

目次

カラー図版は232頁と233頁のあいだに掲載

著者一覧
訳者一覧
序文
英語版序文

第 1 章 序論：がん治療における放射線生物学および放射線治療の意義 Michael C. Joiner, Albert J. van der Kogel and G. Gordon Steel	安藤興一・中野隆史	1
第 2 章 照射誘導損傷とDNA損傷応答 Bradly G. Wouters and Adrian C. Begg	武者 篤	11
第 3 章 照射後の細胞死：いかに、いつそしてなぜ死ぬのか Bradly G. Wouters	安藤興一	27
第 4 章 細胞殺傷と細胞生存の定量化 Michael C. Joiner	田巻倫明	41
第 5 章 放射線治療での線量効果関係 Søren M. Bentzen	金井達明	56
第 6 章 LET (線エネルギー付与) とRBE (生物学的効果比) Michael C. Joiner	金井達明	68
第 7 章 腫瘍の増殖と放射線に対する反応 Daniel Zips	高橋健夫	78
第 8 章 分割照射：LQアプローチ Michael C. Joiner and Søren M. Bentzen	金井達明・吉田由香里	102
第 9 章 臨床実施における線形-二次モデルの活用 Søren M. Bentzen and Michael C. Joiner	加藤弘之	120
第 10 章 線量分割の変更 Michael Baumann and Vincent Grigoire	清原浩樹	135
第 11 章 放射線照射に対する正常組織反応における時間因子 Wolfgang Dräger	安藤興一	149
第 12 章 線量率効果 Albert J. van der Kogel	安藤興一	158
第 13 章 正常組織副作用の病因 Wolfgang Dräger	吉田由香里・安藤興一	169

第 14 章 放射線治療における体積効果 Wolfgang Dräger and Albert J. van der Kogel	河村英将	191
第 15 章 酸素効果と分割照射 Michael R. Horsman, Bradly G. Wouters, Michael C. Joiner and Jens Overgaard	鈴木義行	207
第 16 章 腫瘍の微小環境と細胞の低酸素応答 Bradly G. Wouters and Marianne Koritzinsky	尾池貴洋	217
第 17 章 腫瘍低酸素に対する治療法 Michael R. Horsman and Albert J. van der Kogel	鈴木義行	233
第 18 章 放射線治療と化学療法の併用 Vincent Grigoire and Michael Baumann	高橋健夫	246
第 19 章 正常組織の再治療耐性 Wolfgang Dräger and Fiona A. Stewart	齋藤淳一	259
第 20 章 陽電子放射断層撮影を利用した分子画像誘導放射線治療 Vincent Grigoire, Karin Haustermans and John Lee	江原 威	271
第 21 章 分子標的薬による腫瘍反応の増強 Michael Baumann and Vincent Grigoire	吉本由哉	287
第 22 章 生物学的反応修飾剤：正常組織 Wolfgang Dräger	吉田由香里	301
第 23 章 分子標的と患者の個別化 Adrian C. Begg	高橋昭久	316
第 24 章 放射線治療における陽子とその他のイオン Wolfgang Dräger and Michael C. Joiner	田巻倫明・大野達也	332
第 25 章 放射線治療後の2次がん Klaus Rödigert	大野達也	339
放射線生物学における用語		353
索引		361

著者一覧

Michael Baumann

Department of Radiation Oncology and OncoRay Center
for Radiation Research in Oncology
Medical Faculty and University Hospital Carl Gustav
Carus
Technical University Dresden
Dresden
Germany

Adrian C. Begg

Division of Experimental Therapy
Netherlands Cancer Institute
Amsterdam
The Netherlands

Søren M. Bentzen

Departments of Human Oncology, Medical Physics,
Biostatistics and Medical Informatics
University of Wisconsin School of Medicine and Public
Health
Madison, Wisconsin
USA

Wolfgang Driemel

Department of Radiation Oncology
Medical Faculty and University Hospital Carl Gustav
Carus
Technical University Dresden
Dresden
Germany

Vincent Grégoire

Department of Radiation Oncology and Centre for
Molecular Imaging and Experimental Radiotherapy
Université Catholique de Louvain, St. Luc University
Hospital
Brussels
Belgium

Karin Haustermans

Department of Radiation Oncology, Leuven Cancer
Institute
University Hospital Gasthuisberg
Leuven
Belgium

Michael R. Horsman

Department of Experimental Clinical
Oncology
Aarhus University Hospital
Aarhus
Denmark

Michael C. Joiner

Department of Radiation Oncology and Karmanos
Cancer Institute
Wayne State University School of
Medicine
Detroit, Michigan
USA

Marianne Koritzinsky

Department of Radiation Oncology, University of
Toronto
Princess Margaret Hospital/Ontario Cancer Institute,
University Health Network
Toronto, Ontario
Canada

John Lee

Centre for Molecular Imaging and Experimental
Radiotherapy
Université Catholique de Louvain, St. Luc University
Hospital
Brussels
Belgium

Jens Overgaard

Department of Experimental Clinical Oncology
Aarhus University Hospital
Aarhus
Denmark

G. Gordon Steel

Institute of Cancer Research
Royal Marsden Hospital
Sutton, Surrey
UK

Fiona A. Stewart

Division of Experimental Therapy
Netherlands Cancer Institute
Amsterdam
The Netherlands

Klaus Ridiger Trott

Department of Oncology
University College
London
UK

Albert J. van der Kogel

Department of Radiation Oncology
Radboud University Nijmegen Medical
Centre
Nijmegen
The Netherlands

Bradly G. Wouters

Departments of Radiation Oncology and Medical
Biophysics, University of Toronto
Princess Margaret Hospital/Ontario Cancer Institute,
University Health Network
Toronto, Ontario
Canada

Daniel Zips

Department of Radiation Oncology
Medical Faculty and University Hospital Carl Gustav
Carus
Technical University Dresden
Dresden
Germany

訳者一覧

安藤興一	群馬大学重粒子線医学研究センター	客員教授
江原 威	群馬県立がんセンター	放射線治療部長
尾池貴洋	Laboratory of Human Carcinogenesis National Cancer Institute National Institutes of Health	Visiting Fellow
大野達也	群馬大学重粒子線医学研究センター	教授
加藤弘之	群馬大学重粒子線医学研究センター	助教
金井達明	群馬大学重粒子線医学研究センター	客員教授
河村英将	群馬大学大学院医学系研究科腫瘍放射線学分野	講師
清原浩樹	群馬大学重粒子線医学研究センター	講師
齋藤淳一	群馬大学大学院医学系研究科腫瘍放射線学分野	准教授
鈴木義行	福島県立医科大学医学部放射線腫瘍学講座	教授
高橋昭久	群馬大学重粒子線医学研究センター	教授
高橋健夫	埼玉医科大学総合医療センター放射線腫瘍科	教授
田巻倫明	福島県立医科大学医学部放射線腫瘍学講座	准教授
中野隆史	群馬大学大学院医学系研究科腫瘍放射線学分野	教授
武者 篤	群馬大学重粒子線医学研究センター	助教
吉田由香里	群馬大学重粒子線医学研究センター	助教
吉本由哉	群馬大学重粒子線医学研究センター	助教

若手医員査読者

阿部孝憲、入江大介、牛島弘毅、小此木龍之、川原正寛、神沼拓也、久保亘輝、桑子慧子、渋谷 圭、白井克幸、中川彰子

3

照射後の細胞死：
いかに、いつそしてなぜ死ぬのか

Bradly G. Wouters

(訳：安藤興一)

3.1 細胞死の定義……………	27	キーポイント……………	39
3.2 どのようにして細胞は死ぬか： プログラム細胞死と分裂期破局……………	28	参考文献……………	39
3.3 照射後に、細胞はいつ、なぜ死ぬか……………	33	推薦文献……………	40

3.1 細胞死の定義

がん放射線治療の成功は各腫瘍細胞に死をもたらすことで得られる。第2章で述べた如く、細胞死を含む照射の生物学的成果はDNA損傷反応(DDR)系における経路により大きな影響を受ける。DDRは照射後の細胞致死感受性のみならず、細胞死のタイプおよびタイミングを決定づける。DDRはさまざまな正常組織や腫瘍の間や、同じ腫瘍細胞であっても集団が違えば異なるので、細胞死の出現は異なる細胞タイプの間で大きく違うであろう。

放射線生物学および癌治療の観点から細胞死によって意味されるものを明確にしておくことが重要である。多年に渡り放射線や他の治療法による細胞の死の機序とタイプに於ける違いについてあまり注意が払われてこなかった。それは細胞死に影響する種々の経路が知られていなかったからであり、また細胞死は往々にして評価しにくいこともある。照射後細胞が死ぬまでの時間は一定ではなく、細胞周期が1、2回進行した後になることはしばしば観られることであり、また生存して増

殖し続ける細胞の一部が死ぬので、細胞死の定量化は複雑である。替わりに、研究者は照射後無限増殖する細胞の能力というクローン原性生存を調べることに注意を払うようになっている。これは照射効果を評価する上でかなり確度の高い妥当なパラメータであるが、それは増殖能を保持する細胞こそが腫瘍制御の失敗をもたらすと思われるからである(第4章、第5章にて詳細を記述している)。

その結果、放射線生物学における細胞死は一般的にクローン原性能の永久喪失をもたらす過程と同等である。これは細胞死の基準を幅広くしており、また神経や筋肉細胞のように末期分化した細胞タイプに当てはめることは無意味である。このような細胞には細胞の破壊をもたらす特別な様式の細胞死を考慮するか、あるいはこのような細胞の機能に与える放射線の影響を評価する方が適切である。それにもかかわらず、再生能の消失は放射線生物学に於ける細胞死の定義として広く用いられており、放射線治療で関連が深い腫瘍や多くの正常組織に含まれる増殖細胞に対して大きな意味がある。

3.2 どのようにして細胞は死ぬか：
プログラム細胞死と分裂期破局

照射後に種々の異なる機序により細胞死が起ることは現在明白である。アポトーシスとして知られる遺伝的に「プログラム」された細胞死の様式が発見された後に、細胞死の機序に対する関心が高まった。この様式は細胞の急速で完全な崩壊と除去をもたらす、損傷やストレスの結果あるいは発がんの障壁として細胞自身が行う「選択」であると考えられている。さらに、この経路はDDRにより直接活性化され得るので、ある種の細胞タイプに於ける放射線誘発細胞死の強力な決定因子である。アポトーシスの発見以来、遺伝的制御を受けて照射後再生能の消失に寄与できる他の経路が同定されてきており、それにはオートファジー、老化、更に壊死が含まれている(Okada and Mak, 2004)。これらの経路は分子および形態的に区別され(表3.1参照)、各々の経路は或る細胞のタイプと状況における放射線感受性に寄与する潜在的可能性を有する。重要なことは、これらのプログラムされた細胞死の様式は異なる組織のタイプにおいて異なる活性化を受けることであり、がんではしばしば変異している。その結果、細胞死経路の異なる活性化は、異なる細胞、腫瘍として組織の間に観られる放射線反応の変動に大きく寄与する。

こうした遺伝的に制御されたプログラムに加え、正常な分裂を完了できないという分裂期破局が照射後細胞死について以前から知られている。前述した定義を用いれば、分裂期破局は細胞死そのものの様式であり、いわゆる分裂死であり、分裂を完全に阻止したり細胞機能を変化させて更なる増殖を阻害する。分裂期破局はまた、他の細胞死の様式を活性化するために十分な染色体やDNA損傷をもたらすこともある。

アポトーシス

アポトーシスは高度に制御された細胞死の様式であり、細胞自体の中における状態(DNA損傷後など)ないしは周囲組織や免疫細胞によって外部から

もたらされるシグナルにより惹起される(Taylor *et al.*, 2008)。アポトーシスは胎児の成育、免疫系そして組織恒常性の維持などの正常な生理学的過程に必要である。結果、アポトーシス制御の変動はがんを含む幾つかの疾患に寄与する。

アポトーシスは形態的に、また分子的に他の細胞死から区別される(表3.1参照)。形態的には膜の小胞化、凝縮、そして消化されたDNAが小さく断片化されることにより特徴づけられる。この過程では、細胞内物質もまた断片化して膜に含有された複数のアポトーシス小体となり、インビボでは食細胞に摂取される。これは、傷害を与える危険がある細胞内タンパクの漏出をして壊死の特徴である組織構築の崩壊を防ぐ。

アポトーシス過程の分子機構は2群に分けられる：センサーとエフェクターである。センサー分子はアポトーシスを開始するかどうかの決断を行うが、エフェクター分子はその決断を実行する。アポトーシス細胞死はカスパーゼとして知られる複数の異なる酵素を連続的に活性化することに特徴がある。これらのタンパクは当初では不活性型(プロカスパーゼ)であり、またアポトーシス抑制(IAP)タンパクファミリーにより制御されている。アポトーシスは、カスパーゼ8や9などの「センサー」カスパーゼが活性化することで始まるが、このカスパーゼは初期シグナルを出してアポトーシスを誘導する。これらのカスパーゼは次に他の「エフェクター」カスパーゼ(カスパーゼ3など)群を活性化し、続けて大量の細胞タンパクを離合させて最終的な細胞破壊をもたらす。

カスパーゼ8の活性化から始まるアポトーシスは「外来性」経路と呼ばれているが、これは通常細胞外リガンドの結合とそれに続く細胞膜上にある死受容体が活性化するからである。これらの死を誘導するリガンドとしては腫瘍壊死因子(TNF)、TNF関連アポトーシス誘導因子(TRAIL)、そしてFASリガンドがあり、それぞれTNF受容体、TRAIL受容体、そしてFAS受容体に結合する。アポトーシス外来性経路は放射線照射により殆ど誘導されないが、新規薬剤と放射線併用における候補標的である(第21章、第23章参照)。

最適な方法で使用する。得られた推定パラメータに対する有意性や望むらくは信頼限界の統計的テストは明記すべきである。もし、不利なことが分かった場合、調査の統計的検証がなされるべきである。最後に、中途打ち切り(不完全な追跡調査)と潜在性[latency](以降に生ずる可能性)は考慮に入れる必要がある。

臨床データの定量的解析の総論については、Bentzen(1993) and Bentzen *et al.* (2003)を参照すること。

5.8 臨床的線量効果曲線の急峻さの修飾

γ 値は線量変更を反応の変化に変換する係数として有効であるばかりではなく線量の不確かさを反応の不確かさに変換する係数としても使われる。患者集団における吸収線量の分布の標準偏差が $\pm 5\%$ であれば、 γ 値が3のとき反応確率の標準偏差は $\pm 15\%$ となる。これは通常固定した分割回数の場合に当てはまる。図5.5に正常組織に対する線量効果曲線の最大急峻さにおける高い γ 値は吸収線量の $\pm 5\%$ の変化に対して反応確率の変化が非常に大きくなることを示している。このことから治療計画や放射線治療の線量投与に対して高い精度を必要とすることが示されている。

そのほかに、臨床試験のデザインにおいて腫瘍や正常組織の線量効果曲線の急峻さが決定的な役割を演じる場合がある。これらについてはBentzen(1994)を参照して欲しい。

この章における最後の事柄は臨床的な線量効果曲線の急峻さの修飾に関する考察である。いくつかのモデリング研究では、腫瘍の生物学的パラメータの患者間のばらつきが線量効果曲線の急峻さに非常に強く影響することを示している(Bentzen *et al.*, 1990; Bentzen, 1992; Suit *et al.*, 1992; Webb and Nahum, 1993)。この考え方をサポートする実験はKhalil *et al.*, 1997によって行われている。患者間のばらつきに関する影響の直接的なものとして中咽頭癌の局所制御の解析がある(Bentzen,

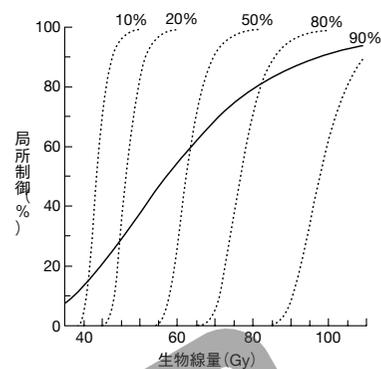


図5.7 2Gy分割での生物学的線量を関数とした中咽頭癌の局所制御。点線は固有の感受性に層別化した場合の理論的線量効果曲線であり、実線は観察されたものである。全患者集団が示す放射線感受性分布から5つの均質な感受性をもつ集団に分けた場合の各々の集団に対する局所制御率を点線で示す。各点線の上の数字は、患者集団を感受性の高い順に並べて、各々の層の感受性以上の感受性を持つ患者の割合を示す。Bentzen (1994) から許可を得て引用。

1992)。ポアソンモデルによるデータの解析から $\gamma_{57} = 1.8$ が得られている。

腫瘍細胞の放射線感受性のばらつきを解析に盛り込むことによって非常に急激な曲線群を分解し各々の放射線感受性をもつ患者のサブグループに当てはめていく(図5.7)。Levegrün *et al.* (2002)は放射線治療後の病理学的反応に関する臨床データを解析し、臨床-病理学的リスクに従って患者を分類した時にどのように線量頻度曲線が急峻になっていくかを調べた。正常組織反応についても患者特有のリスク要因が線量効果曲線を急峻にしていくことが分かった(Honore *et al.*, 2002)。

このような患者間のばらつきがポアソンモデルにおけるパラメータ推定の主要な要因になることが示されている(Bentzen, 1992)。Fenwick(1998)は患者間のばらつきを考慮に入れるポアソン線量効果モデルの閉形式[closed form]を提案した。しかし現在のところ、この提案は少ししか試みられていない。患者間のばらつきと線量効果関係の詳細い議論はRoberts and Hendry(2007)を参照して

欲しい。

これらの曲線を図5.6のように見てみると、これらのいくつかのサブグループはより広い治療適切領域を持っていることを期待させる。もし信頼できる効果予測試験[predictive assay]が可能でありこのようなサブグループを治療前に同定できれば、かなりの治療効果を期待できる。

5.9 正常組織障害確率モデル (NTCP)

正常組織の線量体積モデルがいくつか提案されてきている(Yorke(2001) and Kong *et al.* (2007)の総説を参照)。これらのうち最もよく使われているのはLymanモデル(Lyman, 1985)である。このモデルから正常組織障害確率[the normal tissue complication probability: NTCP]が部分体積 V への線量 D の関数として計算できる。

$$NTCP(D, V) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \cdot \int_{-\infty}^{n(D, V)} \exp\left(-\frac{1}{2} \cdot x^2\right) dx \quad (5.10)$$

ここで、NTCPの線量と体積への依存性は線量の上限内に入っており、

$$u(D, V) = \frac{D - D_{50}(V)}{m \cdot D_{50}(V)} \quad (5.11)$$

D_{50} の体積依存性は次の式で与えられる。

$$D_{50}(V) = \frac{D_{50}(1)}{V^n} \quad (5.12)$$

この3つの式をよく見ると、2つの独立変数 D と V があり、3つのモデルパラメータ m , $D_{50}(1)$, n があることがわかる。 $D_{50}(1)$ は注目する組織の全てに一樣に照射したときに特定のエンドポイントが50%の頻度で生じる線量として定義する。体積の累乗の指数、すなわちパラメータ n は0から1までの間の値で大きくなると体積の影響が大きくなる。3番目のパラメータ m は線量効果曲線の急峻さと反比例の関係になっている(すなわち、 m が小さいと急激な急峻さをもつ線量効果曲線になる)。Lymanモデルは単純な機序的背景は持つ

ていないが、線量-体積データを自由にフィットできる経験的なモデルになっている。もっと機序的なモデルを開発する試みはなされているが、線量-体積効果のような生物学的複雑さを簡単な数学モデルで記述できるとは疑問である。そして、そのほとんどが単に線量及び体積の効果への影響をつかもうと実践的に応用しているに過ぎない。

Lymanモデルは一樣な線量を部分的に受けた場合のみに適用できる。実際には、ほとんどがそうならない(全くと言ってもいい)。組織中における不均一な線量分布を記述する最も一般的な方法は線量体積ヒストグラムである[the dose-volume histogram: DVH]。DVHからLymanモデルを使ってNTCPを推定するためには、DVHを線量-体積空間の1点で表すよう変換しなければならない(線量 D のある体積に照射したことに同等なまで)。このためにもっともふつうに行われていることはeffective volume方法である(Kutcher and Burman, 1989)。そこでは、DVHをその最大の線量で受けた時に等しい効果の部分体積に変換することである。この方法の基本的仮定は、DVHの各々の部分体積も組織全体の場合と同様な線量体積関係(Lymanモデル)に従うことである。DVHの中の各々の線量に対応する部分体積を最大線量に対応する部分体積に変換していくことになる。

ここで、NTCPモデルを臨床放射線生物学に適用する際に但し書きを付け加える必要がある。一つの臨床データに適応した結果は他のケースに対してはあまり正確な予想をできるものとは限らないということである(Bradley *et al.*, 2007)。また、細胞傷害性化学療法を受けた患者が放射線のみを受けた患者と同様なリスクの治療を行うにはより狭い線量-体積の制限になる(Bradley *et al.*, 2004)。最後に、今までに用いられたほとんどのモデルは単にDVHだけを使っているものであることに気を付けなければならない。別な言葉でいえば、組織中実際の線量の空間的分布を問題にしているわけではない。1つの例を挙げると、線量-体積の量だけで論じる解析的戦略が破たんしている例の一つに肺がある。肺の部分体積への機能的損傷の重要性は肺のどこに照射を受けているかに依存

表7.6 36個のクローン原性細胞からなるモデル腫瘍の「治療」に対するポアソン解析による、放射線線量、クローン原性腫瘍細胞の生残率 (SF) と局所腫瘍制御確率 (TCP) の間の関係

放射線線量 (相対的単位)	クローン原性細胞 1個あたりの 致死的ヒットの数 (m)	SF = \exp^{-m} (%)	生残するクローン原性 細胞の数 ($N = SF \times 36$)	TCP = \exp^{-M} (%)
1	36/36 = 1	37	13	<0.0001
2	72/36 = 2	14	5	1
3	108/36 = 3	5	2	17
4	144/36 = 4	1.8	0.7	52
5	180/36 = 5	0.7	0.2	78
6	216/36 = 6	0.25	0.09	91
7	252/36 = 7	0.09	0.03	97
8	288/36 = 8	0.03	0.01	99

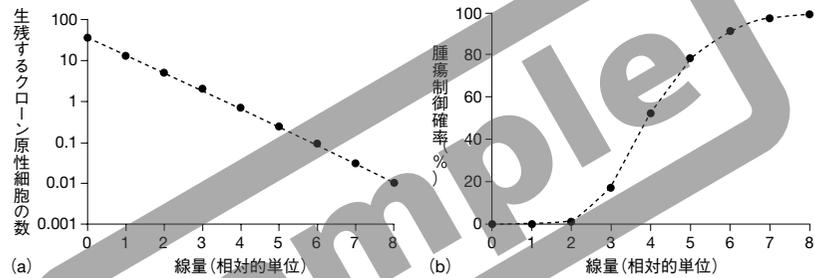


図7.5 36個のクローン原性細胞から成るモデル腫瘍における「治療効果」を図示する(図7.4、表7.6との比較)。生残するクローン数(クローン原性細胞と同意)の数と腫瘍制御確率(TCP)の値は表7.6より引用した。

外の統計モデルも、局所腫瘍制御に関する線量-効果曲線を描くのに、経験的に用いられてきている(第5章5.2節参照)。

局所腫瘍制御の生物学的基盤は、照射後のクローン原性細胞生残率のアッセイの関数として計算される放射線量、クローン原性細胞の生残率と、局所腫瘍制御確率の間の定量的な相関関係によって(Munro and Gilbert, 1961; Wheldon *et al.*, 1977; Trott *et al.*, 1984; Rofstad *et al.*, 1986; Suit *et al.*, 1987; Hill and Milas, 1989; Baumann *et al.*, 1990; Gerweck *et al.*, 1994)。それらの研究は、移植した腫瘍に対し線量を変えて照射することで、腫瘍が再発するか、制御されるかについて経過観察したものである。かなりのトレーニングを要し、

また観察者間の差異によって影響を受けやすい腫瘍体積の測定とは対照的に、局所再発もしくは局所制御のスコア化は簡単であり、腫瘍制御のアッセイとしてとても安定したものになっている(他のアッセイとの比較は表7.7参照)。おのおのの線量レベル(総腫瘍数の中で制御される腫瘍の数)での局所制御率が求められ、それらを解析すれば線量効果曲線上の特異点での値を計算できる。特に、TCD₅₀(腫瘍の50%を制御するのに必要な線量)が報告されている(それゆれ局所腫瘍制御は、TCD₅₀アッセイとしばしば呼ばれている)。代表的な実験結果は図7.6と表7.8に示されている。この結果はヒト扁平上皮癌FaDuをヌードマウスに移植後、30分割6週間で照射した実験によるもの

表7.7 腫瘍に対する放射線治療効果測定のための異なるアッセイ法の比較

アッセイ法利	点欠	点コ	メント
局所腫瘍制御アッセイ法 (TCD ₅₀ assay)	クローン原性細胞の不活化にのみ依存する すべてのクローン原性細胞が解析される 組織において評価される反応(すなわち本来の生体の環境で) TCD ₅₀ 値は他の腫瘍モデルや異なる治療法との比較で容易に得ることができる データは放射線生物学的なモデル化にとって良い エンドポイントのスコア化がとても単純	労力とコストがかかる 宿主に残っている免疫反応に鋭敏である	放射線治療の根治的効果を評価する 最も重要なアッセイ法
摘出アッセイ	クローン原性細胞の生残を直接測定 宿主の免疫反応に鋭敏でない(<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i> アッセイ法) TCD ₅₀ アッセイよりもコスト、労力ともにかからない	反応を本来の生体環境で測定していない 単離細胞の用意の状況に影響される 低い生残率でのクローン原性細胞の生残率の評価はできない 期間が延長した治療法の効果を評価するのは難しいかもしくは不可能である	クローン原性生残のアッセイで標準化された方法である。しかしTCD ₅₀ アッセイに比べより限定的
腫瘍再増殖遅延アッセイ	組織において評価される反応(すなわち本来の生体の環境で) TCD ₅₀ アッセイよりもコスト、労力ともにかからない 特異的な腫瘍増殖遅延と多数の放射線線量レベルを用いることで、クローン原性細胞死ならびに異なる腫瘍モデル間での比較を可能にするかもしれない	非クローン原性細胞とクローン原性細胞からなる腫瘍の殺細胞効果、増殖、間質反応、炎症反応を反映 腫瘍細胞数の少ない範囲でのみ治療効果を測定 必ずしもクローン原性細胞の不活化を反映しない 腫瘍細胞死に関する効果でなく実験操作に影響される	標準化されているが非特異的なエンドポイントで、放射線治療の根治的効果を調べるうえでは意義は限定的である
腫瘍縮小	組織において評価される反応(すなわち本来の生体の環境で) 他のアッセイ法に比べコスト、労力がかからない	細胞死、増殖、壊死の吸収、間質反応、炎症反応、浮腫を反映 腫瘍細胞数の少ない範囲でのみ効果を測定 腫瘍細胞死に関する効果でなく実験操作に影響される	かなり非特異的なエンドポイント 放射線治療の根治的効果を調べるには適さない

TCD₅₀、腫瘍が50%制御されるのに要する線量。

例2. 1日に複数回照射を行う場合の不完全修復

頭頸部の扁平上皮癌患者に、2 Gy分割、7週間で、70Gyが処方された。50Gyの後、肺炎を併発し、1週間の間、放射線治療を受けることができなかった。予定通り治療を終了するために、最後の20Gy分の線量を、最後の5日間の間、1日に2 Gy × 2回照射することに決めた。

$$EQD_2(\Delta t = 6 \text{ 時間}) = 50Gy + 20Gy \cdot \frac{2[1 + 0.39]Gy + 1.7Gy}{2Gy + 1.7Gy} = 74.2Gy$$

照射間隔が8時間の場合、 H_2 は、 $0.25(T_{1/2} = 4.0 \text{ 時間})$ から $0.33(T_{1/2} = 5.0 \text{ 時間})$ の間にあるようである。これらの間の値を補間し、 $T_{1/2} = 4.4 \text{ 時間}$ に対して $H_2 = 0.28$ を得て、その結果、次のようになる：

$$EQD_2(\Delta t = 8 \text{ 時間}) = 50Gy + 20Gy \cdot \frac{2[1 + 0.28]Gy + 1.7Gy}{2Gy + 1.7Gy} = 73.0Gy$$

問題：皮下の線維症に関して、6時間間隔と8時間間隔の場合、2 Gy分割での等効果線量はどうか。

解答：最初に、 α/β と $T_{1/2}$ の値を選択する必要があり。表9.1から $\alpha/\beta = 1.7Gy$ であり、表9.2から $T_{1/2} = 4.4 \text{ 時間}$ を得た。ここで式8.7を使用する：

$$EQD_2 = D \cdot \frac{d \cdot [1 + H_m(T_{1/2}; \Delta T)] + (\alpha/\beta)}{2Gy + (\alpha/\beta)}$$

この場合、 $m = 2$ で、表8.2を使って H_2 の値を求める。照射間隔が6時間の場合、 H_2 は、 $0.35(T_{1/2} = 4.0 \text{ 時間})$ から $0.44(T_{1/2} = 5.0 \text{ 時間})$ の間にあるようである。これらの間の値を補間し、 $T_{1/2} = 4.4 \text{ 時間}$ に対して $H_2 = 0.39$ を得て、その結果、次のようになる：

従って、照射間の間隔を6時間から8時間に増やすことで、約1.2Gy分の線量を避けられる。

先に述べたように、この計算は、一晚の間隔が、確実に重致死損傷が完全回復するほど十分な時間であると仮定している。 $T_{1/2}$ が4.4時間では、この仮定は崩壊し始める。Guttenberger *et al.* (1992)の公式を使った計算では、最終週に1日2回照射を行った場合のEQD₂は、照射間隔が6時間に対して(この例での24.2Gyより高い)25.2Gyが得られ、照射間隔が8時間に対して(23.0Gyより高い)24.2Gyが得られる。

表9.2 ヒトの正常組織のエンドポイントに関する修復半期 ($T_{1/2}$)

エンドポイント	線量投与方法*	$T_{1/2}$ (時間)	95%信頼限界(時間)	出典
紅斑(皮膚)	MFD	0.35と1.2 [†]	?	Turesson and Thames (1989)
粘膜炎(頭頸部)	MFD	2-4	?	Bentzen <i>et al.</i> (1996)
	FLDR	0.3-0.7	?	Denham <i>et al.</i> (1995)
喉頭浮腫	MFD	4.9	3.2; 6.4	Bentzen <i>et al.</i> (1999)
放射線性脊髄症	MFD	>5	?	Dische and Saunders (1989)
皮膚毛細血管拡張症	MFD	0.4と3.5 [†]	?	Turesson and Thames (1989)
	MFD	3.8	2.5; 4.6	Bentzen <i>et al.</i> (1999)
皮下線維症	MFD	4.4	3.8; 4.9	Bentzen <i>et al.</i> (1999)
側頭葉壊死	MFD	>4	?	Lee <i>et al.</i> (1999)
種々の骨盤内併発症	HDR/LDR	1.5-2.5	?	Fowler (1997)

*MFD (1日あたり多分割)、FLDR (分割低線量率照射)、HDR/LDR (高線量率と低線量率による比較)。
[†]異なる修復半期からなる、2つの修復の構成要素があるというエビデンスである。
 参考文献の詳細はSoren Bentzenより入手可能である。

例3. 小線源治療

気管支内癌に対する外部照射を組み合わせた腔内照射において、いくつかの興味がある。Fuwaraは、腔内照射を併用して外部照射を行った。通常は、52Gyの外部照射と併用で、表在がんに対して¹⁹²Irのワイヤーを入れた細いカテーテルを使用し、5 Gyを2.5時間で2回か3回照射した。

となる。つぎに、 g を計算する(式12.2を参照)：

$$g = \frac{2[\mu t - 1 + \exp(-\mu t)]}{(\mu t)^2} = \frac{2[0.348 - 1 + \exp(-0.348)]}{0.348^2} \approx 0.893$$

この値を式8.8に挿入する(この例の場合、総線量Dが分割線量d、すなわち小線源治療で1回に照射される線量と等しいことに注意しよう)：

$$EQD_2 = D \frac{dg + (\alpha/\beta)}{2 + (\alpha/\beta)} = 5Gy \cdot \frac{5 \times 0.893Gy + 3.1Gy}{2Gy + 3.1Gy} \approx 7.4Gy$$

問題：肺線維症に関して $T_{1/2}$ が1.5時間と5時間という2つの異なる半回復時間を仮定した場合、2.5時間で5 Gy照射の、2 Gy分割での等価線量はどうか。

解答：表9.1から肺線維症に関する α/β の推定値である3.1Gyを得る。ここでは $T_{1/2} = 5 \text{ 時間}$ の計算を提示する。まず最初に μt を計算する、ここで t は1回の照射時間である：

$$\mu = \frac{\log_2 2}{T_{1/2}} \approx \frac{0.693}{5 \text{ 時間}} \approx 0.139/\text{時間}$$

すなわち、 μt は(0.139/時間) × 2.5時間 = 0.348

$$EQD_2 = D \frac{dg + (\alpha/\beta)}{2 + (\alpha/\beta)} = 5Gy \cdot \frac{5 \times 0.893Gy + 3.1Gy}{2Gy + 3.1Gy} \approx 7.4Gy$$

$T_{1/2} = 1.5 \text{ 時間}$ の場合は、 $g = 0.70$ とEQD₂ = 6.5Gyが得られる。すなわち、 $T_{1/2} = 5 \text{ 時間}$ で計算した場合に比べ、2 Gy分割での等価線量で、およそ12%低い線量になる。

(すなわち、照射中の回復が少なくなる)。5 Gyの分割線量を急な線量率で投与した場合、つまり照射時間中の回復が全くないと仮定した場合、 $\alpha/\beta = 3.1Gy$ に対してのEQD₂は7.9Gyに相当する。

来、この現象は照射された組織あるいは腫瘍における標的細胞の増殖の結果であると解釈され、また、この効果をLQモデルに組み込もうとする多くの試みがなされてきた。実験動物による研究によって、この効果は、時間の関数として線形ではないことが明らかになってきた。すなわち、単位時間あたり回復される線量は、最初の障害発生から時間の関数として変化するだろう。現在のところ、この照射間の間隔を超えて行われる回復を表した数学的モデルは存在しない。その代わりとなるもっとも慎重な手法は、想定される治療スケジュール全体の時間に対して十分に狭いと考えられる間隔で、単純な線形関係を用いることである。時間効果の大きさは、 D_{prof} という形でとても便利に定量化されている。これは、増殖によって日単位で回復される線量を表している。しかしながら、この回復の背景にある厳密なメカニズムは、

9.6 全治療期間を変化させる

2種類の分割スケジュールが全治療期間で異なることは頻々におこる。晩期の放射線効果において、全治療期間が与える影響は、あったとしても極わずかであると信じるにたるよい理由がある(Bentzen and Overgaard, 1995)。しかしながら、多くの腫瘍に対して、また早期のエンドポイントに対しては、全治療期間が長くなると、特定の線量分割での生物学的効果は減少するだろう。言い換えると、より長い治療期間では、同等の効果を得るのに、割り増しの線量が必要なるだろう。従

分割サイズを小さくすると(低 α/β 比)、耐容線量が最大に増大することを示す。口唇粘膜のような早期反応上皮組織では線量率効果はあまり顕著ではなく、全治療期間を1~2日間増やすと増殖は急激にその耐容を増すことに寄与するが、これは晩期反応組織と対照的である。

二つの骨髄エンドポイント、すなわち骨髄症候群による致死及び骨髄幹細胞の長期間にわたる再増殖、は1cGy/分ぐらい低い線量率ではほとんど回復しない。これは主に骨髄の非常に高い感受性に依るものであり、6~9Gyの範囲にあるLD₅₀(全数の50%に致死をもたらす放射線)線量が1cGy/分にもわずかに10~15時間で与えられるからである。増殖の遅い骨髄幹細胞集団が線量率を約0.5cGy/分より下げると顕著な回復を示すことは興味あることであり、それは α/β 比が低いこと(van Os *et al.*, 1993)と合致している。

12.5 分割照射と連続低線量率照射の等効果関係

線量率効果の様々な理論的な記載は臨床応用されていないが、最も広く使用されているのはThames(1985)の不完全修復モデルである。Dale and Deehan(2007)の計算は同様な基本的推定を行っているが、式は若干ことになっている。連続照射に関する不完全修復モデルの基本的な式は

$$E = \alpha D + \beta D^2 g \quad (12.1)$$

ここでEは効果のレベル、 α と β は線形二次式のパラメータ、Dは総線量としてgは連続照射期間の関数である。時間依存的回復係数が線形二次式(LQ)の二次項のみを修飾するという事に注目したい。これは実験データ(Steel *et al.*, 1987、図12.2)により支持されている。また、これらの計算では再増殖が無視されていることに注意したい。

g値は回復の半期($T_{1/2}$)および下記に示す連続照射期間(t)に依存している。

$$g = 2[\mu t - 1 + \exp(-\mu t)]/(\mu t)^2 \quad (12.2)$$

ここでは $\mu = 0.693/T_{1/2}$ である。広範囲の $T_{1/2}$ に

対するg値は表8.3に示されている。

このモデルは等効果関係を計算することができるし、図12.5に示されたように広範な線量率範囲をカバーする実験データを十分に記載している。計算した曲線のさらなる例は図12.7に示されている。純粋に分割照射したケースは図12.7aに示されており、それは高線量率照射によってであり、またLQモデルによって描かれている。この図における線は式8.5(第8章参照)に対応しており、 $D_1=60\text{Gy}$ 、 $d_1=2\text{Gy}$ 、 $\alpha/\beta=10\text{Gy}$ である。分割間隔はその間で完全な回復を行うのに十分長いものと仮定されている。図12.7bは一回の連続した照射を何種類かの線量率にて行う場合の等効果曲線を示し、これは回復の半期値を1.0、1.5および2.0時間として式12.1で計算したものである。3つのカーブは若干違っており、これは連続照射の等効果曲線が回復のスピードに依存していることを示している；半期が延長すると曲線は側方にシフトして低線量率側に移動する。不幸なことに臨床において回復半期はよく知られておらず、これはこの種の計算が示す値に限界を与えている。

図12.7a-cに含まれる曲線は互いに等効果である。それらは同一の効果レベル、同一の α と β (α/β 比は10Gy)に基づいて計算されており、極限的に少ない線量/分割あるいは究極的な低線量率において72Gyという外挿線量を与えるように選ばれており、これは60Gyの2Gy分割(EQD₂)と同じ効果に対応している。この例は、数学モデルにより予測された、特別な連続的線量率とこれに対応する分割線量の間での等価性、を图示している。ここで想定されたパラメータ(縦軸の)によって示されている)約1~2cGy/分(おおよそ1Gy/時)あたりの線量率はほぼ2Gy/分割での分割照射と等価であり、ともに等効果線量は60Gyである。

さらに重要な結論は図12.7に示されるようなタイプの計算から示される。第8章8.6節(図8.7参照)において、すでに我々は高線量分割の使用が、高い α/β 比を持つ腫瘍に対する治療の不利益をもたらすことを、晩期正常組織障害と比較して示している。同様なことは高線量連続照射においても成り立つ。図12.7aと図12.7bの間にある水平の線

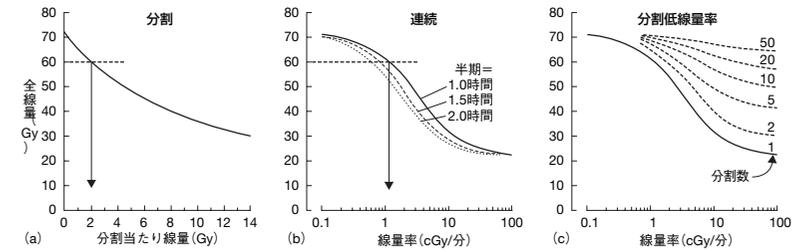


図12.7 分割、連続あるいは分割低線量率照射に対する不完全修復モデル(Thames, 1985)にて算出した等効果曲線(a~cは互いに等効果)。再増殖は無視してある。a/ β 比は10Gyであり、EQD₂(equivalent dose, 2Gy分割と等価な線量)は60Gyである。許可を得て、Steel(1991)およびSteel *et al.*(1989)から引用。

を引くことによって線量率5cGy/分はおおよそ6~8Gy/分割と等価であり、10cGy/分は10Gy/分割と等価であるという事がわかる。

図12.7cは分割低線量率照射のモデル計算結果を示す。再び不完全修復モデルを用いて等効果曲線が2~50分割について計算されており、それぞれが横軸に示される線量率で与えられ、また分割の間では完全な回復がある。ここでも再増殖は無視している。この図は分割低線量率照射の基本的性格を示している；例えば分割回数を増やすと線量率効果が減る(すなわち曲線が平らになってくる)こと、また更に線量率を低めているので分割照射効果は減少している(曲線間の縦方向広がり)ことである。これは簡単な原理から導かれる。照射を遅延したためにこうした効果をもたらすのは細胞の回復であり、細胞が成し遂げうる回復の程度には限度がある。分割の間に回復すると各分割照射中でおくる回復は少ないし、またその逆も真である。

線量率効果の記述を別の方法で行うとそれはカーティスのLPLモデル(1986)である。これは第4章4.11節で述べた機械的なモデルである。放射線による細胞致死の機序を記載することを求める研究は理論的に有利であるが、しかしこれは前述したThamesとDaleの経験的式よりも臨床的な計算には適切性を欠いている。

細胞増殖の効果

非常に低い線量率照射における増殖の効果は図12.8に示されている。これらの計算は、 α/β 比3.7Gyと修復半期0.85時間を持つ仮想的な細胞集団についてなされている。細胞増殖は図に示すような倍加時間で起こると仮定しており、増殖率に対して放射線の効果は無いものと考えられている(もしこれが有れば高線量率において増殖の効果が減少する)。これらパラメータの値に対して1cGy/分以上の線量率は影響しないが、0.1cGy/分まで線量率が下がると等効果線量は急峻に上昇する。小線源治療に対する示唆としては1cGy/分以上で再増殖への影響は無視できるということであり、この線量率以下では腫瘍と早期反応正常組織ともに考慮すべきことである。

逆線量率効果

細胞感受性は線量率低下とともに下がるという一般的な法則は臨床的な実施に影響している現状ではあるが、この法則に対する例外が知られている。MitchellとBedfordの早期研究において、哺乳類培養細胞の致死に関して時々わずかながら逆転があることを報告しており、これは線量率を下げると細胞が細胞周期をまわってより感受性の高

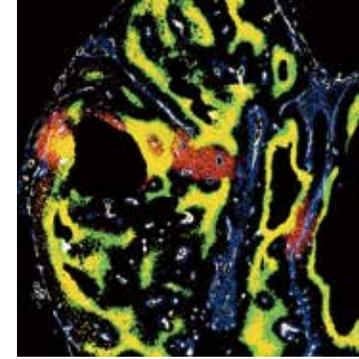
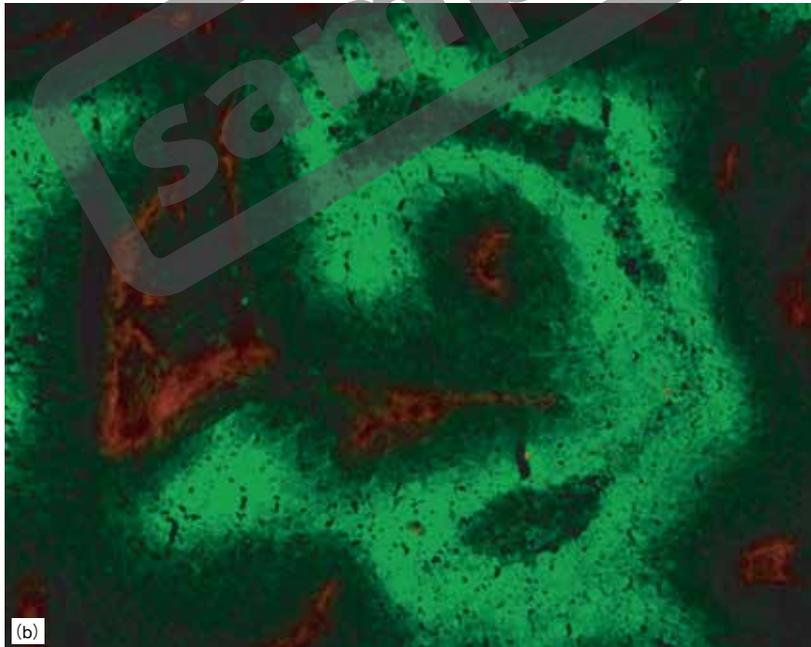
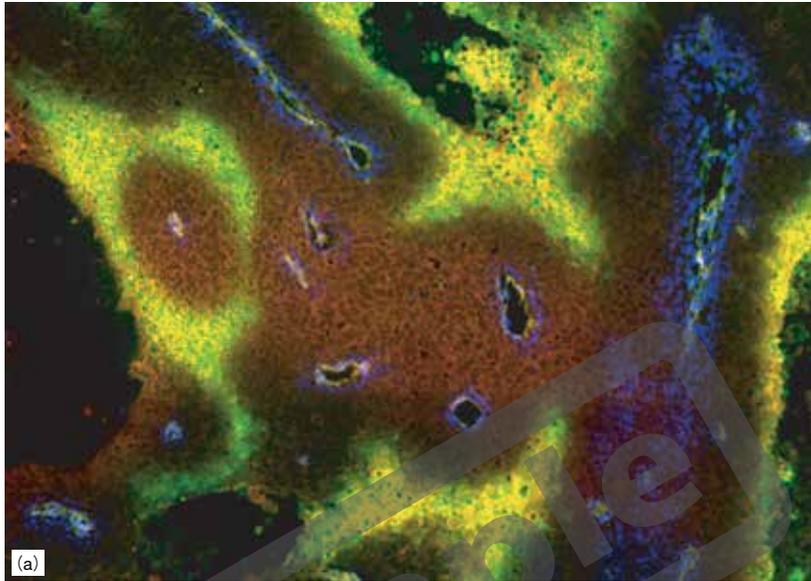


図16.4 図16.2aで示した腫瘍における、広範囲な領域の合成二値画像 [Composite binary image]。

図16.2 (a) 異種移植片として生育したヒト粘液性類表皮癌MEC82における、複数のマーカーのグレイスケール画像。血管構造は白色、還流している血管に隣接した細胞の核はHoechst 33342染色により青色、第1の低酸素マーカー (ピモニダゾール) は緑色、第2の低酸素マーカー (CCI-103F) は赤色で表されている。ふたつのマーカー (赤色と緑色) の空間的共局在は、黄色に見える。マーカーを注入する間隔を2時間とした場合、低酸素細胞の大部分は第1、第2のマーカー両者によって標識される。急性 (または一過性の) 低酸素状態は、第1のマーカー注入時には低酸素状態になかったが、第2のマーカー注入時には低酸素状態であった領域として、赤色のみで描出される。許可を得て、Ljungkvist *et al.* (2007) より引用。(b) マウス結腸癌C38のグレイスケール画像。血管は赤色、低酸素はピモニダゾールにより 緑色に表される。Elsevierから許可を得て van Laarhoven *et al.* (2004) から引用。

放射線生物学における用語

α/β ratio [α/β 比]

LQモデルにおける α 値 β 値の比率；暫し分割照射による組織の感受性を定量計測する為に用いられる。

Abortive cell division [不完全細胞分裂]

放射線障害の結果として分裂回数が限定された細胞(死を運命づけられた細胞)。これらの細胞に残った増殖能は、正常組織における放射線誘発性再増殖中の全細胞産生に対して重要である。

Accelerated fractionation [加速分割照射法]

線量配分の平均速度を速めることにより放射線治療を増強することであり、通常では、1回照射線量、1日当たりの照射回数、或いは1週間の治療日数などを増やすことによる：1回2Gyで週間線量が10Gyの効果を越えるように線量配分の平均速度を速める照射スケジュール。

Accelerated proliferation [加速増殖]

放射線照射や化学療法後に幹細胞(クローン産生能細胞)の増殖速度が処理前の値に比べて増加すること。

Acute hypoxia [急性低酸素状態]

血管内血流変化(すなわち血管の一時的閉鎖)を伴う低酸素濃度状態。一過性低酸素状態または還流制限低酸素状態とも呼ばれる。

Analogue [類似体]

他の化学物質に構造的に類似しているが単一官能基によって区別される化学物質。

Angiogenesis [血管新生]

新血管の形成過程。

Anoxia [無酸素状態]

酸素がない状態。

Apoptosis [アポトーシス]

照射後の迅速な細胞死の1様式で、クロマチン濃染、断片化、および分画化が特徴で、しばしば濃染する核小球によって確認される。時には、「プログラムされた細胞死」として説明されるもので、潜在的には操作可能なプロセスである。

ARCON therapy [アルコン治療]

Accelerated Radiotherapy with CarbOgen and Nicotinamideの略。カーボゲンとニコチンアミドを加速過分割

照射に併用した治療。

Asymmetrical divisions [非対称的分裂]

幹細胞が平均して1つの幹細胞と1つの移行細胞または分化細胞に分裂すること。この分裂は非対称とよばれるが、それは産生される2つ細胞が同じでないからである。

Asymmetry loss [非対称損失]

幹細胞分裂が非対称から対称性パターンに切り替わることであり、これは照射により誘発される正常組織の再増殖中に起こる。

Autophagy [オートファジー]

細胞成分がリソソーム経路を介して自家食作用が起こされる行程。この行程では飢餓状態でも細胞生存が延長され、損傷を受けた細胞小器官は除去される。しかし、細胞死をもたらすこともある。

Autoradiography [オートラジオグラフィ]

組織標本内の放射活性標識を検出できる写真乳剤を使用する方法(この放射線で画像作成する手法)。

BER [塩基除去修復]

Base excision repairの略。DNA塩基への損傷を修復するDNA修復経路の1つ。

Biologically effective dose (BED) [生物学的効果線量]

分割照射において、非常に小さな1回線量を使用した場合のLQモデルにおいて想定されるある一定の効果を得るために必要な総線量。外挿総線量という呼び方でも知られている。ただし、異なる α/β 比から計算されたBED値はそのまま比較できない。時間-線量関係計算では、EQD₂の方が良く使われる。

BNCT [ホウ素中性子捕捉療法]

Boron neutron capture therapyの略。

Brachytherapy [小線源治療]

密封された放射性線源を皮膚に近接設置させる、体腔内に挿入する、あるいは針状にして組織内に刺入する放射線治療。

Bragg peak [ブラッグピーク]

陽子線、 α 線および更に重い粒子線の飛跡端末近傍における最大堆積線量の領域。この現象により粒子線治療での空間線量分布を正確に記載することが可能となる。

