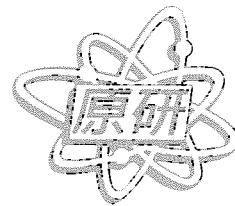




JP0150069

JAERI-Conf
2000-013



BNCT照射技術研究会報文集

2000年10月

研究炉部

日本原子力研究所
Japan Atomic Energy Research Institute

本レポートは、日本原子力研究所が不定期に公刊している研究報告書です。

入手の問合せは、日本原子力研究所研究情報部研究情報課（〒319-1195 茨城県那珂郡東海村）あて、お申し越しください。なお、このほかに財団法人原子力弘済会資料センター（〒319-1195 茨城県那珂郡東海村日本原子力研究所内）で複写による実費領布をおこなっております。

This report is issued irregularly.

Inquiries about availability of the reports should be addressed to Research Information Division, Department of Intellectual Resources, Japan Atomic Energy Research Institute, Tokai-mura, Naka-gun, Ibaraki-ken, 319-1195, Japan.

© Japan Atomic Energy Research Institute, 2000

編集兼発行 日本原子力研究所

BNCT 照射技術研究会 報文集

日本原子力研究所
研究炉部

(2000年7月28日受理)

本研究会は、東海研究所の研究用原子炉 JRR-4 に設置された医療照射用の中性子ビーム設備を広く国内の研究者に紹介するとともに、現在 BNCT に関し、第一線で研究を進めている若手研究者による研究発表と情報交換の場を提供することを目的として平成12年3月13日に開催された。原研は JRR-4 中性子ビーム設備の特性と照射技術開発を中心に発表し、外部の研究者からの発表は加速器、スペクトルシフタ等の先進技術等、生物効果、薬剤開発などの臨床上重要なテーマも含む多岐にわたる内容となり、有益な会議となった。「黎明期の BNCT とその展開」と題する美濃部嶌先生（日本救急医療財団、常務理事）の特別講演を行なった。

Proceedings of Neutron Irradiation Technical Meeting on BNCT

March 13, 2000, at JAERI Tokai Research Establishment

Department of Research Reactor

Tokai Research Establishment

Japan Atomic Energy Research Institute

Tokai-mura, Naka-gun, Ibaraki-ken

(Received July 28, 2000)

The "Neutron Irradiation Technical Meeting for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)" was held on March 13, 2000 at Tokai Research Establishment. The Meeting is aimed to introduce the neutron beam facility for medical irradiation at JRR-4 to Japanese researchers widely, as well as providing an opportunity for young researchers, engineers, medical representatives such as surgeons and doctors of pharmacology to present their research activities and to exchange valuable information. JAERI researcher presented the performance and the irradiation technology in the JRR-4 neutron beam facility, while external researchers made various and beneficial presentations containing such accelerator-based BNCT, spectrum-shifter, biological effect, pharmacological development and so on. In this meeting, a special lecture titled "The Dawn of BNCT and Its Development." was given by MD, Prof. Takashi Minobe, an executive director of Japan Foundation for Emergency Medicine.

Keywords: Boron Neutron Capture Therapy, JRR-4, Neutron Beam, Research Reactor, Utilization of Research Reactor.

目次

開会のあいさつ.....	1
研究炉部長 海江田圭右	
特別講演 黎明期のBNCTとその展開.....	2
(座長 中川義信)	
日本救急医療財団 美濃部嘆	
1 照射技術開発(その1).....	20
(座長:桜井文雄、山田忠則)	
1-1 JRR-4 医療照射設備の概要について.....	20
原研 高柳政二	
1-2 JRR-4 中性子ビーム設備の性能について	21
原研 鳥居義也	
1-3 JRR-4 におけるファントム実験 (熱中性子束の2次元分布測定とその解析方法)	25
原研 山本和喜・鳥居義也・熊田博明・岸敏明・高田準太郎・大竹真一・掘直彦	
2 照射技術開発(その2).....	33
(座長:吉林徹、高橋秀武)	
2-1 BNCT 線量評価システムの開発.....	33
原研 熊田博明	
2-2 しきい値近傍の ⁷ Li (p,n) ⁷ Be 直接中性子によるファントム内線量分布の測定.....	37
京都大学 田中憲一・櫻井良憲・吉林徹 香川小児病院 中川義信	
広島大学 遠藤暁・星正治	
2-3 入射中性子エネルギースペクトルによる生体内線量分布のコントロール.....	39
京都大学原子炉実験所 櫻井良憲・吉林徹	
3 BNCTの生物効果.....	41
(座長:小野公二、松村明)	
3-1 BSH の薬物動態と腫瘍内移行.....	41
徳島大学 影治照喜	
3-2 中性子捕捉反応に対する腫瘍細胞の感受性、修復、再酸素化及び再分布から見た 中性子捕捉化合物の腫瘍内不均一分布について.....	44
京都大学原子炉実験所 増永慎一郎	
3-3 熱中性子及び熱外中性子照射によるHPRT遺伝子における突然変異誘発.....	52
京都大学原子炉実験所 木梨友子・増永慎一郎・小野公二	

3-4	ホウ素中性子捕捉療法に関する物理工学・生物学的研究.	54
	京都大学 中野理恵子	
3-5	熱外中性子ビームの中性子捕捉療法 - <i>in vitro</i> 殺細胞効果.	57
	筑波大学 山本哲哉・松村明・能勢忠男	
4	薬剤開発.	61
	(座長: 切畠光統、福田寛)	
4-1	新世代ホウ素キャリヤーの開拓 一分子設計と新手法開発一.	61
	東北大学 中村浩之	
4-2	BNCT の新規なホウ素キャリヤー、BPA-ol 類の分子設計・合成と生物活性.	63
	大阪府立大学 熊西敦則・尾崎紀哉・切畠光統	
	京都大学 高垣政雄・小野公二	
4-3	DL- <i>p</i> -ボロノフェニルアラニンの高収率合成 (ボロン酸基含有メラニン単量体開発へ向けて)	64
	東京工業大学 木村基哲	
	付録 1 プログラム.	65
	付録 2 参加者名簿.	67

Contents

Opening Address.	1
Keisuke Kaieda(Director, Dept. of Research Reactor, JAERI)	
Special Lecture.	2
(Chairman : Yoshinobu Nakagawa)	
The Dawn of BNCT and Its Development.	
Takashi Minobe (Executive Director , Japan Foundation for Emergency Medicine)	
Session 1 : Irradiation Technology Development I.	20
(Chairmen : Fumio Sakurai , Tadanori Yamada)	
1-1 Outline of the JRR-4 Medical Irradiation Facility.	20
Masaji Takayanagi (Dept. of Research Reactor, JAERI)	
1-2 Characteristics of the JRR-4 Medical Irradiation Facility.	21
Yoshiya Torii (Dept. of Research Reactor, JAERI)	
1-3 Measurement of 2D Thermal Neutron Flux Distribution in a Water Phantom with Activated Au Wire Detectors.	25
Kazuyoshi Yamamoto, Yoshiya Torii, Hiroaki Kumada, Toshiaki Kishi, Juntaro Takada, Shinichi Ohotake, Naohiko Hori (Dept. of Research Reactor, JAERI)	
Session 2: Irradiation Technology Development II.	33
(Chairmen : Tooru Kobayashi , Hidetake Takahashi)	
2-1 The Development of a Computational Dosimetry System for BNCT at JRR-4.	33
Hiroaki Kumada (Dept. of Research Reactor, JAERI)	
2-2 The Measurement of The Dose Distributions in The Phantom by Neutrons from $^{7}\text{Li}(\text{p},\text{n})^{7}\text{Be}$ Near Threshold without Moderation.	37
Kenichi Tanaka, Yoshinori Sakurai ¹⁾ , Tooru Kobayashi ¹⁾ , Yoshinobu Nakagawa ²⁾ , Satoru Endo ³⁾ and Masaharu Hoshi ⁴⁾ (Kyoto University, Kyoto University Research Reactor Institute ¹⁾ , National Kagawa	

Children's Hospital ²⁾ , Hiroshima University ³⁾ , Research Institute for Radiation Biology and Medicine ⁴⁾	
2-3 Controllability of The Dose Distribution in Tissue by The Incident Neutron-Energy Spectrum for Neutron Capture Therapy	39
Yoshinori Sakurai and Tooru Kobayashi (Kyoto University Research Reactor Institute)	
Session 3 : Biological Effect of BNCT.	41
(Chairmen : Koji Ono , Akira Matsumura)	
3-1 Pharmaco-kinetics of BSH and Tumor Transition.	41
Teruyoshi Kageji (University of Tokushima)	
3-2 Intratumor Heterogeneous Distribution of Neutron Capture Compounds Suggested by The Radiobiological Findings Cconcerning Sensitivity, Repair, Reoxygenation and Recruitment Following Neutron Capture Reaction.	44
Shin-ichiro Masunaga (Radiation Oncology Research Laboratory, Research Reactor Institute , Kyoto University)	
3-3 Mutation Induction on HPRT Locus in CHO Cells by Thermal and Epithermal Neutrons.	52
Yuko Kinashi, Shinichiro Masunaga, Koji Ono (Radiation Oncology Laboratory, Research Reactor Institute, Kyoto University)	
3-4 A Study of Neutron Irradiation Fields for NCT.	54
Rieko Nakano (Kyoto University)	
3-5 The Cell Killing Effect of The JRR-4 Epithelial Neutron Beam.	57
Tetsuya Yamamoto, Akira Matsumura, Tadao Nose (University of Tsukuba)	
Session 4 : Pharmacological Development.	61
(Chairmen:Mitsunori Kirihata , Hiroshi Fukuda)	
4-1 Development of New Boron Carriers -Molecular Design and Synthetic Methodology-Affiliation.	61
Nakamura Hiroyuki (Graduate School of Science, Tohoku University)	

4-2 Synthesis and Biological Evaluation of BPA-ol Analogues, New Boron Carreiers for BNCT.	63
Atunori Kumanishi, Toshiya Ozaki, Mitsunori Kirihata, Masao Takagaki ¹⁾ , Koji Ono ¹⁾ (Department of Applied Biochemistry, College of Agricultue, Osaka Prefecture University, Kyoto University Research Reactor Institute ¹⁾)	
4-3 The High-yield synthesis of DL-P-Boronphenylalanine.	64
Motofumi Kimura (Research Lab. for Nuclear Reactors, Tokyo Institute of Technology)	
Appendix 1 Program	65
Appendix 2 List of Participants.	67

This is a blank page.

はじめに

日本原子力研究所においては、東海研究所の JRR-2 に設置された BNCT 照射施設で 1990 年から当該研究炉の運転が永久停止になる 1996 年 12 月までに 33 例の BNCT 医療照射が行われた。その後、JRR-4 の改造計画の中で、JRR-2 で行なっていた BNCT 医療照射を継続するものとして、さらに充実させた BNCT 照射設備を新設した。この工事は、1998 年 9 月末に完成し、以後、特性試験を実施し、1999 年 1 月から共同利用運転を開始した。JRR-4 のこの設備の性能は、世界のトップレベルを示しており、また、その周辺施設も、利用しやすい設計になっている。とにかく BNCT 医療照射の環境は整ったといっても過言ではない。

悪性脳腫瘍の治療として、故畠中先生が世界に先駆けて、日本において BNCT 照射治療を精力的に実施され、BNCT 照射治療の有効性を説かれた功績は大きい。悪性脳腫瘍に悩まる患者へ救いの光明を照らされ、クウオリティー・オブ・ライフの向上が実現できた。

現在、世界的には、熱外中性子による BNCT が主流になりつつあるが、問題点が顕在化しつつある。BNCT 成否の鍵となる薬剤開発は、遅々として進まない。質のよい中性子を供給するという改良の必要性の指摘もある。より良い BNCT 照射を目指して、関係者の努力が望まれるところである。このような状況の中で、BNCT 照射治療に関する医者、研究者、技術者、推進者等々の人々が一堂に会して、それぞれの立場で、研究成果の発表と情報の交換を行うことを計画した。有益な、意義ある研究会になることを切に希望する。

研究炉部 部長 海江田圭右

特別講演

黎明期の BNCT とその展開

The Dawn of BNCT and Its Development.

美濃部嶌
日本救急医療財団

Takashi Minobe
Japan Foundation for Emergency Medicine

本発表はスライドを用いて口頭にて発表が行なわれたもので、VTR テープに収録された発表内容を文書化したものです。発表の言葉はできるだけ忠実に表現できるよう心がけましたが、不要な言葉は割愛させていただきました。発表中貴重な写真等が紹介されていましたが、紙面の都合上、一部割愛させていただきました。

(編集)

(高柳政二)
/午後のセッションの挨拶

午後のセッションは特別講演からでございます。特別講演に関しましては、中川先生どうぞこちらへ。関係者の皆さんよくご存知かと思いますが、香川小児病院の医長をされております中川先生に座長をお願い致しまして美濃部先生の特別講演をお聞きいただきたいと思います。よろしくお願い致します。

(座長：中川義信)
/座長よりの美濃部先生の紹介

それでは特別講演をはじめたいと思います。今日お話して頂けるのは、日本救急医療財団常務理事の美濃部嶌先生をお招きしております。その前に恒例と云いますか、簡単に美濃部先生の御略歴と申しますか、ご紹介させていただきます。美濃部先生を何故この場にご招待し、我々がお話を聞くことになったか、たくさんの方よくご存知だろうと思いますけれども、若い先生もいらっしゃいますので少しお話をさせていただきます。我が国における中性子捕捉治療法は 1968 年、昭和 43 年に今は亡くなつたんですけれど、畠中坦先生によって始められました。ご存知のように我が国における BNCT というのは、全身麻酔下で頭を開けて、その状態で原子炉に入れて、中性子を照射するというスタイルをとっています。当時からこのスタイルはいまだに変わってお

りません。当然主治医と共に一番大きな役割の一端を担うのが、全身麻酔をかけて全身管理を行っている麻酔科の先生になられます。美濃部先生は、当時の第一例目から現在まで、その麻酔をかけていただいている、いわゆる我々臨床医って言いますか、脳外科医にとってはずつと縁の下の力持ちといいますか、一番の支えになってくださっている先生でございます。美濃部先生は、昭和 32 年に日本医科大学を卒業された後、東京大学医学部麻酔学教室に入局されまして、36 年に東京大学の医学部助手、それから、38 年に中央鉄道病院、現在の J R の東京総合病院の方へ赴任されております。

後ほどお話をきっと出ると思うんですけども、聞いたところ、ここの病院で主に畠中先生にきっとお会いになって、現在の治療法なんかも、最初は始まっただろうと思います。その後、平成 3 年の 8 月に定年退職されておるんですが、その少し前に現在の日本救急医療財団を中心になって創られて、現在、常務理事をされています。後、昭和 59 年から平成 4 年までは、杏林大学医学部客員教授をされております。

もちろん、いろんな学会の役職を務められておるんですけども、日本麻酔学会の功労会員、これは、麻酔学会に対する功労と言うか功績が認められてなった感じの会員だろうと思います。それから、日本集中治療学会の総会の会長も務められております。

なんと言っても私にとって非常にユニークといいますか、興味があったのは、非常にラグビーの好きな先生でいらっしゃいまして、関東ラグビー協会の医務委員をされております。それと共に早稲田大学のラグビー部の熱烈なファンでいらっしゃいます。私も時々連れて行っていただきラグビーの試合を見せて頂いているんですけども、もしかしたらそういう話も聞けるのかもしれません。

そういうことで、特別講演これから話しあると思います。

(発表：美濃部嶽)

/発表はスライドにて行なわれた。

どうも中川先生過分なご紹介ありがとうございます。また、本日の機会を与えて頂きました海江田部長さんほか、関係者の方々に御礼申し上げます。

はじめのスライドをお願いします。先ほど話しが出ましたが、畠中先生をおいてこの BNCT はありえないということで、まずこれは多分先生のかなりお若い頃の姿です。（写真 1）この頃から常にアグレッシブに、この BNCT を日本で確立、そして立ち上げられた畠中先生で、私が最も敬愛する友人の一人であります。ただ、残念なことに非常に熱望されておられた医療用原子炉の設置を待たずして、逝去されたことを、今、非常に残念に思っております。

これは昭和 60 年に臨床麻酔の巻頭言を頼まれた時のそのコピーであります。このちょうどここにその経過というか、何で私があの畠中先生と一緒に BNCT をやり始めたかという、簡単な経過が出ておりますのでスライドにいたしました。先ほど中川先生からお話をありましたように、私は昭和 38 年の 10 月に、現在の J R 東京総合病院、昔の中央鉄道病院、そこにですね、東大の第一外科の清水健太郎先生が、退官されて院長になられたときに、脳神経外科と麻酔科をどうしても作りたいと云われまして、私は麻酔科を設立し、畠中先生は脳神経外科を設立に行かれたわ

けです。そこで、その当時部屋が不足しておりまして、脳神経外科と麻酔科の医局が一緒の部屋で、文字通り畠中先生と私は机を隣にして、鉄道病院の脳神経外科、麻酔科の設立に努めたわけでございます。

これが畠中先生との出会いの始まりで、その畠中先生が昭和39年か40年位にMGHの方に留学されまして、その後43年に帰っておられましてですね、その時にちょうど5月頃だったと思いますが、畠中先生から私のところに連絡がございまして、実はこういう治療法をしたいんだけれども、その治療している最中の患者さんの全身管理、麻酔管理を検討して一緒に手伝ってくれないかという依頼をされました。

この治療法をお手伝いをするという麻酔の管理でございますけれども、このホウ素中性子捕捉療法におけるリモートコントロール麻酔という（表1）、これ非常に特殊なものでございまして、ちょうど昭和43年代ですと、今みたいなモニターとか良い麻酔薬がないという時がありましたけれども…。まず、いろんな問題がありまして、例えば、病院施設以外の場で、いわば倉庫みたいな所でですね、麻酔をやり、手術をやり、全身の管理をする。それから、これも、日本人いうのは原爆を受けた唯一の国でございますので、非常に核アレルギがあります。このような遠隔麻酔はなかなか一人ではできませんので、いろんな方に手伝っていただくために、やはり、そういう被曝保護というもの、これは絶対安全だということを確立する必要があります。それから、大体10時間以上の長時間の麻酔管理を必要とされます。それから、これが一番大事なこと、大変問題なことなんですが、患者さんと麻酔科医とが照射中に完全に隔離されている。これがまさに大変なことで、いつも我々は手術室で麻酔をかけている場合にはすぐ患者さんの頭側に立っていろんなことを患者さんから情報を得ながら、麻酔をしているわけですけれども、この治療法では、遠隔操作を余儀なくされますし、従って、全身状態の遠隔モニタリングが要求されます（表2）。それから、全身管理をしなければいけない遠隔操作ですね。それから、これも非常に危機管理の問題で大事なんですが、これは今でも存在しているんだと思うんですが、緊急時にどうやって患者さんの安全性を確保するか、これについては、また最後の方でもう一度お話ししたいと思います。それから、術直後の患者さんの安全な輸送をしなければいけない。例えば、これは京大炉で東京から患者さんを連れて行って治療して、そのまま、また、名神、東名を通じて中央高速で帝京大学までつれて帰って来ることがあります、そういう非常に大変なことをしなければならないという場合もあります。

次に全身管理の遠隔操作ですけれども、これは第一例目の時のものなので、今のとちょっと時代が違うかもしれませんけれども、気道の確保はもちろん、経口的気管内挿管ですね（表3）。それから、静脈内への点滴及び、薬剤の注入経路の確保。この点滴の管は、普通は1mそこそこのですが、それを6m位まで延長しなければならない、そのため内容積が35ml増えるわけです。そうすると、患者さんに注入したい薬剤を入れてもですね、35mlをまたそこから流さないと患者さんの体内に入っていないのですから、従ってこういう緊急時のボーラスで入れるルートをもう一つ作らなければいけない。それから、術中の尿量の測定、これは初期の場合には、バルーンカテーテルを、管を炉室外まで延長誘導したことがございます。最近はこれをやっておりません。それから、術中の体温の調節ですけれども、これもですね、最近は少し環境がよくなりましたけれども、昔は冬場になると低体温ですし、夏場の照射だと高体温になっている非常に

大変な時期もございました。次に遠隔モニタリングですけれども、これは昭和 43 年当時の話なので、今はもう本当に医療機械が進歩しておりますので、かなり楽になっておりますけれども、昔はこういう、例えば血圧は聴診法で、やっぱり 6m に聴診器の管を長くして加圧の管も長くして、実際に聴診法で測定しております。それから、食道内聴診器によって、心音とか呼吸音モニターも、これも意外と 6, 7m 長くしても聞こえます。それから、モニタテレビで全身の観察もいたしておりました。それから、麻酔の遠隔操作ですけれども、蛇管の延長による死腔増大への対策であります（表 4）。これは、初期の時は普通の、あとで実物のスライドをお見せしますが、麻酔器の一方弁と同期させて患者の口のすぐ傍の所にもうひとつ Swivel Y Inhaler Valve というのを付けまして、そこで麻酔ガスの吸気呼気の交通整理をいたします。それから、これは麻酔レベルの安定、体動防止、その他で当時は Halothane (G-O-F) 全盛時代で有りますので、非常に調節しやすいということで、初期の症例では使っている。現在では、Halothane (G-O-F) なんて使っていません。それから人工呼吸器、これを皆さん若い先生方はバードレスピレーターなんていうのは、もうご存知ないかもしれませんがバードの mark IV とか mark VIII の組み合わせで呼吸管理をしていました。これは第一例目の麻酔を畠中先生から依頼された時もので、この当時まだデジタルなモニターはなくて、ナースコーダーといいましてですね、アナログで心拍数とか呼吸数とか心拍計を内蔵しているモニターです（写真 2）。それからこれがバードの mark IV と mark VIII、これは普通のオクタビアンの麻酔器で、この、ここに黄色い印がありますが、これが普通の麻酔をかけている時の蛇管の長さです。ですから、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 倍、9 倍位に延長しております。これが先ほどお話ししましたスイーベルバルブと申しまして、こことここにバルブがあってこれ一方通行で所謂メカニカルデッドスペースをできるだけ最小限にしています。それから、こういうコネクターのところに穴をあけてまして遠隔操作で気道内の分泌物を吸引が必要な場合にはいつでもできるようにいたしました（図 1）。それから、これは普通のマンシェット、食道内聴診器、これはモニターの入力箱で当時は、全部有線、無線というのは無かったものですから有線でモニターしております。それから、これが例のあの点滴を長くした時に、ここから患者さんのここまで 35ml も死腔量があるものですから、ここから普通に入れたのではいちいち薬を入れるたびに 3, 40ml を注入しなければならない。従ってこれは硬膜外の細いカテーテルを患者さんの血管のすぐそばまでつけておきましてこの死腔量が 1.2ml ですから、薬入れたら 1.5cc 位を入れてやればすぐ患者さんの血管の中に薬剤が入る（図 2）。その他、蛇管を延長した場合にいったいどうなるかということですけれども、これは安全性の確認ですけれども、これが通常の長さの蛇管でやった場合、これが延長した場合で、これが、条件はバードの mark VIII ですけれども、mark IV と mark VIII でモデル肺を使用しております、これが圧とこれが気流曲線です。延長しても少し圧を増加させることによって、ほぼ換気量は問題ないという事が分かりました。

これちょっと目が写ってるもんで申し訳ないのですが、第一例目の患者さんです。27 歳かな、当時は CT とか MRI などがない時代なので血管造影で、このように、600～800ml 位隆起していくことがわかります。何度も手術を重ねてコバルトなどもかけられた症例であります。で、こういう初期ではこのような倉庫みたいな所にですね、紙を張りまして、麻酔をかけ、開頭手術をしたわけであります（写真 3）。これが第一例目の患者さんで照射室に体位をとって固定したシ

ンです（写真 4）。この辺は鉛のレンガです。これが麻酔の蛇管です。これは 8 月の 20 日に第一例目をやったものですから扇風機、体温が上昇しすぎないように工夫しているわけですが、せいぜいやることはこれくらいです。その後は、ケイサミアとか、そういう機械で体温の調節し、ある程度遠隔操作ができるようにしました。こういうように皮膚にもボロン化合物が取りこまれるので、皮膚の障害を防ぐために、こういう、これは普通のリチウムの粉末を含んだこういうヘルメットを被せて照射をします。これは第一例目の麻酔チャートですが、普通の手術ですとだいたいこれ位で終わる。一枚目です、二枚目です。これは、原子力産業日立炉これは真夜中、午前一時ごろ終了しています。これは若かりし頃の私でございます。これがナースコーダーといって、当時のモニターです。ちょっと見え難いですが、ナースコーダーによる記録でこういうドットで打っているだけのものです。これは幸いにして無事に終了して、マスコミがこういうように読売新聞の一面のトップにデカデカと出してくれたのですが…。終わるまでは本当にわれわれは死ぬ思いっていうか、畠中先生と、良い全身モニターがなくてですね、本当はいけないんでしょうけど、この照射室の扉の少し上を開けといでですね、畠中先生と交代で「白内障になるんじゃないかな」と云いながら、患者さんを覗いていたことを思い出します。これが畠中先生で、これが私で、これが杏林大学の神山教授、これが佐野先生、畠中先生それから放射線科の渡辺先生。これは日立炉です。どのくらいの時間照射するかを検討しているところです。

それから、これは中川先生から拝借した日本における BNCT の症例の一覧表です（表 5）。これが日立、これが武藏工大、これが白色いところが京大炉、灰色のところが JRR-2 で、ただ、この日立炉と書いてありますが、この二例目は、これは実は JRR-3 で、すぐそのところでやった症例です。これは初期の頃の配置図で患者さんの頭部を照射孔にあて麻酔の蛇管、点滴、モニターなど、それこそスパゲティー症候群のような形でやっておりました。ですから、この間からここに乗つかってですね、時々畠中先生と中を覗いて、全体を見ていました。これは先ほど申し上げました二例目、これはアメリカ人で、ハリウッドの俳優のマネージャーをしていたらしいんですが、主治医と共に日本にこの治療を受けに参りました、すでにコバルトもかなり照射しておりましたし、手術も 3 回位、それから、この来た当時 38 度以上の熱があつて、胸をゼロゼロといって肺炎のような状態、まあ、今だったらこういう症例はお断りするところですけど、その当時私も若かったものですから…。これは JRR-3 でこの場合には水平方向からの麻酔が構造上困難であったために、原子炉の炉の屋上というんですか、約 10m 近くあるんですけども、ここに麻酔器その他モニターもクレーンで持ち上げ、下ではまた別の麻酔器で開頭手術する。ここに患者さん、ここに麻酔、全身管理をやった（写真 6）。ここに連なっているのが麻酔の蛇管です。こういう垂直方向でかなり高いところから全身管理をするに場合に、いろんな問題があつて、これも 1 つで、あらかじめ予測しておりましたから、未然に防げたわけですけれども、こういう点滴の管ですね、これを 10m 位上からやりまして、輸液をどんどん流してする場合には問題ないんですけども、ここをクレーンメで締めて行って調節する場合にですね、ここから下が重力によって陰圧になります。従ってこの塩ビの管には、細かい穴が開いていますね、ここが陰圧になりますと、空気を吸い込むんです。こういうこと知らないと、空気塞栓になって患者さんは、亡くなってしまう可能性があります。ですから、こういうようなこともあらかじめ予測をして対処しなければならない。この場合には結局、輸液のコントロールは垂直方向からは無理だということで、

多少、我々は、被曝する事を覚悟で、水平方向で患者さんと同じ位置で、点滴の管理をいたしました。我々が一生懸命にやっている間に、こういう記念撮影などをしておられた方もおります。今日はこの関係者がおられないですね。佐野先生、これはJR東京総合病院の脳神経外科の部長の滝沢先生、この辺は東大の第一外科の看護婦さん。畠中先生、こちらが私で、これはたぶん昔は静脈留置針の良いのがなくてですね、私は、静脈切開して静脈路を確保しています。これは炉の天井からとった写真で（写真7）、こういう工場の様なところで手術しました。これは患者さんの頭部、第二例の症例のこれは気管内チューブ、これはアングルピースのところにヤスリで削って穴をあけて、ここから気道内の吸引ができるように、このケースは先ほど申し上げましたとおり、38度以上の熱を出していて、ちょっと肺炎の状態でかなりゼロゼロいってたんで、この装置が役に立ちました。これは、先ほど薬を入れる方の側を示しましたけれども、ここの細い管をこのゴムのところに挿入しておりますので、薬を注入したらすぐに死腔量を埋めるとすぐ、中に入るということです。これは、照射前の開頭手術処置が終わりまして照射孔のところに患者さんを持ってきたところです。患者さんを固定する時に、上から撮った写真ですが、最終的にはこれは畠中先生ですが、必ず術者と麻酔科医とが最終のチェックをして、これで絶対大丈夫であることを確認してから、照射をいつもはじめていただいております。これは何時間かこうゆう状況で、上から心配しながら覗いて、全身状態を管理している。患者さんはかなり孤独な状態です。

この患者さんは、肺炎、その他で亡くなられました。それから第一例の患者さんも、照射治療後約4ヶ月は寛解の時期を過ごしておったんですが、やはりあの先ほどのように、外側に800ml位腫瘍が突出しております、中性子が届いた範囲内では組織学的に非常に、脳腫瘍は破壊できているわけですが、その他の所に、もうすでに転移しております、4ヶ月後に亡くなっています。

そのうちに武蔵工大の原子力研究所に、文部省の共同利用炉がございまして、そこで治療ができるようになりました。まあ、はじめのうちは、武蔵工大もやはり工場の中で倉庫のようなところで、手術をしていたわけですが、これはその当時のケースですが、その後、この施療室というものを作っていただいて、パイピングも無影灯も付いたわけです。このようにやや、手術室らしくなって、我々の患者さんの全身管理もかなりストレスを感じないでできるようになりました。これは今のは照射孔の照射室の方からこういう麻醉に必要な管を通す孔です。これは施療室の方に出てきまして、このようにスマートになりました。このスライドはちょっと見え難いかと思いますが、ちょうど畠中先生のご努力で、昭和43年にこの治療を初めて文部省の科学研究費を45年から頂きました。これがちょうど48年で、BNCTをやってちょうど5周年になるので、急に思い立って学士会館で、ちょうど5周年の記念会をやろうという畠中先生の自筆の手紙です。科研費が入りだしましたので、いろいろ、こうゆう武器も揃ってまいりました。ディテックスのエンドタイダルCO₂とか、O₂のサチュレーションモニターも入りましたし、できるだけ麻酔の蛇管をシンプルにした方がいろんな事故も起こらないだろうということで、これは、F(エフ)回路を7mに延長いたしまして（写真8）、一方向弁が呼気の水蒸気で塞がつてしまったりなんかすると大変危険なんで、こういうものを検討しました。これが普通の蛇管の長さですね。これが遠隔麻酔の時使っている蛇管の長さです。これだけ長くしてどうだろうということで、これがゴダルトのインフラレッドのCO₂アナライザーで、モデルラングと古い麻酔器でCO₂を流すフロ

一メータが付いているので、モデルラングに CO₂ を流しながら、エンドタイダル CO₂ を計って、こちらが吸気のガスで、こちらが呼吸器ですから、吸気がゼロで、この辺が 5% くらいですから、吸気の CO₂ はゼロ、つまり CO₂ の蓄積がないということが分かります（写真 9）。これは、ノーモキップアップでもうちょっと進んだ段階で、いろんな実験をして 1 時間後もまったく吸気の CO₂ が変わらないことが分かります。

その次ですね、ちょうど脳幹部のほうに照射をしなければならないようなケースが出まして、ニホンザルで安全性を確認することになりました。ニホンザルの麻酔を今筑波大の教授をされておる豊岡先生と二人で麻酔をしました。このときですね、第一外科の動物飼育係りのおじさんには抱いててもらってネンビタールを静注してですね。それで、終わってから、あまりはっきり覚まして引っ掻かれると嫌だからというので、早めに抜管いたしましたら、窒息を起こしまして、ちょうどそのとき、イギリス人の動物愛護協会の女性が来ておりまして、畠中先生いろんな知り合いがおられまして、その女性に睨まれたものですから、豊岡先生と私と二人で、二人とも麻酔指導医の資格は持っておりますので、一生懸命蘇生をして、事なきを終えたということです。ちょうど口にこういうようなラッパを咥えさせたような形で、こちらから照射をする。

そのうちに、これは京大炉だと思うんですが、いろんなところでできるようになります、これがたぶん京大炉でやったときの新聞の、帝京大に続き京大や徳島大で原子炉治療が広まってきたというものです。これは、ドイツ人のダニエル・サルマン君の無事治療が終わってドイツに帰る時に、「ダンケ・シェン」と言って帰った時のものです（写真 10）。これは京大炉の照射室です。今日見えている高橋さんです。

これがやっと JRR-2 になってきましたけれど、だんだんにこういう手術をする部屋も設備も整ってきました。これは、照射室に固定されたところです。この辺だいぶ直角に、いろんな管を曲げなきやいけないのでかなり問題のあるところでしたが。扉もですね、こういう鉄扉でですね大変原研の方にご苦労をおかけしたんですが。ちょうど科技庁に、厚生省の技官、お医者さんが出向されてまして、その方が、研修医の時代に麻酔をやったことがあるという方が、ちょうどたまたま原子力治療をやっている時にみえまして、「先生ずいぶん危険なことをなさっているんですね」と言われて、まあ、それは確かに危険は承知の上でやってるわけですが、一般的に見ますと「凄い危険ですね」って云うんですね。私どもが麻酔医になった時に数千例に一例位は生命に影響があるような事故があるという統計上ございます。現在はモニターとか麻酔の機械、薬剤がよくなっているので、数万例に一例位あると思います。この原子炉の麻酔は、これはもっと Risk Factor がかなり大きいですから、これに対してやはり危機管理という点でですね、もし、照射中に心臓が止まったり不測の事態が起こったときにどう対処するかという訓練は、これは、是非ともしておく必要があると思います。

これは、やっと JRR-4 の照射室、これが外の我々の全身管理及び麻酔管理している状況です。当時と比べるとかなりゆうゆうと余裕を持ってできますが、ただあまりなれて習熟しての慣れてなくて、そういう、なんとなく慣れで行うという状態になると非常に危険なので、やはり一例一例、初期の頃はまさに畠中先生と笑ったんですが、竹槍で敵に立ち向かうような感じでやっておりましたが、今、かなりいろんな武器が出てきましたけれども、それなりに危険もある意味では存在しているので、その辺のところを気をつけていきたいと思っております。モニターもこんな

カラフルなもので一番始めにお見せしたモニターとは、雲泥の差が有ります。

中川先生からお借りしたスライドですが、このように最年少は1歳4ヶ月ですか、つい先日も2歳の症例が行なわれています。70歳以上の方もやっておられるし、これは11歳のグレードIIIのグリオーマ、これが手術前、これが手術後、これが照射後、このように腫瘍側に殆ど、空洞はありますけれども元気に中学に行かれている。こういう症例を我々が我々麻酔科医はですね、脳神経外科医や、また原子力工学の専門家でもなんでもございませんが、麻酔科という立場からですね、こういう悪性の脳腫瘍の患者さんにこういうような治療法をやらないとですね、これは数ヶ月おきに手術、再発、手術、再発、手術という関係で結局その、クオリティー・オブ・ライフ、生命の質というのが、非常に poor なんですけれども、畠中先生のお仕事を手伝ってからは、すべての症例というわけにはまだいきませんが、現職に復帰をなされた中学校の先生もおられますし、こうように生命の質がかなり向上しているということは、我々もまさに、張り合いがあつて、こういう仕事に携わっていることを誇りに思っております。これは畠中先生、これは佐野先生です（写真11）。畠中先生、術者の中川先生もここにおられます、毎回この照射をして思うことは、このように離れた位置から麻酔をかけて、そしてまた終了して自分の手元に患者さんが戻ってくると、本当に旅に出て行った息子が無事に帰ってくるという、ほっとした気分を毎回味わっております。畠中教授とこの治療法を1950年代から研究を続けておられるスイート教授ですけれども（写真12）、このお二人があつたからこそ、こういうBNCTの治療法が現在に至っているということで、このお二人に敬意を表したいと思います。以上でございます。

(座長：中川義信)

/座長より挨拶

美濃部先生どうも有難う御座いました。この機会ですから何かお聞きしたいことが御座いたら…。

よろしいですか、それでは美濃部先生本当に有難う御座いました。先生の御蔭で本当に今まで脳外科医は中性子捕捉療法を続けてこられたと言うふうに感謝しております。今後ともよろしく、どうぞ、それでは終わりに致します。

表1 硼素中性子捕捉療法におけるリモート
コントロール麻酔方法の特殊性

- 1) 病院施設以外の場所での麻酔・手術・全身管理
- 2) 患者および医療関係者の被爆保護
- 3) 長時間の麻酔管理
- 4) 患者と麻酔科医との照射中の隔絶
 - i) 麻酔の遠隔操作
 - ii) 全身状態の遠隔モニタリング
 - iii) 全身管理の遠隔操作
 - iv) 緊急時における患者の安全性の確認
- 5) 術直後の患者の安全輸送

表2 遠隔モニタリング

- 1) ベッドサイドモニターにより
 - ECG の監視
 - 心拍数
 - 呼吸数
 - 体温
 - 血圧

測定
- 2) 食道内聴診器により
 - 心音
 - 呼吸音

の聴診
- 3) マンシェットゴム管および聴診器の延長(約6m)による聴診法による血圧測定
- 4) リモートコントロール・テレビカメラによる全身および局所の監視

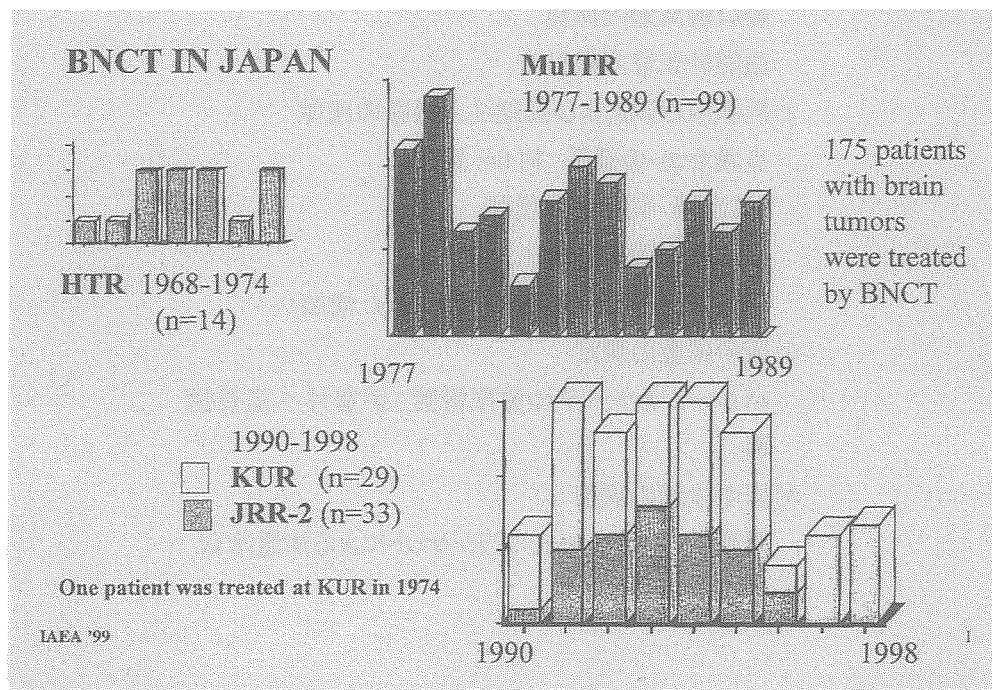
表3 全身管理の遠隔操作

- 1) 気道の確保
経口的気管内挿管
遠隔的気管内吸引法
- 2) 静脈内点滴および薬剤注入経路の確保
点滴セットの延長 約 6m 延長
(内容積 約 35mL) 増加
緊急時の薬剤急速注入管
微細カテーテル(内容積 約 1.2mL 増加)
- 3) 術中尿量の測定
バルーンカテーテル導尿留置、炉室外へ延長誘導
- 4) 術中体温の調整
電気毛布、ヒーター、ブランケットによる加温冷却

表4 麻酔の遠隔操作

- 1) 蛇管延長による死腔増大への対策
特殊弁(Swivel Y Inhaler Valve)の使用
シリコンホースの使用(成人 直径 22mm)
(小児 直径 15mm)
- 2) 麻酔レベルの安定、体動の防止
吸入麻酔薬の使用(G-O-F)
筋弛緩薬の適宜使用
- 3) 呼吸管理
Bird respirator の使用
Volumeter による換気量の測定
- 4) 全身状態の監視
Vital Signs のモニタリング

表5 日本におけるBNCTの一覧表



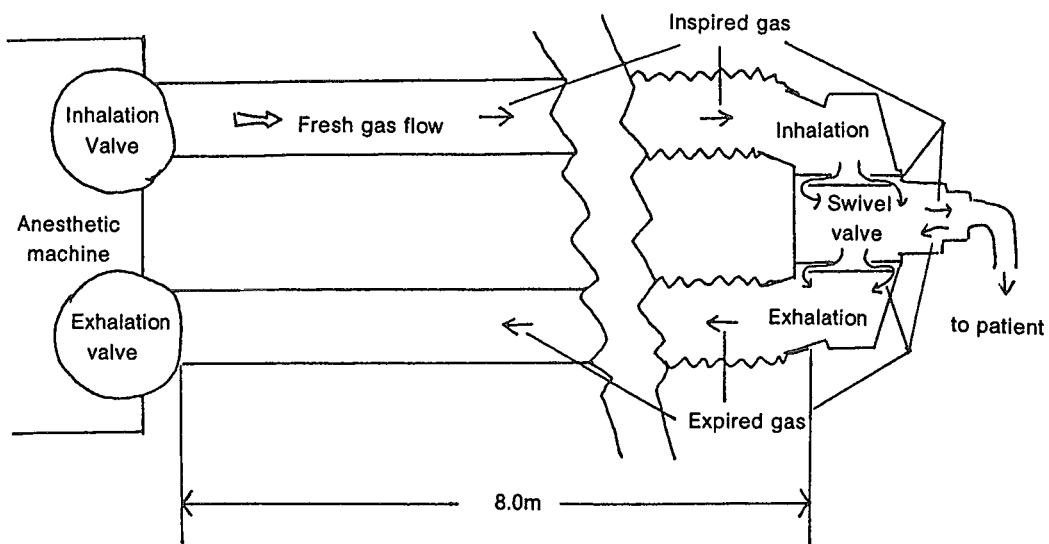


図1 リモートコントロール麻酔のための蛇管延長とSwivel Valve

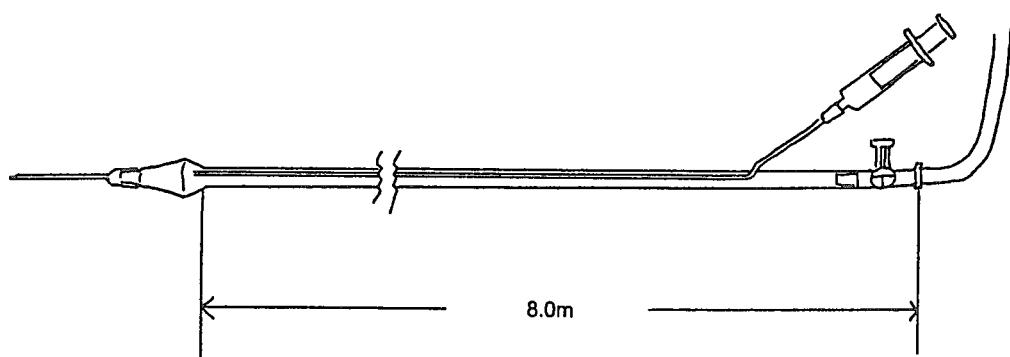


図2 延長された静脈注射とポーラス注入ルート

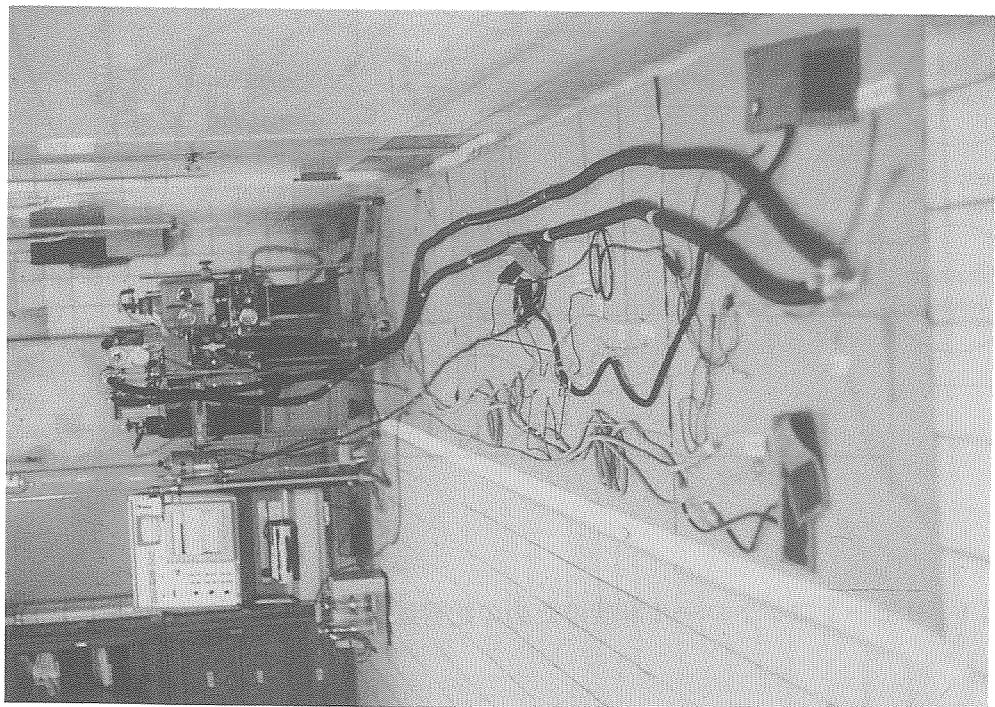


写真2. 蛇管延長とナースコード

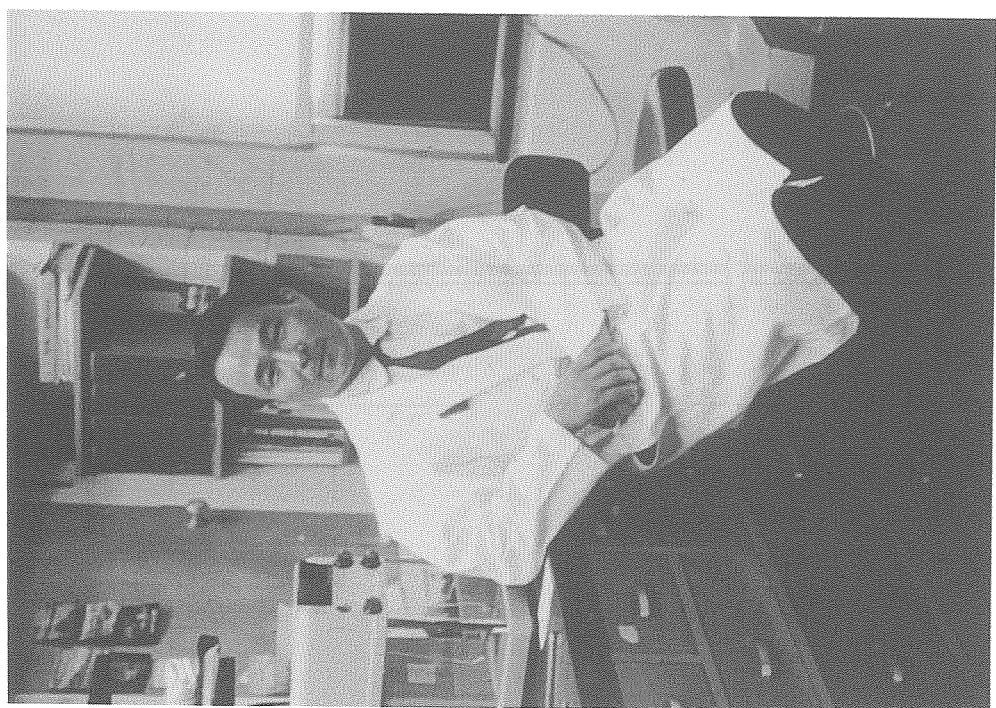


写真1. 畠中坦先生

39

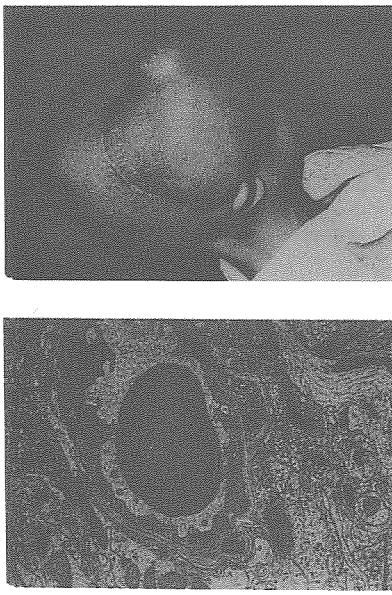


Fig. 3. Pre-treated with adrenocortico-steroid; 20 mg of prednisolone hemisuccinate, injected 30 minutes prior to irradiation with neutron.

Clumping or melting of ribosomes, destruction of fistulae of mitochondria, disruption of endothelial cellular membrane and pinocytosis are not seen.

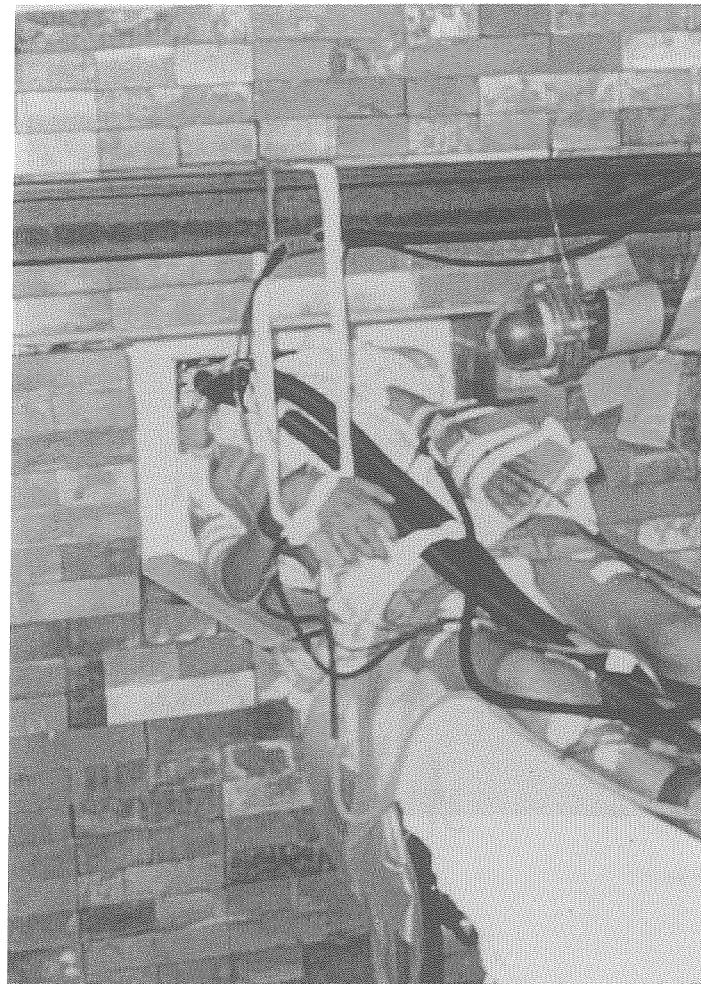


Fig. 4. The bulging of the brain caused by a frontotemporal lobe glioblastoma which was measured approximately to be 600 cc. (case 1).

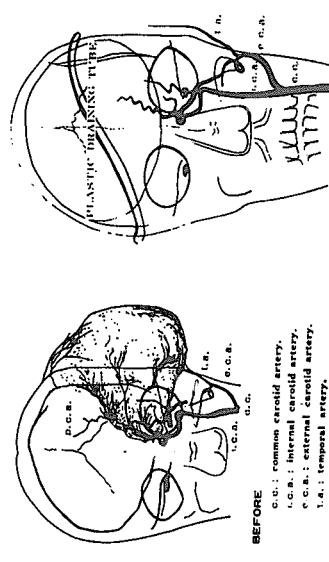


Fig. 5. Pre-treatment angiogram.
C.C.A.: common carotid artery.
I.C.A.: internal carotid artery.
E.C.A.: external carotid artery.
T.A.: temporal artery.
P.C.A.: posterior cerebral artery.
O.C.A.: ophthalmic artery.



Fig. 6. Post-treatment angiogram.

写真3 第1例目の患者の症例

写真4 照射室に一例目の患者を固定

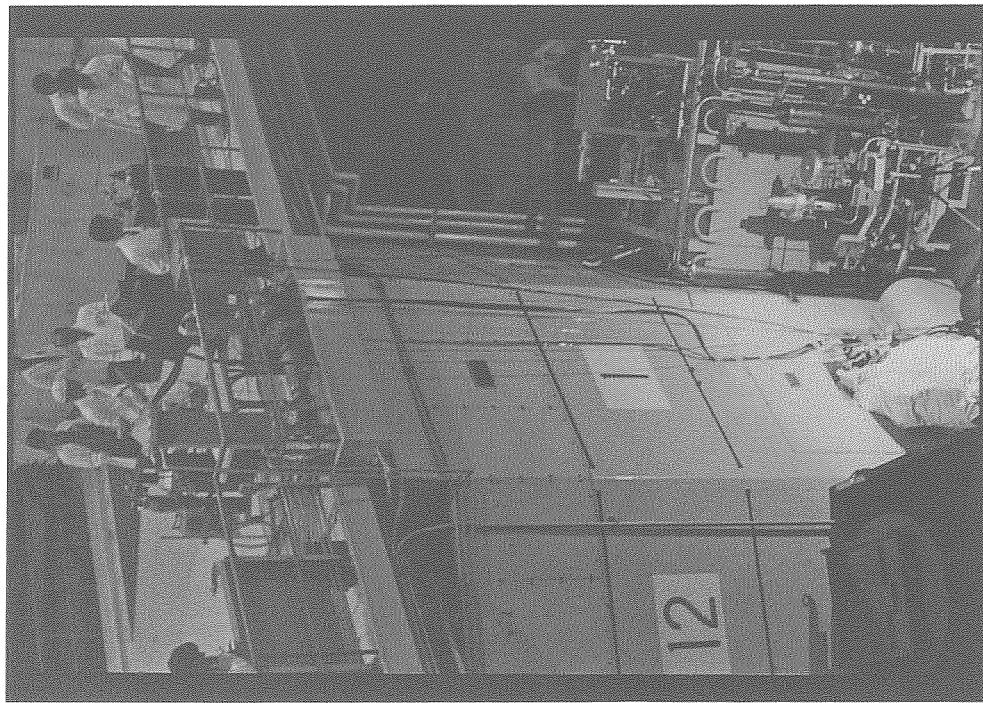


写真 6 JRR-3 での遠隔麻酔



写真 5 一例目患者に係る医療照射の新聞記事

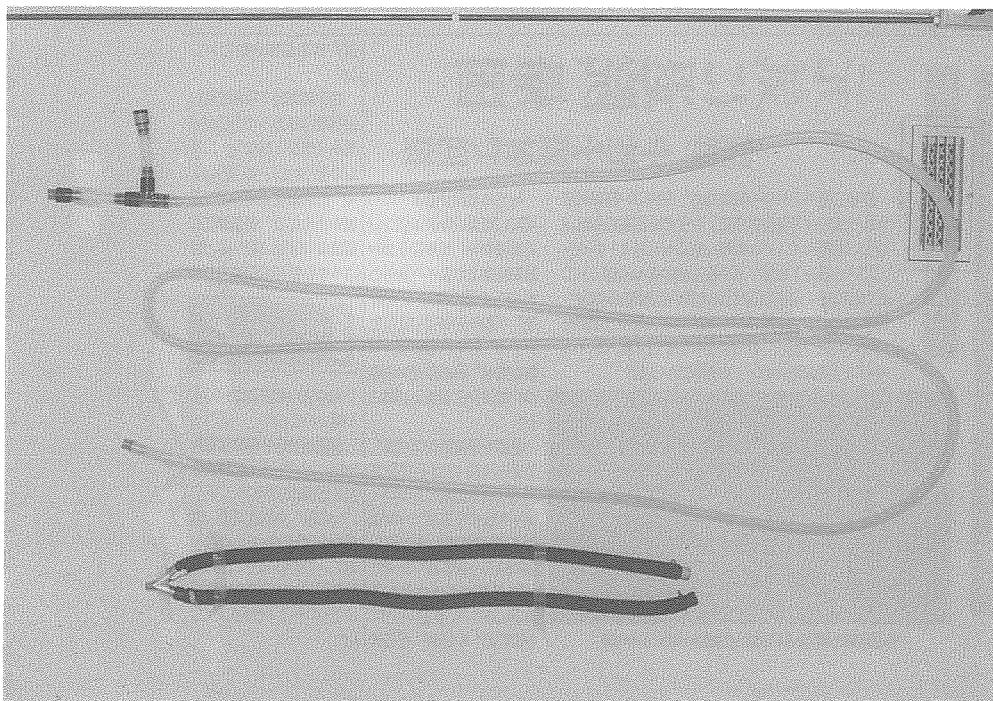


写真 8 延長した F 回路

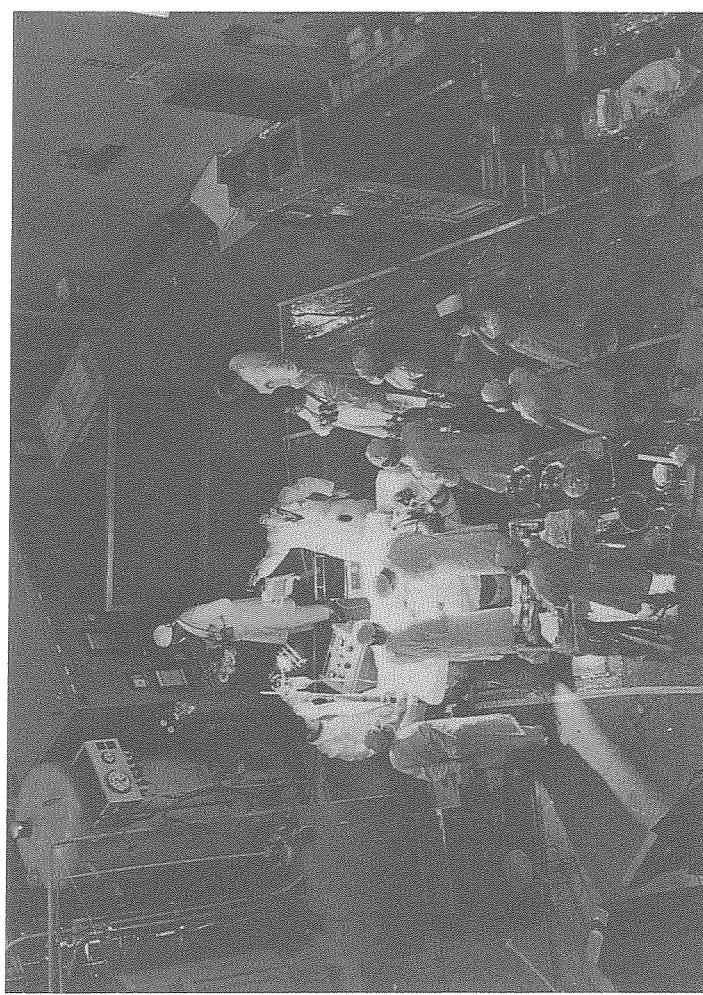


写真 7 武藏工大での医療照射風景



写真 10 京大病院にて行なった時の医療照射の新聞記事

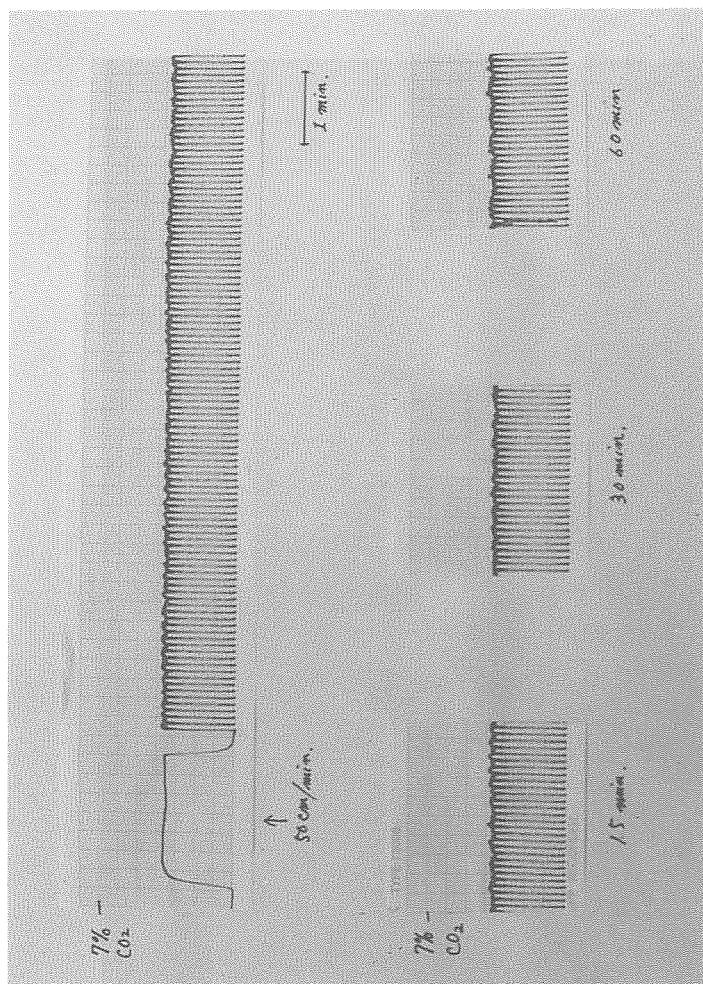


写真 9 遠隔モニタリングした時の麻酔器モニターのチャート

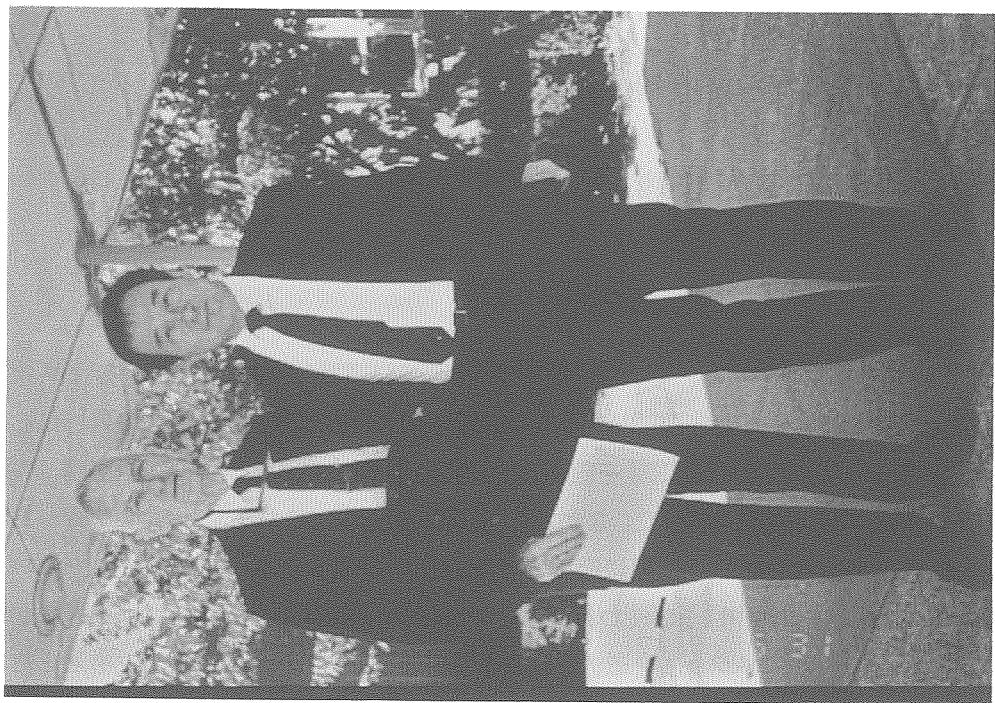


写真 12 亂中坦、William H. Sweet 両教授



写真 11 JRR-2 での医療照射風景

1 照射技術開発（その1）

1-1

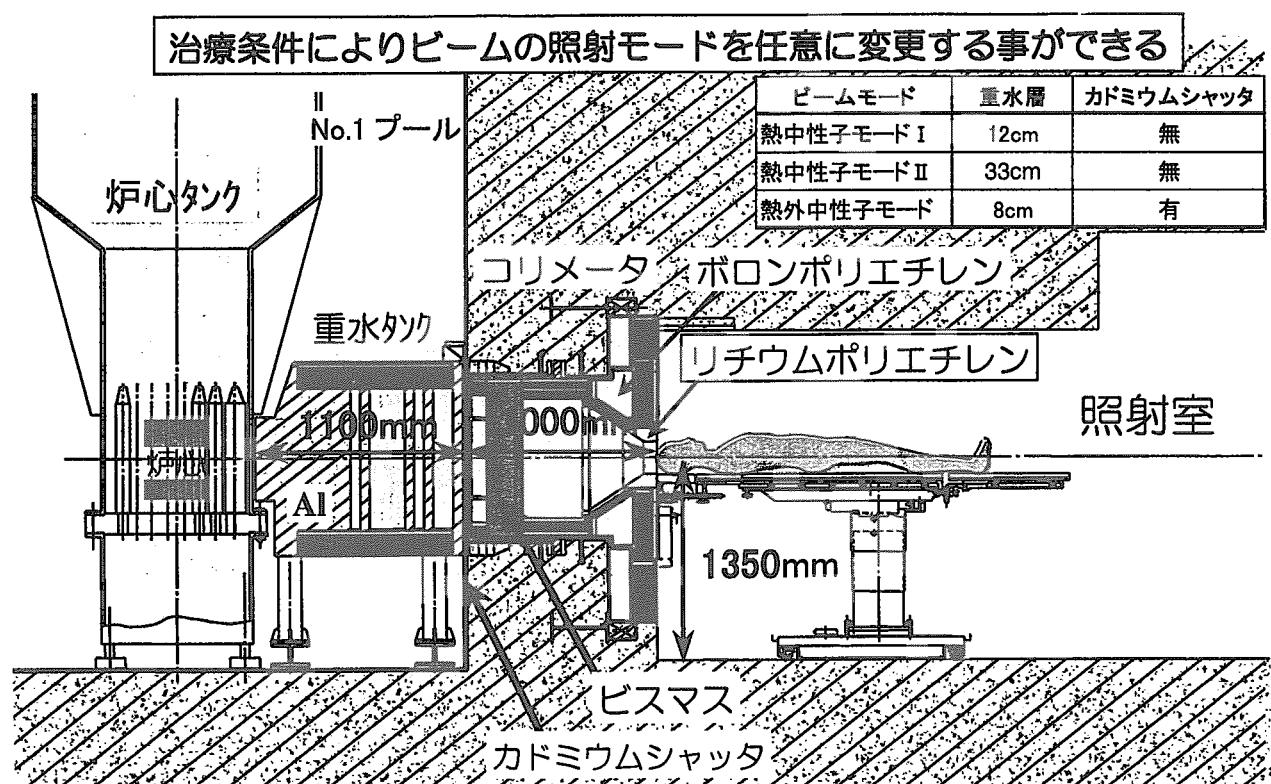
JRR-4 医療照射設備の概要について

日本原子力研究所 研究炉部 研究炉利用課
高柳政二

JRR-4 は昭和40年に初臨界を達成し、その後、放射化分析、炉工学実験、RI の製造、原子炉技術者の養成等幅広く利用されてきた。約30年間にわたって順調に運転を続けてきたが、施設の老朽化と高濃縮燃料の確保が困難になった事からこの JRR-4 を改造し、安全設備、冷却設備、計測制御系設備等の整備を行うと共に実験利用施設の整備拡充を行った。なかでも、医療照射設備はこれまで JRR-2 で行っていた BNCT 医療照射を継続出来るものとして、更に充実させた設備を新設したものである。

BNCT 医療照射はこれまで主に熱中性子が使われてきたが、JRR-4 の医療照射設備では熱中性子から熱外中性子まで、広い範囲で中性子スペクトルを選択できるようになっており、治療にもっとも適したエネルギーの中性子を提供することが出来る。

改造後の初臨界は平成10年7月に達成し、その後原子炉の特性測定等を行い平成11年から本格的に利用されている。医療照射設備も平成11年10月に筑波大学医学部脳神経外科・能勢忠男教授を中心とする医療チームが BNCT による脳腫瘍治療のために使用された。その後、国立香川小児病院の中川義信脳神経外科医長を中心とする医療チームも加わり、平成11年度中に計5例の脳腫瘍治療のために使用された。





JP0150070

JAERI-Conf 2000-013

1-2 JRR-4 中性子ビーム設備の性能について

日本原子力研究所 研究炉部 研究炉利用課
鳥居義也

1. 中性子ビーム設備の構造

中性子ビーム設備は、医療照射を主たる目的として、従来のリドタンク実験設備を改造して設置したものである。(Fig. 1)中性子ビーム設備は重水タンク、ビーム実験用要素、照射室からなる。重水タンクには4つの重水層を配置し、その組み合わせにより0~33cmの厚さに調節できるようにしている。これにより、中性子のスペクトルを任意に調整できる。重水タンクには、さらにカドミウムシャッタが装備され、熱中性子をカットすることができるようになっている。ビーム実験要素は、実験に不要となるガンマ線の遮へい及び中性子束を有効にビーム孔に導くためのものである。照射の目的により必要とする中性子束の特性が異なるため、これらは最も適した材料を適切に配置するよう調整する。このため、重水の注入・排水、カドミウムシャッタのそう入・引き抜き及びビーム実験要素内の構造物の変更を簡単にできるようにしている。Fig. 2に中性子ビーム設備の断面を示す。照射室は従来のリドタンク部分を利用しておらず、上部に鉄筋コンクリートを打設して天井とし、散乱実験室側に手動式の遮へい扉を設けたものである。

2. 中性子ビーム設備の核設計

JRR-4 医療照射設備は、既存の設備の一部を改造することにより設置される。限られた条件の中で照射場として提供するに十分なビーム性能を引き出すために、各種パラメータの検討により最適な構造を決定した。

1) ビーム性能の目標

これまで日本では、熱外中性子や速中性子の混入の少ない熱中性子ビームを用いたBNCTが行われてきており、今までのデータや経験を生かすためには同じような熱中性子ビームが要求されている。一方、欧米で熱外中性子ビームを用いたBNCTの研究が始まられ、すでに臨床試行も行われている。熱外中性子ビーム利用BNCTでは、熱中性子ビームよりも深部に中性子を到達させることができとなり、開頭せずに照射することも可能となるものである。したがって基本的な設計方針として、モードの変更(主に重水厚さの変更)により医師が必要とする種々のスペクトルのビームを、提供できるようにすることとした。ビーム設計条件はフリービームについて以下のように定めた。

- ・熱中性子モードにおける熱中性子束: $1.0 \times 10^9 \text{n/cm}^2/\text{s}$ 以上
- ・熱外中性子モードにおける熱外中性子束: $1.0 \times 10^9 \text{n/cm}^2/\text{s}$ 以上
- ・ガンマ線混入率: $3 \times 10^{-13} \text{Gy/n}\cdot\text{cm}^2$ 以下
- ・速中性子混入率: $5 \times 10^{-13} \text{Gy/n}\cdot\text{cm}^2$ 以下

- ・ビーム孔サイズ：200mm×200mm

- ・概算照射時間：2h 以内

2)計算手法及び計算条件

ビーム輸送計算には二次元輸送計算コードである DOT3.5 を用いて行った。データは JENDL-3 から作成された JSSTD データライブラリを用い、中性子 21 群、 γ 線 9 群とした。出力は 21 群の中性子束を 4 群に集約して出力した。

3)パラメータの最適化

最適化すべきパラメータとして、熱中性子モード、熱外中性子モードそれぞれにアルミニウム厚さ、重水厚さ、ビスマス遮へい体の厚さ、黒鉛反射体の厚さ等があり、これらを変えて計算を行い、最適値を決定した。

4)ビーム性能測定結果

重水タンクのアルミニウム厚さは熱外中性子中の速中性子の混入と強度を低減するため 75cm に決定した。重水厚さは A 層(16cm)、B 層(4cm)、C 層(8cm)の組み合わせにより 0cm から 28cm まで 4cm 刻みで変えることが可能であり、5cm の D 層を加え最大重水厚さは 33cm である。この範囲のビームは全て設計目標を満足しており、その内から任意のビームを選択することができる。代表的な 3 種類のビームモード(熱外中性子ビームモード、熱中性子ビームモード I、熱中性子ビームモード II)についてビーム性能を比較した結果を Table 1 に示す。また、以下に各ビームモードの持つ特徴について述べる。

・熱中性子ビームモード I

熱中性子束の絶対値及び線質ともに目標を満足している。JRR-2 の熱中性子ビームとは中性子スペクトルが異なり熱外中性子の混入が大きいため、ファントム内における熱中性子束の増大が期待できる。ある意味では熱中性子と熱外中性子の混合ビームともいえるものである。

・熱中性子ビームモード II

最大の重水厚さを有しカドミ比がもっとも大きくなるモードである。JRR-2 で行ってきた BNCT の経験を活かして、研究の連続性を持たせられるように準備した。

・熱外中性子ビームモード

熱外中性子束の絶対値、速中性子混入割合及び γ 線混入割合のいずれもが目標を満足している。今後無開頭による BNCT をはじめ、利用の中心となるビームである。

3. 中性子ビーム設備の特性試験

医療照射時の熱中性子分布を明らかにするために、頭部水ファントム(アクリル製、直径 18.6cm)を用いた特性試験を実施した。測定には金箔および金線を用いている。ファントム中心の熱中性子束分布を Fig. 3 に示す。フリービームにおける熱中性子束に対し、水による反射体効果と減速効果によりファントム中にピークが生じる。このピー

クは熱中性子ビームモードIIでは $1.5 \times 10^9 \text{ n/cm}^2 \cdot \text{sec}$ 、熱中性子ビームモードIでは $6.0 \times 10^9 \text{ n/cm}^2 \cdot \text{sec}$ 、熱外中性子モードでは $4.0 \times 10^9 \text{ n/cm}^2 \cdot \text{sec}$ に達する。ピークの位置は上記順序でより後方に変移している。照射時間は一般にピークの照射量で制限値に達してしまうので、熱中性子束分布がより平均化された熱外中性子ビームモードが最も深部まで届くビームとなる。

Table 1 中性子ビーム設備の性能（フリービーム）

項目	単位	熱外中性子 モード	熱中性子 モード I	熱中性子 モード II
重水厚さ	cm	8	12	33
カドミウムシャッタ		有	無	無
中性子	熱 < 0.53 eV	n/cm ² sec	3.6×10^8	2.0×10^9
	熱外 0.53-10 keV	n/cm ² sec	2.2×10^9	9.0×10^8
	速 > 10 keV	n/cm ² sec	9.5×10^7	2.7×10^7
カドミ比		1.15	2.5	13.5
速中性子線量混入割合	Gy cm ² /n	3.1×10^{-13}	1.1×10^{-13}	0.13×10^{-13}
ガンマ線量混入割合	Gy cm ² /n	3.0×10^{-13}	5.0×10^{-13}	3.0×10^{-13}

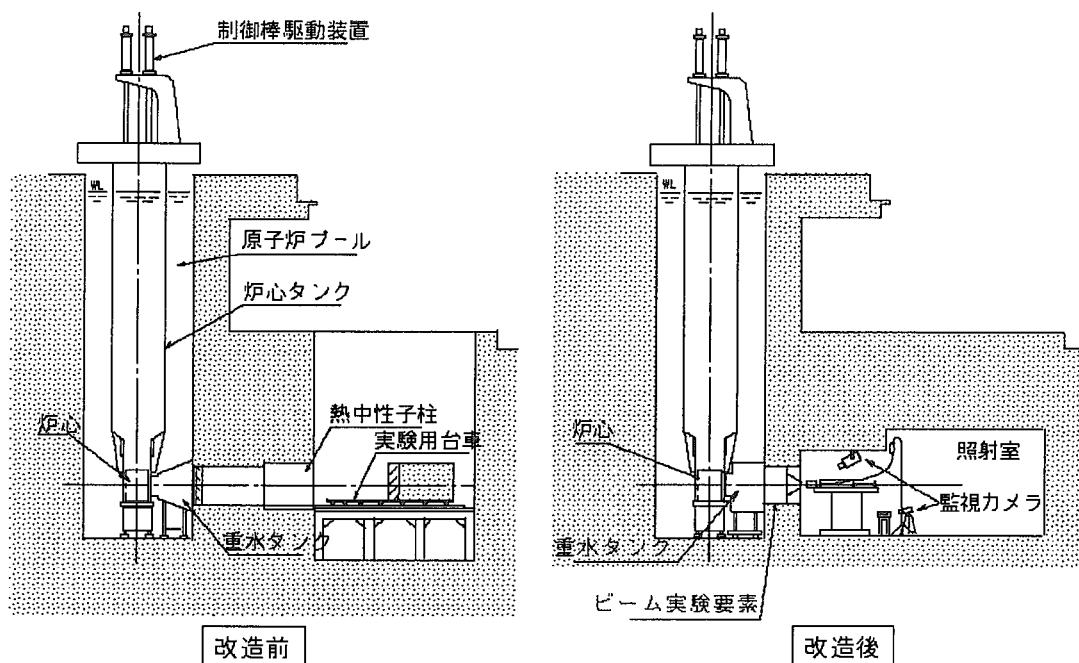


Fig. 1 照射室の設置

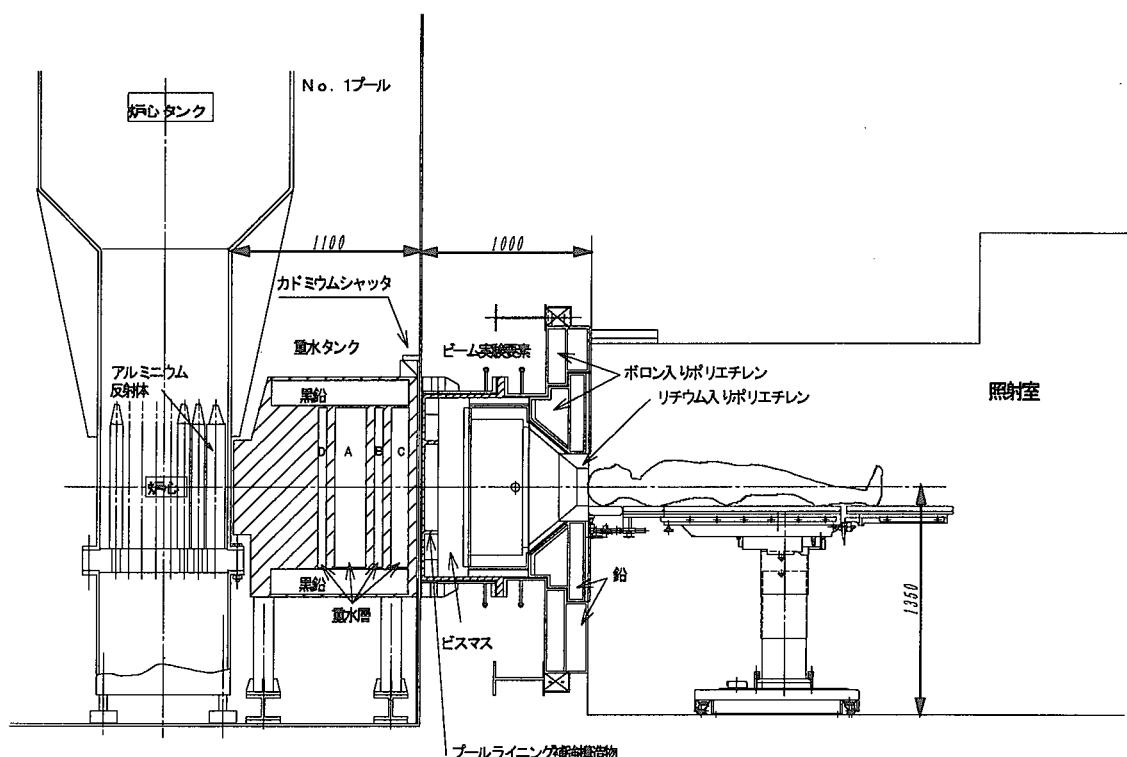


Fig. 2 中性子ビーム設備の構造

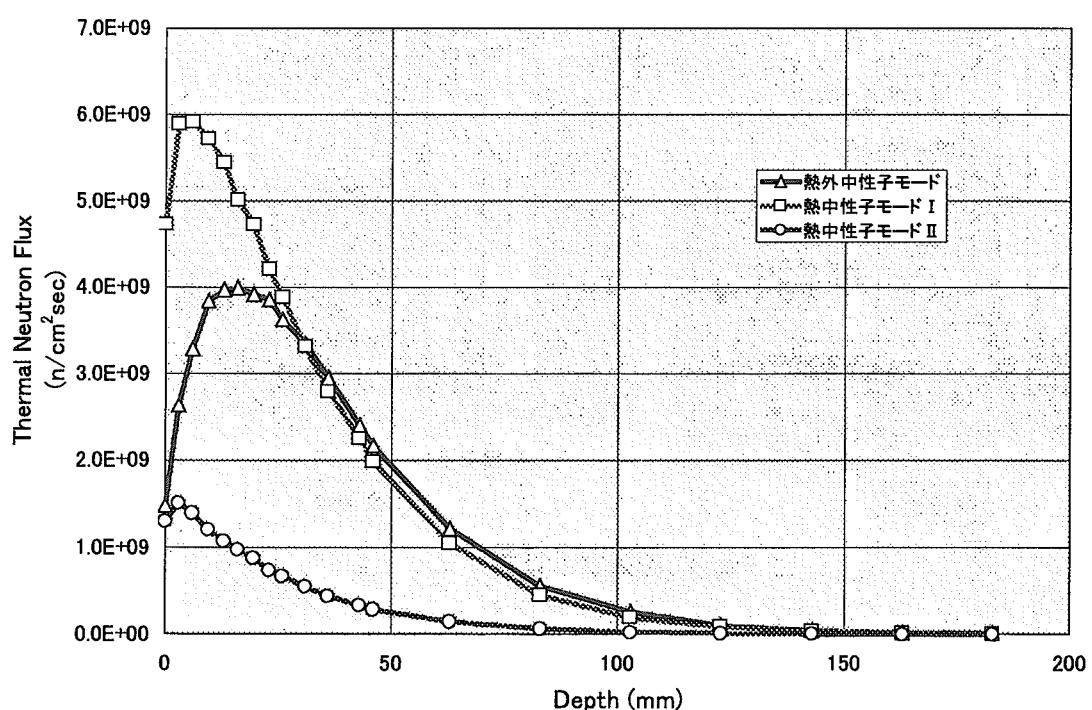


Fig. 3 各モードにおけるファントム内熱中性子分布



JP0150071

JAERI-Conf 2000-013

1-3 JRR-4 におけるファントム実験 (熱中性子束の 2 次元分布測定とその解析方法)

Measurement of 2D Thermal Neutron Flux Distribution
in a Water Phantom with Activated Au Wire Detectors

日本原子力研究所 研究炉部 研究炉利用課
山本和喜、鳥居義也、熊田博明、岸敏明、高田準太郎、大竹真一、堀直彦

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の線量評価する場合、ホウ素線量、窒素線量及びガンマ線線量が重要であり、その基礎データとして熱中性子束の分布は欠かせないものである。これまでファントム軸上の熱中性子分布の測定を対象としてきたが、より医療グループの理解を助けるため、ファントム内の 2 次元中性子束分布の測定を行った。このファントムを用いた 2 次元中性子分布の測定結果を踏え、1999 年 10 月には筑波大学を中心とした医療グループが JRR-4 中性子ビーム設備の熱中性子モード I を用いた BNCT を初めて実施した。

キーワード： 医療照射、BNCT、2 次元線量分布、ファントム実験

要旨：

実際の開頭照射では深部線量改善策として Void を挿入するため、熱中性子束分布は歪んだものとなるが、最大線量を知る上で分布の特性を把握することが重要である。また、医療照射ではターゲット領域で中性子束分布の平坦度の高い方が、治癒深さを大きくすることができるため、浸潤度の高い悪性グリオーマに対して有利となる。Void による効果を確かめるために、今回、我々はファントム内に Void 領域を作り、2 次元の熱中性子束分布測定を実施した。この熱中性子束の分布は線量評価に重要であるホウ素線量、窒素線量及びガンマ線線量の計算に必要なデータとなる。また、現在、開発中である線量評価システムのベンチマーク用基礎データとして用いることが可能である。

方法：

JRR-4 中性子ビーム設備は重水タンクの重水層厚さ変更及び Cd シャッタ開閉により中性子スペクトルに変化を与えることができ、熱外中性子モード(熱外中性子)、熱中性子モード I(熱中性子+熱外中性子)、熱中性子モード II(熱中性子)の 3 つ基本ビームを設定している。特徴のある前述の 2 モードに対して人間の頭を模擬した頭部水ファントムを照射後出口 1cm に配置し、照射実験を行った。ファントム中に Void ($\phi 40 \times L30\text{mm}$) を挿入したケースと挿入しないケースをコリメータ径 10cm、15cm に対してそれぞれ実験を行い、比較を行った。

実験：

実験に用いたファントムは外径 18.6cm、厚さ 3mm のアクリル製 (PMMA) で、放射化検出器 (金線) をアクリル製のホルダーに固定し、ファントム内に挿入した。このホルダの先端には発泡スチロール製の Void を取り付けることができる。図 1 のようにファントム表面には水平に 1 本、ファントム内のホルダ上には放射状に 4 本の金線を配置した。放射上に配列された検出器は、Void による効果を的確に捉えることができるよう考慮したものである。照射は金線とカドミチューブに入れた金線の照射とを 2 度に分けて行ない、カドミ比から熱中性子を計算した。検出器の数を増やすことにより、より正確な分布が測定できるかもしれないが、BNCT では定量的議論が必要になので、

検出器の測定精度が要求される。JRR-4 では、金線の測定は β - γ 同時計数法により行なっている。

解析：

測定できる検出器の数に限度があるため、測定されたデータ間は、補間する必要がある。今回は 3×3 次の二次元ラグランジュ関数を用いて補間を行うこととした。ホルダ上の放射状に配置した金線のデータを長手方向と角度方向の 2 次元で補間し、残りの表面の金線と合わせて補間した。

補間する 2 次元の関数は (1) 式のとおりである。

$$f(r, \theta) = \sum_{j=0}^3 \sum_{i=0}^3 a_{ij} r^i \cdot \theta^j \quad \text{---(1)}$$

ここで、

$f(r, \theta)$: 2 次元関数

a_{ij} : 未知の係数

r : 長手方向の距離

θ : 角度

原理的には(1)式の未知係数 a_{ij} を $4 \times 4 = 16$ 個の測定データから求めれば、任意の $f(r, \theta)$ を求めることができることになる。この関数を用いた補間を実現するのがラグランジュの方法であると言っても良い。

ラグランジュ補間の方法は次式にまとめることができる。

$$f(r, \theta) = \sum_{i=0}^3 \sum_{j=0}^3 \frac{\prod_{l=0}^3 (r - r_l)}{\prod_{l=0}^3 (r_i - r_l)} \times \frac{\prod_{m=0}^3 (\theta - \theta_m)}{\prod_{m=0}^3 (\theta_j - \theta_m)} \times f(r_i, \theta_j) \quad \text{---(2)}$$

この(2)式を使用することにより 2 次元の補間が可能となる。元になる 16 個の測定データは図 2 に示すように前後 2 つの 4×4 のデータより補間を行う。

結果：

測定された熱中性子モード I (15cm コリメータ、Void 挿入) における熱中性子束の分布を図 3 に示す。そのままでは 2 次元分布の様子が判りにくいが、そのデータを補間することにより 2 次元分布を図 5 のように滑らかな画像として処理することができる。熱中性子束分布を熱中性モード I (コリメータ径 15cm) に対する Void がない場合と Void を挿入した場合を図 4、図 5 それぞれに、熱外中性モード (コリメータ径 10cm) に対する Void がない場合と Void を挿入した場合のファントム内熱中性子束 2 次元分布を図 6、図 7 それぞれ示す。Void を挿入することにより、Void の周りに熱中性子束の高い領域ができることが分かった。熱外中性モードにおいて、本実験で使用した Void に対し 10cm コリメータを使用した場合、ターゲット領域内の熱中性子束分布がより平坦化することが分かった。熱中性子モード I では表面近傍にピークがあり、熱外中性子モードにおいては 1.5cm にピークが現れる。これらのモードを組み合わせること

とによってさらに平坦なフルエンス分布を得ることができる。混合フルエンス分布の計算は以下のように行なうことができる。

$$\varphi_{mix} = \{\phi_{th1}R_{mix} + \phi_{Epi} \cdot (1 - R_{mix})\} \times T \quad (3)$$

φ_{mix} : 混合平均フルエンス

ϕ_{th1} : 热中性子モードのフラックス

ϕ_{Epi} : 热外中性子モードのフラックス

R_{mix} : 混合時間比 (T_{Epi}/T_{th1})

T : 照射時間

コリメータを 10cm、Void を挿入した場合の热中性子モード I 及び热外中性子モード実験のデータを用いて混合時間比をパラメータに 2 次元分布を計算した。その結果を図 8 に示す。図 8 から 40%~70%程度混同したほうが表面近傍でのフルエンスも大きくなり、かつ、深部の線量も向上できる。日本の KUR 及び JRR-4 では重水層の厚さ及びカドミフィルタを変更が可能であり、これらのモードを時間制御することで線量分布を変化させることができる。しかし、現実には高速中性子が存在するため、表面の線量は高くなることが考えられ、総合的に線量を評価し混合時間比を考えなくてはならないことは言うまでもない。

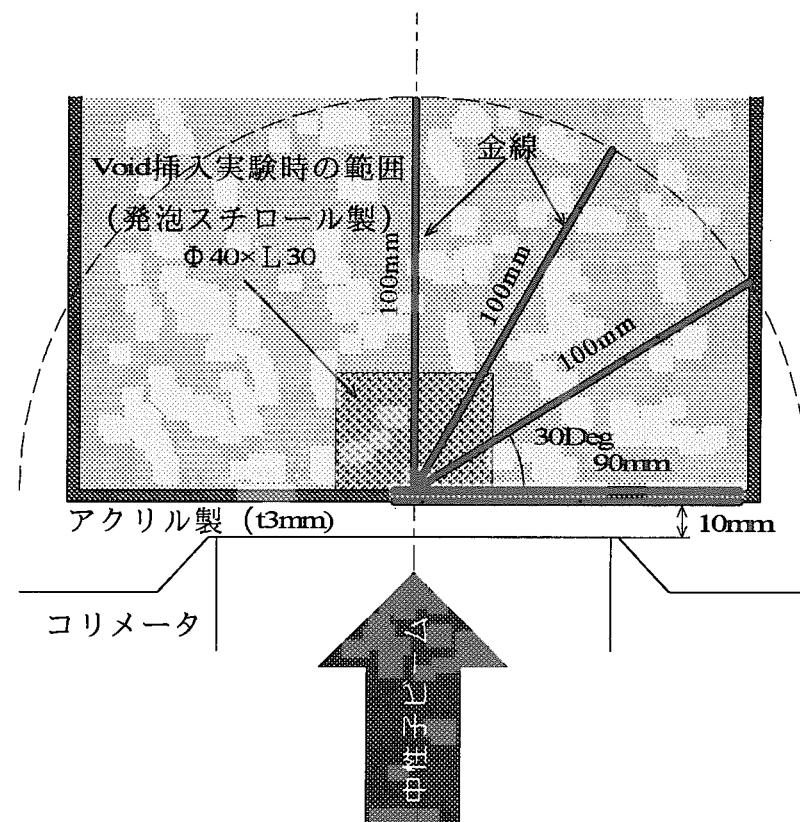


図1 頭部水ファントム内の放射化検出器（金線）の配置

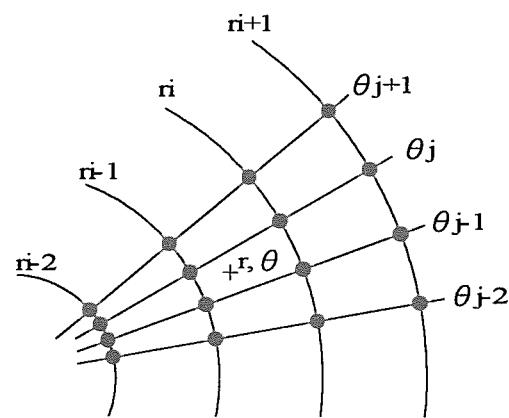
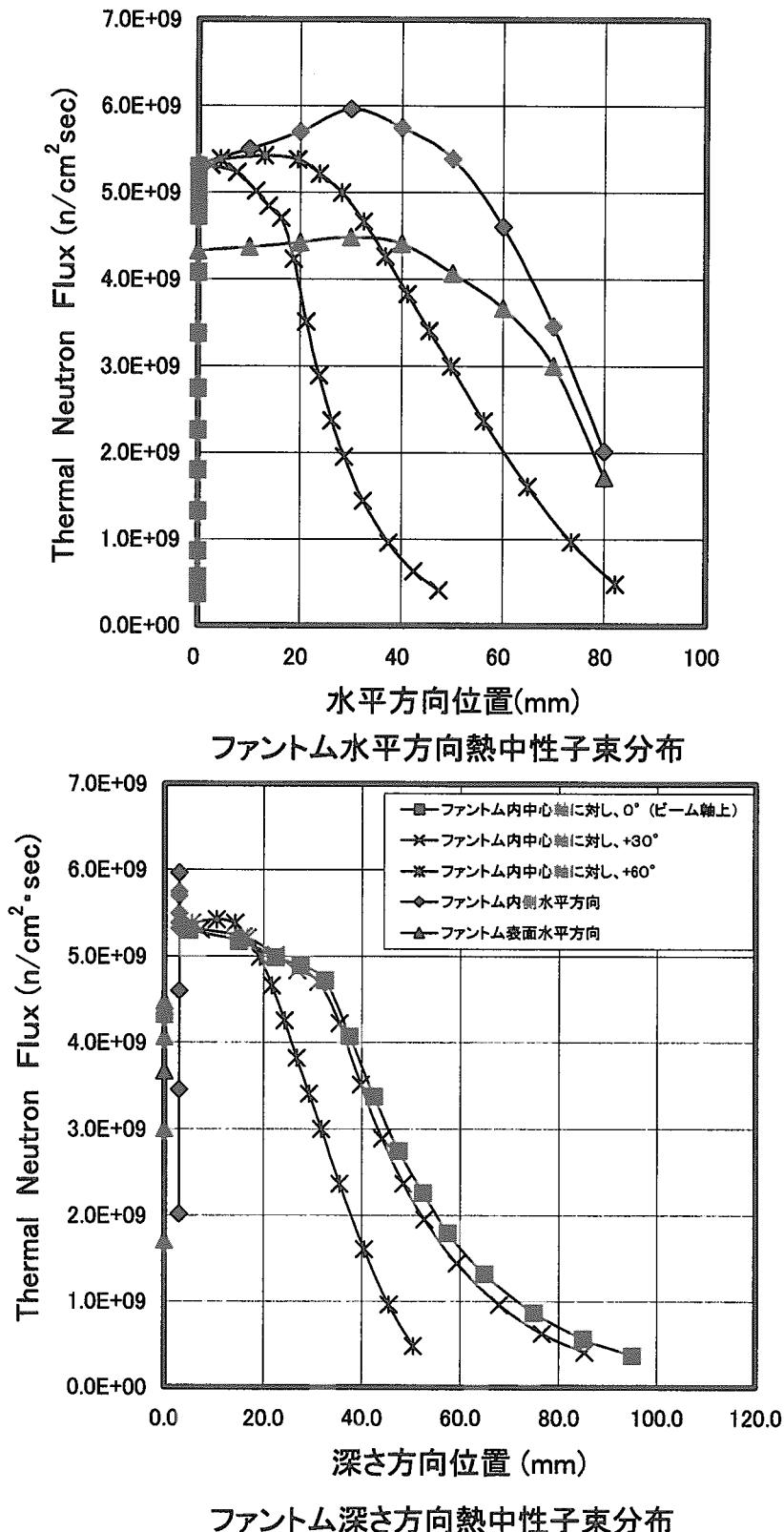


図2 補間原理図

図3 热中性子モードI (コリメータ径 $\phi 15\text{cm}$) に対する

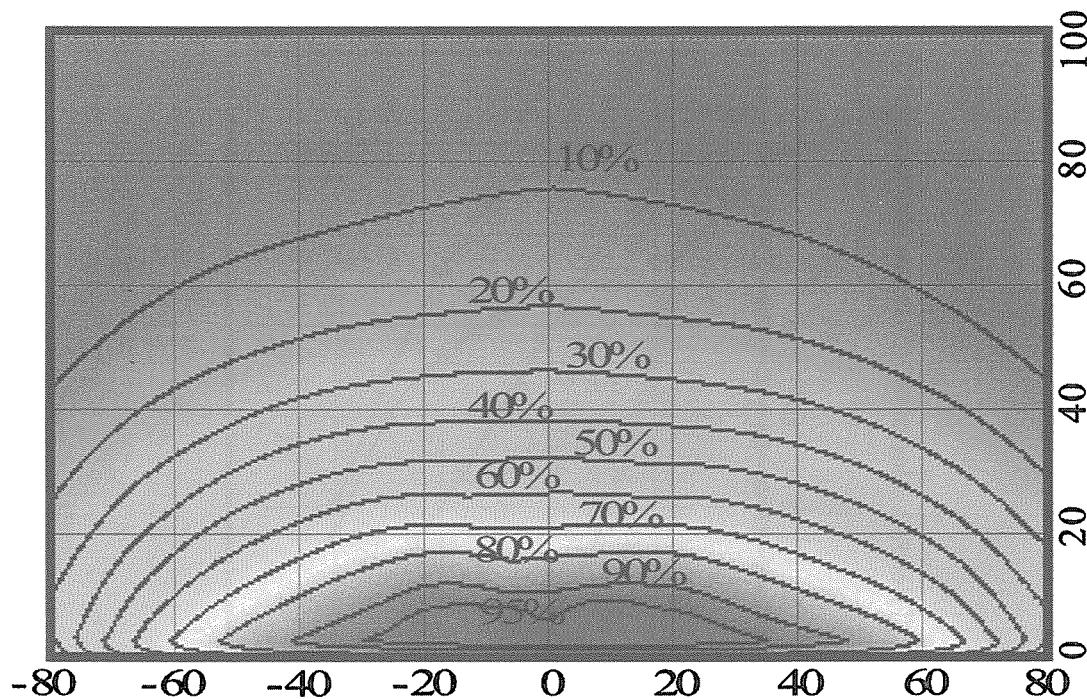


図4 热中性子モードI（コリメータ径 $\phi 15\text{cm}$ ）に対するVoidがない時のファントム内热中性子束2次元分布（最大热中性子束で規格化）

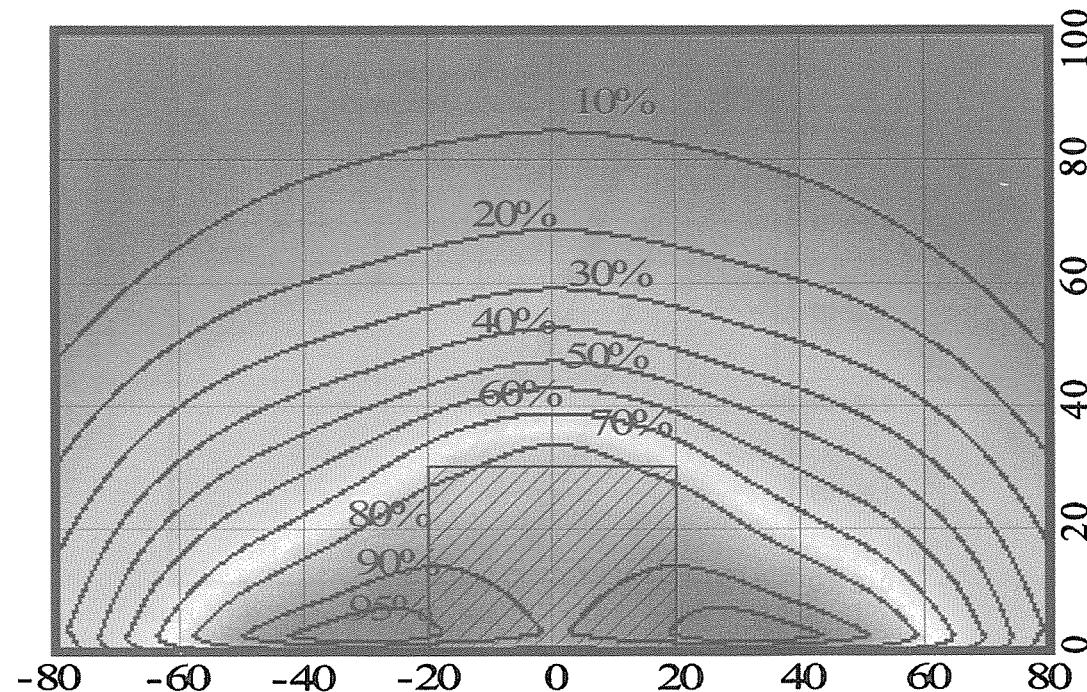


図5 热中性子モードI（コリメータ径 $\phi 15\text{cm}$ ）に対するVoidが挿入された時のファントム内热中性子束2次元分布（最大热中性子束で規格化）

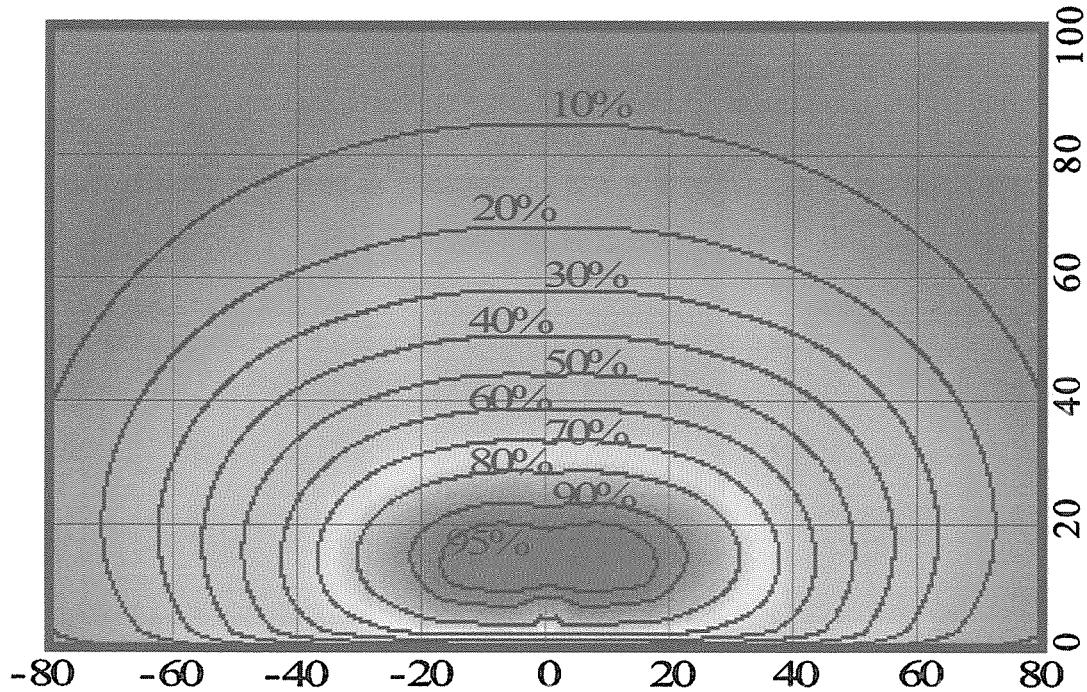


図 6 热外中性子モード（コリメータ径 $\phi 10\text{cm}$ ）に対する Void がない時のファントム内热中性子束 2 次元分布（最大热中性子束で規格化）

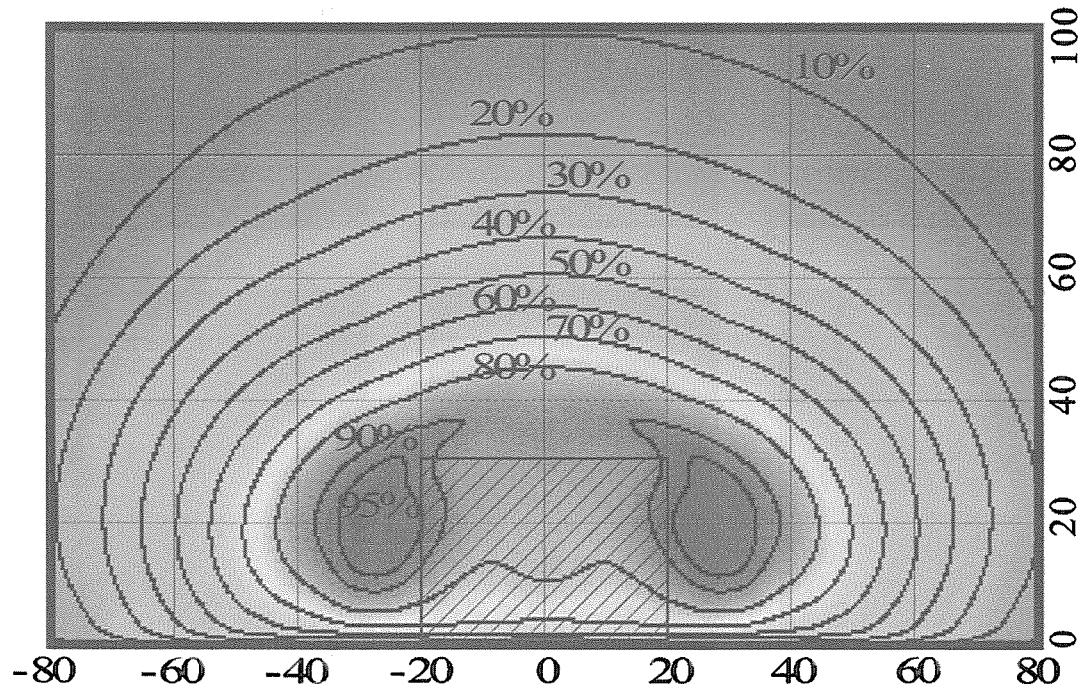


図 7 热外中性子モード（コリメータ径 $\phi 10\text{cm}$ ）に対する Void が挿入された時のファントム内热中性子束 2 次元分布（最大热中性子束で規格化）

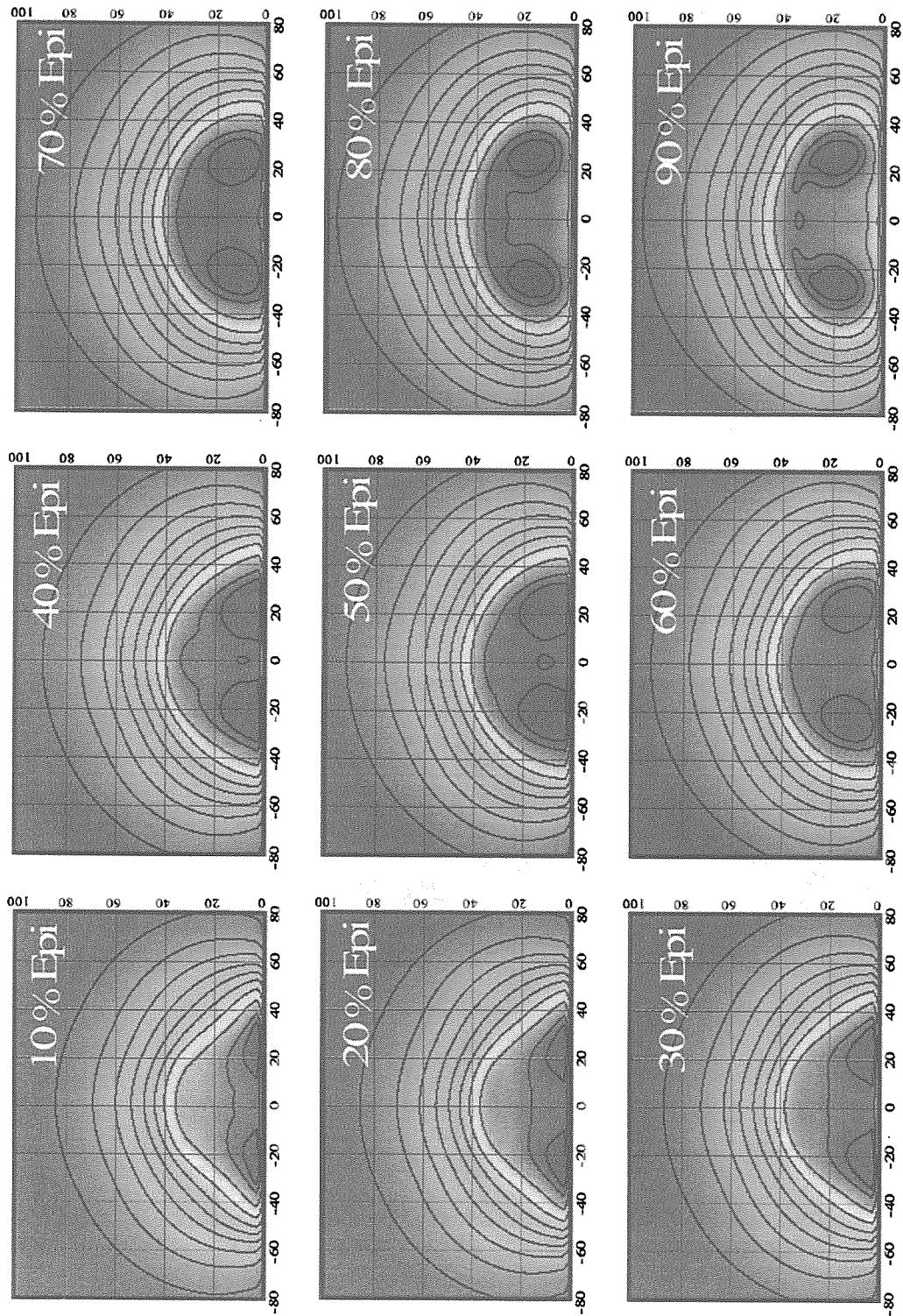


図 8 热中性モード I と热外中性子モードを照射時間により混合した場合の热中性子フルエンスの2次元分布



JP0150072

JAERI-Conf 2000-013

2 照射技術開発（その2）

2-1 BNCT線量評価システムの開発

BNCT照射技術研究会

日本原子力研究所 研究炉利用課
熊田博明

1. BNCT線量評価システムの概要

JRR-4に整備された中性子ビーム設備では、重水タンク内の重水層の厚さを変化させることにより熱中性子から熱外中性子までの中性子エネルギーを選択して使うことが可能である。従って、JRR-2で行われていた熱中性子による医療照射を継続することができるとともに、脳内深部の脳腫瘍治療を可能とする熱外中性子を用いたBNCTの研究開発を行うこともできる。熱外中性子によるBNCTでは、脳内部の線量を直接測定することができないため、詳細なシミュレーションによる線量計算を行う必要がある。このため原研では、BNCTのための線量評価システムの開発を行っている。このBNCT線量評価システムは、BNCT実施の前に照射計画の作成のために用いられるとともに、照射後の線量評価により治療成績との関係を解析するために使用される。さらに、中性子ビーム設備の照射コリメータなどの設計ツールとして用いることもできる。本システムは、医療用診断画像であるMRI及びCTのデータを用いて、患者頭部の3次元モデルを作成する。この3次元モデルより線量計算を行うための数値モデルを作成する。このモデルと入射ビーム条件、核データライブラリーなどを用いてMCNPコードによるシミュレーション計算を行い中性子及び光子の線束分布、線量分布を計算する。その結果を医療診断画像に重ね表示する等、適切に提供するものである。

2. BNCT線量評価システムの構成

本システムは、中性子及びガンマ線をMCNPによる輸送シミュレーションを行う計算処理本体部分、そのための数値モデルを作成し、計算条件を設定するプレ処理部、並びにMCNPによる計算結果である中性子束及びガンマ線束分布のデータからの内挿補間、線量計算、線量評価、画像表示などの計算結果表示を行うポスト処理部の3つに大別される。

BNCT線量評価システムの処理のフローチャートをFig.1に示す。

1) プレ処理部

プレ処理部分は、モンテカルロ輸送計算コードによる線量計算を実行するための詳細な数値モデルを作成する処理部分である。この数値モデルは、患者の頭部3次元モデルを作成し、照射条件を設定することにより作成する。患者の頭部3次元モデル作成のため、材質区分を容易にできるX線CT画像と腫瘍領域を明確に特定する事のできるMRI画像の両者の医療画像を用いる。これらの医療画像は、世界的な医療画像の標準フォーマットとして規格化されているDICOM3.0を用いるものとした。得られた医療画像を基に、①医療画像の編集、②各組織の材質区分（骨、軟組織、空気）の設定と編集、③ROI（腫瘍、評価対象組織、ターゲット領域等）の設定、④2次元、3次元表示及び⑤CTとMRI画像の重ね合わせ等の機能を用いて3次元モデルを作成する。また、重水厚さ、カドミウム・シャッターのOn/Off、ビーム・コリメータ形状を選択し、患者のビームに対する照射角度、腫瘍内のボロン濃度等を設定することにより照射条件の設定を決定する。

これらの機能を効率的に構築するために、汎用の画像処理ソフトウェアAVSのアプリケーションとして開発した。AVSがマルチプラットフォーム型のアプリケーションであるため、動作環境としてUNIXワークステーション及びWindowsパソコンコンピュータで動作することが可能である。プレ処理部の患者頭部3次元モデルのサンプル画像をFig.2に示す。

2) 計算処理部

計算処理部は、モンテカルロ輸送計算コードである MCNP を用いて中性子及び γ 線による線量を計算するものである。この MCNP による線量計算には形状を記述した数値モデルと、中性子ビーム設備の線源のデータが必要である。数値モデルは、プレ処理部分で作成した頭部 3 次元モデルを、MCNP 計算を行うためのボクセル・モデルに変換し作成する。線源データは、中性子ビーム設定パラメータ（重水厚さ、カドミウム・シャッター、コリメータ形状等）の組み合わせによって得られる各種類の中性子ビームについて線源情報を予め計算を行い、線源カタログとしてライブラリ化しておき、この線源ライブラリを用いるものとした。この JRR-4 炉心からビーム孔部までの線源データと患者頭部の数値モデルを接続することにより、線量計算を実行する。

3) ポスト処理部

ポスト処理部は、数値モデルによって MCNP 計算された結果を BNCT 照射に必要な線量データに変換し、それを元の医療画像上やグラフ上に表示するための処理部分である。MCNP の計算結果はボクセル毎のデータであるため、より細かな分布を求めるために内挿補間を行う。この内挿補間された MCNP 計算結果から BNCT 治療計画作成に必要な各線量を計算する。これらの線量計算結果は、スプレットシート上に表示するとともに、必要なデータをグラフ表示（ヒストグラム表示）する。また、頭部内の照射線量を視覚的に分かりやすく表示するために、2 次元及び 3 次元の医療画像上に線量等高線を表示する。線量計算結果を医療画像上に表示したサンプル画像を Fig.8 に示す。

3. 本システムの特徴

線量評価システムは、医療画像である CT と MRI 画像の両者を使用することにより、簡便かつ詳細な線量計算のための数値モデルを作成することが可能である。また患者頭部モデルの材質、形状を編集することが可能である。これにより開頭手術を伴う熱中性子を用いた開頭 BNCT にも対応することができる。また患者を実際の照射室内の照射位置に設置するためのシステム（患者設置システム）への患者位置データを出力することにより、正確かつ簡便に患者を照射位置に固定することが可能である。

4. 今後の開発

本システムは、一連のシステムとして動作するプロトタイプの製作を行ったが、今後ファンタム照射実験、熱中性子による開頭 BNCT から得られた実際の照射データを基に検証を実施し、線量計算精度を向上させ、より使いやすいユーザーインターフェイスへの改良と患者設置システムの開発を行い、実際の BNCT 治療計画作成に使用できるように開発を行う。

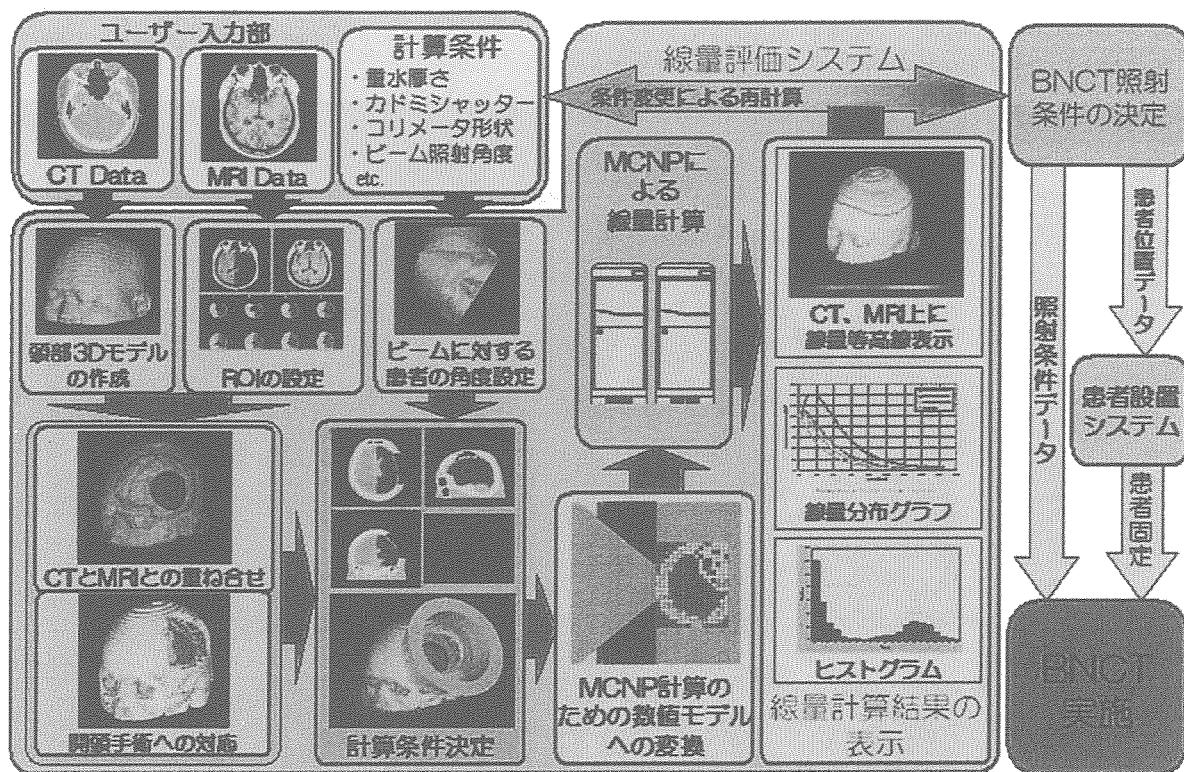


Fig. 1 J R R - 4 B N C T 線量評価システムのフローチャート

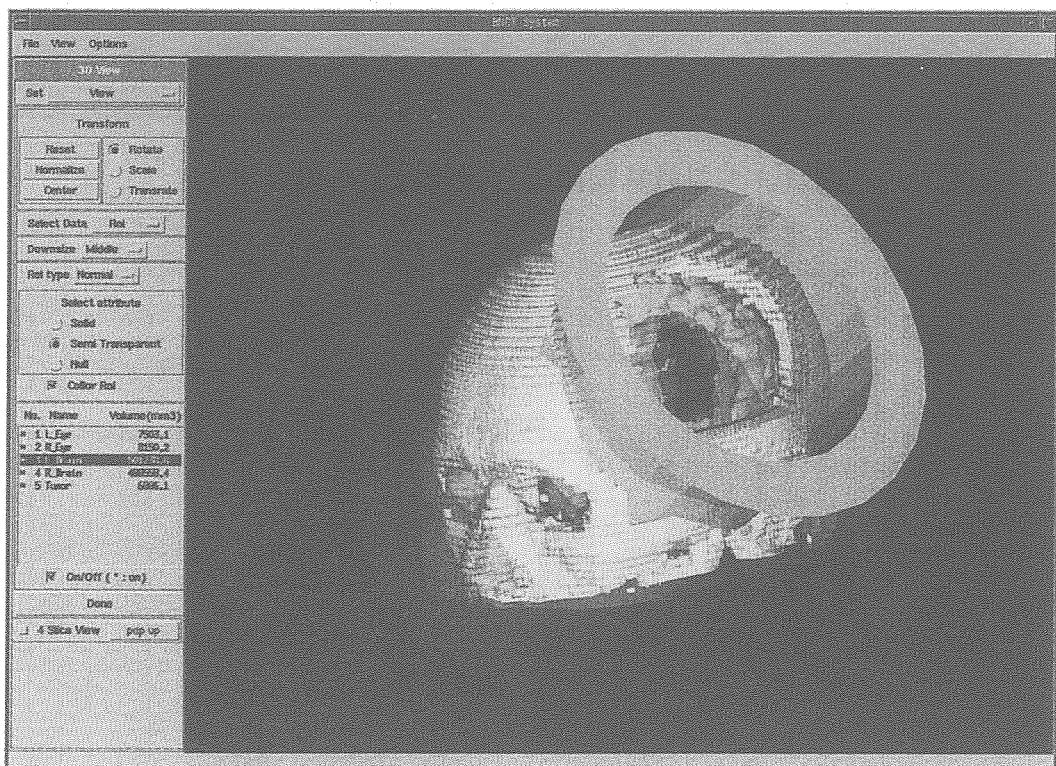


Fig. 2 画像処理の状況

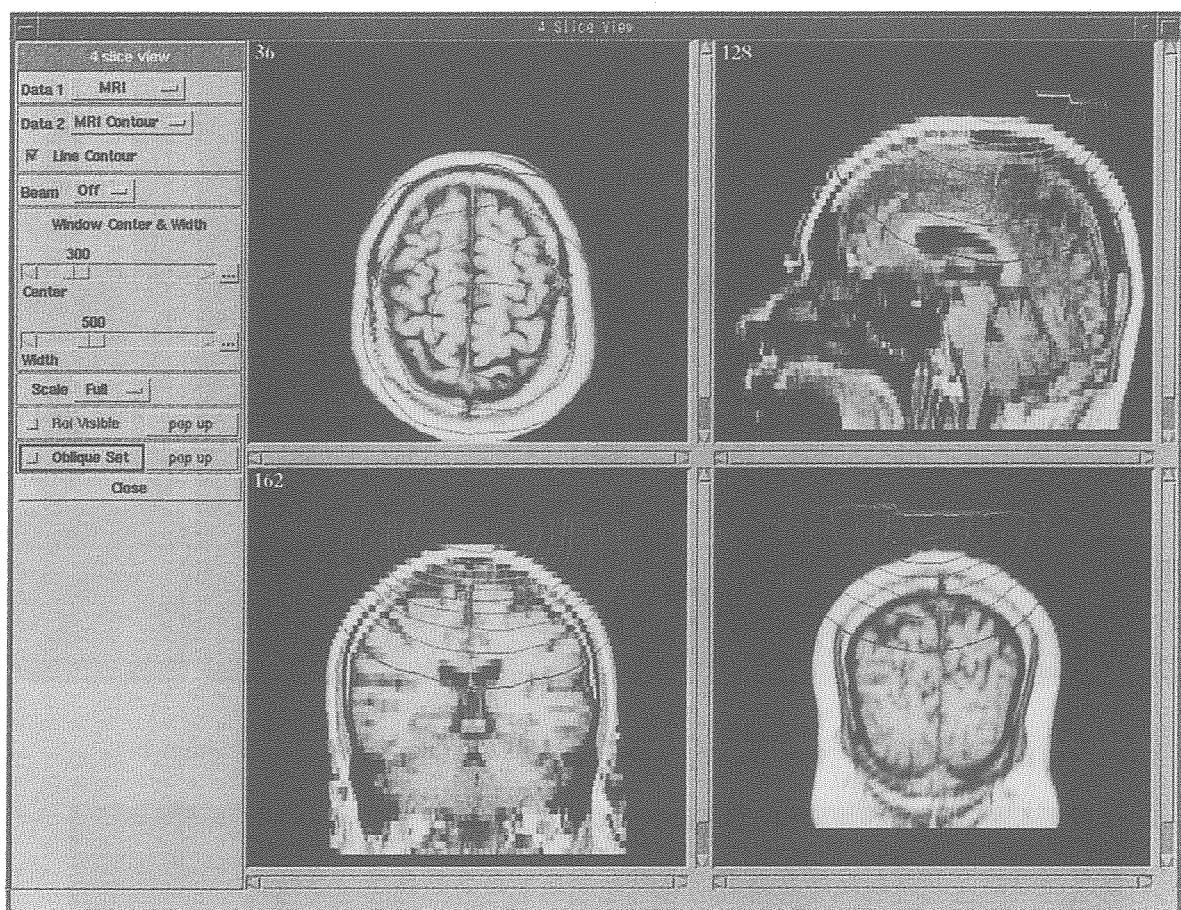


図3 線量計算結果の医療画像上への表示



JP0150073

JAERI-Conf 2000-013

2-2

しきい値近傍の $^7\text{Li}(\text{p}, \text{n})^7\text{Be}$ 直接中性子によるファントム内線量分布の測定

田中憲一、櫻井良憲¹⁾、吉林徹¹⁾、中川義信²⁾、遠藤暁³⁾、星正治⁴⁾

京都大・原子核工、京大炉¹⁾、香川小児病院²⁾、広島大・応用理化³⁾、広島大・原医研⁴⁾

はじめに

中性子捕捉療法(NCT: Neutron Capture Therapy)のための中性子源の研究分野では、1990年代に入って、 $^7\text{Li}(\text{p}, \text{n})^7\text{Be}$ 反応をしきい値(1.881MeV)近傍で利用することが検討され始め、近年ますます盛んに研究が行われている¹⁾。その理由は、発生する中性子のエネルギーを数十 keV 以下と低くすることができ NCT に有用な熱外中性子を得るのに都合が良いことや、他の反応に比べ $^7\text{Li}(\text{p}, \text{n})^7\text{Be}$ の断面積がしきい値近傍でも大きいことがある。この場合、従来主に検討されてきた 2.50MeV 前後の陽子を用いる場合に比べて発生する中性子のエネルギーが小さくなるため、減速体を小さくすることができ、減速体が不要となる可能性もある。

我々のグループでは、しきい値近傍の $^7\text{Li}(\text{p}, \text{n})^7\text{Be}$ 反応による中性子照射場の検討を開始した。減速体を用いない直接照射を想定して、陽子のエネルギーがファントム中の中性子束分布及び γ 線線量分布に及ぼす影響を実験により検討したので報告する。

方法

広島大学原爆放射能医学研究所のシェンケル型加速器で陽子を 1.90MeV, 1.95MeV, 2.00MeV, 2.50MeV に加速し、150 μm 厚の Li ターゲットに入射した。陽子電流は 330 μA 程度であった。Li ターゲットから 37mm 離してファントムを置いた。ファントムは肉厚 2mm のアクリル製でアクリルを含めた長さが 20cm、直径が 18cm の円筒である。ファントムの中心軸上に 0.7mm ϕ 金線を、中心軸から 2.5cm 離して 5cm 間隔で BeO 製 TLD を置いて中性子束及び γ 線線量の測定を行った。金線のための Cd カバーとして内径 1mm、外径 2mm(肉厚 0.5mm)の筒を用いた。裸の金線と TLD を用いた体系と Cd カバーをした金線を用いた体系で別々に照射を行った。

結果及び考察

Fig. 1 にはファントムの表面の熱外中性子束及び γ 線線量を示す。中性子の収率から考えると、陽子エネルギーが 1.95MeV 以下で熱外中性子束が急激に減少することより、1.95MeV 以上の陽子を用いることが効率的であると言える。

Fig. 2 にはファントム中の γ 線線量の深部方向分布を、Fig. 3 にはファントム中の熱中性子束をそれぞれの最大値で規格化した相対分布を示す。Fig. 3 より、加速器を用いた場合の方が KUR の場合よりも、また加速器でも陽子エネルギーが高くなるにつれて、深部の熱中性子束の相対分布が増加しているが、これは中性子エネルギースペクトルが硬くなっていることに対応している。スペクトルが硬くなることによって増加した高速中性子が正常細胞へ及ぼす影響を評価するため、高速中性子による吸収線量を模擬計算或いは実験により求める必要がある。

Fig. 4 には、ファントム中の γ 線線量の熱中性子フルエンスに対する比を示す。陽子エネルギーが高いほど γ 線線量の熱中性子フルエンスに対する比が大きくなっているのは、 $^7\text{Li}(\text{p}, \text{n})^7\text{Be}$ 反応のしきい値以下でも γ 線が発生することに起因している。例えば 1.95MeV の場合には、ファントムの表面近傍において、現在治療が計画されている京都大学原子炉(KUR)の重水中性子照射設備(HWNIF)²⁾における熱外中性子照射モード(C0-0000-F)の 10 倍程度の値となっている。混入 γ 線を KUR(C0-0000-F)と同程度に抑えるという観点からすれば、 γ 線線量を 1/10 に軽減する必要があると言える。必要な γ 線被爆軽減の度合いは違うものの、他の陽子エネルギーについても同様のことから、Li ターゲットに減速体を組み合わせないで中性子照射システムを設計する場合、生体の γ 線被爆を軽減する必要があることが確認できた。

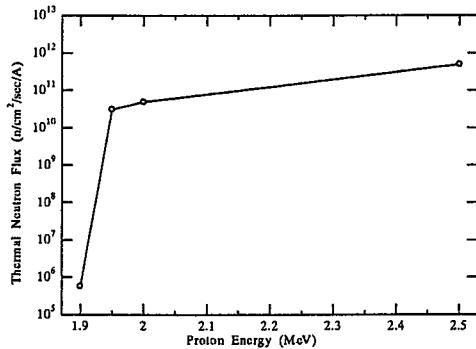


Fig.1. Thermal neutron flux on the surface of the phantom.

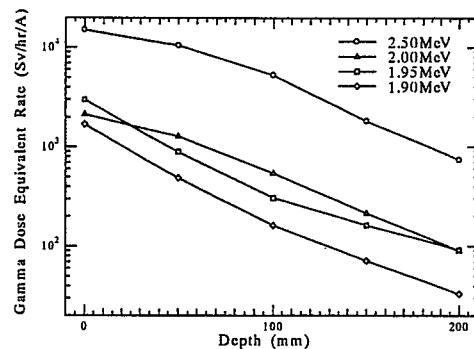


Fig.2. Gamma dose in the phantom.

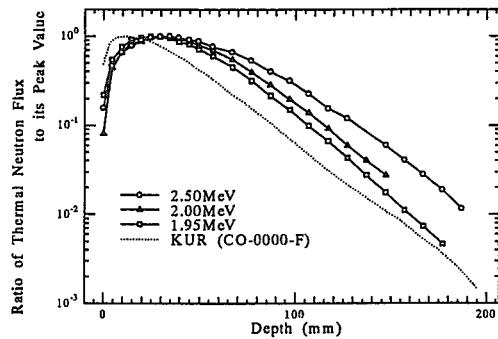


Fig. 3. Relative distribution of the thermal neutron flux in the phantom.

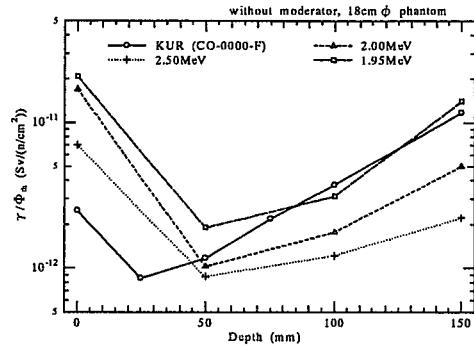


Fig. 4. Ratio of gamma dose to thermal neutron fluence in the phantom.

まとめ

しきい値近傍の $^7\text{Li}(p, n)^7\text{Be}$ 中性子を減速体なしで直接照射したときのファントム中の中性子束分布及び γ 線線量分布を測定した。その結果、Li ターゲットに減速体を組み合わせないで中性子照射システムを設計する場合、生体の Li ターゲットからの γ 線被爆を軽減する必要があることが確認できた。

今後は、中性子及び γ 線について模擬計算及びそのベンチマークを行い、しきい値近傍の $^7\text{Li}(p, n)^7\text{Be}$ 反応を用いた中性子照射システムの設計検討を行いたい。

参考文献

- 1). V.N.Konov, et al. : CONF-940976: 477-483, 1994
- 2). Y Sakurai, T Kobayashi, K Kanda and K Ono : Advances in Neutron Capture Therapy Volume I, Medicine and Physics : 316-320, 1996



JP0150074

JAERI-Conf 2000-013

2-3

入射中性子エネルギースペクトルによる生体内線量分布のコントロール

京大原子炉 櫻井良憲、古林 徹

概略

中性子捕捉療法(NCT: Neutron Capture Therapy)では、吸収線量は主に腫瘍部の¹⁰B等の増感元素の濃度と、その増感元素と反応する中性子束、特に熱中性子束の大きさに依存する。従って、物理工学的な観点からは、患部に熱中性子をいかに効果的に与えるかが焦点になる。また、治療照射条件として、腫瘍を含む照射対象部位に熱中性子を均等に与えることが理想的である。

従来より日本で適用されてきている熱中性子照射によるNCTでは、生体内での熱中性子束は深さに依存してほぼ単調に減衰するため、メラノーマ等の表面近傍の治療には適しているが、深部の脳腫瘍等の治療に適用するには限界がある。日本における脳腫瘍に対するNCTは、開頭手術と併用する、いわゆる、術中照射の形で行われてきており、熱中性子照射の短所は幾分カバーされてきている。その適用可能な深さは、経験的に、表面から5cm程度と考えられている。

一方、米国を中心検討されてきている熱外中性子照射は、生体表面近傍の熱中性子束を低くし、深部の熱中性子束を相対的に大きくできるという特性を持っている。この特性は、深部にある腫瘍の治療に対して長所となり、開頭手術をしないNCTを可能としている。しかしながら、術中照射の場合、治療部位が実質的に表面近くにあることになり、熱外中性子の単独照射では治療部位の浅部が十分な熱中性子で照射されない場合がある。

我々は、治療部位の深さに応じた生体内線量分布のコントロールの観点から、熱中性子-熱外中性子混合照射を提案してきた。混合照射の適用により、熱中性子および熱外中性子単独照射のそれぞれの短所をカバーし、かつ、それぞれの長所を有効に活用できると考えている。

熱中性子-熱外中性子混合照射場は、KUR重水中性子照射設備においては、混合中性子照射モードOO-0000-Fとして実現されており、実際のNCTへの適用もすでに開始されている。さらに、本設備では、カドミウムおよびボラール熱中性子フィルターの開度調整により、熱外中性子に対する熱中性子の混合割合を連続的に調整できる。従って、OO-0000-Fモードと熱外中性子照射モードCO-0000-F(あるいはOB-0000-F)の中間の熱中性子束分布を形成することも可能である。

熱外中性子単独照射にしても混合照射にしても、原子炉炉心あるいは加速器ターゲットで発生する高エネルギー中性子を減速する等のスペクトルシェイピングが必要である。このような”高エネルギー側からのアプローチ”では、生体に対して大きな影響を与える高速中性子の混入の評価や、患部に効率的に中性子を照射するためのコリメーションの方法等に少なからず問題が残されている。

我々は、水の全断面積は熱中性子に対して約100barnであるが、中性子エネルギーが大きくなるのに従って単調に減少し、0.5eV程度で約40barnとなり、100keV程度まではほぼ一定であることに着目し、高温側にずれた熱中性子-「ハイパー熱中性子」と名付けた-をNCTへ適用することを提案した。ハイパー熱中性子は、高温の散乱物質を用いて熱中性子を上方散乱することにより得られる。このような”低エネルギー側からのアプローチ”では、高速中性子の混入を低減できるという利点が生まれる。数1000Kのマックスウェル分布に従うハイパー熱中性子照射では、熱中性子照射と熱外中性子照射との中間的な深部線量分布、および、熱中性子照射と同等の制御性が期待できる。すなわち、ハイパー熱中性子照射は、熱中性子照射と熱外中性子照射の長所を生かす可能性のある照射方法であると言える。

ハイパー熱中性子照射場の実現可能性については、スペクトルシフト特性および深部線量分布改善の両面から、計算的にも実験的にも確認を行っている。

患部の状況に応じて、熱中性子、ハイパー熱中性子および熱外中性子(時には高速中性子)の単独照射ならびにそれらの混合照射を使い分けることにより、NCTにおける治療効果の向上が期待できる。

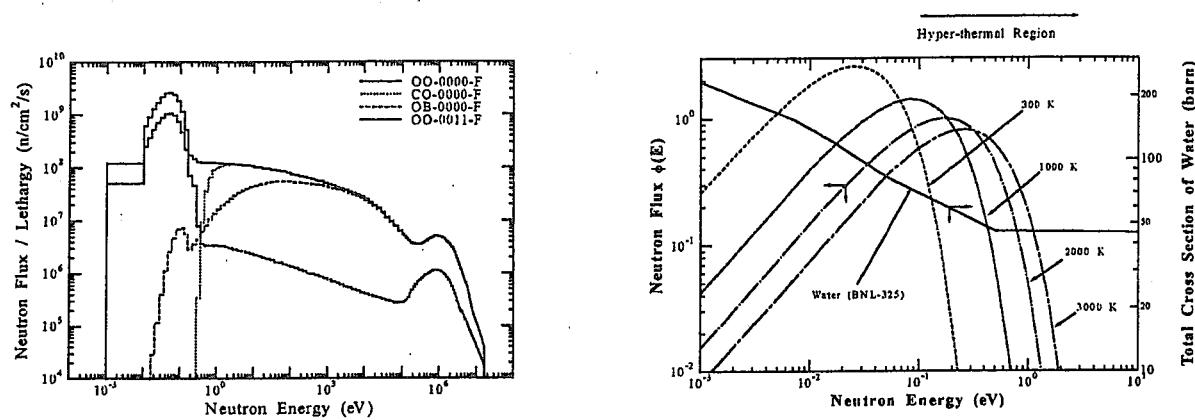


図 1 中性子エネルギースペクトルの比較。
 左 : KUR重水中性子照射設備(基準照射位置)
 右 : ハイパー熱中性子理論値(マックスウェル分布)

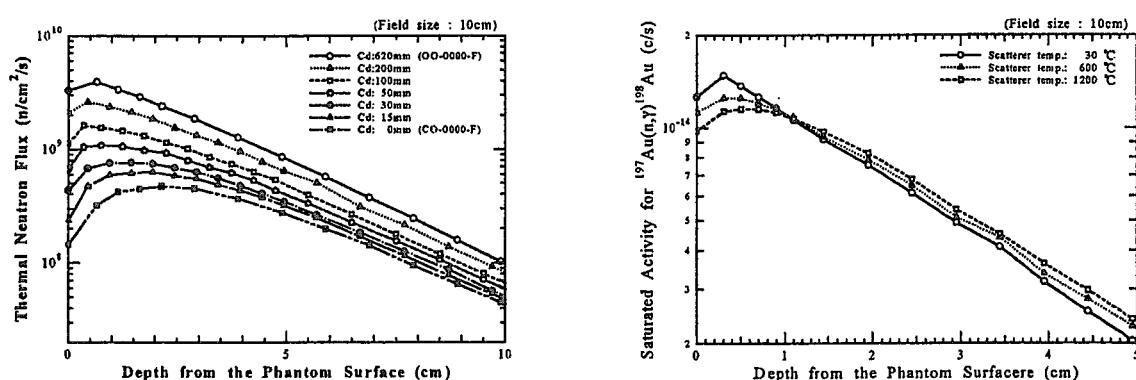


図 2 生体内深部方向熱中性子線量分布の比較。
 左 : 热中性子一热外中性子混合照射
 右 : ハイパー熱中性子照射実測値



JP0150075

JAERI-Conf 2000-013

3 BNCT の生物効果

3-1

BSH の薬物動態と腫瘍内移行

徳島大学脳神経外科 影治照喜

Anaplastic astrocytoma や Glioblastoma を代表とする悪性グリオーマは細胞増殖が非常に早く、しかも正常脳組織に浸潤性に発育する。顕微鏡下手術はこの腫瘍には適当ではない。外科的治療に加え化学療法や全脳照射などの放射線治療が集学的に行われているが、従来の治療法では glioblastoma の平均生存期間は 12-14 ヶ月にすぎず、glioblastoma は特に予後が悪い。

悪性グリオーマはこのように治療成績が悪いため、中性子捕捉療法(boron neutron capture therapy;BNCT)が再び注目されている。中性子捕捉療法は、その基本は硼素の核(10B)と熱中性子(nth)の間の核反応を用いることである。すなわち、熱中性子(nth)は硼素の核(10B)に捕獲され、高エネルギーのアルファ粒子(4He)とリチウム核(7Li)を生じる。

これらアルファー粒子(4He)とリチウム核(7Li)の飛程は短く、細胞約 1 個以内とされている。またアルファー線は腫瘍細胞に対する生物学的な効果が従来の放射線治療に用いられるガンマ線に比べて非常に大きいことも特徴である。この利点を生かし正常の脳神経細胞を傷つけることなく腫瘍細胞のみを細胞レベルで選択的に破壊する事が可能となる。こういった点より悪性グリオーマの治療法として、中性子捕捉療法は効果的かつ理想的な治療法と考えられる。

中性子捕捉療法の歴史は古く、脳腫瘍に対する有用性は 1951 年に米国で Sweet により最初に報告され、1951 年から 1962 年まで米国で本治療法が初めて臨床応用されたが、その臨床成績が思わしくないため中断された。本邦では 1968 年以降、畠中坦らが硼素化合物として BSH(Na₂B₁₂H₁₁SH mercaptoundecahydrododecaborate)を BNCT に導入して精力的に臨床および基礎研究を続けた。今日、本邦で畠中らにより初めて行われた中性子捕捉療法は 1968 年以来、1994 年までに 146 名の患者に対し 161 回にわたっている。その臨床成績は、従来の集学的治療法よりも優れており、1994 年に神戸で開催された第 6 回国際中性子捕捉療法学会で我々は、悪性グリオーマの 5 年生存率は 29% と報告した。

臨床例で BSH の有用性、すなわち優れた腫瘍組織選択性や安全性は証明されているが、BSH の薬理動態や投与法での腫瘍内濃度の差について未だ明確ではない。

今回我々は、畠中らの症例も含めて 1968 年以来、本邦で行われた中性子捕捉療法において、retrospective に BSH の pharmacokinetics と biodistribution について検討した。

1. BSH の投与法（動注群・静注群）で血中濃度のモデル式を 2-compartment model theory から算出し、これから薬物動態パラメーターを求めた。これより BSH は血中から組織に高濃度に移行しやすく、体内に長時間留まり、消失が非常に遅いことが判明した。
2. BSH の投与法により動注群(56 例)と静注群(31 例)の 2 群に分け、各症例ごとに薬物動態パラメーターを求め 2 群間で比較した。これでは動注群が静注群に比べ血中から末梢組織に移行しやすい結果であった。
3. 悪性グリオーマにおいて、腫瘍内濃度と腫瘍内濃度/血中濃度比は動注群(53 例)で平均 26.8 ppm, 1.77 であり静注群(13 例)では平均 20.9 ppm, 1.33 だった。2 群間には統計学上

有意差は認められなかった。したがって、投与法で硼素の腫瘍組織への取り込みには差がないことが判明した。

4. Anaplastic astrocytoma と glioblastoma は low grade astrocytoma に比べて、腫瘍内濃度は約 2.7 倍、T/B ratio は約 3 倍あり有意差を認めた。しかし anaplastic astrocytoma と glioblastoma の間には差を認めなかった。

以上の結果を踏まえて、安全でかつ十分な腫瘍内濃度が得られる BSH の静脈内投与が現在では一般的になっている。

硼素の腫瘍内濃度に影響を与える因子として、腫瘍の組織、投与量、投与から中性子照射までの時間が挙げられる。我々は、特に、BSH の投与から照射までの時間が最も効果的な BNCT を行うに当たって重要な因子と考えた。すなわち、BSH の投与直後では腫瘍内濃度が高いが血中濃度も非常に高く、中性子による血管内皮障害が容易に起こり得る。これに対して、BSH の投与から時間が経過すればそれだけ腫瘍内の硼素が減衰し、効果的な BNCT が期待できない。この疑問を解決するために、BSH を用いているヨーロッパと日本のグループは協力し、共同研究を行った。対象は、悪性神経膠腫のうちでも最も悪性度の高い glioblastoma 患者で、BSH が静脈内投与された 56 例に絞った。

1. 理論的に求めた硼素の血中濃度曲線と腫瘍内濃度の回帰曲線から経時的な T/B ratio (腫瘍内濃度・血中濃度比) を求めた。BSH の投与後 8-10 時間後にこの T/B は 1 以上になった。すなわち、8-10 時間までは血中濃度が腫瘍内濃度を上回っているが、この時間帯を境にこの関係が逆転していた。
2. 実際の測定値でも BSH の投与後 12-19 時間目では、腫瘍内濃度は 20 ppm 以上を示す割合が 93%、40 ppm 以上が 43% を占めていた。また、T/B でも、1 以上が 62.5%、2 以上が 25% であった。
3. 薬物動態のパラメーターから、BSH は非常に組織内分布容積が広く、脂溶性の性格を有しており、末梢組織に速やかに移行し排泄は緩やかであることが判明した。

これらの結果から、腫瘍内濃度が比較的高くかつ血管内皮障害が起こす危険性が少ないレベルまで血中濃度が下がっていることが、BSH を用いての効果的な BNCT と考えた場合、BSH の投与から 12-19 時間頃が中性子の至適照射時期であることが判明した。

では、BSH は腫瘍細胞選択性が高いといわれているが、その細胞内取り込みの機序についてはあまり知られていない。そこで、我々は、以下の仮説を立て、これを *in vitro* と *in vivo* で検討した。BSH が脳血液関門(BBB)を通過しないことは知られている。腫瘍組織内で傷害された BBB を容易に BSH は通過し、間質から腫瘍細胞表面に至る。ここで、細胞膜表面の磷脂質と BSH は結合した後に、細胞質中に入り、核に到達する。

In vitro study では、水溶性の BSH はその 2 価の陰イオンと双極性の性格を有する磷脂質（特に phosphatidylcholine）と結合する。すなわち、この結合から脂溶性の性格を獲得する。

In vivo study として抗 BSH 抗体をもちいて rat の C6 グリオーマモデルで検討した。これ

では、BSH は細胞質と核の両方に局在していた。

以上の結果から、BSH の細胞内移行の機序は、細胞膜表面上での電気的な結合が最初のきっかけとなり、細胞内に拡散により流入し、細胞質と核に至ることが証明された。これらの事実は、薬物動態的に BSH が末梢組織に速やかに移行し、かつ分布容積が非常に広いことに合致する。



JP0150076

JAERI-Conf 2000-013

3-2

中性子捕捉反応に対する腫瘍細胞の感受性、修復、再酸素化及び再分布から見た 中性子捕捉化合物の腫瘍内不均一分布について

京都大学原子炉実験所附属原子炉医療基礎研究施設 増永 慎一郎

【はじめに】

従来、放射線治療研究において用いられた実験動物腫瘍に比べ、ヒトの固形腫瘍には細胞分裂を一時停止した静止期細胞(Q細胞)が多く含まれており、この点が人癌の特徴の一つとされる。しかし、増殖期細胞(P細胞)に比べQ細胞は放射線照射によって制御されにくく、放射線治療後の再発癌の多くは、十分に制御され得なかったQ細胞の再増殖が大きな原因の一つであろうと考えられている。他方、Q細胞の多くは、腫瘍内での不均一で乏しい血管分布が大きな原因の一つとなって、低栄養状態と低酸素分圧下に置かれ、その結果、生存状態ではあるが細胞分裂を停止した状態に陥っていると考えられている。従って、薬剤を投与しても不均一で乏しい血管分布のためにQ細胞には、十分な量の薬剤が到達しにくく、化学療法後の癌の再発の原因の一つにも、Q細胞への不十分な薬剤分布が挙げられている。

一般的に放射線やDNAに作用点を有する抗癌剤の多くは、Q細胞よりもP細胞により強く作用し、放射線照射後や抗癌剤投与後もQ細胞が死滅せず残存することが多く、今日の癌治療における最重要課題の一つはこうした腫瘍内Q細胞を効果的に破壊する方法を開発することにある。そこで、我々が開発した固形腫瘍内Q細胞の反応を選択的に検出する方法¹⁾を用い、これまでほとんど不明に近かったQ細胞の挙動からみた中性子捕捉反応の評価を行い、より精度の高い中性子捕捉療法の開発を目的とする。

【方法】

SCCVII腫瘍を移植したマウスに、腫瘍内の全ての増殖期細胞(P細胞)を標識するために、5日間ミニポンプで皮下にBrdUを連続的に注入、または12時間間隔でBrdUを10回腹腔内投与した。その後、以下の4種類の処置を試行した。

- 1) 中性子捕捉化合物のsodium borocaptate-¹⁰B (BSH)を125mg/kg腹腔内投与又は *dl-p*-boronophenylalanine-¹⁰B (BPA)を1,500mg/kgを経口投与した。BSH投与20分後、BPA投与3時間後に熱中性子線を照射した(感受性試験)^{2,3)}。
- 2) BSHまたはBPAを同様に投与後熱中性子線照射(BrdU投与マウスでは、¹⁰B無投与群 10.3Gy、BSH投与群及びBPA投与群13Gy、BrdU無投与マウスでは、¹⁰B無投与群 6.8Gy、BSH投与群8.1Gy、BPA投与群3.8Gy)、または γ 線のみを照射(BrdU投与マウスでは13Gy、BrdU無投与マウスでは5.5Gy)し、5分から72時間後に腫瘍を切離した(潜在的致死的障害からの修復)⁴⁾。
- 3) BSH又はBPA投与後13Gyの熱中性子線照射又は、13Gyの⁶⁰Co- γ 線照射を施行し、5分から72時間後に担腫瘍マウスに対し、空気呼吸下及び頸椎脱臼による屠殺後に15～20Gyの⁶⁰Co- γ 線を照射することによって腫瘍内の低酸素細胞分画を求めた(再酸素化)⁵⁾。
- 4) BSH又はBPA投与後10Gyの熱中性子線照射又は、10Gyの⁶⁰Co- γ 線照射を施行し、

各照射0～48時間後に、さらに0～20Gyの $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線を照射した。2回の照射間隔にはBrdUの投与は行わず、第2回目の γ 線照射直後に、腫瘍を切離した(再分布)。熱中性子線照射は京都大学原子炉実験所において施行し、改修前重水設備のカドミ比=5,000の熱中性子線、または改修後重水設備のカドミ比=150の熱中性子線モードを使用した⁶⁾。

腫瘍を切離しトリプシン処理で単細胞浮遊液を得、細胞質分裂阻害剤のcytochalasin-Bと共に培養後、BrdUに対する免疫蛍光染色法を用い、BrdUを取り込まなかった細胞(処置時に静止期の細胞、Q細胞)の微小核出現率を得た。このQ細胞の微小核出現率から、並行して同様に処理されたBrdU標識をしなかった全腫瘍細胞(=(P+Q)細胞)から得られる微小核出現率も求めた。さらに処置3)の場合には、この(P+Q)細胞の微小核出現率と細胞生存率との間の関係式を用いて、Q細胞の細胞生存率を導き、処置後5分～72時間後の $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線照射によって得られた細胞生存率より各細胞分画の低酸素細胞分画を求めた(Fig. 1)。腫瘍に取り込まれた熱中性子捕捉化合物の量は、熱中性子捕捉反応時に同時に発生する即発 γ 線によって測定した。

【結果】

いずれの処置であれ、即発 γ 線測定による腫瘍内の ^{10}B 濃度は、BSH投与後でもBPA投与後でも変わらず10 ppmであった。

- 1) 中性子捕捉化合物の投与の有無に拘わらずQ細胞の感受性はP+Q細胞よりも低く、中性子捕捉化合物の存在とともに感受性が高まるが、BPAはP+Q細胞を、BSHはQ細胞をよく増感した。しかし、中性子捕捉化合物非投与時には、 γ 線照射後と比べると γ Q細胞とP+Q細胞の感受性の差は顕著に縮小するが^{8,9)}、中性子捕捉化合物、特にBPAの存在によって、Q細胞とP+Q細胞の感受性の差は著しく拡大する。(Fig. 2)
- 2) 全体として、Q細胞はP+Q細胞よりも潜在的致死的障害からの修復(PLDR)能が高い。中性子捕捉化合物非投与後は、両細胞分画のPLDRは非常に小さいが、化合物投与、特にBPA投与によって、両細胞分画のPLDRは顕著になり、 γ 線照射後のPLDRに類似してくる^{10,11)}。(Fig. 3)
- 3) 热中性子線照射、または γ 線照射後の再酸素化現象は、Q細胞よりもP+Q細胞で急速に認められる。両細胞分画共に、熱中性子線のみ照射>BSH投与後熱中性子線照射>BPA投与後熱中性子線照射> γ 線照射の順に再酸素化現象が急速に認められる。すなわち、中性子捕捉化合物の投与によってQ細胞とP+Q細胞との間の再酸素化速度の相違がより顕著になり、中性子捕捉化合物非投与下にくらべ共に再酸素化速度は遅延し、特にBPA使用時には γ 線照射後と同程度に遅延する。(Fig. 4)
- 4) (P+Q)細胞において、第2回目の γ 線照射に対する感受性は、初回照射直後の感受性と比較して、熱中性子線のみ照射>BSH投与後熱中性子線照射>BPA投与後熱中性子線照射 \geq γ 線照射の順に減少した。逆に、初回照射時にQ細胞であった細胞では、第2回目の γ 線照射に対する感受性は、初回照射直後の感受性と比較すると、熱中性子線のみ照射<BSH投与<BPA投与 \leq γ 線照射の順に増加した。すなわち、熱中性子照射後の再分布は、中性子捕捉化合物非投与下ではほとんど認められず、中性子捕捉化合物、特にBPAの投与によって顕著になり γ 線照射後に類似してくる¹²⁾。(Figs. 5 & 6)

【結論】

中性子捕捉化合物、特にBPAのQ細胞への分布はP+Q細胞よりもかなり低く、その結果、 γ 線照射後の両細胞分画の挙動に類似してくる。すなわち、Q細胞の感受性はP+Q細胞よりも低く¹⁾、Q細胞のPLDR能はP+Q細胞よりも大きく^{10,11)}、Q細胞の再酸素化速度はP+Q細胞よりも遅延し、再分布現象も顕著になる¹²⁾。以上の所見は、一般にQ細胞には血管分布が乏しく薬剤取り込み能が低いので、BPAが細胞の取り込み能に比較的依存して分布し、BSHが拡散によって分布するとする考えをよく支持している³⁾。より精度の高い中性子捕捉療法施行のためには、腫瘍内により均一に分布し得る中性子捕捉化合物の開発が重要である。

【文献】

1. Masunaga S, Ono K and Abe M.: A method for the selective measurement of the radiosensitivity of quiescent cells in solid tumors—combination of immunofluorescence staining to BrdU and micronucleus assay. Radiat. Res. 125: 243–247, 1991.
2. Masunaga S, Ono K, Kobayashi T, Akuta K, Akaboshi M, Takagaki M, Abe M and Keng PC.: Evaluation of response to thermal neutron irradiation in quiescent cell populations within murine solid tumors using micronucleus assay. Annual Reports of the Research Reactor Institute, Kyoto University. 28, 18–24, 1995.
3. Masunaga S, Ono K, Suzuki M, Takagaki M, Sakurai Y, Kobayashi T, Akuta K, Akaboshi M, Kinashi Y and Abe M.: Modification of the response of a quiescent cell population within a murine solid tumour to boron neutron capture irradiation: studies with nicotinamide and hyperthermia. Br J Radiol, 70, 391–398, 1997.
4. Masunaga S, Ono K, Suzuki M, Kobayashi T, Sakurai Y, Takagaki M, Kinashi Y and Akaboshi M.: Potentially lethal damage repair by total and quiescent cells in solid tumors following neutron capture reaction. J Cancer Res Clin Oncol, 125, 609–614, 1999.
5. Masunaga S, Ono K, Suzuki M, Sakurai Y, Kobayashi T, Takagaki M, Kinashi Y and Akaboshi M.: Reoxygenation in quiescent and total intratumor cells following thermal neutron irradiation with or without ^{10}B compound — compared with that after γ -ray irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 44 (2), 391–398, 1999.
6. Masunaga S, Ono K, Suzuki M, Sakurai Y, Kobayashi T, Takagaki M, Kinashi Y and Akaboshi M. Alteration of sensitivity of intratumor quiescent and total cells to γ -rays following thermal neutron irradiation with or without ^{10}B -compound. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 46 (3), 653–659, 2000.
7. Masunaga S, K Ono and Abe M.: The detection and modification of the hypoxic fraction in quiescent cell populations in murine solid tumors. Br. J. Radiol. 66, 918–926, 1993.

8. Masunaga S, Ono K, Akuta K, Akaboshi M, Abe M, Ando K and Koike S.: The radiosensitivity of quiescent cells in murine solid tumors in the irradiation with fast neutrons. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 29, 239–242, 1994.
9. Masunaga S, Ono K, Akuta K, Akaboshi M, Abe M, Ando K and Koike S.: The response of quiescent cell populations in murine solid tumors irradiated with fast neutrons. *Acta Oncologica.* 33, 813–817, 1994.
10. Masunaga S, Ono K and Abe M.: Potentially lethal damage repair by quiescent cells in murine solid tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22: 973–978, 1992.
11. Masunaga S, Ono K, Akaboshi M, Takagaki M, Kinashi Y, Suzuki M and Abe M.: Determination and modification of potentially lethal damage repair capacity of quiescent cell population in murine solid tumors. *Radiat Med.* Vol. 15, No. 1, 37–43, 1997.
12. Masunaga S, Ono K, Mitsumori M and Abe M.: The alteration of radiosensitivity of quiescent cell populations in murine solid tumors irradiated twice at various intervals with x-rays. *Jpn. J. Cancer Res.* 84, 1130–1135, 1993.

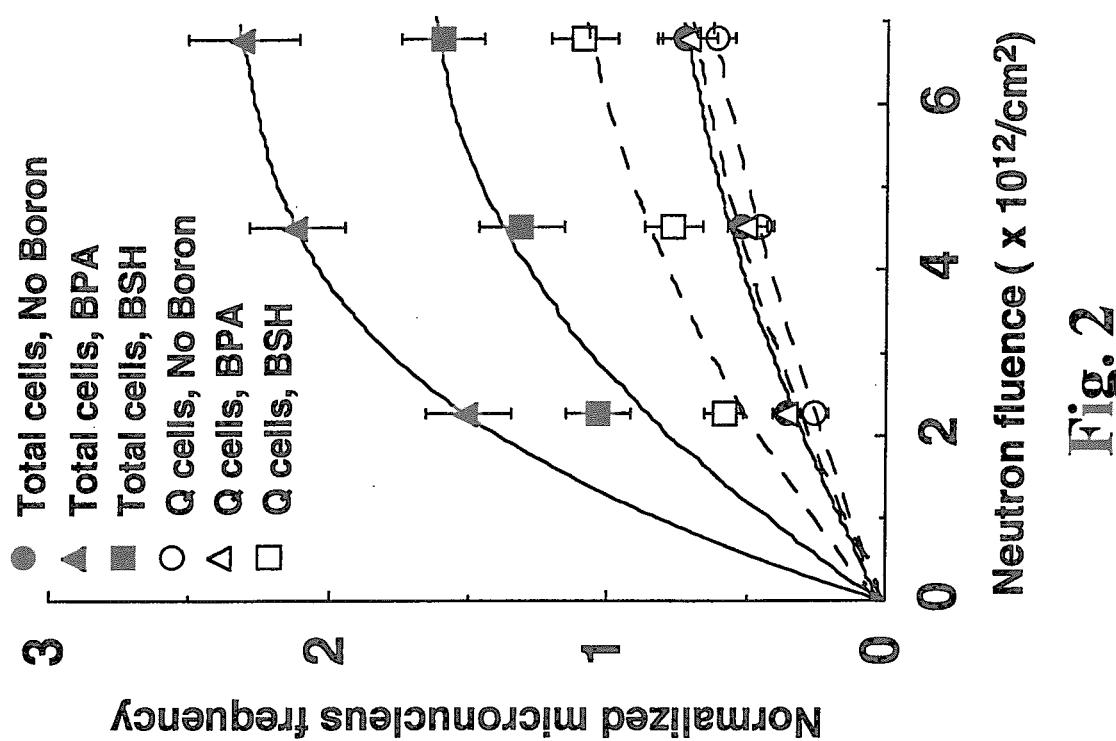
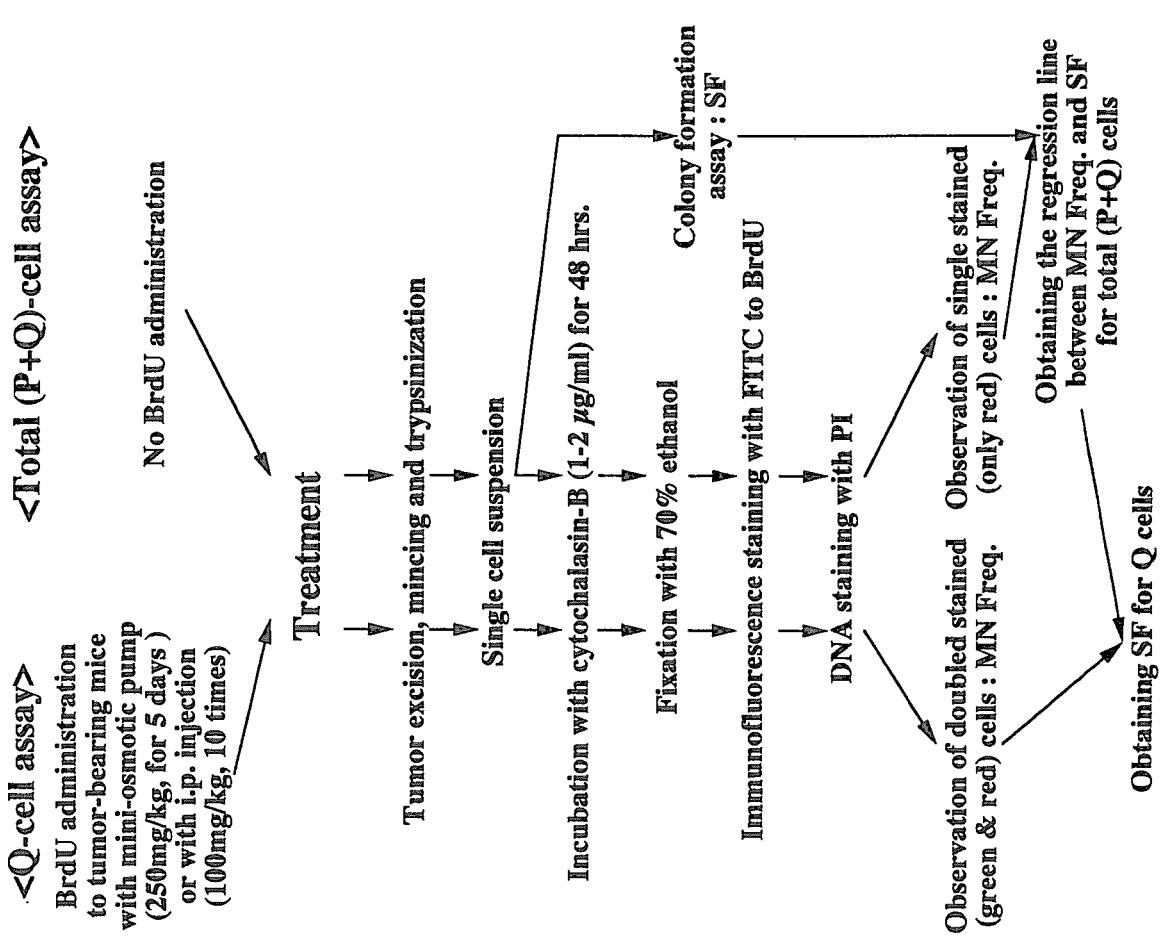


Fig. 2

Fig. 1

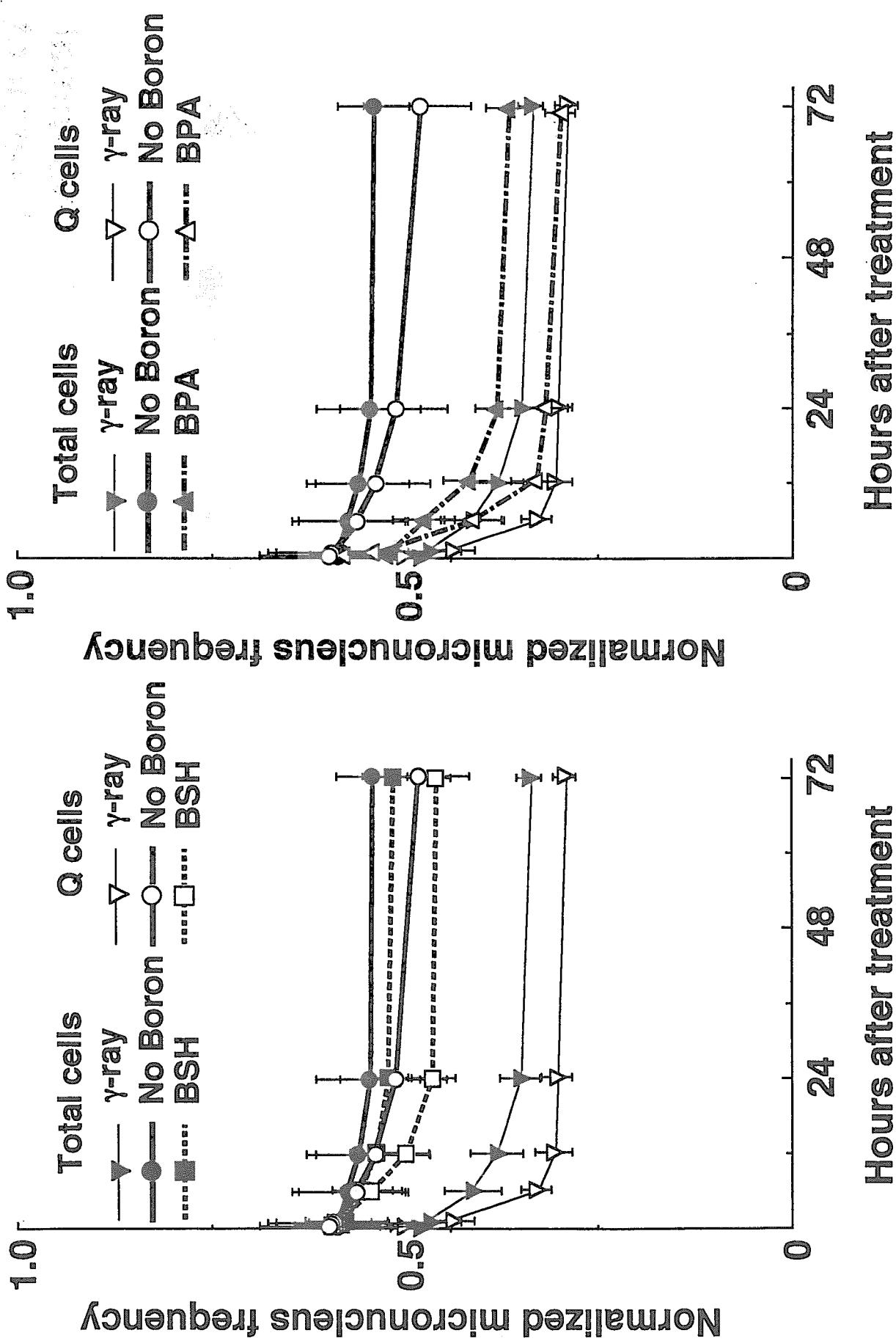


Fig. 3

Hours after treatment

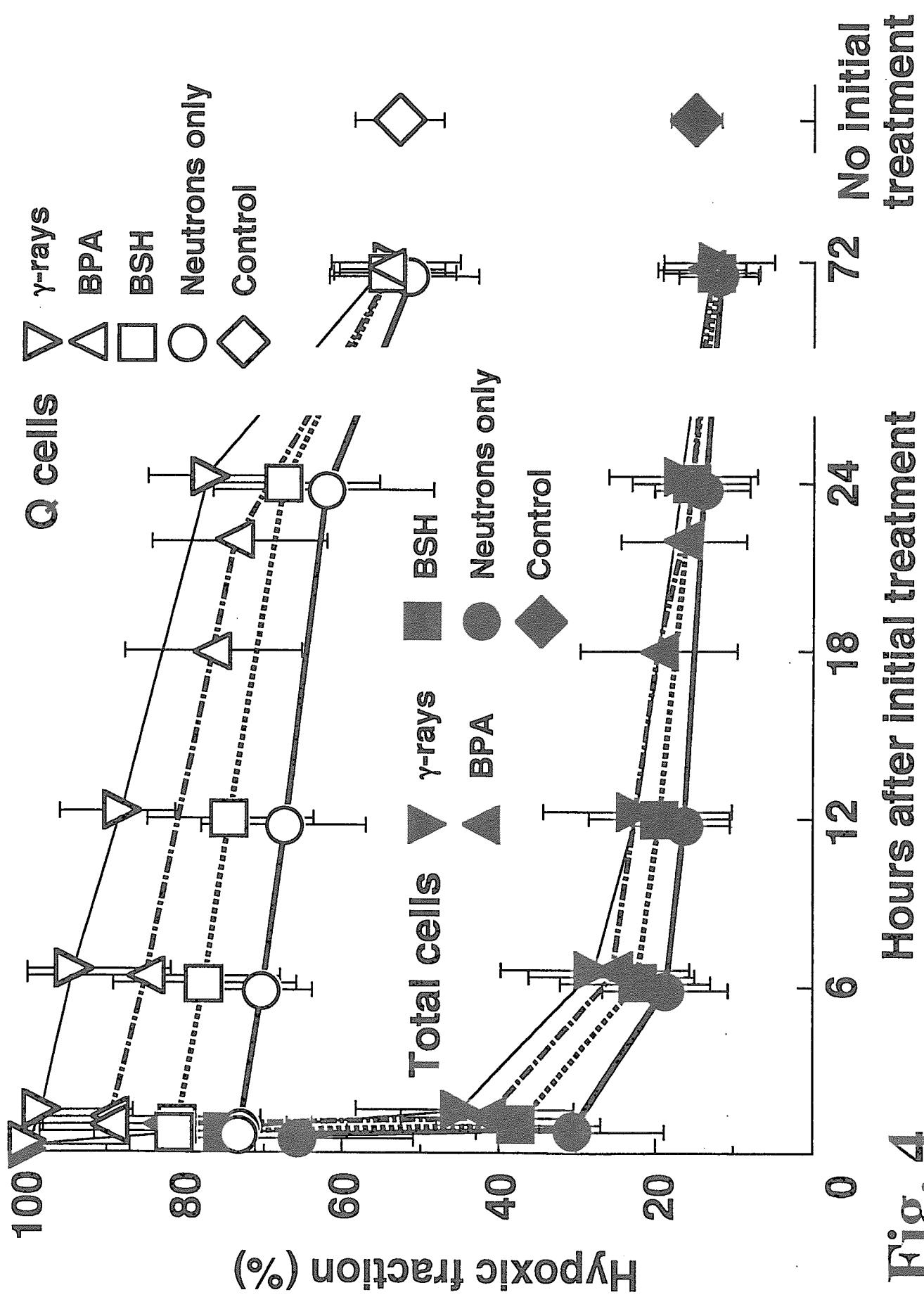


Fig. 4

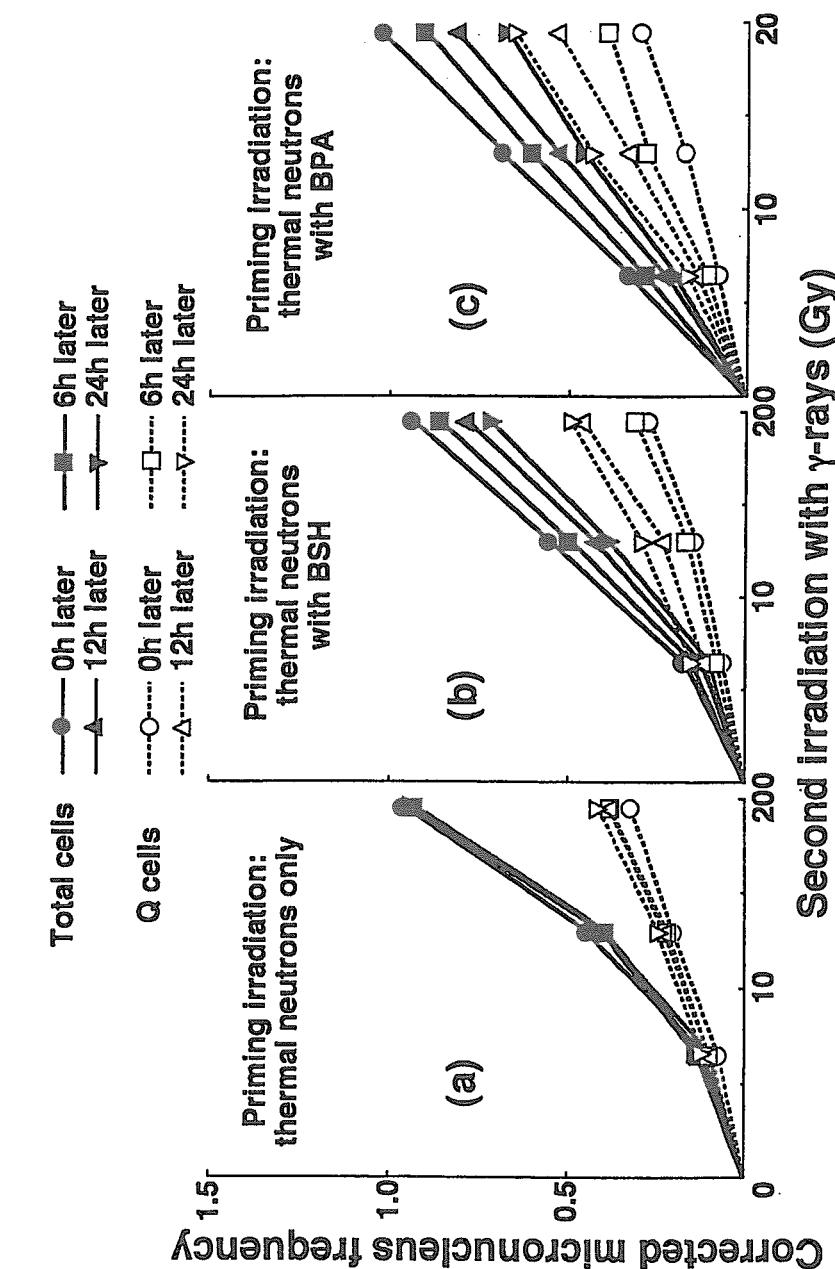


Fig. 6

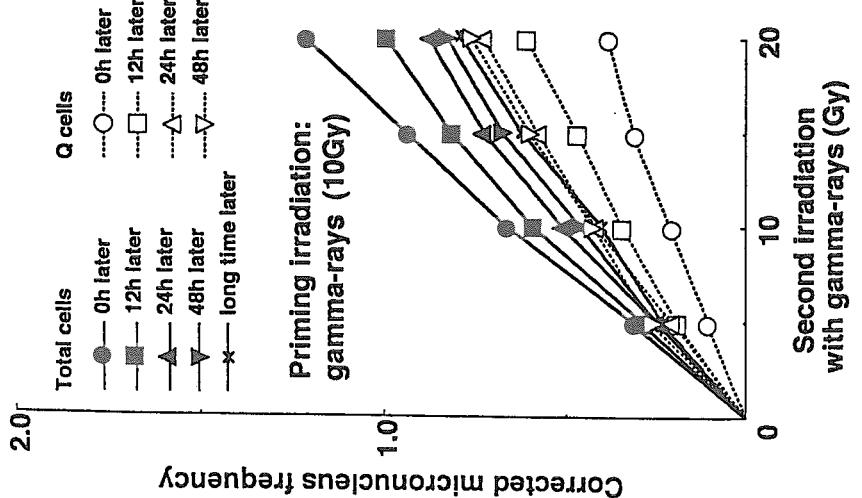


Fig. 5



JP0150077

JAERI-Conf 2000-013

3-3

熱中性子及び熱外中性子照射によるH P R T遺伝子における突然変異誘発

京都大学原子炉実験所医療基礎研究施設

木梨友子、増永慎一郎、小野公二

【はじめに】 高LETの放射線はX線や γ 線のような低LET放射線に比べ殺細胞効果が大きいが、高LET放射線は低LET放射線に比べ、形質転換や突然変異の発生率が高い事がアメリカやイギリスの研究で指摘されている¹⁻³。正常組織に与える熱中性子の影響、特に二次性発癌の危険性の先行指標となりうる突然変異や形質転換のデータは不足している。我々は京都大学研究用原子炉（KUR）での熱中性子照射および熱外中性子による突然変異誘発頻度を求め、 γ 線照射の場合と比較した。次に、正常組織の放射線防護の可能性を模索することを目的に、熱および熱外中性子照射におけるDMSO(Dimethyl sulfoxide)の放射線防護効果と突然変異誘発抑制効果を検討した。

【方法】 京都大学原子炉実験所では重水設備の改装により深部到達度の良い熱外中性子が得られるようになり、モード変換により熱外中性子の割合を100%～1.1%まで調節できる。HAT培地で3カ間培養し自然発生のHPRT遺伝子座突然変異細胞を除外したCHO(Chinese hamster ovary)細胞を準備し、KUR(5MW)にて熱中性子モード・混合モード・熱外中性子モードの3種類のモードで、熱、及び熱外中性子を照射した後、コロニーアッセイ法にて生存曲線を求めた。同時にこの細胞を7日後に6-thioguanineを加えた選択培地に蒔き、10日後にコロニーを固定、染色し、HPRT突然変異発生頻度と細胞死亡率の関係を求めた。又、培地に10ppmのホウ素を加え、ホウ素の存在により突然変異発生頻度が変化するかどうかを調べた。DMSOの作用を調べる実験では、KUR照射前後15分間、10%DMSO存在下で細胞を培養し、以下同様に実験を行った。

【結果・結論】 CHO細胞への熱中性子および熱外中性子のHPRT遺伝子座の突然変異発生頻度は γ 線と比べて同じ致死効果の照射線量で比較すると、熱中性子モードで1.1-1.7倍、混合モードで、1.7-2倍、熱外中性子モードで6.3倍、突然変異の発生頻度が高かった。又、10ppmのホウ素の存在下では、熱中性子モードおよび混合モードでは、突然変異の発生頻度はわずかに上昇したが⁴、熱外中性子モードの場合は突然変異の発生頻度に変化は認められなかった。現在、BNCTの医療照射で用いている熱外中性子の割合が15.2%の混合モードでは、熱中性子のモードと比べて、ホウ素が存在すれば、突然変異発生頻度の増加は認められない。

DMSOの放射線防護効果については、DMSOの存在下では、いずれのモードにおいても、CHO細胞への熱および熱外中性子の致死効果は低下し、放射線防護効果が認められた。又、HPRT遺伝子座の突然変異発生頻度はDMSOの存在下では、熱中性子および混合モードで約2分の1に低下したが、熱外中性子モードでは約3分の1に著明に低下した。このことより、熱外中性子照射時にはDMSOによる何らかの修復機序が熱中性子照射時より強くはたらいていることが示唆された。

<参考文献>

1. Hill et al., 1982 Fission-spectrum neutrons at reduced dose-rates enhance neoplastic transformation, Nature, 298,67.
2. Little, J.B., 1989 Low dose radiation effects in human cells, in : A. Castellani (Ed.),DNA Damage and Repair, Plenum, New York, pp.305-311.
3. Thacker,J., et al., 1982 The mutagenicity of α particles from Plutonium-238, Radiat. Res. 92,343-352.
4. Kinashi, Y., et al., 1997 Mutagenic effects at HPRT locus induced in Chinese hamster ovary cells by thermal neutrons with or without boron compound, Mutation. Res. 377,211-215.

Table 1. RBE Value of HPRT mutation induction obtained from Mutant fraction curves of CHO Cells Irradiated by Thermal and Epi-thermal Neutron Beam

Radiations	Boron Concentration	Mutants per 10^5 cells at SF was 0.1 ^a	RBE ^b
^{60}Co γ -rays	----	6.0	1.0
Neutron Thermal neutron mode	$^{10}\text{B} = 0\text{ppm}$	6.0	1.0
	$^{10}\text{B}=10\text{ppm}$	10.0	1.7
Mixed mode	$^{10}\text{B} = 0\text{ppm}$	10.0	1.7
	$^{10}\text{B}=10\text{ppm}$	12.0	2.0
Epi-thermal neutron mode	$^{10}\text{B} = 0\text{ppm}$	38.0	6.3
	$^{10}\text{B}=10\text{ppm}$	38.0	6.3

^a Mean of mutant frequency from separated three experiments.

^b RBE (relative biological effectiveness) was obtained by ratio of mean value of number of mutants compared to that of γ -rays at the 0.1 survival level..



JP0150078

JAERI-Conf 2000-013

3-4

ホウ素中性子捕捉療法に関する物理工学・生物学的研究

京都大学大学院工学研究科 中野理恵子

- KUR 重水中性子照射設備を使用した、ホウ素中性子捕捉療法の照射モードに関する研究

1-1. 目的

KUR 重水中性子照射設備では、中性子捕捉療法(NCT)のために、熱中性子、熱外中性子、熱・熱外中性子混合照射モードという、3つの基準照射モードが設定されている。特に、熱・熱外中性子の混合割合は Cd フィルターの開度により調整できる。治療のために適切な混合割合を探ることが本研究の目的である。

1-2. 材料と方法

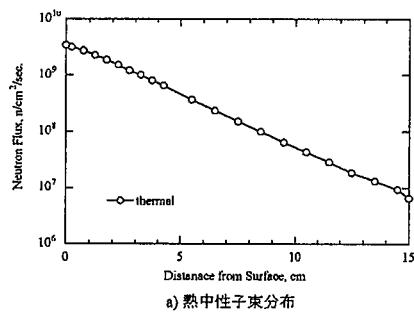
上記設備の3つの照射モードで、照射実験を行った。照射は、照射レールと呼ばれる装置を用いた。脳腫瘍の深部方向の照射効果を評価するため、ポリエチレン製頭部型ファントムを作成し、その内部中心軸上の深部方向の中性子束・ガンマ線線量率分布、細胞生存率分布を測定した。

中性子束・ガンマ線線量率分布は、金線および TLD を用いて行った。熱中性子は Cd カットオフエネルギーである 0.6eV 以下と定義し、40°C の Maxwell 分布を仮定した。熱外中性子は 0.6eV 以上 10keV 以下と定義し、10keV まで 1/E エネルギースペクトルを仮定した。

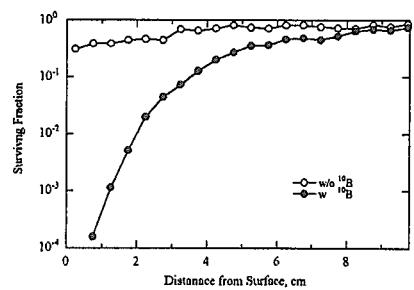
細胞生存率測定では、V79 チャイニーズハムスター上皮細胞を、培養液は α MEM に 10% の Calf Serum を加えたものを用いた。比較のため、¹⁰B をホウ酸の形で 20ppm 加えたものと、ホウ酸水と同量の生理食塩水を加えたものの 2 種類を用いた。照射後、培地にまき、37°C CO₂ インキュベータで 7 日間培養後、コロニー数を計測して生存率を決定する。

1-3. 結果と考察

熱中性子照射モード(00-0011-F)、熱外中性子照射モード(CO-0000-F)、熱・熱外中性子混合照射モード(CxO-0000-F)の3照射モードでの、金線による熱・熱外中性子束分布、細胞生存率分布を図 1~3 に示す。熱中性子照射モードでは金線による物理測定、細胞生存率による生物測定とともに、ファントム表面にピークが存在していることに比較して、熱外中性子照射モードでは、どちらも表面から深さ約 2cm の点にピークがある。また、熱・熱外中性子混合照射モードでは、表面から約 1.5cm まで平坦なピークがあり、熱中性子、熱外中性子単独照射それぞれの長所を組み合わせた照射モードであるといえる。



a) 热中性子束分布



b) 細胞生存率分布, 30min.

図1 热中性子照射モード (00-0011-F) での
ファントム内热中性子束と細胞生存率分布

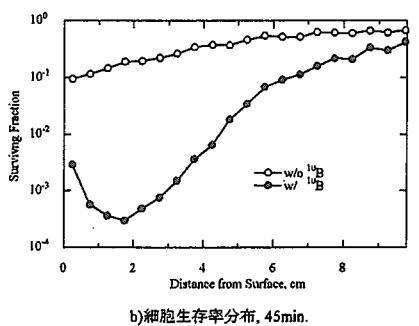
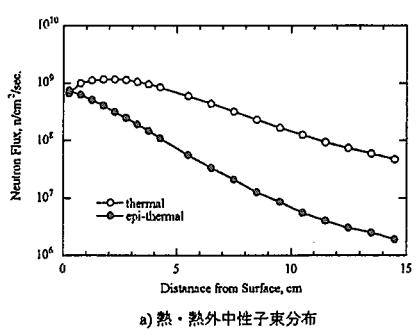


図2 热外中性子照射モード (CO-0000-F) での
ファントム内熱・热外中性子束と細胞生存率分布

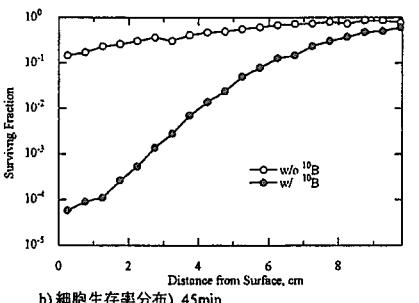
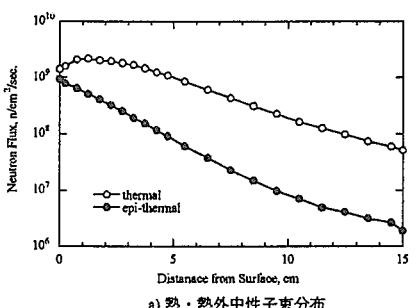


図3 热・热外中性子混合照射モード (CxO-0000-F) での
ファントム内熱・热外中性子束と細胞生存率分布

2. ホウ素中性子捕捉療法の照射効果の KUR 重水中性子照射設備と JRR-4 の、 比較研究

2-1. 目的

1996年3月にKUR重水中性子照射設備がNCTを主目的に改造され、熱外中性子の照射も可能となった。1998年には日本原子力研究所4号炉(JRR-4)も同様の趣旨で改造された。KURとJRR-4で同じ測定を行うことにより、両設備のNCT照射特性を比較する。

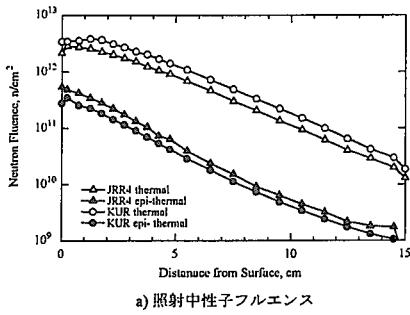
2-2. 材料と方法

JRR-4の照射モードには、熱中性子Ⅰ、Ⅱおよび熱外中性子照射モードという3つの照射モードが設定されている。KURの基準であるCd比100以上を熱中性子照射モードとするが、熱中性子Ⅰ照射モードはKURの熱・熱外中性子混合照射モードに対応すると考えられる。KURでは、実際の治療と同じ台車照射設備で照射を行った。使用ファントム・測定方法は、1.と同様である。

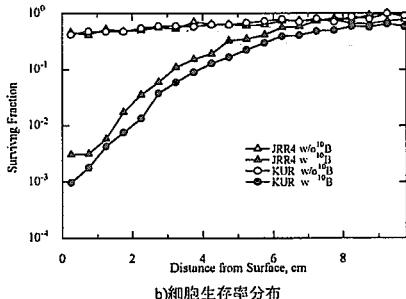
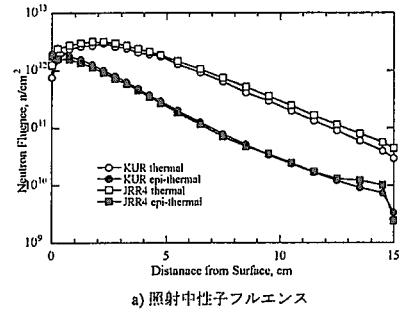
2-3. 結果と考察

KURとJRR-4それぞれの、熱・熱外中性子混合照射モード、熱外中性子照射モードでの、金線による熱・熱外中性子束分布、細胞生存率分布の比較を図4、5に示す。熱・熱外中性子混合照射モードにおいて、両設備でファントム内深部方向の中性子束分布の概形はほぼ等しいが、熱中性子に対する熱外中性子混入割合がKURに比較してJRR-4ではほぼ2～3倍になっている。細胞生存率分布も、両設備で深度分布の生存率分布概形は同じであるが、照射熱中性子フルエンスに比例して、KURでの細胞生存率のほうが低くなっている。また、熱外中性子照射モードにおいて、ファントム内深部方向の熱・熱外中性子束分布の概形はほぼ等しい。細胞生存率分布では、深度分布の概形は同じで表面から深さ約2cmの

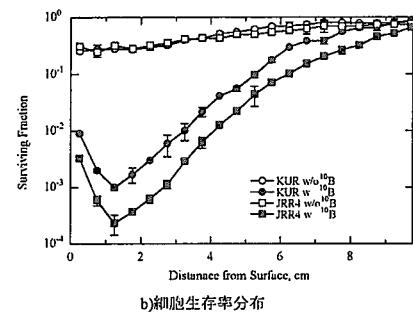
点にピークが存在しているが、全体的な細胞生存率は JRR-4 の方が低くなっている。これは、金線による物理測定では、熱外中性子は 0.6eV 以上 10keV 以下と定義して、10keV まで $1/E$ エネルギースペクトルを仮定しているため、熱外中性子として定義しているエネルギー範囲の中で、金線では測定できない比較的低いエネルギーの中性子混入割合が KUR に比較して JRR-4 では多いことが予想される。



a) 照射中性子フルエンス

b) 細胞生存率分布
図4 JRR4熱 I Cd閉1MW, 30min. - KUR OO0000, 13min. の
ファントム内熱・熱外中性子束と細胞生存率分布

a) 照射中性子フルエンス

b) 細胞生存率分布
図5 JRR4 热外Cd閉3.5MW, 18min. - KUR CO0000, 90min. の
ファントム内熱・熱外中性子束と細胞生存率分布



JP0150079

JAERI-Conf 2000-013

3-5

熱外中性子ビームの中性子捕捉療法 - *in vitro* 紮細胞効果

筑波大学臨床医学系脳神経外科

山本哲哉, 松村 明, 能勢忠男

The cell killing effect of the JRR-4 Epithelial Neutron Beam

Tetsuya Yamamoto, Akira Matsumura, Tadao Nose

Department of Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

(1) はじめに

日本原子力研究所東海研究所 JRR-4 では、従来の熱ビームに代えて熱中性子モード I を用いた悪性神経膠腫に対するホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の臨床研究が行われている。BNCT における生体や基礎実験に用いる細胞試料の反応を調べる場合に、生物学的効果比の異なるいくつかの線質の総和としての BNCT での放射線生物学的効果を物理線量から正確に判定することは容易ではない。このことから、特性評価のための物理測定に加えて、細胞照射後の殺細胞効果から線量を評価する *in vitro* の系を使ったビーム特性評価を試みた。

(2) 実験方法

実験腫瘍細胞として V79、SCCVII、C6 glioma、9L gliosarcoma を用いた。細胞は BSH を投与しないコントロール群と $5, 15 \mu\text{g}^{10}\text{B/g}$ に調整された BSH 添加培養液でそれぞれ 18 時間培養した後、細胞懸濁液として使用した。照射には目的に応じ凍結チューブと 384 Well plate を用い、直径 186mm のアクリル製円柱水ファントム内で照射後、Colony formation assay により細胞生存率を判定した。照射時間は実験に応じて、各ビームでのファントム熱中性子フルエンスが内ピーク位置で $3 \cdot E+12$, $4 \cdot E+12$, $5 \cdot E+12$, $7 \cdot E+12 \text{ cm}^{-2}$ となるように設定した。熱中性子フルエンスの測定には金箔（金線）をファントム内に配置して照射を行い、箔放射化法を用いた。また、 γ 線の測定には TL Dosimeter(TLD)を使用した。

(3) 主な結果と考察

① JRR-4 热 I モード, 热外モードの細胞生存率比較

V79 についての両ビームの結果では、ファントム内での最大 $5 \cdot E+12 \text{ cm}^{-2}$ の中性子フルエンスによりホウ素非投与下で 10 %程度まで細胞生存率が低下した。 $15 \mu\text{g}^{10}\text{B/g}$ のホウ素投与を行った照射では、約 2 倍の殺細胞効果を示した。また、ホウ素存在下の細胞生存率曲線では、熱モード I では表面に近づくほど細胞生存率が低下するのに対し、熱外モードでは熱中性子フルエンス分布に対応する生存率の谷間が観察された(図 1)。

細胞生存率の結果をもとに算出したホウ素 15 ppm 存在下での総線量, Boron 線量, Background

(BG) BG 線量を図 2 に示す。総線量では最大値は熱モード I で表面直下、熱外モードで 20 mm 付近にあり、熱外モードでは全体として高い値が認められ、細胞照射の結果からもファントム深部での効果の改善が認められた（図 2 左）。BG 線量は熱外モードで若干高値を示しものの、全体としてはほぼ同等であった（図 2 中）。Boron 線量はピーク位置の熱中性子フルエンスを等しくする条件で照射されたため最大値は同等となった（図 2 右）。したがってこの条件では、両ビームでの総線量の差は主として Boron 線量によるものとみられ、熱外モードの BG 線量が若干高いことが部分的に寄与しているということができる。

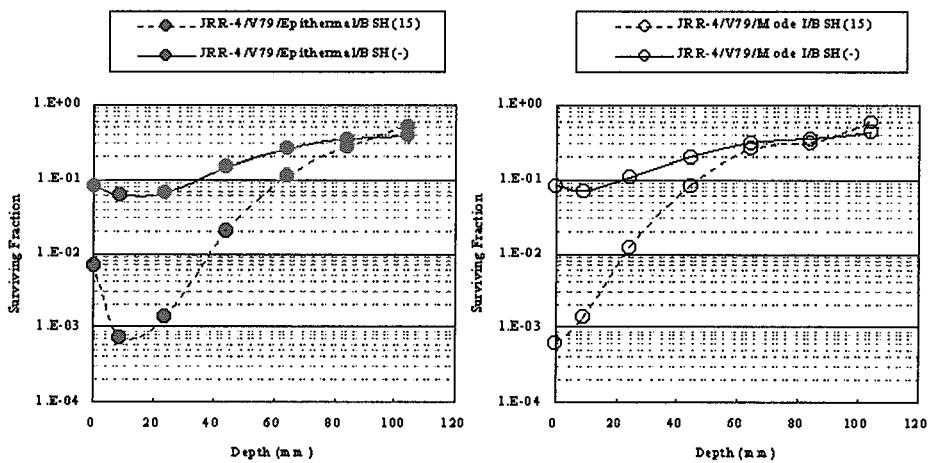


図 1

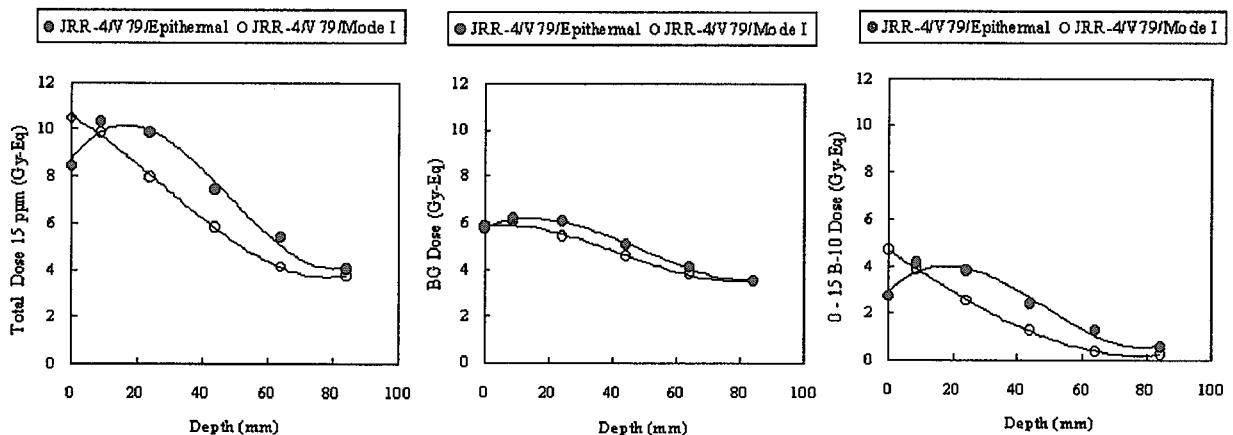


図 2

② JRR-4 热 I モード, 热外モードの比较－Well plate 照射の際の TLD, 金線データ

図3に細胞照射の際 TLD, 金線で得た γ 線, 热中性子フルエンスの測定値を示す。これらは3.5 MW 運転下の JRR-4において15 cmコリメータを使用し, 热外モードで23分, 热モードIで15分の照射を行った際の結果である。热中性子フルエンス分布はファントムでの物理測定すでに示されているものと一致し, 図2のBoron 線量の変化ともほぼ重なっている。 γ 線分布は表面付近で热モードIが热外モードに比べやや高い値を示しているが、各モードの照射条件でビームに混入する γ 線量そのものの差ではなく、表面付近で2次 γ 線の分布が重なった結果表面付近の線量が高くなつたためと考えられる。また、表面での γ 線量が热モードIで高いにも関わらず図2で示されるBG 線量に差がないことは、热外モードのファントム表面で他の影響が大きい可能性を示唆した。

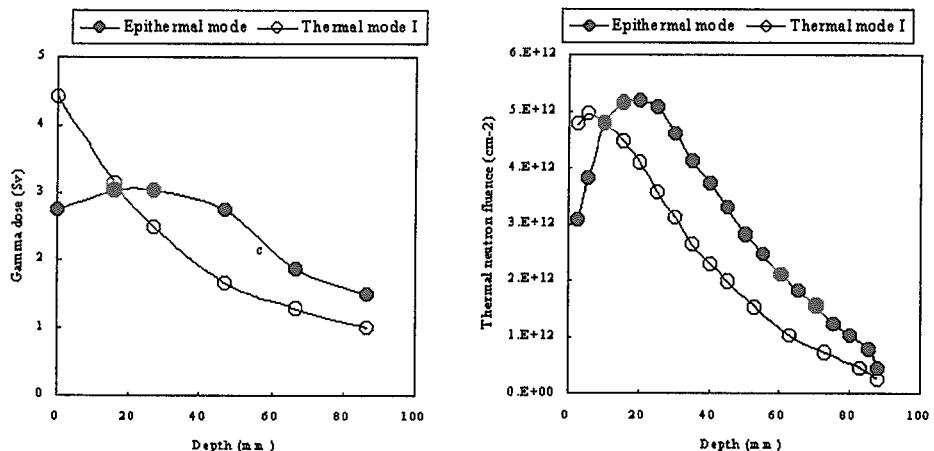


図3

③ Well plate を用いた細胞照射の際の熱中性子フルエンス

ファントム表面近傍の4.5 mm毎の細胞生存率を15 cmコリメータを使用し, 2.0 MW下, 热外モード18分での照射での照射で調べた結果を図4に, これをもとにした線量計算結果を図5に示す(γ 線は実測値である)。総線量(図5)はホウ素投与下の細胞生存率曲線(図4)から求められるため, ①と同様に熱中性子フルエンス分布に対応するピークが認められた。さらに, Well plate 照射ではファントム表面付近の生存率変化が比較的詳細にとらえられるが, BG 線量でも①では明らかでなかった20 mmの深度でのピークが認められた。これは表面で高速中性子成分やビームに混入する γ 線よりも, 热中性子フルエンス分布に対応する2次 γ および窒素線量の分布が優位に影響していることを示している。

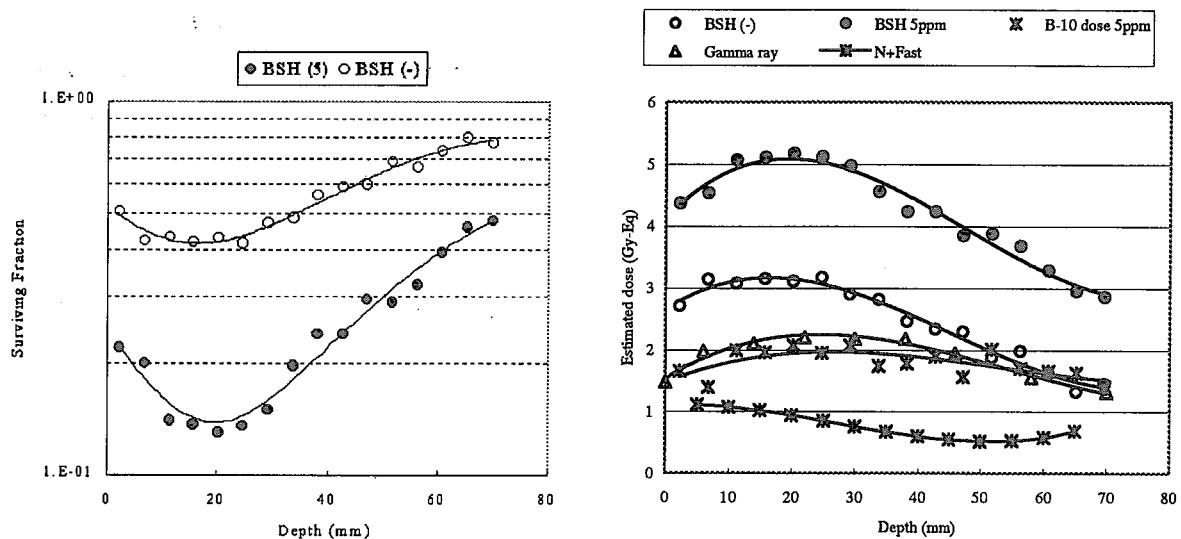


図 4, 5

(4)まとめ

JRR-4 热外中性子モードを用いた *in vitro* BNCT での細胞生存率では、深部での優れた治療効果が示された。また、ファントム表面付近ではホウ素投与・非投与に関わらず熱中性子分布にしたがった殺細胞効果が観察され、ホウ素濃度の高い組織・低い組織のどちらに対しても熱中性子線量ピーク位置での効果が最大となることが示された。

(5)参考文献

Yamamoto T, Matsumura A, Nose T, Shibata Y, Nakai K, Sakurai F, Kishi T, Kumada H, Yamamoto K, Torii Y: Medical setup of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant glioma at the Japan Research Reactor (JRR)-4, IAEA, 2000 (in press)

山本哲哉, 松村 明, 能勢忠男, 柴田 靖, 中井 啓, 岸 敏明, 熊田博明, 山本和喜, 高柳政二, 鳥居義也, 桜井文雄 JRR-4 各ビームを用いたファントム内 *In vitro* 照射での Depth-Response Curve. BNCT ワークショップ : 27-31, 1999.



JP0150080

JAERI-Conf 2000-013

4 薬剤開発

4-1 新世代ホウ素キャリアーの開拓 -分子設計と新手法開発-

東北大学大学院理学研究科・中村浩之

1. はじめに

オゾン層の破壊によるオゾンホールの発生は、人類に皮膚ガンの増大の脅威を与えつつある。また、脳腫瘍は外科的手術ではその聖域である脳自身を傷つけるため、各種ガンの中でも最も治療困難なもの一つとされている。一般的な治療法では治療困難なガンには、中性子捕捉療法が有効である。この治療法は、低エネルギーの熱中性子と ^{10}B との核反応により発生するエネルギーを利用してガン細胞を破壊しようとするものである。従って ^{10}B を含む化合物 (^{10}B キャリアー) を、いかにして選択的にガン細胞に取り込ませるかが決め手となる。我々の研究室では、有機化学的アプローチとして、 ^{10}B キャリアーを(1)細胞親和性部位、(2)水溶性部位、(3)ホウ素源、の3つの要素から組み立てた。(1)細胞親和性部位として、代謝拮抗剤である核酸誘導体、DNAアルキル化剤であるアジリジン誘導体、DNA二重らせん構造にインタークレートするネットロプシン、ジスタマイシン誘導体、MRI造影効果を持つガドリニウム-DTPA錯体、消炎効果を持つアズレン誘導体などの導入を検討した。(2)水溶性部位として、糖、スルホン酸、カルボン酸、それから我々が開発したカスケード型ポリオールなどを利用し、(3)ホウ素源としてホウ素源としてホウ素原子10個からなるクラスターであるカルボランを導入した。また、これらの要素を連結する合成手法では、特に遷移金属触媒を用いる炭素-炭素結合生成反応が有効である。本研究会では、遷移金属触媒を用いた新手法開発と、それにより合成した ^{10}B キャリアーのいくつかを紹介する。

2. 遷移金属触媒反応の開発

従来の有機合成（20世紀型合成法）はカルバニオン型反応であった。この反応の問題点は、等量反応であることから廃金属を大量に出すことである。また、アニオン反応であることから、反応性が高く、その結果反応基質が制限されてしまう。我々が目指している遷移金属触媒反応（21世紀型）は、中性型反応である。すなわち、触媒量の金属を用いるため廃金属が出ず、中性条件下で行なえるため、複雑な官能基を持つ生理活性物質の合成にも有効である。我々は、新しい遷移金属触媒反応を開発するとともに、これらの手法をホウ素キャリアーの合成に応用することにより、様々なホウ素化合物の合成に成功してきた。

3. カルボラン含有核酸誘導体

代謝拮抗剤である核酸誘導体にカルボラン導入を行った。この合成において、カルボランと核酸を結合させることがキー反応となる。我々は、カルボランをアセチレン誘導体から変換することとし、アセチレンと核酸をパラジウム触媒を用いる園頭カップリング反応により導入した。

4. カルボラン含有ガドリニウム-DTPA誘導体

治療効果を上げるために脳内のホウ素濃度が最大であるときに中性子照射することが望まれる。我々は、MRI造影効果を持つガドリニウム-DTPA錯体へのホウ素源の導入を検討した。パラジウム触媒を用いるアリルカップリング反応を用いることにより、ガドリニウム

? DTPA 錯体へ炭素? 炭素結合によりカルボランを導入した。実際に MRI を用いて、生体内のホウ素化合物分布を経時的にビジュアルに追跡できることを確認した。

5. カルボラン含有アズレン誘導体

高い細胞親和性と水溶性を兼ね備えたグアイアズレンは、抗炎症作用を持つことが知られている。このアズレン誘導体へのカルボラン導入を検討した。本合成は、スズ置換カルボランのパラジウム触媒存在下でのアルデヒドへの付加反応を応用することにより達成した。

6. 簡便な光学活性 L-BPA の合成法の開拓

現在臨床応用に用いられているパラボロノフェニルアラニン (BPA) は、DL 体を合成した後光学分割することにより L 体を得るため、非常に高価である。我々は、原料に光学活性でおかつ安価な L-チロシンを用いることにより、より安価な供給法を開発した。すなわち、チロシンの水酸基をパラジウム触媒を用いるホウ素? 炭素結合生成反応によりホウ酸エステルを挿入し、L-BPA へと誘導した。

7. まとめ

以上のように我々の研究室では、遷移金属触媒反応を駆使し、新世代ホウ素キャリアーの開発を有機化学的アプローチにより展開してきた。このように、有機合成的手法を新たに開拓してターゲット分子の合成に成功している。今後の課題は、いかに腫瘍への選択的蓄積性の高いホウ素キャリアーの分子設計を行うかであり、医学、生化学、原子炉物理学、すべての関連分野からの集学的な情報をもとに、合成化学者のみならず BNCT に携わるすべての科学者によって分子を設計することが重要であると思う。

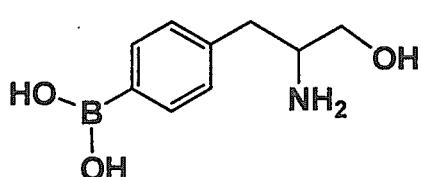
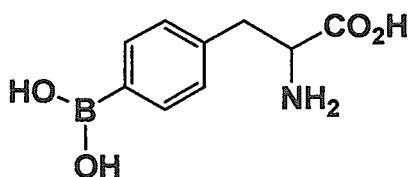
4-2

BNCT の新規なホウ素キャリヤー、BPA-ol 類の分子設計・合成と生物活性

○熊西敦則、尾崎紀哉、切畠光統、高垣政雄*、
小野公二*（阪府大農・応生化、*京大原子炉）

BNCT が直面する課題の一つは、腫瘍細胞に選択的に集積する優れたホウ素キャリヤー（ホウ素化合物）の開発にあると指摘されている。今まで、我が国をはじめ諸外国において多くのホウ素キャリヤーが分子設計・合成されてきたにも拘わらず、臨床に実用されているのは BPA（下図）と BSH の僅か二つであり、このことからもホウ素キャリヤー開発の困難さを窺うことができる。一般に、一回の BNCT に用いられるホウ素化合物の量は、通常の薬剤、例えば抗癌剤等と比べてもかなり多量である。このため、通常、ホウ素化合物の評価基準である水溶性、腫瘍細胞／正常細胞間の選択性、殺細胞効果などの他に、薬剤それ自体の細胞毒性や代謝産物の毒性が大きな問題となってくる。これらの諸条件の克服が、ホウ素キャリヤー開発の困難さの主たる要因の一つといえると考えられる。

我々は、細胞の生理や物質代謝を基にした新規なホウ素化合物の開発を目指して、安全性や代謝機構が比較的よく研究されている BPA をリード化合物に選び、BPA の構造活性相関の解明と新規なホウ素化合物の分子設計・合成と生物評価を行ってきた。この結果、ホウ素キャリヤーの候補化合物として、*p*-boronophenylalaninol (BPA-ol) を帰結した。BPA-ol は BPA のカルボキシル基をヒドロキシメチル基に変換した化学構造を持ち、BPA と同じ腫瘍集積性と細胞毒性を示した。しかし、BNCT による殺細胞効果は、BPA の 3-4 倍高いものであった。これらの *in vitro* での結果と、*in vivo* の生物試験の結果から、BPA-ol は新規なホウ素キャリヤーに進化できるものと期待している。本講演では、BPA-ol に至る分子設計の背景、合成、及び生物活性についての現状を述べる。



4-3

DL-*p*-ボロノフェニルアラニンの高収率合成
(ボロン酸基含有メラニン単量体開発へ向けて)

東京工業大学 原子炉研究所 木村 基哲

新規ホウ素中性子捕捉療法剤開発を行う際、ホウ素化合物の悪性腫瘍への集積に要する生物学的、化学的条件を示し、これに即したホウ素含有化合物合成を行うといった系統的研究が重要と考えられる。このような観点から、吉野、三嶋らと共に *p*-ボロノフェニルアラニン (*p*-BPA) の悪性黒色腫メラノーマへの集積機構に関する研究を行ってきた。

p-BPA によるメラノーマ細胞へのホウ素集積は、“取り込み”，“捕捉”，“放出”という三つの機構が組み合わさった結果であると簡略化できる。*p*-BPA およびその構造異性体, *m*-BPA, *o*-BPA を用いたメラノーマへの取り込み実験の結果は、*p*-BPA のメラノーマ細胞内への盛んな取り込みが、メラノーマ細胞内において活発に行われているメラニン合成の基質である L-チロシンあるいは L-ジヒドロキシフェニルアラニン (L-DOPA) と *p*-BPA とが構造類似体であることに起因していることを示している。また、この *p*-BPA の取り込みは細胞膜アミノ酸能動輸送によりなされていることが、他の様々な研究努力により示されている。我々は、メラノーマ細胞による *p*-BPA の捕捉とそれに続く経時的ホウ素放出機構を説明するため、¹¹B NMR 分光法を用いた一連の実験を先に行っており、*p*-BPA がメラノーマ細胞内に存在するジヒドロキシ部位を有するメラニン単量体である L-DOPA, ジヒドロキシンドール (DHI), ジヒドロキシインドール-2-カルボン酸 (DHICA) と水溶液において錯形成すること、および、これらの錯体がチロシナーゼ触媒酸化あるいは自動酸化を受けることにより、*p*-BPA がホウ酸へと分解し、このホウ酸もメラニン単量体と錯形成することを明らかにしている。さらに、*p*-BPA 塩酸塩水溶液を投与した担癌ハムスターから切除し、得られたメラノーマ組織内においても、*p*-BPA は錯体という化学形態で存在することを示している。より最近では、*p*-BPA は DHI 二量体および DHICA 二量体ともアルカリ水溶液-メタノール混合溶液において錯形成、脱ホウ酸化（および、ホウ酸-メラニン二量体間錯形成）することを明らかにしている。これらの知見から、メラノーマへのホウ素捕捉・放出機構は、メラニン合成関連ジヒドロキシ化合物と *p*-BPA との錯形成および、これに続く *p*-BPA のホウ酸への分解によるものであると提案するに至っている。以上より、我々は、*p*-BPA と同様に脱ホウ酸化によるホウ素放出は起こりうると予想されるものの、取り込みと捕捉の増進という観点から、アミノ酸であり、ボロン酸基を有するメラニン単量体がより有望な中性子捕捉療法用化合物となりうると提案している。

本研究は、上述のボロン酸基を有するメラニン単量体開発のための新規合成法の確立を目的としている。*p*-BPA は、主に、メラノーマ治療に用いられている一方、近年、脳腫瘍に対してもその使用が拡張されてきていることより、中性子捕捉療法剤として極めて高い価値を有し、高収率合成法あるいは簡易合成法が必要とされている。以上の理由から、本研究では、*p*-BPA を合成標的とし、以下に示す有機合成上の利点を有するボロン酸基含有アミノ酸高収率合成法を開発している。(1) アミノ酸部構築段階において、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) あるいは、テトラメチルグアニジン (TMG) を塩基として用いた、ホルミルベンゼンボロン酸誘導体と *N*-ベンジルオキシカルボニルホスホノグリシントリメチルエステルとのウィッティッヒ型ホルナーエモンス反応を採用することにより、それぞれ 94, 95% という極めて高い収率でこれを達成している。(2) このウィッティッヒ型ホルナーエモンス反応において、デヒドロアミノ酸誘導体の (Z)-異性体を高ジアステレオ選択性 (DBU: E/Z = 9/91, TMG: E/Z = 4/96) に得ている。(3) 49% という高い全収率でラセミ体 *p*-BPA を得ており、ホウ素導入後における *p*-BPA の収率は 77% と極めて高収率である。

本合成法は、デヒドロアミノ酸 (Z)-異性体合成を高収率、高ジアステレオ選択性に達成していることから、続く接触還元段階にロジウムキラルビスホスフィン触媒を使用することにより、L-BPA 高収率合成法への転換が可能であると期待される。これについては本合成法に修正を加えつつ進行中であり、近く報告する予定である。現在、本合成法を適用し、ボロン酸基含有チロシン誘導体合成が試みられている。

付録 1

BNCT 照射技術研究会プログラム

期 日 平成 12 年 3 月 13 日 (月)

場 所 日本原子力研究所 東海研究所 研究炉実験管理棟 2 階
大会議室

10:00 開会

10:00~10:10 あいさつ 海江田 圭右(研究炉部長)

10:10~12:00 照射技術開発 (その 1) (座長: 櫻井文雄、山田忠則)

「JRR-4 医療照射設備の概要について」 高柳政二 (原研研究炉部)

「JRR-4 医療照射設備の特性」 鳥居義也 (原研研究炉部)

「JRR-4 におけるファントム実験」 山本和喜 (原研研究炉部)

「JRR-4 医療照射設備見学」 (於: JRR-4 炉室)

12:00~13:00 (昼食)

13:00~13:40 特別講演 (座長: 中川義信)

「黎明期の BNCT とその展開」 美濃部 嶽 (日本救急医療財団常務理事)

13:40~14:40 照射技術開発(その 2) (座長: 古林 徹、高橋秀武)

「線量評価システムの開発」 熊田博明 (原研研究炉部)

「しきい値近傍の $^7\text{Li}(\text{p},\text{n})^7\text{Be}$ 直接中性子によるファントム内線量分布の測定」 田中憲一 (京大原子炉実験所)

「入射中性子エネルギースペクトルによる生体内線量分布のコントロール」 櫻井良憲 (京大原子炉実験所)

14:40~15:00 (コーヒーブレーク)

15:00～16:20 BNCT の生物効果

(座長：小野公二、松村 明)

「腫瘍細胞に対する JRR-4 热外中性子ビームの殺傷効果」

山本哲哉 (筑波大学)

「NCT 用中性子照射場の検討」

中野理恵子 (京大原子炉実験所)

「感受性、修復、再酸素化及び再分布から見た中性子捕捉化合物の腫瘍内
不均一分布」

増永慎一郎 (京大原子炉実験所)

「熱中性子及び熱外中性子照射による HPRT 遺伝子における突然変異誘
発」

木梨友子 (京大原子炉実験所)

16:20～17:40 薬剤開発

(座長：切畠光統、福田 寛)

「BSH の薬物動態と腫瘍内移行」

影治照喜 (徳島大学)

「新世代ホウ素キャリヤーの開拓－分子設計と新手法開発－」

中村浩之 (東北大学)

「BNCT の新規なホウ素キャリヤー、BPA-01 類の分子設計・合成と生物
評価」

熊西敦則 (大阪府立大学)

「DL-P-ボロノフェニルアラニンの高収率合成」

木村基哲 (東工大原子炉研究所)

17:40 閉会

18:00～19:30 懇親会 (阿漕が浦クラブ)

付録 2

参加者名簿

所内参加者 50 音順

氏 名	所 属・職 位
有金賢次	JRR-2 解体計画課
新井信義	JRR-4 管理課
遠藤章	外部被ばく防護研究室
小畠敬	保安管理室
海江田圭右	研究炉部長
菊池俊明	東海研究所副所長
熊田博明	研究炉利用課
小室雄一	研究炉利用課
櫻井文雄	JRR-4 管理課長
早田邦久	東海研究所副所長
高橋秀武	研究炉部次長
高柳政二	研究炉部次長
田中俊一	東海研究所副所長
津田修一	外部被ばく防護研究室
鳥居義也	研究炉利用課
中村竹夫	保安管理室
平澤久夫	企画室
堀口洋二	企画室研究協力推進室
村山洋二	研究炉部
山田忠則	研究炉利用課
山本和喜	研究炉利用課

所外参加者(1) 50音順

氏名	所属・職位
岡部彰	(財) 医用原子力技術研究振興財団 総務部長
小倉紘一	日本大学生産工学部
長田貴光	医療法人静和病院 放射線技師長
小野公二	京都大学原子炉実験所医療基礎研究施設 教授
影治照喜	徳島大学医学部・教授 脳神経外科
木梨友子	京都大学原子炉実験所医療基礎研究施設
木村基哲	東京工業大学原子炉研究所 富安研究室
切畠光統	大阪府立大学農学部応用生物 化学科応用生物制御化学 教授
熊西敦則	大阪府立大学農学部応用生化 学科応用生物制御化学
古林徹	京都大学原子炉実験所 助教授
櫻井良憲	京都大学原子炉実験所 放射線生命科学研究部門
柴田靖	北茨城市立病院 医師
高垣政雄	京都大学原子炉実験所
高橋宏	筑波大学臨床医学系
高橋定子	JR 東京総合病院
田中憲一	京都大学原子炉実験所(長谷研究室)
中川義信	国立療養所香川小児病院脳神経外科 医長
中野理恵子	京都大学原子炉実験所医療基礎研究施設
中村浩之	東北大学大学院化学科
長谷川雪憲	京都大学原子炉実験所
福田勝正	(財) 医用原子力技術研究振興財団
福田寛	東北大学加齢医学研究所 機能画像医学 教授
増田俊和	ヘリオス会病院
増永慎一郎	京都大学原子炉実験所医療基礎研究施設
松岡玲子	(財) 医用原子力技術研究振興財団

所外参加者 (2)

氏名	所属・職位
松村明	筑波大学臨床医学系脳神経外科 講師
水谷太郎	筑波大学臨床医学系
美濃部嶌	日本救急医療財団 常務理事
山本哲哉	筑波大学臨床医学系脳神経外科 医師
吉田晃	医療法人静和病院長

This is a blank page.

国際単位系(SI)と換算表

表1 SI基本単位および補助単位

量	名称	記号
長さ	メートル	m
質量	キログラム	kg
時間	秒	s
電流	アンペア	A
熱力学温度	ケルビン	K
物質量	モル	mol
光度	カンデラ	cd
平面角	ラジアン	rad
立体角	ステラジアン	sr

表3 固有の名称をもつSI組立単位

量	名称	記号	他のSI単位による表現
周波数	ヘルツ	Hz	s^{-1}
力	ニュートン	N	$m \cdot kg/s^2$
圧力、応力	パスカル	Pa	N/m^2
エネルギー、仕事、熱量	ジュール	J	$N \cdot m$
功率、放射束	ワット	W	J/s
電気量、電荷	クーロン	C	$A \cdot s$
電位、電圧、起電力	ボルト	V	W/A
静電容量	ファラード	F	C/V
電気抵抗	オーム	Ω	V/A
コンダクタンス	ジーメンス	S	A/V
磁束	ウェーバ	Wb	$V \cdot s$
磁束密度	テスラ	T	Wb/m^2
インダクタンス	ヘンリー	H	Wb/A
セルシウス温度	セルシウス度	°C	
光束度	ルーメン	lm	$cd \cdot sr$
照度	ルクス	lx	lm/m^2
放射能	ベクレル	Bq	s^{-1}
吸収線量	グレイ	Gy	J/kg
線量等量	シーベルト	Sv	J/kg

表2 SIと併用される単位

名 称	記 号
分、時、日	min, h, d
度、分、秒	°, ', "
リットル	l, L
ト	t
電子ボルト	eV
原子質量単位	u

$$1 \text{ eV} = 1.60218 \times 10^{-19} \text{ J}$$

$$1 \text{ u} = 1.66054 \times 10^{-27} \text{ kg}$$

表5 SI接頭語

倍数	接頭語	記号
10^{18}	エクサ	E
10^{15}	ペタ	P
10^{12}	テラ	T
10^9	ギガ	G
10^6	メガ	M
10^3	キロ	k
10^2	ヘクト	h
10^1	デカ	da
10^{-1}	デシ	d
10^{-2}	センチ	c
10^{-3}	ミリ	m
10^{-6}	マイクロ	μ
10^{-9}	ナノ	n
10^{-12}	ピコ	p
10^{-15}	フェムト	f
10^{-18}	アト	a

表4 SIと共に暫定的に維持される単位

名 称	記 号
オングストローム	Å
バーン	b
バル	bar
ガル	Gal
キュリ	Ci
レントゲン	R
ラド	rad
レム	rem

$$1 \text{ Å} = 0.1 \text{ nm} = 10^{-10} \text{ m}$$

$$1 \text{ b} = 100 \text{ fm}^2 = 10^{-28} \text{ m}^2$$

$$1 \text{ bar} = 0.1 \text{ MPa} = 10^5 \text{ Pa}$$

$$1 \text{ Gal} = 1 \text{ cm/s}^2 = 10^{-2} \text{ m/s}^2$$

$$1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ Bq}$$

$$1 \text{ R} = 2.58 \times 10^{-4} \text{ C/kg}$$

$$1 \text{ rad} = 1 \text{ cGy} = 10^{-2} \text{ Gy}$$

$$1 \text{ rem} = 1 \text{ cSv} = 10^{-2} \text{ Sv}$$

(注)

1. 表1~5は「国際単位系」第5版、国際度量衡局1985年刊行による。ただし、1eVおよび1uの値はCODATAの1986年推奨値によった。

2. 表4には海里、ノット、アール、ヘクタールも含まれているが日常の単位なのでここでは省略した。

3. barは、JISでは流体の圧力を表わす場合に限り表2のカテゴリーに分類されている。

4. EC関係理事会指令ではbar、barnおよび「血圧の単位」mmHgを表2のカテゴリーに入れている。

換 算 表

力	N(=10 ⁵ dyn)	kgf	lbf
1	0.101972	0.224809	
9.80665	1	2.20462	
4.44822	0.453592	1	

$$\text{粘度 } 1 \text{ Pa} \cdot \text{s} (\text{N} \cdot \text{s}/\text{m}^2) = 10 \text{ P} (\text{ポアズ}) (\text{g}/(\text{cm} \cdot \text{s}))$$

$$\text{動粘度 } 1 \text{ m}^2/\text{s} = 10^4 \text{ St} (\text{ストークス}) (\text{cm}^2/\text{s})$$

圧力	MPa(=10bar)	kgf/cm ²	atm	mmHg(Torr)	lbf/in ² (psi)
1	10.1972	9.86923	7.50062 × 10 ³	145.038	
0.0980665	1	0.967841	735.559	14.2233	
0.101325	1.03323	1	760	14.6959	
1.33322 × 10 ⁻⁴	1.35951 × 10 ⁻³	1.31579 × 10 ⁻³	1	1.93368 × 10 ⁻²	
6.89476 × 10 ⁻³	7.03070 × 10 ⁻²	6.80460 × 10 ⁻²	51.7149	1	

エネルギー・仕事・熱量	J(=10 ⁷ erg)	kgf·m	kW·h	cal(計量法)	Btu	ft·lbf	eV	1 cal = 4.18605 J (計量法)
1	0.101972	2.77778 × 10 ⁻⁷	0.238889	9.47813 × 10 ⁻⁴	0.737562	6.24150 × 10 ¹⁸	= 4.184 J (熱化学)	
9.80665	1	2.72407 × 10 ⁻⁶	2.34270	9.29487 × 10 ⁻³	7.23301	6.12082 × 10 ¹⁹	= 4.1855 J (15°C)	
3.6 × 10 ⁶	3.67098 × 10 ⁵	1	8.59999 × 10 ⁵	3412.13	2.65522 × 10 ⁶	2.24694 × 10 ²⁵	= 4.1868 J (国際蒸気表)	
4.18605	0.426858	1.16279 × 10 ⁻⁶	1	3.96759 × 10 ⁻³	3.08747	2.61272 × 10 ¹⁹	仕事率 1 PS (仮馬力)	
1055.06	107.586	2.93072 × 10 ⁻⁴	252.042	1	778.172	6.58515 × 10 ²¹	= 75 kgf·m/s	
1.35582	0.138255	3.76616 × 10 ⁻⁷	0.323890	1.28506 × 10 ⁻³	1	8.46233 × 10 ¹⁸	= 735.499 W	
1.60218 × 10 ⁻¹⁹	1.63377 × 10 ⁻²⁰	4.45050 × 10 ⁻²⁶	3.82743 × 10 ⁻²⁰	1.51857 × 10 ⁻²²	1.18171 × 10 ⁻¹⁹	1		

放射能	Bq	Ci	吸収線量	Gy	rad	照射線量	C/kg	R	線量当量
	1	2.70270 × 10 ⁻¹¹		1	100		1	3876	
	3.7 × 10 ¹⁰	1	0.01	1		2.58 × 10 ⁻⁴	1		0.01

(86年12月26日現在)

