

第 1 章 序論

1.1 放射線がん治療概要

世界保健機関(WHO; World Health Organization)の World Cancer Report[1]によれば、2000 年の世界の新規ガン患者数は 1,000 万人に達し、2020 年には 1,500 万人に急増すると推測されている。日本では、国立がんセンターがん対策情報センター[2]によると 2004 年にがんで死亡した人は 32 万人以上で、1960 年の 3 倍以上、1980 年の約 2 倍と増加し、1981 年以来日本の死亡原因の第 1 位となっている。政府はがん対策として、1984 年から「対がん 10 ヶ年総合戦略」、1994 年から「がん克服新 10 ヶ年戦略」、2004 年から「第 3 次対がん 10 ヶ年総合戦略」と継続してがんの予防、診断、治療に関する研究を総合的に推進している。今後、人口の高齢化が加速され、さらなるがん患者数の増加が予測されており、がん治療の研究はますます重要な課題となってくると考えられる。

現在、がんの主な治療法には外科的手術、放射線治療、化学療法、免疫療法がある。この中で原発部位のがんの根治を期待できるのは外科的手術と放射線治療である。外科的手術は、腫瘍が小さく、体を切開して物理的に腫瘍を摘出可能な場合に有効な方法である。放射線治療は放射線の電離作用を利用し、腫瘍細胞の細胞核内にある DNA (desoxyribonucleic acid)分子を損傷させ増殖能をなくす方法である。放射線治療には、手術が困難な部位の治療が出来る、比較的苦痛が少ない、治療後の生活の質 (QOL; Quality of Life) を温存できる、という利点があり、日本の放射線治療患者数は著しく増加している。しかしながらその一方で、皮膚、粘膜、造血組織に対する急性の障害や、組織の萎縮、脆弱化、潰瘍などの晩発性の障害、および放射線による 2 次発がんなどの副作用の危険性もある。こうしたリスクを最小限にするため、放射線を腫瘍部位に適切な線量を精度良く照射しつつ、正常組織への被曝を出来る限り少なくすることが放射線治療の基本方針とされている。

放射線治療は、その手法によって外部放射線治療、密封小線源治療、非密封 RI(Radio Isotope)治療に大別される。外部放射線治療は、放射線を患者体外から腫瘍に照射する方法で、現在の放射線治療の中で最も一般的な方法である。ビーム制御や正確な線量分布計算が容易で、術者の被曝がほとんどない利点があるが、正常組織を完全に避けて照射することはできず患者の被曝は避けられない。密封小線源治療は、外部への漏れがないように金属のカプセルに密封した RI を腫瘍の表面または内部に置いて照射する方法で、腫瘍に限局した大線量の照射が可能であるが、大きな腫瘍にはあまり適さない[3]。非密封 RI 治療は、短寿命の非密封 RI を内服または注射して、その腫瘍への集積性を利用して治療する方法であるが、正常組織への被曝、線量分布測定の難しさ、非密封 RI の管理などの問題で ^{131}I を使った甲状腺がん治療など限られたがんでしか行われていない。

図 1.1.1 に外部放射線治療に用いられる様々な放射線の深部線量分布(depth dose

distribution)を示す[4]。例えば皮膚がん等の表在性皮膚疾患に対して表在放射線治療装置から発生する 50~100 kV 程度の X 線、浅在性腫瘍にはベータトロン[5]やライナック[6]やマイクロトロンから発生する約 4~12 MeV の電子線、深部の腫瘍には電子線をターゲットに当てて発生する 3~15 MV の X 線やコバルト遠隔治療装置からの 線というように、腫瘍の部位によって線種やエネルギーを選択して照射する。しかし光子線や電子線には骨を透過しにくい、細胞周期が休止期(G0 期)の細胞や低酸素細胞(hypoxic cell)に抵抗性があるという問題がある[7,8]。特に X 線で治りにくい腫瘍は G0 期の細胞や低酸素細胞が多いからである[9]、という考えからより生物効果の高い中性子線による治療が始まった[10]。現在まで、サイクロトロンを利用して発生した速中性子線を使った治療が有効であるのは、唾液腺癌、骨肉腫、前立腺癌、悪性黒色腫など G0 期の細胞が多い腫瘍であると報告されている[11,12,13]。

光子線や中性子線のように電荷をもたない非荷電粒子では、粒子数が体内で深さと共に指数関数的に減衰するため、体内深部にある腫瘍を照射すると、その手前にある正常組織に大きな線量がかかってしまう。そのため、複数の方向から同一の病巣に的を絞って照射する多門照射法や、病巣の立体的形状に合わせて照射する原体照射法[14]、病巣の形状に合わせて、照射方向、範囲、強度も調節して照射する強度変調放射線治療(IMRT; Intensity Modulated Radiation Therapy)[15]などのように様々な工夫をして正常組織の線量を減らしているが、どうしても散乱線や透過線が存在するので腫瘍周辺の重要臓器への被曝は完全には避けられない。こうした問題を改善するため、陽子線、重粒子線といった高エネルギーの荷電粒子を用いた治療法が提案された[16]。

アメリカのローレンスバークレー国立研究所(LBNL; Lawrence Berkeley National Laboratory)のシンクロサイクロトロンから出る 340 MeV の陽子線を用いて、1952 年に動物実験が行われた後、1954 年から臨床研究が始まり陽子線治療が開始された[17]。1957 年から He イオンで治療が始まり[18]、1975 年から 1992 年まで、BEVATRON を用いて C, Ne, Si, Ar イオンで 433 例の治療が行われた[19]。日本の放射線医学総合研究所(放医研, NIRS; National Institute of Radiological Sciences)では、1969 年から中性子線治療[20]を、1979 年から陽子線治療を行っていたが、LBNL の先駆的な研究を受けて 1992 年に医療専用重粒子線加速(HIMAC; Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba)が建設され[21]、1994 年から C イオンを用いた治療を開始した。その後、1997 年からドイツの重イオン研究所(GSI; Gesellschaft für Schwerionenforschung)[22]で、2002 年から兵庫県がんセンター[23]でも炭素線治療が開始されている。

高エネルギーの荷電粒子は体内に照射されると Coulomb 散乱によって徐々にエネルギーを失いながら進んでいき、飛程付近で急激にエネルギーを失う。このため深部線量分布において飛程付近に Bragg ピークと呼ばれる高い線量を与える部分を持つ[24,25]。この部分を腫瘍の位置に合わせることで、腫瘍に線量を集中させることができる。また質量の大きい放射線ほど散乱角度が小さくなるため、コリメータの使用により腫瘍に限定して照射することが可能である。さらにヘリウム以上の原子番号を持つ重粒子線は、中性子線のよ

うに抵抗性の細胞に対しても高い生物学的効果がある。このような生物学的効果を、生物学的効果比 (RBE; Relative Biological Effectiveness) と酸素増感比 (OER; Oxygen Enhancement Ratio) として数値的に示したのが図 1.1.2 である[3]。RBE とは、その放射線が基準放射線(X線か⁶⁰Co-線)に比べて何倍の生物学的効果があるかを示した値であり、OER とは、酸素が豊富にある場合では低酸素状態に比べて効果が何倍に増加するかを示す指標である。RBE は高く OER が低い方が腫瘍を殺傷するには都合が良いとされる。

線、X線や陽子線ではRBEは、ほぼ1であるのに対し、炭素線ではBraggピークに近づくとつれ大きくなり、ピーク付近では約3となるので、高い生物学的効果を腫瘍に局限して与えることができる。また光子線や陽子線では、主に水分子や酸素分子を励起した後でできたラジカルがDNA分子を破壊する間接作用(indirect effect)の割合が高いためOERが約3と高い。一方、重粒子線ではDNA分子を直接的に破壊する直接作用(direct effect)の割合が高いためOERが低く、腫瘍内の低酸素細胞でもあまり効果が落ちないという利点がある。他にも重粒子線では、細胞周期や患者個人差による細胞の放射線感受性のばらつきが比較的少ないといった治療に有利な特徴もある。しかし、原子番号が高いほどRBEが高くOERが低いので、より治療に向いているかというところ単純ではなく、あまり高すぎると皮膚の炎症や遺伝的影響などの副作用が起こる危険性が増加することが懸念される。また、物理的にも原子番号が高いほど核反応断面積が増えて入射粒子の核破砕(fragmentation)が起こり易くなるため、核破砕粒子による横方向の広がりや飛程を超えて線量を与えることが多くなるという欠点もある[26,27]。それらのバランスを考えて、現在の重粒子線治療は数百 MeV の炭素線を使って照射が行われている。しかし、科学的に炭素線が最も理想的な粒子種であると証明されたわけではなく、今後、重粒子線の研究が進めば、炭素線以外の粒子種を用いてより良い治療効果が得られる可能性もある。例えば、酸素線は線量分布がより優秀でなおかつ飛程をポジトロン消滅線によって体外から監視するのに最適な核種であるという報告もある[28]。また、腫瘍の条件によって最適な粒子種を使い分けるといった方法も考えられる。従って、重粒子線治療では、重粒子線の体内の物理的な反応予測に加え、その生物学的効果を精度良く推定することも重要な課題である。

放射線の生物学的効果を解明する学問は放射線生物学と呼ばれている。放射線生物学は1896年にX線が治療に使われ始めた後に始まった分野であり、放射線治療における様々な臨床試行のデータを説明できるようになってきたのは1940年以降になってからである。今日でも、放射線を照射することでがんが治るメカニズムを完全に説明できる理論はない。すなわち、放射線の初期の物理学的作用と、その結果生じる生物学的作用の間には非常に複雑な化学的作用が関与しており、そのほとんどがブラックボックスのままである。さらに重粒子線については初期の物理学的作用も完全に解明されていない状態にある。本研究では、重粒子線の生物学的効果にいたる詳細なメカニズムには触れずに、初期の物理学的作用と生物実験結果を結びつける近似的なモデルを用いて、重粒子線の微小領域の線量測定(microdosimetry)から生物効果を推定する研究を行った。

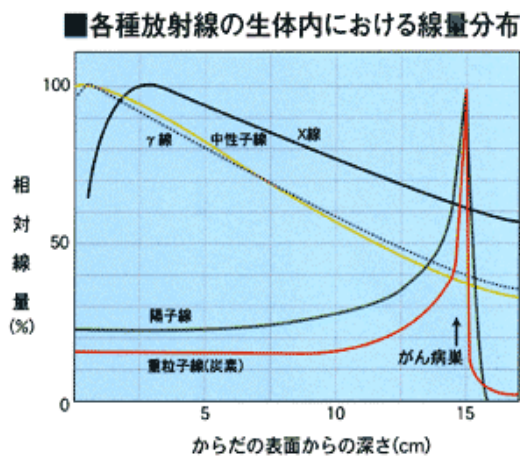


図 1.1.1 各種放射線の深部線量分布比較

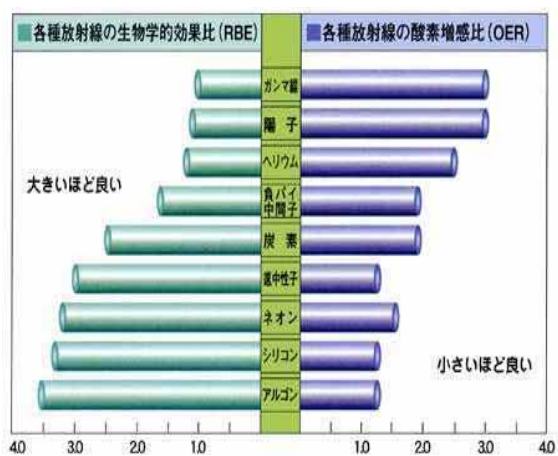


図 1.1.2. 各種放射線の RBE 値と OER 値

1.2 荷電粒子の物質中の物理

初めに重粒子線の線質を表す際に良く用いられている物理量について説明する。荷電粒子が物質中を通過する際、物質中の原子核や電子と相互作用する。荷電粒子におけるエネルギー付与は、ほとんどが Coulomb 力によって生じる軌道電子の励起や電離という形で起こり、それ以外は制動放射となる。電子が非常に大きな Coulomb 力を受けると、電離した後にもさらに電離を起こすことができるような高エネルギーの電子線(線)が生じて、軌跡から離れたところにもエネルギー付与を及ぼす。

荷電粒子が長さ; dl を通るときに失う平均のエネルギーが; dE であるとき、阻止能 (stopping power); S は次のように定義される。

$$S = \frac{dE}{dl} \quad (1-2-1)$$

阻止能は、電離や励起によって失われる衝突阻止能と、制動放射によって失われる制動放射阻止能の和であるが、重粒子線の制動放射阻止能は非常に小さいので無視できる。阻止能に類似した物理量として、“単位長さあたりに荷電粒子によって局所的に吸収されたエネルギー量”を表す線エネルギー付与(LET; Linear Energy Transfer)がある。阻止能は荷電粒子のエネルギー変化に注目した量であるが、LET は標的部位が吸収したエネルギーに注目した量である。例えば、放射線の物理や遮蔽を議論する場合には荷電粒子に注目するので阻止能が使われることが多く、放射線の生物学的効果や防護を議論する場合には標的のエネルギー吸収に注目するので LET が使われることが多い。

一般的に LET を物理的に定義するには標的部位を考えるとサイズや形の依存性があり不便なので、LET 値に含む 2 次電子の最大エネルギーをしきい値として明記することになっている。すなわち、LET は L と書き次のように定義される[29]。

$$L_{\Delta} = \frac{dE_{\Delta}}{dl} \quad (1-2-2)$$

ここで、 dE は長さ dl を通過するとき電氣的衝突で荷電粒子が失ったエネルギーから、より大きい運動エネルギーで放出された全電子の運動エネルギーの和を引いた値である。

値はカットオフエネルギー(cut-off energy)と呼ばれ、2次電子のうち高いエネルギーを持ってさらに電離を起こすことができる電子(線)を別の放射線として扱うことを意味する。また線によって標的部位から逃げていくエネルギー分を差し引くような効果があるとも考えることもできる。一般的に値として100 eVが使われることが多いが、この値を用いる明確な理由はない。また100 eVの電子は連続減速近似(CSDA; Continuous Slowing Down Approximation)で約5 nmの電子飛程に相当する。しかし、荷電粒子に対してLを実際に測定するのは難しく、主にMonte-Carloシミュレーションなどで計算しなければ導出できない。一方でこうしたLETを考えずに、実際に微小な標的部位のエネルギー吸収量を測定することに重点を置いた分野にmicrodosimetryやnanodosimetryがある。

現在の放射線生物学では値を無限大にした非制限LET; L が、計算が容易であるために一般的なLETとして使われている。もし注目する領域が線の最大飛程より十分大きく、逃げていくエネルギーを無視できるのであれば、値をエネルギー無限大として考えてもよい。このとき、荷電粒子が失うエネルギーは標的に付与されるエネルギーとほぼ等しくなり、粒子の衝突阻止能と非制限LETは近似的に等しい。衝突阻止能; S_{col} は、連続減速近似の基で以下のBethe-Blochの式によく一致することが知られる[30]。

$$L_{\infty} = S_{col} = \frac{4\pi e^2 mc^2 z^2 NZ}{\beta^2} \left\{ \frac{1}{2} \ln \left(\frac{2mc^2 \beta^2 W_m}{1 - \beta^2} \right) - \beta^2 - \ln I - \frac{C}{Z} - \frac{\delta}{2} \right\} \quad (1-2-3)$$

ここで、

$$r_e = \frac{e^2}{mc^2} : \text{古典的電子半径}$$

z 、 v : 入射粒子の電荷数、速度($v=c\beta$; c は光速)

Z 、 N 、 I : 標的物質の原子番号、単位体積あたりの原子数、平均励起ポテンシャル

mc^2 : 電子の静止エネルギー(511 keV)

$$W_m \cong \frac{2mc^2 \beta^2}{1 - \beta^2} : \text{自由電子との1回衝突によるエネルギー付与の最大値}$$

C/Z : 内殻補正、 $\delta/2$: 密度効果補正

である。以下、本文内のLETはこのLを表すものとする。

Bethe-Blochの式から、約0.1~1000 MeVの領域では速度が低いほど、また粒子の電荷が大きいくほどLETは大きくなる事がわかる。物質に高エネルギーの荷電粒子を入射した場合、物質中の多数の電子と何度も散乱や衝突を繰り返しながらほぼ連続的にエネルギーを失っていく。よって、エネルギーを失うと速度が減少してLETは増加していくので、物質の深さと共にLETが増加していき、粒子が止まる手前で非常に大きなエネルギーを

物質に与える。このときの深部線量分布の形は一般に Bragg ピークと呼ばれている。

放射線治療では、線量として水の吸収線量が用いられる。吸収線量; D は、ある物質に電離性放射線が与えた平均エネルギー付与; dE を物質の質量; dm で除した値;

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1-2-4)$$

と定義される。この吸収線量; D は、LET; $L(E)$ とフルエンススペクトル; $\Phi(E)$ を用いて

$$D = \int_0^{E_{\max}} \Phi(E) \left(\frac{L_{\infty}(E)}{\rho} \right) dE \quad (1-2-5)$$

と計算することもできる。ここで、 ρ は物質の質量密度、 E_{\max} は粒子の最大エネルギーである。

相互作用の大部分は物質中の電子との Coulomb 散乱であるが、稀に原子核とも散乱や核反応を起こす。高エネルギー重粒子線で特有な現象として、一次粒子が壊れて原子番号の低い粒子になるような核破砕反応がある。重粒子線ビームの深部線量分布を計算するためには、核破砕反応によってできた粒子のフルエンススペクトルも考慮する必要がある。しかし、重粒子線の正確な核反応断面積のデータは揃っておらず、正確な計算ができるビーム条件は限られている[31]。

もし原子核と反応を起こさなければ、荷電粒子は物質中でほぼ直進し、一定の飛程で止まると考えられる。だが微視的には、衝突の際に失うエネルギー、衝突回数、散乱角度は確率的に分散する。物質を距離; s 通過したときのエネルギー損失の分布をエネルギーストラグリングと呼び、Gauss 分布に近似できるとすればその分散; Ω^2 は、以下のように計算できる[32]。

$$\Omega^2 = \frac{2\pi e^2 mc^2 z^2 NZ}{\beta^2} s W_m \left(1 - \frac{\beta^2}{2} + \delta_2 \right) \quad (1-2-6)$$

ここで δ_2 は補正項である。この式から近似的に、エネルギーストラグリングの標準偏差;

σ は、 s の平方根に比例する。近似的にエネルギー付与は s に比例するので、 s が小さいほどエネルギーストラグリングの相対標準偏差; R_{ES} は大きくなる。

$$R_{ES} = \frac{\Omega}{E} \propto \frac{\sqrt{s}}{s} = \frac{1}{\sqrt{s}} \quad (1-2-7)$$

すなわち、物質が薄くなるほど、そこでのエネルギーストラグリングによる LET の分散が大きくなることを示す。しかし、本来の LET の定義ではエネルギー吸収を連続的な過程とみなしているため、確率的変動を考慮に入れていない。そのため、特に微小な標的部位を考える際には適用に限界がある。

生物効果を表すには微小な標的部位が吸収したエネルギー量に着目する必要があるという考えから、微小な標的部位の吸収エネルギー量を測定する microdosimetry が発展した。標的が微小になると、荷電粒子軌跡の周りの局所的な線量トラック構造の影響が重要となる。しかし、荷電粒子のトラック構造は理論も実験も確立されているわけではなく、

数多くのモデルが提示されている。その中で例えば Kiefer の理論的モデル[33]と Chatterjee の経験的モデル[34]を用いると、多数のトラックの通過における平均的な半径方向の局所線量(local dose)分布が計算できる。例として、図 1.2.1 に 20 MeV/u と 290 MeV/u の炭素線におけるトラック構造の計算結果を示す。これらのトラック構造モデルでは、直接相互作用によって高密度に電離または励起されるコア領域と、電離した電子や線によってエネルギーが付与されるペナンブラ領域に分けられるとしている。例えば、290 MeV/u では半径約 7 nm までコア領域、約 1 mm までがペナンブラ領域であることがわかる。一般にエネルギーが高いほど LET は小さくなり、コア半径とペナンブラ半径は大きくなるので、局所線量は減少する傾向になる。

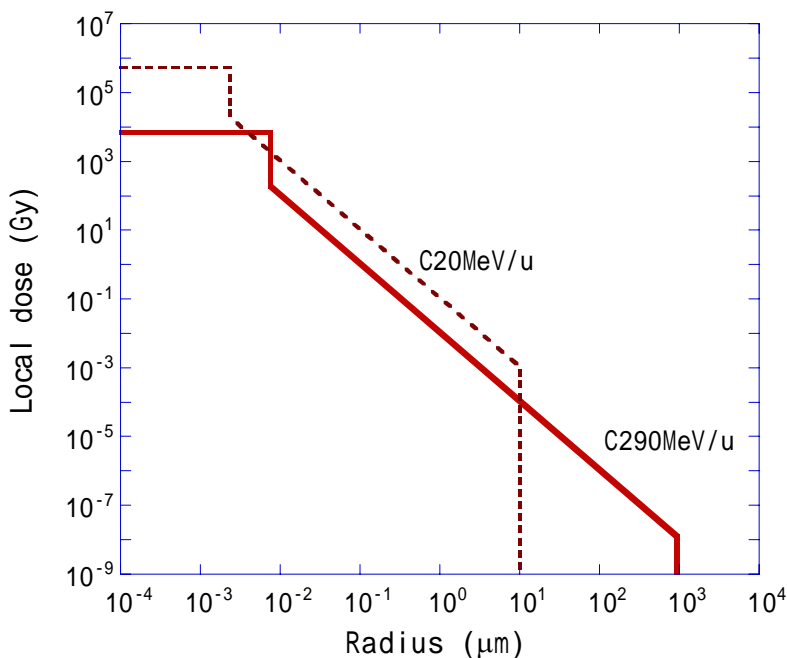


図 1.2.1 運動エネルギーが 20 MeV/u と 290 MeV/u の炭素線におけるトラック構造モデル計算の結果

1.3 放射線の生物学的効果

放射線の照射による生物学的効果は、他の同等な効果をもたらす現象に比べ非常に微量なエネルギーで引き起こされる特殊な現象である。その生物作用は同じ組織や細胞でも、吸収線量、放射線の種類、線量率さらに細胞周期や環境条件によっても変化する[35]。放射線治療に関連した生物学的効果には、皮膚や臓器の炎症、壊死、萎縮や遺伝的影響、発がん等が考えられるが、それらの効果は生物の基本的要素である細胞レベルから始まると考えられる。そこで基本的な生物学的効果を調べるために、放射線を受けた細胞が分裂を

する能力(増殖能)が無くなるかどうかを観察する方法が一般的となった。

1955年にPuckとMarcusは、培養細胞のコロニー(一般に細胞が50個程度集まった細胞群)の形成能によって細胞の放射線感受性を測定する方法を開発した[36]。初めに細胞一つ一つをシャーレに置き、放射線を照射後に培養して結果的にコロニーがいくつ形成されたかをカウントすることで、細胞の生存率を測定できる。初めに植えた親細胞数を n_0 、放射線を照射しない時のコロニー形成率を k 、放射線照射後のコロニー形成数を n とすると、細胞の生存率 S は、

$$S = \frac{n}{kn_0} \quad (1-3-1)$$

となる。細胞の生存率を吸収線量の関数としてプロットすれば線量-生存率曲線が得られる。このように、細胞の生死をコロニー形成能があるかないかで判定する方法をコロニーアッセイ法と呼ぶ。

1959年にElkindとSuttonは、X線で1回照射の生存率よりも、同じ線量で2回分割照射した場合の生存率は上昇することから、1回目と2回目の照射の間に損傷の回復が起こることを示した[37]。これによって放射線が当たった細胞内では、それだけでは確実な損傷にはならない亜損傷(SLD; sub-lethal damage)がいくつか集まって初めて確定した損傷となり細胞効果が生じるのであり、確定的な損傷とならなかったSLDは時間と共に回復すると考えられた。

1970年にMunroは、ポロニウム線源から出る α 線を培養細胞の細胞質にだけ照射した場合と、細胞核にも照射した場合とで効果を比較した[38]。その結果、細胞質にだけ照射した場合は250 Gy以上照射しても細胞死は起きなかったが、細胞核に照射すると細胞死が起きることが分かった。これにより細胞死につながる標的は細胞核内にあることが示された。その後、実験技術の発達により染色体異常やDNAの1本鎖切断(SSB; single strand break)、2本鎖切断(DSB; double strand break)が直接観察できるようになり、DNA損傷が細胞死の主な原因であると考えられるようになった。

1980年以降に放射線照射の染色体異常の研究からLQモデル(Linear Quadratic Model)が提出された[39]。LQモデルは、細胞の生存率 S を細胞の吸収線量 D の関数として次のような式で近似できるとしている。

$$S(D) = \exp \left[-(\alpha D + \beta D^2) \right] \quad (1-3-2)$$

ここで、 α は1ヒット死に関する放射線致死効果の大きさ、 β は亜致死損傷からの修復の重なりによる2ヒット死に関わる大きさを表すとされている。分割照射や低線量率の生物効果はこのLQモデルによって説明できるようになった。しかし、細胞の種類によって、

α の値は異なる。また、同じ細胞でも低LET放射線といわれる α 線、X線、陽子線と高LETの重粒子線の場合でもこの α 、 β の値は大きく異なり、一般に粒子の種類とLETに依存すると考えられている。今のところ、ある細胞にある放射線を与えた時の α 、 β 値を予測できる確実な理論は存在せず、それらの値は実際に細胞照射実験をして導出するのが

一般的である。

Microdosimetry に基づく生物効果モデルでは、微小領域へのエネルギー付与情報から LQ モデルを説明することができる。しかし、 α 値を具体的に推定するためには、前もってその細胞におけるいくつかの生物学的パラメータが必要である。本研究では、初めにそれらの生物学的パラメータを決定した後で、様々なビーム条件で microdosimetry によるモデル推定を行い、細胞照射実験をどの範囲まで予測できるのかを検証する。

1.4 日本とドイツの炭素線治療

現在、放医研と GSI では数百 MeV に加速された炭素線を用いて放射線治療を行っている。治療用の炭素イオンビームはシンクロトロンから出された後、治療室まで輸送され、治療用照射装置によって効率的に炭素線を腫瘍に照射する。治療に使われるビームは可能な限り腫瘍に効果を集中させてがん細胞を死滅させ、かつ正常細胞への影響を最小限にするような線量分布を作って照射する必要がある。

放医研の場合、腫瘍の大きさに広げる為にビームの横方向に対しては電磁石の電場で円形に走査して散乱体で鈍らせるワブラー法で広げ、ビーム軸方向には Bragg ピークをガンの厚さ分だけ広げた拡大 Bragg ピーク(SOBP; Spread-out Bragg Peak; 3.2.1 節参照)を作り、その SOBP 中で腫瘍細胞の生物学的線量が一樣になるように整形している[40]。そのため、物理的に計算可能な線量情報から生物効果を計算できるようにしておく必要があった。そこでヒトの細胞の中で平均的な感受性を持つヒト唾液腺(HSG; Human Salivary Grand)の腫瘍細胞を試験管内に入れ、単色の重粒子線を照射してコロニーアッセイ法で線量-生存率曲線のデータを得た。そのデータを LQ モデルに当てはめることによって、モデル係数の α 値と β 値が LET の関数としてテーブル化された[41]。図 1.4.1 にテーブル化されているヘリウム、炭素、ネオン線に対する α 値と β 値をそれぞれ LET の関数として表す。ここで低 LET 領域については X 線の生存率曲線を参考に決められた。このうちの炭素線の α 値、 β 値を、テーブルを使って炭素線治療用 SOBP ビームは設計された。図からわかるように同じ LET でもヘリウム、炭素、ネオンでは生物効果が異なっている。この生物効果計算の問題点として、フラグメント反応によって生じる炭素以外の粒子での生物効果が SOBP ビームの設計には考慮されていないこと、生物学的線量の分布計算には全ての腫瘍細胞と正常細胞に対して同じ HSG 細胞によるパラメータが使われていることが挙げられる。また、 α 値、 β 値のテーブルは経験的に決められた曲線であるので、別の細胞種で α 値、 β 値を求めるとは、新たにその細胞に関して再び多くの LET で α 値、 β 値を得る必要がある。

一方、ドイツの重粒子研究センター(GSI)では、炭素線のエネルギーを加速器でコントロールしながら電磁石で走査して腫瘍を塗りつぶしていくスポットスキニング法で照射している[42]。生物効果の計算には、Scholz と Kraft によって提唱された Local effect

model (LEM)が使われている[43]。LEM は、細胞核を無限小体積に分割してもそれぞれの体積は X 線の線量-生存率曲線を示すと考えた上で、生存率の対数値の体積平均から細胞核全体の生存率 S を計算するモデルであり、チャイニーズハムスターの卵巣(CHO)細胞等で LEM が有効であることが確かめられている。治療する腫瘍の部位によって LEM のパラメータを変えて生物学的線量を計算している。図 1.4.2 に例として脳腫瘍における LEM パラメータ[44]を用いたときの α 値と β 値の LET 依存性を示す。LEM の問題点として、検証が難しいトラック構造モデルに大きく依存していること、HSG 細胞を含むいくつかの細胞で LEM と細胞実験がよく合わないこと、が挙げられる。

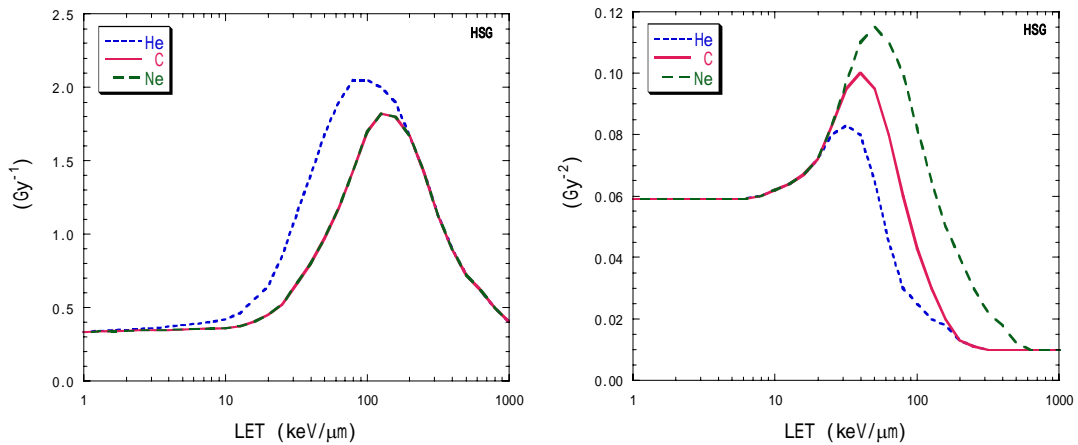


図 1.4.1 HSG 細胞実験を参考に決められた α 値と β 値の LET 依存性

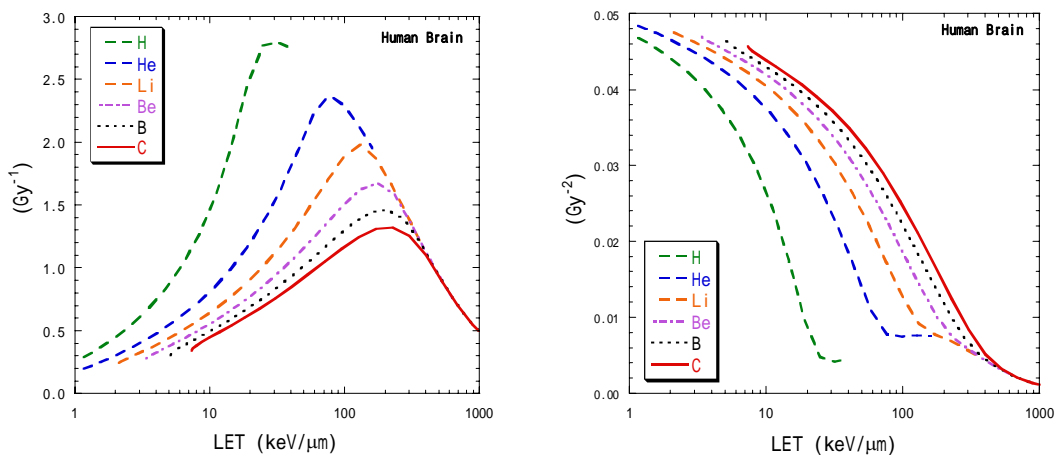


図 1.4.2 LEM による脳腫瘍細胞の α 値と β 値の LET 依存性

1.5 物理線量と臨床線量

放射線治療では、腫瘍に放射線を当てて全ての腫瘍細胞の増殖能をなくすことを目的に照射を行う。従って、腫瘍内の細胞生存率を予測することが治療計画では重要となる。一般的な光子線、陽子線を用いた低 LET 放射線治療では、治療計画で腫瘍に照射する放射線量は物理的な吸収線量で指示している。これは低 LET の放射線では細胞の線量-生存率曲線がエネルギーにあまり依存せず、吸収線量だけで細胞生存率が一意的に決まるからである。一方で LET が 10 keV/μm 以上になる重粒子線の場合は、そのエネルギーによって線量-生存率曲線(、値)が大きく変化してしまう。従って、重粒子線治療の場合、吸収線量(物理線量)だけでは不十分で、生物線量(biological dose)や臨床線量(clinical dose)と呼ばれる生物学的効果を考慮した線量を計算する必要がある[45]。これらは、重粒子線による細胞照射または臨床治療の結果が、X線照射による結果と等価になるような X線等価線量を示す。X線治療は約 100 年間の経験から照射量と臨床効果や副作用の関係が大体把握されている。X線治療に詳しい放射線治療医の知識を活用するために、炭素線の線量を X線等価線量に変換することが要求された。

生物線量; D_{Bio} は、吸収線量; D_{Phys} に、細胞照射実験における RBE_b 値をかけた値と定義される。

$$D_{Bio} = RBE_b \cdot D_{Phys} \quad (1-4-1)$$

また、臨床線量; D_{Clin} は、吸収線量; D_{Phys} に、臨床的 RBE 値; RBE_c をかけた値と定義される。

$$D_{Clin} = RBE_c \cdot D_{Phys} \quad (1-4-2)$$

臨床線量の単位は、GyE(Gy equivalent)が使われている。それぞれの RBE 値は、以下のように定義される。

$$RBE = \frac{D_{st}}{D_{rad}} \Big|_{\text{same-effect}} \quad (1-4-3)$$

ここで、 D_{st} は基準放射線によって目的とする効果(endpoint)を起こすのに要する吸収線量で、 D_{rad} は対象とする放射線によって同じ endpoint を起こすのに要する吸収線量である。基準放射線は 200 kVp の X線とされるが、他のエネルギーの X線や ^{60}Co 線で代用される場合もある。RBE は、同じ放射線場でも細胞種、生体組織の種類、endpoint、実験環境等によって変化するので、RBE を決めた条件を明確にする必要がある。図 1.4.1 に 200 kVp の X線と重粒子線における細胞の線量-生存率曲線の例を示す。放射線の LET が高いほど、曲線は下に下がり同じ吸収線量でも生存率は減少する傾向がある。この図において、例えば endpoint として生存率 10%としたとき、式(1-4-3)において D_{rad} は 1.7 Gy、 D_{st} は 4.1 Gy となるので、この重粒子線の $RBE_{10\%}$ 値は 2.4 となるが、endpoint を生存率 0.01

としたときは、 D_{rad} は 3.2 Gy、 D_{st} は 6.4 Gy となるので、この重粒子線の $RBE_{1\%}$ 値は 2.0 となる。

図 1.5.2 に放医研における典型的な治療用炭素線ビーム(C 290 MeV/u, SOBP 幅 6 cm) の物理線量、生物線量、臨床線量と LET の深度依存性を示す。放医研では、HSG 細胞の生存率が 10% になることを endpoint として生物線量分布を計算した。一般的な放射線治療では正常組織へのダメージを低くする為、必要線量を一気に照射せずに照射回数を 30 回程度に分割してだんだんと腫瘍を減らしていく。そのとき、1 回照射では腫瘍細胞数を全体の 10% 位に減らせればよく、炭素線治療もこれを参考にして生存率 10% で RBE を決めて生物線量を導出した。

一方、臨床線量は臨床結果の評価の難しさから容易に計算することはできない。そこで、臨床線量分布は生物線量分布と相対的に同じ分布を持つと仮定し、放医研で行われていた中性子線治療で得られた臨床的 RBE 値($RBE_c=3.0$)に規格化された。中性子線と同等の効果を与える炭素線の条件は、線量平均 LET と $RBE_{10\%}$ 値の関係から線量平均 LET が 80 keV/ μ m(SOBP ビームの場合は SOBP 終端部から 8 mm 手前)となる場合であるとして、その深度で臨床線量分布が $RBE_c=3.0$ に規格化されている[41]。

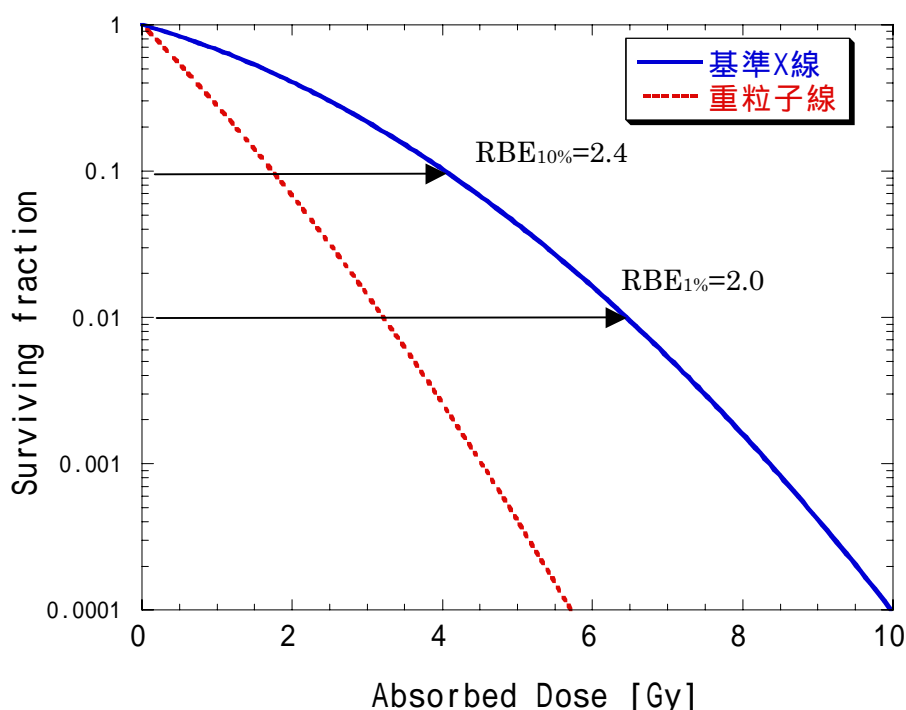


図 1.5.1 基準 X 線と重粒子線で照射した培養細胞の生存率曲線

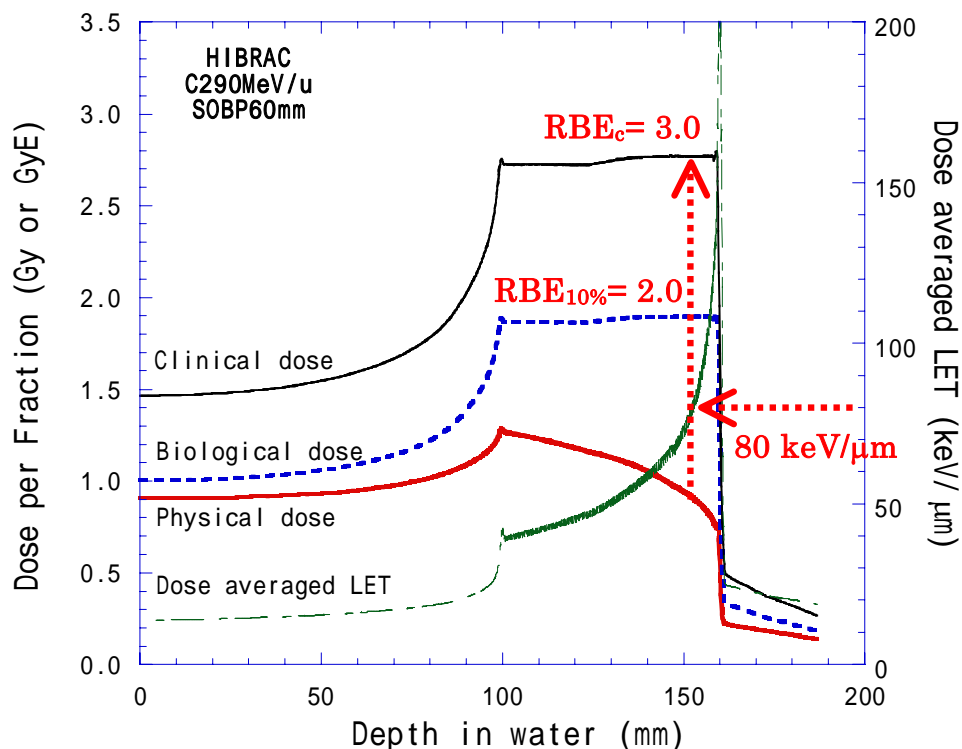


図 1.5.2 放医研における C290MeV/u,SOBP6cm ビームの深部線量分布の計算結果と LET の深度依存性

1.6 本研究の目的

前節のように、放医研の炭素線治療における臨床線量は、LET から計算された生物線量分布を、ある深度で中性子線の臨床的 RBE 値に規格化して導出している。そのため、任意の場所の臨床線量を測定したい場合は、図 1.6.1 のように、まずビーム軸に対して電離箱等で物理的深部線量分布を測定した後で、図 1.5.2 のような計算結果を物理線量分布にフィッティングさせて臨床線量の計算結果を参照する方法が取られる[46]。しかしながらこの方法では、ビームの来る方向が分からない、またはビームが様々な方向から来る場合は、臨床線量を測定することができないという問題がある。GSI のモデルについても、トラック構造を直接測定することは困難であるので、計算でしか臨床線量を導出できない。さらに、炭素線治療計画上では常にビームは直進しているものと仮定して臨床線量を計算しているが(broad beam algorithm)、実際にはビームの発散、照射装置や患者体内等での散乱があるため治療計画との誤差が生じることが知られている[47]。これによる臨床線量計算とのズレは、照射野の端の方で最も大きくなると考えられるが、照射野の中でも

ボース厚の変化が大きいところでは線量が多くなるホットスポットや線量が少なくなるコールドスポットが生じると言われている[48]。こうした影響の程度を推定するためにも、照射野全体の臨床線量を3次的に測定することは重要なテーマである。また、放医研の生物線量分布の計算には粒子種依存性が考慮されていないことも問題である。

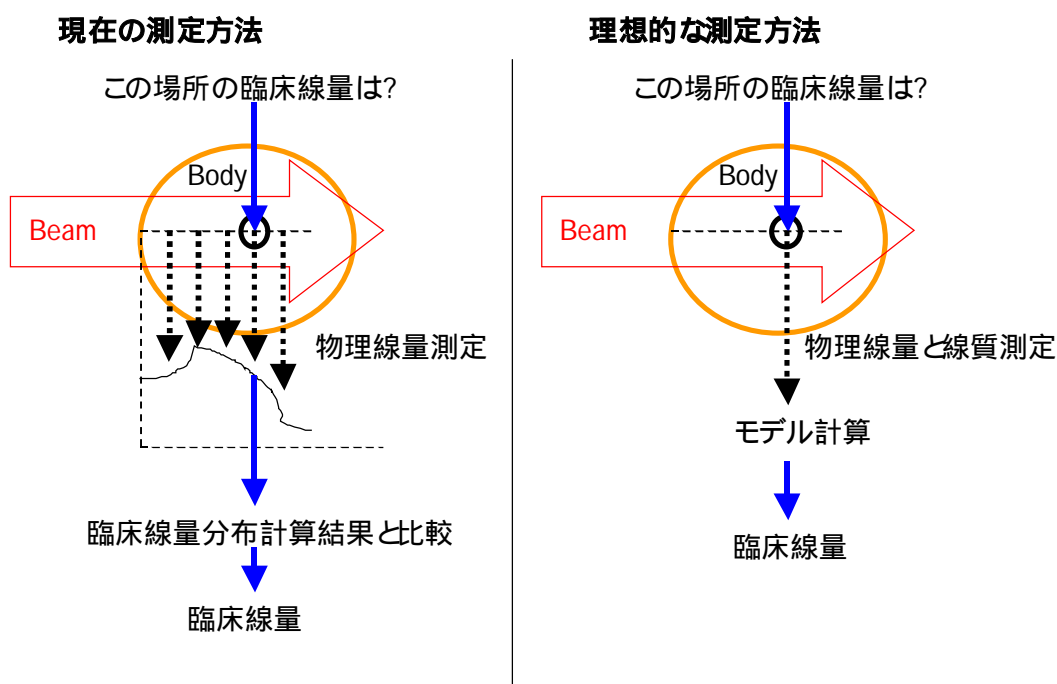


図 1.6.1 ある位置の臨床線量を測定する場合の手順の概念図

以上の問題を解決する為に本研究では、1)その位置のみの測定から RBE 値が導出できること、2)炭素線以外の核破砕粒子の生物学的効果も考慮できること、3)方向依存性のない小さなカウンターで測定ができること、を目的に研究を行った。上の3つの要求を満たす為、本研究では microdosimetry による生物物理モデルで臨床線量を推定することを試みた。Microdosimetry は、 μm オーダーの微小な標的に付与されるエネルギーを測定する分野である。今回の測定には球形の比例計数管の中に組織に近い組成のガスを低圧で封入した組織等価比例計数管(TEPC; Tissue Equivalent Proportional Counter)を用いた。様々な重粒子線ビームのエネルギー付与を測定し、その測定情報から細胞致死効果をモデルで推定し、実際の細胞照射実験の結果を再現できるかどうかを確かめた。このように、高エネルギー重粒子線ビームを用いて多様な条件で microdosimetry と細胞照射実験を同時に行い比較した研究は今まで行われていない。

また、放医研と GSI による臨床線量はそれぞれ独自に定義されたものであり、全く同じビーム線質であってもその臨床線量はそれぞれ異なった値に計算される[49]。そのため、炭素線治療の品質のバラツキや臨床効果を評価する上で問題が生じるので、統一的な臨床線量の定義が望まれている。この研究の大きな目標として、物理的測定(microdosimetry)を基にした新たな臨床線量の定義を行い、重粒子線治療に向けて基本的な線質パラメータを提示することを考えている。そのため、microdosimetry による臨床線量評価方法と放医研の方法を比較すると同時に、GSI の生物効果モデルである LEM との比較を行うことも試みた。

1.7 本論文の構成

本論文は、以下の 7 章からなる。

第 1 章では、放射線治療の概要と、荷電粒子の物理、生物学的効果と細胞生存率、炭素線治療における放医研と GSI の違い、この研究の目的について説明した。

第 2 章では、microdosimetry の目的と microdosimetry で用いられる物理量を説明する。その後、それらの物理量を用いて生物効果を説明する理論と、それを発展させた Hawkins の Microdosimetric Kinetic Model(MKM)について解説する。さらに MKM を用いて SOBP ビームでも生物学的効果を推定できるようにするため、overkill 補正方法を改良したモデルについて説明する。

第 3 章では、本研究で用いた放医研の重粒子線用複合加速器 HIMAC、ビーム形成に用いられた照射装置、測定に用いた比例計数管と測定回路、microdosimetry の測定方法と解析方法について説明する。

第 4 章では、重粒子線における microdosimetry の測定結果を示し、深度の依存性やサイズ依存性、粒子種の依存性、単色ビームと SOBP ビームの測定結果の違いを説明する。

第 5 章では、MKM の生物学的パラメータの決定と、microdosimetry と MKM に基づいた細胞致死推定の結果と細胞照射実験の結果を示し、それらの比較を行って MKM の妥当性を議論した。その後、microdosimetry から治療用ビームの生物線量分布を導出し、放医研の計算結果と比較した。

第 6 章では、トラック構造モデルから microdosimetry のエネルギー付与計算を行い、MKM で細胞致死を解析的に推定した。この方法は、GSI で採用されている重粒子線用生物物理モデルの LEM と、トラック構造モデルに基づいて計算するという意味で近いアプローチの計算方法である。そのため、LEM と MKM との比較が比較的容易であり、重粒子線治療においてより一般的な RBE 計算方法を探るきっかけになると期待している。この論文では、両者のモデルの共通点と相違点を挙げ、それらをトラック構造の補正という観点から両者を統一したモデルの可能性について考察した。

第 7 章では、本研究のまとめと今後の課題について述べる。

参考文献

- [1] World Health Organization, World Cancer Report (2003)
- [2] 国立がんセンターがん対策情報センターHP; <http://ganjoho.ncc.go.jp/>
- [3] 放射線医学総合研究所重粒子医科学センターHP;
http://www.nirs.go.jp/research/division/charged_particle/himac/himac_02.shtml
- [4] 佐方周防, 密封小線源治療の線量測定法,放射線医学物理, Suppl. **50**,6-43 (1997)
- [5] Quastler H. et al, Techniques for application of the betatron to medical therapy with report of one case, *Am. J. Roentgenol.* **61** 591-625 (1949)
- [6] Newbery G.R. and Bewley D.K., The performance of the medical research council 8 MeV linear accelerator, *Brit. J. Radiol.* **28**, 241-251 (1955)
- [7] Thoday J.M. and Read J., Effect of oxygen on the frequency of chromosome aberrations produced by X-rays, *Nature* **160**, 608 (1947)
- [8] Thoday J.M. and Read J., Effect of oxygen on the frequency of chromosome aberrations produced by alpha-rays, *Nature* **163**, 133-134 (1949)
- [9] Thomlinson R.H. and Gray L.H., The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy, *Brit. J. Cancer* **9**, 539 (1955)
- [10] Stone R.S., Lawrence J.H. and Aebersold P.C., Preliminary report on the use of fast neutrons in the treatment of malignant disease, *Radiol.* **35**, 322-327 (1940)
- [11] Wanbersie A., A fast neutron therapy at end of 1988- A survey of the clinical data, *Strahlenther. Onkol.* **166**, 52-60 (1990)
- [12] 恒元博, 速中性子線治療の臨床評価. 第 40 回日本放射線学会総会宿題報告. 日本医学放射線学会雑誌 2 巻 Supl 2 pp.133-144 (1982)
- [13] Mizoe J.E., Aoki Y., Morita S. and Tsunemoto H., Fast neutron therapy for malignant gliomas-results from NIRS study, *Strahlenther. Onkol.* **169**, 222-227 (1993)
- [14] Takahashi S., Conformation radiotherapy, Rotation techniques as applied to radiography, *Acta Radiol. suppl.* **242**, 1-142 (1965)
- [15] Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group, Intensity-modulated radiotherapy: current status and issue of interest, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **51**, 880-914 (2001)
- [16] Wilson R.R., Radiological use of fast protons, *Radiol.* **47**, 487-491 (1946)
- [17] Tobias C.A., Lawrence J.H., Born J.L., McCombs R.K., Roberts J.E., Anger H.O., Low-Beer B.V.A. and Huggins C.B., Pituitary irradiation with high-energy proton beams a preliminary report, *Cancer Res.* **18** 121-134 (1958)

- [18] Tobias C.A., Anger H.O. and Lawrence J.H., Radiological use of high energy deuterons and alpha particles, *Am. J. Roentgenol.* **67**, 1-27 (1952)
- [19] Lawrence J.H., Tobias C.A., Bom J.L., Sangalli F., Carlson R.A. and Linfoot J.H., Heavy particle therapy in acromegaly, *Acta Radiol.* **58**, 337-347 (1962)
- [20] 稲田、平岡、金井、他, 表在治療用バンデ・グラフ中性子線, *日医放誌* **38**, 211-220 (1978)
- [21] Hirao Y., Ogawa H., Yamada S., Sato Y., Yamada T., Sato K., Itano A., Kanazawa M., Noda K. and Matsumoto S., Heavy ion synchrotron for medical use -HIMAC project at NIRS-JAPAN. *Nucl. Phys. A* **538**, 541c-550c (1992).
- [22] Kraft G., Heavy ion therapy at GSI. In NIRS International Seminar on the Application of Heavy Ion Accelerator to Radiation Therapy of Cancer, pp. 212-218. NIRS-M-103, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, (1994)
- [23] Kagawa K., Mayahara H., Oda Y., Kawaguchi A., Murakami M., Hishikawa Y. and Abe M., Carbon Ion Radiotherapy for Mucosal Malignant Melanoma of the Head and Neck, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **63**, S356 (2005).
- [24] Bragg W.H. and Kleeman R., On the ionization curves of radium, *Phil. Mag.* **8**, 726-738 (1904)
- [25] Bragg W.H. and Kleeman R., On the alpha particles of radium and their loss of range in passing through various atoms and molecules, *Phil. Mag.* **10**, 318-340 (1905)
- [26] Matsufuji N., Fukumura A., Komori M., Kanai T. and Kohno T., Influence of fragment reaction of relativistic heavy charged particles on heavy-ion radiotherapy, *Phys. Med. Biol.* **48**, 1605-1623 (2003)
- [27] Matsufuji N., Komori M., Sasaki H., Akiu K., Ogawa M., Fukumura A., Urakabe E., Inaniwa T., Nishio T., Kohno T. and Kanai T., Spatial fragment distribution from a therapeutic pencil-like carbon beam in water, *Phys. Med. Biol.* **50** 3393-3403 (2005)
- [28] Inaniwa T., Kohno T., Tomitani T., Urakabe E., Sato S., Kanazawa M. and Kanai T., Experimental determination of particle range and dose distribution in thick targets through fragmentation reactions of stable heavy ions, *Phys. Med. Biol.* **51** 4129-4146 (2006)
- [29] International Commission on Radiation Units and Measurements, Linear energy transfer, ICRU report 16, Washington (1970)
- [30] Ziegler J.F., The stopping of energetic light ions in elemental matter, *J. Appl. Phys/Rev. Appl. Phys.* **85**, 1249-1272 (1999)
- [31] Sihver L., Schardt D. and Kanai T., Depth-dose distribution of high-energy carbon, oxygen and neon beams in water, *Japanese J. Med. Phys.* **18**, 1-21 (1998)

- [32] Mustafa A.A.M. and Jackson D.F, Small-angle multiple scattering and spatial resolution in charged particle tomography, *Phys. Med. Biol.* **26**, 461-472 (1981)
- [33] Kiefer J. and Straaten H., A model of ion track structure based on classical collision dynamics, *Phys. Med. Biol.* **31**, 1201-1209 (1986)
- [34] Chatterjee A. and Schaefer H.J., Microdosimetric structure of heavy ion tracks in tissue, *Radiat. Environm. Biophys.* **13** 215-227 (1976)
- [35] Steel G.G., Basic clinical radiobiology, Arnold, London (2002)
- [36] Puck T.T. and Marcus P.I., Action of X-rays on mammalian cells, *J. Exp. Med.* **103**, 653-666 (1956)
- [37] Elkind M.M. and Sutton H., Radiation response of mammalian cells grown in culture. I. Repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells, *Radiat. Res.* **13**, 556-593 (1960)
- [38] Munro T.R., The relative radiosensitivity of the nucleus and cytoplasm of the Chinese hamster fibroblasts, *Radiat. Res.* **42**, 451-470, (1970)
- [39] 西台武弘著、"放射線治療物理学"、文光堂、東京 (1996)
- [40] Kanai T., Furusawa Y., Fukutsu K., Itsukaichi H., Eguchi-Kasai K. and Ohara H., Irradiation of Mixed Beam and Design of Spread-Out Bragg Peak for Heavy-ion Radiotherapy, *Radiat. Res.* **147**, 78-85 (1997).
- [41] Kanai T., Endo M., Minohara S., Miyahara N., Koyama-Ito H., Tomura H., Matsufuji N., Futami Y., Fukumura A., Hiraoka T., Furusawa Y., Ando K., Suzuki M., Soga F. and Kawachi K., Biophysical Characteristics of HIMAC Clinical Irradiation System for Heavy-ion Radiation Therapy, *Int. J. Radiat. Oncology Biol. Phys.* **44**, 201-210 (1999)
- [42] Krämer M., Jäkel O., Haberer H., Kraft G., Scharht D. and Webert U., Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization, *Phys. Med. Biol.* **45**, 3299-3317 (2000)
- [43] Scholz M., Kellerer A.M., Kraft-Weyrather W., Kraft G., Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy, *Radiat. Environ. Biophys.* **36**, 59-66 (1997)
- [44] Krämer M. and Scholz M., Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: calculation and optimization of biologically effective dose, *Phys. Med. Biol.* **45**, 3319-3330 (2000)
- [45] Kanai T. Matsufuji N., Miyamoto T., Mizoe J., Kamada T., Tsuji H., Kato H., Baba M. and Tsujii H., Examination of GyE system for HIMAC carbon therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **64**, 650-656 (2006)
- [46] Mizota M., Kanai T., Yusa K., Akagi T., Shimbo M., Tamashita H., Futami Y. and Endo M., Reconstruction of biologically equivalent dose distribution on CT-image

from measured physical dose distribution of therapeutic beam in water phantom, *Phys. Med. Biol.* **47**, 935-945 (2002)

- [47] Kohno R., Kanematsu N., Kanai T. and Yusa K., Experimental evaluation of analytical penumbra calculation model for wobbled beams, *Med. Phys.* **31**, 1153-1157 (2004)
- [48] Kohno R., Kanematsu N., Kanai T. and Yusa K., Evaluation of a pencil beam algorithm for therapeutic carbon ion beam in presence of bolus, *Med. Phys.* **31**, 2249-2253 (2004)
- [49] 松藤成弘、Michael Scholz、金井達明、“ GSI と放医研における炭素線生物線量の比較 ”、*Japanese J. of Med. Phys.* **23**, 71-73 (2003)