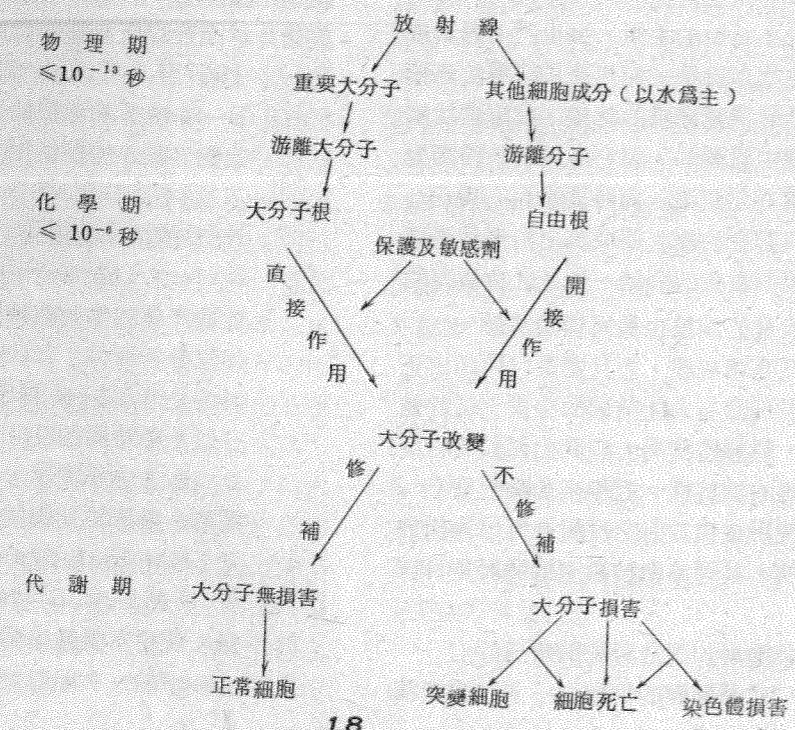




放射生物學入門

表一 細胞對放射線反應的流程圖



作者簡介

簡哲民

本院醫學系畢業
 台大病理研究所畢業
 榮民總醫院癌病治療中心
 住院總醫師
 本院病理科講師

參考資料

1. Rubin P (Editor): Clinical Oncology 5th ed, Rochester, New York, 1978.
2. Buschke E and Parker RG: Radiation Therapy in Cancer Management. Gruned Stratton Inc. New York, 1972.
3. del Regato JA and Spjut HJ: Cancer. 5th ed, C.V. Mosby Co. St. Louis, 1977.
4. Anderson WAD and Kissane JM: Pathology (Volume 1) 7th ed, CV Mosby St Louis, 1977.
5. Pizzarello DJ and Witcofski Ri: Basic Radiation Biology. 2nd ed, Lea & Febriger, Philadelphia, 1975.
6. Hall EJ: Radiobiology For The Radiologist. 2st ed, Harper & Row, Maryland, 1978.
7. Selman J: The Basic Physics Of Radiation Therapy. 2nd ed, Charles C. Thomas Publisher. Illinois, 1976.
8. 簡哲民、陳光耀: 癌病治療的臨床放射生物學原理, 臨床醫學 3: 179-187, 1979.

表二、腫瘤的相對放射線敏感性

腫 瘤	相對性放射線敏感性	組 織
淋巴肉瘤、白血病、精母細胞瘤、惡性胚細胞瘤、粒細胞癌	很高	類淋巴、造血、精原上皮、卵巢濾泡上皮、小腸粘膜
口咽、食道、皮膚、子宮頸及膀胱上皮癌	高	扁平上皮、毛囊上皮、皮脂腺上皮、移行上皮、水晶體、胃粘膜、尿道上皮
血管及結締組織所有腫瘤、星形細胞瘤	中等	一般間質結締組織、神經膠細胞組織、小血管、生長中的軟骨及硬骨
乳房腺癌、漿液腺癌、唾腺腺癌、肝癌、腎腺癌、胰癌、甲狀腺腺癌、大腸癌、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨癌	低	成熟軟骨或硬骨、粘膜或漿膜、唾腺上皮、汗腺、鼻咽上皮、肺泡上皮、腎小管上皮、肝細胞、甲狀腺腺泡、腎上腺上皮
橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、神經纖維肉瘤	很低	肌肉、神經組織

一、前言

放射生物學是一門鼎新且具挑戰性的新學問。雖然起步較晚(迄今約20餘年),但由於研究方法日新月異及研究範圍廣泛,使該門學問的發展有一日千里之感。瞭解放射生物學原理是醫學教育所必備的知識,很遺憾的是在我國醫學教育中,獨缺此課程。故瞭解放射生物學是當急之務。由於該學問的內容繁多,本文祇作一般性介紹,描述一大概的輪廓,更進一步的探討或有心人可參考一些教科書或有關的文獻。文章首先介紹放射生物學的發展史,接著——討論容易混淆或錯誤的觀念。

二、歷史

自從西元1895年倫琴發現X射線, Becquerel發現放射活性及居里分離出放射性鐳元素後,放射線就被廣泛地使用於疾病的偵檢(放射線診斷學)及癌病的治療(放射線腫瘤學)。在1899年就有第一篇放射線治療皮膚基底細胞癌的文獻報告。由於放射線對於皮膚癌及其他淺腫瘤的戲劇性初期治療反應,人們對於放射線治療癌症的效果產生一種不實際的幻想;認為放射線可以治療所有的癌症。此種天真的想法逐漸地被腫瘤復發及正常組織損傷的

出現而破滅。在放射線治療發展的初創25年是所謂的黑暗時期。在此時期內，治療方式不一，劑量單位不一、兼職人員（指皮膚科及外科醫師兼任）並不瞭解放射線的物理性質及生物效應、加上粗糙及原始的低能量治療機（深部X光機）等，使病人的併發症及死亡率非常高。由於當時治療觀念受到外科手術一次切除的影響，大都使用一次大劑量治療方式，放射線治療後仍存活之病人，不管其初期腫瘤縮小程度如何，常常產生併發症及高的復發率。

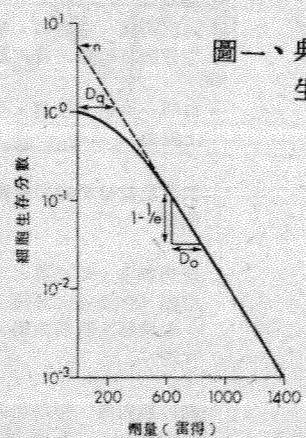
在1919年，Claude Regaud 完成一個非常出色的研究而改變了放射治療的觀念。他在研究動物睪丸照射時，發現使用相同劑量下，如分成數次給而不使用一次大劑量照射、則產生的生物效應（殺死精蟲）而缺永久性或不可逆的正常組織損傷。而後，分次治療的觀念被接受及廣泛使用。很快地，頭頸部癌症病人就有5年生存率的報告。陸續地，其他腫瘤（如子宮頸癌）也有5年生存率的報告。至於分次治療的放射生物學理論，在細胞培養技術發展後才被加以證實。1940年代後，高能治療機（鈷六十或加速器）的使用、放射物理、劑量術及保健物理的瞭解、治療技術的改良，使腫瘤的控制率更高，而組織的損傷大為減少。

促使放射線治療進步的另一因素是放射生物學的發展。雖然在1919年 Claud Regaud 就有了放射生物學上的原始研究，事實上在1956年 Puch 及 Marcus 利用哺乳類細胞培養技術發展後，放射生物學研究的領域被啓開及推廣，故其發展也是近20多年的歷史而已。

三、細胞對放射線的反應

細胞暴露在游離放射線時，部分細胞會死亡、失去分裂能力、含有異常組數的染色體或產生突變基因等變化。受損害細胞的數目隨著暴露時間的延長而增加，即隨著放射線的吸收量成正比。被吸收的放射線具有激發原子的作用早就被知道了，重要的是此種能量的吸收不是均勻地分

布到所有的分子上，而是作用在照射物質的少數分子，故此相對性高能情況下，可以激發分子，使細胞內有機分子產生一串的化學變化。在許多情況下，這些化學變化並不會傷害到細胞，因為細胞內大部分分子都可以複製，祇有少數分子被破壞後不能複製，故其損害可經由修補而不影響到細胞的機能。一旦細胞內重要的構造（為細胞生存必需的重要組成）有不可修補性損傷，可引起細胞產生嚴重的代謝缺損而死亡。所有細胞內重要部分（即所謂的靶）的位置並不一定，DNA分子即是一種主要的靶。DNA或其他分子在吸收放射線後迅速產生化學變化，但所引起損害的結果並不立刻表現出來，需要數小時、天、甚至數年後才會表現出來。在此時其內，細胞的代謝受到干擾、分子構造的改變可被加強而容易地被看出來。



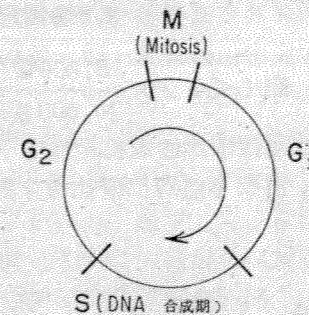
圖一、典型哺乳類細胞生存曲線

暴露在游離射線下可引起一連串的反应鏈或反應網。首先是化學反應，接著才是代謝或生理反應（表1）。細胞生物學的多年來長程目標是要瞭解此反應網的所有來龍去脈，目前祇有部分過程較清楚而已，總而言之，放射線與細胞作用之過程可分成三個時期：①物理期——約 10^{-18} 秒內完成，主要是能量吸收過程的變化；②化學期——包括激發分子相互作用及與正常細胞成分的反应，反應達到化學平衡時，此時期就結束、所需時間為 10^{-6} 秒；③生理期——放射線引起生化反應的代謝變化，需要 10^6 秒以上才能完，此期是把生化損傷轉遞到代謝變化及細胞的修補。

四、組織及腫瘤的放射線敏感性

在不同的研究領域中，放射線敏感性有不同的定義，由於用法不一致，容易引起混淆，許多對於放射線腫瘤學錯誤的觀念都是由此名詞而引起。在臨床上，放射線敏感的腫瘤是指在附近正常組織能夠忍受的劑量下，能被放射線破壞的腫瘤。在細胞放射生物學上是以使細胞數量減少至原來37%所需的放射線劑量，以 $D_{0.7}$ 或 D_0 表示之， $D_{0.7}$ 愈小表示愈具放射線敏感性。

體內不同的組織具有不同的放射線忍受性，故由放射線敏感的組織長出的腫瘤，亦常為放射線敏感性（表二）。其中以分裂迅速的造血、類淋巴組織及生殖組織最為敏感，而結締組織大部分不敏感，所長出腫瘤的敏感性與原發組織相似。由放射線抗拒性組織長出的腫瘤，亦為放射線抗拒性。



圖二、哺乳類細胞週期圖解

五、劑量生存曲線

劑量生存曲線是以繁殖能力研究細胞對放射線劑量的反應，在半對數表上畫出的曲線。它提供評估細胞對放射線敏感性的一種有用方法。此曲線是利用多靶單打模式來說明，即假設每個細胞內含有多個同等重要的靶，每一個靶可因一次打擊而傷害，如細胞所有的靶都被擊中，細胞就死亡。典型的哺乳類細胞劑量生存曲線（見圖一），縱坐標的細胞生存分數是以對數值表示，此曲線是由起始之肩部及隨著劑量加大（橫坐標）而生存分數直線下降部分所組成，直線的斜率以 $-1/D_0$ 表示“負”號表示劑量加大，細

胞生存分數減少。另外肩部的寬度以 D_0 表示，肩部是由於相對性無效小劑量的照射所構成，它與細胞內靶的數目有關，當靶的數目較多時，小劑量照射很難令一個細胞內所有的靶都被擊中，細胞處於非致命性損傷狀態，放射線照射停止，非致命損傷可因生化修補而復原，如果 D_0 愈小即近乎一條直線，則細胞非致命損傷的修補能力越弱。 D_0 愈小即曲線愈陡，表示放射線敏感性愈大。

六、細胞週期及放射反應

哺乳類細胞以有絲分裂而繁殖，在兩個有絲分裂間之平均時間稱為細胞週期。細胞週期內可分成四部分，S是DNA合成期、M指有絲分裂， G_1 指分裂期主合成期間的空檔， G_2 為有絲分裂前的另一空檔，見圖二。一般哺乳類的細胞週期時間為8~30小時左右，各分期的時間為 G_1 :1.5~14小時，S:6~9小時， G_2 :1~5小時及M:0.5~1小時。放射線敏感性隨著不同的細胞週期而異，其關係可歸納如下：

- ①在接近M期時，細胞對放射線最敏感。
- ②假如 G_1 期很長， G_1 初期對放射線不敏感，在 G_1 後期的敏感性提高。
- ③S期之放射線抗拒性增高，以S後期（LS）為細胞對放射線抗拒性最高的時候。
- ④ G_2 及M期之放射線敏感性最高。

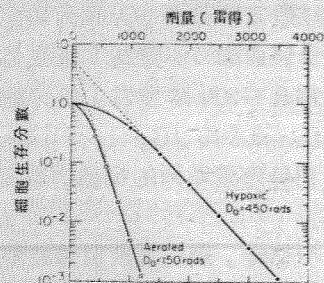
為何細胞週期內有放射線敏感性的變化，曾經有許多假說，但以下列二種假說較易接受：

①DNA是放射線破壞的主要目標（靶）隨著DNA量及形狀的改變，對於放射線敏感性也不同。有絲分裂時，DNA濃縮成塊，故敏感性提高。

②放射線敏感性與細胞內SH基的含量有關。合成期時，SH基化合物的含量最高，SH基可和氧分子競爭參與游離根的結合，使氧與游離根的結合減少，亦即細胞的致命性化學傷害機會減少，降低了游離放射線的作用，而對放射線敏感性減低。這些都是假說，真正的機理仍不完全清楚。

七、氮效應

哺乳類細胞在不同氣壓下，暴露在游離射線的劑量生存曲線可以發現：富氧及缺氧狀況下有不同的劑量生存曲線，即一定程度的細胞生存分數所需的劑量也不相同（見圖三），在缺氧下所需的劑量約為富氧狀況下的3倍，也就是氧加強率約等於3。一般X射線或伽馬射線（鈷六十）受氧效應的影響較大，中子及阿發粒子的影響較小或不受影響。一般而言正常組織、靜脈血及淋巴液之氧分壓為20~40mmHg左右，可視為完全富氧狀況。腫瘤小時，氧的供給充分，隨著腫瘤長大，所需氧及營養增加，故大腫瘤的中心常出現壞死，壞死邊緣的細胞呈缺氧狀態，對於放射線較不敏感，所需放射線量也較大。放射線治療失敗的主要原因之一即為腫瘤內缺氧細胞所致。



圖三、富氧及缺氧狀況下哺乳類細胞的生存曲線

八、細胞修補

細胞在生殖過程中，因放射線干擾而死亡者稱為生殖性死亡。如由於構造上改變而不能進入分裂週期而死亡者，稱為間期死亡。生殖死亡可見於最近的週期內，或經數個正常週期後才死亡。較不具活性的細胞，要等到細胞從事分裂時才死亡。生殖性死亡是指不能繼續從事分裂繁殖的細胞，雖然其內部仍然進行複雜的代謝作用，仍可視為死亡。一般哺乳類細胞，在非致命性損傷後4個小時內能夠修補絕大部份的非致命損傷，而恢復正常。給予劑量的速率對於修補的影響很大，如果劑量率低，則生存曲線的

斜率加大，細胞的放射線敏感性降低，這是由於低劑量率使細胞對於非致命損傷的修補機會增加之故。如果劑量率低於每分鐘1雷得，則所有非致命損傷都可在照射期中被修補、治療效果完全消失。

九、腫瘤的放射線治癒性

放射線能否把腫瘤殲滅，取決於治療比值、腫瘤大小及宿主身體狀況而定，其中以治療比值最為重要。

正常組織對於放射線的耐量及腫瘤的致死量的關係決定了治療比值，假如比值大於1，則腫瘤可被消滅。如果比值小於1，則放射線治癒的希望不大。治療比值的公式如下：

$$\text{治療比值} = \frac{\text{正常組織耐量}}{\text{腫瘤致死量}}$$

$$\text{例：精母細胞瘤} (>1) = \frac{5,000 \text{ 雷得 (小腸)}}{2,500 \text{ 雷得 (精母細胞瘤)}}$$

$$\text{畸形瘤} (<1) = \frac{5,000 \text{ 雷得 (小腸)}}{10,000 \text{ 雷得 (畸形瘤)}}$$

腫瘤細胞的放射線敏感性或抗拒性並不代表放射線能治癒或無法治癒，需要考慮到治療比值才對。

十、結論

放射生物學是門新鼎的學問，雖然有了長足的進步，但是仍然有許多待解決的難題，更深入的研究指向如何合併化學藥物、放射線敏感劑，熱治療等新治療方式，即運用放射生物學原理，以求得較高的放射線治療效果。

臨床放射線治療 的物理學概念

台中順天綜合醫院
放射腫瘤科主任

賴耿光

一、前言

隨著時代的演進，臨床放射線治療不論在設備或技術上，皆有相當程度的革新與突破。其對大多數癌症病人的重要性正與日俱增，此為目前醫學界值得密切注意與不可否認的事實。放射線自從被德人倫琴 (Roentgen) 發現以後，歷今八十寒暑；其後緊跟著鐳 (226 Ra) 的發現，放射線很快地被應用到疾病的診斷與治療。而對於腫瘤的治療，則是一個偶然的發現。許多當年富有膽識的醫師抱著好奇與希望來嘗試這種新的治療模式。他們觀察到使用X射線治療對某些接近身體表面的腫瘤有明顯的治療效果，但不幸地亦發現許多麻煩的問題：即正常組織的嚴重損傷造成很難處理的併發症（過度治療），以及癌症的復發（治療不足）。這些問題常常直接或間接地影響到整個放射線治療的成敗，也成為癌症治療尋求發展的一種長期阻力。

由於當時對放射線的物理性質及各種癌症的生物學演變尚缺乏深入的瞭解，加上放射線治療機的簡陋，因此癌症的放射線治療顯得漫無頭緒，臨床效果難以評估，更遑論有什麼新的突破可言。而放射性強度的測量乃當時放射醫學界的一個最根本難題。由早期的紅斑劑量 (Erythema dose) 到1928年正式有「倫琴」單位 (Roentgen) 的定義，它是用來測定X光源的輸出量或放射性物質的放射量。在當初倫琴的使用可分為兩個方面：(1)當作從機器出來之輻射量單位，(2)當作病人吸收能量之單位。後來由於高能輻射的發展，以上兩種觀念無法並立。根據倫琴的定義，當光子束 (photon beam) 的能量超過百萬電子伏特 (MeV) 時，即無法測量其輻射；另外，倫琴僅適用於電磁輻射 (Electromagnetic radiation) 而不能用於電子、質子或中子等質點；故而有1956年一個新劑量單位雷得 (Rad) 的產生。在治療機器的革新方面，三四十年代X光機器可以用到二百仟伏 (KV) 的能量，一九五〇年代終於有百萬電子伏特以上高能量的放射線產生：鈷六十 (60 Co) 及直線加速器所產生之高能量γ射線及電子射線作為體外照射治療之用。另外，為了彌補體外治療的不足或缺點，近十餘年來又有所謂體腔內照射 (Intracavi-

tary radiation) 及組織內插種治療 (Interstitial implantation)。常用的放射性元素有銨一三七 (137 Cs)，銥一九二 (192 Ir)，碘一二五 (125 I)，鐳 (226 Ra)，做成柱狀、針狀、線狀，以及磷三十二及金一九八等做成懸液。放射線治療在今日對癌症的處理上，雖無法概括全部，且其使用亦受到多種因素的限制；但無疑的，放射線及外科療法仍居癌症治療的主流，目前是如此的，不久的將來亦不致有多大的變更。隨著放射線治療準確性的要求逐日提高，放射物理學的發展也愈加受到重視與採用。本文擬就臨床放射線治療的基本物理概念舉其摘要，供各位互相參考研摩。

二、放射線與深度劑量

一般在臨床上使用的射源中以伽馬射線 (γ-ray) 為主，尤其是鈷六十所釋出的伽馬線。因為鈷六十的輻射能量大 (平均1.25 MeV)，放射性比度 (Specific activity) 高，且具有安定性佳及容易加工等優點。目前由於核能物理及機械工程等知識的推廣，所以如直線加速器、貝他加速器等高能放射線治療機也逐漸被採用。在二次大戰前廣被使用的深部X射線治療機 (Deep X-ray therapy equipment) 由於僅有200~300 KU或以下的能量，缺點很多，目前已漸被淘汰。

