

放射線医学総合研究所

NIRS-M-17



\*890000161\*

第8回 放医研シンポジウム

# 加速器の医学利用

論文集



昭和51年12月9日～10日

放射線医学総合研究所

# 加速器の医学利用

## 第8回放医研シンポジウム

主 催：放射線医学総合研究所  
期 日：昭和51年12月9, 10日  
会 場：放射線医学総合研究所講堂

### ◁目 次▷

開会の辞.....御園生 圭 輔... 251

#### A. 加速器，とくに中性子線の癌治療への応用

- I. 速中性子線治療施設と線源.....(座長) 橋 詰 雅... 252  
放医研サイクロトロン.....平本 俊幸・他... 253  
医科研サイクロトロン.....伊 藤 彬... 258  
DT Generator .....吉 永 春 馬... 262
- II. 癌治療のための速中性子線.....(座長) 尾 内 能 夫... 266  
速中性子線の線量測定.....川 島 勝 弘... 268  
速中性子線治療のための治療技術.....丸 山 隆 司... 272  
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・他... 277  
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——.....久津谷 譲・他... 284
- III. 粒子線治療の生物学的基礎.....(座長) 松 沢 大 樹... 296  
細胞に対する速中性子の作用.....Raymond, U.・他... 297  
高LET放射線の生物学的効果.....浦野 宗保・他... 301
- IV. 特別講演  
速中性子線のクリニカルトライアルを始めるにあたっての  
生物学的問題点について.....H. ロドニーウイザース... 305  
治療用中性子線の放射線生物学的相互比較.....エーリック・J・ホール... 308
- V. 速中性子線の臨床経験  
日本における速中性子線治療のクリニカルトライアル.....津 屋 旭... 314  
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.....恒元 博・他... 319  
速中性子線治療，婦人生殖器官癌の適応症について.....森田 新六・他... 327  
<sup>252</sup>Cf 小線源の治療経験 .....金田 浩一・他... 333  
速中性子線施設の運営.....栗 栖 明... 338

---

## B. 加速器の診断, 核医学への応用

- I. 診断利用アイソトープの生産.....(座長) 村 上 悠紀雄... 343  
診断利用ラジオアイソトープの生産.....井 戸 達 雄... 345
- II. 加速器による生産核種の診断利用.....(座長) 久 田 欣 一... 352  
短寿命陽電子放出核種のイメージング.....野 原 功 全... 353  
加速器による生産核種の臨床応用の現状と将来.....飯 尾 正 宏... 358
- III. 粒子線の診断と将来への利用.....(座長) 館 野 之 男... 365  
加速器による微量元素分析法の臨床および基礎医学への応用.....松 沢 大 樹・他... 366  
粒子線と陽電子放射体の診断への応用.....飯 沼 武... 373
- IV. 総合討論.....(座長) 樫 田 義 彦... 378  
加速粒子によるR I の生産とポジトロン測定 of 将来像.....岡 野 真 治... 379  
サイクロトロン産生核種の臨床応用.....鳥 塚 莞 爾... 383

## C. 病院内設置を考慮した加速器

- I. 医学的にみた加速器科学への応用.....(座長) 津 屋 旭... 386  
医学的にみた加速器科学への応用.....田ノ岡 宏... 387  
医学的にみた加速器科学への応用.....梅 垣 洋 一 郎... 388
- II. 国内の各種加速器の医学利用計画.....(座長) 津 屋 旭... 394  
高エネルギー陽子シンクロトロンとその医学利用の可能性について.....西 川 哲 治... 395  
超小型サイクロトロン設置計画の検討 (C, N, O, F).....飯 尾 正 明... 401
- III. 病院内設置加速器のプロポーザル.....(座長) 津 屋 旭... 408  
病院内設置加速器のプロポーザル.....福 本 貞 義... 409  
病院内設置加速器のプロポーザル.....増 田 正 美... 414  
病院内設置加速器のプロポーザル——重イオン加速器——.....稲 田 哲 雄... 416  
病院内設置加速器のプロポーザル——R I 生産の立場から——.....野 崎 正... 420  
日本大学中間子医療施設について考えていること.....熊 谷 寛 夫... 423

## パネルディスカッション

- 病院内設置を考慮した加速器その将来.....(司会) 梅垣洋一郎・他... 428  
閉会の辞.....寺 島 東洋三... 434
-

## 特 集

## 第8回放医研シンポジウム\*

## 加速器の医学利用

## 開 会 の 辞

御園生 圭 輔\*\*

今回のシンポジウムの課題は放医研の研究分野の中の放射線の医学利用に関するテーマであります。

思いおこしますと、6年前の昭和45年の末に放医研サイクロトロン建設が本決りとなり、その入札が行われました。当時私共はトムソン CSF 社が落札するとは予想もしておりませんでした。契約が結ばれて建設が始まってからも、果して予定通りにサイクロトロンの建設が進み性能が発揮されるかどうかについて、かなり危惧の念を抱いておりましたが、幸いにもきわめて順調に建設が進行し、予定の期日に完全な形で完成し引渡されました。その後医療用諸設備を整備し、昭和50年11月には治療を開始することができました。サイクロトロンの運営に当つては、東大核研平尾教授を始めとする関係各位に一方ならぬご援助をいただきました。この機会に感謝の意を表します。

治療が始まったとは申しましても、治療効果の判断ということになりますと、これはまだまだこれからの問題であります。私共は高 LET 放射線ががんの治療に非常に役立ち、必要なものであるという見通しを持つてこの

計画を発足いたしました。しかし役立つ機械であるにしても、ただ放医研だけに設置されただけであれば、医療という点で大きな役割を果し得ないのではないかと考えます。確実に医療に結びつけるためには、本当の医療機関に次々と設置され、多数の患者がその恩恵を受けられるようになることが必要であります。建設の当初に、放射線医学の専門家から、多額の国家予算を費して建設されるサイクロトロンの運営を公正に行い、その研究成果を国民に還元するよう慎重に考慮し、計画するようとの申入れを受けております。私共は十分に申入れの趣旨を尊重し、放医研サイクロロンによる医療研究の成果が、さらに将来の大型の計画につながつて発展するよう努力をいたすつもりでおります。今回のシンポジウムでは実際の医療の場で加速器を役立てるには、現在ある装置をさらにどのように改善すればよいかという点まで含めて討論される予定になっております。このシンポジウムが将来の医用加速器の建設とその利用について、皆様のお役に立つならば、私のもつとも幸いとするところであります。

\* 於・放射線医学総合研究所  
1976年12月9, 10日

\*\* 放射線医学総合研究所長

## A. 加速器, とくに中性子線の癌治療への応用

## I. 速中性子線治療施設と線源

—座長のことば—

橋 詰 雅\*

速中性子線による治療の試みは今から30余年前ローレンスやストーンによつて行われたが、必ずしもよい結果が得られず中断された。しかしハンマースミスではこれらのデータを解析するとともに、多くの生物学実験を積みかさね、昭和41年サイクロトロンで 16 MeV に加速した重陽子を Be にあて、平均 8 MeV の中性子線を用いてクリニカルトライアルを行つた。

一方放医研においても昭和42年バンデグラフで重陽子を 2.8 MeV に加速し Be にあて、平均 2 MeV の中性子でメラノーマなどの治療を行い好成績を得た。これらの結果をふまえて日本では原子力委員会は44年本格的速中性子線治療を試みることを決断し、 $^{60}\text{Co}$  のガンマ線との治療効果を比較するため、重陽子を 30 MeV 以上加速でき、 $20\ \mu\text{A}$  以上の重陽子と Be ターゲットにあてることのできる医療用サイクロトロンを作ることを決定し、45年度より放医研にその建設を行うことにした。

一方東京大学においても一年おくれでハンマースミス程度の医学用のコンパクトサイクロトロンの建設を決定した。両者とも建設は順調に進み50年3月予定どおりビームを取り出すことができたが、治療のための調整や予備実験と多少のトラブルのため放医研は昭和50年11月から、医科研は51年11月から治療が始められた。一方国外では在来のサイクロトロンを用いて患者治療を始める施設もでてきた。また英国では 14 MeV の速中性子が安価に得られる G.T. Generator の開発に力を入れ、2,3 の装置が病院に入れられた。

このような背景の中で行われた今日のシンポジウムは速中性子線治療の将来にとつて大きな指針となるものと思われる。とくにこのセッションはその線源について今まで実際に担当し苦労された方々の経験から、その特長、短所が忌憚なく述べられたので、それをまとめてみると次のようになるとと思われる。

放医研サイクロトロンは重陽子 30 MeV (中性子平均 13 MeV),  $20\ \mu\text{A}$ , STD 200 cm で治療しているので  $^{60}\text{Co}$  ガンマ線とほぼ同じ深部百分率が得られ、線量も多く 1

日の治療が 2~3 分でよい。その上ビームが垂直になっているため患者を寝せて照射でき、コリメータが 2 cm 幅に 8 分割されているので腫瘍に近い形で照射ができる。そのため  $^{60}\text{Co}$  ガンマ線遠隔治療と比較するには好都合であると思われる。しかし速中性子遠隔治療装置全般についていえることであるが、照射野外の漏洩線量がフォトン治療に比較してどうしても 1 オーダ以上高くなることは注意を要する点である。

医科研サイクロトロンはコンパクトに設計されており、経費の点でも放医研に比較して非常に安くよい。Be ターゲットに重陽子を  $100\ \mu\text{A}$  近くもあてることができるが、加速は 15 MeV (中性子平均 6 MeV) であり、SSD が 125 cm であるため、 $^{60}\text{Co}$  ガンマ線に比較して深部百分率は悪い。コリメータは照射野が固定のため照射野の異なつたものを必要に応じて差し替えねばならない。その場合技術者が誘導放射能によつて被曝する可能性が高い。またビームが水平のため照射部位が限定され、患者の安定感が悪い。現在深部百分率の改善のためには、陽子加速によつてエネルギーを上げる方法が考えられている。

D.T. Generator はサイクロトロンと比較して価格が安く小型で、しかも中性子エネルギーは 14 MeV と高く深部百分率はよいが、線量が非常に少ない欠点がある。そのため“回転ターゲット”や“DT ガス密封方式”などが試作されており、英国の一部の病院で使用されているが、現状ではサイクロトロンの方が線量も多く安定性が高い。

速中性子治療の正しい評価を得るには数年の歳月を必要とするであろう。現在のようなサイクロトロンで治療をしようと思われる施設は、在来の医療装置と比較して保守、管理が格段に困難であることを十分覚悟し、加速器の専門家、物理学者はもちろん保健物理学者らのスタッフを確保してかからねばならぬことを忘れてはならない。

\* 放射線医学総合研究所物理研究部

## 放医研サイクロトロン

平本俊幸 小川博嗣\*

### はじめに

放医研に設置されたサイクロトロンは、速中性子線による悪性腫瘍の治療研究を主目的としたものである。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が、その前に同委員会内に設けられた「サイクロトロンによる中性子医用懇談会」において重陽子エネルギー 30 MeV 以上の性能をもたせるよう勧告がなされている。これはターゲットとして Be を想定し、得られる中性子の深部率を  $^{60}\text{Co}$  の  $\gamma$  線のそれと同程度にするためのものである。また同懇談会では短寿命 RI を生産し核医学研究にも利用するよう要望している。

### 1. サイクロトロン

#### 1) 機種選定

当時サイクロトロンによる速中性子治療では、英国 MRC のグループの先駆的な研究が注目を集めていたが、その他の例は皆無に近い状態であつた。いわゆるコンパクトサイクロトロンを除いて最初から中性子治療をめざしたものは、MRC の普通型サイクロトロン（重陽子エネルギー 16 MeV）だけで、これよりもエネルギーの高いアイソクロナスサイクロトロンはすべて理工学研究用として作られたものであつた。サイクロトロンに理工学用と医学用で差異があるわけではないが、これらのサイクロトロンの多くはそれぞれの機関で加速器工学上の研究も兼ね、独自に設計・製作されたものであつた。

放医研の場合その利用法を考えると、当然可変エネルギーのアイソクロナスサイクロトロンでなければならないが、加速器の研究が目的ではないし、一刻も早く利用研究に入るといふことで商業的製品の導入という方針がとられた。したがつて、性能仕様を定め、製造業者を選定する方法がとられた。これらは所外の各分野の専門家をも含めた「サイクロトロン建設準備委員会」によつて

表 1 放医研サイクロトロンの性能

粒 子	設計目標値 (MeV)	保証値 (MeV)	加速可能範囲 (MeV) <sub>i</sub>
Proton	60	8—60	6—70
Deuteron	38.5	16—35	12—43
$^3\text{He}^{2+}$	102	24—93	18—100
$^4\text{He}^{2+}$	77	32—70	24—86

なされた。ここで決められた主要な性能のうち粒子エネルギーに関するものを表1に示した。中性子線治療には重陽子エネルギー 30 MeV を予定し、余裕のある運転を考え重陽子エネルギーは 35 MeV となつている。したがつて、陽子は少なくとも 60 MeV 程度までは加速できるはずであり、陽子線治療についても必要があれば基礎的な研究はできるとの期待がこめられていた。

現在でもそうであるが、サイクロトロンの製造を商業的に請け負うところは世界でも少数で、かつ具合の悪いことに、当時上記の性能を満たすような装置の多くは、計画中かもしくは製作途上にあつて、実際の製品について性能を比較検討することができない状態であつた。

過去の経験と実績ならびに機械の構造上の点から製造者を選定し、製造請負の交渉をしたこともあつたがまどまるに至らず、最終的には競争入札にゆだねることとなつた。放医研のサイクロトロンがトムソン CSF 社（現在は CGR-MeV 社）製 Model 70 となつたのはまさにこのことにつきて。

#### 2) 諸特性

そのころトムソン CSF 社は、ルーバン大学（ベルギー）へ納入すべくサイクロトロンの建設にとりかかつていた。これはメリーランド大学（米国）、グルノーブル核科学研究所（フランス）のサイクロトロンの流れをくむもので、陽子で 100 MeV、重陽子で 52 MeV をめざしていた<sup>1)</sup>。放医研との間でも、エネルギー範囲が低いと電源などの容量は低くするものの、ルーバン大学と同一の機械を納入することで合意がなされた。ビームチャップパーの動作、内部ターゲットの挿入場所などこの機

\* 放射線医学総合研究所技術部サイクロトロン管理課

表 2 放医研サイクロトロン主要諸特性

## 2. 施 設

Magnet	
Pole, diameter	2150 mm
Sectors, Number	4
Circular trim coils	12 pairs
Harmonic coils	8 pairs
Average field at max. radius	15 kG
Main coil, ampere-turns	$3.2 \times 10^5$ At
Weight	200 tons
Power for main coil and pole tips, max.	300 kW
RF System	
Dees	2
Dee angle	86°
Dee aperture	38 mm
Frequency range	10.6~22 MHz
Dee tuning by	tuning panels
Energy gain, max.	200 keV/turn
Maximum r.f. input power	160 kW

種での初めての試みについては今もつて問題なしとはしないが、サイクロトロンは良好な結果をもつて試験を終了し、昭和49年3月に放医研に引き渡された。放医研サイクロトロンの主要な特性を表2に示した。

現状における各粒子の最大エネルギーは関心のある問題である。磁場のデータと実際の運転パラメータからこの計算を試みた結果を表1に加速可能範囲として示しておいた。それぞれ保証値より約20%は高くできそうである。ただしこれらのビームを外部に取り出すためには、マグネティックチャンネルなどのビーム取り出し装置の電源を増強する必要がある。

このようなサイクロトロンを計画もしくは考慮中の医療関係者の関心の的は機械の信頼性とか、運転保守の容易さについてであろう。残念ながらこれらに対する適切な解答は持ち合わせていない。ただ1つだけいえることは、少なくとも中性子線治療、生物照射実験、RI生産照射のような利用の仕方においては運転性能、信頼性ともに良の部に入るということである。ビームの質に対する要求がこれらの利用法よりも厳格になつてくると、各種電源の安定度強化による再現性の向上、ビーム診断機能強化による運転性能の向上などが必要と考えられる。運転保守・修理のみならず、利用に関しても従来の医療用加速器（ベータトロンや直線加速器）と比較して、はるかに熟練と技術を要する点を強調しておきたい。

## 1) サイクロトロン建屋

サイクロトロン棟は大別してサイクロトロン関係、RI生産、治療・生物実験ならびに汎用実験関係の各部からなっている。最初のレイアウトはサイクロトロン準備委員会で作製されたが、実際には経費的な面と建屋関連設備の予想以上の増大のため若干縮小されたものとなっている。地階ならびに1階平面図と治療・生物照射部の断面図を図1に示した。C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>コースはRI生産用、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>コースはそれぞれ生物照射、患者治療用である。C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>は汎用である。

建屋のレイアウトには治療関係の利用者からのつぎのような要望が大きく取り入れられている。

- 1) 敷地は病院棟に近接していること。
- 2) 階高は従来の病院棟のそれと大差ないこと。
- 3) 治療には垂直ビームを利用する。
- 4) 実験動物の運搬路、照射室は患者のそれらと分離すること。

これらのことから患者治療室を地階におき、地下通路によつて病院棟と連絡させ、またRI生産部の2階にポジトロンカメラ診断室を設け、病院棟2階（RI投与患者収容階）と渡り廊下で連絡させている。この他実験者の出入口を1階に2カ所設けた。放射線安全管理の観点からは棟への出入口が多いことは好ましくないが、患者の移送という特殊事情のためこのようなこととなつた。

照射室の遮蔽はRI生産照射室の床（厚さ1m）を除きすべて普通コンクリート2m以上の厚さをもたせる。これは当時得られる少ない遮蔽データを参考にして決められた。運転状態における実測によれば、多少厚すぎるとみられる部分もあるが、ほぼ良好な結果を得ていた。ただ治療室への送風ダクト（直径70cm）を場所的な問題から苦しまぎれにRI生産照射室を通過せしめたため、多少の漏洩が観測され、治療部の一部模様替えを余儀なくされた。

サイクロトロン運転中の各所における放射線強度、各照射室の空気中放射能濃度などについては当研究所技術部放射線安全課から発表される予定である。

## 2) 研究用設備

速中性子線治療と短寿命RIの核医学利用のための実験研究用機器、設備の整備は主としてそれぞれの研究グループによつてなされ、現在も継続されている。これらの個々のものについては、本シンポジウムの中でふれられると思うので、ここでは主要なものを列挙するにとどめる。

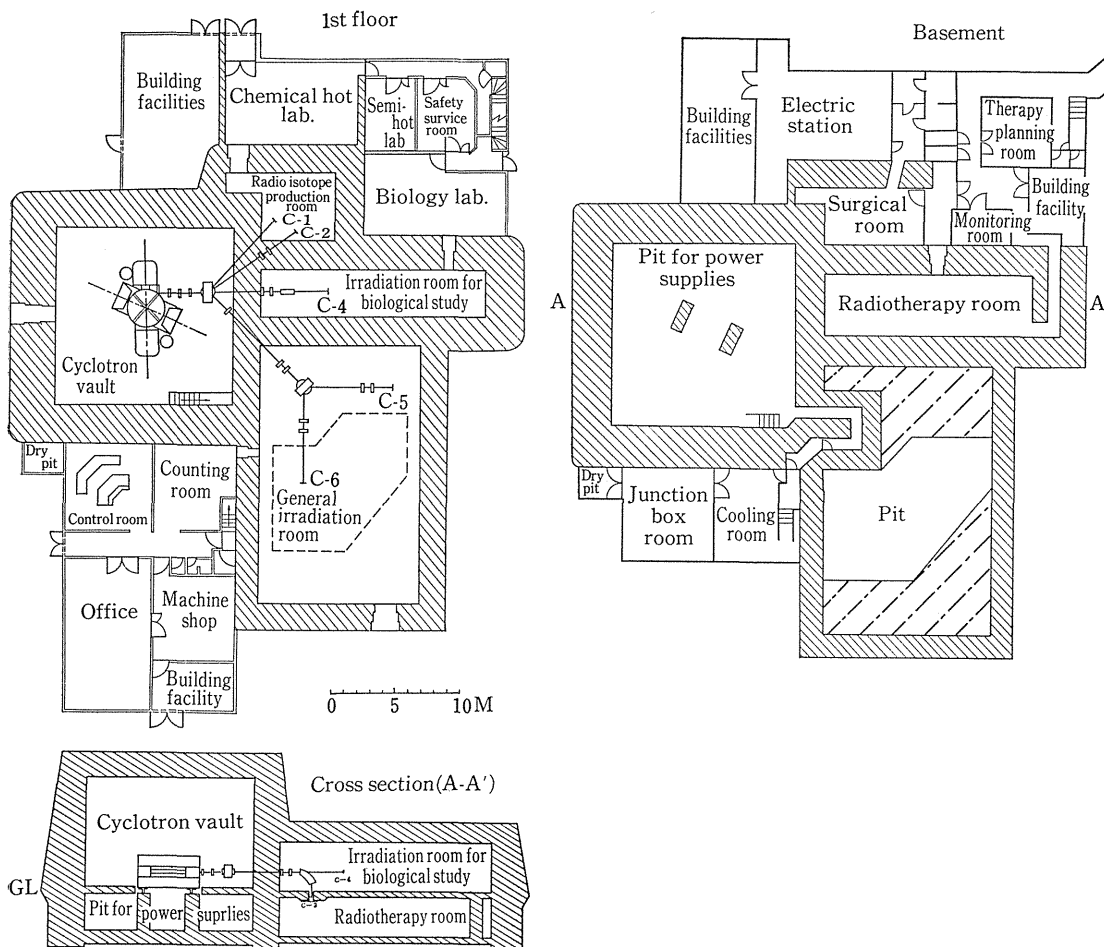


図1 放医研サイクロトロン棟建屋（2階部は省略）

(1) 中性子治療関係

- 医系 速中性子コリメータ
- 治療台
- X線シミュレーター
- 治療用機器（上記3機種）制御装置
- 生物系 生物用中性子コリメータ
- 物理系 アイソドーズプロッタ
- モニター線量計
- 中性子標準測定装置
- カウンターテレスコープ（整備中）
- TOF 検出器用回転台（整備中）

(2) 核医学利用関係

- 化薬系 ホットセル3基
- ターゲット着脱装置
- 化学処理遠隔操作装置
- 気体 RI 制御装置
- 短寿命 RI 放射能測定装置

医系 ポジトロンカメラ（整備中）

気体 RI 用コンパートメント（整備中）

3. 治療用中性子源としての利用

多量の中性子を得るもつとも普通の方法は、 $^9\text{Be} (d, n)^{10}\text{B}$  反応の利用である。エネルギーの低い機械で平均エネルギーの高い中性子を得るために  $\text{D}(d, n)^3\text{He}$ ,  $^7\text{Li} (p, n)^7\text{Be}$  などの反応の利用が一部に提案されているが<sup>2-4)</sup>、これらのターゲットは実用的な面でベリリウムにはるかに及ばない。われわれの場合エネルギーに関する心配はないので、当初からの予定どおり治療には  $^9\text{Be} (d, n)^{10}\text{B}$  を用いている。

治療用ターゲット付近の装置を図2に示した。サイクロトロンから取り出されたビームは生物照射室まで水平に送られ、ここに設けられた  $90^\circ$  ベンディング磁石で曲げられターゲットに達する。患者は地下の治療室で、横臥した状態で治療が受けられる。ターゲットは比較的手



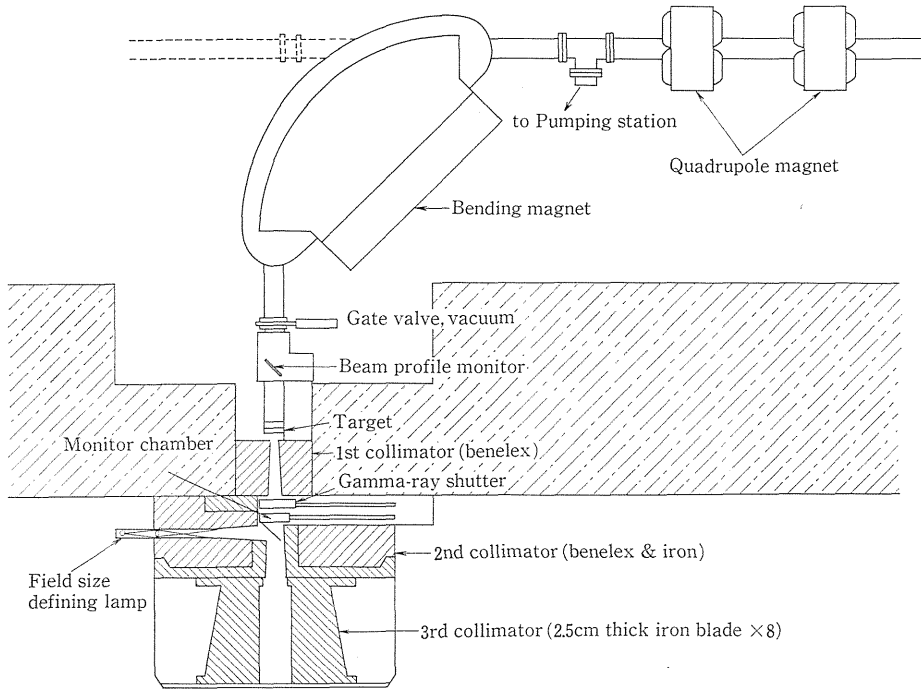


図2 中性子治療ターゲット

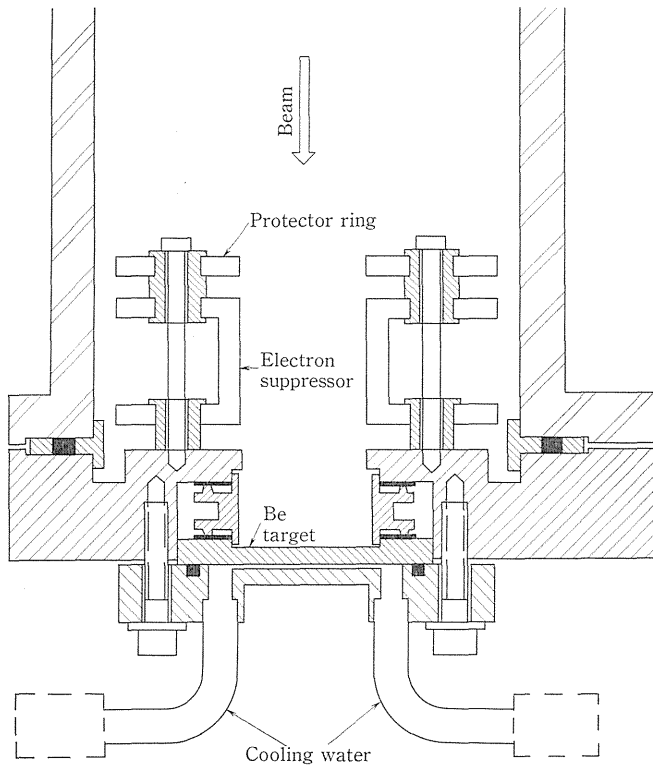


図3 ベリリウムターゲット

のとどきにくい場所にあるので、交換しやさいよう特別の工夫がされている。

ターゲットの構造を図3に示した。30 MeV の重陽子がベリリウム中で全エネルギーを消費するよう厚さは4 mm とした。ベリリウムは背面を流れる冷却水で直接冷却される。冷却には純水を循環させており、水圧は約10気圧、流量は9 l/min である。運転時のビームスポットの大きさは15~20 mm $\phi$  に調整している。ターゲットは1年ほど使用した間に1回故障を起こした。これはきわめて小さい穴による真空洩れで、原因はビームスポットが小さくなりすぎたための熱的効果によるものと思われる。

治療研究は重陽子エネルギー 30 MeV, ターゲット電流 30  $\mu$ A で行っている。この条件はサイクロトロンを運転する側から提案され、利用研究者の了承を得たものである。標準の STD は 200 cm で、表面における線量率は照射野 10 $\times$ 10 cm のとき約 1.6 rad/min  $\mu$ A であり、深部率は  $^{60}\text{Co}$  の  $\gamma$  線のそれに近い。

中性子治療における腫瘍線量は、1回当たり 100 rads 前後の場合が多く、照射は3分程度で済む。これに患者の固定、照射位置の照準などに要する時間を含め1人当たりの1回の治療時間は平均10分足らずである。

照射距離は最初 STD で 175 cm が予定されていたが、治療側の都合で 200 cm に変更された。この距離は現在のところ速中性子治療施設のなかでは最長のものである。サイクロトロンを運転する側にとつては、ビームパワーや照射時間からいつて、この距離は短い方が好ましいことはいうまでもない。

重陽子エネルギー 30 MeV を提案したのはたんにつぎの理由による。①現実性を重視しなければならないのでサイクロトロンは比較的余裕のある条件で運転したい。②ある程度利用を予想し試験運転期間中に運転パラメータを詳しく調べておいた。

電流値 30  $\mu$ A はセプタムを損傷せぬよう、取り出し効率が相当悪化したときでもセプタムにおける損失を 900 W 以下に抑えるためである。通常~65%の取り出し効率は容易に実現できるが、ビームの切り替え時などに調整時間を十分とれない場合を考慮して 30  $\mu$ A としている。

以上の運転側から出されたエネルギーに関する条件は、運転経験の蓄積によつて現在ではすでに解消していて、35 MeV 重陽子を治療に利用することも可能である。重陽子エネルギーを 35 MeV にすれば同一線量を得るのに約 20  $\mu$ A で済み、ビームパワーは少なくともすむ。また深部率も若干よくなるはずである。ただこの近辺の

エネルギーでは OER, RBE ともにエネルギー依存性はいちじるしくないで、研究の途中でエネルギーをあえて変更するほどのこともないようである。

OER に関連して、中性子の平均エネルギーが 25 MeV を超えると、OER はかなり低下するという報告がある<sup>5,6)</sup>。放医研のサイクロトロンでは、 $^9\text{Be}(d, n)^{10}\text{B}$  反応を利用するかぎりこのような中性子は得られないが、 $^9\text{Be}(p, n)^9\text{B}$  反応の利用を考えれば可能性がある。

#### 4. 結 語

放医研のサイクロトロンならびにその施設の概要を主として中性子線治療の面から紹介した。サイクロトロンとしては中型のものに属するが、医学利用の専用機としてはたまたま世界最大級のものになつてしまった。中性子線治療そのものでなく、あくまでもその研究に目的がある以上、研究手段・範囲の可能性をすこしでも広げておくという意味で、比較的大型の機械を導入したことは適当であつたといえよう。

医用に供するビームは、その質的な面では物理学利用などに比べ多少劣つていることも許されるが、予定された時刻に確実に、しかも相当の外部電流を供給しなければならぬという厳しい条件が課せられる。機械をだましまし運転することも長くは許されない。技術スタッフの充実があつてはじめてサイクロトロンも威力を發揮するのであつて、もし今後医用のサイクロトロン施設が増えるとするなら、そのための技術者の養成は重要な問題となるであろう。

おわりにサイクロトロンの建設開始以来現在に至るまで、多くのご支援を惜しみなくごされた関係者の方々に謝意を表します。

#### 文 献

- 1) P. Macq, P. Delphin, A. Dupuis & P. Periot: Proc. of Fifth International Cyclotron Conf. (Butterworths, London, 1971), p. 124.
- 2) G.J. Batra, D.K. Bewley & M.A. Chaudhri: Nucl. Instr. and Meth., **100**: 135, 1972.
- 3) M.A. Chaudhri: Nucl. Instr. and Meth., **120**: 357, 1974.
- 4) M.A. Chaudhri, S. Zuberi, A.J. Chaudhri & Q.J. Chaudhri: Eur. J. Cancer, **10**: 260, 1974.
- 5) G.H. Harrison, E.B. Kubiczek & J.E. Robinson: Br. J. Radiol., **48**: 409, 1975.
- 6) G.H. Harrison, E.B. Kubiczek & J.E. Robinson: Br. J. Radiol., **49**: 733, 1976.

## 医科研サイクロトロン

伊 藤 彬\*

### まえがき

東大医科学研究所の医療用サイクロトロンは、英国においてすでに10年間で中性子治療を行つているハマスミス病院の装置と同規模のもので、頭頸部あるいは比較的表面にある放射線抵抗性の腫瘍の治療研究を主な目的として、昭和48年に設置された。設置されてから約3年間にわたつて、サイクロトロンの調整、中性子コリメーター装置の設置、中性子線量測定など各種の準備を積み重ねて、昭和51年11月から、患者の治療を開始している。本稿では、われわれの医療用小型サイクロトロンの概要を紹介すると同時に、小型マシンで透過力の強く深部治療も可能な中性子線を発生させる可能性について述べる。

### 1. サイクロトロン本体

医科研サイクロトロンは、米国のサイクロトロン社(TCC)製のモデルCS-30という小型サイクロトロンであり、昭和48年8月に、日本では最初に動き出したAVF型サイクロトロンである。図1に示すように、陽子・重陽子、ヘリウム3、ヘリウム4を、それぞれ26, 15, 38, 30 MeVに加速して、数十から100  $\mu$ Aの強電流を、サイクロトロンの外部のターゲットに取り出すことができる。サイクロトロン本体の高さは約2m、重さは約22トンと小型であるが、CS-22というさらに小型機をscale upしたばかりの機械であつたために、最初の2年間は電源関係および冷却水系統の初期故障が続出した。昭和51年7月に、主電磁石コイル、電源の交替、冷却水系統の補修などの大修理を行つて以来、性能が安定してきた。

サイクロトロンから取り出されたビームは、図2に示すように、スイッチング電磁石で、目的に応じて振り分けて、各ビームコースまで導かれる。サイクロトロン本体室、医療照射室、生物照射室、物理照射室の各照射室

は、厚さ1.5mの普通コンクリートで遮蔽されていると同時に、この階全体は地下10mの深さに埋められているので、施設の外に中性子・ガンマ線が洩れることはない。

現在、サイクロトロンのマンタイムは、1週間のうち1日は機械の点検・修理に、治療に2日、生物実験などに1日、および、共同利用している東大理学部物理学教室の核物理の実験に2日間を割り当てて運転している。機械の運転・保守は、従来の医療用のペータートロン・リアックなどと比較すると困難で、数人の要員とかなりの運転経費を必要とする。とくに、サイクロトロン本体、中性子コリメーターは、残留放射線レベルが高く( $\sim 1$  R/hr)、保守には特別の注意を払う必要がある。

### 2. 中性子照射装置

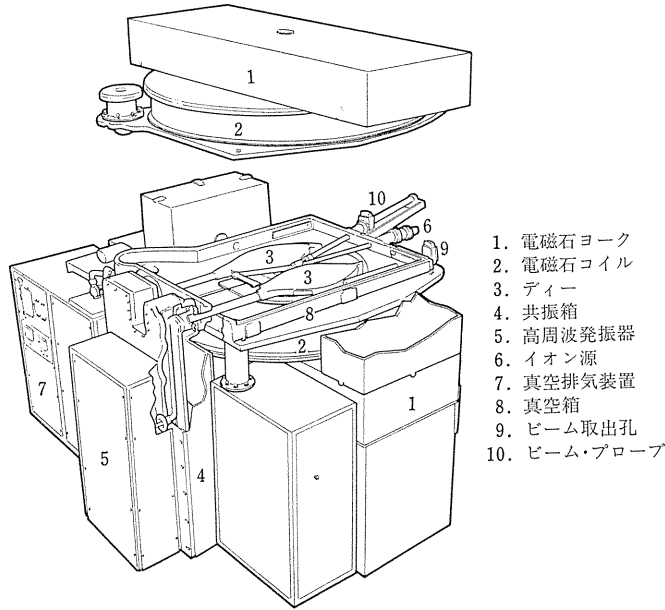
医療用の中性子は、15 MeVの重陽子線を医療照射室にまで導き、ベリリウムターゲットに当てることによつて得られる。図3に中性子ターゲットおよびコリメーターの断面図を示す。

サイクロトロン本体室からきたビームの位置・大きさ(通常は直径1cm)および電流値は、ターゲットビューワ、エレクトロンサプレッサーおよび水冷式ベリリウムターゲットホルダーによつて測定・制御される。Be(d, n)反応で発生する速中性子線束は、水平前方に拡がって出てくるので、中性子コリメーターによつて、必要な大きさにしぼつて患部の照射に用いられる。コリメーターは、5cm厚のポリエチレン、15cm厚の純鉄(照射終了後は、ターゲットからの残留ガンマ線の遮蔽として使う)、および65cmの長さの差し替え式のコリメーター筒(5%ボロン入りポリエチレン)によつて構成されており、SSD=125cmで、3cm $\phi$ から20 $\times$ 20cm<sup>2</sup>の照射野を得ている。

ただし、ビームが水平方向に固定されているので、患者の固定・位置決めには、不便な点が多いのが問題点である。また、照射する中性子線量は、透過型電離箱モニ

\* 東京大学医科学研究所放射線科

1. 構造



- 1. 電磁石ヨーク
- 2. 電磁石コイル
- 3. デー
- 4. 共振箱
- 5. 高周波発振器
- 6. イオン源
- 7. 真空排気装置
- 8. 真空箱
- 9. ビーム取出孔
- 10. ビーム・プローブ

2. 性能

このサイクロトロンは、米国 T.C.C. 社製 (モデル CS-30) の AVF 型、固定加速エネルギー型のサイクロトロンであり、小型、高出力という特徴を持ち以下の性能を有している。

	加進粒子の種類			
	陽子	重陽子	ヘリウム-3	ヘリウム-4
加速粒子のエネルギー (MeV)	26	15	38	30
エネルギー分解能 (fwhm) (%)	1	1	1	1
サイクロより外部へ取り出されるビームの強度 (μA)	72	150	94	60
サイクロ内部のビーム強度連続電流 (μA)	500	500	150	110

図 1 医科研サイクロトロン

ターからの電流 (治療前に校正している) によつて制御される。このモニターの安定度は、±0.4% (2カ月間の標準偏差) で、正確に中性子線量を制御している。

3. 中性子線量測定

中性子線は、従来のガンマ線、X線と比較して、生物学的効果が強いこと、治療効果の得られる線量と障害のあらわれる線量との幅が狭いことが知られているので、それだけ正確に中性子線の照射を行う必要がある。したがつて、中性子治療を行う上でもつとも神経を使うのが、中性子線量の測定および制御の問題である。

中性子線量の測定には、主として電離箱が用いられる。生体組織と元素組成が等しい組織等価線量計、および中性子線に混在しているガンマ線を分離して測定するための、グラファイト線量計を対にして用いている。測

定は、SSD=125 cm, 照射野 10×10 cm<sup>2</sup> を標準照射条件として、空気中 (散乱体のない状態)、および組織等価ファントム (Frigerio 溶液) 中で行う。空中線量 (Kerma) 率は、重陽子を 50 μA 加速すると約 22 rad/分 (中性子線量 98% + ガンマ線量 2%) が得られる。組織等価溶液 (比重 1.07) の中での深部線量分布の測定値を表 1 に示す。表面での線量のビルドアップは、2 mm でピークに達する。50% の線量になる深さは、照射野の大きさで異なってくるが、10×10 cm<sup>2</sup> で 8.4 cm である。

また、ファントム中では中性子が水素に補獲されてガンマ線を発生する (H(n, γ)D E<sub>γ</sub>=2.2 MeV) ので、ガンマ線の割合が増加し、表面で数%、10 cm の深さでは約 10% がガンマ線量となつている。また、ビーム軸と直角方向の線量分布を測定すると (SSD=125 cm, 照射野 10×10 cm<sup>2</sup>, 2 cm の深さでの断面)、半影は 8 mm (90

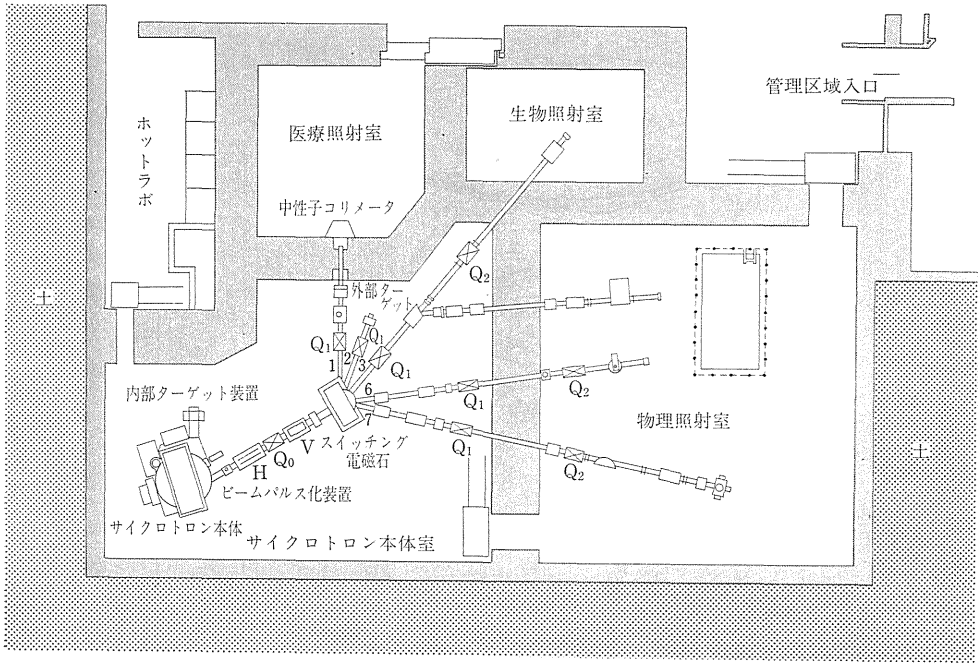


図2 サイクロトロンからのビーム・コース

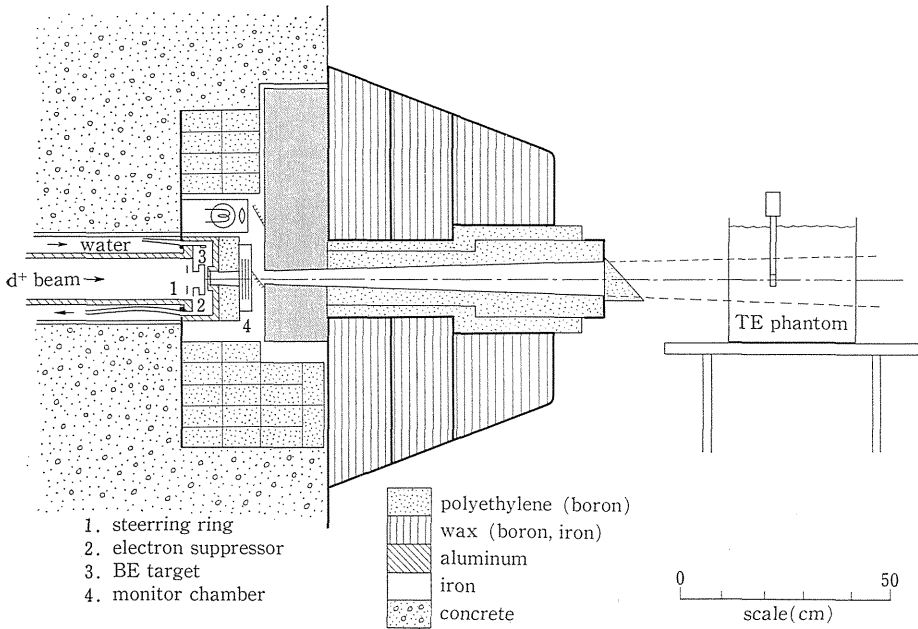


図3 Neutron target and collimator system

%から10%の範囲)で、中心から10 cm離れたところで、中心線量の4% (中性子2%, ガンマ線2%) および、中心から15 cm離れたところでも2% (ほとんどがガンマ線)の散乱線が残っている。このことは、患部以外の正常組織にも、この程度の被曝が与えられることを示しているが、中性子照射には不可避な問題点である

う。

また、各照射野ごとに二次元の等線量分布曲線を求めて、治療計画に用いている。実際の患者への中性子線量は、前述の中性子モニターおよび、表1の数値を用いて与えると同時に、照射野の入口、出口にアルミニウムペレットをはつて、 $^{27}\text{Al}(n, \alpha)^{24}\text{Na}$ の放射化反応により、

表 1 中性子線量分布測定側 (中性子線量+ガンマ線量)

照射野	3φ	5×5	7.5×7.5	10×10	12.5×12.5	15×15
照射野係数	0.909	0.938	0.971	1	1.023	1.052
ビルドアップ係数	1.060	1.110	1.134	1.148	1.155	1.170
深部線量百分率						
0.2 cm	100	100	100	100	100	100
1	94.5	95.6	96.3	96.9	97.4	98.2
2	85.9	88.7	90.3	91.2	91.8	92.6
3	76.0	80.1	83.3	84.2	85.0	86.0
4	66.5	71.8	76.3	77.5	78.5	79.3
5	57.9	63.9	69.1	70.7	71.5	72.6
6	50.5	57.2	62.0	63.7	64.6	65.9
7	44.0	51.1	56.1	57.6	58.5	59.7
8	38.1	44.7	50.0	52.1	53.0	54.2
9	33.1	38.7	43.8	46.9	47.8	48.7
10	28.9	33.9	38.8	41.7	42.7	43.9
11	25.3	30.0	34.5	37.5	38.5	39.3
12	21.9	26.6	31.0	33.5	34.4	35.4
13	19.1	23.4	27.7	29.7	30.6	31.7
14	16.7	20.6	24.6	26.3	27.3	28.5
15	14.4	17.9	21.4	23.6	24.5	25.4
16	12.8	15.9	18.8	20.9	21.7	22.6
18	9.9	12.0	15.0	16.6	17.1	17.9
20	7.6	9.7	11.9	13.2	14.0	14.4
50%深さ	6.1 cm	7.1 cm	8.0 cm	8.4 cm	8.6 cm	8.8 cm

中性子線束すなわち中性子線量を測定して、実際に与えられた線量をも求めている。

一方、中性子線量の微視的線量分布 (マイクロドシメトリー) を、Rossi 型 LET カウンター (EG & G 社 LET SW 1/2) で測定すると、ガンマ線による線量寄与が2%以上、反跳陽子による寄与が約88%、α線によるものが5%、炭素、窒素、酸素などの重粒子による寄与が5%程度あり、線量平均の LET は、約70 KeV/μであることを求められている。

#### 4. 中性子線源の改良

現在、われわれが治療に用いている中性子線は、前述の Be(d, n) 反応を発生源としているが、平均中性子エネルギーは約6 MeV で、必ずしも深部透過率はよくない (<sup>137</sup>Cs ガンマ線と同等な深部率)。このことによつて、治療の対象に限られている。そこでこの小型サイクロトロンを使つて、他のターゲット他のビームを使つて線量分布の改善を試みた。

重水をターゲットとした D(d, n) 反応、ベリリウム

をターゲットとした Be(p, n), Be(<sup>3</sup>He, n) およびリチウムをターゲットとした Li(p, n) の各中性子源について、中性子エネルギー分布の測定 (TOF 法による)、空中の線量率の測定、およびファントム中の深部線量分布の測定を行つた。その結果、26 MeV の陽子をベリリウムターゲットにあてた時に得られる速中性子性が、もつともよい特性を示した。すなわち、中性子のエネルギー分布は、15 MeV をピークとする拡がつた分布と、1 MeV 以下の低エネルギー側にピークを持つ2成分にわかれたスペクトルであり、平均エネルギーは8 MeV 程度である。低エネルギー成分は、ポリエチレンのフィルターで落としてやれば、平均エネルギーは10 MeV 程度にはなるものと考えられる。また、空中での線量率は、30 μA の陽子の加速で、10 rad/分であり、深部率は50%深さが10 cm と <sup>60</sup>Co ガンマ線の分布に近くなつている。陽子を70 μA、安定に加速できれば20 rad/分の線量率と <sup>60</sup>Co とほぼ同等な深部率の中性子線が得られると考えられる。

# DT Generator

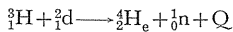
吉 永 春 馬\*

## はじめに

速中性子線のうち、DT 中性子はわずか100~200 kV 程度の加速電圧で発生させることができるにもかかわらず、治療用線源としてまだ満足な装置が完成しないのはなぜか、ということに論点をしぼりたい。

### 1. D(d, n) 反応

重水素核 (deuteron, 以下 d と略) と三重水素 (tritium, 以下  $^3\text{H}$  と略) の核との放熱反応



で速中性子 n を得る。このときの Q は 17.586 MeV で、d のエネルギー Ed が 100 keV 程度するとき、中性子に約 14 MeV, He 核すなわち  $\alpha$  粒子に約 3.7 MeV が分与される。ただし、これらの値は Ed とともに増大し、かつ d ビームの前方すなわち  $0^\circ$  方向にエネルギーの増大がある。側方向すなわち  $90^\circ$  方向のエネルギーは加速電圧にあまり依存せず、ほぼ 14.1 MeV である (表 1)<sup>1)</sup>。

中性子のエネルギーが表 1 のように Ed の上昇とともに大きくなるということは、実用面ではかならずしも正確な表現ではなく、たとえば後述するような Ti (チタニウム) ターゲットを用いたときは、加速された d が Ti 内でエネルギーを若干失つたのちに核反応を起こすこともありうるすれば、Ed が大きくて Ti が厚いときには、中性子のエネルギー En はある幅のスペクトルを示すだろう。

この反応の断面積は Ed が 108 keV に最大のピークの 5 barn ( $5 \times 10^{-24} \text{cm}^2$ ) を持つ共鳴で、Ed が 20 keV では約 0.05 barn, 500 keV では約 0.5 barn というように、Ed が小さくても大きくても断面積は小さくなる。

この反応には  $\gamma$  線は随伴しない。Ed が 100 keV 程度のところに反応断面積のピークがあるということは、この方式の技術的な利点でもあるが、反面、中性子収率を上げるために d の加速電圧をあげるという方法はあまり

表 1 重陽子加速電圧と放出角による中性子エネルギー (MeV) の変化

角度 $\phi$	重陽子加速電圧 (KV)						
	80	100	120	140	160	180	200
$0^\circ$	14.70	14.78	14.86	14.93	14.99	15.06	15.12
10	14.69	14.77	14.84	14.91	14.98	15.04	15.10
20	14.66	14.74	14.81	14.88	14.94	15.00	15.06
30	14.61	14.68	14.75	14.81	14.87	14.93	14.98
40	14.55	14.61	14.67	14.73	14.78	14.83	14.88
50	14.47	14.53	14.58	14.63	14.67	14.71	14.76
60	14.39	14.43	14.47	14.51	14.55	14.58	14.61
70	14.29	14.32	14.35	14.38	14.41	14.43	14.46
80	14.19	14.21	14.22	14.24	14.26	14.28	14.29
90	14.08	14.09	14.10	14.10	14.11	14.12	14.13
100	13.98	13.97	13.97	13.97	13.96	13.96	13.96
110	13.88	13.86	13.85	13.83	13.82	13.81	13.80
120	13.78	13.75	13.73	13.71	13.69	13.67	13.66
130	13.70	13.66	13.63	13.60	13.57	13.55	13.53
140	13.63	13.58	13.54	13.50	13.47	13.44	13.41
150	13.57	13.52	13.47	13.43	13.39	13.36	13.32
160	13.52	13.47	13.42	13.37	13.33	13.29	13.26
170	13.50	13.44	13.39	13.34	13.29	13.25	13.22
180	13.49	13.43	13.38	13.33	13.28	13.24	13.20

意味がないという欠点でもある。

Ed を 108 keV とし、1 mA の d が 1 Ci の  $^3\text{H}$  に照射されたときの中性子収率は、

$$1 \text{ mA の d の個数} \quad 6.24 \times 10^{15} \text{ 個}$$

$$1 \text{ Ci の } ^3\text{H の個数} \quad 2.05 \times 10^{19} \text{ 個}$$

$$\text{反応断面積 } \sigma \text{ は} \quad 5 \times 10^{-24} \text{ cm}^2$$

から

$$n = 6.4 \times 10^{11} \text{ sec}^{-1}$$

となる。Ed が 100~200 keV 程度では発生した中性子を実験室系でもほぼ等方的な放出と考えてよいので、反応点 (線源) から r cm はなれた点では  $n/4\pi r^2 \cdot (\text{cm}^2)^{-1}$  となる。

\* 九州大学医学部放射線基礎医学教室

## 2. 治療に必要な中性子量

DT 中性子が生体に照射されたときの吸収線量については種々の計算がなされているが、 $1 \text{ n} \cdot (\text{cm}^2)^{-1}$  当たりには概ね  $6.5 \sim 7 \times 10^{-9} \text{ rad}$  の値である<sup>2-5)</sup>。

病巣における好ましい治療線量率を  $60 \text{ rad/min}$  としたとき、換算係数として  $7 \times 10^{-9} \text{ rad/n}$  を採用すれば、 $60 \text{ rad/min}$  は  $1.5 \times 10^8 \text{ n} \cdot (\text{cm}^2)^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$  に相当し、このときの線源病巣間距離を  $100 \text{ cm}$  とすると、線源での中性子発生量は  $2 \times 10^{13} \text{ n/sec}$  となる。これは  $d$  が  $1 \text{ mA}$ 、 $^3\text{H}$  が  $1 \text{ Ci}$  のときの収率の約  $30$  倍に相当し、したがって、 $d$  流か  $^3\text{H}$  の量、またはその両者の積を  $30$  倍にしないと  $60 \text{ rad/min}$  の治療は望めないということになる。

DT 中性子を治療線源として成功させようとする試みの過程では、この中性子収率の増大が大きな壁であった。反応断面積が大きい値を示す  $100 \sim 200 \text{ kV}$  の加速で

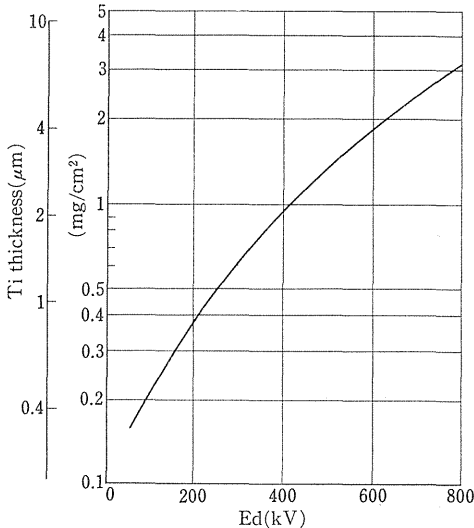


図1 重水素核加速電圧  $E_d$  とチタニウム内の到達深度

は、ターゲットの金属のわずかの表面だけしか  $d$  が到達せず(図1)、ターゲットの深部到達度を増すために  $E_d$  を高くしたり、あるいは  $d$  流量を増加すると、金属の温度が上がってターゲットから  $^3\text{H}$  が逃げ出す、という欠点が見れる。

## 3. ターゲット

従来の物理実験用や放射化分析用の線源は、厚さ  $0.2 \sim 0.5 \text{ mm}$  の銅に、Ti か Zr (ジルコニウム) を  $10 \mu\text{g/cm}^2 \sim 10 \text{ mg/cm}^2$  の厚さに蒸着して、これに  $^3\text{H}$  ガスを吸蔵させて用いた。Ti の原子量が Zr の約半分ということから、同じ面積重量に含まれる原子の個数は Ti が

多いということもあつて Ti がよく用いられた。

Ti の1原子当りに  $^3\text{H}$  は約  $1.2$  が吸蔵されるが、 $250^\circ\text{C}$  当たりの温度から  $^3\text{H}$  の脱離が起こる。原子数から計算して Ti  $1 \text{ mg/cm}^2$  に吸蔵される  $^3\text{H}$  は約  $0.6 \text{ Ci}$  で、Ti の厚さを増すと吸蔵される  $^3\text{H}$  量は増加するが、 $d$  の Ti 内到達厚さは図1に示すように、 $200 \text{ keV}$  で  $0.4 \text{ mg/cm}^2$ 、 $400 \text{ keV}$  で  $1 \text{ mg/cm}^2$  程度であるから、 $d$  の最大到達厚さ以上の厚さは直接には有効でない。ただし使用したために表面上層部の  $^3\text{H}$  濃度が下がったとき、深部から滲み出してきて補給するので、その意味では役に立つ。

Ti ターゲットは照射中冷却する必要があるが、それでも  $^3\text{H}$  の逸脱は避けられない。

## 4. 治療用ターゲットの改良

中性子収率を上げ、かつ長時間使用を目的として Booth ら<sup>6)</sup>は水冷式回転ターゲットを考案し、直径  $15 \text{ cm}$  の円形銅板に蒸着した Ti に  $500 \text{ Ci}$  の  $^3\text{H}$  を吸蔵させ、 $1100 \text{ rpm}$ 、 $400 \text{ kV}$ 、 $8 \text{ mA}$  の  $d$  ビームを直径  $1.2 \text{ cm}$  にしぼつて照射し、 $2 \times 10^{12} \text{ n/sec}$  を得たが、ターゲットの出力半減期は  $710 \text{ mAh}$  であつた。

次いで照射中のターゲットの  $^3\text{H}$  消失を補給する目的で  $\text{D}_2 + \text{T}_2$  ガス管が考えられた。

Brennan ら<sup>7)</sup>は、左右にある2コの D+T イオンソースから中央のクロミウム板ターゲットにボンバードする方法で、 $160 \text{ kV}$ 、左右計  $180 \text{ mA}$  で  $5.6 \times 10^{12} \text{ n/sec}$  と報告した。

上記2者はその構造から固定照射しかできないのが欠点である。Lundberg<sup>8)</sup>、Ducan ら<sup>9)</sup>、Hillier ら<sup>10)</sup>によつて報告された Elliott 社開発の(D+T)封入管は、直径  $5.5 \text{ cm}$ 、長さ  $40 \text{ cm}$  の小管で、これを回転照射用のヘッドに装着する。D と T の混合イオンを  $250 \text{ kV}$  で加速、 $20 \sim 30 \text{ mA}$ 、ビーム寸法すなわち線源寸法は直径  $3.5 \text{ cm}$ 、 $3 \times 10^{11} \text{ n/sec}$ 、使用時間は  $500$  時間以上と報告した。

いずれの方式にしる、イオン流を大きくするとターゲットがボンバードで浸蝕される現象が起こり、ターゲットの材質に工夫が必要となる。

以上のように各種の方式が報告されているにもかかわらず、 $10^{11} \text{ n/sec}$  がせいぜいで、理想的な治療線量率を得たとの報告はない。

## 5. 遮蔽と絞り

$14 \sim 15 \text{ MeV}$  中性子に対する諸遮蔽材の阻止能は小さく、諸家の報告から概算される  $1/10$  価層は、コンクリート  $50 \text{ cm}$ 、パラフィン  $46 \text{ cm}$  (Broerse<sup>11)</sup>)、スチール  $35 \text{ cm}$



(14 MeV, Greene ら<sup>12)</sup>), スチール 38 cm (15 MeV, Maruyama ら<sup>13)</sup>) である。一方国内の法規では中性子発生装置を医療に用いるとしても、医療法施行規則を適用する条項はなく、治療研究の実施という名目で適用除外の取り扱いときいているが、もし同施行規則の診療用高エネルギー放射線発生装置の範疇に入れると、利用線錐以外は利用線錐の1/1000以下に落さねばならないから、スチールでも約100 cmの厚さが必要になる。

また中性子収率を上げ、かつターゲットの減衰、消耗を避けるためにビームを1~2 cm直径に広げざるを得ないので、半陰影も大きくなる。加えて中性子は散乱付加が大きく<sup>14)</sup>、照射野側方への散乱線も多い。

このような原因がそれぞれ重なって、鋭い照射野を作ることが困難である。使用室の遮蔽は、コンクリートの1/10 価層を50 cmとするか、または減弱距離を14.4 cm<sup>15)</sup>とすれば、 $10^{13}$  n/sec で週当たり20時間運転でも3 m程度のコンクリート防護壁で外側を100 mrem/週まで下げることができる。

## 6. 照射装置と照射室

回転照射の試みについては Andrews ら<sup>16)</sup>や Lundberg<sup>8)</sup>の報告があるが、固定照射でも回転照射でもDT中性子の特徴は、他の加速器中性子装置に比較して狭い面積で運転できることにある。診断や処置などの臨床的な部屋は別として、DT中性子照射室は電源室も含めて100 m<sup>2</sup>、防護壁を面積に入れても200 m<sup>2</sup>程度に収まると思われる。

## 7. TD Generator の長所と欠点

14 MeV 中性子が高 LET 放射線の特徴をもっていることはすでに明らかである。長ら<sup>5)</sup>は軟組織における全吸収線量のうち、反跳陽子63.7%、 $\alpha$ 粒子18.5%、Zが3以上の反跳核17.8%の寄与と計算した。したがって、物理的要因に限ってその長短をあげればつぎのようにまとめることができる。

### 1) 長所

加速電圧が200 kV程度であるから加速器としてはごく単純な装置である。

反応形式としては $\gamma$ 線の随伴がない。しかしコリメータの材質によつては若干の $\gamma$ 線の混入は避けられない。Breyntat ら<sup>17)</sup>の報告から計算すると、コリメータの材質により、スチールで2%、スチール+ポリエチレンで7%、スチール+タングステンで3.7%の線量としての $\gamma$ 線が混入する。

### 2) 欠点

最大の欠点は放射性同位元素 <sup>3</sup>H を多量に使用するこ

とである。 $10^{12}$  n/sec 以上の収率を期待するためには $10^2$  Ci のオーダーの <sup>3</sup>H を使用せねばならないだろう。加速管の真空系をオープンシステムの排気系で維持しようとすれば、必然的に <sup>3</sup>H の真空系外への逸脱は避けられない。たとえ密封管方式を採用したとしても、その製造、交換、処理、処分における従事者の被曝や環境の汚染の排除は容易ではない。

第2の欠点は、治療に必要な中性子束を得ることがむずかしいということである。恒常的運転で、かつ十分な照射距離をとつた状態で十分な線量率が得られたという報告はない。14 MeV 中性子の深部量は <sup>60</sup>Co の $\gamma$ 線とほぼ同程度であるが、大きな中性子束密度を得るために機械が大型化して、廻転照射が不可能となり、固定照射しかできないとすれば、臨床的にはあまり良い結果は得られないだろう。

第3の欠点は、シャープな照射野が得にくいことである。これはDT中性子に限らず、速中性子照射の共通した欠点かもしれない。

## 8. 要 約

DT 中性子の発生が、他の速中性子の発生に比較して物理的には容易であるという利点は肯定しても、大量の <sup>3</sup>H を使用せねばならないこと、十分な線量率を得ることがむずかしいこと、などの欠点から考えて、治療用としては推奨しがたい線源である。

## 参考文献

- 1) 長 哲二: 未発表
- 2) Randolph, M.L.: *Radiat. Res.*, **7**: 47, 1957.
- 3) Yamamoto, O., Sawada, S. & Yoshinaga, H.: *Nippon Act. Radiol.*, **23**: 141, 1963.
- 4) Bach, R.L. & Caswell, R.S.: *Radiat. Res.*, **35**: 1, 1968.
- 5) 長 哲二, 上原周三, 吉永春馬: 九大医短部紀要 No. 2, 35, 1975.
- 6) Booth, R. & Barschall, H.H.: *Nucl. Instr. Meth.*, **99**: 1, 1972.
- 7) Brennan, J.T., Hendry, G.O. et al.: *Brit. J. Radiol.*, **46**: 233, 1973.
- 8) Lundberg, D.A.: *Brit. J. Radiol.*, **44**: 708, 1971.
- 9) Ducan, W., Greene, D. et al.: *Brit. J. Radiol.*, **44**: 713, 1971.
- 10) Hillier, M., Lomer, P.D. et al.: *Brit. J. Radiol.*, **44**: 716, 1971.
- 11) Broerse, J.J.: *Kern. Isotopentechnik and Chemie*, **9**: 446, 1967.
- 12) Greene, D. & Thomas, R.L.: *Phys. Med. Biol.*, **14**: 45, 1969.
- 13) Maruyama, T. & Bouts, C.J.: *Phys. Med.*

- Biol.*, **17**: 420, 1972.
- 14) Beach, J.L. & Keosey, C.A.: *Brit. J. Radiol.*,  
**48**: 134, 1975.
- 15) 吉永春馬, 佐々木弘・他: *Radioisotopes*, **18**: 41,  
1969.
- 16) Andrews, J.R. & Hollister, H.: *Ame. J. Roent.*,  
**99**: 954, 1967.
- 17) Breynat, G., Bory, P. et al.: *Europ. J. Cancer*,  
**10**: 326, 1974.
-

## A. 加速器, とくに中性子線の癌治療への応用

## II. 癌治療のための速中性子線

—座長のことば—

尾 内 能 夫\*

癌の放射線治療では、(1) 病巣に必要な線量を与えること、(2) 病巣部以外の線量ができるだけ小さくなるような空間的線量分布を作ること、(3) 癌に対する効果が正常部に対する効果より大きくなるような時間的あるいは生物学的線量分布を作ること、そして、(4) これらの計画の実施が、安全で正確にしかも容易にでき、さらに(5) 実施した結果を確認できることなどが必要条件である。

(1) のためには、速中性子線の線量測定をしなくてはならないが、速中性子線場には、中性子と RBE を異にする  $\gamma$  線が混在するから、この両者の組織による吸収線量を別々に評価する必要がある。一般に、組織等価電離箱と水素を含まない中性子低感度の電離箱を一对として用いて、速中性子線と  $\gamma$  線の吸収線量を評価するが、X線および電子線の線量評価に比べて精度がよくないのが現状である。

この方法による日本とアメリカにおける相互比較と中性子線量測定の問題点が指摘された。用いる電離箱の原子組成を同一にすれば、各施設間の線量の相違は小さくなるだろうが、組織の種類によつて原子組成が異なるから、原子組成の相違が吸収線量にどの程度影響するかを見積っておかないと、正しい線量評価ができない。とくに骨については未解決の点がある。従来、骨の吸収線量は筋肉の2分の1程度であつて、筋肉より骨の吸収線量が小さいことが中性子線治療の一つの特色であるといわれていたが、中性子線のエネルギーが高くなると骨による吸収線量の方が筋肉より大きくなるという論文もあるからである。

(2) の空間的線量分布をよくするためには、まず一門照射の分布がよくなければならないが、現在使用されているサイクロトロンでは、SSD を大きくとつても、中心軸上の線量分布は  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  線の程度である。横分布はコリメータの工夫によつてよくなつたとはいえ、高エネルギーX線には及ばない。多門照射でこれを補おうとしても、現在のサイクロトロンではX線装置に比べて flexi-

bility の点で劣るので、それも望めない。さらに金をかけてX線装置と同等の動きができるように改造することも考えられようが、それをやるくらいなら、電磁石でビームを制御できる負の  $\pi$  中間子、あるいは重イオンによる治療装置を建造した方がよいかも知れない。

しかし、それより前に、高 LET 放射線は従来治療できなかつた癌をほんとうに治し得るのが問題である。すなわち、(3) の条件に関係することで、X線や電子線で作れなかつた生物学的線量分布を中性子線ならできかねる。これらについては別のセッションで討論されるとして、ここでは LET についての議論が必要であろう。軟組織中での LET は、中性子線のエネルギーが大きくなると、飛程平均 LET は小さくなるが、線量平均ではほとんど変わらない。これが骨ではどうなるのか、また、線量平均と飛程平均のどちらが RBE あるいは OER に関係するのか知りたいところである。

(4) の安全性については、術者と患者に対するものがある。術者に対する安全性では、加速器からの中性子線は電源を切れば放出されないから、常時放出している  $^{252}\text{Cf}$  の中性子線を利用するよりはるかに安全である。しかし、放射化により放射性アイソトープが生産されるから、危険性が皆無であるとはいえない。患者に対する安全性では、X線のように照射野外の放射線量を利用線束内の線量の千分の1以下に減弱することが困難であることと、体内に放射性アイソトープを生ずることが問題である。中性子線の線量率あるいは線量が小さくなると中性子線の RBE が大きくなるのがわかつているから、X線治療では起こらなかつた後障害が起こるかも知れない。低線量率の場合の中性子線量と線質を測定する方法があるのか、線量当量率で測れるのか、また、体内のアイソトープによる被曝線量を見積る方法はあるのか、これらについても知りたいところである。

(5) のうちで、実際に照射した範囲を確認する問題は重要である。 $\gamma$  線あるいはX線ではコバルトグラフィーあるいはライナックグラフィーを撮つて照射範囲を確認するが、速中性子線は写真フィルムにほとんど感じないからそれができない。現在は、速中性子線に混在してい

\* 癌研究会癌研究所物理部

るγ線で写真をとっているが、それが中性子線の照射野と同一なのか確認を要することである。

これらの諸問題について、放医研のサイクロトロンによる速中性子線を中心にして討論が行われた。未解決の問題があるにしても、このシンポジウムで従来のX線あ

るいは電子線と速中性子線による治療法との相違点が明らかになったことは、両者の治療効果の比較に、また、高 LET 放射線の一つである速中性子線を正しく理解する上に役立つであろう。

---

## 速中性子線の線量測定

川 島 勝 弘\*

## はじめに

速中性子線の吸収線量の測定は、X・γ線のようにはまだ確立されていない、また線量評価のために必要な物理データも不十分な状態である。ここではサイクロトロンで加速した重陽子をベリリウムターゲットにあてたときに発生する連続スペクトル速中性子を線源とし、人体組織にこれを照射したときの吸収線量の測定に目標をしばり、線量測定の概略とその問題点についてふれてみたい。

## 1. 吸収線量の測定——対電離箱法

中性子線場には、多少の差はあれどもγ線が混在している。また中性子とγ線とは、RBEが異なるので、吸収線量のそれぞれからの寄与分を分けて求めなければならない。そのための現時点での信頼できる測定法として、nとγとに、あるいはnだけに感度を有する検出器と、nに比較的感度の低い検出器とを対にして用いる対電離箱法<sup>1)</sup>がある。

後者の検出器（接尾記号Uをつけることにする）の例としては、グラファイトまたはテフロン壁に炭酸ガスを充填した電離箱、アルミニウムまたはマグネシウム壁にアルゴンガスを充填した電離箱がよく用いられる。このほかに、TLD、GM管、X線フィルムなども用いられる。前者の検出器（接尾記号Tをつけることにする）の例としては、組織等価壁に組織等価ガスを充填した電離箱いわゆるTE-TEGがもつともよく用いられる。そのほかとしては、組織等価壁-空気、ポリエチレン-エチレンガス、ポリスチレン-アセチレンガスという組み合わせの電離箱や、ハースト型比例計数管が用いられている。

組織吸収線量が $n$ および $\gamma$ によつてそれぞれ $D_N$ 、 $D_G$ であるような放射線場に対電離箱を置いたときのレスポンスを $R_T$ 、 $R_U$ とすると、

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

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

と表すことができる。ここで $h$ は、

$$h = \frac{(S_{wall, gas})_{Co}}{(S_{wall, gas})_G} \times \frac{(\mu_{en/\rho} \text{ tissue, wall})_{Co}}{(\mu_{en/\rho} \text{ tissue, wall})_G} \quad (3)$$

また $k$ は空洞サイズと2次荷電粒子の飛程の大小関係により、つぎのような $k'$ か $k''$ 、もしくはその中間の値をとる。

$$k' = \frac{1}{(W_N/W_\beta)_{gas}} \times \frac{(S_{wall, gas})_{Co}}{(S_{wall, gas})_N} \times \frac{(\mu_{en/\rho} \text{ tissue, wall})_{Co}}{(K \text{ tissue, wall})_N} \quad (4)$$

$$k'' = \frac{1}{(W_N/W_\beta)_{gas}} \times (S_{wall, gas})_{Co} \times \frac{(\mu_{en/\rho} \text{ tissue, wall})_{Co}}{(K \text{ tissue, gas})_N} \quad (4')$$

なお $h$ や $k$ に関する詳細は文献を参照されたい<sup>2)</sup>。普通 $h_T$ や $h_U$ はほぼ1なので、 $k_T$ や $k_U$ の値が判明すれば、

$$D_N = (R_T - R_U) / (k_T - k_U) \quad (5)$$

$$D_G = (k_T R_U - k_U R_T) / (k_T - k_U) \quad (6)$$

したがつて、 $R_T$ と $R_U$ を実測することにより、 $D_N$ と $D_G$ を求めることができる。

一般に測定器の読みから実際の治療時の患者の腫瘍線量を求めるまでには、図1に示すようないくつかの過程と、つぎの過程に進むためにはまたいくつかの要因、因子、定数などを必要とする。これらの要因などの中にはまだ不確かなものもある。

そこで、線量測定上の問題点を列挙してみると、

① 中性子用組織等価物質（固体、液体、気体）の開発とその組織等価性：

② U型検出器の壁厚の大きさ：壁厚は検出部外で生じた2次荷電粒子、主として反跳陽子が検出部に到達しないようにカットしなければならない。 $n$ のエネルギーが高くなるにつれ厚さを大きくしなければならない。そうすると放射線場に騒乱が生じ、その補正が必要

\* 放射線医学総合研究所物理研究部

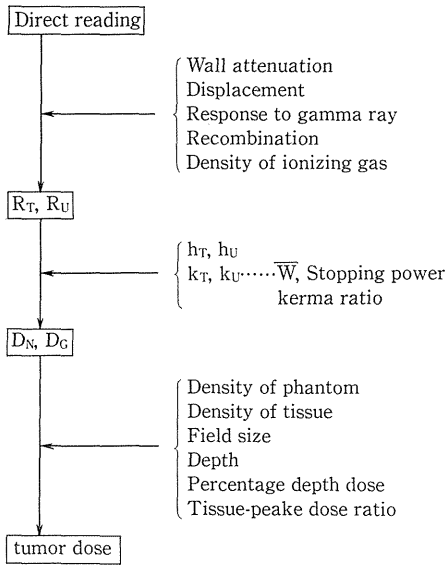


図1 Diagram for determination of tumor dose

となる。が、その補正法は未知である。

③ 中性子およびγ線のエネルギースペクトルはどのような形をしているか。また物質内では深さとともにどう変わるか<sup>3,4)</sup>：自由空間中でのスペクトルの測定は飛行時間法や反跳陽子の測定などにより行われているが、物質中のスペクトルについては数少なく、かつ信頼度もあまり良くない。

④ 1イオン対を作るに要する平均エネルギーWは一定か：あるいはDennis<sup>5)</sup>が主張するようにエネルギーによつて変わるのか。

⑤  $k_U$ の値の選び方：理論的には $k_U'$ と $k_U''$ との中間にあることになるが、どのくらいにすべきか不明である。また、Kuchnirら<sup>6)</sup>の実験値と理論値とで差がある。とくに高エネルギー域で差は大きくなっている。

⑥ カーマKを出すに要する中性子の質量エネルギー転移係数の値：これは現在20 MeVまでしか求められていない<sup>7)</sup>。しかし放射線治療には20 MeV以上の速中性子をたくさん含むビームが使われている。kの理論計算をする場合に施設によりどんな値が使われているか。

⑦ ファントム中での測定するとき、電離箱の幾何学的中心と実効中心との差はいくらにとるべきか<sup>8)</sup>。

⑧ 電離箱のイオンの再結合損失に対する補正：イオンの再結合には2種類ある。1つは低LET、高LET放射線を問わず問題となり、線量率に依存しgeneral再結合と呼ばれる。他の1つは高LET放射線ととくに問題となりinitial再結合と呼ばれる。中性子照射の場合、反跳核やα線が荷電粒子として発生する。とくにU型電離箱でinitial再結合の補正が重要となる。これまで、

この補正値の実験的求め方に疑問があつたが、われわれの測定グループにより解明された<sup>9)</sup>。すなわち、収集電荷をQ、そのときの電離箱の電極間の印加電圧をVとすると、まず<sup>60</sup>Co γ線を照射して縦軸に $1/Q$ を、横軸に $1/V^2$ をプロットしたとき、general再結合の理論どおりに直線となるような電離箱であることを確認する。またイオン増幅の起こらない高電圧の範囲も確かめておく。ついで中性子線を照射し、縦軸には $1/Q$ を、横軸に $1/V$ をプロットすると、イオン増幅の起こらない高電圧領域に直線となる部分を見出すことができる。この直線を $1/V=0$ に外挿することにより、再結合損失のないときの $1/Q$ の値を得ることができる。

以上述べてきたように、中性子の線量測定にはいろいろの問題点が残されているので、施設間で線量の評価に差が生じてもしむをえないところである。しかし、生物や治療に関連したデータの相互交換を可能ならしめるためには、施設間の線量の統一が必要である。これに関連した国際相互比較については後述する。

## 2. 線量分布の測定

治療計画に必要な深部量百分率や組織ピーク線量比TPR、およびSSD型やSTD型の等線量曲線を得るためには、組織等価液体ファントムも必要である。液体ファントムとしてはGoodman<sup>10)</sup>あるいはFrigerioら<sup>11)</sup>の処方ものを使用した。X・γ線や電子線用液体ファントムとしては、比重1の水ファントムを用いることができる。しかし中性子用の場合水はもはや組織等価ではない。また前記処方の液体の比重は1ではないので、得られたデータに密度補正を施す必要がある。この補正をTPRのデータに施すことはきわめて簡単なもので、STD型照射法が便利といえる<sup>12)</sup>。

図2には50%線量となる深さと入射粒子エネルギーとの関係を示したが、照射野 $10 \times 10 \text{ cm}^2$ で10 cm以上であることを1つの目標とすると、Be(d, n)反応を利用するときには、28 MeV以上のエネルギーの重陽子が必要となる。放医研サイクロトロンの場合、Ed=30 MeVを用いているが、これにより得られた治療用データを図3, 4に、<sup>60</sup>Co γ線のデータと対比させて示した。

図3の深部量百分率曲線は両者ともよく類似している。しかしこれは中性子ビームのSSDが175 cmであるため、図4のTPRのデータからは、中性子ビームの透過力は<sup>60</sup>Co γ線に比し劣っていることがわかる。TPRからscatter-phantom ratioを計算してみると、一次線の透過力が小さい代わりに、散乱による寄与が1.5倍くらい多いことがわかる。

さて、ビーム中のγ線の寄与は、ビーム中心軸方向で

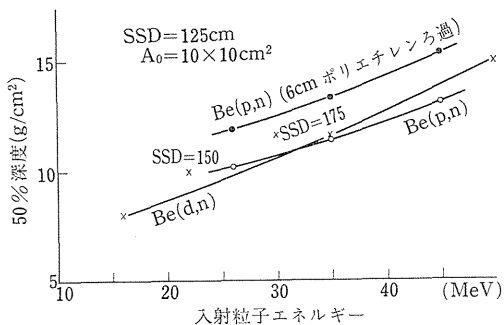


図2 Depth of 50% dose versus bombarding energy on beryllium.

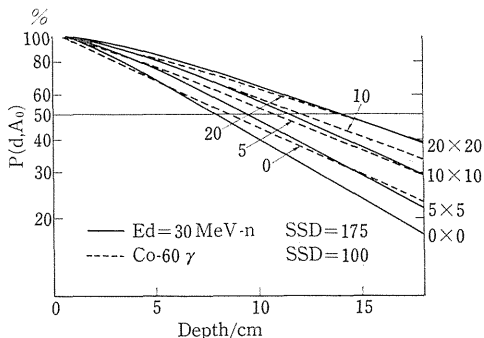


図3 Percentage depth dose curves for NIRS fast neutron beam compared with Cobalt-60 gamma rays.

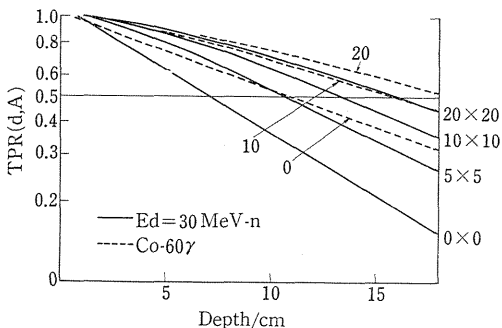


図4 Tissue-peak dose ratio curves for NIRS fast neutron beam compared with Cobalt-60 gamma rays.

### 3. 中性子線量の相互比較

1. 項の最後でふれたように、中性子の吸収線量に関して国内外ともその標準が確立されていない現状としては、施設間の線量の相互比較を行うことはきわめて重要なことである。1973年から1974年にかけて、ICRU主催により、International Neutron Dosimetry Intercomparison (INDI) が Brookhaven National Laboratory で行われた。この INDI にはわれわれのグループをはじめ、6カ国14施設が参加している。詳細は他を参照<sup>2,13)</sup>してもらふこととし要点のみを述べると、15.5, 5.5, 2.1, 0.63 MeVの単一エネルギーおよび<sup>252</sup>Cf中性子の空中でのカーマをnとγを別々に、また15.5と5.5 MeVについては水ファントム中5, 10, 20 cmの深さでD<sub>G</sub>, D<sub>N</sub>も求めることになっていた。同一線源からのビームを各自の評価法で算定したとき、どのくらいの差がみられるのかをみようとしたものである。したがって、測定器もハーストカウンタもあれば、各種電離箱もありさまざまなものが使われている。その結果、平均値に対して、+20%~-30%のばらつきがニュートロンカーマについて得られている。ガンマカーマが負の値となつたところもある。INDIの結果はICRUレポートとして発

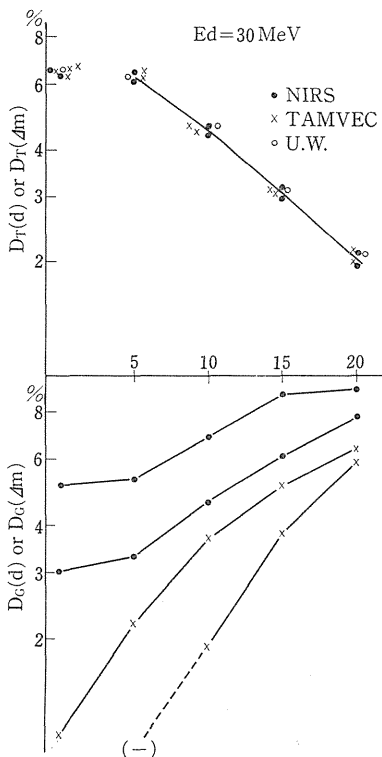


図5 Intercomparison results between Japan and the United States made at NIRS in 1976.

は、D<sub>G</sub>/(D<sub>N</sub>+D<sub>G</sub>)はピーク深で3~5%、20 cm深部で約10%である。ビーム中心軸に垂直な横軸方向では、照射野内では中心軸と同程度である。照射野外では、A=11.4×11.4 cm<sup>2</sup>, d=5 cmの場合、中心軸から10 cmのところ、照射野内の4%から10%へと急激に増加していくのが目立つ。

刊の予定になつている。

今年、日米癌協力研究事業の一環として、われわれのグループから平岡が、NRL, TAMVEC およびワシントン大学へ1月から3月末まで赴き、逆に4月には、TAMVEC と UW から放医研に米側から来日して相互比較が行われた。放医研での中性子線量相互比較の内容は、15および30 MeV の重陽子で Be(d, n) 反応で n を発生させ、空中でのカーマおよび  $D_{\Delta m}$  と、Frigerio 型ファントム中 5, 10, 15, 20 cm での線量を求めることであつた。なお、この相互比較には東大医科研も参加して行われた。まず、線量計の感度校正の点から重要な  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  線の比較では4施設とも1%以内の一致をみる事ができた。中性子ビームについては、カーマでは3%以内の一致が得られた。しかしファントム中の深部線量は深くなるにつれ差が大きくなり、20 cm では6%の一致しか得られなかつた(図5)。今後はこうした差の生じた原因を究明していくことが重要である。

なお、電離箱壁材やファントム材として使われている組織等価プラスチックの化学分析を<sup>14)</sup>、日米それぞれのプラスチックについて、日米両者で行つてみた。その結果、線量評価のさい1%くらいの差が生じることがありうる事が判明した。

以上簡単ではあるが、中性子線量評価の現状についてふれてみた。

なお、この稿を脱するに当たり、中性子線量測定グループ(星野一雄、平岡武、久津谷譲)の諸氏ならびにサイクロトロン運転関係諸氏のご協力に深謝いたします。

## 文 献

1) NCRP Report No. 25. Measurement of absorbed dose of neutrons, and of mixtures of neutrons and gamma rays. *NBS Handbook*, **75**: 25~29, US Dept. of Commerce, Wash-

ington DC, 1961.

- 2) 川島勝弘・他： $^{252}\text{Cf}$  線源のカーマ率の測定。 *Radioisotopes*, **24**: 225~231, 1975.
- 3) Parnell, C.J.: A fast neutron spectrometer and its use in determining the energy spectra of some cyclotron-produced fast neutron beams. *Brit. J. Radiol.*, **45**: 452~460, 1972.
- 4) Lorenz, W.J. et al.: Physical parameters of the Heidelberg neutron therapy facility, IAEA-SM-193/15, 1975.
- 5) Dennis, J.A.: Computed Ionization and kerma values in neutron irradiated gases. *Phy. Med. Biol.*, **18**: 379~395, 1973.
- 6) Kuchnir, F.T. et al.: A precise method for measuring the neutron response of a "neutron-insensitive" dosimeter, IAEA-SM-193/51, 1975.
- 7) Caswell, R.S. et al.: Studies of energy deposition by neutrons, Proc. 2nd Symposium on Neutron Dosimetry in Biology and Medicine, 29~47, Euratom, 1974.
- 8) Shapiro, P. et al.: Displacement correction factor for fast-neutron dosimetry in a tissue-equivalent phantom. *Med. Phys.*, **3**: 87~90, 1976.
- 9) 川島勝弘・他：円筒型対電離箱の再結合損失。日本医放会誌, **37**: 68~74, 1977.
- 10) Goodman, L.J.: A modified tissue equivalent liquid, *Health Physics*, **16**: 763, 1969.
- 11) Frigerio, N.A.: Depth dose determinations I. Tissue-equivalent liquids for standard man and muscle. *Phy. Med. Biol.*, **17**: 792~802, 1972.
- 12) 星野一雄・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**: 1977 (投稿中)。
- 13) 川島勝弘：国際中性子線量相互比較に参加して。放射線科学, **16**: 217~219, 1973.
- 14) 平岡 武・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.



## 速中性子線治療のための治療技術

丸 山 隆 司\*

### はしがき

速中性子線治療の歴史は、1938年の Stone と Larkin に始まる。彼らはカルフォルニア州バークレイで37および60インチのサイクロトロンを用い、250人の癌患者を治療した<sup>1)</sup>。しかし、治療後、患者の皮膚など健常組織に現れた放射線障害がひどいことから、5年後の1943年には速中性子線治療は全面的に休止された<sup>2)</sup>。この原因の一端が速中性子の生物効果に関する知識の不足にあることから、放射線生物学的研究が盛んに行われた<sup>3-5)</sup>。その結果、RBE や OER など治療のための速中性子線の利点が再認識された。1968年にイギリスのハマースミス病院でサイクロトロンを用いた速中性子線治療が再開された<sup>6)</sup>。放医研でも1975年11月、医用サイクロトロンによる速中性子線治療の試みが開始され、現在まで100余名の治療が行われている。東大医科研の医用サイクロトロンも稼動している。一方、米国でも TAMVEC (Texas A & M Variable Energy Cyclotron<sup>7)</sup>), NRL (Naval Research Cyclotron<sup>8)</sup>) あるいは W. Univ. (Washington 大学<sup>9)</sup>) など速中性子線治療施設が作られている。さらに、わが国では2,3の大学が医療用を含めた多目的サイクロトロン施設が計画されている。

本稿は放医研の速中性子線治療用コリメータの特性などを中心に、治療技術における問題点を検討するものである。

### 1. 治療のための速中性子線の物理的特性

X,  $\gamma$ 線を用いた遠隔照射治療装置は、比較的小型で取り扱いが容易であり、さらに回転照射が可能である。しかし、サイクロトロンによる速中性子線治療では、X,  $\gamma$ 線用治療装置のように回転照射を行うことは技術的、経済的に困難である。したがって、固定照射方式をとらざるをえない。固定照射としたとき、水平方向ビームと垂直方向ビームのいずれが治療に適しているか検討し

た。その結果、全身の癌治療を対象とすれば、垂直方向ビームの方が汎用性があるなどの理由で、世界にも例のない垂直照射方式が採用されることになった。

治療のための速中性子線の物理的条件<sup>10)</sup>について、放医研内の病院部、臨床研究部あるいは物理研究部などの医学者や病院物理学者が話し合つて決定した条件はつぎのようであつた。

1) 速中性子線源として、Be (d, n)B 反応を用いる。速中性子線のエネルギーは線源皮膚間距離 (SSD) が150 cm~200 cm で、組織中の50%深部量百分率が10 cmの深さになるようにする。このためには、重陽子エネルギーは35 MeV とする。

2) 速中性子線の線量率は SSD が200 cm で30 rad/min 以上とする。

3) 照射野の大きさは4×4 cm~20×20 cm 以上とする。照射部位周辺の健常組織の被曝を低減するため、不整形照射野の得られるようなコリメータが望ましい。そのような場合には、10mm以下のきざみで照射野が得られるものとする。

4) 照射野設定方式は自動化が望ましい。

5) 不整形照射設定のため、補助絞りを利用する場合には、照射野内でのこの補助絞りによる漏洩線量が利用線量の1/4以下とする。

6) コリメータの照射野外の漏洩は10×10 cmの照射野のとき、ビームの中心軸より10 cmのところではできるだけ小さく(たとえば1%以下)保つようにする。

7) 照射野内における $\gamma$ 線の混在比を空気中での線量で5%以下にする。

8) 治療のためには、速中性子線の制御をサイクロトロンとの運転とは独立に行えるようにすべきである。

9) コリメータやベッドなどは残留放射能が少ない材質で構成し、医師や放射線技師など術者の被曝の低減に注意を払う。

10) その他、ライトビーム、フロントおよびバックポイントなどを設け、少なくとも現在のX,  $\gamma$ 線遠隔照射治療と同じ程度の治療設備をそなえる。

\* 放射線医学総合研究所物理研究部

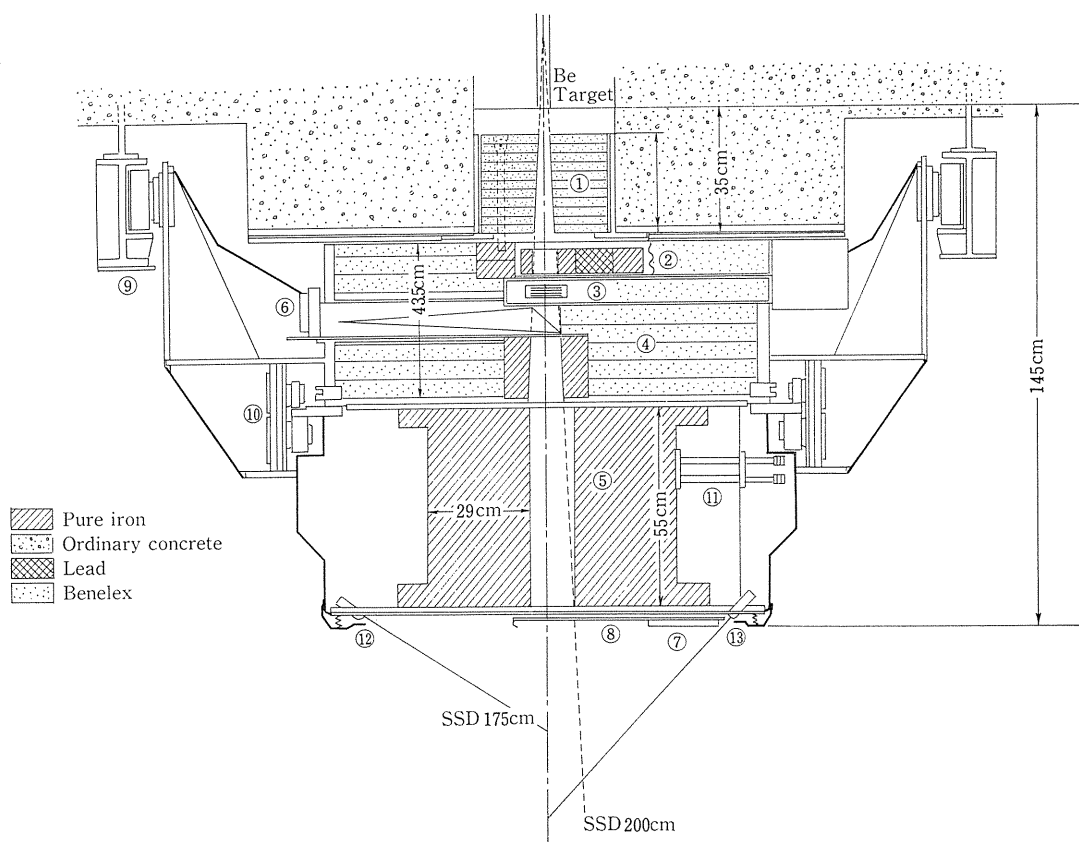


図1 Schematic drawing of collimator and shield.

1. First collimator.
2. First gamma-ray shutter.
3. Neutron beam monitor (Transmitted type ionization chamber).
4. Second collimator.
5. Third collimator. Field size definition is provided by 8 couples of iron leaves which are usually motor driven.
6. Field illumination lamp system.
7. Second gamma-ray shutter.
8. Opening window for neutron beams.
9. Gantry.
10. Turning gear. This provides to rotate the complete collimator system around beam axis.
11. Motor driving system of multi-leaves collimator.
12. Source-skin distance indicator lamp (SSD=175 cm)
13. Source-skin distance indicator lamp (SSD=200 cm)

以上のような条件を目標にして、コリメータを中心に速中性子線治療システムを設計した。

## 2. 速中性子線治療用コリメータ

放医研内に速中性子線治療用コリメータ設計ワーキング・グループ(恒元博, 荒居竜雄, 平本俊幸, 稲田哲雄, 丸山隆司, 久津谷譲, 岡崎 実, 梅垣洋一郎\*, 橋詰雅\*; \*顧問)を設置し, コリメータについて検討した。遠隔操作による不整形照射野設定方式ということで, こ

れまでの速中性子線治療施設で用いられている“はめ込み式”は除外された。ワーキング・グループにはいろいろなコリメータの設計図が持ち寄られ検討された。しかし, 技術的, 経済的あるいは時間的問題などのためせっかくのアイデアも没にされ, 図1に示すコリメータが採用されて, 東芝メディカルと東芝玉川工場によつて製造された。このコリメータの設計上の問題点やその物理的特性については他の報告書<sup>11)</sup>を参照されたい。

このコリメータの概略はつぎのようである。

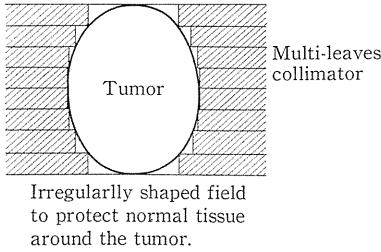


図2 Illustration of irregularly shaped field.

1) 構成は3部からなる。すなわち、①天井の照射孔の第1 コリメータ、②モニタ線量計や照射野表示用光学システムを内蔵した第2 コリメータそして③不整形照射野設定用で主コリメータである第3 コリメータである。

2) 第1,2 コリメータは SSD が 175 cm で 20×20 cm の照射野を与える先細型 (taper) で、Benelex (密度 1.4 g/cm<sup>3</sup> の圧縮木材) を素材としている。

3) 第3 コリメータは左右おのおの8枚の鉄板からなり、おのおの鉄板は電動により独立に水平方向に開閉し、図2のような不整形照射野を設定できる。おのおの鉄板の厚さは19.9 mm で、SSD が 175 cm の位置において投影像は25mm となる。

4) 第2 コリメータの最上部には、SSD が 175 cm で 5×5 cm, 10×10 cm および 20×20 cm の照射野を設定する照射口と、直径 10 cm で厚さ 5 cm の鉛遮蔽が組み込まれた鉄製回転板 (直径 29 cm, 厚さ 6 cm) からなる第1 γ線シャッターがある。遠隔操作方式により、適当な照射口を選択設定ができる。後で述べるように、治療モードでは照射終了と同時に自動的に鉛遮蔽が第1 コリメータの放射口をふさぎ、ターゲットやその近傍の物質からの残留放射能によるモニタ線量計や患者などの被曝を低減する。

5) 第3 コリメータの最下部には、厚さ 2 cm の鉛で作られた遮蔽とウェッジ・フィルタなどを取り付けることのできる照射口とからなる第2 γ線シャッターがある。このシャッターはコリメータを構成する物質の残留放射能による患者や術者の被曝を低減するために設けられた。治療モードでは、ライトビームなどによる照射野設定時に照射口に設定する。照射終了と同時に自動的に鉛遮蔽が移動してコリメータの放射口を閉じるようになってい

る。

6) 第3 コリメータの最下面には熱中性子防護用として10mm 厚からなるルサイト板が用いられている。

7) 第1, 第2 および第3 コリメータは一体となつて、利用線錐の中心軸を軸にして ±90° 回転できる。

なお、第2 コリメータに含まれる第1, γ線シャッター・システム、モニタ線量計および照射野表示用光学システム

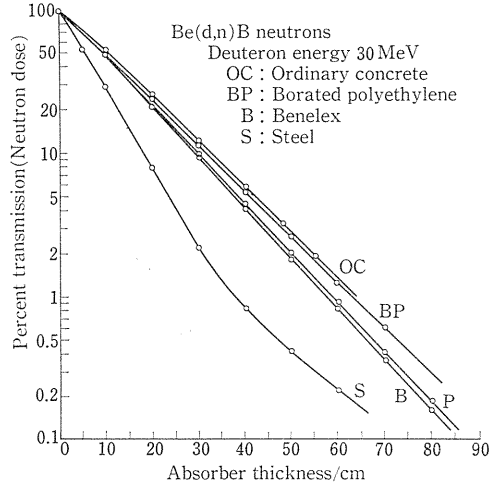


図3 Neutron attenuation curves for various materials (after Ref. 12).

ムはそれぞれ Benelex の箱に取りつけられており、保守点検のさいにはコリメータから取り外すことができる。

このように、速中性子線治療用コリメータとしては、国際的にも画期的なものである。コリメータを取り付ける天井の耐荷重から、重量は 6 ton 以下に制限された。このためコリメータの主遮蔽を軽量にしなければならなかつた。図1に示したように遮蔽部分は Benelex に統一した。最近の測定結果<sup>12)</sup>によれば、図3に示すように Benelex は高エネルギー中性子に対してもよい遮蔽式であることがわかる。

コリメータは放射口側からみれば直径 126 cm の円筒である。また、ターゲットからコリメータの放射口先端までの距離は 145 cm である。しかし、第1 コリメータは天井の照射孔に設置したため、見かけの長さを約 110 cm にすることができた。

### 3. 線量分布

放射線治療では、周辺の健全組織の被曝をできるだけ低減して、問題とする部位だけに適量の放射線を照射することが必要かつ十分条件である。放医研の速中性子線治療では、現在のところ重陽子エネルギー 30 MeV に加速し、4 mm 厚の Be ターゲットによる Be(d, n)B 反応からの中性子を用いている。治療時の重陽子電流は 30 μA であるが、SSD が 200 cm で 11.4×11.4 cm の照射野での平均の線量率は空気中で約 40 rad/min であり、γ線はこのうち 3% 程度混在しているにすぎない。

図4は利用線錐に直交する方向での線量分布を示す。測定は組織等価電離箱で行つたので中性子+γ線の total

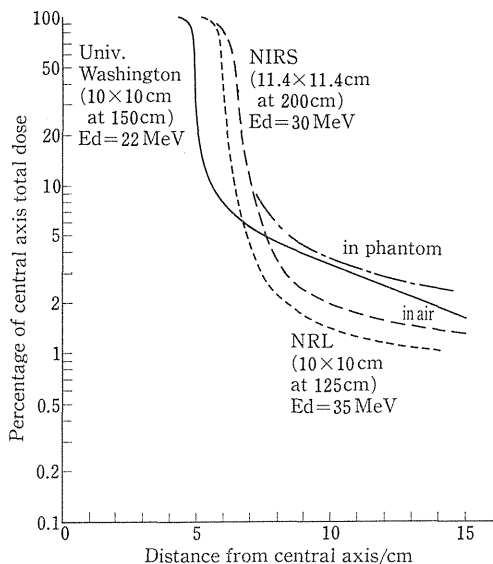


図4 Transverse beam profiles measured with a TE ionization chamber. Data on “in-phantom” was obtained after Ref. 13.

dose で示してある。比較のため、川島らが組織等価ファントム中の深さ 0.5 cm で測定したデータ<sup>13)</sup>や米国のデータ<sup>8,9)</sup> も一緒に示した。放医研のコリメータでは照射野 11.4×11.4 cm で、利用線錐の中心軸から 10 cm のところでの漏洩線は照射野中心の線量の約 2/100 であった。ファントム中では中性子の散乱やγ線の影響のため、空中での線量より高くなる。NRL のコリメータは先細型にした長さ 63 cm の Benelex 401 であるが、放医研の場合と同程度の線量分布を示している。

図5は星野らが測定した<sup>14)</sup>等線量曲線での一例である。左が<sup>60</sup>Co γ線、右が 30 MeV 重陽子による Be (d, n)B 反応中性子に対する曲線である。測定は total dose 単位で行われた。図から明らかなようによい平坦度が得られており、とくにフラッタニング・フィルタの必要はない。

#### 4. 患者の速中性子線治療

速中性子線の治療計画は、Linac など従来の治療装置と共用した治療計画装置によって行われている。ウェッジ・フィルタの使用や多門照射など変化に富んだ治療ができる。

速中性子線治療室には、第3コリメータの16枚の鉄の羽根と連動する照射野表示器を有するシミュレータが装備され、治療部位の設定が患者を移動することなく治療用寝台上で行うことができる。また、2度目からはコリメータに取り付けられている照射野表示光学系や治療室の壁に取り付けられたポインタなどによって、短時間に

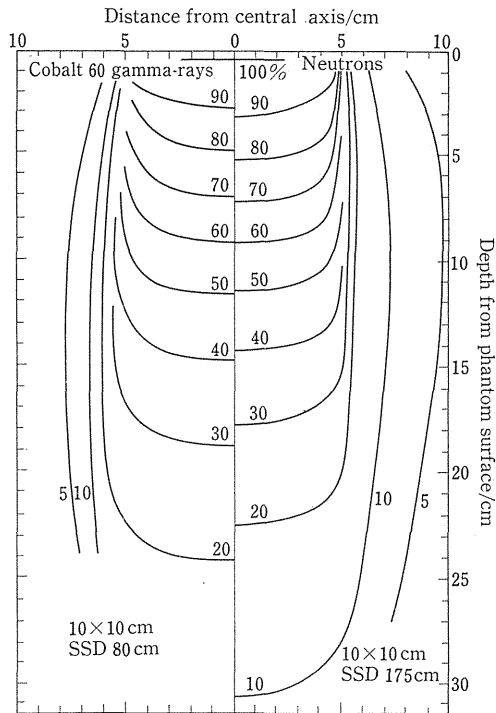


図5 Isodose profiles in TE phantom (after Ref. 14).

患者を設定できる。

治療のための速中性子線ビームの制御は、Be ターゲット面での重陽子ビーム電流とコリメータ内に取り付けられた透過型電離箱からの電流によって行われている。治療にさきだつて、サイクロトロン操作技術陣は重陽子 30 MeV, 30 μA をいつでも出せるように本体を制御している。この重陽子ビームは振り分け電磁石の前後にある2つのビーム・ストッパーによって止められている。治療準備完了後、サイクロトロン操作側に連絡し、治療操作盤<sup>15)</sup>の開始ボタンを押すとコリメータの第1γ線シャッタが所定の照射孔に移動し、2つのビーム・ストッパーが開いて速中性子線が照射される。

モニタ線量計のプリセット・カウンタが一定値に達したとき、自動的にビーム・ストッパーが閉まり、第1, 2γ線シャッタも閉じて治療は終了する。これらの操作は手動でも可能であり、事故などの場合には緊急ボタンによりビーム・ストッパーを閉じ患者を救助することができる。このようにサイクロトロンの操作を除けば、通常のX, γ線治療装置と同じである。透過型電離箱などモニタ系は常時、標準線量計でチェックされている。

心配された速中性子線照射後の照射室内の残留放射能は目下のところ <sup>56</sup>Mn や <sup>24</sup>Na が主体で、SSD 200 cm で380 rad 照射後5分経過したとき、コリメータの直下

で約5 mR/hr の $\gamma$ 線の線量率であつた。治療終了と同時に、遠隔操作により治療寝台をコリメータ直下から遠ざけてから医師や技師が入室している。このためこれら術者の被曝は低減されている。速中性子線治療患者の残留放射能はヒューマン・カウンタで測定したところ、短寿命 RI である  $^{13}\text{N}$  や  $^{15}\text{O}$  など陽電子放出核種が大部分を占め、熱中性子によると思われる  $^{38}\text{Cl}$  や  $^{24}\text{Na}$  などがわずかに生成されていた。たとえば、200 rad の速中性子線による下腹部の治療で、 $^{24}\text{Na}$  の全身量は 300 nCi であつた。

速中性子線治療のための治療技術として特別のものは少なく、大部分は他の放射線治療と共通している。要は、治療部位だけに適量の放射線を照射し、その周辺の健常組織の被曝を低減するとともに、治療に伴う医師や技師の被曝をできる限り皆無にすることである。

中性子と物質との相互作用はX,  $\gamma$ 線と物質との相互作用とはまったく異なっており、これが速中性子線治療における遮蔽など防護をむずかしくしている。コリメータの遮蔽によつて、X,  $\gamma$ 線と同様に漏洩線量を利用線の線量の1/1000以下にすることは困難である。しかし、このような技術的問題はなんとか解決できるが、サイクロトロンのような大型加速器を医学の目的に利用する場合、サイクロトロン操作に携わる技術者など多くの人々の協力が必要である。

本稿を終るにあたり、橋詰雅物理研究部長をはじめ、旧コリメータ・ワーキング・グループの方々、サイクロトロン管理課の諸氏に深甚の謝意を表します。

#### 参考文献

1) Stone, R.S. et al.: 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) Barendsen, G.W. et al.: Effects of different ionizing radiation on human cells in tissue culture. *Rad. Res.*, **21**: 314~329, 1964.

4) Bewley, D.K.: Radiobiological Research with fast neutrons and the implications for radiotherapy. *Radiol.*, **86**: 251~257, 1966.

5) Fowler, J.F. et al.: Pretherapeutic experiments with the fast neutron beam from the Medical Research Council Cyclotron. *Brit. J. Radiol.*, **36**: 77~78, 1963.

6) Catterall, M. et al.: An investigation into the clinical effects of fast neutrons-methods and early observations. *Brit. J. Radiol.*, **44**: 603~611, 1971.

7) Smith, A.S. et al.: Dosimetric Properties of the fast neutron therapy beams at TAMVEC. *Radiol.*, **113**: 187~193, 1974.

8) Theus, R.B. et al.: Neutron radiotherapy at the Naval Research Laboratory. Report of NRL Progress, 1973.

9) Wootton, P. et al.: Fast neutron beam radiotherapy at the university of Washington. *J. L'association Canad. Radiol.*, **26**: 44~53, 1975.

10) Brennan, J.T.: Fast neutrons for radiation therapy. *Radiol. Clin. North Am.*, **7**: 365~372, 1969.

11) 丸山隆司・他：速中性子線治療用コリメータの設計とその特性（投稿中）。

12) 丸山隆司・他：速中性子線の減弱（投稿中）。

13) 川島勝弘：速中性子線の線量測定。癌の臨床，**23**: 268~271, 1977.

14) 星野一雄・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**: 1977（印刷中）。

15) 久津谷譲・他：放医研の速中性子線治療システム（投稿中）。

## 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つておらず、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。したがっ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って治療ができなくなってしまうので、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、改善すべき点もおお多くなる。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っているので、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っている。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 collision 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) ドアが閉まっていること。

(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 $\gamma$ 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 $\gamma$ 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 $\gamma$ 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っても可能である。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

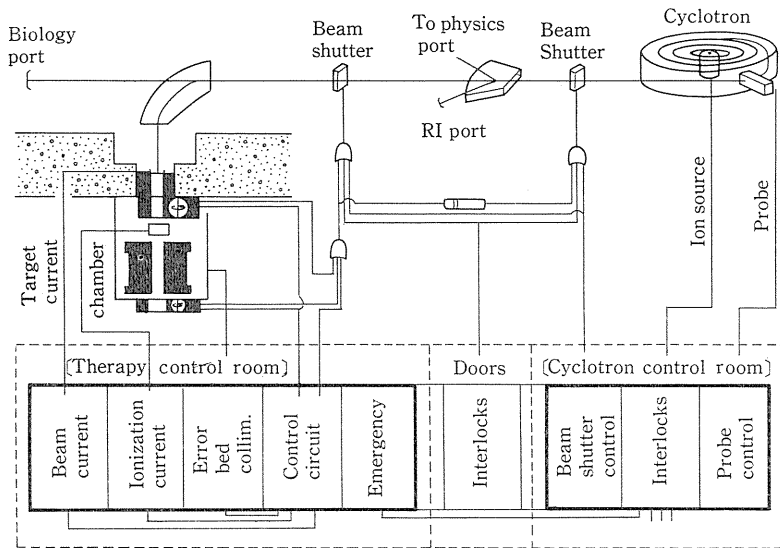


図1 Schematic of irradiation control for a medical cyclotron of the NIRS.

び治療室からサイクロトロン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ーおよびイオン源を切ることができる。しかし、シャッター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っている。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わりはない。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っている。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

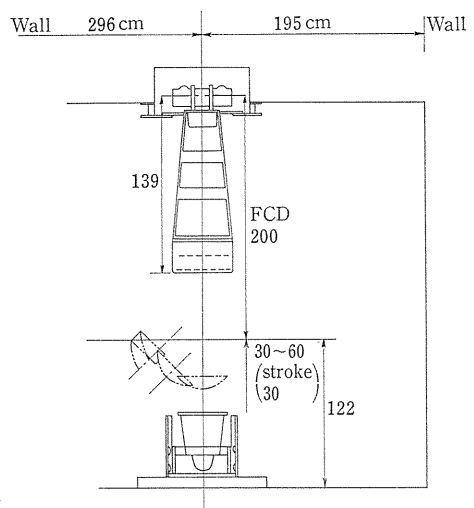


図2 Cross section of the X-ray simulator for fast neutron therapy.

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っているが、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っている。

遠隔操作によるシミュレータと照射野設定は治療計画

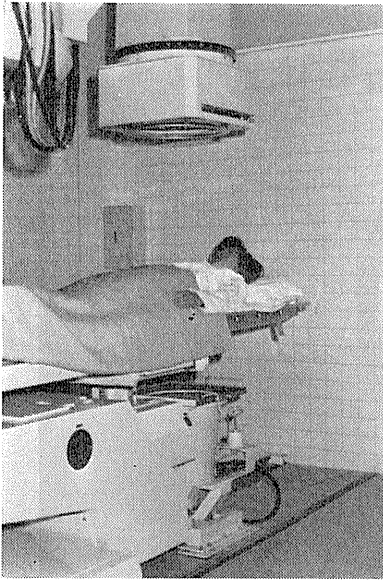


図3 View of the treatment planning by the simulator in neutron therapy room.

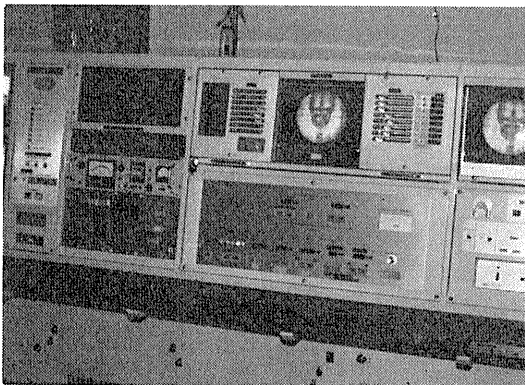


図4 Remoto treatment control panel for neutron therapy.

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、必要以外には行っていない。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

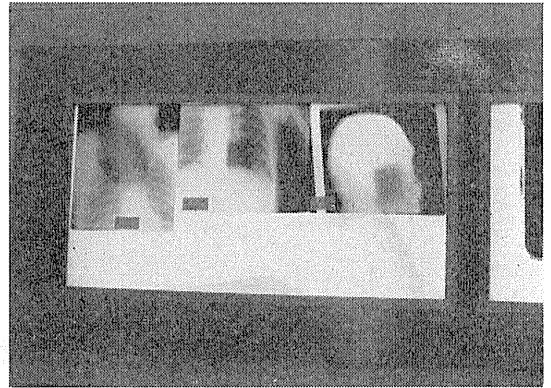


図5 Positioning films exposed a patient to X-rays and neutrons.

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/M2) 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ったので、以後もつば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。

### 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っている。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、これでも臨床上是十分に役立つ



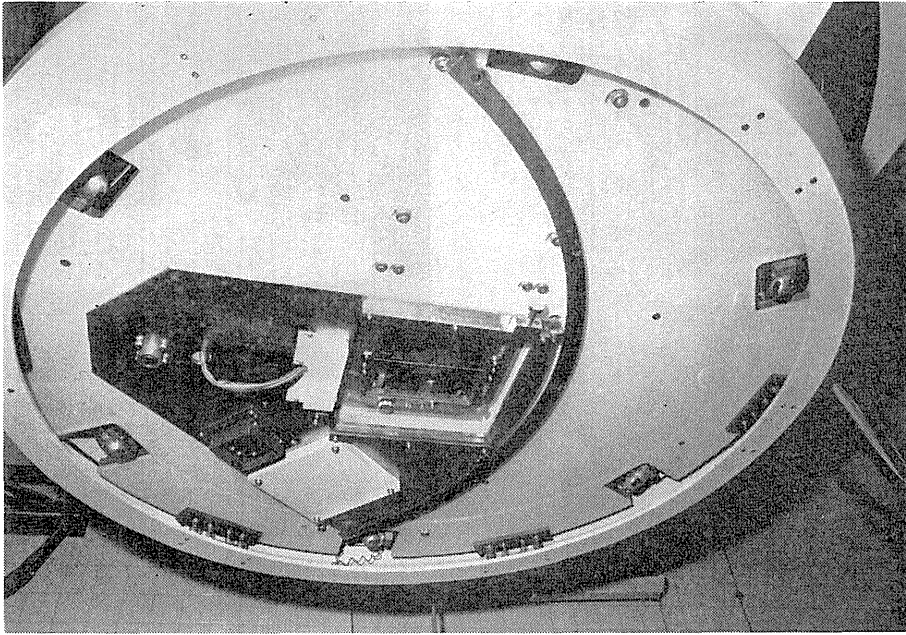


図 6 View looking up at the multi-leaved secondary collimator unit.

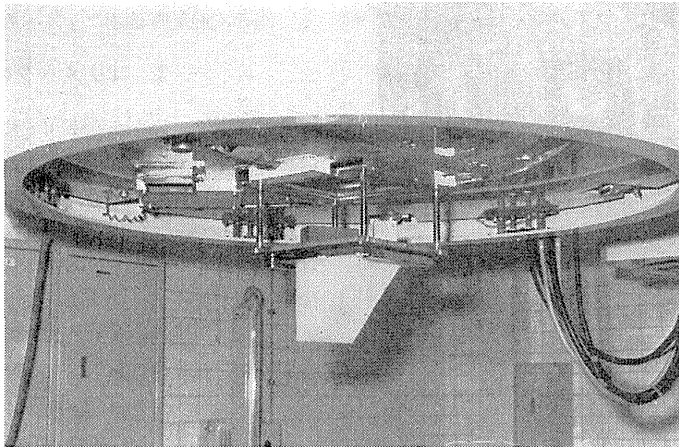


図 7 View of a shadow tray using tungsten blocks and a wedge filter made of polyethylene for neutron therapy.

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っ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

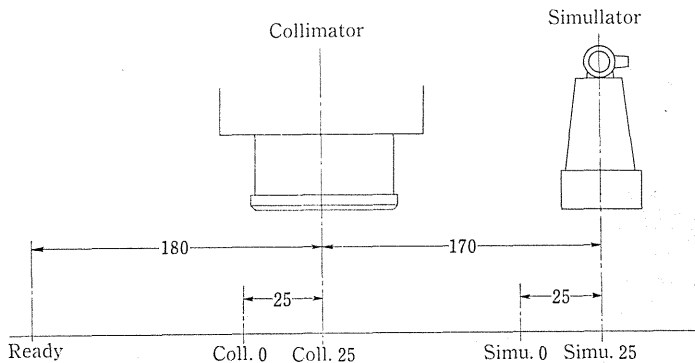


図8 Schematic diagram of the position the treatment couch is automatically stopped for setting up of a patient.

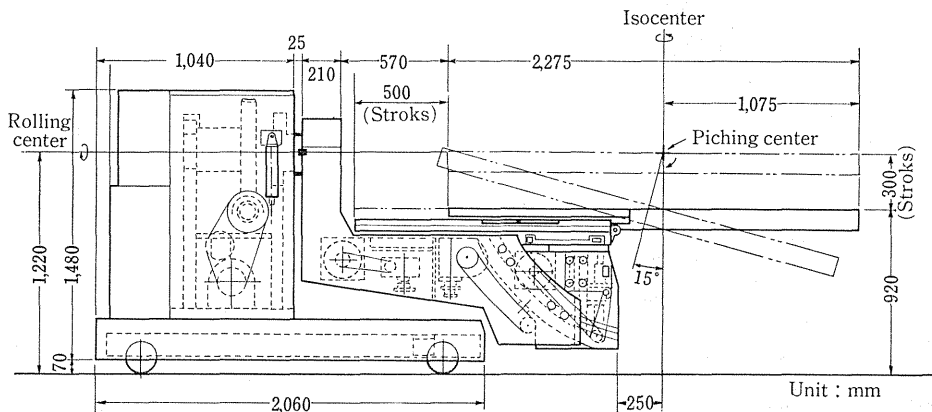


図9 Cross section of the treatment couch specially designed for neutron therapy.

ンピ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、 $\pm 20$  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 $\pm 45^\circ$ までのローリングおよび $15^\circ$ 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り照射も可能とする。寝台位置のパラメータはデジタル化

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、 $\pm 3$  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

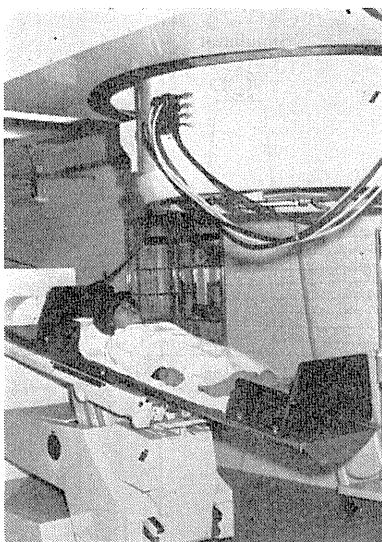


図 10 View of the treatment couch inclined using the motion of pitching.

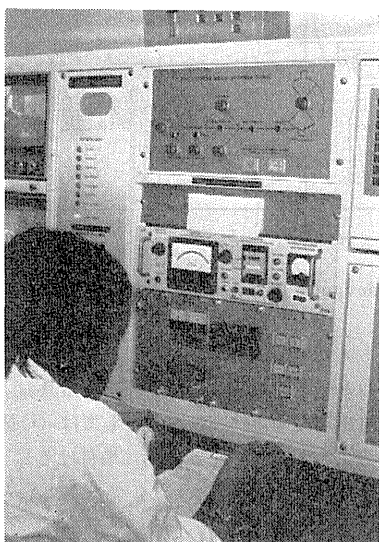


図 11 View of the treatment monitor system of a beam current intergrator and a monitor ionization chamber for therapy.

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っ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てセットする。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。サイドポイント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、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でき上つた。

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っている。現在は振子照射は固定の問題もあり行っていない。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っている。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——

久津谷 讓 古川 重夫 梅垣洋一郎  
恒元 博 飯沼 武\*

## はじめに

速中性子線治療の場合はその生物学的効果がX線と相違し、しかも分割照射の条件などにより生物学的効果比(RBE)がいちじるしく変化する<sup>3)</sup>。また速中性子線をX線と交互に照射したり(mixed beam)、X線照射に引き続き照射する(boost)などRBEの異なる放射線を併用することが多い、したがって単純な物理学的線量計算ないしは線量分布計算では、その治療効果や正常組織に対する障害の予測には不十分といわざるをえない。そこで生物学的効果を考慮した効果判定を行うためにEllis, Ortonによって提案されたNSD(nominal standard dose)<sup>1)</sup>、PT(partial tolerance)、TDF(time, dose and fractionation factor)<sup>2)</sup>を基に生物学的等価線量の計算法について検討したので報告する。

### 1. 速中性子線治療に生物学効果を用いる基本的考え方

Ellisは分割照射の線量を1回照射に換算して評価する方法を提案し、NSDとして現在広く臨床に用いられている<sup>1)</sup>。その計算式は次式である。

$$NSD = D \times N^{-0.24} \times T^{-0.11} \quad (\text{ret})$$

ただし、D: total dose (rad).  
N: number of fractions.  
T: Over all time (day).

速中性子線に対してはFieldにより次式が提案されている<sup>4)</sup>。

$$NSD_n = D_n \times N^{-0.04} \times T^{-0.11} \quad (\text{ret})$$

ただし、D<sub>n</sub>: total dose of neutrons (rad).  
以上の方法によるNSD計算はX線または速中性子線の単独使用の場合には十分に役立つが、両者の併用の場合には加算することができず効果の予測に不便を感じて

いる。

これに対し違った分割照射の方法を組み合わせた場合の等価線量を評価するために、TDFという方法がOrtonによって提唱された<sup>7)</sup>。TDFの方法はX線1800retを全耐容線量とし、その場合のTDFが100になるように計算されており、違った分割照射によるTDFを加算することができる。つまり対数計算のようなものである。TDFをX線と速中性子線との併用照射に使うことを考え、試用しているが、線量表示が一元化するために線量と効果との対比が非常に便利になるので臨床的には大いに役立つ。最終的には線量分布はTDFのような生物学的効果を考慮した数値で表されるべきである。これに対しNSDもTDFも多くの仮定の上に成り立つ計算であり、さらに違った種類の放射線の併用にまで用いることは不確定要素が多いとする疑問が持たれている。

しかしこのような等価線量の計算法が適確であるか否かは結局臨床観察により判断する他はないので、まず現時点でもつとも妥当と思われる方法で計算してみてもその評価を行い、さらにパラメータを修正して改善するのがもつとも現実的な進め方であろう。

### 2. 速中性子線治療のためのTDF計算法

速中性子線治療のためのTDFを計算するために順を追って述べる。

#### 1) Nominal standard dose (NSD) の計算式

前述した、Ellis, FieldのNSDの式をまとめて書くとして次式として表わされる。

$$NSD = D \times N^{-\alpha} \times T^{-\beta} \dots\dots\dots(1)$$

ただし、  
D: total dose (rad),  
N: number of fractions,  
T: over all time (day),  
 $\alpha$ : 0.24 for X-rays ( $\alpha_x$ ),  
0.04 for neutrons ( $\alpha_n$ ),

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部



$\rho$ : 0.11.

X線の場合の耐容線量 (NSD) は 1800 ret, 速中性子線の場合は 1000 ret とし治療が行われている. 週3回のコースを考えた場合速中性子線では1回 110 rad, 5週間 (15分割) がこれに相当する.

**2) Partial tolerance (PT), Time, dose and fractionation (TDF) factor 計算式**

Orton は PT を次式で表わした.

$$PT = (NSD) \frac{n}{N} \dots\dots\dots (2)$$

ただし,

N: number of fractions of the chosen size and frequency which would result in full tolerance,

n: number of such fractions actually given.

耐容線量 (NSD) を与えるのに必要な分割回数がNであつた時, 実際与えた分割回数がnの所での PT は耐容線量の  $n/N$  になるというもので, 各部分での分割回数の和がNであれば耐容線量になる.

治療計画において線量計算をより簡単に行うために (1) 式のようにべき関数での計算は面倒であり, 線型の形にし, 加算のみで行えるものの方が便利である. Orton は (2) 式を (3) 式のように書き換え, TDF を (4) 式と定義した.

$$PT = (NSD)^{1-\frac{1}{A}} \cdot (TDF) \cdot 10^3 \dots\dots\dots (3)$$

ただし,

$$TDF = n d^{\frac{1}{A}} x^{-\frac{\rho}{A}} \cdot 10^{-3} \dots\dots\dots (4)$$

d: dose per fraction(D/N)

n: number of fractions actually given

x: T/N

$$\frac{1}{A}: 1.538 \left( X\text{-rays, } \frac{1}{Ax} \right)$$

$$1.177 \left( \text{neutrons, } \frac{1}{An} \right)$$

$$\frac{\rho}{A}: 0.169 \left( X\text{-rays, } \frac{\rho}{Ax} \right)$$

$$0.129 \left( \text{neutrons, } \frac{\rho}{An} \right)$$

A:  $1 - (\alpha + \rho)$  (Ax: 0.65, An: 0.85)

(4) 式を用い, 治療スケジュールに従つた Table を作つておくと治療計画において非常に便利である. たとえばX線で NSD 1800 ret になるように治療計画を立てた. 1回 200 rad, 週5回, 6週間. それが20分割まで終り, 後週3回コースに切り換えたい. 20分割までの TDF は66, それ故後週3回コースで TDF 34 を与えるための1回線量に対する分割回数をみつける. 1回300

rad, 6分割がそれに相当する.

速中性子線の場合の TDF の1例を表1に示す. 週3回, 1回 110 rad, 15分割の場合 3.39 になる. NSD は前述のように 1000 ret になる. X線 1800 ret に相当する TDF は102である.

**3) X線等価の速中性子線の TDF (TDF<sub>n</sub>(xeq)) を計算する方法 (耐容線量の場合)**

前述のように(4)式を用い速中性子線の TDF(TDF<sub>n</sub>) を求めると, その値は同じ値の NSD 対してX線の TDF (TDF<sub>x</sub>) よりずつと小さい. 臨床使用のためにはX線で 1800 ret が TDF<sub>x</sub> で102に相当するように TDF<sub>n</sub> も全耐容線量で102になるように表示することが望ましい.

**(1) 耐容線量になる TDF (TDF<sub>tol</sub>) と NSD との関係式**

耐容線量を与えた時の TDF (TDF<sub>tol</sub>) と NSD との関係は (3) 式から求められ, 次式で示される.

$$NSD = (TDF_{tol} \cdot 10^3)^A \dots\dots\dots (5)$$

$$TDF_{tol} = NSD^{\frac{1}{A}} \cdot 10^{-3}$$

耐容線量を与えた時の TDF は NSD の  $\frac{1}{A}$  乗に比例する.

**(2) 分割照射に対する速中性子線の生物学的効果比 (RBE<sub>N</sub>)**

耐容線量を与えた時の分割回数 (N) に対する生物学的効果比 (RBE<sub>N</sub>) は次式で示される.

$$RBE_N = RBE_S N^{\alpha_x - \alpha_n} = 1.8 N^{0.20} \dots\dots\dots (6)$$

ただし, 1回照射の場合の RBE (RBE<sub>S</sub>) を1.8とし

表 2 RBE values for the number of fractions in fast neutron therapy.

Fractions	RBE <sub>N</sub>	Fractions	RBE <sub>N</sub>
1	1.08	16	3.13
2	2.07	17	3.17
3	2.24	18	3.21
4	2.38	19	3.24
5	2.48	20	3.28
6	2.58	21	3.31
7	2.66	22	3.34
8	2.73	23	3.37
9	2.79	24	3.40
10	2.85	25	3.43
11	2.91	26	3.45
12	2.96	27	3.48
13	3.01	28	3.51
14	3.05	29	3.53
15	3.09	30	3.55

ている。

表2に分割回数に対する値を示す。12分割だと3.0になる。

**(3) X線等価の速中性子線の TDF (TDF<sub>n tol</sub> (xeq)) の計算式**

耐容線量を与えた時の速中性子線の TDF (TDF<sub>n tol</sub>) と X線の TDF (TDF<sub>x tol</sub>) との比 (R<sub>TDF</sub>) は次式となる。

$$R_{TDF} = RBE_S \frac{1}{A_X} TDF_{n tol} \frac{A_n}{A_X} - 1 \cdot 10^3 \left( \frac{A_n}{A_X} - 1 \right) = 20.69 TDF_{n tol}^{0.308} \dots\dots\dots (7)$$

それ故、耐容線量を与えた時の X線等価の速中性子線の TDF (TDF<sub>n tol</sub> (xeq)) は (7) 式に速中性子線の TDF (TDF<sub>n tol</sub>) を乗ずることにより求められる。すなわち、次式となる。

$$TDF_{n tol} (xeq) = RBE_S \frac{1}{A_X} TDF_{n tol} \frac{A_n}{A_X} 10^3 \left( \frac{A_n}{A_X} - 1 \right) = 20.69 TDF_{n tol} \dots\dots\dots (8)$$

**4) X線等価の速中性子線の TDF の一般化への試み**  
 一般に NSD とは組織の耐容線量 (full tolerance dose) を示し、X線 1800 ret とは皮膚の耐容線量を示す。TDF<sub>tol</sub> はそれを102とし、治療計画でもし式(4)で TDF 50 を照射したとすると、さらに52を追加すれば耐容線量102になることは述べた。ところで、(1)式を耐容線量を与えた照射スケジュールとせず、便宜上分割回数 n、照射期間 t (=nx)、総線量 Dt (=nd) の時の式と仮定し、その時の値を MSD (modified NSD) とする。すなわち、次式となる。

$$MSD = Dt n^{-\alpha} t^{-\beta} = n^{1-\alpha-\beta} d x^{-\beta}$$

**表 3** TDF equivalents of X-rays and neutrons for modified NSD(MSD) and TDF X-ray equivalents in neutron therapy.

MSD	TDF <sub>x</sub>	TDF <sub>n</sub>	TDF <sub>n</sub> (Xeq)	MSD	TDF <sub>x</sub>	TDF <sub>n</sub>	TDF <sub>n</sub> (Xeq)
50	0.41	0.10	1.02	1550	80.97	5.67	200.00
100	1.19	0.23	2.95	1600	85.02	5.88	210.01
150	2.23	0.36	5.50	1650	89.15	6.10	220.19
200	3.47	0.51	8.57	1700	93.34	6.32	230.54
250	4.89	0.66	12.08	1750	97.59	6.54	241.05
300	6.47	0.82	15.99	1800	101.91	6.76	251.73
350	8.20	0.98	20.26	1850	106.30	6.98	262.57
400	10.08	1.15	24.89	1900	110.75	7.20	273.56
450	12.08	1.32	29.83	1950	115.27	7.43	284.72
500	14.20	1.50	35.08	2000	119.85	7.65	296.03
550	16.45	1.68	40.62	2050	124.49	7.88	307.49
600	18.80	1.86	46.44	2100	129.19	8.10	319.10
650	21.27	2.04	52.53	2150	133.95	8.33	330.87
700	23.83	2.23	58.87	2200	138.78	8.56	342.78
750	26.50	2.41	65.46	2250	143.66	8.79	354.84
800	29.27	2.60	72.29	2300	148.60	9.02	367.04
850	32.13	2.80	79.36	2350	153.60	9.25	379.39
900	35.08	2.99	86.66	2400	158.66	9.48	391.88
950	38.13	3.19	94.17	2450	163.77	9.71	404.51
1000	41.26	3.39	101.91	2500	168.94	9.95	417.28
1050	44.47	3.59	109.85	2550	174.16	10.18	430.18
1100	47.77	3.79	117.99	2600	179.45	10.42	443.23
1150	51.15	3.99	126.35	2650	184.78	10.65	456.41
1200	54.62	4.19	134.90	2700	190.17	10.89	469.73
1250	58.16	4.40	143.65	2750	195.62	11.13	483.18
1300	61.77	4.61	152.58	2800	201.12	11.37	496.76
1350	65.47	4.82	161.70	2850	206.67	11.60	510.48
1400	69.23	5.03	171.01	2900	212.27	11.84	524.32
1450	73.07	5.24	180.49	2950	217.93	12.08	538.29
1500	76.99	5.45	190.16	3000	223.64	12.33	552.39



$$=nAd x^{-\beta} \dots \dots \dots (9)$$

そこで、TDF を (10) 式で定義すると (4) 式と同じになる。

$$TDF = MSD \frac{1}{A} \cdot 10^{-3} \dots \dots \dots (10)$$

$$= (nAd x^{-\beta}) \frac{1}{A} \cdot 10^{-3}$$

$$= n d \frac{1}{A} x^{-\frac{\beta}{A}} \cdot 10^{-3}$$

つまり、治療計画における線量計算で、従来の耐容線量のみを用いて来た NSD を MSD と考え、その  $\frac{1}{A}$  乗に  $10^{-3}$  を乗じたものが TDF ということである。TDF の性質上、同上の加算ができること、(5) 式が治療期間中でも成り立つとすれば、(8) 式は次式のように書き換えられる。

$$TDF_n(xeq) = RBE_S \frac{1}{Ax} TDF_n \frac{An}{Ax} 10^3 \left( \frac{An}{Ax} - 1 \right) = 20.69 TDF_n^{1.309} \dots \dots \dots (11)$$

(9) 式を用い MSD が求められると、(10) 式を用い TDF が求められる。速中性子線の場合は (11) 式を用い、X線等価な TDF に変換する。

MSD に対する  $TDF_x$  および  $TDF_n$  ならびに  $TDF_n$  に対する  $TDF_n(xeq)$  の値を表3に示す。

5) Mixed beam および neutron boost therapy の場合の  $TDF_n(xeq)$  の計算

速中性子線治療単独の場合の  $TDF_n(xeq)$  は前述した (8) 式、または (11) 式を用い求められる。Boost 治療の場合はX線、速中性子線の TDF の値をそれぞれ求め、速中性子線の TDF ( $TDF_n$ ) をX線等価の値に変換し  $TDF_n(xeq)$  を求め、TDF の性質上、それとX線の値とを加えることにより求められる。

Mixed beam の場合は次の方法によつた。

Goitein は (4) 式を次のように書き換えた<sup>6)</sup>。

$$TDF = n d \frac{1}{Ax} x^{-\frac{\beta}{A}} \cdot 10^{-3} = n TDF_i = \sum_{i=1}^n TDF_i \dots \dots \dots (12)$$

ただし、

$$TDF_i = d \frac{1}{Ax} x^{-\frac{\beta}{A}} \cdot 10^{-3}$$

つまり、1回線量がd、照射間隔がxであつた時、n分割であるのでn倍しているの、照射線量が違つたり、間隔が違つた場合、1回毎のTDFをそれぞれ求め、それらを積算するという意味になる。

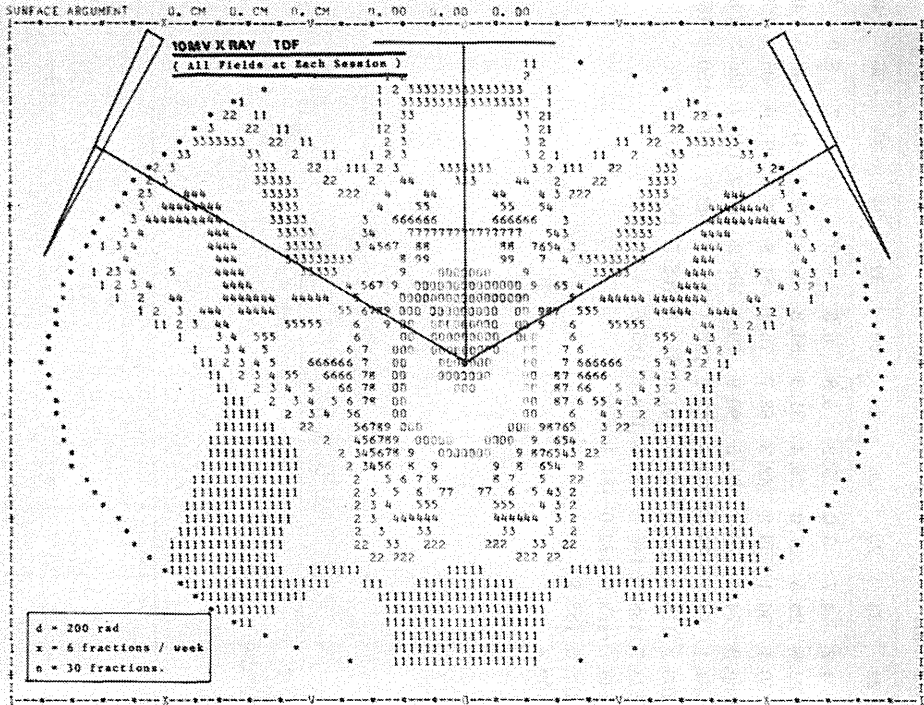
それ故、Mixed beam の場合、毎回の照射線量につ

表4 Singel-session TDFs as a function of dose and time in fast neutron therapy.

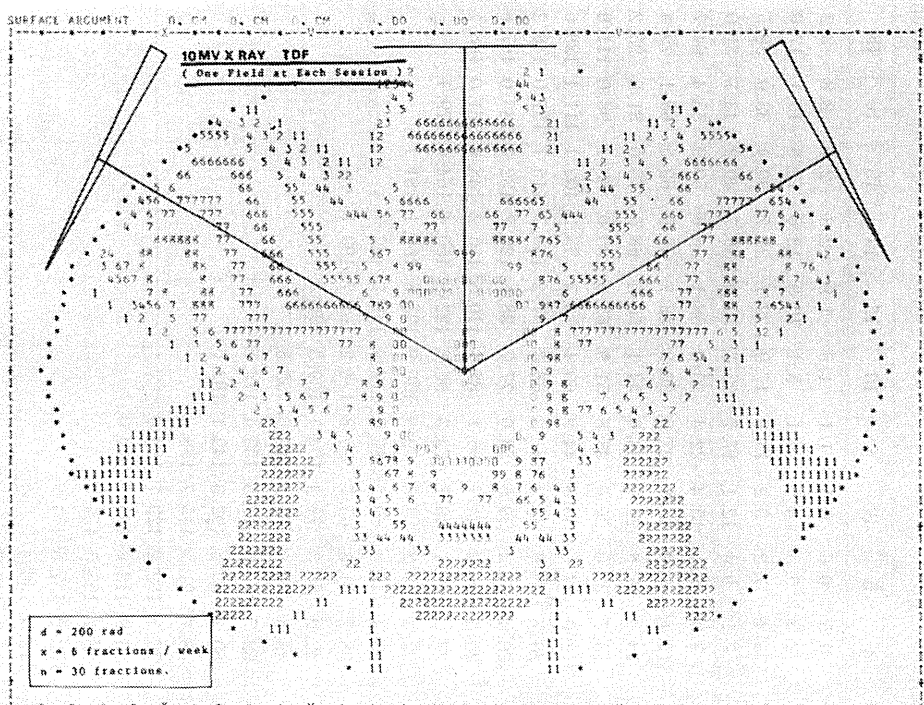
Dose per fraction (rad)	Single session $TDF_n$ ( $TDF_{nt}$ )						
	Time since last treatment						
	1 day	2 days	3 days	4 days	5 days	6 days	7 days
20	0.0258	0.0236	0.0224	0.0216	0.0210	0.0205	0.0201
30	0.0547	0.0500	0.0474	0.0457	0.0444	0.0434	0.0425
40	0.0767	0.0701	0.0665	0.0641	0.0623	0.0608	0.0596
50	0.0997	0.0912	0.0865	0.0834	0.0810	0.0791	0.0775
60	0.1236	0.1130	0.1072	0.1033	0.1004	0.0980	0.0961
70	0.1482	0.1355	0.1285	0.1238	0.1203	0.1175	0.1152
80	0.1734	0.1585	0.1504	0.1449	0.1408	0.1375	0.1348
90	0.1991	0.1821	0.1728	0.1664	0.1617	0.1579	0.1548
100	0.2254	0.2061	0.1956	0.1884	0.1830	0.1788	0.1752
110	0.2522	0.2305	0.2188	0.2108	0.2048	0.2000	0.1960
120	0.2794	0.2554	0.2423	0.2335	0.2268	0.2216	0.2172
130	0.3069	0.2806	0.2663	0.2565	0.2492	0.2434	0.2386
140	0.3349	0.3062	0.2905	0.2799	0.2719	0.2656	0.2604
150	0.3632	0.3321	0.3151	0.3036	0.2949	0.2881	0.2824
160	0.3919	0.3583	0.3400	0.3275	0.3182	0.3108	0.3047
170	0.4209	0.3848	0.3651	0.3517	0.3417	0.3338	0.3272
180	0.4501	0.4115	0.3905	0.3762	0.3655	0.3570	0.3499
190	0.4797	0.4385	0.4161	0.4009	0.3895	0.3804	0.3729
200	0.5095	0.4658	0.4420	0.4259	0.4137	0.4041	0.3961



(a) All fields at each session.

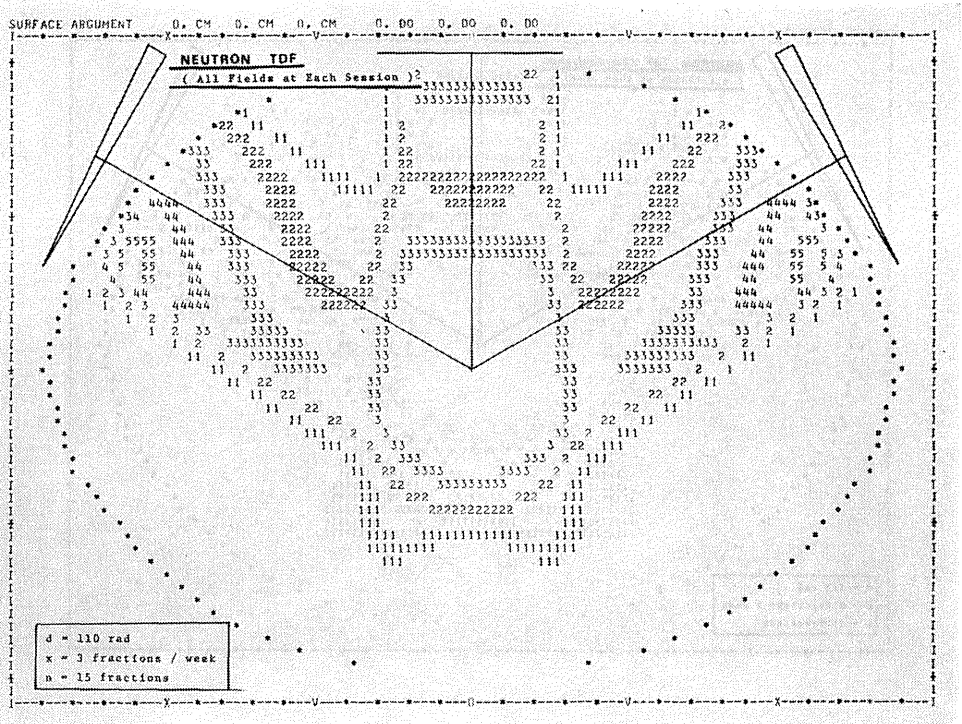


(b) One field at each session.



⊠ 1 Biological dose distribution as a function of TDF factor for bladder treatment with plain and two wedge fields by 10 MV X-rays.

(a) All fields at each session.



(b) One field at session.

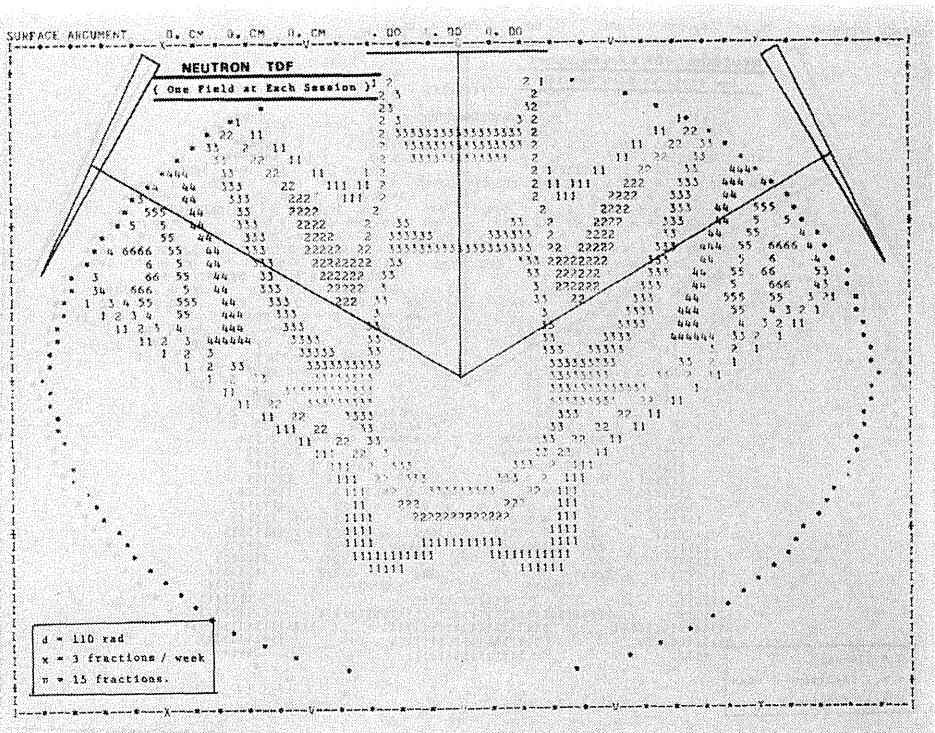
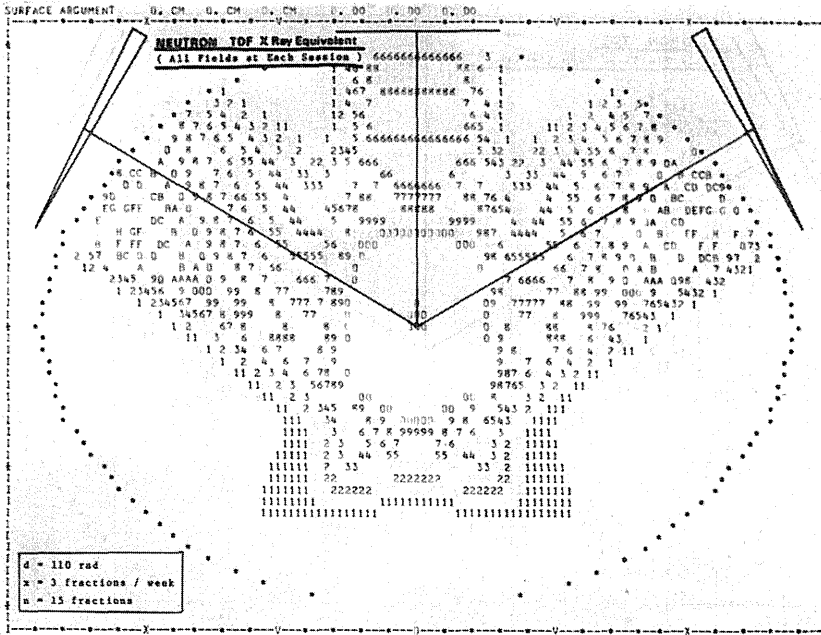


図 2 Biological dose distribution of fast neutrons from the NIRS cyclotron instead of 10 MV X-rays in Fig. 1.

(a) All fields at session.



(b) One field at session

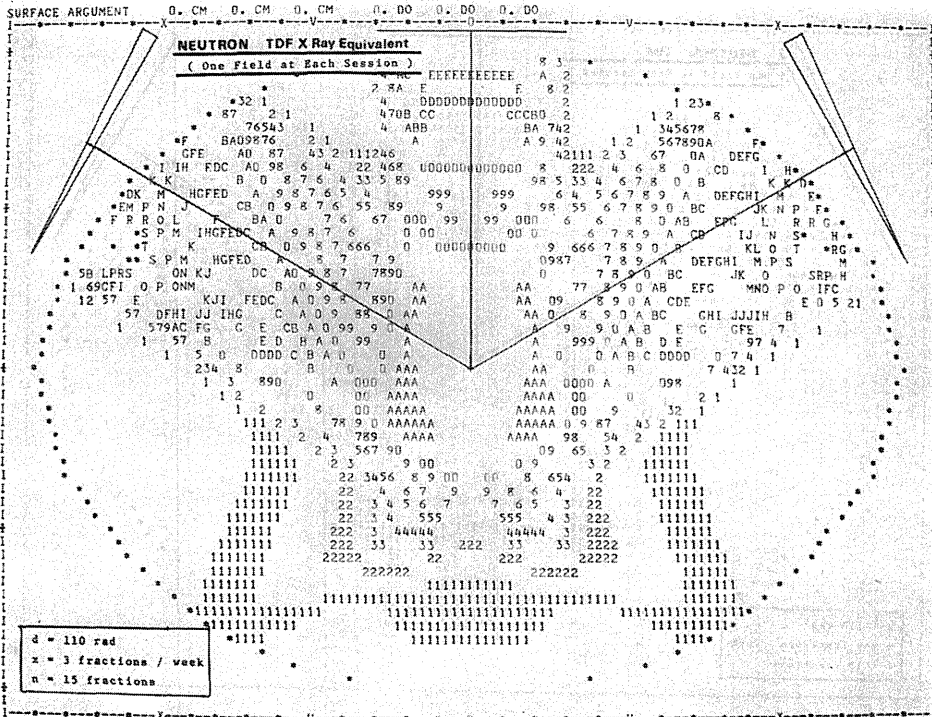


図 3 Biological dose distribution as a function of TDF X-ray equivalent instead of TDF factor of neutrons in Fig. 2.



[ Treatment Planning Sheet - 2 ]

TREATMENT SCHEDULE

Sheet control  
new  mod.  C.C.   
N-10-N  11

Date of entry 5 \_\_\_ y \_\_\_ m \_\_\_ d

1. Registration No. of patient:

2. Entry by Dr.: M.D. code

3. Name of patient: Surname

4. Sex: male  female  First name

5. Date of birth:   y   m   d

6. Location: MOTNAC code No.

7. Irradiation method: alone  mixed  boost

8. Date of start: 5   y   m   d

9. Source, No. of fractions: neutron (N)  fractions     
10MV X ray (X)  "     
cobalt (C)  "     
brachy yes  no  ; others yes  no

10. Over all time:    weeks

11. Planned dose:       ret  R  TDF  T  T

12. Treatment Schedule:

patient no. 1-6 duplication

	Mon.	Tue.	Wed.	Thu.	Fri.	Sat.
1 week	source, field No. 8	9	10	11	12	13
	14	15	16	17	18	19
dose (rad)	20-23		24-27		28-31	
	32-35		36-39		40-43	
2 week	source, field No. 44	45	46	47	48	49
	50	51	52	53	54	55
dose (rad)	56-59		60-63		64-67	
	68-71		72-75		76-79	

patient no. 1-6 duplication

	Mon.	Tue.	Wed.	Thu.	Fri.	Sat.
3 week	source, field No. 8	9	10	11	12	13
	14	15	16	17	18	19
dose (rad)	20-23		24-27		28-31	
	32-35		36-39		40-43	
4 week	source, field No. 44	45	46	47	48	49
	50	51	52	53	54	55
dose (rad)	56-59		60-63		64-67	
	68-71		72-75		76-79	

patient no. 1-6 duplication

	Mon.	Tue.	Wed.	Thu.	Fri.	Sat.
5 week	source, field No. 8	9	10	11	12	13
	14	15	16	17	18	19
dose (rad)	20-23		24-27		28-31	
	32-35		36-39		40-43	
6 week	source, field No. 44	45	46	47	48	49
	50	51	52	53	54	55
dose (rad)	56-59		60-63		64-67	
	68-71		72-75		76-79	

図4 Input sheet of treatment planning for fast neutron therapy. (b) Treatment schedule.

の生物学的等価線量を知ることが最終的に必要である。分割照射の効果は毎回の治療線量によってもかなり左右される<sup>2)</sup>。したがって2門以上の照射をする時には1日に1門照射するか、2門照射するかによっても等価線量は変ってくる。

図1(a)および(b)は10MVX線ウエッジフィルタ使用3門照射(膀胱癌照射を想定)の場合の生物学的等価線量分布をTDFで表示した例である。図1(a)は1日3門、図1(b)は1門を照射し、3日で全門終了す

るコースを考慮したものである。2つの図から分かるように毎回1門照射の場合の方が病巣以外の部分の線量が多くなっており、1日に3門照射した方が障害が少なくなることが明らかである。

速中性子線の線量分布を生物学的等価線量TDFで表示したのが図2および3である。図2はTDF<sub>n</sub>値で表示し、図3はTDF<sub>n(xeq)</sub>に変換した値で表示してある。図2(a)および(b)の2図から速中性子線だけのTDFでは照射による分布の差はX線に比べ少ないが、図3

(a) および (b) の 2 図から X 線等価線量に換算すると X 線と同様になる。基本は物理的線量分布に関係する。3 門を合成して初めて病巣に集中した線量分布が得られるからで 1 日 1 門では当然良い分布を作っていないことになる。

以上の生物学的等価線量の計算を行うためには詳細な分割照射データの入力が必要である。現在、図 4 (a) および (b) に示す入力シートを使用している。図 4 (a) のシートは線量分布を求めるための治療条件を、図 4 (b) のシートは照射スケジュールを記入するものである。生物学的等価線量は照射スケジュールシートを用い求められる。生物学的等価線量分布は両方のシートの記入が必要である。

### おわりに

治療は当初速中性子線単独または boost 治療だけを考えていたが、対向 2 門照射以上の多門照射を考えた場合、垂直ビームに患者を再現性をもつて固定させることの困難さと、速中性子線の感受性が高いとされる腸などの臓器への照射を避けるために、X 線との mixed beam は現在必須となった。Mixed beam の場合の著者らの TDF の計算法にはいくつかの問題点がある。Ellis および Field のいう NSD の計算式は皮膚反応を対象としており、この皮膚反応と同じ効果を示す組織について考えた場合である。また速中性子線単独治療の場合を、boost 治療の計算法を使つて 2 つのコースに分け、それぞれ X 線等価線量を求め加えてみると単独の場合の値より小さい。Mixed beam の場合の著者らの方法は小さな値になることも想定される。

現在放医研で行われている速中性子線治療に TDF を考慮しているのは、正常組織の障害の程度を従来の X 線と同程度ないし耐容線量以下に抑え、腫瘍の効果をみようというものである。それ故、腫瘍の効果は入っていない。

い。また Ellis の式に合わない組織もあり<sup>5)</sup>、臨床レベルの問題はいろいろのものが複合されたものである。臨床レベルでの観察は必須であり、それらの詳細なデータを記録、保管し、解析し、必要があればパラメータを修正、改善しようと考えている。また現在は 2 次元、平面における線量分布であり、今後は 3 次元、volume を考慮した線量分布を考える必要があり、検討している。

### 文 献

- 1) Ellis, F.: The Relationship of Biological Effect to Dose-Time-Fractionation Factors in Radiotherapy. Current Topics in Radiation Research, 4, pp. 357~397, 1968. Ebert and Howerd, North-Holland.
- 2) Ellis, F., Sorensen, A., Lescrenier, C.: Radiation Therapy Schedules for Opposing Parallel Fields and Their Biological Effects. *Radiology*, **111**: 701~707, 1974.
- 3) Field, S.B., Hornsey, S.: RBE Values for Cyclotron Neutrons for Effects on Normal Tissues and Tumours as a Function of Dose Fractionation. *Europ. J. Cancer*, **7**: 161~169, 1971.
- 4) Field, S.B.: The Ellis Formula for X-rays and Fast Neutrons. *Brit. J. Radiol.*, **45**: 315~317, 1972.
- 5) Field, S.B., Hornsey, S., Kutsutani, Y.: Effects of Fractionated Irradiation on Mouse Lung and Phenomenon of Slow Repair. *Brit. J. Radiol.*, **49**: 700~707, 1976.
- 6) Goitein, M.: The Computation of Time, Dose and Fractionation Factors for Irregular Treatment Schedules. *Brit. J. Radiol.*, **47**: 665~669, 1974.
- 7) Orton, C.G., Ellis, F.: A Simplification in Use of the NSD Concept in Practical Radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, **46**: 529~537, 1973.



## A. 加速器, とくに中性子線の癌治療への応用

## III. 粒子線治療の生物学的基礎

—座長のことば—

松 沢 大 樹\*

2人の演者によつて明らかにされた中性子線のがん制御に関して勝れた生物学的効果を以下に列記する。

1) 低酸素圧状態にある腫瘍細胞が高酸素圧下のがん細胞と同等の障害を受ける。

2) Elkind 型の回復が小さくなり, 放射線抵抗性のがん細胞を殺すことができる。

3) potentially lethal damage (PLD) の回復が阻害されるので, やはり放射線抵抗性のがん細胞をよく殺すことができる。

4) 生物学的効果比 (relative biological effectiveness RBE) は一般にがんの方が正常細胞より大きい。

これらの特性は photon 治療により達成できなかつたいくつかの問題点を一挙に解決したかにみえる。確かに放射線抵抗性がんの局所治療に関する成果はかなりめざましいものがある。しかし一方において Elkind 型回復の阻害, PLD 回復の阻害はこれらの回復が大きく photon 治療により障害を受けなかつた正常組織, とくに血

管に大きな障害を与えることになり晩発障害が懸念される。

今後のがん放射線治療の中の粒子線治療の役割は photon 治療の中で果し得なかつた欠点を補うところにあると考えられる。抵抗性がん細胞が多中心性に散在するとの考え方に立てば, photon 治療で血管を温存しつつ腫瘍細胞に障害を与え, photon 治療で間に合わない抵抗性のがん細胞は血管を痛めない程度の中性子線により叩く, いわゆる mixed therapy が理想的な治療方式であろう。photon 治療の後期に抵抗性のがん細胞が残るという考え方に立てば中性子線治療により最後をしめくくる, いわゆる boost therapy がもつとも良結果を受ける治療法と考えられよう。生物学的特性からの中性子線治療の真髄はいかに障害を少なくして大きな治療効果を引き出すかにある。この観点に立てば, 上記の生物学的配慮と共に中性子線を病巣に集中させる物理的工夫がきわめて大切な今後の課題であると思われる。

\* 東北大学抗酸菌病研究所放射線医学部

## 細胞に対する速中性子線の作用

Raymond U\* 村 松 晉\*\*  
丸 山 隆 司 稲 田 哲 雄\*\*\*  
渡 部 郁 雄\*\*\*\*

## はじめに

サイクロトロンより発生する速中性子線は、ラジオアイソトープのそれと違って装置およびビームの加速状態に基づく特性をもっている。そのエネルギースペクトラムは比較的広帯域であり、したがって、生物学的効果もそれぞれの特性によつて変化するはずである。そこで実際の治療に先立ち、培養細胞およびマウスを使用して放医研サイクロトロンより発生する速中性子線の生物学的効果を調べ、治療のための基礎資料を得ることを目的とする研究が行われた。また一方、日米欧の各国でサイクロトロンより発生する速中性子線が癌の治療に利用され始めた現状をふまえて国際的な相互比較の必要が生じた。この計画は、日米両国政府間の取り決めに基づき協力癌研究事業の一部に組み込まれ、1976年から実施されることになった。その目的は、それぞれの速中性子線の特性を相互比較によつて明らかにしうえて、その特性に基づいて治療効果を判断し、最良の治療方法を確立しようとするものである。

本報告は放医研で組織された生物班の研究の一部と、協力事業計画に基づいて派遣された Raymond. U. 博士の研究結果を総合的に検討した結果を述べ、関心をもたれる研究者の参考に供する目的を有する。

放医研に設置されたサイクロトロンはすでに詳しく述べられているように、フランスの Thomson CSF 社製の等時性サイクロトロンである。速中性子の取り出しは重陽子を加速し、ベリリウム標的に衝突させ  ${}^9\text{Be}(d, n){}^{10}\text{B}$  反応によつて行われる。本研究に先立ち、治療班が主として深部線量の点から重陽子の平均エネルギー ( $\bar{E}_d$ ) を 30 MeV と決定したのに基づき、すべての実験はこの条件で行われた。電流値を 20  $\mu\text{A}$  とした場合、ベリリウム標的から 200 cm の位置で平均線量率は 25~30

ラド/分となる。

培養細胞の照射には、照射台(治療用ベッド)上に約 20 cm の発泡スチロールおよび 9 cm 厚みの組織等価板をセットし、その上に培養細胞を植え込んだプラスチック培養瓶をおき、さらに 1 cm 厚みの組織等価板を重ねて垂直ビームによつて行われた。また一部の細胞は浮遊状態で水平ビームを利用して照射された。

マウスはルサイトの照射容器に入れ患者治療に準じて行われた。

線量率は培養細胞の存在する位置、あるいはマウスの体軸面に 0.1 cc のガスチェンバーをおいて測定され、その値は日本相互比較の物理測定結果と照合して補正された。生物学的比効果を判定するための対照区は X 線で照射された。装置(島津製作所製信受 250)は電圧 200 kVp、電流 20 mA で操作され、0.5 mm Cu および 0.5 mm Al フィルター併用の場合の半価層値は 1.2 mm Cu で、その線量率は約 100 ラド/分であつた。

使用された培養細胞はヒトから得られたもの 2 種を含む 5 種類である。その特性は以下のようなものである。

1) Mouse leukemic L 5178 Y 細胞: DBA 系マウスの自然発生白血病個体から分離された細胞で、その増殖は早く集団増加時間は 8~9 時間であり、浮遊性のため生存率は軟寒天法で行われる。

2) Chinese hamster ovary (CHO) 細胞: Dr. R.E. Meyn (M.D. Anderson Hospital) から入手した細胞で集団増加時間は約 11 時間。単層培養。本細胞は Dr. Meyn によつて米国内の相互比較および米欧相互比較に使用された系統である。

3) Rat glial tumor 細胞: Dr. Kornblith (Massachusetts general Hospital) によつて培養系に移され、直接入手したもので集団増加時間は約 24 時間である。単層培養。

4) Human glial tumor 細胞: この系も Dr. Kornblith によつて確立され、直接入手したものであるが、この細胞系はとくに低増殖性で、その集団増加時間は 50 時間あるいはそれ以上である。単層培養。

\* Duke University

\*\* 放射線医学総合研究所障害基礎研院部

\*\*\* 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生理病課研究部

5) Human kidney T-1 細胞: Dr. P. Todd (Pennsylvania State University) によつて長年にわたり高 LET 放射線の生物学的効果の研究に利用されたもの系統である。単層培養。

以上の培養細胞はそれぞれ照射後コロニー形成法によつて生存率を判定した。

つぎにマウスは10週齢の ddY-SLC 雄を用い、800 匹を10匹1群にわけて速中性子線またはX線の1回全身照射を行い、30日間の死亡分布を調べ、また精巣の重量低下を測定した。

以上の研究の一部は医学放射線学会誌に発表の予定であることをおことわりしておく<sup>2-5)</sup>。

### 1. 速中性子線の培養細胞不活化効果

上記各種培養細胞を対数増殖期あるいはプラトー期(容器底に一面に増殖し、接触阻害効果が現れて増殖率がいちじるしく低下し、培養液を交換してもそれほど増殖できなくなつた状態)に照射を行い生存率曲線を求めた。図1にその1例として Mouse leukemic L 5178 Y の生存率曲線を示す。また表1に各細胞系の生存率曲線のパラメーターと  $D_{01}$  比で表した生物学的比効果(対X線)を示した。この表では、参考のため本報告以外に現在までに得られた放医研サイクロトロンによる速中性子線照射の結果、および 2 MeV 速中性子線 (Van de Graaff) 照射の結果を収録しておいた。

以上の結果を総合的にみると、この速中性子線の特性が明らかになる。まず第1に平均 LET が 2 MeV のバンドグラフ速中性子線に比し、 $\overline{dE}$  30 MeV のサイクロトロン速中性子線の RBE ( $D_{01}$  比) は明らかに低い。これは現在まで調べられたすべての生物系について明らかにいえることである。しかしながら、このように低い

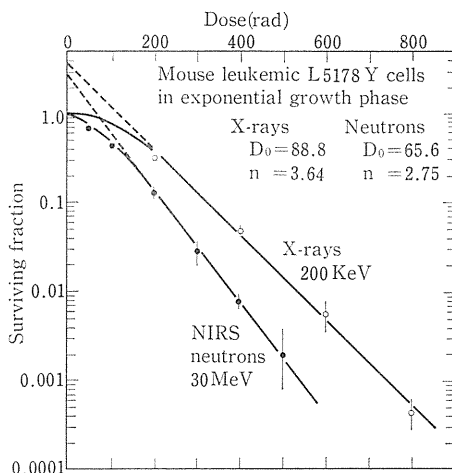


図1 Mouse leukemic L 5178 Y 細胞の X線および速中性子線照射によつてえられる生存率曲線 (文献1より引用)

LET(推定 16 keV/ $\mu$ )の速中性子線でも、外挿値(n)および  $D_q$  (quasi-threshold dose, 生存率曲線の直線部を外挿して生存率1のレベルと交わる点の線量—生存率曲線の肩部の大きさに比例する)の明らかな低下がみられる。そこで任意の速中性子線量で得られる生存率と同じ生存率を得るために必要なX線線量において、この比は明らかに高くなり(表2)、表1に示した RBE ( $D_{01}$  比) よりずっと高い細胞不活化効果が期待される。たとえば速中性子線線量 100 rads においてその比は 1.8~2.6 となり、 $D_{01}$  比の 1.3~2.1 に比較して高い値を示す。すなわち、 $\overline{dE}$  = 30 MeV ( $\overline{LET} \approx 16$  keV/ $\mu$ ) の速中性子線 100 rads の照射は、X線 180~260 rads の照射と同様な細胞不活化を起こすことになる。このような照射線量の低下に伴う RBE の上昇は、表2に示した 50 rad よりもつと

表1 サイクロトロンより発生する速中性子線照射によつてえられた培養細胞の生存曲線のパラメーターおよび RBE

細胞株名	照射時の状態	$D_{01}$ (rad)	n	$D_q$ (rad)	$\frac{D_{01}(x)}{D_{01}(n)} \cdot CYCLO$	$\frac{D_{01}(x)}{D_{01}(n)} \cdot VdG^*$	文献
Mouse L 5178 Y	対数増殖	65.6	2.75	66.4	1.33	3.4	1
Rat glial tumor	プラトー	110.0	1.2	20.1	1.27	—	本報告
CHO	対数増殖	114	1.05	5.6	—	—	本報告
CHO	プラトー	120	1.4	40.4	—	—	本報告
Human glial tumor	対数増殖	107	1.08	8.2	1.40	—	本報告
Human kidney T-1	対数増殖	80	1.0	0	1.50	—	本報告
Burkitt lymphoma	対数増殖	58	1.2	13	2.12	2.3	2
HeLa-S3	対数増殖	63	4.2	93	1.95	2.5	2
Human melanoma	対数増殖	67	4.9	106	1.87	2.5	2

\* Van de Graaff 速中性子線 ( $\overline{Ed}$  = 2.8 MeV,  $\overline{LET}$  = 2 MeV)

表 2 任意の速中性子線線量で得られる生存率と同じ生存率を得るために必要なX線線量の比

細胞株名	比 (RBE)			
	50 rads	100 rads	200 rads	300 rads
Human glial tumor	—	2.6	2.0	1.9
Human kidney T-1	3.9	—	2.0	1.8
Rat glial tumor	3.3	2.5	1.8	1.6
Mouse L 5178 Y	—	1.8	1.5	1.4

低い線量まで続くことは理論的に考えられるが、一方極低線量では、細胞不活化効果が小さすぎて治療の面からは問題にならなくなるであろう。そこで当面の治療に対する標準的な線量として100 rads前後がよいのではないかと考えられる。

つぎに例数は少ないが、細胞を対数増殖期で照射した場合とプラトー期で照射した場合とを比較してみよう。ここでは CHO 細胞を材料とした。プラトー期は先にも述べておいたように、外的要因である培地中の栄養物質の欠乏とか、老廃物の蓄積あるいは酸素の欠乏などによるものではなく、細胞同志の相互作用によつてもたらされる反応であつて、細胞それ自体の生理的条件が異なつている状態である。

このような生理的状态は生体内でも多くみられる。このような状態で細胞の速中性子に対する感受性を調べた結果が同じく表1に示されている。比較のために対数増殖期を対照として Do 比をとつてみると、わずかに1.05倍にすぎず、この比の取り方では感受性はほとんど変わらないように見える。しかし対数増殖期にあつたこの細胞の Dq は、わずかに 5.6 rads であるが、プラトー期では 40.4 rads と約 7.2 倍に上昇している点は治療を考へるうえで無視できない大きな変化である。

なぜならば、Dq の増大は亜致死性障害からの回復がよく行われること（細胞がそれだけ不活化されにくくなつていること）を示しているからである。しかしながら、われわれが速中性子線照射によつて求めた生存率曲線の肩部はほぼ 100 rads 以下であり、先に述べたように治療線量として 100 rads をとるなら、その細胞不活化効率はそれほど悪くならないであろうと推定される。

### 2. 速中性子線の正常組織に対する効果

つぎに正常組織に対する速中性子線の効果を調べた。ここでは細胞が不活化されたために起こる精巣の重量減少、および造血系の障害の指標とみられる造血死に重点を合せた<sup>3)</sup>。ddy-SLC 雄マウスを2群にわけ、1群には速中性子線100~700 radsを、もう1群には96~864 rads

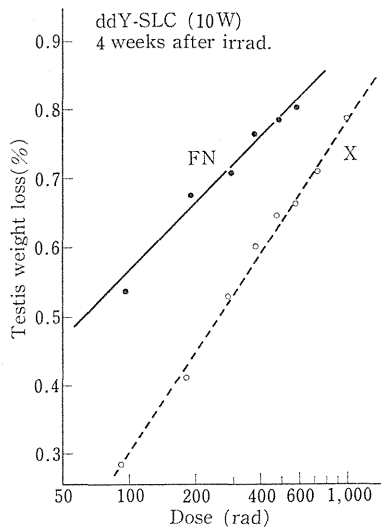


図 2 マウス (ddy/SLC) のX線および速中性子線照射による精巣重量の減少曲線 (文献4より引用)

のX線を全身1回照射した後、30日間飼育しながらその死亡分布を調べ、また30日目の生存個体から精巣を取り出しその重量を測定し、それぞれ線量との相関を調べた。図2に精巣の重量減少曲線を示した。重量の減少は線量(対数表示)に対して直線的に増加し、培養細胞の場合にみられたようにその RBE は高線量域で低く低線量域で高い。なお50%レベルでの RBE は2.19であつた。この結果は、速中性子線は正常組織に対しても強い致死効果をもつことを示すもので、治療に用いるためには therapeutic gain factor の低下をきたさないような照射方法、およびコロメーションや遮蔽についてもよく注意する必要があると考えられる。最後に全身照射による造血死の場合について述べる。蓄積死亡曲線は線量の増大につれてシグモイド型の上昇を示し、LD 50/30は速中性子線で609.5 rads、X線で662.0 radsであり、その RBE はわずかに1.09である。しかも、照射線量による RBE 値の変動も培養細胞や精巣の場合と違つて少ないという結果を示した。すなわち、造血組織に対するこの速中性子線の障害はX線とあまり変わらないことが明らかになつた。その原因についてはまだ明らかではないが、骨による吸収が大きく、造血組織それ自身の吸収線量が少なくなつているためではないかと考えられる。

### 3. まとめ

各種の培養細胞およびマウスを使用して、放医研サイクロトロンから発生する速中性子線 ( $\bar{dE}=30$  MeV,  $^9\text{Be}(d, n)^{10}\text{B}$  反応) の生物学的効果をX線 (200 kVp,

HLV 1.2 mm Cu) との対比において調べた。その目的はまず治療のための基礎資料を得ること、つぎに日米相互比較を通じてこのサイクロトロンから発生する速中性子線の特徴を明らかにしておくことにあつた。したがって、本報告ではとくに培養細胞に対する速中性子線の細胞不活化とマウスの正常組織に対する障害に焦点をあてて述べた。われわれが現在得ている結論はつぎのとおりである。

- 1) この速中性子線は、他の多くの速中性子線源と同じく培養細胞の生存率曲線の肩部を減少させる効果をもっている。そのため低線量領域における RBE は Do 比よりも高く、癌細胞不活化に効果があるとみられる。
- 2) 生存率曲線から得られる各種のパラメーターから判断すると、1回に用いられる治療線量は100 rads くらいが適当とみられる。
- 3) 正常組織に対しても相当に強い障害をもたらす恐れがあるので、コリメーションおよび余分な部位の遮蔽にとくに注意する必要がある。
- 4) 骨組織によつて覆われている造血組織に対する障

害は、それほど大きくなくほぼX線のそれくらいである。

以上の報告は必要な研究の第1段階にすぎず、さらに分割照射による亜致死性障害からの回復、potentially lethal damage (PLD) の回復、あるいは酸素効果など治療と協力して行わなければならない研究課題がまだ多く残されていることを指摘しておきたい。

#### 参考文献

- 1) 渡部郁雄, 稲田哲雄, 小川史顕: NIRS サイクロトロン速中性子線の培養細胞(L 5178 Y)に対する細胞不活化効果. 医学放射線学会誌(印刷中).
- 2) 稲田哲雄, 春日 孟, 渡部郁雄: サイクロトロン中性子線による各種人癌培養細胞の不活化効果. 医学放射線学会誌(印刷中).
- 3) 村松 晉, 丸山隆司: マウスに対するサイクロトロン速中性子線の生物効果. I, LD 50/30 線量ならびに精巣重量の減少. 医学放射線学会誌(印刷中).

## 高 LET 放射線の生物学的効果

浦野 宗保 小池 幸子  
鈴木 康夫 轟 健\*

### 1. 緒言—高 LET 放射線の一般的特性—

新しい放射線治療線源として、速中性子線や粒子線等のいわゆる高 LET 放射線が注目を集めている。現在広く使用されている X 線、 $\gamma$  線あるいは電子線などのいわゆる低 LET 放射線に対し、これら高 LET 放射線は共通してより大きな生物学的効果を細胞に与えることができる。その生物学的特長を要約すると次の3つにまとめられるだろう<sup>1)</sup>。

第1に、RBE (relative biological effectiveness, 生物学的効果比)、すなわち同一の生物学的効果をうるに要する X 線線量と高 LET 放射線線量との比、が大きいことである。換言すれば、高 LET 放射線は低 LET 放射線に比べてより少ない線量で同一の生物学的効果をうることができる。第2に、OER (oxygen enhancement ratio) が少ないことである。すなわち通常の X 線等では酸素の存在下では無酸素状態の時に比べ、生物学的効果ははるかに大きく、OER は 2.6~3.1 といわれているのに対し、例えば中性子線では 1.6 とか 1.7 といわれ酸素効果が小さくなるがよく知られている。そして第3に高 LET 放射線を受けた細胞は、放射線の亜致死障害を修復する能力が極度に小さくなっていることである。すなわち通常の低 LET 放射線を受けた細胞は亜致死障害を修復しうるが、高 LET 放射線を受けた細胞ではその修復能が小さく、したがってそれだけ細胞の受ける致死障害が大きくなるはずである。

高 LET 放射線は以上のような3つの生物学的な特長を持つているが、悪性腫瘍の放射線治療を考える時、なかでももつとも重要な特長は第2に述べた“酸素効果が少ない”ということであろう。周知のごとく悪性腫瘍に含まれる腫瘍細胞のなかには血管に近く、それ故に酸素に富んだ aerobic な細胞の他に、血管から離れ、それ故に無酸素状態あるいはそれに近い、いわゆる anoxic あるいは hypoxic な細胞が多数含まれている<sup>2)</sup>。そしてそ

の割合は腫瘍の種類により異なるが、一般的には正常組織に含まれているであろう hypoxic な正常組織細胞に比べてはるかに多く、およそ15~20%と考えられている<sup>3)</sup>。

ところでこの hypoxic な細胞は aerobic な細胞に比べてはるかに放射線感受性が悪く、癌の放射線治療では、いかに多くの hypoxic な細胞を致死せしめるかが大きな問題である。これに対して高 LET 放射線は酸素効果を欠く故に、hypoxic な細胞も aerobic な細胞と同程度とまでゆかなくとも、それに近い放射線感受性を示してくる。したがって低 LET 放射線治療では、critical<sub>1</sub>であった hypoxic な細胞もより容易に致死障害を受けることとなる。

このことをさらに一歩つっこんで考えてみると次のようなことがいえるだろう。放射線治療では腫瘍組織のみならず正常組織も一様に照射されるのが通常である。そこで正常組織の障害をいかに少なくし、いかにしてより多くの腫瘍細胞を死に致らしめるかが大きな問題である。とくに腫瘍には放射線感受性の低い critical な細胞が正常組織に比べはるかに多く含まれるために、このことが非常に困難となつている。通常の X 線などによる治療時に生じる正常組織の障害と、腫瘍組織の受ける障害との比に対して、他の治療法（この場合、高 LET 放射線治療）による正常組織の障害と腫瘍組織の障害との比がどれくらいよいか、換言すれば腫瘍組織に同一の効果をあげた時に正常組織の障害が X 線などに比べてどれくらい少なくて済むかを、TGF (therapeutic gain factor) と呼んでいる。高 LET 放射線治療では酸素効果が少ないが故にこの TGF が大きくなるのが期待できるであろうし、それがまた高 LET 放射線の実際の最大の特長であるといえるだろう。

われわれは1975年秋より稼動を始めた当研究所サイクロトロンにより発生する速中性子線を用いて、一連の研究を行つているのでここに報告するが、このサイクロトロンを使用できる時間が非常に限られているため報告できる内容は多くはない。

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

## 2. 実験材料と方法

実験動物には当研究所自繁の SPF (specific pathogen free) である,  $C_3Hf/He$  マウスの雌雄ほぼ同数を8~10週令にて使用した. 実験期間中を通じ可能な限り SPF 動物舎内にて飼育した. 同系雌マウスに自然発生した扁平上皮癌の第5世代を実験腫瘍として使用した.

移植方法であるが, まず最初に摘出した腫瘍を細切後これを0.1%トリプシンを含むダルベッコ氏液 (Ca-, Mg-free) に移し,  $37^{\circ}C$  にて40分間のトリプシナイゼーションを行い, 単細胞浮遊液を作製した. ついでトリパンブルー染色にて非染色細胞を顕鏡下にて計数, 適当な腫瘍細胞が含まれるように調製した後, その  $10 \mu l$  をマウス大腿部皮下に移植した.

X線照射を管電圧200 kVp, 管電流20 mA の条件で, TSD, 15 cm にて照射した. HVL(半価厚)は0.8mm Cu で腫瘍中心部の線量率は680 rads/min であつた.

速中性子線は30 MeV deuterons を beryllium target にあてることにより発生せしめた. TSD, 150 cm で, 線量率は50 rads/min であつた. 実験方法の1つには  $TD_{50}$  法<sup>4)</sup>, すなわち被移植マウスの半数に腫瘍を移植せしめるに要する細胞数 ( $TD_{50}$ ) を決定する実験法, を用いた. まず適当な細胞数を含む単細胞浮遊液を作製した後, これを1:1または, 1:2の比率で倍数希釈法にて希釈した後, それぞれの希釈液  $10 \mu l$  をあらかじめグループ別けされた数匹のマウスの大腿部皮下に移植した. その後週に一回60日間にわたり移植部位を触診し, 腫瘍が10mm 直径より大きい時にはこれを“tumor-take”とした. そして各群ごとの腫瘍移植率に基づいて logit 分析法にて  $TD_{50}$  を算出した. 照射後の腫瘍細胞の生存確率は

$$TD_{50}(\text{control})/TD_{50}(\text{irradiated})$$

により求めた.

放射線線量-細胞生存確率曲線 (略して生存曲線という) は電算機にて計算し, この曲線の直線部分で生存確率が  $1/e$  減少せしめるに要する線量  $D_0$  と, その部分の縦軸への外挿値  $m$  とを求めた<sup>5)</sup>.

第2の実験方法には TGD(tumor growth delay)time を用いた. すなわち照射時よりある一定の大きさに達する時間の非照射腫瘍との差を求めた. 腫瘍の3方向の直径  $a, b, c$  を少なくとも一日置きに測定し, 腫瘍体積を  $\pi abc/6$  にて計算, これを片対数グラフ上にプロットし, 照射よりある一定の大きさに達するまでの日数を各照射群ごとに求め, 非照射腫瘍のそれとの差より TGD time を計算した.

## 3. 実験結果と討論

X線および速中性子照射をした後直ちに腫瘍を摘出,  $TD_{50}$  法にて細胞の生存確率を求め, 線量-細胞生存確率曲線 (dose-cell survival curve) を描いた. 腫瘍全体を hypoxic として, すなわち腫瘍への血流を止めた条件下で照射した時,  $m$  および  $D_0$  はX線照射では, 2.3, 360 rad であつたのに対し速中性子線照射では1.4および225 rad であつた. また細胞を単細胞浮遊液としてから aerobic な状態にて照射し,  $TD_{50}$  法にて細胞の生存確率を求めた時, その生存曲線の  $m, D_0$  は, X線照射後で10, 120 rad であつたのに対し速中性子照射後では3.7, 113 rad であつた. また in air, すなわち腫瘍への血液を止めることなく, ごく通常の状態で照射した時には生存曲線は二相性となり, 最初に放射線感受性のよい aerobic な細胞の, ついで放射線抵抗性の hypoxic な細胞の生存曲線が現れた. この曲線の解析より逆にこの腫瘍には hypoxic な腫瘍細胞が約35%を占めることがわかつた.

最近, 腫瘍細胞が腫瘍組織にとどまる時には potentially lethal damage の repair が認められることがわかつてきた<sup>4,6)</sup>. ここで potentially lethal damage とは元来は致死的な障害でありながら, ある条件下にては修復される障害をいい, 腫瘍細胞の場合, X線照射後直ちに生体より摘出し,  $TD_{50}$  法にて求めた生存確率よりも, 照射後数時間生体にとどめた後に摘出して,  $TD_{50}$  法にて求めた生存確率の方がはるかに大きいことがわかつてきた. ところがかかる potentially lethal damage の

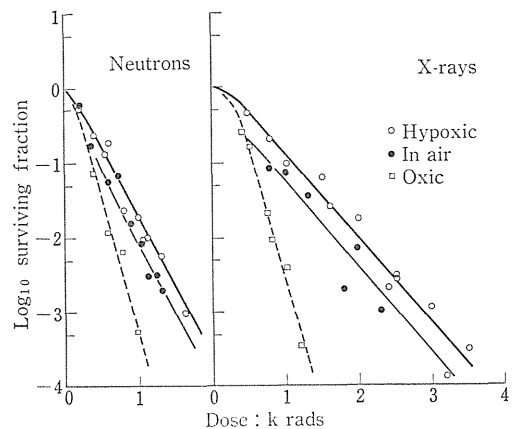


図1 マウス扁平上皮癌の速中性子線およびX線一回照射後の線量-細胞生存確率曲線. ○, ●は腫瘍が hypoxic な条件下, あるいは通常の状態の時 (in air) で照射されたことを示し, □は in vitro で, Oxic な条件下で照射されたことを示す.

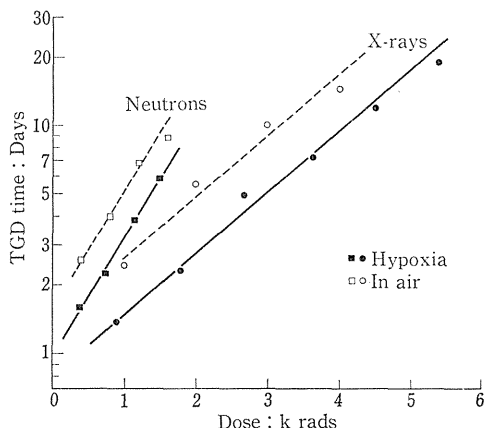


図2 マウス扁平上皮癌の、速中性子線およびX線一回照射後の TGD (tumor growth delay) time と線量との関係を示す。●および■は腫瘍を hypoxic な条件として照射された時の、また○および□は通常の状態 (in air) で照射された時の関係を示す。

repair はX線照射後には認められるが、速中性子線照射後にはまったく認められないことが最近明らかにされてきた<sup>7,8)</sup>。そこで、X線照射後この repair が完成したと考えられる6時間後に、腫瘍を摘出し TD<sub>50</sub> 法にて生存確率を求めたところ、線量-生存確率曲線は照射直後に摘出したものに比べ、はるかに抵抗性となつた。ちなみに hypoxic な条件下で照射した時の m, D<sub>0</sub> は5および450 rad となつた。これらX線照射と速中性子線照射後の生存曲線を比較してみると、速中性子線照射による D<sub>0</sub> は aerobic, hypoxic にかかわらず同じ条件下ならばいずれもX線照射のそれより小さく、またm値も小さい。さらに aerobic な条件下の D<sub>0</sub> に対する hypoxic な条件下の D<sub>0</sub> の比をみると、X線に比べ、中性子線照射の方がはるかに小さく酸素効果の小さいことがわかる。

次に TGD time を求めた。結果は図2に示すごとくで、同じ TGD time をうるのにX線照射に比べ速中性子線照射の方がはるかに少ない線量でよいことがわかる。また in air の照射では生存曲線と同じで二相性を示している。

ここで生存曲線および TGD time より求めた RBE を比較してみた結果を表1に示す。RBE の表わし方であるが、たとえば生存確率を0.1に減少せしめるに必要な線量の比として表わすこともあるが、临床上の便利さなどの理由で、一定の速中性子線量と同じ生存確率をうるに必要なX線線量に対する速中性子線量の比として表わすこととする。表に0 h-survival curve, 6 h-survival curve とあるのは、腫瘍を照射後直ちに摘出し求めた生存曲線および照射後6時間をへてから摘出し求めた生存

表1 マウス扁平上皮癌細胞の速中性子線線量とRBEとの関係。腫瘍を hypoxic な条件下で照射し、直ちに摘出し TD<sub>50</sub> 法でみた時 (0 h-survival curve)、照射後6時間後に摘出し TD<sub>50</sub> 法で検討した時 (6 h-survival curve) および照射後そのまま腫瘍増殖を検討し、TGD time でみた時の RBE の違いを示す。

Neutron dose (rad)	0 h-survival curve	6 h-survival curve	TGD time
500	1.9	3.2	2.5
1000	1.75	2.6	2.3
1500	1.72	2.4	2.2
2000	1.69	2.3	2.15

曲線を意味している。表には hypoxic な条件下での RBE を示すが、この表から、少なくとも次の2つのことがいえるだろう。

第1に RBE は速中性子線量が大きくなるほど小さくなる。第2に0 h-survival curve に比べ6 h-survival curve の RBE が TGD time の RBE より近いことである。この第1の事実は早くから知られているごとくで、X線の生存曲線に比べ、速中性子線の生存曲線のmが小さいことによる。これは図1を一見すれば容易にわかることであろう。第2の事実は、腫瘍組織内に腫瘍細胞がX線照射後 potentially lethal damage の repair を行っているために、6 h-survival curve が TGD time をより正確に表したといえることができるであろう。しかしながらここで500 rad という小線量照射時の RBE が6 h-survival curve と TGD time では大きく違っており、ここに1つの問題点が含まれるようである。

#### 4. 速中性子線治療における問題

速中性子線で癌治療を始めるにあたって、どのような分割照射法がもっともよいか問題である。腫瘍には aerobic な細胞と hypoxic な細胞が含まれ、その生存曲線は図1に示すように2相性となる。そして速中性子線は hypoxic な細胞に対しより有効である。とするならば、分割の方法は1回に大線量を照射し分割回数を少なくする少数分割大線量照射法が理論的にはすぐれているはずである。しかしながら、腫瘍組織内には照射期間中に reoxygenation なる現象の認められることが知られている<sup>9)</sup>。すなわち hypoxic であつた細胞が照射期間中に再度 aerobic になることである。そのために速中性子が元来の有効性が発揮できなくなり、C<sub>3</sub>H マウス乳癌のようにこの現象が明確に起こる腫瘍では5回分割照射ですでに TGF が1.0になるといふ<sup>10)</sup>。一方、この現象の起こり難いといわれる RIB<sub>5</sub> 肉腫では5回分割で、なお



1.4の TGF を示すが2回分割照射では2.1の TGF である<sup>11)</sup>。

最近、高圧酸素下放射線治療が期待ほどの効果をあげえなかつたことと関連して、ヒトの悪性腫瘍には hypoxic な細胞が存在はしてもそれほど critical ではないのではないかという考えがだされている<sup>10)</sup>。もしそうならば、X線治療で行われている小線量多数回分割照射がかえつてよいのではないかという考えも成り立つはずである。そしてそれを支持する1つの事実として、生存曲線の initial slope が理論値よりもよりなだらかであり、single target の細胞分画の存在を示すことである。そのために正常組織と腫瘍組織との放射線に対する反応をより明確にし TGF をあげるには、むしろ小線量多数回分割照射がよいとする考えである。また種々の正常組織の RBE の違いなどから速中性子線とX線との mixed beam の照射法がよいのではないかという実験結果もある<sup>13)</sup>。

ともあれどのような照射方法がよいかに関しては、今後の臨床データがわれわれに教えてくれるものと思われる。

#### 文 献

1) Barendsen, G.W.: *Europ. J. Cancer*, **2**: 333~345, 1966.

- 2) Thomlinson, R.H. & Gray, L.H.: *Brit. J. Cancer*, **9**: 539~549, 1955.
- 3) Hewitt, H.B., Chan, D.P.S. & Blake E.R.: *Int. J. Radiat. Biol.*, **12**: 533~549, 1967.
- 4) Urano, M., Nesumi, N., Ando, K., Koike, S. & Ohnuma, N.: *Radiology*, **118**: 447~451, 1976.
- 5) Porter, E.H.: *Brit. J. Radiol.* **37**: 610~615, 1964.
- 6) Hahn, G.M., Rockwell, S., Kallman, R.F., Gordon, L.F. & Frindel, E.: *Cancer Res.*, **34**: 351~354, 1974.
- 7) Shipley, W.U., Stanley, J.A., Courtenay, V. D. & Field, S.B.: *Cancer Res.* **35**: 932~938, 1975.
- 8) Urano, M., Nesumi, N., Ando, K., Koike, S. & Ohnuma, N.: IAEA symposium. Nov. 22~26, 1967. Vienna, Austria.
- 9) Howes, A.E.: *Brit. J. Radiol.*, **42**: 441~447, 1969.
- 10) Fowler, J.F., Field, S.B. & Denekamp. J.: *Europ. J. Cancer*, **10**: 281~285, 1974.
- 11) Denekamp, J.: *Brit. J. Cancer*, **29**: 292~299, 1974.
- 12) Withers, H.R.: *Advances in Radiation Biology* Vol. 5, 241~271, 1975, Academic Press.
- 13) Nelson, J.S.R., Carpenter R.E. & Parker, R. G.: *Europ. J. Cancer*, **11**: 891~901, 1975.

●特別講演

## 速中性子線のクリニカルトライアルを始めるに あたつての生物学的問題点について

H. ロドニー ウィザース\*

### 1. 経 済

現在クリニカルトライアルに用いられている中性子線は費用的な問題と距離的な不便さのため、週に2, 3日しか使用できない。このため後で論じるようにその有効性は少ない。また週5回の治療から週2, 3回の分割に変更するためにどのような線量を照射すべきかということが新たに問題となつてくる。そしてこの問題は2-ステップあるいはシングル・ステップのアプローチにより解決されるだろう。

### 2. 2-ステップによる方法

これは中性子線の分割線量を決めるための通常の方法であり、解決されるべき2つの問題は、

- a. 週2～3回の治療で 200 rads×5/w と同じ効果をうるにはX線あるいはγ線で1回線量をどのようにすべきか。この問題を週2回治療に限つて考えてみたい。
- b. そして週2回照射法のX線またはγ線での適切な線量がわかれば、それに等しい中性子線線量はどれくらいか。

中性子線のクリニカルトライアルが始まつた段階では、これらの問題はいずれも解決されていなかったし、今日もなお、とくに分割照射法に関してはまったく不正確である。

表 1

5×200 rads = 2×400 (1)
= 2×425 (2)
= 2×360 (4)
= 2×360 (5)
= 2×460 (5)

1) 週5回照射で 1000 rads に等しい週2回照射のXまたはγ線線量はどれくらいか

これについてはいくつかの答がある(表1)。

Ellis の NSD 式<sup>1)</sup>によれば答は 400 rads である。

TAMVEC での中性子線トライアルに先立つて、頭頸部癌の患者をγ線で週2回照射法で姑息的に治療したところ、口腔粘膜に 5×200 rads/w と同じ急性反応をおこす線量は 2×425 rads であつた<sup>2)</sup>。

Bastes<sup>3)</sup> もγ線で週2回治療を行つた結果を発表した。彼女と Peters<sup>4)</sup>によれば、正常組織の晩発障害を見ると NSD 式は10%高すぎたという。このことから 5×200 rads/w と同じ晩発効果を得る線量は 2×360 rad<sup>5)</sup> と結論できそうである。

最近われわれはブタの皮膚にγ線で週2回あるいは5回照射を行い、急性反応(desquamation)と晩発反応(contraction)について検討したところ、週5回で合計 1000 rads と同じ急性反応を得るには少なくとも 2×460 rads/w が必要であつたが、晩発効果では 2×360 rads/w が 5×200 rads/w と同じであつた。

表1に集めたデータ全体から明らかなことは、分割方法を変えた場合にはそれによつておこる急性反応と晩発反応とはそれぞれ異なつてくるということである。すなわち、5×200～300 rads/w の治療法に変えて大線量少数分割照射法を用い、同じ急性反応を惹起する線量を照射すれば、晩発障害ははるかにきびしいものとなるだろう。

このような急性および晩発障害の違いは被照射組織の増殖能と関連した、少なくとも2つの現象によるようである。急性反応は急速に増殖する組織(たとえば皮膚、骨髓、口腔粘膜、小腸粘膜)に見られるのに対し、晩発障害は血管結合織のような増殖の遅い組織に起こる。照射線量の大小は、増殖組織の生存細胞の再増殖に異なる影響をあたえるのではないかと思われる。なぜならば分裂遅延は線量と直線的な関係にあり、また大線量少数分割照射法を用いた時にはXまたはγ線の合計線量は小さ

\* M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute  
訳: 浦野宗保・轟健

いので、大線量分割の治療中におこる分裂遅延はより少ないからである。したがって小線量多数回分割照射法と同じ overall time で大線量分割治療を行った時には、分裂遅延は短いし、再増殖はより大きいと思われる。さらに初回線量が大きければ、小線量に比べて、より早く、より急速に再増殖を惹起するだろう<sup>6-8)</sup>。

小線量多数回分割の今1つの問題は照射回数が多いために、その間に生存細胞が細胞周期を通じての redistribution のために増感効果が起こり、それ故に急性反応が(晩発効果に比べて)より強くなることであろう。組織が細胞周期の種々の phase にいる細胞からなる場合、小線量照射による反応は感受性のよい細胞と抵抗性の細胞との両者によるが、照射線量が増加すると、高線量照射には hypoxic な細胞の反応が主になるように、抵抗性の細胞による反応が主になってくる<sup>10)</sup>。小線量多数回分割照射の時に、照射期間中に生存細胞が細胞周期を通じて redistribute するとするならば、全体的な反応を考えた時には感受性のよい細胞がより重要な役割を演じる。このことは分割照射の必要性の理論的根拠の1つである。すでに1914年に、Schwartz<sup>11)</sup> は多数回照射をすれば、分裂期にある細胞をより多く照射しうるのであると述べている。非増殖細胞ではこのような redistribution が繰り返し起こることはない。したがって増殖細胞の急性反応は小線量多数回分割照射により誇張されるが、非増殖系組織ではかかる self-sensitization は起こらない。逆に大線量少数分割照射の時には急性反応は晩発反応に比べてはるかに弱いものとなる。

以上のことをまとめると、大線量少数分割照射では、急性反応に関連した増殖系組織でその生存細胞の再増殖がいちじるしくなることと、redistribution のために、ほとんど増感されないことにより、防護されるが故に急性と晩発反応との関係が変化する。そしてその反面、かかる現象は晩発障害に関連した組織には、ほとんど起こらない。

放射線治療医の照射できる線量は晩発障害により限定されるために、RBE 値を急性反応よりも、むしろ晩発効果で測定する方が、重要である。表1のデータによれば、 $2 \times 360$  rads が  $5 \times 200$  rads と同じ晩発反応を惹起する。したがって中性子線照射が週5回の代わりに、週2回で行われるとすると、 $\gamma$ 線 360 rads に等しい中性子線線量が求められねばならない。この2ステップ法が通常の方法であるが、その欠点は 360 rads という値が比較的少ないデータに基づいていることである。そこで、よりよい方法が現在見出された。

### 3. 1-ステップ方法

放射線治療に関連して、200 rads 以下の中性子線線量がさらに分割された時には、一定の効果をうるに要する総線量は同じであるといわれている。たとえば、13分割、あるいは26分割で治療されてもブタの皮膚の晩発効果は同じと思われる<sup>9)</sup>。したがって RBE ( $n/\gamma$ ) を  $\gamma$ 線 200 rads 照射による障害で測定すると、通常の治療法に等しい総中性子線線量は、

$$\text{総}\gamma\text{線線量}/200\text{ rads での RBE } (n/\gamma)$$

である。たとえば通常  $\gamma$ 線治療量が1回線量 200 rads で32回で 6400 rads であり、 $\gamma$ 線 200 rads での RBE が 3.2 であつたとするならば、総中性子線線量は 2000 rads といえるだろう。

この中性子線線量は、1回照射線量が 200 rads 以下であるならば、何回に分割しても同じであろう(1回照射線量が少しばかり高くても同じことが言えるようだが、確かめられていないし、臨床的には関係がないだろう)。

この1-ステップ法の利点は  $\gamma$ 線の分割方法を変えた時の効果を1つ1つ検討する必要がないことである。

#### 1) 中性子線治療の分割照射法の変更が治療効果比に影響するか

中性子線照射による晩発反応は分割回数を2回から倍の4回に変えても同じである<sup>9)</sup>。しかし、これによつて急性反応が変るかどうかは、まだ立証されていない、もつとも  $\gamma$ 線線量が週2回の代わりに5回照射されると増殖系の組織は晩発効果に関連した組織に比べて増感される<sup>9)</sup>。前にも述べたごとく、再増殖と redistribution における違いがこの違いに関係するのであろう。中性子線照射の分割回数を変えても合計線量を変える必要はないということは、分裂遅延には何ら差のないことを意味するだろう。しかしながら、中性子線に対する細胞の放射線感受性は細胞周期によつて変化する。したがって redistribution の故に増殖系組織が少しは増感されるだろう。さて腫瘍について考えてみると、これは増殖系の組織なので、中性子線の分割回数を増すことは非増殖系組織に比べ腫瘍自身を増感し、それ故に治療効果比を増すだろう。これがすなわち、多数回分割照射により治療効果比の改善が期待できる理論的根拠である。

もし中性子線が使えない日に、Xあるいは  $\gamma$ 線で治療することによつてある利点が得られるかもしれない。たとえば、脂肪組織は非脂肪組織に比べて中性子線を約15%も多く吸収するため、中性子線単独で用いるよりも、高エネルギーX線との併用によつて皮下脂肪組織の吸収線量を減じうらるだろう。

## 文 献

- 1) Ellis, F.: The relationship of biological effect to dose time fractionation factors in radiotherapy. In *Current Topics in Radiation Research*, M. Ebert and A. Howard, eds., North Holland Publishing Co., Amsterdam, Vol. 41 Chapter 7, 1968.
- 2) Hussey, D.H., Fletcher, G. H. & Caderao, J. B.: Experience with fast neutron therapy using the Texas A & M variable energy cyclotron. *Cancer*, **34**: 65~77, 1974.
- 3) Bates, T.D.: A prospective clinical trial of post-operative radiotherapy delivered in three fractions per week versus two fractions per week in breast carcinoma. *Clin. Radiol.*, **26**: 297~304, 1975
- 4) Bates, T.D. & Peters, L. J.: Dangers of the clinical use of the NSD formula for small fraction numbers. *Brit. J. Radiol.*, **48**: 773, 1975.
- 5) Withers, H.R., Flow, B.L., Huchton, J.I., Hussey, D.H., Jardine, J.H., Mason, K.A., Raulston, G.L. & Smathers, J.B.: Effect of dose fractionation on early and late skin responses to gamma-rays and neutrons. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. and Phys.*, (in press).
- 6) Denekamp, J.: Changes in the rate of repopulation during multifraction irradiation of mouse skin *Brit. J. Radiol.*, **46**: 381~387, 1973.
- 7) Hermens, A.F. & Barendsen, G.W.: Changes in cell proliferation characteristics in a rat rhabdomyosarcoma before and after x-irradiation. *Europ. J. Cancer*, **5**: 173~189, 1969.
- 8) Barendsen, G.W., & Broerse, J. J.: Experimental radiotherapy of a rat rhabdomyosarcoma with 15 MeV neutrons and 300 kV x-rays. *Europ. J. Cancer*, **6**: 89, 109, 1970.
- 9) Withers, H.R.: Cell redistribution as a factor in multifraction irradiation. *Radiology*, **114**: 199~202, 1975.
- 10) Powers, W.E. & Tolmach, L.J.: A multicomponent x-ray survival curve for mouse lymphosarcoma cells irradiated *in vivo*. *Nature*, **197**: 710~711, 1963.
- 11) Schwarz, G.: Merkwürdige Schwankungen der röntgenempfindlichkeit bei einsem und demselben Patienten. *Wien Med. Wochenschr.*, **52**: 2597~2598, 1914.

●特別講演

## 治療用中性子線の放射線生物学的相互比較

エーリック・J・ホール\*

人癌の放射線治療に対し、X線または $\gamma$ 線に代るものとして中性子線が、世界の多くの場所で多くの人々によって実際に試みられ、また計画されている。中性子線の臨床トライアルには多くの努力と費用とを必要とするため、中性子線を使用しているセンター間での相互協力が必要である。

速中性子は電荷をもたない粒子で、間接的にイオン化し、その吸収体の核との弾性または非弾性散乱によりそのエネルギーを与える。組織における主なる反応は水素の原子核と中性子との相互作用による反跳陽子の産生である。さらに他のより重い反跳核が産生される。中性子のエネルギーを上げるにつれて反跳陽子の幅はより大きくなり、平均的にそれらのエネルギーは低 LET 域において deposit される。しかしながら、この傾向は、エネルギーが上がるとともに重要性を増すところの付加的な反応によって平衡が保たれる。中性子は炭素核または酸素核と相互作用し、3つ、あるいは4つの $\alpha$ 粒子を作る。これらはいわゆる核崩壊産物であり、約 8 MeV 以上になったときそれらはさらに重要性を増す。

密にイオン化した低エネルギーの $\alpha$ 粒子や疎にイオン化した $\gamma$ 線と比較すると中性子は、イオン濃度においては中間に位置するといえる。しかしながら速中性子線からのエネルギーの LET は幅が広く、本質的には高 LET と低 LET とが混合している。たとえば米国で治療用に使われている高エネルギーサイクロトロンによって作られた中性子は、図1にみられるごとく、実に幅広い LET の幅を示している。1~100 keV/micron の LET は反跳陽子に多く依存する。しかし核分裂の生成物は、500 KeV/micron 以上の LET にまた、重い核の分裂物は 1000 KeV/micron の LET に関与する。図1には Washington, DC の Naval Reserch Laboratory cyclotron で 35 MeV の重陽子をベリリウムに衝突せしめて発生した中性子線のパターンを示している。陽子、 $\alpha$ 粒子、および重核分裂の物質からのものも同図に示されてい

る。核分裂の生成物による線量はけつして多くはないが、生物学上きわめて重要である。というのは高い RBE と低い OER によって特徴づけられるからである。これら重い反跳核は線量的には多くないが生物学的反応の主役であり、高エネルギーのサイクロトロンで作られる中性子線の大きな魅力である。もしこの反跳核がなけれ

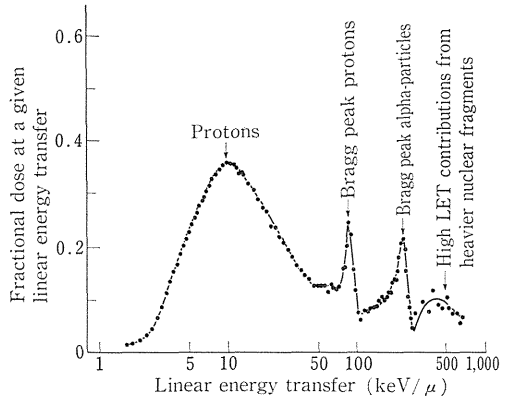


図1 Naval Research Laboratoryのサイクロトロンより発生する中性子線 (35 MeV  $d^+ \rightarrow Be$ ) の microdosimetry. Linear energy transferの増加に伴う吸収線量の各分画の測定には、小さな proportional counter を用いた。二次 recoil proton,  $\alpha$  粒子やより重い核の関与が明瞭に認められる (Hall, Roizin-Towle and Attix, 1975より)。

表1 中性子線の相互比較の対象となつたサイクロトロン ( $d^+ \rightarrow Be$  反応を用いた)

施設	所在地	deuteron エネルギー — MeV	50%線量率 となる深さ cm
Hammersmith	ロンドン	16	8
ワシントン大学	シアトル	22	10
Naval Research Laboratory	ワシントン	35	11.6
TAMVEC	テキサス	50	15

\* Columbia Univ.  
訳：浦野宗保・御影文徳

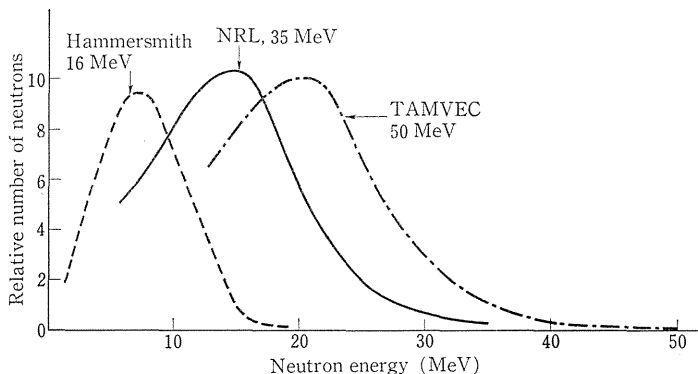


図2 近年放射線治療に使用されている中性子線のスペクトル。これらは、 $d^+ \rightarrow Be$  反応によるために中性子エネルギーの幅は広く、deuteron エネルギーの40%がその中間値である (Hall, Roizin-Towle and Attix, 1975より)。

ば OER が大きすぎ放射線治療には興味ないものとなつたであろう。

1976年12月現在、米国で3つの、英国で1つの治療センターがいずれも多く患者を中性子線で治療している。そしてこれらのセンターが広範な相互比較の研究に関係している。現在、われわれの行っている努力は日米相互協力の癌研究プログラムの後援で、千葉のサイクロトロンを含め、相互比較のプロジェクトを完全なものにしようとするものである。4つの主要センターで用いられている加速器の特徴は表1に掲げているが、4つとも違つたエネルギーをもち、その結果当然違つた中性子線スペクトルをもつ。これら施設の中性子線は重陽子をベリリウムに衝突せしめ発生させたもので、ともに中性子エネルギーの幅は広く、そのピーク値は重陽子のエネルギーの約40%のところにある。図2は3つの機械の中性子線スペクトルだが、中性子エネルギーがいかに幅広いかをよく示している。

### 1. OER (oxygen enhancement ratio)

中性子による細胞致死効果は、X線に比べ酸素にはあまり依存しない。そしてこのことが中性子線を放射線治療に用いようとするよりどころとなつている。なぜならば放射線治療によるある種の人癌の治療率は、わずかな低酸素細胞の存在のために限られたものになると信じられているからである。したがつて相互比較の最初の論点は OER である。相互比較はこれに関連したすべての測定が適切な生物学的手法を用いて、1人の研究員によりなされない限りほとんど意味をなさないだろう。そこで私達は Vicia Seedlings (ヤハズエンドウの発芽種子) を用いて、TAMVEC の 50 MeV  $d^+ \rightarrow Be$ 、NRL の 35 MeV  $d^+ \rightarrow Be$ 、および NRL で重陽子エネルギーを 16

MeV に減少した Hammersmith の “mock” beam の3つで OER を比較した。これら3つの中性子線ではいずれも OER は約 1.6 であつた。われわれは昨年シカゴの近くの Fermilab で 67 MeV の陽子をベリリウムに衝突させて得られる中性子線の OER を測定した。その OER は Vicia Seedling と Chinese hamster の培養細胞のいずれにおいても 1.7 であつた。

Harrison (1975) は、Maryland のサイクロトロンで 80 MeV の重陽子または 100 MeV の陽子をベリリウムに衝突させて得られる、中性子線を用いて OER を測定したところ、それぞれ 1.3 と 1.1 であつた。これらのデータは高加速エネルギーが OER を減少するという可能性を示した点で興味深いものであつた。しかしながらわれわれが測定したところでは不幸にしてこれらのデータを確かめることができなかつた。すなわち Maryland のサイクロトロンで 80 MeV  $d^+ \rightarrow Be$  中性子で Vicia Seedling と培養細胞とを用いて測定したところ OER はともに 1.7 であつた。したがつて現在、放射線治療用に使用中または計画中の中性子線は、1.5~1.7 と類似した OER を持っているといえる。一方中性子線の物理的性格は深部線量率と線量率という点で非常に異なつているが、その生物学的性格、すなわち OER は使用されているすべての中性子線で同一と思われる。

### 2. RBE の相互比較

中性子線治療に用いられている種々の装置で適切な線量測定ができるよう物理学者達によつて多くの努力がはらわれた。そして相互比較の結果、吸収線量の誤差はわずか 2~3 パーセントにすぎないまでになつた。しかし適切な線量測定だけでは臨床放射線治療医が線量配分を比較するに十分ではない。なぜならば中性子線はそのエ

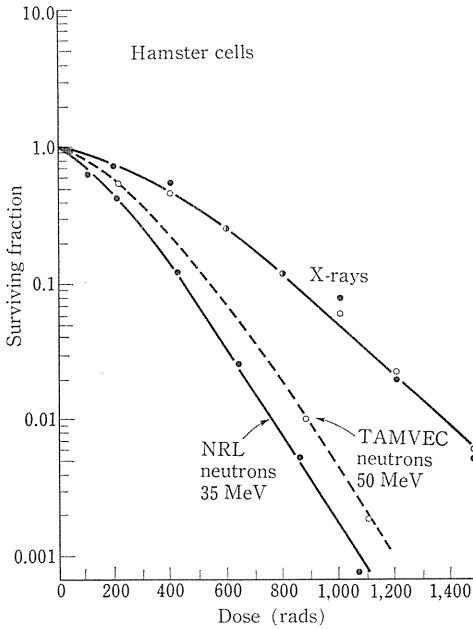


図3 V79 hamster 細胞の 250 kVX 線, NRL サイクロトロン中の 35 MeV  $d^+ \rightarrow Be$  中性子線, および TAMVEC の 50 MeV  $d^+ \rightarrow Be$  中性子線照射による生存曲線 (Hall, Novak and Marino, 1974).

表2 今回までになされた相互比較

主たる研究者	研究材料
Withers	Jejunal crypt cells
Hall	V79 cells in vitro
Meyn	CHO cells in vitro
Geraci	マウス睾丸, 体重減少, DNA 量

エネルギーを変えると同時に RBE が変化するからである。したがって経験の交換と臨床結果の比較を容易にするために生物学的相互比較の必要性が早くから説かれていた。近年これらは米国の2つの加速器において、Ad-Hoc 形式の比較がなされた。たとえば TAMVEC と NRL の比較がそれである。図3は培養細胞をこれら2つの加速器に照射した初期の実験の結果で、NRL の中性子は TAMVEC のそれよりも約10%効果的であるということを明らかに示した。

この2年間に National Cancer Institute の協力により、portable model system を用いて生物学的相互比較を多くの人が行った。新しい治療センターができた場合にはそのような多くの相互比較がより必要となるだろう。4つの主なる相互比較が違った生物学的実験方法で行われている。これらの要点は表2にある。Withers,

Hall および Meyn は4つの施設で実験を行い、一方、Geraci は Seattle のサイクロトロンで 22 MeV をそして TAMVEC では他の3つのエネルギーを比較した。さて次にわれわれのデータを詳しく述べてみたいが、最後には他のグループの研究とわれわれのデータとを比

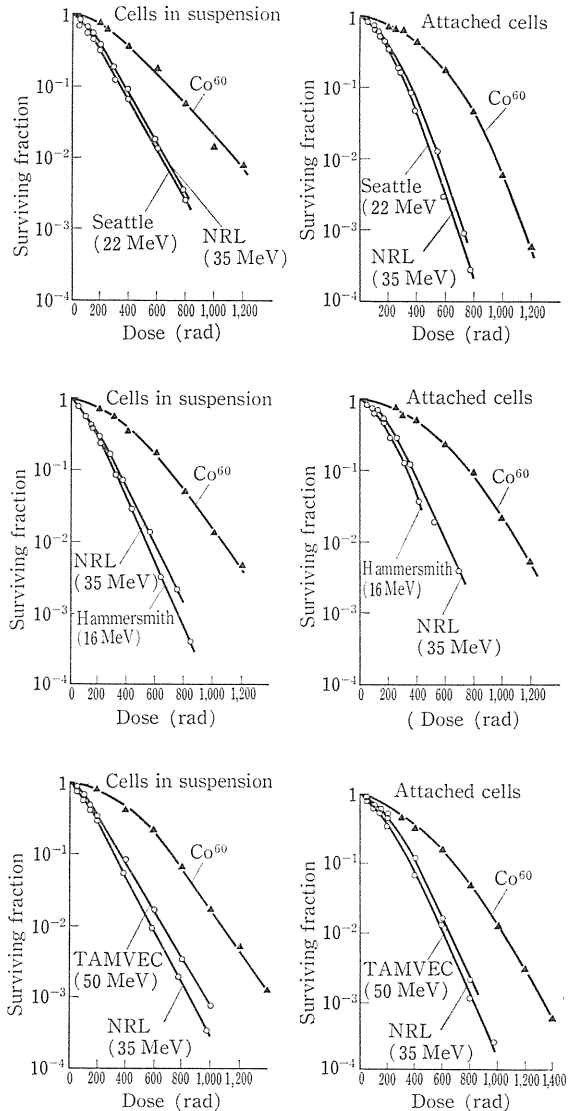


図4 アメリカおよびイギリスで中性子線治療に用いられているサイクロトロン中性子線照射による、V79 Chinese hamster 細胞の生存曲線。細胞浮遊液としてあるいはプラスチック培養フラスコにアタッチした細胞として、それぞれ独立した相互比較を行った結果である。各図は1つのソースの細胞を同じ日に2つのサイクロトロンと  $^{60}Co$  のガンマ線とでそれぞれに照射して得られた実験結果を示している。

較してみたいと思う。われわれの研究は米国の3つのサイクロトロンとロンドンの Hammersmith 病院のそのの比較からなり、V79 の Chinese hamster の培養細胞を用いた。この研究の新しい特徴は *in vitro* 実験系を可能な限り正確にするために1つの実験をペアで同じ日に行い相互比較したことである。培養細胞を使用する研究者ならだれでも経験していることだが、1つの実験の誤差は別々の実験のそれよりもはるかに少ないものだからである。NRL のサイクロトロンを常にコントロールとして、これと Texas, Seattle, Washington および London の Hammersmith 病院の実験とを比較した。おのおの場合 Co-60 の  $\gamma$ 線による実験をつけ加えた。この相互比較の結果は図4に示すごとくで、プラスチックの培養ビンにアタッチした細胞、あるいはアンブルに封入された細胞の生存曲線をそれぞれ図4に示した。図5にはこれらの実験に基づき TAMVEC の値を1.0として求めた RBE 値を示している。2つの細胞系で結果がいくらか違う。

他の相互比較は H, Rodney Withers 博士がマウス空腸の crypt 細胞を使って、Raymond Meyn が CHO

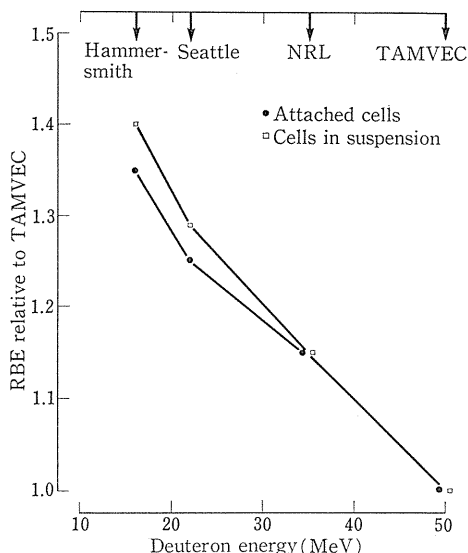


図5 Hammersmith, Seattle および NRL の中性子線の RBE(relative biological effectiveness) を、TAMVEC を1.0とし、図5のデータに基づいて求めた。Hammersmith の場合の線量は中性子線単独のものであり、ガンマ線々量を加えねばならない。他の3つのサイクロトロンでは合計線量(中性子+ガンマ線)で表している。これらの結果は V79 Chinese hamster 細胞を浮遊液あるいは培養フラスコにアタッチした細胞として照射して得たものである。

の培養細胞を使って、また Geraci がマウス睪丸の重量減少または DNA の減少を使って行つた(表2を参照)。これら相互比較の結果はすべて表3、図6に示すごとくである。これら違つた生物学的方法によつて得られた結果には相当の差があり RBE 値は非常に幅広い。ところがこのデータをさらによくみると問題を複雑にしているいくつかの因子に気付く。

(1) ロンドン, Hammersmith Hospital Medical Research Council のサイクロトロンは中性子線量のみを用いる習慣がある一方、米国では中性子線と  $\gamma$ 線との合計線量が用いられている。Withers と Hall は Hammersmith で Dr. Bewley の測定したロンドン流の線量を実験に用いた。Dr. Geraci はまったく Hammersmith には行かずに TAMVEC で 16 MeV のビームを使い実験したので、その線量は中性子と  $\gamma$ 線を含んだものである。Dr. Meyn は Hammersmith で実験したが、線量測定は Texas の物理学者達が行つたのでその線量は合計線量である。したがつてこれらの結果を意味あるものにするためには、16 MeV で Geraci と Meyn によつて得られた RBE 値を7%上昇させるとよい。そうすると Withers と Hall の結果、すなわち中性子線線量のみで測定した線量による RBE 値と同一基準で評価しうる。

(2) 被照射体の吸収線量の計算方法は研究所ごとに異なつている。あるところでは散乱を最小限にした状態でサンプルを照射しそれがうける線量を測定するだろうし、他のところでは組織当価のファントム中にサンプ

表3 中性子相互比較の結果 (TAMVEC を1.0とした時の RBE)

実験系	研究者	TAMVEC (50)	NRL (35)	Seattle (22)	Hammersmith (16)
Jejunal crypt	Withers 5分割	1.0	1.10	1.16	1.41
	1回照射	1.0	1.13	1.19	1.44
V79 attached	Hall	1.0	1.15	1.24	1.35
V79 Suspension	Hall	1.0	1.15	1.29	1.40
CHO	Meyn	1.0	1.06	1.10	1.34** (1.25)
マウス testes Weight loss	Geraci	1.0	1.11	1.20	1.38* (1.29)
マウス testes DNA	Geraci	1.0	1.11	1.15	1.40* (1.31)

\* TAMVEDC の 16 MeV による。線量測定の違いのため7%割合で増した。

\*\* Hammersmith でのデータも合計線量(中性子+ガンマ)により表されているため、7%の割合で増した。



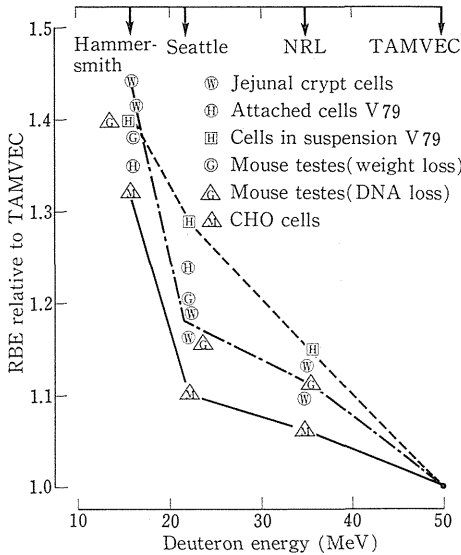


図6 放射線治療に用いられる種々の中性子線の、TAMVECの値を1として求めたRBEの相互比較。Hammersmithの場合は中性子線単量単独で、またアメリカの3施設は合計線量で表わしている。

注 (a) マウス嚙丸を用いた Geraci のデータは TAMVEC で異なる deuteron エネルギーを用いて求めたものである。16 MeV での RBE は Hammersmith の中性子線単独線量に合わせるためには 2% の割合で増さねばならない。

(b) Meyn による CHO 細胞のデータは Hammersmith で得られたが、線量測定はテキサスの物理チームによるもので、したがって Hammersmith の中性子線単独線量に合わせるためには 7% の割合で増さねばならない。

を置いて照射するだろう。そして吸収線量をイオンチャンバーの散乱線を最小限にした状態で測定結果に基づき、back scatter factor と深部線量率とは表から読みとり計算するだろう。その結果、現在の時点では治療センター間のイオンチャンバーによる線量測定は規格化されている一方、生物学の面ではサンプルの受ける線量の算出方法などは、いまだ標準化されていないといえるだろう。

そこでこれらの条件を考えた上で図6からいくらかの結論をひきだせるだろう。Meyn の測定した中性子エネルギーの差による RBE の違いは他の人の実験による違いより少ない。Withers, Geraci, および Hall の結果は 35 MeV と 16 MeV でよく一致し、その結果は NRL の中性子線は TAMVEC のそれよりも約 12% 効果的であり、一方 Hammersmith の中性子は TAMVEC のよ

りも約 40% 効果的であることを示している。研究者によるもつとも大きなデータの開きは、Seattle の 22 MeV のデータにみられる。Withers と Geraci のデータによると Seattle と Hammersmith との間には大きな RBE の差があるが、NRL と Seattle との間の差は比較的少ない。このことはそれぞれのエネルギー差を見ると少々驚くべきことかも知れない。一方、Hall のデータは中性子エネルギーの変化につれて RBE がなめらかに変化することを示している。さて問題は上述した研究者達による RBE の差が本当かどうかで、もし本当ならばそれは実験系の差によるのか、あるいは上に指摘した線量測定の問題による間接的な結果であるのかということである。

### 3. 生物学的相互比較の第 2 期

今日までなされてきた相互比較が、主として線量測定法が異なり確定的なものでないために、相互比較の新しいラウンドが始まった。これらの研究は日米癌協同研究プログラムによつて促進され、千葉の中性子線の測定が新しいプロトコルの第 1 号である。1976年 9 月パークレーで放射線治療における粒子線の使用に関する part II の会議が開かれた時、物理学、放射線治療および放射線生物の人々が相互比較の測定に関してパネルディスカッションを行った。その結果照射されるサンプルをおき、標準チャンバーを置くための標準ファントムを作ることを決定した。そしてチャンバーには入手しやすいという理由で 1 cc の EG & G 組織当価のイオンチャンバーを用いることにした。このチャンバーは米国の中性子治療を行つているところすべて、ロンドンの Hammersmith Hospital、日本のセンター、その他多くの研究所で日常用いられているものである。これは特別良いチャンバーとはいえないが、商品化されており、もつとも入手しやすいチャンバーである。そこで今後の相互比較は一定の照射野で一定の散乱線を得るような条件下で、標準化した scatter と field size、標準チャンバーで phantom 中で直接測定した線量測定を用いてなされることになるだろう。したがって相互比較の第 2 ラウンドにより中性子エネルギーの差による RBE の差に関してより有意義な結論がひきだされるだろう。そして放射線治療医が臨床的に有効と考える線量配分を比較するに必要な基本的なデータが提供されることと思われる。

### 文 献

- 1) Hall, E.J., Novak, J. & Marino, S.A.: Comparative Radiobiological Measurements with Two High Energy Cyclotron-Produced

- Neutron Beams Presently Used for Radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, **47**: 881~887, 1975.
- 2) Hall, E.J., Roizin-Towle, L.A. & Attix, F. H.: Radiobiological Studies with Cyclotron-Produced Neutrons Currently Used for Radiotherapy. *Int. J. Rad. Oncol.*, **1**: 33~40, 1975.
- 3) Harrison, G.H., Kubiczek, E.B. & Robinson, J.E.: OER of Neutrons from 80MeV Deuterons on Beryllium. *Brit. J. Radiol.*, **48**: 409~410, 1975.
-

## V 速中性子線の臨床経験

### 日本における速中性子線治療のクリニカルトライアル

津 屋 旭\*

高 LET 放射線によるいわゆる難治性または放射線抵抗性癌への挑戦は、現在の放射線治療の最大の課題の1つと考えられる。

日本における速中性子線治療は、サイクロトロン速中性子線による外部照射療法と、 $^{252}\text{Cf}$  (カリフォルニウム252) 医用小線源による組織内または体腔内、表在性照射療法との2つに大別される。前者は d-Be 反応によって得られた速中性子線を用いて、焦点皮膚間距離: 150~200 cm, 線量率約 30~40 ラド/毎分の条件下で外部照射が行われる。後者は  $^{252}\text{Cf}$  の  $\alpha$  線または自発核分裂に際して発生する速中性子線(平均エネルギー-2.35 MeV), および  $\gamma$  線(平均エネルギー-0.8 MeV) の混合線を利用するもので、 $^{226}\text{Ra}$  小線源治療の場合と同様、低線量率(約10ラド/時)下条件で Brachytherapy が行われ、適応症もおおのずから異なっている。

ここでは、日本における速中性子線治療の発達と現状、およびクリニカルトライアルの問題点、将来の動向の3つについて簡単に紹介したい。

#### 1. 日本における速中性子線治療の発達と現状

以下経時的に簡条書にすると次のようである。

1970~74年: 放医研 Van de Graaff 装置 (2 MeV) を用いて、36例の各種表在性悪性腫瘍を治療、とくに悪性黒色腫 (23例) に対して有望な結果を得た。

1973年10月: 医科研サイクロトロン設置 (TCC CS-30型)

1973年10月: 癌研が  $^{252}\text{Cf}$ -Market Evaluation Program (US. ERDA) に参加、30  $\mu\text{g}$  小線源を借用し、Brachytherapy を開始。

1974年3~6月: 放医研サイクロトロン設置 (Thomson CSF 型) 一完成。

1973年7月: 速中性子線共同利用計画発表 (表1, 2)。わが国で初めて放射線治療領域の本格的な共同利用研究が開始。

1973年8月: 日米癌協力研究事業 (日本学術振興会および米国国立がん研究所間で1973~78年の5年間にわたるガン協力研究を協定)、高 LET 放射線治療部会 (米国側 Coordinator: カリフォルニア大学放射線科教授 Dr. Glennsheline, 日本側癌研病院放射線科部長・津屋旭, 幹事放医研臨床研究部部長・梅垣洋一郎) が活動を開始。

1975年1月: 慶応大学病院 (ガンセンター) が英国 RCC から、 $^{252}\text{Cf}$  135  $\mu\text{g}$  購入、Remote Afterloading Unit を試作、25例の各種表在性腫瘍および子宮頸癌に対し、Brachytherapy を行った。

同年: 文部省がん総合研究班「癌の速中性子線療法の基礎的ならびに臨床的研究」(班長津屋旭) 成立。

1975年7月: 日米癌協力研究事業「高 LET 放射線治療部会、第1回セミナーを東京にて開催、下記のような方針を協議決定した。すなわち高 LET 放射線治療の

表1 放医研速中性子線治療共同研究計画の概要 (1974年7月) (梅垣)

1. 国内主要癌診療施設 (癌研, 国立がんセンター, 主な地区癌センター等) から共同研究への参加を予定する。
2. 速中性子線治療の適応の決定, 治療方法の設定, 治療成績の評価のため, 放射線生物学者, 放射線物理学者, 病理学者その他の研究者の参加を求める。
3. 速中性子線診療および対照放射線治療の成績評価に必要な病歴情報処理システムを整備する。
4. 本研究参加放射線科治療医は主治医の性格および任務を留保する。可能な限り実地治療に参加する。また所定の方式で追跡調査を施行する。
5. 研究計画は国際共同研究計画にあわせる。研究組織が成立すれば参加の手続きをとる。
6. 共同研究は最低5年は必要と考える。ただし内容 (適応の選び方, 治療の方法等) は年次ごとに変更があり得る。また今後陽子線治療もこの計画に組入れるべきものと考えられる。

\* 癌研究会癌研究所付属病院放射線科

表 2 日本における速中性子線クリニカルトライアルの適応症

1. 悪性黒色腫：T<sub>1-2</sub>, Mo.
2. 軟部組織腫瘍（肉腫）.
3. 骨肉腫：Mo, ただし術前照射を含める.
4. 唾液腺腫瘍：中等度以上進展例.
5. 胃癌：噴門部癌 T<sub>3</sub>.
6. 頭頸部腫瘍：舌癌（T<sub>3</sub> 以上, リンパ節転移）, 喉頭癌（主として T<sub>3</sub>）, 口腔および中咽頭癌（T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>）, 下咽頭癌（T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>）, 副鼻腔癌, リンパ節転移（原発治癒の見込みのあるもの）.
7. 肺癌：肺野型腺癌（T<sub>1</sub>, NoMo）, その他 T<sub>1-3</sub>, Mo 症例, パンコースト型肺癌.
8. 前立腺癌：T<sub>2-4</sub>, Mo.
9. 子宮頸癌：ⅢB, ⅥA, 外部照射時のみを速中性子線で行い, 腔内照射は通常の方法による.
10. 脳腫瘍：Astrocytoma, Grade Ⅲ-Ⅳ.
11. 膀胱癌：T<sub>3</sub> および T<sub>4</sub> の一部.
12. その他：食道癌など.

中, まず協力研究可能な速中性子線治療を第1のテーマとする（他方他の粒子線治療については情報を交換し将来に備える）. 第1歩として両国のサイクロトロンビームの物理的ならびに放射線生物学的線量測定校正作業を日米両国間に学者を交換して相互に測定を行うことが決定.

10月：国際粒子線治療会議開催（米国・フロリダ）. この詳細は Proceedings of an International Workshop (American College of Radiology, 1975) を参照.

11月：放医研速中性子線治療委員会発足（委員長梅垣洋一郎, 他委員計17名）.

「第一次クリニカルトライアル要領」を発表, これに従って患者の治療が開始された. この目的は, 現時点においては, 少なくとも1年間, 過去の知識および経験にもとづいて一定の適応症（表3）を設定し, その治療 pilot study を行い, 従来の低 LET 放射線治療成績と比較する. 1年間の経験と国際的な交換情報などをあわせ考慮し, 必要があると認めた場合にはコントロールスタディを実施する. この際日米共同のコントロールスタディのクリニカルトライアルプロトコールを作成することが同意されれば, 日米協力研究を実施するとの方針を決定した.

この要領の中で, クリニカルトライアル実施期間（1年間）, 目的, 適応症, 治療方針, 治療条件, 効果の判定基準, 副作用（急性および後期）の判定基準, 治療実施についての種々の取決め（たとえば主治医と紹介医の関係, 責任の所在）, 治療成績の評価は前記治療委員会が

表 3 速中性子線治療の実施に当たって, 共同利用, 共同研究を必要とする理由（梅垣）

1. 速中性子線治療の適応を早く定める必要がある.
2. 治療成績を統計的に評価するためには, 共通の治療方針で一定数以上の症例を治療し, 対照症例の成績と比較する必要がある. 必要とされる症例数は次のようである.
 

15%の改善（または悪化）で	100例
10%                    "                    "	200例
7%                       "                    "	500例
3. 放医研病院の実績は, 治療症例数1年当たり220例程度であり, その速中性子線治療の適応は1/10程度であり, このままでは治療成績の評価は不可能である.
4. 海外でも速中性子線治療共同研究（トライアル）の計画があり, 日本も一本化して参加することが望ましい.

行うこと, 成績の Follow-up のため病歴情報処理システムと, プロトコール記入事項などが詳細に決定された.

1976年8月：日米癌協力研究事業「高 LET 放射線治療部会」第2回セミナーが米国 Berkeley において開催, 協力研究方針を再確認した. その他 Tumor Localization Workshop を Berkeley で開催. また同所で15~17日の3日間にわたる Particle Therapy Conference (Part II) が American College of Radiology 主催で開催され, 日本から日米セミナー出席者9名が参加した. その後 Stanford 大学, Los Alamos Meson Physics Facility (LAMPF), Fermi National Accelerator Laboratory (FNAL), Harvard 大学 (Massachusetts General 病院) および Tri-University Meson Facility (TRIUMF) を見学し, 米国およびカナダの粒子線治療施設の現状を詳細に見学した（詳細は10月28日国際粒子線治療会議報告会（主催放医研など）で報告）.

11月：医科研サイクロトロン治療開始.

以上のように, 日本における速中性子線治療クリニカルトライアルは, 日米癌協力研究事業および文部省の総合研究班をその両輪として進められ, またその成績の詳細は毎年3~4回に開催される速中性子線治療委員会での詳細な症例検討を通じて行われている. ちなみに <sup>252</sup>Cf については, 近く癌研および, 慶大において Afterloading Unit の試作, 改良が企画されており, また新しい線源 afterloading cell seed も近く輸入（貸与）される予定である. 東北大学においても現在 AVF サイクロトロン（トムソン CFS 社 680型）が建設中であり, 来年度から biomedical 用に利用されるとのことである.

## 2. クリニカルトライアルの問題点

クリニカルトライアルが成功するためには、治療適応患者の選択と紹介、能率的な集中治療対策の決定、治療実施および成績評価のための関係者の協力態勢が前提となる。次に問題点の2～3について述べる。

### 1) 共通プロトコルの作成作業

a) 適応症の選定：日米間の協力研究は、それぞれ両国の pilot study の結果を照合して、同じ適応症を選択することから始まるが、さらにその内訳の詳細（腫瘍の種類、部位、病期、組織像）を協定する必要がある。

b) 治療照射条件を一定にすること：このためには日米両国のサイクロトロン間のビーム間の較正係数を決定し、同じ生物学的線量で照射することが前提となる。前述したように日米間線量比較は過去2年間に日米の下記5名の物理学者の交換によつて相互測定が行われ、来年度に最終結論が出される予定である。また放射線生物学的測定は米国側の下記7名の学者によつて行われ、来年度のセミナーにおいて最終結果がまとめられる予定である。

物理関係：Dr. P. Almond および Dr. J. Smathers (以上 M.D. Anderson 病院), Dr. H. Bichsel (Washington 大学), 平岡武君 (放医研), 伊藤彬博士 (医科研)。

生物関係：Dr. R. U (Duke 大学, chinese hamster ovary cell 他4種類), Dr. R. Withers (M.D. Anderson 病院, マウス jejunal crypt 細胞), Dr. E. Hall (Columbia 大学, V 79 細胞), Dr. R. Meyn (George Washington 大学, CHO 細胞), Dr. J. Rasey (Washington 大学, マウス皮膚), Dr. P. Todd (Pennsylvania 州大学, T-1 kidney 細胞), Dr. J. Geraci (Washington 大学, マウス睾丸重量・体重減少および DNA 含有量)。

上記の相互比較は、それぞれのビームについて同一人が同一の測定機器あるいは同一の細胞系を使用し、同一条件下で測定をする点に特徴がある。ちなみに Jejunal crypt 細胞, V 79 細胞, CHO 細胞, マウス睾丸, 体重減少は、すでに米国内の3つのサイクロトロン施設 (Washington 大学, Naval Research Laboratory, Texas A & M 大学) および英国の Hammersmith 病院の線量比較測定に利用されその有効性が確かめられている。その他の具体的な問題の1～2について追加すると、たとえば日米間の各施設間の治療条件の差がある。子宮頸癌照射の場合、体外照射条件は同一にすることが可能であるが、腔内照射の場合、米国においては Ra による低線量率照射が行われているのに対して、日本においては Ralstron による高線量率照射が普通行われているなど

ある。

また、エネルギーの差 (深部百分率の差) による適応症の選択や、マシントイムによる時間的線量配分の差の問題をどう調整するか (すなわち治療条件のオプションの数) などの問題がある。

c) 照射治療条件とその選択：X線コントロール群に対し、速中性子線照射群にはそのオプションとして、N 単独群, N+X 混合群, N ブースト照射群があり、それぞれに対して各照射線量と種々な時間的配分が考えられる。これをなるべく少数に限定し、有意な成績を早く得ることがきわめて重要となつてくる。またこの際の線量評価に対しては、TDF 法 (Time, dose and fractionation factor) を採用することが、各オプション間の当価線量を比較し得て、便利であろうとの提案が日本側から提出されている。

d) 共通のプロトコル記載項目：比較の基準とその段階数を一定とし、Follow-up の項目、時期など画一化することは相互の成績の比較に便利である。

### 2) クリニカルトライアルの目標

本年から開始された米国のクリニカルトライアルにおいては、5%の危険率で有意の差の改善を3～5年以内の期間に得ることを目標として、期待生存率、生存月数および症例数を各部位ごとに定めている。たとえば子宮頸癌および頭頸部癌については、2年生存率をほぼ2倍に改善することを目標にしているが、そのさいに必要な患者数は各 option ごとに60～70名と計算されている。生存率いかんによつては数年以上かかることも考えられよう。

### 3) ランドマイゼーションの方法

#### 4) 患者の同意

3) と 4) とは相互に密接した問題であり、これが解決されなければ理想的な比較は不可能であろう。この際コントロール群の考え方 (現時点において最良の条件下での成績を対照とすべきと考えられている)、具体的な選択方法、コントロールスタディに参加する機関および医師 (専門医) の選定なども問題となろう。これらは前述した治療研究委員会で討議解決する必要がある。

## 3. 米国における randomized clinical trial

### 1) 速中性子線外部照射の場合

Washington 大学, Naval Research Laboratory, TAMVEC および近い将来 Fermi 国立研究所が参加, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) が実施に当たるもので、明年から開始される予定である。治療条件は、X線コントロールの他、速中性子線単独、混合、ブースト照射の3つのオプション (この中1～3を選択

表 4 RTOG 76-09-10. Protocol for Neutron Therapy Carcinoma of the Head and Neck Region (Operable Patients)

S T R A T I F Y	Region	R A N D O M I Z E	
	Oral Cavity		
	Oropharynx		A. Neutrons 6600~7400 rad/6 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> -8 wks.*
	Hypopharynx		B. Mixed (3 photons, 2 neutrons fx/wk) 6600~7400 rad eq/6 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> -8 wk.**
	Surpaglottic Larynx		C. Neutrons pre op+surgery 5000 rad eq/5-5 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> wks.*
	Extent of primary T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub>		D. Photons pre op+surgery rad/5-5 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> wks.
	Institution		

T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and any N except N<sub>3</sub>A

1. Photons 180~200 rad/fraction. 5 fractions/wk.
2. Neutrons 4 fractions/wk. 900~1000 rad eq/wk.

\* at least 90% of treatment with neutrons  
\*\* at least 30% of treatment with neutrons

A facility may choose two, three or four options, but all must include option D.

表 5 RTOG 76-08. Carcinoma of the Uterine Cervix

S T R A T I F Y	Stage	R A N D O M I Z E	
	IIIA		Total pelvis treatment:
	IIIB		A. Photons only: 5000 rad/5-5 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> wks.
	IVA		B. Mixed: 5000 rad equivalent/5-5 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> wks. 3 photon-2 neutron fractions/wk.
	Paraaortic Nodes on lymphangiogram		C. Photons: 3000 rad/3-3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> weeks. then Neutrons: 2000 rad equivalent/2 wks.
	Negative		D. Neutrons only: 5000 rad equivalent/5-5 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> wks.
	Equivocable		
Institution			

1. All randomizations to be followed by intracavitary radium  
4000~5000 mg-hrs. with a Fletcher applicator or  
3000~4000 rad at 2 cm lateral to the cervical canal using other applicators.
2. Or if intracavitary radium not possible, 1000~1600 rad or rad equivalent boost using randomized modality (neutrons for randomization C)
3. Field size-mid L5 to 2 cm below known disease (at least mid obturator foramen)
4. Photons: 180~200 rad/fraction (900~1000 rad/wk); 5 fractions/wk.

しうる)に従って同一条件で照射される。ただし照射線量は相対的 RBE 値に従って、Washington 大学のそれが他の場合より10%小さくなっている。

適応症として次の4つが選択されている。

- i 悪性グリオーマ Grade IIIおよびIV
- ii 口腔・咽頭・喉頭扁平上皮癌 T<sub>2</sub>-T<sub>4</sub>, N<sub>0</sub>-N<sub>3</sub>
- iii 同上(ただし手術不能例 N<sub>3</sub>Aを除く)
- iv 子宮頸癌 III A, III B, IV A

ちなみに全体のクリニカルトライアルのCoordinationには、Dr. S. Kramer (Thomas Jefferson 大学教授)が

当たっている。

参考のために、ii と iii の照射条件を表 4, 5 に示す。

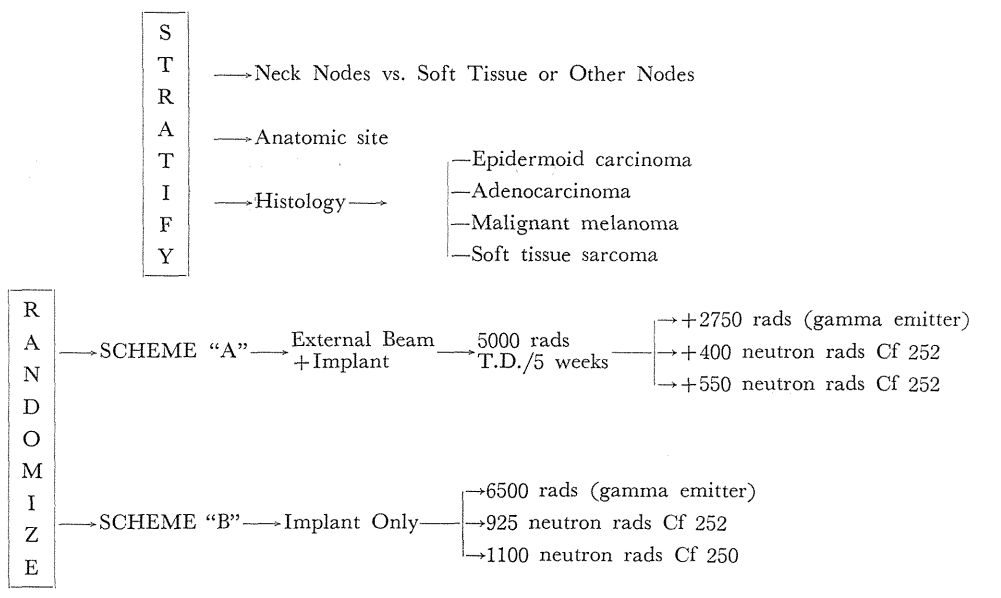
2) <sup>252</sup>Cf の場合

昨年4月、Dr. H.G. Seydel (Jefferson Medical College 教授, Thomas Jefferson 大学)によつて、次の対象について <sup>252</sup>Californium プロトコールが作成された(表6)。

- i リンパ節または軟部組織遠隔転移
- ii リンパ節または軟部組織術後再発

ちなみに組織内照射成績は、<sup>226</sup>Ra 針, <sup>192</sup>Ir wire のそ

表 6 RTOG. D<sub>3</sub>-0375 Californiom 252 Protocol



れと比較されるが、刺入方法は腫瘍の大きさにより1～2列でもまた volume 配列のいずれでもよく、target volume (腫瘍の大きさに5 mmの皮をかぶせた大きさ)が均等照射されることが前提で、それぞれの場合について三次元の線量分布図をコンピュータによつて作成する。照射線量は Ra γ線6000 rad/約7日と生物学的等価線量として、中性子線量として約800 rad/約7日を計画照射するよう提案されており、以上の条件に近いものが120組集められる予定になっている。

目標は局所治癒率25%以上の向上、または3年後を一応の期限としているが、成績いかんによつて、また後期障害の観察のためには、プロトコルの変更も当然考慮

される。

3) (付) ヨーロッパ対癌連合の計画の対象

- i メラノーマ
- ii リンパ節転移癌
- iii 骨肉腫
- iv 軟部組織肉腫
- v 下咽頭癌

日本においても1977年度から子宮癌の日本共同クリニカルトライアルに参加できるよう準備中であり、1977年の日米セミナーにおいてその細目が決定されるであろう。

# 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

恒元 博\* 梅垣洋一郎\* 森田 新六\*  
 荒居 竜雄\*\* 浦野 宗保\* 栗栖 明\*\*  
 川崎 勝弘\*\*\* 平岡 武\*\*\* 星野 一雄\*\*\*  
 稲田 哲雄\*\*\* 久津谷 譲\* 岡崎 実\*\*  
 熊谷 和正\*\*

## 緒 言

速中性子線による臨床トライアルは1968年、Hamme-smith 病院 (英国) において再開され、米国においては MD. Anderson 病院を中心とした5施設、欧州ではさらに数カ所の施設におけるトライアルが進行中である。

日本では、1975年11月28日、放射線医学総合研究所 (NIRS) において、それより約1年遅れて東京大学医科学研究所においてそれぞれ速中性子線治療、臨床トライアルが開始された。

これらの臨床トライアルの目的は、すでに実験的に明らかにされている速中性子線の生物学的性質、すなわち Oxygen enhancement ratio (OER) がX線よりも低いこと、そして、細胞に対する Sublethal damage よりの回復がX線よりも損われること、などが、実際の放射線治療に与える利益と損失を検討して、その治療方針を定めることにある。すでに、Stone<sup>1)</sup>によつて、1930年後半に実施された最初の速中性子線治療が、late effect のために中止された苦い経験を2度と繰り返さないためにも、適切な治療技術を確立することも重要な課題である。

放医研における1年間の臨床経験に基づき速中性子線治療の適応について検討する。

## 1. 臨床トライアルの方法

臨床トライアルを開始するのに先立つて、放医研速中性子線治療研究計画 (第1次クリニカルトライアル要領)<sup>2)</sup> を定め、その方針に従つて治療を行つた。

## 1) 速中性子源

放医研サイクロトロンより得られた30MeV d-Be 中性子線を用いて治療を行つた。速中性子線は垂直ビームとして得られ、その線量率は TSD 200 cm, 11.4×11.4 cm の照射野、ビーム current 30  $\mu$ A において 40 rad/min である。

治療ビームが垂直であることは、患者の Setting-up の再現性保持に役立ち、左右8対の純鉄製補助絞り機構とタングステン、ブロックによる shadow tray の併用により、不整形照射野の設定が容易となつた他、シュミレーターによるX線撮影と治療ビームによる二重曝射が共に操作室から遠隔操作できるように設計された治療システムにより、治療の能率と治療の照合が容易となつた。

## 2) 線量配分と治療スケジュール

基本的に3種類の治療スケジュールを定めた。表1に示すように中性子線単独治療 (Neutron only), Photon beam と中性子線との併用治療 (Mixed beam), 中性子線による boost 治療が準備され、症例によりそれぞれ活用された。各スケジュールごとの治療線量は中性子線については Field<sup>3)</sup>による提唱、Photon beam については Ellis<sup>4)</sup>による nominal single dose (NSD) の計算式を用いた。

しかし、これら NSD 値の計算は、各 fraction dose がそれぞれ等しく、照射間隔が均一な場合の適用を原則としていて、mixed beam のように、中性子線と Photon beam の特徴を生かす治療には適用できない。そこで、Orton<sup>5)</sup> の提唱による、time dose fractionation factor (TDF) を線量効果比較のために導入し、photon beam, および中性子線によつて full tolerance dose が与えられた場合の RBE の値 1.8 として、各スケジュールの効果比較を企図した。

\* 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



表 1 Treatment Schedules for Fast Neutron Therapy

I. Fast Neutron Only:

- a) 130 rad×12 fractions/4 weeks (NSD<sub>n</sub>: 991 ret)
- b) 107 rad×15 fractions/5 weeks ( // : 977 ret)
- c) 90 rad×18 fractions/6 weeks ( // : 965 ret)

II. Mixed Beam:

	Mon.	Tue.	Wed.	Thu.	Fri.	Sat.
Radiation	N	X	X	X	N	
Dose	80	170	170	170	80	
	5 weeks.....NSD <sub>x</sub> : 1539 ret, equivalent.					
	6 weeks: ... // : 1763 ret, equivalent.					

III. Fast Neutron Boost:

Several fractions of fast neutron beam, 80~100 rad, are irradiated, depending on the tolerance doses of normal tissues.

$$NSD(n): TD \times N^{-0.04} \times T^{-0.11}$$

$$NSD(x): TD \times N^{-0.24} \times T^{-0.11}$$

表 2 Relationship between the NSD and the TDF at full tolerance (TDF<sub>tol</sub>)

$$NSD = (TDF_{tol} 10^3)^A$$

$$TDF_{tol} = NSD^{1/A} 10^{-3}$$

Full tolerance dose を与えた時の NSD と TDF 値の関係は、表 2 のとおりである<sup>6)</sup>。中性子線単独治療は治療期間 4 週を基本としたが、症例によつて、5, 6 週間の治療を許可することにした。

mixed beam 治療は、原則として、月、金曜日に中性子線 80 rad を照射し、火、水、木の 3 日間は photon beam 170 rad を与えることとした。この場合、5 週間で photon beam の 1539 ret, 6 週間で 1763 ret に相当する線量が与えられることとなる。

Neutron boost 治療は、Photon beam で 4000~5000 rad 照射後に中性子線を追加照射する方法で、80~100 rad を 1 fraction として、週 3 回の照射スケジュールで local control を期待し、2 週間の照射期間を原則とした。

3) 治療効果の判定

治療効果を判定するために、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 を採用した。表 3 は早期反応、表 4 は晩期反応スコアをそれぞれ示す。

正常組織についてのスコア記載原則を示せば以下のと

表 3 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
Lung:	1) No change
	2) Pneumonitis without clinical symptoms
	3) Pneumonitis with slight clinical symptoms
	4) Pneumonitis with severe clinical symptoms
	5) Fetal pneumonitis

表 4 Late Effect Scores for Evaluation of Fast Neutron Therapy

Tumor:	1) Complete disappearance
	2) In complete disappearance
	3) Residual but non growing tumor
	4) Residual and slowly growing tumor
	5) Rapidly growing tumor
Skin or Mucous membrane:	1) No change
	2) Dryness
	3) Atrophy
	4) Ulceration
	5) Incurable ulceration
Lung:	1) No change
	2) Fibrosis with no clinical symptom
	3) Fibrosis with clinical symptom
	4) Severe pneumonitis
	5) Fetal pneumonitis

おりとなる。

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. 治療によつて回復可能な程度の障害。

表 5 Diseases for Clinical Trial with Fast Neutrons (NIRS)

Malignant melanoma
Soft tissue sarcomas
Bone tumors (Osteosarcoma)
Ca. of the sarivery glands, including residual tumors after surgery.
Ca. of the cardia
Head and Neck tumors, Ca. of the larynx (T-3)
Ca. of the oral cavity, oropharynx, nasopharynx (T-3)
Ca. of the hypopharynx (T-2, or T-3)
Ca. of the paranasal cavity, excluding reticulum cell sarcoma
Ca. of the lung, Pancoast tumor etc.
Ca. of the prostate (T-, or T-4)
Ca. of the uterine cervix (T-3)
Ca. of the urinary bladder (T-3) (Brain tumors)

Patients with remote metastasis are excluded from this trial.

5. 回復不可能な障害.

腫瘍の効果判定基準は表に示すとおりである. 治療開始より治療終了後2ヵ月までを早期反応として記載し, それ以後の経過は晩期反応とした.

4) 治療対象疾患

治療対象として, 放射線抵抗性腫瘍, および T<sub>3</sub> を中心とした腫瘍, すなわち放射線治療がやや力不足と考えられていた, いわゆる local advanced tumor を選んだ. 放射線抵抗性腫瘍は, 本来症例数が少なく, トライアルに含めることが問題となつたが, 中性子線の治療効果を確かめる上で重要だと判断し, トライアルの対象として選択された.

表5は, これらの疾患のリストアップである. 遠隔転

表 6 Sites of the Tumors and Number of the Patients Treated with NIRS Cyclotron

Gynecological tumors	30(10)*
Ca. of the uterine cervix	24(8)
Ca. of the ovari	6(2)
Osteosarcomas	16(5)
Ca. of the lung	11
Malignant melanomas	12(2)
Head & Neck tumors	14(8)
Ca. of the urinary bladder and prostate	5(1)
Ca. of the stomach	3(1)
Brain tumors, astrocytoma	2
Ca. of the breast	3(2)
Ca. of the skin	2
Others	8(4)
Total	106(33)

(November, 1975...October, 1976)

\* ( ) shows the number of the patients suffering from the recurrent or metastatic tumors.

移を有する患者は原則として, このトライアルより除外した.

2. 結 果

昭和50年11月28日より昭和51年10月までに106名の患者について速中性子線治療を行つた(表6). 106名中33名は再発症例である.

女性性器癌が30名と, 全治療患者の約1/3を占め, 次に骨肉腫16名, 頭頸部腫瘍14名, 悪性黒色腫12名, 肺癌, その他の順となる. 脳腫瘍は, 治療開始の初期には, 中性子線治療対象とすることに消極的な意見が強かつたが, grade の悪い astrocytoma の治療は悪性腫瘍治療体系の中で重要と考え, 治療対象に含めることにした. 昭和51年7月末日までに治療が終了し, 2ヵ月以上経過を追及できた91例について, 早期反応を中心に治療

表 7 Treatment Results of Fast Neutron Beams at NIRS Hospital (November, 1975-July, 1976.)

	No. of Patients	Response of Tumors			Early Reaction		
		Local control (1)	Decreasing (2)	Residual (3)	Mild (2)	Moderate (3)	Severe (4)
Neutron only	40	8	14*	18	10	19	11
Mixed beam	29	16	7	6	6	19	4
Neutron boost	22	11	3	8	9	12	1
	91	35	24	32	25	50	16

\* In 3 patients, surgical procedures were applied. Another one patient received a interstitial irradiation of 252-Cf sources at Cancer Research Hospital.

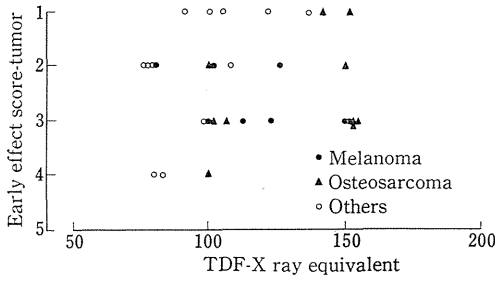


図1 Relationship between TDF and Response of Tumor (October, 1976: NIRS)

成績を集計したのが表7である。

まず、local control rateを各治療法別に調査すると、Neutron only では8/40, mixed beam 16/29, そして Neutron boost が11/22となり、91名中35名が local control と判定された。Neutron only 群の治療成績が他の2群より一見劣っている理由は、図1に示したとおり、悪性黒色腫、そして骨肉腫が主としてこの治療群に含められたためと考えられる。これらの腫瘍の local control は、標準的な治療線量 (TDF=100, x-ray equivalent) によつてもかなり困難なことを示しているが、骨肉腫症

例においては、さらに線量を増加することによつて治療効果をあげ得ることも明らかになった。

すなわち、治療終了後の病理組織像を確かめることができた6例中3例に active な腫瘍細胞が認められなかったが、この3例中2例はX線相当の TDF 値は150を示し、その1例にかなり強い皮膚反応が出現し、皮膚萎縮もみとめられ、その反応は late reaction score の3に相当する。他の症例の TDF 値はX線相当136であり、治療線量は1670 rad/11 fractions/24 days であった。TDF 値がX線相当で100前後では未だかなり active な腫瘍細胞が残存しているようである。

以上の治療結果を参考にして、骨肉腫に対する治療方針を多少修正し、X線相当120~130の TDF 値を与えることにした。

骨肉腫の治療方針は、化学療法剤による local infusion に引きつづいて放射線治療を行い、もし遠隔転移がなければ late amputation により治癒を期待する方針がとられている。しかし、この場合、正常組織の耐容線量をはるかに超えた線量が照射される傾向にあり、障害のため、止むを得ず amputation しなければならないことがある。

速中性子線によつて、正常組織耐容線量に近い線量で

表8 A List of the Patients Suffering from Malignant Melanoma Treated with Fast Neutrons (NIRS, November, 1976.)

1) Primary Cases:

A) Radiation Therapy, which was considered to be the first choice.

Code	Age	Sex	Site	Schedule	Radiation Dose		Early Reaction	
					X-rays	Neutrons	Skin	Tumor
50461	32	M	Ear lobe	Neutron	—	1690/13/27	3	3*
50622	51	F	Nasal cavity	//	—	1712/16/41	3	2*
50173	69	F	Hard palate	//	2050/ 9/17	1260/ 9/20	3	4
50715	74	M	Sole	//	—	1810/14/29	5	3*
50874	75	F	Hard palate	//	—	1330/11/25	3	2
50885	39	F	Oral cavity	//	—	1560/12/27	4	2
50550	53	M	Sole	Boost	4000/20/29	400/ 2/ 4	2	1
50875	38	M	Nasal cavity	//	4085/20/24	520/ 4/ 9	2	1#

B) Post-Operative Irradiation:

50818	75	M	Maxillar sinus	Boost	2200/11/	1100/10/21	3	1
50779	73	F	Rectum	Mixed	2550/15/29	800/10/29	3	1

\*: Surgical procedures were applied after radiation therapy.

#: 252-Cf irradiation was also applied as a brachitherapy.

2) Recurrent Cases:

50635	27	M	Thigh	Neutron	—	1569/12/27	3	3
50695	66	M	Skin	//	—	2155/17/38	3	3

表9 CA. of the Head & Neck, Treated with 30 MeV (d-Be) Neutrons (NIRS)  
(November, 1975-July, 1976)

Code	Age	Sex	Site	RT	Radiation Dose		TDF* NSD	Early Reaction	
					X-rays	Neutrons		Skin	Tumor
50646	37	M	Tongue T <sub>2</sub> N <sub>3</sub> M <sub>1</sub>	N	2000/10/12	1370/ 3/ 7	108 1872	4	2→1
50673	61	M	Larynx T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	N		1752/19/52	105 1890	3	1→3#
50716	72	F	Cervical esophagus	B	3300/22/30	1280/12/25	118 1990	3	3→2
50827	50	M	FOM T <sub>3</sub> N <sub>3</sub> M <sub>0</sub>	B	5200/26/40	880/ 8/16	124 2089	3	2
58845	58	F	Tongue T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	N		1040/ 8/19	60 705	3	2→1†
50933	39	F	Tonsil T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	M	3600/18/26	780/ 6/13	101 1792	4	1→1

\*: X-ray equivalent.

#: A total laryngectomy was performed.

†: A interstitial irradiation was applied following external radiation therapy.

(November, 1976.)

治療が完了し、それが患者の治癒に、また社会復帰に役立てば幸いである。

悪性黒色腫の12例が速中性子線治療を受けた。それらの患者のなかの8例に最初に放射線治療が試みられ、その他に、術後照射2例、再発2例が含まれている(表8)。最初の治療群のなかで、速中性子線単独治療を行った6例についての結果では、治療終了時になお腫瘍が残存するものがあり、耳介(右)、鼻腔(左)、足趾に原発した症例は、いずれも手術が局所治癒のために必要であった。Boost治療を行った2例はいずれも健在であり、局所は治癒状態にある。悪性黒色腫が再発した場合は、その症状は常に aggressive で、速中性子線治療の対象となり得ない。

悪性黒色腫に対する中性子線の boost 治療が局所治癒のために効果的であった反面、期待した効果の得られなかつた症例もある。その理由に腫瘍の進展度とともに病理組織像の相違が考えられる。2 MeV 中性子線による治療経験では、epitheroid cell type の黒色腫は速中性子線に対してもなおかなりの抵抗性を示すようである<sup>7)</sup>。すでに述べたとおり、腫瘍が比較的限局し、速中性子線治療後腫瘍が残存した場合には en bloc に切除することも重要な治療方針の1つであると考えている。

頭頸部腫瘍の治療は T<sub>3</sub> 症例が中心となつたが、表9に示すとおり、速中性子線治療後に組織内照射、あるいは手術が必要な場合があつた。頭頸部癌の治療に関しての外科側との打合わせで、再発した場合の手術が容易であるようにとの要求もあつた。頭頸部腫瘍の速中性子線治療の場合にも手術、およびその他の技術が不可欠であ

り、中性子線照射により過度の障害を招かぬように、線量ならびに切替の時期を誤つてはならない。

肺癌の T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> 症例に対する照射野はかなり広くとらねばならないので mixed beam 治療を主とした。表10に示したとおり、腺癌症例を local control できること、典型的な pancoast type の腫瘍(50902)についても効果を期待できることがわかつた。しかし、組織型が腺癌である肺癌症例に対しては Chemotherapy による全身の対策が必要であり、その方法は late effect の評価とともに検討されなければならない。

膀胱癌を mixed beam 治療した結果では、T<sub>4</sub> 腫瘍に対する中性子線治療には大きな期待は持てそうになく、T<sub>3</sub> 症例が主たる対象となるだろう(表11)。

M.D. Anderson 病院における経験では、前立腺癌に対する mixed beam 治療に期待が持てそうであつた<sup>8)</sup>。放医研においては未だ1例の臨床経験であり、今後の症例蓄積に待たねばならない。

女性性器癌、とくに子宮頸癌 T<sub>3</sub>N×M<sub>0</sub> の bulky type に対する mixed beam 治療に期待が持てた。治療の詳細は森田<sup>9)</sup>の報告にゆずる。

火傷を母地として発生した皮膚癌2例について中性子線単独治療を行った。頭頂部に病巣を有する47歳の男性は、治療開始時に、すでに骨破壊が著しかつたものの、最終的に硬脳膜の破損に引きつづく頭蓋内合併症のために死亡し、また、右下腿下部に腫瘍のあつた症例は、治療後の創傷治癒が不良である。すなわち、修復機能が不良な組織を背景に発生した腫瘍の、治療後の創傷治癒は、速中性子線のみ責任とは思えないが、不良であつ

表 10 CA. of the Lung, Treated with 30 MeV d-Be Neutrons (NIRS)  
(November, 1975-July, 1976.)

Code	Age	Sex	Site	RT	Radiation dose		TDF* NSD	Early reaction	
					X-rays	Neutrons		Skin	Tumor
50572	69	M	Sq. cell T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	M	2550/15/	800/10/	80 1540	2	3
50742	58	M	Sq. cell T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	M	4130/22/	1030/10/	125 2061	2	3→2
50812	65	M	Papil. Ad T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub>	M	850/ 5/	1396/14/	94 1717	4	3
50902	61	M	Sq. cell T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub>	M	4600/20/37	640/ 8/17	120 2002	4	2→1
50866	63	M	9993 T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	M	2280/12/43	910/12/45	84 1595	3	2
50792	73	F	Ad. Ca. T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	M	5000/25/39	400/ 5/10	110 1896	2	1→1
50867	49	F	Ad. Ca. T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	M	2400/12/34	960/12/29	92 1686	3	1→1
50949	62	M	Ad. Ca. T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub>	M	4910/25/39	550/ 5/10	108 1870	3	2→1
50460	71	M	Ad. Ca. Post. Op.	B	6150/21/51	200/ 2/ 5	119 1986	3	2→1

\* : X-ray equivalent dose.

(November, 1976.)

表 11 CA. of the Urinary Tract, Treated with 30 MeVd-Be Neutrons (NIRS)  
(November, 1975-July, 1976.)

Code	Age	Sex	Site	RT	Radiation Dose		TDF* NSD	Early reaction	
					X-rays	Neutrons		Skin	Tumor
(Urinary bladder)									
50855	78	M	Bladder T <sub>3</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	M	3060/18/36	800/10/29	88 1645	3	2→1
50524	64	F	Bladder T <sub>4</sub> N <sub>x</sub> M <sub>0</sub>	M	4800/24/47	600/ 6/21	109 1881	2	3→1
50821	71	M	Bladder Rec.	M	3000/10/	1050/10/21	107 1865	3	3→1
50695	49	F	Bladder T <sub>4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	M	2380/15/36	800/10/29	77 1501	3	3→2
(Prostate)									
50766	77	M	Prostate	N	—	1560/12/26	100 1800	3	2

\* : X-ray equivalent dose.

(November, 1976.)

た。

胃痛, 脳腫瘍, 軟部組織腫瘍, その他については, 未だ症例が少なく, その速中性子線治療効果の判定は今後  
に待たねばならない。

### 3. 討 論

現在, すでに1000例に近い患者の速中性子線治療臨床

トライアルが欧米において実施されている。その主要な治療成績を1951年9月14~17日間, Berkeley市において開かれた“An International Conference Particle and Radiation Therapy II”より取り上げると次のようである。

Catterall<sup>10)</sup>によると, Hammersmith 病院の MRC Cyclotron より得られた 16 MeVd→Be 中性子線を用い

て治療した結果では、頭頸部進行癌の局所治癒 complete regression を1976年までの治療症例について調査すると中性子線では55/71, Photon beam では27/63となり、反面、再発は中性子線1, Photon beam 15と、中性子線治療の治療成績が Photon beam よりも良好である。同様の結果は Buccal mucosa 腫瘍についても認められ、中性子線では15/19, Photon beam では7/19の complete regression が得られ、再発は中性子線治療について0, Photon beam に3例出現している。唾液腺腫瘍についても速中性子線治療によつて16/17の complete regression とのことであつた。MRCにおけるトライアルでは、速中性子線治療成績が photon beam を上廻つているのが特徴である。

Hussey<sup>11)</sup>によると、M.D. Anderson 病院における stage III<sub>B</sub>-IV<sub>A</sub> 子宮頸癌の治療成績は mixed beam 治療が他の治療法よりすぐれている。その理由の1つに、側方より22 MV photon beam を併用する固定4門照射を採用することによつて、線量分布が改善できたことをあげたが、daily fractionation による効果も欠かせないとのことであつた。

Parker<sup>12)</sup>によると、頸部の fixed node の41%が local control できたとのことである。また Hussey<sup>13)</sup>による1975年の報告では、米国における施設の頭頸部腫瘍103例中43例が local control (Complication 9例) されたとのことで、MRC より成績はやや劣る。

Glioblastoma multiforme に対する中性子線の全脳照射治療については、治療成績に疑問があり<sup>12,14)</sup>、boost 治療に方針が変更された。

Breuer<sup>15)</sup>、Eichhorn<sup>16)</sup>によつて報告された肺癌の治療成績によると、Telecobalt 単独治療では、それぞれ33, 16%の local control rate であるのに、mixed beam では54, 48%と control rate は改善し、中性子線治療後に Telecobalt 治療をするより、中性子線を boost 治療した場合の local control rate はやや良好である。

以上の治療成績は、中性子線治療を導入することによつて、とくに local advanced tumor の local control rate が改善される可能性のあることを示しているが、なお検討すべき問題がある。

それは治療による後期障害がどのように評価されるかにかかっている。M.R.C. の16 MeV d→Be 中性子線治療では、1700 rad/12 fractions/26 days の線量を超えると complication の発生が増え、M.D. Anderson 病院の50 MeV d→Be 中性子線治療においては、2000 rad/6 weeks 以下になると治療の失敗が、2100 rad/6.5 weeks 以上となると complication が増加するとされ、至適線量域が狭いことが、速中性子線治療のさげがたい特質のよ

うである。

治療技術、とくに線量配分が MRC と米国グループとで異なり、前者が週3回の照射、後者は daily fractionation を基準としているとはいえ、MRC における頭頸部治療成績が米国よりわずかながらすぐれていることに関して、現在のところ説得力のある原因は提示されていない。しかしながら、中性子線の分割数を増すほど photon beam に対する RBE が大きくなることはすでに明らかな事実であり、いずれの線量配分が適切であるかは、長期の follow-up 研究に待たねばならないであろう。

反面、重要臓器が含まれるか、あるいは広い照射野を必要とする場合には、mixed beam の方が障害を大きくしない点で有利と考えている。

高 LET 放射線治療の真価は Bragg peak radiation の登場によつて発揮されるであろうが、それには治療装置として容易に受け入れられる機器開発と、それに伴つた診断技術の導入が必要であり、当面の数年~10年間は中性子線が高 LET 放射線源として使用されざるを得ないだろう。この状況下においては、適応を定めて、2度と同じ失敗を繰り返さない慎重な治療姿勢が速中性子線治療にとつて必要である。

## 結 論

(1) 放医研サイクロトロン<sup>17)</sup>の30 MeV d→Be 中性子線を使用して、昭和50年11月より51年10月までに106名の患者を治療した。51年7月までに治療を終了した91名の local control rate は35/91であつた。

(2) 中性子線単独治療群には主として骨肉腫、悪性黒色腫などの放射線抵抗腫瘍が含まれ、その治療結果は photon beam にまさるものの、外科手術が local control のために必要な場合がある。

(3) mixed beam, および boost 治療を含めて、中性子線治療は local advanced tumor の治療に効果的である。

(4) 治療による late effect の検討を重点に follow up をつづけ、線量配分と適応の選択を間違えないようにしなければならない。

## 文 献

- 1) Stone, R.S.: Neutron therapy and specific ionization. *Am. J. Roentgenol.*, **59**: 771~785, 1948.
- 2) 放射線医部総合研究所, 速中性子線治療研究計画 (第1次クリニカルトライアル要領), 昭和51年11月1日.
- 3) Field, S.B.: The Ellis formula for X-rays and

- fast neutrons. *Brit. J. Radiol.*, **45**, 315~317, 1972.
- 4) Ellis, F.: The relationship of biological effects to dose-time-fractionation factors in radiotherapy. Current topics in radiation Research. Volume IV, 357~397, 1968.
  - 5) Orton, C.G & Ellis, F.: a simplification in the use of the NSD concept in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, **46**: 529~537, 1973.
  - 6) 久津谷 謙: 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**: 284~295, 1977.
  - 7) 恒元 博: 速中性子線による悪性黒色腫の治療, 48年度, 厚生省がん特別研究助成金, 川村班報告.
  - 8) Hussey, D.: Personal communication.
  - 9) 森田新六・他: 速中性子線治療, 婦人性器癌治療の適応. 癌の臨床, **23**: 327~332, 1977.
  - 10) Catterall, M.: Results of randomized and the clinical trials of fast neutrons from Medical Research Council. Cyclotron, London, Int. Nat. Conf. Particle and Radiation Therapy, II, Sept. 14~17, 1976, Berkeley, California.
  - 11) Hussy, D.: Evolution of dosage schedules in the neutron therapy pilot studies in the United States. Int. Nat. Conf. Particle and Radiation Therapy II, Sept. 14~17, 1976, Berkeley, California.
  - 12) Parker, R.G.: Preliminary clinical Results: United States program., Int. Conf. Particle and Radiation therapy II, Sept. 14~17, 1976, Berkeley, California.
  - 13) Hussy, D., Parker, R.G. & Rogers, C.C.: A preliminary report of the fast neutron therapy, pilot studies in the United States, Particle radiation therapy, Proceeding of an international workshop, Oct. 1~3, 1975, Key Biscayne, Florida, 435~450.
  - 14) Parker, R.G., Berry, H.C., Gerdes, A.J., Soronen, M.D. & Shaw, C.M.: Fast neutron beam therapy of glioblastoma multiforme. *Am. J. Roentgenol.*, **127**: 331~335, 1976.
  - 15) Breur, K.: Present state and prospects of fast particle therapy in Europe., Int. Nat. Conf. particle and Radiation therapy II, Sept. 14~17, Berkeley, California.
  - 16) Eichhorn, H.J.: Experience with combined neutron and telecobalt therapy (Investigations of bronchial Cancer)., Int Nat. Conf. Partick and Radiation Therapy. Sept. 14~17, 1976, Berkeley, California.
-

## 速中性子線治療，婦人生殖器癌の適応症について

森田 新六 荒居 竜雄 栗栖 明\*  
恒元 博 梅垣洋一郎\*\*

### はじめに

われわれは日常の放射線治療で，X線をいくら大量に局所に絞って照射してもびくともしないX線抵抗性癌や，照射終了時に臨床上是きれいに治つたかにもえても，照射後1,2カ月ですぐに局所再発してしまう難治性癌をしばしば経験する。こんなときにこれらをなんとか治そうと努力すれば，X線増感効果を意図する方法（高圧酸素法，高温度療法，増感剤併用療法など）や，X線感受性を低める腫瘍中の低酸素圧細胞の存在を苦にしない高 LET 粒子放射線を利用する方法を考えねばならないだろう。とくに最近注目されている後者には，その優れた物理的・生物学的特徴で，従来のX線とは異なつた癌治療効果があり，その中の1つである速中性子線が，すでにイギリスおよびアメリカで癌治療のクリニカルトリアルに応用されている。すぐれた治療成績も発表されている<sup>1-3)</sup>。日本で最初の放医研医用サイクロトロンは癌治療を目的に建設された世界最初のもので，他国の施設と比べてとき治療装置としての種々の利点をもっている。その1つに垂直ビーム照射がある。これはリニアックやコバルト装置ではめざらしくないことだが，サイクロトロン装置としては現在のところ世界唯一のものである。利点としては患者を臥位で照射できるので，簡単に安定性ある治療姿勢をとることができる点，下腹部臓器癌の治療では臓器の下垂が少なくなり，小腸の副作用を防止できる点などである。

従来より放医研では，婦人生殖器癌の占める割合が多く，50年11月より始まつた中性子線治療第一次クリニカルトリアルでも同様であつた。未だ症例数は少ないが，X線照射症例と比較して，速中性子線治療の適応症例を検討することは有意義と考えた。

### 1. 症 例

昭和50年11月より51年10月までに速中性子線治療を行

\* 放射線医学総合研究所病院部

\*\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

表 1 Fast Neutron Therapy (NIRS) Tumor on Female Genital Organs (Nov., 1975-Oct., 1976.)

Cases	Stage	Histology	No.
Intact Cervix Cancer	3 or 4 a	sq. c.c.	10
Intact Cervix Cancer	2 b or 3	adeno ca.	4
Recurrent C.C.		sq. c.c.	8
Ovarial Cancer	rec. rest	adeno ca.	6
Others (rec. corpus ca., leiomyosarcoma)			2
Total			30

つた婦人生殖器癌の総数は30例で，その内訳は表1に示すごとくである。すなわち3期および4期aの子宮頸癌新鮮症例（扁平上皮癌）10例，この3期症例は腫瘍の大きさが“が卵大”以上で，骨盤壁に塊状に浸潤している局所進行症例である。2期および3期の子宮頸癌（腺癌）4例，再発子宮頸癌8例，卵巣癌6例，その他（平滑筋肉腫および体癌術後再発）2例である。

### 2. 子宮頸癌（扁平上皮癌）についての検討

#### 1) 速中性子線照射方法

対向2門照射で，照射野の大きさは全骨盤腔に約15×15 cmである。治療方法はMixed beam法（X線と速中性子線の併用）とBoost法（X線照射に速中性子線を追加照射）が主である。Mixed beam法の腫瘍線量は速中性子線800 rads/10回，X線2550 rads/15回，5週間が基本である。速中性子線のRBEを3.0とするとX線相当線量で約5000 radsとなる。これにラルストロン腔内照射が1～2回加えられる。Boost法では，X線で4000 radsほど照射すると，その腫瘍のX線感受性の良し悪しを臨床上で握むことができるので，この時点で抵抗性腫瘍を組織生検などで確認して，速中性子線を300～500 rads/4～6回/1～2週間追加照射する。

#### 2) 腫瘍および臓器の早期反応（図1）

速中性子線の腫瘍および臓器に及ぼす影響を5段階のスコアで評価した。3期子宮頸癌5症例の腫瘍および



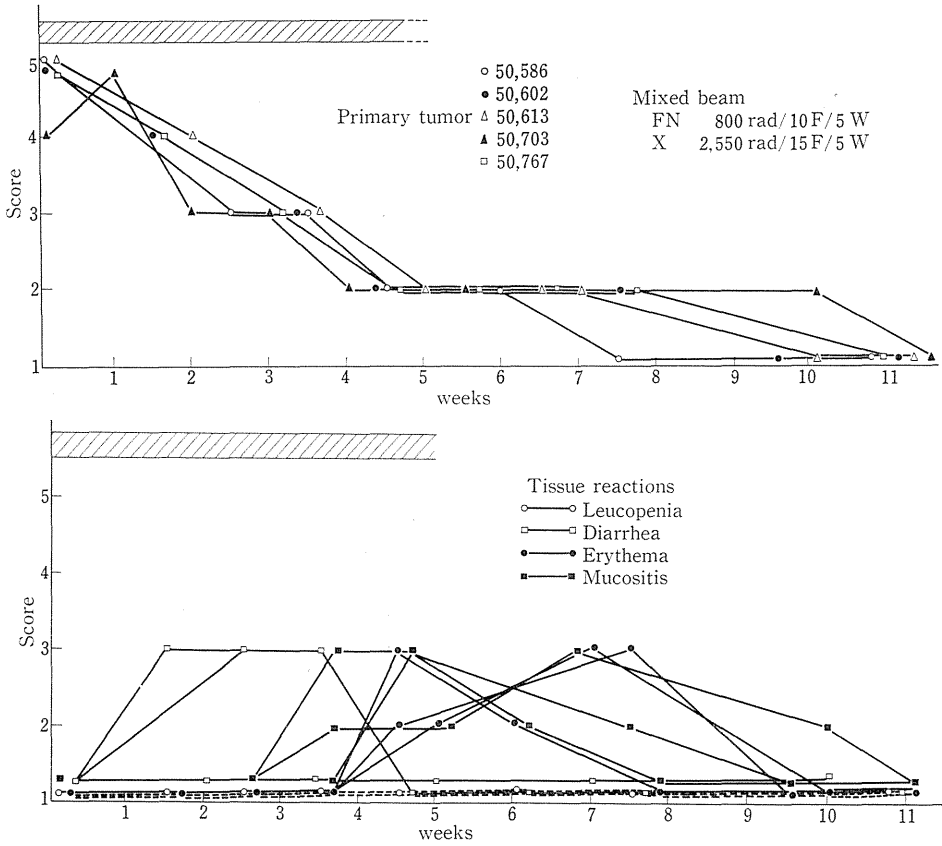


図 1 Early effect score of fast neutron therapy on previously untreated cervix cancer (Nov, 1975~July, 1976 N.I.R.S.)

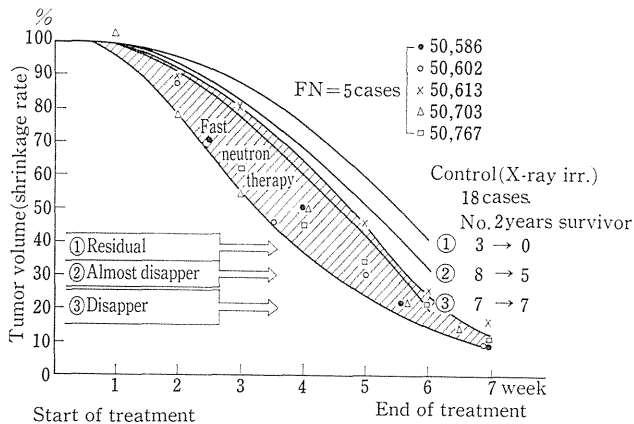


図 2 Comparison of tumor shrinkage rate between X-Ray and fast neutron on cervix cancer (S.C.C., Stage 3B) (N.I.R.S. 1976)

造血臓器、小腸、皮膚、粘膜に対する早期反応は図1に示すごとくである。上段は腫瘍の縮小状態で全例が確実に小さくなり完全に消失した。下段は臓器の早期反応で、造血器に対する影響では全例が白血球減少を示さなかつた。下痢(小腸の反応)は2~3週目に、皮膚および粘膜反応は中程度の反応が4~6週目に出現するが、これらは従来のX線照射例と比べても差がなかつた。

3) 腫瘍の縮小程度をX線対象群と比較(図2)

照射中の腫瘍の容積縮小率を2人以上の医師が診察のたびに推定してカルテに記載した。対象群として2~3年前にX線で治療した同程度の腫瘍の大きさの3期症例を選んだ。対象18症例のうち、治療終了時に腫瘍が60%しか縮小せず、腫瘍残存と考えられた3症例は一番上の①の曲線で、結果として2年生存はなしであつた。腫瘍が70%まで縮小し、ほとんど消失したと考えられた8例は②の曲線の傾向を示す。5/8が2年生存した。80%まで縮小し臨床的に腫瘍が消失したと考えられる7例は③の曲線で、7例とも2年生存している。速中性子線照射の5例は全例が③の曲線の下側の斜線の示す範囲に入り、X線でもつとも良い縮小率を示した例より、さらに良い縮小率を示した。

3. 子宮頸癌(腺癌)の検討

放医研では子宮頸癌治療の腔内照射法として昭和43年より高線量率のラルストロンを使用している。従来の治療成績は表2に示すごとくで、ラルストロン単独治療例

(対象A群)では局所再発が6例中5例あつた。対象B群では、ラルストロンに低線量率腔内照射法を加えることで局所再発をおさえることができた。しかし低線量率腔内照射法は、術者の被曝や患者の治療中の不快感など不利な点が多いので、速中性子線シリーズではこれの代りに速中性子線の外部照射を行つた。現在のところ一次治療が3/4である。局所治療失敗例は、3期で腫瘍が手拳大以上で、子宮体に腫瘍壊死潰瘍を伴っていた症例であつた。

4. 再発子宮頸癌の検討

癌の治療医にとつて再発ほど心悩まされるものはない。なんとかして治したいという心が、新しい治療法であるサイクロトロンの中性子線治療に数多くの再発癌患者が紹介されてきた理由と考える。X線治療後の再発症例をまた同じX線で治療しても、治療率は低く、ただ高度の副障害が増加するだけである。表3に再発子宮頸癌に対する放医研の成績を示した<sup>4)</sup>。対象群のうち大きな腫瘍群では、3年生存率は10.1%、障害発生率66.6%であり、小さい腫瘍群でRa針刺入や、摘出手術が可能ならば3年生存は約半数、障害発生は約1/3~1/4であつた。速中性子線シリーズは一次治療と局所改善が6/8(75%)、障害発生は5/8(66%)であつた。組織の耐容線量に余裕のない再発例に速中性子線を再照射するので、障害が多発することを覚悟しなければならぬが、少しでも局所再発率が低くなればとの期待がある。根治とは

表2 Policy and Results in the Treatment of Stage 1 and 2 Adenocarcinoma of the Cervix Uteri (NIRS, 1969~1976.)

Period	1969~1973 (control A)	1973~1975 (control B)	1976~(fast neutron series)
Treatment methodes			
Intracavitary irradiation	High dose rate only (RALSTRON)	High dose rate (RALSTRON)	High dose rate (RALSTRON)
Point A dose	2370 rads	1800 rads + Low dose rate (Cs-137, 20 mg) Point A, 2557 rads	1200 rads
External irradiation	X-Ray CS (4 cm central shielding)	X-Ray CS	FN and X (Mixed beam) WP (+CS)
Tumor dosis	5190 rads	5400 rads	FN-800 rads/10 X-2550 rads/15/5 w
Results Alive (over 3 yrs)	3/6	4/4	Primary cure; 3/4
Local rec.	5/6 (4 were treated with salvage op. and 1 was with Cf-252)	0/4	—
Complication	1/6 (rectal bleeding)	1/4 (rectal bleeding)	1/4 (portio necrosis)

表 3 Early Effects of Fast Neutron Therapy on Recurrent Cancer of the Cervix Uteri (NIRS, 1976.)

Period	Control (1961~1970)			Neutron series (1976)
	Large	Small		Large
Second treatment	External X-RT	Implantation (Ra or Rn)	Salvage operation	External FN-RT
3 Y.S.R.	7/69(10.1%)	7/16(43.7%)	4/8(50%)	Primary cure 3 Improved 3 6/8(75%)
Complication	20/30(66.6%)	6/16(37.5%)	2/8(25%)	5/8(62.5%) Bladder ulcer 1 Rectal bleeding 1 Portio ulcer 1 Portio necrosis (severe bleeding) 2

表 4 The Failure Cases of Fast Neutron Therapy on Female Genital Organ's Tumor (NIRS, 1976.)

Cases	No.	Local Failure	Metastasis	Complication
Intact Cervix Cancer (Squamous cell ca.)	10	0	3*	—
Intact C.C. (Adeno ca.)	4	1#	2	1
Recurrent C.C.	8	2#	0	5
Ovarial Cancer	6	2	3	—
Others	2	1	2	—
	30	6	10	6

\* : tow cases were treated with needling and controlled

# : defect of uterine body with tumor necrosis

いかなる場合でも、姑息的な意義のある治療法といえる。

### 5. 局所再発, 転移および放射線障害発生

表 4 に 30 症例の早期反応の結果を示した。照射終了後の観察期間が短いので、晩期障害や治癒率は示せない。

子宮頸癌の扁平上皮癌では、局所の一次治癒失敗例はない。ただ初めから癌の局所進行例なので転移が 3 例にみられた。このうち 2 例は外尿道口に転移したもので、ラジウム針の刺入で治癒させた。早期の障害発生例はない。子宮頸癌の腺癌では 1 例だけが腫瘍壊死のため子宮体が深く空洞化し、大出血を伴って局所治癒に失敗した。2 例に転移がみられた。再発子宮頸癌では局所腫瘍壊死のため空洞化し大出血を伴った 2 例が一次治癒に失敗した。このうち 1 例は照射中に大出血を起こし、治療を続けることができなかつた。経過観察期間が短いのにすでに 5 例の障害発生をみている。卵巣癌の 6 例のうち、小さな腫瘍の局所治癒は可能だったが、それらの例も短期間のうちに他の腹腔臓器に転移再発を起こした。

現在経過良好なのは、術後局所腫瘍残存例の 2 例のみである。その他の症例では、手術不能の平滑筋肉腫例に mixed beam 治療が著効を示した。

### 6. 婦人生殖器癌の速中性子線治療適応症について

30 例の治療症例を検討して、適応例を次のように考えた。

#### 1) 子宮頸癌 (扁平上皮癌)

- 3 期で腫瘍の大きさが“が卵大”以上
- 傍結合織に塊状に浸潤
- 内方浸潤型
- 4 期 a (膀胱または直腸に浸潤)

#### 2) 子宮頸癌 (腺癌) 子宮体癌もこれに準ずる

- 3 期, 腫瘍の大きさ, 鶏卵大からが卵大 (扁平上皮癌例よりひとまわり小さなもの)
- 2 期 b

### 3) 再発子宮頸癌

- a) 組織耐容線量に余裕があるもの
- b) 局所に限局（大きさにはあまりこだわらない）
- c) 姑息的治療の意義のあるもの（患者が1年でも2年でもサイクロトン治療で得をすること、しかし放射線障害はさげえないので、絶対的な適応とはいえない）

### 4) 卵巢癌

a) 再発例は不可（癌の勢が強く、短期間で他の臓器に転移再発してしまうので、小さな部位の局所治療では患者の得にならない）

b) 術後症例で局所だけに癌の残存があり、その他には進展していないもの（残存部には速中性子線照射をして、その他の腹部にはX線照射をする）

c) 手術不能の大きな腫瘍（速中性子線照射と化学療法で腫瘍を小さくし、2回目の手術が可能になるような例）

### 5) その他の症例

限局している平滑筋肉腫など。

## 7. 考 案

婦人生殖器癌のうちでも、子宮頸癌はX線照射でよく治しうる癌の一つである。放医研での放射線治療成績は5年生存率で1期95%，2期70%，3期52%，4期17%である。このうち手術不能として取扱われている進行期の3期症例を子宮の癌の大きさと骨盤壁への拡がり、a, b, cの3群に分けて治療成績を分析してみた<sup>5)</sup>。3期a, 子宮の癌が小さく骨盤壁への拡がりの小さい群の5年生存率は76.6% (46/60), 3期b, 子宮の癌が比較的大きく、骨盤壁への拡がりの小さい症例または子宮の癌が小さく、骨盤壁への拡がりの比較的大きい症例では57% (53/93), 3期c, 子宮の癌が大きく、骨盤壁への拡がりの大きい症例は31.5% (29/92) となる。

同じく進行期4期a（癌が直腸または膀胱に浸潤しているが遠隔転移はない症例）の5年生存率は33.3% (12/36) である<sup>6)</sup>。

これらの結果から、3期のうちでも、3期a, 3期b群はX線でも比較的十分局所制御ができるので、難治性とはいいがたく、制御率の悪い3期c群および4期aが本来の意味で難治性癌とみてよいと考えた。放医研ではこれらの症例をサイクロトン治療の対象とした。

現在子宮頸癌に対する、サイクロトンの速中性子線治療を行つている施設はエネルギーや設備などの制限から、アメリカのM.D. Anderson病院だけである。この病院ではエネルギーは50 MeVと高く十分の深部線量が得られる反面、ビームが横向きなので下腹部腫瘍に対しては小腸をおし上げるための圧迫帯を用いなければなら

ないなどの不利な点がある。Caderaら<sup>3)</sup>の治療成績では、①中性子線単独照射では29% (5/17) に局所治療、2例に合併症、②Mixed beam法では83% (15/18) の局所治療、合併症なし、③Boost治療では63% (10/16) の局所治療、合併症4例という結果でMixed beam法が優れていると強調している。放医研でも、主としてMixed beam法で治療し10/10の一次治療を得ている。Mixed beam法がなぜ有利なのかについてはM.D. Anderson病院では、線量分布がよくなること、週5回分割照射がよいこととべているが、これは今後の研究課題の一つと考える。

Boost治療については、サイクロトン治療施設を有する治療医の強味を十分に発揮できるともいえるところで、腫瘍が小さくともX線抵抗性である子宮頸癌にかなりの威力を示す。放医研では、照射終了時に癌の残存している小さなX線抵抗性癌には、しばしばウェルトハイム式の子宮単純摘出術を施行してきたが、このような症例を早目に生検などでみきわめて中性子線Boost治療を行つてもよい。

再発癌は良く効いた例と、障害が強出すぎて効果の少なかった例とに分かれる。前述のごとく根治的な意味合は少ないので、どうしたら1年でも2年でも患者が得をして社会復帰ができるかに絞つて適応を決めた方がよいと考える。組織耐容量の問題があるので、障害はさげえない。局所の癌を制御しても高度の障害を残してベッドで寝たきりでは意味がない。再発癌の治療には複雑な条件がからみ合ってくるし、また障害の発生には個人差があるので、照射の適否をきめるのは大変むずかしいが、少なくとも積極的に治療する気にはなれない。

卵巢癌の治療法の問題点の一つに照射野の大きさの点がある。放医研では、従来のX線照射の場合、外部照射で全腹腔に腫瘍線量2500 rads（肝臓と腎臓は1500 radsで遮蔽する）および全骨盤腔に5500 rads照射する方法をとつている。中性子線が腹部臓器へどのような影響を及ぼすかを解明しないと、この広い照射野で照射しうるかどうかが決められない。現時点では骨盤腔への照射ならば患者も十分に耐えうる事が判明している。再発卵巢癌を小さな照射野で一次治療させても、短期間で他の場所に再発してしまう。これではあまり患者の得になつたといえない。

速中性子線が本当に効果があり、X線に比べて優れているかどうかを臨床的に決めるには、ランダムイズドクリニカルトライアルで、X線照射群との比較を行わねばならない。これにはある程度の症例数が必要なので、放医研では子宮頸癌症例が対象となる。現在その検討を行つているところである。

## 結 語

が卵大以上の大きさの3期子宮頸癌の速中性子線治療を行い、全例の局所一次治癒を得た。従来のX線照射群と比較して腫瘍縮小率はすぐれているし、また早期障害の発現には差がないので、今後の治癒率の向上が大いに期待される。さらに症例をかさね検討したい。

## 文 献

- 1) Catterall, M., Sutherland, I. & Bewley, D.K.: First Results of a Randomized Clinical Trial of Fast Neutrons Compared with X or Gamma Rays in Treatment of Advanced Tumours of the Head and Neck. *Brit. Medical Journal*, **21**: 653~656, 1975.
- 2) Berry, H.C., Parker, R.G. & Gerdes, A.J.: Preliminary Results of Fast Neutron Teletherapy of Metastatic Cervical Adenopathy. *Cancer*, **37**: 2613~2619, 1976.
- 3) Caderao, J.B., Hussey, D.H., Fletcher, G.H. & et al.: Fast Neutron Radiotherapy for Locally Advanced Pelvic Cancer. *Cancer*, **37**: 2620~2629, 1976.
- 4) 森田新六, 荒居竜雄, 栗栖 明: 再発子宮頸癌の放射線治療. 癌の臨床, **21**: 621~627, 1975.
- 5) 荒居竜雄, 森田新六, 梅垣洋一郎: 子宮頸癌3期の放射線治療. 放射線療法立場から延命効果の可能性. 臨床婦人科産科, **31**(1): 23~28, 1977.
- 6) 荒居竜雄, 森田新六, 栗栖 明: 4期子宮頸癌の放射線治療. 癌の臨床, **22**(3): 258~263, 1976.

## $^{252}\text{Cf}$ 小線源の治療経験

金田 浩一 津屋 旭\* 入船 寅二\*\*

### はじめに

サイクロトロンによる速中性子線照射療法が遠隔照射であるに対し、超ウラン放射性同位元素の一種である $^{252}\text{Cf}$ は、これより放出される速中性子線をRa治療の場合の $\gamma$ 線のように用いるものである。 $^{252}\text{Cf}$ からは $\gamma$ 線も放出されるが主な生物学的効果は速中性子による。 $^{252}\text{Cf}$ の物理学的特性、医療用小線源の構造、空間的線量分布作成法などについては尾内、入船<sup>1)</sup>の論文に記述され、放射線生物学的知見、臨床応用への導入、癌研における臨床経験の一部については、津屋、金田<sup>2)</sup>によつてすでに本誌に報告されている。一部重複するが、その後の知見も加え、癌研におけるわれわれの治療法、結果について述べ、 $^{252}\text{Cf}$ の有有用性について考察を加えてみる。

### 1. 症例の選択

速中性子線治療の最大の利点はOER(酸素のないときとあるときの放射線生物学的効果比で、酸素のないときとあるときとの同一の生物学的効果をおこす線量比であらわす)が低いことである。X線や $\gamma$ 線などの低LET放射線のOERは2.5~3.0程度であるに対し、速中性子線ではエネルギーによつて差はあるが1.3~1.9といわれている。OERの低いことは放射線の効果に酸素依存性が少ないことを意味し、これまでの放射線治療では抵抗性であった無・低酸素癌細胞の致死に大変有利なことである。OERのみを考えると $^{252}\text{Cf}$ 小線源治療はサイクロトロン速中性子線照射療法と変りはないであろう。ただ、Ra治療の利点と同様に、場所によつては腫瘍組織のみに均等大線量を与えることができる。われわれは長い経験からRa治療に適した病巣に対してはLinacやペータロン照射よりRaの方がより治療結果がよいことを知っている。この空間的線量分布がよいという

点以外に、低線量率連続照射という生物学的な利点があると思われる。Raの弱線長時間連続照射のOERは高線量率照射より低いという報告もあるが、 $^{252}\text{Cf}$ の低線量率照射ではOERがさらに小となり、RBEが非常に高まるという生物学的特徴がある。

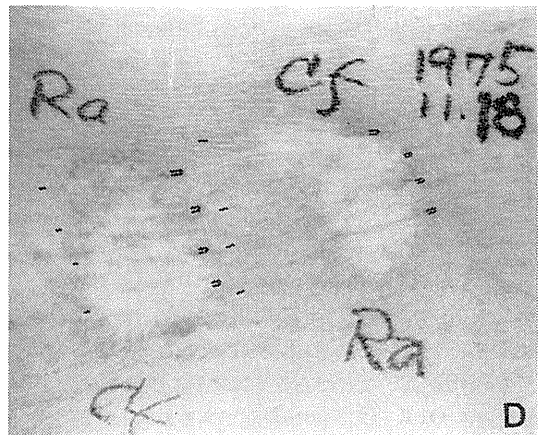
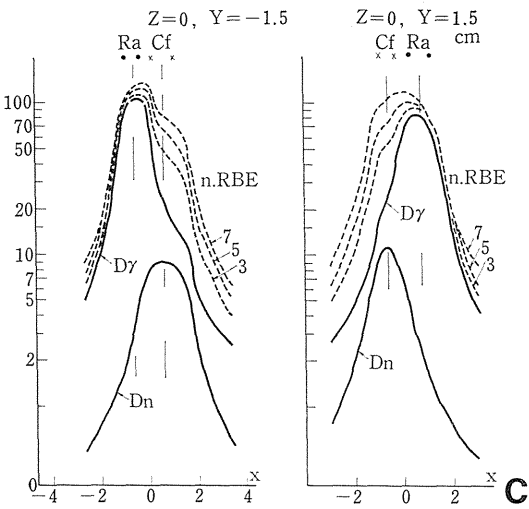
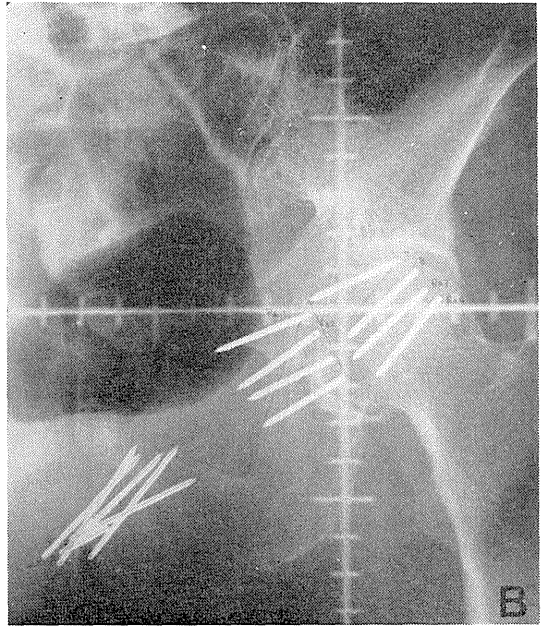
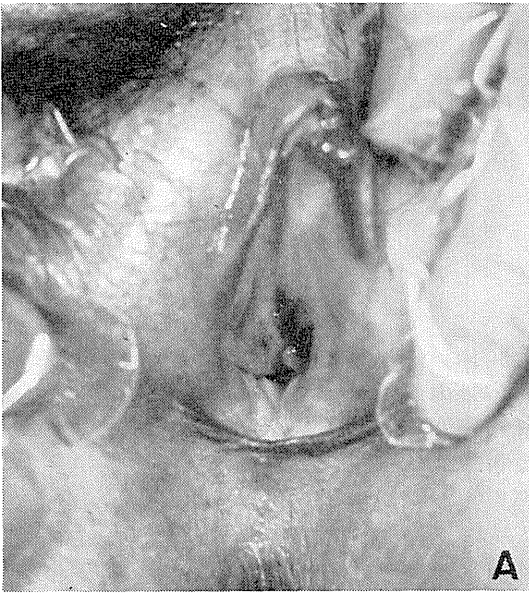
以上の考えからわれわれは解剖学的にはRa治療の適応症で、Raでも成功しそうないいわゆる放射線抵抗性癌を $^{252}\text{Cf}$ 治療の対象とした。具体的には血行の乏しい癒瘍癌、手術・照射後の再発癌、はつきりとした原因は不明であるが抵抗性である悪性黒色腫、子宮頸部分化型腺癌、腫瘍母地の関係で照射後再発の起こりやすい食道癌などが対象として求められた。拡大手術で救命できそうな症例はつとめて手術を患者にすすめ、拒否したのものみに本療法を行つた。たとえば頭頸部癌の頸部転移は本療法の効果を追求するには好適であるがほとんど全例、根治廓清手術が行われ、頸部に対する本療法は術後の再発などで再手術は不可能という症例のみに行われた。

### 2. 治療方法

Ra治療の場合と同じ方法が用いられる。癌研に貸与された $^{252}\text{Cf}$ の各種の治療用線源のデザインは前記論文が本誌<sup>1,2)</sup>に示したが、 $^{252}\text{Cf}$ 量が1.2または2.4 $\mu\text{g}$ 、外径1.65mm、全長26mmまたは40mm、有効長15mmまたは30mmの針、計15本と、1.0 $\mu\text{g}$ 、外径0.99mm、全長18mm、有効長15mmのセル、計6本である。針は1または2mgRa標準針と同寸法であるが、ただ、糸通し孔が細く苦勞した。組織内照射にはRa針挿入用鉗子、押し棒などがそのまま使用できる。セルを使用する場合には、内径1mmまたはそれよりわずかに太いポリエチレン管の一端を加熱閉鎖したものを外套管として、手術場で腫瘍巣内外の必要とする部に挿入、固定し、RI病室に戻つてから、防護された壁またはのぞき窓を通して線源を遠隔操作で挿入するいわゆるafterloading procedureを用いた。たとえば、食道癌には線源をloadすべき位置、長さをあらかじめ決めておいて、鼻腔栄養tubeをのませ、あとからRI病室に

\* 癌研究会付属病院放射線科

\*\* 癌研究会研究所物理部



- A: 治療前、左小陰唇より尿道開口部にかけて黒色斑あり、上部に 0.8 cm 径の腫瘍あり。組織診のあとで腫瘍の境界ははつきりしない。
- B: 位置決めX線像。原発巣には Cf 針 6 本を立体刺入した。図の鼠径部外側の 4 本のうち、頭側 2 本は Cf 針、足側 2 本は Ra 針 (図に小さく Ra 3, Ra 4 と書きこんである)。鼠径部中央の 4 本のうち頭側の 2 本は Ra 針 (図に小さく Ra 1, Ra 2 と書きこんである)、足側 2 本は Cf 針である。
- C: 左側のカーブは B の中央鼠径部 4 本の針の中央を通る断面の線量率を示す。図の上部に針の断面の位置的関係を示す。横軸の 0 はその中央で、マイナス側は頭側、プラス側は足側への距離 (cm) を示す。実線は rad/h、点線は rem/h で、 $\gamma$  線の線量率 + 中性子線量率  $\times$  (n の RBE, それぞれ 7, 5, 3 と仮定した値をおく) である。C の右側のカーブは鼠径部外側の針 4 本の中央を通る断面の線量率曲線である (本文参照)。
- D: 刺入後 4 カ月の鼠径部の皮膚変化。各針の刺入部と方向を示した。

図 1 陰門部悪性黒色腫症例

表1 <sup>252</sup>Cf 治療成績 (1974年3月—1976年8月)

照射方法	n rad		60	601	751	1001	1251	1695
	部位		600	750	1000	1250	1694	2850
新鮮症例 (11例)	<sup>252</sup> Cf 単独	悪性黒色腫(陰門) 子宮頸部腺癌			○○○		○	
	<sup>252</sup> Cf 追加照射	食道癌 皮膚癌 肺癌リンパ節転移	××× ●●●	○		⊕		
再発症例 (22例)	<sup>252</sup> Cf 単独	舌癌			●○○	○	○	○○
		頭頸部癌(舌以外)	×⊕		⊕	?	?	○
		口唇, 皮膚癌	×		●	?		
		食道癌	××					
		直腸癌転移 子宮頸癌	×●				⊕	

○ 6ヵ月以上有効 ⊕ 有効なるも転移死 ● 3ヵ月以後に再発  
× 無効または3ヵ月以内再発 ? 判定不能

おいてこの中に必要とする <sup>252</sup>Cf 針またはセルを挿入した。子宮頸癌には Ra 治療用具、すなわち TAO 方式を用いた癌研式コルポスタットおよびタンデムをあらかじめ挿入におき、RI 病室において線源を挿入した。用手式の afterloading である。頸部に1例、顔面に1例の間隔照射が行われたが、これも Ra と同じ手法である。

空間的線量分布の計算は尾内、入船の開発したプログラムにより電子計算機によつて行われた。2方向からの位置決め写真によつて線源の配置を読み取り、指定された間隔ごとのγ線あるいは中性子線の線量率を別々に算出し、nのRBEを指定することによつてγ+nのrem単位の線量率の分布を求めた。最近では治療域の速中性子線量のみを効果の尺度としているが、nのRBEの研究にはγ線、中性子線を別々に算出する方法が正確である。

### 3. 治療成績

表1に1976年8月までに治療された33症例と総中性子線ラド(nrad)と治療効果の関係を示した。他に Ra 針との同時併用で総 nrad のみの検討は不適当なので除外した肛門部癌の1例がある。

#### 1) 新鮮症例

<sup>252</sup>Cf のみで治療された新鮮症例は陰門部悪性黒色腫1例と子宮頸部分化型腺癌3例のみである。前者は外尿道口の左側の2×3cm大の黒色腫で径0.8cmのものである(図1A)。腫瘤を中心に0.72μg/3cm針5本、0.74μg/1.5cm針1本を立体刺入し(図1B)169時間で抜去した。Target volume の辺縁ははつきりしない

が、主病巣中心より約2cm離れた部位は10mrad/hと計算された。したがって腫瘍線量としては少なくとも1690mradが与えられた。照射範囲が比較的狭いためか粘膜炎も軽度で2ヵ月後には消退し、色素斑は残つたが腫瘍は消失し、1年半無症状生存中である。鼠蹊部には転移はなかつたが、念のため図1Bに示すように1.48μg/3cm針4本、Ra 2mg/3cm針4本を平面刺入し、原発部と同時間照射した。Ra 針を用いたのは線量の不足のためであるが、Ra, Cf 両者の皮膚反応の差を調べる目的もあつた。

図1Dは鼠蹊部の皮膚反応を示している。皮膚面上に書いたように、左鼠蹊部の内側においては、Ra 針を頭側に2本、足側に Cf 針2本を、外側は頭側に Cf 針2本、足側に Ra 針2本を配置した。図1Cは皮膚反応を分析するために鼠蹊部の内、外側おのおの4本の線源の中心を通る断面の線量率を示したものである。Dn, Dy はそれぞれ中性子、γ線の線量率 rad/h である。点線は中性子線の RBE をそれぞれ3, 5, 7と仮定した場合の線量率 rem/h である。したがつてこの点線は Cf 針, Ra 針両方からの線量率曲線である。もし皮膚反応が Cf 針側と Ra 針側と同一であればこの点線の曲線は左右同一であることが期待される。そしてこの曲線に相当する RBE 値が Cf 針の皮膚反応に対する n の RBE と考えてよいわけである。

図1Dの左側の皮膚反応は図1Cの左図の曲線に相当するが、nのRa側の方がCf側より皮膚反応がやや軽度と判断するとCfのnのRBEは7よりかなり大きくないと理解できない。図1Dの右側の皮膚反応が Cf



針側と Ra 針側とがほぼ同一とすると、図 1 C の右側の曲線において RBE = 7 としたものが皮膚反応と合致するように思われるが、さらに症例を重ねて検討したい。

子宮頸部分化型腺癌は T1bNXMO が 1 例、T3NXMO が 2 例である。いずれも有効で 1 年またはそれ近く生存中である。ただ 1 例において生検ではつねに癌細胞(-)であるが、肉眼的には再発の疑いがある。前述のように貸与をうけた線源の量およびタイプに制限があり適用方法に苦心したが、結局、1.28  $\mu$ g/3.0 cm 針 5 本、0.66  $\mu$ g/1.5 cm 針 5 本をそれぞれ束にしてタンデムに、0.55  $\mu$ g/1.5 cm セル 3 本あてを左右のコルポスタットの中に入れ、24時間あて計 6 回、6 週間にわたって腔内照射を行った。症例によつて若干異なるが A 点には 3 nrad/h、腫瘍周辺には 6 rad/h と計算された。n の RBE を 7 と仮定しても標準 Ra 治療の半分位の A 点線量にすぎず、今後はもつと多く与える予定である。当院婦人科の増潤<sup>3)</sup>、久保らの印象ではこの 3 例ともきわめて有効で、腫瘍の臨床的縮小より組織学的改善の方が著明であるという。久保<sup>4)</sup>によればいずれも、24時間 2 回照射後の組織像で、腫瘍細胞はわずかしか残存せず、以後採取した生検ではすべて陰性であり、組織学的効果は著明であつた。外部照射としては型のように、骨盤壁リンパ節領域に中央遮蔽で Linac X 線の照射が行われている。

食道癌は 5000-6000 rad の Linac X 線外部照射のあと boost として腔内照射を行った。鼻腔栄養チューブの中に 0.5  $\mu$ g/1.5 cm セル 3 本をタンデムにしたのを 2 本並列に挿入した。線量率は中心から 0.5 cm 離れて 3 nrad/h、1 cm 離れて 1.6 nrad/h であつた。食道壁は薄いことを考慮に入れて最初は 39 時間を 4 分割して入れたが次第に時間を長くした。本報告例では 71 時間が最大であつた。効果はいずれも無効で 3 カ月前後で多く再発した。新しい強線源が近く貸与されるので、上記の経験をもとにして、標準的な使用方法を確立したい。

皮膚癌の例は腕関節部の乳児期熱傷後の瘢痕に発生したもので、電子線 3900 rad 照射後刺入したものである。鎖骨上窩リンパ節転移(肺扁平上皮癌)の 1 例は 4 × 3 × 3 cm の腫瘍で、6000 rad の Linac 照射でも縮小せず、神経圧迫による疼痛大であつた。これに対して、0.82  $\mu$ g/3.0 cm 針 5 本、0.84  $\mu$ g/1.5 cm 針 3 本の 2 面刺入、72 時間、計 722 nrad を照射したが、2 年後の現在瘢痕を残しているが再発はない。

## 2) 再発症例

舌癌がもつとも多く計 7 例で、3 例は外部照射、Ra 針刺入および手術後の再発、4 例は Ra 治療または外部照射後の再発(うち 1 例は腺癌)で全例 <sup>252</sup>Cf 針の組織内照射である。表 1 で 1 例を本療法 3 カ月後再発とした

が、再発部は治療域よりやや離れた部であるので本治療の不成功例とはかならずしもいいがたい。もつとも組織線量の多かつたのは 2860 nrad と計算されたが、照射容積が小さかつたためか反応は比較的早く消失した。1750 nrad、1440 nrad の 2 例は舌の広い範囲にわたつて、疼痛の強い粘膜炎が約 1 年間続いたが結局は治癒した。骨壊死発生はいまだ 1 例もない。

舌癌以外の頭頸部癌は口底癌の Ra 治療、手術後の再発 1 例、軟口蓋癌で外部照射後の再発 1 例、篩骨洞悪性黒色腫で外部照射、手術後の再発 1 例、下咽頭癌で照射、手術後の頸部再発 2 例、喉頭癌で照射、手術後の頸部再手術、腫瘍残存の 1 例であつた。このうち篩骨洞悪性黒色腫例は他院で Telecbalt、手術後腫瘍残存のため放医研で 520 rad/4 分割/9 日間のサイクロトロン速中性子線照射をうけた。boost 療法として <sup>252</sup>Cf の適用がすすめられ、1 カ月後当科において開洞、腫瘍摘出したが、頭蓋底に一部腫瘍が残存した。この手術創の中にポリエチレンチューブ数本を挿入し、3 日後、1.05  $\mu$ g/3 cm 針 1 本、0.54  $\mu$ g/1.5 cm 針 4 本、0.54  $\mu$ g セル 6 本を挿入し、腫瘍線量 576 nrad/72 時間が与えられた。ただし、手術摘出材料には腫瘍細胞なしという病理の返事で、本症例はサイクロトロン治療のみで有効であつたことが判明した。これと同様の 1 例は、サイクロトロン照射後、<sup>252</sup>Cf が適用されたもので、頭頂部の約 7 × 7 cm 大、乳児期熱傷後の皮膚癌である。放医研において速中性子線接線 2 門照射、1600 rad/15 分割/45 日照射、1 カ月後に辺縁再発したものである。これに 1.14  $\mu$ g/3 cm 針 5 本、0.59  $\mu$ g/1.5 cm 針 5 本の組織内照射を 960 nrad/120 時間行い、腫瘍は消失したが、3 カ月後、副作用として硬脳膜炎、脳壊死を発生して死亡した。その他の症例は紙面の都合で省略する。

## 3. 考 察

<sup>252</sup>Cf 小線源による速中性子線の小線量率長時間連続照射は、Ra 治療と同様に空間的線量分布がすぐれており、かつ、OER が低く、無・低酸素細胞の致死に有利で治療比(Therapeutic ratio)を向上する。まだ分らない点が多いが、悪性黒色腫や子宮頸部分化型腺癌、さらにまた一般の癌細胞に対しても、RBE が周囲健康組織に対する RBE より大きく、Therapeutic gain factor が大となるといわれる。また、線量率が少なくなるにつれて、RBE は大になることが知られているので、腫瘍周辺域での治療効果は相対的に大となろう。また、骨に対する吸収が水より小さいことから、骨障害の程度は  $\gamma$  線と比べて少ないかもしれない。

本療法の短所は、深在性の腫瘍に適用できず治療対象

が少ないことと、術者および介助者に対する被曝である。高 LET 放射線は障害からの回復が少ないこと、低線量率、小線量においては RBE がきわめて高いことなどから、従来の $\gamma$ 線の被曝よりはるかに危険度が高いことが警告されており、Afterloading 法の確立が前提とされている。

われわれのこれまでの治療経験をまとめて考えると、食道癌以外は予想以上の良結果が得られた。食道癌に対しては食道壁の耐容量が少ないことを懸念して、小線量から始めたもので、今後増量して適正線量を決定する予定である。Sydel ら<sup>5)</sup>は805~900 nrad で75%, 1100 nrad 以上で特別の例を除けばほとんど100%の局所一次治癒率を得たという。われわれの経験でも1000 nrad 以上が成績がよく、現在は1500 nrad 程度がもつとも適当な線量でないかと考えている。さらに症例を重ねて検討したい。

## 結 び

1974年3月から1976年8月までに<sup>252</sup>Cf小線源で治療した33例の経験を述べた。これらの症例はいわゆる放射線抵抗性癌と考えられる症例で、Ra治療でも制御が困難であろうと考えられた症例ばかりであつたが、予期以

上の良い結果を得た。またこれとともに得られた臨床放射線生物学的知見の一部についても報告した。

この研究の一部は米国エネルギー研究開発局(EA-RD)よりもAT(38-1)-739にもつく援助をうけ、また、文部省、厚生省の研究費の助力をうけたことを感謝します。

種々ご指導、ご助言をいただいた癌研究所物理研究室尾内部長、癌研付属病院婦人科増渕部長、久保副部長に感謝します。

## 文 献

- 1) 尾内能夫, 入船寅二: <sup>252</sup>Cf 医療用中性子線源と<sup>252</sup>Cfの特性. 癌の臨床, **22**: 2~8, 1976.
- 2) 津屋 旭・金田浩一: Cf-252の臨床的応用. 癌の臨床, **22**: 218~226, 1976. (<sup>252</sup>Cfの物理学的, 生物学的基礎論文は1), 2)の論文およびその文献を参照されたい).
- 3) 増渕一正: 子宮頸部腺癌. 日本医師会雑誌, **76**: 289~294, 1976.
- 4) 久保久光: 子宮頸部腺癌の治療. 産科と婦人科, **43**: 1421~1427, 1976.
- 5) Seydel, H.G. & Castro, V.: The clinical use of Cf-252 Californium sources, 日米癌研究協力事業, 「高 LET 放射線治療ブランニングセミナー」報告. 1975.

## 速中性子線施設の運営

栗 栖 明\*

### はじめに

速中性子線による癌の治療，ことに放射線抵抗性，進行癌の治療研究に対する要請が，今日世界の先進諸国で高まりつつある<sup>1,2)</sup>。放医研では，この件に関し1966年以来，研究所の全体計画の中で検討が進められ，1969年原子力委員会の決定により，短寿命 RI の医学利用を兼ねた医用サイクロترون施設が建設されることとなり，1970年度以降その建設に着手した。諸般の事情から施設・設備・機器などの整備に，当初の計画より若干の遅れをみたが，1975年11月末利用運営の段階にいたり<sup>3)</sup>，ここに約1年間を経過した。

今回はその経験に基づき，速中性子線施設の円滑な運営をはかるのに何が必要かを明らかにするため，放医研で行われた諸施策の概要，運営の実際と結果，今後に残された問題点などについて述べる。単なる問題提起に終わるきらいがあるが，解答は諸賢各位で出していただけば幸いである。

### 1. 円滑な施設運営に必要な条件

施設は特定の目的を果たすために設置され，目的に応じた特殊性をもっている。したがって，設置に当たっては，その目的と特殊性をふまえて綿密な計画の策定が必要であり，計画遂行のためには諸施策を必要とする。

放医研速中性子線施設の目的と建設経過についてはすでに述べたとおりである。放医研には，元来，放射線障害に関する調査研究と放射線の医学的利用に関する調査研究という2つの目的研究が課せられているが，本施設の建設と運営は，後者に属するものであり，原子力委員会におけるサイクロترون建設の決定は放射線抵抗性，進行癌の治療研究と，短寿命 RI の生産と医学利用研究の推進をはかることにあつた。したがって，この施設は研究施設であるが，そこで実施される研究には，基礎研究とともに臨床研究も含まれ，しかもそれらが平行して推進されるよう計画されたので，医療施設でもあるとい

う特殊性をもっている。しかし，一般医療施設にみられるような利益追及型の施設でない点もまた特殊性の1つにあげられよう。

紙面の都合上，サイクロترون建設計画や研究計画についての記述は省略し，ここでは以上のような研究目的をもった本施設の特殊性から，この施設の運営理念なり方針なりのあり方だけをご理解願つておくこととした。

杜撰な計画が施設の運営に当たり種々の支障を招き，綿密な計画が運営の円滑化に役立つことは推察にかたくなかろう。綿密な計画の策定があり，運営理念が確立されていても，運営の実際に当たっては諸種の施策が必要とされる。研究目的や施設のもつ特殊性に応じた組織作り，機器・設備の整備や運営に必要な予算の確保および人員・スタッフの充実などは円滑な運営をはかるうえに欠かせない施策の要素といえる。しかしながら，およそ施策というものはだれが作つても百点満点とはいかないのがつねで，手順の違いや対策過剰など，後になつて反省の種になるものもでてくることはある程度止むをえないことにおもわれる。ただ，このような場合，速かな応急対策がとられることが重要であり，臨機応変の施策が講ぜられるような仕組みも必要とされる。

### 2. 放医研速中性子線施設における施策の概要

放医研では速中性子線施設の円滑な運営をはかり，研究推進を容易にするため，あらかじめつぎのような施策が講じられた。なおここでは治療研究に関する事項を主に述べることにしたい。

#### 1) 組織作り

すでに述べたように放医研速中性子線施設は，研究所の全体計画の中で検討が進められ，運営に必要な組織は図1のように研究推進を目標とする構成となつている。治療研究推進のため各研究部ならびにサービス部門からのスタッフにより編成された中性子線などの医学利用に関する特別研究班は，研究の遂行に当たり，あらかじめサイクロ安全専門委員会および放射線安全会議において安全性についての審査を受けるとともに，施設の管理運

\* 放射線医学総合研究所病院部

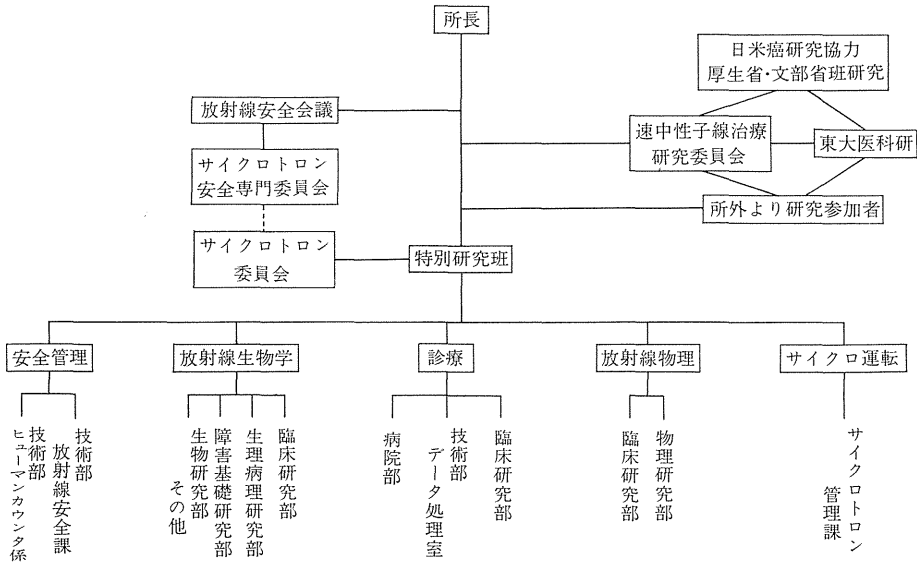


図 1 治療研究組織図

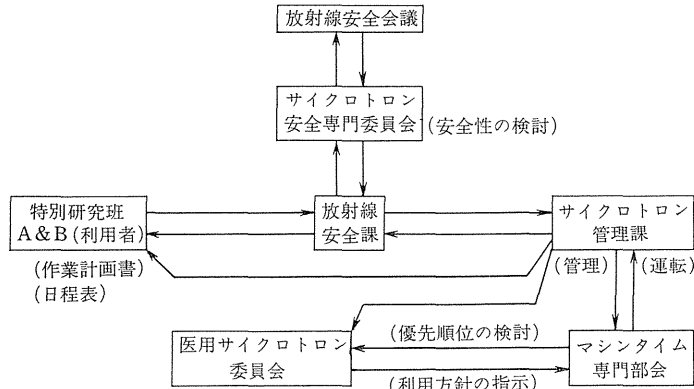


図 2 運営組織図

表 1 特別研究班の構成

	物 理	生 物	臨 床	そ の 他	病 院	サイクロ管理課	安全課	所外からの研究協力者
特研班-A (42)	A-1 (9)	A-2 (1)	A-3 (8)	A-4 (3)	A-5 (6)	A-6 (2)	A-7 (2)	(11)
特研班-B (41)	B-1 (6)	B-2 (0)	B-3 (10)	B-4 (4)	B-5 (3)	B-6 (3)	B-7 (2)	(13)

特研班長 (リーダー), 各セルの長, 各 (研究) 部門の長による管理の下に, 相互協力によるチームワークが重要, ( ) 内の数値は人数

営に係わる事項を司るサイクロ委員会において, 施設利用に関し適切な指示を受ける仕組みとなっている。また, この特研班には, 所外から治療研究委員会あるいは研究者個人による直接の研究協力が得られるようになっており, これら組織体制の総括責任者は所長となつてい

る。なお, この特研班の人員構成は表1のようになっていいる。治療研究班Aは42名となつていいるが, 人件費高騰のおり, できるだけ新規採用人員を避け, 各部門からの現有勢力の兼任による混成スタッフで構成され, いわばマトリックス組織ともいべき構成である。この点, 研

表 2 医用サイクロترون設備整備費 (単位: 百万円)

	'70	71	72	73	74	75	76	計
サイクロترون装置	159	239	238	159				795
サイクロترون棟建屋		220	220	110				550
試験研究用機器			10	131	121	89	82	433
サイクロترون運転費			9	29	110	163	163	474
維持費						2	3	5
安全管理費				54	57	49	52	212
消耗品費						1	1	2
合 計	159	459	477	483	288	304	301	2,471
人 員	2	7	16	18	18	18	17	

究遂行に当たり相互理解と協力による強いチームワークが必要とされよう。

さて、以上のように造成された研究組織機構が、施設運営の実際に当たつてどのような機能を果たすか、その関係を示したのが図2である。サイクロトロンの保守、点検、整備、運転と施設管理の任に当たるサイクロ管理課は本施設運営の基盤となるものである。研究者の要望に応じたビームをつねに安定した状態で供給するのが彼らの任務とされるが、1975年の運転経験と本サイクロトロンの性能保持上の本質的な問題から、1976年の安定ビーム供給可能な時間は1500時間とされた。1日8時間の供給時間としてみると、これは約200日分に当たる。年間の残りの日数は、運転を休止して点検・整備に当てるのであるが、この期間は年間3回に分けて計上された。

マンタイム専門部会は、この1500時間を適正配分するために設けられたものである。施設の利用者としての各研究グループは、サイクロトン委員会にて検討され指示決定をみたマンタイムに従つて作業計画書と日程表を作成し、放射線安全課に提出、作業の安全審査を受けた後、承認を得れば所定の日程に従つて安全係立会いの下にサイクロ管理課との密な連携をとりながら研究作業を行うこととなつている。

## 2) 設備整備費等予算の確保

施設の運営には設備整備費をはじめ、運営に必要な予算の裏付けが必要とされる。表2は、放医研サイクロトン施設・設備の整備に投じられた年次の予算の推移を示すものである。一般会計制の下に運営される放医研予算は国の経済成長と密に関連するが、サイクロトン施設運営費も、それが研究所の全体計画の中での運営であるという宿命を受けて、その例外となることはありえない。表にみられるとおり、各年次の投資額に変動はあつても、すでに総額24億7千万円に達し、年平均3億5千万円を要していることが理解される。不況と物価高は周

知のとおりであるが、昨今の運営がかならずしも容易でないことは推定にかたくないところとおもわれる。下段に示した人員は、施設運営と研究推進のために確保された人数を示すが、予算の確保とともに人員の確保は、“組織は人也”といわれるほど重要であるけれどもきわめて困難事と考える。蛇足ではあるがこの点に関し重要なことは、これらの人材スタッフの教育・訓練の必要性である。放医研においては、本施設運営に先立ち、あらかじめ交互に海外の施設に留学したり、施設の視察見学をするなどして、おのおのの経験知識を豊かにすることにつとめるとともに、ほとんどのスタッフが、放射線医学研究専門の経験者で構成された。

## 3) 人体臨床実験と医の倫理

この施設を利用して行われる研究は、はじめにも述べたとおり、基礎的研究と平行して臨床的応用研究も行うという特殊性をもっている。したがって、患者を対象とする人体臨床実験が伴うという点で、障害防止法や医療法などに係わる法的義務が施設運営に密に関連すると同時に、医の倫理としての道義的責任問題も関係することになる。この点、施設運営に先立ち、あらかじめ検討し然るべき施策が必要とされた。そこで世界医師会議におけるヘルシンキ宣言とICRP勧告(Publ. 15)、それに日本医学放射線学会、日本アイソトープ協会編、放射線診断における被曝の管理などを参考として第一次クリニカルトライアル要領が作成された。これには、速中性子線治療研究の目的、治療研究参加規約、治療研究委員会規程、クリニカルトライアル計画、治療研究病歴情報処理システム、その他参考資料が記載されたが、これを治療研究委員会(所外に依頼した委員を含む)に諮りその承認を得て、研究協力の得られると思われる国内施設に配布供覧した。なお、患者ならびにその家族対策として、民法645条による医師の医療行為の本質に基づく説明義務と診療責任をふまえ、治療承諾書を提出願うこと

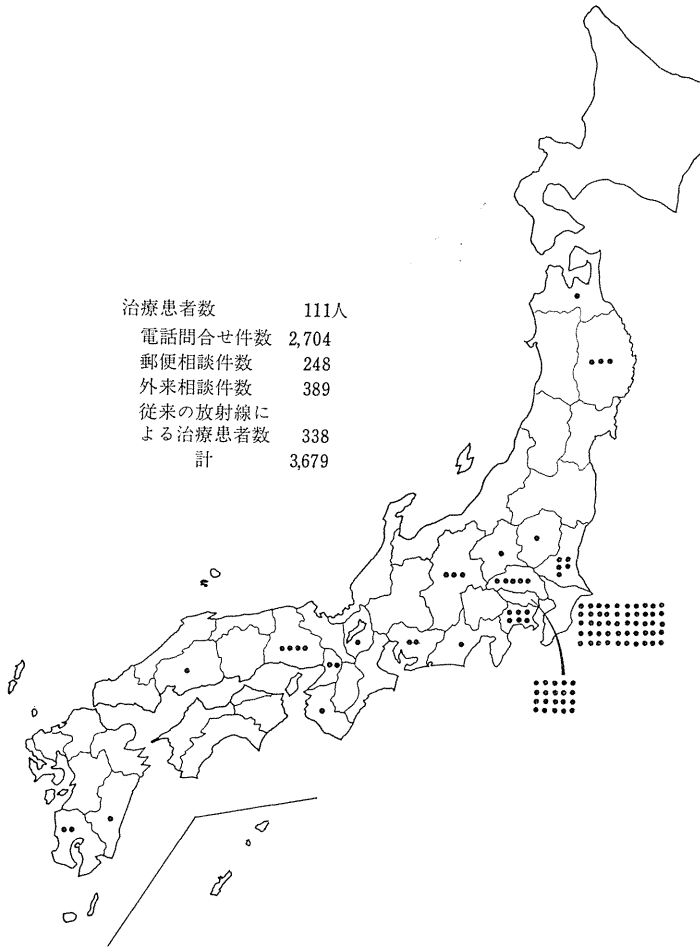


図3 速中性子線治療患者の居住地別分布図 (1975, 11~1976, 10)

とし、この治療がいまだ医療法上規定されていない点から、その治療費は無料とし、患者自己負担分についても減免するなどの施策がとられた。

#### 4) 適応患者の取得と病床確保

サイクロトロンのマシントイム、治療技術などの面から、当初予想された治療可能患者数は年間約100名であった。放医研病院部は開設以来一般外来患者は取り扱っておらず、すべて所外医師からの紹介患者のみを診療してきた。それにまた、癌研究所でもなく癌病院でもないで自らの手で100名の適応患者を選ぶことが至難の業である。本施設についての再三にわたるマスコミ報道は、こちらから求めたものではなかつたが、図3に示すとおり、全国都道府県はもちろん、韓国、台湾、香港、イタリア、ブラジル、ロスなど海外からの問い合わせ、患者紹介が短期間に多数集まり、その数は3679名に達した。しかし、適応患者という面からは、これら患者のほとんどが外れており、結局、関東一円を主とした111名の患者

が確保された。問題は病床の確保にもあつたが、増床には予算増、人員増を伴う関係上今回は見合せとなり、在来の病床数のまま臨機応変の措置で切抜けることとされた。

### 3. 運営の実際とその結果

本施設の構造は、“百聞は一見に如かず”で一度見ていただければ分かることであるが、いずれにしても患者治療の実際に当たっては、従来の放射線施設のようにはいかない。サイクロ本体運転操作室、治療パネル操作室（患者監視室）、治療（照射）室という3部門における密な連携作業が必要とされる。人員も運転操作室に2名、パネル操作室に医師1~2名、物理研究者（保健物理）1名臨床放射線技師1名、看護婦1名それに安全係1名を要し、合計7~8名のチーム医療ということになった。

患者1名に要する治療時間は、実質照射時間は4~5分であるが、セッティングの時間を入れると平均10分く

らいとなつた。午前中、ビームの調整、チェックが行われ、安定した治療用ビームが出るのは午後となつたので、実際の治療は通常午後2時から5時までの180分間行われた。したがって、1日に治療実施可能な患者数は18名ということになつた。

1975年11月末、クリニカルトライアル開始以来、本体室部分でのこまかい故障は皆無ではなかつたが、管理課スタッフによる迅速適切な措置により、約1年間にわたり治療が途中で中断されることはなく、安定なビームが供給された。また、放射線安全の面からも事故被曝の発生はなく、放射線作業従事者の被曝歴をみても、本体室関係の作業員の中に、最高260 mrem/y. の $\gamma$ 線被曝がみられたほかには異常値は認められなかつた。施設の特種性上、これら作業員についてはヒューマンカウンタによる内部汚染についてもチェックが行われたが、これも1名におよそ100 nCi の $^{65}\text{Zn}$ による汚染が認められ、その被曝線量は0.5 mrem/3m(月)と計算されたほかは異常を認めなかつた。

#### 4. 今後に残された問題

すべての医療は高い安全性と精度に富む有効性が保証されるものでなければならない。癌など悪性腫瘍の治療研究には、幾多の重要な基礎研究をふまえたうえで、少なくとも10年に及ぶ価値ある臨床研究の積み重ねが必要とされている。この施設を利用するこの種の研究はいまだ緒についたばかりであるが、この種の研究の推進が果たしてどれだけ国民の需要度の上に立っているかをみても(1972年度厚生省調べによる日本人の年間全癌死亡者数133,054から推定される全癌患者数を173,052とすると、そのうち5~10%に当たる9,700名くらいの癌患者に速中性子線治療の適応があるものと思われる)、その国民的需要度は決して低いものではないことが覗かれる。これらの点から、この研究は、もちろん性急な推進には十分慎重を必要とされるが、長期にわたつて地味に継続されるよう、施設運営上からも心せねばならないものとする。

その他安全管理の充実、患者受け入れ態勢の改善、メンテナンスとビームの安定性の確保、一般医師へのPRと研究協力要請など、当面なすべき問題は少なくない。

速中性子線施設の運営上の長期的問題として、第1に、この種医療が将来一般国民医療に組み込まれる希望がもたれるとすれば、果たしてその場合、医療としての採算性がとれるかどうかも課題の1つとされよう。すでに述べたとおり放医研速中性子線施設に投入された設備投資額はすでに24億7千万円に及んでおり、治療実施患者111名ということは、人命に係わることを金銭問題で論ずることの非は認めるとしても、より実用的なマシンなり施設設備についての今後の改善工夫の余地は残されているといえる。

学際的医学研究による高度の医療技術は、これを国民平等に供与できるようあらかじめ考慮しておく必要がある。それには地域人口当たりの施設の適正配置について行政的措置も必要とされよう。

またその場合、放射線施設の巨大化に伴う放射線安全问题についてはもとより、1日400 tにも及ぶ冷却水の必要性およびその温排水の地域環境に及ぼす影響など施設の立地条件への配慮も必要とされよう。

施設を動かすのは人である。特殊の施設では、医師、研究者、技術者に対する特殊の教育・訓練が不断に行われていなければならないと同時に、これら特殊技能者に対する処遇を医療の場においてはいかに行うかについても近い将来決着をつけておく必要がある。

新しい医療技術の開発研究には、臨床研究を避けて通ることはできない。最後にこれらを推進するに当たつては、医療損害補償制度の確立が望まれることを付言し、速中性子線施設運営に当たつては、あらかじめ広い立場からの検討と諸施策が必要であることを強調して稿を終ることとする。

#### 文 献

- 1) Proceedings of the 2nd meeting on fundamental and practical aspects of the application of fast neutrons in clinical radiotherapy. *Europ. J. Cancer*, **10**: 199~398, 1974.
- 2) Particle radiation therapy proceedings of an international workshop. Amer. College of Radiology. 1975.
- 3) 栗栖 明: サイクロトロンによる癌の速中性子線治療. *日本医事新報*, **1730**: 28~31, 1976.

## B. 加速器の診断, 核医学への応用

## I. 診断利用アイソトープの生産

—座長のことば—

村上 悠紀雄\*

RI が現代の医学にとつて欠くことのできない“動くゾンデ”ともいうべき役割をもっていることに、疑いをもつ人はいないであろう。いままでその主役をになつたものは  $^{131}\text{I}$  であり、47年頃より  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  がこれにとつてかわり、49年には1000 Ci をこえるほどで、ついに医学用 RI の60%をしめるにいたつた。そしてなお年々2~3%も伸びていく状況である。その増加分だけ  $^{131}\text{I}$  が減少しているが両者で98~9%をしめている。だがこのような RI の使用状況を先進国とくらべてみると、いささか疑問を感ぜざるをえないのである。

ここで登場してきて、やがて主役を演ずるのがサイクロトロンなど加速器でつくる RI なのである。これでこそ真の意味での核医学の活動期で、いままではそれへのユープングにすぎないといえよう。これには2つの大きな理由がある。1つは被曝線量の低下を実現することである。患者ならびに医療関係者に対してである。もう1つは  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  が果してユニバーサルな RI でありうるかである。真の化学的トレーサーを使うべきである。

50年に Ci 以上使われた RI は  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{133}\text{Xe}$  (使用量の順) である。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{67}\text{Ga}$  をのぞいては、医学で用いる RI のほとんどは  $\beta^-$  放出体であり、いずれも原子炉でつくられる中性子過剰核である。原子炉の普及が価格の低減を招き、その使用でえられたメリットは莫大なものであり、核医学の基礎がつくられたのである。しかし、これらの20年余の使用の反省は被曝線量のあまりに大きいことであつた。こうしたなかで現われたのが  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  であつた。この核異性体転移のさいに出す  $\gamma$  線 140 keV が、シンチカメラで都合よいエネルギーであるために、第1の理由で勧迎され、広く多くの RI の代用をつとめている。しかし時には必ずしも再現性のよい結果のえにくいこともよく経験されるところである。この元素は43番で、長い間 *missing elements* といわれた1つであり、人工的につくられた (*Technos* に由来)

放射性元素で自然界にないのである。その化学性がやつとわかりかけてきたのは60年代後半のことである。核分裂生成物が十分にたまり、そのなかから mg 量の  $^{99}\text{Tc}$  ( $2.1 \times 10^5 \text{ y}$ )\*\*が使えるようになってからである。そして化学性は Re とまた Mo や W とにしていることがわかつてきた。無機化学の専門の人でも、その化学性を記述できる人はごく少ないという厄介な元素である。したがつて医学関係の人が、化学性をしらべようとしても、ほとんど成書が見当たらないという嘆きも当然なのである。これほど難物の  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  が医学の人々により広く用いられ、しかも反応式を書くのもむずかしいような還元反応などが行われて使用されている不思議さである。しかも VII 族の元素でキレートもつくりにくい方の元素なのである。たとえば甲状腺でも TC が有機態になりえないのはその1つの証左である。こうしてみると被曝線量の低下は達成しているがトレーサーとしての動きについては、不十分な点のあることは明らかであろう。

RI の人体への使用や環境問題や栄養学生化学の進歩は人体中の痕跡元素あるいは必須元素を急速に明らかにしつつある。かくして生命現象にかかわりあいのある必須元素は42番 Mo までであることがわかり、それ以上の原子番号の大きい元素には必須元素はまだしらされていない。そしてこれらはある量まではよいが、それ以上になると生命維持に有害なのである。こうして体内の無機元素の存在のみならず、生理的な働きも次第にわかつてきつつある現況を思えば、診断にこそそれらの RI をトレーサーを使う必要のあることは明白である。

どうみても  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  が本質的にユニバーサルな RI ではありえないことは明らかであり、その働きをみると物理的トレーサーとよばれるべき場合が多くあろう。やはり真の化学的トレーサーとなるべきものは、それぞれの元素にたいしサイクロトロンなどでつくる中性子欠損核 ( $\beta^+$ , EC 崩壊) の RI でなくてはならない。すなわち  $^{131}\text{I}$ ,  $^{132}\text{I}$  にたいして  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  が、 $^{59}\text{Fe}$  にたいして  $^{52}\text{Fe}$ ,  $^{64}\text{Cu}$  にたいして  $^{61}\text{Cu}$  と  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{65}\text{Zn}$  にたいして  $^{62}\text{Zn}$  が登場してなくてはならないのである。すでにこのほかに  $^{18}\text{F}$ ,  $^{43}\text{K}$ ,  $^{68}\text{Ga}$  ( $^{68}\text{Ga}$  ジェネレーター),  $^{77}\text{Br}$ ,

\* 都立大学理学部化学教室

\*\*  $^{99\text{m}}\text{T} \rightarrow ^{99}\text{Tc}$  ( $2.1 \times 10^5 \text{ y}$ ) で  $\beta^-$  放出体 (292 keV) が環境中に患者を通じてバラまかれていることにも注意を喚起したい。



$^{81m}\text{Kr}$ ( $^{81}\text{Rb}$  ジェネレーター),  $^{111}\text{In}$ ,  $^{125}\text{Xe}$ ,  $^{129}\text{Cs}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{203}\text{Pb}$  などは, すでに先進国では市販のルートにのりはじめています. これらの個々の RI の利用については次のセッションでもくわしく述べられるであろう.

これらは  $\beta^+$  あるいは EC 崩壊をし, しかも短寿命の RI であり, したがって飛躍的な被曝線量の低下が望め, また繰返し投与が可能という, 医学用 RI として求めている理想に近づいているものなのである. これらをつくるサイクロトロンは, 現在おそらく世界で27基くら

いであろう. そしていまやそのなかでも強力な放医研のサイクロトロンがこれらの RI の生産を開始しようとしている. また  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  などサイトをつかう RI のみをねらった, わが国のサイクロトロン技術が生んだベビーサイクロトロンの稼動も見逃がせない動きであろう. これらについて放医研サイクロトロンの化学面での中心である井戸博士の放医研および米国におけるこれらの話を伺うことにしよう.

## 診断利用ラジオアイソトープの生産

井 戸 達 雄\*

キュリー夫人のラジウム発見に始まってこれまでに数多くの放射性核種が核医学分野に登場し、その有用性が検討されてきた。あるものは使用されることもなく消え去り、あるものはすぐれた特性が認められ活用されて広く使用されている。このような淘汰には核種のもつ物理的特性（放出線質およびそのエネルギー、半減期）・化学形による生体内特性・製造技術の発達・測定技術の発達などの因子が大きく作用している。もちろん医学的必要性が最も大きな因子となつていくことはいうまでもない。

さてこのような放射性核種は、原子炉や加速器を用いて核反応により製造されるが、一般に原子炉では $(n, \gamma)$ 反応で作られる核種、したがって中性子の数が安定核種のそれより多いような核種（ $\beta^-$  壊変で比較的長半減期のものが多い）の製造に有利であり、加速器ではこれと反対に中性子の少ない核種（ $\beta^+$  や E.C. 壊変で比較的短半減期のものが多い）の製造に有利である。また加速器では高い比放射能（キャリアフリー）で製造することが原子炉の場合より容易である。

放射性核種が診断に利用されるためには、医学的有用性の他、患者自身および環境集団に対しても安全性が高いという観点からも核種の選定がなされなければならない。そのような意味で短半減期の核種が注目され、医療用アイソトープの製造に加速器の占める割合が増えてきている。

診断用ラジオアイソトープ（放射性診断薬）の理想像としては、数時間～数時間の半減期をもち、 $\beta^+$  か100 KeV～300 KeV の  $\gamma$  線（現在の測定器ではこのエネルギーレベルがもつとも感度・分解能にすぐれている）のみを放出し、特定の臓器または腫瘍にとくに強く集まるか（静的イメージングの場合）、生体内で生体物質と同じかまたは類似の動きをする（動的イメージングの場合）が、強い生理活性は持たないものといえよう。

このような短半減期の診断用ラジオアイソトープを製

造し、それを臨床に応用することを考えた時、第1の問題点は、いかに短い時間で合成し分離精製するかということである。一般に核反応で核種を製造した後半減期の3倍以内にはすべての必要な操作が終るよう工程を考えるべきである。第2の問題は、取り扱う放射エネルギーが使用時点の数十倍から数百倍に達するので、作業者の放射線被曝を少なくする工夫をしなければならない。これには製造工程を自動化したり、遠隔操作で行える工程を選らぶこと、ホットセルやシャヘイ付フード内で操作を行うなどの手段をとらなければならない。

第3が品質管理に関する問題点である。放射化学的純度、化学的純度は一定の基準を保たれていなければならないが、とくに半減期の長い不純物の混入はできる限りさけるべきである。また一般に投与され薬剤はキャリアフリーの状態に近いので、そのもの自身による生理活性はほとんど問題にならないが、標識有機化合物の場合はキャリアーを含む場合が多いので、その場合はその化合物の急性毒性を検討した上でキャリア量を検定しなければならない。短半減期核種の場合とくに問題となるのが静脈注射によつて投与される薬剤の生物学的純度検定である。製品の無菌性については、最終段階でメンブランフィルターによるろ過滅菌によつて解決できるが、発熱性物質については半減期の短い核種の製剤の場合、投与前検定はほとんど不可能である。それゆえ製造工程全般について定期的に検定することで発熱性物質の混入のないことを確かめる必要がある。しかしたとえ半減期の短い核種であつても、生物学的製剤の場合には投与前検定が必要とならう。

放医研のサイクロトロンでは、以上の諸問題を十分考慮して、その解決と新しい技術の開発を進めている。とくに放医研サイクロトロンの特色である高エネルギー粒子を利用した製造法と、オンライン法による生産に重点をおいている。ここにそのいくつかの例を紹介する。

### 1. 放射性気体の製造

$^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$ ,  $^{13}\text{N}_2$ ,  $^{15}\text{O}_2$  などの放射性気体は経気道

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

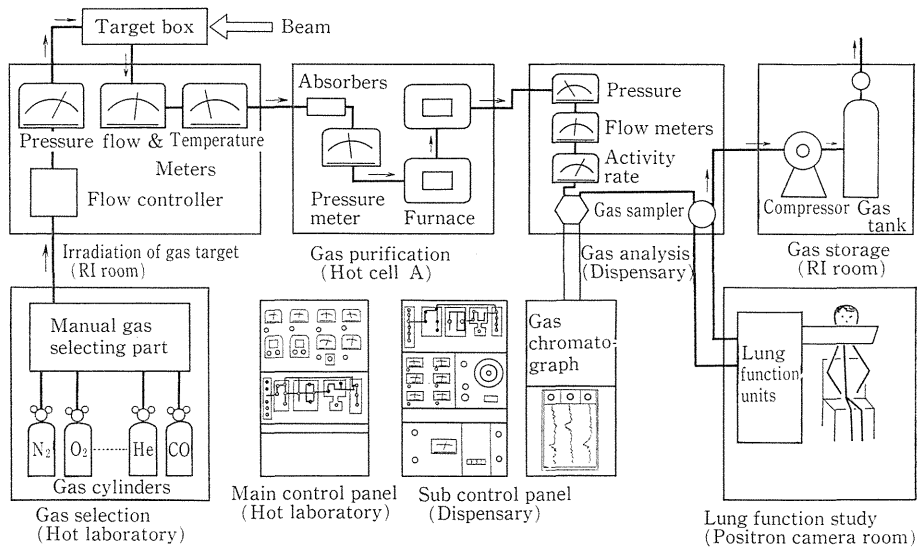


図1 オンライン製造システムの概略

投与することによつて肺から血液への移行速度、呼吸作用による消失速度を測定して肺機能の診断に応用される。 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$  はいずれも  $\beta^+$  放出核種であるので、ポジトロンカメラやポジトロントモグラフィ装置を使用することにより、正確で情報量の多いデータが得られる。またこれらの核種の半減期はそれぞれ20分、10分、2分であるので製造に際しては、サイクロトロン加速粒子による照射から、分離精製、純度検定、そして投与までをオンラインで操作するシステムが必要である。図1に放医研で開発したオンライン放射性気体製造装置の概略を示した。

$^{11}\text{C}$  は12 MeV に加速したプロトン (入射エネルギー11 MeV) を  $\text{N}_2$  ガスターゲットに照射し  $^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$  反応によつて製造される。生じた  $^{11}\text{C}$  は、ターゲットガス中に含まれる微量の酸素と反応して  $^{11}\text{CO}_2$  や  $^{11}\text{CO}$  となる。この混合物を  $700^\circ\text{C}$  に加熱した  $\text{CuO}$  カラムに通すことによつて、 $^{11}\text{CO}$  は  $^{11}\text{CO}_2$  に酸化され化学形は  $^{11}\text{CO}_2$  にそろう。未反応の  $^{11}\text{CO}$  はモレキュラーンブカラムを通しトラップする。また前記混合物を  $390^\circ\text{C}$  に加熱した  $\text{Zn}$  のカラムに通ざると、 $^{11}\text{CO}_2$  は  $^{11}\text{CO}$  に還元され化学形を  $^{11}\text{CO}$  にそろえることができる。またこの還元操作で還元されなかつた微量の  $^{11}\text{CO}_2$  はソーダライムトラップに吸収され  $^{11}\text{CO}$  のみが  $\text{N}_2$  のキャリアーガスで運ばれる。

製品の放射化学的純度はラインに組み込まれたラジオガスクロマト装置によつて測定され、所要の純度に達してから投与部のバルブを開き使用される。一連の操作は

すべて中央制御盤から遠隔操作で行うようにしてある。 $^{13}\text{N}_2$  の製造は、 $\text{CO}_2$  を90%含む  $\text{He}$  ガスをターゲットとし、同じく15 MeV に加速したプロトンで  $^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$  反応によつて製造する。代表的な製造例を表1に示した。

## 2. $^{13}\text{NH}_3$ の製造

$^{13}\text{NH}_3$  はキャリアフリーの状態です静脈注射で投与することにより心筋イメージング、および  $(^{13}\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  の形で直腸より投与することにより肝機能診断に応用される。

$^{13}\text{N}$  は14 MeV のプロトンで  $^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$  反応で製造する。ターゲットには注射用蒸留水を用い、チタン製ターゲットボックスで照射する。生成した  $^{13}\text{N}$  は大部分が  $^{13}\text{NO}_3^-$  の化学形であるので照射液を還元フラスコに遠隔操作で移し、デバルダ合金と  $\text{NaOH}$  で還元蒸留して約5 ml の無菌蒸留水中に  $^{13}\text{NH}_3$  をトラップする。10  $\mu\text{A}$  20分間の照射で全操作終了時80mCi/5 ml の  $^{13}\text{NH}_3$  水溶液が得られる。放射化学的純度は高速ラジオ液体クロマト装置で検定する。図2に  $^{13}\text{NH}_3$  の製造概略図を示した。静脈注射用製剤については、カプトゲン血清によるエンドトキシンテストで発熱性物質の混入の有無をチェックしている。

## 3. $^{18}\text{F}$ 水溶液の製造

$^{18}\text{F}$  水溶液は  $\text{F}$  イオンが特異的に骨に集積することから骨スキャン (特に骨転位癌の診断) に応用されたが、

表 1 Performance of radioactive gases production

Nuclide	<sup>11</sup> C		<sup>13</sup> N
	<sup>11</sup> CO <sub>2</sub>	<sup>11</sup> CO	
Chemical form	<sup>11</sup> CO <sub>2</sub>	<sup>11</sup> CO	<sup>13</sup> N <sub>2</sub>
Target	N <sub>2</sub>		90%CO <sub>2</sub> +10%He
Particle	p, 12 MeV, 10 μA		p, 15 MeV, 10 μA
Nuclear reaction	<sup>14</sup> N (p, α) <sup>11</sup> C		<sup>16</sup> O (p, α) <sup>13</sup> N
Flow rate	100 ml/min		100 ml/min
Chemical purification	CuO, 700°C (oxidation)	Zn, 390°C (reduction)	NaOH (removal of CO <sub>2</sub> )
Radioactive concentration	40 μCi/ml 4.0 mCi/min	35 μCi/ml 3.5 mCi/min	130 μCi/ml 1.3 mCi/min
Purity	<sup>11</sup> CO <sub>2</sub> >98% <sup>11</sup> CO<0.03% <sup>11</sup> CH <sub>4</sub> + <sup>13</sup> N <sub>2</sub> <1.3%	<sup>11</sup> CO>98% <sup>11</sup> CO <sub>2</sub> <0.01% <sup>11</sup> CH <sub>4</sub> + <sup>13</sup> N <sub>2</sub> <1.3%	<sup>13</sup> N <sub>2</sub> >99.9%

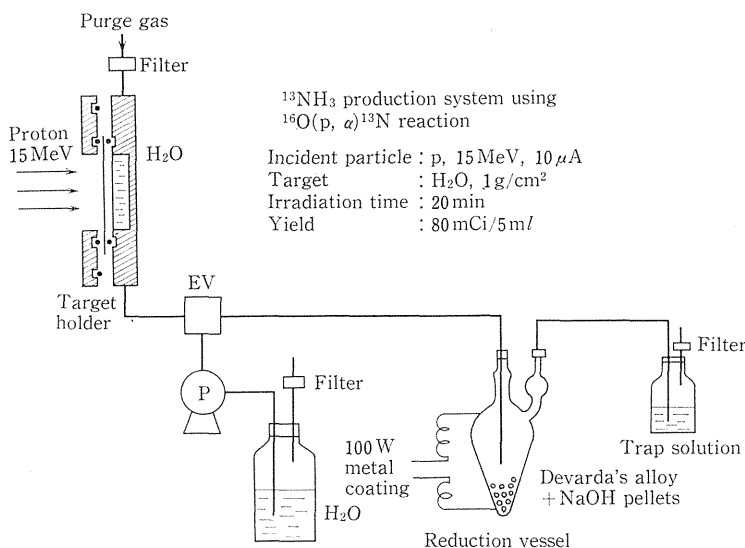


図 2

<sup>99m</sup>Tc ポリリン酸が開発されてから、入手の容易さ、画像の鮮明さなどの点でその地位を <sup>99m</sup>Tc に置き換えられてしまつたが、ポジトロンカメラの開発とともに再びリバイバルしつつある。

<sup>18</sup>F は 45 MeV に加速した α 粒子 (入射エネルギー 43 MeV) によつて <sup>16</sup>O(α, pn)<sup>18</sup>F 反応で製造される。ターゲットには <sup>13</sup>NH<sub>3</sub> 製造の場合と同じように注射用蒸留水を用い、チタン製ターゲットボックスで照射される。照射液にはチタンから生じた <sup>48</sup>V や水の放射線分解によつて生成した過酸化水素が混入しているので、照射液を蒸留フラスコに移し少量の硫酸を加え蒸留して精製する。10 μA 1 時間照射で 94 mCi の <sup>18</sup>F 水溶液が

得られる。

#### 4. <sup>123</sup>I の製造

<sup>123</sup>I は半減期が13時間で弱いエネルギーの γ 線しか放出しないので、核医学に範囲されている <sup>131</sup>I に比べ、等量を投与した時には、甲状腺に対する被曝線量は <sup>131</sup>I のそれに対して約 100 分 1 のに軽減されることになる。それゆえ近い将来には <sup>123</sup>I が <sup>131</sup>I にとつて変わることであろう。また <sup>123</sup>I は有機化合物に標識することによつて現在の <sup>131</sup>I 同様核医学において、広い応用性のある核種である。

<sup>123</sup>I が有用であるためには <sup>123</sup>I の製造に際し、<sup>124</sup>I の

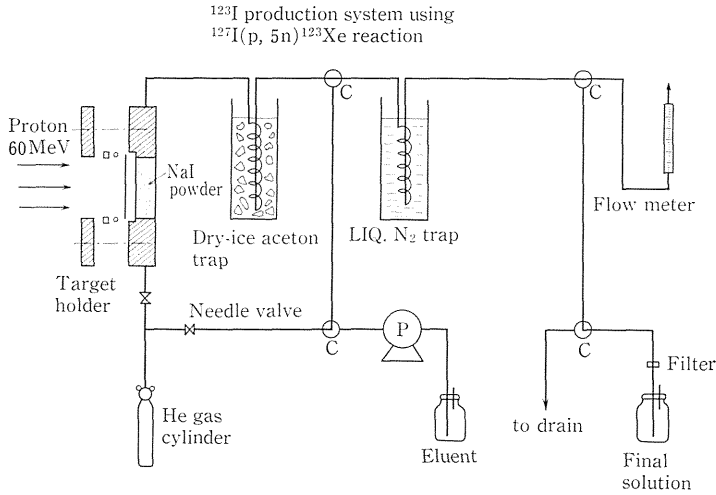


図 3  $^{123}\text{I}$  production system using  $^{127}\text{I}(p, 5n)^{123}\text{Xe}$  Reaction

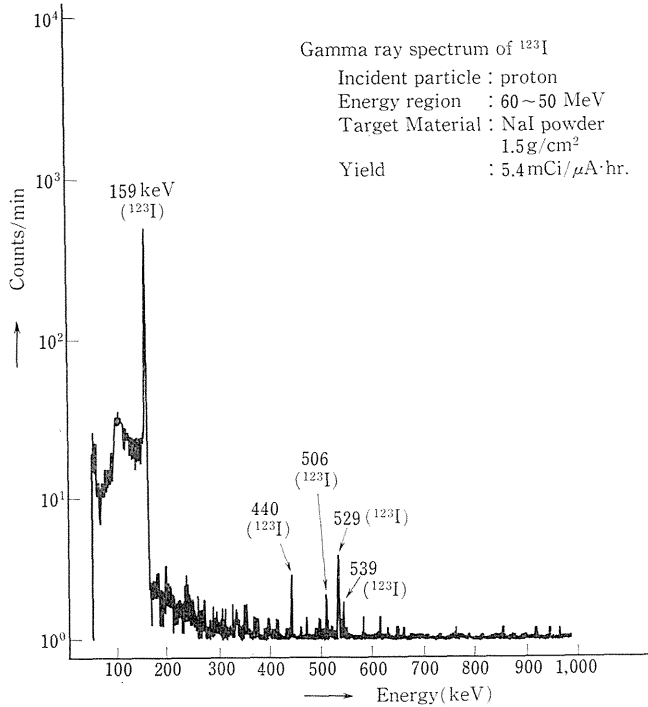


図 4

混入をできるだけ少なくする必要がある。なぜなら  $^{124}\text{I}$  は半減期も長く、比較的高いエネルギーの  $\gamma$  線を放出するのでシンチカメラの画像を不鮮明にし、かつ放射線被曝線量も高くなるゆえである。そこで放医研では、60 MeV の高エネルギーに加速したプロトンをヨウ素ターゲットに照射し、高エネルギー領域で起こる多粒子放出反応、たとえば  $^{127}\text{I}(p, 5n)^{123}\text{Xe}$  反応で  $^{123}\text{Xe}$  を製造

し  $^{123}\text{Xe}$  の放射性壊変によって  $^{123}\text{I}$  を得る方法を採用している。この方法によつて  $^{124}\text{I}$  をまったく含まない  $^{123}\text{I}$  を製造することができる。

実際の製造例では、60 MeV に加速したプロトンを 1.5 g/cm<sup>2</sup> の厚さに調整した NaI 粉末ターゲットに照射する。照射中キャリアとして He ガスを 10ml/min 位の流速で通じ、生じた  $^{123}\text{Xe}$  をターゲットから取り出

表 2 Simultaneous production of  $^{123}\text{I}^-$ ,  $^{62}\text{Zn}^{2+}$ ,  $^{13}\text{NH}_4^+$

Region	Nuclides	Nuclear Reaction	Target	Yield
1. $50 < E_p < 60$ (MeV)	$^{123}\text{I}^-$	$^{127}\text{I}(p, 5n)^{123}\text{Xe} \xrightarrow[\beta^+ \text{EC}]{2.1\text{H}} ^{123}\text{I}$	NaI Powder 1.5 g/cm <sup>2</sup>	4.2 mCi/ $\mu\text{A}\cdot\text{H}$
2. $15 < E_p < 42$	$^{62}\text{Zn}^{2+}$	$^{63}\text{Cu}(p, 2n)^{62}\text{Zn}$	nat. Cu 2.2 g/cm <sup>2</sup>	3.3 mCi/ $\mu\text{A}\cdot\text{H}$
3. $E_p < 15$	$^{13}\text{NH}_4^+$	$^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$	H <sub>2</sub> O 1.0 g/cm <sup>2</sup>	2.0*mCi/time

\* Flow Method. With Batch Method, It is Possible to Produce 4.6 mCi/ $\mu\text{A}\cdot 20$  min of  $^{13}\text{NH}_4^+$

\*\* Irradiation Condition Incident Particle: proton, Energy: 60 MeV, Current: 1.7  $\mu\text{A}$ , Beam Spot: 10 mm $\phi$

す。この時副生した  $^{124}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{127}\text{I}$  をドライアイスで冷却したトラップで除き、最後に液体窒素で冷却したトラップで  $^{123}\text{Xe}$  を捕集する。このトラップを6~7時間放置すると  $^{123}\text{Xe} \xrightarrow{\beta^+ \text{ E.C.}} ^{123}\text{I}$  の反応が進行し  $^{123}\text{I}$  を生ずる。これを蒸留水で洗い流して、 $^{124}\text{I}$  をまったく含まない99.9%の放射化学的純度の  $^{123}\text{I}$  を得ることができる。ターゲットの厚さを1.5 g/cm<sup>2</sup> にすることによつてターゲットとは、60~50 MeVのプロトンが反応することになり、 $^{127}\text{I}(p, 3n)^{125}\text{Xe} \xrightarrow{\text{EC}} ^{125}\text{I}$  の副反応による  $^{125}\text{I}$  の混入を0.1%程度におさえることができた。 $^{123}\text{I}$  の製造の概略図を図3に、製造された  $^{123}\text{I}$  の  $\gamma$  線スペクトルを図4に示す。

5. 積層ターゲットによる数核種同時製造法

比較的高いエネルギーに加速された粒子がターゲット内を通過するとき徐々にエネルギーを失ない、最後には完全に止まるわけであるが、それぞれのエネルギーレベルで種々の異なる反応型をとる。たとえばプロトンは高いエネルギー(40 MeV以上)では(p, 5n), (p, 4n)反応などの多粒子放出反応が中心に起こり、エネルギーを失なうにつれ(p, 3n), (p, 2n), (p, pn)反応が主体となり、8 MeV以下では(p, n), (p,  $\alpha$ )反応が主反応となる。また多粒子放出反応は原子番号の大きい元素をターゲットとするのが有利であり、(p,  $\alpha$ )反応は比較的原子番号の小さな元素で起こりやすい。

そこでいくつかのターゲット元素を積重ねて、それぞれの核反応にもつとも適したエネルギーレベルになるようターゲットの厚さを調整すれば、同時に数種類の核種を効率よく得ることができる。その組み合わせの一例を表2に示した。1.5 g/cm<sup>2</sup>の厚さのヨウ化ナトリウムを第1ターゲットとし、2番目に2.2 g/cm<sup>2</sup>の銅を、最後に1.0 g/cm<sup>2</sup>の蒸留水をターゲットとして60 MeVに加速したプロトンを照射すると、第1ターゲットでは

60~50 MeVのプロトンでの  $^{127}\text{I}(p, 5n)^{123}\text{Xe} \xrightarrow{\beta^+ \text{ E.C.}} ^{123}\text{I}$  反応で  $^{123}\text{I}$  を、第2ターゲットでは42~15 MeVのプロトンで  $^{63}\text{Cu}(p, 2n)^{62}\text{Zn}$  反応で  $^{62}\text{Zn}$  を、最後のターゲットでは15 MeVのプロトンで  $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$  で  $^{13}\text{N}$  を製造することができる。

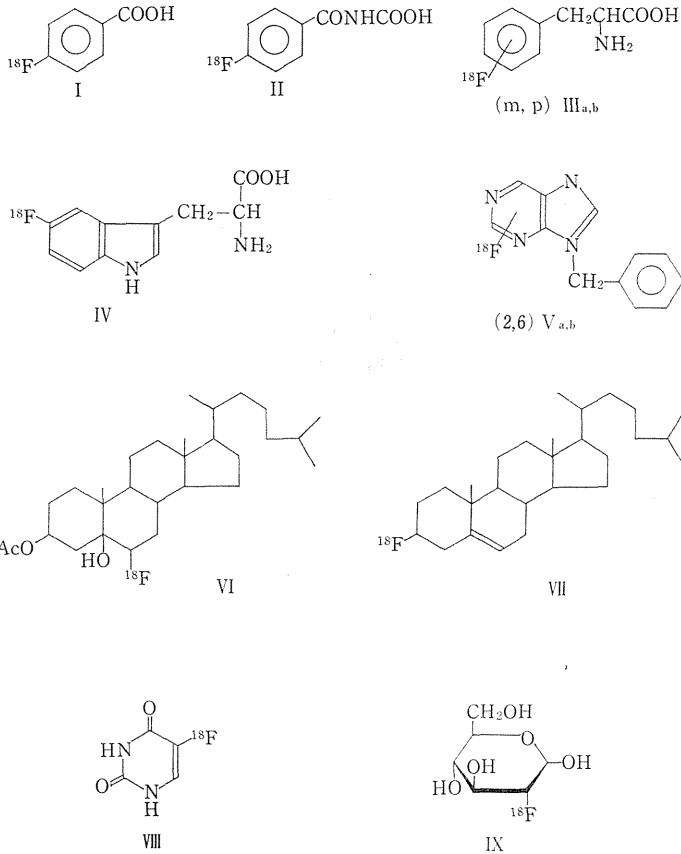
$^{123}\text{I}$  は照射後  $^{123}\text{Xe}$  をコールドトラップで分離捕集した後、7~8時間放置してから後処理するのがもつとも高い収率を与える。 $^{62}\text{Zn}$  は照射後数時間以内で分離精製することができ、最後の  $^{13}\text{N}$  は照射中フローシステムで取り出すことができ、時間的にもこの種のターゲットの組み合わせは合理的である。このような積層ターゲットの試みは、単にマシントイムの経済性だけでなく、不要の放射性廃棄物を減少させることにもなる。

6. ポジトロン核種標識化合物

最近ポジトロンカメラやラジオアイソトープ CT スキャンナーなどの測定機器が開発され、普及されるのにもなつてポジトロン放出核種で標識された生体関連有機化合物をイメージング剤として使用する試みがなされ、良い結果がでてい。とくに  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$  などの核種で標識された。アミン・脂肪酸・アミノ酸・核酸塩基・糖・ステロイドなどが合成され、臨床応用が検討されている。これらは、単に静的イメージング剤としてだけでなく、動的解析による臓器機能検査のための診断薬としても重要である。

これらの核種による標識化はいずれも半減期が短いので操作手順の短い比較的速度い反応で進行する方法を選らばなければならない。また多くの場合キャリアフリーに近い状態で反応させなければならないので、微量でも確実に合成できる方法でなければならない。

$^{11}\text{C}$  の場合、反応中間試薬としては、 $^{11}\text{CO}_2$ ,  $^{11}\text{CO}$ ,  $\text{H}^{11}\text{CN}$ ,  $^{11}\text{C}_2\text{H}_2$  が使用することができ、この他、 $^{11}\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{H}^{11}\text{COH}$  なども応用される。



また、グリニアール反応、シアノ化反応、 $\text{LiAlH}_4$  による還元反応、ホルミル化反応などが適用される反応である。 $^{14}\text{CO}_2$  は生合成によって  $^{14}\text{C}$ -標識ブドウ糖・果糖に導びくことができる。 $^{13}\text{N}$  の場合、その反応中間試薬は  $^{13}\text{NH}_4^+$  が主体であり、 $^{13}\text{NO}_2^-$ 、 $^{13}\text{NO}_3^-$  も使用可能だが応用例が少ない。 $^{13}\text{N}$  は半減期が10分なので複雑な合成工程による方法はまったく適用できない。そのため、酵素を使つて短時間で目的化合物を合成する方法が応用される。 $^{13}\text{NH}_3$  からアミノ酸合成酵素により反応クロマト法の手法によって  $^{13}\text{N}$ -アミノ酸の合成に成功している。

$^{18}\text{F}$  は半減期が約2時間でありもつとも合成に適した核種ではある。自然界にフッ素元素はかなり多く存在しているにもかかわらず、その生体での行動は解明されている部分が多くない。とくにフッ素を含む有機化合物としては、わずかに数種の植物がフロロ酢酸の形で代謝するのみである。しかし、フッ素を含む薬剤は多く合成され実際に使用されている。ステロイドホルモンやトランキライザーなどは分子内にフッ素を導入することによってその生理活性が増大し副作用が減少することなどがわ

かつている。また5-フロウラシルなどは抗癌薬として知られている。一般に C-F 結合は C-H 結合と立体的に非常に類似しているため、生体内ではフッ素化合物は、その同族化合物と同じような行動をとると考えられる。

しかし、フッ素が結合している位置が生理的に重要な部位である場合、たとえば酵素の反応中心部位であつたり、基質となる結合中心であつたりする時は、代謝が進行しなかつたり、脱フッ素反応が起こる可能性がある。これらに関する情報は未だ十分には集積されていないので系統的な説明は今後の研究に期待したい。

さて  $^{18}\text{F}$  標識化合物を合成するには、3つのステップが必要である。第1は、核反応で  $^{18}\text{F}$  を製造することであり、これには  $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$  反応が収率、 $^{18}\text{F}$  の反応性などから有利である。第2ステップは製造した  $^{18}\text{F}$  を標識化剤に導びく反応であり、多くの場合同位体交換反応が応用される。 $\text{Ag}^{18}\text{F}$ 、 $\text{Sb}^{18}\text{F}_3$ 、 $\text{B}^{18}\text{F}_3$ 、 $\text{K}^{18}\text{F}$ -クラウンエーテル、 $^{18}\text{F}$ - $\text{F}_2$ 、 $^{18}\text{F}$ -DAST、芳香族ジアゾフロロボレート- $^{18}\text{F}$  などが標識化剤として有効である。第3ステップがこれら標識化剤によつて  $^{18}\text{F}$ -標識化合物を合

成する段階であり、ハロゲン交換反応、ジアゾニウムフロロボレイトの熱分解（シーマン反応）、エポキシのフロロボレイション、2重結合への直接フッ素付加反応、水酸基との置換反応などが有効に使用される。

次にこれまで試みた標識化合物を示す。

I～IVはジアゾニウム塩のシーマン分解によつて合成され、V、VIIは  $\text{Ag}^{18}\text{F}$  によるハロゲン交換反応、VIはエポキシのフロロボレイションによつてVIII、IXは直接フッ素化反応によつて得られた。

また、I、IIは腎に強く集積するので腎機能検査に、III、IVは脾、VI、VIIは副腎のスキヤニング剤としての応用が検討されている。V、VIIIは腫瘍のスキヤニング剤として開発することを目的としたのであるが、V<sub>b</sub>は脳および心臓には比較的集積がみられるが腫瘍に対しては無効であつた。IXは脳に強く集積がみられ、脳スキヤニング剤および脳の代謝機能検査に有効であり、実際に臨床的に脳のポジトロン断層写真の撮映に成功した。今後に期待される標識化合物である。



## B. 加速器の診断, 核医学への応用

## II. 加速器による生産核種の診断利用

—座長のことば—

久 田 欣 一\*

サイクロトロンなどの加速器を用いることにより、原子炉では製造し難い放射性核種を入手することができる。サイクロトロン生産核種のなかには比較的半減期の長いものから、きわめて短いものまでさまざまなものがあるが、 $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  や  $^{123}\text{I}$ ,  $^{81}\text{Rb}$ - $^{81\text{m}}\text{Kr}$  など国内メーカーにおいて生産供給され得るものについては、結局購入した方が経済的にも有利である。しかし半減期が分単位の  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  などではその利用の場所は非常に制限される。とくに  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  はサイクロトロンと同一施設内でないと使用できない。最近  $^{11}\text{C}$ -化合物を迅速合成しさらに遠隔の病院へ空輸して臨床応用を試みた例が米国にあると聞かすが、きわめて特殊なケースにすぎない。 $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  をメーカーから供給を受けることは将来とも不可能であろうから、これら核種が核医学臨床にどうしても不可欠であることがはつきりしてくれば、それ専用の超小型のサイクロトロンを各病院に設置しなければならなくなるであろう。

一方、 $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  はポジトロン放出核種でもあり、これらを有効に駆使するためにはポジトロン測定器が不可欠である。ポジトロン・イメージングの装置には構造的に移動型や静止型、検出器素子として NaI 結晶や MWPC など最近いろいろのものが開発されつつあ

るが、いずれにしても高価である。

数年前に骨スキャンに必須と考えられていた  $^{18}\text{F}$  の役割が、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -燐酸化合物の登場によつて色あせてしまつたごとく、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -化合物の開発によつてまだまだイメージングの領域は開拓されて行くものと想像される。とくに実地臨床に直結した経済性も考慮する際に、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -化合物の開発に期待をかけた。しかしなおどうしても各病院にきわめて高価な超小型サイクロトロンとポジトロン・イメージング装置のセットを導入するという事になれば、当然それを正当化する根拠がなければならぬ。いうまでもなく、C, N, O は人体を構成する重要元素であり、無数の化合物のなかには将来当然従来の放射性医薬品では、まったく追跡し得なかつた生理的代謝過程に基づく診断情報が得られることを期待したい。X線応用 CT では得られない真に医療上不可欠な機能的、病理的情報がポジトロン放出核種 CT によつて得られるかどうか、今後放医研その他のサイクロトロンによる研究成果を見守つて行きたい。

以下ポジトロン・イメージング装置の進歩について放医研野原功全氏より、加速器生産核種の臨床応用の現状と将来について東京都養育院飯尾正宏氏より、主として米国における知見の紹介がある。

\* 金沢大学医学部核医学教室

## 短寿命陽電子放出核種のイメージング

野原功全\*

## はじめに

ガンマカメラなどによる通常の RI イメージング技術は今日非常に進歩し、診断医学の分野で重要な役割を果たしつつある。ただし、これまでの技術開発は主として低エネルギー $\gamma$ 線放出核種の利用を目標に進められてきた。近年、治療および RI 生産を目的とした医用サイクロトロン普及に伴い、 $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  などの短寿命陽電子放出核種が容易に入手可能となり、これらの核種の核医学的利用が精力的に開発されつつある。

本稿では、陽電子イメージングについて、その特徴やこれまでに開発された陽電子イメージ装置の概略を紹介し、これらの物理的諸特性を論じる。

## 1. 陽電子イメージングの特徴

周知のとおり、陽電子は消滅に伴って 510 keV の光子を 2 コ互いに反対方向に放出する。陽電子放出核種のイメージングはこの特殊な性質を利用したもので、消滅光子を対向する一対の検出器を用いて同時計数法で検出し、両検出器の検出位置情報からこれらの核種の分布像を求めるものである。そして、それは従来のガンマカメラによるイメージングと異なつたつぎのような特徴を有する。すなわち、①通常の RI イメージングにおけるようなコリメータは不要となり、コリメータによる検出効率の低下が除かれる。②同時計数法によりバックグラウンドが低減され、鮮明な画像が得られる。③検出感度は RI の深さにほとんど依存せず、深部の分布が明瞭に描出される。④一対の 2 次元位置情報から RI 分布の 3 次元情報が得られる。⑤短寿命でかつ生理学的に重要な同位元素を利用できる。⑥イメージ装置はより高度なものとなり、高価にならざるをえない。

## 2. 陽電子イメージ装置の性能

陽電子イメージ装置に要求される性能は、位置分解

能、検出感度、感度の一様性などイメージ装置としての基本的な特性が良好であることは当然であるが、これらに加えて、高計数率特性が重要な問題となる。

いま、単位時間当たりの陽電子消滅数を  $N_0$ 、検出器の検出効率を  $\epsilon$ 、検出器の線源に対する立体角を  $\Omega$  とすると、一対の検出器のおおの計数率  $N_s$ 、および同時計数率  $N_c$  は、

$$N_s = 2N_0\Omega\epsilon \quad (1)$$

$$N_c = 2N_0\Omega\epsilon_1\epsilon_2 \quad (2)$$

で表される。ここに、 $\Omega_c$  は同時計数の立体角、添字 1, 2 は各検出器に対応している。同時計数回路の分解時間  $\tau$  が有限であるため、個々の検出器からの計数が分解時間内で重なる確率があり、この偶然同時計数率  $N_R$  は、同時計数の分解時間と計数率の積が小さいと仮定すると、次式で計算される。

$$N_R = \tau N_{s1}N_{s2} = 4\tau N_0^2\Omega_1\epsilon_1\Omega_2\epsilon_2 \quad (3)$$

$N_R$  はイメージのバックグラウンドとなるためできるだけ少ない方がよい。それゆえ、1つの指標として真の同時計数率対偶然同時計数率比  $R$  を求めると、

$$R = \frac{N_c}{N_R} = \frac{\Omega_c}{2\tau N_0\Omega_1\Omega_2} \quad (4)$$

となり、 $R$  を大きくするには  $\Omega_c$  を大きく、また  $\tau$  を小さくする必要がある。なお、 $R$  は検出効率には無関係である。この偶然同時計数率を有効同時計数率の何%とするかにより、使用 RI の最大量が決まってくる。

もう 1 つイメージの質に関する因子として、消滅光子のコプトン散乱がある。ただし、これは計数率には依存しない。また、臨床的に重要な量は検出感度で、これは個々の検出器の検出効率の積に比例する。これらの性能上の要求を考慮しつつ、これまでにつぎに述べるような種々のイメージ装置が開発されている。

## 3. 種々の陽電子イメージ装置

これまでに開発された装置は検出器の構成によりつぎの 6 種に大別できる。すなわち、対向スキャナー、ガンマカメラと焦点検出器の組み合わせ、対向ガンマカメ

\* 放射線医学総合研究所物理研究部

ラ、2次元比例計数管、多結晶型カメラ、および体軸横断型カメラである。

### 1) 対向スキャナ

脳スキャン用として最初に開発されたもつとも簡単な、そして基本的な陽電子イメージ装置で、2コの NaI 検出器を対向させて同時計数を取り、これを2次元的に走査しながら RI 分布像を求めるものである<sup>1,2)</sup>。検出器の立体角が小さいため感度が低いという欠点がある。

これを改善したのがハイブリッド・スキャナと呼ばれるもので、9コの NaI 検出器を1次元に配列した検出器を対向させて走査する方式である<sup>3)</sup>。各検出器は対向検出器の3コと同時計数を取り、走査は相隣る検出器の間隙を補うようなもので済むため、測定時間が短縮される。検出器間距離 22.5 cm の中央に置かれた点線源に対する検出器対の感度は約 100 cps/ $\mu$ Ci である。

### 2) ガンマカメラ—焦点検出器

ガンマカメラの普及率が高いため、既存のガンマカメラに単数または複数コの NaI 検出器を対向させて同時計数を取り、陽電子カメラとする試みも多い<sup>4,5)</sup>。この種のカメラも焦点検出器の幾何学的効率が小さいため感度が低いという欠点をもつ。立体角を大きくとるために焦点検出器の結晶直径を増すと、それに比例して位置分

解能が悪くなる<sup>6)</sup>。良好な位置分解能を保ちつつ感度を上げるためには、小さい直径のままに結晶の数を増すことが必要となる。

放医研で開発した陽電子カメラはこの型に属し、図1に示すように、焦点検出器は61コの NaI 結晶(2.54 cm  $\phi$   $\times$  3.8 cm) の亀甲状配列を19本の光電子増倍管で見込む構造をとっている<sup>7)</sup>。また、ガンマカメラ側には粗い焦点コリメータを装着している。これは同時計数の立体角に入らない消滅光子による無効計数を低減することと、感度の一様な領域を広げることを目的としている。コリメータ装着時の計数率特性は無使用時に対して10倍程度改善される。最高同時計数率はガンマカメラの性能によつて決められ約 3 kcps、感度は線源の深さに依存して 0.6~0.9 cps/ $\mu$ Ci である。本装置による <sup>13</sup>NH<sub>3</sub> の腸管内吸収、肝細胞の <sup>13</sup>NH<sub>3</sub> 摂取率の動態検査の1例を図2に示す。

### 3) 対向ガンマカメラ

ガンマカメラを2台対向させて陽電子カメラを形成する方式で、立体角が大きくなるため 20 cps/ $\mu$ Ci 程度の感度が得られる<sup>8,9)</sup>。しかし、最高計数率は 1 kcps 程度であり十分とはいえない。最近、電子回路の直流結合化やパルス短縮などを行つてカメラの高計数率特性を改善

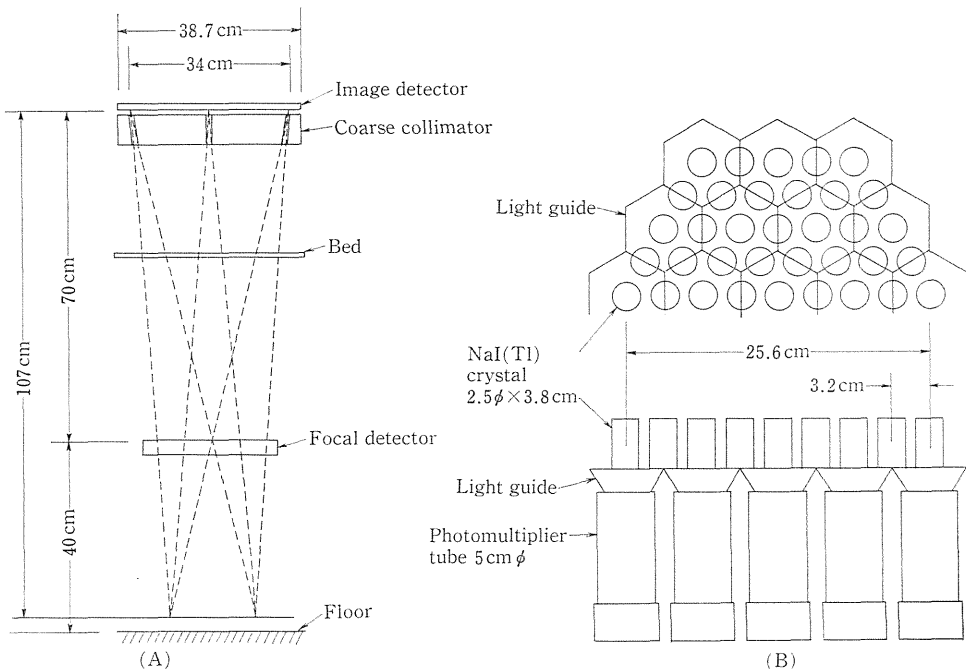


図1 Positron camera consisting of the gamma camera with a coarse collimator and the multi-crystal focal detector.

(A) Geometry of the positron camera

(B) Crystal-photomultiplier tube array and cross-section of the focal detector

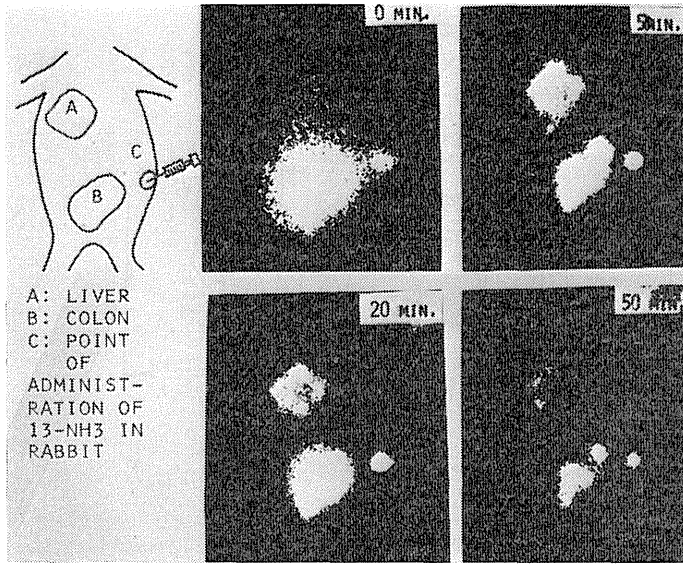


図2 A series of images of  $^{13}\text{NH}_3$ -labeled ammonia administered into colon of rabbit by catheter.

し、また、NaI 結晶の厚さ (12.7 mm) を2倍にして検出効率を上げた陽電子カメラも開発されている<sup>10)</sup>。このシステムでは同時計数率で 8 Kcps 程度まで応答し、感度も 15 cm $\phi$  の円板線源に対して 230 cps/ $\mu\text{Ci}$  とすぐれた性能を出している。

4) 比例計数管型カメラ

多線陽極 2 次元比例計数管を 2 台対向させた陽電子カメラで、検出器は安価で大形のもので、解像力、一様性がすぐれている<sup>11)</sup>。ただし、検出効率が低いので鉛コンバータを必要とし、また時間分解能が悪いという欠点がある。感度は約 11 cps/ $\mu\text{Ci}$ 、最高計数率は 400 cps 程度である。

5) 多結晶型カメラ

これは高計数率特性を改善するために MGH において開発されたものである<sup>12)</sup>。検出器はまったく同一の検出器を 2 台対向させ、各検出器は 127 コの NaI 結晶 (20 mm $\phi$   $\times$  30 mm) と 72 本の光電子増倍管 (38 mm $\phi$ ) とからなっている。各結晶は対向検出器の 25 コの結晶と同時計数対を形成し、結晶対の総数は 2549 対である。検出感度は検出器間距離 50 cm、15 cm $\phi$  の円板線源に対して約 16 cps/ $\mu\text{Ci}$  であり、同時計数率は  $10^5$  cps 程度まで追従できる。

放医研でも同様のシステムを開発中で、検出器のおおのは、図 3 に示すように、196 コの NaI 結晶 (20 mm $\phi$   $\times$  38 mm) を 3 cm 間隔で 14 行、14 列に配置し、これを 112 本の光電子増倍管配列で見込む構造をとっている<sup>13)</sup>。各光電子増倍管の出力は高速ディスクリミネータと波形

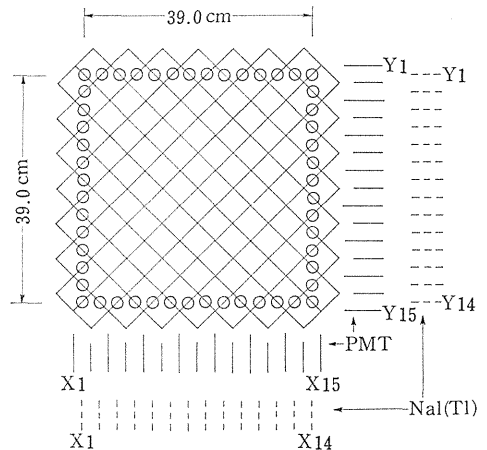


図3 Array of 196 NaI (Tl) crystals and 112 photomultiplier tubes in a detector of the multi-crystal positron camera.

整形回路により論理信号として取り出され、検出器間的高速同時計数は回路の簡素化をはかつて光電子増倍管配列の行、列信号で行われるが、最終的には図 4 に示すように各結晶が対向検出器の 25 コの結晶と同時計数結晶対を形成し、その総数は 4096 対となる。

6) 体軸横断型カメラ

体内 RI の 3 次元分布像を得ることを目的とした陽電子カメラで、多数の検出器を六角形の各辺に、または環状に配置し、それぞれ各検出器が六角形の対辺上の検出器、または対向する円弧上の検出器と同時計数対を成すように構成した体軸横断イメージ装置である<sup>14-16)</sup>。この

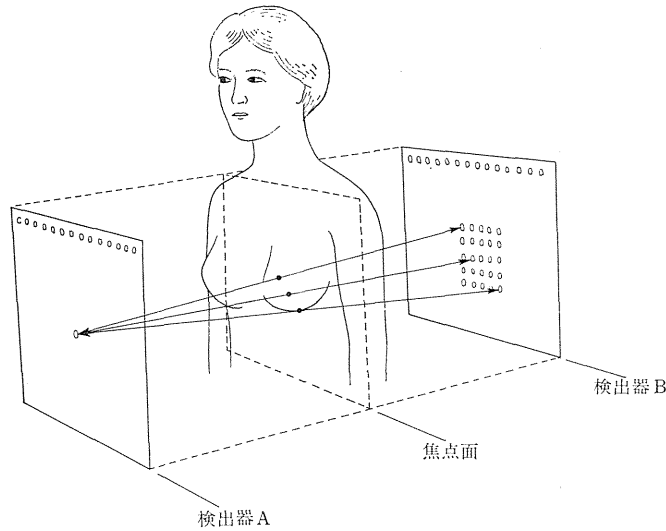


図 4 Illustration of coincidence crystal pairs in the multi-crystal positron camera. Each crystal in one detector is in coincidence with 25 crystals in the opposite detector.

種の陽電子カメラの特徴は何といつても断層面内の RI 分布の明確な描出である。ただ惜しむらくは、1回の測定で1断層面像しか診られないことと、復元処理後の画像の統計雑音を考えると多量の RI を必要とし、患者への被曝がそれだけ増すということである。

### おわりに

急速に進展しつつある陽電子イメージングの現状を概観した。対向ガンマカメラや多結晶型カメラは大きな立体角をもち、とくに後者は高計数率にも耐える性能を有するが、3次元像の描出にいま1つ不満を感じ、一方、体軸横断型カメラは明瞭な3次元像をもたらすが、幾何学的効率が小さいという欠点をもつ。それゆえ、臨床的に望ましい陽電子カメラとしては、これらの欠点を除いた形の円筒形検出器ということになろう。ただし、その具現化には莫大な予算が必要であり、診断能と経済性の問題がより真剣に検討されるべきものとする。

放射線医学総合研究所の陽電子カメラの開発は同所特別研究「中性子線等の医学利用に関する調査研究」および同「サイクロトロン医学利用に関する調査研究」の一環として行われ、サイクロトロン、RI 生産、計測、臨床の各分野が関連している。

稿を終えるに当たり、日頃ご協力いただいているこれら特別研究関係者各位に感謝する次第である。また、実験データを提供していただいた館野之男、松本徹、力武知之、富谷武浩の各氏に謝意を表す。

### 文 献

- 1) F.R. Wrenn, M.L. Good & P. Handler: The use of positron emitting radioisotopes for the localization of brain tumors. *Science*, **113**: 525~527, 1951.
- 2) G.L. Brownell & W.H. Sweet: Localization of brain tumors with positron emitters. *Nucleonics*, **11**(11): 40~45, 1953.
- 3) C.A. Burnham, S. Aronow and G.L. Brownell: A hybrid positron scanner. *Phys. Med. Biol.*, **15**: 517~528, 1970.
- 4) 岡野真治, 尾内能夫, 内田 勲, 都丸禎三, 入船寅二, 津屋 旭, 菅原 正: コリメータ付ポジトロンカメラの試作. *Radioisotopes*, **23**: 505~510, 1974.
- 5) H.O. Anger: Gamma-ray and positron scintillation camera. *Nucleonics*, **21**(10): 56~59, 1963.
- 6) H.O. Anger: Radioisotope cameras. *In Instrumentation in Nuclear Medicine*, Vol. I, Chapter 19, ed. G.J. Hine, Academic Press, New York, 1967, p. 535.
- 7) 富谷武浩, 田中榮一, 野原功全: 多結晶型焦点検出器を用いたポジトロンカメラ. *Radioisotopes*, **25**: 693~698, 1976.
- 8) O. Krauss, W.J. Lorenz, H. Luig, H. Ostertag und P. Schmidlin: Image properties of the positron camera. *Nuclear-Medizin*, **IX**: 103~119, 1970.
- 9) W.G. Monahan, J.W. Beattie & J.S. Laughlin: Positron mode of the total organ

- kinetic imaging monitor: system design and applications. *Phys. Med. Biol.*, **17**: 503~513, 1972.
- 10) G. Muehlllehner, M.P. Buchin & J.H. Dudek: Performance parameters of a positron imaging camera. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-23**(1): 528~537, 1976.
- 11) C.B. Lim, D. Chu, V. Perez-Mendez, L. Kaufman, R. Hattner & D.C. Price: Initial results of MWPC positron camera. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-22**: 388~394, 1975.
- 12) C.A. Burnham & G.L. Brownell: A multi-crystal positron camera. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-19**(3): 201~205, 1972.
- 13) 野原功全, 富谷武浩, 田中栄一, 須田善雄, 飯沼 武: 高速多結晶型陽電子シンチグラム装置. 核医学, **13**: 615, 1976.
- 14) E. J. Hoffman, M.E. Phelps, N.A. Mullani, C.S. Higgins & M.M. Ter-Pogossian: Design and performance characteristics of a whole-body positron transaxial tomograph. *J. Nucl. Med.*, **17**: 493~502, 1976.
- 15) Z.H. Cho, J. Chan & L. Eriksson: Circular ring transaxial positron camera for 3-D reconstruction of radionuclides distribution. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-23**(1): 613~622, 1976.
- 16) S.E. Derenzo, H. Zaklad & T.F. Budinger: Analytical study of a high resolution ring detector system for transaxial reconstruction tomography. *J. Nucl. Med.*, **16**: 1166~1173, 1975.
-

## 加速器による生産核種の臨床応用の現状と将来

飯 尾 正 宏\*

### はじめに

加速器によるラジオ・アイソトープの生産と医学への利用は1931年ローレンスがはじめてサイクロトロンを製造、1934年頃より  $^{24}\text{Na}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{128}\text{I}$  などにより主として治療を目的とした人体への投与が始められた時点にまでさかのぼることができる。1938年には、 $^{59}\text{Fe}$ による鉄代謝の研究が始められ、またこの年  $^{131}\text{I}$  もサイクロトロンではじめて作られ、1939年にはハミルトンによつて甲状腺疾患患者の放射性ヨウ素の甲状腺摂取率や尿中排泄の測定などに用いられた。診断を中心とする核医学の真の第一歩、人工ラジオアイソトープの「生理学的トレーサー」としての応用はここに始まつたのである。

現在サイクロトロン時代とふたたび称される時代に入り、短寿命のポジトロンエミッターの1つの代表として関心を集めている  $^{11}\text{C}$  ( $t_{1/2}$  20.3分)の医学・薬学での利用もこの時代に始まつている<sup>1,2)</sup>。 $^{11}\text{C}$  シアン塩、 $^{11}\text{C}$ -乳酸、 $^{11}\text{C}$  脂肪酸、 $^{11}\text{C}$  フマル酸、 $^{11}\text{C}$  コハク酸などが1940年代に使われていたのは、顧みると驚くべき核医学史の冒頭のできごとであつた。

その後  $^{14}\text{C}$  が発見され、また当初のサイクロトロンによる放射性核種の製造がマンハッタン計画の原子炉に重点が移され、1946年最初の  $^{14}\text{C}$  がセントルイスの Cancer Clinic に供給されて以後、原子炉製造核種が大量に供給されるようになって、一時サイクロトロンによる RI 製造は蔭を潜めるのである。

### 1. 医用サイクロトロンによる RI 製造の現状

#### 1) 医用サイクロトロン

1953年 Hammersmith Hospital が最初の医用 in-house サイクロトロンを製造し、隣接の病院において成功裡にその応用がすすめられるとともに、第2のサイクロトロン時代が始まつたのである。1965年セントルイスの Washington 大学が第2の医用サイクロトロンを建設

して以後今日まで約10年余の間に、全世界で25以上の医用サイクロトロンが活動を始めたのである。

RI の製造に大きな役割を果たしてきている製造用原子炉は、米国に16、ヨーロッパに32、カナダに2、オーストラリア1、韓国1、台湾1、インド2、イスラエル1、日本3など計約60余であることを思うと、米国10、ヨーロッパ8、アジア5、南アメリカ1の計30弱の医用サイクロトロンの数は決して多くはないとしても、その短期間の急速な普及、そして次第に核医学の日常におけるサイクロトロン製造核種の利用の増加しているのをみると、核医学におけるサイクロトロンの重要性は今後もますます大きなものとなるだろうと予測されるのである。

#### 2) サイクロトロンによる RI 製造の利用の現状

核医学史を通じて、核医学の発展は一方では供給される放射性核種によつて制約されていたといえよう。1932年のサイクロトロンの導入、1946年の reactor の導入、1951年の cow 導入、ことに1961年以後の  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の導入は核医学全般のレベルを高め、 $\text{no}\beta$ で短寿命の理想的放射性医薬品の獲得という大きな goal にまでわれわれを導いたのであるが、ふたたび廻つてきたサイクロトロン時代の影響は2分して考えなければならない。

#### (1) 地域サイクロトロンセンターによる RI の生産

サイクロトロンによる RI 製造の利益は、たんに超短寿命の核種によるばかりでない。reactor で製造できないいくつもの neutron deficient の核種がすでに長年にわたつて利用されてきており、ほとんどが  $\beta$ -decay を行なうため、より安全な核種として近年ますます長用されているのである(表1)。

半減期 270日の  $^{57}\text{Co}$  は、ビタミン  $\text{B}_{12}$  の標識として  $1\mu\text{Ci}$  以下の投与量でいわゆる Schilling Test に用いられ、悪性貧血や、吸収障害の診断に長年にわたつて利用されてきている。

1969年、Edwards と Hayes<sup>3)</sup> の導入した  $^{67}\text{Ga}$  は  $t_{1/2}$  78時間、carrier free で投与するとき、広範な腫瘍に取り込まれることが知られ、現在でももつともすぐれている

\* 東京都養育院付属病院核医学放射線部

表 1 地域サイクロトロンセンターに期待される核種とその応用

核種	t/2	化学型
<sup>28</sup> Mg	21.2 hr	MgCl <sub>2</sub>
● <sup>43</sup> K	22.4 hr	KCl
● <sup>52</sup> Fe	82 hr	Ferric citrate
◎ <sup>57</sup> Co	270 days	Vitamin B <sub>12</sub>
<sup>62</sup> Zn	9.13 hr	ZnCl <sub>2</sub>
● <sup>67</sup> Cu	58.5 hr	CuCl <sub>2</sub>
◎ <sup>67</sup> Ga	78 hr	Gallium citrate
<sup>72</sup> As	26 hr	Arsenates
<sup>74</sup> As	179 days	Arsenates
● <sup>81</sup> Rb	4.7 hr	RbCl
└─→ <sup>81m</sup> Kr	13.5	Gas, glucose solutin
<sup>82m</sup> Rb	6.3 hr	RbCl
<sup>83</sup> Rb	83 days	RbCl
└─→ <sup>83m</sup> Kr	1.86 hr	Gas
<sup>85m</sup> Kr	4.4 hr	Gas
<sup>85m</sup> Sr	64 days	Strontium citrate
<sup>87</sup> Y	80 hr	Yttrium citrate
└─→ <sup>87</sup> Sr	2.8 hr	Strontium citrate
● <sup>99</sup> Mo	66.7 hr	MoO <sub>3</sub>
◎ <sup>111</sup> In	67.2 hr	InCl <sub>3</sub> , In-Bleo, In-DTPA etc.
<sup>117m</sup> Sn	14 days	Tin complexes
<sup>117</sup> Sb	2.8 hr	Tartrate
<sup>127</sup> Xe	36.4 hr	Gas
<sup>127</sup> Cs	6.2 hr	CsCl
<sup>128</sup> Ba	2.4 days	BaCl <sub>2</sub>
○ <sup>129</sup> Cs	32.4 hr	CsCl
<sup>131</sup> Cs	9.7 days	CsCl
○ <sup>157</sup> Dy	9.1 hr	HEDTA complex
○ <sup>167</sup> Tm	9.61 days	DTPA complex
<sup>197</sup> Hg	24 hr	HgCl <sub>2</sub>
<sup>197</sup> Hg	65 hr	HgCl <sub>2</sub>
◎ <sup>201</sup> Tl	73.5 hr	TlCl
● <sup>203</sup> Pb	52.1 hr	Pb acetate, Pb-RBC
<sup>203</sup> Bi	11.8 hr	BiCl <sub>3</sub>
<sup>204</sup> Bi	11.2 hr	BiCl <sub>3</sub>

- ◎ 現在重要性の高いもの
- 現在および近い将来重要なもの
- 近い将来重要になると考えられるもの

腫瘍親和性核種として商業用医用サイクロトロンでの主要な製造核種の地位を占めている。<sup>99</sup>Mo, <sup>99m</sup>Tc は主として原子炉で製造されているが、サイクロトロンによるものも、地域的にはかなりの需要を満たし始めており、将来もし大量の Mo の国際間の運搬が問題化するときには、サイクロトロンでの責任が大となるかもしれない。

一方、<sup>111</sup>In は t1/2 67.2時間、当初期待された骨髄スキャンにはかならずしも適当な核種とはいえないことが知られてきたが、<sup>111</sup>In DTPA として<sup>7)</sup>、長寿命の<sup>169</sup>YbDTPA にとつて代わり脳槽シンチグラフィ用により ideal な放射性医薬品となりつつあり、その他 <sup>111</sup>In プレオマイシン、<sup>111</sup>In コロイドなどの製剤としても利用されている。

近年の大きな話題は <sup>201</sup>Tl である。73.5時間の半減期のこのカリウム Analogue は<sup>8)</sup>、心筋血流の指標として、虚血性心疾患の診断に注目を集め、在来の <sup>131</sup>Cs, <sup>43</sup>K よりも利用しやすすぐれたイメージを与えるので、急速に普及し需要も国際的に増大し、NEN などでは、<sup>201</sup>Tl のみの専用炉としてのサイクロトロンを設置したほどである。<sup>201</sup>Tl は腹部より上の腫瘍にもよく集まり診断価値があるというが<sup>9)</sup>、著者らは<sup>10)</sup>、心筋と同じく子宮筋腫に高い選択的な集積を認めており、腹部生殖器の悪性腫瘍の診断にも有用であることを報告している。ややフォトンエネルギーの高い <sup>129</sup>Cs<sup>11)</sup> (t1/2 32.4 hr 375 KeV) もサイクロトロンで製造(<sup>127</sup>I(α, 2a)<sup>126</sup>Cs) でき、かつ相当の距離まで供給可能と考えられるので、<sup>201</sup>Tl との比較検討は今後なされねばならないだろう。

現在、<sup>81</sup>Rb-<sup>81m</sup>Kr generator<sup>12,13)</sup> もわが国の商用サイクロトロンで製造、空路1時間あまりの東京地区までも供給可能なことを考えると、配送態勢と受け入れ態勢さえととのえば、5時間前後の t1/2 のサイクロトロン核種の広い地域での利用も可能である。ちなみに <sup>81</sup>Rb は t1/2 4.7時間、娘核の <sup>81m</sup>Kr は t1/2 13秒で、汚染の恐れがほとんどなく肺の換気・灌流の検討が可能である。

ところで、<sup>99m</sup>Tc 時代に入る以前 <sup>131</sup>I はいわゆる“働きもの”として核医学のイメージングに、代謝測定に、そして *in vitro* 検査に大活躍を続けてきた。万能核種とさえもよばれたこの核種は、現在からみれば半減期も8日と長く、0.6 MeV の β線を出し決して理想的なものではなかつたのである。その利用は *in vivo* でも *in vitro* でも減少を示しているが、はるかに望ましい <sup>123</sup>I との交代はまだ始められたばかりである。

<sup>123</sup>I は t1/2 13時間、159 KeV の γ線を出し、β線を欠き、供給の上でも、利用のうえでも現代のクライテリアでは理想的な核種とよばれるべきものである。<sup>131</sup>I 標識は、その多くが *in vivo* では <sup>99m</sup>Tc に *in vitro* では <sup>125</sup>I にそのほとんどがとつて代わられたが、iodine でなければならぬ分野も少なくない。<sup>123</sup>I は甲状腺に、<sup>123</sup>I Rose Bergal, <sup>123</sup>I BSP として肝臓に、<sup>123</sup>I hippuran として腎臓に活用されるべきだろう。また <sup>123</sup>I の標識のあるものは、おそらく carrier free であることも理由で <sup>125</sup>I や <sup>131</sup>I 標識に比し高い臓器特異性のあることが



報告されている。 $^{129}\text{I}$  は、被曝線量は  $^{131}\text{I}$  に比すると 1/100 以下となるが、価格は  $^{131}\text{I}$  の 10~25 倍であり、これが普及を妨げる一因となっている。米国では BNL, LASL の高エネルギー加速器で 200~600 MeV のプロトンを用い、破砕反応で  $^{129}\text{I}$  を安価に大量供給することを計画中であるが、到底国際間の運搬には適さない RI である以上、日本でのとりあえぬ対応は、200 mg 680 \$ という高価な Te ターゲットを用い、(p, n) 反応による CS 30 級のサイクロによる  $^{129}\text{I}$  生産と平行して米国 ロサンゼルス の Davis の高エネルギーサイクロトロンと近い出力を持つこの放医研の 60 MeV の proton を用い高純度でも 50 gr 当たり 18.5 ドルと安価な NaI powder をターゲットとする  $^{129}\text{I}$  の大量供給に大きな期待がもたれるのである。

前述した spallation process は、高エネルギー物理研に将来期待される貢献といつてよいだろう。

表 2  $^{18}\text{F}$  標識化合物

	合成時間 (分)	使用時の 比放射能 (mCi/mg)
a. アミノ酸		
DL-3-Fluorotyrosine	210	0.0768
L-3, 5-Difluorotyrosine	105	3.2
DL-5-Fluoro-3, 4-dihydroxy-phenylalanine	220	0.035
DL-4-Fluorophenylalanine	188	0.62
O-and m-Fluorophenylalanine	240	0.45
4-Fluorotryptophan	220	0.25
5-Fluorotryptophan	255	0.26
6-Fluorotryptophan	255	0.26
$^{18}\text{F}$ -oxytocin	115	0.58
b. スクレオンド		
2-Fluoroadenine	120	0.16
5-Fluorocytosine	40	33
2-Fluoropurine	120	0.033
5-Fluorouracil	35	100
c. ステロイド		
Cholesterol	—	—
Labeled steroids	—	—
2, 4-Difluoroestrone	115	—
4-Fluorotestosterone	115	0.34
d. その他		
Ethyl $\alpha$ -fluoropropionate	60	—
Fluoroacetate	105	15
Fluoroethanol	—	17
Fluorohexanoate	—	8.7
Fluorotetradecanoate	—	4.7

(Wolf による)

4.7 時間の半減期の  $^{81}\text{Rb}$ - $^{81m}\text{Kr}$  ジェネレータが、阪神—東京間の輸送・利用可能であることが分かってくると、 $^{18}\text{F}$  (t 1/2 110分) も地域のサイクロトロンセンターを中心として、相当範囲での利用が可能であろう。東京地区では、長年にわたり理研サイクロトロンによる  $^{18}\text{F}$  の利用がすすんでいる。

$^{18}\text{F}$  は多くの方法で作られるが<sup>14)</sup>、 $^{18}\text{O}$  を含む水の照射などで  $^{18}\text{F}$  水は容易に小型サイクロトロンで製造でき、そのまま骨スキャンに用いられる。また  $^{18}\text{F}$  エタノールとして脳スキャンに、さらに種々の有機分子の標識に適しているハロゲン属の中で、Br や I よりも物理化学的諸性質が水素に近く、交換反応で標識を行つても代謝、生物学的活性が減じない。そのため、水溶性の  $^{18}\text{F}$  でなく、無水性の  $^{18}\text{F}$  を製造する必要が指摘されている。表 2 に Wolf のまとめた<sup>15)</sup>  $^{18}\text{F}$  標識医薬品を示した。

## (2) in house cyclotron による RI の生産と利用

サイクロトロン利用の最大特徴の 1 つとされている炭素、窒素、酸素の放射性核種の生産とその利用は、サイクロトロンを病院と同一構内に有する施設——いわゆる in house の cyclotron を利用する必要がある。 $^{14}\text{C}$  20.3 分、 $^{13}\text{N}$  9.96 分、 $^{15}\text{O}$  123 秒とごく短い半減時間のためである。

$^{14}\text{C}$  の最近の利用の拡大は顕著であるが、その起源は 1940 年前と古く、一種のリバイバルであることは前にも述べたとおりである。ただ 1940 年前には  $^{10}\text{B}$  (d,n)  $^{14}\text{C}$  で作られたが、最近では  $^{14}\text{N}$  (p,  $\alpha$ ) などがよく用いられ、yield が高くなつた点異なる。 $^{11}\text{CO}$ 、 $^{11}\text{CO}_2$  ともに 1 回吸入でそれぞれ赤血球、血漿を標識し、左心系に入り、気管支循環や脳循環の診断、左右シャントの診断、肺梗塞症部の陽性描出<sup>16)</sup>などに用いられ臨床的にも価値が高い。その他、ACPC 標識として腫瘍<sup>17)</sup>、 $^{11}\text{C}$ -octylamine 標識として肺の機能イメージとその代謝<sup>18)</sup>、 $^{11}\text{C}$ -アミノ酸として<sup>19)</sup> 脾イメージングなどが最近報告されている。

t 1/2 10 分の  $^{13}\text{N}$  は、そのまま肺機能の測定に用いられ、たとえば在来  $^{133}\text{Xe}$  の RV level での bolus inhalation で行われていた closing volume の測定などにも適している。radioumonography も、環境汚染の心配なく、実施可能である。

$^{13}\text{NH}_3$  は心のイメージング<sup>20)</sup>や脳のイメージング<sup>21)</sup>に用いられる他、 $^{13}\text{N}$  glutamic acid を作り、たとえば McDonald らは<sup>22)</sup>骨腫瘍の診断にも有用であることを最近報告している。

サイクロトロンにより作られる生理的要素の中でもことに短寿命の  $^{15}\text{O}$  は in house 以外の利用はまったく

表 3 最近の加速器製造核種の応用の現状 (1975~1976)

Nuclides	t 1/2	Label	Application	Author (文献 No.)
<sup>11</sup> C	20.3 m	Amino-cyclopentane carboxylic acid(ACPC)	Tumor	Hayes (1976) <sup>17)</sup>
		Octylamine	Pulmonary Functional Image	Fowler (1976) <sup>18)</sup>
		Aminoacid	Pancreas	Washburn (1976) <sup>19)</sup>
<sup>13</sup> N	9.96 m	CO and CO <sub>2</sub>	Pulmonary Infarct	Taplin (1976) <sup>16)</sup>
		N-Glutamic Acid	Bone Tumor	McDonald (1976) <sup>22)</sup>
<sup>15</sup> O	123 s	NH <sub>3</sub>	Brain	Correia (1976) <sup>21)</sup>
		CO <sub>2</sub>	Brain	Correia (1976) <sup>21)</sup>
		CO <sub>2</sub> , CO	L-R Shunt	Watson (1976) <sup>22)</sup>
<sup>18</sup> F	109.7 m	F-Water	Pulmonary Infarct	Taplin (1976) <sup>16)</sup>
<sup>52</sup> Fe			Bone	McCombes(1975) <sup>23)</sup>
<sup>54</sup> Mn	303 d	MnCl <sub>2</sub>	Brain, Blood	Mena (1974) <sup>24)</sup>
<sup>62</sup> Zn	9.1 h	ZnCl	Prostate	Chisholm (1974) <sup>25)</sup>
<sup>92</sup> Cu	9.2 m	Cu-Sulfide	RES Image	
		Cu-Sulfid-HSA	Lung Image	Robinson (1976) <sup>26)</sup>
		Cu-Hydroid-HSA		
		Cu-DCTA	Kidney Image	
<sup>67</sup> Ga				Hnatowich(1973) <sup>27)</sup>
<sup>68</sup> Ga ( <sup>68</sup> Ge- <sup>68</sup> Ga)	68.3 m	Ga-DTPA	Brain	Hattner (1976) <sup>28)</sup>
		Ga-EDTA	Brain	Yamamoto(1976) <sup>29)</sup>
<sup>77</sup> Br ( <sup>77</sup> Kr- <sup>77</sup> Br)	57 h	Br-DOIA	Liver-Brain Image	Abbo (1976) <sup>30)</sup>
<sup>81m</sup> Kr	13 s	Kr-Glucose Sol.	V scan of Lung	Kaplan (1974) <sup>31)</sup>
			Coronary Circ.	Fazio (1976) <sup>32)</sup>
			Myocardium	Turner (1976) <sup>33)</sup>
<sup>81</sup> Rb	4.6 h		Myocardium	
<sup>82</sup> Rb ( <sup>82</sup> Sr- <sup>82</sup> Rb)	1.25 h		Myocardium	Budinger (1975) <sup>34)</sup>
			Brain and Heart	Yano (1976)
<sup>101m</sup> Rh	4.3 d		Cancer	Scholz (1976) <sup>35)</sup>
<sup>111</sup> Ir	2.81 d	In-Bleomycin	Tumor	Konikowsk(1975) <sup>36)</sup>
		In-Chloride	Tumor	
<sup>123</sup> I	13.0 h			Nishiyama(1974) <sup>37)</sup>
<sup>123</sup> Xe	1.85 h		Lung	Lobevy (1973) <sup>38)</sup>
<sup>125</sup> Xe	17.2 h			Hines (1975) <sup>39)</sup>
<sup>127</sup> Xe	36.4 h			
<sup>127</sup> Cs	32.4 h			
<sup>128</sup> Ba	2.4 d			
<sup>129</sup> Cs	32 h		Myocardium	Schelbert (1974) <sup>40)</sup>
				Romhilt (1976) <sup>11)</sup>
<sup>131</sup> Cs	9.7 d			
<sup>157</sup> Dy	8.1 h			
<sup>167</sup> Tm	9.6 d		Tumor	Hayes (1974) <sup>41)</sup>
<sup>197m</sup> Hg	65 h			
<sup>201</sup> Tl	74 h	TlCl	Myocardium	Lewowitz(1975) <sup>42,43)</sup>
			Bone	Hoving (1975) <sup>44)</sup>
<sup>203</sup> Pb	52.1 h			
<sup>203</sup> Bi	11.8 h			Lowowitz(1975) <sup>42,43)</sup>
<sup>204</sup> Bi	11.2 h			Rodney (1976) <sup>45)</sup>
<sup>206</sup> Bi	6.24 h		Tumor	Hayes (1974) <sup>41)</sup>

考えられないものである。Hammersmith Hosp. において West, Dolleryらが、 $C^{15}O$ ,  $C^{15}O_2$  を用い肺の生理学に大きな貢献を行つたことはあまりに有名であるが、最近でも脳、L-R シャンはこの診断<sup>22)</sup>, 肺梗塞症の診断に<sup>16)</sup> サイクロトロンを有する施設では盛んに利用されていることは表にも示すとおりである。表3に最近のサイクロトロン製造核種の主要な利用方法の報告をまとめた。

2. UCLA メディカルサイクロトロンの現状

1976年6月筆者は Taplin 教授を訪ね、1970年に完成して5年余の経験を経たメディカル・サイクロトロンの現状を見学した。この小型医用サイクロトロンは ERDA の運営下にあり、PhD. 1, Chemist 2, Electronics Technologist 1, Operator 1, Chief Researcher 1 の6人の手で運営されている。ERDA はこの他に BNL と Argonne にプロジェクトをもっているが、そのうちのもつとも新しいもので年間の運営費は20万ドル(6000万円)である。

in house の利用を主目的としているが、約1時間の距離の Harbour General Hospital も対象とし、 $^{18}F$  水、 $^{18}F$  エタノール、 $^{123}I$  hippuran,  $^{123}I$  hexadecinoic acid,  $^{11}CO_2$ ,  $^{11}CO$ ,  $C^{15}O$ ,  $C^{15}O_2$ ,  $^{13}NH_2$ ,  $^{13}N$  alanin  $^{81}Rb$ - $^{81m}Kr$  cow などが日常製造されており、operation の開始は図に示すように真夜12時~2時である(図1)。

Dr Kuhl の着任とともに、positron tomocamera が作られ、サイクロトロンと Lab 間の RI 輸送用のパイピングも作られる由であるが、現在は  $^{11}CO$ ,  $^{11}CO_2$  などのガスも手で搬送されている(図2)。in house medical cyclotron の有用性を説得させられた訪門ではあつたが、その効用をさらに分析するためには private の fund で運営されているマイアミの Mt. Sinai 病院の現

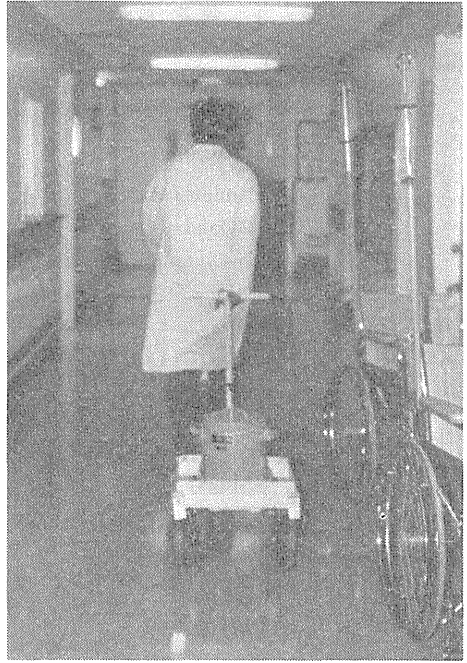


図2 放射性ガスの運搬 (UCLA において)

状をみる要があろう。Dr Miale は  $C^{15}O_2$  を用い、小児の左心駆出分画や左右シャントの診断などに成功裡にサイクロトロン製造核種の応用をすすめているが、サイクロトロンの machine time と  $^{67}Ga$  などの製品を売っているにもかかわらず、運営費は赤字であることは、病院内サイクロトロンも公的施設以外ではまだ運営に問題の多いことを示している。

3. 加速器による生産核種の臨床応用の将来

NEN の  $^{201}Tl$  専用サイクロトロンの設置に象徴されるように、加速器製造核種は着実に核医学の中でその地歩をかためており、原子炉製造核種とともに、今後の核医学の進歩の大きな原動力となるに違いない。サイクロトロンのみならず、高エネルギー加速器による、核種の大量製造は、理想的な核種の価格の低廉化にも貢献することであろう。

病院内のいわゆる in house cyclotron の設置の盛んな米国では、サイクロトロン製造核種の新しい臨床応用法の開発が盛んであり、J. Nucl. Med. Radiology に現れた主要論文も1973年(1), 1974年(8), 1975年(8), 1976年(18)といちじるしい増加を示しており、この分野の進歩と将来性を示している。

しかし PETT や MIT の positron camera, Ring Camera などに代表される positron camera がなければ、in house cyclotron の真の活用は望めないであろう

MON	TUE	WED	THU	FRI
	1	2	3	4
	7	8	9	10
	14	15	16	17
	21	22	23	24
				25

図1 UCLA サイクロトロンのスケジュール 午前0時, 1時, 2時より運転開始する

し、また positron emitting nuclide の利用も制限されるだろう。

輸送や技術者の被曝ことに患者への注射法などは未解決の問題であるが、患者の被曝は少なくなり、また陽電子の物理的性質より、在来の完備した RI 施設ではそのままサイクロトロン核種の利用も可能である。医療の真の向上を求める限り、センターや in house cyclotron より供給される加速器製造核種の利用は関連機器の開発を含めて、避けることのできない医学の技術革新の動向であらう。

### 文 献

- 1) M. Calvin, et al.: Isotopic Carbon. Techniques in its measurement and chemical manipulation. Wiley, New York, 1949.
- 2) R.D. Cramer & C. G. Kistiakowsky: The synthesis of radioactive lactic acid *J. Biol. Chem.*, **137**: 549, 1941.
- 3) P. Nahinski, et al.: Tracer studies with radioactive carbon: The synthesis and oxidation of several three carbon acid. *J. Amer. Chem. Soc.*, **54**: 2299, 1942.
- 4) M.B. Allen & S. Ruben: Tracer studies with radio active carbon and hydrogen. The synthesis and oxidation of fumaric acid. *J. Amer. Chem. Soc.*, **64**: 948, 1942.
- 5) J.M. Buchanan, et al: The role of carboxyl-labeled acetic propionic and butyric acid in liver glycogen formation. *J. Biol. Chem.*, **150**: 413, 1943.
- 6) C.L. Edwards & R.L. Hayes: Tumor scanning with  $^{67}\text{Ga}$  citrate. *J. Nucl. Med.*, **10**: 103, 1969.
- 7) H.N. Wagner, Jr. et al.: A new radiopharmaceutical for cisternography. *Radiology*, **95**: 121, 1970.
- 8) Lebowitz, E. et al.: Thallium-201, *Soc. of Nucl Med. Symp.*, Chicago, Jan. 1973.
- 9) 久田欣一・他：厚生省癌研究算班班会議，1976年11月26日，於京都。
- 10) 戸張千年・他：厚生省癌研究算班班会議，1976年11月26日，於京都。
- 11) D.W. Romhilt, et al.: Cesium-129 Myocardial scintigraphy to quantify myocardial infarction in dogs. *J. Nucl Med.*, **17**(4): 247, 1976.
- 12) Kaplan, E. et al.: Continuous radionuclide generation. Scintigraphic definition of capillary exchange by rapid decay of  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  and its applications. *J. Nucl. Med.*, **15**: 874, 1974.
- 13) Turner, J.H. et al: Continuous Measurement and imaging of regional myocardial perfusion using Krypton 81 m. *J. Nucl. Med.*, **17**: 535, 1976.
- 14) R.B. Barnstein & J.J. Katy: Fluorine **18**: preparations, properties, uses. *Nucleonics*, **11** (10): 46, 1953.
- 15) R. M. Lambrecht & A.P. Wolf: Cyclotron and short-lived halogen isotopes for radio pharmaceutical application. *Radiopharmaceuticals and Labelled Compound*, Vol 1. IAEA, Vienna, p. 275, 1973.
- 16) Taplin, G.V. et al.: Imaging small pulmonary ischemic lesions after radioactive carbon monoxide inhalation. *J. Nucl. Med.*, **17** (6): 531, 1976.
- 17) Hayes, R.L.: Carboxyl labeled  $^{11}\text{C}$ -1-aminocyclopentane carboxylic acid, A potential agent for cancer detection. *J. Nucl. Med.*, **17**: 748, 1976.
- 18) Fowler, J.S.:  $^{11}\text{C}$ -labeled octylamine, a potential diagnostic agent for lung structure and function. *J. Nucl. Med.*, **17**: 752, 1976.
- 19) Washburn, L.C.:  $^{11}\text{C}$ -labeled amino acid for pancreas visualization. *J. Nucl. Med.*, **17**: 558, 1976.
- 20) P.V. Harper, et al.: Clinical myocardial imaging with  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$  *J. Nucl. Med.*, **13**: 782, 1972.
- 21) Correia, J.A. et al.: Transverse section reconstruction with positron emitters and the MGH positron camera. *J. Nucl. Med.*, **17**(6): 551, 1976.
- 22) Imaging of tumors involving bone with  $^{13}\text{N}$ -glutamic acid. *Radiology*, **120**: 623, 1976.
- 23) McCombs, R.K. et al.: A positive radiofluorine bone scan in a case of osteoid osteoma. *J. Nucl. Med.*, **16**: 465, 1975.
- 24) Mena, I. et al.: Factors enhancing entrance of manganese into the brain iron deficiency and age. *J. Nucl. Med.*, **15**: 516, 1974.
- 25) Chisholm G.D. et al.: Radiozinc uptake and scintiscanning in prostatic disease. *J. Nucl. Med.*, **15**: 739, 1974.
- 26) Robinson, G.D. et al.: Copper-62: A short-lived, generator produced, positron emitting radioruclide for radiopharmaceuticals. *J. Nucl. Med.*, **17**: 559, 1976.
- 27) Hnatowich, D.J.: A method for the preparation and quality control of  $^{68}\text{Ga}$  radiopharmaceuticals. *J. Nucl. Med.*, **16**: 764, 1975.
- 28) Hattner, R.S. et al.: Brain imaging using  $^{68}\text{Ga}$ -DTPA and multiwire proportional chamber positron camera. *J. Nucl. Med.*, **17**: 546, 1976.
- 29) Yamamoto, Y. L.: Evaluation of positron emitting tomography for study of cerebral hemodynamics in a cross section of the head using positron emitting gallium-68 EDTA and Krypton-77. *J. Nucl. Med.*, **17**: 546,

- 1976.
- 30) Abbo, T.D. et al.: A potential new brain scanning agent 4-<sup>77</sup>Br-DPIA. *J. Nucl. Med.*, **16**: 243, 1975.
- 31) Kaplan, E. et al.: Continuous radionulide generation. Scintigraphin definition of capillary exchange by rapid decay of <sup>81m</sup>Kr and its applications. *J. Nucl. Med.*, **15**: 874, 1974.
- 32) Fazio, F. et al.: Comparison of Kr-81 m ventilation Tc-99 m microsphere perfusion scans and standard chest radiograph in assessment of regional lung function. *J. Nucl. Med.*, **17**: 530, 1976.
- 33) Turner, J.H.: Continuous measurement and imaging of regional myocardial perfusion using Krypton-81 m. *J. Nucl. Med.*, **17**: 535, 1976.
- 34) Budinger, T.F. et al.: Evaluation of Rubidium-82 generators for imaging studies. *J. Nucl. Med.*, **17**: 536, 1976.
- 35) Scholz, K.L.: Development of Rhodium-101 m for use in nuclear medicine. *J. Nucl. Med.*, **17**: 536, 1976.
- 36) Konikowsk, T. et al.: Kinetics of <sup>111</sup>In-bleomycin and <sup>111</sup>In-chlorides in mice. *J. Nucl. Med.*, **16**: 738, 1975.
- 37) H. Nishiyama, et al.: Evaluation of clinical value of <sup>123</sup>I & <sup>131</sup>I in thyroid. *J. Nucl. Med.*, **15**: 261, 1974.
- 38) Lobevey M.D., et al.: Preparation of pure carrier free <sup>123</sup>Xe for rare-gas washout studies. *J. Nucl. Med.*, **14**: 733, 1973.
- 39) Hines, H.H. et al.: Production and characteristics of <sup>123</sup>Xe: A new noble gas for in vivo studies. *J. Nucl. Med.*, **16**: 143, 1975.
- 40) Schelbert, H.R.: Comparative myocardial uptake of intravenously administered radionuclides. *J. Nucl. Med.*, **15**: 1092, 1974.
- 41) Hayes, R.L.: Comparison of the subcellular distribution of the tumor-localizing agents. <sup>67</sup>Ga, <sup>111</sup>In, <sup>206</sup>Bi & <sup>187</sup>Tm. *J. Nucl. Med.*, **15**: 501, 1974.
- 42) Lebowitz E. et al.: Thallium-201 for medical use I. *J. Nucl. Med.*, **16**: 151, 1975.
- 43) Lebowitz, E. et al.: Thallium-201 for medical use II. Biologic behavior. *J. Nucl. Med.*, **16**: 156, 1975.
- 44) Hoving, J.: Lead-203 for skeletal imaging. *J. Nucl. Med.*, **16**: 170, 1975.
- 45) Rodney, et al.: Radiation dosimetry of <sup>204</sup>Bi and <sup>201</sup>Bi-citrates. *J. Nucl. Med.*, **17**: 301, 1976.
-

## B. 加速器の診断, 核医学への応用

## III. 粒子線の診断と将来への利用

——座長のことば——

館 野 之 男\*

加速器はがんの放射線治療の手段として有望であるのみならず、診断の道具としてもきわめて幅広く奥深い価値を持っている。とくにその利用範囲の広さは一般の想像以上で、治療が日本国中で10年間万余といわれる癌の患者に限られるのにはたいし、診断利用では癌患者はもちろんのこと、死亡率では癌をしのぐ脳卒中に、心臓血管障害に、またその他あらゆる種類の病気に利用できる可能性を秘めていて、その潜在的な需要は治療の場合の2桁か3桁は多いと推測されている。

これら、現在開発を待っている加速器の診断利用分野のうち一番手近なのは、加速器によつて生産されるアイソトープの診断への応用であろう。アイソトープ診断の分野は従来、主として原子炉で作られた中性子過剰アイソトープを利用してかなり広範に臨床応用が進められてきて実地臨床にも深く根を下しているし、さらに最近では加速器で生産されるアイソトープのうちのあるもの( $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{18}\text{F}$  など)は、すでに商業ベースに乗つて利用されている。

ところが診断上もつとも望ましい生体構成元素 CNO などのアイソトープは、 $^{11}\text{C}$  (半減期 20分),  $^{13}\text{N}$  (半減期 10分),  $^{15}\text{O}$  (半減期 2分) など寿命が非常に短いので、商業ベースには乗り得ず、臨床利用のためには病院内で生産しなくてはならないという制約を荷っている。しかし一方では超短半減期という特性そのもののおかげで、これらのアイソトープは現在の核医学が直面している廃棄物処理問題の解決や、患者被曝線量の低減に役立つし、またポジトロンという定量的計測に非常に有利な放射線を出すために、とくに生体内代謝の診断に関して従来得られなかつた情報が得られることは、いくつかの先駆的業績が示しているとおりでである。

加速器の診断利用分野のもう1つが、このセッションで採りあげる話題で、加速器で発生させた放射線を直接に診断に利用しようとするものである。この分野は前述のアイソトープ利用にくらべるともう一段と未来に属す

る技術であるが、現在すでいくつかの利点が予見されている。

加速器で発生される放射線のうち、X線については単色X線の利用がある。単色X線については従来からも造影剤の吸収端にエネルギーの合ったものを用いれば、コントラストが良くなることが示されているし、またX線コンピュータ断層で2種類の単色X線を用いれば、人体によるX線の減弱のうち、どれだけが光電吸収の寄与でまたどれだけがコンプトン散乱の投与かがわかるであろう。これらは従来のX線管を用いたのでは出力が小さすぎて実用にはならなかつたが、シンクロトロンなどを利用すれば人体の撮影も可能となるであろうと予想されている。しかしこれに関する実績はまだほとんどない。

加速器で発生される電子線、中性子線についても電子線写真、中性子写真としての利用が考えられる。しかしこれらについてはとくに積極的な臨床応用の利点が見出されているわけではない。

臨床的にみて期待が持たれているのは陽子線や、ヘリウムイオンなど重荷電粒子による放射線写真である。これらは普通のX線写真風な使い方でも、コンピュータ断層としての使い方でも、従来のX線写真には見られない特色がある。この関係の話題は世界的レベルでみれば動物実験が幾つか行われているし、人間を被写体とした研究も一部行われている。また放医研でも動物実験の計画が進んでいる。したがつてここでは“粒子線ラジオグラフィ―診断への応用”と題するレビュー講演を、本研究所の飯沼武氏にお願いした。

加速器の診断利用のもう1つの分野は、放射化分析その他、試料を照射しての診断である。この類の利用方法もきわめて範囲は広いが、ここでは東北大学のバンデグラフを用いて長年研究を続けておられる、抗酸菌研究所の松沢大樹氏に“プロトンによる微量金属元素分析の病理組織診断への応用”をお話いただくことにした。

\* 放射線医学総合研究所

# 加速器による微量元素分析法の臨床 および基礎医学への応用

松沢 大樹 宍戸 文男 世良耕一郎  
佐藤多智雄\* 森田 右 石井 慶造\*\*

## はじめに

サイクロトロンやバンデグラフなどの加速器は、今まで原子核研究、物性研究などの物理学的研究に主として用いられてきた。最近加速荷電粒子をターゲットに当てて発生する中性子を用いて癌の治療を行ったり、または短寿命のアイソトープを作つて診断に利用する医学応用が注目されるようになってきている。ここでは加速荷電粒子を直接サンプルに当て、そのサンプルの構成元素を微量分析する方法を臨床および基礎医学に応用する研究について、われわれの研究を紹介し、この方面の研究が将来どのように発展するであろうかという展望をも含めて述べることにしたい。

### 1. 加速器による微量元素分析法の歴史と特性

最近発展しつつある元素分析法に、特性X線による方法と、弾性散乱による方法がある。われわれが用いている方法は前者であり、後者についてはここでは述べない。さらに特性X線による方法は、入射線がX線である場合と加速器による重荷電粒子である場合がある。この加速器による微量元素分析法を最初に行つたのは、1970年スウェーデンの Lund 工業大学の Johansson<sup>1)</sup> らである。その後各国で開発され、Davis, Texas, Colorado, Los Alamos などの大学や研究所で研究がすすめられている。わが国でも武蔵工業大学の久保<sup>2)</sup> らにより生物試料について実験が行われ、これを東北大学鈴木ら<sup>3)</sup> は食品中の毒性金属の検出に用いている。また東北大学においては理学部の森田ら<sup>4)</sup> と抗酸菌病研究所の松沢、宍戸ら<sup>5)</sup> の協同によりここに述べる新しい分野の研究が急速に進展しつつある。

この荷電粒子による特性X線微量元素分析 (Charged Particle X-ray Excitation method=CPXE 法) の特徴

を一口にいえば、数 mg 程度のサンプルで、 $10^{-12}$ g の精度で、ほとんどすべての元素についてその質と量をつまみ元素のパターンを1回の測定で定量分析することができるということである。一次入射線がX線である場合の微量分析と、その特性を比較したものを表1に示す。いくつかの差異があるが、そのうちでもとくに大きな差は、CPXE 法では耳かき1杯程度のサンプルで十分であるのに、X線法が5cc以上の試料を必要とすることであり、X線法がより軽い金属元素の測定に適しているのに比べて、CPXE 法が重い金属の測定に適していることである。さらに重要なことは、バックグラウンドが高いためX線法は検出限界が悪いが、これをよくするためにクリスタルを用いると測定に何時間または何十時間という長時間を要する。一方、CPXE 法は、1分または

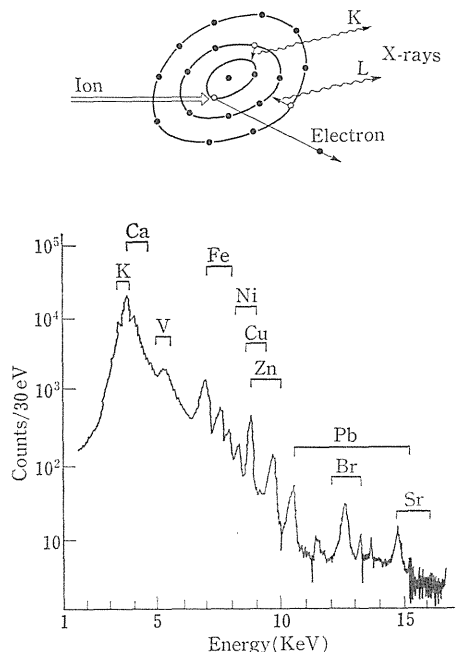


図1 特性X線発生機構とスペクトル

\* 東北大学抗酸菌病研究所放射線医学部

\*\* 東北大学理学部原子核物理

表 1 蛍光X線分析法と重荷電粒子励起法の比較検討

	蛍光X線分析法	重荷電粒子励起法
入射線	連続X線	プロトン $\alpha$ 粒子
発生装置	X線管	ヴァン・デ・グラーフサイクロトロン
検出器	クリスタル分光計	Si (Li) Pure Ge
エネルギー	50 KeV 以下連続	2~50 MeV 単色
検出限界	$10^{-4}$ ~ $10^{-8}$ g/g	$10^{-8}$ ~ $10^{-13}$ g/g
対象元素	Z=9(P)~62(Sm)	Z=15(P) 以上の全元素
精度	不良 試料の自己吸収連続線使用のため	良
主なバックグラウンド	コンプトン散乱線	二次電子による制動輻射
測定時間	2~10時間	1~15分
試料の量	5 cc 以上	耳かき一杯程度
ターゲット preparation	スタンダード・ターゲットと同一形状にせねばならずかなり難しい	スタンダード・エルの均一さのみ要求され比較的簡単

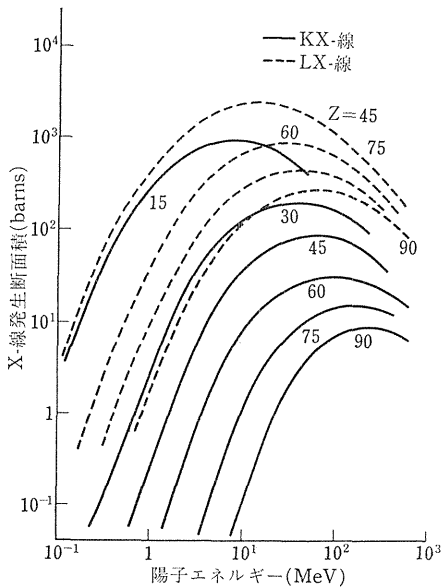


図 2 陽子によるX特性線発生の断面積

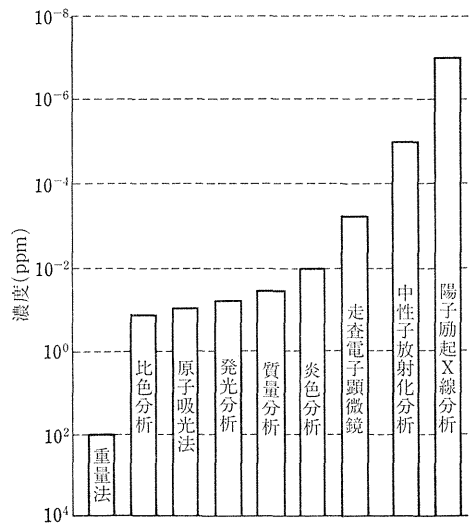


図 3 陽子励起X線による元素分析法と他の分析法との感度比較

数分間の短時間でそれよりもより検出限界値が得られる。

## 2. 原理と方法

一定以上のエネルギーに加速された陽子または $\alpha$ 線などのイオンがサンプルである元素に当たると図1のように電子が飛び出し、その結果KとLなどの特性X線が発生する。特性X線のエネルギーを横軸にその量つまりカウントを縦軸にとるとサンプルの構成元素の質と量を分析することができる。図2は各元素のKとLのX線の発生する割合を断面積で示したもので、横軸は陽子のエネルギー (MeV 単位) である。図の中の数字は、サンプル中の物質の原子番号 (Z) を示している。陽子を入射

線として用いるときには、数 MeV から数十 MeV までのエネルギーの場合がもつとも効率よく、KおよびLのX線が発生することになることがこの図からわかる。またZの大きい重元素では、KX線よりもLX線をつかまえる方が感度がよい。さらに特性X線を発生する割合は、入射粒子の荷電数の2乗に比例する。一方、二次電子による制動輻射のバックグラウンドは、入射粒子の原子番号を質量数で除した値の2乗に比例するので陽子よりも重いイオンでたたいた方がより感度が上がることになる。このX線発生割合つまり断面積を使つて、サンプル中にどのくらいの元素が存在すれば検出できるか、つまり検出限界を計算してみると、陽子でたたいた場合は  $10^{-12}$  g、重イオンでたたいた場合は  $10^{-14}$  g 程度の



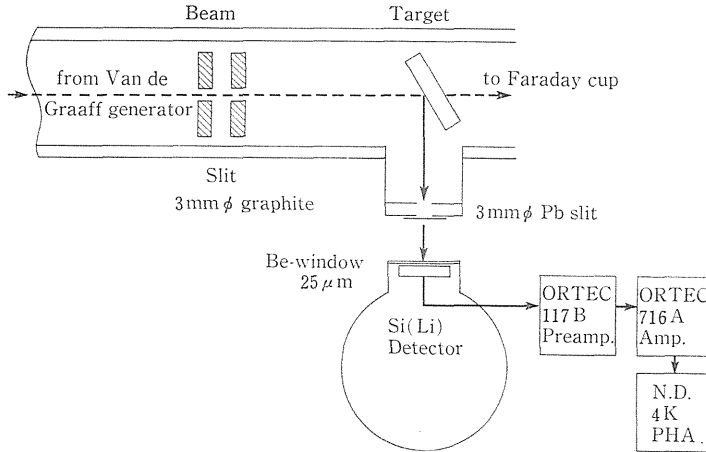


図4 実験装置

超微量まで測定可能になる。図3は従来のいろいろな元素の微量測定法と、5 MeV 陽子を用いた特性X線法の感度を比べたものである。この方法で感度をあげるためには雑音を少なくする工夫が実際上必要となってくる。

実験装置の模型を図4に示した。バンデグラフからの陽子のビームが薄いサンプルに当たると、そこから特性X線が発生する。ターゲットホルダーを回転させることにより20以上のサンプルにつぎつぎにビームを当てることが可能である。発生したX線は Si (Li) のX線検出器により検出され、増幅され、パルス波高分析器によつて、スペクトルに分析され記録される。われわれが現在用いている装置では原子番号が10以下の軽い元素は測定できない。それは分解能が 205 eV であるためオーバーラップしたすべてのX線のピークを分析できないところからきている。ただし、150 eV 以上の検出器を使用すれば、ほとんどすべての元素について分析が可能で、現在は実際にそのような検出器も売り出されている。実施上ターゲットとなるサンプルの作り方が重要な、むしろ唯一の生物学的操作の問題点であるが、われわれは組織をポッターのホモジェナイザーを用いてトマトジュースのようにしてこれを耐熱性のマイラー膜に塗布し、乾燥したものをを用いている。このときの乾燥試料の厚さが 0.01 mm 以下の薄い膜にしないと、陽子ビームでたたいたとき、熱のため飛び散ってしまう可能性がある。組織の処理に当たつて組織の処理と器具の洗浄は完全な純水によつて行われ、不純物が混入しないよう細心の注意が必要となる。得られたX線スペクトルから各元素の絶対量または ppm を求めるのに、もつとも簡単かつ正確な方法は、あらかじめ既知の量の元素をサンプル中にわざと添加しておいて、この添加した基準元素の量 (X線

の強度) に対する他の元素の相対量を求めることである。われわれはウラニウムの一定量をサンプルに加えてよくかくはんし、ウラニウムの特性X線の強度を基準にして他の元素の定量を試みて良い結果を得ている。

### 3. 実験1 数種のがん親和性金属によるがんの質的診断に関する基礎研究

人が現在のような躰をもつに至る過程、つまり海から陸上に上がり今日に至る過程でどこかで出会つたには違いないが、どういうわけか細胞または組織の主要な成分として取り込んでこなかつた金属元素のあるもの、たとえば Ga, In, Yb, Tl などが“がん”に集まることが知られている。このうち Ga は悪性度の高い“がん”らしい“がん”の組織に集積することが知られている。図5Aは肺癌によつて生じた大きな空洞と空洞内の壊死組織のX線断層写真である。図5Bはその<sup>67</sup>Ga-citrateのシンチグラムであるが、<sup>67</sup>Gaは壊死組織には集積せず、周囲の増殖している生活活性の強いがん細胞によく集積することがわかる。Gaのがん細胞への集積機構に関しては親和性が発見されて以来 Haysら<sup>5)</sup>をはじめとして多くの研究者によつて追及されてきたが、最近われわれ(松沢、武田、粟野、奥山、佐藤ら)によつてその機構が明らかにされた。一般に細胞膜は負に荷電しているが、悪性度が高く“がん”らしい“がん”ほど細胞膜の負荷電が大きい。一方、Gaは溶液中では Ga<sup>3+</sup>となつて存在し、負荷電の大きな細胞膜ほど<sup>67</sup>Gaをよく吸着する。吸着されたGaは細胞内の小器官ライソゾームに集積する。この集積性は細胞がその物質を異物として扱っている証拠と考えてまず間違いのない。ライソゾームは集積した異物をその酵素(たとえばアルカリフォスファ

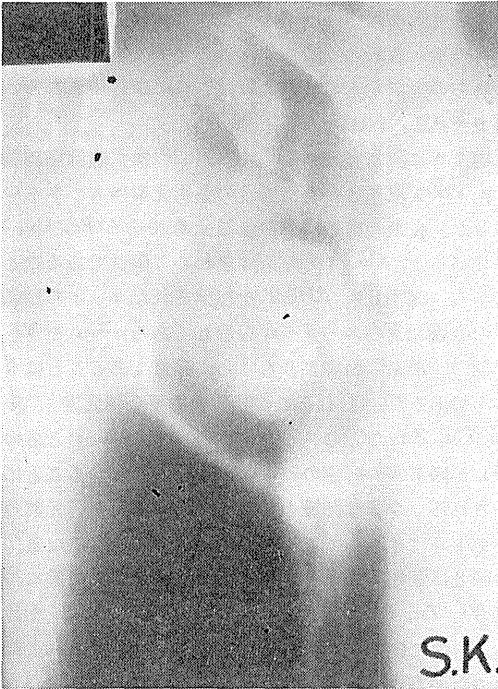


図 5A 原発性肺癌患者のX線断層写真。右上肺野に浸潤陰影あり空洞を形成している。

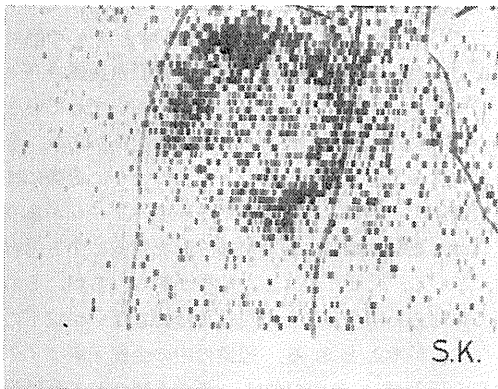


図 5B  $^{67}\text{Ga}$ -citrate を 2.5 mCi 投与 2日目のシンチグラム。空洞壁にそつて強い陽性像を描記。

ターゼなど) によつて処理し、処理できない Ga などはそのままのかたちで外に放出する。ところが悪性度の強い“がん”ではライソゾームの機能が悪く異物の排出能力が悪いために Ga は正常細胞に比べて長時間細胞内に停滞することになる。このため Ga の摂取後48時間または72時間で  $^{67}\text{Ga}$  のスキャンニングを行うと“がん”への取り込みが正常組織に比べてはるかに大きくなり、“がん”組織を描画できることとなる。In に関してもまったく同様の機構によつて“がん”細胞に集まることが

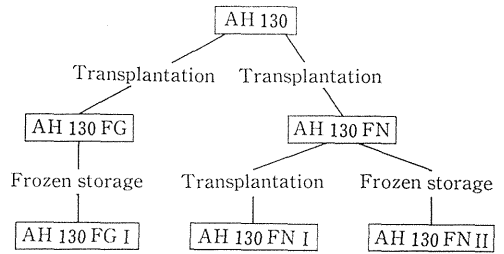


図 6 AH 130 腫瘍系統図

武田、内田らにより明らかにされた。Yb と Tl に関しては以上とは別の機構によるものであろうと考えている。

ここでわれわれは、Ga, Yb, Tl の3種の金属を同時に注入することにより、細胞への取り込みの割合の差から、“がん”の質的診断つまり悪性度の診断が可能であるか否かを検討することにした。用いた腫瘍は AH130 から分枝した AH130 とその亜系 AH130FG, AH130 FGI, AH130FN, AH130FN I, AH130FN II 6種の“がん”細胞である。その系統図6を図に示した。一般に FN 系は FG 系に比べて分化型である。さらに、FG, FN 系ともに腹水型にした場合、発生母組織である肝臓の組織をちぎつたようないわゆる島形成型と自由型に分けられる。FN 系では AH130FN が100%自由型で FN I, II は島形成型である。FG 系では FG は自由型では FGI 島形成型である。

腹水型の上記の6種の肝癌を移植されて5日間を経たどんりゆうラットの腹水中に上記3種の金属の等量混合物 (25 mM/体重 100 g) を注入して24時間後、肝癌細胞を取り出して 2000 rpm で10分間遠心し、得られた細胞をマイラー膜に塗布し乾燥してサンプルとした。

実験結果つまり摂取された各種金属の割合を横棒グラフで表2に示した。

結果は未分化型である FG 系と、分化型である FN 系と、2つに分類して考えると、FG 系に Ga がよく取り込まれ、FN 系に Tl が多い。さらに、自由細胞型と島形成型とに分けて考えると、自由細胞型の AH130

表 2 各種瘍への Ga, Yb, Tl の摂取率

Hepatoma	0	50	100
	%		
AH-130	G <sub>A</sub> (21%)	Y <sub>B</sub> (21%)	T <sub>L</sub> (57%)
AH-130FG	G <sub>A</sub> (100%)		
AH-130FGI	G <sub>A</sub> (42%)	Y <sub>B</sub> (38%)	T <sub>L</sub> (20%)
AH-130FN	G <sub>A</sub> (51%)		T <sub>L</sub> (49%)
AH-130FNI	G <sub>A</sub> (27%)	T <sub>L</sub> (73%)	
AH-130FNI2	G <sub>A</sub> (28%)	Y <sub>B</sub> (28%)	T <sub>L</sub> (44%)

FG, AH130FN に Ga の取り込みが多く、反対に島形成型の AH130FGI, FNI, FN II に Tl が多いという興味ある結果となつた。Ga と Tl の摂取率は相補的であり、Ga の入りやすいものは Tl が入りやすく、Tl の入りやすいものには Ga は入りやすいので、これをうまく利用すれば、多くのがんの陽性シンチグラムを得ることができるのみならず、Ga の入りやすいものは未分化型であり、Tl の入りやすいものは分化型であるという質的診断も臨床核医学的に可能となり、合理的治療への道を拓くことができる。今後さらに臨床的資料の蓄積がのぞまれる。

4. 実験2 病理組織診断に関する基礎研究

Ga, Tl, Yb, などががん親和性の金属元素に関する研究をすすめていて気づいた重要なことがある。それは摂取された金属元素に比べて、もともと組織にあつた金属元素の量が圧倒的に多く、“がん”組織においても在来

の金属元素に比べればがん親和性金属である Ga, Tl, Yb の量がきわめて微量であることで、正常の組織へのこれらの金属元素の取り込みはさらに微量であるという事実である。

図7Aに腹水肝癌の一種の AH62F 腹水型腫瘍細胞に Ga, Yb を取り込ませた場合の金属元素のスペクトルを示した。在来の組織固有の金属元素である Fe, Cu, Zn に比べると、Ga, Yb の量はきわめて微量であることがわかる。図7Bに AH62F を移植されたラットの肝臓組織の金属元素のスペクトルを示してある。Ga や Yb が上記の“がん”組織よりもさらに微量であることはもちろんであるが、むしろこの肝臓の主要金属元素である Fe, Cu, Zn などのスペクトルのパターン（質と量の割合）が図7Aの肝癌のパターンと酷似していることに驚かされる。つまり肝臓と肝癌とは、その金属元素のスペクトルはきわめてよく似ているということになる。

図8は肝癌、正常肝、脳、血清の4種類の組織について Fe, Zn, Br の4元素のスペクトルのパターンを比較したものである。正常肝、脳、血清ではそれぞれ大変異なつた個有のパターンを示している。そしてこのパターンは再現性のある確固たるものであり、肝、肝癌では個体をかえて何度実験を繰り返しても酷似したパターンが得られる。併し詳細に調べると正常の肝と肝癌では多少違つていて正常肝に比べ肝癌では Fe と Cu の絶対量および割合が少なくなつている。正常肝の金属スペクトルのパターンから肝癌のそれがどのくらいずれているかにより肝癌の悪性度が決められる可能性があり、今後の研究により明らかにしたい。以上のように組織にはその組織個有の金属元素のスペクトルのパターンがあり、これはただちに組織の病理組織診断を可能にする内容をもつている。なぜこのような結果が得られるか、そのすべてを明らかにすることは現在ではできないが以下のようなことが考えられる。組織の中の金属元素はイオンとして存在するもの他は、蛋白と結合して金属蛋白 (Metalloprotein) として酵素の構造の中心的役割を演

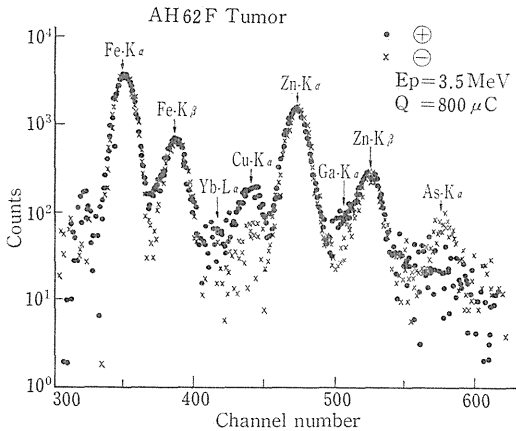


図7A ラットに移植した AH62F 腫瘍のX線スペクトル

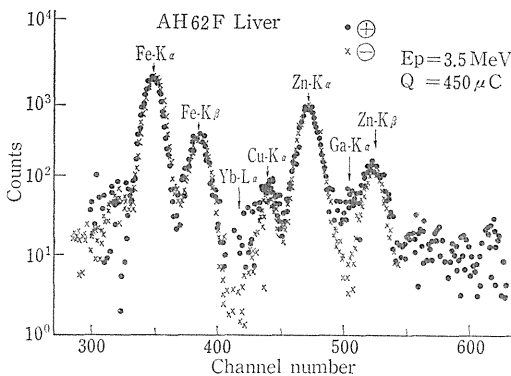


図7B AH62F 腫瘍移植したラット肝臓のX線スペクトル

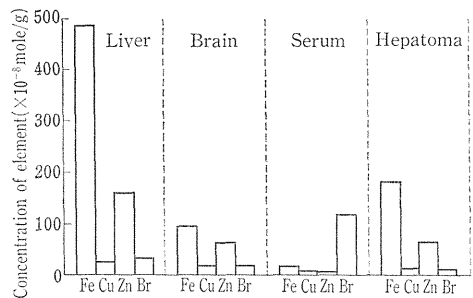


図8 肝癌、血清、脳、肝内における Fe, Cu, Zn, Br 金属の構成要素

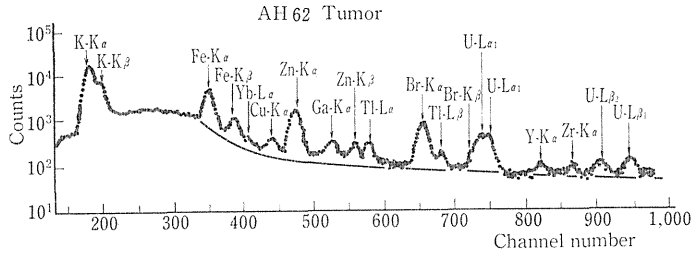


図9 AH62 腫瘍のX線スペクトル

表3 組織中の金属元素の存在と含有金属

Metalloprotein, Ion	
1. 酵素	
2. ホルモン	
3. ヘモグロビン	
4. その他	
Major elements	Minor elements
Cl Na Mg S	Al Si Rb I Li
Ca K Br Sr	Mo Zn Ba Se F
B	Fe Sn U Cu V
	Co Cd Hg Ni Pb
	As Cr Sb Mn Ag

じていたり (例: Zn-カルボキシンペプチターゼ, 炭酸脱水素酵素) ホルモンの構造中心をなしていたり (例: Zn-インシュリン) またはヘモグロビン (Fe), ヘモシアニン (Cu) として生体代謝の重要な部分を荷つたりしている (表3). したがってこれらの金属の存在量や存在比は無意味なものでなく, 重要な意義をもっているものであり, その組織の機能を代表していると考えられることもできる. 組織の金属元素のパターンが個々のもので再現性の高い確固たるものであるのはこのような理由に基づくものであろう. 病理組織の定量的質的診断にとってこの微量元素分析法の有利な点は図9に示すように1回の測定でほとんどの金属元素のスペクトルのパターンを得ることができることである.

さらにこの方法が従来の病理組織診断に比べてすぐれている点は, 生化学的背景をもつ情報がただちに得られている点であり, これはこの疾患をどのような方法により治療し, どのような薬剤を投与すればよいかの具体的治療の指針を与えてくれ, 治療と直結する病理診断となりうることである.

5. 将来の展望

現在われわれが使用している検出器は Si (Li) で, その分解能は 205 eV であるが, 150 eV 以上の分解能をもつ検出器を使用すれば分解能が上昇するので重い金属元素のみならず, ほとんどすべての元素を分析し測定す

ることができる. われわれはこのような微量元素分析による病理組織診断専用のバンドグラフを設置し, コンピューター処理により各病院または医院から寄せられる病理組織標本についての自動診断を行い臨床に役立たせる夢をもっている.

また, この機械の重要な活用として上記の臨床病理学の他に基礎医学への応用, つまり発生学や疾病の本態を究明する方向の研究を無視することはできない. ここで肝とその肝から発生した肝癌の在来の金属元素のスペクトルのパターンが酷似していることを例にとつて説明したい. 従来発癌の機構が細胞の突然変異に基づくものであるという考えが支配的であつたが, 最近になつて癌は細胞分化の異常であり, 分化が何らかの原因によつて中途でとまつてしまつた状態であるという新しい考えが台頭してきた. この考え方によれば, 正常組織と癌との差はわずかであり, 本質的差はないということになる. われわれが得た肝と肝癌とのパターンの類似性は, むしろ発癌の機構が後者つまり分化の異常であるという方向がより正しいことを示している.

“がん” ではどのような金属, ひいては酵素が欠け, または多くなつているかということが明らかになれば癌化の本体究明の出発点となりうる可能性がある. 現在原因のわからない疾患が数多く存在するが, これらの原因不明の疾患についても同様の道を拓きうる可能性をもっている.

文 献

- 1) Johansson, T.B., Akselsson, A. & Johansson, S.A.E.: X-ray Analysis: Elemental Trace Analysis at the 10<sup>-12</sup>g Level. *Nucl. Instr. and Meth.*, **84**: 141~143, 1970.
- 2) Kubo, H., Hashimoto, S., Ishibashi, A., Chiba, R. & Nakamura, H.: Determinations of Trace Elements in Human Liver and Prostate Sections. Trace Substances in Environmental Health-IX .1975, A symposium. D.D. Hemphill, Wb., University of Missouri, Columbia, 317~322, 1975.
- 3) Honda, K., Shishido, S., Suzuki, T., Kubo, H. & Chiba, R.: Micro-Determination of

- Bromine in Biological Samples Using Proton-Induced X-ray Emission Spectroscopy. *Tohoku J. Exp. Med.*, **117**: 89~91, 1975.
- 4) Ishii, K., Kamiya, M., Sera, K., Morita, S., Chu, T.C., Matsuzawa, T., Shishido, F. & Tawara, H.: Tracer Analysis of Tumor by Proton-Induced X-ray Spectroscopy. *Nucl. Instr. and Meth.* in press, 1976.
  - 5) Shishido, F., Matsuzawa, T., Sera, K., Sato, T., Okuyama, S., Morita, S. & Ishii, K.: Elemental Trace Analysis of Hepatomas and Normal Tissues by Proton Induced X-ray Emission Spectroscopy. Submitted to *J. Histochem, Cytochem.*
  - 6) Edwards, C.L., & Hayes, R.L.: Tumor Scanning with  $^{67}\text{Ga}$  Citrate. *J. Nucl. Med.*, **10**: 103~105, 1969.
  - 7) Takeda, S., Uchida, T. & Matsuzawa, T.: A Comparative Study on Accumulation Mechanism of  $^{67}\text{Ga}$  and  $^{111}\text{In}$  in Morris Hepatoma. submitted to. *J. Nucl. Med.*, 1976.
  - 8) Sato, H., Hayashi, J. & Satoh, H.: Frozen Strange of Transplantable Tumor Cells, with Reference to Some Changes in Biological Characteristics. *Low Temp. Med.*, **1**: 195~198, 1975. in Japanese.
-

## 粒子線と陽電子放射体の診断への応用

飯 沼 武\*

### はじめに

近年、放射線画像診断の進歩はまことに目ざましく、いちじるしく多様化してきている。現在はおそらく、放射線診断の一大変革の真只中にあるといえよう。本稿は多様化を端的に表す3つのトピックスについて述べよう。これらは筆者が昨年、米国での Particles and Radiation Therapy II Conference と IAEA Medical Radionuclide Imaging Symposium で見聞してきたものである。

#### 1. 粒子線ラジオグラフィーと自己放射化

本節で記す内容は主に Univ. of California, Lawrence Berkeley Lab. の C.A. Tobias 博士が精力的に進めている仕事である<sup>1)</sup>。

単一エネルギーの重イオン・ビームを利用して、組織の電子密度 (electron density) を高い精度で撮像する方法が、重イオン・ラジオグラフィーであり、重イオンの正確な飛程とエネルギーの関係によつて、それが可能となる。Tobias らは高いエネルギー (単一) の重イオン粒子の平行ビームを人体に入射させ、透過後の粒子ビームを薄い plastic foil または polyacetate を複数枚重ね

た系で受けた。重イオンは薄い foil 中を直線的に透過し、残留エネルギーに比例した距離 (枚数) だけ走つた所で、すべてのエネルギーを失なつて停止する。すなわち、残留エネルギーが大きいと、透過する foil の枚数が増加し、逆に小さいと、枚数も少なくなる。重イオン粒子が透過した foil にはその場所に小さな穴があき、それをエッチングすることによつて像を得ることができる。図1に電子密度の異なる物体を重イオン粒子によつて撮像する場合の原理を示す。図からわかるように、重イオン粒子が停止するときにブラッグピークを生ずることから、粒子がまったく透過しなくなる foil の前の何枚かの foil に、positive と negative の像が同時にできる。

撮像に使う重イオン粒子としては、Proton, He ( $\alpha$ ), C, O, Ne などが試みられている。それぞれの粒子の像形成に及ぼす特性として、厚さ方向の straggling と空間分解能に影響する scattering があり、いずれも Proton がもつとも性能が悪く、重い粒子ほど良くなつていくが、C, O, Ne ではほとんど変らない。もちろん人体を透過させるまでに加速するエネルギーは Proton がもつとも小さい。

Tobias らは Bevalac で加速した 260 MeV/nucleon の C 粒子を使つて実験を行つていた。それによつて組織の阻止能 (Stopping power) の差 0.2% まで測定できるという。また、C 粒子は Proton や He に対し、同一精度の像を得るための線量は小さくすむ。彼らの示した撮像例で印象的だつたのは、手術で切除した乳房の写真において腫瘍の部分を X 線写真よりよいコントラストで撮像していたことであつた。今後、この foil を使つた系で重イオン粒子の平行ビームを多層の横断面に照射して透過した枚数を計り、しかもこれを多方向から行つて 3 次元像の再構成を計画している。

一方、Proton による同様な撮像は MGH の A. M. Koehler によつて 160 MeV の Harvard サイクロトロンを用いて行われている<sup>2)</sup>。

つぎに Tobias らの他の興味ある研究は自己放射化

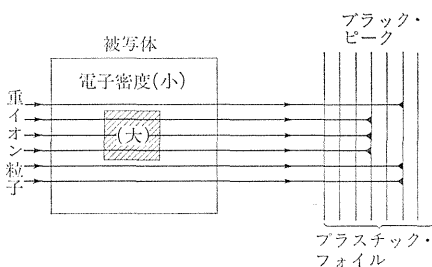


図1 重イオン粒子によるラジオグラフィーの原理 (粒子が通過すると、フォイルに小孔があく)

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

(autoradioactivation) という現象である。これは重イオン粒子が物質中を通過するさい、ある粒子が放射化される現象である。これを利用すると重イオンを使って治療を行うとき、粒子が組織内で停止した位置を外部計測することが可能となる。放射化される核種がほとんど陽電子放射体 (positron emitter) であるので、ポジトロン の消滅放射線同時計数法を使つて正確に3次元的な放射能分布の復元が可能になつてきた。将来は治療を行う重イオン粒子自体を放射性的のもの( $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{Ne}$  など) とすれば、治療中の粒子分布をリアルタイムで画像化し、フィードバックによつて重イオンビームのエネルギーを変え、飛程を制御することも夢ではない。

2. 重イオン粒子線による体軸横断撮影

近年、X線診断学に大きな変革をもたらした装置が透過型コンピュータ断層 (transmission computed tomography) であることは万人の認めるところであろう<sup>3)</sup>。その発展に刺激されて、新しい原理の CT が開発され、CT の多様化が始まつている。本節で述べる He イオンによる CT もその1つである。この仕事はやはり、Lawrence Berkely Lab. の K.M. Crowe 博士らによつて行われているもので、撮像系の略図を図2に、測定系の細かいブロック図を図3に示す<sup>4)</sup>。

本法では L.B.L. の184インチ、サイクロトロンで加速した 910 MeV の He イオンを巾 23 cm の平行ビームにしぼつて、water box に囲まれた生体組織 (図2では頭部) に入射させる。He 粒子は組織中で一部エネルギーを失なつて透過してくるが、透過後の残留エネルギーを13コあるプラスチック・シンチレータ・スタックの

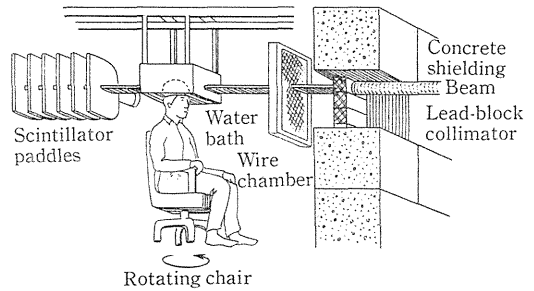


図2 He イオンによる頭部の横断断層撮影 (K.M. Crowe 文献 (4) による)

最終発光位置 (He 粒子が停止したシンチレータの位置) によつて決める。一定時間の測定が終わると、生体はビームの方向に対して、ある角度だけ回転し、同様な測定が行われる。図3に示した3コの multiwire proportional counter (MWPC) は He 粒子の入射位置と透過してきた位置を計測するために使つている。鉛コリメータのすぐ後にあるシンチレーション検出器と、後のスタックとの同時計数が得られると、3コの MWPC の位置が読み出され、被写体の角度情報とともに計算機に送られる。もし、サイクロトロンから一定エネルギーの He 粒子を入射させて、シンチレーション・カウンタ・スタックで計ると理想的にはある一定数のシンチレーション検出器ですべて停止するはずであるが、実際には手前の検出器で停止してしまう粒子もあるので補正が必要であつた。

計算機で再構成された像の例として図4に人間の頭部の横断像を He 粒子で撮像したものと、同じ頭を EMI スキャンでとつた像を比較して示した。EMI スキャン

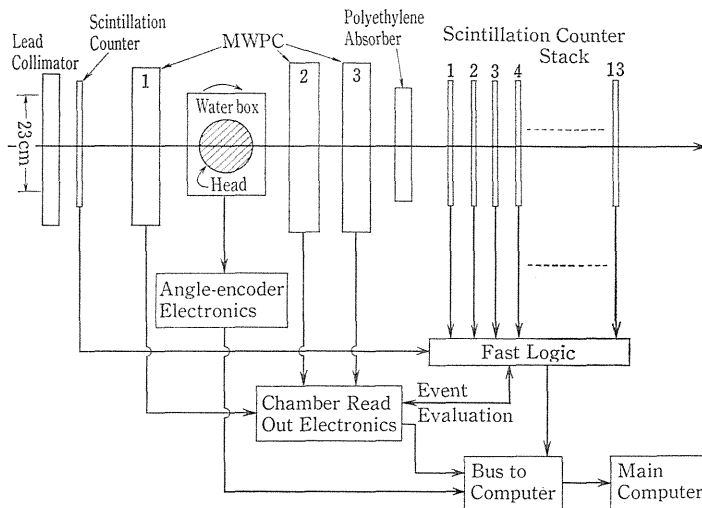


図3 910 MeV He イオンによる横断像撮像系のブロック図 (K.M.Crowe による)

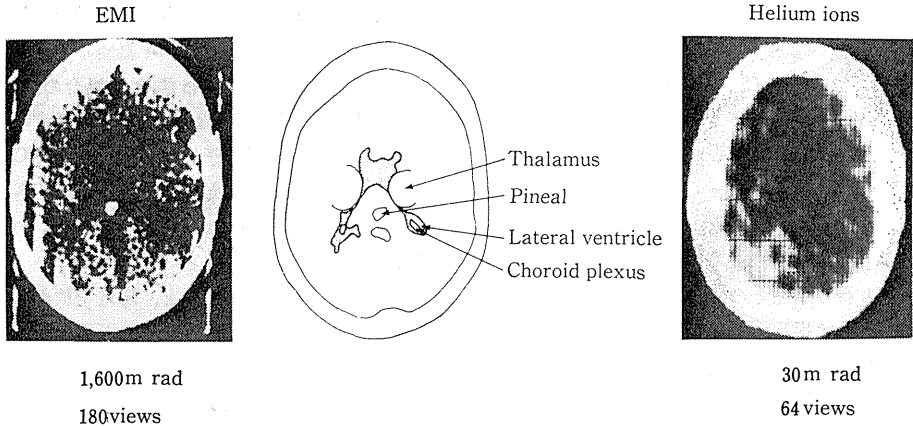


図4 頭部の横断像のX線 CT と He イオンによる CT の比較 (K.M. Crowe による)

の像は180方向からの測定(view)で、線量は1600 mradであつた。一方、He 粒子による像は64方向からの測定で、線量はわずか30 mradであつた。画素数は前者が $160 \times 160$ で、後者は $110 \times 110$ である、He 粒子による像がこのように低線量である理由は、X線の頭部を透過後の強度測定には多数の光子を加え合わせる必要があるのに対し、He 粒子の場合には1コの粒子が頭部を透過した残りのエネルギーを計ればよく、1コのHe 粒子の生体に与えるエネルギーは大きい、計る必要のある数が少なく済むので、生体に付与される全エネルギーはX線の場合に比してはるかに少なくよい。R.H. Huesmanの計算によると、面積 $25 \times 25 \text{ cm}^2$ の被写体を、 $\pm 1\%$ の吸収係数分解能(density resolution)で再構成し、断面(slice)の厚さを1 cmとしたとき、画素の大きさ $1 \text{ mm}^2$ では80 KeVのX線で2430 mrad、He 粒子で水中32 cmの飛程をもつ場合、328 mrad。画素 $2 \times 2 \text{ mm}^2$ では、X線が304 mrad、He 粒子37 mradとなつている<sup>6)</sup>。

もう一つの例として、水槽中にうめ込んだポリエチレンをEMI スキャンで測定すると、水よりも吸収係数が低くであるが、He 粒子で撮影すると水より高くである像を示し、X線 CT で計る値が光電効果とコンプトン効果の混合の結果の吸収係数を表すのに対し、He 粒子による値が電子密度であることを示し、本質的に異なることを明らかにした。

将来、重イオン粒子による放射線治療が行われる場合には電子密度の分布を横断面として求めることが必要であるが、上記の実験はその第一歩としてきわめて興味深い。

### 3. 陽電子放射性核種による体軸横断撮影

加速器の医学利用の1つにサイクロトロンによる短寿

命の陽電子放射性核種の製造がある。この中には $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$  や  $^{15}\text{O}$  のような生体に必須の核種が含まれており、それらによる生体の撮像や機能の計測が盛んになりつつある。陽電子放射体の測定は、陽電子が物体内でエネルギーを失なつて、陰電子(通常の電子は負の電荷をもつ)と結合して消滅するときに放射する2本の消滅放射線を利用して行われる。この2本の放射線はおのおの、0.51 MeV のエネルギーを有し、互いに $180^\circ$ 方向にとぶ。したがつて、陽電子放射体が内在する被写体をはさむように一対の検出器を設置して、互いに正反対方向に飛ぶ消滅放射線を同時計数法で検出すれば、検出した一対の検出器を結ぶ線上に陽電子放射体が存在することが示される。このような原理の撮像装置を陽電子カメラ(positron camera)と呼び、各種の装置が開発されてい

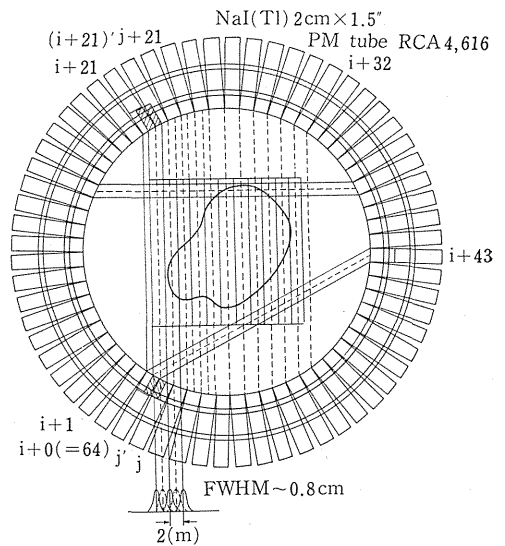


図5 ポジトロン輪状計数管の原理 (Z.H. Cho による<sup>6)</sup>)



るが、本節では体軸横断撮影用の輪状計数装置 (ring counter) について述べよう。

図5は UCLA の Z.H. Cho 博士らによつて開発された circular ring transverse axial positron camera (CRTAPC) の配置図である<sup>6)</sup>。本装置は人体の胴体を囲むように円状に配置された64コの NaI (Tl) シンチレーション計数管からなり、その輪の直径は 47 cm である。NaI 結晶は 2 cm 直径×3.8 cm 高で、密にバックされており、隣り合う結晶との間隔は 2.3 cm である。

1 コの NaI 結晶は相対する複数個の結晶と同時計数を行うが、その数は被写体の直径によつて異なる。直径 30 cm の場合は27コの結晶と同時計数し、そのときの開き角は 79.3° である。すべての同時計数の組み合わせの数は  $(64/2) \times 27 = 864$  組であるが、再構成する横断面の空間解像力を高めるため、輪状カウンタ全体を被写体を中心に 1/2 結晶間隔 ( $2.3/2 = 1.15$  cm) だけ回転させて測定を行い、もとの結果を加えて再構成を実施する。

本装置の感度は 25 cm 直径 2 cm 厚の円筒の水の中にとかした 1 mCi の陽電子放射体に対して、非同時の 1 コの NaI の計数が  $3.8 \times 10^8$  cps, 1 対の同時計数は 10 cps, random 同時計数と真の同時計数の比は 0.036 であった。本装置によつて <sup>13</sup>N-L-Alanine による動物 (イヌ) と人間の脾臓の横断像が試験的に撮像された。

一方、Lawrence Berkeley Lab. の T.F. Budinger 博士らも同様な輪状計数装置を建設中である<sup>7)</sup>。彼らの装置は 8 mm×30 mm×50 mm (厚) の NaI (Tl) 結晶を 280 コを密にバックして、直径 80 cm の円周上に配列するものである。この NaI 結晶には 2 in. 光電子増倍管 (RCA 製, パイアルカリ) を 1 本ずつ結合している。本装置は未だ完成していないが、8 コの検出器群を一对作成して対向配置し、被写体を回転させて測定を行っている。この仕事は feasibility study で、所期の性能が達成できたら、上に述べた本格的な装置に着手することである。

この装置では 8 mm 幅の NaI 結晶におおの 1 本の 2 in.  $\phi$  光電子増倍管をつけ、結晶を密にバックするという幾何学的条件のため、特殊な光ガイド (5 種類あり, 0°, 上に 45°, 下に 45°, 上に 90°, 下に 90°) を利用して、隣り合う光電子増倍管がお互いにあたらないように工夫している。また、隣接する NaI 結晶の間に鉛の遮蔽を挿入していない。光ガイドの形状の相違による光収集効率 (light collection efficiency) の変動は光電子増倍管の利得調整によつて補償し、波高弁別器の下限レベル (lower level) を 100 KeV に設定し、上限レベル (upper level) は設定しない。

本装置の性能としては、中心での FWHM 7.5 mm, 時間分解能 10 nsec で、20 cm 直径の水の円筒状線源に陽電子放射体を均等に分布させた場合の感度は 25 cps/ $\mu$ Ci である。現時点では得られた像はすべてファントムによるもので、陽電子放射体としては <sup>68</sup>Ga を用いている。20 cm 直径のルサイト中に設けた各種の直径の hot spot のうち、10<sup>6</sup> カウントで 3 mm のものまで認識できたといわれている。

また、彼らの研究によると、陽電子放射体による撮像にはつぎの2つの本質的な位置の不確定性がある。①消滅放射線が正確には 180° 方向に放出されないこと、②陽電子が組織内で消滅するまでに有限な距離を移動することである。前者は陽電子のエネルギーに依存せず、検出器間距離を 40 cm とすると、1.6 mm となる。一方、後者はエネルギー依存性があり、<sup>81</sup>Rb で 4 mm, <sup>15</sup>O で 3 mm, <sup>13</sup>N で 1.5 mm である。したがって、陽電子カメラの空間分解能はこの2つの要因によつて制限され、検出器の寸法を小さくして分解能を向上させようとしても、この限界を越えることができない。

陽電子放射体による体軸横断撮影のために開発された他の装置として、もつとも有名なものは Ter-Pogossian らの PETT (Positron Transmission Transaxial Tomography)<sup>8)</sup> があり、陽電子放射体以外の RI による放射型コンピュータ断層装置 (Emission Computed Tomography) としては D. Kuhl による Section Scanner が以前から開発されている<sup>9)</sup>。これらについては引用文献を参照されたい。

## おわりに

加速器の医学利用の1つの方向として、放射線診断への応用について最新のトピックスを紹介した。これらの研究で世界をリードしているのはやはりアメリカであり、残念ながら彼らの差はかなり大きいと考えざるをえない。本稿で述べた仕事はいずれも相当な費用を要するもの許りであり、さすがのアメリカといえども、そう簡単に支出できる金額ではない。したがって、アメリカでも Lawrence Berkeley Lab. やマサチューセッツ総合病院——ハーバード大学グループなど能力と施設のある所に重点的に投資して研究を進めている段階であるように見受けられる。

ここで述べた研究はいずれも大きな可能性をもつたものの許りであるので、わが国においても研究に着手する必要があることはいうまでもないが、巨額の費用を要するのでも、人的能力と協体制の得られる研究機関に重点的な投資を行つていくことが望ましい。

## 文 献

- 1) E.V. Benton, R.P. Henke, & C.A. Tobias: *Science*, **182**: 474, 1973.
  - 2) A.M. Koehler: *Science*, **160**: 303, 1968.
  - 3) G.N. Hounsfield: *Brit. J. Radiol.*, **46**: 1016, 1973.
  - 4) K.M. Crowe, T.F. Budinger, J.L. Cahoon, V. P. Elischer, R.H. Huesman & L.L. Kanstein: *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-22** (3): 1972, 1975.
  - 5) R.H. Huesman, A. H. Rosenfeld & F.T. Solmitz: Comparison of heavy charged particles and X-rays for axial tomographic scanning, LBL-3040, UC-48, 1975. Sept.
  - 6) Z.H. Cho, M.B. Cohen, M. Singh, L. Eriksson, J. Chan, N. MacDonald & L. Spolter: Performance and evaluation of the circular ring transverse axial positron camera (CRT-APC), paper presented at IAEA Symposium on Medical Radionuclide Imaging (SM-210/077) in Los Angeles, Oct. 1976.
  - 7) T.F. Budinger, S.E. Derenzo, G.T. Gullberg, W.L. Greenberg & R.H. Huesman: Emission computed axial tomography, paper presented at IAEA Symposium on Medical Radionuclide Imaging (SM-210/124) in Los Angeles, Oct. 1976.
  - 8) M.M. Ter-Pogossian et al.: *Radiology*, **114**: 89, 1975.
  - 9) D. Kuhl & R. Q. Edwards: *Radiology*, **91**: 975, 1968.
-

## B. 加速器の診断, 核医学への応用

## IV. 総合討論

——座長のことば——

樫田義彦\*

前のセクションでは加速器の診断, 核医学への応用の課題のもとに, 主として短半減期R Iの生産, 計測および診断の立場からご発表をお願い致しましたが, 引続いてこれに関して何人かの方からご意見を承わりとうございます。

まず理研放射線研究室の岡野真治先生より計測について, ついで千葉大学医学部有水昇先生より診断についてお話しねがいたいと存じます。ご承知のとおり先生はつい最近まで放医研サイクロトロン建設やR I利用の委員会のメンバーでいらつしやいましたから, 裏のことまですべての内部事情も十分にご存じと思いますが, 今回は改めて外から見てのご注文なりご期待なりを承わりとうございます。

最後に京大医学部放射線科鳥塚莞爾先生より使用者の立場から, また京大でご計画のサイクロトロンについてその一端でもお話し下されば幸いに存じます。

なおR I製造に関する問題は次のセクションの病院内設置加速器のプロポーザルのなかに理研核分析研究室野崎正先生のご発言がありますので, とくにコメントをお願いした方はありません。

またサイクロトロンの医学利用の問題のなかには, 本日ご出席の群馬大学医学部の永井輝夫教授が, IAEA ご在籍当時主催されたシンポジウムの *in vivo* 放射化分析に関するものがございますが, わが国では実績がないので次の機会に譲らせていただきました。

---

\* 放射線医学総会研究所環境衛生研究部

# 加速粒子による RI の生産とポジトロン測定の将来像

岡野真治\*

## はじめに

加速器は核医学にはかかせないものでとくに加速器によつて生産される放射性同位元素 (RI) は、核医学における診断上有用な核種が多い。すなわち、比較的短半減期の RI の生産とキャリヤフリー RI の精製が可能な利点がある。一方、RI 生成の基本となる核反応の特徴として中性子欠損の核種が多く、軌道電子捕獲および陽電子放出核種の崩壊を示すものが多い。

軌道電子捕獲の崩壊を示す核種は診断上有効な  $\gamma$  線 (X線) の放出に対して  $\beta$  線の放出割合が少なくなく、放射線被曝上有利となる。一方、陽電子放出は陽電子消滅に際して放出される2本の  $\gamma$  線 (0.511 MeV) は、互い180°にの方向に對の形で放出される特徴があり、検出手段によつて他の放射線と明確に分離することができる。

一般に診断上有用な RI は、診断に適した化学形が得られる一方、放出される放射線が診断に際し、利用されるカメラ、スキャンナに適した特性 ( $\gamma$  線エネルギー、半減期) をもっていることが必要である。このため現在多く利用されているシンチレーションカメラの場合、 $\gamma$  線のエネルギーは100 KeV~300 KeV 程度で、診断上適当な半減期を有し、放射線による被曝量ができるだけ少ない核種が望ましい。Tc-99m, Ga-67, In-111, I-123などはこの代表的なものですでに多くの利用がみられている。一方陽電子放出核種の利用は F-18, C-11, N-13 などにみられるようにその有用性が認められながらも陽電子消滅  $\gamma$  線の検出の測定系に現在多くの問題が残されている。ここで述べる内容は加速器によつて生産される RI の問題点と、陽電子消滅  $\gamma$  線の測定における問題について経済性を加味して考えてみたい。

表 1 加速器によつて生成される RI の基本量

粒 子	有効厚さ d(g/cm <sup>2</sup> )	電荷 zp	生成核種の原子量 A			
			18	67	123	201
陽 子	0.3	1	47	12	6.8	4.2
重 陽 子	0.25	1	39	10	5.7	3.3
<sup>3</sup> He	0.04	2	3.1	0.84	0.46	0.28
<sup>4</sup> He ( $\alpha$ 粒子)	0.03	2	2.3	0.63	0.34	0.21

(注) 基本式

$$A = 9.7 \sigma \cdot d / A \cdot Z_p \times 0.693 \times 1 / 24 \times I = 0.28 \cdot d \cdot I / A \cdot Z_p$$

表は生成断面積/バーン, 半減期1日, 照射時間1時間電流10  $\mu$ A として算出, 単位は mCi

## 1. 加速器による生産 RI の特徴

加速器によつて生産される RI は主として高速粒子による核反応による。このため中性子欠損核種が主として生産され、崩壊形式は軌道電子捕獲ならびに陽電子放出が多い。また生成核種は通常原子番号が1ないし2以上大きい元素となり、キャリヤフリーの製精が可能である。一方、生成核種の量は核反応断面積に比例し、生成核種の半減期に反比例する。

すなわち次式のごとくなる。

$$A = 9.7 \sigma \cdot d / A \cdot Z_p (1 - e^{-0.693t/T_{1/2}}) I (Ci / \mu A)$$

括弧内は生成核種の半減期に比して長時間の飽和照射の場合は1で、短時間照射の場合は  $0.693 t / T_{1/2}$  となる。Zp は加速粒子の電荷数,  $\sigma$  は核反応断面積 (バーン), I は粒子束密度 ( $\mu$ A),  $T_{1/2}$  は生成核種の半減期, Aはその原子量, dはターゲットの厚さ g/cm<sup>2</sup>, tは照射時間である。ターゲットの厚さは陽子で0.1, He<sup>3</sup>,  $\alpha$  で0.01程度である。

加速粒子による RI 生産の核反応断面積は中性子捕獲反応の断面積と異なり、バーン (10<sup>-24</sup> cm<sup>2</sup>) 程度である。一方、生成量は粒子を有効に利用できる厚さは加速粒子の種類によつて異なる。表1はその例でビームのひろがり1 cm<sup>2</sup> の場合得られる放射性物質の量の例も

\* 理化学研究所放射線研究室

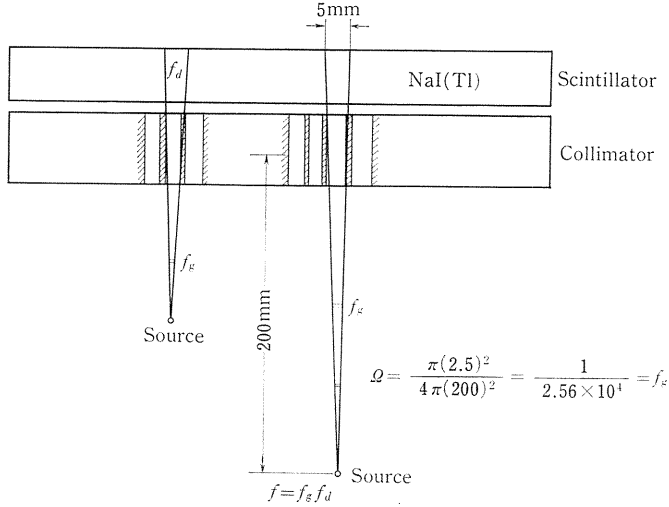


図1 通常のシンチレーションカメラにおける検出効率 f

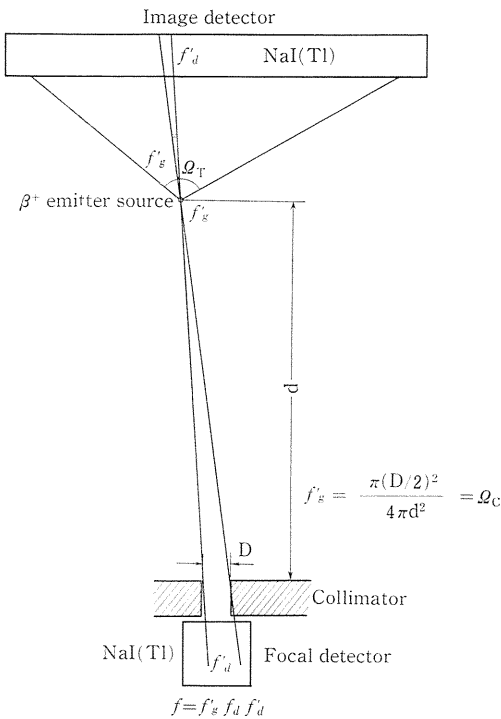


図2 ポジトロン検出シンチレーションカメラの検出効率 f. カメラの検出信号中ポジトロン検出像の割合  $\Omega_C/\Omega_T$

示してある。この表には半減期1日を基準とした場合の飽和生成量で、1時間照射の場合はその量は約1/35となる。このように生成量は単位粒子電流に対して上限があるととも半減期が関係する。このことは経済的に利用

できる RI の半減期はせいぜい10日以内で数時間、ときには分のオーダーの短半減期 RI は経済性を考えた場合有利である。

一方、これに関連して検出体の検出効率を高めることは、使用 RI の量を少なくして診断上有効な結果を得るので検出効率を高める努力が必要となる。このためにもすでに述べた 100 KeV~300 KeV 程度の  $\gamma$  線の放出核種が望まれるのである。一方陽電子放出核種は放出  $\gamma$  線エネルギーが 510 KeV と比較的大きいため、検出効率を含め検出上の問題が少なくない。

## 2. 陽電子放出核種の検出

陽電子はすでに述べたように停止に際し、近傍の物質中の電子と作用してお互い 180° の方向に 0.51 MeV の  $\gamma$  線 (annihilation radiation) の対を放出する。このことは相対する対の検出体によつて検出される信号の同時計数により、信号対雑音比 (S/N) をいちじるしく改善することができる。通常の検出特性は図1のごとくコリメータによる幾何学的効率を  $f_g$ 、検出体自身の実効率を  $f_d$  すると検出効率  $f$  は  $f = f_g f_d$  であるのに対し、陽電子放出特性の検出特性は図2に示すように消滅光子の特性からコリメータを必要とせず、焦点検出体の幾何学的効率を  $f'_g$ 、その検出効率を  $f'_d$  とすると  $f = f'_g f_d f'_d$  となる。

一方、位置の情報は通常の場合はコリメータの性能によつてきまり、陽電子検出の場合は対となる焦点検出体と線源との関係によつてきまる幾何学的条件に支配される。

陽電子検出用ポジトロンカメラの場合測定系の問題と

表 2 0.5 MeV の  $\gamma$  線について全吸収係数に対する光電吸収係数の比

元素と原子番号	Ar (18)	K (19)	Ca (20)	Fe (26)	Cu (29)	Mo (42)	Sn (50)	I (53)	W (74)	Pb (82)	U (92)	NaI (TI)
光電吸収係数比 $\sigma_P/\sigma_T$	0.00573	0.00723	0.00858	0.0208	0.0301	0.103	0.172	0.203	0.438	0.524	0.618	0.174

して次の点が注目される。

1)  $\gamma$  線エネルギーで 0.51 MeV が通常利用される  $\gamma$  線検出エネルギーに比して大きく、検出体の検出効率が低い。これを解決するためには検出体を厚くする必要があり、一方検出体を厚くすることによって位置の分解能の低下をまねく。すなわち 0.51 MeV のエネルギーの  $\gamma$  線について位置分解能を維持して高計数効率を得る測定系を得る必要がある。

2) お互いに 180° の方向に放出される  $\gamma$  線の検出は同時計数を行うことによつて、コリメータが不要であるがカメラが検出するバックグラウンドの計数は、目的とする計数像に対して数 100 ないし数 1,000 倍にも及ぶ。このためカメラの時間分解能の良いものを使用する必要がある。現在の多くのカメラは数  $\mu$ sec の分解能が限界であり、分解能の10倍を利用計数限度とすると計数にして約  $10^4$  cps となり、実効計数としてはこの 1/1,000 の 10 cps となる。したがつて多量 (mci 以上) の RI を使用することができなく計数時間がかかる。

これを解決する方法としてはコリメータ (焦点型: conversion type) を組み合わせ、その焦点に対向検出体をおく方法によつて計数時間が短縮され、像の改善が得られる<sup>1)</sup>。しかし陽電子放出核種の測定系としては、コリメータなしで放出  $\gamma$  線の対を  $4\pi$  方向に配置した検出系によつて、すべての  $\gamma$  線情報をあつめるとともに断層情報が得られる PCT (positron computer tomograph) の方向に進むべきである。従来 Anger-Anger の positron camera が製作されて PCT が行われているが、対向カメラの中心から円周状に明るさが減少する欠点があり、このため対向測定系を回転させるか 360° に配置して PCT を行うことが強く要求されるのである<sup>2)</sup>。このためには1億円を越す高価なものとなる。

検出体としての要求は1にも示したように高検出効率を得るために厚くする必要がある。とくに個々の検出体の検出効率の2乗が検出効率となるので検出体自身高い検出効率が望まれる。一方シンチレーションカメラの特性として、発光の信号の位置情報を得るには光電吸収(全吸収)ピークの信号を必要とし、これと位置情報が組み合わせられている。このため検出体内で多重散乱によつて生ずる全エネルギー吸収信号は、位置情報のボケを

生ずる。エネルギーの高い  $\gamma$  線の検出の場合はこの問題は重要である。

Muehllehner ら<sup>3)</sup>はこれらの問題をとりあげ、ポジロン検出についての解析を行い、とりまとめている。すなわち  $\gamma$  線検出効率を 検出体内におけるコンプトン散乱を含めた全検出効率  $f_T$  と、光電効率による  $\gamma$  線の全エネルギー吸収係数 ( $f_P$ ) とに分け  $f_P/f_T$  が大きいことを要求している。表 2 は 0.51 MeV の  $\gamma$  線について原子番号とこの比を示してある。位置情報を的確につかむにはこの比は重要である。また入射  $\gamma$  線がななめから入つた場合のひろがり厚いシンチレータの場合には生ずる。この解決のためには高原子番号高密度のシンチレータまたはこれにかわる検出体の開発が望まれるのである。最近の BGO ( $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ ) は比重 7.13 であり、発光能力は NaI (TI) の 8% と劣るが高原子番号の化合物で有用なシンチレータとして注目されている。すなわち従来の Anger カメラにおいて高エネルギーの  $\gamma$  線の検出に際しては分解能、検出効率とともに有利な条件として完成させるためには原子番号が大きく、比重の大きいシンチレータが必要となる。また大口徑のうすい1個のシンチレータと多数の光電子増倍管からなる Anger カメラの形式から脱却したカメラの開発は最近いくつかの例がみられる。すなわち多重検出体の集合組み合わせのシンチレーションカメラや、高原子番号のコンパータと組み合わせた位置検出測定系の組み合わせはその例である<sup>4-6)</sup>。

前者は小型の検出体を数多くハチの巣状に配置し、それぞれの検出体の信号を独立にひろい出す形式で、数多くのシンチレータと発光を検出する光電子増倍管から成立っている。このため非常に高価なものとなる。またハチの巣状の場合、斜めから入射する放射線の影響を少なくするためには全体の測定系(検出体の配置の直径)を 1 m 以上の大型にする必要がある、検出体全体の量の増加と合ひまつて、その費用は小型のサイクロトロンの費用と同じ程度の数億円におよぶものとなろう。

一方検出体を大型にすることは使用 RI の量を少なくしても目的が達せられるため、生産 RI に対してその利用効果を高める。投与 RI に対して診断上利用できる放射線の情報は原理的には通常のカメラにおいては

すでに示したように、幾何学的な検出効率  $f_g$  と検出体のもつ真の検出効率  $f_d$  との積となり、エネルギーが低い  $\gamma$  線の場合は  $f_d$  は100%することが可能である。一方幾何学的検出効率は検出体と放出  $\gamma$  線源の位置によつてきまるとともに、位置の分解能と相補的な関係があり、コリメータによつて位置の分解能を高めると効率は低下する。効率は基本的には位置の分解能  $d$  に対して  $d^2$  に反比例する。

またこの他検出系自身の分解能によつてきまる例として図1に示した構造の検出系の場合分解能を5mm、放射線源との検出体間の距離を20cmとすると利用できるRIからの放射  $\gamma$  線情報は放射線に対して数万分の1となる。一方異なる  $\gamma$  線エネルギーの場合も検出体の真の検出効率がこれに付加されることが一般的にいえるので、コリメータの設計条件と合まつて放出放射線の利用割合はあまり差はない。

陽電子放出核種の検出は焦点形のカメラにおいては図2のごとく幾何学的条件のほか2個の検出体の実効検出効率  $f_1, f_2$  の積  $f_1, f_2$  が付加されとくにカメラの検出効率  $f_1$  は光電効果による全エネルギー検出効率がこれに当る。

最後に強調しておきたいことは、ポジトロンカメラにおいては検出体を  $4\pi$  におかれた構造をもつカメラの導入によつて、原理的には検出体の実効計数効率の2乗と被検体による吸収のみを考慮する以外は、 $4\pi$  の方向の放出放射線のすべての放射線が情報として利用できる特徴があることである。これはお互い180度方向に同時に放出される放射線の特徴があるために可能で、さらに断

層情報が合わせて得られるのである。

### 3. ポジトロン検出の将来像

以上のことからポジトロン検出の将来像としては検出体に高原子番号の検出体、大型の検出体の導入、 $4\pi$  方向の配置と検出情報の計算機解析により、陽電子放出核種の体内位置の情報の決定である。この測定系の開発と導入はその価額が高価であつても利用核種が少量(数10  $\mu\text{Ci}$  程度)で済み、測定時間が短縮され短半減期核種の適用が可能で、三次元の高分解能の位置情報が得られるなど多くの利点がある。このことは考えを変えれば高価な加速器の利用価値を数倍さらには数10倍にも高めることになり、全体のポジトロン核種による診断効果を経済的な面を含め高める結果となる。この点認識すべきである。

最後に NaI (TI) シンチレータ、光電子増倍管の組合せからぬけ出す心がまえを常にもつことも必要と思う。

### 参考文献

- 1) 岡野真治・他: *Radioisotopes*, **23**: 505, 1974.
- 2) Z.H. Cho, et al.: *IEEE Trans, NS NS-23*, No. 1, 613, 1976.
- 3) G.Muehlechner et al.: *IEEE Trans, NS-23*, No. 1, 528, 1976.
- 4) 富谷武浩・他: *Radioisotopes*, **25**: 693, 1976.
- 5) A.D. Jeavons et al.: *IEEE Trans, NS-22*, No. 1, 297, 1975.

## サイクロトロン産生核種の臨床応用

鳥 塚 莞 爾\*

放射性同位元素 (RI) の臨床利用はここ20年間に急速に進歩し、核医学という専門分野が確立された。核医学は対象が多岐の専門分野にわたり、総合科学的な性格のものであるが、非観血的手段という共通な特徴を有している。

一方、電子計算機の医用画像への応用は、その高速性と融通性を生かして、広く利用され、最近、とくに注目されているのはX線の生体照射の多側面より得られる投影像から、生体の横断断層を再合成する CT スキャナの実用化であり、その成果は画期的である。

RI の生体内分布の断層像再生の試みはむしろX線-CT スキャナよりも古く、Kuhl らが1963年に逆投影の原理による画像再生を行つている。その後、電算機の導入が行われているが、X線-CT スキャナの出現とあい前後して、陽電子 (ポジトロン) 放出核種 (ポジトロン RI) の特性を利用した Brownell らのポジトロン・カメラ、Ter-Pogossian らのポジトロン CT 装置 (PETT) が発表され、RI イメージングにおけるポジトロン RI-ポジトロン・カメラ時代の到来が期待される。

しかしながら、CT-スキャナおよび RI イメージングは competitive なものでなく、complementary に実施されるべきものであり、最近、米国の North Carolina Memorial Hospital の Dr. Staab が Division of Imaging を発足させ、computed tomography, radionuclide および ultrasound imaging などの非侵襲的手段による画像診断学を発展させようとしている。

## 1. ポジトロン RI の臨床利用

著者らは従来、脳、肺、肝、腎などの血流、肺の換気・血流分布などの検査を  $^{133}\text{Xe}$  ガスを tracer とし、そのガスの動きから、これらの動態をみてきたが、サイクロトロン産生核種である  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  などは生体要素であることから、これらの使用は真の tracer study となり、生体生理、病態生理の検索に有用である

ことはいうまでもない。また  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{123}\text{I}$  または  $^{18}\text{F}$  などを抗原、抗体、各種細胞、各種アミノ酸、酵素、各種蛋白に標識させて、これらの生体内の動きおよびイメージングにより、従来、動物実験にしか実施し得なかつた細胞レベルの諸現象がとらえられ、臨床診断にきわめて有用なものになると考えられる。

以上のように、ポジトロン RI-ポジトロン・カメラ時代の到来が期待されるが、それにはやすく、簡便に使用し得る医用サイクロトロンの開発、 $^{122}\text{Xe}$ - $^{122}\text{I}$ ,  $^{82}\text{Sr}$ - $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$  などのジェネレーター・システムによるポジトロン RI の利用の開発、また multivalent なポジトロン RI である  $^{68}\text{Ga}$  を  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  と同じく、各種化合物に簡便に標識し得るキットの開発などの発展に期さなければならない。

2. サイクロトロン産生核種  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  の使用

サイクロトロン産生核種  $^{81}\text{Rb}$  から  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  が産生されるが、寿命は  $T_{1/2}=13$  秒ときわめて短く、使用のつど  $^{81}\text{Rb}$ - $^{81\text{m}}\text{Kr}$  ジェネレーターから抽出し、on site に生体に投与して使用する。寿命が短すぎる難点があるが、Kr の不活性ガスとしての特質を生かし、また寿命の短いことを利用した  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  による肺の換気分布検査の著者らの使用経験について述べる。

ジェネレーターに空気を通過させると  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  ガスを得ることができ、これを被験者に吸入させて、シンチカメラなどで記録すれば肺の換気分布像を得ることができ、現在、日本 Mediphysics 社より供給されるジェネレーターでは 5~10 mCi の  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  を 1 回の検査に使用できる。数分間で  $^{81\text{m}}\text{Kr}$  は  $^{81}\text{Rb}$  と平衡し、また被曝量も少ないので、種々の吸入状態での換気吸入分布を種々の方向から、繰り返し検査することが可能である。この様な検査法が有効であつた自験の 2 症例を示す。

第 1 例：65歳、女性、気管支性肺癌 (図 1)。

右主気管支に肺癌があり、同部の狭窄を来たし、右肺は air trapping を来たしている。すなわち Xe の 1 回吸入では、右側への換気分布は、ほとんど認められず、し

\* 京都大学医学部放射線医学教室



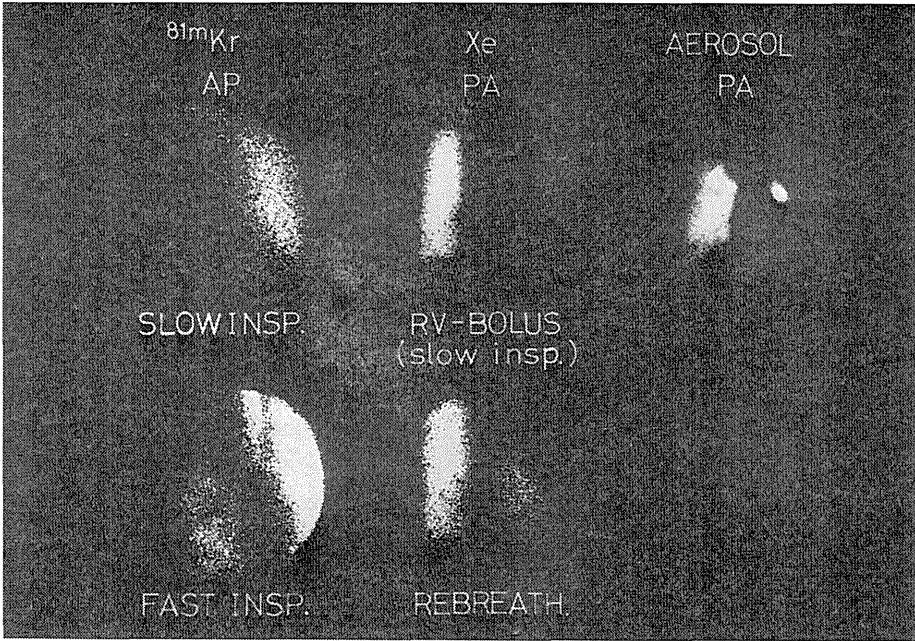


図 1 65歳，女性，気管支性肺病。

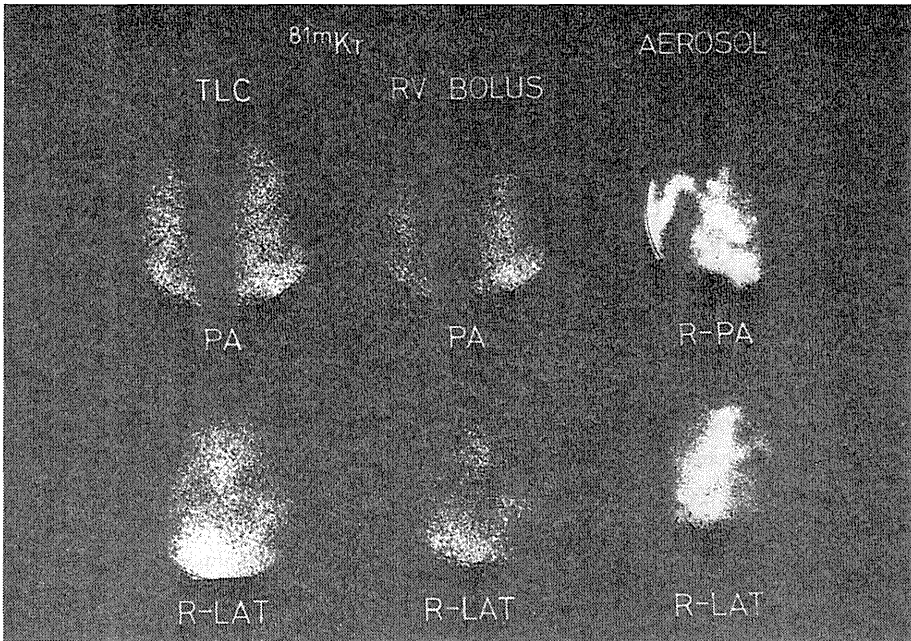


図 2 49歳，男性，気管支性肺病。

ばらく再呼吸を繰り返すと右下葉にわずかに換気存在を確認できた。エアロゾル吸入では右主気管支狭窄部に hot spot の形成が認められる。本例に  $^{81m}\text{Kr}$  を吸入させたが、正常の吸入では Xe と同様、右肺への換気分布はほとんど認められないが、強制的に急速に吸

入させると、わずかに換気分布が認められた。

第 2 例：49歳，男性，気管支性肺病 (図 2)。

右上葉支口に肺癌による狭窄を認める症例であり、とくに  $B_2, B_3$  の狭窄がいちじるしい。本例において、吸入初期すなわち RV 位において  $^{81m}\text{Kr}$  を吸入させる

と、右上葉 B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> の支配領域の換気分布は認められない。ところが最大吸気位で <sup>81m</sup>Kr を吸入させると同部に多少の換気分布が認められるようになっていく。なおエアロゾル所見では、同部の気管支口狭窄部に hot spot 形成が認められた。

以上の検討において、<sup>81m</sup>Kr は被曝量が少なく、また繰り返しの検査が可能であるので、種々の方向から換気分布の異常の検出に有用と考えられる。換気分布が呼吸レベル、吸入速度によつて異なることは、肺生理学的にすでに予測されていることである。すなわち換気不良な領域は緩徐な呼吸、浅い呼吸または低肺容量位での呼吸では、換気不良が強調して表現される。これらは多分、胸腔内陰圧によつて吸入される換気の陰圧の程度が少なく、閉鎖しやすい気道系が十分に開大しないためと考えられる。したがって、急速な呼吸または最大呼吸を行うと閉鎖しやすい気道系が十分な胸腔陰圧を得て、開大し、その領域の換気が十分に行われるようになる。このように、<sup>81m</sup>Kr の使用は肺気道系の微妙な異常を流体力

学的挙動の差として検出することに有用と考えられる。

### 3. 関西地区における医用サイクロトンの設置の希望

米国の諸施設および、千葉市の放射線医学総合研究所のサイクロトン産生核種による画期的成果をみて、関西地区における早急な医用サイクロトンの設置がのぞまれる。

京都大学では、化学研究所のサイクロトロンは、すでに老朽化し、電流が低く、大量の RI 製造は困難と聞いている。この点、化研の竹腰教授が、その改良に努力されておられるが、臨床使用量を得るにはかなりの問題があるようである。しかしながら、近い将来、関西地区における医用サイクロトンの設置を期して、京大の化研、薬学部、原子エネルギー研究所との協同研究により、サイクロトン産生核種の分離、合成法の検討などを行うべく、準備中である。

各位の御協力、御指導を御願ひする次第である。

## C. 病院内設置を考慮した加速器

### I. 医学的にみた加速器科学への要望

——座長のことば——

津 屋 旭\*

粒子加速器によつてつくられるいわゆる高 LET 粒子線には、陽子、中性子、 $\alpha$ 線などの軽イオン、重イオン、 $\pi^-$ 中間子などがあるが、従来の低 LET 放射線に比して、それぞれ特有な空間的線量分布または生物学的効果に利点があり、数年間にわたる国外の臨床研究によつて癌の治療により有効であろうとの成績が得られつつある。日本においても、過去数年にわたる基礎的研究および臨床的経験をもとに、現状分析を行い、将来の医用専用機の問題点を考慮しようというのが今日のシンポジウムの目的である。

ここでは放射線生物学研究の見地からと、医学的利用（治療、診断および RI 生産）の2つの見地から、将来の加速器に対する要望が述べられよう。

上記粒子線のうち、速中性子線発生用サイクロトロンについては、技術的な問題は解決済みであり、日本において100%医用専用のサイクロトロンが、世界で初めて放医研および医科研に設置されたことは特筆に値しよう。英国 Hammersmith 病院や米国の Washington 大学のサイクロトロンは、現在速中性子線治療専用機として利用されているが、元来原子核実験用として作られたもので、医療用には多くの不便な点がある。

英国の Hammersmith 病院の Dr. Catterall は過去数百例の速中性子線治療経験をもとに、医用専用機設計の際の必須条件を次のように述べているので、紹介して参考の資としたい。

1. 信頼性が高く維持が容易であること。故障が少なく、修理が容易であること（人件費が少なくすむ）。
2. 線量率が高く（4分以内に治療が終了すること）、治療条件に余裕があること。

3. 深部線量は $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ 線と同等以上、また深部線量曲線の形も $^{60}\text{Co}$ の場合に劣らないこと（重陽子エネルギー30 MeV以上）。

4. 病院内設置が原則。小型化が前提。安価。

5. 患者の整位、位置ぎめの正確化、迅速化。コリメータ（種々の大きさ、形のもの）の整備、交換が短時間内に可能なこと（従事者の被曝の軽減）。

6. 水平方向のみならず、垂直方向の方向照射を可能とすること。flexibilityの点からisocentricな機構を有するものが理想的。

ちなみに現在英国の欧州において医用 D-T generator が用いられているが、非常に小型かつ isocentric な機構が、医療専用機として適しているとも考えられるが、その欠点、使用経験についても報告されよう。

放医研のサイクロトロンは、上述の Dr. Catterall の条件をほぼ満足しており、世界においてもつとも優秀なものといつてよい。米国における open study または英国 Hammersmith 病院の controlled clinical trial の結果は、適応症を選べば従来の低 LET 放射線治療に比し、有意な好成績をおさめることが立証されつつある。これは放射線生物学的な利点だが、不利な線量分布を上廻つて、癌の根治治療により重要であることを意味しよう。また次代の高 LET 放射線治療機は何かという問いに対する答を聞きたいものである。

他の重要な一般問題は、このような巨額の費用と多くの人力に見合う成果が果たして得られるかどうか、さらに人癌の全体の治癒率をどの程度向上させることができるかどうかということであり、この際梅垣博士から将来の prospect を伺えれば幸である。

\* 癌研究会癌研究所付属病院放射線科

## 医学的にみた加速器科学への要望

田ノ岡 宏\*

がんをほんとうに直せるのなら、治療用大型加速器をどンドンつくっていくことに誰も異論はないであろう。少なくとも、腫瘍の部位が診断によつて的確に決定できることを前提とするなら、その部位に線量を集中し腫瘍細胞群を焼きつくすことは原理的に可能であろう。粒子線治療の目標は、この線量集中法に焦点がしぼられているようにみえる。

医学的にみた加速器科学への要望という観点からすれば、線量集中がもつとも容易に行われる技術の開発が第一に望まれることであろう。三次元の体内線量分布をコントロールできるという意味で、パイ中間子線がもつとも優れたものであろうことは容易に考えられる。そしてこれは、ロスアラモスあたりで今ごろすでに実現しているかもしれない。

私はいまこの方面の仕事に直接たずさわっていないので、過去にサイクロトロンを用いて生物実験をおこなった経験から、ここにその失敗談を申しあげ、ご参考に供したいと思う。

結論をひとくちに言えば、いかに高 LET の粒子線を用いても線量率が十分高くなければ何にもならぬということである。粒子線のエネルギーを高くしようとすれば、それだけ線束密度が犠牲になることがいわれている。私が用いることのできたサイクロトロンは、かつてロチェスター大学に設置されていたもので、陽子線のエネルギーが 240 MeV、ほぼ  $4\text{ cm} \times 10\text{ cm}$  の照射野で、線束密度が  $1.5 \times 10^8/\text{cm}^2/\text{min}$  であつた。入射陽子線のエネルギー損失 ( $-dE/dx$ ) が最小値に近いので、陽子線をだんだん減速することにより段階的に大きい LET を得ることができ、これを利用して異なる LET によるフェージの不活性化を同時に測定しようとするのがねら

いであつた。しかし、入射陽子線による線量率をラドに換算すると約 13 rad/min、表面より  $40\text{ g/cm}^2$  深部に入つたところでも実測値ではその2倍足らずで、これでは  $D_{37}$  が 58 Krad もあるようなフェージ不活性化の実験には非常に長時間要することになる。とくに、水を含む系では、長時間照射の間に進行する照射の After effect のために結果の解析が非常に困難であつた。しかも、このような低線量率の陽子線でさえも、それから派生する速中性子線 ( $1.2 \times 10^5/\text{cm}^2/\text{min}$ ) を遮蔽することは非常に困難であつた。これらのことは放射線治療の場合にもあてはまることであろう。とくに、腫瘍部位をスキャンニングする方式の照射を想定すれば、ますます高い線量率が要求される。

最後に、加速器や RI の製造の方は費用さえあればできるであろうから、私は逆に医学生物学者への要望を強調したい。それは、ほんとうに線量さえ集中させることができれば、がんを直せると言えるかということである。故中原和郎博士は、その死の直前まで、実験動物に発がん剤でつくつた自家発生がんについて、化学療法や免疫療法のテストをしていた。そして、有効なものはひとつとしてなかつたのである。私は放射線だけはこれに有効なのではないかと思つている。そしてさらに、放射線だけは移植がんについての結果が自家発生がんの結果にむすびつけて解釈できるのではないかとも考える。しかし、まだこの問題を解決した報告をみたことがない。発がん、そして治療という長期間を要するモデル実験は、誰かがやらねばならないことであろう。この問題が実験レベルで解決されなければ、私はまだ加速器科学への要望などということはいえない。

\* 国立がんセンター研究所放射線研究部

## 医学からの加速器科学への要望

梅 垣 洋 一 郎\*

### 1. 加速器の医学利用を可能とする諸条件

粒子加速器は医学の進歩に大きな寄与を果たしてきたし、また表1に示すようにこれからの医学利用の可能性がきわめて大きいと予想されるにもかかわらず、現在までの段階では、医学利用のための加速器の建設はごく限られた施設において実現しているのみである。その理由としてつぎの諸点が考えられる。

1) 加速器の建設とその利用のためには巨額の費用と、多数の人員からなる研究態勢を必要とするが、それに見合う成果が得られるかどうか疑問がある。

2) 医学利用を目的とした加速器の技術が未完成であること。

3) 加速器が医療に役立つのであれば、当然最終的には必要に応じて適当な医療施設に配置されるべきものと思われるが、まだ日本の医療行政では加速器を受け入

れる準備ができていない。

上記の諸点をもうすこし検討してみたい。1)についてはすでに放医研、東大医科研に医用サイクロトロンが建設され、稼働しているという実績がある。当面はこれらの施設での研究成果と外国での研究成果を評価することになる。しかしこの方面の進歩はまことに急速であるので、今からつぎの段階の研究と医療を考えておく必要がある。上記の施設での経験はかならずつぎの段階のために役立つし、つぎの段階ではさらにすぐれた技術を盛り込む必要がある。今回のシンポジウムでも加速器医学利用の価値、とくに癌治療の成績を評価するのはまだ早すぎるという意見がだいたい聞かれた。しかし線量分布の改善が、治療成績の向上と障害の軽減に役立つことは放射線治療医はだれでもよく知っている。それを可能にする技術が目前にあるのに、その実現に努力しないようでは、専門家としてむしろ恥しいことではないかと筆者は思っている。

2)については確かに未完成であり、ことに日本の現状では物理学者すらも満足できる重粒子加速装置をもっていないという事情がある。しかし物理学で要望される加速器と、医学で必要とする加速器はかなり違っているので、共同利用はかなりむずかしいのではないかと思われる。医学利用にしばれば、そのあるものは現在の技術でも完成しうる段階にあるので、医学界の要望を取りまとめたうえで、医用加速器の実現に努力すべきである。加速器本体の技術に比べてむしろ遅れているのは、治療のためのビーム制御装置の開発である。従来この方面に興味をもち研究する人がほとんどいなかったから遅れているのは当然ともいえる。治療にしても診断にしても、加速器が病院の敷地内に建設され、病院の医療システムに組み込まれてはじめてその能力を発揮できる。幸いに物理学の方面でも、最近急速に医学用加速器に対する関心が高まっていて、それぞれの目的に応じた医用加速器の仕様について提案が出されている。その詳細は他の論文で説明されると思うので省略するが、そのまとめを表2に示した。

表1 加速器の医学利用

- |                              |           |
|------------------------------|-----------|
| 1. 基礎医学への利用                  |           |
| 1) 生体高分子化学研究への利用             |           |
| a. 放射化分析, 蛍光X線分析, 粒子衝撃X線分析   |           |
| b. 高出力光子による結晶解析 (フォトンファクトリー) |           |
| c. 中性子回折による解析                |           |
| 2) 放射線生物学                    |           |
| 2. 診断への利用                    |           |
| 1) Radiography               |           |
| 2) 粒子線によるコンピュータトモグラフィ        |           |
| 3) ラジオアイソトープの生産とその利用         |           |
| 4) 放射化分析 (試料および人体)           |           |
| 3. 治療への利用                    |           |
| 1) 荷電粒子線 (一次放射線)             |           |
| 2) 速中性子                      | } (二次放射線) |
| 3) $\pi$ 中間子                 |           |

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

表2 医療用(病院内設置を考慮した)加速器の提案

著者(メーカー名)	加速器機種	加速粒子エネルギー電流	用途	価格*	備考
T.C.C. (1976) Berkeley	AVFサイクロトロン CP-28	28 MeV p	速中性子線治療		回転照射可能
	〃 CP-34	35 MeV p	〃	\$ 200万	〃
	〃 CS-30 or 35	15 MeV d	〃	\$ 280万	〃
J.D. Hepburn (1976) AEC Ltd. Chalk River	超電導マグネット AVFサイクロトロン	30 MeV d 25 $\mu$ A	速中性子線治療	?	きわめてコンパクトになりベータトロンくらいになる
E.A. Knapp (1976) ロスアラモス研	プロトンライナック	35 MeV p 100 $\mu$ A	速中性子線治療	\$ 100万	回転照射可能
Philips (1976)	D-T generator	速中性子出力 7 rad/m/18 mA/80 cm SSD	速中性子線治療	\$ 100万	回転照射可能 (以下も同じ)
Elliot (英) (1976)	〃	7 rad/m/30 mA/80 cm SSD	〃	\$ 80万	
A.E.G. (西独) (1976)	〃	5 rad/m	〃	\$ 90万	
Hafely (スイス) (1976)	〃	50 rad/m/100 cm	〃	\$ 80万	出力大きい焦点が大きい
T.C.C. (1976)	〃	20 rad/m/125 cm	〃	\$ 100万	トリチウムガス循環方式
H.A. Grunder 他 (1976) ローレンスバーク レイ研究所	シンクロサイクロトロン	核子当り p 250 MeV/n 10 <sup>9</sup> $\alpha$ 350 10 <sup>9</sup> C 350 5 $\times$ 10 <sup>8</sup> Ne 400 10 <sup>8</sup> Ar 400 10 <sup>7</sup>	荷電重粒子線治療 (インジェクタサイ クロトロンにより アイソトープ生産)	\$ 1000万	垂直および水平 ビーム ビーム3-Dスキ ャニングを考慮
E.A. Knapp 他 (1976) ロスアラモス研究 所	プロトンライナック (PIGMI)	p 650 MeV 30~ 200 $\mu$ A	$\pi$ 中間子治療 (速中性子線治療)	\$ 740万	全長約 150 m
H. Kaplan 他 (1973) スタンフォード大	エレクトロンライナ ック (SMPG)	e 500 MeV 500 $\mu$ A	$\pi$ 中間子治療		超電導スペクト ロメータ集束方 式

\* 1976 PART II で公表された価格

3) についてはまだ具体的に論じるのは早すぎるかもしれない。しかし、CT (コンピュータトモグラフィ) の例をみるとわずか2~3年のうちに、1台1~2億円もする装置が100台以上も設置される状態にあるのに、医療行政の面では対応が立ち遅れているのが実情である。まして話が癌の治療ということになると、どんなに金がかかっても治してほしいという患者とその家族は無数にある。したがって、加速器の開発というハードウェアの面と平行して、これをいかにして医療に組み込むかというソフトウェアの面も十分に検討される必要がある。検討するといつても何らかの資料がなければしやう

がないので、2, 3のデータを用意した。

現在の医療費の中で癌の治療のためにどのくらいの費用が支出されているのか筆者はよくは知らない。しかし病院の中でも癌専門病院は濃厚診療にもかかわらず、どこも大赤字で、その赤字幅は一般公的病院の2倍以上になつている<sup>1)</sup>。癌の治療に採算性を期待することはむりで、終局的には公共負担にならざるをえない性格をもっている。癌の治療の中でも、早期の癌の治療は手間も経費もあまりかからない。進行した症例の治療はど手間も費用もかかる。したがって、癌治療の対策は2つに分けて考えるべきであろう。1つは早期の症例に対し、確実

に治り、最少限の労力と経費と時間で能率よく治療できるシステムを考えることである。筆者は将来は陽子、ヘリウム、重粒子など加速器による治療がこの目的のために大いに役立つのではないかと考え、期待している。筆者はさきに術中開創電子線1回照射による早期膀胱癌の治療を始めたが、その成績はまことによく、90%以上が確実に治癒し、後障害もまつたくなかった<sup>2)</sup>。この方法での電子線と同等の線量分布が、外科的処置をすることなしに体外からの照射でできれば外来で1回の治療ですんでしまう。このような適応症例を全国から集中すれば能率が上がり、治療経費は安くなると思う。とくに荷電重粒子は一次線であり、出力はきわめて高いから、治療室を多数設置してビームを振り分ければよいと思う。

他の対策は進行期の癌患者の治療である。あらゆる手をつくしても救えない癌患者があまりにも多く、医師に深い失望と挫折感を与えているのが現在の治療の実情である。医用加速器建設のために説得の材料になつているのはむしろこちらの方である。現在放医研サイクロトロンによる速中性子線治療の適応としてあげているのは、

1) 骨肉腫、悪性黒色腫等の放射線抵抗性癌

2) 頭頸部癌、子宮頸癌、その他の遠隔転移はないが、局所および領域リンパ節転移が従来の治療では治癒を望みがたいほど進行している症例である。このような適応にあてはまる症例が、日本で年間どのくらい発生するものかを推定してみたのが表3である。この数字を算出するには厚生省死因統計の他、花井らによる癌罹患率調査<sup>3)</sup>、各部位の癌登録集計結果、筆者自身の国立がんセンターでの集計などを利用した。結局日本全国で年間約10,000人発生するという見込である。この群の患者に対しては前記の早期癌症例とは違って、かなりの濃厚な治療、ことに種々の治療法の併用が必要となろう。加速

表3 日本全国での1年間の速中性子線治療適応症例数の推定

部 位	年間死亡数	適応の%	適応数
頭頸部	2735	30	820
食 道	4921	20	984
肺	12290	15	1944
胃	49943	2	999
直 腸	5029	10	503
骨肉腫 (<30歳)	164	65	100
軟部肉腫	236	30	71
皮膚黒色腫	164	65	100
子 宮	10665	25	2666
前立腺	975	50	488
膀 胱	1798	10	180
乳 腺	2793	5	140
その他	41341	2	827
計	133054	7.3	9722
推定癌罹患数	170000	5.6	9722

(梅垣, 1976)

器でも前述の荷電重粒子の他に、従来のX線、電子線、さらに速中性子線、 $\pi$ 中間子などすくしでも成績の上がるものは動員する態勢を要する。この群の患者層は、年齢その他種々の条件をみても不利なことが多いから、投入した努力に対しどれだけ報われるかはわからない。またそういうことで評価してすむのかもわからない。結局その大部分を救うことはむずかしくても、人の社会の善意のシンボルとして永久に努力を続けるということかもしれない。

癌患者1人当たりの治療経費がどのくらいかかるのか、明らかな集計調査を筆者はみたことがない。まつた

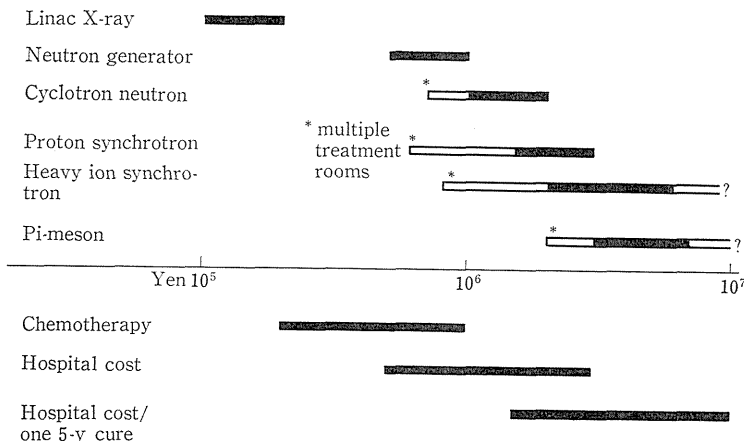


図1 癌患者1人当たりの治療コストの推定

く独断かもしれないが、一応試算してみたのでその結果を提示する。図1に従来のリニアックをベースとする放射線治療の費用（1シリーズ、治療のための診断を含む）、今後実用化が予想される医用加速器による治療、化学療法費用（化療に伴う点滴注射なども含む）、入院癌患者1人当たりの病院経費、5年生存入院患者1人当たりの病院経費（前記の経費を5年生存率で割つたもの）の推定を示した。病院経費の算定には国立がんセンター病院年報に記載されている病院経費などを参考にした。この数字をみた感想では、現行の放射線治療経費が意外に低いという感じを受ける。化学療法はコストがかかる割合には治療への寄与が少ないのではなかろうか。これから実現が期待される粒子線治療は、いずれも現行の放射線治療に比べると1桁ないし2桁高く、それに見合う成果をあげうるかどうか、筆者にもわからない。しかし、さきに述べたように治療症例の集中化、複数の治療室へのビーム配分などの工夫により、現行化学療法のコストくらいまでは低減できるのではなかろうか。かりに化学療法のコストと同じとすれば、加速器による治療のメリットは十分にあるといつてもよからう。

## 2. 私の期待する理想的な粒子線治療

速中性子線治療がやつと始まったばかりの段階で、そ

れから先のことまで言及するのは不謹慎のそしりを受けるかもしれないが、ここでは理想として目指している粒子線治療の模様を述べてみたい。

筆者は現在速中性子線治療を行いつつも、この治療が満足すべきものとは決して考えてはいない。確かに速中性子線は生物学的効果は強いけれど、線量分布の点では現行のリニアックX線より劣っている。ビームが一方方向に限られていることを考えると、リニアックよりずっと劣っている。生物学的効果が強ければ強いたけ、線量分布を必要部分のみにしぼるよう最善の努力をしなければ、障害が増加することを避けられないと思う。現在できることは原体絞りとシャドウトレイをフルに活用すること、リニアックX線との混合またはブーストとしての使用である。近い将来に陽子線との併用ができればもうすこしよくなるかもしれない。しかし、X線も速中性子線もビームを電磁的に制御できないのでどうしても限界がある。理想をいえばやはり荷電重粒子線を使い、ビームをコンピュータ制御して、高い精度で治療することが望まれる。これを実現するためにはつぎの3条件が必要になる。

### 1) 解剖学および生理学的情報の取得

今後のCTの進歩により病巣の広がり、呼吸などによる動きなどを定量的に計測することはかならず可能に

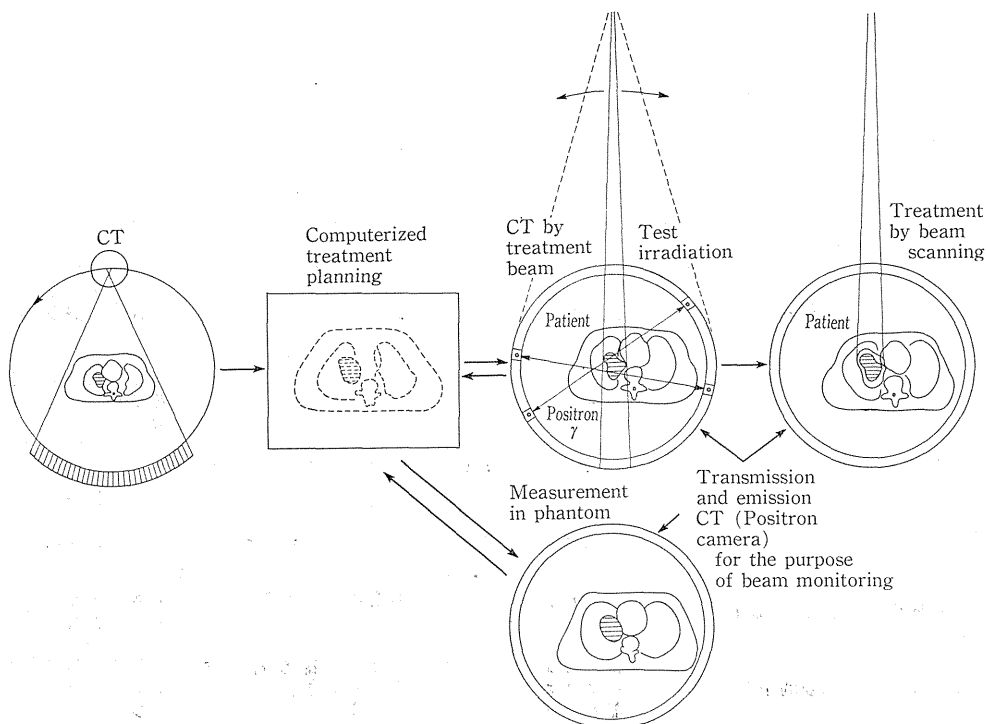


図2 理想化された粒子線治療



なる。粒子線の飛程の計算も可能になる。

2) 上記の条件とビームの特性を合わせた治療計画の設定と、ビームコントロールによる治療の遂行、つまり診断と治療の一体化である。

3) ビーム到達状況および線量分布のモニタリング。

現在でもリニアックX線治療を行うときにはかならずリニアックグラフィックをとつて、正確に病巣が照射されているかどうかをチェックしている。このチェックがなされていないと、ビームが病巣に当たっていないために治らなかつたのか、当たつても治らなかつたのか、後ではわからなくなつてしまう。荷電重粒子線治療の場合は、ビームが透過してこないから、このモニタリングが大変むずかしいことになる。ことに数ミリの精度で治療しようということであれば、モニタリングは絶対に必要である。モニタリングをする方法として、つぎのことが考えられる。

1) 治療ビーム自体で透過診断、できれば CT 撮影を行つて、ビーム到達を確実にする情報を取得する。

2) 治療ビームが患者体内で発生させる二次放射線を

外部から計測してビーム到達状況をモニターする。都合のよいことに、C,N,O などの重粒子を組織内に入射すると、その粒子の飛程の終末に近い部分で autoactivation といわれる現象が起こり、 $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  などのポジトロン放射核種が生成されることがわかっている。したがつて、ポジトロンカメラでこれらの核種の分布を測定できれば、ビーム到達状況のモニタリングができることになる。 $\pi$  中間子でもスターの部分から $\gamma$ 線を発生するのでモニタリングが可能になるかもしれないが、種々の汚染放射線が多いのと、ポジトロン $\gamma$ 線でないことからうまく行くかどうかはわかっていない。とにかくこのモニタリングの可能性を考えると、少なくともC以上の粒子の加速を実現してほしいと希望する。

筆者が理想的と考える粒子線治療のプロセスを図2に示した。

### 3. 治療用加速器についての要望

現時点で知りえた粒子線(高 LET 放射線)の治療利用についてのデータをまとめて表4に示した。今までに

表4 加速器を利用する粒子線治療とその問題点

粒子の種類	速中性子	陽子, ヘリウム	重荷電粒子 (C,O,Ne)	$\pi$ 中間子
加速器の種類	サイクロトロン (ライナック D-T 発生器)	サイクロトロン (シンクロトロン ライナック)	シンクロトロン (サイクロトロン)	陽子ライナック (サイクロトロン) 電子ライナック
必要な加速エネルギー	p : 30~60 MeV d : 20~50 MeV	200~300 MeV (核子当たり)	C : 300~400 MeV (核子当たり)	p, e) : 600~800 MeV
必要な強度(粒子数)	P または d : $10^{14}$ ~ $10^{15}$	$10^9$ ~ $10^{10}$	$10^8$ ~ $10^9$	p : $10^{15}$ ~ $15^{16}$ e : $10^{16}$ ~ $10^{17}$
粒子の性質	二次粒子 荷電がないので電磁的制御はできない	一次粒子	一次粒子	二次粒子
粒子の純度	$\gamma$ 線の混在 5~10%	良好	良好	電子, 中性子および $\mu$ 中間子の混在に問題あり
線量分布(ブラッグピーク)	テレコパルト相当, ピークはない	シャープ	シャープ	ピークはあるが重荷電粒子ほどシャープではない
生物学的効果* RBE ピーク/プレート OER ピーク/プレート	ピークはない 1.8~2.5 1.5~1.8	P He 1.0 1.2 3.0 2.3	C Ne Ar 1.58 1.37 0.95 1.7 1.6 <1.5	1.1~1.4 2.0~2.9
診断利用の可能性	少ない(放射化分析)	大(放射化分析を含む)	非常に大, 治療に役立つ	可能性あり( $\mu$ 中間子による診断を含む)
加速器のコスト, メンテナンスの難易など	比較的小型ですむ	陽子( $\alpha$ )専用とすればコスト低減の可能性あり	かなりの高価格となる。周辺技術の開発を要する	加速器も高価格であるがメンテナンスに困難が多い

\*spread peak (4 cm 幅くらい) についての値

述べた諸条件に筆者の希望も加え、実現の容易さも考慮したうえで、医用とくに治療用加速器について、つぎのような順序でその実用化を期待している。

1) 陽子線（できればヘリウムまで）と速中性子線のそれぞれ単独および混合治療を可能とする加速器（陽子線の診断利用可能なことが望ましい）。

2) 炭素イオンを十分な深さ（できれば透過診断可能）まで到達させ、表層～中層にはネオンイオンを照射できる加速器。

3)  $\pi$  中間子を十分な強度で発生し、SMPG方式の多チャンネル集束方式を付属させた加速器。

もちろん上記の加速器は日本国内で病院内に設置できる程度の据付面積であつてほしい。また限られた人数のスタッフで運営でき、ことに放射線防護とくに加速器の放射化の対策などについて十分に配慮されている必要がある。

なお将来粒子線の診断利用が発展すれば、上記とは別

に診断専用の加速器の開発を考える時代がくるかもしれない。

アイソトープ生産用加速器については、野崎氏の論文を参照されたい。筆者としては、研究段階はともかく、実用段階ではこれは治療用加速器と分離されるべきでものと考えている。ただし前段加速器がアイソトープ生産に適していて、そのビームの有効利用が可能であれば共同で利用することはきわめて有意義であろう。

## 文 献

- 1) 津田豊和、一条勝夫：がん医療における不採算性とその対策。昭和49年度厚生省がん研究助成金二階堂班研究報告書。pp. 89～92, 1975.
- 2) 御厨修一、松本恵一：膀胱癌の術中照射。癌の臨床, **22**: 191～193, 1976.
- 3) 花井 彩・他：1府県におけるがんの罹患と医療。昭和49年度厚生省がん研究助成金二階堂班研究報告書。pp. 115～132, 1975.

## C. 病院内設置を考慮した加速器

## II. 国内の各種加速器の医学的利用計画

—座長のことば—

津 屋 旭\*

ここでは既存の加速器の医学利用計画が報告される予定である。

速中性子線治療については、放医研・医科研について、東北大学で住友トムソン CSF 社 Orleans 680 型 AVF サイクロトロンが建設中である。多目的用であるが80%は生物・医学利用に使用したいとの計画で、治療用として垂直・水平方向のビームが用意されている。来年3月完成の予定で、まず RI 生産から始めたいとの計画の由である。

平尾氏（核研）からは FM シンクロサイクロトロンの生物学研究および医学利用（Proton Radiography）の基礎研究の成果と、Numatron 計画（重イオン加速装置）について、西川氏からは高エネルギー研に GeV 陽子シンクロトロン、とくに第3段の加速器である 500

MeV ブースター・シンクロトロンから）の陽子線の医学利用計画（診断・治療、速中性子線治療）などがあるが、未だ確定的なものではない。

また飯尾氏からは、最近国療中野病院に設置された小型サイクロトロン（Baby cyclotron）について報告される。これは短半減期ポジトロン同位元素  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  の生産を主目的として日本で開発されたものである。世界で最小型のもので、病院専用製造用サイクロトロンの1つの典型を示すものであり、今後の発展を期待したい。

その他放医研においては、サイクロトロンの陽子線エネルギーを将来 90 MeV に改造する計画があり、診断または表在性腫瘍（または開創照射）治療が計画されている。

---

\* 癌研究会癌研究所付属病院放射線科

## 高エネルギー陽子シンクロトロンと その医学利用の可能性について

西 川 哲 治\*

高エネルギー物理学研究所の陽子シンクロトロンは、わが国で唯一のエネルギーが100 MeVを超える陽子加速器である。本研究所は、昭和46年4月、筑波研究学園都市の北端の約200 haの予定敷地の中に、わが国最初の、文部省直轄、国立共同利用研究所として創設された。大型の陽子加速器を主要研究施設とし、これを用いた素粒子や原子核、および関連分野の研究のため、国公私立大学やその他の研究機関の専門研究者の共同研究に供せられることになっている。

本研究所の陽子シンクロトロンは、当初、予算約80億円、エネルギー8 GeV ( $8 \times 10^9$  MeV)、5年計画の建設予定で出発した。その後、物価の上昇などにより、多少建設費の値上がりはあつたが、多くの技術開発と相まつて、建設計画は順調に進行し、本年3月4日には予定どおりエネルギー8 GeVに、そして12月22日には予定を50%上回る12 GeVを得ることに成功した。表1と、表2には本シンクロトロンの当初設計の主なパラメーターと、主要建設経過を示す、また図1は本研究所の施設の航空写真を示す。

本研究所の陽子シンクロトロンの大きな特色は、このエネルギー領域では、他に類のない4段加速方式を用い、従来より1桁近く強いビーム強度を得ることを目標としていることである。すでに第三段のブースター・シンクロトロンまでは、目標どおり、あるいはそれ以上のビーム強度を得ている。

本研究所のシンクロトロンの医学利用の可能性は、主にこのブースター・シンクロトロンのビーム利用である。ブースター・シンクロトロンの到達エネルギーは500 MeVで、この段階ですでにわが国で最高エネルギーの陽子シンクロトロンであり、しかも約 $7 \times 10^{14}$ コ/min (約2  $\mu$ A)のビーム強度を得ている(図2)。

このシンクロトロンは、世界でも珍しい速い繰り返し陽子シンクロトロンである。いかえると、1秒間に20回も繰り返し、加速された陽子ビームをパルス的に供

表 1 高エネルギー陽子加速器の主要設計値

I. 主シンクロトロン	
エネルギー	8 GeV (12 GeV)
ビーム強度	$2 \times 10^{12}$ コ/パルス
平均半径	54 m
繰り返し	2秒に1パルス
入射エネルギー	500 MeV
II. ブースター・シンクロトロン	
エネルギー	500 MeV
ビーム強度	$6 \times 10^{11}$ コ/パルス
平均半径	9 m
繰り返し	1秒に20パルス
入射エネルギー	20 MeV
III. リニアック	
エネルギー	20 MeV
ビーム強度	100 mA
全長	16 m
繰り返し	1秒に20パルス
入射エネルギー	750 KeV
IV. 前段加速器(コッククロフト型)	
エネルギー	750 KeV
ビーム強度	300 mA

給する。一方、ブースターの9倍の直径をもつ、主シンクロトロンは、2秒に1回の繰り返しで、その間にブースターの9パルスが入射されて、全周をおおう。そこで、2秒間に40パルス供給する能力をもつブースターは、その約1/4を主リングに送りこむだけで、主リングの加速が行われている間、余分のパルスを他の応用実験に供給することができる。

医学利用計画は、この余分の500 MeV陽子ビームを利用しようというものである。実は医学利用の他にも、強力なパルス中性子源として、中性子回折などの実験や、 $\pi$ 中間子や $\mu$ 中間子ビームを用いる原子核・物性の実験などにこれを利用しようという計画もある。とくにパルス中性子ビームの利用は、世界に先駆けた研究が行えるというので、すでに来年度からその設備計画を実施

\* 高エネルギー物理学研究所

表 2 高エネルギー物理学研究所陽子加速器建設主要経過

昭和46年4月	現地における建設作業開始
昭和49年7月23日	前段加速器75万電子ボルトビーム加速成功 (100 mA)
昭和49年8月1日	リニアック2000万電子ボルトビーム加速成功 (4 mA)
昭和49年12月4日	ブースター・シンクロトロン4.75億電子ボルトビーム加速成功 (パルス当たり約 $9 \times 10^9$ コ)
12月12日	ブースター・シンクロトロン5億電子ボルトビーム加速成功 (パルス当たり約 $4 \times 10^{10}$ コ)
昭和50年5~7月	ブースター・ビーム調整および取り出し ビームの強さ パルス当たり約 $2 \times 10^{11}$ コ 取り出し効率 95%以上 } を得る
7月24日	リニアックビーム 95 mA } 前段加速器ビーム 270 mA } を得る
11月21日	主リング第1回入射テスト成功
12月19日	主リングビーム40億電子ボルト加速成功
昭和51年3月4日	主リングビーム目標値80億電子ボルト加速に成功 (パルス当たり約 $2 \times 10^{10}$ コ)
3月17日	主リングへブースター・ビームの9パルス入射に成功 (ブースター・ビーム パルス当たり $4 \times 10^{11}$ コ) (主リングビーム パルス当たり $8 \times 10^{10}$ コ)
3月19日	主リングビーム 104億電子ボルト加速に成功 (パルス当たり約 $4 \times 10^9$ コ)
5月28日	リニアックビーム 120 mA を得る
7月31日	主リングビーム80億電子ボルトでパルス当たり $1.4 \times 10^{11}$ コを得る
11月10日	リニアックビーム 150 mA を得る
11月12日	ブースター・ビーム目標値パルス当たり $6 \times 10^{11}$ コを得る
12月17日	主リングビームを泡箱実験室に向つて取出すことに成功, 内部標的を用いカウンター実験室でパルス当たり $5 \times 10^4$ コの中間子を検出,
12月22日	主リングビーム 120億電子ボルト加速に成功

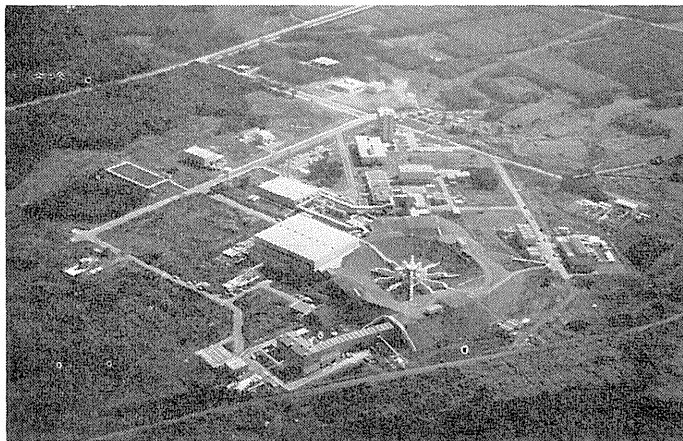


図 1 高エネルギー物理学研究所の陽子加速器と諸施設

しようという運びになっている。本年度は、このためブースターの余分のビームを、加速器のトンネルの外にとり出す、ビーム・ダンプ工事が進められ、年度内に完成の予定である。図3には、このようなブースター・ビーム利用計画の第1次案、図4には、ほぼ完成したビーム取り出しとダンプ工事の写真、そして表3には、期待される中性子束の値を示してある。

ブースター・ビームの医学利用として、考えられる可能性は、中性子線による治療、陽子線による診断・治療、および  $\pi^-$  中間子による治療の基礎研究などである。このうち中性子線による治療は、上記中性子利用計画とも関連して、もつとも早期に開始される可能性がある。ただし、 $^{238}\text{U}$  ターゲットを用いると、低エネルギー中性子成分が多くなることを考えると、標的としては、

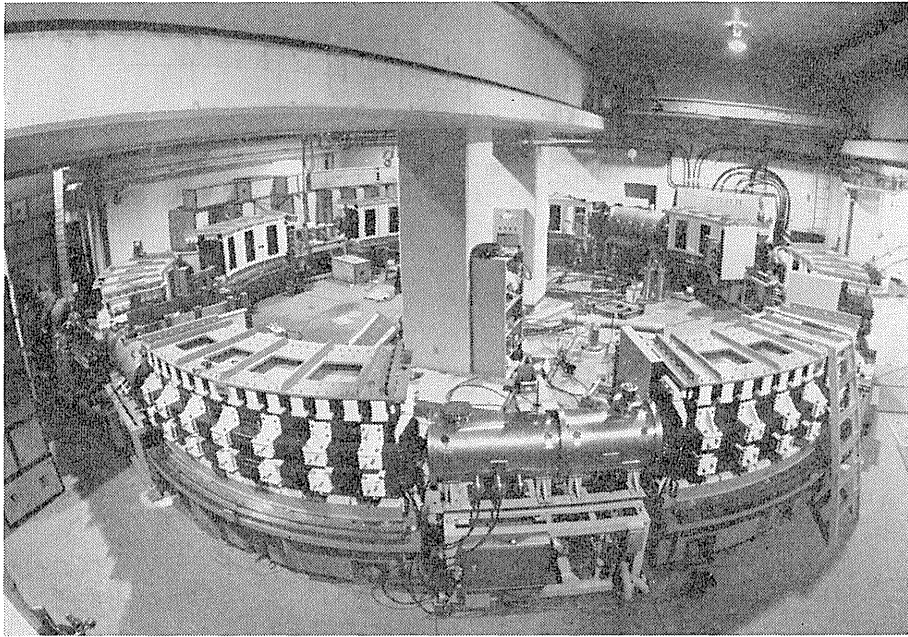


図 2 500 MeV ブースター・シンクロトロン

たとえば鉛のようなものにおきかえ、深部治療に有効な速中性子束 ( $\geq 10$  MeV) を取り出すようにする必要もあるかもしれない。いずれにしろ、 $10\sim 15$  rad/min の線量率が標的から約 1.5m の位置でえられると予測される。

陽子線による治療には、ブースター・シンクロトロン のエネルギー 500 MeV はやや高すぎるきらいがある。また通常の方法による診断には、ビームがパルスのに数  $+nsec$  に集束されてくるのが不利になる。計画の第 1 次案では、原子核の実験に用いる可能性も考え、図 3 に示したビーム・ストレッチャーがいてあり、これによつて、ビームの集束を時間的に平均化することを考えた。ストレッチャーはまた一種の加速器 (または減速器) のように用いると、ビームのエネルギーを可変にして、治療に適当なところなまで下げることができよう。そこで、このようなストレッチャー計画が実現すれば、陽子線の治療・診断にも大きな役割を果たすのは確かである。

しかし、取り出された余分のブースター・ビームを用いることは、高エネルギー研究所本来の目的からいうと、あくまでもパラサイトの計画である。それに対して、ブースター自身と同規模、あるいはそれ以上のビーム・ストレッチャーを付加することは、種々の点で批判も多い。そこで、何か別の方法で陽子ビームを治療や診断に用いる可能性がないか、現在なお検討中である。たとえば、適当な吸収物質を通して、治療に適したエネルギー

表 3 ブースター・ビームを利用して得られると期待される中性子束 ( $^{238}U$  標的利用)

速中性子束	$1\sim 3 \times 10^{14}$ n/sec
熱中性子束 (5~200 meV)	$1\sim 5 \times 10^{14}$ n/cm <sup>2</sup> sec
冷中性子束 (<5 meV)	$1\sim 5 \times 10^{16}$ n/cm <sup>2</sup> sec/eV
熱外中性子束 (1eV のとき)	$2 \times 10^{14}$ n/cm <sup>2</sup> sec/eV

ギーまで下げることが考えられるが、その場合には、ビームの強さ、拡がり、バックグラウンドなどの検討が重要となる。

一方、陽子線による診断は、わが国では他に試みられる可能性もなく、種々の意味で大切な課題となろう。とくに、素粒子や原子核の研究者と医学関係者の協力によつて、新しい診断方法を開拓することも夢ではあるまい。幸い、本研究所は、新設された筑波大学と地理的にも近く、交流が多い。そこでブースター・ビームの医学利用に関しても、筑波大学との協力による計画の推進が行われようとしている。その 1 つとして、まず考えられるのが、新しい陽子線診断法の開発である。この新しい方法の概念図は図 5, 6 に示されている。図 5 に示したように、集束された陽子ビームは、2 極電磁石で中性子などのバックグラウンドから選択した後、4 極電磁石と掃引用 2 極電磁石で、空間的に広い範囲を一度に照射できるように分散させられる。そして被射体を通じた陽子ビームは、その背後においた飛程ホドスコープによつて、そのエネルギー損失の空間分布を一度に調べてしまおう

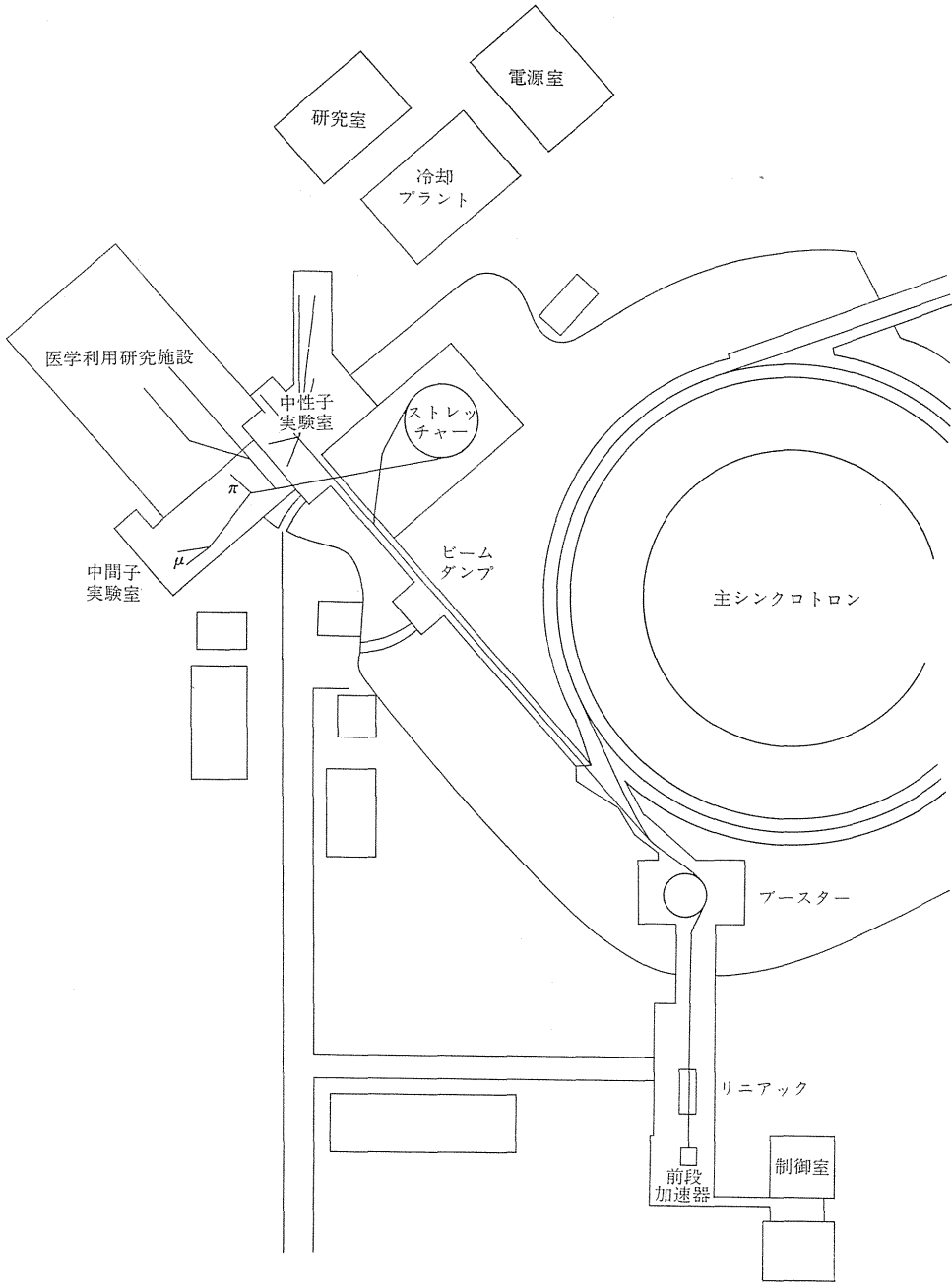


図3 ブースター・ビームの利用計画案（第一次案）

というアイデアである。図6はこの飛程ホドスコープの概念図であるが、これは最近素粒子実験などの測定に関連して急速に進歩した、新技術の応用である。これに、ライト・ガイドとマイクロ・チャンネル・プレートを通して信号を取り出し、電子計算機と直結してパターン解析を行うことにより、約  $(10\text{ cm})^2$  の面積にわたり、十分精度のよい診断写真が、1～2秒のうちに撮れるもの

と期待される。

最後に、高エ研ブースターは、最近話題の  $\pi^-$  中間子による癌治療を、わが国でもつとも早く試みる可能性をもつ加速器であることはいうまでもない。しかし、われわれがこのような流行の先端を追うのは、とくに医学利用のような場合、きわめて注意深くあるべきである。確かに純粋で、十分強い、よい  $\pi^-$  中間子ビームが得られ

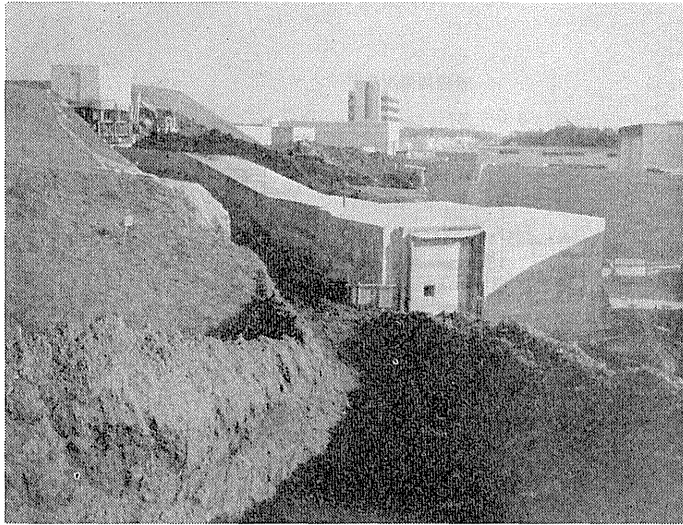


図4 ブースター・ビーム取り出しとビームダンプの工事の現状

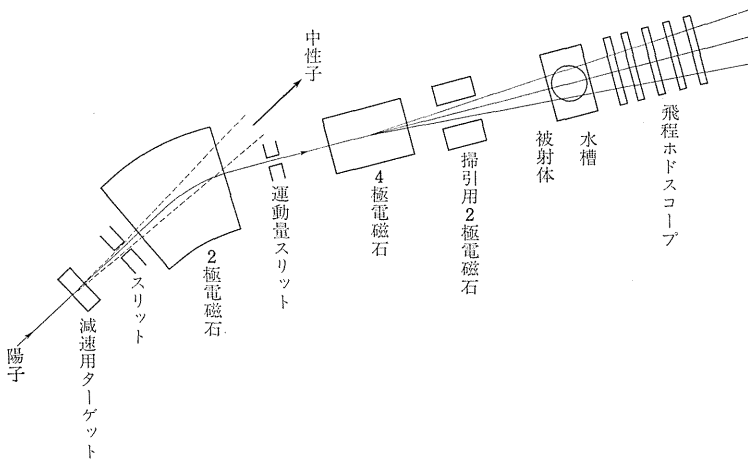


図5 飛程ホドスコープを利用した陽子線診断のレイアウト

れば、高 LET 放射線治療に、画期的な新分野を開くことになるかもしれない。しかし、それには、どんなきれいで強いビームが得られるかが先決問題である。昔から、同じ加速器を用いた原子核の実験でも、よい実験方法と悪い実験方法で、決定的な違いがでてくる。まして高エネルギー加速器で発生した二次粒子を用いた実験では、バックグラウンドをいかに処理するかが、もつとも重要な課題になる。 $\pi^-$  中間子による癌治療というようなことを考えると、この点がまさにキイ・ポイントとなろう。なぜなら、どんな加速器を用いても、二次粒子として  $\pi^-$  中間子を発生する断面積は決して大きくなく、バックグラウンドとのたたかいが、つねに重要な問題となるからである。それゆえに予期したような結果が実際の治療で得られなかつたとしても、すこしも不思議ではな

い。

そこで、われわれは、 $\pi^-$  中間子による治療には、まず基礎実験がもつとも大切であるとする（同じことは重イオンの利用についてもいえよう）。高エネルギー研のブースター・シンクロトロンは、治療に十分な強い  $\pi^-$  中間子ビームを発生するためには、エネルギーの点でも、ビームの強さの点でも、なお一歩不足している、と考えられる。しかし、これを  $\pi^-$  中間子の生体に対する効果の基礎実験に用いるならば、十分よいビームで、きれいな実験を行える可能性もある。まずそのような地味な基礎的な実験から  $\pi^-$  ビームの利用も始まることもつとも望ましく、それには、この方面で多年研究の実績を積んできた原子核研究者たちも、進んで協力を惜しまないであろう。



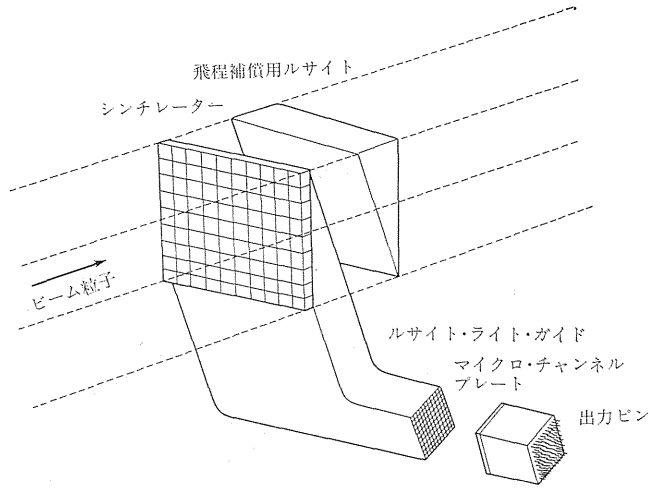


図6 飛程ホドスコープの概念図

以上高エネルギー研陽子シンクロトロン，とくにブラスター・シンクロトロンの医学利用の可能性について述べたが，このような学際的な計画の実現には，利用者の積極的な姿勢がまず第1に必要なことは，いうまでもない。この点に関連して，ここに述べた計画案には，

上記筑波大学の医学関係の方々や近藤都登教授，放射線医学研究所の梅垣洋一郎部長，稲田哲雄室長，埼玉大学田辺孝哉助教授らの協力によつたところが多いことを付加しておきたい。

## 超小型サイクロトロン設置計画の検討(C, N, O, F)

飯 尾 正 明\*

## はじめに

炭素, 窒素, 酸素, フッ素の  $\beta^+$  線放射核種の医学的利用は, 近年盛んになつてきている。これらの核種はサイクロトロンによつてのみ生産され, いずれも短半減期(20, 10, 2, 112分)である。したがつて, その利用の場が, サイクロトロン設置箇所に限定された。ただし, 生産は小サイクロトロンで十分可能であり, なお運転維持費もそれゆえに, 軽微の利点があり, それを目的に病院内設置を考慮した超小型医用サイクロトロンが開発された。日本製鋼所, 東京電子技研, 理化学研究所の三者協力による製作で完成された<sup>1)</sup>。

当院の超小型医用サイクロトロン設置計画は3年間にわたつて検討されている。

1.  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  の検出

いずれも壊変は陽電子壊変である。これは物質消滅放射線として0.51 MeVのエネルギーをもつ2コの光子が生じる。これはシンチカメラ, シンチスキャナーで測定できる。さらに2コの光子が互に180度の方向に進むので, この性質を利用し, 対向した2コの検出器で同時計数すれば, その測定位置の精度はきわめて正確になる。最近, X線によるCT (COMPUTERIZED TOMOGRAPHIC) Scannerなどが開発されたが, これは形態をみるもので, 頭部の外傷の診断などに威力を発揮している。

一方, 陽電子壊変を利用したPETT (Positron-emission transaxial tomographs) は機能を断面にとらえることを可能にした。

2.  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  の有機合成標識

サイクロトロン製核種の標識物の, 医学的利用を目的とした開発は, 近年, きわめて重要視され, 活発に行われている。この中でもC, N, Fを用いた有機化合物の

標識技術は, 近年長足の進歩をみせており, わが国でも理化学研究所, ならびに放射線医学総合研究所で行われ, 今後の医学診断面へ非常に有用と期待されている。First International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry がBrookhaven National Laboratoryで(1976.9)開催されたことは意義深いものがあり, 111議題から $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ に関するものが16題あつた。

SYNTHESIS OF CARBON-11 LABELLED DOPA<sup>2)</sup>

THE PREPARATION OF CARBON-11 LABELLED 17  $\alpha$ -ETHYNYLESTRADIOL<sup>3)</sup>

DEVELOPMENT OF CYCLOTRON TARGETRY AND REMOTE RADIOCHEMICAL TECHNIQUES FOR THE CONTINUOUS LARGE-SCALE PRODUCTION OF  $^{11}\text{C}$ -LABELLED AMINO ACIDS<sup>4)</sup>

$^{11}\text{C}$ -LABELLED AMINO ACIDS AS AGENTS FOR TUMOR AND PANCREAS VISUALIZATION<sup>5)</sup>

SEMI-AUTOMATED SYNTHESIS AND PURIFICATION OF RADIOPHARMACEUTICALLY PURE  $^{13}\text{N}$ -L-ALANINE IN A CONTINUOUS FLOW SYSTEM<sup>6)</sup>

SYNTHESIS AND ANALYSIS OF  $^{13}\text{N}$ -ASPARAGINE FOR MYOCARDIAL SCANNING<sup>7)</sup>

ADAPTING THE OLD TO NEW NEEDS:  $^{13}\text{N}$ -LABELLED UREA<sup>8)</sup>

$^{13}\text{N}$  SPECIES PRODUCED BY PROTON IRRADIATION OF WATER<sup>9)</sup>

PRODUCTION OF ANHYDROUS  $^{18}\text{F}$  FOR NUCLEAR MEDICINE<sup>10)</sup>

$^{18}\text{F}$ -DAST AS A REAGENT IN THE SYNTHESIS OF AN  $^{18}\text{F}$ -SUGAR<sup>11)</sup>

THE PREPARATION OF  $^{18}\text{F}$ -LABELLED TOBACCO SMOKE<sup>12)</sup>

LABELLING WITH REACTOR-PRODUCED FLUORINE-18<sup>13)</sup>

PREPARATION, SCINTIGRAPHIC EVALUA-

\* 国立療養所中野病院

TION, AND DISSOCIATION STUDY OF  $^{11}\text{C}$ -2-N-PHENYLETHYLAMINOALKANENITRILE HYDROCHLORIDES<sup>14)</sup>

PREPARATION AND QUALITY CONTROL OF  $^{11}\text{C}$ -,  $^{34}\text{mCl}$ -,  $^{77}\text{Br}$ - and  $^{123}\text{I}$ -LABELLED FATTY ACIDS FOR KINETIC STUDIES OF HEART MUSCLE METABOLISM<sup>15)</sup>

ASPECTS OF THE RADIOPHARMACEUTICAL APPLICATION OF A 103 cm ISOCRONOUS CYCLOTRON<sup>16)</sup>

APPLICATION OF THE HEIDELBERGER COMPACT CYCLOTRON IN NUCLEAR MEDICINE<sup>17)</sup>

### 3. 当院の概要並びに $^{11}\text{C}$ , $^{13}\text{N}$ , $^{15}\text{D}$ , $^{18}\text{F}$ の臨床応用

当院は胸部疾患病院として、肺疾患、循環器の診療を行っている。病床数(可動)769床、病床内容:肺癌50床、呼吸器疾患50床、循環器26床、小児50床、術後30床。

昭和50年度は入院患者数、入院1,584、退院1,581、結核920、非結核614である。年間新患受付数2,730。

RI 関係は、実験室、臨床アイソトープ室があり、シンチスキャナー、2対向肺機能測定専用器、ガンマカメラなどをもっている。

#### RI による診断

肺癌に関し、

われわれは肺癌の鑑別診断に、 $^{197}\text{Hg}$ -グルタチオン法を開発し、臨床効果をもたらせた<sup>18-42)</sup>。肺癌の遠隔転移(分類  $M_1$ )も、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ピロリン酸の使用により骨への転移は発見が容易になった。

呼吸器疾患に関し、

肺機能検査は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA、 $^{133}\text{Xe}$  ガスを使用している。肺内の換気および血流の分布態を、直截に映像でまた数値によりみることは、非常に有効な役割をもち、われわれは肺血流分布の検査を日常的に9,500例に行つた。

肺血流欠損部についても病理所見との対比によつてその障害因子を明らかにした<sup>23,24)</sup>。換気(肺胞内換気)の分布は  $^{133}\text{Xe}$  ガスを使用し、検査を行う。分布態とさらに換気的能力をも描かした。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$  を吸入させ、呼吸抵抗をみるシンチグラムなど、RI による情報は具象化された<sup>25)</sup>。

$^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  のこの分野での研究に関し、

肺疾患における肺機能問題に、もつとも改新的新理論を確立したのは、J.B. West である。

West の肺モデル

彼は Hammersmith Hospital のサイクロトロンで製造された  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  を肺機能測定に利用した。

$\text{C}^{15}\text{O}_2$  を含む空気を健康人に吸入させ、体外より測定した。

West の肺モデルでは<sup>26)</sup>、正常肺は立位の場合に肺尖部で、換気/血流比が高く( $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  交換が少ない)、肺底部は換気/血流比が低くなる( $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  の交換が殖える)。

すなわち、肺の局所における換気/血流比は不均等であること、なお、肺胞内  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  の不均等も、総合的には正常の呼吸交換率が行われていることを明らかにした。

また疾患肺では換気、肺胞膜透過障害のある場合、血流は減少をみせ、むしろ、換気/血流は比例的に減少することを前呈に、減少した肺機能は下肺野の肺機能が代償的に働く、いわゆる増加することを指摘した。

以上が West の肺モデルによるガス交換の理論であり、肺局所における肺胞内  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  分布形態の説明である。

以上について、肺病変部の血流減少は、基本的に肺動脈圧の低血圧によるものと考えられ、代償性は水が低く流れるごとく、血流は病巣部の血管抵抗部をさけ、健康肺野に向つて流れている。これが代償的肺機能の目的的機構である。

検査面で一段の飛躍をみながら、現実には未解決の問題がある

一旦失われると、肺機能の回復は非常に難しく、回復に要する諸条件など、

病巣はまつたく治り、X線においても異常所見を認めない。その部分に肺血流が欠損し、一見肺機能の回復がみられない症例の、この部分に将来必要時の代償的機能が発達しうるのか。

また、いかなる時期、いかにすれば回復されるのか、いかなる性質のものが回復不能であるか。

換気障害による血行障害は、はたして、その換気障害の除去によつて、機能の回復が約束されうるか。これらは予測しえない。

このような障害部位が小区域の症例は、さして問題とするにはあたらないとも言えるが、欠損が、広範に片肺にわたる場合と、その肺の機能性について、可逆性か不可逆性であるか、重要な問題にもかかわらず不明である。

#### 心肺生理研究における $^{11}\text{C}$ , $^{13}\text{N}$ , $^{15}\text{O}$ の有用性

これらは、肺機能上生理的な  $\text{CO}$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$  を  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$  で標識し  $\text{N}_2$  を  $^{13}\text{N}$  として使用するとき、さらに測定法の利点である陽電子消滅0.51 MeV の180度正反対に進む性質を利用すると、限局した定量性が得られ、肺の部分的換気量、血流量、肺胞膜ガス透過の測定によつて、

これまでにない正確な肺胞換気状態の分析が可能で、現行肺機能検査の限界を打開するものである。すなわち、上記の未解決問題が解決できる。

新しい検査法の開発は、

①肺疾患の命題である呼吸不全の予防、②気管支狭窄の治療法の確立、③肺気腫の進展に関する診断、④気管支ぜんそくの病態研究、⑤肺癌の放射線治療による肺機能の疲弊防止、⑥加齢肺の研究、等々に役立つものと期待されている。

循環器分野で重要な課題といえる。虚血性心疾患（例えば狭心症など）の治療（冠拡張剤）の評価には、心臓の酸素消費量（MVO<sub>2</sub>）の増減が要点であるが、<sup>15</sup>Oの併用によつて容易に解決でき、簡単に利用できるならば、臨床実用上に有意義である。

4. 医用超小型サイクロトロン装置の特徴

① 電磁石の形状を AVF（扇形収束）サイクロトロンとし、ポール面に強磁性材料（コバルト鉄）を採用しており、その平均磁場強度は18,500ガウスの高い磁場強度を用い電磁石の小型化を計っている。

② イオンの加速方式として第2、第4の高調波加速で、共振器の小型化を計っている。

③ イオン源は垂直に挿入される。

④ 真空ポンプは軸流分子ポンプを用い約40分で到達真空度  $1 \times 10^{-5}$  Torr 以下の短時間排気が可能である。

⑤ ターゲット箱を電磁石ヨークの内側に設置し、本体に放射線遮蔽効果を持たせているので、従来型に要していた床面積が数分の一に減少することができ、大型の遮蔽室を設けることなく、漏洩放射線に対する安全性の向上が計られた。

⑥ 制御卓には、押ボタン式を採用しており、専門のオペレーターを介することなく、医師や研究者が簡単な操作で運転できる。

5. 装置の特性

表 1

加 速 子	エ ネ ルギ ー (Mev)	磁 場 強 度 (Wb /m <sup>2</sup> )	発 振 周 波 数 (MHZ)	高 調 波 次 数	ビ ー ム 強 度 (μA)
陽 子(p)	9.4	1.85	56	2	100
重陽子(d)	4.7			4	
α 粒 子	9.4		38	4	50
<sup>3</sup> He 粒子	12.5				

仕 様

電磁石

磁極面直径 60 cm

取出し半径 24 cm

磁極間隙 最小 5 cm

最大 9 cm

磁場強度 山; 23 KG

谷; 14.5 KG

電流安定度  $\pm 5 \times 10^{-4}$

AVF ラジアルリッジ4セクター

重 量 鉄 7 トン

銅 0.5 トン

電力 (コイル) 30 KWDC

イオン源 熱陰極形

加速方式:

Dee 45° 2 Dee

ビームアパーチャー 1~3 cm

RF 周波数 38 MHZ, 56 MHZ

同調方式 粗調整; 可動ショート板

微調整; コンペンセータサーボ駆動

軌道周波数 28, 19, 14 MHZ

ディーム電圧 35 kV

使用高調波数 (RF 周波数/軌道周波数) 2, 4

RF 電力 最大 20 KW

ビーム取出し方式 直流静電圧偏向

6. 製造される RI 核反応と生産量

表 2

核種	核 反 応	生 産 量
<sup>11</sup> C	<sup>11</sup> B(p, n) <sup>11</sup> C <sup>14</sup> N(Pα) <sup>11</sup> C	300 mCi/hr
<sup>13</sup> N	<sup>12</sup> C(d, n) <sup>13</sup> N <sup>16</sup> O(Pα) <sup>13</sup> N	500 mCi/10 min
<sup>15</sup> O	<sup>14</sup> N(d, n) <sup>15</sup> O	50 mCi/2 min
<sup>18</sup> F	<sup>16</sup> O( <sup>3</sup> He, p) <sup>18</sup> F	200 mCi/hr

7. 超小型サイクロトロン設置計画, 諸機器の検討

超小型サイクロトロン設置の1例。

図4には以下の各機能をもつものが含まれる。

\*1) 超小型サイクロトロン。

\*2) サイクロトロン室, 運転室, RI 処理室, 安全性が確保されていれば, コバルト室の改造によつてまかなう。

\*3) ターゲットおよび RI ガス廻路 (臨床 RI 室まで)

\*4) 放射線監視装置

5) サイクロトロンに附属する機械, 機器類

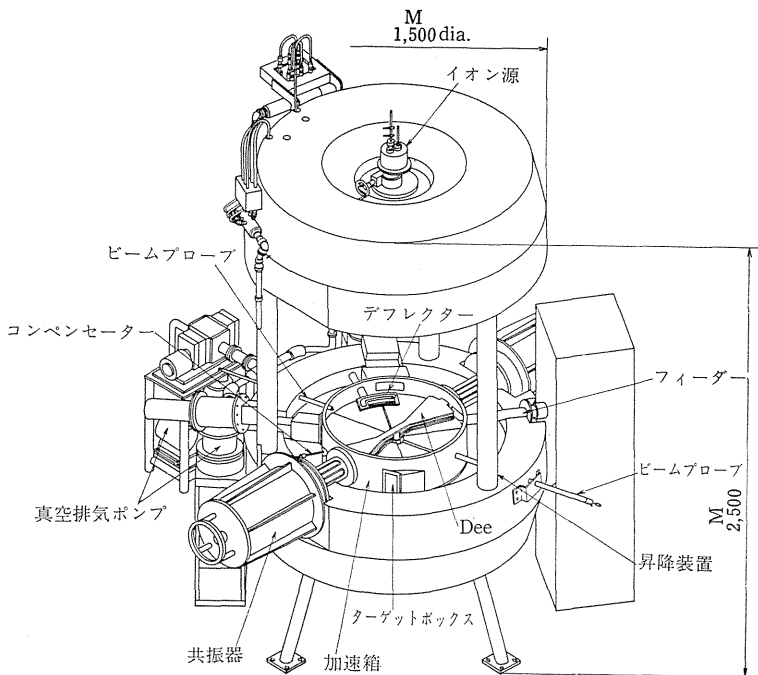


図1 医療用 R·I 製造超小型サイクロロン外観形状

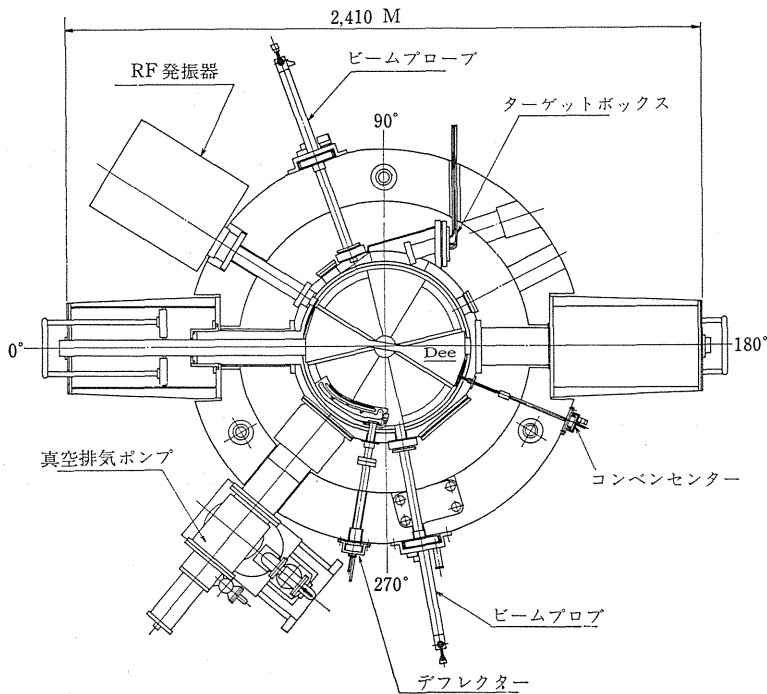


図2 平面図

ホットセル、  
 オークリッジフード  
 $^{67}\text{Ge}(\text{Li})$  ガンマ線スペクトロメーター

6) 標識化合物分離固定システム  
 高速液体クロマトグラフ  
 ガスクロマトグラフ (コレクトンキャプチャー検

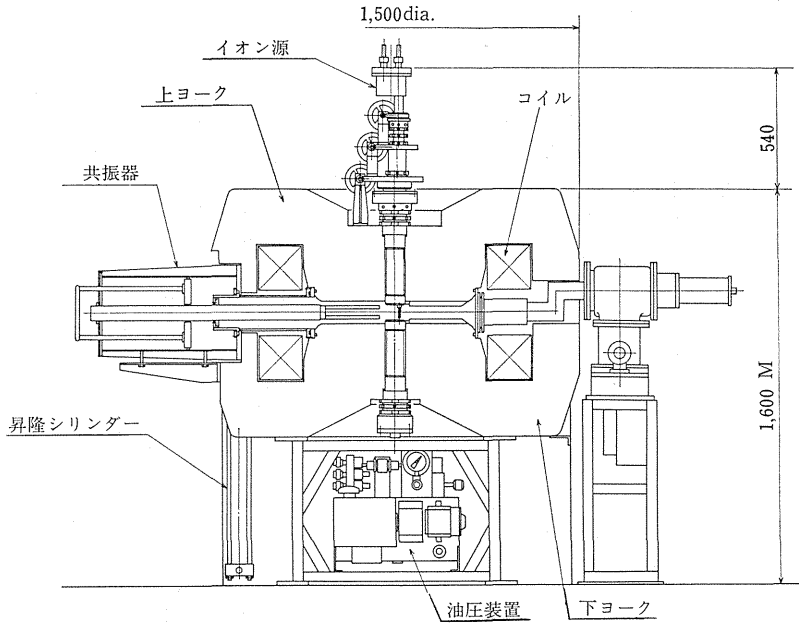


図3 断面図

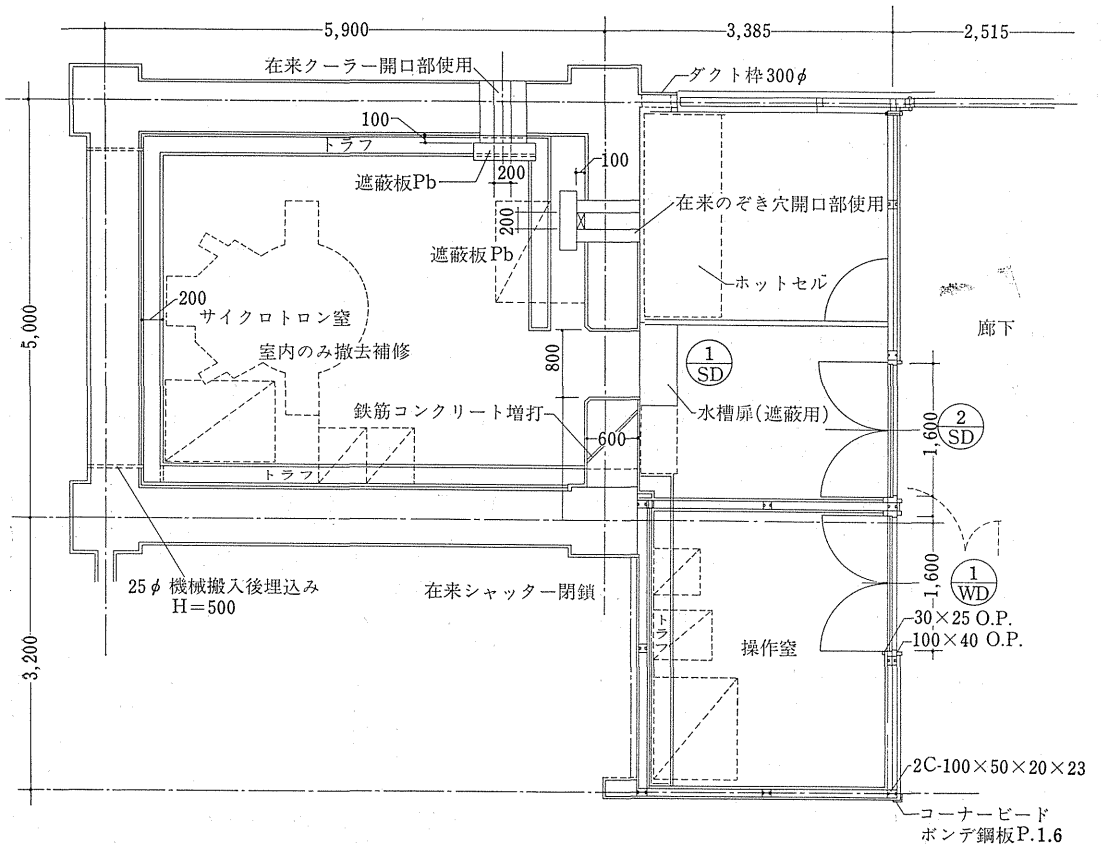


図4 超小型サイクロトロン設置の1例

器および放射能検出器付)

\* 印以外は生産的に合せ考慮される機器, および機械

放射性同位元素のターゲットボックスよりの自動とり出し, 分析および目的とする物質(化学形態)とするためのシステムが<sup>5</sup>, 逐次開発, 確立される必要がある<sup>27)</sup>. さらに, 有機化合物を  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  などで標識する技術が開発されてゆけば, 本装置の医学的利用面は非常に広範囲に及ぶであろう.

### まとめ

超小型サイクロトロンについて述べ, 当院の規模および診断内容にふれた. 心肺機能の未解決な問題点を指摘した.

胸部疾患病院として, 超小型サイクロトロンで製造された短半減期のアイソトープの利用法を述べた.

超小型サイクロトロン室, 付随する機器, 自動製造系統の必要性にふれた.

最後に, 本器のような超小型あるいは小型サイクロトロンが, 同時に多くの病院で稼動し, 研究結果の交流が, 国内はもちろん, 国際的にも行われれば医学診断の急速な向上が得られるであろう.

馬場治賢国療中野病院名誉院長, 新海明彦同院長の御校閲を感謝いたします.

### 文献並び演者

- 1) 唐沢 孝, 阪部喜代三: 超小型サイクロトロン—医学診断への利用. 原子力工業, **22**(10): p 65~69, 1976.
- 2) S. Reiffers, Eily Beerling, W. Vaalburg, W. ten Hoeve, M.G. Woldring, & H. Wynberg: Central Isotope Laboratory, Academic Hospital and Department of Organic Chemistry, University of Gronigen, The Netherlands.
- 3) W. Vaalburg, S. Reiffers, Eily Beerling, J.J. Pratt, M.G. Woldring, & H. Wynberg: Central Isotope Laboratory, Academic Hospital and Department of Chemistry, University of Groningen, The Netherlands.
- 4) B.W. Wieland, L.C. Washburn, R.R. Turtle, R.L. Hayes: Oak Ridge Associated Universities, P.O. Box 117, Oak Ridge, Tennessee 37830 and T.A. Butler: Oak Ridge National Laboratory, P.O. Box X, Oak Ridge, Tennessee 37830
- 5) L.C. Washburn, B.W. Wieland, T.T. Sun, & R.L. Hayes: Oak Ridge Associated Universities, P.O. Box Oak Ridge, Tennessee 37830
- 6) L. Spolter, M.B. Cohen, C.C. Chang & N. S. MacDonald: Nuclear Medicine Service,

V.A. Hospital, 16111 Plummer Street, Sepulveda, California, 91343

- 7) ChirabrataMajumdar, K.A. Lathrop & P.V. Harper: Franklin McLean Memorial Research Institute, 950 East 59 th Street, Box 420, Chicago, Illinois 60637.
- 8) H. Krizek, P.V. Harper & B. Mock: Franklin McLean Memorial Research Institute, 950 East 59 th Street, Box 420, Chicago, Illinois 60637.
- 9) Roy S. Tilbury, J. Robert Dahl & Steven J. Marano: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, N.Y. 10021.
- 10) Vito R. Casella, Tatsuo Ido & Alfred P. Wolf: Chemistry Department, Brookhaven National Laboratory, Upton, New York 11973
- 11) Maria G. Straatmann & Michael J. Welch: Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University School of Medicine, 510 South Kingshighway, St. Louis, Missouri 63110.
- 12) A. Lemire, K.J. Schroader, & M.F. Reed: Department of Radiation Medicine, University of Kentucky Medical Center, Lexington, Kentucky 40506.
- 13) J.P. de Kleijn & B. van Zanten Department of Organic Chemistry, Vrije Universiteit, c/o Radionucliden-centrum, De Boelelaan 1083 a, Amsterdam, The Netherlands
- 14) Meldrum B. Winstead & Edward J. Podlesny, Jr.: Department of Chemistry, Bucknell University, Lewisburg, Pennsylvania 17837.
- 15) H.-J. Machula & G. Stöcklin: Institut für Chemie der KFA Jülich GmbH, Institut 1: Nuklearchemie, 517 Jülich, (FRG) Germany.
- 16) M. Brenner & P. Virtanen: Åbo Akademi, 20500 Turku 50, Finland. A. Kiuru & E. Riihimäki: University Centralhospital of Helsinki, 00290 Helsinki 29, Finland
- 17) W. Maier-Borst & F. Helus: German Cancer Research Centre, 6900 Heidelberg, Im Neunheimer Feld 280, Germany.
- 18) 平田正信, 飯尾正明, 原 敏彦, 田島 洋, 馬場治賢: 放射性  $\text{HgCl}_2$ -グルタチオンによる肺シンチグラフィ, 一特に肺癌診断における有用性について. 日本胸部臨床, **31**(2): 126~133, 1971.
- 19) 飯尾正明, 平田正信, 原 敏彦, 田島 洋, 馬場治賢, 井上 浩, 浜崎直孝: 放射性  $\text{Hg}$ -グルタチオンによる肺シンチグラフィの臨床的利用. 臨床放射線, **18**(3): 206~210, 1973.
- 20) 飯尾正明, 平田正信, 原 敏彦, 田島 洋, 馬場治賢: 肺癌における放射性水銀の診断的価値(放射性  $\text{Hg}$  グルタチオンの動物実験癌および人肺癌の親和性についての検討). 悪性腫瘍の RI 診断, 安河内浩編集, p 109~113, 1973.

- 21) 平田正信, 飯尾正明, 原 敏彦: ラジオアイソトープによる肺癌診断— $^{67}\text{Ga}$ -Citrate および  $^{147}\text{Hg}$ -グルタチオン, 新しい検査法からみた呼吸器疾患の診断, 金上晴夫編集, p 224~258 克誠堂出版株式会社, 1974.
  - 22) Toshihiko. Hara, Masaaki. Iio. Masanobu. Hirata: Cyclotron Production of  $^{197\text{m}}\text{Hg}$  and its Use for Lung Tumor Imaging, *Inter, J. App. Radiation and Isotopes* **24**: 661, 1973.
  - 23) 飯尾正明, 井植六郎, 田島 洋, 馬場治賢: 肺血流, 呼吸と循環, 19~8, p 687~696, 1970.
  - 24) 馬場治賢, 飯尾正明: 肺シンチスキャン, 内科シリーズ肺結核症のすべて, 内科別集, p 124~136, 1972.
  - 25) 飯尾正明, 井上 皓, 浜野三吾, 松田美彦, 井植六郎, 馬場治賢: 吸入シンチグラム, 「呼吸器疾患をめぐる新動向」特集. 内科, **32**(5): 869~874, 1973.
  - 26) John, B. West: Ventilation/blood flow and gas exchange. 1965.
  - 27) J.C. Clark.: Short-Lived Radioactive Gases for Clinical Use.: Butterworths 1975.
-



## C. 病院内設置を考慮した加速器

## III. 病院内設置加速器のプロポーザル

—座長のことば—

津 屋 旭\*

サイクロトロンによる速中性子線治療専用機以外の粒子線加速器についてそれぞれの演者から報告される。

$\pi^-$  中間子発生器 福本真義 (高エ研)  
 マイクロトロン (電子加速器) 増田正美 (同上)  
 重イオン加速器 稲田哲雄 (放医研)  
 $\pi^-$  中間子発生器 (日大計画) 熊谷寛夫 (日大理)

国外では、速中性子線以外の粒子線の治療専用機として、物理研究用装置を改造されたものがあるので、この機会に紹介したい。

1)  $\alpha$  線治療専用機

Berkeley Laboratory の 184 吋サイクロトロンは、現在  $\alpha$  線治療機 ( $\alpha$  線のエネルギー 200 MeV/amu) として専用されている。過去約 20 年間に約 700 例の脳下垂体 ablation 治療が行われたが、最近散乱によつて上げられた広い線束による悪性腫瘍照射が 8 例に行われている (たとえばグリオーマ 3 例、腺癌 1 例、上顎癌 1 例、悪性黒色腫 1 例、再発大腸癌 2 例)。水平ビームを使用しており患者の固定、患者寝台 (コンピュータコントロール) に特殊の考慮が払われている。

## 2) 陽子線治療専用機

1956 年 Haward 大学に設置されたシンクロサイクロトロン (最大エネルギーは 160 MeV) は、1974 年から 60~100 MeV 陽子線治療専用機として使用されている。従来約 600 例の脳下垂体 ablation 治療に使用されたが、現在散乱した広いビームを用いて悪性腫瘍照射が行われている。現在まで眼の悪性黒色腫、前立腺癌、平滑筋肉腫など 32 名が治療された。空間的線量分布の利点を利用することにより、健康組織障害を最小にしうる事が示された。

## 3) 軽イオン粒子線治療専用機計画 (Grunder)

Berkeley Laboratory の H. Grunder は軽イオンのシンクロサイクロトロン計画を発表している。これは粒子の身体内での飛程 25 cm をもつために必要な 250 MeV 陽子線、400 MeV/amu 炭素イオンを加速する目的で、設計されたものである。そのシンクロトロンは通常の電

磁石を使用 (平均軌道 22 m)、これに小型サイクロトロンからの強力なイオンをパルスの的に入射できるようにしたもので、若干の開発が必要とされている。一方、この入射用サイクロトロンは RI 製造にも利用できるし、またこれを大型にして 65 MeV 重陽子を加速すれば中性子治療として使用できよう。また BEVALAC を用いて Ne イオン線治療が 1974 年から始められているが、病院専用機としては巨大にすぎる。

4)  $\pi^-$  中間子線治療専用機計画

E.A. Knapp (LAMPF) は治療専用機として、強い  $\pi^-$  中間子ビームを得ることを目的として、1976~1979 年の 3 年間にわたり、線型陽子加速器 PIGMI (Pion Generator for Medical Application) を開発中である。これは加速用高周波電場を利用して加速空洞の全長を 150 m 程度に短縮しようというもので、日本の協力が要請されている。

また  $\pi^-$  中間子治療の際、発生する中間子をいかに有効に集束させて強い治療ビームを作るかは、 $\pi^-$  中間子発生装置の規模と密接に関係するもので、Stanford 大学で開発中の SMPG (Stanford Medical Pion Generator) が成功するか否かが世界的に注目されている。これは  $\beta$  線用のオレンジ型スペクトロメーターを超電導にしたもので、焦点から発生される  $\pi^-$  中間子を 1000 ミリステラジアン の立体角で集束するもので、LAMPF または TRIUMF の 10 ミリステラジアンに比較してきわめて能率的である。

したがって  $\pi^-$  治療機は SMPG 開発の使用を大前提にして、各種の  $\pi^-$  中間子発生装置との組み合わせを考えている。Stanford 大学では、1978 年を目標としてリサイクル型小型超電導電子リニアックを開発中であるが、技術的に問題が多いとされている。将来の方向としてはプロトンシンクロトロンが開発が考慮されるが (例: スイス, SIN)、現在の技術としては電子加速器がもつとも安全確実とされている。この詳細については福本・稲田両氏からの紹介をまつこととした。

\* 癌研究会癌研究所付属病院放射線科

## 病院内設置加速器のプロポーザル

福 本 貞 義\*

### はじめに

昨年9月、日本学術振興会日米癌研究協力事業の、津屋癌研放射線部長を団長とする visit team に加えていただいて、US-Japan high LET radiation therapy meeting と Particle and Radiation Therapy Part II Conference に参加した。この conference で医療用  $\pi$  中間子発生のための加速器には何がよいかを議論した Blewett 委員会の結論、ロスアラモス研究所で開発を始めた医療用  $\pi$  中間子専用の線型陽子加速器 PIGMI 計画が報告された。また Conference の他に数カ所の施設を視察し、そのさい Stanford 大学で、電子を標的に当てて、発生した  $\pi$  中間子を広い立体角にわたって集める超伝導空心コイルを使つた SMPG を見学したので、これらについて報告する。

### 1. Blewett 委員会の報告

1975年に Stanford Medical Center の H. Kaplan の要請で、医療用  $\pi$  中間子を発生させるためにどの加速器がもつとも適当であるかを advice する委員会が米国の著名な加速器専門家を集めて開かれた<sup>1)</sup>。委員は、

J. Blewett; Brookhaven National Laboratory (BNL), B. Cork; Lawrence Berkeley Laboratory (LBL), E. Knapp; Los Alamos Scientific Laboratory (LASL), E. Lofgren; LBL, G. Lowe; Stanford Linear Accelerator Center (SLAC), R. Neal; SLAC, C. Nunan; Varian Associates, D. Swenson; LASL, P. Wilson; SLAC

の9人で、議長は BNL の J. Blewett であつた。今回の Conference では LASL の E. Knapp が報告した<sup>2)</sup>。

Stanford 大学では、発生した  $\pi$  中間子を集める SMPG (Stanford Medical Pion Generator) を作つていゝる。これについては後に述べるが、Blewett 委員会はこの SMPG を使用することを前提として加速器の機種を選定した。Stanford グループの計算では SMPG ((1)

acceptance-1 steradian,(2) momentum bite- $\pm 6\% \Delta p/p$ , (3) decay loss $\sim 45\%$ ) を使用した場合に、550 MeV, 500  $\mu$ A の電子ビームで  $\pi^-$  中間子の dose は 30 rad/min/liter となる。一方、陽子ビームと電子ビームによる  $\pi^-$  中間子の発生量は、同じ電流に対して 30 $\sim$ 40:1 となり、また同じ量の  $\pi^-$  中間子の発生に対して中性子、電子の contamination は陽子と電子で差はない。

Blewett 委員会は7種類の加速器からつぎの3機種を選定し、さらに詳しく検討した。

線型電子加速器 (electron linac)

陽子シンクロトロン (proton synchrotron)

線型陽子加速器 (proton linac)

#### 1) 線型電子加速器

SLAC グループが設計したパラメーターはつぎのとおりである：

Loaded electron energy V	770 MeV
No-load electron energy $V_0$	1020 MeV
Beam loading voltage $V_b$	250 MeV
Peak electron current	0.350 A
Repetition rate	180 pps
RF pulse length $t_{RF}$	5.55 $\mu$ sec
Beam pulse length $t_b$	4.95 $\mu$ sec
Klystron output power $P_{pk}$	30 MW
Frequency f	2856 MH:
Shunt impedance/unit length r	57 $M\Omega/m$
Attenuation parameter	0.57 nepers
Section length l	3 m
Number of klystrons and modulators	18
Number of accelerator sections	18
Number of instrumentation drift sections	8
Length drift section	1.5m
Number of quadrupole doublets	8
Total length	75m

この線型電子加速器の価格は1975年で約5.5 Mドル(16億5千万円)と見積られた。

\* 高エネルギー物理学研究所

## 2) 陽子シンクロトロン

陽子シンクロトロンは BNL の人たちによつて設計された。これは3台の加速器を接続したもので、4 MeV のバンデグラフ加速器の入射器と、20 MeV の線型加速器とシンクロトロンリングから成り立っている。つぎのパラメーターは600 MeV、20  $\mu$ A のものである。

Injection energy (Van de Graaff)	4 MeV
Injection current	200 mA
Linac energy	20 MeV
Linac length	8 m
R.F. frequency	400 MHz
Repetition rate	60 pps
No. drift tubes	72
Focusing magnets	Permanent magnet
Beam pulse length	10 $\mu$ sec
Synchrotron injection energy	20 MeV
Synchrotron final energy	600 MeV
Circumference	66.4 m
Effective radius	10.57 m
$B_{inj}$ (Magnetic field at injection)	0.057 T
$B_{final}$	0.8 T
Average proton current	20 $\mu$ A
Machine cycling rate	60 Hz

価格は $\sim$ 8.890 M ドル (26億7千万円) と見積られた。

## 3) 線型陽子加速器

線型陽子加速器は LASL の group によつて設計された。現在この人たちは the National Cancer Institute (NCI) から資金を受けてこの設計で提案された線型陽子加速器 (PIGMI) の開発を進めており、したがつてこの設計は前の2つのものとは異なつて不確定な要素がある。パラメーターは、

Injector energy	5 MeV
Injector current	60 mA
Drift tube linac final energy	150 MeV
Peak beam current	30 mA
Average proton current	30 $\mu$ A
Duty factor	.001
No. drift tubes	250
Focusing	Permanent magnet
DTL R.F. frequency	450 MHz
Peak 450 MHz power	16 MW
Side-coupled linac final energy	650 MeV
SCL R.F. frequency	1350 MHz
Peak SCL RF power	57 MW
No. section	10

Overall length

185 M

価格は7.4M ドル (22億2千万円) である。この設計では5 MeV の入射器と150 MeV drift tube linac と650 MeV side-coupled cavity linac からなっているが、後に述べる PIGMI の現在の設計とかなり違っている。

Blewett 委員会の勧告は、

- 1) 陽子シンクロトロンは対象から除外すべきである。その理由は、
    - a. 複雑すぎる。これは3台のまったく異なつた加速器から成り立っており、その運転には広範囲の技術が必要である。
    - b. 3種の加速器のうちもつとも高価である。
    - c. 線型加速器が狭いトンネルにおさまるのに、主要部が24 $\times$ 24mの正方形になるので、建物に問題がある。
    - d. 性能の限度ぎりぎりである。出力電流を100  $\mu$ A にふやすのは非常に困難で高価となる。
- 注意：重イオンに対しては最良の選択であろう。

2) 線型陽子加速器はつぎの理由で将来はもつとも良い選択となりうる：

- a. 電力消費が他の加速器よりずっと少ない。
- b. 容易に電流をふやすことができる。
- c. 線型電子加速器の電子ビームのエネルギー幅が1 $\sim$ 3%あるのに対してわずか0.1%である。これにより加速器から  $\pi^-$  発生装置までのビーム輸送系が簡単になる。
- d. 高周波電力をまとめて、それから個々の加速器へ供給するので、すべての高周波電子管が動作していてもよい。
- e. 価格が線型電子加速器と大差ない。
- f. 重イオンへの応用の可能性がある。

しかしながらこの線型陽子加速器はまだ建設計画をすぐに発足させるまでには開発されていない。つぎの問題を解決するため少なくとも2年間の研究開発が必要である：

- a. 現在一般に使われているよりも高い高周波電場の使用。
- b. 新しい周波数でのクライストロンの運転と、加速空洞の構造。
- c. 高周波電力をまとめる装置の設計。
- d. APF (Alternating phase focusing, 交番位相集束) 系の正当性。

3) 線型電子加速器は Stanford に対してはつぎの理由でもつとも適切な選択である：

- a. すでに広く実用されている。
- b. 3機種のうちもつとも簡単である。

- c. 3機種のうちもつとも価格が安い。
- d. Stanford 地域には線型電子加速器設計の人材が豊富である。
- e. 運転要員が一番少ないであろう。
- f. 2つの欠点がある。それは電力消費が多いことと、電子ビームのエネルギーの広がり大きいことであるが、処理することができる。

この結論は1976年の Stamford に対してあてはまるもので、今後数年間に陽子加速器の可能性が大きくなるだろう。なほどの加速器も小さくはないし、8~10人の保守と運転の要員が必要である。幸いに  $\pi^-$  中間子が癌治療に有効であるならば加速器科学の部門は適当な解を見出すだろう。

## 2. PIGMI (Pion Generator for Medical Irradiations)

Blewett 委員会の結論によれば、線型電子加速器を選ぶか線型陽子加速器を選ぶかの判断は、PIGMI の成否におうところが大きい。LASL では E. Knapp, D. Swenson

が中心となつて1976会計年度から3年計画で2Mドル(6億円)の予算で開発を進めている。昨年9月カナダで開かれた1976 Proton Linear Accelerator Conference に提出された報告によれば<sup>3)</sup>、現段階での PIGMI のレイアウトは図1のようなものである。

Blewett 委員会での設計値と比較して陽子ビームが30  $\mu$ A から100  $\mu$ A に増えているのは主として繰り返しを多くしたためと思われる。もつとも大きく変わったところは、入射を5 MeV から250 kV に下げて10 MeV の APF リニアックを導入した点であろう。D. Swenson はかなり詳しくこの部分の電場と陽子軌道の計算を電子計算機によつて行つている<sup>4)</sup>。したがつて、必要な強さの電場が実現できれば、陽子は計算どおり加速されるものと思われる。そこで Blewett 委員会でも指摘されていた点、すなわち従来の線型陽子加速器よりもはるかに加速電場が強いことについて LASL で彼の見解をただした。彼によれば、加速電場は周波数の平方根に比例して強くできるし、また加速管も小型にできるので、ペーキングにより高真空にできて、このような高い電場は可能

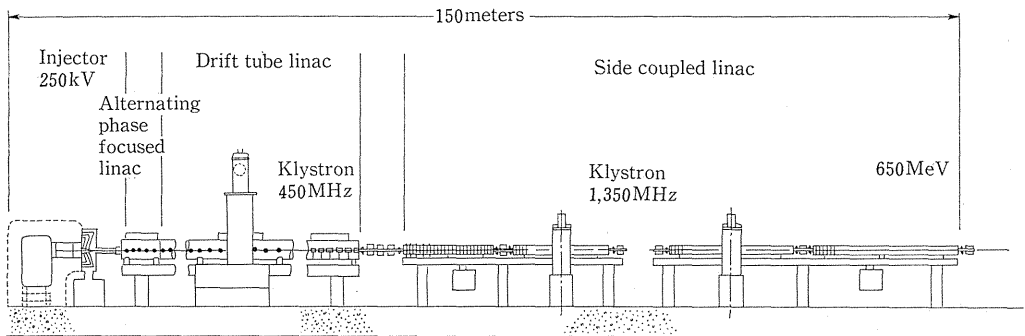


図1 PIGMI のレイアウト<sup>2)</sup>

表1 PIGMI のパラメーター<sup>2)</sup>

### PION GENERATOR FOR MEDICAL IRRADIATION (PIGMI)

PROTON LINAC:	Proton Energy	650 MeV
	Average Current	100 $\mu$ A
	Pulse Length	10 $\mu$ s
	Repetition Rate	360 Hz
	Total Length	150 Meters

### EXTENSIONS OF PRESENT LINAC TECHNOLOGY:

LINAC SECTION:	Alternating Phase Focused Linac	Drift Tube Linac	Side-Coupled Linac
ENERGY (MeV)	25~10	10~150	150~650
FREQUENCY (MHz)	450	450	1350
E. GRADIENT (MV/m)	4~10	4	8
QUADRUPOLES	NONE	PERMANENT MAGNETIC	ELECTROMAGNETIC
RF DISTRIBUTION	(PART OF DTL)	MANIFOLD	MANIFOLD

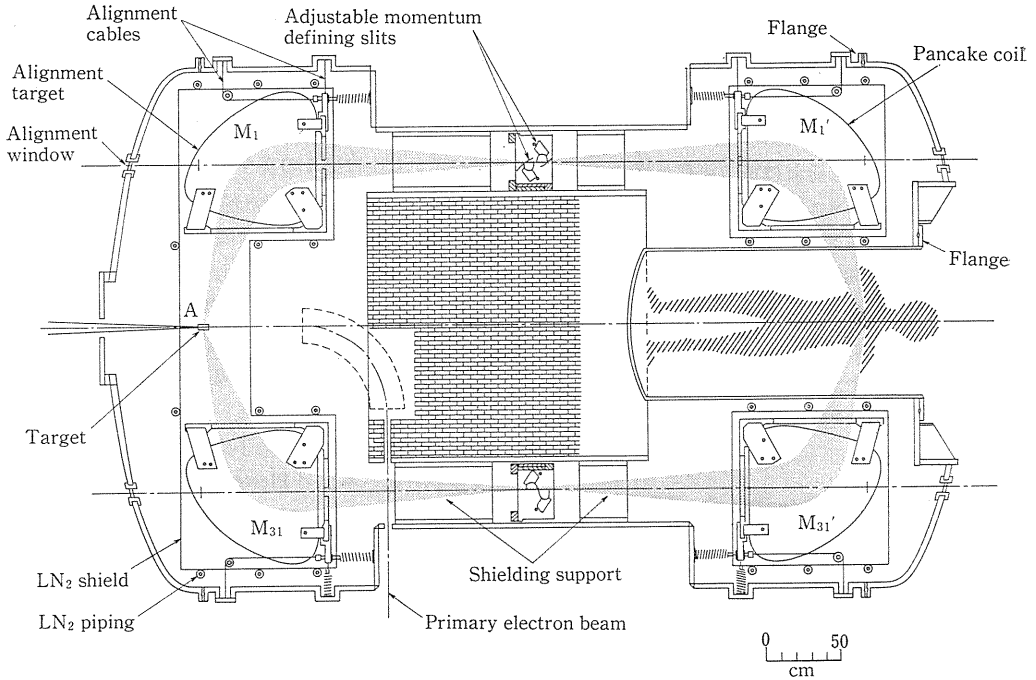


図 2 SMPG の断面図<sup>7)</sup>

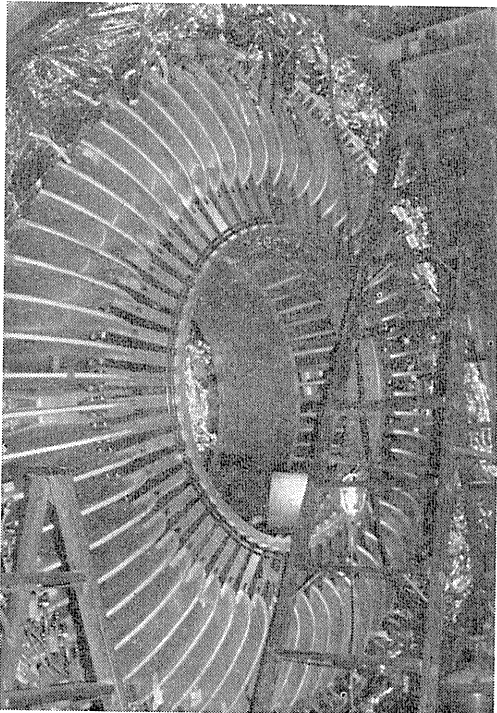


図 3 SMPG の超伝導コイル

とのことであつた。確かに真空中の直流電圧による放電では、放電開始電圧は電極間距離の平方根に比例することが多いが、この関係が高周波にも成り立てば、上に述

べた電場の周波数依存性は簡単に証明できる。“汚い”真  
 空が高電場保持に悪いことも経験上よく知られている。  
 従来の線型陽子加速器を小型にできなかった理由の1つ  
 は、drift tube の中に陽子ビームを収束させるための四  
 重極電磁石を組み込まねばならない点であつた。これは  
 とくに陽子エネルギーの低い部分で問題であつたが、  
 PIGMI では APF によつて高周波で陽子の進向方向に  
 おける加速位相への集群と、これと直角方向の収束を行  
 わせるので四重極電磁石を必要としない。また 10 MeV  
 以上ではほとんど調整がいらないので電磁石の代わりに  
 永久磁石の四極磁石を開発中であるが、成功すれば価格  
 を下げるのに大きく寄与するであろう<sup>8)</sup>。周波数を上げ  
 るもう1つの利点は、クライストロンを使えることであ  
 る。これによつて高周波電源の複雑さが大幅に緩和さ  
 れ、この面で線型電子加速器と対等になる。LASL の医  
 用線型加速器の非常に野心的な案は 1975 年の Particle  
 Accelerator Conference<sup>9)</sup> から上記の Blewett 委員会、  
 1976 年の Proton Linear Accelerator Conference とか  
 かなり流動的ではあるけれども、PIGMI の個々の技術的  
 な側面をみると、全長はもつと長くなるかもしれないが  
 成功の見込は十分あると思われる。

### 3. SMPG (Stanford Medical Pion Generator)

Stanford 大学で開発された SMPG は、原子核実験

で使われているオレンジ型 $\beta$ 線スペクトロメーターのコイルを超伝導コイルにおきかえたもので、広い立体角の $\pi^-$ 中間子を集めて患部に集中することができる<sup>7)</sup>。これを LAMPF やバンクーバーの British Columbia 大学にある TRIUMF の $\pi^-$ 中間子用 beam channel と比較すると、50~100 倍の中間子を集めることができ、しかも患者の全周から患部を照射できる利点がある。どのような beam channel を選ぶかによつて必要な電子または陽子ビーム電流が50~100 倍違つてくるのであるから、この選定は加速器の機種選定に劣らず重要である。

Stanford 大学では超伝導線型電子加速器と組み合わせて SMPG を使用する計画であるが、そちらの建設・調整が難行していて、現在は歴史的な Stanford Mark III linac に接続して5~600 MeV, 2~3  $\mu$ A の電子ビームで SMPG の特性を測定していた。

最近の報告によると<sup>8)</sup>、LAMPF, TRIUMF と並ぶ世界の3つの中間子工場 (Meson Factory) の1つである SIN (スイス) でも SMPG 型超伝導 channel を建設中である。SIN は現在 40  $\mu$ A の陽子ビームがでていて、LAMPF の 100  $\mu$ A, TRIUMF の 1~10  $\mu$ A と比べると、もつとも早く $\pi^-$ 中間子治療を行えるものと思われる。

### おわりに

米国の加速器専門家よりなる Blewett 委員会は、Stanford 大学で1976年に $\pi^-$ 中間子治療用加速器を作るのであれば線型電子加速器を推せんし、数年後は線型陽子加速器がもつとも適した加速器になる可能性を示唆した。そして、LASL においてはこの線型陽子加速器 PIGMI の開発が進められており、成算はあるように思

われる。一方、Stanford 大学では $\pi^-$ 中間子を効果的に集める超伝導 beam channel SMPG が開発され、SIN (スイス) でも似た形の超伝導 beam channel が建設中である。

今回の米国における調査において、ご指導・ご援助をいただいた癌研究会津屋先生、放医研梅垣先生および team visit のメンバーの諸先生に厚くお礼申し上げます。

### 文 献

- 1) 熊谷寛夫：医療用パイ中間子の発生。自然，1977年1月号。
- 2) E.A. Knapp: Accelerators for Pion Clinical Facilities. LA-UR-76-2083, 1976.
- 3) E.A. Knapp & D.A. Swenson: The PIGMI Program at LASL, 1976 Proton Linear Acc. Conf., 230.
- 4) D.A. Swenson: Alternating Phase Focused Linacs, LA-UR 75-1196, and to be submitted Particle Accelerators.
- 5) E.D. Bush, Jr.: Permanent Quadrupole magnets, 1976 Proton Linear Acc. Conf., 363.
- 6) J.N. Bradbury, E.A. Knapp & D.E. Nagle: Light Ion Linacs for Medical Applications. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-22, No. 3: 1755, 1975.
- 7) D. Boyd, H.A. Schwettman & J. Simpson: a Large acceptance Pion Channel for Cancer Therapy. *Nucl. Instr. and Meth.*, **111**: 315, 1973.
- 8) Hedi Fritz-Niggli, H. Blattman, Chr. Michel, K.R. Rao & P. Schweizer: Preclinical Experiments with the  $\pi^-$ -beam of the S.I.N., 1976.

## 病院内設置加速器のプロポーザル

増 田 正 美\*

ここに紹介せんとするのは、高 LET 粒子用の最近話題のテーマによる加速器ではない。そのようなものは、一部の巨大病院内設置の装置であるが、ここに紹介するのは、さらに小型の一般の病院内設置可能のものについてである。

果してもはや電子線加速器の開発は必要がないのかという疑問がある。この種の加速器としては、ベータトロン、ライナックがあり、相当数の装置が今日稼動している。前者はエネルギーが高いが、その出力は小さく、後者はエネルギーが低くて、その出力は大きい。したがって前者は電子線治療に用いられ、後者はX線治療に用いられるというような使用方法になつてきた。ここに紹介するのは上記ベータトロンとライナックの両方の利点を兼ね持った装置であり、マイクロトロンと呼ばれているものである。

マイクロトロンの歴史は古い。その原理は1944年に Veksler によつて提唱されている。しかし詳細はさけるが、技術的な開発は1963まで待たなければならなかつた。主にそれは電子線の構造とマイクロトロンの原理とが結びついた点についてであつた。現在この問題は解決され急速に実用化が進みつつある。

図1にはほぼその原理を示した。すなわちマイクロトロンはベータトロンのごとく円形軌道に沿つて加速されていく。しかしその加速原理はベータトロンの電磁誘導よ

りも、むしろライナックの高周波電圧加速に近い。この点についても両者の原理を結びつけている。

表1に三者の性能の比較を示した。またこのマイクロトロンを筆者が設計した諸元の1例を表2に示した。これは単にその1例であり、医学用マイクロトロンとしては、若干そのエネルギーが低いが、 $\sim 30$  MeV までにこれを上げることは容易である。

このマイクロトロンを医学的に利用した場合の特徴を

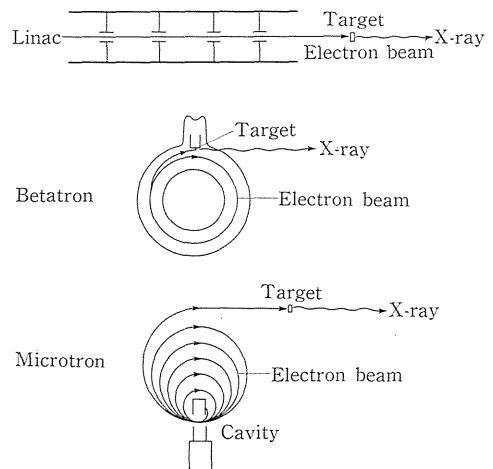


図1 ライナック、ベータトロンおよびマイクロトロンの原理図

表1 マイクロトロン、ベータトロンおよびライナックの比較表

	Microtron	Betatron	Linac
Energy	13.4 MeV	30 MeV	12 MeV
Dimension	76 cm $\phi$	50 cm $\phi$	2 m length
Magnet Weight	2.5 tons	2.5 tons	—
Repetition	20~400 pps	180 pps	20~450 pps
Microwave Power	2 MW	—	5 MW
x-ray Intensity	$\sim 3000$ R/min/m	$\sim 300$ R/min/m	$\sim 2000$ R/min/m
Focal Point	1~2 mm	0.1 mm	2 mm

\* 高エネルギー物理学研究所





# 病院内設置加速器のプロポーザル

## —重イオン加速器—

稲田 哲 雄\*

### はじめに

高 LET 放射線としての中性子線による癌治療が行われ、その治療効果が認められつつある。このような高 LET 放射線照射が局所的に行われるならば、さらに正常組織の損傷を軽減し、治療効果比を高めることとなろう。ここでは、重イオン・ビームがその stopping 領域で示す Bragg peak を治療部位に適合せしめることにより、上述の要求を満たすことと、通過する組織中の電子密度のわずかな差を検出して診断に応用することの面から、重イオンが医療上有用であると考えて、適切な重イオン加速器につき議論する。

最近着目されている  $\pi$  発生装置と比較して重イオン装置の利点は、治療ビームを用いた診断が可能であること、腫瘍サイズに拡大した peak においても有効な RBE 値を示すことに加えて、所要の  $10^8 \sim 10^9$  コ/sec 以内の加速イオンをうるための装置の制御・保守が容易な点にある。 $\pi$  ビームを十分な線量率で確保する場合の低 LET 粒子の混入や、装置の保守に伴う困難は、重イオン装置において軽減されよう。

### 1. 医療専用装置が望ましいこと

物理・化学実験用重イオン加速器計画がわが国でもすすめられている。理研の線型加速器と Numatron 計画がそれである。世界的にも数施設の重イオン加速計画が推進されているが<sup>1)</sup>、これらの計画ではウラニウムにいたるまでに重イオンを加速することを志向しており、後に述べるように、医学利用での軽イオンを核子当たり数 100 MeV まで加速するといった要求とは相容れない。

Berkeley の BEVALAC が成功して、1974年8月からビームの取り出しが行われた。これに対応して、1974年1月以来の使用者会議を経て、 $C^{6+}$  以上の重イオン・ビームによる実験が開始されたが、この時期におけるビームの配分は、表1に示すようなもので、Biomedical の

表1 Monthly Distribution of BEVALAC Experiments

Month	Group	No. of Experiments
August	Nuclear Science	1
	Biomedical	1
September	Nuclear Science	1
	Biomedical	4
October	Nuclear Science	4
	Biomedical	10
November	Nuclear Science	5
	Biomedical	17

実験に大部分が占められた。これに予定されている治療が開始されると、ビームの有効使用が不可欠であり、1975年3月よりビーム配分の電算機制御が始められた。この実例から、物理・化学分野において Biomedical 分野との加速器の共同利用の有用性に疑問を生じている。

また、医療加速器が病院内または病院に隣接して設置されることが望ましいことは論をまたない。

これらの事情から、医療用加速器は「軽イオンを 40 cm 以上の組織内飛程をもつエネルギーに加速できる医療専用装置」として建設するべきであると思われる。

### 2. Heイオンの使用について

単一エネルギーの重イオンによる Bragg peak 領域における RBE はいちじるしく高い。図1に O イオンの深部線量分布と各深部での生物効果の変化を示した<sup>2)</sup>。peak における顕著な細胞死が plateau においてはきわめて小さく、局部的な照射効果が完成している。しかし、通常の癌治療においては、腫瘍部体積を均等にカバーする効果が必要であり、いわゆる Spread-out peak を形成するように入射ビーム・エネルギーに適当な幅をもたせることになる。図2に Ne ビームによる Spread-out peak と生物効果の実例<sup>3)</sup>を示した。上段の深部線量分布と、下段の細胞生残率の逆数との積が平坦な拡大ピークを形成するように考慮している。この拡大ピークの場合

\* 放射線医学総合研究所物理研究部

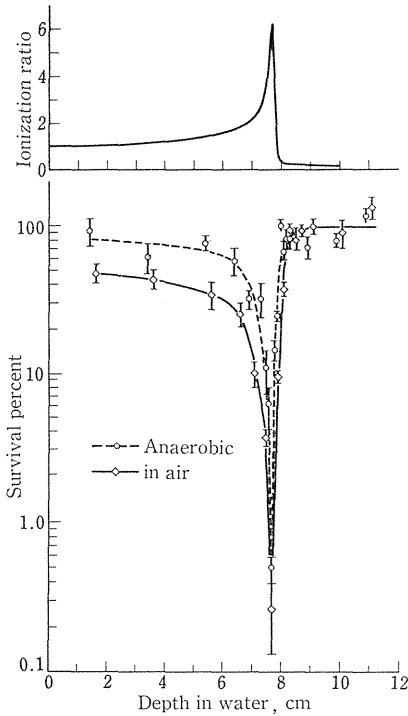


図 1 Depth survival curves of human T-1 kidney cells in a beam of 4.8-GeV oxygen ions, near the region where the particles stop. The upper part of the figure indicates the Bragg ionization curve; the lower part shows depth survival curves in aerated and nitrogenated nutrient medium. The high RBE and low OER near the Bragg peak are clearly discernible. Exposures were made in the "submarine", a device built for depth survival studies at Berkeley (Tobias, 1973; Roisman et al., 1974).

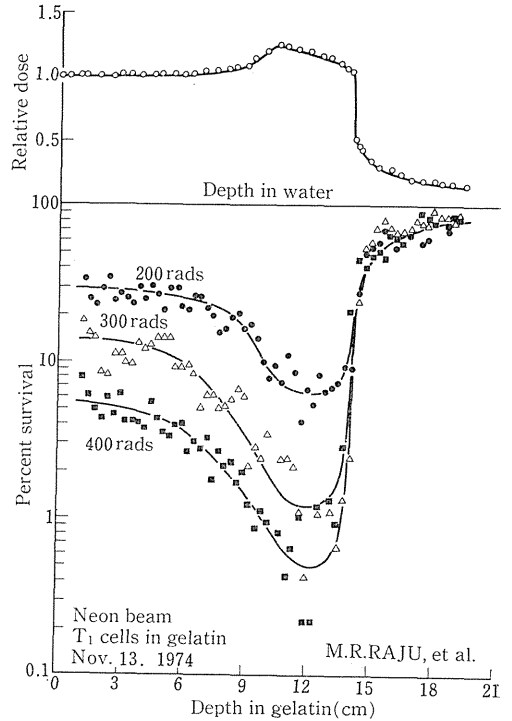


図 2 (Top panel) Depth dose distribution in water of a ridgefilter-modified neon-ion beam. (Bottom panel). Percent cell survival of T-1 cells as a function of depth in gelatin for 200, 300, and 400 rad at the beam entrance. It is obvious from the graphs that the quantity of "dose" alone is not representative of "effect": other additional parameters are necessary. (Raju et al., 1976)

表 2 RBE ratio in peak/plateau with data on RBE of helium and neon ions on the R1 rhabdomyosarcoma tumor growth delay<sup>4)</sup>.

He	Spread-out peak	Plateau	RBE ratio Peak/Plateau
RBE <sub>20</sub>	1.5 ± 0.3	1.0 ± 0.2	1.5
RBE <sub>50</sub>	1.4 ± 0.3	1.1 ± 0.2	1.27
RBE <sub>50/180</sub>	1.4 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.27
Ne	Spread-out peak	Plateau	RBE ratio Peak/Plateau
RBE <sub>20</sub>	2.9 ± 0.7	1.7 ± 0.4	1.71
RBE <sub>50</sub>	2.6 ± 0.5	1.8 ± 0.3	1.44
RBE <sub>50/180</sub>	3.1 ± 0.6	(2.0)	1.55

には plateau 領域での細胞死が無視できず、よつて、peak におけるそれとの比が重要である。移植腫瘍(Rhabdomyosarcoma) の成長遅延を指標とした <sup>137</sup>Cs-γ に対する Phillips ら<sup>4)</sup> の He および Ne イオンについての RBE 値からその peak/plateau 比を求めたのが表 2 の第 4 欄である。両イオンの spread-out peak における RBE には差異があるが、Ne イオンの plateau における RBE が大きいために、両イオンの peak/plateau の RBE の比では、Ne イオンで 1.3~1.5、He イオンで 1.4~1.7 であり僅差である。このわずかな差異が次項に述べる両イオンの飛程の差と、これをカバーする加速装置の規模の差異を補うに足るものとは考えられない。

なお、生物効果は C ないしは N イオンの Bragg peak において極大値をとり、Ne イオンでは減少する<sup>5)</sup>。Ne

イオンの LET ではいわゆる over-kill 領域になるためだが、spread-out peak ではより低い LET 成分および Ne の核カスケードより生ずる軽い粒子が RBE を高め

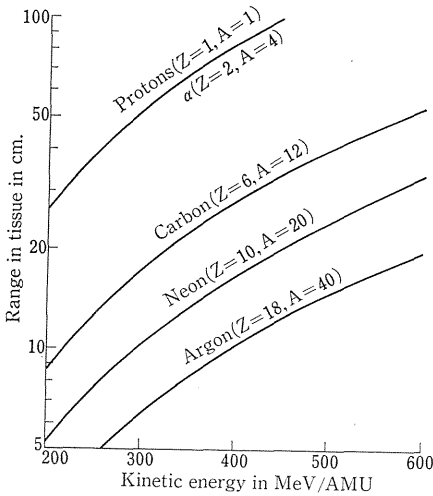


図3 Range-Energy Relation for H, He, C, Ne and Ar Ions in Water.

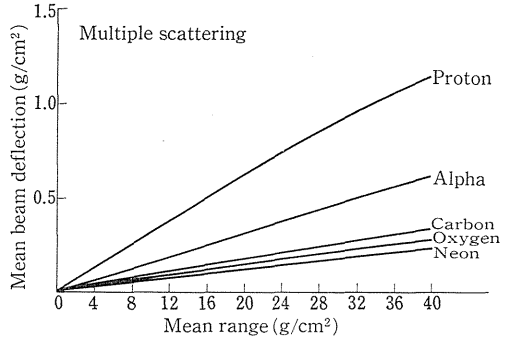


図4 Mean beam deflection at the mean range in water for various ions.

4. 重イオン加速器の計画

すでに治療の実績があるのは Berkeley の 184 インチ・シンクロサイクロトロンにおける He イオンによるもので、これまでに、細束ビームにより約 500 例の脳下垂体除去を行い、現在 ±2.5% の平坦度の広い照射野をえて、1日20人の癌治療を予定している。この施設の稼働率 (Inage ratio) が93%に達しており、医学利用における安定性の点で注目される。

Berkeley の重イオン加速器, BEVALAC は有名であるが大型すぎる。この超大型装置にいたる以前に2つの計画があつた。1966年の Omnitron 計画は、ウラニウムまで 300 MeV/n に加速する 3 MV cockcroft と、速い繰り返しの AGS(Alternating Gradient Synchrotron) からなる装置で、ビームの多様な取り出しを可能にする strage ring や左右二方向の取り出しなどマシンの有効利用を画り、Biomedical 利用に大きな注意を払つた余裕ある計画であつた<sup>7)</sup>が、コストが高く認められなかつた。1968年に HILAC を改造し、これを injector とする AGS を建設し 3 グループ (Nuclear chemistry, Biology, Medicine) の利用に供する提案がなされた<sup>8)</sup>。これは直径 27.5 m のリングにより 50~400 MeV/n で A=1~238 を加速する計画であつたが、最終的には HILAC から 200 m 離れた高度の異なる Bevatron に重イオンを入射する BEVALAC 装置<sup>9)</sup>となつた。

BEVALAC に先行して 1964 年に Princeton Particle Accelerator が N<sup>6+</sup> で 280 MeV/n まで加速し、生物実験が行われたが、AEC の予算削減により 1970 年に shut down された。この装置は Bevatron に比較して小型であり、入射器も 4 MV パンデグラフで済むが、いわば凝りすぎたマシンで維持が容易でなく、ビーム強度も低くて治療には不適當であつた。

Dubna (USSR) での重イオン加速計画は Synchrophasatron を用いて 4.6 GeV/n の加速を行うもので、こ

るものと考えられる。

3. イオンの飛程と診断分解能

重イオンの水中の飛程 R (cm) は、核子当たりのエネルギー E/A (MeV/n) と近似的に次式の関係にある。

$$E/A = 29.5 (Z^2R/A)^{0.604}$$

図3に5種のイオンの飛程が示してある<sup>10)</sup>。同じエネルギーに加速しても、C, Ne イオンの飛程は He イオンのそれぞれ 1/3, 1/5 である。もし、診断に CAT 方式を考慮すれば、所要のイオン飛程は 40~45 cm であり、He イオンで約 280 MeV/n, C, Ne イオンではそれぞれ約 550 および 750 MeV/n を必要とする。このような Ne<sup>2+</sup> イオンの加速はシンクロサイクロトロンによって可能であるが、C, Ne は困難であり、シンクロトロンを必要とする。

診断においては、重イオンほど分解能が向上する。深部方向の分解能は飛程揺動に依存し、これは、

$$\sigma_R = 0.012 R^{0.951} A^{-0.5} \text{ cm}$$

で与えられる。ここで A が粒子の質量数であり、この分解能は A<sup>0.5</sup> に逆比例する。また空間分解能は多重散乱に依存し、これは、

$$\sigma_X = 0.0232 Z^{-0.207} A^{-0.395} R^{0.896} \times Z_S^{0.963} A_S^{-0.5} \text{ cm}$$

で与えられ、ここで Z<sub>S</sub>, A<sub>S</sub> は通過物質の原子番号、質量数である。よつて、この分解能はおよそ A<sup>0.4</sup> に逆比例する。多重散乱によるイオンの偏向は図4に示すようなものであるゆえ、可能ならば C イオンの使用が望ましい。より重いイオンを用いても分解能の改善はわずかである。

れも大型の装置であり、病院に設置できるものではない。

このような現状からみて、Grunderが提案した重イオン加速器は病院内設置を目的としたもので注目される<sup>10)</sup>。入射器としてサイクロトロンを用いて中性子治療およびRI生産をも可能とし、また多くの治療サイトを配置することによりマシン効率の向上を図っている。

### 結 論

以上の議論から、重イオン加速器を医療専用器として病院に設置し、診断・治療に効率よく使用されることが望ましい。その機種としてつぎのように考える。

- 1) 数年内に建設が可能であれば、 $\text{He}^{2+}$ を280 MeV/n以上に加速するシンクロサイクロトロンが望ましい。
- 2) 10年程度で建設されるならば、 $\text{C}^{6+}$ を550 MeV/n以上に加速するシンクロトロンが望ましい。

### 文 献

- 1) Grunder, H.A.: Status and Outlook for Heavy-Ion accelerator systems. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-22**: 1621~1625, 1975.
- 2) Tobias, C.A.: Pretherapeutic investigations with accelerated heavy ions. *Radiol.*, **108**: 145~158, 1973.

- 3) Raju, M.R. et al.: Human cell survival as a function of depth for a high-energy neon-ion beam. *Radiat. Res.*, **65**: 191~194, 1976.
- 4) Phillips, T.L. et al.: Tumor biology of helium and heavy ions. An International Conference on Particle and Radiation Therapy II, Berkeley, California, September 14~17, 1976.
- 5) Todd, P.W.: Heavy-Ion Irradiation of Human and Chinese Hamster Cells in vitro. *Radiat. Res.*, **61**: 288~297, 1975.
- 6) Benton, E.V. et al.: Radiography with heavy particles. LBL-2887, UC-23, TLD-4500. 1975.
- 7) Ghiorso, A., et al.: New accelerator for very heavy ions. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-14**(3): 5~15, 1967.
- 8) Main, R.M.: Proposed Modifications of the Berkeley HILAC. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-16**(3): 791~796, 1969.
- 9) Ghiorso, A., et al.: The BEVALAC-An economical facility for very energetic heavy particle research. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **NS-20**(3): 155~158, 1973.
- 10) Grunder, H.A. and Leemann, C.W. Present and future sources of proton and heavy ions. An International Conference on Particle and Radiation Therapy II, Berkeley, California, September 14~17, 1976.

# 病院内設置加速器のプロポーザル

—RI 生産の立場から—

野 崎 正\*

## 1. 医用 RI の利用目的

RI の医学利用目的は、(1) 照射治療用線源、(2) Imaging 剤、(3) *in vitro* Assay に用いる化合物の標識、(4) トレーサー利用、などである。

このうち、トレーサーは、特定の元素や化合物の体内における挙動を物理的に追跡して診断用知見を得る目的のほか、その化学的変化まで追究することにより代謝や酵素系などに関する診断にも利用でき、さらに、基礎医学としてのライフサイエンスの広い領域の研究にきわめて有用な手段となつている。そこで、RI のトレーサー利用は、加速器の照射利用の対象が癌だけに限定されているのに対し、大変広い応用範囲を有しているわけである。

## 2. RI 生産用加速器の分類

RI 生産用の加速器としては、現状では AVF サイクロトロンがもつとも適していると思われる。現在わが国で RI 生産に使用できるサイクロトロンを表1に示す(建設中を含む)。このうち、理研のサイクロトロンだけが Ordinary Type で、他はすべて AVF である。一般に、1つの加速器に広い範囲にわたる性能を賦与し、これを多目的に利用するのは、個々の目的に対しては使用しにくく効率が悪い。理研のサイクロトロンはこのような例であるが、この加速器はこれまでわが国における種々の研究分野の開拓や、とくに学際研究に重要な役割を果たしてきた。放医研のサイクロトロンも広範囲の性能をもっているが、この機種は多種の医療 RI に対する製造方法の研究開発に使用されるべきである。そして、これらの加速器によつて得られた研究結果をもとにして、各目的に適合した単能または少数目的用の器種を選定し、それをかなり多数の医療機関に設置すべき段階と考える。

表1 日本にある医学に利用できるサイクロトロン  
1976年12月) エネルギー (MeV)

設置場所	P	d	$\alpha$	$^3\text{He}$	目的	現 状
理 研	4~18	8~25	16~60	5~50	多目的	使用中 (1966~)
東大医科研	27	16	30	40	医 用	使用中 (1974~)
放 医 研	8~60	15~35	32~70	24~93	医 用	使用中 (1974~)
日本メディ フィジクス 国立中野病 院	27	15	30	40	医用 RI 生産	使用中 (1974~)
東北大学	9	4.5	9	12	医用 RI 生産	建設中
東北大学	3~40	5~25	10~50	7~65	多目的	建設中

RI 生産用のサイクロトロンはつぎの3種に大別できよう。もつと高エネルギーの加速器による RI 生産は、多くの費用と労力や困難な技術開発が必要なわりには、成果が期待薄のように思われる。

### (1) 超小型器

つぎの諸反応によつて  $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{14}\text{O}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$  だけを生産するための超小型器で、P 10 MeV、 $^3\text{He}$  13 MeV、d 5 MeV、 $\alpha$  10 MeV 程度にまで加速でき、運転、保守、遮蔽が容易で安価なもの。 $^{11}\text{B}(p,n)^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ 、 $^{12}\text{C}(d,n)^{13}\text{N}$ 、 $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$ 、 $^{14}\text{N}(p,n)^{14}\text{O}$ 、 $^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$ 、 $^{16}\text{O}(^3\text{He},\alpha)^{15}\text{O}$ 、 $^{16}\text{O}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$ 。ただし、d と  $\alpha$  の加速ができなくても利用価値はあまり低下しない。

この器種は現在わが国で開発中で、国立中野病院に設置が予定されていたが、国外からも大いに着目されている(国立中野病院の飯尾正明の報告が C-II-3 にある)。これで生産される軽元素の RI は、呼吸系や循環系の診断のほか、標識化合物として種々の目的に大変有効なことは疑う余地がない。

### (2) Compact Cyclotron

現在東大医科研やメディフィジクス社で使用しているような、P 30 MeV、d、15 MeV、 $\alpha$  30 MeV、 $^3\text{He}$  40 MeV 付近まで加速できる器種。これは、アメリカの

\* 理化学研究所

The Cyclotron Corporation 社などでかなり多数生産されており、世界的にみても現在のところ、このような器種が RI の定常生産の主力となつている。

このエネルギーでは、多くの元素に対して (p, 2n), ( $\alpha$ , 2n), ( $^3\text{He}$ , 3n) 反応による RI 生産までが可能であるが、濃縮同位体ターゲットを用いることにより、現在使用されているほとんどの RI を十分な純度に得ることができる。(1) に示した反応はすべて可能であるが、それ以外の若干の生産反応例を示すと、 $^{20}\text{Ne}$  (d,  $\alpha$ )  $^{18}\text{F}$ ,  $^{40}\text{Ar}$  ( $\alpha$ , p)  $^{43}\text{K}$ ,  $^{52}\text{Cr}$  ( $^3\text{He}$ , 3n)  $^{52}\text{Fe}$ ,  $^{65}\text{Cu}$  ( $\alpha$ , 2n)  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Zn}$  (p, 2n)  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{88}\text{Sr}$  (p, 2n)  $^{87}\text{Y} \rightarrow ^{87\text{m}}\text{Sr}$ ,  $^{112}\text{Cd}$  (p, 2n)  $^{111}\text{In}$ ,  $^{124}\text{Te}$  (p, 2n)  $^{123}\text{I}$ .

### (3) 高エネルギー陽子加速器

ここでいう高エネルギーとは、RI 生産的にみたエネルギー分類で、核物理における用語とは大変異なる。陽子を 70~80 MeV まで加速できるもので、(p, 3n), (p, 4n), (p, 5n) 反応に主として用いる。例としては、 $^{75}\text{As}$  (p, 3n)  $^{73}\text{Se}$ ,  $^{79}\text{Br}$  (p, 3n)  $^{77}\text{Kr} \rightarrow ^{77}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Br}$  (p, 5n)  $^{77}\text{Kr} \rightarrow ^{77}\text{Br}$ ,  $^{127}\text{I}$  (p, 5n)  $^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$ , などの反応による  $^{73}\text{Se}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$  などの製造がある。加速器の種類は直線型でもよい。

安定同位体よりかなり質量数の小な RI は高エネルギーに加速した粒子による多粒子放出反応により生成するが、ターゲット元素を適当に選定すれば、陽子照射でも他の粒子による照射でも製造可能な場合が多い。この場合、しかし、陽子照射がつぎの理由により一般に有利である。これらの製造反応の励起関数は、入射粒子の種類にそれほど依存しない場合が多い。そして、RI 製造に用いるエネルギー領域では、陽子の飛程は同一エネルギーの  $\alpha$  粒子の飛程の 9~13 倍であり、また、 $1\mu\text{A}\cdot\text{h}$  を与える陽子数は同じ  $\alpha$  粒子数の 2 倍である。そこで、励起関数が全く等しい陽子反応と  $\alpha$  粒子反応では、RI の取率 (Thick Target Yield で per  $\mu\text{A}\cdot\text{h}$  単位で示す) は陽子反応が  $\alpha$  粒子反応の 18~25 倍となる。さらに、同一の加速器では、一般に陽子線束 ( $\mu\text{A}$  で示す) が  $\alpha$  粒子線束より多く得られる。重陽子照射のときは、同一エネルギーの陽子照射とくらべて、多量の中性子が発生してその遮蔽が難問となる。 $^3\text{He}$  照射の場合、飛程は同一エネルギーの  $\alpha$  粒子よりわずかに大なだけで、かなり多量の中性子を発生する。上述の (1) や (2) の加速器のエネルギー領域でも、陽子反応を用いるのが好ましい場合が多い。陽子加速には、原理的に AVF サイクロトロンが Ordinary Type のサイクロトロンより有利である。

### 3. RI 製造用加速器に対する要請と設置のブローパーザル

RI の定常生産のためには、まず専用の加速器を設置する必要がある。RI 生産に関しては、研究用と定常的提供用とをはつきりと分離して考えることが肝要で、研究機関にある多目的の万能加速器は定常 RI 生産にはマシントイムからも人員面からも期待できない。また、RI の定常生産のためには、個々の核種の個々の化学形の生産用ソフトウェアが入要となる。多目的加速器の場合は、おのおのの RI 生産用に割当てられるマシントイムの頻度が少ないから、このようなソフトウェアをもつのは経済的にも場所専有面からも不利なばかりか、それを扱う技術者にとつても上手な操作するのが定期的に行っているときのように簡単にはいかないのが普通である。

1 つの加速器を、定常 RI 生産と照射治療とに併用するのもなるべく避けた方が効率が良い。また、可変エネルギーの加速器は、固定エネルギーの場合よりも、価格も運営費も高く余計に人力を必要とする。RI 生産では、加速器を固定エネルギーとし、費用や労力を粒子束の増加や化学操作設備の向上に廻した方が得策であろう。1 つの目的の反応に対して入射粒子エネルギーが高過ぎるときは、他の適当に選んだ物質を通過させてエネルギーを低下させ、この物質のなかでも同時に有用な RI を生成させることができる。RI 生産では高粒子束 (前述の (1) (2) の器種では  $50\mu\text{A}$  は欲しい) が必要だが、粒子エネルギーの不均一性はあまり問題とならない。また、医療機関で用いる場合には、加速器の安定性と運転の容易さがとくに重要で、さらに、定期的に保守要員を派遣する制度が望まれる。

上記の超小型サイクロトロンにより生産される核種はすべて短寿命である ( $^{11}\text{C}$  20 m,  $^{13}\text{N}$  10 m,  $^{14}\text{O}$  71 S,  $^{15}\text{O}$  123 S,  $^{18}\text{F}$  110 m)。これらはオンラインかまたは同一のキャンパス内で用いねばならない場合が多い。この超小型器種を多くの病院に設置するようプロポーズする。そして、有用な有機標識化合物の合成方式を確立し、将来その利用を活発に進めるべきである。

Compact Cyclotron については、日本全国を 5~10 のブロックに分け、各ブロックごとに少なくとも 1 台配置すべきと考える。これを病院に設置するのがよいか、RI 製造を主目的とするセンターをもうけてそこに設置するのがよいかは、いろいろな要素がからみ、ケースバイケースで考えるべきだと思う。しかし、マシントイムや技術者の労力の有効利用の面からは、医学利用以外の種々の半減期の RI もいつしよに生産するのが得策とな

ろう。いずれにせよ、関係機関の間の連絡を緊密にし、生産された RI のスムーズな輸送手段を確保することが肝要である。

高エネルギー陽子加速器は、全国に2台程度とし、センターに設置するのがよいと考える。そして、やはり RI の運搬手段の確保にとくに留意せねばならぬ。

これらとは別に、商業ベースの RI 生産者に対しては、精神的・技術的援助を惜しんではならない。一方、生産者も技術内容を極力公開して使用者の参考に供し、また、使用者の要望に積極的に応じるよう絶えず努力すべきである。

#### 4. 問題点と今後の課題

RI 生産には、加速器のほかにソフトウェアや技術者が必要である。おのおのの核種や標識化合物の定常生産に適したソフトウェアは、いろいろと失敗を繰り返し改良を積み重ねることによつてよい生産方式を確立した後にはじめて定まってくる。また、各生産目的のための照射容器、RI 取出し装置、化学設備などのソフトウェアは、それら相互間のみならず、加速器や関連の建物とも

よくマッチさせて配備せねばならぬ。そこで、正しい姿としては、加速器設置以前に各生産方式が確立されているべきである。多額の費用を投じて万能と呼ばれるソフトウェアを購入しておけば、たいいていの RI の定常生産は何とかなるだろうといった考えこそ、これをもつとも強くいましておかねばならない。

そこで、生産方式確立のための努力は、現在の急務でもあり、今後はますます多くの化学者や薬学者らの協力下に推進されねばならず、同時に方式の改良も絶えず検討されている必要がある。

化学操作、とくに有機合成化学に熟達するには長い期間をかけた豊富な経験が不可欠である。そこで、RI 生産のためのこれらの技術者の養成を一刻も早く開始せねばならない。また、RI を深夜か早朝に生産し、午前中に患者に投与するのが好ましい場合が多い。そこで、加速器のマシントイムの有効利用をも合わせ考えて、加速器の夜間運転も可能な状態にしておく必要がある。そのための人員の養成計画を今から立てて実行に移すと同時に、夜間運転のための諸制度について検討しておく必要がある。

## 日本大学中間子医療施設について考えていること

熊 谷 寛 夫\*

### まえがき

#### 1) 中間子による治療の見通し

$\pi^-$  中間子によるがん治療の可能性は、すでに1961年から英国の Bristol 大学の物理学者 P.H. Fowler らによつて提唱されていた。Fowler は1950年頃、英国の C.F. Powell が写真エマルジョンの中で宇宙線による中間子を発見した頃に Powell らに協力した人である。私は Fowler らの提案を知らないでいて、1975年7月に新聞記事によつて  $\pi^-$  中間子によるがん治療の有効性を知り、こんな良い方法があつたのかとショックをうけた。というのは1961年に東大原子核研究所の電子シンクロトロン完成のあと、これを使つて写真エマルジョンの中で中間子が作るスターを当時の宇宙線の方々にとらえて下さつて、 $\pi^-$  中間子の知識を持つていたからである。中間子はその質量が電子と陽子の間であるから LET は小さいであろうし、スターは炭素や酸素の原子核が爆発するわけで、LET の大きい粒子が含まれるであろうから、身体の正常な組織に与える照射を比較的になくし、病巣に大きい照射を集中することが可能であることを直感的に理解したのである。

この年の9月頃から、 $\pi^-$  中間子による医療施設の建設について日本大学の方々からご相談をうけるようになり、はじめは  $\pi^-$  中間子を作る加速器の件だけを勉強していた。しかしこの頃では、計画に用心深さを加えるため、科学技術庁からの委託もあつて、各種の放射線と人体との関係についても勉強を始めている。勉強を始めてみると、1975年の7月の新聞記事でうけたショックは少しは割り引きすべきこともある。その1つはスターのときに  $\pi^-$  中間子の静止質量のエネルギー 140 MeV は、そのまま重イオンに現れるのではなく、核反応のための Q-値と中性子が持ち去るエネルギーを差引いて 30 MeV が陽子、粒子、重イオンに与えられることである。もう1つは  $\pi^-$  中間子は止まつたときにスターを作るばかり

でなく、走りながらスターのような原子核反応を起こす断面積が無視できないことである。このために中間子が正常部を走るときの損害は、イオン化作用ばかりでなく増加することになる。

また  $\pi^-$  中間子のビームでは、それぞれ10%くらいの電子と  $\mu^-$  中間子が混入することが避けられないことも私をはじめにうけたショックを割り引きするものである。それでもショックは相当に強く残つている。

一方、いま中間子による治療と比較されているのは陽子、粒子またはもつと重いイオンであるが、これらのエネルギーはきわめて大きいことが多いので、正常部でイオン化ばかりでなく原子核反応を起こすことは陽子、 $\alpha$ -粒子などでも避けられないことである。このようなわけで、はじめにうけたショックは割り引きすべきことはあつても、必要な加速器の建設と維持の困難と容易さの点も考慮に入れて、 $\pi^-$  中間子による治療がすぐれている。あるいは最もすぐれているという見通しを私などは持つので、日本大学の計画に賛成しているわけである。

ここでさらにまとめてみると、治療のときに  $\pi^-$  中間子は人体組織の中をほぼ 15 cm 走るのであるが、そのエネルギーはほぼ 70 MeV であり、これが止まるときに 30 MeV のエネルギーを重イオンの形で放出することが注目すべきことである。これはある場所に照射を集中することが必要なときにはきわめて有利な点になる。照射については、LET と RBE の関係について細かい問題があるようであるが、この問題は  $\pi^-$  中間子の照射集中性をゆるがすものではないと思う。

以上は一方向照射、医学の方々のいう1門照射のときであるが、中間子は二次粒子であつて自然に多門照射を行うことになる。のちに述べるように多門照射の装置には未だ開発すべきことがあるようであるが、これはいずれは完成するもので、このときには正常部と病巣部の照射量の比は1門照射のときのさらに数分の1になる。陽子、粒子などの場合には多門照射は困難であるとされている。このことから  $\pi^-$  中間子による治療は非常にすぐれているという見通しを持つわけである。いま世界で

\* 日本大学理工学部



強度の大きい中間子を発生できる研究所がこぞつて中間子による治療の研究を開始したことは、中間子による治療について同じような見通しを持つ人が世界にも多いことを示すものと思う。

ここで見通しというのは、 $\pi^-$  中間子による実際のがん治療の事例は未だ少なく、また陽子、 $\alpha$ -粒子による治療の事例も少ないため、治療の実績によつて判断する段階には未だなつていないからこのようにいうのである。また見通しは人によつて異なることがありうる。

どんな場合でも計画を始めるときに次の2つの立場があると思う。その1つはあらゆる実績が出てから大計画を始めるものであり、もう1つはある見通しを立てて計画を始めるものである。ある見通しによつて早く始めると世界の主導性をとれるが、世界で実績が出てから始めると、世界の進歩の後を追うことになると思う。

## 2) 加速器の目的

いま日本大学の方々が考えている加速器は、ほとんど100% 医療を目的としていることに賛成である。その1つの理由は、このために加速器の設計は簡単になり、運転も容易になるからである。

ここで私事ではあるが、この角度から見た私と加速器の関係をふり返つてみたい。まず1957年に完成した頃の原子核研究所のサイクロトロンが、事実上原子核研究者の専有になつたことに私個人は賛成でなかつた。原子核研究者が自分達の共同利用のために主張して作つたものではあるが、国の税金で作つたものであるから、生物、医学などにも利用して貰うべきであると考えたのである。事実、生物、医学からも利用の希望もあつたが、実際上のさまたげとなつたのは、利用上の技術上の問題で、物理の分野から生物、医学の人たちへの技術援助をしないと不可能なのであつた。

1961年に完成した核研の電子シンクロトロンでは、生物、医学にはわたらなかつたが、原子核でなく物性物理学の人達が、電子の円軌道から出る100Å 前後のシンクロトロン放射を利用したい希望があり、これを技術的、精神的に援助して、今日電子シンクロトロンは素粒子物理学ばかりでなく、物性物理学でも成果をあげている。

1962年に理研の60吋サイクロトロンの再建を頼まれたときに、核研のサイクロトロンの経験もあり、理研の性格も考えて、原子核物理学に割り当てる研究時間は3分の1にしたいと提言した。これは原子核物理の人には不満であつたようであるが、3分の2の時間がアイソトープ製造、生物、医学、放射化学などの方面に使われて成果をあげることができた。このときに、物理側から生物などの方々を技術的に援助する体制にも配慮したのである。

いま日本大学の計画は考えている段階であつて、スタートしたとはいえないが、100% に近く医療を目的とすることは、長い間私が加速器について考えてきたことからいつて賛成である。

## 2. 加速器の選択

### 1) 中間子工場

私は1960年に、いまの筑波の高エネルギー物理学研究所に建設すべき装置として約1 GeV の陽子線型加速器を提案し、大強度の陽子によつて中間子を作り出すことを提案したことがある。この案は多くの研究者に容れられなかつた。それはもつと高いエネルギーの陽子を希望する研究者が多かつたのと、線型陽子加速器の技術要求が高度であつたためであつた。

そのあと理化学研究所でも同様の提案を行い、一時は将来計画の中に入つていたが、敷地の関係で日の目を見なかつた。

この間に世界の3カ所で中間子工場が発足し、それが Los Alamos の陽子線型加速器、カナダの TRIUMF およびスイスの SIN である。

### 2) 日大の計画

日大は中間子による医療施設を考えるので、加速器の面からアドバイスしてくれとのことであつた。

この計画のために中間子を作るのに、Los Alamos のような陽子線型加速器を用いることはほとんど考えなかつた。それはかつて概念設計をしたことがあり、建設は不可能でなくても相当に面倒なものであることを知つていたのと、少なくとも医療を目的とする場合にはもつと建設も容易で、運転にも人手を要しない装置の方がよいと思つたのである。

スタンフォード大学では、電子を500 MeV くらいに加速して $\pi$ 中間子を作ろうとしていると聞き、たとえエネルギーが悪くても電子を用いる方が医療装置としては簡単な装置である点のために脈があると考えた。このとき加速に超電導加速器を用い、しかも小型にするために recirculating (マイクロトロン型) にしていると聞いた。

このときに超電導加速器にすることは疑問を感じた。というのは電子の大電流を加速するので、そのためのマイクロ波電力はふつうの線型加速器にくらべて非常に大きいので、超電導にして壁による電力損を少なくする意味は少ないと思つたのである。

一方マイクロトロン型のことであるが、私はいつも加速器の製作設計をするときの習慣で、技術的に困難な点をいくつか拾い出して、解決の方途を考えはじめた。ところが、recirculate するときの方向と道すじの長さの調節は不可能でないとしても、医療用加速器としては復

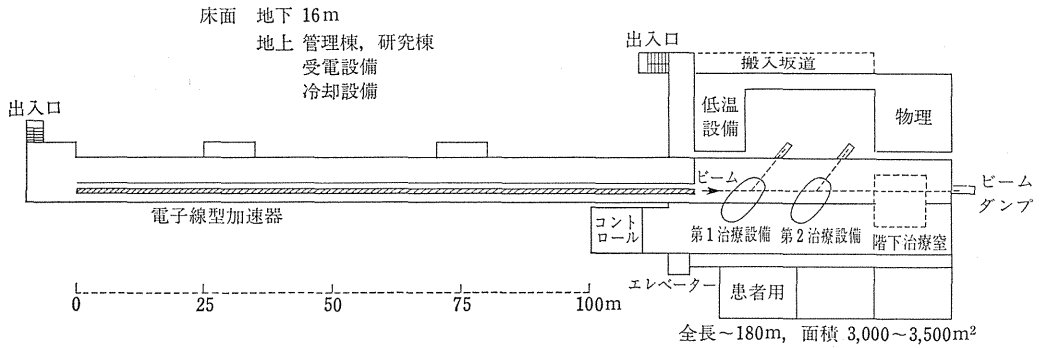


図1 日大  $\pi$ -中間子医療設備第0次案

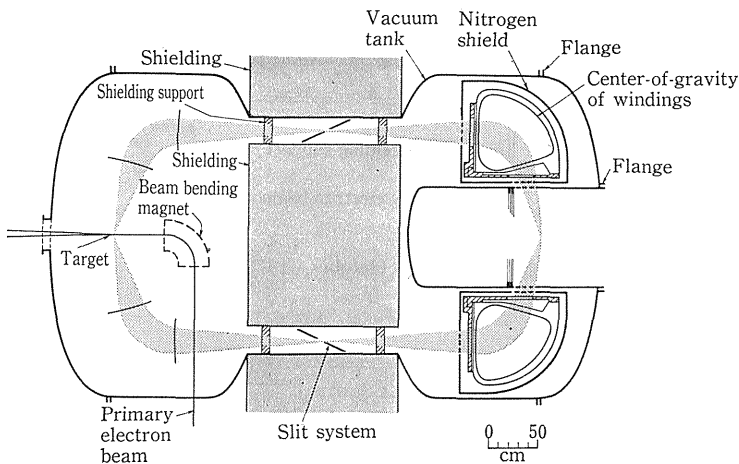


図2 SMPG July, 1973.

雑という点で困難を伴うことを1976年の5月頃から考えていた。

### 3) Blewett 委員会の結論

上に述べたようなわけで、電子線型加速器としてもふつうの常電導型とし、医療用としては長さが長すぎるおそれはあつても recirculating でなくて、真直ぐなものとする方が、装置の簡単さの点からいつて医療の目的にかなうのではないかと考えていた。こんなときにアメリカの Blewett 氏を委員長とする委員会の結論を入手することができた。すでに知られているように Blewett 委員会は医療用中間子装置のための加速器として陽子シンクロトロン、陽子線型加速器および電子線型加速器を残した。しかし陽子シンクロトロンは価格および建設と運転の面倒さのために候補から落とし、陽子線型加速器は将来性が大きいので開発に努力すべきであるとした。一方電子線型加速器はすでに商業ベースに乗っているし、安価である他に運転要員も少なくすみ、大電流を必要とする欠点はなんとかなるので、いま建設するならば電

子線型加速器とすべきであるとした。このときの電子線型加速器は常電導型であつて、しかも直線型である。

このときに、スタンフォードに建設するならば、スタンフォードに蓄積されている電子線型加速器についての膨大な技術の蓄積があることも、上の結論を出す1つの理由であるとしているが、私はこれは一般的なことであると考え。というのは、電子線型加速器ならば商業ベースで製造する会社も日本にもあるからである。これにくらべて陽子線型加速器を商業ベースで製造する技術をもっている会社は日本にもないし、世界にもない。

### 4) 日大の考えが固まる

日大でわれわれが考えていたことと、Blewett 委員会の結論が一致していることが分かつたので、われわれは自信をもつて医療用中間子発生のための加速器として電子線型加速器を決定した。現在の予定は図1のように加速器の長さ約 120 m、装置の全長 180 m で、地下 16m に設置する。エネルギーは 740 MeV、電子の電流は平均 320  $\mu$ A である。

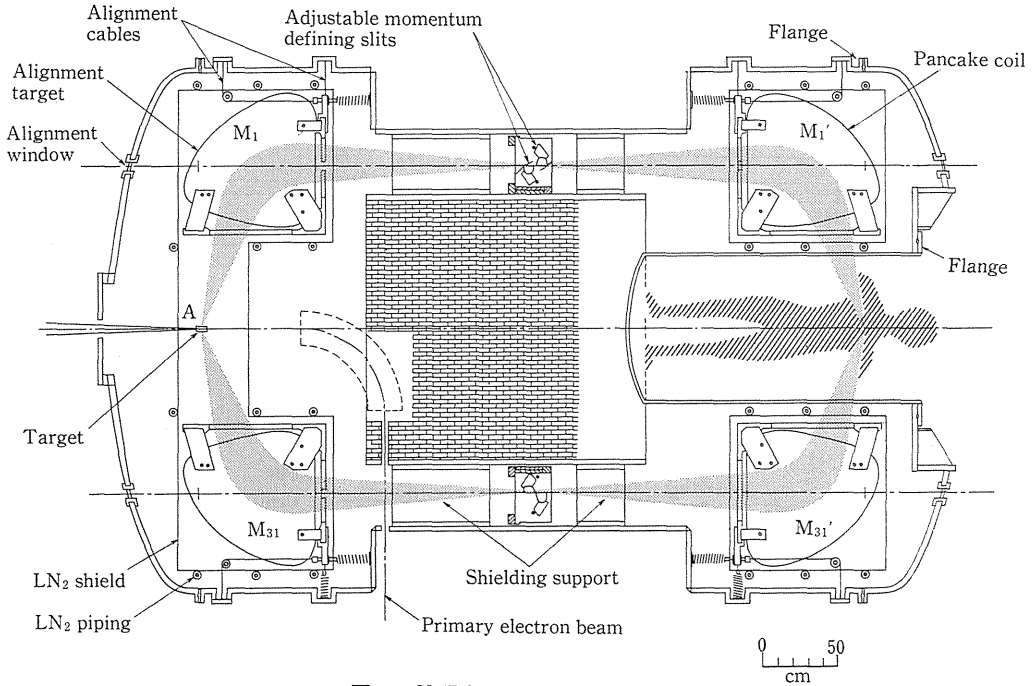


図 3 SMPG (October, 1973.)

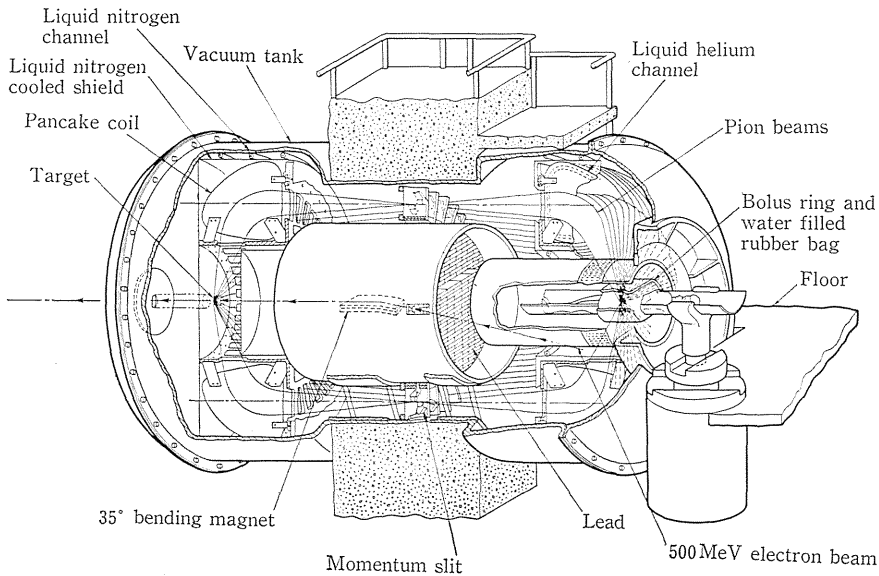


図 4 SMPG (June, 1976.)

### 3. 多門照射器 (SMPG)

粒子線によつて病巣を照射するときに、多方向から照射する、つまり多門照射を行うと、正常組織の照射を数分の1に少なくすることができる。中間子は二次粒子であつてあらゆる方向に出るので多門照射が自然にできる

し、そうしないと損である。スタンフォード大学では早くから、Stanford Medical Pion Generator (SMPG) と称してこの開発を行い、すでに運転しているとのことである。

SMPG は図2のように、電子ビームの直角方向に出てくる中間子を、薄いコイルを輪状にならべた磁場によ

つて曲げ、運動量の異なるものは異なる点に焦点を結ぶようにする。さらに同じ輪状の磁場によつて患者に集中するようにする。このようにすると運動量が異なつても患者のところでは同じ点に集まるわけであり、2つの輪状磁場の間にスリットを置いて、これを動かすと運動量、したがつてエネルギーをえらぶことができる。

2つの輪状磁場には鉄を使うわけにはいかない。1 T (10 kG) の磁場が必要であるからふつうの銅線ではなくて、ぜひとも超電導コイルを用いる必要がある。このコイルは液体ヘリウムに浸すわけにはいかないので、アルミニウムの管に超流動状態の液体ヘリウムを流し、伝導によつて超電導コイルを冷却するわけである。日本大学では安河内昂教授は超電導コイルの専門家であるから、早くからこれの検討を行い、製造技術について会社と連絡している。

図2では電子ビームを直角に曲げて中間子発生ターゲットに当てている。このための電磁石を設計してみると3~4 Tが必要であつて、鉄を用いることは不可能で、超電導コイルによらねばならない。しかし、超電導コイルは漏洩磁場が大きいので、 $\pi$ 中間子の運動量をえらぶ磁場に悪影響を及ぼすおそれがあることをわれわれは前から議論していた。ところが少しあとで発表された SMPG では、図3のように電子ビームを曲げる電磁石

は大きくなつている。これでは漏洩磁場の心配は大きくなつている。そして必要な磁場は3 Tで鉄心は使えない。

ところが、1975年に Blewett 委員会で討論された頃の SMPG では図4のように、電子ビームの曲げ角は90°でなく35°になり、しかも磁石は鉄のシールドの中に入っている。私共はこれを見て、鉄のシールドを継鉄(ヨーク)として利用する鉄心電磁石によつて電子ビームを曲げることを検討したが、それが十分に設計可能であり、90°曲げることも不可能ではない。この点についてスタンフォード大学でどのように考えているかは分かつていない。ただスタンフォードから $\pi$ 中間子発生用電子線型加速器の設計を送つて貰つたが、SMPGのまわりの設計はこれからも流動的であると、とくに手紙でことわつている。

## むすび

日本大学の中間子医療施設については、以上のように“考え方”は固まつたといえる。しかし詳細な企画はこれからである。なお、中間子を作るための加速器のさらにくわしい比較については、雑誌“自然”(熊谷寛夫：1: 70, 1977.)を参照されたい。

## パネルディスカッション

## 病院内設置を考慮した加速器その将来

司会 梅垣洋一郎 岡田 重文

## 発言者

飯沼 武	放医研臨床研究部	西川 哲治	高エネルギー物理学研究所
稲田 哲雄	放医研物理研究部	野崎 正	理化学研究所
梅垣洋一郎	放医研臨床研究部	橋詰 雅	放医研物理研究部
岡田 重文	東大医学部放射線基礎医学教室	平尾 泰男	東大原子核研究所
熊谷 寛夫	日大理工学部	福本 貞義	高エネルギー物理学研究所
高橋 信次	浜松医科大学	松沢 大樹	東北大抗酸菌放射線学医教室
田ノ岡 宏	国立がんセンター研究所	Eric J. Hall	コロンビア大学放射線科
津屋 旭	癌研究会付属病院	Rodney H. Withers	テキサス大, MDアンダーソン病院
永井 輝夫	群馬大学医学部放射線医学教室		(50音順)

## はじめに

梅垣 今回のパネルディスカッションの標題を病院内設置を考慮した加速器としたのは、実際の診療に当る医師としての切実な要求からであります。放医研サイクロトロンによる治療が始まったばかりなのに、このような討論をすることは時期尚早と思われるかも知れませんが、大型の加速器の建設は計画の当初から稼働まで、まず10年は必要と思われます。したがって10年後のことを考えると、今から検討を始めても決して早すぎることはないと考えます。幸いに多数の加速器専門学者のご参加を得ましたので、皆さんから忌憚のないご意見を述べていただきたいと存じます。

## 1. 高 LET 放射線は癌の治療成績を改善し得るか

岡田 第1日の発表では速中性子線による癌治療の効果は予想通り、あるいは予想以上に改善されることが期待されそうであるという印象であった。しかし真に治癒率が改善されるかどうかは慎重な臨床試験を実施し、その結果を正確に評価する必要がある。現在高 LET 放射線治療を実施し得る施設は世界でもきわめて限られた数しかないで、そのような施設ではできるだけ短い期間に結論を出せるように臨床試験を計画し、実施する必要がある。日本の今までの医療は1人の医師と1人の患者の間の1対1の関係で行われ、結果が評価されてきたが、今後の臨床試験はグループとして運営し、公正な評価を行って、国

内および国際的に受け入れられるデータを出してほしい。日本の場合、今までランダムイズドクリニカルトリアルはほとんど行われていないが、今後はこのような客観的な方式を取り入れるように考慮されたい。

津屋 日米癌研究協力事業では日米間の協力により、共通の臨床試験プロトコルを作製し、できるだけ早くランダムイズドスタディができるように準備をしている。米国でもいきなりランダムイズドスタディをやっているわけではなく、過去数年間にわたってトリアルを行つた結果、治療成績の改善が期待できそうであるということで、始めてランダムイズドスタディを始めることになった。日本は出発が遅れたので、いきなりランダムイズドスタディに参加しようとするべきではないが、しかしやはりわれわれ自身が自分の目で効果を確かめ、たしかに納得できるという段階に達しなければ、ランダムイズドスタディを始めるのはまずいのではないかと考えている。現在までの治療結果から見ると、速中性子線治療はたしかに encouraging であるとの心証は得ているが、なお絶えず反省しながらトリアルを進めなければならないと思う。

梅垣 米国で計画されているランダムイズドクリニカルトリアルでは、有意の差で治療成績の改善を得ることが目標となっている。有意の差を得るには症例数が少なければ高い改善率を必要とする。手早くいうと進行した病期の症例の治療率を約2倍に改善することが目標になっている\*。このような目標を承知した上で臨床試験に参加を求めている。このような治療成績改善について自信があるかどうかを Dr. Withers に

お伺いしたい。

**Withers** 私自身は自信はない。ややすぐれた局所治療率をあげるだろうというのが無理のない見方はなかるうか。たとえば現在50~70%の局所治療率を得ていれば、これを10~20%改善することは可能だと思う。2倍に改善するのが目標とは聞いていない。しかしまだ今の時点ではどのくらい改善できるかをいうのは早すぎると思う。最近 MD アンダーソン病院で得た成績では、病期ⅢAの子宮頸癌を中性子単独で治療した場合は18例中5例が治癒しているのに対し、中性子とX線の mixed beam では18例中15例が治癒し、明らかな改善を見た。この場合改善を得た理由としては、分割回数を増加したこと、X線を併用することにより線量分布を改善し得たためと考えている。

**梅垣** クリニカルトライアルが、治療成績はやや改善されたが、有意の差の改善が得られないという結果になった場合には、クリニカルトライアルは継続されるのか、あるいは中止されるのか。

**Withers** もし子宮頸癌でそのような結果になれば、クリニカルトライアルはやめる。頭頸部癌でも成績の改善がいちじるしくなければおそらくやめるだろう。何しろ現在行っている速中性子線治療は非常に費用がかかるので、続けることがむづかしい。しかしそうはいつでもやめるという決定を下すのは大変むづかしいことだと思う。

**橋詰** 放医研サイクロtronによる治療成績が期待されたようによくないということになったらどうするか、責任を取るかというお話があつた。放医研の場合は研究が主体で、臨床が主体ではない。大学などではやりにくい研究を実行するためにサイクロtronを設置したのである。したがって治療を行って見てその結果が悪ければ悪いとして発表するのが本当だと思う。一生けんめいよい成績を出そうと努力している方々には気の毒であるが、今日の司会者の岡田・梅垣両氏は当初批判的な意見をいただいた方々である。放医研での治療はそのような批判的な見方のできる方にやっていたらどうか。

**梅垣** 私共は医師として、生物実験としてではなく、患者の治療として速中性子線治療を行っている。したがって明らかに結果が悪く思われるような治療を行うわけにはゆかない。やはり治療成績を改善し得るといふ信

念を持たずにはこういう治療はできない。

**松沢** 放射線治療の生物学の立場から見ると、1) 酸素効果比の低下、2) 生存曲線の肩の消失、3) PLD リベアの消失、など今までの夢が全部叶えられることになる。理論的に考えると、治療がうまく行かないはずがない。ただし問題がいくつか残っている。とくに正常組織のなかでも血管に対する作用などが解明されるべきである。血管は PLD 回復が大きい組織である。高 LET 放射線は血管系を一挙に潰滅させる危険がある。分割照射の効果も血管に対する作用をキチンと見た上で判定されるべきものと思う。こうした放射線生物学的な情報はまだまだ不足している。十分に情報を集め、理解した上でクリニカルトライアルを行つてもらいたい。

速中性子線治療の適応は従来の電磁波治療ではうまく行かなかつた腺癌などの放射線抵抗性腫瘍だと思いが、ブースト治療の適応などについて徹底的に究明してもらいたい。

高 LET 放射線は治療効果がすぐれるとしても、他方では正常組織の障害が増加することはよく分かっているのだから、線量分布を改善し、腫瘍に集中するような技術の改善に最大の努力を払うべきだ。

**田岡** 再度申し上げるが、移植癌について治療の実験を行つても、その結果は信用できない。自然発生癌あるいは autochthonous の癌について実験すべきである。高 LET 放射線で移植癌を治療してその結果がよかつたといわれても私は納得できない。Withers 氏は autochthonous の癌についての実験結果をご存じであるか。

**Withers** 私は知らない。autochthonous の癌を実験材料に使うというのは大変むづかしいことだし、またそのような実験が現実的であるとは思えない。クリニカルトライアルよりもつとむづかしいのではないか。

**Hall** スタンフォード大学のグループが Hyperthermia (加熱法) の実験を超音波ないし超短波で行つた時に autochthonous の癌を使つたと聞いている。彼らは最初は培養細胞で実験し、次に年来研究室で使つていた移植腫瘍を使つて実験しようとした。ところが移植腫瘍はほとんど全部が加熱しただけで消失してしまつて実験がうまく行かなかつたので、獣医学教室の協力を得て、家畜の自然発生癌で実験をした。しかしこれは人間で行うよりもつと大変であつた。いろいろの点を考えると私も Withers 氏と同意見で、移植癌を用いる実験が信頼できないとは思わない。

## 2. 高 LET 放射線治療のメリット 生物学的効果と線量分布

**梅垣** 先ほど、速中性子線治療の適応は現在のクリニ

\* 正確には次の通りである。口腔咽頭の癌について、従来の2年生存率(局所治療率とほとんど等しい)35%を55%の局所治療率に引上げる。症例数は70~80例、子宮頸癌Ⅲ期及びⅣA期については従来の2年生存率30%を50%に改善する。症例数は50~60例。

カルトリアル要領により推定すると、癌の全症例のなかの10%程度であろうと申し上げた。これは速中性子線の線量分布が必ずしもよくないことを考慮したからである。しかしもしプロトン、重イオン、 $\pi$ 中間子のように線量分布が改善されるならば、現在の放射線治療の適応のすべてが高 LET 放射線治療の適応に入ると考えてもよい。現在行っているリニアック X 線治療について考えてみると、腫瘍の部分に吸収されている放射線の量は、身体が吸収する放射線の量の 1/10 以下のことが多い。9/10 以上が無駄に照射され、障害発生の原因になっている。このような治療を行ってよくもまあ批判を受けないでいられるものだと思つている。私自身は線量分布の改善が放射線治療の本筋であり、もし速中性子線の治療効果がすぐれていることが確かであれば、速中性子と同等の LET を持ち、さらに線量分布のすぐれる荷電重粒子線治療を目指すのが本当であると思つる。その意味では速中性子線治療はテストケースであり、また過渡的なものであると思つる。

**高橋** 線量分布の改善は放射線治療にとって一番大切なことだと考えている。分割照射の効果がよいとか悪いとかいう議論は、私の学生の頃から議論が続いているが、今もつて結着がつかない状態である。ところが線量分布の改善はそのまま治療成績の改善に結びつく。そのよい例は超高圧治療が実用化されたことで治療成績は2倍にも3倍にも改善された。梅垣氏の意見には全面的に賛成する。

### 3. 病院内に治療用加速器を設置することの必要性

**高橋** 病院に近いところにあつた方がよいか、遠く離れたところでよいかは話にならないことで、できれば病院内で使えるようにするのがよいのに定つている。

ことに新しい粒子の医学利用が始まると、治療はもとより、診断にも非常に役立つと思つている。X線では今までできなかったことができるようになると思つているので、医学に利用するにはどうすれば一番患者のために役立つかという観点から考えてもらいたいと思つている。

**西川** 日本中の大きな大学のほとんど全部からサイクロトロン建設の計画が出ていて、そのなかには必ずといってよいくらいに医学利用が一つの看板として入つており、物理部門がそれに乗つた形で計画されている。大体は数十 MeV の AVF サイクロトロンであるが、どうもその主体は原子核研究にあるようだ。文部省の審議会などで何時も問題になることだが、一体そのような協力が本当にうまくゆくのかどうか。どうも癌の治療は利

用されているだけではないかという感じを受けることが多い。

原子核研究のための機械であれば、そのための機械を作るべきである。われわれが作るとすれば、もう昔のような機械ではなく、原子核の実験のために使いやすく、信頼性が高く、出力の大きい、特徴のある機械を目指している。そのためにはエンジニアリング、コンピュータコントロール、データ処理などが大きな問題になっている。そのような技術開発のなかで、医学に利用できるものがあれば利用していただきたいと思つている。医学専用の加速器を作ることは大変よいことではあるが、 $\pi$ 中間子による治療のための医用加速器を作るということは原子核本来の実験のために非常に大きな加速器を作ることにはほとんど匹敵する。したがつてそれだけのスタッフと、予算と設備、エンジニアリング、メンテナンスなどのすべての面について十分な検討が必要だと思つる。そのような検討をよいかげんにしておられるとは思わないが、日本にはまだ本当の意味での加速器のエンジニアリングもマンパワーも十分ではない。その事情をよく考慮した上で計画を進めてほしい。

**平尾** 小型中型のサイクロトロンをある程度の数、作るというのであれば、よく考えて作れば非常に信頼度の高いものができると思つる。先ほどのベビーサイクロトロンのスライドでは5コくらいボタンがあつたが、医用専用装置では5コもいらないう思つる。単能で使える装置を作ることが大切だと思つる。

さらに大きい加速器を作るということになる、現在でも高エネルギー研その他で重イオンを利用できる施設がないわけではない。エネルギーが足りないとはいつても、細胞レベルでの研究はずい分やることがあると思つる。医学関係の方は使える施設を作つてやれることをやるという努力が足りないのではないか。そのような努力をした上でもつと大きい加速器を考えるのが筋道であろう。われわれ加速器を専門とするものにとつては、物理研究用であつても reliable でなくてよいなどということはずいぶんない。医学も物理も reliability を必要とする点ではまつたく同じだと思つる。したがつて大型の加速器については、現在物理関係の研究者がやつているように、基礎的な研究を始められることが非常に大切ではないかと思つる。

### 4. 医療用線源あるいは加速器としてどれが適当であるか。また加速器の開発についてプロトタイプを作つて研究する必要があるかどうか

**西川** 何でもあればよいと思つる。とにかく reliable で

エンジニアリングセンスのある機械を開拓しなければいけない。その意味で高エネルギー研としてはロスアラモス研究所の PIGMI 計画と国際協力を行いたいと思つている。

医療用の大型加速器を作るといふことになると、世界でそれほどたくさんバラバラに作れるものではないと思ふ。とにかく集中的に技術のよい所に集めてやるのがよいのではないか。私の方にもその方面に関心のある方がいるので、そのなかの何人かを PIGMI の方に派遣しようかと思つている。

**福本** 何がよいかといわれても、これは医者の方が決めるべきものと思ふ。私としては今個人的にはメカニズムからいつて  $\pi$  中間子は非常に面白いと思つている。 $\pi$  中間子発生用のプロトンライナックを今すぐにコマーシャルのものを作れといわれてもできない。しかしロスアラモスの計画は野心的で、アメリカ人らしい規模雄大なものなので、その結果を興味を持つて見まもり、できれば国際協力に参加したいと考えている。

**熊谷** 私は  $\pi$  中間子がよいと思ふ。 $\pi$  中間子の生物学的効果を考慮した線量分布を計算して見た。10 cm の深さ、つまり正常組織が 10 cm その次が 10 cm の腫瘍、さらに 10 cm の正常組織という想定で、 $\pi$  中間子の spread out peak を合成し、それぞれに生物学的効果 RBE を乗じて加算して見ると、 $\pi$  中間子が重イオンよりよいと思ふ。腫瘍が 10 cm 幅でなくてもつと狭いとさらによくなると思ふ。線量分布の傾斜というか、切れ味は終りの方はともかく、入口の方は  $\pi$  中間子の方がよい。スタンフォード大のデータでは  $\pi$  の方が切れ味が悪いように書いてあるが、最近の Nature によるとやはり重イオンに比べて  $\pi$  の方が切れ味がよいように書いてあり、これで納得できた。ただ今までのところ、重イオンのレンジについてのデータが十分に揃つておらず、途中で起こる nuclear interaction の確率などが分かれば、さらに計算をして見ようと思つている。

重イオンも必要だと思ふ。 $\pi$  and heavy ion というのが私の立場だ。 $\alpha$  ならシンクロサイクロトロンでよく、プロトタイプはいらない。

診断用としては 200~250 MeV のプロトンシンクロサイクロトロンがよく、これもプロトタイプはいらないと思ふ。

$\pi$  中間子発生用加速器として、私は電子リニアックが適当と考えている。電子リニアックなら、今すぐ発注しても会社で作れる。プロトタイプを作る必要はない。プロトンライナックはこれから3ないし10年間勉強した上で作るということであり、絶対にプロトタイプが必要であり、その後の建設もいわず develop-

ment project だと思ふ。 $\pi$  中間子用加速器について検討した Blewett 委員会の報告には、10年以内に作るのであれば電子リニアックがよいとしている。西川氏のいわれるマンパワーのことも私はよく承知している。電子リニアックは簡単で人手がかからないが、プロトンリニアックはそうはゆかない。また  $\pi$  中間子治療に必要と考えられる SMPG についても、相当な努力を払つて開発しなければならないと考えている。しかしこれも何時かはできるものと思つている。電子リニアックが何十年かの歴史でここまで発達して来たのに比べれば割合早く解決し得るものと考えている。

**福本** 私が2,3年以内なら電子リニアック、その後はプロトンリニアックが適当と申したのは Knapp 氏のテキストによつた。Blewett の意見も大切とは思ふが、この問題はやはり具体的な計画の内容で検討すべきものと思ふ。熊谷先生はコマーシャルベースで作られているのは電子リニアックだけであるといわれたが、プロトンリニアックが技術的に非常にむづかしいからメーカーが作らないということではないと思ふ。マーケットがないから日本のメーカーが作らないだけである。現在の高エネルギー研のプロトンリニアックは日本のメーカーが作ったもので、日本としては十分に技術を持つていると考える。

運転が非常に面倒であるからプロトンリニアックはごめんだといわれたが、最近では運転もメンテナンスも、制御技術が進んだので非常に省力化されている。最近 CERN を見て来た方のお話では、550 KV のコックロフトと 50 MeV のリニアックをシンクロトロンへの入射器として使つているが、まったく無人で運転されているし、夜間も誰もついていない。今年いろいろ見学した施設でも制御の面で非常に進んでいて、日本は制御の研究がおくれているという印象を受けた。

メンテナンスの観点から見ると、電子リニアックは電力を非常に多く消費する点に問題がある。このことは電子リニアックの構造がより簡単で作りやすいということのかげにかくれるようであるが、実際には電力を多く消費することは、発生する熱の冷却その他に問題になる。電子リニアック、真空管その他のメンテナンスもそれだけ多くなるということである。

**平尾** 粒子線治療でどのくらいの範囲を照射したいかによつて、それぞれの粒子の有利さが違うだろう。照射範囲により重イオンが有利になることもあり、 $\pi$  中間子が有利になることもある。一般的にいつて照射範囲が狭くなれば重イオンの方が切れ味はよりシャープになると思ふ。

**稲田** 私は  $\alpha$  で 280 MeV/nucleon が使えればよいと



思う。localな線量分布が達成され、spread-out peakでの生物効果はより重いイオンを用いてもそれほど改善されないと思われるからである。このような $\alpha$ 線はシンクロサイクロトロンによる加速が可能であり、この装置は技術的にみてわが国でも建設が容易であり、安定に稼動すると考えられることも現実的な長所である。また、治療のためには、 $\alpha$ のエネルギーは200 MeV/nucleon以下ですむが、診断への適用を考えている。治療用と同じ放射線によつて明瞭な診断が可能であれば、きわめて有利である。

なお、中性子線の将来として、腫瘍が必ずしもシャープに限局しているものではないと考えて、速中性子と $\alpha$ またはプロトンとの併用(混合ビーム)がよいと考える。

**梅垣** 私は最終的には重イオンが理想的な線源と考える。その理由の1つは治療中に、ビームが身体の中のどの部分に当たっているかを体外から監視する可能性があるからである。Cより重い重イオンを加速し、入射すると、その飛程の終末部にポジロン放射核種が生成され、ポジロン $\gamma$ 線を計測することで、ビームの到達状況が観測できる。ビームが腫瘍に当たっているかどうかを見るモニタリングは治療にとって非常に大切なことで、これなしには、ビームが当らなかつたから治らなかつたのか、当たつても治らなかつたのか分からない。現在のリアックX線や速中性子線の治療では位置定め撮影を治療ビームで行つているので、当たつていることが確認できている。粒子線治療は線量分布がクリティカルなだけにこのようなモニタリングがきわめて重要であると考えられる。

$\pi$ 中間子でもスターの部分から $\gamma$ 線が出るから同じようなモニタリングができるかも知れないが、重イオンに比べるとブロードなようで、どのくらい役立つかわからない。

**稲田** 今度アメリカへ行つて気がついたことであるが、 $\pi$ 中間子治療は1門照射ではspread out peakの部分のRBEが上らず、SMPG方式の多門照射が絶対に必要と思われる。その場合、多数のチャンネルからの $\pi$ 中間子のRBEを考慮した線量分布の計算と、均等な照射をするための治療計画は非常にむづかしい問題であるとの印象を受けた。

**Withers** 放射線生物学的のデータから見る限り、重イオンにしても、 $\pi$ 中間子にしても、Spread out peakにするとさほどのメリットはなく、線量分布のメリットの方が主になると考える。その点からいえばプロトンが一番よいのではないか。アメリカでもまだ最終的の評価は定つていない。

**Hall** これはまったく私の個人の意見であるという

ことを強調した上で申し上げる。物理学、放射線生物学を含む放射線治療全般の立場からいうと、高LET放射線治療を現在の実験的治療の状態から急速に進展させるようなことは望ましくない。計画が大きくなればなるほど、引返すことがむづかしくなる。

高LET放射線治療の利点は、1) OERの低下とその他の若干の治療を有利にするとされる因子(ただしこれらはまだすつかり明らかにされたわけではない)、2) 線量分布の改善にある。現在利用できる少数のプロトン治療の施設および速中性子線治療施設と、さらに現在研究が進行しているhypoxic sensitizerの三者をここ数年間研究することで、自ら答えはでると思う。つまり治療成績の改善のために必要なのは線量分布の改善なのか、それともhypoxic cellsを征圧することなのかという答えがでると思う。その答えが出て始めて、次のジェネレーションの機械を討論できるだろう。それまでの間は重イオンや $\pi$ 中間子による治療計画のために多額の研究費を支出するようなことには反対である。重イオンについてはBEVALACから、 $\pi$ 中間子についてはLos Alamosあるいはスタンフォード大から、最終的な報告ができるまでは米国内でも新しい施設の建設はさし控えるべきだと思ひ、まして米国以外で重複して研究をすることは無駄だと思う。

ごく最近得た情報によると、BerkeleyからのC、Neのspread out peakと、Los Alamosからの $\pi$ の10 cmのspread out peakのデータはまったく失望させるものであつた。Cのspread out peakのOERは2を上まわつており、 $\pi$ のspread out peakのOERは2をはるかに上まわつている。だから $\pi$ も重イオンもどちらも速中性子よりずつと生物学的効果では劣つている。だから残つているメリットは線量分布だけで、これならプロトンで十分である。したがつて結論として私は重イオンないし $\pi$ 中間子の計画をこれ以上進めることには反対である。

**岡田** 現在方々でサイクロトロンが計画されているが、もし作るなら何かオリジナルな特徴を持つたものにしてほしい。放医研サイクロトロンの優れている点が3ある。その1)は医学専用であること、2)は速中性子線ビームが垂直方向に照射できること、3)ビームの形状を多分割のコリメータで成形できること、である。したがつて他のサイクロトロンではできないことがやれるかもしれない。

また先ほどのお話にあつたベビーサイクロトロンもオリジナルなもので、日本だけでなく、世界にどどん売れるのではないかと思う。

## 5. 加速器治療に必要な診断と治療の一体化について

飯沼 腫瘍の診断には、腫瘍そのものの診断と、治療計画のための診断が含まれると思う。そのためには種々の手段があるが、ことに最近のCTの発展に刺激されて、どの方法もめざましい進歩を示している。ここ数年間の進歩は後世の歴史に残ると考えており、大変やりがいがある。イメージングを総合した形で診断と治療に適用することが必要であるが、加速器には診断利用の面と治療利用の面があり、その両者をうまく結びつけることも可能と考えている。

西川 加速器で癌を治すことも大切だが、もつと加速器で行う診断について真剣に検討すべきだと思う。高エネルギー核物理の実験に使われているホドスコープなどは医学の分野に大いに役立つと思う。また二次的に発生した粒子をとらえることも精度よくできるようになってきているので、これも診断に役立つと思う。

高エネルギー物理研では近くフォトンファクトリーの計画に着手する。これは2.5 GeVのエレクトロンリニアックで加速したエレクトロンをリングに入れ、強いX線を出すことができる。従来のX線源に較べて $10^3 \sim 10^7$ 倍も強いので、細胞ないし高分子レベルの構造解析、微量分析などに役立つと考えている。この加速器が実は医療用の $\pi$ 中間子発生装置より安くできる。このような研究の意義も十分理解してもらいたい。

## 6. 加速器科学今後への希望

永井 加速器科学はまさに学際科学であるが、果して日本でそのような学際科学が伸びるのかどうか、そのような素地があるか、あるいは日本の政府がそのような計画をどう考えておられるのかサッパリ分らない。この点をはつきりさせないと議論ばかりで具体化しない。加速器を作るために医学が利用されているという話があつたが、私は大いに利用されて結構と思う。お互いの理解が深まればよい。また先ほど加速器について医学側の勉強が足りないというお話があつたが、私は逆の意味で、物理の方にも医学を勉強していただきたいと思う。両方が勉強しなければ協力的体制は生れない。私は常々残念に思

っているが、医学部の中に物理の方をお迎えできるポジションが未だにない。こういうことを学際科学の進んで来た今日、文部省ではどうするつもりなのか、もつと努力してほしいと思う。また医学部の教育の中でも学際科学の教育にもつと力を入れるべきだと考えている。

岡田 私はM.D.でないが医学部のなかで働いている。だんだんに下地はできてきている。

熊谷 これでも学際科学の発展については努力している。核研サイクロトロンについては原稿に書いてある。理研サイクロトロンを作る時にも、原子核関係の研究者は1/3以上使わないように、そして生物学や核化学の研究者にもサイクロトロンを使つてもらうようにした。しかしそのためには始めの中は物理のスタッフが実験を手伝わざるを得なかつた。後には手伝わなくてもすむようになってたが、このようにお互いに手伝うということが大切である。日本大学は現在考えているのであつて、本当に始まるかどうかは分らないが、日本大学の物理側にどれだけサービス精神の旺盛な人が集まつてくるかが、キーポイントだと考えている。核研のサイクロトロンは生物学研究にあまり使われていないが、これは来られた研究者の研究を手伝う努力が若干足りなかつた面もあるように感じている。

## おわりに

梅垣 今回のシンポジウムのように、各方面の専門家が集まつて、加速器の医学利用について真剣に討議されたのは、日本ではおそらく初めてのことではないかと思う。もちろん今回の討議で結論に達したわけではなく、なかにはむしろブレーキをかけるべきだというご意見もあつた。しかし燃え上つた研究意欲は抑えられるものではない。今後も何回もこのような討議を重ねることにより、将来の展望をさらに明確にしたいと希望する。パネルディスカッションに参加された講師各位に深甚の謝意を表します。

(記録・編集責任者 梅垣洋一郎)

おわび：野崎氏の御発言が録音されなかつたため、収録いたしませんでした。その要旨は同氏の論文に記載されることと存じます。この点おわびいたします。

## シンポジウム閉会の辞

寺 島 東 洋 三\*

本シンポジウムの意義の50%は放医研に導入されたサイクロトロン<sup>1</sup>の医学利用に関する第1回目の報告会というものであります。これは従来の医学・生物学における投資に比べて、かなり巨額を費やす事業でありまして、その遂行と成果については当研究所として当然ながら強く責任を感じておつたからであります。中性子による癌治療の原理についてはとくに目新しくもなく、また驚異的な治療成果を期待しうとは思われませんが、この地道な研究・治療・生産を通じて、巨大投資にふさわしい合理的な体制、有効な協力関係を經驗し、樹立し、将来の開発にそなえる一布石をしたいと考えておりました。

また、基礎的な学問の探究という面から考えても、少なくとも中性子の生物効果には真剣にとり組むに値する

研究が幾つかあると感ずます。腰を据えて可能なかぎりの利益を絞り出すことは、たんに巨大な投資にむくいるというばかりでなく、科学そのものを深めることでありましよう。

ご参加下さつた諸先生方の御指摘にもあつたように、これを機縁として物理・工学と生物・医学との相互理解と協力関係をますます深めたいと思ひます。このシンポジウムが将来なされるであろう先見的な開発のための一會合であつたならば、その役割は果たされたのではないかと思ひます。

終りに本シンポジウムにご参加下さつた諸先生方、梅垣部長をはじめとする準備委員の方々のご努力に厚くご礼申します。

---

\* 放射線医学総合研究所科学研究官