

中性子線治療と比電離

Neutron therapy and specific ionization - Janeway Memorial Lecture

Stone RS. *Am J Roentgenol* 59:771-85,1948

米国ラジウム学会会長、会員、ならびにゲスト諸氏に、1947年 Janeway Memorial Lecture で講演する名誉をいただいたことに感謝する。このような形で Dr. Janeway に思い致すことができることに大きな喜びを禁じ得ない。Dr. Janeway と個人的な面識はないが、斯界へのその直接的、間接的な貢献は我々のよく知るところである。本日の講演では、その現役時代には知られていなかった種類の放射線治療の結果に大いに興味を持たれることであろう。

中性子は 1932 年に発見された。そのヒト癌治療への積極的な応用は 1938 年に始まり、1943 年初頭まで続いた。最後の治療が行われてから 4 年が経過した現在、これらの治療実績、動物実験の結果をまとめて、以下の点を明らかにしたいと考える。

1. 中性子の生物学的作用を試験することには理論的に妥当である。
2. ヒト癌に対する初期の試みは妥当なものであったが、晩期作用を予測していなかった。
3. 中性子による動物の照射の晩期作用は、早期作用に比して、従来の X 線による経験から予測されるものよりも大きなものであった。
4. いかなる放射線についても、その照射率は我々の予想以上に重要な役割を果たす。すなわち、空間的のみならず時間的なイオンの配分が重要である。
5. 我々が行った中性子治療は、良好な結果に比して好ましからざる晩期後遺症が大きく、継続すべきものではない。
6. 中性子治療の晩期の結果は、陽子線、高圧 β 線、高圧 X 線のヒト癌治療への応用に警鐘を鳴らすものである。

中性子および高速中性子線

周囲の通り、中性子は水素原子と等質量の粒子である。電荷をもたず、自然界では単独で存在することはなく、水素以外すべての原子の原子核の一部となっている。中性子は、原子核に高エネルギーの陽子や原子を衝突させることにより得られるが、カリフォルニア大学で高速中性子を得るために使用している方法については既に何回か報告している [1]。E. O. Lawrence の

発明になるサイクロトロンは、数百万ボルトの重陽子を発生させ、これをベリリウムのターゲットに衝突させる。このターゲットから大きなエネルギーをもつ中性子が発生する。Aeberold[2] は、様々な太さの明瞭な範囲を持つ中性子線を作ることができるコリメート装置を開発している。

サイクロトロンの構造により、中性子線は水平に発生する。固定水平光線を扱った経験を持つ者なら誰しも知っているように、このような光線は利用しにくい。長時間の治療中、患者を側臥位にしておくと、どうしても位置がずれる。さらに側臥位では内臓が通常的位置とは異なる。この問題が、我々の結果不良の一因であった。治療の物理的なセットアップについては、初期の結果報告に記載している [1,12,13]。

中性子線の計測

初期の問題の一つは、照射の再現性を可能とし、他の放射線と比較するために、中性子をいかに計測するかという問題であった。レントゲンのような「絶対」単位は存在せず、現在も存在しない。電離は中性子のエネルギーの吸収によりおこることから、X 線計測と同じ指頭型電離箱を使用できるが、その示度の意味は同じではない。我々は、100-R チェンバーを備えた 1938 年式 Victoreen コンデンサ型線量計を使用した。単位はレントゲンではなく n とした。これによって、照射を再現することができた。Aebersold, Anslow[3] は実験的に、16MeV で発生した中性子で空気 1n を照射した場合と、220kV の X 線で空気を 2.5r 照射した場合で、組織のエネルギー吸収が同じであることを示した。Parker は、r で測定できない組織線量を示すために、rep (roentgen equivalent physical) を使用した。1 rep は、組織 1g が吸収するエネルギーが、1r を照射した場合に等しいことを示す。従って、1n = 2.5rep である。この単位の優れた点は、生物学的作用を任意の単位ではなく、様々な放射線のエネルギー吸収と比較できることである。初期の論文の大部分、そして最近の論文もその多くが、同じ生物学的作用を来す中性子線照射と X 線照射を r/n 比で比較している。通常、n 単位の中性子線よりも X 線は多くの r を必要とするので、中性子はより効率的であるとされる。これは、2 点の距離を測るとき、1 インチの物差しなら 12 本必要で、1 フィートの物差しなら 1 本で済むので 1 フィートの物差しの方が効率的であると言うようなものである。適切な比較には、単位が物理学的に等価でなくてはならない。中性子の線量を n 単位で表示す

* 第 12 回 Janeway Memorial Lecture. 第 29 回米国ラジウム学会 (American Radium Society) 年次総会 (1947 年 6 月 9 ~ 10 日, アトランティックシティ) にて講演。

る場合、2.5 倍すれば rep になり、これによって単位当たりのエネルギー吸収が等しいという基準で、r で表示された X 線量と比較できる。

Gray[6] は、中性子線の測定法をいくつか試みた後、「エネルギー単位」(energy units) で表現した。これは、単位容積の水に 1r の γ 線で付与されるエネルギーに等価のエネルギーを付与する中性子照射の量と定義される。この単位は本質的に Parker の rep と同じである。

相対的生物学的効果比 (relative biological effect)

癌患者の治療を開始するにあたり、まず相応の生物学的実験を行い、その後も多くの成績が得られている。様々な細胞や動物を使用した多くの実験において、異なる放射線の質的の違いはほとんどなかったが、2つの例外が認められた。Spear, Tansley [11] は、中性子線は γ 線に比べて、分裂期の変性と異なる一次細胞変性をより多く来たすこと、Marshak[9,10] は、中性子線は X 線に比べて「静止期」にある細胞により強く作用することを示した。しかしこれらはいずれも質的な変化である。定量的な効果については、物理的に等価の照射であっても放射線によって有意の差異がある。

中性子線の X 線に対する相対的生物学的効果比は、同じ生物学的作用をもたらす X 線の r の中性子の rep に対する比で表わすことができる。この比が 1 の時、それぞれ等量のエネルギーが吸収されて、生物学的作用をもたらしたことになる。1 よりも大きい場合は、その生物学的作用が、X 線に比べて少ない中性子線のエネルギー吸収によりもたらされたことになり、すなわち中性子は単位吸収エネルギーについてより効率的であるといえる。これを様々な研究者による既存の報告に当てはめて考えると、相対的生物学的効果比はそれぞれ大きく異なっている。Lewis[8] によると、ニワトリ胎児の培養線維芽細胞の相対的生物学的効果比は 0.8、すなわち中性子線は X 線よりも効果が小さかった。Zirkle, Lampe の報告では、ショウジョウバエ孵化の 50% 抑制効果は、1.5 時間の卵で 0.76、4.5 時間の卵で 1.24、すなわち前者では中性子の方が X 線より効率が悪く、後者では中性子の方が効率が良かった。Axelrod ら [4] は、in vitro で照射したマウスのリンパ肉腫の成長抑制の相対的生物学的効果比を 3 と報告している。Gray ら [5] は、in vivo で照射したマウス腫瘍の縮小に対する相対的生物学的効果比を 20 としているが、彼らは多くのアメリカの研究者と同様、低エネルギーの中性子を使っている。

このように、中性子線の X 線に対する相対的生物学的効果比は、組織によって異なることがかなり初期から、そして最近になってより一層明らかとなっている。ヒトの癌治療にかかわる大きな問題は、正常細胞と比較して癌細胞に対する相対的効果が、中性子線では X 線

よりも大きいのか、という点であろう。1938 年、我々は動物実験ではこの問題に答えられないと考えた。カリフォルニア大学腫瘍部門の外来には、他の施設と同じく多くの治療不能な患者が訪れる。このような患者を救える可能性があれば、中性子線照射を試みる価値があると考えられた。この初期結果は既に報告されており [12,13]、ここではいくつか重要な点についてのみ述べる。

皮膚反応の閾値は X 線に近く、前腕での r/n 比は、8MeV 中性子で 7、16MeV 中性子で 6 であった。すなわち相対的生物学的効果比は、それぞれ 2.8、2.4 であった。1 回照射による顔面の第 1 度紅斑の相対的生物学的効果比は 2 (r/n=5/1) であった。しかし、中性子線量を第 1 度紅斑を 50% に来たす程度に増加させても、X 線の場合に見られるような表皮壊死 (epidermolysis) を来たさないことがわかった。このことから、この時点で線量比がすべての皮膚作用について同じではないことを知るべきであった。すなわち、中性子線の X 線に対する相対的生物学的効果比は、重篤な反応についてはより小さいものであった。本稿で後述する成績からわかるように、晩期皮膚、皮下反応における中性子線の相対的生物学的効果比は、はるかに大きなものである。このように、ヒトの皮膚、皮下組織についてすら、1 つの反応を他の反応に外挿することはできない。

比電離と生物学的効果

このような生物学的効果の差異の理由は不明で、満足な仮説も提案されていない。多くの事実が知られているが、その関連性は不明である。X 線の生物学的作用は組織内の電離に比例することから、この作用は電離の直接的な結果であると推測できる。吸収エネルギー量は生成されるイオン対の数に比例するので、生物学的作用は組織 1g 当たりの吸収エネルギーに依存すると思われる。しかし、放射線科医ならば誰もが知るように、同じ組織反応をもたらすためには 200kV の X 線よりも γ 線の方が多くの r 値を必要とする。一方、いずれについても組織の同じ r 値であれば、組織 1g 当たりの同じイオン対の数、1g 当たりの同じ吸収エネルギー量を意味する。中性子線を考えると、同じイオン対数、同じ吸収エネルギーによって、さらに大きな生物学的作用の違いが見られる。

光子はそのエネルギーを電子に渡し、これが電離をもたらす。電子の飛程上のイオンの数は、電子の速度 (エネルギー) に逆比例する。高エネルギーの X 線ほど高エネルギーの電子を生成し、イオン間の距離も大きくなる。電離飛程上で単位長さ当たりに生成されるイオン対の数を比電離 (specific ionization) という。つまりこれは、個々のイオン対の間隔の逆数となる。

中性子は、組織中でそのエネルギーを主に陽子に渡し、

これが電離をもたらす。陽子は電子よりもはるかに質量が大きいため、その速度は同じエネルギーをもつ電子よりも遅い。従ってその飛程上のイオンの密度はより大きい、飛程は短い。このことから、中性子線とX線の組織1gあたりの電離量が等しくとも、組織内のイオンの空間的分布は異なると考えられる。電子は多くの細胞や蛋白質分子を通過するが、その内部で1~2個のイオン対を生成するものはほとんどない。陽子が通過する細胞や蛋白質は少数であるが、これが多くのイオンを生成する。一定の生物学的効果をもたらすために、細胞あたり1~2個のイオンで良いのであればX線の方が効率的であるが、多くのイオンが必要な場合は、中性子の方が効率的である。文献を広くレビューした結果、Zircke[14]は、高等植物や動物に対する急性障害の多くのものについて、電離粒子の飛程の単位長さあたりのイオン対の数が多い放射線ほど効率的であると結論した。言い換えれば、比電離が大きいほど、高等動物に対する生物学的効果は大きいといえる。

電離は、放射線から組織に移行するエネルギーの約半分に過ぎないことを銘記する必要がある。その他の過程のひとつに、分子の励起による化学結合の切断があるが、その生物学的効果への寄与についてはほとんど知られていない。このようなエネルギー移行は電離とは平行せず、従って r や rep とも平行しない。その他にも、塩素存在下における単一水素分子の電離に始まる数多くの水素イオンと塩素が起す連鎖結合反応のような、放射線によって誘起される化学反応がある。このような現象についてはこれ以上述べないが、これについて触れた理由は、様々な放射線の生物学的試料に対する効果の差異を説明するにあたって、イオンの空間的分布だけ研究すれば良いという考えを捨てる必要があることを喚起したかったためである。

原子炉から得られる中性子

核分裂連鎖反応を利用する原子炉の登場により、放射線治療医以外の広範囲の人々の間にも放射線の作用、特に中性子線の生物に対する作用への関心が広まっている。数千人もの労働者の安全性に関わる問題である。核分裂で発生する中性子のエネルギーは、サイクロトロンによる中性子よりもはるかに小さい。Grayらは、3MeVの中性子線は、より大きなエネルギーの中性子線よりも生物学的作用が強いことを示している。マンハッタン計画の大規模な生物学的研究の結果が徐々に明らかになっており、さらに多くのデータがNational Nuclear Energy Seriesにまもなく掲載される。Henshaw, Riley, Stapleton[7]がZirkle, Curis, Coleらとともにシカゴ大学のCliton金属学研究所で行った実験の結果は、ここで扱う問題に直接関係するものである。

彼らは、 γ 線1回照射の急性致死効果の研究で、50%のマウスを殺すために3r/分では1,200rが必要だが、30r/分では840rでよいことを見いだした。マウスは同じ系統であった。また別の実験では、毎週1日、51.6r/日を照射する方が、毎週6日間、8.6r/日よりも寿命短縮に効果があった。このことから、電離の空間的分布だけでなく時間的配分も生物学的効果を左右すると結論としている。

彼らは中性子線とX線を比較するにあたって、いくつかの反応を利用している。最も高感度なものはマウスの寿命であった。放射線を曝露したマウスには、寿命の短縮以外に明らかな変化が見られなかった。これを指標として、中性子線の γ 線に対する相対的生物学的効果比を、1回大量照射では3.6、毎日少量照射では14としている。これは彼らが見いだした最大の効果差で、中性子の蓄積効果はX線よりもはるかに大きいことを示すものであった。実験線量は、中性子線では0.25n/日、 γ 線では86r/日であった。

動物の末梢血、体重への影響、白血病発症系(C58)における発病抑制効果の研究では、原子炉中性子の γ 線に対する相対的生物学的効果比は約3.4であった。この結果、他の報告と同じように、中性子線は同じ吸収エネルギーの γ 線に比して作用が大きい、個々の作用によって異なるとしている。

高速中性子療法

この広範な生物学的研究を俯瞰すると、動物実験からどのように臨床治療に進むかを判断することが、いかに難しいかということがわかる。我々は、ウサギの脱毛について $1n = 4r$ であること、マウスの急性致死効果も $1n = 4r$ であることから、X線で経験した線量の1/4の n 値を使用すれば安全であろうと考えた。しかしまもなく、ヒト前腕の皮膚反応の閾値は $1n = 6 \sim 7r$ であることが分かった。寿命短縮作用が、 $1n = 35r$ であること、マウス腫瘍のin vivo実験で $1n = 50r$ であること[Gray[5]]であることを知っていたら、臨床治療を始めることはなかったであろう。

1938年9月26日から1939年6月20日まで、37インチサイクロトロンで8MeV重陽子による高速中性子線を使用して計24例を治療した(表1)。このうち1例は現在もなお生存している。左肺上葉の癌で左鎖骨上窩転移が生検で証明され、中性子線治療後にX線治療を受けた例である。なお左頸部に硬い腫瘍があるが、治療8年後も健在である。

1939年11月、Crocker放射線研究所で16MeV重陽子を使用できる60インチサイクロトロンが稼働した。この装置と運用についてはAebersold[1]が、治療法、早期の成績についてはStone, Larkin[13]が報告している。1943年2月、Larkinが海軍予備役に編入され、

著者はプルトニウム計画に参加し、サイクロトロンはマンハッタン計画に徴用された。現在、治療開始から7年、最後の治療が行われてから4年が経過しており、生存期間と晩期効果を研究するに十分な時間が経過している。

結果の評価に当たっては、いくつかの事実を心に留める必要がある。速中性子線治療の患者選択は、1例を除いて他の方法では不治と考えられた症例であった。その多くで、手術、X線やラジウム治療、あるいはその組み合わせが施行されていた。中には、病変が広範過ぎるため、必ずしも全ての病変が治療されていない症例もあった。今回の治療は、既に治療されている部位の効果をみるために行われた。治療計画は、症例を重ねるにつれて変化した。60インチサイクロトロンによる治療は、すべて分割照射で、可能な限り十字火照射を行った。照射率は約5n/分であった。サイクロトロンの稼働が不規則であったため、照射率、1日線量、1日当たりの照射野数、総線量、照射期間を変更する必要があった。完全に計画通りに治療できた患者はほとんどなかった。しかし良好な皮膚紅斑が出現するまでは治療完了とは見なさず、多くの例で表皮壊死が認められた。放射線科医の多くは、過少治療よりも過剰治療と判断した。

60インチサイクロトロンで治療した患者総数は226名であった(表1)。1例は両方のサイクロトロンで治療し、表中の記載が重複している。身体的あるいは精神的な様々な理由で、31名は治療を完遂できなかった。1回しか治療できなかった少数例も含まれている。1948年1月1日の時点で、17名が存命しており、1ヵ月不足の1名を除くその全例が、初回治療から5年を経過している。従って全症例の7.5%が5年以上生存している。一般に、無治療ないし適切な治療を受けない非選択癌患者の平均5年生存率は約5%である。しかし我々が治療した患者は不治と考えられたもので、それ以前に他の治療を受けていることから、非選択群ほどの生存率は期待できないはずである。

死亡例

まず既に死亡した症例の生存期間について検討する。表2に治療部位別の統計を示す。各部位別の症例数は多くない。中性子線治療を広く試すために、あらゆる種類の悪性疾患例を治療したためである。一般に、中性子線治療に良く反応した例は、X線治療に通常良く反応する例であった。扁平上皮癌はかなり良く反応し、胃や腸の腺癌は不良であった。

喉頭

喉頭の悪性例は16例で、このうち13例が扁平上皮癌であった。12例に明らかな転移があり、1例は直接浸潤か転移か判断できなかった。最長生存期間は1年

表1. 高速中性子線治療

37インチサイクロトロン(8MeV)	
治療期間:1938年9月~1939年6月	
治療患者数	24
生存8年以上	1
60インチサイクロトロン(16MeV)	
治療期間:1939年11月~1943年2月	
治療患者数	226
1948年1月1日時点の生存者	17
生存7年以上	5
生存6年以上	7
生存5年以上	4
生存4年11ヵ月	1

表2. 16MeVによる治療成績。
(1948年1月1日時点での死亡例の生存期間)

病変部位	総数	治療完了症例数	平均生存期間	不完全治療症例数	平均生存期間
喉頭	16	12	9 mo	4	4 mo
咽頭	11	10	7 mo	1	1 yr 6 mo
舌	18	15	7 mo	3	4 mo
口腔	13	13	6mo		
頬粘膜	7	6	1 yr 7 mo	1	6 mo
口唇	9	9	8 mo		
頸部	20	19	9 mo	1	1 yr 11 mo
耳下腺	6	6	10 mo		
皮膚	8	7	1 yr	1	10 mo
食道	8	7	4 mo	1	2 mo
胃	5	4	8 mo	1	4 mo
結腸,直腸	12	10	9 mo	2	2 yr 7 mo
肛門	2	2	5 mo		
乳腺	11	9	1 yr 4 mo		
前立腺	24	24	2 yr 8 mo		
脳	13	10	1 yr	3	1 yr 2 mo
肺	10	8	8 mo	2	3 mo
その他	16	8	10 mo	8	5 mo

表3. 16MeVによる治療成績。
(1948年1月1日時点での生存例)

病変部位	患者数	平均生存期間
喉頭	1	6 yr 10 mo
口唇	3	5 yr 10 mo
頸部,転移	1	6 yr 7 mo
耳下腺	3	6 yr 2 mo
皮膚,転移	1	7 yr
肛門,原発*	1	6 yr 11mo
乳腺,転移	1	6 yr 2 mo
前立腺,原発	5	6 yr 1 mo
肩	1	7 yr 1 mo

* 放射線治療中断, 外科的治療

7 ヲ月、最短は治療期間中の 1.5 ヲ月であった。転移のない例は転移例よりやや長く生存したが、その差は非常に僅かであった。既報のように [13]、粗大病変消失後の壊死性潰瘍の存続が、重篤な合併症であった。剖検例 7 例で、治療部位に腫瘍細胞はなかったが、全例で治癒傾向に乏しい潰瘍が認められた。

咽頭

上咽頭 7 例、下咽頭 2 例、口咽頭 1 例、扁桃 1 例であった。治癒傾向のない有痛性潰瘍が、生存期間短縮の原因となった。1 年以上生存した 1 例は中国人男性であったが、治療完了前に来院しなくなった。移行細胞癌で、かなりの期間増大が停止していた。他の移行細胞癌の 2 例の生存期間は、全体の平均よりも短かった。

舌および口腔

舌および口腔内の原発病変例は、腫瘍の著明な縮小が見られた例もあったが、いずれも長期生存は得られなかった。予想通り、頬粘膜の扁平上皮癌例は他よりも長期生存し、その一部では明らかな病変の消失、良好な治癒が見られた。1 例は約 4 年、1 例は 2.5 年、1 例は 1 年 2 ヲ月生存した。

頸部

原発巣が他の治療法で制御されており、頸部転移のみ認められる症例をここにまとめた。早期結果からは、頸部転移巣の反応は非常に良好といえる。しかし生存期間が比較的短いことから、初期反応性が治癒を意味するものではないことが分かる。

前立腺

前立腺癌の 24 例は、生存率から言えば最も有効であった。多くの例でホルモン療法、除根術が行われており、中性子線治療の効果の評価は難しかった。死亡例については、5 例が 4 年以上、6 例は 3 年以上生存した。最短は 9 ヲ月、平均は 2 年 8 ヲ月であった。12 例は、死亡時に転移が認められた。全例において、放射線治療による正常組織の損傷による治療後の苦痛があった。6 例で、治療部位の 1 ヲ所以上に持続性潰瘍が認められた。

その他には以下の様な症例を治療した。卵巣の再発腺癌 1、子宮頸癌の後腹膜転移 1、精巣癌の腹部転移 1、後腹膜肉腫 3、骨肉腫 2、胸壁肉腫 1、扁平上皮癌の腋窩転移 1、リンパ肉腫 1、骨髄性白血病 1、ホジキン病 1。そのいずれも生存期間について特記すべき事はなかった。

その他の症例については、表 2 の記載にいくつか加える点がある。口唇、皮膚、食道、肛門の扁平上皮癌の多くは、治療後短期間でみると縮小し、リンパ節、骨の転移も制御されたように見えた。治療部位の病理検査で癌細胞が消失した例もあった。ほぼ全例で、正

常組織の障害が大きかった。胃、結腸、直腸の腺癌は、治療にある程度縮小したが、消失はなかった。

全例について死亡日時は明らかであるが、不幸にして 2 名の主任研究者が戦争にとられ、残る者にも大きな負担を強いたこと、また患者の多くがサンフランシスコ近郊の在住ではなかったことから、しばしば剖検が行われず、死因も不明であった。しかし生存期間が短かったことは、治癒が得られなかったことを示唆するものである。

生存例

存命患者の現状は、中性子治療の価値を評価する上で最も重要な情報を供するものであろう。表 3 に、1948 年 1 月 1 日の時点の生存例を原発巣の局在別に、生存期間を記した。いかなる治療であれ、治療数年後の状態は非常に重要である。従ってその経過を詳述する。

喉頭

58 歳男性。セールスマン。病変は右声帯に限局し、軽度の固定が認められた。この症例は、原則に反して、X 線、ラジウム、あるいは外科治療によっても治癒が見込まれた唯一の患者であった。生検では扁平上皮癌であった。他の治療歴はなく、中性子線治療を選択した。1941 年 3 月 5 日より、側方対向 2 門、照射野 7 × 7cm で治療を開始した。48 日間で 19 回治療し、皮膚表面線量は 500n であった。皮膚の閾値試験から得られた $1n=6r$ の換算によれば、200kV の X 線にして 3,000r 相当の皮膚線量である。33 日目に表皮壊死が出現し、52 日間持続した。図 1 に治療開始 38 日目の状態を示す。X 線でしばしば認められる反応との唯一の違いは、頸部前面で最も高度であることであった。皮膚は良好に治癒したが、1 年を経ずして非常にまだらになり、皮下に硬結が発生した。皮膚は徐々に萎縮性となり、3 年後に毛細血管拡張が出現した。図 2 に 5 年後の状態を示す。現在、皮膚と皮下組織が喉頭に固着し、全体が非常に硬く、毛細血管拡張が多発している。同様の所見が、喉頭内にも求められる。病変はただちに消失し、再発はなかった。発声が温存され、6 年以上にわたり再発がないことから、患者は満足している。しかし、X 線を使用していれば正常組織の障害がより少ない状態で「治癒」できたと考えられることから、我々は満足していない。

口唇

口唇の扁平上皮癌 3 例は、いずれも生存した。

第 1 例は、57 歳男性で、下口唇中央部の再発腫瘍が、下顎骨、口腔底に進展し、小さな硬いオトガイ下リンパ節が認められた。ラジウム治療 4 回、手術 3 回が行われていた。1940 年 10 月、オトガイを中心として下口唇全体を含む 10 × 10cm の 1 照射野で、中性子線

治療を開始した。32日間にわたってほぼ同様の照射を14回行い、総線量は1,025n (=6,150r?)であった。38日目に表皮壊死が出現し、143日間持続した。治癒後の表皮は、赤い皮下組織が透見できるほど菲薄で光沢があった。癌の所見は消失した。2年目に口唇の下方に潰瘍を生じ、下顎骨が崩壊し始めた。3年目に、下顎骨、オトガイなど治療部位に全組織を外科的に切除した。病理組織に癌は認めなかった。形成外科医が、漸次的に顔面を再建した。7年目の現在、癌は治癒したが、この間大きな苦痛を経験している。初回に根治術を行う方が良い結果が得られた。

第2例は、72歳男性で、以前にあった下口唇中央の扁平上皮癌が歯槽に進展し、両側に大きな上顎下腫瘍が認められた。原発巣に対してX線治療、2回の手術を施行した。1943年1月、側方対向2門、7×7cmの照射野で、週1回、22日間で4回の中性子線照射を行ない、総線量は各側400nであった。29日目に表皮壊死が出現したが、7日しか続かなかった。最後の診察時には、皮膚の萎縮、毛細血管拡張、皮下組織の線維化が認められた。大きなオトガイ下瘻孔があつてここから舌が突出し、下顎骨は崩壊していた。明らかな癌は認めなかった。X線量にするとわずか2,400r (6×400r)相当であったが、5年後に高度の皮膚病変が認められた(本稿執筆中、死亡の知らせを受けた)。

第3例は、大きな左下顎の術後再発腫瘍であった。原発の口唇扁平上皮癌はX線照射により「治癒」していた。1943年1月、腫瘍直上に10×5cmの1門照射で中性子線治療を行った。週1回、15日間で3回、それぞれ200n, 200n, 100nの照射を行ない、総線量は500nであった。23日目に表皮壊死がおこり、30日間持続した。腫瘍は緩徐に消失した。皮膚は治癒したが、1年後に潰瘍が発生した。ラドン軟膏で再治癒した。5年後の現在、腫瘍は認めないが、皮膚は萎縮性で毛細血管拡張があり、皮下組織は非常に硬い。急性反応が500n=3,000rとしても、晩期反応についてはこれ以上と考えられる。

頸部

54歳女性、左側頸部の4×4cmの腫瘍を生検した。病理診断は転移性扁平上皮癌であった。原発巣は不明であった。1941年6月、22日間にわたり、総線量670n, 7×7cmの1門照射で中性子線治療を行った。43日目に表皮壊死が出現し、18日間持続した。現在、菲薄な乾燥した萎縮性皮膚が見られ、皮下脂肪はなく、線維化が認められる。癌の所見は認められない。治療部位直上に歯の潰瘍があるが、合併症はない。

耳下腺

耳下腺腫瘍の3例は、それぞれ7年8ヵ月、6年3ヵ月、5年生存している。第1例、第3例は多形細胞腫

瘍で、なお小さな腫瘍があるが増大はない。第2例は、術後再発癌で、腫瘍の所見はない。いずれも病変部の1門照射で治療した。第1例は、35日、10回の治療で、総線量425nであった。第2例は、24日、11回、673n, 第3例は、15日、3回、600nであった。第1例では乾燥した落屑のみであったが、他の2例は表皮壊死が16日間、11日間持続した。現在、全例に顎の運動障害が認められる。全例で皮膚の萎縮、皮下脂肪の欠損、皮下硬結が認められる(図3)。最も大きな線量を照射した1例では、治療後3年目に潰瘍を発症し、ラドン軟膏で治癒した。最も小さな線量を照射した1例では、6年目に放射線骨炎、排膿性瘻孔を認めた。19歳の黒人少年では、35日間でわずか425n (7×50n, その後3×25)の照射でも、通常は抵抗性の皮膚領域に高度の晩期障害を来した。

皮膚

表中、皮膚と記載した症例は、左外耳の上半部に原発性扁平上皮癌をみた69歳男性であった。耳の上半部は切除された。1940年12月、径5cm, 厚さ1cm以上の硬い腫瘍を皮下に認め、切開部のすぐ前方の深部組織に固着していた。10×10cmの照射野で、75nを4回、その後100nを3回、8日間で計600nを照射した。21日目に表皮壊死が始まり、16日間持続した。1年後、皮膚は斑状で毛細血管拡張が認められた。以後、皮膚は強く萎縮し、皮下脂肪層は消失し、皮膚から頭蓋にいたる皮膚全層に強い硬化が認められた。5年目に潰瘍が出現したが治癒した。腫瘍は、急性反応が消退する前に消失し、再発はなかった。8日間で600n照射した場合の急性反応、晩期反応は、200kVの×3,600rの場合から予想されるよりも大きいものであった。

肛門

55歳女性、肛門の扁平上皮癌、1941年1月に受診。X線とラジウムによる治療を受けていたが、腫瘍が再発していた。10日間で50n, 5回の治療を行なったが、治療継続を拒否し、1ヵ月後に腹会陰式切除術を施行した。病理学組織では、少量の癌細胞が認められたが変性していた。現在、軽度の萎縮、毛細血管拡張があるが、X線、ラジウム治療を受けているため、これが250nの中性子線によるものか否かは不明である。

乳腺

表中、乳腺と記載した症例は、鎖骨上窩に硬い腫瘍を触れた女性であった。面皰癌に対して根治的乳房切除後、胸壁、腋窩、鎖骨上窩にX線照射を行っていた。1941年4月、10×10cmの1門照射野で、27日間に50nを10回照射した。現在、鎖骨上部は非常に硬いため、腫瘍残存の有無は不明である。皮膚は萎縮性である。複合治療による晩期障害があるが、X線治療後に出現した腫瘍は、中性子線照射後に消失している。

前立腺

前立腺癌の5例は、1948年1月1日の時点で全例生存している。治療開始時の年齢は、49歳、61歳(2例)、63歳、70歳であった。4例で経尿道的切除術、1例で前立腺核出術が行われた。転移はなかったが、全例で腺外への進展が認められた。1例は7年以上、2例が6年以上、2例が5年以上生存している。3例で前立腺領域に高度の硬結を認めるが、触診でみる限り数年来変化していない。3例で除睾術が行われ、ジエチルテストロールを投与されている。2例は除睾術もホルモン治療も行っていないが、転移は認められていない。

全例で会陰領域に10cm×10cmの前方1門、両側臀部領域に10×15cmの後方2門、計3門照射を行った。3例では各門約500n、1例は45日間に16回、1例は39日間に29日間に11回、1例は25日間に10回照射した。全例において、すべての照射野に表皮壊死が見られたが、最も短時間で照射した症例に最も早期に出現した。他の2例は、15日間、毎週1回、3回で、各照射野にそれぞれ400nを照射した。紅斑反応があったが、表皮壊死は1例で前門照射野に軽度の変化が見られたほかは認められなかった。照射法が異なり、一次反応も異なったが、5例全例において1年以内に晩期変化が認められた。皮膚は斑状、白色化し、毛細血管拡張が認められ、下部組織に癒着が見られた。皮下脂肪層は消失した。全領域の皮膚、皮下組織、深部筋層は、一塊の硬い腫瘤となり、経時的に収縮して、照射領域ならびにその近傍に変形を来たした。臀部の硬結のため坐位での疼痛、歩行困難が認められた。会陰部の硬結がリンパ流を阻害し、陰茎、陰囊の浮腫が認められた。前門照射野に陰茎の基部が含まれるため、組織の収縮による陰茎の変形を来たした。500nを照射した1例では、2年目に前面に潰瘍が発生し、5年目に左臀部に壊死性潰瘍が発生した。いずれも治癒には数ヶ月を要した。その後さらに、右臀部の皮膚が破綻し、壊死性潰瘍が約1年持続した。400nを照射した別の1例では、前照射門に潰瘍を生じた。少なくとも5例の死亡例で、前述の線量の範囲で非常に強い痛みを伴う潰瘍が発生した。図4、図5にこれを示すが、硬結はうつっていない。

肩

最後の症例は、左肩に2回の手術後に再発した線維肉腫の女性例である。1940年11月の初診時に、腫瘍は径3.5cm、厚さ2cmであった。10×10cmの1門で、34日間に15回、総線量1,075nを照射した。57日目に強い表皮壊死が出現し、その後皮膚が治癒することはなかった。あらゆる治療にもかかわらず有痛性潰瘍は進行し、最終的に病変部底面の肩甲骨の一部が崩壊した。2年後、転移は認められなかった。肩甲支帯切断術により壊死病変を除去した。切除組織に腫瘍細胞

は認めなかった。

考察

中性子線分割照射で治療を完遂した16例について、5年以上経過を観察した。うち13例は、すべての照射部位に高度の表皮壊死を来たした。1例は照射部位3カ所のうち1カ所のみ表皮壊死を来たした。1例は紅斑反応、1例は落屑のみがみられた。3例は臀部、1例は肩、1例は鎖骨上窩に表皮壊死を来たした。すなわちほぼ全例で重篤な早期反応があり、晩期反応も予測された。この事実を考慮にいれても、晩期障害は予想を上回るものであった。

高速中性子線による反応をX線と比較するには、類似の領域を選択する必要がある。このため、今回の研究は非常に少数例にならざるを得なかった。X線を同じように照射しても患者によって反応は大きく異なるものであるが、それも勘案した上で多少の比較を試みる。

喉頭癌の症例は、対向2門で各門500nを48日間で照射した。これ(図1)と同程度の急性反応を200kVの濾過X線で同じ時間で作るには、3,000r以上(皮膚線量)が必要であろう。これが正しければ、500n > 3,000r、すなわち1n > 6rである。4,000rの照射が必要であれば、1nは8rに相当するであろう。中性子線治療の晩期反応はきわめて強いものであった(図2)。X線治療後の晩期反応は、5年後でも軽度の皮膚萎縮をみるのみで、線維化は認めなかった。以上のことから、皮膚反応の閾値のr/n比が6/1であっても、表皮壊死、晩期萎縮、線維化については必ずしもこれと同じではないことは明らかである。2つの放射線の相対的生物学的効果比は、同じ組織であっても反応によって異なる。

臀部の反応は、この結論を裏付けるものである。図5に示すように、400n、15日間の照射で、高度の皮膚萎縮、皮下脂肪の消失、筋の線維化が認められた。急性期反応は、第1度紅斑であった。図6は、7年前に4,283r(皮膚線量)、32日の200kV X線治療を受けた女性である。皮膚は萎縮性、斑状で毛細血管拡張があるが、皮下脂肪は残っており、線維化は軽度で、病変部の収縮は見られなかった。性の異なるわずか2例を比較することの不正確さを念頭においても、400nの中性子スピネコーは4,000rのX線よりもはるかに大きな晩期反応をきたし、r/n比は10以上である。

本稿の議論は、主に生存期間と皮膚反応に限ったが、深部組織の反応はさらに高度であった。口腔、咽頭、喉頭の病変の腫瘍消退後の持続潰瘍については既に述べた。すべての患者において、癌細胞を全滅させるほどではない中性子線量でも、正常組織の再生能力が損なわれていた。下顎骨を照射したいくつかの症例では

骨炎が認められた。骨盤の照射では、腸管への影響が非常に強かった。5年以上生存した1例では、最後の2年間はほとんど失禁状態であった。指診およびX線検査で、直腸とS状結腸下部は収縮力をほとんど失っていた。このような少数の内部障害例は、深部も強く照射されていたことを示すものである。

生存率は重要であるが、生存している患者の状態も同じく重要である。2基のサイクロトロンの中性子線治療した249例中18例が、治療開始から5年ないし8年以上生存した。8例は、癌は消失したように見えた。8例は硬結が強く、癌の有無を判断することが難しかったが、そのうち2例には転移が認められた。残り2例は、小さな腫瘍が残存していた。癌が消失した8例中3例は、治療部位を外科的に切除したが、2例には癌細胞を認めず、1例では「変性」癌細胞が認められた。18例全例で重度の晩期反応が認められ、うち12例では重篤で日常生活を営めなかった。何人かの患者が延命したが、このような結果は決して有望なものとは言えなかった。

まとめと結論

1. 空気中の中性子線の物理学的計測値を、X線の組織線量に換算することは難しい。組織の吸収エネルギーから考えると、n単位は物理学的には2.5rに相当する。すなわち $1n = 2.5rep$ である。

2. 哺乳類組織の肉眼的、顕微鏡的観察では、中性子線とX線が引き起こす反応には、質的にはほとんどあるいはまったく差がなかった。

3. 特定の反応をおこすエネルギー吸収量から考えると、異なる放射線の相対的生物学的効果比は、個体により、反応により、大きく異なる。

4. 一般に、哺乳類組織の相対的生物学的効果比は、電離比が大きいほど大きい。中性子線の単位組織吸収エネルギー当たりの効果は、X線よりも大きい。このことから、ヒト癌の治療により効果的と期待された。

5. プルトニウム計画の生物学的研究、本稿のヒトにおける研究では、中性子線のX線に対する相対的生物学的効果比は、早期反応より晩期反応で大きい。皮膚反応閾値は中性子線1repがX線2.5rに等価であるが、晩期皮膚反応については4rで、毎日の繰返し照射による寿命短縮も来たす慢性作用については15rにも及ぶ。

6. 生物学的研究によれば、照射作用の一部については、イオン対の空間的分布と同じく時間的な分布も重要である。治療にあたって照射率が十分に考慮されていないかった。

7. 中性子線治療を受けた患者の研究から、癌細胞が死滅して癌が「治癒」することは確かであるが、癌細胞を殺傷する線量と正常組織に急性障害を来たす線量

の差は非常に小さい。この差は、治療数年後に発生する障害も考慮するとさらに小さい。

8. 18例が長期生存したが、全例に苦痛を伴う晩期症状が認められた。

9. 数百万ボルトの陽子線、 β 線、X線など、新しい放射線治療を考慮する場合は、急性期のみならず晩期の相対的生物学的効果比を考慮すべきである。

【参考文献】

1. AEBERSOLD, P. C. The cyclotron; a nuclear transformer. *Radiology*, 1942, 39, 513-540.
2. AEBERSOLD, P. C. The production of a beam of fast neutrons. *Phys. Rev.*, 1939, 56, 714-727.
3. AEBERSOLD, P. C., and ANSLOW, G. A. Fast neutron energy absorption in gases, walls and tissue. *Phys. Rev.*, 1946, 69, 1-21.
4. AXELROD, D., AEBERSOLD, P. C., and LAWRENCE, J. H. Comparative effects of neutrons and x-rays on three tumors irradiated in vitro. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1941, 48, 251-256.
5. GRAY, L. H. General abstract. *Brit. J. Radiol.*, 1943, 16, 56-57.
6. GRAY, L. H., MOTTRAM, J. C., READ, J., and SPEAR, F. G. Some experiments upon the biological effects of fast neutrons. *Brit. J. Radiol.*, 1940, 13, 371-388.
7. HENSHAW, P. S., RILEY, E. F., and STAPLETON, G. E. The biological effects of pile radiations. *Radiology*, 1947, 49, 349-359.
8. LEWIS, MARGARET. Quoted by Aebersold, P. C., and Lawrence, J. H. The physiological effects of neutron rays. *Ann. Rev. Physiol.*, 1942, 4, 25-48. See also, Report of the International Cancer Foundation, 1941, p. 144.
9. MARSHAK, A. Relative effects of x-rays and neutrons on chromosomes in different parts of the resting stage. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1942, 28, 29-35.
10. MARSHAK, A. The effects of x-rays and neutrons on mouse lymphoma chromosomes in different stages of the nuclear cycle. *Radiology*, 1942, 39, 622-626.
11. SPEAR, F. G., and TANSLEY, KATHERINE. The action of neutrons on the developing rat retina. *Brit. J. Radiol.*, 1944, 17, 374-379.
12. STONE, R. S., LAWRENCE, J. H., and AEBERSOLD, P. C. Preliminary report on the use of fast neutrons in the treatment of malignant disease. *Radiology*, 1940, 35, 322-327.
13. STONE, R. S., and LARKIN, J. C., JR. Treatment of cancer with fast neutrons. *Radiology*, 1942, 39, 608-620.
14. ZIRKLE, R. E. Personal communication.
15. ZIRKLE, R. E., and LAMPE, I. Differences in the relative action of neutrons and roentgen rays on closely related tissues. *AM. J. ROENTGENOL. & RAD. THERAPY*, 1938, 39, 613-627.



FIG. 2



FIG. 1

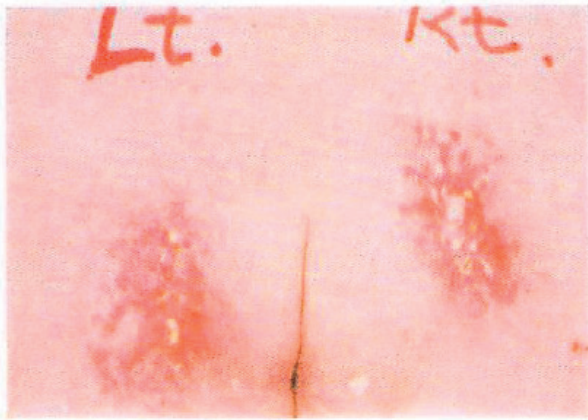


FIG. 4



FIG. 3

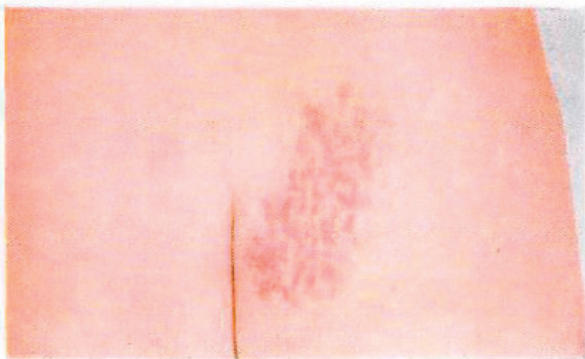


FIG. 6



FIG. 5

図1. 急性反応. 治療開始38日後. 対向側面2門, 毎週3回照射, 48日間の総線量各門500n. 痂皮が黒く見えるのはタンニン酸を塗布したため.

図2. 慢性反応. 治療5年後. 図1と同じ症例. 斑状の萎縮性皮膚, 皮下脂肪織の消失, 癍痕部の収縮が認められる.

図3. 慢性反応. 治療3年後. 24日間の総線量673n. 斑状の萎縮性皮膚. 1インチ以上開口することが難しかった.

図4. 慢性反応. 治療5年後. 29日間で各照射野に500n照射. 左臀部に潰瘍. その後右側の癍痕の中央部が崩壊した. 組織の収縮, 毛細血管拡張, 萎縮性皮膚が認められる. 触診上, 筋肉内まで硬結を触れた.

図5. 慢性反応. 治療3年4ヵ月後. 15日間で各照射野に400n照射. 萎縮性皮膚, 毛細血管拡張, 中心部の収縮と以前には認められなかった陥凹が認められる.

図6. 慢性反応. 4ヵ月後. 200kV X線治療1年半後. 33日間で各照射野に4,283r (皮膚線量)を照射. 図4, 5と比較して, 皮膚自体は萎縮性で毛細血管拡張が認められるが, 皮下脂肪織が保たれているため収縮や陥凹はほとんどない. 触診上, 皮膚は硬いが, 筋束には固定していない.