

Title	放医研および筑波大学治療用陽子線の生物学的効果比
Author(s)	安藤, 興一; 小池, 幸子; 河内, 清光 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1985, 45(3), p. 531-535
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17875">https://hdl.handle.net/11094/17875</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 放医研および筑波大学治療用陽子線の生物学的効果比

放射線医学総合研究所臨床研究部

安藤 興一 小池 幸子

同 物理研究部

河内 清光 平岡 武

同 生理病理研究部

大 原 弘

日本大学歯学部大学院

横 田 昌彦

筑波大学基礎医学系

稲田 哲雄 広川 裕 佐藤真一郎 江口 清美

マサチューセッツ総合病院

浦 野 宗 保

（昭和59年5月28日受付）

（昭和59年10月16日最終原稿受付）

### Relative Biological Effectiveness of the Therapeutic Proton Beams at NIRS and Tsukuba University

Koichi Ando<sup>1)</sup>, Sachiko Koike<sup>1)</sup>, Kiyomitsu Kawachi<sup>2)</sup>, Takeshi Hiraoka<sup>2)</sup>, Hiroshi Ohara<sup>3)</sup>, Masahiko Yokota<sup>4)</sup>, Tetsuo Inada<sup>5)</sup>, Yutaka Hirokawa<sup>5)</sup>, Shin-ichiro Sato<sup>5)</sup>, Kiyomi Eguchi<sup>5)</sup> and Muneyasu Urano<sup>6)</sup>

1) Div. Clinical Research, 2) Div. Physics, 3) Div. Physiol and Pathol., National Institute of Radiological Sciences, 4) School of Dentistry, Nihon University  
5) Institute of Basic Medical Sciences, Tsukuba University  
6) Department of Radiation Medicine, Massachusetts General Hospital

---

Research Code No. : 402.2, 407.1

---

Key Words . : RBE, Fibrosarcoma, Lung colony assay, Proton

---

Relative biological effectiveness (RBE) of proton beams dedicated to radiotherapy was examined using a method of simultaneous irradiation. Mice received i.v. transplantation of syngeneic fibrosarcoma (NFSa) cells. These mice were divided into 3 groups on the following day, and thorax was simultaneously irradiated with one of the following beams: 70 MeV proton beam at National Institute of Radiological Sciences (NIRS), 250 MeV Proton beam at Tsukuba University (PARMS) and <sup>60</sup>Co  $\gamma$  ray. Ten to 13 days thereafter, lungs were removed for colony counts to give dose-cell survival relationships. RBE of NIRS proton was ranging from 1.01 to 1.12 with an average of 1.06 while that of PARMS proton was ranging from 1.03 to 1.09 with an average of 1.06 at surviving fraction of 0.01. The simultaneous irradiation for RBE study was found to be reliable at large dose-low survival regions.

#### 緒 言

加速器放射線治療の生物学的効果比（RBE）等を求める実験では、同時照射法が望ましいとされ

ている<sup>1)</sup>。即ち、2つの線質を比較する際、同一の腫瘍細胞集団を2群に分けて、更に同時に照射する、という方法である。この方法により、結果に

影響を及ぼす細胞集団ごとの感受性の変動を考慮する必要がなくなる、と考えるわけである。今回我々は、放医研と筑波大学の陽子線に関して、その生物効果を比較する事を第1の目的として、また更には同時照射法の有効性について検討する事を第2の目的として実験を行なった。

#### 材料と方法

用いた動物は C3Hf/HeMsNrs マウスであり、雄の8ないし12週齢であった。腫瘍は同系自然発生線維肉腫 NFSa の移植第18世代であった。液体窒素下に保存しておいた第16世代の NFSa 腫瘍細胞をマウス皮下に移植し、適当な大きさに腫瘍が増殖した時に、これを外科的に摘出した。ハサミで細切した腫瘍片をビーカーに移した。0.2%トリプシンと0.02%パンクレアティンを含む Dulbecco 液をビーカーに加え、37°C 5分間攪拌した後上清を捨て、更に20分間酵素処理を行なった。得られた上清をステンレススチールメッシュ (#200) でろ過し、位相差顕微鏡下で生細胞数を計数した。生細胞は95%以上であった。こうして得られた単一細胞浮遊液を適当に希釈した。更に、100 Gy 照射された細胞を含む液を別途に作製しておき、前述の生細胞浮遊液と混合させてからマウス尾静脈内に移植した。尚、この被移植マウスには前日150 $\mu$ g/g のサイクロフォスファミドを皮下注射しておいた。腫瘍細胞を静脈内移植した後、3群に分け、1群を筑波大学へ運び、他の2群を放医研に置いた。そして静脈内移植後24(22ないし26)時間目にマウス胸部をネプタール麻酔下(50 $\mu$ g/g)にて外照射した。照射後10ないし13日後に肺を摘出し、ブアン氏液にて固定・染色した後、肺表面上の腫瘍結節を計数した。

照射は下記の如く行なった；放医研(NIRS) 70 MeV 陽子線はブラッグピークを約38mm(水中)のところに示すが、本実験にはそのピークを拡大したもの、即ち spread-out-Bragg-peak (SOBP) を使った<sup>2)</sup>。照射ビームはマグネットで絞られ、それは被照射体の位置で1cm $\times$ 1cm のスポットとして得られている。このスポットを走査して照射する方法(スポットスキャン法)にて照射した<sup>3)</sup>。水平ビームを用い、線量率約90Gy/分であった。筑波大学粒子線医学センター(PARMS)ではシン

クロトロンで加速された500MeV 陽子線を減速材により250MeV にして使用した。ここでも SOBP を用いたが、スポットスキャンはしなかった。垂直ビームであり、線量率は約1Gy/分であった。<sup>60</sup>Co  $\gamma$  線は治療用装置を使い、線量率0.9Gy/分、FSD 47cm であった。陽子線の線量測定には 0.6ml Baldwin-Farmer type thimble ionization chamber を用いた。校正用 reference beam として<sup>60</sup>Co  $\gamma$  線を使った。線量モニタの安定度は良く、放医研で0.5~0.7%<sup>2)</sup>、筑波大学では2%以下<sup>4)</sup>の変動係数であった。

生残率曲線は得られた実験点をもとにして、 $\alpha$ - $\beta$  モデルを用いて求めた。RBE 値は生残率曲線から計算した。参考として、多標的モデルをあてはめて得られた Do 値と外挿値(n)も併記した。

#### 結 果

同時照射実験は3回行なった。そのうち、第1回目の実験は放医研陽子線(NIRS proton)と $\gamma$ 線との比較だけを行なった。Fig. 1に示すように、第1回目の実験では12.5Gy以上の線量減で、陽子線の方が $\gamma$ 線よりも低い生残率を示した。これは、陽子線のベータが $\gamma$ 線のそれよりも大きい事に反映されており、また陽子線の Do 値が $\gamma$ 線のそれよりも小さくなる結果をもたらした(Table 1)。 $\alpha$ - $\beta$  モデルで得られた生残率曲線が生残率0.1、0.01そして0.001に交わる線量で RBE を計算すると、それは1.01、1.05そして1.07という値であった。RBE は生残率依存性を示したわけだが、その依存性は生残率が低い程 RBE が大きい、というものであった。

第2回目の実験では、放医研陽子線、筑波大学陽子線(PARMS proton)そして $\gamma$ 線の三者を同時照射し、その結果を比較した(Fig. 2)。放医研陽子線は第1回目の実験と同様に、 $\gamma$ 線よりも低い生残率をもたらしたが、それは5Gy以上の線量域で認められた。筑波大学陽子線も $\gamma$ 線よりも低い生残率を示したが、それは5Gyと7.5Gyの2点で認められた。2.5Gyと10Gyでは $\gamma$ 線と同一の生残率を示した。生残率曲線の位置関係でみると、 $\gamma$ 線の生残率曲線が一番上に認められ、筑波大学陽子線、更に放医研陽子線の順であった。生残率曲線のパラメータでは、二施設の陽子線は双方と

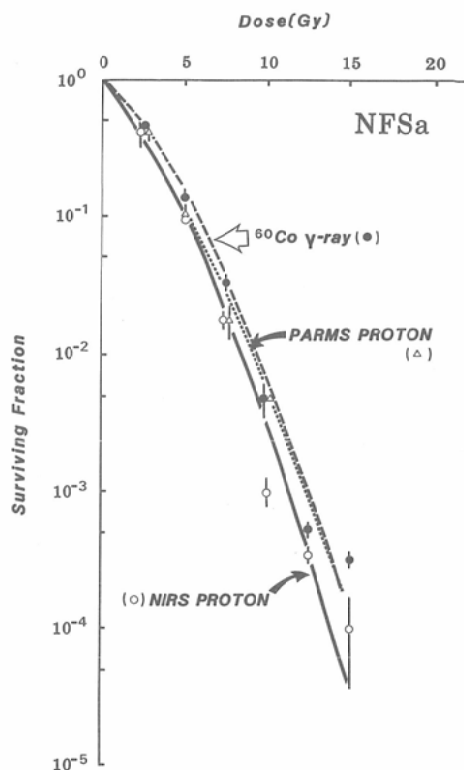
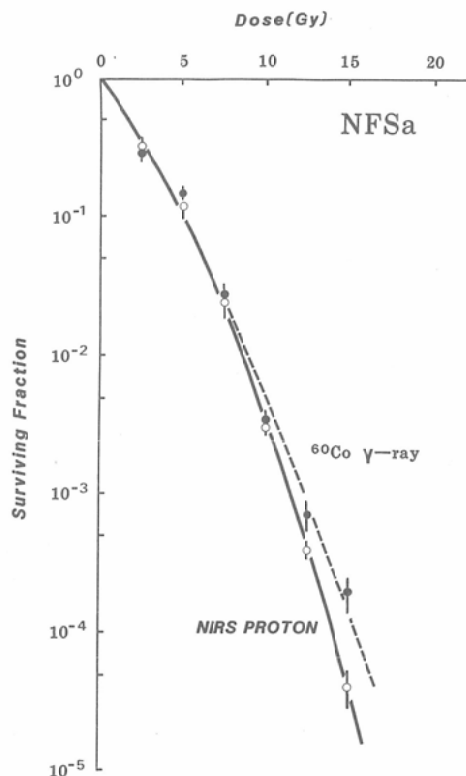


Fig. 1 Single dose-cell survival curves of the NFSa tumor cells in the lung -1st experiment. Symbols and bars indicate mean and SE. (—○—); NIRS proton, (---●---); <sup>60</sup>Co γ ray.

Fig. 2 Single dose-cell survival curves of the NFSa tumor cells in the lung -2nd experiment. Symbols and bars indicate mean and SE. (—○—); NIRS proton, (---△---); PARMS proton, (---●---); <sup>60</sup>Co γ ray.

Table 1 Survival Parameters and RBEs-1st experiment

	NIRS proton	<sup>60</sup> Co γ ray
alpha(Gy <sup>-1</sup> )	3.373 × 10 <sup>-1</sup>	4.122 × 10 <sup>-1</sup>
beta(Gy <sup>-2</sup> )	2.265 × 10 <sup>-2</sup>	1.158 × 10 <sup>-2</sup>
Do(Gy)	1.25 <sup>a)</sup> (1.05-1.44)	1.48 (1.30-1.67)
n	8.38 (5.25-11.24)	3.87 (2.65-5.09)
RBE at Survival		
Fraction of :		
0.1	1.01	
0.01	1.05	
0.001	1.07	

a) : mean and 95% confidence limit.

もアルファおよびベータがγ線のものよりも大きかった (Table 2)。外挿値は双方の陽子線ともγ線での値よりも小さかった。Do値は放医研陽子線ではγ線での値よりも小さく、筑波大学陽子線

では逆にγ線での値よりも大きかった。RBEは双方の陽子線ともに1.0よりも大きかった。RBEの生残率依存性は放医研陽子線で認められ、それは第1回目の実験とは異なり、生残率が低くなると1.14、1.12そして1.11と小さくなる、というものであった。筑波大学陽子線ではRBEの生残率依存性が認められず、1.09の値であった。

第3回目の実験は、第2回目と同様であり、3つの同時照射を行なった (Fig. 3)。この実験では、双方の陽子線およびγ線との間にはっきりした生残率の差がなかった。事実、放医研陽子線の生残率曲線はγ線のそれと区別できなかつた。しかし、筑波大学陽子線の生残率曲線は、8Gy以上の線量域では、放医研陽子線やγ線のそれよりも下に位置していた。陽子線のアルファは二施設ともγ線のそれよりも大きかったが、ベータは逆にγ

Table 2 Survival Parameters and RBEs-2nd experiment

	NIRS proton	PARMS proton	<sup>60</sup> Co γ ray
alpha (Gy <sup>-1</sup> )	3.492×10 <sup>-1</sup>	3.126×10 <sup>-1</sup>	2.875×10 <sup>-1</sup>
beta (Gy <sup>-2</sup> )	2.270×10 <sup>-2</sup>	2.498×10 <sup>-2</sup>	2.101×10 <sup>-2</sup>
Do (Gy)	1.42 <sup>a)</sup> (1.23-1.61)	1.64	1.54 (1.31-1.77)
n	2.63 (1.64-3.62)	2.00	3.47 (2.19-4.76)
RBE at survival			
Fraction of :			
0.1	1.14	1.09	
0.01	1.12	1.09	
0.001	1.11	1.09	
a) : mean and 95% confidence limit			

Table 3 Survival Parameters and RBEs-3rd experiment

	NIRS proton	PARMS proton	<sup>60</sup> Co γ ray
alpha (Gy <sup>-1</sup> )	4.106×10 <sup>-1</sup>	3.486×10 <sup>-1</sup>	2.57×10 <sup>-1</sup>
beta (Gy <sup>-2</sup> )	1.416×10 <sup>-2</sup>	2.347×10 <sup>-2</sup>	2.487×10 <sup>-2</sup>
Do (Gy)	1.61 <sup>a)</sup> (1.49-1.72)	1.41 (1.16-1.65)	1.57 (1.39-1.75)
n	1.66 (1.41-1.91)	3.32 (2.02-4.62)	1.92 (1.41-2.42)
RBE at Surviving			
Fraction of :			
0.1	1.02	0.99	
0.01	1.01	1.03	
0.001	1.00	1.05	
a) : mean and 95% confidence limit			

線のものよりも小さかった (Table 3). Do 値は放医研陽子線では γ 線での値よりも大きく、筑波大

学陽子線では逆に小さかった。外挿値は放医研陽子線では γ 線での値よりも小さく、筑波大学陽子線では逆に大きかった。RBE の生残率依存性は双方の陽子線で認められたが、放医研陽子線の場合は生残率が低くなると 1.02, 1.01 そして 1.00 と小さくなったのに対し、筑波大学陽子線では、逆に、0.99, 1.03 そして 1.05 と大きくなっていた。

考 察

RBE を求める時に使う対照の線質として X 線や γ 線が使われているが、そのいずれを使うかにより陽子線の RBE が異なってくる。我々の実験でも、200kVp X 線が放射線口腔死をもたらす線量は γ 線でのそれよりも約 20% 小さい事が判明している<sup>9)</sup>。現在の放射線治療では深部治療用として 250kVp の X 線は殆んど使われておらず、むしろ γ 線の方がより一般的と思われたので、今回我々は γ 線を対照として用いた。

陽子線の RBE は文献上では 0.7 ないし 2.1 とされており<sup>6)</sup>、それは加速器で得られる他の粒子線、例えば速中性子線で得られる値よりも小さい。これは陽子線の LET が比較的小さい為だと一般的に考えられている。しかし、マイクロドジメトリの分析によれば、ハーバード大学サイクロトロンから得られる 160MeV 陽子線には約 2% の高 LET 成分 (100keV/μ 以上) が含まれている<sup>7)</sup>、という。今回我々の用いた陽子線の LET 分布は調べられていないが、やはりわずかながらも高 LET 成分が含まれている、と予想されている。今回の

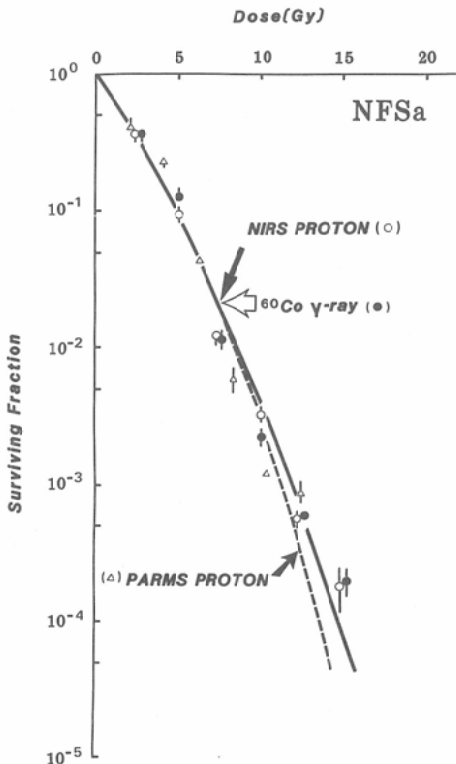


Fig. 3 Single dose-cell survival curves of the NFSa tumor cells in the lung - 3rd experiment. Symbols and bers indicate mean and SE. (—○—); NIRS proton, (---△---) PARMS proton, (---●---) <sup>60</sup>Co γ ray.

実験では、放医研陽子線の RBE は 1.00 から 1.14 の範囲に認められ、筑波大学陽子線では 0.99 から 1.09 の間であった。第 2 回目と第 3 回の実験結果から得られた RBE の平均値を生残率 0.1, 0.01 として 0.001 のレベルで調べると、放医研陽子線では 1.08, 1.07 として 1.06 であり、一方筑波大学陽子線では 1.04, 1.06 として 1.07 という値であった。これらの RBE はハーバード大学で得られた 160 MeV 陽子線の RBE 値に比較して小さい方であった<sup>8)</sup>。RBE 値は組織や細胞の種類によって異なる事は中性子線の実験からも明らかであり、陽子線についても他の腫瘍や細胞ではより大きな RBE 値を示す事は充分考えられるだろう。

同時照射法の有効性については、各実験毎で得られた RBE 値がどの程度類似しているかによって判断できるだろう。3 回の実験を行なった放医研陽子線について調べると、最大 RBE と最小 RBE の比、 $RBE_{max}/RBE_{min}$  は生残率 0.1, 0.01, 0.001 でそれぞれ 1.13 (=1.14/0.01), 1.11 (=1.12/0.01) として 1.11 (=1.11/1.00) であった。ここで得られた値、1.11 ないし 1.13 が大きいかわかりかは、他にこのような比較をした報告を著者らは知らないで、断定はできないが、生物実験としては決して大きな値ではないだろう。実験間における RBE の変動は、特に生残率の高い方、即ち低線量域で大きかった。これは RBE の線量依存性が一定していない事に帰因する。放医研陽子線の第 2 回目と第 3 回の実験では生残率が高くなるにつれ RBE が大きくなっていったが、第 1 回目の実験では、これは逆に、RBE は小さくなっていった。この不安定な線量依存性は実験誤差の大きさを反映していると思われる。この誤差の要因が何であるかは不明である。従って同時照射法は、誤差の小さい高線量、低生残率域についてならば信頼性ある結果をもたらすものと思われる。

陽子線の RBE についての報告は、2Gy 以下の低線量で線量依存性があったという Hall らの *in vitro* の結果がある<sup>9)</sup>。彼らはハーバード大学 160

MeV 陽子線を使ったのだが、同じビームを用いた Urano らの *in vivo* の結果では 0.5Gy 以上で RBE 値が一定であるとされている<sup>1)</sup>。低線量域での高 LET 線の効果については更に追求する必要があると思われる。

(本研究は昭和 59 年度文部省がん特別研究恒元班の援助を受けた。)

#### 文 献

- 1) Urano, M., Goitein, M., Verhey, L., Mendiondo, O., Suit, H.D. and Koehler, A.: Relative biological effectiveness of a high energy modulated proton beam using a spontaneous murine tumor *in vivo*. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 6: 1187—1193, 1980
- 2) 平岡 武: 高エネルギー陽子線の吸収線量の算定とその線量分布に関する研究。日医放会誌, 42: 41—65, 1982
- 3) Kanai, T., Kawachi, 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) 稲田哲雄, 早川吉則, 丸橋 晃, 大原 潔, 北川俊夫, 秋貞雅祥, 河内清光, 金井達明: 高エネルギー垂直陽子線治療装置。日医放会誌, 44: 844—853, 1984
- 5) 安藤興一, 小池幸子, 福田信男, 金井達明, 平岡武, 河内清光, 陣内研一: 放射線口腔死における線質効果及び 2 分割照射の効果。日医放会誌, 43: 349—354, 1983
- 6) 大原 弘: 粒子線治療へのアプローチ—陽子線治療の生物学的基礎—。放射線科学, 23(3): 53—57, 1980
- 7) Kliauga, P.J., Colvett, R.D., Lam, Y.-M.P., Rossi, H.H.: The relative biological effectiveness of 160 MeV protons. I. Microdosimetry. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 4: 1001—1008, 1978
- 8) Urano, M., Verhey, L.J., Goitein, M., Tepper, J. E., Suit, H.D., Mendiondo, O., Gragoudas, E.S. and Koehler, A.: Relative biological effectiveness of modulated proton beams in various murine tissues. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 10: 509—514, 1984
- 9) Hall, E.J., Kellerer, A.M., Rossi, H.H. and Lam, Y.-M.P.: The relative biological effectiveness of 160 MeV protons II. Biological data and their interpretation in terms of microdosimetry. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 4: 1009—1013, 1978.