

放射線生物作用および放射線化学作用に おける統計学的考察について

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・日地啓夫・西下創一

(昭和54年9月30日受理)

Statistical Consideration of Radiobiological
and Radiation Chemical Actions

Akihisa NISHIMURA, Michinobu ITAYA

Katsunobu KONNO, Hiroo HIJI and Soichi NISHISHITA

Radiological Technology Course, Kawasaki Paramedical College

Kurashiki 701-01, Japan

(Received on Sept 30, 1978)

概 要

放射線と生物系および化学系との相互作用機構について一つの統計学的考察を行った。放射線の一次的エネルギー附与の統計分布を、飛跡当り標的当りのエネルギー附与、および標的当りのエネルギー附与という2種類の物理量により与え、標的理論と密接に関連させて検討を加えた。従来の標的理論では、温度や線量率その他の環境条件等の修飾因子が含まれていない。そこで、旧標的理論の考えを拡張して修飾因子の効果を含ませ、同時に、理論の統計学的性格をそこなわないようにすることを試みた。また、従来の考えの中で個々別々に用いられていた種々のモデルを一般化する試みを行った。

Abstract

First, a general formulation on the statistical distribution of the primary energy transfer is given for two kinds of physical quantities of which one is the primary energy transfer per track per target and the other is the primary energy transfer per target. The implications of the general formulae are discussed in connection with the target theory. The conventional target theory cannot, in principle, include modifying factors, such as temperature, dose rate, and other ambient conditions, in its original scheme.

An attempt is given here to extend the framework of target theory to include the effects of modifying factors and, at the same time, to preserve the statistical character of target theory. It can also be shown that each of several models used in the conventional target theory individually without any interrelationship can be derived as a special of the general formulae.

§1. はしき

放射線の生物作用の理論的解析法は、ふつう標的理論とよばれ、その古典的形式は Lea によって確立された¹⁾²⁾。元来の標的理論は、いわゆる直接作用論にもとずいており、対象とする物質、たとえば細胞とか生物学的分子中のある着目する放射線効果に対応する敏感部位（標的）内に、直接的にあるしきい値以上の電離が発生する時、必らず着目する効果が出現すると仮定している。標的内に電離を生ぜしめる、放射線の1次的エネルギー附与を input とし、放射線の生物学的効果を output したとき、この標的理論は、input と output の中間を完全な black-box とみなす表現形式であり、input の総計的性格が、そのまま何らの修飾をうけることなく black-box の中を通過して output を一義的に規程するのであるから、正に直接作用論と表裏一体の関係にあるわけである。

ところが放射線生物学の研究が進むと共に、主として次の2つの因子の影響により、いわゆる吸収線量で測った同一量の input に対しても output の値が大きく異なるという結果がぞくぞくと蓄積されてきた。その2つの因子とは：(1) input の質に関係し、放射線の線質とよばれる、(2)修飾因子〔照射時の温度、不純物の混在（例えば酸素の存在）、照射後処理条件（回復現象に関連）、その他〕。このような状態になってくると、rad 線量で測った input のみ指定することは、output の推定という問題に対して極めて不満足な input 指定法であるといわざるをえない。今までの標的理論では、第2の因子たる修飾因子を一貫してとり入れることは出来ないが、これまでに Zirkle-Tobias³⁾ や Hutchinson⁴⁾ により、直接作用 (direct action) に対して、いわゆる間接作用 (indirect action) を標的理論にとり入れる試みがなされたことにふれてみる。間接作用はいままで、稀薄水溶液の放射線化学における水分子の放射線反応生成物に関する知識を利用して、それらの水分解生成学的作用を間接作用と考えてきた。しかし、まず細胞内でこのような稀薄水溶液に関するデータがそのまま通用するかどうか疑問であり、第2に修飾因子効果は drysample においても大きく寄与する点、さらに上述の標的理論を修正する試みは直接作用と間接作用（水の）を木に竹をつなぐように結びつけている点などから満足すべきものに程遠い。

§2. Lea の理論と線量との関係

Lea の理論では、input は標的内につくられたイオンの数で表現される。この input 量は吸収線量から次のように導かれる。rad 線量を D 、標的体積を V 、平均イオン密度を I とするとき、 $I = D\rho/W$ (W = いわゆる W 値、 ρ = 標的の密度)、標的の内イオン数 = IV 、そのとき線量 D なるときに標的中に J のイオンの生ずる確率を $P(J)$ とかくと、 $P(J)$ は Poisson 分布で与えられ、

$$P(J) = \frac{(IV)^J}{J!} \exp(-IV) \quad (1)$$

$$D = W \sum_{J=0}^{\infty} JP(J) / (V\rho) = \sum_{J=0}^{\infty} D(J) = WI/\rho \quad (2)$$

このような表現では、放射線の線質効果（例えばLET効果等）は入る余地がない。というのは、イオンは完全に空間に at random に生じ、いわゆる Track effect, すなわち放射線の一次的エネルギー吸収が電磁放射線の Track に沿って高次の相関の下に与えられるという特徴が完全に無視されているからである。それで、High LET の場合のLET効果をとり入れるため、物理における衝突ないし反応断面積と類似した有効断面積 (effective cross section) なる量が標的に対して導入された。

この場合の標的は、その幾何学的断面積 S_0 と、平均厚さ t とで表現され有効断面積 S_{eff} は

$$S_{eff} = S_0 \left[1 - \sum_{j=0}^{j_0-1} P(j) \right] \quad (3)$$

で表わされる。 j は、at random model における J と異なり、粒子の track 当り標的の中に生じたイオン数を意味する。 $P(j)$ が track 当り標的内に j コのイオンが生ずる確率とすると、式(3)は、track 当り j_0 コ以上のイオンをつくる track のみが、有効 track (有効 hit) として寄与するということの意味している。この有効 hit 数を $N\alpha$ とすると、at random model における $P(J)$ に対応する量は $P(N\alpha)$ となり、 $P(N\alpha)$ に対する表現は

$$P(N\alpha) = \frac{(\bar{\phi} S_{eff})^{N\alpha}}{(N\alpha)!} \exp(-\bar{\phi} S_{eff}) \quad (4)$$

となり、 $\bar{\phi}$ は荷電粒子の flux の時間積分である。

このような表現では、 $P(j)$ は粒子のLETの関数となり、input としては rad 線量 D の代りに、 $\bar{\phi}$ が基本量として入ってくる。式(4)で表現される model を all or nothing model とよぶことができる。その意味は、標的を通過する粒子の track は、その個々が有効 hit を与えるか、無効 hit を与えるかの何れかに限られているからである。このように全く異なる2種類の input の表現法が、独立に存在し、at random model の方は低LET放射線に、all or nothig model は高LET放射線に対して用いるという習慣になっているが、しからばある標的に対して、高LETと低LETの限界を何処におくべきかという決め手がない。例えば、高LET放射線の作用は、親粒子の Track の寄与と、その周りに拡がっている δ 線の寄与との両者に起因するが、ふつう前者に対しては all or nothing model を、後者に対しては at radom model を用いている⁵⁾。しかし、たいていの場合、 δ 線のエネルギーは低いので、可成り高いLET成分を含み、at random model で表現してよいという保証は全然ない。さらに標的の大きさが小さい場合は、track 当りの標的内エネルギー吸収は平均値の周りに大きな統計的揺動を与えるので、たんにLETの大きさでもって両モデルの適用範囲を決めることはできない。即ち、LETという量は energy loss の平均値を与えるにすぎないのである。

以上のことから、high LET および low LET の放射線が混在している場合には、特に切実な実用的問題となる。Dosimetry の立場からみると、at random model では rad 線量さえ測定すれば充分であるが、all or nothing model では、flux の方が基本量であるから、rad 線量の測定は、それから flux が導かれうる限りにおいて有効であるということになる。

rad 線量は、 δ 線の寄与もこみで測るので、それから親 track のみの flux を導くことは非常に困難か、あるいは不可能に近い。

この旧標的理論では、以上の両モデルを仮定した上で、input 定量のための dosimetry として、rad dose の LET 分布の測定を基本的課題としてきた。all or nothing model の方が、放射線の 1 次的エネルギー吸収における track effect を一応とり入れているので、at random model よりもより基礎的表現法と考えられる。その見地からは、全ての放射線に対して、radiation field の LET 分布を測定する方が、rad 線量の LET 分布を測るよりも、より基本的であると同時に、またより容易であるように思われる。旧標的理論は、修飾因子効果の問題を除外しても、上述のような問題に直面し、input 量の定義に関して何らかの新しい考察を必要とした。

§3. 標的中の 1 次的エネルギー附与の統計的性格

1 次的エネルギー附与 (primary energy transfer) は、いわゆるエネルギー損失、阻止能、LET などの物理量に密接に関連している。この等の物理量は、厳密な意味では、それぞれの言葉の前に平均という形容詞をつけなければならない。今、荷電粒子がある厚さの物質を通過するとき、その物質中でのエネルギー損失は、平均値の周りに統計的揺動を示し、その分散は物質の厚さが薄くなればなるほど大きくなる。このエネルギー損失 (energy loss) の統計的分布を Landau-Vavilov 分布⁶⁾⁷⁾という。その例を図 1, 図 2 に示す。

この図で、 $\bar{\Delta}$ が平均 energy loss (いわゆる stopping power), Δ_{mp} が the most probable energy loss に対応する。この例から、物質の厚さが薄くなればなるほど、energy loss 分布の分散は大きくなり、 Δ_{mp} と $\bar{\Delta}$ との差が大きくなることが分る。この例は 45.3 MeV proton で Si target (0.127 g/cm² と 0.019 g/cm²) に対応するものであるが、放射線生物学における標的の大きさは、この例におけるよりはるかに小さいので、統計的揺動は比較にならない位大きくなることが理解できる。

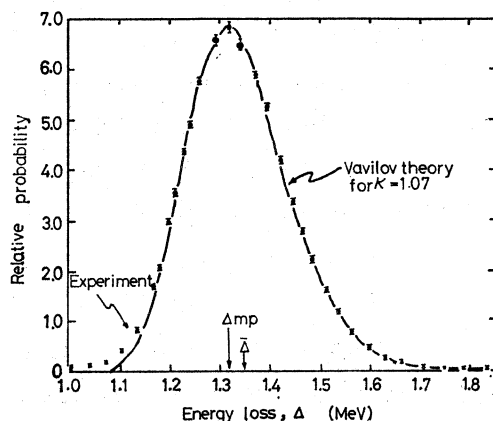


図1 Si 中 (厚さ: 0.127 g/cm²) の 45.3 MeV proton によるエネルギー損失分布, $K=1.07$

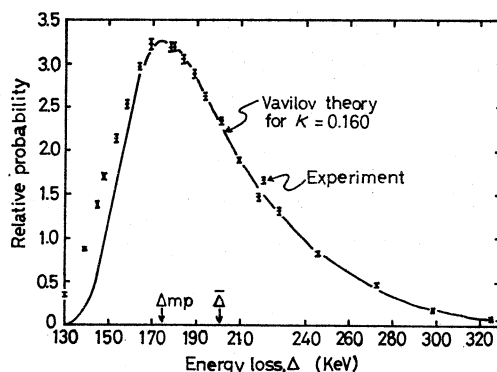


図2 Si 中 (厚さ: 0.019 g/cm²) の 45.3 MeV proton によるエネルギー損失分布, $K=0.160$

今、微小体積の標的が、ある強度の放射線場の中にあるとして、その標的のうけとる1次的吸収エネルギーの統計的揺動について考えてみる。この統計的揺動の原因として2つの因子がある。

1) 微小体積の標的を通過する粒子数の random fluctuation. この統計分布は完全に at random であるから Poisson 分布で記述される。

2) 微小体積の標的を粒子の track が通過するとき、その標的内に track 当り与えられるエネルギー附与の統計的揺動。この揺動の原因はさらに、標的内での track transfer の揺動とに別けられるが、前者の揺動は標的の幾何学的形状を指定することにより容易に求めることができる。後者の energy transfer の揺動といったものは、厳密には Landau-Vavilov 分布 (L-V分布) とは異ったものであることに注意しなければならない。L-V分布は粒子の一定長さの track 当りの、粒子の失うエネルギーに対する分布であるが、一方ここで必要なのは、たとえ標的 track length を一定としたときでも、標的のうけとるエネルギーに対する分布である。L-V分布の大きな分散を与えるのは、荷電粒子の電子的衝突 (electronic collision) のうちで knock-on 衝突の部分であり、この衝突は周知の通り δ -線生成に相当する。この δ -線は、たとえそれが標的内で生れても、その track の一部が標的から飛び出し、そのエネルギーを標的に与える可能性が大きい。このことは、標的の大きさが小さくなればなるほど重要になってくる。この意味で、この種の揺動は、正確には fluctuation of primary energy transfer to target per track というべきものであり、L-V分布 (即ち fluctuation of energy loss of particle per target) とは区別して考えなければならない。この揺動の厳密な誘導は非常にむずかしい。この揺動は初めて数学的に計算したのは Lea¹⁾ で、標的理論の "one ionization" model にもとずき、球形の標的に対する over-lapping factor の誘導をやるさいに、この揺動に対して Poisson 分布を仮定した。即ち、energy transfer を電離数でおきかえ、energy transfer の揺動を電離数の揺動とみなし、電離数の揺動を Poisson 分布とおいたわけである。この便法の数学的証明は未だ与えられていないが、標的内電離数が非常に小さいときには、可成り良い近似であると思われる。このような便法は、その後広い範囲のLET放射線に対する標的の大きさを標的理論で計算するさいに、多くの人々によって到襲されて今日に到っている。

§4. 局所的エネルギー附与と δ 線の生成

ここでさらに注意しなければならないことは、前述の energy transfer の揺動の誘導において、energy transfer を次のように分類しなければならないことである。

$$(\text{energy transfer}) = (\text{local energy transfer}) + (\delta\text{-ray production})$$

local energy transfer と δ -ray production との割合をどうえらぶかは標的の大きさに依存する。この事情は、ある意味で、cavity chamber 理論における Bragg-Gray 原理の適用限界に関する問題に類似しているが、cavity chamber の場合には多数の track の寄与の

積分値が問題となるのに比べて、この場合は個々の track についての寄与が問題となるのである。この間のもようを図で例示すると、図3のようになる。

円で表わした標的に関して、energy transfer to target に関係する track を A, B で表わすと、A track については、A track 上の a 点から b 点までの電離的衝突にさいして、 δ_1 と δ_2 なる 2 次電子の track length は充分小さくて標的内に含まれるから、そのような電離的衝突は local energy transfer と見なされる。一方、 δ_3 となる 2 次電子

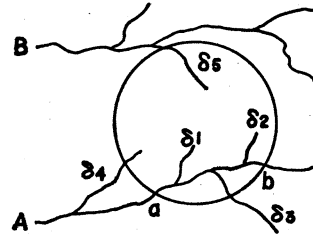


図3 電離的衝突の模様図

の track length は充分大きく、そのエネルギーの大部分を標的外で失なうから、 δ_3 衝突は δ -ray production とみなすのである。その他、標的にエネルギーを附与するものとして、 δ_4 の如くその origin を標的外にもつものや、 δ_5 のように標的の外を通過する B track から発生したようなものもある。図3では電離衝突のみ示したが、励起衝突はもちろん local energy transfer に含まれる。

以上の議論から、標的に対する energy transfer を考えるときには、何時も δ -ray による energy transfer を別に考えなければならないことがわかる。この δ -ray による energy transfer は、一般に total energy transfer の半分位もの大きな寄与を与え、重荷電粒子で小さい標的の場合、生物学的効果としては、local energy transfer よりも δ -ray による寄与の方が大きくなることが多い⁹⁾。重荷電粒子の場合、一般に粒子エネルギーが 10 MeV/amu の辺りでは、重荷電粒子の local LET (LETのうち δ -ray production 分をさし引いたもの) は、 δ -ray の local energy transfer を定義しなければならない)、r 線や x 線、ないし電子線の場合には、 δ -ray の local LET の方が、親電子の local LET より大きい。

このことから、 δ -ray を分けて考えることにより、もとの LET 分布、ないし energy transfer の構造がいかに大きく変更をうけるかということが分る。しかも、その LET 分布の変更も、標的の大きさによって異なることに注意しなければならない。

§5. 標的当りのエネルギー附与の統計分布

標的当り、1つの track により標的に附与されるエネルギーの統計分布を T-分布とする。ここで、T-分布を導いておく。 $P(E, T)$: エネルギー E の粒子が T に与える確率、 $n(T)$: T についての頻度分布関数、 $\phi(E)$: 標的のある場所の放射線場の particle flux のエネルギー分布、 S_0 : 体積 V の標的の平均幾何学的断面積。そのとき、 $n=(T)$ は次式で与えられる。

$$n(T) = \phi \int (E) P(E, T) S_0 dE \quad (5)$$

巨視的平均線量 (rad 線量) D は、 $n(T)$ と次式で結びつけられる。

$$D = \sum_T n(T) T \Delta T / (V\rho) = \sum_T D(T) \Delta T \quad (6)$$

ただし、 ρ は標的の密度。 $D(T)$ は微分線量 (differential dose) といわれ、

$$D(T) = (S_0 / (V\rho)) \phi \int (E) P(E, T) T dE \quad (7)$$

で定義される。前に述べた議論に従って、もし T を電離数 j におきかえて考えることにすると、電離に対する W 値を用いて、 $T = Wj$ 、そして

$$P(E, T) = \frac{1}{W} P(E, j) \quad (8)$$

と書ける。そのとき、式(6)は $D = WI/\rho$ となり、§2で述べた $I = D\rho/W$ に一致する。

$n(T)$ ないし $D(T)$ の explicit な表現をうるためには、 $P(E, T)$ の explicit な形が必要である。前述したように、この確率は統計因子(2)によって決めるもので、個々の標的の形状および大きさによって異なり、非常に複雑な形をとるはずであるが、ここでは簡単のため、 $P(E, j)$ に対して Poisson 分布を仮定すると、

$$P(E, j) = \frac{(Ll/W)^j}{j!} \exp(-Ll/W) \quad (9)$$

ここで、 $L = L(E)$: エネルギー E の粒子の LET で、厳密には local LET, $(LET)_l$ に相当する。また、 l : 標的の平均厚さ。

この形の $P(E, j)$ を用いて、 $n(T)$ と $D(T)$ を $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線を照射した水媒質について計算した例を図4、図5に示す。

ここで、 $l/W = 1/30$ と $1/100$ なるパラメータは、 $100\text{\AA}/\text{eV}$ 単位であるから、例えば $l/W = 1/30$ は、もし $W = 30\text{eV}$ とおくと $l = 100\text{\AA}$ に対応する。この図からわかることは、(1)標的の大きさが小さいとき、大部分の track は標的にイオンをつくることなしに通過する。(2)標的の大きさが大きくなるにつれ、 $n(c)$ の寄与はだんだん小さくなり、巨視的標的の極限で

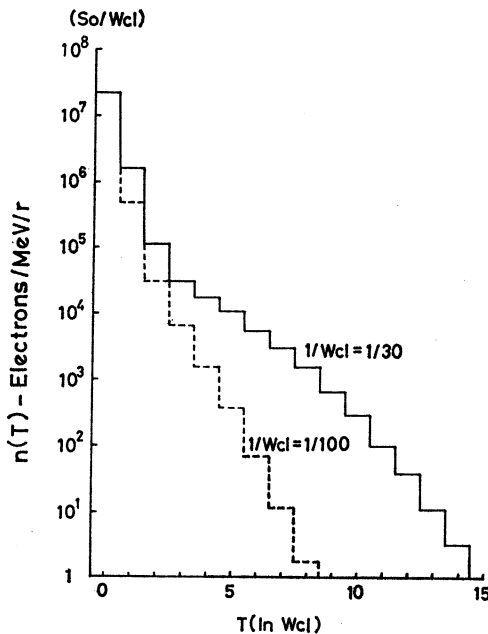


図4 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線を照射した水媒質について計算した頻度分布関数 $n(T)$

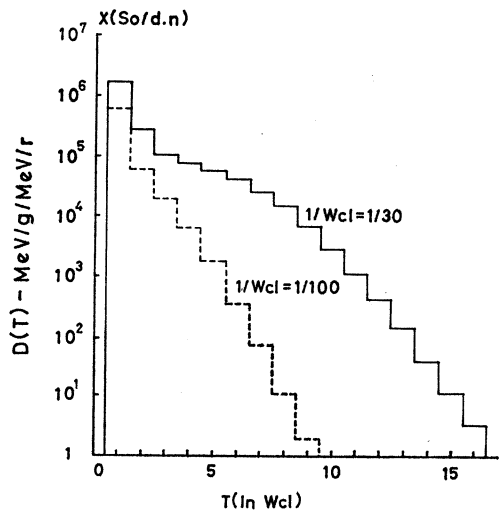


図5 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線を照射した水媒質について計算した微分線量 $D(T)$

は、 $n(0)=0$ となる。このことを、 $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線に対する2次電子 flux のエネルギー分布 (δ 線も含めて) について考えると、高エネルギー成分の2次電子数の数は相対的に大きい、その大部分は、標的にイオンをつくることなく通過する。一方、低エネルギー成分の2次電子数は少ないが、標的にイオンをつくる点では非常に effective であるといえる。

§ 6. 実例と結語

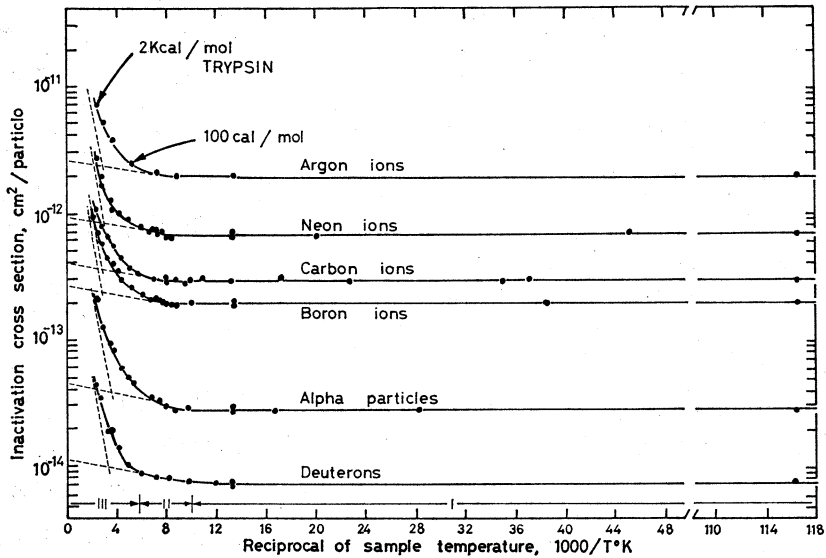


図6 重イオン照射による不活性化断面積 ($1/T$ の関数)

最終に、このような定式化を応用するのにもっとも手近かな実例として、乾燥酵素 (deoxyribonuclease, trypsin, lysozyme) に、照射温度を変化させながら、重イオン照射を行なったときの不活性化断面積のデータがある⁸⁾。

図6は、不活性化断面積のプロットである。また、図7は、不活性化断面積を Z^2 の関数として表わしたもので、Dolphin-Hutchinson の δ 線補正法を適用して、 δ 線による不活性化断面積、 DZ^2V/F を、 $Z \rightarrow 0$ の極限值をとることによりさし引いて、 S_0 を求めること目的にしたプロットである。分子量が、 100°K 4,000 から、 400°K での48,000まで大きく変化することは、旧標的理論がこのような問題に適用できないことを示している。ここで用いた trypsin 試料の物理化学的分子量は、23,000 であ

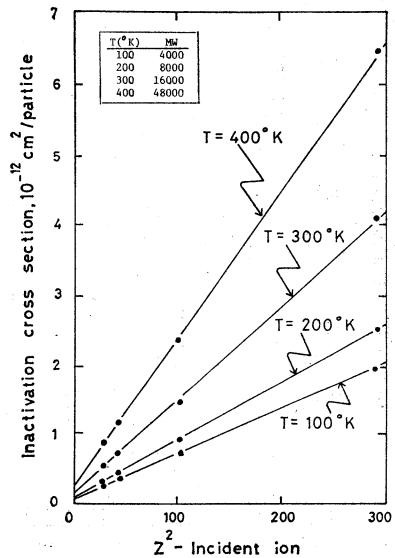


図7 重イオン照射による不活性化断面積 (Z^2 の関数)

るから、旧標的理論で求めた標的の分子量は、実際の trypsin の分子量より小さくなったり、大きくなったりすることになる。

以上、放射線生物および放射線化学の作用機構について統計理論を用いた検討を微視的線量との関係から述べたが、実際の諸実験データへの応用については他の機会にゆずる。

謝 辞

稿を終るにあたり、有益なる御助言を頂いた川崎医科大学核医学教室伊藤安彦教授、川崎医療短大佐々木匡秀副学長、Radiochemical データの検討での北大（農芸化学教室）西村助手、さらに図表の作製に協力頂いた川崎医療短大医療秘書科（主任・岡田教授）学生諸君に深謝の意を表します。

References

- 1) D. E. Lea : Actions of Radiations of Radiation on Living Cells (Cambridge Univ. Press, 1955), 2 nd ed.
- 2) K. G. Zimmer : Studies on Quantitative Radiation Biology (Oliver and Boyd, Edinburgh and London, 1961)
- 3) R. E. Zikle and C. A. Tobias : Arch. Biochem. Biophys. 47, 282 (1963)
- 4) F. Hutchinson : Rad Research 7, 473 (1957)
- 5) G. W. Dolphin and F. Hutchinson : Rad. Research. 13, 403 (1960)
- 6) L. D. Landan : J. Phys. (USSR) 8, 204 (1954)
- 7) P. V. Vavilov : Soviet Physics JETP, 5, 749 (1967)
- 8) T. Brusted : UCRL-1187 (1974)