

α 線源による密封小線源療法



伊丹 純
Itami Jun



井垣 浩
Igaki Hiroshi

1 はじめに

^{192}Ir や ^{60}Co , ^{198}Au 等の密封小線源を腫瘍内や腫瘍近傍に配置して放射線治療を行う小線源治療は、放射線線量を腫瘍に局限して投与できる究極の高精度放射線治療である。外部照射の場合、患者の体動や呼吸等の生理現象により腫瘍が移動するため、その動きを考慮に入れた大きめの照射範囲（計画標的体積 *planning target volume*, *PTV*）を設定する必要がある。それに対して小線源治療では、配置された密封小線源が呼吸や体動による腫瘍の移動に応じて動くため、外部照射のように大きめの *PTV* を設定する必要がない。更に小線源治療では線量が線源からの距離の逆二乗で急激に低下することにより腫瘍に局限した線量分布を得ることが可能である。これらのことにより、小線源治療は究極の高精度放射線治療といわれるのである。しかし、小線源治療に用いられる γ 線は、透過性を持つため腫瘍周囲の正常組織の被ばくも皆無ではない。例えば前立腺癌や子宮癌の小線源治療で、直腸障害が問題となるのは、直腸の被ばくに起因する。また γ 線は生物学的効果 (*RBE*) が 1 近傍であり、酸素の存在が大きくその効果に影響するため巨大腫瘍等で低酸素部分がある場合の抗腫瘍効果が低い可能性がある。

α DaRT (*Diffusing alpha-emitters radiation therapy*) は、イスラエルで開発された全く新しい概念で臨床導入されつつある α 線源を利用した小線源治療であり、

従来からの小線源治療の利点を生かしつつ小線源治療の新たな地平を切り拓くことが期待されている。

2 α DaRT の構成

α DaRT では、 ^{224}Ra が表面に固着された計 0.7 mm、長さ 10 mm の SUS316（メディカルグレードステンレススチール）製のシード線源（**図 1**）を腫瘍内に 5 mm 以下の間隔で刺入することにより α 線照射が行われる。 ^{224}Ra の壊変系列を **図 2** に示す。 ^{224}Ra シード線源は、 ^{228}Th ジェネレーターで作成される。 ^{228}Th ジェネレーターから発生する ^{224}Ra 原子は正に帯電しており、電場をかけることによって帯電した ^{224}Ra イオンを SUS316 シード上に引き付けて収集し、 ^{224}Ra 原子をシードの金属マトリックス内に浸透させるため、約 300 °C で熱処理する。固定されな

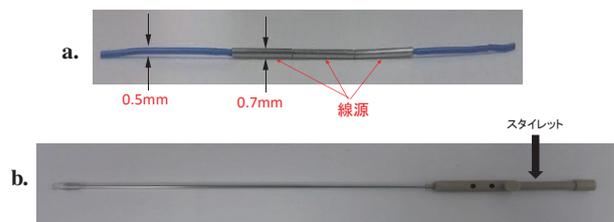


図 1 シード線源

a. 3 個の ^{224}Ra シード線源がスーチャーにより 3 つ連結されている。シード線源の径は 0.7 mm、長さ 10 mm であり、スーチャーは径 0.5 mm である。b. シード線源が格納されているアプリケータ。スタイレットを押し込むことにより線源が腫瘍内に挿入される。

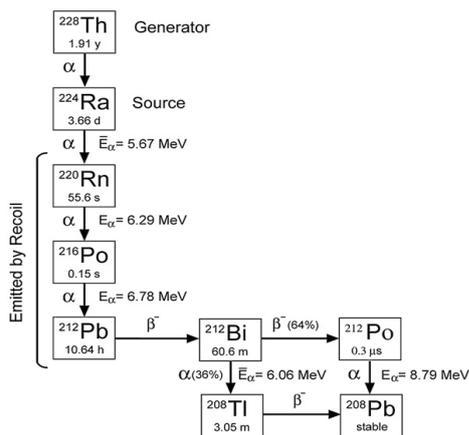


図2 ^{224}Ra の壊変系列

かった ^{224}Ra 原子は、特殊な液体に浸漬させ除去される。シード線源の ^{228}Th 汚染は検出されない。シード線源はグリセリンで覆われ、中空のアプリータ内に格納されて病院に配布される。グリセリンは ^{224}Ra を密封する役割を持つ。アプリータ内で密封された線源は、当初高い放射能を持つため、放射性同位元素として輸入され、日本アイソトープ協会から各病院に配布されるが、病院に配布された時点でのシード 1 個当たりの ^{224}Ra 放射能は $2\mu\text{Ci}$ (74 kBq) であり、International Atomic Energy Agency (IAEA) の国際基本安全基準 (International Basic Safety Standards; BSS) では、 ^{224}Ra の免除レベルは 10^5 Bq である。密封線源の場合は 1 個当たりが免除レベル以下であれば、病院においては法律上放射性同位元素としての規制を受けない。

3 α DaRT の α 線照射の仕組み

アプリータを腫瘍内に刺入し、アプリータのスタイレットを押し込むことにより、シード線源が腫瘍内に差し込まれる (図 1)。腫瘍内では、 ^{224}Ra が半減期 3.7 日で α 崩壊し ^{220}Rn となる際、 α 崩壊の反動で ^{220}Rn がシード表面から離れて、腫瘍組織中に遊離する¹⁾。 ^{220}Rn は短い半減期で α 崩壊を繰り返し、半減期 10 時間強の ^{212}Pb に変換する。ここまでの反応はシード線源の極近傍で生起するのに対して、この比較的半減期の長い ^{212}Pb が腫瘍内を拡散しその経過中に α 崩壊を起こし ^{212}Pb の拡散範囲内に α 線照射が行われるのである。この ^{212}Pb の拡散の範囲は扁平上皮癌では 5 mm 程度とされており、

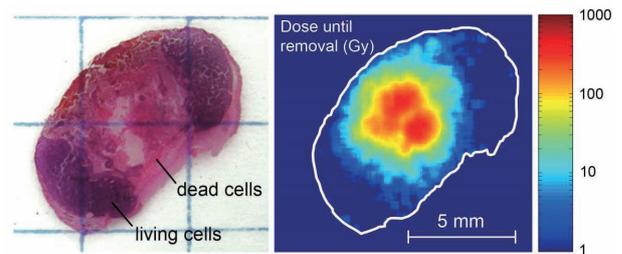


図3 腫瘍に $2\mu\text{Ci}$ のシード線源を 2 週間挿入した場合の線量分布と組織学的所見の対比、参考文献 2 を改変した

$2\mu\text{Ci}$ のシード線源を 5 mm の間隔で刺入し、腫瘍 1 g 当たり $5\mu\text{Ci}$ (185 kBq) 以上とすると、シード線源に囲まれた体積内に α 線が均一に 10 Gy 照射されるという²⁾。実際マウス腫瘍内に α DaRT シード線源を挿入し、2 週間後に抜き去った場合の α 線線量分布と腫瘍の病理所見を比較すると 10 Gy 以上照射された部位に壊死が出現しているのが分かる (図 3)²⁾。また、 ^{212}Pb の半減期が 10.6 時間程度であるのでその拡散の範囲も限局され、それ以上には α 線照射は行われないのでシード線源で囲まれた領域のみが治療され、それより外側の線量はごくわずかなものとなり、非常に限局した放射線治療が可能となる。また、小線源治療の特徴として、腫瘍に限局した PTV を設定することが可能であり、そのことも限局した放射線照射に大きく貢献する。このように、 α DaRT は、従来の γ 線を用いた密封小線源療法とは全く異なり、 ^{212}Pb の腫瘍内の拡散という生物学的機序により α 線を照射するシステムなのである。 α DaRT の α 線照射は、Linear energy transfer (LET) の高い、密に電離を生起する放射線として DNA の二重鎖切断を高頻度に発生させ、高い RBE (Relative biological effectiveness) を示す。しかし一方 α DaRT の RBE は、がん種により異なることも前臨床試験により示唆されており、扁平上皮癌に対する α DaRT の RBE は 6 以上とされているが³⁾、腺癌がん系細胞に対する RBE はより低めの値をとるようである⁴⁾。更に高 LET 放射線の特徴として酸素効果が少ないことが挙げられ、放射線抵抗性の重要な機序である低酸素細胞に対しても大きな効果を持つ。その他の γ 線や X 線照射に抵抗性の腫瘍に対しても大きな効果を期待できる。

α DaRT では、腫瘍内に留置されたシード線源は 2 週間程度の留置ののち取り出す一時挿入と腫瘍内にシードを永久に留置する永久挿入法のどちらも可

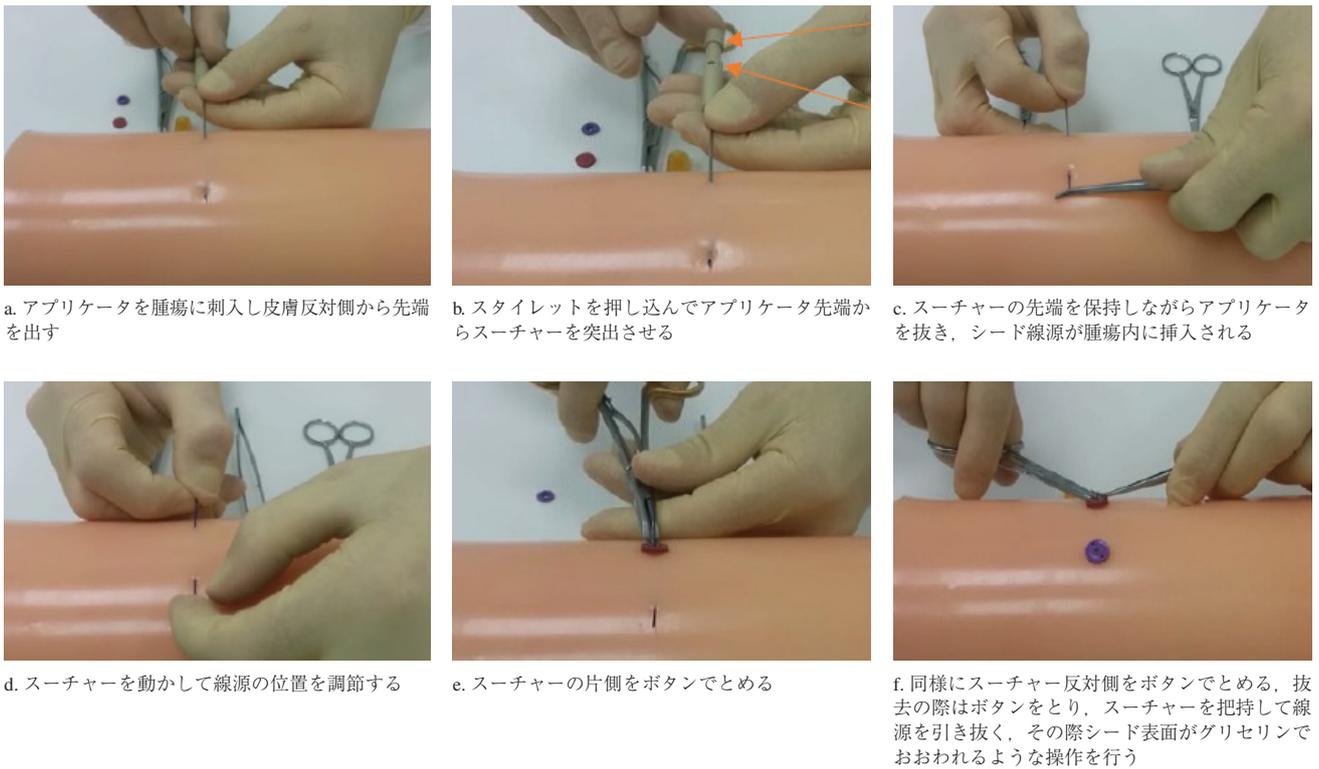


図4 実際の線源挿入手順

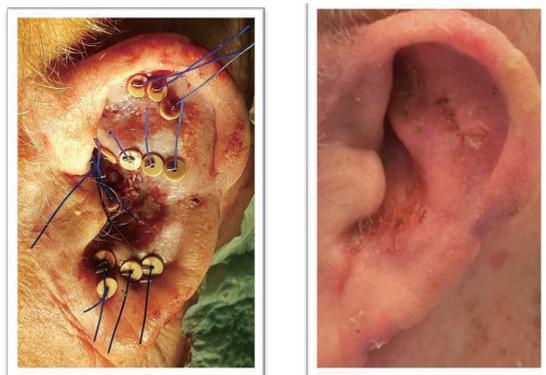
能である。シード線源を体内から取り除く場合には、抜き去られたシード線源が空気中で ^{220}Rn を飛散しないようにグリセリンを塗布しながら体外に抜き去る特別な処置を必要とする。グリセリンを表面に塗布されたシード線源は保管容器に保存し、適宜業者に引き取りを依頼する。

4 α DaRT 治療の実際

α DaRT のシード線源は検定日で $2\mu\text{Ci}$ であり、法律で規制される濃度以下であるが、体内での ^{224}Ra 娘核種の拡散により微量ながら腫瘍外の血液中にも ^{212}Pb をはじめとする娘核種が検出され、尿中にも排泄される。しかし、いずれもごく微量であり特別な処置を要しない。 α DaRT の挿入自体も一般の手術室で可能であり、術者の被ばくはなく、患者は、放射線管理区域外で制限を受けることなく行動できる。線源を挿入後直ちに退院も可能であるが、導入当初は患者を入院させ慎重にデータを収集する必要がある。また規制値以下の放射能の密封小線源であるが、あくまで放射線治療であり、線源の記帳等を厳格に行うと共に、小線源の取扱いに慣れた放射線

腫瘍医が主体的に関与することが重要である。

実際の治療の手順としては、腫瘍の3次元構造からシード線源間隔が 5mm 以内として、更に腫瘍 1g あたり $5\mu\text{Ci}$ 以上、シード線源総放射能が $300\mu\text{Ci}$ (11.1MBq)未満となるようにシード線源の腫瘍内配置をあらかじめ決める。その際、腫瘍を取り囲むように正常組織にも線源を配置することが必要である。また安全のため大血管の近傍 1cm には線源を配置しないこととする。1個の針状アプリケータ内には $2\mu\text{Ci}$ のシード線源が6個まで装填可能である。シード線源は管状構造となっており、テグスのような径 0.5mm のスーチャー（縫合糸）が線源相互を連結している（図1）。線源の配置方法が決定したら、必要本数のシード線源を装填したアプリケータを必要本数注文する。線源はイスラエル（近々ボストンでの線源製造も開始されるようである）から空輸されてくるため、空輸及び通関、日本アイソトープ協会での検査等のために挿入の10日以上前に注文することが必要である。挿入の手順をファントムを用いて示したのが図4である。スーチャーの両端が皮膚面から突出し、線源のずれを抑えるためスーチャーをボタンで固定する。アプリ



21/3/2017

1/6/2017

図5 耳介の扁平上皮癌，放射線治療後再発に対して α DaRT 施行，シード線源間隔 5mm，シード線源放射能 $2\mu\text{Ci}$ ，2週間後抜去

ケータ刺入を介助するためのテンプレートも使われる。一時挿入法の場合，2週間程度で線源を抜き去る。その際，線源表面にグリセリンを塗布するのは前述のとおりである。同様なシード線源を永久挿入する方法もあり，前立腺癌の治療や，すい臓癌の治療に用いられる。

5 α DaRT の治療計画

通常の小線源治療で用いられる治療計画装置による線量分布の算出は α DaRT では困難である。 α DaRT では， α 線線量分布は ^{212}Pb の腫瘍内拡散によるものであり， ^{212}Pb の腫瘍内での拡散動態は腫瘍の血流や腫瘍内圧等，様々な因子により左右されるため腫瘍ごとに異なると思われる²⁾。これらの拡散動態を示す拡散係数を各腫瘍にどのように評価していくかが今後の課題である。現在まで，腫瘍 1g 当たり最低 $5\mu\text{Ci}$ の ^{224}Ra シード線源をシード線源間隔を 5 mm として均一に配置し，全放射能を $300\mu\text{Ci}$ 以下とすることが α 線線量で 10 Gy の均一な線量分布を得ることに重要とされており，挿入後に CT を撮像して線源相互間の距離を計測し，シード間隔が

5 mm 以上の場合等はシード線源の追加挿入を行う。

6 α DaRT の臨床試験

世界的にはイスラエルで再発頭頸部扁平上皮癌，皮膚扁平上皮癌で治験が開始されており，イタリアでは皮膚扁平上皮癌での治験が行われている。主に放射線治療後の局所再発症例に対して α DaRT 治療が施行されている (図5)。カナダや米国ではすい臓癌に対して経内視鏡的や経皮的に ^{224}Ra シード線源の永久挿入を行う臨床試験が計画されている。我が国では，国立がん研究センター中央病院と東京医科歯科大学において頭頸部悪性腫瘍の放射線治療後の局所再発及び乳癌の放射線治療後の局所再発を対象とする。放射線治療後の再発を対象としたのは，他に有効な治療手段がないため α DaRT の有効性評価に必要な症例数が少なくても済むからである。2019年6月から治験が開始された。

7 おわりに

α DaRT は， α 線を利用した小線源治療であり，小線源治療の特徴である腫瘍に局限した PTV 設定が可能で，更に，腫瘍外の α 線照射が極限まで抑えられる。また α 線の高い RBE を生かし，通常の放射線治療には抵抗性の低酸素細胞等にも大きな効果が期待される。 α DaRT の新たな展開に対する期待は大きなものがある。

参考文献

- 1) Kelson, I., *et al.*, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **28**, 100-104, (1995)
- 2) Arazi L, *et al.*, *Phys. Med. Biol.*, **52**, 5025-5042, (2007)
- 3) Cooks, T., *et al.*, *Cancer.*, **115**, 1791-1801, (2009)
- 4) Horev-Drori, *et al.*, *Transl. Res.*, **159**, 32-41, (2012)

((国研)国立がん研究センター中央病院放射線治療科)