

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	組織等価比例計数管を用いた重粒子線ビームの線質測定と生物効果の推定
Title(English)	
著者(和文)	加瀬優紀
Author(English)	
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第6759号, 授与年月日:2007年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:
Citation(English)	Degree:Doctor of Science, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第6759号, Conferred date:2007/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

平成 18 年度 学位論文

組織等価比例計数管を用いた
重粒子線ビームの線質測定と
生物効果の推定

指導教官

金井 達明 教授

東京工業大学 大学院 総合理工学研究科

創造エネルギー専攻 金井研究室

学籍番号 04D31047 加瀬 優紀

目次

第 1 章 序論	1
1.1 放射線がん治療概要	1
1.2 荷電粒子の物質中の物理	4
1.3 放射線の生物学的効果	7
1.4 日本とドイツの炭素線治療	9
1.5 物理線量と臨床線量	11
1.6 本研究の目的	13
1.7 本論文の構成	15
第 2 章 Microdosimetry による放射線生物効果の理論	20
2.1 Microdosimetry の意義	20
2.2 Microdosimetry における物理量の定義	22
2.3 Theory of Dual Radiation Action	25
2.4 Microdosimetric Kinetic Model	30
2.5 MKM の高 LET 補正方法の改良	33
第 3 章 照射装置と検出器	36
3.1 HIMAC	36
3.2 治療用照射装置	37
3.2.1 拡大 Bragg ピーク(SOBP)	39
3.2.2 標的材	41
3.3 粒子数モニター	43
3.4 組織等価比例計数管	43
3.4.1 微小组織を模擬する方法	45
3.4.2 組織等価ガス	47
3.4.3 ガス増幅率	50
3.5 組織等価比例計数管の測定システム	51
3.5.1 エネルギー較正	53
3.5.2 線スペクトルの組織等価球径依存性	56
3.6 平行平板電離箱	58
第 4 章 Microdosimetry の実験結果	60
4.1 深度の定義と TEPC の壁厚	60
4.2 重粒子線の microdosimetry	62

4.3 TEPC 測定 of y_D 値と y^* 値の統計誤差.....	68
4.4 組織等価サイズ依存性.....	71
4.4.1 シミュレーションによる検証.....	71
4.4.2 TEPC 測定による組織等価直径依存性.....	76
4.5 ビーム種の依存性.....	81
第 5 章 細胞照射実験とモデル推定.....	84
5.1 MKM の生物学的パラメータ.....	84
5.1.1 細胞核サイズ測定.....	85
5.2 細胞照射実験.....	91
5.3 モデル推定と細胞照射実験の比較.....	94
5.4 生物線量の推定.....	105
第 6 章 MKM と LEM の比較.....	110
6.1 トラック構造モデル.....	110
6.2 MKM の domain へのエネルギー付与計算.....	112
6.3 MKM と細胞照射実験の比較.....	114
6.4 LEM の計算方法.....	118
6.5 LEM と細胞照射実験の比較.....	120
6.6 トラック内の高線量補正の考察.....	122
第 7 章 結論.....	125
7.1 本研究のまとめ.....	125
7.2 今後の課題.....	126
謝辞.....	128
補遺 Domain へのイベント数が Poisson 分布になるかの検証.....	129
補遺 測定された y_D 値、 y_F 値、 y^* 値の深度依存性.....	131

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 γ 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ピークに近づくにつれ大きくなり、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そう単純ではなく、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。

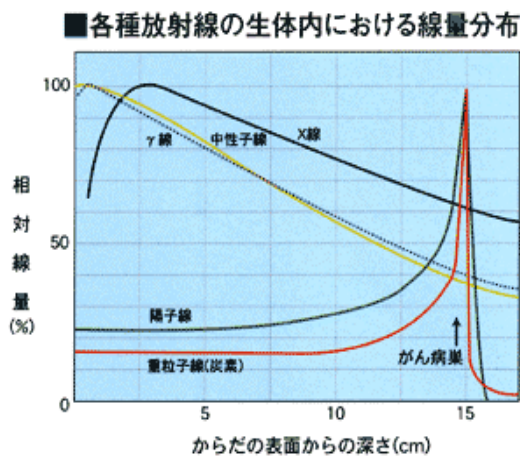


図 1.1.1 各種放射線の深部線量分布比較

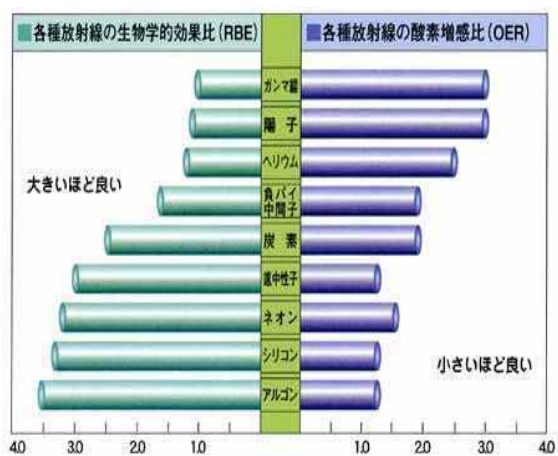


図 1.1.2. 各種放射線の RBE 値と OER 値

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。

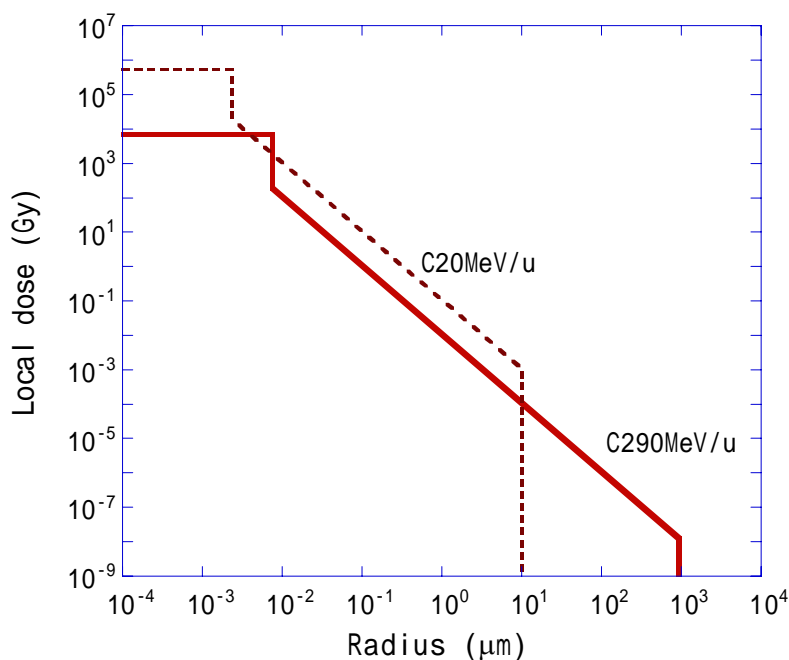


図 1.2.1 運動エネルギーが 20 MeV/u と 290 MeV/u の炭素線におけるトラック構造モデル計算の結果

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 Gland)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。

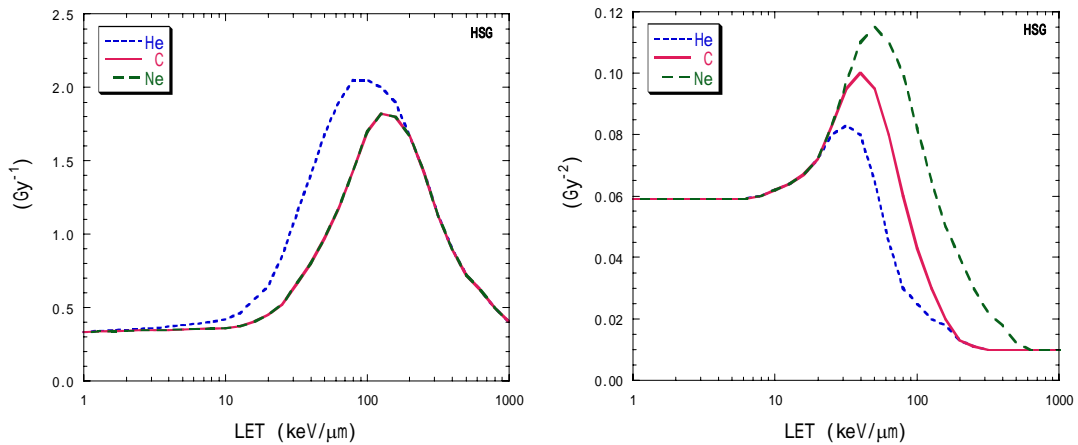


図 1.4.1 HSG 細胞実験を参考に決められた α 値と β 値の LET 依存性

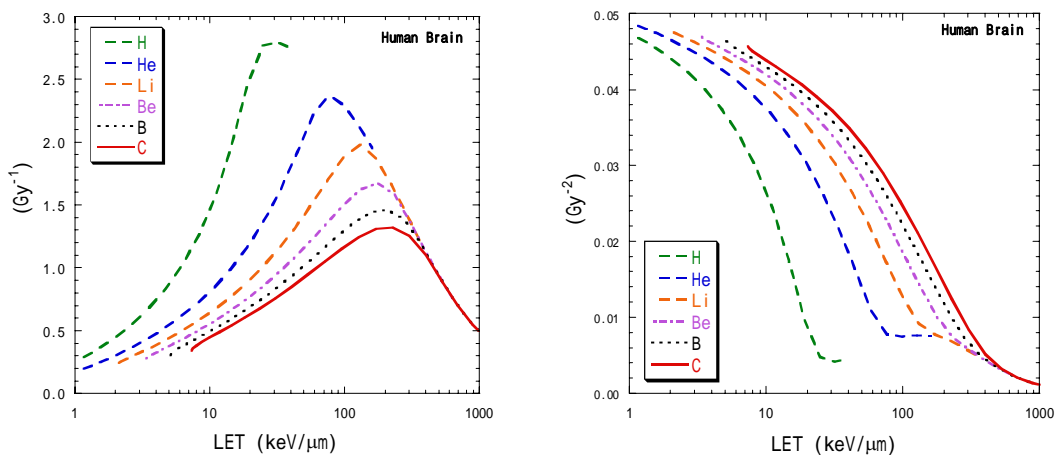


図 1.4.2 LEM による脳腫瘍細胞の α 値と β 値の LET 依存性

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]。

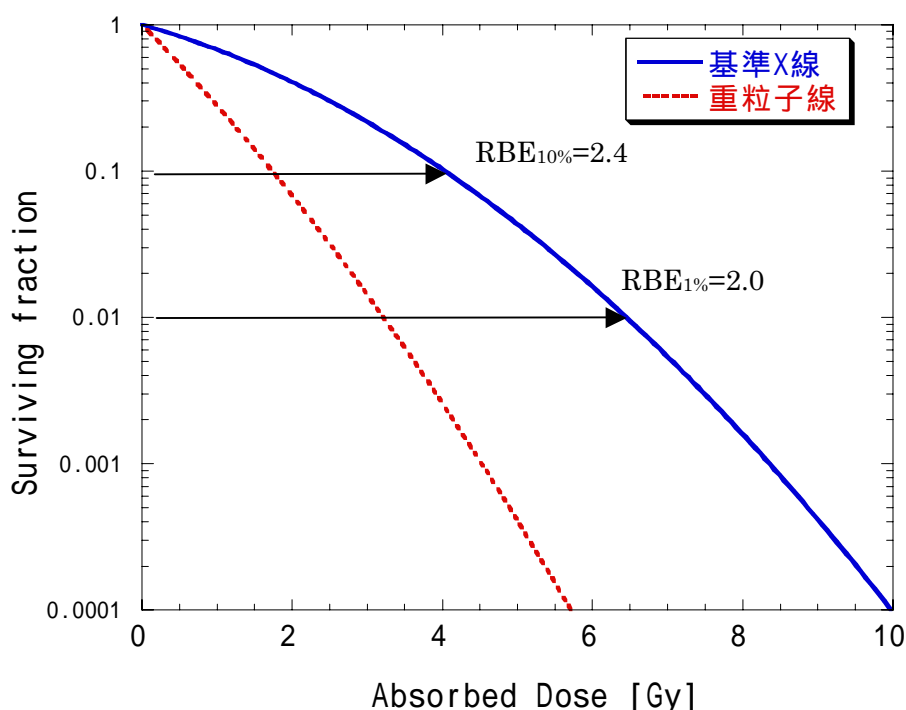


図 1.5.1 基準 X 線と重粒子線で照射した培養細胞の生存率曲線

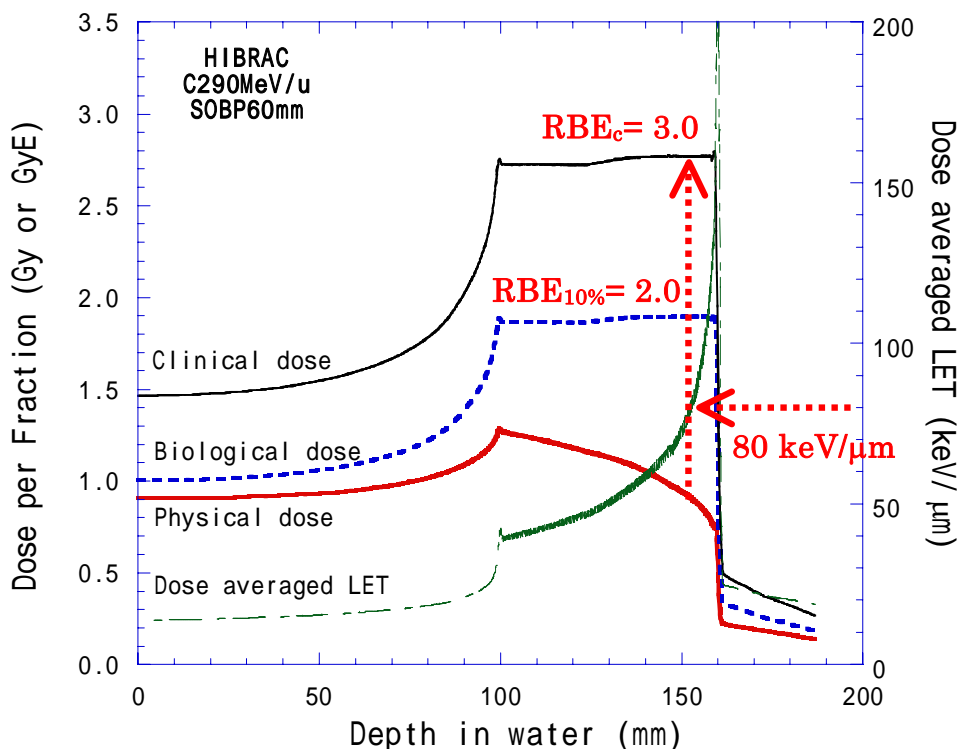


図 1.5.2 放医研における C290MeV/u,SOBP6cm ビームの深部線量分布の計算結果と LET の深度依存性

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。

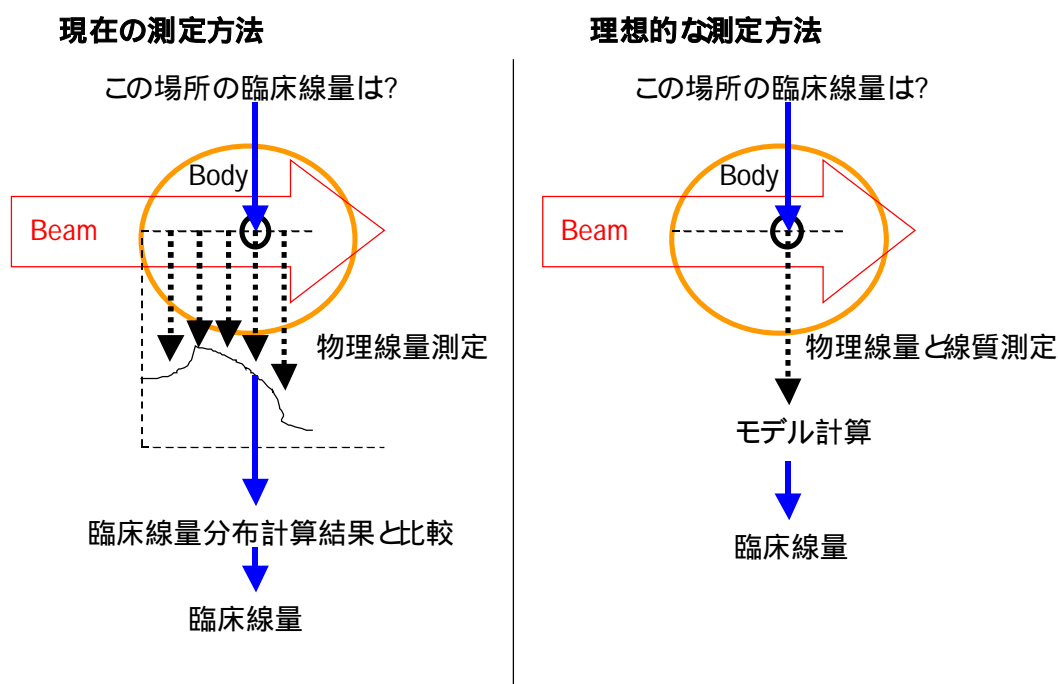


図 1.6.1 ある位置の臨床線量を測定する場合の手順の概念図

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)

第 2 章 Microdosimetry による放射線生物効果の理論

2.1 Microdosimetry の意義

放射線のエネルギーが体内に吸収されると生物学的効果を及ぼす。この放射線の生物学的効果は、その生体組織へ付与されるエネルギーの量に依存すると考えられる。単位質量あたりの吸収エネルギーすなわち吸収線量が大きければ、生物学的効果も大きくなる。さらに、X 線、中性子線、重粒子線など放射線の種類によっても生物学的効果は異なることが知られている。異なる種類の放射線は物質中でそれぞれ異なったパターンで不均質かつ不連続なエネルギー吸収を起こす。同じ吸収線量でも放射線の種類によって生物効果が異なるのは、この微視的なエネルギー吸収の空間分布の違いによる為であると考えられた[1]。すなわち、放射線の生物効果は、巨視的な吸収エネルギーの量である吸収線量に依存するだけでなく、吸収エネルギーの微視的空間分布にも依存する。そこで、そのような微視的吸収エネルギーを実際に測定しようというのが、microdosimetry の目的である。

図 2.1.1 に例として単色のヘリウム、炭素、ネオンビームを照射した V79 細胞の $RBE_{10\%}$ 値の LET 依存性を示す[2]。この図から分かるように、LET では生物効果を一意的に表すことができず、粒子種の依存性が出てしまう。一般的に RBE がピークとなる LET 以下では、同じ LET で比較した時、電荷の少ない粒子ほど RBE が高くなる特徴がある。この理由を説明する為に、図 2.1.2 に LET が $50 \text{ keV}/\mu\text{m}$ となる 3 種類の重粒子線 ($2.8 \text{ MeV}/u$ のヘリウム線、 $46 \text{ MeV}/u$ の炭素線、 $168 \text{ MeV}/u$ のネオン線) のトラック構造モデルの計算結果を示す。同じ LET にするには電荷の多い粒子ほど速度を速くする必要があり、散乱される 2 次電子の到達エネルギーも大きくなるのでトラック構造が大きくなる。コア半径とペナンプラ半径が大きくなるということは、エネルギーが広範囲に分散することを意味する。ペナンプラの半径で見ると、ヘリウムが $0.35 \mu\text{m}$ に対してネオンは $350 \mu\text{m}$ と 1000 倍もの違いがある。よって同じ LET で比べた時、電荷の少ない粒子ほど生物効果が高いのは、電荷の少ない粒子ほどトラック構造に起因して、狭い領域にエネルギー付与が集中するからであると考えられる。図 2.1.1 の曲線は 2.4 節で説明される Microdosimetric Kinetic Model(MKM)を基にして、微視的領域(半径 $0.26 \mu\text{m}$ の円柱)に付与されるエネルギー計算することで推定された結果である(詳しくは第 6 章参照)。このように、microdosimetry で微小領域($1 \mu\text{m}$ 以下)に付与されるエネルギーを考えることによって、粒子種によるトラック構造の違いを考慮に入れて RBE を推定することが可能になる。

Microdosimetry による放射線の生物学的効果の研究は Kellerer と Rossi により開始された。彼らは、比例計数管内に組織等価ガスを低圧で封入することで細胞核程度の大きさ(数 μm)の組織を模擬して、そこに付与されるエネルギーを測定し、これらの微視的エネルギー吸収分布と生物学的効果に関係付ける理論(Theory of Dual Radiation Action ; TDRA)を提唱した[3]。注目する領域が μm オーダーに小さくなると、その領域に付与され

るエネルギーは確率論的分散が相対的に大きくなる。これは粒子の進行方向については式(1-2-7)に示した理由と同じである。また、その分布形状も Gauss 分布から Landau 分布に近くなっていく[4]。また、粒子の進行方向に垂直な方向についてもトラック構造が影響するので領域のサイズが小さくなるほどそこに付与するエネルギー量が減り、分散が大きくなる[5]。よって microdosimetry では微小領域における確率的分散の大きい物理量から如何にして生物効果を表すような統計量を導出するかが重要となる。

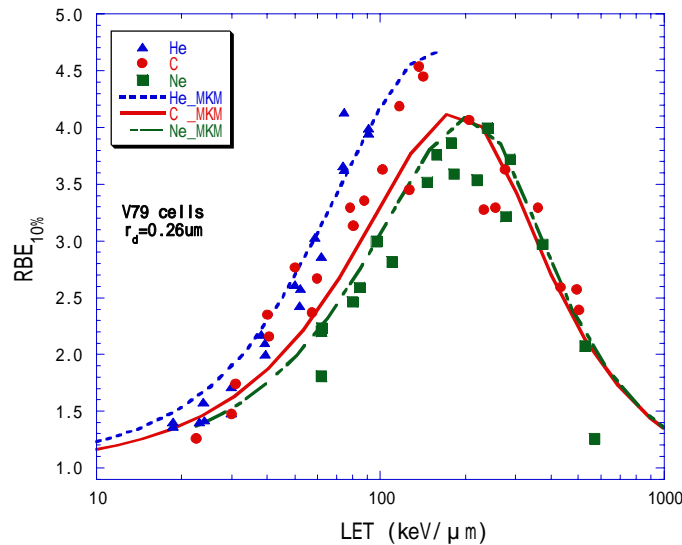


図 2.1.1 単色のヘリウム、炭素、ネオンビームを照射した V79 細胞の $RBE_{10\%}$ 値の LET 依存性。プロットは細胞実験の結果、曲線は半径 $0.26 \mu\text{m}$ の円柱領域に付与される線エネルギーをトラック構造から MKM で計算した結果。

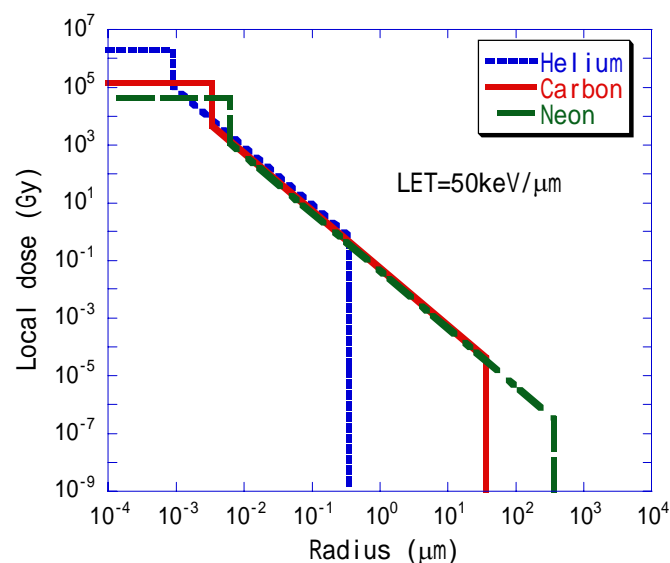


図 2.1.2 LET が $50 \text{ keV}/\mu\text{m}$ となる $2.8 \text{ MeV}/\text{u}$ のヘリウム線、 $46 \text{ MeV}/\text{u}$ の炭素線、 $168 \text{ MeV}/\text{u}$ のネオン線におけるトラック構造モデルの計算結果

2.2 Microdosimetry における物理量の定義

Microdosimetry に用いられる物理量は、ICRU レポート[6]にまとめられている。ここでは本論文に用いた物理量に絞ってそれらの定義を説明する。

まずエネルギー吸収; ε_i (energy deposit)は、単一の相互作用; i で吸収するエネルギーであり、以下の式のように表せる。

$$\varepsilon_i = T_{in} - T_{out} + Q_{\Delta m} \quad (2-2-1)$$

ここで、 T_{in} は入射する電離性放射線の運動エネルギー、 T_{out} は相互作用して出て行く全電離性放射線の運動エネルギーの総和、 Q_m は相互作用に関する全粒子の静止質量の変化分を表す。

Microdosimetry ではエネルギー吸収量として着目する領域を”site”と呼ぶ。Site 中において生じた全エネルギー吸収を足し合わせた値をエネルギー付与; (energy imparted)と定義する。

$$\varepsilon = \sum_i \varepsilon_i \quad (2-2-2)$$

ここで、 ε は site 体積内の全ての相互作用について加え合わせることを意味する。普通 microdosimetry で測定できるのは、検出器の有感体積内のエネルギー付与である。

線エネルギー; y (lineal energy)は、単一イベントにより site に付与するエネルギー; ε を、その体積の平均弦長 $\langle \ell \rangle$ で除した値と定義される。

$$y = \frac{\varepsilon}{\langle \ell \rangle} \quad (2-2-3)$$

この y の単位は、LET と同様に $\text{keV } \mu\text{m}^{-1}$ が用いられる。図 2.2.1 に線エネルギー付与 (LET) と線エネルギー (y) の考え方の違いを説明する概念図を示す。LET では距離; dl を通過した際に発生した粒子の飛程について距離的制限はない、一方、 y では site という体積の制限があるので site から外に出て行った粒子のエネルギー付与は除外することを表している。よって、LET 値が同じでもトラック構造や site のサイズが異なれば、異なる y 値になることが分かる。

Site がへこみのない凸状体積の場合、平均弦長 $\langle \ell \rangle$ は、site の体積 V と site の表面積 S を用いて、

$$\langle \ell \rangle = \frac{4V}{S} \quad (2-2-4)$$

と表せる[7]。

線エネルギーはイベント毎に一つの値を取るなので、単一イベントに対する分布だけが存

在する。よって線エネルギーの確率密度分布 $f(y)$ は総線量や線量率に依存しない。線エネルギーの期待値、

$$y_F = \int_0^{\infty} yf(y)dy \quad (2-2-5)$$

は頻度平均線エネルギーと呼ばれる。

次に y の線量分布を考える。線エネルギーが y 以下のイベントによる吸収線量の割合を $D(y)$ としたとき、線量確率密度、 $d(y)$ は $D(y)$ を y で微分した値である。

$$d(y) = \frac{dD(y)}{dy} = \frac{d \left[\int_0^y yf(y)dy \right]}{d \left[\int_0^{\infty} yf(y)dy \right]} = \frac{y}{y_F} f(y) \quad (2-2-6)$$

この分布における y の期待値、

$$y_D = \int_0^{\infty} yd(y)dy = \frac{1}{y_F} \int_0^{\infty} y^2 f(y)dy \quad (2-2-7)$$

は、線量平均線エネルギーと呼ばれる。

比エネルギー; z (specific energy) は、質量; m の site 中で電離性放射線のエネルギー付与を としたとき、 を m で割った値である。

$$z = \frac{\varepsilon}{m} \quad (2-2-8)$$

z の単位は、吸収線量; D と同じ $[Gy] = [J kg^{-1}]$ が用いられる。 D は比較的巨視的な線量を表すのに対して、 z は微視的な site という体積における線量を表す。この z 値は y 値とは違って、単一イベントである必要はなく、多数のイベントによる z であってもよい。要するに z は μm オーダーの領域の微視的な線量を表していると考えられる。

この z の確率密度分布 $f(z)$ から z の期待値、つまり平均比エネルギーが、

$$\langle z \rangle = \int_0^{\infty} zf(z)dz \quad (2-2-9)$$

と得られる。イベント数が非常に多くなると、 z の期待値は吸収線量; D に等しくなる。

$$\langle z \rangle = D \quad (2-2-10)$$

また、単一イベントにおける比エネルギーの確率密度分布 $f_1(z)$ を用いた期待値、

$$z_F = \int_0^{\infty} zf_1(z)dz \quad (2-2-11)$$

は、頻度平均比エネルギーと呼ばれる。

多数のイベントによる比エネルギー; z に寄与するイベントの数は、一般にランダムに分布し、Poisson 分布で表すことができる。この平均イベント数; n は、平均比エネルギーをイベントあたりの頻度平均比エネルギーで除した値となる。

$$n = \frac{\langle z \rangle}{z_F} \quad (2-2-12)$$

次に単一イベントで線量を与える確率密度分布を考える。単一イベントの比エネルギーが z 以下のイベントによる、イベントあたりの吸収線量の割合を $D_1(z)$ としたとき、単一イベント線量確率密度分布: $d_1(z)$ は $D_1(z)$ を z で微分した分布である。

$$d_1(z) = \frac{dD_1(z)}{dz} = \frac{d}{dz} \left[\frac{\int_0^z z f_1(z) dz}{\int_0^\infty z f_1(z) dz} \right] = \frac{z}{z_F} f_1(z) \quad (2-2-13)$$

この分布における z の期待値は、

$$z_{1D} = \int_0^\infty z d_1(z) dz = \frac{1}{z_F} \int_0^\infty z^2 f_1(z) dz \quad (2-2-14)$$

と表され、単一イベントの線量平均比エネルギーと呼ばれる。

単一イベントの比エネルギー; z_1 と線エネルギー; y 値は、それらの定義式(2-2-3)と(2-2-8)から、

$$z_1 = \frac{\langle l \rangle}{m} y \quad (2-2-15)$$

と変換することができる。TDRAなどで生物効果を計算する場合には、これらの頻度平均値よりも線量平均値が重要なパラメータとなることが次節で説明される。

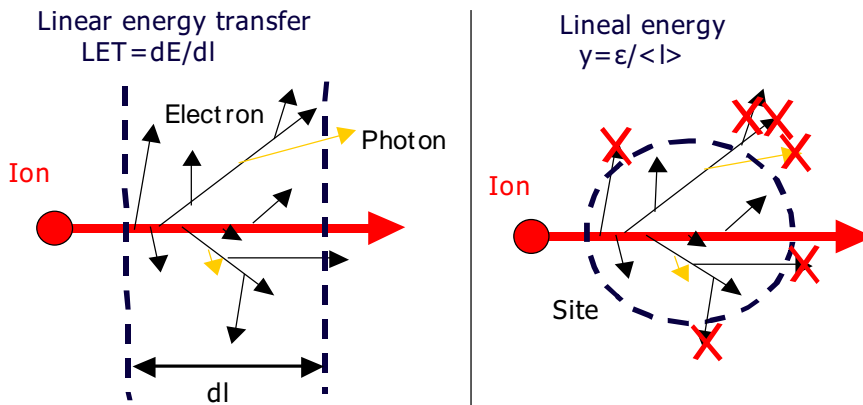


図 2.2.1 線エネルギー付与; LET(左図)と線エネルギー; y (右図)の概念図。点線はそれぞれの値を得るのに考える必要のある領域を表す。

2.3 Theory of Dual Radiation Action

Kellerer と Rossi によって提唱された Theory of Dual Radiation Action(TDRA)[1,3]は、microdosimetry の考え方から生物効果を説明する理論である。放射線による生物効果は、細胞内に損傷(lesion)という生物効果を起こす原因が生じることで引き起こされると考える。そのとき、TDRA は次のような仮定を基に生物効果を説明する[8]。

1. 電離性放射線は細胞の中に亜損傷 (sub-lesion) を生成し、亜損傷数はエネルギー付与に比例する。
2. 損傷(lesion)は、亜損傷 (sub-lesion) が結合することによって引き起こされ、その結合する可能性のある距離は細胞サイズ以下である。
3. 個々の損傷は、ある確率で何らかの生物効果をもたらす。
4. ある領域(site)内の全ての亜損傷は同じ確率で結合し、その領域の外側とは結合しない。これらの仮定から、ある生物効果を引き起こす平均損傷数 $\langle L \rangle$ は、

$$\langle L \rangle \propto \langle \varepsilon^2 \rangle \propto \langle z^2 \rangle \quad (2-3-1)$$

と表せる。ここで、 $\langle \rangle$ は平均することを意味する。このため、microdosimetry では細胞サイズ以下の site の比エネルギーを測定することが目的となった。TDRA では site のサイズは $1 \mu\text{m}$ 程度かそれ以上であると記述されているが、site の実体について明確に説明することはできなかった。しかしながら、放射線の生物効果を物理量から説明できる唯一のモデルであったので、TDRA は広く研究に使われた。

次に $\langle z^2 \rangle$ の値を microdosimetry の測定から計算する方法について説明する。一般に細胞内の個々の site に生じるイベント数は確率的に分散すると考えられるが、microdosimetry では1つのカウンターで比エネルギーを測定する際、測定はイベントごとに行うので、得られるのは本来の多重イベントの z 分布というよりも単一イベントの z 分布である。そこで、単一イベントの z 分布から多重イベントの $\langle z^2 \rangle$ の値を導出することを考えなくてはならない。まず、1つの放射線を考えた時、イベント数は site にエネルギーが付与するか、しないかの二項分布であり、その放射線がある特定の site にイベントを起こす確率は非常に低い。従って、多数の独立した放射線による site のイベント数; v の分布は、平均ヒット数; n が分かっているとき、以下の Poisson 分布; $Po(v; n)$ に近似できる。

$$Po(v; n) = e^{-n} \frac{n^v}{v!} \quad (2-3-2)$$

また、あるイベント回数; v の z 分布は、単一イベントの z 分布; $f_1(z)$ が分かっているならば、以下のように畳み込み積分(Convolution)の繰り返しで導出できる[1]。

$$\begin{aligned}
f_0(z) &= \delta(z) \\
f_1(z) &= \int_0^{\infty} f_1(z') f_0(z-z') dz' \\
f_2(z) &= \int_0^{\infty} f_1(z') f_1(z-z') dz' \quad (2-3-3) \\
&\dots \\
f_v(z) &= \int_0^{\infty} f_1(z') f_{v-1}(z-z') dz'
\end{aligned}$$

イベント数が Poisson 分布になるとすれば、単一イベントの z 分布; $f_1(z)$ から、平均イベント回数; n の site の z 分布; $f(z; n)$ は、

$$f(z; n) = \sum_{v=0}^{\infty} \text{Po}(v; n) f_v(z) \quad (2-3-4)$$

と書ける。

ここで、単一イベントの z 分布; $f_1(z)$ を Fourier 変換した関数(特性関数)を $\Phi(w)$ と定義する。

$$\Phi(w) = \int_{-\infty}^{\infty} f_1(z) e^{-i2\pi zw} dz \quad (2-3-6)$$

また、site の z 分布; $f(z; n)$ を Fourier 変換した関数(特性関数)を $\Psi(w; n)$ とすると、式(2-3-4)と(2-3-2)から、

$$\begin{aligned}
\Psi(w; n) &= \int_{-\infty}^{\infty} f(z; n) e^{-i2\pi zw} dz \\
&= \sum_{v=0}^{\infty} e^{-n} \frac{n^v}{v!} \int_{-\infty}^{\infty} f_v(z) e^{-i2\pi zw} dz
\end{aligned} \quad (2-3-7)$$

となる。Fourier 変換後の畳み込み積分は単純な積になるという定理(Convolution theorem)から、式(2-3-3)を参照して、

$$\int_{-\infty}^{\infty} f_v(z) e^{-i2\pi zw} dz = \Phi(w)^v \quad (2-3-8)$$

となる。よって、式(2-3-7)は式(2-3-8)と指数関数の Maclaurin 展開より、

$$\begin{aligned}
\Psi(w; n) &= \sum_{v=0}^{\infty} e^{-n} \frac{n^v}{v!} \Phi(w)^v \\
&= e^{-n} e^{n\Phi(w)} \\
&= e^{n(\Phi(w)-1)}
\end{aligned} \quad (2-3-9)$$

と書ける。この式は、site の z 分布; $f(z; n)$ と単一イベントの z 分布; $f_1(z)$ は、Fourier 空間では単純な指数関数の式で計算できることを表している。ここで、 $(w; n)$ と (w) を w について微分することを考える。

$$\Psi^{(k)}(w; n) \equiv \frac{d^k \Psi(w; n)}{dw^k} \quad (2-3-10)$$

$$\Phi^{(k)}(w) \equiv \frac{d^k \Phi(w)}{dw^k}$$

式(2-3-9)から、 $(w; n)$ の $k+1$ 回微分は次のように書ける。

$$\Psi^{(k+1)}(w; n) = n \sum_{j=0}^k \frac{k!}{(k-j)! j!} \Psi^{(k-j)}(w; n) \Phi^{(j+1)}(w) \quad (2-3-11)$$

従って、 $(w; n)$ を $k+1$ 回微分した式は、 $(w; n)$ の k 回以下の微分項と (w) の $k+1$ 回以下の微分項を用いて書くことができる。

また、式(2-3-6)より、 (w) を w について k 回微分すると、単一イベント z 値における k 次モーメント; m_k が出てくる。

$$\Phi^{(k)}(w) = (-2\pi i)^k \int_{-\infty}^{\infty} z^k f_1(z) dz \equiv (-2\pi i)^k m_k \quad (2-3-12)$$

$(w; n)$ についても同様に、 w について k 回微分すると、site の z 値における k 次モーメント; M_k が出てくる。

$$\Psi^{(k)}(w; n) = (-2\pi i)^k \int_{-\infty}^{\infty} z^k f(z; n) dz \equiv (-2\pi i)^k M_k \quad (2-3-13)$$

従って、式(2-3-11)を、式(2-3-12)と(2-3-13)を用いてモーメントの式に書き直すと、

$$(-2\pi i)^{(k+1)} M_{k+1} = n \sum_{j=0}^k \frac{k!}{(k-j)! j!} (-2\pi i)^{(k-j)} M_{k-j} (-2\pi i)^{(j+1)} m_{j+1} \quad (2-3-14)$$

となる。式(2-3-14)に $k=0$ を代入すると、

$$M_1 = n m_1 \quad (2-3-15)$$

$$\Leftrightarrow \langle z \rangle = n z_F$$

となることが分かる。同様に、 $k=1$ を代入すると、式(2-2-10)、式(2-2-14)、式(2-3-15)より、

$$\begin{aligned}
M_2 &= n(M_1 m_1 + M_0 m_2) \\
&= n m_1 \left(n m_1 + \frac{m_2}{m_1} \right) \quad (2-3-16) \\
\langle z^2 \rangle &= \langle z \rangle^2 + \langle z \rangle \frac{\int_0^\infty z^2 f_1(z) dz}{Z_F}
\end{aligned}$$

となる。最終的に式(2-3-16)は、式(2-2-10)と(2-2-14)より吸収線量 D と線量平均比エネルギー z_{1D} を用いて、

$$\langle z^2 \rangle = z_{1D} D + D^2 \quad (2-3-17)$$

と変換できる。Site サイズ依存性が z_{1D} 値より少ない y_D 値を用いて表記すると、凸状の site の場合、

$$\langle z^2 \rangle = \frac{4V}{S_m} y_D D + D^2 \quad (2-3-18)$$

と書くことができる。

従って、式(2-3-1)と式(2-3-17)より、細胞内の損傷数 $\langle L \rangle$ は K を比例定数として、

$$\begin{aligned}
\langle L \rangle &= K (z_{1D} D + D^2) \\
&= K \left(\frac{4V}{S_m} y_D D + D^2 \right) \quad (2-3-19)
\end{aligned}$$

と表される。

しかしながら、高 LET 重粒子線の場合、細胞死に必要な量以上のエネルギー付与を無駄に与えるイベント(overkill)の割合が多くなり、LET が 100 keV/ μ m あたりでピークを迎えた後、効果が減少していく現象が観測される[10]。そこで、Kellerer と Rossi は近似的に線量平均線エネルギー y_D の代わりに積分内の y を、飽和パラメータ y_0 値以上で飽和させることを提案した。つまり、 y_D 値を以下のような飽和効果を考慮した線量平均線エネルギー y^* に置き換える。

$$y^* = \int y_{sat} d(y) dy = \frac{\int y_{sat} y f(y) dy}{\int y f(y) dy} \quad (2-3-20)$$

ここで、飽和効果関数 y_{sat} は、

$$y_{sat} = \frac{y_0^2}{y} \left(1 - e^{-(y/y_0)^2} \right) \quad (2-3-21)$$

である。この y_0 は細胞の種類や条件によって異なる値であり、例えば哺乳動物細胞において酸素の豊富な条件下では 125 keV/ μ m、低酸素状態では 200 keV/ μ m という値が提

案されている[6]。図 2.3.1 にいくつかの例として y_0 値を 100 keV/μm、200 keV/μm、500 keV/μm と変化させたときの飽和効果関数 y_{sat} を示す。図のように y_0 値以上になると減少に転じるような関数になっていることがわかる。

最終的に細胞が生き残るかどうかは致死損傷があるかないかで決まる。細胞内の致死損傷数に対して Poisson 分布を仮定すると、生存率 S は致死損傷数が 0 になる確率であるから、式(2-3-19)に式(2-3-20)の補正を施して、

$$S(D) = \text{Po}(0; \langle L \rangle) = e^{-\langle L \rangle}$$

$$= \exp \left[-K \left(\frac{4V}{S_m} y^* D + D^2 \right) \right] \quad (2-3-22)$$

と表せる。ここで K は比例定数である。

この式を LQ model の生存率関数(2-1-2)と比較すると、

$$\alpha = \frac{4VK}{S_m} y^* \quad (2-3-23)$$

$$\beta = K \quad (2-3-24)$$

と対応付けられる。従って TDRA で細胞の生存率を計算するには、生物学的パラメータとして site サイズ、 K 値、 y_0 値の 3 つと、物理量として吸収線量、 y^* 値の 2 つの情報が必要である。

以上で説明した site の大きさが一定であるとの仮定に基づいて計算するモデルは、site モデルと呼ばれているが、実際の生物学的な反応や構造とはそぐわないことや軟 X 線の効果を説明できないことが指摘された。そこで Kellerer と Rossi は、site の代わりに損傷生成確率が垂損傷間の距離に依存するという仮定を導入した”距離モデル”を提案した[9]。距離モデルにより TDRA は理論的に補強されたが、前もって必要となる物理的情報と生物学的情報が多くなるため、実際に測定から生物効果を推定するのは困難である。

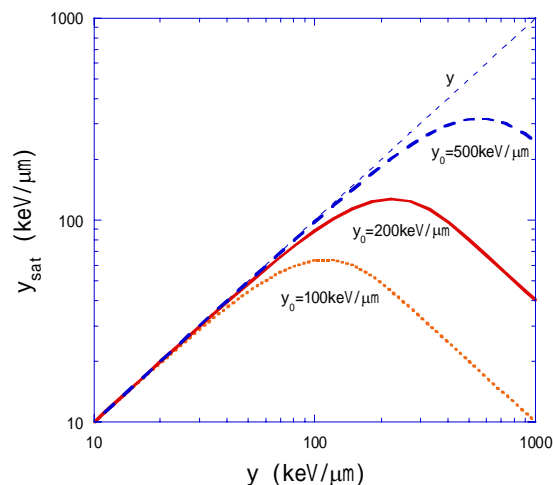


図 2.3.1 y_0 値を 100 keV/μm、200 keV/μm、500 keV/μm としたときの飽和効果関数 y_{sat}

2.4 Microdosimetric Kinetic Model

Hawkins は TDRA を発展させて、Microdosimetric Kinetic Model (MKM) を提唱した [11]。MKM は様々な LET の放射線の細胞致死を、低 LET 放射線における生存曲線から説明できるモデルとして発表されたが、軟 X 線についても拡張的に説明されている [12]。MKM では、次のような仮定を基に生物効果を説明する。

1. 放射線に対する細胞の標的を細胞核と考え、細胞核をさらに小さな "domain" と呼ばれる独立した領域に分割する。
2. Domain の損傷数の平均値; $\langle L_d \rangle$ は、どんな放射線でも domain の比エネルギー; z の 1 次 2 次式で表せる。

$$\langle L_d \rangle = Az + Bz^2 \quad (2-4-1)$$

ここで、A と B はある定数で放射線の種類によらず細胞状態に依存する値である。

3. 細胞核の損傷数; L_n は、domain の損傷数; L_d の単純な和で表せる。

$$L_n = \sum_{\text{nucleus}} L_d \quad (2-4-2)$$

これらの仮定から、 q 個の domain を持つ細胞核内の平均損傷数; $\langle L_n \rangle$ は

$$\begin{aligned} \langle L_n \rangle &= \sum_{\text{nucleus}} \langle L_d \rangle \\ &= \sum_{\text{nucleus}} (Az + Bz^2) \\ &= q \langle Az + Bz^2 \rangle \quad (2-4-3) \\ &= qA \langle z \rangle + qB \langle z^2 \rangle \\ &= \alpha_0 \langle z \rangle + \beta \langle z^2 \rangle \end{aligned}$$

と表せる。ここで、最後の等式は $\alpha_0 = qA$, $\beta = qB$ と置き換えた。この domain は TDRA における site と似ているが、Hawkins によると domain は初期の DNA の傷が拡散できる範囲を限定した微小な均一領域であり、その直径は哺乳類の細胞で 0.5 ~ 1.0 μm 程度であると説明している [13]。図 2.4.1 に細胞核内の DNA の構造と domain の大きさの概念図を示す。M 期の染色体の幅はおおよそ 1.4 μm である。M 期は分裂して染色体幅が半分になるので、domain の直径は G1 期や G0 期の染色体幅のオーダーに近い大きさである。因みに MKM では domain の損傷というものを基本的に考えるが、その実体は証明されていないため、放射線照射後に細胞内のある領域内に "損傷のようなもの" が存在せず細胞死につながらない領域の確率; S_d を用いて、"損傷のようなもの" は Poisson 分布すると考え、式 (2-4-1) の $\langle L_d \rangle$ の代わりに $-\ln S_d$ と遠まわしに記述している場合もある。

式 (2-4-3) の $\langle z^2 \rangle$ は、細胞核内の domain のイベント数が Poisson 分布になると仮定すれば (補遺 参照)、式 (2-3-17) と同様に domain における単一イベント線量平均比エネルギー; z_{1D} と吸収線量 D で表せる。また、 $\langle z \rangle$ は D に等しいので、 D の関数としての細胞核内の平均損傷数; $\langle L_n(D) \rangle$ は、

$$\begin{aligned}
\langle L_n(D) \rangle &= \alpha_0 D + \beta(z_{1D} D + D^2) \\
&= (\alpha_0 + \beta z_{1D})D + \beta D^2 \quad (2-4-4) \\
&= \left(\alpha_0 + \beta \frac{4V}{S_m} y_D \right) D + \beta D^2
\end{aligned}$$

と表せる。ここで、最後の等式は domain が凸状体積の場合を仮定した。ここまで数式上 TDRA と異なるのは、D の一次の項に α_0 値が加わっていることである。 α_0 値は LET が 0 である放射線による生存曲線の LQ モデルの α 値であると説明されている[14]。しかしながら、LET が 0 である放射線は実際には存在しないので、一般的な X 線の α 値で代用して計算される場合が多い。また、 β 値は放射線によらず定数となるので、X 線の β 値を用いる。

MKM では高 LET 放射線による overkill の補正は、致死損傷の非 Poisson 分布効果[15]として以下のようにモデルに組み込まれている。生存曲線の初期の傾きを決める α 値は、微小線量を与えた時の生存率における線量の 1 次の項に等しい。微小線量では 2 ヒット以上を無視でき、そのときの生存率; $S(D)$ は、細胞核にヒットしない確率と 1 ヒットしたときの生存率を考えればよいので、

$$S(D) = (1 - \phi D) + S_1 \phi D \quad (2-4-5)$$

と表せる。ここで、 ϕ は線量あたりの細胞核ヒット確率、 S_1 は細胞核に単一ヒットしたときの生存率である。従って、 α 値は、 $S(D)$ の D の 1 次の係数であるから、

$$\alpha^* = (1 - S_1) \phi \quad (2-4-6)$$

となる。MKM では、細胞核ヒット確率; ϕ を、[線量 D を照射されたときの細胞核内の平均損傷数] / [細胞核に単一ヒットしたときの細胞核内の平均損傷数] と表せると考えて、式(2-4-4)の細胞核内の平均損傷数; $\langle L_n(D) \rangle$ を用いて[15]、

$$\phi D = \frac{\langle L_n(D) \rangle}{\langle L_n(z_{1Dn}) \rangle} \quad (2-4-7)$$

と仮定している。ここで、 z_{1Dn} は細胞核の比エネルギー; z_{1Dn} である。よって、式(2-4-7)に式(2-4-4)を代入し、線量 D を無限小として D の項を無視すると、

$$\phi = \left(\frac{(\alpha_0 + \beta \cdot z_{1D})}{(\alpha_0 + \beta \cdot z_{1D})z_{1Dn} + \beta \cdot z_{1Dn}^2} \right) \quad (2-4-8)$$

となる。細胞核に単一ヒットしたときの生存率; S_1 は、

$$\begin{aligned}
S_1 &= \exp(-L(z_{1Dn})) \\
&= \exp(-(\alpha_0 + \beta \cdot z_{1D})z_{1Dn} - \beta \cdot z_{1Dn}^2) \quad (2-4-9)
\end{aligned}$$

と書ける。従って、式(2-4-6)に式(2-4-8)と式(2-4-9)を代入すると、

$$\alpha^* = (\alpha_0 + \beta \cdot z_{1D}) \left(\frac{1 - \exp\left(-(\alpha_0 + \beta \cdot z_{1D})z_{1Dn} - \beta z_{1Dn}^2\right)}{(\alpha_0 + \beta \cdot z_{1D})z_{1Dn} + \beta \cdot z_{1Dn}^2} \right) \quad (2-4-10)$$

となる。この式の後ろの項が補正項である。細胞生存率;Sは細胞核の致死損傷数が0になる確率であるから、細胞核の致死損傷数の期待値;<L_n>に対する負の指数関数となり、

$$S(D) = e^{-\langle L_n(D) \rangle} \\ = \exp[-\alpha^* D - \beta D^2] \quad (2-4-11)$$

と表せる。従って、MKMで細胞の生存率を計算するためには、生物学的パラメータとして α_0 値と β 値とdomainサイズと細胞核サイズの4つと、物理量として吸収線量、 z_{1D} 値と z_{1Dn} 値の3つが必要である。もし z_{1Dn} 値が z_{1D} 値から細胞核サイズを考慮して近似的に計算できるならば、生物学的パラメータとして α_0 値と β 値とdomainサイズ、細胞核サイズの4つと物理量として吸収線量と z_{1D} 値の2つでも近似的に計算できる。しかし、5.3節で述べるように単色の重粒子線に対してMKMは有効であったが、SOBPビームでoverkillの補正が不十分であった。

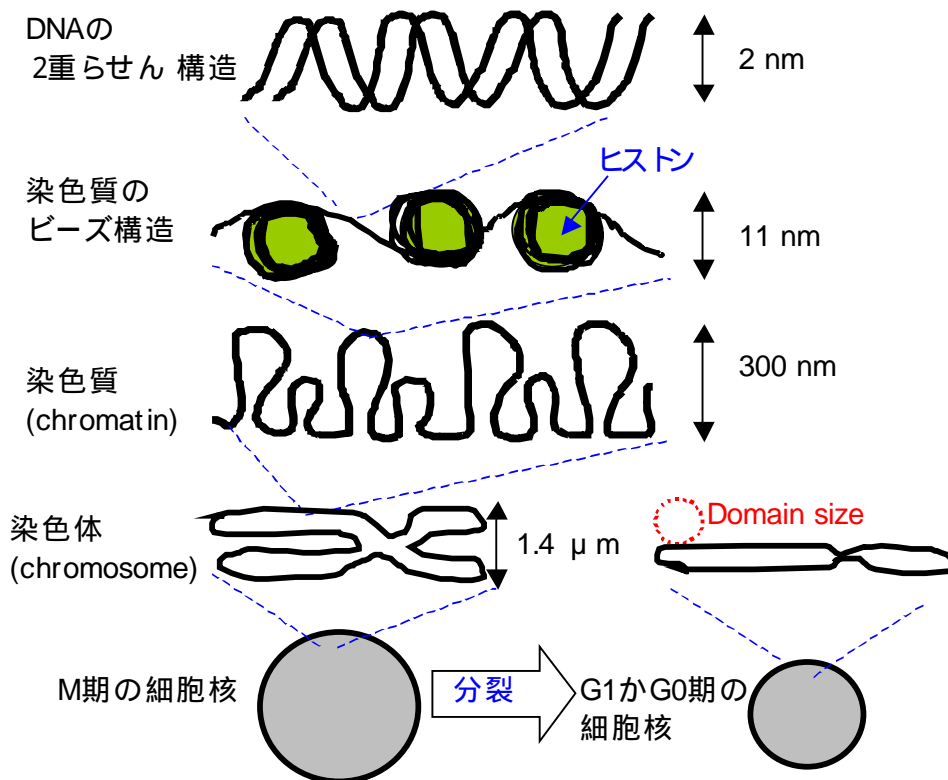


図 2.4.1 細胞核内の DNA の構造と domain の大きさの概念図

2.5 MKM の高 LET 補正方法の改良

MKM における高 LET 放射線の overkill 補正は、式(2-4-10)の補正項を見ればわかるように線量平均した比エネルギー; z_{LD} を導出後に補正を行う形となっており、個々のイベントについての補正は行っていない為、スペクトルが広く分布するような場合には補正が不十分になってしまう。一方で、TDRA の補正方法は式(2-3-20)のように飽和効果関数が線量平均を計算する積分の中に入っているため、個々のイベントについて補正を行っている方法になっている。そこで、新たに MKM と TDRA の overkill 補正方法を組み合わせる方法を考案した[16]。まず、飽和効果を考慮した線量平均線エネルギー; y^* を用いて、MKM による細胞核内の平均損傷数の式(2-4-4)を、TDRA の飽和効果を考慮した線量平均線エネルギー; y^* を用いて、

$$\langle L_n \rangle = \left(\alpha_0 + \beta \frac{4V}{S_m} y^* \right) D + \beta D^2 \quad (2-5-1)$$

と書き換えられると仮定する。MKM の補正方法はスペクトルに広がりがないければ正しく補正できていると考えて、もしスペクトルがデルタ関数; $(y-y_D)$ である場合、式(2-5-1)における D の一次の項と、MKM で導出された y^* 値は等しくなるはずである。よって、それらを等号で結ぶと、次のようになる。

$$\begin{aligned} & \alpha_0 + \beta \frac{4V}{S_m} \frac{y_0^2}{y} \left(1 - e^{-(y/y_0)^2} \right) \\ &= \left(\alpha_0 + \beta \frac{4V}{S_m} y \right) \left(\frac{1 - \exp\left(-\left(\alpha_0 + \beta \cdot \frac{4V}{S_m} y\right) \frac{4V_n}{S_n m_n} y_n - \beta \cdot \left(\frac{4V_n}{S_n m_n} y_n\right)^2\right)}{\left(\alpha_0 + \beta \cdot \frac{4V}{S_m} y\right) \frac{4V_n}{S_n m_n} y_n + \beta \cdot \left(\frac{4V_n}{S_n m_n} y_n\right)^2} \right) \end{aligned} \quad (2-5-2)$$

ここで、 y_n , V_n , S_n , m_n はそれぞれ細胞核の線エネルギー、体積、表面積、質量を表す。ここで、もし domain が完全な球であると仮定すると、domain 半径; r_d と密度; ρ を用いて、

$$\frac{4V}{S_m} = \frac{1}{\rho \pi r_d^2} \quad (2-5-3)$$

となる。細胞核も完全な球で密度は domain と同じであると仮定すると、細胞核も同様に細胞核半径; R_n を用いて、

$$\frac{4V_n}{S_n m_n} = \frac{1}{\rho \pi R_n^2} \quad (2-5-4)$$

となる。また、補正項が十分小さい場合、両辺の β 値はキャンセルできる。あるいは、

$$\alpha_0 \ll \beta \frac{1}{\rho\pi r_d^2} \frac{y_0^2}{y} \left(1 - e^{-(y/y_0)^2}\right) < \beta \frac{y}{\rho\pi r_d^2} \quad (2-5-6)$$

の場合も、 α_0 値を無視することができる。よってこのような場合、式(2-5-2)は、近似的に次のように変形できる。

$$\begin{aligned} & \beta \frac{1}{\rho\pi r_d^2} \frac{y_0^2}{y} \left(1 - e^{-(y/y_0)^2}\right) \\ &= \beta \cdot \frac{y}{\rho\pi r_d^2} \left(\frac{1 - \exp\left(-\beta \cdot \frac{y}{\rho\pi r_d^2} \frac{y_n}{\rho\pi R_n^2} - \beta \cdot \left(\frac{y_n}{\rho\pi R_n^2}\right)^2\right)}{\beta \cdot \frac{y}{\rho\pi r_d^2} \frac{y_n}{\rho\pi R_n^2} + \beta \cdot \left(\frac{y_n}{\rho\pi R_n^2}\right)^2} \right) \end{aligned} \quad (2-5-7)$$

ここでさらに、細胞核と domain の線エネルギーは近似的に等しいと仮定すると、

$$y = y_n \quad (2-5-8)$$

すると、式(2-5-7)の条件を満たす為には、飽和パラメータ y_0 値を[16]、

$$y_0 = \frac{\rho\pi r_d R_n^2}{\sqrt{\beta(r_d^2 + R_n^2)}} \quad (2-5-9)$$

とすれば良い。この y_0 値を用いた y^* 値をパラメータにすることで、スペクトルが広がった場合でも MKM で生物効果推定を行うことができる。最終的に細胞核生存率は細胞核内の致死損傷数を Poisson 分布として、式(2-5-1)から、

$$S = e^{-\langle L_n \rangle} = \exp\left[-\left(\alpha_0 + \beta \frac{y^*}{\rho\pi r_d^2}\right)D - \beta D^2\right] \quad (2-5-10)$$

と導ける。従って、overkill 補正方法を改良した MKM で細胞の生存率を計算するためには、生物学的パラメータとして α_0 値と β 値と domain サイズと細胞核サイズ(あるいは y_0 値)の3つと、物理量として吸収線量と y^* 値の2つが必要である。炭素線の SOBP ビームのようにエネルギーが分散して y スペクトルが広く分布するような場合は、式(2-4-11)の代わりに式(2-5-10)で生存率を計算するとうまく推定ができることを5.3節で示す。

参考文献

- [1] Rossi H.H. and Zaider M., Microdosimetry and its applications, Springer, Verlage (1996)

- [2] Furusawa Y., Fukutsu K., Aoki M., Itsukaichi H., Eguchi-Kasai K., Ohara H., Yatagai F., Kanai T. and Ando K., Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated $^3\text{He}^-$, $^{12}\text{C}^-$ and $^{20}\text{Ne}^-$ ion beams, *Radiat. Res.* **154** 485-496 (2000)
- [3] Kellerer A. M. and Rossi H. H., The theory of dual radiation action, *Curr. Topics Radiat. Res. Quarterly* **8**, 85-158 (1972)
- [4] Landau L., On the energy loss of fast particles by ionization, *J. Phys.* **8**, 201 (1944)
- [5] Schmollack J.U., Klaumuenzer S.L. and Kiefer J., Stochastic radial dose distributions and track structure theory, *Radiat. Res.* **153**, 469-478 (2000)
- [6] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), Microdosimetry ,ICRU REPORT 36, Bethesda, Maryland (1993)
- [7] Cauchy, A. Memorie sur la rectification des courbes et la quadrature des surface courbe. Oeuvres Completes. Vol. 2 (Gauthier- Villard, Paris) (1908)
- [8] Goodhead D.T., An assessment of the role of microdosimetry in radiobiology, *Radiat. Res.* **91**, 45 (1982)
- [9] Kellerer A.M. and Rossi H. H., A generalized formation of dual radiation action. *Radiat. Res.* **75**, 471-488 (1978)
- [10] Goodhead D.T., Munson R.J., Thacker J. and Cox R., Mutation and inactivation of cultured mammalian cells exposed to beams of accelerated heavy ions . Biological interpretation, *Int. J. Radiat. Biol.* **37**, 135-167 (1980)
- [11] Hawkins R.B., A statistical theory of cell killing by radiation of varying linear energy transfer, *Radiat. Res.* **140**, 366-347 (1994)
- [12] Hawkins R.B., Mammalian cell killing by ultrasoft X rays and high-energy radiation: and extension of the MK model, *Radiat. Res.* **166**, 431-442 (2006)
- [13] Hawkins R.B., A microdosimetric-kinetic model of cell death from exposure to ionizing radiation of any LET, with experimental and clinical applications, *Int. J. Radiat. Biol.* **69**, 739-755 (1996)
- [14] Hawkins R.B., A microdosimetric-kinetic theory of the dependence of the RBE for cell death on LET, *Med. Phys.* **25**, 1157-1170 (1998)
- [15] Hawkins R. B., A microdosimetric-kinetic model for the effect of non-Poisson distribution of lethal lesions on the variation of RBE with LET. *Radiat. Res.* **160**, 61-69 (2003)
- [16] Kase Y., Kanai T., Matsumoto Y., Furusawa Y., Okamoto H., Asaba T., Sakama M. and Shinoda H., Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams *Radiat. Res.* **166** 629-638 (2006)

第3章 照射装置と検出器

3.1 HIMAC

放射線医学総合研究所の HIMAC は、世界初の医療用重粒子線加速器である。図 3.1.1 に HIMAC の概略図を示す[1]。体内のどこにある腫瘍にも重粒子線を照射できるようにするには水中の飛程が最大 30 cm 程度必要であることを考慮して、電荷質量比 1/2 のイオンを最大運動エネルギーで 800 MeV/u (光速の約 84%) まで加速できるように設計された。現在のところ加速可能なイオン種は陽子;H からキセノン;Xe までで、本研究においては、陽子;H 160 MeV、ヘリウム;He 150 MeV/u, 炭素;C290 MeV/u と 400 MeV/u, ネオン;Ne 230 MeV/u と 400 MeV/u、シリコン;Si 400 MeV/u, 鉄;Fe 200 MeV/u と 500 MeV/u を使用した。

加速器は粒子を電場で加速するので、加速する粒子を始めにイオン化しておく必要がある。HIMAC では様々な粒子をイオン化するため、共鳴周波数が 10 GHz と 18 GHz である 2 台の ECR (Electron Cyclotron Resonance) 型イオン源と、1 台の PIG (Penning Ionized Gauge) 型イオン源が備わっている。ECR 型イオン源は電子サイクロトロン共鳴を利用して電子を加熱しイオンを作る方式で、Ar までのイオンは 10 GHz のイオン源を、Ar より重いイオンは 18 GHz のイオン源を用いて作られる。PIG イオン源は希薄なガスに電子線を照射することで気体中に放電プラズマを形成してイオンを取り出す方式で、C, N, O, Ne イオン等で治療に必要な大強度のイオンビームを得ることができるが、多価イオンの生成が困難である。イオン源で生成されたイオンは、ソレノイドコイルと静電 4 極電極で収束され、引き出し電極で 8 keV/u まで加速される。

イオン源から出たビームは、RFQ(Radio Frequency Quadrupole)ライナックとアルバレ (Alvarez)ライナックという 2 つの線型加速器で、シンクロトロンが加速可能なエネルギーまで加速される。RFQ ライナックは直径約 0.6 m、長さ約 7.3 m の空洞中にある高周波の 4 極電場でイオンの加速、収束を行う線型加速器で、イオンは 8 keV/u から 800 keV/u (光速の 4%)まで加速される。アルバレライナックは典型的な線型加速器で、直径 2.2 m、長さ 24 m の空洞の中心にドリフトチューブという直径 16 cm の電極が 106 個直列に配置されており、電極の中心には内径 20 ~ 30 mm の孔が空いている。イオンはこの孔を通過しながら、電極間の電場で 106 回加速され、運動エネルギーは 6 MeV/u(光速の 11%)まで達する。線型加速器の終端には炭素薄幕が設置されており、6 MeV/u の多価イオンは電子を全て剥ぎ取られて、主加速器のシンクロトロンに送られる。

HIMAC にはほぼ同じ機器構成を持つ上下 2 つのシンクロトロンが備えられており、それぞれ独立して運転可能な為、バックアップとしての機能や治療における水平、垂直 2 方向からの同時照射に利用することができるといった利点がある。シンクロトロンの直径は 42 m、周長 130 m で 12 台の偏向電磁石、12 対の強収束用収束発散 4 極電磁石を持つ。

シンクロトロンから取り出された高エネルギーのビームは、ビーム輸送系で 3 つの治療室(A 室垂直コース、B 室水平 or 垂直コース、C 室水平コース)に送られるか、実験用とし

て物理汎用実験コース、2次ビームコース、生物照射室コース等に送られる。本研究においては、生物照射実験とカウンター実験との比較を行う為、細胞実験が可能な生物照射室を主に使用し、カウンター実験のみを治療用B室で行った条件もいくつかある。

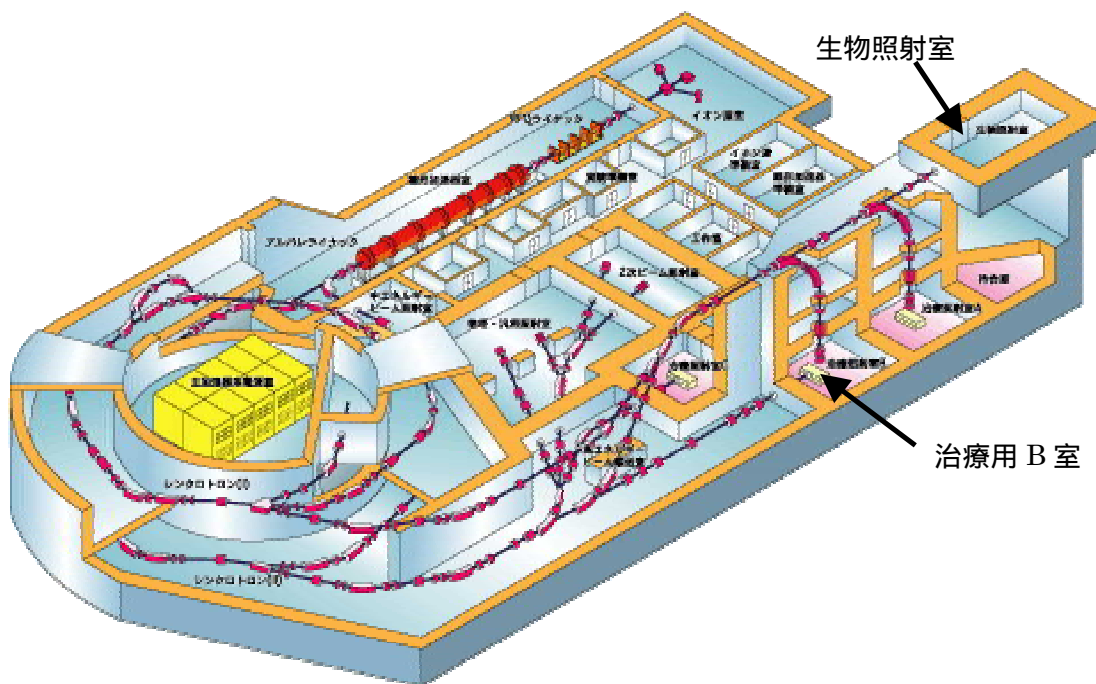


図 3.1.1 放射線医学総合研究所の医療用重粒子線加速器 HIMAC の概略図

3.2 治療用照射装置

シンクロトロンの輸送系から出てくる荷電粒子ビームは幅が細く、エネルギー分散の無い単色なビームである。このビームを効率よく腫瘍に照射するため、照射装置の役目として、1)腫瘍の大きさに合わせてビームの幅を広げる、2)飛程の深さを調節する、3)ビームをカットして正常組織にあたらないようにする、4)治療に適切な線量を照射する、といった機能が必要である。図 3.2.1 に HIMAC における炭素線治療用照射装置の概略図を示す[2]。

主な横方向のビーム拡大方法には2重散乱体法、ワブラー法、スポットビーム走査法[3]があるが、放医研では現在ワブラー法を採用している。ワブラー電磁石は、磁力線の方向が互いに直角になる垂直、水平2対の偏向電磁石からなる。各電磁石をちょうど $1/2$ だけ位相をずらした正弦波で励磁すると、ビームが円形に走査される。このビームが散乱体を通り通過するとビーム角度が Gauss 分布状に分散し、約 9 m 離れた位置において中心部に平坦な照射野が形成される。散乱体は厚さ 1 mm 前後のタンタルまたは鉛が使われる。ワブラー法で広げたビームは、5 cm 厚の真鍮製のコリメータで余分な照射野をカットすれ

ば最大照射野 22 cm 、照射野内平坦度は $\pm 2.5\%$ 以内の横方向に一様な強度のビームを作ることができる。

また、ビーム軸方向に対しても、ガンの厚さに合わせた SOBP を作る必要がある。Bragg ピークの位置をずらすように様々な厚さを持つアルミニウム吸収体からなる”リッジフィルタ”と呼ばれる器具をビームが通過することによって腫瘍の厚さに広げた SOBP ビームにする。飛程は様々な厚さの PMMA 板から成るレンジシフタで調整する。治療の場合はさらに真鍮製の”患者コリメータ”や”マルチリーフコリメータ”で腫瘍の形状に合わせ照射範囲を限定し、ビームが腫瘍深部側の形状に合わせて止まるように調節された”ボラス”と呼ばれるポリエチレン製の吸収体を通過して体内に照射される。

本研究では、照射標的の中心位置(アイソセンター)において平坦なビームが約 10 cm 直径で照射されるように、照射装置の機器設定パラメータであるワブラー電磁石電流値、散乱体厚を、表 3.2.1 にあるような条件で設定した。

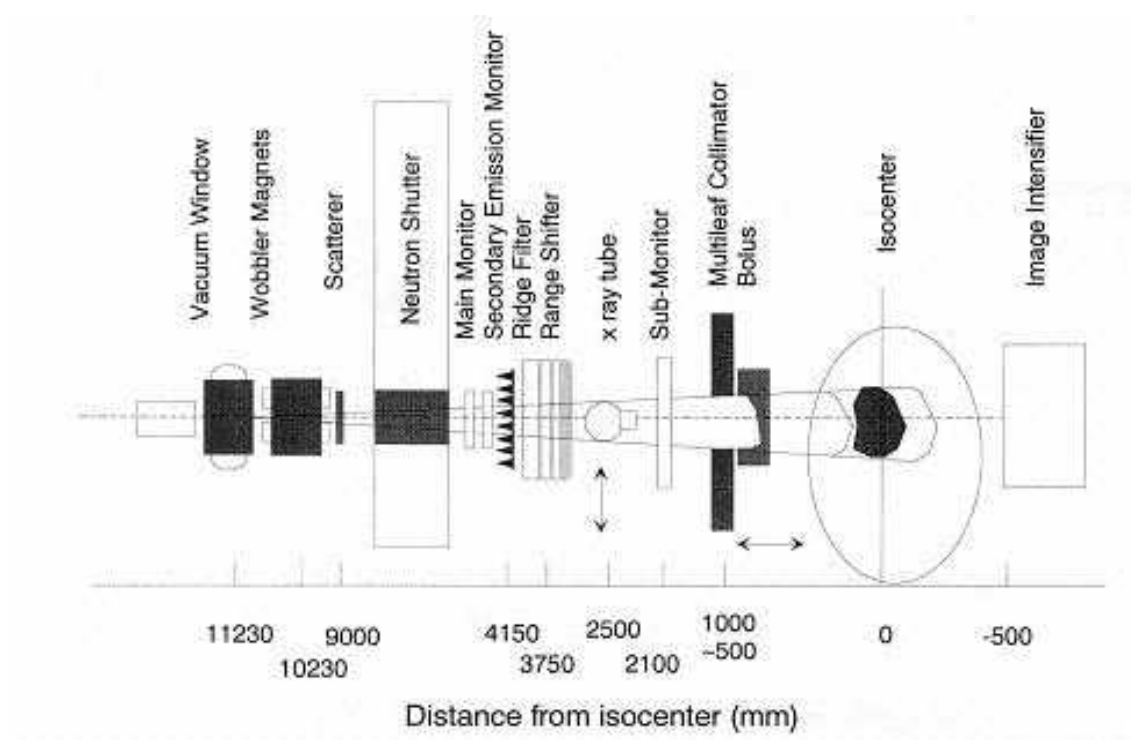


図 3.2.1 HIMAC の治療用照射装置の概略図

表 3.2.1 照射装置の機器設定

イオン種、エネルギー、 ビーム条件	リッジフィルタ ID 番号	ワブラー電磁石 電流(A)		散乱体 (mm)
H 160 MeV/u mono	0255(なし)	X 157.8	Y 173.7	0.20
H 160 MeV/u SOBP 6 cm	0061	X 126.4	Y 138.9	0.10
He 150 MeV/u mono	0255	X 169.9	Y 186.9	0.20
He 150 MeV/u SOBP 6 cm	0062	X 201.9	Y 222.1	0.20
C 290 MeV/u mono	0255	X 189.4	Y 208.2	0.40
C 290 MeV/u SOBP 6 cm	0060	X 258.9	Y 284.3	0.60
C 290 MeV/u SOBP 12 cm	0120	X 278.6	Y 305.9	0.70
C 400 MeV/u SOBP 6 cm	0060	X 315.6	Y 347.2	1.80
Ne 230 MeV/u mono	0255	X 229.3	Y 252.5	0.50
Ne 400 MeV/u mono	0255	X 263.9	Y 290.3	1.00
Ne 400 MeV/u SOBP 6 cm	0063	X 280.2	Y 308.1	1.00
Si 490 MeV/u mono	0255	X 310.8	Y 341.8	2.00
Fe 200 MeV/u mono	0255	X 153.2	Y 168.3	0.2
Fe 500 MeV/u mono	0255	X 306.5	Y 337.1	1.8

3.2.1 拡大 Bragg ピーク(SOBP)

放医研の炭素線線治療ではガン細胞の増殖を抑え且つ正常細胞への線量を最小限にするような線量分布を作るため、SOBP 内で様な生物線量分布になるようにビームを重ね合わせている[2]。図 3.2.2 に実験で使われた炭素線の SOBP 幅 60 mm 作成用リッジフィルタの写真を示す。同じ三角屋根状のアルミニウム製リッジフィルタが 5 mm おきに 38 個規則正しく並んでいる構造になっている。図 3.2.3 にこのリッジフィルタの設計図を示す。異なるアルミニウム厚のバーをそれぞれ”リッジ”と呼び、ビームの通過する場所によってリッジの厚さが異なるため、リッジフィルタを通過したビームは様々なエネルギーの重ね合わさった混合ビームとなる。リッジフィルタは左右対称になっていて、片側のリッジの数は 101 個ある。

様々なエネルギーのビームが重ね合わされたとき、ビームの発散、物質中の散乱等による深部線量分布の変形が無視できるほど小さく、全ての荷電粒子が同じ深部線量分布を持つと仮定すれば、深度 x における線量 $D(x)$ と線量平均 LET $L_{mix}(x)$ は、単色エネルギービームでの線量分布 $d(x)$ と線量平均 LET 分布 $L(x)$ を用いて、

$$D(x) = \sum_i r_i \cdot d(x + s_i) \quad (3-2-1)$$

$$L_{\text{mix}}(x) = \frac{\sum r_i \cdot L(x + s_i) \cdot d(x + s_i)}{D(x)} \quad (3-2-2)$$

と表せる。ここで r_i と s_i はそれぞれ i 番目のリッジを通過するビームの比率とそのリッジの厚さである。TDRA に基づいて計算すると、混合ビームに対する生存曲線 $S(D;x)$ は、単色エネルギービームでの LQ モデルのパラメータの α と β の深度分布を用いて[4,5]、

$$S(D; x) = \exp(-\alpha_{\text{mix}}(x)D - \beta_{\text{mix}}(x)D^2); \quad (3-2-3)$$

$$\alpha_{\text{mix}}(x) = \frac{\sum r_i d(x + s_i) \alpha(x + s_i)}{\sum r_j d(x + s_j)}; \quad (3-2-4)$$

$$\sqrt{\beta_{\text{mix}}(x)} = \frac{\sum r_i d(x + s_i) \sqrt{\beta(x + s_i)}}{\sum r_j d(x + s_j)} \quad (3-2-5)$$

と表せる。よって、重ね合わせの比率 r_i と、単一エネルギーでの深部線量分布 $d(x)$ と細胞の生存率曲線 ($\alpha(x)$, $\beta(x)$) がわかっているならば、生存率を計算することができる。リッジフィルタを設計する際には、細胞の生存率が SOBP 内で一様になるように重ね合わせの比率 r_i を変動させて最適化計算を行えばよい。放医研では SOBP 内で HSG 腫瘍細胞の生存率が 10% で一様になるように計算された[2]。

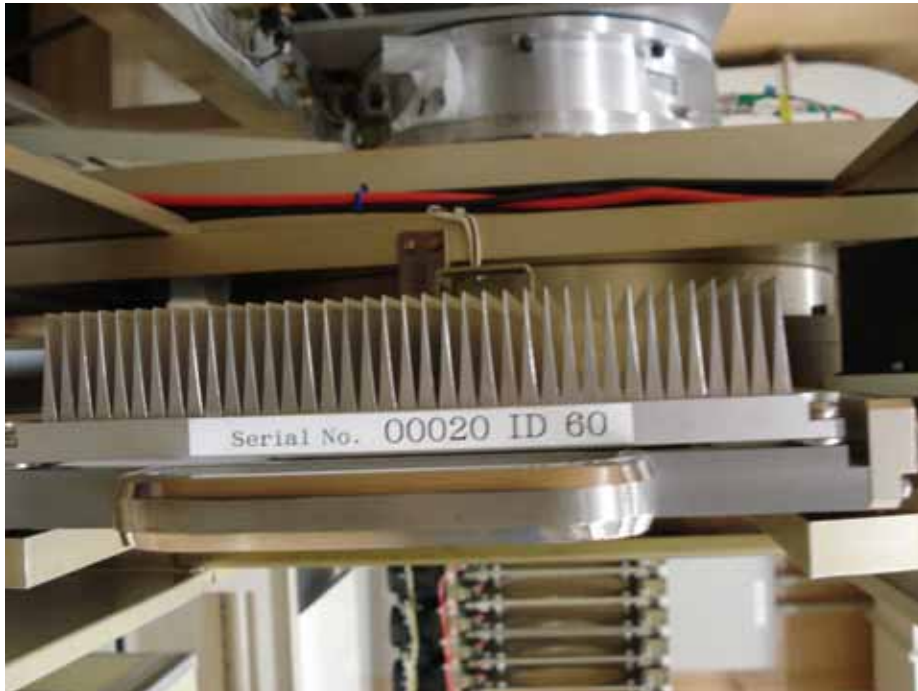


図 3.2.2 炭素線の SOBP 幅 60 mm 作成用リッジフィルタ

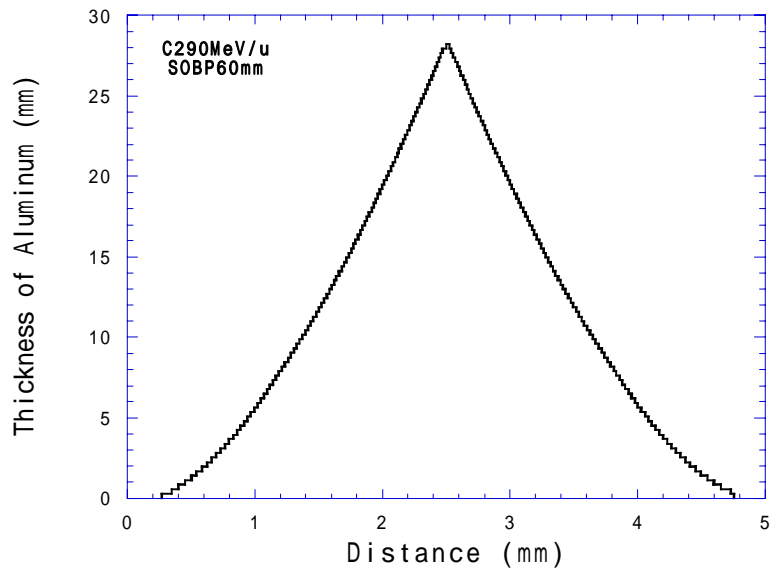


図 3.2.3 炭素線の SOBP 幅 60 mm 作成用リッジフィルタの設計図

3.2.2 標的材

人体の 80% は水で構成されているので、標的材として水が望ましいとされる。しかし水では容器の必要性や深度調整に難点があるので、取扱に便利な固体標的材として PMMA (ポリメタクリル酸メチル; 組成 $(C_5H_8O_2)_n$) が用いられた。PMMA は軟組織に類似した組成を持ち、水との核反応断面積比や阻止能比は治療領域の荷電粒子に対してほとんど一定な値となる [6,7]。この PMMA を厚さ (2^n) mm ($n=-1,0,1,2,\dots$) の複数の板状にし、ビーム軸上に出し入れすれば約 0.5 mm 刻みで深度を変えることができる。図 3.2.4 に、生物照射室に備えられている PMMA 板 (30 cm × 30 cm 幅) を出し入れする装置 (レンジシフター) とカウンターの写真を示す。また、図 3.2.5 に、治療用 B 室の実験で使用した、PMMA 板 (10 cm × 10 cm 幅) を出し入れするレンジシフターを示す。この装置をカウンターに出来る限り近づけて設置した。以降、深度とは PMMA の厚さを水に換算した厚さ (mmH₂O) で表記するものとする。PMMA の密度と水との阻止能比より、PMMA の物理厚 T と水等価厚 T_{H_2O} との間には以下の換算関係が成立する [8]。

$$T_{H_2O} = T \times 1.16 \quad (3-2-6)$$

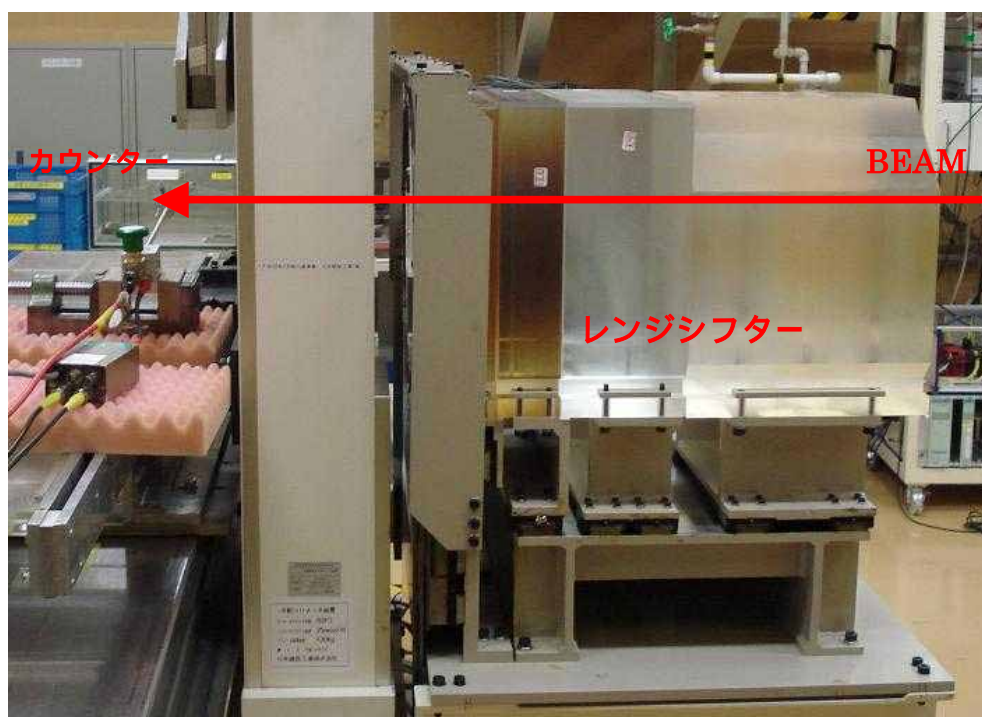


図 3.2.4 生物照射室に備えられている PMMA 板 (30 cm × 30 cm 幅) を出し入れするレンジシフターとカウンターの写真

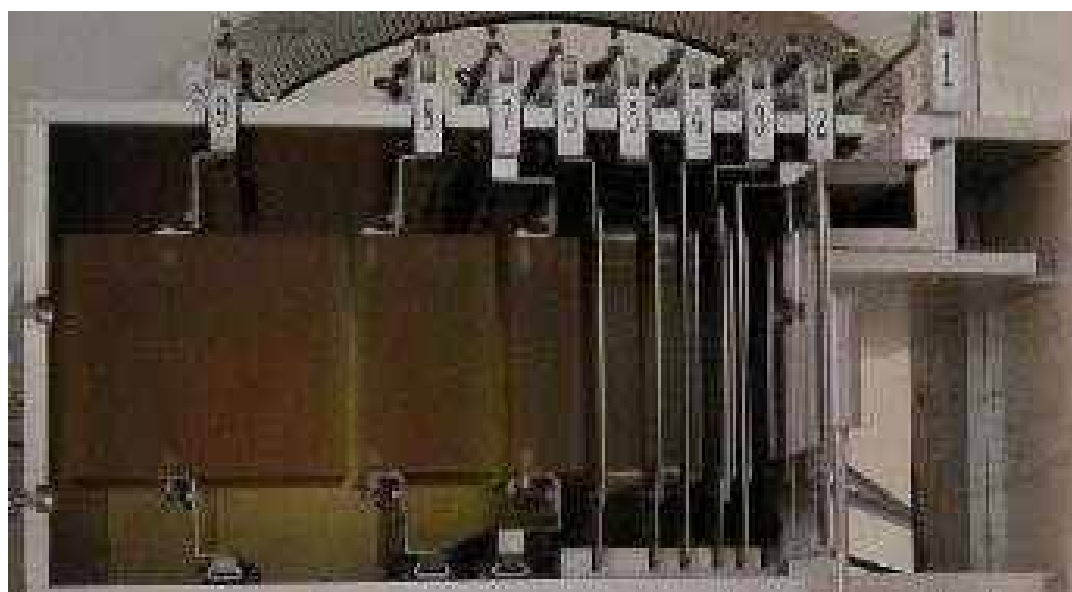


図 3.2.5 治療用 B 室の実験で使用したレンジシフター

3.3 粒子数モニター

比例計数管は回復時間が数 μs 程度かかるので、測定時のビーム強度を 10^4 ppp 程度に調節した。これは治療照射時の 10 万分の 1 程度のビーム強度であるため、治療照射ポートに備え付けられている線量モニターでは線量率が低すぎて、全一次粒子数を正確に計測できなかった。そこで粒子数モニターとして、線量モニターの前にプラスチックシンチレーターを設置した。図 3.3.1 にプラスチックシンチレーターの概観を示す。このシンチレーターの有感領域は、幅 $150\text{ mm} \times 150\text{ mm}$ で厚さ 1 mm の NE102A プラスチック(水等価厚 1.01 mm)で、表面に遮光のため厚さ $6\text{ }\mu\text{m}$ のアルミナイズドマイラが貼ってある[8]。放射線によって発生したシンチレーション光は側面からのルサイト製ライトガイドによって光電子増倍管(浜松ホトニクス, H1161 型)に送られた。通常の光電子増倍管の印加電圧は -1100 V とした。そのすぐ後ろには前置増幅器が接続され、増幅した電気パルスを BNC ケーブルで制御室のディスクリミネーター(しきい電圧; 10 mV)を通してスケーラーに入れ、カウントを表示させた。



図 3.3.1 ビームモニター用プラスチックシンチレーター

3.4 組織等価比例計数管

Microdosimetry の目的は、数 μm サイズの生体組織に付与するエネルギーを測定することだが、実際にそのような大きさの検出器を作ることは困難である。そこで微小组織を密度の低い低圧気体で模擬して、その気体に付与するエネルギーを測定することで、微小组織のエネルギー付与に等価な物理量を測定する。そのため、有感体積が気体であり、イベント毎のエネルギー付与を精度良く測定できる比例計数管が microdosimetry に最適な検出器として使われる。本研究で採用した生物物理モデル(MKM; 2.4 節参照)では細胞核

内の微小領域(domain)に付与されるエネルギー量が重要な物理量となっている。従って生体組織とはここでは具体的に細胞核中の domain のことを示す。エネルギー付与を広いダイナミックレンジでかつ低ノイズで精度よく測定するには、比例計数管を使うしかないので、比例計数管内のガスで細胞核の domain を模擬する必要がある。

比例計数管は、検出器内を比例計数ガス(主に He, Ar 等の不活性ガス)で満たし、陽極の芯線と陰極の壁との間に高電圧をかけて、陽極に集まった電子の量を出力する仕組みになっている[9]。まず、放射線は検出器内のガスと相互作用して、エネルギー付与に比例した数の一次イオン対を作る。できた電子やイオンはそれぞれの電極に移動するが、その間中性ガス分子と多数回の衝突をする。陽イオンや陰イオンは移動度が小さく衝突間にはほとんどエネルギーを得られないが、自由電子は容易に加速され衝突時に大きなエネルギーを持つことができる。このエネルギーが中性ガス分子の電離エネルギーよりも大きいと、さらにイオン対が作られる。ここでできた電子も同じように加速されイオン対を作るので次から次に電子が生成され検出器内で電子増幅が起こる(Townsend 型電子なだれ)。印可電圧によっては、電子なだれで出来る電子の数が一次イオン対の数に比例するようになり、この電圧の範囲を比例領域と呼ぶ。電子なだれは全部の電子が陽極に到達して初めて終わる。こうして出来たパルス電圧信号出力を解析することで、ガス中へのエネルギー付与を測定することができる。

比例計数管の封入ガスとして組織等価ガスを入れたものを組織等価比例計数管(TEPC)と呼ぶ。実験には、TEPC として広く使われている球形比例計数管(LET-1/2, Far West Technology, Goleta CA, USA)を用いた。図 3.4.1 に LET-1/2 の概略図[10]を、図 3.4.2 にその概観写真を示す。陰極は伝導処理を施した球形の組織等価プラスチック(Shonka Type A-150 plastic)で、内径は 12.7 mm、厚さ 1.27 mm である。陽極は金メッキされた直径 46 μm のタングステンワイヤーで内径 0.79 mm のヘリカル状のワイヤーによって囲まれている。このヘリカル状ワイヤーにより、電子増幅される領域を芯線とヘリカルワイヤーの間に限定できるので、タングステンワイヤーだけの場合に比べて有感体積内の場所による電子増幅度の一様性が良くなり、高い電子増幅率が得られる利点がある。ヘリカル状ワイヤーには外側の有感体積内の電子を増幅せずに集めるため、芯線の 5 分の 1 の電圧がかかる構造となっている。芯線からの信号はベースラインが正電位なのでプリアンプで増幅する前にコンデンサーを入れ、ユニポーラパルスをバイポーラパルスにした。TEPC はアルミニウム(壁厚 0.1778 mm)のケースに密封されており、低圧のガスを長期間封入できるようになっている。カウンター内部にはエネルギー較正用に ^{244}Cm の線源が内蔵されており、計数管の向きを上下逆向きにすると、有感体積に線(平均エネルギー; 5.8 MeV)が照射される仕組みになっている。

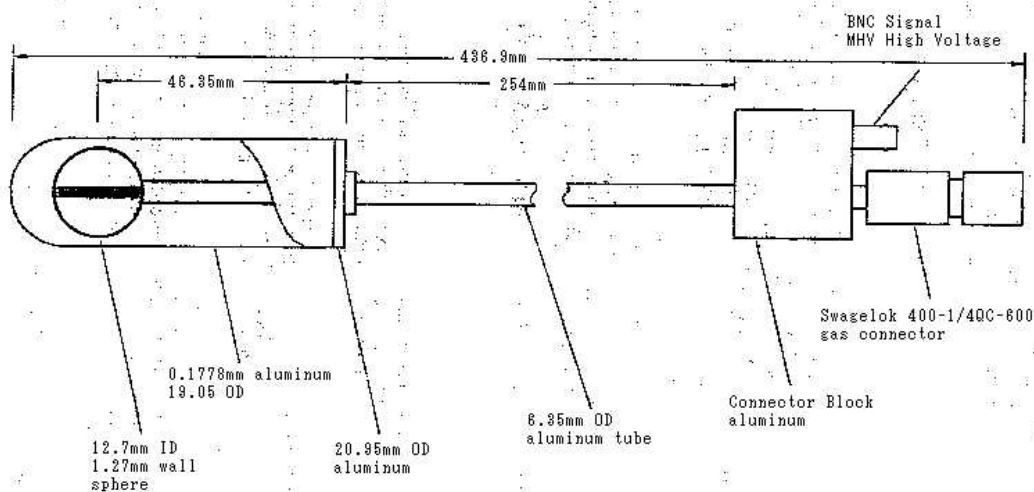


図 3.4.1 球形比例計数管 (LET - 1/2) の概略図[10]



図 3.4.2 球形比例計数管 (LET - 1/2) の概観写真

3.4.1 微小組織を模擬する方法

図 3.4.3 に微小サイズの組織を組織等価ガスで模擬する際の概念図を示す。組織等価とは、ある放射線が微小組織を通過した際、微小組織とそれをガスで置き換えた時でエネルギー付与が同じになるような状況を意味する。つまり、ある荷電粒子による生体組織へのエネルギー付与; E_t とガスへのエネルギー付与; E_g が等しくなるようにすればよい。

$$E_g = E_t \quad (3-4-1)$$

生体組織やガス中を荷電粒子が通過する際の LET は阻止能にほぼ等しいので、生体組織とガスそれぞれのエネルギー付与は、密度を ρ 、行路長を X 、質量阻止能を $dE/(dx)$ とすれば[11]、

$$E_t = \left(\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} \right)_t \rho_t \Delta X_t \quad (3-4-2)$$

$$E_g = \left(\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} \right)_g \rho_g \Delta X_g \quad (3-4-3)$$

と書ける。添字 t は生体組織を、 g はガスと表すものとする。実際には領域が微小になると、関心領域内で発生した線が外に出て行くのでエネルギー付与はこれより小さくなる。しかし線として逃げていく割合は生体組織とガスで変わらないと仮定し、式(3-4-1)に式(3-4-2)と(3-4-3)を代入して、

$$\Delta X_t = \frac{\rho_g}{r_{t,g} \rho_t} \Delta X_g \quad (3-4-4)$$

$$r_{t,g} = \left(\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} \right)_t / \left(\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} \right)_g \quad (3-4-5)$$

となる。質量阻止能比; $r_{t,g}$ の形にすれば、線の出る割合が打ち消しあって無視できる。カウンターに封入するガスは低圧で容器内の分子数が少なく理想気体とみなせるので、状態方程式より、ガス圧 P_g は、気体定数 R 、ガス温度 T_g 、ガスの実効モル質量 M_g を用いて、

$$P_g = \rho_g RT_g / M_g \quad (3-4-6)$$

で表せる。式(3-4-4)は、式(3-4-6)より、

$$\Delta X_t = \frac{M_g P_g}{r_{t,g} \rho_t RT_g} \Delta X_g \quad (3-4-7)$$

となり ΔX_t は P_g に比例するので、ガス圧を変えることで模擬する生体組織の大きさを変えることができる。また、生体組織とガスの質量阻止能比; $r_{t,g}$ が線質によらず一定であるようなガスを使うことが求められる。

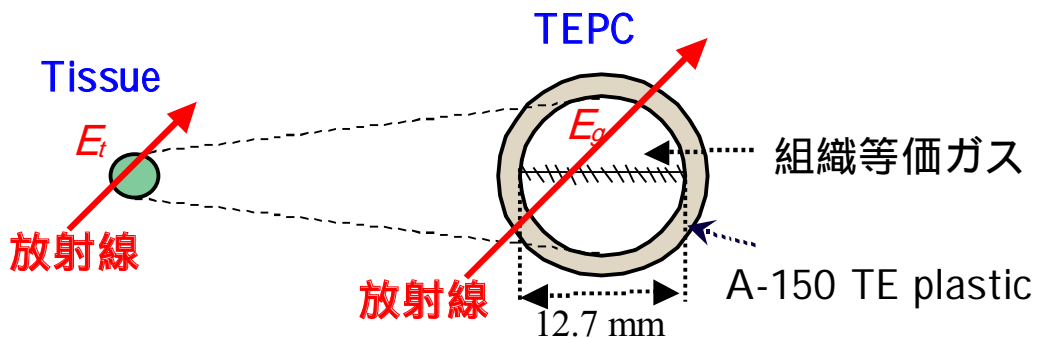


図 3.4.3 微小サイズの組織を組織等価ガスで模擬する際の概念図

3.4.2 組織等価ガス

前節より、組織等価ガスは生体組織との質量阻止能比が粒子種やエネルギーによらず一定となればよい。比例計数管の充填ガスの条件には、1)比例計数管内で電子増幅が起こせるように電子付着係数の少ないガスであること、2)擬似パルスを防ぐ為に励起したガス分子から発生した光子を吸収する消滅ガス(多原子ガス)が入っていること、が挙げられる。このような条件を満たして、元素質量比をできるだけ生体組織に近づけた混合ガスであれば、生体組織に対する質量阻止能比が粒子種やエネルギーによらず近似的に一定となると考えられる。

本研究で用いたMKM(2.4節参照)では細胞核の微小領域へのエネルギー付与情報が重要であるので、生体組織として細胞核内の微小領域を考える。人体には脂肪、筋肉、骨など様々な生体組織があるが、細胞核内の組成は同じである。細胞核内のDNAはデオキシリボース(C₅O₇H₇)、リン酸(PO₄)、アデニン(C₅H₄N₅)、チミン(C₅H₅N₂O₂)、シトシン(C₄H₄N₃O)、グアニン(C₅H₄N₅O)から構成され、その元素質量比を概算すると、平均的に3.2%H, 46.8%C, 14.9%N, 27.2%O, 7.9%Pとなる。細胞核には、DNA、水(質量比; 11.2%H, 88.8%O)の他にヒストン等のタンパク質が含まれる。タンパク質は多くの種類があるので正確な質量比は計算できないが、DNAと同様にH,C,N,O元素を多く含む。

Microdosimetry で一般に使われている組織等価ガスには、メタンベース組織等価ガスとプロパンベース組織等価ガスがある。本研究ではガス増幅率の高いプロパンベース組織等価ガスを用いて測定を行った。プロパンベース組織等価ガスは、体積比 55.0%C₃H₈, 39.6%CO₂, 5.4%N₂の混合ガスで、元素の質量比は10.3%H, 56.9%C, 3.5%N, 29.3%Oとなり、DNAと水の間に近い元素組成を持っている。プロパンベース組織等価ガスと細胞核の質量阻止能比は粒子種とエネルギーに依らず一定値と仮定した。現在、細胞核の阻止能データがないので、この仮定がどの程度の範囲で一致しているかは分からないが、いくつかの生体組織や水の質量阻止能データとの比較から推察できる。

表 3.4.1 に、人体に含まれる物質や組織等価物質の密度、平均励起エネルギー I と酸素までの元素組成の質量比をまとめて示す。図 3.4.4 に、陽子線と α 線におけるプロパンベース組織等価ガスあるいはA-150組織等価プラスチックに対する質量阻止能比を、核子あたりのエネルギーの関数として表す[12]。原子番号3以上の荷電重粒子についても、1 MeV/u以上ではほぼ同じ関数となると考えられる。1 MeV/uの陽子線は水中で20 μ m程度の飛程しかないので、実効的には1 MeV/u以下の粒子は無視できる。従って、荷電粒子におけるプロパンベース組織等価ガスの質量阻止能比は、脂肪組織に対して1%、水や筋肉に対して3%で一定であるが骨や空気に対しては8%程度の違いがある。骨は微視的に見ると空気の部分を含むと考えられるので除外すれば、プロパンベース組織等価ガスと細胞核の質量阻止能比のエネルギー依存性は3%以内だろうと推定される。

測定時は平均5.8 MeV(1.45 MeV/u)の α 線でプロパンベース組織等価ガスへのエネルギー付与の計算値に較正される。脂肪組織、水、筋肉のデータを参考にすると、細胞核との

質量阻止能比は 0.97 ± 0.04 にあると推定される。本研究では細胞核との質量阻止能比は 1.0 として生物効果を推定するが、もし 0.93 だったとしてもエネルギー依存性がなければモデルパラメータが変化するだけで生物効果の推定結果に変化はない。

図 3.4.4 の右図より、比例計数管の壁に用いた A-150 組織等価プラスチックに対しても脂肪組織、水、筋肉でプロパンベース組織等価ガスに対する質量阻止能比と同様な傾向を示すことがわかる。よってプロパンベース組織等価ガスと A-150 組織等価プラスチックとで 2 次電子平衡が成り立つと仮定できる。また、壁の外側のアルミニウム容器から出てくる 2 次電子については 1.27 mm 厚の組織等価プラスチック壁をほとんど通過できないので無視できる。

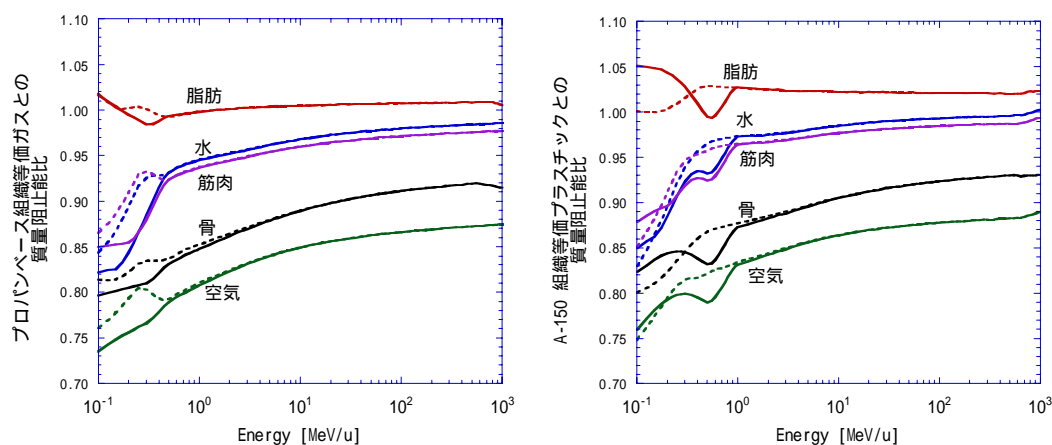


図 3.4.4 陽子線と α 線の核子あたりの運動エネルギーと脂肪、水、筋肉、骨、空気のプロパンベース組織等価ガス(左図)または A-150 組織等価プラスチック(右図)に対する質量阻止能比の関係。実線は陽子線、点線は α 線である。

表 3.4.1 各物質の密度、平均励起エネルギー I と酸素までの元素組成の質量比の比較[12]

物質	密度 [gcm^{-3}]	I [eV]	H	C	N	O [%]	他
水(液体)	1.0000E+0	75.0	11.2	0.0	0.0	88.8	
脂肪(ICRP)	9.2000E-1	63.2	11.9	63.7	0.8	23.0	Na, Cl etc.
骨(ICRU)	1.8500E+0	91.9	6.4	27.8	2.7	41.0	Mg, P etc.
筋肉(ICRU)	1.0400E+0	74.7	10.1	12.3	3.5	72.9	S, K etc.
乾燥空気	1.2048E-3	85.7	0.0	0.0124	75.5	23.2	Ar
プロパンベース組織等価ガス	1.8263E-3	59.5	10.3	56.9	3.5	29.3	
A-150 組織等価プラスチック	1.1270E+0	65.1	10.1	77.6	3.5	5.2	F, Ca
ポリメタクリル酸メチル	1.1900E+0	74.0	8.0	60.0	0.0	32.0	
メタンベース組織等価ガス	1.0641E-3	61.2	10.2	45.6	3.5	40.6	

プロパンベース組織等価ガスの密度; ρ_g は温度 20 °C、圧力 760 Torr で 1.826×10^{-3} g/cm³ である。室温 20 °C で内径 1.27 cm の球形容器にガスを封入して使用する場合、ガス圧; P_g (Torr) を封入すると、模擬する生体組織(密度: 1 g/cm³)の直径; d (μ m) は、

$$d = 2.99 \times 10^{-2} \cdot P_g \quad (3-4-8)$$

と表すことができる。例えば、直径 1.0 μ m の組織等価球を模擬する場合、ガス圧は 33 Torr 封入すればよい。ガスを封入してから出力信号の波高が安定するまで 3 日程度要する報告されているので[11]、ガスを封入してから 3 日間置いて実験に使用した。この理由は、カウンターのプラスチック壁に付着したガスの放出と吸収が平衡状態になって組成比が安定するまでの時間と考えられる。図 3.4.5 に、組織等価ガス 16 Torr(直径 0.5 μ m 組織等価)を封入直後から 240 分間の、²⁴⁴Cm 線源の 線によるエネルギー付与のプリアンプ出力の推移結果を示す。この図から封入直後でも出力のバラツキは高々 1.5% 程度であり、平均的な出力は 1 時間あたり 0.13% の下降傾向を示した。実験では測定の初めと終わりに線の出力を毎回記録しているが、出力のバラツキは 1% 以内で下降傾向は 1% 以内であった。もしも、1 時間あたり 0.13% の下降傾向が 3 日間続いていると仮定した場合、封入直後から安定するまでに出力波高は 9.4% 下降していることになる。封入ガスがプラスチック壁に吸収されることで出力波高が落ちているとすれば、組織等価直径は封入時よりも 9.4% 小さくなっている可能性があるが、確かめることは困難なのでガス圧の依存性から誤差として配慮した。

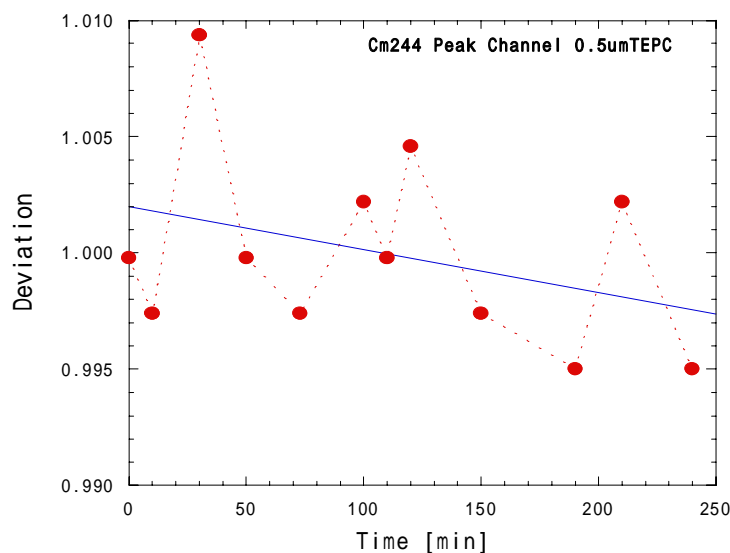


図 3.4.5 プロパンベース組織等価ガス 16 Torr(直径 0.5 μ m 等価)を封入直後から 240 分間の ²⁴⁴Cm 線源の 線によるエネルギー付与のプリアンプ出力の推移。縦軸は封入直後の出力で規格化した。

3.4.3 ガス増幅率

単位長さあたりに電子の数が増加する割合は、 n を電子数として Townsend の式

$$\frac{dn}{dx} = \alpha n \quad (3-4-9)$$

で表せる。ここで α は Townsend の第一電離係数であり、電場の関数である。この値は閾値以下の電場では 0 で、電場の大きさと共に増加していく。検出器を円筒形状と考えると、半径: r での電場: E は、

$$E(r) = \frac{V}{r \ln(b/a)} \quad (3-4-10)$$

と表せる。ここで、 a は陽極線の半径、 b は陰極の半径、 V は陽極と陰極の電位差を表す。従って半径の小さいところでは大きな電場が得られる。一般に比例計数管の陽極に細い芯線が用いられる理由は、低い印加電圧でも大きな電場が得られることと、ガス増幅の領域を芯線の周りのごく小さい体積に制限できるからである。

平均ガス増幅率: M は、陽極に集まる電子数と 1 次イオン対の数の比であるので、式 (3-4-9) より、

$$\ln M = \int_a^{r_c} \alpha(r) dr \quad (3-4-11)$$

となる。ここで積分範囲はガス増幅の可能な半径の全領域である。つまり、陽極半径: a から、電場が低くなってガス増幅を行えなくなる臨界半径: r_c まで積分する。ここに円筒形状の電場式(3-8)を代入し、 E と α に比例関係を仮定すると、以下の Diethorn の式が得られる[9]。

$$\ln M = \frac{V}{\ln(b/a)} \cdot \frac{\ln 2}{\Delta V} \left[\ln \frac{V}{pa \ln(b/a)} - \ln K \right] \quad (3-4-12)$$

ここで、 M はガス増幅率、 p はガス圧力、 V は引き続いて起こる電離事象間に電子が移動する距離にかかっている電位差、 K は増幅が起こらない E/p の最低値である。この式より、ガス増幅率は印加電圧と共に急激に増加することがわかる。図 3.4.6 にプロパンベース組織等価ガスを 33.3 Torr 封入して 1.0 μm 組織等価直径を模擬した場合の ^{244}Cm の線による前置増幅器の出力を印加電圧の関数としてプロットした図を示す。図の曲線は式 (3-10) を用いて、ガス増幅率を計算し、印加電圧 580 V で規格化したものである。計算に用いたパラメータ値は、ガス圧: $p=33.3$ Torr、陽極半径: $a=23$ μm 、陰極半径: $b=0.395$ mm で、電圧 V は印加電圧を 4/5 倍した値を代入した。 K 値と V 値は分からなかったため、プロパンガスの値: $K=10^5$ V/cm/atm、 $V=29.5$ V[13] で代用して計算すると、ガス増幅率: M は印加電圧 580 V で 4.4×10^4 となるが、図の点線のように出力結果をうまく合わなかった。そこで、 K 値を自由パラメータとして最小自乗法でフィッティングし、 $K=5.0 \times$

10^5 V/cm/atm として計算した結果が実線のようになり出力結果とよく合った。このとき、ガス増幅率; M は印加電圧 580 V で 94 と計算され、電圧を 1 V 変えると出力が 1.7% も変化する。従って、実験中ガス増幅率の変動を抑える為に比例計数管は極めて安定な電圧電源を使用する必要がある。

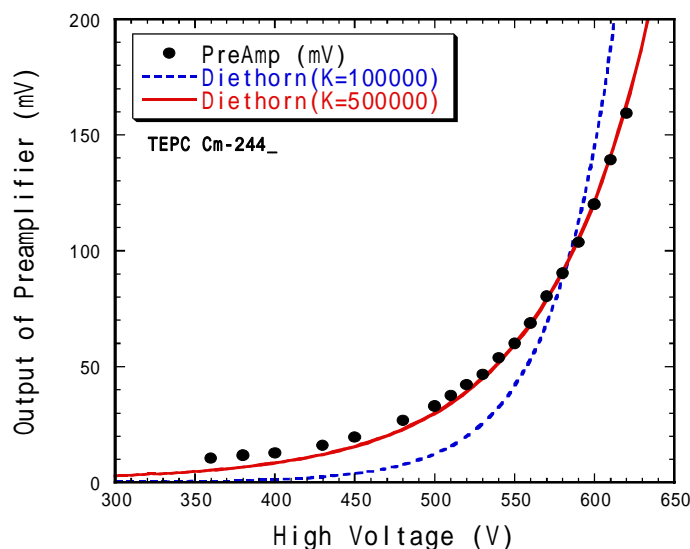


図 3.4.6 プロパンベース組織等価ガスを 33.3 Torr 封入時の、印加電圧と ^{244}Cm の線による前置増幅器の出力の関係。曲線は Diethorn の式でパラメータを $K=10^5$ V/cm/atm(点線)または 5.0×10^5 V/cm/atm(実線)として計算し、印加電圧 580 V で規格化した結果。

3.5 組織等価比例計数管の測定システム

十分なエネルギーレンジを確保するために、出力信号はコンデンサー付前置増幅器 (ORTEC-142A) を通した後、デバイダーで信号を 3 つに分けることにした。図 3.5.1 に測定システムの概念図を示す。分けた信号をそれぞれ倍率の異なる比例増幅器 (ORTEC-572 or 672) と ADC で取得し、あとで解析処理して 1 つのスペクトルにまとめる方法を取った。図 3.5.2 に前置増幅器にパルスジェネレーターのテストパルスを入力させたときの、入力波高とそれぞれの ADC の出力チャンネルを表す。

この測定システムで、例えば TEPC 内蔵 ^{244}Cm から放出される線 を $2.0 \mu\text{m}$ 組織等価(ガス圧:66.8 Torr)で測定すると図 3.5.3 のような 3 つのスペクトルが得られる。ここで、倍率 1 のアンプを通した後の信号を ADC に入れたものを ADC(x 1)、倍率 18 を ADC(x18)、倍率 350 を ADC(x350)と表す。エネルギー較正の為に線ピークは、ADC(x 1)の 80 channel 付近のスペクトルであるので、この部分を Gauss 分布でフィットしてピークチャンネルを求めた。ADC2 の 100 channel 以下や ADC3 に分布している信号は線や線の

Compton 電子によるものである。ADC 1 の 40 channel 付近や ADC2 の 500 channel 付近の小さな山は、線ピークのおよそ半分の波高であるので、線がヘリカルワイヤーが芯線にぶつかって止まったものである[12]。これらのスペクトルをエネルギー較正して、パソコン上で1つのスペクトルにまとめたものを図 3.5.4 に示す。約 0.2 keV 以下はノイズによる信号である。

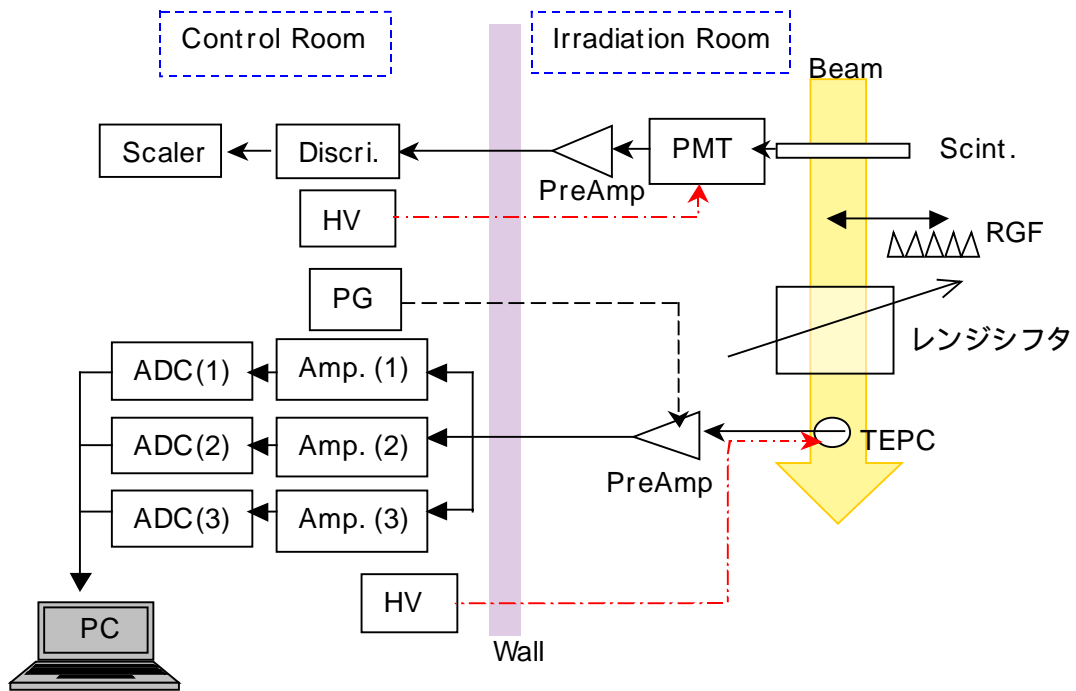


図 3.5.1 TEPC 測定システムの概略図

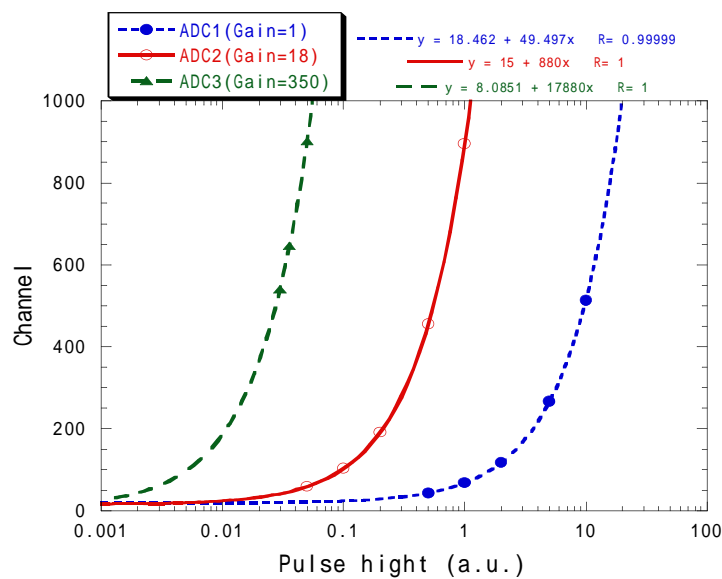


図 3.5.2 テストパルスの入力波高と ADC の出力チャンネル

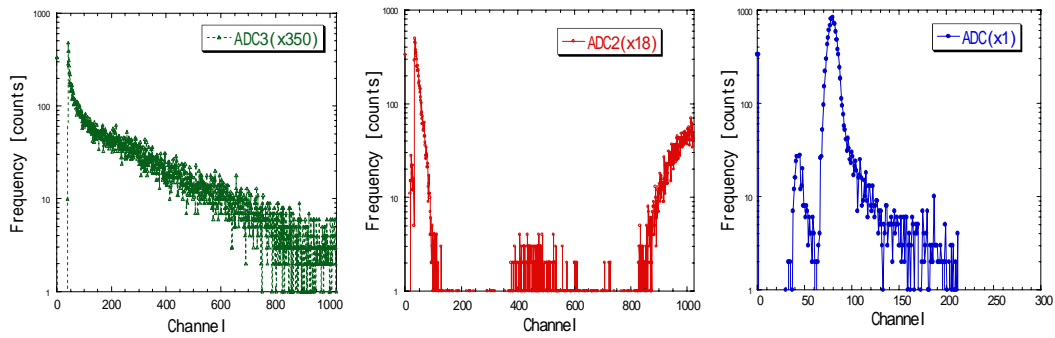


図 3.5.3 TEPC 内蔵の ^{244}Cm の 線を 3つの ADC で測定したスペクトル。

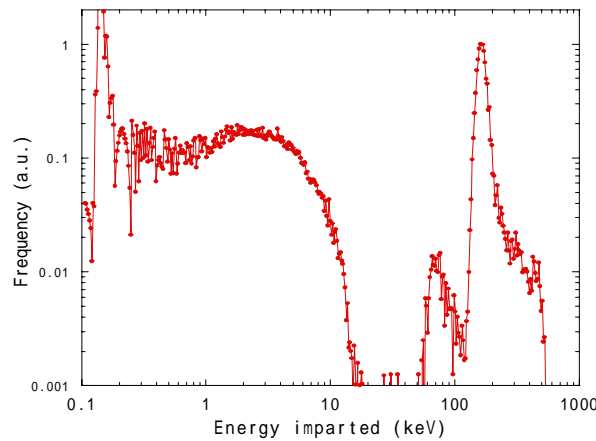


図 3.5.4 解析後の TEPC 内蔵 ^{244}Cm 線エネルギー付与スペクトル

3.5.1 エネルギー較正

エネルギー較正は TEPC に内蔵されている ^{244}Cm から放出される 線で印加電圧を固定することを行った。線源 ^{244}Cm は半減期 18.11 年、崩壊して ^{240}Pu になる RI で、線のエネルギーは 5.8050 MeV(76.4%)、5.7628 MeV(23.6%)、5.6330 MeV(0.0259%)である[14]。線以外に 線と 線も出るが、線に比べてエネルギーが小さいのでエネルギー較正には問題ない。

物質に対する生成イオン対あたりに入射粒子が失う平均エネルギー(W 値)はエネルギーや放射線の種類に依存する。しかし、ほとんどのガスは陽子線と 線に対し 5 keV 以下の低エネルギー領域を除いてほぼ一定な値である[15,16]ので、プロパンベース組織等価に対しても 線によるエネルギー較正がどんなエネルギーの放射線においても有効であるとした。プロパンベース組織等価ガスにおける 線の阻止能データ[12]から、線が付与するエネルギーを計算した。図 3.5.5 に TEPC の有感体積周辺の構造図[10]を示す。この構

造図と TEPC の X 線写真を参考に、図 3.5.6 のようなジオメトリを仮定した。線源から有感体積まで 3 mm として、直径 12.7 mm の有感体積に線が付与するエネルギーを計算した。線の初期エネルギーは 5.8 MeV とし、放出角を最大 $\pm 15^\circ$ で角度をランダムに振って繰り返し計算した。組織等価直径 2.0 μm のとき、このようにして得られたスペクトルを図 3.5.7 に示す。これにはエネルギー付与ストラグリングの影響が考慮されていないので、Monte-Carlo 法を用いた粒子輸送物理計算コード (Geant4 ver. 5.2)[17] でストラグリングの大きさを評価した。図 3.5.8 に Geant 上に設定したジオメトリを示す。空間内のプロパンベース組織等価ガスの圧力を 66.8 Torr に設定して計算されたスペクトルを図 3.5.9 に示す。このときに得られるエネルギー付与値のピークは 176.7 keV であるが、この値は ICRU49[12] を基にした計算結果に比べ 4% 程度過大評価である。これは Geant 内のプロパンベース組織等価ガスの定義が電離作用うまく反映されていない為と考えられる。そこで、絶対値は使わずに、ストラグリングとしてスペクトルをガウス関数でフィットしたときの相対標準偏差を参考にした。組織等価球直径 2.0 μm において Geant で計算したストラグリングの相対標準偏差は 5.16% であった。

図 3.5.7 のスペクトルを 1 点ごとに相対標準偏差 5.16% としたガウス分布で分散させて、重ね合わせたスペクトルを図 3.5.10 に示す。このスペクトルをさらにガウス分布でフィットしてピークとなるエネルギー付与を較正值とした。組織等価直径 2.0 μm での較正值は 163.4 keV となり、直径で割ると 81.7 keV/ μm となる。これはカウンターの添付資料に記載されている線の較正值 81.72 keV/ μm [10] とよく一致する。

実際の測定では ADC の画面上で Cm-244 の線スペクトルをガウス分布でフィットし、ピークチャンネルを較正值 81.7 keV/ μm から計算したエネルギー付与値に規格化した。さらに、パルスジェネレーターで様々な波高のパルスを送り、チャンネルとエネルギーの較正曲線を得た。

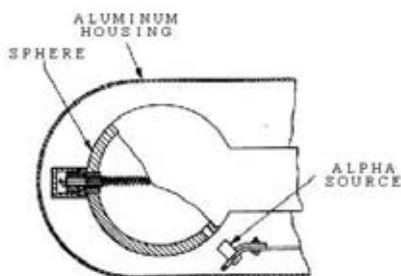


図 3.5.5 カウンター内の構造図

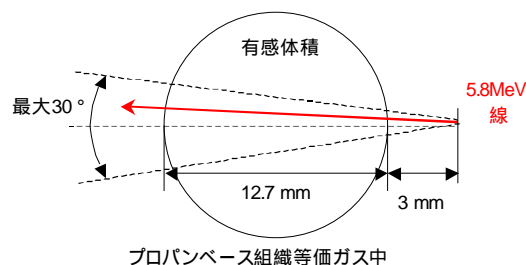


図 3.5.6 エネルギー付与計算上のジオメトリ

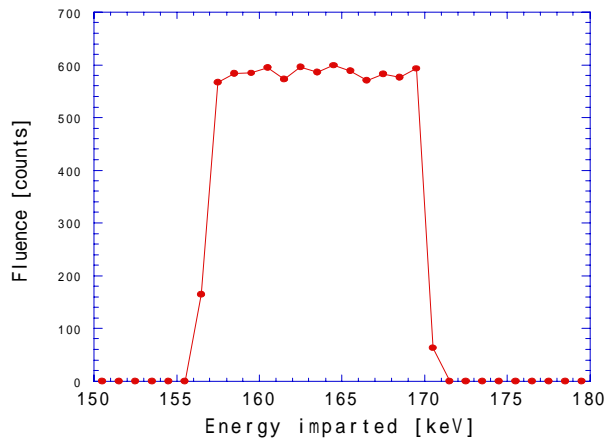


図 3.5.7 組織等価直径 2.0 μm のときの 線スペクトル計算結果

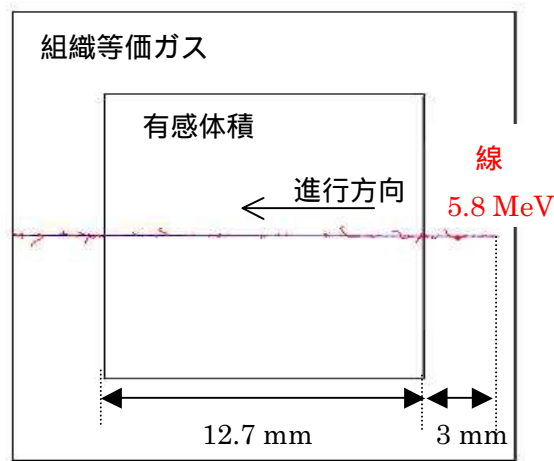


図 3.5.8 ストラグリングの大きさを Geant 上で評価した際のジオメトリ

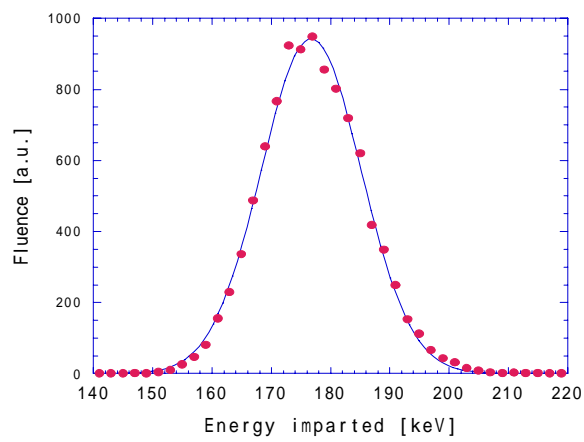


図 3.5.9 組織等価直径 2.0 μm で計算された 線スペクトル。プロットは Geant の結果で、実線はそれをガウス分布でフィットした結果である。

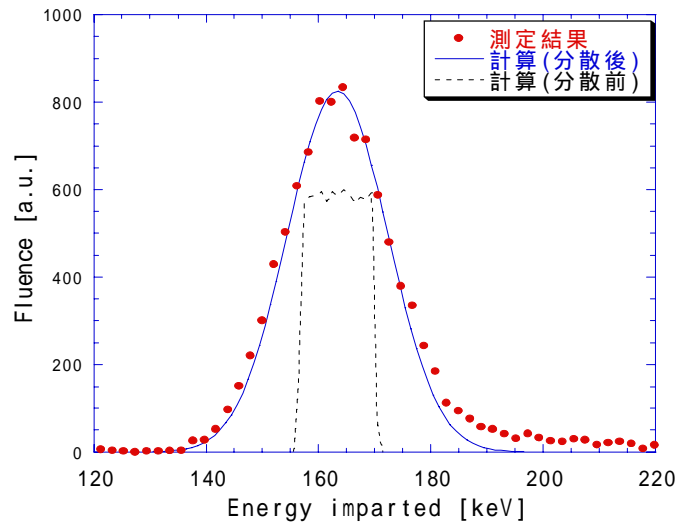


図 3.5.10 組織等価直径 2.0 μm 時の 線スペクトルの計算と測定の比較

3.5.2 線スペクトルの組織等価球径依存性

組織等価球直径を 1.0 μm から 6.0 μm まで 1 μm ずつ段階的に変えて、線スペクトルの測定を行った。芯線には 線の前置増幅器の出力波高が 100 mV 程度になるように印加電圧をかけた。図 3.5.11 に Cm-244 線スペクトルの測定と計算の結果を示す。組織等価直径 2.0 μm までは測定と計算は一致するが、3.0 μm 以上では計算よりも実験の方が分散は大きくなっている。表 3.5.1 に組織等価直径ごとの圧力と Geant で計算したストラグリングの相対標準偏差、測定に用いた印加電圧、エネルギー較正值、測定されたスペクトルの相対標準偏差をまとめて示す。

通常はカウンターの分解能はパルス波高の揺らぎが影響し、以下で説明するようにエネルギー付与が大きいほど良くなる。まずパルス波高 Q の分散は、初期イオン対の数 n_0 の分散と増幅率 M の分散の寄与に分けられる。初期イオン対の数 n_0 の分散は Fano 因子 F を n_0 で割った値で表される。ガス増幅率 M の分散は Byrne の提案したモデルにおいて $M > 100$ で Polya 分布に近似でき、パラメータ b を n_0 で割った値で表される。よってパルス波高 Q の分散は F と b を用いて以下のように書ける[9]。

$$\begin{aligned} \left(\frac{\sigma_Q}{Q}\right)^2 &= \left(\frac{\sigma_{n_0}}{n_0}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_M}{M}\right)^2 \\ &= \frac{F+b}{n_0} = \frac{W(F+b)}{\varepsilon} \end{aligned} \quad (3-5-1)$$

ここで、 ε はエネルギー付与、 W はイオン対 1 個を作るのに必要な平均エネルギーである。 $W(F+b)$ はガスによって一定値となるので、パルス波高 Q の相対標準偏差はエネルギー付

与が大きいほど小さくなる。つまり組織等価球径が大きくなるほど相対標準偏差は小さくなるはずである。しかしながら測定結果では、組織等価直径 3 μm 以上で線の相対標準偏差は大きくなってしまった。従って、このカウンターで精度よくスペクトルが測定できるのは、組織等価直径 2.0 μm 以下の場合に限られることが分かった。考えられる理由の一つとして、印加電圧と共にヘリカルワイヤーの電圧も高くなってしまいうので、電子がヘリカルワイヤーの方にも集められてしまっているために分解能が悪くなっている可能性がある。(製品上組織等価直径 2.0 μm 以上での動作は保証していない。)

表 3.5.1 組織等価直径を変化させたときのそれぞれの圧力、Geant で求めた線のストラグリングの相対標準偏差、印加電圧、エネルギー較正值、測定スペクトルの相対標準偏差

組織等価球直径(μm)	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0
圧力(Torr)	33.4	66.8	100	134	167	200
ストラグリング(%)	7.20	5.16	4.10	3.69	3.37	3.13
印加電圧(V)	580	670	700	750	800	850
エネルギー較正值(keV)	81.2	163.4	246.6	330.6	415.4	500.8
測定スペクトル(%)	9.6	5.6	7.7	8.5	10.0	11.3

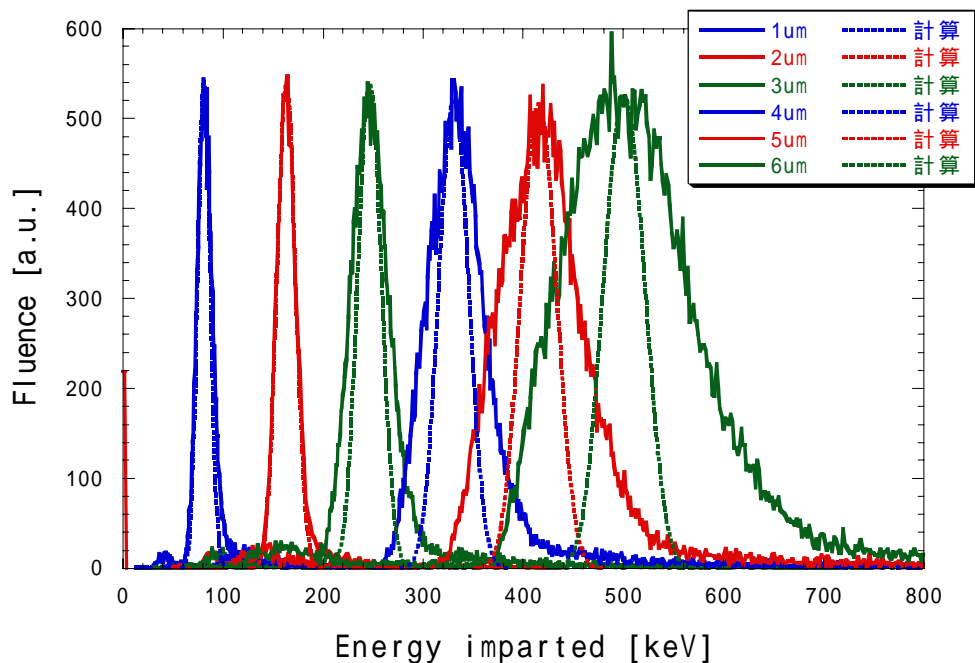


図 3.5.11 線スペクトルの計算と測定の比較。左側から順に組織等価直径 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 μm のスペクトルである。

3.6 平行平板電離箱

物理的線量分布や細胞生存曲線を得るには、吸収線量を測定する必要がある。重粒子線の吸収線量測定には Marcus 型平行平板電離箱(Type 23343, PTW-Freiburg)を用いた[18]。図 3.6.1 に電離箱を前から撮った写真と照射時の写真を示す。この電離箱の有感体積は直径 5.3 mm、高さ 2 mm の円柱型で、入射窓に水等価 1.0 mm の保護キャップを装着して測定した。電離箱の印加電圧は常に -300 V とした。線量測定プロトコルは IAEA の Technical Report Series-398[19]に基づいて行った。任意の線質 Q における水に対する吸収線量 $D_{w,Q}$ は、基準の線質 Q_0 における水に対する吸収線量較正定数 N_{D,w,Q_0} が与えられれば、以下のように導出される。

$$D_{w,Q} = M_Q N_{D,w,Q_0} k_{Q,Q_0} \quad (3-5-2)$$

ここで、 k_{Q,Q_0} は、基準の線質 Q_0 と実際の線質 Q との違いを補正する係数で線量計に特有の値である、また M_Q は線量計の測定値で、温度気圧補正、電流計較正、電極効果補正、再結合補正を含んだ値である。高 LET 重粒子線では、再結合補正が重要になるので、重粒子線に対する再結合補正を考慮した[20]。



図 3.6.1 測定に用いた Marcus 型平行平板電離箱と照射時の写真

参考文献

- [1] 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/>
- [2] 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)
- [3] Kanai T., Kawach K., Kumamoto Y., Ogawa H., Yamada T., Matsuzawa H. and Inada T., Spot scanning system for proton radiotherapy, *Med. Phys.* **7**, 365-369 (1980)

- [4] Zaider M. and Rossi H.H., The synergistic effects of different radiations, *Radiat. Res.* **83**, 732-739 (1980)
- [5] Tilly N., Brahme A., Carlsson J. and Glimelius B., Comparison of cell survival models for mixed LET radiation, *Int. J. Radiat. Biol.* **75**, 223-243 (1999)
- [6] Fukumura et al., Proc. of the 1995 Symp. on Nucl. Data (JAERI-Conf 96-008), 248 (1996)
- [7] 福村明史、“重粒子線がん治療における吸収線量評価に関する研究”、東北大学博士論文 (1999)
- [8] 松藤成弘 他、“治療用高エネルギー重粒子線の線質に関する研究”,NIRS-M-137,HIMAC Report,HIMAC-025 (2000)
- [9] Knoll G.F.、“放射線計測ハンドブック第3版”、日刊工業新聞社
- [10] Far West Technology inc. 添付資料 LET-1/2 OPERATING NOTES
- [11] 高田真志、“高エネルギー粒子混在場における粒子弁別スペクトル・線量測定に関する研究”、東北大学博士論文 (2001)
- [12] International Commission on Radiation Units and Measurements(ICRU), Stopping Powers and Ranges for Proton and Alpha Particles, ICRU REPORT 49, Bethesda, MD (1993)
- [13] Robson R.E., Hildebrandt M. and Schmidt B., Electron transport theory in gases: must it be so difficult?, *Nucl. Instrum. Meth.* **A394**, 74 (1997)
- [14] Firestone, Table of isotopes: eighth edition volume , Wiley interscience
- [15] Grosswendt B. and Baek W.Y., W values and radial dose distribution for protons in TE-gas and air at energies up to 500 MeV. *Phys. Med. Biol.* **43**, 325-337 (1998)
- [16] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), Average Energy Required to Produce an Ion Pair. ICRU Report 31, Bethesda, MD (1979)
- [17] Agostinelli S. et al, GEANT4 - a simulation toolkit, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res.* **A506** 250-303 (2003)
- [18] Kanai T., Fukumura A., Kusano Y., Shimbo M. and Nishio T., Cross-calibration of ionization chambers in proton and carbon beams. *Phys. Med. Biol.* **49**, 771-781 (2004)
- [19] Andreo P. et al. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy, IAEA Technical Report Series 398, Vienna (2000)
- [20] Kanai T., Sudo M., Matsufuji N. and Futami Y., Initial recombination in a parallel-plate ionization chamber exposed to heavy ions, *Phys. Med. Biol.* **43**, 3549-3558 (1998)

第 4 章 Microdosimetry の実験結果

4.1 深度の定義と TEPC の壁厚

シンクロトロン真空ダクトから出たビームは、標的に照射される前に、既に照射装置内の散乱体や約 11 m の空気を通過してきている。この研究における深度とは、アイソセンターに標的を置いた時の標的表面からの水等価厚と定義して、散乱体や空気の厚さは含まない。よって、TEPC 測定時における深度は、PMMA 製レンジシフターの水等価厚に、治療時には存在しない粒子数カウントモニター、TEPC のハウジング、プラスチック壁それぞれの水等価厚の和とした。しかし TEPC は球状であるので、壁厚が通過場所によって一定ではない。粒子線ビームにおける円柱型検出器の壁の効果を見積もるために Monte Carlo 計算がよく利用されている[1,2]。

そこで、壁による厚さのズレを知るため、まず Monte Carlo 計算コード (Geant 4.6.0) で平行平板電離箱と TEPC の深部線量分布をそれぞれシミュレートした。Geant のジオメトリを図 4.1.1 に示す。任意の厚さを持つ直方体の水の直後に TEPC と平行平板型電離箱を配置し、C 290 MeV/u 平行ビームの発生位置をランダムに振って 1 万個走らせたときのエネルギー付与をそれぞれ出力させた。横軸に水の厚さ、縦軸に空気中における吸収線量をプロットしたものを図 4.1.2 に示す。TEPC の空気中における吸収線量は、エネルギー付与を有感体積中のガスの重さで除して、空気と組織等価ガスの質量阻止能比として 0.87 をかけた値とした[3]。結果は TEPC では壁の厚さが在る分、平行平板電離箱よりも Bragg ピークの深度が 2.0 mm 手前になり、線量分布が多少広がりを持つようになった。線量分布の広がりには TEPC の有感体積が球形のため仕方がないが、壁の厚さとして 2.0 mm 加える事で Bragg ピークの位置を合わせることができる。よって TEPC 測定の深度は、壁厚として 2.0 mm、ビームモニターを入れた場合はその水等価厚として +1.01 mm、検出器のハウジングの水等価厚として +0.48 mm で合計 3.5 mm に PMMA 板の水等価厚を加えた値とした。

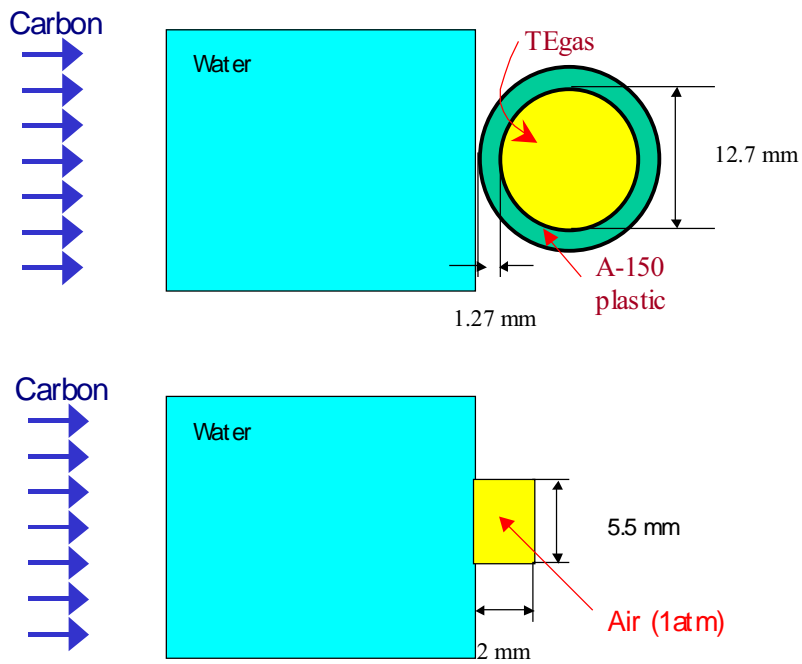


図 4.1.1 TEPC の壁による厚さを見積もるため、Geant 内に設定したジオメトリ

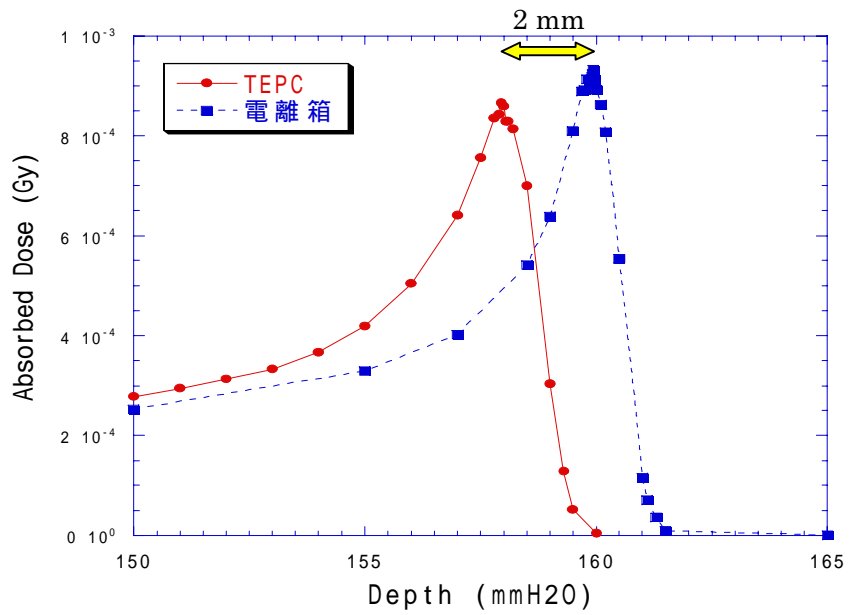


図 4.1.2 C290MeV/u の深部線量分布のシミュレーション結果

4.2 重粒子線の microdosimetry

高エネルギー荷電粒子に対する microdosimetry は今までにも多く行われている。例えば、Luxton と Fessenden によるヘリウム、炭素、ネオンビームの測定[4]、Coutrakon らによる陽子ビームの測定[5]、Gersey らによる鉄ビームの測定[6]、Guetersloh らによる窒素、ネオン、シリコンビームの測定[7]、Endo らによる炭素ビームの測定[8]が挙げられる。しかし、様々な粒子種で細胞照射実験を同時に行って microdosimetry と比較をした研究はこれが始めてである。

2.4 節で説明したように、MKM で生物効果を推定するには、1 μm 程度の domain に対するエネルギー付与を測定する必要がある。そこで組織等価直径が 1.0 μm と 2.0 μm になるようにガスを封入した TEPC を使用して microdosimetry を行った。その後、組織等価サイズ依存性を調べるために 0.5 μm 、0.8 μm 、3.0 μm 、6.0 μm で測定した条件もいくつかある。カウンター実験は主に放医研の HIMAC 生物照射室で行い、いくつかの炭素線ビームは治療用 B 室で測定したが、両室の照射装置のジオメトリはほぼ同じである。検出器の有感体積の中心位置は、アイソセンターを示す備え付けのレーザーポインターを基準にして固定した。図 4.2.1 に生物照射室における TEPC 照射実験時の写真を示す。

本実験で測定したビーム種は、陽子 H 160 MeV、ヘリウム He 150 MeV/u、炭素 C 290 MeV/u と 400 MeV/u、ネオン Ne 230 MeV/u と 400 MeV/u、シリコン Si 400 MeV/u、鉄 Fe 200 MeV/u と 500 MeV/u である。このうち、H 160 MeV、He 150 MeV/u、C 290 MeV/u と 400 MeV/u、Ne 400 MeV/u については、リッジフィルタを挿入して深さ方向に 6 cm 広げた SOBP ビームについても照射を行った。ワブラー電磁石と散乱体とコリメータで 10 cm 直径の横方向に一樣な強度のビームを作り、レンジシフターなしの状態では TEPC のカウント率が 100 cps 程度になるようにビーム強度を調整した。このような条件においてレンジシフターの厚さを変えて、様々な深度でエネルギー付与のスペクトルを測定した。一回の測定時間はおおよそ 10 分間を目安にした。

図 4.2.2 に例として、TEPC(1.0 μm 組織等価直径)で測定した単色の C290 MeV/u ビームにおける深度 149.5 mmH₂O の y 値の頻度スペクトル; $f(y)$ 分布を示す。この図を見ると、y 値は 300 keV/ μm 以上には存在しないように見えるが、実際には 1000 keV/ μm 以上にも約 300 counts のイベントがあり、 μm サイズの微小領域では y が非常に高い方まで存在することを示す。生物効果を考える場合や線量平均 y 値を計算する際には、このような高い y 値はイベント数が少なくても大きな影響を与える。

そこで、microdosimetry では横軸を対数スケールにして y スペクトルを表示させるのが一般的になっている[9]。そのとき、対数スケールでは、y 値が大きくなるにつれ表示上 y 値の幅が狭くなり、見た目上面積が小さくなってしまいうので、それを補うために縦軸の $f(y)$ 値に y 値をかけて表示する。つまり、頻度スペクトル; $f(y)$ を $\log(y)$ を横軸として表示させる場合には、縦軸を $yf(y)$ とすると、ある線エネルギー; y_1 値から y_2 値までの見た目上の面積は保存される。

$$\int_{y_1}^{y_2} f(y)dy = \int_{y_1}^{y_2} [yf(y)]d \log(y) \quad (4-2-1)$$

図 4.2.3 の左図に、TEPC(1.0 μm 組織等価直径)で測定した単色の C290 MeV/u ビームにおける深度 149.3 mmH₂O の y 値の頻度スペクトル; yf(y)分布を示す。この図から、イベント頻度は、100 keV/μm 付近と 2 keV/μm 付近に多くなっていることが分かる。また、頻度平均 y 値; y_F は、式(2-2-5)より、

$$y_F = \int_0^{\infty} yf(y)dy = \frac{\int_0^{\infty} y^2 f(y)d \log(y)}{\int_0^{\infty} yf(y)d \log(y)} \quad (4-2-2)$$

であるから、yf(y)分布の重心のおよそ 50 keV/μm あたりだと推測できる(実際は 48 keV/μm)。

単一イベントの線量スペクトル;d(y)についても同様に、log(y)を横軸として表示させる場合には、縦軸を yd(y)とする。図 4.2.3 の右図に TEPC(1.0 μm 組織等価直径)で測定した単色の C290 MeV/u ビームにおける深度 149.3 mmH₂O の y 値の線量スペクトル; yd(y)分布を示す。この図から、イベント線量は、150 keV/μm 付近に集中していることが分かる。また、線量平均 y 値; y_D は、式(2-2-7)より、

$$y_D = \int_0^{\infty} yd(y)dy = \frac{\int_0^{\infty} y^3 f(y)d \log(y)}{\int_0^{\infty} y^2 f(y)d \log(y)} \quad (4-2-3)$$

であるから、yd(y)分布の重心のおよそ 200 keV/μm あたりだと推測できる(実際は 202 keV/μm)。

MKM では式(2-4-4)のように、比エネルギー; z または線エネルギー;y の線量平均値が重要なパラメータであったので、線量スペクトルを見るために yd(y)分布でスペクトル表示するのが生物効果を考えるうえで最も有効である。よって、以後はスペクトルは全て yd(y)分布で表示することにする。

結果の代表例として、図 4.2.4 に単色の C290 MeV/u を 1.0 μm 組織等価直径の TEPC で測定した yd(y)分布について、レンジシフターの水等価厚を変化させて得られた分布をまとめて示す。測定した yd(y)分布に示すように C 290 MeV/u の飛程付近に相当する 148 mm までは、深度が深くなるにつれて炭素線のエネルギーが減少し、LET が上がることによって高い y 値のイベントが増加していることが分かる。飛程の後ろでは、炭素線のイベントが消えてフラグメント粒子による低 y 値のイベントに変化する。炭素線の場合、測定上の y 値は最大 2500 keV/μm まで存在した。

図 4.2.5 に平行平板電離箱で測定した吸収線量を上流の線量モニターカウント値で除した深部線量分布と、1.0 μm 組織等価直径の TEPC のエネルギー付与の積算値をプラスチックシンチレーターの粒子数モニターのカウント値で割り入口深度で電離箱に規格化した深部線量分布を示す。TEPC の相対線量に付いている $\pm 4.4\%$ のエラーバーは、粒子数モニターの偶然誤差を考慮している。電離箱の深部線量分布と TEPC による相対線量はエラーバーの範囲内で一致していることが確かめられた。また、6 cm 幅の SOBP を持つ C290 MeV/u ビームについても、図 4.2.6 に 1.0 μm 組織等価直径の TEPC で測定した $y_d(y)$ 分布を、図 4.2.7 に平行平板電離箱で測定した深部線量分布と TEPC で測定して入口深度で規格化した深部線量分布を示す。単色ビームに比べて $y_d(y)$ 値が減少しているのは、 y 値が分散していることを表す。SOBP ビームでも TEPC による相対線量は電離箱とエラーバーの範囲内で一致することが分かった。

図 4.2.8 に粒子数モニターの偶然誤差を導出した際の実験の概略図と写真を示す。レンジフターの手前端に小型のプラスチックシンチレーター(2 mm、1 mm 厚)を置いて入射粒子の一部をカウントした。TEPC 測定時と同じビーム条件で 15 回照射したときの、粒子数モニターと小型シンチレーターのカウント数の比率は平均 1235 で標準偏差は 27 であった。粒子数モニターのエラーバーは、約 95% の信頼区間を持つ相対標準偏差の 2 倍として 4.4% にした。TEPC の相対線量のエラーバーは粒子数モニターの誤差であるので、今後 TEPC の測定精度がより高いことを示すためには、まず粒子数モニターの方の精度を上げる必要がある。

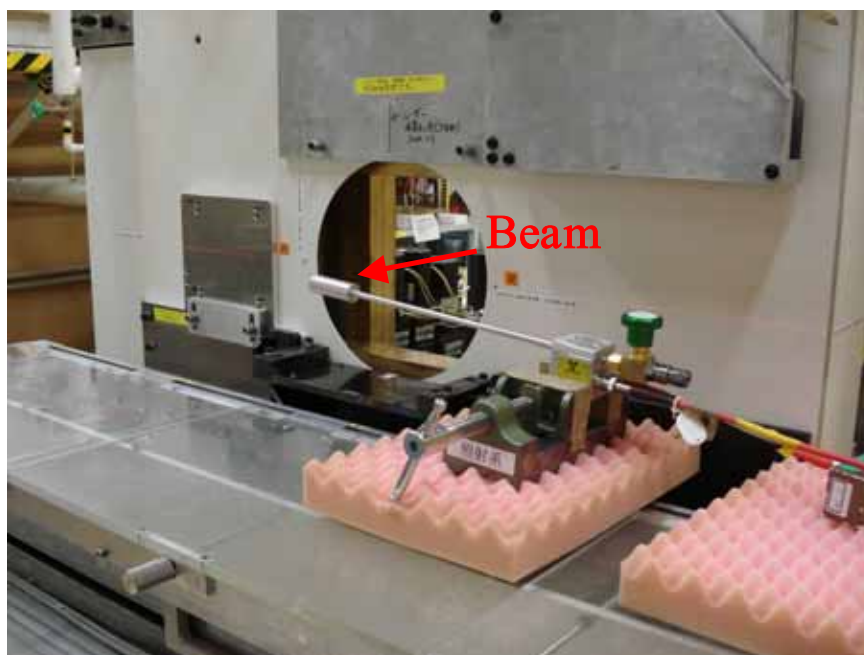


図 4.2.1 生物照射室における TEPC 照射実験時の写真

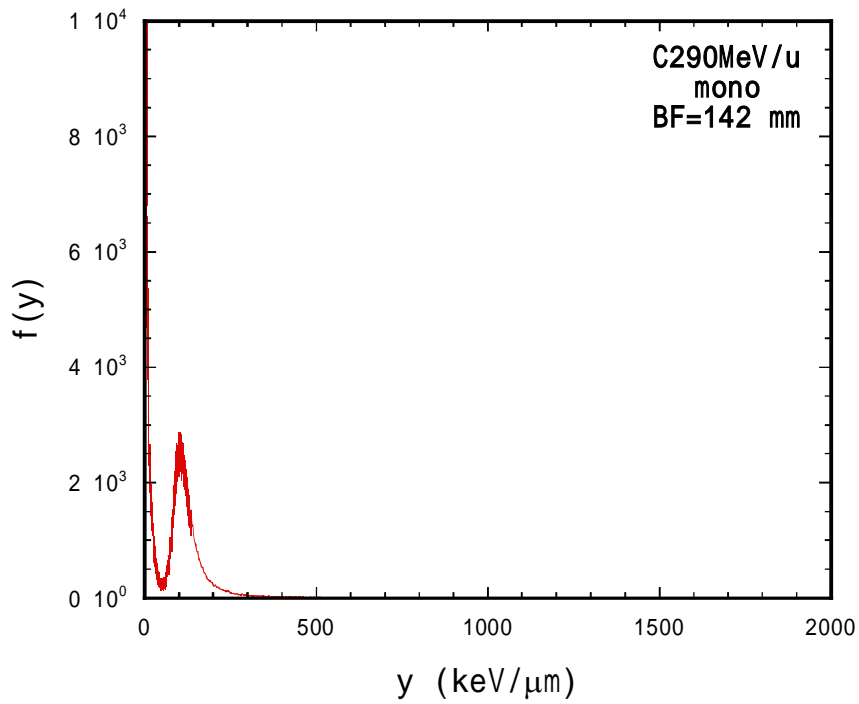


図 4.2.2 TEPC(1.0 μm 組織等価直径)で測定した単色の C290 MeV/u ビームの深度 149.3 mmH₂O の y 値の頻度スペクトル; $f(y)$ 分布

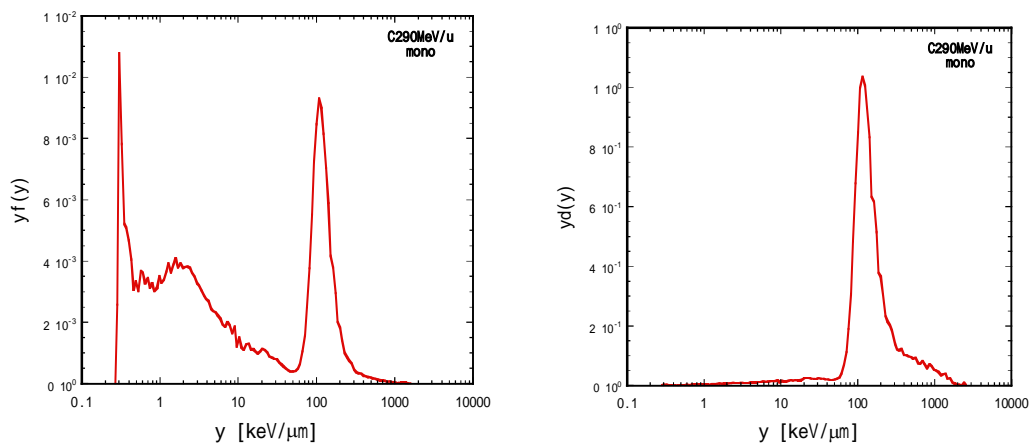


図 4.2.3 TEPC(1.0 μm 組織等価直径)で測定した単色の C290 MeV/u ビームの深度 149.3 mmH₂O の y 値の頻度スペクトル; $yf(y)$ 分布(左図)と線量スペクトル $yd(y)$ 分布(右図)

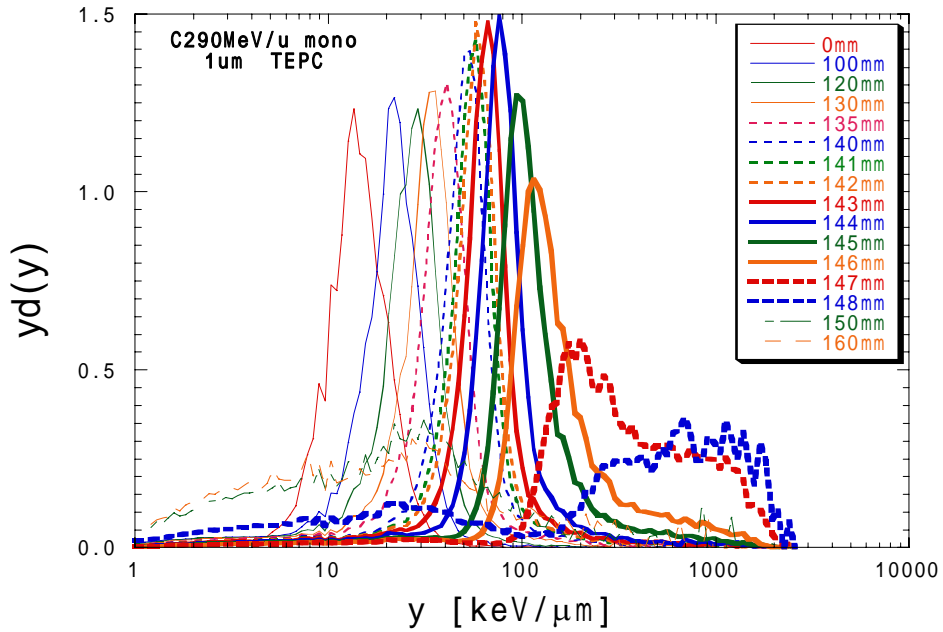


図 4.2.4 TEPC(1.0 μm 組織等価直径)で測定した単色の C290 MeV/u ビームの $y_d(y)$ 分布。凡例の数値はレンジシフターの水等価厚を示す。

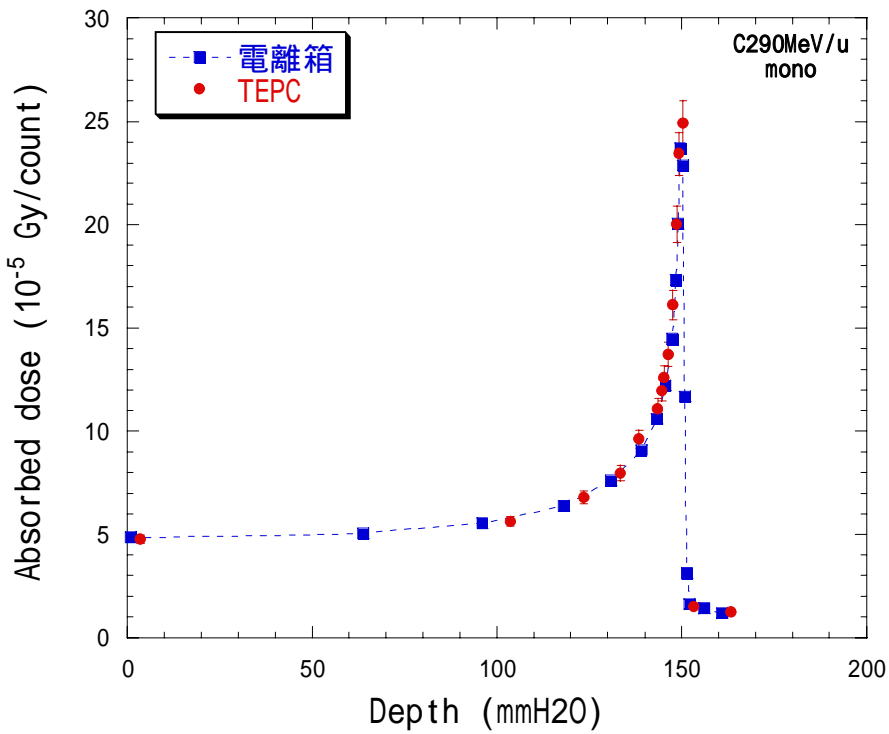


図 4.2.5 C290 MeV/u(単色)の深部線量分布。四角い点が平行平板電離箱で測定した吸収線量、円い点が TEPC で測定して入口で規格化した相対線量。

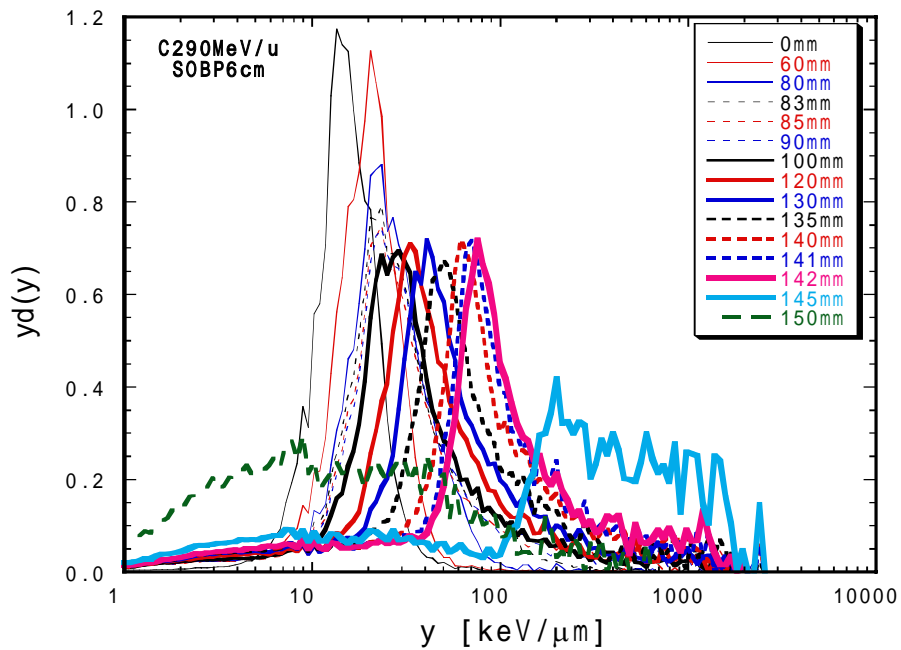


図 4.2.6 TEPC(1.0 μm 組織等価直径)で測定した SOBP 幅 6 cm の C290 MeV/u ビームの $y_d(y)$ 分布。凡例の数値はレンジシフターの水等価厚を示す。

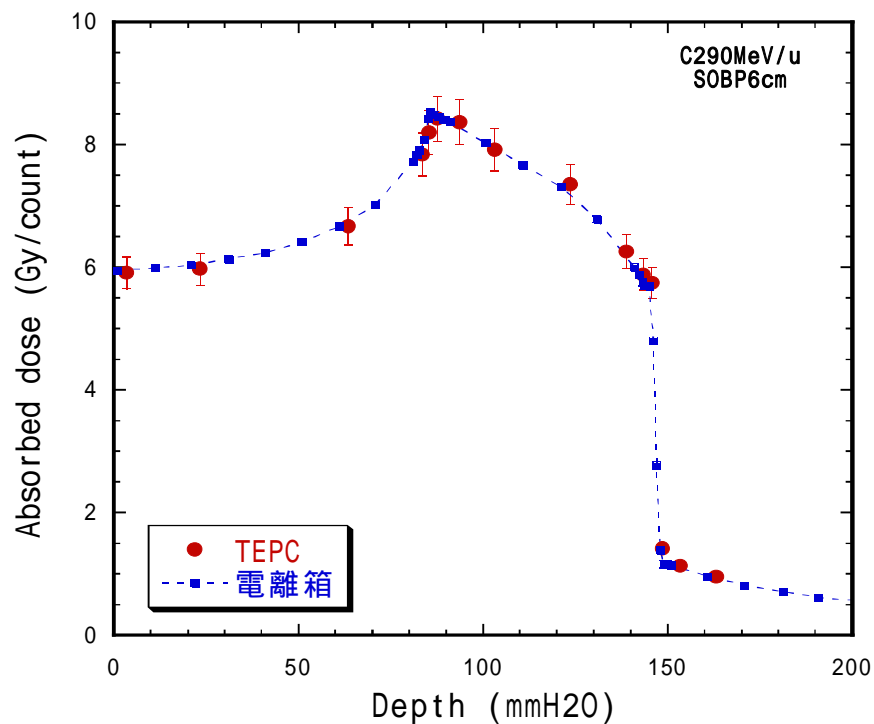


図 4.2.7 SOBP 幅 6 cm の 290 MeV/u ビームの深部線量分布。四角い点が平行平板電離箱で測定した吸収線量、円い点が TEPC の測定による相対線量。

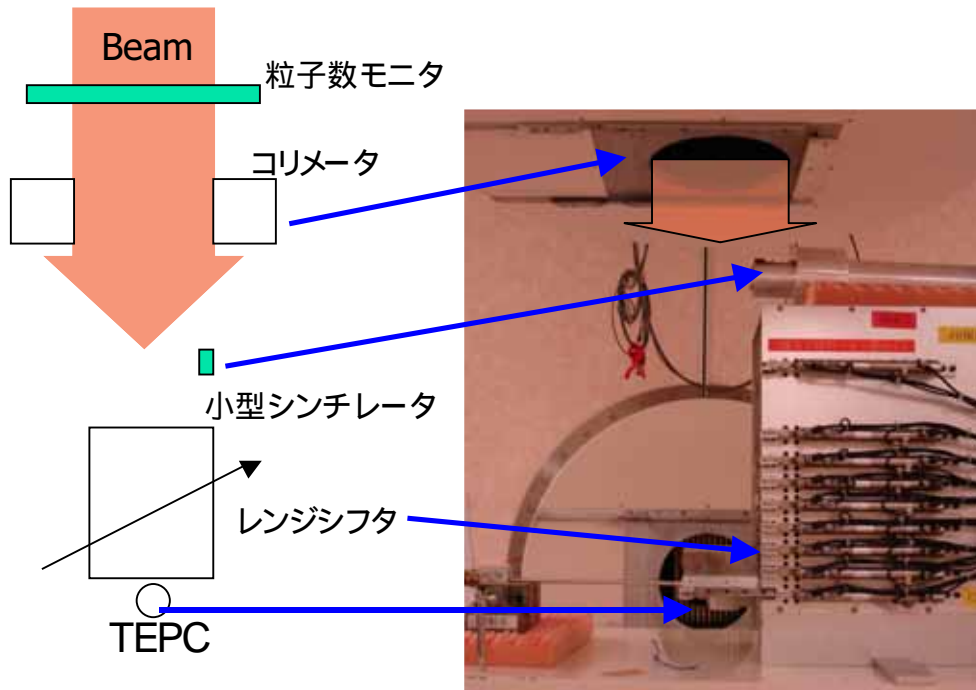


図 4.2.8 粒子数モニターの偶然誤差を導出した際の実験の概略図と写真。実験は治療用 B 室の垂直コースで C290 MeV/u のビームを使って行われた。

4.3 TEPC 測定 of y_D 値と y^* 値の統計誤差

実験により得られる y スペクトルは、離散的な y 値とカウント数の度数分布である。この分布から線量平均線エネルギー y_D と飽和線エネルギー y^* の統計誤差を計算した。離散的な y 値を y_i 、カウント数を N_i とすると、 y_D と y^* は以下ようになる。

$$y_D(y_i, N_i) = \frac{\sum_i y_i^2 N_i}{\sum_i y_i N_i} \quad (4-3-1)$$

$$y^*(y_i, N_i) = \frac{y_0^2 \sum_i (1 - \exp[-(y_i/y_0)^2]) N_i}{\sum_i y_i N_i} \quad (4-3-2)$$

この変数 y_i と N_i に誤差がある場合、 y_D の標準偏差 Δy_D は誤差伝播式より、

$$\Delta y_D(y_i, N_i)^2 = \sum_i \left\{ \left(\frac{\partial y_D}{\partial N_i} \right)^2 \Delta N_i^2 + \left(\frac{\partial y_D}{\partial y_i} \right)^2 \Delta y_i^2 \right\} \quad (4-3-3)$$

と表せる。(3)に(1)を代入して計算すると、

$$\Delta y_D(y_i, N_i)^2 = \sum_i \left[\left(\frac{y_i^2}{\sum_j y_j N_j} - \frac{y_i \sum_j y_j^2 N_j}{\left(\sum_j y_j N_j \right)^2} \right)^2 \Delta N_i^2 + \left(\frac{2y_i N_i}{\sum_j y_j N_j} - \frac{N_i \sum_j y_j^2 N_j}{\left(\sum_j y_j N_j \right)^2} \right)^2 \Delta y_i^2 \right] \quad (4-3-4)$$

となる。y*についても同様に計算すると、

$$\Delta y^*(y_i, N_i)^2 = \sum_i \left[\left(\frac{y_0^2 (1 - \exp(-(y_i/y_0)^2))}{\sum_j y_j N_j} - \frac{y_i y_0^2 \sum_j (1 - \exp(-(y_j/y_0)^2)) N_j}{\left(\sum_j y_j N_j \right)^2} \right)^2 \Delta N_i^2 + \left(\frac{2y_i N_i \exp(-(y_i/y_0)^2)}{\sum_j y_j N_j} - \frac{N_i y_0^2 \sum_j (1 - \exp(-(y_j/y_0)^2)) N_j}{\left(\sum_j y_j N_j \right)^2} \right)^2 \Delta y_i^2 \right] \quad (4-3-5)$$

となる。

ここではカウント数の標準偏差 N_i は、カウント数をポアソン分布と仮定して、

$$\Delta N_i = \sqrt{N_i} \quad (4-3-6)$$

とした。また線エネルギー値の標準偏差 y_i は、エネルギー較正用線スペクトルをガウス分布と仮定し、エネルギー付与較正值 E_{calib} と校正エネルギー付与分布の半値幅 E_{FWHM} から相対標準偏差を求め、それが y_i の相対標準偏差と等しいとする。つまり、

$$\Delta y_i = y_i \frac{E_{FWHM}}{2.35E_{calib}} \quad (4-3-7)$$

とした。このとき相対標準偏差は 1.0 μm 等価 TEPC の場合 9.3%、2.0 μm の場合 5.6%であった。例として、図 4.3.1 に 1.0 μm TEPC で測定した単色 C290 MeV/u について、 y_D と y^* をエラーバーとして y_D 値と y^* 値 ($y_0=150$ keV/um) を深度ごとにプロットしたものと y_F 値を示す。また、図 4.3.2 にそのときの相対標準偏差 (y_D / y_D と y^* / y^*) を示す。相対標準偏差は y_D 値の場合ではフラグメントテールで 18%になるが、 y^* 値の場合は 3%以内に収まっている。どちらもテールで誤差が大きくなる理由は、時間あたりのイベント数が少なくなるためである。 y_D 値よりも y^* 値で誤差が小さくなる理由は、 y スペクトル上に非常に高い y 値イベントが稀に数カウントある場合、 y_D 値には大きく影響してしまい誤差の原因となるが、 y^* では飽和パラメータ y_0 値以上のイベントは線量平均する時に y 値を飽和させるので、数カウントの高 y 値イベントは y^* 値にあまり影響を与えないためである。

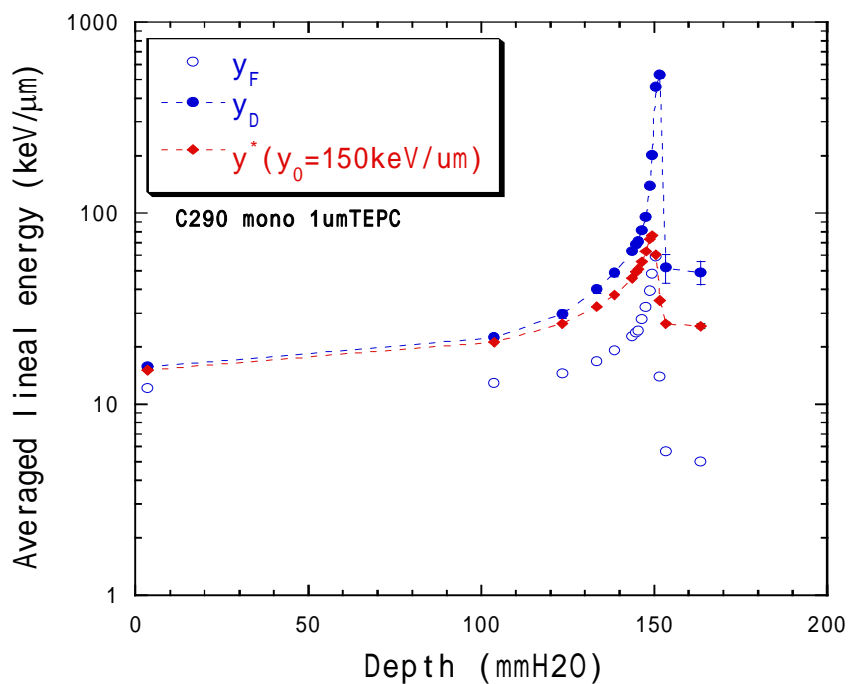


図 4.3.1 C290 MeV/u(mono)ビームで測定された y_F 値と y_D 値と y^* 値($y_0=150$ keV/um)の深度依存性。

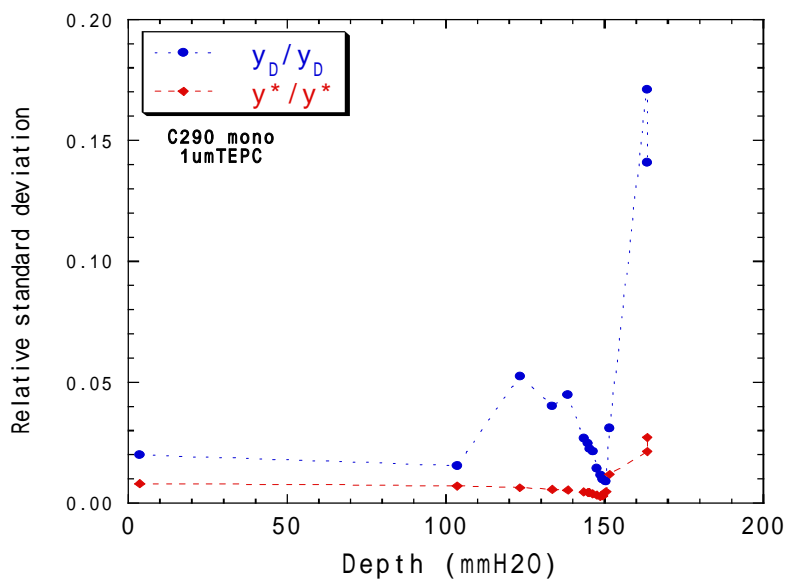


図 4.3.2 C290 MeV/u(mono)ビームで測定された y_D 値と y^* 値($y_0=150$ keV/um)の相対標準偏差の深度依存性。

4.4 組織等価サイズ依存性

4.4.1 シミュレーションによる検証

シミュレーション方法

まず Geant4(ver. 6.2)コードで、組織等価サイズではなく実際の大きさの微小領域に炭素線が付与するエネルギーを計算し、領域の大きさの変化によってスペクトルがどう変化するかをシミュレーションした。計算上のジオメトリは、1 辺 $0.3224 \mu\text{m}$ の立方体(site)を x,y,z 軸方向にそれぞれ 32 個並ぶように積み重ねて、合計 32768 個の site からなる立方体(1 辺 $10.32 \mu\text{m}$)を作った。その組成は密度 1.0 g/cm^3 の水の有感体積として中心を座標 $(x,y,z)=(0,0,0)$ に配置した。荷電平衡状態が成り立つようにする為、その周りに x,y 軸に 6 mm 幅で z 軸方向に 4 mm の厚さを持つ水の立方体を、同じように中心が座標 $(x,y,z)=(0,0,0)$ になるように配置した。よって有感体積の中心は z 軸について水深 2 mm に配置されることになり、それ以外の領域は真空とした。1 次粒子は $z = -3 \text{ mm}$ から z 軸方向に運動量を持つように 290 MeV/u の炭素をビーム径 2 mm としてランダムに位置を決めて入射させた。このビーム径は、 290 MeV/u の炭素線のトラック構造が Kiefer モデルでは進行方向と垂直な方向に約 1 mm まで広がることを考慮した。

Geant 4 出力は有感体積にエネルギー付与が生じる毎にファイルに追加出力されるようにした。出力情報は入射粒子番号、site 番号、粒子の電荷、エネルギー付与とした。その後、出力ファイルを解析プログラムで変換することでスペクトルが生成されるようにした。

解析方法と結果

1 . y スペクトルの site の大きさ依存性

Site は 1 辺 $0.3224 \mu\text{m}$ の立方体であるが、隣接する site を 1 つの site と見なすことで、例えば 1 辺につき 2 つの長さ分をまとめて 1 つの site と考えれば、1 辺 $0.6448 \mu\text{m}$ の立方体の site と考えることができる。そのとき一番小さい単位の site 数は $32 \times 32 \times 32$ で 32768 個だが 1 辺 $0.6448 \mu\text{m}$ の立方体とすると $16 \times 16 \times 16$ で 4096 個あると考える。この方法を用いて、1 辺が $0.3224, 0.6448, 1.2896, 2.5792, 5.1585, 10.3168 \mu\text{m}$ の 6 通りの site サイズについて y スペクトルが得られるように解析プログラムで計算した。このとき y 値を求める際の平均弦長は立方体の 1 辺の長さを a とすると $2a/3$ となる。それぞれの site は独立と考えて、分布を計算する際の 1 つ 1 つの y 値は、Geant4 出力の入射粒子番号と site サイズによって変換した site 番号によって弁別され、粒子の電荷では弁別しない。

Site サイズを変化させたときの $y_d(y)$ 分布を図 4.4.1 に示す。そのときの線量平均 y ; y_D 値と頻度平均 y ; y_F 値を表 4.4.1 にまとめた。表より y_F 値は site サイズ $5.1585 \mu\text{m}$ 以下で site サイズが小さいほど増加している。頻度平均では 1 次粒子と線とでは圧倒的に数の多い線の影響を強く受ける。1 イベントにおける 1 次粒子の入射した site 数に対する線が入射した site 数の割合は、site が細かいほど大きくなるため、site サイズが小さい

ほど y_F 値は増加する。しかし site サイズが 10.3168 μm 以上に大きくなると、site から抜け出すほど飛程の長い線があまりないので、1次粒子のヒットした site の影響を受けるようになってくる。

図 4.4.1 の $y_D(y)$ 分布を見ると site サイズが小さいほど 1次粒子のピーク位置は低くなるが、ランダム分布化により高 y 値のカウントが多くなっているため、 y_D 値は site サイズ 1.2896 μm までは低くなるがさらに小さくすると増加している。以下では、サイズが小さいほど 1次粒子の y 値のピークが低くなる理由を調べる為に、ビーム軸の方向のみにサイズを変化させた場合と、ビーム軸と垂直方向にサイズを変えた場合で $y_D(y)$ 分布を計算する。

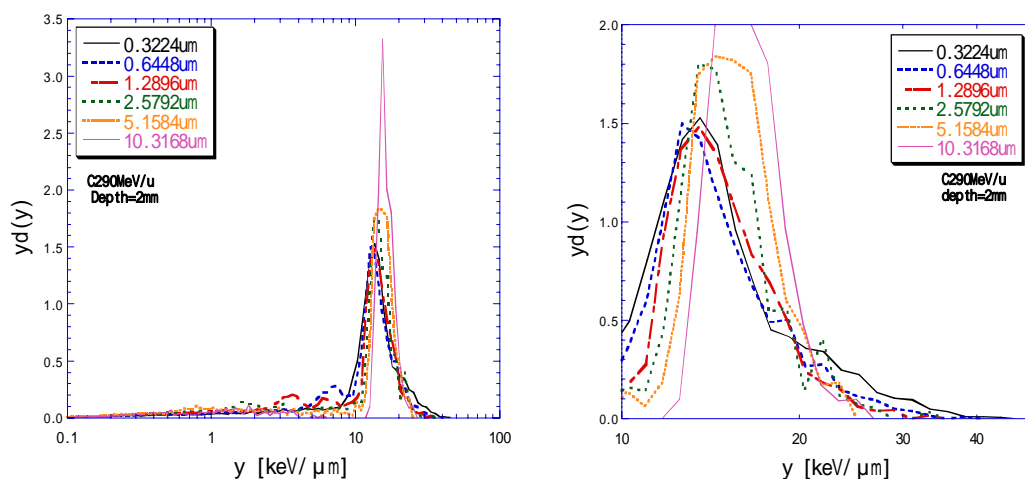


図 4.4.1 C290MeV/u を照射したときの $y_D(y)$ 分布の site サイズ依存性。右図は左図の拡大図。凡例の表記は site の 1 辺の長さ、線量平均 y 値、頻度平均 y 値である。

表 4.4.1 Site サイズを変化させたときの線量平均 y ; y_D 値と頻度平均 y ; y_F 値

サイズ (μm)	y_D (keV/ μm)	y_F (keV/ μm)
0.3224	13.0	4.10
0.6448	11.7	3.05
1.2896	11.3	2.44
2.5792	11.7	2.12
5.1585	12.5	2.03
10.3168	14.1	2.96

2. ビーム軸方向の長さのみを変えた場合

Site サイズを変換した時と同様に、ビーム軸 (z 軸) 方向にだけまとめる site 数を変更することでビーム軸方向の長さを変化させる。このときビーム軸と垂直方向(x,y 軸)のサイズは $0.6448 \mu\text{m} \times 0.6448 \mu\text{m}$ で固定した。ビーム軸方向の長さは 0.3224、0.6448、1.2896、2.5792、5.1585、10.3168 μm の 6 通りとした。y 値を求める際の平均弦長は、結果を比較しやすいようにする為、立方体の時と同様にビーム軸方向の長さを a として、 $2a/3$ とした。

ビーム軸方向のサイズを変化させたときの $y_d(y)$ 分布の結果を図 4.4.2 に示す。そのときの線量平均 y ; y_D 値と頻度平均 y ; y_F 値を表 4.4.2 にまとめた。線量平均 y 値と頻度平均 y 値は、どちらもビーム軸方向の長さを長くするほど小さくなっている。1 次粒子のピーク y 値は、ビーム軸方向の長さを短くするほど、多少大きくなり、高い y 値に尾を引いてランダウ分布化していることがわかる。10.3168 μm だけ明らかにピークの $y_d(y)$ 量が低いのは、1 次粒子の角度散乱により 10.3168 μm 走る間にその site から反れて隣の site に入ってしまう粒子があるからであり、それらの粒子は 3~8 keV/ μm あたり分布していることがわかる。線によるイベントは、0.3 ~ 9 keV/ μm まで site が長くなるにつれ規則正しく減少している。これは site の長さを長くしても、線による単一イベントのエネルギー付与量はあまり変化せず、y 値の分母の平均弦長だけが増加することにより減少する。

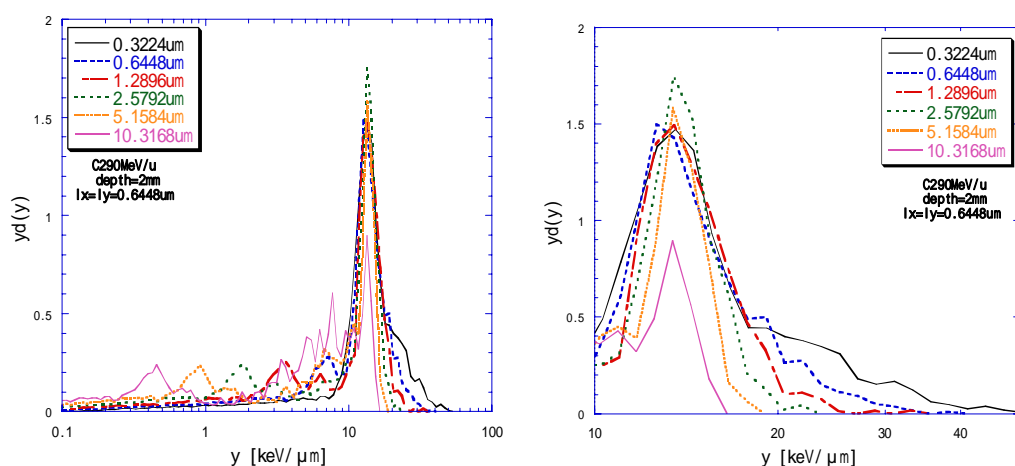


図 4.4.2 C290MeV/u を照射したときの $y_d(y)$ 分布のビーム軸方向の長さ依存性。右図は左図の拡大図。凡例の表記はビーム軸の 1 辺の長さ、線量平均 y 値、頻度平均 y 値である。ビーム軸と垂直方向(x,y 軸)のサイズは $0.6448 \mu\text{m} \times 0.6448 \mu\text{m}$ で固定。

表 4.4.2 ビーム軸方向のサイズを変化させたときの線量平均 y ; y_D 値と頻度平均 y ; y_F 値

サイズ(μm)	y_D (keV/ μm)	y_F (keV/ μm)
0.3224	14.1	4.95
0.6448	11.7	3.05
1.2896	10.2	1.75
2.5792	8.93	0.95
5.1585	7.47	0.49
10.3168	5.53	0.25

3. ビーム軸と垂直方向の大きさのみを変えた場合

Site サイズ変化にはビームと垂直方向の変化もあるので、次にビーム軸方向の長さを 0.6448 μm に固定して、x 軸と y 軸の長さを両方とも 0.3224、0.6448、1.2896、2.5792、5.1585、10.3168 μm と変化させた。y 値を求める際の平均弦長は、結果を比較しやすいようにする為、立方体の時と同様にビーム軸方向の長さを a として、 $2a/3$ とした。

ビーム軸と垂直方向のサイズを変化させたときの $y_D(y)$ 分布の結果を図 4.4.3 に示す。そのときの線量平均 y ; y_D 値と頻度平均 y ; y_F 値を表 4.4.3 にまとめた。線量平均 y 値と頻度平均 y 値は、ビーム軸方向の長さを変化させた時とは逆に、断面積を大きくするほど、大きくなっている。1 次粒子のピーク y 値は全く変化せず、ランダウ分布による変化とは逆にサイズを大きくするほど高い方に尾を引いているのが分かる。これは C290MeV/u では粒子の運動方向に垂直な線量分布(トラック構造)が 1 mm 程度まで広がっているの、site の断面積が大きいほどエネルギー付与量が大きくなる傾向が強いことが示されている。その分、線のみの付与する site は少なくなるので、6 keV/ μm のピークは小さくなる。

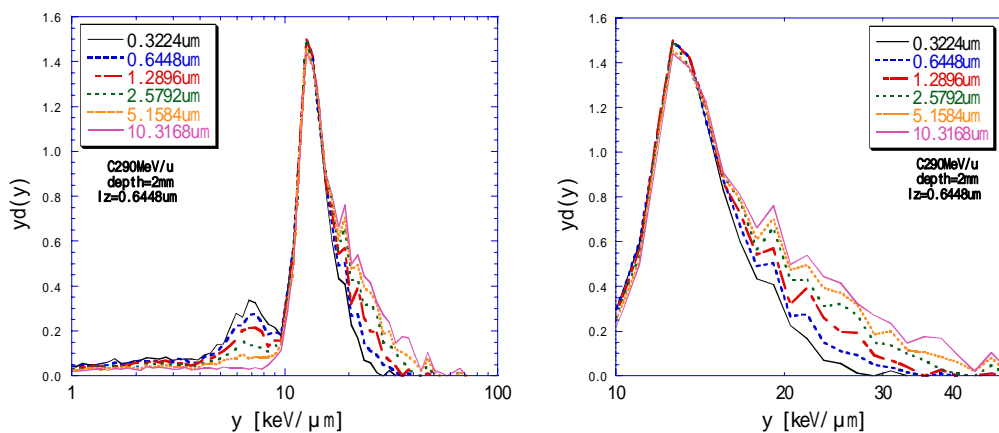


図 4.4.3 C290MeV/u を照射したときの $y_D(y)$ 分布のビーム軸と垂直方向の長さ依存性。右図は左図の拡大図。凡例の表記はビーム軸の 1 辺の長さ、線量平均 y 値、頻度平均 y 値である。ビーム軸方向(z 軸)のサイズは 0.6448 μm に固定した。

表 4.4.3 ビーム軸方向のサイズを変化させたときの線量平均 y_D 値と頻度平均 y_F 値

サイズ(μm)	y_D (keV/ μm)	y_F (keV/ μm)
0.3224	10.8	2.35
0.6448	11.7	3.05
1.2896	12.8	3.90
2.5792	14.2	4.76
5.1585	15.4	5.53
10.3168	16.7	6.34

シミュレーション結果のまとめ

Site サイズ変更による y スペクトルの変化は、ビーム軸方向と垂直方向の両方の変化が関連する。図 4.4.4 に C290MeV/u の場合の y_F 値と y_D 値の上記 3 つの条件でのサイズ依存性をまとめた。どちらも、ビーム軸方向に site を長くするほど低くなるが、垂直方向に site を広げると逆に高くなった。同様に、TEPC のガス圧調整による組織等価サイズ変更でもビーム軸方向によるサイズ変化と垂直方向によるサイズ変化の 2 つの要因によって y スペクトルが変化すると考えられる。

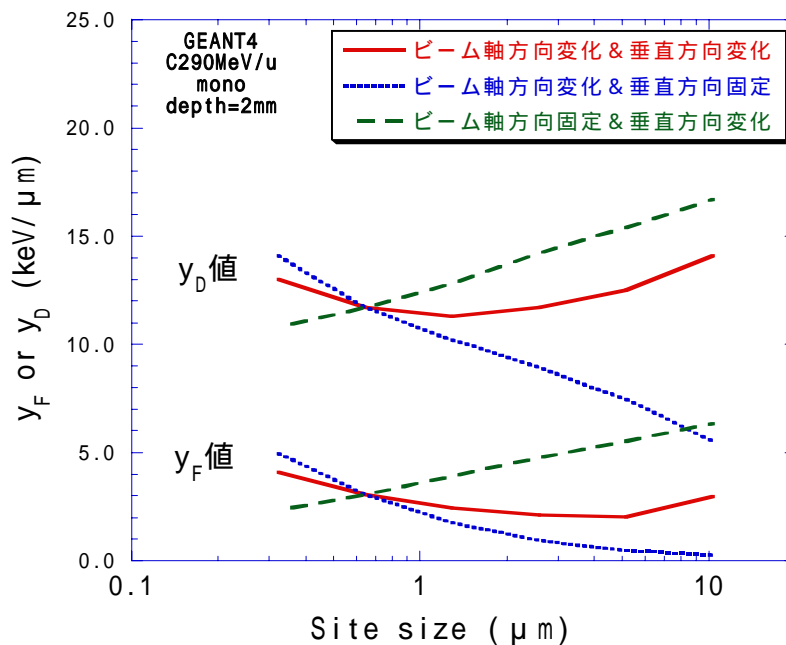
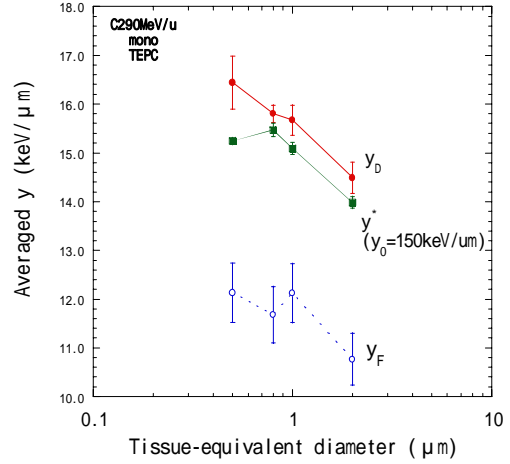
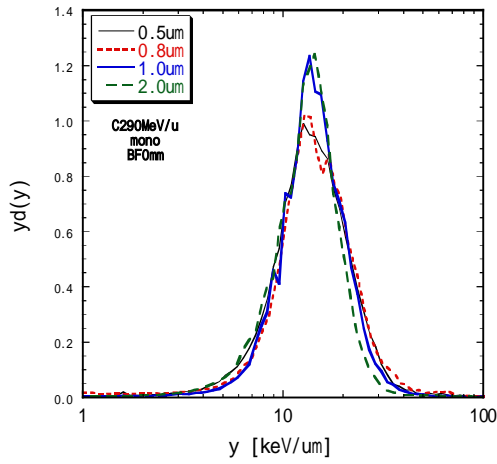


図 4.4.4 単色の C290MeV/u ビームの y_F 値と y_D 値の site size 依存性。実線()はビーム軸方向と垂直方向の両方を site size に変化させた場合、点線(.....)はビーム軸方向を 0.6448 μm に固定して垂直方向を変化させた場合、ダッシュ線(- - -)はビーム軸方向を変化させて垂直方向を 0.6448 μm × 0.6448 μm に固定した場合。

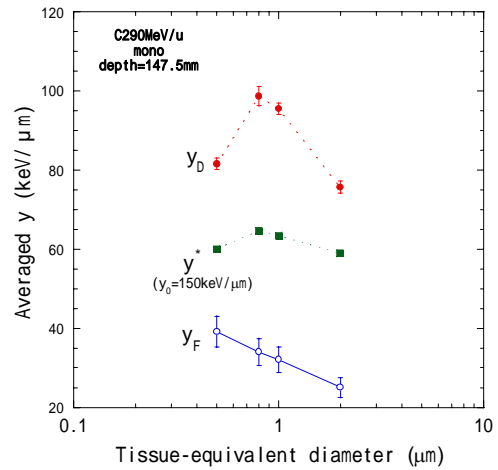
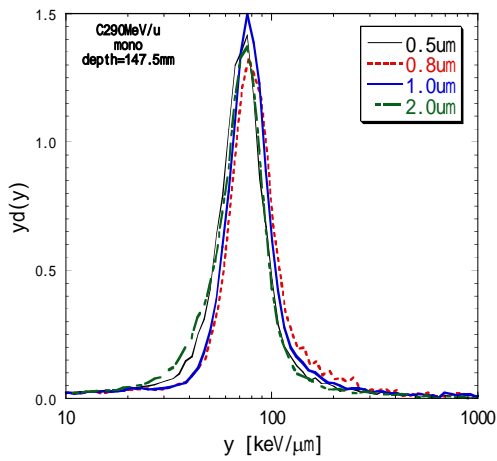
4.4.2 TEPC 測定による組織等価直径依存性

図 4.4.5 に組織等価直径 0.5, 0.8, 1.0, 2.0 μm の TEPC で測定された単色の C290MeV/u ビームの深度 3.5 mm と 147.5 mm における $y_D(y)$ 分布と y_F 値、 y_D 値と y^* 値(y_0 値は 150 keV/ μm) の組織等価直径依存性を示す。組織等価直径 0.5, 0.8, 1.0, 2.0 μm の TEPC で測定された単色の C290MeV/u ビームの y_F 値と y_D 値の深度依存性を図 4.4.6 に、 y^* 値($y_0=150$ keV/ μm) の深度依存性を図 4.4.7 に示す。 $y_D(y)$ 分布では違いがあまり良く見えないが、 y_F 値ではどの深度でも組織等価直径が大きいほど減少傾向にあることが分かる。 y_D 値は入口付近では組織等価直径が大きいほど減少傾向にあるが、これはシミュレーションと同様にビーム軸方向のサイズ変化による効果が主に影響している為だと考えられる。しかし、深度が深くなると、おおよそ組織等価直径 1.0 μm が一番大きな y_D 値を持つサイズとなっており、これは低エネルギーではビーム軸方向の減少に伴うランダウ分布化があまり顕著にならないためと考えられる。また y^* 値については、測定の結果、組織等価直径 0.5 μm から 1.0 μm までならサイズ依存性が少ない特性があることが分かった。

SOBP ビームについても同様に、組織等価直径 0.5, 0.8, 1.0, 2.0, 6.0 μm の TEPC で測定された 6 cm 幅 SOBP の C290MeV/u ビームの深度 3.5 mm と 123.5 mm における $y_D(y)$ 分布(左図)と、 y_F 値と y_D 値と y^* 値(y_0 値は 150 keV/ μm) の組織等価直径依存性(右図)を図 4.4.8 に示す。単色ビーム同様に y_F 値ではどの深度でも組織等価直径が大きいほど減少傾向にあることが分かる。 y_D 値も 1.0 μm が一番大きな y_D 値を持つサイズとなっている。 y^* 値に付いてもサイズ依存性が少ない特性があることが分かった。組織等価直径が 0.5, 0.8, 1.0, 2.0, 6.0 μm の TEPC で測定された 6 cm 幅の SOBP を持つ C290MeV/u ビームの y_F 値と y_D 値の深度依存性を図 4.4.9 に、 y^* 値の深度依存性を図 4.4.10 に示す。図のように y^* 値が組織等価サイズにあまり依存しないことは、測定した y^* 値を用いて生物効果を推定する際にはカウンターの組織等価サイズは推定結果にそれほど影響しないので、例えば、細胞種によって domain サイズが変化したとしても、組織等価直径 1.0 μm の TEPC で測定を他の様々な細胞種の推定に利用することができる。Hawkins によれば、いくつかの哺乳動物細胞の domain 直径は、0.5 ~ 0.75 μm 程度に収まったと報告されている[10]。この測定の場合、domain 直径が 0.5 μm ~ 1.0 μm であれば y^* の差は 5% 以内に収まることが分かった。他のビーム条件の測定によって得られた y_F 値、 y_D 値と y^* 値(y_0 値は 150 keV/ μm) の深度依存性は補遺 にまとめて示した。



a) 入口付近(深度 3.5 mm)



b) 飛程付近(深度 147.5 mm)

図 4.4.5 組織等価直径 0.5, 0.8, 1.0, 2.0 μm の TEPC で測定された単色の C290MeV/u ビームの深度 3.5 mm と 147.5 mm における $y_d(y)$ 分布(左図)と y_F 値と y_D 値と y^* 値(y_0 値は 150 keV/um)の組織等価直径依存性(右図)。

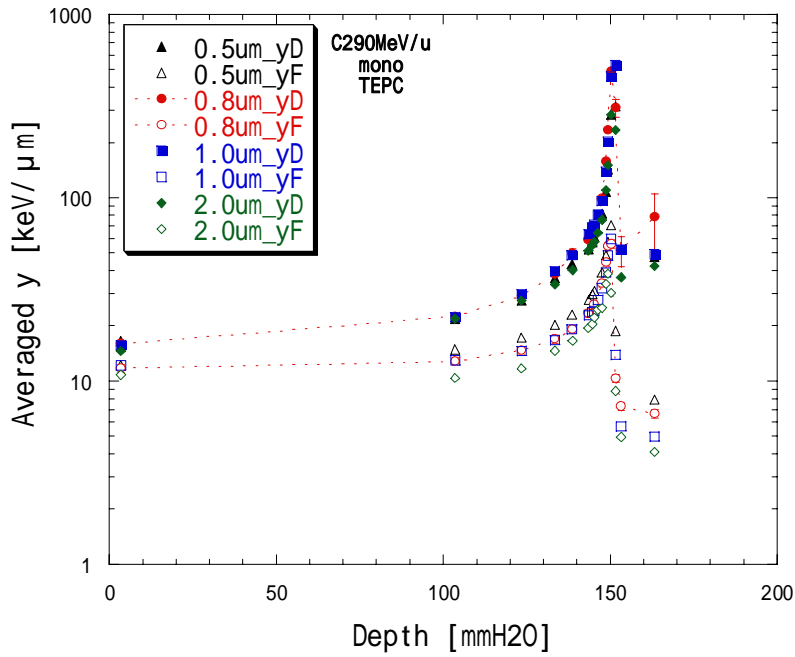


図 4.4.6 組織等価直径 0.5, 0.8, 1.0, 2.0 μm の TEPC で測定された単色の C290MeV/u ビームの y_F 値と y_D 値の深度依存性

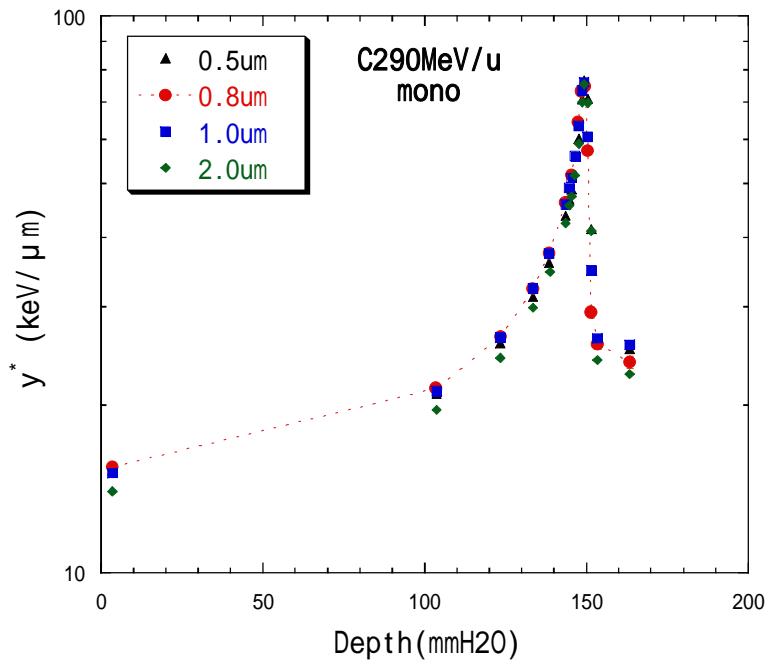
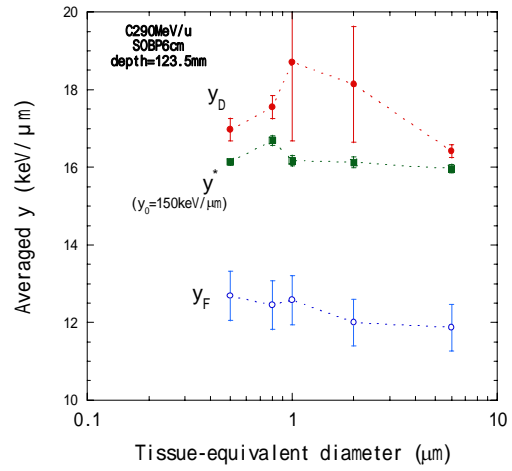
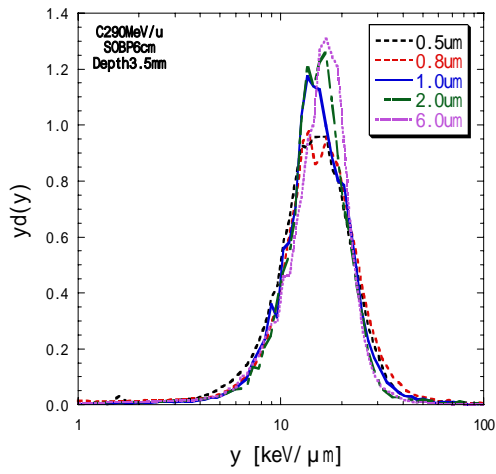
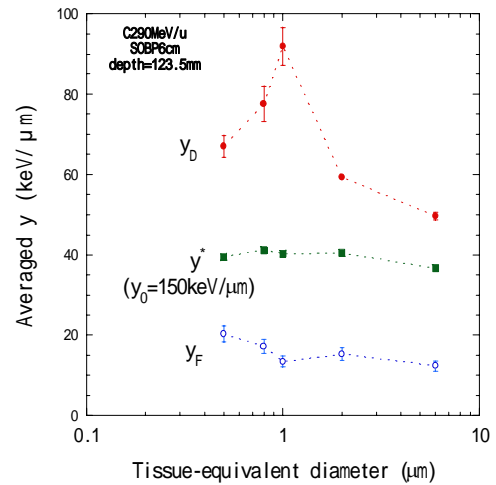
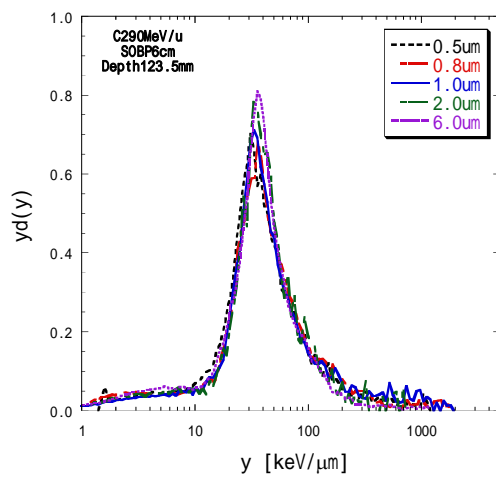


図 4.4.7 組織等価直径が 0.5, 0.8, 1.0, 2.0 μm の TEPC で測定された単色の C290MeV/u ビームの y^* 値 ($y_0=150 \text{ keV}/\mu\text{m}$) の深度依存性



a) 入口付近(深度 3.5 mm)



b) SOBP 中心(深度 123.5 mm)

図 4.4.8 組織等価直径 0.5, 0.8, 1.0, 2.0, 6.0 μm の TEPC で測定された 6 cm 幅 SOBP の C290MeV/u ビームの $y_d(y)$ 分布(左図)と、 y_F 値と y_D 値と y^* 値(y_0 値は 150 keV/ μm)の組織等価直径依存性(右図)。

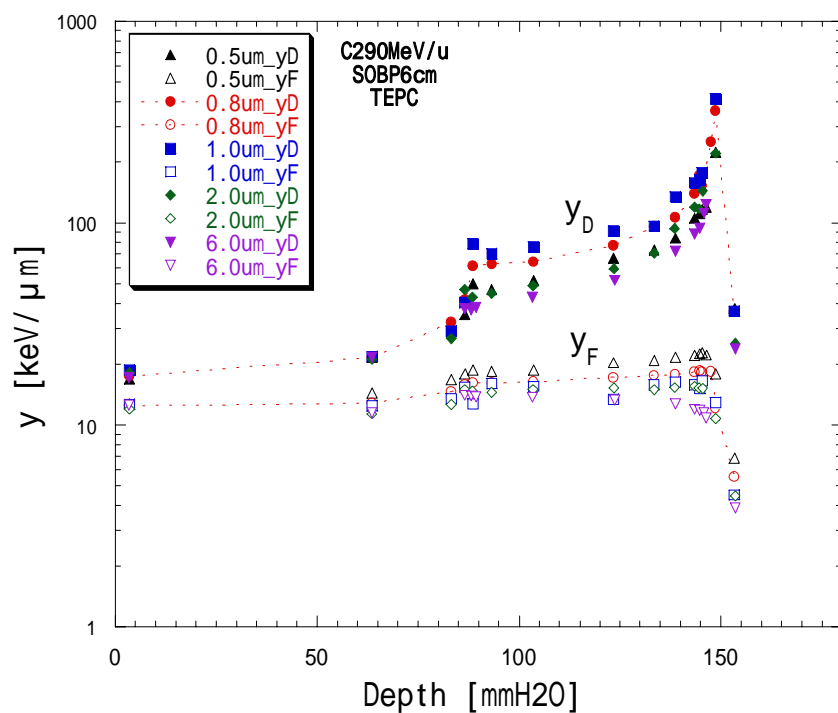


図 4.4.9 組織等価直径が 0.5, 0.8, 1.0, 2.0, 6.0 μm の TEPC で測定された 6 cm 幅の SOBP を持つ C290MeV/u ビームの y_F 値と y_D 値の深度依存性

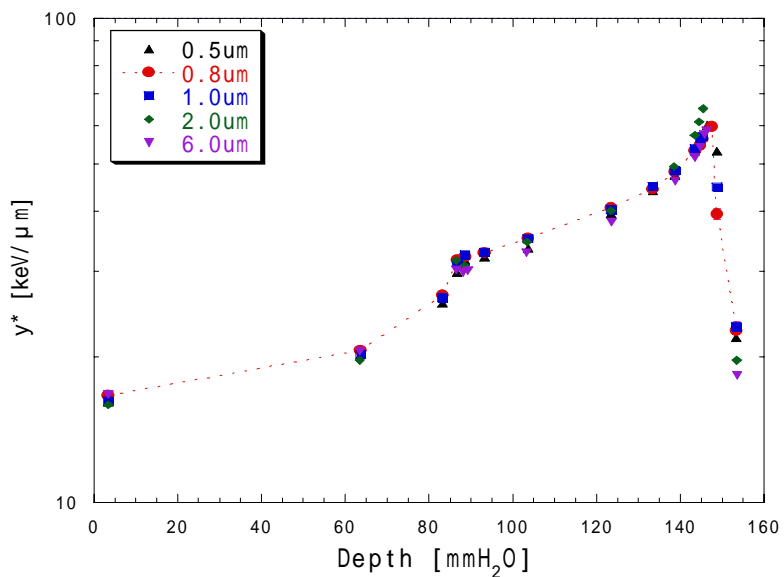


図 4.4.10 組織等価直径が 0.5, 0.8, 1.0, 2.0, 6.0 μm の TEPC で測定された 6 cm 幅の SOBP を持つ C290MeV/u ビームの y^* 値 ($y_0=150 \text{ keV}/\mu\text{m}$) の深度依存性

4.5 ビーム種の依存性

粒子種の依存性として、図 4.5.1 に組織等価直径 1.0 μm の TEPC で測定された ^{60}Co の線、He 150 MeV/u、C 290 MeV/u、Si 490 MeV/u、Fe 500 MeV/u の入口の $y_D(y)$ 分布を示す。それぞれエネルギーが異なるので単純には比較できないが、一般的に電荷が大きいほど高 y 値のイベントが多くなり、 $y_D(y)$ 分布はシャープになる傾向が見られる。これは LET と同様に、電荷が大きいほどエネルギー付与が増え電離電子が増加するためと、電離電子数が多くなり確率的分散が小さくなるためである。

図 4.5.2 に組織等価直径 1.0 μm の TEPC で測定された C 290 MeV/u と Si 490 MeV/u ビームの y_F 値と y_D 値と y^* 値($y_0=150 \text{ keV}/\mu\text{m}$) の深度依存性を示す。どちらも入口付近では y_D 値と y^* 値はほぼ同じであるが、深度が増すにつれ y_D 値と y^* 値の差は広がっていく。これは入口では低い y 値で分散が少ないが、増加するに従って高い y 値にシフトしエネルギーストラグリング、核破碎、散乱により分散が大きくなり、飽和エネルギー以上の y 値のイベントが増加するからである。また、Si ビームのように y_D 値がおよそ飽和パラメータ $y_0=150 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 以上に増加すると、飽和効果関数の減少に伴って y^* 値は減少に転じることもわかる。

図 4.5.3 に組織等価直径 1.0 μm の TEPC で測定された mono ビームと SOBP 幅 6 cm と 12 cm のビームにおける y_D 値と y^* 値($y_0=150 \text{ keV}/\mu\text{m}$) の深度依存性を示す。SOBP の終端部で SOBP 幅 6 cm と 12 cm のビームにおける y^* 値はほぼ同じ値になっているので、生物効果も同じであると推定される。

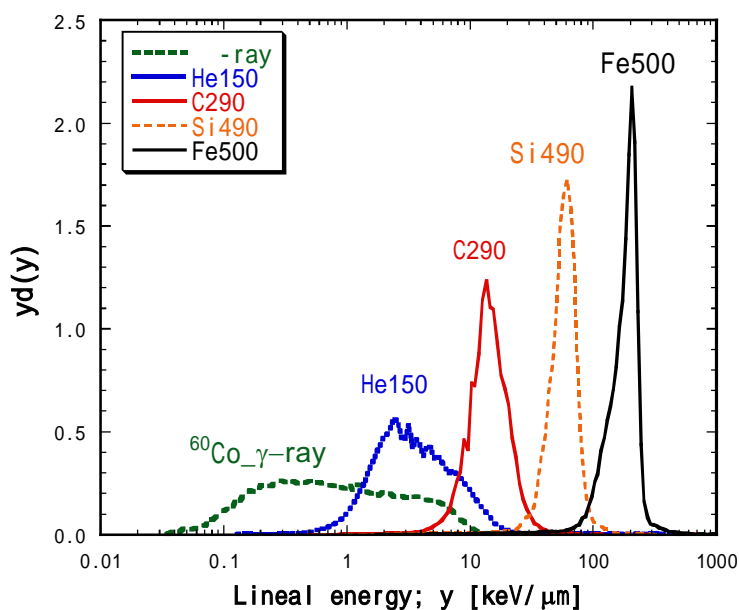


図 4.5.1 組織等価直径 1.0 μm の TEPC で測定された ^{60}Co の線、He 150 MeV/u、C 290 MeV/u、Si 490 MeV/u、Fe 500 MeV/u の入口の $y_D(y)$ 分布

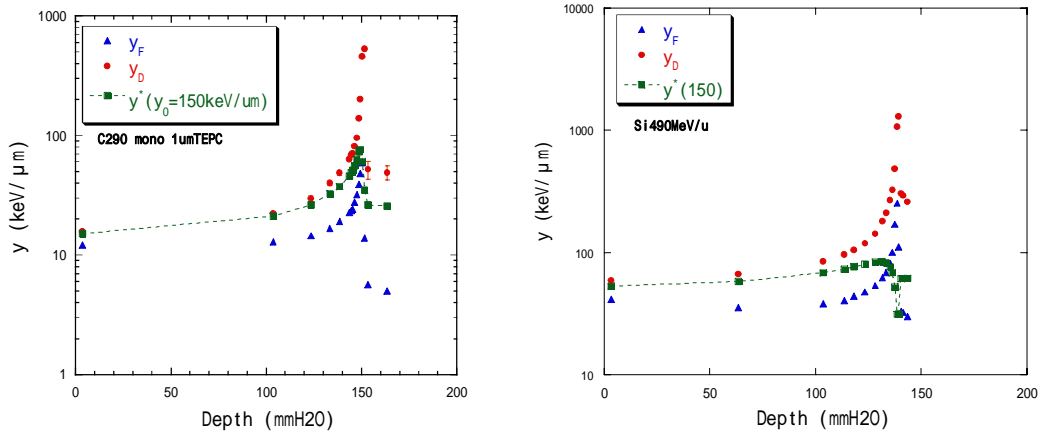


図 4.5.2 組織等価直径 1.0 μm の TEPC で測定された y_F 値と y_D 値と y^* 値($y_0=150 \text{ keV}/\mu\text{m}$)の深度依存性。左図が C 290 MeV/u と右図が Si 490 MeV/u ビームを示す。

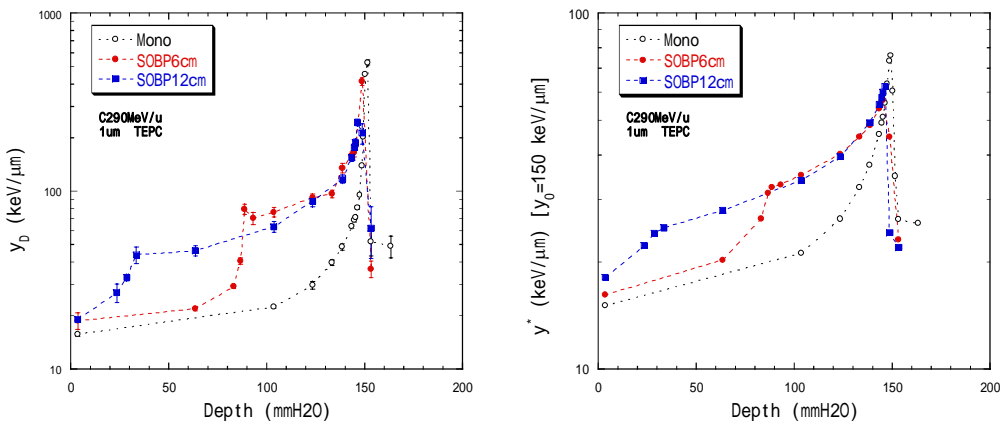


図 4.5.3 組織等価直径 1.0 μm の TEPC で測定された mono ビームと SOBP 幅 6 cm と 12 cm のビームにおける y_D 値(左図)と y^* 値(右図; $y_0=150 \text{ keV}/\mu\text{m}$)の深度依存性

参考文献

- [1] Palmans H. and Verhaegen F., Monte Carlo study of fluence perturbation effects on cavity dose response in clinical proton beams, *Phys. Med. Biol.* **43**, 65-89 (1998)
- [2] Nikjoo H., Khvostunov I.K. and Cucinotta F.A., The response of tissue-equivalent proportional counters to heavy ions, *Radiat. Res.* **157**, 435-445 (2002)

- [3] International Commission on Radiation Units and Measurements(ICRU), Stopping Powers and Ranges for Proton and Alpha Particles, ICRU REPORT 49, Bethesda, MD (1993)
- [4] Luxton G. and Fessenden P., Microdosimetric measurements of pre-therapeutic heavy ion beams. *Radiat. Res.* **79**, 256-272 (1979)
- [5] G. Coutrakon, J. Cortese, A. Ghebremedhin, J. Hubbard, J. Johannng, P. Koss, G. Maudsley, C. R. Slater, C. Zuccarelli and J. Robertson, Microdosimetry spectra of the Loma Linda proton beam and relative biological effectiveness comparisons. *Med. Phys.* **24**, 1499-1506 (1997)
- [6] Gersey B.B., Borak T.B., Guetersloh S.B., Zeitlin C., Miller J., Heilbronn L., Murakami T. and Iwata Y., The Response of a Spherical Tissue-Equivalent Proportional Counter to Iron Particles from 200 - 1000 MeV/nucleon, *Radiat. Res.* **157**, 350-360 (2002)
- [7] Guetersloh S.B., Borak T.B., Taddei P.J., Zeitlin C., Heilbronn L.,; Miller J.; Murakami T. and Iwata Y., The Response of a Spherical Tissue-Equivalent Proportional Counter to Different Ions Having Similar Linear Energy Transfer, *Radiat. Res.* **161**, 64-71 (2004)
- [8] Endo S., Tanaka K., Ishikawa M., Hoshi M., Onizuka Y., Takada M., Yamaguchi H., Hayabuchi N., Maeda N., Shizuma K., Microdosimetric evaluation of the 400 MeV/nucleon carbon beam at HIMAC, *Med. Phys.* **32**, 3843-3848 (2005)
- [9] Rossi H.H. and Zaider M., Microdosimetry and its applications, Springer, Verlage (1996)
- [10] Hawkins R.B., Mammalian cell killing by ultrasoft X rays and high-energy radiation: and extension of the MK model, *Radiat. Res.* **166**, 431-442 (2006)

第 5 章 細胞照射実験とモデル推定

5.1 MKM の生物学的パラメータ

MKM で生存曲線を推定する際に必要な生物学的パラメータは、 α_0 値、 β 値、domain サイズ、細胞核サイズの 4 つである。このうち、細胞核サイズを除く 3 つのパラメータは、基準放射線である X 線と 290 MeV/u 単色炭素線における細胞生存曲線と y_D 値から導出した。この 2 つのビームを選んだ理由は、1) 高 LET による overkill が無視できるほど LET が低い、2) 誤差の少ない測定ができる照射条件である、3) パラメータ決定精度を上げるため y_D 値の差が大きいと都合が良い、ということ为了满足するからである。X 線の細胞照射には島津製 X 線照射装置 (Model Shinai-7, Shimadzu Co., Tokyo; 200 kVp, 20mA, W target, 0.5-mm Al + 0.5-mm Cu filter) を用いた。

図 5.1.1 に X 線と 290 MeV/u 単色炭素線における HSG 細胞の生存曲線を示す[1]。注意点として、この HSG 細胞は約 13 年前の HSG 細胞に比べて放射線耐性が強くなっており、放医研の炭素線治療の生物線量分布に用いた以前の HSG 細胞とは X 線に対する生存曲線が異なっている。従って、それぞれの HSG 細胞は放射線感受性では別の細胞種と考えた方がよいので、古い HSG 細胞を用いた計算値と直接比較はできない。今回用いた HSG 細胞の X 線の生存曲線を LQ モデルでフィッティングしたときの α_x 値は 0.19 Gy^{-1} 、 β_x 値は 0.05 Gy^{-2} であった。そこでまず MKM の β 値は、 β_x 値をそのまま代入した値とした。

$$\beta = \beta_x = 0.05 \text{ Gy}^{-2} \quad (5-1-1)$$

MKM では、 β 値は放射線に依らない定数であるから、 β 値を固定したまま、炭素線における HSG 細胞生存曲線の α_c 値をフィッティングすると、 0.35 Gy^{-1} となった。図を見ると α_0 を固定してもほとんどフィッティングに問題がないことが分かる。

200 kVp の X 線の y_D 値は、組織等価直径 $0.76 \sim 0.97 \mu\text{m}$ の TEPC で測定すると $4.3 \pm 0.2 \text{ keV}/\mu\text{m}$ であることが報告されている[2]。290 MeV/u 単色炭素線の y_D 値は、組織等価直径 $0.5, 0.8, 1.0 \mu\text{m}$ の TEPC で測定すると $15.6 \pm 0.7 \text{ keV}/\mu\text{m}$ であった。これらの y_D 値は Overkill 補正には十分低いので、 y^* 値は y_D 値に近似的に等しい。すなわち、domain を完全球とした場合、MKM の β 値は domain 半径を r_d とすると、

$$\begin{aligned} \alpha &= \alpha_0 + \beta \frac{y^*}{\rho \pi r_d^2} \\ &\cong \alpha_0 + \beta \frac{y_D}{\rho \pi r_d^2} \end{aligned} \quad \text{for low LET.} \quad (5-1-2)$$

となる。従って、X 線と 290 MeV/u 単色炭素線における α_x 値の式はそれぞれ、

$$\alpha_x = \alpha_0 + \beta \frac{y_{DX}}{\rho \pi r_d^2} \quad (5-1-3)$$

$$\alpha_c = \alpha_0 + \beta \frac{y_{DC}}{\rho \pi r_d^2} \quad (5-1-4)$$

と近似的に書ける。ここで、 y_{DX} と y_{DC} はそれぞれ X 線と炭素線の y_D 値を表す。これらの式を連立方程式として解くと、

$$r_d = \sqrt{\frac{\beta(y_{DC} - y_{DX})}{\rho\pi(\alpha_C - \alpha_X)}} = 0.42 \pm 0.04 \mu\text{m} \quad (5-1-5)$$

$$\alpha_0 = \alpha_X - \left(\frac{\alpha_C - \alpha_X}{y_{DC} - y_{DX}} \right) y_{DX} = 0.13 \pm 0.03 \text{ Gy}^{-1} \quad (5-1-6)$$

となる。ここで、 ρ は水の密度 1.0 g/cm^3 として計算した。

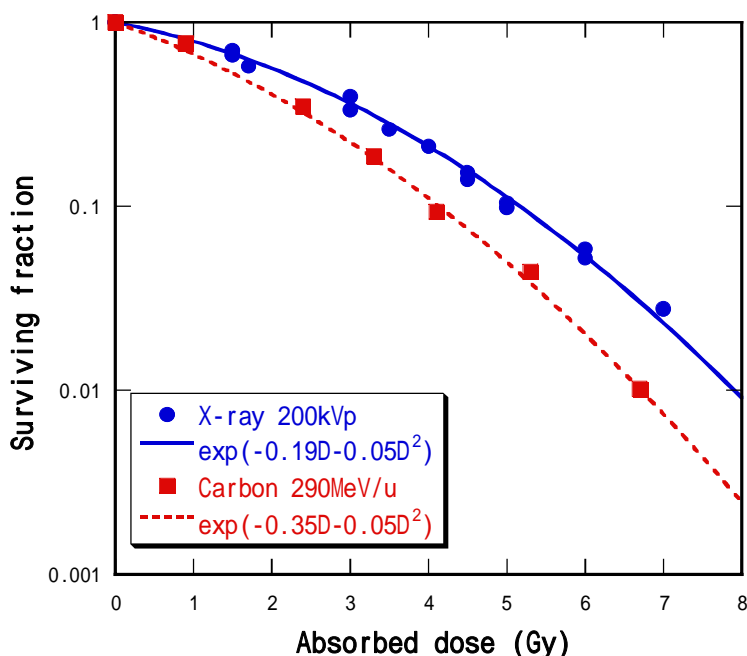


図 5.1.1 X 線と 290 MeV/u 単色炭素線における HSG 細胞の生存曲線

5.1.1 細胞核サイズ測定

高 LET 領域の生物効果を推定するにはさらに細胞核のサイズを決定する必要がある。図 5.1.2 に HSG 細胞の光学顕微鏡写真のサンプルを示す。この写真から細胞核の範囲を特定することは通常困難である。そこで細胞核だけを見るために、蛍光物質を DNA に取り込ませて細胞核を蛍光染色した後、蛍光顕微鏡で観察した。細胞環境として、a) 細胞が薄く蒔かれて壁に張り付いているもの、b) 濃く蒔かれて壁に張り付いているもの、c) トリプシンで細胞核を剥がして単離してあるものという 3 つの条件で実験を行った。実験手順を以下に示す。

細胞核写真撮影手順

1. ラボテックチェンバー(型番 177380)に HSG 細胞を蒔く(細胞密度が濃い方は1つの容器に50万個、薄い方は4万個)また Nunc のボトル(フラスコ)中にも50万/bottleで蒔く。
2. 翌日、ボトルとラボテックチェンバーをリン酸緩衝生理食塩水(PBS: Phosphate Buffered Saline)で洗浄する。
3. ボトルのサンプルに対してのみ、トリプシンを5 ml 入れて、細胞を単離する。ボトル溶液を遠心後、上澄みを除去する。
4. それぞれに細胞固定液(25%グルタルアルデヒド液を PBS で薄めた1%グルタルアルデヒド溶液)を入れ、30分間待機。
5. それぞれに蛍光染色液(PBS に5%程度ヘキスト 33258 蛍光色素を溶かした溶液)を加える。
6. それぞれのラボテックチェンバーの枠を取りカバーガラスを被せて、蛍光顕微鏡(OLYMPUS, BX50)で写真を撮る。このときキャプチャーソフト WinRoof(ver.5.0)上で露光1/30、ゲイン10、倍率20倍という設定にして、それぞれ5枚撮影した。また、実際の長さに対応させるため、同じ条件で10 μm幅のスリットガラスの写真を撮影し画像解析に用いた。

画像解析

得られた HSG 細胞の蛍光顕微鏡写真を図 5.1.3 に示す。これらの写真を PhotoShop 上で 8 bit/channel のグレースケールに変換後、白黒に2階調化した。このとき、2階調化の閾値は明度の高い方のピークと低い方のピークの中点とした。例として図 5.1.4 の A に図 5.1.3 の a の写真を2階調化した後の画像を示す。さらにこの画像から、明らかに細胞核でないもの、自滅(apoptosis)した細胞核、他の細胞核と繋がっているもの、については自動処理で取り除いた後、さらに図 5.1.4 の B のようにして目で見て除外した。その後、画像解析ソフト(Scion Image)に取り込み、白黒反転させて細胞核ごとにピクセル数をカウントする画像処理をした。ピクセル数から実際の面積へ変換するために、図 5.1.5 のスリットガラスの写真(一番小さい目盛りが10 μm)を用いた(2.149 pixels/μm)。

解析結果と考察

細胞条件ごとに測定された細胞核の面積をヒストグラムにしたものを図 5.1.6 の左側に示す。観測上の細胞核面積を完全円と仮定して、その面積; S から半径; r を単純に、

$$r = \sqrt{\frac{S}{\pi}} \quad (5-1-7)$$

として変換した場合の半径のヒストグラムを図 5.1.6 の右側に示す。さらに、条件 a と b

のようにチェンバーの壁に貼りついている細胞核は横から見て楕円球になっていると仮定し、その体積はトリプシンにより細胞核が球形になっている時の体積と一致しているとすると、a と b の場合の細胞核の厚さ方向の半径が推定できる。つまり、細胞核が完全球の場合の体積を V 、プラスチックに貼りついている細胞核の面積を S とすると、その中心の厚さ d は、

$$d = \frac{3V}{2S} \quad (5-1-8)$$

と推定できる。ここで、 V は、トリプシンを入れて測定した場合の観測上の半径 r_t を用いて、

$$V = \frac{4\pi r_t^3}{3} \quad (5-1-9)$$

と計算した。

以上の数値計算の結果を表 5.1.1 にまとめた。この結果を解釈すると、プラスチックに蒔かれている HSG 細胞核は、プラスチック面にへばりつくように潰れており、横方向に大きくなっているように見える。また、濃く蒔かれた場合より薄く蒔かれているほうが潰れている度合いが大きい。これは濃く蒔かれた場合では細胞が密集しているため、細胞が十分壁に張り付けられないためである。

図 5.1.6 を見るとどの条件についても細胞の半径分布は明らかに 1 つの Gauss 分布にはなっていない。これは細胞周期による分布が影響しているためである。細胞周期とは、細胞の分裂から次の分裂までのことで、G1 期(最初のギャップ期) S 期(DNA 合成期) G2 期(2 番目のギャップ期) M 期(分裂期) G1 期と繰り返す。ここで分裂を続けない細胞は G1 期から S 期に入らず、G0 期と呼ばれる G1 期と似たような状態にとどまる。1 周するのにかかる世代時間は通常約 24 時間である。G2 期と M 期の細胞核は DNA 合成が終わって分裂前の状態にあるので、G1 期や G0 期の細胞核に比べて DNA 量が約 2 倍となっている。よって、細胞核の体積も 2 倍になっていると考えれば、細胞核が同じ形のまま拡大したと仮定した場合、G1 期や G0 期の観測上の細胞核半径を R_1 とすると、G2 期と M 期の観測上の細胞核半径 R_2 は、

$$R_2 = \sqrt[3]{2}R_1 = 1.26R_1 \quad (5-1-10)$$

と表せる。しかし実際には、 R_1 と R_2 の間に S 期の細胞核が分布しているのではっきりとは観測できない。しかも、S 期の細胞核が蛍光物質を最も多く取り込むだろうから、S 期の細胞核観測数が多くなる傾向があると考えられる。また、細胞核内の DNA がほどけていたり、死んだ細胞核の DNA がバラバラになっていたり、蛍光画像がボケていたりするので、半径の大きい方に分散してしまう傾向がある。逆に半径の小さい方には分散しにくい傾向を利用して、細胞核半径分布の小さい半径における頻度の立ち上がり部分を G1 期や G0 期で理想的に観測された細胞核半径 R_1 であるとして、その R_1 値と R_2 値を図 5.1.6 に表示した。ここで、壁にくっついている場合よりもトリプシンを入れた場合には、 R_2

の半径を持つ細胞核が多い理由は、トリプシンには毒性があるため分裂前の G2 期で細胞周期を停滞させる”G2 ブロック”と呼ばれる細胞周期進行阻害が起きているからと考えられる。

この研究では MKM のパラメータである細胞核半径 R_n には、トリプシンを入れて丸くした HSG 細胞の G1 期か G0 期の細胞核半径 R_{1t} を入力すると、

$$R_n = R_{1t} = 4.1 \mu\text{m} \quad (5-1-11)$$

細胞実験をうまく説明できることがわかった(5.3 節参照)。MKM において細胞核サイズは、細胞核内の domain の個数や、式(2-4-7)のように比エネルギーを導出するための細胞核の質量を計算するのに使われる。細胞核の変形によって domain の個数や細胞核の質量は変化しないものと仮定すれば、決定された HSG 細胞の domain 半径 $0.42 \mu\text{m}$ と細胞核半径 $4.1 \mu\text{m}$ から、細胞核内の domain 数は約 930 個と計算される。

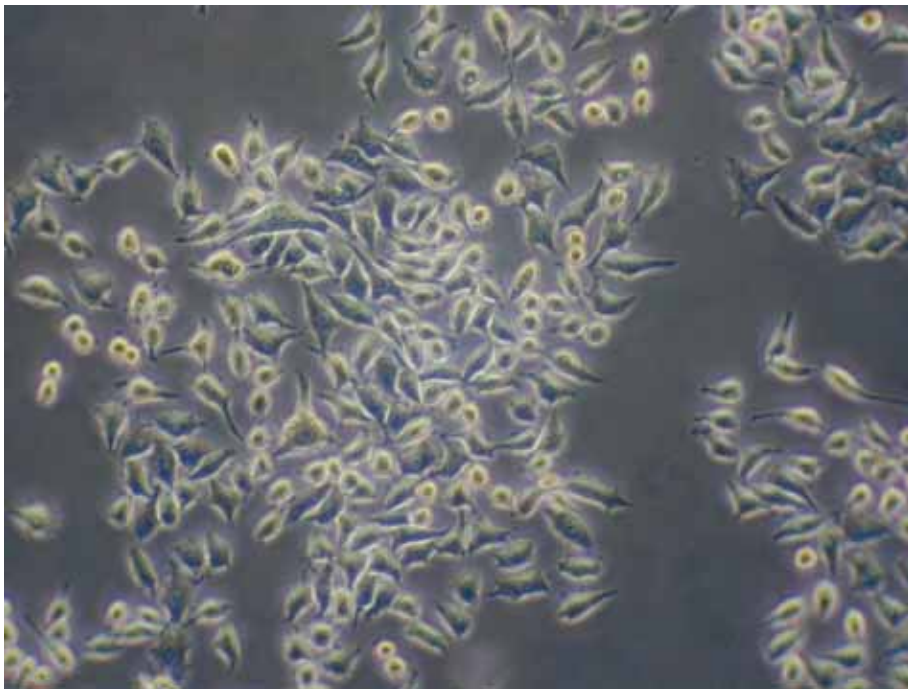
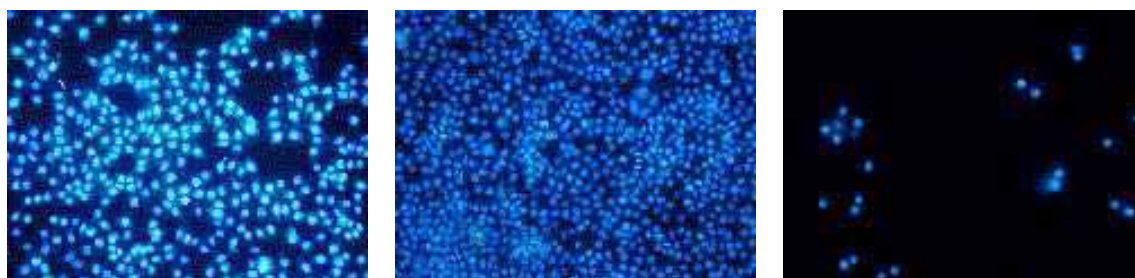
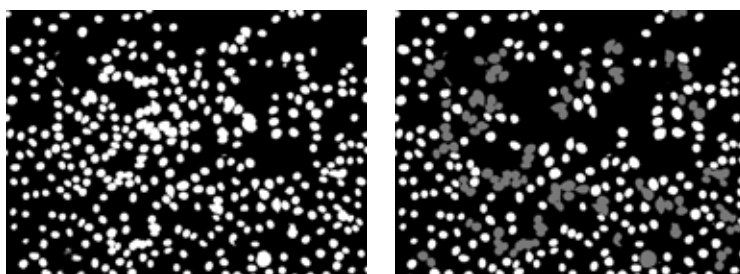


図 5.1.2 HSG 細胞の光学顕微鏡写真



a. 薄く蒔いた状態 b. 濃く蒔いた状態 c. トリプシンを入れた状態

図 5.1.3 得られた蛍光写真のサンプル(TIFF 画像)。左から、a.細胞が薄く蒔かれている場合、b.濃く蒔かれている場合、c.トリプシンで単離状にしてある場合。(全て倍率 20 倍)



A. 2 階調化後 B.測定しない細胞核を除外後

図 5.1.4 2 階調化後の画像と、測定しない細胞核を除外した画像。

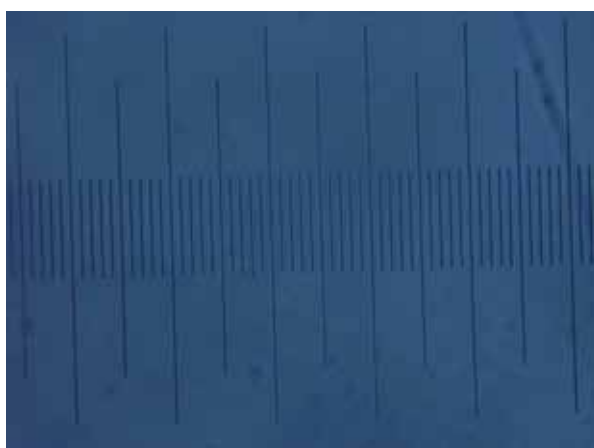
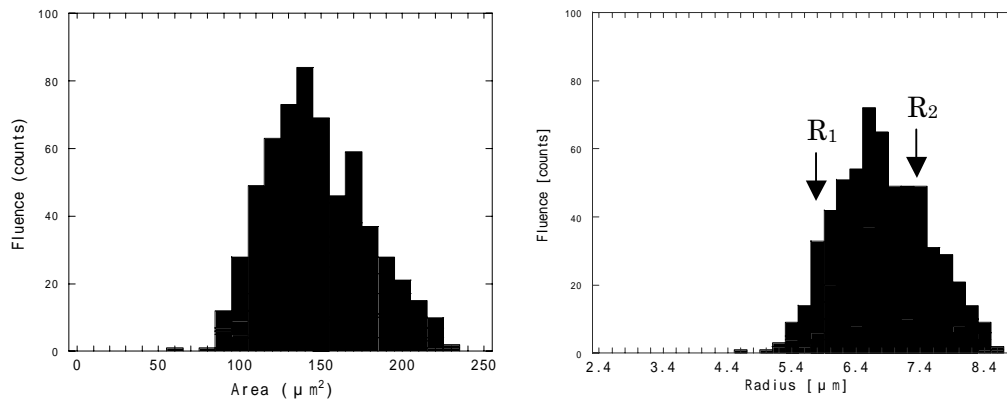
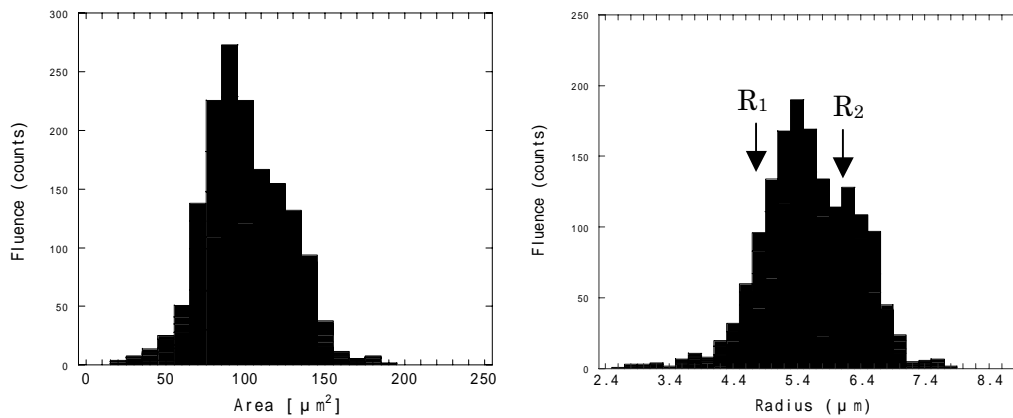


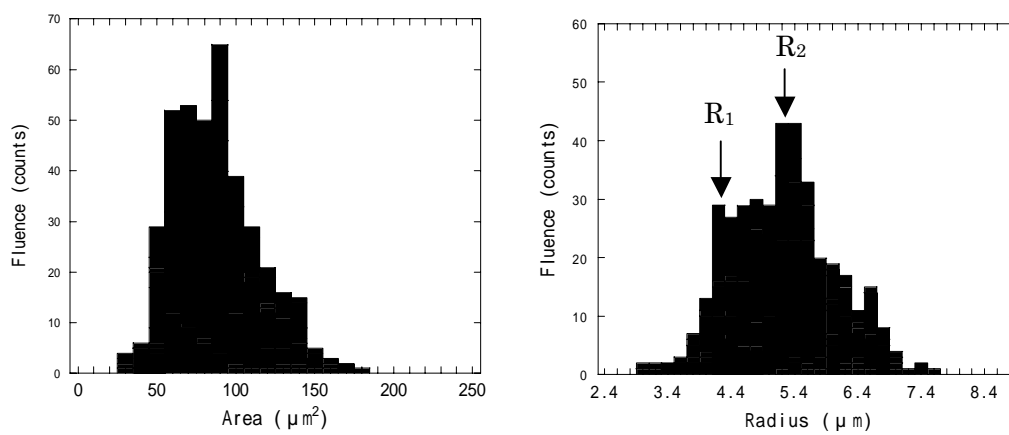
図 5.1.5 スリットガラスの写真。最小目盛りは $10\ \mu\text{m}$ 。



a) 細胞が薄く蒔かれて壁に張り付いている場合



b) 濃く蒔かれて壁に張り付いている場合



c) トリプシンで単離状にしてある場合

図 5.1.6 HSG 細胞核の観測上の面積分布(左図)と半径分布(右図)。上から、a.細胞が薄く蒔かれているもの、b.濃く蒔かれているもの、c.トリプシンで細胞核を丸くしてあるもの。

表 5.1.1 観測結果の解析値のまとめ。()内は標準偏差。

細胞条件	a. 薄く蒔く	b. 濃く蒔く	c. 単離状態
標本数[個]	598	1579	390
観測面積[μm^2]	147(31)	100(26)	87.1 (27)
半径[μm]	6.8 (0.71)	5.6 (0.75)	5.2 (0.8)
体積[μm^3]	589(仮定)	589(仮定)	589(272)
中心厚さ[μm]	6.0 (1.4)	8.8(3.3)	10.1(1.0)

5.2 細胞照射実験

Microdosimetry のモデル推定と比較するため、ヒトの腫瘍細胞である HSG 細胞と、ヒトの正常な繊維芽細胞である GM05389 細胞の生存曲線を用いた。単色の重粒子線ビームの照射実験は Funada の結果[1,3]を使用した。様々な粒子種の SOBP ビームに対して新たに HSG 細胞で生存曲線の測定と解析を行った。

HSG 細胞は初め-180 の液体窒素中の試験管に入れられて保管されているので、試験管を 37 の浴槽に入れて解凍した後、培養液の入った別の試験管に移した。使用した培養液は、Eagle 社製の最小必須培養液(E-MEM)に、ウシ胎仔血清(FBS; JRH-Co., Cat. No. 12103-78P)を 10% 分追加し、雑菌混入防止のために抗生物質 (penicillin and streptomycin)を少量添加したものとした。幅 3 cm、面積 25-cm²の培養ボトル(Nuncleon, Cat. No. 152094)に、HSG 細胞が単層状で張り付いている状態にするには、経験上ボトルあたり約 5x10⁵ 個(面積密度約 2x10⁴ 個/cm²)の細胞数が理想的である事がわかっている。HSG 細胞の細胞周期が約 24 時間、ボトルに張り付くのに約 6 時間要することを考慮して、照射の約 1 日前にボトルあたり約 2.5x10⁵ 個の細胞を蒔いて培養した。ボトル内の細胞数は少なすぎると統計が悪くなり、多すぎると細胞が重なって単層にならない。培養液中の細胞数密度は、培養液を等浸透圧液(Isoton ; Coulter, Cat. No. 2330)で 2%に薄めた後、細胞カウンター(Coulter, Z-1)を用いて、しきいサイズを 12 μm 、開口直径を 100 mm に設定して測定した。照射直後の細胞の再増殖を防ぐ為、照射の 1 時間前に培養液を FBS の入っていないものに取り替えた。その後、試験管のフタをきつく閉めて図 5.2.1 のように HIMAC のサンプルホルダ - にセットした。1 つの生存曲線を得る為に上記のような培養ボトルを 7 本準備した。このうち 6 本にはそれぞれ異なる線量を照射し、残りの 1 本は照射を行わず基準状態としてコロニー形成率を得るために使用した。照射時は直前のコリメータを 5 cm に閉めて培養ボトル 1 本のみ当たるようにした。細胞照射用プログラムで 7 本分の吸収線量を設定すると、照射後自動的にサンプルホルダーが右にスライドして隣の培養ボトルに照射をするような機能になっている。

照射後、トリプシンで細胞をボトルから剥がし、細胞カウンターで培養液に含まれる細

胞数密度を測定した。その後、E-MEM を用いて培養液をそれぞれのボトルごとに決まった割合で希釈し、直径 6 cm のシャーレ(Falcon, 3002) 3 枚に照射した HSG 細胞の入った培養液を注入した。希釈の割合は、シャーレで培養後にコロニーが約 100 個形成するように予想して決めた。コロニー数が少ないと統計が悪くなり、多すぎると重なってしまうのでうまくカウントできなくなる為、この希釈の割合は重要である。その後 2 週間、シャーレをインキュベータに入れ、37 °C の高湿度で空気 95%、二酸化炭素 5%の環境に置いた。2 週間後、シャーレを取り出すと生き残った HSG 細胞が形成したコロニーがシャーレの底に張り付いている。コロニーがはがれないように注意しつつ、培養液を捨て PBS でシャーレを濯ぎ、PBS に 10%のホルマリン(Wako, 064-00406)を溶かした溶液を 3 ml シャーレに入れて 15 分間待つと、シャーレにコロニーが固定される。固定後、ホルマリン溶液を除去して水で洗浄し、蒸留水に 1%のメチレンブルー(Wako, 133-06962)を溶かした溶液を 5 ml シャーレに入れて 10 分間コロニーを染色した。染色後、シャーレを水で濯ぎ乾燥させ、顕微鏡で見て細胞が 50 個以上からなる細胞群をコロニーとしてカウントした。図 5.2.2 にシャーレに細胞を蒔いた状態とコロニーカウント後の状態の写真を示す。コロニー数は同じ条件である 3 つのシャーレで平均化し、その条件の生存率を計算した。この方法においてコロニー形成率は約 80%であった。

最終的に得られた生存曲線の例として、図 5.2.3 に C290 MeV/u の 6 cm 幅 SOBP ビームにおける入口と SOBP 内の前部、中心部、終端部の深度における HSG 細胞の生存曲線を示す。

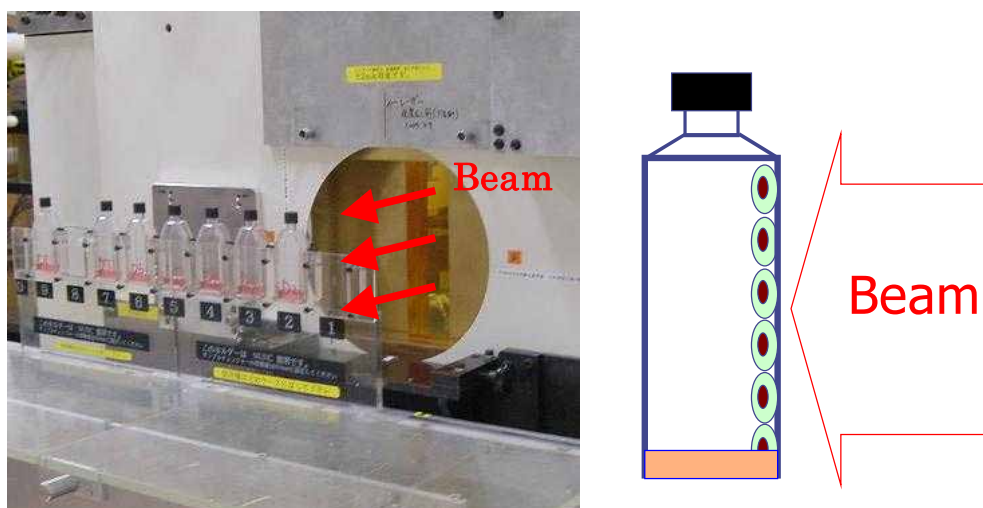


図 5.2.1 細胞照射実験用サンプルホルダーの写真と照射時の概略図

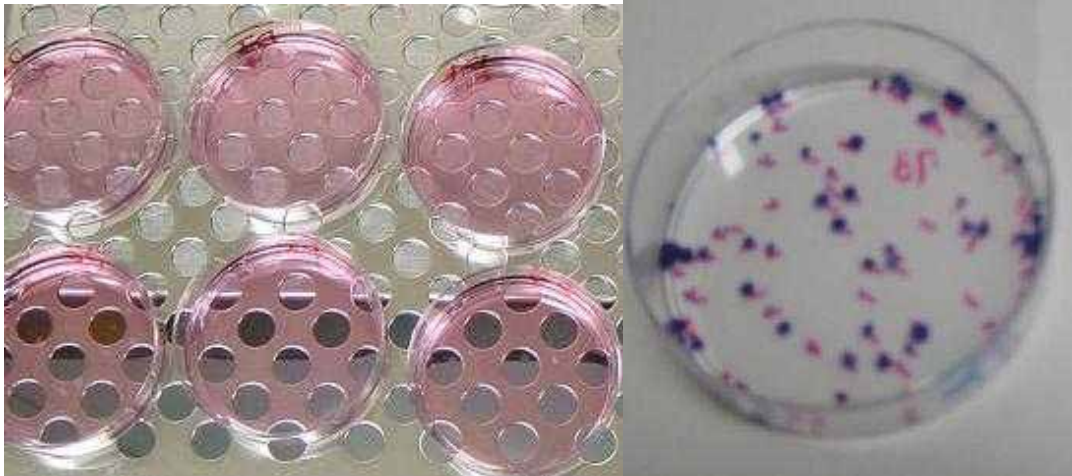


図 5.2.2 シャーレに細胞を蒔いた状態とコロニーカウント後の状態の写真

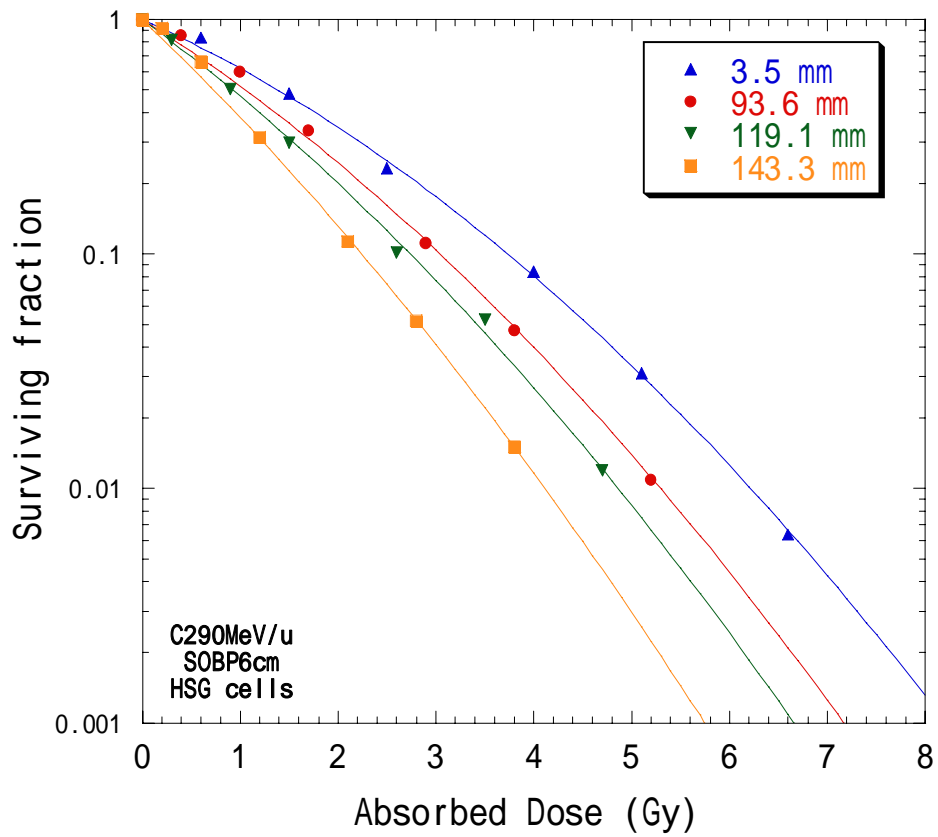


図 5.2.3 C290 MeV/u の 6 cm 幅 SOBP ビームにおける入口(深度 3.5 mm)と SOBP 内の前部(93.6 mm)、中心部(119.1 mm)、終端部(143.3 mm)における HSG 細胞の生存曲線。実線は $D_{0.05}$ を 0.05 Gy² に固定して $D_{0.05}$ 値をフィッティングして得た LQ モデルの生存曲線。

5.3 モデル推定と細胞照射実験の比較

HSG 細胞の放射線致死効果の推定に使う MKM の4つの生物学的パラメータをまとめると、 $\alpha_0=0.13 \text{ Gy}^{-1}$; $\beta=0.05 \text{ Gy}^{-2}$; $r_d=0.42 \text{ } \mu\text{m}$; $R_n=4.1 \text{ } \mu\text{m}$ である。これらの値を式(2-5-9)に代入すると、飽和パラメータ: $y_0=150 \text{ keV}/\mu\text{m}$ となる。補正方法を改良した MKM の式(2-5-10)より、LQ モデルとしての α 値は、この y_0 値を用いた y^* 値の一次式で、

$$\alpha = \alpha_0 + \frac{\beta}{\rho\pi_d^2} y^* \quad (5-3-1)$$

と表せる。この式に HSG 細胞のパラメータを代入して計算した関係式を図 5.3.1 の実線で示し、microdosimetry と細胞照射実験の結果もプロットした。Microdosimetry の y^* 値は組織等価直径 $1.0 \text{ } \mu\text{m}$ に設定した TEPC で測定した y スペクトルから $y_0=150 \text{ keV}/\mu\text{m}$ として導出した値である。照射実験の α 値は細胞照射実験の生存曲線を、 $\beta=0.05 \text{ Gy}^{-2}$ と固定して LQ モデルでフィッティングして得られた値である。横軸 y^* 値のエラーバーは、繰り返し測定の結果、最大 15% の誤差があったので全て 15% で表示した。また細胞実験では経験上 20% 程度の誤差があるので縦軸のエラーバーは全て 20% で表示した。この図で実線とプロットがよく一致していることから、overkill 補正を改良した MKM は細胞照射実験をうまく推定できることが確かめられた。しかし、 ^{60}Co -線、 $y^*=40 \text{ keV}/\mu\text{m}$ の He イオン、 $y^*=23 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ($y_D=1000 \text{ keV}/\mu\text{m}$) 付近の Fe イオンでは 40% 程度の差が見られる。このうち ^{60}Co -線については理由がわからなかった。He イオンについては残余飛程約 1 mm なのでカウンターの壁が球形であることや wall effect[4] による影響や深度の精度による誤差などで表示したエラーバーよりも大きなエラーがあると考えられる。Fe イオンについては改良した overkill 補正方法の高 LET 側の限界があるためであり、これについては後で詳しく述べる。

図 5.3.2 にいくつかの生存曲線の例を示す。実線は改良した MKM による推定を表し、プロットは細胞照射実験の結果である。図 5.3.3 には同じデータによる HSG 細胞の 10% 生存線量と $\text{RBE}_{10\%}$ 値の y^* 値依存性を示した。モデルと実験の差は $\text{RBE}_{10\%}$ 値で比較すると、 α 値で比較するよりも小さくなる。これは α 値によって生存曲線が曲がるため、吸収線量が大きくなって生存率が下がるほど RBE の分母にくる 10% 生存線量の変化が少なくなるからである。

よって、これらの図より陽子線からシリコンビームまで、ほとんどのビーム条件で α 値を固定したときの α 値は 20%、 $\text{RBE}_{10\%}$ 値では 15% 以内に収まった。細胞照射実験による誤差を考えると、MKM による推定は細胞致死の RBE を予測できることが確かめられた。よって、一般に LET-RBE 関係は粒子種依存性がある[5,6]が、 y^* -RBE 関係はシリコンまでの荷電粒子で1つの曲線上にあるので、粒子識別をすることなく生物効果を推定できることがわかる。従って、microdosimetry によって推定を行えば、入射粒子と異なる核破砕粒子などが混ざっても粒子識別をすることなしに RBE 値を推定できることが示された。

図 5.3.4 に元々の overkill 補正方法による MKM の式(2-4-10)で α 値を計算した場合の

結果と細胞照射実験との比較を示す。このとき、domain と細胞核の比エネルギーは、組織等価直径 1.0 μm に設定した TEPC で測定した y_D 値を用いて近似的に、

$$z_{1D} = \frac{1}{\rho\pi d^2} y_D \quad (5-3-2)$$

$$z_{1Dn} = \frac{1}{\rho\pi R_n^2} y_D \quad (5-3-3)$$

として計算した。この図で単色ビームについては実線とプロットがよく一致しているが、100 keV/ μm 付近の SOBP ビームでモデル推定は大きな過大評価になっていることが分かる。この理由は、個々のイベントについて補正をしていない為、SOBP ビームのようにスペクトルが分散するような場合には補正が不十分になってしまうからである(2.5 節参照)。図 5.3.5 に炭素線 290 MeV/u において $y_D=100$ keV/ μm となる深度の単色ビーム(点線)と SOBP ビーム(実線)の $y_d(y)$ 分布を示す。SOBP ビームの $y_d(y)$ 分布は単色ビームよりもスペクトルが分散していて、ピークの位置は y 値の低いところにある。 y_D 値は高い y 値にあるイベントによる重みが大きく効いてくるため、 $y_d(y)$ 分布のピーク位置よりも y_D 値は高い方に移動する。SOBP ビームは分散が大きく、単色ビームの y_D 値に合わせる場合には、高い y 値のイベントを相殺するようにピークの y 値は低くなっている。本来の MKM ではどちらの $y_d(y)$ 分布も同じ y_D 値あるいは z_{1D} 値であるので同じ α 値となってしまう。しかし、SOBP ビームでは飽和効果が顕著になる 150 keV/ μm 以上の高い y 値のイベントが多くなっているため、単色ビームよりも生物効果は落ちているはずである。従って、やはり個々のイベントごとに補正を行わないと生物効果の補正はうまくいかないことが分かる。

しかしながらその一方で、 $y_D=1000$ keV/ μm ($y^*=23$ keV/ μm) 付近の Fe イオンについては、改良した MKM では過大評価になってしまっていたが、本来の MKM では実験値に近い 値となっている。これは、非常に高い y 値では補正方法の改良に用いた式(2-5-6)の仮定が成り立たなくなるからであると考えられる。図 5.3.6 に単一の y スペクトル ($y=y_D$) を持つ場合における y 値の関数として、本来の MKM で計算した α 値と、補正方法を改良した MKM で計算した 値を示す。この図から、補正方法を改良した MKM では 500 keV/ μm 以上で過大評価になってしまうことが分かる。

次に、GM05389 細胞について考える。まず HSG 細胞と同様にヒトの細胞であるので、 α 値、domain 半径、細胞核半径は、HSG 細胞と同じ値と仮定した上で、 β_0 値のみを変数として推定ができるかどうかを検証する。飽和パラメータは β_0 値に依存しないので、 $y_0=150$ keV/ μm で HSG 細胞の場合と同じである。図 5.3.7 に GM 細胞に 200 kVp の X 線を照射したときの生存曲線を示す。実験結果のプロットで、 β_0 値を 0.05 Gy² に固定して α 値をフィッティングすると $\alpha=0.70$ Gy⁻¹ となり図の曲線のようになった。 β_0 値は、式(5-1-3)を変形して、

$$\alpha_0 = \alpha_X - \beta \frac{y_{DX}}{\rho \pi r_d^2} \quad (5-3-4)$$

と表すことができる。この式の右辺は HSG 細胞の α 値と domain 半径と同じであれば 0.06 Gy^{-1} と計算されるので、GM 細胞の α_0 値は 0.64 Gy^{-1} と決められる。このようにして推定される α 値と、細胞照射実験の結果を図 5.3.8 にまとめた。また図 5.3.9 にいくつかの生存曲線の例を示す。HSG 細胞の時と同じ理由で、 $y_D=1000 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ($y^*=23 \text{ keV}/\mu\text{m}$) 付近の Fe イオンで過大評価になっている。よって GM 細胞については MKM の α_0 値を変更するだけで、Si イオンまでの α 値が microdosimetry で推定できることが分かった。表 5.1.1 に、比較に用いた HSG 細胞と GM05389 細胞の照射条件とそのときの TEPC 測定における各種平均線エネルギーをまとめた。

他の細胞についても MKM の α_0 値を変更するだけで、細胞照射実験の結果を推定できるかどうかを調べる為、C290 MeV/u を様々な細胞種に照射して生存曲線を測定した Suzuki らの論文データ[7]と比較を行った。この論文には、200 kVp の X 線と LET が $13.3 \text{ keV}/\mu\text{m}$ と $77.1 \pm 1.8 \text{ keV}/\mu\text{m}$ の C290 MeV/u の単色ビームを、異なる組織または提供者から採取された 16 種類のヒト培養細胞に照射したときの生存曲線が載せられている。ここでは、X 線の生存曲線から、MKM と測定に基づいて炭素線の 10%生存線量を推定し、細胞照射実験と比較を行った。

GM 細胞と同様に、16 種の細胞種の MKM パラメータについて α_0 値以外を HSG 細胞のパラメータ ($\alpha=0.05 \text{ Gy}^{-2}$; $r_d=0.42 \mu\text{m}$; $R_n=4.1 \mu\text{m}$) と共通とすると、飽和パラメータも $y_0=150 \text{ keV}/\mu\text{m}$ となるので y^* 値も共通である。C290 MeV/u で LET が $13.3 \text{ keV}/\mu\text{m}$ と $77.1 \text{ keV}/\mu\text{m}$ と記述となる深度は水等価厚で、1 mm と 148 mm (飛程は 151 mm) であると推定される。深度 1 mm と 148 mm で $1.0 \mu\text{m}$ 組織等価直径の TEPC で測定した y^* 値は $15 \text{ keV}/\mu\text{m}$ と $67 \text{ keV}/\mu\text{m}$ となる。次に、 α_0 値を決定する為に、まず α を 0.05 Gy^{-1} に固定した時の X 線の α 値; α_X を X 線の 10%生存線量; D_{10X} から式(1-3-2)を変形させて次のように導出した。

$$\alpha_X = \frac{-\beta D_{10X}^2 - \ln(0.1)}{D_{10X}} \quad (5-3-5)$$

そのとき、 α_0 値は式(5-3-4)で導出される。さらに、それらを式(5-3-1)に代入すると、炭素線の α 値は、

$$\alpha = \alpha_X - \beta \frac{y_{DX}}{\rho \pi r_d^2} + \beta \frac{y^*}{\rho \pi r_d^2} \quad (5-3-6)$$

と計算される。X 線の 10%生存線量; D_{10X} と y^* 値を代入すれば、その他のパラメータは既知であるので、 α 値を計算することができる。図 5.3.10 に X 線の 10%生存線量と LET が $13 \text{ keV}/\mu\text{m}$ と $77 \text{ keV}/\mu\text{m}$ の炭素線との 10%生存線量の関係を示す。X 線に対する感受性は 10%生存線量で、2.7 ~ 8.2 Gy まで広く分布しているが、X 線の 10%生存線量が 6 Gy

以上になると、MKM による推定がうまく行かなくなる。これは α 値を固定したことによって、 α 値が 0 以下になってしまうからであり、X 線の 10% 生存線量が 6 Gy 以上になる細胞種については α 値以外のパラメータも全て変更する必要があることを意味している。炭素線治療の生物線量分布を決定する際に使われた旧 HSG 細胞の X 線の 10% 生存線量は 4.08 Gy であるので、HSG 細胞のパラメータ ($\alpha = 0.05 \text{ Gy}^{-2}$; $r_d = 0.42 \text{ } \mu\text{m}$; $R_n = 4.1 \text{ } \mu\text{m}$) を共通として α 値のみ変化させる方法が有効であると考えられる。GM 細胞の時と同様に X 線に対する旧 HSG の生存曲線を、 $\alpha = 0.05 \text{ Gy}^{-2}$ に固定してフィッティングすると、 α 値は 0.36 Gy^{-1} となるので、式(5-3-4)より α 値は 0.30 Gy^{-1} と決定される。次節では旧 HSG 細胞におけるパラメータ ($\alpha = 0.30 \text{ Gy}^{-1}$ 、 $\alpha = 0.05 \text{ Gy}^{-2}$; $r_d = 0.42 \text{ } \mu\text{m}$; $R_n = 4.1 \text{ } \mu\text{m}$) を用いて生物線量を推定し、以前の計算との比較を試みる。

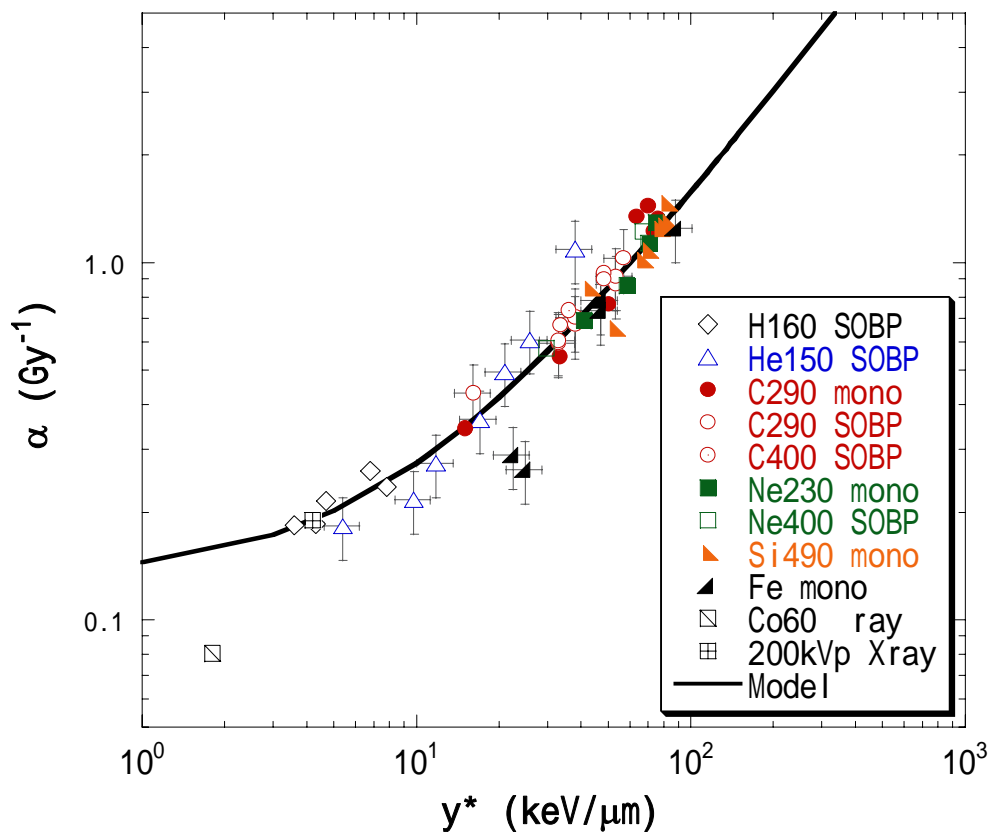


図 5.3.1 HSG 細胞における y^* 値と α 値の関係。実線は改良した MKM による推定式を表し、プロットは細胞照射実験の結果である。

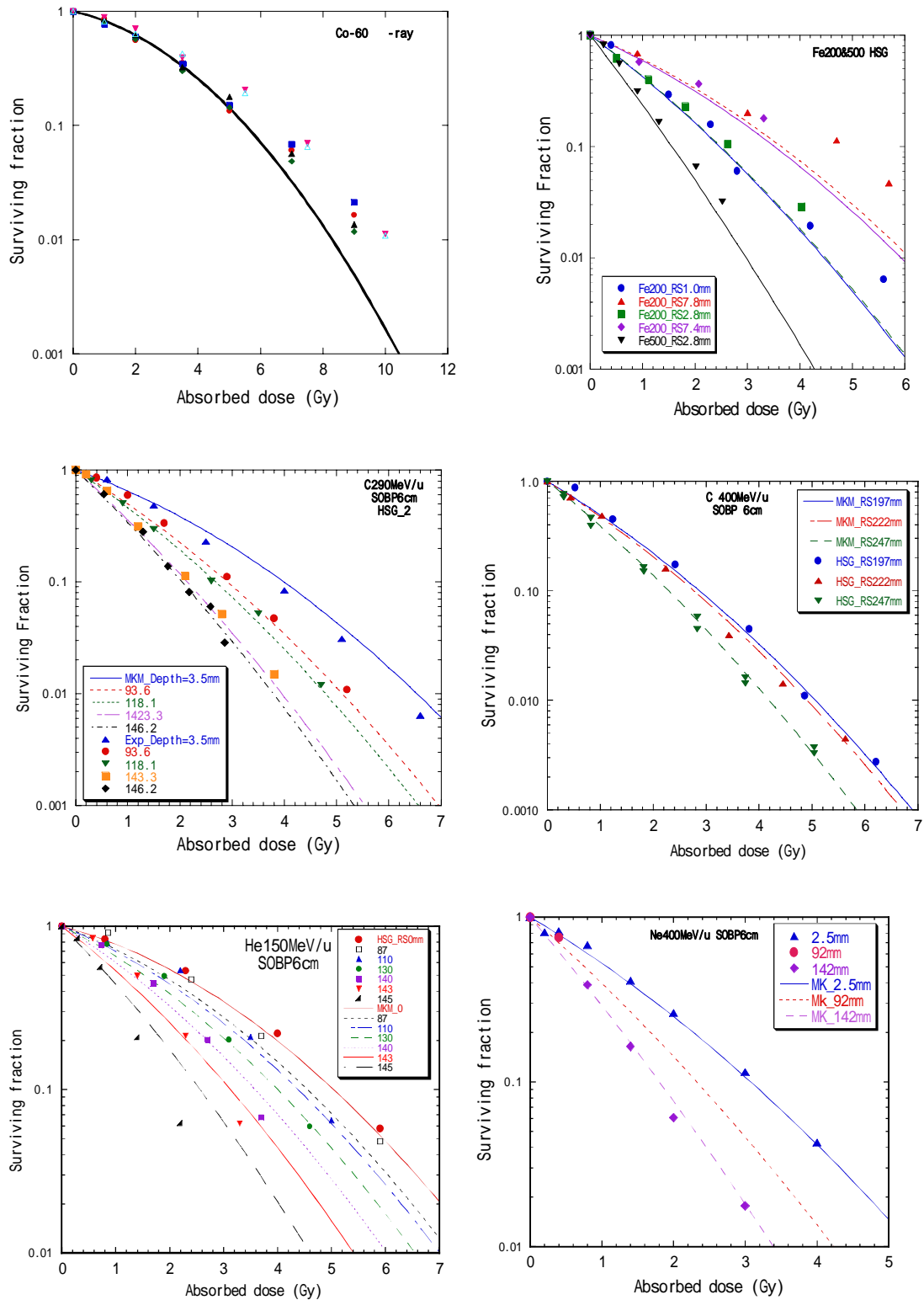


図 5.3.2 HSG 細胞における生存曲線。実線は改良した MKM による推定式を表し、プロットは細胞照射実験の結果である。

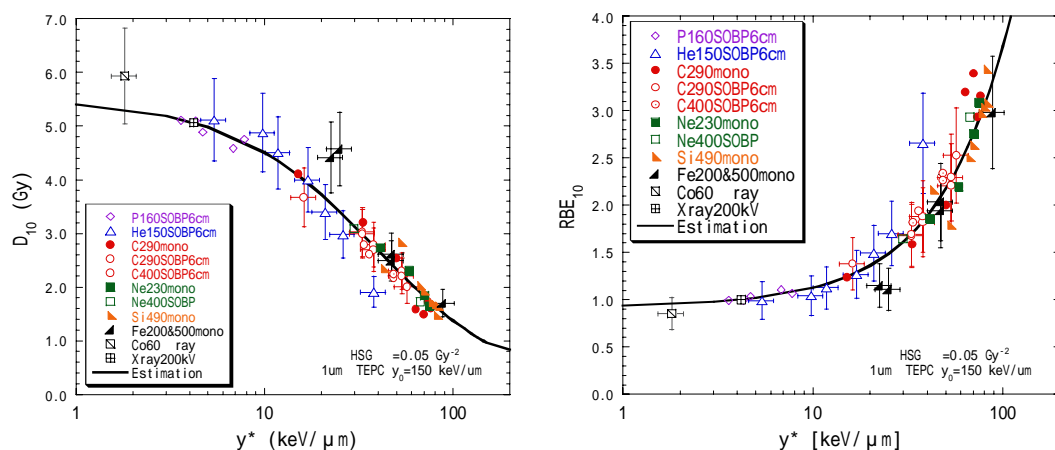


図 5.3.3 HSG 細胞における 10%生存線量と RBE_{10%}値の y^* 値依存性。実線は改良した MKM による推定式を表し、プロットは細胞照射実験の結果である。

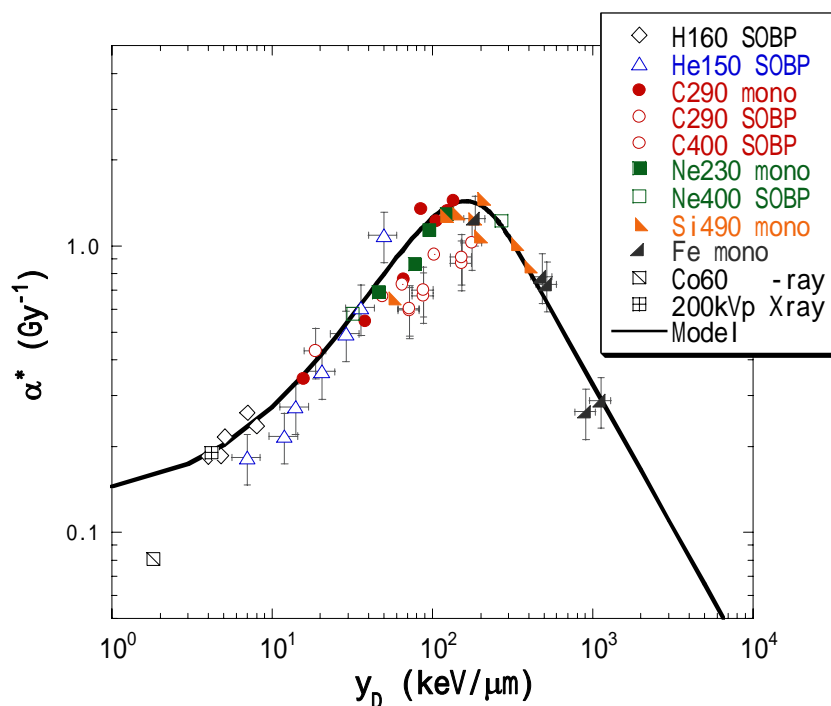


図 5.3.4 HSG 細胞における y_D 値と α^* 値の関係。実線は元々の Overkill 補正方法による MKM の推定式を表し、プロットは細胞照射実験の結果である。

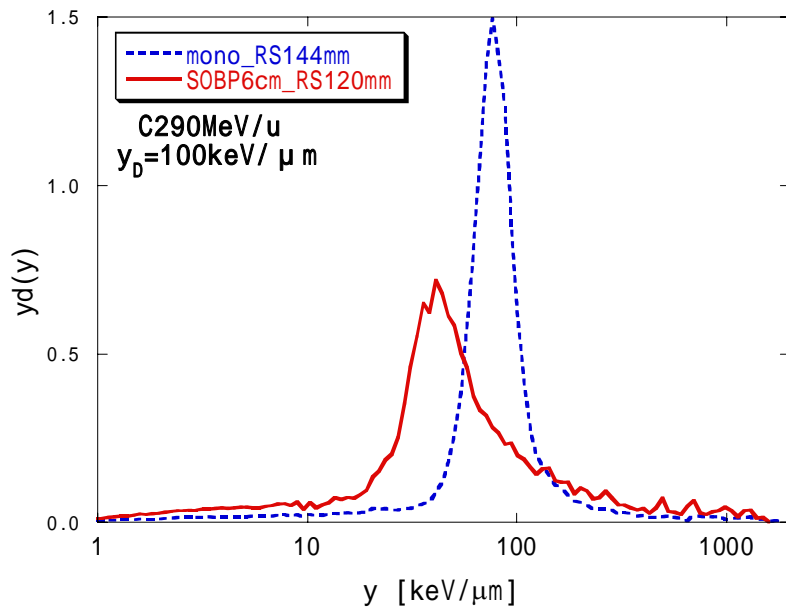


図 5.3.5 炭素線 290MeV/u における $y_D=100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ となる深度の単色ビーム(点線)と SOBP ビーム(実線)の $y_D(y)$ 分布の比較

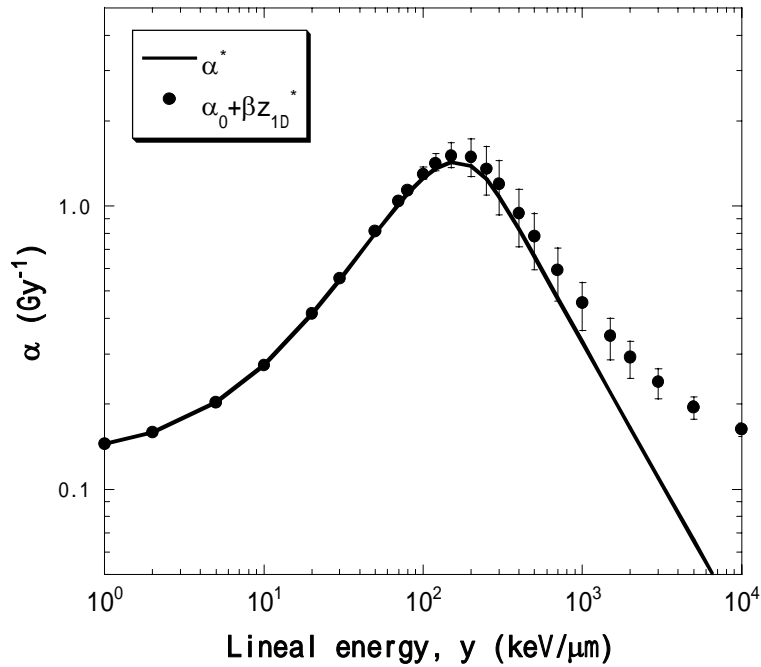


図 5.3.6 単一イベントにおける y 値と α 値の関係。実線は本来の MKM による計算値、点は補正方法を改良した MKM による計算値である。エラーバーは y_0 値に $\pm 20\%$ の誤差があった場合を示す。

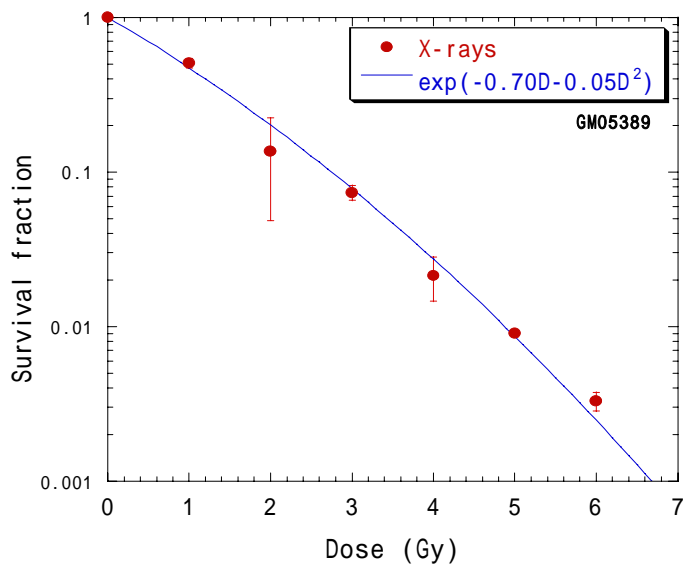


図 5.3.7 GM05389 細胞に 200 kVp の X 線を照射したときの生存曲線。実線は、 α 値を 0.05 Gy⁻² に固定して β 値をフィッティングして得た LQ モデルの生存曲線。

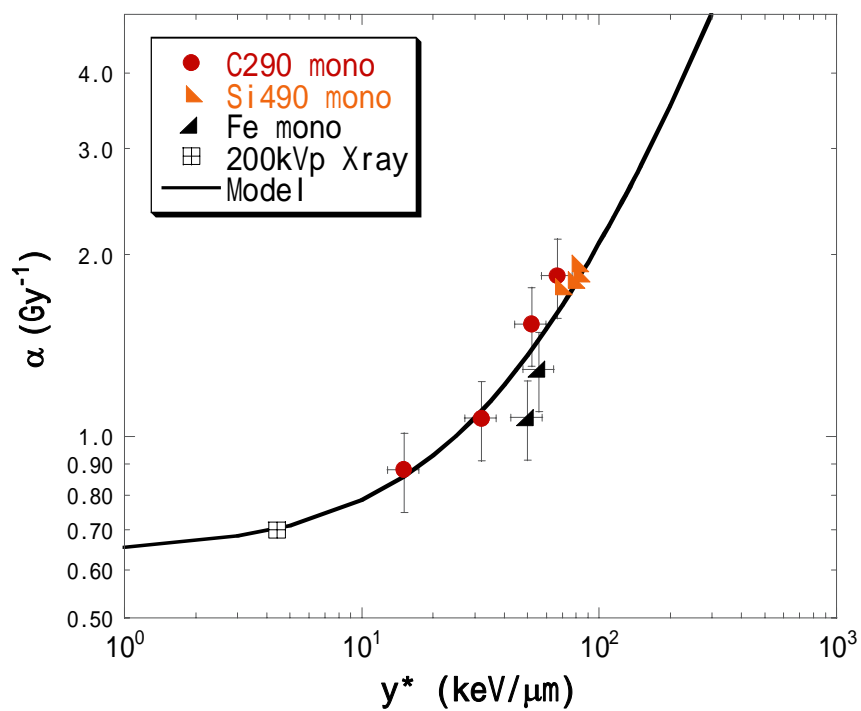


図 5.3.8 HSG 細胞における y^* 値と α 値の関係。実線は改良した MKM による推定式を表し、プロットは細胞照射実験の結果である。

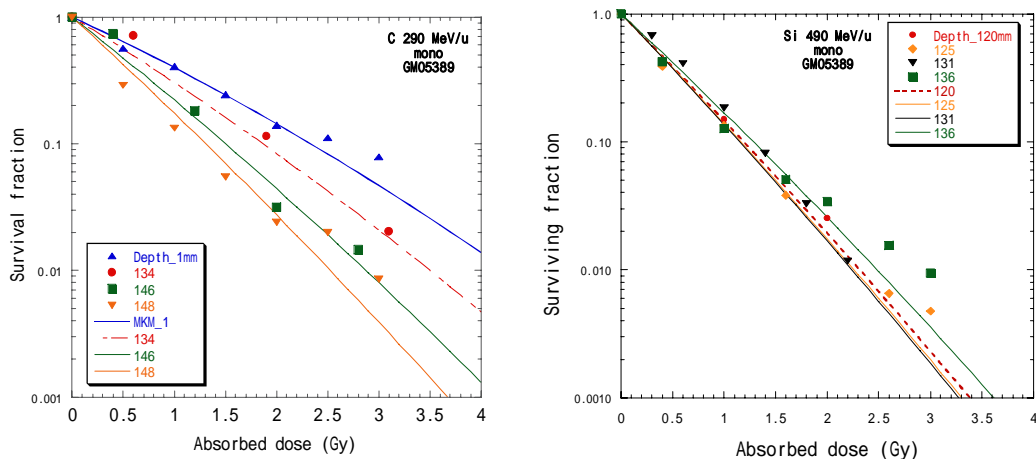


図 5.3.9 GM05389 細胞における生存曲線。実線は改良した MKM による推定式を表し、プロットは細胞照射実験の結果である。

表 5.1.1 細胞照射実験によってフィッティングした 値と、組織等価直径 1 μm の TEPC で測定した各種平均線エネルギー値

Beam Depth (mm)	(Gy ⁻¹)		Microdosimetric quantities (keV/μm)		
	HSG	GM05389	y _F	y _D	y*
H160MeV 6cmSOBP					
1.0	0.18		1.0	4.0	3.6
110	0.18		1.4	4.8	4.3
133	0.21		1.6	5.1	4.7
164	0.26		3.1	7.0	6.8
166	0.23		3.6	8.4	7.8
Range :168					
He150MeV/u 6cmSOBP					
1.0	0.18		2.7	7.0	5.4
88	0.21		4.5	12.3	9.8
111	0.27		5.3	14.1	11.8
132	0.36		7.4	20.5	17.3
141	0.49		8.7	29.2	21.0
144	0.60		9.5	36.0	26.2
147	1.09		7.9	50.8	38.6
Range :148					

C290MeV/u mono					
1.0	0.34	0.88	12.1	15.8	15.3
134	0.54	1.07	17.0	38.2	33.3
145	0.76		23.8	66.1	50.2
146		1.53	26.5	76.0	52.3
147	1.34		29.8	85.3	63.5
148	1.22	1.84	34.7	106.	73.5
149	1.32		43.3	124.	76.0
150	1.44		55.4	135.	70.2
Range :151					
C290MeV/u 6cmSOBP					
3.3	0.43		12.6	18.7	16.2
94	0.59		15.9	72.3	33.0
118	0.67		14.4	88.1	37.9
143	0.86		16.0	152.	53.3
146	1.02		15.8	177.	57.0
Range :148					
C400MeV/u 6cmSOBP					
198	0.66		10.6	49.4	33.7
222	0.73		10.5	65.0	36.0
248	0.93		9.8	103.	48.3
Range :255					
Ne230MeV/u mono					
1.0	0.69		35.6	46.3	41.8
36	0.86		45.9	78.0	58.5
43	1.13		55.8	95.7	70.5
46	1.29		67.2	124.	75.3
Range: 52					
Ne400MeV/u 6cmSOBP					
3.3	1.22		30.0	270.	67.0
143					
Range 146					

Si490MeV/u mono					
1.0	0.65		41.5	57.2	53.1
120		1.81	45.8	111	77.5
125	1.27	1.93	49.6	120.	80.2
130	1.29		58.2	142.	83.9
131	1.46	1.86	60.3	205.	82.1
134	1.24		75.5	180.	77.7
134.5	1.08		75.9	195.	70.6
135	1.01		79.6	330.	67.6
135.5	0.84		86.1	400.	43.1
136		1.77			
Range:139					
Fe200MeV/u mono					
1.0	0.78	1.07	310	485.	47.0
3.8	0.73		380	520.	47.2
7.8	0.28		700	910.	25.3
8.4	0.26		880	1130.	22.5
Range:9.5					
Fe500MeV/u mono					
3.3	1.24		123	185	88.7
70		1.29	260	520	56.1
Range: 75					
⁶⁰ Co	-ray	0.081	0.35	1.81	1.79

Notes. 値を 0.05 Gy⁻² で固定して 値をフィッティングした。y*値を導出する際の y₀ 値は 150 keV/μm とした。測定誤差は 値で最大 20%程度、平均 y 値で最大 15%程度であると推測される。

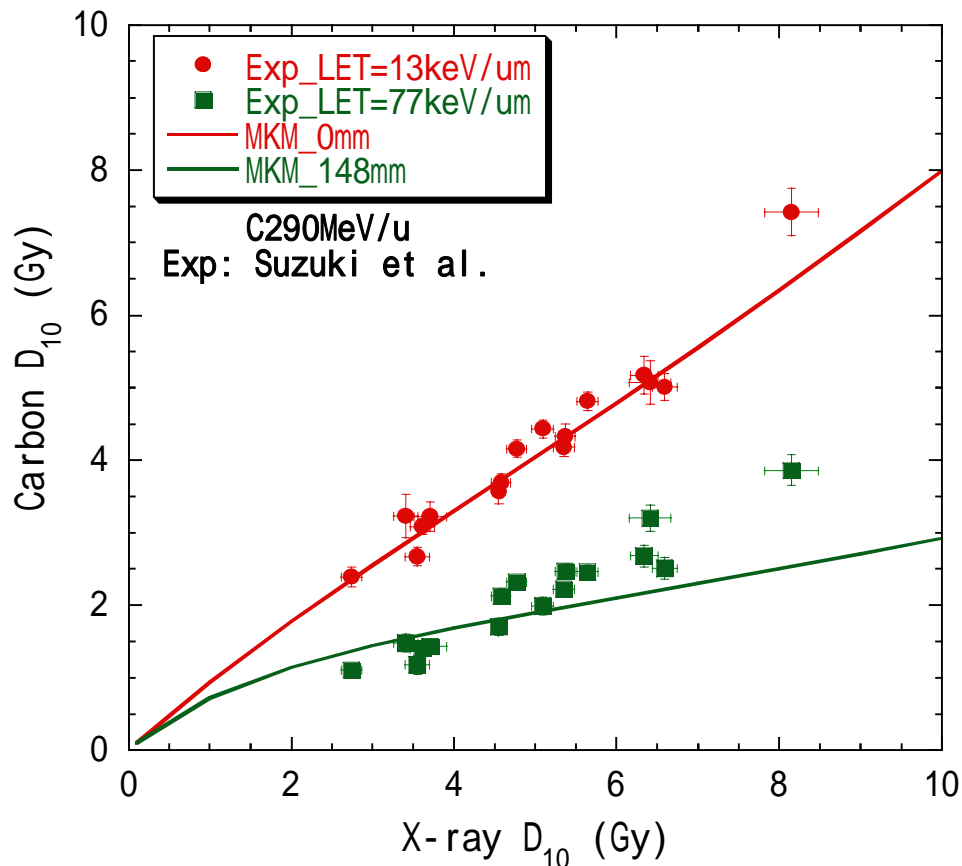


図 5.3.10 X 線の 10%生存線量と、LET が 13 keV/ μ m と 77 keV/ μ m となる炭素線の 10% 生存線量の関係。プロットは Suzuki らによる細胞照射実験の結果、実線は MKM で 0 値のみを変化させて推定した結果。

5.4 生物線量の推定

MKM による HSG 細胞のパラメータ($\alpha=0.13 \text{ Gy}^{-1}$; $\beta=0.05 \text{ Gy}^{-2}$; $r_d=0.42 \text{ }\mu\text{m}$; $R_n=4.1 \text{ }\mu\text{m}$)と GM 細胞のパラメータ($\alpha=0.64 \text{ Gy}^{-1}$; $\beta=0.05 \text{ Gy}^{-2}$; $r_d=0.42 \text{ }\mu\text{m}$; $R_n=4.1 \text{ }\mu\text{m}$)を用いて、C290MeV/u、SOBP 幅 6 cm のビームにおける microdosimetry で推定された $\text{RBE}_{10\%}$ 値と生物線量の深度依存性を図 5.4.1 に示す。それぞれ HSG 細胞については細胞実験の結果も図に表示した。細胞照射実験の結果と $\pm 10\%$ の範囲内で生物線量が推定できていることが分かる。

また、放医研の臨床線量と比較を行う為、生物線量分布を計算する際に使われた旧 HSG 細胞におけるパラメータ($\alpha=0.30 \text{ Gy}^{-1}$; $\beta=0.05 \text{ Gy}^{-2}$; $r_d=0.42 \text{ }\mu\text{m}$; $R_n=4.1 \text{ }\mu\text{m}$)を用いて、C290 MeV/u の SOBP 幅 6 cm と 12 cm のビームにおける microdosimetry から推定した生物線量分布を図 5.4.2 に示す。同様に C400 MeV/u の SOBP 幅 6 cm のビームにお

ける生物線量分布を図 5.4.3 に示す。どちらの図でも治療計画で計算された生物線量分布は実線で示してある[8]。C290 MeV/u の SOBP ビームでは microdosimetry による推定と計算は $\pm 10\%$ の範囲内で一致した。HSG 細胞照射実験による C290 MeV/u で SOBP 幅 6 cm ビームの生物線量分布の検証でも計算との誤差が $\pm 12\%$ 程度あったことから[8]、microdosimetry による推定は有効であると思われる。しかし C400 MeV/u の SOBP ビームでは SOBP 終端で計算より約 20% も推定の生物線量が小さくなっている。C290MeV/u を見ても同様に SOBP 前部で高く終端部に行くに従って小さくなる傾向が見られる。この理由として、計算ではビームの発散やフラグメントによる角度分散が考慮されていない為と考えられる。Microdosimetry の推定では、TEPC の有感体積があり測定時にこれらの影響が効いてくるのでこのような傾向は妥当な結果だと考えられる。この生物線量を 1.5 倍すれば放医研の定義に則した臨床線量はその位置の microdosimetry の測定から推定できたことになる。

図 5.4.4 に C290 MeV/u の SOBP 幅 6 cm のビームにおいて α 値を変化させて MKM で推定された生物線量の深度依存性を示す。このとき、MKM における生物学的パラメータは、 $\beta = 0.05 \text{ Gy}^{-2}$; $r_d = 0.42 \text{ } \mu\text{m}$; $R_n = 4.1 \text{ } \mu\text{m}$ で共通とし、 α 値は 0, 0.3, 1.0, 3.0 Gy として推定した。それぞれ 200 kVp の X 線における D_{10} 値を計算すると 6.2, 4.1, 2.0, 0.75 Gy に相当する。この結果より、X 線の 10% 生存線量が小さい細胞種ほど大きな α 値になり、その生物線量は小さくなり SOBP 内の終端部で減少する傾向が顕著になると推定される。

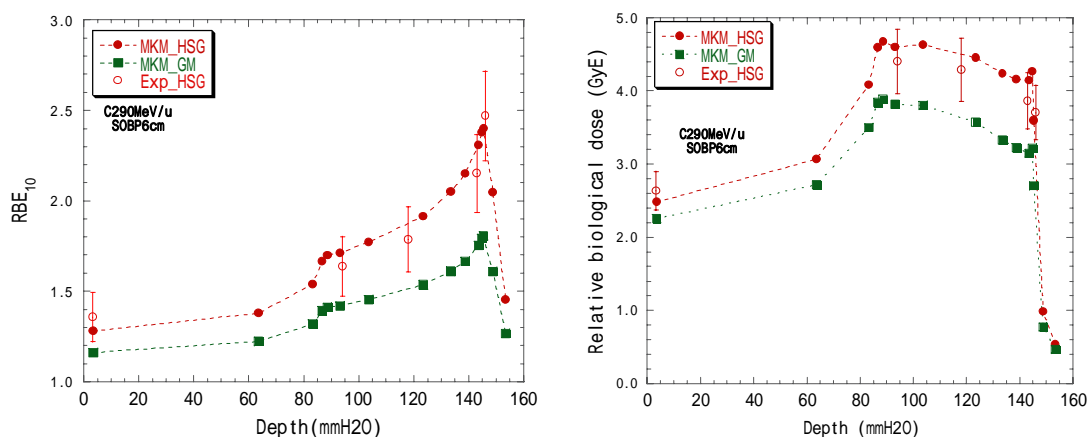


図 5.4.1 MKM における HSG 細胞のパラメータ ($\alpha = 0.13 \text{ Gy}^{-1}$; $\beta = 0.05 \text{ Gy}^{-2}$; $r_d = 0.42 \text{ } \mu\text{m}$; $R_n = 4.1 \text{ } \mu\text{m}$) と GM 細胞のパラメータ ($\alpha = 0.64 \text{ Gy}^{-1}$; $\beta = 0.05 \text{ Gy}^{-2}$; $r_d = 0.42 \text{ } \mu\text{m}$; $R_n = 4.1 \text{ } \mu\text{m}$) を用いて、microdosimetry で推定された $RBE_{10\%}$ 値と生物線量の深度依存性と HSG 細胞照射実験の結果

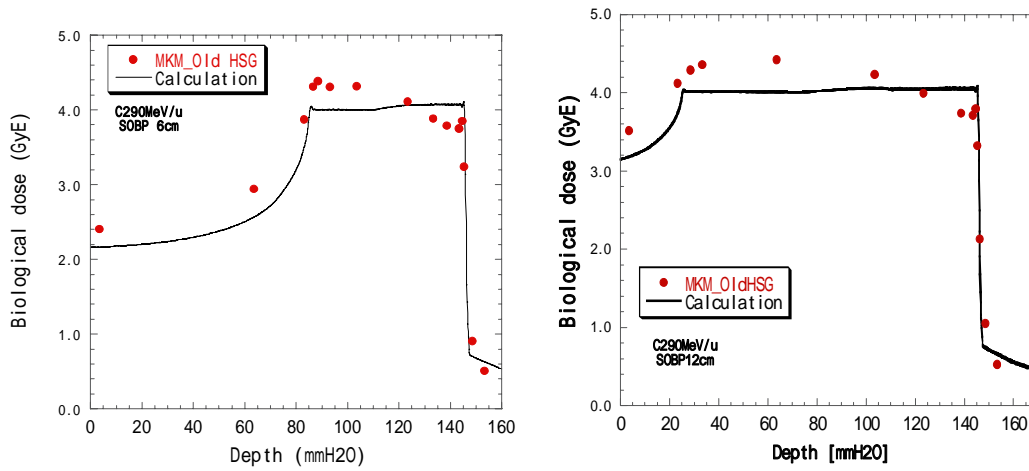


図 5.4.2 MKM における HSG 細胞のパラメータ($\alpha=0.30 \text{ Gy}^{-1}$; $\beta=0.05 \text{ Gy}^{-2}$; $r_d=0.42 \mu\text{m}$; $R_n=4.1 \mu\text{m}$)を用いて、C290 MeV/u の SOBP 幅 6 cm と 12 cm のビームにおける microdosimetry で推定された生物線量の深度依存性と治療計画上の計算結果

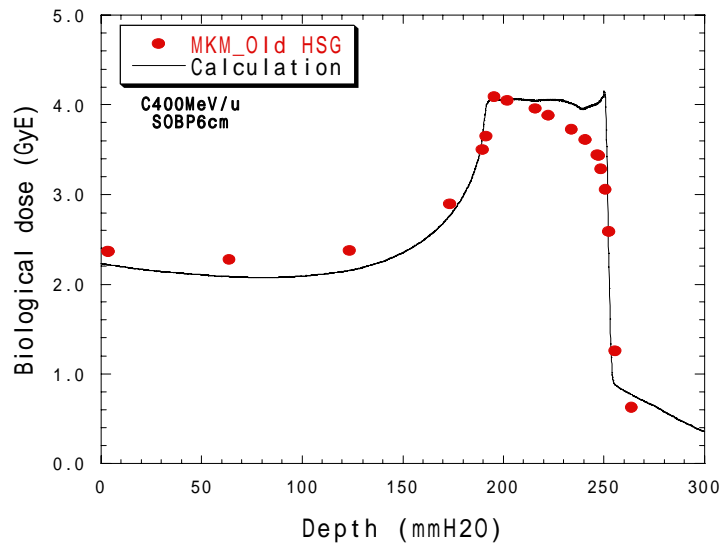


図 5.4.3 MKM における HSG 細胞のパラメータ($\alpha=0.30 \text{ Gy}^{-1}$; $\beta=0.05 \text{ Gy}^{-2}$; $r_d=0.42 \mu\text{m}$; $R_n=4.1 \mu\text{m}$)を用いて、C400 MeV/u の SOBP 幅 6 cm のビームにおける microdosimetry で推定された生物線量の深度依存性と治療計画上の計算結果

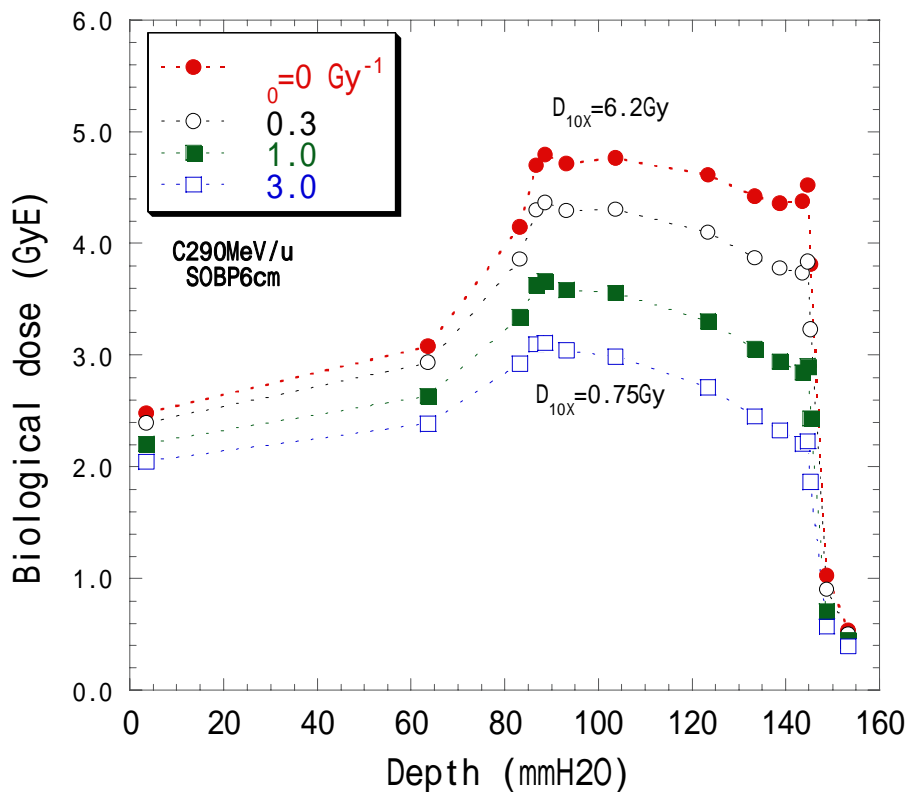


図 5.4.4 C290 MeV/u の SOBP 幅 6 cm のビームにおける MKM で推定された生物線量の深度依存性。MKM における生物学的パラメータは α_0 値のみを変数として推定した。それ以外のパラメータは $\beta = 0.05 \text{ Gy}^{-2}$; $r_d = 0.42 \text{ } \mu\text{m}$; $R_n = 4.1 \text{ } \mu\text{m}$ で共通である。

参考文献

- [1] Funada A., Cell death and chromosome aberrations induced by heavy-ion beams, Thesis presented to the International Christian University for the degree of master of arts (2003)
- [2] Coppola M., Eickel E., Fitzgerald M., Pirwitz D., Porro F. and Booz J., Experimental evaluation of the spectral energy deposition in small volumes by low LET radiations, *Proc. of the Fifth symp. on Microdosimetry*, **377** (1976)
- [3] Funada A., The dependence of potentially lethal damage of HSG cells exposed to accelerated heavy ions on linear energy transfer, Thesis presented to the International Christian University for the baccalaureate degree (2001)
- [4] Kellerer A.M., An assessment of wall effects in microdosimetric measurements. *Radiat. Res.* **47**, 377 (1971)

- [5] Furusawa Y., Aoki M., Kanai T., Yatagai F., Yang T.C., Vazquez M.E. and Miller J., A method to estimate cell killing induced by heavy ions as a function of ion species and LETs, *Proc. of the 2nd International Space Workshop 2000*,104-109 (2000)
- [6] Tsuruoka C., Suzuki M., Kanai T. and Fujitaka K., LET and ion species dependence for cell killing in normal human skin fibroblasts, *Radiat. Res.* **163**, 494-500 (2005)
- [7] Suzuki M., Kase Y., Yamaguchi H., Kanai T. and Ando K., Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beams. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **48**, 241-50 (2000).
- [8] 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. Radiation Oncology Biol. Phys.* **44**, 201-210 (1999)

第6章 MKM と LEM の比較

この章では、ドイツの GSI で治療計画に組み込まれている Local effect model(LEM)と MKM との比較を試みた。これらのモデルは混合ビームに対する計算方法が異なるので、まずは単色の重粒子線において MKM と LEM を用いて細胞致死の計算を行い、それぞれの結果を比較した。LEM では無限小体積のエネルギー付与情報が必要であるが、実際に測定するのは困難であるためトラック構造モデルを仮定して計算する他ない。一方、MKM は μm オーダーの体積のエネルギー付与情報でよいので測定も可能でトラック構造モデルからも計算できる。MKM と LEM のモデル的構造を比較するには、同じ入力情報で結果を比較した方が説明しやすいと考え、MKM も LEM と同様にトラック構造モデルから計算することにした。トラック構造から MKM 計算ができれば、LEM との比較が容易になることの他に、MKM のシミュレーション計算が容易になるという利点もある。そこでまず、トラック構造から計算した MKM の結果が細胞照射実験の結果と合うかどうかを検証した後で LEM との比較を試みた。その後、トラック構造の観点から、LEM と MKM の生物効果計算の共通点と相違点を考察した。

6.1 トラック構造モデル

荷電粒子の線量トラック構造モデルは、様々なモデルが存在するが[1-6]、ここでは2種類の異なるトラック構造モデルを使用した。

1つ目のモデルとして、物理的理論モデルである Kiefer のトラック構造モデル[5]を主に2次電子によってエネルギーが付与されるペナンブラ領域に対して使用した。MKM 計算の場合は μm オーダーの doamin を仮定するので、粒子トラックの局所近傍にエネルギー付与するコア領域を考えなくても問題ないが、LEM の場合は無限小領域の局所線量を考える必要があるので、コア領域についての構造も決めておかななくてはならない。そこで、コア領域の半径は Chatterjee の実験式[3]で決定し、コア領域の線量は一定とした。そのとき、単位長さあたりのトラックの線量を積分したとき、以下の Bethe-Bloch の式(1-2-1)の近似式で計算した LET 値となるように条件をつけて、コア領域の線量を規格化した。

$$\text{LET}_{\infty} = \frac{4\pi r_c^2 m c^2 z^2 N Z}{\beta^2} \left\{ \ln \left(\frac{2 m c^2 \beta^2}{1 - \beta^2} \right) - \beta^2 - \ln I \right\} \quad (6-1-1)$$

ここで、標的の媒質は水として、平均励起ポテンシャル; $I=75\text{ eV}$ で計算した。そのとき、コア半径; R_c , ペナンブラ半径; R_p , コア線量; D_c , ペナンブラ線量; D_p は、トラック中心からの距離; $r(\mu\text{m})$ の関数として次のように記述される。

$$R_c = 0.0116\beta_{\text{ion}} [\mu\text{m}], \quad (6-1-2)$$

$$R_p = 0.0616 \left(\frac{E}{A} \right)^{1.7} [\mu\text{m}], \quad (6-1-3)$$

$$D_p(r) = 1.25 \times 10^{-4} \left(\frac{z^*}{\beta} \right)^2 r^{-2} \equiv K_p r^{-2} [\text{Gy}], \quad (6-1-4)$$

$$D_c = \frac{1}{\pi R_c^2} \left(\frac{L_\infty}{\rho} - 2\pi K_p \ln \left(\frac{R_p}{R_c} \right) \right) [\text{Gy}]. \quad (6-1-5)$$

ここで、 E は粒子のエネルギー、 A は質量、 z^* は有効電荷、 β は光速に対する速度比、 L は非制限線エネルギー付与、 ρ は水の密度である。

2つ目のモデルとして、LEM 計算用に使われているトラック構造モデル[6]を使用した。このモデルでは、コア領域は線量が一定でその半径はどんな荷電粒子も 10 nm の定数である。コア領域とペナンプラ領域は連続的に繋がっていて、顕著に大きなコア領域は考えない。そのとき、コア半径; R_c , ペナンプラ半径; R_p , コア線量; D_c , ペナンプラ線量; D_p は、トラック中心からの距離; r (μm)の関数として次のように記述される。

$$R_c = 0.01 [\mu\text{m}], \quad (6-1-6)$$

$$R_p = 0.05 \left(\frac{E}{A} \right)^{1.7} [\mu\text{m}], \quad (6-1-7)$$

$$D_c = \frac{1}{\pi R_c^2} \left(\frac{\text{LET}_\infty}{\rho [1 + 2 \ln(R_p/R_c)]} \right), \quad (6-1-8)$$

$$D_p(r) = \frac{1}{\pi r^2} \left(\frac{\text{LET}_\infty}{\rho [1 + 2 \ln(R_p/R_c)]} \right). \quad (6-1-9)$$

図 6.1.1 に炭素線 43 MeV/u(LET= 50 keV/ μm)について Kiefer モデルと Chatterjee モデルを組み合わせたトラック構造と LEM 用トラック構造を示す。LEM 用トラック構造のペナンプラ領域の線量が高くなっているのは、コア領域のエネルギー付与の減少分を補うためである。高エネルギーの重粒子線の場合、どちらのモデルが正しいかはトラック構造の測定の難しさから信頼できる実験データがなく今のところ判断することはできない。

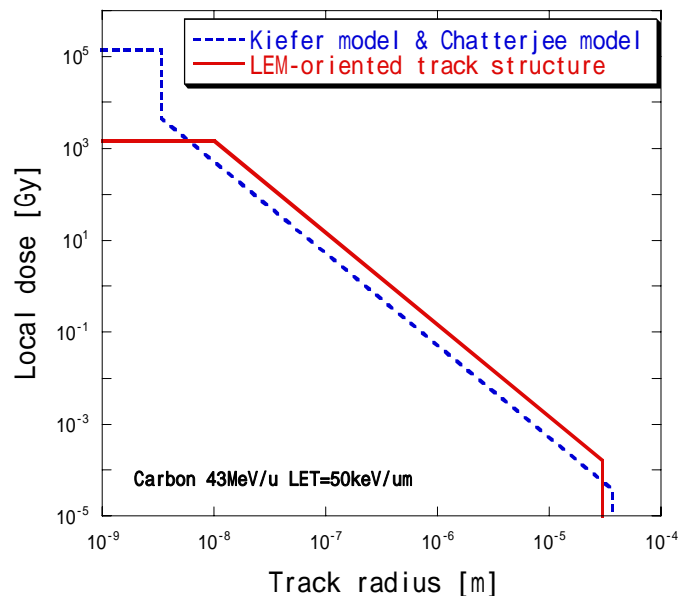


図 6.1.1 炭素線 43 MeV/u (LET= 50 keV/μ m)における、Kiefer モデルと Chatterjee モデルを組み合わせたトラック構造(点線)と LEM 用トラック構造(実線)

6.2 MKM の domain へのエネルギー付与計算

MKM 計算を解析的に行うため、任意のサイズの円柱形 domain に、荷電粒子が平行に入射する場合のエネルギー付与を以下のような仮定の上で計算した。

- (1) Domain 円柱の中心軸と入射粒子の軌道は平行である。
- (2) Domain 通過中の粒子の速度と軌道の変化は無視できる。
- (3) 荷電粒子が domain を通過する際には常に線量トラック構造モデルによって計算される線量分布が生じる。
- (4) Domain を含め媒質は全て水とする。

図 6.2.1 に円柱 domain と入射粒子の概念図を示す。このとき、図 6.2.2 に炭素線 43 MeV/u (LET= 50 keV/μ m)における、Kiefer モデルと Chatterjee モデルを組み合わせたトラック構造と、domain 円柱半径が 0.1, 0.3, 1.0 μ m の場合の衝突パラメータと z の分布を示す。トラック中心付近の高い局所線量となる領域ではエネルギー付与が domain に分散されるため、domain 半径まで z 値が平均化しているように観測される。従って MKM では、domain のサイズを大きくするほど、トラック構造の高局所線量部分の z 値を減少させる作用がある。Domain と細胞核についてこのような z 分布から線量平均 z 値を計算して、本来の補正方法による MKM の式(2-4-10)から生存曲線を計算した。

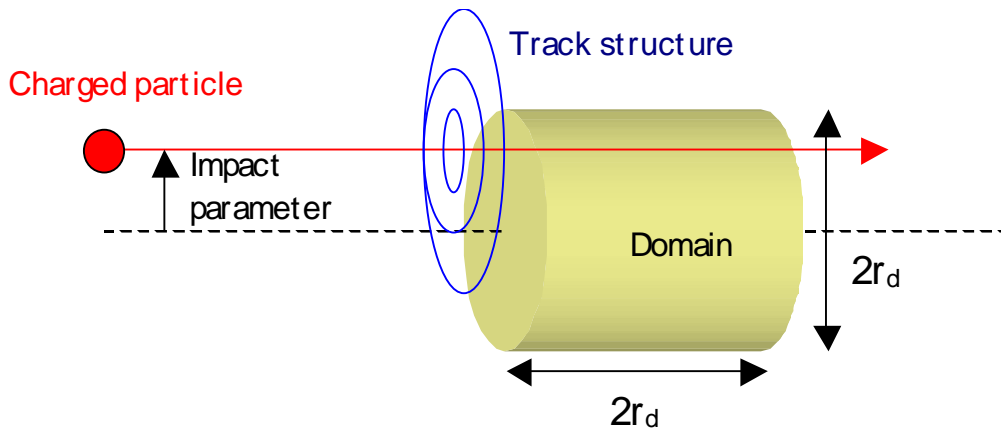


図 6.2.1 Domain に荷電粒子が入射するイメージ図

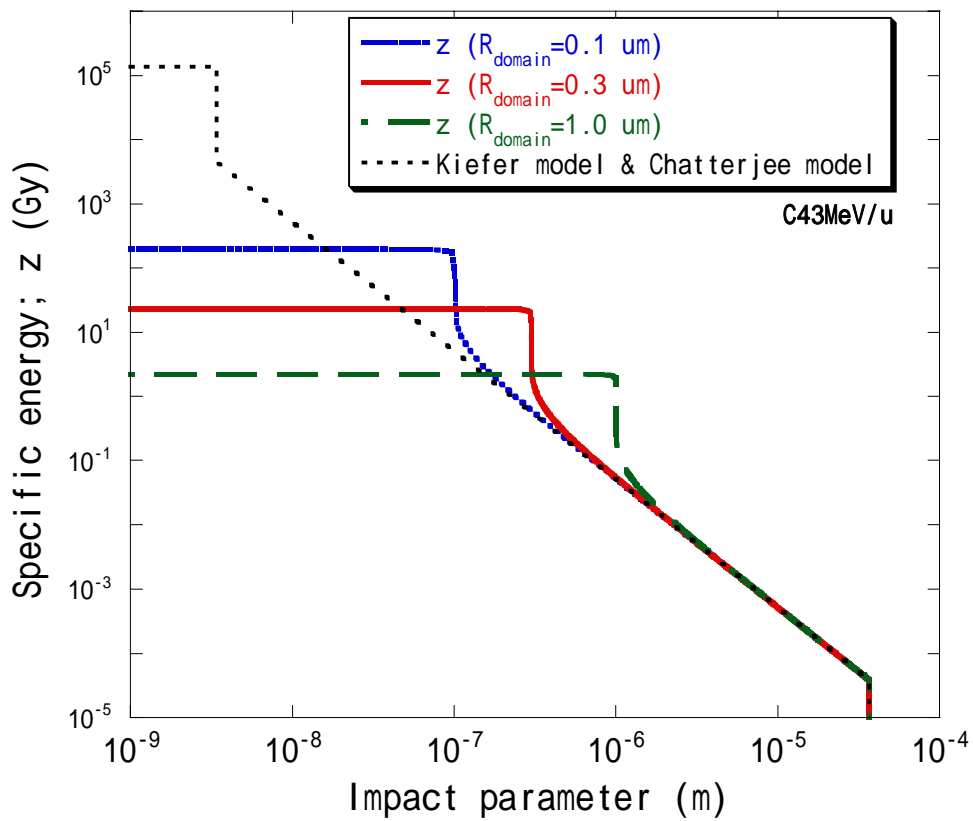


図 6.2.2 炭素線 43 MeV/u (LET= 50 keV/ μm)における、Kiefer モデルと Chatterjee モデルを組み合わせたトラック構造と、domain 円柱半径が 0.1, 0.3, 1.0 μm の場合の衝突パラメータと z の分布

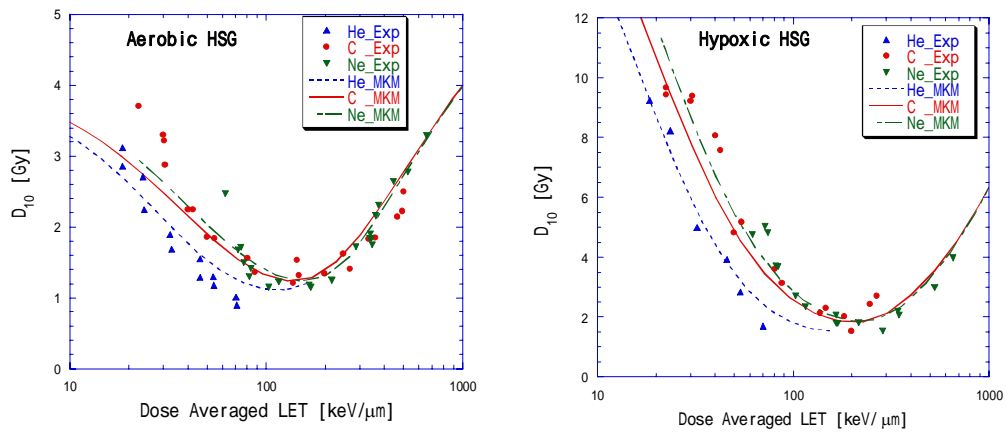
6.3 MKM と細胞照射実験の比較

ここでは本来の補正方法による MKM で計算と比較をするため、粒子とエネルギーの分散が少なく、ほぼ単色のビーム条件で行われた照射実験結果[7]のデータを用いた。使われた細胞種は培養ボトルに入った HSG 細胞、V79 細胞、T1 細胞で、He⁻、C⁻、Ne⁻イオンで照射された細胞をコロニーアッセイ法で生存率を測定し、その線量-生存率曲線を、粒子種、エネルギー、線量平均 LET ごとに LQ モデルで解析した結果が示されている。計算上、エネルギーストラグリングは無視できるほど小さいので、照射実験データの線量平均 LET 値と、粒子種とエネルギーから Bethe-Bloch の式で計算した LET 値は等しいとした。

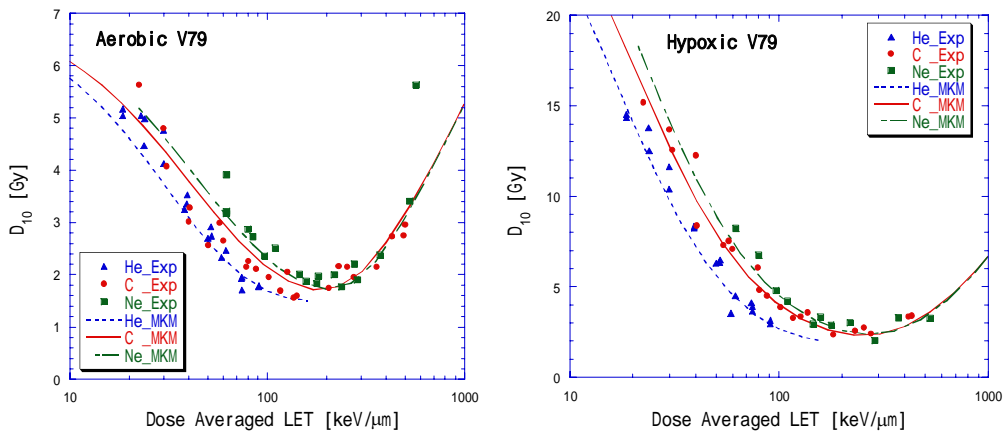
MKM の生物学的パラメータについて、有酸素(aerobic)状態の α_0 、 β_0 値は 200kVp の X 線の α_0 、 β_0 値と近似した。これは、任意の domain サイズの X 線における y_D 値が計算できないという理由と、LEM の入力情報として X 線の α_0 値と β_0 値をそのままパラメータとして入力するという方法に沿わせるためである。低酸素(hypoxic)状態では X 線の実験値がないので、 α_0 値は最も低 LET の He イオンにおける生存曲線 LQ モデルの α_0 値とし、 β_0 値は有酸素状態に比べて非常に小さいので、0 と仮定した。細胞核半径は、HSG 細胞で測定した G1 期あるいは G0 期にある細胞核の大きさであった 4.1 μm で全て統一した。よって domain の円柱半径のみを自由パラメータとして実験値に合うように目測でフィッティングした。

このような条件で、トラック構造を用いて計算した MKM 推定の結果から、10%生存線量; D_{10} 値を LET の関数として計算した。LET を計算する理由は、細胞照射実験データが、線量平均 LET の関数として表されているからである。また、 D_{10} 値を計算する理由は、生存曲線を LQ モデルに当てはめた際の α_0 値と β_0 値は生存率 1%以上の結果では決定精度が良くないが、 D_{10} 値は比較的誤差の少なく実験の再現性が良いパラメータだからである。図 6.3.1 に Kiefer ペナンブラ理論と Chatterjee コア半径式のトラック構造を使って計算した D_{10} 値の LET 依存性と細胞照射実験の結果を示す。同様に図 6.3.2 に LEM 計算用のトラック構造を使って計算した D_{10} 値の LET 依存性と細胞照射実験の結果を示す。表 6.3.1 に MKM の計算に用いた生物学的パラメータをまとめる。LEM 計算用に使われたトラック構造においても同様にして比較した。トラック構造を変えると MKM の計算結果が変化するはずである。ここでは α_0 、 β_0 、 R_n は共通として、 R_d のみを変化させて、実験結果と合うようにフィットした。

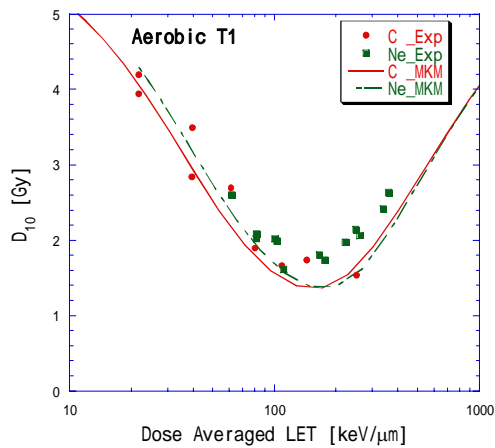
これらの結果から、MKM において、Kiefer モデルと Chatterjee モデルのトラック構造を使って計算すれば細胞照射実験の結果がうまく説明することができることが分かった。図 6.3.3 に生存曲線の比較例として、炭素線による LET が 22.5, 50.0, 137, 199 keV/ μm において MKM と Kiefer モデルと Chatterjee モデルのトラック構造を使って計算した有酸素状態の HSG 細胞生存曲線と細胞照射実験の結果を示す。



a) HSG 細胞(aerobic 状態と hypoxic 状態)

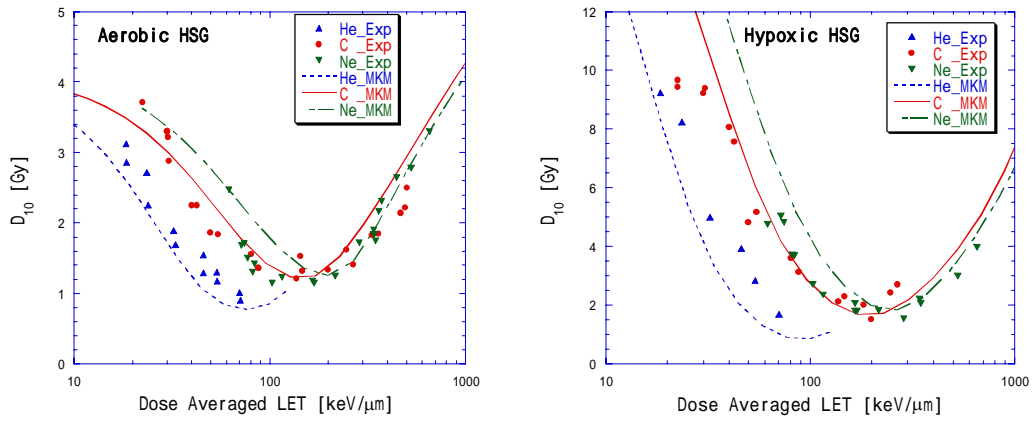


b) V79 細胞(aerobic 状態と hypoxic 状態)

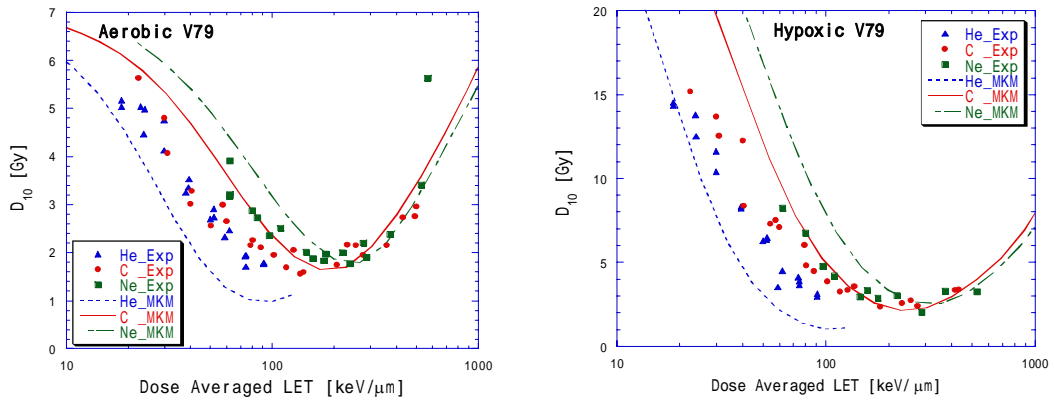


c) T1 細胞(aerobic 状態)

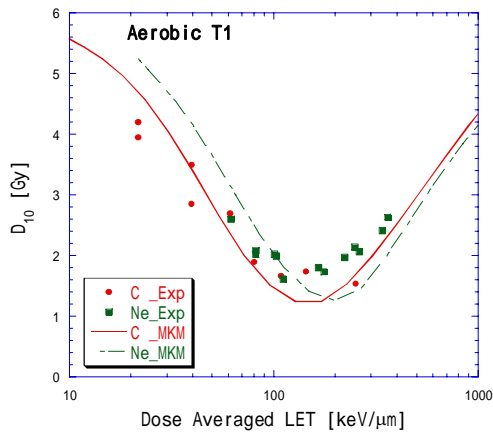
図 6.3.1 Kiefer モデルと Chatterjee モデルのトラック構造を使って計算した D_{10} 値の LET 依存性。それぞれの曲線は MKM(domain 半径は表 6.3.1 の r_{d1} 値)で計算した結果で、プロットが細胞照射実験の結果である。



a)HSG 細胞(aerobic 状態と hypoxic 状態)



b)V79 細胞(aerobic 状態と hypoxic 状態)



c)T1 細胞(aerobic 状態)

図 6.3.2 LEM 計算用のトラック構造を使って計算した D_{10} 値の LET 依存性。それぞれの曲線は MKM(domain 半径は表 6.3.1 の r_{d2} 値)で計算した結果で、プロットが細胞照射実験の結果である。

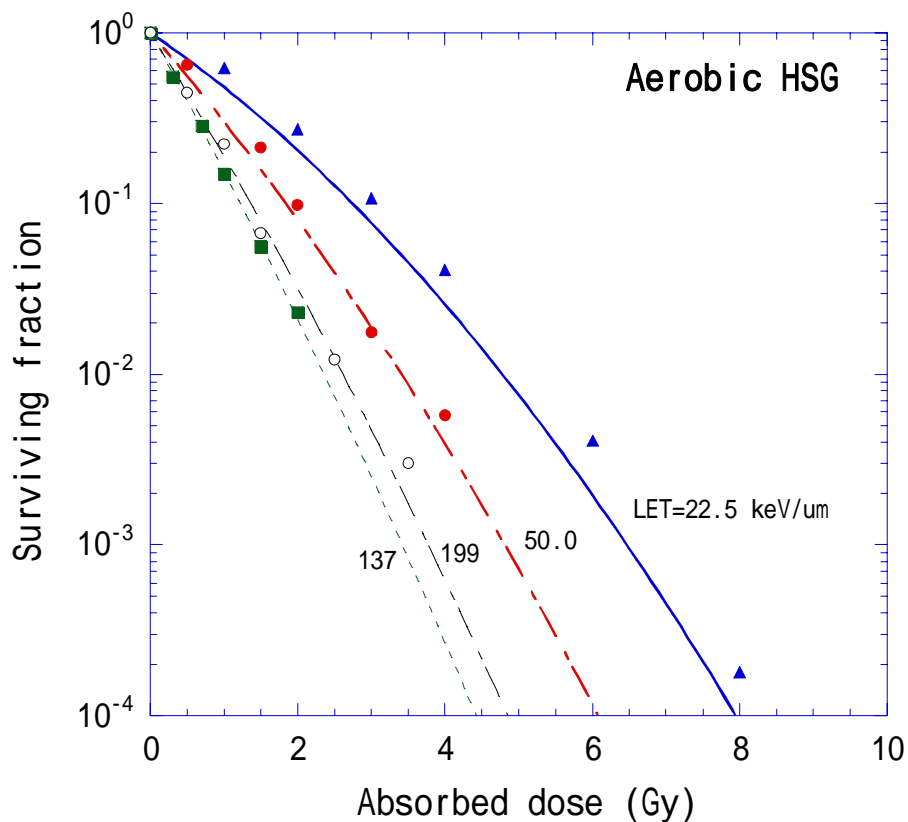


図 6.3.3 炭素線による LET が 22.5, 50.0, 137, 199 keV/μ m における有酸素状態の HSG 細胞の生存曲線。それぞれの曲線が Kiefer モデルと Chatterjee モデルのトラック構造を使って MKM で計算した結果で、プロットが細胞照射実験の結果である。

表 6.3.1 MKM の計算に用いた生物学的パラメータ

Cell Type	d (Gy ⁻¹)	(Gy ⁻²)	r_{d1} (micron)	r_{d2} (micron)	R_n (micron)
Aerobic HSG	0.313	0.0615	0.34	0.20	4.1
Hypoxic HSG	0	0.005	0.125	0.04	4.1
Aerobic V79	0.184	0.02	0.26	0.14	4.1
Hypoxic V79	0	0.002	0.10	0.03	4.1
Aerobic T1	0.0305	0.0585	0.35	0.18	4.1

この表で、 r_{d1} は Kiefer モデルと Chatterjee モデルのトラック構造を使って計算した際の domain 円柱半径で、 r_{d2} は LEM 計算用のトラック構造を使って計算した際の domain 円柱半径である。

6.4 LEM の計算方法

放射線の主要な標的は、LEM でも MKM と同様に細胞核だと考えている。しかし MKM では細胞核を μm オーダーの domain に分割したが、LEM の場合は細胞核をさらに無限小体積にまで分割して考えている[8]。図 6.4.1 に MKM と LEM の細胞核分割体積の考え方と、分割体積の線量と損傷数の関係の概念図を示す。無限小体積の線量 z は、イベント毎の線量 z_1 の和であるが、 z_1 値は実際の測定やモンテカルロ計算が非常に難しい。そこで LEM では、個々のトラックに対して粒子種とエネルギーから決まる平均トラック構造モデル ($r - \langle z_1 \rangle_{\text{track}}$ 関数) を仮定して計算する。

$$z = \sum_{\text{event}} \langle z_1 \rangle_{\text{track}} \quad (6-4-1)$$

従って、このモデルではトラック構造内の z_1 スペクトルは考慮されない。

細胞核の平均損傷数は、X 線における線量-損傷数の関係が細胞核内で局所的にも同様に成り立つと仮定する。細胞核に重粒子線が入射すると、そのトラックの近傍に線量が局所的に付与されるので、細胞核内で重粒子線による損傷数の分布ができる。平均細胞損傷数は、その損傷数の細胞核内で積分して体積平均することで導出される。つまり、細胞核内平均損傷数; $\langle L_n \rangle$ は、[9]

$$\langle L_n \rangle = \frac{\int_{\text{nucl}} L_{n,X}(z) dV}{\int_{\text{nucl}} dV} \quad (6-4-2)$$

と表せる。ここで、 $L_{n,X}(z)$ は、X 線による平均的細胞核内損傷数の式で、以下のように”しきい線量”; D_t で 2 つの式に分けられている[9,10]。

$$L_{n,X}(z) = \alpha_X z + \beta_X z^2 \quad (z \leq D_t) \quad (6-4-3)$$

$$L_{n,X}(z) = (\alpha_X + 2\beta_X D_t)z - \beta_X D_t^2 \quad (z > D_t) \quad (6-4-4)$$

ここで、 α_X と β_X は、 D_t 以下の X 線における LQ モデルの α 、 β 値である。すなわち、ある”しきい線量”以上で、生存曲線は連続的に z の 1 次関数に移行する。この移行は X 線を照射した細胞の生存曲線の実験的事実に基づいている。因みに LEM では、損傷というものの実体が証明されていないため、放射線照射後に細胞内のある領域内に”損傷のようなもの”が存在せず細胞死につながらない領域の確率; $S_X(z)$ を用いて、”損傷のようなもの”は Poisson 分布すると考え、式(6-4-2)の $L_{n,X}(z)$ の代わりに $-\ln S_X(z)$ と記述している場合が多い。

$\langle L_n \rangle$ を実際に計算機で計算または測定する際には無限小体積にはできないので、有限サイズにしなければならない。そのサイズはトラック構造のコアサイズ以下にすれば良いので、結果的にナノメートルサイズの体積を考える必要がある。

LEM における高 LET 放射線による飽和効果(overkill)の補正は、MKM と同様である[9]。

すなわち、生存曲線の初期の傾きを決める ϕ 値を、微小線量を与えた時の生存率における線量の 1 次の項に等しいと仮定する。微小線量では 2 ヒット以上を無視して、そのときの生存率; $S(D)$ は、細胞核にヒットしない確率と 1 ヒットしたときの場合を考えればよいので、式(2-4-5)と同様に、

$$S(D) = (1 - \phi D) + S_1 \phi D \quad (6-4-5)$$

と表される。ここで、MKM 説明時の表記と同じく ϕ は線量あたりの細胞核ヒット確率、 S_1 は細胞核に単一ヒットしたときの生存率とした。従って、 ϕ 値を補正した α^* 値は、 $S(D)$ の D の 1 次の係数であるから [11]、

$$\alpha^* = (1 - S_1) \phi \quad (6-4-6)$$

となる。LEM では近似的に、

$$\phi = \frac{\rho \pi R_n^2}{LET_\infty} \quad (6-4-7)$$

$$S_1 = \exp(-L_1) \quad (6-4-8)$$

と仮定している。ここで、 R_n は細胞核の平均半径、 LET は非制限線エネルギー、 L_1 は単一トラックにおける平均損傷数とする。従って、LEM の場合、 α^* 値は [11]、

$$\alpha^* = (1 - \exp(-L_1)) \frac{\rho \pi R_n^2}{LET_\infty} \quad (6-4-9)$$

となる。また、 β 値は近似的に、しきい線量; D_t で生存曲線の傾きが X 線と同じになると仮定して [11]、

$$\beta = \frac{(\alpha_x + 2\beta_x D_t - \alpha^*) \left(\frac{LET_\infty \alpha^*}{\rho L_1} \right)^2}{2D_t} \quad (6-4-10)$$

と計算される。

最終的な細胞の生存率; S も MKM と同様に、細胞核内の損傷数に Poisson 分布を仮定し、細胞内の損傷数が 0 になる確率に等しいので、細胞核内の平均損傷数; $\langle L_n \rangle$ から、

$$S = \exp(-\langle L_n \rangle) \quad (6-4-11)$$

と表す。

以上をまとめると、MKM と LEM の共通点は、1) 細胞核を放射線の主要標的と考える、2) 細胞核を独立した同じ性質の微小領域に分割する、3) 低 LET 放射線の線量-損傷数曲線から重粒子線の効果を説明する、4) 高 LET 放射線による Overkill を細胞核の単一ヒットで考える、である。主な相違点は、1) MKM は分割する体積が μm オーダーであるが、LEM では無限小である、2) LEM は、線量-損傷数の関係が LQ モデルからしきい線量以上で 1 次関数になるが、MKM では常に LQ モデルと考える、ということである。

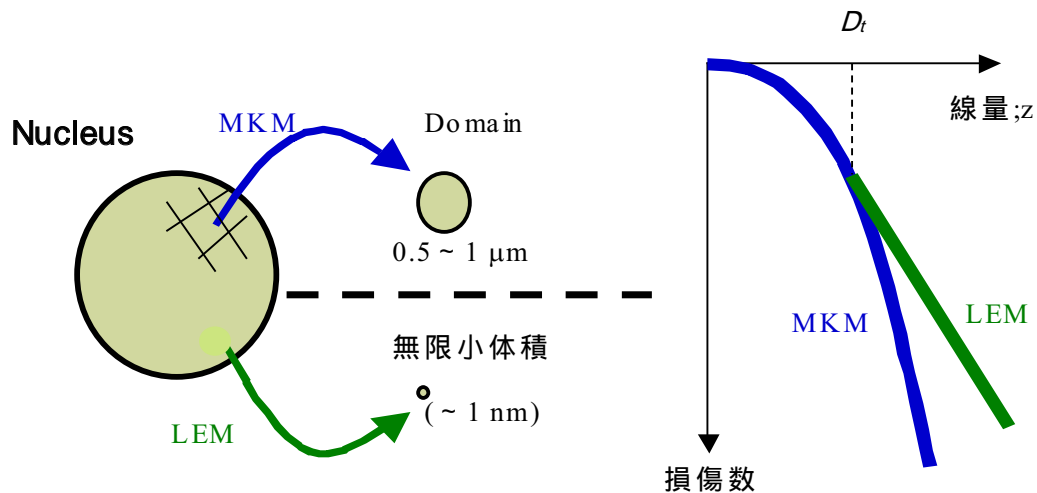


図 6.4.1 MKM と LEM の細胞核分割体積の考え方(左図)と、分割体積の線量と損傷数の関係の概念図(右図)

6.5 LEM と細胞照射実験の比較

まず、MKM による計算と比較した aerobic 状態の HSG 細胞の照射実験結果が、LEM でも再現できるかを検証した。LEM の生物学的パラメータの α 値と β 値は、規準放射線である 200 kVp の X 線における生存曲線の LQ パラメータとして $\alpha=0.313 \text{ Gy}^{-1}$ 、 $\beta=0.0615 \text{ Gy}^{-2}$ とした、従って MKM の α 値と β 値に共通である。細胞核半径; R_n は LEM で HSG 細胞半径として使われている $5.0 \mu\text{m}$ とした[9,12]。しきい線量; D_t 値は X 線照射実験の生存率が 0.01% までの生存曲線からは厳密に決められないので、5 Gy から 50 Gy まで適当に変化させた。以上のようなパラメータを用いて、aerobic 状態の HSG 細胞の D_{10} 値を粒子の条件を変えて計算した。例として、図 6.5.1 に Kiefer のペナンブラ理論と Chatterjee のコア半径式のトラック構造を使って計算した炭素線における HSG 細胞 (aerobic 状態) の LET- D_{10} 値関係の結果と、LEM 計算用のトラック構造を使って計算した結果を示す。これらの結果から、LEM 計算で Aerobic 状態の HSG 細胞の炭素線照射実験結果に比較的良く合うのは、LEM 計算用のトラック構造を使って、 D_t 値を 30 Gy として計算した場合である。He, C, Ne について LEM 計算用のトラック構造と LEM の D_t 値を 30 Gy として計算した HSG 細胞(aerobic 状態)の LET- D_{10} 値関係と照射実験の結果を図 6.5.2 に示す。このように他の粒子についても比較すると、LEM では細胞照射実験をうまく再現できなかった。

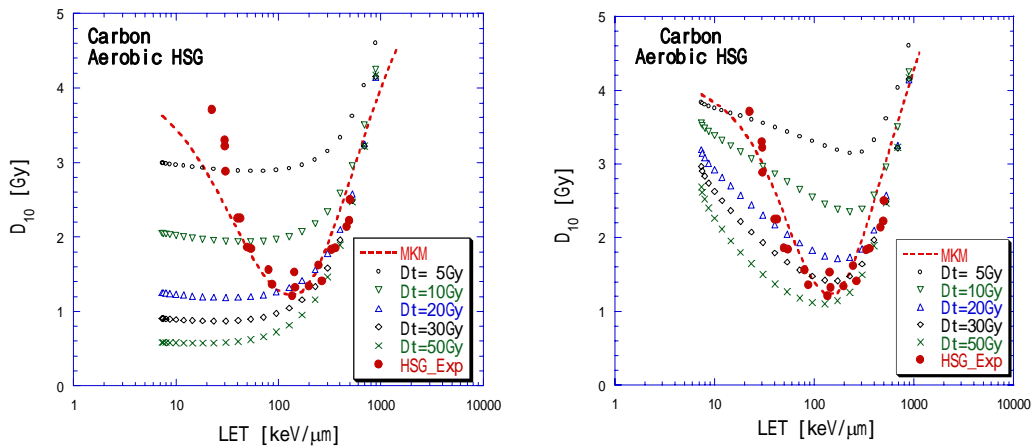


図 6.5.1 Kiefer のペナブラ理論と Chatterjee のコア半径式のトラック構造を使って計算した炭素線における HSG 細胞(aerobic 状態)の LET-D₁₀ 値関係の結果(左図)と LEM 計算用のトラック構造を使って計算した結果(右図)。ここで 〇 は細胞照射実験の結果、点線は MKM の結果、それ以外のプロットは、LEM で D_t 値を 5 Gy から 50 Gy まで変化させて計算した結果である。

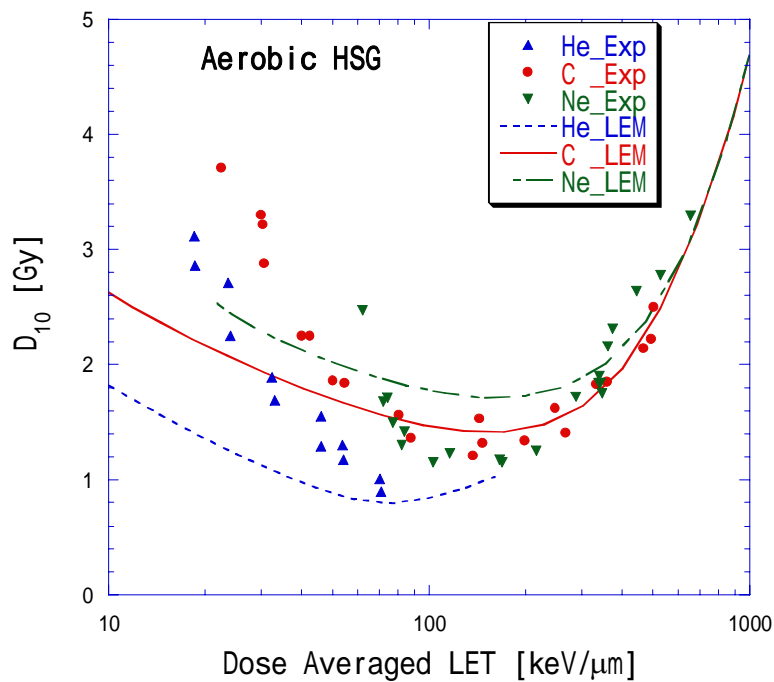


図 6.5.2 LEM のしきい線量を 30 Gy として LEM 計算用のトラック構造を使って計算した HSG 細胞(Aerobic 状態)の LET-D₁₀ 値関係の結果。曲線は LEM で計算した結果でプロットが細胞照射実験の結果である。

6.6 トラック内の高線量補正の考察

MKM では domain を仮定することで、図 6.2.2 のようにトラック構造の中心付近の局所的に非常に高線量の領域を domain 内で分散させて低く補正するような効果を与えている。一方 LEM では、しきい線量を考えて、それ以上の局所線量では損傷数の式を局所線量の 1 次の式になるように変更し、コア領域の局所線量が高くない LEM 計算用のトラック構造を用いて計算を行っている。

そこでまずトラック構造の違いは考えずに、LEM の細胞内損傷数の計算式(6-4-2)が MKM の式(2-4-3)に一致するような補正方法を考えた。それは図 6.6.1 のように、1 つのトラックに関して線量; z がしきい線量; D_t 以上でも MKM 同様 LQ 式が成り立つよう局所線量を z から補正した z' 値へと変換できるとする。その条件は、式(6-4-3)に z' を代入した値が式(6-4-4)と等しくなればよいので、

$$\alpha_x z' + \beta_x z'^2 = (\alpha_x + 2\beta_x D_t)z - \beta_x D_t^2 \quad (z > D_t) \quad (6-6-1)$$

であるから、

$$z' = \frac{1}{2\beta} \left(\sqrt{\alpha^2 + 4\beta(\beta D_t^2 - (\alpha + 2\beta D_t)z)} - \alpha \right) \quad (z > D_t) \quad (6-6-2)$$

が z から z' への変換方法である。

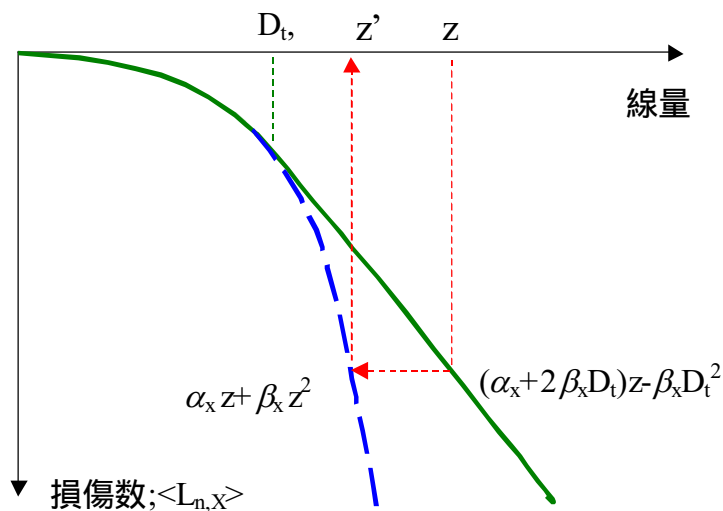


図 6.6.1 局所線量; z がしきい線量; D_t 以上でも LQ 式が成り立つよう補正するために、実効的線量; z' 値へと変換する概念図

LEM のパラメータとして論文中の哺乳動物細胞の値; $\alpha=0.02$, $\beta=0.05$, $D_t=12$ Gy を用いた時の、局所線量; z と、 D_t 以上で単純な LQ 式が成り立つよう補正した z' 値を図 6.6.2 の左図に示す。また、そのときの炭素線 43 MeV/u の LEM 計算用のトラック構造(r - z)と、その単一トラック通過における z 変換後の z' による仮想的なトラック構造(r - z')を図 6.6.2 の右図に示す。図のように、局所線量が D_t 以上の領域で効果を下げような影響を与える。

局所線量として、 z 値の代わりにこのような z' 値を使用したとき、式(6-4-2)は、

$$\langle L_n \rangle = \int_{\text{nucl}} (\alpha_x z' + \beta_x z'^2) dV / \int_{\text{nucl}} dV = \alpha_x \langle z' \rangle + \beta_x \langle z'^2 \rangle \quad (6-6-3)$$

となり、MKM の式(2-4-3)と同様な式に変形できた。因みに、高 LET による飽和の補正は式(6-4-6)のように両者とも同様な考え方であった。

従って MKM と LEM の主な相違点は、トラック近傍のような非常に高い局所線量における生物効果の overkill 補正のパラメータを、MKM のように分割体積サイズにするか、LEM のようにしきい線量にするかの違いにすぎないと考えられる。例えば、MKM に”しきい線量”の概念を導入する、もしくは LEM に domain の概念を導入し、domain サイズと”しきい線量”の両方のパラメータを使った MKM と LEM の統一なモデルを考えたことができれば、その統一なモデルの中で”しきい線量”が無限大の極限が MKM、domain サイズが無限小の極限が LEM になるだろう。このような統一なモデルの計算は今後の課題である。

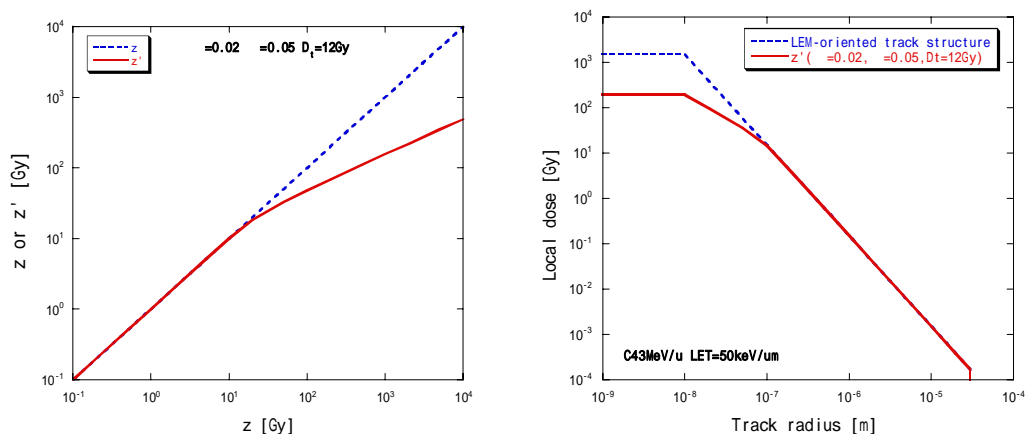


図 6.6.2 局所線量; z としきい線量; D_t 以上でも単純な LQ 式が成り立つように補正した z' 値の関係(左図)と、炭素線 43 MeV/u の単一トラック通過における z と z' によるトラック構造の比較(右図)

参考文献

- [1] Butts J.J. and Katz R., Theory of RBE for heavy ion bombardment of dry enzymes and viruses, *Radiat. Res.* **30**, 855-871 (1967)
- [2] Chatterjee A., Maccabee H.B. and Tobias C.A., Radial cut-off LET and radial cut-off dose calculations for heavy charged particles in water, *Radiat. Res.* **54**, 479-494 (1973)
- [3] Chatterjee A. and Schaefer H.J., Microdosimetric structure of heavy ion tracks in tissue, *Radiat. Environm. Biophys.* **13**, 215-227 (1976)
- [4] Hansen J.W. and Olsen K.J., Experimental and calculated response of a radiochromic dye film dosimeter to high LET radiations, *Radiat. Res.* **97**, 1-5 (1984)
- [5] Kiefer J. and Straaten H., A model of ion track structure based on classical collision dynamics, *Phys. Med. Biol.* **31**, 1201-1209 (1986)
- [6] Scholz M and Kraft G., Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles, *Adv. Space Res.* **18** No 1/2, 5-14 (1996)
- [7] Furusawa Y., Fukutsu K., Aoki M., Itsukaichi H., Eguchi-Kasai K., Ohara H., Yatagai F., Kanai T. and Ando K., Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated $^3\text{He}^-$, $^{12}\text{C}^-$ and $^{20}\text{Ne}^-$ ion beams, *Radiat. Res.* **154**, 485-496 (2000)
- [8] Kraft G., Scholz M. and Bechthold U., Tumor therapy and track structure, *Radiat. Environ. Biophys.* **38**, 229-237 (1999)
- [9] Scholz M., Kellerer A.M., Kraft-Weyrather W. and Kraft G., Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy, *Radiat. Environ. Biophys.* **36**, 59-66 (1997)
- [10] Krämer M. and Scholz M., Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: calculation and optimization of biologically effective dose, *Phys. Med. Biol.* **45**, 3319-3333 (2000)
- [11] Krämer M. and Scholz M., Rapid calculation of biological effects in ion radiotherapy, *Phys. Med. Biol.* **51**, 1959-1970 (2006)
- [12] Elsässer Th. (GSI), private communication

第 7 章 結論

7.1 本研究のまとめ

本研究は、重粒子線治療における体内の臨床線量分布を物理的測定から推定することを目的に行われた。臨床線量とは生物線量を規格化したものであり、生物線量とは吸収線量に細胞生存率 10%の RBE 値をかけた値である。そこで細胞致死を推定する手段として microdosimetry の測定結果から推定が可能な Microdosimetric Kinetic Model(MKM)を選択した。MKM が細胞致死をどの程度の精度で予測できるかを検証するために、microdosimetry と細胞照射実験を同じ放射線場条件で行って比較した。ビーム種は、数百 MeV/u の H、He、C、Ne、Si、Fe イオンを用いた。それぞれのビームを横方向に平坦なビームにしてレンジシフターを通過させ、様々な深度で測定を行った。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初めてであり、今後の重粒子線治療の発展にとって貴重なデータとなるものである。

Microdosimetry では、有感体積が直径 1.27 cm の球形の組織等価比例計数管(TEPC)で直径 0.5 μm から 6.0 μm までの微小组織を模擬して、エネルギー付与のスペクトルを測定した。MKM で HSG 細胞の生存曲線を推定できるように X 線と C290MeV/u の 2 つのビームで生物学的パラメータを決定した。元々 MKM では、線量平均 y 値で生物効果を計算するが、SOBP ビームのようにエネルギー幅の広い場では推定がうまく行かないので、イベント毎に overkill を補正した y^* 値を用いて推定する方法に改良した。ヒトの細胞の生存曲線を MKM で推定する場合、microdosimetry で仮定される微小组織(domain)の大きさは直径 0.84 μm 程度であることが示された。測定の結果、組織等価直径 0.5 μm から 1.0 μm まで y^* 値の違いは 5%以内であったので、主に組織等価直径が 1.0 μm の y^* 値を用いて MKM の推定を行うこととした。

HSG 細胞の照射実験と microdosimetry による MKM の推定は、陽子線からシリコンビームまで、ほとんどのビーム条件で D_{10} 値を固定したときの D_{10} 値は 20%、RBE_{10%} 値では 15% 以内に収まった。細胞照射実験による誤差を考えると、MKM による推定は細胞実験の RBE を予測できることが確かめられた。従って、microdosimetry によって入射粒子と異なる核破砕粒子などが混ざっても粒子識別をすることなしに RBE 値を推定できることがわかった。しかし、 D_{10} 線の場合、飛程が 1 mm 以内の場合、 y_D 値が 500 keV/ μm 以上の場合には推定はうまくできなかつた。正常な繊維芽細胞である GM 細胞においては、MKM の生物学的パラメータのうち D_{10} 値以外をヒトの細胞では共通と考えて、 D_{10} 値を X 線の生存曲線にあわせて決定する方法が有効であることが示された。これに基づき、 D_{10} 値のみを変えて古い HSG 細胞のパラメータを決定し、放医研の生物線量と比較を行ったところ、治療計画の計算と 10%以内で一致した。また、X 線の 10%生存線量が小さい細胞種ほど、その生物線量は小さくなり SOBP 内の終端部で減少する傾向が顕著になると推定された。

トラック構造モデルからでも MKM の計算は有効であることが示された。円柱形 domain に荷電粒子が平行に入射する場合のエネルギー付与を計算して MKM で細胞致死を計算した結果、Kiefer モデルと Chatterjee モデルのトラック構造を使って計算すれば、単色の He⁻, C⁻, Ne⁻ イオンの細胞照射実験の結果を再現できた。また、GSI の生物効果モデル LEM と MKM との比較を行い、両者のモデルの共通点と相違点を明らかにした。2 つのモデルの共通点は、どちらも X 線の生存曲線に基づいて、細胞核内の微小領域のエネルギー付与から細胞核内の損傷を計算することである。相違点は、X 線の生存曲線におけるしきい線量の有無と、微小領域のサイズ指定の有無である。これらの相違点はトラック構造の観点から、トラック近傍の非常に高線量なコア領域における局所的な生物効果補正のパラメータを、MKM のように分割体積サイズにするか、LEM のようにしきい線量にするかの違いによるものと解釈できた。

7.2 今後の課題

この研究を治療に役立てる為には、最終的には治療計画の計算モデルに組み込む必要がある。現時点では、ある位置の物理測定から RBE を導出する計算方法を示すことができた段階なので、今後治療計画と測定の臨床線量分布を詳しく比較して治療計画の問題点を調べて計算モデルを改良していきたいと考えている。そのためには最終的に、臨床線量の測定精度を 2% 以内、線量分布の位置精度を 2 mm 以内で測定することが求められる[1]。これらの精度を達成するには、カウンターを新たに必要がある。まず今回用いた TEPC の有感体積は直径 1.27 cm であったので、臨床線量計としてはサイズが大きい。実用的な臨床線量計として使用する為には、有感体積の大きさが 2 mm 程度で、応答時間の早い検出器が求められる。検出器の小型化については有感体積の大きさが 2.5 mm の TEPC が製作され、光子線と中性子線で測定が行われている[2]。重粒子線では Wall effect や電子平衡が成り立つかという問題もあるので、新たに検証実験が必要である。また応答時間が 2 μ sec 程度なので十分な統計を得る為には 1 回の測定に 5 分程度かかり、3 次元的な分布を測る際には非常に多くの時間を必要とする。放医研では応答時間が早く短時間で 3 次元的な臨床線量の測定を目指して、小型のシンチレーターを使って臨床線量計を開発する試みも行われている[3]。これらの検出器でも同様に臨床線量を推定することができるかを検証する必要がある。

また炭素線治療において、放医研と GSI による臨床線量の定義が異なっていることが大きな問題点として挙げられる。放医研の細胞実験を説明できる MKM と GSI の LEM とのトラック構造に基づいた比較から、分割体積サイズとしきい線量の両方のパラメータを使えば両者のモデルを統一できることが示唆された。このような統一的なモデルを構築して実際に計算が行えるかどうかを検証し、臨床線量の再定義を目指すことも今後の重要な課題と考えている。

参考文献

- [1] Kutcher G.J. et al., Comprehensive QA for radiation oncology: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40, *Med. Phys.* **21** 581-618 (1994)
- [2] Burmeister J., Kota C. and Maughan L., Miniature tissue-equivalent proportional counters for BNCT and BNCEFNT dosimetry, *Med. Phys.* **28**, 1911-1925 (2001)
- [3] 浅羽徹、治療条件照射場での空間的線質分布測定のための検出器開発、東京工業大学大学院修士論文 (2007)

謝辞

本研究は独立行政法人放射線医学総合研究所の重粒子線がん治療装置(HIMAC)を用いて行われました。このようなすばらしい環境で研究する機会を与えて下さった上、常日頃から熱心な御指導と適切なアドバイスを頂きました金井達明教授には心から感謝致します。同じく副指導教官の河野俊之教授にもセミナー等、様々な面で大変お世話になりました。厚く御礼申し上げます。

放医研の物理工学部の松藤成弘氏、小森雅孝氏、兼松伸幸氏には日頃から研究へ手助けや実験の手伝いをして頂きました。粒子線生物研究グループの古澤佳也氏、松本孔貴氏、平山亮一氏には細胞実験について教えて頂きました。企画部人材育成課の野田豊氏には測定システムや電子回路技術について基礎から教えて頂きました。研究基盤技術部放射線計測技術開発室の高田真志氏には TEPC 測定について御協力と御助言を頂きました。重粒子運転室の高田栄一氏、加速器エンジニアリング(株)の皆様には HIMAC 運転において大変お世話になりました。また、富山商船高専の阿蘇司教授、群馬大医学部の遊佐顕氏、日本原子力研究所の平井正明氏、KEK 計算科学センターの村上晃一氏には Geant4 について指導して頂きました。GSI の Michael Scholz 教授、Thilo Elsässer 氏には LEM の計算について多くのアドバイスを頂きました。その他、特に放医研の重粒子推進棟の皆様にはいろいろとお世話になりました。厚く感謝致します。

また、同じ研究室の坂間誠君、矢島佳央理さん、浅羽徹君、倉田真吾君、都築大吾君、阿部杏子さん、早乙女直也君、元金井研の吉本光男氏、岡本裕之君、篠田浩司君、また、元河野研の大野由美子氏、南部修也氏、佐々木瞳氏、稲庭拓君、秋生賢吾君、中橋喜悦君、柳澤正規君、重松宗一郎君、渡部恵理子さん、小原雅子さん、前村尚君、北浩志君、河野研の山形文子さん、松井祐樹君、今川邦樹君、西潟修一君、元赤塚研の神沼俊昌君、筑波大の日向猛君のおかげで楽しい学生生活を送ることができました。どうもありがとうございました。

他にも本研究では多くの方々にお世話になりました。皆様、本当にありがとうございました。最後に、大学院生としての研究生生活を支えてくれた両親と妹に心より感謝します。

平成 18 年 12 月 18 日

加瀬 優紀

補遺 Domain へのイベント数が Poisson 分布になるかの検証

MK モデルにおいて細胞核内の domain のイベント数が Poisson 分布になるという仮定が高エネルギー荷電粒子についても成り立つかどうかをモンテカルロシミュレーション (Geant4 ver. 6.2) で検証した。ここではコンピュータ上に、1つの細胞核とその中に多数の domain が入っている状態を模擬して、それぞれの domain へのエネルギー付与をモンテカルロ計算した結果を示す。ジオメトリの概略図を図 .1 に示した。まず domain は、一辺 $0.645 \mu\text{m}$ の立方体とした。細胞核はこの domain を $11 \times 11 \times 11 (=1331)$ 個積み重ねた状態から、なるべく球形になるように角にある domain を除外していき残った体積分とした。このとき、domain の数は 1158 であった。この細胞核を、2次電子平衡が成立する水中深度 2 mm に配置し、C290MeV/u ビーム (サイズ $800 \mu\text{m}$) を水面に垂直に入射させた。核破碎反応は Geant4 の中の Binary cascade model を使用し、Cut off range は 10 nm として輸送計算させた。この条件で炭素を 10^6 発入射させて、domain にヒットする毎に、試行番号、電荷、domain 番号、domain へのエネルギー付与、をファイル出力させた。

図 .2 に平均イベント数が少ない場合 ($z_F=1\text{Gy}$, $n=1.3$; 約 1.3 Gy) と多い場合 ($n=37$; 約 37Gy) に分けて、イベント回数と domain の個数の分布を示す。結果から Geant のシミュレーション結果と Poisson 分布は比較的良く一致しているのが分かる。また、TEPC 測定に近い条件として、細胞核に 1次粒子の炭素が入射したときのイベントのみを拾ってイベント数分布にしたグラフを図 .3 に示す。遠距離からの線のイベントは加算されないためイベント数は減少しているが、この場合でも domain のイベント数は Poisson 分布と良く合っていることが示された。

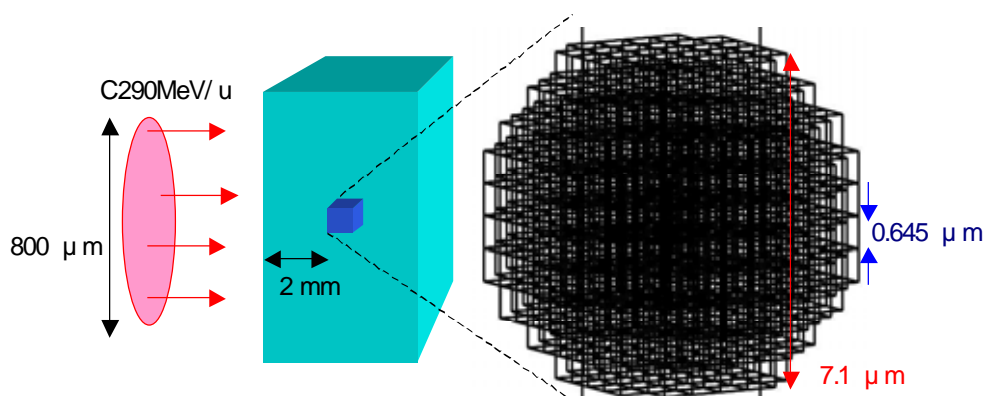


図 .1 Geant4 のジオメトリ概略図

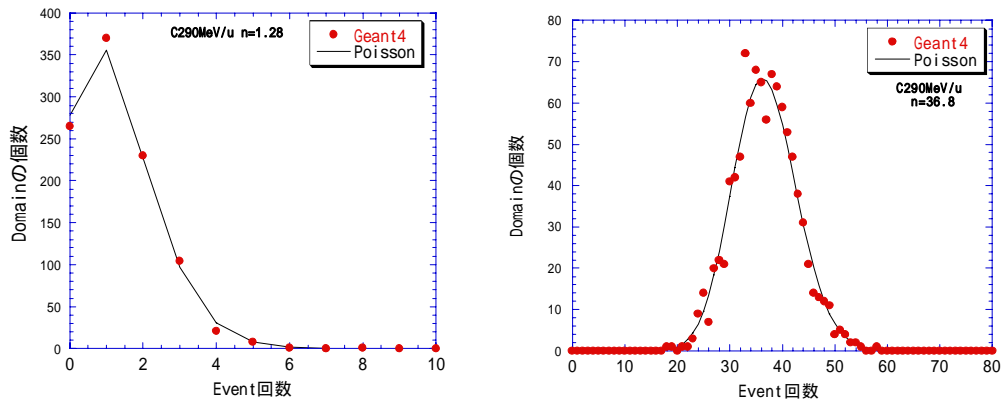


図 2 イベント回数と domain の個数の分布。左図は、平均イベント数が少ない場合 (n=1.3 ; 約 1.3 Gy)、右図は多い場合 (n=37 ; 約 37Gy)。

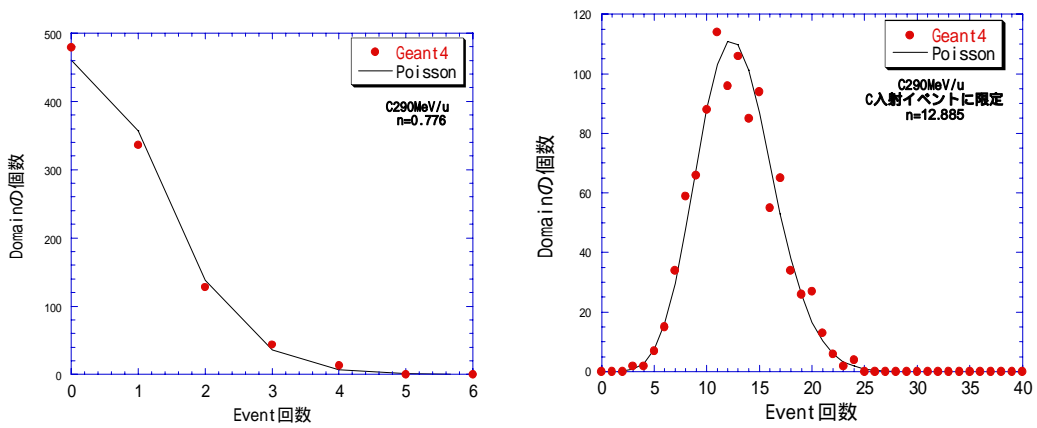
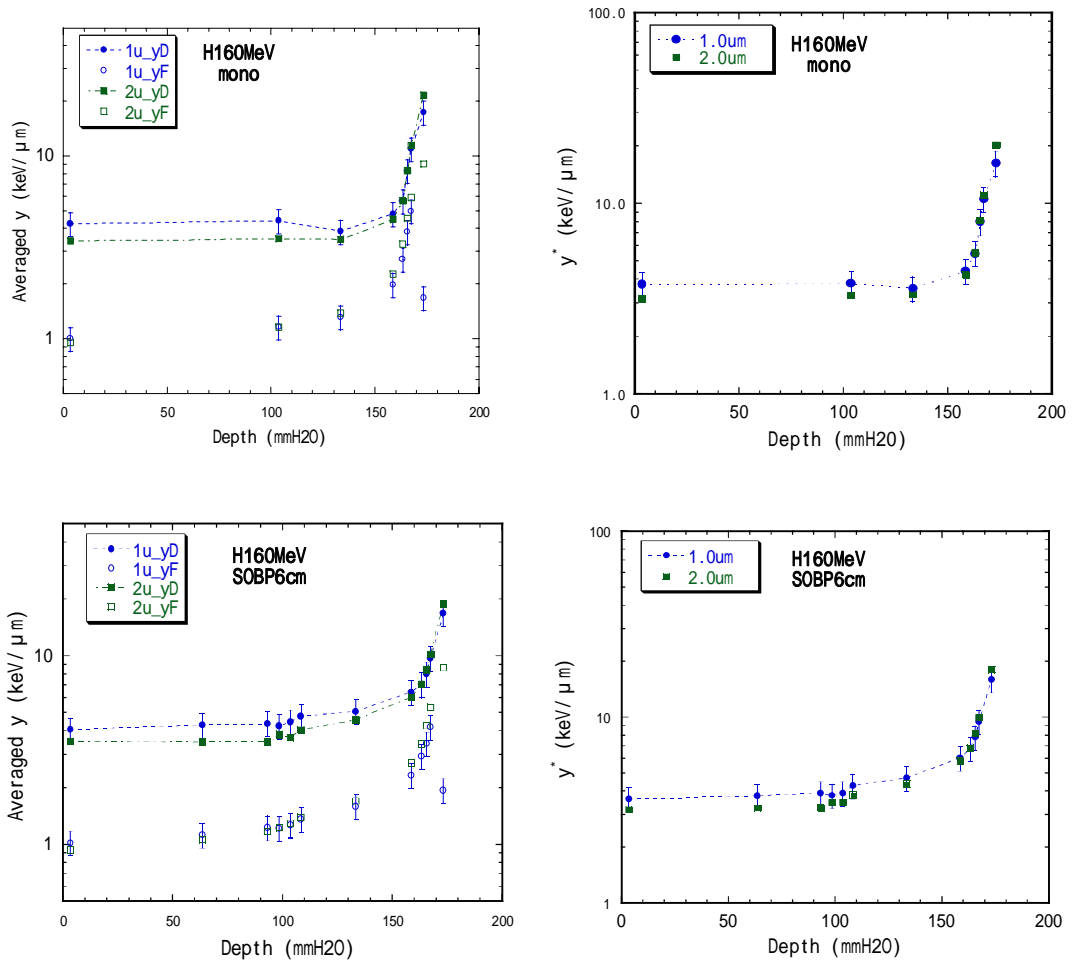


図 3 細胞核に1次粒子が入射した時のイベント数と domain 数の分布。左図は、平均イベント数が少ない場合 (n=0.78)、右図は多い場合 (n=13)。

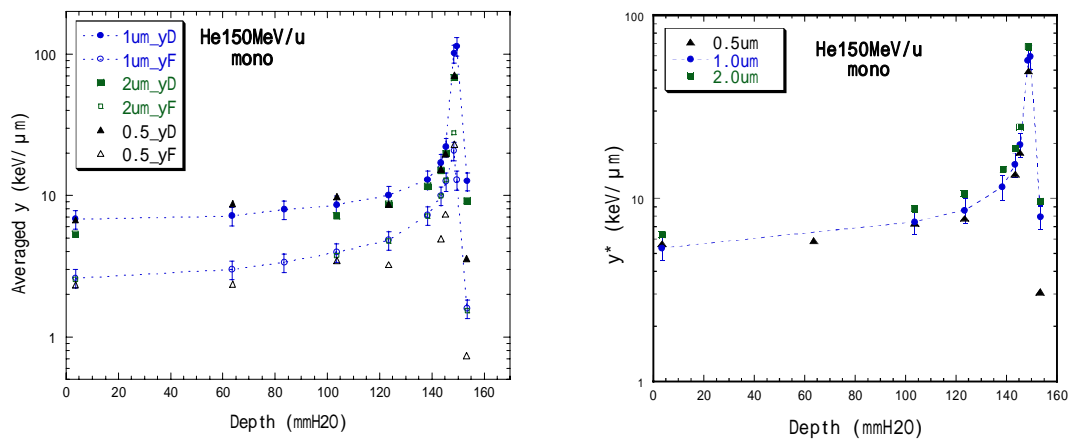
補遺 測定された y_D 値、 y_F 値、 y^* 値の深度依存性

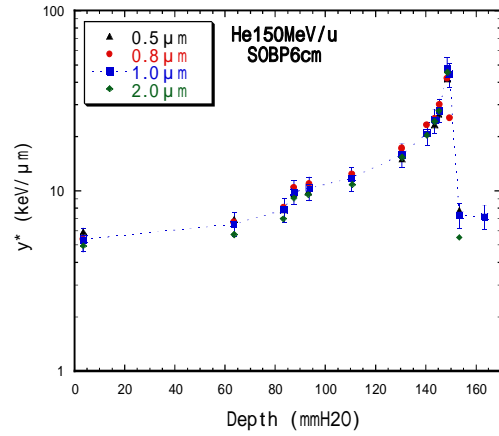
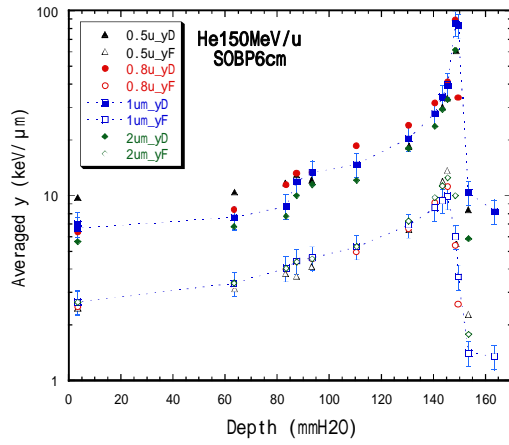
左側には y_D 値と y_F 値を示し、右側には $y_0=150 \text{ keV}/\mu\text{m}$ とした場合の y^* 値を示す。

1) 160 MeV の H 線の測定結果

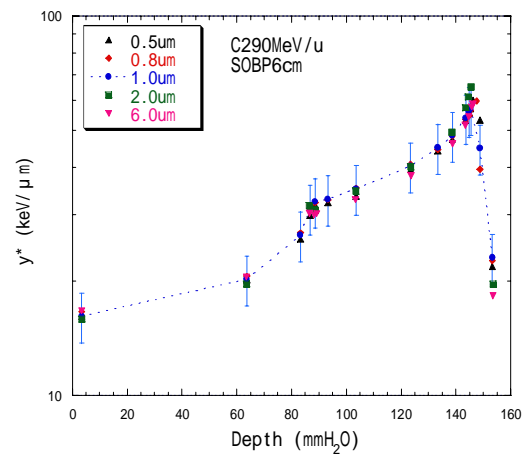
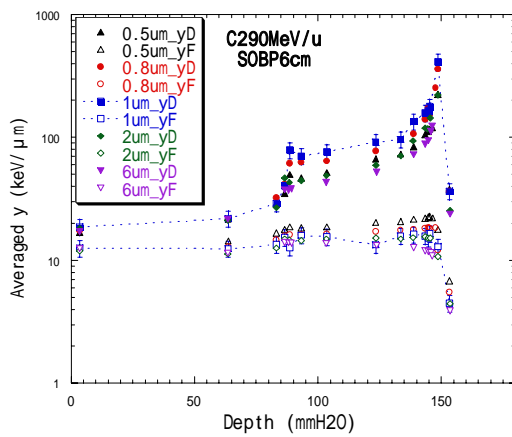
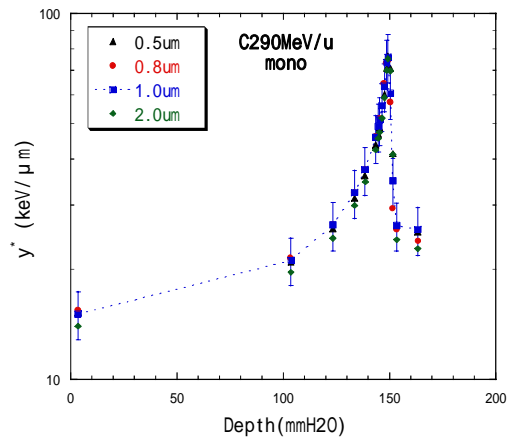
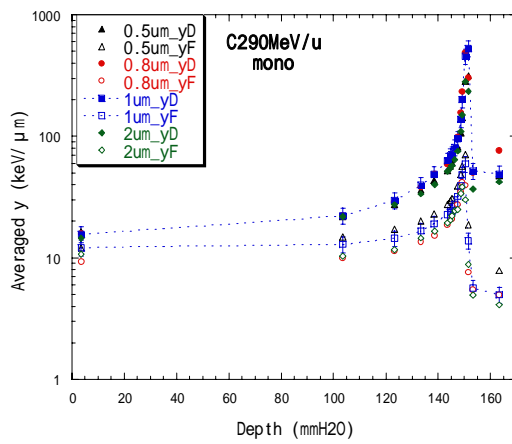


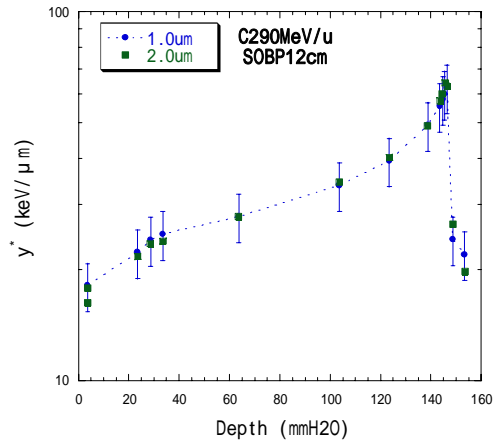
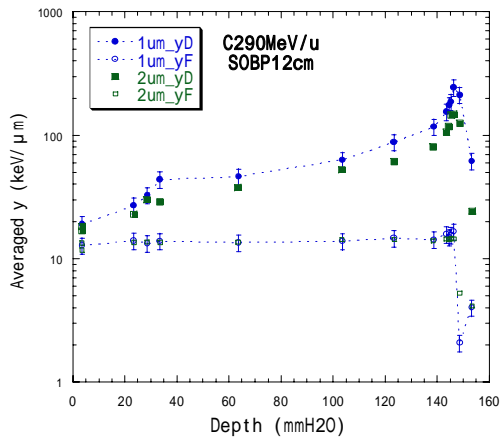
2) 150 MeV/u の He 線の測定結果



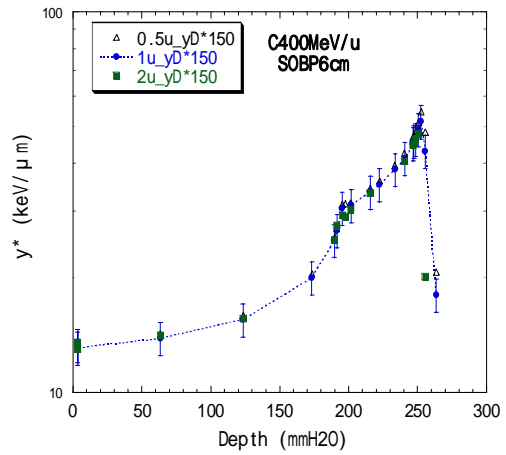
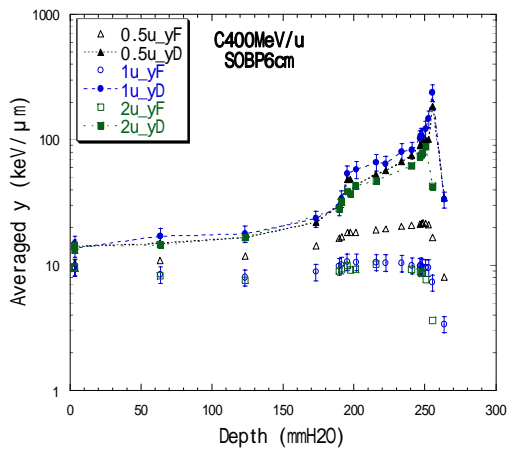


3) 290 MeV/u の C 線の測定結果

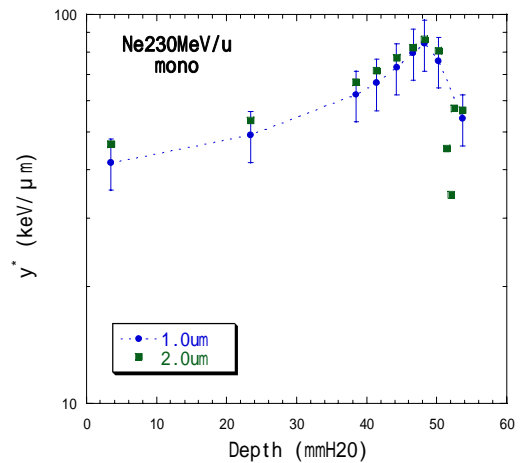
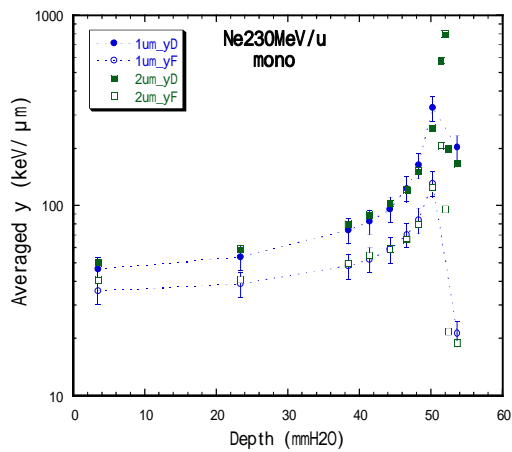




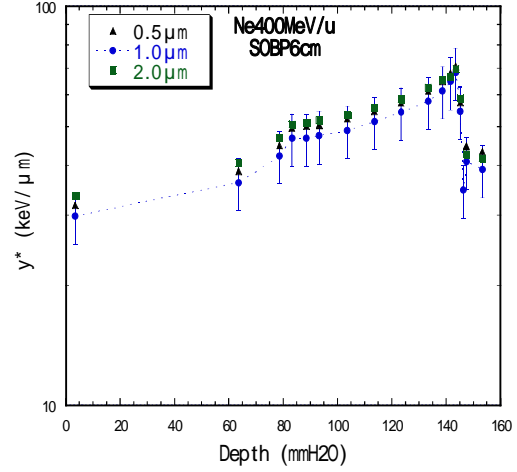
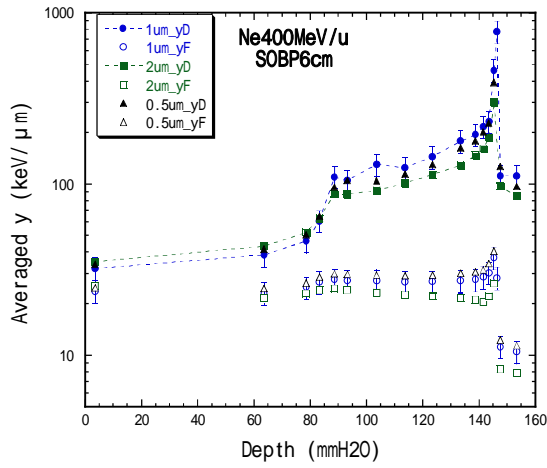
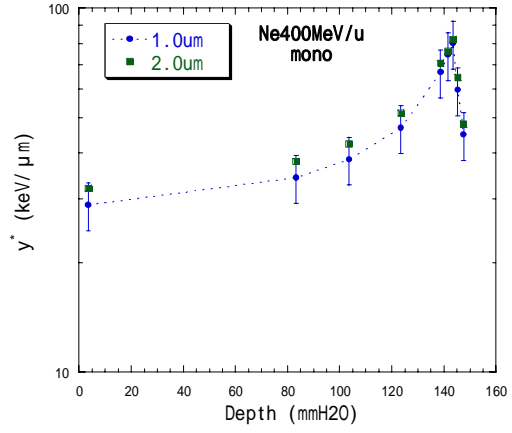
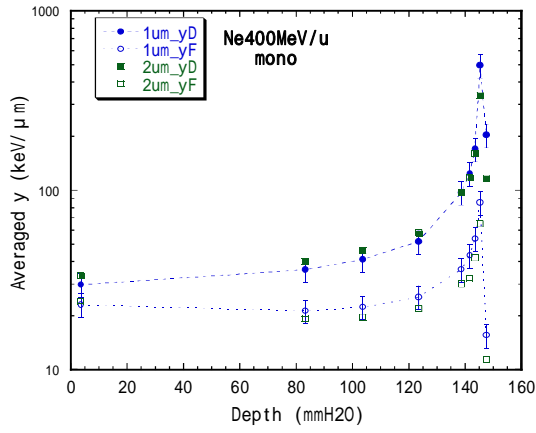
4) 400 MeV/u の C 線の測定結果



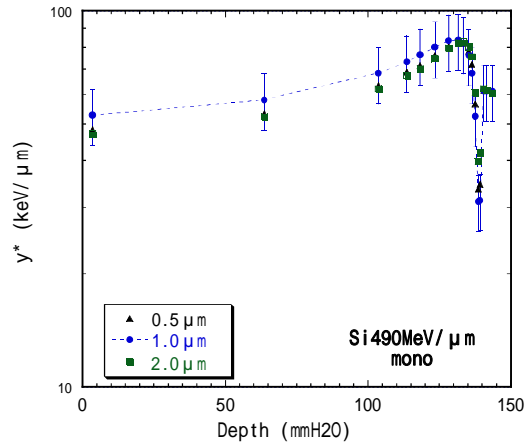
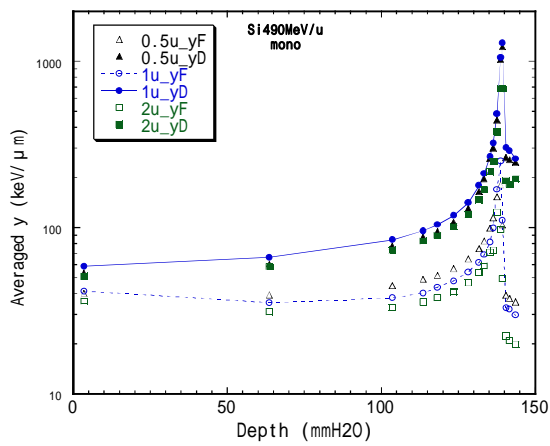
5) 230 MeV/u の Ne 線の測定結果



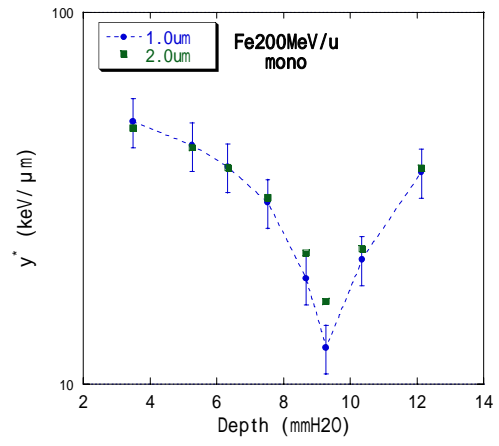
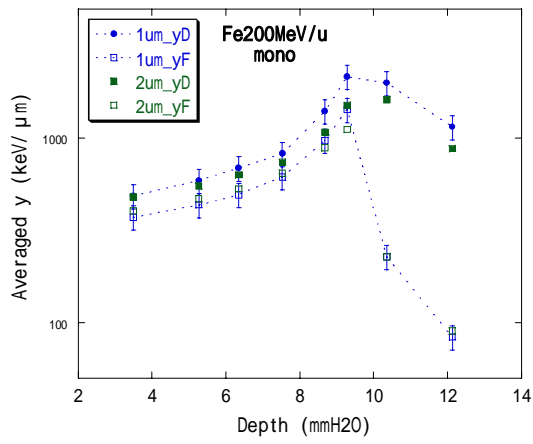
6) 400 MeV/u の Ne 線の測定結果



7) 490 MeV/u の Si 線の測定結果



8) 200 MeV/u の Fe 線の測定結果



9) 500 MeV/u の Fe 線の測定結果

