

ホウ素中性子捕捉による多形膠芽腫の治療

Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme

Farr LE, Sweet WH, Robertson JS, et al. Am J Roentgenol 71:279-93, 1954

1940年, Kurger[6]は、ホウ素(B^{10})による熱中性子捕捉を、マウス肉腫、乳癌、リンパ腫の移植細胞のin vitro実験を行ない、「十分量のホウ素が適当な形で腫瘍に投与さえれば、in vivoで腫瘍細胞を破壊しうる」と結論した。その後同年, Zahl、Cooper、Dunning[15]はも、移植マウス肉腫にホウ素あるいはリチウム製剤を投与し、熱中性子源に曝露した。照射後に有意の腫瘍縮小を認め、これが捕捉による核崩壊から発生した局所電離によるものと結論した。1941年, Zahl, Cooper[16,17]は、リチウムおよびある種の色素リチウム塩が、腫瘍治療のための中性子捕捉物質となり得ることを報告した。これによると、マウスにリチウム化合物を静注すると約4時間後に乳腺組織、移植肉腫組織に、熱中性子捕捉による照射に十分な一定の自然集積が見られる。しかし当時、この研究を発展させるに十分な Li^6 も中性子も得られなかった。彼らは、 Li^6 に対する B^{10} の相対的有効性も検討し、腫瘍の治療においてX線や速中性子線に比較して、熱中性子線がある程度優位である可能性を論じている。マウスにおける腫瘍の他の組織に対する選択性はわずか2倍で、腫瘍内のリチウム濃度が0.03%であることから、他の組織に対する腫瘍線量は43%増と推定している。1948年, Tobias, Weymouth, Wasserman, Stapleton[14]は、ウラン投与後の熱中性子による動物における生物学的作用を報告しているが、腫瘍内のウラン分布については報告していない。

1940年, Stone, Lawrence, Aebersold[10]は、悪性腫瘍の治療における速中性子の利用に関する予備報告を行った。その後1942年には、Stone, Larkin[11]が速中性子線治療に関する完全報告を行ない、1948年にはStone[12]が晩期反応に関するフォローアップを報告している。Stoneの結論は、速中性子線治療は晩期反応が重篤であるため推奨できないというものであった。本稿は、速中性子を除去した熱中性子(遅速中性子)を扱っていること、ターゲット物質 B^{10} が介在して、遅速中性子を捕捉することによって α 線源となることを銘記しておく必要がある。本研究の結果は、初期の研究における速中性子と異なり、組織に対する遅速中性子の直接作用によるものではない。

1951年、ブルックヘブン国立研究所に実験用大型原

子炉が完成し、一定の生物学的研究に充分量の熱中性子を利用できるようになった。中性子捕捉療法は、医学部門の最初のプロジェクトのひとつであった。体内の溶液分布、適当な捕捉元素の化合物を研究する中で、ホウ素の脳腫瘍、正常脳組織内の分布に関するSweetら[5,13]の重要な研究を知った。本稿は、1951年に始まったブルックヘブン国立研究所とマサチューセッツ総合病院(MGH)の研究グループの、多形膠芽腫に対する中性子捕捉療法の共同研究の結果である。本研究は多くの人々の多大な努力によるものであり、ブルックヘブンの原子炉技術部門、保健物理部門、化学部門の協力なしにはあり得なかった。これらの部門からの重要な支援に深謝するものである。

過去2年間、MGHで手術され、多形膠芽腫と診断された患者10名をブルックヘブンに搬送し、中性子捕捉療法を行った。膠芽腫は外科治療、通常の放射線治療には不応であることが知られており、この致命的な疾患に新しい治療法を求めるることは合理的なことといえる。いずれの症例でも、手術時にホウ素の腫瘍、正常組織への分布を確認した。その後ブルックヘブンで経過観察し、適当な間隔で中性子捕捉療法を行った。

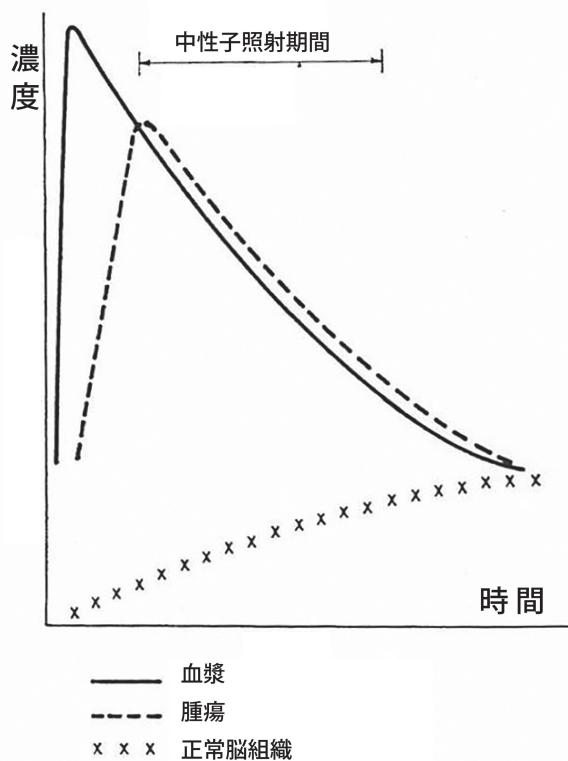


図1. ホウ素静注後の時間と血漿濃度、腫瘍内濃度、正常脳内濃度の関係。腫瘍内の最高濃度は静注後約12分で得られる。中性子照射時間は約40分。

* 本研究は、Atomic Energy Commission (原子力エネルギー委員会)の支援によるものである

** 第35回米国ラジウム学会年次総会(1953年4月20日~22日)で発表

熱中性子を捕捉して α 線を放出する元素は限られている。 B^{10} は、熱中性子捕捉断面積が 3,990 barn と大きいため、最も適切な選択肢である [8]。

市販のホウ素の組成は、 B^{11} 81%, B^{10} 19% である。 B^{11} の断面積は 4.5 millibarn で中性子を捕獲すると γ 線を放出することから、我々の目的には不適である。従って熱中性子捕捉療法には、 B^{10} のみを使用することが必要である。我々は、オークリッジの Atomic Energy Commission Laboratory (原子力エネルギー委員会研究所) から、 B^{10} 96%, B^{11} 4% を含む濃縮ホウ素を入手した。この濃縮金属ホウ素から、初期にはブルックヘヴンの化学部門 Dr. H. A. Finston[3] が、その後は医学部門でホウ酸を生成した。

B^{10} の反応 ($B^{10} + n \rightarrow Li^7 + \alpha^4$) から生じる α 線は、組織内でわずか 9 μ の距離を透過するエネルギーしかももない [1]。従ってホウ素が腫瘍に限局していれば、きわめて選択性の高い、大きな生物学的有効性をもつ局所照射が可能である。充分な強度があれば、 α 線の限局した透過性によって周囲の正常組織を保ったまま腫瘍を消滅させることができる。

この治療法に関する生理学的な仮定は、実に簡単な

ものである。水溶性物質を静注すると、体内ではそれぞれに特徴的な分布を示す。その分布は、細胞外液あるいは細胞内液と細胞外液の間に限局しうる。ある時間における特定の組織内の物質の濃度は、組織の性質と投与物質の性状に依存する。中枢神経系では、いわゆる血液脳関門のためにほとんどの物質が毛細血管壁を緩徐に通過する。膠芽腫では血液脳関門が破壊され消失しているため、一定の溶質が正常組織よりも速やかに腫瘍内に分布する。最終的には平衡状態となるが、平衡に達する前に短期間、化合物が正常脳組織の水よりも腫瘍組織の水に高濃度に存在する時期が存在する(図 1)。この平衡前の時期にこの部分を中性子に曝露すれば、腫瘍内で中性子捕捉が進行して α 線を照射でき、捕捉元素の濃度が低い周囲の正常組織は影響を受けない。厳密な時間-濃度関係は、3 コンパートメントシステムとされ、これを知れば特定の組織の放射線耐性をこえる選択的照射が可能となる。これらの基礎的な点については、別稿に詳しい [2]。

ブルックヘヴンでの計算、MGH の Sweet によるデータでは、ホウ素を静注する場合、10~15 分後に腫瘍内が最大濃度となる [13]。その後少なくとも 45 分間は、

医用照射施設立面図 (西-東)

遮蔽ブロックを一時的に取り外す

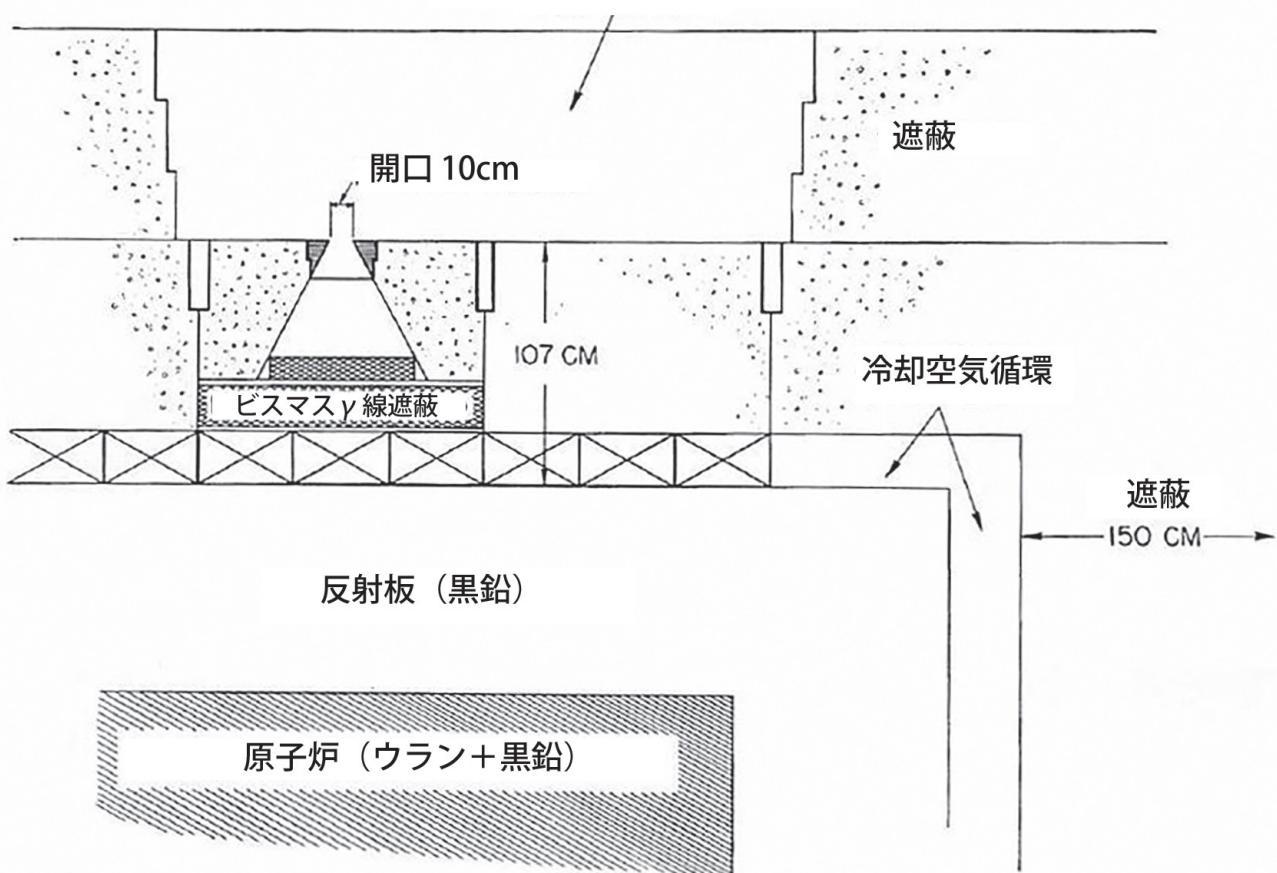


図 2. 原子炉の概略図。放射線源の遮蔽状態を示す。

中性子捕捉療法が有効な腫瘍と正常脳組織間の濃度差が保たれる。

ブルックヘヴンの原子炉には医用中性子照射施設が設けられている。原子炉上部の遮蔽の一部を取り外すことにより、全身に不要な照射をすることなく充分な放射線を取り出せるポートを作ることができた。図2にこの施設の全容を示す。

腫瘍に効果的に照射するには、中性子線量、捕捉元素の濃度、照射時間が関与する。組織等価なプラスチックファンтомや液体を使った広範な研究、患者の頭部表面あるいは腫瘍周囲の様々な深さに挿入した金製ワイヤの賦活を利用した研究が既に報告されている[9]。これらのデータから、等線量曲線の一次近似を得ることができる。これを図3に示す。

照射直前に、ホウ酸溶液を100mL静注した。ホウ酸量は平均20gで、これにより体重1kg当たり19~46mgのホウ酸濃度が得られる。投与時間は平均約75秒で、投与後直ちに患者の頭部を照射ポートの上に綿製のストラップで固定し、鉛製のブロックを載せた。

原子炉を安全な範囲で全力運転とする。ここまで操作に8~10分を要する。我々の推測では、腫瘍内のホウ素濃度が最大となるのは、投与10~12分後である。中性子照射時間は、17分に終わった第1例を除いて30~40分であった。

治療した症例は2群に分けられる。第1群の5例は中性子を1回照射して副作用が無いことを確認した。第2群には2~4回照射した。

我々の実験は、血液脳関門が正常であることを前提としているため、中性子照射が血液脳関門に及ぼす影響を検討する必要があった。最初に行ったイヌの実験では、90分までの中性子照射で血液脳関門に影響は認めなかった。その後3例の患者に複数回照射を行ない、血液-脳脊髄液関門を測定した。脳脊髄液内の放射性ナトリウム、塩素、臭素、リンの出現率、イヌリン、ショ糖が出現しないことを確認した。照射による変化はなく、現状の中性子線量の範囲で、血液脳関門への影響はない結論した。これに関する研究は別稿に詳述している[7]。

遮蔽および開口部(側面より)

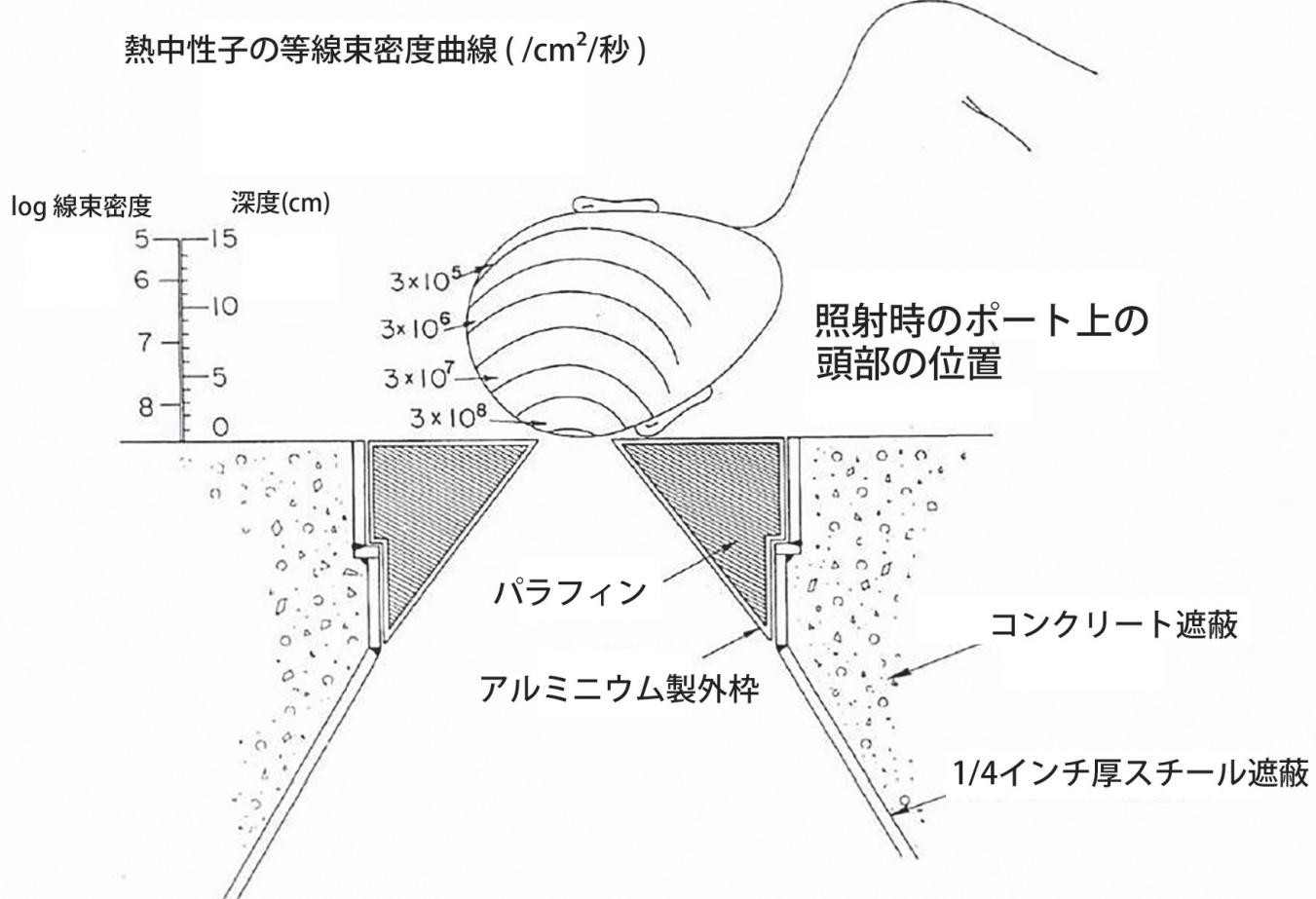


図3. ヒト脳の中性子線等線量曲線。深度による減弱の概略値。照射ポートの詳細を示す。図中のポート長は10cm、他辺は5cm。

結果

この方法でこれまでに治療した症例からは、なんら結論は得られておらず、10例全例が死亡している。しかし比較的均一な臨床効果が観察されており、少なくとも腫瘍増殖はある程度遅延できることが示唆される。8例の病理学的検査はまだ完了していないが、別稿に報告予定である[4]。

中性子線を1回照射した第1群の5例について、経過を治療の順に記す。

症例 No.3977(P.J.) 51歳女性。3カ月前に開頭術を行し、手術不能な側頭葉膠芽腫と診断された。中性子捕捉治療前、症状は緩徐進行性で、特に言語理解の増悪が顕著で、治療前4週間は看護師や医療スタッフに身体的要求を示す以外にはコミュニケーションできなかった。1951年2月15日、B¹⁰ 1.59gをホウ酸として静注し、17分間照射、皮膚表面1cm²当たり0.44×10¹²個の中性子を照射した。治療数日後、患者は適切に話せるようになり、治療前のことを話したり、指示にも適切に応じられるようになった。右上腕の運動麻痺はほとんど変化なかったが、以前と異なり離床を希望し、実際に離床した。治療約6週後、明らかな進行性増悪が始まった。臥床状態となり、言語と右上腕の運動機能が消失した。照射63日後、乳頭浮腫が認められ一連のジャクソン発作が発生した。65日目に昏睡状態となり、67日目に頭蓋内圧亢進症状を呈して死亡した。初発から約14カ月、診断から5カ月であった。

症例 No.4055(W.L.) 38歳男性。初発1カ月後に手術、左側頭葉の浸潤性膠芽腫と診断された。腫瘍の75%が切除された。術後37日目、減圧術後にもかかわらず頭蓋内圧亢進症状を伴って症状が急速に増悪し、照射1週間前には余命数日以下と思われた。照射直前に、病変の局在決定用β線カウンターを挿入したところ、完全失語となった。B¹⁰ 1.7gをホウ酸として静注し、30分間、皮膚表面1cm²当たり1.42×10¹²個の中性子を照射した。照射後24時間は、既存の右筋力低下の増悪、減圧部位の増大が認められた。その後は改善が進み、数日以内に介助なしに起立し、数語を話し、指示を明瞭に理解できるようになり、頭位は減圧部位で術前レベルに戻った。その後3週間、頭位の増大はなかったが、その後減圧部位の増大、症状悪化が認められた。頭蓋内圧亢進のため、MGHに再入院して再手術を行った。照射60日後に大きな腫瘍を切除したが、改善はなかった。照射93日後に死亡した。

症例 No.4045(G.F.) 60歳男性。入院1カ月前に、右頭頂側頭葉および後頭葉の広範切除を施行したが、腫瘍が残存していた。術後、照射前の約1カ月、全身状態は改善したが神経症状には改善がなかった。照射2週間前、激しい頭痛があり、頭蓋内圧亢進所見が見られた。1951年3月22日、B¹⁰ 1.47gをホウ酸として

静注し、30分間、皮膚表面1cm²当たり1.46×10¹²個の中性子を照射した。治療は特に問題なく終了した。照射後も進行性の状態悪化は変わらず、左大脳半球の腫瘍症状が出現した。頭蓋内圧亢進症状はさらに顕著となり、照射43日後に死亡した。剖検にて肉眼的に左側への腫瘍進展が認められた。

症例 No.4204(J.M.) 44歳男性。発症1カ月後に手術、術後125日に照射。右側頭葉、頭頂葉、後頭葉の広範切除が行われた。術後回復は順調であったが、半盲、左上下肢の軽度障害が認められた。良好な状態でブルックヘブン研究所に入院した。1951年6月14日、B¹⁰ 1.69gをホウ酸として静注し、30分間、皮膚表面1cm²当たり1.42×10¹²個の中性子を照射した。照射は順調であったが、照射4日後に傾眠傾向が出現し、急速に進行した。腰椎穿刺では、血清髄液、髄液圧亢進が認められ、排液により症状は改善した。12時間後に再穿刺が必要となり、その後も髄液圧のコントロールのため頻回の穿刺が必要となった。髄液の血性は徐々に消失したが、緩徐進行性に悪化し、照射126日後に死亡した。

症例 No.4227(A.R.) 発症1カ月後に手術、術後152日に入院。頭頂葉、後頭葉の大きな囊胞性腫瘍が切除されたが、手術時のP³²検査では視床に残存腫瘍が認められた。照射前日、ブルックヘブン研究所入院時には、左半身の近く障害、左不完全半盲をみるのみであった。言語、読字、施行、記憶は保たれ、大学教員の職を問題なく勤めていた。気脳撮影後、B¹⁰ 1.69gをホウ酸として静注し、30分間、皮膚表面1cm²当たり1.42×10¹²個の中性子を照射した。6日間にわたって著しく強い頭痛を訴えた。照射10日後、状態は入院時と変わらなかった。治療前から、頭蓋内圧亢進症状はなかった。退院直後、南アメリカへの旅行に出た。1951年8月15日、照射2ヶ月後、頭痛が再発し、次第に状態が悪化して照射100日後に死亡した。

中性子照射を1回行った最初の5例を要約する。症例 No.3977(P.J.) は、臨床の観察では約6週間にわたって著しい改善が認められた。2番目の症例 No.4055(W.L.) では、減圧部位の増大が一時的に停止し、これが約3週間持続した。3番目の症例 No.4045(G.F.) では改善が得られず、中性子が減弱して効果が期待できない対側への予想外の腫瘍増大が認められたが、即効性による完全な制御および観察者への示唆に対する感受性を示すものであった[訳注: 原意不明]。4番目の症例 No.4204(J.M.), 5番目の症例 No.4227(A.R.) は、治療効果の評価が不能であった。この時点で、複数回の中性子照射が必要であることは明らかであった。

第2群の5例は、いずれも複数回の中性子照射を行った。

症例 No.4653(A.B.). 58 歳男性。手術の 24 日前、一過性の意識消失発作があった。最初の発作以降は無症状であった。1951 年 10 月 26 日、MGH で開頭手術を施行。大脳錐に向かって拡大した前頭葉を、中心前回、下前頭回、眼窩回後部を除いて切除した。術後の回復は良好で、1951 年 12 月 11 日にブルックヘヴン研究所に入院した。この時点では言語、知的障害はなかった。左上下肢の筋力低下があり、左上腕の疼痛を訴えた。1951 年 12 月 13 日、 B^{10} 2.02g をホウ酸として静注し、皮膚表面 1cm^2 当たり 1.47×10^{12} 個の中性子を照射した。気脳撮影は行わなかった。照射後、意識清明、上腕痛は軽減し、日中は歩行した。照射 3 日後、照射部位に軽度の皮膚炎を生じた。1951 年 12 月 18 日、良好な状態で退院した。

1952 年 1 月 7 日、再入院。この 3 週間半の間に衰弱が進み、2 人で支えないと歩行できなくなり、左上腕に強い疼痛が増強した。入院時、左側に強い筋力低下があり、時間、場所の見当識が失われていた。呂律不良が顕著で、集中することが著しく困難であった。1952 年 1 月 8 日、 B^{10} 2.12g をホウ酸として静注し、皮膚表面 1cm^2 当たり 1.93×10^{12} 個の中性子を照射した。治療前に気脳撮影は行わなかった。治療後、意識清明となり非常に協力的になった。1 月 16 日には介助なしに歩行可能となり、わずかな引きずり歩行が見られるのみであった。1 月 25 日、自宅に退院した。照射部位には 2 度の脱毛を伴う明らかな皮膚反応が認められた。

3 月 10 日、再入院。この間、左半身の知覚、筋力の改善は維持されていた。左上腕痛は更に増悪し、まだ痙攣発作があったが低頻度であった。Dilantin [訳注：フェニトイン] は継続していた。3 月 11 日、気脳撮影を行わずに B^{10} 2.12g をホウ酸として静注し、3 回目の照射で皮膚表面 1cm^2 当たり 0.93×10^{12} 個の中性子を照射した。退院時、意識清明、快活、機知に富み、生活を楽しんで見えた。左上腕の激痛は 3 回目の照射後に消失し、疼痛制御のために投与していた Demerol [訳注：ペチジン] (50mg, 分 3) は中止し、鎮痛薬は不要であった。3 月 18 日に退院、フロリダの旅行中、少なくとも 4 ~ 5 週間はこの状態であった。

1952 年 4 月 24 日、再入院。思考、言語が退行していた。神経学的所見は前回入院時と変わらなかったが、左上腕の疼痛は消失を維持しており、左踵部の知覚低下が出現していた。4 月 25 日、4 回目の中性子線照射を行った。今回も気脳撮影は行わなかった。 B^{10} 1.69g をホウ酸として静注し、皮膚表面 1cm^2 当たり 0.98×10^{12} 個の中性子を照射した。治療後、傾眠傾向続きが、その後 10 日間で傾眠、全身の筋力低下が進行した。精神的にうつ状態が顕著であった。照射 5 日後、明らかな原因なく 39°C の発熱が見られた。5 月 9 日の退院時、全身の筋力低下、倦怠感、左半身の知覚低下、痛覚低下、

明らかな左顔面の筋力低下、思考と言語の退行が見られた。その後の 1 カ月、症状は増悪し、1952 年 6 月 15 日死亡した。剖検が行われた。

症例 No.4737(T.F.). 59 歳男性。1949 年 6 月 20 日、初回手術施行。膠芽腫に対して MGH で側頭一頭頂一後頭葉切除術を施行した。1949 年 4 月 25 日頃より激しい頭痛が始まった。全摘術後、患者は仕事ができるようになり気分も良好であった。左同名半盲、左アキレス腱反射消失、左バビンスキー反射亢進が認められた。以後良好であったが、1951 年 9 月に頭痛が再発した。11 月 14 日に再手術、囊胞腔から $50 \sim 60\text{mL}$ の液体を吸引した。囊胞腔は、前回の切除部位を占めていた。右側頭葉の後下部の明らかな残存腫瘍を切除した。1952 年 1 月 10 日、さらに囊胞壁と腫瘍を切除した。

1952 年 2 月 8 日、ブルックヘヴン研究所に入院。この時、不安定歩行、意識混濁、記憶力低下、左半身の神経症状が認められた。1952 年 2 月 12 日、 B^{10} 2.12g をホウ酸として静注し、30 分間、皮膚表面 1cm^2 当たり 0.86×10^{12} 個の中性子を照射した。気脳撮影は行わなかった。2 月 19 日、入院時と神経症状が変わらないまま自宅に退院した。

1952 年 5 月 9 日、再入院。この間 7 週間、より自立して反応性も良く、家族の目には改善したように見えたが、その後 3 週間、支えなしには歩くことも起き上がることもできなくなり、知覚消失のため左腕、左手をうまく使えなかった。傾眠傾向となり、自発性が失われた。特に左側の協調運動が障害され、右側も不完全であった。5 月 2 日、 B^{10} 2.12g をホウ酸として静注し、30 分間、皮膚表面 1cm^2 当たり 0.70×10^{12} 個の中性子を照射した。治療後は急速に回復し、7 日後の退院時にはひとりで立ち、介助なしに歩行し、自分で食事をし、左手でマッチ、煙草、新聞を扱えるようになった。自宅でも回復が続いたが、5 月末に 2 日間にわたって衰弱し、失調、頭痛があり、ベッド上でも起き上がることができなくなった。嘔気が強くなり、6 月 2 日、ニューハンプシャー州コンコルドの病院に入院した。大量の Demerol が投与され、24 時間の睡眠後に覚醒すると、回復して意識明晰となり、頭痛もなかった。その後言語、運動、強調運動も改善したが、ときおり昏迷する状態が続いた。その後徐々に悪化し、1952 年 6 月 27 日に死亡した。剖検が行われた。

症例 No.4709(P.P.). 54 歳男性。1951 年 12 月末、記憶障害、意識昏迷で発症。1952 年 1 月 11 日、左側頭葉前部切除術にて膠芽腫の亜全摘を行った。術後の回復は良好で、1952 年 1 月 22 日、ブルックヘヴン研究所に入院した。全身状態は不良であった。その後 2 カ月、状態にはほとんど変化がなかった。短期間だけ指示を理解できたが、ほとんどの期間亜昏睡状態であっ

た。右不全片麻痺が認められた。頭蓋内圧亢進のため、頻繁な腰椎穿刺が必要であった。2月14日、25日に、排液後に放射性Ar⁴¹を腫瘍部位に投与した。緩徐増悪傾向に変化はなかった。4月8日、照射前の診察では、昏迷、半身不全麻痺が認められ、バイタルサインは正常、自律神経系は良好であった。同日、B¹⁰ 2.12gをホウ酸として静注し、30分間、皮膚表面 1cm²当たり 0.93 × 10¹² 個の中性子を照射した。治療後の2週間、それまでの傾眠傾向は消退して意識清明、興奮状態となつた。話そうとするような顎の動きを見せた。頭蓋内圧が再び上昇し、頻回の穿刺が必要となったが、これは治療前後で変わらなかった。

4月22日、2回目の治療を行った。B¹⁰ 2.12gをホウ酸として静注し、皮膚表面 1cm²当たり 0.70 × 10¹² 個の中性子を照射した。3日目に非常に状態不良となり、白血球增多、ヘモグロビン減少、頭蓋内圧の著しい上昇、血圧低下が認められた。3週間にわたり輸血、脳室穿刺、補助療法を続けた。5月12日、さらに状態が悪化したため脳室穿刺は中止し、深昏睡となった。2回目の照射後、照射野の皮膚炎の部位に感染に対して、局所療法を行ない、緩徐であるが確実に治癒傾向であった。明らかに腫瘍が対側に進展していると考えられたが、6月20日に3回目の治療を行った。治療前の状態は、呼吸は浅く速く、皮膚は灰色で、1日数回の刺激剤が必要であった。その日の夕刻、B¹⁰ 2.12gを投与し、受容は良好で、治療後には予想外に状態良好で、バイタルサインも良好であった。皮膚表面 1cm²当たり 0.72 × 10¹² 個の中性子を照射した。しかしその後進行性に悪化し、7月11日には高度黄疸が認められた。血清肝炎と診断された。状態は急速に悪化し、1952年7月14日に死亡した。剖検が行われた。

症例 No.5227(J.H.)。50歳女性。1952年4月、全身状態が悪化し、易疲労、無関心となった。1952年8月、痙攣発作があり、9月にも再発し、その後数週間に数回再発した。1952年10月2日、ボストンのベーカー記念病院に入院した。糖尿病、関節リウマチがあった。10月4日、神経膠腫に対して左前頭葉部分切除が行われた。腫瘍は径 6cm であった。術後の回復は良好で、10月20日に退院した。

1952年11月4日、ブルックヘヴン研究所に初入院。全身状態は良好であったが、混合性失語、軽度の右片麻痺、中等度の糖尿病、関節リウマチが認められた。11月7日に最初のホウ素治療を行ない、B¹⁰ 2.12gをホウ酸として静注し、皮膚表面 1cm²当たり 0.91 × 10¹² 個の中性子を照射した。照射7日後、全身状態は入院時と同じであったが、精神的にはより明晰であった。頭部の左側に、紅斑、色素沈着を伴う軽度の浮腫が認められた。11月19日に退院し、神経学的症状に変化はなかった。12月1日に再入院。この間3週間、右半身の筋力低下が進行し、頻回の尿失禁があった。

前回入院時よりも意識は明瞭で、快活で良く話し、失語は強かったが語彙は増加し、言葉も以前より一貫性があった。12月5日、神経症状が急速に悪化していたが、2回目の治療を行った。B¹⁰ 2.12gをホウ酸として静注し、皮膚表面 1cm²当たり 0.82 × 10¹² 個の中性子を照射した。照射6日後、ほとんどの時間傾眠状態であった。1953年1月7日、照射30日後、状態が不安定となったが、これは腫瘍の視床浸潤、左肺底部の無気肺によるものと考えられた。1月9日、輸血により全身状態がやや改善した後、3回目の照射を行った。B¹⁰ 2.02gをホウ酸として静注し、皮膚表面 1cm²当たり 0.80 × 10¹² 個の中性子を照射した。治療時間は35分で、受容は良好であった。その後、輸血、ジギタリス投与、酸素投与が必要となったが効果なく、1月12日に死亡した。剖検が行われた。

症例 No.5144(A.H.)。33歳女性。1952年4月、複視、激しい頭痛、左半身の筋力低下を認めた。5月12日、右頭頂開頭にて大きな膠芽腫を摘出した。6月27日、2回目の手術で、残存腫瘍を全摘した。2回目の広範切除術回復し、1952年9月10日、ブルックヘヴン研究所に初回入院した。特に訴えはなく協力的であったが、左片麻痺、左同名半盲があり、膀胱過緊張と失禁に対してカテーテルが留置されていた。短期記憶は強く障害されていた。左側の減圧部位は軟であった。

9月12日、B¹⁰ 2.12gをホウ酸として静注し、40分間照射した。皮膚表面 1cm²当たり 0.96 × 10¹² 個の中性子を照射した。10月8日の退院時、通常よりは意識明晰で、見当識も良好であった。この状態は、治療2日後より始まった。部分的に自分で食事ができる、自分で喫煙できた。左下肢の内転可能で、左手指は進展していた。照射14日後に脱毛と明らかな皮膚炎が認められ、退院時の皮膚は乾燥し鱗状であった。

11月15日、再入院。状態は基本的に不变であったが、左半身の筋力低下、視力低下、知覚低下の進行が認められた。11月7日、2回目の中性子捕捉治療を行った。B¹⁰ 2.12gをホウ酸として静注し、皮膚表面 1cm²当たり 0.91 × 10¹² 個の中性子を照射した。11月10日、照射野に高度の紅斑が認められ、その後自潰、感染したが、徐々に治癒した。12月11日の評価では改善が認められた。診察結果は以前より良好で、疑わしかったバビンスキー反射が消失、右腹壁反射も回復した。顔面筋力低下は軽減し、右側の反射も改善した。意識は引き続き清明であった。1953年1月9日、再治療を行ない、B¹⁰ 2.12gをホウ酸として静注し、皮膚表面 1cm²当たり 0.96 × 10¹² 個の中性子を照射した。治療後、ほとんど変化はなかった。2月6日、4回目の中性子線照射を行った。皮膚表面 1cm²当たり 0.91 × 10¹² 個の中性子を照射した。治療受容性は良好であったが、状態に明らかな変化はなかった。2月11日午後、突然昏迷状態になり、血圧が 170/90 まで上昇したが、

頭蓋内圧亢進はなかった。亜昏迷状態が続き、薬物に反応せず、その晩死亡した。剖検が行われた。

複数回の中性子捕捉治療を受けた5例について、ベッドサイドで観察した我々の立場から見ると、No.4653(A.B.)、No.4737(T.F.)、No.5144(A.H.)の3例では、1回以上の照射後に一時的な改善が認められた。No.4709(P.P.)では、確実ではないが、1回目、3回目の治療後に改善した可能性がある。No.5227(J.H.)では、3回の治療のいずれでも改善はなかった。最も良い結果が得られたのは、中性子線の総照射線量、照射率とともに最大であったNo.4653(A.B.)である。統計学的に有意の延命効果はないが、No.4653(A.B.)では、手術に病理組織学的に腫瘍の急速増大があり、初期の明らかに急速な退行性変化があったにもかかわらず、治療中の経過からは延命できたように見える。これらの患者については、短期的な予後が厳しいことを承知した上で、治療効果の評価については、No.4643(A.B.)のように鎮痛剤投与を中断できるような疼痛の軽減、No.4737(T.F.)のような特に訓練なしに得られた協調運動の著しい改善など、確実な改善徴候があると考えた。明確な結果が得られなかつた理由は、線量の問題があると思われるが、これについては後述する。

現在のところ、腫瘍線量を正確に決定することはできていない。 α 線に感度のあるカウンターを製作する努力を続けているが、満足な計測器は開発されていない。中性子線照射中の患者には近づけないため、照射中の血液の正確な分析も行われていない。ホウ素投与直後の腫瘍組織の経時的解析は、 B^{10} 0.5gをホウ酸として投与した報告があるだけで[13]、治療に使用した量のデータはない。ポートから距離が離れると中性子線量は大きく減少するので、照射の効果は位置に大きく依存する。

このような不確定性はあるが、線量に関するいくつの指標は推測可能である。ホウ素の濃度、中性子線束密度、線量の関係を図4に示す。 B^{10} による熱中性子捕捉の線量は、REM(roentgen equivalent man)の単位で計算される。ここでREMは、組織に吸収されたエネルギーにRBE(relative biological effectiveness、相対的生物学的効果比)を乗じて得られる。 α 線のRBEは20とする。腫瘍組織が頭部の表面から深さ3~7cmにあるとき、入射線束密度は $3 \times 10^8 n/cm^2/\text{秒}$ で、深さ3cmでは 10^8 、7cmではおそらく 10^7 まで減少する。 B^{10} による熱中性子捕捉による放射線の束密度は、3cmの位置で $1.2\text{REM}/\mu\text{g}(B^{10})/\text{分}$ 、7cmで $0.12\text{REM}/\mu\text{g}(B^{10})/\text{分}$ となる。従って30分の照射で、組織1g当たり $36\text{REM}/\mu\text{g}(B^{10})$ が照射される。我々の症例のホウ素投与量は、20~46 $\mu\text{g/g}$ (体重)であり、組織中の平均ホウ素濃度を考えると、控え目な仮定では、ホウ素単独の腫瘍への照射量は、この線束密度では3cmで720~1,756REMである。深さ7cmの線量は、この

1/10に減少する。臨床的側面から考えると、この線量は治療線量として最小限であり、上記の検討結果にも一致する。 B^{10} からの正常組織への最大線量は、腫瘍線量の1/3と思われ、腫瘍/脳分布比が3:1よりも良好な症例では、正常組織の線量はより少なくなる。Sweetらは、12:1、24:1の症例を報告している。充分な線量を得るためにには、濃度、線束密度ともに重要であることは明らかであり、このような条件下でのホウ素のふるまいについてより多くの情報を得るべく研究を続けている。

治療合併症はほとんどなく、比較的軽度であった。合併症のひとつはホウ素によるもの、もうひとつは照射によるものである。ホウ酸の静注では必ず激しい嘔気が数分続き、便や尿の失禁もしばしばである。1例では、静注1時間後に短時間の呼吸停止が見られた。多くの場合、顔色不良が認められる。2例で皮疹が認められる、5~10日後に落屑が見られた。腎障害はなかった。

照射後は、大部分の例で照射野を囲む皮膚紅斑が認められた。1回照射では一過性の脱毛が見られ、2回以上照射すると照射野よりやや広い範囲に永久脱毛が起こる。照射野の色素沈着も全例に認められた。3例において、2回目の照射後に脆弱な羊皮紙様皮膚炎が認められた。この病変は軽微な外傷によって、感染による膿皮症を容易に起こすが、局所治療のみで緩徐に治癒した。再照射による増悪はなかった。複数回照射した2例では、このような皮膚症状は見られなかった。1回照射後にはこのような症状はなかった。協力が得られた2例で、水晶体の細隙灯検査を行ったが、白内障の所見はなかった。4回照射した1例では、初回照

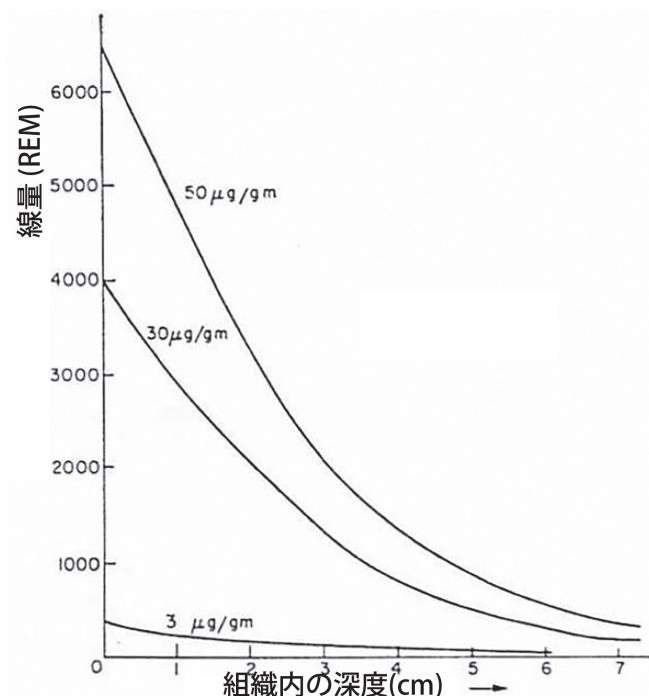


図4. B^{10} の α 線による深部放射線線量。入射部の皮膚線束密度を $3 \times 10^8 n/cm^2/\text{秒}$ 、照射時間40分、BRE 20とした場合。 B^{10} の異なる3つの濃度を示す。

射の 140 日後に水晶体検査を行った。通常の眼科検査では、いずれの患者にも異常を認めなかった。最長観察期間は、初回照射から 186 日であった。全例で末梢血リンパ球の減少は見られなかった。

要約

- (1) 原子炉を中性子源として、 B^{10} 捕捉療法による膠芽腫治療を施行できることを示した。
- (2) 10 症例を治療した。5 例は 1 回、1 例は 2 回、2 例は 3 回、2 例は 4 回照射した。複数回照射は 5~6 週間隔で行った。
- (3) 21 回のうち 8 回の照射で、腫瘍増殖の抑制を示唆する臨床症状の改善が得られた。残る 13 回のうち 5 回は不確実な改善が得られ、7 回は明らかな変化がなかった。複数回照射した 5 例のうち、いずれの照射でも改善がなかったのは 1 例のみであった。
- (4) 6 カ月までの観察期間で最大 4 回照射したが、重篤な合併症は認めなかった。
- (5) 中性子捕捉療法のさらなる研究継続は妥当である。

討論

Paul C. Aebersold, Ph.D. テネシー州オークリッジ

Dr. Farr とそのグループによるこの非常に興味深い発表をここで討論できる機会を喜びとするものです。初めて中性子の生物学的効果を研究し、速中性子線による患者治療を試みたバークレーの放射線研究所 (Radiation Laboratory) のグループの一員として、中性子が何らかの形で治療に利用できることを常に願ってきた者であり、また現在も願う者です。中性子は原子核との衝突、すなわち核反応によって強力な電離粒子を生成します。そして特徴的な吸収特性を示します。20 年以上前、中性子発見後まもなく、中性子は強力かつ特徴的な生物学的効果を示すことが明らかとなりました。この強力な放射線が、ただちに癌治療に利用できなかつたことは残念に思います。

中性子を治療に利用するこの新しい試みを喜ばしく思います。この方法は、いくつかの要因により、戦前の試みと比較して成功の可能性が大きいといえます。

まず最初の 2 つの要因は物理学的なもので、(1) 濃縮同位元素が入手可能で、一定の化学的毒性に対してより多くの腫瘍線量が可能であり、(2) 現在では原子炉から、サイクロトロンよりも数千倍も強力な、非常に強力かつ高度にコリメートされた熱中性子線が得られることです。

他の要因は生物学的なもので、(1) この研究は非常に短時間、数分単位の非平衡選択性を利用するもの

で、数時間ないし数日を要する長時間の選択性が向上するわけではないことは銘記すべきです。同位元素はすべての組織で同じように高濃度に分布するからです。しかし 5 倍濃縮 B^{10} を使うことは、腫瘍内のホウ素必要量が、通常のホウ素の 1/5 で済むことを意味します。濃縮 Li や U^{235} も中性子捕捉療法の候補として検討されています。その他いかなる同位元素であれ、第二次世界大戦中に開発された方法で濃縮できることは明らかです。

濃縮同位元素を利用するからといって選択性が向上するわけではないことは銘記すべきです。同位元素はすべての組織で同じように高濃度に分布するからです。しかし 5 倍濃縮 B^{10} を使うことは、腫瘍内のホウ素必要量が、通常のホウ素の 1/5 で済むことを意味します。濃縮 Li や U^{235} も中性子捕捉療法の候補として検討されています。その他いかなる同位元素であれ、第二次世界大戦中に開発された方法で濃縮できることは明らかです。

遅い熱中性子の組織透過力は比較的限られています。熱性からより高いところまで広がったエネルギースペクトルをもつ中性子線を利用すれば、透過力は向上するでしょう。Dr. Farr には、現状のブルックヘバン研究所の装置における最適深度および限界深度、それらをどこまで大きくできるかを伺いたいと思います。

Dr. Farr の指摘するように、 B^{10} 反応における α 粒子は組織中でわずか 8 μ しか透過しません。これは細胞径よりも小さく、 B^{10} が効果を発揮するには腫瘍細胞内、細胞表面、細胞周囲の細胞間液に達する必要があります。イオンの細胞内への移動は高速ですが、この場合 B^{10} が腫瘍細胞内に充分な濃度で到達しているのか、あるいはその効果は細胞外からの照射によるものなのか、いずれでしょうか。 B^{10} の詳細な細胞内分布は調べられているのかを伺いたいと思います。

これについては、トレーサ研究に利用できるホウ素の放射線同位体は存在しないことから、 B^{10} の分布を研究するために 2 次性オートラジオグラフが利用できるかは疑問です。 B^{10} を含む組織切片を写真乳剤の上に置いてオートラジオグラフのように熱中性子で照射することは可能です。 B^{10} から放出される α 粒子が乳剤に反応して B^{10} の分布を知ることができます。

B^{10} の反応では、 α 粒子と Li 原子核が放出されます。細胞の殺傷のためにこの 1 つだけによく、充分量の B^{10} が細胞内に侵入するのであれば、多くの放出粒子の効果は失われ、総エネルギー量だけから有効線量を推測することはできません。殺傷作用が主に細胞の表面に衝突する粒子によるものであれば、すべての粒子が殺傷に関与し、総エネルギー量から有効線量を計算できます。表中の REM の計算に当たって、このような粒子数に関連する要因が考慮されているのでしょうか。また放出された粒子にどの程度の RBE が付されているのでしょうか。

この発表で言及された研究において、腫瘍に照射された総線量についてより正確な情報が早い時期に提供さ

れることが望まれます。実際に何が起こっているのかを知り、また治療技術の改良のためにもこのような情報は必須です。

物理学的、生物学的要因のすべてが解明されておらず、臨床結果を論ずるには時期尚早ですが、中性子捕捉療法の可能性は非常に魅力的なものであり更なる研究を行うことは妥当であると思います。

最後に、原子炉による熱中性子の治療上の直接的役割についてはなお研究の余地がありますが、このような中性子は間接的に大きな役割をもつことを付言しておきたいと思います。原子炉の熱中性子は、現在治療に利用されている他の多くの同位元素を生成します。この場合、B¹⁰の中性子のようにこれを直接利用するのではなく、放射性同位元素の中性子は不安定な原子核に取り込まれ、その後原子核崩壊がおこって初めて作用を発揮するものです。

Dr. Lee E. Farr

Dr. Aebersold の御丁寧なコメントに感謝します。

これは非常に複雑な問題です。残念ながら我々の知識には大きな不足があることを実感しており、将来これを埋めることができるように願っています。我々の基本的な考え方は、ホウ素、リチウムなどの捕捉元素として非特異的なターゲット物質を、その生理学的なふるまいを正確に知ることができれば、利用できるということにあり、実際に治療部位に中性子照射時に充分量存在することが合理的に確実と考えられることです。

最適な照射線量については、我々が照射し得た線量よりも大きいと思います。我々の場合は、原子炉の最大熱中性子線束により一部制約されています。おそらく腫瘍全体に対して平均 10⁹ 個の中性子が必要で、これは現状で得られるものより大きな値です。しかし、ホウ素の量を増やすことにより、この問題の一部は解決可能です。現在は 20g 投与しています。これは体重 1g 当たり約 30 μg に相当します。マウスではこの 7 倍量を 5 日間にわたって有害作用なく投与できました。ヒトでも少なくとも 2 倍量は投与できると考えています。

腫瘍 1g 当たり 50 μg のホウ素濃度が得られれば、現状の中性子線束でも充分な効果が得られるでしょう。

Dr. Aebersold の他の 2 つの質問については、私の同僚に答えてもらいます。

Dr. James S. Robertson

Dr. Aebersold は、中性子線に速中性子を含め、これが組織内で遅くなつて熱中性子となることを利用することにより、治療の効果を増強できる可能性を示唆されました。

この方法に関する我々の考えは異なつており、我々は

速中性子は避ける方向です。理由のひとつは、現状でもある程度の皮膚障害は起こっていますが、カリフォルニアの Dr. Stone, Dr. Aebersold 他のグループが報告した皮膚障害を避けるためです [10,11,12]。

もうひとつ考慮すべきは、速中性子から得られる遅速中性子の量が比較的少ないとことです。線束密度は中性子の数ではなく、中性子が一定の障壁を越える回数を測定します。高速中性子は遅速中性子よりも多くカウントされるので、熱中性子の線束密度という点では大幅に減少します。

深部照射については、高速中性子の遅速化を利用するよりも、遅速中性子の量を増やす方が良いと考えています。おそらく熱中性子よりもエネルギーがやや大きい熱外中性子を利用すると良いでしょう。

Dr. E. E. Stickley

RBE(relative biological effectiveness, 相対的生物学的効果比)については、御覧いただいたグラフは 20 とされています。大きな値ですが、文献的には認められています。

この値を使うことの妥当性は 2 つあります。ひとつは、我々が過去に標準として報告しているものに比べて大きな中性子総線量を使っていること、もうひとつは、エネルギーの大きな部分、少なくとも相当部分が、リチウムの反跳粒子によるもので、これは α 粒子よりも重く電離密度が大きいことから、生物学的作用が α 粒子よりも大きいと思われることです。

Dr. Aebersold のもうひとつの質問は、α 粒子の分布を写真法で分析することで、我々も深部線量についてこれを少し行っていますが、まだ初期段階です。

1. BETHE, H. A. The properties of atomic nuclei. II. Range, energy curves. BNL-T-57, June 1, 1949.
2. FARR, L. E., ROBERTSON, J. S., and STICKLEY, E. E. Physical and physiological bases for neutron capture therapy. To be published.
3. FINSTON, H. A. Quarterly Progress Report, BNL 117 (S-10), June 30, 1951, p. 68.
4. GODWIN, J. T., FARR, L. E., SWEET, W. H., ROBERTSON, J. S., STICKLEY, E. E., and LOCKSLY, H. B. Pathological study of eight cases of glioblastoma multiforme treated by thermal neutron capture by B¹⁰. In preparation.
5. JAVID, M., BROWNELL, G. L., and SWEET, W. H. Possible use of neutron-capturing isotopes such as boron¹⁰ in treatment of neoplasms. II. Computation of radiation energies and estimates of effects in normal and neoplastic brain. *J. Clin. Invest.*, 1952, 31, 604-610.
6. KRUGER, P. G. Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1949, 36, 181-192.
7. LOCKSLY, H. B., ROBERTSON, J. S., STICKLEY, E. E., SUTHERLAND, D. L., and FARR, L. E. Effects of neutron radiation on blood-brain barrier. In manuscript.
8. Neutron Cross Sections, AECU-2050, May 15, 1952.
9. STICKLEY, E. E. Neutron flux distribution in tissue equivalent phantoms. In preparation.
10. STONE, R. S., LAWRENCE, J. H., and AEBERSOLD, P. C. Preliminary report on use of fast neutrons in treatment of malignant disease. *Radiology*, 1942, 35, 322-327.
11. STONE, R. S., and LARKIN, J. C., Jr. Treatment of cancer with fast neutrons. *Radiology*, 1942, 39, 608-620.
12. STONE, R. S. Neutron therapy and specific ionization. *Am. J. ROENTGENOL. & RAD. THERAPY*, 1948, 59, 771-785.
13. SWEET, W. H., and JAVID, M. Possible use of neutron-capturing isotopes such as boron¹⁰ in treatment of neoplasms. I. Intracranial tumors. *J. Neurosurg.*, 1952, 9, 200-209.
14. TOBIAS, C. A., WEYMOUTH, P. P., WASSEMAN, L. R., and STAPLETON, G. E. Some biological effects due to nuclear fission. *Science*, 1948, 107, 115-118.
15. ZAHL, P. A., COOPER, F. S., and DUNNING, J. R. Some in vivo effects of localized nuclear disintegration products on a transplantable mouse sarcoma. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1949, 36, 589-598.
16. ZAHL, P. A., and COOPER, F. S. Localization of lithium in tumor tissue as basis for slow neutron therapy. *Science*, 1941, 93, 64-65.
17. ZAHL, P. A., and COOPER, F. S. Physical and biological considerations in use of slow neutrons for cancer therapy. *Radiology*, 1941, 37, 673-682.