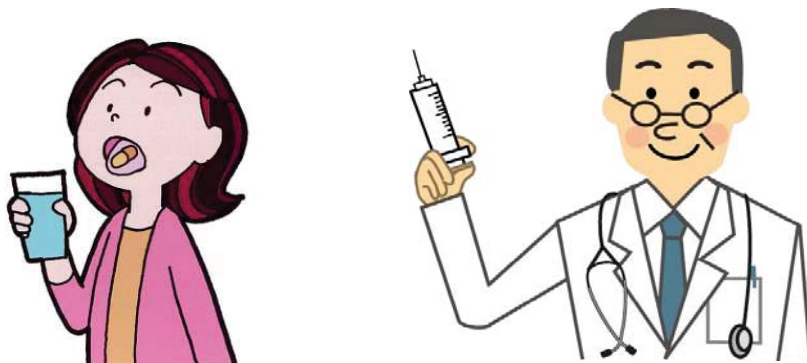




飲んで治す放射線 注射して治す放射線

東京慈恵会医科大学 放射線医学講座 内山眞幸

放射線をうまく使って病気をやっつけたい、その方法の一つです

1

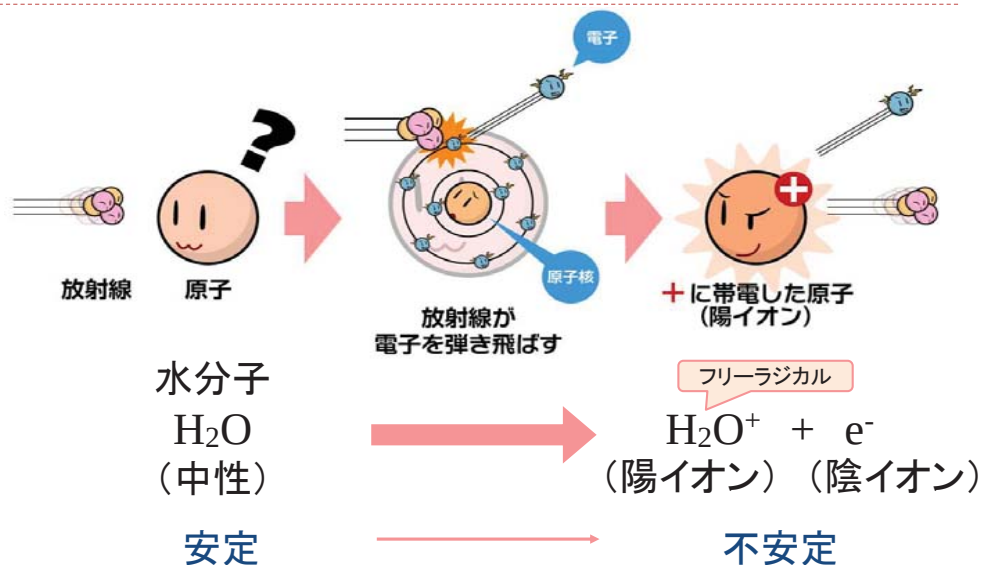
まずは

- ▶ 放射線は何をするんだろう?
- ▶ 放射線にはどんな種類があるのだろう?
- ▶ ヒトの細胞はどれも同じように放射線に弱いのか?



2

放射線の電離作用

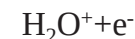


3

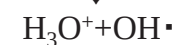
フリーラジカル

フリー(自由な)、ラジカル(過激な)
⇒ フリーラジカル「自由で過激な分子」

電子を飛ばされ、「対になっておらず不安定」



不安定な分子は安定した形になりたがる Free radical $\text{H}_2\text{O}^+ + \text{H}_2\text{O}$



よそから電子を奪い取ってくる

つまり、「対になっていない電子(不対電子)を持っているので、他の分子から電子を奪い取ろうとする分子」

4

β線・入射X線光子

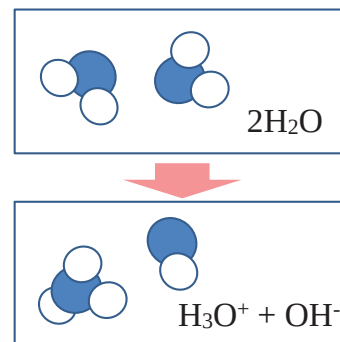
↓
原子を電離→高速電子(e⁻)

↓
Ion radical H₂O→H₂O⁺+e⁻

↓
Free radical H₂O⁺+ H₂O → H₃O⁺+OH[•]

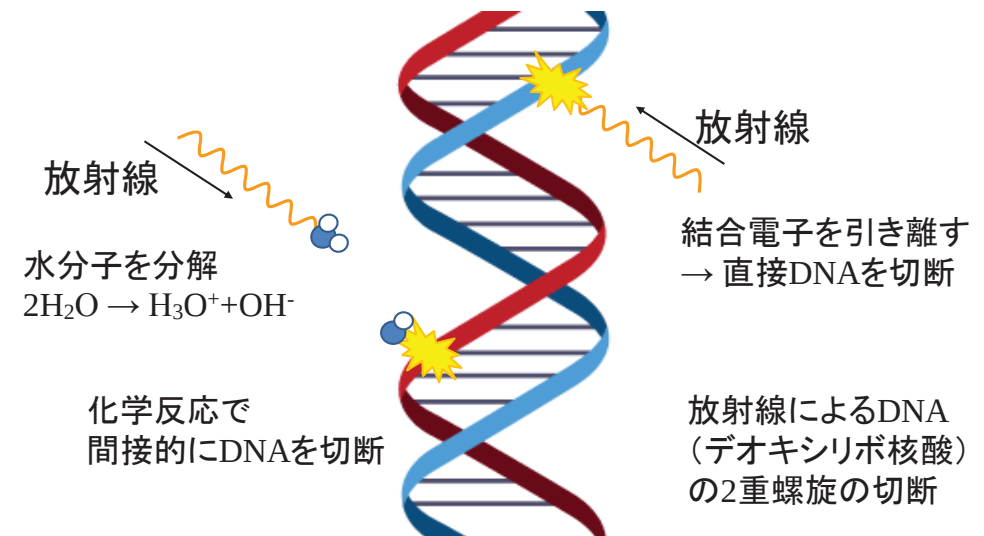
↓
化学結合の切断による化学的変化

↓
生物効果



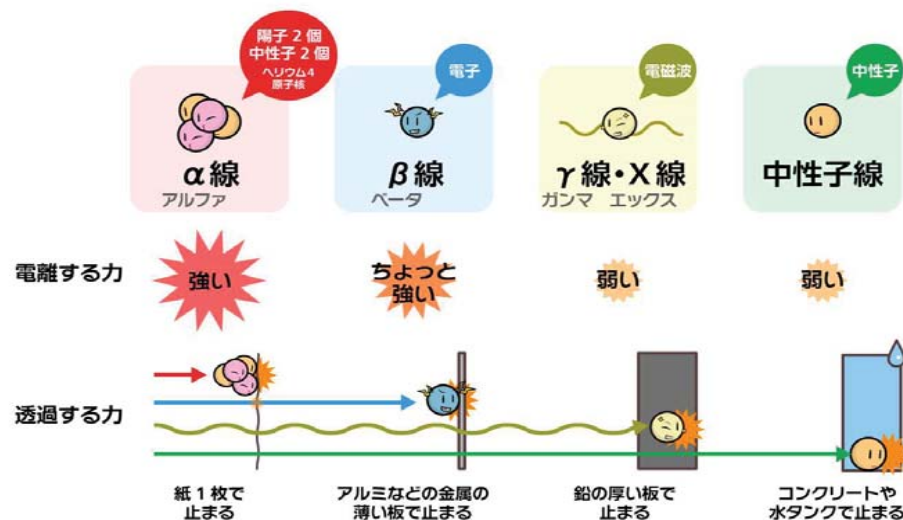
5

放射線によるDNAの2重螺旋の切断



6

放射線の種類



7

細胞動態＝増殖のしかたによる組織の分類

細胞動態分類	組織	特徴
定常系組織	神経、筋肉	組織が完成すると細胞は分裂しない (細胞が死んでも新たに補充されない)
休止系組織	肝、腎、内分泌腺	条件によって先祖返りといわれる分裂がおこる (細胞が死に欠損が生じると細胞分裂し組織再生)
細胞再生系組織	骨髄、腸上皮、皮膚表皮	幹細胞が分裂してたえず新しい細胞に置き換わる (分裂すると一方は分化し脱落、もう一方は幹細胞としてまた分裂、細胞数は一定)
増殖細胞系組織	受精卵、悪性腫瘍	分裂を繰り返し細胞数・容積共に増大する

ベルゴニー・トリボンドーの法則

1. 細胞は分裂頻度が高いほど放射線感受性が高い
2. 将来長期にわたって分裂する細胞は放射線感受性が高い
3. 形態的あるいは機能的に未分化である細胞は放射線感受性が高い

8

定常系組織：神経、筋肉

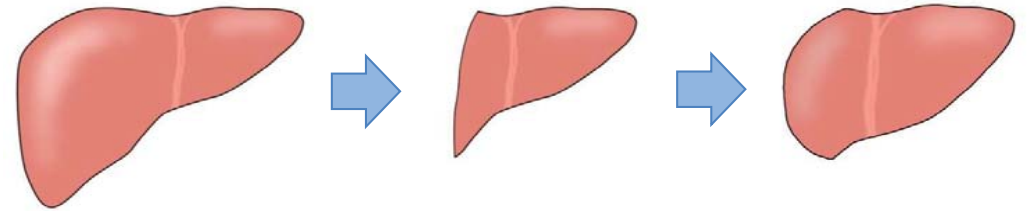
組織が完成すると細胞は分裂しない
(細胞が死んでも新たに補充されない)



9

休止性組織：肝、腎、内分泌腺

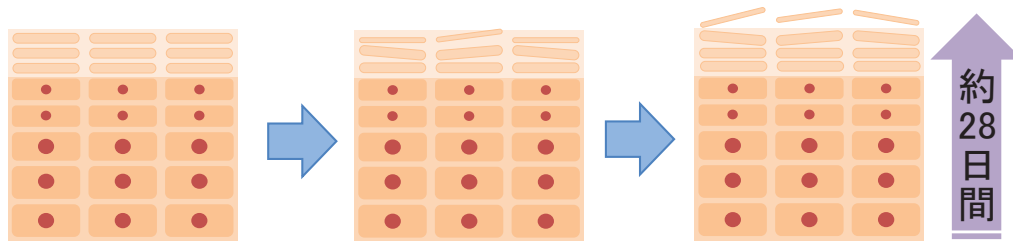
条件によって先祖返りといわれる分裂がおこる
(細胞が死に欠損が生じると細胞分裂し組織再生)



10

細胞再生系組織：骨髄、腸上皮、皮膚表皮

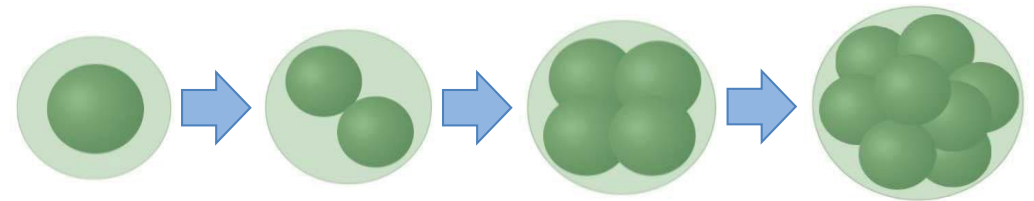
幹細胞が分裂してたえず新しい細胞に置き換わる
(分裂すると一方は分化し脱落、もう一方は幹細胞としてまた分裂、細胞数は一定)



11

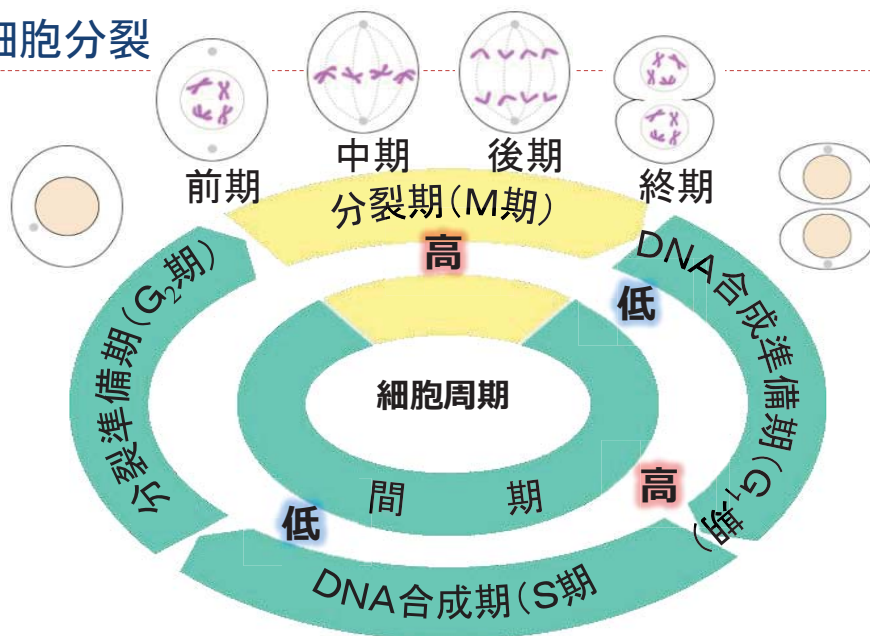
増殖細胞系組織：受精卵、悪性腫瘍

分裂を繰り返し細胞数・容積共に増大する



12

細胞分裂



13

放射線を当てる方法は色々

- 放射線で癌をやっつけたい
- うまく癌に放射線をあてる方法は
 - 放射線を出す元素を癌が取り込めば
 - 正常組織の被ばくを少なく

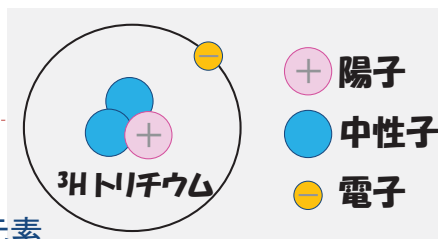
アイソトープを使おう！



14

アイソトープとは？

- ▶ 元素
 - 陽子の数が同じ=同じ原子番号=同じ元素
- ▶ isotope: 同位体(同位元素) ^1H 水素 ^2H 重水素 ^3H トリチウム
 - 陽子数が等しく中性子数が異なる核種
 - 核種: 陽子数と中性子数で決まる原子
 - 元素の中には放射線を出すものがあります
 - 天然放射性同位元素(^3H ^{14}C ^{40}K ^{222}Rn ^{226}Ra ^{238}U etc)
 - 人工放射性同位元素(^{11}C ^{18}F $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ^{123}I ^{201}Tl etc)



15

放射性同位元素を体に入れて治療＝内照射療法

- 甲状腺の場合
- 骨転移の場合
- B細胞リンパ腫の場合



16

放射性同位元素を体に入れて治療＝内照射療法

- 甲状腺の場合
- 骨転移の場合
- B細胞リンパ腫の場合



17

甲状腺癌の放射性ヨウ素¹³¹I内照射療法

しん君の未来のママ
風邪にて受診

偽内科医の内山先生
リンパ節にオヤッ？
で、頸部超音波

内分泌外科に紹介
肺転移に対し2回の
¹³¹I内用療法

転移消失

▶ そしてお嫁さん



しん君です
ママはお嫁に行く前
甲状腺癌だったの
今、元気

もう30年のお付き合い
TSH抑制続けてます

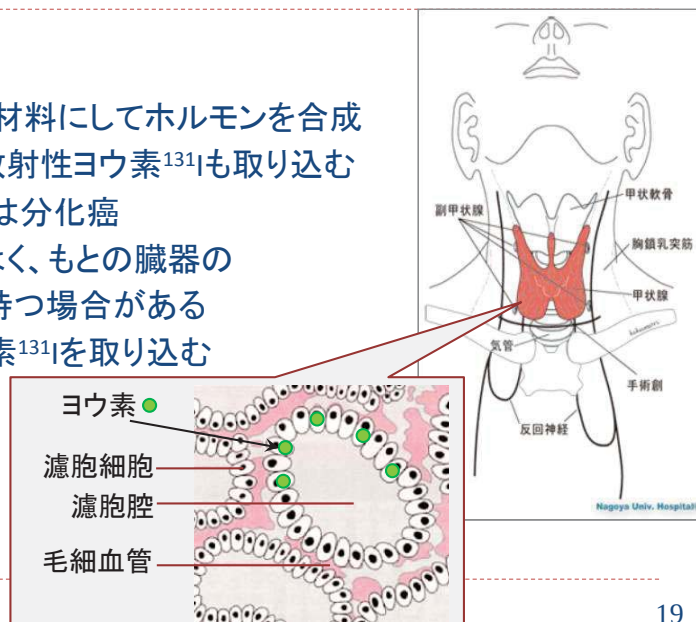
こんな成功体験が我々を
支えてくれます

18

どうやって薬を病巣に取り込ませるか？

▶ 甲状腺の場合

- ▶ 甲状腺はヨウ素を材料にしてホルモンを合成
- ▶ 甲状腺の細胞は放射性ヨウ素¹³¹Iも取り込む
- 甲状腺癌の95%は分化癌
分化癌：たちがよく、もとの臓器の
特性を持つ場合がある
- 癌が放射性ヨウ素¹³¹Iを取り込む

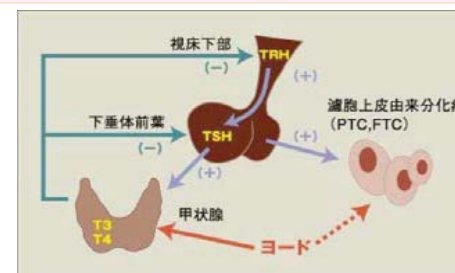


19

放射性ヨウ素による内照射療法

甲状腺癌のうち分化癌（乳頭癌・濾胞癌）も
TSHの刺激を受けてヨウ素を取り込む

何処にあっても
幾つあっても……
CTで見えなくても
近くに臓器があっても



ヨードの取込み能力

正常甲状腺組織



癌病巣

1/10～1/100程度

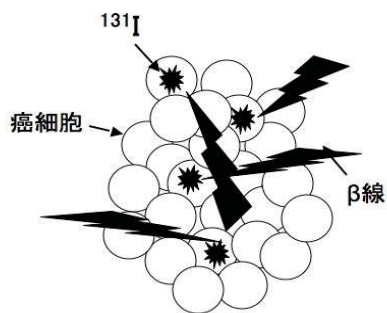
▶ 内照射療法のためには

- ① 残存甲状腺の除去
 - ▶ 二期的残存甲状腺切除
 - ▶ ¹³¹I投与による除去
- ② 食餌性ヨウ素の厳重な制限
 - ▶ 通常治療前2週間
 - ▶ 腎機能低下者3週間
- ③ TSHドライブ
 - ▶ チラーゼン中止
 - ▶ rhTSHは転移治療では未承認
- ④ 管理病棟入院

20

内照射療法(アイソトープ治療)

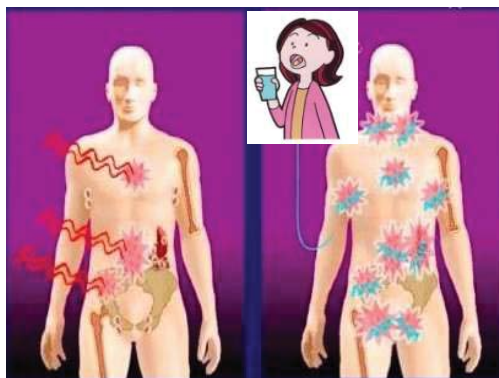
病巣に薬が取り込めば



- ・β線飛程(数mm)の範囲内の細胞が照射される
- ・必ずしも全ての細胞に結合する必要がない

外照射

内照射療法



局所治療

全身治療

病巣に選択的に集積

21

甲状腺癌に対する内照射療法の目的

- ▶ 原発巣・切除可能なリンパ節転移は切除
- ▶ 甲状腺癌術後の残存組織や再発癌、転移癌の治療
 - ▶ 前提: 甲状腺全摘術後
- ▶ 残存甲状腺組織あるいは甲状腺床のアブレーション
 - ▶ アブレーション: 切除 除去 焼灼
 - ▶ 全摘後、のどにヨウ素が取り込まれる部位が見られることが多い
 - ▶ 微細な正常甲状腺組織が散らばっている
 - ▶ ここに病変が残っている可能性を疑い、予め治療を施す

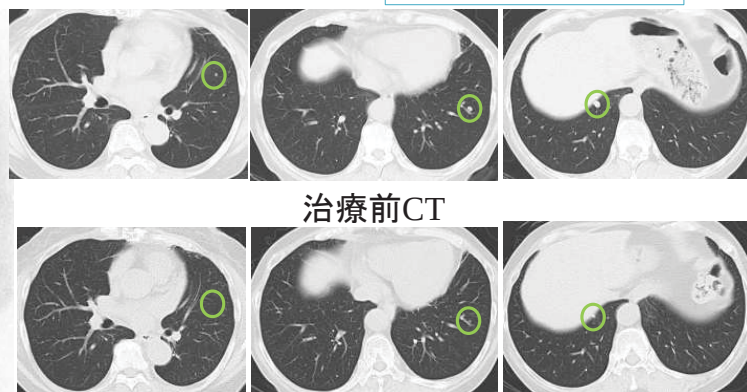
甲状腺床

22

甲状腺癌治療に効きますか？ハイ！

甲状腺床

濾胞癌 68歳女性



1回目治療後6ヶ月CT→2回目治療後消失

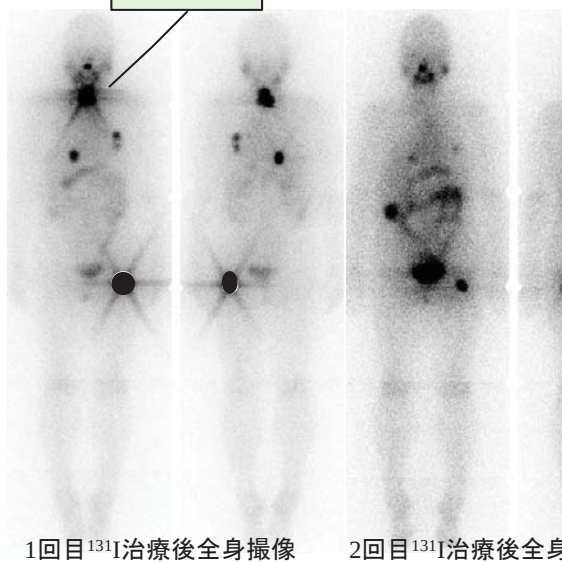
1回目¹³¹I治療後全身撮像

23

β線の抗腫瘍効果

甲状腺床

濾胞癌 68歳女性



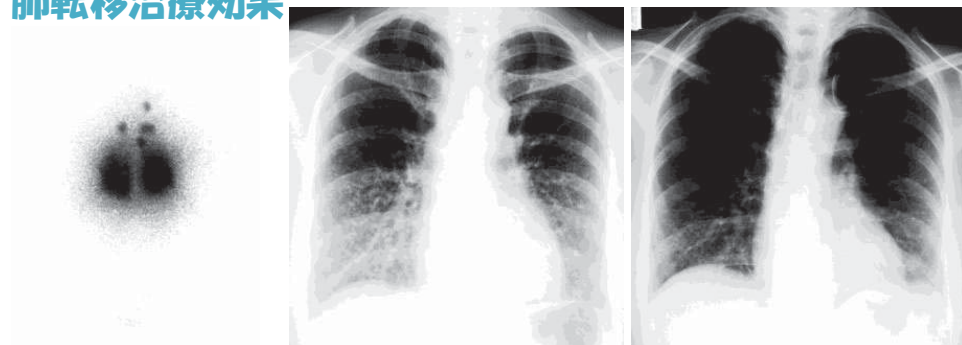
		Tg	TSH	抗Tg抗体
1	X. 2.15.	4700.0	31.61	10 >
2	X. 9. 3.	18.5	43.04	11
	X. 9.30.	44.9	0.32	
3	X+1. 3. 4.	4.6	54.48	10 >
	X+1. 3.17.	9.1	64.11	
4	X+1.12. 2.	0.8	48.97	17
	X+1.12.22.	5.3	39.91	
	X+2. 3.22.	0.3	0.25	
5	X+2.11.15.	0.4	59.94	22
	X+2.12. 5.	1.2	45.51	
	X+3. 3.13.	0.1	0.69	
	X+4. 9.18.	0.1	0.15	

1回目¹³¹I治療後全身撮像

2回目¹³¹I治療後全身撮像

甲状腺癌治療に効きますか？ハイ！

肺転移治療効果



¹³¹I治療前胸部単純写真 ¹³¹I治療後4ヶ月胸部単純写真

消える転移もある 縮小もある

¹³¹Iを取り込まない転移もある

だんだん取り込まなくなる転移もある

明らかな脱分化で急速に腫大する転移もある

¹³¹I治療後全身スキャン

▶

¹³¹I治療での問題点

- ▶ 500MBq以上投与では管理病棟が必要

	2002年	2007年
治療病室所有施設	74	75
治療病室稼働施設	66	64
治療病棟ベッド数	203	177
治療病棟ベッド稼働数	188	158
甲状腺癌治療数	1647	2373
実施数/稼働ベッド	8.8	13.1

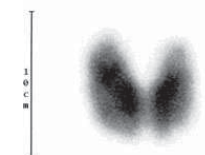
- ▶ 効果はあるが、かかる時間と手間に見合う報酬なかった
→じゃ、やめるべ 後ろ向きの施設の増加・という現実
- ▶ RI病棟の維持・ランニングコストに見合った診療報酬が改訂されているが、新規病棟を作るには不足

▶

甲状腺機能亢進症：バセドウ病

- ▶ バセドウ病：甲状腺ホルモンが出すぎる病気
- ▶ 内照射療法のよい適応
- ▶ 目的
 - ▶ 甲状腺中毒症状の早期消失
 - ▶ 長期安定
 - ▶ 甲状腺の縮小
 - ▶ プランマー病（腫瘍がホルモンを出す）も治療対象

バセドウ病



利点：審美性と経済性

▶

北海道	札幌医科大学付属病院	関東	防衛医科大学校病院	近畿	京都大学医学部附属病院
	旭川医科大学病院		栃木県立がんセンター		京都府立医科大学附属病院
	北海道大学病院		埼玉県立がんセンター		大阪市立大学医学部附属病院
東北	弘前大学医学部附属病院	甲信越	山梨大学医学部附属病院	近畿	関西電力病院
	秋田大学医学部附属病院		信州大学医学部附属病院		神戸大学病院
	東北大学病院		新潟県立がんセンター新潟病院		神戸市立中央市民病院
	岩手県立中央病院		新潟大学医学部総合病院		神甲会 隈病院
	いわき市立総合磐城共立病院	東海	名古屋大学医学部附属病院	九州	香川大学医学部附属病院
	山形大学医学部附属病院		近畿医科大学医学部附属病院		徳島大学病院
関東	山形県立中央病院	中国	岡山大学医学部・歯学部附属病院		熊本大学医学部附属病院
	東京慈恵会医科大学附属病院		財団法人 倉敷中央病院		鹿児島大学医学部・歯学部附属病院
	伊藤病院		広島大学病院		さくらバース通りクリニック
	東京大学医学部附属病院		島根県立中央病院		琉球大学医学部附属病院
	東京都立駒込病院	中国	岡山大学医学部・歯学部附属病院	九州	高知大学医学部附属病院
	国家公務員共済組合連合会虎の門病院		財団法人 倉敷中央病院		九州大学病院
	日本赤十字医療センター		広島大学病院		野口記念会 野口病院
	千葉県がんセンター		島根県立中央病院		宮崎大学医学部附属病院
	千葉大学医学部附属病院		島根大学医学部附属病院		熊本大学医学部附属病院
	群馬大学医学部附属病院				鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

▶

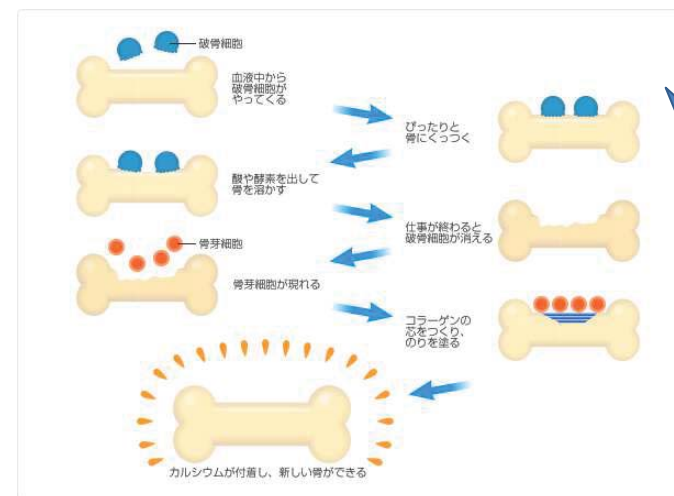
放射性同位元素を体に入れて治療＝内照射療法

- 甲状腺の場合
- 骨転移の場合
- B細胞リンパ腫の場合



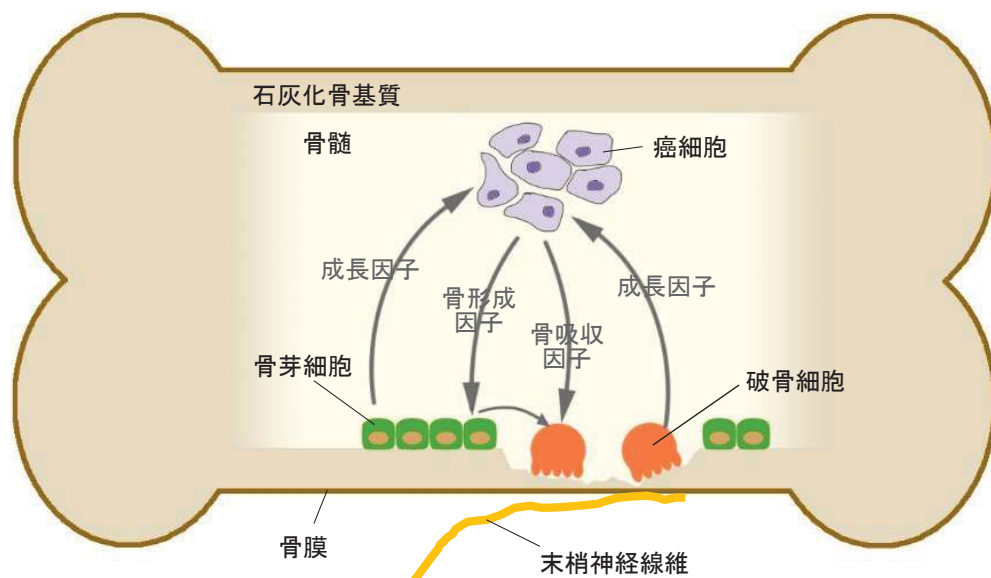
29

骨回転



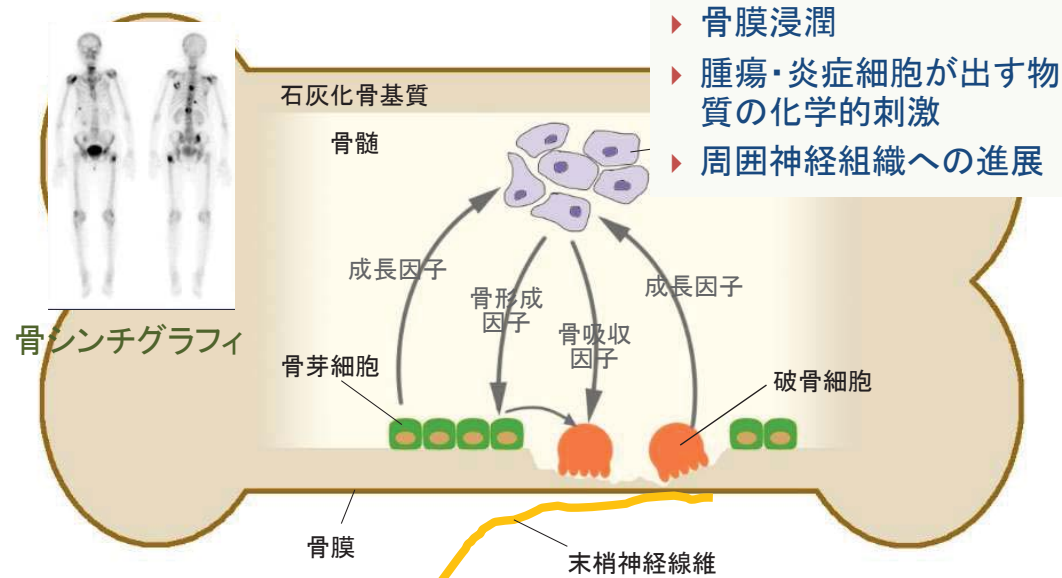
30

骨転移



31

骨転移はどうして痛いのか？



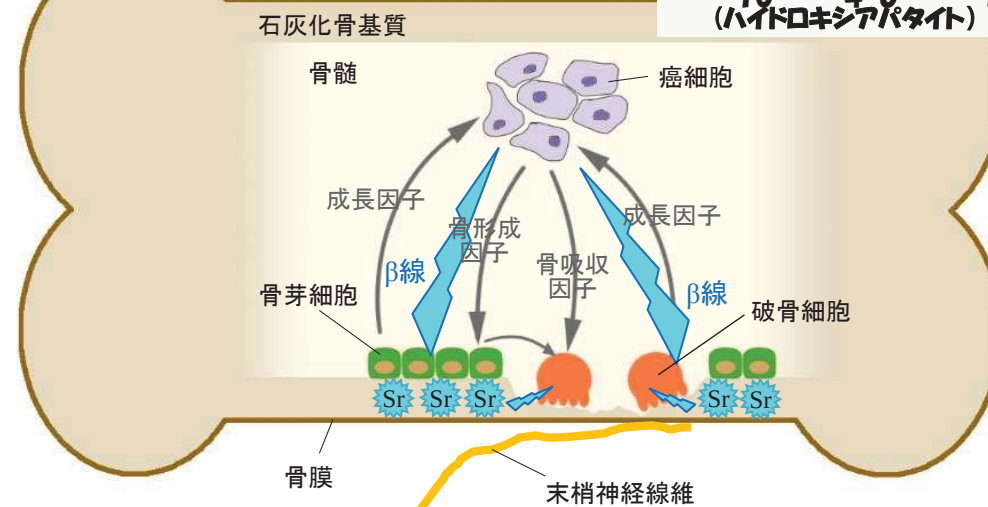
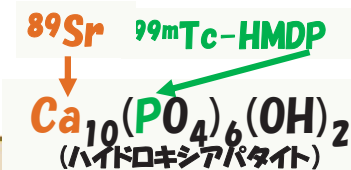
32

どうやって薬を病巣に取り込ませるか？

▶ 骨転移の場合

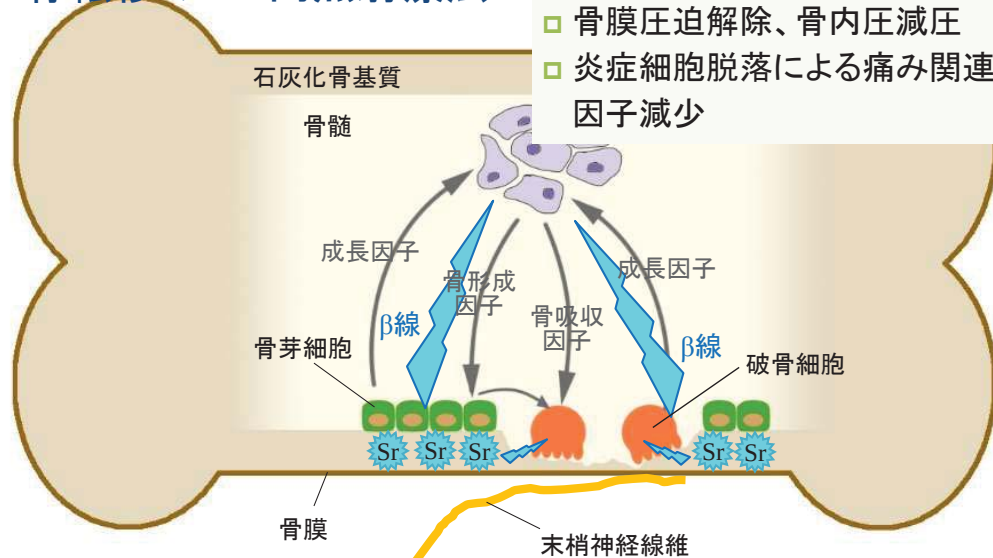
	1A	2A	3A	4A	5A	6A	7A		8		1B	2B	3B	4B	5B	6B	7B		0
1	H																		He
2	Li	Be												B	C	N	O	F	Ne
3	Na	Mg												Al	Si	P	S	Cl	Ar
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn		Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd		In	Sn	Sb	Te	I	Xe
6	Cs	Ba	L	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg		Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
7	Fr	Ra	A																
	L	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb				
	A	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No				

骨転移の ^{89}Sr 内照射療法



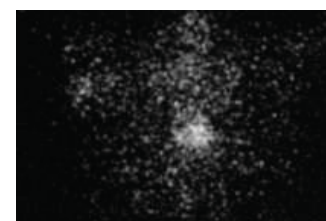
骨転移の ^{89}Sr 内照射療法

- β 線の腫瘍細胞及び骨細胞に対する直接的な放射毒性効果
- 骨膜圧迫解除、骨内圧減圧
- 炎症細胞脱落による痛み関連因子減少



甲状腺癌 70歳女性

投与量:2.2MBq/kg

⁸⁹Sr

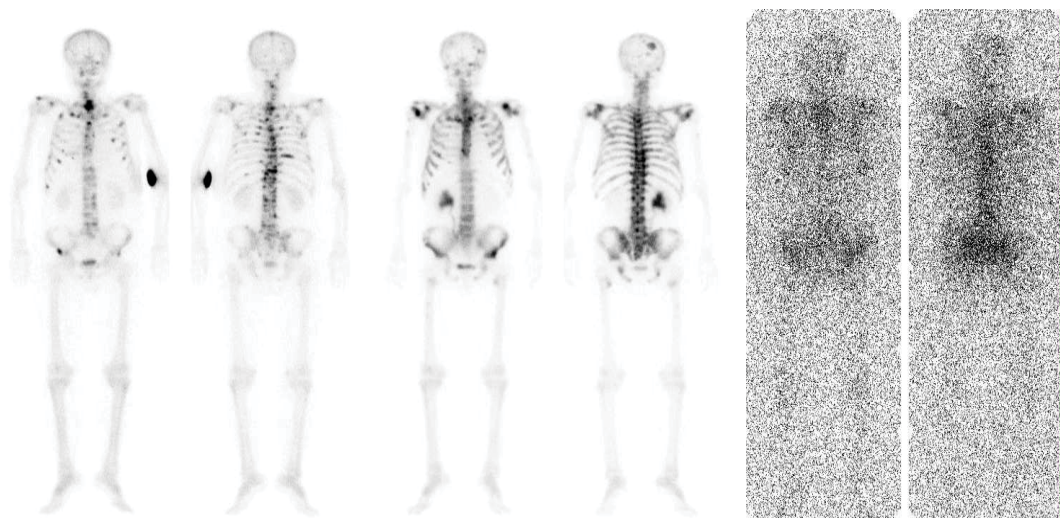
Ant.

⁸⁹Sr投与前骨シンチグラフィ

RPO

前立腺癌 75歳男性

投与量: 2.0MBq/kg



▶ 1回目治療前

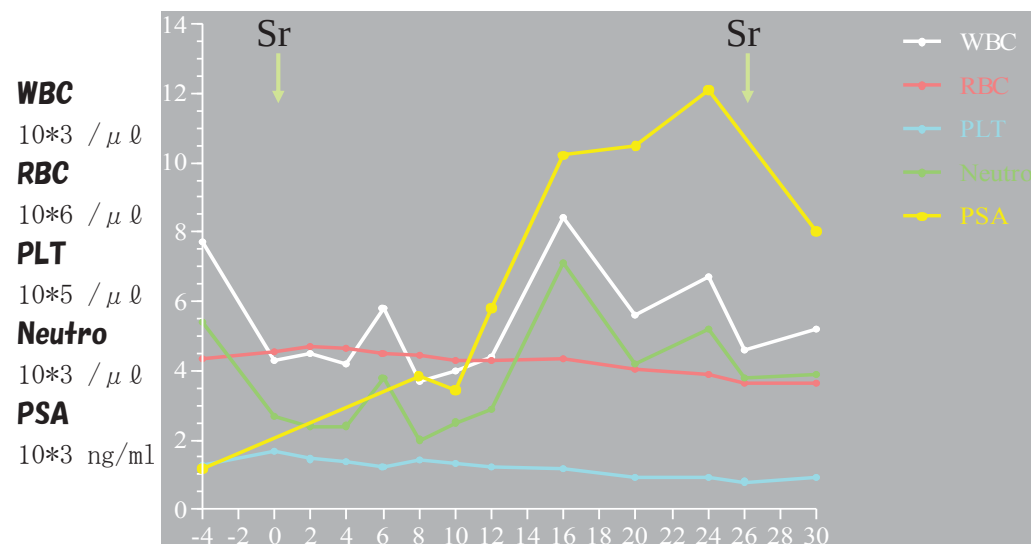
2回目治療前

2回目治療後Sr³⁷

37

前立腺癌 75歳男性

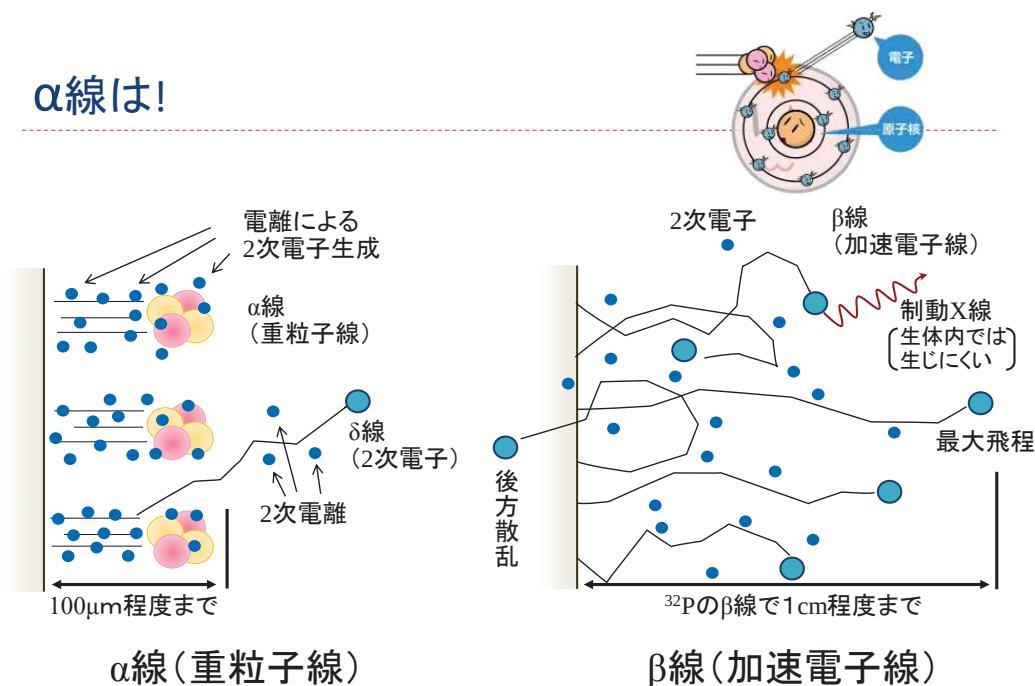
投与量: 2.0MBq/kg



▶

38

α線は!



39

アルファ線とベータ線の違い

アルファ線はベータ線より、

- ▶ 飛程が短い: 腫瘍線量が高く、正常組織線量が低い
- ▶ 高LETで生物学的効果比が高い(3-5): 二本鎖DNAを高頻度で切断
- ▶ 酸素効果が低い: 低酸素状態の癌細胞に有効
- ▶ 細胞周期依存性が低い: 放射線感受性の低いS期後期細胞にも有効

線種	アルファ線	ベータ線
サイズ		
相対的質量	7000	1
LET(KeV/μm)	~80	~0.2
組織内飛程距離(μm)	40 - 100	50 - 12,000

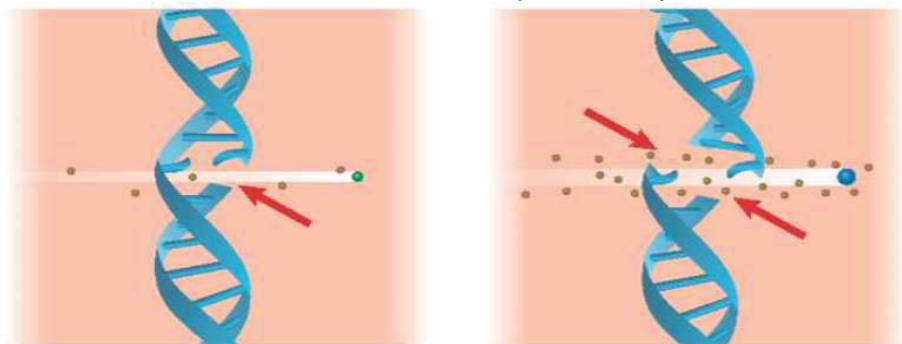
▶

LET, linear energy transfer: 線エネルギー付与

KassisA. Nucl Med. 2008;38:358-366

40

アルファ線とベータ線の比較(概念図)



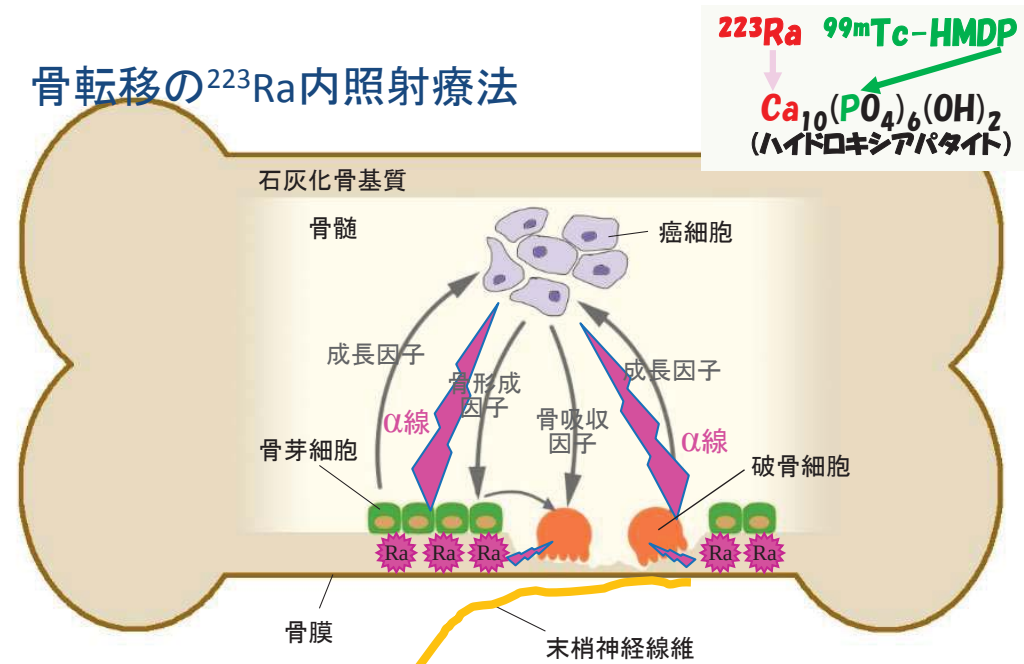
ベータ線によるDNA一本鎖切断

アルファ線によるDNA二本鎖切断

緑の粒子は電子を、青色の粒子はアルファ粒子を、茶色の点は電離によるイオン対の生成をそれぞれ表す

41

骨転移の ^{223}Ra 内照射療法



42

ストロンチウム(^{89}Sr)ラジウム(^{223}Ra)の化学的特性

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1 H 水素 1	2 He ヘリウム 4																
3 Li リチウム 7	4 Be ベリリウム 9															9 F フッ素 19	10 Ne ネオン 20
11 Na ナトリウム 23	12 Mg マグネシウム 24															19 F フッ素 19	20 Ne ネオン 20
19 K カリウム 39	20 Ca カルシウム 40															37 Rb ルビジウム 85	38 Sr ストロンチウム 88
37 Rb ルビジウム 85	38 Sr ストロンチウム 88															55 Cs セシウム 133	56 Ba バリウム 137
87 Fr フランシウム 223	88 Ra ラジウム 226																

Sr, RaはCaの同族体
(2価アルカリ土類金属)

化学名: 塩化ストロンチウム
塩化ラジウム

化学形: $^{89}\text{SrCl}_2$ $^{223}\text{RaCl}_2$

- 転移部位(周辺)での造骨活性によるコラーゲンの合成とミネラル化に依存して集積
- 造骨型の骨転移に限らず、造骨反応を示す転移性骨腫瘍部に集積
- $^{223}\text{RaCl}_2$ と $^{89}\text{SrCl}_2$ の比較
 - ^{89}Sr : 投与8時間で血液中の投与量の約5%が残存、投与した90%以上が尿中排泄
 - ^{223}Ra : 投与24時間後で血液中には投与量の1%が残存、糞便中排泄が72時間後で64%
 - ・ 小腸壁を開始小腸内分泌

治療の仕方

放射性ストロンチウム ^{89}Sr 内照射療法

- 1回2MBq/kgを緩徐に静脈内投与する
- 3か月経過後繰り返し投与可能

放射性ラジウム ^{223}Ra 内照射療法

- 1回55kBq/kgを4週間間隔で最大6回まで緩徐に静脈内投与する



44

放射性同位元素を体に入れて治療＝内照射療法

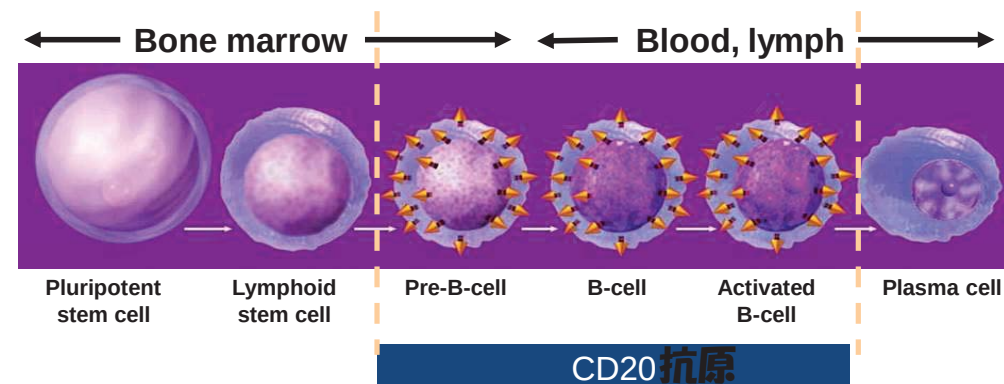
- 甲状腺の場合
- 骨転移の場合
- B細胞リンパ腫の場合



45

どうやって薬を病巣に取り込ませるか？

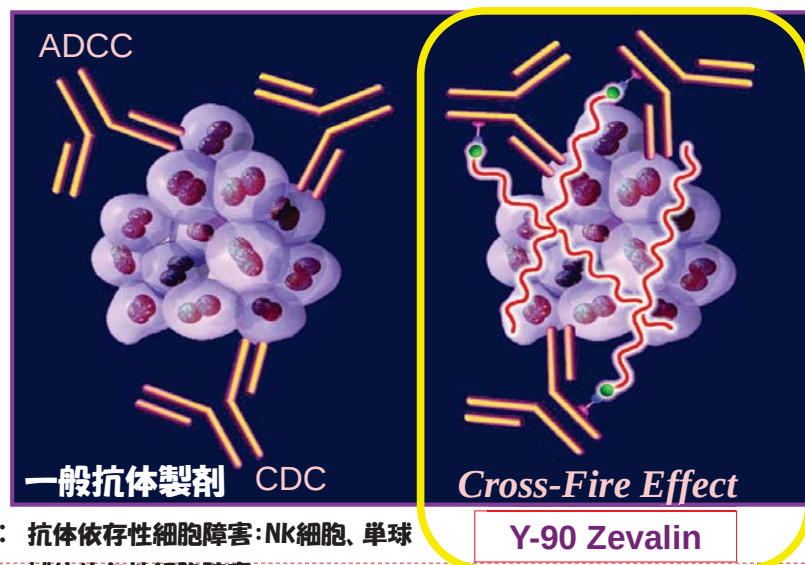
悪性リンパ腫の場合



抗原CD20発現←これに対する抗体を作って退治

Press. Semin Oncol 1999;265(suppl 14):58-65

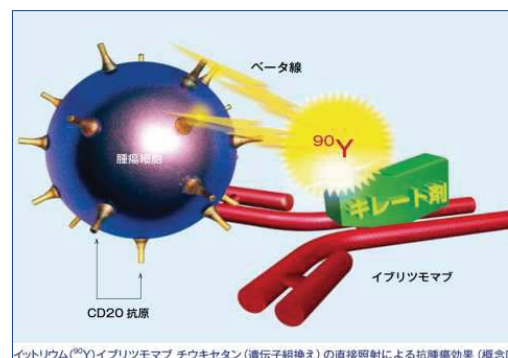
ゼヴァリン®による放射免疫療法



Spies, S. M.: Semin. Nucl. Med., 34(1 Suppl. 1), 10(2004)改変47

^{90}Y イブリツモマブ・チウキセタン (Zevalin)

イブリツモマブ・チウキセタン



- マウスの抗CD20モノクローナル抗体
- リツキサンはヒト/マウス型キメラ抗体
- チウキセタンはキレート剤です。抗体と結合していて、 ^{90}Y をキレートします。
- ^{90}Y から放出されるβ線の組織内飛程は平均5mm

イットリウム(^{90}Y)イブリツモマブ チウキセタン(遺伝子組換え)の直接照射による抗腫瘍効果(概念図)

48

これから

- ▶ 世界ですでに使用されている内照射薬を日本でも使えるように
- ▶ さらに、新しく有効な薬の開発

