

## NIRS-M-142「MONDAL/MONDES 内部被ばく線量評価支援システム」

### ■開発の目的

国内には、核燃料サイクル関連施設を始めとして日常的に放射性核種を扱う施設が数多くある。これらの施設では、放射性核種の摂取が疑われたときに、内部被ばく線量を速やかに評価することが求められる。しかし、内部被ばく線量評価は複雑な計算を伴うものであり、その実施はさほど容易ではない。放医研では、平成10年度に開始した安全解析研究の一環として、こうした問題を解決するため、内部被ばく線量評価を支援するPCツール作りを目指した。

### ■システムの概要

標記のPCツールは、体外計測やバイオアッセイの測定結果から放射性核種の摂取量と内部被ばく線量とを簡便かつ迅速に評価するソフトである。システムの内容は、放射性核種の残留率/排泄率の計算結果をまとめた電子化テーブルと、これを用いて内部被ばく線量を計算するプログラムから構成されている。いずれもMS EXCELのファイルとして構築されており、CD-ROMにより提供される。当ソフトを完全に動かすためには、Windows版MS EXCEL97以上が必要である。

ただし電子化テーブル自体は、MS EXCEL95でも扱うことができる。残留率/排泄率の計算には、現時点におけるICRP(国際放射線防護委員会)の最新の呼吸気道モデルおよび体内動態モデルが使われている。適用核種は、ICRP Publication 54と78に掲載の全核種を含む42核種であり、電子化テーブルには、1,000日までは毎日の、1,000日から10,000日は10日ごとのデータが収載されている。なお、残留率に関しては、これらに加え、0日から1日までについて、0.1日ごとのデータも与えられている。

### ■使用方法

使用者のMS EXCELを立ち上げる。線量計算のプログラムファイル("CAL.xls")を開き、「スタート」ボタンを押すと図のような窓が開く。まず、摂取ルート・粒子径を選択し、対応する電子化テーブルのファイルを開く。順に核種、化学形、摂取パターン、計測量を選択する。次に摂取期間(慢性摂取の時)、測定/採取日、測定放射能を入力し、「計算開始」ボタンをクリックすると摂取量と預託実効線量が瞬時に計算され表示される。

電子化テーブルに無い日数を入力すると安全側の評価になるよう日数は切り上げられる。また、残留率/排泄率のグラフを表示することができる。

## ■ 入手方法

下記メールアドレスに、使用目的と送付先を明記し申し込んで下さい。CD-ROMをお送り致します。ただし、残部が無くなった場合はご容赦下さい。

[ishigure@nirs.go.jp](mailto:ishigure@nirs.go.jp)



防護体系構築研究グループ  
石樽 信人

図 線量計算プログラムの窓画面

## フロンティア研究センター

フロンティア型研究とは従来の研究組織の枠を越えた柔軟な研究体制であり、以下の3つの特徴を有する。すなわち(1)ターゲット指向の先端的研究テーマについて、(2)期限を設け、(3)任期付き研究員主体の流動的組織によって遂行する。フロンティア研究センターは、放射線医学総合研究所では初めてのフロンティア型研究を遂行する場として、平成13年4月1日の独立行政法人化と同時に新しく設置された。ここでは同研究センターとその中で行われる放射線感受性遺伝子研究について紹介する。



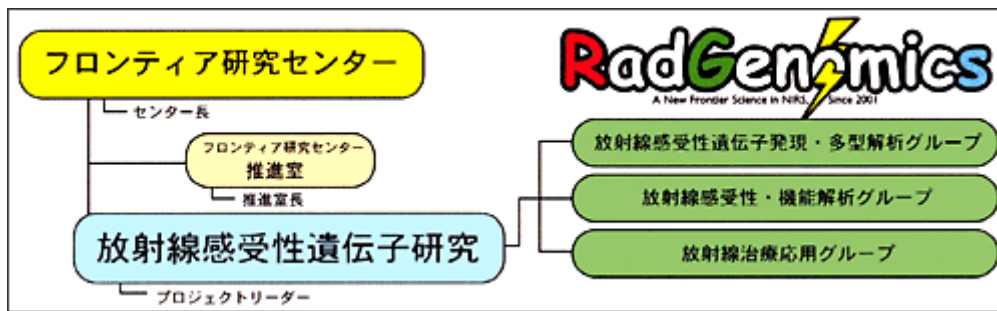
フロンティア研究センター長 プロジェクトリーダー  
村田 啓



今井 高志

### ■独立行政法人化のシンボルとして

平成13年4月1日、放射線医学総合研究所は独立行政法人へと移行し、昭和32年の開所以来、最も大きな変革を遂げた。理事長の強力なリーダーシップの下、使途が比較的自由的な運営費交付金を用いて、これまで以上に明確な成果をあげることが期待されている。地道な基礎研究を積み重ねることは今後も大切であるが、特定の分野やテーマに対して研究資源を重点的に投入し、国民に直接還元できる成果をあげることも独立行政法人に課せられた重要な任務である。このような成果を達成するには従来の組織にとらわれない柔軟な研究体制(日本では理化学研究所が運営するのが有名)が必要であり、放医研第四のセンターとして、フロンティア研究センターが設置された。フロンティア型研究の開始は、独法政医研のひとつのシンボルであり、その成果が研究所の内外から注目されている。



## ■ 日本新生特別枠と放射線感受性遺伝子研究

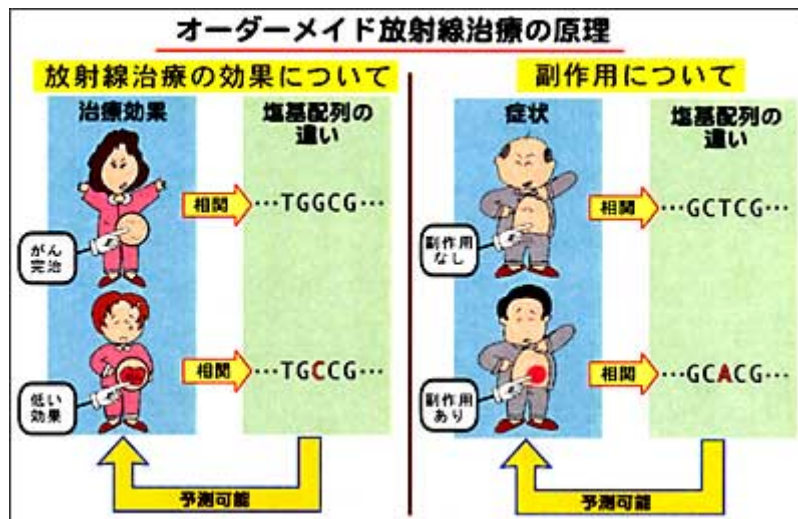
森首相(当時)は21世紀の発展基盤を構築し、日本経済の新生を図るため、13年度予算において「日本新生特別枠」を設け、「高齢化対応」など重要4分野を中心に重点的な予算配分を行うことを決定した。放医研では従来からがんの放射線治療の研究とゲノムサイエンス研究が行われてきたが、ゲノムサイエンスの知見を利用し、より高度な放射線治療法の開発を目指した「放射線感受性遺伝子研究」が高齢化対応のひとつのテーマとして提案され、採択された。具体的な目標は、個人個人で異なると考えられる放射線感受性を検出する診断デバイスを開発することであり、目標達成までの期間は独法中期目標期間と同じの5年間と定められた。

## ■ プロジェクトチームの発足

放射線感受性遺伝子研究を遂行するには、ゲノムサイエンス、バイオインフォマティクス、放射線生物学などの分野の研究者の他、直接患者の治療に携わる医師等が参加することが不可欠であった。各分野の専門家からなる集団を短期間に組織するのは困難であり、研究所内外に研究員を公募し、フロンティア型のプロジェクトチームを結成することとなった。放射線感受性遺伝子研究は下の図に示す3つのグループから構成されており、プロジェクトリーダー1名、グループリーダー2名、研究員4名、テクニカルスタッフ7名、技術補助員4名が在籍している。また同センターには業務を円滑に行うためフロンティア研究センター推進室が設置されており、室長1名、室員1名、事務補助員3名の構成である。

## ■ がん、放射線治療、ゲノム

年間約140万人が罹患すると言われているがんは、日本人の死亡原因の1位であり、その克服は国民の悲願である。放射線治療は外科手術、化学療法と並んで有効ながんの治療法であるが、高齢者に見られる体力低下などの問題や治療後のQOLなどを考えれば、そのアドバンテージは大きい。現在、ゲノムサイエンスが世界的規模で急速に進展しているが、その成旺を応用し、研究開発することによって個人の体質にあった投薬や治療法、すなわちオーダーメイド医療が可能になりつつある。同様にがんの放射線治療においても個人の体質やがんそのものの個性に応じた治療を行うことができれば、より安全で効率的な治療を行うことができると考えられる。それには個人毎に異なると考えられる放射線に対する反応性を予測する必要があるが、その方法を開発するのが放射線感受性遺伝子研究(RadGenomics)である。



## ■ 放射線感受性遺伝子研究

ヒトのゲノムは約30億対の塩基によって構成されているが、その配列は個人間で所々異なっている。この塩基配列の違い(多型)は、顔のかたち、背の高さなどの外見だけでなく、性格やお酒の強さ、あるいは花粉症など特定の病気のかかりやすさなど、これまで「体質」という漠然とした言葉で表現されてきた多くの事柄を決めていることが確かめられるようになってきた。放射線に対する反応も個人毎に異なるが、これにもゲノム上に存在する塩基配列の違いが大きく関わっていると考えられる。放射線感受性遺伝子研究では、放射線に対する反応(治療効旺や副作用など)とゲノムに存在する塩基配列の違いの相関関係を網羅的に発見することをひとつの目標においている\*。この放射線に対する反応と塩基配列の違いの相関関係が明らかになれば、逆に血液等のDNAから塩基配列を読んだだけで放射線に対する反応を予測することが可能である。これらが治療前に予測できれば、照射線量の決定や副作用の回避など治療方針を決める上で有力な情報を提供でき、個人の体質に応じたオーダーメイド放射線治療が可能となる。またがん治療以外の状況においても、個人の放射線感受性を把握することができれば、放射線を利用した診断、例えばマンモグラフィ(X線による乳房撮影)などを受診するか否かの判断材料や放射線技師や宇宙飛行士など、職業選択をする上で重要な情報となりうる。さらに現在は個人差がほとんど考慮されていない放射線防護基準策定においても、新たな考え方を提案できるであろう。このように放射線感受性遺伝子研究による成旺は単にがんの放射線治療だけではなく、放射線に関わる様々な事柄に新たな知見を与えると期待される。(\*研究の詳細については[放医研ニュースNo.49](#)を参照のこと)

## ■ 5年後に向かって

すでに述べたように、放射線感受性遺伝子研究は5年間の期限付きプロジェクトで、明確な成旺目標も設定されている。本研究は放医研で初めて行われるヒトを対象とした本格的ゲノム研究であり、国から示された指針に則り「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会」を新たに設置し、そこで実験プロトコル等が審査された。これは最初の大きな関門であったが、無事承認され、いよいよヒトサンプルを直接扱う実験が本格的に始動する。5年という期間は非常に短く、1日た

りとも無蔵にはできない。目標達成に向け、スタッフ一同全力を尽くす所存であるので、関係各位のご協力を心からお願いする次第である。

## シートビームプロファイルモニター

このモニターは、近年ますます高精度及び大強度化しているイオンシンクロトロンでの詳細かつ高速なビーム診断のために開発しています。加速器内の残留ガスを用いる標準的モニターに対し、ガスシートと称するアクティブなターゲットによるビームとの衝突効率の向上と断蔓ビーム形状が計測できることが特徴です。

ガスシートはノズルビーム法で生成します(図1)。圧力5000 Torr程度の酸素ガスを微細ノズル(150 $\mu\text{m}^{\phi}$ )から真空中に放出すると、分子は衝突しあいながら断熱自由膨張し、冷却されて(数 10K以下)一定の速度 (735 m/s) に揃ってきます。ノズルの下流20 mm程度に置かれたスキマーと称する先の尖ったスリット(1.4 $\text{V} \times 3.0\text{H} \text{mm}^2$ )で必要な大きさの分子流(分子同士の衝突がない)を得ます。下流は4つの差動排気室で構成され、各室の境目のスリットでは下流方向への真空勾配を得ると同時にガスシートを整形します。また第3排気室には勾配磁場(4 $\times 10^4 \text{Gauss/cm}$ )を発生する永久磁石(長さ15 cm)があります。酸素分子は大きな磁気モーメント(2.0ボーア磁子)をもちスピンの1なので、勾配磁場は上または下向きのスピンをもつ分子をキックします。このキックでガスシートの一部が収束されターゲット唾置での密度が約2倍になります。

ターゲット(図3)は加速器のビームに対して45度傾き、幅100 mm、厚さ1 mmの断蔓で、空間的均一さは3 %以下、強度は現在、 $5 \times 10^{-7}$  Torr相当です。ビームとの衝突で発生する電離イオンは電場で収集され、2段のMicro Channel Plateで $10^6$ 倍程度の電子に増幅されます。この電子が直後の蛍光板にプロファイル像を形成し、 $10^4$ 倍程度の光増幅器を付けたCCDカメラで観測します。ビーム試験は放医研サイクロトロンの汎用照射室で行っています。図2は平均電流5 $\mu\text{A}$ の陽子ビーム(8 MeV)を5msecの時間で計測したものです。将来HIMACでこの装置の使用が予定されていますが、腹の感度測定実験から、帳常の $^{12}\text{C}^{6+}$ ビームでは数 $\mu\text{sec}$ の時間内でプロファイルが検出できると予想しています。

高エネルギー加速器研究機構と日本原子力研究所の大強度陽子加速器計画でも本モニターを使用する予定です。大強度ビーム( $10^{14}$ 陽子/パルス)ではビーム自身が発生する大きな電磁場のため電離イオンを計測する手法は使えず、衝突で発生する脱励起光を計測します。

(高エネルギー加速器研究機構 橋本 義徳)

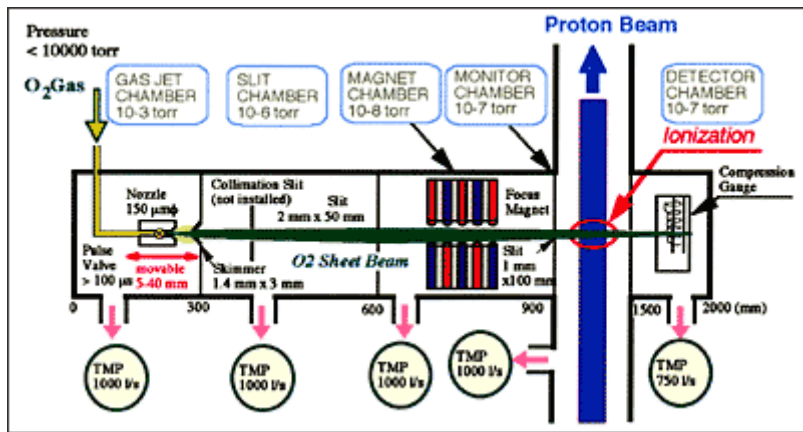


図1 シートビーム発生装置

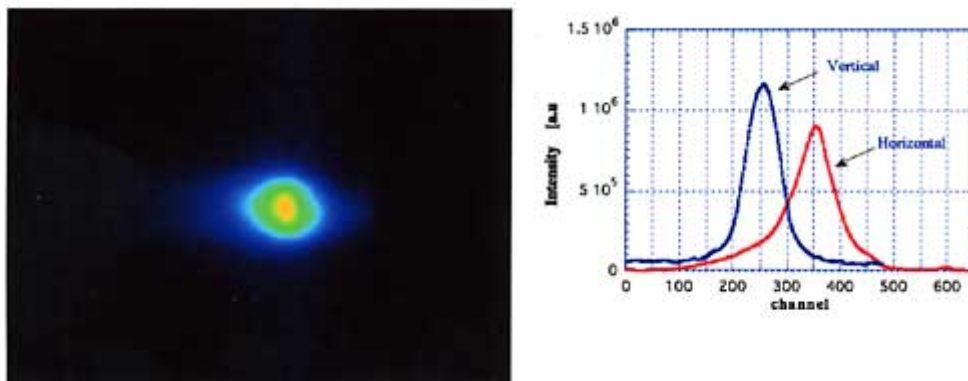


図2 ビームプロファイル計測例

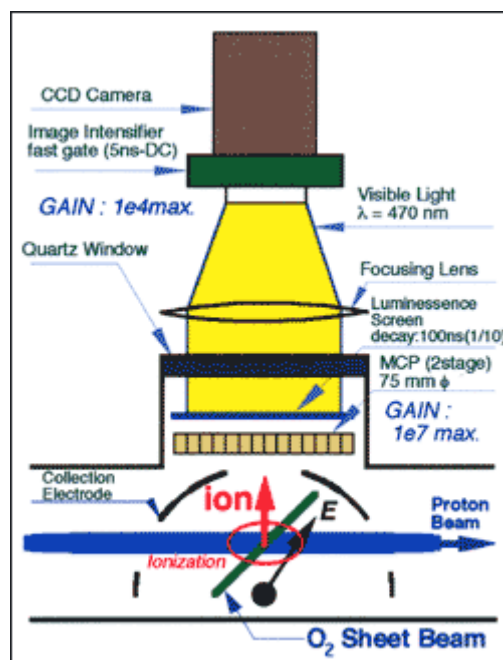


図3 ビームプロファイル検出部



# がん治療最前線

## シリーズ3 低侵襲・根治療法の時代 —肝臓がん診療からみた放射線治療—

### ■はじめに

がんによる死亡が死亡原因の第1位になってから20年近く経った。原発性肝がんは胃、肺に次いで第3位を占め年々増加傾向を増しており、1996年の統計による死亡実数は約32,000人となっている。原発性肝がんの95%を占める肝細胞がんは高度の慢性肝疾患(肝硬変、慢性肝炎)患者に発生することから、肝細胞がん患者の予後は、治療の持つ「治す力の強さ(根治性)」と肝および全身に与える「侵襲の低さ(低侵襲性)」によって決まるといえる。

今回は、放射線治療が肝細胞がんの治療において、どのように低侵襲であり、どのように根治的なのかを述べてみたいと思う。

### ■肝がん治療の問題点

肝細胞がんに対する既存の根治的療法は肝切除である。しかしながら肝切除の適応例は全体の28%で、その46%は肝障害が最も軽い(肝硬変に至っていない)グループである。肝細胞がん全体の80%以上はより高度の肝障害である肝硬変を合併しており、この肝硬変合併肝細胞がんに対する治療の主流は肝動脈塞栓療法(TAE)である。全患者のおよそ半数がTAEを受けている。非がん部肝組織の血流支配が70%門脈、30%肝動脈であるのに対して、進行肝細胞がんではほぼ100%が肝動脈支配であることがTAEの理論的根拠である。従って、がんの支配血管である肝動脈を塞栓すればがんの大部分にダメージを与えられる一方、非がん部肝組織の一部が障害を受けることになる。肝硬変では門脈支配の割合が減り、動脈支配が相対的に増えるため、治療に伴う肝障害は看過できないことになる。しかも、がんの支配血管は一本でないことも多く、また側副血行路が発達して血流を完全に遮断することは困難である。少なくとも、一回の治療でがんを根治できる治療ではないし、理論的にみて、塞栓した肝動脈の支配領域に肝障害を生じることが避けられず、治療が上手くいくほど発熱、疼痛は必発である。術後の肝障害が重篤化することもある。また、大腿動脈か上腕動脈を穿刺して血管カテーテルを挿入するという手技のため、治療後一晩の絶対安静を必要とする。

この治療法は、本質的に低侵襲・根治療法と言えないのである。他に治療法の決め手がない、訓練すれば比較的手軽に行える、術者が仕事をしたという充足感を味わえる、さらに、若い医師の肝がん治療への登竜門としての意味づけなど、本質的でない理由により実行されている場合もあるように思われる。私は、根治性に限界がある以上、初回治療で安易に行うべきではないと考える。

一方、近年、高エネルギーX線(LINAC)治療との併用療法が良好な治療成績を上げたとの報告が多数見られるようになったことから、この様なevidence basedな集学的治療の一環として明白な唾置づけを行い、根治を目指す覚悟で行われるべきと考える。

近年、超音波検査とエタノール注入療法(PEI)、ラジオ波焼灼療法(RFA)などの超音波映像下経皮的局所療法の隆盛により、肝細胞がんの早期発見、早期治療に道が開かれた。経皮的局所療法は、径3cm以下の腫瘍に対しては根治的で低侵襲の治療であることが分かっている。しかしながら、径3cm以下の腫瘍は全体の3分の1にすぎず、経皮的局所療法の施行割合は全患者の約25%にすぎない。28%が手術、47%がTAEである。従って、約75%の患者は侵襲的な治療を受けていることになるし、最近では経皮的局所療法における激しい疼痛の問題がクローズアップされてきており、本当の意味での低侵襲・根治療法が待望されていると言える。

## ■放射線治療の時代がやって来た

放射線治療は正常組織に高度の障害を与えない限り、精神的・肉体的に苦痛の少ない治療であることは今や自明であり、高度進行がんに対して対症的姑息照射(除痛目的等)が行われるのはそのためである。一方、放射線が強力な殺細胞力を持つこともまた自明の事実である。このように低侵襲性と根治性とを本質的に兼ね備えた放射線治療においては、近年、コンピュータの急激な発展に伴い治療計画と照射技術が飛躍的に進歩しており、がんの低侵襲・根治療法としての実力をいかに発揮できる時代となっている。

図1-1は、当院で1999年4月から2001年3月までに施行された高エネルギーX線(LINAC)治療における肝予備能に対する侵襲度のまとめである。50Gy以上の根治または準根治照射を行い得た36例の肝硬変合併肝細胞がん患者が対象で、治療開始から3ヶ月以内の検討である。肝予備能の指標としてPughスコアの変化による評価を行った。Pughスコアとは、肝機能に関する5項目についてそれぞれ1~3点の評価を行った合計点で、点数が高いほど肝予備能が低いことになる。治療開始から3ヶ月以内に示した最も悪い値を用いて検討した結果、治療前に比べて無変化か改善した無侵襲例が53%、1点のみ上昇した軽度侵襲例が36%、2点上昇した中等度侵襲例および3点以上上昇した高度侵襲例がそれぞれ5.5%だった。無侵襲と軽度侵襲を合わせて低侵襲とすると、89%が低侵襲だったことになる。

## ■重粒子線治療の登場

### —低侵襲・根治療法の時代—

#### 1.低侵襲性

図1-2は、当院で1995年4月から1999年8月までに施行された重粒子線(炭素イオン線)治療の結果である。腫瘍再発とその治療の影響を除くため、治療開始後1年以内に治療局所および肝内他部再発の無かった35例を対象とした。

結果は、1年以内の全過程にお同様に、85%から91%が低侵襲だった。炭素イオン線治療では3ヶ月以内に高度侵襲例は見られなかった。6~12ヶ月に見られた高度侵

襲例2例のうち1例は入院治療により回復し、現在2年生存中である。他の1例は、炭素イオン線治療後に他院で行われた食道静脈瘤の治療後の出血が直接原因だった。

図2-1は、全身状態への侵襲度である。Performance status(PS)(表1)を指標とした。無変化もしくは改善を低侵襲、1上昇を中等度侵襲、2以上上昇を高度侵襲とすると、1年以内の全過程で80%から89%の症例が低侵襲だった。図2-2は、6項目の自覚症状に関するアンケート調査結果で、治療直前と治療直後の変化の検討である。各項目について5段階評価を行い、治療前後で無変化を無侵襲、1点、2点および3点以上の悪化をそれぞれ軽、中、高度侵襲とした。全項目で70%から91%が無侵襲だった。無侵襲と軽度侵襲を合わせて低侵襲とすると、96%から100%が低侵襲で、中等度侵襲は疲労感と睡眠障害が各1例で同一症例だった。高度侵襲は見られなかった。

## 2.根治性

根治性の検討は、1995年4月から1999年8月までの症例のうち、治療体積内のみに腫瘍が限局していた64症例を対象とした。

対象はすべて、他治療後の再発例か他治療の効率が期待できないと判断された症例だった。治療対象となった腫瘍のうち治療後に再増殖をしなかった腫瘍の割合(局所制御率)と対象症例の累積生存率を指標とし(図3)、累積生存率を肝切除の成績と比較した(表2)。局所再発は2年以内に全て出現し、2年および3年局所制御率は85%だった。累積生存率は、代表的な根治療法である肝切除に匹敵する成績だった。以上より、炭素イオン線治療を受けた腫瘍の85%は治癒し、代表的な根治療法である肝切除に匹敵する生存率を得られる可能性が明らかとなった。

### ■おわりに

#### —痛くない治療はまさに21世紀的である—

21世紀のがん研究は予防医学を中心に展開するだろう。そして、できてしまったがんへの新しい治療法として遺伝子治療の研究は当然進むだろうし、同時に新しい抗がん剤の開発と投与方法の研究は依然重要であろう。特に、転移に関する予防と全身治療の研究は、がん死を限りなく減少させるために必須である。しかし、これらの研究の進展を考慮してもなお、今後も伸び続けることが予想されているがんに対して、実践医学の現場で中心的役割を演じるのは放射線医学になるだろう。それは、第一義的には、人類が自ら積み上げてきた科学および科学技術の成実として存在するからであり、第二義的には今まで述べてきたように、放射線治療が本質的に低侵襲・根治療法だからである。特に、科学技術立国を自他共に任じてきた我が国にあっては、粒子線治療を以てようやく独自の医療体系を形成できつつあるように思える。粒子線治療を先端部分とした放射線を用いた治療体系と、既に世界レベルに達している放射線診断とを組み合わせ、「放射線を用いた精密診療体系」を構築する努力は、放射線の平和利用という観点から見ても我が国が行いやすい内容であり、世界の先駆者としてリーダー的役割を負って行ける数少ない分野になると考えるべきである。

放射線治療は、痛くないという点でまさに洗練された21世紀的な方法であり、他治

療と組み合わせた集学的治療を包括した、がんの治療体系の中心となりうることを強くアピールすべき時代と考える。



(重粒子医科学センター病院 加藤 博敏)

**表1 Performance Status**

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限をを又けることなく発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業はできる。
2	歩行や身のまわりのことはできるが、ときに少し介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身のまわりのある程度のことではできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身のまわりのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

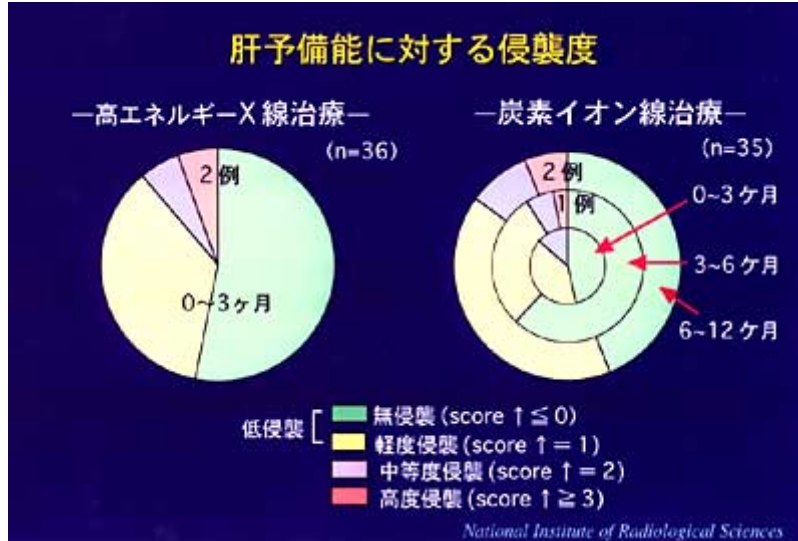
この基準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

**表2 肝切除との比較(累積生存率)**

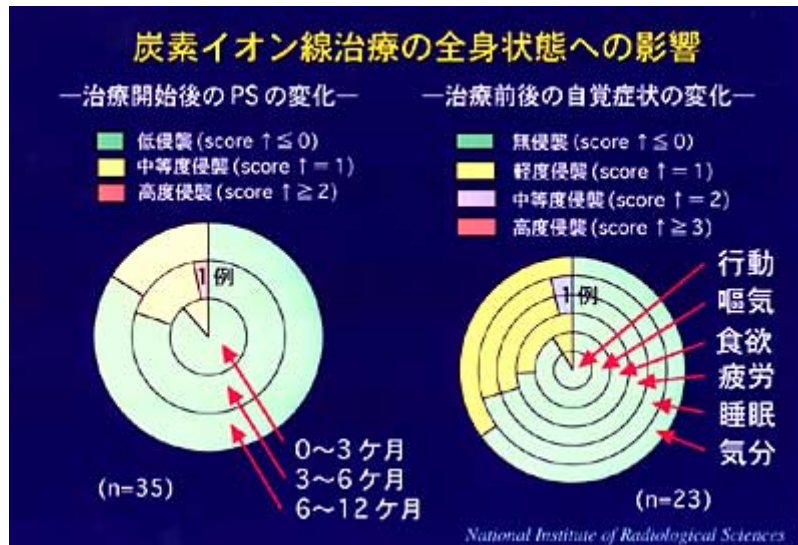
項目	症例数	1年生存率	2年生存率
全症例	64	95.3(84.4)	79.8(74.1)
最大腫瘍径			
超2-5cm	47	95.7(88.5)	76.1(78.8)
超5-10cm	15	93.3(75.9)	93.3(60.3)
進行度II	32	93.8(92.2)	79.3(84.4)
進行度III	21	95.2(81.8)	79.8(68.1)
進行度IV	11	90.9(71.7)	80.8(56.5)
臨床病期I	28	96.4(89.5)	88.2(80.8)
臨床病期II	33	93.9(84.4)	74.2(73.6)

臨床病期III                      2                      100.0(72.3)                      500(59.1)

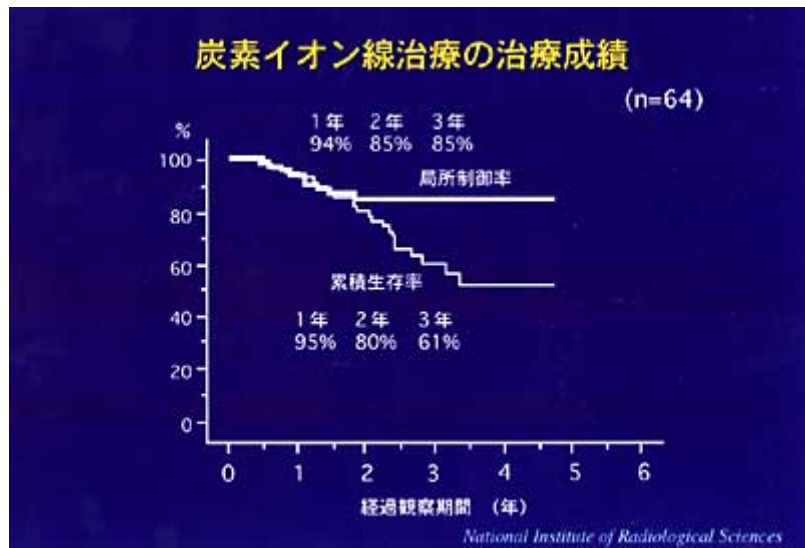
炭素イオン線治療群:経過観察期間1年以上の局所限局例64例肝切除群:第14回全国原発性肝癌追跡調査報告(日本所癌研究編)から引用した肝切除例。生存率を()内に示した。



<図1-1・図1-2>



<図2-1・図2-2>



<図3>