



Title	放射線治療学史(6)
Author(s)	館野, 之男
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2005, 65(4), p. 459-469
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18746
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

放射線治療学史(6)

館野 之男

以下は前号(Vol.65 No.3 2005年7月発行号)よりつづく

放射線治療の進歩

I. 高エネルギーX線治療

1. ラジウムを超えたX線

20世紀後半の放射線治療を特徴づけるのは、高エネルギーX線の利用である。アメリカの有力病院は、1930~40年代すでに、さまざまな新しい原理に基づく高圧X線装置を設置して、ラジウムの γ 線を超える高エネルギーのX線を治療に使い始めていた。しかし20世紀後半に栄えたのはそれとは違って、前の項(vol.65 No.3)で説明したテレコバルトと、ここに述べるベータトロン、ライナック、マイクロトロンである。

2. ベータトロン

ベータトロンはドーナツ状の真空管を電磁石の間に挟んで変化磁場をかけ、電子銃から供給される電子を円軌道上で加速する装置である。その軌道は一定半径で、回転数を増すにつれて、電子線のエネルギーは増大する。

ベータトロンは、1922年Slepianの特許という。1940年、イリノイ大学のKerst^{1), 2)}は重さ200ポンドという、ごく小さな装置を作つて2.3MeVの電子加速に成功し、さらに1942年には放射線治療を旗印に、20MeVの装置を作つてある。ベータトロンからのX線が治療に使われたのは、1948年、イリノイ大学の研究教育病院および、TorontoのOntario癌研究所においてである^{3), 4)}。

日本では、1949年東京文理科大学物理学教室が、4MeVの装置を作つてある(尾内⁵⁾、1998)。島津製作所は、1955年、6MeVベータトロンを完成して京大病院で実用試験を行い、1960年には15MeVの装置を九大病院に納入。1967年には32MeVベータトロンを完成して、京都大学および九州大学に納入。同じ1967年には電子線治療専用開創照射用小型ヘッド20MeVベータトロンを完成させている。東芝は、1956年15MeV回転照射型ベータトロンを完成。1961年、電子線・X線両用ベータトロンを大阪市大病院に設置。同年、31Mev回転照射型ベータトロンを放射線医学総合研究

所に納入。

日本におけるベータトロンの設置数は1965年に12、1975年に50と増えていった。が、この間に後発のライナックに追い越されて衰退し、1985年には44、1990年に24と減少する。治療医たちは「エネルギーの揃つた質の良い電子線」というベータトロンの特色よりも「出力が大きい」ライナックの魅力に引きつけられたようである。

3. リニヤアクセラレータ

リニヤアクセラレータ(ライナック)は荷電粒子の加速に共振現象を利用する。アイデアの提案は、1924年StockholmのIsing、装置を初めて作ったのは、1928年ドイツのWideroe⁶⁾。カリフォルニアのE. O. LawrenceはWideroeの論文からアイデアを得てサイクロトロンを作り始めた一方、ライナックの建設も手がけ、7Mcs程度の高周波を使い、30段加速で1.26MeVの水銀イオン線を発生させた(Sloanら⁷⁾、1931)。しかし、この当時はまだ電子など、軽い粒子の加速はできなかった。

その後、放射線治療装置の主役となる電子ライナックは、第二次世界大戦中に発展した周波数1,200Mcsの“L-band”および周波数2,855Mcsの“S-band”レーダーに負うところが大きい(なおサイバーナイフではX-bandを使っていて)。

電子ライナックの開発は、戦争が終った1946年に始まり、アメリカではMITのSlater⁸⁾(1946)およびStanfordのGinztonら⁹⁾(1948)、イギリスではHarwell Atomic Energy EstablishmentのFryら¹⁰⁾(1947)が報告を出している。Stanfordのグループは物理学研究を目的に、20MeV、100MeV、600MeVと、次第に高エネルギーを得ることに成功し、1960年には1,000MeVにも達している。

電子ライナックを放射線治療装置として発展させたのはイギリスである。彼らの最初の装置は1950年末に完成し、種々の試験を経て、1952年Hammersmith病院に設置された。ここでは1953年2月から等線量曲線の作成など物理的な測定を行い、患者の治療は1953年9月から始めたという。この装置は8MeVで100rad/min(1m離れた水ファントム中2cm深さ)の線量率が得られており、ほとんど毎日使用して、1954年末までに400名の治療を行つたという(Newberryら¹¹⁾、1955)。Stanfordでは医療専用機の開発は遅れ、第1号機ができたのは1955年である(Ginztonら¹²⁾、1957)。

ライナックは出力が大きく(1mで5Gy/min), 焦点が小さい(2~5mmØ). これは放射線治療にとって, 次のような魅力がある.

1. 短時間照射ができる—患者の動きが少ない—照準が正確になる.
2. くさびフィルタや絞りを有効に使用できる—望ましい空間的線量分布を作る自由度が増す—「形なりに」照射への道.
3. 半影が小さい—精度の高い照準, 精度の高い線量分布が作れる.
4. 大きな照射野が作れる, など.

ライナックは, 1959年のIAEA^[3](1960)の調査では医療専用機としてすでにイギリス7, アメリカ4をはじめとして, 世界中で17台設置されている.

日本では1963年, 国立がんセンター, 放医研, 癌研に輸入され, 1964年に入ってから本格的な治療が開始された. 日本のメーカーの動きはやや遅れ, 1963年, 日本電気が米国Varian社と技術提携して, 6MeVの準国産機の製造を始め, 1号機を1965年愛知県がんセンターに納入. 1966年, 新三重工業名古屋航空機製作所は島津製作所と協力して医療用ライナックを完成. 三菱電機は1966年に6MeVの装置を国立金沢病院に, 東芝は1967年に13MeVの装置を久留米大学に納入している.

放射線利用統計によると, 台数は, 65年5台, 75年112台, 82年225台, 97年624台と急激に増えている. 2002年に行われた調査ではさらに増えている, ふつうの医療用ライナックとして使われている800台(うち, 三菱380, 東芝・シーメンス245, バリアン100, NEC60, エレクタ15)のほかに, 定位脳治療機として160台, サイバーナイフが9台であったという.

4.マイクロトロン

マイクロトロンによる電子の加速方法は, 1944年ソ連のVekslerによって提唱された. 1970年代の初めにスウェーデンのScanditronix社とUppsala大学病院によって医療用マイクロトロンが計画され, 1976年に同大学病院に22MeVの装置が設置された.

医療の面から見たマイクロトロンの特長は, 1. 電子のエネルギーの均等性がライナックより良い, 2. 低エネルギーから高エネルギーまで出力が大きい, 3. エネルギーの切り替えが容易である, など.

日立メディコは1981年, スカンジトロニクス社製治療用マイクロトロンを国立がんセンターに納入, 1987年, マイクロトロン国産1号機を九州がんセンターに納入. 現在, マイクロトロンは日立メディコで製作されていて, 1997年現在で使用許可台数が22台となっている.

5. 超高圧放射線の寄与—子宮頸癌を例に

これら超高圧X線は癌の治療で, 一体どのような寄与をしたか. ここでは話題を導入初期に限定し, しかも「深部線

量率が増えた」とこの効果を示す事例を子宮癌の治療成績から見ておこう. すでに述べた食道癌の例(放射線治療学史(5). 65: 285-287, 2005)についてもあわせて考えてみると面白い(実のところ, ライナックなどが真価を發揮するのは, 深部線量率が増えて病巣に十分な量の放射線を照射できるようになったことに加えて, 照準の精度向上や病巣の形に合わせて照射する技術の発展が欠かせない).

さて, 子宮癌の放射線治療はStockholm法, Paris法, Manchester法と進歩てきて, 1940年代にはかなり良い成績を上げるようになっていた. しかし, 所属リンパ節へ転移した癌を放射線で治すのは無理だとする意見があり, Taussig^[4](1936)のように原発巣は放射線治療で, 所属リンパ節の廓清は手術的に行う人もいた. しかし, Manchester法での線量分布を見ても, 傍子宮組織への放射線量が, 従来の方法では絶対的に不足していることも明らかであった. この部位への放射線量を妥当なところまで増やせたら, 治療成績を引き上げられるかも知れない.

Morton^[5](1945)は, リンパ節転移が放射線治療で治るものかどうかを見るために, 65例の子宮癌患者の根治的子宮および所属リンパ節の全摘術を行い, そのリンパ節の組織検査を丹念に行った. この65例のうちの35例は手術前に4,500mg·hrのラジウム腔内照射と高圧X線による外部照射を受けたものであり, 他の30例は照射されることなしに手術を受けた対照群である. この結果, 放射線治療を受けた群は受けなかった群に比べて, リンパ節が癌に侵されていた割合が低いことが明らかに示され, その低い分だけリンパ節転移が放射線治療によって治されたものと考えられた.

1950年代に入ってテレコバルト, ライナック, ベータトロンなどが普及するにつれ, 目標は骨盤腔内リンパ節転移を生じた症例の治療成績を上げることに集中した. 1962年のFletcherら^[6]の報告では, ラジウム腔内照射に22MeVベータトロンのX線を組み合わせることによって, IIbおよびIIIaの症例の治療成績が従来の方法による5年生存率60%および44%から, それぞれ73%および56%へと向上している. わが国の癌研のデータも, ラジウムに160kVのX線を組み合わせていた時代と, テレコバルトあるいはライナックを組み合わせるようになった時代を比べると, II期で, 81.2%から88.8%へ, III期で, 49.5%から61.7%へと向上している(なお, このデータは3年生存率である)(Kimura^[7], 1970).

-
- 1) Kerst, D. W.: The acceleration of electrons by magnetic induction. *Phys. Rev.*, 60: 4753, 1941
 - 2) Kerst, D. W.: The betatron. *Radiol.*, 40: 115-119, 1943
 - 3) Johns, H. E., Darby, E. K., Haslam, R. N. H., Katz, L. & Harrington, E. L.: Depth dose data and isodose distributions for radiation from a 22 MeV betatron. *Am. J. Roentgenol.*, 62: 257-268, 1949
 - 4) Quastler, H., Adams, G. D., Almy, G. M., Dancoff, S. M., Hanson, A. O., Kerst, D. W., Koch, H. W., Lanzl, L. H., Laughlin, J. S., Riesen, D. E., Robinson, C. S., Austin, V. T., Kerley, T. G., Lanzl, E. F., McClure, G. Y., Thompson, E. A. & Skaggs, L. S.:

- Techniques for application of the betatron to medical therapy with report of one case. Am. J. Roentgenol., 61: 591–625, 1949
- 5) 尾内能夫：ラジウム物語—放射線とがん治療・資料集, キュリー夫妻ラジウム発見100周年記念事業委員会, 1998
- JIRA Virtual Museum: <http://www.jira-net.or.jp/vm/various.html>
放射線利用統計 編集 科学技術庁原子力安全局, 発行 日本アイソトープ協会
- 6) Wideroe, R.: Ueber ein neues Prinzip zur Herstellung hoher Spannungen. Archiv. Elektrotech., 21: 387–406, 1928
- 7) Sloan, D. H. & Lawrence, E. O.: The production of heavy high speed ions without the use of high voltages. Phys. Rev., 38: 2021–2032, 1931
- 8) Slater, J. C.: The design of linear accelerators. Phys. Rev., 70: 799, 1946
- 9) Ginzton, E. L., Hansen, W. W. & Kennedy, W. R.: A linear electron accelerator. Rev. Sci. Instruments, 19: 89–108, 1948
- 10) Fry, D. W., Harvie, R. B. R. -S., Mullett, L. B. & Walkinshaw, W.: A Traveling-wave linear accelerator for 4-MeV. electrons. Nature, 162: 859–861, 1948
- 11) Newbery, G. R. & Bewley, D. K.: The performance of the medical research council 8 MeV linear accelerator. Brit. J. Radiol., 28: 241–251, 1955
- 12) Ginzton, E. L., Mallory, K. B. & Kaplan, H. S.: The Stanford medical linear accelerator. I. Design and development. Stanford M. Bull., 15: 123–140, 1957
- 13) International Atomic Energy Agency: Use of radioisotopes and supervoltage radiation in radioteletherapy. Present Status and Recommendations. Vienna, 1960
- 14) Taussig, F. J.: Iliac lymphadenectomy plus radiation in borderline cancer of the cervix. Am. J. Obstet Gynecol., 32: 777–784, 1936
- 15) Morton, D. G.: Pelvic lymphadenectomy in the treatment of cervical cancer. Am. J. Obst. Gynec., 49: 19–31, 1945
- 16) Fletcher, G. H. J., Rutledge, F. N. & Chau, P. M.: Policies of treatment in cancer of the cervix uteri. Am. J. Roentgenol., 87: 6–21, 1962
- 17) Kimura, M.: Clinical studies on the radiation therapy in cancer of the uterine cervix. Japan J. Cancer Clinics, 16: 721–735, 1970

II. 電子線治療

1. 電子線

電子線は陰極線という名でX線より早くから知られていた。真空放電が物理学の最先端のテーマであった19世紀後半、ドイツのGoldsteinは、放電にともなって目に見えない何かが陰極から出ると考え、1876年、これにKathodenstrahlen(カトード輻射線、陰極線など)と名づけた。

1891年には、陰極線が薄いアルミ箔を通り抜けることが発見された。翌年、Lenardは0.005mm厚さのアルミニウムの小さな窓をつけた真空管(レナルト管)を作り、陰極線を管外へ取り出した。小窓から出た陰極線は空気中を数センチ走り、ぼけて、はけ状に広がる。この様子は蛍光物質(ケトン)を使って観察された。

真空放電では真空管の中を電流が流れる。その電気を運ぶのは陰極線らしい。1897年、イギリスのJ. J. Thomsonは、陰極線は電気を持った粒子の流れであろうと予測し、陰極の物質の種類を変え、放電管内のガスの種類を変えて実験を行った。その結果、陰極線粒子はすべての原子に含まれる原子の構成要素であるとの結論に至り、これにコーパッスル(corpuscule)と名をつけた。

1900年にはコーパッスルが荷っている電気の量は、電気分解の際に現われる水素イオンと数値的に等しいことが証明され、陰極線粒子は単位の電気素量を持つ粒子、つまり電子となった。

電子線の治療への応用は、早くも1897年に「陰極線浴」という言葉で話題になるが、実体はなかった。電子線治療が現実味を帯びるのは1930年代、種々の原理に基づく超高压発生装置が登場してからである。

2. 電子線の深部線量分布

電子線を人体に照射したとき、線量は表面で少なく、一定の深さで最大値を示し、それより先は急激に減少する。このことは1932年、GlockerがVan de Graaff装置からの1.8MeV電子線で明らかにした。1934年にはBrasch & Lange¹⁸⁾が透明なプラスチックに「速陰極線」を照射して表面は無傷のまま数mmの深さの部分にだけ変化を生じさせたものを作り、電子線の特性を強く印象づけた。

患者の治療は1948年、ベータトロンで加速した6MeVの電子線で始まった(Bodeら¹⁹⁾, 1950)。ゲッチンゲン大学のグループによるこの治療研究は、エルランゲンのシーメンス工場内で実験装置を用いて行われた。論文には、臨床以前の研究—線量分布やRBE、線エネルギー付与(linear energy transfer, LET)、晚発障害などについても記載されている。

注目の線量分布に関する記述を見ると、電子線が到達する深さはエネルギーに比例する。その深さはMeVで表した数字のおよそ半分(cm)。また、線量が最大になる深さは(照射野の直径が到達深さより大きい場合)到達距離の3分の1位。6MeVでいえば、到達深さ3cm、最大線量点1cm。約2cmの深さまで実用上均等に照射できる。これは皮膚近傍の癌の照射に理想的である、としている。

3. 皮膚癌の電子線治療

X線は初め、皮膚疾患の治療で成果を上げた。皮膚癌は透過力の少ないガス管球の時代、すでに治るようになっていた。クーリッジ管の発明でX線の高電圧化が進んだ時代にも、一方では表在性疾患に適した線量分布をもつ低電圧近接照射用X線管(Chaoul²⁰⁾, 1940)が開発されていた。

とはいえ、X線・γ線の減弱は指数的であるから、必要以上に深いところまで照射されてしまう。Bode(1950)はX線のその性質を問題にして「病巣にだけ放射線を照射しその前後に健康な組織を保護することは、これまでのX線では十分に達成できなかった」という。

Bodeら¹⁹⁾(1950)は電子線治療に適した疾患として皮膚癌

を、また、Keppら²¹⁾(1951)は外陰部癌を選んで治療し、優れた成績を出している。なお、外陰部癌の治療は電子線治療の一つの功績で、後のOberheuser²²⁾(1968)の報告ではX線時代の5年生存32%(10/31)に対し、電子線になってからは48%(28/58)に向上了という。

4. 菌状息肉症の電子線治療

Van de Graaff装置を使って発生させたもう少し低いエネルギーの電子線は、Trumpら²³⁾(1953)マサチューセッツ工科大学(MIT)のグループが菌状息肉症(mycosis fungoides)の治療に使っている。この疾患は全身の皮膚を侵す。それまでのX線では照射野の数が非常に多くなるし、また深部へもわずかながら到達する放射線の障害作用が問題であったので、それを解決した電子線治療の良い対象となった。

MITのグループはその後、他の皮膚疾患にも適応を広げ1962年までに522例の治療を行った(Smedalら²⁴⁾, 1962)。

リニヤアクセラレータ(ライナック)からの電子線の利用は、Stanfordのグループが始めた。彼らは菌状息肉症の治療のため、全身の皮膚をわずか二つの照射野でカバーできるような大照射野を用いて、全身の皮膚をほぼ均等に照射する方法を開発している(Karzmarkら²⁵⁾, 1960)。

5. 深部の癌の電子線治療

医療用のベータトロン、ライナック、マイクロトロンは、いずれも電子線とX線を切り替えて使うことができ、かつ電子線のエネルギーも可変で、深部の癌も射程内に入るようになった。しかし、エネルギーが高くなるにつれて電子線の深部線量分布は間延びした形となり、電子線の利点は急速に薄れる。さらに厄介なことに、深部に行くほど途中に介在する組織の組成によって、到達する線量が左右される。また電子線は照準の確認も難しい。

難題山積の深部癌の電子線治療ではあるが、ガス管球の時代からX線の透過力の小ささを補うために、さまざまな工夫があった。先に述べた多門集光照射はその一つである。もう一つは、深部の腫瘍を外科的に露出し、事实上、腫瘍を表面に位置させて照射する方法である。これも早くから行われており、後年、術中照射と呼ばれことになる。

6. 術中照射

術中照射の歴史は中野²⁶⁾(1986)に詳しい。それによると電子線以前の術中照射には、X線によるものとラジウム治療に属するものとがあった。なお、蛇足を加えると、1968年には熱中性子捕捉療法(BNCT)の分野でも術中照射が行われ始めている。

X線による術中照射の発想は、X線深部治療とほとんど同時期と思われる。それを実行した最初の報告(Beck²⁷⁾, 1907)には、外科手術と組み合わせた放射線治療といった心積もりであろう、Kombinationsbehandlung bei boesartigen Neubildungenという題がついている。これは幽門癌を対象に、開腹して胃袋を引っ張りあげ、癌巣の周辺部を腹壁に

縫いつけ、露出した病巣に照射を行った。使ったのはガス管球。これは後年の術中照射が、病巣の背後に存在する正常組織に障害を与えないことを重くみて、低圧X線の近接照射を使っていることを考えると、理にかなっている。照射方法は1日おきに数回、総日数9日間の分割照射であった。その成果は1909年の論文によると、その2年前の論文で報告した患者のほかに、その後の例も加えて合計3例で成功という。

これも中野の調査によるが、1915年、Finsterer²⁸⁾(オーストリア)は、手術不能の胃癌および大腸癌を手術的に露出してX線照射を行い姑息的治療ながらその価値を評価できたとしている。

7. 膀胱癌の術中照射

術中照射はその後、ほかの癌でも試された。しかし1940年頃には、治療の対象は膀胱癌に絞られている。治療法も低電圧X線(50kV)の近接照射に収斂する。方法をやや詳しく見ると、Levineら²⁹⁾(1939)はX線管に照射筒(患者ごとに適合する照射筒を選ぶ)を装着し、これを膀胱高位切開創から挿入して照射する。照射は、18~20日間に9~10回の分割。触診により腫瘍の退縮を確認して治療を終わる。

それからさらに20年後のLutterbeck³⁰⁾(1959)の論文では、同様の方法で25例治療し、局所再発は1例だけ。腫瘍が膀胱三角部、尿管口に位置している場合、とくに価値があるとしている。

8. 電子線による術中照射

1950年代のテレコバルト、1960~70年代のベータトロンやライナックの普及は、術中照射に改めて活気を吹き込んだ。この動きは1963年頃日本(京都大学と国立がんセンター)で始まり、4~5年遅れて米欧が追隨するという経過をたどった。放射線も初期にはテレコバルトを用いた例もあるが、急速に「電子線術中照射」になった。

対象は、癌の治療方針から見て全く異なった二つのグループに分かれる。一つは術中照射の伝統を受け継いだ早期膀胱癌を対象とする機能保存的治療である³¹⁾。もう一つは開祖Beck以後ほとんど見捨てられた状態になっていた進行癌に対する挑戦である。こちらは、脳腫瘍、肺癌、縦隔腫瘍、胃癌、胆道癌、すい臓癌、結腸・直腸癌などに適用範囲を拡大し、1980年代末には日本だけでも40施設で行われるまでになっている。

●
18) Brasch, A. & Lange, F.: Aussichten und Moeglichkeiten einer Therapie mit Schnellen Kathodenstrahlen, Strahlentherapie 51: 119-128, 1934

19) Bode, H.-G, Paul, W & Schubert.: Electronentherapie menschlicher Hautkarzinome mit einem betatron von 6 millionen elektronen-volt. Strahlentherapie, 81: 251-266, 1950

20) Chaoul, H: Low-voltage short-distance X-ray therapy. In Treatment of Cancer and Allied Diseases Vol. 1 (Pack G. T., Livingston E. M. eds), pp. 234-257, Paul B Hoeber Inc., New York, 1940

- 21) Kepp, R. K., Paul, W., Schmermund, H. J. & Schubert, G.: Neue Methoden in der Behandlung der Vulvakarzinome. Geburtshilfe Frauenheilkd, 11: 298-312, 1951
- 22) Oberheuser, F.: Treatment of cancer of the vulva using electrons. In: Frontiers of radiation therapy and oncology. Vol. 2, Basel/New York, pp. 248-256, Karger, 1968
- 23) Trump, J. G., Wright, K. A., Evans, W. W., Anson, J. H., Hare, H. F., Fromer, J. L., Jacque, G. & Horne, K. W.: High energy electrons for the treatment of extensive superficial malignant lesions. Am. J. Roentgenol., 69: 623-629, 1953
- 24) Smedal, M. I., Johnston, D. O., Salzman, F. A., Trump, J. G. & Wright, K. A.: Ten year experience with low megavolt electron therapy. Am. J. Roentgenol., 88: 215-228, 1962
- 25) Karzmark, C. J., Loewinger, R., Steele, R. E. & Weissbluth, M.: A technique for large-field, superficial electron therapy. Radiol., 74: 633-644, 1960
- 26) 中野政雄：術中照射と術式変遷の経緯。最新医学 41(7) : 1459-1467, 1986
- 27) Beck C: Ueber Kombinationsbehandlung bei boesartigen Neubildungen. Berl Klin Wochenschr. 44(42): 1335-1338, 1907
- 28) Finsterer H: Zur Therapie inoperabler Magen- und Darmkarzinome mit Freilegung und nach-folgender Roentgenbestrahlung. Strahlentherapie 6: 205-213, 1915
- 29) Levine S. C., Pack G. T., et al: Intravesical roentgen therapy of cancer of the urinary bladder. JAMA 112: 1314-1317, 1939
- 30) Lutterbeck E. F.: Contact roentgen radiation of bladder tumors. 82: 90-91, 1959
- 31) 御厨修一, 松本恵一, 中野政雄, 梅垣洋一郎: 泌尿器科領域の電子線治療. 癌の臨床 12(8) : 512-518, 1966

III. 中性子による治療

1. 速中性子線で治療しようというアイデア

速中性子線治療のアイデアは, Lawrence³²⁾(1937)が1936年末の北米放射線学会講演で披露している。彼は1932年, 最初のサイクロトロン(10inch)を完成させた後, 1934年には27inch, 1936年には37inchを作っている。彼はサイクロトロンの医学利用にも積極的で, 37inchサイクロトロンで生産したアイソトープは1936年春, すでに癌の治療に試用されていた(Na-24を静脈内に注射しての白血病の治療。P-32による白血病の治療は1936年暮れから)。そして今度の計画は, サイクロトロンで速中性子線を発生させ, それで外部照射をしようというのである。

このサイクロトロンでは, 速中性子線を得るのに重陽子を8MeVに加速して, 厚いベリリウム板に入射した。そうすると, 平均約4MeVの速中性子が発生する。速中性子線は, X線とは違って骨を透過しやすく, ふつうの組織でよく吸収される。また通過した飛跡に沿って組織中に濃い電離を作る。これらの性質は, 癌の治療に役立つかも知れない。

速中性子線治療を始めるにあたっては, 前もって解決しておくべき問題がたくさんあった。速中性子線の線量評価法を定め, コリメーションの問題を解決し(Aebersold³³⁾,

1939), X線と中性子線の生物学的効果比を求める(Lawrenceら³⁴⁾, 1936)など, である。

2. 初めての速中性子線治療

最初の患者は1938年9月26日に治療した(Stoneら³⁵⁾, 1940)。1939年秋までに, 主として頭頸部腫瘍24例を治療し, いずれの例でも腫瘍は縮小した。

1939年秋には, 新しく癌治療のための助成金を得て作られた60inchサイクロトロンが完成して分割照射も可能となり, さらに120例の治療を試みている(Stoneら³⁶⁾, 1942)。治療はその後も続けられるが, 1943年, サイクロトロンの使用目的が軍事利用に限られることになって, 終了となる。このサイクロトロンで治療した患者は合計226人。その遠隔成績は, 戰後の1948年Stone³⁷⁾によって発表されているが, 結論は否定的であった。

- 1) 速中性子線がX線やγ線と違った生物作用があることは臨床的には認められない。
- 2) 5年以上生存患者18人の全員に, 強い晩発性の皮膚および皮下障害が起きていた。

3. 低酸素細胞

放射線感受性は照射される組織内の酸素濃度に影響される。この事実は早くから知られており, 深部治療では皮膚障害を軽減する目的もあって皮膚を照射筒で強く圧迫して照射するのが普通であった。このやり方は1909年Schwarzの報告に始まるもので, 圧迫により皮膚の血流量を減らして酸素濃度を下げ, 結果として皮膚の放射線感受性を下げる。

1940年代にはThodayら^{38), 39)}(1947, 1949)がソラマメの根を実験材料に, 酸素圧の変化に従って生じる感受性の変化を研究している。明らかになったのは, 感受性の変化は酸素圧の変化に速やかに追随し, 1~2min以内に完成する。酸素圧を0から徐々に増加させると, 感受性の増加は初め急速で, 後徐々に緩くなり, ある程度以上になると変化しなくなる, などである。

1950年代には, X線で癌が治らないのは低酸素状態の癌細胞が存在するからだという考えが出てきた。細胞や組織のX線感受性が定量的に調べられ, いろいろな細胞で, 無酸素状態のときのX線感受性を1とすると, 正常状態での感受性は大体のところ3. つまり, 細胞が無酸素状態におかれるとX線に3倍ほど強くなることがはっきりした。また癌の内部の組織構造と酸素濃度の関係を調べた研究(Thomlinsonら⁴⁰⁾, 1955)も, 低酸素細胞悪玉説を支持していた。

なお無酸素状態のときと酸素に富んでいるときで, 同じ生物学的効果を得るために必要な線量の比を酸素効果比(OER: oxygen enhancement ratio)と呼ぶ。酸素効果比は放射線の種類によって違う。例えば速中性子線はOERが小さい。

1953年Grayら⁴¹⁾が腹水腫瘍細胞で調べたところ, 200kVX

線の酸素効果比が3.7であったのに対し、速中性子では1.3であった。このことは、速中性子線は低酸素細胞に対してもあまり威力が減らない。つまり、X線では治らなかった癌も治せる可能性がある。

ところで、低酸素細胞に対する威力の違いはどこからくるか？かつてE.O.Lawrenceが指摘した飛跡の濃さの違い、である。これはその後、線エネルギー付与(LET: linear energy transfer)と呼ばれるようになり、放射線が物質中を通過する際、飛程の単位長さ当たりに平均して失うエネルギー(物質に与えたエネルギー)で示す。各種の放射線のうち、X線、 γ 線、電子線、陽子線はLETが小さいので低LET、 α 線、中性子線、その他重荷電粒子線は高LET放射線という。

低酸素細胞を巡るこうした研究に支えられて、速中性子線は高LET放射線の代表とみなされ、癌の放射線治療の期待を背負うことになった。

4. 細胞周期

もうひとつ、放射線で治りにくいことで知られているのは増殖の遅い癌である。その原因はG0期細胞が多いからだといわれる。

細胞が増殖するのは細胞分裂による。分裂して生まれた新しい細胞が次に分裂するまでを細胞周期という。細胞周期の概念は1951年イギリスのA.Howardが、ソラマメの根端細胞をP-32でラベルする実験に基づいて考え出したものとされる。今ではG1期、S期、G2期、M期の4期と、細胞周期から外れて休止状態にあるG0期に分けられている。

1963年、Terashimaら⁴²⁾は培養中の細胞(HeLa細胞)がM期に培養瓶の壁からはがれ落ちやすいことを利用して、分裂期の細胞を選択的に集めることに成功した。この技術は、その後の細胞生物学の発展に幅広い貢献をした(現在でもしている)重要な発明であるが、それはそれとして彼らは、こうして集めた周期のそろった細胞集団を用いて、細胞の放射線感受性が細胞周期の時期によって大幅に違う(約4倍)ことを明らかにした。

その中で、この稿に関係した1点を挙げると、G1期のごく初めは放射線抵抗性が非常に強いが、G1期の末に向かってそれが急激に弱まる(感受性が高まる)。その理由は細胞がすぐにS期(DNAの複製)に入るため、放射線の損傷は修復されないまま固定されるからである。これに対し、細胞周期から外れているG0期細胞は損傷修復の時間を持つため、放射線抵抗性が強い。

その他、放射線抵抗性の癌には放射線による損傷を自ら修復する能力が高いものもある。

以上、まとめていえば、1950～80年代の生物実験によると、癌を放射線抵抗性にしている原因是低酸素細胞やG0期細胞、あるいは修復能力の高い細胞などが存在することにあるが、高LET放射線はそのいずれに対しても強い生物学的作用を發揮する。ただし、正常組織も大多数はG0期細胞を多く含むから、高LET放射線は正常組織に対しても強い

作用をもつ。

5. 速中性子線治療の再吟味

新しい放射線生物学の光のもと、新しい希望を託された速中性子線治療は、1965年、ハマースミス病院で再開された。使った装置は、1955年に同病院に世界初の医学専用機として設置された径40inchのサイクロトロン(Bewlyら⁴³⁾、1969)。しかも、今度は評価の方法からして新しい。イギリスが1946年、ストレプトマイシンの導入にあたって世界の先頭を切って始めたというRCT(randomized clinical trial)である。そして結果もまた、すばらしかった。速中性子線と従来の光子線の効果を比べた1975年のCatterallら⁴⁴⁾の報告は、頭頸部癌の局所制御率で見て、速中性子線76%、光子線19%という、圧倒的なものであった。

日本では1969年、放医研がバンデグラーフ中性子線(平均約2.3MeV)による治療を始めた。これは日本最初の粒子線治療であったが、これは深部率でいうと150kVクラスのX線と似たようなものであるから、表在性の腫瘍が対象である。治療成績を見ると、皮膚の悪性黒色腫は、新鮮症例12例中8例がCR(complete regression)，再発症例11例中5例が反応なし、となっている^{45), 46)}。

サイクロトロンは1960年代、扇形収束型の発明で装置の小型化・高性能化・低価格化が進み、医学専用機として病院内に設置されるものが出てきた。その数は、1970年Glassら⁴⁷⁾の集計によるとアメリカ5、イギリス、西ドイツ、フランス、それぞれ1であったという。日本で医用サイクロトロンが動き始めたのは、放射線医学総合研究所が1975年から、東京大学医学研究所が1976年からである。

この数はその後も増え、ハマースミスの成功に勇気づけられたのであろう、多数のサイクロトロン施設が速中性子線治療に取り組み、多様な臨床試験を行った。しかし、臨床試験の多くは、速中性子線治療に期待されたほどの有効性は見出せず、楽観的なムードは徐々に消えた。例えば頭頸部癌。いくつかのRCTが行われ、唾液腺癌では有効という結果が出るにもかかわらず、頭頸部癌全体では有効という結論にならなかつたのである。

米国立癌研究所(NCI)は1970年代末に大規模な投資をし、米国内の4施設(MDアンダーソン病院、ワシントン大学、カリフォルニア大学ロスアンゼルス校、クリーブランド・クリニック)に当時としては理想的な速中性子線治療装置を建設した。1980年以降、これを用いた大規模なRCTがいくつも行われたが、大勢を変えるようなデータは出なかつた。

世界中の速中性子線治療臨床トライアルの結果はWambersie⁴⁸⁾(1990)の報告にとりまとめられている。放医研・医科研の成績からもほぼ同じ結論が出されている^{49), 50)}。それによると、速中性子線治療が有効とされたのは、唾液腺癌、骨・軟骨肉腫、前立腺癌、悪性黒色腫、副鼻腔腺様囊胞癌、パンコースト型肺癌である。これらは総じていえば、増殖が遅い、G0期細胞の多い腫瘍である。

一方、頭頸部癌、子宮頸癌、食道癌、膀胱癌では従来のX線治療と差がなく、期待された低酸素細胞に対する効果は、確認が得られていないようである。

6. 热中性子捕捉療法

熱中性子は、速中性子と並べていえば、低速中性子というべきものである。どうやって発生させるか？ 例えば、原子炉では、核分裂に伴って発生した速中性子を、減速剤を用いて熱中性子にしている。

熱中性子は透過力が小さい。軟部組織を2cmもはいると、半分位に減る。その熱中性子で癌治療をというアイデアは、1936年、Locher⁵²⁾が出した。これはアイデア自体も、速中性子線治療の1年近く前に発表されている点も面白い。

さて、低速の中性子はほかの原子核と反応しやすい。しかし、反応のしやすさは相手の原子核によって大きく違う。例えば、ホウ素-10に熱中性子を照射すると、水素に照射したときに比べ、約4,000倍も反応を起こしやすい。熱中性子を吸収したホウ素-10原子核は、リチウム-7と α 粒子を放出する反応(6.3%)と、リチウム-7、 α 粒子および即発 γ 線を放出する反応(93.7%)の二通りの核反応を起こす。リチウム-7も α 粒子も高LETである。しかもこの α 線は飛程が約10μm、細胞の直径くらい。したがって、ホウ素-11が入っている細胞だけが照射される。

そこで照射しようとする組織に何らかの方法でホウ素-10を沈着させ、そこへ熱中性子を照射すると、ねらった組織だけを高LETの α 線で照射することができる。これをホウ素熱中性子捕捉療法(boron neutron capture therapy: BNCT)という。幅広く使えそうな原理であるが、今のところホウ素以外に良い核種はないようである。

この治療法は発表された当時、Kruger⁵³⁾(1940)、Zahlら⁵⁴⁾(1940, 1941)など、いくつかの動物実験が行われた。日本でも1959年から宮川、渡辺らがマウスでの実験を始めている。使った原子炉は、原研1号炉(JRR-1)や日立炉(HTR)である。

熱中性子捕捉療法の臨床研究は米国のブルックヘブン国立研究所(BNL)の医学専用原子炉で行われた。最初の患者は多型性膠芽細胞腫で、1951年2月15日に治療されたという。ここで治療された初めの10例は1954年Farrら⁵⁵⁾によって報告されている。

BNLでは1961年までに計45例、MITでは1953~1961年の間に18例の治療が行われた。しかし、どちらの施設の治療成績も芳しいものではなく、研究は中断された。

さらに、彼らはホウ素化合物を改良して再挑戦するが、それも期待に反したもので、一応の治療効果が得られたのはわずか1例。しかも、この例は後に放射線障害が原因と思われる死因で死亡している(Brownellら⁵⁶⁾, 1967)。

後年Slatkin⁵⁷⁾(1991)は失敗の原因を調査し、次の数点を挙げている。ホウ素-10が十分な量、腫瘍に集まらなかつた。熱中性子が腫瘍に十分な量照射されなかつた。さらに、患者に照射された放射線には、熱中性子に混じつて速

中性子と γ が多量に入っていた。なお、この当時のBNCTについてはGabelのまとめがある⁵⁸⁾。

この治療法のユニークさは外部照射と非密封アイソotopeによる内部照射の2つを組み合わせた形になっている点にあるが、技術的な詰めの甘さは二つの分野、それぞれにあったといえよう。

1968年から日本で始まった畠中の臨床研究は、このSlatkinの分析を先取りしたものであった。畠中らはホウ素化合物としてBSHを導入し(1の改良)、またあらかじめ開頭して腫瘍を切除し、当日は直視下に腫瘍床に対して熱中性子線を照射する(2の改良、「術中照射」の項参照)。また原子炉側も改良されて、速中性子と γ の混じりが少なくなった。その効果は著しく、悪性神経膠芽腫を治療対象に、5年生存18/87例、10年生存9/87例という成績を上げた(Hatanaka & Nakagawa⁵⁹⁾, 1994)。この数字は人間の欲望一般からすると満足できるものではなかろうが、現在の治療(手術+放射線+抗ガン剤)ではほとんどの方が数年以内に亡くなる現実を考えると、大きな前進である。

1995年以降、米欧諸国でもBNCTに再び取り組むところが出てきた。ただし、このたびは、わが国も含め、熱中性子より透過力の大きい熱外中性子線を用いる方法に関心が向いている(京大炉、原研炉-JRR-4では既に熱外中性子による治療が始まっている)。

脳腫瘍以外では、三島らによる皮膚の悪性黒色腫の治療がある。これはホウ素化合物として吉野、垣花が開発したB-10パラボロノフェニルアラニンBPAを用いるもので、1987年から臨床試行が行われている(福田⁶⁰⁾, 2004)(最近では、頭頸部癌に適応が拡大されている)。

-
- 32) Lawrence, E. O.: The biological action of neutron rays. Radiol., 29: 313–322, 1937
 - 33) Aebersold, P. C.: The production of a beam of fast neutrons. Phys. Rev., 56: 714–727, 1939
 - 34) Lawrence, J. H., Aebersold, P. C. & Lawrence, E. O.: Comparative effects of X-rays and neutrons on normal and tumor tissue. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 22: 543–557, 1936
 - 35) Stone, R. S., Lawrence, J. H. & Aebersold, P. C.: Preliminary report on the use of fast neutrons in the treatment of malignant disease. Radiol., 35: 322–327, 1940
 - 36) Stone, R. S., & Larkin, J. G., Jr.: The treatment of cancer with fast neutrons. Radiol., 39: 608–620, 1942
 - 37) Stone, R. S.: Neutron therapy and specific ionization. Am. J. Roentgenol., 69: 771–785, 1948
 - 38) Thoday, J. M., & Read, J.: Effect of oxygen on the frequency of chromosome aberrations produced by X-rays. Nature, 160: 608, 1947
 - 39) Thoday, J. M. & Read, J.: Effect of oxygen on the frequency of chromosome aberrations produced by alpha-rays. Nature, 163: 133–134, 1949
 - 40) Thomlinson, R. H. and Gray, L. H.: The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. Brit. J. Cancer, 9: 539, 1955

- 41) Gray, L. H., Conger, A. D., Ebert, M., Hornsey, S. & Scott, O. C. A.: The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, 26: 638–647, 1953
- 42) Terashima, T., Tolmach L. J.: X-ray sensitivity and DNA synthesis in synchronous populations of HeLa cells. *Science*, 140: 490–492, 1963
- 43) Bewly, D. K. & Parnell, C. J.: The first neutron beam from the M. R. C. cyclotron. *Brit. J. Radiol.*, 42: 281–288, 1969
- 44) Catterall, M., Sutherland, I., Bewley, D. R., et al.: First results of a randomized clinical trial of fast neutrons compared with X or gamma rays in treatment of advanced tumors of the head and neck. *Brit. Med. J.*, 2 (5972): 653–656, 1975
- 45) 関山, 恒元, 稲田, 他: ヒト腫瘍における速中性子線とX線の相対効果. *癌の臨床* 16, 1077–1083, 1970
- 46) 稲田, 平岡, 金井, 他: 表在治療用パンデ・グラーフ中性子線. *日医放誌* 38, 211–220, 1978
- 47) Glass, H. I. & Silvester, D. J.: Review article. Cyclotrons in nuclear medicine. *Brit. J. Radiol.*, 43: 589–601, 1970
- 48) Wambersie, A.: A fast neutron therapy at end of 1988—A survey of the clinical data. *Strahlenther. Onkol.*, 166: 52–60, 1990
- 49) 恒元 博: 速中性子線治療の臨床評価. 第40回日本医学放射線学会総会宿題報告. 日本医学放射線学会雑誌 42(9): 823–847, 1982
- 50) 宮本忠昭, 佐藤真一郎, 坂下邦雄, 中野隆史, 久保田進, 向井 稔, 森田新六, 恒元 博, 中村 讓, 福久健二郎: 速中性子線治療の臨床評価. 日本放射線腫瘍学会雑誌 2巻Suppl 2 pp. 133–144, 1990
- 51) 香川一史, 村上昌雄, 菊川良夫, 阿部光幸: 粒子線治療60年の歴史の向こうに. 日本放射線腫瘍学会雑誌 12: 205–220, 2000
- 52) Locher, G. L.: Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *Am. J. Roentgenol.*, 36: 1–13, 1936
- 53) Kruger, P. G.: Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 26: 181–192, 1940
- 54) Zahl, P. A. & Cooper, F. S.: Physical and biological considerations in use of slow neutrons for cancer therapy. *Radiol.*, 37: 673–682, 1941
- 55) Farr, L. E., Sweet, W. H., Robertson, J. S., Foster, C. G., Locksley, H. B., Sutherland, D. L., Mendelsohn, M. L. & Stickley, E. E.: Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme. *Am. J. Roentgenol.*, 71: 279–293, 1954
- 56) Brownell, G. L., Soloway, A. H. & Sweet, W. H.: Boron capture therapy. In: *Modern trends in radiotherapy*, vol. 1. Deeley, T.J. & Wood, C. A. P. (eds.). Butterworths, London, 1967
- 57) Slatkin D. N.: A history of boron neutron capture therapy of brain tumours. *Brain*, 114: 1609–1629, 1991
- 58) Gabel, D.: Present status and perspectives of boron neutron capture therapy. *Radiother. Oncol.* 30: 199–205, 1994
- 59) Hatanaka H, Nakagawa Y: Clinical results of long surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 28: 1061–1066, 1994
- 60) 福田 寛: 癌の中性子捕捉療法『ハイテクがん診療の最前線』. 先端機能画像医療研究センター: 189–194, 2004

IV. 荷電粒子線治療

1. プラッグ・ピーク

X線深部治療の流れを汲む技術について本稿は、(1)深部の病巣に十分な量の放射線を、(2)正確な照準で、(3)病巣の形に合わせて照射する、という三つの側面を、精度に注目しながら眺めているが、(1)の課題に関して、これまでに論じたのは多門集光照射と超高エネルギーX線と鈰照射の三つであった。

1940年代、各種の加速器の発達とともに、高エネルギーの陽子、 α 粒子などが使える見込みがでてくると、もう一つ別に強力な方法が浮上してきた。荷電粒子線が飛程の終末部に作るプラッグ・ピークの利用である。

プラッグ・ピークというのは、1904年Bragg & Kleeman^{61), 62)}(1904, 1905)が研究した荷電粒子線に独特な電離のしかたであるが、その持つ医学的意味については、荷電粒子線治療を提案したHarvard大学の物理学者Wilson⁶³⁾(1946)の論文を見よう。

2. Wilsonの1946年の論文

現在(1946年)製作中、または計画中の加速装置は125MeV以上、おそらく400MeV位までの高エネルギー陽子を産み出せる。

陽子は組織内をほぼ直進し、組織を電離しながらエネルギーを消費して停止する。組織が吸収する線量は、陽子の比電離(飛跡1cm当たりの電離数)に比例し、比電離はまた陽子のエネルギーにはほぼ逆比例する。その結果、陽子が停止する辺りの線量は、陽子が入射する皮膚の線量の何倍かになる。この性質を利用すれば人体内の極めて限局した部位を、皮膚線量は低く抑えながら、強力に照射することができる。

もう少し定量的にいようと、例えば、表面から10cmの深さの所に照射したいときには125MeV、15cmならば140MeVの陽子が必要である。

具体例として、140MeVの陽子について述べる。140MeVの陽子が皮膚表面で持っている飛程の残りは15cmで、15cmの飛程をもつ陽子の比電離は、組織の分子式を炭素0.5、水素8、酸素3.8、窒素0.14と仮定して計算すると、 0.15×10^6 イオン対/cmとなる。陽子が組織中を7cmまで進入すると、飛程の残りは8cmで陽子の比電離は 0.2×10^6 イオン対/cmとなる。これは皮膚表面の133%である。電離数は、飛程の最後の数cmで急激に上昇し、最後の数cmにおける平均電離数は皮膚表面の約6倍に、最後の1/2cmでの平均電離数は皮膚の16倍になる。

以上は、陽子線を均一な軟部組織に照射したとして計算したプラッグ・ピークである。途中に骨や空気があると、ピークの位置も高さも変わる。

陽子のエネルギー損失は、進路に沿ってのイオン生成という統計的な出来事である。従って、同一エネルギーの陽子が全部同じ飛程をもつ訳ではない。これは飛程の動搖

(range straggling)と呼ばれ、計算は簡単である。結果を要約すると、エネルギーから想定される最初の飛程の1%の距離の幅で、ほとんどの陽子が停止する。

さらに、陽子は組織内の原子核の近くを通るとき、さまざまな角度に散乱される。多重散乱と呼ばれるこの現象により、ビームは終点近くで、幅広になる。この計算も簡単で、限りなく細いビームとして出発したビームは、終点ではエネルギーから想定される最初の飛程の5%の幅に広がると計算されている。

以上は、陽子線治療で達成できる精度の限界を示している。

Wilsonはまた、他の荷電粒子線について、次のようにいう。

重陽子や α 粒子の飛程と比電離は、陽子用に作った資料から求められる。陽子のエネルギーの単位を2倍にすれば、重陽子の比電離が求められる。飛程も同様である。従って200MeVの重陽子の飛程は16cmとなる。しかし比電離はそのまま変わらず、16cmの飛程の重陽子は、 0.14×10^6 のイオン対/cmを作る。 α 粒子では、両方の単位は4倍となる。しかし、飛程はそのまま変わらない。すると400MeVの α 粒子では飛程はたった8cmだが、比電離は同じ飛程の陽子の4倍の 0.8×10^6 イオン対/cmになる。

飛程が同じであれば、 α 粒子の飛程の動搖range stragglingと拡がりangular spreadは陽子の半分である。つまり、それだけ精度の高い治療ができる可能性がある。

もっと重い原子核、例えば高エネルギーの炭素原子核などもやがて実際の治療に用いられるようになるだろう。

3. 最初の荷電粒子線治療

初の荷電粒子線治療はBerkeleyのDonner Laboratoryの184inchシンクロサイクロトロンを用いて行われた。第二次世界大戦中に軍事研究のために作られた装置を物理実験用に改造したものである。動物実験は1952年(Tobiasら⁶⁴⁾, 1952)から。臨床研究は1954年に始まり、1957年までに30例を340MeV陽子線で治療している。

彼らは脳下垂体疾患を中心に治療した。脳下垂体は頭蓋内深くに固定されて存在し、大きさも、たかだか数cm径ほどなので、陽子線治療に適している。結果については、脳下垂体腺腫による末端肥大症では、どの症例も、頭痛、その他の自覚症状がとれると同時に、特徴的な末端肥大も改善されたと報告されている。乳癌末期の姑息的な治療としての脳下垂体破壊、糖尿病性網膜症に対する脳下垂体機能抑制などにもこの治療法を利用している。

1957年以降は陽子線からヘリウム線(最大232MeV)に変えた。装置が物理実験の目的に合わせて改造され、陽子線治療をするにはエネルギーが高くなり過ぎたためという(Lawrenceら⁶⁵⁾, 1962)。ヘリウム線を用いた眼球脈絡膜悪性黒色腫の治療成績は1990年の報告(Linstadtら⁶⁶⁾, 1990)によると、局所制御率97%という。

1975年からは、さらに大型の加速器を使って、C, Ne,

Si, Arイオンによる治療が始まり、これは1992年にこの加速器が閉鎖されるまでの18年間に、500人弱の患者の治療を行っている。

このうち彼らが主として使ったのはNeである。その選択基準はそれぞれのイオン線の生物効果の大小にあったようである。1975年に開始して、1992年の終了までに433例の治療が行われた。

4. 陽子線治療

マサチューセッツ総合病院(MGH)は1961年Harvard大学の物理研究用の160MeVサイクロトロンを利用して陽子線治療を始めた。主な対象は眼球脈絡膜悪性黒色腫。この病気は数が少ないので患者を集めるのは容易でないが陽子線の特性をよく考えた賢い選択だったといえる。陽子線はその通り道に骨や空気が存在すると線量分布の評価が難しく、治療の精度は悪くなる。とくにCTのなかった時代は大変であったろう。MGHはこの病気のほかに頭蓋底脊索腫・軟骨肉腫や頭蓋内良性疾患も合わせて1990年ごろまでには1万人近い患者を治療している。なかでも眼球脈絡膜悪性黒色腫であげた局所制御率95%という成績(Suit⁶⁷⁾, 1991)はインパクトが非常に大きく、1990年ころまでに陽子線治療を受けた世界中で2万人ほどの患者のうち、半数以上はこの病気であったという。

米国以外で陽子線治療に取り組んだのはスウェーデン(ウプサラ大学; 1957), ソ連(デュブナ; 1967, モスクワITEP; 1969, ペテルブルグ; 1975)が早い。

日本では、放射線医学総合研究所が1979年から70MeV(後に90MeV)で陽子線治療を始めた。眼球の脈絡膜悪性黒色腫は1981年から陽子線(2001年からは炭素イオン線)で治療している。治療した42名は2004年2月現在、全員が局所再発なく生存している。

1983年から始まった筑波大学の陽子線は250MeV。体内深いところまで十分にカバーできる高いエネルギーをもち、さまざまな深部臓器癌も治療の対象としている。1993年12月末までの約10年間に合計272例治療して、局所制御率77.2%という(辻井⁶⁸⁾, 1994)。

ここでは「放射線を病巣に集中する」の項で(Vol.65 No.3)話題にした食道癌に注目してみると、全28例の5年生存率53.7%, Stage III(12例)で46.7%。これは従来の高エネルギー放射線治療よりも優れており、陽子線は、手詰まりになっていた食道癌の外部放射線治療に新しい地平を開いたようである。

この好成績は陽子線の精度の高い(シャープで集中性のよい)線量分布のおかげであることはいうまでもないが、それを生かした精密な照準の賜物であることも見逃してはなるまい。

陽子線治療は1990年カリフォルニア州のロマリンダ大学が、病院内に回転ガントリー付きの専用装置を設置して診療を開始したころから臨床段階に達したと言えよう。日本でも筑波大学が、2001年から付属病院に隣接して建設した

シンクロトロンの陽子線によって、1998年から国立がんセンター東病院、2003年から静岡県立がんセンター、2004年から若狭湾エネルギー研究センターが陽子線治療を開始した。世界では現在、日本を含めて24施設が陽子線治療を行っており、これまでに40,000を超える症例数に達している。

5. π 中間子線治療

π 中間子は陽子と電子の中間の質量をもつ粒子で、1935年湯川秀樹がその存在を予言し、1947年Perkinsにより発見され、1961年Fowler & Perkins⁶⁹⁾により、治療への応用が提案された。

提案の筋書きはおおよそ次のとおりである。

一般論として、大きな粒子は小さな粒子よりも生物効果が大きい。負の電荷を持った π 中間子(negative pions)を治療に使うとすれば、この粒子は陽子より小さい。したがって、陽子線より生物効果は少ない。しかし、飛程終末で吸収されて生体を構成している原子の原子核を分裂させ、陽子、中性子、重陽子、 α 粒子など、大きい粒子を放出する。こちらは生物効果が大きいはずである。まとめていると、 π 中間子線は生物効果の少ない形で体内奥深くに入り、終点に至って爆発して生物効果の大きい放射線を放出する。

これは夢のような話である。 π 中間子線治療に必要な施設は大規模なものであるが、1970~80年代には世界中で3施設作られ、治療が行われた。(1)米国ニューメキシコ州のロス・アラモスLAMPF、1974(25)、(2)カナダのバンクーバーTRIUMF、1979、(3)スイスのフイリゲン(PSI)1980。

6. 陽子か π か重粒子か

日本にとって1970~80年代は「ジャパン・アズ・ナンバーワン」といはやされ、巨大な放射線治療施設の建設も夢でなくなった時代である。その始まりの時期にあたる1976年12月9~10日、放射線医学総合研究所⁷⁰⁾で「加速器の医学利用」と題するシンポジウムが開かれた。その中で「病院内設置加速器のプロポーザルと、病院内設置を考慮とした加速器その将来」というパネルディスカッションが行われた。

講演では、 π 中間子については福本貞義(高工研)、重イオン加速器・稻田哲雄(放医研)、日本大学中間子医療施設について考えること・熊谷寛夫(日大理)らが演壇に立ち、ディスカッションでは次のようなやり取りがあった。

Withers H. R(テキサス大学、MDアンダーソン病院)：

放射線生物学的のデータから見る限り、重イオンにしても、 π 中間子にしても、spread out peakにするとさほどのメリットではなく、線量分布のメリットの方が主になると見える。その点からいえばプロトンが一番よいのではないか。

Hall E. J(コロンビア大学放射線科)：

治療成績の改善のために必要なのは線量分布の改善なのか、それともhypoxic cellsを征圧することなのか、その答えが出て、初めて、次のジェネレーションの機械を討論できるだろう。それまでの間は重イオンや π 中間子による治療計

画のために多額の研究費を支出するようなことには反対である。

ごく最近得た情報によると、BerkeleyからのC、Neのspread out peakと、Los Alamosからの π の10cmのspread out peakのデータはまったく失望させるものであった。

Cのspread out peakのOERは2を上回っており、 π のspread out peakのOERは2を遙かに上回っている。だから π も重イオンも、どちらも速中性子よりずっと生物学的効果では劣っている。従って、残っているメリットは線量分布だけで、これならプロトンで十分である。

福本貞義(高エネルギー物理学研究所)：

何がよいかといわれても、これは医者の方が決めるべきものと思う。私としては今個人的にはメカニズムからいつて π 中間子は非常に面白いと思っている。

熊谷寛夫(日理工学部)：

私は π 中間子がよいと思う。

平尾泰男(東大原子核研究所)：

粒子線治療でどのくらいの範囲を照射したいかによってそれぞれの粒子の有利さが違うだろう。照射範囲により重イオンが有利になることもあり、 π 中間子が有利になることもある。一般的にいって照射範囲が狭くなれば重イオンの方が切れ味はよりシャープになると思う。

梅垣洋一郎(放医研)：

私は最終的には重イオンが理想的な線源と考える。その理由の一つは治療中に、ビームが身体の中のどの部分に当たっているかを体外から監視する可能性があるからである。Cより重い重イオンを加速し入射すると、その飛程の終末部にポジトロン放射核種が生成され、ポジトロン γ 線を計測することで、ビームの到達状況が観測できる。ビームが腫瘍に当たっているかどうかを見るモニタリングは治療にとって非常に大切なことで、これ無しには、ビームが当たらなかったから治らなかったのか、当たっていても治らなかったのかが分らない。現在のリニアックX線や速中性子線の治療では位置定め撮影を治療ビームで行っているので、当たっていることが確認できている。粒子線治療は線量分布がクリティカルなだけに、このようなモニタリングがきわめて重要であると考える。

その後の展開

π 中間子線治療は前述のように、アメリカ、ヨーロッパ、カナダで試行されたが、1994年を最後に中止された。

重粒子線治療として始められた日本の国家プロジェクトは今、炭素(C-イオン)線を用いて順調に成果を上げ始めている。1994年から放医研が医療用重イオンシンクロトロンによるC-イオン線を用いた治療を開始し、1997年にダルムシュタット(ドイツ)のGSIで、また2002年に兵庫県立粒子線医療センターで、C-イオン線による治療を開始して現在に至っている。

-
- 61) Bragg, W. H. & Kleeman, R.: On the ionization curves of radium. *Phil. Mag.* (6), 8: 726-738, 1904
 - 62) Bragg, W. H. & Kleeman, R.: On the alpha particles of radium, and their loss of range in passing through various atoms and molecules. *Phil. Mag.*, 10: 318-340, 1905
 - 63) Wilson, R. R.: Radiological use of fast protons. *Radiol.*, 47: 487-491, 1946
 - 64) Tobias, C. A., Anger, H. O. & Lawrence, J. H.: Radiological use of high energy deuterons and alpha particles. *Am. J. Roentgenol.*, 67: 1-27, 1952
 - 65) Lawrence, J. H., Tobias, C. A., Bom, J. L., Sangalli, F., Carlson, R. A. & Linfoot, J. H.: Heavy particle therapy in acromegaly. *Acta Radiol.*, 58: 337-347, 1962
 - 66) Linstadt D. E., Castro J. R., Char D., et al.: Long-term results of helium ion irradiation of uveal melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 19: 613-618, 1990
 - 67) Suit, H.: Proton beams in clinical radiation therapy. *J. Jpn. Soc. Radiol. Oncol.*, 3(4): 191-198, 1991
 - 68) 辻井博彦：筑波大学陽子線治療結果1983.4～1993.12. 筑波大学陽子線治療・診断委員会報告1994.3.19
 - 69) Fowler, P. H. & Perkins, D. H.: The possibility of therapeutic applications of beams of negative π -mesons. *Nature*, 189: 524-528, 1961
 - 70) 放射線医学総合研究所：第8回放医研シンポジウム「加速器の医学利用」論文集, 1976年12月

あとがき

連載の1年間は長いようで短かった。初めに予定していた項目で手をつけられなかったものも数多い。とくに心残りなのは、「密封小線源治療の高度化」と「治療計画と治療のシステム化」の章が完成しなかったことである。それらの中にわが日本医学放射線学会会員(故人も含め)の世界的な業績がいくつもある。

幸いなことに学会史編纂が事業化されようとしている。それが軌道に乗ればわが国の資料集めも、もっと正確かつ効率的に行えるようになるに違いない。その時、もう一度挑戦してみたいと思っている。

本稿は、放射線治療学の発展を「僕約を通しての豊穣」^(注)

という視点から見ている。この分野もかなり多面的であるから、この視点をとったことで、視野から外れてしまったものも数多い。しかし、これは放射線医学を学んだものの一人として、私が大切にしてきた視点でもあり、放射線治療学の発展の流れを見るには、初心者におすすめできる一つの方法であろうと思う。

最後に、歴史を未来につなぐ言葉として、Ellis(1968)を引用する。(放射線治療学史(5), 65: 283, 2005参照)

「もし治療を腫瘍のみに限局できるならば、放射線治療での線量、時間、分割に関する決定は必要ない。できるだけ大きな線量を腫瘍に与え、全ての腫瘍を治すことを可能にすべきである」

謝 辞

本論文を書くにあたっては、大勢の方々のお世話になりました。原稿に即して具体的なご意見をいただいた人も多い。時間に追われて、ご意見を必ずしも十分に反映させるまでに至りませんでしたが、お名前を列挙してお礼に代えます。(敬称略)

伊東久夫、稻田哲雄、香川一史、加藤博敏、辻井博彦、恒元博、寺嶋東洋三、中野政雄、菱川良夫、福田 寛、溝江純悦、森田皓三(アイウエオ順)

また、「原典で読む放射線治療史」と一緒に作った、次の人たちの協力も忘れない。

久保田進、中村 謙、佐藤真一郎、須藤久夫、玉木義雄、仲本宗健、半場啓子、杉田 公、和田 進、井上武宏、中野隆史、奥村敏之、早川吉則、館野 圓、関根 広(執筆順)

^(注)1995年9月20日、青森県大鰐市で開かれた第70回日本医学放射線物理学会、特別講演「放射線治療—僕約と豊穣の100年」(放射線医学物理 15(3): 181-209, 1995)で使った言葉である。

2005/09/12

追 記

「最初のX線治療」の項で「孫引き」と断って紹介したDespeignesの論文、コピーを届けて下さった方がありました。近いうちに日本語に訳して「原典で読む放射線治療史」に追加したいと思います。