

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 (中)

松藤成弘

MATSUFUJI.NARUHIRO@QST.GO.JP

1

Coming Up Next...

線量 (PHYSICAL)

2

Coming up next...

これは何?

濃淡の違いは何?

赤い箇所は何?

左右の違いは?

色の違いは何?

どのように得た?

3

風邪薬

「使用上の注意をよく読み、用法・用量を守って正しくお使いください」

エスタック

効果・効用  
かぜの症状 (発熱、鼻づまり、くしゃみ、のどの痛み、せき、たん、悪寒、頭痛) による頭痛、筋肉の痛み) の緩和

用法・用量  
用法を必ずよく読んで守って下さい。

年齢	1回量	1日服用回数
15歳以上	3錠	3回
11歳以上15歳未満	2錠	食後なるべく30分以内に服用して下さい。
6歳以上11歳未満	1錠	
6歳未満	服用しないで下さい。	

用法・用量に留意する注意  
(1)用法・用量を守って下さい。  
(2)6歳以上の小児に服用される場合には、保護者の指導監督のもとに服用して下さい。

4

薬の用量 IN ENGLISH...

検索 dose

dose

/dous/

④ (@ ~s /-iz) ④

1 1回分の服用量, 1服分; (一定期間にわたる)服用量

a dose of aspirin  
1回(服用)分のアスピリン。

5

放射線の用量

放射線の用量もdose(吸収線量)測定・コントロール可能

$$D = J/kg[Gy]$$

放射線の生体内にける線量分布

重イオン線

6

### 線量計測量 DOSIMETRY

物質の単位質量中におけるエネルギーの授受を表す量

- 吸収線量  $D$  [J/kg, Gy] 全ての電離放射線
 
$$D = \frac{dE}{dm}$$
- カーマ  $K$  [J/kg, Gy] 中性子、光子 (間接電離放射線)
 
$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} = K_c + K_r$$
- 照射線量  $X$  [C/kg, R] 光子
 
$$X = \frac{dQ}{dm}$$

7

### 吸収線量

関心領域に放射線が付与した単位質量辺りのエネルギー

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} = \Phi \left( \frac{1}{\rho} \cdot \frac{dE}{dx} \right)_{col}$$

エネルギー付与という「結果」に着目

8

### KERMA KINETIC ENERGY RELEASED IN A UNIT MASS

(間接電離)放射線から二次荷電粒子に渡された運動エネルギーの初期値

$$K = hv_1 - hv_2 = T$$

$$D = hv_1 - (hv_2 + hv_3 + T')$$

$$K_r = hv_3 + hv_4$$

$$K_c = hv_1 - hv_2 - (hv_3 + hv_4) = K - K_r$$

相互作用という「原因」に着目  
入射放射線の量に比例、付与されるエネルギー量

9

### BUILD UP

上流から流れってくる荷電粒子と下流に流れる荷電粒子のバランス

高エネルギーになるほどビルドアップ領域は拡大

荷電粒子平衡下では  $D_{air} = (K_c)_{air} = (\bar{W}/e)_{air} \cdot X$

10

### 光子の主な相互作用

11

### 光子の減弱

● 均一物質の場合

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

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

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

$\mu$ : 線減弱係数

12

### 光核反応 PHOTO-NUCLEAR REACTION

光子のエネルギーが原子核内の比結合エネルギー(約8MeV)より大きいとき、原子核が光子のエネルギーを吸収することで原子間力が断たれ、核内から核子が放出される

- (γ,n)、(γ,p)、(γ,d)、(γ,fission)、...

Geant4-calculated neutron yields in the Varian Clinac 2100C

Saeed et al. RPD (2009).

13

### 光子と物質との相互作用

$$I = I_0 \exp(-\mu \rho t)$$

光電効果  $\sigma_{PE} \propto Z^5 \alpha^4 (m_e c^2 / E \gamma)^{3.5}$

コンプトン散乱  $\sigma_C = Z \sigma_C(e)$

電子対創成  $\sigma_{PE} \propto 4 \alpha r_e^2 Z^2$   
 $\alpha = e^2 / 4 \pi \epsilon_0 \eta c$

光子の深部線量分布は指数関数的減衰

14

### コンプトン散乱

エネルギー保存則  $h\nu = h\nu' + E$

運動量保存則

$h\nu/c = h\nu'/c \cos \theta + p \cos \phi$  x方向

$0 = h\nu'/c \sin \theta - p \sin \phi$  y方向

$$E = h\nu - \frac{h\nu}{1 + (h\nu/mc^2)(1 - \cos \theta)}$$

治療エネルギー領域で支配的な相互作用  
 コンプトン電子は前方放出→build up

15

### 荷電粒子のエネルギー損失

- 軌道電子との衝突による衝突阻止能 ( $S_{col}$ )
- 制動放射に伴う放射阻止能 ( $S_{rad}$ )

$$S = S_{col} + S_{rad}$$

16

### 放射阻止能

- 荷電粒子が加速度運動を行うと電磁波を放射する
  - 進行方向の変化、加/減速
- 放射エネルギー損失の確率
  - 粒子の受ける加速度  $\propto (z/m)^2$
  - 放射損失が問題となるのは電子に限られる
  - 場のクーロン力  $\propto z^2$
  - 重い物質を通過する際、重要となる

17

### 衝突阻止能

- クーロン力による力積  $\Delta p = F \cdot \Delta t \propto \frac{ze \cdot e}{r^2} \cdot \frac{r}{v} = \frac{ze^2}{v r}$
- エネルギー変化  $\Delta T = \frac{\Delta p^2}{2m_e} = \frac{z^2 e^4}{2m_e v^2 r^2} \propto \left(\frac{z}{v}\right)^2$
- Bethe-Blochの式  $S_{col} = \frac{4\pi z^2 e^4}{m_e v^2} \cdot N_A \rho \frac{Z}{A} \left[ \ln \frac{2m_e v^2}{I(1-\beta^2)} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \right]$   
 電子密度 平均励起ポテンシャル

18

### 衝突阻止能のエネルギー依存性

- 低エネルギー:  $\sim 1/v^2$
- 高エネルギー:  $\sim$ 一定

速度が遅くなると増加

19

19

### 原子核反応

$$R_x = \phi_B \rho_A \sigma_x = \Phi_B \Sigma_x \quad I_B(t) = I_B(0) \exp(-\Sigma t)$$

- $R_x$ : 核反応率 [ $T^{-1} L^{-3}$ ]
- $\Phi_B$ : フルエンス率 [ $T^{-1} L^{-2}$ ]
- $\rho_A$ : 標的数密度 [ $L^{-3}$ ]
- $\sigma_x$ : 微視的核反応断面積 [ $L^2$ ]
- $\Sigma_x$ : 巨視的核反応断面積 [ $L^{-1}$ ]
- $1/\Sigma_x$ : 平均自由行程 [ $L$ ]

$$\sigma \sim \pi(r_A^2 + r_B^2) \sim \pi r_0^2 \left\{ A_A^{1/3} + A_B^{1/3} - \left[ 1.581 - 0.876 \left( A_A^{-1/3} + A_B^{-1/3} \right) \right]^2 \right\}^2$$

1 b [barn] =  $1.0 \times 10^{-28}$  [m<sup>2</sup>] = 100 [fm<sup>2</sup>]  $\sim$  ウラン原子核

20

20

### 核反応と線量分布

21

21

### ストラグリング

- これまでの取り扱い連続減速近似(CSDA)下
- 実際には統計的変動により飛程、エネルギーにはばつきが生じる
- 飛程はガウス分布
- $\sigma$  はおおおよそ $R_0$ の1%

$$S(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_x} \exp\left[-\frac{(x-R)^2}{2\sigma_x^2}\right]$$

$$\sigma_x = 0.012 \frac{R^{0.951}}{\sqrt{A}} \quad (\text{水中})$$

22

22

### 多重散乱

- Moliereの散乱理論

$$P(\theta)d\Omega = \eta d\eta \left[ 2\exp(-\eta^2) + \frac{F_1(\eta)}{B} + \frac{F_2(\eta)}{B^2} + \dots \right]$$

$$F_k(\eta) = \frac{1}{k!} \int J_0(\eta y) \exp\left(-\frac{y^2}{4}\right) \left(\frac{y^2}{4} \log_e \frac{y^2}{4}\right)^k y dy$$

$\eta = \theta / (\chi_c \sqrt{B})$   $J_0$ : 第一種Bessel関数

$$B \sim 1.153 + 2.583 \log_{10}(\chi_c / \chi_a)^2$$

スクリーニング角 ( $\sim$  最小散乱角)  $\chi_a^2 = 2.01 \times 10^{-5} \times Z^{2/3} \frac{1 + 3.34(zZ\alpha/\beta)^2}{p^2}$

特性角 ( $\sim$  最大散乱角)  $\chi_c^2 = 0.157 \left[ \frac{Z(Z+1)\rho x}{A} \right] \left( \frac{z}{p\beta} \right)^2$

23

23

### MOLIERE理論の近似取り扱い

放射長 $\chi_0$ の関数としてガウス関数近似

- Highlandの式

$$\theta_{RMS} = 15.8z \frac{\sqrt{X/X_0}}{p\beta} \left[ 1 + 0.048 \log_e \frac{X}{X_0} \right]$$

- Lynch and Dahlの式 (約2%高精度)

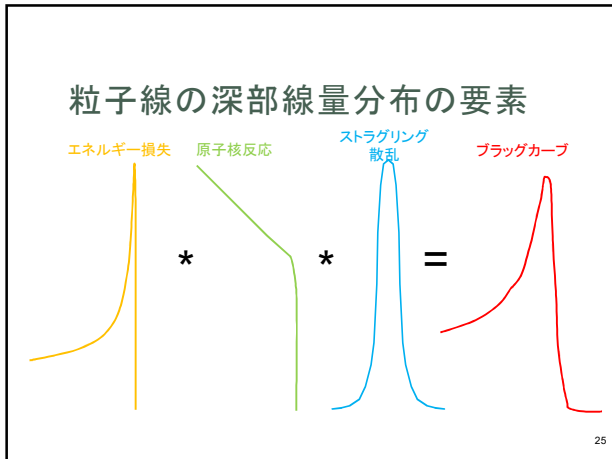
$$\theta_{RMS} = 13.6z \frac{\sqrt{X/X_0}}{p\beta} \left[ 1 + 0.038 \log_e \frac{X}{X_0} \right]$$

放射長  $\frac{1}{\chi_0} = 4\alpha \frac{N_A}{A} Z(Z+1) r_e^2 \log(183Z^{1/3})$  特性角  $\chi_c^2 = 0.157 \left[ \frac{Z(Z+1)\rho x}{A} \right] \left( \frac{z}{p\beta} \right)^2$

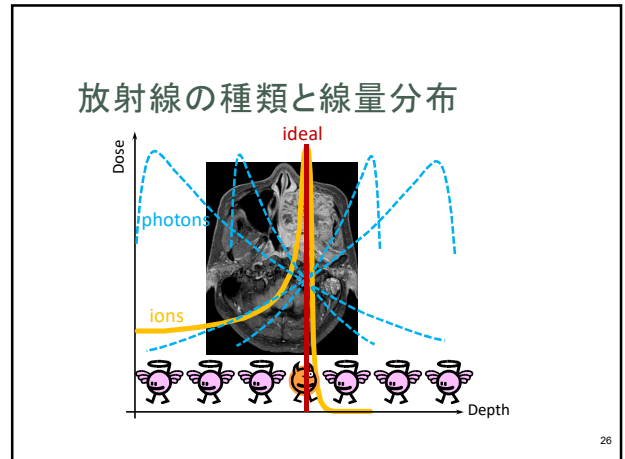
類似した媒質依存性

24

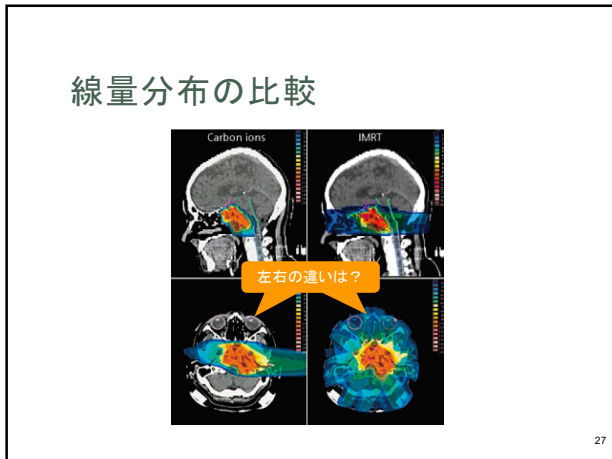
24



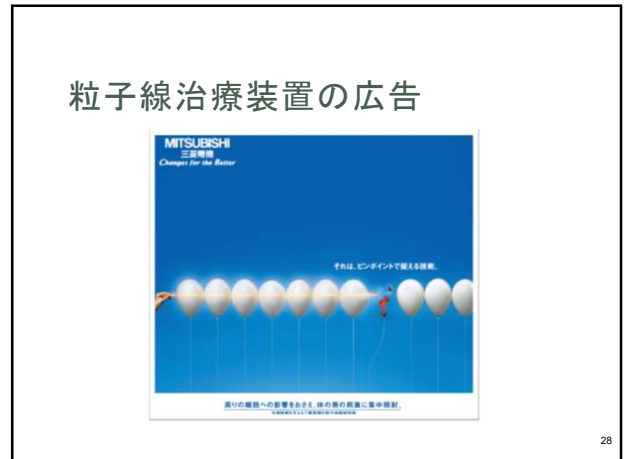
25



26



27

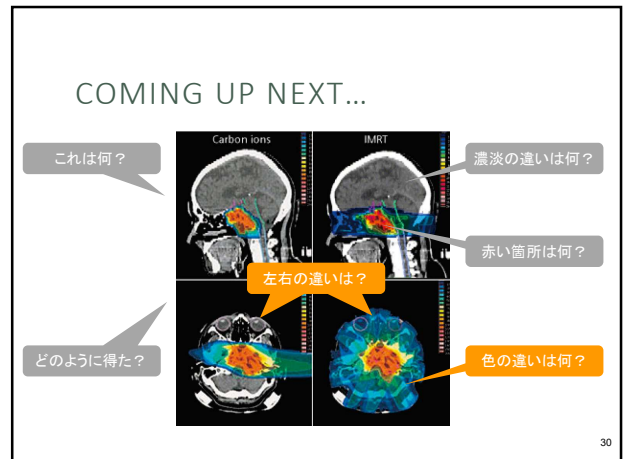


28

Coming Up Next...

## 放射線の生物効果

29



30

### 放射線のエネルギーと生物効果

●放射線照射(全身)

- 体重 70kg
- LD<sub>50</sub>(半数致死線量) 4Gy

●エネルギー密度

$$4 [J/kg] = 0.004 [J/g] = \frac{0.004}{4.18} [cal] \sim 0.001 [cal] = 1mK$$

●全エネルギー

$$4 [J/kg] \times 70[kg] = 280 [J] = \frac{280}{4.18} [cal] = 67[cal]$$

31

31

### 他のエネルギーとの比較

僅かなエネルギーでも生体には大きな効果が生じる...なぜ?

ホットコーヒー(熱エネルギー)

- 温度 60°C
- 体温 37°C

$$\frac{67[cal]}{60-37[K]} \sim 3[m]$$



ジャンプ(位置エネルギー)

- 体重 70kg



$$h = \frac{280[J = kg \cdot m^2/s^2]}{70[kg] \times 9.8[m/s^2]} = 0.4[m]$$

32

32

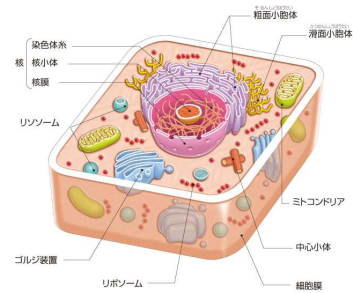
### 生体のレベル



33

33

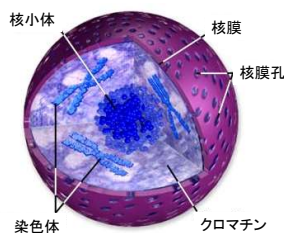
### 細胞の構造



34

34

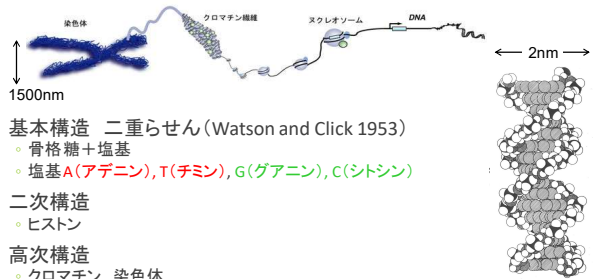
### 細胞核の構造



35

35

### DNAの構造



基本構造 二重らせん (Watson and Crick 1953)

- 骨格糖+塩基
- 塩基A(アデニン), T(チミン), G(グアニン), C(シトシン)

二次構造

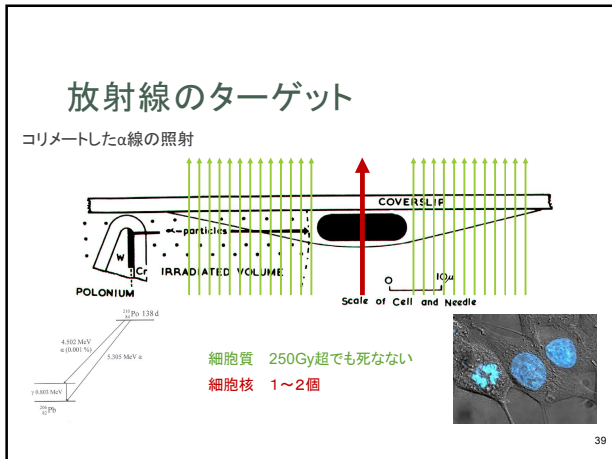
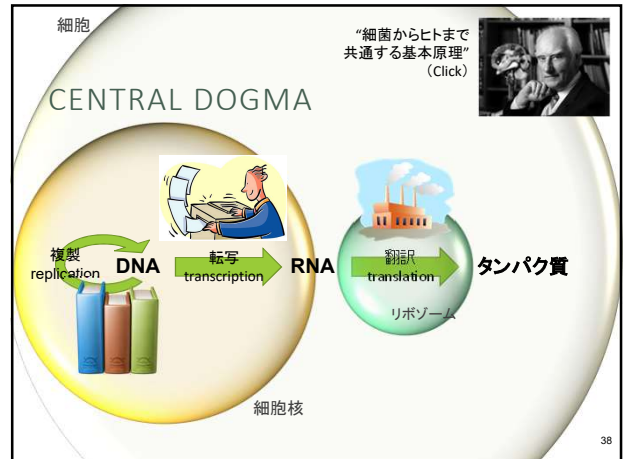
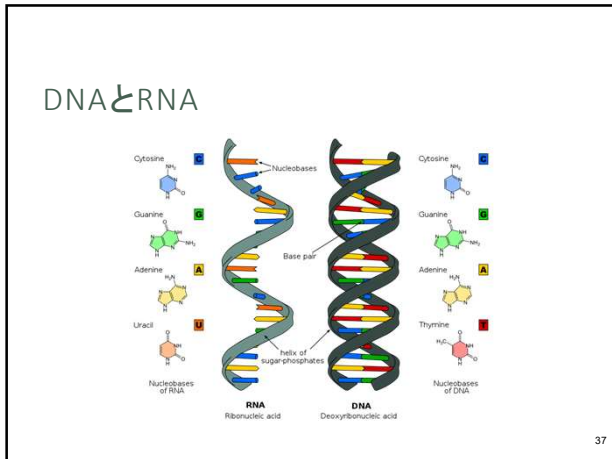
- ヒストン

高次構造

- クロマチン、染色体

36

36

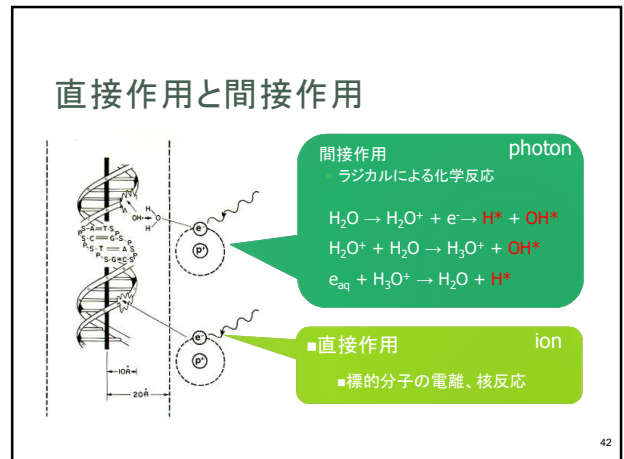
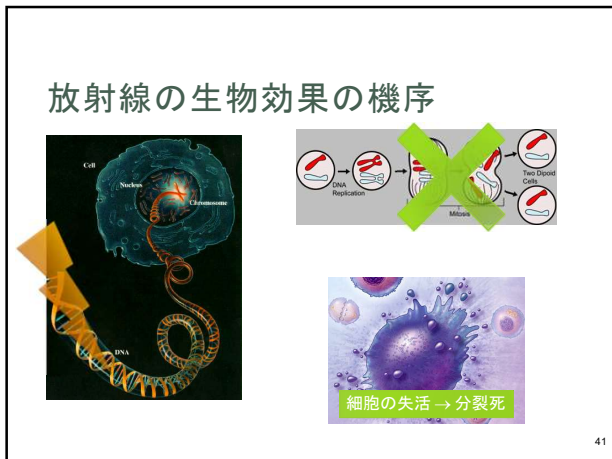


### 生物影響を決定する基本単位(2)

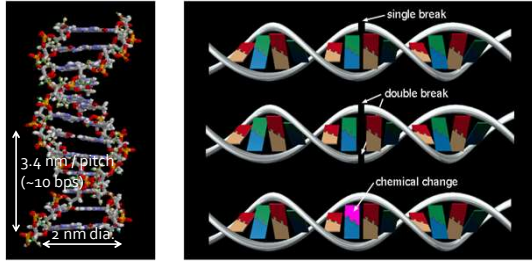
CHO細胞を細胞死に至らせる線量

	細胞死に至った際の部位別吸収線量 [Gy]		
	細胞核	細胞質	細胞膜
X線	3.3	3.3	3.3
DNAIに結合 3H Thymidine	3.8	0.27	0.01
細胞膜に結合 125I Concanavalin	4.1	24.7	516.7

40



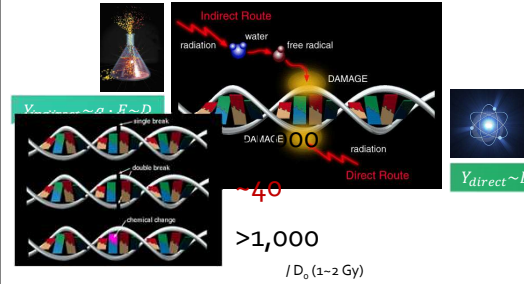
### 放射線によるDNA損傷



43

43

### DNA損傷の生成量



44

44

### DNA損傷形態と細胞死

CHO細胞の致死線量 (LD<sub>50</sub>) の増減との相関

修飾要素	細胞死	DSB	SSB	Base	cross link
高LET放射線	↑	↑	↓	↓	—
低酸素環境	↓	↓	↓	0	↑
テオール薬剤	↓	↓	↓	0	↓
温熱	↑	↑	0	0	0
過酸化水素	0	0	↑	↑	—

45

45

### 抗がん剤の種類と機序

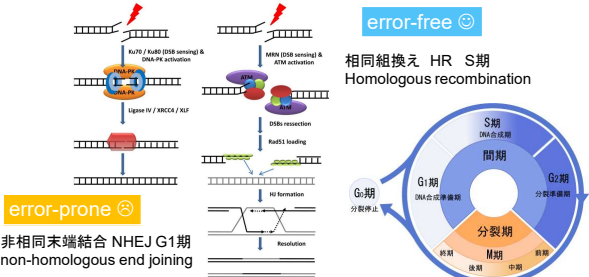
- アルキル化剤
  - DNA中のグアニン同士を架橋して離れなくする
- プラチナ製剤
  - DNA中のグアニン、アデニンに架橋して離れなくする
- 代謝拮抗剤
  - 核酸や葉酸などDNA合成に必要な材料の代わりに潜り込む
- 植物アルカロイド
  - DNA合成の際にねじれが解けるのを妨害する(トポイソメラーゼ阻害)
- 分子標的薬
- 生物学的応答調節剤(免疫調節剤)
- 抗がん性抗生物質
- ホルモン剤

46

46

### DNA損傷修復機構

二重鎖切断でもその多くは修復される

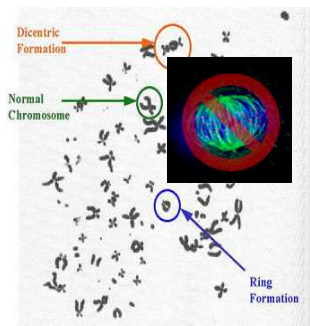
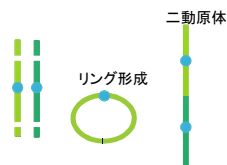


47

47

### DSBの誤修復

- DNAへの放射線損傷
  - ⇒染色体異常
  - 光学顕微鏡レベルで観察可能

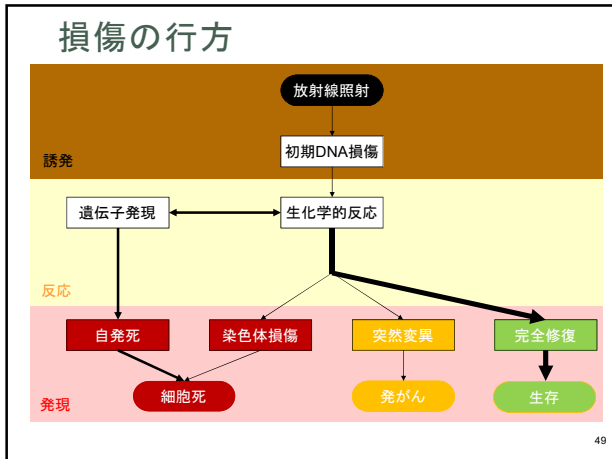


放射線照射後の染色体損傷の様子

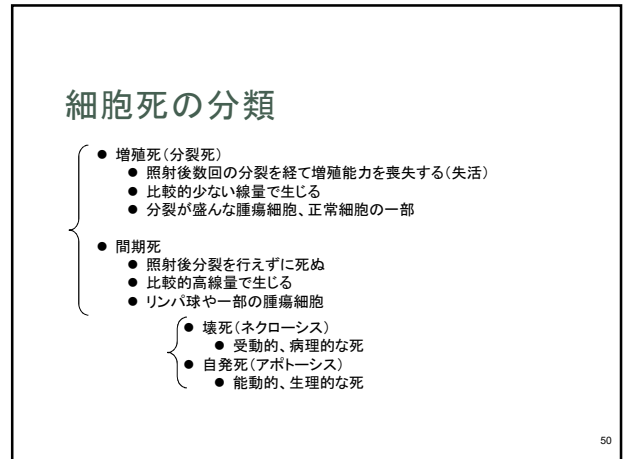
48

48

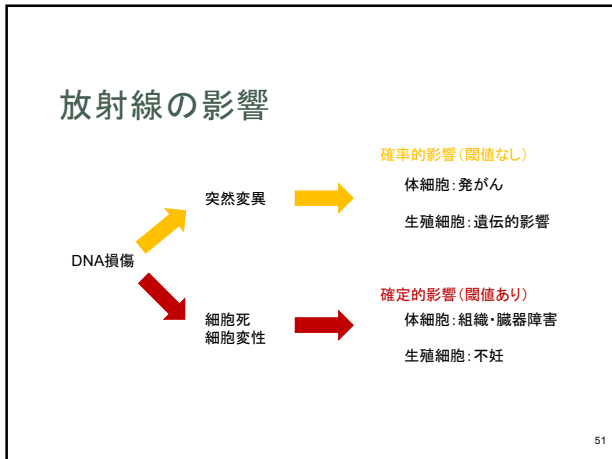




49



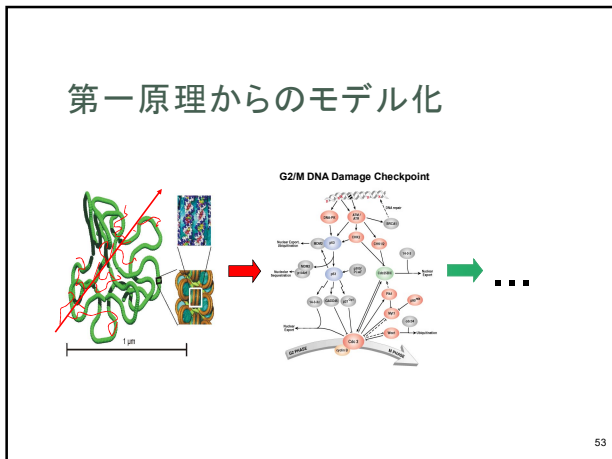
50



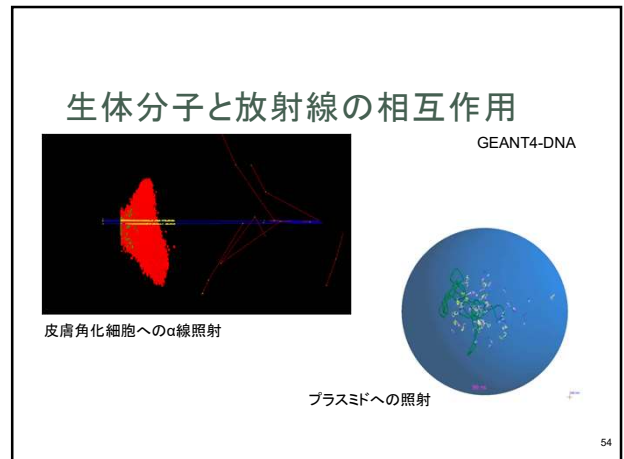
51



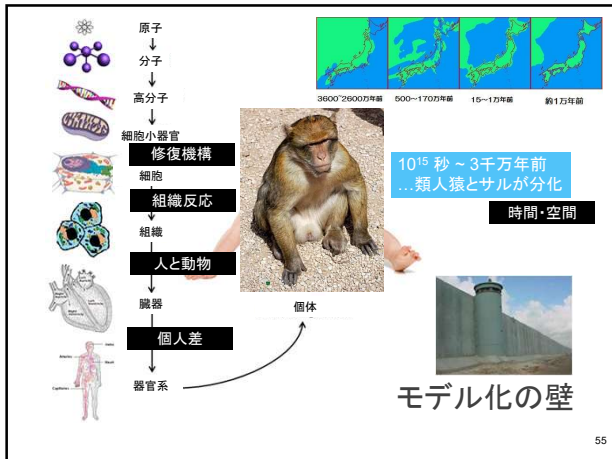
52



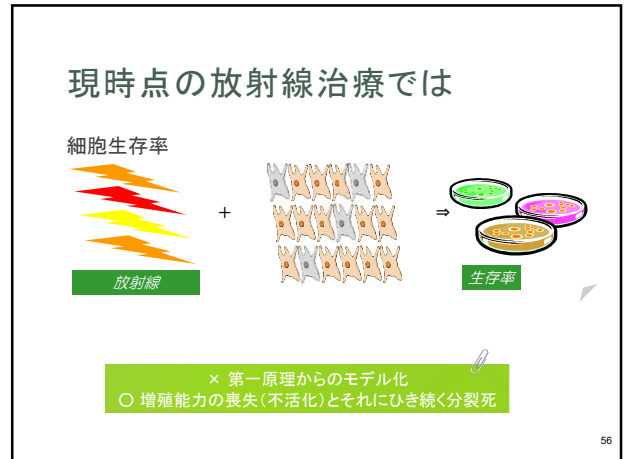
53



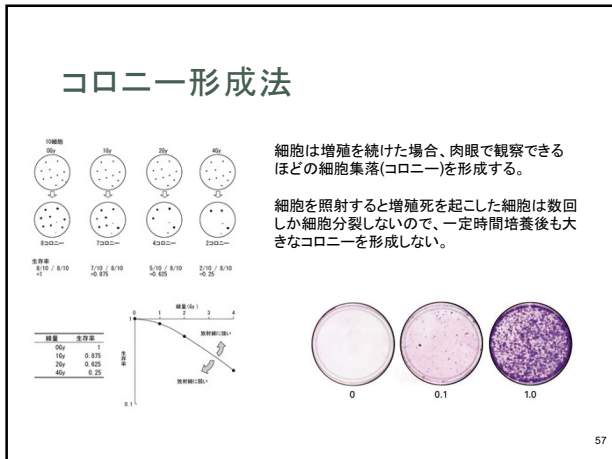
54



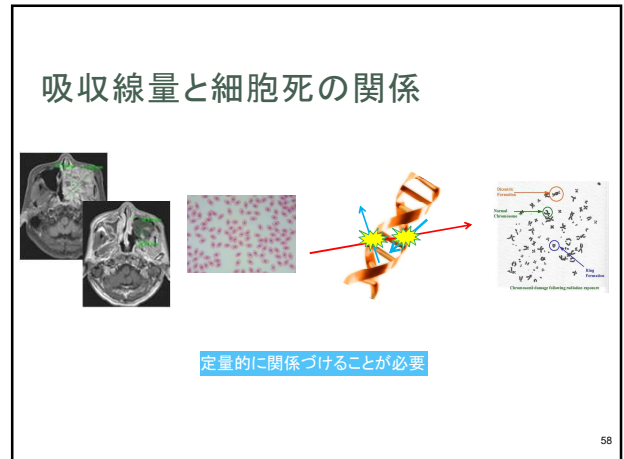
55



56



57



58

Coming Up Next...

生物効果のモデル化  
細胞

59

標的理論

60

## 二項分布

異なるn個のものから異なるx個のものを選ぶ組み合わせ数

$${}_n C_x = \frac{n \times (n-1) \times \dots \times (n-x+1)}{x \times (x-1) \times \dots \times 1} = \frac{n!}{x!(n-x)!}$$

ある集団で特性Aを有している確率はpである。そこから無作為にn個抽出したとき、そのうちのx個が特性Aを有している確率

$$f(x) = {}_n C_x p^x (1-p)^{n-x} \quad \text{二項分布}$$

61

## 二項分布とポワソン分布

Pの確率が非常に小さい時、np=λとしてn→∞、p→0の極限を考えると、

$$f(x) = \frac{n!}{x!(n-x)!} \left(\frac{\lambda}{n}\right)^x \left(1 - \frac{\lambda}{n}\right)^{n-x}$$

$$f(x) = \frac{\lambda^x}{x!} \left(1 - \frac{\lambda}{n}\right)^n \left(1 - \frac{\lambda}{n}\right)^{-x} \left(1 - \frac{1}{n}\right) \left(1 - \frac{2}{n}\right) \dots \left(1 - \frac{x-1}{n}\right)$$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \rightarrow e^{-\lambda} \quad \lim_{n \rightarrow \infty} \rightarrow 1$$

$$f(x) = \frac{e^{-\lambda} \lambda^x}{x!} \quad \text{ポワソン分布}$$

62

## 標的理論

1. 細胞核にはm個のターゲットが存在する。
2. 各ターゲットは耐えられるダメージの数nが決まっている。
3. ターゲットのうち一つでもダメージ数を超えるとその細胞は死ぬ。

一つのターゲットがn個までのヒットを受ける確率

$$F_{n,1} = e^{-h} \sum_{r=0}^{n-1} \frac{h^r}{r!} \quad \text{ポワソン分布}$$

h: 平均のヒット数



m個のターゲットがn個のヒットまで耐えて生き残る確率

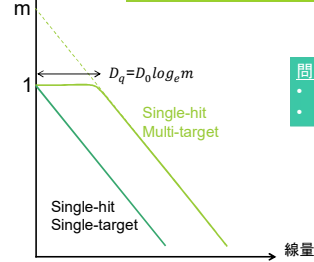
$$F_{n,m} = 1 - (1 - F_{n,1})^m$$

“全体-(n個より多いヒットを受ける確率)全てのターゲット”

63

## (SINGLE-HIT &) MULTI-TARGET モデル

$$S(D) = F_{1,m} = 1 - (1 - F_{1,1})^m = 1 - [1 - \exp(-D/D_0)]^m$$



- 問題点
- “target”の存在が確認できない
  - 低線量での応答が実験値と乖離

64

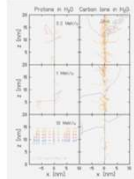
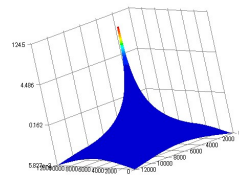
## (SINGLE-HIT &) MULTI-TARGET モデル

Two-component model

$$F_{1,1} \times F_{1,m} = e^{-h(D)} \times \{1 - (1 - F_{1,1})^m\} = e^{-AD} \times \{1 - (1 - e^{-BD})^m\}$$

single-hit / single-target  
高LET (飛跡の中心)  
修復不能

single-hit / multi-target  
低LET (飛跡から離れた領域)  
時として修復可能



65

## 1-HIT (& 1-TARGET) モデル

細胞核内にターゲットは一つ、そこに一つの損傷が生じたら増殖死する

$$F_{n,1} = e^{-h} \sum_{r=0}^{n-1} \frac{h^r}{r!}$$

$$F_{n,m} = 1 - (1 - F_{n,1})^m$$

$$F_{1,1} = e^{-h} \sum_{r=0}^{1-1=0} \frac{h^r}{r!} = e^{-h}$$

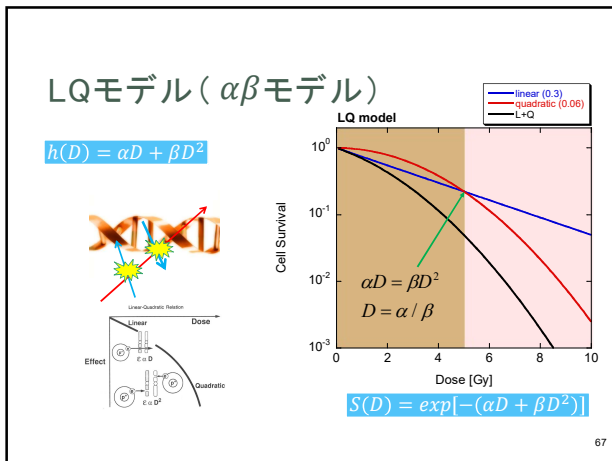
$$F_{1,1} = 1 - (1 - F_{1,1})^1 = F_{1,1}$$

最初にN<sub>0</sub>個あった細胞のうちN個が生き残る確率

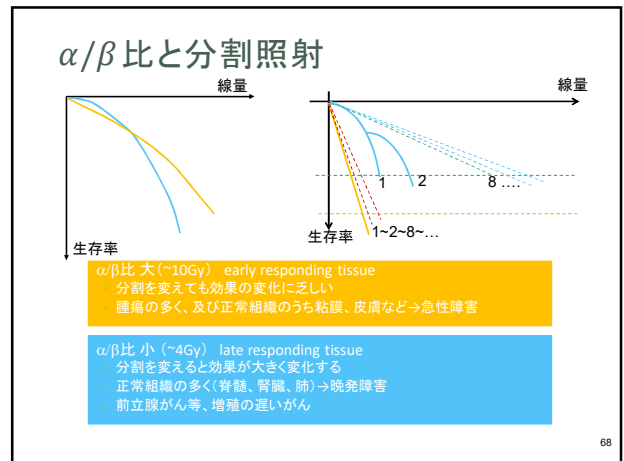
$$\frac{N}{N_0} = S(D) = e^{-h(D)}$$

h(D)とは？

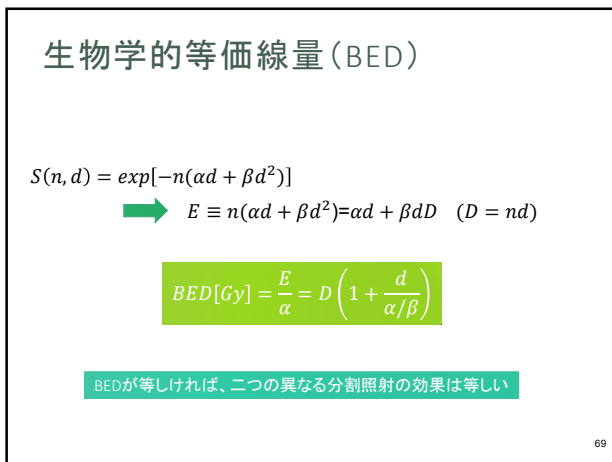
66



67



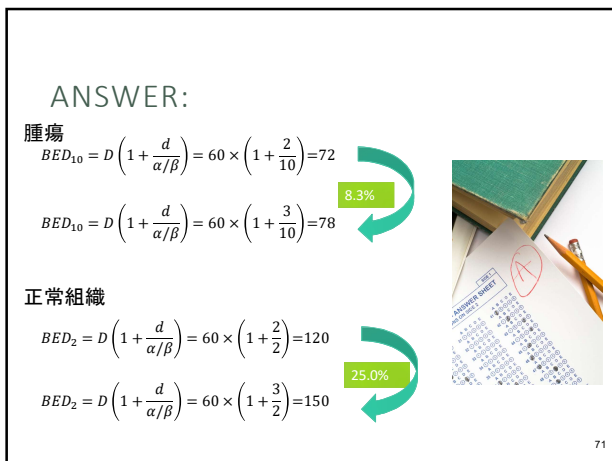
68



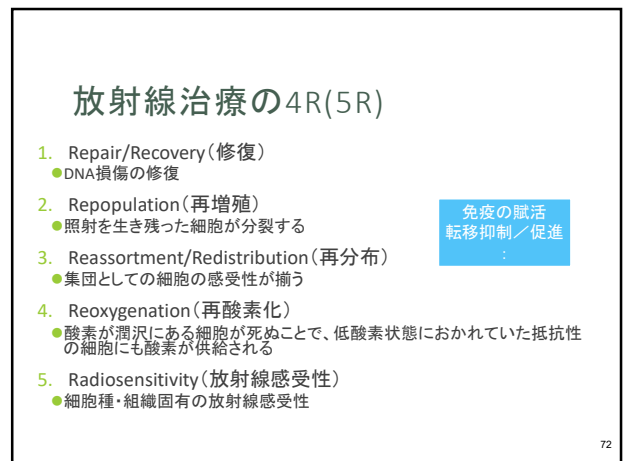
69



70



71



72

### 4Rの時間スケール

- recovery (repair)
  - 実効時間 ~1h
  - 時間単位の照射で顕在化
  - 1Gy/min ~ 0.1cGy/min で要考慮
- reassortment
  - recoveryとrepopulationの中間的なタイムスケール
- repopulation
  - 実効時間 数日~数週
  - 2cGy/min以下で要考慮
- reoxygenation
  - 腫瘍の状況で大きく変化

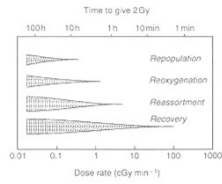
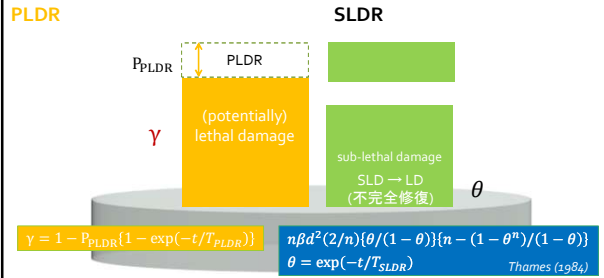


Figure 18.1 The range of dose rates over which repair, reassortment, reoxygenation and repopulation modify radiosensitivity depends upon the speed of these processes. From Steel et al. (1986), with permission.

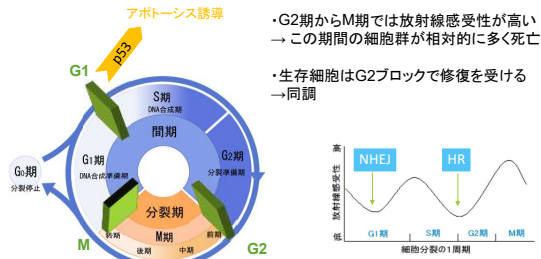
73

### 修復



74

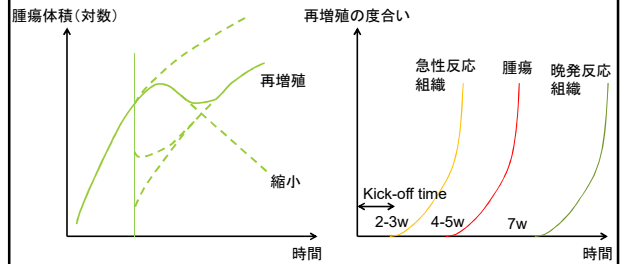
### 再分布



75

### 再増殖

見かけ上放射線抵抗性が増す



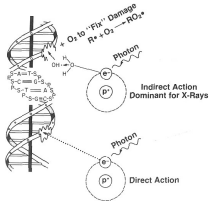
76

### 酸素増感比

Oxygen Enhancement Ratio; OER

$$OER = \frac{\text{無酸素状態で必要な線量 } D_h}{\text{有酸素状態で必要な線量 } D_o}$$

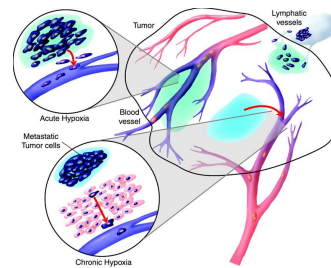
- OER = 1: 酸素増感比は無い
- OER > 1: 無酸素状態で放射線抵抗性が増す



活発に増殖しているがん細胞では血管の新生が追いつかない  
→腫瘍の中心付近で低酸素状態の細胞が生じる

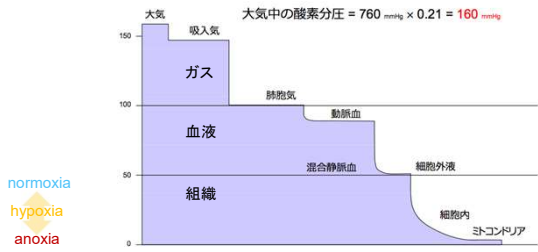
77

### HYPOXIA



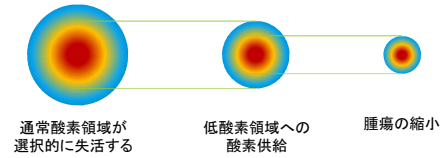
78

### 酸素瀑布 (O<sub>2</sub> CASCADE)



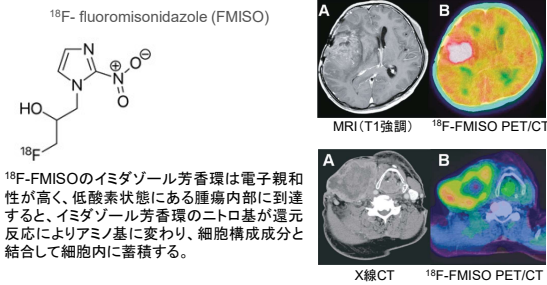
79

### 最酸素化



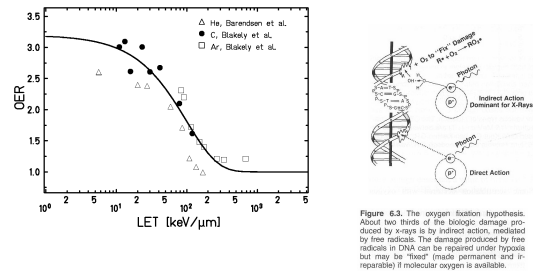
80

### 低酸素領域の診断



81

### OERのLET依存性



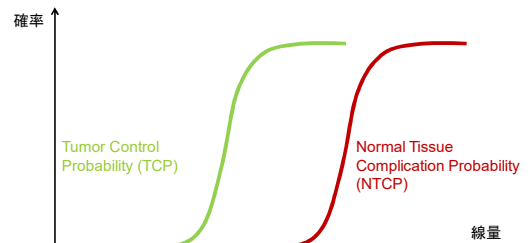
82

Coming Up Next...

生物効果のモデル化  
臨床反応

83

### 組織の放射線応答



84

### TCPモデル

$TCP = Poisson(N_0, 0) = \exp(-N_0 \cdot S(D)) = \exp[-N_0 \cdot \exp(-n(\alpha d + \beta d^2))]$

$N_0$ : 腫瘍中の初期細胞数

Webb model  
 ◦ 感受性の不均一性及び腫瘍の再増殖を考慮したモデル

$$TCP = \int \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left\{-\frac{(\alpha_i - \alpha)^2}{2\sigma^2}\right\} \exp\left[-N_0 \cdot \exp\left\{-n(\alpha_i d + \beta d^2) + \frac{0.693(T - T_k)}{T_d}\right\}\right] d\alpha_i$$

85

85

### NTCPモデル

Lymanモデル  
 ◦ NTCP曲線を誤差関数と仮定し、傾きのパラメータを適宜決める

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp(-t^2/2) dt$$

$$v = V/V_{ref} \quad t = \frac{D - TD_{50}(v)}{m \cdot TD_{50}(v)} \quad TD_{50}(v) = TD_{50}(1) \cdot v^{-m}$$

	n	m	TD <sub>50</sub>	
肺	0.87	0.18	24.5	肺炎
脳幹	0.16	0.14	65.0	壊死、梗塞
視神経	0.25	0.14	65.0	失明

m: NTCP曲線の傾きの急峻さ  
 n: 体積効果パラメータ 0(小)~1(大)  
 TD50(1): 全体積を照射した時の耐容線量

86

86

### 体積効果

肺の耐容線量 (Emami et al., 1991)

	1/3	2/3	3/3
TD <sub>5%/5y</sub>	45	30	17.5
TD <sub>50%/5y</sub>	65	40	24.5

[Gy]

照射される体積が増えるほど障害発生の確率は増加する

87

87

### 組織の感受性と機能構造

Functional Sub Unit (FSU)と serial / parallel臓器

serial 脊髄  
 parallel 肝臓  
 serial-parallel 脳

高  
 放射線感受性  
 低

耐容線量は組織の機能を維持するのに必要な細胞が供給出来るかで決まる

88

88

### UNCOMPLICATED TUMOR CONTROL, UTC

$P_{UTC}$ の高い治療計画ほど良い治療計画

$$P_{UTC} = TCP \times (1 - NTCP)$$

確率 ↑

抵抗性  
 治療の窓  
 Therapeutic window  
 高感受性

線量 →

89

89

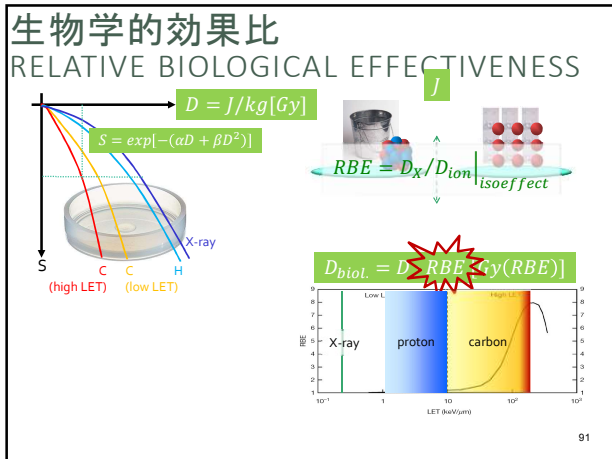
### Coming Up Next...

## 生物効果と放射線の種類

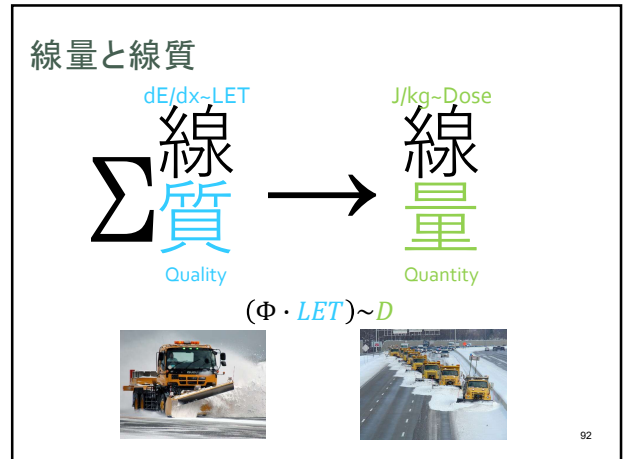
RBE

90

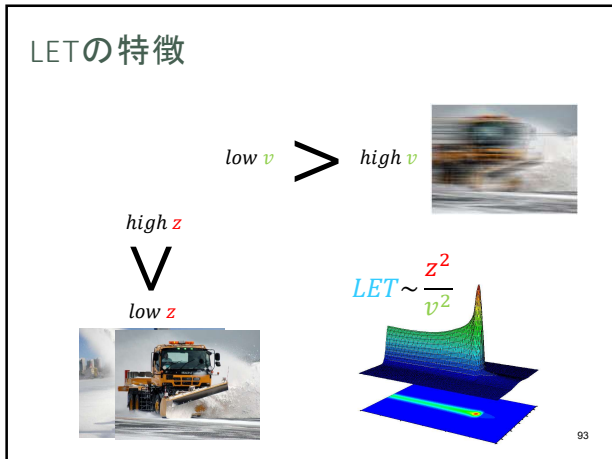
90



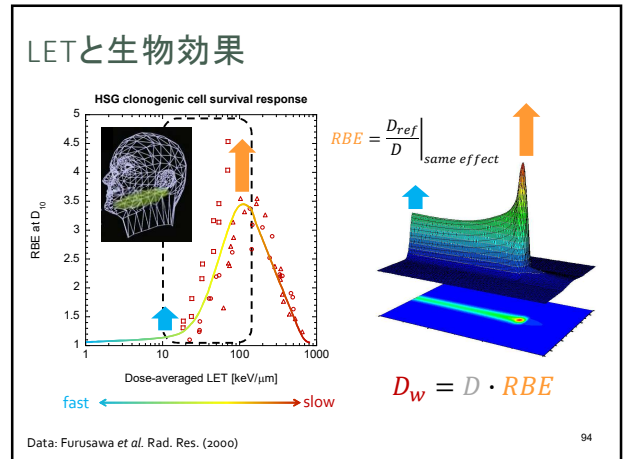
91



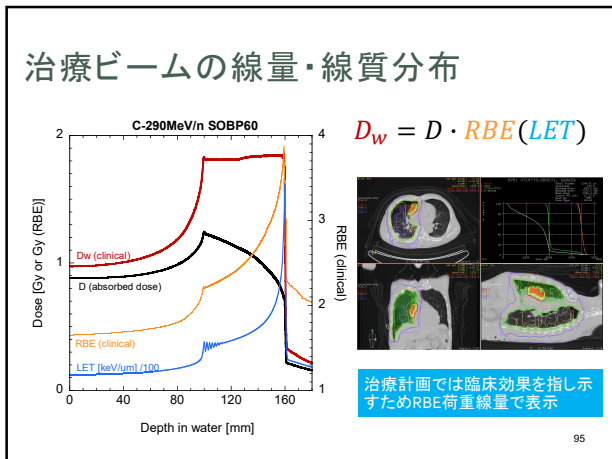
92



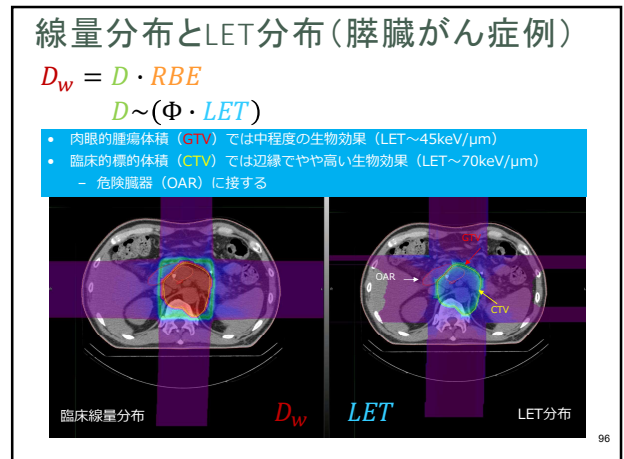
93



94



95



96



### 生体影響(治療)の単位

RBE荷重線量

$$D_{clinical}[Gy (RBE)] = RBE \cdot D[Gy]$$

$$H[Sv] = Q \cdot D[Gy]$$

GyE→Gy (RBE) → Gy??

97

### 放射線管理(防護)のための単位

●等価線量 equivalent dose  
 $H_T[Sv] = W_R \cdot D_T [Gy]$  W<sub>R</sub>: 放射線荷重係数  
 組織の局所的な被曝量を表す量

●実効線量 effective dose  
 $E[Sv] = \sum_T W_T \cdot H_T [Sv]$  W<sub>T</sub>: 組織荷重係数  
 個人全身の生物学的リスクの尺度となる量

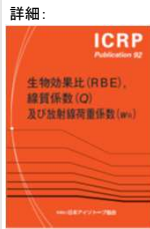
●線量当量 dose equivalent  
 $H[Sv] = Q \cdot D[Gy]$  Q: 線質係数  
 モニタリングのための実用上の量

98

### 荷重係数の比較

\*ICRP103(2007年勧告)で若干の変更あり

放射線の種類	エネルギー範囲	W <sub>R</sub> (ICRP60)*	RBE (放射線治療)
光子	全エネルギー	1	1
軽粒子 (電子、μ など)	全エネルギー	1	
	E<10keV	5	
	10keV<E<100keV	10	
中性子	100keV<E<2MeV	20	
	2MeV<E<20MeV	10	
陽子 (反跳陽子を除く)	E>20MeV	5	3
	E>2MeV	5	1.1
α粒子、核分裂片、 重原子核		20	2~3



99

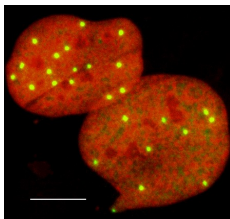
### Coming Up Next...

生物効果モデル  
 マイクロドシメトリー

100

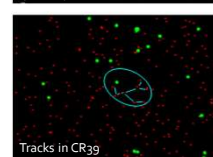
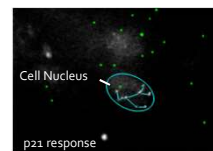
### 放射線損傷の構造

Pb-ions, 3.1 MeV/n, 3x10<sup>6</sup>/cm<sup>2</sup>



CDKN1A/p21 green  
 DNA: red  
 B. Jakob et al.

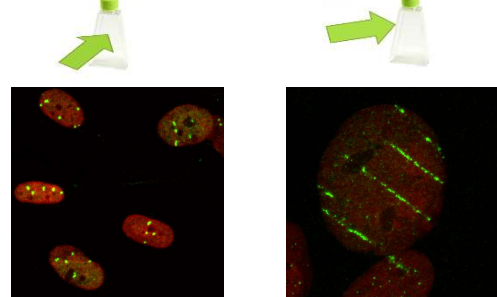
Ca-ions, 10.1 MeV/n, 2x10<sup>6</sup>/cm<sup>2</sup>



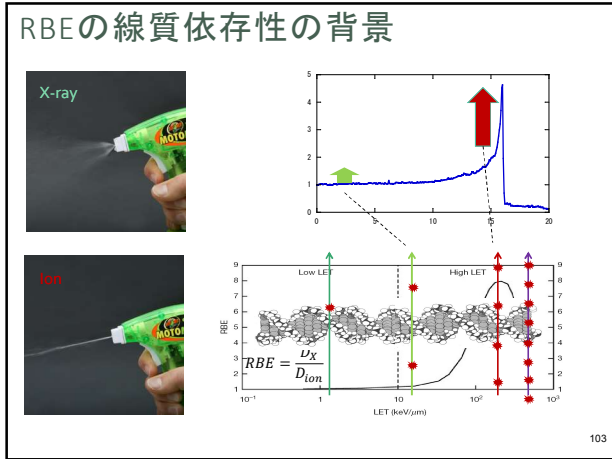
M. Scholz et al.

101

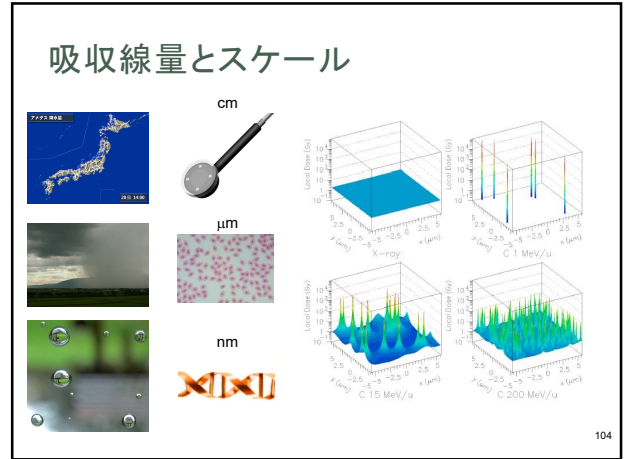
### 粒子線による局所損傷



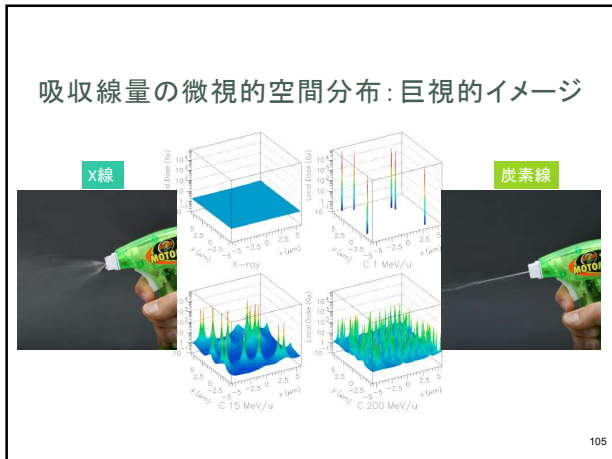
102



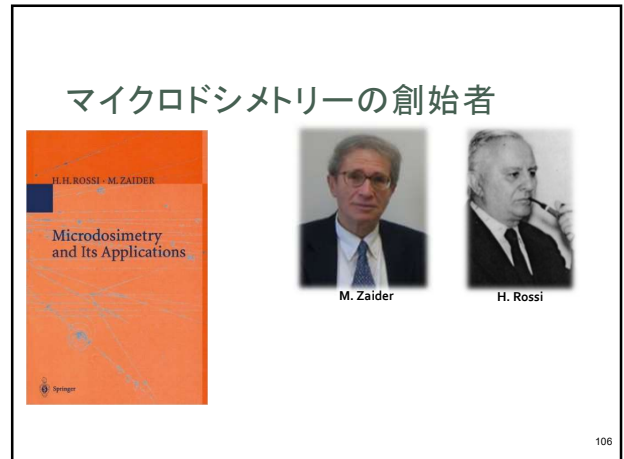
103



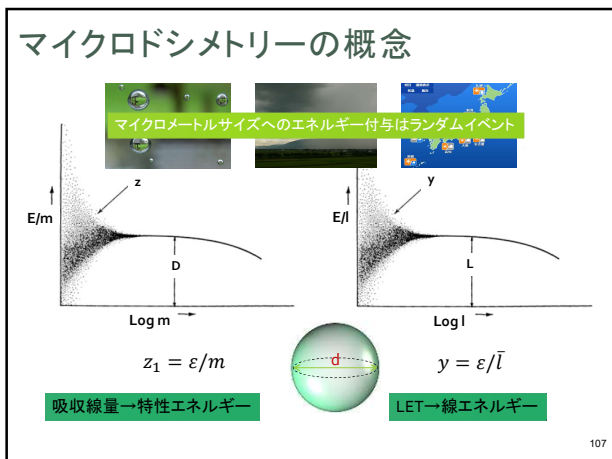
104



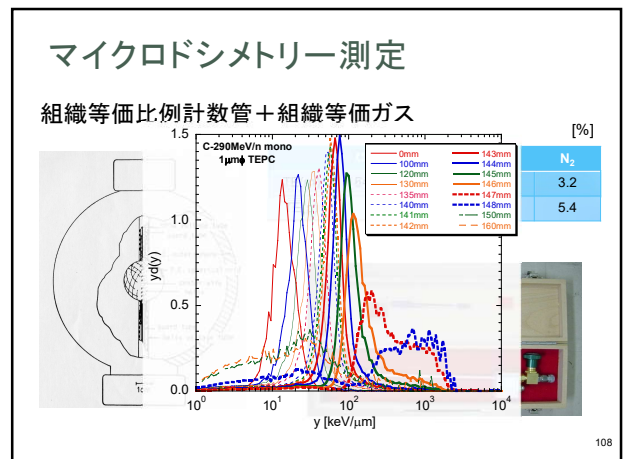
105



106



107



108

### LET(阻止能)と線エネルギー

巨視的:  $LET=dE/dx$       マイクロシメトリー:  $y=\epsilon/\langle x \rangle$

側方の分布は考慮せず      イオン種によって微視的なエネルギー付与パターンに差がある

109

### マイクロシメトリー: LET→線エネルギー

入射イオン      LET      線エネルギー      生物効果に直結した線質の指標

110

### ドメインの定義

表面積	$S = 4\pi(d/2)^2$
体積	$V = \frac{4}{3}\pi(d/2)^3$
密度	$\rho = m/V$
平均弦長	$\bar{l} = 4V/S$

111

### 線エネルギー

Deposit energy 付与エネルギー	$\epsilon_i = T_{in} - T_{out} + Q_{\Delta m}$
Energy imparted エネルギー付与	$\epsilon = \sum_{i=1}^y \epsilon_i$
線エネルギー	$y = \epsilon/l$
頻度平均線エネルギー	$\bar{y}_F = \int_0^\infty y f(y) dy / \int_0^\infty f(y) dy$
線量確率密度	$d(y) = \frac{dD(y)}{dy} = \frac{d}{dy} \left[ \int_0^y y f(y) dy \right] = \frac{y}{\bar{y}_F} f(y)$
線量平均線エネルギー	$\bar{y}_D = \int_0^\infty y d(y) dy = \frac{1}{\bar{y}_F} \int_0^\infty y^2 f(y) dy = \frac{\bar{y}_F^2}{\bar{y}_F}$

112

### 特性エネルギー

Single event specific energy	$z_1 = \frac{\epsilon}{m} = \frac{\bar{l}}{m} y$
Specific energy	$z = \sum \epsilon/m$
Averaged specific energy	$\bar{z} = \int_0^\infty z f_1(z) dz = D$
Freq.-averaged specific energy	$\bar{z}_F = \int_0^\infty z f_1(z) dz$
Dose probability density	$d_1(z) = \frac{dD_1(z)}{dz} = \frac{d}{dz} \left[ \int_0^z z f_1(z) dz \right] = \frac{z}{\bar{z}_F} f_1(z)$
Dose-averaged single event specific energy	$\bar{z}_{1D} = \int_0^\infty z d_1(z) dz = \frac{1}{\bar{z}_F} \int_0^\infty z^2 f_1(z) dz = \frac{\bar{z}_F^2}{\bar{z}_F}$

113

### THEORY OF DUAL RADIATION ACTION (TDRA)

H. Rossi      A. Kellerer

114

### TDRAモデル

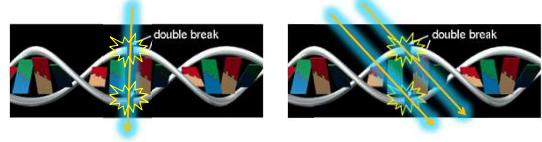
- 提唱: Kellerer and Rossi (1978)
- "A Generalized Formulation of Dual Radiation Action", *Rad. Res.* **75**, 471.

115

115

### TDRAの概念

1. 生物効果は垂致死性損傷の生成と相互作用で生じる
  - 垂致死性損傷は単一放射線が一度に、または複数の放射線が個別に生成する



116

116

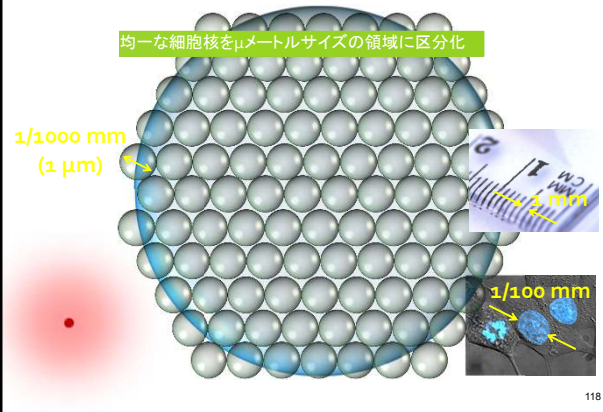
### TDRAの概念

2. ある有感サイズ内に生じた垂致死性損傷は相互作用を起こして致命的損傷となり、生物効果に繋がる
  - 有感サイズ→マイクロメートルスケール
3. 垂致死性損傷単独では致命的損傷にはならない

117

117

### マイクロシメトリの描像



118

118

### TDRAと吸収線量

$$\varepsilon(z) = kz^2$$

$$\varepsilon(D) = \int_0^\infty \varepsilon(z)f(z;D)dz = \int_0^\infty kz^2f(z;D)dz = k\bar{z}^2$$

$$\bar{z}^2 = \frac{\int_0^\infty z^2 f_1(z) dz}{\bar{z}_F} \bar{z} + \bar{z}^2 = \bar{z}_{1D} D + D^2 = \xi D + D^2$$

$$\bar{L} = \varepsilon(D) = k\bar{z}^2 = k(\xi D + D^2) = k\left(\frac{4V}{S_m} y_D D + D^2\right)$$

119

119

### TDRAによる生存率モデル

$$S(D) = \text{Poisson}(0; \bar{L}) = \exp\left[-k\left(\frac{4V}{S_m} y^* D + D^2\right)\right]$$

$$y^* = \int y_{\text{sat}} \cdot d(y) dy = \int \frac{y_0^2}{y} \left\{1 - \exp\left[-\left(\frac{y}{y_0}\right)^2\right]\right\} \frac{y \cdot f(y)}{y' \cdot f'(y')} dy$$

必要なパラメータ:  
有感領域サイズ (d→V, S)  
k  
y<sub>0</sub>  
D  
y\*

120

120

### TDRAのパラメータ

$$S = \exp[-k(\xi D + D^2)]$$

k: 亜致死性損傷の相互作用度 "site interpretation"

- ≠0 二つの亜致死性損傷が有感領域内
- =0 二つの亜致死性損傷が十分離れている

ξ: 単一トラックによる損傷の線量あたりの増分  
放射線の種類、サイトの大きさに依存

$k\xi D$ : "intratrack" action  
 $kD^2$ : "inter-track" action

121

121

### 損傷の正体？

亜致死性損傷: DSB  
 致死的損傷: 染色体損傷 (二重動原体/リング)

染色体損傷はマイクロメートルサイズの領域に DSBが複数あることで生じる(クラスター損傷)

122

122

R. Hawkins

### Microdosimetric Kinetic Model

123

123

### MKMの概念

二つの亜致死性損傷の相互作用に加えて、修復されなかった単独の亜致死性損傷も致死的損傷となる

修復に失敗した亜致死性損傷も致死的に

124

124

### MKMにおける損傷の分類

125

125

### 吸収線量を用いたMKM

$\epsilon(z) = Az + Bz^2$

$$\epsilon(D) = \int_0^\infty \epsilon(z) f(z; D) dz = \int_0^\infty (Az + Bz^2) f(z; D) dz = A\bar{z} + B\bar{z}^2$$

$$= AD + B(\overline{z_1 D} + D^2)$$

$$= (A + B\overline{z_1 D})D + BD^2$$

$\epsilon(D) = \left( a_0 + \beta \frac{4V}{Sm} \gamma_D \right) D + \beta D^2 = \left( a_0 + \beta \frac{1}{\rho \pi r_d^2} \gamma_D \right) D + \beta D^2$

126

126

### MKMによる生存率

$$S(D) = \exp \left[ - \left( a_0 + \beta \frac{1}{\rho \pi r_d^2} y^* \right) D - \beta D^2 \right]$$

$$y^* = \int y_{sat} \cdot d(y) dy = \int \frac{y_0^2}{y} \left\{ 1 - \exp \left[ - \left( \frac{y}{y_0} \right)^2 \right] \right\} \frac{y \cdot f(y)}{y' \cdot f(y')} dy'$$

$$y_0 = \frac{\rho \pi r_d R_{nucl}^2}{\sqrt{\beta (r_d^2 + R_{nucl}^2)}}$$

必要なパラメータ:

- $r_d$
- $R_{nucl}$
- $\alpha_0$
- $\beta$
- $D$
- $y^*$

127

127

### 放医研でのMKM

標準細胞 (HSG) の応答をMKMでモデル化し治療計画に組み込んで計算

**Biol. parameters:**

- $r_d$  0.32 [ $\mu\text{m}$ ]
- $R_{nucl}$  3.9 [ $\mu\text{m}$ ]
- $\alpha_0$  0.172 [ $\text{Gy}^{-1}$ ]
- $\beta$  0.0615 [ $\text{Gy}^{-2}$ ]

Amorphous track structure model

$R_c = 0.0116\beta$  [ $\mu\text{m}$ ]

$R_p = 0.0616(E/A)^{1.7}$  [ $\mu\text{m}$ ]

128

128

### MKMの検証

**Absorbed dose**

**Biological dose**

**Cell survival**

129

129

### Local Effect Model

G. Kraft      M. Scholz

130

130

### LEMの概念

Cell  
Nucleus

局所の線量に応じたX線応答

LEMでは微小領域のランダム差を無視し、期待値線量分布に立脚

Carbon ions, local

C 15 MeV/u

Photons

131

131

### LOCAL EFFECT MODEL, LEM

基本概念

均一なエネルギー分布を与える光子に対する応答  
荷電粒子が作る不均一なエネルギー分布が修飾

**Local Effect (Photons) = Local Effect (Ions)**

➔
RBE

132

132

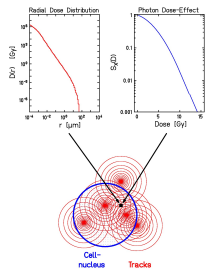
### LEM

致死損傷数はポワソン分布に従う  
 $S(D) = \exp[-N(D)]$

致死損傷数  

$$v_X(D) = \frac{N_X(D)}{V_{nucl}} = \frac{-\ln S_X(D)}{V_{nucl}}$$

$v_{ion}(d) = v_X(d)$

$$\overline{N_{ion}(D)} = \int v_{ion}(d(x, y, z)) dV_{Nucl} = \int \frac{-\ln S_X(d(x, y, z))}{V_{nucl}} dV_{Nucl}$$


133

### LEMのパラメータ

トラック構造 (動径方向線量分布)

$$D(r) = \begin{cases} c(LET/r_{min}^2) & r < r_{min} \\ c(LET/r^2) & r_{min} < r < r_{max} \\ 0 & r_{max} < r \end{cases}$$

生存率曲線 (X線)

$$-\ln S(D) = \begin{cases} \alpha_X D + \beta_X D^2 & D < D_t \\ \alpha_X D_t + \beta_X D_t^2 + (\alpha_X + 2\beta_X D_t)(D - D_t) & D_t \leq D \end{cases}$$

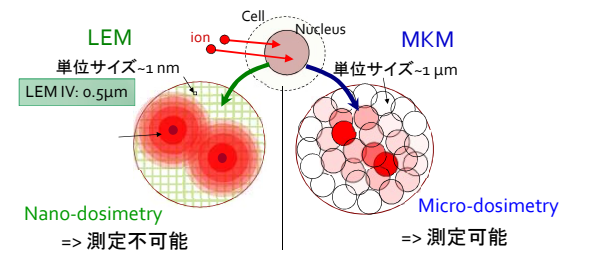
細胞核サイズ

134

### LEMとMKM

LEM  
 単位サイズ ~ 1 nm  
 LEM IV: 0.5 μm  
 Nano-dosimetry  
 => 測定不可能

MKM  
 単位サイズ ~ 1 μm  
 Micro-dosimetry  
 => 測定可能

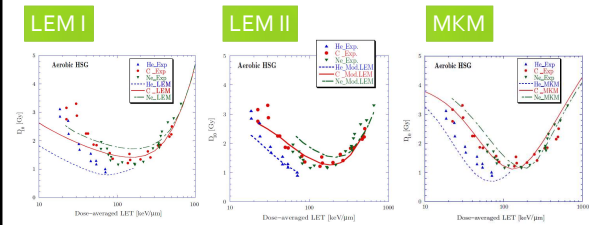


135

### モデルのベンチマークテスト

LEM I, LEM II, MKM

Areolic BSG



ほぼ同程度の性能

136