

高線量率腔内照射と1日1門照射の晩期障害 —LQモデル (NTD-2 Gy) による検討—

西村 恭昌

LATE DAMAGES ASSOCIATED WITH HIGH-DOSE RATE INTRALUMINAL BRACHYTHERAPY AND RADIATION THERAPY TREATING ONLY ONE FIELD EACH DAY —ANALYSIS BY THE LINEAR-QUADRATIC MODEL (NTD-2 GY)—

Yasumasa NISHIMURA

(Received 13 May 1999, accepted 14 June 1999)

Abstract: Purpose: Late radiation damages associated with high-dose rate intraluminal brachytherapy (HDR-IBT) and external radiotherapy (RT) were analyzed using the linear-quadratic (LQ) model.

Materials and Methods: Normalized total dose at a fraction size of 2 Gy (NTD-2 Gy) was calculated using the LQ model. The α/β ratio for the central nervous system was assumed to be 1 Gy or 2 Gy, while the α/β ratio for the other tissues was assumed to be 3 Gy.

Results: NTD-2 Gy at the esophageal mucosa was 142 Gy when HDR-IBT (12 Gy/2 fractions) were given using a centering device of 10 mm in diameter following external RT of 60 Gy/30 fractions. When the same dose-fractionation was given using a centering device of 20 mm, NTD-2 Gy decreased to 110 Gy. The adverse effect of external RT treating of only one field each day was evaluated. NTD-2 Gy of several critical organs increased 4-5% when only one field was treated each day compared to that when two fields for parallel-opposed fields were treated each day.

Conclusion: Calculations of NTD-2 Gy were easy to perform, and NTD-2 Gy is very comprehensive for radiation oncologists. NTD-2 Gy provides a good clue for comparing different fractionations of HDR-IBT and external RT.

Key words: LQ model, High-dose rate brachytherapy, Dose-fractionation, Late damages

はじめに

放射線治療の線量分割を考える上で、今日 lineal-quadratic (LQ) モデルは、臨床医にとって必要不可欠な概念になった。これまで広く用いられてきたEllisのNSD (nominal standard dose) の式や、それを表形式に変換したTDF (time, dose, fractionation) は、放射線による皮膚反応を基にした経験的な線量時間関係であるのに対し、LQモデルは放射線生物学の細胞生存率などの実験データに基盤を有する¹⁾⁹⁾。LQモデルとTDFとの大きな

違いは、LQモデルでは急性反応、晩期障害、および腫瘍制御を別々に検討できる点にある。また、LQモデルは数式が単純で、式変形が容易なため今日広く用いられるようになった。これまでLQモデルにより多分割照射の放射線生物学的な理論的根拠が構築され、いくつかの臨床試験でLQモデルにより予測された局所制御率の向上や、晩期障害の軽減が実際の臨床試験で示されている^{4),8)}。

LQモデルの歴史的背景、考え方についてはすでに多くの報告があり¹⁾⁶⁾、ここでは詳細は述べない。本稿では、臨床医に理解しやすい1回2 Gy、

週5回の標準線量分割での合計線量に換算する表示法 (normalized total dose at a fraction size of 2 Gy: NTD-2 Gy) の臨床応用に関して、高線量率腔内照射と外照射の晩期障害を例にとり、文献的考察を含め検討する。

対象と方法

NTD-2 Gyの計算の仕方はYeastらの論文⁶⁾に詳しく述べられているが、ここでも簡単に説明する。LQモデル(式1)では、放射線の生物学的効果を線量の1次項成分の寄与と2次項成分の寄与に分けて考える。それぞれの項の係数 α と β の値は細胞、組織により決定される。

$$E=n(\alpha d+\beta d^2) \quad (1)$$

$$\ln S=-n(\alpha d+\beta d^2) \quad (2)$$

ただし、 n =照射回数、 d =1回線量、 E =生物学的効果、 S =細胞生存率とする。細胞生存率は、式2で表され、1回線量が大きくなると、2次項による細胞死の比率が高くなるが、1次項と2次項による細胞死の率が同じになる線量を α/β 比と呼ぶ。

1回線量 d_1 、照射回数 n_1 、合計線量 $D_1=n_1d_1$ による放射線生物学的効果が、1回線量2 Gy ($=d_2$)、照射回数 n_2 、合計線量 $D_2=n_2d_2$ と等しいとすると、式1を以下のように変形できる。

$$E/\beta=n_1d_1(\alpha/\beta+d_1)=n_2d_2(\alpha/\beta+d_2)$$

$$D_2=D_1(\alpha/\beta+d_1)/(\alpha/\beta+d_2) \quad (3)$$

式3より1回線量 d_1 、照射回数 n_1 と放射線生物学的に等効果の1回2 Gyでの合計線量が得られ、これをNTD-2 Gyとする^{6), 7), 10)}。

照射中の再生や再増殖を考慮に入れなくてはならない急性反応や抗腫瘍効果に関しては、この単純LQモデルは適応できず、LQ+timeモデルが必要になる^{1), 2), 4), 6), 10)}。また、多分割照射や低線量率組織内照射などでは、不完全回復を考慮に入れる必要があり、Incomplete repairモデルが必要となる^{1), 2), 4), 6), 11)}。しかしながら、晩期障害に関しては時間因子は無視できることは良く知られている^{4), 6), 12)}。また、照射間隔が24時間となる1日1回照射では、照射による亜致死障害からの回復は完成していると考えられ、incomplete repairを考える必要がない^{1), 2), 4), 6)}。以上より、通常照射法の晩期障害に対しては、単純LQモデルで対応可能となる。

NTD-2 Gyを用いるにあたっては、いくつかの仮定を立てる必要がある。まず、ヒト組織の α/β 比の報告は多数あるものの¹³⁾⁻¹⁶⁾、特定の臓器の一定のendpointに対する α/β 比が正確に求められている訳ではないので、 α/β 比を仮定しなくてはならない。ここでは、多くの報告でなされているように中枢神経系組織以外の組織の晩期障害の α/β 比を3 Gy、中枢神経系組織の晩期障害の α/β 比を2 Gyあるいは1 Gyと仮定した¹⁷⁾。また、先程述べたように1日1回照射では、照射による亜致死障害からの回復は完成していることも仮定した。その他、細胞生存率 10^{-3} 程度までは、LQモデルと実測値がよく合致するとされているので、およそ1回線量10-15 Gyまでの範囲では、LQモデルが適応できるとした^{5), 9)}。

食道癌に対する高線量率腔内照射の線量分布には、¹⁹²Ir高線量率小線源治療装置用の線量分布計算ソフト (PLATO, Nucletron Co. Ltd., Veenendaal, the Netherlands) を用いた。食道癌腔内照射の線量評価点は、腔内アプリータ表面から5 mmの点とし、アプリータは均一に伸展し、かつ食道粘膜は腔内アプリータ表面に密着するものと仮定した。また、線量計算は、¹⁹²Ir線源が直線上に5 mmおきに移動距離8 cmに配列し、アプリータ表面から5 mmの複数の線量評価点に指定の線量が照射されるようにdose-optimization法により線量分布を計算した。今回の検討では、線源移動中心部のアプリータ表面の線量を食道粘膜線量とした。

外照射の線量分布は、外照射線量分布計算ソフト (MODULEX-T, Computerized Medical System, Inc., St Louis, MO, USA) を用いた。対向2門照射を隔日に1門ずつ照射する照射法 (1日1門照射) の線量分布を計算するため、体厚中心の線量評価点に、指定の線量を照射する1門照射の線量分布図を計算した。今回の検討では、外照射のエネルギーはすべて6 MV X線とした。

結 果

1. 食道癌に対する高線量率腔内照射

Table 1に、アプリータ直径別の食道粘膜のNTD-2 Gyを表形式にまとめた。食道粘膜下5 mm (アプリータ表面から5 mm) における腔内照射

Table 1 NTD-2 Gy of esophageal mucosa for high-dose rate intraluminal brachytherapy ($\alpha/\beta=3$ Gy)

Applicator diameter	Dose at ref. point*	mucosal dose**	1 fr	2 fr	3 fr	4 fr
10 mm	6 Gy	12.9 Gy	41.0	82.0	123.1	164.1
	5 Gy	10.8 Gy	29.6	59.1	88.7	118.3
	4 Gy	8.6 Gy	20.0	39.9	60.0	79.8
	3 Gy	6.5 Gy	12.2	24.4	36.6	48.8
	2 Gy	4.3 Gy	6.3	12.6	18.8	25.1
15 mm	6 Gy	10.8 Gy	29.8	59.6	89.4	119.2
	5 Gy	9 Gy	21.6	43.2	64.8	86.4
	4 Gy	7.2 Gy	14.7	29.4	44.1	58.8
	3 Gy	5.4 Gy	9.1	18.4	27.2	36.3
	2 Gy	3.6 Gy	4.8	9.5	14.3	19.0
20 mm	6 Gy	9.7 Gy	24.7	49.5	74.2	98.9
	5 Gy	8.1 Gy	18.0	36.0	53.9	71.9
	4 Gy	6.5 Gy	12.3	24.6	36.9	49.1
	3 Gy	4.9 Gy	7.6	15.3	22.9	30.6
	2 Gy	3.2 Gy	4.0	8.1	12.1	16.2

Notes:

NTD-2 Gy; normalized total dose at a fraction size of 2 Gy, assuming $\alpha/\beta=3$ Gy for late damage of the esophagus.

*; The reference point for dose calculation was at a distance of 5 mm from the applicator surface.

**; The geometrically optimized dose distributions were calculated using a software program for a high-dose rate brachytherapy unit containing a 370 GBq ^{192}Ir source. It was assumed that the esophageal mucosa was located at the surface of the intraluminal applicator.

の1回線量は、臨床的に行われている2-6 Gyとした。食道晩期障害の α/β 比は3 Gyと仮定した。

外照射60 Gy/30回に引き続き、直径10 mmのアプリケータによって1回6 Gyの腔内照射を2回行った場合を例にとり、NTD-2 Gyの計算法を示す。外照射による食道粘膜に対するNTD-2 Gyは、1回線量2 Gyであるから60 Gyである。一方、直径10 mmのアプリケータによって粘膜下5 mmに6 Gyの高線量率腔内照射を行う場合、食道粘膜面の1回線量は12.9 Gyとなる。このNTD-2 Gyは式3に $d1=12.9$, $n1=1$, $\alpha/\beta=3$ を代入し、腔内照射1回あたり41 Gyとなる。すなわち、6 Gyの高線量率腔内照射1回が、放射線生物学的には通常の2 Gy分割照射に換算すると41 Gyに相当することを意味する。線量分割法の異なるNTD-2 Gyは線量分割ごとに加算できるので^{(1), (4), (6)}、この例の患者の食道粘膜のNTD-2 Gyは、外照射と腔内照射の合計60 Gy+41 Gy $\times 2=142$ Gyとなる。

一方、同様の線量分割を外径20 mmのアプリケータで行ったとすると、Table 1より、6 Gyの腔内照射の食道粘膜NTD-2 Gyは25 Gyであり、外照射と腔内照射の合計のNTD-2 Gyは、60 Gy+25 Gy $\times 2=110$ Gyとなる。すなわち、食道腔内アプリケータの直径を10 mmから20 mmにすることで、食道粘膜のNTD-2 Gyを32 Gy減少させることができる。

2. 胸部前後対向2門照射

Fig. 1に6 MV X線で胸部に対する前後対向2門照射を1日1門照射で治療した場合の線量分布を示す。体厚中心の線量評価点に2 Gyを25回、合計50 Gyまで照射するとする。これを1日1門照射で照射すると、後方からの照射の脊髓線量は2.5 Gy、前方からでは1.6 Gyとなる (Fig. 1)。中枢神経系組織の晩期障害の α/β 比を2 Gyと仮定し、後方から13回、前方から12回照射したとすると、このNTD-2 Gyは式3に $d1=2.5$, $n1=13$, $\alpha/\beta=2$ を代入

して、後方からの13回の合計が32.5 Gyと計算される。同様に前方からの12回の合計は19.2 Gyとなり、全25回あわせたNTD-2 Gyは53.8 Gyとなる。 $\alpha/\beta=1$ とした場合は、54.6 Gyとなり、エネルギーの低い4 MV X線や、Co-60 γ 線を用いた場合はさらにNTD-2 Gyは増加する。一方、前後対向2門照射を1日に2門照射した場合の脊髄に対する1回線量は、 $(1.6+2.5)/2=2.05$ Gyとなり、 $\alpha/\beta=2$ とすると、線量評価点に50 Gyを照射した場合のNTD-2 Gyは

式3より $2.05 \times 25 \times (2+2.05)/(2+2)=51.9$ Gyとなる。1日1門照射では、1日2門照射に比較して脊髄のNTD-2 Gyは5.2%増加する ($\alpha/\beta=2$)。

3. 全骨盤前後対向2門照射

子宮頸癌などの全骨盤前後対向2門照射の場合を以下に検討する。6 MV X線による前方からと後方からの照射野の線量分布をFig. 2に示す。体厚中心の線量評価点に2 Gyを30回、合計60 Gyま

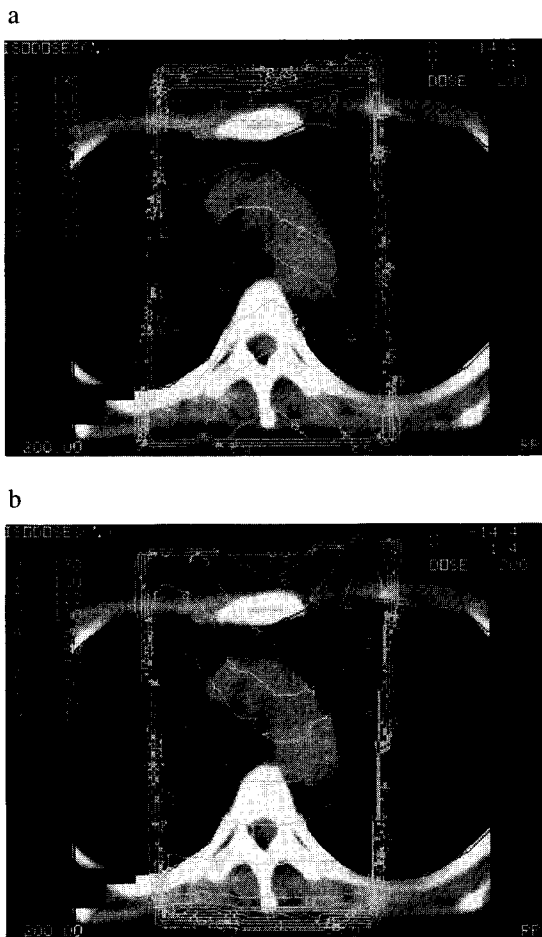


Fig. 1a, b Dose distribution at the thoracic region. Field size was 10×10 cm, and the depth of isocenter was 8 cm from the skin surface. A fraction of 2 Gy was delivered to the isocenter with 6 MV X-ray beams from anterior (a) and posterior (b). The dose at the spinal cord given by the anterior beam was 1.6 Gy, while that given by the posterior beam was 2.5 Gy.

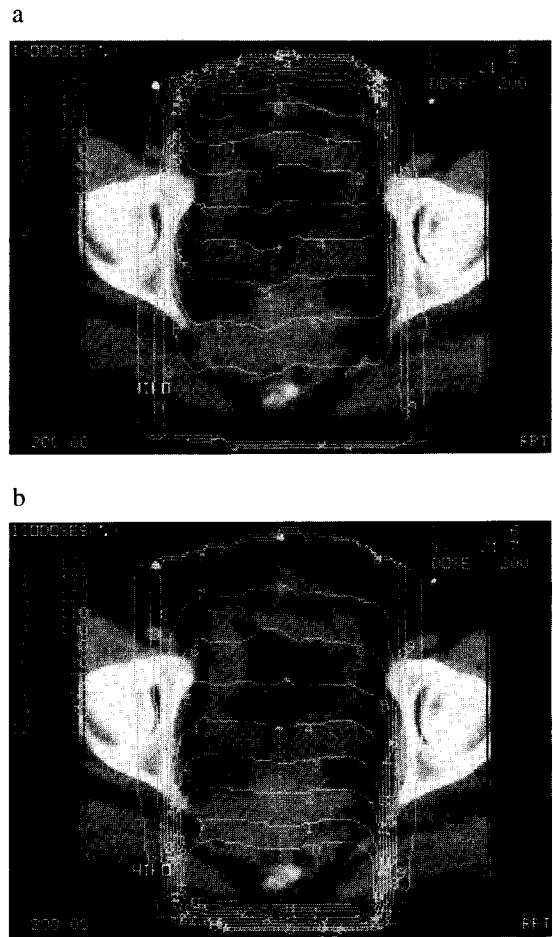


Fig. 2a, b Dose distribution at the pelvic region. Field size was 12×12 cm, and the depth of isocenter was 10 cm from the skin surface. A fraction of 2 Gy was delivered to the isocenter with 6 MV X-ray beams from anterior (a) and posterior (b). The dose at the small intestine just below the abdominal wall given by the anterior beam was 2.7 Gy, while that given by the posterior beam was 1.4 Gy.

で照射するとする。これを1日1門照射で治療すると、腹壁直下の小腸に対する前方からの照射での線量は2.7 Gy、後方からの線量は1.4 Gyとなる。腸管の晩期障害の α/β 比を3 Gyとした場合は、腹壁直下の小腸に対するNTD-2 Gyは64.7 Gyとなる。一方、前後対向2門照射を1日に2門照射した場合の腹壁直下の小腸に対する1回線量は、 $(1.4+2.7)/2=2.05$ Gyとなり、 $\alpha/\beta=3$ とすると、線量評価点に60 Gyを照射した場合のNTD-2 Gyは式3より $2.05 \times 30 \times (3+2.05)/(3+2)=62.1$ Gyとなる。1日1門照射により、腹壁直下の小腸のNTD-2 Gyは1日2門照射に比較して4.2%増加する。

4. 全脳左右対向2門照射

Fig. 3に6 MV X線による全脳照射の左右対向2門照射の線量分布を示す。体厚中心の線量評価点に2 Gyを25回、合計50 Gyまで照射するとする。これを1日1門照射で治療すると、側頭葉の線量はそれぞれ2.6 Gyと1.5 Gyとなる。これを中枢神経系組織の晩期障害の α/β 比を2 Gyと仮定した場合、側頭葉のNTD-2 Gyは54.6 Gyとなる。 α/β 比を1 Gyとした場合には55.6 Gyとさらに増加する。一方、左右対向2門照射を1日に2門照射した場合の

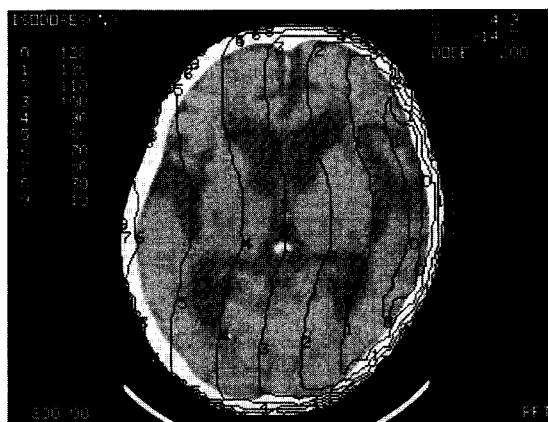


Fig. 3 Dose distribution at the brain. Field size was 18×15 cm, and the depth of isocenter was 7.5 cm from the skin surface. A fraction of 2 Gy was delivered to the isocenter with 6 MV X-ray beam from the left. The dose at the temporal lobe given by the beam from the left was 2.6 Gy, while that given by the beam from the right was 1.5 Gy.

側頭葉に対する1回線量は、 $(1.5+2.6)/2=2.05$ Gyとなり、 $\alpha/\beta=2$ とすると、線量評価点に50 Gyを照射した場合のNTD-2 Gyは式3より $2.05 \times 25 \times (2+2.05)/(2+2)=51.9$ Gyとなる。1日1門照射により側頭葉のNTD-2 Gyは1日2門照射に比較して5.2%増加する ($\alpha/\beta=2$)。

考 察

単純LQモデル(式1)は、術中照射などの1回大線量領域では近似できない、腫瘍および正常組織の増殖や回復が考慮されていないなどの問題点もあるが、通常臨床に用いられる1回線量の領域で、かつ照射期間中の増殖のない晩期障害に関する臨床データには十分適応できると考えられている^{1), 4), 6)}。1回線量が20 Gy近い脳定位的放射線治療でもこのLQモデルを用いた分析が報告されているが¹⁷⁾、1回線量が大きくなると曲線が曲がり続けるLQモデルは、高線量域では実測値とずれることが知られている⁹⁾。本検討では細胞生存率 10^{-3} 程度まではLQモデルが細胞生存率による実測値と一致することから^{9), 9)}、1回線量は10-15 Gy程度までは実測値と適合すると考えた。いずれにしろ、LQモデルでは1回線量が大きくなると実測値とずれが生じることを頭に入れておく必要がある。

NTD-2 Gyの利点は、通常照射法の1回線量2 Gyに換算した線量であるので臨床医にとって理解がしやすい点にある。Barendsenによって提唱されたBiologically effective dose (BED) は、式1を α で除して求める⁹⁾。例えば、60 Gy/30回の外照射は、 α/β 比を3 Gyと仮定した場合、100 Gyとなる。この様に計算されたBED線量は、臨床的な意味が理解しにくい。NTD-2 GyもBEDも本質的な意味は同じではあるが、以上の理由から臨床医にとってはNTD-2 Gyでの表記の方が理解しやすいものと考えられる。

LQモデルを臨床応用する場合、必ず述べられる批判は、ヒト組織での α/β 比が求められていないという点である。しかしながら、すでに臨床成績の分析から、direct methodで、ヒト組織の α/β 比は求められるようになっている¹³⁾⁻¹⁶⁾。95%信頼区間は広いものの、このようにして得られた多くの報告で晩期障害に対するヒト組織の α/β 比

は3 Gy前後である¹³⁾⁻¹⁶⁾。もちろん α/β 比はその生物学的endpointによって変化するので、例えば食道粘膜の晩期障害に限ったヒト組織の α/β 比というものは得られていないが、多くの組織の晩期障害の α/β 比3 Gyから大きく離れたものではないと考えられる。

今回の分析で、中枢神経系の α/β 比は1 Gyと2 Gyの二つの数値を仮定したが、その結果に大きな差は認めなかった。 α/β 比はあくまでも仮定の数字である以上、NTD-2 Gyとして計算された線量の絶対値そのものには、大きな意義はない。あくまでも晩期障害の線量分割を比較する指標にすぎないことを強調しておく。Table 1に腔内照射のNTD-2 Gyの表を示したが、これはあくまでも参考値であり、かつて盲目的に使用されたTDFの表の様に安易に使われてはならない。この表には多くの仮定が含まれていることを十分理解しなくてはならない。

食道癌に対する腔内照射はわが国では広く行われ、特に近年増加している食道表在癌など比較的早期の食道癌にはその有効性が認められている¹⁸⁾⁻²¹⁾。しかしながら、食道潰瘍や穿孔などの晩期障害も高頻度に報告され、その至適線量分割に関しては未だコンセンサスに至っていない。本研究ではこれらの食道晩期障害を放射線生物学的な観点から考えるため、高線量率腔内照射における食道粘膜のNTD-2 Gyを計算した。

食道表在癌に対する高線量率腔内照射の晩期障害について文献的に考察する。Okawaら²⁰⁾は、1981年から1990年まで我が国の15施設で根治的放射線治療を受けた食道表在癌105症例の治療成績を報告している。105例中31例は外照射に高線量率腔内照射を併用されており、このうち3例(10%)は、食道瘻および食道出血で合併症死している。これら3症例の線量分割は、外照射40 Gy+腔内照射24Gy/4回、40 Gy+15 Gy/3回、および49 Gy+13 Gy/3回と記載されている、アプリーケーター直径は記載されていないが、1990年以前の症例であるので、おそらく10 mmのアプリーケーターを用いていたものと推定でき、また外照射1回線量を2 Gyと仮定すると、それぞれの食道粘膜NTD-2 Gyは、204 Gy, 129 Gy, および119 Gyとなる。いずれの

症例でも2 Gy分割に換算するとかなりの線量が食道粘膜に照射され、その結果重篤な食道合併症を来したものと考えられる。

京都大学医学部放射線科で高線量率腔内照射を行った食道表在癌13例のうち、食道粘膜のNTD-2 Gyが90 Gy未満の7例には食道潰瘍を認めなかったが、NTD-2 Gyが92-116 Gyであった6例中2例に一過性の食道潰瘍が見られた¹⁸⁾。Akagiら²¹⁾は、食道表在癌に対する高線量率腔内照射の至適線量分割法を考えるため、Barendsen³⁾の提唱したbiologically effective dose (BED)を、本検討と同様に食道晩期障害の α/β 比を3 Gyと仮定し分析した。その結果、腔内照射の1回線量を2-2.5 Gyとし、BEDを134 Gy以下にすると食道晩期障害を起こさずに良好な局所制御が得られたとしている。Akagiらの推奨する線量分割は、60 Gy/30回の外照射に、1回2.5 Gyの腔内照射を4回であるが²⁰⁾、これをNTD-2 Gyに換算すると、外径15 mmおよび20 mmのアプリーケーターを使用した場合、それぞれ87 Gyおよび82.4 Gyとなる。

以上より、食道表在癌に対して高線量率腔内照射を行う場合、食道粘膜のNTD-2 Gyは90 Gy未満に抑えるべきと考えられる。従来進行食道癌で用いられた外照射60 Gy/30回に引き続き、1回6 Gyの腔内照射を2回行う線量分割は、10 mmのアプリーケーターを用いるとNTD-2 Gyは142 Gyにもなり、食道潰瘍、食道瘻などの危険性が高い。少なくとも放射線治療で長期生存の期待できる表在食道癌に対しては、この線量分割は危険であり用いてはならない。また、表在食道癌では、比較的食道腔の拡張性が良いので、食道粘膜の線量を減少できる外径20 mmのアプリーケーターを用いるのが安全と考えられる。

今回の検討では食道癌の高線量率腔内照射を例にとったが、1日1回の照射であれば、その他の部位の小線源治療に対してもNTD-2 Gyによる晩期障害の検討は、有用な手がかりになる。ただし、頭頸部癌などで行われている高線量率組織内照射の1日2回照射では、不完全回復を考慮に入れる必要がある^{1), 4), 6), 11)}。

Teshimaら²²⁾が行ったわが国の食道癌の放射線治療に関するpattern of care study (PCS)によると、

年間300症例以上の新患数を有する大学病院やガンセンターでも、1日ですべての照射野が治療されているのは全258例中の75%にすぎず、25%の症例では対向2門照射を隔日に1門ずつ照射されていた(1日1門照射)。さらに年間症例数の少ない病院では、51%の症例に1日1門照射が行われていた。欧米では放射線生物学的に問題の大きい1日1門照射は行われていないが、わが国では、man-power不足を主たる理由としていまだに多くの施設で1日1門照射が行われている。この1日1門照射の問題点をNTD-2 Gyの観点から検討した。

脳、胸部、骨盤部に対する1日1門照射では、いずれも晩期障害のNTD-2 Gyが4-5%増加することが示された。最近はdose-escalation studyなど合計線量が増加する方向にあり、4-5%の線量増加が有意な晩期障害の頻度の増加につながるおそれがある。このように放射線生物学的には1日1門照射の問題点は明らかである。臨床的にも、Hanksら²³⁾が行った米国の子宮頸癌に対するPCSの結果、1日1門照射での子宮頸癌の晩期障害の頻度は13.5%であったのに対し、1日2門以上の照射を行った場合は晩期障害の頻度7.9%で有意に低かったことが報告されている。わが国においては、未だに大学病院などの主要放射線治療施設においてすら1日1門照射が行われており、早急にこのような危険な照射法をやめべきと考えられる。

結 語

晩期障害に対しては、 α/β 比を仮定するのみにNTD-2 Gyの臨床応用が容易である。高線量率腔内照射と1日1門照射を例にとり、NTD-2 Gyの考え方、実例を示した。2 Gy分割の照射に換算したNTD-2 GyはBEDに比較して、臨床医の理解が容易である。NTD-2 Gyを計算することにより、食道癌腔内照射でのアプリータ直径の晩期障害に与える効果、および1日1門照射法による晩期障害増加の理論的根拠が示された。

謝辞：外照射の線量分布は、近畿大学医学部附属病院中央放射線部奥村雅彦技師に、食道癌の腔内照射線量分布は、京都大学医学部附属病院放射線部矢野慎輔技師に計算して頂いたことをここに感

謝する。また、本研究の一部は文部省科学研究費(11670921)および厚生省がん研究助成(土器屋班)によった。

文 献

- 1) Hall EJ: Radiobiology for the Radiologist 4th ed. JB Lippincott, 1994, pp 211-229.
- 2) Thames HD, Hendry JH: Fractionation in Radiotherapy. Taylor & Francis, 1987, pp 137-169.
- 3) Barendsen GW: Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 1981-1997, 1982.
- 4) Fowler JF: The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 62: 679-694, 1989.
- 5) Suit HD, Urano M: Radiation Biology for Radiation Therapy. In: Wang CC, ed. Clinical Radiation Oncology, Indications, Techniques, and Results. PSG Publishing Co., 1988, pp 17-55.
- 6) Yaes RJ, Patel P, Maruyama Y: On using the Linear-quadratic model in daily clinical practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 1353-1362, 1991.
- 7) Barton M: Tables of equivalent dose in 2 Gy fractions: a simple application of the linear quadratic formula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 1353-1362, 1991.
- 8) 西村恭昌：線量時間関係の基礎と臨床、In: 癌の放射線治療、田中敬正他編集、金芳堂、1998、pp 190-198.
- 9) Thames HD, Withers R, Mason KA, et al: Dose-survival characteristics of mouse jejunal crypt cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 1591-1597, 1981.
- 10) Nishimura Y, Nagata Y, Okajima K, et al: Radiation therapy for T1, 2 glottic carcinoma: impact of overall treatment time on local control. *Radiother Oncol* 40: 225-232, 1996.
- 11) 関根広、兼平千裕、望月幸夫：シミュレーションモデルによる高線量率分割照射の低線量率連続照射に対する治療効果比。日医放会誌 56: 866-873, 1996.
- 12) Nishimura Y, Okajima K, Hiraoka M: Optimal overall treatment time in fractionated radiotherapy for head and neck cancers, esophageal cancer, and uterine cervical cancer. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 8: 303-315, 1996.
- 13) Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, et al: Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *Radiother Oncol* 19: 219-235, 1990.
- 14) Maciejewski B, Withers HR, Taylor JMG, et al: Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for cancer of the oral cavity and oropharynx: tumor dose-response and repopulation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 831-843, 1989.
- 15) Withers HR, Peters LJ, Taylor JMG, et al: Late normal tissue sequela from radiation therapy for carcinoma of the tonsil: patterns of fractionation study of radiobiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 563-568, 1995.

- 16) Lee AWM, Foo W, Chappell R, *et al*: Effect of time, dose, and fractionation on temporal lobe necrosis following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **40**: 35-42, 1998.
- 17) 茂松直之, 国枝悦夫, 川田哲也, 他: Stereotactic irradiationにおける放射線生物学的考察, 日医放会誌 **58**: 281-286, 1998.
- 18) Nishimura Y, Okuno Y, Ono K, *et al*: External-Beam Radiation Therapy with or without High-Dose-Rate Intraluminal Brachytherapy for Superficial Esophageal Cancer. *Cancer* **86**: 220-228, 1999.
- 19) Hishikawa Y, Kurisu K, Taniguchi M, *et al*: Small, superficial esophageal carcinoma treated with high-dose-rate intracavitary irradiation only. *Radiology* **172**: 267-270, 1989.
- 20) Okawa T, Tanaka M, Kita-Okawa M, *et al*: Superficial esophageal cancer: multi-center analysis of results of definitive radiation therapy in Japan. *Radiology* **196**: 271-274, 1995.
- 21) Akagi Y, Hirokawa Y, Kagemoto M, *et al*: Optimum fractionation for high-dose-rate endoesophageal brachytherapy following external irradiation of early stage esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **43**: 525-530, 1999.
- 22) Teshima T, Abe M, Ikeda H, *et al*: Patterns of care study of radiation therapy for esophageal cancer in Japan: influence of the stratification of institution on the process. *Jpn J Clin Oncol* **28**: 308-313, 1998.
- 23) Hanks GE, Diamond JJ, Kramer S: The need for complex technology in radiation oncology. *Cancer* **55**: 2198-2201, 1985.

要旨: 目的: 高線量率腔内照射および外照射による晩期障害をLQモデルの観点から検討した。

方法: LQモデルを基に, 1回線量2 Gyに換算した合計線量 (NTD-2 Gy) を計算した。晩期障害の α/β 比は, 中枢神経に関しては1 Gyおよび2 Gy, その他の組織は3 Gyと仮定した。

結果: 60 Gy/30回の外照射後, 外径10 mmのアプリケータを用いて, 1回6 Gyの食道癌腔内照射を2回行う場合, 食道粘膜のNTD-2 Gyは142 Gyとなる。一方, 同様の線量を外径20 mmのアプリケータで腔内照射した場合, 110 Gyとなりアプリケータ直径の重要性が示された。また, 対向2門照射を1日に1門しか照射しない場合の晩期障害に関しても検討した。1日に2門とも照射する場合に比較して, 1日1門照射のNTD-2 Gyは4-5%増加し, 1日1門照射の危険性が示された。

結論: 1回線量2 Gyに換算した合計線量であるNTD-2 Gyは, 臨床医にとって理解が容易である。NTD-2 Gyは, 高線量率腔内照射における線量分割や, 外照射による晩期障害を検討する良い指標となる。