



放射線医学における核データのニーズ

～ 重粒子線がん治療分野から ～

放射線医学総合研究所

重粒子医科学センター加速器物理工学部

松藤 成弘

matufuji@nirs.go.jp

近年、放射線医学分野では“重粒子線”と呼ばれる高エネルギーイオンビームを用いたがん治療が脚光を浴びている。しかしその歴史は浅く、最適な治療法の確立までに問題は山積している。その一つに核子当たり数百 MeV に至る重粒子線と物質との相互作用に関するデータの蓄積がある。原子核反応から生じるフラグメント粒子の種類やその量、エネルギーといった「線質」(beam quality)と呼ばれるデータは、重粒子線の生物効果・治療効果を物理的知見から評価する場合に必須の情報である。

本稿は、平成 13 年度シグマ委員会医学用原子分子・原子核データグループの一員として、重粒子線がん治療分野において必要とされている線質の評価の現状と、その応用例についての報告を纏めたものである。本稿を通じて、医学分野における高エネルギー重イオン核データ整備の重要性をご理解いただければ幸甚である。

1. はじめに

放射線治療の歴史

悪性新生物（がん）は、1981 年にわが国における死因の 1 位となって以来現在に至るまで一貫して増加傾向にある。厚生労働省の「人口動態統計」によれば[1]、2000 年の人口 10 万人当たりの死亡率は 242.4、総死亡の 31.7%を占め、文字通り国民病となっている。

近年、そのがん治療に対して単に高い治療効果のみならず、予後の QOL (quality of life) をも高いレベルで温存することが求められている。この点で放射線療法は原発部位のがんの根治が期待できると同時に、組織・形態を良好に保存する非侵襲的治療が可能であることからその重要性が高まっており、緩和療法や術前照射など根治を目的としない症例も含めると、現在がん罹患者の約半数が放射線療法を受けている。

放射線のがん治療への応用は 19 世紀末に相次いだ X 線やラジウムの発見の直後から始まり、20 世紀の初頭には既に密封小線源を用いた治療が、がんの標準的な治療法の一つ

として確立された。1970年代からはリニアック、ベータトロン、サイクロトロンなどの加速器技術の医療応用が長足の進歩を遂げ、装置から供給される電子線や X 線を用いた高エネルギー深部治療装置が普及し、現在に至るまで放射線治療の主役を担っている。

一方 70 年代後半から陽子線、速中性子線など粒子線の治療応用が開始された。粒子線を放射線治療の観点から捉えた場合、最大の特長は線量の局所集中性にある。在来の γ 線や中性子線は、物質に入射すると表層部に最も大きなエネルギー付与領域を形成し、深部に向かうに従って付与量は指数関数的に減少する。従って体深部のがんの治療を試みると、浅い部分の正常組織により多くの損傷が与えられ、またがんより深い部分に位置する正常組織に対しても少くない損傷が与えられることになる。更に散乱によってビーム軸に直交する方向の正常組織へも損傷をもたらすことから、腫瘍に限局して線量を与えることは難しい。一方荷電粒子の場合、主要なエネルギー損失機構は物質に含まれる電子との間のクーロン相互作用による連続減速である。その過程で、荷電粒子の運動エネルギーと単位長さあたりのエネルギー付与量との間には Bethe-Bloch の式に従う逆比例関係が成立し、飛程の終端部分にブラッグピーク (Bragg peak) と呼ばれる、鋭いエネルギー付与ピークが形成される。入射エネルギーを調整してブラッグピークを腫瘍部位に重ね合わせることで、腫瘍を集中的に破壊しつつも、浅い部分に位置する正常組織への損傷を腫瘍部分より十分低く留めることが出来る。また、飛程が明瞭であることから、深い部分に位置する正常組織の被る損傷も極めて少なく抑えることが出来る。

重粒子線治療の利点と課題

これらの装置によって放射線治療による副作用の低減や、QOL の温存は改善を見たものの、体深部に生じたがんの根治の面では未だ期待されたほどの効果を得るには至っていない。その主たる理由は、放射線の病巣への集中度が未だ十分でないことにあり、放射線をより一層腫瘍に限局して照射する技術の確立が強く求められるようになった。その有力な答の一つが、80 年代に始まった重粒子線の治療応用である。

重粒子とは荷電粒子の一種であり、放射線医学分野では狭義にはヘリウム以上の荷電粒子を指す。重粒子線は同じ荷電粒子線である陽子線と比較しても物質内での多重散乱が小さく、より急峻なブラッグピークを得ることが出来る。更に重粒子線は生物学的面でも幾つかの特長を有する。放射線の生物効果 (殺細胞効果) は生物学的効果比 (relative biological effectiveness; RBE) 即ち、X 線を線量 $D_{X\text{-ray}}$ だけ照射したときに得られる生物効果と同等の効果を得るために必要な放射線の吸収線量 $D_{\text{radiation}}$ との比で表現される。RBE が大きいほど放射線の生物効果が高いことを意味する。RBE の値は陽子線、 γ 線ではほぼ 1.0、速中性子線では約 3.0 であるのに対して、炭素線ではエネルギー付与量の増加に伴って大きくなり、ブラッグカーブのプラトー領域で 2.5、ピーク近傍では 3.0 を超える。即ち、重粒子線の生物学的な効果が RBE の増大によって修飾を受ける結果、相対

的にプラトー領域の正常組織が受ける線量を、ブラッグカーブで示される物理線量分布より一層低減することが出来る。また、X 線、 γ 線に対しては大きい抵抗性を示し難治性であるとされてきた低酸素細胞がんに対しても、作用機序の違いから高い治療効果が得られることが期待される。これらの優位性を持つ重粒子線のがん治療に用いることで、単に治療成績向上のみならず、これまで有効な治療手段が無かった、脊髄など放射線感受性の高い重要臓器に隣接したり、或いは外科的に除去することが不可能な部位に生じたりしたがんについても、一部の症例については現実的に治療を行うことが可能となった。

重粒子線のがん治療への応用は、米国ローレンス・バークレー国立研究所 (Lawrence Berkeley Laboratory; LBL) に始まる[2]。LBL の先駆的な研究を受け、1994 年、放射線医学総合研究所 (放医研) に世界初の医療専用重粒子線加速器 (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba; HIMAC) が建設された[3]。LBL での臨床試験は必ずしも系統立てて実施されたとは言えず、その結果から対象となるがんの種類や最適な治療法を導き出すことは出来ない。HIMAC では、これら重粒子線治療の対象とすべきがんの種類を決定し、最適な治療法の確立を目的としている。1994 年から先ず炭素ビームを用いた臨床試験が実施されており、2002 年 1 月末現在、延べ患者数は 1000 人強に至っている。1997 年末には世界で 3 番目の臨床試験がドイツ重イオン研究所 (Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH; GSI) の SIS シンクロトロンにおいて、HIMAC と同様炭素ビームを用いて開始された[4]。これら現在稼働中の施設に続き、兵庫県では県立粒子線がん治療施設において炭素線治療の準備が進められている[5]ほか、ドイツ、イタリア、オーストリア、スロバキア、中国でも重粒子線がん治療の新規プロジェクトが進められている。

このような利点を持つ重粒子線がん治療はしかしながら在来の放射線治療に比べて歴史が浅く、完成した治療法ではない。物理・工学の分野では、重粒子線のフラグメント化が理解すべき重要な課題の一つである。治療に必要な水中飛程 150 ~ 300mm を得るためには、炭素イオンの場合 1 核子当たり 290MeV ~ 430MeV (MeV/n) $\beta = v/c \sim 0.8$ という相対論的領域に加速する必要がある。このエネルギー領域では、入射原子核と物質中の原子核とが衝突した際、双方が複数のフラグメントに碎けるフラグメント反応が生じ、その結果、体内を進行する治療ビームには幅広い LET 範囲にわたる、様々なフラグメント核種が混入することになる。

現代の生物学では、荷電粒子の RBE は一般に入射粒子の種類及び LET、即ち線質に依存すると考えられている[6]。従って重粒子線の生物効果、ひいては治療効果を正しく評価するには、ビームの線量に加えて線質の情報を取得する必要がある。しかしながら治療エネルギー領域まで重粒子を加速することの出来る加速器の数は世界的にも非常に少ないこともあり、利用可能な線質データは現状では皆無に等しい。治療エネルギー領域での粒子線の挙動計算が可能な計算コードには GEANT[7]や HETC[8]などのモンテカ

ルロコードや、HIBRAC[9]、HZETRN[10]、JINC[11]などの理論計算コード、また量子分子動力学（QMD）計算コードがある。このうち GEANT や HETC は重粒子線については核反応の組み込みがまだ不十分である。HZETRN は NASA が開発したコードであり、外部に開かれていない。JINC は現在開発途上にあり、軽いフラグメントの収量に問題を有する。また、QMD は計算時間が非常に長くなるため、実際の工学的応用には尚早である。HIBRAC は放医研、GSI がフラグメント粒子の評価用に共同開発した計算コードであるが、前述の通り比較しうる実験データが整備されていないこともあり、その計算精度に不明な点がある。このような状況により、放医研の臨床試験においては、現在フラグメント粒子は治療ビーム全体の与えるグロスな線量分布に包含されての取り扱いに留まっている。

2. 線質測定

治療用ビームの形成

現在 HIMAC では、炭素ビームを用いて最大直径 200mm、深さ 300mm、厚さ 150mm までの腫瘍を対象に臨床試験を行っている。HIMAC は炭素以外にも様々なイオン種を治療領域まで加速できる性能を有している。シンクロトロン主加速器から取り出されたビームの運動量の広がりとはほぼ単色であり、かつ直径数 mm に絞られている。腫瘍を制御しつつ腫瘍を囲む正常組織の損傷を最小限に抑えるためには、腫瘍体積全体にわたって必要最低限の線量を一様に照射することが要求される[13]。HIMAC では現在、ビーム軸の微小な変動に対する照射野全体の安定性を見地から、ワブラー走査電磁石と、リッジフィルタと呼ばれる不均等厚のエネルギー吸収体との組み合わせによってビームを口径及び深さ方向に一旦拡大した後、ボラス、コリメータと呼ばれる補償材を用いて個々の腫瘍形状に局限したビーム照射を実現している。

治療ビームの線質測定の特徴

治療ビームが一般の原子核実験で用いられるビームと異なる点として、リッジフィルタにより入射する一次粒子が大きなエネルギー分布を持つビーム（spread-out Bragg peak; SOBP ビーム）となっていることがある。SOBP ビームの拡大されたブラッグピーク領域内では、止まる寸前の極めて高い LET の粒子が存在して大きな生物効果をもたらすため、線質を評価する上で重要な測定対象となる。SOBP ビームを単色ビームの重ね合わせとして評価するためには、これら低速粒子を単独に取り扱うために真空系をはじめとした大掛かりな装置が必要となり、空間的な制約がある治療装置では不可能である。また、粒子のエネルギー分布はリッジフィルタの形状によって決まるため、その形状次第で SOBP 内の線質が大きく左右される可能性がある。従って治療ビームの線質を評価するためには実際にリッジフィルタによって形成されたビームについて計測を行う必要

がある。また一方では相対論的領域にある高エネルギー粒子も測定する必要があるが、上述の空間的制約により飛行時間法など大規模な測定システムは構築できない。以上の特徴により、実際の治療ビームを測定対象に、コンパクトなシステムであることを念頭にして計測システムの開発を行った。

標的材

患者体内での線質を評価することから、標的は生体に近い特性を有することが望まれる。この点で人体の 80% を占める水が最も相応しいと考えられるが、幾何形状の調整や保持に容器など何らかの支持材を必要という問題点を持つ。そこで本研究ではポリメタクリル酸メチル (polymethyl methacrylate; PMMA) を選択した。PMMA は軟組織に類似した組成を持ち、水との巨視的核反応断面積比及び阻止能比は治療領域の荷電粒子に対し極めて良い精度で一定値を示す[14]。以降、PMMA の厚さについては、便宜上水中飛程と等価な厚さ (mm-weq.) で表記する。PMMA の水等価厚 T_{weq} は物理厚 T の 1.16 倍である。

入射ビーム

測定は HIMAC の生物実験用ポートにて行った。線質測定の主な対象には、現在放医研での臨床試験に用いられている ^{12}C のビームを中心に表 1 のビームを選び、治療ビームと同様直径約 100mm に拡大した。

表 1 測定の対象としたビーム。

Si までのビームは C-400MeV/n を除いていずれも水中で約 150mm の飛程を有する。

Beam	単色	SOBP
^4He -150MeV/n	○	○
^{12}C -290MeV/n	○	○
^{12}C -400MeV/n	○	○
^{20}Ne -400MeV/n	○	○
^{28}Si -490MeV/n	○	-
^{40}Ar -550MeV/n	○	-
^{56}Fe -90MeV/n	○	-
^{56}Fe -500MeV/n	○	-
^{84}Kr -400MeV/n	○	-

尚、 ^{56}Fe -90MeV/n を用いた実験については理化学研究所のリングサイクロトン (RRC) E5 ポートにて行った。E5 ポートでも HIMAC と同様の手法によって径を拡大したビームを得ることが出来る。X線撮影フィルムの黒化度から照射野内線量分布を検証した結果、直径 100mm の範囲で、 $\pm 2\%$ 以内の一様な線量分布が達成されていることを確認し

た。尚、入射ビームの仮想焦点はアイソセンターから約 10m 上流に位置する。従って照射野の辺縁部におけるビームの広がり は 5mrad 以下であり、アイソセンターにおいてビームは十分平行であると見なせる。

測定の様子を図 1 に示す。

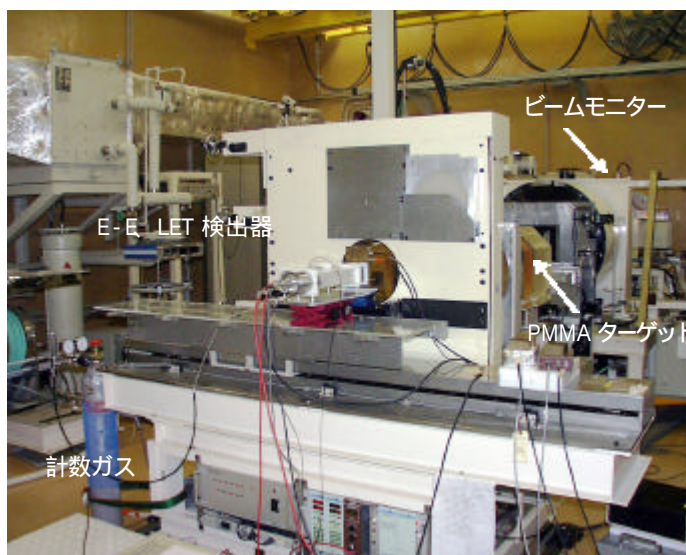


図 1 HIMAC 生物実験用ポートにおける測定の様子

測定系

カウンターテレスコープシステムで構成された計測システムの各検出器について以下説明する。

○ビームモニター

測定では入射ビームの強度を 10^3 particles/s 以下と、治療照射や生物実験時の 100 万分の 1 程度に絞るためポートに備え付けられている線量モニター（電離箱）で入射ビーム量を把握することは出来ない。そこで、全入射一次粒子の計数を行うため、生物実験用ポートの最上流に厚さ 1mm、入射面積 200×200 mm の NE102 プラスティックシンチレータをビームモニターとして設置した。

○LET カウンター

細胞核レベル（直径 $1 \sim 10 \mu\text{m}$ ）の生体に付与される LET スペクトルの測定を主眼とし、ガスフロー型のマルチワイヤー比例計数管を用いた。この検出器は厚さ 5mm、入射面 $40\text{mm} \times 40\text{mm}$ の有感領域を有し、検出ガスとして用いた 1 気圧の P-10 に付与されるエネルギー量は $6.9 \mu\text{m}$ の水に付与されるエネルギーに等しい。LET カウンターの出力変動は、測定中随時 ^{241}Am - α 線源を入射窓から一定距離の位置に設置し、放出される α 線（ $E_\alpha=5.5\text{MeV}$ ）のエネルギースペクトルを測定、その重心位置の変動を記録すること

で監視した。

○ E - E 検出器

フラグメント粒子の粒子種は、E - E 測定によって定めた。E 検出器に厚さ 5mm、入射面直径 24.0mm の NE102 プラスティックシンチレータを、また、E 検出器には厚さ 300mm、入射面 40mm × 40mm の BGO シンチレータを採用した。BGO の長さは ^{12}C で 1135MeV/n、 ^1H または ^4He で 520MeV/n の飛程に相当する。

3. 測定結果

フルエンス分布

E-E 粒子識別の手法により、元素別のフルエンスを PMMA の厚さの関数として算出した。本測定は入射ビームの核反応から生じる粒子全てを検出する絶対測定ではなく、平衡状態にあるビームの中心部のみを対象とした相対測定であることから、PMMA を挿入しないときに全入射粒子数中 E - E 検出器に到達した粒子数の割合で規格化し、各粒子の相対個数比率を求めた。

得られた核種別フルエンス分布の結果について、CR-39 (HARTLAS TD-1) 飛跡検出器を用い、炭素ビーム、ネオンビームについて測定されたフルエンス分布[14]との比較を行った。図 2、3 に例として C、Ne ビームについて得られたフルエンスの分布を示す。なお、CR-39 は $Z=3$ (リチウム) 以下の低 LET 粒子に対しては感度を持たないため、

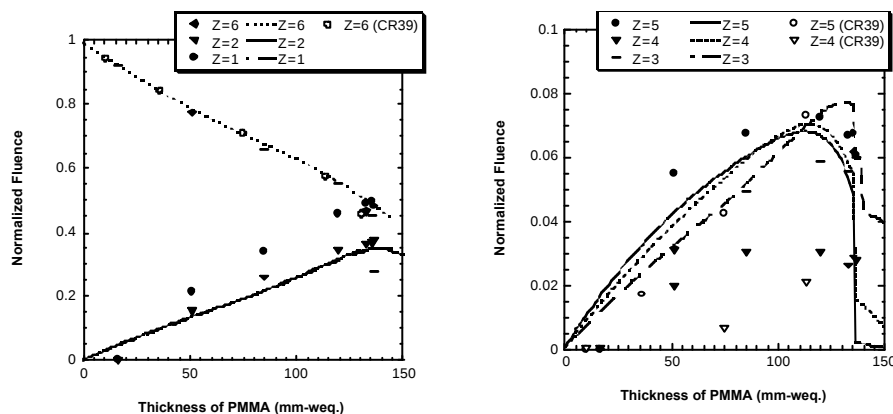


図 2 ^{12}C -290MeV/n ビームから放出される入射核フラグメントのフルエンス (closed symbol)。open symbol は CR-39 による測定結果を、線は HIBRAC によるシミュレーション結果を示す。(左) $Z=1, 2, 6$ (右) $Z=3, 4, 5$

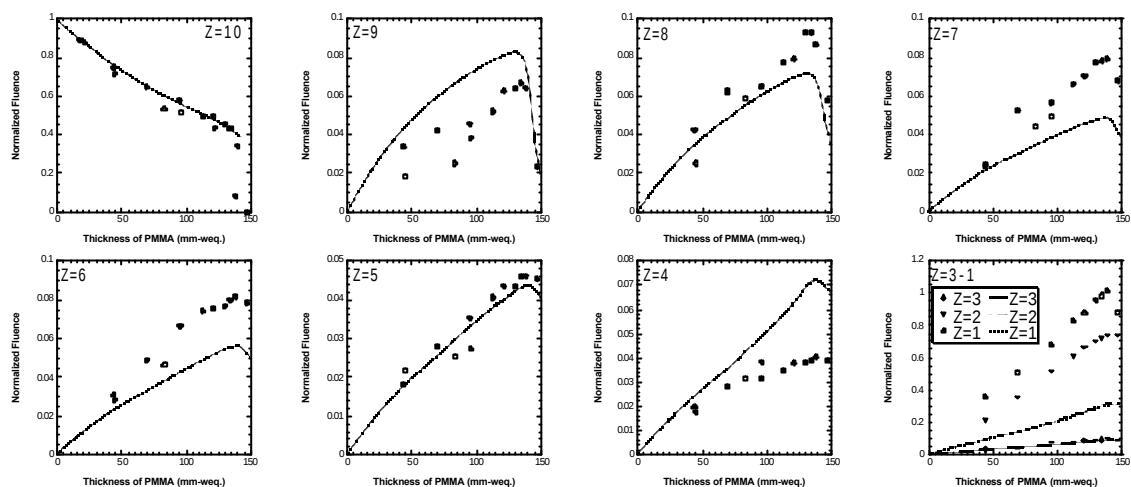


図3 ^{20}Ne -400MeV/n ビームから放出される入射核フラグメントのフルエンス (closed symbol), open symbol は CR-39 による測定結果を、線は HIBRAC によるシミュレーション結果を示す。

CR-39 のフルエンスは $Z=4$ (ベリリウム) 以上の粒子についてのみ示されている。CR-39 の結果は統計量の少なさから多少のばらつきを示しているが本研究での測定結果とよい一致を示しており、本研究の測定精度が確認された。

フルエンス測定の結果、炭素ビーム入射の場合には飛程終端近傍で一次粒子の約 60% が核反応によって失われる一方、水素、ヘリウムの軽フラグメントがほぼ同数混入することが判明した。一方、 $Z=3 \sim 5$ の中間の核種についてはほぼ一桁少ない生成量であった。また、原子番号が大きくなるにつれて巨視的核反応断面積が増加することに伴い、単位 PMMA 厚さ当たりの一次粒子の減少率が大きくなり、全フラグメント粒子生成量が増す傾向が確認された。

計算コードによるシミュレーション結果との比較

本エネルギー領域での重イオンのフラグメント反応に関する実験報告例はいくつかある[15-20]が、いずれも単色エネルギーのペンシルビームによる実験であること、非常に大きな原子番号の入射ビームで測定を行っていること[15,17]、フラグメント粒子の測定が重い元素のみにとどまっており軽いフラグメント粒子を検出できていないこと[15-18,20]、標的や検出システムが生体組成とはかけ離れていること[15,17,19,20]などの点で、現時点で比較可能なデータは存在しない。そこで現在放医研及び GSI で使用されており、重粒子線治療分野における de-facto standard である HIBRAC コード[10]による計算を行い、C-290MeV/n、Ne-400MeV/n ビームについて測定結果との比較を行った。結果を図 2、3 中に実線で示す。

両者の比較より、以下の事項が明らかとなった。

C-290MeV/n、Ne-400MeV/n ビームともに入射粒子の減衰、及び重いフラグメント粒子のフルエンスについて良い一致を示している。

Z=1,2 のフルエンスについて計算値は過小評価の傾向にある。

Z=4 のフルエンスについては特徴的に、炭素 / ネオンビームともに計算値が過大評価を与えている。

HIBRAC で採用されている核反応モデルでは、エネルギー E_i の入射核 (Z_i, A_i) と標的核 (Z_t, A_t) との衝突によるフラグメント反応断面積 $\sigma(Z_i, A_i, Z_t, A_t, E_i)$ を、入射核と陽子とのフラグメント反応断面積 $\sigma(Z_i, A_i, p, E_i)$ を用いて

$$s(Z_i, A_i, Z_t, A_t, E_i) = S_c e_{\Delta} e_{\varepsilon_1} s(Z_i, A_i, p, E_i) \quad (1)$$

と表している。ここで ε_L 、 ε_{Δ} 、 ε_1 はそれぞれ Li ~ B までの補正項、 ΔA が大きい場合の補正項、一核子放出の際の補正項である。 S_c はスケーリングファクターで、標的核が (Z_t, A_t) である場合と陽子である場合との全核反応断面積 σ_{reac} の比として

$$S_c = \sqrt{\frac{s_{\text{reac}}(Z_i, A_i, Z_t, A_t, E_i)}{s_{\text{reac}}(Z_i, A_i, p, E_i)}} \quad (2)$$

で与えられている。加えて $\sigma(^8\text{B})$ 、 $\sigma(^6\text{Li})$ 、 $\sigma(^9\text{C})$ 、 $\sigma(^{12}\text{C})$ については特別にそれぞれ 2.4、1.2、2.1、0.6 倍の補正が加えられている。これらの補正項は、HIBRAC のシミュレーション結果が GSI で行われた炭素ビームのフラグメント反応のフルエンス計測結果 [16,18] に一致するよう調整されている。しかしながら GSI の実験では Z=3 以下のフラグメント粒子は測定されていない。上掲の図 4、即ち軽いフラグメント粒子のフルエンスに関する不一致の原因はこの実験データの欠如が原因と推定される。また図 5 について、実際には生成後すぐさま 2 つの ^4He 粒子に分解する ^8Be の崩壊機構が、HIBRAC の中で考慮されていないことが判明した。

LET 分布

LET カウンターから得られたスペクトルを E-E 測定に基づく粒子識別により元素別に分解した。図 4 は炭素、ネオンビームについて PMMA を 0、90 及び 130mm-weq. 挿入したときの LET スペクトルである。縦軸には粒子の個数に LET 値を乗じ、線量をとった。PMMA の厚さが増すにつれ一次粒子や重いフラグメント元素の LET スペクトルが高 LET 側にシフトする一方、軽い元素のスペクトルはそれほど変化しないことが分かる。また、SOBP ビームではフラグメント粒子の寄与が単色ビームの場合よりも大きくなっていることが確認できる。これらの LET スペクトルに基づいて全線量に対する各核種の割合を求めた結果、飛程終端近傍で単色炭素ビームの場合には一次粒子が約 80% の

線量を付与するが SOBP ビームではその割合が 60%程度に低下し、更にネオンの SOBP ビームでは飛程の中ほどでも約 30%の線量がフラグメント粒子によって与えられることが明らかになった。

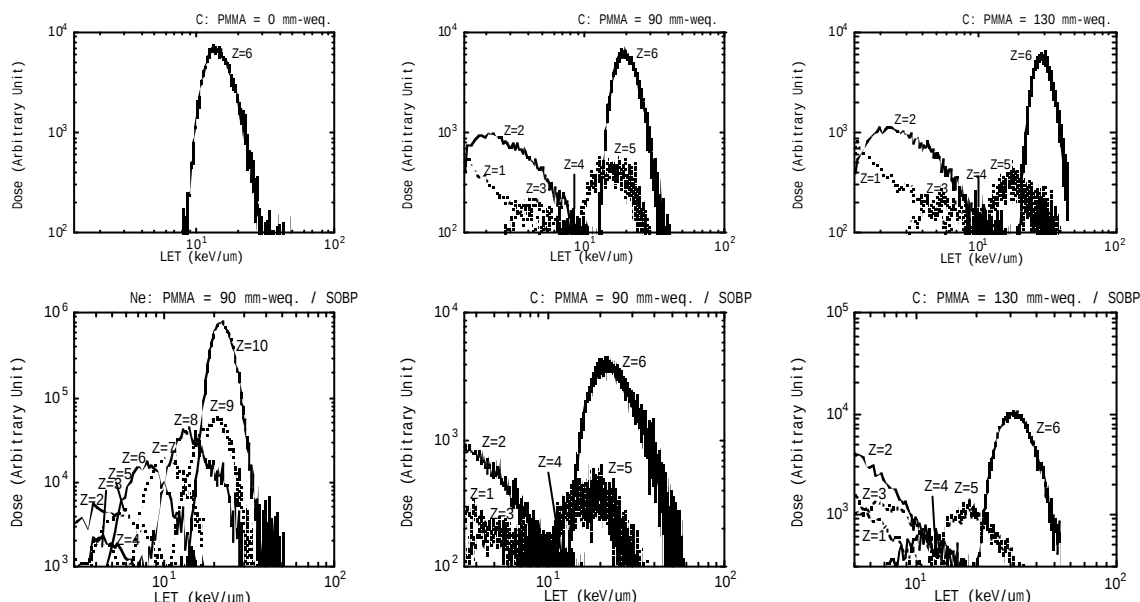


図4 PMMAの厚さを変えたときのC、Neビームの元素別線量LETスペクトル。
上段は単色ビーム、下段はSOBPビームの場合。

4. 核データの応用例：生物効果の推定

以上の測定から得られた線質情報の応用例の一つとして、重粒子線による生物効果推定の試みを示す。放射線の生物効果は、巨視的には放射線宿酔や脱毛などの全身反応や、皮膚の短縮 (shrinkage) や変色などの局所反応として現われるが、これらの効果は、それぞれの器官を構成する細胞の増殖能力の喪失 (失活 (inactivation)) によるものと考えられている[21]。従って治療を目的とした放射線の生物効果についても、素過程として細胞の失活を検討することが一般的である。

重粒子線をはじめとする高 LET 放射線では、トラック中の微細な線量分布構造 (track structure) によってその生物効果を特徴付けることができる。そこで、LET 分布に基づいて個々のフラグメント粒子についてトラック構造を計算し、細胞核に付与される局所線量を求めることで、生物効果のシミュレーションを行った。

トラック構造

粒子線のトラック構造について詳細な研究を行った Katz によれば、トラックはコアとペナンプラの2つの部分から構成される[22]。飛跡の中心部に存在するコアは、入射粒子

の直接的な相互作用で形成された非常に電離密度の高い領域である。その半径 r_c は Chatterjee によると粒子の速度 β に比例し、

$$r_c = 0.0116 b (mm) \quad (3)$$

と書き表される[23]。コアの内部は不確定性原理に支配される領域であるため決定論的に線量分布を示すことは出来ないが、平均線量ではほぼ一定値であるとみなされる。一方ペナンプラはコア内で入射粒子によって生成された二次電子が周囲に飛散する際にエネルギー損失を起こすことで形成される領域で、コアの周囲に薄く分布する。その最大半径 r_p は二次電子の最大エネルギーによって決まり、2MeV/n 以上の領域では経験的に

$$r_p = 0.768E - 1.925\sqrt{E} + 1.257 (mm) \quad (4)$$

の関係が成立する[23]。ペナンプラ領域の線量 D はトラック中心からの距離 r の逆自乗に比例して減少する。

生物効果モデル

放射線が細胞を失活させるメカニズムは現代の放射線生物学でもまだ完全には解明されていないが、ここでは便宜上、放射線が細胞増殖を司る細胞核に致死的な損傷 (lethal damage) を及ぼす事象のことを、ヒットと呼び習わすこととする。治療線量域 (1 ~ 数 Gy) ではヒットの発生は稀なため、その頻度分布はポアソン分布をとると見なせる。初期の細胞数が N_0 個の細胞集団を考える場合、 m 個のヒットが細胞の失活に繋がると仮定すると、生き残った細胞数 N との比、即ち細胞の生残率 N/N_0 は、ヒット数を λ として以下のように書ける[21]。

$$\frac{N}{N_0} = \sum_{n=0}^{m-1} \exp(-\lambda) \frac{\lambda^n}{n!} \quad (5)$$

一般の細胞では 1 個のヒットによって失活すると考えられている。従って上式は簡略化され、生残率を $S(D)$ 、平均ヒット数を $N(D)$ と書き換えると、生残率は次式のようにヒット数の指数関数で推定できる[24]。

$$S(D) = \exp(-N(D)) \quad (6)$$

一つの細胞核の生残率 S_{total} は微小領域の生残率 $S_{(x,y)}$ の掛け合わせ、即ち局所ヒットの総数として得られる。

$$S_{total} = \prod_{x,y} S_{(x,y)} = \prod_{x,y} \exp(-N_{(x,y)}) = \exp(-\sum_{x,y} N_{(x,y)}) \quad (7)$$

以上の前提及び以下の仮定により、放射線生物実験で用いられる最も一般的な cell-line の一つである、Chinese hamster 由来の正常細胞 V79 の生残率をシミュレーションした。

- シミュレーション仮定 -

- ・ ヒット数 $N(D)$ は線量 D の二次の関数 ($\alpha D + \beta D^2$) として与えられる
- ・ すべての細胞は等しく共通な放射線感受性を有する
- ・ 放射線感受性は細胞核内のみに均一に分布する
- ・ 細胞核の形状は一辺 $7\mu\text{m}$ の立方体である
- ・ ビームの入射方向は断面に垂直な方向のみとする
- ・ 放射線感受性の細胞周期による変化は無視する

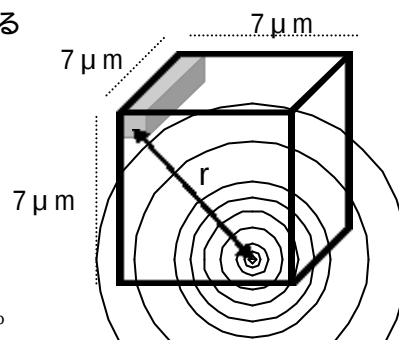


図5 シミュレーション計算の体系

計算領域は ^{12}C -290MeV/n の ペナンブラ半径 (r_p $\sim 190\mu\text{m}$) で規定される領域の内部とし、その中心に一辺 $7\mu\text{m}$ の立方体状 V79 細胞核領域を設定した。

細胞核の入射面を更に $2,000 \times 2,000$ (一辺 3.5nm) の微小領域に区切り、乱数によって定めた粒子の入射位置との距離 r から、各微小領域が受ける線量を求めた(図5)。

図6は、線量を変化させて得られた V79 の生残率曲線である。図中実線及び破線は ^{12}C -50MeV/n ビーム及び X 線に対する実際の生残率[25]をそれぞれ示す。本シミュレーション結果 (図中●印) は実測結果と良い一致を示しており、この計算が十分な精度を有していることが明らかとなった。

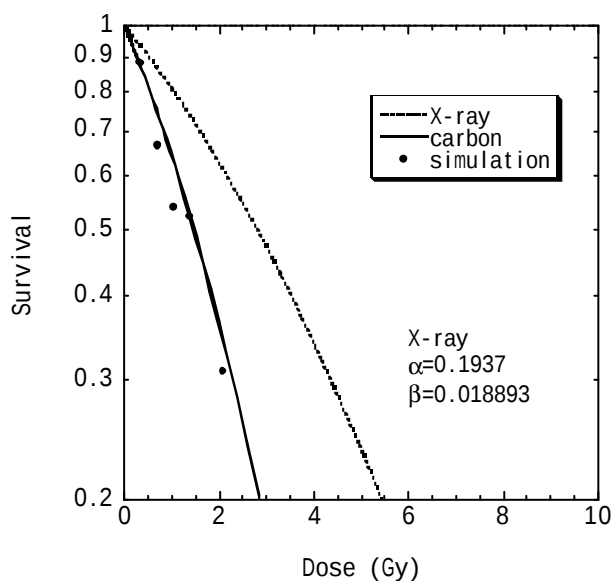


図6 V79 に ^{12}C -50MeV/n を入射させたときの生残率シミュレーション結果 (●) 破線は実際の X 線での生残率を、実線は ^{12}C -50MeV/n での生残率を示す。

線質分布を用いた生物効果の評価

現在放医研で行われている臨床試験では、RBE を推定する際、HIBRAC によるフラグメント反応のシミュレーション計算結果から線量平均 LET を算出し、全てがその LET 値をもった単色の炭素イオンであると仮定して、生物実験から導出された LET-RBE 変換テーブルを用いて RBE を定めている。既述の通り、イオンのトラック構造は同一の LET の場合でも粒子種が違えば異なるため、この近似によって生物効果に有意な差が生

じている可能性がある。従って LET 分布測定結果に基づく生物効果のシミュレーションを行い、近似の場合と比較することで精度を検証した。

シミュレーションは図 4 の右列に示した、厚さ 130mm-weq.の PMMA を通過後の ^{12}C -290MeV/n ビーム（単色 / SOBP）の LET スペクトルについて行った。それぞれの条件についてシミュレーション計算を行い、V79 の生残率を求めた。結果を表 2 に示す。この結果、単色 / SOBP 共に、線量平均 LET を持つ ^{12}C イオンのみとの近似に基づく生物効果の評価と、実際に LET スペクトルを考慮した評価との間に統計的に有意な差は認められなかった。このことから、炭素ビームによる臨床試験では線量平均 LET がビームの生物効果を評価する上で十分な精度を有していることが明らかとなった。その理由として、微小領域での大きなストラグリングによって単色ビームの場合でも一次粒子のスペクトルが大きな幅を持つために、SOBP のスペクトルとの差異が顕著でなくなったためであると考えられる。しかし飛程終端の直前や、より大線量の場合、或いはより重いイオン種で SOBP を形成した場合には極めて高い LET を持つ粒子が発生するため、線量平均 LET が生物効果の程度を表す指標とならない可能性がある。

表 2 厚さ 130mm-weq.の PMMA を通過した単色 / SOBP ^{12}C -290MeV/n の LET スペクトルに基づき生残率をシミュレーションした結果。現行の臨床試験で行われている近似の条件の場合と比較した。

	核種ごとの LET 分布を考慮	近似
単色	0.924 $\pm$ 0.018	0.918 $\pm$ 0.017
SOBP	0.960 $\pm$ 0.016	0.976 $\pm$ 0.014

5. まとめ

HIMAC ではこれまでに 1000 名を超える患者が治療された。平成 13 年 3 月段階の集計では、前立腺について 100%、頭頸部、肺、骨軟部、肝臓についてもおよそ 80%の 24 ヶ月局所制御率が得られている。これは比較的進行がんが多く、また、第 Ⅲ 相試験であることから照射線量が不十分であった症例が含まれていることを考慮すると、良好な結果であるといえる。

本研究は、HIMAC で遂行されている重粒子線がん治療臨床試験の今後更なる高精度化、最適化に資するため、治療ビームの線質計測と、それに基づく治療効果の予測を目的とした。高エネルギー重粒子線が組織等価物質 PMMA を貫通する際に、PMMA 内の標的原子核との核破砕反応によって放出される入射核フラグメント粒子のフルエンス、LET を元素別に計測した。その結果、炭素ビームでは飛程終端で一次粒子のうち約 35%が核反応によって崩壊する一方、水素、ヘリウムなどの軽フラグメントが一次粒子の数を上回って生成されることが明らかとなった。しかし、それら軽フラグメントの LET は非常

に小さいため、線量に占める割合は水素とヘリウムを合わせても約 10%に収まっていることが確認された。一方、B などの重フラグメントはフルエンスこそ小さいものの、一次粒子に近い LET 分布を持っており、線量の面では 10%を超える寄与をもたらすことが判明した。

更に、フルエンスを放医研と GSI で利用されている計算コード HIBRAC によるシミュレーション計算と比較した結果、HIBRAC は水素など軽いフラグメント粒子について過小評価を与え、HIBRAC で用いられている核反応断面積モデルや生成核の崩壊などの取り扱いに不完全な点があることが明らかになった。

また、計測された LET スペクトルを用いて、粒子個々のトラック構造に基づいた生物効果のシミュレーションを行った。その結果、現在治療ビームの生物効果を評価する際に行われている、フラグメント粒子の混じったビームの生物効果を、線量平均 LET を持った一次粒子に代表させる手法は実用上十分な近似であることが確認された。

6. 今後の課題

治療計画での線質計算に際しては、実用上十分な精度で短時間にシミュレーション計算を行えるコードが必要とされる。HIBRAC はモンテカルロ法に依らないため計算時間の点で有利である。しかし、生成した軽フラグメントが体深部に到達し、リコイルによって局所的に高い線量を付与する効果や、標的核フラグメントによって同様に局所的ながら高い線量を付与する効果は推定できない。更に HIBRAC は、治療ビームである炭素線の線量の面では大きな影響はもたらさないものの、核反応断面積モデル自体の問題に加え、ネオンより重い入射ビームでは核反応をシミュレーションすることが出来ないなど、統合的なフラグメント反応計算コードとしては多くの問題を有する。今後重粒子線治療のみならず基礎物理学の進展に資する上で、フラグメント反応の素過程計算にあたってより高精度なモデルを用いたシミュレーションコードの開発は不可欠である。その為に、実験面からフラグメント粒子生成二重微分断面積など計算に必要な核データを拡充するなど、重イオンフラグメント反応に関する実験・理論両面の進展が強く待たれる。

重粒子線によるがん治療は究極的には腫瘍の部位や位置に応じてイオン種を使い分けた照射を行うことが考えられる。そのためには本研究を更に発展させ、組織による生物反応の違いをも考慮に入れた、包括的な評価モデルを構築することが必要である。また近年では、今世紀初頭の稼動開始を目指して推進されている国際宇宙ステーション計画の進展に伴い、宇宙飛行士の銀河放射線による被曝線量の評価が重要な問題として認識されるようになった。銀河放射線の主成分は高エネルギーの荷電粒子であり、特に鉄など非常に重い粒子の存在は人体に大きな影響を及ぼす可能性が大きい。炭素ビームについては生物効果を特徴付ける指標として良い精度を有していることが判明した線量平均 LET について、今後その有効性をこれら幅広いイオン種について吟味し、銀河放射線を

も対象とした線質の評価を行うことが重要となろう。その見地からも、高エネルギー重イオン全体に関する核データのニーズは極めて高いと言える。

(本研究の一部は放射線医学総合研究所重粒子プロジェクト研究の一環として実施された)

References

- [1] 厚生労働省大臣官房統計情報部編、"平成 12 年度人口動態統計" (2001)
- [2] C. A. Tobias, R. P. Wenke and E. V. Benton, *Science*, 182, 474 (1973)
- [3] Y. Hirao et al., *Nucl. Phys. A*, 538, 541 (1992)
- [4] G. Kraft et al., *Proc. of the Sixth Euro. Particle Accel. Conf.*, 1 212 (1998)
- [5] A. Itano et al., *Proc. of the 10th Symp. on Accel. Sci. and Tech.*, 398 (1995)
- [6] M. Belli et al., *Int. J. Radiat. Biol.*, 55, 93 (1989)
- [7] Application Software team, "Detector Description and Simulation Tool", CERN Program Library Long Writeup, W5013, CERN (1993)
- [8] P. E. Prael and H. Liechtenstein, "Users Guide to the HETC Code System", Los Alamos National Laboratory (1986)
- [9] L. Sihver, D. Schardt and T. Kanai, *Jpn. J. Med. Phys.*, 18, 1 (1998)
- [10] J. W. Wilson, S. Y. Chun F. F. Badavi, L. W. Townsend and S. L. Lamkin, "HZETRN: A Heavy Ion/Nucleon Transport Code for Space Radiations", NASA Technical Paper, 3146, National Aeronautics and Space Administration (1992)
- [11] 船曳淳 (三菱総合研究所), private communication.
- [12] T. Kanai, Y. Furusawa, K. Fukutsu, H. Itsukaichi, K. Eguchi-Kasai and H. Ohara, *Radiat. Res.*, 147, 78 (1997)
- [13] A. Fukumura et al., *Proc. of the 1995 Symp. on Nucl. Data (JAERI-Conf 96-008)*, 248 (1996)
- [14] 貝塚洋志、"固体飛跡検出器 CR-39 を用いた重粒子線がん治療のための線量測定"、東京大学修士論文 (1997)
- [15] C. Zeitlin et al., *Phys. Rev. C Nucl. Phys.*, 56, 388 (1997)
- [16] I. Schall et al., *Nucl. Instr. and Meth. Phys. Res. B*, 117, 221 (1996)
- [17] C. Zeitlin et al., *Radiat. Res.*, 145, 655 (1996)
- [18] D. Schardt et al., *Adv. Space Res.*, 17, 87 (1995)
- [19] J. Llacer, J. B. Schmidt and C. A. Tobias, *Med. Phys.*, 17, 151 (1990)
- [20] W. Schimmerling et al., *Radiat. Res.*, 120, 36 (1989)
- [21] J. Kiefer, "Biological Radiation Effects", Springer-Verlag (1990)

- [22] R. Katz, B. Ackerson, M. Homayoonfar and S. C. Sharma, Radiat. Res., 47, 402 (1971)
- [23] A. Chatterjee and H. J. Schaefer, Radiat. and Environm. Biophys., 13, 215 (1976)
- [24] M. Scholz and G. Kraft, Radiat. Protect. Dosimet., 52, 29 (1994)
- [25] K. Fukutsu, T. Kanai, Y. Furusawa and K. Ando, Radiat. Res., 148, 168 (1997)