

原子核・量子線工学特別講義 I

粒子線がん治療の基礎と現状 (上)

松藤成弘


MATSUFUJI.NARUHIRO@QST.GO.JP

1

1

自己紹介

- 松藤成弘 Naruhiro Matsufuji, Ph.D.
 - 量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門
 - 研究企画部 研究企画グループ
- 専門：放射線計測、放射線物理、医学物理



2

2

量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所

量子科学技術研究開発機構(2016～) 放射線医学総合研究所(1957～)




3

3

放射線医学総合研究所

放射線の人体への影響・予防研究
放射線の医学利用に関する研究開発
放射線に関わる科学者と技術者の養成
放射線教育への支援
原子力災害対策と放射線防護研究



回転ガントリー照射装置(2016)

4

4

講義の目標

左右の違いは？

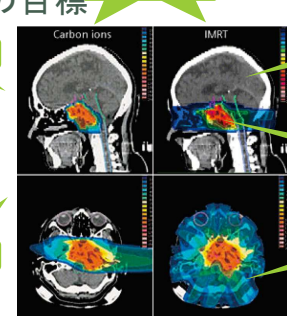
これは何？

濃淡の違いは何？

赤い箇所は何？

どのように得た？

色の違いは何？



5

5

講義内容

- がんと放射線治療
 - がんの現状
 - 放射線を用いた医療機器
- 粒子線の特徴
 - 線量
 - 生物、臨床効果の考え方
- 粒子線治療の実際
 - 治療の流れ
 - これからの粒子線治療

6

6

Coming Up Next...

がんと放射線治療

7

Coming up next...

8

がんの状況

9

がんの発生

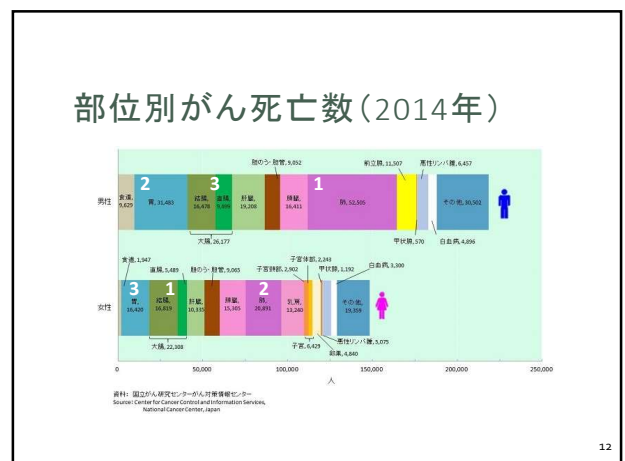
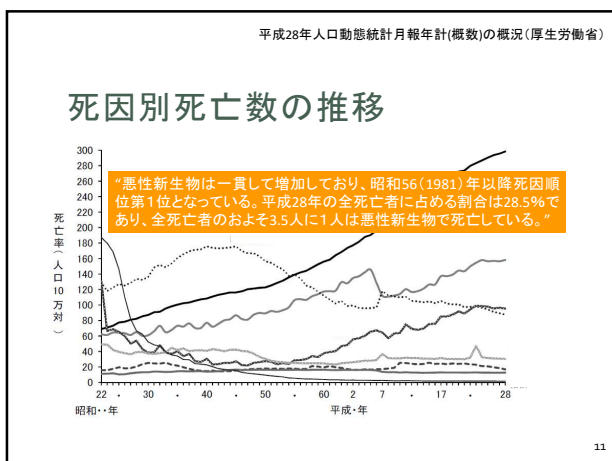
人体内の細胞数

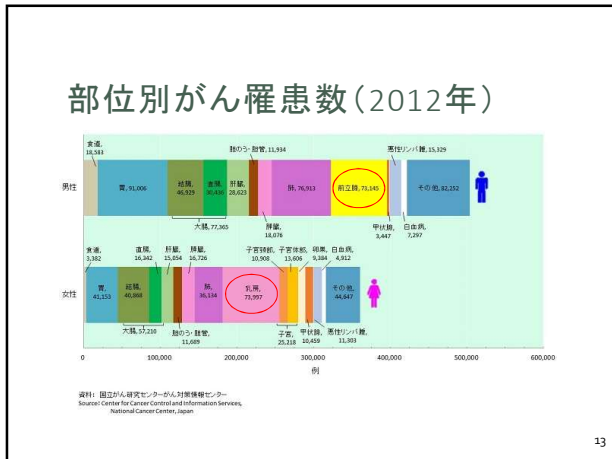
細胞分裂回数

誤複製数

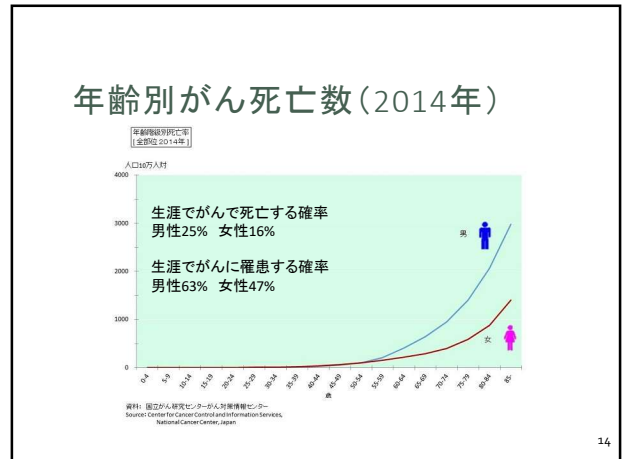
$1 \times 2^{30} \sim 1$ 億個 ~ 1 cm(15年)

10





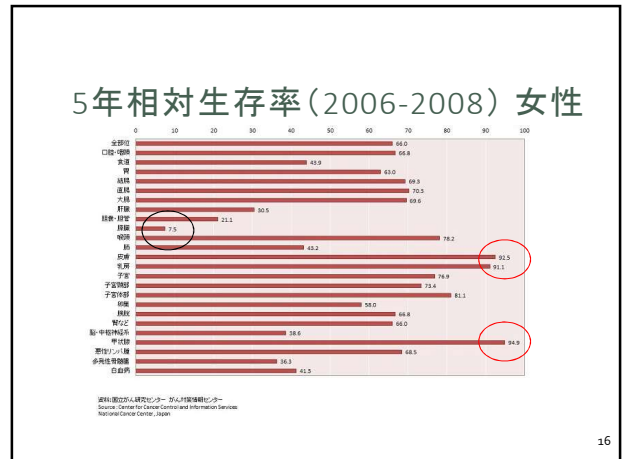
13



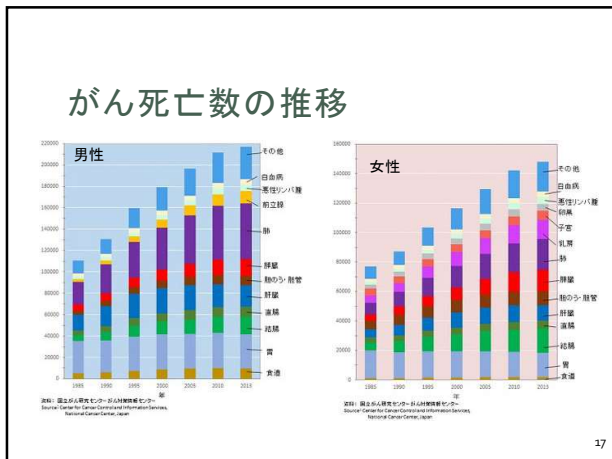
14



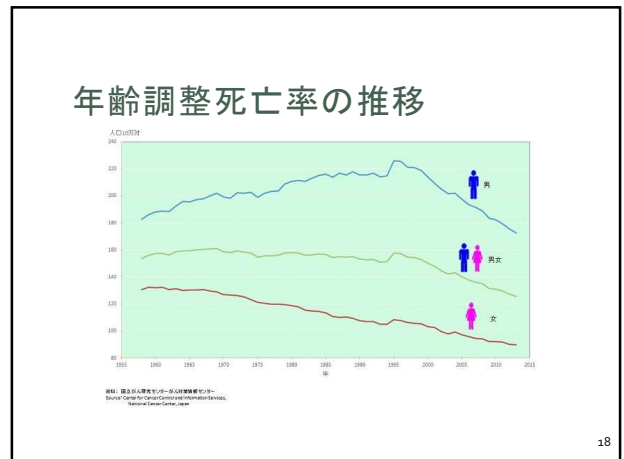
15



16

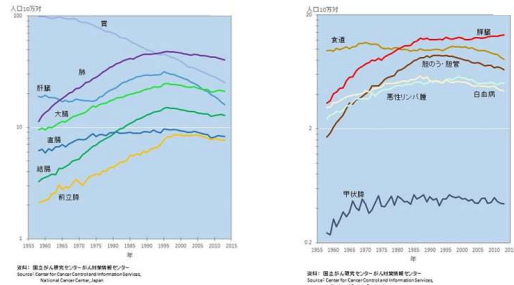


17



18

部位別年齢調整死亡率の推移 男性

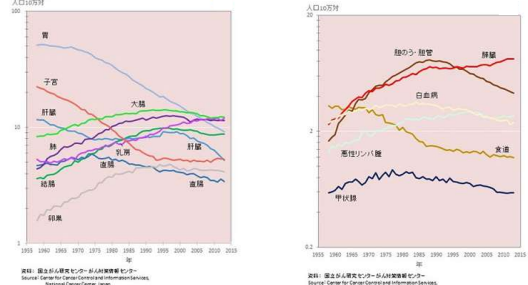


資料: 国立がん研究センターがん情報提供センター
Source: National Cancer Center and Information Services, National Cancer Center, Japan

19

19

部位別年齢調整死亡率の推移 女性



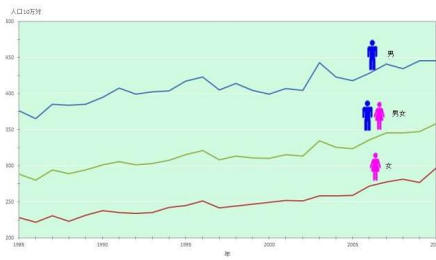
資料: 国立がん研究センターがん情報提供センター
Source: National Cancer Center and Information Services, National Cancer Center, Japan

資料: 国立がん研究センターがん情報提供センター
Source: National Cancer Center and Information Services, National Cancer Center, Japan

20

20

年齢調整罹患率の推移



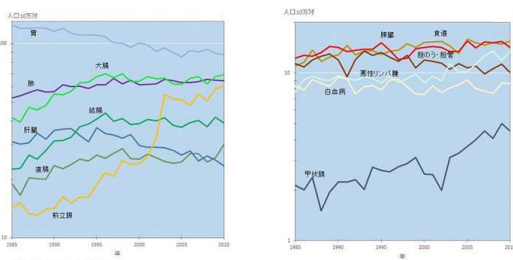
資料: 国立がん研究センターがん情報提供センター
Source: National Cancer Center and Information Services, National Cancer Center, Japan

山形、福井、長崎

21

21

部位別年齢調整罹患率の推移 男性



資料: 国立がん研究センターがん情報提供センター
Source: National Cancer Center and Information Services, National Cancer Center, Japan

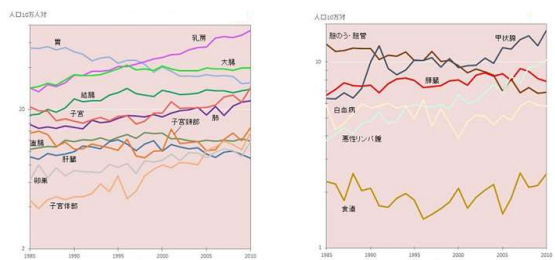
資料: 国立がん研究センターがん情報提供センター
Source: National Cancer Center and Information Services, National Cancer Center, Japan

山形、福井、長崎

22

22

部位別年齢調整罹患率の推移 女性



資料: 国立がん研究センターがん情報提供センター
Source: National Cancer Center and Information Services, National Cancer Center, Japan

資料: 国立がん研究センターがん情報提供センター
Source: National Cancer Center and Information Services, National Cancer Center, Japan

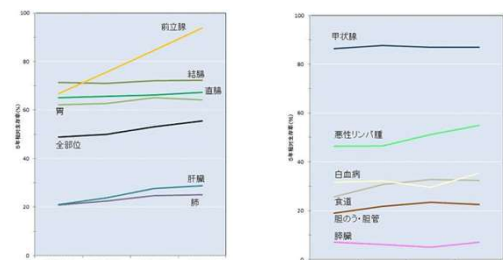
山形、福井、長崎

23

23

5年相対生存率の推移 男性

宮城、山形、新潟、福井、大坂、(滋賀)、長崎

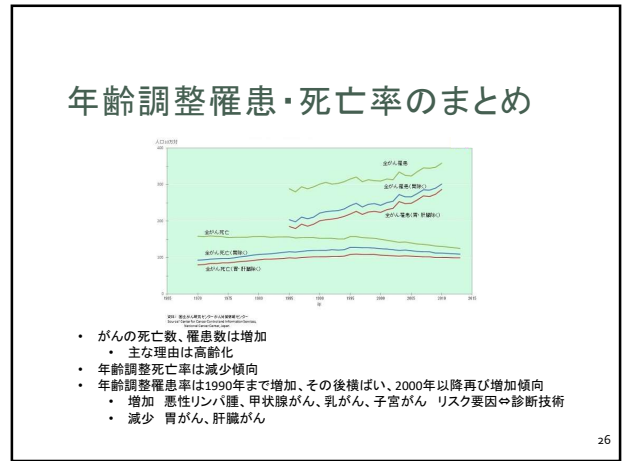
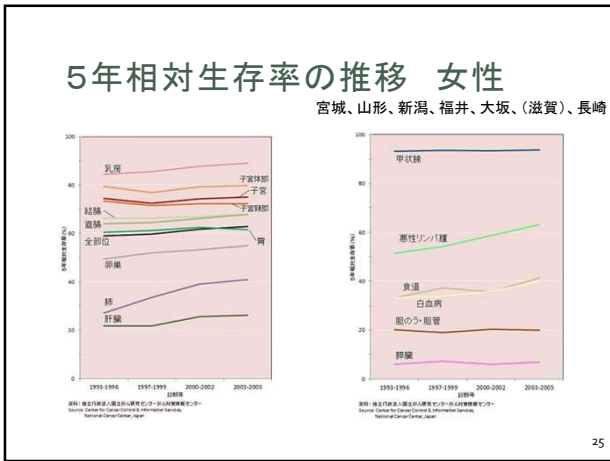


資料: 厚生労働省がん登録センターがん情報提供センター
Source: National Cancer Center and Information Services, National Cancer Center, Japan

資料: 厚生労働省がん登録センターがん情報提供センター
Source: National Cancer Center and Information Services, National Cancer Center, Japan

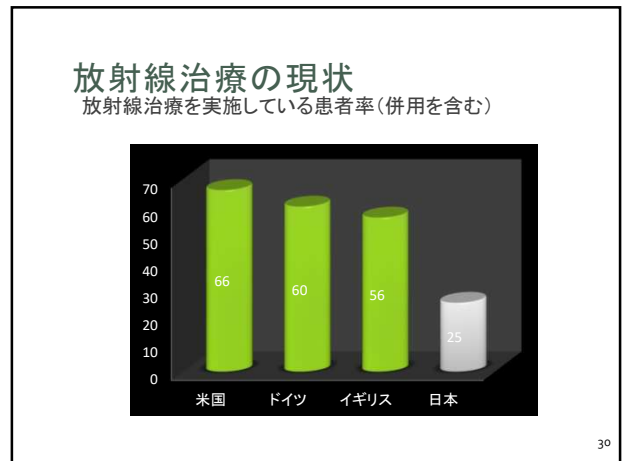
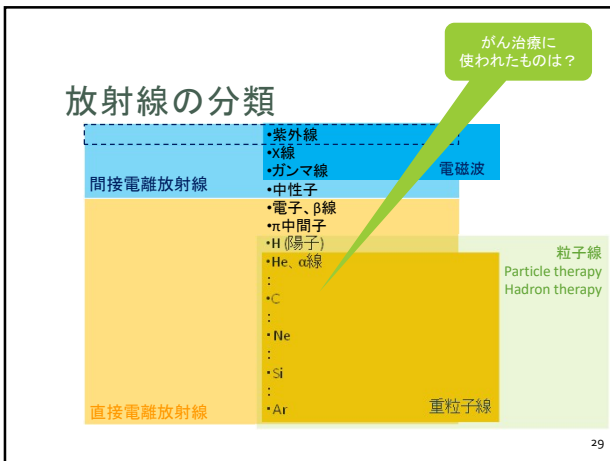
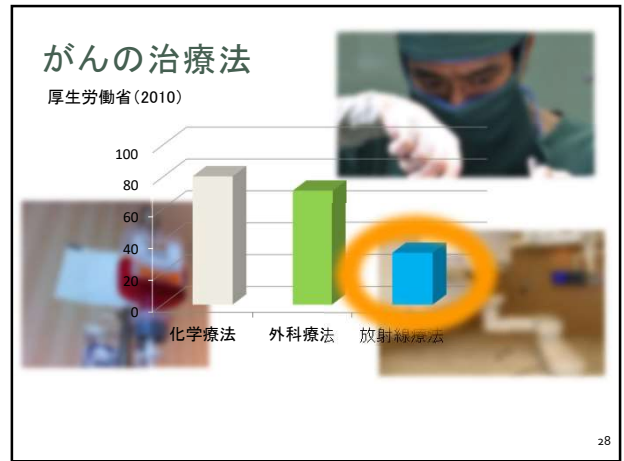
24

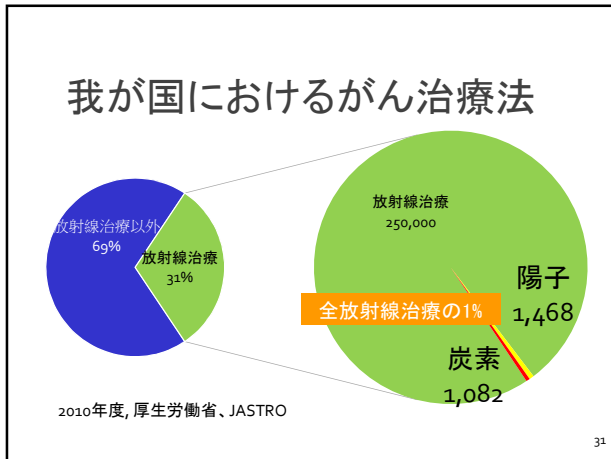
24



放射線によるがん治療

27





31

放射線の医療応用の歴史 1

Wilhelm Röntgen (ドイツ)
X線(“レントゲン線”)の発見

1895年11月8日
真空管による蛍光作用の研究中、光が透過するほど薄いアルミニ窓の外側に置いた蛍光板が光る現象を発見

アルミニ窓を黒い厚紙で塞いでも蛍光板が光る

様々な物質の遮蔽能力を調べている最中に、自分の骨格の世界初の「レントゲン写真」を観察

1895年12月
論文発表 “On a New Kind Of Rays”
発生率、散乱、吸収、医学利用の可能性

妻Berthaの手のレントゲン写真

32

32

放射線の医療応用の歴史 2

Henri Becquerel (フランス)
自然放射線(放射能)の発見

1896年
蛍光物質からのX線放出を研究中、ウランの硫酸カリウム塩鉱石を未使用の写真フィルムと一緒に机の中に保管

フィルムが感光しているのを発見

感光作用は外部からのエネルギー供給に依らず、ウラン鉱石からの自発的な作用であることを証明

但し正体は不明とされた

33

33

放射線の医療応用の歴史 3

Marie Curie (ポーランド)
ポロニウム、ラジウムの発見

Becquerelの発見に触発され、ウラン鉱石の放射能の正体究明を学位論文のテーマに選ぶ

1898年にPoとRaを発見

Raを皮膚に貼ることで、皮膚疾患や悪性腫瘍を治療する可能性を提唱
(世界初の放射線がん治療Curie Therapy)

34

34

放射線と医学の歴史

- 1895/11/25 X線の発見 Röntgen
- 1895/12/28 論文発表 発生率、散乱、吸収、医学利用
- 1896 初の診断応用
- Teichman's mixtureによる屍体の血管造影撮影 Haschek & Lindenthal
- 1896 初の治療応用
- X線による乳がんの治療 Emil Grubbe
- 1897 電子の発見 Thomson
- 1898 ラジウムの発見 Curie
- 1898 アルファ線、ベータ線の発見 Rutherford
- 1900 ガンマ線の発見 Villard
- 1902 ラジウムによる子宮頸がん治療
- 1932 中性子の発見 Chadwick
- 1943 生命とは何か Schrödinger

35

35

放射線と医学の歴史

- 1913 クーリッジ管(真空型X線管) 5kV→200-400kV
- 1932 世界初のサイクロトロン(Berkeley)
- 1932 コッククロフトーウォルトン加速器 1-2MV
- 1940 ベータトロン(Illinois U.)
- 1942 核分裂炉(Chicago Pile 1)
- 1942 医療用ベータトロン(GE, 20MeV)
- 1945 電子シンクロトロン(McMillan and Veksler)
- 1946 マイクロ波ライナック
- 1950~ 原子炉での⁶⁰Coの人工生成
- 1952 陽子シンクロトロン(Cosmotron, Brookhaven)
- 1967 X線CTの発明 Hounsfield

36

36

放射線治療の種類

- 外部照射法
 - 固定門照射治療
 - 術中照射治療
 - 原体照射法
 - 強度変調放射線療法
 - 定位放射線治療
 - 定位手術的治療 (SRS, Stereotactic Radio Surgery) ※1回照射
 - 定位放射線治療 (SRT, Stereotactic Radiotherapy) ※分割照射
 - 粒子線治療
 - 陽子線
 - 重粒子線
- 内部照射法
 - 密封小線源治療
 - 組織内照射法
 - 腔内照射法
 - 非密封小線源治療 (RI内用療法) 甲状腺 (^{131}I)、骨転移 (^{223}Ra)
 - ホウ素中性子捕獲療法 (BNCT, Boron Neutron Capture Therapy) 脳腫瘍、メラノーマ

骨軟部腫瘍、膀胱がん

口腔がん、舌がん、乳がん、前立腺がん

肺がん、食道がん、子宮頸がん

甲状腺 (^{131}I)、骨転移 (^{223}Ra)

脳腫瘍、メラノーマ

37

37

外部照射法の比較



治療計画

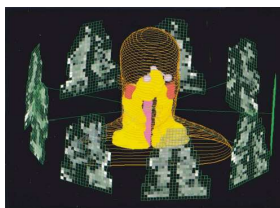
38

38

原体照射

強度変調放射線療法 (IMRT)

x線発生装置をガントリーに組み込み、任意の角度から、投影断面形状をMLCで選びつつ照射する



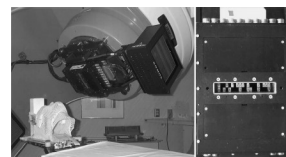
腫瘍の形状に合わせた照射野を形成する照射法

39

39

IMRT装置

x線発生装置をガントリーに組み込み、任意の角度から、投影断面形状をMLCで選びつつ照射する



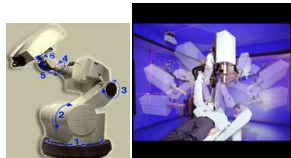
40

40

定位照射

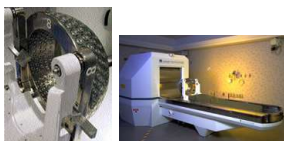
Cyberknife

ロボットアームにx線管を組み込み、動体追跡技術を用いて照射



Gamma knife

100個以上の ^{60}Co 線源スポットを持つヘルメットを装着し、各スポットのon/offで腫瘍に限局した照射野を設定



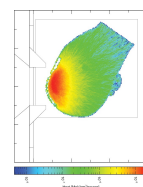
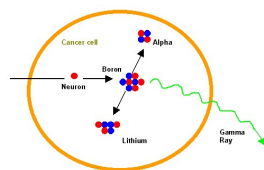
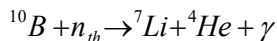
細いビームで比較的小さい腫瘍にmmの精度でビームを集中させる方法

41

41

ホウ素中性子捕獲療法 (BNCT)

腫瘍に ^{10}B を含んだ薬剤 (BPA; $^{10}\text{B}-\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_4$) を選択的に吸収させ、その後熱中性子を照射し、 (n, α) 反応から生じる短飛程の核反応生成物による殺細胞効果を利用



42

42

放射線によるがん検出 画像診断

43

43

Coming up next...

44

44

投影画像と断層画像

radiography
光線(radius) + 描く(graphain)

tomography
切って(tomos) + 描く(graphain)

45

45

人体断面の名称

46

46

光子の減弱

● 均一物質の場合

$$\Delta N = -\mu N \Delta x$$

$$\frac{1}{N} dN = -\mu dx \rightarrow \int \frac{dN}{N} = -\mu \int dx$$

$$N = N_0 \exp(-\mu x)$$

μ : 線減弱係数

47

47

光子の減弱

● 不均一物質の場合

個々の物質での減弱係数に従ってX線は減弱

$$N = N_0 e^{-\mu_1 x_1} \cdot e^{-\mu_2 x_2} \dots e^{-\mu_n x_n} = N_0 \exp\left(-\sum_{i=1}^n \mu_i x_i\right) = N_0 \exp\left(-\int \mu(x) dx\right)$$

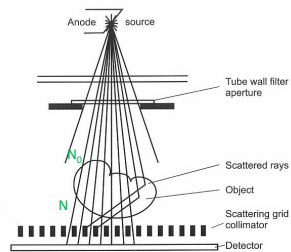
48

48

投影画像の取得

$$N = N_0 \exp\left(-\int \mu(x) dx\right)$$

経路上の線減弱係数の積分値



49

49

直接撮影

X線フィルム



ガフクロミックフィルム

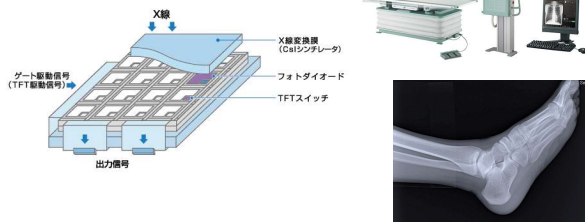


50

50

間接撮影

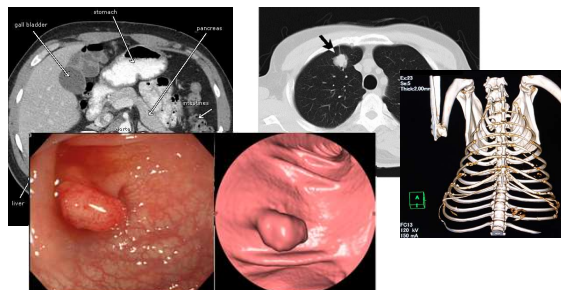
Flat panel detector (FPD)



51

51

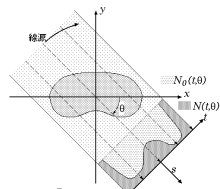
断層画像の取得 X線CT



52

52

投影データの取得

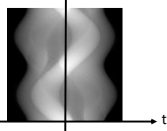


$$N = N_0 \exp\left(-\int \mu(x, y) ds\right)$$

$$\int \mu(x, y) ds = \ln N_0 - \ln N$$

サイノグラム sinogram

$$P_\theta(t) = \int_{\theta, t} f(x, y) ds$$

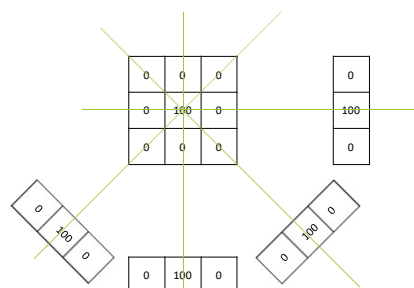


被写体無しの場合 $N_0(t, \theta)$
被写体の場合 $N(t, \theta)$

53

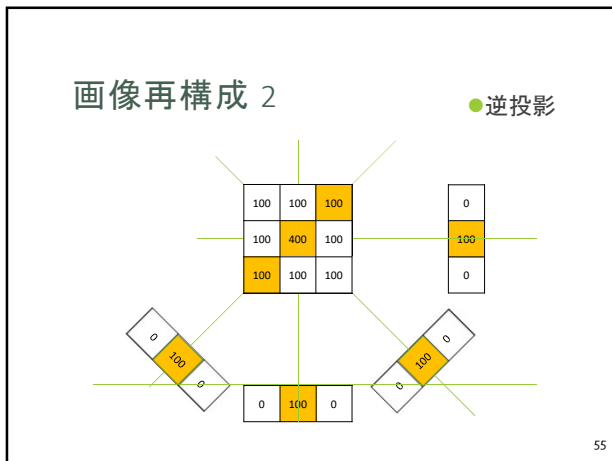
53

画像再構成 1 ● 投影データの取得

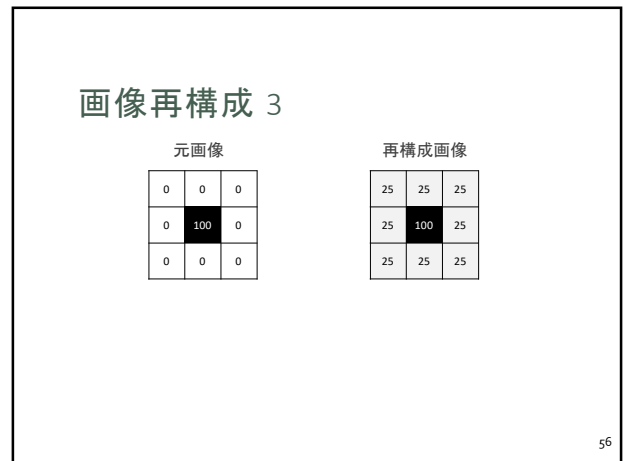


54

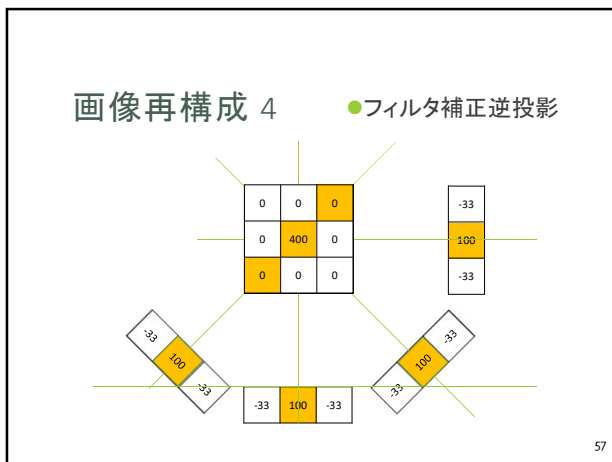
54



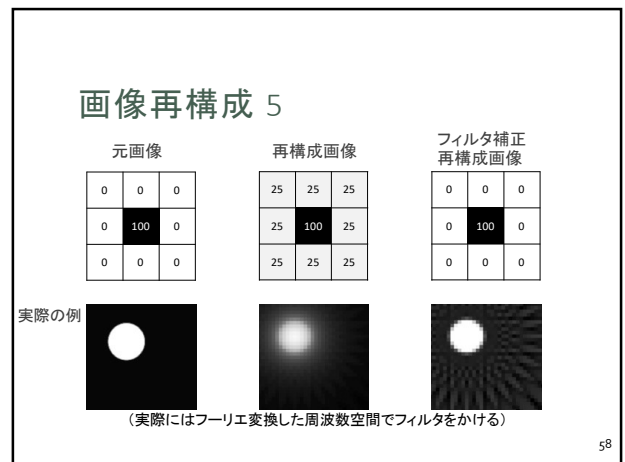
55



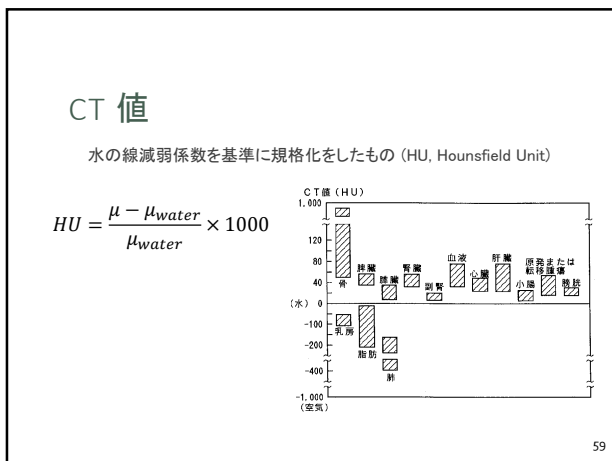
56



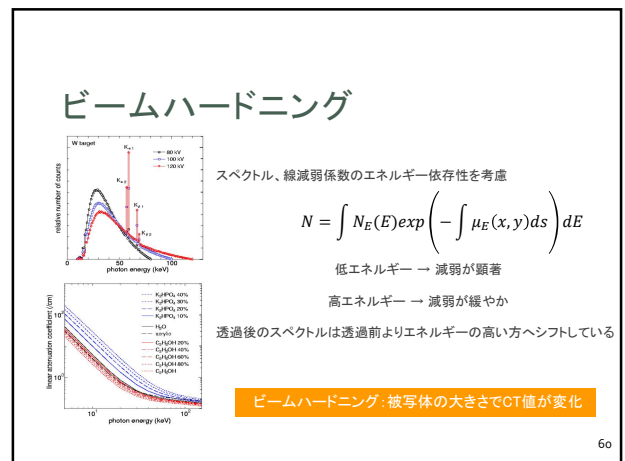
57



58



59



60

CT上の疑似画像

金属 動き ハードニング

artifact
人工的に(arte) + factum (作られたもの)

61

第一世代CT

Rotate/Translate

- pencil beam
- 1検出器
- Scan時間 約300s

62

第二世代CT

Rotate/Translate

- narrow fan beam (3-15度)
- 検出器 数個
- Scan時間 20-120s

63

第三世代CT

Rotate/Rotate

- wide fan beam
- 検出器 数100個
- Scan時間 1-10s

64

第四世代CT

Rotate/Stationary

- wide fan beam
- 検出器 約1000個
- Scan時間 1-100s

第三世代のRing artifactの軽減

検出器 (600個以上)

65

第五世代CT

Stationary/Stationary

- wide fan beam
- 検出器 約1000個
- Scan時間 0.05s

“Electron beam scanner”
“Cine-CT scanner”

循環器領域のライブ撮像

66

第六世代CT 螺旋CT

rotate/rotate

- wide fan beam
- 検出器 約1000個
- Scan時間 20s/体幹部

“helical CT scanner”
“spiral CT scanner”

二次元断面の切り出しが困難

67

第七世代CT 多列CT

rotate/rotate

- cone beam
- 検出器 数万個
- Scan時間 数s/体幹部

“multi-slice CT scanner”

320-640列も実用化

68

トモセラピー

CT画像で腫瘍位置を高精度に確認し、強度変調照射を行う

X線CT
+
IMRT
+
IGRT

69

PET, SPECT

装置構成の比較

(A) X線イメージング (B) PET (C) SPECT

70

PET

Positron Emission Tomography

β+崩壊性の放射性同位元素の体内集積を可視化する装置

71

PET用薬剤

日本で承認されている主な薬剤

放射性核種	半減期	化合物	測定機能
炭素-11	20分	¹¹ C 標識 一酸化炭素	血流量
		二酸化炭素	pH
		チチオニン	腫瘍、筋機能
		酢酸	心筋
窒素-13	10分	¹³ N 標識 アンモニア	心筋、脳
酸素-15	2分	¹⁵ O 標識 酸素	酸素代謝
フッ素-18	110分	¹⁸ F 標識 水	血流量
		フルオロデオキシグルコース (FDG)	糖代謝、腫瘍
		フルオロドーパ	ドーパミン

近傍にRI生成用の加速器が必要 (医療用サイクロトロン)

72

PETの原理

消滅ガンマ線(0.511MeV×2)の同時計数(コインシデンス測定)

A: β^+ 崩壊性RI (放射線) → 陽電子崩壊

B: PETリング

73

偶発事象

2DPETから3DPETへ

真の同時計数 (True coincidence counting)

偶発同時計数 (Accidental coincidence counting)

(A) 2Dモード (セプタ取り出し) (2D mode (septal removal))

(B) 3Dモード (セプタ吸収) (3D mode (septal absorption))

74

PETの空間分解能を制限する要因

(1) ポジトロン の 飛程

核種	ポジトロン最大エネルギー (MeV)	誤差 (半値幅)
^{11}C	0.961	0.28 mm
^{13}N	1.20	0.60 mm
^{15}O	1.73	1.1 mm
^{18}F	0.634	0.22 mm
^{68}Ga	1.90	1.4 mm

(2) 角度ゆらぎ

検出器間距離	誤差 (半値幅)
50 cm	1.2 mm
100 cm	2.5 mm

75

PET分解能向上の工夫

TOF PET

Conventional PET

Time-of-flight PET

76

PET診断画像の例

脳機能

腫瘍活性

健康者 (健康者) 頭上部 頭中部 頭下部

アルツハイマー病患者 (アルツハイマー病患者)

^{11}C -MP4A(脳内局所のアセチルコリンエステラーゼ活性の測定用薬剤) によるPET画像・放射能集積: 赤(高い)・黄・緑(低い)

酵素活性: 赤(高い)・黄・緑(低い)

^{18}F -FDGの集積

77

OPEN PET、頭部専用PET

(a) 従来PET装置

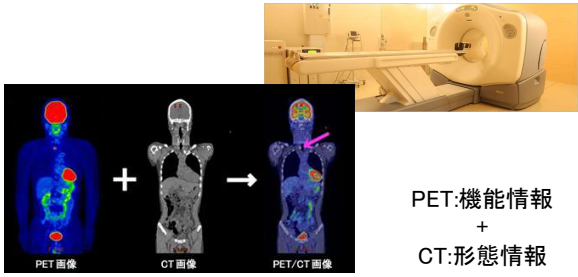
(b) OpenPET装置

図8 従来のPET装置(左)と開放型OpenPET装置(右)の比較

【資料提供】放射線医学総合研究所

78

PET-CT




PET:機能情報
+
CT:形態情報

79

SPECT

Single Photon Emission Computed Tomography



Nal(Tl) ガンマカメラを回転させて計測 (ガンマカメラ回転型)

SPECT-CTの例
γ崩壊性のRIの体内集積を可視化する装置

80

SPECTに用いられる主な核種

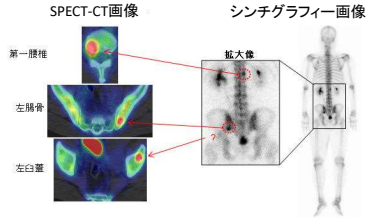
- テクネチウム(^{99m}Tc)
- ガリウム(^{67}Ga)
- ヨウ素(^{123}I)
- ...

検査部位	使用薬剤
骨	^{99m}Tc -HMDP, ^{99m}Tc -MDP
腫瘍	^{67}Ga -citrate, ^{201}Tl -MIBG
肝臓	^{99m}Tc -GSA, ^{99m}Tc -phytate, ^{99m}Tc -PMT
腎臓	^{99m}Tc -MAG3, ^{99m}Tc -DTPA, ^{99m}Tc -DMSA
肺	^{99m}Tc -MAA, ^{99m}Tc
甲状腺	^{123}I -NaI, ^{123}I - cO_2
副甲状腺	^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc - cO_2 , ^{201}Tl
副腎	^{123}I -MIBG, ^{123}I -Adosterol
消化管	^{99m}Tc - cO_2 , ^{99m}Tc -HSA
脳	^{123}I -IMP, ^{99m}Tc -ECD, ^{99m}Tc -HMPAO, ^{123}I -IMZ
心臓	^{201}Tl , ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -TF, ^{99m}Tc -PYP, ^{123}I -EMFP, ^{123}I -MIBG
センチネルリンパ節	^{99m}Tc -phytate

81

シンチグラフィとSPECT

投影像:シンチグラフィ 断層像:SPECT



82

CT, PET, SPECT

	CT	PET	SPECT
測定放射線			
形態情報			
機能情報			
位置精度			
薬剤の簡便性			

83