



Title	中性子捕獲療法の一変法について（第1,2報）硼素コロイド使用
Author(s)	宮川, 正; 渡辺, 哲敏
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 19(10), p. 2104-2114
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17769
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

中性子捕獲療法の一変法について（第1,2報）

（硼素コロイド使用）

東京大学医学部放射線医学教室（主任 宮川正教授）
宮川 正 渡辺 哲敏

（昭和34年10月1日受付）

第110回、第111回日本医学放射線学会関東部会において講演発表した。

I 緒論

中性子捕獲療法は従来の体外照射、体内照射（組織内照射）のいずれの方法にも属さないが、両方の因子を巧みに用いた優れた考え方による方法といえる。すなわち体外から照射した熱中性子により病巣において生物学的効果比（Relative Biological Effectiveness→R.B.E.）の大なる重粒子線（ α 線等）を発生させ、病巣を照射する方法である。空間的線量分布の観点から眺めると、放射体内における吸収線量の分布より rem 単位により表はされた線量分布がより重要な因子である。本法は既に米国において臨床的に用いられており、将来期待されている方法である。しかし文献等から考察すると未だ試験的段階であり、広く用いられていない。その主な理由は用うる熱中性子線が強くなくてはならない。 $10^9 \sim 10^{11}$ 热中性子/ cm^2/sec の程度のものが必要であり、そのためには大仕掛けな医療用原子炉（Medical Reactor）が必要であるからである。米国において行われている中性子捕獲療法は主として脳腫瘍を対象としている。これは本文において述べる様に本療法は Blood-Brain-Barrier (B.B.B.) の特異的現象を利用した脳腫瘍治療に独特の放射線治療とも考えられる。然し中性子捕獲療法を一般の悪性腫瘍の重粒子線照射治療の一方法として使用することも理論的には可能であり、本論文に述べる変法の目的は一般悪性腫瘍を対象としている。脳腫瘍の中性子捕獲療法の場合は前述の如く大仕掛けな医療

Fig. 1 by LEE E. Farr et al.: Am. J. Roent Vol. 71, p. 281.

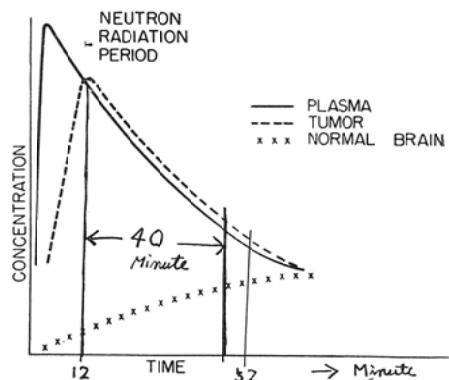
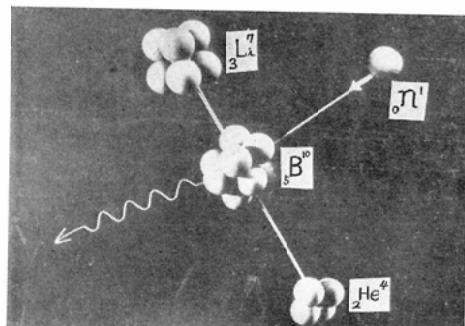


Fig. 2 Hypothetical concentration curves for boron in blood, normal brain and tumor.

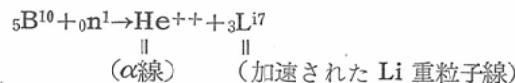


用原子炉が必要と思われるが、一般腫瘍を対象とした場合は、本変法により余り強くない熱中性子線源により中性子捕獲療法が実施出来る可能性を示し、その基礎的実験結果を報告し、諸賢の御批

判をあおぐ次第である。

II 従来研究されている中性子捕獲療法の概説

主として脳腫瘍の照射に用いられている。経静脈的に液状の硼素 (^{10}B) を注入すると、脳腫瘍組織と、その中に存在する血管系壁との特異的な相互関係 (Blood-Brain-Barrier B.B.B) により、脳腫瘍部と正常脳組織における ^{10}B の濃度が時間的に第1図に示す如く“ずれ”を生ずる。腫瘍部に ^{10}B の濃度の大なる時をねらつて熱中性子線を外部から照射すると第2図の如く



の反応より、α線、Li 重粒子線が生ずる。この重粒子線対により腫瘍組織が照射されるわけである。熱中性子照射時は正常脳組織の ^{10}B 濃度が低いため、正常脳組織の重粒子照射線量が僅かで、病巣が選択的に大量の線量をうけることになる。この場合の脳腫瘍 ^{10}B 濃度は約45~50μg/gr-Tumor-Tissue であり、第1図からわかる通り、腫瘍組織に ^{10}B 濃度が比較的大なる期間、即ち10~40分間に照射を終了しなければならない。数百 rem の重粒子線照射を行うためには $10^9 \sim 10^{11}\text{n/cm}^2/\text{sec}$ の強さの熱中性子線が必要となる。

III 本変法の原理

前記したことからわかる様に、若し ^{10}B を長期間病巣部に留めることができれば、熱中性子照射時間を延長することが可能であり、又その ^{10}B 濃度を高めることができれば、余り強くない熱中性子照射で目的の病巣線量を与える。 ^{10}B をコロイド状となし、直接病巣に注入すればコロイド状 ^{10}B は長期間病巣内にとどまり、病巣外に余り移行しない。今回硼素 (B) のコロイドの製造に成功し、その性質及び粒子の大きさ、組織内分布の検討を行つた。本変法は脳腫瘍に適さないと考える。すなわち正常脳組織にかこまれた腫瘍内に体外から直接 ^{10}B コロイドを注入することが危険であり、又仮令注入出来たとしても脳腫瘍の範囲が不明であれば合理的に ^{10}B コロイドを注入することは不可能に近い。切角 Blood-Brain-

Barrier (B.B.B) なる特異な現象があるから脳腫瘍の場合は当然従来の中性子捕獲法によることになろう。緒論において述べた如く本変法はあくまでも脳腫瘍の中性子捕獲法の変法ではない。

IV 硼素コロイド

硼素コロイドの製造についての記載は古く、1808年 H. Davy に始まり、Berzelius (1824, 25, 33, 44, 年) H. Sainte, F. Wöhler (1858年) 等の報告が見られる。次いで 20世紀に入り H. Kuzel (1907年), F. Ageno E. Barzetti, A. Gutbier (1913年) 等の報告が見られ、1932年の A. L. Elder, N.D. Green, 1933年の Harry Boyer Weiser 等の報告に至つて一応の完成を見ている。各研究者共に B_2O_3 (無水硼酸 boric oxide) を還元して製造する点はいづれも同様であるが還元剤として Potassium (H. Davy, Berzelius. N.D. Green). Magnesium (E. Barzetti, F. Ageno, A. Gutlier, N.D. Green). Sodium (A. Gutbier) が用いられた。使用した還元剤により得られたコロイド液は緑 (potassium) 赤青 (Magnesium), 青 (Sodium) の如く特有の色を示した。この様に還元された物質を塩酸で処理し、残渣を①洗出法……長い間水で洗い、液の着色の瞬間をコロイド生成の目標とする H. Davy, Berzelius Barzetti, F. Ageno, A. Gutbier 等の方法が用いられたが、本法で得られたコロイド液は濃度が極めて薄く、且つ不安定であり、しかも実験の毎度に必ず成功するとは限られなかつた。N.D. Green 等はそこで、安定で、しかも濃度の高いコロイドを得るために、従来の洗出法に代つて、蒸溜水による refluxing Method を考案し、その目的を達したと報告している。

V 著者らの硼素コロイドの製造法

著者らは中川鶴太郎助教授 (東京大学理学部無機化学教室) の御指導のもとに次に述べる方法で硼素コロイドの製造を行つた。

① 図Ⅲの1

無水硼酸 B_2O_3 と Mg 粉末を 3 : 1 の割合で加え乳鉢でよく混和したものを、予め熱しておい

た鉄ルツボの中に入れ蓋をし、約5分間2000°C前後の高熱を加え還元する。反応は急速に激しく進行し、ルツボは白熱化する。

②

ルツボを冷却し、内容物を取り出し、これを乳鉢内で出来るだけ細かく粉碎する。

③ 粉碎物を次に述べる(A), (B) いづれかの方法で処理する。

(A) 粉碎物に 図Ⅲの3

- ① 稀塩酸を加えて 振盪→放置→傾瀉
- ② 濃塩酸を加えて 振盪→放置→傾瀉
- ③ 濃塩酸を加えて 煮沸→放置→傾瀉
- ④ ③を今一度繰返す。

(B) 粉碎物に

- ① 濃塩酸を加えて長時間(24時間)放置
- ② その後約20分間 煮沸→傾瀉(又は濾過)

④ 図Ⅲの4

傾瀉又は濾過した残渣を円型濾紙(東洋濾紙No. 84)にとり、これに極く微量の Na_2SO_4 を加え図Ⅲの4に示す装置で200~300ccの蒸溜水で refluxing を行い、円型濾紙内の物質(残渣物)が次第に余分の塩酸(塩酸塩)を洗い去られ溶出しあらじめ、

⑤ 図Ⅲの5

濾紙の表面が僅かに赤褐色(還元剤は Mg)の着色を見た瞬間に加熱を中止し、激しく振盪してコロイド液を得る。本法により、確実に繰返し一度の失敗もなく、反復してコロイド液を得ることができる。

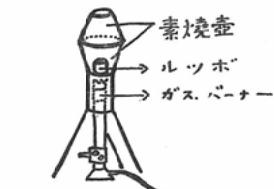
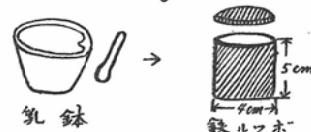
VI 硼素コロイドの性質

著者らの得た硼素コロイド液について次の結果を得た。

- ① 加熱による凝固には極めて抵抗が大きく 120°C~200°Cで2~6時間加熱しても凝固は見られなかつた。
- ② 電解質の添加による凝固にも抵抗が大きく、1N. HCl, 1N NaCl の添加による凝固は見られなかつた。
- ③ 濃度は 0.133%~0.05% であつた。
- ④ 沈澱

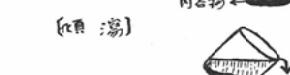
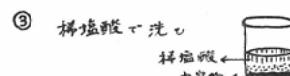
Fig. 3

① BaO_3 (3) + Mg (1) 混和→ルツボ



② ルツボ 内容物

- (1) 冷却部
- (2) 粉砕部



濃塩酸で洗ひ 傾瀉

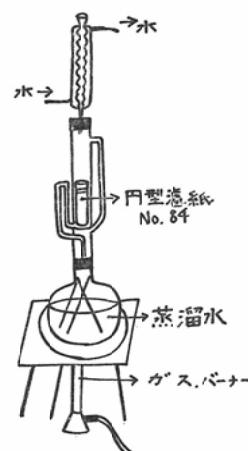
濃塩酸を加えて



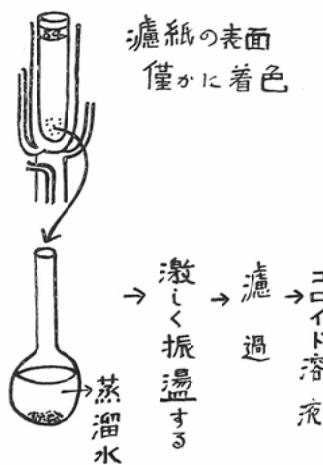
[煮沸]



④



⑤



① 0.133%濃度液は製造後2日間多少の沈澱を見たが、それ以降は全く見られなかつた。

② 0.09%濃度液は製造後1日間多少の沈澱を見たがそれ以降30日間全く沈澱は見られなかつた。

(30日以後の観察は中止した)

③ 0.05%濃度では沈澱は全く見られなかつた。尙 Gelatin (0.04~0.004%) 投与は沈澱防止に対して認む可き効果はなかつた。

⑤ pH 0.09%液→7.75~7.78

⑥ 定性試験

コロイド中の分散物質が硼素であることは Quinalizarin 法で確認された。(東大、理学部、無機化学分析室) 即ちコロイド液の蒸発乾涸物をアルカリ溶融 (Alkali fusion) により硼酸とし、Quinalizarin, Chinalizarin により点滴反応を行う。

- Alkali fusion→炭酸カリ、炭酸ソーダ 1:1 混合物を白金耳でとかし溶出。

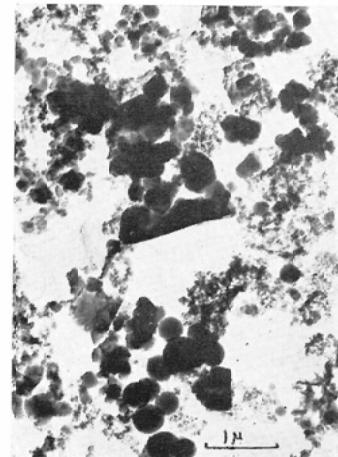
- Quinalizarin, chinalizarin 濃硫酸溶液の赤色が、硼酸イオンの存在により青色となる。

⑦ 毒性試験

d.d.N 系♀マウス 生後30週、体重25gr の腹腔内に0.09%のコロイド液を0.5cc, 1.0cc,

1.5cc, 2.0cc, 3.0cc宛、各群5匹宛、合計25匹を用いて毒性試験を行つたが、4週間の観察期間中1例の死亡をも認めなかつた。

Fig. IV 硼素コロイド粒子の大きさ



電子顕微鏡 4×10⁴ (倍率)

⑧ 硼素コロイド粒子の大きさ (図IV)

電子顕微鏡写真 (4×10⁴) により 295μμ~2.2 μμ の多数の数珠状に連なるコロイド粒子 (円型) が認められた。

VII 小括及び考察

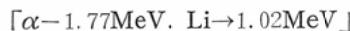
著者らのコロイド製造法は19世紀初頭において行われた、淨水による機械的な洗出法が全く偶然 (Sometimes) にコロイド液を得、しかも極めて濃度が低いものであつたのに比べて著者らの製造法は、確実に、そのつどコロイド液が得られる利点を持ち、又 N.D. Green 等の Refluxing 法に比べて、着色 (コロイドになつた) の瞬間を濾紙表面への浸出着色という簡単な方法で認知出来、しかも0.05%という彼等の得た濃度を遙かに越えた0.13%の濃度のものを得た。しかも安定性の面において何らの遅色をも認めなかつた点から見て、確実性と共にすぐれた方法であると云えよう。しかし B₂O₃ の還元の際次の点に注意しなければならなかつた。即ち B₂O₃ は極めて吸湿性の物質で、Mg と混和して還元の際 B₂O₃ は水分を出して、アメ状となり吹き上げ、Mg との混和が不十分となり、反応が十分に行われず又内容物をとり出す際極めて強靱に鉄ルツボ壁に固着し、これを取り出すとき極めて困難である。これらの欠点を取り除くために、まづ鉄ルツボを十分に清掃し、之をあらかじめ熱しておき、

約5分間の加熱を行う。しかし B_2O_3 が多少共湿気を帯びてくると B_2O_3 と Mg の最終的反応が行われずルツボが白熱化することはまづ見られない。従つて著者等はこの際ルツボの蓋をとり、内容物の表面を軽くはがして酸素の供給を行うと、激しい閃光と共に反応がおこり、ルツボが白熱化する。反応の激しさは時にルツボの破損を見ることがある程である。冷却後の内容物の粉碎は、その後の処理を十分にするために出来る限り細かく粉碎することが望ましい。塩酸を加えての処理は各段階共に約5分で足りる様であつた。濃塩酸をいきなり粉碎物に加えると、ケーキを作る恐があるので、あらかじめ多少の水を加えておき、濃塩酸を少量づつ加えて行くと良い。大体以上の注意をもつて行えば、コロイドは確実に得られる様である。塩酸処理の時間的関係により円型濾紙面へのコロイド浸出(着色を目標とする)の時間に相違があり、早ければ5分、遅くも60分以内であつたが、N.D. Green 等の 120~150分にくらべては短時間であつた。又加熱による凝固に対しても極めて抵抗が大きいことは、これを低温蒸溜することにより、著者等の得た0.13%を遙かに越える高濃度のコロイド液を得る可能性があることを指唆するものである。沈澱が製造後1~2日内に限られていることは、濾紙を選択することにより沈澱が避けられることを意味するものであろう。又マウスにおいて試みられた毒性試験の結果から見て、人間に試用する際、従来最も問題とされた B の中毒による使用量の制限は全く解決されたと考えても良いと思われる。又図IVの電子顕微鏡写真が示す様に、鏡下に見られたものが殆どすべて

コロイド粒子であることは、本コロイド製造中に B以外のものはいりこむことが少ないことを示し Quinalizarin 法による定量分析値が、恐らくそのまま、濃度値として使用されるものと考えて良いのではないかと思われる。

VIII 組織内硼素コロイドの分布について

組織内に注入された硼素コロイドがどの様に分布しているかを知るために著者らは Auto-radio-graph による分析を試みた。



なる反応により組織内の ^{10}B に起因する α 線、及び Li 線の感光膜内における飛程跡は表1に見られる如くである。

即ち第1表に示す様に Boron を Target とした場合の α 線と Li 線の飛程は短いので、組織を均等に照射するためには硼素コロイドは組織内に出来るだけ一様に分布されることが必要である。

実験条件

1) 中性子源

東京大学原子核研究所のシンクロサイクロトロン装置を使用、Dutron による Fast-Neutron を鉛板で Gamma-線を防ぎ、パラフィン板で slow down させた thermal neutron を用いた。(20MeV, 10 μ A)

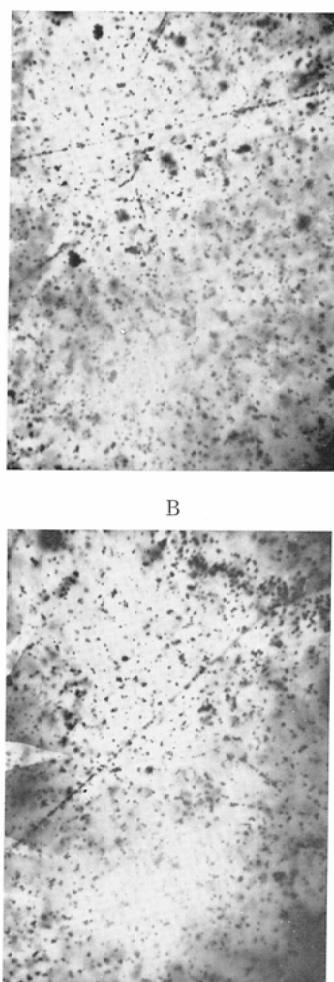
2) 乾板 さくら原子核乾板(15 μ)を用いた。

3) 試料

Rhodamin Sarcoma をもつラットの腫瘍に硼素コロイドを 1 mg/gr-Tissue の割合に注入し、3 時間後エーテル麻酔下に殺し、4 % フォルマリ

表1 空中、水中及び Eastman NTA Emulsion 中の Alpha 及び Li の飛程
(Pollard, Davidson, Webl, Lattes)

α -Particle				$_{3}Li^7$		
Energy (Mev)	Air (mm)	Water (μ)	N T A (μ)	Air (mm)	Water (μ)	N T A (μ)
0.5	3.4	4.4	2.2	2.9	3.8	1.8
1.0	5.7	7.4	3.6	4.1	5.3	2.6
1.5	7.9	10.2	4.9	5.1	6.6	3.2
2.0	10.5	13.6	6.6	6.1	7.9	3.8
2.5	13.5	17.5	8.4	7.1	9.2	4.4
3.0	17.0	23.0	10.6	8.2	10.6	5.1

Fig. V α -Track 及び proton の飛跡

ン液で固定後、凍結切片 (15μ) に切り、slideglass 上にのせ、Stripping method で乳剤膜で蔽つた。

4) 照射時間 20分 (1.2×10^3 秒)

所定の処方現像液で現像、定着、水洗の後に油浸装置下で α -Tracks の算定を行つた。

算出された各部位別の α -Tracks の数は第2表に示す通りであつた。次いで各部位別 α -Tracks 数の有意差の有無について検定を行つた。

(A) 組織と(B) 乳剤面の α -Tracks 数の間では

$$Fs = \frac{UA^2}{UB^2} = \frac{0.94}{0.75} = 1.25$$

$$F_{39}^{39} (0.05) = 1.70$$

$$\therefore F_{39}^{39} (0.05) > Fs \quad \therefore \sigma_1 = \sigma_2$$

$$Fs = \frac{(\bar{x}_A - \bar{x}_B)^2}{W^2 \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)} = 93.9$$

$$F_{78}^i (0.05) = 3.91 \quad \therefore Fs > F_{78}^i (0.05)$$

$\therefore m_1 \neq m_2$ [有意差あり]

(A) と (C) コロイド塗抹面との間では

$$Fs = \frac{UA^2}{UC^2} = 1.08 \quad F_{39}^{39} (0.05) = 1.70$$

$$\therefore F_{39}^{39} (0.05) > Fs \quad \therefore \sigma_1 = \sigma_2$$

$$Fs = \frac{(\bar{x}_A - \bar{x}_C)^2}{W^2 \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_1} \right)} = 11.1$$

$$F_{78}^i (0.05) = 3.91 \quad \therefore Fs > F_{78}^i (0.05)$$

$\therefore m_1 \neq m_2$ [有意差を認めた]

(B) と (C) との間では

$$Fs = \frac{UC^2}{UB^2} = 1.16 \quad F_{39}^{39} (0.05) = 1.70$$

表2 照射時間20分、パラフィン板1枚使用時の各部位別 α -Tracks 数の推計学的検定 (視野直径40 μ)

算出部位	\bar{x}	S	S^2	U^2	
1) 腫瘍組織	2.6	16.80	0.84	0.88	$\left\{ \begin{array}{l} 1) \text{と } 2) \text{ の間では} \\ m_1 = m_2 \end{array} \right.$
2) 腫瘍組織	2.9	18.99	0.95	0.99	
A) 腫瘍組織	2.75	37.50	0.94	0.96	
1) 乳剤面	0.70	37.50	0.71	0.75	$\left\{ \begin{array}{l} m_1 = m_2 \\ m_1 \neq m_2 \end{array} \right.$
2) 乳剤面	0.75	14.20	0.80	0.84	
B) 乳剤面	0.73	16.03	0.75	0.77	
1) コロイド塗抹面	2.05	27.45	1.37	1.44	$\left\{ \begin{array}{l} m_1 = m_2 \\ m_1 \neq m_2 \end{array} \right.$
2) コロイド塗抹面	2.0	8.0	0.4	0.42	
C) コロイド塗抹面	2.03	34.97	0.87	0.90	

(注) \bar{x} : 標本平均 S: 標本変動 S^2 : 標本分散 U^2 : 不偏分散 乳剤面: 載物ガラス面
に直接感光乳剤のある部分即ち腫瘍組織片の大い部分 コロイド塗抹面: 硼素コロイドのみを載物ガラスに塗つた部分

$$\therefore F_{39}^{39} (0.05) > Fs \quad \therefore \sigma_1 = \sigma_2$$

$$Fs = \frac{(\bar{x}_C - \bar{x}_B)L}{W^2 \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)} = 41.02$$

$$F_{78}^1 (0.05) = 3.91 \quad \therefore Fs > F_{78}^1 (0.05)$$

$\therefore m_1 \neq m_2$ [有意差を認めた]

即ち各部位別間の α -Trachs 数の間に危険率 5%で推計学的有意差を認めた。実際に腫瘍組織から出た α -Tracks の数は組織 (A) 一乳剤 (B) $= 2.75 - 0.73 = 2.02$ から、組織中の水素から出る proton の数を引かねばならない。この数を正確に認めることは難しいが今 (A)-(C) $= 0.72$ をもつて proton の数と考えれば (コロイドの塗抹面の厚さを 15μ として) 組織中の Boron からの α -Tracks の数は

$$2.02 - 0.72 = 1.3 \text{ となる。}$$

著者らが観察に用いた顕微鏡の視野は直径が 40μ であつたから 1cm^2 中の視野数は、略次の通りである。即ち $10^4\mu \times 10^4\mu / 40\mu \times 40\mu = 6.25 \times 10^4$ そこで数えられた α -Tracks の数は 1cm^2 中には $1.3 \times 6.25 \times 10^4$ 個となる。

Activation された Boron の 1cm^2 中の数を A とすれば $A = f (\sigma \cdot N \cdot T)$ なる式で与えられる。こゝに

$$f = \text{flux (thermal neutron flux)} \text{ n/cm}^2/\text{sec}$$

$$\sigma = \text{the absorption cross section for the reaction with natural boron} (7.55 \times 10^2 \text{ barns}) = 755 \times 10^{-24} \text{ cm}^2$$

T=the duration of exposure in seconds

$$\text{こゝでは} 20\text{分} = 1.2 \times 10^3 \text{ sec}$$

N=the number of target atoms of natural boron/ cm^2 of the tissue 従つて

$$N = \frac{6.2 \times 10^{-23}}{10.82} \times 10^{-3} \text{ (1 mg/gr-tissue)} \text{ であり, excretion が} 50\% \text{ であるとすると (文献による). } N = \frac{6.2 \times 10^{-23}}{10.82} \times 10^{-3} \times 0.5 \text{ となる。即ち以上} \text{の各因子を代入すると}$$

$$A = f \left(\frac{755 \times 10^{-24}}{\sigma} \times \frac{6.2 \times 10^{-23}}{10.82} \times 10^{-3} \times 0.5 \times \frac{1.2 \times 10^3}{T} \right) = f (2.5 \times 10) - ① \text{ となる。}$$

しかしながら ① α -particles は組織の表面 3μ

$= 3 \times 10^{-4}\text{cm}$ のものゝみが乳剤面に到達して α -Trachs を作り得るものであり、又 ② α -particles の半分 (50%) はフィルムに達せず ③ tracks の中の 80%のみが認めうる、とされている。かかる correction factor を考え合せると

$$1.3 \times 6.25 \times 10^4 = A (3 \times 10^{-4}) \times (0.5) \times (0.8) - ② \text{ となる。}$$

$$\text{したがつて } A = \frac{1.3 \times 6.25 \times 10^4}{3 \times 10^{-4} \times 0.5 \times 0.8} = 6.77 \times 10^8$$

となる。そこで ① 式から

$$6.77 \times 10^8 = f (2.52 \times 10)$$

$$\therefore f = \frac{6.77 \times 10^8}{2.52 \times 10} \div 2.69 \times 10^7 \text{n/cm}^2/\text{sec} \text{ となる}$$

Autoradsograph で問題となる α -Track と proton の飛跡の区別は G. Mayr, H.D. Bruner, M. Brucer 等によれば α -Track は $2 \sim 5.59\mu$ の長さの、濃い、真直ぐな、飛跡であり、最低 2μ のものまでは (Grain が 3つ) background の fog と識別が可能であると云はれている。そして proton と Gamma- 線の Track は α -Track と容易に区別出来ると報告している。著者らは経験に乏しいため、 α -Track と proton, gamma- 線との区別は、極めて定型的なものでは容易であつたが、明らかにその飛長から proton によるものと考えられるものゝ中にも部分的に濃い粒子の大きい、一見 α -Track と考えられるものもあるので α -Track の数は、飛跡の長さ、濃度の面から算出を行つた。今 M. Brucer 等の報告と著者らの結果とを比較して見ると、次の如くであつた。

実験条件

M. Brucer 等 著者等

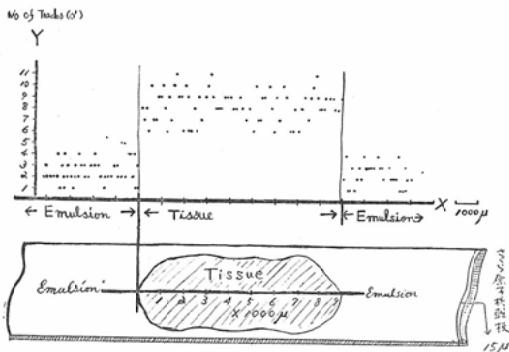
$$\text{flux} = 5.76 \times 10^3 \text{n/cm}^2/\text{sec} \quad 2.69 \times 10^7 \text{n/cm}^2/\text{sec}$$

$$T = 8.64 \times 10^5 \text{ sec} \quad 1.2 \times 10^3 \text{ sec}$$

$$N = 5 \times 10^{18} \text{ atoms of } {}^{10}\text{B} \quad 5.64 \times 10^{18} \text{ atoms of } {}^{10}\text{B}$$

$$\sigma = 3.9 \times 10^{-21} \text{ cm}^2 \quad 3.9 \times 10^{-21} \text{ cm}^2 (1 \text{ mg/natural boron を } {}^{10}\text{B} \text{ に換算})$$

Activation された ${}^{10}\text{B}$ の数を A とすれば $M. Brucer \rightarrow A^{(1)} = 5.76 \times 10^3 (3.9 \times 10^{-21} \times 5 \times 10^{18} \times 8.64 \times 10^5)$

Fig. VI 細胞内硼素コロイド分布の Radioautograph による検討 $\times 240$ 

—①

$$\text{著者等} \rightarrow A^{(2)} = 2.69 \times 10^7 \quad (3.9 \times 10^{-21} \times 5.64 \times 10^{18} \times 1.2 \times 10^3) - ②$$

両者の比は

$$A^{(1)} = 2.49 \times 10^{28} \times 3.9 \times 10^{-21}$$

$$A^{(2)} = 1.82 \times 10^{29} \times 3.9 \times 10^{-21}$$

$$\text{従つて } A^{(2)}/A^{(1)} = 1.82 \times 10^{29} / 2.49 \times 10^{28} = 7.31 - ③$$

又 M. Brucker 等は 1cm^2 の視野中に 1.15×10^4 tracks/cm² — ④

著者等は同様に 1cm^2 中には 8.125×10^4 tracks/cm² — ⑤

の α -Tracks を見ていく。従つて

$$8.125 \times 10^4 / 1.15 \times 10^4 = 7.07 - ⑥ \text{ となる。}$$

$A^{(2)}/A^{(1)} = 7.31$ と $8.125/1.15 = 7.07$ とは 略々 同一範囲内にある近似数であることから見て、著者等の α -Track 数算定の認別もほぼ正しいものであつたと云えよう。

かゝる算定規準のもとに、弱拡大顕微鏡下において、乳剤—腫瘍組織—乳剤の各部位別間の α -Track数を数え、推計学的検定を行つたが危険率 5%で、各部門の α -Track 数の間に有意差を認め得た。

第6図に示す様に縦軸に α -Track 数をとり、横軸に乳剤—組織—乳剤の各算出部位をとれば腫瘍組織からの α -Track の数は乳剤面からのものよりも多く（危険率 5% で推計学的に有意差あり）、しかも腫瘍組織中に注入部位より数mmの範囲

表 3

$$f = \text{中性子数}/\text{cm}^2/\text{秒}$$

$$N = \text{B原子の数}/\text{組織/g}$$

$$\sigma = 755 \times 10^{-28} \text{ cm}^2$$

$$(\text{natural Boron}) \quad \frac{x \times 6.2 \times 10^{28}}{B \text{の原子量} = 10.82} \quad (x \sim \text{組織/g 中の Bの量}(\%))$$

$$\alpha - Li \text{ 射の数/g/秒} = N \tau f$$

$$\tau = 2.792 \text{ Mev}$$

◎ 100 rad を照射するための条件

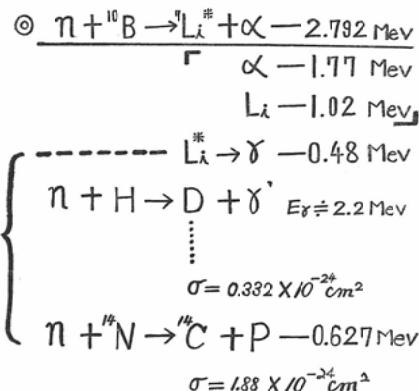
$$N \tau f Q \times 1.6 \times 10^8 = 100 \left(\frac{N \tau f Q \times 1.6 \times 10^8}{100} \text{ rad/sec} \right)$$

$$Q = 10^6 \cdot \frac{1.08}{1.6 \times 6.2 \times 7.5 \times 2.792} = 5.2 \times 10^7$$

$$\text{腫瘍組織/g 中の Bの量(g)} \times \text{熱中性子数}/\text{cm}^2$$

$$= 5.2 \times 10^7 \rightarrow 100 \text{ rad}$$

表 4

表 5 1回照射時間 = 1時間 腫瘍照射線量 = 500 rem の時の熱中性子数/cm²/sec

腫瘍組織中の 硼素濃度 (mg/g)	R. B. E			
	5	10	(20)	
天然 硼 素	0.1	1.4×10^8	7.2×10^7	3.6×10^7
	1.0	1.4×10^7	7.2×10^6	3.6×10^6
	5.0	2.9×10^6	1.4×10^6	7.2×10^5
${}^{10}\text{B}$ 96%	0.1	2.9×10^7	1.4×10^7	7.2×10^6
	1.0	2.9×10^6	1.4×10^6	7.2×10^5
	5.0	5.8×10^5	2.9×10^5	1.4×10^4

参考 従来の n . Cap. Th. 20~30分照射 ${}^{10}\text{B}$ 25~50 $\mu\text{g/g}$ $n/\text{cm}^2/\text{sec}$ $10^9 \sim 10^{11}$

にコロイドが比較的均等に分散されていることを示した。

XI 照射線量に対する考察

第3表に示す如く、今腫瘍内に硼素(B)を注入し、これに Neutron 照射を行つたときに得られる α -Li 対の数を A とすれば $A = N \sigma f$ なる式で与えられる。N は組織 1 gr 当りの硼素(B)原子の数であり、 σ は capture cross section(barn=10⁻²⁴ cm²) であり、f は thermal neutron の数 (n/cm²/sec) である。

N は次の如く計算出来る。即ち

$$N = \frac{x \times 6.2 \times 10^{23}}{B \text{の原子量} (10.82)} \quad (x \text{は組織 } 1 \text{ gr 中の})$$

B の量 (gr) である) である。天然の硼素 (ordinary natural boron) は 81.8% の ¹¹B と 18.2% の ¹⁰B よりなる。中性子捕獲にあづかるのは ¹⁰B が主体であり ¹¹B は無視する。¹⁰B の capture cross section は 3900 barns で、この方面的研究は極力 ¹⁰B の含有量を質量分析により増加した enriched ¹⁰B (Oak Ridge Atomic Energy Commission Lab. にて Finstcn らにより製造された) を使用している。著者らは今回の実験においては天然の硼素を使用したがその capture cross section は 755 barns = 755×10^{-24} cm² である。上記反応の際の Q-value は 2.792 MeV である。第4表に示す如き反応が中性子捕獲療法の場合において行はれるが、今回は $n + {}^{10}\text{B} \rightarrow {}^7\text{Li} + \alpha - 2.792\text{Mev}$ の反応についてのみ検討した。

今 100rads を照射するための条件を求めれば
 $N \sigma f Q \times 1.6 \times 10^{-6} = 100 \quad (N \sigma f Q \frac{1.6 \times 10^{-6}}{100} \text{ rad/sec})$ である。従つて N.σ.Q. に既述の値を代入すると

$$N \sigma f Q = 10^{10} \frac{1.08}{1.6 \times 6.2 \times 7.5 \times 2.792} = 5.2 \times 10^7$$

即ち腫瘍組織 1 gr 中の B の量 (gr) × 热中性子数/cm² = 5.2×10^7 が満足された時 100rad となる。

著者らの製造した硼素コロイド液の濃度は 0.13 % である。(1.3 mgr/cc), しかし既に述べた如く、硼素コロイドは熱に対して抵抗が大きく本実験では 120°C ~ 200°C で 4 ~ 6 時間の加熱を行つても全く凝固が見られなかつたことからして、これを低温蒸溜することにより 0.13% よりも更に

遙かに高濃度の硼系コロイド液を得ることは可能である。従来の enriched ¹⁰B の Borax-glycerol-液の (9 ~ 45mgr/kgr) 宛の静注では組織濃度は 45 ~ 50 μg/gr-tissue になる (Farr, Briefly, Sweet, et al) C.H.B. Locksley 45 μg/gr, Farr は 60 μg/gr 近は人体に投与可能と報告している。硼系コロイド液を使用すれば局限投与が可能であるから腫瘍組織中の硼素濃度を 5 mg/gr にすることは可能である。今回 Natural boron の組織濃度 (mg/gr) を 0.1, 1.0, 5.0 (mg/gr) とし、更に将来 enriched ¹⁰B を入手した場合、それも Natural boron と同様の濃度として考えると、第3表より求めた

$$N \sigma f Q = 5.2 \times 10^7 \rightarrow 100 \text{ rad. の計算から}$$

- ① 1回照射時間を 60 分 (3.6×10^3 sec) }
- ② 腫瘍照射線量を 500 rem を与える }

ために要する thermal neutron flux の計算を行えば第5表に示される結果が得られた。即ち今 α の R.B.E. を 5 と考えれば Natural boron では 10^{7-6} n/cm²/sec. enriched ¹⁰B 使用の場合は 10^{6-5} n/cm²/sec. 又 RBE を 10 と考えれば Natural boron では 10^6 n/cm²/sec. enriched ¹⁰B では 10^{6-5} n/cm²/sec なる熱中性子数/cm²/sec が得られた。従来の脳腫瘍を対象とした中性子捕獲療法の場合は腫瘍内の硼素濃度が 50 μg/gr, 照射時間が第1図に示す如く 10 ~ 40 分に限られているために、必要とする熱中性子源は少くとも 10^9 n/cm²/sec 以上であり、 10^{11-12} n/cm²/sec のものが必要であると考えられている。(Farr は 50 μg/gr で 10^9 n/cm²/sec で effective であると報告している)。併し本変法による一般腫瘍を対象とした場合には 10^6 n/cm²/sec のもので中性子捕獲療法の可能性があることを示し得た。又従来の方法で制約となつた照射時間の制限が硼素コロイド液の注入の場合ではコロイドの性質として長時間注入局所に留まり、又濃度が高く、中毒と無関係に注入出来ることから見て、照射時間の延長は可能となり、又一回の注入で幾回も反復して照射出来よう。

(附)

本変法の網内系組織照射の可能性について：

前項においては腫瘍中に直接硼素コロイド液を注入した場合について述べて来たが、静注した場合は他のコロイド(仮令えればラヂオコロイドなど)に見られる如く、硼素コロイドは網内系(R.E.S)に物理化学的に摂取される可能性が多分にある。従つて仮令えば造血臓器の悪性疾患等に関する硼素コロイド液をあらかじめ静注しておいて、熱中性子照射を行えば網内系、造血臓器悪性腫瘍(白血病など)において中性子捕獲療法を行いうる可能性が多分にある。

X 総括及び結論

硼素コロイドによる一般腫瘍の中性子捕獲療法の可能性を検討し、次の結果を得た。

(A) 硼素コロイドについて

(1) 製造法

著者等の方法は従来の硼素コロイドの製造法にくらべて

- ① 簡単でしかも確実な製造法である。
- ② 短時間に製造しうる。
- ③ 高濃度のものを作りうる。
- ④ 安定性においても従来法のものと比らべて遜色がない。

(2) 毒性

- ① 治療に際して中毒性は全く問題とならぬ。
- ② 大きさ

① 電子顕微鏡により $295\mu\mu \sim 2.3\mu\mu$ の大きさをもつ事が示され、鏡下のものは殆どすべてが硼素コロイドであつた。

(4) 組織内硼素コロイドの分布

注入部位より数mmの範囲にコロイドのまゝ比較的均等に分散される。

(B) 照射時間60分、腫瘍照射線量 500rem の条件下で Natural boron(コロイドにて)注入時には $10^6 \text{ n/cm}^2/\text{sec}$, enriched ^{10}B では $10^6 \sim 10^5 \text{ n/cm}^2/\text{sec}$ の thermal neutron-flux を必要とした。

従つて一般腫瘍を対象とした場合は $10^6 \text{ n/cm}^2/\text{sec}$ の thermal neutron flux で中性子捕獲療法を行いうる可能性を示し得た。

次に enriched ^{10}B の入手をまつて Natural boron と対比して実験をすゝめ

- ① α 線の RBE の測定
- ② 臓器内硼素の濃度分布
- ③ Autoradiograph により硼素コロイド粒子と腫瘍細胞との位置的関係について、更に実験を進めて行き度いと考える。

本実験に当り硼素コロイド製法については東京大学理学部無機化学教室中川助教授に、又シンクロサイクロトロンの使用については東京大学原子核研究所低エネルギー部門の唐沢孝先生、ラジオトグラフについて同核研の三雲御夫妻に深謝致します。

文 献

(A) 硼素コロイド

- 1) The Svedberg: Herstellung Kolloidal Lösungen 395, 32'. —2) A. Gutbier: Kolloid zeitschrift B 13~14, S137~143'13. —3) A.L. Elder and N.D. Green: J. phys. chemistry $^{36}/_2$ P 3085~6, '32. —4) H.B. Weiser: Inorganic colloid chemistry Vol. 1 p. 165, '33. —5) B. Rose: Can. J. Research 26 A, p. 366, '48. —6) C.Y. Chao: Phys. Rev 76, p. 586, '49. —7) J.H. Webb: Phys. Rev. 74, p. 511, '48. —8) R.H. Herz: Nucleonicus Vol. 9, No. 3, p. 24. '51. —9) C.C. Pfeiffer et al.: J. Am. Med. Assoc. 128, p. 266, '45. —10) G. Mayr and H. Brucer: Nucleonicus Vol. 11, No. 10, p. 21~25, '53

(B) 中性子捕獲療法

- 1) Lee, E. Farr and W.H. Sweet et al Am. J. Roent Vol. 71 No. 2 p. 279~292, '54. —2) Javid M. et al.: J. chin. invest. 31, 604~610, '52. —3) Stone et al.: Radiology 35, 322~327, '42. —4) Stone et al.: Radiology 39, 608~620, '40. —5) W.H. Sweet et al.: J. Neurosurgery 9, 200~209, '52. —6) Stone et al.: Am. J. Roent 59, 771~785, '48. —7) Zahl et al.: Radiology 37, 673~681, '41. —8) E.E. Stickley et al.: Am. J. Roent 75, 609~619, '56. —9) V.P. Bond et al.: Radiology 67, 652~664, '56. —10) P.G. Kruger et al.: Rad. Research 3, 1~7, '55. —11) H.B. Locksley and W.H. Sweet: Proc. Exp. Biol. and Med. 80, 56, '54. —12) A.J. Luesenhop et al.: Proc. Exp. Biol. and Med. 76, 376, '56.

Applicability of Neutron Capture Therapy with Colloidal Boron.

By

Tadashi Miyakawa, M.D. and Noritoshi Watanabe, M.D.

Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo.
(Director Professor T. Miyakawa)

The following are the summary and conclusion of our experimental result on the applicability of the neutron capture therapy with colloidal boron.

A) Preparation of the colloidal boron.

- 1) Our preparation method is very simple and sure.
- 2) It requires only a short time for preparation.
- 3) High concentration sols are obtained.
- 4) Sols prepared by our method are so stable against coagulation by heat and electrolytes as those prepared by others.

B) Toxicity

It is possible to inject into human body safely.

C) The size of colloidal boron.

It is in the range of 295 to 2.5 millimicrons.

D) Colloidal distribution in tissue.

It is relatively equally distributed in tumor tissue over the range of millimeters from the injection point.

E) A thermal neutron flux of only 10^6 n/cm²/sec is required to give 500 rem for 60 minutes in the treatment of a general malignant tumor with colloidal boron injected directly into the tumor.

It was reported that the neutron capture therapy applied by other research workers to the treatment of a brain tumor required a thermal neutron flux of the order of 10^{9-12} n/cm²/sec to obtain a sufficient effectiveness.

However, in our case of the treatment of a general malignant tumor the colloidal boron was employed and injected directly into the local region of the tumor. Then the concentration of the tumor was kept much higher than in the case of brain tumor, and the colloidal boron did not shift to the surrounding tissue. Hence, it may be possible to carry out repeated exposures of the localized boron by a single injection. Therefore, in the case of the treatment of the general malignant tumors with colloidal boron, it will be possible that the neutron capture therapy for general malignant tumors may be done with a thermal of an order as low as 10^6 n/cm²/sec.