医療用中性子場の開発

(京都大学原子炉実験所) 神 田 啓 治

わが国で初めて成功した悪性脳腫瘍の原子炉治療は、海外でも評判が高く、ガンで悩む多くの人に希望を与えた。それに使われる中性子場の開発は、炉物理・炉工学の問題としても興味深く、わが国で多くの成果を上げている。本稿では、療法の原理と中性子場開発の状況および今後の問題などの概要を紹介する。

I. はじめに

中性子を利用して腫瘍を治そうという最初の試みとして、中性子が発見されて8年後の1940年に、早くも動物を用いた実験が行われている⁽¹⁾。1951年には、アメリカで最初の臨床例として脳腫瘍の治療が行われた。この時以来使用されているのが、後に説明する中性子捕捉療法である。1960年頃前後して、アメリカのブルックヘブン国立研究所に医療専用炉の MRR (Medical Research Reactor) が、またマサチューセッツ工科大学の MITR (Massachusetts Institute of Technology Reactor) には医療用照射設備が作られ、これで医療用原子炉の問題は一気に解決かと思われた。ところが、この治療法によって10年余りの間行われたアメリカでの臨床結果では、不幸にも長期間の生存者は得られず、いずれもせいぜい1ヵ年程度寿命を延ばしたにすぎなかった。そこで、アメリカではこの治療法を一たん中止してしまったため、原子炉療法はもう不可能かとする向きもあった。しかし、アメリカの例をよく調べてみると、失敗の主な原因は、中性子を捕獲し、重粒子を放出させて、それによって腫瘍を狙い撃ちするために使われたボロン化合物に問題があったと推定される。

その後わが国でボロン化合物の開発、各種の動物実験を重ねた後に、帝京大の畠中 坦教授らが脳腫瘍の治療を始めたところ、非常によい治療効果を上げ社会復帰できる人まで出たことから⁽²⁾⁽³⁾、再びこの方法は世界の注目するところとなった。一方、6年ほど前から神戸大の三島 豊教授らは、皮膚ガンの中で最も治りにくいという悪性黒色腫に中性子捕捉療法が有効なことを数々の動物実験で示した⁽⁴⁾⁽⁵⁾。現在、わが国では、その他に東北大、東大、京大、阪大、九大、和歌山医大などで各分野の医学者がこの問題に取り組み、活発な研究会がいくつか進められている。また、脳腫瘍、

皮膚ガンに加えて、乳ガン、子宮ガンなどへの適用も有望視されその検討が始められている。

去る3月にウィーンのIAEAでの国際会議 (International Symposium on Advances in Biomedical Dosimetry) では中性子捕捉療法の特別セッションが設けられ、畠中教授のサーベイ講演⁽⁶⁾のほかに、MITのMurray博士および筆者が中性子場を中心とした講演⁽⁷⁾⁽⁸⁾を行い、多くの反響を得た。主催者の言葉を借りると、「医学と物理工学が共同開発した好例を示して、各方面を啓蒙したい」ということだった。

さて、その会議でも中心的議論であった「いかに深部まで選択的に治すか」という問題は、中性子場を作る炉物理サイドの課題である。また、最近筆者らが行った実験によると、アメリカの臨床例の失敗の原因は、中性子場制御にも問題があったと推測される。現在医療用中性子場の開発は、京大炉のほかに東大炉、武蔵工大炉でも精力的に仕事が始められている。そこで、その研究の現状と展望について考えてみたい。

II. 中性子捕捉療法の原理

中性子捕捉療法とは、中性子吸収断面積が大きく、かつ中性子を吸収したとき重粒子を発生するような安定同位元素を、あらかじめ治療すべき腫瘍内に集中させておき、それに中性子線を照射したとき発生する高エネルギー重粒子で腫瘍組織だけを選択的に破壊しようとするものである。これに用いられる同位元素としては、 ^{10}B 、 ^6Li 、 ^{235}U などが考えられるが (第1表)、現在のところ種々の理由から ^{10}B のみが使用されている。この反応とは、

Development of Neutron Field for Medical Irradiation Purpose, Keiji KANDA.

で、このとき発生する α 線とLiによって腫瘍が破壊される。幸い α 線の飛程は約 10μ , Liはそれ以下と短いため、 ^{10}B を含んでいる腫瘍組織のみが破壊されて、正常組織がそのために障害を受けることはない。そこで、腫瘍親和性の高いボロン化合物が得られて、はじめてこの利点が生かせるわけだが、国内で開発されていたボロン化合物は、脳腫瘍組織に $20\sim 45\mu\text{g/g}$ の ^{10}B が集まるが、正常の脳組織には $0.3\mu\text{g/g}$ 以下しか入らないという。それに対して先に述べたアメリカの例は、ボロンが周囲の血管にも高濃度に入ったため、この利点は利点となり得ず、逆に正常の脳組織まで α 線で強い障害を受けてしまったらしい。

第1表 中性子捕捉療法に使用される同位元素の例

同位元素	反応	生成核	熱中性子に対する当該反応断面積 (b)	天然存在比 (%)	反応エネルギー (MeV)
^{10}B	(n, α)	^7Li	8,837	19.8	2.79
^6Li	(n, α)	^3H	953	7.42	4.79
^{235}U	(n, f)	F.P.	693	0.71	~ 200

さて、熱中性子を用いて治療する場合を考えてみる⁽⁹⁾。生体の吸収線量は

- (1) 中性子が ^{10}B に吸収されて(n, α)反応を起すことによるもの
 - (2) 中性子線に混入している γ 線によるもの
 - (3) 組織内のNに当たって(n, p)反応によるもの
- などが主である。このうち(1), (3)は生体内の熱中性子束分布によって決まり、(2)は中性子場の性質による。

熱中性子は平均自由行程(m.f.p.)が短く、表面から指数関数的に急激に減少していくので、皮膚に近い組織の治療に適している。 ^{10}B を用いた場合の中性子捕捉療法の原理を説明するために、第1図にファントム(人体組織等価物体)を用いて京大炉で行なった実験例を示す。これは皮膚からやや内側に腫瘍があり、

第1図 ^{10}B が入った組織が選択的に破壊される現象の説明図

そこに $70\mu\text{g/g}$ の ^{10}B が選択的に含まれているときを想定した実験で、これから ^{10}B の効果および皮膚を冒すことなく腫瘍を破壊できる深さの限界などがわかる。

さて、実際の治療に当ってはより深い患部まで治して、なおかつ正常組織が破壊されないことが望ましい訳だが、それには次の2つの改良方法が考えられた。1つは、中性子線に対する γ 線の混入比を少なくして深部まで中性子の選択性を有効にさせる方法と、もう1つは、中性子のエネルギーをやや高くして、生体内の2~3 cm深部で中性子束を最高にさせる方法である。前者については後で詳しく述べるとして、後者はアメリカでファントムを用いた系統の実験が行われたが⁽¹⁰⁾、最近では東大炉で古橋 晃助教授らのグループの研究が進められている⁽¹¹⁾。原理は第2図に示す。

第2図 熱中性子と熱外中性子が入射した時の熱中性子束分布(MRRによる実験)⁽¹⁰⁾

Ⅲ. 中性子と γ 線の混合場

1. 原子炉中性子に混入している γ 線

原子炉は中性子源としては最も強力なものであるが、炉中性子に混入している γ 線は、その発生源が核分裂や中性子捕獲、誘導放射能などであるため、バックグラウンドとして避けることはできない。これは、特に生物医学では、 γ 線による効果が大きい重要な問題となってくる。ここに医療用として考えなければいけない中性子線と γ 線の性質をまとめてみると、

中性子線 標的物だけに照射することは容易である。しかしそのとき2次的に γ 線が発生

第2表 医療用原子炉照射設備の例⁽¹²⁾

原子炉略称	研 究 所	形 式	構 造	出 力 (kW)	熱中性子束 ($n/cm^2/sec$)	γ 線量率 (R/hr)
KUR	京大原子炉	スイミングプール	重水・黒鉛・Bi	5,000	3×10^9	60
HTR	東京原子力産研	同 上	黒鉛・鉛	100	10^9	30
MRR	BNL (米)	同 上	重水・Bi	1,000	$2.03 \times 10^{10} \dagger$	2,220
MITR	MIT (米)	重 水 炉	重水・Bi	5,000	2×10^{10}	1,500
BARN	ITAL (蘭)	スイミングプール	重水・Bi	100	4.7×10^9	12

† 照射位置では $1.5 \times 10^9 n/cm^2/sec$

することが多い。生体内での減衰が激しくそれほど深く入り込まない。

γ 線 透過力が強いので、空間的な選択性がほとんどない。標的物のみに照射するためには遮蔽のために相当な空間すなわち厚さを必要とし、それによる中性子の減衰を伴う。

世界には医学・生物学用の原子炉がいくつかあるが、

第3図 KUR重水熱中性子設備⁽⁹⁾

それをまとめたのが第2表である。またその代表的なものとして、KURとMRRの設備を第3図および第4図に示す。

2. ビスマス散乱体による低 γ 線熱中性子場

これまでの原子炉設備では、原子炉に黒鉛または重水を隣接させ、その外側にビスマスまたは鉛の層を置いて、 γ 線を除去して熱中性子のみを得ようとしていた。しかし、この方法は、①熱中性子の減衰が大きい、②高価なビスマスが多量に必要である、③ γ 線混入比に限界がある、などの欠点があった。そこで、新しくビスマス散乱体法が考え出された⁽⁸⁾。これは減速材および遮蔽材中で、熱中性子の拡散距離および γ 線の平均自由行程に大きい差が見られることによっている。(第3表参照)これによって上の3つの欠点はいず

第4図 MRRの照射設備⁽¹⁰⁾

第3表 種々の減速材・遮蔽材物質の核特性

物 質	密 度 $\rho(g/cm^3)$	中 性 子 断 面 積		中 性 子 拡 散 距 $L(cm)$	平 均 自 由 行 程		1 MeVの γ 線 に対する吸収 係数 $\mu(cm^2/g)$
		散 乱 $\Sigma_s(cm^{-1})$	吸 収 $\Sigma_a(cm^{-1})$		中 性 子 (cm)	γ 線 (cm)	
軽 水	1.00	3.45	0.22×10^{-1}	2.7	0.20	14.2	0.0706
重 水	1.10	0.45	0.33×10^{-4}	110	2.23	12.9	0.0706
黒 鉛	1.60	0.39	0.32×10^{-3}	53	2.60	9.8	0.0635
Be	1.85	0.87	0.12×10^{-2}	21	1.16	9.6	0.0565
鉛	11.34	0.36	0.56×10^{-2}	14.0	2.78	1.29	0.0684
Bi	9.8	0.25	0.10×10^{-2}	40.5	4.00	1.49	0.0694

れも克服された。その原理は第5図に示すとおりで、熱中性子束分布はビスマスの中でも周囲の黒鉛中の分布に支配されてほとんど減衰がないのに対して、 γ 線はビスマス散乱体によって1桁以上減衰する。散乱体は第3表の値とにらみ合わせて適当な大きさが決められる。小さすぎでは利用できる熱中性子線束の断面積に限度があり、大きすぎると散乱体の特長がなくなるので、10 l 程度の立方体または円筒がよい。KUR を用いて行われた実験では、中性子束が $4 \times 10^9 \text{ n/cm}^2 \cdot \text{sec}$ のとき γ 線が45 R/hr という画期的な値が得られている⁽⁸⁾。

第5図 ビスマス散乱体による熱中性子と γ 線の分離の概念図⁽⁸⁾

3. LiF タイルの開発

熱中性子の遮蔽物質としては、通常 Cd 板とかB化合物—例えばボロン入りパラフィン、ボラル板が使われるが、これらの物質はいずれも中性子を吸収する際捕獲 γ 線が発生する。そのため、いくら低 γ 線場を実現しても、実際に患者や動物に照射するとき用いるコリメータ(中性子絞り)が2次 γ 線を生じさせて、元の木阿弥になるということがよく生じていた。

そこで、中性子は吸収するが γ 線は発生しない物質である ^6Li を金属被覆なしに利用する方法が考えられた⁽⁹⁾。種々検討したところ高密度、安全性などの理由から、LiFをタイル化する方法がこの目的のためには最も有利であることがわかった。第6図はコリメータの種類によって γ 線と中性子線との比がビスマス表面から距離に対してどのように変化するかを示している。LiFを比較的捕獲 γ 線の発生しにくいAl板でつつんでも、低 γ 線場では無視できない差が生れ、裸のタイルの必要性が理解できよう。この図からもわかるが、Liタイルはこれまでのコリメータに比べて1～2桁 γ 線を抑えている。

現在は計算上密度の93%以上に焼結されたタイルが量産されるまでになっている⁽¹⁵⁾。さらに、患者の無駄な被曝を抑えるためにLi繊維の開発を目指した研

第6図 コリメータ物質による γ 線/中性子の比⁽⁸⁾

究も進んでいる。

4. ボロン集積効果

γ 線を抑えると深部のガンにまで中性子捕捉療法が有効になるということを証明するには、ボロン集積効果(BAE: Boron Accumulation Effect)と γ 線混入比との関係を考えるとい⁽¹⁴⁾。

BAEは、人体等価組織モデルとして、ロッシン液($\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_{18}\text{N}_6$)_aをとり、それと熱中性子との相互作用を考えて、 ^{10}B が生体組織に入ったために生じる効果を表す量である。詳しい導出過程は省略するが、要するにボロンによって、腫瘍のみを治療する選択度を示す量と思えばよい。第7図に γ 線混入比 (GR: rad単位で規格化) によってBAEが体内深さによりどう変化するかを示している。そのBAEは体内に入ると

^{10}B 濃度: $20 \mu\text{g/g}$, GR: 皮膚表面での γ/n 比(%)

第7図 陽子と α 粒子のRBEが5, ^{10}B 濃度が $20 \mu\text{g/g}$ の時の生体表面の γ/n 比別の体内深さとBAEとの関係⁽¹⁴⁾

急激に値が小さくなり、ボロンによる選択性が悪くなるが、 γ 線の混入比を小さくすると、相当深い部分まで治療可能であることがわかる。ちなみに、通常の医療用原子炉照射設備はGRが5~10%であるが、ビスマス散乱体を用いればこの値が0.6%程度に下げられ、治療の範囲を大きく広げることができる。

原子炉から出てくる熱中性子を利用する場合の中性子場についていえば、これまでの研究ではほぼ完成したといっても過言ではあるまい。これまで実績のあった東京原子力産業研究所のTAIC炉が閉鎖されるのに代わって、武蔵工大炉(TRIGA-II)が目下改造中であり、そこにはこれまで述べた方法がほぼ全面的に採用される予定である⁽¹⁶⁾。これが完成すると、KURに比べてやや中性子強度は劣るが、 γ 線混入比という立場からは、大体同等の中性子場ができるものと期待される。また、目下計画中のKUR-2には本格的な医療用照射設備が設けられることになっている。

IV 今後の課題

医療用中性子場に関して研究が待たれている課題としては、次のようなものが考えられる。

第1は熱外中性子場の確立であろう。アメリカでの1つの研究例以外は目立ったものがなく、動物実験などは全く報告がない。「弥生」で行われている例を見ても、高速中性子の混入は γ 線の場合以上に悪質な結果を招くようだし、ビスマス散乱体の考え方をそのまま適用することができないので、 γ 線除去も熱中性子の場合よりも難しい問題となろう。

次に、1次 γ 線をほとんど発生しない中性子源として、 ^{252}Cf を使うことが考えられる⁽¹⁷⁾。その可能性を調べるために、例えば、中性子源移動装置や照射用シャッターを持っている京大炉の使用済み燃料プール付設の照射設備などを使えば、比較的容易に実験できる。半減期が短いのが欠点だが、原子炉なしで医療ができるので、利用価値は大いにある。

また、患者なしの中性子場の線量評価は、たとえ混合場であっても比較的容易に行えるのに対して、1人1人全く違った条件で照射する患者の線量を、必要な

部位にわたって正確に評価する技術は大変難しく、そのための研究が阪大、京大などでスタートしているが、その開発が待たれている。

筆者らの行なった一連の研究は文部省科学研究費補助金による。

— 参 考 文 献 —

- (1) 江藤秀雄, 他編: "放射線医学", (1959), 医学書院.
- (2) 畠中 坦, 渡辺哲敏: 低速中性子による脳腫瘍の治療, 外科診療, **12**, 1041 (1970).
- (3) 畠中 坦, 天野数義, 佐野圭二, 他: 脳腫瘍の硼素中性子捕捉療法, 脳神経外科, **2**, 7 (1974).
- (4) 三島 豊, 神田啓治, 他: 悪性黒色腫瘍の中性子捕捉療法に関する基礎的研究, 原子炉の医学生物学利用専門研究会報告, 49 (1970).
- (5) MISHIMA, Y.: Neutron capture treatment of malignant melanoma using ^{10}B -chrolpromagine compound, Pigment Cell, **1**, 215 (1973).
- (6) HATANAKA, H., et al.: Slow-neutron capture therapy for malignant tumors—Its history and recent development, IAEA-SM-193/79, (1975).
- (7) MURRAY, B.W., et al.: New approaches to the dosimetry of boron neutron capture therapy at MITMGH, IAEA-SM-193/48, (1975).
- (8) KANDA, K., KOBAYASHI, T., et al.: Elimination of gamma-rays from thermal neutron field for medical and biological irradiation purposes, IAEA-SM-193/68 (1975).
- (9) 神田啓治: 医療用原子炉, 原子力工業, **19**, 52 (1973).
- (10) FAIRCHILD, G.R.: Development and dosimetry of an epithermal neutron beam for possible use in neutron capture therapy, Phys. Med. Biol., **10**, 491 (1965).
- (11) 古橋 晃, 他: 「弥生」における医療用照射の基礎研究, 炉物理の研究, **17**, 10 (1974), 本会.
- (12) 神田啓治: 医学生物学用中性子照射設備の問題点, KURRI-TR-93, p 66 (1971).
- (13) 同 上: 中性子線質について, KURRI-TR-110, p 25 (1972).
- (14) 神田啓治, 古林 徹: 低ガンマ線中性子場とボロン集積効果, 放射線生物研究, **10**, 25 (1975).
- (15) KANDA, K., KOBAYASHI, T., TAKEUCHI, M.: Lithium fluoride tile as shielding material without production of gamma-rays in neutron absorption, (in preparation).
- (16) 安 成弘, 佐藤 禎: 武蔵工大炉の医療用照射への改造, 本誌, **17** [8], 429 (1975).

○ 第14回 原子力総合シンポジウム ○

1976年2月18日(水), 19日(木), 国立教育会館(大・中会議室)

恒例の「原子力総合シンポジウム」の第14回が、本会ほか原子力関連32学協会の共同主催で開催されます。各学協会の提案テーマを基に、11月11日の幹事会で特別講演1件、総合講演11件、講演3件がすでに決定し、目下出講依頼中です。詳細プログラムは12月号誌上で発表しますので、ご期待下さい。