

放射線生体作用と中性子を用いた治療への展開

京都大学原子炉実験所 教授
小野 公二

全ての生物は太古以来、自然放射線に曝されて進化をとげてきた。しかし、放射線の存在を明確に認識しその人体影響を知るに至ったのは、1895年のレントゲン博士によるX線の発見以降である。1896年から98年にかけて、X線研究者や肺・心臓などの透視商業実演の被写体になった人達に脱毛や皮膚炎が発生したことが報告されている。そこでは、病変が後になって現れること、治療が遅いこと、急性型と慢性型が存在することなど、現在でも通用する知見が得られている。癌治療への応用も早くから行われ、1896年にはVoigtが手術不能咽頭癌患者を治療し、疼痛の寛解を得たこと、1900年にはStenbeckが鼻にできた皮膚癌の放射線治療に成功したことを報告している。1900年代に入ると、反応（皮膚）の程度が吸収された線量によって決まること、再照射では反応が強くなること、反応は照射間隔に影響されること、放射線の質が反応に影響すること等も認識されるに至った。さらには、放射線による血管内皮の変性、皮膚癌の誘発、骨の発育障害、不妊、白血球やリンパ球の減少なども報告されている。有名な放射線感受性に関するベルゴニー・トリボンドーの法則が発表されたのは1906年である。彼らはラット精巢を用いた研究から（1）細胞分裂頻度の高いものほど、（2）将来、分裂回数が多いものほど、（3）形態および機能において未分化なものほど、組織の放射線感受性が高いと結論づけた。1924年にはピッチブレンド鉱山夫に多発する肺ガンの原因が放射性ラドンであること、また1931年には夜光時計のダイヤル塗装工にラジウムによる骨肉腫が生じることなど、職業被曝による発ガンの原因放射性物質が特定された。放射線障害の変遷の歴史を振り返ると三期に分けられる。第一期が職業性障害の時期、第二期が放射線治療に伴う障害の時期、第三期が公衆被曝に伴う統計的障害の時期である。勿論、昨年のJCO事故のような悲惨な職業性障害が発生することもある。今日、放射線治療においては深部線量分布に優れた高エネルギーX線をコンピューター制御によって、病巣に可成り限局性して照射できるため、照射に伴う有害事象（障害）が理由で根治治療が出来ない時代は過ぎた。そうになると、統計的障害（発ガン）が最も重要となる。この問題で最も貴重は資料は広島・長崎の被爆者における発ガンの統計である。白血病は代表的な癌である。発症は被爆後2～3年から始まりピークは6～7年にある。被爆線量と発症リスクの関係はLQ（Linear Quadratic）モデルに従うことが明らかになっており、放射線による発ガンの標的（DNA）へのヒットが原因と推定される（直接作用）。一方、通常の固形癌にあっては発ガンまでの潜伏期間の短縮は無く、リスクと線量の関係は直線的である。放射線が遺伝子の突然変異を長期間にわたって増加させ、その程度が線量に比例する為と考えられている（間接作用）。1965年に暫定的に行われた広島・長崎の被爆線量の評価は1986年に見直され、その結果、中性子線量の寄与が大幅に減少し、被爆推定線量も低くなり、発ガンのリスク係数は反対に高くなった。この結果は、ICRPの1990年勧告に反映されている。光子線以外で最も被曝の可能性が高いのは中性子線であるが、その線量評価に用いている放射線加重係数は陽子や α 粒子のLETとRBEの関係と、中性子と水素原子核（陽子）の衝突による反跳陽子のエネルギーから推定したものであり、不確定の部分を含んでいる。佐々木正夫先生らは勧告で述べられているとは異なったエネルギー・加重係数関係を報告している。

中性子線は職業被曝の上で最も注意を必要とする高LET放射線であるが、放射線医学の立場からはX線には無いそのユニークな性質から興味深い利用が考えられる。その一端を紹介する。原子と中性子の反応は中性子のエネルギーによって異なり、エネルギーが低い熱中性子（ $\sim 0.5\text{eV}$ 、平均 0.025eV ）の場合は原子核に捕獲され易い。その確率は中性子捕獲断面積（ 10^{-24}cm^2 ：バーン）と呼ばれる。人体構成元素では窒素（ ^{14}N ）が1.81バーンで最も大きく、生物効果の大きな反跳陽子が放出される。硼素の安定同位体 ^{10}B の捕獲断面積は3837バーンと非常に大きく、 ^{10}B 原子核は1.47～1.76MeVの α 粒子（飛程：約9mm）と0.84～1.01MeVの ^7Li

反跳核（飛程：約4mm）に分裂する。そこで、腫瘍細胞に集積し易い硼素化合物を先ず投与し中性子を照射すれば、これら極短飛程の粒子によって選択的にガン細胞を破壊できる。この原理を応用したのが硼素中性子捕捉療法（BNCT）である。放出される粒子はいずれも高LET放射線であり、RBEが大きく（2.5-5.0）、X線には抵抗性のガン細胞をも効率よく破壊する。皮膚の悪性黒色腫細胞や悪性神経膠腫細胞はこうしたガン細胞の代表である。腫瘍集積性の硼素化合物としてボロカプテイト（BSH）とパラボロノフェニールアラニン（BPA）が使われている。BSHは専ら悪性神経膠腫のBNCTに用いられ、BPAはフェニールアラニンの類似体でメラニン合成細胞や分裂細胞に取り込まれ、悪性黒色腫は勿論のこと、悪性神経膠腫にも効率よく集積する（集積比=3.0-4.0）。これらによるBNCTでは通常20-30ppmの腫瘍内¹⁰B濃度が得られ、 $1-2 \times 10^{13} \text{n/cm}^2$ の熱中性子を1-2時間以内に照射する。中性子源には原子炉を用い、原子炉で大量に発生する高速中性子を重水層や黒鉛層を通して減速し熱中性子にする。熱中性子は人体組織（水）での半価層が15-16mmと組織深達性に乏しいので、悪性神経膠腫では照射前に腫瘍を可及的に除去し標的深度を浅くし、中性子照射の際にも開頭手術を行う。中性子照射時間は組織中の熱中性子フラックスと硼素濃度に基づいて決定する。¹⁹⁷Au (n, γ) ¹⁹⁸Auの反応で金は容易に放射化されるのであらかじめ組織に金線を刺入し、その放射化量から熱中性子フラックスを求める。一方、血中や腫瘍中の硼素濃度は¹⁰B原子核の中性子捕獲で放出される478keVの γ 線（即発 γ 線）を測定することによりppmオーダーの精度で定量できる。京大炉では1990年に実験治療研究を開始した。治療線量は時期により変化したが、現在では腫瘍線量と標的線量が各々15Gy以上、10Gy以上に、更に血管線量が15Gy以下にすることを目標としている。2000年11月末までに60例を治療した。Anaplastic Astrocytoma=AA、17例、Glioblastoma Multiforme=GBM、43例である。組織型別生存率を2000年12月時点で Kaplan-Meier法によって解析したところ、5年生存率はAAで35%、GBMで10%であり、統計学的に有意差が認められた（ $P < 0.01$ ）。GBM症例の約1/3が再発症例である点を考慮するとその成績は標準X線治療に比してやや良好かと思われるが症例も少なく勿論、有意とは言えない。悪性黒色腫の場合にはBPAが使われる。BPAは難溶性のため果糖複合体にして経静脈投与する。腫瘍には治療線量である25Gy-Eq（RBE-Gy）以上を、皮膚には耐容線量18Gy-Eq以下が照射されるように中性子フルエンスを決めている。2000年11月末までに京大炉では15例がBNCTを受けた。5年生存率は約60%であった。四肢の切断や広範な皮膚切除を行わずに腫瘍治療が達成でき、極めて高いQOLが得られている。

放射線は中性子線に限らず光と陰を持つ。我々はエネルギーを得る手段としても、医学における利用においても陰の面を良く知り、制御しつつ、光の面を上手く使うことが必要である。