シミュレーションモデルによる高線量率分割照射の低線量率連続照射に対する治療効果比

関根　広　兼平　千裕　望月　幸夫

東京慈恵会医科大学放射線医学講座

Therapeutic Ratio of Fractionated High-Dose-Rate against Continuous Low-Dose-Rate Brachytherapy Analyzed by Simulation Model

Hiroshi Sekine, Chihiro Kanehira and Sachio Mochizuki

In order to establish the standard schedule of ^{192}Ir-HDR brachytherapy, it is necessary to determine the optimal time-dose-fractionation. A new simulation model was used to determine the optimal schedule. This model, which is based on the LQ-model, includes the effect of incomplete repair between fractionations. The fraction surviving after irradiation is expressed as log (surviving fraction) = $n(-\alpha x - \beta x^2) - n\beta x^2 h_n(\theta)$, and the change in fractionation will influence the value of $h_n(\theta)$. From analysis of this model, the therapeutic ratio will approach one if two fractionations (6-hour and 18-hour intervals) or three fractionations (4-hour, 4-hour and 16-hour intervals) in a day are carried out for 6 days. This simulation model will provide an optimal treatment schedule for tumor control, for example, two daily fractionations of 4.6Gy with 6-hour intervals between the daily fractionations (and 18 hours to the first fractionations of the next day), 12 fractionations to 55.2Gy in 6 days or three daily fractionations of 3.3Gy with a 4-hour interval between the daily fractionations (and 16 hours to the first fractionations of the next day), 18 fractionations to 59.4Gy in 6 days. Further clinical study should be carried out to confirm this simulation.

Research Code No. : *600.3*

Key words : *Linear-quadratic model, ^{192}Ir, High dose rate, Brachytherapy*

Received Aug. 7, 1995; revision accepted Feb. 20, 1996

Department of Radiology, Jikei University School of Medicine

目　的

密封小線源による癌の放射線治療は，手術に匹敵する有効な治療として確立している．機能温存の面からは手術以上の効果が得られるが，古くから使用されているこの低線量率放射線による治療は，生物学的に利点がある反面，職業被曝に対する抵抗や，施設の不備のために活用されていない．

わが国では高線量率照射装置である^{60}Co-RALSによる治療は広く普及し，標準的治療法も確立している[1]．この高線量率腔内照射の数理生物学的解析から，低線量率腔内照射と同等かそれ以上の成績があげられる理論的解析が示されている[2]．ところが，子宮頸癌の治療では外部照射と小線源治療を併用しており，照射容積の他，さまざまな問題が関与するために単純化して解析することは難しい．また，^{60}Co-RALSは線源が大きいために，治療可能な部位が限定され応用性に乏しかった．

近年，わが国に導入された高線量率密封小線源である^{192}Irは，線源が非常に小さく，また遠隔操作で治療ができるために，さまざまな部位への組織内照射も職業被曝をせずに可能になった．この^{192}Ir高線量率遠隔治療装置による放射線治療の基準となる治療スケジュールを確立するためには，至適線量配分を決定する必要がある．1回線量，照射間隔，線源配置を含む至適線量配分は経験が少ないために，試行錯誤で決定されるのが現状である．この際に，一つの参考としてシミュレーションモデルによる推定を試みた．この系は，高線量率照射単独の治療が可能で，現在治療が進行している腫瘍として，舌癌の組織内照射を対象とした．

このシミュレーションにより，晩期反応組織(正常組織)および早期反応組織(腫瘍)に対する低線量率連続照射と等価な高線量率分割照射の至適線量配分を推定すると共に，治療効果比がどのような値になるか検討する．

方法と対象

シミュレーションに際し，Oliver(1964)のモデル[3]を一般化した，不完全回復モデル(IRモデル)をもとにして，不均

等分割間隔での一般式を導いた．線量率の差が重要となるが，低線量率照射はおよそ10cGy/hから200cGy/hまでの線量率とし，高線量率照射はおよそ0.2Gy/min（12Gy/h）以上の線量率としたが[4),5)]，厳密な定義ではない．このシミュレーションでは，初期条件として次の仮定をおいた．

1．線量と線量分布について

1）低線量率組織内照射と高線量率組織内照射の線量分布は等しい．

2）低線量率組織内照射の正常組織耐容線量（早期および晩期反応）と腫瘍治癒線量はともにPaterson-Parker systemで70Gy/7日である．

3）高線量率組織内照射は1日1回ないし1日3回照射とする．

2．正常組織・腫瘍組織について

1）ともに均一な細胞集団であり，両者ともに照射中（≦7日）における細胞増殖は無視できる．

3．正常組織および腫瘍組織の各種時間的線量配分における線量—生残率関係について

1）1回照射での細胞の線量—生残率関係はLQモデルとし，線量＝xとすれば，

$$Sr = f(x) = \exp\left[-\alpha x - \beta x^2\right] \cdots\cdots\cdots\cdots (1)$$

α/β値として腫瘍および正常組織の早期反応については10Gy，晩期反応については3Gyとした．

2）亜致死障害からの回復は早期反応および晩期反応に関して単指数函数とし，半回復時間は0.5時間[6)]から4.0時間まで推定し，基準値として1.5時間[7),8)]を設定した．

3）分割照射の効果はOliverのモデルを一般化したThamesの式（1985）[9)]をもとにして，照射間隔が異なる場合の一般式を導いた．

すなわち，照射後の回復の程度を示す函数をθとすると，

$$\theta = \exp\left[-\left(\ln 2 / T_{1/2}\right) \cdot \Delta t\right]$$

Δtは照射間隔であり，$T_{1/2}$は半回復時間である．

このとき，分割線量xの2回照射後の細胞生残率S_2は以下の式で表される．

$$\ln S_2\ (x;\ \theta) = \ln f(x) + \ln[\ f(x+\theta x)/f(\theta x)]$$

1日1回照射のように照射間隔が均等である場合は，n回の照射による細胞生残率は

$$\begin{aligned}\ln S_n(x;\theta) &= \ln f(x) + \ln\left[f(x+\theta x)/f(\theta x)\right]\\ &+ \ln\left[f\left(x+\theta x+\theta^2 x\right)/f\left(\theta x+\theta^2 x\right)\right] + \cdots\\ &+ \ln\left[f\left(x+\theta x+\cdots+\theta^{n-1}x\right)/f\left(\theta x+\theta^2 x\cdots+\theta^{n-1}x\right)\right] \cdots\cdots (2)\end{aligned}$$

また，（1）より$\ln f(x) = -\alpha x - \beta x^2$，$\ln f(x+\theta x) = -\alpha(x+\theta x) - \beta(x+\theta x)^2$の関係が成り立つので（2）式に代入すると

$$\begin{aligned}\ln S_n(x;\theta) &= \sum_{k=0}^{n-1}\left\{\ln f\left(x\sum_{i=0}^{k}\theta^i\right) - \ln f\left(x\sum_{i=1}^{k}\theta^i\right)\right\}\\ &= \sum_{k=0}^{n-1}\left\{-\alpha x\left(1+\sum_{i=1}^{k}\theta^i\right) - \beta x^2\left(1+\sum_{i=1}^{k}\theta^i\right)^2\right.\\ &\left.+\alpha x\sum_{i=1}^{k}\theta^i + \beta x^2\left(\sum_{i=1}^{k}\theta^i\right)^2\right\}\\ &= n\left(-\alpha x - \beta x^2\right) - 2\beta x^2\sum_{k=0}^{n-1}\sum_{i=1}^{k}\theta^i \cdots\cdots\cdots (3)\end{aligned}$$

（3）式を整理すると，以下のような関係式が得られる．

$$\begin{aligned}\ln S_n(x;\theta) &= n\ln f(x) - n\beta x^2 h_n(\theta)\\ h_n(\theta) &= \frac{2}{n}\left(\frac{\theta}{1-\theta}\right)\left(n - \frac{1-\theta^n}{1-\theta}\right) \cdots\cdots\cdots\cdots (4)\end{aligned}$$

この式は，分割照射の照射間隔が均等な場合のIRモデルの一般式である．特別な場合として$h_n(\theta)$は$h_n(0)=0$，$h_n(1)=n-1$となることから，$\ln S_n(x;0)=nf(x)$（完全回復）および$\ln S_n(x;1)=f(nx)$（回復なし）が得られる．また，1日1回照射の場合は，この式に当てはめることができる．ところが，Δtが均等でない多分割照射の場合には，（4）式をさらに一般化しなければならない．

1日2回照射では第1回照射と第2回照射の照射間隔はΔt時間，第2回照射から第3回照射までの照射間隔は$24-\Delta t$時間となり，以下Δtと$24-\Delta t$が交互に繰り返される．したがって，回復の程度をそれぞれθ_1，θ_2とすると

$$\begin{aligned}\theta_1 &= \exp\left[-\left(\ln 2/T_{1/2}\right)\cdot\Delta t\right]\\ \theta_2 &= \exp\left[-\left(\ln 2/T_{1/2}\right)\cdot(24-\Delta t)\right]\end{aligned}$$

そこで，nが偶数の時の細胞生残率（$\ln S_n(x;\theta_1,\theta_2)$）は以下のようになる（計算方法は付録に詳述する）．

$$\begin{aligned}\ln S_n(x;\theta_1,\theta_2) &= n\ln f(x) - n\beta x^2 h_n(\theta_1,\theta_2)\\ h_n(\theta_1,\theta_2) &= \theta_1 + \frac{\theta_2(1+\theta_1)^2}{1-\theta_1\theta_2}\left\{1 - \frac{2\left\{1-(\theta_1\theta_2)^{n/2}\right\}}{n(1-\theta_1\theta_2)}\right\} \cdots\cdots (5)\end{aligned}$$

さらにθ_2はθ_1で表せるので，$h_n(\theta_1,\ \theta_2)$は最終的には$h_n(\theta_1)$で表すことができる．

次にnが奇数の時の細胞生残率は，同様に次の式で表される．

$$\ln S_n(x;\theta_1,\theta_2)=\ln f(x)-n\beta x^2 h_n(\theta_1,\theta_2)$$

$$h_n(\theta_1,\theta_2)=\frac{n+1}{n}\cdot\frac{(1+\theta_1)(1+\theta_2)}{1-\theta_1\theta_2}\cdot\left\{1-\frac{2\left\{1-(\theta_1\theta_2)^{(n+1)/2}\right\}}{(n+1)(1-\theta_1\theta_2)}\right\}-\frac{n-1}{n} \quad \cdots\cdots (6)$$

一方，1日3回の照射では第1回照射と第2回照射の照射間隔はΔt_1，第2回照射と第3回照射の照射間隔はΔt_2，第3回照射と第4回照射の間隔は$24-(\Delta t_1+\Delta t_2)$となる．

nがその日の1回目($3k+1$; kは整数)の照射とすると，細胞生残率($\ln S_n(x;\theta_1,\theta_2,\theta_3)$)は，

$$\ln S_n(x;\theta_1,\theta_2,\theta_3)=n\ln f(x)-n\beta x^2 h_n(\theta_1,\theta_2\theta_3)$$

$$h_n(\theta_1,\theta_2,\theta_3)=\frac{2(n-1)}{3n}\left[\left\{\theta_1+\theta_3+\theta_2(1+\theta_1)(1+\theta_3)\right\}+\frac{\theta_1\theta_3(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)(1+\theta_2+\theta_2\theta_3)}{1-\theta_1\theta_2\theta_3}\left\{1-\frac{3\left\{1-(\theta_1\theta_2\theta_3)^{(n-1)/3}\right\}}{(n-1)(1-\theta_1\theta_2\theta_3)}\right\}\right] \quad \cdots\cdots (7)$$

同様にnがその日の2回目($3k+2$; kは整数)の照射とすると，

$$\ln S_n(x;\theta_1,\theta_2,\theta_3)=n\ln f(x)-n\beta x^2 h_n(\theta_1,\theta_2,\theta_3)$$

$$h_n(\theta_1,\theta_2,\theta_3)=\frac{2(n+1)}{3n}\left[\frac{3}{n+1}-1+\theta_1+\frac{(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)(1+\theta_3+\theta_1\theta_3)}{1-\theta_1\theta_2\theta_3}\left\{1-\frac{3\left\{1-(\theta_1\theta_2\theta_3)^{(n+1)/3}\right\}}{(n+1)(1-\theta_1\theta_2\theta_3)}\right\}\right] \quad (8)$$

さらにnがその日の3回目($3k$; kは整数)の照射とすると，

$$\ln S_n(x;\theta_1,\theta_2,\theta_3)=n\ln f(x)-n\beta x^2 h_n(\theta_1,\theta_2,\theta_3)$$

$$h_n(\theta_1,\theta_2,\theta_3)=\frac{2}{3}\left[\theta_1+\theta_2+\theta_1\theta_2+\frac{\theta_3(1+\theta_1+\theta_1\theta_2)(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)}{1-\theta_1\theta_2\theta_3}\left\{1-\frac{3\left\{1-(\theta_1\theta_2\theta_3)^{n/3}\right\}}{n(1-\theta_1\theta_2\theta_3)}\right\}\right] \quad (9)$$

以上の(4),(5),(6),(7),(8),(9)より，生残率の基本式は同一の形式で表され，$h_n(\theta, \ldots)$の値が分割回数および分割間隔により異なることが示されている．さらに不完全回復による影響はβ-componentにのみ依存し，α-componentには依存しないことがわかる．

次に，低線量率連続照射についてはThamesの式[9]を利用する．すなわち，線量率をv，照射時間をtとすると(4)の第1項は

$$\lim_{n\to\infty} n\ln f(x)=\lim_{n\to\infty} n\left\{-\alpha(vt/n)-\beta(vt/n)^2\right\}=-\alpha vt.$$

また，(4)の第2項は，$\mu=\ln 2/T_{1/2}$とすると

$$\lim_{\Delta t\to 0} x^2\frac{\theta}{1-\theta}\left\{n-\frac{1-\theta^n}{1-\theta}\right\}=\frac{(vt)^2(\mu t-1+\exp(-\mu t))}{(\mu t)^2}$$

S_nの極限値を$S(vt,\mu)$で表すと，

$$S(vt,\mu)=\lim_{n\to\infty} S(vt/n,\exp(-\mu\Delta t))$$

以上より$\ln S(vt,\mu)$は以下のように表せる．

$$\ln S(vt,\mu)=-\alpha(vt)-\beta(vt)^2 g(\mu t),$$
$$g(\mu t)=2[\mu t-1+\exp(-\mu t)]/(\mu t)^2. \quad \cdots\cdots (10)$$

4) 等効果線量および分割線量の算出：FDF法(fractionation-dosage factor method)による．

ここでいうFDF法はBarendsen の提唱する相対効果(RE: relative effect)を利用しやすく変形した方法である[10]．生物学的に等価な放射線治療は2つの要因により決定される．

1つは分割の因子(fractionation factor)で，組織のα/βと分割線量(x)を加えた値である．

fractionation factor = $\alpha/\beta + x$

これは，Barendsenの提唱する相対効果(RE: relative effect)に相当する．

第2の要因は線量因子(dosage factor)であり，分割線量(x)，分割回数(n)で表される総線量である．

dosage factor = D = nx

分割線量x，分割回数nによる総線量Dを，あるα/β値の組織に与えたときの効果(TE : total effect)は次の式で与えられる．

$$TE=(\alpha/\beta+x)\,D$$
$$= \text{fractionation factor}\times\text{dosage factor}$$

不完全回復がある場合は分割因子($\alpha/\beta+x$)を不完全回復の因子で補正する必要がある．

$$\text{fractionation factor}=\alpha/\beta+x+x\,h_n(\theta)$$

したがって，TEは以下のようになる．

$$TE=\{\alpha/\beta+x+x\,h_n(\theta)\}D=n\,x(\alpha/\beta+x)+n\,x^2 h_n(\theta)$$
$$=n(\alpha/\beta)x+n\{1+h_n(\theta)\}x^2 \quad \cdots\cdots (11)$$

この(11)式は(4)式の$\ln S_n$を$(-\beta)$で割った値に等しい．

また低線量率連続照射の場合はfractionation factor は次のように変わる．

fractionation factor = $\alpha/\beta + x\,g$

ここでgは(10)式で示された低線量率連続照射の際の回復因子を示している．これから連続照射の場合のTEは

$$TE = (\alpha/\beta + x\,g)\ D$$

ここでD＝nxでありn＝1よりD＝xとなる．したがって，低線量率連続照射のTEは

$$TE = (\alpha/\beta) D + gD^2 \quad \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots (12)$$

以上の(11)および(12)式より，(10)式の$g(\mu t)$および(4)，(5)，(6)，(7)，(8)，(9)式の$h_n(\theta)$の値がわかれば，あるα/β値の組織に対する低線量率連続照射と等価な高線量率分割照射の分割線量(x)を求めることができる．

結　果

高線量率分割照射および低線量率連続照射の細胞生残率を表す式は，類似した式で表される．不完全回復の影響はβを係数とする項により与えられ，分割方法により$h_n(\theta)$または$g(\mu t)$の値が異なることになる．そこで，低線量率連続照射の回復因子$g(\mu t)$の値をもとめるとTable 1のようになる．半回復時間$T_{1/2}$(ただし$\mu = \ln 2 / T_{1/2}$)に対し，治療期間を1～8日までとしたときの回復因子の値である．また，高線量率分割照射の場合の$h_n(\theta)$の値の1例をTable 2に示した．これは1日2回照射で分割間隔を4～8時間とし，合計10回を照射したときの$h_n(\theta)$の値である．これらの表に示した値を用いて，70Gy/7日の低線量率連続照射と等価になる高線量率での分割線量を式(11)および(12)から求めたものがTable 3である．ここでは晩期反応組織と早期反応組織(腫瘍)についての半回復時間を1.5時間と仮定した．線量率効果は晩期反応組織と早期反応組織(腫瘍)について異なってくる．晩期正常組織反応を等価にすると高線量率分割照射の総照射線量は，1日1回照射では約50％であり，1日2回照射では60～67％，さらに1日3回照射では69～74％となる．早期反応を等価にすれば高線量率分割照射の総照射線量は，1日1回照射では63～66％，1日2回照射では73～79％，さらに1日3回照射では81～84％となる．いずれの線量配分でも晩期反応の耐容線量は腫瘍治癒線量よりも小さくなり，結果として治療効果比は1より小さくなるが，1日2回または3回の照射を6日で治療すれば(2回の場合はまる6日)治療効果比はしだいに1に近づいてくる．

したがって，分割回数をできるだけ多くする方が治療効果比を上げて，安全な治療となることが期待できる．しかし，早期反応において等価な高線量率分割照射を行った場合には，晩期反応組織の耐容線量限度を超え過線量にならないように注意しなければならないことを示唆する結果である．

考　察

シミュレーションは，Linear-Quadratic(LQ)モデルをもとにした．LQモデルは本来1回照射後の細胞生残率を表現しているため，分割照射に応用する場合，前の照射は後の照射に影響しない，つまり各照射が独立した事象として計算されている．ところが，分割照射の照射間隔が短縮すると，各照射の独立性が失われてくる．これを説明するのに，Oliverは不完全回復の概念を導入した[3]．このOliverの仮説を，Thamesは分割照射と低線量率連続照射に一般化した[9]．Thamesのモデルでは分割照射の照射間隔は一定として一般式を求めているが，臨床治療では均等な照射間隔を与えることは困難である．そのためには，Thamesのモデルをさらに一般化する必要があり，望月は1日1回ないし1日3回の照射に対する不均等分割における生残確立を計算機による逐次計算法により算出した[11]．本研究では望月の行った逐次計算を発展させて，一般解を求めることを行った．半回復時間を早期反応および晩期反応ともに単指数函数的回復としたが，速・遅2指数函数的回復としても大きな差はない[11]．しかし，分割回数が多くなるにしたがい，半回復時間の差の影響を受けやすくなるので，分割線量の決定には慎重でなければならない．腫瘍制御から考えると4.6Gyの分割線量を6時間間隔で1日2回，合計12回で55.2Gyを6日間で治療する方

Table 1　Continuous repair factor g (μ t) of low dose rate therapy

Repair half time (h)	Exposure time (day) 1	2	3	4	5	6	7	8
0.5	0.0583	0.0296	0.0198	0.0149	0.012	0.01	0.0086	0.0075
0.75	0.0861	0.0441	0.0296	0.0223	0.0179	0.0149	0.0128	0.0112
1	0.113	0.0583	0.0393	0.0296	0.0238	0.0198	0.017	0.0149
1.25	0.139	0.0723	0.0488	0.0369	0.0296	0.0247	0.0213	0.0186
1.5	0.1641	0.0861	0.0583	0.0441	0.0354	0.0296	0.0254	0.0223
2	0.2115	0.113	0.0769	0.0583	0.0469	0.0393	0.0338	0.0296
2.5	0.2555	0.139	0.0952	0.0723	0.0583	0.0488	0.042	0.0369
3	0.2959	0.1641	0.113	0.0861	0.0695	0.0583	0.0502	0.0441
4	0.3671	0.2115	0.1475	0.113	0.0916	0.0769	0.0663	0.0583

Table 2　Incomplete-repair factors for BID treatment with appropriate fractionation interval (Total fractionation = 10)

Repair half time (h)	n = 10 Δt = 4	10 5	10 6	10 7	10 8
0.5	0.003906	0.0009799	0.0002441	6.104E-5	1.526E-5
0.75	0.0248	0.009843	0.003906	0.00155	0.0006156
0	0.0625	0.03125	0.01563	0.00782	0.003922
1.25	0.1088	0.06253	0.03595	0.207	0.01199
1.5	0.1576	0.0994	0.06278	0.3979	0.02545
2	0.2515	0.1787	0.1275	0.09166	0.06691
2.5	0.3368	0.2581	0.1991	0.1553	0.1234
3	0.4161	0.3365	0.2745	0.2268	0.1909
4	0.5714	0.4966	0.4658	0.3872	0.3492

n = fractionation number　　Δt = interval between irradiation (h)

Table 3 Isoeffect dose, dose rate effect, and therapeutic ratio of HDR therapy against LDR therapy
(Repair half time is assumed to be 1.5hr for both late and acute effect)

Fraction/day	Treatment time(day)	Fraction dose(late)(Gy)	Total dose (late)(Gy)	HDR/LDR (late)	Fraction dose(acute)(Gy)	Total dose acute(Gy)	HDR/LDR (acute)	Therapeutic ratio
1	5 (5)	6.82	34.10	0.49	8.78	43.90	0.63	0.78
	6 (6)	6.12	36.72	0.52	7.74	46.44	0.66	0.79
2	9 (5)	4.68	42.12	0.60	5.71	51.39	0.73	0.82
$\Delta t_1 = 6h$	10(5)	4.37	43.70	0.62	5.28	52.80	0.75	0.83
$\Delta t_2 = 18h$	11(6)	4.13	45.43	0.65	4.93	54.23	0.77	0.84
	12(6)	3.90	46.80	0.67	4.61	55.32	0.79	0.85
3	15(5)	3.21	48.15	0.69	3.76	56.40	0.81	0.85
$\Delta t_{1,2} = 4h$	16(6)	3.10	49.60	0.71	3.59	57.44	0.82	0.86
$\Delta t_3 = 16h$	17(6)	2.97	50.49	0.72	3.42	58.14	0.83	0.87
	18(6)	2.86	51.48	0.74	3.27	58.86	0.84	0.87

Δt = fraction interval $\alpha/\beta = 3$ (late) $\alpha/\beta = 10$ (acute)

Table 4 Isoeffect dose, dose rate effect, and therapeutic ratio of HDR therapy against LDR therapy
(Repair half time is assumed to be 3hr for late and 0.5hr for acute effect)

Fraction/day	Treatment time(day)	Fraction dose(late)(Gy)	Total dose (late)(Gy)	HDR/LDR (late)	Fraction dose(acute)(Gy)	Total dose acute(Gy)	HDR/LDR (acute)	Therapeutic ratio
1	5 (5)	8.15	40.75	0.58	8.16	40.80	0.58	1.00
	6 (6)	7.33	43.98	0.63	7.19	43.14	0.62	1.02
2	9 (5)	5.29	47.61	0.68	5.36	48.24	0.69	0.99
$\Delta t_1 = 6h$	10(5)	4.92	49.20	0.70	4.96	49.60	0.71	0.99
$\Delta t_2 = 18h$	11(6)	4.68	51.48	0.74	4.61	50.71	0.72	1.02
	12(6)	4.41	52.92	0.76	4.32	51.84	0.74	1.02
3	15(5)	3.54	53.10	0.76	3.63	54.45	0.78	0.98
$\Delta t_{1,2} = 4h$	16(6)	3.36	53.76	0.77	3.44	55.04	0.79	0.98
$\Delta t_3 = 16h$	17(6)	3.23	54.91	0.78	3.28	55.76	0.80	0.98
	18(6)	3.17	57.06	0.82	3.13	56.34	0.80	1.01

Δt = fraction interval $\alpha/\beta = 3$ (late) $\alpha/\beta = 10$ (acute)

法や，3.3Gyの分割線量を4時間間隔で1日3回，合計18回で59.4Gyを6日間で治療する方法などが考えられる．このように腫瘍制御において等価とした場合には，晩期反応組織の耐容線量限度を超えて過線量になる危険があることを意識し，十分な経過観察が必要である．晩期反応組織と早期反応組織(腫瘍)での半回復時間を等しく1.5時間としたわれわれの検討では，治療効果比を1より上回る結果は得られなかったが，臨床応用を否定するものではない．半回復時間が晩期反応組織と早期反応組織(腫瘍)に対し異なるとする報告もある．例えば，早期反応組織の半回復時間を0.5時間，晩期反応組織のそれを3時間と仮定した場合の時間−線量−分割関係の例をTable 4に示した．このように仮定すると，晩期反応組織の耐容線量が相対的に高くなり，反対に腫瘍の制御線量が相対的に低くなって，結果として治療効果比はほぼ1となり低線量率連続照射と同等な治療と推定することもできる．したがって，慎重な臨床データの蓄積からいくつかのパラメータを変更する必要があるかもしれない．

腫瘍のα/βは培養細胞や動物腫瘍に対して多くの報告があり，およそ10Gy程度の値が報告されているので，われわれの解析では腫瘍のα/βを10Gyとした．すでに，一部の施設では高線量率分割照射6Gy×2回/日，60Gy/10回の治療を行っており，良好な結果を得ている[12]．この場合，早期反応が70Gy/7日の低線量率連続照射と等価であると推定すると，半回復時間が1.5時間とした場合には腫瘍のα/βは約25と算出される．口腔中咽頭腫瘍の臨床例をノンパラメトリックな方法で解析した報告では，腫瘍のα/βを25Gyという大きな値を推定している[13]．このようにα/β値に差があるのは，臨床腫瘍と実験腫瘍の自然経過や増殖速度が異なることも要因かもしれない．一方，われわれの仮定したパラメータを用いると，この治療スケジュールでは晩期反応に対してはかなりの過線量になると考えられる．したがって，このスケジュールで晩期反応に対しても耐容限度を越えないとすると，晩期反応のα/βが3より大きくなるか，低線量率連続照射の晩期反応に対する耐容限度を70Gy/7日より大きな値を想定しなければならない．低線量率連続照射では7日で85Gy程度までの耐容限度の報告があり[14]，われわれの経験でも，70Gy/7日は晩期反応に関して余裕があると考えている．低線量率連続照射の晩期反応の耐容限界を85Gy/7日と仮定すると，晩期反応のα/βが6のとき約10%の誤差で治療

効果比が1と計算される．さらに，1%以下の誤差で治療効果比を1にするには晩期反応の$\alpha/\beta = 7.5$が導かれる．今後この治療スケジュールによる治療成績から臨床腫瘍や正常組織のα/β値の正確な推定が可能となり，正確なシミュレーションモデルが提示できると考えている．

結　語

本研究では，高線量率照射に注目し，低線量率照射に匹敵するような多分割照射の可能性を，不完全回復を考慮したLQモデルでシミュレーションした．^{192}Ir-高線量率照射装置は本邦でも急速に導入されつつあるが，いまだ試行錯誤で時間－線量－分割の配分を決定している．低線量率照射では熟練した術者が組織反応を見ながら治療時間を決定することが出来たが，高線量率照射では長年の経験だけでは治療の時間－線量－分割を決定することは困難である．したがって，このシミュレーションモデルが高線量率分割照射の治療指針を与えることに寄与できることを期待したい．

本論文の要旨は文部省科学研究費補助金(総合研究A(井上班)『密封小線源治療における低線量率連続照射に対する高線量率分割照射の代替性の検討』(06304032))において，1995年1月に発表した．

付　録

分割線量をx，分割間隔をΔt，回復因子をθ($\theta = \exp(-\mu\Delta t)$, $\mu = \ln 2/T_{1/2}$)，$T_{1/2}$は半回復時間とすると，LQモデルによる1回照射後の細胞生算率は

$$f(x) = \exp\left(-\alpha x - \beta x^2\right) \quad \cdots\cdots\cdots\cdots (1)$$

2回照射後の細胞生算率$S_2(x;\theta)$は

$$S_2(x;\theta) = f(x)\cdot\frac{f(x+\theta x)}{f(\theta x)} \quad \cdots\cdots\cdots\cdots (2)$$

n回の均等分割照射後の細胞生残率は

$$S_n(x;\theta) = f(x)\cdot\frac{f(x+\theta x)}{f(\theta x)}\cdot\frac{f\left(x+\theta x+\theta^2 x\right)}{f\left(\theta x+\theta^2 x\right)}\cdots\cdots$$
$$\frac{f\left(x+\theta x+\theta^2 x+\theta^3 x+\cdots+\theta^{n-1}x\right)}{f\left(\theta x+\theta^2 x+\theta^3 x+\cdots\theta^{n-1}x\right)} \quad \cdots\cdots\cdots\cdots (3)$$

この(3)に(1)を代入すると次のようになる．

$$S_n(x;\theta) = \exp\Big[-n\left(\alpha x+\beta x^2\right) - 2\beta x^2\Big\{\theta + \left(\theta+\theta^2\right) + \left(\theta+\theta^2+\theta^3\right) +$$
$$\left(\theta+\theta^2+\theta^3+\theta^4\right) + \cdots + \left(\theta+\theta^2+\theta^3+\theta^4+\cdots+\theta^{n-1}\right)\Big\}\Big] \cdots (4)$$

この式の指数の第1項はn f(x)であり，$\theta = 0\,(\Delta t = \infty)$つまり完全回復のときを表す．第2項は不完全回復に寄与する項でありE_nで表すと

$$E_n = \theta + \left(\theta+\theta^2\right) + \left(\theta+\theta^2+\theta^3\right) + \cdots + \left(\theta+\theta^2+\theta^3+\cdots+\theta^{n-1}\right)$$
$$= \frac{\theta\left\{n - \left(1-\theta^n\right)/(1-\theta)\right\}}{1-\theta} \quad \cdots\cdots\cdots\cdots (5)$$

(4)式に(5)を代入すると

$$S_n(x;\theta) = \exp\Big[-n\left(\alpha x+\beta x^2\right)$$
$$-n\beta x^2\left(\frac{2}{n}\right)\cdot\left(\frac{\theta}{1-\theta}\right)\cdot\left\{n - \frac{1-\theta^n}{1-\theta}\right\}\Big] \quad \cdots\cdots\cdots\cdots (6)$$

$TE = -\ln S_n(x,\theta)/\beta$とすると(6)は

$$TE = nx(\alpha/\beta + x) + nx^2\left(\frac{2}{n}\right)\left(\frac{\theta}{1-\theta}\right)\left\{n - \frac{1-\theta^n}{1-\theta}\right\}$$
$$= \left[(\alpha/\beta + x) + x\cdot h_n(\theta)\right]\cdot(nx)$$
$$= (\text{fractionation factor})\times(\text{dosage factor}) \quad \cdots\cdots\cdots (7)$$
$$h_n(\theta) = \left(\frac{2}{n}\right)\left(\frac{\theta}{1-\theta}\right)\left\{n - \frac{1-\theta^n}{1-\theta}\right\}$$

以上は照射間隔が均等の場合である．

次に，1日2回照射で照射間隔が異なる場合である．回復因子を$\theta_1(\Delta t_1)$，$\theta_2(\Delta t_2 = 24 - \Delta t_1)$として，治療回数nが偶数としたとき$E_n$は次式で表される．

$$E_n = \frac{n}{2}\theta_1 + \frac{\left(1+\theta_1\right)^2}{\theta_1}\left\{\sum_{i=1}^{\frac{n}{2}-1}\left(\frac{n}{2}-i\right)\theta_1^i\theta_2^i\right\}$$
$$= \left(\frac{n}{2}\right)\cdot\left[\theta_1 + \frac{\theta_2\left(1+\theta_1\right)^2}{1-\theta_1\theta_2}\cdot\left\{1 - \left(\frac{2}{n}\right)\cdot\frac{1-\left(\theta_1\theta_2\right)^{\frac{n}{2}}}{1-\theta_1\theta_2}\right\}\right] \quad \cdots\cdots (8)$$

したがって，$S_n(x;\theta_1,\theta_2)$は

$$S_n\left(x;\theta_1,\theta_2\right) = \exp\left[n\left(-\alpha x - \beta x^2\right) - 2\beta x^2 E_n\right] \quad \cdots\cdots\cdots\cdots (9)$$

(9)よりTEは

$$TE = nx(\alpha/\beta + x) + nx^2\left[\theta_1 + \frac{\theta_2(1+\theta_1)^2}{1-\theta_1\theta_2}\cdot\left\{1-\frac{2}{n}\cdot\frac{1-(\theta_1\theta_2)^{\frac{n}{2}}}{1-\theta_1\theta_2}\right\}\right]$$

$$= \left\{(\alpha/\beta + x) + x\cdot h_n(\theta_1,\theta_2)\right\}\cdot(nx) \quad \cdots\cdots (10)$$

$$h_n(\theta_1,\theta_2) = \theta_1 + \frac{\theta_2(1+\theta_1)^2}{1-\theta_1\theta_2}\cdot\left\{1-\frac{2}{n}\cdot\frac{1-(\theta_1\theta_2)^{\frac{n}{2}}}{1-\theta_1\theta_2}\right\}$$

1 日 2 回照射で，nが奇数のときはE_nは

$$E_n = -\frac{n-1}{2} + (1+\theta_1)(1+\theta_2)\left\{\sum_{i=0}^{\frac{n-1}{2}-1}\left(\frac{n-1}{2}-1\right)\theta_1^i\theta_2^i\right\}$$

$$= \frac{n+1}{2}\left[\left\{1-\frac{2\left\{1-(\theta_1\theta_2)^{\frac{n+1}{2}}\right\}}{(n+1)(1-\theta_1\theta_2)}\right\}\cdot\frac{(1+\theta_1)(1+\theta_2)}{1-\theta_1\theta_2} - \frac{n-1}{n+1}\right] \quad \cdots (11)$$

したがって，$S_n(x;\theta_1,\theta_2)$は(9)と同様になり，TEは以下のようになる．

$$TE = nx(\alpha/\beta + x)$$
$$+(n+1)x^2\left[\left\{1-\frac{2\left\{1-(\theta_1\theta_2)^{\frac{n+1}{2}}\right\}}{(n+1)(1-\theta_1\theta_2)}\right\}\cdot\frac{(1+\theta_1)(1+\theta_2)}{1-\theta_1\theta_2} - \frac{n-1}{n+1}\right]$$
$$= \Bigg[(\alpha/\beta + x)$$
$$+x\cdot\left[\frac{n+1}{n}\left\{1-\frac{2\left\{1-(\theta_1\theta_2)^{\frac{n+1}{2}}\right\}}{(n+1)(1-\theta_1\theta_2)}\right\}\cdot\frac{(1+\theta_1)(1+\theta_2)}{1-\theta_1\theta_2} - \frac{n-1}{n}\right]\Bigg]\cdot(nx)$$
$$= \left\{(\alpha/\beta + x) + x\cdot h_n(\theta_1,\theta_2)\right\}\cdot(nx) \quad \cdots\cdots (12)$$

$$h_n(\theta_1,\theta_2) = \frac{n+1}{n}\left\{1-\frac{2\left\{1-(\theta_1\theta_2)^{\frac{n+1}{2}}\right\}}{(n+1)(1-\theta_1\theta_2)}\right\}\cdot\frac{(1+\theta_1)(1+\theta_2)}{1-\theta_1\theta_2} - \frac{n-1}{n}$$

次に，1 日 3 回照射で照射間隔が異なる場合である．回復因子を$\theta_1(\Delta t_1)$，$\theta_2(\Delta t_2)$，$\theta_3(\Delta t_3 = 24-(\Delta t_1 + \Delta t_2))$として，治療回数nが(3k + 1; kは整数)のときE_nは次式で表される．

$$E_n = \frac{n-1}{3}\left\{\theta_1 + \theta_3 + \theta_2(1+\theta_1)(1+\theta_3)\right\}$$
$$+\frac{(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)(1+\theta_2+\theta_2\theta_3)}{\theta_2}\left\{\sum_{i=1}^{\frac{n-1}{3}-1}\left(\frac{n-1}{3}-i\right)\theta_1^i\theta_2^i\theta_3^i\right\}$$
$$= \frac{n-1}{3}\Bigg[\left\{\theta_1 + \theta_3 + \theta_2(1+\theta_1)(1+\theta_3)\right\}$$
$$+\frac{\theta_1\theta_3(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)(1+\theta_2+\theta_2\theta_3)}{1-\theta_1\theta_2\theta_3}\cdot\left\{1-\frac{3\left\{1-(\theta_1\theta_2\theta_3)^{\frac{n-1}{3}}\right\}}{(n-1)(1-\theta_1\theta_2\theta_3)}\right\}\Bigg] \quad (13)$$

$S_n(x;\ \theta_1,\theta_2,\theta_3)$は(9)式で表されるのでTEは

$$TE = nx(\alpha/\beta + x) + \frac{2(n-1)x^2}{3}\Bigg[\left\{\theta_1 + \theta_3 + \theta_2(1+\theta_1)(1+\theta_3)\right\}$$
$$+\frac{\theta_1\theta_3(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)(1+\theta_2+\theta_2\theta_3)}{1-\theta_1\theta_2\theta_3}\cdot\left\{1-\frac{3\left\{1-(\theta_1\theta_2\theta_3)^{\frac{n-1}{3}}\right\}}{(n-1)(1-\theta_1\theta_2\theta_3)}\right\}\Bigg]$$
$$= \Bigg[(\alpha/\beta + x) + x\cdot\frac{2(n-1)}{3n}\Bigg[\left\{\theta_1 + \theta_3 + \theta_2(1+\theta_1)(1+\theta_3)\right\} +$$
$$\frac{\theta_1\theta_3(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)(1+\theta_2+\theta_2\theta_3)}{1-\theta_1\theta_2\theta_3}\cdot\left\{1-\frac{3\left\{1-(\theta_1\theta_2\theta_3)^{\frac{n-1}{3}}\right\}}{(n-1)(1-\theta_1\theta_2\theta_3)}\right\}\Bigg]\Bigg]\cdot(nx)$$
$$= \left\{(\alpha/\beta + x) + x\cdot h_n(\theta_1,\theta_2,\theta_3)\right\}\cdot(nx) \quad \cdots\cdots (14)$$

$$h_n(\theta_1,\theta_2,\theta_3) = \frac{2(n-1)}{3n}\Bigg[\left\{\theta_1 + \theta_3 + \theta_2(1+\theta_1)(1+\theta_3)\right\} +$$
$$\frac{\theta_1\theta_3(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)(1+\theta_2+\theta_2\theta_3)}{1-\theta_1\theta_2\theta_3}\cdot\left\{1-\frac{3\left\{1-(\theta_1\theta_2\theta_3)^{\frac{n-1}{3}}\right\}}{(n-1)(1-\theta_1\theta_2\theta_3)}\right\}\Bigg]$$

さらに，治療回数nが(3k + 2; kは整数)のときE_nは

$$E_n = \frac{n+1}{3}\theta_1 - \frac{n-2}{3}$$
$$+(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)(1+\theta_3+\theta_1\theta_3)\left\{\sum_{i=0}^{\frac{n-2}{3}-1}\left(\frac{n-2}{3}-i\right)\theta_1^i\theta_2^i\theta_3^i\right\}$$
$$= \frac{n+1}{3}\Bigg[\frac{3}{n+1} - 1 + \theta_1$$
$$+\frac{(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)(1+\theta_3+\theta_1\theta_3)}{1-\theta_1\theta_2\theta_3}\left\{1-\frac{3\left\{1-(\theta_1\theta_2\theta_3)^{\frac{n+1}{3}}\right\}}{(n+1)(1-\theta_1\theta_2\theta_3)}\right\}\Bigg]$$

同様に$S_n(x;\ \theta_1,\theta_2,\theta_3)$は(9)式で表されるのでTEは

$$\mathrm{TE}=\mathrm{nx}(\alpha/\beta+\mathrm{x})+\frac{2}{3}\cdot\frac{\mathrm{n}+1}{\mathrm{n}}\cdot\mathrm{nx}^2\left[\frac{3}{\mathrm{n}+1}-1+\theta_1+\frac{(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)(1+\theta_3+\theta_1\theta_3)}{1-\theta_1\theta_2\theta_3}\left\{1-\frac{3\left\{1-(\theta_1\theta_2\theta_3)^{\frac{\mathrm{n}+1}{3}}\right\}}{(\mathrm{n}+1)(1-\theta_1\theta_2\theta_3)}\right\}\right]$$

$$=\{(\alpha/\beta+\mathrm{x})+\mathrm{x}\cdot\mathrm{h_n}(\theta_1,\theta_2,\theta_3)\}\cdot(\mathrm{nx})\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots(15)$$

$$\mathrm{h_n}(\theta_1,\theta_2,\theta_3)=\frac{2}{3}\cdot\frac{\mathrm{n}+1}{\mathrm{n}}\left[\frac{3}{\mathrm{n}+1}-1+\theta_1+\frac{(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)(1+\theta_3+\theta_1\theta_3)}{1-\theta_1\theta_2\theta_3}\left\{1-\frac{3\left\{1-(\theta_1\theta_2\theta_3)^{\frac{\mathrm{n}+1}{3}}\right\}}{(\mathrm{n}+1)(1-\theta_1\theta_2\theta_3)}\right\}\right]$$

最後に，治療回数nが(3k；kは整数)のときE_nは

$$\mathrm{E_n}=\frac{\mathrm{n}}{3}\left[\theta_1+\theta_2+\theta_1\theta_2+\frac{\theta_3(1+\theta_1+\theta_1\theta_2)(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)}{1-\theta_1\theta_2\theta_3}\left\{1-\frac{3\left\{1-(1-\theta_1\theta_2\theta_3)^{\frac{\mathrm{n}}{3}}\right\}}{\mathrm{n}(1-\theta_1\theta_2\theta_3)}\right\}\right]$$

したがって，TEは以下のようになる．

$$\mathrm{TE}=\mathrm{nx}(\alpha/\beta+\mathrm{x})+\frac{2}{3}\cdot\mathrm{nx}^2\left[\theta_1+\theta_2+\theta_1\theta_2+\frac{\theta_3(1+\theta_1+\theta_1\theta_2)(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)}{1-\theta_1\theta_2\theta_3}\left\{1-\frac{3\left\{1-(\theta_1\theta_2\theta_3)^{\frac{\mathrm{n}}{3}}\right\}}{\mathrm{n}(1-\theta_1\theta_2\theta_3)}\right\}\right]$$

$$=\{(\alpha/\beta+\mathrm{x})+\mathrm{x}\cdot\mathrm{h_n}(\theta_1,\theta_2,\theta_3)\}\cdot(\mathrm{nx})\quad\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots(16)$$

$$\mathrm{h_n}(\theta_1,\theta_2,\theta_3)=\frac{2}{3}\left[\theta_1+\theta_2+\theta_1\theta_2+\frac{\theta_3(1+\theta_1+\theta_1\theta_2)(1+\theta_2+\theta_1\theta_2)}{1-\theta_1\theta_2\theta_3}\left\{1-\frac{3\left\{1-(1-\theta_1\theta_2\theta_3)^{\frac{\mathrm{n}}{3}}\right\}}{\mathrm{n}(1-\theta_1\theta_2\theta_3)}\right\}\right]$$

文　献

1) 荒居竜雄, 赤沼篤夫, 池田道雄, 他：子宮頸癌の放射線治療基準．癌の臨床　30：496-500, 1984
2) Brenner DJ, Huang Y, Hall EJ: Fractionated high dose-rate versus low dose-rate regimens for intracavitary brachytherapy of the cervix: equivalent regimens for combined brachytherapy and external irradiation. Int J Radiation Oncology Biol Phys 21: 1415-1423, 1991
3) Oliver R: A comparison of the effects of acute and protracted gamma-radiation on the growth of seedings of Vicia faba. II. Theoretical calculations. Int J Radiat Biol 8: 475-488, 1964
4) ICRU Report No.38: Dose and volume specification for Reporting Intracavitary Therapy in Gynecology, pp1-16. Bethesda, MD, International Commission on Radiation Units and Measurments. 1985
5) Hall EJ, Brenner DJ: The dose-rate effect revisited: radiobiological considerations of importance in radiotherapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys 21: 1403-1414, 1991
6) Thames HD: Effect-independent measures of tissue responses to fractionated radiation. Int J Radiat Biol 45:1-10, 1984
7) Vegesna V, Withers HR, Thames HD, et al: Multifraction radiation response of mouse lung. Int J Radiat Biol 47: 413-422,1985
8) Henkelman RM, Lam GKY, Kornelsen RO, et al: Explanation of dose-rate and split-dose effects on mouse foot reactions using the same time factor. Radiation Research 84: 276-289,1980
9) Thames HD: An 'incomplete-repair' model for survival after fractionated and continuous irradiations. Int J Radiat Biol 47: 319-339, 1985
10) Barendsen GW: Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue response. Int J Radiat Oncol Biol Phys 8: 1981-1999, 1982
11) 望月幸夫, 兼平千裕, 関根　広, 他：高線量率組織内照射の至適時間線量配分に関する1考案．臨床放射線　39：1151-1154, 1994
12) 手島照樹：頭頸部癌に対する高線量率小線源治療．臨床放射線　39：1127-1134, 1994
13) Maciejewski B, Withers HR, Taylor JMG, et al: Dose fraction and regeneration in radiotherapy for cancer of oral cavity and oropharynx: Tumor dose-response and repopulation. Int J Radiation Oncology Biol Phys 16: 831-843, 1989
14) Hintz BL, Kagan R, Chan P, et al: Proposed method to study the factors affecting local control with combined external beam and interstitial implantation of mobile tongue and floor of mouth. J Surg Oncol 33: 273-283, 1986