

重粒子線の生物学的効果と医学利用

大 原 弘

岡山大学教養部

1. 重粒子線の利用と巨大科学

千葉市の放射線医学総合研究所(放射医)では、いまがん治療装置として巨大な医用重粒子線用加速器(最大加速800MeV)が建設されている。埼玉の理化学研究所(理研)では原子核物理研究への利用を主とする重粒子加速器(最大加速400MeV)が1986年に完成し、放射線生物など非原子核研究もこの施設を利用して進められている。また、1998年には相生市の郊外に SPRING-8 という巨大な照射光施設が完成する予定で、そこでは物性研究の物理学や核物理、材質工学、診断および治療の医学や生物学、さらに産業技術の開発等々をふくむ巨大科学の研究とその技術応用の場が展開する。その中で、重粒子線を医学、特にかんの治療に應用する試みはすでに1970年代にカリフォルニア大学のパークレイ研究所の Tobias らのグループにより始められていた。その基本原理は、図1に示すように、粒子線が物体を通過するときに生じるイオン化分布(線量分布)による。図1は理研の生物実験用ペートで使われているカーボンビームで加速器から生じた一次ビームの入射位置(横軸0)から深さ4cmにまで達し、その末端で保有エネルギー(線量)の殆どを放出する。

この線量分布は、従来のX、ガンマ線や中性子線のように入射部に最大線量を与え、減衰しながら通過する性質とは本質的に異なるもので、正に放射線による癌治療が理想とする「患部に正確な位置で最大線量を与え、周辺部の正常組織に安全な低線量を与える」と云うスローガンを実現する可能性を与えるものと考えられた。以来、米国、カナダ、欧州の諸国で物理学および生物学など基礎研究が続き、パークレイでは一次の臨床試験が行なわれた。因みに、医学用重粒子線加速器の誕生は日本が初めて行なう本格的臨床研究と云えよう。

ここではその治療指針の基礎となるデータと治療ビームの性質について述べる。

2. 放射線の線質による生物効果

図2は種々の放射線に対してチャイニーズハムスター培養細胞(肺繊維芽細胞由来 V-79 系の放医研継代株)の線量効果曲線である。曲線は上からX線(X)、ヘリウム α 線(He:粒子線)、カーボン線(C)および点線描のアルゴン線(Ar)に対する細胞致死率を示す。放射線がその軌跡に残すイオン化には濃度がある。その濃度を物理学ではLET(Linear Energy Transfer: KeV/ μ m)で表す。

放射線で云えば、Xおよびガンマ線は殆ど1から数KeVの値を取るに過ぎないが、その外は付記してある数字がイオン化濃度を示す。これらのイオン化濃度の高い放射線を高LET線と呼び、生物効果が高いので取扱いには特別の注意を要する。ここで注目すべき事象は放射線のイオン化濃度が増せば細胞致死率は比例して高くなるが、カーボン線の場合はLETが高くなると逆に生物効果は低下すること、またイオン種(線種)によってLET値が近くても生物効果は異なるということであろう。このような曲線の変化を線質による生物効果とよぶが、それは線種独特の効果といっても良い。

次に、実験によって得られた生存曲線から細胞生残率10%を与えるのに必要な線量を算出して、各放射線の値とX線の値の比を求める。これが生残率10%における生物効果比(RBE₁₀)である。この値を放射線の物理的指標であるLETの変化にたいして目盛ると図3の結果が得られる。図3では、V-79細胞の実験に加えて、同細胞系の放射線感受性変異株2株の結果も付記してある。明らかに、RBEの変化は細胞の感受性には本質的に関係がなく、総ての細胞に起る普遍的な現象と見なさ

Dose Distribution of 129 MeV/amu Carbon Beam

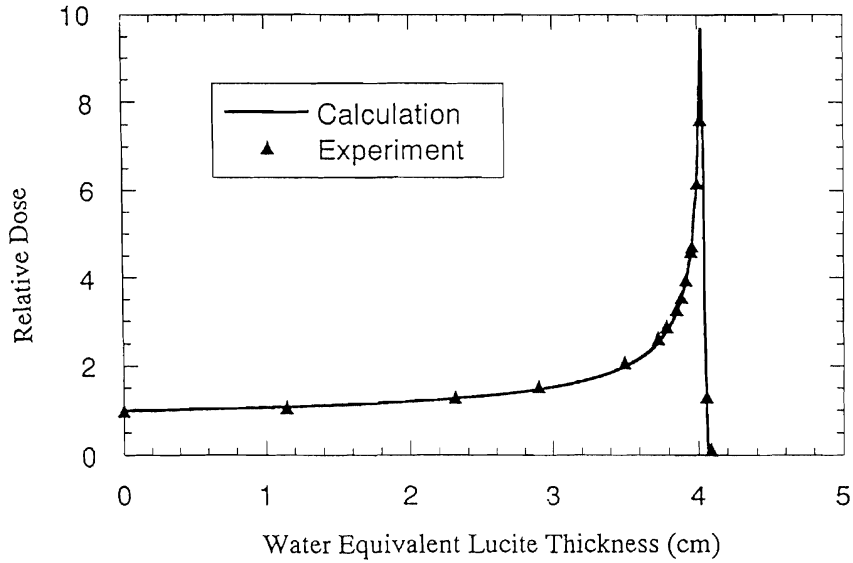


図1 理研リングサイクロトロンで生物実験用カーボンイオンの一次ビームのルサイト通過による深さ方向の線量分布. 三角印は測定実験値で、黒線は理論計算値.

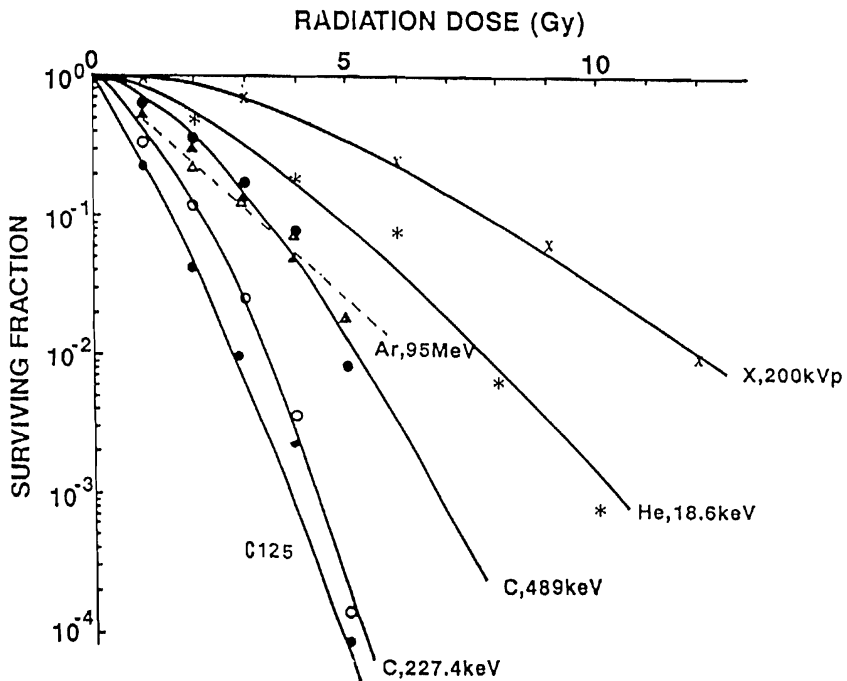


図2 種々の放射線によるV79細胞の生残曲線の変化. Ar95 (LBL), C125 (理研), C227, C489, He18.6 (放医研). 数字はLET.

れる。以上の二つの実験結果は、放射線の生物効果はイオン化濃度の増加と共に高まるが、それは

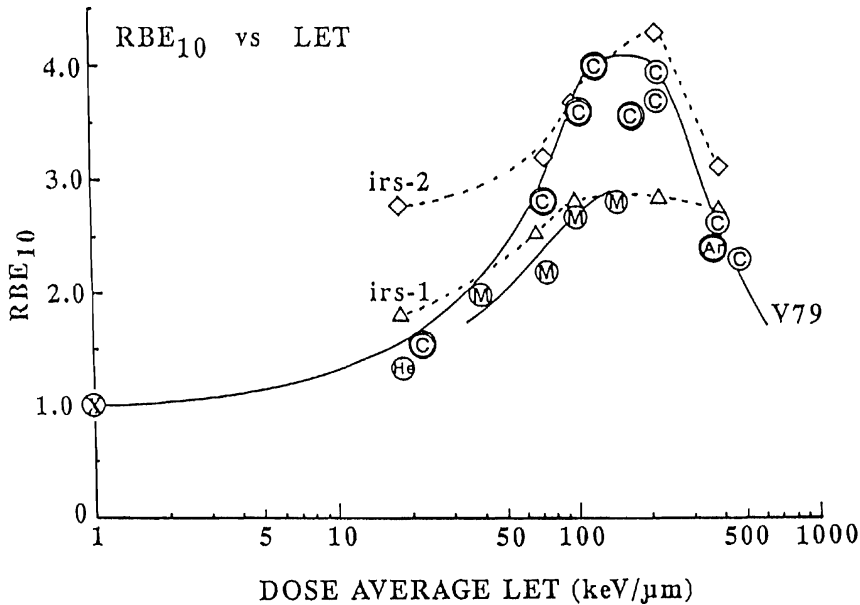


図3 生残率10%に必要な線量比較 (RBE10) と線量平均LET.

極大性の変化であり、このままではイオン化濃度の高い放射線が必ずしも有用とは限らない。イオン化濃度から云えば、100Kev/ μ m 附近でX線に比較して4倍の細胞致死効果が見込める。この様に高LET放射線の利点はまず第一にその高い生物効果にある。

第2の点は、図4に示すように、放射線の照射による細胞致死障害の回復機能に関する実験効果である。X線の様な細胞空間で粗で低いイオン化を与える放射線では、図のヘリウム線のA-A1, A-A2の場合のように7Gy近い線量を1回目に与えて、2時間後に種々の線量を与える所謂分割照射実験を行なうとA1ような反応が現れてくる。この解釈は、例えば10Gy域の生存率を考えると、1回照射の曲線(A)と2回分割照射曲線(B)は有意に異なることは明らかで生存率が上昇したのは細胞が1回目の照射による障害をクリアしてしまったと考える。その証拠は、2回目の照射にたいして細胞は再び不活化の初期過程、つまり曲線の緩い傾斜部を繰返したと見ることによる。この回復現象は生体の組織細胞でも、癌細胞でもみられる。放射線治療の過程は、基本的に分割照射の繰返してであるので、理論的にも照射効果は投与

線量通りには治療効果が上がらない。高LET線が期待される理由の一つはここにある。図4のB系列の曲線は、高LET線としてカーボン線による分割照射実験を示す。B-B3がカーボン線の2分割照射の効果になるが、B3曲線は1回照射のB曲線近傍に点存する。つまり、1回でも2回分割照射でも致死効果はたいして変わらない。もちろん、A-A3のように2種の放射線を使うこともそれなりに照射効果を上げるのには役立つ。この実験結果から、高LET放射線照射は細胞の致死障害の回復現象を許さないの、治療に用いるような分割照射でも癌細胞の回復を阻止する効果がある、と期待される。

第3に注目する生物効果は、酸素効果とよばれる現象である。細胞を無酸素の嫌気条件に置くと細胞は放射線耐性となり、同じ致死率を得るのに必要な線量は3倍にも増加する。動物でも呼吸を止めて照射した組織や酸素供給の少ない組織の細胞は耐性となる。中でも、がん組織の細胞は増殖にともなって成長し、次第に血管から遠ざかる細胞は酸素供給率が低くなり、代謝活性の低下とあいまって生理的に低酸素条件におかれて来る。酸素の物理的拡散域は血管から160 μ mと云われる

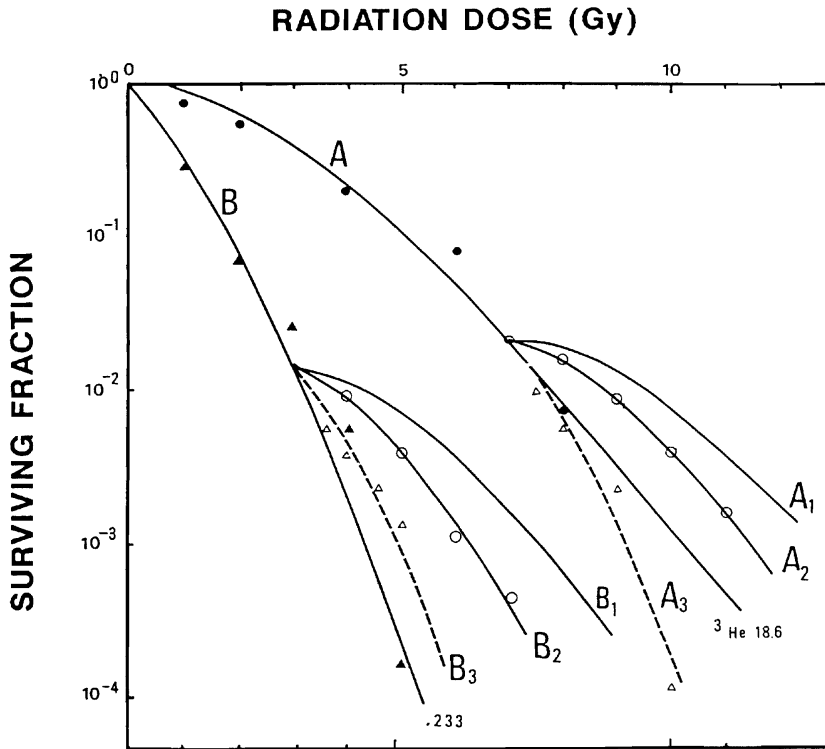


図4 低エネルギーのヘリウムおよびカーボンイオンビームによる2分割照射と混合分割照射の効果。

が、実験癌などでもこの拡散範囲の外周にがん細胞の存在は認められる。一般にこの様な部域を保有する程に成長したがん組織は放射線治療の対象としては最も不適当なものとなる。それはおもに細胞の酸素効果による耐性から投与線量の効果が効率的でないからと云えよう。図5は種々の粒子線に関する酸素効果を調べた結果を示す。各パネルに放射線種、粒子加速エネルギー、LET値、実験施設などが付記されている。陽子線はこの低LET線として対照の役割を果す。図の結果から明らかなようにカーボン線では2本の曲線が近在しており、LETが高いと両曲線は一層近く並行する。このことは、高LET線は酸素効果を低くし、嫌気条件による細胞の放射線耐性化を無視することを意味する。これも既に触れているX線等によるがん治療の難点を克服する可能性を示唆する結果となる。

以上のように生物学的に明らかになった哺乳類細胞の重粒子線にたいする反応は、治療にこの放

射線を利用する利点と受取られている。しかし、重粒子線の利点は、生物学的効果ばかりでなく、図1に示されるような物理学的線量分布を十分に生かすことである。

3. 治療ビームのテクノロジー

加速器から取り出されたビームは通常一次ビームと呼ぶが、これは図1に示されたように非常に狭い高線量域を示し、これをブラッグピークと呼ぶ。深さ方向に求めた線量またはイオン化量の変動をまたブラッグカーブとも呼ぶ。いずれにしても、粒子線の特徴はこのブラッグピークの形成である。

この様な重粒子線ビームはこのままでは実用的でない。ビームの到達距離（飛程）は一般に粒子の加速エネルギーによって与えられる。ビームの取り出し条件によっても異なるが、概して400 MeV/uのカーボン、425 MeV/uのネオン、570 MeV/uのシリコンで各々飛程は水中で、約25、

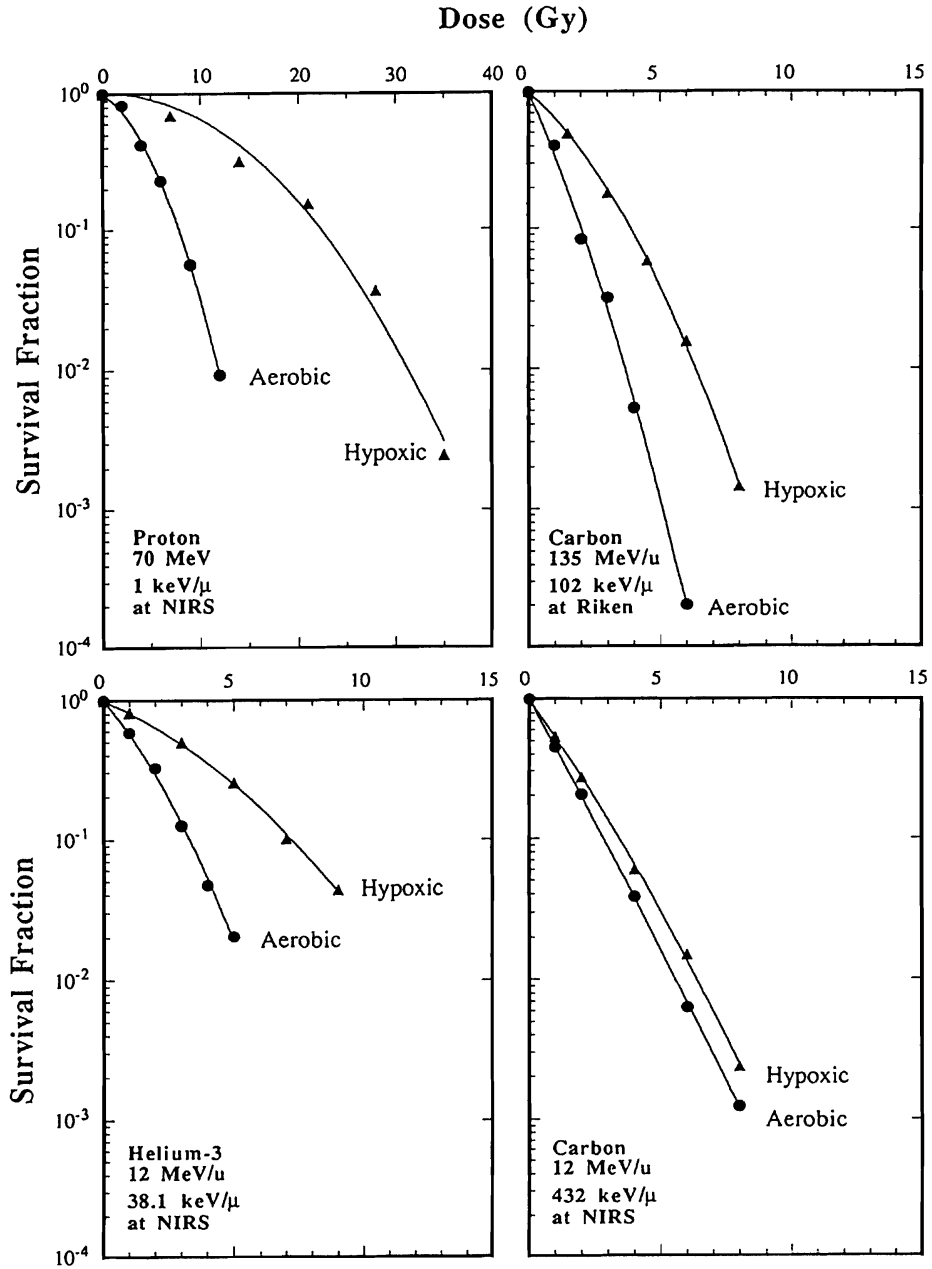


図5 種々の放射線による細胞致死効果に対する酸素効果。

15, 10cm となる。従って、数百 MeV 程度の加速力があれば、ほぼ人体を裏表の両面から照射出来る。これは基本的にどの放射線でも同じであるが、最も重要な特徴はブラッグピークの形成であろう。図6の上部パネルに示すように、一次ビーム(A)

を厚さの異なる吸収体(プラスチック板、など)を通過させると、飛程は短くなり、その短縮は吸収体の厚さに比例する。いま、ビームの通路に厚さの異なる吸収体をおいてそれを回転させて均一化を図ると一次ビームはいろいろの飛程をもった

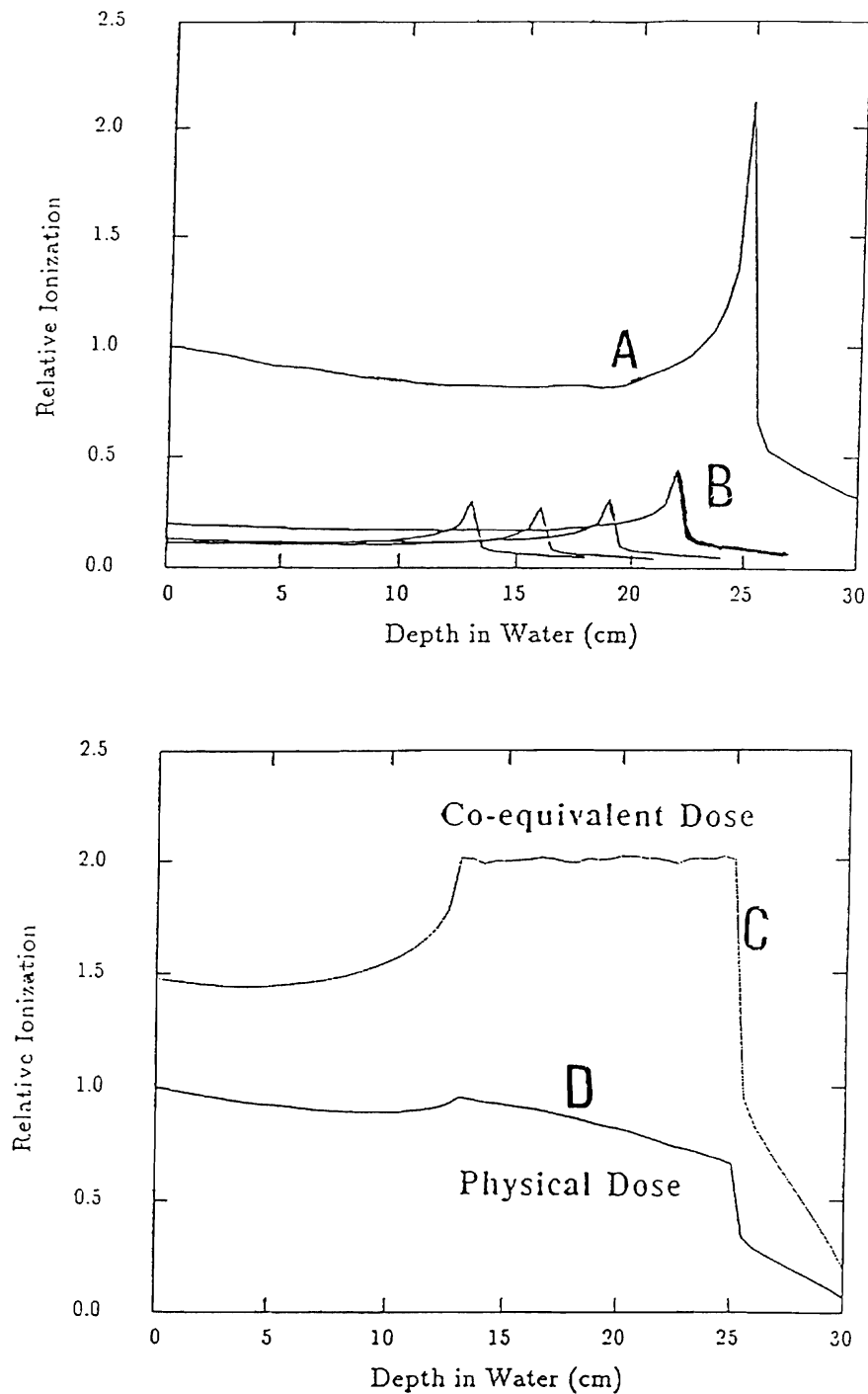


図6 粒子線のビームの生形。上部パネルは一次ビーム (A) と吸収体 (別名リッジフィルター) を通過した後の飛程の変化したビーム (B)。下部パネルは拡大ブラッグピークにおける物理学的線分布量を (D) と生物効果 (C) の関係を示す。

Co-Equivalent and Physical Dose Distribution
of
Spread Bragg Peak (C135MeV/amu)

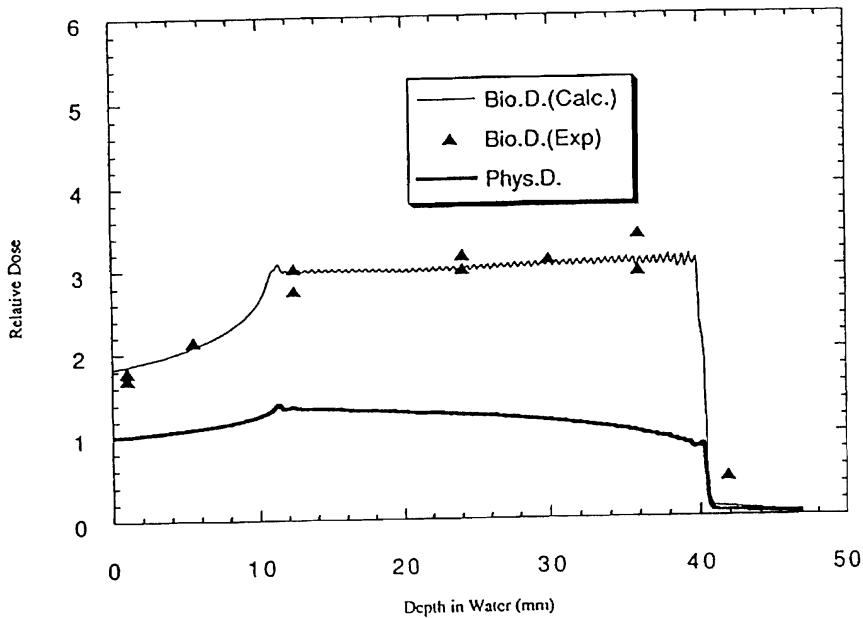


図7 理研カーボンイオンビームのブラッグピーク拡大による線量分布。太線は物理的線量分布、細線は物理的線量分布によって作り出される生物効果（Co相当線量で表示）三角印は細胞生残率の分布で線量計算が正しいことを示す。

ビーム束に変化し、ブラッグピークの集合はビームの末端部で厚さの幅に応じた広がりを見せる(図6下部パネル)。つまり、最大イオン密度をあたえる部分が拡大する。このようにして得たビームを拡大ビームと呼び、末端部の最大イオン密度部を拡大ブラッグピークと呼ぶ。飛程の変化したビーム(B)はイオン化濃度(LET)を異にするから、拡大ビームでは生物効果は一様でない。もし、拡大ピークで生物効果を一定にすることが必要なら、LETとRBEの関係を利用して線量の調整をDの様な分布に規定すると、Cの様な生物効果の予測が可能である。この様に吸収体の設計デザインによりこの拡大ピークの大きさ、線量、生物効果は調整できる。従って、最大生物効果をもつこのピーク部位は謂わば患部に合せて形成可能となる。これが重粒子線の大きな物理学的特徴で従来の放

射線にはない特性である。現在の放射線技術ではビームの飛程とブラッグピークを細工出来るということは革命的であり、それはビームの効果を予測出来ることに外ならない。図7は、その技術を可能にすると予想出来る予備実験の結果である。ここでは図1の最大4cmの飛程を持つカーボンの一次ビームのブラッグピークを3cm幅に拡大した時の線量分布と予想される生物効果を来した。また、拡大ピーク位置の生物効果は一定するよう決められた。実線(Calc)に沿って点する▲印の実験点(Exp)は形成したビームで指定の位置で照射された細胞の致死効果の比較値(入射部位0cmを規準)である。この様に粒子線ではデザインされたビームの形成が可能である。このことは、腫瘍の状況に合わせて治療ビームもデザイン出来ることを示している。飛程の調整やピークの形態を

調節できるということは、放射線治療を作戦的に組み立てられることである。従来、とかく放射線の生物効果のみに依存し、その生物効果の制限因子としての作用に制限されていた受動的な治療がある意味で積極的な作戦に変えることが出来ることを示唆している。

このような重粒子線治療工学というべきものに放射線生物学が深く絡んでいることは、基礎生物学の実験成果が基本的に重要であることを意味する。図7に於ける生物効果の計算による予測値には、実は図2—5に至る一連の実験結果が含まれている。実際には、ここに示した量の数倍の実験データによって裏付けられている。重粒子線の治療法はこれで解決した訳でなく、むしろ実践的な技術はこれから開発されるものと考えべきである。ここで示した実験結果は重粒子線医学利用の可能性を与えるものでしかないと云える。

4. 終りに

ここでは、理研の重粒子加速器リングサイクロトロンと放医研の中性子治療装置であるサイクロトロンを用いて得られる粒子線ビームに関する実験について述べた。データは1991—1992年にわたって得られたものである。両研究所のスタッフに感謝すると共に、ここに講演と寄稿の機会を与えて下さった田坂賢二前会長、栗本雅司現会長、ならびに佐藤勝紀常務理事に深く感謝の意を表する次第である。

参考文献

1. Proceeding of the NIRS International Workshop on Heavy Charged Particle Therapy and Related Subjects, ed. by A. Itano and T. Kanai, NIRS-M-81, 1991.
2. Blakely, E. A., Tibias, C. A., Ngo, F. Q., and Curtis, S. B.: Physical and cellular radiobiological properties of heavy ions in relation to cancer therapy applications. In Biological and Medical Research with Accelerated Heavy Ions at the BEVALAC, 1977—1980, LBL-11220, UC-48, 711—720, 1988.
3. 大原 弘: 速中性子線及び陽子線の生物効果. 恒元, 館野編 粒子加速器の医学利用, 実業公報社, 77—86, 1985.
4. Blakely, E. A., Ngo, F. Q., Curtis, S. T., and Tobias, C. A.: Heavy-Ion radiobiology: Cellular studies. Adv. in Radiat. Biol., 2, 295—389, 1984.
5. Hall, E. J.: LET and RBE, In Radiobiology for the Radiologist, pp. 163—177, 1988.
6. Ohara, H., Kanai, T., Ando, K., Kasai, K. and Kawachi, K.: Lethal Effects of Carbon Beams of RIKEN Ring Cyclotron on Cultured Mammalian Cells. RIKEN Accel. Prog. Rep. 25, 107, 1991.
7. 大原 弘: 重粒子線の生物効果. 恒元, 大原編 がん治療における放射線生物学, 実業公報社, pp.143—150, 1989.