

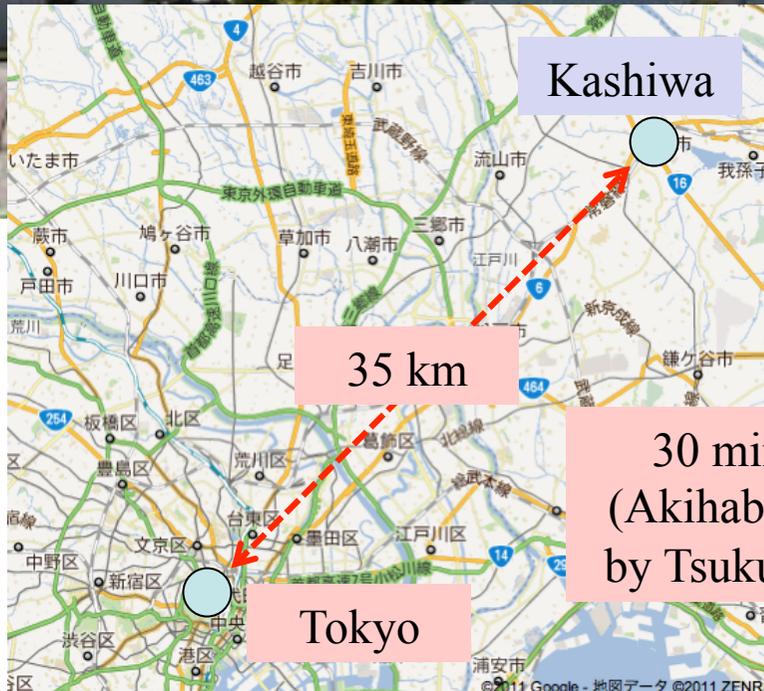
2012年9月28-29日 2012年度RCNP研究会

# 陽子線がん治療における 原子核反応の重要性

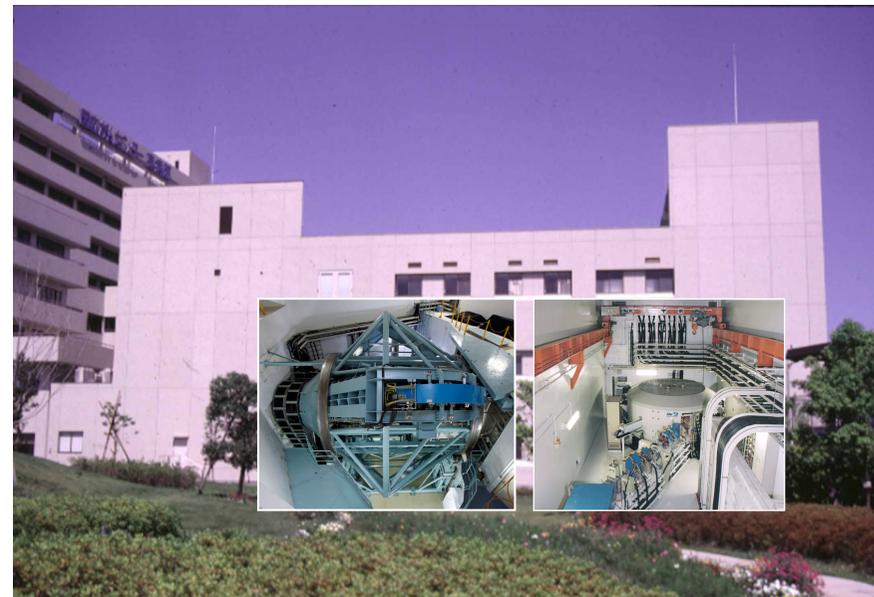
国立がん研究センター東病院臨床開発センター  
粒子線医学開発分野

西尾禎治

# 国立がん研究センター(柏キャンパス)



30 min from Tokyo  
(Akihabara) to Kashiwa  
by Tsukuba Express line

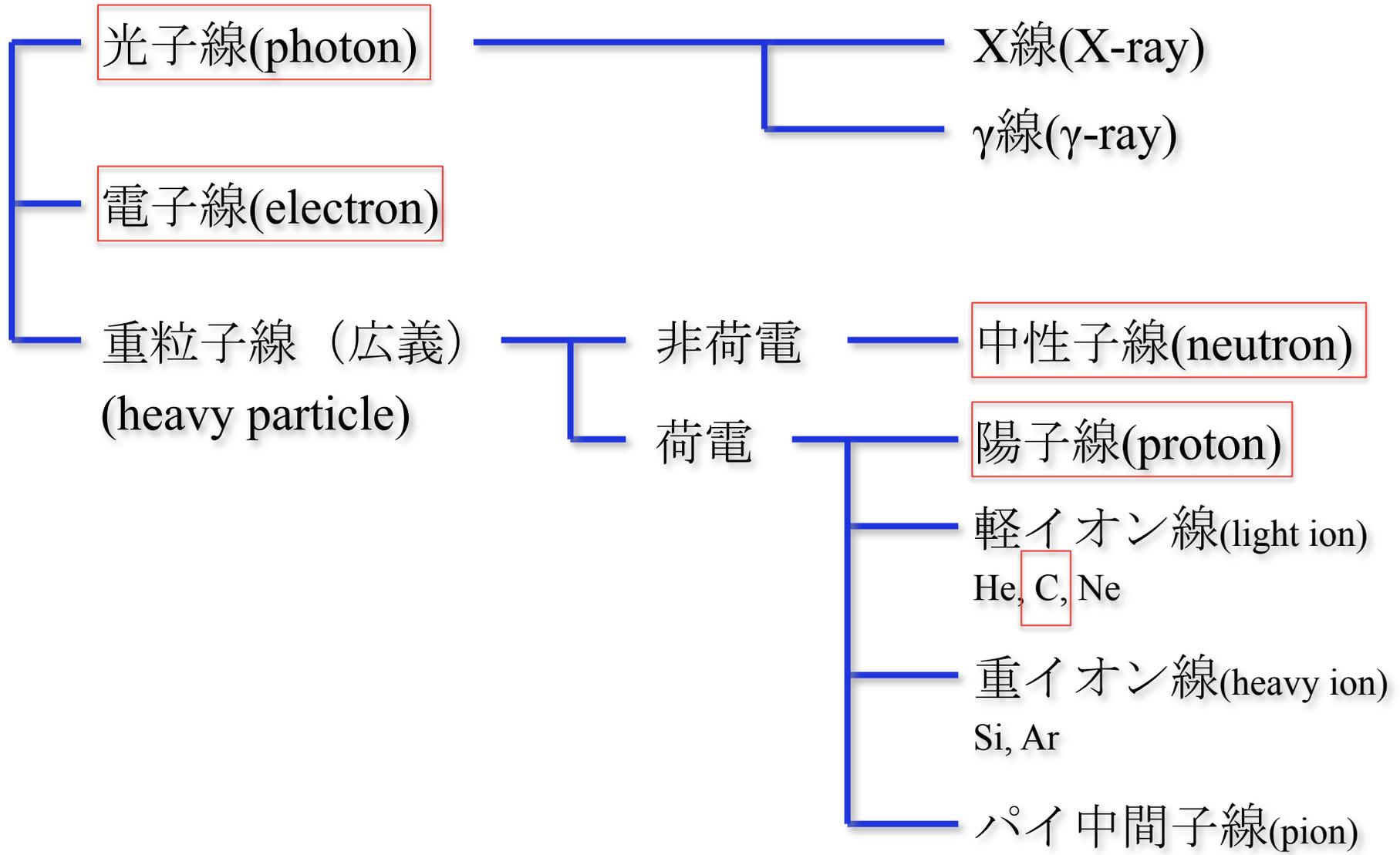


# がん治療とは

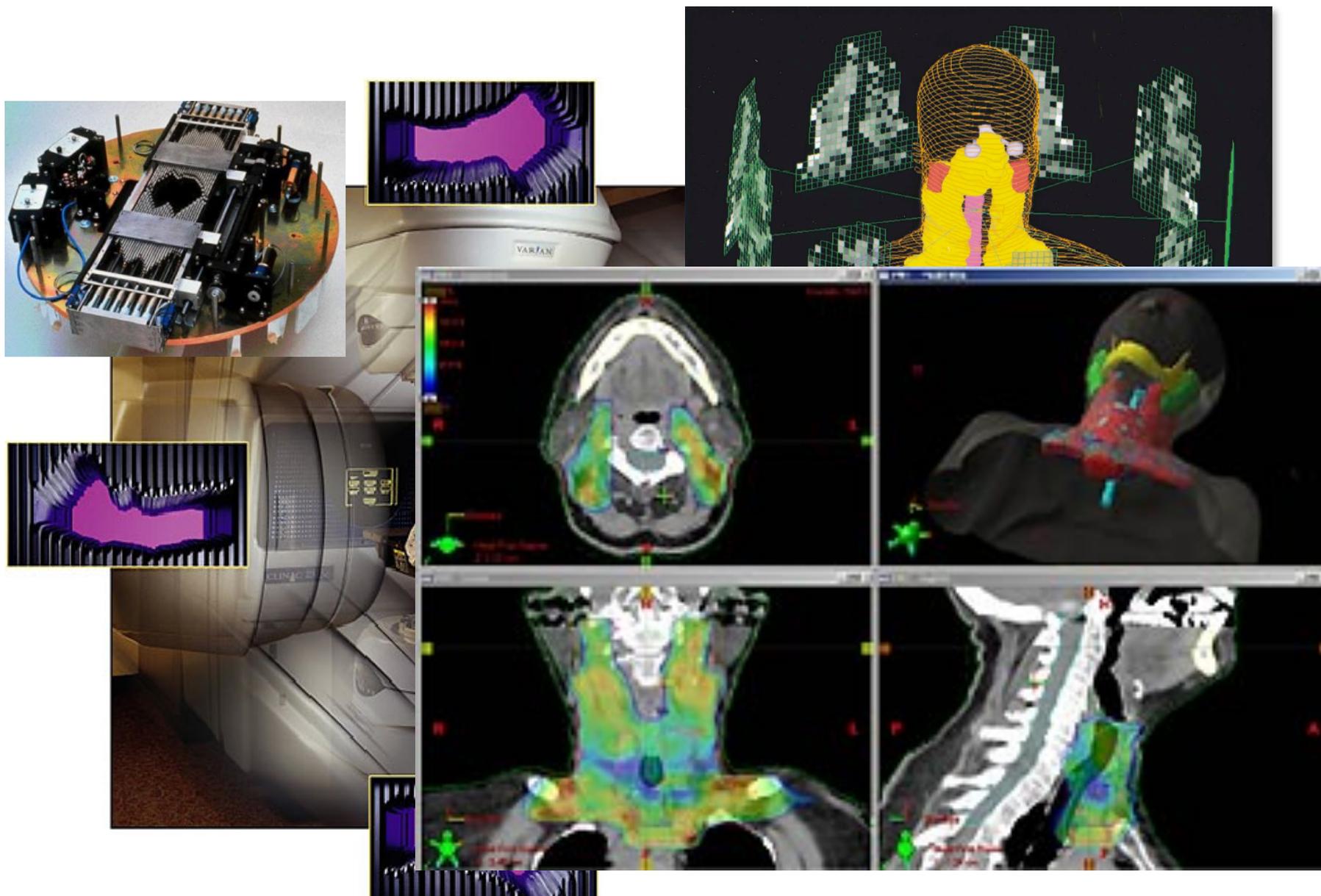
- 手術療法
- 化学療法（抗がん剤治療）
- 放射線療法（放射線治療）



# がん治療で利用されている放射線



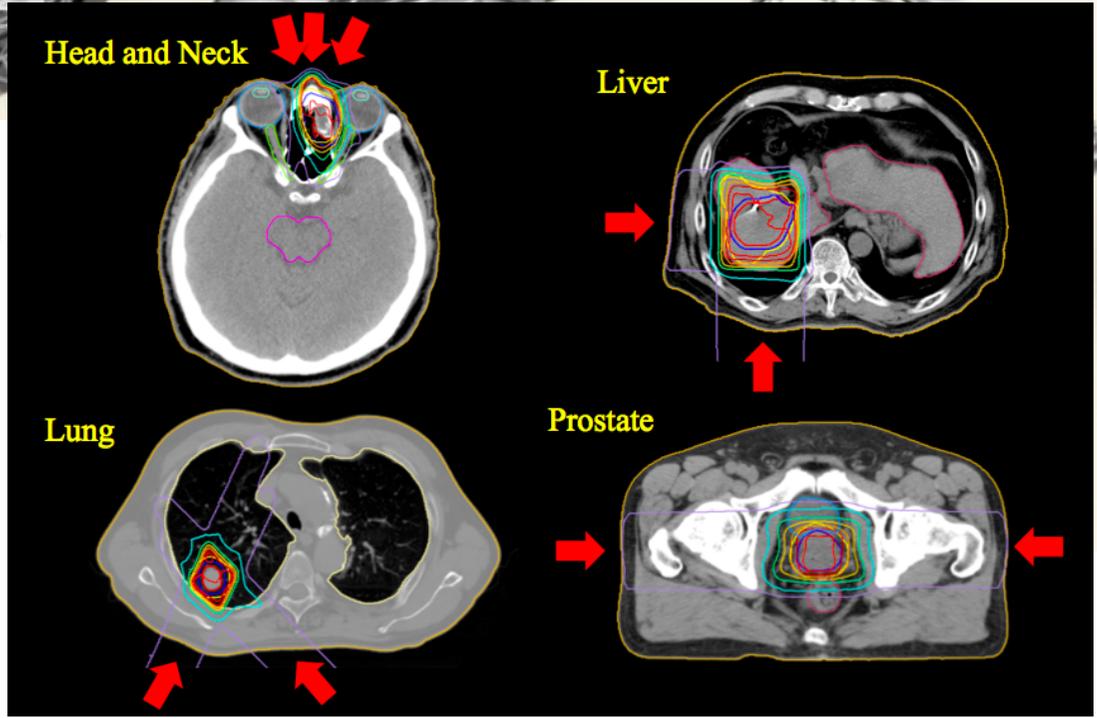
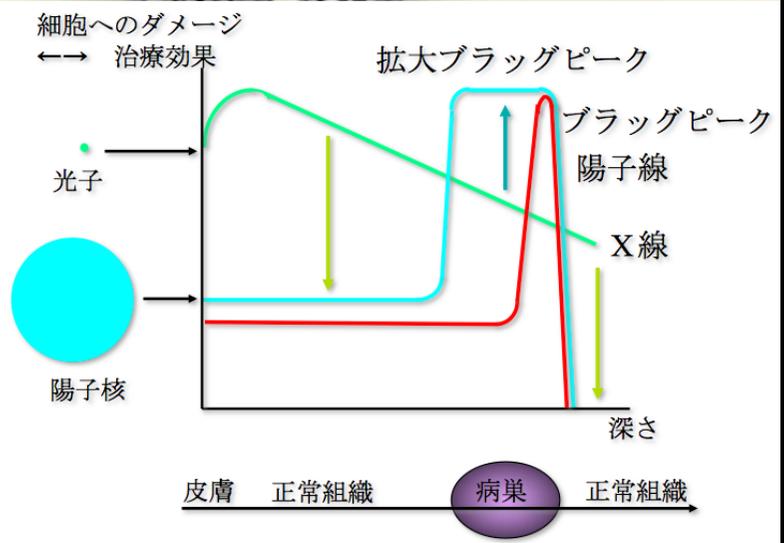
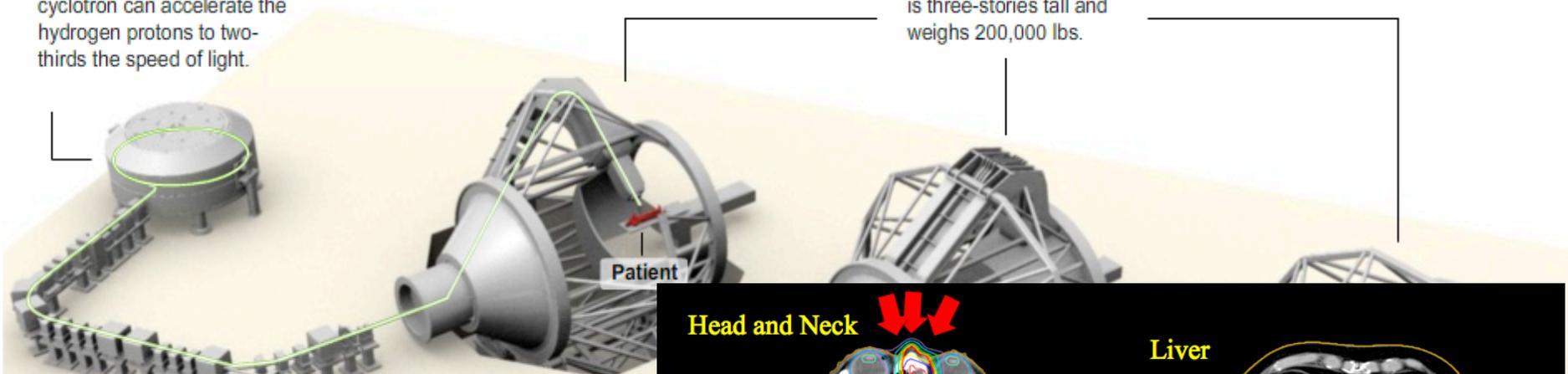
# 強度變調放射線治療 (IMRT)



# 陽子線治療

**1 Cyclotron**  
Using electric fields, the cyclotron can accelerate the hydrogen protons to two-thirds the speed of light.

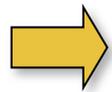
**3 Gantry**  
Each of the three gantries is three-stories tall and weighs 200,000 lbs.



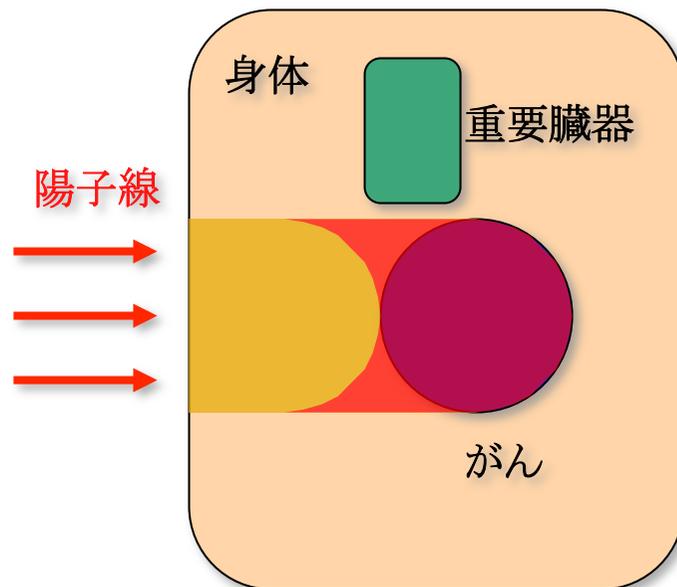
# 陽子線の高い線量集中性

ターゲットへの線量集中性が高い反面.....

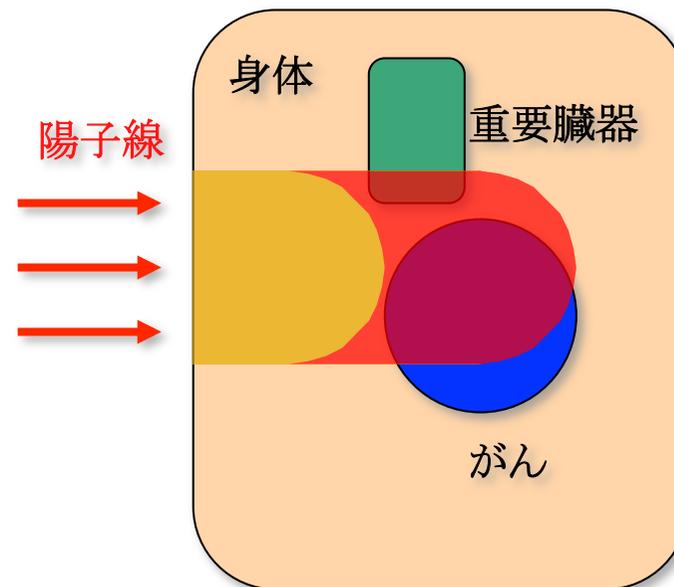
精度の良い事前計画及び実際のビーム照射を行なわなければ、ターゲットへの線量投与が部分的に不足する・重要臓器に高線量が入る。



がんが残るまたは再発する・障害が発生する

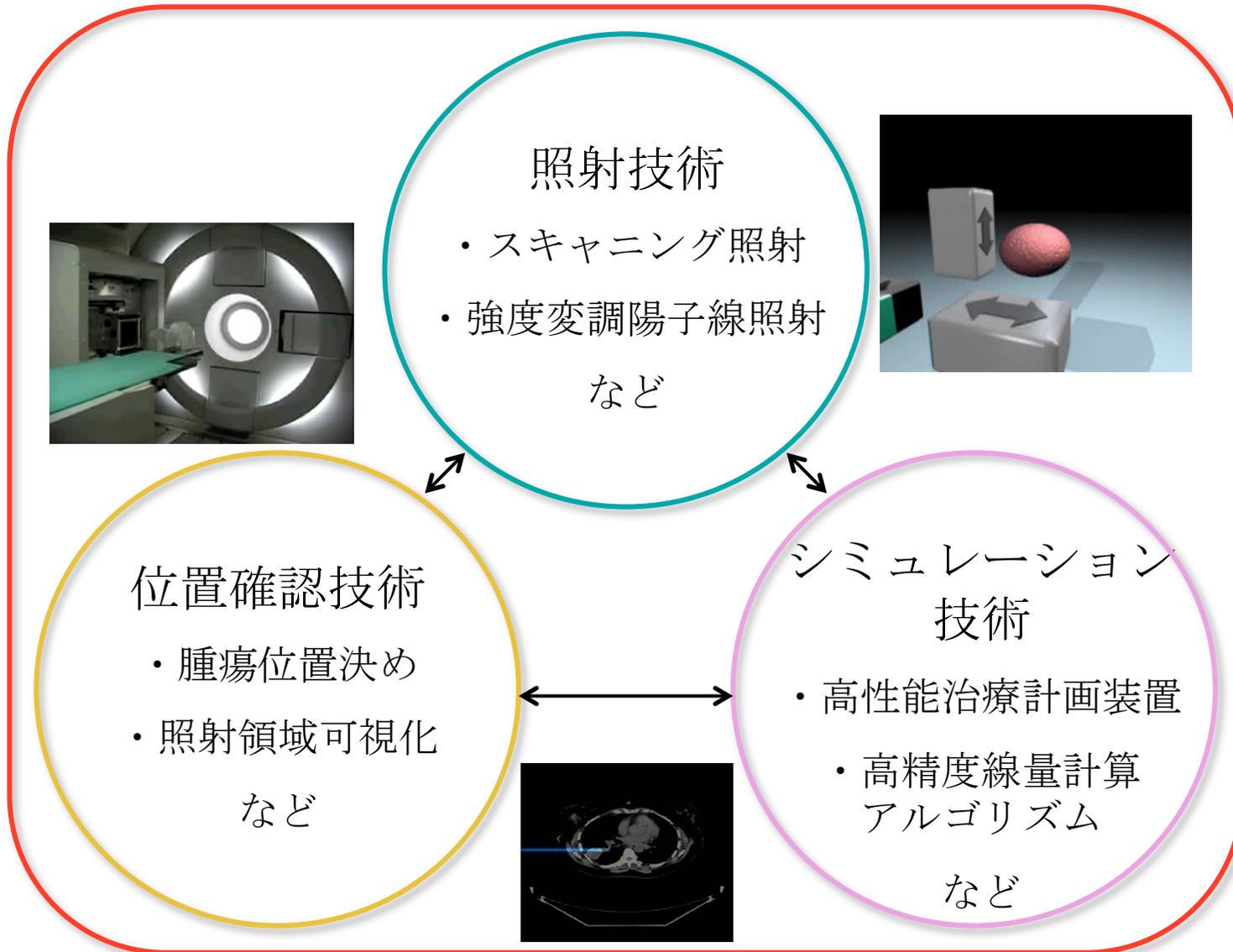


精度の良い照射が行なわれた場合

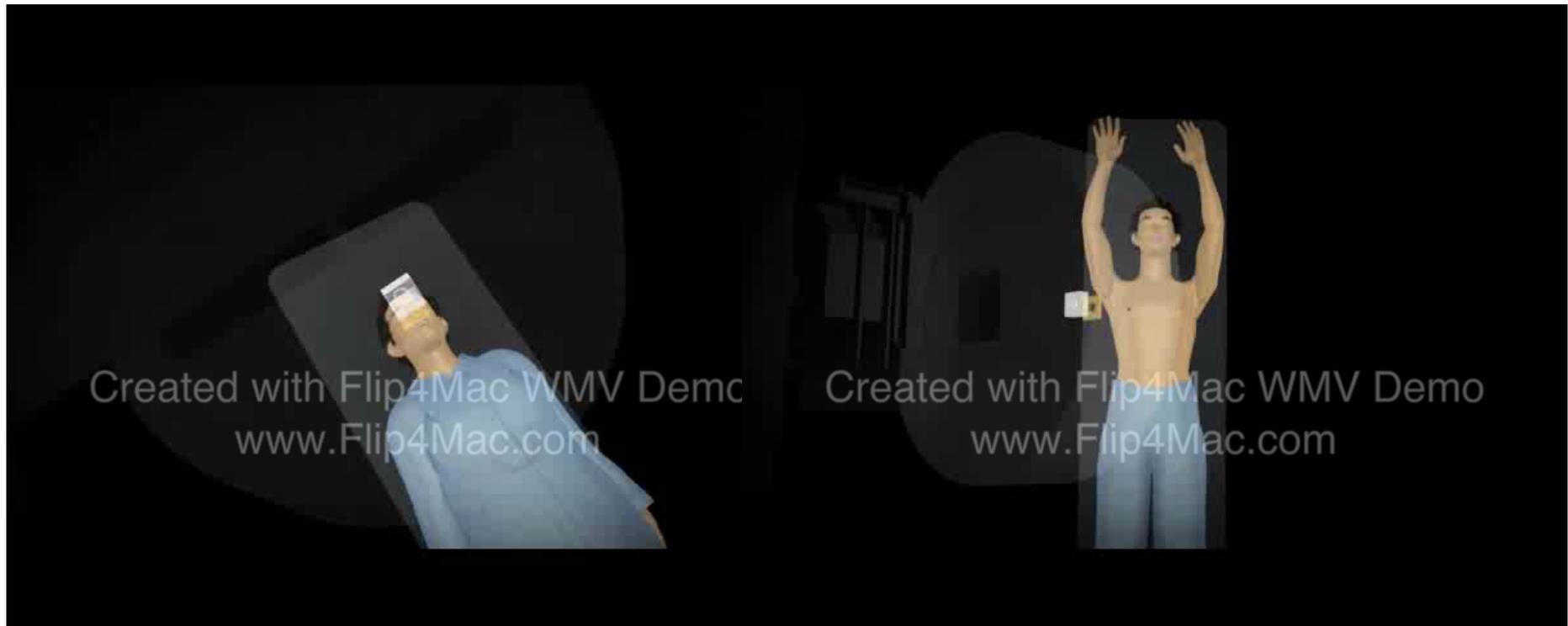
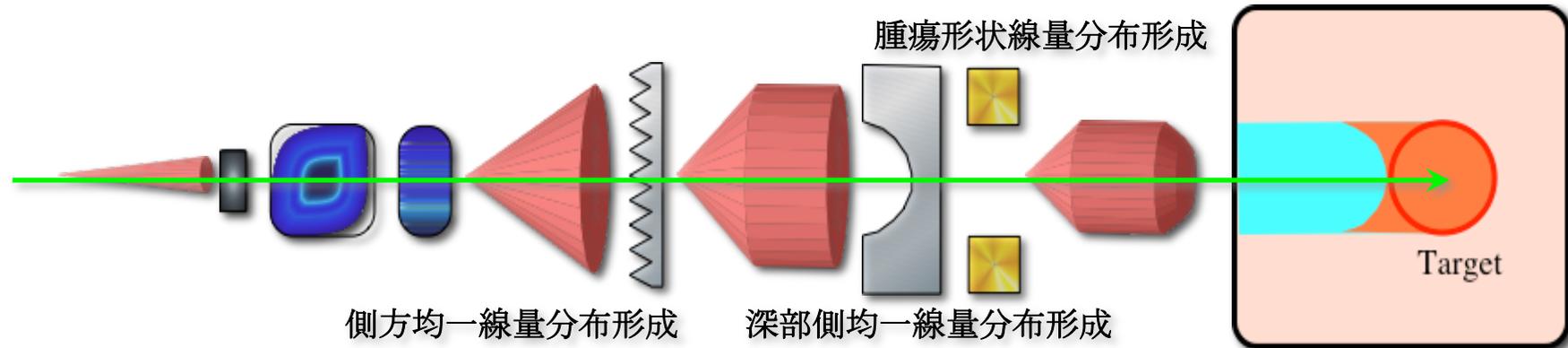


精度の悪い照射が行なわれた場合

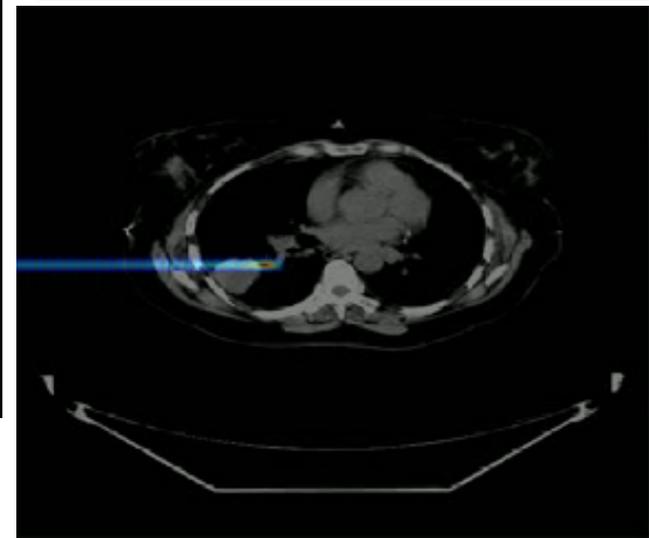
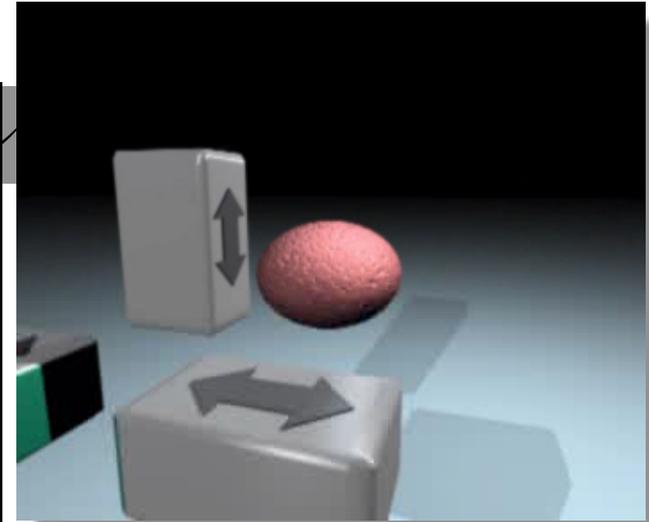
# 3つの先端技術



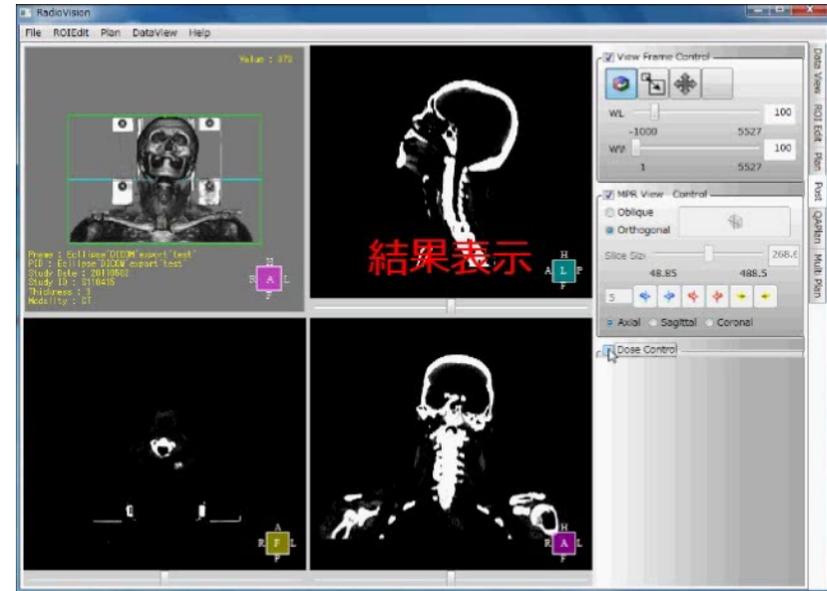
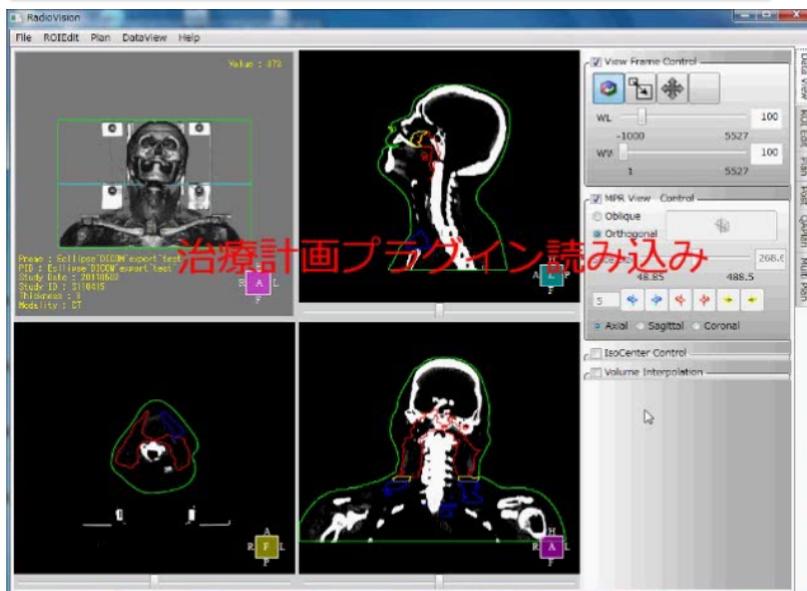
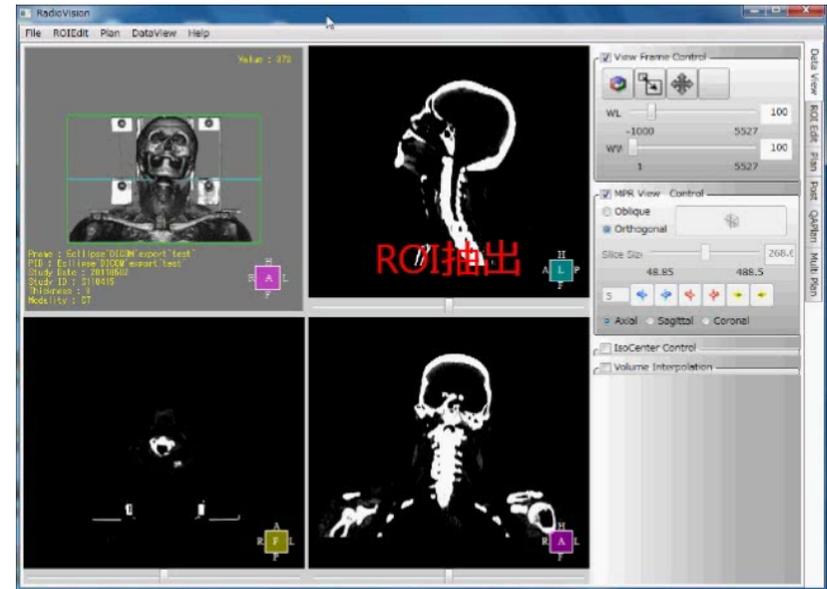
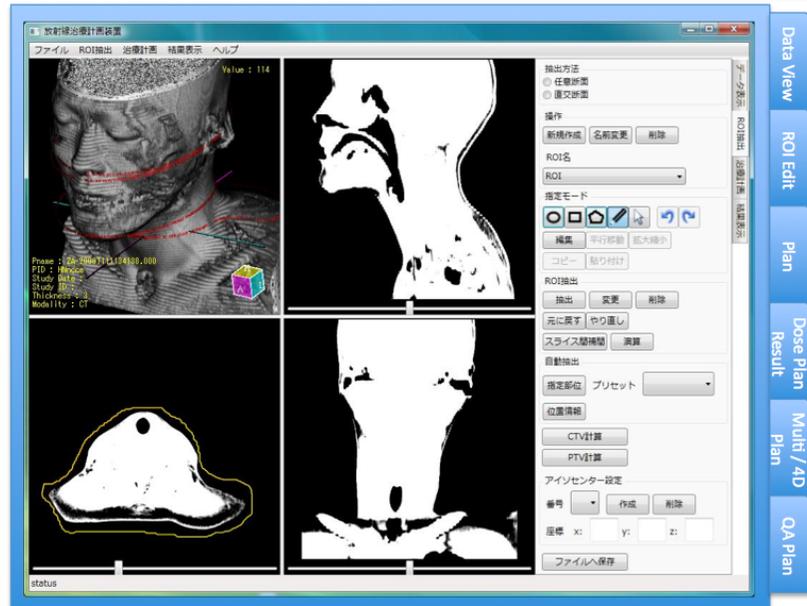
# 陽子線パッシブ照射法



# 陽子線スキヤニング照射法の研究



# 治療計画viewerの開発



# 線量計算アルゴリズム

The screenshot displays a radiation therapy planning software interface with the following components:

- Left Panel (Parameters):**
  - 治療室: 第2治療室
  - 患者挿入方向: 頭先
  - 患者体位: 仰臥位
  - 患者身長: 0 cm
  - 頭頂から基準点までの距離: 0 cm
  - 総線量(処方線量): 50 GyE
  - 1回線量: 2.5 GyE
  - CT値水等値厚変換テーブル: 3F-M-M-1-11-3-300.cvt
  - 門番号: 3
  - 患者挿入方向: 頭先
  - 患者体位: 仰臥位
  - エネルギー: 150 MeV
  - 照射タイプ: Non-Coplanar
  - ウェイト: 6
  - 照射線量: 0.74 GyE
  - 寝台角度: ガントリー角度
  - 330 度
  - 350 度
  - アイソセンター番号: 1
  - スノート位置: -400 mm
  - 側方マージン: 0 mm
  - 深さマージン: 0 mm
  - コリメータの種類: 個人用
  - ポーラスの種類: 個人用
  - 切削ドリル径: 3 mm
  - 干渉チェック
- Center Panel (Beam Information Table):**

門番号	エネルギー	照射タイプ	ウェイト	寝台角度
1	150MeV	Coplanar	7	0 °
2	150MeV	Non-Coplanar	7	30 °
3	150MeV	Non-Coplanar	6	330 °
- Top Right Panel (CT Scan):**

45/84 (83.0)

アイソセンター-100%線量[GyE]: 2.50

60% 1x1
- Right Panel (Dose Scale):**

L

[%]

20.0

30.0

40.0

50

60.0

70.0

80.0

90.0

95.0

97.5

100.0

101.4

225

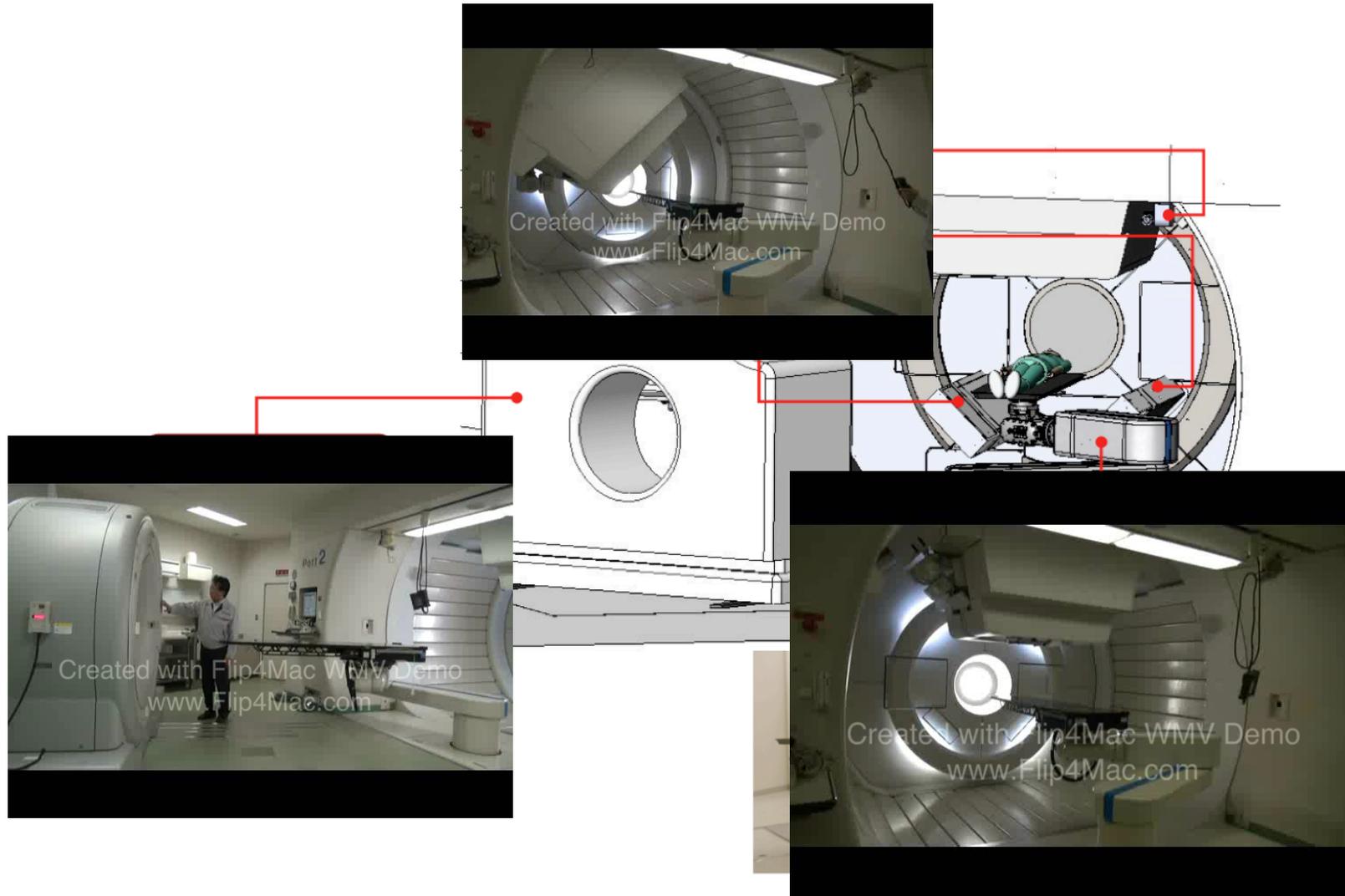
-125
- Bottom Panels (3D/2D Visualizations):**

3D visualization of the patient's head and neck with a dose distribution overlay. A red arrow points to the 330-degree gantry angle setting.

2D visualization of the dose distribution on a cross-section of the head and neck, showing the target area and surrounding structures.

# 先端的な位置確認（腫瘍位置）技術

2軸フラットパネルDRシステム＋ロボット寝台＋In Room CT



# 体内中の腫瘍位置を正確に観る

放射線治療を行う場所で透視画像を撮影する



# 陽子線治療における基礎物理の問題点

- 陽子線を含む放射線治療においては、人体を全て密度の違う“水”として扱っている。例えば骨は水の密度の1.3倍の水として扱っている。
- 人体を水として扱う基で、陽子線治療では1次粒子の電磁相互作用による阻止能のみで、陽子線と人体との原子核反応、そこから発生する2次以上の粒子の線量（腫瘍及び非腫瘍領域）の考慮をしていない。

それでも陽子線治療の治療成績は良い結果を出している。しかし、全患者が治癒している意味ではない、人体はfuzzyさがある、腫瘍にマージンを設定して照射しているなど、その許容内での結果。

# 放射線による反応種とその時間スケール

## ④ 臨床的反応

- ・急性／晩発反応  
→ 治療効果

month ~ year

minute ~ week



## ① 物理反応

- ・原子核反応  
→ フラグメント
- ・エネルギー付与  
→ 二次電子

## ② 化学反応

- ・トラック構造
- ・ラジカルの生成と拡散、  
分子との相互作用

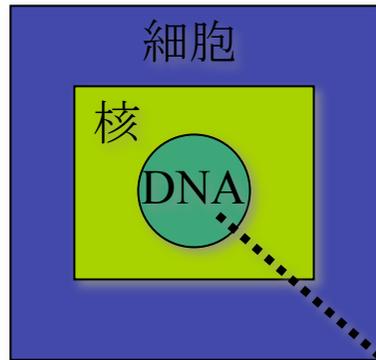
平均拡散距離 ~100nm

## ③ 生物学的反応

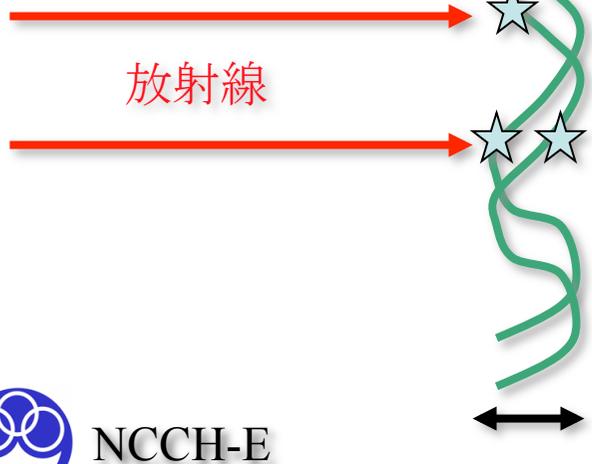
- ・直接効果、間接効果
- ・不活化、突然変異、修復、  
壊死、アポトーシス、、、

# がん細胞に対する放射線の作用

がん → 細胞の異常分裂



DNA



## 直接作用

Recoil electronがDNAに直接障害を与える

## 間接作用

Recoil electronが(主に水から $\cdot\text{OH}$ )ラジカルを生成し、それがDNAに取り付いて障害を与える

● 1本切断 (1-DNA / 20 eV)  
→ 速やかに修復

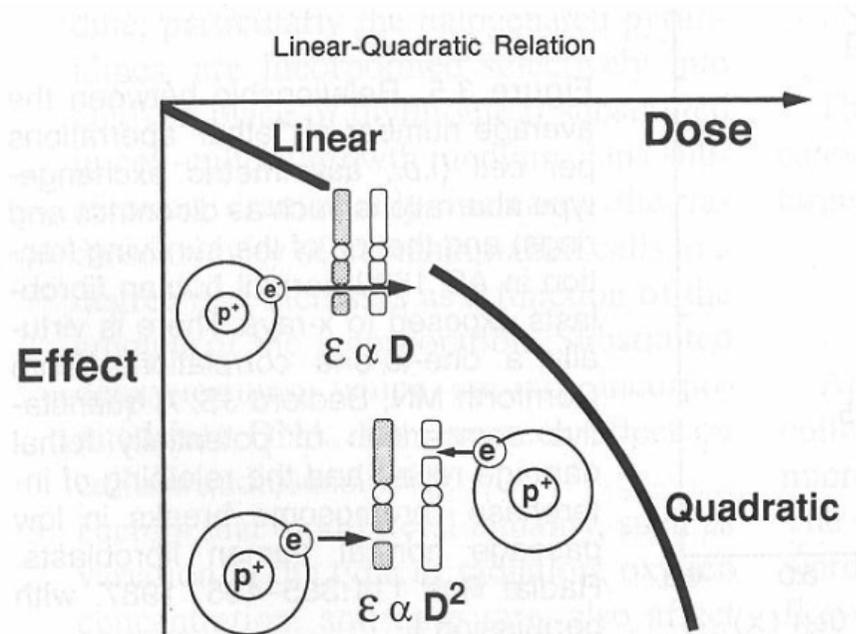
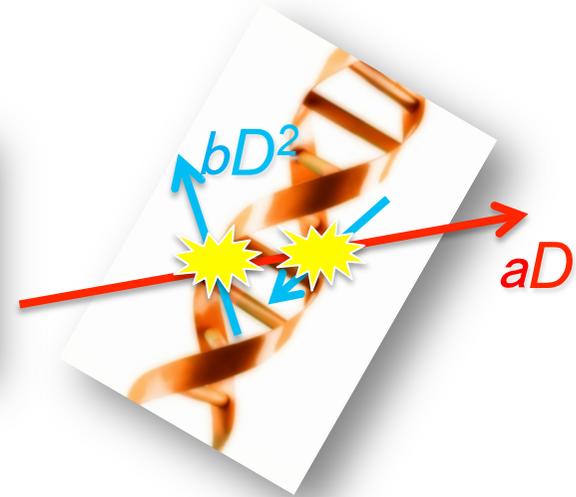
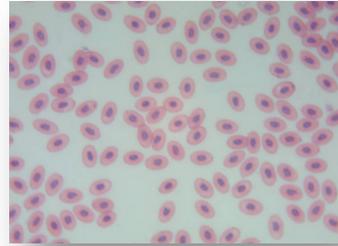
● 2本切断 (1-DNA / 200 – 400 eV)  
→ 主に異常細胞分裂で致死



# LQモデル

- LQモデル ( $\alpha\beta$ モデル)

$$\frac{N}{N_0} = \exp(-\lambda)$$



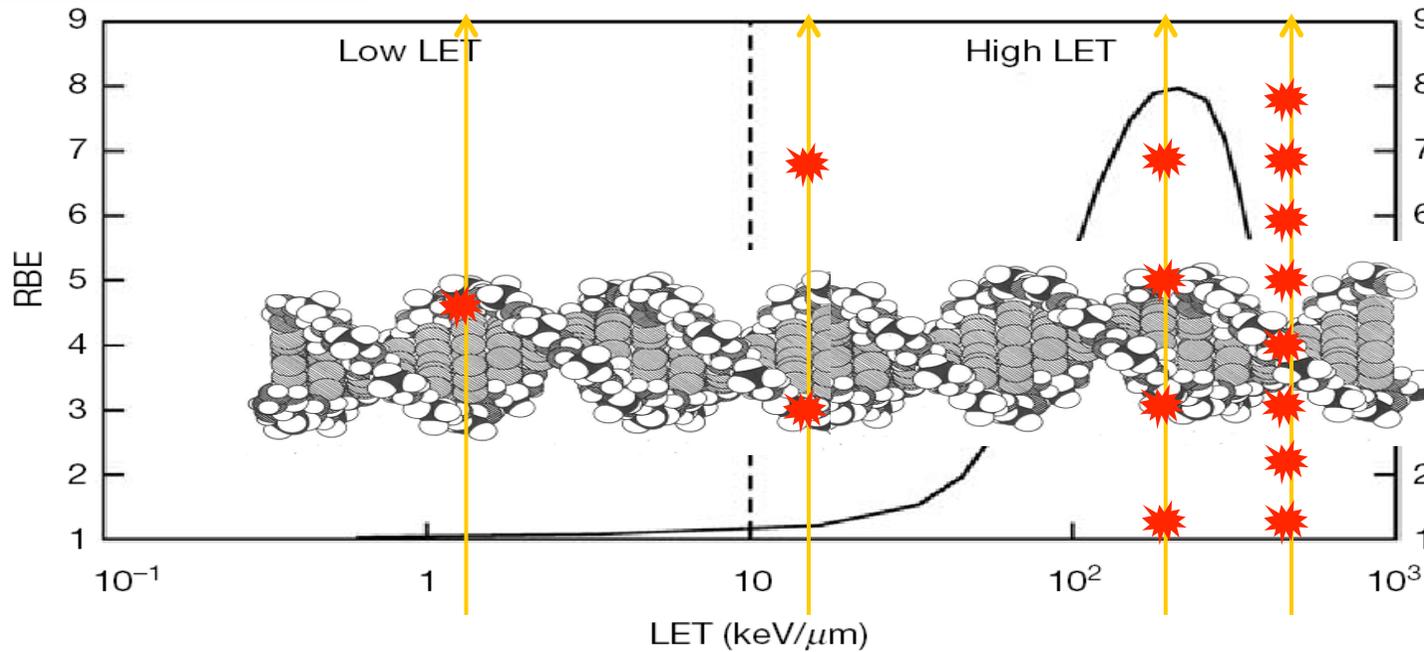
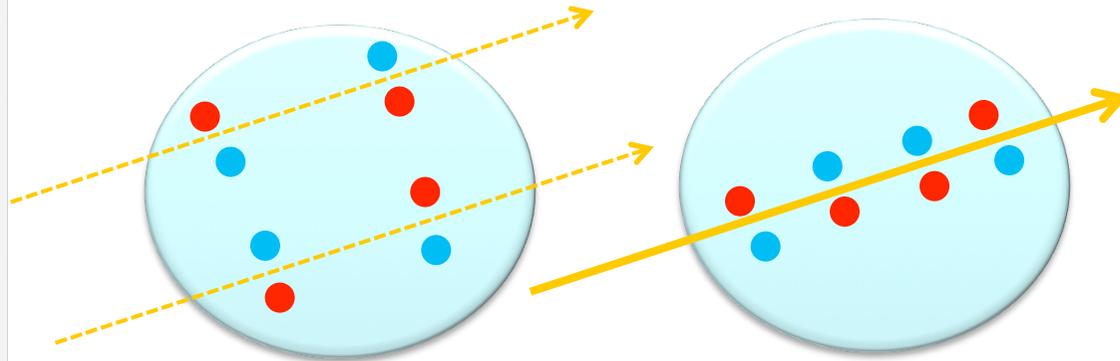
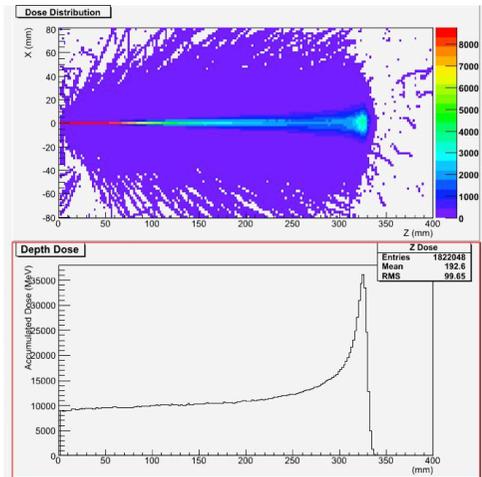
$$S(D) = \exp(-N(D))$$

$$N(D) = \alpha D + \beta D^2$$

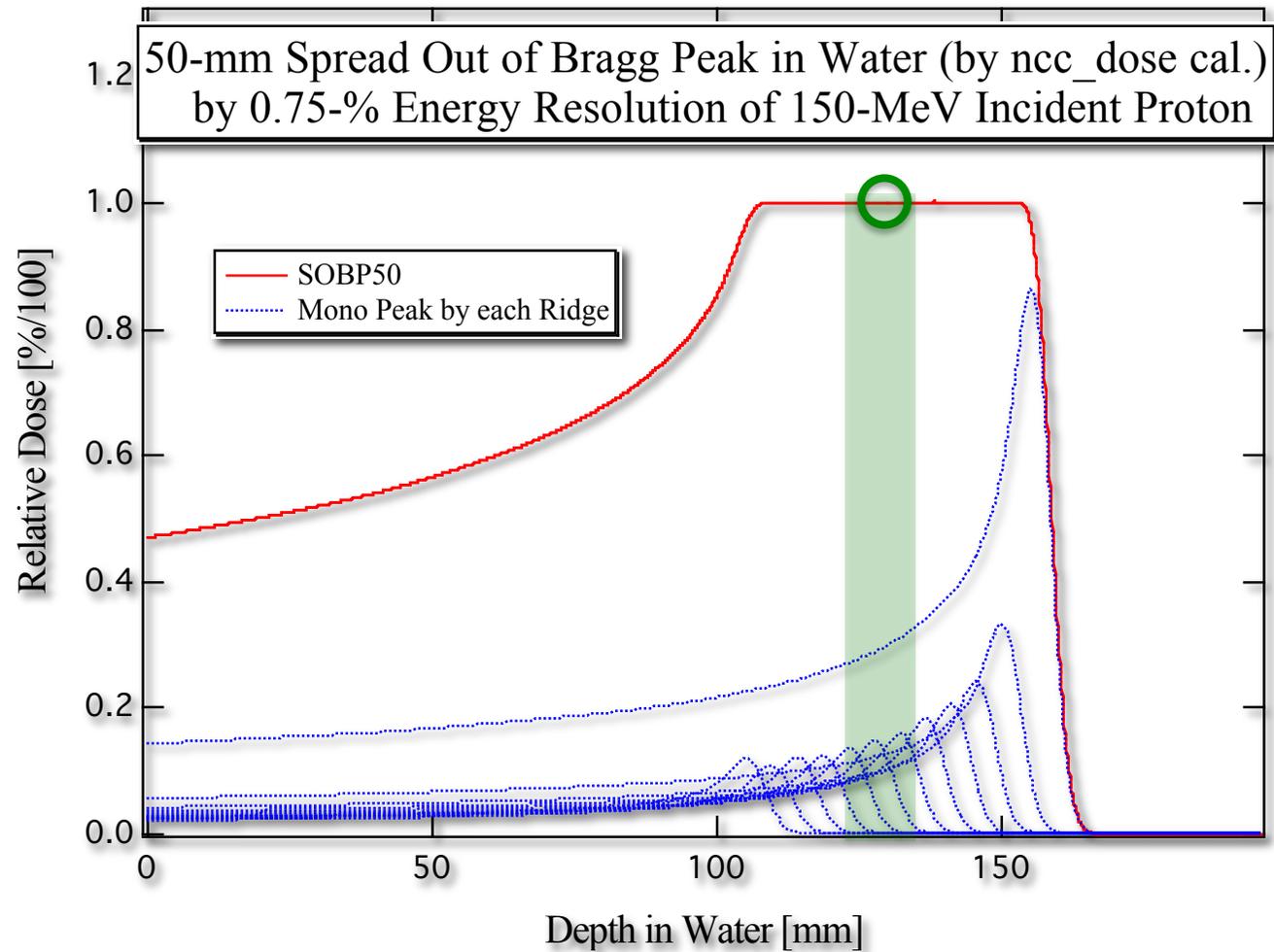
$$\alpha D = \beta D^2$$

$$D = \alpha / \beta$$

# 陽子線・炭素線のLET特性

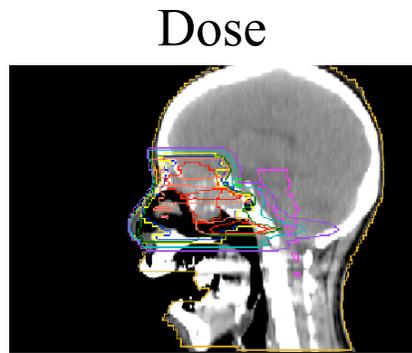


# 治療ビーム (SOBPビーム) でのLET



$$\overline{LET} = A \cdot LET(E_p(a)) + B \cdot LET(E_p(b)) + \dots \leftrightarrow LET(\overline{E}_p) \leftrightarrow LET'$$

# 人体要素別化による線量計算



Dose

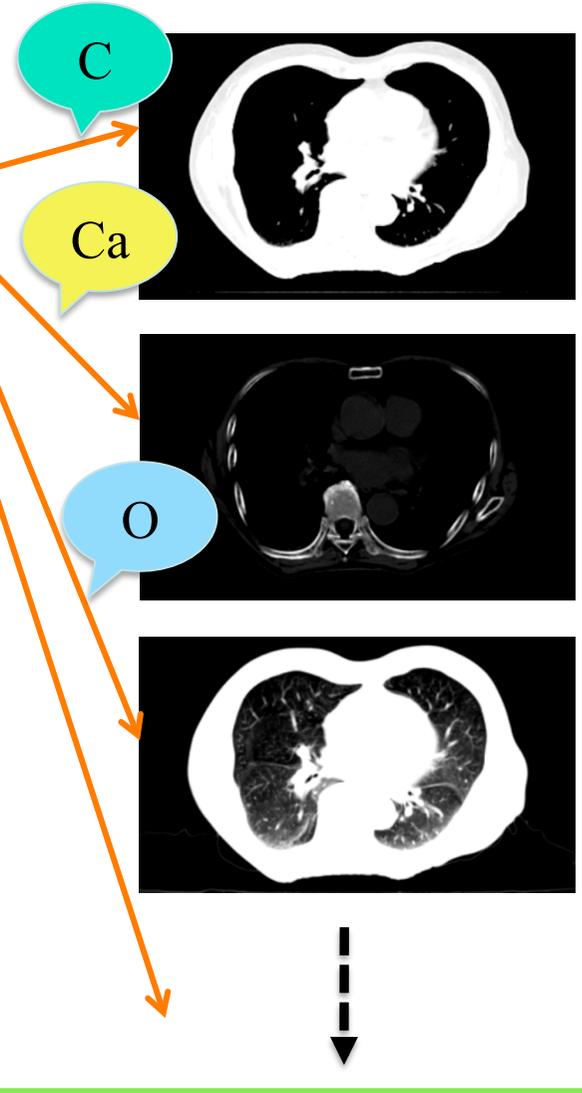


CT

Z  
線量分布計算

CT value (X ray, ~100kV)  
 $\propto$  electron density  $\propto Z$

患者ごとに元素別に分割



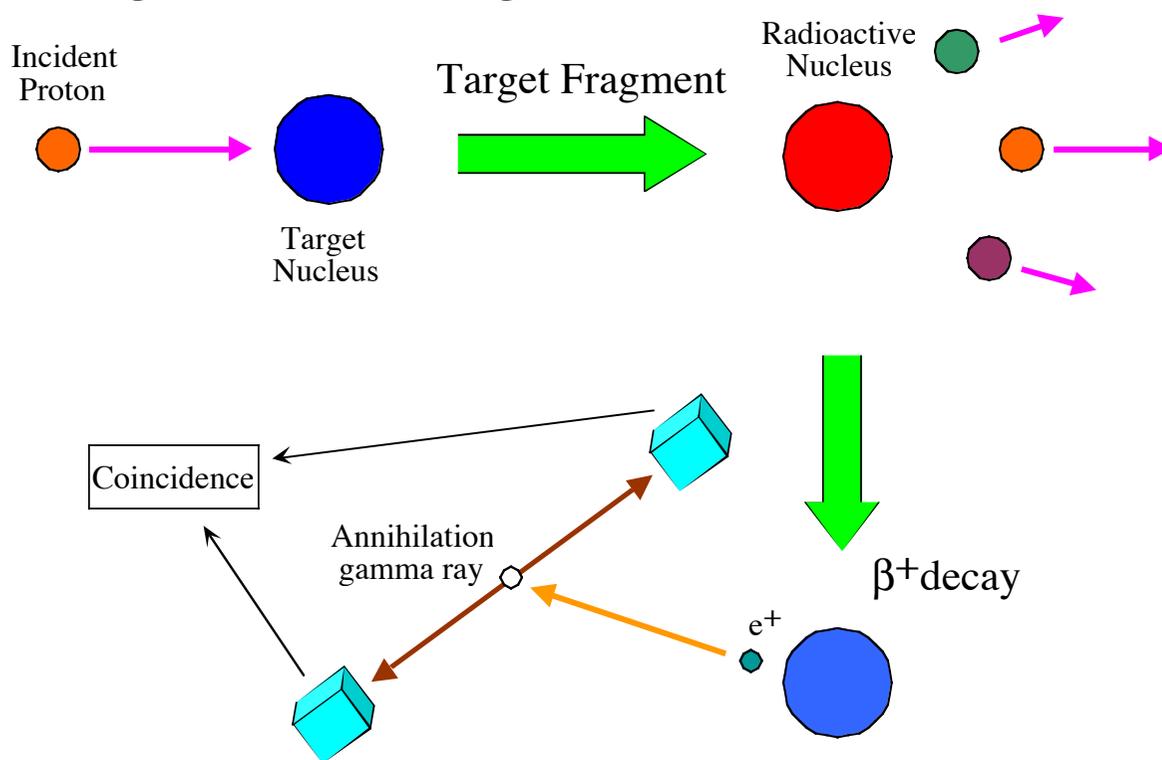
高精度線量分布計算

弾性・非弾性核反応による2次粒子によるRBE考慮 (ex.  $^{12}\text{C}$ ,  $^{16}\text{O}$ , ...)

# 体内中での陽子線照射領域の可視化

患者体内中での陽子線照射領域を可視化する研究を長年に渡り実施してきた。

## “Target nuclear fragment reaction”



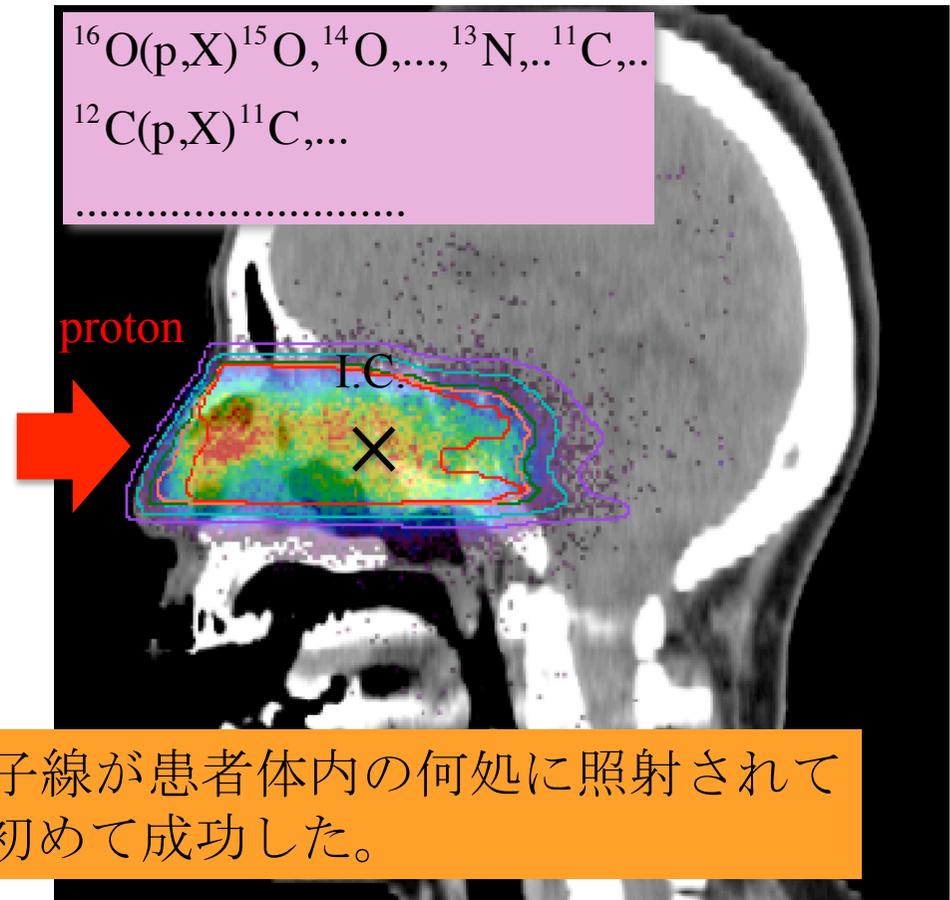
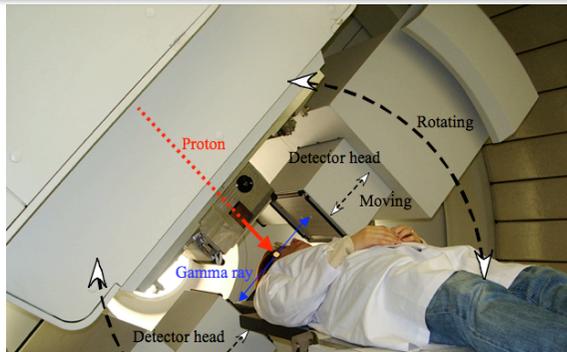
陽子線照射により体内で起こる標的原子核破碎反応から生成されるポジトロン放出核を情報因子として照射領域を画像化する。

# 体内中での陽子線照射領域の可視化



Beam ON-LINE PET system  
mounted on a Rotating Gantry port  
: BOLPs-RGp

$^{16}\text{O}(p,X)^{15}\text{O}, ^{14}\text{O}, \dots, ^{13}\text{N}, \dots, ^{11}\text{C}, \dots$   
 $^{12}\text{C}(p,X)^{11}\text{C}, \dots$   
.....

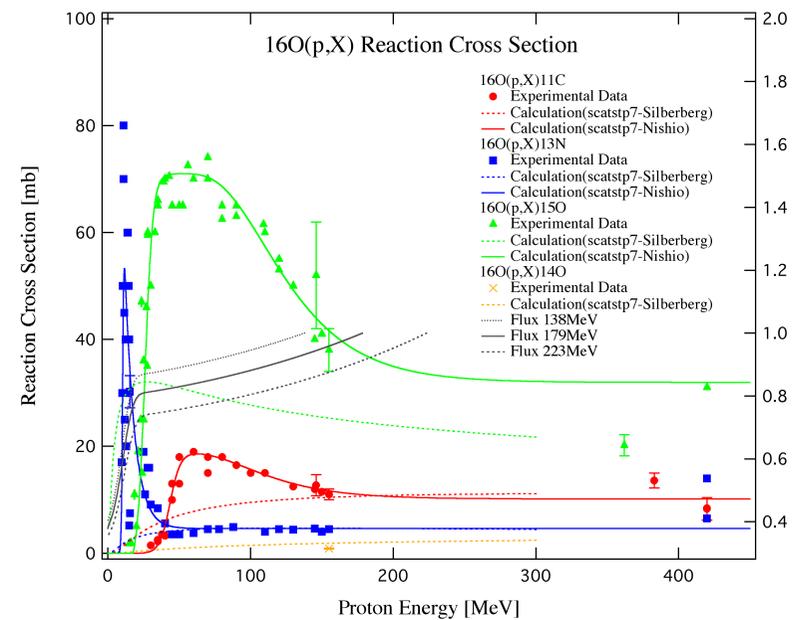


陽子線治療を実施しながら、陽子線が患者体内の何処に照射されているかを観測することに世界で初めて成功した。

# 体内中での原子核破碎反応

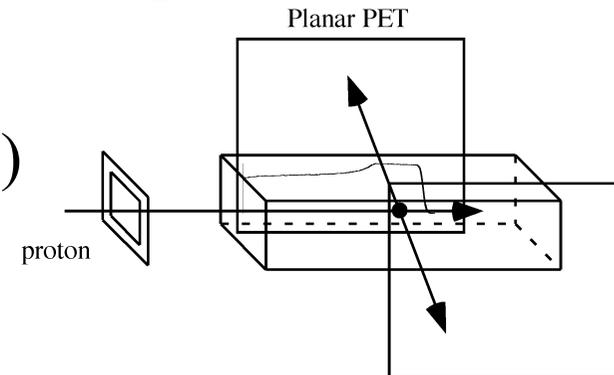
Body Tissue	Elemental composition [%]						mass density [kg/m**3]
	H	C	N	O	Ca	others	
Liver (adult)	10.2	13.9	3.0	71.6	0.0	1.3	1060
Adipose Tissue (adult)	11.2	51.7	1.3	35.5	0.0	0.3	970
Soft Tissue (male)	10.5	25.6	2.7	60.2	0.0	1.0	1030
Lung (adult)	10.3	10.5	3.1	74.9	0.0	1.2	260
Muscle (adult)	10.2	14.3	3.4	71.0	0.0	1.1	1050
Skeleton Sacrum (male)	7.4	30.2	3.7	43.8	9.8	5.1	1290
Skeleton Cranium (adult)	5.0	21.2	4.0	43.5	17.6	8.7	1610
Skeleton Femur (adult)	7.0	34.5	2.8	36.8	12.9	6.0	1330
Skeleton Ribs (adult)	6.4	26.3	3.9	43.6	13.1	6.7	1410

Reaction channel	Half life [min]	
	A	B
12C	11C	20.39
	10C	0.321
16O	15O	2.037
	14O	1.177
	13N	9.965
	11C	20.39
14N	10C	0.321
	13N	9.965
40Ca	11C	20.39
	10C	0.321
	38K	7.636
	30P	2.498
	15O	2.037

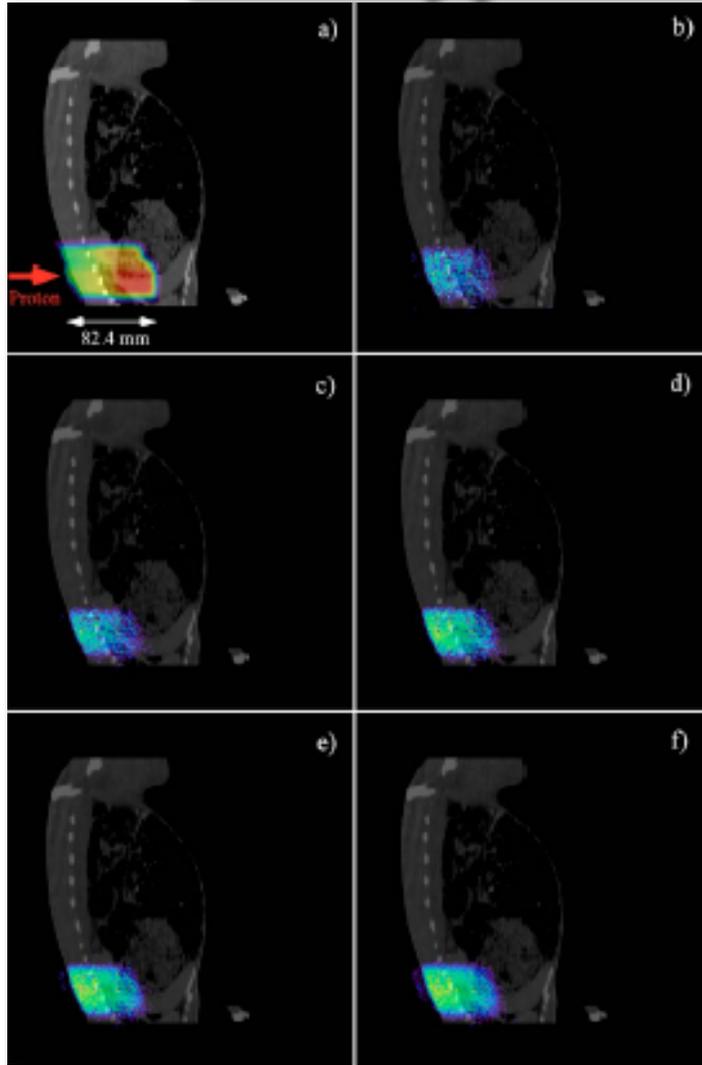


# Prototype beam on line PET system

Prototype beam on line PET system (BOLPs)

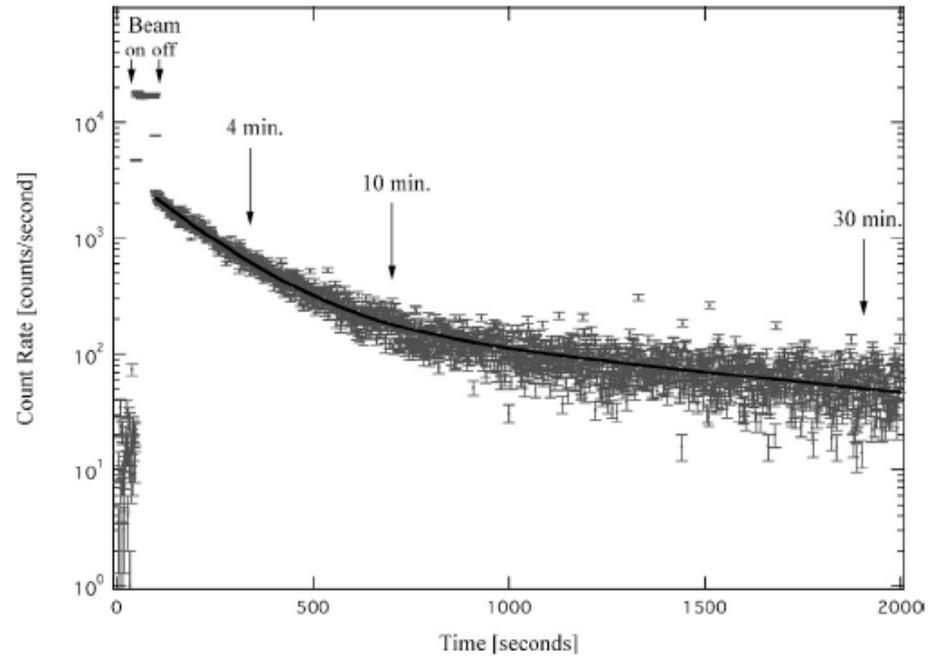


# Prototype beam on line PET system



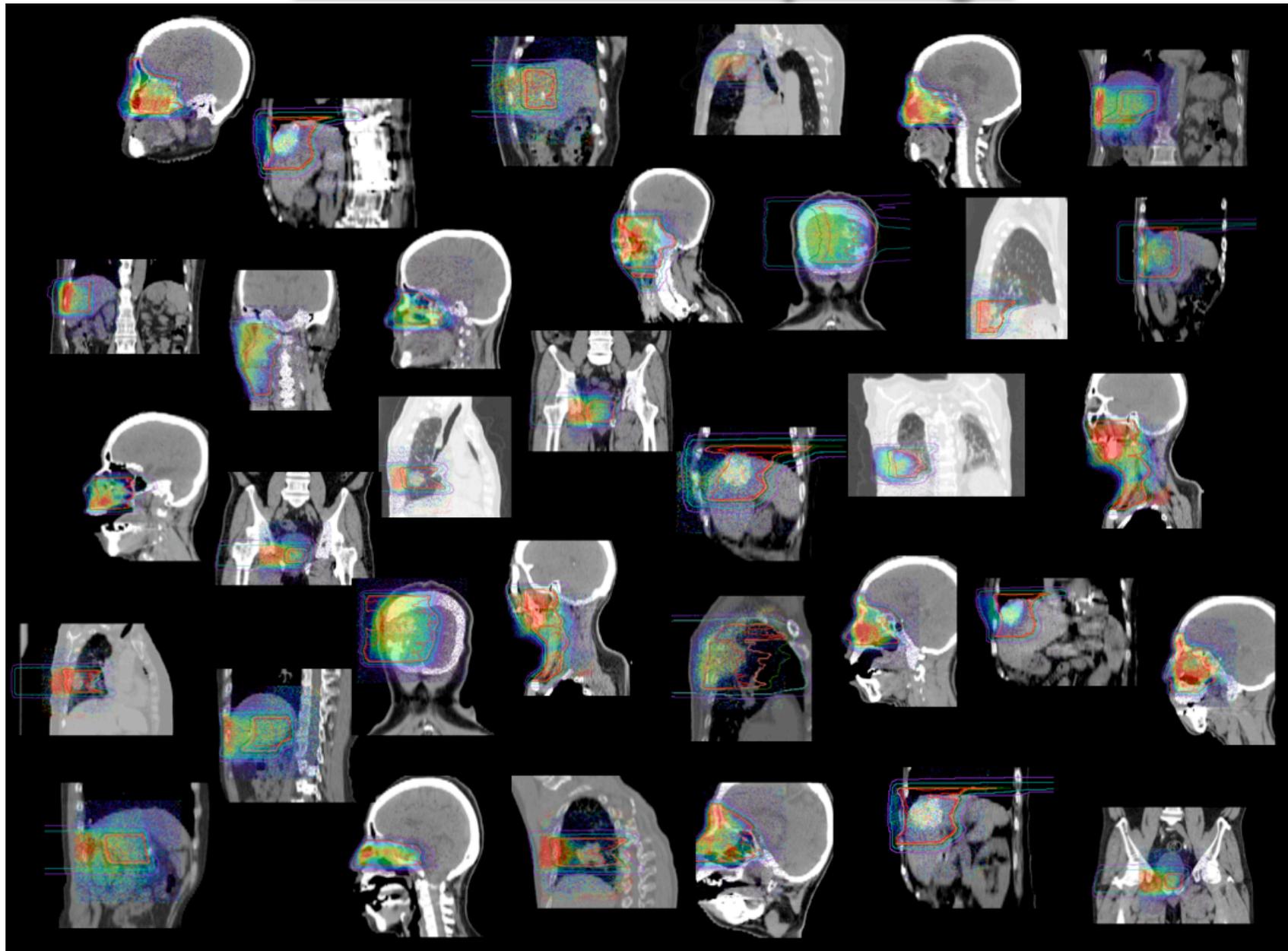
Calculated proton dose distribution (a) and PET image measured at 1 (b), 2 (c), 4 (d), 10 (e), and 30 minutes (f) after proton irradiation in plan 1.

$$\begin{aligned}
 N_{\text{BOLPs}}(T_i, T_{1/2}, T_m, N_p, \sigma_{X \rightarrow Y}) &= N_{\text{act}}(T_i, T_{1/2}, N_p, \sigma_{X \rightarrow Y}) \cdot [1 - 2^{-T_m/T_{1/2}}] \cdot \varepsilon^2 \cdot \frac{\Omega_{sa}}{4 \cdot \pi} \\
 &= \sum_Y \left\{ N_p(T_i, E_p) \cdot [1 - \exp(-\sigma_{X \rightarrow Y}(A_t, Z_t, E_p) \cdot n(A_t, Z_t) \cdot \delta(A_t, Z_t))] \right\} \cdot \varepsilon^2 \cdot \frac{\Omega_{sa}}{4 \cdot \pi} \\
 &\quad \times \left[ \frac{T_{1/2}}{T_i \cdot \ln 2} \cdot (1 - 2^{-T_i/T_{1/2}}) \right] \cdot [1 - 2^{-T_m/T_{1/2}}]
 \end{aligned}$$

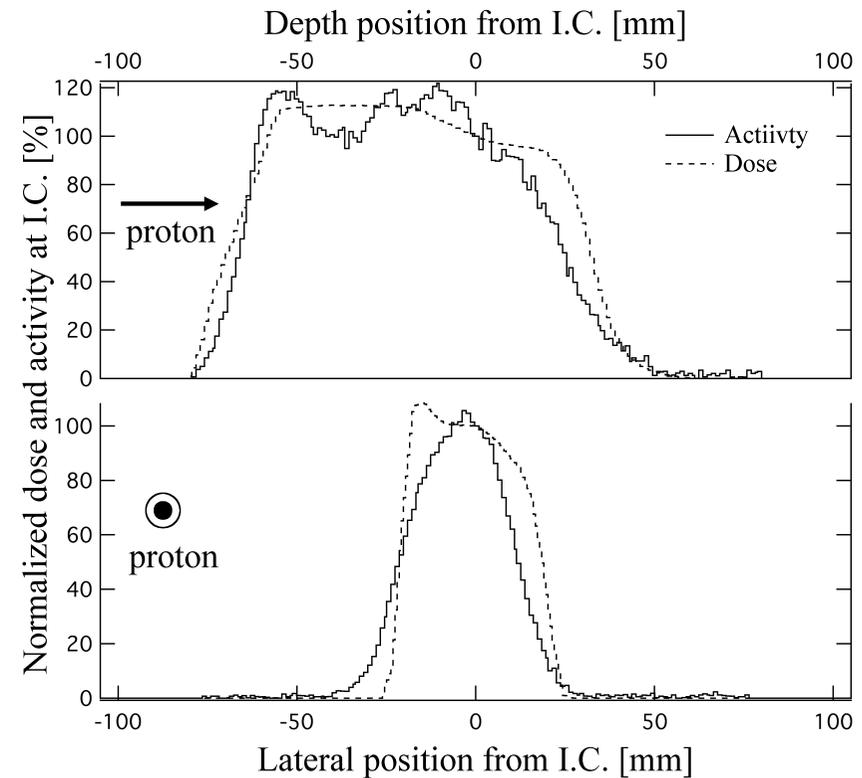
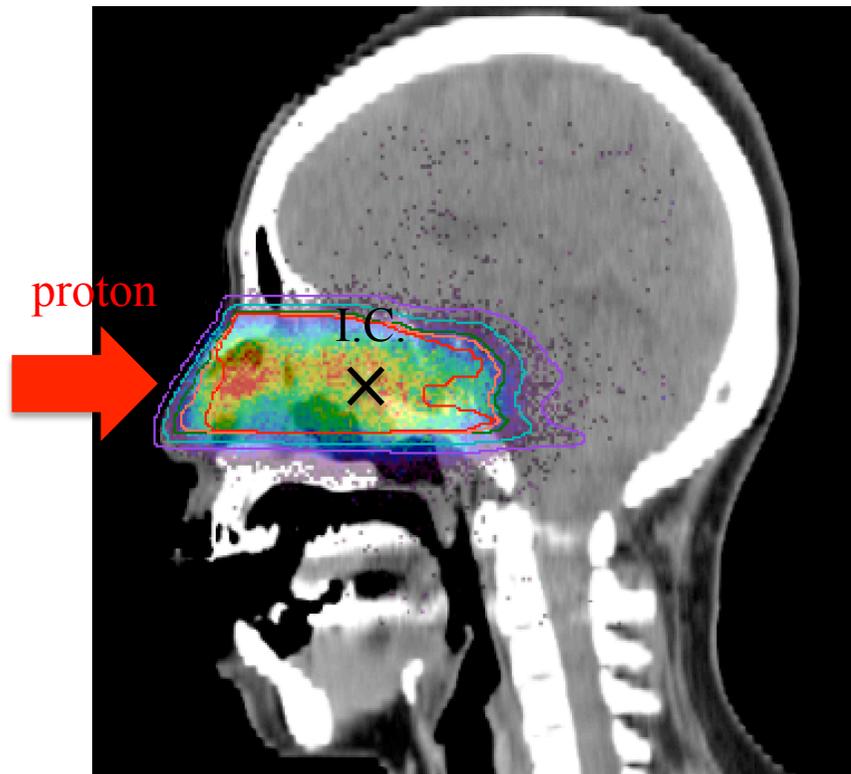


$$\begin{aligned}
 CR(t) &= \sum_{i=^{15}\text{O}, ^{14}\text{O}, ^{13}\text{N}, ^{11}\text{C}, \dots} [CR(t)]_i = \sum_{j=^{15}\text{O}, ^{14}\text{O}, \dots} [CR(t)]_j + \sum_{k=^{13}\text{N}, ^{11}\text{C}, \dots} [CR(t)]_k \\
 &\rightarrow 1977.9 \times \left(\frac{1}{2}\right)^{t/110.5} + 219.7 \times \left(\frac{1}{2}\right)^{t/847.6}
 \end{aligned}$$

# Measuerd activity image



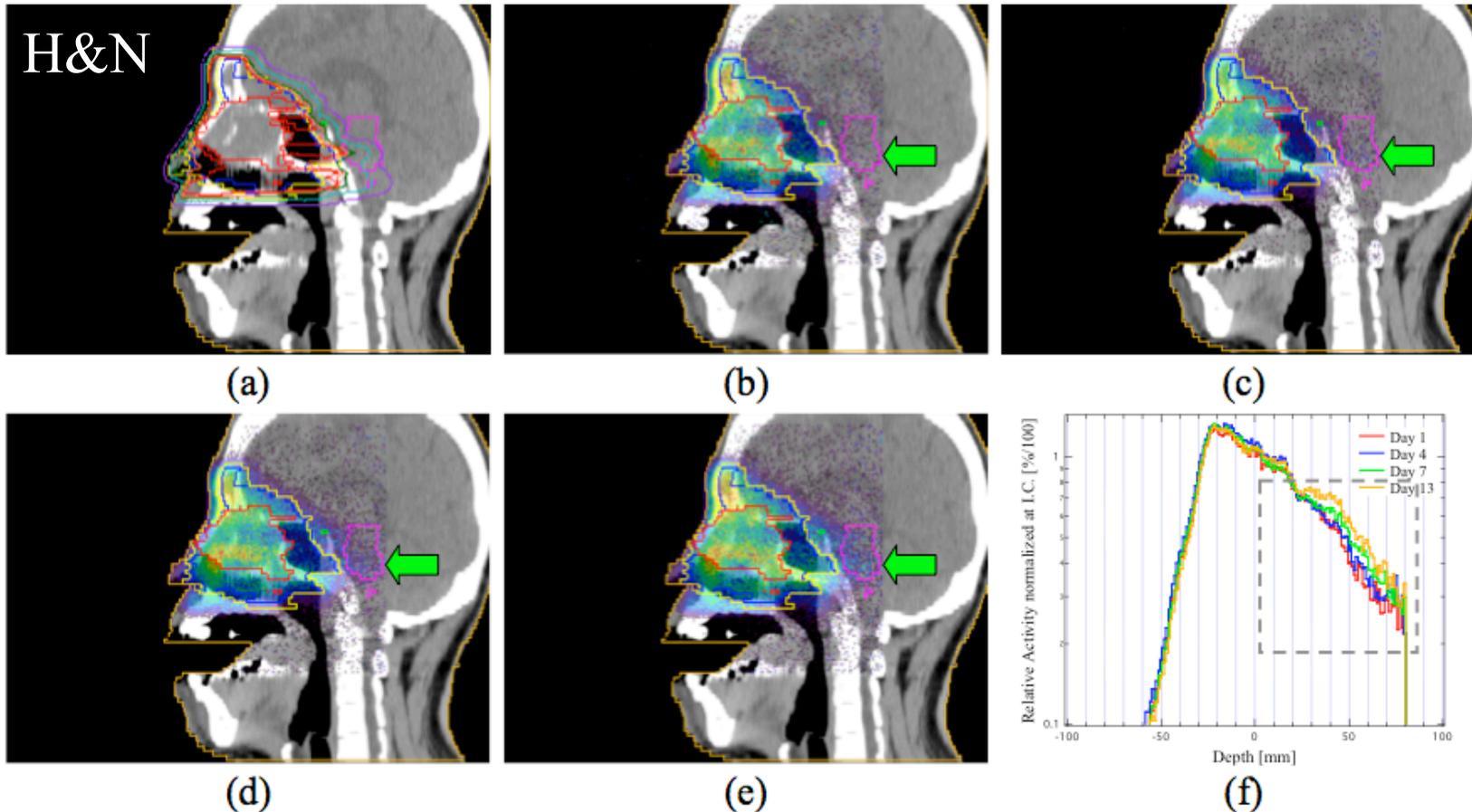
# Measured activity image of Head and Neck



123MeV/SOBP90/G0deg./B0deg./2.5GyE

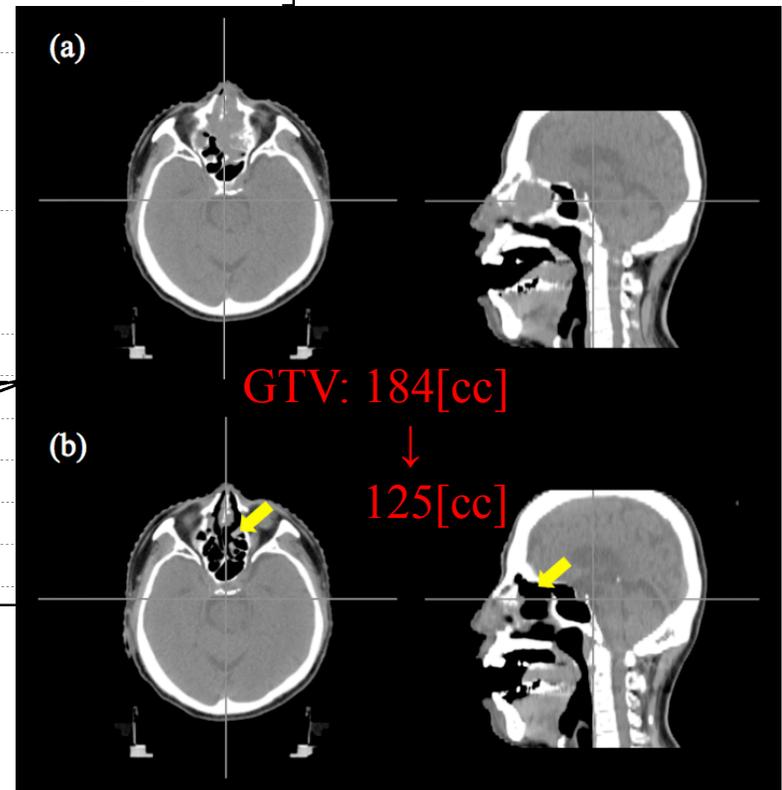
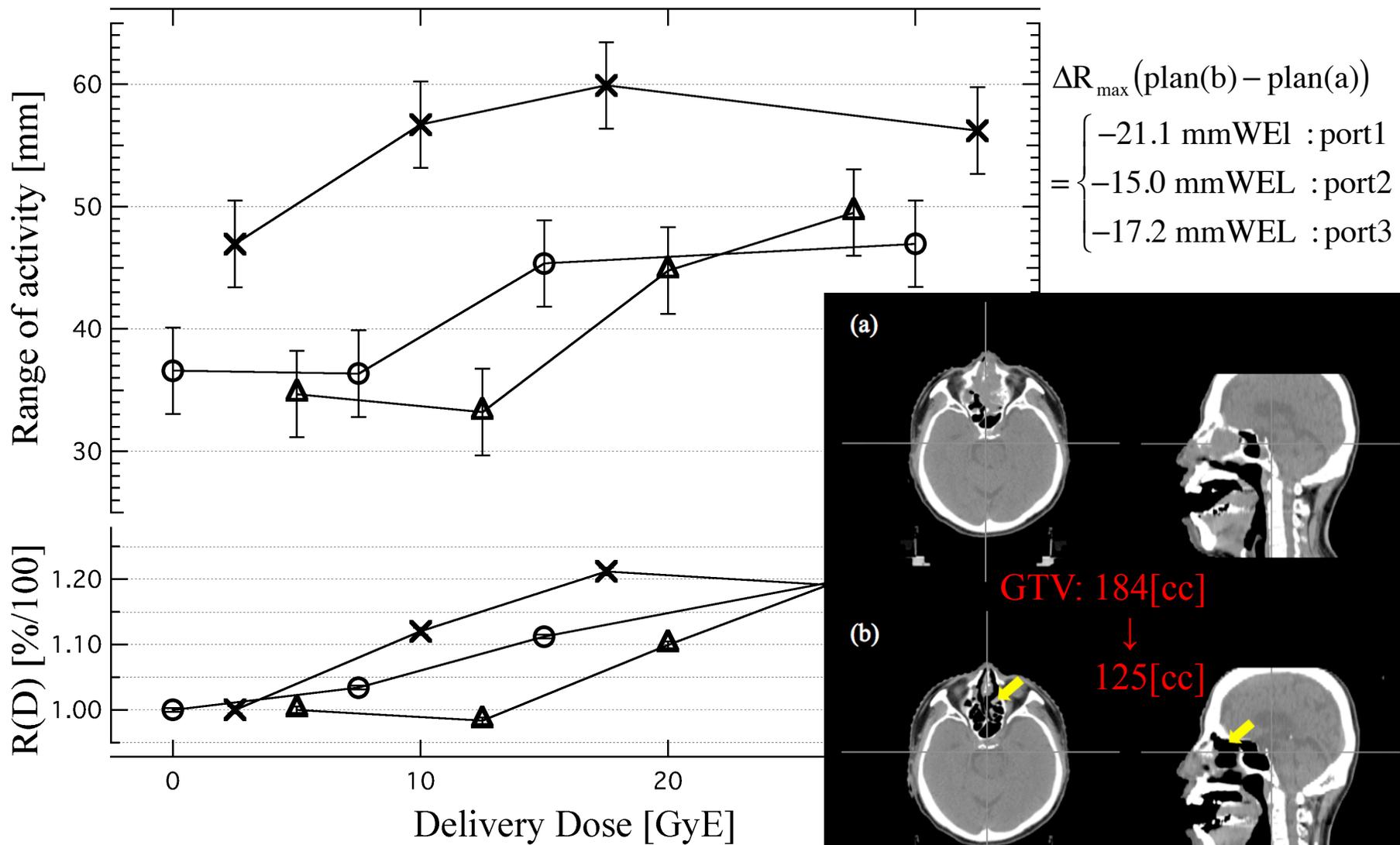
# Change of activity dist. in treatment period

123MeV/SOBP90/G350deg./B0deg. /2.5GyEpx.: (a) dose distribution

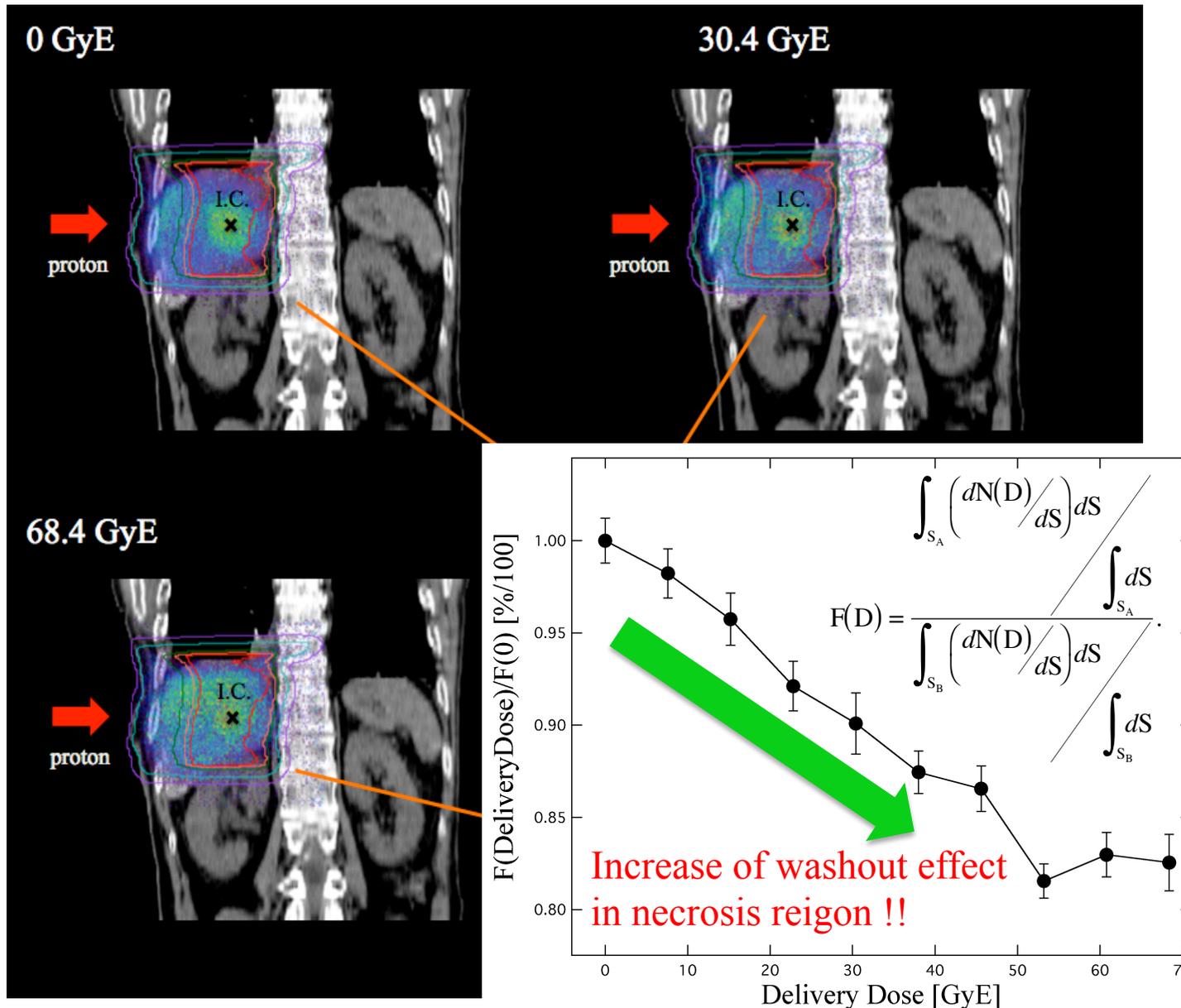


Activity distribution (delivery dose) : (b) 0 GyE, (c) 7.5 GyE,  
(d) 15 GyE, (e) 30 GyE, (f) depth profile

# Change of activity dist. in treatment period



# Washout effect of activity in treatment period



# BOLPs-RGpによる達成と課題事項



□ 陽子線照射領域を可視化させ、腫瘍への“**実照射を視覚的に判断**”する。

□ 陽子線照射領域を可視化データを数値化させ、腫瘍への“**実照射を定量的に判断**”す

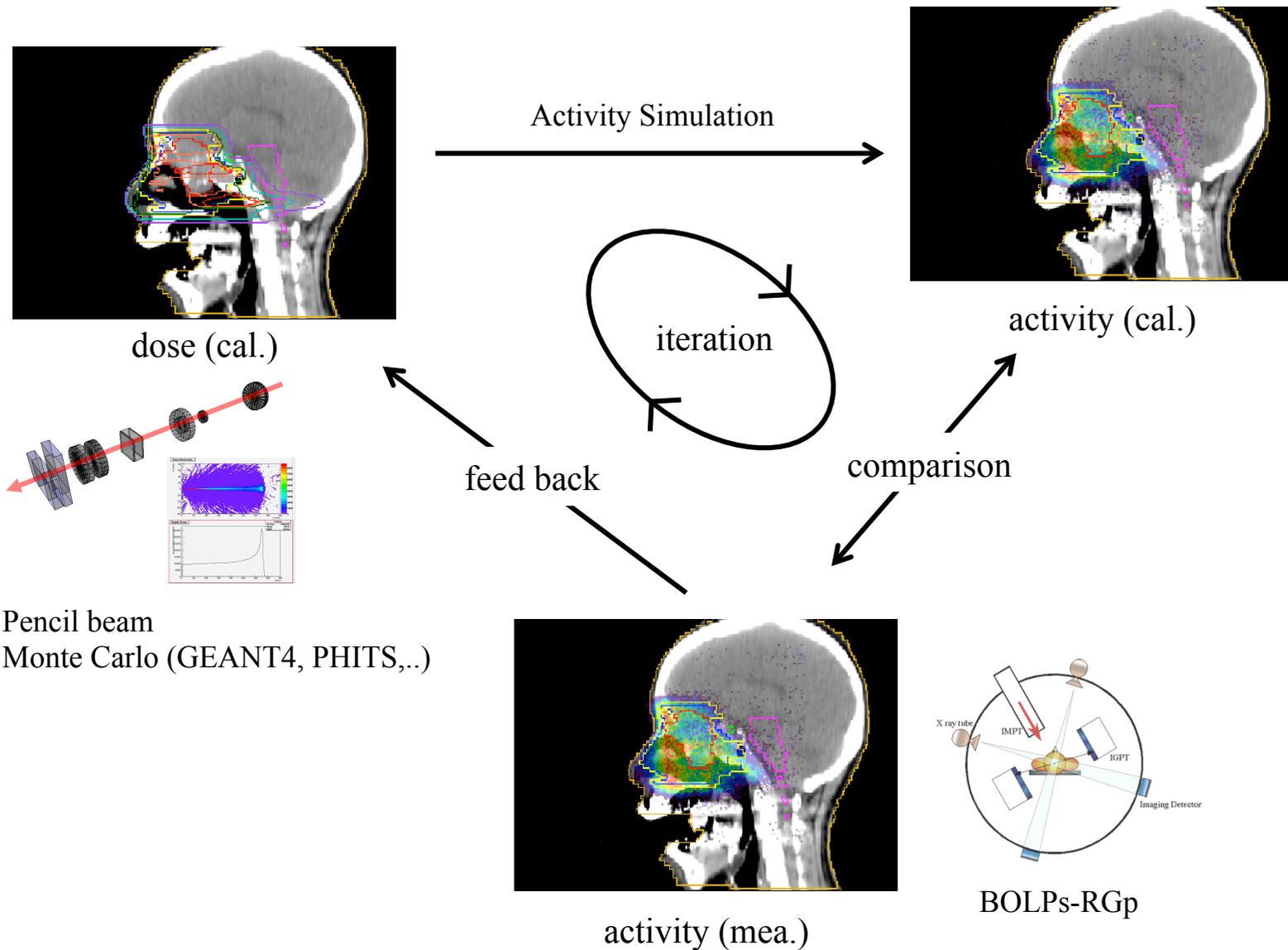
解決すべき問題が多く残っている

□ 陽子線照射領域を可視化データを数値化させ、腫瘍への“**投与線量の絶対値を定量的に判断**”する。

+

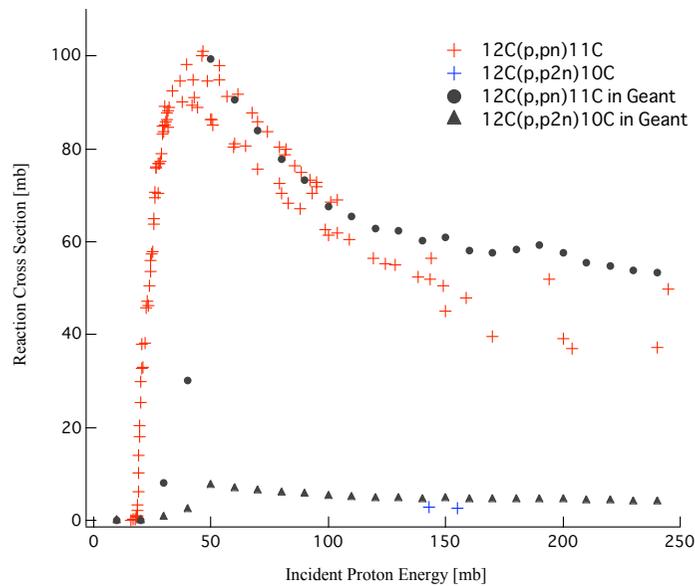
□ 陽子線における腫瘍の“**投与線量の応答性を判断**”する。

# Activity simulation system



# 必要な原子核反応データ

$^{12}\text{C}(p,X)^{11}\text{C}, ^{10}\text{C}, ^{16}\text{O}(p,X)^{15}\text{O}, ^{14}\text{O}$ の反応断面積



GEANT4に入っている  
反応断面積データ  
→ 精度が不十分

報告済みの実験値  
(NNDC) を使用しても...

シミュレーション精度  
→ ファントム：約30%  
人体：不明

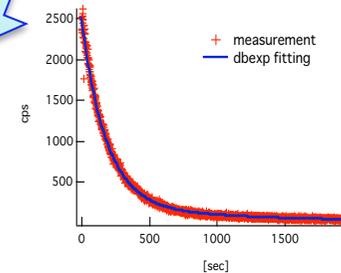
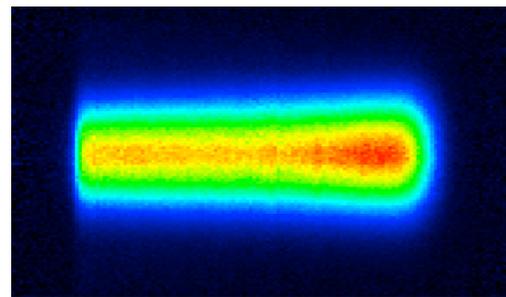
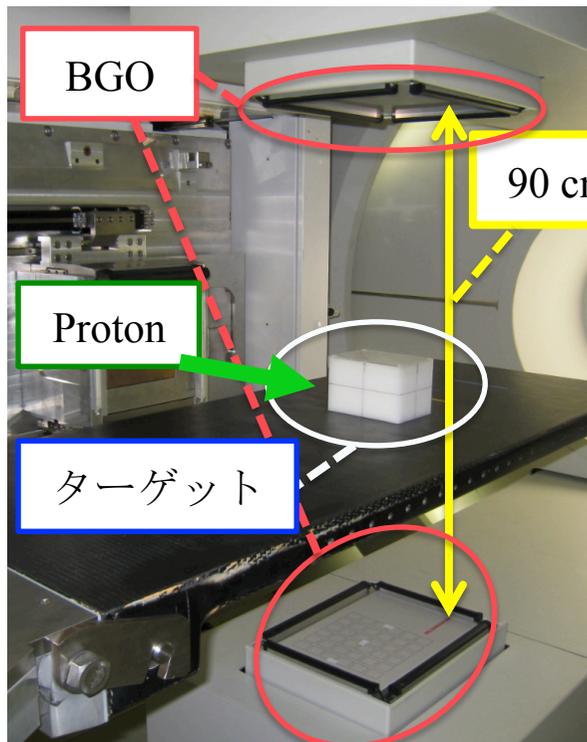
精度もデータ量も不十分！

# “仮想ポジトロン放出核”としての扱い



ポジトロン放出核をまとめて扱う

仮想ポジトロン放出核



ポリエチレン

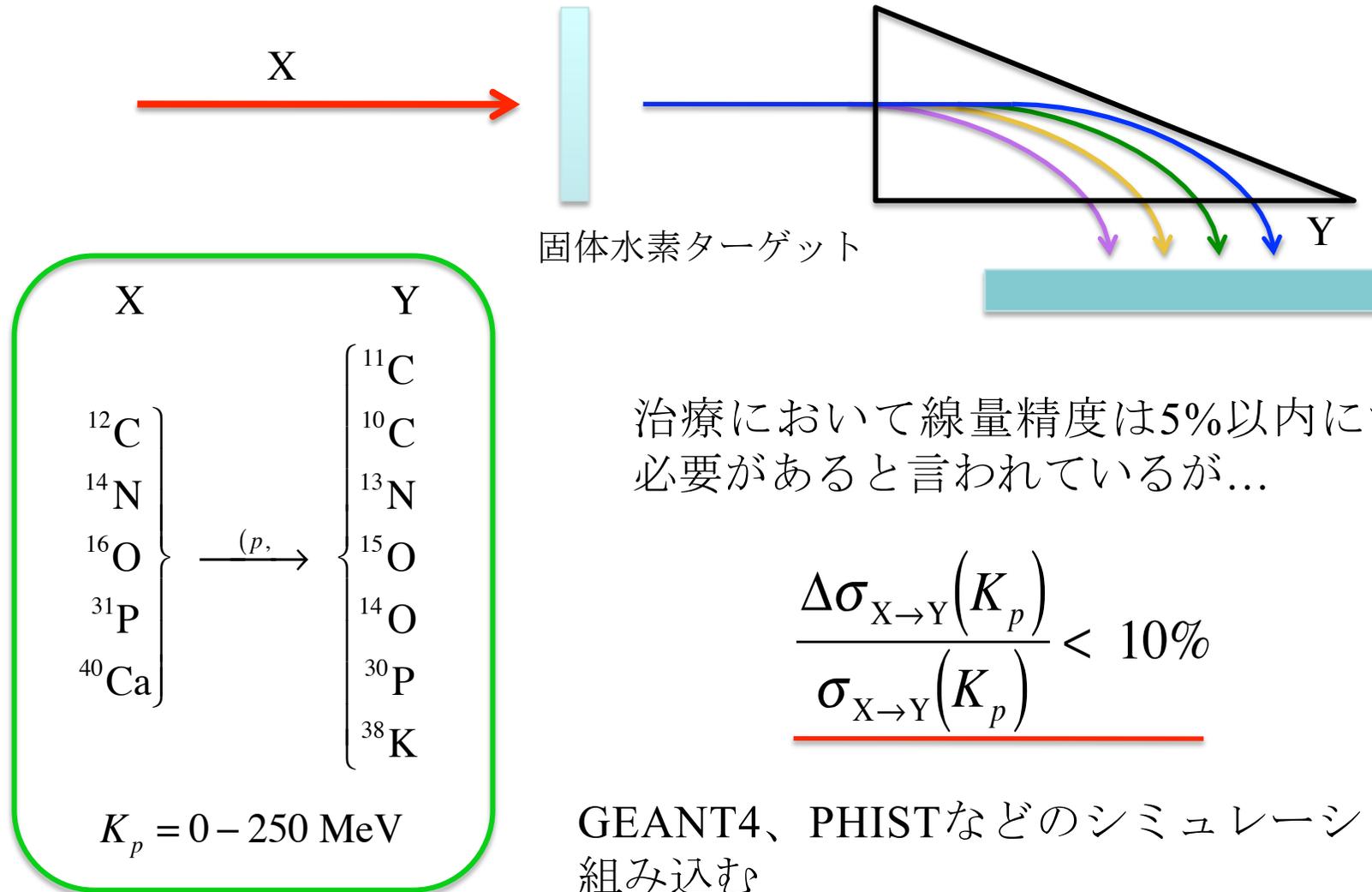


水

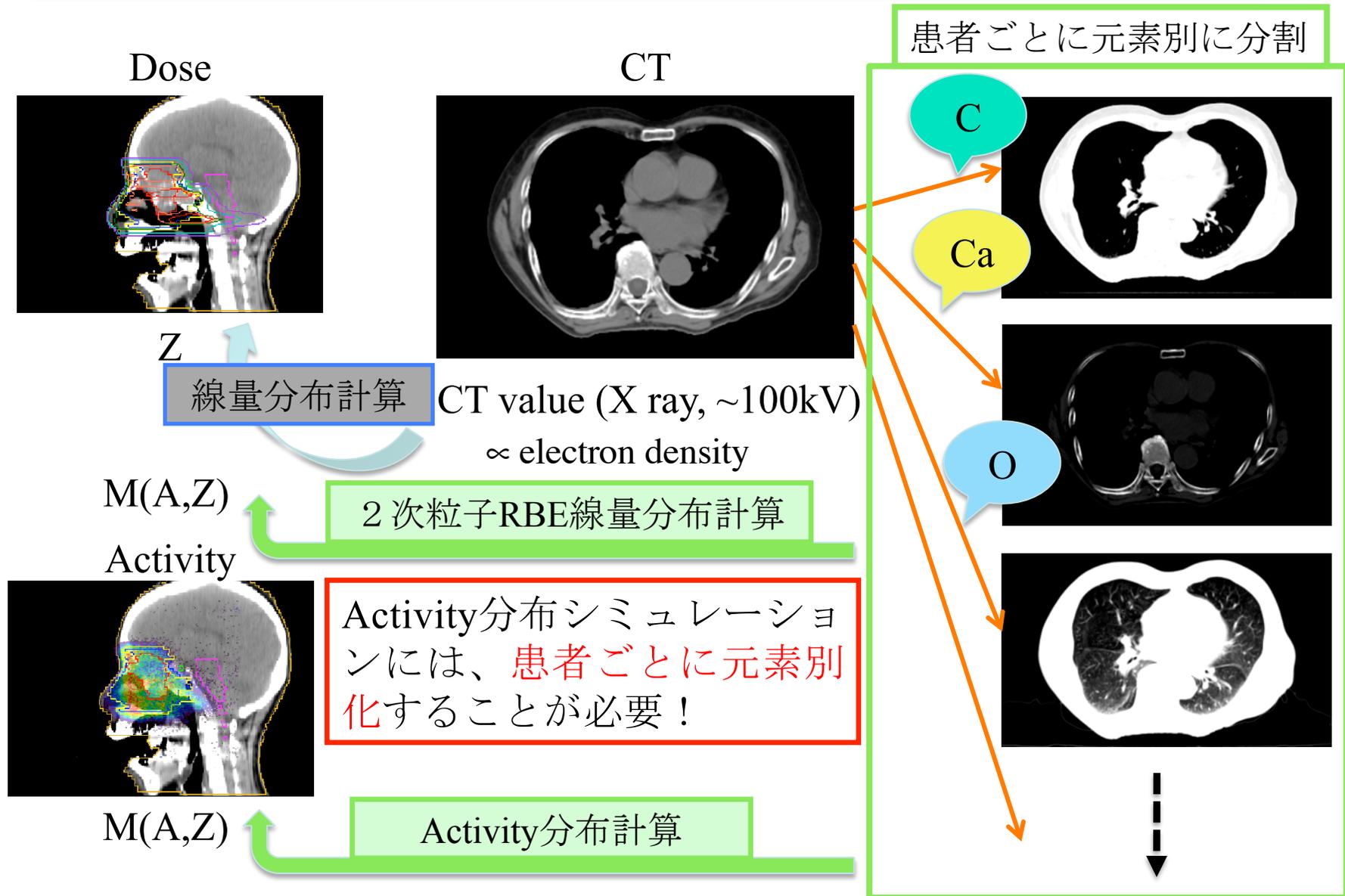
酸化カルシウム

# 共同による反応断面積決定実験

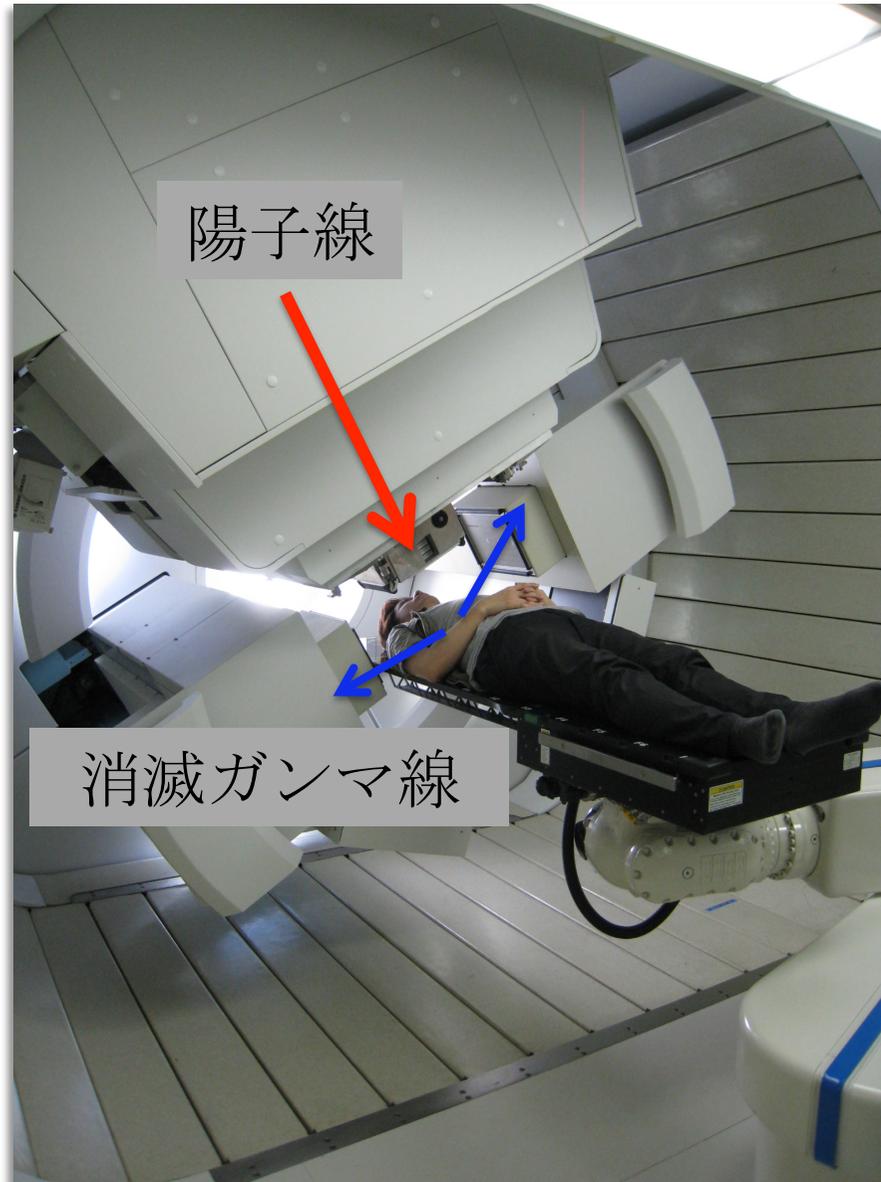
Reaction Cross Sectionの実験



# シミュレーション画像の人体要素別化



# 更に課題事項として～その1



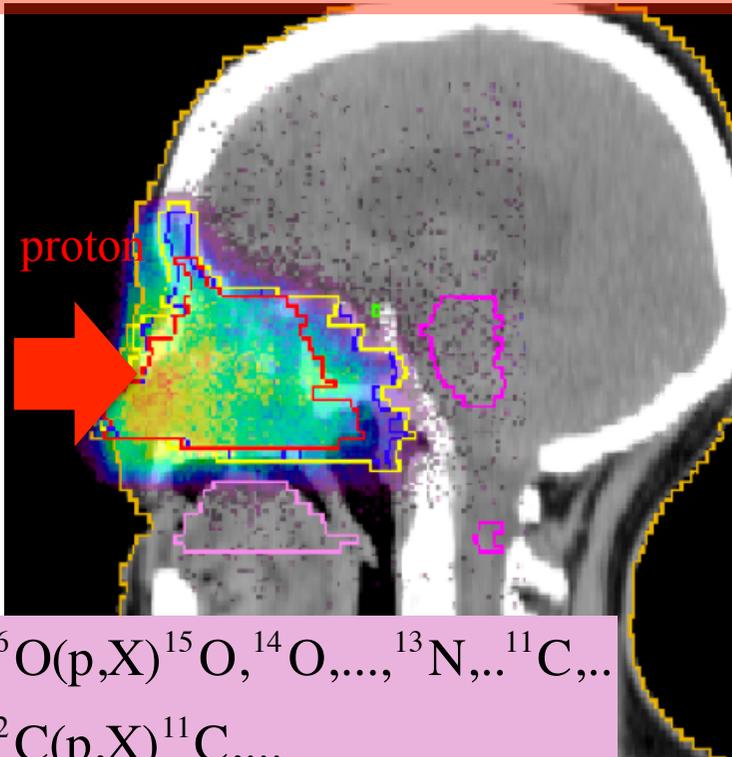
治療のその場のリアルタイムでの陽子線照射領域の可視化は実現できた。

しかし

半減期を持つポジトロン放出核の観測では、真のリアルタイムビームモニタリングは不可能である。

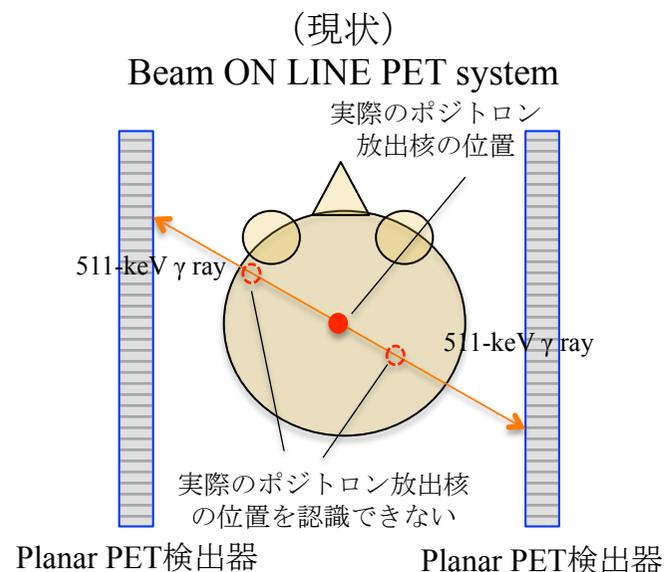
# 更に課題事項として～その2

陽子線照射方向軸とそれに直交する1軸による面内の照射領域可視化には適している。



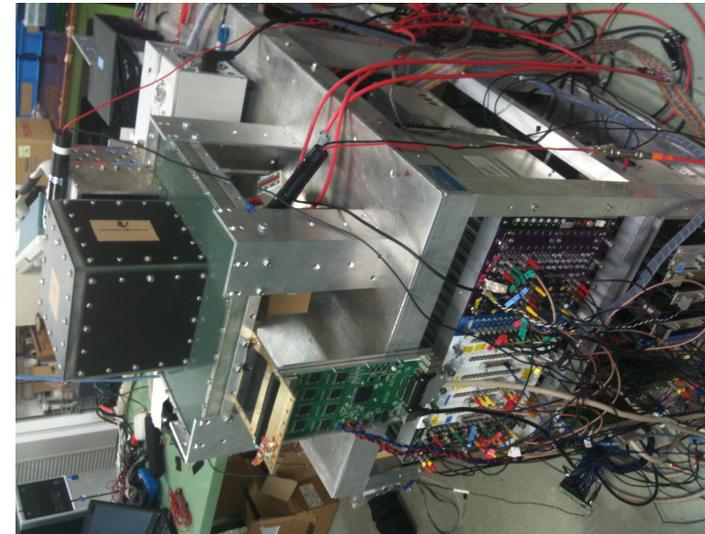
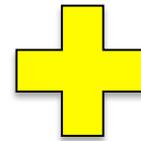
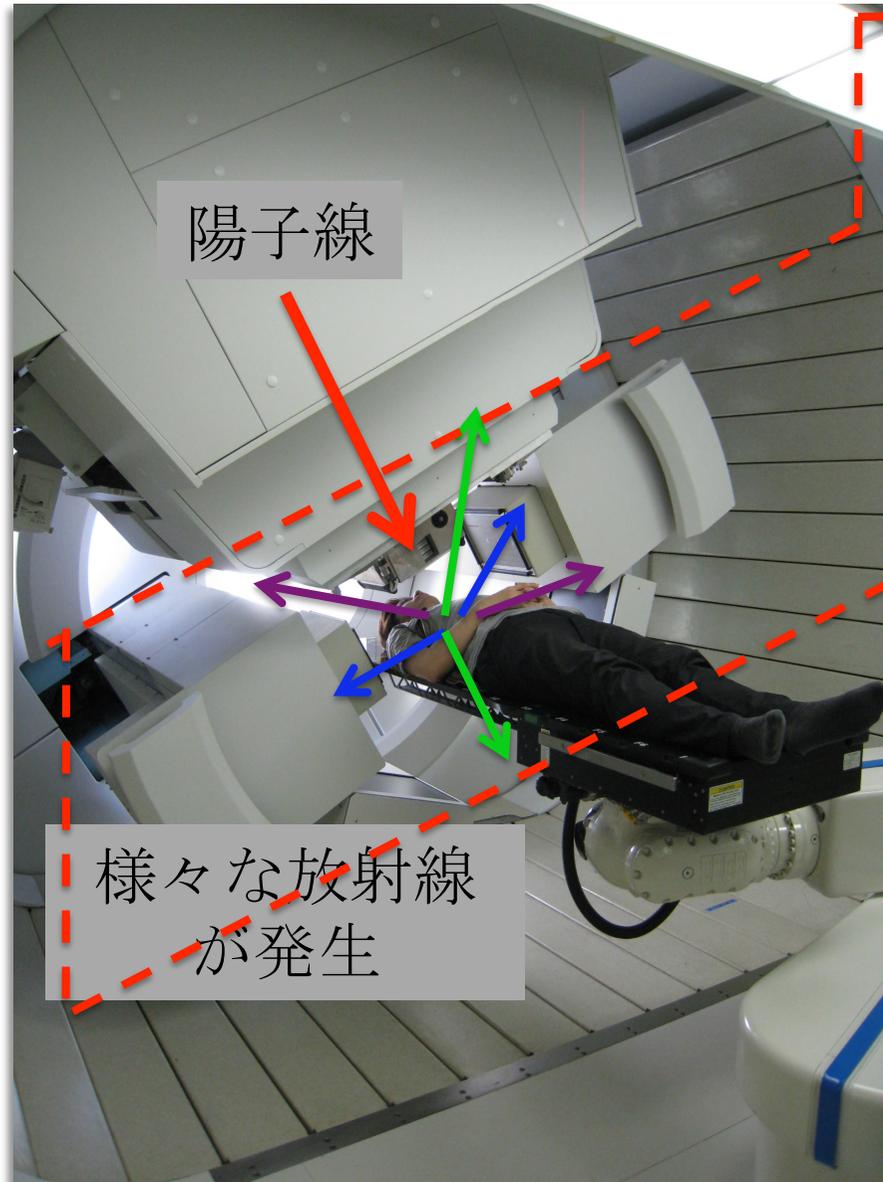
$^{16}\text{O}(p,X)^{15}\text{O}, ^{14}\text{O}, \dots, ^{13}\text{N}, \dots, ^{11}\text{C}, \dots$   
 $^{12}\text{C}(p,X)^{11}\text{C}, \dots$

..... 様々なポジトロン放出核からの  
 消滅ガンマ線のみによる可視化画像



この検出原理では消滅ガンマ線が飛来してきた線上の何処にポジトロン放出核があったかを観測できない。

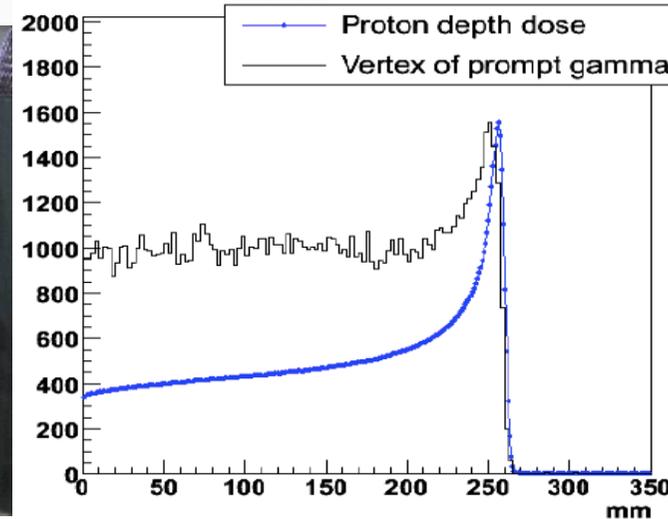
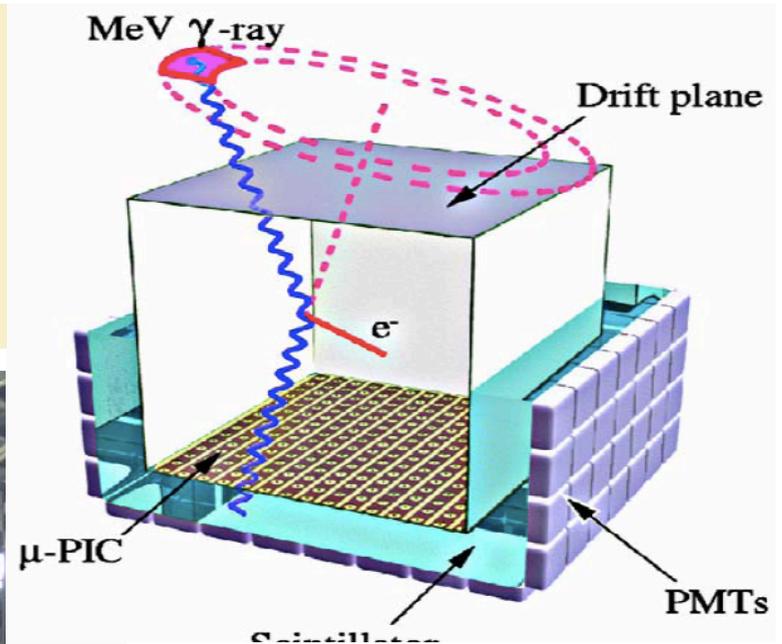
# BOLPs-RGp/ComptonCAMERA system



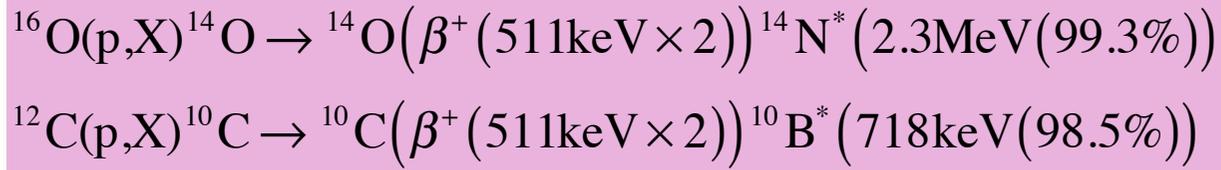
- 生成ポジトロン放出核の観測では代謝機能などを観測することを主な用途にする。
- (例えば) 即発ガンマ線計測ではビームon-offリアルタイムモニタリング (レンジモニタリング) を主な用途にする。

# Compton Camera system (谷森研@京大)

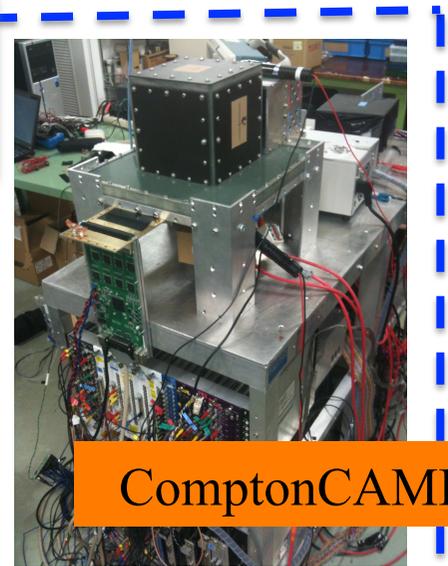
患者体内中のリアルタイムビームレンジ観測では原子核励起状態からの遷移性ガンマ線を含む即発ガンマ線計測が有用であることが京大宇宙線物理グループの研究結果から判った。



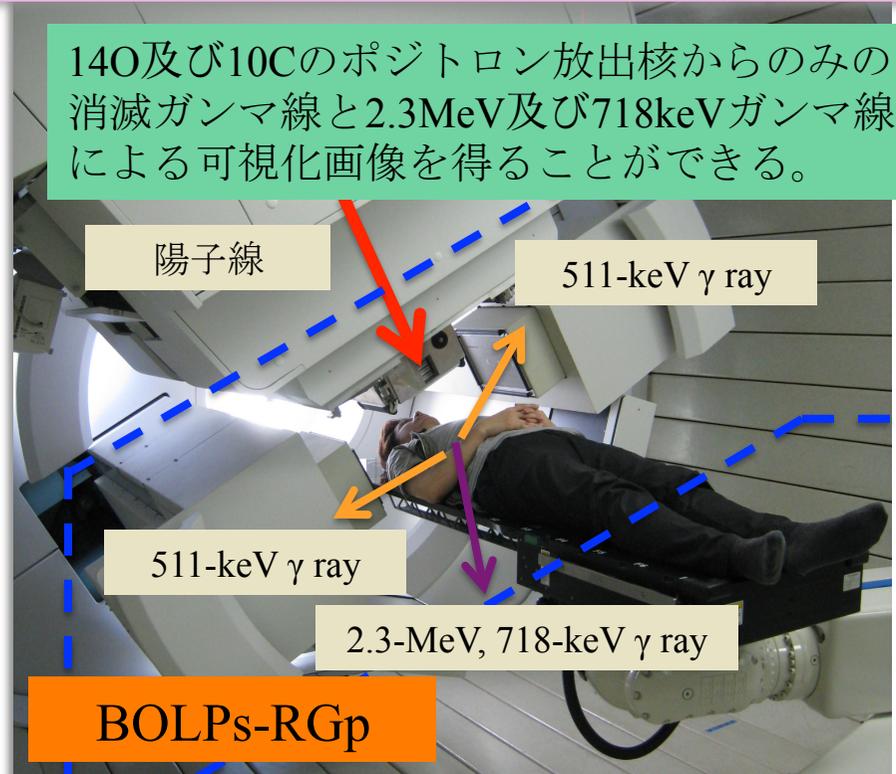
# Hybrid BOLPs/CCsで高精度 3次元可視化



14O及び10Cのポジトロン放出核からのみの消滅ガンマ線と2.3MeV及び718keVガンマ線による可視化画像を得ることができる。

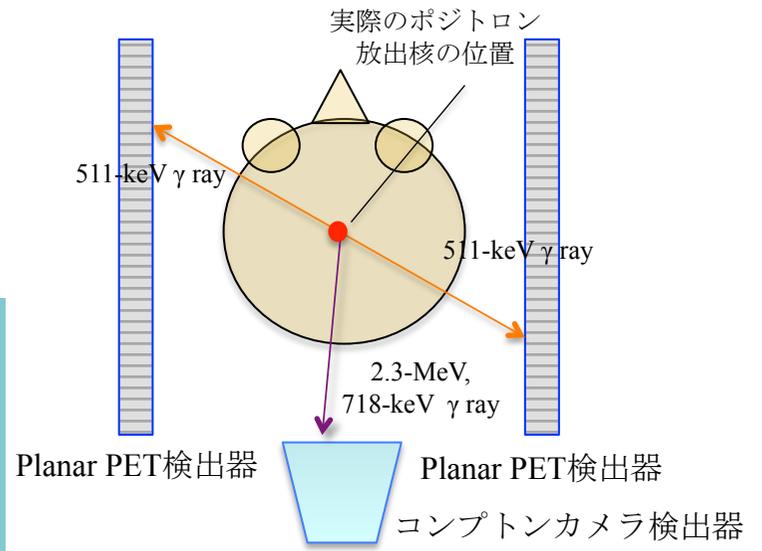


ComptonCAMERA



3本のガンマ線の同時計測によってポジトロン放出核の空間位置を確定できる

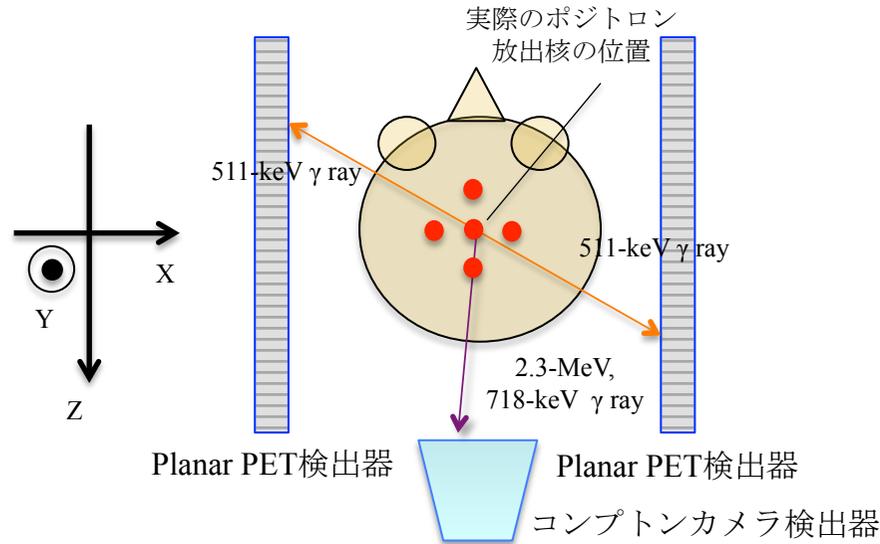
(新案) Beam ON LINE PET/ComptonCAMERA system



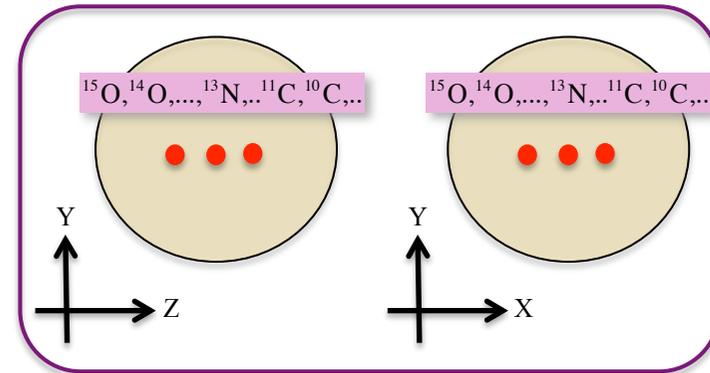
# Hybrid BOLPs/CCsで高精度3次元可視化

特許：特願2012-197915

(新案) Beam ON LINE PET/ComptonCAMERA system

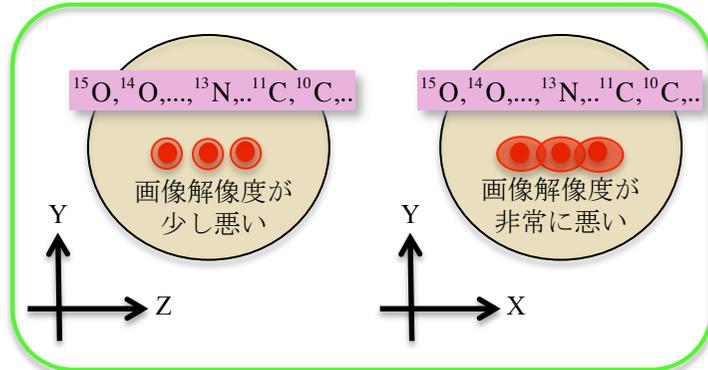


演算処理後画像



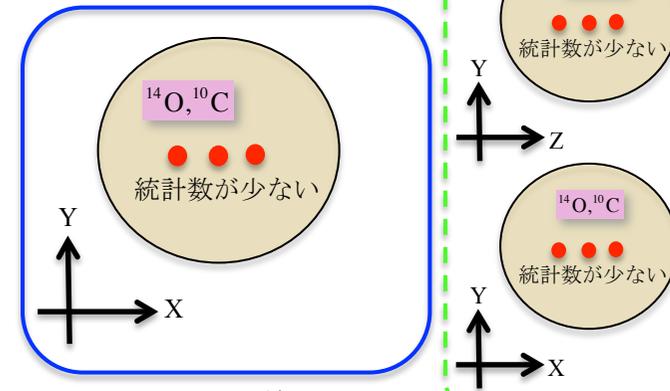
||

Planar PET検出器からの画像 (pair 511-keV  $\gamma$  rays)



2つのガンマ線計測 (511-keV  $\gamma$  ray  $\times$  2)

コンプトンカメラ検出器からの画像 (2.3-MeV, 718-keV  $\gamma$  ray)



3つのガンマ線計測 (511-keV  $\gamma$  ray  $\times$  2 + 2.3-MeV, 718-keV  $\gamma$  ray)

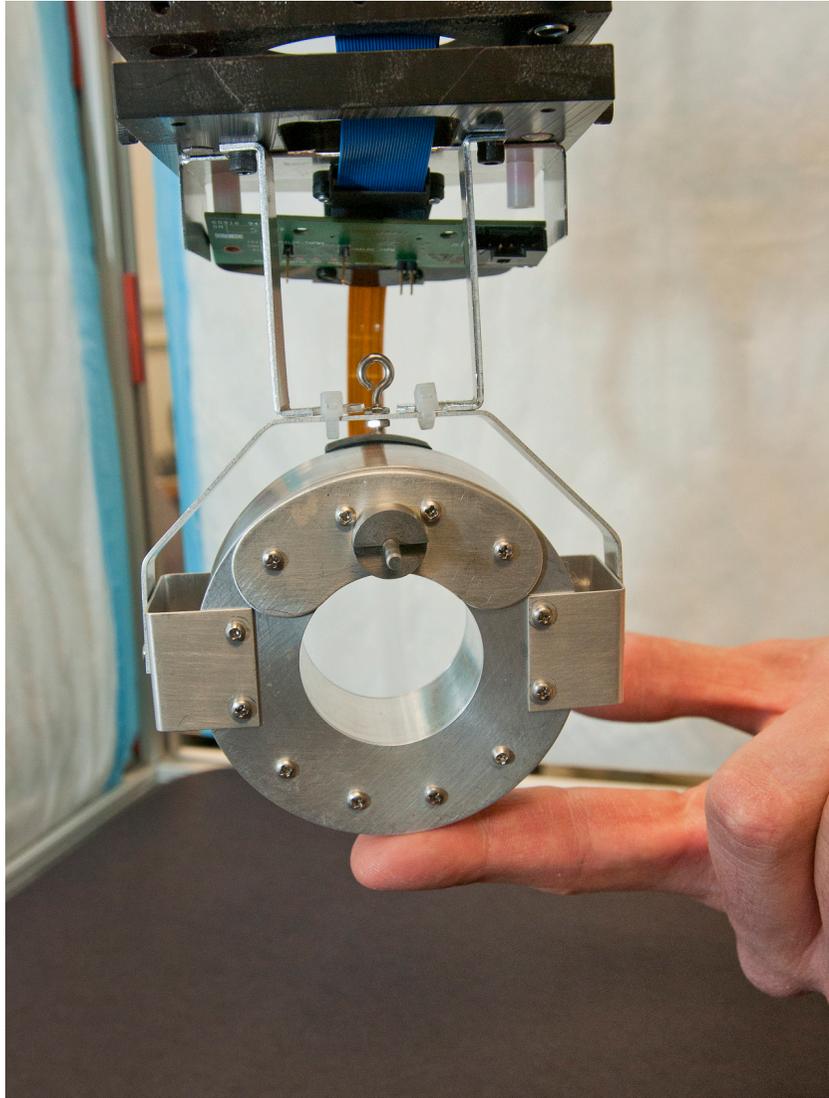
重畳演算処理



Planar PET検出器からの画像 (pair 511-keV  $\gamma$  rays)

# 医学物理分野から原子核物理分野への期待

- がんの放射線治療、特に粒子線治療における体内中での原子核反応メカニズムの解明。
- 陽子線治療においては、0-250MeVの陽子ビームエネルギー領域での、弾性・非弾性散乱含めた原子核反応データの整備。
- 「がんの放射線治療用原子核反応データバンクシステム」の構築。
- 医学物理分野と原子核物理分野の融合研究による、原子核反応による2次粒子を考慮した「包括的高度放射線治療生体シミュレーションシステム」の構築。



SynchroPET  
Brookhaven National Laboratory



Thank you for your attention !!