

Title	速中性子線治療の臨床評価
Author(s)	恒元, 博
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(9), p. 823-847
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15172
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

宿題報告

速中性子線治療の臨床評価

放医研臨床研究部

恒 元 博

(昭和57年 5 月 26 日 受付)

Clinical evaluation of fast neutron therapy

Hiroshi Tsunemoto

Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences

Research Code No.: 600.2, 603.2, 604.2, 605.2, 611.2

Key Words: Fast neutron therapy, High LET radiations,
Particle radiation therapy

Fast neutron therapy has been advocated by the radiobiological features of high LET radiation, i.e. low oxygen enhancement ratio and reduced repair capability of the irradiated cells. Whereas, it is also known that the potentially lethal damage of the cells irradiated during Go stage will be enhanced when high LET radiation is applied. Hence, it follows that the tumors with hypoxic cells or those characterized by the rapid repair from the radiation damage may be more effectively controlled by applying fast neutrons than use of photon beams, but that the complication of the normal tissues following fast neutron therapy will be more marked.

In this clinical trial, the indication for fast neutron therapy and the complication following fast neutron irradiation were mainly studied.

During the period from November, 1975, to December, 1980, 679 patients with locally advanced and radioresistant cancers were treated by fast neutrons which was produced by bombarding a thick Beryllium target with 30 MeV neutrons.

The results of clinical trials with 30 MeV (d-Be) neutrons suggest that high LET radiation can more effectively contribute to improve cure rate of cancers compared with the conventional radiations. The results suggest also that normal tissues can well tolerate fast neutrons if the treatment schedules applied are appropriate. With regard to local control of the tumor, carcinoma of the larynx and the esophagus, Pancoast' tumor of the lung and osteosarcoma were considered suitable for the applications of fast neutron therapy. For advanced carcinoma of the uterine cervix and the tongue, the brachytherapy was necessarily applied, because the tumors were considered to be hardly controlled by the external radiation therapy alone even when the fast neutron beam become available. On the other hand, further studies are necessary to evaluate the effect of fast neutrons for glioblastoma multiforme, especially with regard to the treatment policies and the complications. When the tumor cells spread superficially into the skin, it is suggested that malignant melanoma could be controlled by fast neutron beam alone, while combination with surgery is indispensable to manage such radioresistant tumor when the cells infiltrated deeply into the subcutaneous tissues. It is concluded that the usefulness of high LET radiations in radiation therapy can be enhanced more definitely, if high LET radiations with better depth dose distribution become available.

目次

I 緒言

II 速中性子線治療に関する基礎研究

1. 物理学的研究
2. 生物学的研究
3. 速中性子線量と生物効果の相互比較

III 速中性子線治療に関する臨床的研究

1. 治療方法
2. 治療成績

(1) 頭頸部癌	(5) 骨肉腫
(2) 肺癌	(6) 脳腫瘍
(3) 食道癌	(7) 悪性黒色腫
(4) 子宮癌	(8) その他
3. 皮膚の耐容線量

IV 考察

V 結論

I. 緒言

世界ではじめての速中性子線治療は1938年から1943年にかけて試みられ、250名の進行癌患者が治療を受けた。しかし、この中で長期生存した患者17名を追跡調査した結果、照射野に含まれた皮膚、軟部組織の放射線損傷が予想に反して強く治療を継続することは不可能と判断されこの意欲的な試みは中断された¹⁾。しかし、その後の再調査によって、組織には耐容線量を越えた大きな速中性子線量が照射されたことが分り、さらに、速中性子線を分割照射した時は比較生物効果 relative biological effectiveness (RBE) の値が大きくなる事実を欠いた条件のもとに従来どおりの方針で治療が行なわれたために重大な放射線損傷を招く結果となったことが明らかになった²⁾。そして、新たに英国の Hammersmith 病院には医用サイクロトロンが導入され、速中性子線の癌治療に及ぼす効果が再び基礎的に研究されることになり、速中性子線は従来の放射線よりも酸素効果 Oxygen enhancement ratio (OER) が低く、細胞の亜致死障害 Sub lethal damage からの回復を抑制する特徴のあることが指摘された³⁾。すなわち、速中性子線の OER の値は1.6、X線では2.8となり、速中性子線の gain factor は1.6と推定され⁴⁾、癌の中に1%の無酸素細胞 anoxic cell が存在した場

合にはX線治療の1.7倍の効果が期待された⁵⁾。しかし、正常組織に与える影響に関しては速中性子線治療によるメリットは期待できない。速中性子線を照射した時の細胞生存率曲線の肩は小さく、放射線治療に常用されている1 fraction 当たり200 rad の線量で分割照射を行った場合の RBE 値の上昇には十分配慮する必要があり、潜在的致死障害 Potentially lethal damage (PLD) にも重大な関心が配われなければならない。Go 期の細胞の潜在的致死障害の回復は、速中性子線照射によって著しく抑制される事実があるので、正常組織に対する速中性子線の影響を強めるおそれがある。さらに速中性子線は slow repair を著しく抑制する。Slow repair は亜致死障害の回復が比較的短時間に経過する現象であるのに対して肺の様に成長が極めて遅い組織に長時間にわたって観察される⁶⁾。しかし、一方では200rad 以下の線量で速中性子線を分割照射しても、皮膚の晩期反応の程度には差はないことを示す報告もあるが⁷⁾、速中性子線の脂肪組織における吸収はX線よりも14%も多いので、皮下組織に与える影響は大きくなると予測する方が無理がない⁸⁾。

これらの基礎研究結果を総合して、速中性子線のメリットが期待できるのは、

1. 低酸素細胞が多く含まれた腫瘍
2. 再酸素化 reoxygenation が困難な腫瘍⁹⁾
3. 増殖の遅い腫瘍¹⁰⁾

であろう。しかし、すべての腫瘍に共通する事実として速中性子線で治療した場合に、治療効果のバラツキが少なくなる傾向が指摘される。すなわち、細胞分裂周期の中で放射線感受性が低くなるS期に速中性子線は有効に作用し、放射線受性の変動はX線を照射した場合の約1/2になることを示す研究があり¹¹⁾、速中性子線治療のメリットは平均して現われる治療効果の上に1, 2, 3の生物効果が上積みされるところにあると考えられる。

速中性子線治療臨床トリアルはこれらの事実を臨床成績によって確認する研究である。

速中性子線治療は1966年に Hammersmith 病院

において中断後はじめて再開され、1972年10月に M.D. Anderson 病院を嚆矢として米国における速中性子線治療臨床トライアルが日の目を見た²⁾。

日本における速中性子線治療の臨床トライアルは van de Graaff generator による 2.8 MeV $d \rightarrow Be$ 中性子線を用いて 1967 年から放射線医学総合研究所において開始され、1975 年 9 月までに表在性腫瘍を持つ患者 36 名が治療を受けた。この臨床トライアルの成果の中で悪性黒色腫には低エネルギー速中性子線に対して優れた感受性を示すグループのあることが注目された¹³⁾¹⁴⁾。日本における本格的な速中性子線治療臨床トライアルは放射線医学総合研究所（放医研）、及び東京大学医科学研究所（医科研）に医用サイクロトロンが導入され、放医研では 1975 年 11 月から 30 MeV $d \rightarrow Be$ 中性子線を用いて、医科研では 14 MeV $d \rightarrow Be$ 中性子線を用いて 1976 年 11 月から、それぞれ開始されることとなった。

放医研の中には速中性子線治療を開始するに当たり「速中性子線治療研究委員会」が設置され、治療適応の決定、治療効果の判定など研究を進めるために必要な責任態勢が整備された。

本研究の目的は、

1. 速中性子線治療の適応を明確にすること。
2. 速中性子線治療技術を確立すること。
3. 高 LET 放射線治療の将来を予測することに置かれている。

II. 速中性子線治療に関する基礎的研究

速中性子線治療をすすめるに当たり、近代的な放射線治療に対応できる速中性子線の線量分布と出力が保障できる加速器を導入し、垂直ビームを用いて治療を実施するとの基本方針が定められた。具体的には ^{60}Co γ 線治療に匹敵する深部線量と 50 rad (n, γ)/min. の線量率を持ち速中性子線治療が可能な加速器としてトムソン CFS 社（フランス）製のサイクロトロンが昭和 49 年 3 月に放医研に設置された。この医用サイクロトロンの仕様は Table 1 に示すとおりであるが、この加速器は速中性子線治療の共に短寿命ラジオアイソトープを生産し、それを診断に利用する研究にも

Table 1 Characteristics of isochronous cyclotron installed at NIRS.

Particles	Energy
Proton	6—100 MeV
Deuteron	12— 43 MeV
Helium—3	18—100 MeV
Helium—4	24— 86 MeV

役立てられることになった。加速器を選択するに当たり、ニュートロンジェネレーターも選考の対象になったが、深部線量と線量率は共に速中性子線治療臨床トライアルの要求を満たすことが困難であると判定され導入の対象から外された。

1. 物理学的研究

(1) 速中性子線治療用コリメーターと線量分布

物理学的研究の中で最も重要な課題は速中性子線治療用コリメーターの設計であった。現在、診療用高エネルギー放射線発生装置が具備する条件として、利用線錐をはずれた位置における線量は、利用線錐の 1,000 分の 1 以下とする様に定められているが、速中性子線などの粒子線発生装置については明確な規定はない¹⁵⁾。Hammersmith 病院において使用されていた 16 MeV $d \rightarrow Be$ 中性子線治療用コリメーターの場合、線錐外の線量は利用線錐の 2% に近く¹⁶⁾、少なくともそれ以上の遮蔽性能を有するコリメーターを設計することが必要条件となった。

速中性子線を遮蔽する材料としてはベネレックス（圧縮木材で、密度 1.4 g/cm³）、並びに純度の高い鉄材が用いられた。すなわち、Fig. 1 に示す様にベリリウムターゲットに接する部位にはベネレックスが一次遮蔽材として利用され、不整形照射野用の二次遮蔽材として左右 8 枚の鉄製の板が遠隔操作が可能な機能のもとに装着された。本コリメーターの遮蔽効果は SSD 200 cm, 11.4 × 11.4 cm の照射野の場合、利用線錐外の線量は、2 ~ 3.5% となり、所期の設計目標を十分に満し、米国海軍研究所 (NRL) の 35 MeV $d \rightarrow Be$ 中性子線治療コリメーターと比較しても遜色のない性能を有することが明らかになった¹⁷⁾¹⁸⁾。さらにター

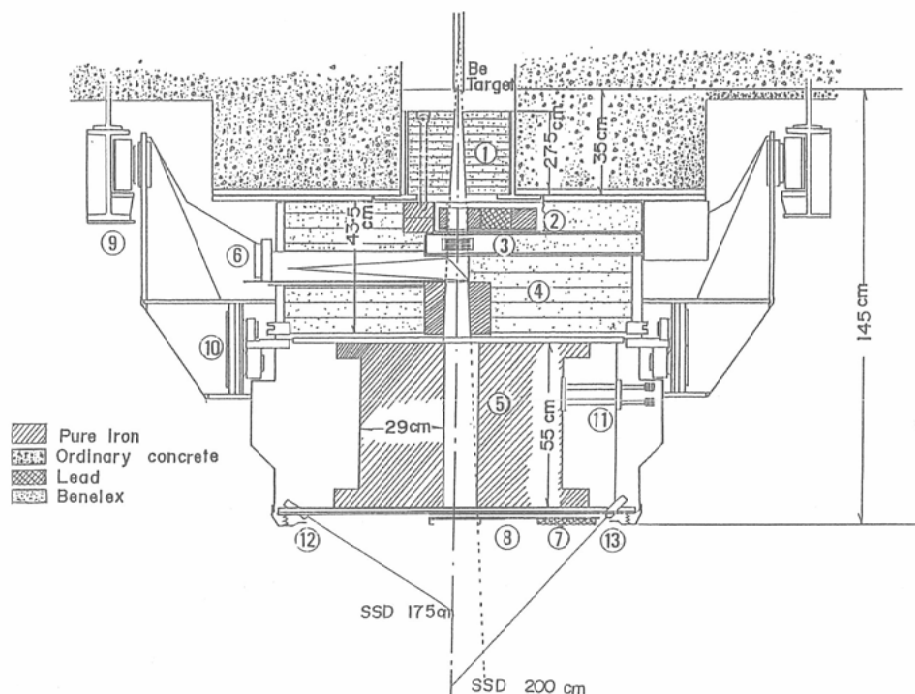


Fig. 1 Schematic drawing of collimator and its shielding.

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 ion leaves which are usually motor driven.
6. Field illumination lampsystem.
7. Second gamma-ray shutter.
8. Opening window for neutron beams.
9. Gantry.
10. Turning gear. This provides to rotate collimator system around beam axis.
11. Motor driving system of multi-leaves collimator.
12. Lamp for source-skin distance indicator, (SSD=175cm).
13. Lamp for source-skin distance indicator (SSD=200cm).

ゲット直下並びにコリメーターの底部にそれぞれ遮蔽用のシャッターを装着し、技術者の放射線防護に十分配慮した結果、照射直後にコリメーターに近づいて作業を行った場合においても技術者の被曝はほとんどゼロに近いものとなった¹⁰⁾。

本コリメーターによって得られる速中性子線の線量分布も計画どおりの値となった。すなわち、速中性子線のビルドアップは組織等価ファントムの4~6mm 深さにおいて最大となり (Fig. 2),

SSD 175cm, 照射野10×10cm の線量分布は SSD 80cm, 照射野10×10cm の条件で測定された ⁶⁰Co γ線の分布に匹敵することが確認されたが、ビームの軸に直交する方向で測定した低線量域の線量分布はやや拡る傾向である (Fig. 3)。速中性子線の主ブーム中に混在するγ線の量は全組織吸収線量の最大値に対して約3%であった⁹⁾。速中性子線の臨床トライアルには30MeV に加速され30μA の出力を持つ重陽子を持つ厚いベリリウムターゲット

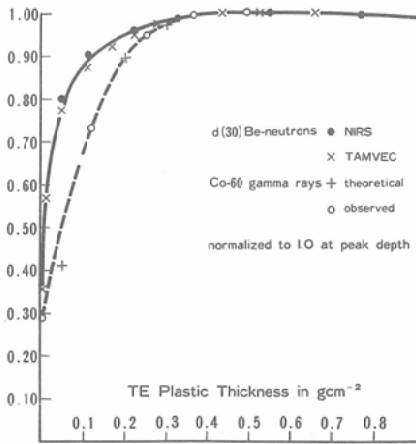


Fig. 2 Dose build-up curve of the fast neutrons, 30MeV (d-Be), in a tissue equivalent (TE) plastic phantom.

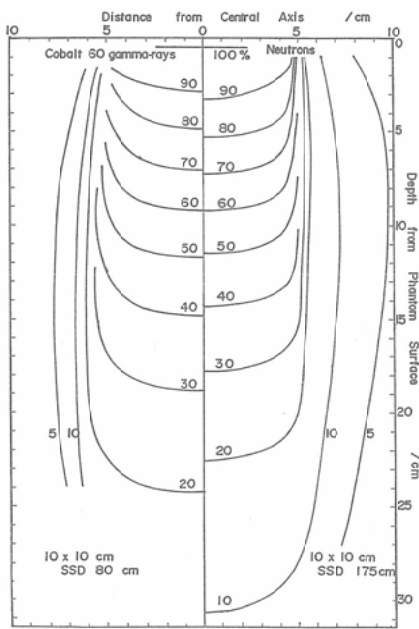


Fig. 3 Isodose curves for fast neutrons, 30MeV (d-Be), at SSD 175cm, and for Co-60 gamma-rays at SSD 80cm, measured with 10x10cm fields

(2) 速中性子線の LET 分布

臨床トリアルに用いられた30MeV (d→Be) 中性子線の線エネルギー賦与 linear energy transfer (LET) の頻度分布 \bar{Y}_F 及び吸収線量分布 \bar{Y}_D は Table 2 に示す通りである。 \bar{Y}_F は組織に照射されたエネルギー γ の放射線によって賦与される線エネルギーの平均頻度分布を示すので、デルタ線等の二次放射線の寄与が含まれる吸収線量の平均分布 \bar{Y}_D の方が大きな値となる¹⁶⁾。速中性子線の LET 値は重陽子のエネルギーによって変わり、速中性子線のエネルギーが大きくなるにつれて \bar{Y}_F の値が小さくなる反面、吸収線量 \bar{Y}_D の値が大きくなるのは、線量吸収に寄与するエネルギースペクトルの巾が広がるからである²⁰⁾。

Table 2 Linear energy transfer (LET) of neutrons produced by Be (d, n) B reaction (in air).

Deuteron Energy (MeV)	\bar{Y}_F (KeV/ μ)	\bar{Y}_D (KeV/ μ)
16	8.9	43.7
22.5	6.3	44.8
26	5.5	44.4
30	6.2	50.9
35	5.2	53.1

放医研の臨床トリアルに用いられた30MeV (d-Be) 中性子線の LET 分布は \bar{Y}_F 6.2keV/ μ , \bar{Y}_D 50.9KeV/ μ であった。

速中性子線の LET は組織の深さによっても変わる。30MeV (d→Be) 中性子線の LET \bar{Y}_F 値は in air で6.2MeV/ μ であり、10cm 深さのファントム中では4.1MeV/ μ となり減弱したが、それは速中性子線の低 LET 部分が相対的に増え

Table 3 Linear energy transfer (LET) of neutrons produced by Be (d, n) B reaction (in phantom).

Deuteron Energy; 30MeV		
Depth in phantom (cm)	\bar{Y}_F (KeV/ μ)	\bar{Y}_D (KeV/ μ)
0	5.4	48.2
5	4.4	42.3
10	4.1	42.5
In air	6.2	50.9

に衝突させ、Be (d, n) B 反応によって得られる速中性子線が用いられたが、組織等価ファントム中で測定された線量率は SSD 200cm, 照射野 11.4x11.4cm の条件で46rad/min (0.46 Gy/min) であった。

るためと考えられる (Table 3). この事実は組織の表面と深部における速中性子線の生物効果に差があることを意味するが, Hela S₃ 細胞に対する効果を200KV X線と比較して求めた速中性子線の RBE 値はファントームの表面と10cm 深部でそれぞれ1.57, 2.03となり深さに応じた変動と言いがたく, 臨床的に大きな影響はないものと考えられた²¹⁾. しかし, 放射線の治療効果は線量に10%以上の開きがあると臨床的にも確認可能であり, 組織中における速中性子線の RBE の相異が臨床に影響するか否かの評価は精密な臨床トライアルの結果によってのみ明らかになるであろう.

一方, 速中性子線のエネルギー賦与を放射線防護の立場から検討したのが Table 4 である. ここにはコリメーターの遮蔽材として用いた鉄, 及びベネレックスを透過した速中性子線の LET 分布 \overline{yD} と線質係数Qの値が示される. 30MeV (d→Be) 中性子線の漏洩線量について測定した線質係数は7であり, 速中性子線のエネルギーが低い場合には未だ高 LET 部分が多く, 線質係数が大きい値をとるものと考えられる²²⁾.

Table 4 Microdosimetric quantities and average quality factors for leakage radiations through collimator materials measured during fast neutron irradiation.

Ed (MeV)	Material	\overline{yD} (keV/ μ)	\overline{Q}
22.5	Iron	63.5	8.1
	Benelex	58.2	7.3
26	Iron	51.0	7.9
	Benelex	49.8	6.8
30	Iron	52.2	7.3
	Benelex	50.6	7.2
35	Iron	44.9	4.9
	Benelex	49.3	5.2

(3) 不均質物質よる速中性子線の減弱

速中性子線は水よりも脂肪組織に吸収される率が高く, 骨組織の吸収は低い. 筋組織における⁶⁰Co γ 線の吸収を1.0とした場合, 速中性子線は脂肪組織の中で, その1.13倍に相当する吸収をうけるのです. 皮下組織の晩発障害の程度が注目さ

れている. 一方, 速中性子線が受ける骨の吸収は⁶⁰Co- γ 線の0.62~0.73となる²⁰⁾.

肺は典型的な slow growing tissue であるが, 肺組織における速中性子線の線量吸収の補正には TAR 法²³⁾がそのまま適用できることが確かめられた (Fig. 4). Tissue equivalent plastic material²⁴⁾を粉碎して得られた 1mm ϕ の細粒を固めた物質によって密度が0.3に相当する肺ファントームを作製し, 組織等価物質中に肺ファントームを装着した条件のもとでの測定値は, TAR 法で予測した値に極めて良く一致することが分かった²⁵⁾. すなわち, CT によって肺の断面像における target volume の診断が確定すれば, その周囲における速中性子線の吸収線量を正しく評価できることが示されている.

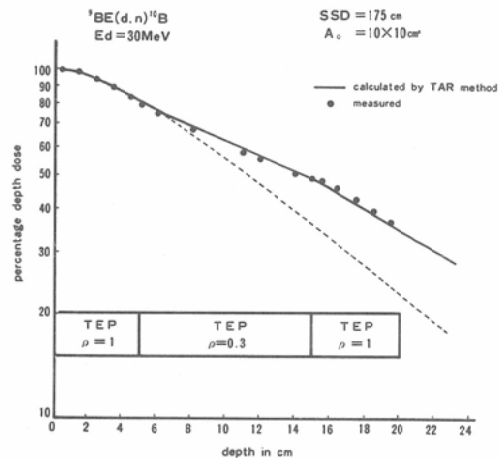


Fig. 4 Comparison of the measured and calculated values of central axis depth doses for 30 MeV (d-Be) neutrons in the lung phantom.

30MeV (d→Be) 中性子線の骨, 脂肪組織における吸収線量に関する実験は現在継続中である.

(4) 速中性子線治療における線量測定

Fig. 1 に示したとおり治療用コリメーターには二系統のモニター系が使用されている. 主モニターは平行平板型の線量計であり, target より約 50cm の位置に, さらに current integrator を補助モニターとして target の直上に装置し, 重陽子の電流を積算する方式によって治療線量はモニターされた. 速中性子線治療を実施するに先立っ

て毎日、対電離箱を用いて線量は測定され、モニター系は点検された²⁶⁾。

最近の測定結果によると、±1.0%以下の日差変動のもとに速中性子線はモニターされていることが示されている (Fig. 5)。

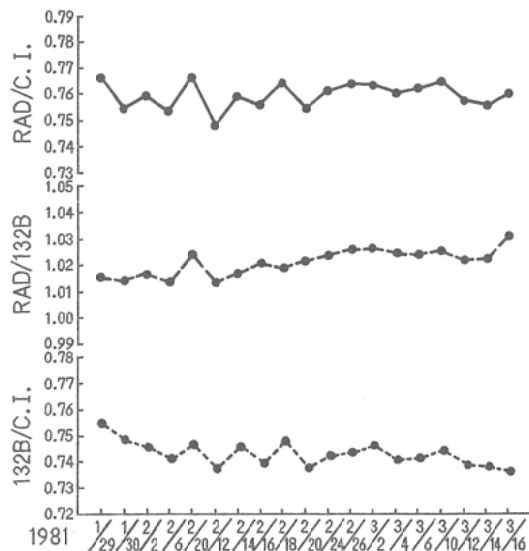


Fig.5 Results of calibration of the fast neutron doses, showing that the fluctuation of the daily doses was estimated less than ±0.1%.

2. 生物学的研究

速中性子線治療臨床トライアルが開始されるのに先立って速中性子線の酸素効果, 放射線損傷からの回復, 比較生物効果等の他に治療技術の上で重要な課題となっている mixed schedule に関する生物学的研究が実施された。

1) 酸素効果 (OER)

200kV X線, 2.8MeV (d→Be) 中性子線 (mean energy 2.0MeV), 及び 30MeV (d→Be) 中性子線について求められた OER の値は Table 5 に示すとおりである。200kV X線の OER は in vitro 及び in vivo 系について各々2.0~3.0の間に分布しているが, Burkitt lymphoma 細胞についてのみかなり低い値となった^{27)~29)}。

すなわち, Burkitt lymphoma はX線に対しても良好な感受性を示すものと考えられる。一方, 速中性子線の OER の値はX線よりも低く, さらに2.8MeV (d→Be) 中性子線の OER 値は30 MeV (d→Be) 中性子線よりもさらに低くなる傾向が示されている^{30)~32)}。

2) 放射線損傷の回復

30MeV (d→Be) 中性子線を照射した細胞の亜致死障害 Sublethal damage の回復 (SLDR) は, HeLa S3 細胞, 及び人由来の Oat cell carcinoma 細胞(OAT-1975)³³⁾, 並びに human kidney T₁ cell³⁴⁾ について何れも著しく抑制される傾向が認められた。

しかし, 潜在的致死障害 Potentially lethal damage の回復 (PLDR) は, 速中性子線を照射した場合に C₃H マウスの扁平上皮癌 NR-S1ではほぼ完全に抑制されるのに反して, OAT-1975細胞の場合には抑制されることはない³¹⁾³³⁾ (Table 6)。

潜在的致死障害は細胞が生存する環境因子の影響を受け易い現象なので, 照射された個々の細胞

Table 5 Oxygen enhancement ratio (OER) for x-rays or fast neutrons (NIRS).

Biological system	Energy	Observation end point	OER	Investigators
HeLa S3 cells (in vitro)	200kV	Cell survival (Do)	2.6— 2.9	Ohara & Inadd (1974)
HeLa S3 cells (")	"	" (Do)(10 ⁻¹)	2.1, 1.94	Inada et al. (1977)
Burkitt lymph. (")	"	" " "	1.16, 1.33	
HMV-1 cells (")	"	" " "	2.94, 2.26	
Mouse B-16 melanoma tumor	"	TCD 50	1.9	Koike et al. (1975)
Fish eggs (Oryzias)		Hatchability (HD 50)	2.4	Etoh et al. (1977)
Fish eggs (Oryzias)	2 MeV	Hatchability (HD 50)	1.4	Etoh et al. (1977)
NR-S1 tumor cells (in vivo)	30 MeV	Cell survival (10 ⁻¹ %)	1.7	Urann & Koike (1979)
HeLa S3 cells (in vivo)	30 MeV	Cell survivals (Do)	1.79	Ohara et al. (1979)

Table 6 Effect of 30 MeV (d-Be) neutrons on cellular repair.

Biological system	Neutron doses end point	Effect (Inhibition)	Investigators
HeLa S3 cells	3.75+3.75 (Gy) Cell survivals (SLDR)	50%	Ohara et al. (1979)
OAT-1975 cells	2.0 +2.0 (Gy) " (SLDR)	75%	Ohar " (1977)
Human kidney T1 cells	1.05+1.05 (Gy) Cell survivals (SLDR)	100%	Raymond, U. et al. (1979)
"	1.44+1.44 (Gy) " (")	100%	"
NR-S1 mouse tumor	13.3 (Gy) TD50 (PLDR)	100%	Urano & Koike (1979)
OAT-1975 cells	10.0 (Gy) Cell survivals (PLDR)	No inhibition	Ohara et al. (5178)

Table 7 RBE values of 30 MeV (d-Be) neutrons relative to x-rays.

Biological system	End point	RBE	Investigator
L-5178 Y cells	Cell survival (Do)	1.33	Watanabe (1977)
P3HR-1 Burkitt Lymphoma	"	2.12	Inada (1977)
HMV-1 Human Melanoma	"	2.5	
HeLa S3 Cells	"	2.0	Ohara (1979)
NR-S1 Mouse Squamous Tumor	Cell survival (10%)	2.0 (Oxic)	Urano (1979)
	"	1.9 (Hypoxic)	
	Tumor growth delay	4.2—2.2	
Skin Rection	Eearly effect	1.72	Tsunemoto (1978)
	Late effect	1.68	

の特徴に依存する傾向があり、並致死障害の回復の場合よりもその発現過程に複雑な因子がからむのであろう。

3) 比較生物効果比 (RBE)

Table 7 には200kV X線を対象にして求めた30MeV (d→Be) 中性子線の RBE の値が示される。Do の値を指標とした場合、L-5178Y cell が1.33の値を示したのを除きその値はすべて2.0を上廻る結果となっている²⁸⁾³²⁾³⁵⁾。

さらに、マウスの NR-S4扁平上皮癌を用いた場合、in air、及び hypoxic 条件下の RBE 値はそれぞれ2.0と1.9となるが growth delay 条件の速中性子線の RBE は4.2~2.2となるので速中性子線の治療効果は大きくなると予測される³¹⁾。

一方、速中性子線による皮膚反応の RBE を C₃H マウスについて求めると、早期反応（照射後1カ月以内の反応）、及び晩期反応（照射後1カ月より10カ月に経過する反応）についてそれぞれ1.72、1.68となり、晩期反応の RBE の値が早期反応の値を上廻る結果とはなっていない³⁰⁾。マウスの皮下組織の脂肪は人間並びに大型動物と比

較して少いことも、速中性子線による皮膚晩期反応の RBE を低くする原因となつたと考えている。しかし、この事実はまた治療の計画が適切であれば正常組織損傷を最小限度に止め得ることを示している。

4) Mixed schedule に関する実験

速中性子線治療には、速中性子線単独治療の他に、標準的治療スケジュールにおける月曜、金曜日の 2fraction を速中性子線照射に置き換える mixed schedule が速中性子線の boost 治療と共に重要な線量配分の1つとして用いられている。しかし、mixed schedule を適用した場合の腫瘍制御効果を明確に裏付ける基礎研究が現在のところ少ない。安藤³⁷⁾が C₃H/He マウスの線維肉種を用いて mixed schedule に関する実験を行ったが、その結果の概要は以下のとおりである。

Fig. 6 は速中性子線、並びに ⁶⁰Co γ線を1回照射した場合、及び24時間間隔で5回分割照射した際に観察された腫瘍治癒確率と線量との関係を示している。速中性子線とX線をそれぞれ1回照射した場合の線量効果曲線の傾きは同じであり、

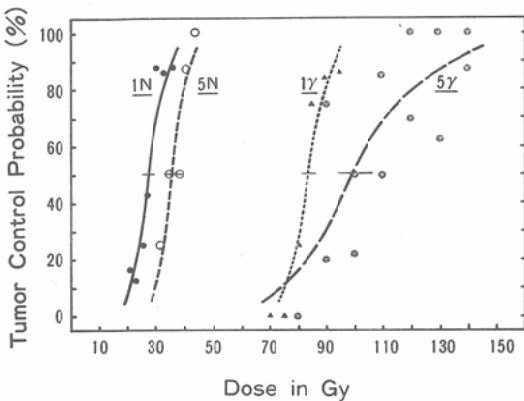


Fig. 6 Dose response curves for tumor control probability of a murine fibrosarcoma (NFSA) irradiated with either 30MeV (d-Be) neutrons or γ -rays, single doses or five fractionation scheme.

50%治癒確率を指標とした際の速中性子線のRBEの値は3.0となった。しかし、速中性子線を5回分割照射した時の線量効果曲線の傾斜は1回照射の場合と変わらないが、 γ 線を同じく5回分割した場合には曲線の傾斜は緩かになり、1回照射の時よりも明らかに腫瘍制御効果は低下することのほかに実験値のばらつきも大きくなった。5分割照射をした時の速中性子線のRBEを同様に50%腫瘍治癒確率を指標として推定するとその値は3.0となった。

Fig. 7には臨床トライアルにおけるスケジュールと同様に、月曜日と金曜日に速中性子線を、その間の3日間は γ 線を照射した際の腫瘍治癒確率と線量との関係が示されている。太い破線で示した曲線 (expected) は、RBEの値を基準にして予測される mixed schedule の線量効果を示しているが、実験値は (observed) 予測した効果と極めて良く一致していることが分かる。さらに γ 線を5回分割照射した時に注目された実験値のバラツキは mixed schedule によって著しく改善できることも分った。

この実験によって、24時間に設定した時間間隔の計画のもとで mixed schedule 照射を行った場合、速中性子線の効果は additive であるが、 γ 線単独照射の場合よりも線量効果関係が改善され、

照射効果はより確実になると予測できた。

すでに、mixed schedule の場合に放射線損傷の回復に十分な時間をとって速中性子線を照射すると、その効果はX線と同様に additive であることが確められている³⁸⁾³⁹⁾。一方、mixed schedule によって治療効果比が改善されることが指摘されているが⁴⁰⁾、速中性子線照射に引き続き γ 線を照射することによって正常組織、特にGO細胞の潜在的致死障害回復の capacity が残されることになり、mixed schedule によって治療効果比が改善される利点に連るものと考えられる。

Fig. 8には細い矢印の放射線損傷と太い矢印で示した局所制御とが示されているが、速中性子線単独照射によって増幅されることが懸念されている放射線損傷を減少させ、治療効果比を向上させようとするのが mixed schedule を採用する理論的な根拠となっている。

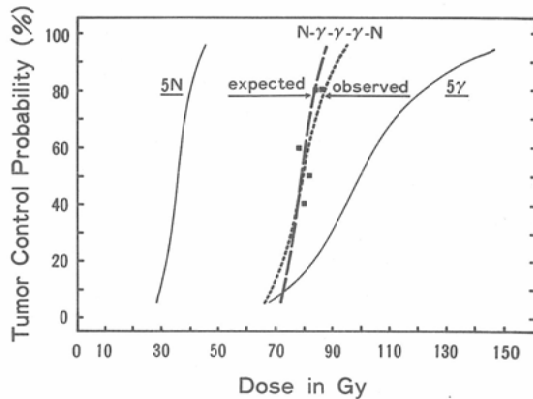


Fig. 7 Tumor control probability of a murine fibrosarcoma (NFSA) irradiated with the mixed schedule of fast neutrons. Solid lines (5D, 5 γ) were taken from the previous experiments shown in Fig. 6.

さらに、速中性子線による亜致死障害が回復する前にX線を照射する方法による mixed schedule 法も考えられるが、正常組織の損傷を伴う危険も予測されるので基礎研究により裏付けることが必要であろう。

3. 速中性子線量と生物効果の相互比較

速中性子線治療は、その他の粒子線治療と共に

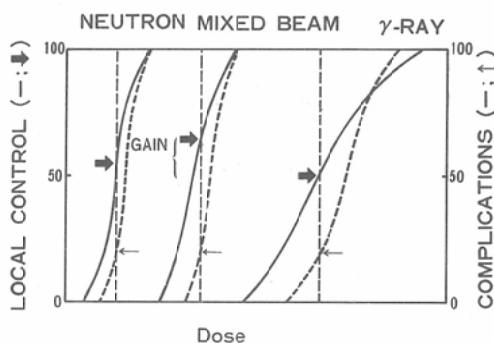


Fig. 8 Schematic illustration of the gain for the mixed schedule compared with gamma-rays. Solid lines and dotted lines indicate local control of the tumor and complications, respectively.

世界的なプロジェクト研究となっているが、臨床トライアルに用いられている粒子線のエネルギーがそれぞれ異っているので線量と生物効果の評価を統一した上で治療成績を国際比較しなければならない。U.S.-Japan Cooperative Cancer Research Programの一環として、速中性子線と陽子線の線量と生物効果は日本と米国の粒子線治療施設との間でそれぞれ国際比較された。

速中性子線量に関しては日本と米国の間で±1.5%の精度で正確に測定されていることが確かめられた⁴²⁾。

速中性子線量が相互比較されたのに引きつづき生物効果が *in vitro* 培養細胞系 (Chinese hamster, V79 cell in culture, CHO cell in culture), 並びにマウスの皮膚反応, 小腸 crypt cell の生存率, 睪丸の重量減少, 及び DNA 量の変動を指標にして相互比較された。30MeV (d→Be) 中性子線の RBE は, 東大, 医科研 (16MeVd→Be), ワシントン大学 (22MeVd→Be), 米国海軍研究所 1NRL (35MeVd→Be) よりもそれぞれ23~31%, 8~16%, 2%低く, M.D. アンダーソン病院 (50MeVd→Be) 及び Fermilab (66MeVd→Be) よりもそれぞれ3~11%, 4~8%大きい値を示すことが分った。さらに多段式のコリメーターが用いられている放医研の速中性子線の RBE が30MeVの重陽子を加速して得られるのにも拘らず, 35MeV重陽子を用いている NRL の速中性子線ビ

ームよりも約20%低い値であることが注目されている⁴³⁾。

70MeV陽子線による臨床トライアルが昭和54年10月に開始されたが, 陽子線の線量は米国, ハーバード大学の160MeV陽子線との間で±1%の精度で測定され, 生物効果も極めて良く一致していることが確かめられた⁴⁴⁾。

III. 速中性子線治療に関する臨床的研究

速中性子線治療を開始するのに先立って, 「放医研速中性子線治療研究委員会」が設置され, 速中性子線治療を実施するために必要な責任体制が成立した⁴⁵⁾。この委員会には放射線治療医の他に放射線治療に関連する物理, 生物, 病理学の専門家の参加が求められ, 速中性子線の治療方針, 並びに治療技術について討議を行なうと共に, 治療成績を評価することになった。

速中性子線治療は委員会の定める基準にしたがって進められたが, 局所進行癌 locally advanced cancer並びに放射線抵抗性癌 radioresistant cancerが治療の対象に選ばれた。局所進行癌とは, 原発癌の制御率が低いために治療困難な癌を指している。

速中性子線治療は「速中性子線治療クリニカルトライアル要領」に従って実施された⁴⁶⁾。

1. 治療方法

速中性子線治療には3種類のスケジュールが用いられた。すなわち, 速中性子線単独治療 fast neutron only, 混合照射 mixed schedule, 速中性子線によるブースト治療 fast neutron boost がそれぞれ腫瘍, 並びにその発生部位の特徴に応じて活用された (Table 8)。速中性子線単独治療の線量配分, 1,560rad (n, γ)/12 fractions/4weeks, は速中性子線治療臨床トライアルを進める場合の基本スケジュールであり, それは TDF (time dose and fractionation factor) の100に相当する線量である。

さらに, 治療効果と線量との関係を推定する方法として生物学的等価 TDF 法が採用された⁴⁷⁾。基礎研究³⁹⁾, 並びに臨床経験によって, 皮膚の耐容線量に関する速中性子線の RBE を1.8と定め,

Table 8 Treatment schedule for fast neutron therapy.

I : Fast neutron only:

- A) 130 rad×12 fractions/4 weeks
- B) 110 rad×15 fractions/5 weeks
- C) 90 rad×18 fractions/6 weeks

I : Mixed schedule:

	Mon:	Tue:	Wed:	Thu:	Fri.
Radiation	N	X	X	X	N
Dose	72	170	170	170	72
	(5 weeks or 6 weeks)				

III : Fast neutron boost:

- X-rays: 4,000-5,000 rad/4-5 weeks.
- Neutrons: 1,500 rad x-ray equivalent dose in 1.5-2 weeks (shrining field)

この値が生物学的等価 TDF 法における線量配分の基準となった (Table 9). ちなみに、速中性子線110rad を週3回照射するスケジュールが用いられた場合の RBE は3.1となり、72rad の速中性子線が週5日間照射されると、その RBE は3.37と推定された。

Table 9 Biologically equivalent TDF for use in fast neutron therapy.

X-ray Equivalent TDF for Neutrons (TDF_{(xeq)n}):

$$TDF_{(xeq)n} = 30.0 \sum_{i=1}^m TDF_{ni}$$

(Example)

Neutron dose (rad)	RBE
110 (3 fractions/week)	3.10
72 (5 fractions/week)	3.37

速中性子線が腫瘍、並びに正常組織に及ぼす効果、影響を記録し評価する方法として、5段階のスコアシステムが採用された⁴⁶⁾

正常組織の放射線反応を記録する基準は、

- 1) 反応なし、
- 2) 反応が認められるが医療を必要としない、
- 3) 一時的に医療が必要な反応、
- 4) 持続的な医療が必要な反応、
- 5) 回復不可能な反応。

であり、臓器、及び組織の特徴が十分加味されてそれぞれのスコア表が定められた。

腫瘍に対する効果は、以下の基準によって記録された。

- 1) Complete regression 腫瘍が完全に消失。
- 2) Incomplete regression 腫瘍が完全消失に近い。
- 3) 腫瘍が治療する前の大きさの1/2以下になった場合。
- 4) 腫瘍の縮小傾向が認められるが最初の大きさの1/2に達しない。
- 5) 治療にも拘らず腫瘍は増大している。

速中性子線治療の際には、治療室内に設置され、コリメーターと同じ幾可学的配置をもつシュミレーターとのX線撮影と、治療ビームとによる二重曝射フィルムによって照射野の確認と修正が行われた。

2. 治療成績

昭和50年11月より昭和55年12月までに679名の患者が30MeV (d→Be) 中性子線によって治療された。679名の患者中、新鮮症例は507名であり、それは全症例の74.6%に相当する (Table 10). Table 11には新鮮症例507名の腫瘍の発生部がそれぞれ示されているが、治療成績を評価するために必要な症例数には未だ達していない。

Table 10 Number of patients treated with 30 MeV (d-Be) neutrons: NIRS, November, 1975-December, 1980.

	Nor Patients
Previously Untreated Patients	507 (74.6%)
Patients with Recurrent Tumor	172
Total	679

速中性子線治療臨床トリアルの対象になった主要な臓器癌の治療成績は以下のとおりである。

- 1) 頭頸部癌
 - a) 喉頭癌

喉頭癌 T₁ 症例、並びに T₂ 症例の中でも臨床的に放射線感受性の低い症例を速中性子線治療の対象とし、臨床トリアルは癌研究所付属病院頭頸科等との密接な協力のもとに実施された。喉頭

Table 11 Distribution of the sites of tumor of the patients with previously untreated disease referred to clinical trial during November, 1975-December, 1980 (n: 507)

Site	No. Patients
Head and Neck	69
Parotid Gland	13
Fixed Lymph Node	19
Lung	47
Femal Gynecological Organ	113
Esophagus	67
Stomach	7
Prostate Gland	22
Urinary Bladder	11
Osteosarcoma	42
Melanoma	35
Soft Tissue	28
Brain	16
Skin	5
Others	13

(December, 1980)

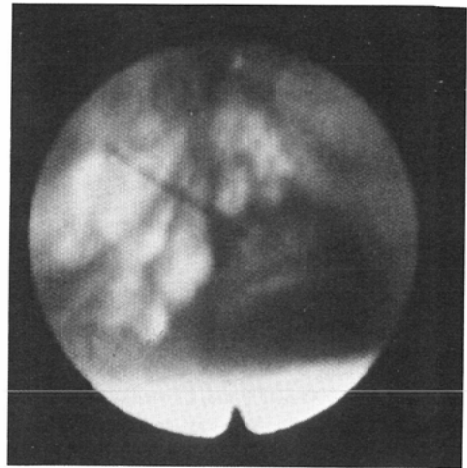
癌の治療はX線4,000rad/20 fractionations/4weeksの線量を照射した後に速中性子線を boost 照射し, target volume に TDF 110~120に相当する線量が与えられる方針のもとに行なわれた。速中性子線を boost 照射した後の腫瘍容積の減少は良好であった。Fig. 9 はその1例である。

Table 12は速中性子線, 並びにX線治療を行な

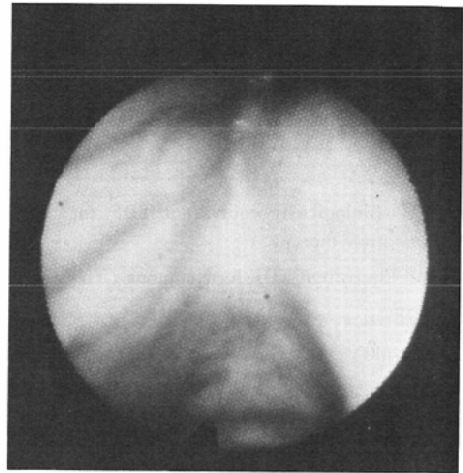
Table 12 Local control rates of carcinoma of the larynx treated with either fast neutron boost or xrays.

	X-rays	Fast Neutron Boost
Glottic	T 1 77/101=76.2%	1/1
	T 2 19/ 41=46.3	2/2
	T 3 5/ 34=14.7	0/1
	T 4 0/ 2 = 0	0
Supraglottic	T 1 8/ 16=50.0%	0
	T 2 23/ 47=48.9	2/2
	T 3 8/ 30=26.7	2/4
	T 4 5/ 24=20.8	1/2
Subglottic	T 3 0/ 6 = 0	

(Kamata, S., December, 1980)



A



B

Fig. 9 An example of the case suffering from carcinoma of the larynx treated with fast neutron boost. The fast neutrons were irradiated in addition to the target volume following 4,000 rad of x-rays. A: Before treatment, B: After treatment.

った後の喉頭癌の局所制御率である。T₂, T₃の喉頭上部癌症例に対する速中性子線の治療効果はX線等の従来の放射線による治療成績と比較しても劣ることはないが, 最終的な評価は今後の治療症例数の増加に待たなければならない。

一方, 頭頸部癌を放射線で治療した場合に残存癌, 又は再発癌を対象として実施される salvage

operation の意義は極めて大きく、手術に耐え得る組織の capacity が残されていることは速中性子線治療を進めるためにも大変重要である。実際に、速中性子線治療を行なった後に salvage operation を行なった喉頭癌症例の創傷治癒にはやや遅延する傾向が認められるものの、手術は不可能でなく、耐容線量を十分考慮して治療を行なえば速中性子線治療を行なった場合にも salvage operation は従来どおり活用できた。

b) 頸部転移リンパ節

頸部リンパ節転移癌 (N3) 15例中10例 (66%) が速中性子線治療によって局所制御され、速中性子線による期待どおりの効果が確認された⁴⁸⁾。

c) その他

進行舌癌症例 (T3) を対象として速中性子線治療を進めたが、手術、又は小線源による組織内照射を併用することが原発癌を根治に導くために必要であり、下咽頭癌についても従来の放射線治療を上廻る速中性子線治療の効果は現在のところ確認されていない。

その他の部位の頭頸部癌に関して、未だ速中性子線の治療症例数が少ないので治療効果の評価は今後へのこされている。

2) 肺癌

肺野型の腺癌、扁平上皮癌 (stage II~III)、並びにパンコースト型肺癌が速中性子線治療の対象になった。速中性子線治療を受けた新鮮肺癌症例23名について、治療終了後6カ月後に判定した局所制御率は14/23 (60%) となった。特にパンコースト型肺癌について速中性子線照射は著効があり、その局所制御率も7/9が示すとおり症状の緩解も良好である。速中性子線治療に引きつづく重篤な肺の合併症は3名の患者 (13%) にみとめられた (Table 13): すなわち出血2例 (再発癌の治療、並びに TDF 200に相当する線量が照射された症例の各1例)、並びに肺線維症に合併した肺炎の1例が3例の合併症の中に含まれている。しかし、これらの合併症は何れも治療の経過を反省することによって避け得る可能性が大きく、肺癌の速中性子線治療に関しては治療技術改善の努

Table 13 Local control of the tumor and complications observed in the patients suffering from carcinoma of the lung following fast neutron therapy.

	Local control	Complications*
Squamous CA	2/7	1/7
Adeno CA	5/7	2/7
Pancoast CA	7/9	0/9
Total	14/23 (60%)	3/23 (13%)

*Complications mean the life threatening disease. (Analyzed at 6 months after completion of therapy)

力を積み上げることが必要である。

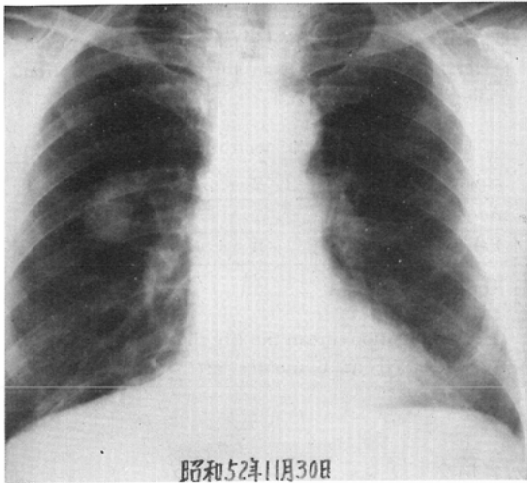
Fig. 10は速中性子線を boost 照射して著効が得られた肺野型腺癌の症例である。

3) 食道癌

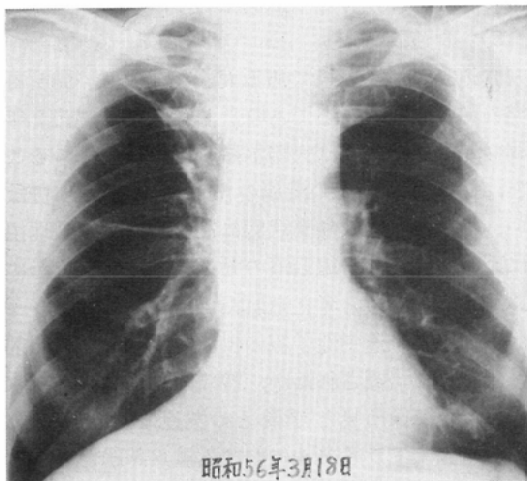
食道癌が予後不良である大きな理由は、局所再発の頻度が高いことであり、したがって、約2年間経過を観察すれば大略治療成績が予測できること、並びに食道癌の潰瘍の表面には感染が併ない、その組織は低酸素状態になっている等の理由によって速中性子線治療の効果を推定するためにふさわしい対象と考えられた。

食道癌は、速中性子線の根治照射と、術前照射とによって治療されたが、特に術前照射後に採取された組織像所見と予後との関連を追及することが本臨床トライアルにおける重点課題ともなった。

根治的速中性子線治療に関しては、Mixed schedule と速中性子線による boost 治療が用いられ、それぞれ TDF 100~110に相当する線量が target volume に照射された。Fig. 11に示す様に速中性子線治療を受けた食道癌患者の累積5年生存率は26%となり、従来の放射線治療を受けた症例の5.9%とは、その差は未だ有意ではないが速中性子線による治療成績向上に希望が持た。さらに、食道癌に対する放射線の効果を癌の容積を X線所見を基準にして Grade I から Grade Vまでの5段階の score に分けて判定することにし、速中性子線と従来の放射線治療成績を評価する



A

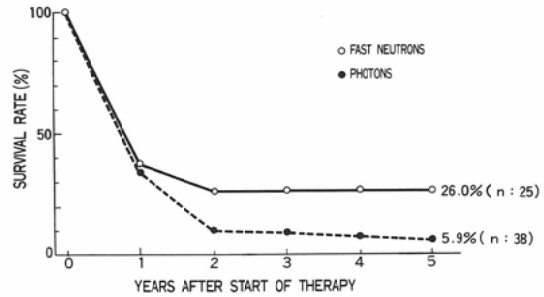


B

Fig. 10 A case of adenocarcinoma of the lung: The patient, 76 year old male, suffering from adenocarcinoma of the lung was treated with a total 5,580rd of x-rays in 30 fractions and with an additional 300 rad of fast neutrons in 3 fractions. The patient was quite well at May, 1982, following January, 1978. A: Before treatment, B: After treatment.

と、Table 14に示す様に Grade I, II に属する著効例は速中性子線治療を受けた群に多く、速中性子線は局所治療効果に寄与するところが大きい⁴⁹⁾。

一方、食道癌の病理組織学的深達度 ($a_0 \sim a_2$) と、放射線の効果 ($Ef_1 \sim Ef_3$) との関係による



(Ishikawa, T.: March, 1981)

Fig. 11 Cumulative survival rate of the patients suffering from carcinoma of the esophagus treated with either fast neutrons or photons.

Table 14 Effect of fast neutrons or photons on carcinoma of the esophagus classified by x-ray finding.

	Fast Neutrons (n : 25)	Photons (n : 38)
Grade I	10/25 (40.0%)	18/38 (47.4%)
Grade II	11/25 (44.0%)	7/38 (18.4%)
Grade II	4/25 (16.0%)	13/38 (34.2%)
Grade IV	— —	— —
Grade V	— —	— —

- Grade I : Complete regression,
- Grade II : Incomplete regression
- Grade II : Volume decreased,
- Grade IV : No change
- Grade V : Volume increased

と、 Ef_2 、及び Ef_3 によって表わされる著効例の比率は、深達度の強い a_2 、及び a_3 の症例に関して、速中性子線治療群では80%となり、従来の放射線治療群の成績 (52%) より勝れている (Table 15)。この速中性子線による局所治療効果は術前照射を受けた食道癌症例の累積4年生存率35.6%の上に反映されつつあると予測している (Fig 12)。

4) 子宮頸癌

子宮頸癌 T3, T4a に罹った患者がトライアルの対象となった。特に、子宮頸癌 T3 症例の予後は局所再発の頻度に依存するところが大きく、局所制御率を改善することが治療成績を向上させるための大きな因子になっている⁵⁰⁾。

子宮頸癌の治療には、TDF 70に相当する線量

Table 15 Effect of fast neutrons of photons on carcinoma of the esophagus classified by pathological finding.

	Fast Neutrons (n : 22)			Photons (n : 70)		
	No. Patients	Ef ₁	Ef ₂ , Ef ₃	No. Patients	Ef ₁	Ef ₂ , Ef ₃
a ₀ , a ₁	12	4/12 (33%)	8/12 (67%)	22	9/22 (41%)	13/22 (59%)
a ₂ , a ₃	10	2/10 (20%)	8/10 (80%)	48	23/48 (48%)	25/48 (52%)

(Ishikawa, T. 1981)

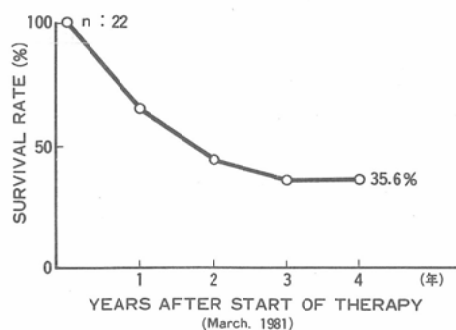


Fig. 12 Cumulative survival rate of the patients suffering from carcinoma of the esophagus treated with preoperative irradiation of fast neutron only (TDF 60).

が原発巣を含む全骨盤部位に mixed schedule によって照射され、A点には1,300rad が腔内照射された。Mixed schedule の治療効果を原発部位から採取した病理組織標本によって評価するために腔内照射は治療の最後に追加された。

Table 16は速中性子線、或いは従来の放射線に

Table 16 Local control rates and complications of the patients suffering from carcinoma of the uterine cervix treated with either fast neutrons or x-rays.

Tumor Volume	Radiation	No. Patient	Local Control	Complication
Middle	X	19	12 63.2%	4/18 22.2%
	N	7	6 85.7%	1/6 16.7%
Large	X	22	12 54.5%	5/13 38.5%
	N	14	7 50.0%	5/10 50.0%

*Evaluation was done in the patients, who survived over 3 years. (Arai, T.: March, 1981)

よって治療を受けた子宮頸癌の局所制御率と臓器の放射線損傷をそれぞれ示している。すなわち、腫瘍容積が150cm³以上の群 (large) については速中性子線とX線治療群との間に局所制御率の差はみとめられなかったが、それよりも腫瘍の容積が小さくなると (middle) 速中性子線で治療した群の成績 (85.7%) はX線治療群 (63.2%) を上廻っている。Large 群について速中性子線の効果が明確でない理由の1つはX線治療群よりも進行した症例が速中性子線によって治療を受けたことが考えられ、当然のことながら large 群における合併症は速中性子線で治療を受けた群に頻度が大きくなった。一方、middle 群に出現した合併症の頻度については両治療群の間に差は認められない。さらに合併症の頻度には mixed schedule に用いられている速中性子線 fraction の線量がかなり大きな役割を果たしていることが明らかになった。すでに述べたように、初期には mixed schedule の中性子線量は 1 fraction 当り 80rad としたが (series I), Table 17に示す様に骨盤内臓器の放射線損傷は予想外に大きく、昭和53年10月以降は 1 fraction 当りの速中性子線量を10%減少して72rad とすることにした (series II)。その結果、放射線損傷の頻度は対照群と同程度となり、放射線治療効果にも影響は認められなかった。しかし、皮下硬結発生頻度については速中性子線量

Table 17 Incidence of complications observed in the patients suffering from carcinoma of the uterine cervix following either fast neutron therapy or photon beam therapy.

Complication	Fast Neutrons		Photons
	Series I	Series II	
Rectum (Moderate)	5/9	1/14	3/35
Bladder (Moderate)	4/9	1/14	4/35
Intestine (Ileus)	2/9	—	1/35
Intestine (Severe)	1/9	—	1/35
Fibrosis (Subcutaneous)	6/9	2/14	2/35
Portio (Ulcer)	1/9	—	1/35

Series I: Fraction size of neutron.....80 rad.

Series II: Fraction size of neutron.....72 rad.

(Arai, T.: March, 1981)

を減少させたにも拘わらず、大きな変化は認められず mixed schedule 群では2/14となり、従来の治療による発生頻度 (2/35) の約2倍の値となっている。30MeV (d→Be) 中性子線の maximum build-up の位置は皮下4mmの深さにあり、反面10MV X線の build-up は表面から20mmの深さに存在することも皮下硬結の発生頻度が速中性子線治療群に高くなった原因の中に含まなければならない。何れにしてもこれ等の事実は10%の線量の差が与える放射線の影響は mixed schedule についてかなり critical であったことを明らかにしている。また、速中性子線は病理組織所見の上で放射線感受性が低い種類の癌に効果を示すことが明らかになってきた。子宮頸部癌の病理組織像は squamous cell carcinoma, prickle cell carcinoma 及び reserve cell carcinoma の3群に分けられるが reserve cell type の癌は、放射線感受性が低い⁵¹⁾。Mixed schedule と X線照射の効果の治療中に採取した組織標本について比較すると、reserve cell に関して62.5%の著効例が mixed schedule では得られ、これに反してX線照射群では20%の著効例となったが、その他の病理組織像の群では両者の間に大きな治療効果の差は認められない (Table 18)。Stage II の子宮頸癌の中に速中性子線治療の対象になる症例が含まれていることが明らかになった。

Table 18 Pathological findings examined in the specimens obtained from the patients suffering from carcinoma of the uterine cervix treated either fast neutrons or photons.

Cell type	Squamous cell	Prickle cell	Reserve cell
Mixed Schedule	4/5 (80%)	5/13 (38%)	5/8 (62.5%)
Photons	6/7 (86%)	3/5 (60%)	1/5 (20%)

(Arai, T.: March, 1981)

5) 骨肉腫

骨肉腫は放射線感受性が低く、診断が確定した時にはすでに軟部組織にまで進展した局所進行状態であり、遠隔転移も予測される。したがって、

先ず支配動脈より化学療法剤 (アドリアマイシン, メソトレキセート等) を動注した後に速中性子線治療を行い、全身的化学療法を追加して腫瘍の全身散布に備える方針のもとに臨床トライアルを進め、患肢の温存を計ることとした。原発病巣には、TDF 120に相当する速中性子線が単独照射された。

累積5年生存率は Fig. 13に示すように、速中性子線治療を受けた群で63.3%、従来の放射線によって治療した群では、17.6%であり、この生存率の差は99%の精度で有意であった。速中性子線治療を受けた骨肉腫患者の生存率が向上したことに関しては最近の進歩した化学療法の寄与を考慮に入れなければならないことは勿論であるが、速中性子線局所効果が従来の放射線よりも優れていることにも大きな理由がある。すなわち、放射線治療が終了した後に、また患肢切断後に採取した腫瘍の病理組織所見が示すように、速中性子線治療を受けた群では good response (no viable tumor cells) との判定は66%の症例に認められ、X線治療では41%となったことにより速中性子線は骨肉腫の治療に著効を示すことが確認できた (Table 19)。

さらに、速中性子線のX線に対する RBE の値は、臨床的にも、また放射線病理学的にも5.0に相当すると報告されている⁵²⁾。

一方、放射線による皮膚反応の強さを骨肉腫治

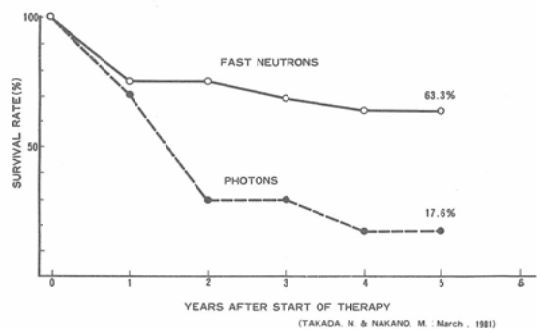


Fig. 13 Cumulative survival rate of the patients suffering from osteosarcoma treated with either fast neutrons or photons. Chemotherapy was combined before and after the radiation therapy.

Table 19 Pathological findings of the specimens obtained from the patients suffering from osteosarcoma treated with either fast neutrons or photons.

	No. cases	Response	
		Poor (1—3)	Good (4—5)
Fast Neutrons	35	12 (34%)	23 (66%)
Photons	17	10 (59%)	7 (41%)

(Takada, N:March, 1980)

- *1: Non-destructive tumor nest.
- 2: Destructive tumor nest
- 3: Non-viable tumor cells.
- 4: Atypical cells. 5: No tumor cells.

療症例について調査すると、速中性子線照射をうけた後に観察された早期反応はかえってX線照射群よりも低いようにみえるが、晩期反応では両者の間に差は認められなくなった (Table 20). しかし、皮下組織に及ぼす速中性子線の影響は治療に用いた放射線の build-up の深さの相異を考慮に入れても速中性子線照射を受けた症例において著明であり、患肢の再建手術を成功させる目的に沿った耐容線量を別に定める必要があるように思えた。

Table 20 Skin reactions following either fast neutron or photon beam therapy observed in the patients with osteosarcoma.

	No. cases	Complication	
		Early Reaction	Late Reaction
Fast Neutrons	37	3 (8%)	15/28 (54%)
Photons	17	5 (29%)	7/12 (58%)

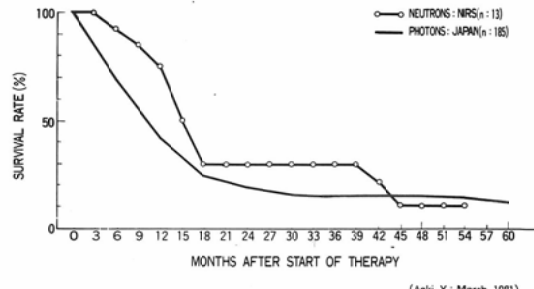
(Takada, N: March, 1981)

*Patients received amputation were excluded.

6) 脳腫瘍

悪性神経膠腫に罹った13名の患者が mixed schedule, または速中性子線の boost 治療を受けた。速中性子線を boost する場合には、原発腫瘍を含む領域にX線を4,000rad 照射した後にX線の1,500rad に相当する速中性子線を、target volume に向けて照射することにした。そして、

腫瘍線量は TDF 90に相当する線量を上廻らない様に、さらに照射野は必要最小限度の大きさに定め、全脳照射はX線単独治療の場合でも原則として採用しない様にした。Fig. 14には速中性子線治療を行った悪性神経膠腫13例の相対生存率が示され、日本脳腫瘍登録の中に集録された放射線治療成績をその対照群とした⁵³⁾。両者の成績を比較すると、速中性子線治療を行った群の生存率は治療後3年間は対照群を上廻っているが、その後の成績は対照群と変わらない。



(Aoki, Y: March, 1981)

Fig. 14 Relative survival rate of the patients suffering from glioblastoma multiforme treated with either mixed schedule as well as fast neutron boost or photons.

欧米における悪性神経膠腫の速中性子線治療臨床トライアルの成績は期待を裏切る結果となり脳実質の損傷も従来の放射線によって治療した場合よりも著明である。しかし、速中性子線照射を受けた後に残存する腫瘍細胞は極めて少く、速中性子線を全脳照射することにしたトライアルの方法は実状に合わない問題点があったことが指摘されて、現在では速中性子線の boost 照射が悪性神経膠腫に対する新たな治療方針となった^{54) 55)}。

7) 悪性黒色腫

悪性黒色腫は典型的な放射線抵抗性癌の一つであるが、その放射線抵抗性の本質は未だ十分に解明されていない。人由来の悪性黒色腫細胞を培養して求めた線量細胞生存率曲線の肩 (shoulder) が大きいことから、放射線損傷からの回復が顕著なことに悪性黒色腫の放射線抵抗性の原因が求められていたが⁵⁶⁾、この現象はすべての悪性黒色腫

に共通する特徴ではなくかえって *in vivo* における悪性黒色腫細胞の動態が注目される様になった⁵⁷⁾⁵⁸⁾。したがって高 LET 放射線の悪性黒色腫に対する治療効果を追及する場合には、高 LET 放射線の生物効果と共に悪性黒色腫の進展様式と放射線治療効果との関連を追及する必要がでてくる。

Table 21は悪性黒色腫の新鮮症例24例について調査した速中性子線治療の成績である。

速中性子線治療によって悪性黒色腫24例中17例が最終的に局所制御と判定されたが、その12例を治癒させるためには何らかの外科的処置を加える必要があった。

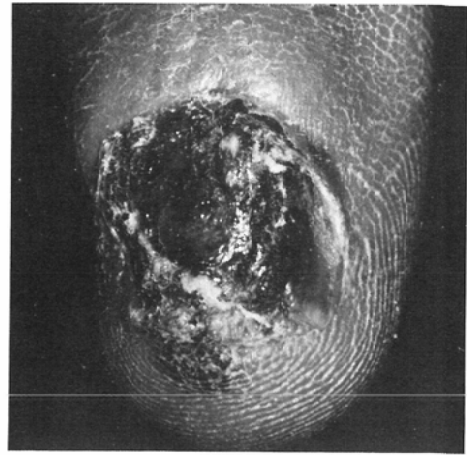
Table 21 Local control and local failure of malignant melanoma following either fast neutron or photon beam irradiation observed in the patients with previously untreated tumor.

	Local Control		Local Failure	
	RT only	With surgery	RT only	With Surgery
Head & Neck				
mucosa	1	5*	4	—
skin	—	2	—	—
Trunk	—	—	1	—
Extremities	4	5	1	1
	5	12	6	1
Total	17 (70.8%)		7 (29.2%)	

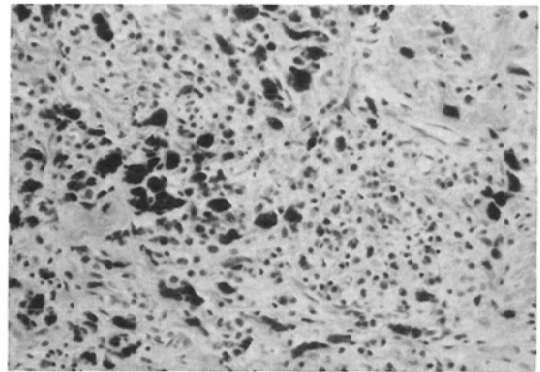
*Criosurgery was applied in 2 cases.

表層進展型をとる悪性黒色腫は速中性子線単独でも治癒させることが出来たが皮下組織深く進展する結節型の黒色腫の場合には手術の併用が必要である。しかし、これまでの手術は腫瘍の周辺より5cmの範囲を切除する方針で行われていたが、速中性子線を併用することによって切除範囲を大幅に縮小することができるようになった。

Fig. 15は左第Ⅲ指爪下に発生したメラノーマを速中性子線1,770rad (n, γ)/13F/31daysのスケジュールのもとに治療した後の所見を示し、切除標本には viable tumor cell が認められていない。一方、右耳後部に発生した結節性悪性黒色腫は、速中性子線1,210rad (n, γ)を照射し、陽子



A



B

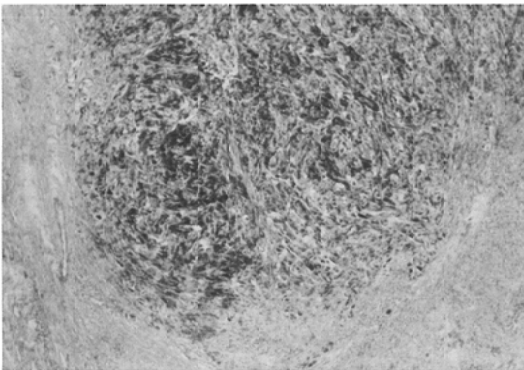
Fig. 15 A case of subungual melanoma: The patient, 68 year old male, suffering from subungual melanoma of the left 3rd finger was treated with a total 1,770 rad of fast neutrons under 13 fractions in 31 days. The photograph taken just after the completion of therapy showed the tumor seemed to be destructive and depigmented (A). The specimens obtained by the amputation indicated that there were no actively viable tumor cells (B).

線2,000radを追加照射した後も明らかに残存しているが、手術切除した標本中の腫瘍巣は線維化が進むと共に限局し、切除範囲を縮小できる可能性を裏付けている (Fig. 16).

悪性黒色腫に関しては、速中性子線治療の適応を黒色腫の病型毎にさらにきめ細かく定めることが必要である。



A



B

Fig. 16 A case of nodular melanoma: The patients, 57 year old male, suffering from nodular melanoma of the right neck was treated with a total 1,210 rad of fast neutrons and with additional 2,000 rad of protons. The photograph (A) shows the residual tumor with the skin reaction scored 3, whereas the pathological pictures show that the scattered melanoma cells surrounded the primary tumor nest were completely destroyed (B).

8) その他

a) 泌尿器系癌

速中性子線治療を行った前立腺癌 stage C 17例を含む21例中、再発は2症例のみに認められ、TDF 100に相当する速中性子線単独治療にも膀胱粘膜は十分耐えることが分った。一方、膀胱癌については速中性子線の術前照射の適応が追及されている。

b) 軟部組織肉腫

各種の病理組織所見を示す軟部組織肉腫患者14名について速中性子線による術後照射を行った。照射野の辺縁部より再発した3例を除き、TDF 80に相当する速中性子線照射によって腫瘍再発は予防できることが分かった。しかし、TDF 100に相当する速中性子線照射によって強い皮下組織の放射線反応が出現した1症例があり、皮下組織への速中性子線の影響は低 LET 放射線を上廻るとの印象を受けた。

c) 腭癌

3例の腭癌について速中性子線治療を試みたが、その評価は今後の臨床トリアル成績に待たなければならない。

3. 皮膚の耐容線量

速中性子線治療を行った679名の患者の中で治療が規定のスケジュールにしたがって実施された400名の患者について、照射による皮膚反応が正確に記載されている92症例を選び、皮膚の速中性子線に対する耐容線量を調査した。

速中性子線単独治療、並びに mixed schedule について求めた皮膚の耐容線量 (TDFtol) と照射野面積 (A) との関係は次式に示される (Fig. 17, Fig. 18).

速中性子線単独治療:

$$TDFtol = 190 \cdot A^{-0.202} \quad \dots\dots 1)$$

mixed schedule:

$$TDFtol = 128 \cdot A^{-0.052} \quad \dots\dots 2)$$

1), 2)式によって示された結果は0.1%の危険率で有意であり、TDFtol を示す直線はそれぞれ照射野面積が100cm² と TDF 100とによって示される点を通る。すなわち30MeV (d→Be) 速中性

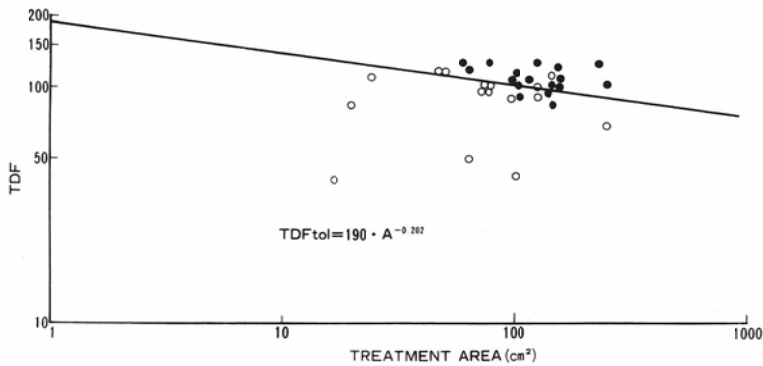


Fig. 17 Relationship between tolerance dose of the skin (TDFtol) and the field sizes in the case of irradiation of fast neutron only.

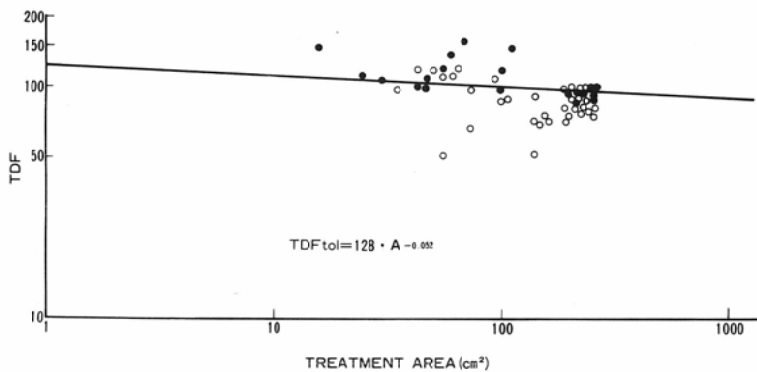


Fig. 18 Relationship between tolerance dose of the skin (TDFtol) and the field sizes in the case of irradiation with the mixed schedule.

子線による臨床トライアルを、1,560rad (n, γ)/12fractions/27days を皮膚の耐容線量と定め、その価を TDF 100として線量配分を計算する方法によって進めたが、この方針に大きな誤のなかったことが臨床成績によって裏付けられたことになる。

一方、速中性子線単独照射の場合、TDFtol を示す直線の傾斜は mixed schedule の直線よりもやや鋭く、速中性子線単独照射によって出現する放射線損傷の程度は mixed schedule の場合より著しくなるものと予測された。

IV. 考 察

最近、癌の治療を集学的に進めようとの気運が盛り上ってきた。しかし、この事実は、一方では、手術、放射線、化学療法における進歩を取り

入れてもなお、それぞれ単独による治療には未だ大きな限界があることを物語っているといえよう。放射線治療もその例外ではなく、化学療法を併用した場合でも骨肉癌、及び上顎癌を除いて治療成績の上では大きな進歩のあとは認められていない⁵⁹⁾⁶⁰⁾。癌を局所治癒させることが放射線治療の目的であれば、現在の高エネルギー放射線治療をさらに上廻る線量分布と、局所の治療効果比を高める可能性を有する放射線利用の方向を探り、放射線治療独自の道を開拓することが何よりも重要な課題でなければならない。しかし、近代的放射線治療の発展は手術合併療法に負う所が極めて大きかったので新しい放射線治療の適応を決める場合には過去の経験を十分生かさねばならないことは勿論である。そして、この目的のために導入

された粒子線の中でも最初に利用可能になった速中性子線治療の道程は決して平坦なものではなかった。Hammersmith 病院における速中性子線治療の成績によって放射線治療は大きな刺激を受けたのは事実である。しかし、進行した頭頸部癌を速中性子線によって治療した場合、その局所治療率は54%にも及び従来放射線を用いた場合の局所制御率の12%を大きく上廻ると報告されたが⁶¹⁾、それ以降、欧米の施設からはこれに匹敵する成績の報告はなく、かえって速中性子線の晩期反応の強さが強調されて報告されていた。最近になって漸く臨床経験が集積され頭頸部癌を mixed schedule で治療した場合に61%の局所治療が得られたのに対し、X線治療では47%とそれを下廻り、生存率も速中性子線治療群の方が優れ、特に oropharynx の癌に速中性子線治療の適応があると報告される様になった、Hammersmith 病院を除く欧州の施設における臨床トライアルの成績によると、頭頸部癌の成績は従来放射線治療成績と全く変わっていない。

一方、M.D. Anderson 病院における臨床トライアルによると子宮頸癌進行症例を mixed schedule と腔内照射を併用して治療した場合81%の局所制御率が得られ、従来放射線による65%の成績より優れたものとなっているが⁶²⁾、これらの欧米における速中性子線治療の成績を総合してみると、速中性子線治療の評価は未だ明確に定まっているとは言えない。ところで、速中性子線の臨床効果が未だ明瞭になし得ない大きな理由の1つは、治療装置をめぐる治療技術が近代的な放射線治療に対抗できない点にあると考えられる。

速中性子線治療は、臨床トライアルが発展した社会的条件を反映して物理研究用の加速器が転用された場合が多く、setting-up に問題がある水平ビームが治療に用いられ、且つ、治療専用に関与された装置自体も線量分布が高エネルギーX線よりもはるかに劣り、共に現在の近代的放射線治療技術を応用できなかったことが、臨床トライアルの評価を大変困難なものにしている。現在、欧州で使用されている治療装置から出る速中性子線の

build-up は表面から 2mm 以内の深さで depth dose も Tele-cobalt γ 線に及ばない。この治療条件のもとでは速中性子線治療後に観察される晩発障害は強調され、治療効果比が低下するのは当然であろう。

さらに重大な問題は、これらの物理的に劣る条件のもとに、現代の放射線治療技術が適用されたことであろう。悪性神経膠腫の治療には現在でも先ずX線による全脳照射が試みられているが、速中性子線治療のトライアルにもそのままこの方法が用いられた。その治療結果は完全な失敗に終わったことを示している。すなわち、速中性子線の全脳照射時に出現した正常な脳実質の放射線損傷は臨床的に受け入れられるべき限界をはるかに超えたものであった。

特に速中性子線によって組織に賦与されるエネルギーはX線よりはるかに大きい。高 LET 放射線を現在の放射線治療と全く同じ方針のもとに応用し、使用するのは誤りであり、target volume と照射容積に関する治療技術の面からも適応を定めるべきであろう。

しかし、これらの困難な条件の中からも、
slow growing tumor
well differentiated tumor

が速中性子線治療の対象になることが分り、具体的には、

salivary gland tumor
soft tissue sarcoma

が速中性子線治療の適応になることが明らかになって来た。

現在、速中性子線治療臨床トライアルの初期に使用された装置（低エネルギーの出力を持つサイクロトロン、並びにニュートロンジェネレーター）は何れも更新の時期を迎え、新たに近代的な治療専用の加速器が導入されつつあり、速中性子線治療の真価が問われる段階となった。しかし、当然なことながら速中性子線にはそれに見合った治療対象疾患があり、放医研の臨床トライアルも速中性子線治療を必要とする適応症を明らかにすることに目標が置かれた。

現在までに、速中性子線治療の対象になると予測できた疾患は以下のとおりである。

喉頭癌、耳下腺腫

食道癌、肺癌（パンコースト型肺癌）

子宮頸癌

骨肉腫、悪性黒色腫、軟部組織肉腫

悪性神経膠腫

喉頭癌、パンコースト型肺癌に速中性子線を boost 照射した後の腫瘍の退行と、症状の緩解は著しく、この優れた局所効果をいかに癌の治療に結びつけて行くかということが臨床トライアルの焦点である。

ところで、mixed schedule による治療成績が速中性子線単独治療に匹敵し、時にはそれを上廻る事実は注目に値する。速中性子線とX線を組合せたために、速中性子線の単独照射によって正常組織に与える放射線損傷が軽減され、結果的に治療効果比が改善されたことが影響しているのであろうが、何れの照射法が速中性子線治療の特色をより効果的に生かせるかということも臨床トライアルの大きな課題である。

すでに、放医研における陽子線治療は70MeV陽子線を用いて昭和54年10月より開始され、その優れた線量分布の故に癌周囲の正常組織が受ける放射線損傷は従来の放射線よりもはるかに少なく、組織の修復も速やかなことがわかり、target volume にはこれまでよりもさらに10~20%増の線量が照射できる可能性がでてきた。さらに陽子線の特徴はスポットビームスキャンニングシステムの上に生かされ、ビームを制御して必要な target へのみ線量を集中するメリットが活用されている。陽子線治療はこれからの新しい放射線治療のあり方を暗示しているものといえよう。高 LET 放射線が持つ局所効果と、ビーム操作性に優れた重イオン等の粒子線を利用することによってこそ放射線は手術の鋭いメスに対抗して癌治療に生かせるものと考えている。

速中性子線には現在の高エネルギーX線、 γ 線による治療を将来の重荷電粒子線治療へ発展させるための重要な役割が与えられている。これまで

に速中性子線治療の適応が明らかになった腫瘍については臨床トライアルをさらに進展させていくことが放射線治療を将来に向けて発展する活力に連なるものと考えている。

V. 結 論

放医研における速中性子線治療は医用サイクロトロンから得られる30MeV (d \rightarrow Be) 中性子線を用いて、昭和50年11月に開始され、昭和55年12月までに679名の患者が治療された。

30MeV (d \rightarrow Be) 中性子線の線量分布は高エネルギー γ 線と略々等しいので、臨床トライアルの目標は酸素効果 (OER) に代表される高 LET 放射線の生物効果が癌の局所治療に期待どおり寄与するか否かを追及することに置かれた。

病理組織学的検索によって、速中性子線は分化型の癌、骨肉腫に従来の放射線に勝る効果を持つこと、限局した target volume に線量を集中してこそ高 LET 放射線の特徴は明らかにできるものと予測できた。したがって速中性子線は局所進行癌のみならず、より限局した癌の治療に活用できる可能性があり、boost 治療は選択されるべき治療手段の1つであると考えられる。速中性子線による正常組織の損傷は治療適応の選択と線量配分が共に適切であれば許容可能な程度に抑えることができた。

粒子線治療は速中性子線よりも線量分布が優れた上にビームコントロールが可能であり、正常組織に与える影響がより少い陽子線、並びに重粒子線を利用する治療へと発展して行くものと予測された。

第38回 日本医学放射線学会会長 田坂 皓教授

第39回 日本医学放射線学会会長 星野 文彦教授

第40回 日本医学放射線学会会長 松浦 啓一教授

原子力安全委員 (前放医研所長) 御園生圭輔先生

放医研所長 熊取 敏之先生

癌研放射線部長 (前放医研臨床研究部長)

梅垣洋一郎先生

放医研粒子線治療研究委員会厚生省がん研究助成金

粒子線と手術とによるがん治療向上に関する

研究班

千葉県がんセンター 千葉大学病院

放医研 特別研究グループ

病院部

技術部サイクロトン管理課

本研究は上に掲げた先輩の先生方、並びに研究組織の方々の御指導と協力によって進められたものであり、心から感謝の詞を奉げます。特に、放医研にサイクロトロンを導入する際の御園生先生の御苦勞、また当時物理研究部長であった橋詰雅先生の真剣さには頭の下る思いがしました。梅垣先生には、ともすればくじけそうになる私を力強く支えていただきました。

報告の座長をつとめて下さった田崎英生先生に厚く御礼申し上げます。

References

- 1) Stone, R.S.: Neutron therapy and specific ionization. *Am. J. Roentgenol.*, 59: 771—781, 1948
- 2) Sheline, G.E., Philips, T.L., Field, S.B., Brennan, J.T. and Raventos, A.: Effects of fast neutrons on human skin. *Am. J. Roentgenol.*, 111: 31—41, 1971
- 3) Pre-therapeutic experiments with the fast neutron beam from the Medical Research Council Cyclotron. *Brit. J. Radiol.*, 36: 77—121, 1963
- 4) Bewley, D.K.: Radiological research with fast neutrons and the implications for radiotherapy. *Radiology*, 86: 251—257, 1966
- 5) Fowler, J.F.: Pre-therapeutic experiments with the fast neutron beam from the medical council cyclotron. General review. *Brit. J. Radiol.*, 36: 115—121, 1963
- 6) Field, S.B., Hornsey, S. and Kutsutani, Y.: Effect of fractionated irradiation on mouse lung and a phenomenon of slow repair. *Brit. J. Radiol.*, 49: 700—707, 1976
- 7) Withers, H.R., Flow, B.L., Huchton, J.I., Hussey, D.H., Jardine, J.H., Mason, K.A., Raulston, G.L. and Smathers, J.B.: Effect of dose fractionation on early and late skin responses to γ -rays and neutrons. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 3: 227—233, 1977
- 8) Catteral, M. and Bewley, D.K.: Fast neutrons in the treatment of cancer 1979, Academic Press, London.
- 9) Fowler, J.F., Denekamp, P.J., Page, A.L., Begg, A.C., Field, S.B. and Butler, K.: Fraction with X-rays and neutrons in mice: response of skin and C₃H mammary tumors. *Brit. J. Radiol.*, 45: 237—249, 1972
- 10) Batterman, J.J., Breur, K., Hart, G.A.M. and Peperzeel, H.A.: Observations on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and Cobalt-60 gamma rays. *Europ. J. Cancer*, 17: 539—548, 1981
- 11) Sinclair, W.L.: Dependence of radiosensitivity upon cell age, Time and Dose Relationship in Radiation Biology as applied to Radiotherapy-NCI-AEC Conference Carmel California: 97—107, 1969
- 12) Hussey, D.H. and Fletcher, G.H.: Clinical features of 16 and 50-MeVd-Be neutrons. *Eur. J. Cancer*, 10: 357—360, 1974
- 13) Tsunemoto, H., Umegaki, Y., Urano, M., Kurisu, A., Kutsutani, Y. and Inada, T.: Clinical trials with fast neutrons. *Eur. J. Cancer*, 10: 369—371, 1974
- 14) Umegaki, Y.: Current status of radiotherapy in Japan, Particle Radiation Therapy: proceeding of an international workshop. pp. 469—483, 1975
- 15) 医療法施行規則, 厚生省令第32号, 昭和54年10月20日 最終改正
- 16) ICRU Report 26, Neutron dosimetry for biology and medicine, 15 January 1977.
- 17) 丸山隆司: 速中性子線治療のための治療技術. 癌の臨床, 23: 272—276, 1977
- 18) 丸山隆司, 稲田哲雄, 平岡 武, 河内清光, 橋詰雅, 恒元 博, 久津谷讓. 梅垣洋一郎: 速中性子線治療用コリメーターの設計およびその特性. 日本医放会誌, 38: 633—642, 1978
- 19) 星野一雄, 川島勝弘, 平岡 武, 久津谷讓: 放医研サイクロトンからの速中性子線の線量分布. 日本医放会誌, 37: 248—255, 1977
- 20) Catteral, M. and Bewley, D.K.: Fast neutrons in the treatment of cancer. pp. 30, 1979, Academic Press, London
- 21) 大原 弘, 丸山隆司: 放医研サイクロトン速中性子線の深部照射に関する細胞致死効果. 日本医放会誌, 37: 983—986, 1977
- 22) Maruyama, T., Noda, Y., Shiragai, A., Fukuhisa, K. and Yamaguchi H.: Determinations of quality factor for fast neutron radiotherapy. *Natl. Inst. Radiol. Sci. Ann. Rept. (NIRS-19 1979)*: pp. 11—12
- 23) ICRU Report 24: Determination of absorbed dose in a patient irradiated by beams of x or gamma rays in radiotherapy procedures September 15 1976
- 24) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 中性子線用組織等価物質の試作. 日本医放会

- 誌, 36: 420—424, 1976
- 25) 中村 譲: 不均質組織における 30 MeVd→Be 中性子線の吸収. Personal communication.
- 26) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫: 放医研サイクロトロン速中性子線の線量測定. 日本医放会誌, 37: 369—376, 1977
- 27) Ohara H. and Inada T.: Radiosensitivity of hypoxic cells in vitro. *J. Radiat. Res.* 15: 127—131 1974
- 28) Inada T. Kasuga T. Nojiri I. Hiraoka T. and Furuse T.: Comparative study on radiosensitivities of cultured cell line: derived from several human tumors under hypoxic condition. *Gann* 68: 357—362 1977
- 29) 小池幸子, 浦野宗保, 安藤興一, 根住直史, 恒元博: 日本医放会誌, 35: 803—808, 1975
- 30) Hyodo-Taguchi Y. Etoh H. and Egami N.: RBE of fast neutrons for inhibition of hatchability in fish embryos irradiated at different developmental stages. *Rad. Res.* 53: 385—391 1973
- 31) Urano M. and Koike S.: Comparison of the effects of neutron and/or photon irradiation on spontaneous squamous cell carcinoma in mice. *Radiology*, 134: 219—225, 1980
- 32) 大原 弘, 五日市ひろみ, 御影文徳, 丸山隆司: 低酸素細胞に対する放射線の効果. 放射線医学総合研究所年報, NIRS-AR-22: pp. 108, 1979
- 33) Ohara, H., Mikage, F. and Maruyama, T.: Biological effectiveness of the NIRS cyclotron produced neutron beams for radiotherapy on cultured mammalian cells. Collected papers from the NIRS Project Research "Medical Application of the Cyclotron" No. 4 (Final Reports) NIRS—M-32. pp. 145—155, 1979
- 34) Raymond, U., Watanabe, I. and Maruyama, T.: Recovery from sublethal damage in biological effects of fast neutrons produced by NIRS cyclotron at deuteron energy of 30 MeV.: Presented at the third "High LET radiotherapy Workshop" under the US-Japan Cooperative Cancer Research Program, September 29—30, 1977, Keidanren Kaikan, Tokyo, Japan
- 35) 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およびバン・デ・グラフ速中性子線の培養細胞の不活性化効果. 日本医放会誌, 37: 976—978, 1977
- 36) 恒元 博: 放射線医学総合研究所年報. 昭和51年度 (NIRS-AR-19). pp. 35—36, 1976
- 37) Ando, K., Koike, S. and Fukuda, N.: Additive effect of fast neutron-mixed schedule treatment on a murine fibrosarcoma. I. Tumor cure and survival: to be published.
- 38) Hornsey, S. and Warren, P.R.: Sublethal damage in cells of the mouse gut after mixed treatment with x-rays and fast neutrons. *Brit. J. Radiol.*, 50: 513—517, 1977
- 39) Hendry, J.H. and Greene, D.: Addition of neutron and gamma-ray fractions for intestinal damage. *Radiology*, 121: 483—486, 1976
- 40) Rassey, J.S., Carpenter, R.E., Nelson, N.J. and Parker, R.G.: Cure of EMT-6 tumors by x-rays or neutrons: Effect of mixed-fractionation schemes. *Radiology*, 123: 207—212, 1977
- 41) Raju, M.R.: Heavy particle radiotherapy. pp. 70—71, 1980, Academic Press, New York
- 42) 平岡 武, 川島勝弘, 星野一雄, 松沢秀夫, 橋詰 雅: 米国中性子線施設の線量相互比較. 日本医放会誌, 37: 949—955, 1977
- 43) Hall, E.J., Withers, H.R., Geraci, J.P., Meyn, R.E., Rasy, J., Todd, P. and Sheline, G.E.: Radiobiological intercomparisons of fast neutron beams used for therapy in Japan and the United States. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 5: 227—233, 1979
- 44) Urano, M.: Radiobiological intercomparison of Harvard and NIRS proton beams. Report of high LET radiations and combined modalities US-Japan cooperative cancer research seminar: No. 4., November 10—12, 1980, The Cancer Center of Hawaii, Honolulu, Hawaii
- 45) 放射線医学総合研究所規定集, 2—7—7
- 46) 放射線医学総合研究所「速中性子線治療第一次クリニカルトライアル要領」: 放医研速中性子線治療研究委員会, 昭和50年11月1日
- 47) Nakamura, Y.: Treatment planning method in the use of the TDF biological concept in fast neutron therapy. *Nippon Acta Radiol.*, 38: 950—960, 1978
- 48) Griffin, T.W., Laramore, G.E., Parker, R.G., Gerdes, A.J., Hebard, D.W., Blasko, J.C. and Groundine, M.: An evaluation of fast neutron beam teletherapy of metastatic cervical adenopathy from squamous cell carcinomas of the Head and neck region. *Cancer* 42: 2517—2520, 1978
- 49) 石川達雄, 佐藤 博, 磯野可一, 小野田昌一, 恒元 博, 栗栖 明, 伊賀 博: 食道癌における速中性子線治療. 癌の臨床, 27: 11—19, 1981
- 50) 荒居竜雄, 森田新六: 子宮頸癌速中性子線治療クリニカルトライアル要領, pp. 5, 1978, 放射線医学総合研究所速中性子線治療研究委

- 員会
- 51) 関本一義：子宮頸癌類 表皮癌の組織型と放射線感受性の相関について。Personal communication.
 - 52) Tatezaki, S.: Systematic multimodal treatment of osteosarcoma, with special reference to the role of fast neutron radiotherapy. *J. Jap. Orthop. Ass.*, 53: 831—846, 1979
 - 53) 脳腫瘍全国集計調査報告。Vol. 2 (1969, 1970, 1974, 1975), 脳腫瘍全国統計委員会, 1978年10月
 - 54) Parker, R.G., Berry, H.C., Gerdes, A.J., Soronen, M.D. and Shaw, C.M.: Fast neutron beam radiotherapy of glioblastoma multiforme. *Am. J. Roentgenol.*, 127: 331—335, 1976
 - 55) Catteral, M., Bloom, H.J.G., Ash, D.V., Walsh, L., Richardson, A., Uttley, D., Gowing, N., Lewis, P. and Chancer, B.: Fast neutrons compared with megavoltage x-rays in the treatment of patients with supratentorial glioblastoma: A controlled pilot study. *Int. J. Radiat. Biol. Phys.*, 6: 261—266, 1980
 - 56) Dewey, D.L.: The radiosensitivity of melanoma cells in culture. *Brit. J. Radiol.*, 44: 816—817, 1971
 - 57) Barranco, S.C., Romsdahl, M.M. and Humphrey, R.M.: The radiation response of human malignant melanoma cells grown in vitro. *Cancer Research*, 31: 830—833, 1971
 - 58) Thomson, L.F., Smith, A.R. and Humphrey, R.M.: The response of a human malignant melanoma cell line to high LET radiation. *Radiology*, 117: 155—158, 1975
 - 59) Shigematsu, Y.: Combined treatment of intraoral carcinoma with Bleomycine and radiation, US-Japan Cooperative Research Program in high LET radiations and Combined modalities, Hawaii, November 10—12, 1980
 - 60) 小野 勇：頭頸部癌の合併療法。癌の臨床, 25: 548—552, 1979
 - 61) Catteral, M.: The results of randomized and other clinical trials of fast neutrons from the Medical Research Council Cyclotron, London, *Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys.*, 3: 247—253, 1977
 - 62) Maor, M.H., Hussey, D.H., Fletcher, G.H. and Jesse, R.H.: Fast neutron therapy for locally advanced head and neck tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 7: 155—163, 1981
 - 63) Morales, P., Hussey, D.H., Maor, M.H., Hamberger, A.D., Fletcher, G.H. and Wharton, J.T.: Preliminary report of the M.D. Anderson hospital randomized trial of neutron and photon irradiation for locally advanced carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys.*, 7: 1533—1540, 1981