

氏 名 (本籍)	ね 根 もと 本 けん 建 じ 二
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 9 9 6 号
学位授与年月日	昭 和 6 3 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学研究科 (博士課程) 内科学系専攻
学 位 論 文 題 目	放射線治療における時間的線量配分の基礎研究

(主 査)

論文審査委員 教授 坂 本 澄 彦 教授 松 沢 大 樹

教授 涌 井 昭

論 文 内 容 要 旨

現在臨床の放射線治療における分割法は、いままでに用いられてきた通常分割照射法に加えて超多分割照射法、大線量小分割照射法に不均等分割照射法などの新しい分割法が用いられるようになってきた。しかし、どの分割法が治療上優れているかは明らかではなく実験腫瘍と正常組織反応を用いて治療効果比の点から多分割照射について基礎的に検討した報告もきわめて少ない。そこでマウス扁平上皮癌と皮膚反応を用いて、①1回線量とその照射間隔の抗腫瘍効果及び正常組織反応に及ぼす影響について、②大線量と少線量を組み合わせて治療する際にその組合わせの順序が抗腫瘍効果及び正常組織反応に及ぼす影響についての2点につき検討した。効果判定は抗腫瘍効果についてはTCD 50法、TD 50法、腫瘍増殖遅延法を用い、正常組織反応はマウス皮膚の急性反応をスコア法を用いて判定した。

多分割照射の実験に先だって、まず2分割照射における腫瘍の回復、再酸素化、再増殖の起こり方について検討した。回復については2時間から4時間にかけて急速に起こっており6時間で完了した。再酸素化については1回照射後2日目では検出されなかったが4日目では再酸素化が起きていた。再増殖については1回照射後1日目ですでに起きており2日、4日と時間がたつにつれてより明らかに検出された。再酸素化、再増殖は1回線量が4.17Gyと小さい場合にも16.7Gyと大きい場合にもほぼ同じ時間経過で起きていた。回復の起こり方の時間経過も1回5Gy、10Gy後ではほぼ同じであった。

次に治療の初めから終わりまで1回線量及び照射間隔を変えないで照射する均等分割法について検討した。分割法は1回線量が16.7Gyの場合には1F/D (1 fraction/day)、1F/2D、1F/4D、1回線量が8.33Gyの場合には2F/D、1F/D、1F/2D、1回線量が4.17Gyのときには4F/D、2F/D、1F/Dについて検討した。1日内の最小の照射間隔は回復がほぼ完了する4時間とした。

均等分割照射の際の抗腫瘍効果については1回線量が16.7Gyと大きい場合には照射間隔を変えてもTCD 50値の明らかな変化は認められなかったのに対して1回線量が8.33、4.17Gyと小さくなるにつれて照射間隔が長くなるとTCD 50値が急速に大きくなった。1回線量が16.7Gyのときに照射間隔を変化させても抗腫瘍効果が変化しなかったのは用いられた照射間隔が1日～4日と長く、そのあいだに再酸化が起こり再増殖による抗果の低下を打ち消すように作用したためと考えられた。また1回線量が小さい時に照射間隔を長くすると抗腫瘍効果が急速に低下するのは、再酸素化が十分に起きるだけの照射間隔がとれず治療期間中の再増殖の影響が優位になったためと考えられた。これに対して急性皮膚反応については用いられたすべての1回線量で照射間隔が

長くなると皮膚反応が軽度になった。このため一定の正常組織反応を起こす線量を照射した場合の抗腫瘍効果は1回線量が16.7Gyと大きい時は照射間隔が4日ないしそれ以上と長い方が大きく、8.33, 4.17 Gyの時には照射間隔が短い方が大きかった。

次に不均等分割照射法について検討した。分割回数は8回とし小線量6回とその4倍の大線量2回を種々の組み合わせで用いた。すなわち初めの2回に大線量を用いるもの(UFS-1)、初めと終りに大線量を用いるもの(UFS-2)、終りの2回に大線量を用いるもの(UFS-3)である。治療期間は4日、9日について検討した。

抗腫瘍効果については治療期間が4日、9日いずれの場合にもUFS-1、すなわち初めの2回に大線量を照射する分割法が最も効腫瘍効果が高く、UFS-3、すなわち終りの2回に大線量を照射する分割法が最も効果が低かった。この理由としては今回検討した分割法においてはUFS-1が腫瘍が小さいときに大線量が与えられており、一般的に腫瘍が小さい程放射線抵抗性の低酸素細胞が少ないことを考え合わせると低酸素細胞の影響がUFS-1では小さくUFS-3では大きかったためとも考えられたが明らかなメカニズムは不明であった。急性の皮膚反応については腫瘍の場合とは異なり、各分割法で明らかな差は検出されなかった。このため一定の正常組織反応を起こす線量を照射した際の抗腫瘍効果はUFS-1が最も大きくUFS-3が最も小さかった。

以上の様に均等分割照射においては1回線量及び照射間隔が、不均等分割照射においては大線量と小線量の組合せの順序が抗腫瘍効果及び急性の正常組織反応に及ぼす影響について検討したが、今回の結果は臨床の放射線治療において腫瘍の増殖が非常に速く急性の正常組織反応が耐容線量を決める様な場合に治療方針を決める際の指標になると考えられた。

審査結果の要旨

放射線治療は通常は分割照射によって行なわれているが、その方法は1回線量200ラドで週5日、週間線量1,000ラドが普通に用いられている方法である。この方法は、長い放射線治療の経験から考え出されたものであり理論的裏付けに乏しい面が多い。近年の放射線治療は放射線機器の開発、照射技術の改良などにより著しい治療成績の向上がみられるが、さらに向上を望むには、更に新しい治療装置の開発、新しい放射線の治療への導入、他の新しい治療手段との併用などと共に放射線生物学研究成果の導入による新しい時間的線量配分による治療などに期待しなければならないと考えられている。本論文は照射によって起こる種々の生物学的現象すなわち腫瘍細胞及び正常細胞の動態、例えば、照射後に起こる低酸素腫瘍細胞の再酸素化、回復、正常及び腫瘍組織の再生などを考慮した分割方法について検討している。照射法としては、2分割照射法、均等分割照射法、不均等分割照射法についての比較検討を行なっている。先ず2分割照射実験を行ない、上に述べた再酸素化、回復、再生（再増殖）の起こり方について検討し、この腫瘍系では回復は6時間で完了すること、再酸素化は照射後4日目で検出できたこと、腫瘍の再増殖は照射後1日目で既に起きているが2日、4日と時間が経つに従ってより明らかになって行くことを確認し、次の多分割照射の実験を行なっている。均等分割照射では1回線量が大きい場合（16.7 Gy）照射間隔を1～4日まで変えても50%腫瘍治癒線量（TCD50値）に有意差はなかったが、線量を1/2、1/4、にした場合には照射間隔が長くなるとTCD50値は急速に大きくなったが、これは1回線量が少ないと腫瘍組織の再生が早く起こり、照射による腫瘍細胞致死効果がうすめられることによると考えられる。一方皮膚の反応は当然の事乍ら照射間隔が長くなると軽度になった。不均等分割照射実験では8回の分割照射で初めの2回に大線量を用いる照射法が、終りの2回に大線量を用いる方法よりも抗腫瘍効果が大きい結果が得られ、急性皮膚反応も初めの2回に大線量を用いる方法が小さいことが示唆された。これは低酸素腫瘍細胞の動態、腫瘍増殖に関わる細胞集団の大きさ、更に初回の大線量照射による腫瘍細胞の部分的同調などが関与していることによると考えられる。

放射線生物学的因子を考慮した分割照射実験は世界的にみても、非常に数が少ない。その理由の一つは人の場合のように局所照射の再現性の難かしさがあることがある。本研究で用いた一回線量は人に用いる場に比して可成り大きいが、この動物腫瘍の増殖速度は人の場合の数倍も速いことから考えると、当然であろうと思われる。この研究結果は新しい時間的線量配分を考慮する際に貴重なデータを提供することになると思われ、十分学位授与に価する労作と評価する。