

害を受けても再生しない。

さらに、臓器の放射線感受性には、**機能的小単位**（FSU：functional subunitあるいは機能的サブユニット）の形態的な違いが関与する。機能的小単位とは、いくつかの幹細胞が増殖、分化したもので、隣の機能的小単位と独立して機能し、集まって組織を構成する。機能的小単位の辺縁に病的に明瞭な**隔壁様の輪郭構造**が存在する臓器と不明瞭な臓器があり、放射線感受性が異なる。隔壁様の輪郭構造が明瞭な組織の代表は、腎臓のネフロン、肝臓の小葉、肺の細葉、外分泌腺の腺房などであり、その単位内の幹細胞がすべて死滅すれば、その単位は再生せず、組織は全体として放射線感受性となる。隔壁様の輪郭構造が不明瞭な組織の代表は、皮膚、粘膜などであり、ある単位内の幹細胞がすべて死滅しても、隣の単位から幹細胞が移動してきて単位が再生できるので、組織は比較的放射線抵抗性となる。

さらに、臓器の放射線感受性には、臓器がその特有な機能を発揮するために必要な実質細胞の組織内の空間的な並びの違い、すなわち、直列臓器と並列臓器の違いが関与する。**直列臓器**の代表は**脊髄**や**腸管**で、直列的な構造の一部が**重篤な障害**を受けると、臓器全体の機能が著しく損失、喪失し、その代償は困難である。たとえば、脊椎への放射線照射による放射線脊髄炎の発生は、下肢の神経麻痺（まひ）などの不可逆的な後期反応が起こるため、許容できない。**並列臓器**の代表は、肺、肝臓、腎臓などで、一部が重篤な障害を受けても並列臓器内の他の部分が機能を維持し代償できる。たとえば、肝臓への定位放射線照射により肝臓内に局所的な壊死が発生しても、その肝機能障害の程度は臨床的に許容できることが多い。

亢進 に修正

さらに、臓器の放射線感受性において、**同質**ないしは**血管・結合織**の関与も重要である。**血管透過性亢進**は放射線照射後最も早期に起こるが、後期には、血管内膜肥厚、血管閉塞、結合織増生、瘢痕収縮などが臓器に障害を起こす。関与が大きい臓器の例として、**脳**や**脊髄**においては、放射線抵抗性である実質細胞の神経細胞自体が耐えられる線量でも、それを支える血管や結合織が耐えられないため、脳や脊髄はより低い線量で障害を受ける。間質の障害は不可逆的で影響が半永久的に残存することが多いため、**後期反応の発現要因**として重要である。一方、関与が少ない臓器の例として、**水晶体**では血管は分布しない

ので、後期反応としての白内障の発生に、間質の関与は少ない。

放射線治療後の正常組織の早期反応は、脳浮腫などは治療開始後早期から認められるが、実際の他の多くの早期反応は治療開始1～2週以降に発現する。この多くは、治療終了後ある程度の時間を経た後、照射線量に応じて軽快する。早期反応は、主に皮膚、骨髄、粘膜、腸管上皮、生殖腺などの恒常的細胞再生系の組織や臓器で発生する。この発現時期、重症度、持続期間、回復時期などは、照射される組織内の細胞集団のうち、成熟した機能細胞の寿命と幹細胞の放射線感受性とその再生能力などで決まる。一方、放射線治療後の正常組織の後期反応は、重症の早期反応が遷延してそのまま移行する場合もあれば、いったん早期反応が軽快した後、半年程度の時間経過以降に発現する場合もある。組織・臓器の不可逆性の器質的、機能的変化を伴い、半永久的に残って治療に難渋することが多く、組織や臓器の血管や結合織などの間質の障害が重要な発生要因となっている。

Eventsに修正

臨床の放射線治療では分割照射を行うことが多く、治療による早期反応の低減を目指すのは当然だが、発現すれば不可逆的な後期反応を起こさないことをより重視する。臨床での放射線治療の際の急性期と晩期の有害事象の評価基準のひとつとして、米国国立がん研究所が作成した有害事象共通用語規準 (CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse **Event**) がある。

臨床での有害事象の多くは、しきい値がある確定的影響である。表7.1に、ICRP 2007年勧告に記載されている各臓器や組織のしきい値の一部を示す。ここで、組織反応のしきい値とは、1%の人に組織反応が発生すると推定される線量と定義されている。しきい線量が低いものから順に、骨髄、水晶体、卵巣、皮膚(紅斑)、精巣である。

過去の膨大な臨床データから、後期反応を主体として、各臓器の耐容線量 (TD: tolerance dose) がまとめられている。最小耐容線量 $TD_{5/5}$ は、照射後5年以内の有害事象発生率が5%以下である線量、最大耐容線量 $TD_{50/5}$ は、照射後5年以内の有害事象発生率が50%以下の線量であるが、通常は $TD_{5/5}$ を耐容線量とする。耐容線量は、線質、分割などの照射スケジュール、線量率、照射体積、化学療法などの併用療法、遺伝的背景、全身状態など多くの要因の影響を受ける。耐容線量が照射される組織の体積に依存し、照射体積が大きく

ただし腫瘍内には分裂しない細胞もあり、一部の細胞喪失もあるため、 T_d は T_c より長くなる。ヒト腫瘍の T_c は1~5日、 T_d は40~100日である。細胞喪失比 ϕ は、ヒト腫瘍では50~80%で、これが大きいほど T_d は長くなる。 ϕ は、GFが大きい腫瘍ほど大きく、一般にがん腫では肉腫より大きい。

この他、腫瘍体積の増大に関して、体積倍加時間（VDT：volume doubling time）と潜在的倍加時間（Tpot：potential doubling time）という指標がある。VDTは細胞の産生と喪失のバランス、すなわち T_c 、GF、 ϕ の3因子により決定される。 T_c が短い、GFが大きい、 ϕ が小さい腫瘍の増殖は速やかであると考えられる。Tpotは、細胞喪失がないと仮定した場合のVDTであり、以下の式で計算する。腫瘍内には増殖していない細胞が存在するため T_c は通常Tpotより短い。

$$T_{pot} = T_c / GF$$

Tpotは当初、腫瘍組織内のがん幹細胞の倍加時間を反映して放射線治療の予後指標として役立つと期待されたが、大規模な臨床試験においてはTpotと治療効果の間に相関はみられなかった。

腫瘍では腫瘍細胞の増加に血管の発育が伴わないことが多く、また腫瘍血管は未熟で酸素や栄養の供給が不十分となりやすく、血管から離れた領域に低酸素細胞や壊死組織がみられる。**ひとつの毛細血管が酸素や栄養を供給できる範囲の細胞群を腫瘍コードと呼ぶが、**毛細血管から離れるに従って低酸素となり、毛細血管から約150 μ m以上離れるとその領域は無酸素となり細胞は生存できない。動物腫瘍の多くでは腫瘍内の10~15%の細胞は低酸素状態にあり、**低酸素細胞**の放射線感受性は低い。

長年の放射線治療の成績の蓄積により、腫瘍の病理学的組織型と放射線感受性の間に相関があることが知られている。**低分化型や未分化型は、**高分化型より感受性が高い。**扁平上皮がんは**腺がんより感受性が高い。同じ腺がんでも乳がんは甲状腺がんや胃がんより感受性が高い。腫瘍進展形式でみると、**限局型**は浸潤型より感受性が高い。この他、放射線感受性の高い腫瘍細胞の特徴として、**核/細胞質比**が高いこと、**放射線誘導アポトーシスの頻度**が高いことなどが知られている。一般的に腫瘍細胞は低分化~未分化ほど核/細胞質比が大きく、増殖が旺盛で、放射線感受性は高い。他に放射線感受性の腫瘍組織の特徴

削除

(挿入) 戻された腫瘍ぶが、より中が出現

ては、ヒドロキシウリアやビンクリスチンなどの抗癌剤では、放射線抵抗性のS期細胞に特に毒性が強いこと、パクリタキセルやドセタキセルなどのタキサン系抗癌剤では、癌細胞の細胞周期を微小管重合の促進や脱重合の抑制により阻害して、放射線感受性の高いG₂期、M期に集積させること、5-FUなどの抗癌剤では、DNA二重鎖切断の修復を阻害すること、などがある。近年、開発が目覚ましい分子標的薬剤については、別項目として後述する。

放射線の有害事象とオーバーラップしない化学療法剤を用いることにより、有害事象の増強なく、両者の効果が期待でき、治療可能比の向上が見込める。化学療法剤は、全身に広がった微小転移にも効果があるため、臨床においては、さまざまながんに対して化学放射線療法が行われている。

7.2.9 分子標的薬剤

腫瘍と正常組織ではしばしば分子標的は異なるレベルで発現しており、分子標的薬剤の利用により、治療可能比の向上が見込める。分子標的薬剤は、腫瘍などの細胞に特異的に発現している分子やそれに関与するシグナルを標的とする薬剤である。薬剤の標的となる分子やそれに関与するシグナルとしては、腫瘍細胞の異常な細胞分裂や増殖に関連するもの、腫瘍が酸素や栄養を得るために必要な腫瘍血管の新生の際に産生する血管内皮増殖因子に関連するもの、画期的な効果とともに将来性が期待されている腫瘍免疫に関連するものなどさまざまなものがある。分子標的薬剤には、標的となるタンパク質に結合して働きを止める低分子の医薬品と抗体製剤である高分子の医薬品がある。

近年、分子標的薬剤の開発と臨床応用が急速に進んでいる(表7.5)。従来の化学療法剤に比べると有害事象が少ないため高い治療可能比が得られるのが特徴で、多くの腫瘍に対して、すでに標準治療の一部として使用されている。一部の分子標的薬剤では、効果と有害事象の発現に、細胞の特定の遺伝子変異や発現などの遺伝子背景が深く関連しており、対象ごとの遺伝子背景に合わせて対象とする腫瘍と使用する分子標的薬剤を選択する必要がある。

分子標的薬剤が登場するまでの腫瘍の治療は、外科療法、化学療法、放射線療法による集学的治療が主体であった。ここに有害事象が少ない分子標的薬剤が加わることにより、集学的治療による相加効果による治療効果の増強と同時

日以後、照射による細胞数減少を代償するため、幹細胞が分裂を開始し、組織を回復する。脳や脊髄などの後期反応型組織では、細胞分裂は起こらず再増殖はみられない。

腫瘍における再増殖は、比較的増殖が速い腫瘍において、放射線治療開始後約4週間を経過すると生き残ったがん幹細胞の増殖が亢進して、**加速再増殖** (accelerated repopulation) と呼ばれる状態になる。この現象は、頭頸部腫瘍の放射線治療においてよく知られており、放射線治療を失敗させる原因となるので、重要な現象である。総治療期間が2~4週程度までならば、ほぼ同じ総線量で同じ局所制御が得られるが、総治療期間がこれより長くなると、同じ局所制御を得るには、より多くの総線量が必要となる。すなわち4週を超えるような総治療期間の治療スケジュールでは治療効果が落ちることをよく認識しておくべきである。加速再増殖の開始時点より後では、これを相殺するため、頭頸部腫瘍では1日当たり0.6 Gyの余分な線量投与が必要となる。

7.5 LET と生物学的効果

管電圧250kV に修正

7.5.1 LET と RBE (生物学的効果比) の関係

細胞に対する放射線の生物学的影響の程度は、同じ吸収エネルギーを被ばくした場合でも、放射線の種類すなわち線種や放射線のエネルギーなどの放射線の質、すなわち線質により異なる。これを**線質効果**と呼ぶ。線質の指標として、既述した**線エネルギー付与** (LET: linear energy transfer) があり、高 LET 放射線か、低 LET 放射線かの違いで、生物学的影響の程度は、大きく異なる。

線質による生物学的影響の違いの程度を評価するために、**生物学的効果比** (RBE: relative biological effectiveness) を用いる。RBE は、低 LET 放射線である **250 keV** の X 線を基準放射線として照射した場合と比較して、同じ生物学的効果を得るのに必要な線量の比である (図 7.16)。

生物学的効果比は、どの**生存レベル**で比較するか、どのような細胞をどのような環境下で用いるか、により異なる値となるので注意が必要である。

$$\text{RBE} = \frac{\text{(ある効果を得るのに必要な基準放射線の吸収線量)}}{\text{(同じ効果を得るのに必要な試験放射線の吸収線量)}}$$

表 7.8 LET と生物学的効果に影響を与える因子の関係

	低 LET ↔ 高 LET	
DNA 損傷機転	間接作用	直接作用
DNA 損傷の修復	大	小
亜致死障害・潜在致死障害からの回復	大	小
細胞周期の影響	大	小
線量率効果	大	小
分割効果	大	小
酸素効果・酸素効果比	大	小
放射線増感剤・防護剤の効果	大	小
温熱療法との相乗効果	大	小

DNA を構成する分子への直接作用による DNA 損傷が主体となって、生物学的効果が発現する。間接作用では照射時の酸素分子の有無が、間接作用による細胞致死の程度を決定する。直接作用では、照射時の酸素分子の有無は、細胞致死の程度にほとんど影響しない。このため高 LET 放射線では、後述の**酸素効果**と**酸素効果比**（OER：oxygen enhancement ratio, 酸素増感比ともいう）が小さく、低 LET 放射線での放射線治療では照射後に生き残り再発の原因となりうる低酸素状態の腫瘍細胞に対しても効果がある。一方、間接作用に関与するラジカルの挙動を修飾する一部の**放射線増感剤**や**防護剤**の作用は、高 LET 放射線では弱く、低 LET 放射線の場合に強い。高 LET 放射線による DNA 損傷は、低 LET 放射線による DNA 損傷に比して、DNA 修復が困難なタイプの DNA 損傷が多く、生物学的影響が大きい。このため、高 LET 放射線では、後述の亜致死障害や潜在的致死障害からの回復が起こりにくく、このため**線量率効果**や**分割効果**が少なくなり、細胞周期の影響も受けにくい。このことから、高 LET 放射線を用いた放射線治療は、低 LET 放射線と比べて、分割を少なくして短期間で、究極は1回のみで、放射線治療を終わらせることが可能となる。後述の温熱療法併用による**増感効果**は、高 LET 放射線では少なく、低 LET 放射線の場合には大きい。