

放射線生物作用における統計学的考察について

—線質効果に関する問題点—

川崎医療短期大学 放射線技術科

西村明久・板谷道信・紺野勝信・井上博和

日地啓夫・梶原康正・西下創一

(昭和55年9月13日受理)

Statistical Consideration of Radiobiological Actions

—On the Effect of Radiation Quality—

Akihisa NISHIMURA, Michinobu ITAYA, Katsunobu KONNO
Hirokazu INOUE, Hiroo HIJI, Yasumasa KAJIHARA
and Soichi NISHISHITA

Radiological Technology Course, Kawasaki Paramedical College

Kurashiki 701-01, JaPan

(Received on Sept. 13, 1980)

概 要

放射線と生物系における相互作用機構について一つの統計学的考察を行い、特に今回は線質効果に関する問題点を中心に検討を行った。1971年、ICRU（国際放射線線量単位および測定に関する委員会）は放射線防護の目的に対して線量当量（DE）という概念を定義するのが有用であり、吸収線量（D）、線質係数（QF）、分布係数（DF）およびその他の必要な修正係数の積として定義される事を勧告した。しかし、線量計測の分野ばかりでなく放射線の生物系や化学系にも用いることの出来る基本的な考え方や定量について最近にわかに検討が加えられはじめている。これに関連して“D”や“QF”に関する問題について述べる。これ等の検討から線量のLET分布という考え方はいくつかの限界がある。LETのかわりに、微視的な線量やエネルギー附与という新しい考え方が最近提案されている。種々理論の内の一つを紹介し、簡単に検討も加えた。

Abstract

International Commission of Radiological Unit and Measurement (ICRU) recommended, for protection purposes, the concept of the dose equivalent, DE, which is defined as the product of absorbed dose, D, quality factor, QF, distribution factor DF, and other necessary modifying factors, in 1971. However, there has recently been much discussion of the fundamental concepts and quantities employed not only in radiation dosimetry but also in radiation biology, chemistry and many other fields.

In this connection, some problems about D and QF are here discussed.

From these discussion it has become apparent that the concept of LET distribution of dose has some certain limitations. Instead of LET, new concept of microdosimetry, microscopic distribution of energy transfer and of density in irradiated medium, and correlations between these information and the final effects were proposed and in this article one of the idea is introduced.

§1. はじめに

自然科学、とくに物理や化学においてはふつう可能なかぎり、原因と結果が一段階で結びつくような対象をえらびだしてその因果法則をできるだけ純粋な形で調べるという研究方法が支配的位置をしめると同時に一番基本的な研究方法であると信ぜられている。しかし、いつもそうとは限らず、原因と結果が長い因果のチェーンで結びついており、しかもその中間状態の構造がほとんど不明であるような対象も扱わねばならないことがある。放射線の生物作用および化学作用のごときはその例にはいるであろう。換言すれば、内部のほとんど判っていないブラック・ボックスが存在するとき、これを解明するにはどのような方法がより有効であるかという問題になる。ふつう考えられる方法は、内部には全くふれなくて各種の原因 (input) を入れては出てくる結果 (output) を観測し、それ等のデータの集積から原因—結果を結びつける何等かの法則を発見するやり方である。この方法に対して、中味を分解してその構成要素の構造、機能の一つずつ調べていく方法がある。

従来の放射線に関する dosimetry は ICRU (国際放射線線量単位・測定委員会) が、放射線の種類や線質の相違に無関係に画一的に決めた “absorbed energy/g” という単位を受け入れ、種々の媒質に対して出来る限り正確にそして簡便に決定しようと努力して来た。この単位は、放射線の安全管理や放射線の防護という分野での許容線量の決定、あるいは放射線の生物学や化学における作用機構の解明の一部に用いられている。これは、線量—効果の関係から必要とされる dosimetry での重要な基本的な量の一つである。しかし、今世紀初頭に決められた “レントゲン” から現在までのラド、線質係数から導かれる線量当量までの経過をたどってみると必ずしも充分とはいえない。即ち、放射線の安全管理や放射線の防護という面からの適用には評価されて来たとしても、重要な他の分野まで含めた全体的な観点からは不足しているといえよう。radiation dosimetry に用いる単位としては線量—効果の関係で必要とする input の情報から効果を予測でき、作用機序が少しでも明らかに出来るものが好ましい。このような観点から、現在までの線量の単位とその概念の問題点について考察し、すでに検討が始まっており、今後避けて通れないであろう微視的な dosimetry の考えの一部を紹介し、特に線質効果について課せられるべき条件などについての検討を試みたい。

§2. 線量当量の問題点

ICRU・Report¹⁾ は線量当量について次のように定義している。人間に対する放射線の影響

は、吸収線量が等しくても放射線の種類、エネルギー及び照射条件によって異なる。放射線防護の目的で、被曝の影響をすべての放射線に対し共通の尺度で評価するために使用する量が線量当量である。線量当量 H は、吸収線量 D 、線質係数 Q および分布係数その他の修正係数 N との積として定義される。

$$H = D \times Q \times N$$

この式で、 D の単位をラド (rad) としたときの H の単位はレム (rem) であり、また D の単位をグレイ (Gy) としたときの H の単位はシーベルト (Sv) である。放射線防護の計算に用いる Q の値については²⁾、被曝に関する他の因子とは無関係に線エネルギー付与に関係づけられている。 N は体内に沈着した RI の不均等分布に基づく生物学的効果の修正係数である。

i) 吸収線量 D について

吸収線量 D は質量 m の体積要素内の物質に電離放射線によって付与された平均エネルギー $d\varepsilon$ を dm で除した商である。ここにいう“ d ”は“無限少の扱い方”として前記の Report に考察が行われている。すなわち、広い空間領域にわたり線源が均一に分布している場合を除いて、一般に放射線場は空間的には一様ではなく、時間的にも変化する。一般的な原則として照射領域は充分小さい空間あるいは時間に対して無限小の扱いによって決定されねばならない。従って、inhomogeneous な照射領域における巨視的な“線量”を測定する場合には dm は次のような点を考慮しなくてはならない。吸収線量 D が質量 dm の差異により大きく変化しないこと、 dm 中では多種の相互作用を含み多量の粒子が通過する程の大きさを有していること等である。これ等の点を満足出来る質量が考慮されない時は D は単一な測定だけで直接決めることは出来ないで、多数の測定による平均から推定するしかない。ここで問題となるのは無限小の取り扱いと統計的変動が大きい場合である。 $\Delta m \rightarrow 0$ の極限で D は一定値になるように考えられている。すなわち、外挿電離箱により local dose を測定する時の外挿値や Bragg-Gray の空洞原理を用いた dose が考えられる。この最小構成単位は、radiation biology では敏感部位としてのターゲット、radiation chemistry では単一分子等が考えられるが、biology の場合でも効果の差異によっては標的の大きさが変化し得る。また、この effect を問題とする absorbed energy の分布を表現する微視的なパラメータについては、前記の report や従来の考えにはあまり導入されていない。

次に無限少の扱いを inhomogeneous な媒質について検討してみる³⁾。原子組成が著しく異なる multi-layer な境界領域においては Δm の取り方によって dose distribution がかなり変化する。すなわち Δm という体積要素内に含まれる原子組成が境界面で著しく異なる場合の分布の差異である。たとえば、X線やガンマ線が媒質に入射したとき吸収線量 D は、各媒質の mass energy absorption coefficient や mass stopping power で決められ、境界面において二次電子のエネルギースペクトルが空間的に著しく変化しているため D の分布は大きく変化するであろう。また、骨髄線量の算定⁴⁾の場合とか、空洞を囲む媒質と封入気体

の原子組成が著しく異なる場合、境界面での volume element のとり方が問題となる。radiation effect の何を解明しようとするかによって、線量を各々の媒質について求める場合と混合物として求める場合とがある。前者の場合は境界面において不連続な分布を示し、後者の場合には混合媒質の体積要素における無限小の取り扱いを導入すればなめらかではないが連続な分布を示す。1例として、ポリエチレンで鉛をはさんだ場合の Kerma, Exposure, Air dose, Absorbed dose の分布を ^{137}Cs - γ 線について示す。ただし、Kerma および Absorbed dose は前者の場合の例で他は後者の場合の例である。

ii) 線質係数 QF について

放射線の作用は各媒質への energy transfer のメカニズムすなわち相互作用のタイプ、空間的および時間的分布などに依存して著しく異なることはすでによく知られている。生物学的効果については RBE を導入しているが、この RBE に関する種々の問題点が明らかにされ⁵⁾、Protection における線質による相違は QF を導入するようになって来た。エネルギー附与の構造の中でも空間的分布についてはかなり以前から LET (Linear Energy Transfer) が導入され⁴⁾ 放射線の生物作用および化学作用の分野において種々の試みがなされている。

iii) 統計的変動について

荷電粒子による媒質へのエネルギー附与は不連続な事象によるものであって、粒子の種類とエネルギーが与えられると LET は量子論による確立と多数の粒子に関する実験データを平均した値とによって平均値として与えられる。荷電粒子が一回の相互作用で失う最大エネルギーは粒子の質量に依存しているから、同じ LET をもつ陽子を比較した場合エネルギー附与量の平均値からの拡がり電子の方が大きい。

この拡がり試料の大きさを小さくすればするほど大きくなり生物学的効果を考える場合、試料の厚みをその分子のオーダーとすると統計的変動の方が大きな因子となる。線質効果および線質効果を考慮にいれた線量を LET の概念に基づいて導きだすことは限度があるため、これに代る新しい物理量として提案されたのが標的中の各荷電粒子通過ごとの微小エネルギー吸収であり、これが中性子線⁶⁾、 γ 線⁷⁾ について測定された。これがいわゆる微視的な dosimetry の基本概念になっていると考えられる。

§3. 微視的な線量概念の導入

放射線の生物作用を例にとると、まず放射線と無関係に生物作用自体がはなはだ複雑きわまるものでありブラック・ボックスの分解を試みようとする場合は大変にやっかいな、問題となる。

従って、ブラック・ボックス的な方法によるデータが長い間集積されて来た。この場合 input に何をえらんでデータを整理するかが問題であるが、現在まで一般に用いられて来たのは放射線の線量 (dose) という物理量で、その単位 1 rad は着目する物質 1 gr 当たり 100erg のエネルギー吸収として定義されている。殆んどすべてのブラック・ボックス的なデータは線

量一効果曲線の形で表わされている。効果としては対象とする生物個体の死、染色体異常、突然変異の誘発などのような純生物学的なものから、酵素分子、DNAなどのような生物学的分子の不活性化、分子量変化などのようにかなり物理化学的なものまで含んでいる。このようなデータを整理記述する暗箱的法則ないし理論に関して1940年代にいたって Lea や Gray たちにより数学的にはほぼ完成されたと考えられている。この標的理論と呼ばれるものは大ざっぱにいうと次のような仕組みになっている。

まず対象物質（細胞とか生物学的分子）の中に着目する効果に対応するある敏感部位（標的）があり、その中に放射線によって少なくとも、一定数の電離が生ずるとき効果が生ずるとする。

放射線により小さい標的内に一定数の電離が生ずる現象に確率事象であるから標的理論は当然一種の統計理論の形をとり、しかも暗箱理論たる制約からして暗箱中に生ずる現象の責任は全て input におしつけられる。すなわち一次的エネルギー吸収は確率事象であるが、いったんおこってしまえばそれは暗箱の中を1の確率で通過して結果を与えるという具合に中間状態に基づく修飾効果の入りようがない仕組みになっている。この考え方でも、原子核、原子、分子衝突におけると同様な意味で標的の有効断面積とか有効体積が線量一効果曲線から導かれ、それが直接に標的の幾何学的大きさに対応するかのごとき議論が多くなされてきたが、近年このような解釈を拒否するようなデータがぞくぞくと出てくるに及んで、従来の標的理論の一边倒に疑問が生じて来た。この理論の妥当性を論ずる場合、二つのことが考えられる。一つは、input のとり方に問題があるのではないか、もう一つは暗箱の中味を多少とも考慮しなければならないのではないかということである。前者については放射線の質というか、放射線によるエネルギー附与の構造のちがいにより、rad で測って同一の input のときでも効果が大きく異なるという線質効果を説明するためには如何なる物理量を input としてえらぶべきかという問題に帰着する。

この問題は微視的なエネルギー附与の構造に関連して、2次電子減速スペクトル、分子励起断面積（特に低エネルギー電子に対する）、微小領域中でのエネルギー附与の統計的揺動その他放射線物理および原子・分子衝突論の基礎的な問題に結びついている。dose measurement の側からみて、この分野を微視的な dosimetry と呼ぶことが出来よう。ところで、本論の暗箱の中味に関する問題であるがそれは修飾因子効果に基づいている。すなわち、同一条件の放射線照射の場合にも試料温度、不純物混在その他に依存して放射線効果が大きく変化するという実験事実などである。

以上、微視的な dosimetry について基礎的、概念的な意味について述べたが、以下に於てより定量的な表現で微視的な線量の概念を導入する必然性を述べる。これまでに提案されている、Qda の理論⁸⁾ の概略を紹介し問題点を検討することにする。

§ 4. 微視的な線量概念の定量的表現

吸収線量 (ラド線量) D は

$$D = \Delta E / \Delta M \quad (1)$$

で定義される。 ΔE は物質の質量要素 ΔM に対する吸収エネルギーである。簡単な場合として、一様な媒質、一様な放射線場を考える。その時吸収線量 D は、

$$D = \frac{1}{\rho} \int L_t(E) \phi(E) dE \quad (2a)$$

$$= \frac{1}{\rho} \int L_t \phi(L_t) dL_t \quad (2b)$$

ρ 媒質密度, $L_t(E)$ はエネルギー E の荷電粒子に対する阻止能または LET , $\phi(E)$ 荷電粒子のエネルギーについての微分フルエンス, $\phi(L_t)$ は $\phi(E)$ を L_t の関数として表わしたものの。(2b) は

$$D = \int D(L) dL, \quad D(L) = \frac{1}{\rho} L_t \cdot \phi(L) \quad (2c)$$

として各 LET ごとの微分線量 $D(L)$ に分解される。ここで微小体積 ΔV ($\rho \Delta V = \Delta M$) に対する吸収線量の表示をかく。 $\Delta V = S_0 \cdot l$ とかき, ΔV を平均幾何学的断面積 S_0 と平均厚 l とに分解して考える。式 (2b) は、

$$D = \frac{1}{\rho \Delta V} \int [L_t \cdot l] [S_0 \phi(L)] dL_t \quad (3)$$

となる。ここで $L_t \cdot l = \bar{T}(L_t)$ とかくと, $\bar{T}(L)$ は LET が L の粒子が微小体積を通過することにより ΔV 中に付与される1次のエネルギー付与 T の平均値を表わす。

次に $S_0 \phi(L)$ という量は $\phi(L)$ なる微分フルエンスが ΔV を通過する頻度, 即ち ΔV を hit する平均数 (平均 hit 数, $m(L)$) を意味する。従って式 (3) は

$$D = \frac{1}{\Delta M} \int T(L_t) \cdot m(L_t) dL_t \quad (4)$$

T および m の平均値の周りの統計的ゆらぎは l および S_0 が小さくなる程大きくなる。式 (2b) はさらに次のように変形される。

$$D = \frac{1}{\rho} \frac{\int L_t \phi(L_t) dL_t}{\int \phi(L_t) dL_t} \cdot \int \phi(L_t) dL_t = \frac{1}{\rho} \bar{L}_t \cdot \bar{\phi} \quad (5)$$

ここで, $\bar{\phi} = \int \phi(L_t) dL_t$, \bar{L}_t は飛跡の平均 LET とよばれるもので, $\bar{\phi}$ は全粒子フルエンス (全飛跡数) である。微小体積 ΔV に対する D の表現 (3) は

$$D = \frac{1}{\Delta M} (\bar{L}_t \cdot l) (S_0 \bar{\phi}) = \frac{1}{\Delta M} \bar{T} \cdot \bar{m} \quad (6)$$

となり, \bar{T} は $\bar{L}_t \cdot l$ であり全 LET で平均された一次的エネルギー付与, $\bar{m} = S_0 \bar{\phi}$ は全粒子に対する平均 hit 数である。また, \bar{T} は線質依存性, \bar{m} は放射線場の強度を示すものである。

次の段階へ移る。線量 D をイオン密度を用いて表わすと

$$D = \frac{1}{\rho} \bar{I} \cdot W \quad (7)$$

\bar{I} は平均イオン密度, W は W 値である。標的 ΔV に対しては

$$D = \frac{1}{\Delta M} (\bar{I} \Delta V) W \quad (8)$$

また、式(6)で $\bar{L}_i = \bar{j}W$ とおくと、

$$D = \frac{1}{4M} \bar{j} \cdot \bar{m} \cdot W \quad (9)$$

\bar{j} は各飛跡当り標的当り標的の内につくられる平均イオン数。さらに、エネルギー E の粒子が標的に一次的エネルギー付与を与える確率を $P(E, T)$ とすると

$$\int P(E, T) dT = 1 \quad (10)$$

T の頻度分布関数を $n(T)$ とすると

$$n(T) = \int P(E, T) [S_0 \phi_i(E)] dE \quad (11)$$

したがって、

$$D(T) = \frac{1}{4M} n(T) T \quad (12)$$

そこで $P(E, T)$ に対する近似式として Poisson 分布を導入する⁹⁾。これは十分小さい標的に対してはかなり良い近似となる。平均値 \bar{T} を1次電離 event 数 j で量子化すると

$$\bar{T} = \bar{j} \cdot W \quad (W: 1次電離の W 値) \quad (13)$$

$$P(E, j) = \frac{(L_i(E)I/W)^j}{j!} \cdot \exp[-(L_i(E)I/W)] \quad (14)$$

平均イオン密度が \bar{I} であり、イオンが空間的に全く at random につくられるとする時、 ΔV 中に j 個のイオンがつくられる確率は Poisson 分布で記述されるから、

$$P(j, D) = \frac{(\bar{I}\Delta V)^j}{j!} \exp(-\bar{I}\Delta V) \quad (15)$$

ここで $P(m, D)$ を D なる線量のとき標的が m ケの hit をうける確率とすると、

$$P(m, D) = \frac{\bar{m}^m}{m!} \exp(-\bar{m}) \quad (16)$$

平均 hit 数 \bar{m} は線質 \bar{j} ないし \bar{L}_i を指定すれば D に比例するので、 $\bar{m} = \alpha D$ (α は線質に依存する常数) とおくと

$$P(m, D) = \frac{(\alpha D)^m}{m!} \exp[-(\alpha D)] \quad (17)$$

とかける。このようにして、放射線の一次的エネルギー付与の確率的性格が標的の大きさ、線質、飛跡効果などを取り入れて一貫して記述されることになる。

§5. 問題点と結語

これまで ICRU で決めた線量の問題、新たに Oda が提案した微視的な線量について述べてきたが、これ等の考察の結果から、いわゆる“微視的な線量”に課せられるべき条件について検討する。

i) 飛跡効果：放射線によるエネルギー付与は飛跡にそってその近傍に集中的に電離や励起などの不連続事象によっておこなわれる。飛跡はこれに平行な縦方向と垂直な横方向に拡がりをもっていること、この拡がりには重荷電粒子の場合は縦方向と横方向のそれぞれの長さの比との関連において、電子線等の場合は δ 線の生成などの関連において重要な要因であり粒子速度によって δ 線のエネルギースペクトルとその空間的分布が異なるなどで多くの複雑な事象が含まれている。また線量および線量率の大きさによって、すなわち、飛跡の空間的および時間的

分布の相異による飛跡同士の相互作用も当然考慮に入れねばならない。これ等の飛跡効果はこれまでで得られているデータだけでは不十分であり、すべての電離粒子の減速スペクトル時に低エネルギー領域のスペクトルとか放射線化学における飛跡からのエネルギー伝達とかの種々のデータが必要とされる。

ii) エネルギー附与の様式の分布：放射線による媒質へのエネルギー附与はいろいろの様式でおこなわれるが、その中で代表的な電離と励起について考える。これ等の定量的考察はW値および一次電離当りの平均エネルギーの問題として扱われて来た。一次電離当りの平均エネルギーは1~10 MeV のすべての種類の粒子に対して 100 eV, 低エネルギー電子線については70 eV の値が求められている¹⁰⁾。が、この値は実験および計算の精度からみて将来大きく変る可能性がある。巨視的観点からみた平均値のみを問題とする場合は良いとしても、微視的観点からみた場合これは無視することが出来ない。このような電離や励起へのエネルギー附与の分布が入射粒子の種類とエネルギーによってどのように変るかも考慮せねばならない。また、ある意味では二次過程も考えられるが被照射媒質中の低エネルギー電子線の振舞いも重要な情報である。ただし、低エネルギー電子線のスペクトル測定はこれまで報告も少なく、測定方法がむづかしいため必ずしもデータが一致していないものが多い。

iii) 標的の大きさやエネルギー附与の大きさの分布：放射線による効果としてたとえば生物学的効果を対象にした場合でも、標的は大きさの分布をもっているから大きさが変ればエネルギー附与量も変ってくる。生物学的分子は数10~数100 Å のオーダーであるが標的がこの程度の大きさの場合は実験的に直接エネルギー附与量を測定することは多くの困難があると同時に統計的揺動が大きくなり、むしろ後者の方が重要な要因となる。これまでの巨視的な線量計測はまだ他分野の情報が充分でなく、常に安全側の見積りをする放射線防護を主目的としていた限りでは、これ等作用の機構および中間過程を全くのブラック・ボックスとみなしても良かったが、この考察がなされないと効果を予知、推定するために必要な input の定義はできないと思われる。それ故に微視的な線量概念は中間過程に対する。考察を必要とする。従って標的の大きさはただ一つだけ決めるのは不適當であり対象と効果とにより変化するものとした方が望ましいのではないか。今後の種々の研究の動向を見守ってゆきたい。

謝 辞

稿を終るにあたり、有益なる御助言を頂いた、川崎医大核医学教室 伊藤安彦教授、Radiochemical Actions の検討での北大（放射線化学教室）西村助手、多くの貴重なコメントを頂いた東工大大学院（放射線物理講座）織田暢夫教授に深謝の意を表します。

References

- 1) Radiation Quantities and Units: ICRU Report 19 (1971)
- 2) Recommendations of International commission of Radiological Protection: Brit. J. Radiol., Supple. 6(1955)

- 3) Y. Numakunai: JAERI-2224 (1966)
- 4) Report of the International Commission on Radiological Units and measurements: NBS Handbook 78, (1969)
- 5) R. E. Zirkle, D. E. Marchbank and K. D. Kuck: J. Cellular Comp. physik, 39, Suppl. 1, 75, (1962)
- 6) H. H. Rossi: Radiation Research. **10**, 522 (1959). Suppl. 2. 290 (1960)
- 7) W. Rosenzweig and H. H. Rossi: Radiation Research **10**, 532 (1959)
- 8) N. Oda: Journal of Applied Physics **47**, No. 7 (1978)
- 9) N. Oda: Isotopes and Radiation **4** 221 (1961)
- 10) F. Hutchinson and E. Pollard: Mechanism in Radiobiology Vol. 1, Academic Press (1971)