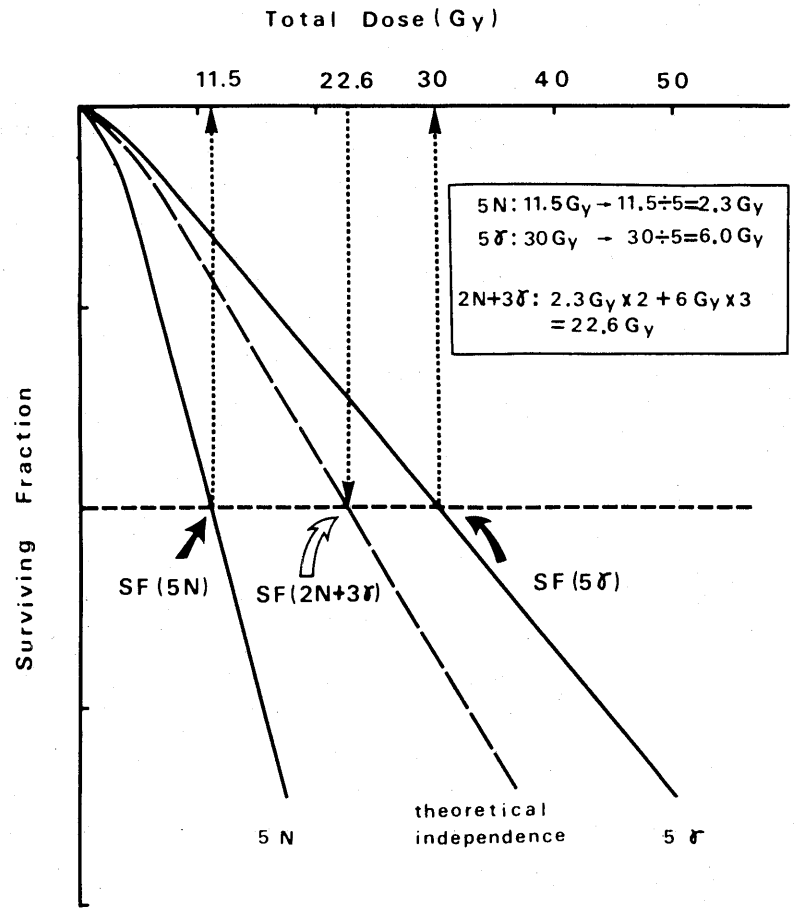


FIG. 3. The method to determine theoretical surviving fractions after a mixed-beam regimen N–γ–γ–γ–N. Survival curves after five fractionated doses had been obtained experimentally (Fig. 2). Total doses of 5γ and 5N, e.g., 30 and 11.5 Gy, should result in surviving fractions of SF(5γ) and SF(5N). The doses were divided by 5, giving 6 and 2.3 Gy per fraction for γ rays and neutron, respectively. Three fractions of 6 Gy(γ) and two fractions of 2.3 Gy(N), a total dose of 22.6 Gy, would result in surviving fraction of SF(2N + 3γ) where no damage interaction between the two beams is assumed. The calculation was performed at several survival levels and determined the survival curve of theoretical independence.

The tumor control rates following the mixed-beam scheme are presented in Fig. 6. The γ-ray dose per fraction was fixed as 22 Gy although each neutron dose varied from 6 to 10 Gy to determine the TCD_{50} value. Total dose was a sum of neutron and γ-ray doses. As in cell survival studies, the tumor control probability was calculated for "22 Gy × 3γ rays + 2 various neutron doses." It is assumed that the probability of tumor recurrence after 5γ or 5N is

$$1 - P(5\gamma) \qquad \text{and} \qquad 1 - P(5\text{N})$$

respectively, where $P(5\gamma)$ and $P(5\text{N})$ are tumor control probabilities following 5γ and 5N. In this scheme, the probabilities of failure in the tumor control in each γ and N dose are

$$\{1 - P(5\gamma)\}^{1/5} \qquad \text{and} \qquad \{1 - P(5\text{N})\}^{1/5}$$

respectively. Accordingly the tumor control probabilities following the mixed-beam scheme N–γ–γ–γ–N could be given by

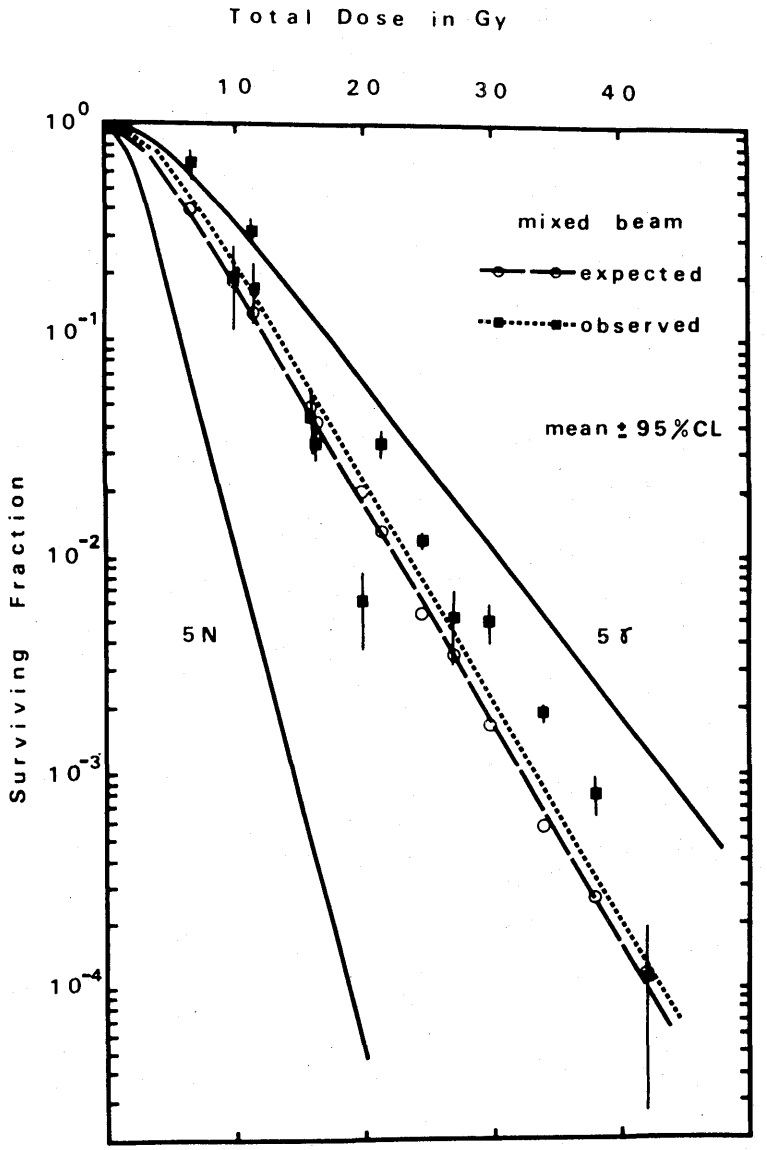


FIG. 4. Tumor cell survival after mixed-beam treatment given with a sequence of N–γ–γ–γ–N. The D_0 and n were 4.24 (3.90–4.57) Gy and 2.55 (1.30–3.79), respectively. Provided there was no interaction between the two beams, a survival curve was constructed. D_0 and n of the calculated survival curve were 4.23 (4.11–4.35) Gy and 2.04 (1.67–2.41), respectively.

$$1 - \{1 - P(5\gamma)\}^{3/5} \times \{1 - P(5\mathrm{N})\}^{2/5}$$

where no interaction of damage caused by the beams is predicted. The TCD_{50} value derived experimentally was identical to the value calculated by the above equation (Table II).

DISCUSSION

The RBEs of fast neutrons and mixed beams relative to ^{60}Co were calculated from both cell survival curves and TCD_{50} values (Fig. 7). These data indicated that (i) the

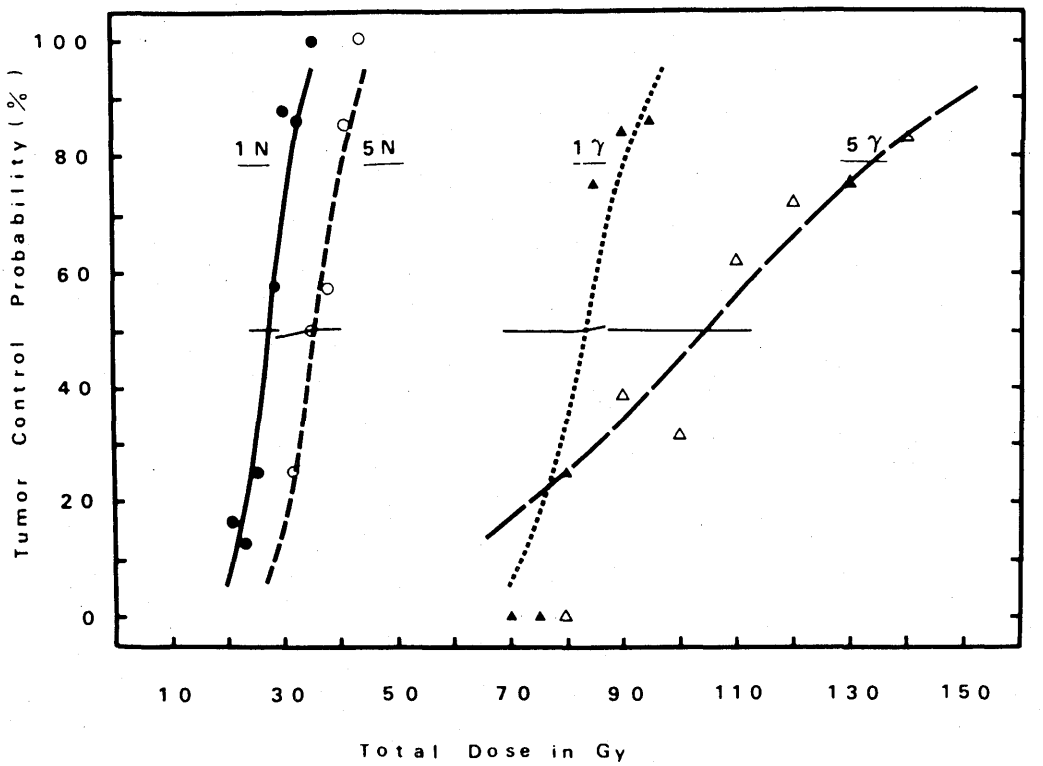


FIG. 5. Tumor control probabilities after either γ-ray or fast-neutron irradiations. For five fractionated doses, equal doses were employed; the total dose is shown on the abscissa. Horizontal bars indicate 95% confidence limits at 50% cure probability.

RBEs for a murine fibrosarcoma irradiated *in vivo* with a single dose or the mixed-beam regimen were independent of fraction size, and (ii) the RBEs obtained from TCD_{50} assay were identical to those from cell survival, except single-dose irradiations.

TABLE II

TCD_{50} and RBE

Treatment schedules	*TCD_{50}[a] (Gy)*	*RBE[c]*
1γ	83.15 (68.22–87.62)	—
1N	27.11 (24.84–29.64)	3.07
5γ	104.4 (87.9–113.3)	—
5N	35.78 (28.87–40.41)	2.92
Mixed beam N–γ–γ–γ–N[b]		
Observed	81.32 (66.92–83.40)	1.28
	7.66–22–22–22–7.66	
Independence expected	79.56 (76.33–81.64)	
	6.78–22–22–22–6.78	

[a] Mean and 95% confidence limit.
[b] Each γ-ray dose was fixed as 22 Gy and each nuetron dose was varied from 6 to 10 Gy.
[c] TCD_{50} (neutron) and TCD_{50} (mixed beam) were compared to TCD_{50} (γ ray).

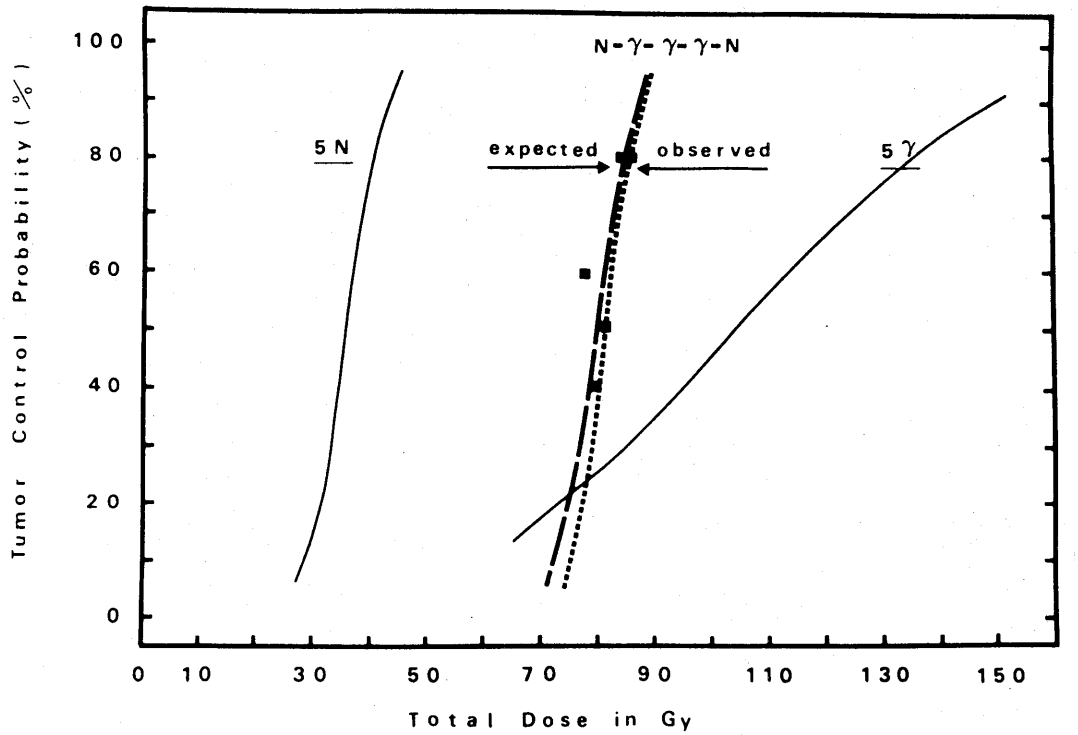


FIG. 6. Tumor control probabilities after a mixed-beam treatment. Gamma-ray dose per fraction was fixed as 22 Gy and neutron dose was varied from 6 to 10 Gy. The bold line indicates a calculated dose–response curve where no damage interaction between the two beams is assumed. The dotted line with solid squares shows experimental results.

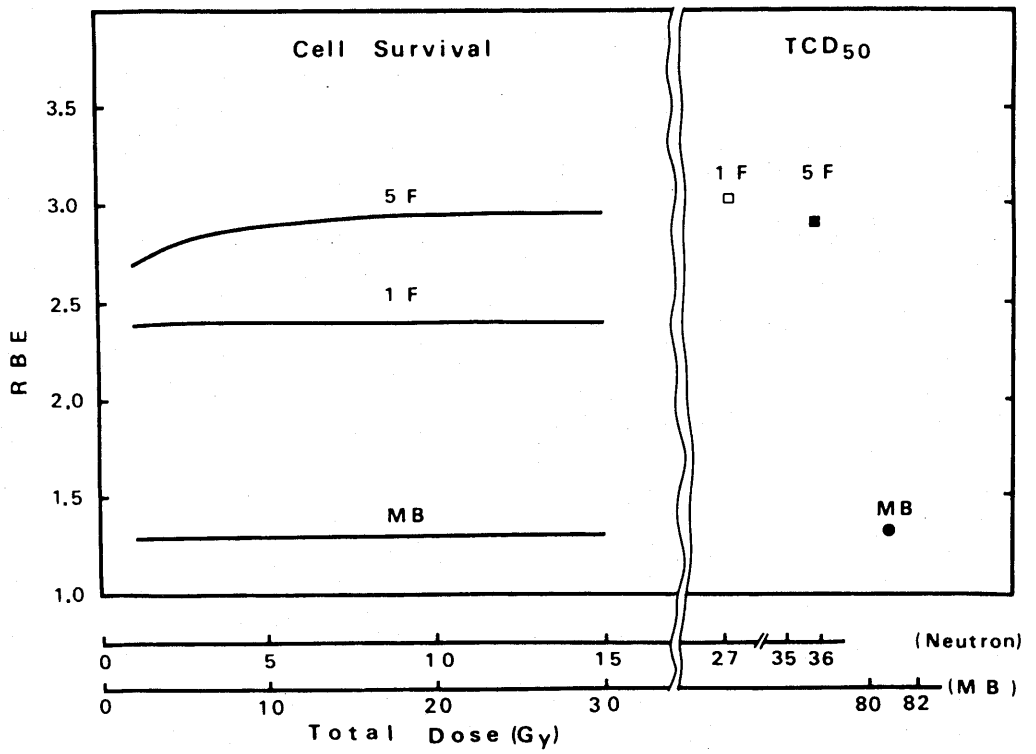


FIG. 7. The RBEs as a function of neutron doses or mixed-beam (MB) doses. The RBEs were generated from cell survival curves and TCD_{50} values. Single and five fractionated doses were shown by 1F and 5F, respectively.

It has been reported that the RBEs of fast neutrons depend on dose per fraction (*9*). This is apparently due to the presence of a large D_q in the cell survival curve following photon irradiations. The RBEs of tumors (*10*) and normal tissues which demonstrate a large D_q in the survival curve decrease with increasing neutron dose while bone marrow stem cells, which possess a small D_q, show marginal dependency of RBE values on neutron doses (*11*). Accordingly, a small D_q of NFSa tumor cells would account for the RBE which was independent of the dose per fraction.

The RBEs based on the cell survival and the TCD_{50} values following fractionated irradiations were identical. Reoxygenation in the tumor receiving fractionated treatments reduced neutron RBE in the C3H mouse mammary carcinoma (*9, 12*). In the present study, Nembutal anesthesia increased the size of hypoxic cell fraction with a resultant increase in the RBE (Fig. 1). The RBE following a single irradiation was smaller for cell survival than for TCD_{50} assay, even though the latter was measured at higher doses where the opposite effect should be expected. The small RBE for cell survival assay might be due to two factors. Firstly, potentially lethal damage (PLD) in *in vivo* tumors can be repaired after γ rays but not after fast neutron (*5*). The repair of PLD can be defined as an increase in the D_0 value of the cell survival curve. Accordingly in the present study, tumor cells irradiated with γ rays for TCD_{50} assay can repair the PLD, resulting in a large RBE for the TCD_{50} value. There are reports, however, that PLD can be repaired after high-LET radiation (*13, 14*). The discrepancy between TCD_{50} and cell survival assays is also reported by McNally and Sheldon (*15*), who suggested "contact resistance" as a possible reason besides the repair of PLD. Second, host immune responses might have been disturbed by whole-body irradiation which is inevitably associated with fast-neutron experiments. Host immune response may reduce TCD_{50} values (*17*) while cytotoxic T cells do not alter D_0 values in *in vitro* colony assay (*18*). However, since immunogenecity of NFSa tumor cells is rather weak (*6*), whole-body irradiation may be less influential on the curabilities of the NFSa than those of other immunogenic tumors (*16*).

Mixed-beam experiments indicated that (i) the effect of mixing fast neutrons and γ rays on the cell survival and the TCD_{50} value was independent, and (ii) the slope of dose–response curves following the mixed-beam regimen was steeper than that following fractionated γ-ray doses (Fig. 4). It is notable that the present study used an interval of 24 hr while the studies using a short interval between N and γ reported a synergistic effect (*3, 19*). The same mixed-beam regimen as used here also demonstrated a synergistic effect on the EMT-6 tumor where the neutron dose per fraction decreased from 270 to 170 rad (*4*). Although no reason for the discrepancy between the NFSa and the EMT-6 tumors in the mixed-beam effect is known, it might be attributed to the difference in the host–tumor relationship. The NFSa is rather weakly immunogenic whereas the EMT-6 is moderately immunogenic. Whole-body irradiation which is inevitably associated with the neutron irradiation could have reduced the TCD_{50} value of the EMT-6 tumor (*16*).

The large D_0 following 5γ, compared to that following 1γ, is apparently attributed to the ability of tumor cells to repair sublethal radiation damage. Other factors may include repair of PLD and division delay. The latter results in partial synchronization of tumor cells to the radioresistant phase for >24 hr (*20*).

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. Muneyasu Urano and Dr. Kiyohiko Sakamoto for their criticism and advice in preparing the manuscript. We also thank Dr. Hiroshi Tsunemoto for encouragement to perform these experiments. This report was supported in part by a grant-in-aid for cancer research from the Ministry of Education, Science and Culture, Japan (570-10007).

RECEIVED: February 28, 1983; REVISED: August 1, 1983

REFERENCES

1. Particles and Radiation Therapy. Second International Conference. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **3,** (1977).
2. H. TSUNEMOTO, S. MORITA, T. ARAI, Y. KUTSUTANI, A. KURISU, and Y. UMEGAKI, Results of clinical trial with 30Mev d-Be Neutrons at NIRS. In *Treatment of Radioresistant Cancer* (M. Abe, K. Sakamoto, and T. L. Phillips, Eds.), pp. 115–126, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, 1977.
3. R. RAILTON, R. C. LAWSON, and D. PORTER, Interaction of γ-ray and neutron effects on the proliferative capacity of Chinese hamster cells. *Int. J. Radiat. Biol.* **27,** 75–82 (1975).
4. J. S. RASEY, R. E. CARPENTER, N. J. NELSON, and R. G. PARKER, Cure of EMT-6 tumors by X rays or neutrons: Effect of mixed-fractionation schemes. *Radiology* **123,** 207–212 (1977).
5. M. URANO and S. KOIKE, Comparison of the effects of neutron and/or photon irradiation on spontaneous squamous-cell carcinoma in mice. *Radiology* **134,** 219–225 (1980).
6. K. ANDO, N. HUNTER, and L. J. PETERS, Immunologically nonspecific enhancement of artificial lung metastases in tumor-bearing mice. *Cancer Immunol. Immunother.* **6,** 151–156 (1979).
7. T. HIRAOKA, K. KAWASHIMA, K. HOSHINO, and H. MATSUZAWA, Dosimetry of fast neutron beams at the NIRS cyclotron. *Nippon Acta Radiol.* **37,** 369–376 (1977).
8. M. GUICHARD, C. GOSSE, and E. P. MALAISE. Survival curve of a human melanoma in nude mice. *J. Natl. Cancer Inst.* **58,** 1665–1669 (1977).
9. J. F. FOWLER, J. DENEKAMP, A. L. PAGE, and A. C. BEGG, Fractionation with X rays and neutrons in mice: Response of skin and C3H mammary tumours. *Br. J. Radiol.* **45,** 237–249 (1972).
10. K. K. FU, T. L. PHILLIPS, and J. R. ROWE, The RBE of neutrons in vivo. *Cancer* **34,** 48–53 (1974).
11. J. J. BROESE and J. J. BATTERMAN, Fast neutron radiotherapy: For equal or for better? *Med. Phys.* **8,** 751–760 (1981).
12. J. DENEKAMP, S. R. HARRIS, C. MORRIS, and S. B. FIELD, The response of a transplantable tumor to fractionated irradiation. II. Fast neutrons. *Radiat. Res.* **68,** 93–103 (1976).
13. J. S. RASEY and N. J. NELSON, Repair of potentially lethal damage following irradiation with X Rays or cyclotron neutrons: Response of the EMT-6/UW tumor system treated under various growth conditions *in vitro* and *in vivo*. *Radiat. Res.* **85,** 69–84 (1981).
14. K. T. WHEELER, K. L. NORTON, D. F. DEEN, and J. T. LEITH, *In situ* recovery from potentially lethal damage after irradiation with BEVALAC accelerated carbon ions. *Int. J. Radiat. Biol.* **37,** 225–229 (1980).
15. N. J. MCNALLY and P. W. SHELDON, The effect of irradiation on tumour growth delay, cell survival and cure of the animal using a single tumour system. *Br. J. Radiol.* **50,** 321–328 (1977).
16. J. S. RASEY, R. E. CARPENTER, and N. J. NELSON, Response of EMT-6 tumors to single fractions of X rays and cyclotron neutrons: Evaluation and comparison of multiple endpoints. *Radiat. Res.* **71,** 430–446 (1977).
17. H. B. STONE, L. J. PETERS, and L. MILAS, Effect of host immune capability on radiocurability and subsequent transplantability of a murine fibrosarcoma. *J. Natl. Cancer Inst.* **63,** 1229–1235 (1979).
18. C. W. SONG and D. P. GUERTIN, Combined effect of X irradiation and cell-mediated immune reaction. *Radiat. Res.* **75,** 586–592 (1978).
19. D. E. DURAND and P. L. OLIVE, Irradiation of multi-cell spheroids with fast neutrons versus X rays: A qualitative difference in sub-lethal damage repair capacity or kinetics. *Int. J. Radiat. Biol.* **30,** 589–592 (1976).
20. J. E. TILL, G. F. WHITMORE, and S. GULYAS, Deoxyribonucleic acid synthesis in individual L-strain mouse cells. II. Effects of thymidine starvation. *Biochim. Biophys. Acta* **72,** 277–289 (1963).

RADIATION RESEARCH 131, 157–161 (1992)

Nonlinear Survival Curves for Cells of Solid Tumors after Large Doses of Fast Neutrons and γ Rays

KOICHI ANDO, SACHIKO KOIKE, AND SHINICHIRO SATO

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

ANDO, K., KOIKE, S., AND SATO, S. Nonlinear Survival Curves for Cells of Solid Tumors after Large Doses of Fast Neutrons and γ Rays. *Radiat. Res.* 131, 157–161 (1992).

We have previously proposed that survival curves for cells of murine NFSa fibrosarcomas after exposure to fast neutrons might demonstrate curvature when the neutron doses reach a level high enough to cure the fibrosarcomas. We report here that this is the case. Murine NFSa fibrosarcomas growing in the hind legs of syngeneic mice were exposed to either γ rays or fast neutrons. The tumors were removed and retransplanted into fresh recipients to obtain 50% tumor cell doses, from which the dose–cell survival relationship was constructed. Survival curves showed continuous bending down to 10^{-7}, and were well fitted using the linear–quadratic model. The α and β values for neutrons were larger than those for γ rays. When the surviving fractions at experimental TCD_{50} doses were calculated using these values, comparable figures were obtained for neutrons and γ rays. The RBEs for neutrons were comparable for the TCD_{50} and TD_{50} assays. Neutron RBE was independent of dose within a range of 5–28 Gy. The capacity of the tumors to repair the damage caused by large doses of neutrons was identical to that for small doses of neutrons, indicating that cells retained the capacity to repair neutron damage irrespective of the size of the dose. © 1992 Academic Press, Inc.

INTRODUCTION

Exposure of mammalian cells to ionizing radiations causes various cellular events including cell killing, mutation, and transformation, and fast neutrons are more effective than γ rays per unit absorbed dose (*1*). The dose–response relationship for neutrons in the low-dose region is linear (*1*). However, the linearity of the dose–response curve for neutrons has been questioned by our observations in murine tumors that were irradiated with large doses of cyclotron neutrons (*2*). The NFSa fibrosarcoma, one of the most radioresistant tumors currently used in radiobiology (*3*), received radiation and was excised to determine survival curves using the lung colony assay. Measured survival curves go down only to a survival level of 10^{-4}; if, however, they are extrapolated to the survival levels associated with tumor control (10^{-7} to 10^{-8}), the predicted survival levels for neutrons are higher than those for γ rays, implying that the neutron survival curve bends downward between 10^{-4} and 10^{-7}. We have proposed that survival curves might demonstrate curvature when neutron doses increase. This type of dose–response relationship has been reported for the induction of DNA double-strand breaks (*4*, *5*).

We here show, using the TD_{50} assay, that the cell killing efficiency per unit dose of fast neutrons increases with larger doses when low levels of cell survival are reached, implying a survival curve that is concave downward, i.e., a curve in which the D_0 is decreasing.

MATERIALS AND METHODS

Animal and Tumors

NFSa tumors of C3H mice were used. This tumor arose spontaneously in a C3H female mouse (*6*) and was originally obtained from Dr. L. Milas of M. D. Anderson Cancer Center. The early generations of cells are stored in liquid nitrogen and are periodically thawed and transplanted *in vivo*. For the present study, 16th-generation NFSa tumors growing in the flank were removed asceptically and monodispersed by Dulbecco's solution containing 0.2% trypsin (Difco 1:250), 0.02% pancreatin Grade IV (Sigma, No. P-1750), and 5 mg Desoxyribonuclease I, Grade II (Boehringer, Germany). After 20 min agitation at 35°C, Hanks solution supplemented with 10% calf serum was added to stop trypsinization. Cells were then harvested and filtered through a No. 200 stainless steel mesh to remove cell clumps. Viability of tumor cells usually exceeded 95% when a hemocytometer was used under phase-contrast microscopy. Cells thus harvested were transplanted into the hind legs of syngeneic C3H/He Ms Nrs f ICR male mice.

Irradiations

Fast neutrons were generated by bombarding a thick beryllium target with 30 MeV deuterons from a cyclotron. The γ-ray contribution was less than 5% of the total dose (*7*). The dose rate was approximately 0.73 Gy/min. Mice received pentobarbital anesthesia (50 mg/kg) prior to and during irradiation. Leg tumors were placed in a 20 × 3-cm rectangular field. The ^{137}Cs γ rays were obtained from a unit with a dose rate of 1.9 Gy/min at 21 cm FSD. A lead slab 50 mm thick was used to shield the body, and provided a doughnut-shaped radiation field with a 3-cm rim. The beam buildup was obtained by placing a 6-mm-thick Lucite plate on the surface of the tumors. Tumor-bearing mice were sacrificed immediately after irradiation and kept on ice until tumor excision to prevent the repair of potentially lethal radiation damage that would interfere with subsequent assays.

Assay Methods

The TD_{50} (cell dose required to produce tumors in 50% of the animals) assay was used to determine cell survival down to 10^{-7}. Four tumors were

0033-7587/92 $5.00
Copyright © 1992 by Academic Press, Inc.
All rights of reproduction in any form reserved.

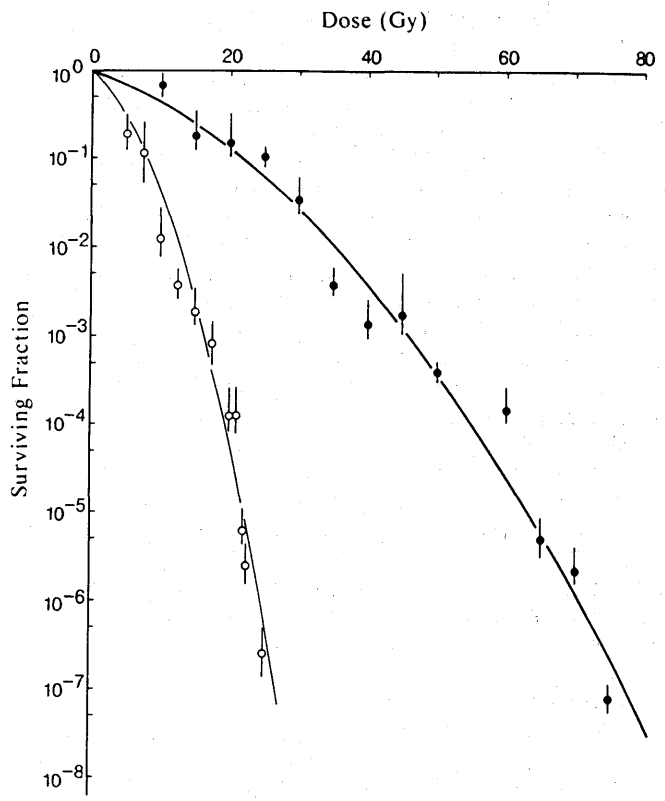


FIG. 2. Survival curves for the NFSa fibrosarcoma determined by the TD_{50} assay. Tumors in the leg received single doses of either neutrons (○) or γ rays (●). Each point represents the mean ± 95% confidence limit calculated for data from 50 mice.

than that of γ rays, while the α value of neutrons was only three times larger than that of γ rays. This resulted in a smaller α/β ratio for neutrons than γ rays. However, a ratio of the α value for neutrons to that of γ rays, i.e., α_N/α_γ, was similar to the ratio of the $\sqrt{\beta}$ for neutrons to that of γ rays, i.e., $\sqrt{\beta_N}/\sqrt{\beta_\gamma}$.

Tumor control probabilities after single doses of neutrons were determined and compared with those for γ rays (Fig. 3). The TCD_{50} values were 28.2 (26.5–29.9) Gy and 83.2 (81.6–84.8) Gy for neutrons and γ rays, respectively. The RBE for neutrons at TCD_{50} was 2.95. When the survival curves determined by the TD_{50} assay were extrapolated down to the TCD_{50} doses, a fairly good agreement was obtained between neutrons and γ rays (Table I).

The capacity of the NFSa tumors to repair damage from neutrons was investigated using split doses. If the bending of the curve for neutrons in Fig. 2 is due to saturated repair of neutron damage, then the effect of two doses of neutrons separated by a given time is expected to be different for the following two schedules: (a) large first doses followed by small second doses, and (b) small first doses followed by large second doses. That is, if repair is saturated after large doses and not saturated after small doses, then the total dose required for isoeffects should be larger for schedule (b) than for schedule (a). We employed tumor control probability as an end point. The time interval was 4 h. The large dose was fixed at 25.8 Gy while the small doses were varied between 2.24 and 11.2 Gy. As shown in Fig. 4, no difference was detected between the two schedules; i.e., the TCD_{50} values for schedules (a) and (b) were 32.2 (30.3–33.6) Gy and 32.9 (31.7–34.3) Gy, respectively.

DISCUSSION

The present report shows that survival curves for solid tumors after single irradiations bend continuously to a tumor control level.

Reliable data for SFs can be obtained by the *in vitro* colony formation assay to a survival of about 10^{-4}. Further decreases in the SFs could be detected by the TD_{50} method, an *in vivo* transplantation assay. The TD_{50} assay, initially developed in 1961 (*8*, *9*), has frequently been used to determine the radiosensitivity of leukemic cells. The survival curves for these cells are linear down to 10^{-7} after low-LET X rays (*10*) and high-LET fission neutrons (*11*). These leukemic cells are in the ascites form and are sensitive to radiation so that the surviving fraction of 10^{-7} was achieved after

TABLE I
Survival Parameters and TCD_{50}

	γ Rays		Neutrons
α (Gy^{-1})	7.51 (4.98–10.0) × 10^{-2} [a]		1.97 (1.16–2.77) × 10^{-1} [a]
β (Gy^{-2})	1.69 (1.28–2.1) × 10^{-3} [a]		1.50 (1.11–1.89) × 10^{-2} [a]
α_N/α_γ		2.6	
$\sqrt{\beta_N}/\sqrt{\beta_\gamma}$		3.0	
TCD_{50} (Gy)	83.2 (81.6–84.8) [c]		28.2 (26.5–29.9) [c]
SF at TCD_{50}	1.61 (0.90–2.38) × 10^{-8} [d]		2.6 (0.415–14.4) × 10^{-8} [d]

[a] Mean ± SE.
[b] α_N; α for neutrons, α_γ; α for γ rays, β_N; β for neutrons, β_γ; β for γ rays.
[c] Mean and 95% confidence limit.
[d] Calculated by extrapolating survival curves, using α and β values obtained experimentally. Mean and 95% confidence limit.

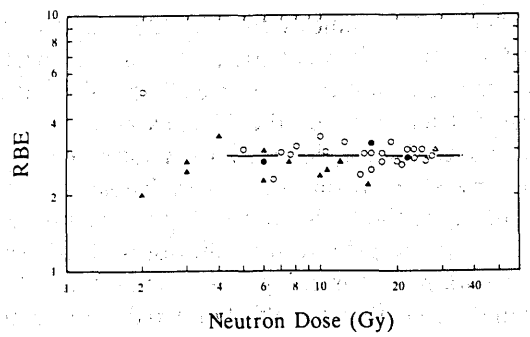


FIG. 5. Relationship between neutron dose and RBE in the NFSa fibrosarcoma. RBEs were calculated from Fig. 2 (○) and Fig. 3 (△) and plotted as a function of single neutron doses. Data obtained previously (*2*) were also included: (●) tumor growth delay, (▲) lung colony assay. A regression line was obtained by using TD_{50} data alone. The slope of the regression line was −0.0025 (−0.044–0.038).

The lack of dependence of the RBE on dose is also observed in other experimental tumors (*21*, *22*), and is in contrast with most normal tissues, which show dose dependence. Tumors differ from normal tissues in that they contain a small but significant proportion of hypoxic cells that dominate the response to radiation at higher doses (*23*). In the present NSFa tumors, however, survival curves did not consist of two components corresponding to oxic and hypoxic cells for the simple reason that we used pentobarbital anesthesia at the time of irradiation, which renders the tumors fully hypoxic (*24*). The dependence of RBE on dose for this tumor system still remains ambiguous, however, even though it has previously been shown in the seedlings of *Vicia faba* that the dose–RBE relationship is similar for hypoxic and oxic conditions (*25*).

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Drs. M. Urano, T. Kanai, and N. Hunter for their helpful discussion, and Ms. M. Imai for assisting with the preparation of this manuscript. The animals involved in these studies were procured, maintained, and used in accordance with the Recommendations for Handling of Laboratory Animals for Biomedical Research, compiled by the Committee on the Safety and Handling Regulations for Laboratory Animal Experiments, NIRS.

RECEIVED: July 15, 1991; ACCEPTED: January 24, 1992

REFERENCES

1. E. J. Hall, *Radiobiology for the Radiologist*, 3rd ed. Lippincott, Philadelphia, 1988.

2. K. Ando and S. Koike, The relationship between lung colony and *in situ* assay. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **11**, 1495–1502 (1985).

3. R. P. Hill and L. Milas, The proportion of stem cells in murine tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **16**, 513–518 (1989).

4. I. R. Radford, The level of induced DNA double-strand breakage correlates with cell killing after X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **48**, 45–54 (1985).

5. K. M. Prise, S. Davies, and B. D. Michael, The relationship between radiation-induced DNA double-strand breaks and cell kill in hamster V79 fibroblasts irradiated with 250 KVp X-rays, 2.3 MeV neutrons or ^{238}Pu α-particles. *Int. J. Radiat. Biol.* **52**, 893–902 (1987).

6. K. Ando, N. Hunter, and L. J. Peters, Immunologically nonspecific enhancement of artificial lung metastases in tumor-bearing mice. *Cancer Immunol. Immunother.* **6**, 151–156 (1979).

7. T. Hiraoka, K. Kawashima, K. Hoshino, and H. Matsuzawa, Dosimetry of fast neutron beams at the NIRS cyclotron. *Nippon Acta Radiol.* **37**, 369–376 (1977).

8. H. B. Hewitt and C. W. Wilson, Survival curves for tumor cells irradiated *in vivo*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **95**, 818–827 (1961).

9. R. J. Berry and J. R. Andrews, Quantitative studies of radiation effects on cell reproductive capacity in a mammalian transplantable tumor system *in vivo*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **95**, 1001–1007 (1961).

10. R. J. Berry, On the shape of X-ray dose–response curves for the reproductive survival of mammalian cells. *Br. J. Radiol.* **37**, 948–951 (1964).

11. J. R. Andrews and R. J. Berry, Fast neutron irradiation and the relationship of radiation dose and mammalian tumor cell reproductive capacity. *Radiat. Res.* **16**, 76–81 (1962).

12. W. E. Powers and L. J. Tolmach, A multicompartment X-ray survival curve for mouse lymphosarcoma cells irradiated *in vivo*. *Nature* **197**, 710–711 (1963).

13. J. Laurie, J. S. Orr, and C. J. Foster, Repair process and cell survival. *Br. J. Radiol.* **45**, 362–368 (1972).

14. R. H. Haynes, F. Eckardt and B. A. Kunz, The DNA damage-repair hypothesis in radiation biology: Comparison with classical hit theory. *Br. J. Cancer* **49**, Suppl. VI, 81–90 (1984).

15. T. Alper, Implication of repair model for high LET effects and other radiobiological phenomenon. *Br. J. Cancer* **49**, Suppl. VI, 137–143 (1984).

16. M. R. Raju, *Heavy Particle Radiotherapy*. Academic Press, New York, 1980.

17. A. M. Kellerer and H. H. Rossi, The theory of dual radiation action. *Curr. Top. Radiat. Res. Q.* **8**, 85–158 (1972).

18. S. M. J. Afzal and E. J. Ainsworth, Radioprotection of mouse colony forming units-spleen against heavy-charged particle damage by WR-2721. *Radiat. Res.* **109**, 118–126 (1987).

19. D. J. Grdina and C. P. Sigdestad, Radiation protectors: The unexpected benefits. *Drug Metab. Rev.* **20**, 13–42 (1989).

20. K. H. Chadwick and H. P. Leehouts, *The Molecular Theory of Radiation Biology*. Springer-Verlag, Berlin, 1981.

21. J. S. Rasey, The response of experimental animal tumors to neutron radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **3**, 235–242 (1977).

22. H. D. Suit, R. Sedlacek, G. Silver, C.-C. Hsieh, E. R. Epp, F. Q. H. Ngo, W. K. Roberts, and L. Verhey, Therapeutic gain factors for fractionated radiation treatment of spontaneous murine tumors using fast neutrons, photons plus $O_2$1 or 3 ATA, or photons plus misonidazole. *Radiat. Res.* **116**, 482–502 (1988).

23. S. B. Field and S. Hornsey, Aspects of OER and RBE relevant to neutron therapy. *Adv. Radiat. Biol.* **8**, 1–49 (1979).

24. K. Ando, S. Koike, N. Fukuda, and C. Kanehira, Independent effect of a mixed-beam regimen of fast neutrons and gamma rays on a murine fibrosarcoma. *Radiat. Res.* **98**, 96–106 (1984).

25. E. J. Hall, H. H. Rossi, A. M. Kellerer, L. Goodman, and S. Marino, Radiobiological studies with monoenergetic neutrons. *Radiat. Res.* **54**, 431–443 (1973).

放医研サイクロトロン速中性子線生物学研究
原著論文リスト
（１９７１年から１９９５年までの関連文献）

1.Iwasaki,T.,Maruyama,T.,Kumamoto,Y.,and Kato,Y.;Effects of fast neutrons and ^{60}Co γ-rays on Artemia, Radiation Research,45(2),288-298,1971

2.Iwasaki,T.;Protective effect of β-mercaptoethylamine against fast neutrons in dry eggs of Artemia.,Int.J.Radiation Biol.,23(1),95－97,1973

3.相沢恒；C3H／Heマウスの皮膚に及ぼす速中性子線およびX線の1回照射、2分割照射の影響、日本医学放射線学会雑誌、33（7）、602－616、1973

4.小池幸子、浦野宗保、安藤興一、根住直史、恒元博；2MeV速中性子線によるマウス悪性黒色腫の治療、日本医学放射線学会雑誌、35（9）、803－808、1975

5.恒元博、久津谷譲、小池幸子、安藤興一、古川重夫；CH／Heマウス移植乳癌に対する2MeV中性子線、X線の1回照射、および分割照射効果、日本医学放射線学会雑誌35（12）、1116-1124、1975

6.Inada,T.,Kasuga,T.,Nojiri,I.,Furuse,T.,and Hiraoka,T.:Linear energy transfer-dependent radiosensitivity of burkitt lymphoma cells, with specia1 references to human melanoma HMV,HELA-S3,and L5178Y cells.,Gann,67,399-402,1976

7.渡部郁雄、稲田哲雄、小川史顕；NIRSサイクロトン速中性子線およびバンデグラフ速中性子線の培養細胞（L5178Y）に対する細胞不活化効果、日本医学放射線学会雑誌、37（10）、976-978、1977

8.稲田哲雄、春日孟、渡部郁雄；サイクロトン中性子線による各種人癌培養細胞の不活化効果、日本医学放射線学会雑誌、37（10）、979－982、1977

9.大原弘、丸山隆司；放医研サイクロトロン速中性子線の深部照射に関する細胞致死効果、日本医学放射線学会雑誌、37（10）、983－986、1977

10.浦野宗保、小池幸子、安藤興一、鈴木康夫。轟健；放医研サイクロトロン速中性子線のマウス腫瘍に対する影響、日本医学放射線学会雑誌、37（10）、987-990、1977

11.村松晋、九山隆司；マウスの骨髄障害死ならびに精巣重量減少にたいするサイクロトロン中性子線の生物効果、日本医学放射線学会雑誌、37（10）、991－994、1977

12.村松晋、九山隆司；ヒトのリンパ球における染色体異常誘発に関するサイクトロン速中性子線の効果、日本医学放射線学会雑誌、37（10)、995 - 997、1977

13.村松晋、丸山隆司；サイクロトロン中性子線照射によるマウスの白内障誘発、日本医学放射線医学学会雑誌、37、（10）、998 - 1000、1977

14.岩崎民子、九山隆司、隈元芳一；2MeVおよび30Mev速中性子線照射をうけたアルテミア卵のRBE、
日本医学放射線学会雑誌、37、（10）、1001-1003、1977

15.Inada,T.,Kasuga,T.,Nojiri,I.,Hiraoka,T.,and Furuse,T.;
Comparative study on radiosensitivities of cultured cell lines derived from several human tumors under hypoxic condition,Gann,68, 357-362,1977

16.Ohnuma, N., Urano,M., Koike, S. and Terasima,T.; Repair of potentially lethal radiation damage in mouse embryo., Europ.J.Cancer, 14, 649-651, 1978

17.Furuno,I., Yada,T., Matsudaira,H. and Maruyama,T.; Induction and repair of DNA strand breaks in cultured mammalian cells following fast neutron irradiation., Int.J.Radiat.Biol.,36(6), 639-648, 1979

18.古瀬　健、春日　孟、稲田　哲雄；2MeV速中性子線の黒色種への効果：RBE および OERについて、
日本医学放射線学会雑誌、42（5）、476-484、1982

19.Furuse,T, and Kasuga,T., Effect of irradiation with fast neutrons or X-rays on the incidence of metastasis of transplanted B16 melanoma in mice., Gann, 73, 35-41, 1982

20.馬嶋秀行、安藤興一、小池幸子、古川重夫、平岡武、河内清光、金井達明；放医研陽子線のマウス腫瘍および皮膚に対する効果、
日本医学放射線学会雑誌、42（3）、308 - 316、1982

21.馬嶋秀行、安藤興一、小池幸子、古川重夫、平岡武、河内清光、金井達明；陽子線とHypoxic cell sensitizer併用における生物効果、
日本医学放射線学会雑誌、42（4）、398 - 405、1982

22.安藤興一、小池幸子、福田信男、金井達明、平岡武、河内清光、陣内研一；放射線口腔死における線質効果および2分割照射の効果、
日本医学放射線学会雑誌、43（2）、349 - 354、1983

23.馬嶋秀行；中性子線とX線の混合二分割照射によるマウス扁平上皮癌由来の培養細胞における回復に関する研究、
日本医学放射線学会雑誌、43（11）、1307-1317、1983

24.Furuse,T, and Kasuga,T.,Difference in ^{3}H-thymidine incorporation after irradiation between murine B16 melanoma and squamous cell carcinoma in vivo., Gann,74,232-239,1983

25.Ando,K., Koike,S., Fukuda, N., and Kanehira,C.; Independent effect of a mixed-beam regimen of fast neutrons and gamma rays on a murine fibrosarcoma., Radiation Research, 98, 96-106, 1984

26.安藤興一、小池幸子、河内清光、平岡武、大原弘、横田昌彦、稲田哲雄、広川　裕、佐藤眞一郎、江口清美、浦野宗保；放医研および筑波大学治療用陽子線の生物学的効果比、
日本医学放射線学会雑誌、45（3）、531 - 535、1985

27.Ando,K.,Koike,S.,Ikehira,H.,Hayata,I.,Shikita,M.,and Yasukawa,M.; Increased radiosensitivity ofa recurrent murine fibrosarcoma following radiotherapy,Jpn.J.Cancer Res. (Gann) ,76,99—103,1985

28.Ando,K.,and Koike,S.;The relationship between lung colony and in situ assays, Int.J.Radiation 0ncology Biol.Phys.11,1495—1502,1985

29.Matsuda,Y.,0hara,H. and Tobari,I.;Studies on radiation-induced choromosome aberrations in mouse spermatocytes.II.Dose-response relationships of choromosome aberrations induced at zygotene stage mouse primary spermatocytes following fast neutron and ^{60}Co radiations.,Mutation Research,176,251-257,1987

30.Yasukawa,M,.Terashima,T.,Furuse,T.,0hara,H.,and 0htsu,H.;In vitro neoplastic transformation by neutron beams-Relative biological effectiveness and dose franctionation.,J.Radiat.Res.,28,268-273,1987

31.Ishii,T.,Ando,K.and Koike, S.;Biological effectiveness of fast neutron on murine a osteosarcoma.,lnt.J.Radiation 0ncology Biol.Phys.,16, 693-699,1989

32.Matsubara,S., Ohara,H., Hiraoka,T., Koike, S., Ando,K., Yamaguchi,H., Kuwabara,Y., Hoshina,M., and Suzuki,S.;Chromosome abberation frequencies produced by a 70MeV proton beam., Radiation Research,12, 182-191,1990

33.Ono,K.,Nagata,Y.,Akuta,K.,Abe,M.,Ando,K., and Koike,S.;Frequency of micronuclei in hepatocytes following X and fast-neutron irradiations -An analysis by a linear-quadratic model., Radiation Research,123(3), 345-347,1990

34.Majima,H., Ohara,H., Urano,M., Maezawa,H., and Maruyama,Y.; Repair of sublethal and potentially lethal damage in mouse squmous cell carcinoma cells following mixed neutron and X-ray irradiation:Relevance to early Cf-252 implant., Nuclear Science Applications, 4, 47-56, 1991

35.Ando,K., Koike,S., and Sato,S.;Nonlinear survival curves for cells of solid tumors after large doses of fast neutrons and gamma rays., Radiation Research,31, 157-161, 1992

36.Koike,S., Ando,K., and Ikehira,H.;Relations between radiobiological hypoxia and nuclear magnetic resonance-imaged blood microcirculation in experimental tumors.,J.Jpn.Soc.Ther.Radiol.Oncol.,5,293-301,1993

37.Masunaga,S.,Ono,K.,Akuta,K,Akabosh,M.,Abe,M.,Ando,K.,and Koike,S.; The radiosensitivity of quiescent cell populations in murine solid tumors in irradiation with fast neutrons., IntJ.Radiation Oncology Biol.Phys.,29(2),239-242,1994

38.Masunaga,S.,Ono,K.,Akuta,K,Akabosh,M.,Abe,M.,Ando,K.,and Koike,S.; The response of quiescent cell populations in murine solid tumors to irradiation with fast neutrons., Acta Oncologia,33(7),813-817,1994

39.Tsunemoto,H.Ando,K.Koike,S.Urano,M.;Repopulation of tumor cells following irradiation with X-rays or low energy neutrons., IntJ.Radiat.Biology,65(2),255-261,1994

40.Matsushita,S.,Ando,K.,Koike,S.,Grdina,D.J.,andFurukawa,S.;Radioprotection by WR-151327 against the late normal tissue damage in mouse hind legs from gamma ray radiation., Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.,30(4),867-872,1994

41.Kubota,N.,Suzuki,M.,Furusawa,Y.,Ando,K.,Koike,S.,Kanai,T.,Yatagai,H., Ohmura,M.,Tatsuzaki,H.,Matsubara,S.,and Inada,T.;A comparison of biological effects of modulated carbon-ions and fast neutrons in human osteosarcoma cells., Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.,33(1),135-141,1995

42.Eguchi-Kasai, K., Murakami, M., Itsukaichi,H., Fukutsu,K., Kanai,T., Furusawa,Y., Sato,K., Ohara,H., and Yatagai,F.; The role of DNA repair on cell killing by charged particles., Adv.Space Res., 18(1/2), (1/2)109-(1/2)118,1996

５．速中性子線治療の臨床研究

ａ）２０年間の臨床研究の総括

医用サイクロトロン、速中性子線治療 ２０年間の臨床研究の流れと症例の概観

放医研重粒子治療センター治療・診断部　　森田新六

［Ｉ］放医研における治療開始前後の情勢

放医研の速中性子線治療研究の第一次クリニカルトライアル要領は1975年11月１日に制定された。記念すべき第１例目の患者は３階病棟入院中のＸ線照射の効果が少なかった卵巣癌再発例で、骨盤内の残存腫瘍へ小照射野でブースト照射を行っている。照射後には腫瘍の消失を確認している。

1975年から1994年迄の19年間に速中性子線治療を行った総患者数は2130名であった。その年度別、疾患グループ別症例数の変遷を図１に示した。難治性癌、抵抗性癌に対する積極的治療という基本的治療方針は19年間一貫して変りなかったが、年度毎の研究内容に伴った対象患者には変遷がみられた。治療された患者の大部分は、各専門領域別研究班に属した班員よりの紹介であった。

１）初期のパイロット・スタディでは、患肢切断以外に適切な局所療法のなかった骨肉腫、バンデグラフ速中性子線治療の成績をふまえた皮膚悪性黒色腫、放医研で従来より患者数の多かった進行期子宮頸癌、などが多くみられた。特に子宮頸癌では３Ｂ期、４Ａ期を対象にして1978年１月よりＸ線との間でランドマイズ・クリニカル・トライアルを開始している。

２）厚生省の班研究で、手術との併用治療の臨床トライアルが開始（1979年）されてからは、軟部組織肉腫、頭頸部癌、消化器癌、膀胱癌の患者が多くなった。頭頸部では喉頭癌のコントロールド・スタディをブースト照射で開始（1982年９月）している。消化器では食道癌が中心で術前・術後・単独照射の検討を行っている。又少数例ではあったが、膵臓癌の治療も行った。膀胱癌では術前照射例の組織学的検討をＸ線との対比の上でコントロールド・スタディを開始（1981年１月）した。

３）1985年以降は蓄積された治療成績の分析・評価、欧米の文献の検討などである方向づけがなされるようになった。即ち、速中性子線照射が効力を示す疾患は扁平上皮癌よりむしろ腺癌であり、耳下腺癌や前立腺癌が主な対象疾患と考えられるようになった。このことが放医研の症例にも反映している。従来は放射線治療の対象になり難かったパンコスト型肺癌のうち組織が腺癌の症例の成績が良好だったので、一般の肺癌のうちの腺癌が積極的に集められて治療されるようになり、又頭頸部癌でも腺癌系が増加した。年間の治療症例数が100例に満たなくなったのは、対象患者を厳選したことも一因であった。

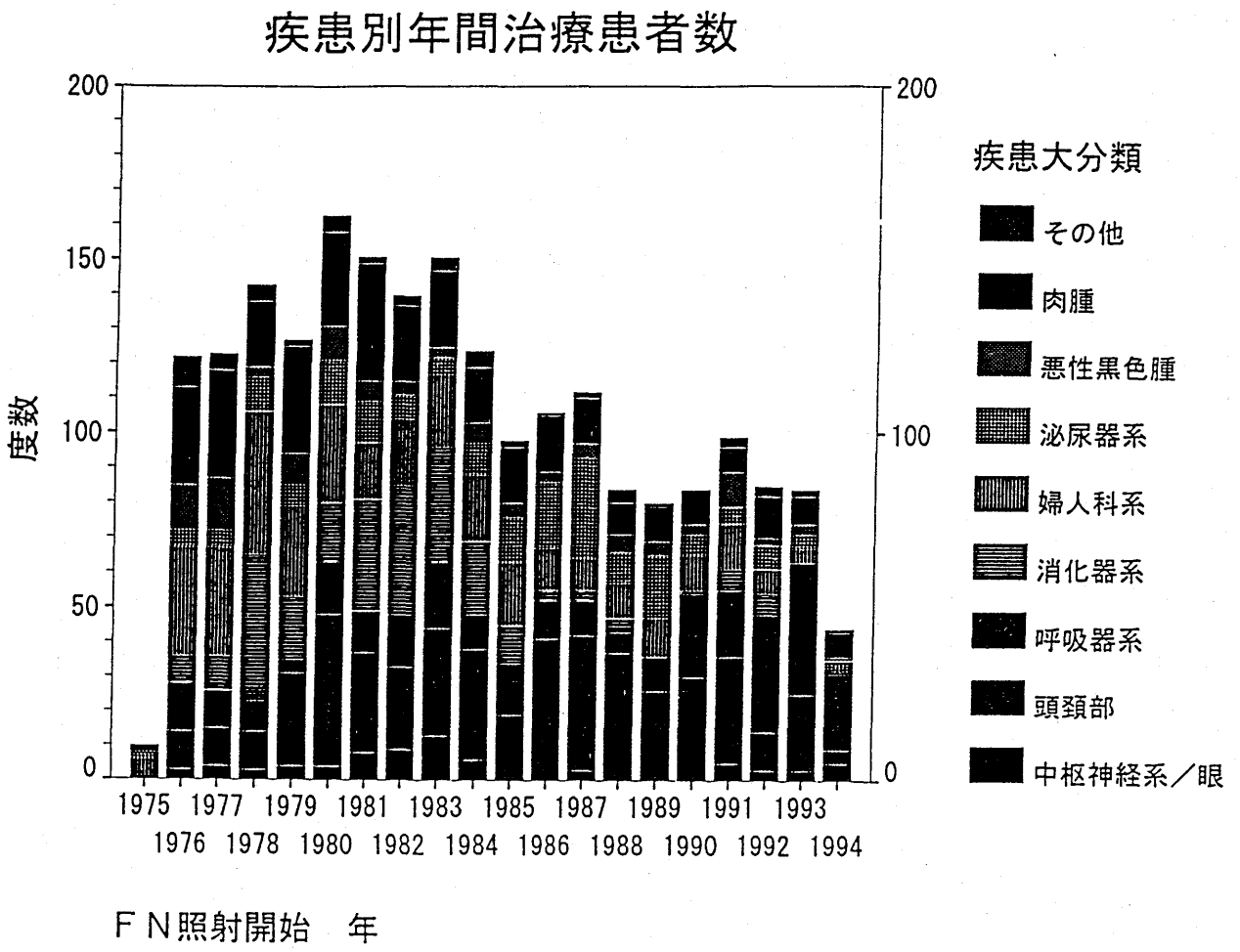
４）1980年後半から1990年前半にかけては(i)速中性子線治療の新しい方向づけをさがすためのトライアル、(ii)重粒子線治療を目指した照射術式の改善などが順次開始された。
①口腔外科領域の癌に対する術前照射と動注化学療法の併用療法では、外科側の拡大手術と形成手術の進歩に伴って、多くの浸潤癌を治癒に導いている。②正常組織の反応を低く抑えて、局所制御率を上げようとする喉頭癌に対する遷延分割（30回）照射法、③線量を局所に集中させるための転移性脳腫瘍（腺癌系）の３治療面・18門照射④より優れた線量分布を期待するプラスチック・シェルによる患者体位固定と回転・斜方向照射（肺癌、前立腺癌など）

［II］治療症例の総合的検討

１）2130例の疾患部位別患者数は①頭頸部癌22.3%、②肉腫15.9%、③婦人性器癌15.5%、④肺癌14.0%、⑤消化器癌11.8%、⑥泌尿器癌8.6%の順であった。治療症例には新鮮症例の他に再発症例、転移症例も含まれている。その比率は71対22対７であった。新しい治療法が開発され、それが強力なものとの認識があった場合、多くの治療医は、今迄の自分の経験から簡単には治せそうもない、むずかしい患者を治してもらえないかと思うのが普通である。それだけにたとえ再発、転移例でもその１例１例は貴重な症例であり、その治療結果は決しておろそかに出来ないものである。

２）全体の治療成績を概観すると、全例2130例の５年生存率は31.3%±1.2%、10年生存率は23.7±1.3%であった（図2）。部位・疾患別の５年生存率を比べると、①頭頸部癌46.7±2.9%、②肉腫43.3%±3.1%、③泌尿器癌41.9±4.6%、の順であり、呼吸器癌は10.9±2.6%と最下位であった。新鮮症例の治療成績では全体の５年生存率が36.0±1.4%、10年生存率は28.3±1.6%、部位別には５年生存率で頭頸部と肉腫が54.7%と最も優れていた。再発症例の治療成績は２年生存率で33.2±2.5%、５年生存率で18.9±2.4%であった（表１）。再発症例を更に分けると術後再発例の２年生存率は37.2±3.0%、５年生存率20.5±2.9%、放治後再発症例の２年生存率20.3±4.4%、５年生存率12.6±3.6%であった。尚、転移症例に対しては全体をまとめて考察すると、131例の２年生存率20.2±5.1%、５年生存率10.8±4.4%、10年生存率3.8±3.4%であった。各疾患毎に進行期癌、抵抗性癌を治療してきたことを考えれば、これらの成績は決して劣ったものではなく、速中性子線治療の有効性を示していると云って過言でない。ただ現在の評価基準のランドマイズ・クリニカル・トライアルを行いえた疾患群が少なかったことが、評価をぼやけたものにしていると云ってよい。しかしこの速中性子線治療が一つの要因になって、重粒子線治療が開始されたという事実は真に喜ばしいことである。

図１



最初の速中性子線治療治療開始年算定

図 2

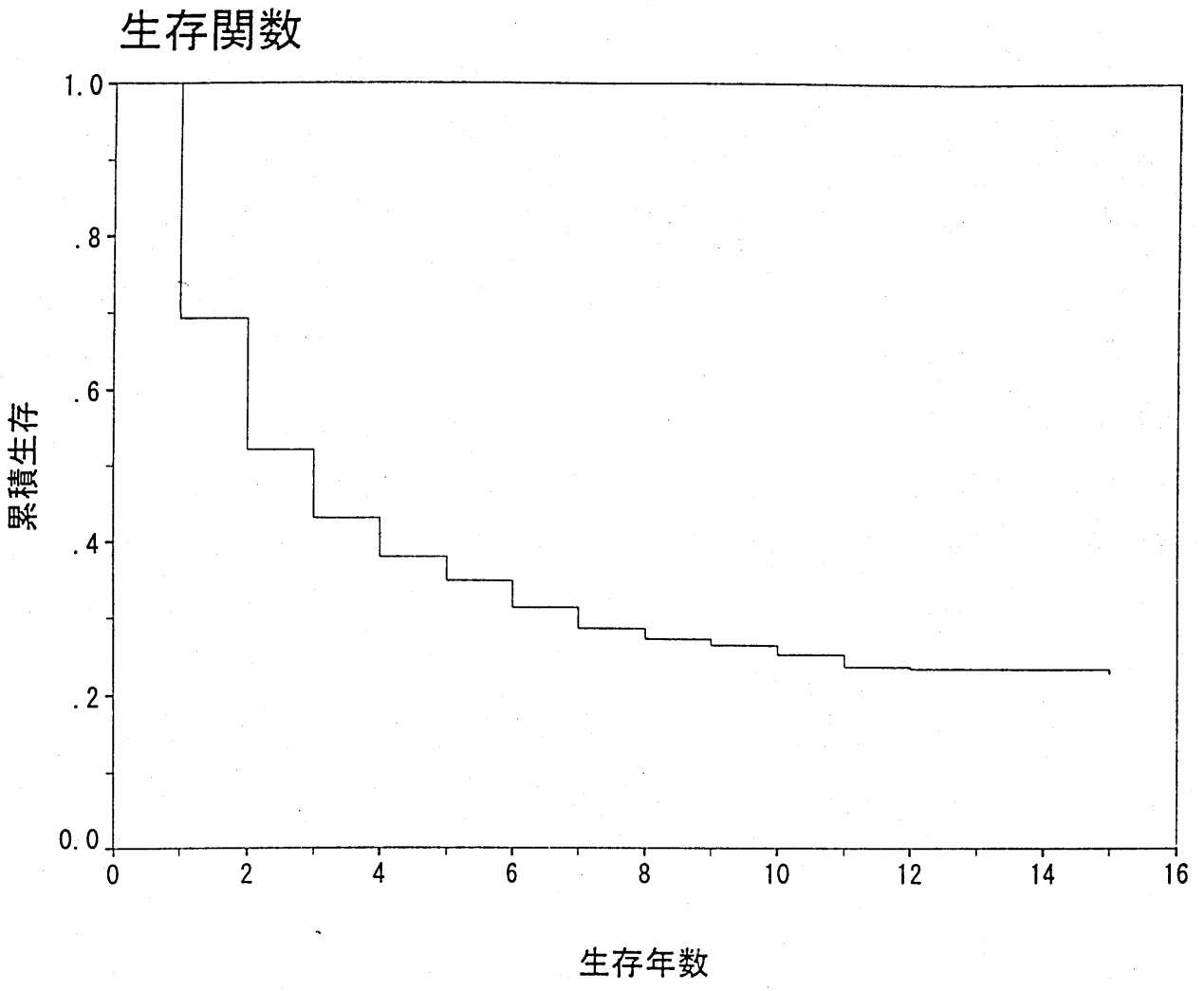


表 1

疾患大分類別累積５年・１０年生存率

疾患群	全体			新鮮症例			再発症例		
	症例数	5年生存率(%)	10年生存率(%)	症例数	5年生存率(%)	10年生存率(%)	症例数	2年生存率(%)	5年生存率(%)
中枢神経系/眼	76	18.1±5.3	10.8±4.5	69	16.2±5.1	8.7±4.2	7	•	50.0±35.0
頭頸部	477	46.7±2.9	34.3±4.2	357	54.7±3.4	43.8±4.5	106	37.0± 5.2	23.4± 5.7
呼吸器系	299	10.9±2.6	1.4±1.8	267	12.1±2.8	1.5±2.0	18	13.6±10.0	•
消化器系	253	14.2±2.9	11.2±2.7	180	13.2±3.0	11.0±2.9	51	22.6± 8.7	15.0± 8.4
婦人科系	332	27.1±2.6	20.8±2.6	189	35.0±3.5	28.0±3.5	130	22.1± 4.0	14.4± 3.7
泌尿器系	185	41.9±4.6	20.9±6.3	126	47.7±5.2	22.3±7.8	53	39.8±10.0	20.9± 9.8
悪性黒色腫	109	32.0±5.2	28.1±5.3	83	36.5±6.1	32.1±6.1	15	43.4±15.8	28.9±15.8
肉腫	340	43.3±3.1	38.3±3.3	222	54.7±3.8	51.0±4.0	88	42.3± 6.0	22.3± 5.6
その他	59	15.3±6.7	15.3±6.7	17	32.0±1.4	32.0±1.4	17	40.0±13.9	10.0± 9.3
合計	2130	31.3±1.2	23.7±1.3	1514	36.0±1.4	28.3±1.6	485	33.2± 2.5	18.9± 2.4

b）　中枢神経系

脳腫瘍

治療診断部　溝江純悦

放医研に於ける速中性子線臨床試行研究に於いては、１９７６年から１９９２年までの間に６７例の脳腫瘍の治療が行われた。内、新鮮例は６０例であったが、１例が画像のみの診断であった以外は、５９例に於いて何らかの手術後の放射線治療が行われた。放射線治療は３５例でMix 照射が、２３例でBoost 照射が、２例で速中性子線単独照射が行われた。

悪性グリオーマに関しては、１９８２年に青木らがGliobalstoma Multiforme に関して初期の結果を報告し1)、又、１９９３年にMizoe 2)らが悪性グリオーマの３９例に関して報告している。Boost 照射、及びMix 照射が行われたが、その結果は他施設の結果と同様であり、光子線治療との差を見いだせなかった。そして放医研の速中性子線治療の方向として、速中性子線単独の 、かつ、３Ｄ治療計画によるTarget Volume に限局した良好な線量分布での治療が提唱された。

Grade I-II の星状細胞腫に関しては、１９９４年に松岡らが報告している3)。こちらも光子線と比較してその差を見いだせなかった。光子線との併用（平均４０Ｇｙ）で速中性子線治療が行われたが、速中性子線線量が平均５．８Ｇｙと比較的少なかった為と考えられる。Grade I-II の星状細胞腫は予後良好と言われたときもあったが、その５年生存率は５０％前後であり、５年後１０年目までの再発例も見られ、決して予後良好な疾患とは言い切れない結果が多い。又、光子線の６０Ｇｙ前後の治療でその予後が改善して来ており、局所的に照射効果が期待できる高ＬＥＴ粒子線治療の臨床研究への期待が、尚、存在するものと思われる。

今回の分析では６例の悪性髄膜腫への速中性子線治療が行われている。比較的難治の疾患であり従来の放射線治療では良い結果が得られておらず、一般的には手術を繰り返すことが多いが、速中性子線の格好の対象であったろうと思われる。しかし現在では陽子線や重粒子線等のBragg Peak を持つ荷電粒子線の対象であり、又、３Ｄ治療計画を基礎としたガンマナイフやStereotaxic 放射線治療での対象疾患となっており、生物学的効果よりは、線量分布の改善による治療法が試みられている。

諸家の報告は、速中性子線の脳へのＲＢＥを４．５－５．０としている。この事は中枢神経系への速中性子線治療に於いて、相当に分布を改善する事が必要で、その為にも、回転ガントリーや多分割コリメータの必要性が叫ばれるであろう。

最後に、この期間に於いて、４例の涙腺腫瘍、４例の眼窩腫瘍、そして、１例の脊髄腫瘍が速中性子線で治療された。

文献

１）青木芳朗、森田新六、栗栖、恒元博：Glioblastoma Multiforme (Astrocytma grade IV)に対する速中性子線治療。癌の臨床、２８：１８１－１８５、１９８２

２）Mizoe, J.E., Aoki, Y., Morita, S., Tsunemoto, H.: Fast neutron therapy for malignant gliomas - results from NIRS study-. Strahlenther. Onkol. 169: 222-227, 1993.

３）松岡祥介、溝江純悦、森田新六、恒元博、青木芳朗：Grade I-II Astrocytoma の放射線治療。日本癌治療学会誌、２９：５２－５９、１９９４

Strahlentherapie
und Onkologie © Urban & Vogel 1993

Fast neutron therapy for malignant gliomas – results from NIRS study

J. E. Mizoe[1], Y. Aoki[2], S. Morita[1], H. Tsunemoto[1]

National Institute of Radiological Sciences[1], Chiba, and Department of Radiation Health[2], Faculty of Medicine, University of Tokyo, Japan

The results of combined radiotherapy with fast neutrons and photons for 39 malignant gliomas were analyzed. The patients consisted of 16 astrocytoma grade 3 and 23 glioblastoma multiforme. There were two kinds of combination methods which were either "boost therapy" or"mixed beam therapy" with a localized fast neutron field. The average dose of fast neutrons was 569 cGy (n, γ) and that of photons was 36.86 Gy. The median survival of astrocytoma grade 3 was 15.5 months, and that of glioblastoma multiforme was also 15.5 months. With respect to the combination methods, there was no difference between the boost regimen and the mixed beam regimen. This result seems to have no impact on survival compared to other reports. Patients' ages, surgical debulking procedures, and photon doses were listed as significant prognostic factors, but doses of fast neutrons had no prognostic significance for survival. Because there were no moderate or severe complications for the brain except permanent epilation in all cases, neutron dose escalation study with a localized field will be recommended.

Strahlentherapie mit schnellen Neutronen bei bösartigen Gliomen – Ergebnisse einer Studie des NIRS

Die bei 39 bösartigen Gliomen durch kombinierte Strahlentherapie mit schnellen Neutronen und Photonen erzielten Ergebnisse wurden analysiert. Von den Patienten litten 16 an einem Grad-3-Astrozytom und 23 an einem multiformen Glioblastom. Es wurden zwei Kombinationsmöglichkeiten verwendet, und zwar die „Boosttherapie" und die „Mixed-beam-Therapie" mit einem umschriebenen Neutronenfeld. Die durchschnittliche Dosis betrug 569 cGy (n, γ) für schnelle Neutronen und 36,86 Gy für Photonen. Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit Grad-3-Astrozytom betrug 15,5 Monate und die der Patienten mit multiformen Glioblastom ebenfalls 15,5 Monate. Bezüglich der Kombinationsmethoden gab es keinen Unterschied zwischen der Boosttherapie und der Mixed-beam-Therapie. Im Vergleich zu anderen Berichten scheint dieses Ergebnis keine Auswirkung auf die Überlebensrate zu haben. Als signifikante Prognosefaktoren wurden das Alter der Patienten, die Operationsmethoden und die Photonendosen verzeichnet. Die Neutronendosis war für die Überlebensprognose nicht signifikant. In Anbetracht der Tatsache, daß außer einer andauernden Epilation in allen Fällen keine mittleren oder schweren Komplikationen im Bereich des Gehirns auftraten, wird empfohlen, eine Dosiseskalationsstudie mit Neutronen in einem umschriebenen Feld durchzuführen.

Introduction

Malignant gliomas of the brain are rarely controlled by any modalities of treatment [7]. In radiation therapy, highdose photon therapy prolonged the median survival but did not alter the overall survival [16]. Hypoxia is considered one of the factors limiting the effect of irradiation against malignant gliomas. Fast neutron therapy, which is one type of high linear energy transfer (LET) radiation, has a potential biological effect on hypoxic cells. In 1976, Parker et al. reported a study of 21 patients with glioblastoma multiforme treated with fast neutron beam irradiation of the whole brain [15]. In 1978, Laramore et al. added 15 cases of astrocytoma grade 3 treated by same regimen [13]. Though the survival figures were not improved by fast neutron therapy compared to the figures of patients with photons only in their study, the autopsy findings documented the potential effectiveness of fast neutrons for malig-

Endgültige Annahme des Manuskripts: 16. 10. 1992.

nant gliomas. In 1980, Catterall et al. reported a similar anti-tumor effect after fast neutron therapy for 16 malignant gliomas [5].

At the National Institute of Radiological Sciences (NIRS) in Chiba, fast neutron therapy for malignant gliomas has started on July 1976 [1]. The main object of this study was the investigation of fast neutron therapy for malignant gliomas treated in combination with photon therapy. To minimize the complications for normal tissues, the total dose, which was calculated by the time dose fractionation (TDF) method, never exceeded 90, and the field size of fast neutron therapy was limited to the target volume with safety margins. This paper summarizes the clinical results of fast neutron therapy for malignant gliomas in NIRS.

Materials and methods

The subjects were 39 patients with malignant glioma, who were treated from July 1976 to June 1985 at NIRS by combined radiotherapy with fast neutrons and photons. The patients had a histological diagnosis of either astrocytoma grade 3 or glioblastoma multiforme verified by two pathologists independently. The tumors were supratentorial in location without evidence of distant metastases including spinal cord seeding. The patients had no history of prior irradiation to the cranial region, and had no history of prior malignancy.

The patients were treated by combined radiotherapy with fast neutrons and photons, which was either so-called "boost therapy" or "mixed beam therapy". Fast neutrons, generated by bombarding a beryllium target with 30 MeV deuterons, were delivered with a fixed vertical beam. Gamma ray contamination was estimated to be less than 4% in the beam. The dose rate in tissue equivalent plastic phantom was 42 cGy (n, γ) per minute per 30 μA for an 11.4 × 11.4 cm field at STD 200 cm. Relative biological effectiveness (RBE) for the skin was determined by biological data to be 1.8 for single fraction and 3.0 for more than five fractions schedule [17].

Photon therapy was performed using 6 or 10 MeV linear accelerator.

In the "boost therapy" regimen, patients were to receive 2.0 Gy whole brain photon irradiation five days a week (from Monday to Friday) to a total dose of 40 Gy initially, following 60 to 90 cGy (n, γ) localized field irradiation of fast neutrons given 3 days a week (Monday, Wednesday and Friday) to a total TDF of 80 to 90. Right and left lateral fields were used for the whole brain photon irradiation, and localized field irradiation to the target volume with a safety margin of at least 2 cm was used for the fast neutron boost therapy.
In the "mixed beam therapy" regimen, patients were to receive 60 to 90 cGy (n, γ) localized field irradiation to the target volume with adequate margins by fast neutron two days a week (Monday and Friday) to a total of 540 to 640 cGy (n, γ) and were to receive 2.0 Gy of the same localized field photon irradiation residual three days a week (Tuesday, Wednesday and Thursday). After the scheduled dose of fast neutrons, patients were to continue photon irradiation five days a week to a total TDF of 80 to 90.

In both regimens, TDF was calculated according to following formulas [14]:

$$\text{TDF (photons)} = N^* (100^* D)^{1.538*} (T/N)^{-0.169*} 10^{-3}$$
$$\text{TDF (fast neutrons)} = 3.01^* N^* d^{1.176*} (T/N)^{-0.129*} 10^{-2}$$
$$\text{TDF (total)} = \text{TDF (photons)} + \text{TDF (fast neutrons)}$$

where N is the number of fractions, D is a fraction dose of photons (Gy), d is a fraction dose of fast neutrons (cGy [n, γ]) and T is a total treatment day. Total TDF of the combined therapy was scheduled to be 80 to 90 and never exceeded 90.

To identify the prognostic factors relevant to survival, the following factors were analyzed, using Cox's proportional hazard model [6]: 1. sex, 2. age, 3. site of the disease, 4. pathologic grading, 5. surgical debulking procedure, 6. total dose of photons, 7. treatment volume of photons, 8. total dose of fast neutrons, 9. treatment volume of fast neutrons, 10. total TDF and 11. a combination method (boost or mixed). The survival curves were determined using the Kaplan-Meier method [11], and statistical differences between two curves were analyzed using the log rank test.

Follow-up time was measured from the initiation of therapy. No patients were lost in follow-up.

Results

The characteristics of the 39 patients are listed in Table 1. The average age of the 19 male patients was 46.6 years and of the 20 female patients, 47.2 years. The average age of all 39 patients was 46.9 years. Within the "others" site subgroup there were three thalamus cases. There were four cases of temporo-parietal lesion and three cases of fronto-parietal lesion within the subgroup "more than two sites".

The median survival of astrocytoma grade 3 patients was 15.5 months, and that of glioblastoma multiforme patients was also 15.5 months. Survival figures for 16 astrocytoma grade 3 were 31.3% at 24 months and 12.5% at 60 months. Those for 23 glioblastoma multiforme were 36.4% and 9.1% respectively (Figure 1). There is no statistical significance between the two survival curves.

23 patients were treated by "boost" regimen and 16 patients were treated by "mixed beam" regimen. The details of irradiated dose and treatment volume in both groups are listed in Tables 2 and 3. The median survival

		Patients (n = 39)
Sex	Male	19
	Female	20
Age	< 50 years	24
	> 50 years	15
Site	Frontal	13
	Temporal	9
	Parietal	2
	Occipital	2
	Others	5
	More than two sites	8
Pathology	Astrocytoma grade 3	16
	Glioblastoma multiforme	23
Surgery	Biopsy	3
	Partial removal	11
	Subtotal removal	14
	Total resection	9
	Unclassified	2

Table 1. Characteristics of 39 malignant glioma patients with fast neutron therapy.

of the boost group was 14.8 months and that of the mixed beam group was 15.0 months. Survival figures for the 23 boost group patients were 43.5% at 24 months and 17.4% at 60 months. Those for the 16 mixed beam group patients were 37.5% and 6.3% (Figure 2), but there is no statistical significance between the two survival curves. The photon dose of the boost therapy group was significantly higher than that of the mixed beam therapy group ($p < 0.05$). The dose of fast neutrons in the mixed beam therapy group showed a higher tendency than the dose in the boost therapy group, but there was no statistical significance between the two groups. The average of total TDF of the boost group was 78.9 and that of the mixed beam group was 73.7.

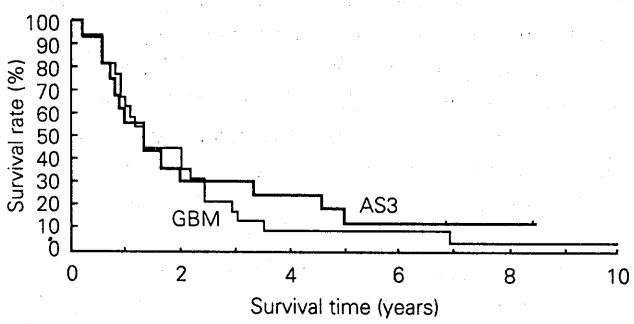


Figure 1. Survival figures of 16 astrocytoma grade 3 and 23 glioblastoma multiforme patients.

	Boost (n = 23)	Mixed (n = 16)
Photon (mean)		
Total dose (cGy)	3989.1*	3251.3*
Fraction	24.7	20.4
Day	40.9	38.7
TDF	48.0	37.8
Neutron (mean)		
Total dose (n, γ)	531.4	623.1
Fraction	6.9	8.0
Day	16.2	20.8
TDF	32.9	35.9
Total TDF	78.9	73.7

*$p < 0.05$.

Table 2. Characteristics of 23 boost therapy and 16 mixed beam therapy cases.

	Boost (n = 23)	Mixed (n = 16)
Photon		
Treatment volume	2.78 l	1.84 l
Field technique		
Two lateral fields	22	16
Wedge pair	1	0
Fast neutron		
Treatment volume	1.20 l	1.76 l
Field technique		
Two lateral fields	19	14
Wedge pair	4	1
Single lateral field	0	1

Table 3. Characteristics of 23 boost therapy and 16 mixed beam therapy cases.

In the boost therapy group, the field sizes of fast neutron therapy were smaller than those of the photon therapy group in 22 cases, except for one case that was treated with the same field size in both photon and fast neutron therapy. In the mixed beam therapy group, the field sizes of fast neutrons were the same with photon therapy in 14 cases, except for two cases that were treated by a reduced field of fast neutrons. The average treatment volume of fast neutrons in the boost group was 1.20 l, and that of the mixed beam group was 1.76 l, but there was no statistical difference between the two volumes.

Within tested variables using Cox's proportional hazard model, patient age, photon dose and surgical debulking procedure (partial removal) were statistically significant in relation to survival (Table 4). Figure 3

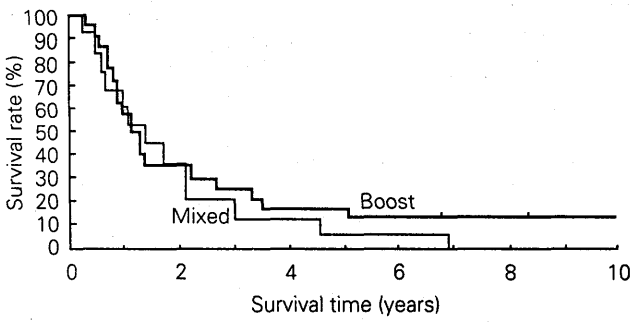


Figure 2. Survival figures of 23 boost therapy and 16 mixed beam therapy patients.

shows survival figures of the patients as a function of age. The five year survival rate for 24 patients who were less than 50 years old was 16.7% compared with 0% at 35 months for 15 patients who were more than 50 years old. There is a statistical significance between the two survival curves ($p < 0.005$). Figure 4 shows survival figures by photon treatment dose. The five year survival rate for 27 patients treated with a total dose of more than 37 Gy was 14.8% compared with 0 % at 36 months for twelve patients treated with a total dose of less than 37 Gy. There is a statistical significance between the two survival curves ($p < 0.05$). Although there was a statistical significance for partial removal in Cox's proportional hazard model analysis, there was no statistical significance between the survival curve for eleven partial removal procedures and 23 subtotal or total resection procedures by the log lank test.

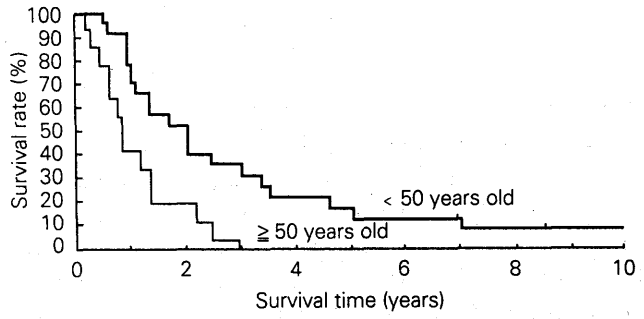


Figure 3. Survival figures of 24 patients who were under 50 years old and of 15 patients who were over 50 years old.

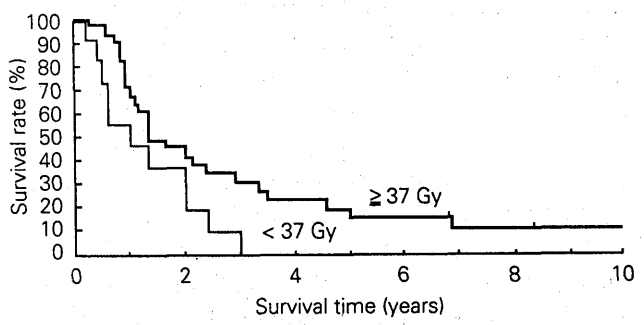


Figure 4. Survival figures of 27 patients whose photon dose was higher than 37 Gy and of twelve patients whose photon dose was lower than 37 Gy.

There were no moderate or severe complications except complete epilation in the irradiated field in all cases.

Discussion

Survival figures for malignant gliomas treated by fast neutrons, which were reported in the literature, are listed in Table 5. The result of NIRS seems to be average compared to other reports.

From the studies of Laramore and Catterall, it was strongly suggested that fast neutrons would have a potential effectiveness for malignant gliomas because of their biological effectiveness on hypoxic cells [5, 13]. In these studies malignant gliomas were treated by 1300 to 1850 cGy (n, γ) whole brain irradiation. The result showed a greater anti-tumor effect with unacceptable diffuse normal brain damage. Furthermore, Herskovic reported a study with a much higher fast neutron dose (1639 to 2240 cGy (n, γ)) for malignant gliomas, resulting in persistent disease with coagulative necrosis as shown by biopsies and autopsies [10]. This paradoxical outcome might be an example of the "supra lethal dose phenomenon" caused by overdosage of the tumor bed [2, 4]. To minimize the normal brain damage, combination therapy with fast neutrons and photons was studied by Herskovic, Laramore and

Variable	Mean	SD	t-value	p	beta
Photon dose	3686 cGy	796	3.821334	0.00052	–0.7990224
Age (years)	46.9	15.8	2.131247	0.04017	0.4495369
Partial removal	0.28	0.46	2.477439	0.01821	0.4502067
Survival	0 = alive,1 = dead				
Partial removal	0 = other operation, 1 = partial removal				

Table 4. Variables relevant to survival.

Table 5. Median survival rate of malignant glioma patients treated with fast neutron therapy.

		No. of patients	Median survival months
Neutron alone			
Laramore et al. 1978 [13]	Grade 3	15	10.8
	Grade 4	22	7.5
Catterall et al. 1980 [5]	Grade 3	25	10.0
	Grade 4	5	10.0
Herskovic et al. 1982 [10]	Grade 3	9	11.1
	Grade 4	8	6.8
Combined with photons			
Herskovic et al. 1982 [10]	Grade 3	2	11.0
	Grade 4	7	9.1
Battermann 1986 [3]	Grade 3	22	12.0
	Grade 4	22	12.0
Laramore et al. 1988 [12]	Grade 3	30	22.0
	Glioblastoma multiforme	160	9.9
NIRS 1992	Grade 3	16	15.5
	Glioblastoma multiforme	23	15.5

Battermann [3, 10, 13]. The dose fractionations used here were 3000 to 5000 cGy of photons for the whole brain and 432 to 720 cGy (n, γ) of fast neutrons for localized tumor areas. The results showed no severe complications from fast neutrons but no benefits for survival figures.

Our study was similar to the studies with the combination of fast neutrons and photons mentioned above. The average neutron dose was 531 cGy (n, γ) in the boost therapy group with 1.20 l of treatment volume and 623 cGy (n, γ) in the mixed beam therapy group with 1.76 l of treatment volume (Tables 2 and 3). The results were also similar to reported studies showing no therapeutic impact on survival figures and no unacceptable complication.

In our study, the total dose of fast neutrons was not a prognostic factor statistically, but the total dose of photons was one of the prognostic factors. Though the photon dose in the boost therapy was significantly higher than in the mixed beam therapy (Table 2), the difference, when compared to the combination method, boost or mixed beam, was not a prognostic factor (Figure 2). In the boost therapy regimen, photon irradiation of 40 Gy was given initially. Therefore, the total dose of the boost treatment, which was scheduled to be 80 to 90 of the TDF value, was adjusted by the dose of fast neutrons. On the other hand in the mixed beam therapy, fast neutron and photon irradiation treatments were given simultaneously, and fast neutron therapy would finish before photon irradiation. Therefore, the fast neutron dose was irradiated according to the scheduled plan, and the TDF value was adjusted by the dose of photons. This would be the reason why there was a difference in photon dose between the boost group and the mixed beam group. This study concludes that it will be possible to improve the survival figures for patients with malignant gliomas by using high photon doses, more than 37 Gy, but fast neutron irradiation does not alter the survival rate when patients are treated with doses around 570 cGy (n, γ).

At the present time, fast neutron doses of more than 1300 cGy (n, γ) will be needed for the control of malignant gliomas. To irradiate such high fast neutron doses without damage to normal brains, dose distribution must be improved using multi-portal or conformation therapy with fast neutrons. We are now studying multi-portal fast neutron irradiation for malignant gliomas. Another possible way of improving the dose distribution of high RBE radiation is to use other particles like negative pi mesons and heavy charged particles which have a bragg peak in their physical characteristics. Goodmann and Greiner reported better reactions with tumors and fewer complications with normal tissues when using negative pi mesons [8, 9]. And in 1993, a clinical study of heavy charged particles will start in NIRS.

References

1. Aoki, Y., S. Morita, T. Arai, A. Kurisu, H. Tsunemoto: Fast neutron therapy for glioblastoma multiforme (astrocytoma grade IV) (Japanese). Gan-no-Rinsyo 28 (1982), 181–185.
2. Arimoto, T., G. Irie, H. Tsujii, S. Ito, J. Mizoe, T. Kamada, M. Miyamoto, H. Sirato: A "supralethal dose phenomenon" revealed by cancer of the maxillary sinus. Radiat. Med. 2 (1984), 205–209.
3. Battermann, J. J.: Fast neutron therapy for advanced brain tumors. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6 (1980), 333–335
4. Bosch, A.: Supra-lethal dose – A concept never explained. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1 (1976), 1027–1029.
5. Catterall, M., H. J. G. Bloom, D. V. Ash, L. Walsh, A. Richardson, D. Uttley, N. F. C. Gowing, P. Lewis, B. Chaucer: Fast neutrons compared with megavoltage X-rays in the treatment of patients with supratentorial glioblastoma: a controlled pilot study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6 (1980), 261–266.
6. Cox, D. R.: Regression models and life-tables. J. Roy. Stat. Soc. B 34 (1972), 187–220.
7. Davis, L. W.: Presidential address: malignant glioma – a nemesis which requires clinical and basic investigation in radiation oncology. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 16 (1989), 1355–1365.
8. Goodman, G. B., L. D. Skarsgard, G. B. Thompson, R. Harrison, G. K. Y. Lam, C. Lugate: Pion therapy at TRIUMF. Treatment results for astrocytoma grades 3 and 4: a pilot study. Radiother. Oncol. 17 (1990), 21–28.
9. Greiner, R., H. Blattmann, P. Thum, P. Boesiger, A. Coray, R. Kann, T. Lahtinen, H. Reinhardt, C. F. V. Essen, A. Zimmermann: Anaplastic astrocytoma and glioblastoma: pion irradiation with the dynamic conformation technique at the swiss institute for nuclear research (SIN). Radiother. Oncol. 17 (1990), 37–46.
10. Herskovic, A., R. D. Ornitz, M. Shell, C. C. Rogers: Treatment experience: glioblastoma multiforme treated with 15 MeV fast neutrons. Cancer 49 (1982), 2463–2465.
11. Kaplan, E. L., P. Meier.: Non-parametric estimations from incomplete observations. J. Amer. Stat. Ass. 53 (1953), 457–480.
12. Laramore, G. E., M. Diener-West, T. W. Griffin, J. S. Nelson, M. L. Griem, F. J. Thomas, F. R. Hendrickson, B. R. Griffin, L. C. Myrianthopoulos, J. Saxton: Randomized neutron dose searching study for malignant gliomas of the brain: results of an RTOG study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14 (1988), 1093–1102.
13. Laramore, G. E., T. W. Griffin, A. J. Gerdes, R. G. Parker: Fast neutron and mixed (neutron/photon) beam teletherapy for grades III and IV astrocytomas. Cancer 42 (1978), 96–103.
14. Nakamura, Y., S. Furukawa: TDF for the clinical use in high LET radiation therapy. Especially fast neutron beam therapy (Japanese). Radiother. Syst. Res. 4 (1988), 281–287.
15. Parker, R. G., H. C. Berry, A. J. Gerdes, M. D. Soronen, C. M. Shaw: Fast neutron beam radiotherapy of glioblastoma multiforme. Amer. J. Roentgenol. 127 (1976), 331–335.
16. Salazar, O. M., P. Rubin, M. L. Feldstein, R. Pizzutiello: High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: final report. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 5 (1979), 1733–1740.
17. Tsunemoto, H., Y. Umegaki, Y. Kutsutani, T. Arai, S. Morita, A. Kurisu, K. Kawashima, T. Maruyama: Results of clinical applications of fast neutrons in Japan. In: Barendsen, G. W.; J. J. Broerse, K. Breur (eds.): High LET radiations in clinical radiotherapy. (1979), p. 75–78.

For the authors: Dr. J. E. Mizoe, Division of Radiation Health, National Institute of Radiological Sciences, Anagawa 4-9-1, Inage-ku, Chiba 263, Japan.

J. Jpn. Soc. Cancer Ther. 29(11)：1844～1851, 1994

Grade I-II Astrocytoma の放射線治療

松岡 祥介[1], 溝江 純悦[1], 森田 新六[1],
恒元 博[1], 青木 芳朗[2]
[1]放射線医学総合研究所, [2]東京大学医学部放射線健康管理学教室

要旨

Grade I-II Astrocytoma の放射線治療成績を検討した. 1967～1990年の間に放医研において放射線治療を行った Grade I Astrocytoma 4例, Grade II Astrocytoma 48例, 計52例を対象とした. 年齢は1～77歳, 平均39歳, 性別は男性35例, 女性17例, テント上腫瘍45例, テント下腫瘍7例であった. Grade I の症例は全例テント上症例であった. 放射線治療は光子線は週5回照射で, 35.4～60.4 Gy/17～38 f/23～66 days 総線量平均52.6 Gy が照射された. 6例に速中性子線の Boost 照射が行われた（総線量3.6～6.7 Gy). Grade I 4例の5年生存率は100%, 9年生存率は50%であり, テント上 Grade II 41例の5年生存率30.7%, 9年生存率14.2%と比較し予後が良好であった. 腫瘍占拠部位別ではテント下7例の5年生存率, 9年生存率はともに85.7%であるのに対し, テント上 Grade II 41例は5年生存率30.7%, 9年生存率14.0%であった. 年齢と予後について調べたが, テント上 Grade II, 40歳未満22例の5年生存率は42.3%, 8年生存率は17.6%であり, 40歳以上19例の5年生存率は16.5%, 8年生存率は8.4%であった. いずれも5%以下の危険率で有意差がみられた. 線量と予後の関係をテント上, Grade II, 光子線単独照射35例について調べた. 総線量56 Gy 未満の19例は5年生存率39.8%, 9年生存率19.9%, 総線量56 Gy 以上16例は5年生存率27.2%, 9年生存率18.1%であり, 両者に差はみられず, 今回の線量範囲では両者に明らかな関係はみいだせなかった. テント上, Grade II 腫瘍で40歳以上の症例の予後改善が今後の課題と思われた.

索引用語：神経膠腫, 星細胞腫, 放射線治療, 予後因子, low grade astrocytoma

緒言

Grade I-II Astrocytoma は脳腫瘍の20%, 神経膠腫の35%を占め, 脳腫瘍の中では頻度の高い腫瘍の一つである[1]. Grade I-II Astrocytoma の放射線治療の役割についての報告では, 特に術後残存腫瘍に対する有用性が認められている[5),6),9),19)]. Grade I-II Astrocytoma は良性腫瘍とされ経過が長い腫瘍であるが, 年齢, 組織学的分化度, 腫瘍占拠部位, 術式などにより予後は異なる[2)~12)]. 今回, 放射線医学総合研究所（放医研）において行った Grade I-II Astrocytoma の放射線治療の成績について検討したので報告する.

対象と方法

対象は1967～1990年の間に放医研において放射線治療を行った Grade I-II Astrocytoma 52例である. 男性35例, 女性17例, 年齢は1～77歳, 平均39歳であった. 病理学的検査は独立した2名の病理医により別々に行われ, 組織学的分化度は Grade I が4例, Grade II が48例であった. 腫瘍の占拠部位はテント上腫瘍が45例で, そのうち前頭葉が16例ついで頭頂葉11例であった. テント下腫瘍は7例であり, 全例小脳であった（Table 1). 腫瘍の占拠がテント上かテント下の別（以下腫瘍占拠部位）と年齢の関係をみるとテント下の7例は全例20歳台以下であった. また Grade I の症例は10～40歳台に分布していた（Table 2). 手術術式は生検8例, 部分切除15例,

（受付：平成6年5月16日）

亜全摘16例，全摘5例，術式不明8例であった．Grade I 症例は生検の症例はなく，テント下腫瘍症例は生検，全摘の症例がなかった（Table 3）．放射線治療は42例が10 MV X線で行われ，$Co^{60}\gamma$ 線6例，6 MV X線4例であった．テント上，Grade II のうち6例に対して速中性子線（30 MeV d→Be）の Boost 照射または Mixed beam 照射が行われた（速中性子線併用群）．光子線治療の線量分割法は週5回照射（月～金）で，1回線量2 Gy，総線量50～60 Gy を目標に照射を行った．中性子線の Boost 照射は光子線治療後に週3回照射（火水金）で，Mixed beam 照射は速中性子線照射を週2回（火金），光子線照射を週3回（月水木）同時期に行った．光子線単独照射46例の総線量平均は53.7 Gy（40.6～60.4）/29.8回（21～38）/44.3日（29～66）であり，速中性子線併用群は，光子線が総線量平均40.3 Gy（35.4～43.8）/26.7回（17～31）/28.7日（23～46），速中性子線が総線量平均5.8 Gy（3.6～6.7）/7回（6～8）/16.3日（13～19）であった（Table 4）．光子線単独照射で総線量50 Gy 未満

Table 1 Characteristics of 52 Patients with Grades I-II Astrocytoma

	Cases	(%)
Sex		
Male	35	(67)
Female	17	(33)
Age	Mean 39 (1～77) years	
Grade		
Grade I	4	(8)
Grade II	48	(92)
Site		
Supratentorial	45	(87)
Frontal	16	(31)
Parietal	11	(21)
Temporal	8	(15)
More than 2 sites	6	(12)
Occipital	2	(4)
Third ventricle	1	(2)
Supraseller	1	(2)
Infratentorial		
Cerebellum	7	(13)
Total	52	(100)

Table 2 Age Distribution according to Site of Tumor

Age	Supratentorial	Infratentorial	Total (%)
0～9	3	3	6 (12)
10～	2 [1]	2	4 (8)
20～	9 [1]	2	11 (20)
30～	10		10 (19)
40～	10 [2]		10 (19)
50～	6		6 (12)
60～	4		4 (8)
70～	1		1 (2)
	45	7	52 (100)

[ ] Grade I cases

Table 3 Methods of Operation

	Supratentorial	Infratentorial	Total (%)
Biopsy	8		8 (15)
Partial resection	14 [1]	1	15 (29)
Subtotal resection	13 [2]	3	16 (31)
Total resection	5 [1]		5 (10)
Unknown	5	3	8 (15)
	45	7	52 (100)

[ ] Grade I cases

の症例は7例で，その年齢は10歳未満が5例，27歳が1例，46歳が1例であった．治療計画は主にX線シュミレータを使用して行い，腫瘍部に1cm 程度の安全域をとった照射野を設定した．照射期間中照射野を縮小した症例もあった．光子線照射は52例中45例は対向2門で行われ，他に直交2門照射5例，側方1門照射1例，3門照射1例であり，速中性子線照射は左右対向2門5例，直交2門照射1例であった．速中性子線併用群症例は速中性子線の照射野は光子線照射野より小さく設定したが，照射野の大きさは光子線が平均84.8 cm² (24～238)，速中性子線が104.1 cm² (81～154) であった．生存率は放射線治療開始日より起算し，その計算は Kaplan-Meier 法で行った．生存率曲線の比較は Logrank test で行い，有意差が境界線上のものに対して Wilcoxon test を用いた．

結　　果

52例全体の5年生存率は44.7%，10年生存率は26.0%であった．分化度別，腫瘍占拠部位による予

Table 4 Dose Fractionation

Treatment	Photons alone	Combined with fast neutrons
Number	46	6
Photons		
Total dose (Gy, mean)	53.7 (40.6～60.4)	40.3 (35.4～43.8)
Fractions	29.8 (21～38)	26.7 (17～31)
Over all time (days)	44.3 (29～66)	28.7 (23～46)
Fast neutron		
Total dose (Gy, mean)	—	5.8 (3.6～6.7)
Fractions	—	7 (6～8)
Over all time (days)	—	16.3 (13～19)

Mean (range)

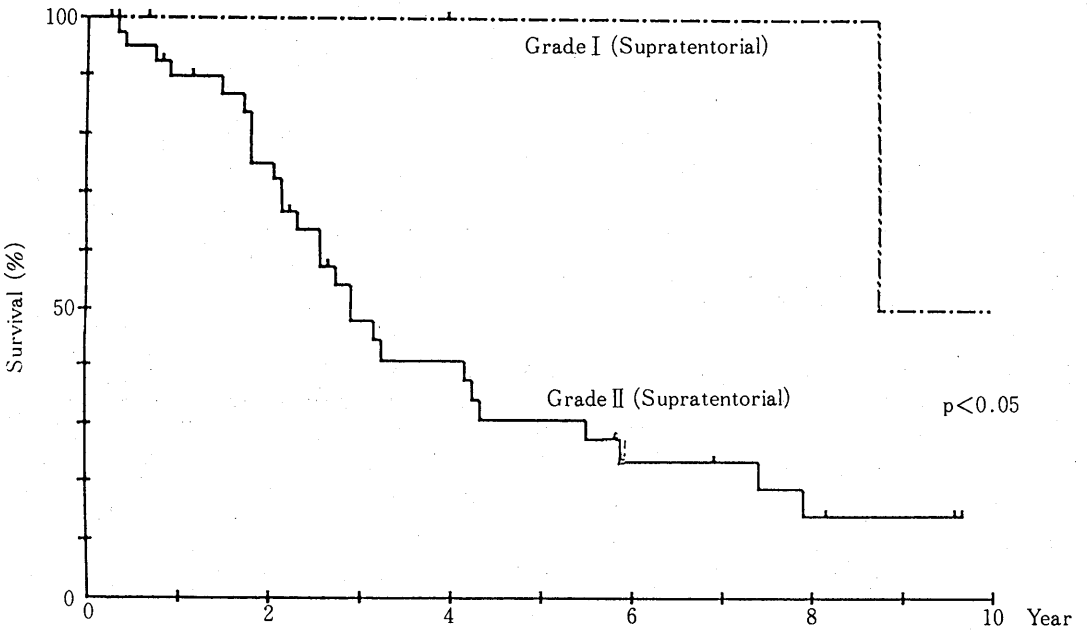


Fig. 1 Survival Curves according to Grade Classification
The resutls were significant (p<0.05).

後の違いを検討した．テント上，Grade I 4例の5年生存率は100%，9年生存率は50%，一方，テント上，Grade II 41例の5年生存率は30.7%，9年生存率は14.2%であり，両群間にLogrank testでは有意差がみられなかったが，Wilcoxon test で有意差（$p<0.05$）がみられた（Fig. 1）．腫瘍占拠部位と予

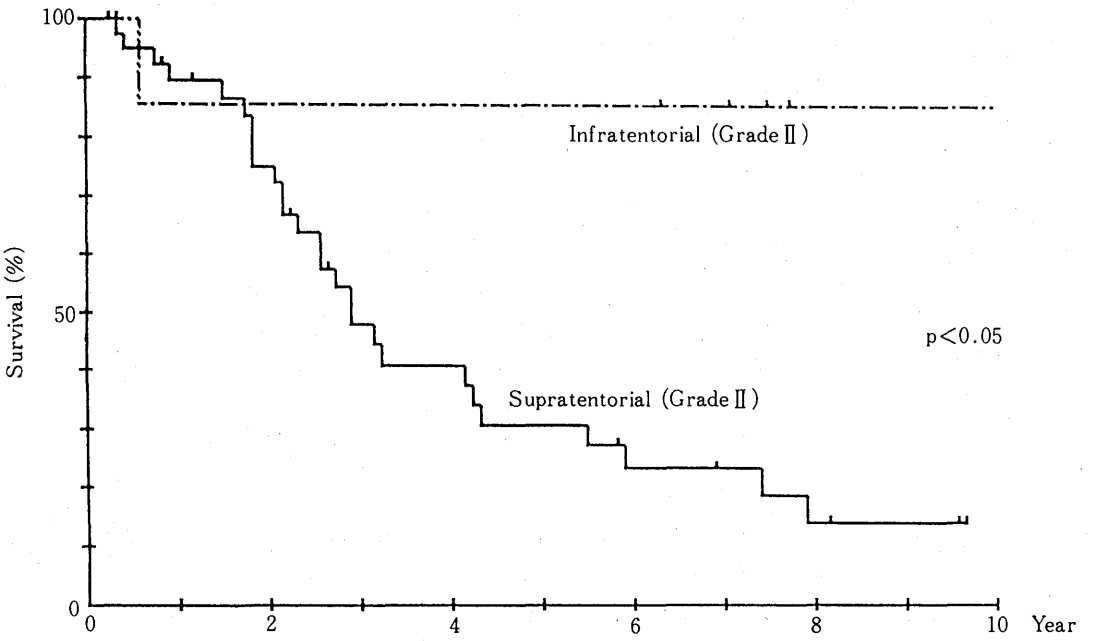


Fig. 2 Survival Curves according to Tumor Site Comparing 7 Patients with Infratentorial, Grade II Lesions and 41 Patients with Supratentorial, Grade II Tumor
The results were significant ($p<0.05$).

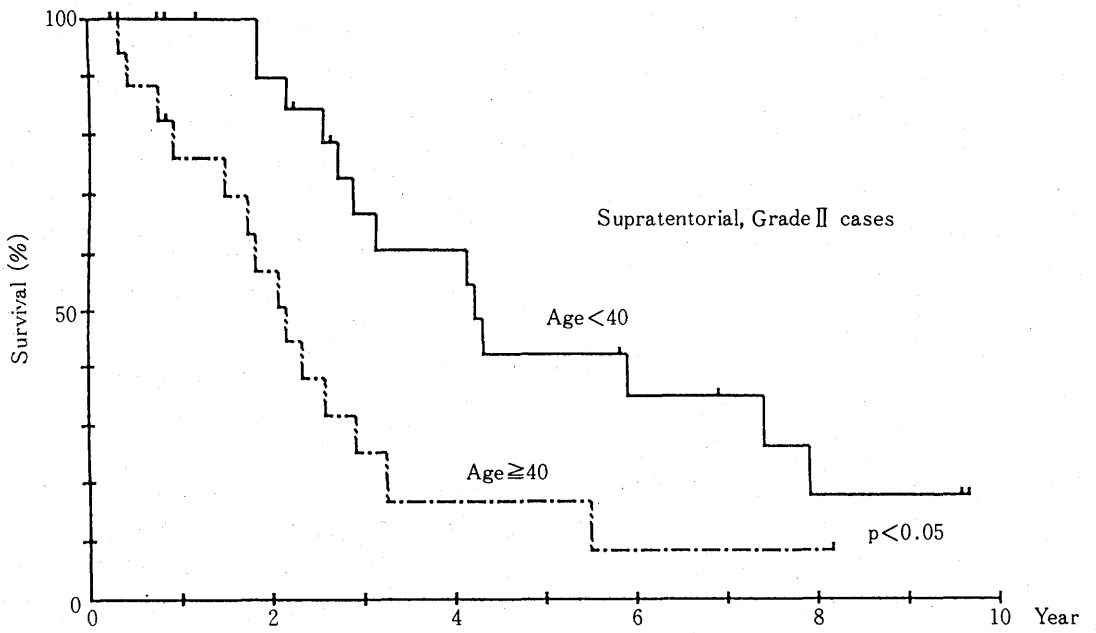


Fig. 3 Survival Curves accordig to Age
Materials were 41 patients with supratentorial, Grade II lesion.
The resutls were significant ($p<0.05$).

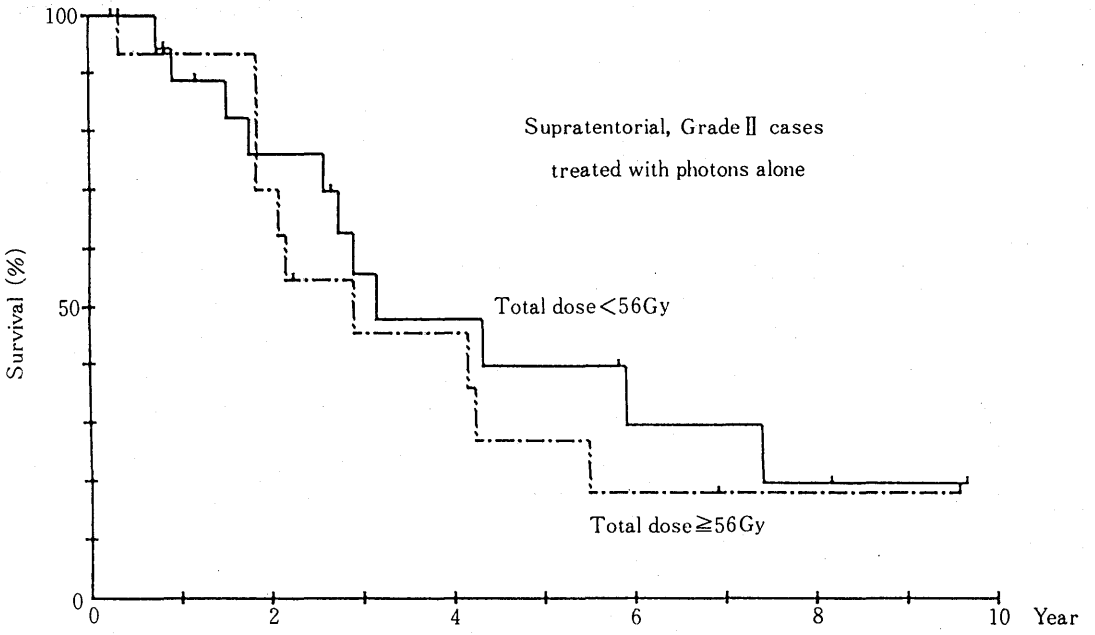


Fig. 4 Survival Curves for 19 Patients Treated with Dose less than 56 Gy and 16 Patients Treated with Dose over 56 Gy
Materials were 35 patients who had supratentorial, Grade II lesions and were treated with photons alone.
There was not a significant difference between two groups.

後の関係は，テント下7例（全例 Grade II）の5年生存率，9年生存率はともに85.7%であるのに対し，テント上，Grade II41例の生存率は5年生存率30.7%，9年生存率14.0%であり，両者に Logrank test で5%以下の危険率で有意差が認められた（Fig. 2）．次に年齢による予後の差をテント上 Grade II41症例を対象にして検討した．40歳未満22例の5年生存率は42.3%，8年生存率は17.6%であるが，一方40歳以上19例の5年生存率は16.5%，8年生存率は8.4%であり，両者に Logrank test で有意差（$p<0.05$）が認められた（Fig. 3）．また，20歳台以下12例の5年生存率は34.9%，8年生存率は19.7%であった．照射線量と予後の関係をテント上，Grade II，光子線単独照射35例を対象にして調べた．総線量56 Gy 未満の19例は5年生存率39.8%，9年生存率19.9%，総線量56 Gy 以上16例は5年生存率27.2%，9年生存率18.1%であり，両者間に統計的な差はみいだせなかった（Fig. 4）．速中性子線併用群6例の5年生存率，10年生存率はともに16.7%であった．性，照射野の大きさ，そして術式と予後の関係をテント上，Grade II41例を対象に検討した．結果は5年生存率，8年生存率がそれぞれ，男性27例が19.0%，19.0%，女性14例46.2%，15.4%，照射野100 cm² 以上14例が18.8%，0.0%，照射野100 cm² 未満27例38.6%，23.6%，全摘4例が50.0%，0.0%，亜全摘11例14.3%，14.3%，部分切除13例34.6%，13.4%，生検のみ8例33.3%，16.7%であった．いずれも5%の危険率で有意差はみられなかった．死亡例は52例中29例であり，死因判明者19例中16例（84%）は腫瘍死であった．5年以降の死亡は5例にみられ，腫瘍死3例，死因不明2例であった．今回の検討では，明らかな放射線の晩期障害はみられなかった．

考　　察

Grade I-II Astrocytoma 52例の放射線治療成績を報告した．組織学的分化度と予後については，Fazekas ら[2]は Grade I 症例の予後が Grade II の症例よりも不良と報告しているが，Leibel ら[5]の報告ではわれわれの結果と同様に Grade I 症例は Grade II症例に比して予後が良好である．テント下の症例は若年者が多く予後が良好であり，5年生存率は85～100%，10年生存率は60～80%であ

る[2),3),5),8),10),11),18)]．今回の結果でもテント下症例の5年，10年生存率はともに85.7%であった．テント上Grade II症例の予後は，今回の結果は5年生存率30.7%，9年生存率14.2%であったが，文献的[2),5),12),17),18)]に5年生存率30～60%，10年生存率20～30%である．施設により差がみられるが，今回のわれわれの結果を含め，テント上Grade IIの予後は長期経過では良好とはいえない．テント上症例の年齢と予後の関係については若年者の予後が良好であり，Lawsら[9)]は20歳以下の若年者の予後が良好としており，北原ら[17)]はテント上 low grade astrocytoma で40歳以上の症例の5年生存率は21.1%と報告している．また，小児テント上症例の予後は，Marsa ら[3),4)]は5年生存率は72%，またMercuri ら[7)]は5～27年の観察期間で生存率は76%であると述べている．今回の検討でも年齢と予後に関連がみられ，テント上，Grade II群の40歳未満と40歳以上で後者の予後が不良であった．また，テント上 Grade II20歳台以下12例とテント下7例（全例Grade II，20歳台以下）の予後を比較すると前者の方が低かった．

手術方法と予後については，今回の検討では明らかな関係がみられなかったが，腫瘍をより多く減量することがよい予後に結び付くと報告されている[2),9)]．術後の放射線治療は局所制御率を向上させるとされ[5),6),9)]，照射線量と予後の関係は，Fazekas ら[2)]は NSD 850～1,450 ret の範囲で線量増加が局所制御率の向上に結びついているとし，Laws ら[9)]は予後の改善に40 Gy 以上の線量は必要であるが，54～55 Gy 以上の線量は障害の面からみて利点があるかどうか疑問であると述べている．今回検討した線量範囲では線量と予後の間に差をみいだせなかった．速中性子線併用群の5年，10年生存率はともに16.7%であったが，速中性子線の照射野が平均104.1 cm²（81～154）であり，進行例であったと考えられた．晩期障害である脳壊死は閾値が50～55 Gy（1回線量1.8～2 Gy）[13),14),15)] とされ，52 Gy（1回線量2 Gy）で0.04～0.4%[13)]，55 Gy（1回線量1.8～2 Gy）で5%以下[15)]の発生との報告があり，Marks ら[16)]は脳腫瘍照射例139例中7例に脳壊死がみられ，そのうち6例が63 Gy 以上の線量の照射であったと述べている．Fazekas ら[2)]の Astrocytoma Grade I-II68例の治療では脳壊死の発生はみられず，今回のわれわれの結果においても臨床的に問題となる晩期障害は認められなかった．

以上よりテント上，Grade II，特に高年齢者が予後不良群と考えられ，この群の予後の改善が課題であると思われた．問題はさらに線量を増加することが予後の改善につながるかどうかということであるが，正常組織の障害を起こさず，腫瘍線量を増加させるため，CT を利用した3次元治療計画を行い，線量分布を改善した光子線または粒子線による限局的照射の研究が必要と考えられる．

結　　語

(1) Grade I-II Astrocytoma 52例の放射線治療成績を検討した．

(2) テント上腫瘍症例45例中，Grade I 4例は5年生存率100%，9年生存率50%であり，Grade II41例は5年生存率30.7%，9年生存率14.2%で統計的有意差があった．

(3) Grade II，テント上腫瘍症例41例は5年生存率30.7%，9年生存率14.2%であり，一方，テント下腫瘍症例（全例 Grade II）7例の5年，9年生存率はともに85.7%で統計的有意差があった．

(4) テント上，Grade II症例中，40歳未満22例は5年生存率42.3%，8年生存率17.6%であり，40歳以上19例は5年生存率16.5%，8年生存率8.4%で統計的有意差があった．

文　　献

1) Levin VA, Sheline GE, Gutin PH, et al: Neoplasms of the Central nervous system. In: **Cancer-principles and practice of oncology**, Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Lippincott, 1989, p 1557-1578.
2) Fazekas JT: Treatment of grades I and II brain astrocytomas. The role of radiotherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2**: 661-666, 1977.
3) Marsa GW, Goffinet DR, Rubinstein LJ, et al: Megavoltage irradiation in the treatment of gliomas of the brain and spinal cord. **Cancer, 36**: 1681-1689, 1975.
4) Marsa GW, Probert JC, Rubinstein LJ, et al: Radiation therapy in the treatment of childhood astrocytic glioma. **Cancer, 32**: 646-654, 1973.
5) Leibel SA, Sheline GE, Wara WM, et al: The roll of radiation therapy in the treatment of astrocytoma. **Cancer, 35**: 1551-1557, 1975.
6) Uihlein SA, Colby MY Jr, Layton DD, et al:

Comparison of surgery and surgery plus irradiation in the treatment of supratentorial gliomas. **Acta Radiol, 5**: 67-78, 1966.

7) Mercuri S, Russo A and Palma L: Hemispheric supratentorial astrocytomas in children: Long-term results in 29 cases. **J Neurosurg, 55**: 170-173, 1981.

8) Ringertz N and Nordenstam H: Cerebellar astrocytoma. **J Neuropathol Exp Neurol, 10**: 343, 1951.

9) Laws ER, Taylor WF, Clifton MB, et al: Neurological management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemisphere. **J Neurosurg, 61**: 665-673, 1984.

10) Gjerris F and Klinken L: Long-term prognosis in children with benign cerebeller astrocytoma. **J Neurosurg, 49**: 179-184, 1978.

11) Sheline GE: Radiation therapy of tumors of the central nervous system in childhood. **Cancer, 35**: 957-964, 1975.

12) Olmsted CM and Plent H: Radiation therapy of astrocytoma grade I-IV. **Int J Radiat Oncol Biol Phys, 4 (Suppl.)**: 129-130, 1978.

13) Sheline GE, Wara WM and Smith V: Therapeutic irradiation and brain injury. **Int J Radiat Oncol Biol Phys, 6**: 1216-1228, 1980.

14) Kramers S, Sauthard ME and Mansfield CM: Radiation effect and tolerance of the central nervous system. **Front Radiat Ther Oncol, 6**: 332-345, 1972.

15) Aristizabal S, Coldwell WL and Avila J: The relationship of time-dose fractionations to complications in the treatment of pituitary tumors by irradiation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2**: 667-671, 1977.

16) Marks JE, Baglan RJ and Prassad SC, et al: Cerebral radionecrosis: Incidence and risk in relation to dose, time, fractionation and volume. **Int J Radiat Oncol Biol Phys, 7**: 243-253, 1981.

17) 北原正和, 片倉隆一, 新海準二, 他：テント上 Low-grade astrocytoma の治療成績. **脳神外科, 15**：597-604, 1987.

18) 亀沢孝, 笠毛静也, 朝倉哲彦, 他：神経膠腫治療における組織学的良性群 (grade I・II) と悪性群 (grade III・IV) 間の比較・検討. **癌の臨, 39**：525-530, 1993.

19) 山下純宏：良性グリオーマの放射線治療. **Neurol Med Chir, 20 (Suppl)**: 196, 1980.

Radiotherapy of Grade I-II Astrocytoma

Yoshisuke MATSUOKA[1], JunEtsu MIZOE[1], Shinroku MORITA[1],
Hiroshi TSUNEMOTO[1] and Yoshiro AOKI[2]
[1]National Institute of Radiological Sciences, [2]Department of Radiation Health, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

Summary

The results of treatment for 52 patients with grade I-II astrocytoma irradiated from 1967 to 1990 was analysed. Patients with grade I tumor were four and those with grade II tumor were 48. Age ranged from one to 77 and average age was 39. Patients with supratentorial lesion were 45 and patients with infratentorial lesion were seven. All grade I tumors were located in supratentorial lesion. Radiotherapy was performed five times a week, and total doses ranged from 35.4 Gy to 60.4 Gy (52.6 Gy in average) with 17～38 fractions over 28～66 days. Six patients received boost irradiation with fast neutrons (total dose 3.6～6.7 Gy). Five-year and 10-year survival rate for all patients was 44.7% and 26.0% respectively. In 45 patients with supratentorial tumor, survival rates for four patients with grade I tumor were 100% at 5 years and 50% at 9 years, and survival rates for 41 patients with grade II tumor were 30.7% at 5-years and 14.2% at 9-years ($p<0.05$). Survival rate for seven patients with infratentorial tumor was 85.7% at 5- and 9-years, but those for patients with supratentorial, grade II tumor were 30.7% at 5-years and 14.0% at 9-years ($p<0.05$). Of patients with supratentorial, grade II tumor, survival rates of 42.3% at 5-years and 17.6% at 8-years for patients less than 40 years old was significantly higher than that of 16.5% at 5-years and 8.4% at 8-years for patients over 40 years old ($p<0.05$). There was not a significant difference between prognosis of patients treated with doses of <56 Gy and those treated with doses of ≧56 Gy. It was considered that prognosis of aged patients with supratentorial, grade II tumor was poor.

Key words : Glioma, Grade I-II Astrocytoma, Low-grade Astrocytoma, Radiotherapy, Prognostic factor

c）　頭頸部

頭頸部領域（悪性メラノーマ、骨・軟骨・軟部組織肉腫、他部位からの転移を除く）

治療診断部・溝江純悦

1．緒言

1975年11月から1992年12月迄の約17年間に放医研で行われた速中性子線の臨床試行研究では、452例の頭頸部領域の治療が行われた。今回は、頭頸部領域での速中性子線治療症例の内訳に関して分析を行った。

2．方法と対象

対象症例は、新鮮例343例（76％）、手術後再発例47例（10％）、放射線治療後再発例17例（4％）、及び手術・放射線治療後再発例45例（10％）である（図1）。初めの3年間の臨床試行の後に、1979年からは年間25－40名の治療が行われた（図2）。対象疾患は、喉頭癌が112例（25％）と最も多く、以下、唾液腺腫瘍72例（16％）、上顎洞腫瘍47例（10％）、舌癌34例（8％）、甲状腺癌23例（5％）、口腔底腫瘍22例（5％）、転移性リンパ節腫瘍（頭頸部原発）18例（4％）、下歯肉腫瘍18例（4％）、下咽頭腫瘍17例（4％）、鼻咽頭腫瘍14例（3％）、その他75例（16％）であった（表1）。組織学的には扁平上皮癌が280例（62％）、腺癌が63例（14％）そして、腺様嚢胞癌が49例（11％）、その他が60例（13％）であった（図3）。

術後照射例が78例（17％）、及び術前照射例が50例（11％）と、手術との併用療法が行われたが、残りの324例（72％）は放射線治療単独例（速中性子線単独、もしくは光子線との併用治療）であった。速中性子線の単独照射は154例（34％）で行われ、光子線との併用照射では1）Boost 照射として274例（61％）、2）Mix 照射として24例（5％）が行われた。速中性子線単独療法は、1回から35回（平均14.6回）行われ、90cGyから2100cGy（平均1381.8cGy）の総線量が照射された（図4）。一回線量は照射途中で変更した症例が多かったが、その平均線量は93.8 cGyであった。Boost 照射の速中性子線治療は、1回から29回（平均9.7回）行われ、90cGyから1690cGy（平均917.9cGy）の総線量が照射された。一回線量は照射途中で変更した症例が多く、その平均線量は96.5 cGyであった。速中性子線の前後に行われた光子線治療は週3回から5回照射され、照射回数は1回から36回（平均11.5回）、計400cGyから7000cGy（平均4000.0cGy）の総線量が照射された。Boost 照射時の光子線照射の一回線量は150cGyから350cGyで行われ、その平均線量は233.8cGyであった。速中性子線と光子線の線量はまちまちであるが、当時使用されていたＴＤＦ値で100-120が照射されている（図5）。Mix照射の速中性子線治療は、6回から16回（平均11.2回）行われ、516cGyから1600cGy（平均888.5cGy）の総線量が照射され、その一回線量の平均は80.2cGyであった。Mix照射時の光子線治療の照射回数は3回から25回（平均15.6回）、計900cGyから4420cGy（平均2716.0cGy）の総線量が照射され、その平均1回線量は181.4cGyであった。Mix照射時の速中性子線と光子線との線量比率は、まちまちである（図6）。

3．結果

全症例の5年生存率は51.9％であり、そのうち新鮮例は58.8％、手術後再発例は45.8％、放射線治療後再発例は7.3％、手術及び放射線治療後再発例は23.8％であった（図7）。

放射線治療単独例（速中性子線もしくは光子線）の5年生存率は47.3％、術後照射例では65.2％、術前照射例では61.1％であった（図8）。

速中性子線単独照射例の5年生存率は41.1％、Boost照射例では59.2％、Mix照射例では30.4％であった（図9）。

扁平上皮癌例の5年生存率は51.1％、腺癌例では53.2％、腺様嚢胞癌例では64.2％であった（図10）。

喉頭癌例の5年生存率は62.6％、唾液腺例では、62.0％、上顎洞例では20.9％、舌癌例では22.7％、甲状腺癌例では73.4％、口腔底例では37.2％であった（図11）。

喉頭癌112例は全て放射線単独（速中性子線もしくは光子線）で治療され、そのうち新

鮮例は105例、再発例７例であった。新鮮例の内、Boost照射例が97例、速中性子線単独症例が７例、Mix照射が１例でり、さらに、Boost照射例のうち扁平上皮癌が93例であった。Boost照射が行われた喉頭癌の新鮮扁平上皮癌93例は、Ｔ１群が40例（うちＮ０例40症例）、Ｔ２群29例（Ｎ０例26症例）、Ｔ３群20例（Ｎ０例15症例）、Ｔ４群４例（Ｎ０例０症例）であった（図12）。Ｎ０症例でのＴ１群の５年有喉頭生存率は68.２％、Ｔ２群は65.1％、Ｔ３群は51.4％であった（図１３）。

４．討論

頭頚部領域の約１/４を占める喉頭癌に於いて、その結果は諸外国の論文と同様に、光子線治療と比較して良い結果ではなかった。但し、放医研での新鮮症例の治療例では喉頭浮腫などの重篤な晩期障害の発生がほとんどなく、むしろ比較的早期に再発を起こしており、総線量が少ないための結果と推測される。その原因の１つに、Dose escalation study をはっきりと規定しなかったことが上げられる。プロトコール上は、Photonを30Gy-40Gy後に速中性子線のBoost 照射を行い、ＴＤＦ120以上が目標線量とされた。しかし、実際の運用は皮膚や粘膜の急性期反応を目安に総線量が決定されており、この為至適線量（最も高率な無障害治癒が得られる線量）が最終的に決定できなかったと思われる。ただ、Ｔ３Ｎ０15例の５年生存率が51.4％を示していることは、速中性子線単独治療が多い他施設の報告とは異なるBoost 治療の可能性を示しているかもしれない。

今回は、線量と結果との関連については分析をしなかった。その理由は先にも述べたとおり、１回線量が途中で変更された症例が多かったためである。変更の主な理由は強い急性期反応であるが、この場合、多くの症例で休止することなく、１回線量を10%程減らして照射を継続し、ＴＤＦ法により総線量を決定している。又、照射の最後の段階でマシンタイムが終了となるような時は、１回線量を増加させ、最終的にＴＤＦ値が100-120になるようにした症例も見られた。

ＴＤＦ法は放医研の速中性子線臨床試行が行われた頃は、最も信頼すべき線量評価法であったことには異論は無いであろう。しかしながら、使用されたＴＤＦ計算式が光子線の治療結果から得られた方法であることや、対象臓器が皮膚であること、又、少なくともヒトに対する速中性子線用の各係数が決定されていなかった事を考えると、ＴＤＦ値は１つの目安でしかなかったと思われる。むしろ、速中性子線の種々のヒト臓器に対するＴＤＦ値計算時の各係数を決定するための臨床試行であったと思われる。その為にも、PhaseI/II そしてPhaseII と段階を踏み、線量評価を容易にするために各群に於いては１回線量の変更をしない臨床試行研究が望まれたと考える。

図１：対象症例

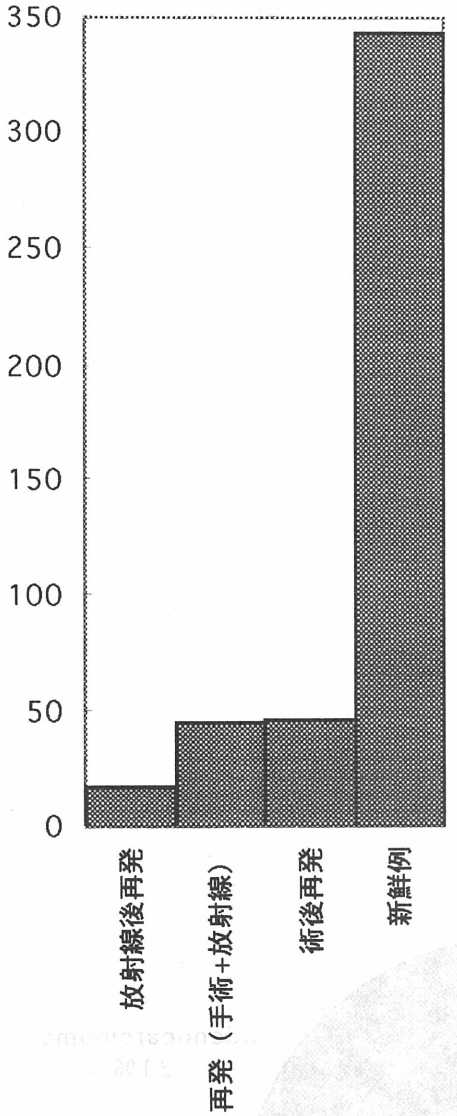


図２：年度別治療数

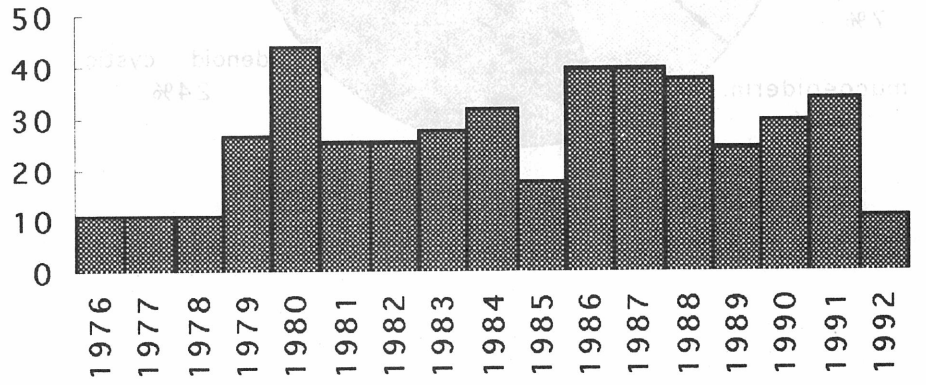


表１：照射部位

larynx	112
parotis	72
maxilla	47
tongue	34
thyroid	23
oral_floor	22
LN	18
lower gingiva	18
hypopharynx	17
nasopharynx	15
others	74
total	452

図３：組織学的所見

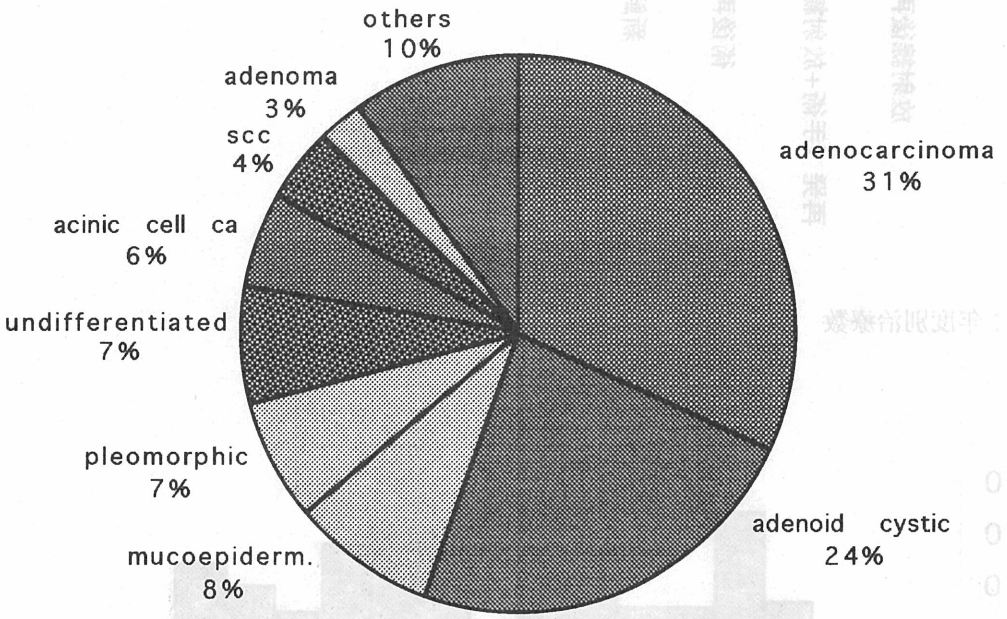


図４：速中性子線単独治療に於ける総線量と分割回数

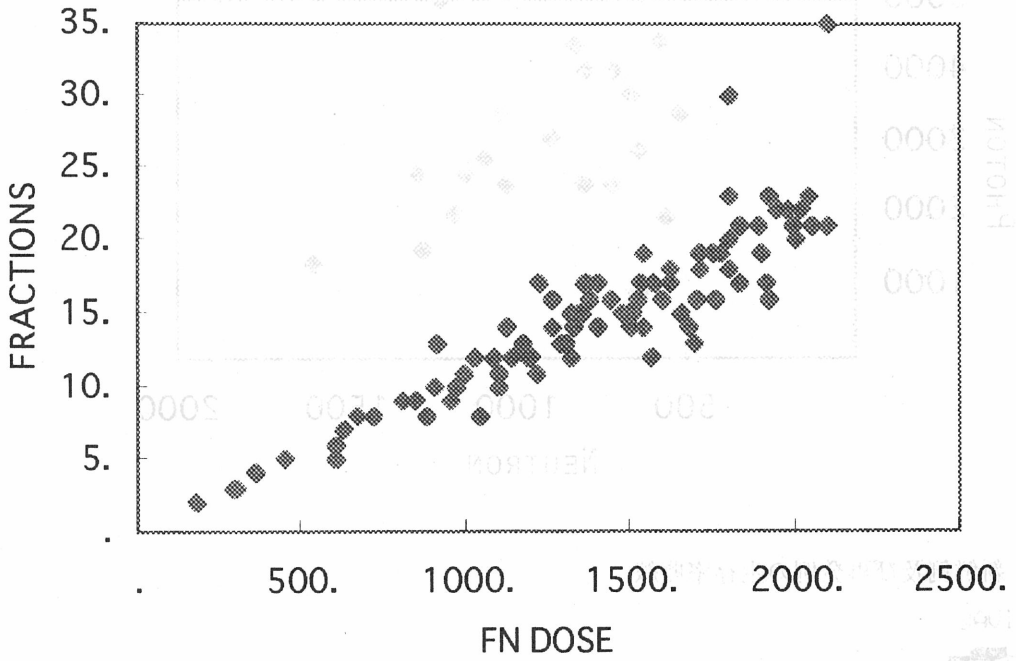


図５：Boost 照射に於ける速中性子線と光子線の総線量

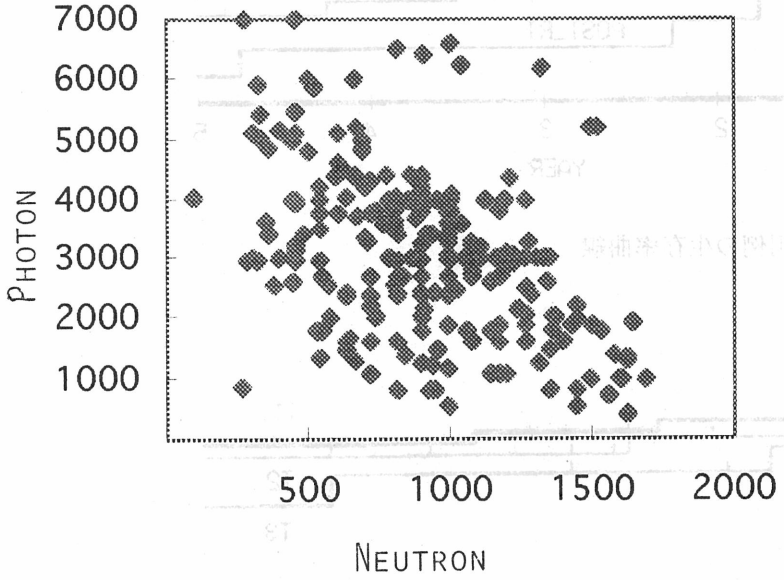


図６：Mix 照射に於ける速中性子線と光子線の総線量

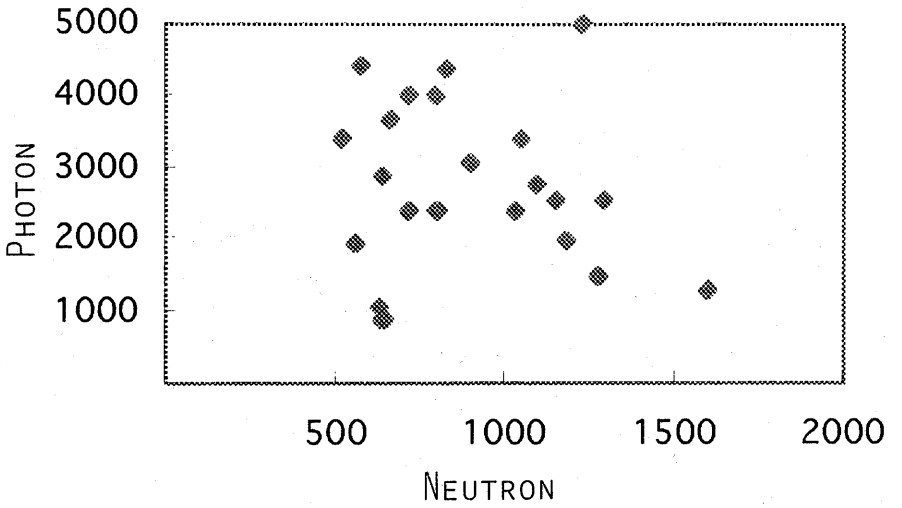


図７：新鮮例及び再発例の生存率曲線

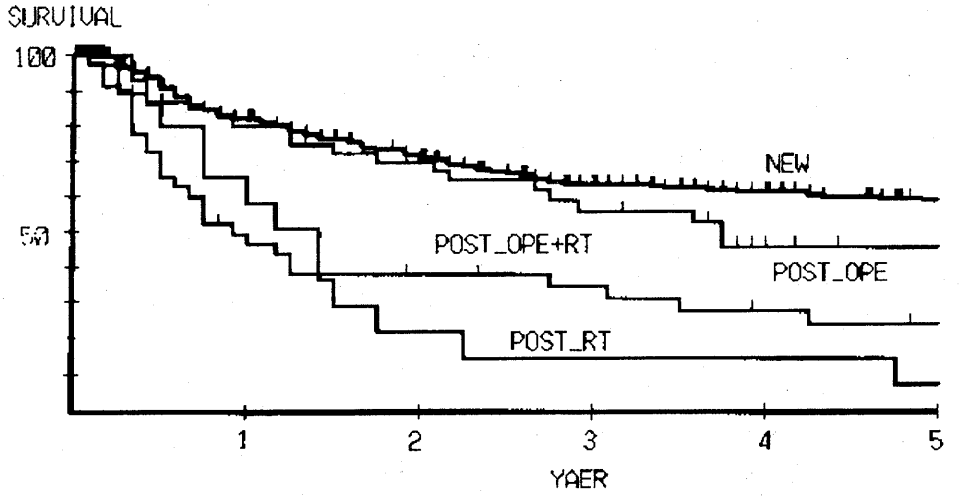


図８：放射線単独及び手術併用例の生存率曲線

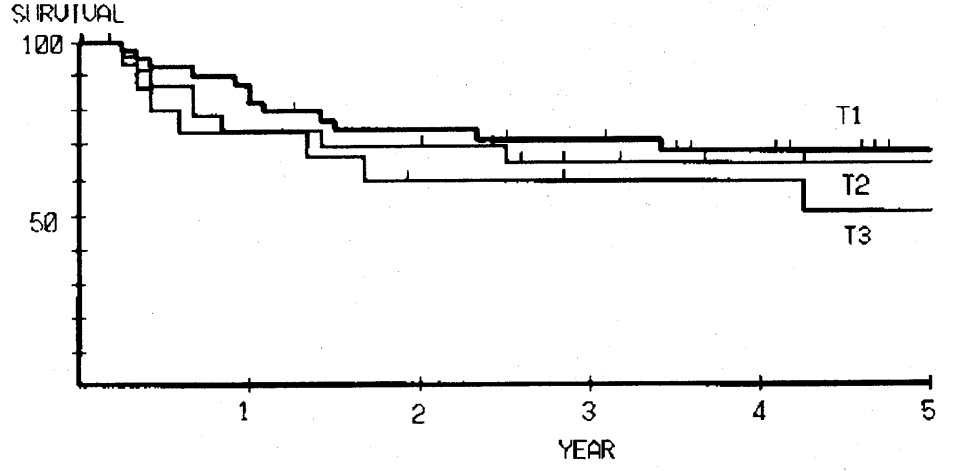


図９：速中性子線単独、Boost 及びMix 照射での生存率曲線

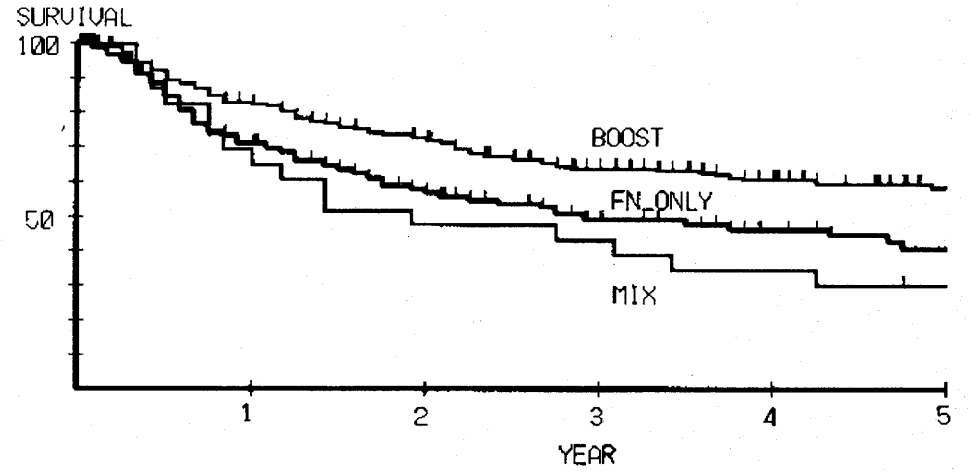


図１０：病理所見と生存率曲線

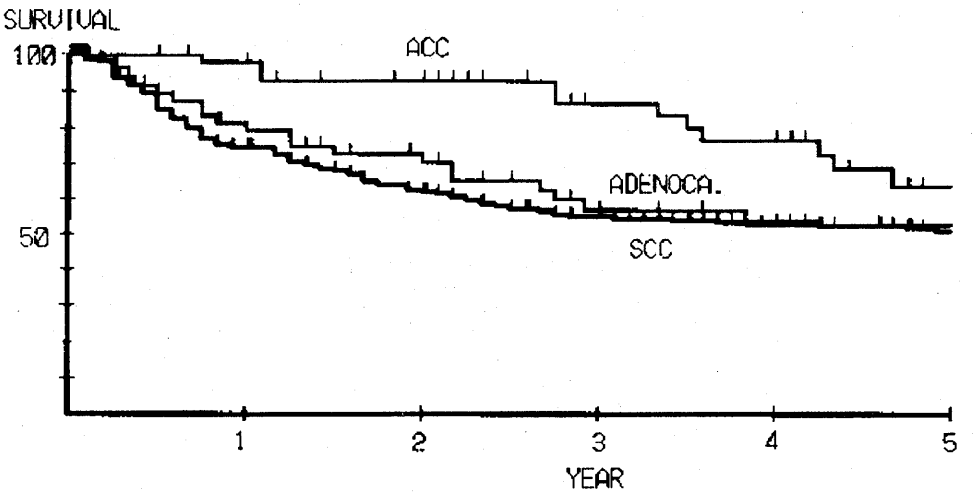
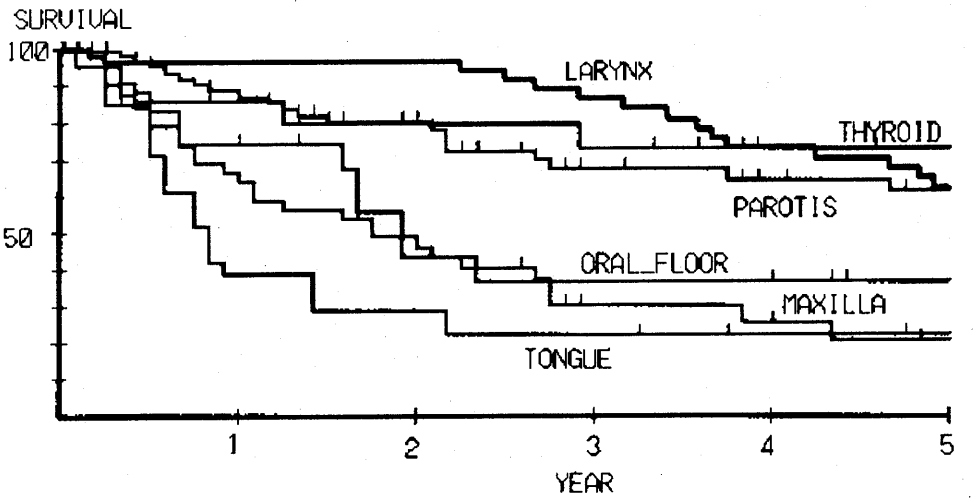


図１１：部位別生存率曲線



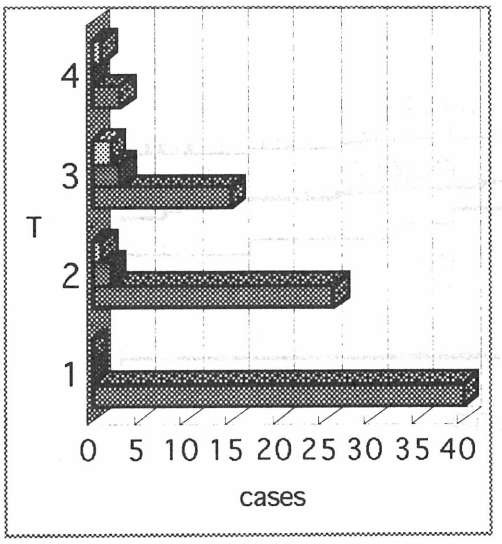
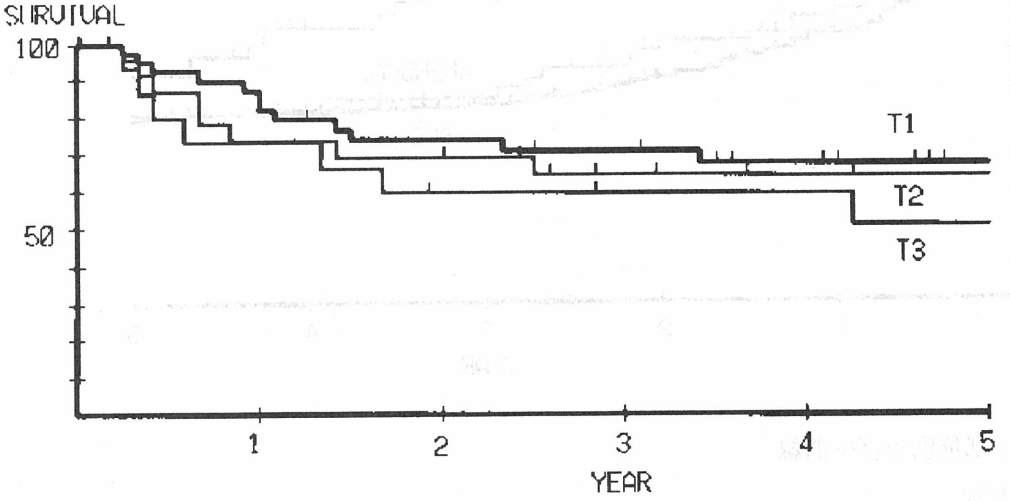


図１２：喉頭癌112例のＴＮＭ分布

図１３：喉頭癌、新鮮例、Ｎ０、扁平上皮癌、Boost 照射例のＴ分類別生存率曲線



悪性耳下腺腫瘍の速中性子線治療

頭頸部腫瘍 Vol. 16 No.1 (1989)

森田 新六・恒元 博（放射線医学総合研究所）

緒 言

耳下腺腫瘍は全唾液腺腫瘍の80～85％を占め，そのうち20～30％が悪性である。ほとんど全ての症例が手術的治療をうけるが，その治療成績に影響を及ぼす因子は，1）多様性をもつ病理組織の悪性度，2）解剖学的な腫瘍の浸潤程度による手術の難易度，3）顔面神経の侵襲度を含む病期（T）分類，4）頸部リンパ節転移（N）分類などである。近年，手術療法は技術的に完成し，積極的に行うことで，局所制御率は上昇したとはいえ，悪性腫瘍のうちの約60％を占める悪性度の高い組織の腫瘍では50％をこえる局所再発率を示し[1-3]，しかも再手術後も再発を繰り返し，またその再発までの期間も数年の長期間になることが稀でない。従来の放射線治療は主として術後照射と再発症例の姑息照射に用いられてきた。Tu ら[4]は，術後照射例と手術単独例の比較で，術後照射で5年生存率の上昇した症例は，1）再発例，2）悪性度の高い例，3）進行期例，4）顔面神経麻痺例であるとした。また Guillamondegui ら[5]によると，術後照射の適応は，1）高度に悪性な腫瘍，2）筋・骨・皮膚・側頭下顎関節・神経・傍神経リンパ管に浸潤例，3）領域リンパ節転移例，4）再発例の切除後，5）深葉の腫瘍，6）手術後の残存腫瘍が大きな例，7）顔面神経に隣接した腫瘍であるという。因に悪性度の高い腫瘍の病理組織には，高度の mucoepidermoid ca., malignant mixed tumor，扁平上皮癌，未分化癌，T3・T4 の腺癌が含まれている。

手術不能の進行期腫瘍に対する放射線治療の効果は良好とは云えない[6-8]。放射線感受性は全てが悪いわけではないが[9]，概して放射線抵抗性であり，局所制御率を向上させるための速中性子線治療に期待がかかってきた。

速中性子線の特徴はその優れた放射線生物学的効果にある。即ち，1）生物学的効果比（RBE, Relative Biological Effectiveness）はX線より高い，2）照射された細胞の亜致死障害からの回復を抑える力がつよい，3）細胞の分裂周期の感受性の変動に左右されにくい，4）酸素効果比（OER, Oxygen Enhancement Ratio）が低く，放射線抵抗性の原因の1つとされる低酸素分圧細胞を抑える力がつよい。

しかし，物理学的線量分布はコバルト60の分布とほぼ同等であり，しかも器械的ハンディキャップでコリメーターが固定で一方向のみの照射なので，線量を腫瘍に集中させるのが日常的には容易でない。従って，周辺臓器の放射線障害が制限因子となって照射線量に影響してくる。

現時点の速中性子線治療成績の分析では[10-12]，放射線障害の発生を気にしないで済む部位では優れた局所制御の効果が発揮されている反面，障害を気にする部位では照射線量を控え目にするため，効果が発揮されないという傾向が示されている。

耳下腺腫瘍は体表に近いので比較的容易に適切な線量分布を形成することが可能で，しかも比較的緩徐に発育増大する腫瘍が中性子線の RBE が特に高いという放射線生物学的データ[13]のあることを考えれば，中性子線治療の最も良い対象の1つであると云ってよい。

放医研医用サイクロトロンによる速中性子線治療は1975年に開始され，1988年末には1717例の進行期難治性癌と放射線抵抗性癌が治療された。そのうち頭頸部癌は約20％を占め，耳下腺悪性腫瘍は約2.5％であった。耳下腺腫瘍は症例数が少ないため，ランドマイズ・クリニカルトライアルは行えなかったが，今回その治療成績を検討し，文献的考察を加えて報告する。

〔I〕症 例

放医研病院で速中性子線治療をうけた大部分の患者は，他病院で適応性について選択をうけた後，紹介されてきた。

1975年11月から1988年12月までの12年間の44症例が対象となった。男女比は20対24，年齢分布は12歳から82歳，平均年齢は男55.2歳，女48.1歳。新鮮症例：6例（T2：1，T3：4，T4：1），予防的術後照射例（病歴に明らかな腫瘍残存の記載のない症例）：16例，残存術後照射例（断端陽性など残存の明らかな症例）：9例，再発例：13例。組織別分類では，1）Adenoid cystic ca.：11例，2）Malignant mixed ca.：9例，3）Adeno ca.（moderate diff.）：7例，4）Adeno ca.（poorly diff.）：6例，5）Mucoepidermoid ca.：5例，6）Acinic cell ca.：4例，7）その他：2例（表1）。

〔II〕照射方法

1） 線量分布

速中性子線は医用サイクロトロンで30 MeV に加速された重水素をベリリュウムの厚い金属ターゲットに衝突させて得られる。線量分布はコバルト60γ線のそれと

表 1 Fast Neutron Radiotherapy for Malignant Parotid Tumors (1976—1988, NIRS)

No. of patients:	44
Male: Female:	20 : 24
Age:	12—82
Previous treatment:	
1) None	6
(T2 : 1, T3 : 4, T4 : 1)	
2) Post ope. (prophylactic)	16
3) Post ope. (residual)	9
4) Recurrent	13
Histological classification:	
1) Adenoid cystic ca.	11
2) Malignant mixed ca.	9
3) Adeno ca. (moderate diff.)	7
4) Adeno ca. (poorly diff.)	6
5) Mucoepidermoid ca.	5
6) Acinic cell ca.	4
7) Others	2

ほぼ等しい。10×10cm の照射野，SSD＝175cm，ファントム内の測定で表面より1cm 下が100％領域，5cm 下が80％領域，10cm 下が54％領域となる。側方散乱は5cm 下の2cm 外側で約10％である[14]。

2) 照射線量

速中性子線単独照射の基本線量配分は腫瘍線量 TD＝1620 CGy／18回／6週(TDF 100)である。TDF(Time Dose Fractionation，生物学的等価線量）は，速中性子線とX線というように，RBE の異なる放射線を混ぜて治療するとき，線量の評価に便利である。一般に根治照射では TDF 100～120，術後照射では80～90，術前照射では50～60が目標線量となる。今回の耳下腺腫瘍症例の平均 TDF は，a）新鮮例の根治照射で109，b）予防的術後照射で87.6，c）残存術後照射で92.5，d）再発例で90.0，全体で92.2であった。線量分布を改善する目的で速中性子線照射の後に電子線または陽子線をブースト照射した症例があったが，この方法による最大線量照射例は TDF134（速中性子線760CGY／8回＋電子線3600 CGY／12回＋陽子線800CGy／1回）であった。

〔III〕治療成績

1) 局所制御と遠隔転移発生率

各症例群ごとに少なくとも6カ月以上経過観察した結果での局所制御率と遠隔転移発生率を示す。a）新鮮症例：4／6（67％）と2／6（33％），b）予防的術後照射例：13／16（81％）と7／16（44％），c）残存術後照射例：8／9（89％）と2／9（22％），d）再発例：3／13（23％）と6／13（46％），e）合計：28／44（64％）と17／44（39％）（表2）。

病理組織別ではそれぞれ，a）Adenoid cystic ca.：10／11（91％）と4／11（36％），b）低分化腺癌：5／6（83％）と3／6（50％），c）中分化腺癌：5／7（71％）と1／7（14％），d）悪性混合腫瘍：5／9（56％）と4／9（44％），e）mucoepidermoid ca.： 1／5（20％）と1／5（20％），f）Acinic cell ca.： 2／4（50％）と2／4（50％），g）その他：0／2と2／2（表3）。

表 2 Fast Neutron Radiotherapy for Malignant Parotid Tumors Local Control & Metastatic Rates and Previous Treatment Methods (1976—1988, NIRS)

	None	Post ope. (Prophylactic)	Post ope. (residual)	Recurrent	Total
Local control	4／6 (67％)	13／16 (81％)	8／9 (89％)	3／13 (23％)	28／44 (64％)
Distant meta	2／6 (33％)	7／16 (44％)	2／9 (22％)	6／13 (46％)	17／44 (39％)

表 3 Fast Neutron Radiotherapy for Malignant Parotid Tumors Local Control & Metastatic Rates and Histological Classification (1976—1988, NIRS)

	Adenoid cystic	Adeno ca poorly diff.	Adeno ca moderate diff.	Malig. mixed	Mucoepidermoid	Acinic cell
Local control	10／11 (91％)	5／6 (83％)	5／7 (71％)	5／9 (56％)	1／5 (20％)	2／4 (50％)
Distant meta.	4／11 (36％)	3／6 (50％)	1／7 (14％)	4／9 (44％)	1／5 (20％)	2／4 (50％)

	Others	Total
Local control	0／0 (0％)	28／44 (64％)
Distant meta.	2／2 (100％)	17／44 (39％)

表 4 Fast Neutron Radiotherapy for Malignant Parotid Tumors Early Radiation Complication

(1976—1988, NIRS)

Grade	Category	No.	%
1	Not recognizable	8	18
2	Mild, No treatment required	14	32
3	Moderate, Temporary treatment required	17	39
4	Severe, Continuous treatment or surgical reconstruction required	5*	11
5	Life threatening or radiation induced cancer	0	0

*4 patients were recurrent cases, only one patient developed severe late complication

2) 遠隔転移部位及び死因の分析

a) 遠隔転移の部位別例数（重複）

肺：11例（5例生存中，2年～9年），骨：5例，脳：2例，リンパ節：1例。

b) 死因，局所再発：6例，局所再発と転移：5例，転移：7例，その他：3例（肝炎，肺炎，老衰各1）。

3) 放射線障害発生率

照射による皮膚，口腔粘膜の急性期の障害の程度を5段階に分けて検討した。a）1度：障害なし，8例（18%），b）2度：軽度，治療不要，14例（32%），c）3度：中等度，一時的治療必要，17例（39%），d）4度：高度，持続的治療または外科的処置必要，5例（11%），e）5度：致死的または2次発癌，0例（0%）。高度の障害5例の内4例は再発症例であった。この内1例のみが高度の晩発性障害（骨壊死）に結びついた（表4）。

4) 照射線量と局所制御，障害発生の関連

各症例群における照射線量（TDF）と局所制御（白抜き），再発（黒ぬり），高度の放射線障害（二重）の関連を図1に示した。

5) 生存率

各症例群の生存曲線を Kaplan Meier 法で示した（図2）。

各群の5年生存率（標準偏差）は，a）新鮮症例：60.0%（13.3%），b）予防的術後照射例：63.9%（5.3%），c）残存術後照射例：43.9%（51.7%），d）再発例：21.4%（38.4%），e）全体：52.9%（2.9%）であった。

考 察

耳下腺の悪性腫瘍は，今回の報告の症例数，12年間で44例が示す通り，頻度が少なく，しかも術後照射がその過半数を占めるものであったが，高 LET（Linear Energy Transfer）放射線治療の分野では最も効果の上がっている疾患の1つである[12]。

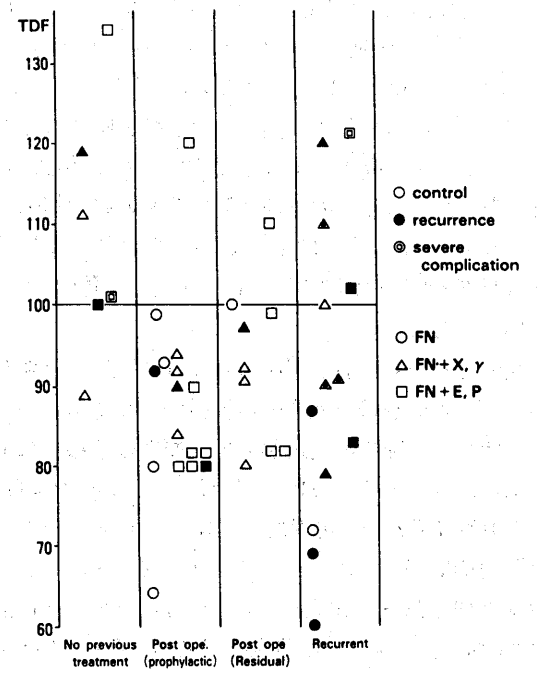


図 1 Radiation Dose and Results

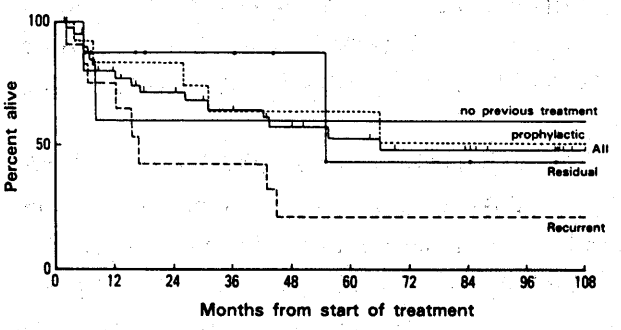


図 2 Survival, Parotid Gland Tumors, treated with Fast Neutrons

(1976—1988, NIRS)

速中性子線が耳下腺悪性腫瘍に効果的であることが Battermann ら[13]によって放射線生物学的に確められている。Adenocystic ca. の肺転移巣を用いて速中性子線と Co-60γ 線の効果を比較，RBE が1回照射で5.7，分割照射で8.0とした。比較的緩徐に発育する腫瘍に対して中性子線がより効果的に働くことを示したもので，他の一般の腫瘍の RBE が2.5～4.0であることを考えればこの値は高い。

臨床治療の結果もこれを裏付けている[15-17]。Griffin ら[17]の世界各施設からの報告のまとめによれば，唾液腺悪性腫瘍の予防的術後照射例を除いた手術不能例と再発例の局所制御率は，速中性子線照射例で67%（194／289），X線，電子線，あるいは放射性同位元素刺入治療例で24%（61／254）であった。今回の放医研の成績を同様の症例群で検討すると54%（15／28）であった。再発例の成績が若干悪かつたためにこの成績になったと考える。

Hammersmith 病院の Catterall[15] は，1560 CGY 12回／4週（TDF 99）のスケジュールで，再発例を含む58例のT4症例を治療し，72%の局所制御を得た。新鮮症例の5年局所制御率は80%で，再発症例は35%であった。またこの時の障害発生は全体で14%で，再発例では21%であった。放医研の成績は新鮮6例の局所制御率が66%，再発例は23%（13例）であり，障害発生は問題となる高度の例で新鮮例16%（1／6），再発例で31%（4/ 13）であった。

今回の症例でも術後照射例の44%は2回以上手術をうけていた。再発を繰り返すのが特徴の1つであるが，再発を予防する意味での術後照射の必要性は認められている。Matsuba ら[3]は，悪性度の高い腫瘍の局所制御率は，手術単独で25%，再手術後で73%であるのに対し，術後照射例は80%であったと述べている。Sullivan ら[2]も手術単独で68%，術後照射を加えると86%，Barthne ら[7]は手術単独で53%，術後照射で66%，Fu ら[6]は手術単独46%，術後照射86%，また術後断端陽性症例は手術単独で14%，術後照射で69%（Tran[18]）。このように術後照射は前述のような適応症例に行えば有用である。放医研の症例にはX線照射例は無いが，速中性子線の術後照射例は予防的例81%，断端陽性を含む残存例で89%であった。

多様性のある病理組織別の悪性度の差によって予後が大きく左右される。Spiro ら[19]は acinic cell や low grade mucoepidermoid ca. は85%が10年生存するが，high grade mucoepidermoid ca や malignant mixed tumor，腺癌，adenoid cystic ca. は44～50%，扁平上皮癌は30%以下であると発表している。むろんこれらは手術主体の治療法の結果なので，高度悪性癌や低分化 mucoepidermaid ca. は臨床的に進行期症例が多く，adenoid cystic ca. や高分化 mucoepidermoid ca, acinic cell ca. には進行期例が少ない[7]という癌の進行期の差に大きく影響されている結果と考える。

速中性子線照射での病理組織別の局所制御率の差は，Catterall ら[15]が Adenoid cystic ca.：76%，Adeno ca.：82%，Mucoepidermoid ca.：64%，Malignant mixed tumor：67%，Griffin ら[17]が Adenoid cystic ca.：88%，Mucoepidermoid ca.：67%，Malignant mixed tumor：100%，低分化癌：75%と発表している。今回の放医研の成績では Adenoid cystic ca.：91%，Adeno ca.：77%，Malignantmixed tumor：56%，Mucoepidermoid ca.：20%であり，Mucoepidermoid ca. を除けばほぼ同等であった。病理組織別の差なく，平均して高い局所制御率が示されているのは速中性子線の特徴と考えられる。

最近，RTOG（アメリカ）／MRC（イギリス）のランドマイズ・クリニカルトライアルの結果が報告された[20]。2年以上の経過観察で，局所制御率は速中性子線：69%（9／13），X線：17%（2／12），2年生存率は速中性子線：62%，X線：25%であった。この結果は文献的集計の結果とほぼ等しいものであり，前述の放射線生物学的データを考慮すれば，結論として，速中性子線治療は手術不能，切除不能，再発の悪性唾液腺腫瘍に極めて有効であると述べている。

結　論

1）1975年11月より1988年12月までに44例の耳下腺悪性腫瘍の速中性子線治療を行った。

2）各症例群の局所制御率と遠隔転移発生率は，新鮮症例（n＝6）：67%と33%，予防的術後照射例（n＝16）：81%と44%，残存術後照射例（n＝9）：89%と22%，再発例（n＝13）：23%と46%であった。

3）放射線障害発生率は，急性期4度（高度）の障害で，5例（11%）であった。この内1例が晩発性の高度の障害に結びついた。

4）5年累積生存率は，新鮮症例：60%，予防的術後照射例：63.9%，残存術後照射例：43.9%，再発例：21.4%，全体：52.9%であった。

（この論文の要旨は第13回日本頭頸部腫瘍学会（大阪，1989）において発表した。）

文　献

1）Rossman, K. J.: The role of radiation therapy in the treatment of parotid carcinomas. Am. J. Roentgenol. 123：492-499, 1975.
2）Sullivan, M. J., Breslin, K., McClatchey, K. D., et al.: Malignant parotid gland tumors: A retrospective study. Otolaryngology Head and Neck Surgery 97：529-533, 1987.
3）Matsuba, H. M., Thawley, S.E., Devineni, V. R., et al.: High-grade malignancies of the parotid gland: Effective use of planned combined surgery and irradation. Laryngoscope 95：1059-1063, 1985.
4）Tu, G., Hu. Y., Jiang, P., et al: The superiority of combined therapy (surgery and post operative irradiation) in parotid cancer. Arch Otolaryngol. 108：710-713, 1982.
5）Guillamondegui, O. M., Byers, R. M., Luna, M. A., et al.: Aggressive surgery in treatment of parotid cancer: The role of adjunctive postoperative radiotherapy. Am. J. Rentgenol. 123：49-54, 1975.
6）Fu, K. K., Leibel, S., Levine, M., et al.: Carcinoma of the major and minor Salivary glands: Analysis of treatment results and sites and causes of faliures. Cancer 40：2882-2890, 1977.
7）Barthne, A., Kjellevolt, K., Kaalhus, O., et al.: Salivary gland malignant neoplasms: Treatment and prognosis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12：

747-754, 1986.
8) Elkon, D., Coleman, M., and Hendrickson, F.: Radiation therapy in the treatment of malignant salivary gland tumors. Cancer 41 : 502-506, 1978.
9) Shidnia, H., Hornback, N. B., Hamaker, R., et al.: Carcinoma of major salivary glands. Cancer 45 : 693-697, 1980.
10) 森田新六, 恒元　博, 青木芳朗, 他：高 LET 放射線治療の現況. 癌の臨床 33 : 1647-1654, 1987.
11) 恒元　博：速中性子線治療. 日本臨床 46 : 95-103, 1988.
12) Griffin, T. W., Wambersie, A., Laramore, G., et al.: High LET: Heary particle trials. Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys. 14 : S83-S92, 1988.
13) Battermann, J. J., Breuer, K., Hart, G. A., et al.: Observation on pulmonary metastasis in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays. Europ. J. Cancer 17 : 539-548, 1981.
14) 星野一雄, 川島勝弘, 平岡　武, 他：放医研サイクロトロンからの速中性子線の線量分布. 日医放会誌 37 : 248-255, 1977.
15) Catterall, M., Errington, R. D.: The implication of improved treatment of malignant salivary gland tumors by fast neutron radiotherapy. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 13 : 1313-1318, 1987.
16) Henry, L. W., Blasko, J. C., Griffin T. W., et al.: Evaluation of fast neutron teletherapy for advanced carcinomas of the major salivary glands. Cancer 44 : 814-818, 1979.
17) Griffin, B. R., Laramore, G. E., Russell, K. J. et al.: Fast neutron radiotherapy for advanced malignant salivary gland tumors. Radiotherapy and Oncology 12 : 105-111, 1988.
18) Tran, L., Sadeghi, A., Hanson, D., et al.: Major salivary gland tumors: treatment results and prognostic factors. Laryngoscope 96 : 1139-1144, 1986.
19) Spiro, R. H., Armstrong, J., Harrison, L., et al.: Carcinoma of major salivary glands. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 115 : 316-321, 1989.
20) Griffin, T. W., Pajak, T. F., Laramore, G. E., et al. : Neutron vs photon irradiation of inoperable salivary gland tumors: Results of an RTOG-MRC cooperative randomized study. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 15 : 1085-1090, 1989.

喉頭癌の速中性子線治療

癌研究会附属病院・頭頸科　　鎌田信悦、高橋久昭

研究目的

頭頸部癌の治療における速中性子線（以下、ＦＮと略す）の有効性を評価する目的で、我々の施設では放射線医学総合研究所との共同研究により、喉頭癌をその対象疾患に選択してＦＮ治療を行ったが、今回はその治療成績を分析し、ＦＮ治療の有用性と問題点について検討した。

対象症例と方法

1980～88年の間にＦＮ治療を行った咽頭癌新鮮症例は、声門癌がＴ１-２５例、Ｔ２-１９例、Ｔ３・Ｔ４-３例、声門上癌がＴ１-５例、Ｔ２-５例、Ｔ３・Ｔ４-２例、声門下癌が２例であった。研究期間を前半（1980～83年）はＴ分類に限らず症例を選択しリニアック４０Gy照射の後にＦＮによる Boostを行った。その後半（1984年以降）は、対象をＴ１・Ｔ２症例に絞って、封筒法によって、リニアック単独治療群とリニアック３０Gy照射後に Boostを行う群との２群に分けて治療を行った。対象症例の治療成績を、同時期に当科でリニアック単独で治療を行った症例の成績とを比較した。また、この時期に喉頭癌２次症例４例、下咽頭癌新鮮症例７例にＦＮ治療を行っており、その結果についても検討した。

結果

1993年末の時点で、声門癌はＴ１-９例（36%）、Ｔ２-７例（37%）、Ｔ３・Ｔ４-７例（100%）に再発を認めた。声門上癌はＴ１-３例（60%）、Ｔ２-１例（20%）、Ｔ３・Ｔ４-４例（44%）に、声門下癌は１例（50%）に再発を認めた。同時期にリニアック単独で治療を行った症例の治療成績との比較を表１に示す。声門癌Ｔ１で、両者の再発率に違いがみられたが、そのほかでは大きな違いはみられなかった。

次に、ＦＮ治療症例について、照射方法と再発との関係について表２に示す。研究の前半はリニアック４０Gy以上照射の後、ＦＮを Boostしており、この照射法を行った症例は、声門癌１０例、声門上癌１１例、声門下癌１例であった。研究の後半では、ＦＮの比率を重くする意味から、リニアック３０Gy照射の後に Booostをしており、この照射法を行った症例は、声門癌３６例、声門上癌５例、声門下癌１例であった。また、３例はＦＮ治療の後にリニアック治療を追加している。この理由は、ＦＮ治療装置の都合によるものであり、リニアックの追加によって線量の不足を補ったものである。全ての症例にＴＤＦに換算して１１０以上の線量の照射を行ったが、照射方法のよる再発率の違いはみられなかった。

次に、喉頭癌２次症例および下咽頭癌新鮮症例の治療成績を表３に示す。喉頭癌の４例はリニアック４０Gy照射の後、手術のために当科を受診した症例である。放射線治療の反応が良く、続けてＦＮ治療を行ったが、その後３例に再発を認めた。下咽頭癌の７例はリニアック４０Gy照射の後にＦＮの Boostを行ったが、５例に再発を認め、１例が肺転移で死亡、長期間の制御ができたのは１例であった。

咽頭癌の再発症例２８例に手術を行い、４例に術後のトラブルが生じた。そのうちの２例は皮膚の血行不良から生じた頸皮の壊死であり、２例は瘻孔の形成であった。

-原発巣の再発- 表１

	速中性子	リニアック
声門 T1	9/25(30%)	20/144(14%)
T2	7/19(37%)	20/53 (37%)
T3•T4	3/3 (100%)	1/ 4 (25%)
声門 T1	3/5 (60%)	3/13 (23%)
T2	1/5 (20%)	4/23 (17%)
T3•T4	4/9 (44%)	3/21 (14%)
声門下	1/2 (50%)	1/ 3 (33%)

－照射方法と原発巣再発－表２

	Linac. ＜40Gy+FN	Linac. 40Gy≧+FN	Linac. +FN+Linac.
声門 T1	18 (6)	6 (2)	1 (1)
T2	17 (7)	2 (0)	
T3•T4	1 (1)	2 (2)	
声門 T1	3 (1)	2 (1)	
T2	2 (1)	3 (0)	
T3•T4		6 (3)	3 (1)
声門下	1 (0)	1 (1)	

(　)内は再発数

－喉頭癌・２次症例、下咽頭癌新鮮症例－表３

喉頭

症例 1	声門•T2N0	6ヶ月後、再発、手術
2	声門•T2N0	10ヶ月後、再発、手術
3	声門•T3N0	3ヶ月後、再発、手術
4	声門上•T3N0	再発なし

下咽頭

症例 1	PS•T2N1	頸部のみ手術、原発巣再発なし
2	PS•T2N1	18ヶ月後、肺転移死亡
3	PS•T3N0	4ヶ月後、再発、手術
4	PC•T2N0	3ヶ月後、再発、手術
5	PC•T2N1	6ヶ月後、再発、手術拒否
6	PW•T2N0	7ヶ月後、再発、手術
7	PW•T2N1	4ヶ月後、再発、手術

考察

速中性子線の頭頸部癌に対する有効性を検討する目的から喉頭癌を対象疾患に選択してＦＮの Boost治療を行った。その結果は、同時期にリニアック単独で治療を行った症例に比較して有効とのデーターは得られず、従来の深部Ｘ線などの放射線治療で高い制御率を得ていた声門癌Ｔ１症例ではむしろ悪い結果となった。しかし、症例数が少なく、この結果のみからＦＮの有効性を論じることには無理があり、さらに症例数を増やす必要がある。

また、今回の試みでは、リニアック３０Gy＋ＦＮ群と４０Gy＋ＦＮ群の治療成績にも違いはみられなかったが、両者のＦＮ線量には大きな違いはなく、ＦＮの有効性を論じる上からは、今後はＦＮ単独の治療などＦＮの比率を重くした試みが必要と考える。

ＦＮ治療を行ったことに伴う重篤な障害は、今回の試みではみられなかった。術後のトラブルとして頸部の皮膚壊死を２例に経験したが、従来の放射線治療においても照射線量が多いと稀に経験するものであり、ＦＮによる障害と一概には言えない。

速中性子線治療の頭頸部癌に対する効果について

東京歯科大学口腔外科学第一講座[1]
東京歯科大学病理学講座[2]
放射線医学総合研究所[3]

井出愛周[1]，片倉　朗[1]，高木多加志[1]，矢島安朝[1]，
柴原孝彦[1]，山根源之[1]，柿澤　卓[1]，野間弘康[1]，
井上　孝[2]，下野正基[2]，森田新六[3]，恒元　博[3]

緒　　言

速中性子線は高 LET放射線に分類され、優れた放射線生物学的効果を持つことを特徴としている。すなわち、1)酸素効果（OER: Oxygen Enhancement Ratio）が低く、放射線抵抗性の原因の一つとされる低酸素分圧細胞を抑える力が強い、2)生物学的効果比（RBE: Relative Biological Effectiveness）はエックス線より大きい、3)照射された細胞の亜致死障害からの回復を抑える力が強い、4)細胞の種類や分裂周期による放射線感受性の変動に左右されにくいなどである[1, 2]。

速中性子線治療は、StoneとLarkin がアメリカのローレンス・バークレイ研究所のサイクロトロン（16M-eV, d-Be）を用い1938年から1943年に 250例の癌患者の治療を行ったのが最初である[3]。この治療により18例の長期生存者を得たものの、照射野周辺の晩発性の放射線障害が強かったため治療は全面的に中止された[4]。約20年後の1968年、イギリスのハマースミス病院で Catterallらにより臨床トライアルが再開された[5, 6]。その後1972年アメリカのRTOGで開始されたの始めとし、1970年代には世界規模の臨床トライアルが開始された。1980年代後半になり従来のサイクロトロンの欠点であった線量分布の改善を目的とし、高エネルギーサイクロトロン（50～62 MeV,P-Be）がアメリカ、イギリス、韓国に設置された。現在まで治療を行った中性子線施設は世界で23施設にのぼり、1989年まで17年以上にわたり 15000人以上の患者が治療を受けたと言われている[7]。

日本では、1970年から1974年にわたり放射線医学総合研究所（放医研と略す）でvan de Graaff装置（2MeV）を用いて36例の表在性悪性腫瘍を治療したのが最初である。現在使用されているサイクロトロンは1973年に東京大学医科学研究所（東大医科研と略す）、1974年に放医研に設置され[8, 9]、放医研では1975年より、東大医科研では1976年よりクリニカルトライアルが開始された[10, 11]。1975年から1984年までに放医研で速中性子線治療を受けた患者は1188人で、そのうち頭頸部癌は 272人であった[12]。

私たちは、1982年より放医研の協力を得て、主として頭頸部進展癌症例に対し速中性子線治療を行ってきた。今回これらの速中性子線治療症例について、臨床統計的に観察するとともに、その治療効果と治療成績について検討した。

速中性子線治療の概要

放医研のサイクロトロンは Thomson CSF社（現CGR-MeV社）製Model 70で、 30MeV d-Beに加速した垂直ビームを用いている[9]。速中性子線治療のプロトコールは、1回 90cGyを週3回照射し、6週間でTD1620cGy（TDF100）が基本である。根治照射では TDF110～120、術後照射では TDF80～90、術前照射では TDF60が標準線量である（表1）[1, 13]。

対　象　症　例

対象症例は1982年から1994年までに速中性

子線治療を行った症例、男性28例、女性16例の計44例である。なお、これらのうち症例９と症例14、症例16と症例22、症例30と症例32は同一患者である。すなわち、症例９は術前照射したのち手術を行ったが、照射終了約１年後に再発し、再度根治照射したのが症例14である。症例16は術前照射したのち手術を行ったが、照射終了約１年７ヶ月後に出現した肺転移に対し根治照射したのが症例22である。また、症例30は術前照射したのち手術を行ったが、照射終了約４ヶ月後に出現した皮膚転移に対し根治照射したのが症例22である。

調　査　方　法

1.臨床統計的観察

対象症例の背景として、年度分布、年齢分布、治療までの経過、原発腫瘍の部位と組織型などについて検討した。また、照射方法については、時期、目的、線量、併用化学療法などについて検討した。

2.治療効果

対象症例のうち、照射前後にCTまたは MRIを撮影した18例について、放射線学的に効果を判定した。判定には頭頸部癌治療効果判定基準委員会が定めた頭頸部がん治療効果判定基準を用い、ほぼ同一スライス面と考えられる照射前後の水平断CTまたは MRI写真上で腫瘍の大きさを二方向測定することにより算出される縮小率から奏効度を判定した[14]（表２）。

また、対象症例のうち、照射後に手術またはbiopsyにより病理組織学的観察を行った27例について組織学的に効果を判定した。判定には大星・下里の組織学的効果判定基準を用いた[15]（表３）。

3.治療成績

再発と転移、転帰、死亡症例については死因の分析、さらに生存期間と生存率、放射線障害について検討した。

今回、生存期間は治療開始日、すなわち照射開始日から死亡に至った期間とし、累積生存率は観察開始日すなわち初診日から死亡に至るまでの期間をKaplan-Meier法により求めた。また、放射線障害の程度は日本癌治療学会の副作用記載様式を用いて Grade別に分類し[16]（表４）、これらに口腔乾燥、味覚障害、視力障害、聴力障害、神経障害などを追加した。

結　　果

1.臨床統計的観察

1)年度別分布

対象症例の年度別分布は図１に示すように、1991年が９例と最も多く、続いて1990年が６例、1988年が５例で、年平均 3.4例であった。

2)年齢分布

対象症例の年齢分布は図２に示すように、22歳から84歳まで広い年齢層に及んでいた。これらのうち60歳代が12例（27%）、70歳代が10例（23%）と多く、平均年齢は61.6歳であった。

3)治療までの経過

対象症例44例のうち、初発症例は35例（80%）、再発症例は６例（14%）、転移症例は３例（７%）であった。再発症例の内訳は、上顎洞の扁平上皮癌２例、下歯肉と耳下腺の扁平上皮癌各１例、上顎洞の腺様嚢胞癌と線維肉腫各１例であった。また、転移症例の内訳は、上歯肉の扁平上皮癌が顎下リンパ節へ転移した症例１例、頬粘膜の扁平上皮癌が肺に転移した症例と皮膚に転移した症例が各１例であった。

4)原発病巣

原発病巣の部位と組織型は表５に示すとおりである。部位は上顎洞13例（30%）、頬粘膜９例（21%）、口腔底と上歯肉６例（14%）の順に多かった。組織型は扁平上皮癌が44例中35例（80%）と圧倒的に多く、その他、腺様嚢胞癌と悪性線維性組織球腫が各２例（５%）などであった。これらのうち、初発癌29例の TNM分類と Stage分類を表６に示す。T分類ではT4が20例（69%）、T3が６例（20%）であり、両者で26例（90%）と大半を占めていた。N分類ではN1は11例（38%）、N2bは７例（24%）、N2cは５例（17%）の順に多く、N0症例はわずか４例（14%）であった。Stage分類では StageⅣが23例（79%）、StageⅢが５例（17%）で両者でほぼ 100%となり、対象症例の多くが手術不可能と判断された症例や再建が困難と考えられた症例など、進展癌症例であった。

5)照射方法

照射時期は治療までの経過と同じく、初発35例（80%）、再発６例（14%）、転移３例（７%）であった。

照射目的は根治照射12例（27%）、術前照

射26例（59%）、術後照射３例（７%）、姑息照射３例（７%）で、術前照射が半数以上を占めていた。

照射部位は、初発症例と再発症例に関しては原発部位と同じであるが、転移症例では顎下リンパ節、肺、皮膚が各１例であった。

速中性子線治療には速中性子線のみの単独治療と他線源との併用治療がある。今回の対象症例中にも16例（36%）の併用治療症例が含まれていた。併用した線源は表７に示すように、 Co-60が13例、ライナックが６例であった。これらのうち術後照射した症例20と26、姑息照射した症例13は速中性子線、Co-60、ライナックの３種併用治療であった。

照射線量（TDF:Time Dose Fractionation）は、全体では最大 120、最小49、平均79.1であった。 TDFを照射目的別に分類したのが表８である。根治照射の TDFは最大 120、最小86、平均 101.7で、大多数は 100前後に集中していた。術前照射の TDFは最大 108、最小49、平均68.3で、60から80の間に集中していた。術前照射でありながらTDF108と最大であった舌の扁平上皮癌の症例35は、正月休暇により術前照射終了日から手術日までの間隔があくため追加照射し、その結果根治照射と同等の線量となったものである。術後照射のTDFは最大109、最小92、平均103で、すべて 100前後であった。姑息照射の TDFは最大64、最小49、平均 57.7であった。姑息照射とした３例のうち、耳下腺の扁平上皮癌（再発）の症例11と舌の扁平上皮癌の症例13は、術前照射を開始したものの、照射途中で症例11は肺炎、症例13は肺転移が認められたため、照射、手術ともに中止をやむなくされた症例であった。また、頬粘膜の扁平上皮癌が顎下リンパ節に転移した症例32は、体力低下のため根治照射を中断した症例であった。

-併用化学療法は、照射年度により使用した抗癌剤とその投与方法に変化が見られた。すなわち、1984年から1988年にかけてはペプレオマイシンの筋肉注射が中心で、これにピシバニールの皮下注射や UFTの内服投与が併用された。1988年以降はUFTとベスタチンの内服投与、フトラフール坐薬の直腸内投与が中心となった。さらに1991年以降はシスプラチン（CDDP）と5-FUまたはフトラフール（FT）の動脈注射を併用するようになった。

動脈注射を併用した速中性子線治療は10例（23%）に行われていた（表７）。治療スケジュールは、CDDP10または20mgと5-FUあるいは FT200mgの動注化学療法を速中性子線の照射と同日に行うものである（表９）。なお、全症例とも動注用カテーテルは浅側頭動脈より挿入した。

2.治療効果

1)放射線学的効果判定

放射線学的効果判定の結果を表10に示す。

術前照射が多いため、照射終了からCTまたは MRIを撮影するまでの日数、すなわち効果判定日までの日数は、最短１日から最長90日までかなり分散しており、平均26.4日であった。

放射線学的奏効度は、PD１例（６%）、NC５例（28%）、PR12例（67%）で、奏効率は67%であった。なお、PRには再発症例３例が含まれた。照射線量 （TDF）と奏効度の関連性を見てみると、NCはすべて TDF64、65の術前照射症例であったが、PRはTDF60から108まで広く分散しており、照射線量と奏効度の関連性はないように思われた（図３）。

腫瘍の縮小率は最大84.7%、最小 -34.7%、平均55.3%であった。これを各奏効度別に見てみると、PDは縮小率 -34.7%の１症例のみで、NCは最大49.2%、最小20.9%、平均37.0%、PRは最大84.7%、最小53.4%、平均70.4%であった（表11）。縮小率 -34.7%でPDであった症例30、 NC症例であった縮小率 20.9%の症例44、23.6%であった症例42の３例以外は、NC症例の症例29、40、43を含め縮小率はほぼ50%以上に達していた。特にPR12例中７例（58%）が縮小率70%以上であった。

照射線量 （TDF）と縮小率の関連性は明らかではなかった。すなわち、縮小率80%前後にTDF 60程度の術前照射を行った症例が多く認められるのに対し、根治照射としてTDF90から100の照射を行った症例の縮小率は80.9%の１例を除いて、60%から75%にとどまっていた（図４）。

動注併用症例は10例中８例がPRで奏効率は80%であったのに対し、動注非併用症例は８例中４例のみがPRで奏効率は50%であり、動注併用症例の方が奏効率は高かった。

原発病巣と奏効度の関連性を見てみると、再発症例１例を含む腺様嚢胞癌３例すべてと悪性線維性組織球腫１例がPRであった。また、扁平上皮癌２例と腺様嚢胞癌１例の再発症例は、縮小率はすべて70%以上でPRであった。しかし、部位、 Stage等との関連性は明かではなかった。

頬粘膜の扁平上皮癌で TDF79照射したが縮

小率 -34.7%でPDと判定された症例30（写真1，2）、上顎洞の扁平上皮癌で動注を併用して TDF64照射したが縮小率23.6%でNCと判定された症例42（写真3，4）、硬口蓋の腺様嚢胞癌の再発で動注を併用して TDF93照射し縮小率74.6%でPRと判定された症例37（写真5，6）、上顎洞の扁平上皮癌の再発でTDF105照射し縮小率 80.9%でPRと判定された症例36（写真7，8）、上顎洞の悪性線維性組織球腫で動注を併用してTDF 64照射し縮小率81.7%でPRと判定された症例33（写真9，10）の照射前後のCTあるいはMRIの写真を示す。

2)組織学的効果判定

組織学的効果判定の結果を表12に示す。

術前照射が多いため、照射終了から手術またはbiopsyまでの日数、すなわち効果判定日までの日数は、最短15日から最長 210日まで広く分散しており、平均50日であった。

GradeⅠは6例（22%）、GradeⅡaは5例（19%）、GradeⅡbは7例（26%）、GradeⅢは5例（19%）、GradeⅣcは4例（15%）であった。

照射線量（ TDF）と組織学的効果度の関連性は明らかではなかったが、線量の大きい症例の多くは GradeⅢ以上の効果が得られていた。しかし、TDF60程度の術前照射でもGradeⅡb 以上の効果が得られた症例も多く認められた（図5）。

動注併用症例は10例中7例(70%)が GradeⅡb 以上の効果が得られており、動注非併用症例の18例中9例（50%）を上回っていた。

原発病巣と効果度の関連性を見てみると、腺様嚢胞癌2例がGradeⅡbとⅣc、悪性線維性組織球腫1例が GradeⅢの効果が得られていた。また、扁平上皮癌の再発症例2例もGradeⅡbとⅢの効果が得られていた。なお、部位、Stageの関連性は明らかではなかった。

口腔底の扁平上皮癌でTDF65照射しGradeⅠと判定された症例21（写真11）、上顎洞の扁平上皮癌で動注を併用してTDF64照射しGradeⅠと判定された症例39（写真12）、口腔底の扁平上皮癌で TDF60照射しGradeⅡaと判定された症例10（写真13）、上顎洞の腺様嚢胞癌で動注を併用して TDF92照射しGradeⅡbと判定された症例28（写真14）、上顎洞の扁平上皮癌でライナックの併用治療で TDF68照射しGradeⅡbと判定された症例9（写真15）、頬粘膜の扁平上皮癌でCo-60の併用治療でTDF60照射しGradeⅢと判定された症例2（写真16）、上顎洞の悪性線維性組織球腫で動注を併用してTDF64照射しGradeⅢと判定された症例33（写真17）、上歯肉の扁平上皮癌でCo-60の併用治療でTDF68照射し GradeⅣcと判定された症例23（写真18）、舌の扁平上皮癌で動注を併用してTDF108照射しGradeⅣcと判定された症例35（写真19）の病理組織像を示す。

3)放射線学的奏効度と組織学的効果度

放射線学的奏効度と組織学的効果度との両者を検討できた症例は17例のみであった（表13）。PR11例中10例がGradeⅡb以上であった。また、PD、NC6例中5例はGradeⅡa以下であった（図6）。これらより放射線学的奏効度と組織学的効果度との間には関連性があるように思われた。

3.治療成績

1)再発

再発しなかった症例は44例中23例（52%）、再発した症例は13例（30%）であった。なお、制御不能症例と不明症例（追跡不能症例）の8例は除外した。

照射目的別に見てみると、根治照射12例のうち再発しなかったのは4例（33%）、再発したのは2例（17%）、制御不能は5例（42%）で、約30%は速中性子線治療のみで原発病巣は制御されていた。術前照射26例のうち再発しなかったのは15例（58%）、再発したのは11例（42%）で、再発率は根治照射より明らかに高かった。術後照射と姑息照射には再発した症例はなかった（表14）。

速中性子線治療終了から初回再発までの期間は最短69日（2ヶ月）、最長1958日（5年4ヶ月）、平均643日（1年9ヶ月）であった。再発した症例13例のうち、6ヶ月以内に再発した症例は5例（39%）、1年以内では8例（62%）であった。すなわち、再発は半数以上が1年以内であり、1年以上経過した後に再発した症例の大多数は約4年以上経過したのち再発していた（図7）。なお、症例1、2、39のように再発を繰り返した症例が認められた。特に症例2は5回再発を繰り返しており、また症例1は初回再発から6年半も経過したのち再び再発していた。

2)転移

転移しなかった症例は44症例中27例（61%）、転移した症例は15例（34%）であった。なお、不明症例（追跡不能症例）2例は除外した。

照射目的別に見てみると、根治照射12例のうち転移しなかったのは5例（42%）、転移したのは5例（42%）であった。術前照射26

例のうち転移しなかったのは17例（65％）、転移したのは８例（31％）で、転移率は根治照射より低かった。術後照射と姑息照射の転移率は33％で、術前照射とほぼ同率であった（表14）。

速中性子線治療終了から初回転移までの期間は最短４日、最長3984日（10年11ヶ月）、平均 587日（１年７ヶ月）であった。転移した症例15例のうち、６ヶ月以内に転移した症例は６例（40％）、１年以内では９例（60％）、１年９ヶ月以内では12例（80％）であった。すなわち、転移も再発同様、半数以上が１年以内、大多数が２年以内であった（図８）。なお、症例２の頤下リンパ節と後頭リンパ節、症例40の肺と骨のように異なった部位に相次いで転移した症例も認められた。

3)再発と転移

再発と転移の両者が認められた症例は、44例中わずかに５例（11％）であり、これらの症例ではすべて再発が先行していた。

4)転帰

転帰は1995年９月30日現在、生存15例（34％）、原病死24例（55％）、他病死２例（６％）、追跡不能３例（７％）であった。生存15例のうち５年以上生存している症例は５例（33％）のみであり、また症例40、41、42は担癌状態で２年から３年の生存であるため、５年経過時では生存症例は減少し原病死が増加しているものと考える。原病死には手術死と合併症死各１例を含む。他病死症例は、症例７が肝硬変とクモ膜下出血により照射終了10ヶ月後に、症例27が心不全により照射終了２年５ヶ月後に死亡していた。

5)再発・転移と転帰

再発・転移と転帰の関係を表15に示す。

再発しなかった23例の転帰は、生存10例（43％）、原病死12例（52％）、他病死１例（４％）であった（図９）。生存10例中には担癌状態で２年11ヶ月生存している１例を含む。原病死12例の直接の死因を見てみると、DICによる手術死とMRSA肺炎による合併症死各１例（８％）、肺転移５例（42％）、脳転移２例（17％）、肺炎、急性腎炎と老衰各１例（８％）であり、遠隔転移による死亡が７例（58％）と半数以上を占めていた。他病死１例の死因は肝硬変とクモ膜下出血であった。

再発した13例の転帰は、生存４例（31％）、原病死７例（54％）、他病死１例（８％）であった（図９）。生存４例のうち担癌状態で生存しているのは１例のみで、他の３例は手術により再発病巣は制御されていた。また、原病死７例の中には直接の死因が脳転移と肺転移である症例が各１例含まれており、再発病巣の制御不能により死亡した症例は５例（39％）のみであった。他病死１例の死因は心不全であった。

原発病巣の制御不能で原病死した症例には胃癌による出血が直接の死因であった１例を含む。また、生存している制御不能症例は、担癌状態で２年５ヶ月生存している症例である。

転移しなかった27例の転帰は、生存13例（50％）、原病死11例（42％）、他病死２例（８％）であった（図10）。原病死11例の直接の死因を見てみると、DICによる手術死とMRSA肺炎による合併症死各１例（９％）、原発病巣の制御不能４例（36％）、再発後の制御不能２例（18％）、胃癌と肺炎など３例（27％）であった。

転移した症例の中には、担癌状態で生存している２例（13％）が含まれる。また、原病死した症例中には、老衰で死亡した１例が含まれていた。

6)放射線学的効果判定と転帰

放射線学的効果判定と転帰を図11に示す。PR12例中生存、原病死とも６例（50％）であった。また、NC５例中生存は４例（80％）、合併症死（原病死）は１例（20％）であった。生存症例の割合はPRがNCより低く、放射線学的効果判定と転帰の関連性は認められなかった。

7)組織学的効果判定と転帰

組織学的効果判定と転帰を図12に示す。生存症例の割合はGradeⅠは50％、GradeⅡaは60％、GradeⅡbは43％、GradeⅢは40％、GradeⅣcは75％であった。原病死（狭義の原病死、手術死、合併症死）はGradeⅠ50％、GradeⅡa20％、GradeⅡb57％、GradeⅢ60％、GradeⅣc25％であった。生存症例の割合はGradeⅣcが他のGradeよりわずかに高かったが、GradeⅡb、GradeⅢはGradeⅠ、GradeⅡaより低く、組織学的効果判定と転帰の関連性は認められなかった。

8)動注併用と転帰

動注併用10例中生存は７例（70％）、原病死は３例（30％）、動注非併用34例中生存は８例（24％）、原病死は21例（62％）であり、生存症例の割合は動注併用症例が非併用症例より明らかに高かった（図13）。

9)生存期間

全症例では最短45日（２ヶ月）、最長4721日（12年11ヶ月）、平均1035日（２年10ヶ月）であった。

性別では女性が平均1920日（５年３ヶ月）、男性が平均1571日（４年４ヶ月）で、女性が約１年長かった。

転帰別に見てみると、生存症例では最短668日（１年10ヶ月）、最長4721日（12年11ヶ月）、平均1760日（４年10ヶ月）であった。生存15例中、平成７年９月30日現在で５年以上経過している症例は５例のみであった。原病死症例では最短45日（２ヶ月）、最長4130日（11年４ヶ月）、平均 780日（２年２ヶ月）で、22例中７例（32%）が照射開始後１年以内、16例（73%）が２年以内に死亡していた。手術死症例は80日（３ヶ月）、合併症死症例は 184日（６ヶ月）、他病死症例は 273日（９ヶ月）と 874日（２年５ヶ月）で平均 573日（１年７ヶ月）であり、logrank検定で有意差を認めた（$p<0.0001$）（図14）。

原発病巣の部位、組織型との関係は各群の症例数が少なくしかも分散しているため、生存期間を比較検討しなかった。

Stage別に見てみると、StageⅣでは最短48日（２ヶ月）、最長4721日（12年11ヶ月）、平均2024日（５年７ヶ月）であり、 StageⅢの平均1432日（３年11ヶ月）、StageⅡの平均273日（９ヶ月）より生存期間は長かった（図15）。

照射時期別に見てみると、初発では最短80日（３ヶ月）、最長4721日（12年11ヶ月）、平均2107日（５年９ヶ月）であり、再発では最短48日（２ヶ月）、最長1431日（３年11ヶ月）、平均 558日（１年６ヶ月）、転移では最短45日（２ヶ月）、最長 959日（２年８ヶ月）、平均 363日（１年）で、初発の生存期間が明らかに長く、 logrank検定で有意差を認めた（$p=0.0149$）（図16）。

照射目的別に見てみると、術前照射では最短80日（３ヶ月）、最長4721日（12年11ヶ月）、平均2562日（７年）であり、術後照射では最短 391日（１年１ヶ月）、最長1851日（５年１ヶ月）、平均1210日（３年４ヶ月）、根治照射では最短49日（２ヶ月）、最長2215日（６年１ヶ月）、平均 876日（２年５ヶ月）、姑息照射では最短45日（２ヶ月）、最長90日（３ヶ月）、平均61日（２ヶ月）であり、術前照射が明らかに長く、 logrank検定で有意差を認めた（$p<0.0001$）（図17）。

放射線学的効果判定別に見てみると、NCが最小 184日（６ヶ月）、最大1663日（４年７ヶ月）、平均1367日（３年９ヶ月）、PRが最小 391日（１年１ヶ月）、最大1942日（５年４ヶ月）、平均1322日（３年８ヶ月）、PDが233日（８ヶ月）であり、logrank検定で有意差を認めた（$p=0.0231$）（図18）。

組織学的効果判定別に見てみると、GradeⅡaが平均 3729日（10年３ヶ月）で最長で、続いてGradeⅢの平均2416日（６年８ヶ月）、GradeⅣcの平均1611日（４年５ヶ月）、GradeⅠが平均1327日（３年８ヶ月）、GradeⅡbが平均1073日（２年11ヶ月）の順であった（図19）。ただし、GradeⅡaには担癌状態で生存している２例が含まれるため、今後順位は変化するものと考えられる。

動注併用の有無別に見てみると、併用有りが平均1361日（３年９ヶ月）、併用無しが平均1611日（４年５ヶ月）で併用無しが約８ヶ月長かったが、これは併用有りの10例中７例は生存しているものの、生存期間はすべて５年以内であることによる（図20）。

10)生存率

最初に、44例中生存症例は18例で、これらのうち３年以上生存している症例は11例、５年以上生存している症例は５例であることをお断りしておく。

全症例の累積生存率は、３年で51%、５年で39%であった（図21）。

性別の累積生存率は、３年では女性64%、男性46%、５年では女性51%、男性34%で女性の方がやや高値を示したが、両者の間には有意差は認められなかった（図22）。

Ｔ別の累積生存率は、３年ではT2が25%、T3が29%、T4が56%、５年ではT2が25%、T3が29%、T4が42%であり、原発腫瘍の大きさが大きいほど逆に生存率は高かったが、３者の間には有意差は認められなかった（図23）。

Ｎ別の累積生存率は、３年ではN0が０%、N1が75%、N2aが100%、N2bが36%、N2cが40%、N3が０%、５年ではN0が０%、N1が75%、N2aが100%、N2bが18%、N2cが40%、N3が０%であり、 logrank検定で有意差を認めた（$p=0.0046$）（図24）。

Stage別の累積生存率は、３年ではStageⅡが０%、 StageⅢが29%、StageⅣが51%、５年ではStageⅡが0%、StageⅢが29%、StageⅣが39%であり、Stageが大きいほど生存率は高かったが、３者の間には有意差は認められなかった（図25）。

照射時期別の累積生存率は、３年では初発

が54%、再発が40%、転移が33%、5年では初発が43%、再発が40%、転移が33%であり、初発がやや高値を示したが、3者の間には有意差は認められなかった（図26）。

照射目的別の累積生存率は、3年では根治が45%、術前が59%、術後が50%、姑息が0%、5年では根治が23%、術前が52%、術後が50%、姑息が0%であり、術前と術後が明らかに高値を示し、logrank検定で有意差を認めた（p=0.0003）（図27）。

動注併用の有無別の累積生存率は、3年では動注非併用が39%、動注併用が88%、5年では動注非併用が31%、動注併用が58%であり、動注併用症例の方が明らかに高値を示し、generalized Wilcoxon検定で有意差を認めた（p=0.0078）（図28）。

手術の有無別の累積生存率は、3年では手術無しが36%、手術有りが62%、5年では手術無しが22%、手術有りが54%であり、手術有りの方が高値を示したが、両者の間には有意差は認められなかった（図29）。

11)放射線障害

血液関連の障害は、血色素が8例（21%）、白血球が10例（25%）、血小板が2例（5%）に発生していた（表16）。これらのうち積極的な治療が行なわれたのは、Grade 3の白血球減少の出現した症例38のみで、G-CSFの投与が行なわれていた。なお本症例は動注の併用症例であった。その他はすべて積極的な治療は行なわれていなかった。

消化器障害を見ると、口腔障害、すなわち粘膜障害は30例（71%）と高率に発生しており、特にGrade 3以上の高度の障害が4例（10%）に認められた。悪心・嘔吐は12例（29%）に発生していた。また、口腔乾燥は15例（35%）に、味覚障害は16例（37%）に発生していた。動注併用症例の障害の発生率は非併用症例に比較して、粘膜障害はほぼ同率であったが、悪心・嘔吐は非常に高く、味覚障害は少し高く、口腔乾燥は逆に低かった（表16）。

皮膚障害は34例（79%）と高率に発生しており、特に動注併用症例の発生率は高かった（表16）。

視力障害は照射側に4例（9%）、非照射側に1例（2%）認められた。非照射側の1例は失明に至った。発生時期は照射終了後2、5、8、10ヶ月、1年6ヶ月であった。なお、5例中4例が動注併用症例であった。

聴力障害は照射側に2例（5%）に発生していた。1例は照射終了6ヶ月後に発生し、もう1例は照射時に発生したがすぐに消失した。

神経障害は照射側に3例（7%）発生していたが、すべて動注併用症例であった。発生時期は照射終了後 0.5、1ヶ月、2年2ヶ月であった（表17）。

口腔カンジダは3例（7%）、ヘルペスは2例（5%）、黒毛舌は1例（2%）に発生した。

腐骨形成は2例（5%）に発生していたが、いずれも術後に発生しており、また極めて小範囲に形成されたもので、放射線骨疽とは考えにくかった。

倦怠感は9例（21%）に発生していた。

ここで放射線障害の程度を示す一つの指標として、術前照射25例の照射終了から手術までの期間を見てみると、最短13日、最長 133日、平均36日で、多くの症例が2週間から4週間の間に手術が行われていた（図30）。これらのうち、放射線障害により手術が遅延した症例は3例（12%）のみであり、原因となった障害は皮膚障害、白血球減少、栄養状態不良（TP低下）であった。その他の症例はすべて放射線障害以外の原因で手術までの期間が長くなった症例で、主な原因としては、休暇や転院、糖尿病のコントロール、術前化学療法などであった。すなわち、手術を遅延せざるを得ない強度の放射線障害はごく少数に認められたのみであった。

考　　察

速中性子線治療に用いる医用サイクロトロンは日本に２台しかない[8, 9]。従って速中性子線治療を経験したことのある施設は限られており、その報告も少ない。特に口腔外科領域での発表はほとんど見られない。私たちの大学は1981年に現在の千葉市に移転したが、放医研が近接した場所にあったため、速中性子線治療を経験することができた。私たちが速中性子線治療を行なったのは病院移転翌年の1982年より、一旦速中性子線治療が終了となった1994年までの13年間で、延べ44症例であった。

従来より私たちは悪性腫瘍に対しては手術療法を中心に治療を行ってきた。このため、速中性子線治療が術前照射として行われたものが44例中26例約60％を占めることが大きな特徴である。またほとんどの症例が、照射前には手術が不可能であると考えられた症例であった。たとえば、腫瘍の切除自体が不可能と考えられた症例、切除は可能であっても切除後の再建が困難と考えられた症例、あるいは内科的な基礎疾患を持っているため必要と考えられる手術に耐えられない症例などであった。このことは、44例中T4症例が約70％、StageⅣ症例が約80％を占めていたこと、また60から70歳代の症例が約50％を占め平均61.6歳であったことに示されている。

原発病巣の組織型では扁平上皮癌が44例中35例、約80％で圧倒的に多く、続いて腺様嚢胞癌が３例、悪性線維性組織球腫が２例であった。その他は各１例のみの経験であるため、組織型で治療効果、治療成績を論じるのは少々無理があるかもしれない。また、照射部位も多部位に及び、それぞれの部位の症例数が少ないため部位別に治療効果、治療成績を論じるのも無理があるかもしれない。

今回、私たちは治療効果を放射線学的に判定するとともに組織学的にも判定し、両者の関連性について検討した。

放射線学的奏効度を検討できたのは18例のみであったが、CRこそなかったものの、PRが約70％であった。PRの中には術前照射としてTDF60前後の症例が多く含まれるとともに、放射線治療は無効とされている腺様嚢胞癌や悪性線維性組織球腫、あるいは再発症例が多く含まれており[17-21]、速中性子線治療の有効性が示唆された。なお残念ながら、同様の報告は他に見あたらないので、他施設との比較はできなかった。

組織学的効果度を検討できたのは27例であるが、GradeⅡb以上が約60％であった。これらの中には術前照射として TDF60前後の症例が多く含まれるとともに、放射線治療は無効とされている腺様嚢胞癌や悪性線維性組織球腫、あるいは再発症例が含まれていた[17-21]。同様の報告は岸らの報告のみであるが、腺様嚢胞癌で１例はGradeⅢ、２例はGradeⅡaの効果を得たと報告している[22]。 GradeⅡbは生活癌細胞がまだ小範囲に残存する状態であり、効果としては不十分で、できればGradeⅢ以上の効果が得られたほうがよいことに違いはない。しかし手術標本を観察してみると、多くの症例では、腫瘍中心部の壊死が認められるとともに腫瘍周囲の線維化、さらには瘢痕化が著明に認められ、その中には再増殖の可能性の強い癌細胞は認められないことから、術前照射としてはGradeⅡbの効果度で問題ないのではないかと考えている。放射線学的奏効度と組織学的効果度の両方を検討できたのは17例のみであったが、ＰＲのほとんどがGradeⅡb以上で、両者の間には関連性があると考えられた。

治療成績として、再発、転移、転帰、生存期間と生存率について検討した。ただし、生存15例のうち５年以上生存しているのは５例のみで、ほとんどの症例が２年から３年の生存であることを最初にお断りしておく。

再発の有無はすなわち局所制御を示す。今回再発しなかった症例は44例中23例、すなわち局所制御率は52％であった。他の施設での頭頸部癌の速中性子線治療による局所制御率は、Hammersmith86％、Amsterdam54％、Edinburgh53％、Fermilab44％、RTOG52％、M.D.Anderson44％、NIRS34％と報告されている[23-29]。 Hammersmith病院の成績は群を抜いており、これには疑問を持つ研究者もいるようであるが、私たちの成績はAmsterdam、Edinburgh、RTOGなどとほぼ同じであった。一般的には頭頸部の扁平上皮癌は再酸素化傾向が強いため、高 LET放射線の効果が低めに見積られていると考えられている[30]。一方、唾液腺癌はslow growingで高分化型の組織であるため、速中性子線治療が非常に有効で安定した成績が得られるとされている[23, 24, 26, 29]。 私たちの唾液腺癌の局所制御率は50％であった。他の施設では、 Hammersmith92％、Amsterdam91％、Fermilab67％、NIRS50％と報告されており[23, 24, 26, 29]、私たちの成績は

NIRSと同じであった。なお再発までの期間は約60%が1年以内であったが、再発した症例でも約60%は手術などにより再発病巣の制御が可能であった。転移は約35%に認められたが、転移までの期間は再発同様約60%が1年以内であった。再発、転移までの期間から考えると、照射後1年間は厳重にfollow upし、早期に発見、ただちに処置することが重要であると考える。

転帰については、最初にお断りしたように5年以上生存している症例が少ないため、すべての症例が5年経過した時点では現在とかなり変化するものと考える。現時点での生存症例は約35%であった。再発しなかった症例のうち約50%は遠隔転移で死亡しており、逆に再発した症例であっても約30%は生存していた。また、転移しなかった症例のうち約40%は原発病巣や再発病巣の制御不能で死亡しており、転移した症例のほとんども原病死していた。以上より、再発しても早期発見、早期治療で救命の余地は残されるが、残念ながら転移すると救命は困難であると考えられた。治療効果と転帰の関係を見ると、放射線学的奏効度、組織学的効果度ともその効果が転帰には反映されていなかった。これは治療効果はあくまで局所の問題であり、転帰は照射後の手術、再発、転移などに大きな影響を受けるからであろうと考えられた。

今回、生存期間は照射開始日から死亡までの期間とした。本来、累積生存率は初診日から死亡までの期間であり、速中性子線治療の照射時期が反映されないため、本当の成績は生存期間の方に示されていると考える。生存期間は最短約2ヶ月、最長約12年11ヶ月、平均2年10ヶ月であったが、原病死症例の約70%は照射開始後2年以内であり、比較的短期間のうちに死亡していた。照射時期では初発症例、照射目的では術前照射症例が生存期間は明らかに長く、再発、転移症例や初発症例でも手術不可能な症例では成績は良くなかった。累積生存率は3年では51%、5年では39%であった。残念ながら他の施設での頭頸部癌の速中性子線治療の累積生存率はわからないが、1976年の放医研における頭頸部癌の従来の放射線治療の5年生存率は39%と報告されており[12]、今回の私たちの結果は全く同じであった。Stage別の5年累積生存率はStageⅡ0%、StageⅢ29%、StageⅣ40%であった。私たちの1987年の頭頸部癌の5年生存率はStageⅡ89%、StageⅢ68%、StageⅣ67%であり、これらと比較すると成績はかなり悪かった。T別ではT2が25%、T3が29%、T4が42%で、1987年のT2の71%、T3の63%、T4の74%と比較すると成績はやはり悪かった。なお生存期間同様、5年累積生存率は術前照射症例、すなわち手術併用症例が高かった。

速中性子線による頭頸部癌治療の放射線障害は、標的容積が小さいため損傷の程度と頻度がともに低くなり[31]、エックス線治療と比較しても皮膚、皮下組織の損傷の発生率は低いとされている[27]。他の施設での速中性子線照射による障害の発生率は、Hammersmith35%、Amsterdam12%、Edinburgh30%、Fermilab5%、RTOG 18%、M.D. Anderson7%、NIRS8%と報告されている[23-29]。私たちの症例では程度の差はあるものの、ほとんど症例で放射線障害が発生していた。すべての項目の検索が可能であった症例で、全く障害の発生しなかった症例は1例のみであった。これだけ高率に障害が発生しているのは、私たちと各施設間での調査項目や分類方法が違うことによると考える。急性期の障害では口腔（粘膜）障害が約70%、皮膚障害が約80%と特に高率に発生していた。森田らは悪性耳下腺腫瘍の治療において粘膜障害は82%に発生し、Clubb らは頭頸部の扁平上皮癌の治療において粘膜障害は79%、皮膚障害は86%に発生したと報告しており[32,33]、私たちの結果がわずかに良かった。なお、私たちの分類でGrade3以上は10%以下、森田らの分類でGrade4以上は11%、Clubbらの分類でGrade3以上は粘膜21%、皮膚36%で、Clubbらの成績はやや悪いものの、手術に差し支えるような高度の粘膜障害、皮膚障害の発生率は低かった。このことは手術までの期間にも現われていた。血液の障害として血色素や白血球の減少も約25%出現したが、積極的に治療を必要としたものは白血球が1200／μlまで減少してG-CSFを使用した1症例のみであり、高度の障害は少なかった。速中性子線治療で一番問題とされるのは晩発性の障害で、具体的には視力障害と神経障害と考える。特に視力障害は、上顎癌の治療の際には照射野に眼球が含まれることが多いため大きな問題となる。Co-60やLinacなどの眼障害に関しては多数報告があり[34-38]、エックス線照射においては照射量が40Gyを越えると高率に認められるようになるとされている[39]。速中性子線照射による眼障害は岸らにより報告されているが、上顎洞悪性腫瘍の治療において照射後1年半から5

年の間に明らかになり、照射側で62.5%、非照射側でも44.4%と高率に出現しており、非照射側に眼障害が高率に出現したのが速中性子線照射の特色としている[22]。私たちの症例では全症例の照射側は9.3%、非照射側は2.3%で、上顎洞照射症例の照射側は30.8%、非照射側は 7.7%であり、岸らの報告より発生率は明らかに低かった。なお発生までの期間は2ヶ月から1年半までの間であった。神経障害はすべて照射側で 7.0%と発生率は低かった。また岸らの報告にある脳障害は発生していなかった。

今回の症例の中には動注を併用した症例が10例含まれる。動注の併用を始めたのは1991年からで、診療初期の症例の治療成績があまり良くなかったことから、治療成績を上げるべく始めた。従来S期の細胞は放射線の感受性が低いが[2,40]、速中性子線はS期に対する作用がエックス線などより有効であるとされる[2]。しかし私たちはさらに効果を上げるため、放射線増感作用があるシスプラチンとフトラフールまたは5-FUを動注併用化学療法剤として用いた。その効果は極めて良好で、治療効果を見てみると、放射線学的奏効度はPRが80%、組織学的効果度はGradeⅡb以上が70%で非併用症例より明らかに良かった。また、転帰では原病死の割合は30%で非併用症例より低く、累積生存率も3年、5年とも有意差をもって動注併用症例が高かった。このように動注を併用することが非常に有効であると考えられた。しかし、放射線障害は非併用症例より程度、頻度とも高かった。すなわち、急性期の障害では、粘膜障害は非併用症例と差はなかったが、悪心、嘔吐と皮膚障害の発生率、白血球減少の程度は高かった。さらに晩発性の障害も併用症例が極めて多く、視力障害が発生した5例中4例、神経障害はすべてが動注併用症例であった。

アメリカRTOGのランドマイズ・クリニカルトライアルや放射線医学総合研究所の成績の分析によれば、速中性子線単独で明らかな利点のあった疾患は耳下腺悪性腫瘍、骨肉腫であり、術前照射として威力のあった疾患は骨肉腫、軟部組織肉腫、悪性黒色腫であった[2,41]。頭頸部腫瘍に対しての評価はまちまちで、扁平上皮癌ではエックス線照射より明らかに生存率が良いとの報告や[26]、Hammersmith病院のトライアルと頸部リンパ節の成績を除けば利点がないなどの報告がある[42,43]。また、頭頸部腫瘍は線量分布の改善があれば利点が強調されるとも言われている。私たちの治療成績は決して良いものではない。しかし、対象症例はT4症例が約70%を占め、N0症例がわずか15%にも満たず、その結果StageⅣが約80%にも達し、放射線治療以外に治療方法がないと考えた症例がほとんどであることを考慮すると、今回の成績は十分に満足できるものであると考えている。

結　　語

現在、速中性子線や陽子線などの粒子線よりはるかに線量分布の優れた重粒子線の研究が世界で行われている。Lawlence Berkeley研究所ではすでに1975年より1993年にわたって治療が試みられ[44]、日本でも1994年に重粒子加速器（HIMAC）が完成し、1995年よりクリニカルトライアルが開始された。成果の発表が待たれるところである。一方重粒子線のクリニカルトライアル開始に伴い、速中性子線治療は1994年末日をもって打ち切りとなり、現在その存続が協議されている。

今回の私たちの報告は症例数も少なく、対象症例の条件の違い、また、速中性子線以外の放射線治療との比較もしていないため、速中性子線治療の評価は非常に困難であった。諸研究者方の評価を仰ぎたいと思っている。全体としての成績は決して良いものではなかったが、対象病変の組織型を考慮し、初発症例で動注を併用し術前照射として速中性子線治療を行うなど適応を考えれば、十分な成績を上げられるのではないかと考える。

いずれにせよ、手術不能症例に対しての一筋の光明として速中性子線に対する私たちの信頼度は高い。私たちは速中性子線治療の存続を望むものであり、本報告が存続の一旦を担えることを望んでやまない。

文　　献

1）森田新六：速中性子線治療．医学のあゆみ，150(14):1036-1039，1989.

2）恒元博：速中性子線治療．日本臨床，46:95-103，1988.

3）Stone, R. S., Larkin, J. C. : The treatment of cancer with fast neutrons. Radiol., 39:608-620, 1942.

4）Stone, R. S. : Neutron therapy and

specific ionization. Am. J. Roentgenol., 59:771-785, 1948.
5) Catterall, M., Rogers, C., Thomlinson, R. H., et al. : An investigation into the clinical effects of fast neutrons. Methods and early observations. Brit. J. Radiol., 44:603-611, 1971.
6) Catterall, M. : The results of randomised and other clinical trials of fast neutrons from the medical reseach council cyclotron, London. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 3:247-253, 1977.
7) 稲田哲夫：重粒子線癌治療設備．医学のあゆみ，150(14):1031-1035，1989.
8) 伊藤彬：医科研サイクロトロン．癌の臨床，23(4)：258-261，1977.
9) 平本俊幸，小川博嗣：放医研サイクロトロン．癌の臨床，23(4)：253-257，1977.
10) 恒元博，梅垣洋一郎，森田新六，他：放医研サイクロトロンによる速中性子線治療トライアル．癌の臨床，23(4)：319-326，1977.
11) Tsunemoto, H., Arai, T., Morita, S., et al. : Japanese experience with clinical trials of fast neutrons. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 8:2169-2172, 1982.
12) 石川達雄：我が国に於ける粒子線治療の現状．放射線科学，27(9):163-168，1984.
13) 森田新六，恒元博，青木芳朗，他：高ＬＥＴ放射線治療の現況．癌の臨床，33(13)：1647-1654，1987.
14) 犬山征夫：頭頸部がん治療効果判定基準．癌と化学療法，13(8):2681-2689，1986.
15) 大星章一，下里幸雄，板倉克明，他：癌放射線療法の病理〔Ｉ〕癌組織の治癒過程の組織学的追跡（その１）．医学のあゆみ，61(10):618-625，1967.
16) 斉藤達雄：副作用の記載様式．斉藤達雄編；癌化学療法・癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発．サイエンスフォーラム，1981，46.
17) Moran, J. J., Becker, S. M., et al. : Adenoid cystic carcinoma. A clinicopathological study. Cancer, 14:1235-1250, 1961.
18) Foote, F. W., Frazell, E. L. : Tumors of the major salivary gland. Cancer, 6:1065-1133, 1953.
19) Weiss, S. W., Enzinger, F. M. : Malignant fibrous histiocytoma. An analysis of 200 cases. Cancer, 41:2250-2266, 1978.
20) 橋本洋：悪性線維性組織球腫の臨床病理学的研究．福岡医誌，70:585-613，1979.
21) 藤田邦夫，石井準之助，他：上顎臼歯部を中心に発生した悪性線維性組織球腫の１症例について．日口腔会誌，32:618-624，1983.
22) 岸宏久，沼田勉，遊座潤，他：長期経過よりみた上顎洞悪性腫瘍に対する速中性子線照射療法の効果と問題点．頭頸部腫瘍，21(1):176-181，1995.
23) Catteral, M., Errington, R. D. : The progress of neutron therapy. Progress in Radio-Oncology Ⅱ. Raven Press, 1982, 65-72.
24) Batterman, J. J., Breur, K. : Results of fast neutron teletherapy for locally advanced head and neck tumors. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 7:1045-1050, 1981.
25) Duncan, W., Arnatt, S. J., Orr, J. A., et al. : The Edinburgh experience of fast neutron therapy. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 8:2155-2157, 1982.
26) Cohen, L., Hendrickson, F. R., Kurup, P. D., et al. : Clinical evaluation of neutron beam therapy current results and prospects, 1983. Cancer, 55:10-17, 1985.
27) Griffin, T. W., Davis, R., Hendrickson, F. R., et al. : Fast neutron radiation therapy for unresectable squamous cell carcinoma of head and neck:The results of a randomized RTOG study. US-Japan Cooperative Cancer Reseach Program, 1984.
28) Maor, M. H., Hussey, D. H., Barkley, H. T., et al. : Neutron therapy for head and neck cancer:Ⅱ. Future follow-up on the M.D. Anderson TAMVEC randomized clinical trial. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 9:1261-1265, 1983.
29) 恒元博，森田新六，石川達雄，他：頭頸部がんの速中性子線治療．特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」最終報告書（NIRS-R-10）．放射線医学総合研

究所, 1984, 6-11.
30) 恒元博：速中性子線治療. 癌・放射線療法. 篠原出版, 1988, 250-262.
31) 恒元博：重粒子線治療の位置づけ. 放射線科学, 27(5):84-90, 1984.
32) 森田新六, 恒元博：悪性耳下腺腫瘍の速中性子線治療. 頭頸部腫瘍, 16:35-39, 1989.
33) Clubb, B., El-Akkad, S., El-Senoussi, M., et al. : Neutron therapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma : Optimum dose seach. Strahlenther. Onkol., 166:111-113, 1990.
34) 山田酉之, 福田亮子：上顎悪性腫瘍手術による眼障害について. 眼臨, 59:977, 1962.
35) 山田酉之, 木村亮子, 他：上顎悪性腫瘍治療に伴う眼障害について －第1報 臨床像－. 臨眼, 23:609-615, 1969.
36) 金子明博, 谷島輝雄：コバルト60照射による網膜症の1例. 臨眼, 24:273-276, 1970.
37) 田渕祥子, 小田逸夫, 他：放射線網膜症の臨床について. 臨眼, 31:133-140, 1977.
38) 小暮美津子, 橋本広子, 他：Tele ^{60}Co照射により発生した眼障害の1症例について. 眼臨, 66:1144-1151, 1962.
39) 高橋久志, 今野昭義：上顎癌に対する放射線療法による眼障害. 眼紀, 34:320-324, 1983.
40) 田中敬正：放射線療法と抗癌剤併用の問題点. 医学のあゆみ, 150(14):942-946, 1989.
41) Griffin, T.W., Pajak, T.F., Laramore, G. E., et al. : Neutron vs. photon irradiation of inoperable salivary gland tumours: Results of an RTOG-MRC cooperative randmized study. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 15:1085-1090, 1988.
42) Parker, R. G. : Particle radiation therapy. Cancer, 55:2240-2245, 1985.
43) Duncan, W., Arnott, S. J., Jack, W. J. L., et al. : Fast neutron therapy for squamous cell carcinoma in the head and neck region : Results of a randomized trial. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 13:171-178, 1987.
44) Castro, J. R., Saunders, W. M., Curtis, S., et al. : Treatment of cancer with heavy charged particles. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 8: 2191-2198, 1982.

表1　速中性子線治療プロトコール

照射線量は1回 90cGy, 週3回照射
TD 1620cGy／18回／6週間（TDF 100）
根治照射：TDF 110～120
術後照射：TDF 80～ 90
術前照射：TDF 60前後

表2　頭頸部がん治療効果判定基準

著　効　Complete Response(CR)
すべての病変が消失し、新病変の出現がない状態が4週間以上持続したもの。

有　効　Partial Response(PR)
二方向測定可能病変の縮小率が50%以上、一方向測定可能病変の縮小率が30%以上または評価可能病変の改善が50%以上であり、かつ新病変の出現しない状態が4週間以上持続したもの。

不　変　No Change(NC)
二方向測定可能病変の縮小率が50%未満、一方向測定可能病変の縮小率が30%未満または評価可能病変の改善が50%未満でそれぞれの病変が25%未満の増大または憎悪にとどまり、かつ新病変の出現しない状態が4週間以上持続したもの。

進　行　Progressive Disease(PD)
測定可能病変が25%以上の増大または評価可能病変の25%以上のの憎悪、新病変の出現がある場合。

【効果判定方法】

二方向測定可能病変の場合の計測法
腫瘍直径と同一の平面上でそれに直角に交わる最大径の積を求め、次式により縮小率を算出する。

$$\text{縮小率} = \frac{(\text{治療前の積}) - (\text{治療後の積})}{(\text{治療前の積})} \times 100\ \%$$

表3　大星・下里の組織学的治療効果度

第1度（GⅠ）：癌組織に癌細胞死滅後の欠落像を確認し得ないもの。

第2度（GⅡ）：癌組織に明瞭な治療効果、すなわち癌細胞の欠落像を確認するがなお生活癌細胞の残存を認めるもの。
　a．生存癌細胞の多いもの
　b．生存癌細胞の非常に少ないもの

第3度（GⅢ）：癌細胞残存が認められるが、その形態学的変化が著しく、おそらく生存増殖し得ないであろうと思われるもの。

第4度（GⅣ）：まったく癌細胞の残存を認めないもの。
　a．癌組織の広汎な凝固壊死巣を残存するもの
　b．癌真珠、小壊死巣を残存し、しばしばこれらを囲む肉芽腫形成を残すもの
　c．まったく癌組織の形態をとどめず線維化組織となったもの

表4　日本がん治療学会の固形がん化学療法効果増強の判定基準別表「副作用記載様式」

	0	1	2	3	4
血液　血色素(g/dl)	11.0以上	10.9～9.5	9.4～8.0	7.9～6.0	5.9以下
白血球(×1000／μ1)	4.0以上	3.9～3.0	2.9～2.0	1.9～1.0	0.9以下
血小板(×1000／μ1)	100以上	99～70	69～50	49～30	29以下
消化器　口　　腔	無	疼痛・紅斑	びらん・潰瘍	潰瘍・流動食のみ摂取	潰瘍・出血を伴う
悪心・嘔吐	無	悪　　心	時に嘔吐	嘔吐（要治療）	－
皮　膚	無	色素沈着、紅斑丘疹	水泡、落屑	潰瘍、皮膚剥離	－

表5　原発病巣の部位と組織型

組織型＼部位	舌	上歯肉	下歯肉	頬粘膜	上顎洞	口腔底	硬口蓋	耳下腺	組織型計
扁平上皮癌	3(3)	4(3)	4(3)	9(7)	8(6)	6(6)		1(0)	35(28)
腺様嚢胞癌					2(1)		1(1)		3(2)
粘表皮癌								1(1)	1(1)
線維肉腫					1(0)				1(0)
悪性線維性組織球腫					2(2)				2(2)
軟骨肉腫		1(1)							1(1)
悪性黒色腫		1(1)							1(1)
原発部位計	3(3)	6(5)	4(3)	9(7)	13(9)	6(6)	1(1)	2(1)	44(35)

(　)初発症例

表6　速中性子線治療初発癌患者のＴＮＭ分類とＳＴＡＧＥ分類

ＴＮＭ分類

T＼N	0	1	2			3	T計
			a	b	c		
0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0
2	1	0	1	1	0	0	3
3	1	3	0	2	0	0	6
4	2	8	0	4	5	1	20
N計	4	11	1	7	5	1	29

すべて　M＝0

ＳＴＡＧＥ分類

ＳＴＡＧＥ	症例数
Ⅰ	0
Ⅱ	1
Ⅲ	5
Ⅳ	23
総計	29

表7　速中性子線治療照射目的別分類

照射目的	症例数	併用線源	動注併用症例数
根治照射	12(4)〈2〉	Co-60　3，ﾗｲﾅｯｸ 1	3(1)
術前照射	26(1)	Co-60　6，ﾗｲﾅｯｸ 2	7(1)
術後照射	3	Co-60　3，ﾗｲﾅｯｸ 2	0
姑息照射	3〈2〉	Co-60　1，ﾗｲﾅｯｸ 1	0
計	44(5)〈4〉	Co-60 13，ﾗｲﾅｯｸ 6	10(2)

(　)再発症例、〈 〉転移症例

表8　速中性子線治療患者照射目的別ＴＤＦ値一覧

TDF値＼目的	根　治	術　前	術　後	姑　息	ＴＤＦ値別計
30～39	0	0	0	0	0
40～49	0	1	0	1	2
50～59	0	1(1)	0	0	1(1)
60～69	0	17(4)〈6〉	0	2(1)	19(5)〈6〉
70～79	0	4(1)	0		4(1)
80～89	1〈1〉	1(1)	0		2(1)〈1〉
90～99	4(2)〈2〉	0	1(1)		5(3)〈2〉
100～109	5(1)	2(2)〈1〉	2(2)		9(5)〈1〉
110～119	1	0	0		1
120～129	1	0	0		1
目的別計	12(3)〈3〉	27(10)〈7〉	3(3)	3(1)	44(16)〈10〉

(　)他線源併用症例、〈 〉動注併用症例

表9　動注併用速中性子線治療スケジュール

火・水曜日

時	動脈内注射	速中性子線照射
8:30	5FU·FT 200mg ＋生食液40ml (40ml／h)	
13:00		速中性子線 90cGy 放医研病院
15:00	CDDP 10·20mg ＋生食液50ml (50ml／h)	

金曜日

時	動脈内注射	速中性子線照射
9:00		速中性子線 90cGy 放医研病院
15:00	5FU·FT 200mg ＋生食液40ml (40ml／h)	
16:00	CDDP 10·20mg ＋生食液50ml (50ml／h)	

表10　速中性子線治療放射線学的効果判定

症例	原発病巣 部位	病理診断	TMN	STAGE	放射線治療 時期	目的	併用線源	TDF	動注併用	エックス線学的効果判定 照射後日数（日）	縮小率(%)	効果判定	転帰
３０	頬粘膜	扁平上皮癌	T2N2bM0	Ⅲ	初発	術前	無	79	無	19	-34.7	ＰＤ	原病死
４４	頬粘膜	扁平上皮癌	T4N0M0	Ⅳ	初発	術前	無	64	無	78	20.9	ＮＣ	合併症死
４２	上顎洞	扁平上皮癌	T4N1M0	Ⅳ	初発	術前	無	65	有	5	23.6	ＮＣ	生存
４３	上顎洞	扁平上皮癌	T4N1M0	Ⅳ	初発	術前	無	64	有	55	45.7	ＮＣ	生存
２９	上顎洞	扁平上皮癌	T4N1M0	Ⅳ	初発	術前	無	65	無	10	45.7	ＮＣ	生存
４０	上歯肉	軟骨肉腫	―――	―	初発	術前	無	64	無	17	49.2	ＮＣ	生存
３９	上顎洞	扁平上皮癌	T3N0M0	Ⅲ	初発	術前	無	64	有	7	53.4	ＰＲ	原病死
１６	頬粘膜	扁平上皮癌	T4N2bM0	Ⅳ	初発	術前	無	60	無	12	53.6	ＰＲ	原病死
４１	硬口蓋	腺様嚢胞癌	―――	―	初発	術前	無	86	有	47	55.1	ＰＲ	生存
３５	舌	扁平上皮癌	T4N1M0	Ⅳ	初発	術前	無	108	有	17	62.8	ＰＲ	生存
２８	上顎洞	腺様嚢胞癌	―――	―	初発	根治	無	92	有	52	64.0	ＰＲ	原病死
３７	硬口蓋	腺様嚢胞癌	―――	―	再発	根治	無	93	有	90	74.6	ＰＲ	原病死
２３	上歯肉	扁平上皮癌	T4N1M0	Ⅳ	初発	術前	Ｃｏ－６０	68	無	5	76.6	ＰＲ	生存
３８	舌	扁平上皮癌	T4N1M0	Ⅳ	初発	術前	無	62	有	20	78.3	ＰＲ	生存
３４	下歯肉	扁平上皮癌	T3N1M0	Ⅲ	再発	術前	無	60	有	1	79.0	ＰＲ	生存
３６	上顎洞	扁平上皮癌	T4N2bM0	Ⅳ	再発	根治	無	105	無	16	80.9	ＰＲ	原病死
３３	上顎洞	悪性線維性組織球腫	―――	―	初発	術前	無	64	有	5	81.7	ＰＲ	生存
９	上顎洞	扁平上皮癌	T4N2bM0	Ⅳ	初発	術前	ライナック	68	無	20	84.7	ＰＲ	原病死

表11　放射線学的効果判定

奏効度	症例数	縮小率 (%)			動注併用症例数
		平均値	最大値	最小値	
著効(CR)	0	――	――	――	0
有効(PR)	12（3）	70．4	84．7	53．4	8（2）
不変(NC)	5	37．0	49．2	20．9	2
進行(PD)	1	-34．7	-34．7	-34．7	0
合計	18（3）	縮小率は二方向測定による			10（2）

( ) 再発症例

表12　速中性子線治療組織学的効果判定

症例	原発病巣 部位	病理診断	TMN	STAGE	放射線治療 時期	目的	併用線源	TDF	動注併用	組織学的効果判定 照射後日数（日）	効果判定	転帰
44	頬粘膜	扁平上皮癌	T4N0M0	IV	初発	術前	無	64	無	68	I	合併症死
30	頬粘膜	扁平上皮癌	T2N2bM0	III	初発	術前	無	79	無	27	I	原病死
21	口腔底	扁平上皮癌	T4N2cM0	IV	初発	術前	無	65	無	18	I	生存
29	上顎洞	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	初発	術前	無	65	無	20	I	生存
39	上顎洞	扁平上皮癌	T3N0M0	III	初発	術前	無	64	有	15	I	原病死
43	上顎洞	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	初発	術前	無	64	有	113	I	生存
40	上歯肉	軟骨肉腫	―――	―	初発	術前	無	64	無	132	IIa	生存
1	上歯肉	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	初発	術前	無	75	無	21	IIa	生存
8	上顎洞	扁平上皮癌	T3N2bM0	IV	初発	術前	ライナック	60	無	26	IIa	原病死
10	口腔底	扁平上皮癌	T4N2bM0	IV	初発	術前	無	60	無	34	IIa	生存
5	下歯肉	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	初発	術前	無	49	無	25	IIa	追跡不能
17	口腔底	扁平上皮癌	T4N2cM0	IV	初発	術前	無	65	無	29	IIb	手術死
31	口腔底	扁平上皮癌	T4N2cM0	IV	初発	術前	Co－60	78	無	30	IIb	生存
9	上顎洞	扁平上皮癌	T4N2bM0	IV	初発	術前	ライナック	68	無	25	IIb	原病死
18	口腔底	扁平上皮癌	T4N2cM0	IV	初発	術前	無	70	無	41	IIb	原病死
28	上顎洞	腺様嚢胞癌	―――	―	初発	根治	無	92	有	158	IIb	原病死
38	舌	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	初発	術前	無	62	有	30	IIb	生存
34	下歯肉	扁平上皮癌	T3N1M0	III	再発	術前	無	60	有	15	IIb	生存
16	頬粘膜	扁平上皮癌	T4N2bM0	IV	初発	術前	無	60	無	19	III	原病死
36	上顎洞	扁平上皮癌	T4N2bM0	IV	再発	根治	無	105	無	30	III	原病死
2	頬粘膜	扁平上皮癌	T3N1M0	III	初発	術前	Co－60	60	無	22	III	原病死
33	上顎洞	悪性線維性組織球腫	―――	―	初発	術前	無	64	有	15	III	生存
42	上顎洞	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	初発	術前	無	65	有	57	III	生存
23	上歯肉	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	初発	術前	Co－60	68	無	24	IVC	生存
24	口腔底	扁平上皮癌	T4N2cM0	IV	初発	根治	ライナック	99	無	124	IVC	原病死
41	硬口蓋	腺様嚢胞癌	―――	―	初発	術前	無	86	有	210	IVC	生存
35	舌	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	初発	術前	無	108	有	22	IVC	生存

表13　放射線学的効果判定と組織学的効果判定

組織学的＼放射線学的		PR	NC	PD	総　計
Grade 0		0	0	0	0
Grade I		1 <1>	3 <1>	1	5 <2>
Grade II	a	0	1	0	1
	b	4 (1)<3>	0	0	4 (1)<3>
Grade III		3 (1)<1>	1 <1>	0	4 (1)<2>
Grade IV	a	0	0	0	0
	b	0	0	0	0
	c	3 <2>	0	0	3 <2>
総　計		11(2)<7>	5 <2>	1	17 (2)<9>

（ ）再発症例，＜ ＞動注併用症例

表１４　照射目的別再発・転移

		根　治	術　前	術　後	姑　息
再発	無	4	１５	2	2
	有	2	１１	0	0
	制御不能	5	0	0	1
	不　明	1	0	1	0
転移	無	5	１７	1	2
	有	5	8	1	1
	不　明	2	1	1	0
総　計		１２	２６	3	3

表１５　再発・転移と転帰

	症　例　数		全症例	生　存	原病死	他病死	追跡不能
再発	無		２３	１０	１２	1	0
	有		１３	4	7	1	1
	制御不能		6	1	5	0	0
	不明		2	0	0	0	2
	再　発　計		４４	１５	２４	2	3
転移	無		２６	１３	１１	2	0
	有	頤下リンパ節	2	0	2	0	0
		後頭リンパ節	1	0	1	0	0
		肺門リンパ節	1	0	1	0	0
		肺	9	2	7	0	0
		脳	2	0	2	0	0
		骨	1	1	0	0	0
		皮　膚	1	0	1	0	0
	不　明		3	0	0	0	3
	転　移　計		４６	１６	２５	2	3

※原病死には手術死と合併症死を含む。
※頤下リンパ節と後頭リンパ節に転移した症例と肺と骨に転移した症例を含む。

表１６　速中性子線照射における放射線障害

Ｇｒａｄｅ		0	1	2	3	4	?
血液	血　色　素	31(8)	6(2)	2	0	0	5
	白　血　球	30(5)	4(2)	5(2)	1(1)	0	4
	血　小　板	37(10)	1	1	0	0	5
消化器	口　　腔	12(3)	12(2)	14(4)	3(1)	1	2
	悪心・嘔吐	19(3)	8(4)	2(1)	2(2)	0	3
皮　膚		9(1)	19(5)	12(3)	3(1)	0	1

(　)動注併用症例

図１　速中性子線治療患者年度別分布

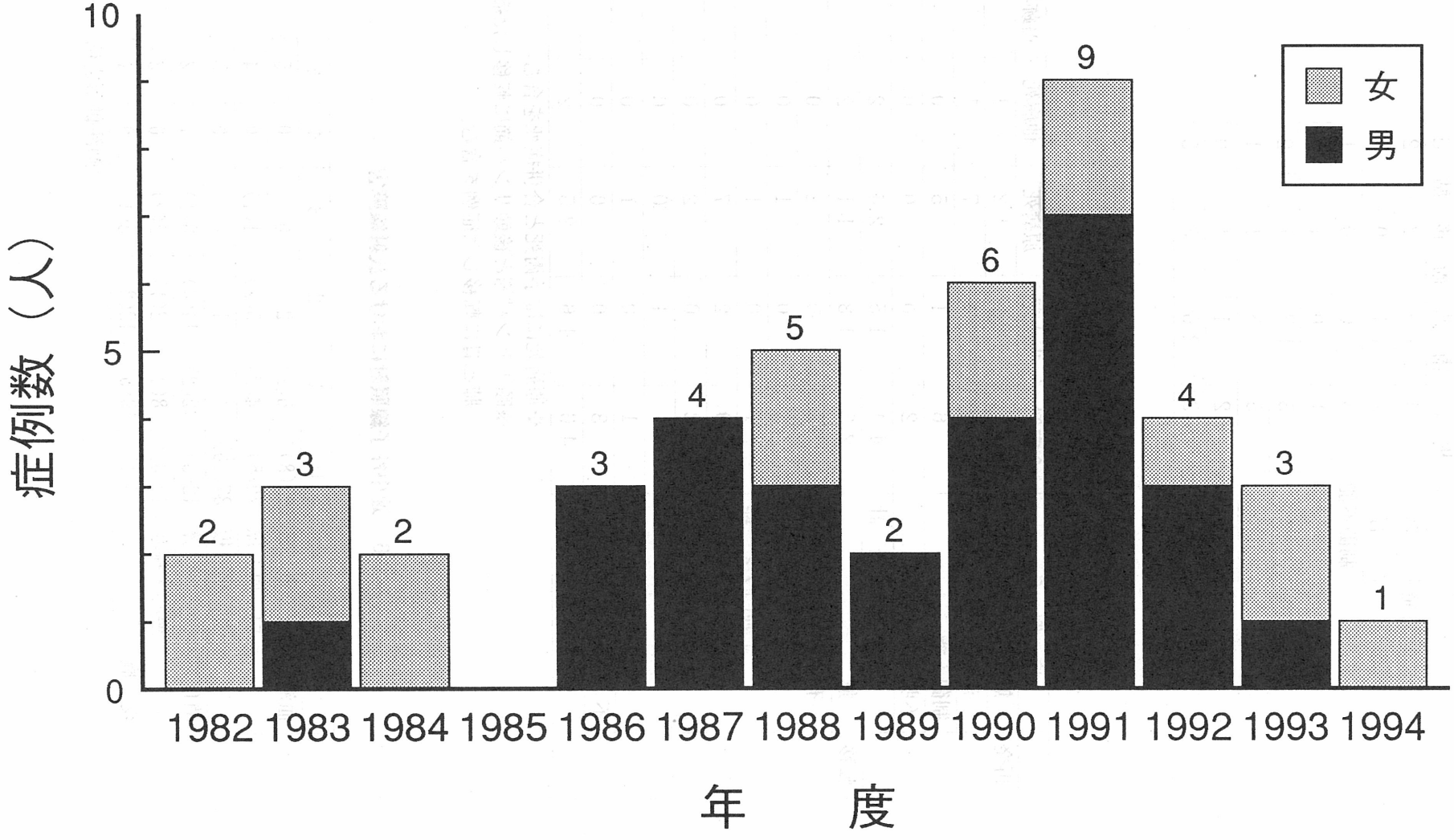


図２　速中性子線治療患者年齢分布

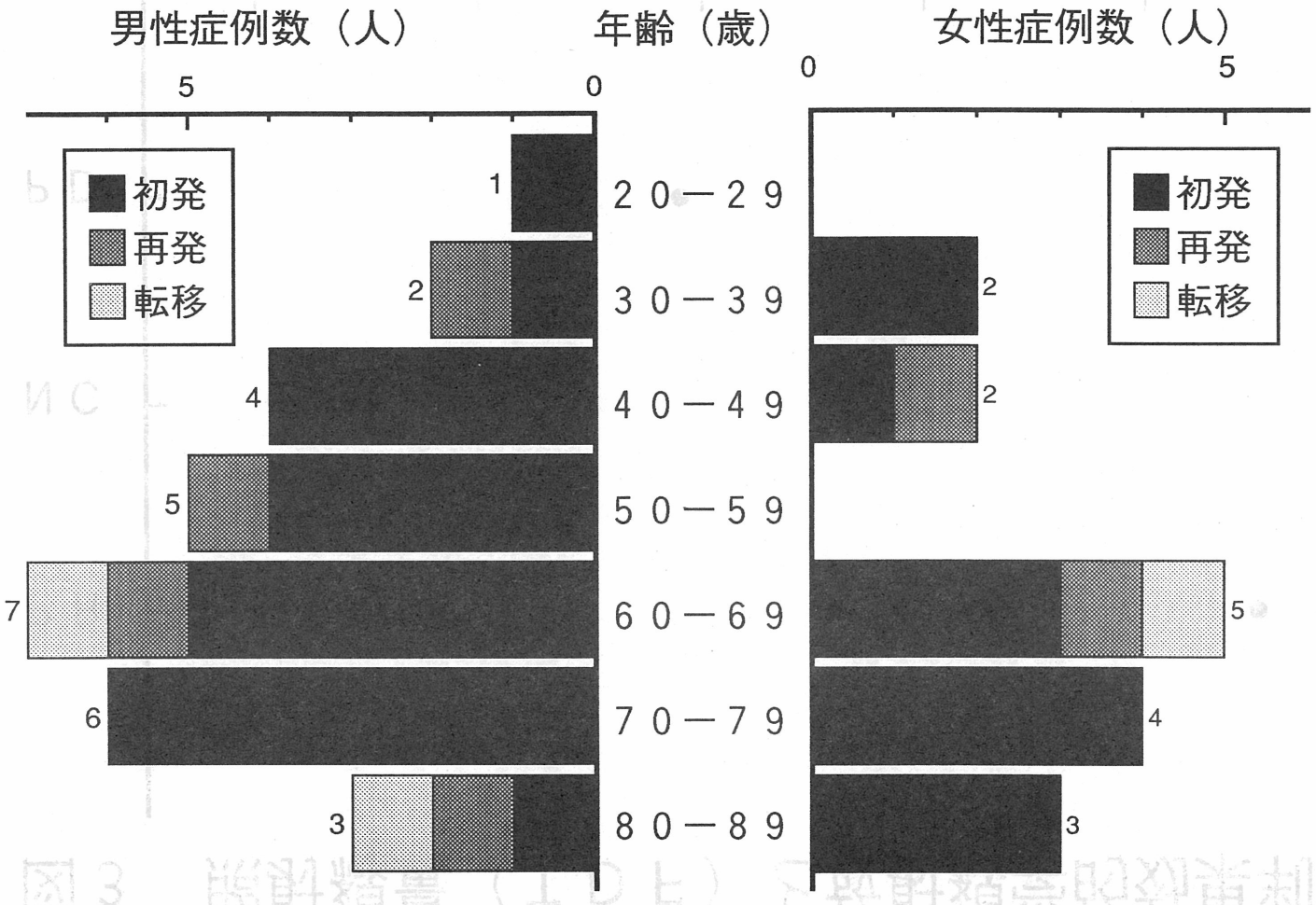


図３　照射線量（ＴＤＦ）と放射線学的効果判定

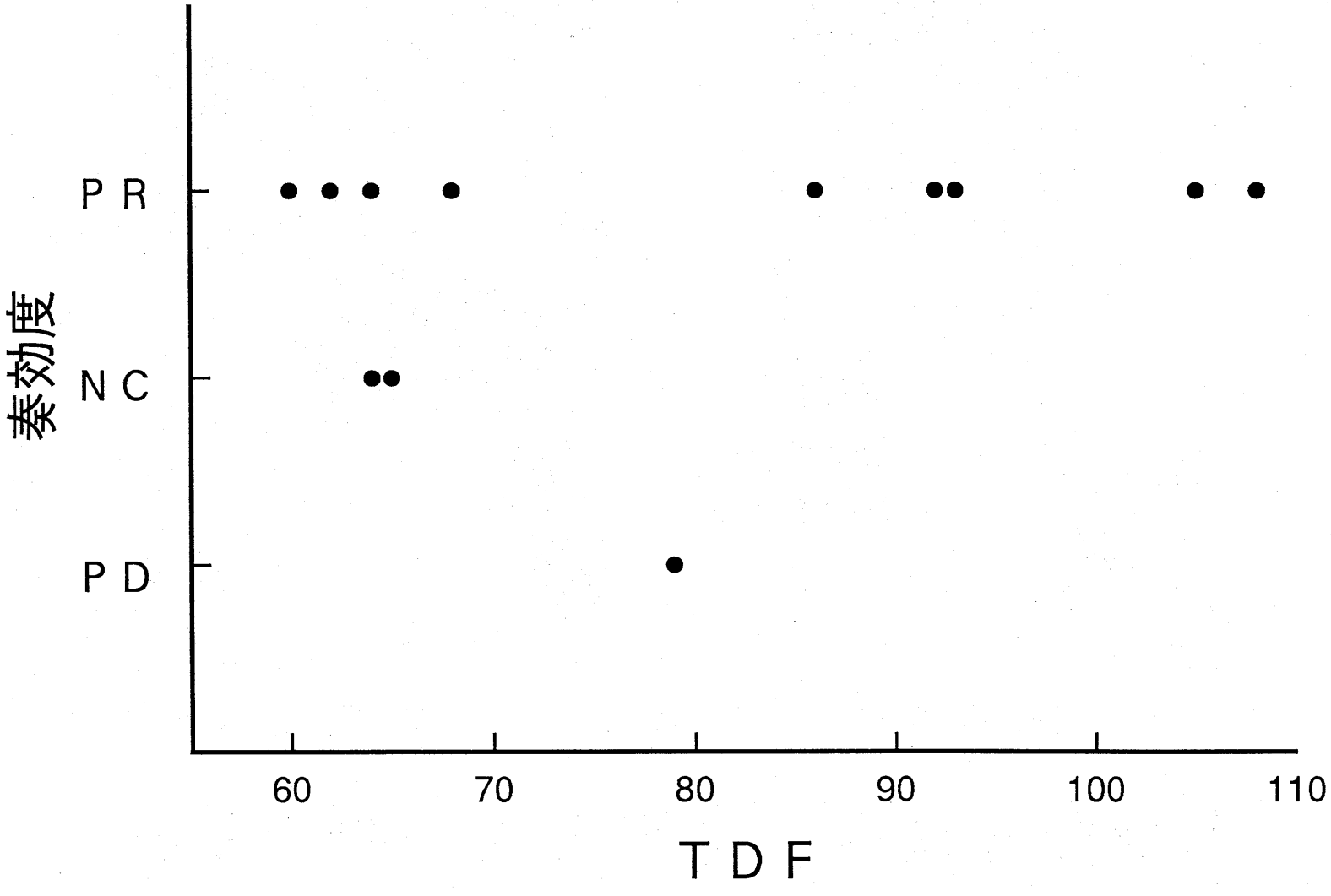


図４　照射線量（ＴＤＦ）と縮小率

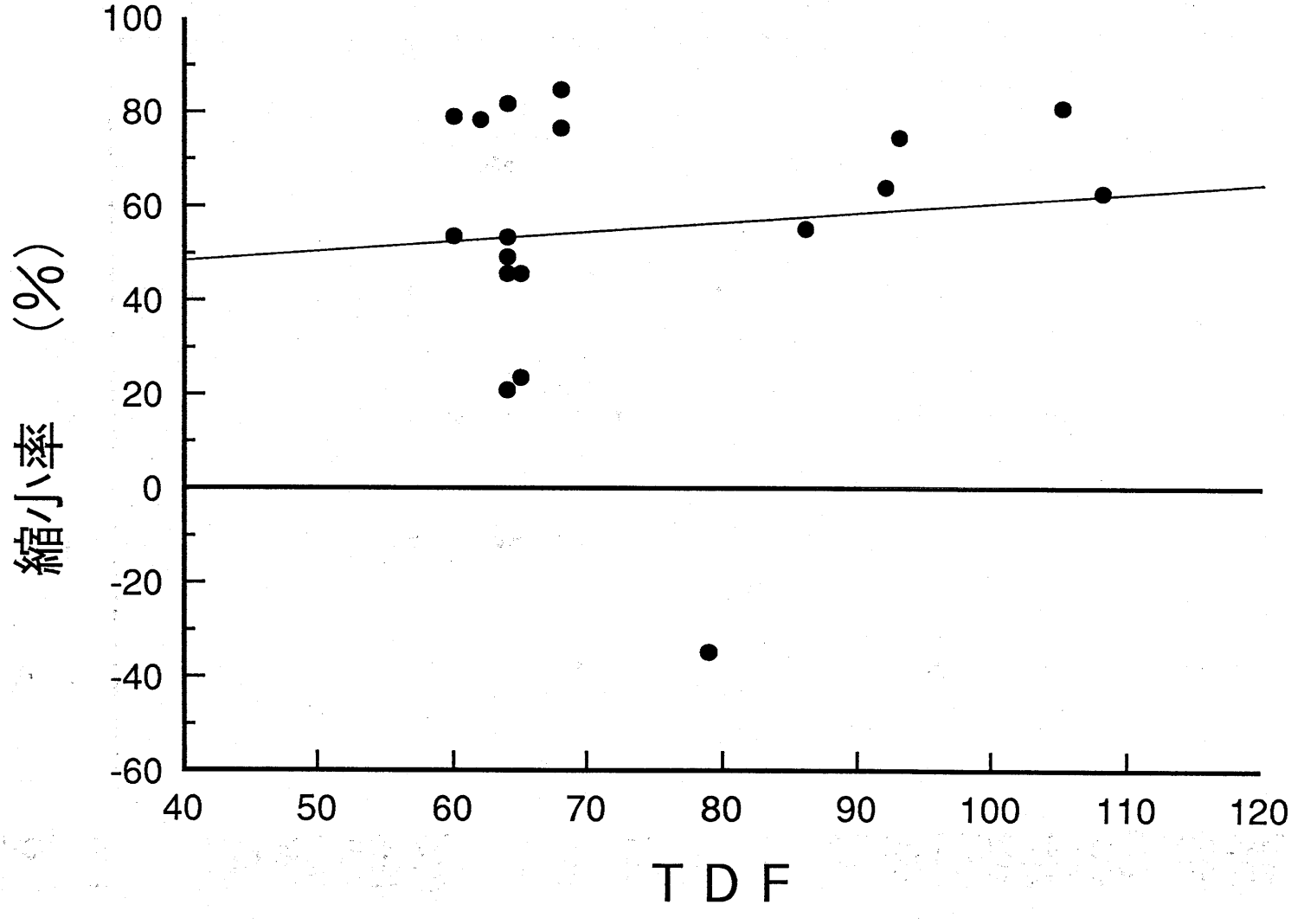


図５　照射線量（ＴＤＦ）と組織学的効果判定

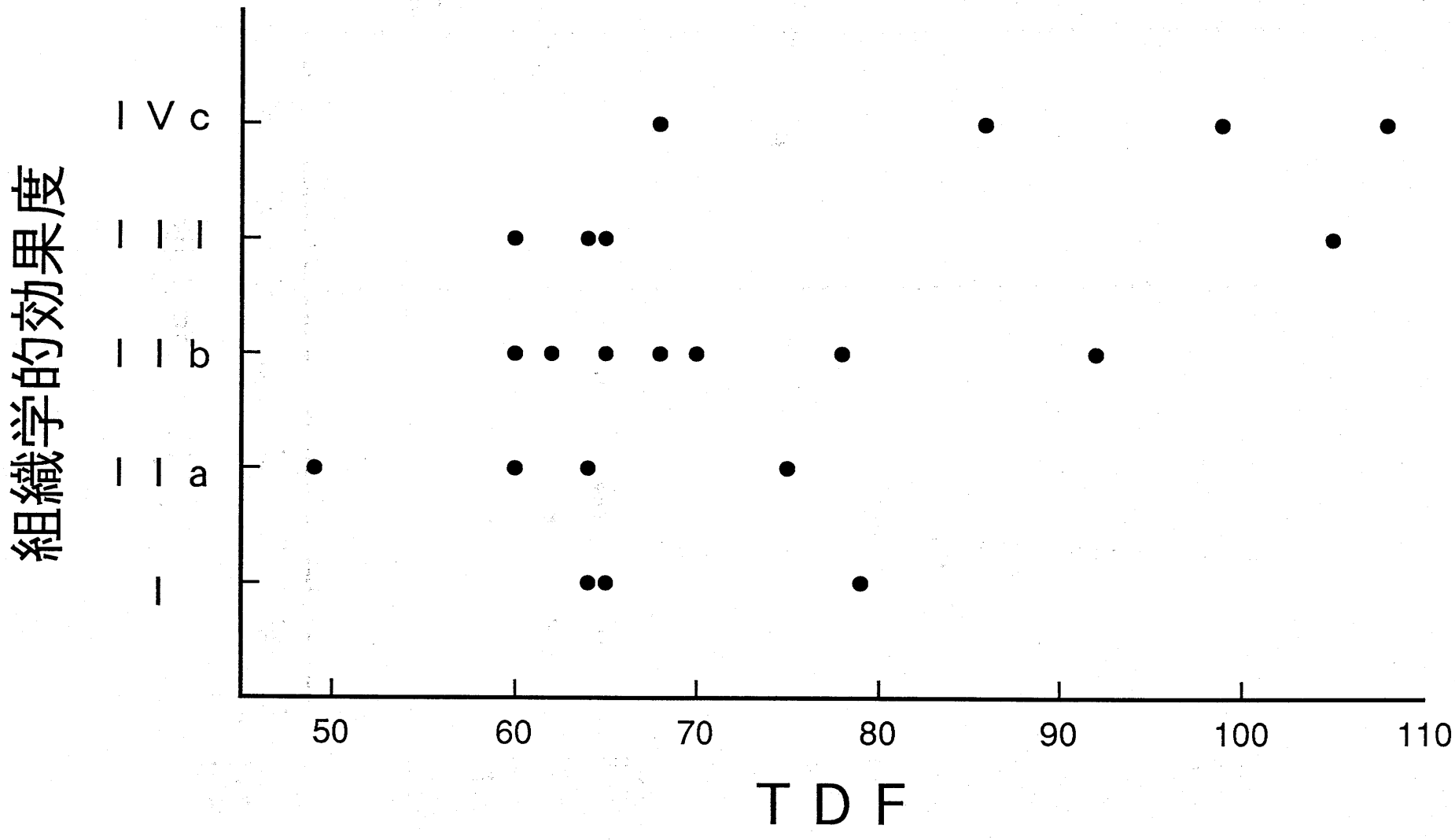


図６　放射線学的奏効度と組織学的効果度

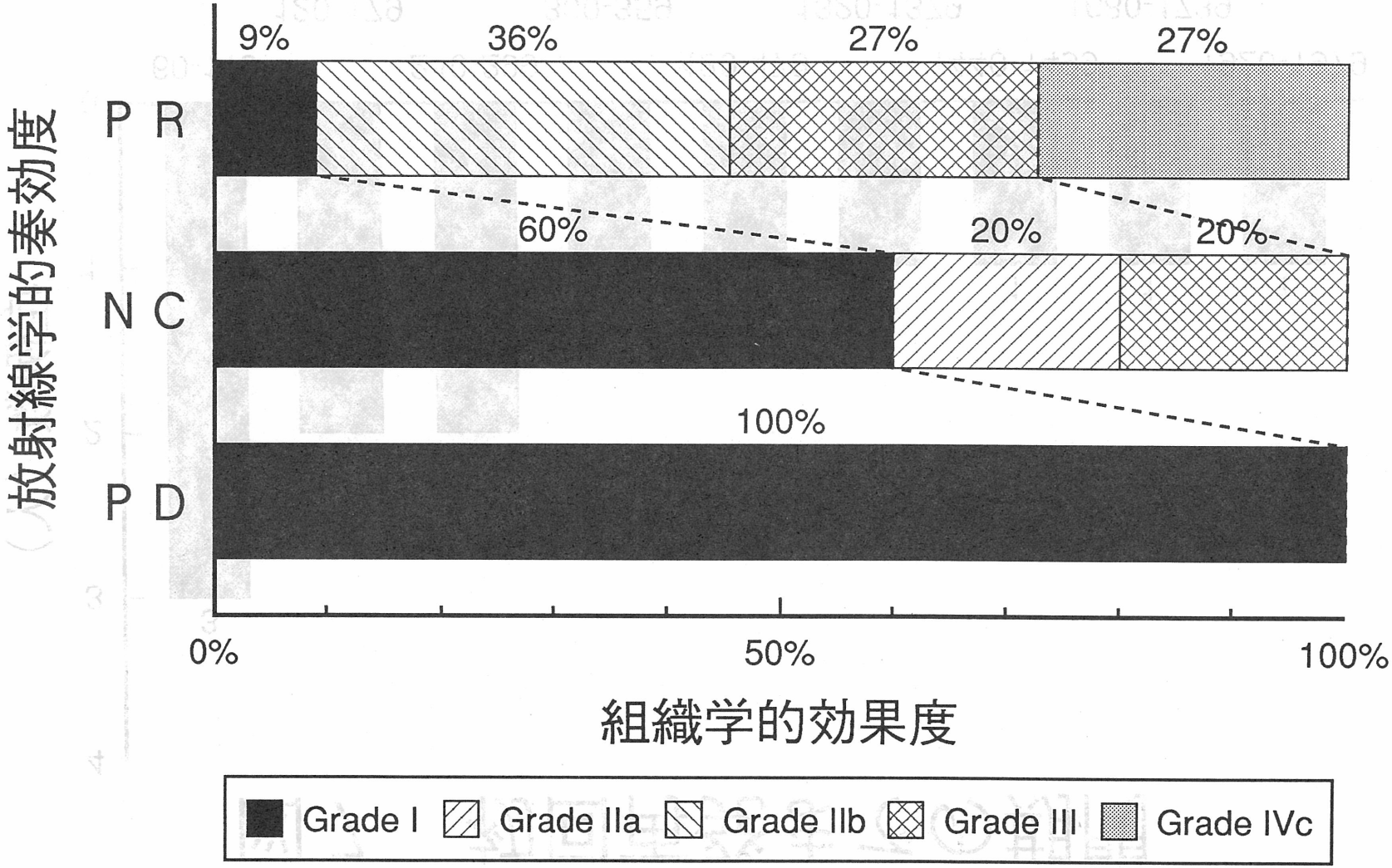


図7　初回再発までの期間

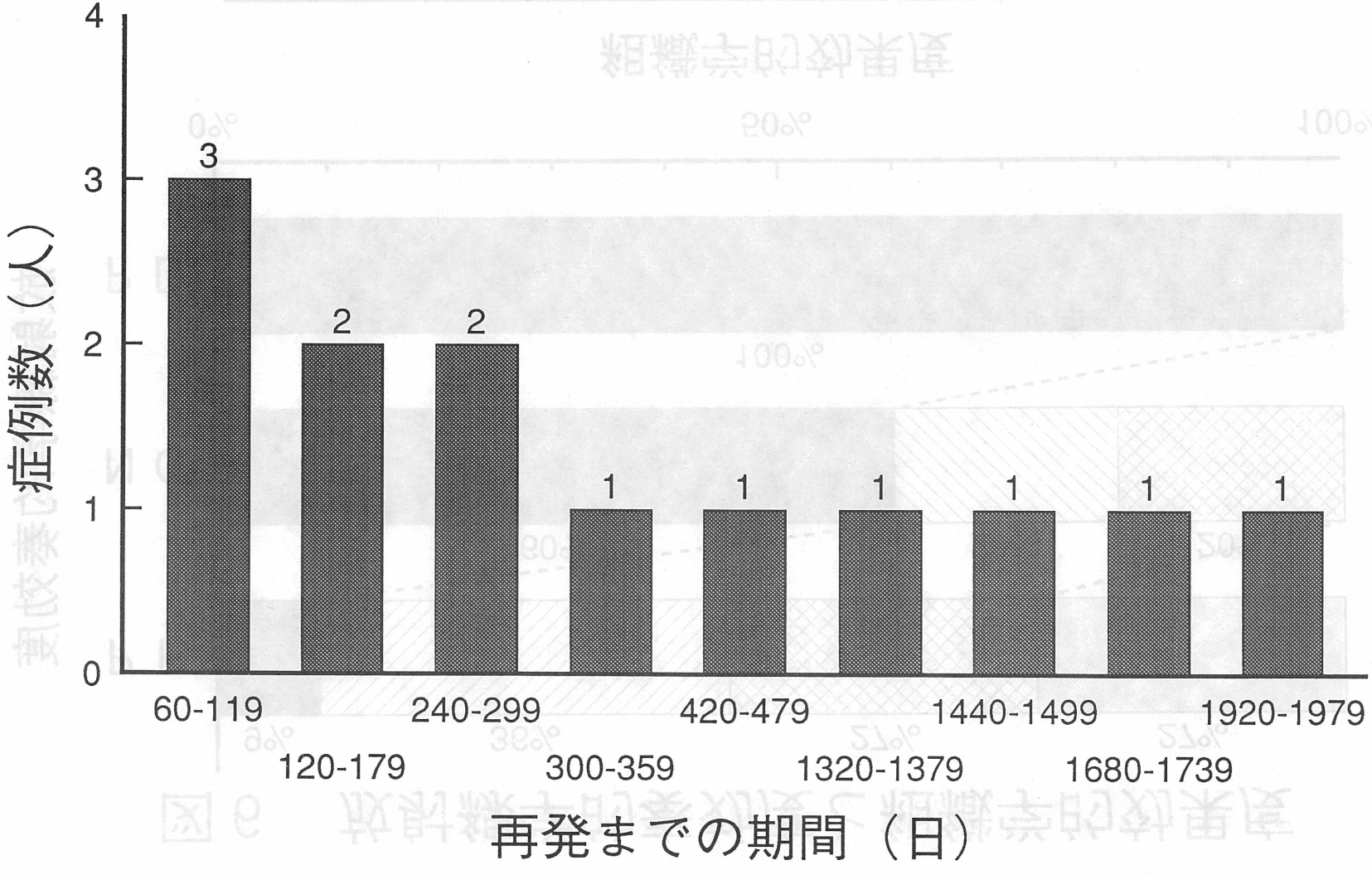


図８　初回転移までの期間

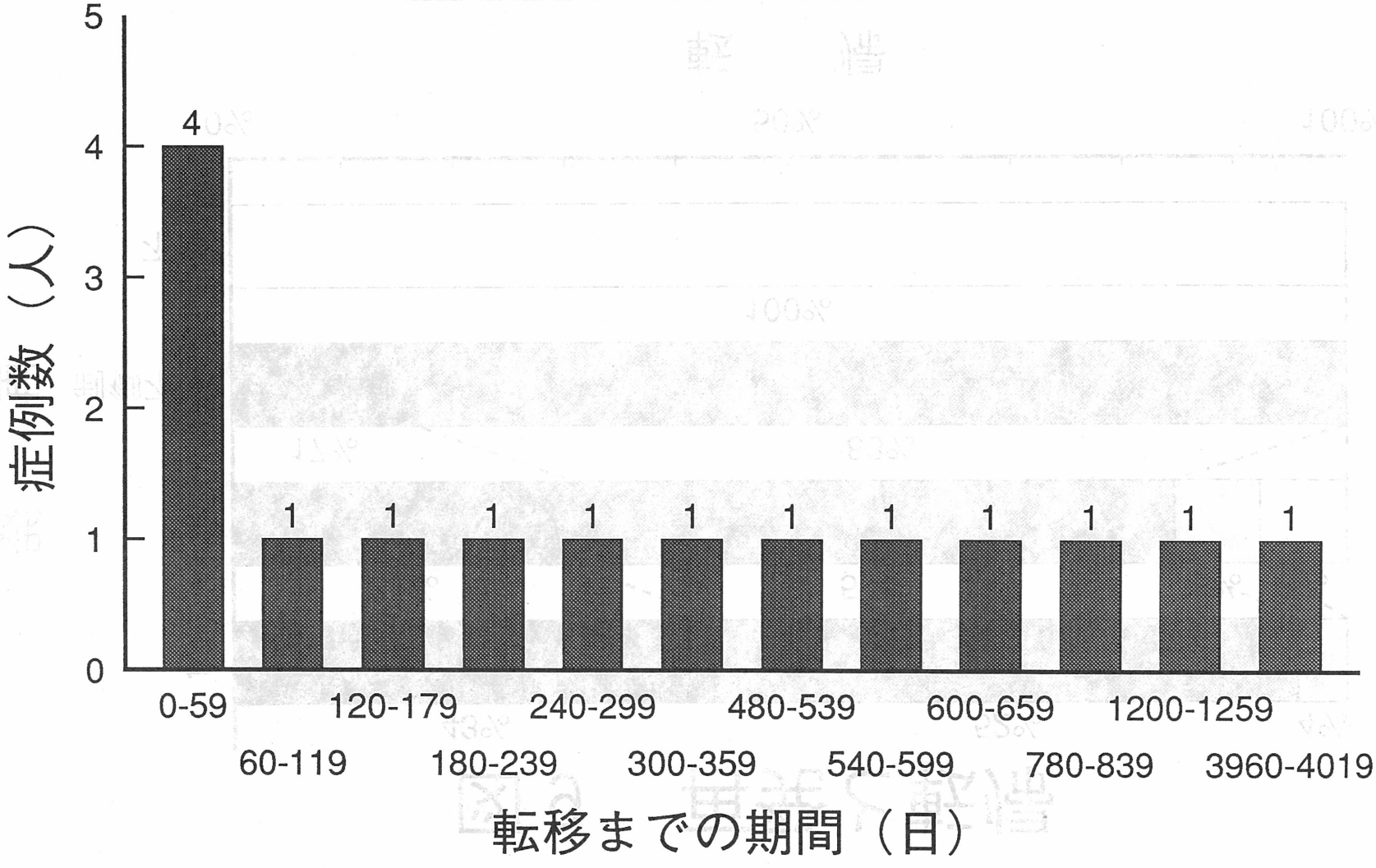


図9　再発と転帰

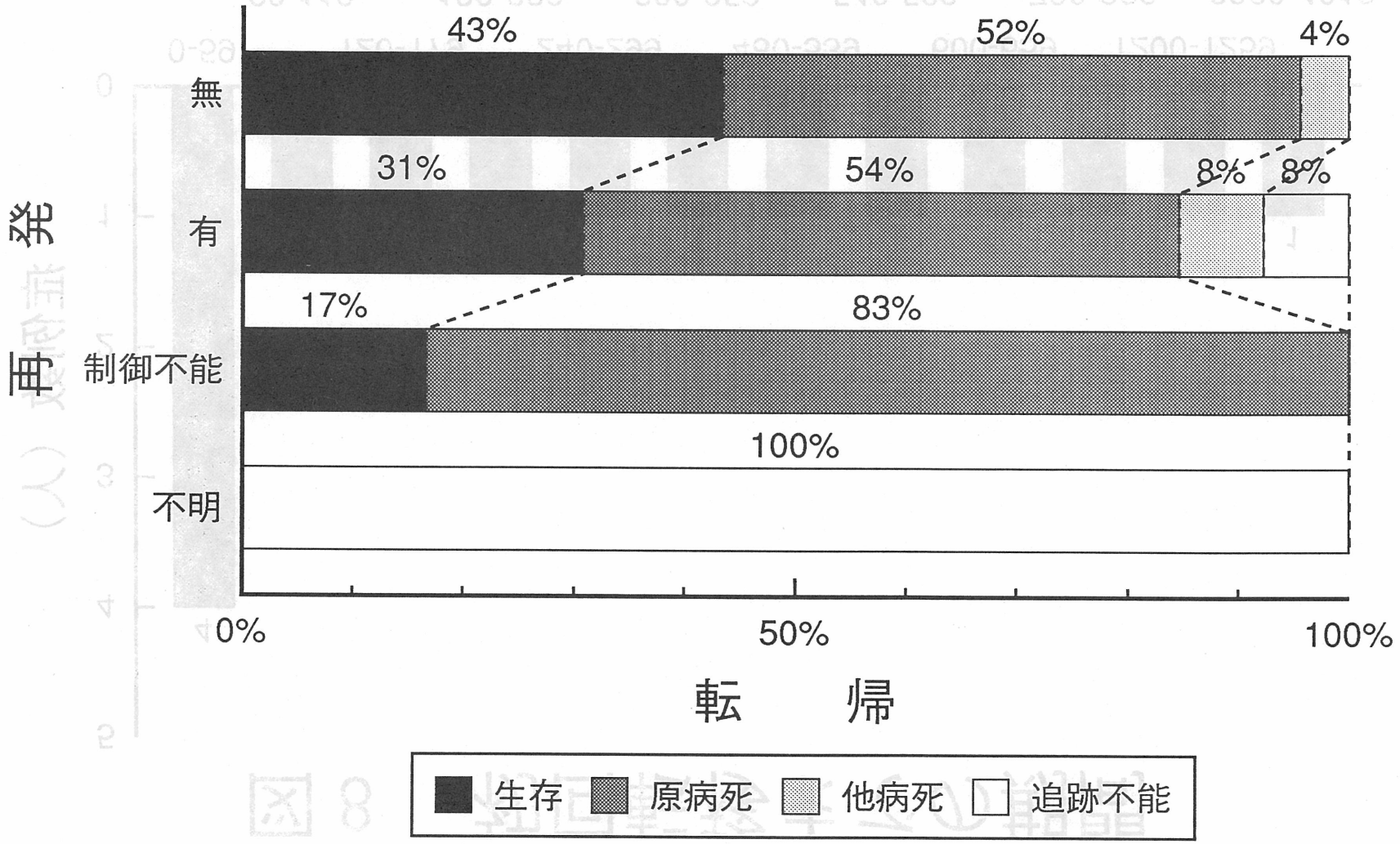


図10　転移と転帰

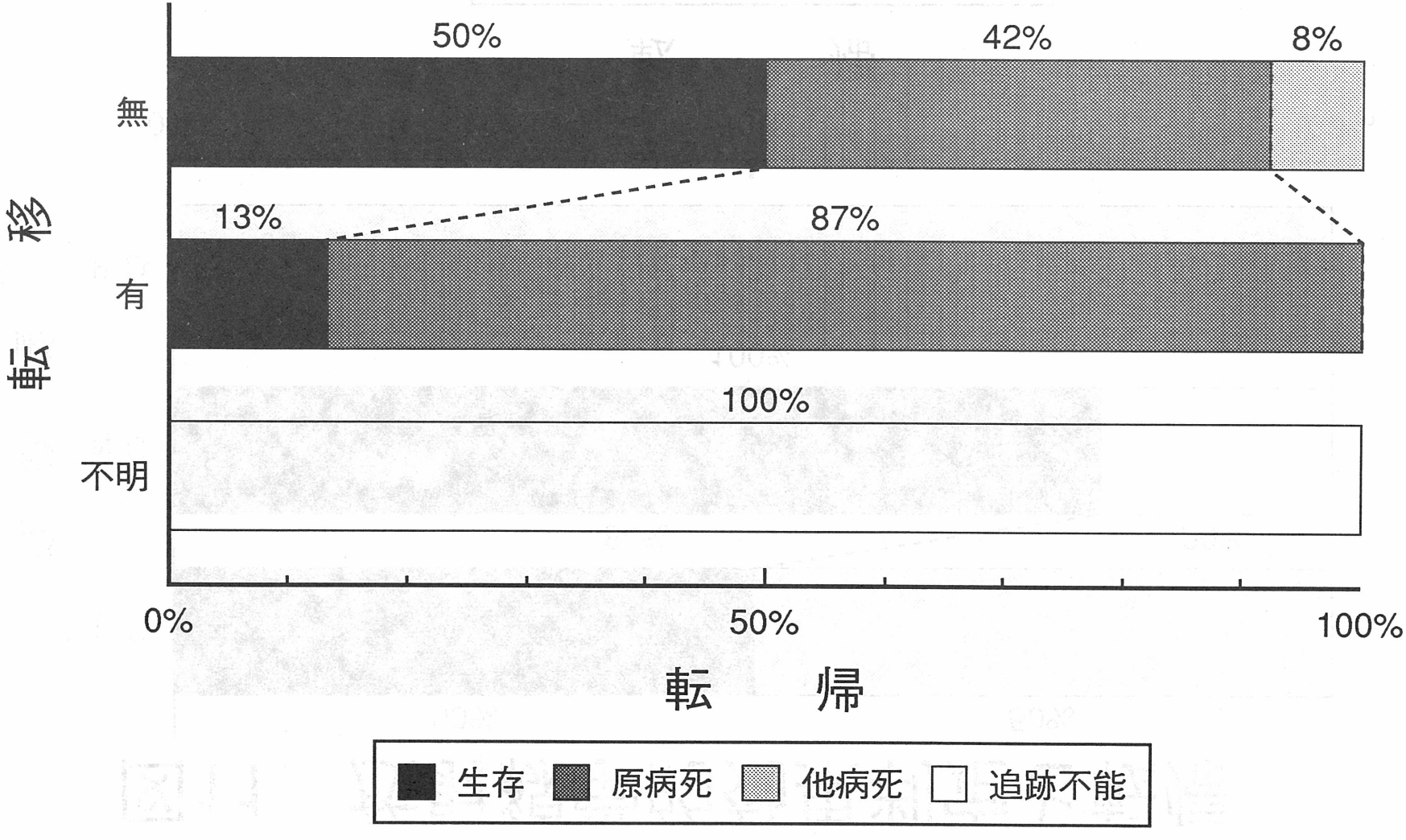


図11　放射線学的効果判定と転帰

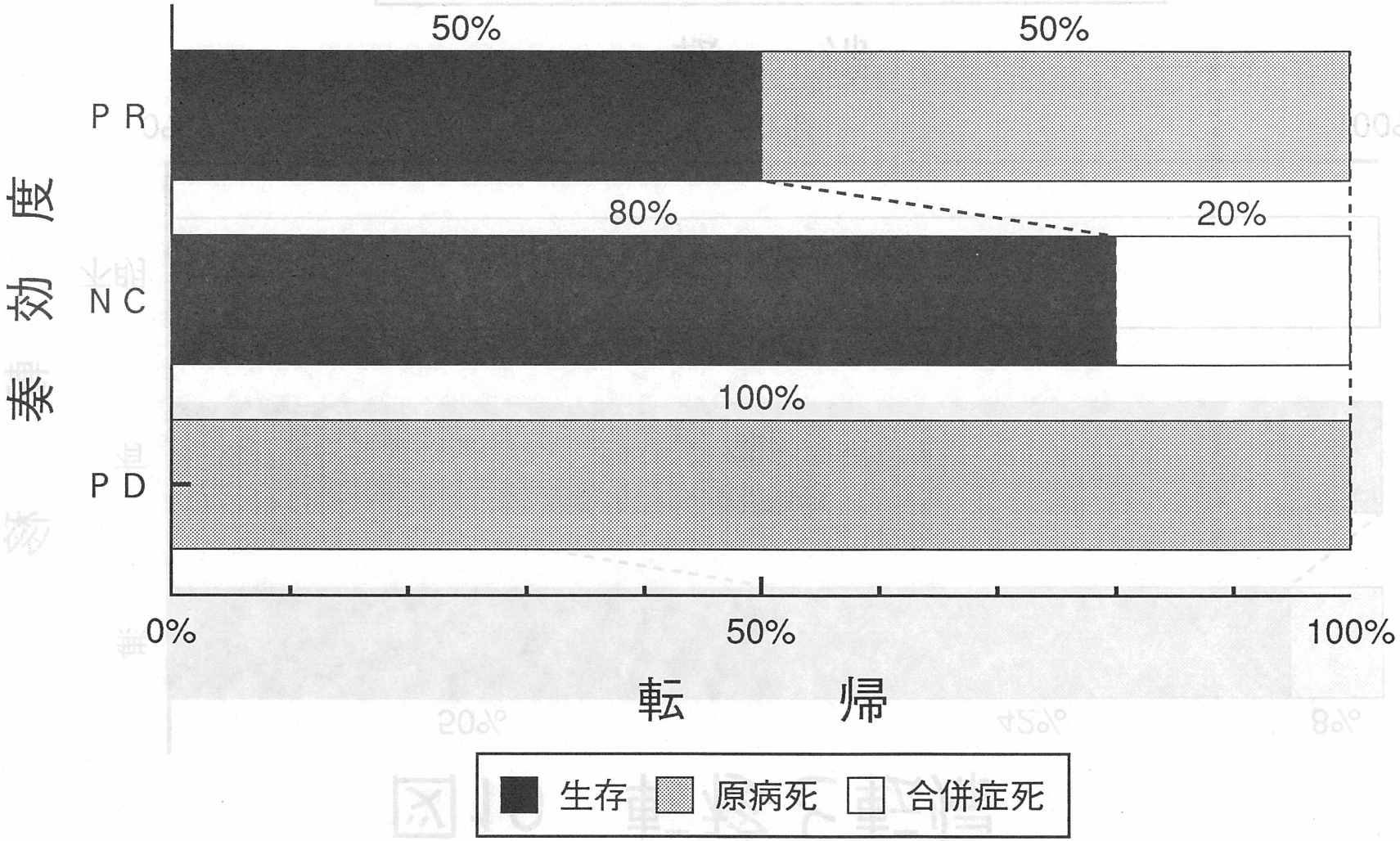


図12　組織学的効果判定と転帰

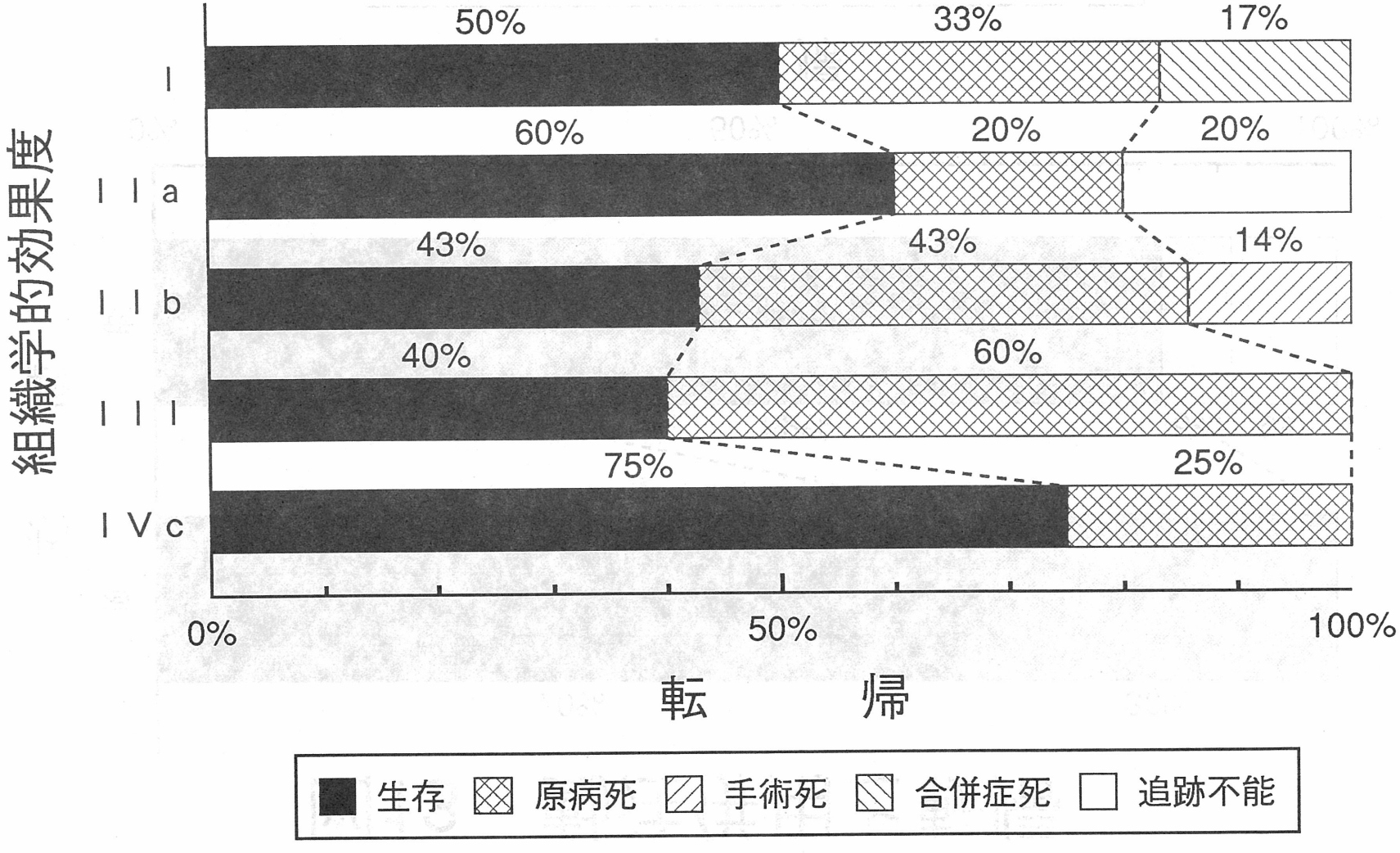


図13　動注併用と転帰

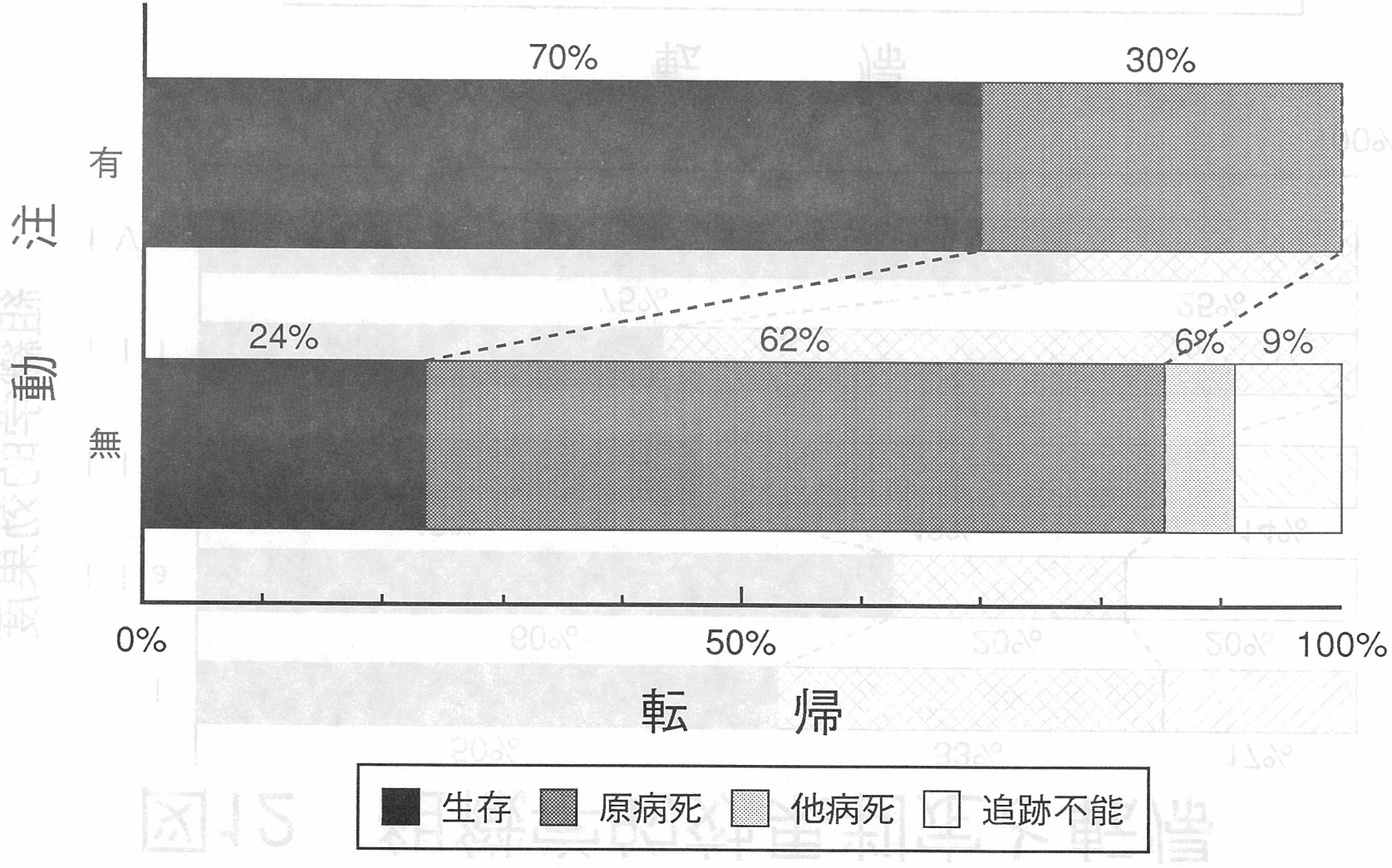


図14　転帰別生存期間

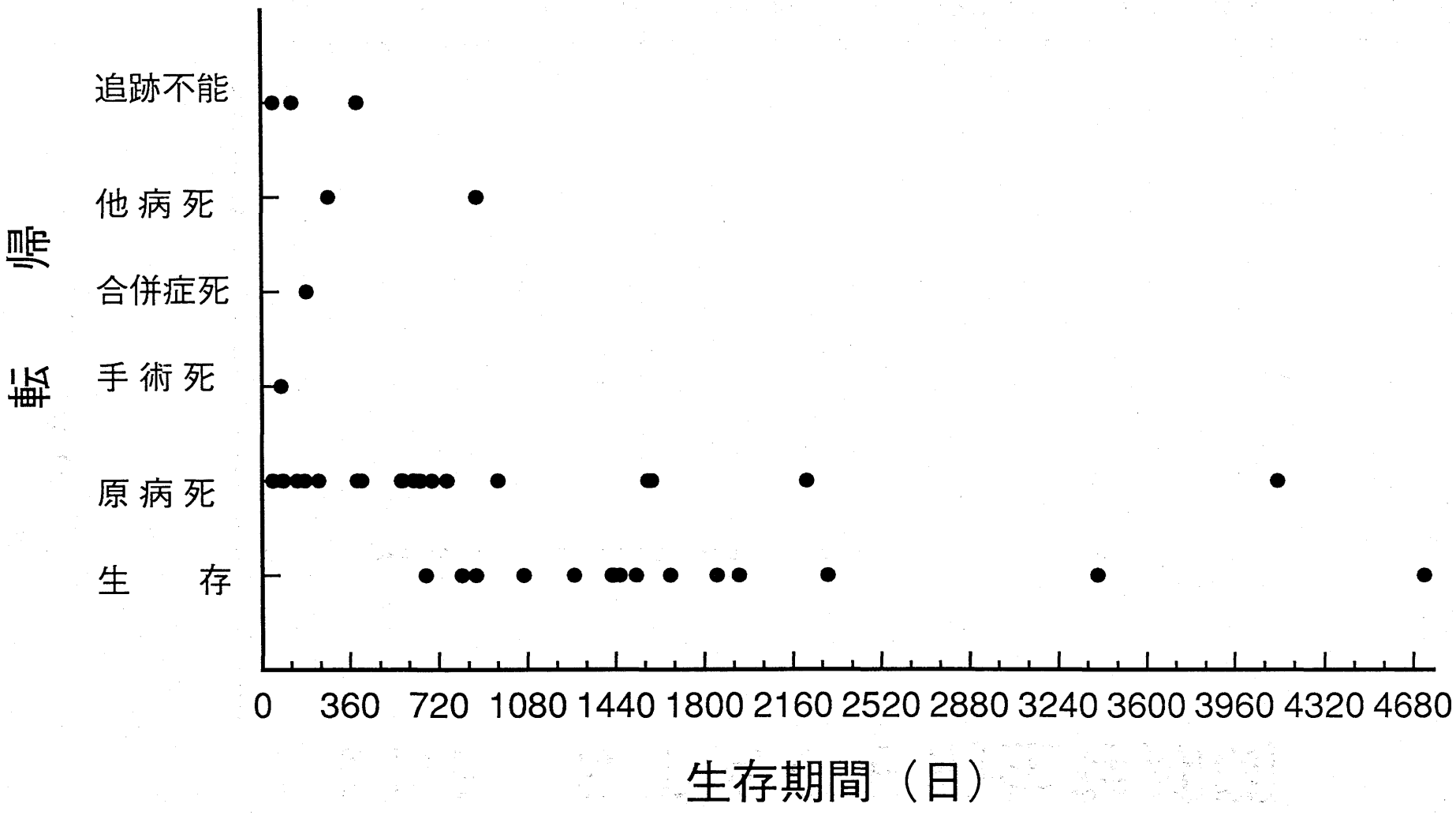

転帰
追跡不能
他病死
合併症死
手術死
原病死
生存
0
360
720
1080
1440
1800
2160
2520
2880
3240
3600
3960
4320
4680
生存期間（日）

図15　ＳＴＡＧＥ別生存期間

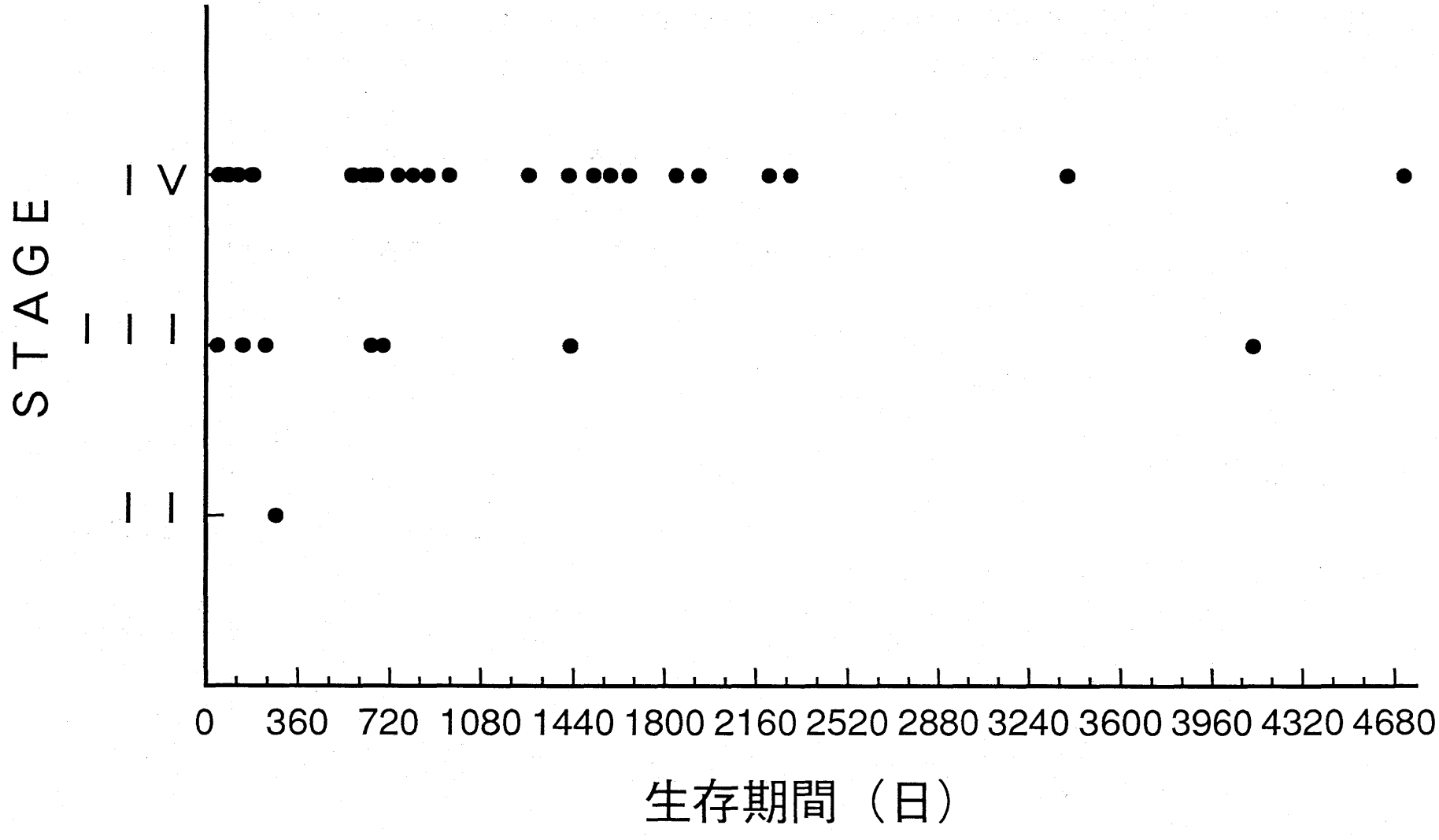


図16　照射時期別生存期間

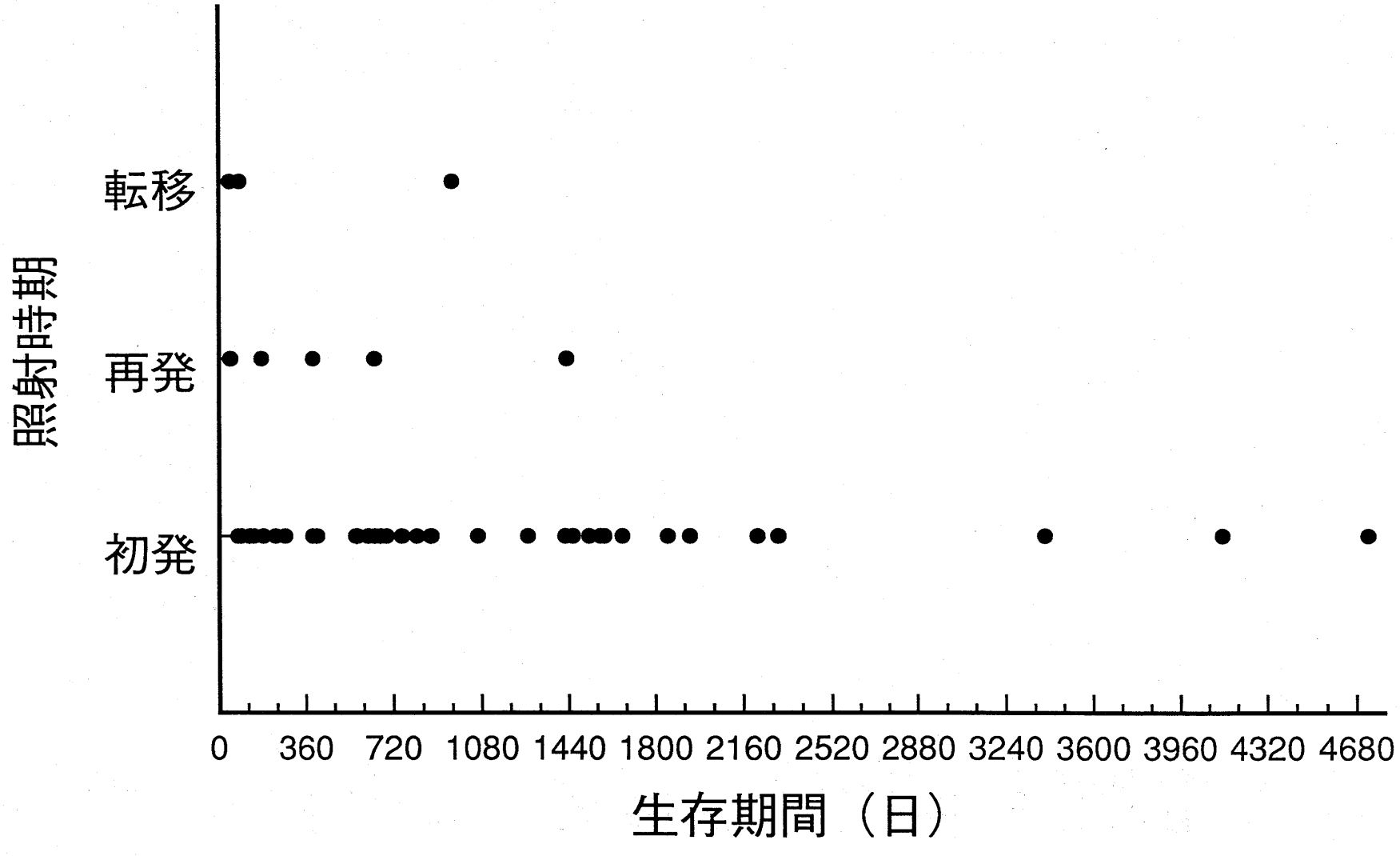


図17　照射目的別生存期間

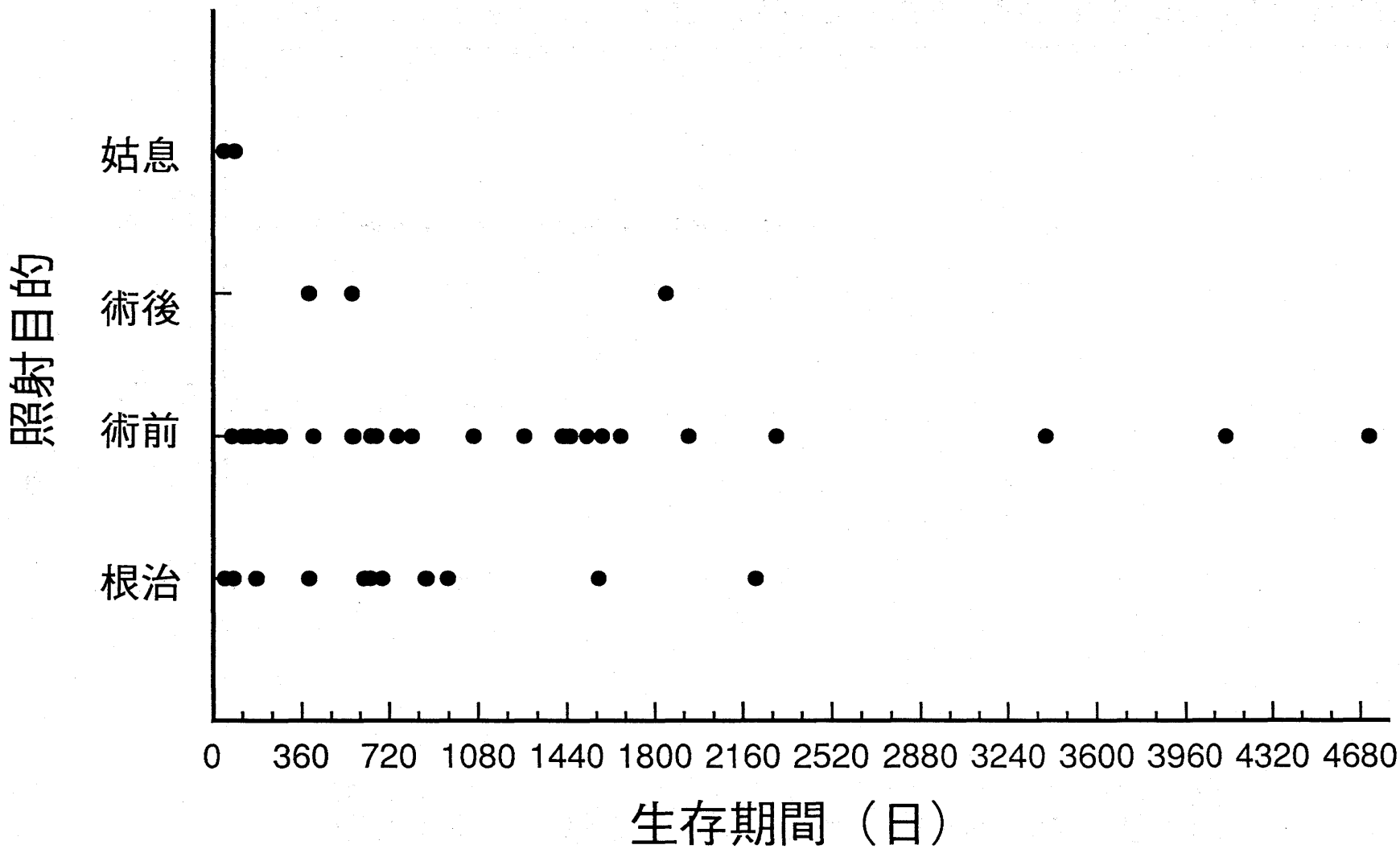


図18　放射線学的効果判定別生存期間

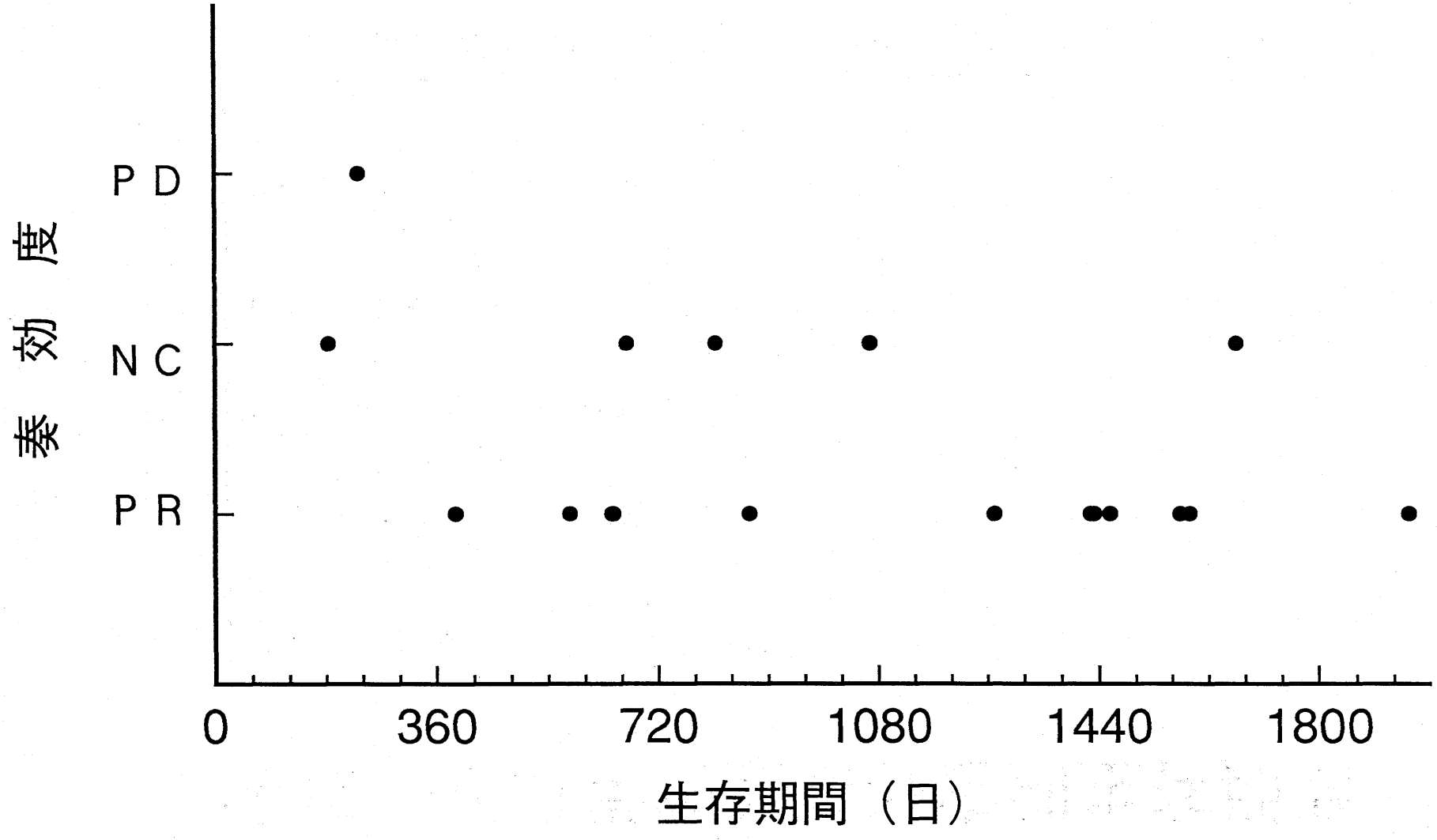


図19　組織学的効果判定別生存期間

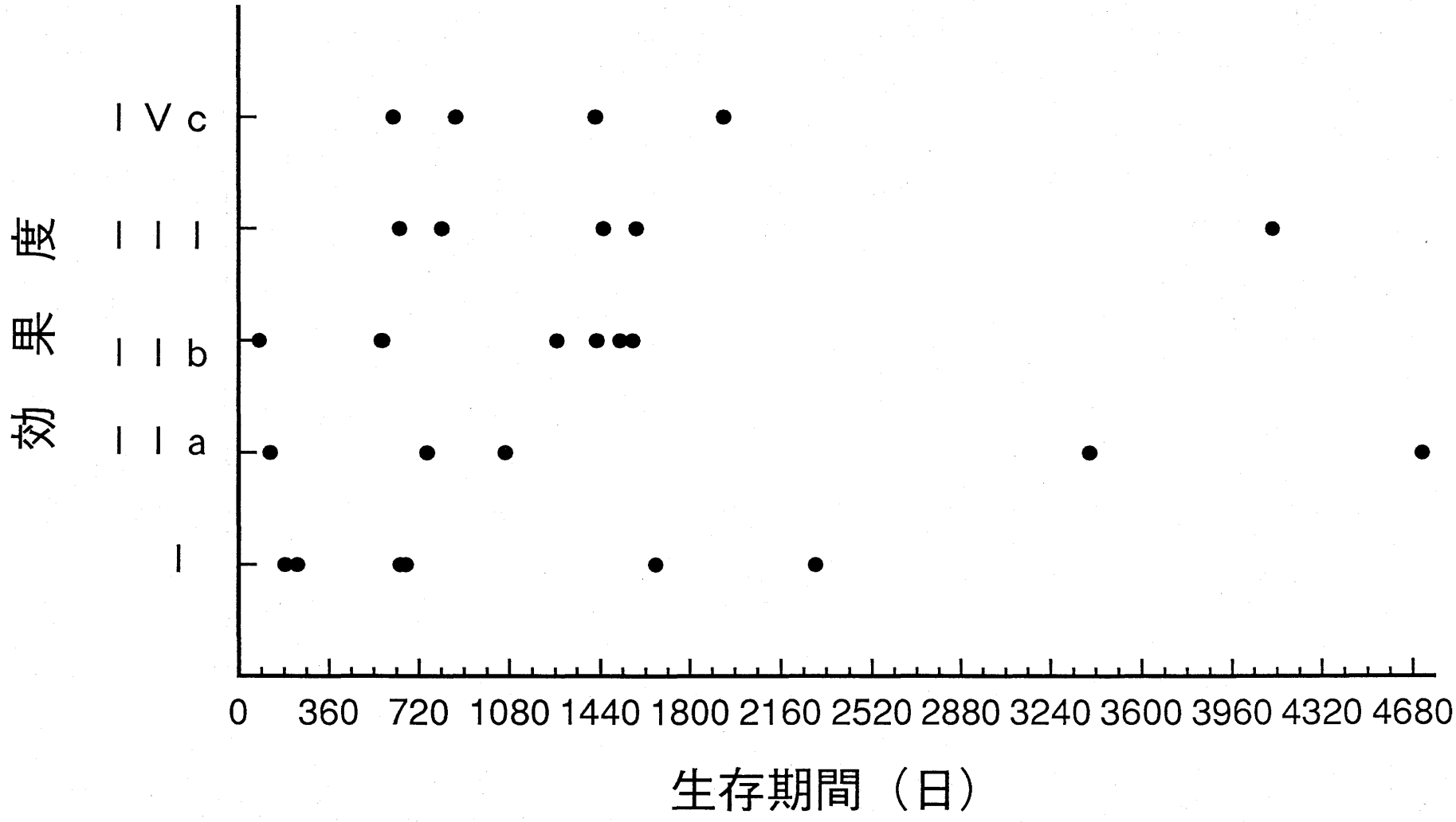


図20　動注併用の有無別生存期間

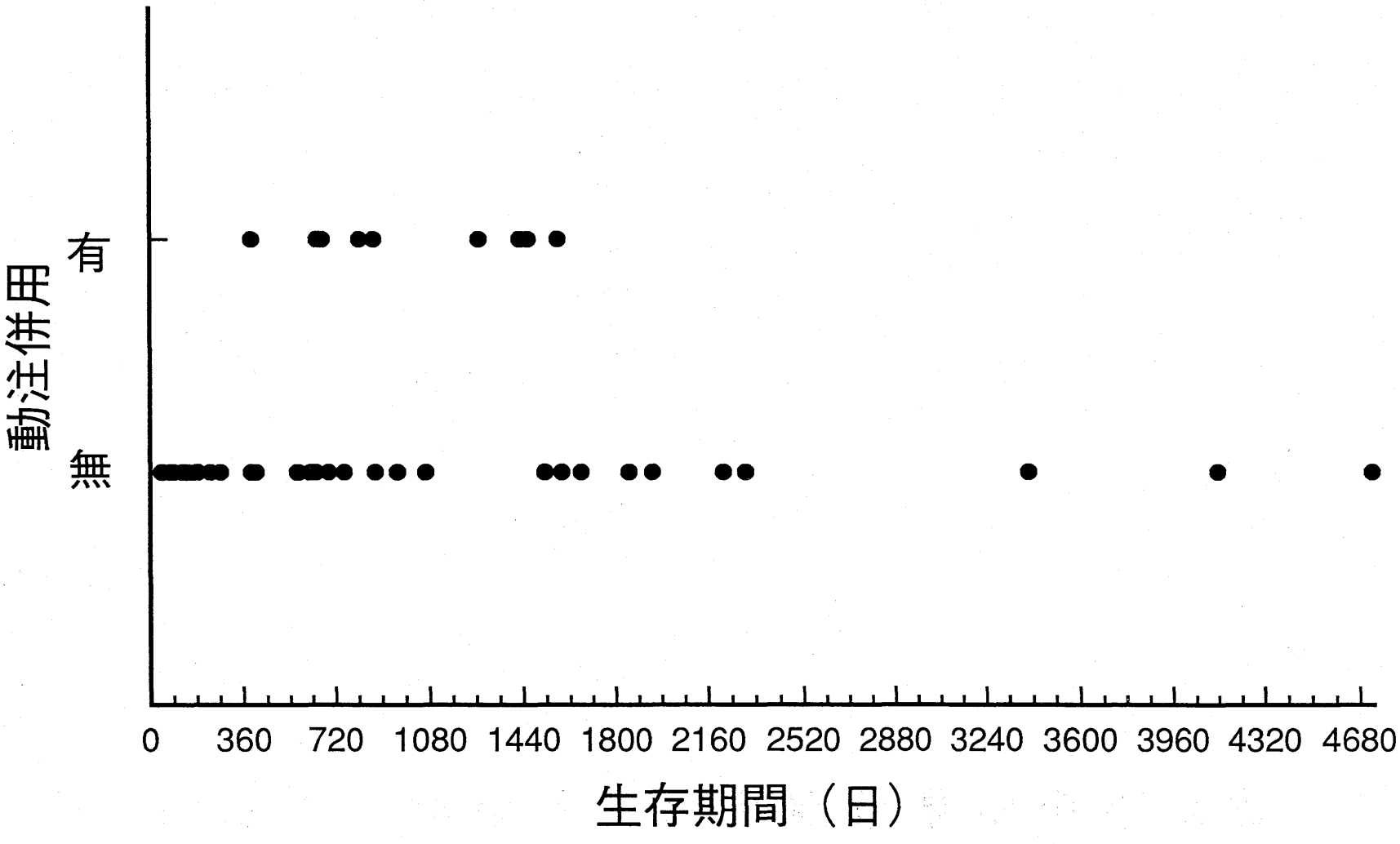


図２１　速中性子線治療患者累積生存率

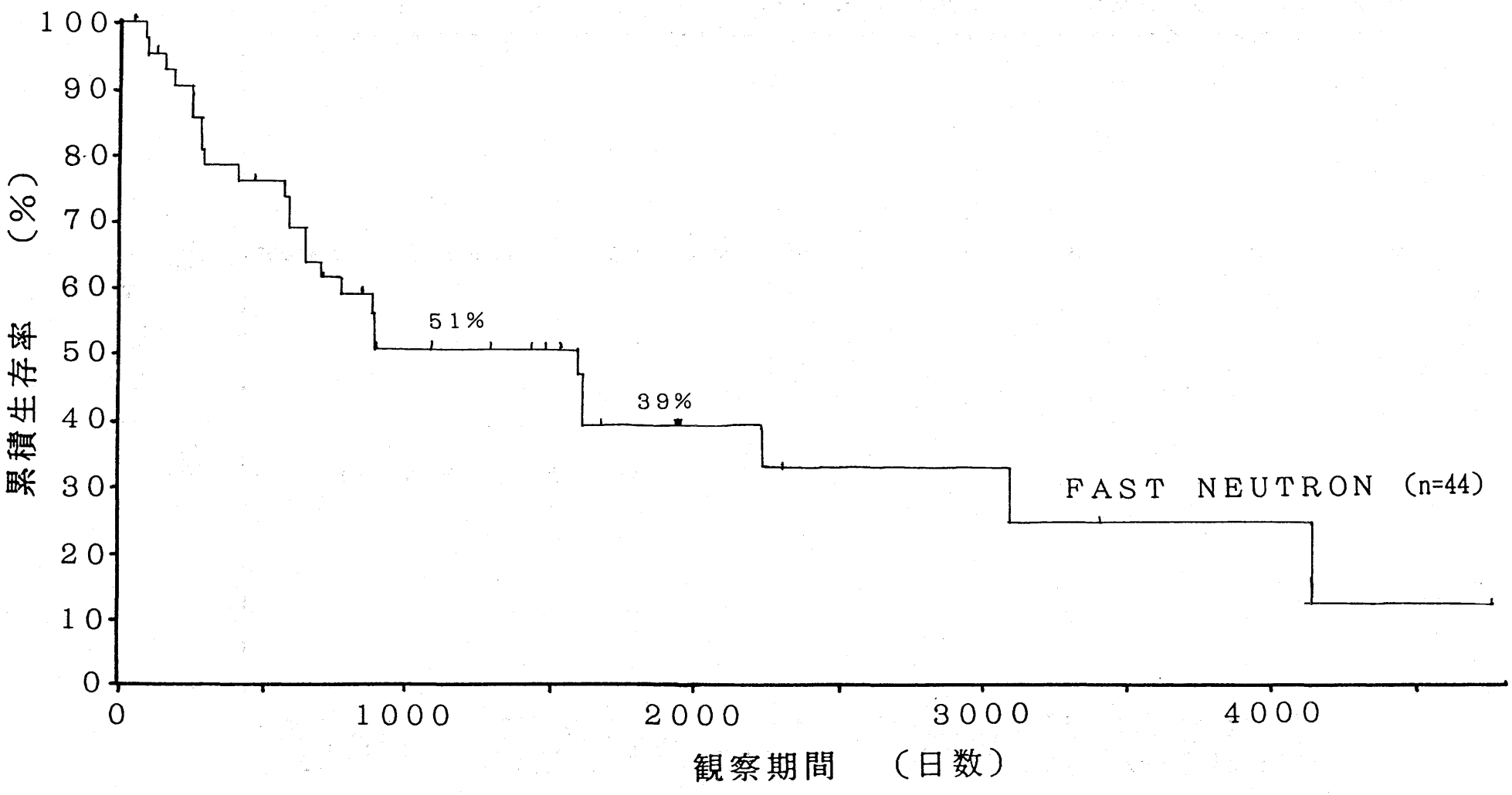


図２２　性別累積生存率

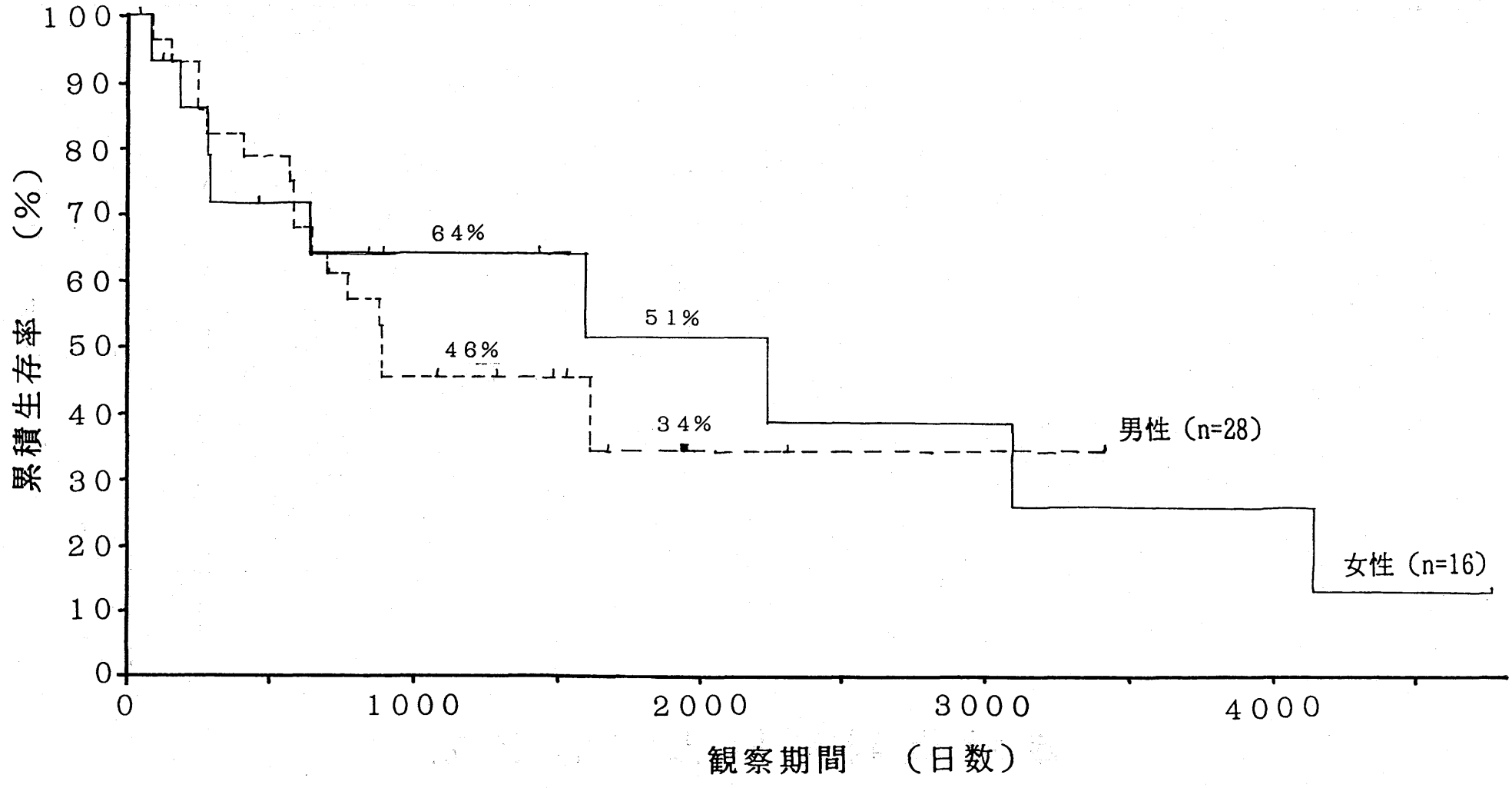

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
累積生存率　（%）
64%
51%
46%
34%
男性（n=28）
女性（n=16）
0
1000
2000
3000
4000
観察期間　（日数）

図２３　Ｔ別累積生存率

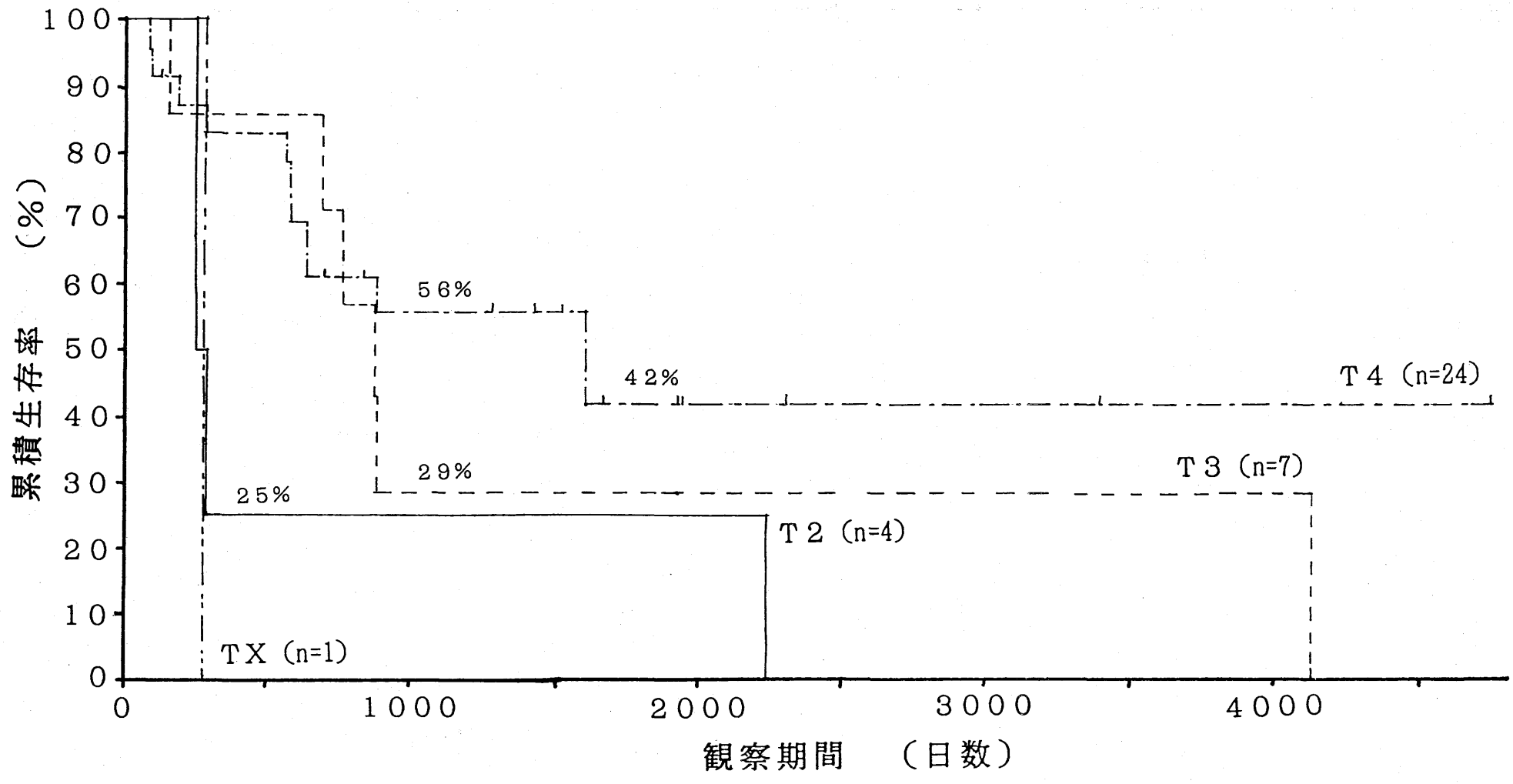

累積生存率　（%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
56%
42%
29%
25%
T4 (n=24)
T3 (n=7)
T2 (n=4)
TX (n=1)
0
1000
2000
3000
4000
観察期間　（日数）

図２４　Ｎ別累積生存率

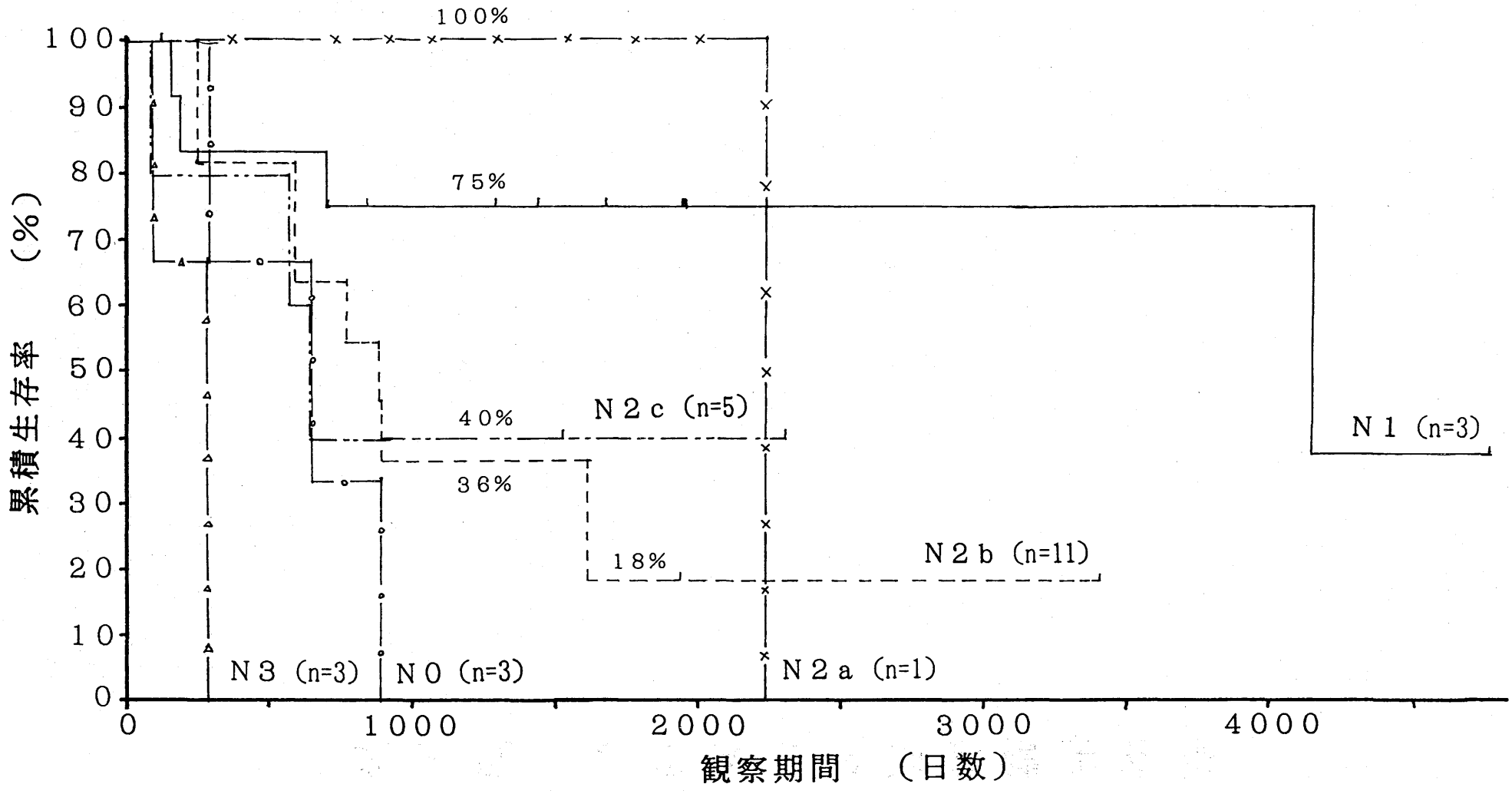

100%
75%
40%
36%
18%
N2c (n=5)
N1 (n=3)
N2b (n=11)
N3 (n=3)
N0 (n=3)
N2a (n=1)
累積生存率 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1000
2000
3000
4000
観察期間 (日数)

図２５　ＳＴＡＧＥ別累積生存率

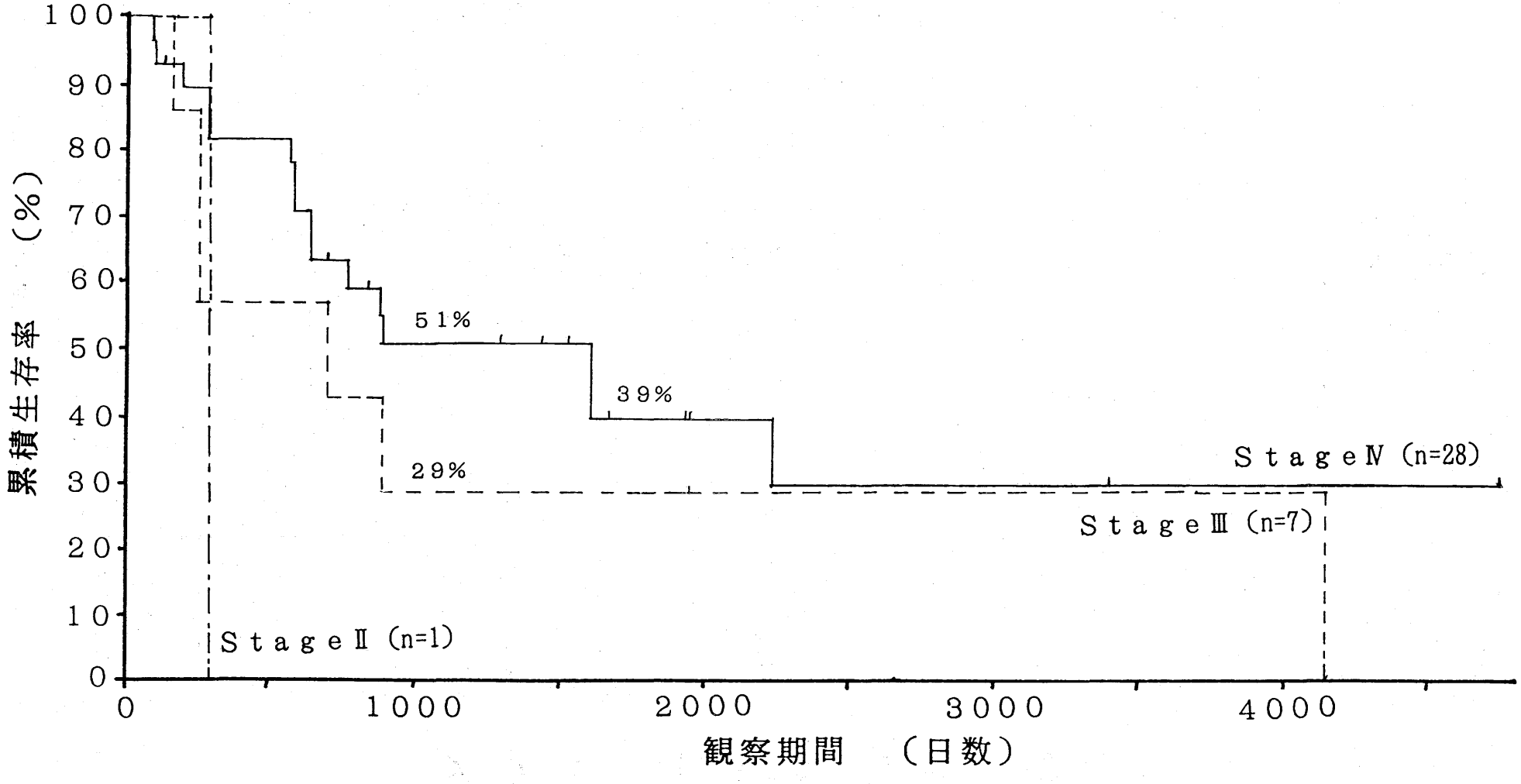


図２６　照射時期別累積生存率

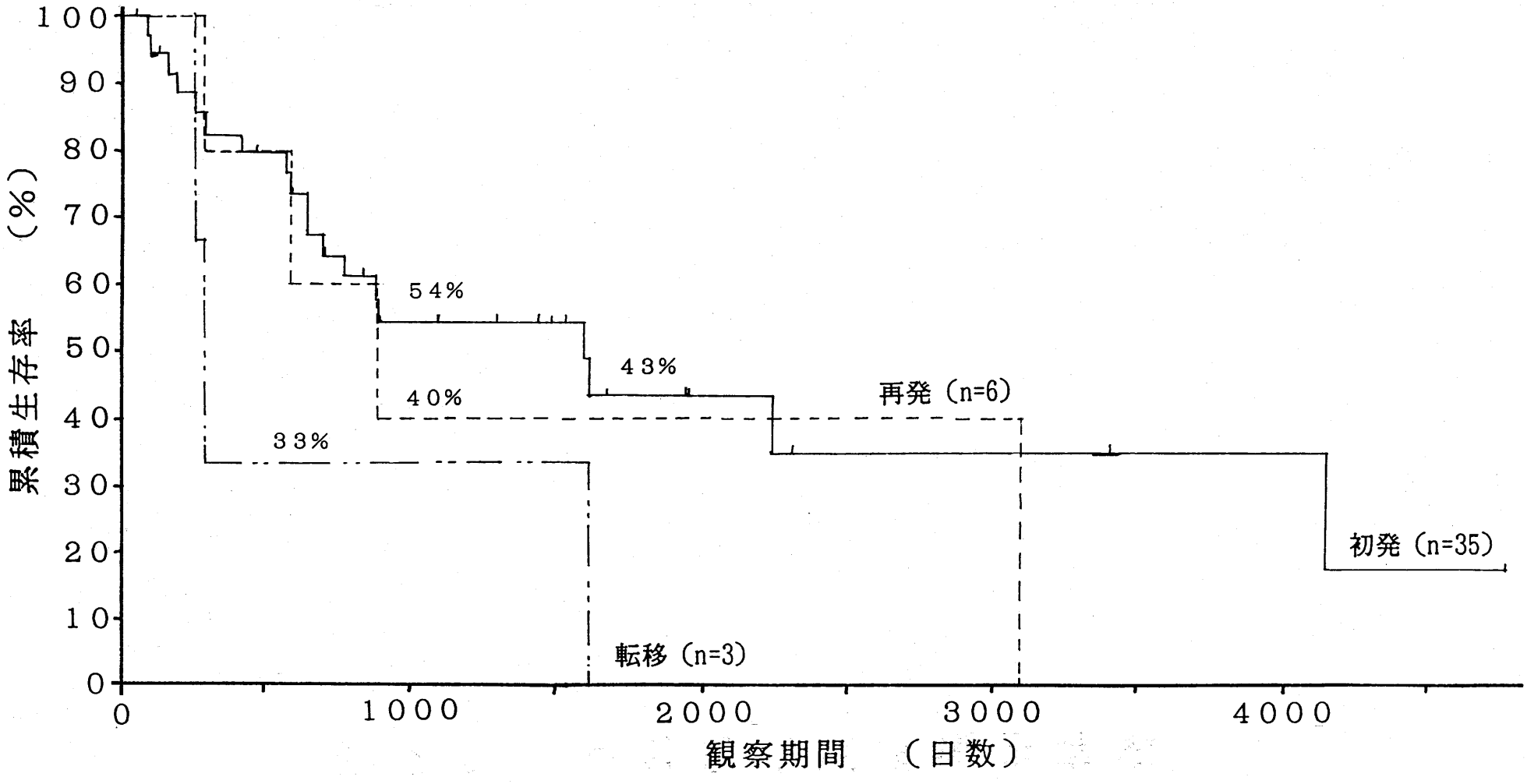


図２７　照射目的別累積生存率

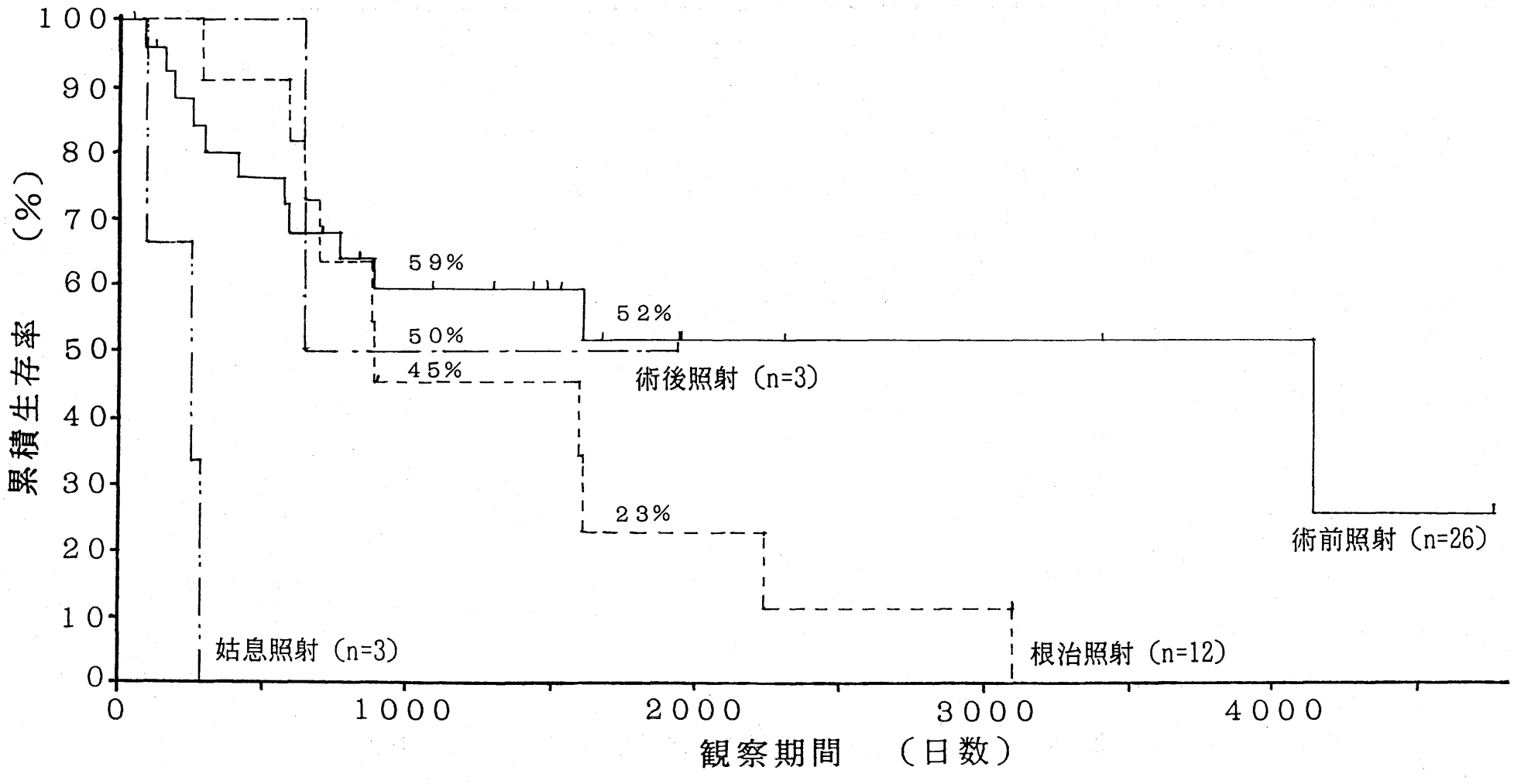


図２８　動注併用の有無別累積生存率

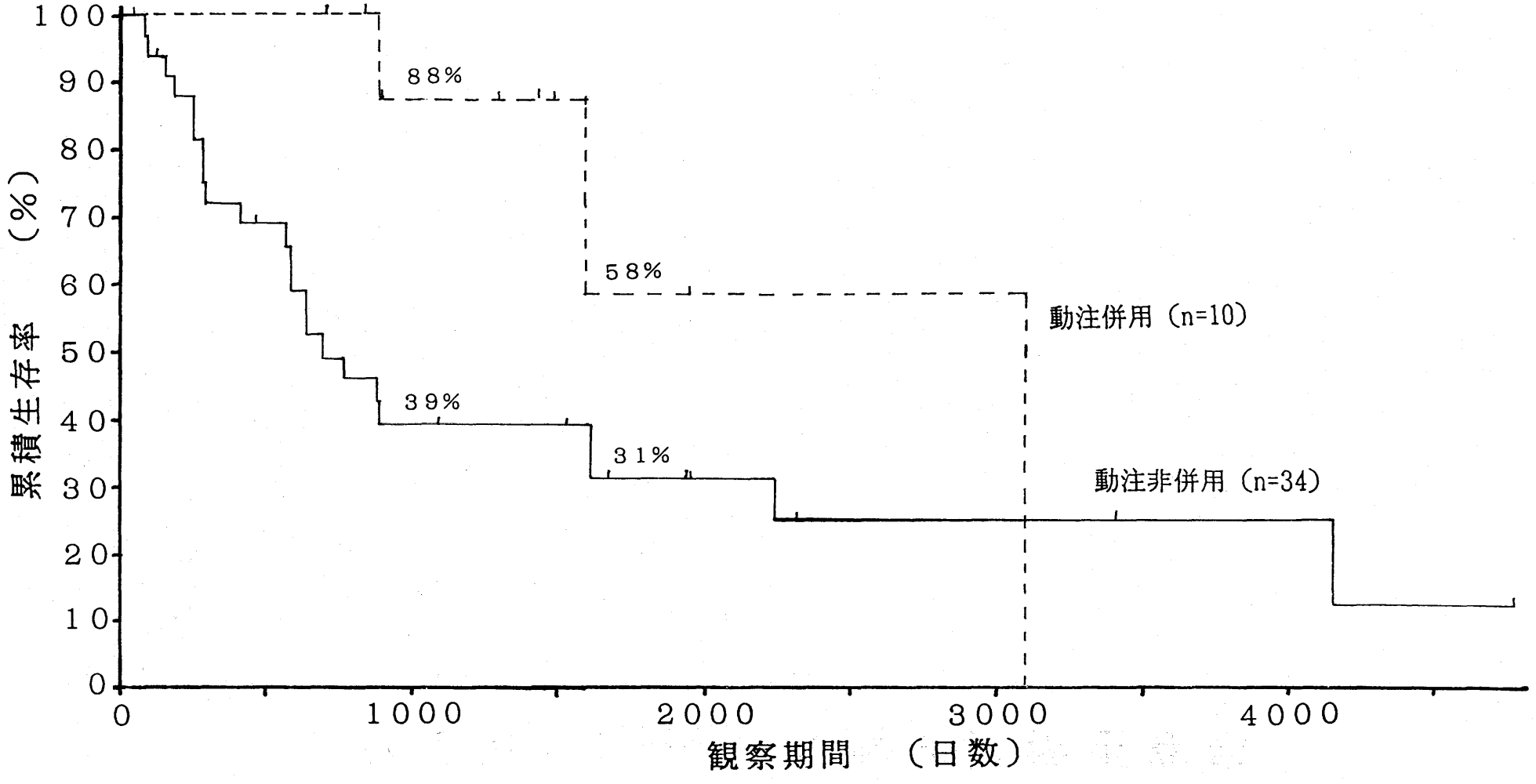


図２９　手術の有無別累積生存率

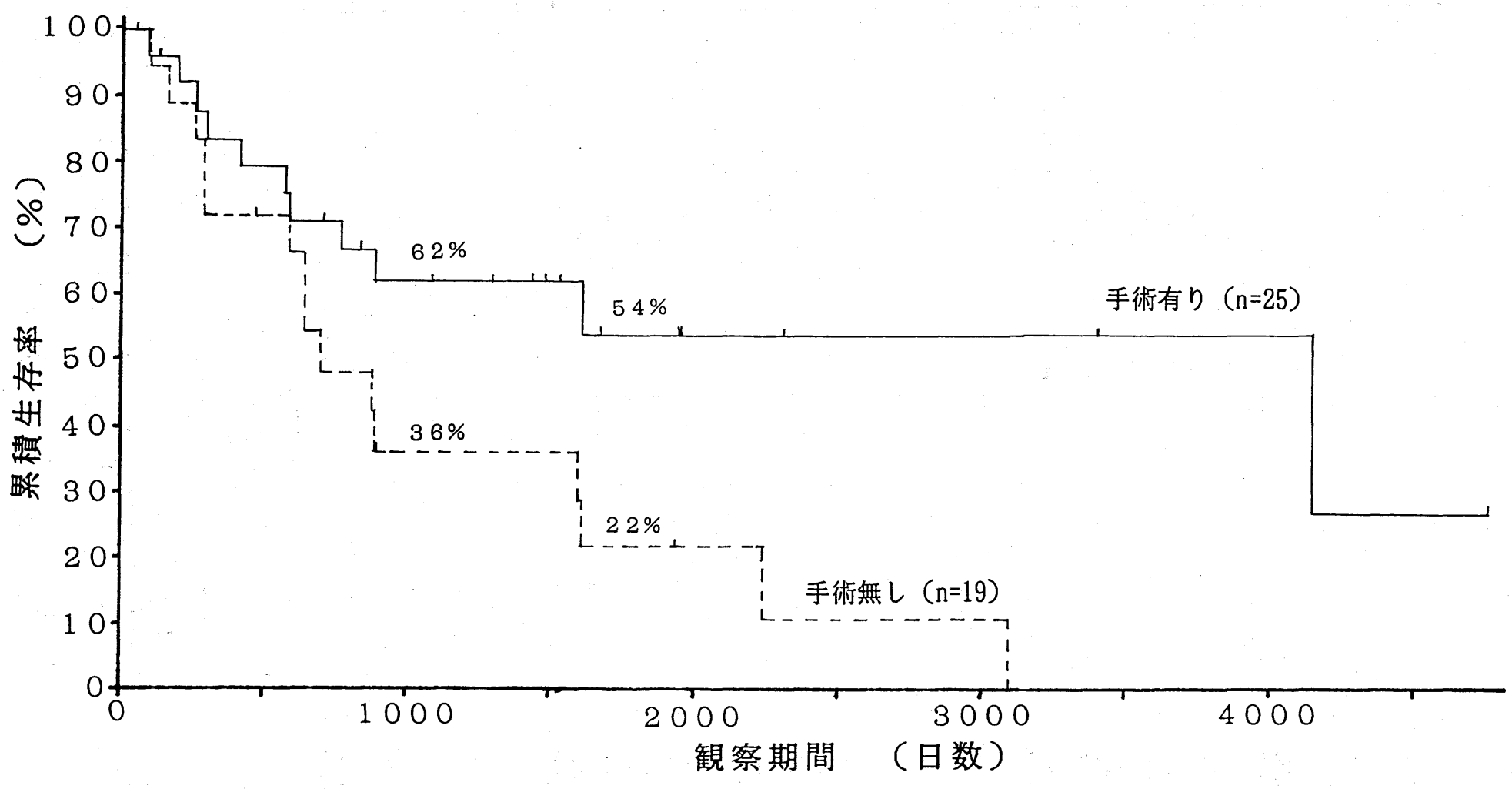
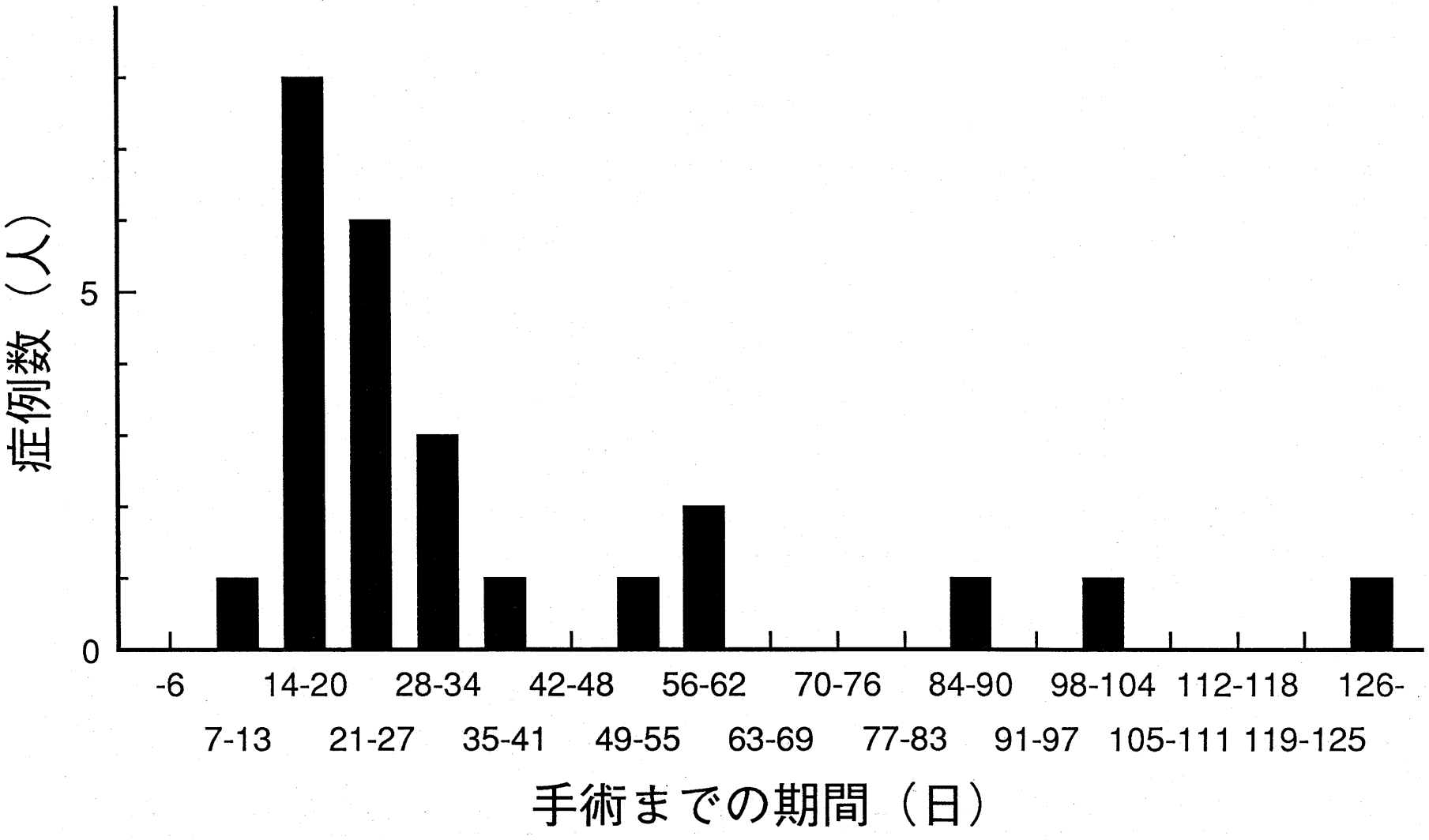


図30　照射終了から手術までの期間



資料1　速中性子線治療患者一覧

症例	性別	年齢	初診日	原発部位	病理診断	TMN	STAGE	照射部位
1	♀	62	1982/09/24	上歯肉	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	上歯肉
2	♀	65	1982/12/05	頬粘膜	扁平上皮癌	T3N1M0	III	頬粘膜
3	♀	82	1982/12/13	頬粘膜	扁平上皮癌	T2N2aM0	IV	頬粘膜
4	♂	74	1983/05/16	頬粘膜	扁平上皮癌	T3N1M0	III	頬粘膜
5	♀	71	1983/11/22	下歯肉	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	下歯肉
6	♀	64	1984/05/21	上顎洞	線維肉腫*	―――	―	上顎洞
7	♀	66	1984/11/09	下歯肉	扁平上皮癌	T2N0M0	II	下歯肉
8	♂	53	1986/01/17	上顎洞	扁平上皮癌	T3N2bM0	IV	上顎洞
9	♂	37	1986/04/01	上顎洞	扁平上皮癌	T4N2bM0	IV	上顎洞
10	♂	68	1986/06/06	口腔底	扁平上皮癌	T4N2bM0	IV	口腔底
11	♂	80	1986/07/22	耳下腺	扁平上皮癌*	TXN3M0	IV	耳下腺
12	♂	71	1987/03/31	下歯肉	扁平上皮癌	T3N1M0	III	下歯肉
13	♂	75	1987/05/08	舌	扁平上皮癌	T4N3M0	IV	舌
14	♂	37	1986/04/01	上顎洞	扁平上皮癌*	T4N2bM0	IV	上顎洞
15	♀	60	1987/09/30	上歯肉	扁平上皮癌**	T4N3M0	IV	顎下リンパ節
16	♂	65	1988/04/27	頬粘膜	扁平上皮癌	T4N2bM0	IV	頬粘膜
17	♀	73	1988/10/31	口腔底	扁平上皮癌	T4N2cM0	IV	口腔底
18	♂	62	1988/11/11	口腔底	扁平上皮癌	T4N2cM0	IV	口腔底
19	♂	46	1988/11/07	上歯肉	悪性黒色腫	―――	―	上歯肉
20	♂	66	1989/01/09	耳下腺	粘表皮癌	T4N0M0	IV	耳下腺
21	♂	59	1989/06/01	口腔底	扁平上皮癌	T4N2cM0	IV	口腔底
22	♂	65	1988/04/27	頬粘膜	扁平上皮癌**	T4N2bM0	IV	肺
23	♂	53	1990/04/09	上歯肉	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	上歯肉
24	♀	44	1990/05/24	口腔底	扁平上皮癌	T4N2cM0	IV	口腔底
25	♀	36	1990/05/01	上顎洞	悪性線維性組織球腫	―――	―	上顎洞
26	♂	73	1990/06/11	上歯肉	扁平上皮癌	T4N2bM0	IV	上歯肉
27	♂	63	1990/09/22	頬粘膜	扁平上皮癌	T3N2bM0	IV	頬粘膜
28	♀	35	1991/02/05	上顎洞	腺様嚢胞癌	―――	―	上顎洞
29	♂	46	1991/02/25	上顎洞	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	上顎洞
30	♂	82	1991/02/22	頬粘膜	扁平上皮癌	T2N2bM0	III	頬粘膜
31	♂	42	1991/07/16	口腔底	扁平上皮癌	T4N2cM0	IV	口腔底
32	♂	82	1991/02/22	頬粘膜	扁平上皮癌**	T2N2bM0	III	皮膚
33	♂	71	1991/09/09	上顎洞	悪性線維性組織球腫	―――	―	上顎洞
34	♂	58	1990/05/30	下歯肉	扁平上皮癌*	T3N1M0	III	下歯肉
35	♀	77	1991/10/21	舌	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	舌
36	♂	69	1991/03/29	上顎洞	扁平上皮癌*	T4N2bM0	IV	上顎洞
37	♀	47	1984/11/02	硬口蓋	腺様嚢胞癌*	―――	―	硬口蓋
38	♂	77	1992/03/10	舌	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	舌
39	♂	47	1992/01/20	上顎洞	扁平上皮癌	T3N0M0	III	上顎洞
40	♂	22	1992/10/06	上歯肉	軟骨肉腫	―――	―	上歯肉
41	♀	80	1993/04/14	硬口蓋	腺様嚢胞癌	―――	―	硬口蓋
42	♀	71	1993/06/07	上顎洞	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	上顎洞
43	♂	52	1993/10/18	上顎洞	扁平上皮癌	T4N1M0	IV	上顎洞
44	♀	84	1994/09/27	頬粘膜	扁平上皮癌	T4N0M0	IV	頬粘膜

*　再発症例，　**　転移症例

資料2　速中性子線治療照射方法

症例	時期	目的	線種	照射量 照射線量／回数／日数	TDF	併用化学療法 投与方法	薬剤名	投与量
1	初発	術前	速中性子線	1210cGy/11F/25D	75	無		
2	初発	術前	速中性子線 Co－60	640cGy/6F/11D(TDF41) 900cGy/3F/4D(TDF19)	60	無		
3	初発	根治	Co－60 速中性子線	3060cGy/17F/25D 900cGy/ 9F/21D	102	無		
4	初発	根治	速中性子線	1320cGy/17F/39D（広） 1920cGy/23F/53D（狭）	84 120	無		
5	初発	術前	速中性子線	810cGy/9F/20D	49	無		
6	再発	根治	速中性子線	1680cGy/19F/43D	100	無		
7	初発	術前	速中性子線 Co－60	932cGy/10F/22D(TDF57) 1200cGy/4F/13D(TDF23)	80	筋肉注射 皮下注射	ペプレオマイシン ビシバニール	2.5mg×3days=7.5mg 0.2KE×2days +0.5KE×2days +1.0KE×2days +2.0KE×3days=9.4KE
8	初発	術前	速中性子線 ライナック	810cGy/7F/21D 810cGy/3F/6D	60	経口	UFT	600mg×27days=16700mg
9	初発	術前	速中性子線 ライナック	550cGy/5F/11D 1800cGy/6F/14D	68	筋肉注射 経口	ペプレオマイシン UFT	2.5mg×8days=20.0mg 600mg×25days=15000mg
10	初発	術前	速中性子線	990cGy/11F/23D	60	筋肉注射	ペプレオマイシン	2.5mg×9days=22.5mg
11	再発	姑息	速中性子線	810cGy/9F/22D	49	無		
12	初発	術前	速中性子線 Co－60	(TDF33) (TDF26)	59	筋肉注射	ペプレオマイシン	2.5mg×7days=17.5mg
13	初発	姑息	速中性子線 ライナック Co－60	900cGy/9F/23D 1000cGy/1F/1D 270cGy/1F/1D	60	筋肉注射 皮下注射	ペプレオマイシン ビシバニール	2.5mg×9days=22.5mg 0.5KE×2days +1.0KE×4days +2.0KE×7days=19.0KE
14	再発	根治	速中性子線 Co－60	1530cGy/17F/39D 270cGy/1F/1D	97	筋肉注射	ペプレオマイシン	2.5mg×3days=7.5mg
15	転移	根治	Co－60 速中性子線	2700cGy/9F/22D(TDF50) 830cGy/9F/25D(TDF50)	100	皮下注射 経口	ビシバニール UFT	2KE×22days=44KE 300mg×48days=14400mg
16	初発	術前	速中性子線	990cGy/11F/24D	60	無		
17	初発	術前 頚部含む	速中性子線	1080cGy/12F/29D	65	経口	UFT ベスタチン	600mg×22days=13200mg 30mg×22days=660mg
18	初発	術前	速中性子線	1080cGy/12F/29D	70	無		
19	初発	術前 頚部	速中性子線 Co－60 速中性子線	1170cGy/13F/31D(TDF72) 1620cGy/ 6F/12D(TDF29) 1170cGy/13F/31D(TDF72)	101 72	無		
20	初発	術後	速中性子線 速中性子線 Co－60 ライナック	950cGy/12F/30D 240cGy/3F/4D 1500cGy/6F/15D 810cGy/3F/4D	109	経口	ベスタチン	30mg×12days=360mg
21	初発	術前	速中性子線	1080cGy/12F/25D	65	直腸内	フトラフール	750mg×25days=18750mg
22	転移	根治	速中性子線	1800cGy/20F/46D	108	直腸内	フトラフール	750mg×46days=34500mg
23	初発	術前	速中性子線 Co－60	660cGy/6F/11D(TDF42) 1320cGy/4F/9D(TDF26)	68	経口	UFT ベスタチン	600mg×8days=4800mg 30mg×8days=240mg
24	初発	根治 鎖骨上窩	速中性子線 ライナック 速中性子線	1570cGy/17F/39D 300cGy/1F/1D 1285cGy/14F/30D	99 78	経口	UFT ベスタチン	600mg×39days=23400mg 30mg×39days=1170mg
25	初発	術後	速中性子線 Co－60	520cGy/4F/8D(TDF40) 3600cGy/12F/27D(TDF68)	108	経口	ベスタチン	30mg×35days=1050mg
26	初発	術後 頚部のみ	Co－60 速中性子線	1080cGy/4F 810cGy/9F	92	経口	UFT ベスタチン	600mg×57days=34200mg 30mg×57days=1710mg

			ライナック	1350cGy/5F				
27	初発	根　治	速中性子線	1995cGy/21F/56D	118	経　口	UFT	400mg×56days=22400mg
28	初発	根　治	速中性子線	1530cGy/17F/39D	92	動脈注射 動脈注射	フトラフール シスプラチン	200mg×12days=2400mg 10mg×9days=90mg
29	初発	術　前	速中性子線	1080cGy/12F/25D	65	経　口	UFT ベスタチン	600mg×25days=15000mg 30mg×25days=750mg
30	初発	術　前	速中性子線	1260cGy/14F/31D (放医研入院)	79	経　口	UFT ベスタチン	400mg×6days=2400mg 30mg×11days=330mg
31	初発	術　前 頚部含む	速中性子線 Co−60	300cGy/3F/4D(TDF20) 3000cGy/10F/22D(TDF58) (放医研入院)	78	経　口	UFT ベスタチン	600mg×26days=15600mg 30mg×26days=780mg
32	転移	姑　息	速中性子線	1080cGy/12F/29D	64	直腸内	フトラフール	750mg×25days=18750mg
33	初発	術　前	速中性子線	1080cGy/12F/4W	64	動脈注射 動脈注射	フトラフール シスプラチン	200mg×7days=1400mg 10mg×7days=70mg
34	再発	術　前	速中性子線	1080cGy/12F/4W	60	動脈注射 動脈注射 経　口	フトラフール シスプラチン UFT	200mg×7days=1400mg 10mg×5days=50mg 600mg×14days=8400mg
35	初発	術　前	速中性子線	1080cGy/12F/24D(TDF64) 980cGy/11F/28D(TDF44)	108	筋肉注射 動脈注射 動脈注射	ペプレオマイシン フトラフール シスプラチン	2.5mg×2days=5.0mg 200mg×11days=2200mg 10mg×11days=110mg
36	再発	根　治	速中性子線	1080cGy/12F/27D(TDF65) 900cGy/10F/22D(TDF54)	105	筋肉注射 経　口 経　口 直腸内 経　口 点滴静注 点滴静注	ペプレオマイシン UFT ベスタチン フトラフール ベスタチン UFT カルボプラチン	2.5mg×8days=20.0mg 600mg×29days=17400mg 30mg×13days=390mg 750mg×13days=9750mg 30mg×13days=390mg 300mg×5days=1500mg 400mg×1day=400mg
37	再発	根　治	速中性子線	1080cGy/12F/27D(TDF60) 540cGy/6F/11D(TDF33)	93	動脈注射 動脈注射	フトラフール シスプラチン	200mg×13days=2600mg 20mg×10days=200mg
38	初発	術　前	速中性子線	1080cGy/12F/36D	62	経　口 動脈注射 動脈注射	ベスタチン フトラフール シスプラチン	30mg×15days=450mg 200mg×11days=2200mg 20mg×11days=220mg
39	初発	術　前	速中性子線	1080cGy/12F/32D	64	動脈注射 動脈注射	フトラフール シスプラチン	200mg×6days=1200mg 10mg×6days=60mg
40	初発	術　前	速中性子線	1080cGy/12F/29D	64	経　口	UFT	600mg×23days=13800mg
41	初発	根　治	速中性子線	1440cGy/16F/4W	86	動脈注射 動脈注射	フトラフール シスプラチン	200mg×16days=3200mg 10mg×16days=160mg
42	初発	術　前	速中性子線	1080cGy/12F/4W (途中で放医研に転院)	65	動脈注射 動脈注射	フトラフール シスプラチン	200mg×9days=1800mg 10mg×9days=90mg
43	初発	術　前	速中性子線	1080cGy/12F/4W	64	動脈注射 動脈注射	5−FU シスプラチン	200mg×9days=1800mg 10mg×9days=90mg
44	初発	術　前	速中性子線	1080cGy/12F/4W	64	無		

資料３　速中性子線治療患者再発・転移と転帰

症例	照射方法 時期	照射方法 目的	再発 有無	再発 照射後日数	転移 有無	転移 転移部位	転移 照射後日数	転帰	生存期間 日数	生存期間 年月	備考
1	初発	術前	有	5Y 4M11D 12Y 15D	無			生存 (担癌状態)	4721	12Y11M	
2	初発	術前	有	3Y 8M19D 6Y 8M 5D 8Y 3M29D 8Y 4M28D 10Y 6M14D	有	頤下リンパ節 後頭リンパ節	10Y10M27D 11Y 13D	原病死	4130	11Y 4M	
3	初発	根治	無		有	頤下リンパ節	2M25D	原病死	2215	6Y 1M	直接の死因：老衰
4	初発	根治	制御不能		無			原病死	693	1Y11M	
5	初発	術前	有	4Y 22D	不明			追跡不能	126	4M	
6	再発	根治	不明		不明			追跡不能	49	2M	国立東京第２病院へ転院
7	初発	術前	無		無			他病死	273	9M	直接の死因：肝硬変・くも膜下出血
8	初発	術前	有	7M26D	無			原病死	754	2Y 1M	
9	初発	術前	有	11M21D	無			原病死	575	1Y 7M	直接の死因：脳転移
１０	初発	術前	無		無			生存	3399	9Y 4M	
１１	再発	姑息	無		無			原病死	48	2M	直接の死因：肺炎
１２	初発	術前	無		有	肺門リンパ節	17D	原病死	145	5M	直接の死因：急性腎炎
１３	初発	姑息	無		有	肺	19D	原病死	90	3M	直接の死因：肺転移
１４	再発	根治	無		有	脳	4D	原病死	176	6M	直接の死因：脳転移
１５	転移	根治	無		有	肺	6D	原病死	85	3M	直接の死因：肺転移
１６	初発	術前	無		有	肺	1Y 7M 7D	原病死	1588	4Y 4M	直接の死因：肺転移
１７	初発	術前	無		無			手術死	80	3M	直接の死因：ＤＩＣ
１８	初発	術前	無		有	肺	10M 9D	原病死	570	1Y 7M	直接の死因：肺転移
１９	初発	術前	有	4M13D	有	肺	8M26D	原病死	409	1Y 1M	
２０	初発	術後	無		有	肺	1Y 4M12D	原病死	569	1Y 7M	直接の死因：肺転移
２１	初発	術前	無		無			生存	2300	6Y 4M	
２２	転移	根治	制御不能		無			原病死	959	2Y 8M	直接の死因：肺転移
２３	初発	術前	有	4Y 8M12D	無			生存	1942	5Y 4M	
２４	初発	根治	制御不能		無			原病死	619	1Y 8M	
２５	初発	術後	不明		不明			追跡不能	391	1Y 1M	宮崎医科大学病院へ転院
２６	初発	術後	無		無			生存	1851	5Y 1M	
２７	初発	根治	有	2M 7D	無			他病死	874	2Y 5M	直接の死因：心不全
２８	初発	根治	無		有	脳	3Y 5M 9D	原病死	1572	4Y 4M	直接の死因：脳転移
２９	初発	術前	有	3M25D	無			生存	1663	4Y 7M	

３０	初発	術前	有	2M15D	有	皮　　膚	4M11D	原　病　死	233	8M	
３１	初発	術前	無		無			生　　存	1523	4Y 2M	
３２	転移	姑息	制御不能		無			原　病　死	45	2M	
３３	初発	術前	無		無			生　　存	1457	3Y12M	
３４	再発	術前	無		無			生　　存	1431	3Y11M	
３５	初発	術前	無		無			生　　存	1425	3Y11M	
３６	再発	根治	制御不能		無			原　病　死	644	1Y 9M	直接の死因：胃癌→出血
３７	再発	根治	有	9M	有	肺	7M	原　病　死	391	1Y 1M	直接の死因：肺転移
３８	初発	術前	無		無			生　　存	1270	3Y 6M	
３９	初発	術前	有	4M15D 10M 4D	無			原　病　死	646	1Y 9M	大分医大歯口外へ転院
４０	初発	術前	無		有	肺 骨	2Y 2M19D 2Y 6M11D	生　　存 (担癌状態)	1065	2Y11M	肺生検は日本医大第２外科で実施 骨転移：腰椎・鎖骨・肋骨・大腿骨
４１	初発	根治	制御不能		無			生　　存 (担癌状態)	869	2Y 5M	
４２	初発	術前	有	1Y 2M13D	有	肺	1Y 8M	生　　存 (担癌状態)	813	2Y 3M	
４３	初発	術前	無		無			生　　存	668	1Y10M	
４４	初発	術前	無		無			合 併症 死	184	6M	直接の死因：ＭＲＳＡ肺炎

資料４　速中性子線照射による放射線障害と照射終了から手術までの期間

症例	放射線障害*) 血液 血色素	白血球	血小板	消化器 口腔	悪心・嘔吐	口腔乾燥	味覚障害	皮膚	その他の障害	動注	照射終了から手術までの期間 日数（日）	手術遅延の理由
1	0	0	0	2	0	+	±	1	倦怠感	無	20	
2	0	0	0	2	0	+	−	1		無	19	
3	?	?	?	0	0	+	−	2	口腔カンジダ	無	--	
4	0	0	0	1	2	+	−	2	倦怠感	無	--	
5	0	0	0	1	0	−	−	0	口腔カンジダ	無	24	
6	1	0	0	1	0	−	−	0		無	--	
7	1	2	2	2	0	+	+	0	口腔カンジダ	無	56	転院
8	?	0	?	1	0	−	−	1		無	22	
9	0	2	0	0	0	+	+	1	照射側　耳管狭窄による聴力障害	無	25	
10	0	1	0	4	0	−	−	2		無	34	皮膚障害
11	2	0	0	0	0	−	−	0		無	--	
12	0	0	0	2	1	+	+	1		無	--	
13	0	0	0	0	0	−	−	0		無	--	
14	0	0	0	2	1	−	−	2		無	--	
15	2	0	0	1	1	−	−	0	倦怠感	無	--	
16	?	?	?	0	0	−	−	1		無	19	
17	0	1	0	1	0	−	−	1		無	28	
18	0	0	0	1	0	−	−	0		無	41	正月休暇
19	0	0	0	0	0	+	−	1	ヘルペス	無	13	
20	0	0	0	0	1	−	+	1	倦怠感	無	--	
21	0	0	0	2	0	+	+	1		無	18	
22	?	?	?	?	?	?	?	?		無	--	
23	0	0	0	3	0	−	−	0	照射５ヶ月後　照射側視力障害（角膜症） 照射５ヶ月後　腐骨形成 照射６ヶ月後　照射側聴力障害	無	23	
24	0	2	1	1	0	+	+	3	倦怠感	無	--	
25	0	0	0	?	?	−	−	2		無	--	
26	?	?	?	0	0	−	−	1	照射13日後　腐骨形成	無	--	
27	0	0	0	2	0	−	+	1	黒毛舌	無	--	
28	0	1	0	2	2	−	+	1	照射２年２ヶ月後 照射側上顎神経麻痺 倦怠感	有	--	
29	0	0	0	1	0	+	+	2		無	19	
30	0	0	0	2	?	+	−	2		無	25	
31	1	0	0	1	0	−	+	1		無	28	

32	0	0	0	0	0	+	−	2	倦怠感	無	--	
33	0	0	0	2	0	−	−	2		有	14	
34	0	0	0	1	0	−	−	1		有	14	
35	0	2	0	2	3	−	+	2	倦怠感	有	21	
36	1	0	0	3	0	−	−	3	ヘルペス	無	--	
37	0	1	0	2	1	−	−	1		有	--	
38	1	3 (G-CSF)	0	0	1	−	−	0		有	85	白血球減少
39	0	0	0	1	1	+	+	1	照射２ヶ月後　照射側視力障害（角膜症） 照射側複視（眼球運動障害） 倦怠感	有	15	
40	0	0	0	2	0	−	+	1		無	133	術前化学療法
41	1	2	0	3	1	−	−	3	照射 0.5ヶ月後　照射側上顎神経麻痺 照射 0.5ヶ月後　照射側顔面神経麻痺 照射10ヶ月後　照射側視力障害（白内障悪化）	有	--	
42	0	0	0	0	3	−	+	2	照射１ヶ月後　照射側顔面神経麻痺 照射１年６ヶ月後　照射側視力障害 （角膜症・白内障）	有	57	栄養状態不良 （ＴＰ↓）
43	0	0	0	0	0	+	−	1	８ヶ月後　非照射側視力消失	有	54	正月休暇
44	0	0	0	2	0	−	+	2		無	100	糖尿病コントロール

*) 日本癌治療学会副作用記載様式によるＧｒａｄｅ分類を用いた。
ただし、口腔乾燥・味覚障害・その他の副作用は除く。

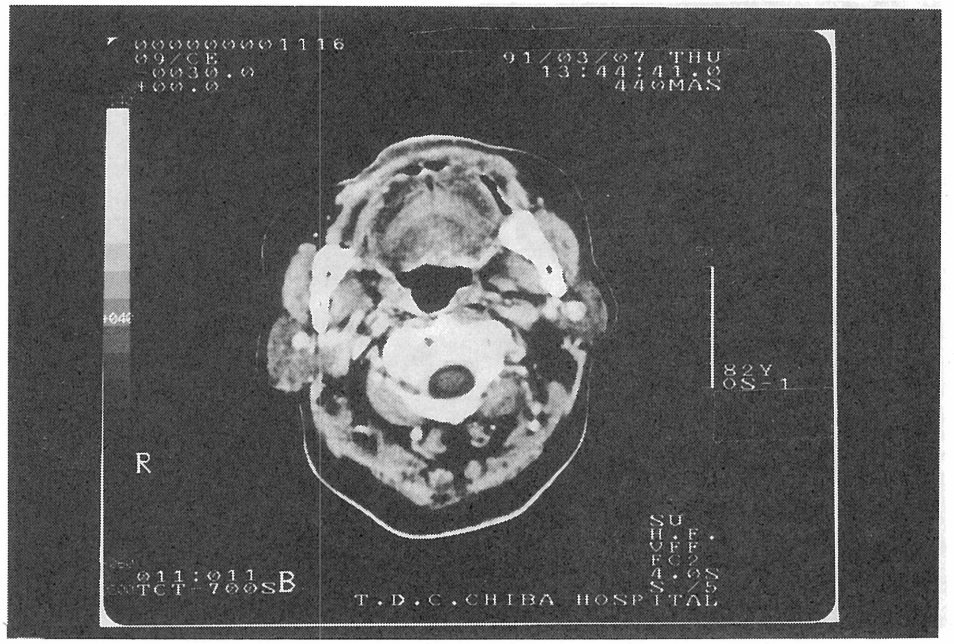


写真1　症例30：頬粘膜の扁平上皮癌，照射前のCT写真

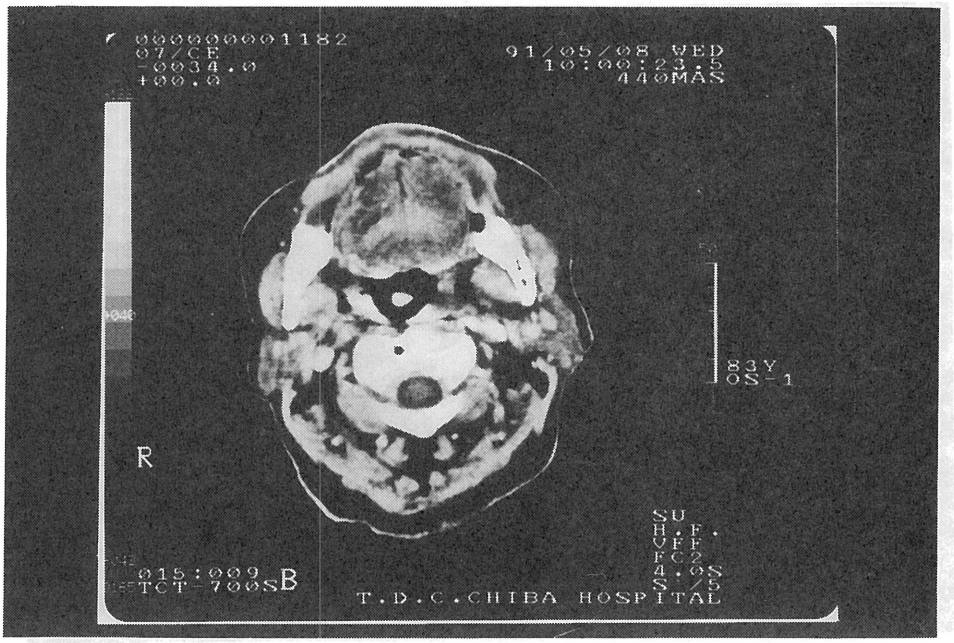


写真2　症例30：照射後のCT写真
TDF79照射したが、縮小率-34.7%でPDと判定された。

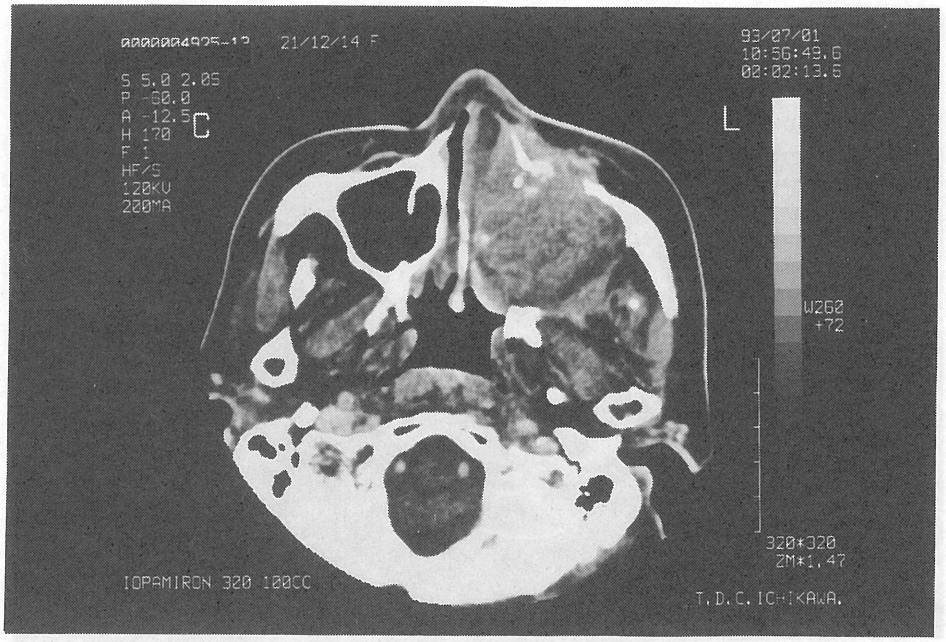


写真3　症例42：上顎洞の扁平上皮癌，照射前のCT写真

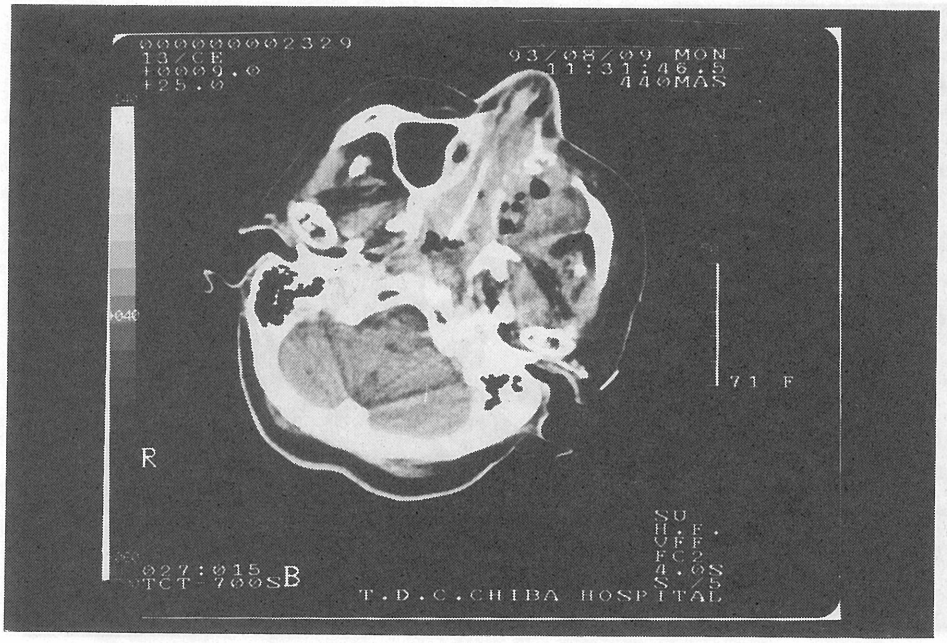


写真4　症例42：照射後のCT写真
動注を併用してTDF64照射したが、縮小率23.6%でNCと判定された。

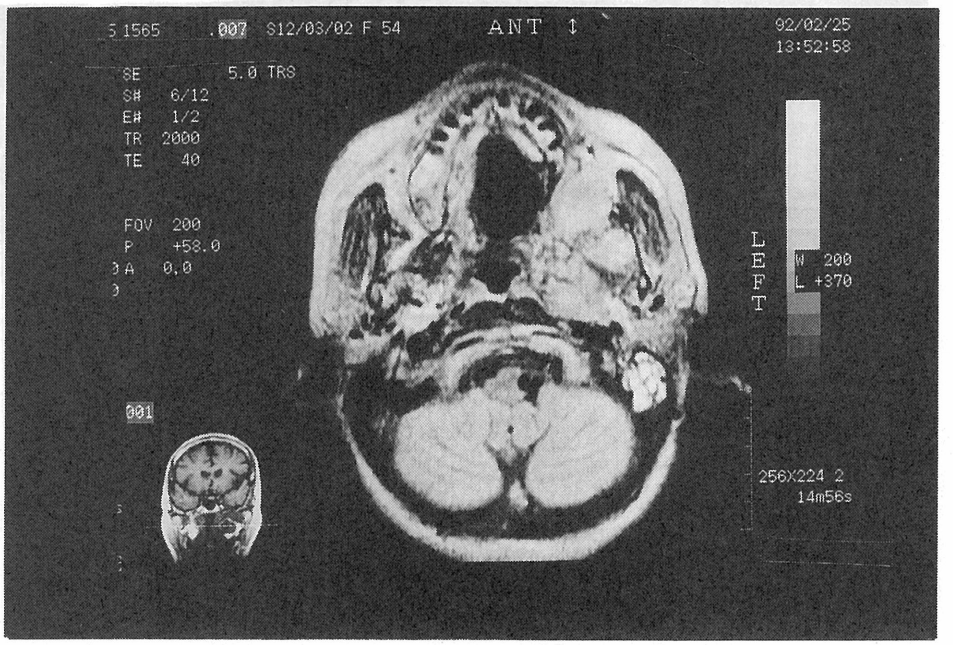


写真5　症例37：硬口蓋の腺様嚢胞癌の再発，照射前のMRI写真

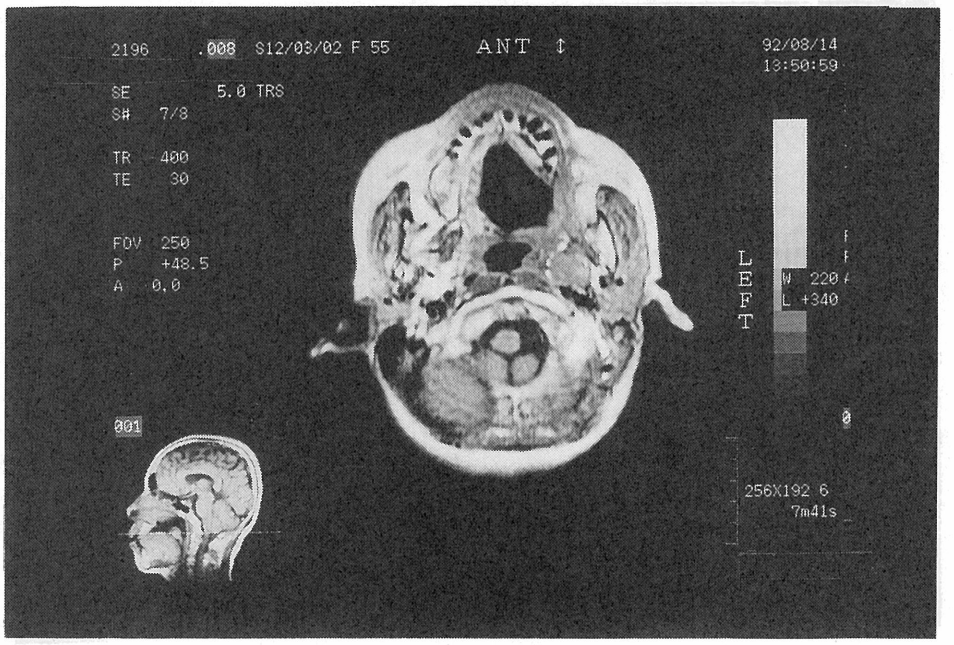


写真6　症例37：照射後のMRI写真
動注を併用してTDF93照射し、縮小率74.6%でPRと判定された。

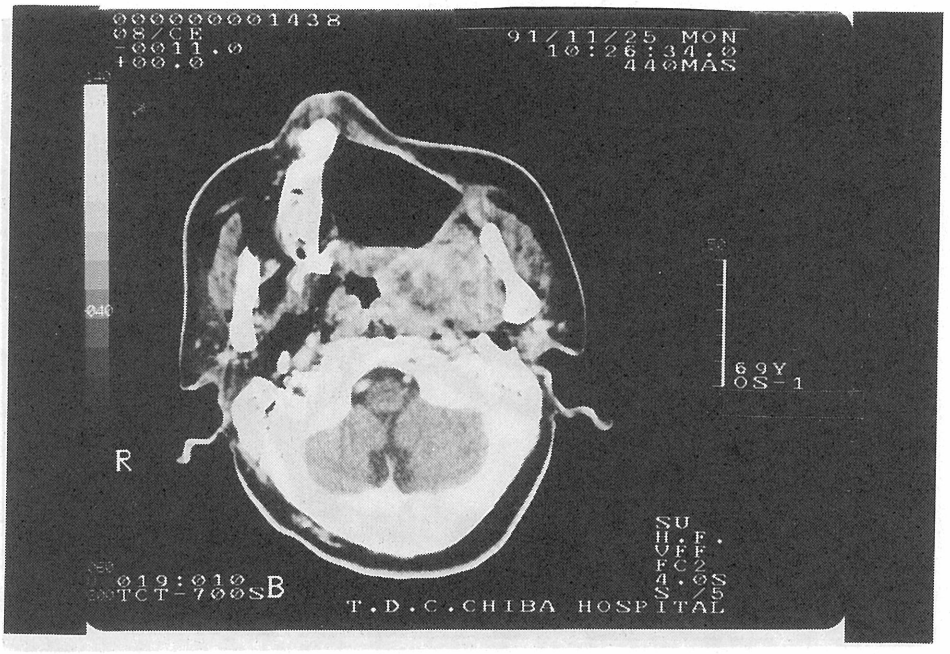


写真7　症例36：上顎洞の扁平上皮癌の再発，照射前のCT写真

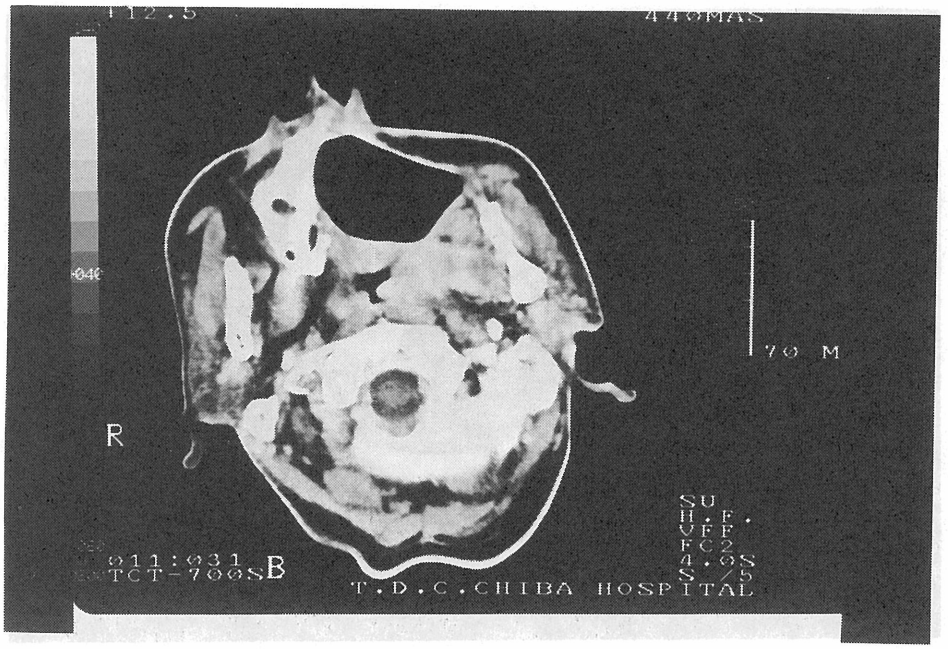


写真8　症例36：照射後のCT写真
TDF105照射し、縮小率80.9％でPRと判定された。

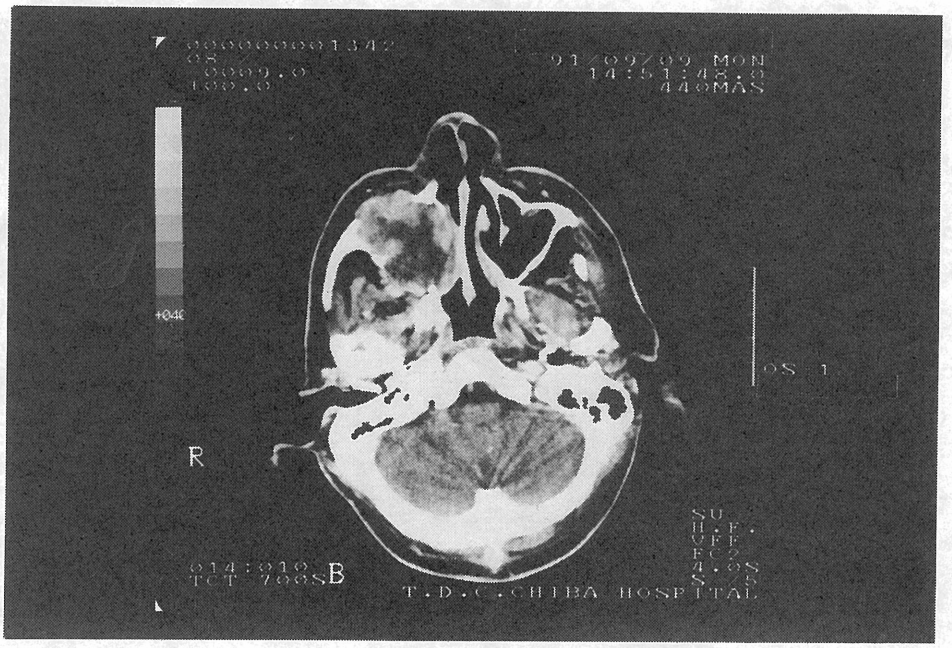


写真9　症例33：上顎洞の悪性線維性組織球腫，照射前のCT写真

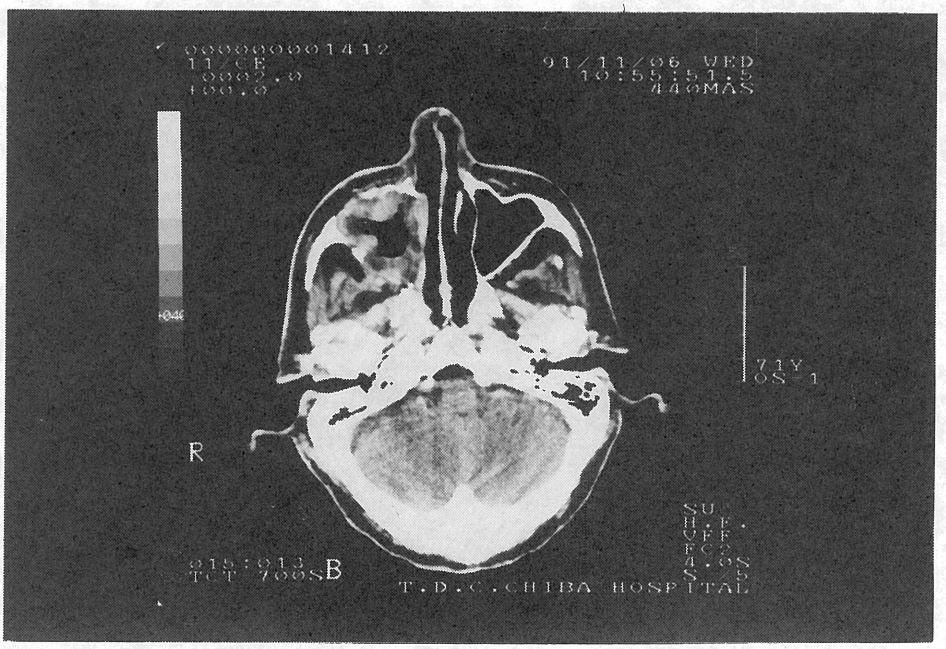


写真10　症例33：照射後のCT写真
動注を併用してTDF64照射し、縮小率81.7%でPRと判定された。

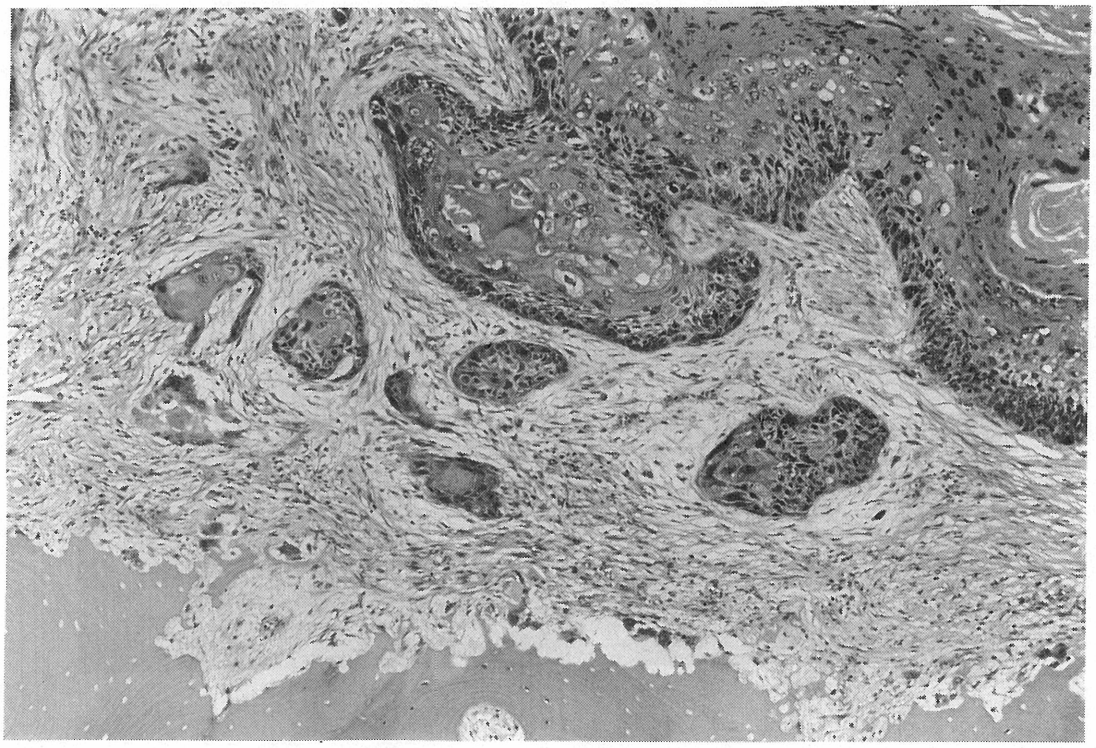


写真11　症例21：口腔底の扁平上皮癌，
手術標本の病理組織所見
TDF65照射し、GradeIと判定された。

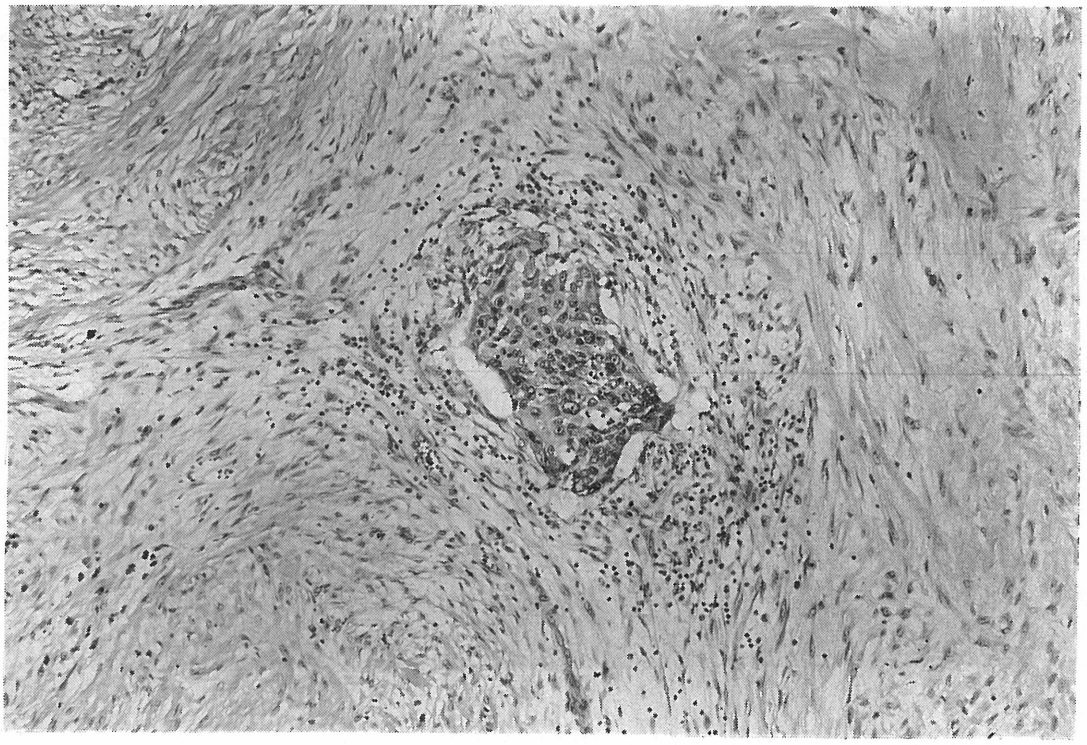


写真12　症例39：上顎洞の扁平上皮癌，
手術標本の病理組織所見
動注を併用してTDF64照射し、GradeIと判定された。

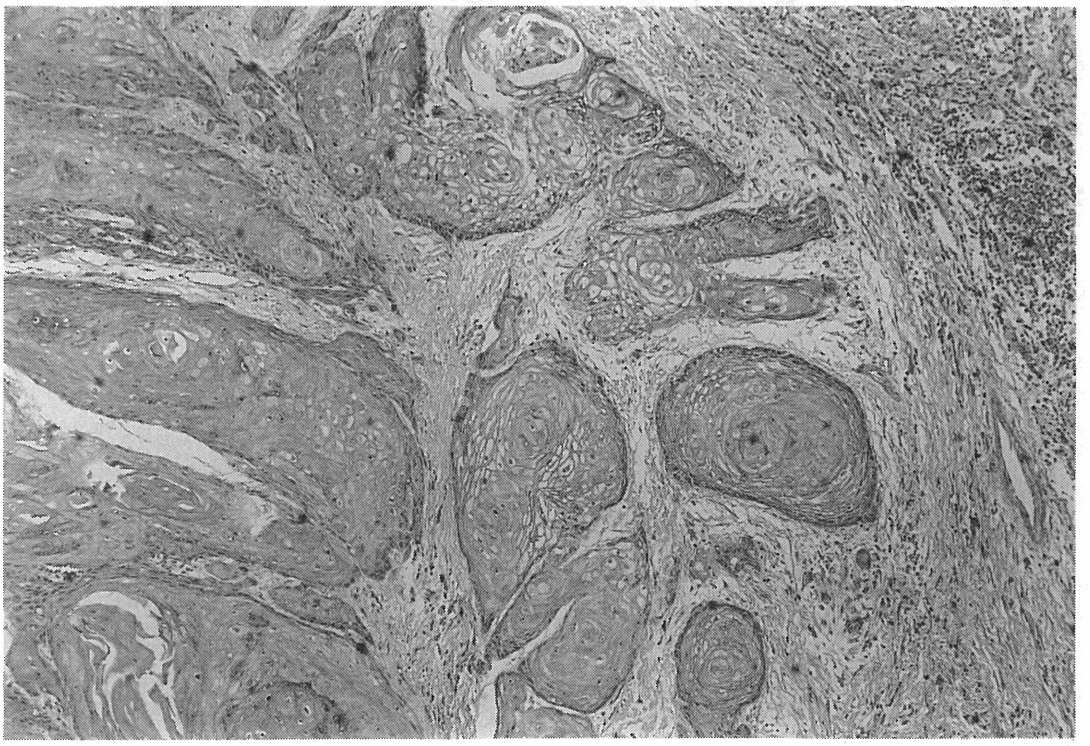


写真13　症例10：口腔底の扁平上皮癌，
手術標本の病理組織所見
TDF60照射し、GradeⅡaと判定された。

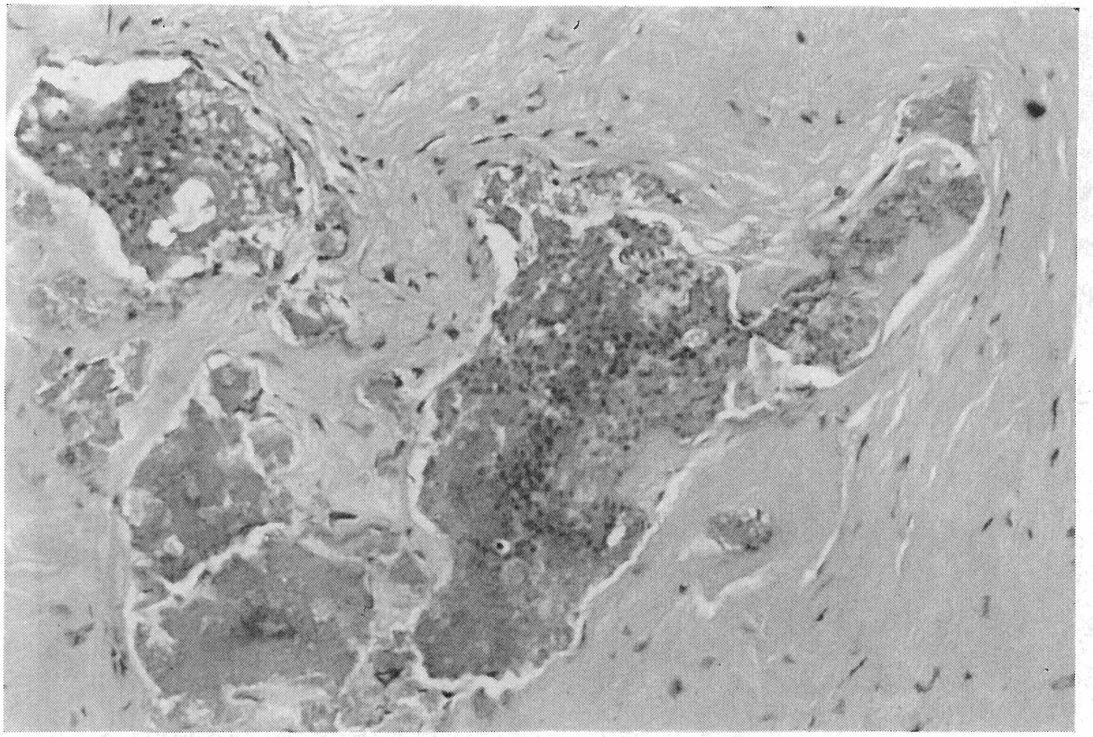


写真14　症例28：上顎洞の腺様嚢胞癌，
biopsyの病理組織所見
動注を併用してTDF92照射し、GradeⅡbと判定された。

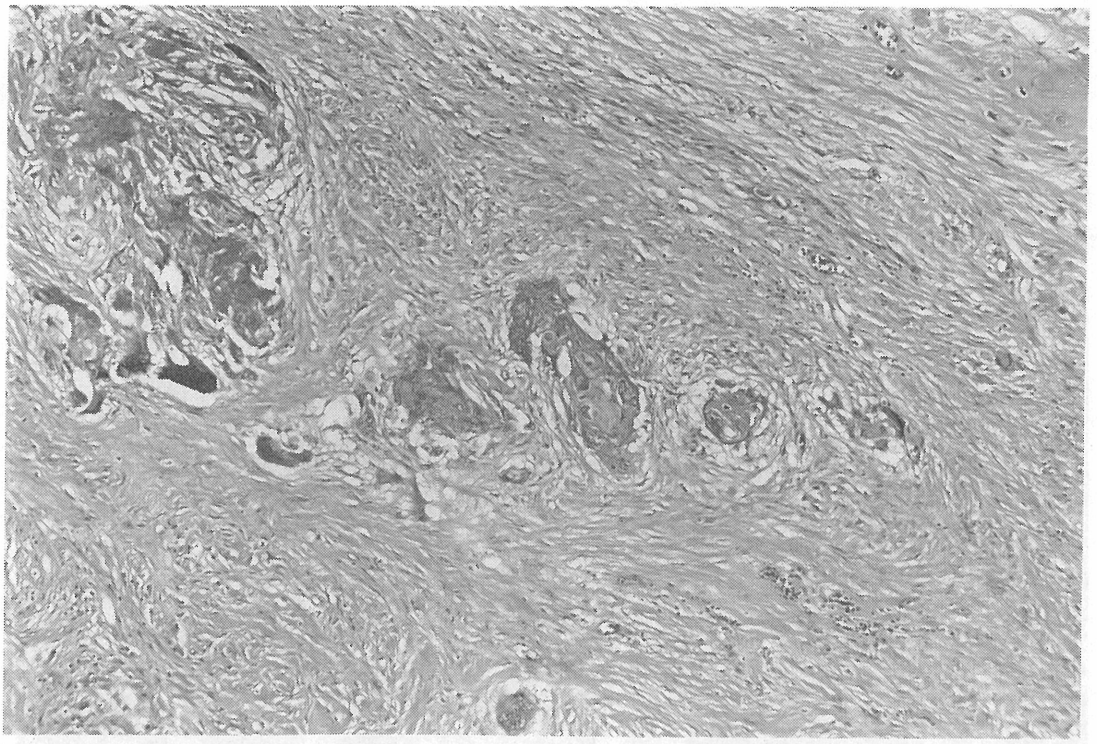


写真15　症例9：上顎洞の扁平上皮癌，
手術標本の病理組織所見
ライナックとの併用治療でTDF 68照射し、
GradeⅡbと判定された。

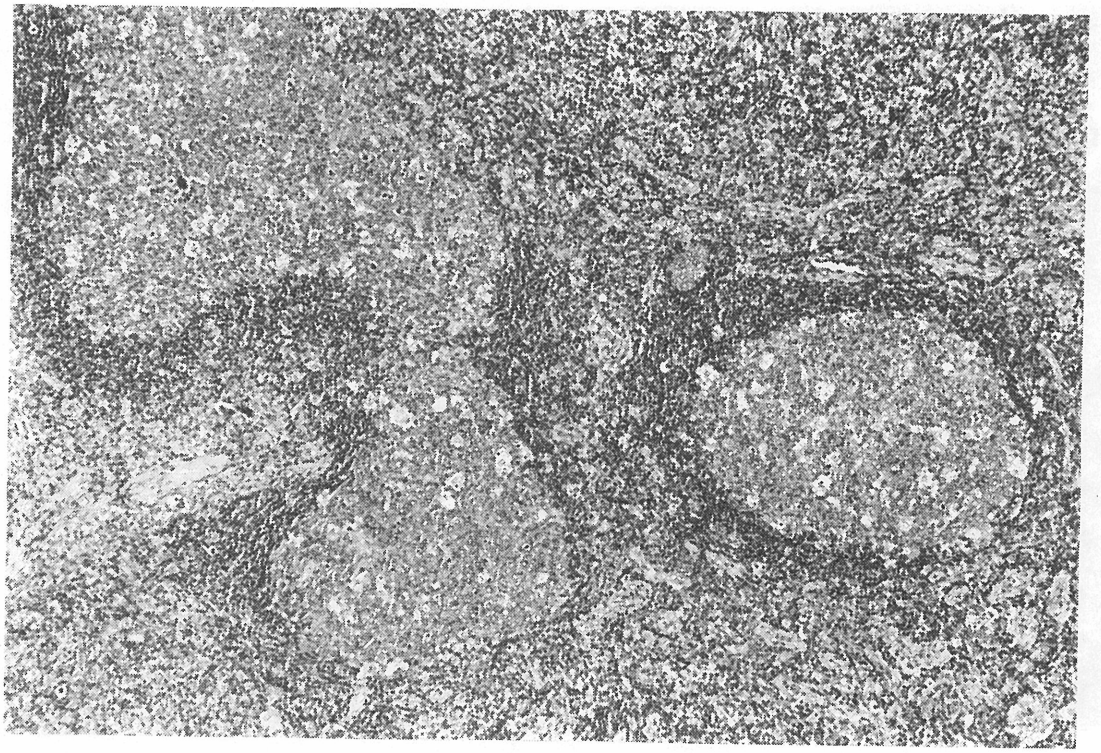


写真16　症例2：頬粘膜の扁平上皮癌，
手術標本の病理組織所見
Co-60との併用治療でTDF 60照射し、Grade
Ⅲと判定された。

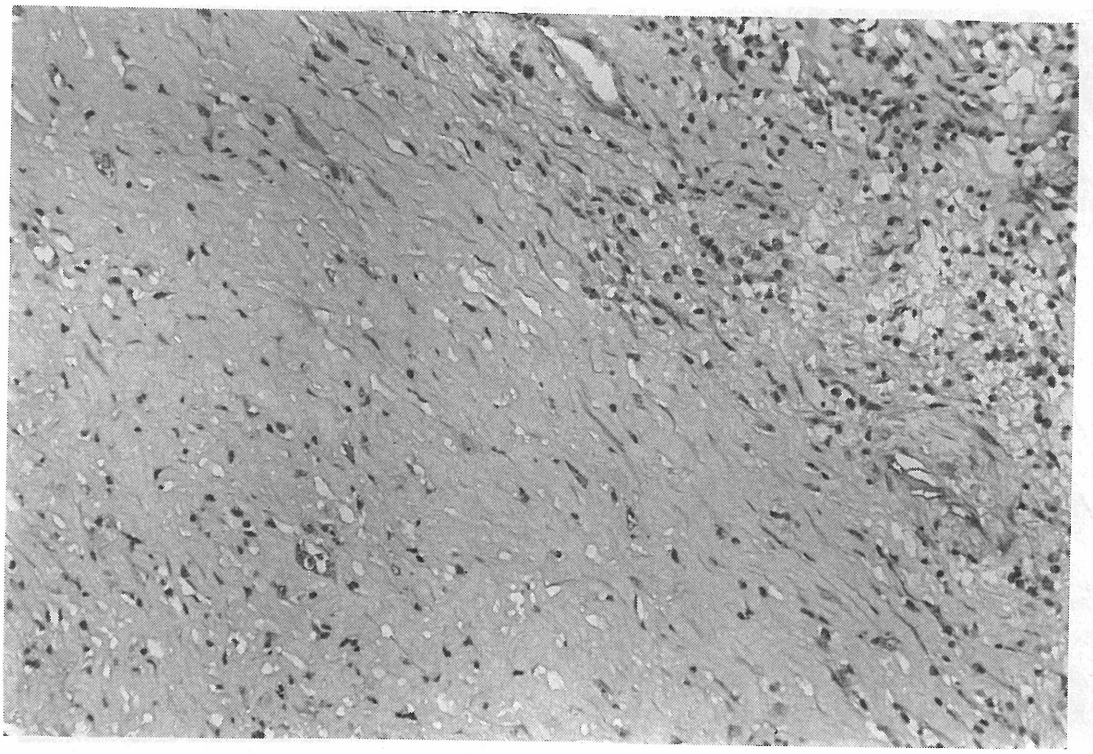


写真17　症例33：上顎洞の悪性線維性組織球腫，手術標本の病理組織所見
動注を併用してTDF64照射し、GradeⅢと判定された。

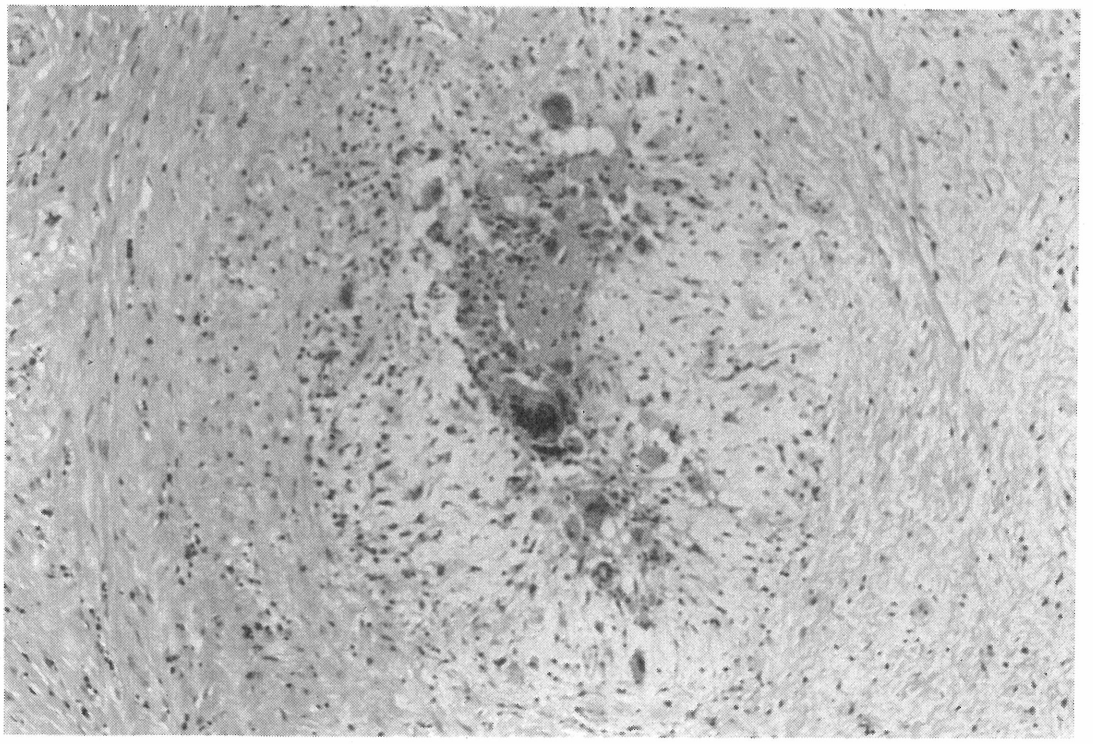


写真18　症例23：上歯肉の扁平上皮癌，手術標本の病理組織所見
Co-60との併用治療でTDF68照射し、GradeⅣcと判定された。

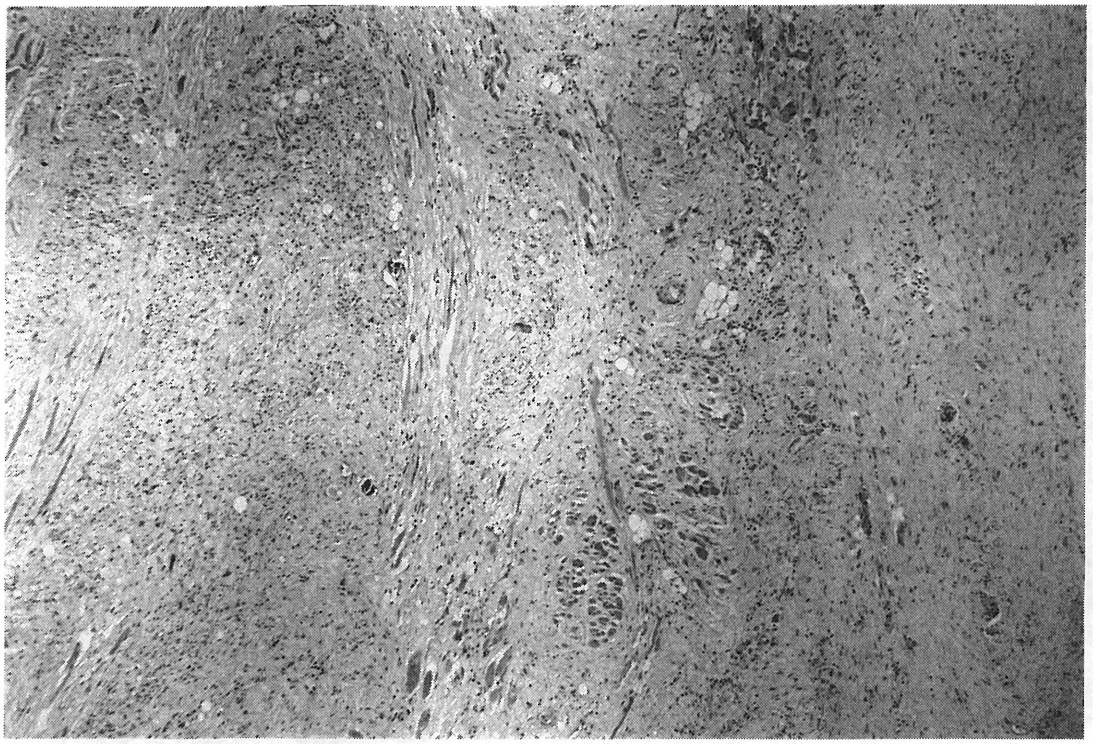


写真19　症例35：舌の扁平上皮癌，
手術標本の病理組織所見
動注を併用してTDF108照射し、GradeⅣcと判定された。

抗癌剤の動脈注射を併用した速中性子線治療の頭頸部癌に対する効果について

東京歯科大学口腔外科学第一講座[1]　東京歯科大学病理学講座[2]
放射線医学総合研究所[3]

井出愛周[1]、花上健一[1]、片倉　朗[1]、山　　満[1]、高木多加志[1]、
矢島安朝[1]、山根源之[1]、柿澤　卓[1]、野間弘康[1]、
井上　孝[2]、下野正基[2]、森田新六[3]

緒言

速中性子線は高LET放射線に分類され、酸素効果（OER）が低い、生物学的効果比（RBE）が大きい、細胞の放射線損傷の回復を抑制する、細胞の種類や細胞周期の状態による放射線感受性の差が少ないなどの特徴がある。

速中性子線治療は、アメリカの Stone と Larkinが1938年から5年間にわたって 250人の癌患者の治療を行ったのが最初である[1)]。

その後、放射線障害が強かったため一時完全に中止されたが[2)]、1968年イギリスの Catterallらにより再開された[3)]。日本では放射線医学総合研究所と東京大学医科学研究所にサイクロトロンが設置され、1975年よりクリニカルトライアルが開始された[4)]。

私たちは1982年より放射線医学総合研究所の協力を得て、主として進行癌症例に対して速中性子線治療を行ってきた。これらのうち、シスプラチン（CDDP）とフトラフール（FT）の動注を併用した症例について、その治療効果を放射線学的および組織学的に検討した。

対象症例および調査方法

放射線医学総合研究所のサイクロトロンは Thomson CSF社（現 CGR-MeV社）製 Model 70 で30MeV d-Beに加速した垂直ビームを用いている[5)]。速中性子線治療のプロトコールは、1回 90cGyを週3回照射し、6週間で TD1,620cGy(TDF100)が基本である[6)](Table1)。私たちの治療スケジュールは、CDDP10あるいは20mgと FT 200mgの動注化学療法を速中性子線照射と同日に行うものである(Table2)。なお、全症例とも動注用カテーテルは浅側頭動脈より挿入した。

対象症例は、CDDPと FTの動注を併用した症例のうち、照射前後に CTにより画像診断が可能で、照射後に手術あるいは biopsyによる病理組織検査を行った8症例であった。組織型では、下顎歯肉の扁平上皮癌の再発症例1例、上顎洞の腺様嚢胞癌と悪性線維性組織球腫各1例、扁平上皮癌2例、硬口蓋の腺様嚢胞癌1例、舌の扁平上皮癌2例であった。いずれも StageⅢ・Ⅳの進展症例で、手術不可能と考えられた症例と切除範囲が大きく再建が困難と思われた症例であった(Table3)。照射目的は根治照射2例、術前照射6例で、根治照射では TDF約 90、術前照射では TDF108の舌癌の1例を除いて TDF約 60であった。CDDPとFTの投与量は表の示す通りである(Table4)。

放射線学的効果判定は、画像処理ソフト NIH Image1.57により CT像から算出した照射前後の腫瘍の体積から縮小率を計算した(Table5)。また、組織学的効果判定には大星・下里の組織学的効果判定基準[7)]を用いた(Table6)。

結果

放射線学的効果判定では、腫瘍の縮小率は最小 18.4%、最大 80.2%、平均 40.7%であった。TDFの大きいものほど縮小率は大きい傾向があった。TDF60前後の術前照射を行った症例においても、悪性線維性組織球腫の1例を除いて 20%以上の縮小率を認め、特に扁平上皮癌の1例では 42.3%であった。また TDFの差はあるものの、腺様嚢胞癌は1例が 57.5%、1例が 80.2%と他の症例に比べて縮小率は大きかった。

組織学的効果度は、扁平上皮癌の1例が Grade Ⅰである以外、Grade Ⅱb4例、Grade Ⅲ2例、Grade Ⅳc1例で、ほとんどの症例が Grade Ⅱb以上であった。特に、TDF60前後の術前照射を行った症例においても Grade Ⅱb以上の効果が得られていた。なお、組織学的効果度は TDFの大きさ、すなわち照射量とは

関連がないように思われた。また、組織学的観察では動脈周囲に著しい組織変化を認め、抗癌剤動注の効果が著名に現れていた。

放射線学的効果判定と組織学的効果度の関連性ははっきりしなかった。すなわち、縮小率が大きいものが必ずしも組織学的効果度はよくなく、縮小率は小さくても組織学的効果度がよい症例も存在した(Table7)。

考察

従来ＧＩ期とＳ期の細胞は放射線に抵抗性があると言われている[8]。速中性子線は細胞周期の状態による放射線感受性の差が少ないと言われているが[6]、私たちはさらに効果を上げるため、放射線増感作用がありＧＩ期に感受性のあるＸ線型化学療法剤のシスプラチンとＳ期に感受性のあるヒドロキシウエア型化学療法剤のフトラーフールを動注併用化学療法剤として用いた。その効果は良好であった。すなわち、放射線学的効果判定では腫瘍の縮小率は平均 40.7%に達し、 TDF60前後の術前照射を行った症例においても十分な腫瘍の縮小が得られた。この結果、手術が可能になった症例もあった。また、組織学的効果度も１例を除いて、すべて Grade Ⅱb以上の効果が得られていた。Grade Ⅱbは生活癌細胞の残存が非常に少ないものであり[7]、それ以上に効果があったことは十分な治療効果が得られたものと考えられた。

アメリカＲＴＯＧのランドマイズ・クリニカルトライアル[9]や放射線医学総合研究所の成績の分析[10]によれば、速中性子線単独で明らかな利点のあった疾患は耳下腺悪性腫瘍、骨肉腫であり[9、10、11]、術前照射として威力のあった疾患は骨肉腫、軟部組織肉腫、悪性黒色腫であった[9、10]。私たちの症例においても、２例の腺様嚢胞癌はいずれも縮小率が大きかった。このことより、耳下腺など大唾液腺の悪性腫瘍のみならず、小唾液腺の悪性腫瘍にも CDDPと FTの動注を併用した速中性子線治療は有効だと考えられた。また、頭頸部扁平上皮癌に対する速中性子線の効果は、線量分布が改善されなければエックス線とほぼ同等の効果しかないとされる[9、10]。しかし、私たちの症例においてはほとんどの症例が組織学的に Grade Ⅱb以上の効果があったことからも CDDPと FTの動注の併用は有効であると考えられた。

結語

今回の私たちの検索は、症例数が少なく、ダータにもばらつきがあった。また、今回は触れなかったが、嘔気や白血球減少などの副作用の発現率が比較的高いなどの問題もあったが、CDDPと FTの動注を併用した速中性子線治療の有用性は十分に示唆された。

謝辞

稿を終えるにあたり、放射線学的判定を下すために用いた画像処理ソフト NIH Image 1.57を提供してくださいました National Institute of Health の方々に深く感謝いたします。

本論文の主旨は、 4th International Congress on Oral Cancer（平成７年９月２３日、大垣）において発表した。

文献

1)Stone,R.S.,Larkin,J.C.:The treatment of cancer with fast neutrons.Radiol.39:608-620.1942
2)Stone,R.S.:Neutron therapy and specific ionization.Am.J.Roentgenol.59:771-785,1948
3)Catterall,M.,Rogers,C.Thomlinson,R.H.,etal:An investigation into the clinical effects of fast neutrons.Methods and early observations.Brit.J.Radiol.44:603-611,1971
4)Tsunemoto,H.,Arai,T.,Morita,S. etal:Japanese experience with clinical trials of fast neutrons.Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.8:2169-2172,1982
5)平本俊幸、小川博嗣：放医研サイクロトロン、癌の臨床、23(4)：253-257,1977
6)森田新六：速中性子線治療、医学のあゆみ、150(14):1036-1039,1989
7)Shimosato,Y.,Oboshi,S.,Baba,K.:Histological evaluation pf effects of radiotherapy and chemotherapy for carcinoma.Jap.J.Clin.Oncol.1(1):19-35,1971
8)田中敬正：放射線療法と抗癌剤併用の問題点、医学のあゆみ、150(14):942-946,1989
9)Griffin,T.W.,Pajak,T.F.,Laramore,G.E.etal:Neutron vs.photon irradiation of inoperable salivary gland tumours:Res-

ults of an RTOG-MRC cooperative randmized study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 15:1085-1090, 1988
10)恒元博：速中性子線治療、日本臨床、46:95-103, 1988
11)森田新六、恒元博：悪性耳下腺腫瘍の速中性子線治療、頭頸部腫瘍、16:35-39, 1989

Table 1 Fast neutron therapy at the National Institute of Radiological Science Hospital

Cyclotron	Basic protocol
Thomson Co.	TD1620cGy／18fractions／6weeks (TDF100)
(present CGR-MeV Co.)	Fast neutron only : TDF110-120
Model 70	Preoperative radiation : around TDF60
30 MeV d-Be	Postoperative radiation : TDF80-90

Table 2 The time schedule of fast neutron therapy combined with intraarterial administration of CDDP and FT

Tuesday, Wednesday		
Time	Intraarterial administration	Fast neutron irradiation
8:30	FT 200mg	
13:00		90cGy
15:00	CDDP 10·20mg	

Friday		
Time	Intraarterial administration	Fast neutron irradiation
9:00		90cGy
15:00	FT 200mg	
16:00	CDDP 10·20mg	

Table 3 Patient characteristics treated with fast neutron therapy combined with intraarterial administration of CDDP and FT

Patient No.	Age (years)	Sex ♂ ♀	Histology	Location	TNM	Stage
1	58	♂	Squamous cell carcinoma	Lower gingiva*	T3N1MO	Ⅲ
2	35	♀	Adenoid cystic carcinoma	Maxillary sinus	T4N0M0	Ⅳ
3	71	♂	Malignant fibrous histiocytoma	Maxillary sinus	T3N1MO	Ⅲ
4	77	♀	Squamous cell carcinoma	Tongue	T4N1M0	Ⅳ
5	77	♂	Squamous cell carcinoma	Tongue	T4N1M0	Ⅳ
6	47	♂	Squamous cell carcinoma	Maxillary sinus	T3N0M0	Ⅲ
7	80	♀	Adenoid cystic carcinoma	Hard palate	T4N0M0	Ⅳ
8	71	♀	Squamous cell carcinoma	Maxillary sinus	T4N1M0	Ⅳ

* Recurrent case

Table 4 Total dose of fast neutrons and CDDP and FT in intraarterial administration

Patient No.	Radiotherapy	Radiation dose (cGy／Fractions／Days)	TDF	Intraarterial chemotherapy Cisplatin	Tegaful
1	Preoperative	1080cGy／12F／24D	60	10mg×5days＝50mg	200mg×7days＝1400mg
2	Fast neutron only	1530cGy／17F／39D	92	10mg×9days＝90mg	200mg×12days＝2400mg
3	Preoperative	1080cGy／12F／24D	64	10mg×7days＝70mg	200mg×7days＝1400mg
4	Preoperative	1080cGy／12F／24D 980cGy／11F／28D	108	10mg×11days＝110mg	200mg×11days＝2200mg
5	Preoperative	1080cGy／12F／36D	62	20mg×11days＝220mg	200mg×11days＝2200mg
6	Preoperative	1080cGy／12F／32D	64	10mg×6days＝60mg	200mg×6days＝1200mg
7	Fast neutron only	1440cGy／12F／24D	86	10mg×16days＝160mg	200mg×16days＝3200mg
8	Preoperative	1080cGy／12F／36D	65	10mg×9days＝90mg	200mg×9days＝1800mg

Table 5 Calculation of rates of tumor reduction

Tracing the outline of a tumor on a CT

↓

Scanning of outline image

↓

Converting images into binary values

Image processing software
(NIH Image 1.57)

↓

Measuring areas

↓ X Slice pitch (mm)

Volume of one slice

↓

Calculation of tumor mass
(Sum of all slices)

↓

Calculation of the rate of tumor reduction

$$\frac{\text{Tumor mass before irradiation} - \text{Tumor mass after irradiation}}{\text{Tumor mass before irradiation}} \times 100$$

Table 6 Oboshi and Shimosato's criteria for evalution of therapeutic effects

Grade	Therapeutic effects
I	Characteristic changes are noted in tumor cells but tumor structures have not been destroyed. (There is no defect in tumor nests resulted from lysis of individual tumor cells.)
II	In addition to characteristic cellular changes, tumor structures have been destroyed as a result of disappearance of tumor cells. However, variable number of "viable cells" still remain.
a	Destruction of tumor structures is of mild degree, i.e., "viable tumor cells" are frequently observed.
b	Destruction of tumor structures is of severe degree, that is, "viable tumor cells" are few in number.
III	Markedly altered, presumably nonviable tumor cells are present singly or in small clusters and "viable cells" are hardly seen.
IV	No tumor cells remain in any of sections (local cure).
a	Extensive areas of coagulation necrosis are present.
b	Granulation tissue with or without small foci of necrosis including keratotic debris remains.
c	Only cicatrix is observed.

Table 7 Rates of tumor contraction and histlogical effects

Patient No.	Rates of tumor constraction	Histological gradings*
1	26.0%	II b
2	80.2%	II b
3	18.4%	III
4	55.4%	IV c
5	42.3%	II b
6	21.0%	I
7	57.5%	II b
8	24.8%	III

* The classification system derived by Oboshi and Shimosato was used to judge the histological effects.

d）　皮膚メラノーマ

放医研における速中性子線治療－悪性黒色腫

放医研重粒子治療センター、松岡祥介、溝江純悦、森田新六、恒元博

＜緒言＞

悪性黒色腫は一般に放射線抵抗性の腫瘍と考えられ、それは放射線生物学的にSLD回復が大きいため、そして低酸素腫瘍細胞を多く含むためと考えられている。速中性子線は高LETであり、細胞のSLD回復能を阻害すること、そして低酸素腫瘍細胞に対して効果が高いことから悪性黒色腫に対して効果があると考えられ、速中性子線治療の適応と考えられた[9]。放医研で行った悪性黒色腫の速中性子線治療の臨床成績を報告する。

＜対象＞

1975年-1992年の間に放医研にて速中性子線治療を行った悪性黒色腫の患者は105例である。その原発部位は皮膚49例、頭頸部46例、眼球6例、直腸1例、食道1例、膣1例、脳1例であった。解析は症例数の多い皮膚悪性黒色腫（以下皮膚黒色腫）49例、頭頸部悪性黒色腫（以下頭頸部黒色腫）46例を対象とした。対象症例の内訳は、皮膚黒色腫が男性35例、女性14例、平均年齢 61.8才(25-86)、頭頸部黒色腫が男性23、女性23、平均年齢 58.1才(28-83)、原発部位は、皮膚黒色腫が下肢が最も多く25例、ついで顔面･頸部が14例、頭頸部黒色腫は鼻腔が最も多く15例、ついで歯肉であった。照射部位の内訳は、皮膚黒色腫は全55部位で、原発巣またはその再発巣が44部位、リンパ節11部位であった。頭頸部黒色腫は全54部位で、原発巣またはその再発巣が45部位、リンパ節が9部位であった。頸部の予防照射、放医研初回治療以後の再発巣の照射は除外した。新鮮症例は皮膚黒色腫では31症例、頭頸部黒色腫では40症例であった（表１）。

＜方法＞

治療方法は手術併用の有無により、放射線治療単独、術前照射（放射線治療直後の salvage operationを含む）、術後照射の３群に分られた。皮膚黒色腫では放射線治療単独が19例、術前照射が17例、術後照射が13例であり、頭頸部黒色腫では放射線治療単独が30例、術前照射が7例、術後照射が9例であった。速中性子線単独照射が行われたのは皮膚黒色腫が30例、頭頸部黒色腫が18例であった。放射線照射は速中性子線単独照射、MIXED BEAM照射、BOOST照射の３法が行われた。MIXED BEAM照射またはBOOST照射では主に光子線（Co^{60} γ線、Ｘ線）、電子線が用いられ、４例に対して陽子線が用いられた。照射スケジュールは速中性子線単独治療、BOOST照射での速中性子線治療は週３回（火水金）、MIXED BEAM照射では速中性子線は週３回（火水金）、光子線、電子線は週２回（月木）で照射が行われた。BOOST照射での光子線、電子線の照射は週５回で行われた。照射野の設定は皮膚黒色腫では主に病巣より5cm程度の安全域をとり照射をおこなったが、途中TDF60-70より病巣に縮小して照射を行った。頭頸部黒色腫では主に1-2cm程度の安全域をとり照射が行われ、症例により途中で照射野の縮小が行われた。マシンタイムの都合上などから途中で線量分割方法を変更した症例もあった。線量分割法、TDF、速中性子線治療開始時の照射野の大きさを表２に示す。

＜結果＞

①生存率・死因

皮膚黒色腫49例の生存率は5年36.7%、10年34.1%、頭頸部黒色腫46例の生存率は5年25.3%、10年8.4%であった。皮膚黒色腫では、転移巣のない新鮮症例26例の生存率は5年62.2%、10年57.8%、再発・転移症例23例は5年生存率は0%であった。頭頸部黒色腫は、転移巣のない新鮮症例27例は5年生存率30.0%、10年生存率15.0%、再発・転移症例19例は5年生存率17.8%、10年生存率0%であった（図1-a,1-b）。死亡確認症例は皮膚黒色腫では27例で、死因は遠隔転移16例、遠隔転移＋局所再発2例、局所再発2例、他因死5例、死因不明2例であり、頭頸部黒色腫では死亡27例で、死因は遠隔転移15例、遠隔転移＋局所再発3例、局所再発1例、他因死1例、死因不明7例であった。死因判明者中遠隔転移で死亡したのは、皮膚黒色腫で72%、頭頸部黒色腫では90%であった。

②局所制御

皮膚黒色腫の照射55部位、頭頸部黒色腫の照射54部位について局所再発率を検討した。

局所再発が確認されたのは、皮膚黒色腫では14部位(14/55、25.5%)、頭頸部黒色腫では20部位(20/54、37.0%)であった。

Kaplan-Meier法による皮膚黒色腫の局所再発率は２年29.8%、５年33.7%、頭頸部黒色腫は２年45.6%、５年45.6%であり、局所再発の殆どは照射後１年以内に起っていた（図２）。手術併用別の局所再発率を同様にKaplan-Meier法で計算すると、皮膚黒色腫は、放射線治療単独は２年、５年ともに72.5%、術前照射は２年、５年ともに0.0%、術後照射は２年、５年ともに27.5%であった。同様に頭頸部黒色腫では、放射線治療単独は２年、５年ともに47.7%、術前照射は２年で20.0%、術後照射は２年、４年ともに46.7%であった。

局所再発確認部位と２年以上の無再発確認部位を対象として２年局所再発率を検討した（以下２年局所再発率）。対象は皮膚黒色腫32部位、頭頸部黒色腫33部位であった。２年局所再発率は、皮膚黒色腫は全体で14/32(43.7%)、放射線治療単独 11/12(91.7%)、術前照射 0/14(0.0%)、術後照射 3/6であり、頭頸部黒色腫は全体で 20/33(60.6%)、放射線治療単独 15/24 (62.5%)、術前照射 1/2、術後照射 4/7 であった。以上の局所再発とTDFの関係を図3-a、3-bに示す。最後に速中性子線のみによる放射線単独治療を受けた部位の２年局所再発率を計算した。皮膚黒色腫では 6/7(85.7%)、頭頸部黒色腫では 7/10(70%)であった。その総線量と分割回数の関係を図4-a、4-bに示した。以上結果を表３にまとめた。

③晩期障害

晩期障害は頭頸部悪性黒色腫の2名に見られた。その内訳は、歯肉部壊死（光子線 40Gy/20f + FN 1320Gy/12f）、下顎骨骨髄炎（光子線 40Gy/20f + FN 1000Gy/10f）であった。

＜考察＞

Conventional radiotherapy での悪性黒色腫の治療結果の報告は、通常の分割照射から large fraction size の照射を含めてその数は多くない。その局所再発率は、観察期間にばらつきがあるが、Klaus R.Trott[2]は 55%（24/44、Skin、Lymph node、1981）、Andrew R.Harwood[4]は9%（4/45、Skin、1983）、Curtisr.Johnson[5]は37%（20/54、Nodal melanoma、1983）、Frank Dancuat[1]は9%（2/23、Head and neck、1980）、Andrew R. Harwood[3]は56%（14/25、Head and neck、Vagina、Anus、1982）、J.Overgaard[6]は31%（11/35、Skin、Lymph node、1985）と述べている。Blake[8]は complete regression rateは速中性子線治療で71%であるが、large fradtion size でのＸ線照射では40%、Systemic chemotherapy では 0%、Arterial chemotherapyでは10-15%と速中性子線の効果が高いことを述べている。また、Blake[7]は MRC cyclotronの16MeV 速中性子線を用いて進行、再発の悪性黒色腫75症例、137部位を中性子単独照射を行った。線量分割法は主に1560cGy/12f/4w または 1395cGy/6f/2w であり（総線量の範囲は1290-1628cGy）、観察期間は中央値 6か月(1-152)であった。これは今回の我々の照射方法と比較すると、速中性子線単独の照射であり、over all timeが短く、分割回数が少なく一回線量が多い。局所再発は10/137(7%)に見られ、局所制御群と線量に差はみられなかったが、晩期障害は線維化が8部位、局所壊死が11部位であり、晩期障害のない群と比して線量が大きい傾向があったと述べている。速中性子線単独照射で照射線量を増すことが局所制御に結び付いていると考えられ、一方、それに伴い増加する晩期障害を避けるべく照射野の縮小などの工夫が必要と考えられた。

＜結語＞

1)1975年-1992年の間に放医研にて速中性子線治療を行った悪性黒色腫の患者 105例のうち皮膚黒色腫49例(55部位)、頭頸部悪性黒色腫46例(54部位)の治療成績を解析した。

2)皮膚黒色腫49例の生存率は5年36.7%、10年34.1%、新鮮症例26例の生存率は5年62.2%、10年57.8%、再発・転移症例23例は5年生存率は0%であった。頭頸部黒色腫46例は5年25.3%、10年8.4%であり、新鮮症例27例は5年生存率30.0%、10年生存率15.0%、再発・転移症例19例は5年生存率17.8%、10年生存率0%であった。

3)局所再発は、皮膚黒色腫では14部位(14/55、25.5%)、頭頸部黒色腫では20部位(20/54、37.0%)であった。２年局所再発率は、皮膚黒色腫は全体で14/32(43.7%)、放射線治療単独 11/12(91.7%)、術前照射 0/14(0.0%)、術後照射 3/6であり、頭頸部黒色腫は全体で 20/33(60.6%)、放射線治療単独 15/24 (62.5%)、術前照射 1/2、術後照射 4/7 であった。

<参考文献>

1) Frank Dancuart, Andrew R.Harwood and Peter J. Fitzpatrick:Radiotherapy of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma of the head and neck. Cancer 45 :2279-2283,1980

2) Klaus R.Trott, Harald von Lieven and Albrecht M.Kellerer. et al:The radio-sensitivity of maliganant melanomas part Ⅱ:clinical study. Int.J.Radiat.Oncol. Biol.Phys.7:15-19,1981

3) Andrew R. Harwood and Bernard J. Cummings et al: Radiotherapy for mucosal melanomas. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 8:1121-1126,1982

4) Andrew R.Harwood: Conventional fractionated radiotherapy for 51 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 9:1019-1021,1983

5) Curtis R.Johanson, Andrew R.Harwood and Bernard J.Cummings et al: 0-7-21 Radiotherapy in nodular melanoma. Cancer 51:226-232,1983

6) J.Overgaard, H.von der Maase, and M. Overgaard: Randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedeles in recurrect or metastatic malignant melanoma. Int.J.Radiat.Oncol. Biol.Phys.11:1837,1985

7) P.R.Blake : The treatment of malignant melanoma by fast neutrons.Cancer Treatment and Research 35:196-213,1987.

8) P.R.Blake:Treatment of malignant melanoma by fast neutrons. Nathanson L. (editor) Basic and Clinical Aspects of Malignant Melanoma 1987 Martinus Nijhoff Publishers. Boston.pp 195-213

9) H.Tsunemoto, Shinroku Morita and Shunji Mori:Characterristics of malignant melanoma cells in the treatment of with fast neutron. Pigment cell research 2:371-378,1989

Table 1. Characteristics of 49 patients with skin melanoma and 46 patients with head and neck melanoma.

	Skin			Head and neck	
Sex					
Male	35	(74%)		23	(50%)
Female	14	(26%)		23	(50%)
Age					
Mean	61.8	(25-86)	Mean	58.1	(28-83)
Primary sites					
Face - neck	14	(29%)	Nasal cavity	15	(33%)
Upper limb	6	(12%)	Gum	11	(24%)
Trunk	4	(8%)	Palate	9	(20%)
lower limb	25	(51%)	Maxillary sinus	4	(9%)
			Lip	3	(6%)
			Nasopharynx	1	(2%)
			Ear	1	(2%)
			Oral floor	1	(2%)
			Base of tongue	1	(2%)
Irradiated sites					
Primary sites	44			45	
Lynphnode	11			9	
Total	55			54	
Fresh cases	31	(63%)		40	(86%)
Without metastasis	26			27	
With lynphnode metastasis	3			12	
With distant metastasis	2			1	
Recurrent cases	18	(37%)		6	(13%)
TOTAL	49	(100%)		46	(100%)

Table 2. Dose fractionation and field size

	Skin	Head and neck
Fast neutrons alone		
Fast neutrons	1553cGy (553-2155) / 5-24f/ 9-59 days	1615cGy (576-1955) / 11-22f / 15-59 days
Boost or mixed beam irradiation		
Fast neutrons	1023cGy (330-1670) / 2-18f/ 4-49 days	1118cGy (330-2159) / 3-19f / 5-74 days
Others	2438cGy (600-5000) / 2-25f / 2-43 days	2701cGy (480-6000) / 1-30f / 1-44 days
Fraction dose (Total dose / fraction)		
Fast neutrons	116.3 (76.9-200)	106.8 (52.3-150)
Others	336.4 (166.6-1000)	286.3 (166-1000)
TDF	103 (33-151)	110 (25-191)
Field size (Fast neutrons)	122.2cm2 (6.23-400)	73.8cm2 (22-216)

Mean (Range)

Table 3. Local recurrence rates of malignant melonoma treated with fast neutron in NIRS

	Skin	Head and neck
Irradiation alone	11/12 (91.7%)	15/24 (62.5%)
Fast neutron alone	6/ 7 (85.7%)	7/10 (70.0%)
Preoperative irradiration	0/14 (0.0%)	1/ 2
Preoperative irradiation	3/ 6	4/ 7
Total	14/32 (43.7%)	20/33 (60.6%)

Figure 1-a.

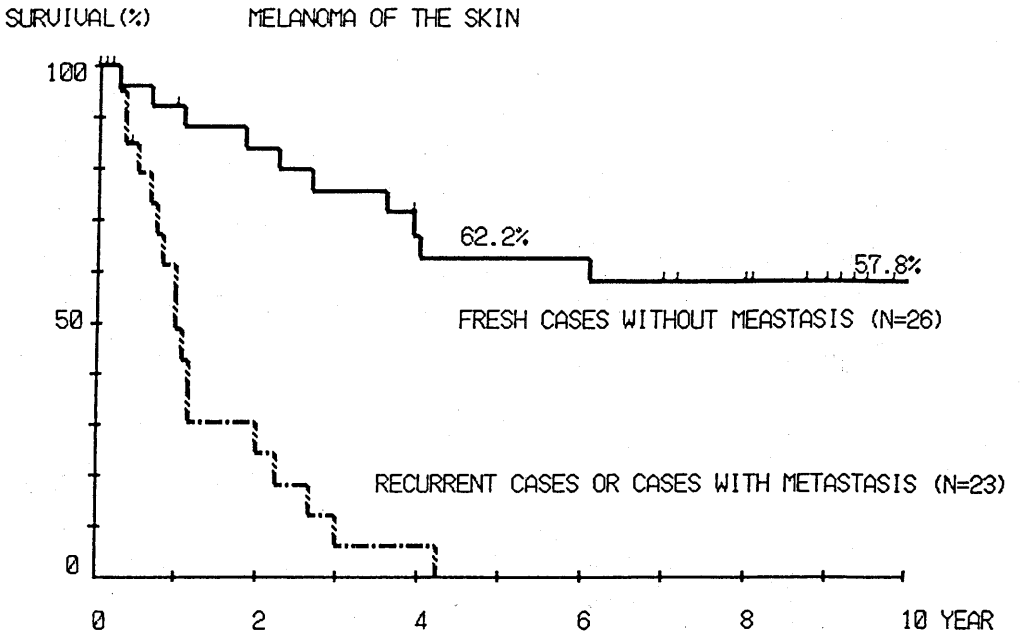


Figure 1-b.

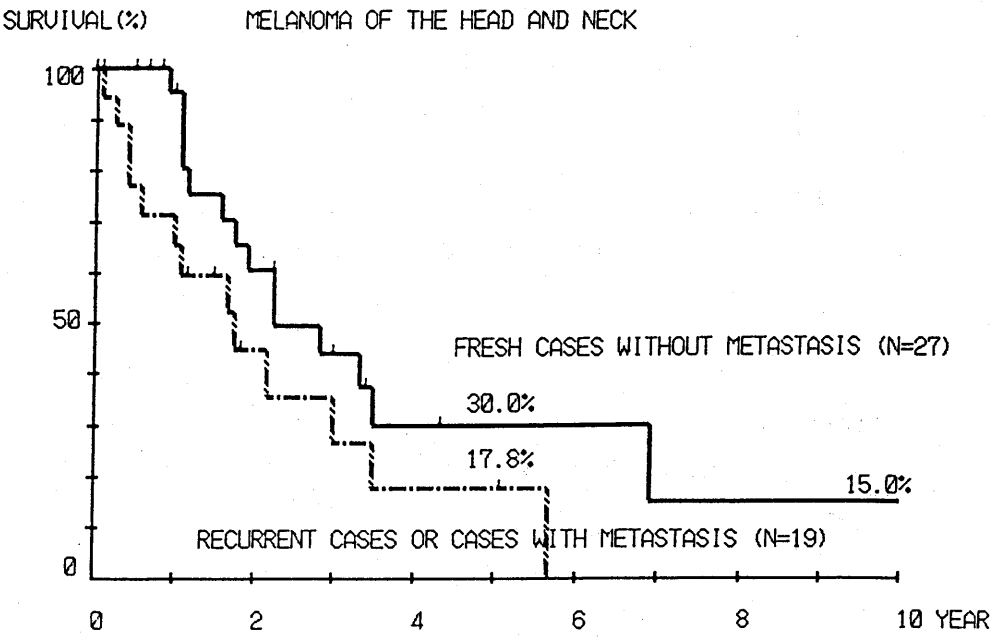


Figure 2.

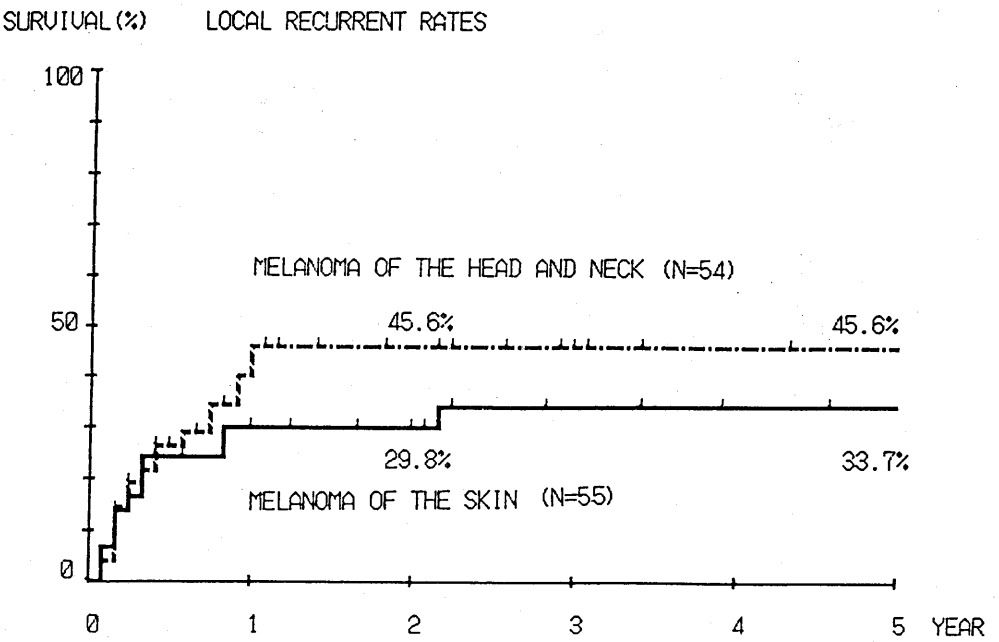


Figure 3-a.

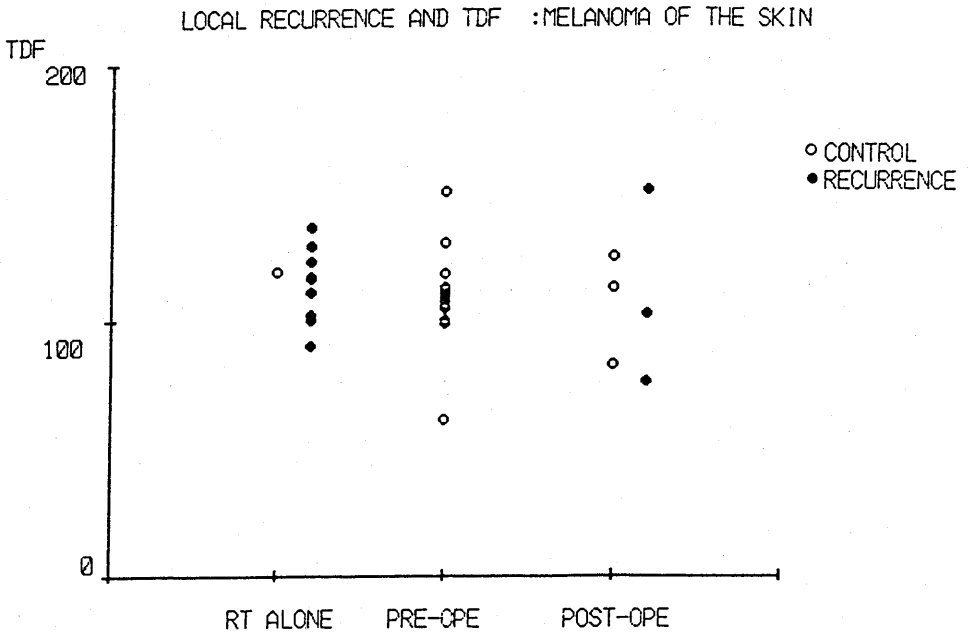


Figure 3-b.

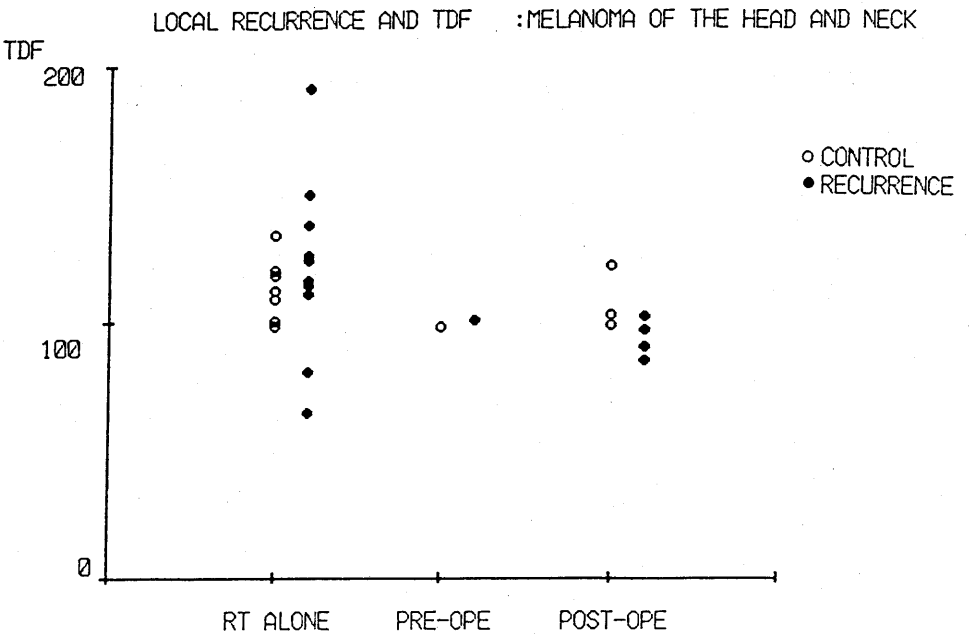


Figure 4-a.

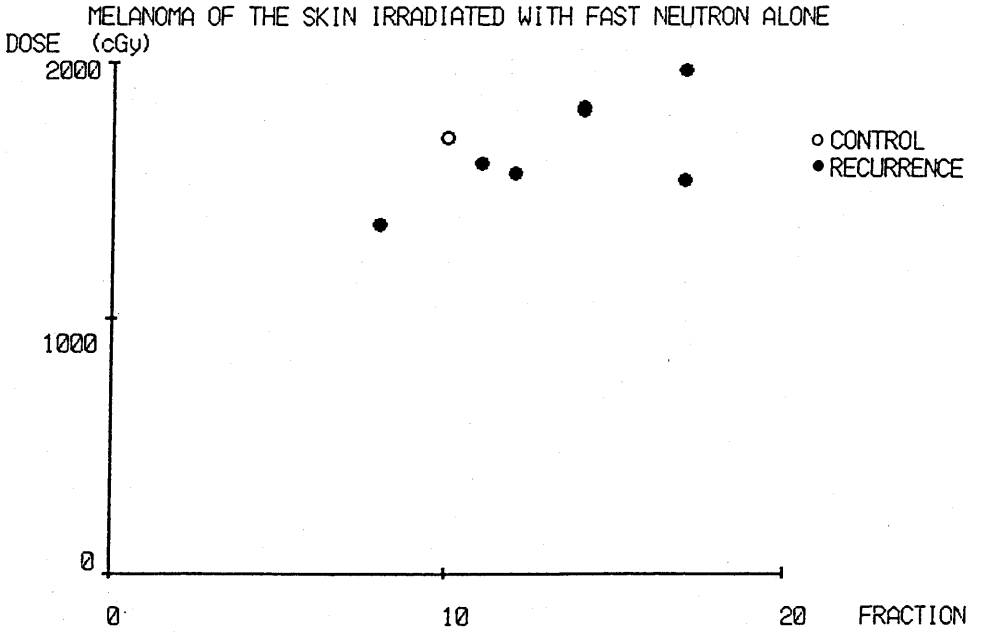
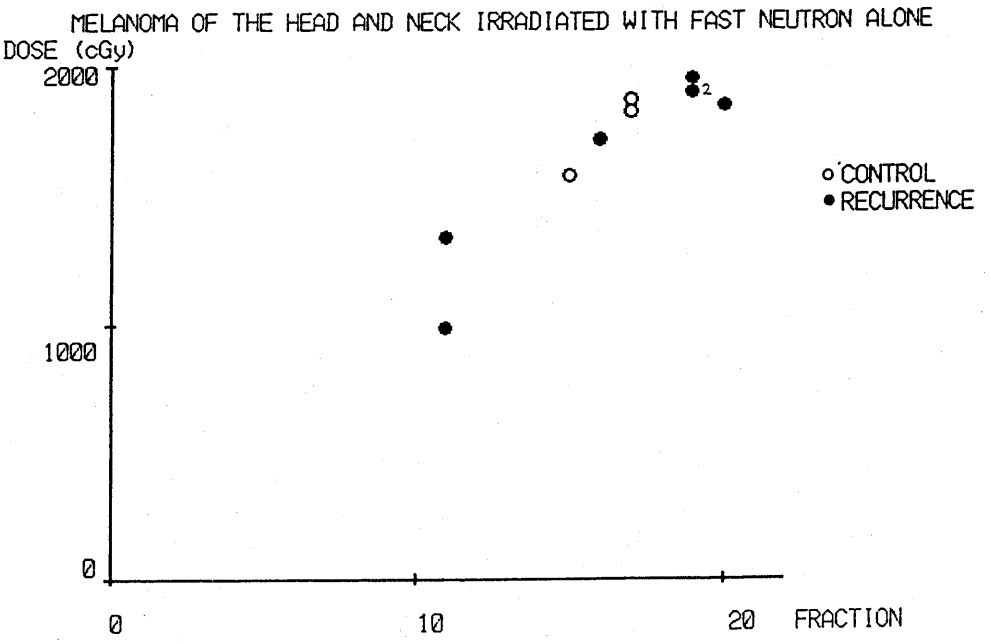


Figure 4-b.



e） 肺

肺癌に対する速中性子線治療

宮本忠昭，高村大，青柳壽幸，安川朋久，溝江純悦，松岡祥介

はじめに

肺は深部臓器癌の一つであるが他の臓器に較べて密度が0.2-0.4と低いので放射線の深部線量分布が改善される。速中性子線の場合も散乱係数はγ線より大きく若干異なるが基本的には同じである[1]。また、肺組織は、皮膚よりもRBEが低いととされる[2]。一方、肺癌の50%以上を占める腺癌はslow growing tumorの代表であり、一般に放射線抵抗性癌と考えられているので速中性子線の良い適応と考えられる[3]。この様な基礎的知見の蓄積とともに肺癌に対する臨床トライアルが、世界の各施設で開始された。最初は、抗腫瘍効果が優れていることが報告された[4,5]。続いて皮膚、脊髄の晩期傷害は強いが、肺組織の傷害は、晩期が急性期より強い傾向は見られるものの[7]、光子線とほぼ同等であることが明らかにされてきた[6,7]。パンコースト腫瘍は原発腫瘍の制御が生存率の向上に反映する。沢田等[8]は13症例のパンコースト腫瘍にたいする速中性子線の治療を報告し生存期間の延長が見られることを報告した。Morita et al[9]は解析対象を32症例に増やし、局所制御率の向上が生存率の向上に反映することを明らかにした。一方、Komaki et al[10]は局所制御率は光子線に較べて有意に優れている(91(10/11)%vs42(19/45)%,p<0.01）ことを報告している。最近では、米国のRTOG[11]が光子線とのランダマイズトライアルにおいて、扁平上皮癌に対して有効性が見られること報告した。一方、Miyamoto et at[12]は、光子線治療の成績を対照において解析し、速中性子線は肺腺癌に有効であると報告した。当論文では、放医研において速中性子線で治療されたすべての肺癌患者の実態を調査し治療成績を解析したのでその結果を報告する。

対象症例と結果

放医研で1975年から1994年12月までの間に294人の原発性肺癌と4人の縦隔腫瘍を併せた298人に対して速中性子線治療が行われた。表－1に示すように、原発性肺癌の新鮮症例（未治療例）は全症例の89.7%に当たる264人であった。新鮮例の内、放射線単独症例は255人で、術前照射1人、術後照射8人であった。再発症例は手術後の10人と放治後の8人の18人、遠隔転移照射例は12人であった。平均年齢は63.88±10.64Gy (31-83),男性 227(77.2%)人、女性は67(22.8%)人である。病理組織別に見ると、腺癌164，扁平上皮癌86,小細胞癌28、大細胞癌3、巨細胞癌1、未分化癌4、腺様嚢胞癌1、組織型無し4、不明3であった。病期は、Ⅰ期:10.2%(30),Ⅱ期:10.9%(32),ⅢA期:25.5%(75),ⅢB期:24.1%(71),Ⅳ期:19.7%(58),不明9.5%(28)であった。平均総線量は、速中性子線(293)1158.83±629.27(90-2286)cGy、光子線(187)4039.52±1505.11(250-7910)cGyであった。全症例のMSTは357±26日、5生率は14.3±0.02%であった。

新鮮症例の内、放射線単独症例に対する速中性子線の治療成績の調査を行った。最初に、小細胞癌と非小細胞肺癌に分けた。非小細胞肺癌は、腺癌と扁平上皮癌のみに対象を絞り、速中性子線単独照射症例と光子線との併用症例（mixed とboost)に分けて検討した。

速中性子線単独照射は84例で、年齢は、平均64.1±10.7才、男68(81%）人、女16(19%)人であった。照射線量は、1970.27±173.77cGy(1221-2286cGy)であった。対象症例の組織型および病期を表－2に示した。腺癌が73例(86.9%)、扁平上皮癌が11例(13.1%)で腺癌が圧倒的に多いが、病期、T,N,M因子の間に有意な相違は見られなかった。生存曲線を全例と病期別とに分けて図－1に示した。全例のMSTは325±54日、5生率は22±6%であった。病期Ⅰの5生率は69±9%,Ⅱ期は25±20%,ⅢAは8.8±8.0%,MSTは318±41日であった。ⅢB期はMST286±42日であり、Ⅳ期はMST212±31日であり、共に5年生存者はいなかった。Ⅰ期とⅡ期以上の間にはp<0.0001で有意差が得られた。

併用群では、単独照射群に比べて、速中性子線および光子線の線量のバラツキが大きく、組織型も多様であり、病期不明の症例も含まれている。速中性子線が扁平上皮癌に比べて腺癌に有効であることはすでに報告した[12]が、今回は、速中性子線単独照射群を除き、比較対象を併用群に限定してこの結果の確認を行った。照射線量に関して速中性子線が2Gy以上でしかも光子線との併用線量が光子線相当線量で40GyE以上の症例を選択し、腺癌と扁平上皮癌との間で治療成績の比較を行った。比較の対象となった全症例は127例で腺癌72例と扁平上皮癌55例である。年齢は、平均で64.7±9.9才、男94人(74%),女33人(26%)、線量は、平均で速中性子線は836.1±3374.26cGy(270-1810cGy)、光子線は4146.65±1473.35cG(720-7500cGy)であった。治療結果を、図－2に示した。10例の追跡不明者を除く117人のMSTは359±43日であり、5年生存率は14.01±

3.04%であった。5生率は速中性子線単独群に比べて有意に低いことが明らかになった。また、117人より病期不明者6人を除いた111人を対象にした病期別の生存率を比べると、Ⅰ期では、MST　975±767日、5年生存率50±17%、Ⅱ期はMST 389±111日、ⅢAはMST 362±113日,ⅢB期はMST 359±63日,Ⅳ期はMST 184±46日であった。Ⅰ期とⅡ期以上の生存率の間にp=0.037で有意差がみられた。一方、比較の対象となる両群の症例の年齢、男女比および病期と速中性子線および光子線の総線量を表－3に示した。両群間で年齢、男女比、総線量、病期に有意差は見られなかった。両組織間の生存率(図－4）を見ると、腺癌では19.8±5.0%は扁平上皮癌では5.2±3.5%であり、log-rankでは有意差は見られなかったが、WilcoxsonではP=0.001で有意差が得られ腺癌に対する速中性子線の有効性が再度確認された。

小細胞肺癌28例に対して転移巣の照射をした3例を除き胸部照射(TRT)を行った25例を対象に解析を行った。25症例の生存曲線より、当症例のMSTは391±60日,2,3,5生率 25.75±12.14%であることがわかった。このうち、最近の13例は、千葉大呼吸器内科と共同研究対象症例である。限局型(LD)に対するCDDP/VP化療4コースとTRTとの併用トライアルで、TRTは化療2コース後に、先ずX線で40Gy照射し続いて原発を含む残存巣局所に速中性子線6Gyをboostした。結果は、図－5に示すようにX線単独のTRTに比べて局所制御率の向上が得られつつある。

結論および考案

肺癌に対する速中性子線の臨床研究において、放医研は優れた抗腫瘍効果が治療成績の向上につながることを世界に先がけてパンコースト腫瘍で証明した。引き続いて、放射線抵抗性とされる肺腺癌に対する速中性子線の有効性が明らかにした。今回の最終調査においても、速中性子線単独群および併用群における病期Ⅰの5生率は、それぞれ70%と50%と他の病期とは有意差もって優れた成績が得られた。これは、従来報告されているⅠ期肺癌に対する放射線治療の成績[13] (5生率:20-30%)を著しく改善するものであり、速中性子線の優れた局所制御率が生存率に反映した結果と考えられる。特に1990年4月より1994年12月まで行われた、肺腺癌に対する速中性子線単独照射のトライアルでは、重粒子線治療を念頭に置き、CTによる治療計画を開始するとともに、回転式全身固定装置を開発しシェルで患者を固定し再現性のある位置決めを行うことに成功した。これにより、ポートに対して安定した斜行照射も可能となったためより優れた線量分布で照射ができるようになった。当研究では、さらに肺腺癌に対する至適照射線量を明らかにするため、脊髄線量を8Gy以下に抑え、肺門・縦隔線量を12-14Gyとした上で、原発への線量を20Gyと22Gyに分けたトライアルを行った。その結果、治療成績（生存率）は、図－1と同等の成績が得られた。当研究では、局所制御が詳しく検討された。30cm^{2}以下の原発腫瘍に対する局所制御率は20Gy群は30%の再発が見られたが22Gy群では再発が見られていないことから22Gyが至適線量であることが証明された(図－6)。

肺腺癌に対する速中性子線の有効性は、今回の調査でも明らかにされた。しかし、扁平上皮癌に対する有効性を報告している米国とは異なる結果となった。日米両国の生存曲線の相違はについて少なくとも2つのことが考えられる。一般に遠隔転移の多い腺癌の治療成績が扁平上皮癌に劣ることが予測されるが、わが国の病期別の手術成績を見ると手術成績の良い早期の段階では明確な差は証明されていない。日本では腺癌が多いこと、腺癌は扁平上皮癌に比べて悪性度においてよりheterogenousな集団であると考えられている。今回対象とした光子線併用症例でも有意差は見られなかったが、表－3に示すように、扁平上皮癌に比べて腺癌に病期Ⅰの症例が多い傾向が見られた。我々の腺癌症例には速中性子線に感受性の高い悪性度の低い腺癌が多く含まれているのかもしれない。第二は、線量配分の相違である。両国の速中性子線では、総線量には相違はないが、米国では、週4回照射で、16回4週間で治療を終了している。放医研では週3回、18回で6週間である。一般に、腫瘍幹細胞の再生の速い扁平上皮癌に対しては照射時間が短い方が有利であるとされる。この様な線量配分の相違にも原因があるのかもしてない。

いずれにしても、過去20年およぶ放医研の肺癌に対する速中性子線の治療経験から、速中性子線の肺腺癌の局所制御が扁平上皮癌に勝るとも劣らないこと、組織型の相違に関係なく良好な局所制御率が得られたこと。これによってⅠ期肺癌の放射線治療成績が著しく向上したこと。また速中性子線の原発腫瘍の至適制御線量が22Gyであることが明らかになった。この結果、肺癌に対する高LET放射線の適応を一層明確する事ができたと考えられる。

謝辞　当研究は20年におよぶ長期の臨床研究である。この間に当研究に直接間接に関わられた放医研旧病院部の諸先生方をはじめ千葉大医学部肺癌研究施設、千葉県がんセンター当諸施設の諸先輩、諸先生方に心より感謝いたします。

文献

1 中村　譲、古川重夫、飯沼武他：放医研サイクロトロンによる速中性子線の胸部不均質組織の境界領域の線量分布、日放医6 97- 104, 1986

2 Hornsey S., Kutsutani Y.,: Damage to mouse lung with fractionated neutrons and X-rays. Brit. J. Radiol. 116 171-174,1975

3 Batterman J.J.,Breur K.,Hart G.A.M.et al : Observation on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays. Europ. J. Cancer 5 539-548,1981

4 Eichhon H.J. Lessel A : A comparison between combined neutron-and telecobalt-therapy with telecobalt-therapy alone for cancer of the bronchus. Brit. J. Radiol. 49 880-882,1976

5 Schnabel K., Vogt-Moyopf I., Berberich W.,et al : Vergleich einer neutronen-mit einer photonenbestrahlung des bbronchialkarzinomas. Strahlentherapie 159 458-464,1983

6 飯野　祐、熊沢昭良、伊藤彬他：肺癌に対する速中性子線治療　癌の臨床 29 708- 712, 1983

7 Laramore G.E.,Bauer M., Griffin T.W. et al : Fast neutron and mixed beam radiotherapy for inoperable non-small cell carcinoma of the lung Am. J. Clin. Oncol. 9 233-243,1986

8 沢田勤也、福間誠吾、関保雄他　：Pancoast型肺癌に対する速中性子線治療について 癌の臨床　29 111-114,1983

9 Komaki R.,Mountain C.F.,Holbert J.M.,wt al : Superior sulcus tumors: treatment selection and results for 85 patients without metastases(Mo) at presentation. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.,19 31-36,1990

10 Morita S., Tsunemoto H., Miyamoto T.,et al : Fast neutron radiotherapy for superior sulcus, Pancoast tumor. J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol. 3 27-33,1991

11 Koh W.J., Krall J.M., Peter L.J., et al : Neutron vs photon radiaion therapy for inoperable regional non-small cell lung cancer: results of a multicenter randamized trial. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 27 499-505, 1993

12 Miyamoto T., Yasukawa T., Satou S., et al : Fast neutron radiotherapy of non-small cell carcinoma of the lung. Internal J Oncology 4 193- 199,1994

13 宮本忠昭：非小細胞肺癌の放射線療法、第33回日本癌治療学会総会、Educational Book , 320-323 1995

表 1　放医研における肺癌に対する速中性子線治療症例の内訳
(1975-1994.12)

治療区分		294
新鮮症例		264
放射線治療単独		255
術前照射		1
術後照射		8
再発症例		18
術後再発		8
放治後再発		10
遠隔転移症例		12
年齢		63.63 ± 10.75 (31-83)
性別	男	227 (77.2%)
	女	67 (22.8%)
線量	FN	1158.8± 629.2(90-2286)cGy
	X	4039.5 ±1505.1(250-7910)cGy

病理組織		
腺癌	164	55.8%
扁平上皮癌	86	29.3%
小細胞癌	28	9.5%
未分化癌	4	1.4%
大細胞癌	3	1.0%
巨細胞癌	1	0.3%
腺様嚢胞癌	1	0.3%
組織診なし	4	1.4%
不明	3	1.0%

病期 I	30	10.2%
II	32	10.9%
IIIA	75	25.5%
IIIB	71	24.1%
IV	58	19.7%
不明	28	9.5%

T1	29	10.2%	N0	52	17.7%	M0	212	72.1%
2	101	34.4%	1	49	16.6%	1	58	19.7%
3	84	28.6%	2	97	33.0%	不明	24	8.2%
4	53	18.0%	3	60	20.4%			
不明	27	9.2%	不明	36	12.2%			

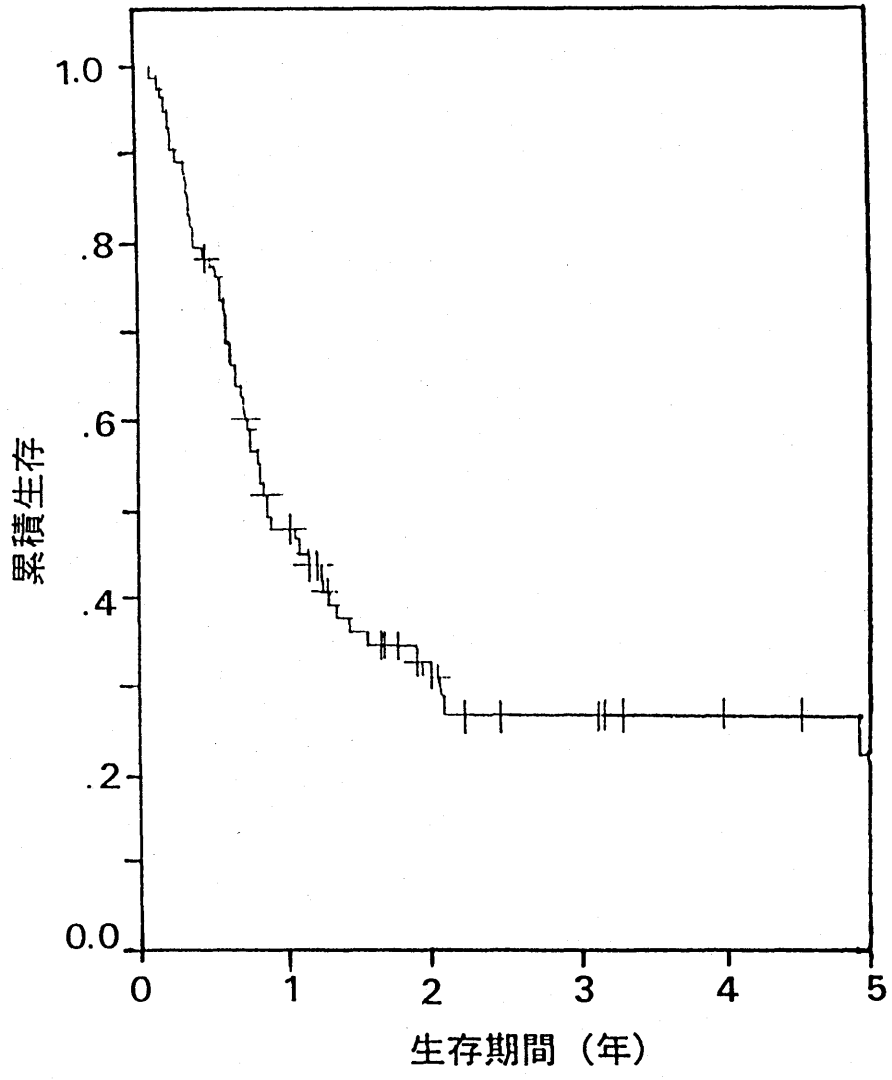
表 2　速中性子線単独照射症例(84)

年齢			64.13 ±10.73(37-83)才					
性別			男　６８(81%)			女　１６(19%)		
線量			1970.27±173.77(1221-2286)cGy					
組織型			腺癌　７３(86.9%)			扁平上皮癌１１(13.1%)		
病期	Ⅰ			２１	25.0%			
	Ⅱ			6	7.1%			
	ⅢA			１８	21.4%			
	ⅢB			１５	19.7%			
	Ⅳ			２４	28.6%			
T1	19	22.6%	N0	27	32.1%	M0	60	71.4%
2	32	38.1%	1	11	13.1%	1	24	28.6%
3	17	20.2%	2	27	32.1%			
4	16	19.0%	3	18	21.4%			
			不明	1	1.2%			

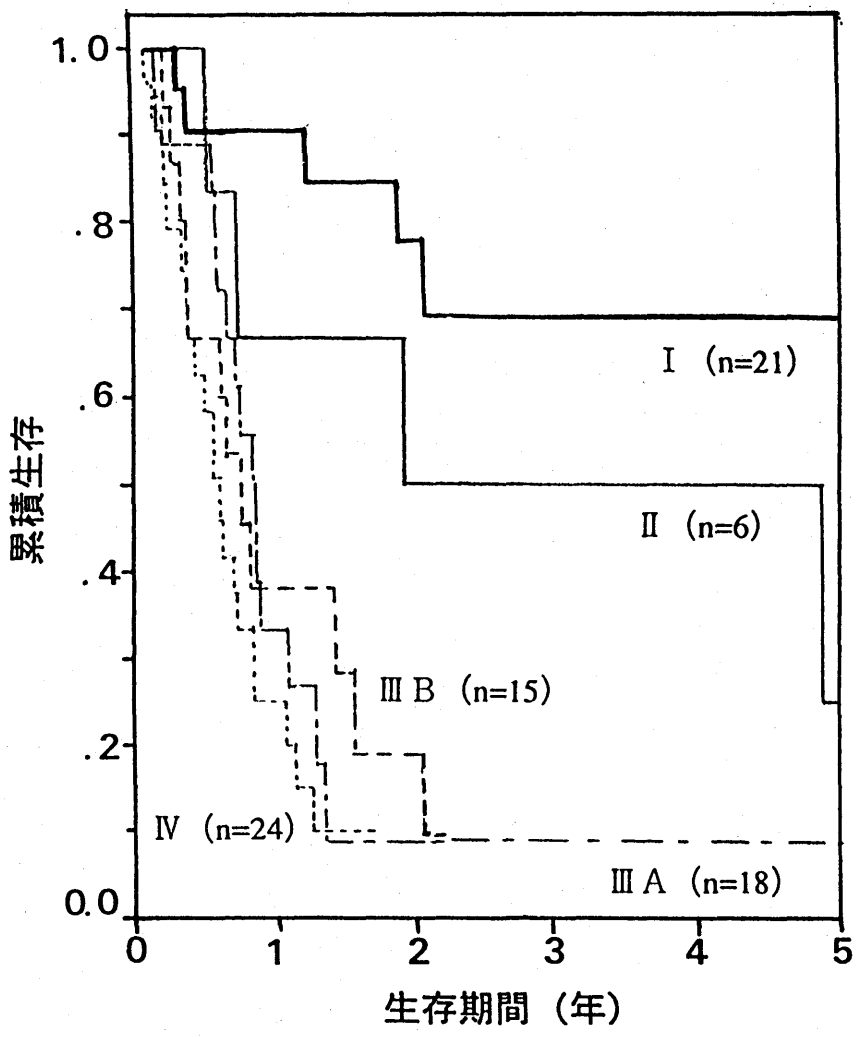
表－3　速中性子線と光子線の併用(mixed/boost)症例（N＝１２７）

組織型		腺癌　n＝７２	扁平上皮癌　n＝５５
年齢		64.08± 10.73才	65.63± 8.66才
性別		男　４９　女　２３	男　４５　女　１０
線量	速中性子線	864.48± 386.39cGy	799.00 ± 357.84cGy
	光子線	3908.91± 1457.73	4457.87±1448.13
病期	Ⅰ	7　9.92%	1　1.18%
	Ⅱ	8　11.11%	13　23.63%
	ⅢA	18　25.00%	17　30.90%
	ⅢB	25　34.72%	14　25.45%
	Ⅴ	11　15.28%	6　10.90%
	不明	3　4.17%	4　7.27%
Ｔ因子	1	7	2
	2	３０	１７
	3	２１	２０
	4	１３	１３
	不明	1	3
Ｎ因子	0	１６	2
	1	１５	１５
	2	１６	２４
	3	２１	7
	不明	4	4
Ｍ因子	0	６０	４６
	1	１１	6
	不明	1	3

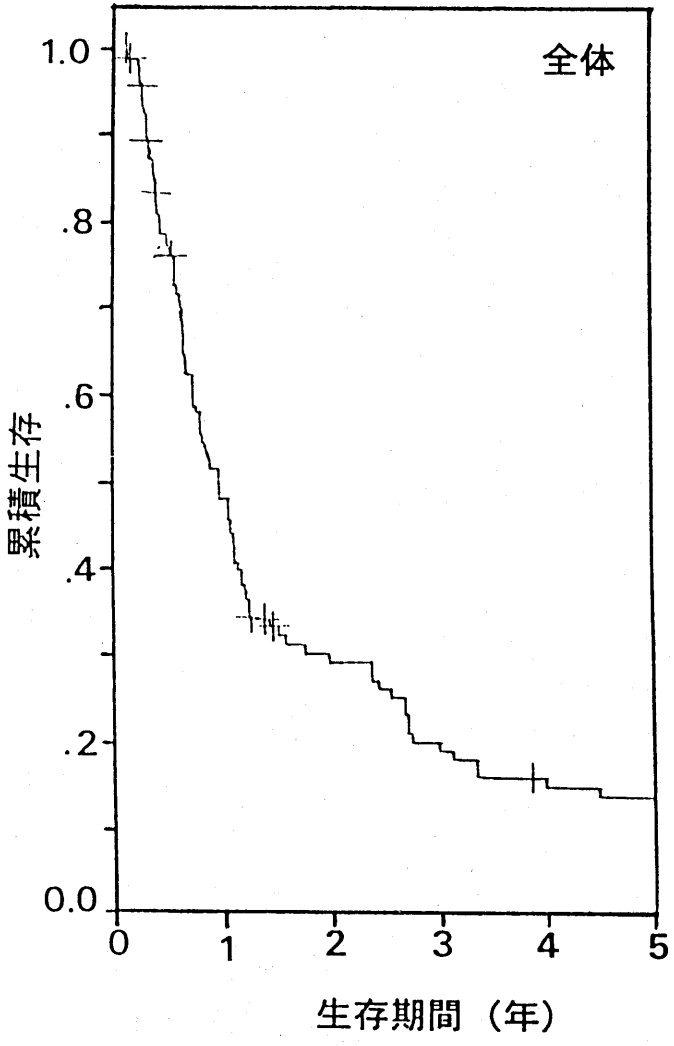
図－1a　速中性子線単独治療症例(n=84)の生存率曲線



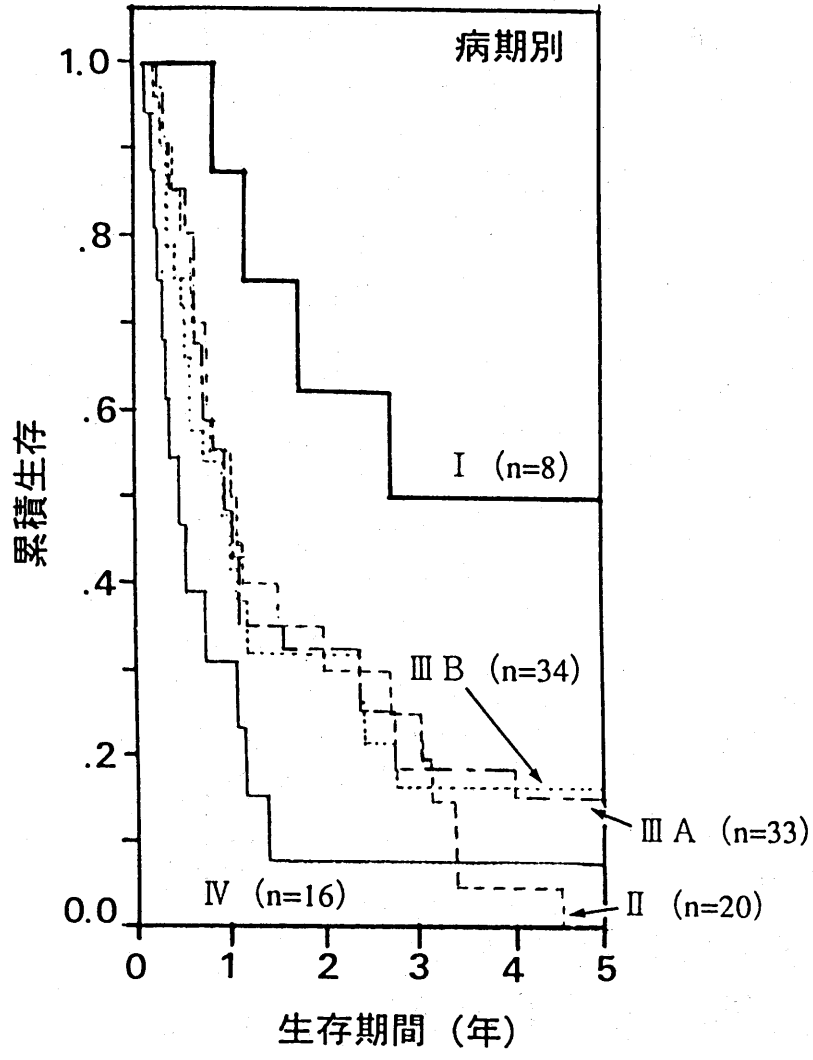
図－1b　速中性子線単独照射症例(n=84)の病期別生存率



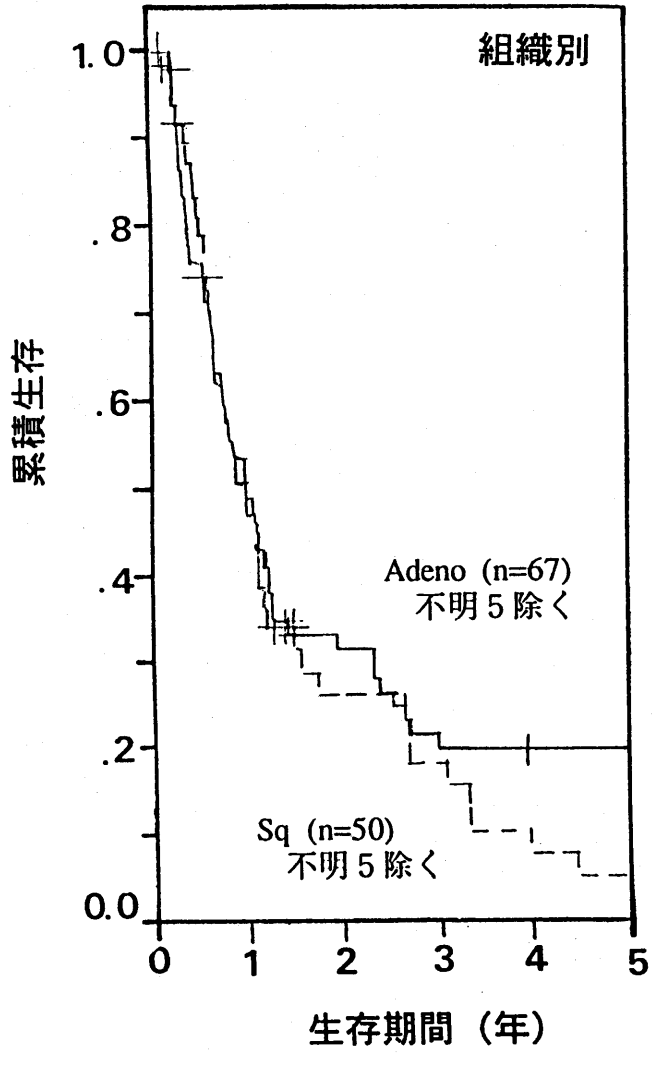
図－2a　速中性子線＋光子線
併用症例(n=117)



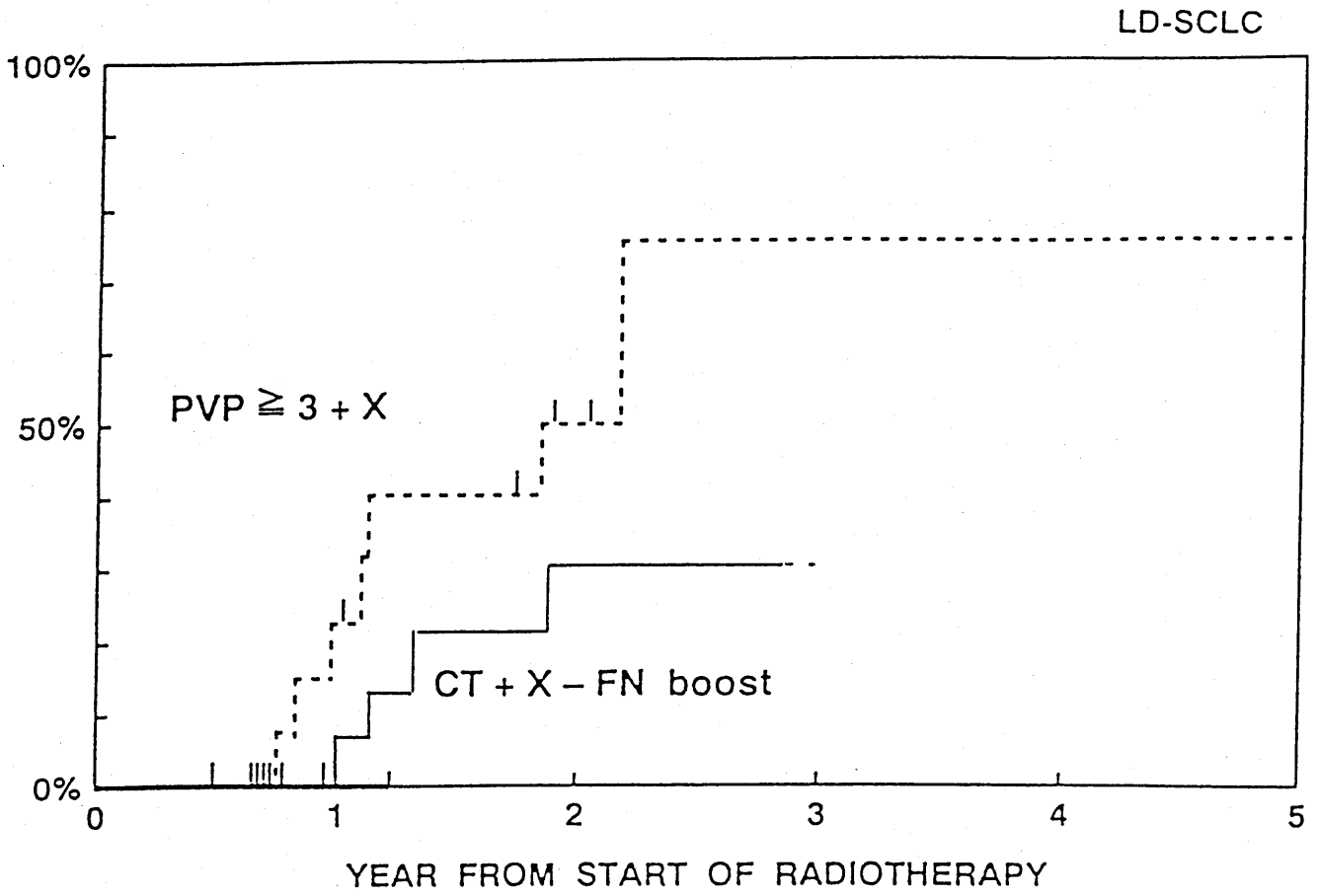
図－2b　速中性子線＋光子線
併用症例(n=111)



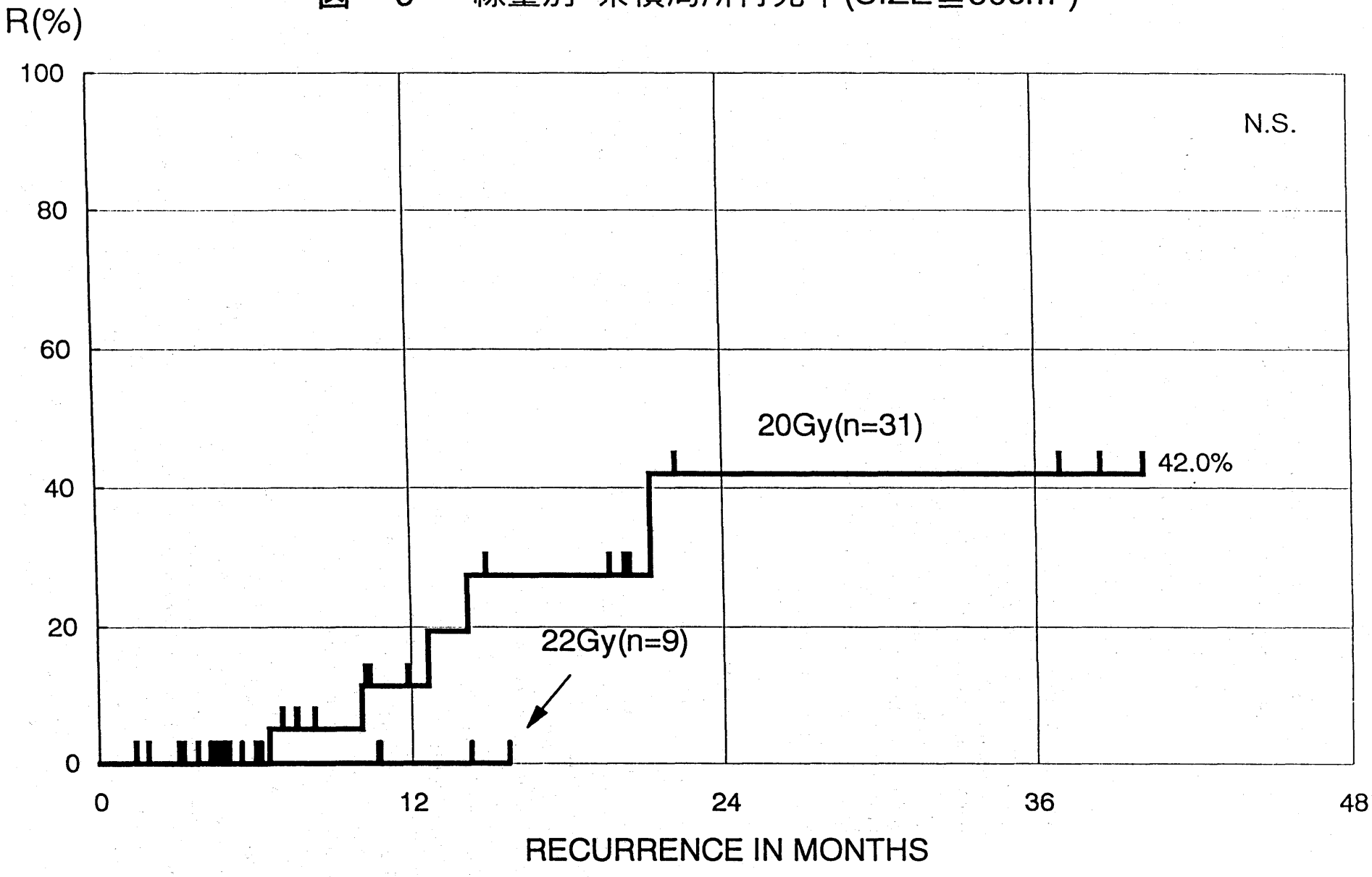
図－3　速中性子線＋光子線
併用照射症例 (n=117)
腺癌 対 扁平上皮癌



図－4　局所累積再発率


LD-SCLC
100%
50%
0%
PVP ≧ 3 + X
CT + X − FN boost
0
1
2
3
4
5
YEAR FROM START OF RADIOTHERAPY

図－5　線量別 累積局所再発率(SIZE≦30cm^2)



日放腫会誌 *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 3: 27-33, 1991

FAST NEUTRON RADIOTHERAPY FOR SUPERIOR SULCUS, PANCOAST TUMOR

Shinroku MORITA, Hiroshi TSUNEMOTO, Tadaaki MIYAMOTO, Shinichiro SATO and Kenjiro FUKUHISA

(*Received 24 August 1990, accepted 22 November 1990*)

Abstract Thirty-two previously untreated patients suffering from superior sulcus Pancoast tumors of the lung were treated with fast neutron beams (30 MeV d-Be) between 1975 and 1988 at the NIRS. A high irradiation dose (average dose: TDF 113) was administered with a large field to cover subclinical deposits utilizing a shrinking field technique. Local control of the tumor mass was observed in 44% of the patients, greatly improving chances for prolonged survival. Median survival was 21.1 months for patients with local control versus 10.4 months for those with local failure. The relative five-year survival rate was 20% for the total (n=32), 34% for stage III A (n=12), 15% for stage III B (n=16) and 0% for stage IV (n=4). Radiation therapy achieved pain relief for 62.5% of patients. Radiation myelopathy developed in one long-surviving patient, but complications from radiation were, otherwise, mild to moderate

Key words: Fast neutron irradiation, Superior sulcus lung cancer, Pancoast cancer.

INTRODUCTION

Fast neutron radiotherapy was started in November 1975 at the NIRS, Chiba, Japan. A total of 1805 patients with localy advanced or radioresistant malignant tumors were treated through the end of 1989.

Fast neutrons have the following radiobiological properties of high LET (Linear Energy Transfer) radiation: ① lower Oxygen Enhancement Ratio (OER), ② less variation in radiosensitivity among cell lines and conditions of cells (in a cell cycle or in the degree of oxygenation), ③ greater RBE (Relative Biological Effectiveness) in slow growing tumors which are commonly radioresistant to photons.

Tumors located at the apex of the lung have been well described by Pancoast[1,2]. These tumors characteristically invade surrounding structures including the pleura, posterior part of the ribs, vertebrae, and brachial or cervical sympathetic nerve plexuses. Thus, most patients suffer from severe pain in the shoulder, chest or arm, numbness or atrophy of the arm, and Horner's syndrome.

Treatment of choice has been a controversial subject. As curative resection was generally not feasible due to the tumor location[3], preoperative radiotherapy was employed[3-6].

The postoperative complication rate was, however, unacceptably high[5,6], and no five-year survivor among those patients with positive mediastinal nodes were reported[3,4]. Radiotherapy alone with high energy, high dose and wide field was prefered[7] with some recommended surgery, either alone or combined with interstitial irradiation[8,9]. The purpose of this paper is to evaluate the efficacy and radiobiological advantages of fast neutrons in the treatment of Pancoast tumor of the lung.

METHODS AND MATERIALS

1) Characteristics of neutrons

The fast neutron beams used were produced by bombarding a thick beryllium target with 30 MeV deuterons. A distribution of lineal

森田 新六, 恒元 博, 宮本 忠昭, 佐藤 眞一郎, 福久 健二郎
Hospital Division, National Institute of Radiological Sciences (NIRS), 4-9-1, Anagawa, Chiba-shi 260, Japan.

Table 1. Clinical stages by TNM classification of 32 previously untreated patients

Stage	No.	T2	T3				T4			
		N2	N0	N1	N2	N3	N0	N1	N2	N3
III A	12	1	5	4	2	-	-	-	-	-
III B	16	-	-	-	-	4	1	-	5	6
IV	4	-	-	-	1	1	1	-	1	-
Total	32	1	17				14			

* Sites of tumor invasion in T4 cases: mediastinum; 3 patients; vertebral body; 11 patients.

energy transfer in the neutron beam ranged from 10 to 1000 KeV/μm, which was high LET radiation.

The depth dose, and dose distribution obtained at a source skin-distance (SSD) of 175 cm were about the same as those of Co-60 gamma rays at SSD 65 cm. The maximum build-up was 5 mm below the surface. The output dose rate was 42 cGy/min. (n. γ.) for an 11.4 cm×11.4 cm field at a source-target-distance (STD) of 200 cm. Gamma ray contamination was estimated to be less than 4%. Target doses were prescribed with the biologically equivalent TDF (Time Dose and Fractionation). For cases with curative intent TDF 110-120 were delivered, either with neutrons alone or in a mixture with photons, called a mixed beam schedule or neutron boost.

2) Patients

Thirty-two previously untreated patients were treated between 1975 and 1988. There were 28 men four women. Ages ranged from 31 to 71 years with an average of 60.1 years. Patients were classified according to the UICC TNM classification (1987). Twelve patients had stage III A disease, one T2N2, five T3N0, four T3N1, and two T3N2. Sixteen patients had stage III B disease, four T3N3, one T4N0, five T4N2, and six T4N3. Four patients had stage IV disease, T3N2M1, T3N3M1, T4N0M1, and T4N2M1. T4 lesions invaded to mediastinum in three patients and vertebral body in 11 patients (Table 1). Histological classification was ① adenocarcinoma: 17 patients (53%), including eight with a poorly differentiated type, ② squamous cell carcinoma: 10 (31%), ③ large cell carcinoma three (9%), and ④ small cell carcinoma: two (6%).

3) Irradiation methods

Three patients (9%) were treated with fast neutrons alone and the others (91%) with a mixture with photons. A target volume included the primary tumor, supraclavicular nodes area, vertebral bones, nerve plexuses, upper and midmediastinal and hilar nodes area, and irradiated with anterior-posterior parallel opposed ports with an average size of 169.6 cm^2. The spinal cord and the hilum were spared after TDF 66 (40 Gy equivalent), and a boost dose of TDF 49 (30 Gy equivalent) was delivered to cover the gross tumor with an average portal size of 102 cm^2.

As neutron beams were available three days a week, the standard dose with neutrons alone was determined to be 1620 cGy/18 Fx./6 weeks (TDP 100), based on an RBE value of 3.0.

The average prescribed dose was TDF 113.7 in total patients, TDF 113.2 in mixture with photons and TDF 118.0 in the neutrons-alone group.

RESULTS

1) Local control rate

Complete disappearance or possibly a scarred tumor mass about six months after treatment was observed in 14 patients (44%) and local residual or recurrence of tumor occurred in 18 patients (56%). Local control rate of each stage was 33% (4/12) for stage III A, 50% (8/16) for stage III B and 50% (2/4) for stage IV. (Table 2)

2) Survival

The median survival of the six surviving

Table 2. Local control rates by stage

Local status	Stage			Total
	III A	III B	IV	
Controlled or scarred	33%(4/12)	50%(8/16)	50%(2/4)	44%(14/32)
Residual or Recurrence	67%(8/12)	50%(8/16)	50%(2/4)	56%(18/32)

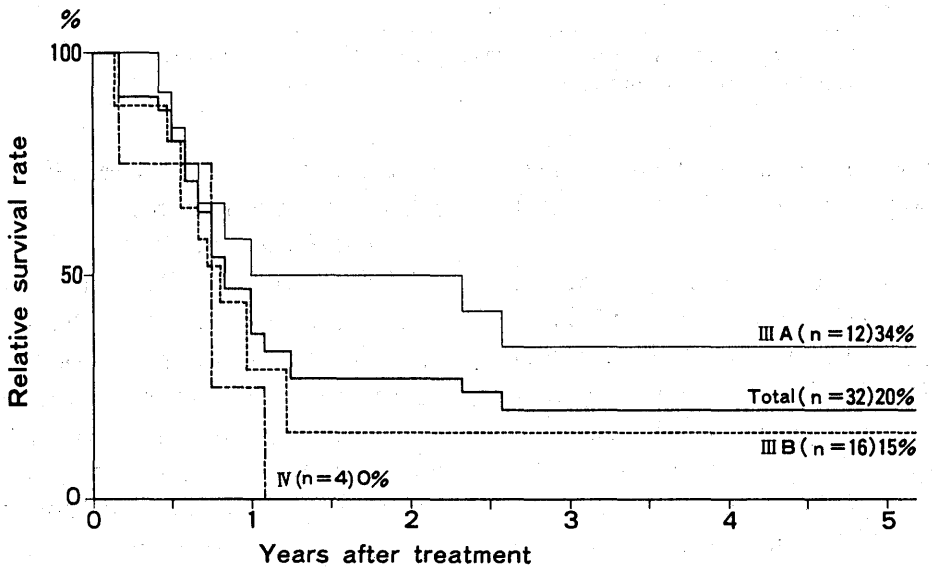


Fig. 1. The relative survival curves of fast neutron irradiated patients with Pancoast lung cancer (1975-1988, NIRS). No significant statistical differences were observed between III A vs III B (χ^2 test=1.226), III A vs IV (χ^2 test=2.374), or III B vs IV (χ^2 test=0.451).

patients is 55.3 months (6 to 96 months), 73.2 months for the four patients whose cancers were locally controlled, and 19.5 months for the two patients with local failure.

Twenty six patients died in one to 69 months. The median survivals were 14.8 months for all patients, 21.9 months for 10 with local control, and 10.4 months for 16 with local failure.

Five patients survived over 60 months (67 to 106 months). The relative five-year survival rates were 20% for all patients, 34% for stage III A, 15% for stage III B and 0% for stage IV (Fig. 1).

Considering the T factor, the five-year survival rates were 29.8% for T3 patients and 8.6% for T 4 (Fig. 2). Considering the N factor, the five-year survival rates were 27.5% for N0 and N1 patients, 22.5% for N2, and 11.4% for N3. (Fig. 3)

3) Histologic type

No statistical difference in patient distribution was found in two histologic type groups of adenocarcinoma (Ad) vs squamous cell carcinoma (Sq). Local control was achieved in eight of 17 Ad patients (47%) and two of 10 Sq (20%). Four Ad patients are still living 6 to 100 months after their treatment, but there are no survivors among the Sq patients. The median survival rate was 19.8 months for Ad patients and 10.8 for Sq patients (Table 3).

4) Symptomatic relief

Symptomatic releif was obtained for 20 patients (62.5%). Five patients (15.6%) experienced complete relief and the remaining 15 (46.8%) had partial relief. Four patients (12.5 %) had no change and six (18.7%) developed aggravated symptoms after short term relief. No data was available for the remaining two patients.

5) Causes of death

Twenty six patients were examined, 10

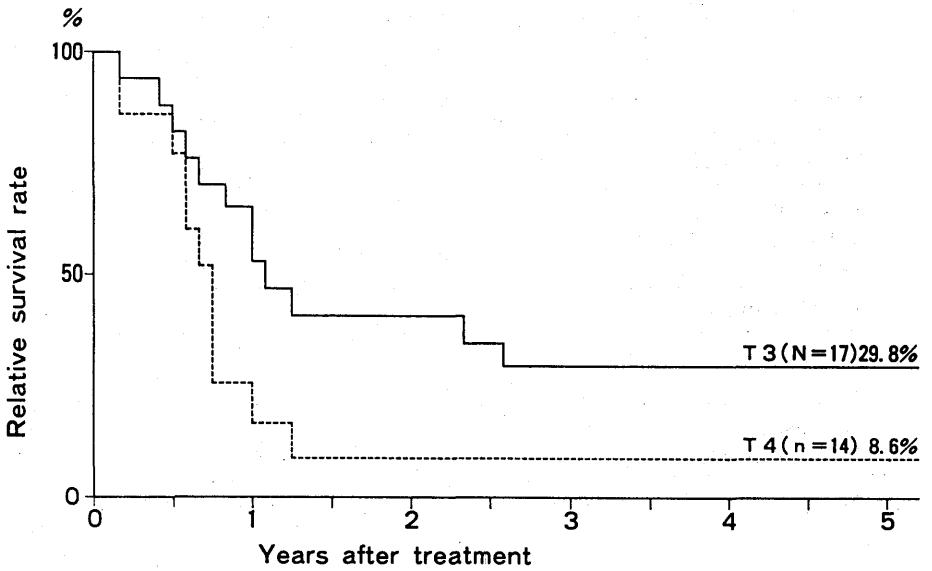


Fig. 2. The relative survival curves related to T factor. Differences at 90% level of risk (χ^2 test=3.418) was statistically significant.

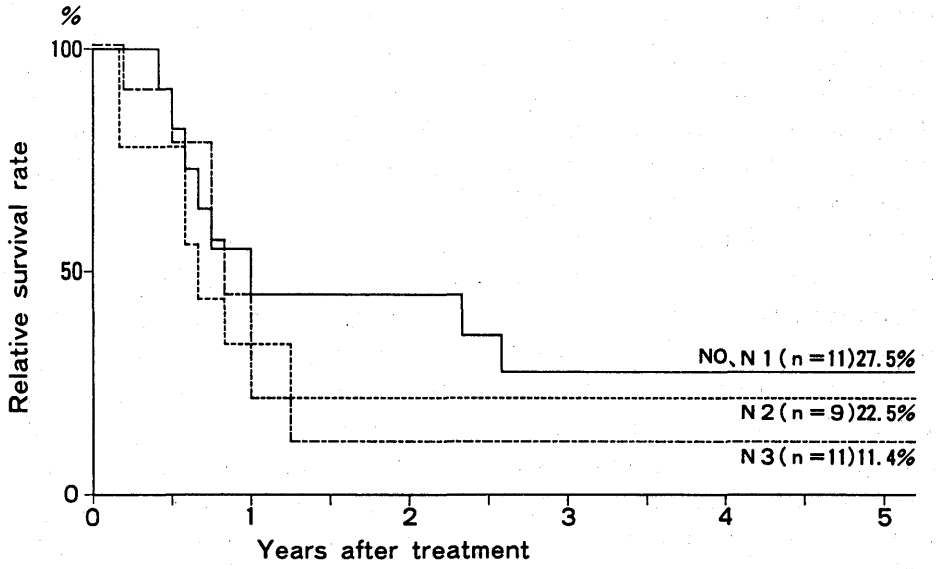


Fig. 3. The relative survival curves related to N factor. No significant statistical differences were observed between N0 and N1 vs N2 (χ^2 test=0.1233), N0 and N1 vs N3 (χ^2=0.5099), or N2 vs N3 (χ^2 test=0.0068).

patients (38.4%) died from a residual or recurrent tumor.

Distant metastasis caused the death in 11 (42.3%). Other diseases accounted for the death of the five remaining patients (15.3%), two from pneumonia, one from heart failure, one from uterine cervix cancer, and one from hemoptysis.

6) Complications

There were no major complications to the skin or subcutaneus tissue. Although moderate fibrotic changes developed in irradiated lung tissue in most patients, no serious symptoms were observed.

Radiation myelopathy with paraplegia developed in one patient in the mixture with photons group almost 2 years after irradiation. Dose to the spinal cord was estimated to be TDF 62 (4000 cGy).

Hemoptysis in the patient mentioned above occurred at 5 years and 7 months after the treatment presumably caused by irradiation.

Table 3. Clinical results of fast neutron therapy for Pancoast tumor by histologic type

(NIRS, 1989)

	Adeno ca	Squamous cell ca
No. of patients	17	10
Average age Stage Average TDF	61.5 III A: 7, III B: 9, IV: 1 113.6	65.0 III A: 4, III B: 5, IV: 1 114.9
Local Control[1)]	8/17(47%)	2/10(20%)
Alive	4 (6-100 months)	0
Deceased[2)] Median Survival	13 (19.8 months)	10 (10.8 months)

1) $\chi^2=0.987$, 2) $\chi^2=1.212$, no significant statistical difference

DISCUSSION

The efficacy of fast neutrons in the treatment of relatively slow-growing tumors was argued by Battermann et al.[10)]. They revealed an RBE of 5.7 for a single fraction and an RBE of 8.0 for multiple fractions of neutrons in the treatment of metastatic adenoidcystic carcinoma of the lung. RBE for most normal human tissue is in the 3.0-3.3 range. So this difference in RBE values could indicate an advantage with neutrons. Actually, salivary gland tumors and prostatic adenocarcinomas, which are slow-growing tumors, were clearly revealed to benefit from neutron therapy in various centers[11)].

Pancoast tumors are considered to be relatively slow-growing[3,4)], and our neutron therapy proved to be beneficial. Our study is not a randomized trial but is comparable to the results of studies concerning the various methods of treatment of Pancoast tumors.

Paulson[3)] combined 30 Gy of preoperative radiation with block resection of the chest wall (completed for 67% of patients), and obtained a five-year survival rate of 34.7%, and a 10-year rate of 29%. However, when hilar or mediastinal nodes were involved, none of the patients survived three years.

Hilaris[4)] reported that six of 38 patients (16%) survived five years or more after interstitial irradiation treatment for unresectable tumors. His emphasis was on a dose two or three times as high as the safe external irradiation dose level.

Komaki[7)] recommended a wider field and higher dose irradiation of photons. Although there were fewer adenocarcinoma patients (8%) and more squamous cell carcinoma patients (38.8%) in her study than ours, the five-year survival rate was 23% (36 patients) with a median dose of 58 Gy over six weeks. She also reported that the most important determinant of survival was local control. The median survival and five-year survival rates of patients with local control were 26.5 months and 45% compared with 6.5 months and 0% for those with local failure. Houtte et al.[12)]suggested that a high dose, 50 Gy or more, of external radiation is not only an alternative to surgery, but may occasionally be curative. The five-year survival rate and median survival were 18% and 17 months. However, survival went up to 40% in the group of patients without bone erosion or scalene lymph node involvement. Ahmad et al.[13)] reported that five year survival rate was directly related to the radiation dose: 4.5% for patients with doses less than 50 Gy, and 20.9% for those with doses of 50 to 60 Gy. The survival rate was also related to the size of the primary tumor (24.9% for T2 tumors compared with 7.9% for T3 tumors), presence of regional adenopathy (5.2% with adenopathy vs 30.2% for T2N0 and 11.6% T3N0), and extent of local spread (osseous and nerve root involvement).

Our five-year survival rate results were: 20% for all patients, 29.8% for T3, and 8.6% for T4. They were 27.5% for N0 and N1 patients, 22.5%

for N2, and 11.4% for N3. These are rather better than the results of the above studies, whereas most of our patients suffered from adenocarcinoma tumors.

We chose fast neutron therapy for following reasons: ① Pancoast tumors are located peripherally in the apex of the lungs, so it is possible to give high doses with little risk of lung complication. ② Neutron RBE is higher in slow-growing tumor, so Pancoast tumors, especially of adenocarcinoma, are more likely to respond well to fast neutron therapy. As the neutron RBE for the spinal cord was reported to be as high as 5.2[14], we encountered one case (3.1%) of radiation myelopathy. Several authors have reported that no major complications occured in patients treated with photon irradiation alone[6,7,12]. Special care must be taken to ensure that irradiating neutrons not to exceed the tolerance of the spinal cord.

CONCLUSIONS

1) Thirty-two patients with Pancoast tumors were treated by fast neutron radiotherapy.
2) Five patients survived over 60 months.
3) Local control was the most important factor for prolonged survival. The median survival was 21.1 months for patients with loal control compared with 10.4 months for those with local failure.
4) The relative five-year survival rate was 20% for all patients, 34% for stage III A, 15% for stage III B and 0% for stage IV.
5) Fast neutrons were more effective for adenocarcinoma than for squamous cell carcinoma.
6) Symptomatic relief was one important result of radiation therapy. This was achieved in 62.5% of the patients.
7) Radiation myelopathy developed in one patient, however, complications on the lung were relatively mild to moderate, despite the larger field and higher doses involved.

REFERENCES

1) Pancoast, H. K: Importance of careful roentgen ray investigations of apical chest tumors. *JAMA* **83**: 1407-1411, 1924.
2) Pancoast, H, K: Superior pulmonary sulcus tumor. *JAMA* **99**: 1391-1396, 1932.
3) Paulson, D. L.: Carcinomas in the superior pulmonary sulcus. *The J. of Thoracic and cardiovascular surgery* **70**: 1095-1130, 1975.
4) Hilaris, B. S., Luomanen, R. K., Beattie, E. J.: Integrated irradiation and surgery in the treatment of apical lung cancer. *Cancer* **27**: 1369-1373, 1971.
5) Attar, S., Miller, J. E., Satterfield, J. *et al*: Pancoast's tumor: irradiation or surgery? *The Annals of Thoracic Surgery* **28**: 578-586, 1979.
6) Devine, J. W., Mendenhall, W. M., Million, R. R. *et al.*: Carcinoma of the superior pulmonary sulcus treated with surgery and/or radiation thrapy. *Cancer* **57**: 941-943, 1986.
7) Komaki, R., Roh, J., Cox, J. *et al.*: Superior sulcus tumor: results of irradiation of 36 patients. *Cancer* **48**: 1563-1568, 1981.
8) Hilaris, B. S., Martini, N.: Interstitial brachytherapy in cancer of the lung, a 20 year experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **5**: 1951-1956, 1979.
9) Takagi, I.: Application of interstitial brachytherapy using afterloading technique for the intra thoracic deep sheated residual malignant tumors. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* **33**: 2095-2101, 1985.
10) Battermann, J. J., Breur, K., Hart, G. A. *et al.*: Observations on pulmonary metastasis in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays. *Europ. J. Cancer* **17**: 539-548, 1981.
11) Griffin T. W., Wambersie, A., Laramore, G. *et al.*: High LET: heavy particle trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **14**: S 83-S 92, 1988.
12) Houtte, P. V., MacLennan. I., Poulter, C. *et al.*: External radiation in the management of superior sulcus tumor. *Cancer* **54**: 223-227, 1984.
13) Ahmad, K., Fayos, J. V., Kirsh, M. M. Apical lung carcinoma. Cancer **54**: 913-917, 1984.
14) Hornsey, S., Morris, C. C., Myers, R. *et al.*: Relative biological effectiveness for damage to the central nervous system by neutrons. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **7**: 185-189, 1981.

要旨：1975年から1988年迄に32例のパンコスト型肺尖部癌の速中性子線治療を行った．癌の浸潤範囲を含む比較的広い照射野に平均線量TDF 113を照射した．局所制御（44%）は生存率を良くする重要な因子であり，局所制御群の平均生存月数は21.1カ月で，非制御群の10.4カ月より優れていた．全体の5年生存率は20%であったが，III A期では34%（12例），III B期は15%（16例），IV期0%（4例）で，5例が5年以上生存した．疼痛の除去は大切な治療目的であり，62.5%に一時的又は完全な効果をみた．放射線脊髄炎は1例の長期生存例に発生したが，肺野の放射線障害は一般的に軽度から中等度であった．

INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 4: 193-199, 1994

Fast neutron radiotherapy of non-small cell carcinoma of the lung

TADAAKI MIYAMOTO, TOMOHISA YASUKAWA, SINICHIRO SATO, KENJIRO FUKUHISA, JUNETSU MIZOE, YOUSUKE MATZUOKA, SHINROKU MORITA and HIROSHI TSUNEMOTO

Hospital, National Institute of Radiological Sciences, Anagawa 4-9-1, Inageku, Chiba City, Japan

Received October 19, 1993; Accepted November 25, 1993

Abstract. To determine the efficacy of fast neutron (FN) for the treatment of non-small cell lung cancer, 112 patients with histologically proven adenocarcinoma or squamous cell carcinoma at a limited stage were studied to evaluate local control and survival, after treatment with either FNs or photons alone. The local control rate of adenocarcinoma in FN-treated patients attained 50%, which was significantly higher than that (<10%) of squamous cell carcinoma in FN-treated patients or that of both histological types of carcinoma in patients treated with photons alone. In accordance with this, the 5-year survival rate for the FN-treated patients with adenocarcinoma was significantly higher than that for FN-treated patients with squamous cell carcinoma or that for photon-treated patients with both histological types of disease. The present study clearly suggests the usefulness of FN in the treatment of adenocarcinoma of the lung, though it was a non-randomized trial.

Introduction

In the late 1960, clinical trials using fast neutrons (FN) for cancer theatment were resumed at Hammersmith Hospital (London, UK) on the basis of early neutron therapy experiences (1) and the anticipated advantages of FN such as preferential killing of hypoxic cells, suppression of repair from sublethal and potentially lethal radiation damage, smaller variation in radiosensitivity during cell cycle phases and so on. By 1988, more than 10,000 patients worldwide had received FN-treatment, and the data indicated efficacy in the treatment of salivary gland tumors, osteosarcoma, soft tissue sarcoma, prostatic carcinoma, melanoma, advanced head and neck tumor and so on (2). Several clinical trials on lung cancer have been reported so far (3-10). However, with the exception of our reports on patients with Pancoast tumors (5,6,12), no study has shown improved long-term survival for lung cancer patients after neutron therapy compared to standard photon therapy (13). We showed in 1991 that Pancoast tumors of 32 lung patients were well-controlled by FN, with prolongation of survival (12). In that study, it was also found that adenocarcinoma tended to be more sensitive to FN than squamous cell carcinoma. In general, FN has proved to be effective in the treatment of radioresistant tumors of certain histological types, such as adenocarcinoma, sarcoma, melanoma and so on. The purpose of the present study was to determine whether or not FN is more effective in the treatment of patients with adenocarcinoma of the lung than those with squamous cell carcinoma in terms of local tumor control and 5 year-survival.

Correspondence to: Dr Tadaaki Miyamoto, Hospital, National Institute of Radiological Sciences, Inageku, Anagawa 4-9-1, Chiba City, 263, Japan

Key words: fast neutron, lung cancer, adenocarcinoma

Patients and methods

Out of 122 patients with non-small cell lung cancer at a limited stage who were treated with either an FN-containing regimen or photons alone from 1975 to 1989 in our hospital, 112 with histologically proven adenocarcinoma or squamous cell carcinoma were entered into this study. Patients underwent complete history and physical examinations, complete blood counts and chemical studies including renal and hepatic function tests, and lung function test. Chest roentgenograms, AP or lateral and tomograms were routinely carried out, the films were primarily used for determining of restaging. If there were any clinical indications, radionuclide bone and brain scans were added. After CT was installed in 1982, thorax, brain and upper abdomen were rutinely examined, these films were also referred to for the restaging as an adjunct. For analysis, the patients were divided into 4 groups; FN-treated patients [64] consisting of adenocarcinoma [36] and squamous cell carcinoma [28], and photon-treated patients [48] consisting of adenocarcinoma [18] and squamous cell carcinoma [30]. The five-year survival of the 112 patients after irradiation was calculated for each subgroup, and the cumulative rate of local failure was also obtained for 80 selected patients consisting of 28,16,10 and 26 in the four groups, respectively. The selection was carried out by excluding patients who died of metastasis alone, radiation-related pulmonary disease, other diseases and unknown causes. Local failure means infield recurrence during observation. Patients were restaged according to the TNM classification system (UICC) of 1987. Performance status (PS) was determined according to the WHO classification of 1979. The PS was scored at less than 3 for all of the patients entered into this study. Whether the patients were treated with FNs or photons were mainly determined according to the availability of the cyclotron

Table I. Patient characteristics.

		FN (64)		X (48)	
		SQ (28)	AD (36)	SQ (30)	AD (18)
Age		67.5 ± 8.5	64.6 ± 10.3	68.8 ± 10.8	65.2 ± 12.9
M/F		25/3	25/11	27/3	12/6
Stage	I + II	7 (25%)	11 (32%)	7 (28%)	6 (36%)
	IIIA	11 (40%)	16 (46%)	18 (60%)	6 (36%)
	IIIB	7 (28%)	7 (20%)	2 (8%)	2 (12%)
	IV	2 (7%)	2 (12%)	1 (4%)	4 (24%)
PS	0	2 (7%)	2 (4%)	2 (6%)	2 (11%)
	1	5 (19%)	7 (20%)	5 (17%)	4 (22%)
	2	9 (32%)	20 (56%)	18 (60%)	9 (50%)
	3	12 (42%)	7 (20%)	5 (17%)	3 (17%)
Dose	(Gy)				
	(TDF)				
X		30.1 ± 18.3	30.1 ± 28.1	64.0 ± 6.7	60.3 ± 7.5
		(50.2 ± 30.5)	(50.2 ± 27.7)	(106.7 ± 11.2)	(100.6 ± 12.6)
FN		11.9 ± 5.8	12.1 ± 5.6		
		(59.9 ± 19.4)	(60.8 ± 28.1)		

machine time when they were referred to our hospital. In our institute, the machine time for fast neutron therapy was set throughout the year with three times intermittent, regular off-periods during one to two months for the machine maintenance.

FN were generated by bombarding a thick beryllium target with 30MeV deutrons. The port was fixed vertically with a mobile jaw collimeter. The depth dose curves of the beams for 10x10 cm^2 field at SSD 175 cm were equivalent to those of telecobalt gamma rays for the same field at 80 cm^2. The dose rate in tissue equivalent plastic phantom was 42cGy (n,γ)/min/30 μA for 11.4x11.4 cm^2 at STD 200 cm. Gamma ray contamination was estimated to be less than 4% in the beam.

The fast neutron therapy consisted of FN alone or neutron boost following photon therapy. The standard schedule of FN alone of 20 Gy/18 fractions/6 weeks and the mixed beam treatment was neutron boost of 10 Gy/10 fractions/3-4 weeks following 40 Gy of photon/20 fractions/4 weeks. Based on a study of early skin reaction to FN, 1620 cGy/18 fractions/ 6 weeks was taken to be 100 in time, dose and fractionation (TDF) in our institute (14). Photons were given from a 10 MeV linear accelerator and occasionally from a ^{60}Co source. The standard schedule of photons alone was 60 Gy/30 fractions/6 weeks. Irradiation portals included a primary tumor, hilar and mediastinal lymphatic nodes with about 1 cm margins.

A supraclavicular region, either ipsilateral or bilateral was included at physician's discretion, depending on the extent of the disease involvement. The shrinking field technique was employed for the gross disease after the first 10 Gy of fast neutrons or 40 Gy of photons. Due to a fixed vertical port, the portal configuration of fast neutrons was restricted; for opposing portals, patients laid either on their back or in a prone position, alternatively and no oblique portals were chosen.

Statistics. Survival and local failure as a function of time after radiotherapy were obtained by using Kaplan-Meier analysis. The differences in survival among groups were examined for statistical significance by using the generalized Wilcoxon test and the logrank test. The X^2 test was applied to test the significance of differences in age, sex, staging, PS and radiation dose among the groups for the survival study (Table I) and in T factor (TNM), tumor size (mm^2) and tumor dose (Gy) among the groups for the local control study (Table V).

Results

One hundred and twelve patients were divided into 4 groups, consisting of 28 FN-treated patients with squamous cell carcinoma, 36 FN-treated patients with adenocarcinoma, 30 photon-treated with squamous cell carcinoma and 18 photon-treated with adenocarcinoma. The patient characteristics in each group with respect to age, sex, stage, PS and radiation dose are shown in Table I. The female-to-male ratio was higher for the patients with adenocarcinoma than for those with squamous carcinoma in the both FN- and photon-treated groups. There was no statistically significant difference in age, clinical stage, PS or radiation dose among the four subgroups. The total treatment dose actually given for fast neutron therapy was 21.4 ± 1.9 Gy in the neutron alone category (12 patients including 3 receiving neutron

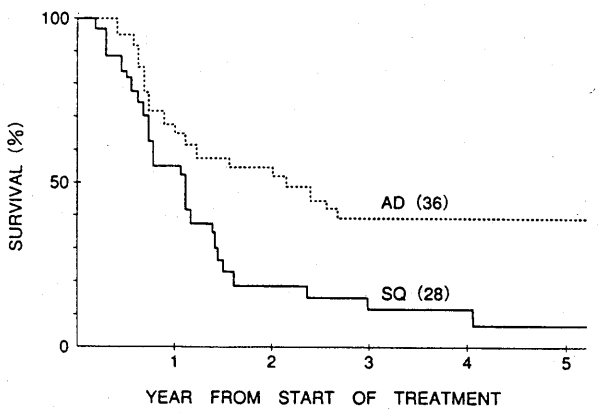


Figure 1. The survival of 64 FN-treated patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma p=0.019.

doses of more than 80% in TDF) and 11.1 ± 3.7 Gy in case of neutron boost following 38.4 ± 10.5 Gy of photon dose (52 patients).

The five-year survival for 64 FN-treated patients after irradiation (Fig. 1) was calculated for 36 adenocarcinoma patients and 28 squamous cell carcinoma patients, respectively. For the patients with adenocarcinoma, it decreased to 40% at three years and thereafter reached a plateau. In contrast, for the patients with squamous cell carcinoma, it decreased to less than 10% at 5 years. As a consequence, the survival of FN-treated patients with adenocarcinoma was significantly higher than that of FN-treated ones with squamous cell carcinoma (p=0.019). On the other hand, the five-year survival curves for 54 patients with adenocarcinoma who were treated with neutrons (36) and photons (18) are shown in Fig. 2a. It is clear that FN were more effective than photon in the treatment of adenocarcinoma of the lung (p=0.03). In contrast, survival curves (Fig. 2b) for 58 patients with squamous cell carcinoma who were treated with either FN or photon alone indicated that there was no difference in the survival between the two treatment groups.

For each subgroup, the causes of death are shown in Table II. The patients with squamous cell carcinoma tended to have failed due to infield recurrence whereas the patients with adenocarcinoma due to metastasis, though the difference was not significant. There was no significant difference in the other causes of death among them. In addition to 9 lung injury fatalities within 5 years after the start of treatment, three patients developing fatal lung complications after 5 year-survival were documented as shown in the number in parentheses in Table III, which indicate two patients who died of pneumonia and one who died of hemoptysis. Such a cause of death was closely connected with localized but severe infield lung fibrosis after 5 year-survival. There were two patients with myelopathy other than the lung complications. One of them with a right Pancoast tumor received 10.8 Gy of neutrons plus 40 Gy of photons at the spinal cord and developed paralysis at the lower part of the body 24 months after the end of radiotherapy. The other, with a right upper lung tumor,

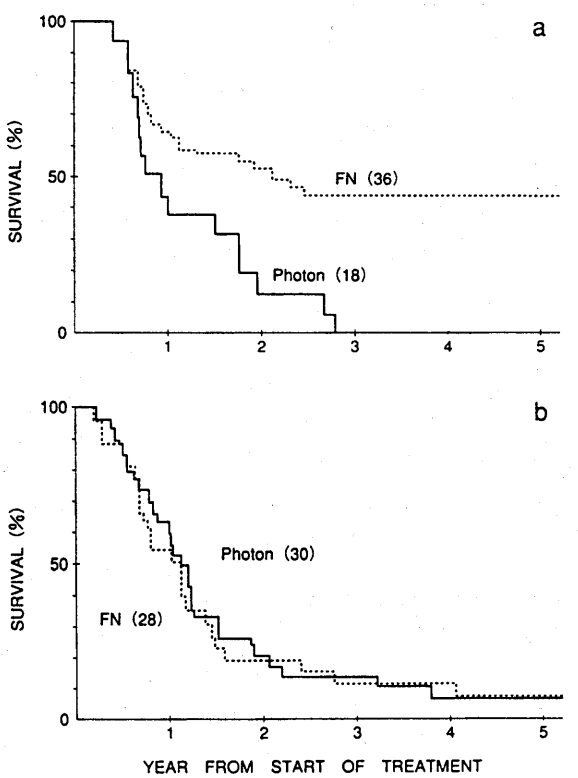


Figure 2. a: The survival of 54 patients with adenocarcinoma treated either with FN or with photons, p=0.03. b: The survival of 58 patients with squamous cell carcinoma treated either with FN or with photons.

Table II. Causes of death.

	FN (64)		X (48)	
Cause	SQ (28)	AD (36)	SQ (30)	AD (18)
relapse[a] or relapse[a] + meta[b]	18 (67%)	8 (35%)	22 (78%)	8 (44%)
meta[b]	3 (11%)	9 (40%)	2 (8%)	5 (28%)
lung injury	3 (11%)	2 (10%)	2 (8%)	2 (11%)
others	0 (0%)	1 (5%)	1 (3%)	0 (0%)
unknown	3 (11%)	2 (10%)	1 (3%)	3 (27%)
alive	1	14	2	0

[a]in field relapse; [b]distant metastasis.

received 13.5 Gy of neutrons at the spinal cord and developed paresis at the lower part of the body 23 months later. Both patients are still alive.

For the assessment of local control, the patients were excluded in whom local tumor recurrence could not be observed because the patients succumbed to metastasis, to radiation-induced pulmonary disease or other disease (including unknown). As a result, 80 patients with a recurrent tumor remained. They were divided into 4 subgroups

Table III. Life-threatening or fatal complications.

	FN (64)		X (48)	
	SQ (28)	AD (36)	SQ (30)	AD (18)
radiation pneumonia	1	1		2
pulmonary fibrosis	1	1 (2)[a]	1	
hemoptysis	1	(1)[a]	1	
myelopathy		2		
	3	4 (3)	2	2
% lung complication rate	10.7 (3/28)	5.5 (2/36) [b]13.9 (5/36)	6.6 (2/30)	11.1 (2/18)

[a]Died after 5-year survival. [b]Total rate.

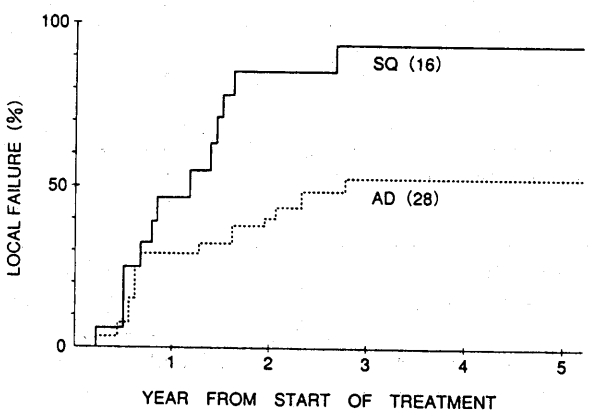


Figure 3. Cumulative local failure of 44 FN-treated patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma, p=0.048.

comprising of 28, 16, 26 and 10, respectively (Table IV). The cumulative local failure rate was obtained for each subgroup of patients as a function of time after the start of treatment. As shown in Fig. 3, the local failure rate of 16 FN-treated patients with squamous cell carcinoma leveled off at more than 90% around 30 months, whereas the rate of 28 FN-treated patients with adenocarcinoma increased for 36 months, then leveled off at only 50%. There was a more than 40% difference between the two histological types, which was statistically significant (p=0.048). The local failure rate of 38 patients with adenocarcinoma who were treated with either FN or photons alone is shown in Fig 4a; all the patients treated with photons alone had reccurrence within two years whereas only half of the patients treated with FN had recurrence (p=0.0066). On the other hand, as shown in Fig. 4b, 42 patients with squamous cell carcinoma showed no difference in recurrence between the two different treatment

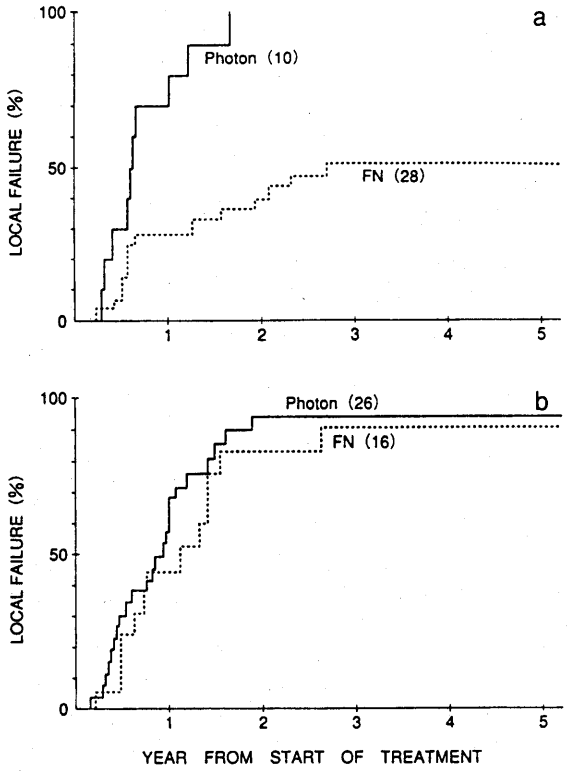


Figure 4. a: Cumulative local failure of 38 patients with adenocarcinoma treated either with FN or with photons, p=0.0066. b: Cumulative local failure of 42 patients with squamous cell carcinoma treated either with FN or photons.

Table IV. Evaluable for local failure analysis.

Total	FN (64)		X (48)	
Excluding cause	SQ (28)	AD (36)	SQ (30)	AD (18)
metastasis	6	3	0	3
lung injury	3	2	2	2
unknown/other	3	3	2	3
evaluable patients for local failure	16	28	26	10

groups. However, a trend of shorter recurrence time was observed with 26 photon-treated patients compared with 16 FN-treated ones, though the final failure rate was almost the same, more than 90% in both groups.

For comparison, various factors presumably affecting local tumor control, such as T stage in TNM, tumor size and radiation dose delivered, were investigated (Table V). There was no statistically significant difference in incidence in T1+T2 stage among the four subgroups. Compared with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma for FN-treated patients, a trend of higher incidence of T3 in the former and

Table V. Characteristics of patients enrolled in local failure study.

		FN (44)		X (36)	
		SQ (16)	AD (28)	SQ (26)	AD (10)
T	1+2	7 (44%)	13 (45%)	11 (42%)	5 (50%)
	3	8 (50%)	10 (36%)	12 (46%)	5 (50%)
	4	1 (6%)	5 (18%)	2 (8%)	0 (0%)
				unknown 1 (4%)	
T size (mm^2)		2207 ± 1430[a]	1556 ± 966[b]	3673 ± 1837[a]	2446 ± 2387[b]
Dose	(Gy)				
	(TDF)				
X		28.7 ± 20.4	30.12 ± 17.2	64.3 ± 6.7	59.4 ± 8.4
		(47.9 ± 20.4)	(30.12 ± 19.2)	(107.3 ± 11.2)	(99.4 ± 13.8)
FN		13.0 ± 6.6	12.1 ± 5.6		
		(65.1 ± 33.0)	(60.9 ± 28.1)		

[a]$p<0.05$; [b]$p<0.01$

T4 in the latter was observed, though there was no statistically significant difference between the two groups. For tumor volume, however, the average tumor size of FN-treated adenocarcinoma was smaller than that of photon-treated adenocarcinoma ($p<0.05$) and that of FN-treated squamous cell carcinoma was also smaller than that of photon-treated squamous cell carcinoma ($p<0.01$).

Discussion

FN has proved to be useful in the treatment of parotid tumor, prostatic tumor and various types of sarcoma (2,11). However, the usefulness of FN therapy for lung cancer has not been established. According to Eichhorn's first systematic investigation of lung cancer treated with FN (4), combinations of neutrons and photons demonstrated at autopsy an increased tumor sterilization with increasing neutron dose. Breteau *et al* (8) reported a good tumor response, but this was not confirmed by other studies (7,9,10). Furthermore, there is little evidence of improved long-term survival for lung cancer patients after FN therapy compared to photon therapy (13).

Following the reports suggestive of prolonged survival of patients with Pancoast type (5,12) of lung tumor treated with FN, the present study has shown that FN were more effective than photons in the treatment of patients with adenocarcinoma of the lung in terms of both survival and local tumor control, but this was not the case with squamous cell carcinoma. Such a distinctive difference in survival and local tumor control between the two histological types of lung cancer was not observed in the patients treated with photons.

Inconsistent results have been reported so far concerning lung tumor response to photons by cell type; the survival for squamous cell carcinoma was significantly greater than that for other cell types in one study (15), whereas another found a greater response rate for patients with adenocarcinoma and large cell carcinoma than for squamous cell carcinoma, though the survival compared by each cell type was not different (16). We found no significant difference in response to photons between the two histological types of tumor. FN is considered to be effective for the treatment of slow growing or well-differentiated tumors (17). The data on growth time of metastatic lung cancer collected by Malaise *et al* (18) indicated that the volume doubling time of adenocarcinoma was the longest of all histological types of tumor, this was also the case with lung cancer (19). From this point of view, it seems reasonable that such as salivary gland tumor, prostatic tumor, adenoid cyctic tumors and so on, adenocarcinoma of the lung showed a high sensitivity to FN. It has been reported that the radiosensitivity of lung cancer upon photon treatment tends to be dependent on progress in T and N stages (20), and on tumor size (20,21). As shown (TDF in parenthesis in Table V), there was no significant bias in radiation dose among the four groups of patients. There was no significant difference in the incidence of T1 + T2 stages among the 4 groups. Regarding the FN-treated groups, however, the percentage of patients with squamous cell carcinoma was the greatest in T3 whereas the percentage of patients with adenocarcinoma was the highest in T4, suggestive of higher invasiveness. The T factors did not seem to affect the results in local control. It was reported that the smaller tumor size in irradiated lung cancer resulted in lower recurrence (20) and better survival (21). In contrast, the tumor size in FN-treated patients was smaller than that in photon-treated ones for both histological types. However, the difference in local failure after the treatment with the two radiation sources was only observed with adenocarcinoma but not with squamous cell carcinoma. Therefore, it was considered that the better response of adenocarcinoma to FN seems to be less affected by tumor size as well as the T stage.

On the other hand, clinical stage, PS, and weight loss are known to be the most important prognostic factors for survival study of patients with inoperable non-small cell carcinoma of the lung (23). As shown in Table I, there was no significant difference in clinical stage and PS as well as age, or radiation dose in TDF among the 4 groups of patients. Weight loss of our patients was not well-documented, however. Generally, lung cancer patients with adenocarcinoma develop metastasis more frequently than those with squamous cell carcinoma (25). This was observed in our patients (Table II). Such a high frequency of metastasis must reduce the positive correlation between local failure and survival. Nevertheless, the survival of the patients with adenocarcinoma treated with FN improved in parallel with the prolongation of local tumor control. The 13 patients with adenocarcinoma treated with FN who survived over 5 years consisted of 5 patients in stage I + II, 6 in stage IIIA and 2 in stage IIIB, respectively. In stage III, all of the primary tumors of the patients located either at the right or the left upper lung were associated with low risk of fatal lung complications.

As regards complications, the incidence of fatal lung injuries varied from 5.5% to 11.1% with no significant difference among the 4 groups. However, three out of 13 five-year survivors with adenocarcinoma treated with FN eventually died of fibrosis-related pneumonia (2) and hemoptysis (1), as indicated in parenthesis in Table III. Adding these 3 cases, the incidence of fatal lung complications rose to 13.9%. In the photon-treated fatal cases, the first one with adenocarcinoma was combined with a low dose of aclarubicin (24) prior to irradiation and the second case was a patient of 83 years of age. The last surviving case with squamous cell carcinoma died of hemoptysis after reirradiation to a recurrent primary, amounting to a total radiation dose of over 90 Gy. Taking these matters in the photon-treated cases into consideration, the lung complication rate by FN appeared to be higher than that by photon. However, a further study is needed to determine whether or not FN is more toxic to the lung than photons because the other three groups of patients had too few 5-year survivors to allow a valid comparison in this study.

In addition, two cases of severe myelopathy developed among the 5-year survivors with adenocarcinoma of the lung treated with FN. Laramore *et al* (9) analyzed four lung cases with myelitis induced by FN in detail and reviewed similar cases reported so far. They concluded that the allowable dose to the cord should be reduced to 10 Gy of neutrons. The cord dose of our first case was 13.5 Gy of neutrons and the second case was 9.7 Gy of neutrons in addition to 40 Gy of photons.

Compared with some recent results in the treatment of non-small cell lung cancer with photons (25), our results for FN-treated patients with adenocarcinoma were unsatisfactory in complication rather than in local failure. Griffin (26), reported that the different colostomy rates for FN-treated patients with a prostatic cancer were probably due to differences in beam collimation capabilities and in beam energy spectrums among the neutron facilities. This might be the case with the complications of FN-treated patients with lung cancer in our facility. Our equipment for neutron therapy as described above is not a hospital-based generator but a laboratory-based one. For further improvement of the treatment results, it seems very important to use state-of-the-art, hospital-based cyclotrons.

The present study clearly suggests that FNs were more efficacious in the treatment of adenocarcinoma of the lung than in the treatment of squamous cell carcinoma as well as more efficient than photon treatment. However, a non-randomized and retrospective analysis of the role of treatment inevitably involve a number of unknown biases. Therefore, a prospective randomized trial should be conducted to validate the results of the present study.

Acknowledgements

We thank Ms. Kurokawa for typing the manuscript.

References

1. Sheline GE, Phillip TL, Field SB, Brennan JT, Raventos A: Effects of fast neutron on human skin. Am J Roentogenol 13: 111-117, 1971.
2. Wambasie A: Fast neutron therapy at the end of 1988 - a survey of the clinical data. Strahlenther Onkol 166: 52-60, 1990.
3. Eichhorn JH, Lessen A, Matschke S: Comparison between neutron therapy and ^{60}Co gamma ray therapy of bronchial, gastric, and esophagus carcinomata. Eur J Cancer 10: 361-364, 1974.
4. Eichhorn JH: Results of a pilot study on neutron therapy with 600 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8: 1561-1565, 1982.
5. Sawada K, Fukama S, Seki Y, Tanaka F, Ishida I, Matsumura K, *et al:* Clinical experience in patients with Pancoast tumor treated by fast neutron radiotherapy. Gan No Rinsho (in Japanese) 29: 111-114, 1983.
6. Komaki R, Mountain CF, Holbert JM, Garden AS, Shallenberger R, Cox AS, Maor MH, Guinee VF, Samuels B: Superior sulcus tumors: Treatment selection and results for 85 patients without metastasis (Mo) at presentation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 31-36, 1990.
7. Schnabel K, Vogt-Moykopf I, Berberich W, Abel U: Vergleich einer Neutronen mit einer photonenbestrahlung des bronchialkarzinoma. Strahlentherpie 159: 458-464, 1983.
8. Breteau N, Destembert B, Sabattier M, Schlienger M: An interim assessment of the experience of fast neutron boost in glioblastoma, rectal and bronchus carcinoma in Orleans. Strahlentherapie 161: 787-790, 1985.
9. Laramore GE, Bauer M, Griffin TW: Fast neutron and mixed beam radiotherapy for inoperable non-small cell carcinoma of the lung; results of an RTOG randomized study. Am J Clin Oncol 9: 233-243, 1986.
10. Livingstone RB, Griffin BR, Higano CS: Combined treatment with chemotherapy and neutron irradiation for limited non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 5: 1716-1724, 1987.
11. Griffin TW, Wambasie A, Laramore G and Castro J: High LET: heavy particle trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14: 583-592, 1988.
12. Morita S, Tunemoto H, Miyamoto T, Sato S and Fukuhisa K: Fast neutron radiotherapy for superior sulcus, Pancoast tumor. J Jpn Soc Ther Radiat Oncol 3: 27-33, 1991.
13. Stewart G, Griffin TW, Griffin BR, Laramore G, Russell KJ, Paker RG, Maor MN and Lawrence WD: Neutron radiation therapy for unresectable non-small cell carcinoma of the lung. Am J Clin Oncol 12: 290-294, 1989.
14. Tsunemoto H, Morita S, Mori S: Characteristics of malignant melanoma cells in the treatment with fast neutron. Pigment Cell Res 2: 372-378, 1989.
15. Peterovich Z, Stanley K, Cox J: Radiotherapy in the management of locally advanced lung cancer of all cell types. Final report of a randomized trial. Cancer 48: 1335-1340, 1981.
16. Perez CA, Stanley K, Rubin P: A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat cell carcinoma of the lung. Preliminary report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 45: 2744-2753, 1980.

17. Battermann JJ, Breur K, Hart GA and Vanpeterzeel HA: Observations on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays. Eur J Cancer 5: 539-548, 1981.
18. Malaise EP, Chavandra N, Charbit A, Tubiana M: Relationship between the growth rate of human metastasis, survival and pathological type. Eur J Cancer 10: 451-459, 1974.
19. Salazar OM, Rubin P, Brawn JC, Feldstein ML and Keller BE: Predictors of radiation response in lung cancer. Cancer 37: 2636-2650, 1976.
20. Perez CA, Stanley K, Grundy G: Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-small cell carcinoma of the lung. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 50: 1091-1099, 1982.
21. Morita K, Fuwa N: Clinical significance of tumor size; a prognostic factor in radiotherapy for non-small cell lung cancer (in Japanese). Lung Cancer 30: 231-238, 1990.
22. Shield TW: Classification and prognosis of surgically treated patients with bronchial carcinoma: Analysis of VASOF studies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6: 1021-1027, 1980.
23. Lanzotti VJ, Thomas DR, Boyle LE, Smith TL, Gehan EA and Samuels ML: Survival with inoperable lung cancer - An integration of prognostic variables based on simple clinical criteria. Cancer 39: 303-313, 1977.
24. Miyamoto T, Wakabayashi M and Terashima T: Aclarubicin (Aclacinomycin A) and irradiation: Evaluation using HeLa cells. Radiology 149: 835-839, 1983.
25. Perez CA, Pajak TF, Rubin P, Simpson JR: Long-term observation of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Cancer 59: 1874-1881, 1987.
26. Griffin TW: Fast neutron radiation therapy. Critical Rev Oncol/Hematol 13: 17-31, 1992.

f） 食道

食道癌

治療診断部　向井　稔

放医研における食道癌に対する速中性子線の臨床研究は、周囲の大きな期待のもとに 1976 年に開始された。そして、1986 年まで、根治照射、術前照射、術後照射または再発腫瘍に対する照射など 112 例に、ニュートロン単独、X線とのミックス、またはブースト照射として用いられた。

石川等は術前照射を施行した３３例の食道癌に対する組織学的効果について、従来施行されたコバルト 60 ガンマ線の症例と比較し、速中性子線治療群ではＥｆ３症例が 27.3%に得られ、コバルト群の 16.5%より高い効果が得られたと報告している（１）。報告の中で、照射単独ではコバルト群と差が認められず、ブレオマイシンとベスタチンを併用した群で高い頻度でＥｆ３が認められている。

根治照射は遠隔転移の無い食道癌症例 38 例に施行された。速中性子線の線量が５Ｇｙ（15GyEq、総線量の 1/4）以上照射され、かつ総線量が 50Gy 以上照射された症例は 25 例の検討結果は、向井等によって報告されている（２）。局所効果をみると、ＣＲ(complete response)が 25 例中 11 例(44.0%)であった。長径別に見ると、6 cm 以下の症例では 14 例中 10 例（71.4%）がＣＲであったが、6 cm を越えるものでは 11 例中１例（9.1%）がＣＲであった。５年生存率は、Cause-specific で 16.7%（Overall では 12.5%）であった。ＣＲ例の５年生存率は 36.4%であったが、ＰＲ（partial response）例では２年以上生存した症例は認められなかった。癌腫の長径が 6 cm 以下の症例の５年生存率は 28.6%であったが、6 cm を越えるものでは２年以上生存した症例は認められなかった。Mixed で治療した群と Boost で治療した群の間には有意の差は認められなかった。平均長径が 6 cm で男女比が 1.7：１と女性が多いことを考慮すると、Conventional な放射線療法にまさる結果は得られなかった。

速中性子線の線量が 4 Gy（12GyEq、総線量の 1/5）以上照射された 35 症例で検討してみると、ＣＲは 40%で、５年生存率は 13.5%（Overall で 9.5%）であった（３）。

速中性子線は大きな期待のもとに食道癌に応用されたが、結果は Conventional な放射線治療にまさるものは見いだせなかった。食道癌に対する放射線（High LET を含めて）単独療法はもはや限界に達している。これからは、放射線を中心とし、化学療法剤や免疫療法剤を併用した集学的治療が食道癌治療の主流になってくるものと考える。

文献

１）石川達雄：食道癌に対する速中性子線術前合併療法の効果、一組織学的効果について一。日消外会誌,16(10):1738-1747,1983.
２）向井　稔、森田新六：食道癌に対するＸ線と速中性子線の併用治療の成績。　癌の臨床,40(10):1030-1034,1994.
３）Minoru Mukai, Shinroku Morita:Final report of phase Ⅰ/Ⅱ study of fast neutron therapy for patients with esophageal cancer. (in submission)

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Vol. 22, pp. 321–324
Printed in the U.S.A. All rights reserved.

0360-3016/92 $5.00 + .00
Copyright © 1991 Pergamon Press plc

● *Original Contribution*

INDICATIONS OF PARTICLE RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS

HIROSHI TSUNEMOTO, TATSUO ISHIKAWA AND SHINROKU MORITA

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

TOSHIO KITAGAWA AND HIROHIKO TSUJII

Particle Radiation Medical Center, Tsukuba University Medical Center, 1-1-1, Tennodai, Sakura-mura, Ibaragi-ken, 300-31 Japan

Studies were made to evaluate the role of radiations in the treatment of carcinoma of the esophagus to confirm indications for charged particles. Results of the studies showed that prognosis of the patients treated with radiations depend strongly on length of tumor as well as on invasion of tumor cells into the adventitia of the esophagus. It was concluded that patients suffering from carcinoma of the esophagus less than 8 cm length are indicated for particle radiations.

Neutron therapy, Proton therapy, Heavy ions, Esophageal carcinoma.

INTRODUCTION

Patients who had carcinoma of the esophagus are mainly treated with surgery, while the patients who had either advanced disease or risk for surgical procedure are preferentially treated with radiations. Hence, prognosis of the patients receiving photon radiotherapy has been inevitably limited: total doses depend on radiation tolerance of the normal tissues and the curability is influenced by various biological factors of cancer cells including tumor hypoxia. Recently, fast neutrons and protons are used in the treatment of patients suffering from locally advanced cancers and radioresistant cancers. In the treatment with fast neutrons, biological effects of high LET radiations are pursued, while a relationship between local control and dose localization will be confirmed by treatment with proton beams which is characterized by its Bragg peak.

In this study, an evaluation for particle radiation therapy was made in the treatment of carcinoma of the esophagus.

METHODS AND MATERIALS

Results of treatment with either photons or fast neutrons as well as protons were evaluated in the treatment of patients suffering from carcinoma of the esophagus in order to confirm indications for charged particle radiations.

Treatment with photons

Treatment with high energy photon beams for carcinoma of the esophagus was evaluated by using the results reported in 1965 through 1985 in Japan, especially concerning long-term survivors.

Treatment with fast neutrons

Ninty-nine patients suffering from locally advanced carcinoma of the esophagus were treated with 30 MeV d-Be neutrons between 1976 and 1983 at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS). Doses of fast neutrons equivalent to TDF 110–120 were delivered to the target volume, whereas for patients receiving either preoperative irradiation or postoperative irradiation, doses equivalent to TDF 60 or 80 were delivered.

Treatment with protons

At the Particle Radiation Medical Science Center (PARMS), Tsukuba University Medical School, treatment was performed with 250 MeV protons. The primary proton beam, 500 MeV, obtained by the booster synchrotron of the High Energy Physics Laboratory was degraded down to 250 MeV for clinical use through a graphite absorber.

The aim of clinical trials was placed on confirmation of the merits of charged particles in the treatment of cancers arising from deeply seated organs. One hundred twenty-nine patients were entered to the clinical trials between April 1983 and March 1989, of whom 16 suffered from carcinoma of the esophagus. Evaluation was made for 15 patients who received radical irradiation and were followed over 6 months after completion of irradiation.

Protons alone were usually provided for the clinical trials, while, when protons alone could not be prescribed ac-

Reprint requests to: H. Tsunemoto.

Accepted for publication 24 June 1991.

Table 1. Results of radiation therapy of patients suffering from carcinoma of the esophagus receiving radical photon beam irradiation

Authors	No. patients Total	Radicl RT (%)	Survival rate 5 years (%)	5 year survivors
Kakehi 1965 (1)	656	168 (25.6)	7.7	8
Kaneda 1968 (2)	359	133 (54.5)	5.0	6
Takaoka 1968 (3)		66	7.7	2
Abe 1972 (4)	76	53 (69.7)	4.0	1
Oshima 1973 (5)		51	3.6	1
Seino 1973 (6)		137	5.7	5
Morita 1974 (7)	150	80 (54.7)	13.7	5
Mikuriya 1976 (8)	284	46 (16.2)	10.8	
Miyaji 1981 (9)	242			6
Haruyama 1984 (10)	250	115 (46.0)	10.4	12
Nakano 1985 (11)	132	60 (45.4)	11.6	7
Ishikawa 1982 (12)	150	95 (63.5)	6.3	6
		1004		59

cording to the schedule of accelerator operation, protons were used as a boost irradiation to the targed volume after photon beam irradiation. Doses delivered to the target volume ranged from 80 to 88 Gy.

RESULTS

Because patients who had either advanced disease or poor risk for providing surgery were usually referred for radiation therapy, patients who had radical irradiation reached one-half of those referred for radiation therapy. Of 1004 patients who received radical irradiation, 59 patients survived for 5 years. The results were evaluated for these 59 patients, especially concerning either length of the tumor or x-ray findings of the disease (Table 1).

Tumor length and prognosis

An evaluation of the relationship between prognosis and length of tumor showed that, out of 48 patients, 22 had lesions less than 5 cm length (48.8%), 19 had lesions ranging from 5 to 8 cm (39.6%), and 7 had lesions longer than 8 cm (14.6%). It was recommended that patients suffering from esophageal cancer who had lesions less than 8 cm length were indications for radical radiation therapy, whereas for the patients who had cancers longer than 8 cm, irradiations had to be made under palliative means (Table 2).

At the NIRS, 272 patients who had carcinoma of the esophagus were treated with high energy photon beams, of whom 175 received radical irradiation. Evaluation was performed for the 150 patients whose documents were available for clinical studies. The five-year survival rate of the patients suffering from cancers less than 5 cm length was 16.7%, whereas the 5-year survival rate was 4.8% for those who had cancers ranging from 5 cm to 10 cm. No long-term survivors were expected for the patients whose cancers were longer than 10 cm (Table 3).

Tumor type and prognosis

X-ray findings of carcinoma of the esophagus were classified into five categories: superficial (SU), tumorous (TU), serrated (SE), spiral (SP), and funnelled (FU). It was suggested that cancers classified as either superficial or tumorous are radiosensitive, whereas the funnelled type are radioresistant. In the superficial type (SU), tumor cells grow superficially in the mucous membrane. Tumorous (TU) means the case in which the tumors show exophytic

Table 2. Distribution of tumor length of patients surviving over 5 years after receiving photon beam therapy

No. patients	Length of lesion (cm) 0 – 5.0	5.1 – 8.0	8.1
48	22	19	7
	45.8%	39.6%	14.6%

Table 3. Results of radiation therapy of carcinoma of the esophagus: dependence on tumor length (NIRS)

Length of tumor	No. patients	Survival rates (%) 1 year	2 years	5 years
≤ 5	12	4 (33.3)	2 (16.7)	2 (16.7)
5 < – ≤ 10	83	26 (31.3)	6 (7.2)	4 (4.8)
10 <	24	1 (4.0)	(0)	(0)

Table 4. X-ray findings of esophageal cancer of the patients survived over 5 years following radiation therapy

No. Patients	SU	TU	SE	SP	FU
47	4	6	20	16	11

growth and are localized. When the tumor grew beyond a half of section of the esophagus, the tumor was called serrated (SE). Spiral type (SP) is characterized by the cases where the wall of the esophagus is completely invaded, and finally advances to the funnelled type (FU), in which the esophagus is nearly blockaded. There was no definite correlation between x-ray findings and prognosis of the patients surviving over 5 years after receiving radical irradiation (Table 4).

Treatment with fast neutron. Ninety-nine patients suffering from locally advanced carcinoma of the esophagus were treated with fast neutrons between 1976 and 1983. Of 99 patients, 34 received treatment with neutrons alone, 42 had preoperative irradiation, and 23 had postoperative irradiation. In the treatment with radiations alone, mixed schedule or fast neutron boost was usually prescribed, while the patients referred to preoperative irradiation were treated by fast neutrons alone. Patients receiving postoperative irradiation were treated by fast neutrons boost (Table 5).

Results of clinical trials showed that out of 34 patients receiving fast neutron therapy, 15 achieved complete regression (44.1%), whereas out of 81 patients treated with photons, historical control group, 24 achieved complete regression (29.6%) (Table 6).

There was a relationship between local control rates and length of tumor. With esophageal cancer less than 8 cm length, local control was confirmed in 13 out of 26 patients (50%) receiving fast neutrons and in 17 out of 41 patients who had photon beam irradiation (41.5%). On the other hand, 28.6% (2/7) and 25.9% (7/27) were achieved after respective neutrons and photons against esophageal cancer longer than 8 cm (Table 7).

In the treatment of preoperative irradiation, a histopathological scoring was used to evaluate effects of radiation:

Table 5. Number of patients suffering from carcinoma of the esophagus treated with fast neutrons (NIRS, 1984)

	No. patients				
	Total	N. only	Mixed	Boost	Doses (TDF)
Radiation only	34	—	20	14	110–120
Preoperative R.T.	42	42	—	—	60
Postoperative R.T.	23	—	—	23	110–120

Table 6. Local control rates of carcinoma of the esophagus treated with either fast neutrons or photons

		Local control	
	No.	No.	(%)
FN	34	15	(44.1)
Mixed	20	7	(35.0)
Boost	14	8	(57.1)
Photon	81	24	(29.6)

"Ef" shows response of tumor and "a" shows degree of invasion of tumor cells into the adventitia. Ef is divided into three categories, which are mild effect (Ef-1), moderate effect (Ef-2), and marked effect (Ef-3). Category "a" consists of three steps, which are slight invasion (a-1), moderate invasion (a-2), and marked invasion (a-3). In the cases of (a-3), tumor cells infiltrate deeply into surrounding organs.

Comparing the effects of photons, fast neutrons were more effective in the treatment of cancers characterized by either spiral or funnelled, and tumors scoring a-2 through a-3 and well-differentiated squamous cell carcinoma responded well to fast neutrons compared with photon beam irradiation (Table 8).

Treatment with protons. At the PARMS, 250 MeV protons were used for 16 patients suffering from carcinoma of the esophagus. Out of 16 patients, 15 patients who received radical irradiation and were followed for 6 months through 76 months after completion of irradiation entered to evaluation: 8 had cancers of T-3 and the remaining 7 were suffering from cancers of T-1 through T-4, respectively.

Results of clinical trials showed that 13 patients out of 15 patients participated achieved complete regression. A male patient, 60 years old, expired after 8 months of the treatment by means of bleeding. Ulceration of the esophagus developed in two patients and healed by a conservative therapy alone (Table 9).

DISCUSSION

Incidence of carcinoma of the esophagus was reported to be 9.07 per 100,000 populations for male and 3.03 per

Table 7. Local control rates of esophageal cancer evaluated by length of tumor

	Length of tumor	
Radiation	L ≤ 8 cm	L > 8 cm
Neutrons	13 / 26 (50%)	2 / 7 (28.6%)
Photons	17 / 41 (41.5%)	7 / 27 (25.9%)

Table 8. Effects of radiation on carcinoma of the esophagus evaluating by X-ray finding and invasion of tumor as well as histology of tumor (NIRS and U. Chiba)

	X-ray finding		Invasion		Histology: well
	Spiral	Funnelled*	a2	-a3	differentiated
Neutrons	6/21 (29%)	2/4 (50%)	6/24	(24%)	7/21 (33%)
Photons	7/67 (10%)	0/4 (0)	8/75	(10%)	9/20 (17%)

*For funnelled, evaluation was made by Ef2.

Table 9. Preliminary studies with protons for carcinoma of the esophagus (PARMS: February 1990)

No. patients	Doses (Gy)	Complete regression	Local failure	Dead*	Months of follow-up
15†	80–88	13	2	5	6–76

*Cause of death: Renal failure 1; liver function 1; lung tuberculosis 1; local recurrence 2.
†T1 ~ T2---7, T3 ~ T4---8.

100,000 populations for female, according to the cancer registry system in Japan.

It was estimated that number of patients suffering from carcinoma of the esophagus will be reaching to 12800 at the year 2000 in Japan (13), of whom 6400 will be referred to radiation therapy. It was also estimated that among the 6400 patients referred to radiation therapy 640 have cancers less than 5 cm length, another 640 have cancers between 5 cm through 7 cm, and the remaining 5120 are suffering from cancers longer than 7 cm.

After the second World War, the death rate of patients suffering from carcinoma of the stomach was decreasing. Reasons for the decrease are (a) that x-ray diagnosis of stomach has been advanced by introduction of a double contrast method and (b) that the Japanese diet has become more westernized and less rice is being eaten. On the other hand, it is suggested that another 10 years will be required to defect carcinoma of the esophagus in its early stage before developing new technique using X-rays, as is the cases of carcinoma of the stomach. Hence, current radiotherapy treats not only patients requiring radical irradiation, but also those with locally advanced carcinoma. Fast neutrons have been introduced to improve local control of locally advanced cancers and radioresistant cancers. The results of the clinical trials with fast neutrons showed that carcinoma of the salivary gland, Pancoast tumor, osteosarcoma, and soft tissue sarcoma are indications for fast neutrons.

Results of studies with fast neutrons showed that high LET radiations contribute to improve local control of carcinoma of the esophagus, especially in deeply invaded or well differentiated case.

Results of clinical trials with 250 MeV protons also showed that, out of 11 patients suffering from carcinoma of the esophagus, 10 achieved local control by delivering doses of 80 Gy through 88 Gy, while one patient developed complication.

It is expected that heavy ions which are characterized by both the Bragg peak and high LET will be used in the treatment of carcinoma of the esophagus in order to improve local control of cancers under less complication rates.

REFERENCES

1. Kakehi, H.; Arimizu, N.; Ohokawa, H. Results of radiation therapy of the upper- and mid-thoracic esophageal cancer. J. Jap. Cancer Clinic 30:11–16; 1965.
2. Kaneta, K.; Okano, S.; Goshima, H.; Sawaki, S.; Tsuya, A. Results of radiation therapy of the middle-third esophageal cancer. Jap. J. Cancer Clin. 14:860–870; 1968.
3. Takaoka, A.; Maeda, M.; Urano, M.; Yoshikawa, S.; Orisaka, T.; Nakatori, Y.; Hasegawa, M. Radiation therapy in cancer of the esophagus. Nippon Acta Radiol. 27:79–91; 1968.
4. Abe, M.; Takahashi, M.; Onoyama, Y.; Nishidai, T.; Tsai, P. L. Radiation therapy of carcinoma of the esophagus with special reference to the radical irradiation. Nippon Acta Radiol. 31:1264–1269; 1972.
5. Oshima, T.; Tsukiyama, I.; Matsumoto, Y. Results of Tele-Cobalt radiation therapy for carcinoma of the esophagus. Jap. J. Clin. Radiol. 18:345–353; 1973.
6. Seino, K.; Watanabe, S.; Ohohata, T. Radiation therapy of the esophageal cancer at Shinshu University. Nippon Acta Radiol. 33:293–299; 1973.
7. Morita, K.; Mari, T.; Kakehi, M.; Hayashi, S. Radiotherapy of the esophageal cancer. Jap. J. Cancer Clin. 20:199–206; 1974.
8. Mikuriya, S.; Umegaki, Y.; Seto,T. Analysis of radiotherapy for esophagus cancers involving the thoratic region. Nippon Acta Radiol. 36:403–419; 1976.
9. Miyaji, C.; Ogawa, Y.; Tsuboi, Y.; Oshitani, T.; Okuno, T.; Takashima, H., *et al.* Evaluation of results of radiation therapy for carcinoma of the esophagus, especially concerning long survivors. Jap. J. Cancer Clin. 27:1721–1727; 1981.
10. Haruyama, M.; Sakurai, T.; Nishio, M.; Saito, A.; Kogami, Y.; Ibayashi, J. Analysis of 5-years survival in esophageal carcinoma treated by radiotherapy alone. Jap. J. Cancer Clin. 30:885–890; 1984.
11. Nakano, T.; Sudo, H.; Ito, J.; Saito, Y.; Mitsuhashi, N.; Niibe, H. Radicality of radiotherapy alone for early esophageal cancer. Jap. J. Cancer Clin. 31:236-239; 1985.
12. Ishikawa, T.; Tsunemoto, H. Results of radiation therapy for carcinoma of the esophagus. Jap. J. Cancer Clin. 27:1207–1212; 1982.
13. Iinuma, T.; Tateno, Y.; Tsunemoto, H.; Umegaki, Y. Future trend on cancer incidence in Japan-Numerical Prediction up to the year 2000. Jap. J. Cancer Clin. 27:101–107; 1981.

原著

食道癌に対するX線と速中性子線の併用治療の成績

向井 稔[*1] 森田新六[*1]

Combined Radiation Therapy with X-Rays and Fast Neutrons for Esophageal Cancer：Mukai, M.[*1] and Morita, S.[*1] ([*1]Hospital Div., National Institute of Radiological Sciences, Chiba)

Combined radiation therapy with x-rays and fast neutrons was used in the treatment of esophageal cancer from 1980 to 1986. Twenty-five patients (16 men and 9 women；mean age, 71.7 years) without distant metastases received more 50 GyE (whole-body radiation dose), including a fast-neutron dose of more than 15 GyE. The mean tumor length was 6.0 cm. Complete responses were achieved in 11 of 25 patients (44.0 %). Cause-specific and overall 5-year survival (rates) were 16.7 % and 12.5 %, respectively. The 5-year survival rate of the 11 complete response patients was 36.4 %. In contrast, none of the 14 patients with less than partial responses survived more than 2 years.

Key words：Esophageal cancer, Radiation therapy, Neurons therapy
Jpn. J. Cancer Clin., **40**(10)：1030～1034, 1994.

はじめに

速中性子線は腫瘍細胞に対して優れた生物効果を有し，亜致死障害からの回復を抑制し，また，細胞分裂周期に影響されず，かつ酸素効果比が低いという，放射線生物学にうらづけされ[1]，当病院においても1975年より，悪性腫瘍に対する臨床応用が始められた．現在までに耳下腺癌[2]，パンコースト腫瘍，骨軟部肉腫，前立腺癌[3]などで有効性が認められている．食道癌に対しても1980～1986年に臨床トライアルが行われた．今回はその結果について局所制御率と5年生存率について検討した．

1. 対象・方法

1980～1986年までに遠隔転移がなく，速中性子線をX線とのmixedまたはboostの形で併用された食道癌症例は30例であるが，中性子線量が5.0 Gy（15.0 GyE（Gray equivalent））以上照射されて，X線線量との総線量が50 GyE以上照射された遠隔転移のない症例は25例であった．そのうちmixedが10例，boostが15例に施行された．25例の背景因子を表1に示す．年齢分布をみると70代が最も多く，平均年齢は71.7歳であった．性別では女性が25例中9例で男女比は1.8対1であった．占居部位では上部（頚部を含む），中部，下部ほぼ同等数であった．X線フィルム上の腫瘍長径では5 cm未満が9例（36.0 %），5～10 cmが14例（56.0 %）で，平均長径は6.0 cmであった．T分類（UICC, 1987）では，T 2-3症例が20例（80.0 %）であった．

X線は10 MeVのリニアックを用い，4門の十字照射とした．速中性子線は医用サイクロトロンで30 MeVに加速された重水素をベリリウムの厚い金属ターゲットに衝突させて得られた，平均エネルギー13 MeVのものを用いた．分割照射時の生物効果比は3.0で，線量分布はコバルト60 γ線とほぼ同様である．照射野は対向2門照射とし，mixedの治療では月曜，金曜に速中性子線を，水曜より木曜までをX線による治療を行い，boost治療では，X線治療を40～50 Gy終了後，月，水，金の3回/週の速中性子線治療を施行した．平均速中性子線量は24.4 GyEで，平均TDF（Time, dose and fractionation factor）値は111.5であ

*1 放射線医学総合研究所・病院

表1　食道癌症例の背景因子

Characteristics	No. of Patients(%)
1. Age	
50～59	3(12.0)
60～69	3(12.0)
70～79	15(60.0)
80～	4(16.0)
2. Sex	
Male	16(64.0)
Female	9(36.0)
3. Location	
Ce	6(24.0)
Iu	2(8.0)
Im	9(36.0)
Ei	8(32.0)
4. Tumors Length (cm)	
5<	9(36.0)
5-10	14(56.0)
10<	2(8.0)
5. T Classification	
T1	2(8.0)
T2-3	20(80.0)
T4	3(12.0)

った．

効果判定は治療終了時とその1カ月後に食道造影および内視鏡検査にて施行した．一般的有意の差は χ^2 検定にて求め，生存率はKaplan Meier法にて求め，Logrank法にて有意差検定を施行した．

2. 結　果

25例の局所効果を検討すると，CR (complete response) は11例 (44.0％)，PR (partial response) が12例 (48.0％) であった．長径別に局所効果を検討すると(表1)，6cm以下の症例では14例中10例 (71.4％) がCR，6cmを超えるものでは11例中1例 (9.1％) がCRで，この2群間には有意の差 ($p<0.01$) が認められた．

生存率を検討すると(図1)，25例のcause-specificおよびoverallの5年生存率は，それぞれ16.7％，12.5％であった．6年生存率は，それぞれ11.1％，4.2％であった．

次に，cause-specifc 5年生存率について局所効果別，長径別，ニュートロンの併用方法別に検討した．CR，11例とPR以下の14例の生存率を比較すると (図2)，CR例の5年生存率は36.4％，

表2　腫瘍長径よりみた局所制御率

Tumor Length	No. of Patients	CR(%)
≦6cm	14	10(71.4)
6cm<	11	1(9.1)
Total	25	11(44.0)

PR以下の症例は1年生存率が35.7％で，この2群間には明らかな有意の差 ($\chi^2=7.760$, $p<0.01$) が認められた．腫瘍の長径別に生存率を検討すると (図3)，6cm以下の14例では，5年生存率が28.6％であったが，6cmを越す11例では，1年生存率が36.4％で，2年以上生存した症例は認められなかった．この2群間には明らかな有意の差 ($\chi^2=5.206$, $p<0.05$) が認められた．次いでニュートロンの併用方法別に5年生存率を検討すると (図4)，mixedで治療した10例では20.3％，boostで治療した15例では13.3％で，この2群間には有意の差が認められなかった．

治療期間中，白血球減少や血小板減少などで治療中断した症例は認められなかった．晩期反応についても，2年以上生存した6例では，放射線による狭窄や出血と思われるものは認められなかったが，5年以上生存した3例（男性1人，女性2人）のうち他病死の1例を除く2例に治療開始後それぞれ4年目，7年目に照射野内再発が認められた．

3. 考　察

食道癌は予後不良の疾患である．そのため外科領域においても術前照射や術後照射，または化学療法や免疫療法を併用した集学的治療が主流となっている[4~7]．それでも切除できた症例の5年生存率は25％前後である[8~10]．放射線科にくる食道癌の患者はほとんどが外科的手術の適応からはずれた症例であるので，この治療成績を高めるのは容易ではない．放射線単独の食道癌に対する5年生存率は5～13％の報告[11~13]となっている．症例を選択すれば5年生存率20％という成績も報告[14]されている．

速中性子線は放射線生物学にうらづけされ，周囲の期待の大きい中で食道癌に臨床応用された．1980年～1987年に30例の食道癌症例が何らかの形で中性子線治療とX線治療が併用されたが，速

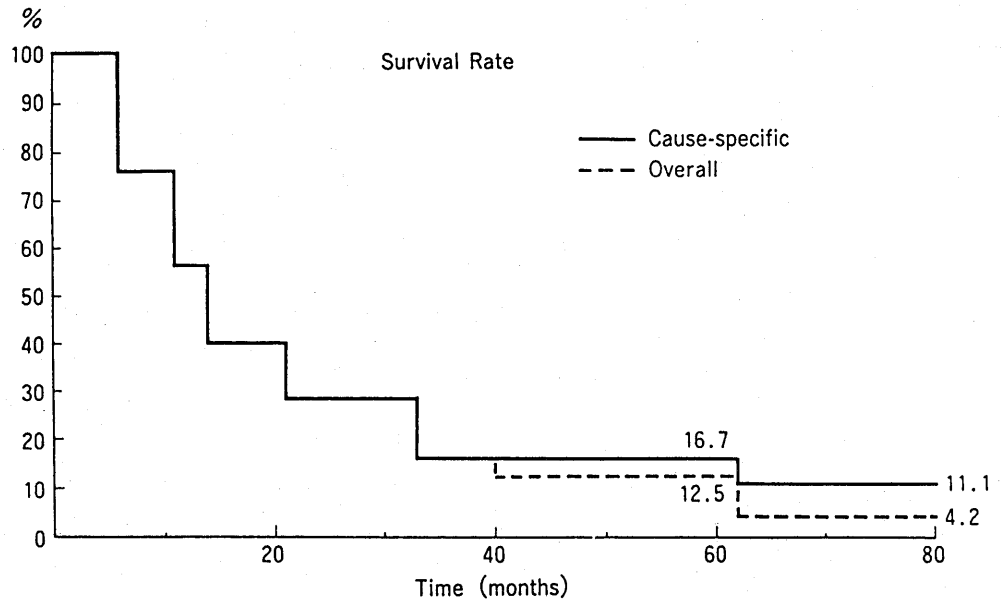


図1 速中性子線併用治療例の生存率

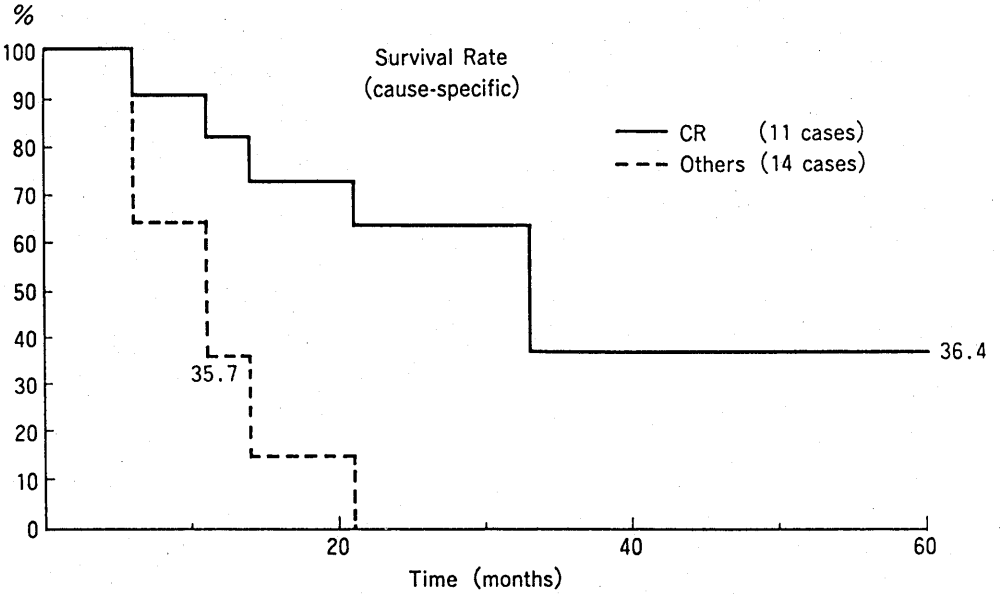


図2 局所効果よりみた5年生存率

中性子線が15 GyE以上併用された症例は25例であった．これは速中性子線の照射期間が機器の維持などで制限されたため5例が少ない中性子線の線量となった．

局所効果ではCRが44％と西尾らのアンケート調査の報告データ[13]の35.2％よりやや良好な成績であったが，平均腫瘍長径は6 cmと報告データの7 cmより小さな腫瘍が多く，T4症例も12％と報告データの31％に比し少なかった．また，Ce, Iuは放射線による効果が高く得られることから[15]，症例の中にCe, Iuの症例の頻度が高かったのも1つの要因と考えられ，また，女性の症例も報告例[13]より多かった．

速中性子線治療では腫瘍長径が6 cm以下とそれを超えるものの間には局所制御率で明らかな有意の差が認められ，6 cmを越す症例では11例中1例しか局所制御ができなかった．これは生存率においても明らかで（図3），長径が6 cmを超える症例は速中性子線治療を併用する意義はほとんどないものと考えられる．

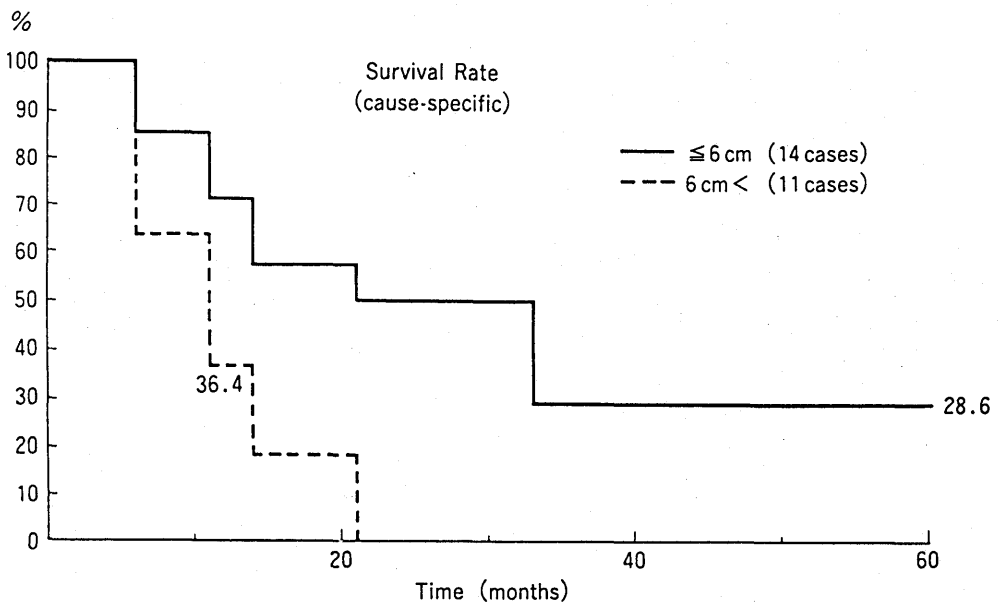


図3　腫瘍長径よりみた5年生存率

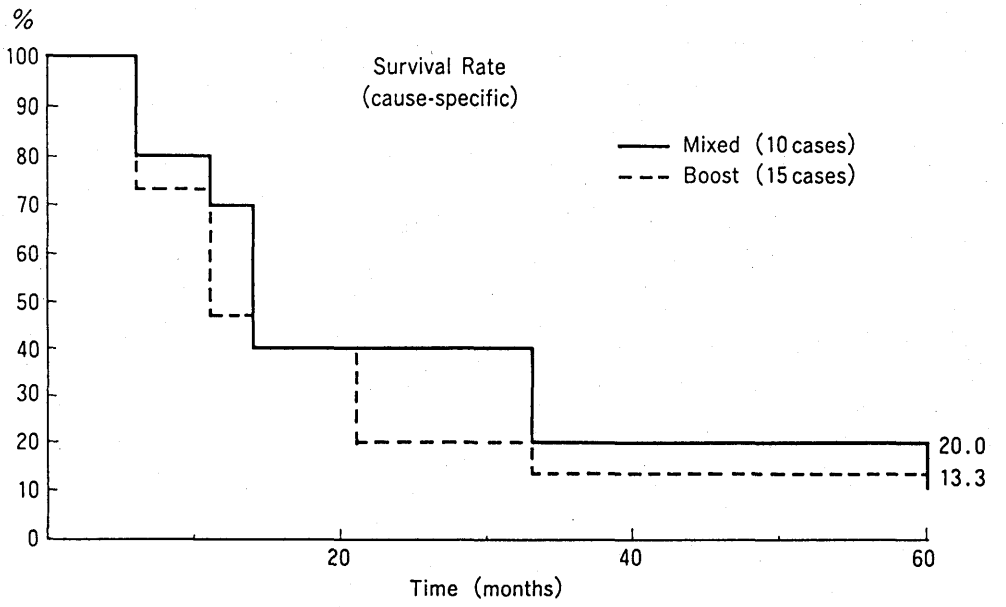


図4　速中性子線併用方法よりみた生存率

局所制御率が生存率に大きく関係することはアンケート調査報告[13]と同じで，CR例では5年生存率が36.4％であったのに対し，PR症例では2年生存例が認められていない(図2)．これは著者らが報告したX線とOK-432の局所投与の併用療法の成績[15]でも同様で，局所制御率の向上が生存率の向上に寄与するものと考える．

食道癌に対する速中性子線治療の5年生存率は16.7％と西尾らの報告の13.1％より若干よい成績であったが，速中性子線治療患者はある程度X線治療で効果のあった症例をboost症例に加えたり，比較的小さな腫瘍の症例を選んだので，総合評価をすることは難しい．これらを考慮すると速中性子線治療の局所制御率も生存率もX線治療の根治照射によるものとほぼ同等のものと考える．

中性子線治療をmixedまたはboostにて用いても生存率の違いは認められなかった（図4）．

副作用として，中性子線によるものと思われる障害は認められなかった．5年生存例は3例であるが，1例は5年後に胃癌で死亡，1例は4年目

に照射野内再発し5年後に死亡，もう1例は，7年目に照射野内再発をしたが，マイクロターゼによる熱凝固と腔内照射，OK-432の局所投与の併用療法にて消失し，8年目の現在，元気に外来通院中である．

Laramoreらは速中性子線治療をX線治療と比較して利益は得られなかったと報告[16]している．当院における速中性子線の治療成績では，長径が6cm以下の症例では5年生存率が28.6％と報告データ[13]より比較的高い生存率が得られたが，全体ではほぼ同様の成績であったと考える．

今後は放射線を中心とした新しい集学的治療を開発し，局所制御率をさらに向上させることが生存率の向上やQuality of Lifeの向上につながるものと考える．

文献

1) Eric JH：Radiobiology for the Radiologist. Third Edition. Lippincott.
2) 森田新六，恒元 博：悪性耳下腺腫瘍の速中性子線治療．頭頸部腫瘍 **16**(1)：35-39，1989
3) 森田新六，恒元 博，青木芳郎・他：高LET放射線治療の現況．癌の臨床 **33**(13)：1647-1654，1987
4) 星野 彰，西平哲郎，平山 克・他：食道癌の集学的治療．癌と化学療法 **20**(9)：1141-1146，1993
5) 磯野可一，小出義雄：食道癌の集学的治療．癌と化学療法 **20**(9)：1147-1153，1993
6) 中田芳孝，加來朝王，木村 治・他：QOLを考慮した食道癌の集学的治療方針．癌と化学療法 **20**(9)：1161-1166，1993
7) 桑野博行，定永倫明，渡辺雅之・他：食道癌に対する集学的治療．癌と化学療法 **20**(9)：1167-1171，1993
8) 飯塚紀文，加藤抱一：癌の標準術式と遠隔成績―食道癌―．外科治療 **56**(4)：410-417，1987
9) Isono K, Sato H, Nakayama K：Result of nationwide study on the three-field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology* **48**：411-420, 1991
10) Millburn L, Faber LP, Hendrickson FR：Curative treatment of epidermoid carcinoma of the esophagus. *Am J Roentogenol Rad Ther Nucl Med* **103**：291-297, 1968
11) Newaishy GA, Read GA, Duncun W, et al：Result of radical radiotherapy of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Clin Radiol* **33**：347-352, 1982
12) 関口健次，丹生屋公一郎：食道癌の放射線治療成績．日本医放会誌 **49**(7)：921-928，1989
13) 西尾正道，森田皓三，山田章吾・他：食道癌M0症例の放射線治療成績の全国集計．日癌治 **27**(5)：912-924，1992
14) Pearson JG：The present status and future potential in the management of esophageal cancer. *Cancer* **38**：84-89, 1976
15) 向井 稔，久保田 進，森田新六・他：食道癌に対する放射線とOK-432局所投与の併用療法―5年生存率の検討―．日癌治 **29**(3)：606-612，1994
16) Laramore GE, Davis RB, Olson MH, et al：RTOG phase I study on fast neutron teletherapy for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* **9**：465-473, 1983

（受付：1994.3.31）

「胸部食道癌に対する速中性子線による術前照射の治療成績」

磯野可一[1)]、小出義雄[1)]、石川達雄[2)]　（千葉大学第２外科[1)]、田村記念病院[2)]）

はじめに

食道癌に対する外科治療においては、標準的治療の一環として術前照射が行なわれた年代が長くあり、教室では放射線医学総合研究所の協力を得て、従来のＸ線による術前照射に代わり、速中性子線を用いた術前照射の臨床トライアルが行なわれた。近年、それまで十分な手術操作が及ばなかった上縦隔から両側頸部にわたる系統的リンパ節郭清が一般的に行なわれるようになり、頸部・上縦隔のリンパ節再発或いは局所再発が次第に減少してきたこと、或いは早期の癌が徐々に増加しつつあることなどを背景として、術前照射の有用性とその適応範囲はかなり縮小されてきており、主として隣接臓器浸潤例またはその疑診例などが対象とされている。

本報告では、放射線医学総合研究所において速中性子線を用いて術前照射が行なわれた1977年から1984年の期間に、千葉大学第二外科において切除された胸部食道の治療成績について、術前照射の有無、術前照射線源の相違による比較検討を行なった。

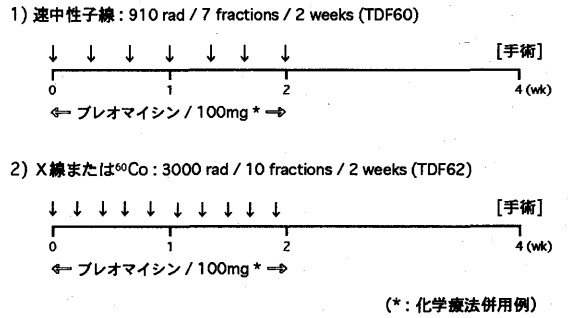
１．対象および方法

1977年から1984年の期間に、千葉大学第二外科において切除した胸部食道癌(主占居部位：Iu～Ei症例)179例を対象とした。このうち、速中性子線による術前照射例(以下、FN群)は43例(24.0%)、Ｘ線またはγ線によるもの(以下、XC群)89例(49.7%)、術前照射を行なわなかった症例(以下、NI群)47例(26.3%)であり、各治療群の選択は、癌の進行度・速中性子線治療装置のマシンタイムなどを考慮して非無作為化により行なわれた。また術前照射例では原則としてブレオマイシンおよびベスタチンの併用が行なわれ、高齢者および呼吸機能障害例などは照射単独とした。FN群の照射線量は910rad/7 fractions/2 weeks (TDF 60)、XC群の照射線量は3,000rad/10 fractions/2 weeks(TDF 62)であり、照射終了後2週間の待機期間をおいて切除手術を行なった(図１)。

治療成績の検討は、組織学的治療効果・術後合併症発生率・手術成績を各群間で比較を行い、χ^2 testにより検定を行なった。また、遠隔成績ならびに再発形式の検討では、手術直接死亡(術後30日以内の死亡)・入院死亡(原病によらない他病死)およびC−0症例(絶対非治癒切除)を除く116例を検索対象とし、生存率の算出はKaplan−Meier法を用い、log rank testおよびgeneralized Wilcoxon testにより検定を行なった。

（図１）胸部食道癌術前照射のスケジュール

千大２外 1977



(*：化学療法併用例)

（表１）術前照射の線源と治療効果

千大２外 '77-84

— 術前照射例 / 132例 —

術前照射	化学療法併用	例数	治療効果 Ef1	Ef2	Ef3	有効率 Ef2+Ef3 (%)	
速中性子線	あり	22	6	9	7	16 (72.7)	*
	なし	21	11	7	3	10 (47.6)	
	小計	43	17	16	10	26 (60.5)	
X線/60Co	あり	60	17	29	14	43 (71.7)	*
	なし	29	14	8	7	15 (51.7)	
	小計	89	31	37	21	58 (65.2)	

(*：0.05< p <0.1, χ^2-test)

２．治療成績

１）組織学的治療効果（表１）

組織学的治療効果の判定は、「食道癌取扱い規約」（第５版，1976年）[1)]記載の「放射線ならびに制癌剤の治療効果の組織学的判定基準(Ef1～Ef3)」に準じて判定された。ブレオマイシンを用いた併用化学療法は、FN群43例中22例(51.2%)、XC群89例中60例(67.4%)に行なわれている。Ef2およびEf3を加えた有効例の割合は、FN群において化学療法併用例で72.7%、照射単独例で47.6%、またXC群において化学療法併用例で71.7%、照射単独例で51.7%であり、FN群・XC群とも化学療法併用例においてやや高い傾向がみられた(0.05<p<0.1, χ^2 test)。化学療法併用の有

無、および全体の有効率は両群において同等の値であった。

2）術後合併症発生率（表２）

切除手術は右開胸開腹による胸部食道亜全摘ならびに胸壁前食道胃吻合術を標準術式とし、近年標準的に行なわれている上縦隔左側および両側頸部のリンパ節郭清は系統的には行なわれていない。また消化管吻合は Albert−Lembert 吻合または２列層々吻合が手縫いにより行なわれ、吻合器を用いた器械吻合は使用していない。

各治療群において、化学療法併用の有無による術後合併症発生率に有意の差はみられなかった。また全体の術後合併症発生率も、FN 群 43 例中 25 例(58.1%)、XC 群 89 例中 52 例(58.4%)、NI 群 47 例中 31 例(66.0%) であり、有意の差はみられなかった。主たる術後合併症の内訳は、肺合併症(14.0 ～ 21.3%)・縫合不全(14.6 ～ 32.6% ; minor leakage を含む)・乳糜胸および血胸(2.1 ～ 5.6%)・膿胸(0 ～ 4.3 %) などであり、FN 群の縫合不全発生率は XC 群に比し有意に高率となっていた($p<0.01$, χ^2 test)。

（表２）術後合併症発生率

千大２外`77-84

— 胸部食道癌切除例 / 179例 —

術前照射	例数	合併症発生率	術後合併症				
			肺合併症	縫合不全	乳糜胸 血胸	膿胸	その他
速中性子線	43	25 (58.1%)	6 (14.0)	14 (32.6)	2 (4.7)	0 (0)	3 (6.4)
X線/^{60}Co	89	52 (58.4)	18 (20.0)	13 (14.6) *	5 (5.6)	2 (2.2)	14 (15.7)
照射なし	47	31 (66.0)	10 (21.3)	12 (25.5)	1 (2.1)	2 (4.3)	6 (12.8)

(* : $p<0.01$, χ^2-test)

3）手術成績(表３)

手術直接死亡および入院死亡の頻度は各治療群の間に差はみられず、また併用化学療法の有無による差もみられなかった。両者を加えた在院死亡は、FN 群 43 例中 2 例(4.7%)・XC 群 89 例中 6 例(6.7%)・NI 群 47 例中 2 例 (4.3%) であり、何れの群間にも有意差は認めなかった。また、FN 群と XC 群を加えた術前照射例について在院死率みると、化学療法併用例では 82 例中 5 例(6.1%)、照射単独例では 40 例中 3 例(7.5%) であり、化学療法併用のうむによる差はみられなかった。

4）遠隔成績

予後検索例の背景因子は表４のごとくであり、年齢・性比・占居部位分布に差はみられなかった。stage 分布では、NI 群において早期の症例合が多く、stage 0 と 1 を加えた症例の割合は、FN 群 5/26(19.2%)、XC 群 8/57(14.0%)、NI 群 13/33(39.4%) であり、XC 群に比べ NI 群において有意に高率となっていた($p<0.05$, χ^2 test)。化学療法併用の割合は FN 群 53.8%、XC 群 68.4% であり、NI 群での術前化学療法施行例はなかった($p<0.001$, χ^2 test)。術後照射施行の割合は、FN 群 46.1%、XC 群 57.9%、NI 群 36.4% であり、XC 群と NI 群との間に有意差がみられた($p<0.05$, χ^2 test)。

（表３）術前照射の有無と手術成績

千大２外`77-84

— 胸部食道癌切除例 / 179例 —

術前照射	化学療法併用	例数	手術直接死亡	入院死亡	計（在院死率）
速中性子線	あり	22	1	0	1 (4.5%)
	なし	21	1	0	1 (4.8)
	小計	43	2	0	2 (4.7)
X線/^{60}Co	あり	60	2	2	4 (6.7)
	なし	29	1	1	2 (6.9)
	小計	89	3	3	6 (6.7)
照射なし		47	1	1	2 (4.3)
計		179	6	4	10 (5.6)

（表４）予後検索例の背景因子

千大２外`77-84

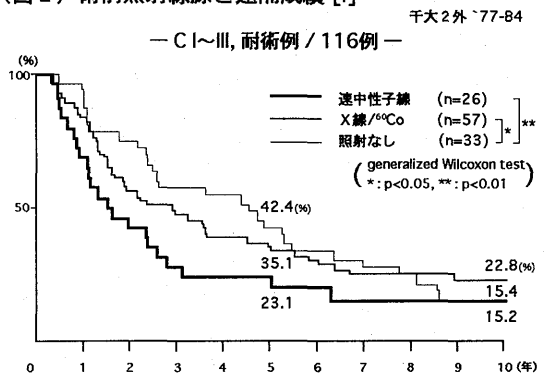
— C I～III・耐術例 / 116例 —

背景因子	術前照射			p-value
	速中性子線 (26例)	X線/^{60}Co (57)	照射なし (33)	
年齢(M±SD)	59.3±11.5	62.4±7.7	61.4±10.9	N.S.
性比(男 / 女)	19 / 7	50 / 7	27 / 6	N.S.
占居部位 (lu/lm/Ei)	2/19/5	5/37/15	3/21/9	N.S.
stage (0/1/2/3/4)	1/4/4/11/6	1/7/4/31/11 *	9/4/1/14/5 *	*: $p<0.05$
化学療法併用	14 (53.8%)*1	39 (68.4)*2	0 (0)*1,*2	*1,*2: $p<0.001$
術後照射	12 (46.1%)	33 (57.9) *	12 (36.4) *	*: $p<0.05$

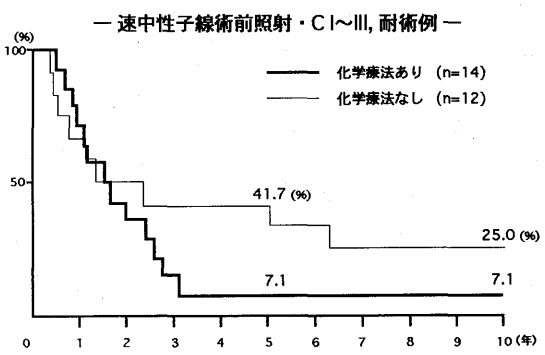
各治療群の全症例の遠隔成績(5 年・10 年生存率；図２)は、FN 群(23.1%・15.4%)・XC 群(35.1%・22.8%)・NI 群(42.4%・15.2%) であり、FN 群と NI 群および XC 群と NI 群の間に有意差がみられた($p<0.01$ および $p<0.05$, Wilcoxon test)。

前述したごとく、FN 群・XC 群ともに組織学的治療効果は、化学療法併用例において照射単独例に比べ有効率が高い傾向を示していたが、速中性子線術前照射 26 例においては併用化学療法の有無による遠隔成績の差はみられなかった(図３；logrank test, Wilcoxon test ともに N.S.)。

（図２）術前照射線源と遠隔成績 [I]

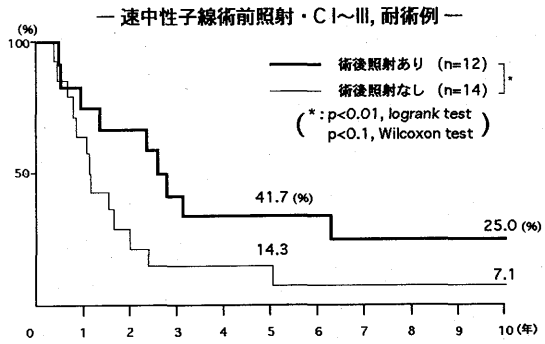


（図３）併用化学療法の有無と遠隔成績



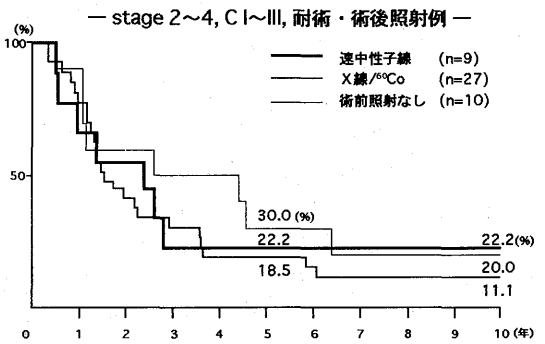
一方、術後照射の有無別の遠隔成績では、術後照射を行なった 12 例の 5 年・ 10 年生存率は順に 41.7% ・ 25.0% であり、術後照射を行なわなかった 14 例の 14.3% ・ 7.1% に比し有意に良好となっていた(図４； p<0.01, logrank test)。

（図４）術後照射の有無と遠隔成績



また NI 群において stage 0 および stage 1 症例の割合が有意に高いことから、予後検索対象の背景因子を stage 2 ～ 4 症例ならびに術後照射施行例に限定すると、 FN 群・ XC 群・ NI 群の 3 群間にみられた有意差は認められなくなり、 FN 群の 5 年・ 10 年生存率はともに 22.2% であった(図５)。

（図５）術前照射線源と遠隔成績 [II]



５）術後再発形式

絶対非治癒切除例を除く耐術例 116 例のうち原病死例は 67 例であり、全例再発形式が判明している。再発率は FN 群 18/26(69.2%)、XC 群 31/57(54.4%)、 NI 群 20/33(60.0%) であり、有意差はなかった。再発形式では各治療群ともリンパ節再発の頻度が最も高く、 FN 群 61.1%、 XC 群 45.2%、 NI 群 65.0% であった。局所再発率の減少は、術前照射に期待される効果のひとつであるが、 FN 群 11.1% および XC 群 6.5% の局所再発率は、 NI 群の 10.0% に比べ減少はみられなかった(表５)。

（表５）術前照射線源と再発形式

千大２外`77-84

— C I～III, 耐術例 / 116例 —

術前照射	例数	再発形式判明例	再発形式 リンパ節	臓器	局所	残遺食道	播種
速中性子線	26	18	11 (61.1%)	4 (22.2)	2 (11.1)	0 (0)	1 (5.6)
X線/60Co	57	31	14 (45.2)	10 (32.3)	2 (6.5)	1 (3.2)	0 (0)
照射なし	33	20	13 (65.0)	4 (20.0)	2 (10.0)	0 (0)	0 (0)

考　察

食道癌外科治療における術前照射の有用性は、本邦においては中山[2]の提唱以来幅広い支持を受け、根治手術例におけるほぼルチーンの術前合併療法として定着してきた。しかし、術前照射が遠隔成績に及ぼす効果を詳細に分析してみると、３領域郭清が標準術式として行なわれるようになった 1983 年を境として、その有用性に相違がみられるようになっている。即ち、縦隔のリンパ節郭清が系統的に行なわれていない 1982 年以前の症例、とくに治療効果が有効以上の Ef2 ・ Ef3 症例において遠隔成績の向上が明らかであるのに対し、1983 年以降の症例では術前照による遠隔成績

の向上は認められなくなっている。さらに、1982年以前の症例をリンパ節転移の程度別に比較検討すると、n(−)またはn_1(+)の症例においては術前照射施行例の遠隔成績が非施行例に比べ有意に良好であるが、n_2(+)以上の症例では術前照射による遠隔成績の向上は認められない[3,4]。通常、術前照射は上・中縦隔のリンパ節群、換言すると第1群と一部の第2群リンパ節が照射野に含まれることから、系統的リンパ節郭清が行なわれていなかった年代では、この領域にリンパ節転移或いは脈管侵襲が止まる症例のうち、放射線感受性を有する症例において転移が制御された結果であると解釈することができる。手術手技の改善による進行癌治療成績の向上は、年代的比較では各施設において明らかとされており[5]、また3領域郭清による遠隔成績の向上は全国集計によっても明らかとされている[6]。このような経緯から術前照射の有用性を否定する論文もみられるようになり[7,8]、1985年頃からは根治手術可能と術前診断される進行癌症例に対しては、術前照射に代わって全身療法としての化学療法が注目されるようになってきた[9,10]。

本報告は、切除手術のルチーンとして術前照射が行なわれた年代の終わりの時期に行なわれた速中性子線による術前照射のトライアルである。石川ら[11,12]の報告のごとく、速中性子線による術前照射では、らせん型・ロート型や深達度の高度なものなど一部の症例では従来の放射線治療に比べ、高い治療効果が得られたが、術後合併症・手術成績・長期遠隔成績・再発形式の検討では、従来のX線或いはγ線による術前照射との相違はみられなかった。

まとめ

速中性子線を用いた胸部食道癌術前照射例の治療成績を検討し、以下の結果を得た。

1) 組織学的治療効果は、有効率(Ef2+Ef3症例)26/43(60.5%)であった。
2) 術後合併症の発生率は、25/43(58.1%)であり、X線またはγ線による術前照射例、或いは術前照射非施行例と同等であった。
3) 手術直接死亡率は、2/43(4.7%)であり、X線またはγ線による術前照射例と相違はみられなかった。
4) 5年および10年生存率は、23.1%および15.2%であり、stage 2以上の症例においては、X線またはγ線による術前照射例または術前照射非施行例と有意差はみられなかった。
5) 再発率は、18/26(69.2%)であり、再発形式は、リンパ節再発61.1%、臓器再発22. 2%、局所再発11.1%、胸膜播種5.6%であった。

【参考文献】

1) 食道癌取扱い規約(改訂第5版). 金原出版. 1976. p29
2) 中山恒明：食道癌の術前照射. 外科. 22:325−328, 1960
3) 磯野可一、小出義雄：外科からみた術前照射. 消化器癌の術前・術中・術後照射/手術と放射線の最適併用. 秦　一雄、大川智彦、鍋谷欣市、羽生富士夫編集. 医学書院. 1992. p54−61
4) 磯野可一. 小出義雄：消化器癌・放射線治療に期待するもの. 消化器癌. 5:163−168, 1995
5) 磯野可一、奥山和明：胸部食道癌に対する3領域リンパ節郭清の評価. 消化器外科. 12:163−170, 1989
6) Isono,K., Sato,H., Nakayama,K.:Results of a nationwide study on the three−field lymph node dissection of esophageal cancer. Oncology. 48:411−420, 1991
7) EORTC:Preoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus;results of a prospective multicentric study. Esophageal disorders:pathology and therapy. DeMeester,TR., Skinner, DB., eds. Raven Press. 1985. p367−371
8) Iizuka,T., Ide,H., Kakegawa,T., et al:Preoperative Radioactive Therapy for Esophageal Carcinoma/Randomized Evaluation Trial in Eight Institutions. Chest. 93:1054−1058, 1988
9) 磯野可一、小出義雄：進行食道癌に対するneoadjuvant chemotherapy. 消化器外科. 16:1773−1781, 1993
10) 磯野可一、小出義雄：手術補助化学療法. 癌の臨床. 40:1357−1364, 1994
11) 佐藤　博、磯野可一、石川達雄：食道癌の術前合併療法／速中性子線の術前応用. 消化器外科. 4:391−396, 1981
12) 石川達雄、佐藤　博、磯野可一、他：食道癌における速中性子線治療 ―術前照射と組織学的効果について―. 癌の臨床. 27:11−19, 1981

日消外会誌　16（10）：1738～1746，1983年

食道癌に対する速中性子線術前合併療法の効果
―組織学的効果について―

千葉大学医学部第2外科教室（指導：佐藤　博教授）
石　川　　達　雄

HISTOLOGICAL EFFECT OF PREOPERATIVE COMBINED THERAPY WITH FAST NEUTRON FOR ESOPHAGEAL CANCER

Tatsuo ISHIKAWA
The Second Department of Surgery, Chiba University

食道癌に対する新たな術前合併療法として33例の食道癌症例に速中性子線による術前照射を行い，切除標本を病理組織学的に検索して連中性子線術前照射の組織学的効果を検討し次の結果を得た．速中性子線術前照射の組織学的効果はEf_2が45.3%，Ef_3が27.3%の症例に得られ従来の放射線による術前照射と比較してより高い効果が得られた．さらに原発巣の所見別に組織学的効果を検討し速中性子線は従来の放射線と較べてX線所見では鋸歯型，らせん型，ロート型の症例，病理組織学的所見ではa_2 a_3症例，組織学的分化度の高い症例にも有効であることが認められた．したがって速中性子線治療は食道癌に対する有用な治療法であると思われる．

索引用語：食道癌，術前照射，速中性子線治療

第I章　緒　　言

食道癌の外科治療は1913年Torekが胸部食道癌切除例の成功例を報告したことに始まる．わが国においては1913年に瀬尾・大沢らが食道癌についての宿題報告を行い，次いで中山[1]，桂[2]，赤倉ら[3]が積極的に外科治療の研究を行ったことにより今日の食道外科の基盤がつくられた．さらに最近の成績では佐藤ら[4]の報告にみられるように手術死亡率は5%前後の値になり今日では高齢者といえども比較的安全に手術が行われるようになっている．

しかし，食道癌は進行した症例が多いために治療成績はなお悪く外科治療の5年生存率は15%前後となっている．このため教室では手術に伴う合併療法を開発し食道癌の治療成績向上に努めてきた．この代表的な治療法が中山[5]による術前照射である．この術前照射は1958年に開発され手術適応の拡大，予後向上の面から効果的な治療法として多くの施設で行われてきた．現在，教室で主として行っている術前合併療法はこの術前照射法に化学療法および免疫療法を同時に併用する三者併用療法である．術前照射をさらに発展拡大した治療法といえるが，術前照射単独よりも高い効果が得られている．

一方，近年，放射線治療にも著しい進歩が見られ1975年よりわが国において速中性子線治療の臨床トライアルが開始された．速中性子線は従来の放射線とは異る放射線生物学的効果を持っており，従来の放射線に抵抗性であった悪性腫瘍の治療に効果が期待されている．

そこで，教室では1976年より食道癌の治療に速中性子線治療を導入した．切除例には術前照射，術後照射として行い，非切除例には根治照射として用いているが，このうち主として行っている治療法は速中性子線による術前合併療法である．これは現在教室で行っている食道癌の術前合併療法をさらに効果的な治療法とする目的によるものであるが，食道癌の術前合併療法に速中性子線治療を用いた報告は国内外を通じてみられない．

本論文では速中性子線治療を術前合併療法として行った食道癌症例の切除標本を病理組織学的に検討し食道癌に対する速中性子線の治療の効果を明らかにした．

第II章　研究対象および治療法

第1節　研究対象および研究方法

研究対象は1977年12月より1981年12月までに千葉大学第2外科で切除手術を受けた食道癌症例のうち速中性子線による術前合併療法を行った33例である．この33例のうち15例は速中性子線治療のみで術前合併療法を行っており，他の18例はブレオマイシンや免疫療法剤を同時に併用した．これら33例の症例は同期間に千葉大学第2外科に入院した症例のなかから無作為に選択した症例である．

研究対象とした症例を**表1**，**表2**に示した．**表1**は速中性子線治療単独で術前合併療法を行った症例であり，**表2**は多剤を併用した症例である．占居部位はIuが2例，Imが26例，EiEaが5例であり，X線長径は4 cmから14cmまでにおよび平均7.5cmとなっている．X線型ではらせん型が多く16例で次いで鋸歯型が10例である．

対照とした症例は1959年より1981年までに教室で^{60}Co γ線により術前合併療法を行った症例のうち速中性子線治療例と同等の線量を多分割して照射した症例であり，照射単独例が39例，照射＋多剤併用例が64例で合計103例である．これら103例の内訳は占居部位ではIuが13例，Imが72例，EiEaが18例となっており，X線長径では3 cmから15cmにおよび平均7.7cmである．

病理組織学的検討は固定を10%ホルマリン液で行い，染色はヘマトキシリン，エオジン染色およびアザン・マロリー染色，ワンギーソン染色を用いた．また症例によりPAS染色，鍍銀染色，ワイゲルトの弾性線維染色を用いた．

組織学的効果判定は食道疾患研究会による食道癌取り扱い規約に準じた．

すなわち，

1）無効乃至やや有効(Ef_1)：癌細胞に全く変性を認めないか，または多少の変性はあっても生残しえると判断される癌細胞が組織切片で癌の1/3を占める場合．

2）かなり有効(Ef_2)：生残しえると判断される癌細胞が1/3以下を占めるに過ぎず，他は崩壊に傾いた癌細胞で占められる場合．

3）著効(Ef_3)：生残しえると判断される癌細胞が全く認められず，すべて崩壊に傾いた癌細胞のみで占められるか，癌の痕跡のみをみる場合．

である．

表1　食道癌の速中性子線術前照射例
（I）照射単独例

症例			X線所見			速中性子線治療	
No.	年令・性		部位	長さ	X線型	線量/回数/日数	TDF
1	49	男	Ei	8 cm	らせん型	990 r / 9 回 / 21 日	62
2	49	女	Im	4	表在	780 / 6 / 12	51
3	52	男	Im	11	鋸歯	840 / 8 / 19	52
4	70	男	Im	6	ロート	880 / 8 / 17	55
5	43	男	Im	6	らせん	990 / 9 / 17	63
6	61	男	Im	14	腫瘤	780 / 6 / 11	51
7	70	男	Iu	7.5	らせん	770 / 7 / 15	49
8	46	男	Im	5	鋸歯	990 / 9 / 19	63
9	52	男	Im	5.8	らせん	990 / 9 / 19	63
10	72	男	Iu	7.5	鋸歯	910 / 7 / 15	59
11	54	男	Im	8.5	腫瘤	N459/4 X1256/4 / 19	52
12	61	男	Im	8.5	らせん	N425/5 X1870/11 / 24	54
13	66	男	Im	6	らせん	N504/7 X1870/11 / 28	60
14	50	男	Ei	10	鋸歯	N504/7 X1870/11 / 27	60
15	78	男	Im	6.5	らせん	910 / 7 / 15	59

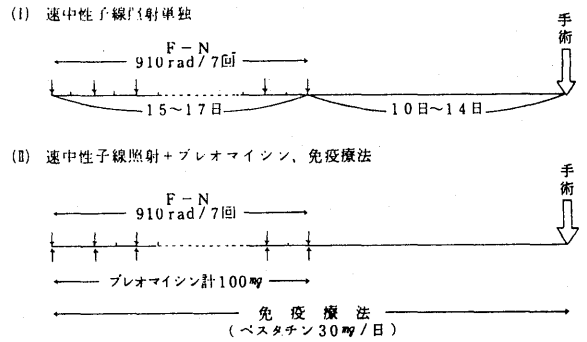
表2　食道癌の速中性子線術前照射例
（II）照射＋ブレオマイシン・免疫療法併用例

症例			X線所見			速中性子線治療		併用療法	
No.	年令・性		部位	長さ	X線型	線量/回数/日数	TDF	ブレオマイシン	免疫療法
1	67	女	Im	4.5	腫瘤	910 r / 7 回 / 15 日	59	100 mg	(+)
2	67	男	Im	9	鋸歯	910 / 7 / 17	59	100	(+)
3	69	男	Im	8	鋸歯	910 / 7 / 15	59	100	(+)
4	63	男	Ea	9	らせん	910 / 7 / 17	59	115	(+)
5	70	男	Im	4	ロート	910 / 7 / 15	59	100	(+)
6	70	男	Im	4	腫瘤	910 / 7 / 15	59	100	(+)
7	55	男	Im	9	らせん	910 / 7 / 15	59	100	(+)
8	75	男	Im	7	鋸歯	910 / 7 / 15	59	100	(−)
9	59	女	Im	6	鋸歯	910 / 7 / 15	59	100	(−)
10	63	男	Im	8.3	らせん	910 / 7 / 17	59	(−)	(+)
11	69	男	Im	10	らせん	910 / 7 / 15	59	100	(−)
12	69	男	Im	7	らせん	910 / 7 / 15	59	100	(−)
13	68	男	Ei	8	鋸歯	910 / 7 / 18	59	110	(+)
14	70	男	Im	6	らせん	910 / 7 / 15	59	70	(−)
15	66	女	Im	8	鋸歯	910 / 7 / 15	59	100	(+)
16	50	男	Ei	6.5	らせん	910 / 7 / 17	59	105	(+)
17	62	男	Im	9	らせん	910 / 7 / 15	59	100	(+)
18	66	女	Im	9	らせん	910 / 7 / 17	59	100	(−)

第2節　速中性子線治療法

速中性子線治療は放射線医学総合研究所のサイクロトロンによる速中性子線を用いた．この速中性子線は30MeVのエネルギーでありサイクロトロンにより加速された重陽子をベリリウムのターゲットに衝突させることにより得られる．ビームは垂直ビームであり照

表3　速中性子線治療による術前合併療法スケジュール



射は前後対向2門で行った．治療のスケジュールは**表3**に示したごとくでありTDF 60（Time Dose and Fractionation Factor）に相当する910rad/7回/14～17日を照射する方法であるが，治療開始後初期の治療例では治療の安全性を重視しTDF 50前後とし，また一部の症例にはX線とのMixed Scheduleを用いた．速中性子線の線量は放射線生物学的効果比を3として計算した．

切除手術は治療終了後2週間後に行った．

多剤併用例ではブレオマイシンを照射と同時に併用し総量100mgを投与し免疫療法はクレスチンまたはベスタチンを治療開始時から手術前日まで投与した．

第III章　成　績

第1節　速中性子線術前照射の組織学的効果

第1項　照射例の組織学的効果

速中性子線による術前照射例33例の組織学的効果を（**表4**）に示した．^{60}Co γ線による照射例を比較して示したが，これら33例の組織学的効果はEf_1が27.3%，Ef_2 45.4%であり，Ef_3が27.3%であった．この結果を対照例と比較すると^{60}Co γ線治療はEf_1が35.9%，Ef_2 47.6%であり，Ef_3が16.5%となっている．この結果は比較した両治療間の症例数に差があり統計学的な有意差を得るまでには至っていないが，速中性子線治療は^{60}Co γ線治療と較べEf_3の得られる割合が10.8%多くなっており，速中性子線治療の有効性が認められた．

第2項　合併療法別にみた組織学的効果

速中性子線治療による術前合併療法例33例は前述のごとく照射単独例と多剤併用例の2群に分類される．そこで，この治療法別に効果を検討した（**表5**）．

まず，術前照射単独として速中性子線治療を行った15例の組織学的効果をみるとEf_3の割合は対照例と差がないが，Ef_2の割合は対照例の33.3%と較べて

表4　速中性子線術前照射と組織学的効果

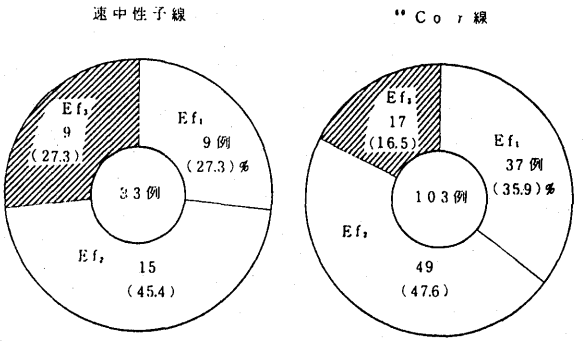


表5　合併療法別にみた組織学的効果

術前照射法		例	組織学的効果 Ef_1	Ef_2	Ef_3
照射単独	速中性子線	15	6 (40.0%)	7 (46.7)	2 (13.3)
	"Co γ線	39	21 (53.9)	13 (33.3)	5 (12.8)
+BLM 免疫療法	速中性子線	18	3 (16.7)	8 (44.4)	7 (38.9)
	"Co γ線	64	16 (25.0)	36 (56.2)	12 (18.8)

46.7%となっており，速中性子線治療例の方が従来の放射線治療例と較べてEf_2が多く得られる傾向が見られている．

さらに，照射にブレオマイシンや免疫療法を併用した治療例について速中性子線を用いた症例とγ線を用いた症例の組織学的効果を比較すると速中性子線で治療を行った18例の効果はEf_1が16.7%，Ef_2が44.4%，Ef_3が38.9%であり，一方γ線治療例64例の効果は，Ef_1が25.0%，Ef_2が56.2%，Ef_3が18.8%となっている．この比較でも両治療間に統計学的有意差を得るまでには至らないが，速中性子線治療では従来の放射線治療と較べてEf_3が20%多く得られており，照射単独として速中性子線と^{60}Co γ線の効果を比較した場合よりさらに一層速中性子線治療の有用性が認められている．

第2節　原発巣のX線学的所見と組織学的効果

食道癌における速中性子線治療の適応を明らかにするために，原発巣のX線学的所見と速中性子線治療の効果との関連について検討を行った．

第1項　X線型と効果

表6はX線型別の治療効果を比較検討した．表在型で速中性子線治療を行った症例の治療効果はEf_1であり，γ線による治療を行った3例ではEf_2が1例でEf_3が2例であった．

表6　X線型と効果

X線型	速中性子線				^{60}Co γ線			
	例数	Ef₁	Ef₂	Ef₃	例数	Ef₁	Ef₂	Ef₃
表在	例 1	1 (100)	0	0	3	0	1 (33.3)	2 (66.7)
腫瘤	4	0	3 (75.0)	1 (25.0)	6	0	3 (50.0)	3 (50.0)
鋸歯	10	3 (30.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	25	9 (36.0)	11 (44.0)	5 (20.0)
らせん	16	5 (31.3)	6 (37.4)	5 (31.3)	67	26 (38.8)	34 (50.8)	7 (10.4)
ロート	2	0	2 (100)	0	2	2 (100)	0	0

表7　X線長径と効果

X線長径	速中性子線				^{60}Co γ線			
	例数	Ef₁	Ef₂	Ef₃	例数	Ef₁	Ef₂	Ef₃
cm ℓ≦6	例 11	3 例 % (27.3)	6 (54.5)	2 (18.2)	28	8 (28.6)	13 (46.4)	7 (25.0)
6<ℓ≦8	10	3 (30.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	31	14 (45.2)	15 (48.3)	2 (6.5)
8<ℓ	12	3 (25.0)	5 (41.7)	4 (33.3)	44	15 (34.1)	21 (47.7)	8 (18.2)

表8　壁深達度と効果

深達度	速中性子線				^{60}Co γ線			
	例数	Ef₁	Ef₂	Ef₃	例数	Ef₁	Ef₂	Ef₃
a₀a₁	例 15	4 例 % (26.7)	8 (53.3)	3 (20.0)	28	5 (17.9)	14 (50.0)	9 (32.1)
a₂a₃	18	5 (27.8)	7 (38.9)	6 (33.3)	75	32 (42.7)	35 (46.6)	8 (10.7)

腫瘤型でも速中性子線治療の有用性は明らかではなく，速中性子線治療例では Ef_2 が75.0%，Ef_3 が25.0%であり，対照群では Ef_2, Ef_3 がともに50%となっている．

鋸歯型になると速中性子線治療例の方がわずかの差ではあるが良い効果が得られており，γ線治療を行った25例の効果は Ef_2 44.0%，Ef_3 20.0%であるが，速中性子線治療例では Ef_2 40.0%，Ef_3 30.0%となっている．

らせん型でも両治療間に同様の傾向が認められγ線治療例の効果が Ef_2 50.8%，Ef_3 10.4%であり，一方，速中性子線治療例の効果は Ef_2 37.4%，Ef_3 31.3%となっている．

ロート型は症例数がいまだ少ないが，従来の放射線治療ではすべて Ef_1 であったにもかかわらず速中性子線治療を行った1例は Ef_2 が得られている．

第2項　X線長径と効果

X線長径は6 cm以下，6 cmから8 cm，8 cmを越える3段階に分け速中性子線治療例の効果と ^{60}Co γ線の効果を比較した（**表7**）．

対照としたγ線治療例では Ef_2 が得られる割合はいずれの長さにおいても47%前後の値であり，Ef_3 の割合は6 cm以下が25.0%，6 cm<l≦8 cmでは6.5%で，8 cm<l では18.2%であった．すなわち，従来の放射線により術前照射の効果はX線長径とほとんど相関がみられていないが，6 cmを境にしてX線長径が長くなると治療効果が不良となる傾向が認められている．

一方，速中性子線治療による術前照射例では6 cm以下の症例のうち Ef_2 が54.5%，Ef_3 が18.2%の症例に得られており，6 cm<l≦8 cmでは Ef_2, Ef_3 がそれぞれ40.0%，30.0%であり，8 cm<l では Ef_3 が41.7%，Ef_3 が33.3%であった．すなわち，速中性子線治療例ではいずれのX線長径においてもほぼ一様に効果が得られている．

第3節　原発巣の病理組織学的所見と組織学的効果

第1項　壁深達度と効果

原発巣の病理組織学的所見により外膜浸潤の程度を分類し a_0a_1, a_2a_3 の2群に分けて速中性子線の効果を検討した（**表8**）．

速中性子線治療では a_0a_1 と判定した15例の効果は Ef_2 が53.3%，Ef_3 が20.0%であり，a_2a_3 と判定した症例では Ef_2 が38.9%，Ef_3 が33.3%であった．これを従来の放射線治療例と比較すると a_0a_1 症例の ^{60}Co γ線による治療効果は Ef_2 が50.0%，Ef_3 が32.1%であったが，a_2a_3 の症例になると Ef_2 が46.6%，Ef_3 が10.7%と治療効果が不良となっている．

第2項　組織学的分化度と効果

原発巣の組織学的分化度と治療効果について**表9**に示した．術前照射例の切除標本について組織学的分化度を判定することは照射による組織像の変化のために判定がむづかしく，とりわけ Ef_3 の症例では組織像の変化が強くしばしば判定不能となる．そこでこの検討では切除標本の組織所見で分化度の判定が不可能な症例は治療前の生検所見を参考にして判定を行った．

従来の ^{60}Co γ線による治療例では低分化型扁平上皮癌に対する治療効果が最も良く低分化型の症例で

表9　組織学的分化度と効果

組織学的分化度	速中性子線 例数	Ef1	Ef2	Ef3	^{60}Co γ線 例数	Ef1	Ef2	Ef3
高分化	例 15	2 例 % (13.3)	6 (40.0)	7 (46.7)	55	20 (36.4)	26 (47.2)	9 (16.4)
中分化	12	4 (33.3)	6 (50.0)	2 (16.7)	35	13 (37.1)	17 (48.6)	5 (14.3)
低分化	6	3 (50.0)	3 (50.0)	0	13	4 (30.8)	6 (46.1)	3 (23.1)

は，Ef_2 が46.1%，Ef_3 が23.1%であった．中分化型と高分化型の症例に対する治療効果は両者間にほとんど差が認められないが，中分化型の35例では Ef_3 が14.3%であるのに比し高分化型では Ef_3 が16.4%となっており，高分化型の方が治療効果がわずかに良くなっている．

一方，速中性子線治療例では高分化型の症例に対する治療効果が最も良く高分化型の症例のうち Ef_2 が40.0%，Ef_3 が46.7%の症例に得られている．さらに中分化型と低分化型の症例では Ef_2 の割合は両者共50.0%であるが，中分化型では Ef_3 が16.7%の症例に得られ低分化型では Ef_3 が1例も得られていないことから中分化型の症例の方が高く得られる傾向が認められた．

第IV章　考　察

食道癌の外科治療に放射線治療を併用した報告は，1948年 Watoson[6] の報告がみられ術前照射としての報告では，1960年 Cliffton および Goodner ら[7] の20例の報告がある．

本邦においては1951年に中山が開始した．中山は放射線科および病理学的教室との協力[8)9)] のもとに研究[10)] を進め術前照射を確立した．1964年には他の施設でも術前照射の報告が見られるようになり，赤倉，山下ら[11)] は中山に次いで術前照射の研究を行っている．

術前照射の目的は当然のことながら治療成績を向上させることにあるが，これまでに次の利点をもつことが報告されている．

すなわち，

(1) 癌組織を破壊させる（Nahmmacher[12)], Jügling[13)]）

(2) 癌細胞の生活力を減退させる（Westermark[14)], Kohler[15)]）

(3) リンパ管を破壊し転移を抑制する（Kohler, Leb[16)]）

(4) 局所再発を防止する（Kohler, Leb）

(5) 手術適応の拡大（Randall[17)]）

などであり，中山[10)] は術前照射の理論的根拠として癌先進部の増殖抑制，手術時癌細胞の播腫着床防止，手術適応の拡大などを挙げている．

一方，教室の術前合併療法は前述のごとく中山[5)] の術前照射に始まり，当初は治療線量を1回200～300 rad とし総線量2000～3000rad を照射する単純分割照射が行われていたが，1962年には総線量2000rad を3日間で照射する短期間濃縮照射が主として行われている．この短期濃縮照射は治療期間が短かく，また術前照射としての目的が得られ，術前照射による合併症は単純分割照射と差がない，などの特徴を有しており術前照射の画期的な治療法[18)] として確立され用いられてきた．

さらに1968年にブレオマイシンが報告され，1975年には癌に対する免疫療法剤が開発された．そこで教室では1968年より術前合併療法として照射＋多剤併用法を行っている．現在教室で主として行っている三者併用療法はこの治療法を発展させた治療法であり，術前に放射線を3000rad/10回，ブレオマイシンを100mg/10回，および免疫療法剤を同時に併用する方法である．

これらの術前合併療法の効果に関する報告[19)20)] では術前に照射単独で治療を行った症例と較べて照射＋多剤併用例の方が優れた組織学的効果が認められている．さらに，この組織学的効果と予後についての報告では，効果と予後の間には相関が得られており，Ef_3 と判定された症例の5年生存率は42.7%，Ef_2 が32.6%，Ef_1 が19.7%となっている．術前合併療法は手術を前提とする治療であり高い組織学的効果を得ることが終局の目的では無いが，術前合併療法による組織学的効果が高い症例は結果的に予後が良好となっている．この結果には前述の術前照射の利点として挙げたいくつかの因子が関与しているのであろうが，術前合併療法においては高い効果を得る治療法が優れた合併療法といえよう．

そこで教室では1976年より食道癌の術前合併療法に速中性子線治療を導入し，より有効な術前合併療法の開発を行った．

速中性子線治療の報告は1948年，Stone, R.S[21)] により初めて報告されている．Stone は1938年から1943年までに226例の患者に速中性子線治療を行った．18例の長期生存例を得ているが，治療後，晩期に発生した強い放射線皮膚障害のために速中性子線治療を中止して

いる．以来，速中性子線治療は中断されたが，この原因は速中性子線の放射線生物学的効果についての検討が不十分であったために耐容線量を越えた過大な線量が投入されたことによるものであった[22]．わが国においては1975年に放射線医学総合研究所に医療用大型サイクロトロンが建設され速中性子線治療が本格的に開始された．この治療が開始するまでにはわが国でも速中性子線についての基礎的な研究がなされ，放射線医学総合研究所のVan de Graaf加速器による2Mev速中性子線を用いた放射線生物学的研究[23)24)]と一部の表在性腫瘍に対する臨床的検討[25)]がなされている．この基盤の上に臨床トライアルが開始された．

速中性子線は従来の放射線にくらべて飛程に沿って与えられるエネルギーが著しく高い高LET（Linear energy transfer）であり，次の様な放射線生物学的特徴をもっている．

(1) O.E.R.（Oxygen Enhancement Ratio）が低い[26)27)]．

(2) 照射された細胞のsuhlethal damageからの回復が遅い[28)29)]．

という放射線生物学的物徴を持っていることが報告されている．

速中性子線治療の治療成績についての報告はこれ迄に主としてHammersmith病院，およびM.D. Andersonが病院から報告されている．Catteral[30)]らはHammersmith病院での頭頸部癌に対する速中性子線治療の成績について従来の放射線による治療と比較して局所制禦率が12%高く得られたことを報告し，またMaor[31)]らはM.D. Anderson病院で行った子宮頸癌に対する結果について局所制禦率は従来の放射線では65%であったが，速中性子線治療では81%であったと報告している．

わが国における速中性子線治療については恒元が報告[32)]している．骨肉腫，パンコースト肺癌，メラノーム等に対する有用性を報告しているが，速中性子線は組織に賦与するエネルギーがX線よりもはるかに大きい高LET放射線であることから治療は対象疾患を定めて行うべきであると指摘している．わが国においても速中性子線治療の評価が充分に行われていない現在，まず速中性子線治療の適応疾患を明確にし，次いでこれらの疾患の中で適応症例を明らかにしてゆくことが必要である．

食道癌に速中性子線治療を用いた報告はPeters[33)]ら，Eichhornら[34)]の報告がある．Petersらは18例の食道癌に速中性子線治療による根治照射を行い局所制禦率は従来の放射線で33.3%，速中性子線治療では50%であったと報告している．Eichhornらも11例の速中性子線治療例を報告し従来の放射線治療より局所制禦率が良いことを述べている．

本研究では食道癌における速中性子線治療の効果を切除標本について病理組織学的に検討した．その結果，食道癌における速中性子線治療の効果は従来の放射線と比較してEf_3（著効）が10.8%多く得られ速中性子線治療の有用性が示されたが，一方，無効と判定された症例が27.3%を占めていた．したがって，これ迄の報告にもみられる様に速中性子線治療は従来の放射線治療より優れた治療法であることが明らかとなったが，さらに速中性子線治療の適応を検討することが臨床上重要な課題と思われる．

また食道癌に対する術前合併療法として最も効果的な速中性子線治療法はブレオマイシンと免疫療法を併用する治療法であるという結果を得た．放射線とブレオマイシンの併用効果については相乗効果があると報告[35)]され，免疫療法は放射線治療の治癒過程に強く関与していることが報告[36)]されている．速中性子線治療にブレオマイシンや免疫療法を併用すると効果が増強されるということは同様に相乗作用，免疫動態などの関与が考えられ，今後は基礎的な研究も必要と思われる．

食道癌に対する速中性子線治療の適応については原発巣のX線学的ならびに病理組織学的所見から検討を行った．その結果，速中性子線治療は従来の放射線治療と比較してX線学的所見では鋸歯型，らせん型，ロート型に対してより有効でありX線長径の長い症例にも有用であることが認められた．また病理学的所見では深達度の深い症例にも効果を示し，さらに高分化型の症例にも有効であることが明らかとなった．

従来の放射線治療による術前照射の報告ではX線型と効果について植松[37)]，森田[38)]らの報告がある．植松はらせん型，ロート型に，森田は潰瘍を有する鋸歯型，およびらせん型，ロート型では術前照射の効果が低いと述べており，これらの報告は根治照射例についての報告[39)40)]とも同様の意見となっている．すなわち，従来の放射線治療ではらせん型，ロート型，さらには一部の鋸歯型の症例に対しては効果があまり期待できなかったが，速中性子線治療ではこれらの症例にも効果が得られており，これらの症例が速中性子線治療の適応といえよう．

またX線長径と効果についての報告をみると根治照射例の報告ではいずれの報告もX線長径が長くなると治療成績が不良になることが報告されており阿部[39]は根治照射の適応限界は最大限8 cmであると述べている．しかし，術前合併療法例についての報告ではX線長径と効果の相関はかならずしも明確ではない．森田は術前合併療法例の組織学的効果を検討しX線長径が10cm以上の症例ではEf_3の得られる割合が少なくなるが10cm未満の症例間には治療効果に有意差がなく，照射効果にはX線長径以外の他の因子の方が重要に関与していることを指摘している．食道癌においては他の部位の癌とは異り表層を拡大進展する症例があり，これらの症例では深達度は比較的浅く照射効果もしばしば良好な結果になると思われる．今回の結果でもX線長径と効果の間に明瞭な相関が認められなかったのはこの食道癌の特性によるためと考えられるが，速中性子線治療では従来の放射線治療と比較してX線長径の長い症例にも効果を示す傾向が認められており今後は根治照射例での検討が期待される．

食道癌の病理組織学的所見と効果について磯野[41]は従来の放射線による術前照射例での検討を報告し壁深達度と効果については深達度が深くなるにつれ照射効果が不良になることを述べている．今回の検討でも従来の放射線治療例ではa_2a_3症例の42%はEf_1であったが速中性子線治療例ではa_2a_3症例に対してもa_0a_1と同じ結果が得られた．この理由はHypoxic cellの介在によることが考えられる．すなわち深達度が深くなるにつれてHypoxic cellの割合が増し従来の放射線では治療効果が不良となるが，O.E.R.の低い速中性子線ではHipoxic cellの割合に無関係に一様に効果が示されa_2a_3症例でもa_0a_1症例と同様の効果が得られたものと思われる．

組織型と効果について大星ら[42][43]の報告がある．いずれの報告も未分化な細胞の方が分化度の高い細胞より放射線感受性が高いと報告されている．本研究でも^{60}Co γ線による治療効果は低分化型の症例の方が高分化型の症例より良好である結果が得られ諸家の報告と同様であったが，速中性子線治療ではむしろ逆に高分化型の症例に有効例が多く認められた．速中性子線の放射線生物学的研究は基礎的研究が多く臨床例についての報告は少ない．このうちBatterman[44]は肺転移を速中性子線，または^{60}Co γ線で治療し原発巣の組織学的分化度と両者の治療効果について報告している．その結果，速中性子線治療では^{60}Co γ線よりも発育が遅く，高分化型の腫瘍に効果が強く得られることを述べ本研究の結果と同様の結果が得られている．従来の放射線治療では分化度の高い腫瘍は放射線抵抗性癌とされ治療成績も不良であった．本研究により速中性子線の特徴の1つとして高分化型の腫瘍にも有効であることが示されたことは放射線治療成績向上のためにも重要なことと考える．

第V章　結　論

速中性子線治療で術前合併療法を行った食道癌33例と従来の放射線による対照例103例を病理組織学的に検討して両者の治療効果を比較し次の結論を得た．

(1) 速中性子線術前照射例33の組織学的効果はEf_1が27.3%，Ef_3が45.4%，Ef_3が27.3%であり従来の放射線による術前照射の効果と比較して速中性子線治療は有効な治療法であることがわかった．

(2) 今日，最も効果的な術前合併療法は照射に化学療法および免疫療法を併用する方法であるが，この治療法に速中性子線を用いると従来の放射線を用いた効果より20%高くEf_3が得られた．したがって，速中性子線治療に化学療法および免疫療法を併用する術前合併療法は新たな術前合併療法としてすぐれた治療法と考えられる．

(3) 速中性子線治療は従来の放射線と較べて原発巣のX線型では鋸歯型，らせん型，ロート型の症例に有効でありX線長径の長い症例にも有用であることが認められた．また原発巣の病理組織学的所見ではa_2a_3という壁深達度の深い症例，組織学的分化度の高い症例にも有効であることが明らかとなった．したがって食道癌における速中性子線治療は今後この適応を考慮して治療を行うことにより食道癌の治療成績向上に資するものと考える．

稿を終るに臨み，御指導，御校閲を賜った千葉大学医学部第2外科教室佐藤　博教授に深甚なる謝意を捧げる．研究に際し終始，御教示，御鞭達を載きました千葉大学医学部第2外科磯野可一講師，小野田昌一講師，放射線医学総合研究所病院部恒元　博部長に深く感謝する．また，御協力いただいた千葉大学医学部第2外科病理研究室，内視鏡研究室，レントゲン研究室，ならびに放射線医学総合研究所の諸氏に感謝する．

文　献

1) 中山恒明：胸部食道全剔出術．日外会誌　51：310—315，1950
2) 桂　重次：食道癌の手術適応と追求成績並びに術後愁訴及びその處理について．日胸外会誌　5：600—605，1957

3) 赤倉一郎：食道癌手術の困難性について．日胸外会誌 8：602—610, 1960
4) 佐藤 博, 磯野可一, 植松貞夫ほか：遠隔成績からみた胸部食道癌手術々式の検討．外科治療 32：169—174, 1975
5) 中山恒明, 柳沢文憲, 加瀬貞治ほか：食道癌の術前照射．外科 22：325—328, 1960
6) Watson WL, Pool JL: Cancer of the cervical esophagus: Discussion of treatment. Surgery 23：893—905, 1948
7) Cliffton EE, Goodner JJ, Bronstein E: Preoperative irradiation for cancer of the esophagus. Cancer 13：37—45, 1960
8) 筧 弘毅, 有水 昇, 大川治夫ほか：胸部上中部食道癌術前照射の研究．癌の臨 11：795—803, 1965
9) 滝沢延次郎：病理学からみた癌の治療の問題点．日医新報 1978：3—12, 1961
10) 中山恒明, 柳沢文憲, 鍋谷欣市ほか：癌に対する術前照射の研究．日医放線会誌 23：958—971, 1963
11) Akakura I, Nakamura Y, Kakegawa T: The combination treatment for carcinoma of the esophagus with the radical resection and the preoperative radiation. Keio J Med 14：145—160, 1965
12) Nahmmacher F: Die erwartete Behandlung des Mammacarcinoma mit 5 Bildern aus dem staatstitut für Röntgennologie und Radiologie in Leningrad. Stralentherapie 30：490—496, 1928
13) Jüngling O: Grundsätzliches zur Frage des Präoperativen Bestrahlung. Strahlentheapie 51：393—416, 1934
14) Westermark N: Result of combined surgical and radiological treatment mammae at radiumhemmet. Acta Radiologica 11：1—32, 1930
15) Köhler A: 10 Jahre präoperative Bestrahlung des Mammacarcinom. Strahlentherapie 88：150—162, 1952
16) Leb A: Die Indikation, Technik und Die Resultate der Röntgenvorbestrahlung der maligned Tumoren. Wien Med Wochenschr 104：835—839, 1954
17) Randall A: Advantage of preoperative X-ray in kidney tumor in children. Ann Surgery 100：462—475, 1934
18) 横山哲夫：胸部上中部食道癌に対する術前短期膿縮照射の研究．日外会誌 68：601—632, 1967
19) 磯野可一, 佐藤 博, 石川達雄ほか：癌治療における外科手術と放射線治療の協力，食道癌．癌の臨 26：977—982, 1980
20) 佐藤 博：教室に於ける食道癌治療の歩み．日外会誌 83：809—812, 1982
21) Stone RS: Neutron therapy and specific ionization. Am J Roentgenol 56：771—785, 1948
22) Sheline GE: Effects of fast neutrons on human skin. Am J Roentgenol 111：31—41, 1971
23) 相沢 恒：C_3H/He マウスの皮膚に及ぼす速中性子線およびX線の1回照射，2分割照射の影響．日医放線会誌 33：602—616, 1973
24) 恒元 博, 安藤興一, 久津谷譲ほか：CH/He マウス移植乳癌に対する2MeV中性子線，X線の1回照射および分割照射効果．日医放線会誌 85：1116—1123, 1975
25) 恒元 博：速中性子線による放射性抵抗性癌の治療．癌の臨 18：650—656, 1972
26) Hyodo-Taguchi Y, Etoh H, Egami N: RBF of fast neutrons for inhibition of hatchability in fish embryos irradiated at different developmental stages. Rad Res 53：385—391, 1973
27) Urano M, Koike S: Comparison of the effects of neutron and/or photon irradiation on spontaneous squamous cell in carcinoma in mice. Radiology 134：219—225, 1980
28) Ohara H: Biological effectiveness of the NIRS cyclotron produced neutron beams for radiotherapy on cultured mammalian cells. NIRS-M-32：145—155, 1979
29) Raynord U, 村松 晋, 丸山修司ほか：細胞に対する速中性子線の作用．癌の臨 23：297—300, 1977
30) Catteral H, Sutherland I, Bewley DK: First results of a randmized clinical trial of fast neutrons compared with X or gamma rays in treatment of advanced tumors of the head and neck. Brit Med J 21：653—656, 1975
31) Maor MH, Hassey DH, Fletcher GH: Fast neutron therapy for locally advanced head and neck tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7：155—163, 1981
32) 恒元 博：速中性子線の臨床評価．日医放線会誌 42：823—847, 1982
33) Peters LJ, Hussey DH, Fletcher GH: Rreliminary report of the MD Anderson-hospital/texas A & M variable energy cyclotron fast neutron therapy pilot study. Am J Roentgenol 132：637—642, 1979
34) Eichhorn HJ, Lessel A, Matschke, S: Comparison between neutron therapy and ^{60}Co gamma ray therapy of bronchial, gastric and oesophagas carcinomata. Europ J Cancer 10：361—364, 1974
35) 高部吉庸，寺島東洋三：エールリッヒ腹水腫瘍に対するX線とブレオマイシンの併用効果．癌の臨 22：134—137, 1976
36) 下里幸雄, 永井完治, 池内駿之ほか：腫瘍免疫と放

射線治療—その基礎—癌の臨床別冊. 癌・放射線療法 東京, 篠原出版, 1978
37) 植松貞夫, 佐藤 博, 竜 崇正ほか：食道癌における術前合併療法前後のX線学的所見と組織学的効果の検討. 臨放線 24：451—456, 1979
38) 森田皓三, 小幡康範, 渡辺道子ほか：食道癌に対する放射線治療効果と照射前後の食道所見との関係—食道癌術前照射例の検討—. 癌の臨 26：6—13, 1980
39) 阿部光幸, 高橋正治, 小野山靖人ほか：食道癌の放射線治療, 特にその根治的照射について. 日医放線会誌 31：1264—1269, 1982
40) 御厨修一, 梅垣洋一郎, 瀬戸輝一ほか：胸部食道癌の放射線治療. 日医放線会誌 36：403—419, 1976
41) 磯野可一, 佐藤 博, 小野田昌一ほか：予後からみた食道癌術前照射. 外科治療 30：245—249, 1974
42) 大星章一：放射線治療によるヒト癌組織の治癒過程—宿主反応の立場から—. 癌の臨 16：651—657, 1970
43) Glücksmann A: The responce human tissues to radiation with special reference to differentiation. Br J Radiol 25：38—48, 1952
44) Batterman JJ: Observations on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays. Europ J Cancer 17：539—548, 1981
45) 食道疾患研究会：食道癌取扱い規約. 東京, 金原出版, 1972

g） 婦人性器

婦人科癌の速中性子線治療

治療診断部　中野隆史

はじめに

速中性子線治療は1930年代にストーン博士らにより進行癌を対象に初めて開始された(1)。しかし、正常組織の放射線障害が厳しいものであったために、その後、一時中止された。1950年代にいたって速中性子線の放射線生物学的研究が進み、この放射線生物学の基礎の上に1960年代に中性子線治療がイギリスのHammersmith病院で再開された。そして、第１相臨床試行が1970年代に行われ、その後、第２相臨床試行が世界の各施設で行われた。

子宮頸癌の放射線治療においては腔内照射が腫瘍に集中性の良い線量分布を実現できるために早期の腫瘍には大変良好な局所制御を得ることができる。しかし、進行症例は未だ改善を要することが多い(2)。そこで、子宮頸癌に対する速中性子線治療は進行期症例を対象に行われた。欧米ではＲＴＯＧが主体となり第３相臨床試験が行われた(3)。

本邦では1975年に当院において３０ＭｅＶの中性子線により子宮頸癌の速中性子線治療が開始された(4)。いろいろな癌に対して中性子線治療を行った中で第３相臨床試行を行ったのは子宮頸部扁平上皮癌のみである。１９８５年に初期の治療成績が子宮頸癌Ⅲ期について報告されたが(5)、速中性子線治療群とＸ線治療群に局所制御や生存率で有意な相違が認められなかった。

これまでに放医研において婦人科腫瘍に対して行われた速中性子線治療を総括した。

子宮頸部扁平上皮癌

1975年の１１月から1992年の１２月までに２３６名の子宮頸癌が速中性子線により治療された。このうち、１６７名が扁平上皮癌で６９名が腺癌・腺扁平上皮癌であった。扁平上皮癌は１００例が新鮮症例で６０例が再発例、７名が転移例であった。１００例の新鮮例は９７名が放射線治療単独例であったが、３例は術後照射例であった。1975年から1979年に子宮頸部扁平上皮癌を対象に５８例の速中性子線治療例と６８例の慣用治療例の無作為比較試験が行われた。

患者の選択：中性子線を発生するサイクロトロンは定期検査と補修のために休止期間が必要であり、１年間に約６ヶ月間が治療に使われた。この治療期間は３期に分かれ、１月中旬から４月中旬、５月中旬から７月下旬、９月中旬から１２月下旬である。そのために、患者の中性子線群とＸ線群の割付は中性子線治療可能期間に放医研を訪れた患者は速中性子線治療を行い、休止期間に紹介された患者は慣用のＸ線治療が行われるという変則的な無作為法を採用した。

中性子線：中性子線は３０ＭｅＶに加速した重水素をベリリウムターゲットに衝突させることにより発生させる方式で、中性子線の平均エネルギーは約１５ＭｅＶであった。この中性子線はコバルトγ線とほぼ等しい深部線量曲線を持っている。この中性子線の生物効果は基礎実験および晩発効果をＸ線治療と比較した臨床研究からＲＢＥが3.26に決められた。中性子線の治療ポートは固定式の垂直ポートであり、患者は治療台に臥位で治療された。

治療方法：ほとんどの患者は中性子線とＸ線を交互に用いるMixed beam治療法により週５回法で治療された。このMixed beam法は週３回のＸ線による治療と２回の中性子線治療から構成され、中性子線は昭和54年までは0.80Gy、それ以後は0.72Gyの分割線量で、Ｘ線は1.7Gyの分割で治療された。対照群は１０ＭｅＶのライナックＸ線で外部照射が行われた。中性子線治療群に合わせて、1.7Gyが３回、2.35Gyが２回で構成される週５回法で治療された。外部骨盤照射は前後対向門の全骨盤照射により行われた。中性子線治療では治療ポートが固定式なので、患者は仰臥位と腹臥位で対向２門照射を行った。

外部照射の最後の２週間に両群とも高線量率腔内照射を週１回法で２回行った。Ａ点線量は１０から１３Ｇｙが与えられた。

治療成績：速中性子線治療群とＸ線治療群の治療成績をCause specific survival rateで図１に示す。臨床病期ⅢＢ期については速中性子線治療群の５年、１０年生存率はそれぞれ41.7%、41.7%で、Ｘ線治療

群のそれは49.9%、38.8%であった。ⅣA期については速中性子線治療群の5年、10年生存率はそれぞれ31.1%、31.1%で、X線治療群のそれは39.0%、39.0%であった。ⅢB期、ⅣA期とも両群間に統計学的有意差は認められなかった。　局所制御率についても両群間に有意差は認められなかった。

放射線障害：直腸・膀胱出血などの内科的治療を要する軽度の障害は速中性子線群では7名、X線群では6名認められた。外科的手術を必要とする高度の障害は速中性子線群では0名、X線群では2名で、いずれも直腸出血により人工肛門造設を行った。速中性子線群で2名、X線群で1名が共に小腸障害で死亡した。放射線障害では両群間に有意差は認められなかった。

子宮頸部腺癌

速中性子線治療を行った子宮頸部腺癌は69例であった。内訳は新鮮症例49名、術後再発16名、転移4名であった。

新鮮症例の治療法別内訳は放射線治療単独24名、術前照射1名、術後照射24名であった。

放射線単独治療：放射線単独治療症例の臨床病期別内訳はⅠ期3名、Ⅱ期1名、Ⅲ期15名、Ⅳ期5名であった。治療方法は全例MIX照射法で行われ、中性子線は平均8.8Gy、X線は平均25Gyが投与された。腔内照射はA点線量で平均10Gy（6-28Gy）が投与された。治療患者の3年、5年生存率はそれぞれ、Ⅰ期66.7%、33.3%、Ⅲ期20%、6%、Ⅳ期20%、0%であった。

放医研の1961年から1988年までの子宮頸部腺癌全体の治療成績はⅠ期85.7%、Ⅱ期66.7%、Ⅲ期32.3%、Ⅳ期9.1%であり(6)、中性子線治療群がX線治療群に比べ劣っていた。

術後照射：術後照射の臨床病期別内訳はⅠ期6名、Ⅱ期18名であり、全例がMIX照射法により約50GyEで治療された。この内9例が腔内照射を併用された。

中性子線治療とX線治療の治療成績をCause specific survival rateで**図2**に示す。中性子線による術後照射の5年、10年生存率はⅠ期66.7%、50.0%、Ⅱ期57.6%、57.6%であった。X線による術後照射の5年、10年生存率はⅠ期64.3%、53.6%、Ⅱ期55.7%、50.6%であった。中性子線治療群とX線治療群の間に治療成績で相違が認められなかった。

術後再発症例はMIX照射法で11例、中性子単独治療法で5名が治療され、3人が生存し、13名は原病死した。

転移症例4名に対してはMIX治療法3名、1名が中性子線ブースト治療が行われた。この内2例が生存した。

子宮体癌

治療患者の内訳は新鮮症例25名、再発17名、転移2名であった。

新鮮症例のうち治療法別には放射線単独治療が15名で、その臨床病期別内訳はⅡ期5名、Ⅲ期5名、Ⅳ期5名（ⅣA期1名、ⅣB期4名）であった。術後照射治療は10名で病期別にはⅠ期3名、Ⅱ期2名、Ⅲ期3名、ⅣB期2名であった。

治療方法：治療方法はすべて中性子線とX線によるMIX照射法で治療された。放射線単独治療は骨盤照射をMIX照射法で（X線15Gy、中性子線10Gy）TDF約80の線量を投与し、RALSによる腔内照射を2－4回、平均A点線量15Gyの治療を併用した。術後照射法はMIX照射法で（X線15Gy、中性子線10Gy）TDF約80の治療が行われた。

治療成績：中性子線治療成績をX線治療症例との比較で**表1**に示した。15名中1名しか治癒できなかった。X線治療群に比べ、速中性子線治療群の治療成績は不良であった。術後照射症例についても、X線治療症例との比較で**表2**に示した。Ⅳ期の1例を除く9例が治癒しており良好な成績であったが、中性子線治療の症例数が少ないためにX線による術後照射成績に比べ有意差とはならなかった。放射線障害については腸管や膀胱の出血がほとんど認められず、両群とも明らかな相違は認められなかった。

これらの成績より放射線治療単独、術後照射ともこのMIX照射法による中性子線治療はX線治療に比べ、有意の治療成績の相違は認められなかった。

卵巣癌

患者の内訳は新鮮症例が11名で病期別

にはII期１名、III期７名、IV期１名、Ｕ２名であった。治療法別には放射線治療単独が１名、術後照射が１０名であった。また術後再発症例が２４名おり、治療法はほとんどが中性子線単独治療であった。他に照射後再発例が１名おり、中性子線単独治療が行われた。

治療成績は新鮮症例１１例中、５例が生存し、６例は死亡した。２例が調査必要。再発例はすべて死亡した。

膣・外陰癌

膣・外陰癌症例は８名おり、新鮮例が１名、術後再発症例が２名、照射後再発例が５名認められた。治療法は速中性子線単独治療が２名、ＭＩＸ照射が６名であった。治療成績は８名中１例が生存した。

考　察

中性子線とＸ線のＭＩＸ照射法は米国でサイクロトロン施設から病院との距離が離れているためなどの諸事情から考案されたものとされているが(7)、放射線生物学的にも中性子線と交互に照射した場合、Ｘ線の照射効果は増強されることが証明されている(8,9)。また、ＭＩＸ照射法は中性子線の線量分布がＣｏγ線とほぼ同様な深部線量分布を持ち、体表面のビルドアップによる被曝軽減効果が無いなどの欠点がライナックＸ線を併用する事により軽減される可能性があった。しかし、皮下組織の線維化の程度は皮膚潰瘍は認められないものの、明らかに中性子線治療群において中程度の線維化が強く起こった。中性子線の皮下結合織における線量吸収がＸ線に比べかなり高いことが原因と考えられた。

我々の子宮頚癌の臨床試行は本邦の中性子線治療で唯一の準無作為抽出臨床試行であった。子宮頚部扁平上皮癌のIIIＢ、IVＡ期の進行癌で従来の放射線治療では局所制御が困難な症例群を対象として中性子線の生物学的利点に治療成績の改善を期待したものであった。しかし、このＭＩＸ照射法による中性子線治療は局所制御ならびに生存率ともにＸ線治療に比べ有意差は認められなかった。ＭＤアンダーソン病院や米国ＲＴＯＧによる子宮頚癌の速中性子線治療の第３相臨床試行の結果でも中性子線治療の優位性は見いだせなかった(3,10)。その臨床試行はIIＢ期からIVＡ期まで含むものであるが、１５６名の内８０名が中性子線治療群で６６名が光子線治療群であった。腫瘍消失率ではＭＩＸ照射法群が５２％で光子線群が７２％であり、２年生存率ではＭＩＸ照射群が４５％に対し、光子線群は５２％と、ＭＩＸ照射群は光子線群に比べ良好な成績が得られなかった。しかし、この臨床試行は光子線群において腔内照射が強く行われており、この試行を高い評価を得にくいものにしている。いずれにせよ、我々の試行を含め子宮頚癌の速中性子線治療の臨床試行は局所制御にもっとも強い影響を与える腔内照射を併用していることが、いっそう高ＬＥＴ粒子線の効果を薄めることにつながり、高ＬＥＴ線の生物効果を検証する上で障害となっているようにみえる。

Maruyamaらは中性子線発生核種252Ｃｆ線源による腔内照射法をIIIＢ、IVＡ期進行子宮頚癌に適用し、欧米のＸ線治療成績に比べ良好な治療成績を報告している(11)。また、腔内照射の併用は治療後期より早期から行うことを勧めている。高ＬＥＴ粒子線の生物効果の低ＯＥＲが臨床的に有効であるとすれば腫瘍の低酸素細胞が多い治療早期に中性子線治療を行うことは理にかなっている。この中性子線による腔内照射治療法は中性子線の線量分布の欠点を解消し、主病巣を中性子線のみで治療し、周囲臓器の中性子線被曝を最小にできる点で、真の高ＬＥＴ粒子線治療を実現できたものと考えられる。子宮頚癌での速中性子線の臨床試行は腔内照射を中性子線線源とγ線線源で治療し、臨床成績を比較することが最も妥当な方法と考えられた。

放射線合併症については、膀胱直腸小腸障害で見る限り、中性子線治療とＸ線治療の両群に有意差は認められなかった。腔内照射が併用されているため直腸膀胱障害は主に腔内照射の影響をみている可能性が高く、前に述べたようにＭＩＸ照射法のため中性子線の比率が少ないので有意差がでなかったのであろうと考えられる。皮下組織の線維化の程度は明らかに中性子線治療群が強かった。これは中性子線の皮下結合織における線量分布がＸ線に比べ高いことが原因と考えられた。

子宮頚部扁平上皮癌以外に頚部腺癌、子宮体癌、卵巣癌、膣・外陰癌などについてもＭＩＸ照射法による速中性子線治療を行ったが、中性子線治療の有効性を示すことができなかった。しかし、これについても主にＭＩＸ照射法で治療したため治療に占める高ＬＥＴ粒子線の比率が少なくなったことから、本治療成績で中性子線の有効性を実証できなかったことで、”高ＬＥＴ放射線は臨床的に有効でない”とは結論できるものではないと考えられる(12)。

この点、重粒子線は優秀な線量分布と高ＬＥＴ放射線の両方を兼ね備えており、重粒子線のみで治療を行うことができるため、子宮癌における高ＬＥＴ放射線の有用性について評価が可能である。速中性子線治療の経験と教訓を重粒子線治療に生かせれば幸いである。

参考文献

1)中野隆史(1993)速中性子線による癌の治療(1). 新医療 20,12,102-106.

2)Arai, T., Nakano, T., Morita, S., Sakashita, S., Nakamura, Y.K., Fukuhisa, K.(1992) High dose rate remote afterloading intracavitary radiation therapy for cancer of the uterine cervix. A 20-year experience. Cancer 69,175-180.

3)Maor, MH., Gillespie,BW., Peters,LJ., Wambersie,A., Griffin,TW., Tmas,FJ., Cohen,L.,Conner,N., Gardner,P. Neutron therapy in cervical cancer:Results of a phase III RTOG study. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.14,885-891,1988.

4)荒居龍雄、森田新六、中野隆史、五味弘道、恒元博、笠松達弘、近江和夫。子宮頚癌の速中性子線治療. 産婦人科の実際1986.35.1.47-53.

5)Morita,S., Arai,T., Nakano,T., Ishikawa, T., Tsunemoto, H., Hukuhisa, K., Kasamatsu T. Clinical experience of fast neutron therapy for carcinoma of the uterine cervix. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1985, 11,1439-1445.

6)Nakano,T., Arai,T., Morita,S., Oka,K. Radiation therapy alone for adenocarcinoma of the uterine cervix. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 32,1331-1336,1995.

7)Errington,RD., Ashby,D., Gore,SM., Abrams,KR.,Myint, S., Bonnett,DE., Blake, SW., Saxton, TE. High energy neutron treatment for pelvic cncers:study stopped becuse of increased mortality.Brit. Med. J. 1991,302,1045-1051.

8)Rilton,R., Lawson, RC., Porter,D. Interaction of γ -ray and neutron effects on the proliferative capacity of Chinese hamster cells. Int.J. Radiat.Biol. 27,75-82,1975.

9)馬嶋秀行、大原弘、安藤興一、恒元博. 中性子線とＸ線の混合二分割照射によるマウス扁平上皮癌由来の培養細胞における回復に関する研究. 「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」最終報告書NIRS-R-10.

10)Morles,P., Hussey,D.H., Maor,M.H., Hamberger,A.D., Fletcher,J.T., Wharton,J.T. Preliminary report of the MD Anderson hospital randomized trial of neutron and photon irradiation for locally advanced carcinoma of the uterine cervix. Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys. 7,1533-1540,1981.

11)Maruyama,Y., van Nagell,J.R., Yoneda, J., Donaldson, E.S., Gallion, H.H., Powell,D., Kryscio, R.J. A review of californium-252 neutron brachytherapy for cervicl cancer. Cancer 68, 1189-1197,1991.

12)中野隆史、森田新六、荒居龍雄、石川敦子、佐藤眞一郎、福久健二郎. 婦人科癌の速中性子線治療. 投稿準備中

表１　子宮体癌の放射線治療成績

		臨床病期			
		Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
３年生存率	Ｘ線	100%	22%	27%	0%
	ＦＮ	－	1/5	0/5	0/5
５年生存率	Ｘ線	100	22	18	0
人数		5	13	13	14

表２　子宮体癌の術後照射成績

		臨床病期			
		Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
３年生存率	ＦＮ	3/3	2/2	3/3	1/2
	Ｘ線	98%	91%	67%	20%
５年生存率	ＦＮ	3/3	2/2	3/3	1/2
	Ｘ線	90.5	76	68	0
人数		60	30	16	7

図1

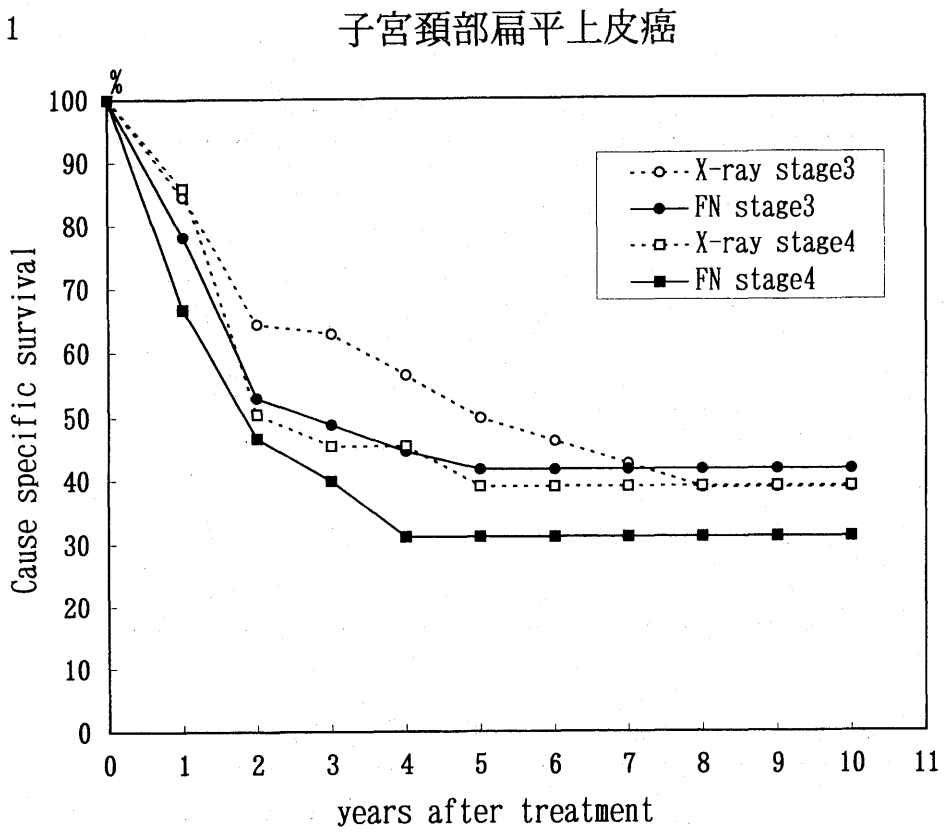
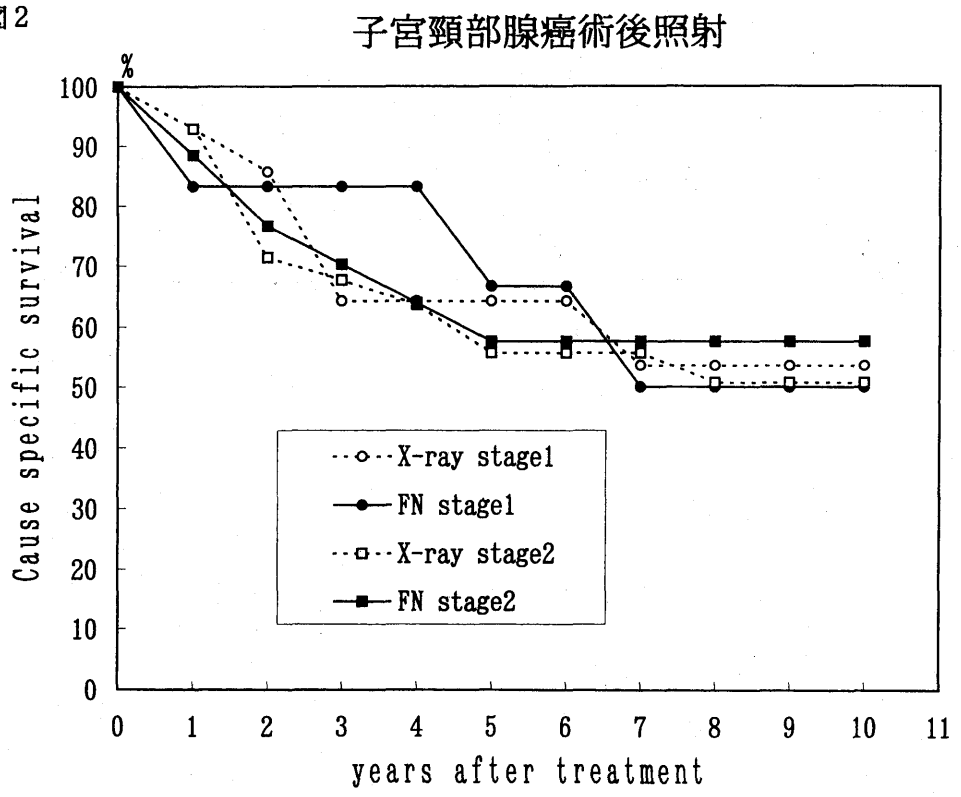

子宮頚部扁平上皮癌
%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Cause specific survival
X-ray stage3
FN stage3
X-ray stage4
FN stage4
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
years after treatment

図2


子宮頚部腺癌術後照射
%
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Cause specific survival
X-ray stage1
FN stage1
X-ray stage2
FN stage2
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
years after treatment

Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 11, pp. 1439–1445
Printed in the U.S.A. All rights reserved.

0360-3016/85 $03.00 + .00
Copyright © 1985 Pergamon Press Ltd.

● *Original Contribution*

CLINICAL EXPERIENCE OF FAST NEUTRON THERAPY FOR CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX

SHINROKU MORITA, M.D.,[1] TATSUO ARAI, M.D.,[1] TAKASHI NAKANO, M.D.,[1]
TATSUO ISHIKAWA, M.D.,[1] HIROSHI TSUNEMOTO, M.D.,[1]
KENJIRO FUKUHISA, B.SC.[1] AND TATSUHIRO KASAMATSU, M.D.[2]

[1]Division of Hospital, National Institute of Radiological Sciences (NIRS), 4-9-1, Anagawa, Chiba-shi, 260, Japan; [2]Department of Gynecology, National Cancer Center Hospital (NCCH), 5-1-1, Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104, Japan

Fast neutron therapy for locally advanced or radioresistant malignant tumors was started in November 1975 at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS), Chiba, Japan. To evaluate the effectiveness of fast neutron therapy, mixed neutron-photon fractionated irradiation, on squamous cell carcinoma of the uterine cervix, 98 patients with Stage IIIb disease were examined to study the correlation between local control rate and histological types. The local control rate after neutron-mixed beam therapy was 73%, which decreased to 66% with photon irradiation. The five year survival rate was 49% for patients receiving neutron therapy and 49% for those receiving photon therapy. There was no statistical significance between neutron and photon therapy; we then attempted to analyze histological types to check for any gain using neutron therapy. This study was a non-randomized trial. The preliminary results however, gave us useful information for the next step of neutron therapy.

Fast neutron irradiation, Carcinoma of the uterine cervix, Histological study.

INTRODUCTION

Fast neutron radiotherapy, using 30 MeV (d-Be) neutrons produced by a medical cyclotron, was initiated in November 1975 at the NIRS, Chiba, Japan. A total of 1125 patients with malignant tumors that were locally advanced or radioresistant, such as osteosarcoma, soft tissue sarcoma or malignant melanoma, were treated by the end of 1983.

Fairly satisfactory results have been obtained by radiotherapy as well as surgery in the treatment of early stage carcinoma of the uterine cervix. Radiotherapy plays a major role in the treatment of late stage disease, which is advanced and inoperable, but the results have not been satisfactory so far.[6,12,18] Greater LET radiation, such as fast neutron therapy, is now being introduced in an attempt to improve results.

The present paper describes the preliminary results of clinical trial of fast neutron therapy for advanced Stage IIIb carcinoma of the uterine cervix, and attempts to discover a correlation between local control rate and histological types.

METHODS AND MATERIALS

Characteristics of the neutrons

Fast neutron beams used in this clinical trial were produced by bombarding a thick beryllium target with 30 MeV deuterons delivered from the NIRS medical cyclotron. Mean energy was about 13 MeV.[16] The output dose rate was 42 cGy per minute (n. γ) for an 11.4 cm $\times$ 11.4 cm field at source-target-distance (STD) of 200 cm. Contamination with gamma rays was estimated to be less than 4%. The depth dose and the dose distribution obtained at source-skin-distance (SSD) of 175 cm were about the same as those of Co-60 gamma rays at SSD 65 cm. The maximum build-up of the dose was located at 5 mm below the surface. (Fig. 1)[8]

Patient selection

Patients selected for the present study had previously untreated Stage IIIb squamous cell carcinoma of the uterine cervix (FIGO), with medium and large tumor volume, and whose work-up studies included the histological examination and classification.

Reprint requests to: Shinroku Morita, M.D.

Accepted for publication 12 March 1985.

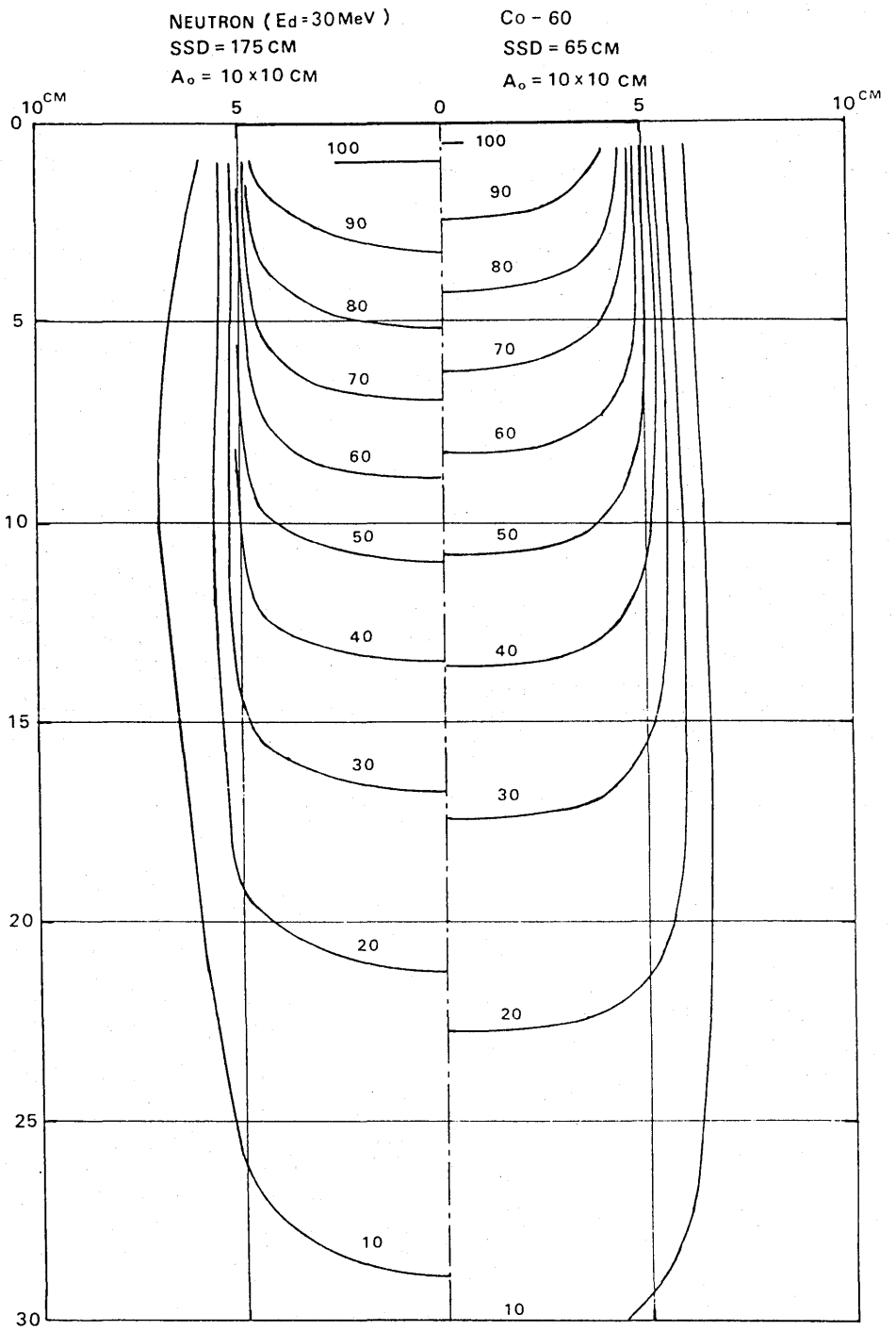


Fig. 1. Comparison of isodose charts in a tissue-equivalent liquid phantom for neutrons (Ed = 30 MeV) and ^{60}Co gamma rays measured at Ao = 10 × 10 cm. Courtesy: Hoshino *et al.*[8]

Radiation therapy program

Patients were divided into two groups, with treatment by photon or fast neutron, according to the availability of the cyclotron machine time when the patients were accrued. The machine time available for neutron therapy throughout the year consisted of three periods as follows: 1st period, middle of January to middle of April, 2nd period, middle of May to end of July, and 3rd period, middle of September to middle of December. The intervals between those periods were spent for the maintenance and improvement of the machine. Photon group: The patients who were referred during the off-

periods of cyclotron were treated with photon irradiation. Fast neutron group: The patients who were referred during the periods when the machine was in operation and who were judged able to undergo the planned course of treatment were treated with fast neutrons.

The whole pelvis was irradiated by two opposing external portals with a mixed schedule, three times weekly by photon therapy and twice weekly by neutron therapy. The dose range was 5000–5500 cGy per 5–5.5 weeks, with an RBE value of 3.0 for neutron therapy, namely 720 cGy per 10 fractions for neutron therapy and 2550 cGy per 15 fractions for photon therapy. The photon radiation group were treated to the whole pelvis with two opposing portals by photon beam in the dose range of 5000–5500 cGY per 5–5.5 weeks, 5 times weekly. All patients in both groups then underwent intracavitary irradiation by means of RALS (remote afterloading high dose rate intracavitary irradiation.)[2] The high intense small sources of ^{60}Co (4.0 Ci for tandem and 2.0 Ci for ovoids) were used. Irradiation time was 5 to 10 minutes. The treatment was done in two fractions with one week intervals during the last two weeks of external irradiation, to give the dose of 1100–1300 cGy at point A.

Histological classification

Squamous cell carcinomas of the uterine cervix were classified into 3 types of histological classification as proposed by Wentz and Reagan.[20] These classifications are: K: keratinizing carcinoma, L: nonkeratinizing large cell carcinoma, S: nonkeratinizing small cell carcinoma.

Distribution of patients

In total, 98 patients (45 in the fast neutron group and 53 in the photon group) with Stage IIIb squamous cell carcinoma of the uterine cervix were divided into histological classification: K, 20, L, 72, S, 6, respectively. All patients were treated within protocol guidelines or with only minor modification of the protocol. They were followed at an out patient clinic every one to three months. Once a year patients were admitted to the hospital for 3 days for chest and urinary tract X ray diagnosis, or cystoscopic and proctoscopic examinations, for the next 5 years (Table 1).

RESULTS

Local control rate and frequency of distant metastasis

Patients in both therapy groups were classified into two types according to volume of tumor, that is, large (parametrium infiltrated massively on both sides), and medium (parametrium infiltrated massively on one side).

The local control rate after neutron therapy was 73% (33/45) in total and 66% (35/53) after photon irradiation. For medium tumors, local control rate increased, though not statistically significant (χ^2 test = 1.067), to 83% (19/23) for the neutron group and 65% (17/26) for the photon group. This table also indicated the frequency of distant metastasis in both treatment groups; however, there was no statistical significance because of the small number of patients (Table 2).

Table 1. Number of patients with Stage IIIb squamous cell carcinoma of the uterine cervix (November 1975–November 1979)

Types of histology	Fast neutrons IIIb	Photons IIIb	Total IIIb
K	11	9	20
L	33	39	72
S	1	5	6
Total	45	53	98

Cumulative survival curves

Figure 2 shows the cumulative survival curves of neutron series (closed circle) and photon series (open circle). Five year survival rate indicated 49% in neutron therapy and 49% in photon therapy. Complete coincidence was observed (χ^2 test = 0.00001112).

Frequency of radiation complication

The grading system of radiation complication in NIRS[11] was modified from the grading system of Kottmeier and Gray,[9] indicated in Table 3.

The frequency and severity of radiation complication are shown in Table 4. When the complication was observed in several organs, the highest grade was adopted. About 60% of patients in both groups had no trouble with radiation complication (Grade 1 and 2). There was no significant difference in complications between the neutron therapy and photon therapy group. Only one patient died of radiation complication (Grade 4). The causes of death in this patient were old age (69 yr), severe rectal bleeding and repeated blood transfusions.

Table 2. Local control rate and distant metastatic rate in patients with Stage IIIb squamous cell carcinoma of the uterine cervix (November 1975–November 1979)

Volume of tumor	Fast neutrons		Photons	
	Large	Medium	Large	Medium
Local control rate (%)	64 (14/22)	83 (19/23)	67 (18/27)	65 (17/26)
Total	73 (33/45)		66 (35/53)	
Distant metastatic rate (%)	45 (10/22)	22 (5/23)	26 (7/27)	15 (4/26)
Total	33 (15/45)		21 (11/53)	

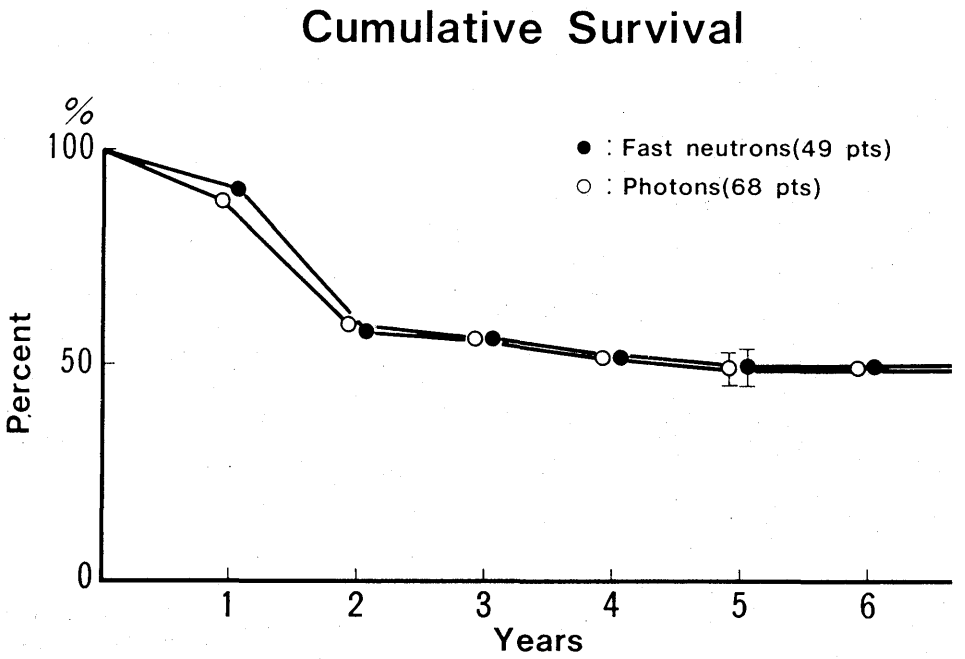


Fig. 2. Cumulative survival curves of irradiated patients with Stage IIIb carcinoma of the uterine cervix (1975–1980, NIRS). Neutrons (n = 49, mean age = 53.12 y., standard error = 8.028%), Photons (n = 68, mean age = 53.60 y., standard error = 7.188%). χ^2 test = 0.00001112.

An analysis of prognostic pattern

Figure 3 indicates the prognostic pattern of the patients treated with fast neutron and photon therapy. There seemed to be no significant difference.

Histological classification, K, L and S type

Table 5 showed the local control rate and the frequency of distant metastasis on K, L and S type histological classification. The differences between neutron and photon therapy in L type revealed a statistical significance at 90% level of risk (χ^2 test = 3.084). The frequency of distant metastasis is also shown in Table 5.

DISCUSSION

In view of our considerable experience in the treatment of carcinoma of the uterine cervix (approximately 40% of the patients treated at the NIRS have carcinoma of the uterine cervix) we chose patients with carcinoma of advanced Stage IIIb as the subjects for clinical trial of fast neutron therapy. Since the prognosis of cancer patients treated with radiation clearly depends on the size of tumor, it was considered in patient selection for fast neutron therapy. For Stage IIIb carcinoma of the uterine cervix, the five year survival rate and local failure rate observed according to the tumor volume are indicated in Table 6. This was our basic data for the selection of the patients when the neutron trial started in NIRS hospital at 1975.[19] Since the scope of our study was to examine the effectiveness of neutron therapy on

Table 3. Grading system for radiation complication at NIRS

Grade	Category
1	Not recognizable
2	Mild, no treatment required
3	Moderate, temporary treatment required
4	Severe, continuous treatment or surgical reconstruction required
5	Life threatening or radiation induced cancer

Table 4. Frequency and severity of radiation complication in Stage IIIb squamous cell carcinoma of the uterine cervix, treated with fast neutron mixed schedule and photon (1975–1980, NIRS)

	Fast neutrons*		Photons*	
Grade	No.	%	No.	%
1 and 2	21	62	23	58
3	11	32	13	33
4	2	6	3	8
5	0	0	1†	3

* 11 patients out of 45 (fast neutrons) and 13 patients out of 53 (photons) were dropped because of a short follow-up time.

† 69 years-old, suffered from severe radiation proctitis, required repeated blood transfusions.

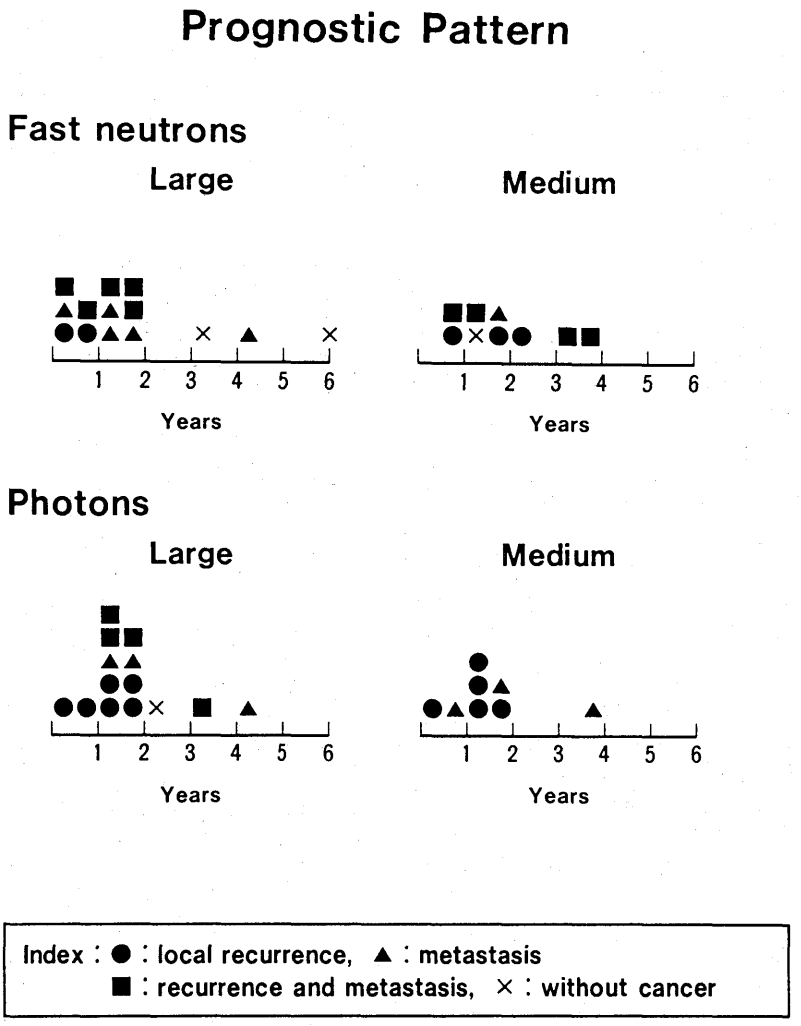


Fig. 3. Analysis of prognostic pattern of irradiated carcinoma of the uterine cervix (1975–1980, NIRS). Fast neutron group: tumor volume Large: alive 8 patients, dead 12 patients with cancer and 2 patients with other diseases. Medium: alive 14 patients, dead 8 patients with cancer and 1 patient with other disease. Photon group: Large: alive 13 patients, dead 13 patients with cancer and 1 patient with radiation complication. Medium: alive 18 patients, dead 8 patients with cancer.

Table 5. Correlation between K, L, S type—Histological classification and local control rate or distant metastatic rate in Stage IIIb squamous cell carcinoma of the uterine cervix (NIRS)

Histological type	Fast neutrons (%)	Photons (%)
(1) Local control rate		
K	55 (6/11)	89 (8/9)
L	79 (26/33)*	56 (22/39)*
S	100 (1/1)	100 (5/5)
(2) Distant metastatic rate		
K	36 (4/11)	0 (0/9)
L	30 (10/33)	26 (10/39)
S	100 (1/1)	20 (1/5)

* χ^2 test = 3.084.

locally advanced or incurable cases, only those patients with medium and large tumors were included in the trial with fast neutron therapy.

From the present clinical results, no significant differences were shown in the local control rate, survival rate, frequency of radiation complication or prognostic pattern between the neutron therapy group and the photon therapy group. These results were similar to those of M.D. Anderson hospital.[10,13]

In the present study, we expected that analyzing the histological types may have given us some useful information to demonstrate the advantages of neutron therapy. Many authors have reported on the correlation between histological types and radiosensitivity for carcinoma of the uterine cervix.[5,7,15,17,20] In this regard, we

Table 6. Difference of clinical results according to the volume in Stage IIIb carcinoma of the uterine cervix (1962–1971, NIRS)

Tumor volume	Number of patients	Five year survival rate (%)	Local failure rate (%)	Distant metastatic rate (%)
Small	79	69	14	9
Medium	122	50	34	15
Large	64	44	36	17
Total	264	54	28	14

Small = Scattered, small dense nodules in the parametrium on both sides; Medium = Parametrium involved massively on one side; Large = Parametrium involved massively on both sides.

have referred to one system of histological study in this paper, i.e., K, L and S types.[20] According to Wentz and Reagan,[20] the histology of carcinoma of the uterine cervix was classified into three sub-types (K, L, S) with the grading of squamous cell carcinoma. Their results indicated that the keratinizing cancer (K) was found to have a worse survival rate than the large cell non-keratinizing carcinoma (L). We expected that neutron therapy might be more effective in treating radioresistant tumors, such as the K type; however, the results were contrary to our expectations. The local control rates of K type were 55% with neutron therapy and 89% with photon therapy.

The reasons considered were as follows: (a) *Dose distribution.* In the treatment of carcinoma of the uterine cervix, external and intracavitary irradiation should be used in adequate and individualized combination for each patient. Dose distribution was relatively well controlled by conventional radiotherapy, because the dose concentration for tumor target was achieved by means of intracavitary irradiation. When our trial had started, the treatment schedule was designed to follow the U.S. trial,[4] with the aim of intercomparison of studies between both countries. At that time, only external irradiation with fast neutron beam was emphasized, and the problem of dose concentration was given little consideration in the treatment schedule. The whole pelvis was irradiated with two opposing portals, without using the four-field box technique, which was used at M.D. Anderson Hospital. The number of intracavitary irradiation was also reduced. Thus, only a modest neutron dose was given, to avoid severe radiation complications, and might be the causes of some inadequency in the treatment method of fast neutron therapy. (b) *Mixed beam schedule.* It is known that whole pelvis irradiation by photon beam five times weekly was well tolerated for the patients with carcinoma of the uterine cervix; however, patient tolerance was not known for neutron beam alone given three times weekly. Therefore, this schedule was adopted when the pelvic cavity, a relatively large field, was to be irradiated, in order to obtain a better gain factor of tumor control against radiation complication. The effects of neutron therapy and photon therapy delivered in a mixed beam, i.e., mixed neutron-photon fractionated irradiation, were merely additive with no evidence of synergism on the biological experiments.[1,14] So far we are using the γ ray intracavitary irradiation, and a percentage of neutron dose was used in the dose distribution of mixed beam treatment. There was little advantage of using neutron therapy under such a treatment schedule. If we want to gain from neutron therapy, we must change the treatment schedule, i.e., daily neutron irradiation with a smaller given dose or use of small neutron source (Cf-252) insertion instead of gamma source intracavitary irradiation, etc. (c) *Neutron therapy.* Neutron therapy is considered to be more effective for slow growing tumor,[3] however, squamous cell carcinoma of the uterine cervix was characterized as a relatively rapid growing tumor, thus it has a minor indication for fast neutron therapy.

It was true that the biological advantage of neutron therapy showed a better effect on a radioresistant tumor, which is not true in conventional radiation; however, the problem of inferior dose concentration was the weakness of neutron therapy at present. This was the limiting factor in improving the local control rate. We are now expecting better results from the next step, which is fast neutron therapy using an iso-centric, full rotating machine which has excellent dose concentration.

REFERENCES

1. Ando, K., Ohara, H., Fukuda, N., Majima, H., Koike, S.: Effects of fast neutrons on experimental tumors in fractionated schemes. US-Japan Seminar, High LET Particle Irradiation and Other Approaches to Increase Effectiveness of Radiation Therapy for Cancer. Chiba & Kyoto, 1982.
2. Arai, T., Morita, S., Kutsutani, Y., Iinuma, T., Masubuchi, K., Tsuya, A., Onai, Y., Ito, Y., Tazaki, E.: Relationship between total iso-effect dose and number of fractions for the treatment of uterine cervical carcinoma by high dose-rate intracavitary irradiation. *Brit. J. Radiol.* (Special Report No. 17): 89–92, 1981.
3. Battermann, J.J., Breur, K., Hart, G.A., Van Peperzeal, H.A.: Observations on pulmonary metastasis in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays. *Europ. J. Cancer* **17**: 539–548, 1981.
4. Caderao, J.B., Hussey, D.H., Fletcher, G.H., Sampiere, V.A., Johnson, D.E., Wharton, J.T.: Fast neutron radiotherapy for locally advanced pelvic cancer. *Cancer* **37**: 2620–2629, 1976.
5. Fink, F.M., Denk, M.: Cervical carcinoma: Relationship between histology and survival following radiation therapy. *Obstet. Gynecol.* **35**: 339–343, 1970.
6. Fletcher, G.H., Rutledge, F.N.: Carcinomas of the uterine

cervix. *Modern Radiotherapy, Gynaecological Cancer.* London, Butterworths. 1971, pp. 11–52.

7. Gunderson, L.L., Weems, W.S., Hebertson, R.M., Plenk, H.P.: Correlation of histopathology with clinical results following radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Am. J. Roentgenol.* **120:** 74–87, 1974.
8. Hoshino, K., Kawashima, K., Hiraoka, T., Kutsutani, Y.: Dose distribution of fast neutron beams from a NIRS cyclotron. *Nippon Acta Radiol.* **37:** 248–255, 1977.
9. Kottmeier, H.L., Gray, M.J.: Rectal and bladder injuries in relation to radiation dosage in carcinoma of the cervix. *Am. J. Obst. Gynecol.* **82:** 74–82, 1961.
10. Morales, P., Hussey, D.H., Maor, M.H., Hamberger, A.D., Fletcher, G.H., Wharton, J.T.: Preliminary report of the M.D. Anderson Hospital randomized trial of neutron and photon irradiation for locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **7:** 1533–1540, 1981.
11. Morita, S., Tsunemoto, H., Arai, T., Iino, Y., Takada, N., Akanuma, A.: Complication of fast neutron therapy of NIRS and IMS, scoring and incidence. US-Japan Seminar, High LET Particle Irradiation and Other Approaches to Increase Effectiveness of Radiation Therapy for Cancer. Chiba & Kyoto, 1982.
12. Perez, C.A., Breaux, S., Modoc-Jones, H., Bedwink, J.M., Camel, H.M., Purdy, J.A., Walz, B.J.: Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. *Cancer* **51:** 1393–1402, 1983.
13. Peters, L.J., Hussey, D.H., Fletcher, G.H., Wharton, J.T.: Second preliminary report of the M.D. Anderson study of neutron therapy for locally advanced gynecological tumors. In *High-LET Radiations in Clinical Radiotherapy,* Barendsen, G.W., Broerse, J.J. and Breur, K. (Eds.) Oxford, Pergamon Press. 1979, pp. 3–10.
14. Rasey, J.S., Nelson, N.J.: Effect of roentgen, cyclotron neutron, or mixed neutron-photon fractionated irradiation of mice. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* **16:** 525–528, 1977.
15. Reagan, J.W., Fu, Y.S.: Histologic types and prognosis of cancer of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **5:** 1015–1020, 1979.
16. Smith, A.R., Almond, P.R., Smathers, J.B., Otte, V.A., Attix, F.H., Theus, R.B., Wootton, P., Bichsel, H., Eenmaa, J., Williams, D., Bewley, D.K., Parnell, C.J.: Dosimetry intercomparisons between fast-neutron radiotherapy facilities. *Med. Phys.* **2:** 195–200, 1975.
17. Swan, D.S., Roddick, J.W.: A clinical-pathological correlation of cell type classification for cervical cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **5:** 666–670, 1973.
18. Tsunemoto, H.: Radiotherapy in Japan. *Radiat. Med.* **1:** 174–185, 1983.
19. Umegaki, Y., Tsunemoto, H., Iino, Y., Tsuya, A.: Fast neutron therapy protocols in Japan. The third, High LET Radiotherapy Workshop, the US-Japan Cooperative Cancer Research Program, Tokyo, 1977.
20. Wentz, W.B., Reagan, J.W.: Survival in cervical cancer with respect to cell type. *Cancer* **12:** 384–388, 1959.

Vol. 35. No. 1. 1986

子宮頸癌の速中性子線治療

荒居竜雄[*1] 森田新六[*2] 中野隆史[*3]
五味弘道[*4] 恒元 博[*5] 笠松達弘[*6]
近江和夫[*7]

はじめに

癌の治療は早期発見，早期治療が最良の方法であるが，常日頃から検診などに心掛けても，早期発見が不可能な臓器の癌がある。また治療法がむつかしく，運よく早期発見できても治癒率の低い癌もある。子宮頸癌は婦人科医の献心的な努力により，若い人は積極的に検査を受ける傾向にあり，診断技術の進歩とあい伴なって，早期癌の発見率は年々向上している。治療法は手術療法と放射線療法が高度の根治性を持ち，治療上の欠点を補いあえる特徴をもっているので，治療適応を正確に実施すれば，高率な治癒率を得ることは可能である。一般に行われている治療適応は癌病巣の小さいI期II期は手術療法，進行症例のIII期，IV期は放射線療法ということになっている。放射線療法による治癒率はIb期85～90%，II期60～70%，III期40～45%，IV期10～15%である。治しやすい癌といっても，腫瘍容積の大きい進行癌の治療はむつかしい。

速中性子線治療は従来の電離放射線と異なり，すぐれた生物効果を示し，難治性癌の治癒率の向上が期待されている。難治性癌についても，臨床的には軟部肉腫や骨肉腫のような癌細胞自身が電離放射線に抵抗性が強いものと，子宮頸癌のように感受性は高いが，腫瘍が大きいために治しにくくなるものと2つのタイプが考えられる。速中性子線治療により進行期子宮頸癌と骨盤内再発症例の治癒率の向上を期待して研究治療を試みた。

I. 研究方法

1. 症例

1) 頸部扁平上皮癌の放射線治療

IIIb期は癌が骨盤壁まで浸潤している症例であるが，癌の容積により治癒率は非常に違ってくる。第1表にIII期症例の腫瘍容積の相違による転帰解析を示した。腫瘍容積の小さいものはかなりよく治すことが可能であるので，難治性癌の治療を対象とする速中性子線治療から除いた。癌容積が100 g前後の（中）と150 g以上の（大）を研究症例とした。これらの症例の放射線治療における癌の局所残存と再発頻度は約30%に認められるので，それらを半分にすることを期待した。またIVa期も5年生存率が30%以下で治癒率が悪いので研究症例に加えた。昭和51年より57年までの7年間に症例を2群に分けてランドマイズド・クリニカルトライアルを実施した。速中性子線治療例は64例，対照例81例の合計145例である。

*1~5) Tatsuo ARAI, Shinroku MORITA, Takashi NAKANO, Hiromichi GOMI, Hiroshi TSUNEMOTO 放射線医学総合研究所病院部
*6,7) Tatsuhiro KASAMATSU, Kazuo OHMI 国立がんセンター病院婦人科
〔別冊請求先〕〒260 千葉市穴川 4-9-1 放射線医学総合研究所病院部

第1表　子宮頸部扁平上皮癌Ⅲ期の転機解析

腫瘍容積	症例	初回治療後				
		経過良好	残存再発	転移	再発転移	他病死
小（50g前後）	59	83%	9%	5%	—	3%
中（100g前後）	243	46%	23%	15%	5%	1%
大（150g前後）	119	35%	34%	20%	7%	4%
計	421	48%	24%	15%	5%	8%

2）頸癌再発治療

放射線治療後の骨盤内再発症例の予後は絶望的である[3]。それは放射線耐容量と癌細胞の放射線抵抗性が原因と考えられている。治療適応の問題から，速中性子線治療の効果は期待しなかったが，他に適当な治療法がないため，トライアンドエラーのつもりで実施した。放射線治療後の再発残存が 36 例，手術症例で大きなリンパ節転移が血管に癒着して切除不能の残存が3例である。

3）頸部腺癌の放射線治療

腺癌は扁平上皮癌と比較して，放射線感受性は低いと考えられている。頸癌においてもその傾向が強いことは婦人科医の認めるところである[4]。症例が少ないので，ランドマイズド・クリニカルトライアルは実施せず，期別に関係なく，出来るだけ多くの症例が速中性子線治療を行えるよう試みた。治療した症例は 13 例であった。

4）頸部腺癌の術後治療

術後照射例についても，腺癌は局所再発が多いので，速中性子線を実施している期間に来院した症例は治療を行うようにした。治療した症例は 14 例であった。

2. 照射法

1）前期の治療法

頸部扁平上皮癌の治療法は昭和 51 年より 54 年までは，外部照射は全骨盤腔に対し，対向2門で，速中性子線 80 rad（R. B. E を 3.26 としてX線に換算すると 260 rad となる）週2回，X線 150 rad 週3回の混合照射で5週間行った。外部照射終了後に Rals による腔内照射を2回分割でA点線量 1000 rad 照射した。対照群はX線 180 rad 週5回照射で5週間半に 5000 rad と Rals 治療でA点 1000 rad 照射した。

頸部腺癌の治療法は扁平上皮癌と同様に治療されたが，外部照射は速中性子線が週3回X線が週2回で，速中性子線の割合を多くした。

2）後期治療法

頸部扁平上皮癌の治療は，昭和 55 年より治療効果を高め，障害を少なくする目的で照射方法を変更した。すなわち，外部照射は速中性子線を全骨盤照射（1回線量は 72 rad）X線は中央遮蔽で週3回照射（1回線量 170 rad）で行った。腔内照射は Rals でA点線量 2000 rad に増加された。対照群は外部照射をX線で全骨盤週2回照射（1回線量 235 rad）と中央遮蔽で週3回照射（1回線量 170 rad）で実施し，Rals による腔内照射はA点線量 2000 rad を併用した。

頸部腺癌の治療は前と同様で，外部照射は速中性子線を週3回全骨盤照射で，X線を週2回中央遮蔽で実施した。1回の線量と Rals 治療は扁平上皮癌の場合と同じである。

II. 結　果

1. 頸部扁平上皮癌の治療成績

1）生存率

速中性子線治療群と対照群の粗5年生存率の3年生存率を第2表に示した。速中性子線治療群の5年生存率は 18/42 例 43%，対照群は

Vol. 35. No. 1. 1986

第2表 治 療 成 績

						(合 計)	
速中性子線治療	5年生存率	腫瘍容積	・大	9/25	36%		
			中	9/17	53%	18/42	43%
	3年生存率	腫瘍容積	・大	15/38	40%		
			中	14/26	54%	29/64	45%
対 象 群	5年生存率	腫瘍容積	・大	8/19	47%		
			中	19/33	58%	27/52	52%
	3年生存率	腫瘍容積	・大	16/37	43%		
			中	27/44	61%	43/81	53%

27/52 例 52%で対照群の方がよかったが統計的に有意差は認められなかった。3年生存率も45%と 53%で全く同じ結果であった。この研究の主目的の1つは癌が大きいために，従来の放射線では治らない症例を速中性子線治療で効果をあげることにあった。そこで，腫瘍容積（大）群で比較してみたが，速中性子線群の5年生存率 9/25 例 36%と対照群 8/19 例 47%で，残念ながら治療成績の向上は得られなかった。なお治療法が違う前期と後期との間には治癒率の差は認められなかった。

2) 局所障害発生頻度

子宮近接の臓器である直腸，膀胱，S字結腸，小腸の放射線障害は，その程度により一過性障害で治療の必要のないものを（+），持続的障害で内科的治療を必要とするものを（卄），高度の障害で外科的治療を必要とするものを（卌），障害死を（卌）と分類した。障害の発生頻度を第3表に示すが，障害の程度は両群の間に相違は認められなかった。すなわち，高度の障害で外科的治療を必要とした症例は速中性子線群は0，対照群は2例（何れも直腸障害で人工肛門造設），放射線障害死は速中性子線群2例，対照群1例で，何れも小腸障害によるものであった。速中性子線治療例では2例とも前期治療法によるものであり，皮下硬結も高度であったことより，昭和 55 年より速中性子線量を 10%減少することにより障害は少なくなった。

第3表 局所障害発生頻度

障害	速中性子線治療			対照群
	前 期 (1回 80 rad)	後 期 (1回 72 rad)	計	
(−)	12例	17例	29例	28例
(+)	3	5	8	6
(卄)	4	3	7	6
(卌)	0	0	0	2
(卌)	2	0	2	1
不明	6	11	17	23
計	27	36	63	66

3) 病理組織学的分類の検討

20 年前に書かれたパターソンの教科書[5]に早期癌の 20%に放射線抵抗性癌があると記載されている。しかし臨床的にそれ程多いとは考えられないが，抵抗性癌は存在し病理組織学的形態との相関関係は明らかにされていない。婦人科学会で採用している WHO 分類[6]（角化型および非角化型大細胞癌と小細胞癌の3群に分ける）と国立がんセンターで開発した RS 型分類[7]（放射線感受性良好型と不良型の2群に分ける）について，治療効果の解析を行った。

第4表は WHO 分類による角化型（K），非角化型大細胞癌（L）と小細胞癌（S）における局所制御率と転移発生率および国立がんセンター分類による抵抗性癌（R）と感受性癌（S）の結果を示す。WHO 分類による局所制御率は速中性子線群が（L）で 29/37 例 78%，

第4表　病理分類と生存率との関係

子宮頸部扁平上皮癌（Ⅲb期・Ⅳa期）のK・L・S型組織の分類別と局所制御率・遠隔転移発生率

（Ⅰ）局所制御率（%）

	中性子線群	X　線　群
K	60 (9/15)	88 (8/ 9)
L	78 (29/37)	58 (23/40)
S	50 (1/ 2)	80 (4/ 5)

（Ⅱ）遠隔転移発生率（%）

	中性子線群	X　線　群
K	33 (5/15)	0 (0/ 9)
L	30 (11/37)	28 (11/40)
S	50 (1/ 2)	20 (1/ 5)

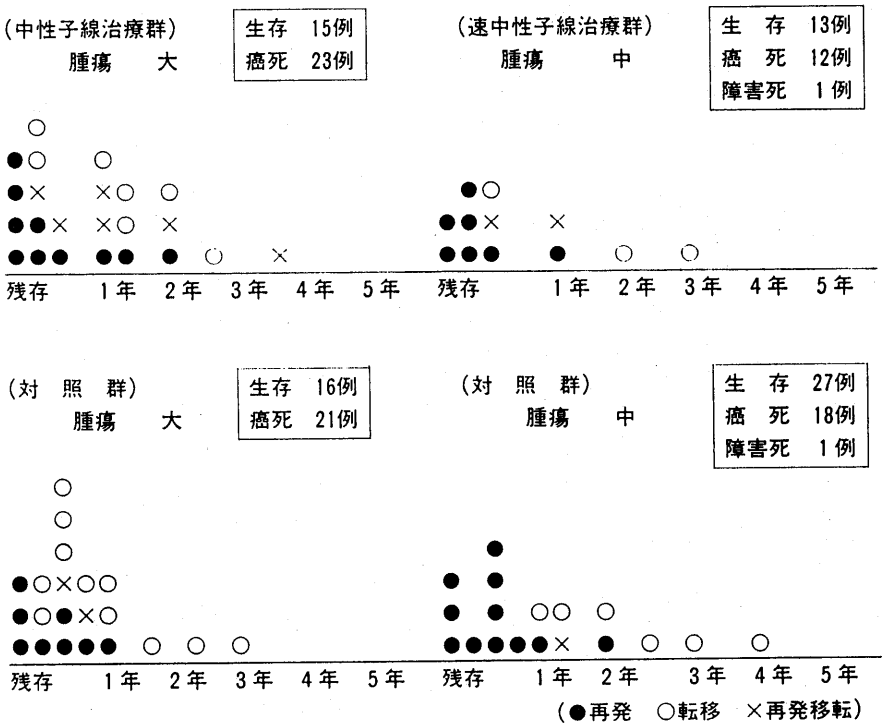
子宮頸部扁平上皮癌（Ⅲb期・Ⅳa期）のR・S型組織分類別と局所制御率・遠隔転移発生率

（Ⅰ）局所制御率（%）

	中性子線群	X　線　群
R	55 (11/20)	52 (11/21)
S	85 (28/33)	76 (25/33)

（Ⅱ）遠隔転移発生率（%）

	中性子線群	X　線　群
R	35 (7/20)	29 (6/21)
S	30 (10/33)	18 (6/33)



第1図　3年生存者の転帰解析

対照群は（K）で 8/9 例 88%と好結果を得ている。局所の制御率は（K）がむつかしいとされているので，速中性子線に治癒率の向上を期待したが，（K）に効果が見られず治し易いとされる（L）がよいという逆の結果となってしまった。症例の悪性度をみる1つの手段として，遠隔転移の発生率を調べた結果は速中性子線群が若干多かったが，有意差は認められない程度であった。国立がんセンター分類でも放射線抵抗性癌である（R）では両群ともほとんど同じ結果で，感受性がよく治し易いとされている（S）では速中性子線は好結果を示し，この分類でも期待を裏切る結果であった。

4）転帰解析

Vol. 35. No. 1. 1986

第5表 子宮頸癌再発における速中性子線治療の治癒症例

No.	氏名	年齢	前回の治療	再発部位	照射野	線量	TDF	障害
1	O・K	61	放射線	骨盤壁	大	N 500, X4000	100	(+)尿路変更
2	M・M	48	放射線	〃	中	N 700, X2800	93	(−)
③	N・M	28	手術	骨盤腔リンパ節	大	N 320, X4400	90	(−)
④	M・K	43	手術	骨盤壁	大	N 600, X4200	107	(−)
⑤	M・I	62	放射線	腟断端	小	N 1400,	88	(+)尿路変更
6	H・A	53	放射線	骨盤壁	大	N 1300, X1290	102	(−)
⑦	S・K	53	放射線	〃	小	N 1400,	86	(+)膀胱潰瘍
⑧	A・M	50	放射線	〃	小	N 1400,	86	(+)膀胱潰瘍

第1図に再発，転移が治療後いつ出現したかを，腫瘍容積（大）と（中）に分けて，速中性子線治療群と対照群を対比させて示した。臨床における治療効果の評価として2群間における再発，転移の出現頻度と時期が違うことを期待した。すなわち，速中性子線の生物効果の特長[8]の1つはOERの影響が少ないということで，子宮頸癌の臨床上の効果として残存および再発の出現率が減少すること。特長のもう1つは癌細胞の亜致死状態からの回復が遅いということで，臨床上では再発の出現時期が遅くなることが期待された。これらの点に注意して速中性子線治療群と対照群，腫瘍容積（大）と（中）を検討すると両群の間に特徴的な相違は認められず，同傾向であった。換言すれば，子宮頸部扁平上皮癌の速中性子線治療は臨床的に効果を示さないといえそうである。

2. 再発癌の治療成績

治療症例は39例で5年生存率は8例（20%）であった。腺癌の再発治療は5例で，総て1年以内に死亡した。扁平上皮癌の手術残存症例（大きなリンパ節転移で，この部分の切除不能）は3例で2例が5年生存している。扁平上皮癌の根治照射後の再発症例は31例で，6例（19.3%）が生存であった。生存した8例の再発部位治療法，障害発生程度を第5表に示す。症例1，2，6の照射法は失敗であった。すなわち，大照射野（10×10〜15×15 cm）で照射したので線量は初回治療と合計するとTDFで150以上となる。症例1は大きな放射線障害をおこしたが，運よく生命を保つことができた。症例2と6は何故か放射線障害をおこさず生存している。症例5，7，8は速中性子線治療が成功した症例と考えている。何れも初回治療後3〜4年して再発し，病巣が2 cm直径以内の小さな腫瘍で，小さな照射野（5×5 cm）による速中性子線単独治療を行った。障害は予測されたが，中程度の範囲であった。

3. 頸部腺癌の放射線治療成績

放射線単独治療例は13例である。癌の小さいI期の症例は2例で総て治癒しているが，腟内照射の効果も考えられる。II期は2例で総て死亡している。この症例はムチン産成の成熟型腺癌で，放射線抵抗性の高いもので仕方ない結果と考えている。癌の容積の大きいIII期，IV期は4/9例（44.4%）に局所制御が認められたが，3年生存は1例，5年生存者は0で総て遠隔転移で死亡した。症例が少ないので効果の判定は，今後症例の増加をみてから行いたい。

4. 腺癌術後照射の治療成績

3年生存率7/14例（50%），5年生存率3/9例（33.3%）であった。局所制御率（3年経過）は7/10例と好結果であった。予後が悪いと考えられているT2N1症例が6例中3例生存しており，症例が少ないので効果がよいと判定はくだせないが，期待のもてる結果と考えている。

III. 討論

放医研の速中性子線治療は，この方面の先進国である米国との協力研究ということで昭和

50 年末より開始された。臨床面においては米国で開発された速中性子線とX線混合照射が採用され，すでに実施されている照射法をなかば踏襲するかたちで研究診療が開始された。子宮頸癌の治療法は混合照射で，全骨盤腔を 5000 rad 照射することがサイクロトロン委員会できめられた。

米国の治療結果は Morales[9] が 1981 年に報告している。それによると，Pilot study では速中性子線の治療効果が認められたが randmized traial では局所制御率，生存率および障害発生率で若干よい成績であったが，有意差は認められなかったと述べている。放医研では頸部扁平上皮癌の IIIb 期の症例のなかから，腫瘍容積（中）と（大）を選んで，最初は米国の追試というかたちで，次いで独自の照射法を作成して研究治療を行ったが，結果は Morales と同じように速中性子線の治療効果は認められなかった。森田[10]は病理組織学的に治療効果の検索を行い，WHO 分類と RS 分類について局所制御との関係を検討した。その一部を組織学的検討の項で紹介したが，難治性癌に対する速中性子線の効果を明らかにすることはできなかった。このことは転帰解析における再発と転移の出現頻度と時期についても同じであった。Morales も述べているように，子宮頸癌は腔内照射が併用される特殊な癌である。実際に治療した印象では好結果を示した症例も認められたが，全体としては期待を裏切る結果であった。治療効果の発揮できる症例を発見する努力が不足していたようである。腔内照射が実施できない再発癌の速中性子線治療ではかなり好成績で，症例は少ないが，5年生存率は 8/34 例 23.5%であった。一般に実施されている再発癌の治療成績は予後が悪く，10～20%の治癒率である[3]。速中性子線における8例の生存症例は第5表に示したが，症例5，7，8は放射線治療を十分実施したあとに骨盤壁と腟断端部に再発した症例で，小さな照射野による速中性子線の単独治療で効果をあげたものである。これらは速中性子線治療適応の1つの型と考えられる。この経験から子宮頸癌扁平上皮癌の進行期症例の治療においても，癌の残存しそうな症例に対して，照射野を縮小した Boost 治療を実施するか，X線との混合治療をやめて，速中性子線の週5回の単独治療を実施すれば，治療効果をあげる余地は残されていると考えられる。

頸部腺癌の速中性子線治療は症例が少なく効果を論じられないが，扁平上皮癌同様治療効果は少ないと考えられる。しかし病巣の小さい手術後の予防照射は期待できそうである。腺癌は遠隔転移による死亡率が多く，5年生存率はよい成績ではなかったが，3年経過における局所制御率の 70%は将来が楽しみの結果である。

まとめ

a）進行期の子宮頸部扁平上皮癌の混合照射による速中性子線は生存率，局所障害発生率，病理分類による局所効果および転帰解析の検討結果，特徴ある成果をあげることはできなかった。

b）速中性子線による再発例はよい治療成績であったので，治療法の改善たとえば速中性子線の単独治療の実施により治療成績の向上が期待される。

c）頸部腺癌の速中性子線治療は，術後予防照射の局所制御に効果を示した。

文　献

1) 荒居竜雄，森田新六，久保田進，和田　進，栗栖　明，福久健二郎：女性性器の放射線治療：総合臨床，**32**: 1600～1604，1983.
2) Carlos AP, Sherry B, Hywel M, John M. B: Radiation therapy alone in the treatment of Carcinoma of uterin ceruix. Cancer, **51**: 1393～1402, 1983.
3) 高見沢裕吉，河西十九三，荒居竜雄：再発子宮頸癌の治療：癌の臨床，**29**: 1079～1084，1983.
4) 久保久光・子宮頸部腺癌の治療：産と婦，**43**: 1421～1426，1976.
5) Paterson R: The treatment of malignant disease by radiotherapy, Second Edition, Edward Arnold, London 1963.

6) Wentz W, Reagan J. W. : Survival in cervical Cancer with respect to cell type, Cancer **12**: 384～388, 1959.

7) 瀬戸輝一，近江和夫：放射線治療の病理，混成癌腫瘍の放射線感受性，癌の臨床別冊/新編癌・放射線治療，16～20，1978.

8) 恒元　博：速中性子線治療の臨床評価・日医放学誌 **42**: 823～847, 1982.

9) Morales P, Hussey DH: Maor MH, Mamberger AD, Fletcher GH: Prelininary report of the M. D. Anderson Hospital randomized trial of neutron and photon irradiation for locally advanced Carcinoma of the uterin cervix: Int. J. Radiation Oncology Biol, phys, **7**: 1533～1540, 1981.

10) 森田新六，荒居竜雄，恒元　博，笠松達弘，近江和夫，福久健二郎：速中性子線照射した子宮頸癌症例の組織型分類と局所制御の関連性，癌の臨床，**30**: 1280～1284, 1984.

*　　*　　*　　*

*　　*　　*

h） 泌尿器

放射線医学総合研究所における速中性子線治療

泌尿器系癌　　森田新六

［Ⅰ］疾患別症例数

1.前立腺癌１０４例（新鮮７６、再発・転移２８）2.膀胱癌６４例（新鮮４３、再発・転移２１）3.腎癌８例（再発・転移８）4.尿管癌８例（新鮮７、再発１）5.尿道癌１例（再発１）合計１８５例

［Ⅱ］提示文献

1.森田新六、恒元博、秋元晋他：前立腺癌の速中性子線治療．癌の臨床，35，378-384，1989.

2.井坂茂夫、岡野達弥、島崎淳他：膀胱癌に対する術前照射の組織学的効果．日泌尿会誌，80，82-87，1989.

［Ⅲ］速中性子線照射を行った印象

1.前立腺癌

腫瘍はかなり良好な縮小を示して、期待通りの成果が得られたと考えている。しかし放射線障害が長期間の経過観察で年数を重ねるごとにひどくなってくる印象がある。線量分布の重要性を極端に示した例といえる。特に照射野の皮下硬結は高度で、仙骨部の壊死性潰瘍のため、皮膚科に皮弁移植を依頼した例が４名にもなった。膀胱出血や直腸出血は頻度も程度も予測を超えるものではなく、尿道狭窄も持続的な治療を要したのが１例のみであったのに比べて、前後対向２門照射の線量分布が体表面近くに高線量域（腫瘍を100とすると120前後）を生ずることに加えて、中性子線が皮下脂肪に10～15％も余計に吸収されるという事実が、特に太った患者の皮下硬結と循環障害による仙骨部の潰瘍に結びついた。潰瘍を生じた例と生じなかった例の皮下の線量を計算して比較すると、ＴＤＦ115に境目があることが判明している[1]。

なお皮膚移植を行った１例の潰瘍部の１部分から腺癌の発生が確認された（２次発ガン、照射後14年目）。

治療成績に関してはアメリカＲＴＯＧのランドマイズクリニカルトライアルの報告[2]と比較しても大差のないものであった、すなわちＲＴＯＧの中性子線(55例）とＸ線（36例）の局所制御率は81％と60％、５年生存率は70％と56％、高度の局所障害は有意差はないが９％と14％と報告されている。放医研の成績は局所制御率で90％、５年生存率で70％、高度の障害が７％であった。（提示文献参照）

2.膀胱癌

千葉大医泌との共同研究で、速中性子線の単独照射とＸ線照射の対比を術前照射の病理組織学的検討の上で示すことができた（提示文献参照）。単独照射法はＴ3、Ｔ4の局所進行期例に対して、骨盤内リンパ節領域を含めた比較的広い領域に50-60GyEの線量を照射して、８年11ヶ月と長期生存した例もあったけれども多くは１年前後の生存期間で、決して満足のいく成績とは云えなかった。新鮮症例の３年生存率9.9％（21例）。再発症例は５年生存率10.3％（20例）。世界の成績と比較するために文献を参照するとアムステルダムのトライアル（1982）[3]では局所進展の切除不能例の２年生存率の23％（5/22）、高度の障害発生率が32％（7/22）。マンチェスターのトライアル（1985）[4]ではＴ2、Ｔ3（99例）の３年生存率が全体で43％（Ｔ2 62％、Ｔ3 31％）でＸ線群との間に有意差なし。高度の障害は中性子線群10-15％、Ｘ線群５％。エジンバラのトライアル（1987）[5]ではＴ1～Ｔ3（113例）の中性子線群とＸ線群の局所制御率が64％と62％、５年生存率が12％と45％、中等度以上の晩発障害が78％と38％。アメリカＲＴＯＧのトライアル（1987）[6]では５年生存率が単独照射で12％、術前照射で31％、障害発生率は55％（中性子線）と23％（Ｘ線）。いずれの成績も決して優れているとは云えない。中性子線が局所制御には若干有効であっても、リンパ節転移や遠隔転移に対する十分の対策を講じないと生存率、障害発生率で劣ったものになるという結果である。

放射線の術前照射の成績が手術単独例や照射単独例に比べて優れていたのは集学的治療が効果があったことの表れである。

3.腎癌、尿管癌

症例数が少なく、成績を提示するに至らなかった。

[Ⅳ]参考文献

1)宮本忠昭、佐藤真一郎、森田新六、他：速中性子線による前立腺癌治療後に発生した皮膚潰瘍６症例の検討．第５回日放腫学会報文集、４ Supplement １：１１５、１９９２

2)Krieger,J.N.,Krall,J.M.,Laramore,G.E., et al.:Fast neutron radiotherapy for locally advanced prostate cancer. Urology,34,1-9,1989

3)Russell,K.J.,Laramore.G.E.,Griffin, T.W.,et al:Fast neutron radiotherapy for the treatment of carcinoma of the urinary bladder. A review of clinical trial Am.J.Clin.Oncol.,12,301-306,1989

4)Pointon,R.S.,Read,G.,Greene,D.: A randomized comparison of photons and 15 MeV neutrons for the treatment of carcinoma of the bladder. Br.J.Radiol., 58,219-224,1985

5)Duncan,W., Williams,J.R., Kerr,G.R. et al.:An analysis of the radiation-related morbidity observed in a randomized trial of neutron therapy for bladder cancer.Int.J.Radiat.Oncol.Biol. Phy.,12,2085-2092,1986

6)Laramore,G.E., Davis,R.B., Hussey,D.H. et al.:Radiation therapy oncology group phase Ⅰ－Ⅱstudy on fast neutron therapy for carcinoma of the bladder. Cancer,54,432-439,1984

原著

前立腺癌の速中性子線治療

森田新六[*1]　恒元　博[*1]　秋元　晋[*2]
布施秀樹[*2]　島崎　淳[*2]　福島岳志[*3]
北川龍一[*3]

はじめに

前立腺癌の病期別治療方針は，stage A2 から D1 までが所属リンパ節郭清を行った上での前立腺全摘除術か放射線療法，D1 でも転移の多いもの，および D2は内分泌療法と化学療法，再燃例は化学療法，といわれている[1]．しかし，根治的前立腺全摘除術は，stage B において完治が期待できるけれど適応例が少なく，Stage C では完治が疑問視されている．また，術後後遺症の問題もある．去勢術を含む内分泌療法は，前立腺癌には非常に効果的であるが，全く反応しない例が20～30%，初めよく反応しても1～3年のうちには反応が消失して再発したり，また，心血管障害を危険視するむきもある[2]．化学療法も有効例はあるが決め手を欠いている．放射線療法の局所癌制御の有効性は，小線源組織内照射[3~5]でもリニアックX線外照射[6]でも明らかである．原発巣の制癌のみでなく，骨転移巣の対症的治療効果でも優れたものである．本報告では，千葉大および順天堂大との共同研究の形で進められてきた放医研医用サイクロトロンを利用した，前立腺癌の速中性子線治療の成績を検討し，近年の高齢化，食生活の欧米化で徐々に増加しているこの疾患の治療成績向上に役立てたいと考えた．

*1 放射線医学総合研究所病院部
*2 千葉大学医学部泌尿器科学教室
*3 順天堂大学医学部泌尿器科学教室

1. 症　例

昭和51年から62年までの11年間に68例を治療した．

1) 年齢分布

47～91歳，平均69.9歳，60歳台29%，70歳台50%．

2) 病期別分類

アメリカ泌尿器科学会分類（Stage A-D）を用いた．Stage A1: O A2: 7, B1: 2, B2: 9, C: 18 (26%), D1: 4, D2: 23 (34%), 再発例：5.

3) 腫瘍の大きさ別分類

触診上の大きさを大別して，(大)骨盤壁まで達する大きさ(T4)，(中) 前立腺の変形，腫大を伴った大きさ(T3)，(小) 前立腺の軽度腫大の大きさ(T1, T2)．頻度は(大)12例，(中) 37例，(小) 19例であった．

4) 病理組織分化度の分類

高分化型腺癌19例(28%)，中分化型腺癌26例(38%)，低分化型腺癌20例(29%)，不明3例であった．症例の項目別分類を表1にまとめた．

2. 治療方法

1) 放射線治療

(1) 放射線の種類

医用サイクロトロンで，30 MeV のエネルギーに加速された重水素を，ベリリウムの厚い金属ターゲットに衝突させて得られる速中性子線を用いた（速中性子線単独照射）．ただし，サイクロトロンのマシンタイムで機械調整の休止期間（年3

表 1　Prostatic cancer patient's distribution. (1976-1987, NIRS)

(1) Age:	47—91 (mean age 69.9)		
	40—49	3	
	50—59	5	
	60—69	20	(29%)
	70—79	34	(50%)
	80—89	5	
	90—	1	
		68	
(2) Stage:	A1	0	
	A2	7	
	B1	2	
	B2	9	
	C	18	(26%)
	D1	4	
	D2	23	(34%)
	Rec.	5	
		68	
(3) Tumor size:			
	Small (T1, T2)	19	(28%)
	Medium (T3)	37	(54%)
	Large (T4)	12	(18%)
		68	
(4) Histological differentiation:			
	Well	19	(28%)
	Moderately	26	(38%)
	Poorly	20	(29%)
	Uncertain	3	
		68	

回，約4カ月間）に照射スケジュールが当たる場合，または一部がかかる場合は，リニアックX線またはコバルト γ 線を照射（X線照射単独），あるいは不足分の線量の追加照射（ブースト照射）を行った．68症例を分類すると，速中性子線単独照射：36例，ブースト照射：32例であった．X線単独照射の症例数は数例であったので，比較検討対象からはずした．

(2) 照射範囲

小骨盤腔に対向2門照射．初期には前立腺のみに限局（7×8 cm 程度）したが（13例，19%），癌の浸潤範囲をのがす危険があったので，現在は少し広目の骨盤壁，内外腸骨および閉鎖リンパ節を含める範囲（13×12 cm 程度，42例，62%）とした．また，所属リンパ節の転移診断がついている場合は，全骨盤腔（16×16 cm 程度）に40 Gy 相当を照射した後，前立腺に絞る方法をとった（13例，19%）．リンパ節転移の有無はリンパ管造影，X線 CT 像，staging operation の所見などを参考にして決定した．因に同一症例を含んでいる千葉大医泌尿器科の staging operation の結果では，外腸骨，内腸骨，閉鎖リンパ節の転移有りの比率はそれぞれ27%，61%，47%であり，stage A2で10%，B で46%，C で73%であった[1]．

(3) 照射線量

速中性子線単独照射では，腫瘍線量 TD＝1620 cGy/18回/6週（TDF*1 100）

全症例68例の照射線量の平均 TDF は 101.1であった．ブースト照射の場合も，速中性子線とX線の合計の TDF が100になるように調節した．

2) 内分泌療法

去勢とエストローゲン投与は効果的なので，これらの治療が併用された．

(i) 内分泌療法なし：21例（30.8%）
(ii) エストローゲン投与：6例（8.8%）
(iii) 去勢施行：11例（16.1%）
(iv) 去勢とエストローゲン：30例（44.1%）

3) 外科療法

放医研に紹介される以前に，前立腺摘出術と TUR をうけたものがそれぞれ3例と11例．

4) 化学療法

6例が種々の化学療法をうけた．

3. 治療成績

1) 局所再発

癌の局所再発が原因で死亡したのが7例（10%），照射終了後数カ月で採取した局所の細胞診で，大星・下里分類[7]のⅡA，ⅡBであったのが，この他に5例，これを加えた12例（17.6%）を分析した（表2）．12例のうち5例が局所制御され，そのうち3例が生存中である．ⅡA，ⅡB の6例のうち1例は未治療のまま，4例は内分泌療法で局所制御され，1例は局所再発中に心不全で死亡した．この表から局所再発に関連の深い因子を分

*1 TDF＝Time Dose Fractionation，生物学的等価線量，TDF 100はX線の 6000 cGy/30回/6週に相当し，人の皮膚の耐容線量の目安となる．

表 2 Local failures and assessed factors Prostatic cancer, treated with fast neutrons (1967—1987, NIRS)

No.	Age	Stage	Tumor size	Histological differentiation	Beam	TDF	Field size (cm)	Hormonal management	Time of failure	Dead Alive	Disease status
1	67	D2	S	Poorly	N	101	12×9	B C+E	3Y	Dead (4Y)	Rec. Meta
2	80	C	L	Moderately	P-N	18–100	6×6	A C+E	ⅡB(7M)	Dead (1Y9M)	Control Meta
3	72	B2	M	Moderately	N	102	11×6	A C+E	ⅡA(1Y9M)	Dead (4Y9M)	Rec. Heart d
4	85	C	M	Well	N	101	8×6	A E	5Y	Dead (5Y8M)	Rec.
5	64	C	M	Moderately	P-N	72–121	15×16 7×7	(−)	ⅡA(8M)	Alive (6Y)	Control
6	80	C	M	Poorly	N-P	45–101	9×7 12×14	A C+E	ⅡA(1Y6M)	Dead (5Y5M)	Control Pneumony
7	64	C	S	Moderately	N	101	13×11	A C+E	ⅡA(1Y3M)	Alive (6Y)	Control
8	87	D1	S	Poorly	P-N	60–94	17×19 11×9	B C+E	1Y	Dead (1Y10M)	Rec. Meta
9	66	B1	M	Well	N-P	114–131	14×12 8×8	A C+E	ⅡB(9M)	Alive (6Y)	Control
10	91	Rec.	M	Poorly	N	97	11×11	B C+E	10M	Dead (10M)	Rec.
11	74	Rec.	L	Poorly	N-P	99–119	13×10	B C+E Chemo.	8M	Dead (8M)	Rec.
12	74	D1	L	Poorly	N-P	64–106	10×11	A E	7M	Dead (7M)	Rec.

S: Small, M: Medium, L: Large, N: Neutrons, P: Photons, B: Before radiotherapy, A: After radiotherapy, C: Castration, E: Estrogen, ⅡA, ⅡB: Ohboshi's pathological grade,

析すると，組織分化度のうちの低分化型がもっとも悪い因子と判断できる．すなわち，腫瘍サイズの小の3例のうち2例と，大の3例のうち2例は，ともに再発死の症例で低分化型であった．

再発死亡7例のうち5例が低分化型であり，これは放射線，内分泌療法ともに抵抗性であることの表れである．

2) 死亡原因

68例中43例（63.2%）が生存中（6カ月～8年）である．このうち骨転移の治療中のものが6例（14%）いる．25例の死亡原因を検討すると，局所再発4例，遠隔転移11例，再発と転移3例，他因7例（老衰と肺炎各2例，心不全，脳卒中，腎不全各1例）であった．局所再発（7例，28%）の関与より，遠隔転移（14例，56%）の関与の方が多く，部位的には骨，肝，腎，脳，リンパ節などと最終的には全身的に再燃する傾向となる．

3) 内分泌療法の成績

内分泌療法なし21例中，癌の再燃例は1例もない（死亡1例は脳卒中）．内分泌療法ありの47例中，放射線治療前に行ったもの33例(70%)，治療後のもの14例(30%)．照射後例の原因は骨転移4例，局所の細胞診ⅡA，ⅡBが6例，リンパ節転移，全身再燃など4例であった．これら症例の予後は8例（57%），死亡（再燃5例，他因3例），生存中6例（43%）である．照射前群では33例中17例（51%）が死亡，16例（49%）が生存中である．一般に，内分泌療法は遠隔転移や局所再発の生じたとき行う治療法といえるので，その治療成績は劣っている．

表 3　Incidence of radiation complications 57 patients of prostatic cancer, treated with fast neutrons followed-up over 1 year (1976—1987, NIRS)

Grade	Category	No.	%	Contents	
1	Not recognizable	23	40.3		
2	Mild, no treatment required	18	31.5	Subcutaneous fibrosis	13
				Rectal bleeding	2
				Incontinence of urine	2
				Release of anal sphincter	1
3	Moderate, temporary treatment required	12	21.0	Incontinence of urine	4
				Stenosis of urethra	3
				Skin, subcutaneus ulcer	3
				Rectal or bladder bleeding	2
4	Severe, continuous treatment or surgical reconstruction required	4	7.0	Skin and subcutaneus ulcer (skin graft)	2
				Edema of phimosis (phimosectomy)	1
				Sigma stenosis (colostomy)	1
5	Life threatening or radiation induced cancer	0	0.0		

4) 放射線障害発生率

照射野に含まれる前立腺隣接の正常組織，臓器の放射線障害の程度を分析した．障害の程度は，各部位毎に細かく1度から5度まで分類されているが[8]，大略の概念は1度：障害なし，2度：軽度で時折りの障害で治療を要しない，3度：中等度で持続的に内科的治療を要する，4度：高度で持続的で外科的治療を要する，5度：致命的な障害，である．

1年以上の経過観察を行った57症例につき，各度毎の障害の発生頻度を示すと，1度および2度：41例（71.9%），3度：12例（21%），4度：4例（7%），5度：0例．表3に障害の内容を示した．3度以上の障害は16例(28%)で，特徴的なのは速中性子線が脂肪組織によく吸収されることに起因する皮下組織の高度の硬結で，血行性障害の難治性潰瘍になり，皮膚移植が必要になる例である．皮下組織の線量を減らす工夫が必要となる．3度障害患者の平均照射線量は TDF＝102.3，4度のそれは TDF＝107であった．

5) 生存率

病期別生存率曲線を図1に示す．Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を書いた．全例の累積5年生存率は52%，stage C の5年生存率は70%であった．

4. 考　察

放医研の医用サイクロトロンは，昭和50年より臨床応用され，速中性子線を用いて従来のX線，γ線では難治の進行期癌，放射線抵抗性癌の治療を行ってきた．昭和62年末には1600例を超える患者数を治療した．速中性子線の特徴は，高 LET (Linear Energy Transfer) 放射線で，生物効果が優れている点である．すなわち，1）臨床的分割照射での RBE (Relative Biological Effectiveness) は3.0に近い，2）OER (Oxygen Enahancement Ratio) は1.7，3）照射された細胞の亜致死損傷の回復を防げる力がある．4）細胞周期の放射線感受性の変動を少なく抑える，などである．この特徴は，前立腺癌のように発育速度が遅く，高分化腺癌で，X線，γ線に抵抗性のものにはより効果的と考えられる[9]．しかし，物理学的線量分布に関しては，30 MeV 速中性子線の深部線量率がコバルトγ線のそれと大差なく，しかも垂直ビームだが固定一門で，照射技術の点で多門照射が難しく，適切な線量分布形成上で欠点となってい

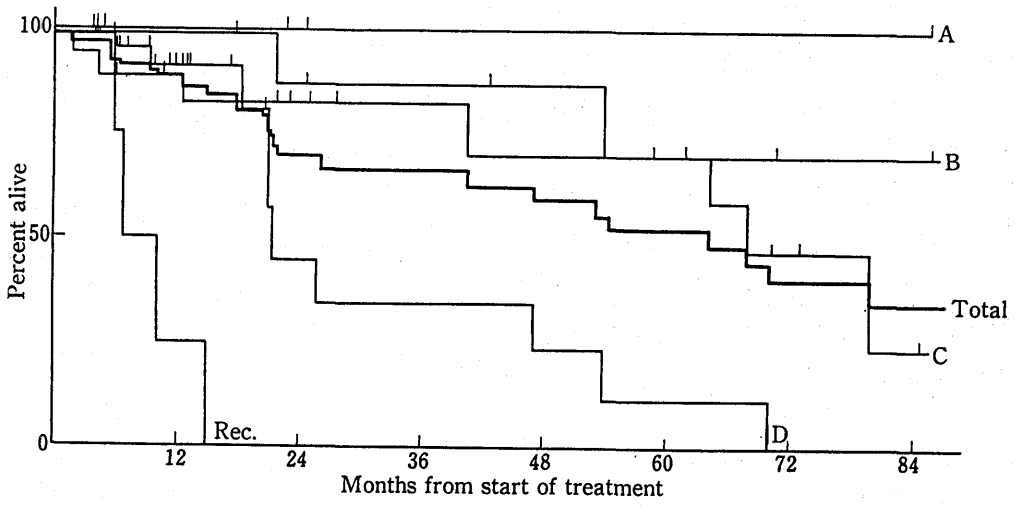


図 1 Survival prostate patient treated with fast neutron (1976～1987, NIRS)
stage A : 6, B : 10, C : 18, D : 26, REC: 4, Total : 68

る．したがって，この点が放射線障害の面で不利になっている．

前立腺癌の速中性子線治療の報告には，千葉大医泌尿器科よりのがある[10,11]．今回の報告は，これに順天堂大医の症例を加え，放射線治療の立場から検討した結果である．アメリカ RTOG のランドマイズド・トライアルの報告では[12,13]，stage C と D1 の91例を中性子線群とX線群に分けて対比している．局所再発率は中性子線群7％，X線群22％，5年生存率は中性子線群62％，X線群35％で，局所の治療方法が局所制御と生存率の両方に影響しているとした．放射線障害発生頻度はスコアー3（中等度）と4（高度）で，中性子線群45.4％，X線群33.3％，スコアー4だけだと前者9％，後者11％であった．今回のわれわれの報告では，局所再発死亡例が10％，5年生存率が stage C で70％，全体で52％，スコアー3と4の障害発生率は28％，スコアー4だけだと7％であり，RTOG の中性子線群の成績と大差なかった．放医研で行っているランドマイゼイションの方法は，サイクロトロンのマイシンタイムに合わせて2群に分けるので，調整期間中の紹介患者がX線治療対象群になる．今回はこの症例が少なかったので比較検討ができなかった．

RTOG のトライアル[14]でX線照射566例の分析をしているが，5年後に約25％が局所再発し，それと関連する因子としては腫瘍の大きさ，組織分化度と年齢であり，リンパ節転移状況，血清酸性フォスファターゼ値，期別分類やホルモン療法の有無は関連なかったとした．今回のわれわれの報告では，症例数が少ないこともあり，関連ある因子は組織分化度のみで，低分化型に局所再発が多くみられた．

RTOG 報告では，ホルモン療法の有無は遠隔転移と生存率に関与して，局所制御との関連は有意差ないとしたが，今回のわれわれの症例で，内分泌療法の局所制御に及ぼす影響を検討した．全体で47例が内分泌療法（去勢とホルモン療法）をうけたが，照射前にすでに治療されていたのが33例（70％），照射後が14例（30％）であった．この事実からも内分泌療法が局所制御に効果ないことは明白であるが，さらに照射後例の理由でも，遠隔転移が7例と50％を占め，しかも局所再発の1例は制御に失敗し，他の6例のⅡA，ⅡB症例も4例が制御可能だったにすぎない．ⅡA，ⅡBの変化は，治療しなくても治癒する場合があるので，この結果からも内分泌療法の局所制御に及ぼす影響は少ないと考えたい．

Bagshaw[15]によれば，照射後2年前後の組織検索での陽性率は病期が進むにつれて増加するが，陽性者の予後は約20％が癌あり生存，45％が癌死，25％が再増殖なしであるという．

放射線障害の頻度は照射線量との関連が深い．RTOG X線照射例のデータ[16]では3度，4度の障害の頻度は7.6％と1.7％，5度は0.3％である．線量的には TD 6250 cGy 以下（TDF 95 前後）

では障害はほとんどなく，6500 cGy 以上（TDF 100以上）で尿道狭窄，直腸出血などが生じてくる．われわれのデータは線量的には TDF 100以上で，3度，4度が28%（3度21%，4度7%），Laramore らの中性子線のデータでは，TDF 105～115で3度，4度で45%（4度だけ9%）であった．前述のごとく，速中性子線の皮下脂肪組織に吸収されやすい性質や，機器的ハンディキャップのために適切な線量分布が得られないことが原因と考えられる．

リンパ節転移の有無と予後との関係は，アメリカ RTOG のデータ[17]で，微視的転移を抑える目的での傍大動脈リンパ節への拡大照射（予防的照射）と骨盤腔のみの照射との対比で，全く差がなかったと示されている．Bagshaw のデータ[15]では，比較的小さな原発巣で微視的転移が疑われるものは，前立腺のみの照射よりはリンパ節を含めた照射の方がよく，転移のはっきりしたものでは，リンパ節を照射しても生存率の向上につながらなかったことが示されている．島崎[1]は，staging operation でリンパ節転移の有無を明らかにして治療法に反映すべきことを強調している．これらのことからわれわれは，現在のところ，傍大動脈のリンパ節まで広げて照射する必要性はないが，前立腺のみの照射ではなく，少し広目の，内外腸骨，閉鎖リンパ節を含めた小骨盤腔への照射野が良いと考えている．この照射範囲なら局所制御に必要な線量 TDF 100前後を照射してもさして問題にならない．さらに局所制御率を高めようとするならば，小さな照射野での TDF 120までの照射であるが，この場合は横，斜方向からの照射門数を加えて線量分布の改善に留意する必要がある．

今回のわれわれの5年生存率は stage C で70%，RTOG の中性子線トライアル（stage C と D1）が61%，X線トライアルで66%とほぼ同様であった．しかし，Bagshaw らの5年生存率60～75%，10年生存率40%強を考えると，生存率は年とともに徐々に減少するので，長期間の観察が必要であることを痛感する．

本論文の要旨は，第47回日本医学放射線学会（昭和63年3月，東京）において発表した．

文　献

1) 島崎　淳，布施秀樹，秋元　晋，赤倉功一郎：前立腺癌治療の現況，癌と化学療法，**15**: 212–218, 1988.
2) 仁平寛己：前立腺癌，臨床腫瘍学(石川七郎編) pp 801–824, 1982, 朝倉書店（東京）.
3) Flocks, R.H.: The use of radioactive isotopes in the management of prostatic cancer. (International symposium on the treatment of carcinoma of the prostate) pp 125–140, Pergamon Press, Oxford, 1971.
4) Carlton, C.E. Jr., Hudgins, P.T., Cuerriero, W.G. & Scott, R. Jr.: Radiotherapy in the management of stage C carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, **116**: 206–210, 1976.
5) Whitmore, W.F. Jr., Hilaris, B. & Grabstald, H.: Retropubic implantation of iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *J. Urol.*, **108**: 918–920, 1972.
6) Bagshaw, M.A., Ray, G.R., Pistenma, D.A., Castellino, R.A. & Meares, E.M. Jr.: External beam radiation therapy of primary carcinoma of the prostate. *Cancer*, **36**: 723–728, 1975.
7) 大星章一，下里幸雄，板倉克明，梅垣洋一郎：癌放射線療法の病理(I)，医学のあゆみ，**61**: 618–625, 1967.
8) 恒元　博，森田新六，佐方周防：放射線治療効果の評価．癌の臨床，**33**: 1579–1589, 1987.
9) Batterman, J.J., Breur, K., Hart, G.A.M., Van Peperzeel, H.A.: Observations on pulmonary metastases in patients after single dose and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays. *Europ. J. Cancer*, **17**: 539–548, 1981.
10) 丸岡正幸，安藤　研，野積邦義，伊藤晴夫，島崎　淳，松嵜　理，森田新六，恒元　博：前立腺癌の速中性子線療法．日泌尿会誌，**74**: 409–417, 1983.
11) 秋元　晋，布施秀樹，島崎　淳，森田新六，恒元　博：前立腺癌の放射線療法，日泌尿会誌，**78**: 1584–1590, 1987.
12) Laramore, G.E., Krall, J.M., Thomas, F.J., Griffin, T.W., Maor, M.H., Hendrickson, F.R.: Fast neutron radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Results of an RTOG randomized study. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.*, **11**: 1621–1627, 1985.
13) Russell, K.J., Laramore, G.E., Krall, J.M., Thomas, F.T., Maor, M.H., Hendrickson, F.R., Krieger, J.N., Griffin, T.W.: Eight years experience with neutron radiotherapy in the treatment of stage C and D prostate cancer: Updated results of the RTOG 7704 randomized clinical trial. *The prostate*, **11**: 183–193, 1987.

14) Pilepich, M.V., Krall, J.M., Sause, W.T., Johnson, R.T., Russ, H.H., Hanks, G.E., Perez, C.A., Zinninger, M., Martz, K.L.: Prognostic factors in carcinoma of the prostate-Analysis of RTOG study 75-06. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.*, **13**: 339-349, 1987.
15) Bagshaw, M.A.: Current conflicts in the management of prostatic cancer. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.*, **12**: 1721-1727, 1986.
16) Pilepich, M.V., Krall, J.M., Sause, W.T., Johnson, R.T., Russ, H.H., Hanks, G.E., Perez, C.A., Zinninger, M., Maltz, K.L., Gardner, P.: Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity in carcinoma of the prostate-Analysis of RTOG study 75-06. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.*, **13**: 351-357, 1987.
17) Pilepich, M.V., Krall, J.M., Johnson, R.J., Sause, W.T., Perez, C.A., Zinninger, M., Martz, K.: Extended field (periaortic) irradiation in carcinoma of the prostate-Analysis of RTOG 75-06. *Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys.*, **12**: 345-351, 1986.

(受付：1988. 7. 18.)

日泌尿会誌，80巻，1号，1989年

膀胱癌に対する術前照射の組織学的効果

1）千葉大学医学部泌尿器科
2）放射線医学総合研究所病院部
3）国立がんセンター病理部
井坂　茂夫[1)]　岡野　達弥[1)]　島崎　淳[1)]
森田　新六[2)]　恒元　博[2)]　手島　伸一[3)]

HISTOLOGICAL EFFECT OF PREOPERATIVE IRRADIATION FOR BLADDER CANCER

Shigeo Isaka[1)], Tatsuya Okano[1)], Jun Shimazaki[1)], Shinroku Morita[2)], Hiroshi Tsunemoto[2)] and Sinichi Teshima[3)]
1) Department of Urology, School of Medicine, Chiba University
2) National Institute of Radiological Sciences
3) Pathology Division, National Cancer Center Research Institute

Forty-seven patients with high grade invasive bladder cancer were treated with preoperative radiation therapy (910 rad by fast neutron or 3000 rad by X-ray for two weeks) followed by radical cystectomy and urinary diversion. Stage down effect was observed in 32% of patients when comparison was made between the clinical and pathological stages. Those who showed stage down effect had better prognosis when compared those without it. Histopathological effect of Grade 2B or Grade 3, according to the criteria described by Ohboshi and Shimosato, was noticed in 49% of the patients. Five year survival was as follows: 100% (PT0, PTis), 75% (PT1), 100% (PT2), 47% (PT3), 0% (PT4). These results clearly showed the improvement of prognosis compared to the historical control.

要旨：浸潤性膀胱移行上皮癌47症例に対し，術前照射（サイクロトロンによる速中性子線910rad/16日間，またはリニアックによるX線3,000rad/14日間）を行い，根治的膀胱全摘除術および尿路変更術を施行した．32%にStage down効果を認め，これらの症例の予後はStage down効果を認めなかったもののそれより良好であった．大星・下里の分類により組織学的照射効果を判定したところ，Grade IIBまたはGrade IIIの著明な効果を49%に認めたが，この効果は予後に影響がなかった．術前照射施行例の5年生存率はPTO，PTisで100%，PT1：75%，PT2：100%，PT3：47%，PT4：0%であり，術前照射を施行する以前の膀胱全摘除施行症例と比較して明らかに改善した．

緒　言

浸潤性膀胱癌の治療成績を改善する目的で集学的治療法が施行されるようになり，着実に成果を上げつつある[1)]．集学的治療の内容を大別すると，放射線照射あるいは抗癌剤などによる術前，術後の治療，および根治性を高めるための手術の工夫などがある．我々は昭和56年以来，術前照射・根治的膀胱全摘除術（骨盤内リンパ節郭清を含む），術後化学療法という組合せを原則とする集学的治療を施行した．集学的治療においては複数の治療法を総合するため，予後に影響を及ぼす因子の解析が難しい．しかし術前照射の効果については，摘出標本を基礎に客観的に評価することができる．術前照射の近接効果についてはすでに報告したが[2)]，今回術前照射，膀胱全摘症例におけるその後の症例を追加し組織学的な照射効果を評価した．これにより集学的治療体系の中での術前照射の役割を意味づけんとした．

対象および方法

昭和56年1月より61年12月までの6年間に術前照射を行って膀胱全摘除術を施行した膀胱移行上皮癌患者47例を対象として照射効果を検討した．47例の内訳は男性40例，女性7例，年齢は41歳から76歳まで平均63歳，異型度はG2：11例，G3：36例，臨床的深達度（T）は，Tis：1例，T1：7例，T2：13例，T3：21例，T4：

表1　対象と背景因子

		リニアック（27例）	サイクロトロン（20例）	計（47例）
平均年齢		62	65	63
性別(男/女)		24/3	16/4	40/7
異型度	G2	6	5	11
	G3	21	15	36
深達度	Tis	1	0	1
	T1	5	2	7
	T2	7	6	13
	T3	9	12	21
	T4	5	0	5

5例であった．リニアックにてX線照射を行ったのが27例，サイクロトロンにて速中性子線照射を行ったのが20例であり，それぞれの群の背景因子は表1に示した．

生存率の算定は日本癌治療学会・生存率算出規約(案)[3]に記載されている生命保険数理法（actuarial method)によって行い，生存率の差の検定はGeneralized Wilcoxon testによった．病理組織学的分類および照射効果の組織学的評価はそれぞれ取り扱い規約[4]および大星・下里の分類[5]によった．

術前照射，膀胱全摘除術の適応は，High grade, High stageなものを対象とし，頻回多発再発のためTURの限界を越えたものも含めた．術前診断としては，膀胱鏡，尿細胞診，IVP，膀胱造影，麻酔下双手診，経尿道的エコー，CT，MRIなどを行い，生検は原則としてcold cup biopsyを行った．

照射方法は2通りの方法を適宜選択した．第1群は

図1A　症例HY，65歳，女性．非乳頭状移行上皮癌Grade 3. PT4（子宮浸潤），PNO，MO. 照射前生検標本（cold cup biopsy）筋層まで浸潤を示し，異型性が強い．HE染色，200倍．

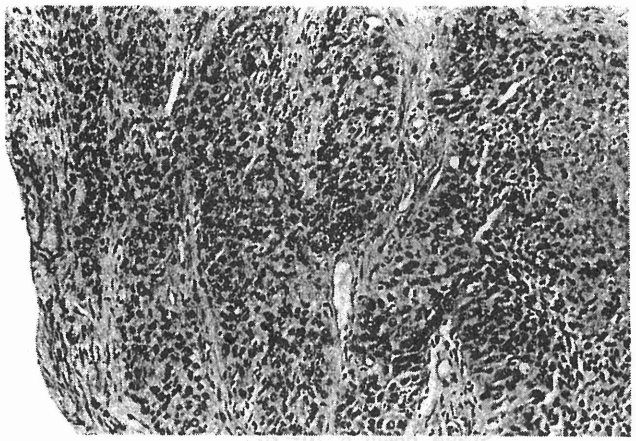


表2　組織学的照射効果

（大星・下里の分類）

	Grade I	IIA	IIB	III
リニアック	7	8	11	1
サイクロトロン	3	6	10	1
計	10	14	21	2

サイクロトロンにより速中性子線を1回130rad，7回で計910radを16日間で照射した．第2群はリニアックによりX線を1回300rad，10回で計3,00radを14日間で照射した．照射効果の比較ができるように，生物学的等価線量を計算し[6]両群共TDFを60に揃えた．照射野は膀胱全体とし前後2門で行い，照射終了から1～2週間で手術を施行した．

結　果

① 組織学的照射効果

組織学的照射効果をリニアックとサイクロトロンに分けて表2に示した．Grade IIB以上の著明な効果をリニアックでは27例中12例(44%)，サイクロトロンでは20例中11例（55%），全体として47例中23例（49%）に認めた．サイクロトロン照射群で照射効果の強いものが多く認められたが，2群間に推計学的有意差は認めなかった．代表的症例の照射前後の組織所見を図1（A，B）に示した．

乳頭状癌と非乳頭状癌に分けて比較したところ，Grade IIB以上の率は乳頭状癌で8%，非乳頭状癌で65%であり有意の差を認めた(表3)．悪性度が高いと言われている非乳頭状癌で放射線感受性の高いことが

図1B　同一症例．膀胱全摘標本．リニアックによりX線3,000rad照射後．組織学的照射効果Grade IIB．大部分の癌細胞は壊死脱落し，小円形細胞浸潤が著明である．著明に変性した少数の癌細胞が認められる．HE染色，100倍．

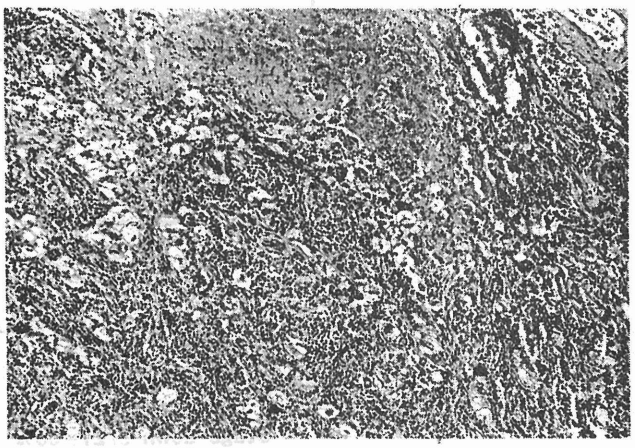


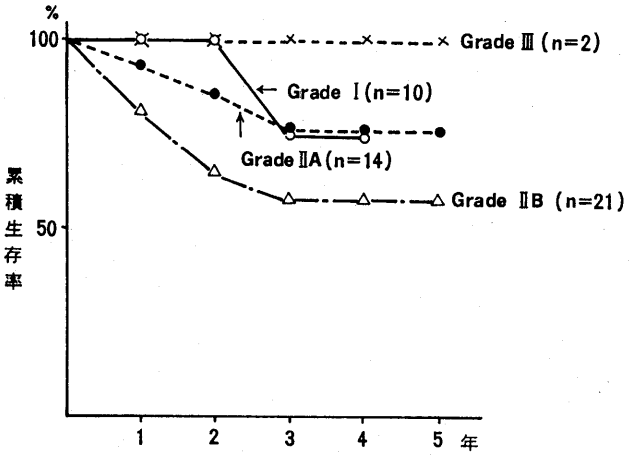
表3　照射効果と腫瘍形態

腫瘍形態	Grade				IIB 以上の割合
	I	IIA	IIB	III	
乳頭状癌	8	4	1		8% ┐ p<0.05
非乳頭状癌	2	10	20	2	65% ┘

表4　異型度と組織学的照射効果

		組織学的照射効果			
		Grade I	IIA	IIB	III
異型度	G2	3	2	5	1
	G3	7	12	16	1

図2　組織学的照射効果と予後



わかった．異型度別に照射効果を比較したが，G2とG3の間で差を認めなかった（表4）．

組織学的照射効果が予後に反映されるかどうかを累積生存率を用いて検討した(図2)．生存曲線はGrade I, IIAの群がGrade IIBの群より良好であり，照射効果と予後は逆の関係になっている．非乳頭状癌の34例について照射効果Grade IIA以下の12例とGrade IIB以上の22例の生存率を比較すると，5年生存率で前者が70%，後者が65%であり，やはり組織学的照射効果は予後には反映されていなかった．しかしviable cancer cellの完全消失を認めたGrade IIIの2例は5年以上の生存を得ている．

② Stage down 効果

組織学的深達度（PT）が治療前の臨床的深達度（T）によりも小さかった場合をStage down効果として評価した．リニアック照射群で27例中9例(33%)，サイクロトロン照射群で20例中6例(30%)，全体で32%にStage down効果を認めた（表5）．Stage down効果を認めた群の組織学的照射効果はGrade IIB以上が44%であり，一方認めなかった群のそれは42%であった．Stage down効果は組織学的照射効果と関係しなかった．組織型別に検討すると乳頭状癌の46%に，非乳頭状癌の27%にStage down効果を認めた．Stage down効果に関しては乳頭状癌に多く認められた．

T2またはT3の症例でStage down効果が予後にどのように影響したかを検討したのが図3である．Stage down効果を認めた9例の生存曲線は，認めなかった25例のそれより有意に良好であった．

③ 術前照射の予後への影響

図4にPT分類別累積生存曲線を示した．2年生存率はPTO, PTis, PT1, PT2で100%，PT3：64%，PT4：0%，5年生存率はPTO, PTis, PT2で100%，

表5　Stage down 効果

リニアック

	Tis	T1	T2	T3	T4
PT0		1			
PTis	1	1			
PT1		2	3		
PT2		1	2	1	
PT3			2	9	3
PT4					3

Stage down 9/27=33%

サイクロトロン

	Tis	T1	T2	T3	T4
PT0				1	
PTis		1			
PT1			3	1	
PT2		1	3		
PT3				10	
PT4					

Stage down 6/20=30%

図3　Stage down 効果の予後への影響（T2・T3）

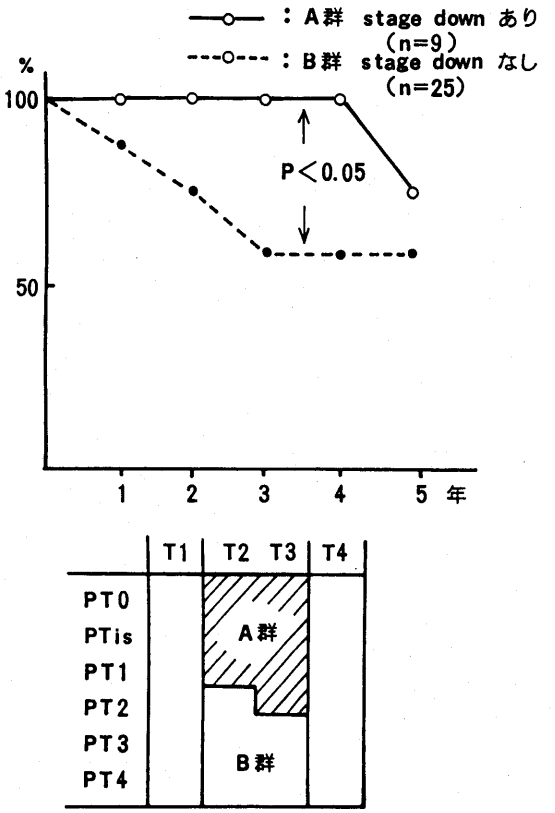
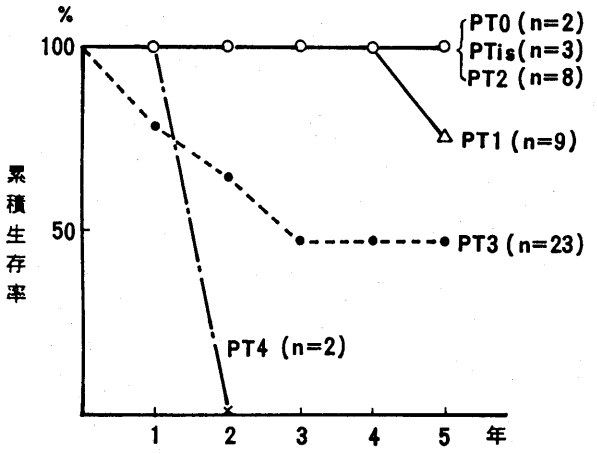


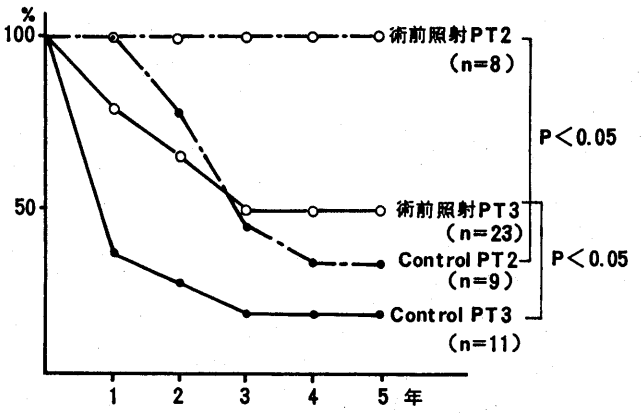
図4　PT 分類別生存曲線



PT1：75%，PT3：47%であった．組織型別の生存率は，乳頭状癌で5生率52%，非乳頭状癌で67%であり，有意差は認めなかった．

昭和50年から55年の間の術前照射を行わなかった時期の膀胱全摘除術施行例を Historical control として，PT2，PT3の群について術前照射を行った群と生存曲線を比較した(図5)．PT2，PT3の両群共有意の差をもって術前照射を行った群の生存曲線が良好であった．ただし，Historical control と術前照射群の治療方法は，照射の有無という違いだけでなく，リンパ節郭清，術後化学療法なども異っているので予後の改善が術前照射のみによるものとは断言し得なかった．

図5　PT2・PT3群生存曲線の Historical control との比較



※Historical control は昭和50～55年 術前照射を行わなかった時期の膀胱全摘症例

④ 臨床的効果，副作用，術後合併症

臨床的効果として，腫瘍からの出血に対する止血作用を9例（19%）に認めた．

照射による副作用としては，頻尿を主とした膀胱刺激症状を19例（40%）に，直腸刺激によると思われる下痢，便意頻数を6例（13%）に，呕気・呕吐，食思不振，腹痛などの消化器症状を6例（13%）に，全身倦怠感を4例（9%）に，尿管閉塞による無尿を1例（2%）に経験した．何らかの副作用が出現したのは29例（62%）であった．副作用は，尿管閉塞による無尿の1例を除いて，全て耐えられる程度の症状であり，照射予定を変更する必要はなかった．尿管閉窒による無尿を発症した症例は，三角部に発生した浸潤性腫瘍であり，照射の影響で組織の浮腫をきたしたため尿管閉塞，無尿となった．緊急に尿路変更手術を行い，その後予定通りの放射線照射を完了して膀胱全摘除術を施行した．

術後合併症で照射の影響が考えられるものは，創感染10例（21%），イレウス4例（8.5%），リンパ漏2例（4.2%）などがあったが，照射により合併症が増加した印象は受けなかった．

考　察

浸潤性膀胱癌の治療成績の改善を目指して千葉大学泌尿器科では，術前照射，骨盤内リンパ節郭清を含む根治的膀胱全摘除術，術後化学療法という組合せを原則とする集学的治療を施行した．集学的治療体系の中で術前照射の役割を評価するために，その組織学的効

果について検討を加えた．

組織学的照射効果を大星・下里の分類で評価したところ，Grade IIB 以上の著明な効果を49%に認め，60 TDF という比較的少い照射線量でも大きな組織学的効果の得られることが判明した．腫瘍のタイプ別では，非乳頭状癌が乳頭状癌にくらべ強い照射効果の得られることがわかり，タイプにより感受性の違いのあることがうかがわれた．宮川ら[7]は組織学的照射効果の良好な群の生存率が良いと報告しているが，今回の検討では照射効果と生存率は相関しなかった．このことは，照射効果の強く出現する非乳頭状癌は，元来乳頭状癌より生物学的悪性度が高く，このため治療効果が相殺されて生存率の改善にまでは結びつかなかったものと思われる．照射により組織学的には異型度が高くなるとの報告があるが[8]，照射により細胞は種々の変性を受けるので，それをそのまま悪性度の指標としての Grade up とみなすことはできないであろう．

Stage down 効果が予後に対し良好な影響をもたらすとの報告は多く[1)9)10)]，我々も全体の32%に Stage down 効果を認め，Stage down した群はそうでなかった群にくらべ良好な生存率を示した．特に，T2，T3の腫瘍は従来予後が不良であったものが，Stage down を示した場合には著明に改善されることがわかった．

今回集計した症例は，放医研医用サイクロトロンの臨床トライアルを兼ねたものであり，サイクロトロン調整期間中はリニアック照射を行うという放医研方式のランドマイズで行った．サイクロトロンとリニアックの比較では，組織学的照射効果がサイクロトロンで強く出現する傾向が認められ，速中性子線の優れた生物学的効果が裏付けられた．しかし Stage down 効果，長期予後などの面ではリニアックとの差を認めなかった．他の臓器においても速中性子線の優れた臨床効果が認められてきており[11]，次のステップとしての重粒子線治療への展望が開かれてきている．

浸潤性膀胱癌に対する集学的治療体系の中で，放射線治療は局所の癌組織に対し確実に障害の与えることができる方法であり，手術を併用することで局所再発率を低下させ[12]，予後の改善に結びつく[13]ことが報告されている．1988年の AUA では，術前照射は予後に対して効果がないとの randomized study での報告がなされているが[13]，照射線量の違いなどもあり術前照射の効果を全て否定できるものではないと思われる．本邦においても一定の治療方式によった多数例での randomized study が必要と考えられる．

放射線単独治療では十分な治療成績が得られない現状では，膀胱全摘との併用が最も治癒の期待できる方法であろう．組織学的照射効果の判定において，我々の照射方法でも Grade IIB 以上の効果を49%に得ることができたが，効果がそのまま予後に結びついていないので，Grade IIB では残存癌細胞が局所再発や遠隔転移をきたす可能性を持っていると思われる．抗癌剤と術前照射の併用などで Grade III の効果を求めていく必要があると思われる．すでに照射と抗癌剤の全身投与[16]，あるいは照射と抗癌剤の動注[17]などの治療により，より強力な術前治療効果が得られるとの報告もあり，Viable cancer cell を全て壊死にいたらせる治療方法が確立されれば膀胱保存治療への道が開かれる期待が持てる．

結　語

49例の浸潤性膀胱癌の膀胱全摘除術の術前にリニアックまたはサイクロトロンを用いて照射を行い，その効果を検討した．組織学的に Grade IIB 以上の照射効果を49%に認めたが，照射効果と予後は相関しなかった．非乳頭状癌は乳頭状癌にくらべ，より強い照射効果が得られた．Stage down 効果を32%に認め，Stage down したものはそうでなかったものとくらべ予後良好であった．5年実測生存率は PTO，PTis：100%，PT1：75%，PT2：100%，PT3：47%，PT4：0%であり，照射開始以前の膀胱全摘除術施行症例とくらべ予後は有意に改善された．

文　献

1) 赤座英之，小関清夫，岸　洋一，梅田　隆，岩動孝一郎，新島端夫：浸潤性膀胱癌に対する集学的治療法の成績．日泌尿会誌，77，716—721，1986．
2) 井坂茂夫，五十嵐辰男，伊藤晴夫，村上光右，秋元晋，島崎　淳，松嵜　理，森田新六，恒元　博，中山朝行：進行性膀胱腫瘍に対する術前照射の近接効果．日泌尿会誌，74，1778—1783，1983．
3) 日本癌治療学会，生存率算山規約(案)．日癌治誌，19，137—162，1984．
4) 日本泌尿器科学会，日本病理学会編：泌尿器科・病理，膀胱癌取扱い規約．第1版．金原出版株式会社，東京，1980．
5) 大星章一，下里幸雄，板倉克明，梅垣洋一郎：癌放射線療法の病理．医学のあゆみ，61，618—730，1967．
6) 久津谷譲，古川重夫，樹垣洋一郎，恒元　博，飯沼武：速中性子線治療における病巣線量分布の計算．癌の臨床，23，284—295，1977．
7) 宮川美栄子，大石賢二，岡田裕作，竹内秀雄，岡田謙一郎，吉田　修：浸潤性膀胱癌の治療成績．泌尿

紀要, 32, 1931—1939, 1986.

8) Neumann, M.P. and Limas, C.: Transitional cell carcinomas of urinary bladder, effects of preoperative irradiation on morphology. Cancer, 58, 2758—2763, 1986.

9) Shipley, W.U., Cummings, K.B., Coombs, L.J., Hawkins, I.R., EInstein, A.B. and Penick, G.: 4000 rad preoperative irradiation followed by prompt radical cystectomy for invasive bladder carcinoma: A prospective study of patient tolerance and pathologic downstaging. J. Urol., 127, 48—51, 1982.

10) Bloom, H.J.G., Hendry, W.F., Wallace, D.M. and Skeet, R.G.: Treatment of T3 bladder cancer: Controlled trial of preoperative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. British Journal of Urology, 54, 136—151, 1982.

11) 森田新六, 恒元　博, 青木芳朗, 久保田進, 中野隆史, 五味弘道, 熊谷和正, 荒居竜雄, 佐藤真一郎, 飯野　祐, 熊沢昭良, 小野田昌一, 島崎　淳, 高田典彦, 鎌田信悦, 尾形佳郎, 花岡英弥, 笠松達弘, 森　俊二：高 LET 放射線療法の現状. 癌の臨床, 33, 1647—1654, 1987.

12) Skinner, D.J., Tift, J.P. and Kaufman, J.J.: High dose, short course preoperative radiation therapy and immediate single stage radical cystectomy with pelvic node dissection in the management of bladder cancer. J. Urol., 127, 671—674, 1982.

13) Whitmore, W.F. Jr., Batata, M.A., Hilaris, B.S., Reddy, G.N., Unal, A., Ghoneim, M.A., Grabstald, H. and Chu, F.: A comparative study of two preoperative radiation regimens with cystectomy for bladder cancer. Cancer, 40, 1077—1086, 1977.

14) A Suothwest Oncology Group Study: A randomized prospective trial of pre-operative irradiation plus radical cystectomy versus surgery alone for TCC of the bladder. J. Urol., 139, No. 4, Part 2, 226A, 1968.

15) Duncan, W. and Quiley, P.M.: The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. Radiotherapy and Oncology, 7, 299—301, 1986.

16) Rotman, M., Macchia, R., Silverstein, M., Aziz, H., Choi, K., Rosenthal, J., Braverman, A. and Laungani, G.B.: Treatment of advanced bladder carcinoma with irradiation and concomitant 5-Fluorouracil infusion. Cancer, 59, 710—714, 1987.

17) 宇山　健, 比嘉　功, 塩津智之, 藤田次郎, 山本晶弘, 淡河洋一：Doxorubicin 動注＋放射線照射療法, 膀胱癌に対する術前補助療法としての意義. 癌と化学療法, 14, 2293—2299, 1987.

(1988年 9 月13日受理)

i） 骨肉腫

放医研の骨肉腫に対する速中性子線治療

宮本忠昭，舘崎慎一郎，佐方周防

はじめに

骨組織に対する速中性子線のKERMAは低く、光子線に較べて25%以上も吸収線量が低くなるため骨組織の傷害は低下すると予測される。また骨腫瘍は、しばしば成長が速いため血管の新生がおいつかず低酸素の領域が生じ易いと考えられる。このような特徴のため、速中性子線は骨肉腫に対して軟部肉腫よりさらに治療効果が期待された。実際、世界の各施設での治療成績が蓄積されてくると、光子線に比較して局所制御が優れていることが明らかになった (Cohen,1983,Laramore,1989, Wambersie,1991,)。その結果、現在、骨肉腫は、軟部肉腫および軟骨肉腫とともに速中性子線の適応と考えられている。世界的評価の対象となった蓄積症例の半数近くが放医研から報告された。今回、1975.12より1995.12までの19年間に放医研で治療された115名の全骨肉腫症例を対象として、改めて調査を行ったのでその結果を報告する。

対象症例および治療結果

対象症例は、115名、男性56名、女性59名であり、男女比は1:1であった。年齢は、5才から79才まで全年齢層に亘っているが特に10才から19才の間に56.5(65/115)%が集中していた。発症部位は、71.8%が長幹骨状骨であり骨幹端部(metaphysis)が多い。その他、8.7%が体幹で8.7%が頭頚部であった。

治療対象症例は、未治療例が96人、再発症例が8人（術後5人、照射後3人）、遠隔転移を対象とした症例が11人であった。また、速中性子線単独照射82人、混合およびブースト照射例は33人であった（表－1）。照射線量は速中性子線単独照射例では平均1521.8±373.3cGy、混合およびブースト照射例では1066.4±442.6cGyであった。治療後の追跡率は2年で82.6%,5年で78.3%であった。照射後の生存に関しては、未治療症96例に解析対象を絞り、さらに術後照射症例1人を外した95症例（放治単独：34と術前照射：61）を対象として解析した。実質生存率を全死亡および腫瘍による死亡に分けて2年および5年生存率を求め表－2に示した。また、同様にKaplan-Meier法で解析した生存率を図－1に示した。

速中性子線治療による局所制御率を求めるため遠隔転移照射症例を除く原発照射104例のうち、局所の再発を観察しないで切除した70症例を除いた34症例を対象に2年および5年局所の制御の解析を行った。照射線量は速中性子線単独照射例では平均1581.1±416.2cGy、混合およびブースト照射例では、1079.6±399.5cGyであった。対象症例の中で、2年間局所が観察できた症例は、17例であり、5年間観察できた症例は僅かに5症例であった。遠隔転移死亡、未追跡例など局所評価の母数から除かれた症例の内訳と局所制御率を表－3に示した。結局、2年局所制御率は、58.8(10/17)%,5年局所制御率は、60(3/5)%となった(表－3）。

全症例の66(76/115)%、未治療例の79.2(76/96)%は地元の千葉県がんセンターからの紹介症例であり、その内術前症例が80(61/71)%で放治単独症例が20(15/76)%であった。速中性子線による術前照射症例についての治療結果は、すでに千葉県がんセンター整形外科のTatezaki[1]およびHodaka et al[2]より詳細な報告が行われている。今回の調査では、速中性子線のRBEを明らかにすることを目的として、照射後、幹部を摘出した症例の内26症例に対して詳細な組織学的検索を行い、術前に光子線照射を行った17症例を対照として比較検討を行った。切除された患部または切断肢の全割標本において、95%以上壊死組織からなるものをCR、90%以上のものをPR,50%以上のものをNR、以下をPDと判定した。線量の増加ごとに速中性子線ではCRの割合、光子線ではCR+PRの割合を算出し、線量－効果曲線を求めた（図－2）。図－2より50%の症例がCRまたはCR+PRの組織学的損傷を示す物理線量を求め、光子線/速中性子線をとると速中性子線の骨肉腫に対するRBEは5.47となることが判った。

考案

骨肉腫は、放射線抵抗性癌の代表の一つと考えられている。速中性子線の生物学的な効

果からすると骨肉腫は軟部肉腫とも速中性子線のよい適応疾患と考えられた。放医研は、体幹部や、頭頚部等に発症した手術不適骨肉腫に対する治療とともに、適応拡大を求めて小児骨肉腫の集学的治療における術前照射に積極的に協力してきた。小児骨肉腫の治療は、強力な多剤併用化学療法の発達によりより肺転移など微少遠隔転移が制御されるようになり救命される症例が増え、治療成績は飛躍的に改善されてきた。千葉県がんセンターの高田等は、術前術後の化学療法、術前放射線療法および外科治療による集学的治療を開始し、放医研で速中性子線治療が開始されると光子線の代わりに速中性子線を採用した。1975から10年間に亘って治療は計画的に行われた。この結果,図－1に示すように、5生率、10生率とも65%に達する優れた成績が得られた[3]。一方、放射線単独治療群は30%弱であった。

速中性子線による骨肉腫の局所制御については、60(44/74)%:83.3(15/18)%(Cohen1983)[4]，55(40/73)%:80(33/41)%(Laramore1989)[5]，54(52/92)%:80(33/41)(Wambasie1991)[6]によって報告されている。：以下に示す数字は放医研が報告した症例[7,8]で、これらの論文において全報告症例の13.5%,56%,41%を占め、骨肉腫の局所制御の世界的な評価に大きな役割を果した。しかし、放医研の報告例は照射後の手術例も含んでおり厳密な意味での局所制御とは云えない。そこで、今回は、手術不適あるは手術例でも再発を確認してから手術した症例などに対象を絞り、さらに局所の制御及び再発が観察された症例のみを選択して２年と５年の局所制御の評価を行った。その結果、症例数は減ったが、２年および５年局所制御率としてそれぞれ58.8%と60%が得られた。

腫瘍に対する速中性子線のRBE値の定量的研究は、各種肺転移腫瘍に対するBatterman等の報告[9]を見るのみである。骨肉腫に対する速中性子線のRBEは、肺転移腫瘍に対して１回照射後の再増殖を観察する方法(regrowth assay)で、Cobalt-60による照射を対照に2症例が検討され、RBE値は、それぞれ2.5 と2.7と報告された。一方、今回の調査で得られた図－２に示すRBE値は、術前に速中性子線照射を行った症例の原発腫瘍に対する分割照射後の抗腫瘍効果を病理学的に定量評価して求めたものである。対照例は、コバルトあるいはリニアックによる照射が行われた。併用された抗癌剤の種類は必ずしも同一ではないが、両群ともに照射前に全身および局所化学療法が行われている。両群の線量別制御率曲線より、50%制御の速中性子線の線量（14.6Gy）と光子線の線量(80.0Gy)を求めてその割合をとると5.47のRBE値が得られた[10]。放医研の他の治療経験から、皮膚及び膀胱・直腸粘膜の晩期傷害のRBE値は4.0である[10]ことが判明しているので、線量分布が同一であれば速中性子線による骨肉腫の治療利得(TGF)は、1.36(5.47/4.0)となり、30%以上の治療メリットが得られることが判った。また、今回求めた局所制御率との関係を検討してみると、図－２より単独照射線量で15-16GyのCR率は約60%となるので、２年および５年の局所制御率はほぼこの値を反映していると考えられる。

現在、患肢温存の対照となる小児の四肢に発症する骨肉腫は、化学療法の進歩により放射線療法を併用しなくても同等の治療成績を得られるようになった。しかし、1975-1986まで千葉県がんセンターと共同で研究した速中性子線の術前照射を加えた集学的治療の開発研究は放射線治療を採用し患肢温存を意図した先駆的治療として評価されている。当研究の過程で、皮膚などの晩期傷害が詳細に研究された。先ず、20Gyより開始されたが、晩期皮膚障害が強いため、16Gyに減量された。しかし、少数ながら皮膚壊死による切断例が生じたため、さらに減量して12Gyとした。この線量では手術によるトラブルなど皮膚障害が全く生じなくなった。また、患肢温存手術による局所制御の低下も見られなかったと報告されている[3]。以上の臨床研究の結果をまとめると図－２より骨腫瘍の患部の治癒線量は22-24Gyとなり、周囲の正常組織の安全線量は12Gyであることより、今後は、ＣＴによる３次元治療計画を採り入れ、照射門数を増やし、皮膚線量を12Gy以下に抑え、腫瘍線量を20Gy以上に達する照射を行えば、骨肉腫の局所治癒が可能となろう。従って、今後駆幹部や頭頚部で手術の出来ない骨腫瘍の治療成績を速中性子線と化学療法の併用による集学的治療で更に向上させることができるであろう。

謝辞、当研究は、放医研の旧病院部の恒元博他諸先生をはじめとして放医研の各部の先生方また千葉県がんセンター高田典彦先生をはじめとする他の多くの施設の先生方が２０年余りに亘って積極的に参加していただいて行

われた。ここで改めてこの研究に係わられた多くの先生方の御協力に対して感謝の意を表します。

文献

1) Tatezaki S : Systematic multi-modal treatment of osteosarcoma, with special reference to the role of fast neutron radiotherapy. J. Jap.Orthop.Ass.,53,831-846,1979

2) Hodaka E.,Maruyama K.,Takada N.,et al : Multimodal treatment ,including fast-neutron radiotherapy, for osteosarcoma. The Cancer Bulleten,30 216-219,1979

3) 高田典彦、保高英二、梅田透：小児骨肉腫における患肢温存治療、癌と化学療法 10 1416-1427,1983

4) Cohen L.,Hendrickson F.,Mansell J., et al : Response of sarcoma of bone and soft tissue to feutron beam therapy . Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 10 821-824,1983

5) Laramore G.E.,Griffin J.T.,Boespflug M.,et al : Fast neutron radiotherapy for sarcoma of soft tissue, bone and cartilage. Am. J. Clin. Onco., 12 320-326,1989

6) Wambasie A : Fast neutron therapy at the end of 1988-a survey of the clinical data. Strahlenther.Onkol. 166 52-60, 1990

7) Tsunemoto H.,Morita S., Arai T.,et al.: Results of cinical trial with 30MeV d-Be neutrons at NIRS in : Abe M, Sakamoto K, Phillips TL eds. Treatment of radioresistant cancers, Elsevier North Holland, 115-126,1079

8) Tsunemoto H., Arai T., Morita S., et al : Japanese experience with clinical trials of fast neutrons. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8 2169-2172,1982

9) Batterman J.J.,Breur K.,Hart G.A.M.et al : Observation on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays. Europ. J. Cancer 5 539-548,1981

10) 宮本忠昭：速中性子線の臨床 癌の臨床 41 1685-1690,1995

表－1

		速中性子線照射方法					計十
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	分類不能	
未治療症例	放射線単独治療	21	4	9			34
	術前照射治療	49	4	8			61
	術後照射治療		1				1
手術後再発症例	放射線単独治療	1		3			4
	手術併用放射線治療	1					1
放治後再発症例	放射線単独治療	2		1			3
	手術併用放射線治療						
遠隔転移症例		8	2	1			11
計十		82	11	22			115

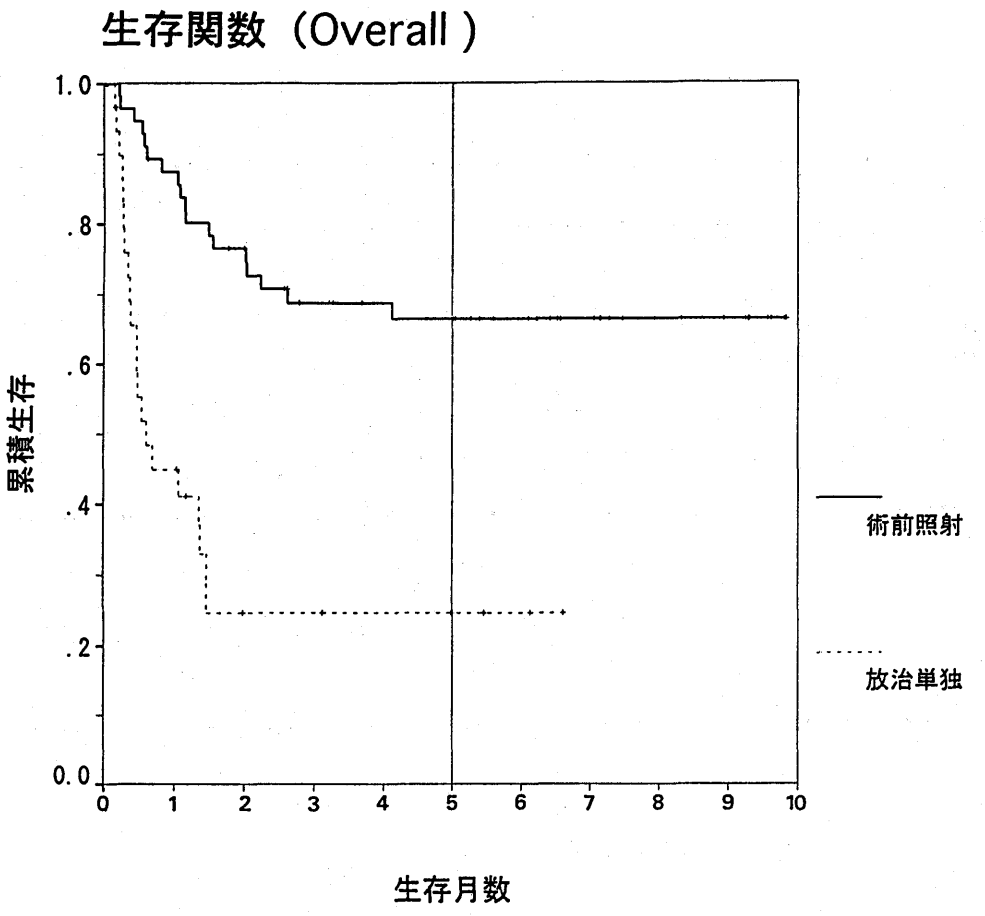
表ー2　速中性子線照射後の生存率
（未治療骨肉腫、９５症例）

	全症例		腫瘍死例	
	放治単独	術前照射	放治単独	術前照射
解析対象症例	34	61	34	61
未追跡例	5	6	8	6
２年生存（%）追跡症例	38.2(13/34)%	87.2(48/55)%	50(13/26)%	87.2(48/55)%
解析対象症例	34	61	34	61
未追跡例	8	8	11	8
５年生存（%）追跡症例	19.2(5/26)%	69.8(37/53)%	21.7(5/23)%	69.8(37/53)%

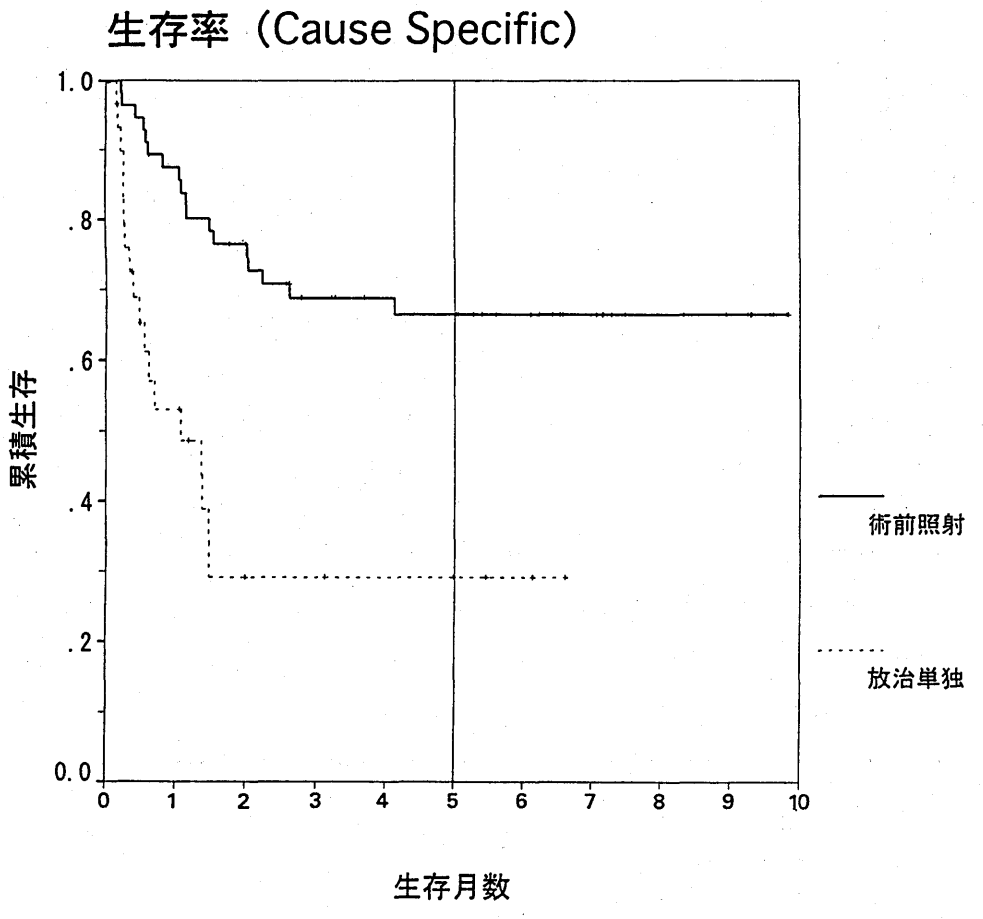
表ー３　速中性子線治療の局所制御率

解析対象症例	34		
全症例 115 ー	（遠隔転移照射症例 11 ＋ 手術摘出症例 70）		
２年局所評価可能症例	17	５年局所評価可能症例	5
評価不能例内訳	17		29
遠隔転移死亡例	10	2年以内再発例	7
死因不明例	1	遠隔転移死亡例	12
未追跡例	6	観察期間不足例	2
		死因不明例	1
		未追跡例	7
２年局所制御率		５年局所制御率	
58.8(10/17)%		60(3/5)%	

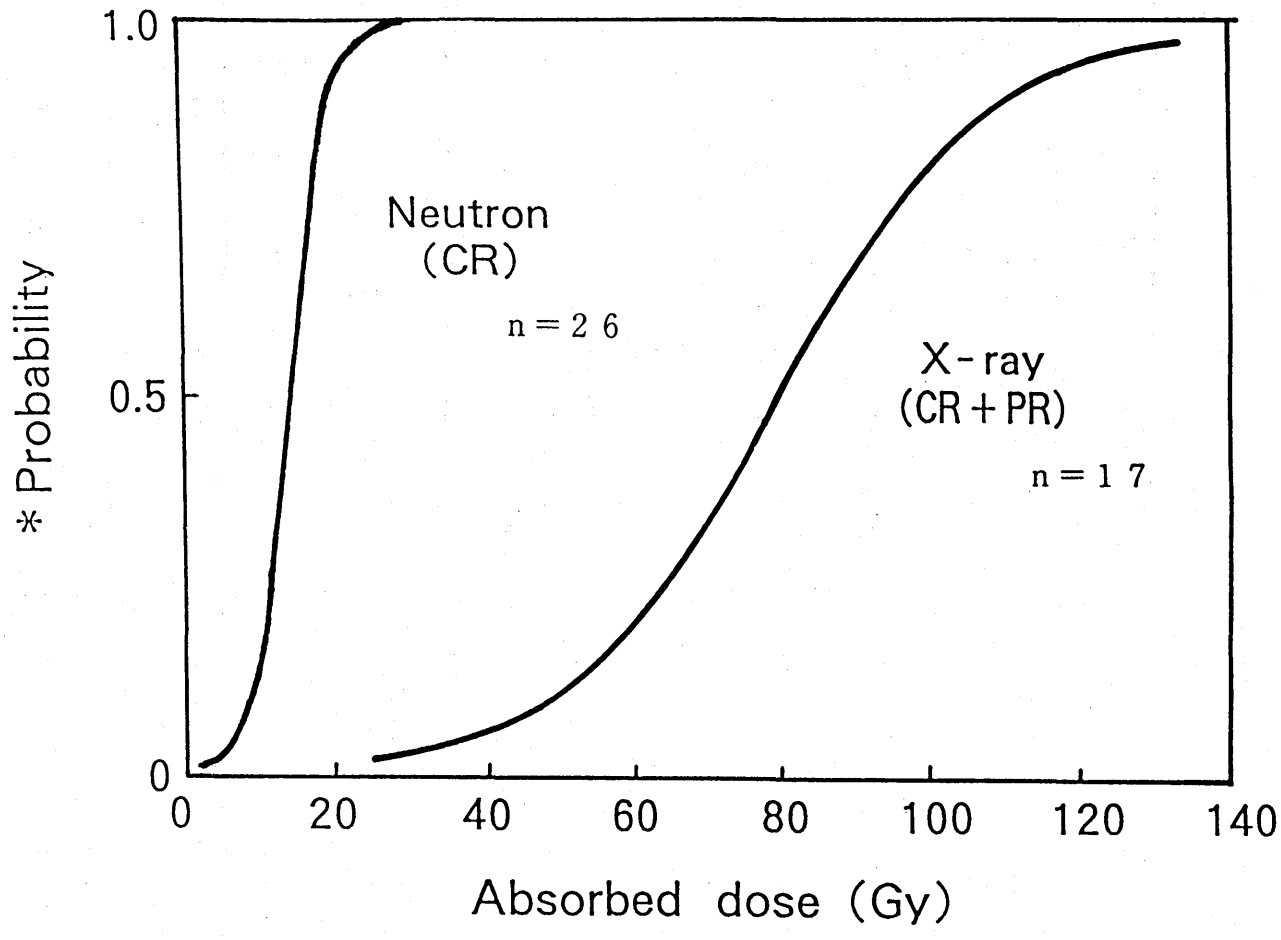
図－1 a


生存関数（Overall）
1.0
.8
.6
.4
.2
0.0
累積生存
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
生存月数
術前照射
放治単独

図－1 b


生存率（Cause Specific）
1.0
.8
.6
.4
.2
0.0
累積生存
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
生存月数
術前照射
放治単独

図－2



* Accumulative Pathological Response Rate

$$** \quad RBE = \frac{X\ (CR + PR)_{50\%}}{FN\ (CR)_{50\%}} = 5.47$$

骨肉腫をのぞく整形外科領域腫瘍における速中性子線照射療法の有用性

放医研重粒子治療センター治療・診断部　石川敦子　中野隆史　森田新六

はじめに

軟部腫瘍は発生部位、組織型が多彩であり、これらが予後因子となることからその治療法も多岐にわたる。一般的には外科的治療が基本とされているが、手術不能例や根治術後に大きな機能障害が予測される症例では手術療法と放射線照射の組み合わせや放射線単独治療がしばしば行われ標準的治療のひとつと考えられている。しかし従来行われてきた光子線を用いた放射線療法では軟部腫瘍の治療成績は外科的療法に比較して不十分なものであり放射線抵抗性がその原因であるとされてきた（1、2）。この放射線抵抗性の影響を軽減し放射線治療成績を向上させる目的で高LET放射線である速中性子線療法が注目され世界各地で臨床試行が行われ、当院においても1975年11月から1994年9月まで速中性子線を用いた軟部腫瘍治療の臨床試行を行った。この結果を分析し速中性子線の有用性について文献的考察を交え報告する。

対象と方法

1975年11月から1994年9月の間に当院で速中性子線を用いて治療した軟部腫瘍は224例でその内訳は男性122例、女性102例、男女比は1：1.20であった。患者の年齢分布は1-90歳（平均43歳）であった。患者の組織型別内訳をTable1に示す。線維肉腫が31例ともっとも多く、以下脂肪肉腫29例、平滑筋肉腫19例、横紋筋肉腫17例、脊索腫17例の順であった。脊索腫以外では8例が良性腫瘍であり、その内訳は皮膚線維腫3例、神経線維腫2例、神経鞘腫2例、および軟骨腫1例であった。腫瘍の発生部位はTable2の通りで頭頸部58例、体幹部75例、上肢21例、下肢56例、その他14例であった。

放射線療法および併用外科療法の内容をTable3に示す。速中性子線を用いた放射線療法が行われたが、120例が速中性子線のみの照射で104例が速中性子線と他の放射線療法の併用例であった。64例でLinacX線と、18例で60Coγ線と、17例で電子線との併用が行われた。残りの5例のうち2例では陽子線が併用療法として用いられ、1例では速中性子線、60Coγ線、電子線が併用された。60Coを用いた高線量率腔内照射法の併用が2例で施行され、そのうちの1例は速中性子線、X線、高線量率腔内照射の3者が併用された。外科手術との併用は117例あり、術前照射が22例で術後照射が95例であった。

症例の観察期間は2～165か月（平均45.5か月）で、年齢、性別、組織型、病巣の局在部位、併用療法の有無、速中性子線線量と予後の関係についてKaplan-Meier法による累積生存率にて検討を行った。その有意差の検定にはCox-Mantel法を用いた。

Table1
Histological Diagnoses of Treated Patients

Histology	No.of Patients
Fibrosarcoma	31
Liposarcpma	29
Leiomyosarcoma	19
Rhabdomyosarcoma	17
Chordoma	17
Extraskeletal Chondrosarcoma	15
Synovialsarcoma	14
Malignant schwannoma	11
Angiosarcoma	5
Others	42
Unclassified	24

Table2
Sites of Tumors

Tumor Sites	No. of Patients
Head and Neck	58
Upper Limb	21
Lower Limb	56
Chest	18
Abdomen	12
Pelvis	39
Other parts of Trunk	6
Others	14

Table3
Methoda of Treatment

	FN alone	FN X ray	FN ^{60}Co	FN Electron	FN Others	Total
Radiation alone	53	41	4	6	3	107
Pre-operative irradiation	20	2	0	0	0	22
Post-operative irradiation	47	21	14	11	2	95
Total	120	64	18	17	5	224

結果

全体の1年、2年、5年累積生存率はそれぞれ76.4%、60.3%、41.3%であった。年齢、性差、腫瘍占拠部位、新鮮／再発／転移巣別の生存率をTable4に示す。年齢別でみると19歳以下の群は2年、5年累積生存率ともに最も低く40-59歳の群に比して明らかに予後不良であった(P<0.01)。性別には生存率に統計学的有意差は認められなかった。腫瘍の部位別でみると上肢、下肢に病巣を有する症例では累積2年生存率がそれぞれ70.6%、72.9%、累積5年生存率は52.9%ならびに61.8%であり、上肢と下肢の間では生存率に差は認められなかった。体幹の2年生存率は54.3%および5年生存率26.8%であり、頭頸部ではそれぞれ52.6%、27.6%と、下肢に病巣を有する群の予後は体幹および頭頸部の群に比して有意に良好であった(P<0.01)。体幹を胸部と腹部に分類しての比較では累積生存率に統計学的有意差は認められなかった(Figure1)。新鮮症例の2年生存率は72.1%、5年生存率は57.2%で局所再発に対して治療を行った症例の2年生存率51.3%および5年生存率23.0%に比して有意に予後良好であった(P<0.01、 Figure2)。転移巣の治療症例では2年／5年生存率とも10.1%で再発巣症例に比較しても明らかに低い生存率を示した(P<0.05、 Figure2)。組織型別にみた累積生存率はFigure3に示したとおりで、滑液膜肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫の累積2年生存率はそれぞれ80.8%、88.0%、78.9%、50.0%、46.5%、5年生存率では順に58.9%、72.6%、46.6%、30.0%、33.2%であり、脂肪肉腫は平滑筋肉腫、平滑筋肉腫に比して予後良好であった（P<0.01、Figure3）。治療法別に生存曲線を比較すると累積5年生存率で新鮮症例術前照射群が85.7%、新鮮症例術後照射群が65.5%であり、再発症例術後照射群の30.3%および新鮮症例照射単独群の23.2%に比して予後良好の傾向が認められた（P<0.05、Figure4）。速中性子線照射単独群と速中性子線およびその他の放射線療法併用群の比較では生存率には差が認められなかった（P=0.9、Figure5）。速中性子線の線量と予後の関係では10Gy未満被照射群と10Gy以上被照射群で生存率に明らかな相違は認められなかった（Figure6）。7Gy未満と14Gy以上の2群で同様の検討を行った結果でも両者の累積生存率に統計学的な差はみられなかった。経過観察期間中に47例にLocal Failureが認められた。その内訳はTable5に示した通りで年齢、性別は母集団と差異がなかったが部位別に見ると上下肢が非常に少なかった。治療法別には新鮮症例、再発症例とも放射線単独治療が多く両者の合計が74.5%を占めていた。組織型別には線維肉腫が9例あり、19.1%と高い割合であった。

Table4
Actuarial Survival Rates
According to Various Clinical Factors

Factor	No. of patients	Survival rate(%) 2-years	5-years	p-value
Age				
0-19	33	45.5	30.3	
20-39	47	55.8	40.0	p<0.01
40-59	62	69.1	49.7	
60-	53	65.2	40.3	
Sex				
Male	104	58.5	37.3	N.S.
Female	90	60.7	44.4	
Location				
Upper Limb	17	70.6	52.9	N.S
Lower Limb	49	72.9	61.8	
Trunk	62	54.3	26.8	p<0.01
Head and Neck	54	52.6	27.6	
Lesion				
Primary	111	72.1	57.2	p<0.01
Recurrence	73	51.3	23.0	p<0.05
Metastasis	11	10.1	10.1	

Figure 1

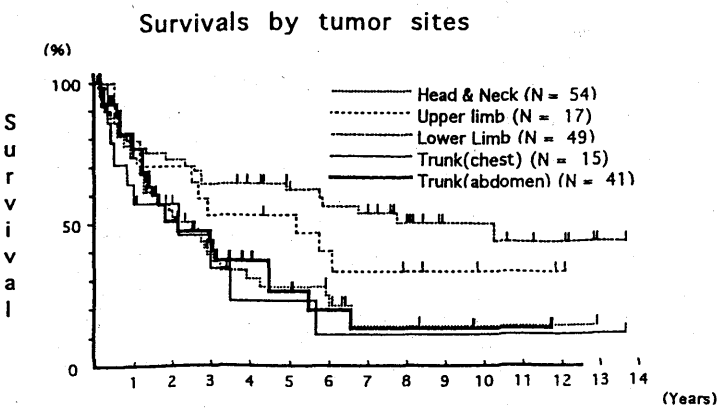


Figure 2

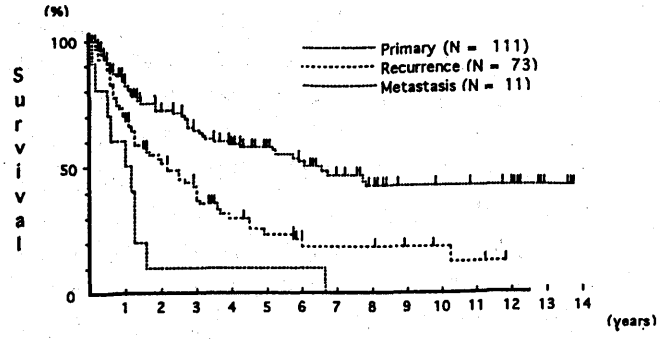


Figure 6

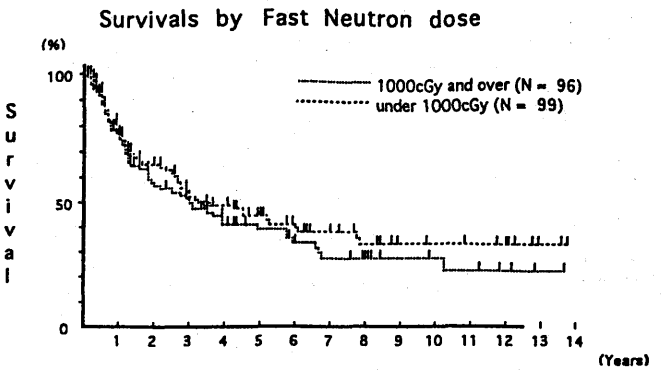


Figure 3

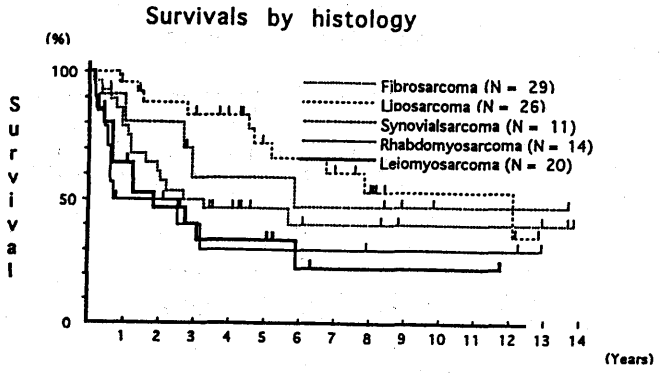


Figure 4

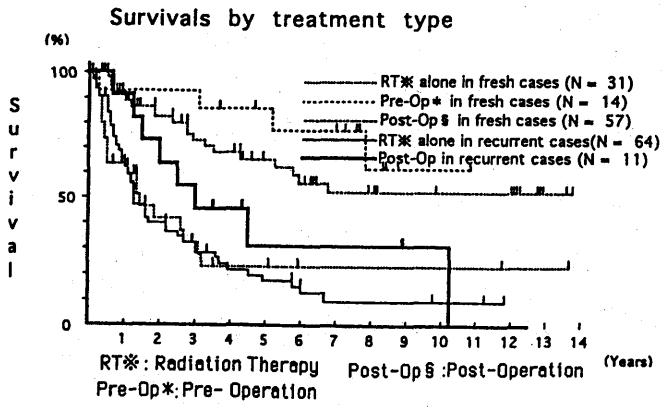


Figure 5

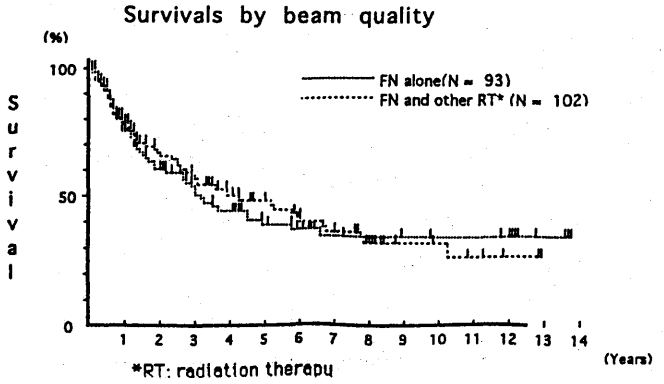


Table4
Clinical Features of Local Failure Patients

Factor	No. of Patients
Age	
0-19	11(23.4%)
20-39	14(29.8%)
40-59	13(27.7%)
60-	9(19.1%)
Sex	
Male	26(55.3%)
Female	21(44.7%)
Location	
Upper Limb	0(0%)
Lower Limb	3(6.4%)
Trunk	13(27.7%)
Head and Neck	31(65.9%)
Lesion	
RT alone in fresh cases	10(21.3%)
Pre-Op. RT in fresh cases	3(6.4%)
Post-Op. RT in fresh cases	4(8.5%)
RT alone in recurrent cases	25(53.2%)
Post-Op. RT in recurrent cases	5(10.6%)
Histology	
Fibrosarcoma	9(19.1%)
Liposarcoma	3(6.4%)
Leiomyosarcoma	3(6.4%)
Rhabdomyosarcoma	2(4.3%)
Unclassified	5(10.6%)
Others	25(53.2%)

考察

軟部腫瘍の治療は手術療法が中心であるが完全切除が困難な場合には術前・後に放射線療法ならびに化学療法の併用が選択される（1、2）。また病巣部位や腫瘍浸潤の程度によっては手術療法そのものが適応にならない症例もあり、このような症例に対しては機能温存の可能な放射線治療が治療の主体となる。しかし光子線を用いた従来の放射線治療において軟部腫瘍は一般的に放射線抵抗性とされてきた。放射線照射単独症例の治療成績としてはMcNeerらの報告では5年生存率が48%（3）、Tepperらによれば5年局所制御率が38%とされている（4）。今回の検討では新鮮症例で中性子線を併用した放射線単独の治療成績は5年生存率23.2%で、全体の5年生存率は41.3%であった。完全切除後の術後照射を54例含むSchmittらの報告では112例の軟部腫瘍速中性子線治療症例で3.5年生存率が59%（5）とされており当院のデータはやや不良かと思われたが、当院の症例では放射線単独症例が約48%を占め術後照射の症例においても腫瘍が残存している症例が主体となっているためと考えられた。Uedaら（6）は手術療法に放射線療法および化学療法のいずれかあるいは両者を併用した163例の軟部肉腫症例について多変量解析を行い、性別が予後因子のひとつであると報告しているが、今回の分析では性別と予後との間に相関はみられなかった。腫瘍の部位別では下肢に病巣を有する群の生存率が最も良好で次いで上肢が良く、頭頸部および体幹部の腫瘍では予後不良であった。これは四肢では比較的切除が容易であり腫瘍容積の小さい症例が多いこと、放射線治療を施行する際に頭頸部や体幹部のように正常組織障害を避けるために照射野や線量に制限が生ずる可能性が少ないことなどに起因するものと推測される。組織型との関係では脂肪肉腫、滑液膜肉腫、線維肉腫の順に予後が良く横紋筋肉腫、平滑筋肉腫が最も不良であった。軟部腫瘍の治療に於いては組織の悪性度も重要という報告（6）（7）がされているが今回の検討では20年前からの症例をまとめたものであるため検討できなかった。治療法別による分析では術前照射の群が最も良い生存率を示したが術前照射症例はプロトコールに基づいてあらかじめ症例が取捨選択されており比較的腫瘍が小さく早期例が多いためと考えられた。放射線単独治療を行った症例は部位的に切除困難なもの、全身状態や合併症のため手術ができなかったもの、などが多く含まれているために新鮮症例であっても予後不良であったと考えられた。速中性子線の被照射線量と予後との関係については速中性子線単独群とX線・γ線併用群で生存率の差異は認められなかった。また他の放射線治療と速中性子線治療の混合照射あるいはブーストとしての速中性子線照射を行った症例において速中性子線量の多寡による生存率の差異は認められなかった。これは混合照射でも速中性子線を中心にした治療の症例が多かったこと、ブーストとしての速中性子線治療の対象は腫瘍量の少ない術後症例が多いことなどの理由によるものと考えられた。対象例のうち47例で明らかな局所再発が認められたが、これらは切除不能症例が多く、頭頸部や腹部の症例が高い割合を占めていたことから照射野や線量の設定においてcritical organへの線量の配慮から不十分な照射野・線量をとらざるを得なかった症例が含まれているものと考えられた。

結論

骨肉腫を除く整形外科領域の肉腫に対する速中性子線治療成績について224例を対象に検討を行った。

1）全体の2年生存率は60.3%、5年生存率は41.3%であった。

2）腫瘍占拠部位では下肢、上肢は頭頸部、体幹部に比較して予後良好であった。

3）組織型別では脂肪肉腫の生存率が2年で88.0%、5年で72.6%であり、最も良好であった。

4）治療法別では新鮮症例の術前照射が最も予後良好で、2年生存率92.9%、5年で85.7%であった。次いで新鮮症例の術後照射が良く2年生存率82.2%、5年生存率65.5%であった。新鮮症例であっても放射線単独症例では2年生存率41.8%、5年では23.2%と低かったがこれは腫瘍の占拠部位、大きさ、あるいは重篤な合併症の存在など比較的進行症例や全身状態の悪い症例が多く含まれているためと考えられた。

5）局所再発が47例にみられ、頭頸部や体幹部に多い傾向が認められた。これは放射線治療計画上で正常組織に対する線量の軽減など制限の多い部位であることに関連するのではないかと考えられた。

参考文献

1) Tsunemoto, H., Morita, S., Nakano, T., et al: Fast Neutron Radiotherapy for Sarcomas of the Bone and Soft Tissue. Recent Advances in Musculoskeletal Oncology. p111-118.

2)矢部啓夫、南雲剛史、森岡秀夫：悪性骨・軟部腫瘍に対する放射線治療．癌の臨床、41(11)：1201-1207、1995.

3)G.P.McNeer, J.Cantin, F.Nickson, et al : Effectiveness of Radiation Therapy in the Management of Sarcoma of theSoft Somatic Tissues. Cancer 22: 391-397, 1968.

4)C. A. Perez, L. W. Brady: Soft Tissue Sarcoma (Excluding Retroperitoneum). Principles and Practice of Radiation Oncology 2nd ed. J.B.Lippincott. Philadelphia. 1992, p1399-1412.

5)G.Schmitt, K.Schnabel, J.Rassow , et al:

Radiotherapy of soft tissue sarcomas with neutrons or a neutron boost. Br. J. Radiol. 57: 247-250, 1984.

6) Ueda, T., Aozasa, K., Tsujimoto, M., et al : Multivariate Analysis for Clinical Prognostic Factors in 163 Patients With Soft Tissue Sarcoma. Cancer 62: 1444-1450, 1988.

7) D. G. Pickering, J. S. Stewart, R. Rampling, et al :Fast Neutron Therapy for Soft Tissue Sarcoma. Int. J. Rad Oncol Biol Phys.13(10) : 1489-1495, 1987.

骨・軟部組織肉腫に対する速中性子線照射の役割とその治療成績

高田典彦・保高英二
梅田　透・桑原竹一郎
（千葉県がんセンター）
舘崎慎一郎
（富山医科歯科大学医学部）

Treatment of Bone & Soft Part Sarcoma with Special Reference to the Role of Fast Neutron Radiotherapy

Norihiko Takada, Eiji Hodaka, Tohru Umeda,
Takeichiro Kuwahara, Shinichiro Tatezaki

Division of Orthopedic Surgery
Chiba Cancer Center
* Toyama Medical and Dental Univeristy

The pre-operative radiotherapy and systemic chemotherapy is effective in reducing the size of the tumor and making the tumor respectable.

The results achieved with systemic chemotherapy are ultimately reflected in improved survival. Moreover, limb-saving procedure in the treatment of bone and soft part sarcoma has become possible with rationality in carefully selected patients. Fifty-four patients with osteosarcoma and seven patients with soft part sarcoma were treated with fast neutron radiotherapy at our hospital in the recent 9 year-duration. Twenty-nine (54%) patients with osteosarcoma underwent en bloc resection of the tumor. No patients had evidence of local recurrence of the tumor and overall 25 patients are alive without distant metastasis after 6 to 96 months follow-up.

Based on the effective fast neutron radiotherapy schedule, the limb salvation in the treatment of the sarcoma is most desirable if it is indicated without risk of decreased radicality of the treatment.

1. 緒言

骨・軟部組織肉種，とくに骨肉種の予後は過去の治療法の如何に拘らずきわめて悲観的で，大半の症例が肺転移にて死亡した。しかしながら近年の制癌剤の開発・投与方法の改善により四肢悪性腫瘍治療成績は飛躍的に上昇しつつある。その背景には多専門医によるチーム治療があげられ，放射線療法，化学療法，手術療法などの集学的治療が行なわれている。骨軟部悪性腫瘍は従来，放射線抵抗性腫瘍とされ，主として対症療法として用いられていた。しかし近年，線質の改良や照射技術の改善により術前大量照射が可能となり，相当の効果が得られてきており，さらに1975年より放医研にて速中性子線照射臨床応用され，周辺の皮膚障害を少なくしつつ腫瘍組織に対するより有効な治療手段となりつつある。以上の点を考慮しつつ本編では速中性子線照射による骨・軟部組織への治療効果なたびにその役割について述べ，あわせて速中性子線術前照射導入の最終的目標せある患肢温存手術の適応と治療成績について報告する。

2. 集学的治療法としての骨・軟部肉腫の治療

骨・年部組織肉腫治療の原則は化学療法，放射線療法，手術療法ならびに胸部外科治療などの多専門医による集学的治療にある。化学療法においては肉眼的には確認され得ない微少転移巣(micrometastasis) の概念が普及し，術前より制癌剤を投与し術後も継続して系統的に全身的化学療法を施行することにより，その治療成績は飛躍的に改善しつつある。[(1)(2)]

表－1にわれわれの骨肉腫に対する治療スケジュールを示す。[(3)]生検にて病理組織診断を確定すると共に，術前化学療法を開始する。術前化学療法としては動脈内持続制癌剤注入法（intra－arterial infusion，以下動注と略す）と全身投与法を行っている。動注法では Adriacin（ADR），Cis Platin（CDDP）を主体とした制がん剤を3～6週間投与している。全身投与法は遠隔転移例が局所投与では不十分と考えられる症例に対して Vincristin（VCR），High dose Methotrexate（HD·MTX），CDDP，ADR を投与するもので1～2クール投与を原則としている。患肢温存手術の適応となる症例では速中性子線照射をひきつづき行う。切断術の適応例では直ちに手術療法に移行している。以降，全身的化学療法を18ヵ月～24ヵ月継続して行う。この期間中に遠隔転移，とくに肺転移出現した場合は全身的化学療法を強力に施行した後，開胸術を行うことを原則としている。

表1　骨・軟部肉腫の治療法

入院
|
術前化学療法(＊)　①動注　②全身投与
|
術前放射線療法(＊＊)　TDF 60～80
|
手術療法　①広範切除術　②切・離断　③開胸術
|
術後化学療法　(18～24ヵ月)

注：(＊)：ADR,VCR,HD-MTX,CDDPなどの多剤投与
(＊＊)：患肢温存の適応のない症例では省略

3. 速中性子線照射

①症例：我々の速中性子線（Fast Neutron，以下 F.S.と略す）照射は術前照射を原則とし，F.N.照射の腫瘍組織への影響と F.N.照射により患肢温存手術が可能となるかどうかの検討がその目的である。昭和50年10月，放医研にて速中性子線の clinical trial が開始されて以来，現在迄54例の骨肉腫，7例の軟部肉腫が治療された。骨肉腫については，発生年齢は平均14歳，発生部位は大腿骨下端54%，脛骨上端26%と膝関節周辺に大半の症例が集中している。

②適応：F.N.照射の適応は骨肉腫の場合，以下の如くである。㋑局所条件として，罹患骨全長の1/3以下，病的骨折のないこと，骨外への巨大な腫瘤形成，皮膚への浸潤などのないことなどがあげ

られる。㋺全身的条件として系統的化学療法が継続して行なわれていること，遠隔転移がないか，またはあっても良くコントロールされていることなどである。軟部組織肉腫については四肢発生例で遠隔転移がなければ全てF.N.照射の適応とした。

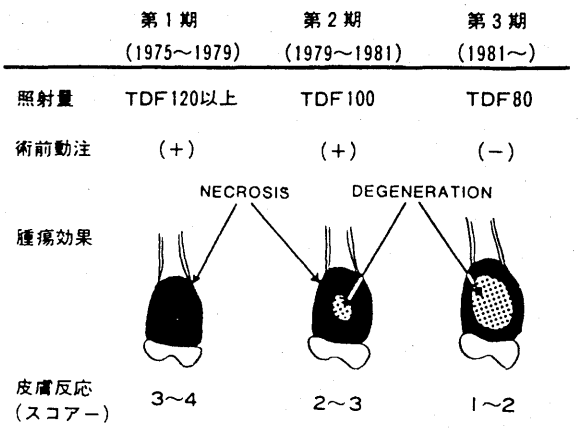


図1　速中性子線照射法の変遷

③照射方法（図1）

我々のF.N.照射は術前照射を原則とした。照射方法は90～130radを週3回，総量660radより2,040rad照射した。F.N.照射は単独あるいはboost治療が行なわれたが，治療目的によって多少の変遷をとげ現在にいたっている。第1期は昭和50年より54年までで術前動注を行い，できるだけ高濃度の制癌剤を持続的に局所腫瘍に作用させ，ひきつづきTDF (time,dose,fractionation) 120以上のF.N.照射を行ったもので腫瘍効果，皮膚反応などを中心に検討した。第2期はすでに第1期の検討結果により治療効果はきわめて良好であったにも拘わらず，周辺正常組織障害とくに晩期皮膚障害は患肢温存を図る外科的治療を行う上で重大な障害になる事が予想された。第2期では照射範囲の設定の変更，すなわち罹患肢皮膚の一部を照射野より外し，循環障害，皮膚拘縮の軽減を図り，同時に照射線量をTDF100前後に減量した。第3期は患肢温存を目的とした時期であり昭和56年以降実施している。F.N.照射後，切断をさけて切除＋再建術を行うなあたって最大の条件は局所が良くコントロールされていることと皮膚を中心とする周辺正常組織障害が最小限であることにある。その為，まず術前動注を中止し照射前の血管・皮膚障害を防止し，照射前の治療はぜないん化学療法のみとし，一方F.N.照射量はTDF80とし，照射終了後2ヵ月以内に病巣切除手術を行うスケジュールである。

表2　Macroscopical skin reaction by radiation (Total 43 cases)

	early skin reaction				late skin reaction		
	reddening	desquamation		ulceration	atrophy	pigmentation	necrosis
		dry	moist				
^{60}Co Linac X-ray (18 cases)	18/18	18/18	7/18(39%)	1/18(5%)	8/8	8/8	4/8(50%)
Fast Neutron (25 cases)	25/25	25/25	9/25(36%)	0/25	6/12(75%)	9/12(75%)	2/12(17%)

4. 治療効果の判定

治療効果判定のため臨床症状，X線所見，血管像，R.I.スキャン，皮膚ならびに腫瘍の病理組織学的所見などについて^{60}CO，LinecX線照射例とF.N.照射例とを比較検討した。^{60}COあるいはLinacX線大線量照射例は18例であり，200～300rad/日，週5回照射で総線量9,000～13,000radを2～3ヵ月間に照射したものである。総合的評価については放医研速中性子線委員会の作成した腫瘍および正常組織についてそれぞれ5段階に分けたscore system（表2）を採用した。照射開始より照射終了後2ヵ月以内の変化を早期反応として記載し，それ以降の変化は晩期反応とした。

5. F.N.照射の効果

①臨床像の変化

照射後のX線像の変化はいづれの線種でも基本的には同じであり，骨硬化像の増強，骨膜反応の硬化像などが主たる所見である。したがって照射範囲内における腫瘍の境界は鮮明となるが骨腫

瘍では腫瘍の縮少効果は少ない。血管造影像による変化は hypervascularity の減少，消失が主要所見である。照射による血管の減少，消失の機序は照射により血管ならびにその周辺組織に凝固壊死をきたし，血管の閉塞，さらには血管の消失をきたすものである。骨スキャン像の変化は病巣の中心部のみドーナッツ型に uptake の減少するものや全体的に uptake の減少するものがみられたが，いづれにせよ照射直後でなく数ヵ月後に uptake の減少が認められた。

②皮膚・筋肉の変化　（表３）

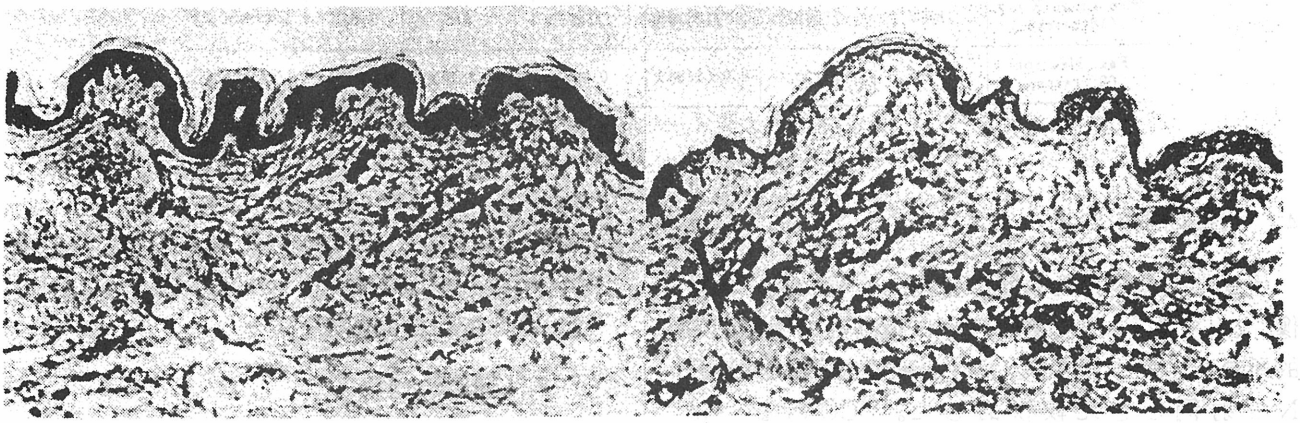
照射による皮膚の変化を肉眼所見と病理組織所見に分けて検討した。肉眼所見としては，照射直後より照射終了後２ヵ月までに出現する変化を early skin reaction とし，軽度変化より順に発赤・紅斑，乾性皮膚炎，湿性皮膚炎，潰瘍形成に分布した。照射流量後３ヵ月以上経て出現する皮膚変化は late skin reaction とし，萎縮，色素異常，皮膚壊死に分類した。その結果，いづれの線種でも発赤，乾性皮膚炎までは必発であり，乾性皮膚炎は約1/3の症例にみられた。F.N.照射例では乾性皮膚炎は時間の経過とともに乾性皮膚炎になっていく傾向がみられたが，^{60}Co,Late X 線例では照射時間が長いためかその治療に難渋した。一方，late skin reaction は F.N.照射例の方がやや軽い傾向にあったが，皮膚壊死が２例（17%）にみられ本質的にはいづれの線種の同じであると判定された。

表３　治療効果判定

A) Early Effect Scores for Evaluation of Fast Neutron Therapy
- Tumor:
  1) Disappear
  2) Regressing, less than half of original
  3) Regressing, larger than half size
  4) No shrinkage
  5) Growing
- Skin reaction:
  1) No change
  2) Mild erythema
  3) Marked erythema with or without dry desquamation
  4) Moist desquamation
  5) Ulceration

B) Late Effect Scores for Evaluation of Fast Neutron Therapy
- Tumor:
  1) Complete disappearance
  2) Incomplete disapperance
  3) Residual but non growing tumor
  4) Residual and slowly growing tumor
  5) Rapidly growing tumor
- Skin or Mucous membrance:
  1) No change
  2) Dryness
  3) Atrophy
  4) Ulceration
  5) Incurable ulceration

C) 正常組織についてのスコア：
  1) 臨床的に障害がみとめられない
  2) 臨床的に障害が検出できる
  3) 治療を必要としない程度の障害
  4) 治療によって回復可能な程度の障害
  5) 回復不可能な障害



a）軽度変化　　b）中等度変化

図２　照射後の皮膚の組織変化

照射後皮膚の組織学的変化（図２）は hyperkeratosis,表皮萎縮マルピギー層の偏平化と空胞形成，色素細胞の移動・増生，細胞浸潤，elastolysis，皮下の凝固変性などが主たる所見で

あった。一方，筋肉・腱では横紋の消失，凝固，萎縮，筋線維の断裂，核融解がみられ，血管・神経ではその他に変性，細胞侵潤，膨化，elastic fiber の断裂などが認められた。

表4　放射線照射の腫瘍細胞への影響

腫瘍細胞への影響	^{60}Co,LinacX-ray		fast neutron	
	～9,900 rad	10,000 rad～	～1,790 rad	1,800 rad～
I. 腫瘍細胞残存	4/9 (44.5%)	1/8 (12.5%)	2/15 (13.3%)	0/6
II. 変性腫瘍細胞残存	3/9 (33.3%)	1/8 (12.5%)	5/15 (33.3%)	0/6
III. 腫瘍細胞なし	2/9 (22.2%)	6/8 (75%)	8/15 (53.4%)	6/6 (100%)

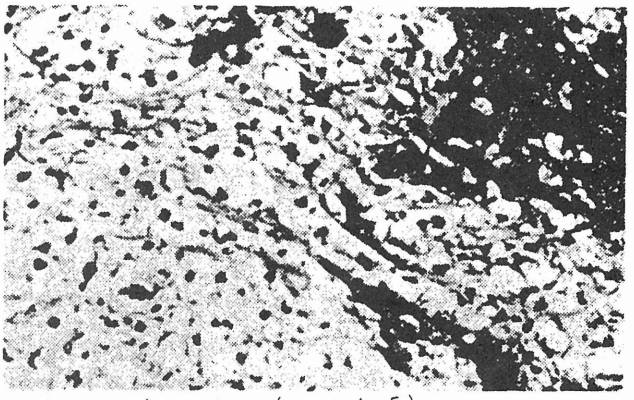
③腫瘍細胞の変化（表4）

照射後の腫瘍細胞への影響は原則として切除あるいは切断肢全割標本にて検討し，F.N.照射例と^{60}Co，Linac X 線照射例（以下コントロール群とす）と比較した。

early effect では骨肉腫では骨殻を縮小することは不可能であり score 3 以下の症例はみられなかった。late effect では図－3 に示すごとく active degenerated,disintegrated に分けられ，それぞれ score4.5, score 3，score2.1に相当している。active（腫瘍細胞残存）では腫瘍のどこかに照射の影響をほとんど浮けない細胞の残存がみられたものである。degenerated（変性腫瘍細胞残存）ではかなり変性がみられ，核内空胞や核濃縮が認められるが，なお核の染色性や細胞形態が残存している。active（残存腫瘍細胞なし）では腫瘍性類骨の変性，腫瘍細胞の消失など complete necrosis の像を示す。その結果として，コントロール群では10,000rad 以下の照射線量では78%に score 3 以上がみられ，10,000rad 以上照射で75%に score 2 以下を認めた。一方，F.N.照射例では1,800rad 以上の全例に score 2 以下，即ち腫瘍細胞の消失を認めた。以上の結果，骨肉腫の場合，F.N.1,800rad 照射で^{60}Co，LinacX 線10,000 rad 照射相当ないしそれ以上の damage を腫瘍細胞に与え得るものと推定された。

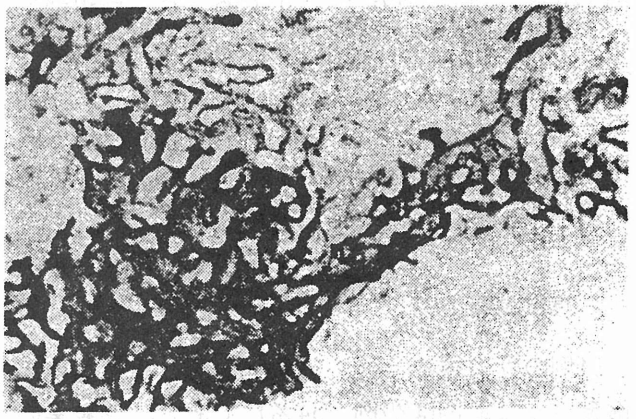
④線量減少による変化（表5）

患肢温存を図る上で最大の障害になることは late skin reaction であり，前述の検討でも線種に



a） active （score 4，5）

b） degenerated （score 3）



c） disintegrated （score 2，1）

図3　腫瘍細胞の組織変化

関係なく相当の皮膚障害がみられることが判明した。そこで TDF を80以下に減少し，皮膚障害を最小限にし，かつ腫瘍の中心部はやや active cell の残存がみられても周辺組織ならびにいわゆる reactive zone に腫瘍の残存がなければ再発の危険なく en bloc に切除可能であると考え，昭和56年より実行した。皮膚 score は score 3 が 5 例（33%），score 2 が10例（67%）であり score 4．5は1例もみられなかった。一方，腫瘍 score は

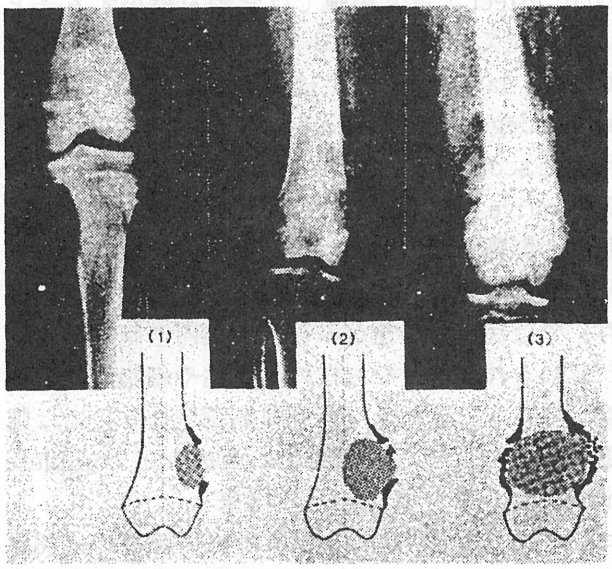
表5　TDF80照射例（時和56年～59年）

No.	年齢／性	部位	score 皮膚	score 腫瘍細胞 中心部	score 腫瘍細胞 周辺部	予後(月)
1	14/男	脛骨(上)	3	4	2	生（58）
2	8/男	脛骨(上)	2	3	3	生（40）
3	8/男	上腕骨(上)	3	1	2	生（40）
4	13/女	大腿骨(下)	2	4	2	生（38）
5	11/男	大腿骨(下)	2	1	2	死（14）
6	16/女	大腿骨(下)	2	4	2	死（　8）
7	10/男	大腿骨(下)	3	3	2	生（28）
8	18/女	脛骨(上)	3	2	2	生（27）
9	18/男	上腕骨(上)	3	2	2	生（23）
10	56/男	大腿骨(下)	2	2	2	生（22）
11	26/女	脛骨(上)	2	2	2	生（21）
12	48/男	大腿骨(下)	2	2	2	生（　7）
13	14/男	上腕骨(上)	2	3	2	生（　6）
14	10/女	上腕骨(上)	2	2	2	生（　6）
15	15/女	上腕骨(上)	2	—	—	生（　5）

中心部ではscore 4が3例（20%），score 3が3例（20%）で他はscore 2，1であった。周辺部ではscore 3が1例で残りは全例score 2であり，T.D.F.80以下での照射で腫瘍をコントロール可能であると考えられた。しかし照射後時間が経てば局所再発する可能性も考慮し，照射後1～2ヵ月以内に手術的に腫瘍切断を行うことを原則とした。

6．患肢温存治療

54例の骨肉腫のうち，F.N.照射後，患肢温存手術を行った症例は29例（54%）である。原発巣の病期（Stage）はEnneking[4]の分類によれば骨肉腫は全てStage－II BあるいはStage IIIであり，骨内のみに限局していることはきわめて稀である。Ennekingによればこれらの Stageは全て切・離断術の対象となってしまう。この考え方はあまりにradicalすぎるので，我々は術前照射の合併療法も含め，Stage－II Bをさらに細分類した。[5]（図4）患肢温存手術を行うにあたって，全身的条件として㋑全身的化学療法が持続的かつ強力に行なわれること，㋺遠隔転移がないこと，があげられ，局所的条件として病巣が骨長軸方向で罹患骨の1/3ないし1/4以下であり，原則としてStage－II A，Stage－II B－(1)，(2)がその適応となる。手術時期についてはF.N.照射後の早期皮膚障害が鎮静化するまで強力な全身化学療法を行いつつ待期しているが，一方照射により一旦障害を受けた腫瘍細胞のうち，sublethal cellの回復の可能性の為，照射後少なくとも2ヵ月以内に病巣



図－4　Stage-II Bの細分類

切断を行っている。局所再発は1例もないが，術後軟部類組織障害などにより5例が後に切断のやむなきになっている。死亡4例を除いた25例の生存期間は最短6ヵ月より最長96ヵ月であった。

7. 討論

骨肉腫のごとくきわめて早期に遠隔転移をきたす確率の高い悪性腫瘍では，できるだけ速く病巣の完全切除を図るという意味で早期切断を行い，その後，強力な全身的化学療法を施行し患肢の犠牲により救命を図るのが一般的である。しかし整形外科医にとっては患肢温存への追及努力を図ることは当然である。我々は表－1に示したごとく初診時より潜在的肺転移を意識した強力な全身化学療法を行い，速中性子線照射も隔日照射法で4週間にて照射終了とし，術前・術後も継続して全身的化学療法が行なわれるようにしている。

患肢温存手術の適応は速中性子線照射の適応と全く同じであるが，局所的には㋑照射後の皮膚の状態が良く，晩期皮膚反応が軽く，㋺術後の脚長差の出現などを考慮し，対象年齢は発育線の閉鎖前後，即ち13～14以上が望ましい。

従来，放射線抵抗性腫瘍とされていた骨・軟部肉腫，とくに骨肉腫では切断不可能例や進行例にのみ対症的な意味で照射が行なわれてきた。その後，線質の改善，照射技術の進歩により大量照射が可能となった。筆者の術前放射線照射に対する考え方は，放射線療法の価値は無益な切断を避け患肢温存を意図するところにあり，全身的化学療法を伴ってはじめて意義があるものと考えている。速中性子線照射例54例のうち，対症的照射例を除く根治的照射例47例の cumulative 5－year survival rate は67%であり，コントロール群の5年生存率19%と比較してきわめて良好であり，この好成績は強力で持続的な全身的化学療法の併用によって得られたものと筆者は考えている。

速中性子線照射は1938年，Stone(1948)[6]によってはじめた試みられたが，晩期放射線障害が予想以上に強かった為，中断されていた。その後，測定技術や治療技術の進歩によって過去に一度利用を断念させられた F.N.治療が再び見直され，わが国で1975年より放医研で速中性子線治療臨床トライアルが行なわれている。我々の自験例では F.N.線の腫瘍細胞への破壊力は^{60}Co,LinacX 線などのコントロール群に比し約5倍相当を推定され，F.N.の治療効果比は高いものと考えている。

8. 結論

昭和50年より54例の骨肉腫，7例の軟部肉腫に速中性子線治療が行なわれ，29例（54%）が患肢温存手術を受けた。これらの5年累積生存率は67%であった。その背景には速中性子線を中心とした術前放射線療法による局所病巣制圧，全身的化学療法の継続による潜在的肺転移巣の制圧などの集学的治療法の進歩がある。今後の問題点としては将来の post－irradiation sarcoma 発生の可能性や術後十分な患肢機能の獲得にあるが，放射線治療の骨・軟部肉腫治療に占める位置もこの患肢温存の可能性の追及にあり，治療成績の向上にともない，重要な研究課題であると信じている。

参考文献

1)高　田　典　彦，保　高　英　二：
骨肉腫の化学療法，癌と化学療法，
7，994～1011，1980.

2) Sutow, W.W.: Multi-drug Chemotherapy in Primary Treatment of Osteosarcoma, *J. Bone & Joint Surg.*, **58-A** 629, 1976.

3)高　田　典　彦，保　高　英　二
骨肉腫の治療法
臨床整外，　14 756～764，1979.

4) Enneking, W.F.: A system for the surgical Staging of Musculoskeletal Sarcoma. *Clin. Orthop.* **153**, 106 – 120, 1980.

5)高　田　典　彦，保　高　英　二，
梅　田　　透：
小児骨肉腫における患肢温存治療
癌と化学療法，
10，1416～1427，1983.

6) Stone, R.S.: Neutron Therapy and Specific ionization, *Am. J. Radiol.* **59**, 771 – 785, 1948.

1979 - Hodaka, E

Multimodal Treatment, Including Fast-Neutron Radiotherapy, for Osteosarcoma

Eiji Hodaka, MD; Koshi Maruyama, MD; Norihiko Takada, MD; Shinichiro Tatezaki, MD

In an attempt to improve survival of patients with osteosarcoma, we have developed a multimodal treatment regimen including combination chemotherapy, radiotherapy, and surgery.[1] Since 1965, 67 patients with osteosarcoma have been treated with this regimen at our clinic. Twenty-five of 67 patients received fast-neutron radiotherapy at the National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan (Table 1).

As primary treatment, antitumor drugs (Adriamycin, 10 mg/day for six days; 5-fluorouracil, 250 mg/day for ten days; and/or cyclophosphamide, 200 mg/day for ten days) were administered by regional arterial infusion for three weeks prior to radiotherapy (Table 2). The primary lesion was then irradiated by x-ray (8,000 to 10,000 rad) or by fast neutron (1,500 to 2,100 rad). Figure 1 shows the treatment scheme utilizing fast-neutron irradiation. For small lesions, attempts were made to minimize the irradiated skin area to preserve as much nonirradiated skin as possible for surgery of the affected extremity. For large lesions, irradiation of an extended area of the extremity was required.

Eiji Hodaka, MD, Norihiko Takada, MD, and Shinichiro Tatezaki, MD, Division of Orthopedic Surgery, Chiba Cancer Center Hospital; and Koshi Maruyama, MD, Department of Pathology, Chiba Cancer Research Institute, Chiba, Japan.

The radiotherapy was followed by systemic combination chemotherapy for three to four months. Radical surgery, amputation or resection with interval prosthesis of the affected extremity, was then performed on patients who showed no evidence of metastases. The systemic chemotherapy was repeated and continued for 12 to 18 months. Adriamycin, vincristine, and high-dose methotrexate-citrovorum factor rescue (MTX-CF rescue) were employed at the following dosages: Adriamycin, 1 mg/kg intravenously at three-week intervals, to a total dose of 600 to 700 mg; vincristine, 1.5 mg/sq m intravenously once a week for eight weeks; and MTX-CF rescue according to the schedule by Sutow[2] (Table 2).

Lesions in patients who underwent our multimodal treatment showed radiologically sclerotic changes of neoplastic tissues and periosteal reactions (Figure 2). These sclerotic changes were observed immediately after completion of fast-neutron radiotherapy. The decrease of blood vessels in the tumor appeared earlier in patients who received fast-neutron radiotherapy than in those who

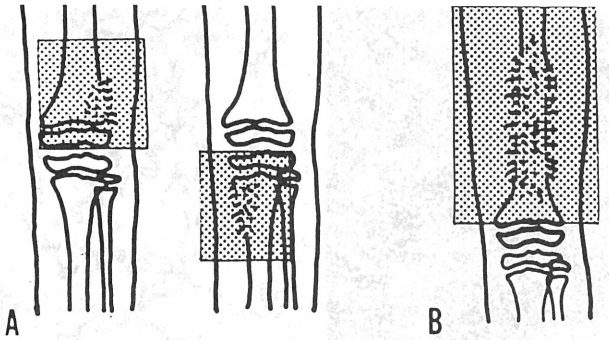


Figure 1. Fast-neutron irradiation scheme: 170 rad per day in three fractions per week, to a total dose of 1,500 to 2,100 rad. A, field for small lesions; B, large lesions.

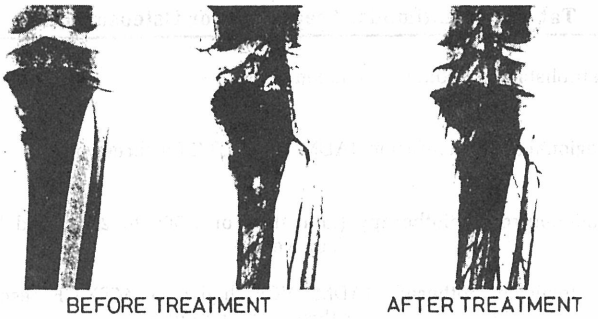


Figure 2. Roentgenogram (left) and angiograms showing osteosarcoma of the tibia in a 6-year-old girl. Note sclerotic changes and decrease of tumor vessels following fast-neutron radiotherapy with total dose of 1,560 rad.

received x-ray radiotherapy. In 18 of 25 patients who received fast-neutron radiotherapy, the decrease of tumor vessels was recognizable in one month (Figure 2).

Irradiated neoplastic tissues in amputated extremities or resected tumor tissue specimens were examined histologically. Tumor tissues irradiated by fast-neutron radiotherapy were extensively necrotized (Figure 3). Tumor cells were not identifiable except in tissue specimens from five patients. Results of our study have demonstrated that the total doses of 1,500 to 2,100 rad appear to be sufficient to kill osteosarcoma cells. Degenerated tumor cells were observed in tumor tissues from three patients, while active tumor cells were detected in tumor tissues from two patients (Table 3).

Injury of non-neoplastic tissues was less extensive in patients treated with fast-neutron radiotherapy (Figure 4) as compared to x-ray radiotherapy. The degree of skin changes produced by fast-neutron therapy was scored

Table 1. Patients with Osteosarcoma Treated by our Multimodal Regimen Between October 1975 and October 1978

Case	Age (yr)	Sex	Primary Site	Fast-Neutron Dose (rad)	Surgery	Observation Period (mo)	Outcome
1	21	M	Tibia	1,600	Thigh amputation	46	Alive
2	16	M	Femur	2,040	Hip disarticulation	38	Died
3	16	F	Femur	2,040	None	. . .	Died*
4	11	M	Femur	1,530	None	. . .	Died
5	15	M	Fibula	1,530	Thigh amputation	. . .	Died*
6	30	F	Femur	2,040	Thigh amputation	40	Alive
7	11	F	Humerus	1,170	None	. . .	Died
8	6	F	Tibia	1,560	Resection & prosthesis	40	Alive
9	21	M	Femur	1,680	Thigh amputation	35	Alive
10	11	M	Tibia	1,530	Thigh amputation	34	Alive
11	12	M	Femur	1,540	Thigh amputation	34	Alive
12	14	F	Humerus	1,200†	None	. . .	Died
13	9	F	Femur	1,950	Hip disarticulation	28	Alive
14	13	F	Femur	1,680	Resection & prosthesis	28	Alive
15	11	F	Femur	1,800	Resection & prosthesis	28	Alive
16	11	F	Femur	1,560	Thigh amputation	26	Died
17	13	M	Tibia	1,460‡	None	28	Alive
18	11	F	Tibia	1,500	None	28	Alive
19	16	M	Tibia	1,690	None	24	Alive
20	12	M	Femur	1,360ϵ	None	17	Alive
21	19	M	Fibula	1,950	Thigh amputation	18	Alive
22	17	M	Femur	1,670	Resection & prosthesis	14	Alive
23	17	M	Tibia	1,782	None	14	Alive
24	12	F	Femur	1,800	None	13	Alive
25	12	F	Femur	1,950	None	13	Alive

* Pulmonary metastases were detected at time of diagnosis.
† Boosted by x-ray radiotherapy in a total dose of 1,700 rad.
‡ Boosted by x-ray radiotherapy in a total dose of 1,200 rad.
ϵ Boosted by x-ray radiotherapy in a total dose of 1,500 rad.

Table 2. Multimodal Treatment for Osteosarcoma*

Establishment of diagnosis (open biopsy)
↓
Regional arterial infusion (ADM, 5-FU, CTX for three weeks)
↓
Fast-neutron radiotherapy (total dose of 1,500 to 2,100 rad for four weeks)
↓
Systemic chemotherapy (ADM, VCR, high-dose MTX-CF rescue for three to four months)
↓
Radical surgery (amputation or prosthesis)
↓
Systemic chemotherapy (ADM, VCR, high-dose MTX-CF rescue for 12 to 18 months)
↓
Follow-up on outpatient basis

* ADM indicates Adriamycin; 5-FU, 5-fluorouracil; CTX, cyclophosphamide; VCR, vincristine; MTX-CF, methotrexate-citrovorum factor rescue.

clinically one month (early skin reaction) and six months after irradiation (late skin reaction) (Table 4). Histologic examination of irradiated skin biopsies one month after fast-neutron radiotherapy revealed hyperkeratosis, atrophy of the dermal layer, flattening and vacuolation of the Malpighian stratum, infiltration of inflammatory cells, and elastolysis of different degrees. Other changes in nonneoplastic tissues which were noted clinically included slight palsy of peripheral nerves, slight disturbance of peripheral circulation, and mild muscular atrophy and pain of the bone.

Of the 25 patients with osteosarcoma who have undergone this multimodal treatment in the past years, 15 are

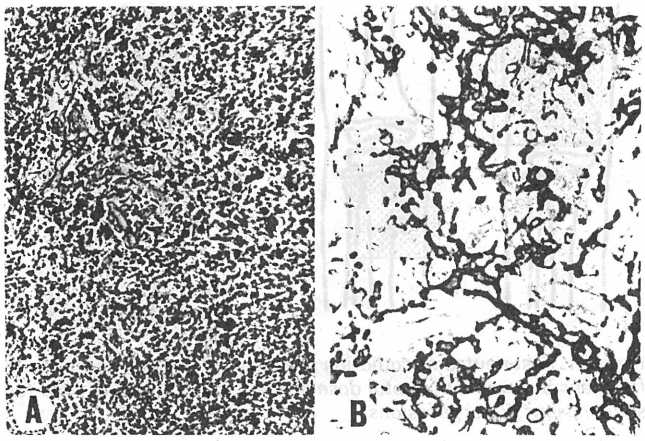


Figure 3. Photomicrographs showing osteosarcoma of the femur in a 16-year-old boy before (A) and after (B) fast-neutron radiotherapy with total dose of 2,040 rad (hematoxylin-eosin stain, x 100).

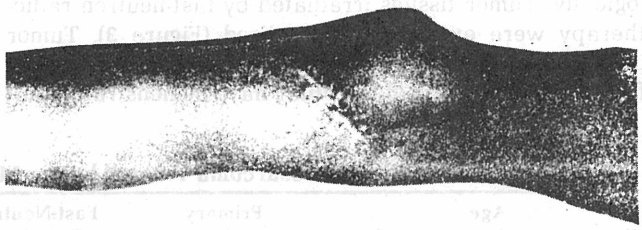


Figure 4. Osteosarcoma of the right tibia in a 16-year-old boy six months after fast-neutron radiotherapy with a total dose of 1,690 rad. Slight, dry desquamation and pigmentation may be seen; surgical scar is site of biopsy.

Table 3. Effects of Fast-Neutron Radiotherapy on Histologic Appearance of Tumor Cells

Fast-Neutron Dose (rad)	No. of Patients	No. of Patients with Tumor Cells of Different Morphologic Appearance		
		Active	Degenerated	Disintegrated
1,101-1,200	1*	0	0	1
1,201-1,300	0	0	0	0
1,301-1,400	1†	0	0	1
1,401-1,500	1‡	0	0	1
1,501-1,600	7	1	2	4
1,601-1,700	4	1	0	3
1,701-1,800	2	0	1	1
1,801-1,900	0	0	0	0
1,901-2,000	2	0	0	2
2,001-2,100	3	0	0	3

* Boosted by x-ray radiotherapy in a total dose of 1,700 rad prior to histologic examination.
† Boosted by x-ray radiotherapy in a total dose of 1,500 rad prior to histologic examination.
‡ Boosted by x-ray radiotherapy in a total dose of 1,200 rad prior to histologic examination.

Table 4. Clinical Scores of Skin Changes*

		No. of Patients Showing Skin Reactions						
		Early Skin Reaction				Late Skin Reaction		
Fast-Neutron Dose (rad)	No. of Patients	Redness	Dry Dermatitis	Moist Dermatitis	Ulcer	Contracture	Abnormal Pigmentation	Necrosis
1,101-1,200	1†	1	1	1	0	0	0	0
1,201-1,300	0	0	0	0	0	0	0	0
1,301-1,400	1‡	0	0	1	0	1	0	0
1,401-1,500	1ε	1	1	1	0	1	1	0
1,501-1,600	7	7	7	7	0	4	4	2
1,601-1,700	4	3	4	0	0	1	0	0
1,701-1,800	1	1	1	1	0	1	1	0
1,801-1,900	0	0	0	0	0	0	0	0
1,901-2,000	2	1	1	2	0	1	2	0
2,001-2,100	3	3	3	1	0	2	2	0

* As a result of treatment by fast-neutron radiotherapy.
† Boosted by x-ray radiotherapy in a total dose of 1,700 rad.
‡ Boosted by x-ray radiotherapy in a total dose of 1,500 rad.
ε Boosted by x-ray radiotherapy in a total dose of 1,200 rad.

alive for 13 to 46 months without detectable metastases. Affected extremities have been preserved successfully in four of the survivors. Their clinical courses have been satisfactory thus far. Pulmonary metastases were detected in two of 25 patients at initial examination; six of the remaining 23 patients developed pulmonary metastases during the course of treatment. Three of these patients underwent subsequent surgical resections for metastatic lesions.

Stone[3] described his experience in treatment of 250 patients with different types of cancer by fast neutron using a cyclotron. Fast-neutron radiotherapy was discontinued because of the severe late radiation injury in nonneoplastic tissues of treated patients; thereafter, ^{60}Co and x-ray linear accelerator were mainly used.

Recent progress in radiobiology has made possible the utilization of fast neutrons once again in the radiotherapy of malignant tumors. The beam has several biological characteristics, including a higher relative biological effectiveness especially at a low-dose level, and greater therapeutic gain factor as compared to low linear energy transfer beams such as x-ray.

Acknowledgment

This work was supported by the National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan.

References

1. Takada N: Fast-neutron therapy for malignant bone tumors. *Kanto J Orthop* 7:65-72, 1976.
2. Sutow WW: Multidrug chemotherapy in primary treatment of osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 58:629-633, 1976.
3. Stone RS: Neutron therapy and specific ionization. *Am J Radiol* 59:771-785, 1948.

J. Jap. Orthop. Ass.: 53, 831~846, 1979.

Systematic Multi-modal Treatment of Osteosarcoma, with Special Reference to the Role of Fast Neutron Radiotherapy

SHIN-ICHIRO TATEZAKI, M. D.

Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Chiba University
(Department Head: Professor SHUN-ICHI INOUE, M. D.)
Division of Orthopedic Surgery, Chiba Cancer Center Hospital
(Division Chief: NORIHIKO TAKADA, M. D.)

(Received for Publication, Mar. 2, 1979, Express Print)

Abstract Sixty-one patients with osteosarcoma were treated. Twenty-four of these patients were managed with our systematic multi-modal treatment. Overall survival rate was markedly improved chiefly by intensive systemic chemotherapy with multiple drugs, especially adriamycin and high dose methotrexate. Preoperative regional intra-arterial infusion of anti-tumor drugs and fast neutron radiotherapy were employed and it was suggested that fast neutron had a higher relative biological effectiveness and a greater therapeutic gain factor as compared with X-rays. Fast neutron radiotherapy can play a significant role in the very systematic treatment of osteosarcoma and is specifically useful for preservation of the affected limbs.

INTRODUCTION

Five-year survival rate in the treatment of patients with osteosarcoma has been reported to range between 10 and 20%[5),16),19)]. Even though primary tumors can be radically treated by surgery, pulmonary metastasis becomes the major cause of death in the majority of patients. Therefore, it is a key point to eradicate pulmonary micrometastatic foci for the successful treatment. Recently, several authors suggested that the survival rate might be improved with an aid of intensive systemic chemotherapy[9),10),20),25)]. And with various treatment modalities limb-salvage trials have been newly introduced into the clinical phase[11),17),21),26)].

Since its introduction in 1975, fast neutron radiotherapy has been utilized in the treatment program for the preservation of the affected limb in our hospital[27)]. Moreover, the systematic multi-modal treatment, consisting of regional intra-arterial infusion of anti-tumor drugs, fast neutron radiotherapy, surgery and intensive systemic chemotherapy has been carried out since 1977. Twenty-four patients with osteosarcoma were registered in a series of this treatment schedule. Nineteen of 24 patients were clinically followed more than 18 months[8)].

The purpose of this paper is to report the comparative radiation effects of fast neutron and X-rays on osteosarcoma cells in both humans and animals, and we also summarize our results of the systematic multi-modal treatment of osteosarcoma.

MATERIALS AND METHODS

In the recent 15 years between 1963 and 1978, 61 patients with osteosarcoma were treated at Chiba

Table 1 Results of Treatment: Immediate Amputation (Group 1)

Case number	Age (years)	Sex	Site of primary tumor	Treatment of primary tumor	Onset of lung metastases (months)	Systemic chemotherapy	Prognosis (months)
1.	13	M	Femur	Disarticulation	3	—	Died (10)
2.	13	M	Tibia	Amputation	8	—	Died (14)
3.	17	M	Femur	Hemipelvectomy	1	CYT*1, MMC*2	Died (9)
4.	13	M	Femur	Disarticulation	2	MMC	Died (8)
5.	12	M	Fibula	Amputation	11	CYT, MMC	Died (18)
6.	13	M	Femur	Disarticulation	15	—	Died (24)
7.	17	F	Pelvis	Hemipelvectomy	10	—	Died (18)
8.	16	M	Femur	Amputation	12	—	Died (16)
9.	32	M	Femur	Disarticulation	36	—	Alive (156)
10.	32	F	Pelvis	Hemipelvectomy	2	CYT, MMC	Died (8)
11.	46	F	Femur	Disarticulation	10	—	Died (17)
12.	12	F	Femur	Amputation	—	—	Alive (156)
13.	17	M	Femur	Amputation	—	—	Alive (132)
14.	22	M	Tibia	Amputation	9	—	Died (21)
15.	24	M	Tibia	Amputation	2	MMC	Died (9)
16.	11	F	Humerus	Disarticulation	—	—	Alive (108)
17.	17	M	Tibia	Amputation	3	CYT, MMC	Died (13)
18.	19	M	Tibia	Amputation	4	—	Died (13)
19.	16	M	Femur	Disarticulation	2	—	Died (7)
20.	15	M	Femur	Amputation	16	—	Died (31)

*1: CYT=Cyclophosphamide. *2: MMC=Mitomycin C.

University Hospital and Chiba Cancer Center Hospital and they consisted of 37 males and 24 females, ranging from 6 to 54 years of age. The peak age was distributed at the 2nd decade (75%). The most frequent site was either side of the knee joint (85%) with distal femur (52%), the proximal tibia (26%) and the proximal fibula (7%). These tumors were histologically and clinically confirmed to be osteosarcoma.

I. Classification of Clinical Groups

Group 1; immediate amputation group (Table 1)

Immediate amputation with or without systemic chemotherapy was performed in 20 patients.

Group 2; delayed surgery group (Table 2)

Seventeen patients received X-ray (4 MeV) or ^{60}Co irradiation, 3,600–13,600 rads, with or without regional intra-arterial infusion before radiotherapy and systemic chemotherapy. Rotational radiotherapy was usually done. The tumor dose was 200–300 rads per day or 1,000–1,500 rads per 5-day week. Thirteen of them underwent delayed surgery following irradiation.

Group 3; systematic multi-modal treatment group (Table 3 and Fig. 1)

Systematic multi-modal treatment was scheduled in 24 patients. Anti-tumor drugs (mostly adriamycin), first of all, were administered by continuous regional intra-arterial infusion for about 3–4 weeks to give damages to primary lesions by concentrated anti-tumor drugs. Immediately after this arterial infusion therapy, 1,500–2,100 rads were given to the primary site by fast neutron (30 $MeV_{d\rightarrow Be}$). Fast neutron radiotherapy using cyclotron was performed at National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan and was usually done under two parallel opposed fields. The tumor dose was 130–150 rads per day or 390–450 rads per 3-day week. Boost irradiation by X-rays (10 MeV) was given, when needed. Intensive systemic chemotherapy was followed for 4–6 months. Then, patients underwent either ampu-

Table 2 Results of Treatment: Delayed Surgery (Group 2)

Case number	Age (years)	Sex	Site of primary tumor	Treatment of primary tumor	Dose of X-ray or ^{60}Co (rads)	Onset of lung metastases (months)	Systemic chemotherapy	Prognosis (months)
21.	17	F	Femur	Disart.*1	9,000	2	MMC, MTX*2	Died (14)
22.	22	M	Femur	Amputation	13,600	—	MMC, CYT	Alive (84)
23.	9	M	Femur	R+P*3	11,800	6	—	Died (15)
24.	17	F	Femur	R+D*4	11,400	—	—	Alive (84)
25.	11	M	Tibia	Amputation	13,600	11	MMC	Died (18)
26.	14	F	Fibula	Resection	10,200	11	—	Died (14)
27.	17	M	Femur	—	9,600	3	—	Died (7)
28.	14	F	Femur	R+P	9,800	5	—	Died (11)
29.	14	F	Tibia	—	10,000	10	—	Died (17)
30.	21	M	Tibia	—	8,000	1	MMC, CYT	Died (5)
31.	17	F	Humerus	Disart.	4,800	3	—	Died (11)
32.	11	M	Tibia	Disart.	12,000	—	ADR*5	Alive (66)
33.	15	M	Femur	Disart.	5,800	8	ADR	Died (19)
34.	54	M	Femur	Disart.	6,300	9	ADR, MMC, CYT	Died (23)
35.	21	F	Femur	Amputation	6,000	32	ADR, MMC	Died (38)
36.	14	F	Tibia	—	3,600	3	—	Died (7)
37.	13	M	Femur	Amputation	7,490	—	ADR, CYT HDMTX*6	Alive (16)

*1: Disarticulation. *2: MTX=Methotrexate. *3: En bloc resection+Prosthetic surgery.
*4: En bloc resection+Arthrodesis. *5: ADR=Adriamycin. *6: HDMTX=High Dose Methotrexate.

tation or prosthetic surgery of the affected bones. The systemic chemotherapy was repeated for 16–18 months. The duration of the whole course of the treatment was about 2 years in case of patients without distant metastases. If patients developed lung metastases, high dose methotrexate was weekly administered to the maximum dose, 350 mg/kg, and they underwent thoracotomy, if indicated.

II. Comparative Radiation Effects of Fast Neutron and X-rays or ^{60}Co

1) X-ray and scintigraphic examination

Radiographical examination and ^{99m}Tc-diphosphonate scintigraphy were performed before and after radiotherapy. Angiographic findings of the tumor were also evaluated.

2) Pathological examination

The score system for evaluating the degree of macroscopic skin changes was applied concerning radiation injury of the surrounding tissues.

Histological examination of the neoplastic and the surrounding tissues biopsied 1 month later and surgical materials was done. Surgical materials were examined by multiple sections. As to radiation injury of the neoplastic tissues, effects on osteosarcoma cells were histologically classified into three degrees; active, degenerated and disintegrated, according to morphological findings of irradiated tumor cells (Fig. 2). Skin changes induced by irradiation were histologically evaluated as well.

3) Experimental study in animals

Two different human osteosarcoma tissues were transplanted in nude mice. One is osteoblastic osteosarcoma from Case 41 patient (OS-8 tumor line) and the other is chondroblastic osteosarcoma from Case 49 patient (OS-11 tumor line). Single dose irradiation of fast neutron (500, 1,000 and 2,000 rads) and X-rays (4,000, 8,000 and 10,000 rads) were given. The tumor size in diameter was weekly measured. Nude mice were sacrificed 6–8 weeks after irradiation, and effects of radiation were studied macroscopically and histologically.

Table 3 Results of Treatment: Systematic Multi-modal Treatment (Group 3)

Case number	Age (years)	Sex	Site of primary tumor	Regional intra-arterial infusion	Dose of fast neutron (rads)	Treatment of primary tumor	Systemic chemotherapy	Onset of lung metastases (months)	Prognosis (months)
38.	21	M	Tibia	ADR	1,670/11f./24d.	Amputation	ADR	—	Alive (38)
39.	16	M	Femur	ADR, MMC	2,040/15f./28d.	Amputation	ADR, HDMTX	8	Died (36)
40.	11	M	Femur	ADR	1,670/11f./24d.	—	ADR	5	Died (9)
41.	30	F	Femur	ADR	2,040/12f./27d.	Amputation	ADR, HDMTX	—	Alive (31)
42.	15	M	Fibula	ADR, CYT	1,530/ 9f./19d.	Amputation	ADR, HDMTX	0*1	Died (22)
43.	16	F	Femur	ADR, CYT, MMC	2,040/15f./35d.	—	—	0	Died (11)
44.	6	F	Tibia	ADR	1,560/12f./27d.	R+P*2	ADR, HDMTX	—	Alive (31)
45.	11	F	Humerus	ADR, CYT, MMC	1,170/ 9f./20d. +3,600 rads*3	—	ADR, MMC	3	Died (5)
46.	21	M	Femur	ADR, CYT, MMC	1,680/12f./28d.	Amputation	ADR, HDMTX	—	Alive (27)
47.	11	M	Tibia	ADR, CYT, MTX	1,530/ 9f./20d.	Amputation	ADR, HDMTX	—	Alive (26)
48.	12	M	Femur	ADR, CYT, MTX	1,530/ 9f./20d.	Amputation	ADR, HDMTX	24	Alive (26)
49.	14	F	Humerus	ADR, CYT	1,200/ 9f./20d. +1,700 rads*4	—	ADR, CYT	3	Died (5)
50.	9	F	Femur	ADR, MTX	1,950/15f./29d.	Disart.*5	ADR, HDMTX	15	Alive (19)
51.	13	F	Femur	ADR, MTX	1,680/12f./25d.	Disart.	ADR, HDMTX	—	Alive (19)
52.	11	F	Femur	ADR, MTX	1,800/12f./27d.	R+P	ADR, HDMTX	—	Alive (19)
53.	11	F	Femur	ADR	1,560/12f./29d. +4,000 rads*3	Disart.	ADR, HDMTX	7	Alive (19)
54.	13	M	Tibia	ADR, MTX	1,460/ 8f./17d. +1,200 rads*4	—	ADR, HDMTX	—	Alive (19)
55.	11	F	Tibia	ADR	1,560/12f./25d. +6,000 rads*3	—	ADR, HDMTX	—	Alive (19)
56.	16	M	Tibia	ADR	1,690/13f./30d.	Amputation	ADR, HDMTX	—	Alive (15)
57.	19	M	Fibula	ADR, CYT	1,950/15f./30d.	Amputation	ADR, HDMTX	—	Alive (11)
58.	11	M	Femur	ADR	1,360/ 8f./16d. +1,500 rads*4	—	ADR, HDMTX	6	Alive (10)
59.	17	M	Tibia	ADR, MTX	1,782/11f./23d.	—	ADR, HDMTX	5	Alive (7)
60.	12	F	Femur	ADR, CYT	1,800/12f./28d.	—	ADR, HDMTX	—	Alive (5)
61.	12	M	Femur	ADR, CYT	1,950/15f./35d.	—	ADR, HDMTX	—	Alive (5)

*1: Lung metastases were detected on admission. *2: En bloc resection+prosthesis.
*3: Previously irradiated by X-rays. *4: Boost therapy by X-rays. *5: Disarticulation.

RESULTS

I. Therapeutic Response in Individual Groups

Group 1; immediate amputation group (Table 1 and Fig. 3)

Four of 20 patients treated by immediate amputation stayed alive between 11 and 14 years. One of them developed a pulmonary metastasis and underwent thoracotomy. He is free of disease presently. In this group, 5-year survival rate was 4/20 (20%).

Group 2; delayed surgery group (Table 2 and Fig. 3)

Three of 16 patients observed over five years were alive without distant metastases 5, 7 and 7 years,

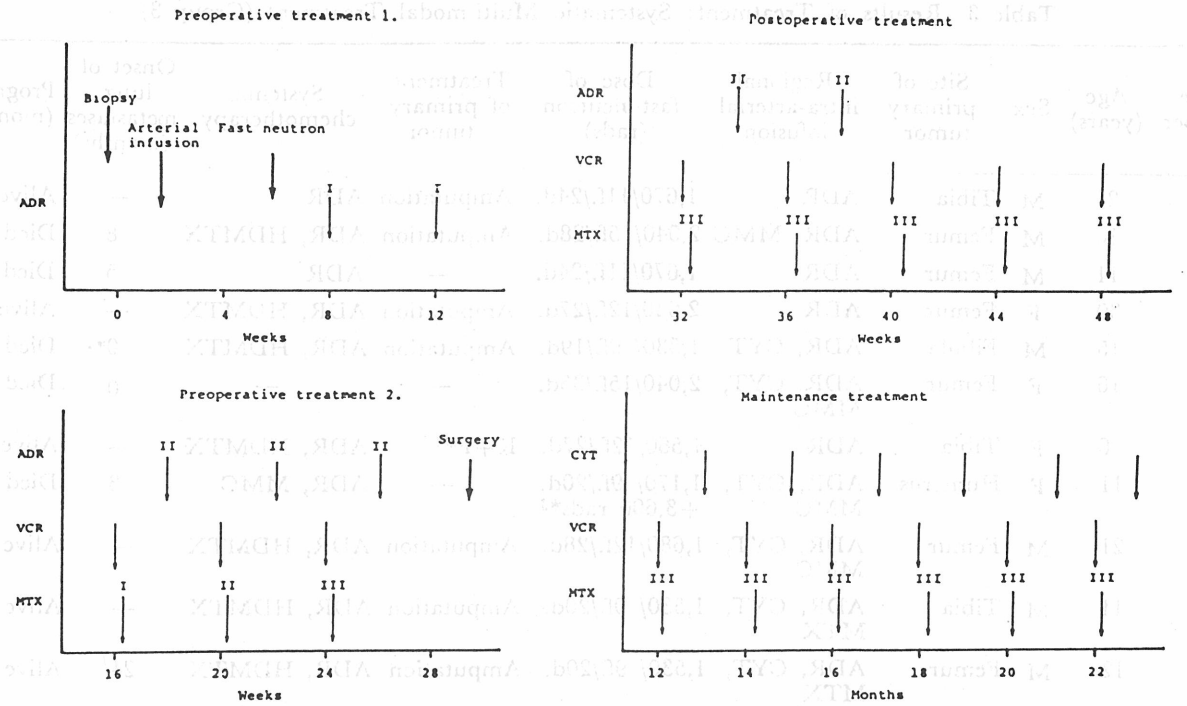
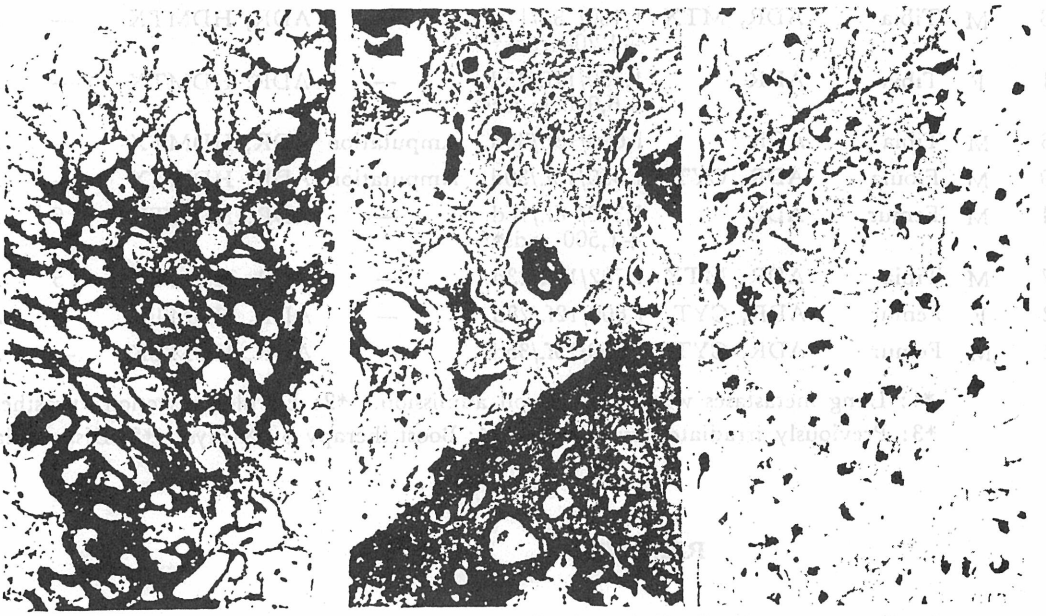


Fig. 1 Systematic multi-modal treatment: Systemic chemotherapy; ADR=Adriamycin, I, 80mg/m², and II, 50mg/m². VCR=Vincristine, 1.5mg/m² (maximum 2mg). MTX=Methotrexate, I, 100 mg/kg, II, 150 mg/kg, and III, 200 mg/kg. CYT=Cyclophosphamide, 30-50 mg/kg.



(a) (b) (c)

Fig. 2 Histological classification of radiation effects of tumor cells:
(a) Disintegrated; no evidence of tumor cells (Case 39).
(b) Degenerated; scant tumor cells with pyknotic and vacuolated nuclei and with edematous cytoplasm (Case 47).
(c) Active; clearly viable tumor cells (Case 48). (H-E stain, ×165)

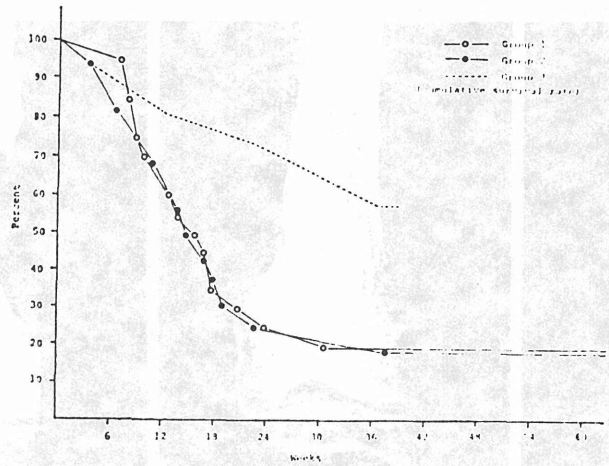
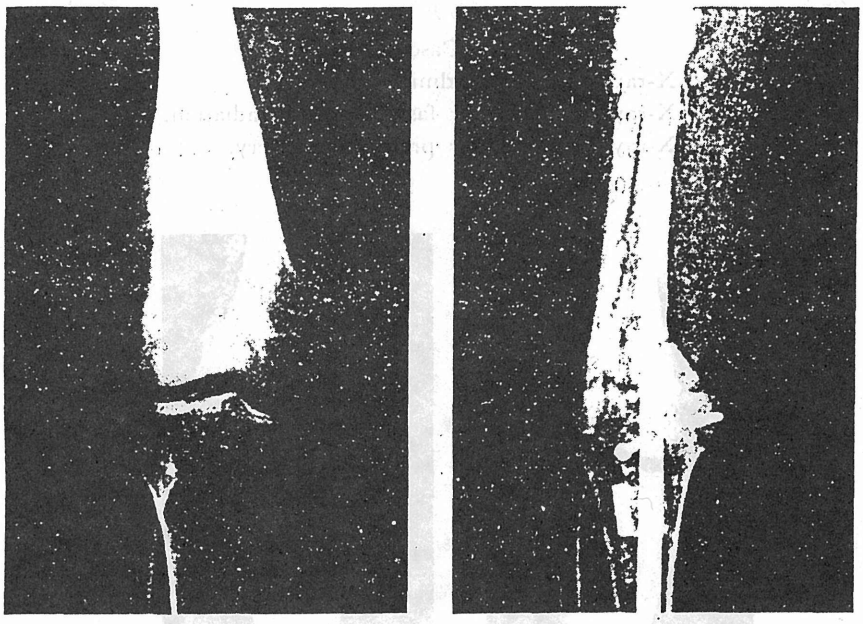


Fig. 3 Comparative survival rates according to the life table method.



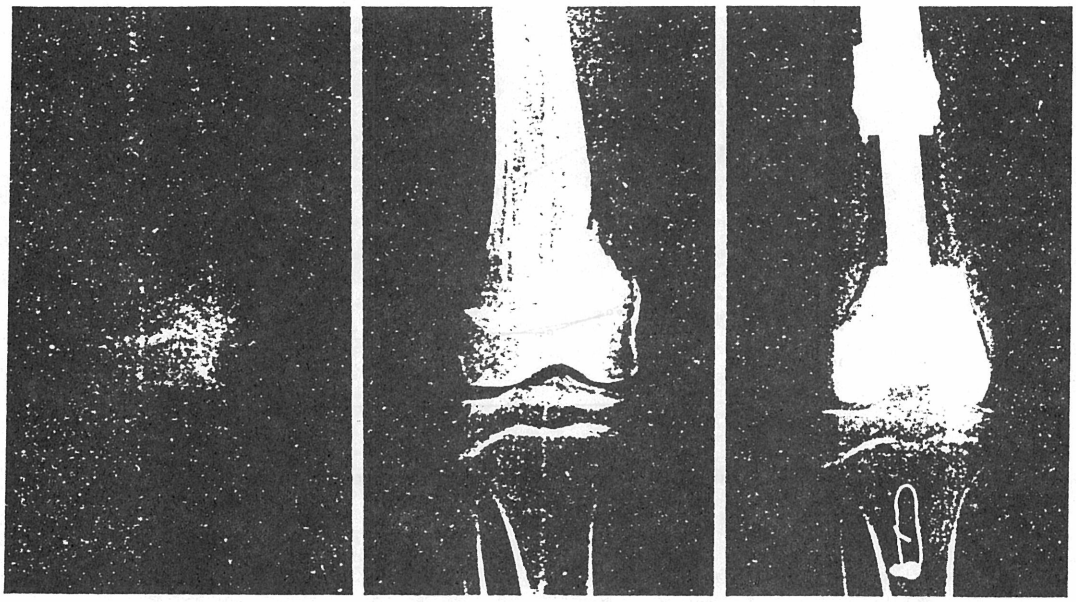
(a) (b)

Fig. 4 (Case 24):
(a) X-ray findings on admission.
(b) Postoperative X-ray findings.

respectively. In this group, 5-year survival rate was 3/16 (19%). One patient (Case 24) has had a preserved limb with arthrodesis (Fig. 4).

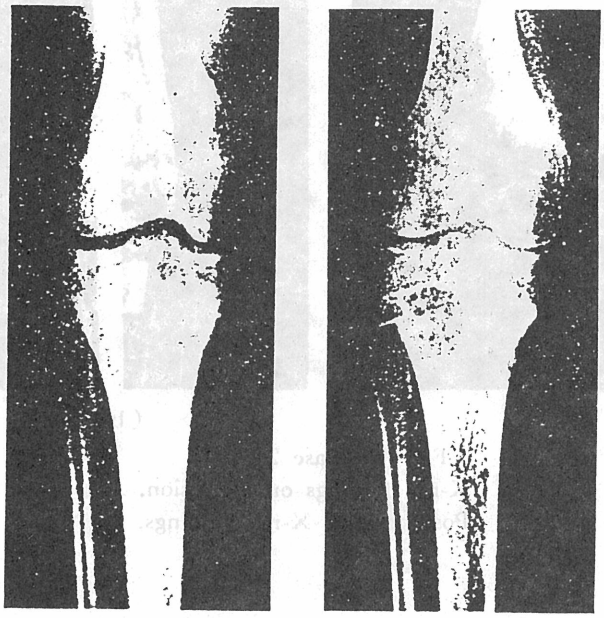
Group 3; systematic multi-modal treatment group (Table 3 and Fig. 3)

Eighteen of 24 patients remained alive between 5 and 38 months. Five of these 18 patients developed pulmonary metastases and underwent thoracotomy. Overall survival rate was 18/24 (75%) and cumulative survival rate was shown in Figure 3. Thirteen of 24 patients were free of disease, and 4 patients treated by thoracotomy were radiographically free of disease at the present time. Eleven out of 17 patients (65%) survived more than 18 months and 8 out of 17 patients (47%) were free of disease. Two of them have had preserved limbs by prosthetic surgery (Fig. 5).



(a) (b) (c)

Fig. 5 (Case 52):
(a) X-ray findings on admission.
(b) X-ray findings after fast neutron irradiation.
(c) X-ray findings after prosthetic surgery.



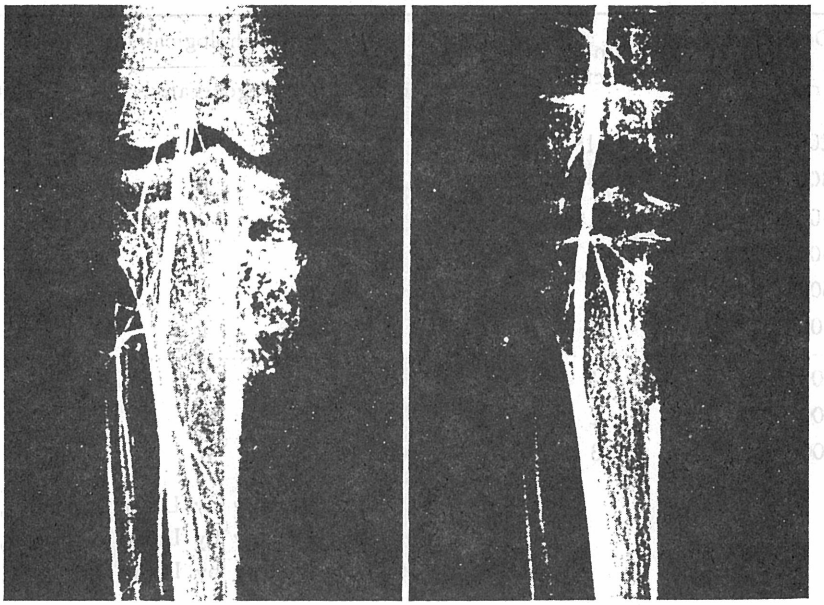
(a) (b)

Fig. 6 (Case 56):
(a) X-ray findings on admission.
(b) Consolidation and marginal sclerosis of the affected bone after fast neutron radiotherapy.

II. Effects of Irradiation

1) Clinical response

Limb pain was relieved in the majority of patients by irradiation. However, limb pain was aggravated

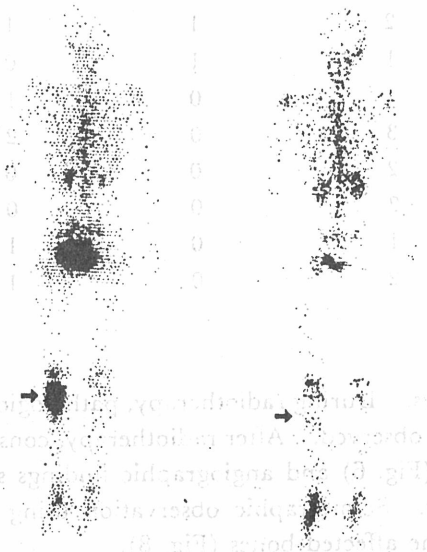


(a) (b)

Fig. 7 (Case 54):

(a) Angiographic findings before radiotherapy. Note hypervascular patterns and pooling phenomenon.

(b) Marked decrease of tumor vessels after radiotherapy.



(a) (b)

Fig. 8 (Case 29):

(a) Scintigrahic findings using ^{99m}Tc-diphosphonate before radiotherapy. An abnormal accumulation in the affected area.

(b) Marked decrease of deposit of ^{99m}Tc-diphosphonate after radiotherapy.

Table 4 Histological Effects on Osteosarcoma Cells of Fast Neutron Irradiation

Dose of fast neutron (rads)	Number of Patients	Morphological findings		
		Active	Degenerated	Disintegrated
1,200-1,299	1*1	0	0	1
1,300-1,399	1*2	0	0	1
1,400-1,499	1*3	0	0	1
1,500-1,599	5	1	2	2
1,600-1,699	5	0	2	3
1,700-1,799	1	0	1	0
1,800-1,899	1	0	0	1
1,900-1,999	2	0	0	2
2,000-2,099	3	0	0	3

*1: Boost therapy by Linac X ray, 1,700 rads.
*2: Boost therapy by Linac X ray, 1,500 rads.
*3: Boost therapy by Linac X ray, 1,200 rads.

Table 5 Histological Effects on Osteosarcoma Cell of X-ray or ^{60}Co Irradiation

Dose of X-ray of ^{60}Co (rads)	Number of patients	Morphological findings		
		Active	Degenerated	Disintegrated
3,000- 3,999	1	1	0	0
4,000- 4,999	1	1	0	0
5,000- 5,999	1	0	1	0
6,000- 6,999	2	1	1	0
7,000- 7,999	1	1	0	0
8,000- 8,999	1	0	1	0
9,000- 9,999	3	0	2	1
10,000-10,999	2	0	0	2
11,000-11,999	2	0	0	2
12,000-12,999	1	0	1	0
13,000-13,999	2	0	1	1

in 3 patients by irradiation of X-rays. During radiotherapy, pathological fracture was noted in 2 patients. Systemic complications were rarely observed. After radiotherapy, consolidation and/or marginal sclerosis of the lesions increased in degree (Fig. 6) and angiographic findings showed marked decrease of tumor vessels (Fig. 7) after radiotherapy. Scintigraphic observation using ^{99m}Tc-diphosphonate showed the marked decrease of its uptake in the affected bones (Fig. 8).

2) Histological effects on osteosarcoma cells (Tables 4 and 5)

In 6 tumor tissues irradiated by fast neutron more than 1,800 rads, no osteosarcoma cells were identified in all. In the surgical specimens taken from 8 of 14 patients who were given fast neutron in dose of 1,799 rads or less, effects on tumor cells were remarkable and categorized as disintegrated degree. In 5 of 14 patients, degenerated tumor cells were observed but active tumor cells still remained in the central portion of the tumor in 1 patient, and its histological diagnosis was chondroblastic osteosarcoma.

In the treatment by X-rays or ^{60}Co more than 10,000 rads osteosarcoma cells were not identified in most specimens except ones taken from 2 of 7 patients. These two histological diagnoses were chondro-

Table 6 Macroscopic Effects on Skin of Fast Neutron Irradiation

	Dose of fast neutron (rads)	Number of patients	Early skin reaction			Late skin reaction		
			Reddening	Desquamation		Pigmentation	Contracture	Necrosis
				Dry	Moist			
1	1,100–1,119	1*1	1/1	1/1	1/1			
2	1,200–1,299	1*2	1/1	1/1	1/1			
3	1,300–1,399	1*3	1/1	1/1	1/1			
4	1,400–1,499	1*4	1/1	1/1	0/1	1/1	0/1	0/1
5	1,500–1,599	6	6/6	6/6	1/6	2/2	1/2	1/2
6	1,600–1,699	5	5/5	5/5	0/5	3/3	2/3	1/3
7	1,700–1,799	1	1/1	1/1	1/1			
8	1,800–1,899	2	2/2	1/2	0/2	1/1	1/1	0/1
9	1,900–1,999	3	3/3	3/3	2/3	1/1	1/1	0/1
10	2,000–2,099	3	3/3	3/3	1/3	1/1	1/1	0/1

*1: With previous irradiation of ^{60}Co, 3,600 rads.
*2: Boost therapy by Linac X-ray, 1,700 rads.
*3: Boost therapy by Linac X-ray, 1,500 rads.
*4: Boost therapy by Linac X-ray, 1,200 rads.

Table 7 Macroscopic Effects on Skin of X-ray or ^{60}Co Irradiation

	Dose of X-ray or ^{60}Co (rads)	Number of patients	Early skin reaction			Late skin reaction		
			Reddening	Desquamation		Pigmentation	Contracture	Necrosis
				Dry	Moist			
1	3,000– 3,999	1	1/1	1/1	0/1			
2	4,000– 4,999	1	1/1	1/1	1/1			
3	5,000– 5,999	1	1/1	1/1	1/1			
4	6,000– 6,999	2	2/2	2/2	2/2	1/1	1/1	0/1
5	7,000– 7,999	1	1/1	1/1	0/1			
6	8,000– 8,999	1	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	0/1
7	9,000– 9,999	3	3/3	3/3	3/3	2/2	2/2	1/2
8	10,000–10,999	2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	1/2
9	11,000–11,999	2	2/2	2/2	2/2	2/2	2/2	1/2
10	12,000–12,999	1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
11	13,000–13,999	2	2/2	2/2	2/2			

blastic osteosarcomas. By X-rays or ^{60}Co less than 9,999 rads, degenerated tumor cells were identified in the surgical specimens taken from 5 of 10 patients but active tumor cells were still noted in 4 of 10 patients. In tumor specimens taken from 1 patient irradiated by 9,600 rads of ^{60}Co, osteosarcoma cells were not detected.

Our results have demonstrated that more than 1,800 rads of fast neutron were required for the effective therapy. However, 1,500 rads were sufficient to kill osteosarcoma cells in some patients. Effects of 1,800 rads by fast neutron seems to be compatible to those of much more than 10,000 rads by X-rays or ^{60}Co.

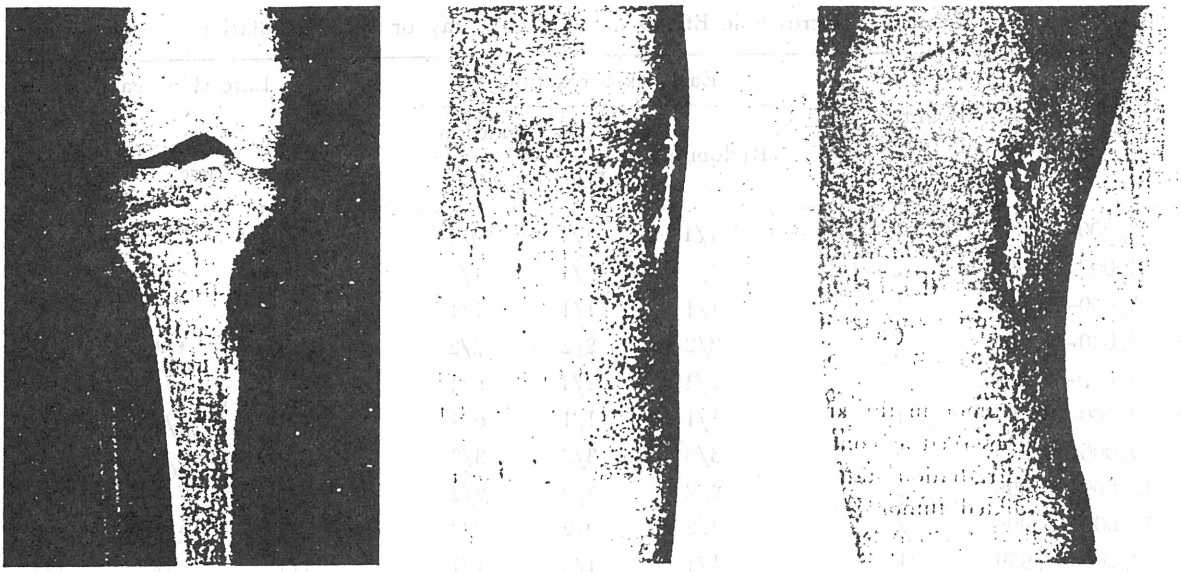
3) Skin reaction (Tables 6 and 7, and Fig. 9)

Macroscopically, reddening and dry desquamation were mostly observed as early skin manifestations.

(a)-1 (a)-2 (b)-1 (b)-2

Fig. 9

(a) Early skin reaction: (a)-1; Dry desquamation, and (a)-2; moist desquamation.
(b) Late skin reaction: (b)-1; Dry desquamation, and (b)-2; contracture.



(a) (b) (c)

Fig. 10 (Case 54):

(a) X-ray findings on admission.
(b) Macroscopic findings of the affected limb and its radiation field.
(c) Note the contrast of skin conditions between irradiate and nonirradiate areas.

In all patients irradiated by X-rays or ^{60}Co more than 9,000 rads and in 3 of 8 patients irradiated by fast neutron more than 1,800 rads, moist desquamation was observed. However, skin contracture was mostly observed in both groups at the late stage. Skin at the opposite side was protected to avoid contracture and circulatory disturbance in recent cases (Fig. 10).

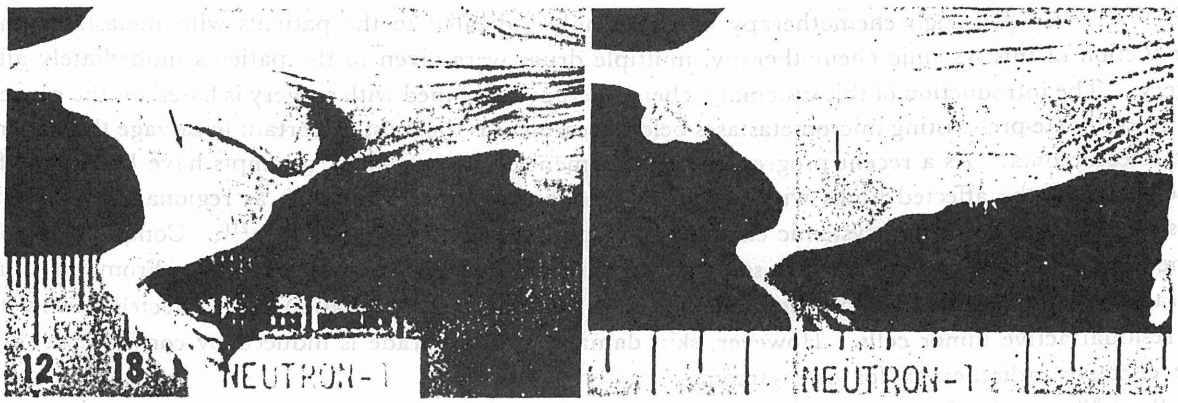
Histological examination of the irradiated skin revealed hyperkeratosis, atrophy of the epidermis,

Table 8 Radiation Effects in OS-8 Tumor Line

Histological response	Dose (rads)	
	Fast neutron	X-ray
Active	500	4,000
Degenerated	1,000	8,000
Disintegrated	2,000	10,000

Table 9 Radiation Effects in OS-11 Tumor Line

Histological response	Dose (rads)	
	Fast neutron	X-ray
Active	1,000	—
Degenerated	—	8,000
Disintegrated	2,000	10,000



(a) (b)

Fig. 11 (OS-8 tumor line);

(a) The tumor in the animal extremity (→) was subject to irradiation, and the other tumor was observed as control.

(b) Post-irradiation status of the animal is shown. Note the marked decrease in size of the irradiated tumor (→).

mononuclear cell infiltration into the dermis and elastolysis to a varying degree. Histological findings induced by fast neutron, X-rays or ^{60}Co irradiation were not markedly different, respectively.

Skin damages caused by fast neutron radiotherapy appeared to be less as compared with those by X-rays or ^{60}Co radiotherapy. On the radiotherapy of osteosarcoma fast neutron has a higher relative biological effectiveness and a greater therapeutic gain factor as compared with X-rays or ^{60}Co.

4) Experimental study (Tables 8 and 9)

OS-8 tumor line —— The tumor size in diameter decreased to one-half of the initial 6 weeks after irradiation of 2,000 rads of fast neutron (Fig. 11). Histological examination revealed that osteosarcoma cells were not observed in tumor tissues from mice irradiated by 2,000 rads of fast neutron or 10,000 rads of X-rays. In tumor tissues from mice irradiated by 1,000 rads of fast neutron or 8,000 rads of X-rays, only degenerated tumor cells were detected. By administration of 500 rads of fast neutron or 4,000 rads of X-rays, active tumor cells still remained in tumor tissues.

OS-11 tumor line —— The tumor size in diameter remained unchanged 8 weeks after irradiation of fast neutron or X-rays in any doses given. However, osteosarcoma cells were not histologically identified after administration of 2,000 rads of fast neutron or 10,000 rads of X-rays. By 8,000 rads of X-rays, tumor cells became degenerated and 1,000 rads of fast neutron did not eradicate tumor cells.

These results suggested that a relative biological effectiveness of fast neutron to X-rays was more than 5.

DISCUSSION

In 1940, certain advantages of preoperative radiotherapy followed by delayed amputation in the treatment of osteosarcoma were emphasized by Ferguson[6]. It was based on his concept that immediate amputation was not necessarily the best treatment and that it accelerated the onset of distant metastases. Cade[3] suggested possible radiotherapy in the treatment of osteosarcoma by high energy irradiation with X or γ rays. However, the efficacy of preoperative radiotherapy was controversial in many subsequent papers[1),2),14),15),24)]. Therefore, radiotherapy has been only utilized as a palliation modality in the majority of institutions. Our results have demonstrated that there was no significant difference in survival rate between immediate amputation group and delayed surgery group.

The success of intensive systemic chemotherapy utilizing multiple drugs which are composed of high dose methotrexate, adriamycin, cyclophosphamide, etc., has been recently reported by several investigators[9),10),20),21)]. Although chemotherapy has been only indicated to the patients with metastases until introduction of this systemic chemotherapy, multiple drugs were given to the patients immediately after surgery. The introduction of this systematic chemotherapy combined with surgery is based on the concept that to eradicate pre-existing micrometastases before treatment is the most important to salvage the patients with osteosarcoma. As a recent progress in the treatment of osteosarcoma, attempts have been done for preservation of the affected limbs with an aid of preoperative treatments such as regional intra-arterial infusion of anti-tumor drugs, systemic chemotherapy and/or radiotherapy[1),11),17),21)]. Complete necrosis of the tumor cells was only observed in some patients treated by high dose radiotherapy. From this point, the radiotherapy must be the most useful method to accomplish the preservation of the affected limbs without residual active tumor cells. However, skin damages of high grade is induced by conventional high dose effective radiotherapy for osteosarcoma.

Stone[23] was the first to apply fast neutron for the treatment of 250 patients with malignant tumors but the fast neutron radiotherapy was interrupted since then because of the severe late skin reaction. Recent progress in radiation technology and radiobiology has made it possible to recall fast neutron into the clinical use for the radiotherapy of malignant tumors. Our results demonstrated that in the radiotherapy of osteosarcoma fast neutron has a higher relative biological effectiveness[18] and a greater therapeutic gain factor as compared with X-rays or ^{60}Co and that complete necrosis of tumor cells was noted by irradiation of fast neutron more than 1,800 rads. By the introduction of fast neutron radiotherapy combined with regional intra-arterial infusion of anti-tumor drugs in the treatment of osteosarcoma, limb-salvage must be much more rationally permitted in patients with osteosarcoma. Additional prosthetic surgery should be performed in order to avoid such hazardous complications as post-radiation sarcomas, skin cancers and functional disability of the irradiated limbs after the systematic multi-modal treatment of osteosarcoma. However, in patients with circumferential tumor extension, limb preservation should be abandoned in this present treatment program because of late severe skin contracture and circulatory disturbance induced by the radiotherapy. In future, attempts should be made to minimize the irradiated area of the skin in order to preserve as much area of non-irradiated skin as possible to facilitate limb-salvage surgery.

Intensive systemic chemotherapy is essentially the very core of the systematic multi-modal treatment of osteosarcoma. As far as tumor sensitivity to chemotherapeutic agents is concerned, adriamycin[4] and high dose methotrexate[12] have shown most encouraging anti-tumor effects. However, severe toxicity by administration of high dose methotrexate[13] and late myocardial toxicity due to accumulation of adriamy-

cin[7] should be always kept in mind. In patients without metastasis the rational duration period of the treatment is supposedly 2 years due to limiting factors in chemotherapy and from clinical findings on the time of development in the majority of pulmonary metastases. However, there is no reason to neglect possibility of the late occurrence of metastasis after completion of 2-year chemotherapy. When lung metastases developed, it was considered reasonable that weekly administration of high dose methotrexate culminated to the tolerable maximum, 350 mg/kg. Patients with controllable lung metastases by chemotherapy were selected as thoracotomy candidates. Rosen and his associates[22] showed favorable prognosis in patients who underwent thoracotomy in combination with the intensive systemic chemotherapy. From our experiences, 4 patients with lung metastases were treated by surgery after administration of high dose methotrexate with citrovorum factor rescue. All these patients are free of disease, presently. Therefore, it is emphasized that the patients with lung metastases also fully deserves to the intensive combined treatments.

Fast neutron radiotherapy can play an important role in the systematic management of osteosarcoma and is specifically useful for preservation of the affected limbs.

Acknowledgements

The author would extend his hearty thanks to Drs. N. Takada, E. Hodaka and F. Endo, Chiba Cancer Center Hospital, for their superb co-operation in this study and to Drs. Y. Umegaki, H. Tsunemoto and S. Morita, National Institute of Radiological Sciences, for their excellent radiotherapy by fast neutron. And also the author would greatly appreciate Drs. N. Tanaka and K. Maruyama, Chiba Cancer Center Research Institute, for their informative suggestions in pathological examination of the materials.

The author is much obliged to Professors S. Inoue, Chiba University, and H. Tsuji, Toyama Medical and Pharmaceutical University, for their continuous encouragement to accomplish this work.

His thanks are also extended to Dr. Y. Seki, Chiba Cancer Center Hospital, for the preparation of this paper.

REFERENCES

1) Aoki, H.: Studies of High-Dose Radiation Therapy for Osteosarcoma. (Part 2). J. Jap. Orthop. Ass., **51**: 241-262, 1977 (Japanese).
2) Beck, J. C., et al.: The Role of Radiation Therapy in the Treatment of Osteosarcoma. Radiology, **120**: 163-165, 1976.
3) Cade, S.: Osteogenic Sarcoma. A Study of Based on 133 Patients. J. Roy. Coll. Surg. Edinburgh, **1**: 79-111, 1955.
4) Cortes, E. P., et al.: Doxorubicin in Disseminated Osteosarcoma. J.A.M.A, **221**: 1132-1138, 1972.
5) Dahlin, D. C., et al.: Osteogenic Sarcoma. A Study of Six Hundred Cases. J. Bone and Joint Surg., **49-A**: 101-110, 1967.
6) Ferguson, A. B.: Treatment of Osteogenic Sarcoma. J. Bone and Joint Surg., **22**: 92-96, 1940.
7) Ferrans, V.J.: Overview of Cardiac Pathology in Relation to Anthracycline Cardiotoxicity. Cancer Treat. Rep., **62**: 955-961, 1978.
8) Hodaka, E., et al.: Multimodal Treatment Especially Fast Neutron Radiotherapy of Osteosarcoma. The Cancer Bulletin, In press.
9) Jaffe, N., et al.: Adjuvant Methotrexate and Citrovorum-Factor Treatment of Osteogenic Sarcoma. N. Engl. J. Med., **291**: 994-997, 1974.
10) Jaffe, N., et al.: High Dose Methotrexate in Osteogenic Sarcoma: A 5-year Experience. Cancer Treat. Rep., **62**: 259-264, 1978.
11) Jaffe, N., et al.: Local En Bloc Resection for Limb Preservation. Cancer Treat. Rep., **62**: 217-223, 1978.
12) Jaffe, N.: Recent Advances in the Chemotherapy of Metastatic Osteogenic Sarcoma. Cancer, **30**: 1627-1631, 1972.
13) Jaffe, N., et al.: Toxicity of High-Dose Methotrexate (NSC-740) and Citrovorum Factor (NSC-3590) in Osteogenic Sarcoma. Cancer Chemother. Rep., Part 3, **6**: 31-36, 1975.
14) Jenkin, R. D. T., et al.: Osteosarcoma. An Assessment of Management with Particular Reference to Primary Irradiation and Selective Delayed Amputation. Cancer, **30**: 393-400, 1972.

15) Lee, E. S., et al.: Osteosarcoma. A Study of the Value of Preoperative Megavoltage Radiotherapy. Brit. J. Surg., **51**: 252-274,1964.
16) Lindbom, A., et al.: Osteosarcoma. A Review of 96 Cases. Acta Radiol., **56**: 1-19, 1961.
17) Marcove, R. C.: En Bloc Resection for Osteogenic Sarcoma. Cancer Treat. Rep., **62**: 222-231, 1978.
18) Maruyama, K., et al.: Clinicopathological Study of Osteosarcomas Treated by Fast Neutron Irradiation (abstract). Tr. Soc. Path. Jap., **67**: 375, 1978 (Japanese).
19) Price, C. H. G.: Osteogenic Sarcoma. An Analysis of Survival and its Relationship to Histological Grading and Structure. J. Bone and Joint Surg., **43-B**: 300-313, 1961.
20) Rosen, G., et al.: High Dose Methotrexate with Citrovorum Factor Rescue and Adriamycin in Childhood Osteogenic Sarcoma. Cancer, **33**: 1151-1163, 1974.
21) Rosen, G., et al.: Chemotherapy, En Bloc Resection, and Prosthetic Bone Replacement in the Treatment of Osteogenic Sarcoma. Cancer, **37**: 1-11, 1976.
22) Rosen, G., et al.: Chemotherapy and Thoracotomy for Metastatic Osteogenic Sarcoma. A Model for Adjuvant Chemotherapy and the Rationale for the Timing of Thoracic Surgery. Cancer, **41**: 841-849, 1978.
23) Stone, R. S.: Neutron Therapy and Specific Ionization. Am. J. Radiol., **59**: 771-785, 1948.
24) Suit, H. D.: Radiotherapy in Osteosarcoma. Clin. Orthop., **111**: 71-75, 1975.
25) Sutow, W. W., et al.: Multidrug Chemotherapy in Primary Treatment of Osteosarcoma. J. Bone and Joint Surg., **58-A**: 629-633, 1976.
26) Sutow, W. W.: Primary Adjuvant Chemotherapy in Osteosarcoma. The Cancer Bulletin, **30**: 178-181, 1978.
27) Takada, N., et al.: Fast Neutron Therapy for Malignant Bone Tumors. Kanto J. Orthop., **7**: 65-72, 1976 (Japanese).

ｊ）速中性子線治療総括にあたってのデータ処理の概要

速中性子線治療総括にあたってのデータ処理の概要

放射線医学総合研究所　重粒子治療センター　医療情報室

佐藤眞一郎、武田栄子、福久健二郎

１．はじめに

放射線医学総合研究所において過去２０年にわたって行われてきた速中性子線治療を総括するにあたって、どのような患者にどのような治療がなされ、どのような経過をたどったのかに関する概略を把握することが第１段階である。それを基にして疾患毎の各論の立場から、速中性子線治療ががん治療に果たす意味を正確に評価する作業に入るわけである。

本研究所では、１９６１年に病院部が開設されて以来、診療部門（病院部、あるいは治療・診断部）で診療を受けた患者のデータを電算登録してきた。１９７５年にサイクロトロン速中性子線による治療が開始された時点でデータ構造を更新したが、以後一貫して同一のフォーマットでデータの蓄積を継続しており、速中性子線治療データに限らず、放医研から公表された臨床データの基礎の多くはこのシステム（以下、「病歴システム」と記す）である。

本節では、この「病歴システム」について簡単に触れた後、本プロジェクトにおいて実施したデータ処理作業の手順と内容について述べる。

２．病歴システムの概要

この病歴データファイルは、診療データを１３種類に分類し、がん単位で時系列的に積み上げる、簡易電子カルテ形式である。従って、いわゆる「症例データベース」という性格のものではなく、データを利用する際にその目的にあわせた処理プログラムを通して２次データを作成し（多くの場合、表形式のマトリクスデータである）、さらにこれをもとにして種々の統計処理や解析処理を行う形で利用されている。

この病歴システムを構成する１３種類のレコード内容の概要について、以下に記す。

1). 初診記録

このレコードは、本システムに「患者登録」を行うとともに、簡単な家族歴・既往歴・生活歴・職業歴についてのデータを入力する。一般の病院において、カルテを作成し、基礎的な問診を行った結果までをカバーする。

2). 他院記録－１

本システムは「がん単位登録方式（ＷＨＯ）」をとっており、過去に発生し治癒しているがんは独立して登録される。このレコードは、このような「重複治癒がん」を記録するとともに、次項の「他院記録－２」へのポインタとしても使用される。

3). 他院記録－２

放医研の診療部門を受診する患者のほとんどすべては、他のかなり専門的な病院から紹介されてくる患者であり、術後照射依頼等、対象となるがんの治療の一部がすでに済んでいるケースも多い。このような場合、他院ですでに行われた治療のサマリを、手術、放射線照射、化学療法、ホルモン療法の４種類に分けてこのレコードに記録する。

4). 診断記録

対象となるがんの属性、すなわち原発部位・組織型・新鮮／再発／転移の別・進展度等をこのレコードに記録する。原発部位についてはＭＯＴＮＡＣ－ＩＣＤコード体系、組織型についてはＭＯＴＮＡＣ－ＳＮＯＰコード体系、進展度についてはＵＩＣＣ－ＴＮＭコード体系をそれぞれ用いている。

また、次項の「治療記録」へのポインタとしても使用される。

5). 治療記録

このレコードは、対象となるがんに対して、原則として本研究所において行われた治療の内容と、その治療が終了した時点での転帰を記録する。

治療内容は、手術・放射線照射・化学療法・免疫療法・ホルモン療法にわけ、それぞれの内容を日付とともにある程度具体的に記録されている。ただし、放射線照射の詳細については次項以降に別途記録される。

6).外部照射記録

放射線外部照射治療の内容について、計画（線源を含む）・標的部位ごとに、照射野サイズ・照射野形状・指示点総線量・分割回数・照射期間（日）・照射開始日を記録する。現在提唱されているＩＣＲＵ－５０記録方式に近いが、詳細に至る部分や運用規則は若干異なる。

7).（密封）小線源治療記録

腔内照射や組織内照射の内容について、線原・標的部位・評価点総線量・放射能時間積・分割回数・照射期間（日）・照射開始日を記録する。

8).非密封ＲＩ治療記録

放射性医薬品による治療を記録するレコードであるが、現在まで該当症例はない。

9).Early Effect記録

標的となる腫瘍の反応や、放射線治療にともなって生じうる正常組織の反応を観察日毎に記録する。

標的腫瘍については３方向径および５段階スコアで、また正常組織については、造血器・食道／胃・腸・皮膚・粘膜・皮下組織・脳／神経・肺の各部位毎に５段階スコアで記録する。これらのスコアは、当時のＲＴＯＧスコアをベースに、本研究所で手を加えたものを使用している。

10). Late Effect記録

標的となる腫瘍および正常組織（皮膚・粘膜・骨・肺・脳／神経・消化器・腎・膀胱・造血器・眼球）の晩期反応を、観察日毎に記録する。これらのスコアは前項と同じく、当時のＲＴＯＧスコアに手を加えたものを使用している。

11).追跡記録

治療後、患者の生存ないし死亡が確認された時点で、（原則として）確認日ごとに患者の状況と合わせて記録する。

生存記録の場合は診察の有無・腫瘍の有無・治療後の副作用の有無等が、また、死亡の場合は死因等が記録される。

12).剖検記録

患者が死亡し、本研究所で病理解剖が行われた場合、その結果をこのレコードに記録する。

13).コメント

このレコードは、付加的な情報をフリーコメントの形で記録することを目的に設計されているが、記録フォーマットを別に規定することにより、新たな分類情報等を記録することも可能である。本プロジェクトにおいて発生した速中性子線の適用形態等の分類情報はこのレコードに記録されており、将来にわたって利用できる。

上で述べた１３種類のレコードのうち、1)のみは１つのがんに必ず１つ存在する。 12)は、ないか、あったとしても内容的に１つしか存在しない。2)～8)は、１回の治療（初回治療、再発治療等）について１組として記録される。その他のレコードは記録すべき現象が発生したときに作成される。従って、これらのレコードを積み上げたファイルは、各々のがんについてみれば簡単な電子カルテになっているわけで、このファイルを走査しつつデータ処理を行ってゆくことにより、従来医師がカルテを閲覧しつつ罫紙を埋めていった作業のかなりの部分を機械化することが可能となった。

しかし、システム、とくにその運用上の問題点も少なくない。たとえばレコード1)以外は基本的には担当医の判断で記録の有無が決定されるため、得られた情報の完全登録を保証するからくりが存在しない。また、記録の細部については担当医の判断により記録内容の精度が影響を受ける。１９９０年頃より診療スタッフの異動が多くなり、本システムの運用徹底が困難になったこと、診療情報を共有しようという意識が希薄なスタッフが増加したこと、データ構造やコード体系に最新の治療思想に合致しない部分が増えてきたこと等により、運用開始時の性能が維持できなくなってきている。

かような状況ではあったが、本プロジェクトにおいてこのシステムは多くの役目を果たし、さらに作業中に発生した新たな情報を得て、以後供給されるデータの質を高めることができた。

３．本プロジェクトにおけるデータ処理作業

データ処理作業の第１段階として、各治療患者のについて以下の６つのデータを完備することとした。

①原発部位
②組織型
③最初に速中性子線治療が適用された病巣の区分
（新鮮例／術後再発例／放射線治療後再発例／遠隔転移症例の別）

④上記の適用治療の区分
（放射線単独治療／術前照射／術後照射の別）
⑤上記の治療における速中性子線照射の区分
（速中性子線単独／光子線等との混合／速中性子線によるブーストの別）
⑥生命予後
（生死および死因、最終追跡年月日）

このために行った作業の手順を以下に記す。

1).実際に速中性子線治療を受けた患者すべてのリストアップ

前述のように病歴システムにすべての治療患者が登録されている保証がないため、治療照射室において治療照射毎に記録されている台帳を基本リストとした。この台帳にもカルテからの転記ミス等が少なくなく、台帳と病歴システムに記録された氏名その他とを1件づつ対照しつつ、治療患者の全数リストを作成した。

2).病歴システムへの完全登録

上記の治療患者全数リストと病歴システムに登録された治療患者との比較対照を行い、病歴システムに登録されていない患者についてはカルテを基に再登録ないし追加登録を行った。

3).症例カードの作成

上記の③～⑤のデータを病歴システムから直接機械的に抽出することは精度上危険があると判断されたこと、第2段階の作業（疾患各論の立場からの評価）担当者の便宜を図る必要があること、また登録内容を充実させる目的から、疾患各論担当者によるチェックを受けるために図1に示すような症例カードを作成した。

```
□ 新鮮                    □ N－単独      □ 解析対象例
□ 術後再発   □ 放治単独   □ N－混合      □ 要・記録追加
□ 放治後再発 □ 術前照射   □ N-Boost     □ 要・記録修正
□ 遠隔転移   □ 術後照射   □ その他       □ 要・追跡調査          160-8073
==================================================================================

* 患者ＩＤ :  59727(1)  XXXXXXXX        XXXXXX            M  1915(T 4). 1. 1
* 初診情報 : 1989.11. 1  * 紹介機関 : U219  * 担当医 : 025     (1602-R:8073)

* 原発部位 : MAXILLARY SINUS
* 組 織 型 : SQUAMOUS-CELL/EPIDERMOID CARCINOMA
* 病巣状況 : 新鮮症例          T:X   N:X   M:X                [P][ ]

* 最終転帰 : 1990. 7. 5  原発腫瘍死      [A]

==================================================================================


*症例区分    :新鮮症例              [P] [ ]
 放治（当院）:根治照射     術前照射
   外部照射  :1602R-1 原発巣     Cyc-FN   90* 80mm  900cGy/10F./24D. from 1989/11/ 1
----------------------------------------------------------------------------------
 手術（他院）:根治手術                                                  1989/12/13

*症例区分    :再発症例              [S] [B]
 放治（当院）:姑息照射     放射線単独
   外部照射  :1602R-1 放治再発巣 Cyc-FN   80*100mm 1080cGy/12F./33D. from 1990/ 3/ 9
==================================================================================
```

図1：　症例カードの1例

各論担当者には、カード上方のチェック欄に記入すること（左3列は択一、右1列は複数チェック可）、およびカードの内容（病歴システム登録内容）に誤りや追加すべき事項があればその内容を記入することを依頼した。

4).チェック後の追加・修正登録

各論担当者から一旦返送された症例カードを基に、上記③～⑤のデータを、病歴システム内の正規データとしてコメントレコードに登録し、以後の解析に用いた。また、追加修正の要求があったものについてはこれを登録した。

以上で作業の第1段階を終了し、各論担当者が適宜症例を選択し、速中性子線治療の臨床的評価を行うこととした。その後担当者から統計資料の提出を求められた場合は、個別にこれに対応した。

4．全般的基礎統計資料

医療情報室として、本研究所における速中性子線治療の全体を俯瞰する以下の統計資料を作成した。

①．疾患分類および速中性子線適用分類

速中性子線治療の対象となった原疾患を、以下の9種に大分類し、さらにそれらをいくつかに分けた分類体系を設定した。これらの分類は、疾患別各論においても使用される。

分類の基準は原則として原疾患の原発部位とし、組織分類により重要な意味があるものはこれを優先した。なお、コード番号はＭＯＴＮＡＣ－ＩＣＤあるいはＭＯＴＮＡＣ－ＳＮＯＰによる。

1).中枢神経系（眼窩、眼球を含む）
［190～192、および194.3、194.4に相当］
1-1).脳［191、194.3、194.4］
1-2).脊髄［192］
1-3).眼球／眼窩［190］
1-4).（その他）
2).頭頸部（耳鼻咽喉科領域）
［140～149、160、161、193］
2-1).口腔内［140、141、143～145］
2-2).大唾液腺［142］
2-3).上咽頭［146］
2-4).中咽頭［147］
2-5).下咽頭［148］
2-6).鼻腔／副鼻腔［160］
2-7).喉頭［161］
2-8).甲状腺［193］
2-9).その他
3).肺および胸腔内臓器（呼吸器系）
［162～165］
3-1).気管／気管支／肺［162］
3-2).その他
4).消化器系
［150～159］
4-1).食道［150］
4-2).結腸／直腸／肛門［153、154］
4-3).肝臓／胆道／膵臓［155～157］
4-4).その他
5).女性生殖器系（婦人科系）
［179～184］
5-1).子宮頸部［180］
5-2).子宮体部［182］
5-3).卵巣［183］
5-4).膣／外陰［184］
5-5).その他
6).泌尿器系
［185～189］
6-1).前立腺［185］
6-2).膀胱［188］
6-3).その他
7).悪性黒色腫
［原発部位を問わず、組織型がM-8720～M-8729であるもの］
7-1).悪性黒色腫
8).肉腫
［原発部位を問わず、組織型がM-8800～M-9379、あるいはM-9540～M-9579であるもの］
8-1).骨肉腫［M-9183］
8-2).その他
9).その他
9-1).乳房［174、175］
9-2).肉腫以外の骨／軟部組織腫瘍［170、171］
9-3).悪性黒色腫以外の皮膚腫瘍［172］
9-4).リンパ腫／白血病［M-9590～M-9959］
9-5).その他

これらの分類は、一般の悪性新生物分類を基に、速中性子線の期待効果を加味した分類となっている。また数は少ないが、重複がん症例はそれぞれのがんについて1患者として算定した。

上述3．③～⑤の分類をこれらの疾患分類毎に集計した結果を表1－00から表2－99までに示した。

②．疾患毎の年次別治療患者数

年次毎の疾患別治療患者数（初めて速中性子線治

療を受けた患者数）を表３に示した。初期には婦人科系疾患（主に子宮がん）および消化器系疾患（主に食道がん）、後期には呼吸器系疾患（主に肺がん）が主要な対象となっていることがわかる。

③．疾患毎の紹介元機関の分布

患者紹介元医療機関を疾患別に上位数機関リストアップしたものを表４－０から４－９に示した。いくつかの疾患では、プロトコルに基づいた臨床試行が行われており、数多くの医療機関が臨床試行に参加の上、症例の紹介等のご協力をいただいた。

④．疾患毎の２年および５年追跡率

速中性子線治療を実施した患者の、治療後の追跡（フォローアップ）状況を疾患毎に表５－１～３に示した。追跡がどの程度緻密に行われているかを示すものであり、２年追跡率については１９９２年１２月までの治療患者、５年追跡率については１９８９年１２月までの治療患者を母体とし、７３０日あるいは１８２５日以上の生存が確認された症例およびそれら以前に死亡が確認された症例をそれぞれ２年、５年追跡完了例としてある。

本表は、全症例（表５－１）、新鮮症例（表５－２）、放射線単独治療を行った新鮮症例（表５－３）の３部に分かれており、後者ほど本研究所が治療全体について大きな主体性を持っている症例を対象としていると考えられる。追跡調査は生命予後がよいほど労力が増すため、追跡率と症例の属性との関係を論ずる意味はあまりないが、大まかに見て後者ほど追跡率が高くなっていると考えてよいであろう。

⑤．疾患毎の年次別治療件数

何人かの患者は、初回治療後の再発や遠隔転移のために、２回以上の速中性子線治療を受けている。そのような症例を含め、治療の延べ件数としての値を表６に示した。

５．まとめ

２０年間にもわたって続けられてきた治療の総括をデータ管理／処理の面から行って再認識した点が２つある。

１つは、「長期間にわたってデータとその持つ意味とを風化させずに維持するためには、用語や分類の定義を厳格・緻密・普遍的かつ時間経過の影響を可能な限り受けないように行っておかねばならない」ということである。診療技術や診療思想は常に変遷進歩しており、実際にこの条件を満足させることは極めて困難である。また、本質的に「あいまいさ」の塊である臨床の現場と厳密さを要求する普遍的記録法の適用とのギャップがこれに拍車をかけている。

ＷＨＯがん登録規準、同がん治療結果報告規準、ＩＣＤ－Ｏ悪性新生物分類規準等のごく基本的な部分は普及しつつあるが、がん放射線治療の本質的な部分を普遍的に記録する国際的規準はいまだにないといってよい。１９９３年にＩＣＲＵが報告書５０（ICRU-Report 50）で一部の基本案を提示し、１９９４年に日本放射線腫瘍学会（ＪＡＳＴＲＯ）が放射線治療病歴の標準的記録法の策定に着手したばかりである。

本研究所においては、速中性子線治療につづく重粒子線治療臨床試行が開始されており、これを前提とした病歴情報記録規準の制定が急がれているが、上記問題点を十分に考慮し、実質的に寿命の長い病歴システムとすることが肝要であろう。

もう１つは、「診療スタッフ全員が、病歴情報を共有しようとする意識が必要不可欠である」ということである。第２項で述べたような病歴システムが存在したにも関わらず、合計で数十を超える症例が登録されずにいたという事実、各医師がマニュアルに忠実に記録しておればさらに詳細なデータ抽出が機械的に行われ得たはずなのに、実際には記録されたデータの不確実さからそれができなかったという事実は、単にシステムやその運用の不十分さにだけ帰せられる問題ではない。

実際、速中性子線治療に関する病歴データの重要な部分が各医師のもとに私蔵されているケースも少なくなく、カルテにも記載されていないものさえあった。最近はＰＣの普及で、個人レベルでのデータ管理が容易になってきたこともあり、情報を共有しようとする意識が一層希薄になりつつある。また、医療の現場ではいまだにプロセス指向のソフトウェア開発が主流であり、データをいかに扱うかという極めて大切な問題に目を向けてシステム開発に臨む思想が根付かない。医療なりプロジェクトなりはその時点での問題解決が優先されるのである意味でしかたのないことではあろうが、研究所のプロジェクトとしてとらえた場合は、「自分たちの今日明日」だけを考えるのではなく、「２０年後に今日の症例を参照すること」、すなわち紙のカルテであろうが電子カルテであろうが、決められたルールに厳格に従って診療データを記録することをもっとまじめに考える必要があろう。

ここに述べた作業を行うにあたり、３．1)に記した照射記録台帳に基づく照合とピックアップの部分には、本研究所重粒子治療センター治療診断部、診療放射線技師・石居隆義氏の絶大なご協力を賜った。ここに記して深甚なる感謝の意を表する。

６．参考文献

本節に関連した一般的参考文献を以下に揚げる。

1).放射線医学総合研究所病院部 新病歴システム登録用シート記入要領　［解説編］および［コード集編］；１９８３年３月、放射線医学総合研究所
2).国際疾病分類－腫瘍学　第２版；１９９４年４月、厚生省大臣官房統計情報部編
3).Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy；１９９３年９月、ICRU Report 50

表１－００	全　症　例

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	２６５	２８３	３６７	６	９２１
	術前照射治療	１９６	２３	３６	２	２５７
	術後照射治療	８９	１３７	１０７	３	３３６
手術後再発症例	放射線単独治療	１３０	１２５	８３	２	３４０
	手術併用放射線治療	１６	９	１２		３７
放治後再発症例	放射線単独治療	６０	３１	１５	１	１０７
	手術併用放射線治療			１		１
遠隔転移症例		７４	２５	３０	２	１３１
計		８３０	６３３	６５１	１６	２１３０

表１－０１	大分類：１０	中枢神経系／眼

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	1		1		2
	術前照射治療					
	術後照射治療	7	２４	３５	1	６７
手術後再発症例	放射線単独治療	3	2			5
	手術併用放射線治療		1	1		2
放治後再発症例	放射線単独治療					
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例						
計		１１	２７	３７	1	７６

表１－０２	大分類：２０	頭頸部（耳鼻咽喉科領域）

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	４６	１３	１７２		２３１
	術前照射治療	４６	２	１１		５９
	術後照射治療	３０	２	３６		６８
手術後再発症例	放射線単独治療	３１	３	３３		６７
	手術併用放射線治療	３		５		８
放治後再発症例	放射線単独治療	１３	７	１１		３１
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		３	１	４		１３
計		１７７	２８	２７２		４７７

表１－０３	大分類：３０	呼吸器系（肺、縦隔、胸膜等）

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	８７	６０	１１３		２６０
	術前照射治療	1				1
	術後照射治療	2	1	5		8
手術後再発症例	放射線単独治療	4	3	1		8
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療	7	2	1		１０
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		6	1	5		１２
計		１０７	６７	１２５		２９９

表１－０４	大分類：４０	消化器系（消化管、肝・胆・膵等）

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	１５	２７	２９	５	７６
	術前照射治療	４９	１０	６	２	６７
	術後照射治療	５	２１	９	２	３７
手術後再発症例	放射線単独治療	８	１４	１８	１	４１
	手術併用放射線治療	１	１	１		３
放治後再発症例	放射線単独治療	６			１	７
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		１５	２	５		２２
計		９９	７５	６８	１１	２５３

表１－０５	大分類：５０	婦人科系（子宮、卵巣、膣、外陰等）

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	4	１２４	3		１３１
	術前照射治療		1			1
	術後照射治療		５８			５８
手術後再発症例	放射線単独治療	２４	６３	6		９３
	手術併用放射線治療	1	4			5
放治後再発症例	放射線単独治療	１５	１７			３２
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		4	5	2	1	１２
計		４８	２７２	１１	1	３３２

表１－０６	大分類：６０	泌尿器系（前立腺、膀胱等）

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	４８	４４	８	１	１０１
	術前照射治療	２１	１			２２
	術後照射治療		２	１		３
手術後再発症例	放射線単独治療	２０	２６	３		４９
	手術併用放射線治療	３				３
放治後再発症例	放射線単独治療	１				１
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		３	１	２		６
計		９６	７４	１４	１	１８５

表１－０７	大分類：７０	悪性黒色腫（皮膚および粘膜）

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	１８	1	２１		４０
	術前照射治療	１２	3	１０		２５
	術後照射治療	7	5	6		１８
手術後再発症例	放射線単独治療	6	2	2	1	１１
	手術併用放射線治療	2		1		3
放治後再発症例	放射線単独治療			1		1
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		8	1	1	1	１１
計		５３	１２	４２	2	１０９

表１－０８	大分類：８０	肉腫（骨格、筋肉、他の軟部組織等）

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	４１	１１	１４		６６
	術前照射治療	６７	５	９		８１
	術後照射治療	３８	２２	１５		７５
手術後再発症例	放射線単独治療	３３	１２	１５		６０
	手術併用放射線治療	６	３	４		１３
放治後再発症例	放射線単独治療	１１	２	１		１４
	手術併用放射線治療			１		１
遠隔転移症例		２０	７	３		３０
計		２１６	６２	６２		３４０

表１－０９	大分類：９０	その他

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	5	3	6		１４
	術前照射治療		1			1
	術後照射治療		2			2
手術後再発症例	放射線単独治療	1		5		6
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療	7	3	1		１１
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		１０	7	8		２５
計		２３	１６	２０		５９

表２－１１	小分類：１１	脳

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	1		1		2
	術前照射治療					
	術後照射治療	4	２４	３４		６２
手術後再発症例	放射線単独治療	1				1
	手術併用放射線治療		1	1		2
放治後再発症例	放射線単独治療					
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例						
計		6	２５	３６		６７

表２－１２	小分類：１２	脊髄

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療					
	術前照射治療					
	術後照射治療					
手術後再発症例	放射線単独治療		1			1
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療					
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例						
計			1			1

表２－１３	小分類：１３	眼／眼窩

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療					
	術前照射治療					
	術後照射治療	3		1	1	5
手術後再発症例	放射線単独治療	2	1			3
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療					
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例						
計		5	1	1	1	8

表２－２１	小分類：２１	口腔内

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	１５	１０	２８		５３
	術前照射治療	２５	2	3		３０
	術後照射治療			2		2
手術後再発症例	放射線単独治療	6		7		１３
	手術併用放射線治療	1				1
放治後再発症例	放射線単独治療	4	4	4		１２
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		3		2		5
計		５４	１６	４６		１１６

表２－２２	小分類：２２	大唾液腺

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	7	1	9		１７
	術前照射治療	5		1		6
	術後照射治療	１７	1	２１		３９
手術後再発症例	放射線単独治療	１０	1	１４		２５
	手術併用放射線治療	1		3		4
放治後再発症例	放射線単独治療					
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		2		1		3
計		４２	3	４９		９４

表２－２３	小分類：２３	上咽頭

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	3		6		9
	術前照射治療	2		1		3
	術後照射治療					
手術後再発症例	放射線単独治療	1		2		3
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療		1	2		3
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例						
計		6	1	１１		１８

表２－２４	小分類：２４	中咽頭

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	2	1	１０		１３
	術前照射治療					
	術後照射治療		1	1		2
手術後再発症例	放射線単独治療	2				2
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療	3	1	1		5
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例						
計		7	3	１２		２２

表２－２５	小分類：２５	下咽頭

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療			１２		１２
	術前照射治療	1		1		2
	術後照射治療			1		1
手術後再発症例	放射線単独治療	1	1	1		3
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療					
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例						
計		2	1	１５		１８

表２－２６	小分類：２６	鼻腔／副鼻腔

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	4		9		１３
	術前照射治療	１２		5		１７
	術後照射治療	9		6		１５
手術後再発症例	放射線単独治療	7	1	4		１２
	手術併用放射線治療	1		1		2
放治後再発症例	放射線単独治療	1	1	1		3
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例						
計		３４	2	２６		６２

表２－２７	小分類：２７	喉頭

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	１４	1	９４		１０９
	術前照射治療	1				1
	術後照射治療					
手術後再発症例	放射線単独治療	2		2		4
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療	2		3		5
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		1		1		2
計		２０	1	１００		１２１

表２－２８	小分類：２８	甲状腺

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	1		4		5
	術前照射治療					
	術後照射治療	4		5		9
手術後再発症例	放射線単独治療	2		3		5
	手術併用放射線治療			1		1
放治後再発症例	放射線単独治療	3				3
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		2	1			3
計		１２	1	１３		２６

表２－３１	小分類：３１	気管／気管支／肺

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	８７	５７	１１２		２５６
	術前照射治療	1				1
	術後照射治療	2	1	5		8
手術後再発症例	放射線単独治療	4	3	1		8
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療	7	2	1		１０
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		6	1	5		１２
計		１０７	６４	１２４		２９５

表２－３９	小分類：３９	縦隔／胸膜等　胸腔内のその他

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療		3	1		4
	術前照射治療					
	術後照射治療					
手術後再発症例	放射線単独治療					
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療					
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例						
計			3	1		4

表２－４１	小分類：４１	食道

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	8	１５	２５	5	５３
	術前照射治療	４５	5	5	2	５７
	術後照射治療	2	１３	4	2	２１
手術後再発症例	放射線単独治療	1	2	6	1	１０
	手術併用放射線治療	1	1			2
放治後再発症例	放射線単独治療				1	1
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		2				2
計		５９	３６	４０	１１	１４６

表２－４２	小分類：４２	大腸／肛門

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療		3	1		4
	術前照射治療			1		1
	術後照射治療	2	2	2		6
手術後再発症例	放射線単独治療	1	6	8		１５
	手術併用放射線治療			1		1
放治後再発症例	放射線単独治療	4				4
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		7	1	2		１０
計		１４	１２	１５		４１

表２－４３	小分類：４３	肝臓／胆道／膵臓

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	5	7	1		１３
	術前照射治療	2	3			5
	術後照射治療	1	6	3		１０
手術後再発症例	放射線単独治療	5	4	4		１３
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療	1				1
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		1	1			2
計		１５	２１	8		４４

表２－４９	小分類：４９	消化器系その他

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	2	2	2		6
	術前照射治療	2	2			4
	術後照射治療					
手術後再発症例	放射線単独治療	1	2			3
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療	1				1
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		5		3		8
計		１１	6	5		２２

表２ ― ５１	小分類：５１	子宮頸部

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	2	１０８	2		１１２
	術前照射治療		1			1
	術後照射治療		３７			３７
手術後再発症例	放射線単独治療	１２	３７	1		５０
	手術併用放射線治療	1	2			3
放治後再発症例	放射線単独治療	１２	１３			２５
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		3	5	2	1	１１
計		３０	２０３	5	1	２３９

表２－５２	小分類：５２	子宮体部

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	1	１５	1		１７
	術前照射治療					
	術後照射治療		１１			１１
手術後再発症例	放射線単独治療	3	１３	2		１８
	手術併用放射線治療		1			1
放治後再発症例	放射線単独治療		1			1
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		1				1
計		5	４１	3		４９

表２－５３	小分類：５３	卵巣

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療		1			1
	術前照射治療					
	術後照射治療		１０			１０
手術後再発症例	放射線単独治療	9	１１	3		２３
	手術併用放射線治療		1			1
放治後再発症例	放射線単独治療	1				1
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例						
計		１０	２３	3		３６

表２－５４	小分類：５４	膣／外陰

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	1				1
	術前照射治療					
	術後照射治療					
手術後再発症例	放射線単独治療		2			2
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療	2	3			5
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例						
計		3	5			8

表２－６１	小分類：６１	前立腺

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	４１	３１	３	１	７６
	術前照射治療					
	術後照射治療					
手術後再発症例	放射線単独治療	１１	１３	２		２６
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療					
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		１	１			２
計		５３	４５	５	１	１０４

表２－６２	小分類：６２	膀胱

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	7	１３	1		２１
	術前照射治療	２１	1			２２
	術後照射治療					
手術後再発症例	放射線単独治療	5	１０	1		１６
	手術併用放射線治療	3				3
放治後再発症例	放射線単独治療	1				1
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		1				1
計		３８	２４	2		６４

表２－６９	小分類：６９	泌尿器系その他

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療			4		4
	術前照射治療					
	術後照射治療		2	1		3
手術後再発症例	放射線単独治療	4	3			7
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療					
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		1		2		3
計		5	5	7		１７

表２－７１	小分類：７１	悪性黒色腫（皮膚および粘膜）

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	１８	1	２１		４０
	術前照射治療	１２	3	１０		２５
	術後照射治療	7	5	6		１８
手術後再発症例	放射線単独治療	6	2	2	1	１１
	手術併用放射線治療	2		1		3
放治後再発症例	放射線単独治療			1		1
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		8	1	1	1	１１
計		５３	１２	４２	2	１０９

表２－８１	小分類：８１	骨肉腫

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	２１	4	9		３４
	術前照射治療	４９	4	8		６１
	術後照射治療		1			1
手術後再発症例	放射線単独治療	1		3		4
	手術併用放射線治療	1				1
放治後再発症例	放射線単独治療	2		1		3
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		8	2	1		１１
計		８２	１１	２２		１１５

表２－８９	小分類：８９	骨肉腫以外の肉腫

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	２０	7	5		３２
	術前照射治療	１８	1	1		２０
	術後照射治療	３８	２１	１５		７４
手術後再発症例	放射線単独治療	３２	１２	１２		５６
	手術併用放射線治療	5	3	4		１２
放治後再発症例	放射線単独治療	9	2			１１
	手術併用放射線治療			1		1
遠隔転移症例		１２	5	2		１９
計		１３４	５１	４０		２２５

表２－９１	小分類：９１	乳房

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	1		1		2
	術前照射治療					
	術後照射治療		1			1
手術後再発症例	放射線単独治療			2		2
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療					
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		1		1		2
計		2	1	4		7

表２－９２	小分類：９２	非肉腫の軟部組織腫瘍

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	1				1
	術前照射治療					
	術後照射治療					
手術後再発症例	放射線単独治療	1				1
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療	3				3
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		1	1	1		3
計		6	1	1		8

表２－９３	小分類：９３	非悪性黒色腫皮膚腫瘍

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療	3	3	3		9
	術前照射治療		1			1
	術後照射治療					
手術後再発症例	放射線単独治療			3		3
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療	2	2	1		5
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例			1			1
計		5	7	7		１９

表２－９４	小分類：９４	リンパ腫／白血病

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療			2		2
	術前照射治療					
	術後照射治療					
手術後再発症例	放射線単独治療					
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療					
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例						
計				2		2

表２－９９	小分類：９９	その他

		速中性子線照射方法				計
		速中性子線単独照射	速中性子線混合照射	速中性子線ブースト照射	その他	
未治療症例	放射線単独治療					
	術前照射治療					
	術後照射治療		1			1
手術後再発症例	放射線単独治療					
	手術併用放射線治療					
放治後再発症例	放射線単独治療	2	1			3
	手術併用放射線治療					
遠隔転移症例		8	5	6		１９
計		１０	7	6		２３

年次 疾患 大分類	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	計
中枢神経系／眼		3	4	3	4	4	8	9	13	6	1		3		1	1	5	3	3	5	７６
頭頸部		11	11	11	27	44	29	24	31	32	18	41	39	37	25	29	31	11	22	4	４７７
呼吸器系	1	14	11	9	4	15	12	15	19	10	15	11	10	6	10	24	19	34	38	22	２９９
消化器系		8	10	42	18	17	32	37	33	21	11	3	3	4		1	6	6		1	２５３
婦人科系	5	31	31	41	26	28	16	19	21	19	18	12	9	10	11	10	13	7	4	1	３３２
泌尿器系	1	5	5	10	6	13	12	7	5	9	13	19	29	9	18	6	5	7	4	2	１８５
悪性黒色腫	1	13	15	3	9	10	6	4	3	6	4	3	4	5	4	3	10	2	3	1	１０９
肉腫	2	28	31	19	31	27	34	22	22	16	16	16	13	9	10	10	7	12	8	7	３４０
その他		9	5	5	2	5	2	3	4	5	2	1	2	4	1		3	3	2	1	５９
計	10	122	123	143	127	163	151	140	151	124	98	106	112	84	80	84	99	85	84	44	２１３０
累　計	10	132	255	398	525	688	839	979	1130	1254	1352	1458	1570	1654	1734	1818	1917	2002	2086	2130	

表３：疾患別年間治療患者数（最初の速中性子線治療開始年で算定）

表４－０：全症例

診療機関名	紹介症例数
千葉大学医学部付属病院	５４７
（一般病院）	２５５
千葉県がんセンター	２０２
順天堂大学医学部付属病院	１２５
癌研究会付属病院	１１８
東京歯科大学付属病院	８９
国立がんセンター	６４
成田赤十字病院	５８
その他	６７２
計	２１３０

表４－１：中枢神経系／眼

診療機関名	紹介症例数
成田赤十字病院	１０
東京大学医学部付属病院	１０
国立千葉病院	7
（一般病院）	6
千葉労災病院	6
東京女子医科大学付属病院	6
国立習志野病院	5
その他	２６
計	７６

表４－２：頭頸部

診療機関名	紹介症例数
千葉大学医学部付属病院	１３３
癌研究会付属病院	９７
東京歯科大学付属病院	７９
（一般病院）	２８
順天堂大学医学部付属病院	２３
千葉県がんセンター	１９
（旧）国立国府台病院	7
その他	９１
計	４７７

表４－３：呼吸器系

診療機関名	紹介症例数
（一般病院）	６３
千葉大学医学部付属病院	５６
千葉県がんセンター	３５
千葉健生病院	１９
（公立病院）	１１
国立佐倉療養所	１０
その他	１０５
計	２９９

表４：患者紹介元医療機関（その１）

表４－４：消化器系

診　療　機　関　名	紹介症例数
千葉大学医学部付属病院	１２０
（一般病院）	４５
慶應義塾大学医学部付属病院	１６
成田赤十字病院	７
川鉄病院	６
癌研究会付属病院	６
その他	５３
計	２５３

表４－５：婦人科系

診　療　機　関　名	紹介症例数
千葉大学医学部付属病院	８３
（一般病院）	４１
成田赤十字病院	３３
国立がんセンター	２６
国立習志野病院	１９
国立千葉病院	１７
千葉市立病院	１５
その他	９８
計	３３２

表４－６：泌尿器系

診　療　機　関　名	紹介症例数
千葉大学医学部付属病院	８６
順天堂大学医学部付属病院	７０
（一般病院）	１２
国立習志野病院	６
国立千葉病院	４
東邦大学医学部付属病院	４
その他	３
計	１８５

表４－７：悪性黒色腫

診　療　機　関　名	紹介症例数
（一般病院）	２１
国立がんセンター	１１
千葉県がんセンター	１１
千葉大学医学部付属病院	９
東京都立駒込病院	５
金沢大学医学部付属病院	４
九州大学医学部付属病院	４
その他	４４
計	１０９

表４：患者紹介元医療機関（その２）

表４－８：肉腫

診療機関名	紹介症例数
千葉県がんセンター	１２７
千葉大学医学部付属病院	４４
（一般病院）	２８
慶應義塾大学医学部付属病院	２６
国立がんセンター	１０
順天堂大学医学部付属病院	１０
神戸大学医学部付属病院	７
癌研究会付属病院	６
その他	８２
計	３４０

表４－９：その他

診療機関名	紹介症例数
千葉大学医学部付属病院	１２
（一般病院）	１１
国立がんセンター	７
癌研究会付属病院	５
千葉県がんセンター	５
国立千葉病院	５
その他	１４
計	５９

表４：患者紹介元医療機関（その３）

	２年追跡率評価 １９９２年以前の症例を対象				５年追跡率評価 １９８９年以前の症例を対象		
	２年追跡未達成	２年追跡達成	２年追跡率（%）		５年追跡未達成	５年追跡達成	５年追跡率（%）
中枢神経系／眼	１０	５８	８５．２		６	５３	８９．８
頭頸部	１１０	３４１	７５．６		１１７	２６３	６９．２
呼吸器系	４８	１９１	７９．９		１９	１４３	８８．３
消化器系	７３	１７９	７１．０		６６	１７３	７２．４
婦人科系	２７	３００	９１．７		２８	２６９	９０．６
泌尿器系	５６	１２３	６８．７		４６	１１５	７１．４
悪性黒色腫	２１	８４	８０．０		１５	７５	８３．３
肉腫	６５	２６０	８０．０		６６	２３０	７７．７
その他	２０	３６	６４．３		１６	３４	６８．０
計	４３０	１５７２	７８．５		３７９	１３５５	７８．１

表５－１：２年および５年追跡率（全体）

	2年追跡率評価 1992年以前の症例を対象				5年追跡率評価 1989年以前の症例を対象		
	2年追跡未達成	2年追跡達成	2年追跡率（%）		5年追跡未達成	5年追跡達成	5年追跡率（%）
中枢神経系／眼	6	55	90.2		3	51	94.4
頭頸部	92	245	72.7		96	185	65.8
呼吸器系	39	173	81.6		15	129	89.6
消化器系	37	143	79.4		39	140	78.2
婦人科系	9	180	95.2		12	167	93.3
泌尿器系	24	98	80.3		21	91	81.3
悪性黒色腫	14	66	82.5		11	59	84.3
肉腫	42	171	80.3		45	149	76.8
その他	4	12	75.0		4	11	73.3
計	267	1143	81.1		246	982	80.0

表5－2：2年および5年追跡率（新鮮症例）

	２年追跡率評価 １９９２年以前の症例を対象				５年追跡率評価 １９８９年以前の症例を対象		
	２年追跡未達成	２年追跡達成	２年追跡率（%）		５年追跡未達成	５年追跡達成	５年追跡率（%）
中枢神経系／眼	0	1	１００.０		0	1	１００.０
頭頸部	４８	１７５	７８.５		５７	１４２	７１.４
呼吸器系	３７	１６６	８１.８		１４	１２２	８９.７
消化器系	１５	６１	８０.３		１４	６１	８１.３
婦人科系	4	１２６	９６.９		3	１１９	９７.５
泌尿器系	２１	７６	７８.４		１８	７１	７９.８
悪性黒色腫	8	３０	７８.９		5	２８	８４.８
肉腫	１０	５０	８３.３		7	４５	８６.５
その他	3	１０	７６.９		3	9	７５.０
計	１４６	６９５	８２.６		１２１	５９８	８３.２

表５－３：２年および５年追跡率（放射線単独治療を行った新鮮症例）

年次 疾患 大分類	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	計
中枢神経系／眼		3	4	3	4	4	8	9	13	6	1		3		1	1	5	3	3	5	７６
頭頸部		11	12	12	27	45	31	25	32	32	18	41	41	39	26	33	32	14	22	4	４９７
呼吸器系	1	15	11	9	4	15	14	15	20	12	15	12	11	6	11	24	21	42	44	23	３２５
消化器系		8	10	42	19	18	32	37	33	22	11	3	3	4		1	6	6		1	２５６
婦人科系	5	31	32	41	28	28	16	21	21	19	18	12	10	10	11	10	13	8	4	1	３３９
泌尿器系	1	5	5	10	6	13	13	7	5	9	13	20	29	9	18	6	5	7	4	2	１８７
悪性黒色腫	1	14	15	4	9	10	6	4	3	6	4	3	4	5	4	3	10	2	5	1	１１３
肉腫	2	30	36	21	34	34	37	22	22	16	18	17	13	10	11	11	8	14	9	8	３７３
その他		9	5	6	2	6	2	3	4	5	2	1	2	5	1		3	4	2	1	６３
計	10	126	130	148	133	173	159	143	153	127	100	109	116	88	83	89	103	100	93	46	２２２９
累計	10	136	266	414	547	720	879	1022	1175	1302	1402	1511	1627	1715	1798	1887	1990	2090	2183	2229	

表６：疾患別年間治療延べ件数

k）　中性子線の臨床

特集／重粒子線治療

速中性子線の臨床

宮　本　忠　昭*1

Fast Neutron Radiotherapy：Miyamoto, T. (Radiation Oncology, Research Center of Charged Particle National Inst. of Radiological Sciences)

Since MRC in London restarted fast neutron (FN) radiotherapy in the early 1970, 22 facilities have conducted clinical trials, of which 9 are now operating for clinical use and about 15,000 cancer patients accrued in the world. During this period, neutron generator has been constantly improved to aim at better depth dose distribution. The modern neutron generator is equipped with rotary gantry, multileaf collimeter and so on with energy of p(60)-or d(45)-Be. Salivary gland tumor approved to be the best candidate for FN. Prostatic cancer and soft tissue, osteogenic and chondrosarcoma are the next. Non-small cell lung cancer including Pancoast tumor proved to the promising one. Squamous cancer of H&N are now controversial. Rectal cancer is hopeful in the absence of severe morbidity. Cervical, esophageal and bradder cancers and brain tumor are out of indication. Some clinical studies on high LET of FN revealed that slow growing, well-differentiated tumors, adenocarcinoma and sarcoma tended to show high RBE, for example 5.4 for osteogenic sarcoma. On the other hand, RBE in the early and late skin reaction by FN in NIRS was 3.0 and 4.0, respectively. The mucosa in rectum and bladder was 4.0 in RBE and CNS was estimated to be over 5.0.

Key words：Fast neutron, High LET, Clinical studies
Jpn. J. Cancer Clin., **41**(14)：1685～1690, 1995.

はじめに

放射線治療の進歩の歴史には，正常組織の線量を減らし腫瘍に十分な線量の集中を目指す線量分布の改善を探求する流れと腫瘍と正常組織の放射線生物学的相違を考慮して抗腫瘍効果の向上を探求する流れとがある．速中性子線治療は，1970年代の前半に，英国のHammersmith病院からのすばらしい治療成績の発表を契機に，後者の最も有力な手段として大きな期待を持って登場した．しかしながら，当治療はすでに1930年代，第二次世界大戦前にLBLのStoneなどによって，治療が行われ「小数の症例に良好な効果があったが，晩期傷害が重篤であり続けるべき治療でない」との報告がなされていた[1]．戦後，1960年代の放射線生物学の進歩とこれに基づく線量の再評価より再開となった．しかし，振り返ってみると1990年前半まで続いた約20年にわたる日，米，欧の速中性子線の臨床トライアルもこの晩期傷害をいかに克服するかの歴史であったように思われる．

1.　速中性子線治療トライアルの現状と将来

放射線治療は，治療機器の進歩と2人3脚で前進してきた．速中性子線治療も医療機器としての加速器と照射装置の改良に向けた研究開発に支えられてきたが，製作コストがかさむため，絶えず癌治療に対する貢献度を問われ，厳しい臨床成果の評価を受けてきた．過去20年間，HammersmithのMRCサイクロトロンに加えて表1に示すように世界の21施設で1万5千名の患者が治療された．物理専用の加速器を一部治療用に改造したり，コストの低いGT generatorで対応した初期は，ポートは水平に固定され，エネルギーが低いため深部線量率は悪く，側方散乱は大きくなり，皮膚が大きな障害を受けた．しかし，次第に速中性子線に高感受性腫瘍の存在も知られ，皮膚など正常組織の晩期傷害に対するRBEも明らか

*1 放射線医学総合研究所重粒子治療センター

表1 Characteristics of all the fast neutron therapy facilities in the world
(state : April 1991)

Place	County (National car mark)	Neutron generating reaction	Half-value depth (cm)	Penumbra width P80/20 (cm)	port	work
Chicago	USA	d(8.0)+D	9.8	2.2	H	×
Hamburg	D	d(0.5)+T	8.8	2.4	V	×
Heidelberg	D	d(0.25)+T	10.8	2.7	R	×
Münster	D	d(0.25)+T	10.5	2.7	R	×
Berlin/Dresden	D	d(13.5)+Be	7.9	2.3	H	×
Essen	D	d(14.3)+Be	8.1	2.4	R	×
Krakow	PL	d(12.5)+Be	7.7	2.0	H	×
Tokyo	J	d(14.0)+Be	8.3	2.3	H	×
Riyadh	**SA**	p(26)+Be	10.3	2.4	R	○
Chiba-shi	J	d(30)+Be	11.7	1.9	V	×
Orieans	**F**	p(34)+Be	12.8	1.9	V	○
Houston	**USA**	p(42)+Be	14.0	2.0	R	○
Cleveland	USA	p(43)+Be	13.5	2.2	H	×
Los Angeles	**USA**	p(46)+Be	13.1	1.7	R	○
Seattle	**USA**	p(50)+Be	14.8	1.4	R	○
Seoul	korea	p(50.5)+Be			R	○
Detroit	**USA**	d(50)+Be	15.0	1.5	R	○
Clatterbridge	GB	p(62)+Be	16.2	1.6	R	×
Louvain-la-N.	**B**	p(65)+Be	17.6	1.7	V	○
Batavia/Ill.	**USA**	p(66)+Be	16.6	2.0	H	×
Faure	**ZA**	p(66)+Be	16.8	1.3	R	○
	21					**9**

表2 The state of the art of modern neutron generator

1 energy : p(60)-Be or d-(45)Be*
2 isocentric rotation at 360° angle
3 dose rate 50cGy/min
4 attached X-film verification system
5 multileaf collimeter

* depth dose distribution of 6-8 MeV X-ray
** static and dynamic comformal therapy.

にされてきた．これを踏まえて，米国では1980年代中頃，深部線量分布の改善を目標に表2に示す機能を備えた病院併設用加速器が開発され，規模の大きいフェイズIIおよびIIIスタディが開発された．その結果，1990年代になり唾液腺癌に対する有効性はNCIが容認するところとなり，前立腺癌，肺癌，頭頸部癌に対するフェイズIIIスタディの結果が待たれている[2]．現時点で前2者に対する有効性が認められる可能性が高い．表1に示す現在稼働中の9施設の装置の多くは表2に近い仕様を備えている．最近，米国では超電導磁石を用いて低コスト化に成功した小型サイクロトロンが製作され，表2のThe state of artを満足する装置が製作されて実用に供され，医療専用装置として販売されている．一方，日本とECでは，速中性子線の成果を線量分布の優れた重粒子線に活かそうとする傾向にある．放医研ではすでに昨年よりHIMACを利用して炭素線による治療が開始された．ECではドイツのGSIで臨床施行が開始されようとしているし，また，EURIMAの重粒子線治療計画も進行中である．

2. 速中性子線の臨床成果と適応症

現在，速中性子線治療の有効性について世界的に合意されている疾患を表3に示した．唾液腺癌については当初よりその有効性が注目されていた．実際，ヒストリカルコントロールで光子線による5生率を26(72/281)%に対して速中性子線

表3　Results of neutron studies

Site/Histology	Clinical advantage	Comments
salivary gland	++++	phase III (RTOG−MRC)
		phase II (historical)
prostatic	++	phase III mixed → single (RTOG)
sarcoma (osteo, chondro, soft)	++	phase II (historical)
NSCLC (adeno/Pancoast)	+	phase II boost → single (NIRS)
NSCLC (squamous)	+	phase III single (RTOG)
rectal ca	+/−	phase II single (Korea)
H&N (squamous)	+/−〜−	phase III mixed → single (RTOG, UK)
cervival ca	−	
esophagus ca	−	
bladder ca	−	
brain tumor	−	

は66(234/534)%である．また，RTOGとMRCが共同で行ったランダマイズスタディでは，2年局所制御率で速中性子線の67%に対して光子線は17%と明らかな差が生じたため，速中性子線の有効性が証明されたとして，当トライアルは倫理的理由で2年で中止された．前立腺癌については，C，D1期でのヒストリカルコントロールを5生率で比較すると80(45/56)%対61(1,056/1,730)%となり，速中性子線の有効性が示唆された[3]．対照とした光子線の成績が悪すぎるとするとの批判があり，RTOGでランダマイズスタディが行われた．現在3年目の局所制御率が得られているが，70 Gyの光子線と20.4 Gyの速中性子線との間に有為な差が生じている[2]．肉腫ではランダマイズスタディは行われなかったが，局所制御率（5年目）における光子線と速中性子線をヒストリカルコントロールとして比較すると軟部肉腫では38(49/128)%に対して53(158/297)%，骨肉腫では21(15/73)%に対して55(40/73)%，軟骨肉腫では33(10/30)%に対して48(29/61)%と速中性子線が全ての肉腫で優れていることがあきらかにされた．以上より，現在，唾液腺癌，前立腺癌，肉腫に対する速中性子線の有効性は認められたと思われる．肺癌については，まず，パンコースト腫瘍に対する有効性が明らかにされた．最近の，非小細胞性肺癌に対する報告は日米からなされている．扁平上皮癌が多い米国では速中性子線は光子線に較べて腺癌などより扁平上皮癌に有効であるといい[4]，腺癌の多い日本では腺癌の方が有効としている[5]．どちらにしても非小細胞肺癌は光子線より速中性子線の方が有効性が高いと考えられる．肺癌に対する有効性は，速中性子線の肺のRBEが皮膚に較べて小さいこと．肺の深部線量分布はほかの部位より10%以上改善されるためと考えられる．扁平上皮癌からなる頭頸部癌は，有効性をめぐり多くのトライアルが行われ，相反する結果が出された部位であるが，結局，局所制御率は若干良いものの生存率では光子線と同等となり有効性は証明されなかった．この点，直腸癌は局所制御率はさらに優れているものの重篤な副作用が多く結局，有効性は証明されなかった．腫瘍が体深部にあるため腫瘍制御線量を投与すると周辺の正常組織の耐容線量を越えるためである．子宮癌，膀胱癌，食道癌などの体深部にある扁平上皮癌および脳腫瘍の有効性は証明されなかった．

3. RBEスタディによる高LET放射線の臨床評価と重粒子線治療への提言

RBEとはrelative biological effectivenessの略で厳密には細胞生残率となど同一の生物学的反応を結果するX線あるいはγ線に対する高LET放射線の線量比率で表現される．細胞レベル，実験動物レベルでの高LET放射線の生物学的効果の研究は沢山あるが，臨床における研究は少ない．速中性子線による経験が最も貴重な臨床データである．1981年，Battermanが，転移性肺腫瘍に対して，コバルトγ線と速中性子線治療後の肺腫瘍の再増殖曲線を求め，regrowth assay法によりgrowth delayを比較してRBEを求めた．その結果を図1aに示した[6]．この図より，腫瘍倍加時間

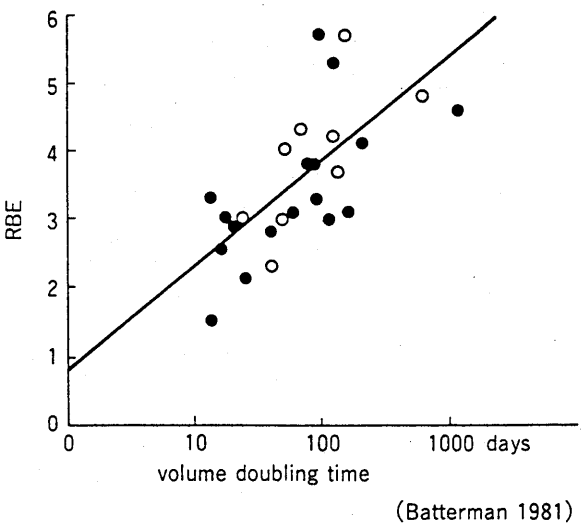


図1a Tumor RBE of FN

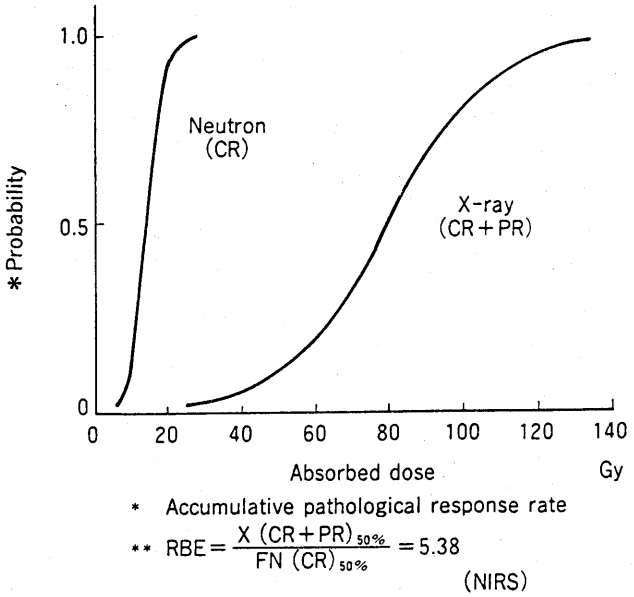


図1b Osteosarcoma

表4 RBE of fast neutron

normal tissue		RBE	comments
Skin	acute	3.0	H&N C (neck)/NIRS
	late	4.3	Prostate C (hip)/NIRS
		4.1	MRC
Badder& Rectum	late	4.1	Cervical C/NIRS
Lung	late	3.7	MRC
Spinal Cord		5.3	MRC
		minimum torelance dose	8.5Gy : 16MeV
			11.5Gy : 22MeV
			12.5Gy : 30MeV

* NIRS : 30MeV, SEATTLE : 22MeV, MRC : 16MeV

が長い，すなわち slow growing tumor ほど RBE が大きいことが判る．また，一般に高分化腫瘍ほど slow growing であり RBE が大きいとされる．われわれは，千葉県がんセンターと共同で，骨肉腫の速中性子線療法を行い，照射後手術で摘出した腫瘍の病理学的検索により，線量と病理学的腫瘍反応の関係を明らかに，その結果を図1bに示した．ここで CR とは切断肢全割標本の95％以上が壊死となってるもの，PR とは90％以上のものを指している．これをレスポンス率とし，速中性子線照射後と，光子線照射後の50％レスポンスの時の物理線量を比較して RBE を求めると5.38なる値を得た．さらに，光子線に対する反応は40～140 Gy と腫瘍間のバラツキは大きいのに対して速中性子線では14～22 Gy とバラツキははるかに小さかった．一方，正常組織に対する RBE をわれわれのデータを中心に表4に示した．他施設のデータも参考として付記した．RBE は速中性子線のエネルギーにより異なり，低い方が高いので施設により異なった結果となる．晩期反応は急性期反応より高く，皮膚と粘膜は同等であるが，肺は若干低く，神経組織は高いといえる．表5に速中性子線治療による高 LET 放射線の RBE 研究の成果を整理しコメントをした．光子線と比較して，腫瘍に関しては，slow growing tumor，病理組織型では腺癌，肉腫に対して高感受で，腫瘍間の感受性のバラツキが小さいといえる．正常組織では，急性期より晩期反応が強く，中枢神経，

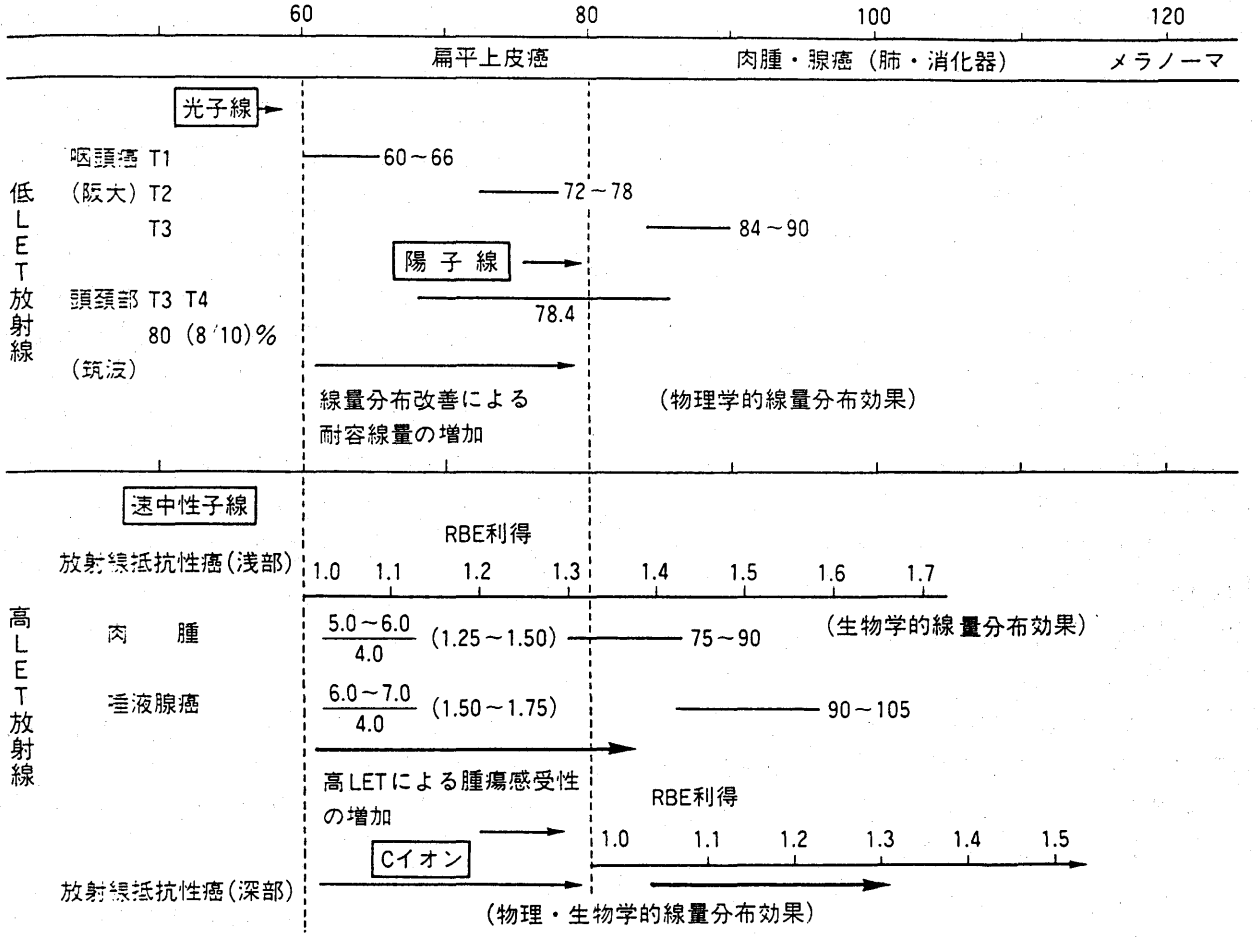


図2　≧80%局所制御線量（Gy）
物理線量および光子線等価線量

皮膚・粘膜・腸管，肺の順番で感受性が高い，線量配分では，分割回数や治療期間に対する依存性は少なく，照射容積に対する依存性は大きく安全線量領域は狭いといえる．ちなみに，高LET放射線の治療利得が得られる条件を骨肉腫でみると，治療利得（TG）は1.26＝5.4（骨肉腫のRBE）/4.32（皮膚の晩期傷害：潰瘍）となる．ただし，この値は，腫瘍が皮膚上にある場合のみである．速中性子線では体深部に向かって線量が減衰して行くため皮膚より深部に腫瘍があれば，高LET放射線の生物学的治療利得は容易に相殺されやがて失われる．たとえば直腸癌のRBEは高く抗腫瘍効果は良好であるが，体表面の皮膚あるいはこれに近い膀胱・腸管粘膜は相対的に高線量となり重篤な傷害を起こすためそのメリットが活かす事ができないことはすでに述べたとおりである．以上より，高LET放射線のメリットを活かすには，光子線より厳しく線量分布の改善につとめ，照射容量の小さい腫瘍を対照に選び，短期間の小分割法からなる線量配分を選ぶ事であり，これらを可能とする装置の開発が必要となる．

表5　速中性子線治療による高LET放射線のRBEスタディ

1	高LET感受性放射線腫瘍 slow growing tumor，肉腫，腺癌に有効である 感受性のバラツキが小さい
2	高LET放射線の正常組織傷害の特徴 急性期より晩期反応が強い 中枢神経＞皮膚・膀胱・腸管＞肺 分割，治療期間に対する依存性は少ない 容量効果が大きい 安全線量域が狭い
3	生物学的効果による治療利得は線量分布の良悪で容易に相殺される
4	線量分布の改善，小さい腫瘍，短期間・小分割照射法

放医研における最近の速中性子線のトライアル

は重粒子線のための照射技術開発とビーム選択，線量および線量分割法を決めることを絶えず念頭に置きながら行われた．当初，ネオンと炭素線が候補とされた．線量分布は炭素線が優れている．生物学的効果が選択の鍵となった．放医研の速中性子線治療の臨床結果を活かせるように，LETおよび生物学的反応において速中性子線に最も近似したビームを選ぶこととした．結局，物理・生物学的実験結果より炭素線が選ばれ臨床試行が開始された[7]．ここに，陽子線と速中性子線の臨床結果から予測される炭素線による臨床試行の予測を図2に示す．ここでは，光子線治療で慣用的に使われている2.0 Gy×5 fr/wの線量配分での総線量を物理線量で横軸に目盛り，次の欄に，この治療で80％以上の局所治癒を得られる疾患を左から右に並べた．縦軸は大きく低LETと高LET放射線に分け，具体的な疾患の部位を列挙した．縦にいれた点線は光子線および陽子線の正常組織の最低の耐容線量と思われる線量である．低LET放射線では，阪大の喉頭癌の局所治癒線量および推定局所治癒線量をT stageごとに示した．T 3の局所治癒80％以上得るには84～90 Gy必要と推定されている．一方，筑波大の陽子線による頭頸部の治療成績は，対象が異なるので比較できないが頭頸部領域の正常組織の耐容線量が明らかにされている．ここでは平均して78.4 Gyの物理線量が示されている．一過性の潰瘍が発症したのはTDFで170以上とされ，これによると100 Gy以下は安全とされる．すなわち，陽子線を用いればT 3の喉頭癌も80％以上の治癒を期待できることになる．このような効果を，線量分布の改善による正常組織の耐容線量の増加と考え，これを物理学的線量分布効果とした．一方，高LET放射線では，RBEの利得が予測される肉腫と唾液腺癌をあげ皮膚の晩期反応とのRBE比較を行い，利得を60 Gyの起点からの割合で示した．肉腫では1.20～1.50，唾液腺癌では1.50～1.75が予測される．これを60 Gyに掛けるとそれぞれ75～90 Gyと90～105 Gyの線量効果が生ずると推定される．これは，高LETによる腫瘍感受性の増加による効果であり，これを生物学的線量分布効果とした．カーボンイオンは陽子線より優れた線量分布と速中性子線に匹敵する生物効果を有するので，物理学的線量分布効果に生物学的線量分布効果が加わり最下段に示すように体深部の，肉腫，肺や消化器の腺癌なども十分対象となることが予測される．実際の重粒子線治療においても，過去の陽子線，速中性子線の治療成績の分析にもとづいたこのような予測の上に臨床試行を計画することが合理的であると思われる．

文献

1) 宮本忠昭：速中性子線治療の現状と展望．新医療 **204**：54-58，1991
2) Griffin TM：Fast neutron radiation therapy. Critical reviews in Oncology. *Hematology* **13**：17-31, 1992
3) Budach V：The role of fast neutrons in radioon-cology-A critical appraisal. *Strahlenther Oncol* **167**：677-692, 1991
4) Koh W-J, Krall JM, Peters LJ, et al：Neutron vs photon radiation therapy for inoperable regional non-small cell lung cancer：results of a multicenter randamized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* **27**：499-505, 1993
5) Miyamoto T, Yasukawa T, Sato S, et al：Fast neutron radiotherapy of non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Oncology* **4**：191-199, 1994
6) Battermann JJ, Hart GAM and Van Peperzeel HA：Observations on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays. *Eur J Cancer* **5**：539-548, 1981
7) 宮本忠昭：重粒子線がん治療臨床試行と放射線生物研究．放射線生物研究 **30**：18-31，1995

６．速中性子線治療から重粒子線治療にいたる歴史

速中性子線治療から重粒子線治療にいたる歴史

梅垣 洋一郎*

この稿は放医研研究会での講演趣旨であるが，その内容は歴史の記述というよりは，要望されたこの標題についての私の感想をまとめたものである。それは放医研への私の追想でもある。

1．重粒子線治療実現の意義

以下の文は今年放医研から出版される予定の重粒子線治療臨床試行プロトコール集の序文として私が書いたものからの引用である。

「1991年3月に放医研重粒子線治療ネットワーク会議が発足して以来4年間にわたり，計画部会を中心として進められて来た臨床試行プロトコールの整備が一段落して，その第一集が刊行されることになった。実際の治療はこのプロトコールに従って1994年6月から開始され順調に進捗している。この会議の責任者としてこれ以上の喜びはなく，関係者各位のこれまでの御努力に敬意と感謝を申し上げる。

私は21世紀には，重粒子線治療が陽子線とともに，癌治療の主力となると確信している。X線発見以来100年以上にわたる癌の診断及び治療に関する研究，そして最近の情報処理技術のすべてが生かされる治療法だからである。その意味では重粒子線治療は全く新しい治療ではない。しかし病院内設置の治療装置としては世界最初であり，まだ研究段階の治療技術も多々ある。フェイズⅠ／Ⅱと表示されているのは，放医研の巨大な治療施設が計画通りに作動するかどうか，その初期動作試験がいわゆるフェイズⅠに相当するからである。幸いなことに，放医研重粒子線治療システムはきわめて順調に稼動し，設計通りの動作が確認されて，その信頼度がきわめて高いことを示した。私はこの結果を見て，臨床試行の第一段階は既に成功裡に通過したものと考えている。

又この治療システムでは診断から治療計画へ，治療の実行から治療効果の判定さらに追跡調査まで，きわめて正確で客観的な記録保存が可能で，その記録は将来の治療効果の解析に大いに寄与する筈である。最近は臨床試験に対する批判が強くなり，インフォームドコンセントの問題や治療成績の評価をめぐって，情報の公明性が強く求められている。今回収録される9編のプロトコールでは，現状で可能な限りの対応は盛り込まれているが，私の感想ではまだ不十分な点も多くあり，治療経験の集積と社会情勢への対応により逐次改善されるように希望する。」

以上の記述で私が強調したいことは，重粒子線治療(陽子線を含めて)は1）癌の放射線治療としての究極の治療技術であること，2）社会の動向つまり癌治療のあり方についての意識の変革に応えられる治療であるということである。意識の変革の中でも最大のものはクオリティオブライフという言葉で表現される治療後の人生の質である。とにかく癌が治ればよいという時代から，上手に治すことの方がより大切になり，場合によっては癌と共生してもよいという時代になりつつある。治ってもその後障害で苦しむような治療は価値が低く，時にはマイナスの評価になる可能性がある。後障害を避けようと思えば，不必要な部分には一切照射しないということになるが，実際の治療ではこれが難しい。必要と不必要の見分け方が難しいし，不必要な場所に照射しないことがきわめて難しく手間のかかる技術だからである。この見方からすれば，現在主力となっている光子による放射線治療も，かつて放医研がその努力

*Umegaki, Yoichiro／元放医研臨床研究部長

を傾注した速中性子線治療も，正常組織を著しく傷つける治療であって，現状では止むを得ないとしても，何時までもやっていられる治療ではない。いわば過渡的な治療である。重粒子線治療のコストはきわめて高価であるが，クオリティオブライフの確保にはそれだけ費用がかかるということである。これが速中性子線治療から重粒子線治療(陽子線治療)にいたる歴史の必然ということになる。

重粒子線治療は高度の情報処理技術に支えられた治療である。そしてその情報はそのまま証拠として保存される。そこには従来の放射線治療や薬物治療のような曖昧さはない。その中心となる画像は一般の人でも患者でも理解しやすい情報である。放射線治療は患者の理解なしには行えない治療になっているし，情報の共有つまりインフォームドコンセントが最もスムーズに成立する治療である。これこそ21世紀の癌治療のお手本であろう。

2．世界の速中性子線治療 ―加速器治療の動向

1938年9月に米国カリフォルニア大学でStoneが世界最初の速中性子線治療を開始し，1943年まで続けられて総計251名の癌症例が治療を受けた。殆ど全部が進行した病期の症例であったが，その中の18例が5年以上生存した。しかし治療後の障害特に晩発効果が予想よりずっと強かったため，この治療は危険な治療として中止された。

1953年に英国のGrayは放射線の生物学的作用についての酸素効果の存在を発表し，難治癌の原因は低酸素圧環境に存在する癌細胞にあるとする仮説を提唱した。これをきっかけとして英国では酸素効果の少ない高LET放射線特に速中性子線による治療が難治癌の治療に有効とする期待が昂まり，1964年には医学専用サイクロトロンが建設されて，1965年から速中性子線治療が開始された。1970年頃から速中性子線治療の成績が有望とする報告が発表され始めた。特にCatterallが報告したランドマイズドクリニカルトライアルによる頭頸部癌の治療成績は非常に優れていたので，全世界から注目された。難治の癌が高LET放射線治療で実にみごとに消失治癒する症例写真には一度見ると忘れることができない強い説得力があった。

Stoneの経験から速中性子線治療の再開に及び腰であった米国でも，1972年から既設の加速器を利用する速中性子線治療の研究を開始した。しかしその成績は英国の報告と違って期待されたほどでなかった。失敗を繰り返さないために，きわめて慎重に臨床試験を計画し，X線との混合照射を行う等，速中性子線の特長を充分に生かしていなかった点もあったと思われる。結局ごく一部の癌を除いて効果は認められず，1980年代の終わりには研究の大部分を終結した。

英国でも1980年代になってから，追試試験の成績がよくなかったことなどから，速中性子線治療の評価について否定的な意見が強くなり，1990年代始めに速中性子線治療は中止された。速中性子線治療のブームを引き起こしたのも，これにとどめをさしたのも英国で行われたいわゆるランドマイズドクリニカルトライアルであったことは，皮肉でもあり，いわゆる臨床試験に対する疑念を残すことになった。英国では速中性子線治療の他にも高圧酸素下放射線治療や低酸素圧下癌細胞増感剤利用など，低酸素圧下の癌細胞を死滅させることで進行した病期の癌を治癒させようとする試みを世界にさきがけて行っているが，ことごとく否定的な結果に終わっている。私は臨床経験から低酸素状態は難治の原因ではなく，結果と考えている。難治の原因の大部分は宿主の抵抗力の低下である。

1970年代には高LET放射線治療に対する期待が非常に高まり，これが医療用加速器の研究を著しく促進した。π中間子は高LETの性質と線量の集中性の特長を持つので治療用として理想的な線源であるとする提言が英国と米国の学者からなされて，米国ではこの粒子を治療に使うための高度な技術が開発された。日本では故湯川博士がπ中間子の存在を予言してノーベル賞を受賞されたという歴史もあって，π中間子治療を実現させようとする運動が盛んであった。しかしそのような情緒的な圧力で治療がうまくゆくわけもない。私は将来の放射線治療の本命は重粒子線治療であってπ中間子では駄目と言い切ってこの運動に水をさしたが，その後の経過はその通りになった。実際のハイテクπ中間子治療はさほど高LETでなく，パイオトロンと呼ばれた巨大なスペクトロメータで集光されたビームの線量分布でも陽子線よりずっと劣っていることが分かった。治療成績も期待されたほどでなく，ことに治療後の障害発生が意外に多かったので，π中間子ブームは急速に冷めた。要するにπ中間子はLETでも線量分布でも中途半端な放射線であったし，そのコストはあまりにも高すぎた。

陽子線による癌治療の優れた成績が認められるようになったのは意外に最近のことである。陽子線は

高LETでないとして，大部分の放射線生物学者はこれに興味を示さなかった。そのような風潮の中で，米国のSuitは1961年から陽子線治療を開始し，特に放射線抵抗性癌の代表ともいうべき網膜黒色腫を治療してその95%が治癒という驚異的な成績を挙げた。放医研もサイクロトロンを利用する陽子線治療を1979年から開始し，同様の好成績を挙げた。1980年代から治療を開始した筑波大学での陽子線治療は，従来は困難とされた深部臓器の癌治療を積極的に開拓し，ほとんどすべての部位で従来の放射線治療はもとより，外科的治療をもはるかに上回る良好な成績を挙げて，全世界から注目を浴び，陽子線治療の評価を確立した。筑波大での陽子線治療技術を完成したのは，高エネルギー物理学研究所の理解と放医研から出向した稲田哲雄氏を中心とする放射線物理グループの努力の結果で，放医研で開始された陽子線治療研究が筑波大で実を結んだ感じであった。正確な診断が行われ，線量集中度がよければ低LET放射線でも大線量を集中することで放射線抵抗性の癌を治癒させることができるし，低LETは線量計算や治療計画ではかえって利点が多い。このような治療経験から癌治療のためには高LETよりは高精度の線量分布の実現の方がより重要と認識されるようになり，速中性子線治療もπ中間子治療の研究も次第に中止され，その多くは線量分布に優れる陽子線治療に転向した。1990年代の現在では陽子線治療が花形となり，その建設計画が世界で急増している。

高LET放射線による治療の特長を生かそうとするならば，陽子線以上の超高精度の治療を実現しなければそのメリットはない。米国のローレンス・バークレイ研究所は重粒子線加速器ベバラックを利用し，重粒子線治療についてその基礎研究から臨床治療まで広範な研究を遂行したが，加速器の事情から現在は中断されている。その研究を受け継いだ放医研の重粒子線治療は，速中性子線治療の経験及び反省に加えて，1980年代以降に急成長した医用画像工学およびポジトロン核医学の支援もあって，高精度の治療を可能とし，世界的な最先端研究となっている。

以上の経過を要約すると，1970年代はいわば高LET信仰の時代，1980年代が医用画像工学と治療のリンケージの時代，1990年代は医用加速器による治療技術の確立の時代といえよう。将来の放医研重粒子線治療では医用画像技術に裏付けられた新しい放射線生物学による支援を可能にすると思われる。つまりやみくもに照射するのではなくて，必要な部分に，治療効果を測定しながら，必要な線質(LET)と量の放射線を集中する治療を可能とするということである。高い精度の治療はきわめて早期で臨床症状の無い時期の治療として最善の手段となる。2000年代以降は癌予防から人生の終末までの段階と個別化に対応する治療を設計し，実行する時代になるとも考えられ，重粒子線治療はそれぞれの段階に寄与するだろう。

3．放医研速中性子線治療の始まりと終わり

放医研では1967年にバンデグラーフ加速器を利用する速中性子線治療の研究が開始された。速中性子線のエネルギーが低いため治療の対象は表在性の癌に限られていたが，その成績が予想以上によかったことが研究者を力づけた。もっと大きな加速器でもっと深い部分の病巣を治療したいと望むのは当然のことであった。しかしここで忘れてならないのは，この時期の好成績は，エネルギーが低いために線量分布が限局していたこと，従って治療の対象が限局した大きさであり治し易く治療後の障害も少なくてすんだこと，更にLET値が高かったこと等により得られた，つまり高LETのメリットを生かす条件を満たしたためであったということである。

放医研では研究所の活性化のために医学専用サイクロトロンの建設を望む機運が高まっていた。1970年に速中性子線治療を主目的とするサイクロトロンが放医研に建設されるに至った経過は，元物理研究部長橋詰雅氏の著書「痩せ午日記」に記されている。

1969年1月に米国のブルックヘブン国立研究所で行われた脳腫瘍の熱中性子捕獲療法の研究が将来有望というニュースが報道され，中性子を利用する癌治療に関する関心が急に高まった。当時は池田前首相が下咽頭癌のために死去され，癌対策が国の最重点政策となった時代であった。中性子といっても熱中性子と速中性子では大違いではあるが，とにかくこの新しい治療法を実現させるために種々の検討会議が行われた。はっきりいうと熱と速の綱引きであった。予算獲得競争の結果は速の勝ちで放医研サイクロトロンの建設が決まった。医療用原子炉の建設は実現しなかったが，熱のグループはその後努力を続けて最近ではほぼ実用化の域に達して国際的にも高い評価を受けている。熱中性子捕獲療法の最近の進歩に放医研サイクロトロン核医学グループが大いに寄与したことは，めぐり合わせとはいいながらまことに興味深いことである。

橋詰博士の痩せ午日記には「速中性子線治療の効

果を正しく評価してもらうために，この治療に批判的であった梅垣洋一郎氏に臨床研究部長になって頂いた。同氏が治療効果を判定できる前に退官されたのは残念であった。」との記述がある。速中性子線治療の責任者として招かれながら批判的とは妙な話ではあるが，事実そうであった。放医研サイクロトロンの建設が決まった時に，当時国立がんセンターに在職していた私は，東大の岡田重文・田坂晧両氏とともに放医研所長宛に質問状を書いたことがあった。質問の内容は研究計画についてであったが，速中性子線治療の効果の評価を正しく行うように要望が書かれていた。当時は学界全体に高LET放射線治療に対する熱い期待があり，その結果を見なければ納得しないという感じがあった。この質問状に対する放医研の回答はまことに役所的な作文で，研究の将来構想特に速中性子線治療の位置づけははっきりしなかった。読み方によっては速中性子線治療が最終的で理想的な治療とする思いこみも見られたが，多額の予算を獲得するには過渡的などといえるわけもない。

治療効果を公正に評価するには臨床試験の要領いわゆるプロトコールを作らなければならない。速中性子線治療開始の前に第一次クリニカルトライアル要領を作成し，一応上記の申し入れに応えられる条件を整備した。恒元氏をリーダーとする臨床グループは，全国の癌治療医と治療のネットワークを作り，適正な適応症例に適正な治療が行われるように最善の努力を尽くした。この経験は冒頭に述べた重粒子線治療ネットワークに生かされている。速中性子線治療の欠点は線量分布が良くないことであるので，当時としては出来る限り精度の高い治療を行えるように機器を整備したが，ビームの制御性には制約があり，結果として光子線より劣ることは止むを得なかった。

私は放医研に参加するとすぐに，速中性子線治療は過渡的な治療であるから，この治療を始めると同時に次の段階つまり陽子線治療と重粒子線治療に備える研究を開始すること，そして将来大発展が見込まれるサイクロトロン核医学の研究を重視することを提言した。この提言は当初はとりあげられなかった。速中性子線治療を成功させることがすべてに優先されたからである。

臨床試験の成績評価にはかなりの数の症例数の集積を必要とするから，相当の時間を必要とする。しかし臨床医としては早い段階で，治療効果について実感を得るものである。1978年3月に，厚生省癌研究助成金による「速中性子線による癌治療の適正な評価に関する研究」恒元班の研究報告書が作成されているが，その中で恒元は次のように報告している。

1）局所進行癌の治療効果は従来の放射線治療より優れているように見えるが，晩発障害の発生も又多くなる。障害を軽減する努力をしないと治療成績の改善は難しい。

2）放射線感受性の低い種類の腫瘍に対する速中性子線治療の効果は明らかに優れている。

治療開始からわずか2年強の時点での報告であったが，ここには既にそれから12年後になされたWambersieによる速中性子線治療の最終的評価にほぼ近い記述がなされている。私が速中性子線治療の治療効果を判定する前に退官したと書かれたけれども，実質的にはこの時点でもう見当がついたということであった。

1978年4月に私は放医研の将来計画として陽子線と重粒子線治療を目標とするように所長宛に提案した。この提案は今度は理解を得て，1980年代の始め頃から放医研の研究の重点はポスト速中性子線治療つまり荷電粒子線治療とポジトロン核医学に移行することになった。

しかし速中性子線治療の正式評価のためにはその後10年以上治療を続けざるを得なかった。放医研で行われた速中性子線治療の報告は信頼できる資料として，世界の学界で引用され利用されている。放医研の結論はStoneと同じで，得るもの－治癒－に対して失うもの－後障害－が多すぎるということであろう。得るものを確保した上で失うものを極限にまで減らそうとする重粒子線治療が実現した以上，速中性子線治療がお役御免になるのは当然のことである。放医研の速中性子線治療は1993年末で終了となった。

熱と速の間には政策としては勝ち負けがあったが，研究あるいは医療としては勝ちも負けもない。お互いに競争し，協力したことが今日の成果につながったし，重粒子線治療の時代にもそれが続くというのが現在の私の感想である。

4．高LET放射線治療の歴史から学んだことの要約

1）低LETと同程度の線量分布で治療すれば，一部の腫瘍を除き，高LETのメリットはなく，むしろ晩期障害が強くなるためのデメリットが目立つ。

2）高LETの場合は周囲の正常組織の保護がより重要になる。部分的防御ができない高LETは失格で

ある。このためにはターゲットボリュームの外側の線量減少の勾配がきわめて重要である。この点で速中性子線は落第，パイ中間子もX線原体照射法以上ではなく，コストを考えれば不合格であった。

3）高LETのメリットを生かそうとするなら，低LETよりワンランク以上の優れた線量分布を必要とする。ワンランクとしては，照準の高精度あるいはターゲットボリュウム内の高精度の線量配分(LETの配分を含む)等が考えられる。

4）病期の進行した癌＝低酸素圧→高LET放射線治療の適応とする考えは捨てるべきである。

5）高精度の照準のできない癌は高LET放射線治療の適応にはならない。例として，

1．リンパ節転移があるのかないのか分からないのにリンパ節領域を照射すること

2．周囲への癌浸潤を想定して広い範囲を照射すること

が挙げられる。

6）クリニカルトライアルに必要以上に拘束されないこと。

1．治療の評価はなるべく早く結論を出した方がよいが，クリニカルトライアルに拘束されると結論が出るのに時間がかかり，場合によると犠牲者が多くなる。

米国は速中性子線治療評価に10年の時間を要したが，パイ中間子は3年で結論を出した。前者はランドマイズドであったが後者はそうではなかった。

SINは10年でパイ中間子治療の結論を出した。各論では2～3年で出した。

放医研は速中性子線治療の終結(結論？)に20年を費やした。

2．クリニカルトライアルで従来の治療と同等あるいは少し良いと判定された場合，薬なら医薬品に認められ生産されるが，放射線治療はそのコストが低減されるのでなければ失格となり放棄される。現在のクリニカルトライアルは薬剤ことに新薬開発を対象にして作られている。

3．速中性子線治療は好意をもつランドマイズドトライアルと批判的なランドマイズドトライアルの間の合戦であった。好意を持って行われた治療は良い成績を挙げるのに対して，批判的に行われた治療は成績が悪いのが常である。

4．ワンランクあるいはそれ以上優れた治療法と従来の治療法の比較のためのランドマイズドトライアルをする必要はない。これを強いるのは人道から外れる。陽子線治療，つまり線量分布の改善，はこの例であった。薬でいえばペニシリンがそれであった。

5．進行癌・末期癌を対象としてクリニカルトライアルを行うと，その結果の解析は種々の悪条件が積み重なっているため困難をきわめ，結局何の成果も得られないのが常である。治癒可能の癌で治療後のQOLを目標としてトライアルを行う方がよいと思う。

7．あとがき

あとがき

放射線医学総合研究所において１９７５年から開始された速中性子線治療は、炭素イオンによる重イオン線治療が１９９４年６月から開始されると共に、その適応症例のほとんどが重イオン線治療とoverlap することが予想されたので、診療スタッフの重イオン線治療への移行に伴って、１９９５年１月から治療を中止した。そこで、これまでの２０年間に亘る基礎的・臨床的研究を総括して、今後の重粒子線治療の参考とする目的でこの報告書がまとめられた。今回の臨床報告では、治療開始から、１９９２年１２月までに治療が終了した２０００例余りを対象として、１９９５年１２月の時点で分析がなされている。いずれ数年経ってから、臨床関係の最終報告書がまとめられることとなろう。

この２０年間の、速中性子線治療に関する放射線治療医の評価の推移は激しく、熱狂的な１９７０年代とうって変わって、１９９０年代では不要論がその大勢を占めているように思われる。１９７３年に進行頭頸部がんに対するCatterall の衝撃的な報告に触発されて、一時は全世界で３０施設近くが速中性子線治療に取り組んだが、１９８０年代の初めからDuncanなどによる否定的な報告が相次ぎ、現在では初期の頃と比較するとはるかに高性能の装置が開発されてきているにもかかわらず、速中性子線治療に対する臨床評価は低く、世界で８施設程度がこの治療を継続しているに過ぎない。

これまでに全世界で１５，０００人以上の患者がこの治療を受け、耳下腺がん・骨／軟部肉腫などに関して多施設の治療結果が集積され、従来の光子線治療成績と比較された結果では、有意に良い成績が得られている（表１－２）。しかし、これまでにphase III トライアルが行われた結果は、表３の如くその成績もまちまちで、少なくとも我々をencourage させるような結果ではない。これらのトライアルの多くが、病巣への線量集中性の悪い初期のpri-mitiveな装置を用いて行われたこと、あるいは光子線と同様の線量分割を用いたことなどにも責任の一端があるであろう。

昨年のInt.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.に掲載された頭頸部進行癌に対するMaorのnegative data を引用しながら、同誌の中でGriffin,Laramoreらは、現時点で速中性子線治療の適応疾患と考えられるのは、手術不能の進行性耳下腺癌或いは温存手術施行後の骨・軟部肉腫で、その治療は米国国内で現在稼働中の３施設の速中性子線治療装置のみで十分に受け入れ可能であるとして、米国では速中性子線治療の臨床研究が終了したとの結論を示し、光子線とはＲＢＥが同じではあるが病巣への線量集中性の良い陽子線治療を次のtarget として、その開発に力を入れようとしている。

これに対して、ヨーロッパではWambersieは、現在根治的に光子線治療が行われている症例中の１０％程度が、速中性子線治療の適応になるであろうとして、表４のように高ＬＥＴ放射線治療の適応領域のあることを示唆しているが、それと共に、どの症例がそれに該当するかを治療に先立ってあらかじめ知るための、放射線治療効果の予知手段の開発が先行する必要のあることを力説している。放射線治療効果の予知手段の開発は、日本ですでに昨年から始められ、ヨーロッパでもいくつかの国で計画がされている重イオン線治療の、陽子線治療に優る有用性の証明のためにも大変に重要な事柄であろう。

１９７５年から続けられてきた速中性子線治療の臨床研究が重イオン線治療に移行するに当たって、速中性子線治療によって得られた貴重な基礎的・臨床的成果を整理し、重イオン線治療に役立てる目的でまとめられたこの報告によって、日本における速中性子線治療研究の足跡をたどる機会を与えられたことを感謝している。

重粒子治療センター　森田　皓三

表1．悪性耳下腺腫瘍に対する速中性子線治療のｐｈａｓｅ　ＩＩトライアル

速中性子線治療			X線／電子線治療		
報告者	患者数	制御率	報告者	患者数	制御率
Saroja(1987)	113	71(63%)	Fitzpatrick (1986)	50	6(12%)
Catterall (1987)	65	50(77%)	Vikramet (1984)	40	2(4%)
Battermann (1986)	32	21(66%)	Borthne (1986)	35	8(23%)
Griffin(1988)	32	26(81%)	Rafla(1977)	25	9(36%)
Duncan(1987)	22	12(55%)	Fu (1977)	19	6(32%)
Tsunemoto (1991)	21	13(62%)	Stewart(1968)	19	9(47%)
Maor(1981)	9	6	Dobrowsky (1986)	17	7(41%)
Omitz(1979)	8	3	Shidnia(1980)	16	6(38%)
Eichhorn(1981)	5	3	Elkon(1978)	13	2(15%)
Skolyszewski (1982)	3	2	Rossman(1975)	11	6(54%)
Overall	310	207(67%)	Overall	254	61(24%)

表2．非手術症例或いは術後の明らかな残存症例に対して、
根治的放射線治療が施行された軟部肉腫の局所制御率

速中性子線治療		光子線・電子線治療	
報告施設	局所制御率	報告者	局所制御率
Hammersmith	26/50(52%)	McNeer	14/25(56%)
NIRS(Japan)	7/12(58%)	Windeyer	13/22(59%)
Fermi Lab.	13/26(50%)	Duncan	5/25(20%)
MANTA	4/10(40%)	Tepper	17/51(33%)
TAMVEC	18/29(62%)	Leibel	0/ 5(0%)
Edinburgh	5/12(42%)		
Hamburg	27/45(60%)		
Heidelberg	31/60(52%)		
Louvain	4/19(21%)		
Amsterdam	8/13(61%)	（p＜0．005）	
Seattle	15/21(71%)		
Total	158/297(53%)	Total	49/128(38%)

表3．速中性子線治療のＰｈａｓｅ　ＩＩＩトライアル

Region	Reporters	Year	No. of Cases	Local Control Photon/Neutron		Late Morbidity Photon/Neutron	
Head & neck	RTOG/Griffin	1984	35	17%	52%	33%	27%
Lung	Berlin/Eichhorn	1982	201	20%	39%	unknown	
					(5-yr. surv. 7% / 0%)		
Prostate	RTOG/Laramore	1993	91	58%	70%	14%	15%
Head & neck	Hammersm./Catterall	1977	134	19%	76%	4%	21%
Salivary gl.	RTOG/MRC/Griffin	1993	32	33%	85%	33%	69%
Prostate	NTCWG/Russel	1993	172	74%	89%	1%	8%
Head & neck	EORTG/Duncan	1986	195	40%	44%	25%	22%
Head & neck	RTOG/Griffin	1984	306	55%	56%	5%	6%
Lung	NTCWG/Koh	1993	193	86%	86%	19%	19%
Uterus	NIRS/Morita	1985	98	66%	73%	6%	8%
Rectum/Baldd.	Amsterd./Battermann	1982	85	0%	7%	3%	7%
Head & neck	RTOG/Koh	1994	178	31%	39%	11%	24%
Head & neck	RTOG/Maor	1995	169	32%	37%	18%	40%
Bladder	Edinburgh/Duncan	1987	112	48%	51%	12%	55%
Rectum	Edinburgh/Dancan	1987	67	13%	20%	6%	17%
Brain	4 trials (London/Edinburgh-2 /Seattle)	1980 -86	318	9.75mo.	7.75mo.	unknown	
Head & neck	RTOG/Maor	1986	115	31%	20%	7%	16%
Lung	Heidelb./Schneider	1984	76	22%	10%	22%	30%
Lung	RTOG/Laramore	1986	68	44%	24%	5%	31%
Lung	RTOG/Laramore	1986	73	44%	29%	5%	15%
Uterus	RTOG/Maor	1988	140	52%	45%	11%	19%

表4．Clinical indications for neutron therapy)
(Wambersie,A et al.:Acta Oncol.33:261-274,1994)

1. Salivary gland tumours
   locally extended, inoperable or recurrent/well differentiated
2. Paranasal sinuses
   adenocarcinomas, adenoid cystic carcinomas, other histology(?)
3. Some tumours of the head and neck area
   locally extended, metastatic adenopathies
4. soft tissue sarcomas, osteosarcomas, chondrosarcomas
   especially slowly growing/well differentiated
5. Prostatic adenocarcinomas
   locally extended/well differentiated
6. Rectum carcinomas
   inoperable or recurrent
7. Some non-small cell bronchus carcinoma
8. Melanomas
   inoperable/recurrent

附　放医研から出版された速中性子線治療に関する報告書一覧

放医研から出版された速中性子線治療に関する報告書

NIRS-M-19　特別研究「サイクロトロンの医学利用に関する調査研究」報告集
１９７７（昭和５２年）　（上）

NIRS-M-19b　特別研究「サイクロトロンの医学利用に関する調査研究」報告集
１９７７（昭和５２年）　（下）

NIRS-M-24　特別研究「サイクロトロンの医学利用に関する調査研究」報告集
１９７８（昭和５３年）　（３）

NIRS-M-32　特別研究「サイクロトロンの医学利用に関する調査研究」報告集
１９７９（昭和５４年）　（４）

NIRS-R-19　特別研究「粒子加速器の医学利用に関する調査研究」最終報告書
１９８４（昭和５９年）

NIRS-M-58　特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」論文集（１）
１９８５（昭和６０年）

NIRS-M-64　特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」論文集（２）
１９８６（昭和６１年）

NIRS-M-67　特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」論文集（３）
１９８７（昭和６２年）

NIRS-M-74　特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」論文集（４）
１９８８（昭和６３年）

NIRS-M-77　特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」論文集（５）
１９８９（平成　元年）

NIRS-R-19　特別研究「重粒子線等の医学利用に関する調査研究」論文集
１９９０（平成　２年）　（最終報告書）

文　　献

	著者名	共同著者名	題目	部位別	年数	雑誌名	巻	号	ページ
1	青木芳朗	森田新六、荒居竜雄、栗栖明、恒元博	Glioblasfoma multiforme(A strocytoma Grade Ⅳ)に対する速中性子線療法		1982	癌の臨床	28	3	181-185
2	青木芳朗		悪性脳腫瘍の速中性子線治療		1984	放射線科	4	2	107-111
3	秋元晋	布施秀樹、島崎淳、他	前立腺癌の放射線療法		1987	日泌尿会誌	78	9	1584-1590
4	荒居竜雄	森田新六、中野隆史、五味弘道、恒元博、笠松達弘、近江和夫	子宮頸部扁平上皮癌の速中性子線治療		1984	粒子加速器の医学利用に関する調査研究(NIRS-R-19)			24-30
5	荒居竜雄	森田新六、中野隆史、五味弘道、恒元博、笠松達弘、近江和夫	子宮頸癌の速中性子線治療		1986	産婦人科の実際	35	1	47-53
6	有水昇		陽子（プロトン）による治療		1973	放射線科学	16	11	212-216
7	井坂茂夫	五十嵐辰男、伊藤晴夫、村上光右、秋元晋、島崎淳、松崎理、森田新六、恒元博、中山朝行	進行性膀胱腫瘍に対する術前照射の近接効果		1983	日本泌尿器科学会雑誌	74	10	1778-1783
8	井坂茂夫	岡野達弥、島崎淳、森田新六、恒元博、手島伸一	膀胱癌に対する術前照射の組織学的効果		1989	日泌尿会誌	80	1	82-87
9	石川達雄	佐藤博、磯野可一、他	食道癌における速中性子線治療（術前照射と組織学的効果について）		1981	癌の臨床	27	1	11-19
10	石川達雄		食道癌に対する速中性子線術前合併療法の効果		1983	日本消化器外科学会雑誌	16	10	1738-1746
11	石川達雄	五味弘道、中野隆史、青木芳朗、森田新六、荒居竜雄、恒元博	消化器系悪性腫瘍の速中性子線治療		1984	粒子加速器の医学利用に関する調査研究(NIRS-R-19)			19-23
12	石川達雄	五味弘道、中野隆史、青木芳朗、森田新六、荒居達雄、恒元博	サイクロトロンによる速中性子線治療		1984	加速器科学	1		17-28
13	伊藤晴夫	井坂茂夫、布施秀樹、島崎淳	泌尿器系癌の速中性子線治療		1984	粒子加速器の医学利用に関する調査研究(NIRS-R-19)			31-36
14	梅垣洋一郎		医用サイクロトロンと癌の診療		1971	癌の臨床	17	8	579-581
15			座談会「速中性子線等の医学利用における生物学的諸問題」		1971	放射線科学	14	10 11 12	1-23
16	梅垣洋一郎		放医研医用サイクロトロンの利用計画		1972	東京医学	80	2	114-125
17	梅垣洋一郎		放射線抵抗性癌の治療		1972	癌の臨床	18	11	761-762
18	梅垣洋一郎		放医研医用サイクロトロンの利用計画		1973	日本原子力学会誌	15	10	678-680
19	梅垣洋一郎		癌診療における高ＬＥＴ放射線利用の現状と将来		1976	日本癌治療学会雑誌	11	1	41-44
20	梅垣洋一郎		放射線治療－加速器の応用を中心として		1977	日本物理学会誌	32	2	109-118

文　　献

	著者名	共同著者名	題目	部位別	年数	雑誌名	巻	号	ページ
21	梅垣洋一郎		がん治療と加速器		1977	綜合臨床	26	2	298-309
22	梅垣洋一郎		医学からの加速器科学への要望		1977	癌の臨床	23	4	388-393
23	梅垣洋一郎	久津谷譲、恒元博、荒居竜雄、森田新六、岡崎実、熊谷和正、丸山隆司、稲田哲雄、平岡武、平本俊幸	放医研サイクロトロンによる速中性子線治療システム		1977	癌の臨床	23	4	277-283
24	梅垣洋一郎		加速器の医学利用		1977	Radioisotopes	26	1	49-59
25	梅垣洋一郎		サイクロトロンに関連した医学 Medical Topics 1977		1977	医学のあゆみ	100	1	221-222
26	梅垣洋一郎		加速器医学利用		1977	日本物理学会誌	32	2	109-118
27	梅垣洋一郎		癌治療と加速器		1977	綜合診療	26	2	298-309
28	梅垣洋一郎	久津谷譲、恒元博、稲田哲雄	放医研サイクロトロンによる速中性子線治療システム		1977	癌の臨床	23	4	277-283
29	梅垣洋一郎		医学からの加速器科学への要望		1977	癌の臨床	33	4	388-393
30	梅垣洋一郎		高エネルギー粒子線による癌治療		1977	医用電子と生体工学	15	5	303-314
31	梅垣洋一郎		高エネルギー粒子線による癌治療		1978	外科	40	5	478-479
32	梅垣洋一郎		高ＬＥＴ放射線の医学利用の現状と将来の動向		1978	アイソトープニュース	78	5	2-5
33	梅垣洋一郎		高エネルギー放射線療法		1978	今日の臨床外科			183-214
34	梅垣洋一郎		癌の放射線治療成績改善の努力とその成果		1979	癌の制圧（南江堂刊）	5		138-167
35	梅垣洋一郎		高エネルギー粒子線療法		1979	臨床科学	15	9	1104-1109
36	梅垣洋一郎		世界における癌放射線治療の進歩と日本の役割		1980	日本癌治療学会雑誌	15	1	54-57
37	梅垣洋一郎		序－粒子線医学について		1984	加速器科学	1	1	2-4
38	梅垣洋一郎		粒子線医学について		1984	加速器科学	10	1	2-4
39	尾形佳郎	恒元博	膵癌外科治療の問題点－膵癌切除に於ける血管合併切除の意義と速中性子線治療の試み		1982	日外会誌	83	9	1043-1046
40	岡山重孝	恒元博、稲田哲雄、田崎瑛生、望月幸夫	人体腫瘍に対する速中性子線の効果－とくにＸ線との比較において－		1970	癌の臨床	16	11	1077-1083
41	久津谷譲	恒元博	速中性子線治療の現況について		1974	日放技会誌	29	6	458-469
42	久津谷譲	梅垣洋一郎	速中性子線治療における生物学的等価ＴＤＦによる治療		1978	日本医学放射線学会雑誌	38	10	950-960
43	栗栖明		サイクロトロンによる癌の速中性子線治療		1976	日本医事新報		27 30	28-31
44	栗栖明		速中性子線施設の運営		1977	癌の臨床	23	4	338-342
45	澤田勤也	福間誠吾、関保雄、他	Pancost 型肺癌に対する速中性子線治療について		1983	癌の臨床	29	2	111-114
46	高田典彦	保高英二、梅田透、桑原竹一郎、舘崎慎一郎	骨・軟部組織肉腫に対する速中性子線照射の役割とその治療成績						37-43
47	高田典彦	保高英二、円井芳晴、他	悪性骨腫瘍に対する速中性子線療法について		1976	関東整災誌	7	5	455-462

文　　献

	著者名	共同著者名	題目	部位別	年数	雑誌名	巻	号	ページ
48	高田典彦	保高英二、梅田透、桑原竹一郎、舘崎慎一郎	骨・軟部組織肉腫に対する速中性子線照射とその治療成績		1984	粒子加速器の医学利用に関する調査研究(NIRS-R-19)			37-43
49	Shin-ichiro Tatezaki	Shun-ichi Inoue, Norihiko Takada	Systematic Multi-modal Treatment of Osteosarcoma, with Special Reference to the Role of Fast Neutron Radiotherapy		1979	J. Jap. Orthop. Ass	53		831-846
50	恒元博		速中性子線治療			放射線療法の臨床総論			137-147
51	恒元博		速中性子線と放射線治療		1969	放射線科学	12	7	97-100
52	恒元博	久津谷譲、相沢恒、関山重考	速中性子線による悪性腫瘍の治療		1971	日癌治会誌	6	3	612-619
53	恒元博	久津谷譲、相沢恒	速中性子線の治療利用に関する検討		1971	癌の臨床	17	5	379-380
54	恒元博		速中性子線による放射抵抗性癌の治療		1972	癌の臨床	18	9	650-656
55	恒元博	久津谷譲	速中性子線治療について		1973	日放技会誌	29	1	2-10
56	Hiroshi Tsunemoto	Yoichiro Umegaki, Muneyasu Urano, Yuzuru Kutsutani, Tetsuo Inada, Takeshi Hiraoka	Experimental Studies and Clinical trials with Fast Neutrons		1973	Fraction Size in Radiobiology and Radiotherapy			104-118
57	恒元博	梅垣洋一郎	Clinical trials with fast neutrons in Japan		1974	Europian J of Cancer	10	6	369-370
58	恒元博	相沢恒	中性子線による皮膚反応		1975	癌の臨床	21	7	571-575
59	恒元博	梅垣洋一郎、荒居龍雄、福久健二郎、飯沼武	放医研における放射線治療病歴情報処理システム		1975	日本医学放射線学会雑誌	35	9	746-758
60	恒元博	梅垣洋一郎	Present status of neutron therapy in Japan		1976	Particle radiation therapy			469-484
61	恒元博	梅垣洋一郎、森田新六、荒居竜雄、浦野宗保、栗栖明、川島勝弘、平岡武、星野一雄、稲田哲雄、久津谷譲、岡崎実、熊谷和正	放医研サイクロトロンによる速中性子線治療トライアル		1977	癌の臨床	23	4	319-326
62	恒元博		速中性子線治療		1978	癌の臨床　別冊癌・放射線療法			137-147
63	恒元博		治療機器、加速器における治療は必要か		1978	癌の臨床	24		910
64	恒元博		速中性子線治療の適応		1978	治療学	1		379
65	恒元博	荒居竜雄、森田新六、石川達雄、中野政雄	放医研における速中性子線治療とその評価		1978	癌の臨床	24		1001
66	恒元博	森田新六、荒居竜雄、本家好文、飯野佑、金田浩一	速中性子線治療		1979	最新医学	34	4	775-782
67	Hiroshi Tsun	Yoichiro Umegaki, Yuzuru	Results of clinical application of fast neutron in		1979	High LET Radiati			75-78

《このレコードは次ページに続きます。》

文　　献

	著者名	共同著者名	題目	部位別	年数	雑誌名	巻	号	ページ
67	emoto	Kutsutani, Tatsuo Arai, Shinroku Morita, Akira Kurisu, Katsuhiro Kawashima, Takashi Maruyama	Japan.			on in Clinical Radiotherapy			
68	Hiroshi Tsunemoto	Shinroku Morita, Tatsuo Arai, Yuzuru Kutsutani, Akira Kurisu, Yoichiro Umegaki	Results of clinical trial with 30MeV d-Be neutrons at NIRS		1979	Treatment of Radioresistant cancers, ed. M. Abe, K. Sakamoto, T. L. Philips Elsevier/North Holland			115-126
69	Hiroshi Tsunemoto	Yoichiro Umegaki, Yizuru Kutsutani, Tatsuo Arai, Akira Kurisu, Katsuhiro Kawashima, Takashi Maruyama	Results of clinical applications of fast neutrons in Japan		1979	High LET Radiations in clinical Radiotherapy, Supplement of the Europ. J. Cancer			75-78
70	恒元博	森田新六、荒居竜雄、栗栖明、石川達雄	放射線療法；速中性子線治療		1980	日本臨床	38	7	2666-2674
71	Hiroshi Tsunemoto	Tatsuo Arai, Shinroku Morita, Tatsuo Isikawa, Yoshiro Aoki	Japanese Experience with Clinical Trials of Fast Neutron.		1982	Int. J. Radiol. Oncol Biol. Phys.	8		2169-2172
72	Hiroshi Tsunemoto	Shinroku Morita, Tatsuo Arai, Katsuhiro Kawashima, Yuzuru Nakamura	High LET Radiation Therapy at the National Institute of Radiological Sciences.		1982	Progress in Radio-Oncology II			39-45
73	恒元博	梅垣洋一郎	速中性子線治療の臨床評価		1982	日本医学放射線学会雑誌	42	9	823-847
74	Hiroshi Tsunemoto	Tastuo Arai, Shinroku Morita, Tatsuo Ishikawa, Yoshiro Aoki, Norihiko Takada, Shinetsu Kamata	Japanese experience with clinical trials of fast neutrons		1982	Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.	8		2169-2172
75	Hiroshi Tsunemoto	Shinroku Morita, Tatsuo Arai, Katsuhiro Kawashima, Yuzuru Nakamura	High LET radiation therapy at the National Institute of Radiological Sciences		1982	Progress in Radio oncology II, ed. K. H. Karcher, Raven Press, New York			39-45
76	恒元博	森田新六、石川達雄、他	速中性子線治療臨床トライアルにおける放射線生物学悪性黒色腫の治療を中心に		1983	癌の臨床	29	13	1554-1560
77	恒元博	森田新六、石川達雄、鎌田信悦	頭頸部がんの速中性子線治療		1984	粒子加速器の医学利用に関する調査研究(NIRS-R-19)			6-11

文　　献

	著者名	共同著者名	題目	部位別	年数	雑誌名	巻	号	ページ
78	恒元博	森田新六、石川達雄、森俊二	悪性黒色腫の速中性子線治療		1984	粒子加速器の医学利用に関する調査研究(NIRS-R-19)			44-49
79	Hiroshi Tsunemoto	Shinroku Morita, Yoshiro Aoki, Tatsuo Arai, Tatsuo Ishikawa, Norihiko Takada, Haruo Ito, Shin-etsu Kamata	Fast Neutron Therapy at NIRS		1987	Progress in Radio-Oncology III, Editor K. H. Karcher, Proceedings of the Third Meeting on Progress in Radio-Oncology, Vienna, 1985 ICRO			184-188
80	Hiroshi Tsunemoto	Shinroku Morita	Fast neutrons and protons in cancer treatment with the medical cyclotron at NIRS		1987	on Proc. 11th Int Conf. Cyclotrons and their applications			602-608
81	Hiroshi Tunemoto	Shinroku Morita, Shuji Mori, et al.	Characteristics of Malignant Melanoma Cells in the Treatment with Fast Neutrons.		1989	Pigment Cell Research	2		372-378
82	恒元博	森田新六、久保田進、中野隆史、佐藤真一郎、熊谷和正、安藤興一、中村譲、古川重夫、川島勝弘、丸山隆司、平岡武、星野一男、河内清光、金井達明、福久健二郎	速中性子線治療の適応		1989	重粒子線治療に関する臨床的研究（総括）			32-39
83	Hiroshi Tsunemoto	Shinroku Morita, Yu Iino	Present status of fast neutron therapy in Asian countries		1989	Strahlenther Onkol.	165		330-336
84	Hiroshi Tsunemoto	Shinroku Morita	Fast neutron therapy in NIRS		1989	Proceedings of the EULIMA Workshop			57-65
85	Hiroshi Tsunemoto	Shinroku Morita, Jun Shimazaki	Fast neutron therapy for carcinoma of the prostate		1989	Prostate Cancer, ed. J. P, Karr, H. Yamanaka, Elsevier			383-391
86	恒元博	森田新六、久保田進、中野隆史、佐藤真一郎、熊谷和正、安藤興一、中村譲、古川重夫、川島勝弘、丸山隆司、平岡武、星野一男、河内清光、金井達明、福久健二郎	速中性子線治療の適応		1990	重粒子線等の医学利用に関する調査研究(NIRS-R-19)			32-39

文　　献

	著者名	共同著者名	題目	部位別	年数	雑誌名	巻	号	ページ
87	Hiroshi Tsunemoto	Tatsuo Ishikawa, Shinroku Morita, et al.	INDICATION OF PARTICLE RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS.		1991	Int. J. Radiation Oncology Biol Phys	22		321-324
88	Hiroshi Tsunemoto	Shinroku Morita, Takashi Nakano, et al.	Fast Neutron Radiotherapy for Sarcomas of the Bone and Soft Tissue.		1992	Recent Advances in Musculoskeletal Oncology			111-118
89	津屋旭		日本における速中性子線治療のクリニカルトライアル		1977	癌の臨床	23	4	314-318
90	Takashi Nakano	Shinroku Morita, Shin-ichiro Sato, Koichi Shibayama	Proton beam therapy for ocular disease		1991	Proceeding of the NIRS International Workshop Heavy Charged Particle Therapy and Related Subjects			52-72
91	中村譲		速中性子線治療における生物学等価ＴＤＦによる治療計画法		1978	日本医学放射線学会雑誌	38		950
92	中村譲	古川重夫、飯沼武、川島勝弘、星野一雄、平岡武、恒元博	放医研サイクロトロンによる速中性子線の胸部不均質組織における線量計算法の検討		1985	日本医学放射線学会雑誌	45		1532-1539
93	中村譲	古川重夫	高ＬＥＴ放射線治療におけるＴＤＦ　とくに速中性子線治療を中心にして		1988	放治システム研究	4	3	281-287
94	中村譲	古川重夫、飯沼武、川島勝弘、星野一雄、平岡武、丸山隆司、坂下邦雄、恒元博	放医研サイクロトロン速中性子線の胸部不均質組織における線量分布計算法に関する研究		1990	重粒子線等の医学利用に関する調査研究(NIRS-R-19)			59-65
95	福島岳志	川地義雄、杉山義樹、他	進行性前立腺癌に対する速中性子線療法		1989	泌尿器外科	2	5	505-509
96	増田秀雄	尾形利郎、菊池敬一、他	肺癌術後にニュートロン照射を行った臨床例の検討		1987	日癌治会誌	22	1	1584-1590
97	丸岡正幸	安藤研、野積邦義、他	前立腺癌の速中性子線療法		1983	日泌尿会誌	74	3	409-417
98	丸山隆司	梅垣洋一郎、稲田哲雄、川島勝弘、恒元博	速中性子線治療用コリメータの設計及びその特性		1978	日本医学放射線学会雑誌	38	7	633-642
99	Jun-etsu Mizoe	Yoshiro Aoki, Shinroku Morita, Hiroshi Tunemoto	Fast neutron therapy for malignant gliomasresults from NIRS study		1993	Strahlen therapie and Onkologie	4		222-227
100	宮本忠昭	佐藤真一郎、坂下邦雄、中野隆史、久保田進、向井稔、森田　新六、恒元博、中村譲、福久健二郎	粒子線治療－速中性子線治療の臨床評価		1990	日放腫会誌	2	2	133-144
101	宮本忠昭		速中性子線治療の現状と展望		1991	新医療	204		54-58
102	Tadaaki Miyamoto	Tomohisa Yasukawa, Sin-ichiro Sato, Kenjiro Fukuhisa, Ju-netsu mizoe, Shosuk	Fast neutron radiotherapy of non-small cell carcinoma of the lung		1994	International Journal of Oncology	4		193-199

《このレコードは次ページに続きます。》

文　　献

	著者名	共同著者名	題目	部位別	年数	雑誌名	巻	号	ページ
102		e Matsuoka, Shinroku Morita, Hiroshi Tunemoto							
103	向井稔	森田新六	食道癌に対するＸ線と速中性子線の併用治療の成績		1994	癌の臨床	40	10	1030-1034
104	森田新六	荒居竜雄、栗栖明、恒元博、梅垣洋一郎	速中性子線治療、婦人生殖器の適応症について		1977	癌の臨床	23	4	327-332
105	森田新六	恒元博、梅垣洋一郎、浦野宗保、荒居竜雄、栗栖明	放医研医用サイクロトロンによる速中性子線治療の臨床経験		1977	癌の臨床	23	12	1136-1141
106	Shinroku Morita	Hiroshi Tsunemoto, Yoichiro Umegaki, Muneyasu Urano	Preliminary Clinical Results of Fast Neutron Therapy with NIRS Medical Cyclotron		1977	Int J. Radiol. Oncol Biol. Phy.	3		281-282
107	森田新六	荒居竜雄、村上優子、恒元博、関本一義	速中性子線照射を行った子宮頸癌症例の検討		1981	癌の臨床	27	7	727-734
108	森田新六	荒居竜雄、恒元博、笠松達弘、近江和夫、福久健二郎	速中性子線照射をした子宮頸癌症例の組織型分類と局所制御の関連性		1984	癌の臨床	30	10	1280-1284
109	森田新六	恒元博、石川達雄、荒居竜雄	肺癌の速中性子線治療		1984	粒子加速器の医学利用に関する調査研究(NIRS-R-19)			12-18
110	Shinroku Morita	Tatsuo Arai, Takashi Nakano, et al.	Clinical expeuince of fast neutron therapy for carcinoma of the uterine cervix.		1985	Int. J. Radiation Oncology Biol Phys	11	8	1439-1445
111	森田新六	中野隆史、五味弘道、青木芳朗、柴山晃一、熊谷和正、荒居竜雄、恒元博、安藤興一、石川達雄	速中性子線治療の適応と問題点		1985	癌の臨床	31	12	1552-1559
112	森田新六	恒元博、荒居竜雄、石川達雄	放医研における陽子線治療		1985	放医研ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑｼﾘｰｽﾞ 粒子加速器の医学利用			153-160
113	森田新六	恒元博、青木芳朗、久保田進、中野隆史、五味弘道、熊谷和正、荒居竜雄、佐藤真一郎、飯野祐、熊沢昭良、小野田昌一、島崎淳、高田典彦、鎌田信悦、尾形佳郎、花岡英弥、笠松達弘、森俊二	高ＬＥＴ放射線治療の現況		1987	癌の臨床	33		1647-1654
114	森田新六	恒元博	悪性耳下腺腫瘍の速中性子線治療		1989	頭頸部腫瘍	16	1	35-39
115	森田新六	恒元博、秋元晋、布施秀樹、島崎淳、福島岳志、北川龍一	前立腺癌の速中性子線治療		1989	癌の臨床	35	3	378-384

文　　献

	著者名	共同著者名	題目	部位別	年数	雑誌名	巻	号	ページ
116	森田新六	恒元博、佐藤眞一郎、中野隆史、久保田進、古川重夫、中村譲、平岡武、川島勝弘、金井達明、遠藤真広、河内清光	放医研医用サイクロトロンによる陽子線治療		1989	日本放射線腫瘍学会誌	1		145-153
117	森田新六		速中性子線治療		1989	医学のあゆみ	150	14	1036-1039
118	森田新六	恒元博、佐藤眞一郎、熊谷和正	中性子線治療から重粒子線治療へ		1989	放医研ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑｼﾘｰｽﾞ がん治療における放射線生物学			199-207
119	森田新六	恒元博	High LET と正常組織の耐容線量		1990	癌の臨床	36		1155-1160
120	Shinroku Morita	Hiroshi, Tsunemoto, Tadaaki Miyamoto, et al.	FAST NEUTRON RADIOTHERAPY FOR SUPERIOR SULCUS, PANCOST, TUMOR.		1991	日放腫会誌	3		27-33
121	森田新六	松岡祥介、佐藤眞一郎	泌尿器癌の放射線治療速中性子線治療		1993	泌尿器外科	6		385-391
122	森田新六	佐藤眞一郎、中野隆史、古川重夫、恒元博、金子明博、水口公信	網膜芽細胞腫の陽子線照射療法		1994	日本癌治療学会誌			
123	森田新六	中野隆史	眼内腫瘍の陽子線治療		1994	眼科学大系 眼内腫瘍・眼付属器			