

自然発生黒色腫担癌豚の選択的 熱中性子捕捉療法

—線量分布と局所反応の検討—

川崎医科大学 放射線治療科
平塚 純一, 今城 吉成
同 放射線診断科
西下 創一
神戸大学 放射線医学教室
河野 通雄
同 皮膚科学教室
本田 千博, 三島 豊

(昭和62年3月5日受理)

Dose Distribution of Neutron Capture Therapy Using Spontaneously Occurring Melanoma in Pig Skin

Junichi Hiratsuka and Yoshinari Imajo

Department of Radiation Oncology
Kawasaki Medical School

Soichi Nishishita

Department of Radiology, Kawasaki Medical School

Michio Kono

Department of Radiology
Kobe University School of Medicine

Chihiro Honda and Yutaka Mishima

Department of Dermatology
Kobe University School of Medicine

(Accepted on March 5, 1987)

前臨床実験として自然発生黒色腫担癌豚に $^{10}\text{B-BPA}$ ($^{10}\text{B-Para-boronophenylalanine}$) を用いた選択的熱中性子捕捉療法を施行し、その時の局所、全身の中性子および γ 線の線量分布を調べたので局所反応とともに報告する。熱中性子源として武蔵工業大学原子炉研究所の原子炉を用いた。

$^{10}\text{B-BPA}$ 15.8g (200 mg/kg) を経静脈的に投与し、100 kw, 210 分間の熱中性子照射を行った。腫瘍部以外を遮蔽するために、bismuth 面より順に LiF シート, LiF タイル, 鉛ブロックを配置した。上記 collimation system により腫瘍周辺組織の熱中性子線量を腫瘍部の約 1/100 に減弱させることができ、また全身被曝線量軽減の意味からも効果を認めた。また、局所反応においても、ピラン、潰瘍等を伴わず治療傾向を示した。

We carried out pre-clinical experiment for treatment of spontaneously occurring melanoma using ^{10}B -Para-boronophenylalanine (^{10}B -BPA) and also measured actual dose distribution of neutron and γ -ray irradiation on melanoma itself, surrounding normal tissue and distant body surfaces.

As the source of the thermal neutron beam, we used Musashi Institute of Technology Reactor for Medical Purposes. An hour prior to thermal neutron irradiation of 100 kw for 210 minutes, 15.8 g of ^{10}B -BPA (200 mg/kg) was administered to the pig then the pig was undertaken general anesthesia which was remotely maintained and set in irradiation in front of the bismuth surface of the reactor. LiF tiles, LiF sheets and lead blocks were arranged as the collimator for shielding the pig skin but for the melanoma lesion.

The neutron fluence to tumor surrounding normal skin was about one hundredth of that to melanoma and this collimation system was so effective that further decrease in neutron fluence and γ -ray to distant body surface were attained. As the result of this experiment, the pig melanoma showed complete disappearance and the lesion was covered by normal skin without erosive and ulcerative changes.

Key Words ① Thermal neutron capture therapy ② Melanoma
③ Dose distribution

I. はじめに

従来低 LET 放射線治療効果を高めるために現在ふたつの方向からのアプローチが行われている。ひとつは、高 LET 放射線である速中性子線照射のように生物効果のより高い放射線を開発して治療に用いることであり、他のひとつは、陽子線治療のように標的容積 (target volume) における線量分布を改善しようという方向である。¹⁾ これら速中性子線、陽子線については、近年臨床トライアルが試みられ、その治療効果の増強が期待されている。^{2),3)}

一方、1972年の三島らの発案による黒色腫細胞の特異的分化形質の変動を利用し、原子炉より取り出した熱中性子線を照射する選択的熱中性子捕捉療法^{4)~6)}は、従来低 LET 放射線療法に比べ正常組織を傷つけず、標的とする癌細胞だけに高 LET 放射線 (α 線) を集中させるという意味で上に述べたふたつの方向にも合致し、放射線治療の理想に近い方法と思われる。

これは、黒色腫細胞が発生母細胞に固有の代謝活性すなわちメラニン蛋白生成能の亢進を示すことに着目したもので、それと特異的親和性を有する dopa 系薬物と中性子吸収断面積の大きい ^{10}B との molecular hybrids (^{10}B -Para-

boronophenylalanine: ^{10}B -BPA) を合成⁷⁾ 投与し $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$ 反応を起こし α 線とリチウム原子を放出するとともに各反応当たり平均 2.33 MeV の高 LET エネルギーを生じる。しかもこれらのチャージされた高 LET 放射線は、遠隔部位に到達せず、反応発生源よりの飛程距離 10~14 μm は、ちょうど黒色腫細胞の直径に等しい。それゆえに、熱中性子照射により癌細胞のみを選択的に破壊できるという着想に基づいた悪性黒色腫の根治療法である。

本療法の生物学的効果は、in vivo, in vitro ですでに数多くの報告がなされている。^{8)~10)} また局所における線量分布に関しても生体ファントム等を用いて調べられている。¹¹⁾ しかし生体における局所線量分布についての報告はない。今回、われわれは、前臨床試験として施行してきた自然発生悪性黒色腫担癌豚を用いての実験で局所線量分布を調べたので、全身被曝、局所反応も含め報告する。

II. 材料および方法

(1) 自然発生性悪性黒色腫担癌豚

背部に直径約 5 cm の黒色腫をもつ体重 79 kg の Hampshire 種と Duroc 種の混血豚 (♀)

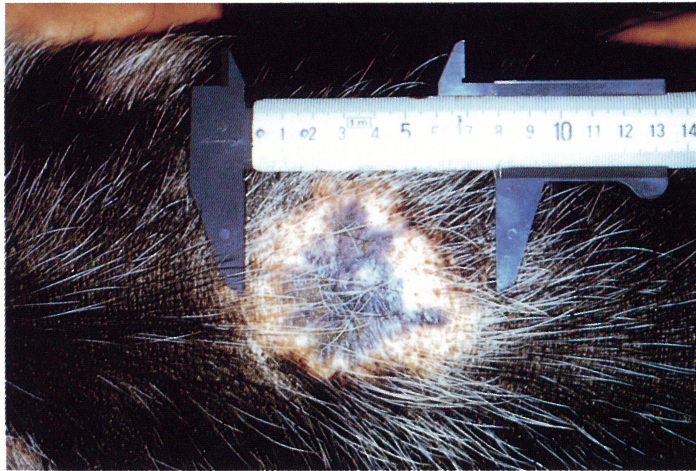


Fig. 1. Clinical appearance of naturally occurring melanoma in the pig skin before treatment. Location: upper back on spinal bone

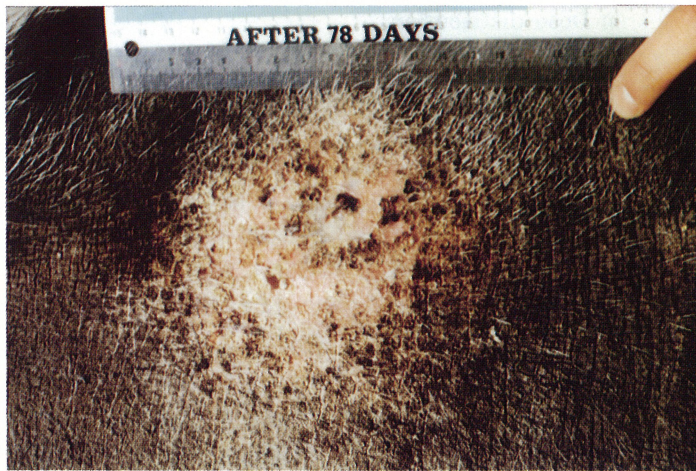


Fig. 7. Clinical appearance of pig, showing disappearance of melanoma with depigmentation of the lesion on 78 days after neutron capture therapy.

を実験に供した。

腫瘍は 4cm×5cm で青味がかかった灰色を示しドーム状に軽度隆起し内部に2カ所母指頭大の硬結を伴っていた。また、その周囲は幅15mmにわたり、Sutton現象も認められた(**Fig. 1**)。

(2) 熱中性子源

武蔵工業大学原子炉研究所の原子炉を用いて行った。この原子炉は、 1.09×10^9 n/cm²/secの熱中性子 flux を有し、bismuth scatterer

により neutron/ γ -ray 比 (n/ γ 比) は 10^{11} n/rad 以上の高い値を得ている。

(3) 線量測定方法

熱中性子の場合、その強度は空間の粒子フルエンス (率) ϕ cm²・sec で表すことが一般化しており、その測定は金箔あるいは金線の放射化法を用いて核データから熱中性子束の絶対量を求める方法をとった。 γ 線量は TLD 素子を用いて測定した。局所線量測定のために黒色腫を中心に 2 cm, 7 cm, 20 cm, 30 cm の位置

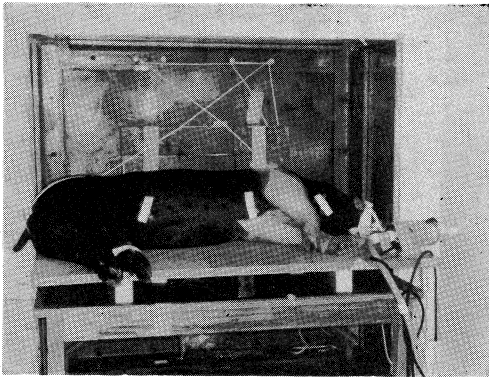


Fig. 2a. Pig being held in front of the bismuth surface of the reactor for neutron capture therapy, by general anesthesia controlled from a distance.

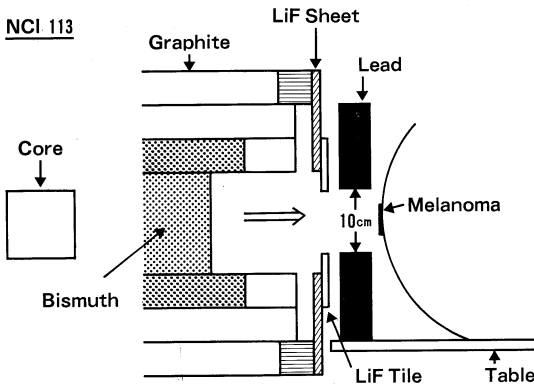


Fig. 2b. Collimation system of this experiment.

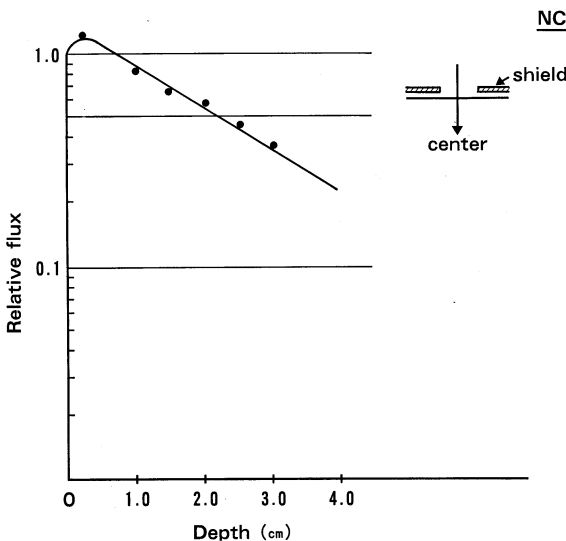


Fig. 3. Depth-dose distribution along center axis of melanoma.

で金線を皮膚より 3 cm の深さまで穿入し、同時に同部皮膚表面に TLD 素子を置いた。一方、全身被曝線量測定のため、金箔、TLD 素子を耳介、腹部等計 9 カ所に配置した。金線は照射後抜き取り、最深部先端から 5 mm ごとに金線を切りそれぞれの activation を測ることにより熱中性子の深部線量を求めた。

(4) 熱中性子照射実験

^{10}B -BPA 15.8g (200mg/kg) を 1700 ml のリンゲル液に溶かし照射 1 時間前から約 240 分かけて耳静脈より点滴投与した。担癌豚は、麻酔下で背部の腫瘍面が bismuth 面と対峙し、かつ直径 10 cm の円形照射野内に十分入るように位置付けした (Fig. 2a)。また collimator として熱中性子を遮蔽するために LiF シート、LiF タイルを、そして γ 線遮蔽のために鉛 block を用い、100 kw 210 分の熱中性子照射を行った (Fig. 2b)。なお、黒色腫内に取り込まれた ^{10}B 量は照射後腫瘍小片を切り取り化学分析¹²⁾ により求めた。

III. 結 果

(1) 局所線量

金線、TLD 素子により計測された値より深部線量曲線、ビームプロフィール、等線量曲線を求めた (Figs. 3~5)。深部線量曲線は、皮膚の表面で最も線量が多く、深くなるに従ってだんだん線量が減ってゆき、深さ約 2 cm の所で表面の半分の線量となっている。また、X線・電子線に見られる build up 様の現象を認め、これは生体ファントムを用いた実験とも合致する。しかし、陽子・重イオン等に見られる深部に達して線量が増す Bragg のピークは、認められない。等線量曲線では、生体ファントム等の実験で認められる熱中性子特有の深部拡散現象¹¹⁾ を指摘することはできなかった。

(2) 全身被曝

熱中性子線、 γ 線の全身被曝線量を

Figure 6 に示す.

(3) 局所反応

照射後78日目の照射部は、腫瘍周囲の灰白色

が目立ち、周囲新生被毛も白毛化し、腫瘍部も肉眼的にはほぼ消失している。ビランや潰瘍形成等は認められない (Fig. 7).

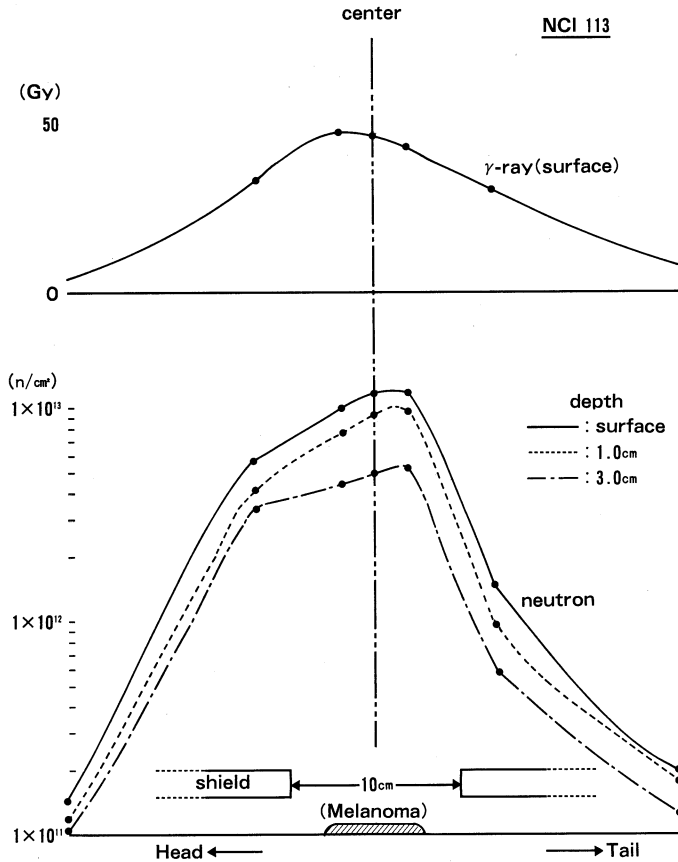


Fig. 4. Dose profiles of neutron and γ -ray.

VI. 考 察

本療法は ^{10}B を取り込んだ黒色腫細胞に熱中性子を照射し、その $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$ 反応で癌細胞のみを破壊しようとするものであるが、熱中性子が正常組織に当たれば、わずかではあるが投与された ^{10}B や組織中にもとから存在する元素 (C, N, H...) との反応より発生する二次的放射線や中性子に混入している γ 線のために、周辺正常組織も若干の放射線を受けることになる。それゆえ、局所における熱中性子の collimation は、重要な問題となってくる。今回、われわれはそのために LiF タイル、LiF シートを用いたが Figure 4 のごとく周辺組織の熱中性子線量を腫瘍部の約 1/100 に減弱させることができた。

一方、 γ 線の遮蔽に厚み 5 cm の鉛 block を用いたが、その効果は、日常診療で認められるよう

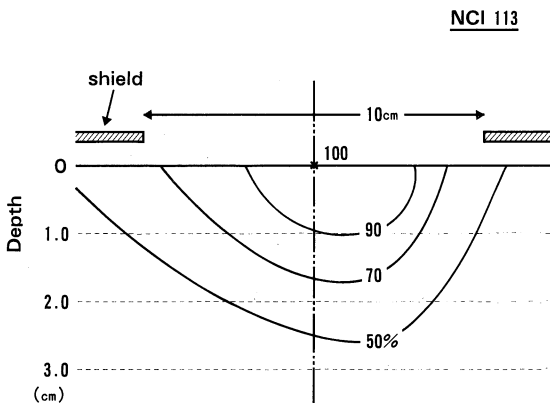


Fig. 5. Isodose curve of neutron.

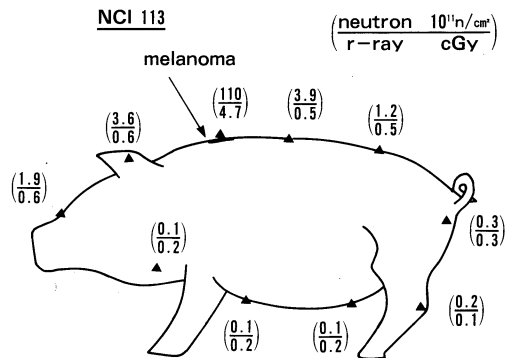


Fig. 6. Measured dose distribution of neutron and γ -ray irradiation dose on distant body surface of the treated pig.

な著明なものではなかった。その理由として組織中の水素と熱中性子が反応 [${}^1\text{H}(n, \gamma){}^2\text{H}$] して生じる2次 γ 線による影響が大きかったものと思われる。

また全身被曝の面からも今回の collimation は十分効果があったと考える。

原子炉熱中性子捕捉療法において重要となる放射線測定は、熱中性子場の熱中性子と γ 線の強度、フルエンスの測定と照射を受けた生体患部およびその周辺が吸収した放射線エネルギー(吸収線量)で、この両者は一方は放射場の強度であり、もうひとつは効果量で互に関連はあるが、定義される基本量は違っている。今回、われわれの求めた局所深部フルエンスだけで吸収線量が決定されるのではなく、局所の ${}^{10}\text{B}$ 濃度が他の重要な因子となってくる。つまり生物効果に關与する線量は、熱中性子線そのものではなく ${}^{10}\text{B}(n, \alpha){}^7\text{Li}$ 反応によって生じる α 線の吸収線量である。 α 線の吸収線量を直接求めることは困難であるが、熱中性子フルエンスと組織内 ${}^{10}\text{B}$ 濃度より計算^{13), 14)}で求めることができる。今回の実験での腫瘍内 ${}^{10}\text{B}$ 濃度は化学分析にて $10 \mu\text{g/g tissue}$ であった。熱中性子フルエンスを腫瘍中央表面での値 $1.1 \times 10^{13} \text{n/cm}^2$ として吸収線量を計算より求めると、

$${}^{10}\text{B}(n, \alpha){}^7\text{Li} \Rightarrow 11.0 \text{ Gy}$$

$${}^{14}\text{N}(n, p){}^{14}\text{C} \Rightarrow 3.3 \text{ Gy}$$

$$\begin{array}{r} \text{Core } \gamma\text{-ray} \\ {}^1\text{H}(n, \gamma){}^2\text{H} \end{array} \Rightarrow 3.3 \text{ Gy}$$

Total	17.6 Gy
-------	---------

となる。

一方、われわれは hamster を用いた実験で、 ${}^{10}\text{B}(n, \alpha){}^7\text{Li}$ 反応、 ${}^{14}\text{N}(n, p){}^{14}\text{C}$ 反応の RBE がどちらも約 2.0 であることを報告⁸⁾している。この値を用いて上記吸収線量を従来の X線照射に換算すると、約 32 Gy となる。

V. お わ り に

選択的熱中性子捕捉療法を自然発生黒色腫担癌豚を用いて施行し、その時の局所、全身線量と局所反応につき報告した。今回、われわれは熱中性子の collimation に LiF タイル、鉛ブロックを shield 材として使用し良好な線量分布を認めた。熱中性子自体は人体に影響しないが、組織中の水素や窒素との反応より生じる二次的放射線の影響を最小限にするためにも、熱中性子の collimation は、本療法にとって大きな課題であり、今後なお、多方面にわたる検討が必要である。

稿を終えるにあたり線量測定および化合物定量につき多大な御援助を賜った京都大学原子炉実験所の神田啓治助教授、古林徹先生、兵庫成人病センターの辛嶋博先生に深甚なる謝意を表します。なお本研究は、文部省がん特 I (Number 59010054) 助成金の援助を受けた。

文 献

- 1) 石川達雄, 五味弘道, 中野隆史, 青木芳朗, 森田新六, 荒居龍雄, 恒元 博: サイクロトロンによる速中性子線治療. 加速器科学 1: 17—28, 1984
- 2) Hussey, D. H. and Fletcher, G. H.: Clinical feature of 16 and 50 MeV neutron. Eur. J. Cancer 10: 357—360, 1974
- 3) Kanai, T., Kawachi, K., Kumamoto, Y., Ogawa, H., Yamada, T., Matsuzawa, H. and Inada, T.: Spot scanning system for proton radiotherapy. Med. Phys. 7: 365—369, 1980
- 4) Mishima, Y.: Neutron capture treatment of malignant melanoma using ${}^{10}\text{B}$ -chlorpromazine compound. Pigment Cell 1: 215—221, 1973
- 5) Nakanishi, T., Ichihashi, M. and Mishima, Y.: Thermal neutron capture therapy of malignant melanoma: In vitro radiobiological analysis. Int. J. Radiat. Biol. 37: 573—580, 1980
- 6) 三島 豊, 市橋正光, 中西孝文, 中川俊夫: 悪性黒色腫の細胞分化形質による選択的原子炉療法. 癌と化学療法 8: 31—46, 1981

- 7) Ichihashi, M., Nakanishi, T. and Mishima, Y.: Specific killing effect of ^{10}B -Para-boronophenylalanine in thermal neutron capture therapy of malignant melanoma: In vitro radiobiological evaluation. *J. invest. Dermatol.* 78: 215—218, 1982
- 8) Hiratsuka, J., Kimura, S. and Mishima, Y.: RBE of thermal neutron capture therapy of malignant melanoma using ^{10}B -Para-boronophenylalanine (^{10}B -BPA) in comparison with 9 MeV electron beam irradiation. *In Neutron capture therapy*, eds. by Hatanaka, H. and Nishimura. 1986, pp. 281—286
- 9) 福田 寛, 松沢大樹: 熱中性子捕獲治療の放射線生物的基礎. *Kyoto University Research Reactor Institute—Technical Report—* 195: 99—110, 1980
- 10) 三島 豊, 市橋正光, 中西孝文, 辻 正幸: 黒色腫担癌ハムスターの選択的熱中性子捕獲療法における ^{10}B -Para-boronophenylalanine · HCl の特異的効果. *Kyoto University Research Reactor Institute—Technical Report—* 195: 28—32, 1980
- 11) 柴田俊一, 佐藤孝司, 小野公一: 生体ファントム内の熱中性子分布. *Kyoto University Research Institute—Technical Report—* 260: 111—115, 1985
- 12) 垣花秀武, 岡本真実, 吉野和夫: 中性子捕獲療法における化学的諸問題. *Kyoto University Research Reactor Institute—Technical Report—* 195: 33—39, 1980
- 13) 神田啓治, 古林 徹: 低ガンマ線中性子照射場の開発とその生物照射効果における吸収線量評価. *Kyoto University Research Reactor Institute—Technical Report—* 195: 69—86, 1980
- 14) 平塚純一, 木村修治, 辛嶋 博, 三島 豊: 黒色腫担癌ハムスターの選択的熱中性子捕獲療法—電子線照射との比較解析. *Kyoto University Research Reactor Institute—Technical Report—* 260: 59—62, 1985