

Title	総量率効果の臨床応用に関する理論的考察-Pulsed brachytherapyの検討-
Author(s)	茂松, 直之; 伊東, 久夫; 久保, 敦司 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(8), p. 595-598
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/19714">https://hdl.handle.net/11094/19714</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# 線量率効果の臨床応用に関する理論的考察 — Pulsed brachytherapyの検討—

茂松 直之<sup>1)</sup> 伊東 久夫<sup>1)</sup> 久保 敦司<sup>1)</sup> 土器屋卓志<sup>2)</sup>

1) 慶應義塾大学医学部放射線科学教室 2) 国立東京第二病院放射線科

## Theoretical Considerations of Dose-rate Effect for Clinical Application: A study of pulsed brachytherapy

Naoyuki Shigematsu<sup>1)</sup>, Hisao Ito<sup>1)</sup>,  
Atsushi Kubo<sup>1)</sup> and Takushi Dokiya<sup>2)</sup>

Pulsed brachytherapy is starting to be used for patients with various kinds of carcinoma, in the expectation of fair treatment results without increasing the late radiation-induced damage. We calculated the early and late biologically effective dose (BED) of this modality to predict early and late radiation damage based on the linear-quadratic model (L-Q model). The way to set the values of  $\alpha/\beta$  and  $\mu$  (factor of repair) in the L-Q model remains controversial. The value of  $\alpha/\beta$  has been fixed at 3Gy for the late effect and 10Gy for the early effect in recent studies. In this study, we applied these  $\alpha/\beta$  values to calculate the BED, however, the effects of its alteration ranged from 0.5Gy through 15Gy on BED were also analysed. We assumed  $\mu = 0.5$  ( $T_{1/2} = 1-2$  hours) in this study, but we also tried to examine the effects of its variation. Our results indicate that pulsed brachytherapy is a safe treatment procedure even if the dose-rate ranges from 1Gy/hr through 100Gy/hr, but the fractionation number should be increased when using a very high dose rate. Pulsed brachytherapy should be applied cautiously for tissues with a small  $\mu$  value, such as the spinal cord, because an extremely high late BED would be expected in such cases.

Research Code No. : 407.1

Key words : Radiotherapy, Dose-rate, Linear-quadratic model, Pulsed brachytherapy

Received May. 15, 1995; revision accepted Sep. 6, 1995

1) Department of Radiology, Keio University School of Medicine

2) Department of Radiology, The Second Tokyo National Hospital

## はじめに

悪性腫瘍の治療に用いられる放射線は、以前は高線量率の外照射と、低線量率の組織内および腔内照射が一般的であった。近年は brachytherapy にも、高線量率の線源が用いられるようになってきた。高線量率の放射線治療は短時間で治療を終了でき、患者の負担は少ないが、低線量率の放射線治療に比べて、晩期放射線障害の発生の増大が懸念されている。さらに将来的には組織内・腔内照射の線源として、主に<sup>192</sup>Irが使用される可能性がある。<sup>192</sup>Irは半減期が短く、線源の減衰に伴って線量率が急激に変化するため、常に一定の線量率で治療を行うためには、activityの異なる多数の線源を常時保有して使い分けが必要であった。一方、悪性腫瘍の治療成績が改善し、長期の予後が期待できるようになったため、治療効果が大きく晩期放射線障害の少ない治療法の開発が望まれる。これらの要求から、分割照射間の回復に注目して考案された方法が、高線量率組織内、腔内照射における pulsed brachytherapy であり、この方法の導入により activity の変化する1本の線源を効率よく、放射線生物学的効果を変えずに使用できる。したがって、放射線治療医は本治療法の放射線生物学的原理を理解することが、必要となってきた。

## 方 法

### 1. Biologically Effective Dose (BED) と算出モデル

本検討で線量率効果の算出に用いたモデルは、LeaとCatchside が提唱した"回復"を加味した linear-quadratic model (LQ model) である<sup>1)</sup>。放射線の照射線量 "D" に対して、照射された細胞の生存率等の生物学的効果 "S" は、linear (1 次的) な要素と quadratic (2 次的) な要素および回復 "G" から成り、下記の式で表される。

$$S = \exp(-\alpha D - G\beta D^2) \cdots \cdots \text{式1}$$

分割照射の場合は1回線量をd, 分割回数をn, 総線量をDとすると、

$$\begin{aligned}
 S &= \{ \exp(-\alpha d - G\beta d^2) \} n \\
 &= \exp \{ n(-\alpha d - G\beta d^2) \} \\
 &= \exp \{ nd(-\alpha - G\beta d) \} \\
 &= \exp \{ -D(\alpha + G\beta d) \} \dots \dots \text{式2}
 \end{aligned}$$

よってLQ modelでは、 $S = e^{-E}$ とすると、 $E = D(\alpha + G\beta d)$ であり、このEが放射線の効果を表す重要な値となる。BarendsenはこのEを $\alpha$ で割った値、

$$E/\alpha = D \left[ 1 + \frac{Gd}{\alpha/\beta} \right] \dots \dots \text{式3}$$

を放射線の効果を表す指標として提唱した<sup>2)</sup>。E/ $\alpha$ は単位がGyになるため、後にこれはbiologically effective dose (BED)と呼ばれるようになった<sup>3)</sup>。つまり式3は、

Biologically effective dose (E/ $\alpha$ )  
 = total dose (D)  $\times$  relative effectiveness (RE)

$$RE = 1 + \frac{Gd}{\alpha/\beta} \dots \dots \text{式4}$$

と表すことが可能で、この relative effectiveness (RE)が、総線量DをBED (E/ $\alpha$ )に変換する係数と考えることができる<sup>3)</sup>。BEDの単位はGyであるが、実際の照射線量と区別するために、単位としてGyの後に $\alpha/\beta$ 値を小さく書いて、"Gy<sub>3</sub>"のように表すことが多い。REは1回線量と、 $\alpha/\beta$ 値とG値より計算できる値である。G値はrepairの要素を加味した値でその計算法は非常に複雑である。1回の低線量率連続照射の場合、

$$G = \frac{2}{\mu T} \left[ 1 - \frac{1}{\mu T} \{ 1 - \exp(-\mu T) \} \right] \dots \dots \text{式5}$$

となる<sup>1), 4)-6)</sup>。"T"は照射時間であり、" $\mu$ "は亜致死障害の回復における回復率定数であり、 $\mu = \ln 2/t_{1/2}$  ( $t_{1/2}$ : half time repair)である。線量率をRとしてこの式から relative effectiveness (RE)を求めると、

$$RE = 1 + \frac{2R}{\mu(\alpha/\beta)} \left[ 1 - \frac{1}{\mu T} \{ 1 - \exp(-\mu T) \} \right] \dots \dots \text{式6}$$

となる。さらに、分割照射の場合のRE値は下記のような<sup>4), 7)</sup>。

$$RE = 1 + \frac{2R}{\mu(\alpha/\beta)} \left\{ 1 - \frac{1}{N\mu T} (NY - SY^2) \right\} \dots \dots \text{式7}$$

ここで

$$\begin{aligned}
 Y &= 1 - \exp(-\mu T) \\
 S &= \frac{NK - K - NK^2Z + K^{N+1}Z^N}{(1 - KZ)^2} \\
 K &= \exp(-\mu x) \\
 Z &= \exp(-\mu T)
 \end{aligned}$$

N: 分割回数, T: 1回の照射時間, x: 照射間隔

RE値はコンピューターを用いれば比較的簡単に計算できる。本検討ではこのモデルを用いてBEDを算出した。

2. 仮定と定数の選択

仮定と定数の選択では治療開始から終了までの"治療期間"を考慮する必要がある。しかし、pulsed brachytherapyの治療期間は、その対照となる低線量率での照射期間と同一にしており、本検討でも治療期間の差異は考慮していない。

モデルとした数式には定数として、 $\alpha/\beta$ 値と $\mu$ 値が必要である。 $\alpha/\beta$ 値は個々の組織・臓器の障害に固有の値で、実験的には多数の報告がある<sup>3)</sup>。一般的に early effect, "すなわち正常組織の早期障害や腫瘍に対する治療効果"に関与する $\alpha/\beta$ 値は、10Gy程度とする報告が多い。late effect, "すなわち晩期障害"に関与する $\alpha/\beta$ 値は、2-3Gy程度とされている。本検討では $\alpha/\beta$ 値を1-15Gyの範囲で、1Gy毎に変動させてBEDを算出した。 $\mu$ 値に関してもさまざまな報告があり<sup>6), 8)</sup>、0.1-1.0まで広範に及んでいる。しかし、多くの報告は $\mu = 0.5$  ( $t_{1/2} = 1-2$ 時間)程度としている。この点を考慮して、 $\mu = 0.5$ を中心に考察した。

結 果

Pulsed brachytherapyは高線量率の線源を用い、従来の低線量率連続照射にかわり、1~2時間毎に数分~数十分の照射を繰り返し、低線量率治療と同一期間に同一総線量を照射する方法である (Fig.1)。たとえば、0.5Gy/hrで140時間、計70Gyの低線量率連続照射 (Fig.1 (A)) に対しては、線量率が1Gy/hrの場合は30分照射して30分間隔を開ける (Fig.1 (B))、線量率が5Gy/hrの場合は6分照射して54分間隔を開ける (Fig.1 (C)) ことにより、時間当りの平均照射線量を等しくする方法で、総治療期間は低線量率と同一にする。つまりBrachytherapyにおける分割照射法と考えることもできる。さらに分割回数を減らして、1時間毎でなく2時間毎 (Fig.1 (D))、4時間毎 (Fig.1 (E)) に治療することも可能である。この条件における分割回数とBEDの関係をFig.2に示した。分割回数が30回以上になるとBEDは一定となり、低線量率照射の場合とほぼ同様になるが、分割回数が10回以下になると、線量率と $\alpha/\beta$ 値によりBEDが大きく変動する。 $\alpha/\beta$ 値が小さい組織の障害は線量率の変化の影響を大きく受け、線量率が1-10Gy/hrの間でBEDに大きな差異を生じた。したがって、pulsed brachytherapyでは、10Gy/hr以上の線量率で分割回数を著しく減少させると、晩期障害を増加させる危険があり、照射線量を減少させる必要がある。

低線量率 (0.5Gy/hr) で140時間に70Gy照射した場合、 $\mu = 0.5$ として式3および式5より計算すると、 $\alpha/\beta = 3$ GyではBEDが116Gy<sub>3</sub>、10Gyでは84Gy<sub>10</sub>となった。BED値をこの値に固定し6分割照射とした場合、同一のBEDとなる照射線量を線量率毎にFig.3に示した。照射線量は線量率0.5Gy/hr (0.8cGy/min) から5Gy/hr (8.3cGy/min) の間で大きく変化したが、5Gy/hr以上になると同一BEDとなる照射線量はほぼ一定になり、 $\alpha/\beta$ 値が10Gyの場合48Gy、 $\alpha/\beta$ 値3Gyの場合

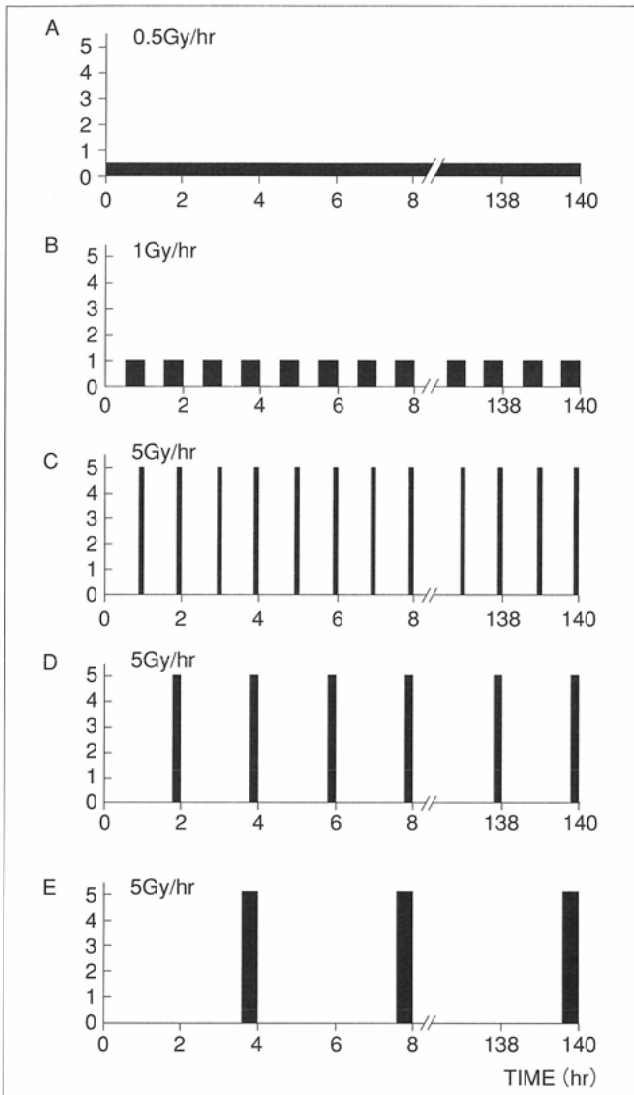


Fig.1 Illustrating the concept of replacing continuous low dose-rate brachytherapy by series of short pulses. The pulse length is adjusted to maintain the average dose rate as 0.5Gy/hr and overall treatment time for a given total dose remains fixed.

40Gyとなった。

上記の検討では、 $\mu$  値を常に0.5 ( $t_{1/2} = 1-2$ 時間)としてきた。しかし、 $\mu$  値も各組織の障害毎に異なる可能性が示唆されている。 $\mu$  値は組織の照射後の回復に関する定数であり、小さな値を示す組織として中枢神経などが挙げられている。140時間で70Gy照射した場合、 $\mu$  値(および $t_{1/2}$ 値)とBEDの関連をFig.4に示した。 $\alpha/\beta$ 値が小さいと $\mu$ 値がBEDに及ぼす影響は大きくなり、特に $\mu$ 値が0.3 ( $t_{1/2}$ 値が2.5以上)の組織があれば、同一照射線量でもBEDは著しく上昇し、障害を発生しやすいことが示唆される。

考 察

Pulsed brachytherapyは、高線量率の線源を用いて、低線量率の照射と同等の障害発生と治療効果を得るために考案された方法である。本邦ではまだまだあまり行われていない方式であるが、今後導入が予測される治療法である。本稿は

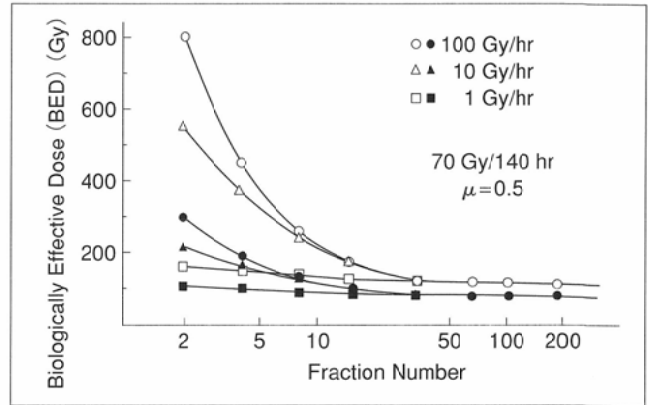


Fig.2 Biologically effective dose of pulsed brachytherapy using three different dose rate (100, 10, 1 Gy/hr) as a function of the fraction number. Curves are drawn for values of  $\alpha/\beta = 3$ Gy and  $\alpha/\beta = 10$ Gy. Total dose and over all treatment time are fixed as 70Gy/140hr and  $\mu$  value is supposed to be 0.5.

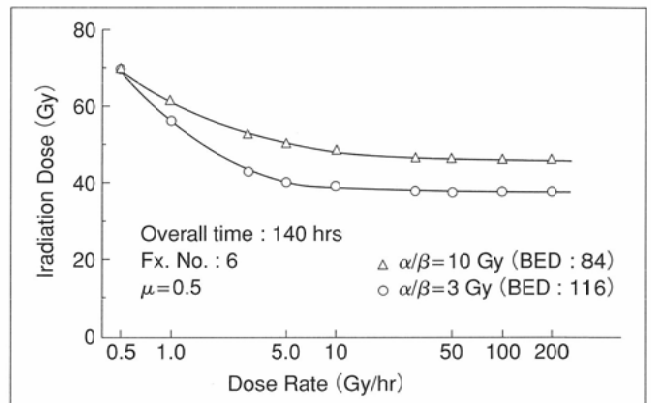


Fig.3 Total doses to be irradiated by pulsed brachytherapy (6 fractions) to achieve the same biologically effective doses as continuous low dose rate schedule (70Gy/140hrs) are shown as a function of dose rate used. Curves are drawn for values of  $\alpha/\beta = 3$ Gy and  $\alpha/\beta = 10$ Gy. Overall treatment time is fixed as 140hrs and  $\mu$  value is supposed to be 0.5.

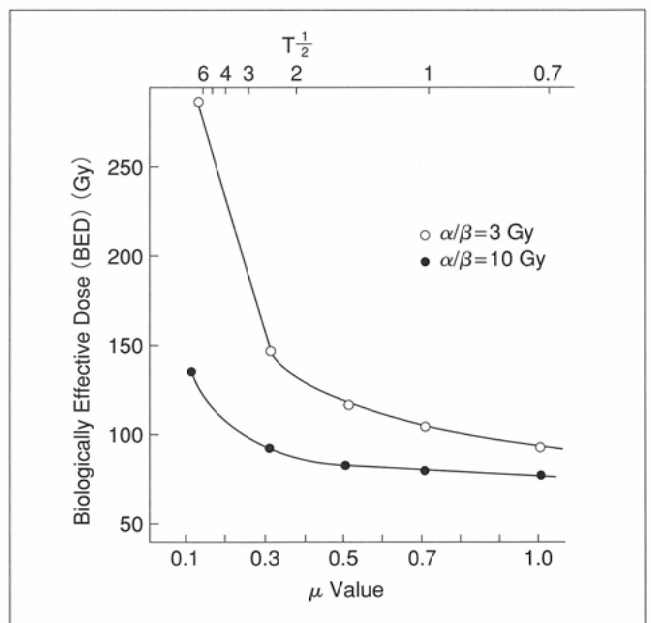


Fig.4 Biologically effective dose of continuous low dose rate irradiation (70Gy/140hrs) as a function of  $\mu$  value. Curves are drawn for values of  $\alpha/\beta = 3$ Gy and  $\alpha/\beta = 10$ Gy.

諸家よりさまざまな形で提唱されている、生物学的な照射線量の評価法をまとめ、できるだけわかりやすく簡便な計算法でpulsed brachytherapyの有用性を検討した。同一照射線量における線量率とBEDの関係をFig.3に示したが、線量率1-10Gy/hrの間で顕著な差異があり、10Gy/hr以上では分割回数が30回以下になると、BEDが急速に上昇する。この傾向は $\alpha/\beta$ 値が小さな組織の障害において顕著である。すなわち、10Gy/hr以上の線量率の線源を用いる場合、晩期障害の発生を抑制するためには、照射線量を著しく減らすか、分割回数を極めて多くする必要がある。照射線量を減らすことは、抗腫瘍効果も低下することになり適応しにくい。したがって、頻回に照射する高線量率pulsed brachytherapyが有効となる。

Pulsed brachytherapyでは照射時間と照射間隔の関係から、常にG値を念頭に置く必要がある。G値算出の基礎となる $\mu$ 値に関する報告はいまだ少ない。 $\mu$ 値と障害の半分が修復されるのに必要な時間(half time repair :  $t_{1/2}$ )の関係は、 $\mu = 0.693/t_{1/2}$ である<sup>6),7)</sup>。ヒトの組織における $t_{1/2}$ は一般に1-2時間とされているため<sup>8)</sup>、 $\mu$ 値は計算上0.35-0.7となる。 $\mu$ 値とBEDの関連はFig.4に示したごとく、 $\mu$ 値が大きい場合はBEDに変化を与えないが、0.3以下では大きな影響がみられた。特に $\alpha/\beta$ 値が小さな場合にはその影響が大きくなった。これは正常組織の晩期障害発生に大きな影響を与えることを意味し、 $t_{1/2}$ が長い組織すなわち回復が遅い組織では、pulsed brachytherapyは障害を増加させる危険性がある。本稿では $\mu = 0.5$ としたが、当然のことながら $\mu$ 値( $t_{1/2}$ )も、個々の腫瘍の放射線感受性や各組織の障害毎に、まったく異なった値を示すことがありうる。 $\mu$ 値が小さければBEDは増大し、 $\mu$ 値が大ければBEDは低下する。腫瘍組織と正常組

織の $\mu$ 値( $t_{1/2}$ )とpulsed brachytherapyの臨床応用に関しては、現在最も議論の盛んなところである<sup>9),10)</sup>。文献的には3Gy/hr以下の線量率であれば、2時間毎の照射でも安全とされている<sup>6)</sup>。もう1つの解決の難しい問題点として、このようなモデルでは照射間隔中の再増殖(repopulation)や、再酸素化(reoxygenation)などの因子が加味できない点である。今後実際に臨床応用するにあたって、大きな課題となるであろう。近い将来、本邦では組織内・腔内照射の線源として<sup>192</sup>Irのみしか使用できなくなる可能性がある。<sup>192</sup>Ir線源のように短時間で線量率が変化する場合は、照射時間や照射間隔を調節することによって、放射線生物学的に常に一定の治療が可能となるpulsed brachytherapyの導入が必須であろう。これに対応して欧米では、24時間の看護体制がこの治療法に対して行われている。本邦でも近い将来、新方式導入に伴う新しい組織形態が必要になるかもしれない。

## ま と め

悪性腫瘍の治療における放射線の役割は近年さらに増大し適応も拡大してきている。これに伴って放射線の照射方法もさまざまな工夫がなされるべきである。さらに治療成績の向上で長期の生命予後が期待できる場合は、晩期の放射線障害を常に念頭に置かなければならない。本稿では、近年の放射線治療の高線量率化に伴う、晩期放射線障害の軽減の方法として、pulsed brachytherapyの放射線生物学的有用性を紹介した。このような治療方法の改善や、晩期障害の予測のためには放射線生物学的検討を常に行うべきであろう。

## 文 献

- 1) Lea DE, Catcheside DG: The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in tradescantia. *J Genet* 44: 216-245, 1942
- 2) Barendsen GW: Dose fractionation, dose-rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:1981-1997, 1982
- 3) Fowler JF: The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Brit J Radiol* 62: 679-694, 1989
- 4) Dale RG: The application of the linear-quadratic model to fractionated radiotherapy when there is incomplete normal tissue recovery between fractions, and possible implications for treatments involving multiple fractions per day. *Brit J Radiol* 59: 919-927, 1986
- 5) Brenner DJ, Hall EJ: Conditions for the equivalence of continuous to pulsed low dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 181-190, 1991
- 6) Fowler J, Mount M: Pulsed brachytherapy : the conditions for no significant loss of therapeutic ratio compared with traditional low dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 661-669, 1992
- 7) Dale RG, Huczkowski J, Trott KR: Possible dose-rate dependence of recovery kinetics as deduced from a preliminary analysis of the effects of fractionated irradiations at varying dose-rate. *Brit J Radiol* 61: 153-157, 1988
- 8) Oliver R: A comparison of the effects of acute and protracted gamma-radiation on the growth of seedlings of Vicia Faba. II. Theoretical calculations. *Int J Radiat Biol* 8: 475-488, 1964
- 9) Fowler JF: Are half-times of repair reliably shorter for tumors than for late normal-tissue effects? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31 :189-190, 1995
- 10) Brenner DJ, Hall EJ, Huang Y, et al : Potential reduced late effects for pulsed brachytherapy compared with conventional LDR. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31: 201-202, 1995