

200917016A



厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

陽子線高線量率ラインスキャンニング
の革新的技術の研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 西尾 禎治

平成22(2010)年5月

目次

1.	総括研究報告書	
	陽子線高線量率ラインスキャンニングの革新的技術の研究 西尾 禎治	1
2.	分担研究報告書	
	陽子線スキャンニングビームの高精度位置確認・線量制御システム 及び高線量率ビームによる生物学的効果比の研究 河野 良介	11
	陽子線スキャンニング及び強度変調陽子線治療（IMPT）の最適化 治療計画システムの研究 亀岡 覚	14
	陽子線スキャンニングビームにおける臨床試験の研究 二瓶 圭二	17
	前立腺癌に対する局所放射線治療に関する照射中の動きに関する 臨床研究 白土 博樹	19
	陽子線スキャンニングビームの体内照射位置確認システムの研究 石川 正純	22
3.	研究成果の刊行に関する一覧表	24
4.	研究成果の刊行物・別刷	31

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

陽子線高線量率ラインスキャンニングの革新的技術の研究

研究代表者 西尾 禎治 国立がん研究センター東病院臨床開発センター
粒子線医学開発部粒子線生物学室

研究要旨：陽子線治療は物理特性を活かし腫瘍へ線量を集中させる的確に照射することができる放射線治療法の一つである。この陽子線治療が、国内外の医療現場へ本格導入されてから10年程の歳月が経過しているが、これまで、当時の陽子線照射技術をほぼそのまま利用した治療の時代が続いてきた。まだ、発展の余地が非常に多くある陽子線治療を、現状よりも飛躍的に高精度な治療へ導く革新的技術の研究開発により、治療の予後の生活を保証した上でがん治癒率を向上させる陽子線治療を患者へ提供することができる。

河野良介（国立がん研究センター・研究員）、亀岡覚（国立がん研究センター・物理専門官）、二瓶圭二（国立がん研究センター・医員）、白土博樹（北海道大学・教授）、石川正純（北海道大学・准教授）

A. 研究目的

高度な技術開発を必要とするため、世の中の臨床現場ではまだ普及していない技術を必要とする陽子線高線量率ラインスキャンニングを先駆的に実施するため、その技術の研究開発から実臨床利用までを本研究の最終目的とする。本年度は、物理面においては陽子線高線量率ラインスキャンニングの実施に必要な物理技術の研究及びそれらの物理的な初期検証実施、臨床面においては、これまで実施されてきた陽子線治療の実績から陽子線治療の安全性を

評価することを目的とする。

B. 研究方法

本研究目的を達成するために、研究開発要素を6つの項目に別けた実施体制を持たせている。

本年度実施した内容は、①陽子線スキャンニングビームの高精度位置確認システム及び②高精度線量制御システムの研究においては、高線量率陽子線に対する線量モニタの印可電圧による線量モニタ出力値の応答特性の検証を実施した。③陽子線スキャンニングビームの体内照射位置確認システムの研究においては、国立がん研究センター東病院で開発した陽子線照射による患者体内で起こる原子核破砕反応より生成されるポジトロン放出核を観測するためのビームオンライン PET システムのアップデートを開始した。また、陽子線照

射によって患者体内中で生成されるポジトロン放出核の分布位置及び強度を算出するシミュレーションシステムの構築を開始した。④陽子線スキャニング及び強度変調陽子線治療 (IMPT) の最適化治療計画システムの研究においては、コマーシャルベースの治療計画装置を購入及び利用し、IMPT の特性を強度変調 X 線治療 (IMRT) と比較検証を行った。⑤陽子線スキャニングビームの線量の生物学的効果比の高線量率依存性の検証システムの研究においては、HSG 細胞を利用して生物学的効果比をスキャニング照射相当の高線量率と現在治療で利用している線量率の陽子線照射を実施して相違があるかを検証した。⑥臨床試験においては、多施設共同試験による、これまでの陽子線治療の実績から治療の安全性を検証した。

C. 研究結果

①及び②の線量モニタに関する検証では、通常の印可電圧である 800V から 1500V まで電圧を高くすることで、モニタ内部の空気の有感体積中での線量照射による生成イオンのイオン再結合現象が減少し、高線量率の陽子線であっても精度良く線量測定が可能となった。③の患者体内での陽子線照射位置確認に関しては、体内で生成されるポジトロン放出核の位置と強度を見積もるシミュレーションにおいて、可視化されるポジトロン放出核を生成するのに必要な体内構成元素を区分して画像表示できるシステムを構築した。④の最適化シミュレーションに関しては、IMPT と IMRT の比較検証を実施し、その結果、IMPT が線量分布として優位性が高

いことが示された。⑤の生物学的効果比に関しては、HSG 細胞を用いた実験結果より、スキャニング照射で利用される高線量率の陽子線と通常の線量率の陽子線において、線量率依存の相違は観測されなかった。⑥臨床試験においては、陽子線治療の安全性が確認されラインスキャニングによる臨床試験の実施においてその可能性を示すことができた。

D. 考察

陽子線高線量率ラインスキャニングの実施に向けて、線量モニタの特性の検証より印可電圧を高くすることで測定精度の向上が観られた。今回の検証においては、線量モニタ全体に均一な陽子線を高線量率で照射する実験系での結果であったが、ラインスキャニングの場合は、線量モニタの局所的な部分に高線量率の陽子線が照射されるので、線量モニタの特性は、本結果と相違を生じる場合も有り得る。そのため、陽子線スキャニングビームを提供できる条件の整備を実施し、そのビームを利用した線量モニタの検証を再度実施する必要があると考えている。患者体内での照射位置確認システムにおいては、アップデートされた装置での基礎実験を繰り返し実施し、また、可視化シミュレーションにおいては、陽子線照射における患者体内でのポジトロン放出核種ごとの反応断面積を含めた計算手法の整備が重要である。スキャニング照射の最適化アルゴリズムに関しては、線量計算精度の検証をコマーシャルベースの治療計画装置で実施したが、その結果を反映させ、国産で開発中の陽子線治療計画装置に搭載する最適化アルゴリ

ズムの研究及びその構築を実施していく必要がある。生物学的効果比に関しては、陽子線高線量率ラインスキャンニングに相当する線量率と通常の陽子線治療で利用される線量率とによる相違は観られなかったが、本試験は細胞を利用した結果であるので、生体における反応は細胞と全く同じであるとは限らない。よって、実臨床においては生物学的効果比をまだ十分注意して取り扱う必要があると考える。臨床試験においては、これまで通り、陽子線治療実施済みの患者の経過観察を継続し、解析数を増やすことで、更に陽子線高線量率ラインスキャンニング治療の安全性を向上させる必要があると考えられる。

E. 結論

物理技術面では装置等の物理的な初期検証結果、臨床面においては陽子線治療の安全性を示すことができた。陽子線高線量率ラインスキャンニング照射技術の実現、及び実臨床利用に向け、予定していた本年度の研究目的を達成することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) T. Nishio, A. Miyatake, T. Ogino, K. Nakagawa, N. Saijo, H. Esumi, "The development and clinical use of a beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port in proton therapy," Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 76(1), 277-286 (2010).

- 2) R. Kohno, E. Hirano, S. Kitou, T. Goka, K. Matsubara, S. Kameoka, T. Matsuura, T. Ariji, T. Nishio, M. Kawashima, T. Ogino, "Evaluation of the usefulness of a MOSFET detector in an anthropomorphic phantom for 6-MV photon beam," Radiol. Phys. Technol., (2010), in press.
- 3) Park HC, Shimizu S, Yonesaka A, .. Shirato H. High dose three-dimensional conformal boost using the real-time tumor tracking radiotherapy system in cervical cancer patients unable to receive intracavitary brachytherapy. Yonsei Me J 2010; 51(1):93-9.
- 4) Borst GR, Ishikawa M, Nijkamp J, Shirato H, et al. Radiation Pneumonitis After Hypofractionated Radiotherapy: Evaluation of the LQ(L) Model and Different Dose Parameters. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 13. Epub ahead of print.
- 5) Y. Egashira, T. Nishio, S. Kameoka, T. Matsuura, M. Uesaka, "Initial evaluation of delta-functional multi segmented pencil beam algorithm for proton therapy," Abstract book, 207, PTCOG 49, (2010).
- 6) T. Nishio, A. Miyatake, T. Tachikawa, M. Yamada, T. Ogino, "The clinical use of the beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port in proton therapy," Abstract book, 177, PTCOG 49, (2010).
- 7) Y. Takada, K. Hotta, R. Kohno, T. Himukai, Y. Hara, T. Tachikawa, T. Nishio, "Improvement of beam-use efficiency for double-scattering method

- using a multiple-ring second scatterer in proton therapy,” Abstract book, 171, PTCOG 49, (2010).
- 8) J. Inoue, M. Tachibana, T. Ochi, T. Morita, T. Tachikawa, T. Asaba, M. Hirabayashi, Y. Kumata, T. Nishio, T. Ogino, “Development of beam position monitoring system for pencil beam scanning,” Abstract book, 169, PTCOG 49, (2010).
- 9) T. Tachikawa, Y. Arai, T. Ochi, T. Nishio, T. Ogino, “Fine-pitch multi-leaf collimator for proton therapy system,” Abstract book, 168, PTCOG 49, (2010).
- 10) R. Kohno, K. Hotta, K. Matsubara, T. Matsuura, S. Kameoka, T. Nishio, M. Kawashima, T. Ogino, “In-vivo dosimetry using a MOSFET detector in an anthropomorphic phantom for therapeutic proton beam,” Abstract book, 129, PTCOG 49, (2010).
- 11) T. Matsuura, Y. Egashira, T. Nishio, Y. Matsumoto, Y. Furusawa, M. Wada, S. Koike, Y. Kase, T. Ogino, “The biological effect of high-dose-rate proton beam on HSG cell,” Abstract book, 78, PTCOG 49, (2010).
- 12) M. Wada, Y. Matsumoto, T. Matsuura, Y. Egashira, S. Koike, A. Kanemoto, T. Nishio, N. Matsufuji, Y. Furusawa, “Enhanced radiobiological effects at distal-end of proton SOBP beam,” Abstract book, 51, PTCOG 49, (2010).
- 13) T. Asaba, T. Tachikawa, M. Yamada, T. Ochi, J. Inoue, T. Nishio, T. Ogino, “3D irradiation of pencil beam scanning,” Abstract book, 45, PTCOG 49, (2010).
- 14) T. Nishio, “Proton Therapy,” Jpn. J. Med. Phys. Proc., 30 Supple.1, 59-68 (2010).
- 15) R. Kohno, K. Hotta, K. Matsubara, T. Matsuura, S. Kameoka, T. Nishio, M. Kawashima, T. Ogino, “A new correction method of a MOSFET response for in-vivo dosimetry in proton beam therapy,” Jpn. J. Med. Phys. Proc., 30 Supple.2, 336-337 (2010).
- 16) T. Matsuura, Y. Egashira, T. Nishio, K. Matumoto, M. Wada, Y. Furusawa, S. Koike, K. Matsumura, T. Ohta, H. Suzuki, T. Toda, T. Taniyama, T. Shimojyu, A. Sakamoto, S. Minakami, M. Kawashima, T. Ogino, “Proton high dose rate effect on HSG cell survival curve,” Jpn. J. Med. Phys. Proc., 30 Supple.2, 239-240 (2010).
- 17) T. Nishio, A. Miyatake, K. Nakagawa, T. Ogino, N. Saijo, H. Esumi, “Study of Molecular Image Guided Intensity Modulated Proton Therapy,” Jpn. J. Med. Phys. Proc., 30 Supple.2, 233-234 (2010).
- 18) Y. Sugama, T. Nishio, K. Maruyama, “A comparison of dose distributions of IMPT and IMRT with the treatment-planning system XiO,” Jpn. J. Med. Phys. Proc., 30 Supple.2, 119-120 (2010).
- 19) S. Tomori, Y. Sugama, S. Akita, H. Seto, H. Takei, T. Nishio, T. Kawabata, K. Maruyama, “Examination of the evaluation method of beam broadening by transforming inhomogeneous matter into water equivalent thickness for proton beam therapy,” Jpn. J. Med. Phys. Proc., 30 Supple.2, 117-118 (2010).

- 20) T. Nishio, S. Tomori, K. Maruyama, T. Ogino, "Development of an easy-to-handle measurement tool of pencil beam dose distribution for proton scanning irradiation," Jpn. J. Med. Phys. Proc., 30 Supple.2, 115-116 (2010).
- 21) Y. Egashira, T. Nishio, K. Matumoto, T. Matsuura, M. Uesaka, "Initial verification of Delta-functional Multi Segmented Pencil Beam Algorithm for proton therapy," Jpn. J. Med. Phys. Proc., 30 Supple.2, 111-112 (2010).
- 22) 西尾禎治, "高精度放射線治療実施先行施設: 国立がんセンター東病院における頭頸部IMRT", 第21回の日本高精度放射線外部照射研究会 シンポジウム-高精度放射線治療広域展開時代を迎えて~先行施設と新規開始施設の対話 抄録集, 26 (2010).
- 23) T. Nishio, "PETを利用した高精度陽子線治療技術の展望," ISOTOPE NEWS, Nov. No.667, 8-16 (2009).
- 24) H. Tujii, T. Akagi, K. Akahane, Y. Uwamizo, T. Ono, T. Kanai, R. Kohno, T. Sakae, M. Shimizu, E. Urakabe, T. Nakayama, T. Nakamura, T. Nishio, K. Nishizawa, K. Nishizawa, S. Fukuda, N. Matsufuji, H. Yamashita, S. Yonai, "Research on Radiation Protection in the Application of New Technologies for Proton and Heavy Ion Radiotherapy," Jpn. J. Med. Phys. Vol.28. No.4, 172-206 (2009).
- 25) T. Nishio, S. Kameoka, "Utilization of Monte Carlo Simulation Toolkit GEANT4 for Proton Therapy," J. J. Simu. Technol. 28(1), 34-40 (2009).
- 26) A phase I trial of 5-fluorouracil with cisplatin and concurrent standard-dose radiotherapy in Japanese patients with stage II/III esophageal cancer. Nakajima TE, Nihei K, et al. Jpn J Clin Oncol. 2009 39(1):37-42.
- 27) Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Onozawa M, Nihei K, et al. Radiother Oncol 2009, 92(2):266-269.
- 28) Homma A, Oridate N, Suzuki F, Shirato H, et al. Superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy in patients with advanced cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses: a single institution experience. Cancer. 2009 ;115(20):4705-14.
- 29) Nishioka K, Abo D, Aoyama H, Shirato H. Stereotactic radiotherapy for intracranial nonacoustic schwannomas including facial nerve schwannoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 ;75(5):1415-9
- 30) Borst GR, Ishikawa M, Nijkamp J, Shirato H, ... et al. Radiation pneumonitis in patients treated for malignant pulmonary lesions with hypofractionated radiation therapy. Radiother Oncol. 2009 ;91(3):307-13
- 31) T. Nishio, A. Miyatake, T. Tachikawa, M. Yamada, "The beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port for proton therapy in National Cancer Center. Kashiwa," Abstract book, 27,

- PTCOG 48, (2009).
- 32) K. Hotta, R. Kohno, Y. Takada, R. Tansho, Y. Hara, T. Himukai, S. Kameoka, T. Nishio, "Verification of simplified Monte Carlo algorithm in treatment planning for proton cancer therapy," Abstract book, 45, PTCOG 48, (2009).
- 33) T. Asaba, T. Tachikawa, T. Ochi, M. Yamada, T. Nishio, T. Ogino, "Development of pencil beam scanning nozzle system," Abstract book, 84, PTCOG 48, (2009).
- 34) T. Tachikawa, T. Ochi, T. Asaba, M. Yamada, T. Nishio, T. Ogino, "Multi-purpose nozzle for pencil beam scanning and wobbling," Abstract book, 85, PTCOG 48, (2009).
- 35) R. Kohno, K. Hotta, S. Kameoka, T. Matsuura, T. Nishio, M. Kawashima, T. Ogino, "Measurements of dose distribution using a MOSFET detector for therapeutic proton beam," Abstract book, 101, PTCOG 48, (2009).
- 36) A. Miyatake, T. Nishio, T. Tachikawa, M. Yamada, "Simulation system of positron emitter nuclei distribution in a patient body using target elemental activity pencil beam algorithm in proton therapy," Abstract book, 122-123, PTCOG 48, (2009).
- 37) K. Hotta, R. Kohno, Y. Takada, Y. Hara, R. Tansyo, T. Himukai, T. Nishio, "Verification of simplified Monte Carlo algorithm for clinical use in proton radiotherapy treatment planning," Jpn. J. Med. Phys. Proc., 29 Supple. 3, 35-36 (2009).
- 38) M. Kaburagi, T. Matsuura, S. Kameoka, T. Nishio, M. Uesaka, "The utility of Monte Carlo simulation GEANT4 in proton therapy," Jpn. J. Med. Phys. Proc., 29 Supple. 3, 50-51 (2009).
- 39) R. Kohno, K. Hotta, S. Kameoka, K. Matsubara, T. Matsuura, T. Nishio, M. Kawashima, T. Ogino, "Measurements of dose distributions using a MOSFET detector for therapeutic proton beams," Jpn. J. Med. Phys. Proc., 29 Supple. 3, 54-55 (2009).
- 40) 西尾禎治、宮武彩、"原子核反応を利用した画像誘導高精度陽子線治療"、高LET放射線研究会～物理・化学・生物の基礎研究から医学応用まで～、HIMAC-133、1-2 (2009).
- 41) 西尾禎治、宮武彩、亀岡覚、"電子線治療における高磁場を利用した患者体内中線量分布制御法"、第20回日本高精度放射線外部照射研究会、抄録集、61 (2009).
- 42) 西尾禎治、宮武彩、中川恵一、荻野尚、西條長宏、江角浩安、"患者体内中における原子核破碎反応を利用した画像誘導陽子線治療法"、第20回日本高精度放射線外部照射研究会、抄録集、43 (2009).
- 43) 西尾禎治、"粒子線治療における物理的有用性"、第48回日本医学放射線学会生物部会学術大会 第39回放射線による制癌シンポジウム-基礎と臨床の対話-日講演要旨集、54-55 (2009).

2. 学会発表

- 1) Y. Egashira, T. Nishio, S. Kameoka, T. Matsuura, M. Uesaka, "Initial evaluation of delta-functional multi segmented pencil beam algorithm for proton therapy," PTCOG 49, May 20 – 22, Gunma, 2010.
- 2) T. Nishio, A. Miyatake, T. Tachikawa, M. Yamada, T. Ogino, "The clinical use of the beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port in proton therapy," PTCOG 49, May 20 – 22, Gunma, 2010.
- 3) Y. Takada, K. Hotta, R. Kohno, T. Himukai, Y. Hara, T. Nishio, "Improvement of beam-use efficiency for double-scattering method using a multiple-ring second scatterer in proton therapy," PTCOG 49, May 20 – 22, Gunma, 2010.
- 4) J. Inoue, M. Tachibana, T. Ochi, T. Morita, T. Tachikawa, T. Asaba, M. Hirabayashi, Y. Kumata, T. Nishio, T. Ogino, "Development of beam position monitoring system for pencil beam scanning," PTCOG 49, May 20 – 22, Gunma, 2010.
- 5) T. Tachikawa, Y. Arai, T. Ochi, T. Nishio, T. Ogino, "Fine-pitch multi-leaf collimator for proton therapy system," PTCOG 49, May 20 – 22, Gunma, 2010.
- 6) R. Kohno, K. Hotta, K. Matsubara, T. Matsuura, S. Kameoka, T. Nishio, M. Kawashima, T. Ogino, "In-vivo dosimetry using a MOSFET detector in an anthropomorphic phantom for therapeutic proton beam," PTCOG 49, May 20 – 22, Gunma, 2010.
- 7) T. Matsuura, Y. Egashira, T. Nishio, Y. Matsumoto, Y. Furusawa, M. Wada, S. Koike, Y. Kase, T. Ogino, "The biological effect of high-dose-rate proton beam on HSG cell," PTCOG 49, May 20 – 22, Gunma, 2010.
- 8) M. Wada, Y. Matsumoto, T. Matsuura, Y. Egashira, S. Koike, A. Kanemoto, T. Nishio, N. Matsufuji, Y. Furusawa, "Enhanced radiobiological effects at distal-end of proton SOBP beam," PTCOG 49, May 20 – 22, Gunma, 2010.
- 9) T. Asaba, T. Tachikawa, M. Yamada, T. Ochi, J. Inoue, T. Nishio, T. Ogino, "3D irradiation of pencil beam scanning," PTCOG 49, May 20 – 22, Gunma, 2010.
- 10) 西尾禎治, "高精度放射線治療、IMRT vs. 粒子線治療、医学物理士の貢献"、第 6 9 回日本医学放射線学会総会、シンポジウム 3、2010 年 4 月 8 – 11 日
- 11) 西尾禎治, "陽子線治療"、日本医学物理学学会第 9 9 回学術大会、ランチタイムレクチャー 2、2010 年 4 月 9 – 11 日
- 12) 西尾禎治、石川正純、小澤修一、成田雄一郎、峯村俊行, "水タンク式灰ファントムを利用した治療計画装置の線量計算精度検証"、日本医学物理学学会第 9 9 回学術大会、2010 年 4 月 9 – 11 日
- 13) 河野良介、堀田健二、松原佳菜、松浦妙子、亀岡覚、西尾禎治、河島光彦、荻野尚, "陽子線治療における線量測定のための MOSFET 検出器に対する新

- しい感度補正法の開発”、日本医学物理学会第99回学術大会、2010年4月9-11日
- 14) 唐澤久美子、松本政雄、小澤修一、加藤博和、榮武二、西尾禎治、水野秀之、伊藤彬、荒木不次男、和田真一、“大学院医学物理教育推奨カリキュラム作成における推奨科目の検討”、日本医学物理学会第99回学術大会、2010年4月9-11日
- 15) 松浦妙子、江頭祐亮、西尾禎治、松本孔貴、和田麻美、古澤佳也、小池幸子、松村和朋、太田隆一、鈴木博之、戸田兼博、谷山剛也、霜重拓也、坂本篤信、水上史絵、河島光彦、荻野尚、“高線量率領域における、ヒト唾液腺癌細胞の生存率曲線に対する陽子線線量率効果”、日本医学物理学会第99回学術大会、2010年4月9-11日
- 16) 西尾禎治、宮武彩、中川恵一、荻野尚、西條長広、江角浩安、“分子画像誘導強度変調陽子線治療の研究”、日本医学物理学会第99回学術大会、2010年4月9-11日
- 17) 須釜裕也、西尾禎治、丸山浩一、“放射線治療計画システムXiOを用いてのIMPTとIMRTの線量分布比較”、日本医学物理学会第99回学術大会、2010年4月9-11日
- 18) 戸森聖治、須釜裕也、秋田峻吾、瀬戸秀隆、武居秀行、西尾禎治、川畑徹、丸山浩一、“陽子線治療計画における不均質物質中の水等価厚への変換によるビーム広がり評価法の妥当性の検討”、日本医学物理学会第99回学術大会、2010年4月9-11日
- 19) 西尾禎治、戸森聖治、丸山浩一、“陽子線スキャニング照射用簡易ペンシルビーム線量分布測定ツールの開発”、日本医学物理学会第99回学術大会、2010年4月9-11日
- 20) 江頭祐亮、西尾禎治、亀岡覚、松浦妙子、上坂充、“陽子線治療におけるデルタ関数多分割ペンシルビーム法の初期検証”、日本医学物理学会第99回学術大会、2010年4月9-11日
- 21) T. Nishio, A. Miyatake, T. Tachikawa, M. Yamada, “The beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port for proton therapy in National Cancer Center. Kashiwa,” PTCOG 48, September 28 – October 3, Heidelberg, 2009.
- 22) K. Hotta, R. Kohno, Y. Takada, R. Tansho, Y. Hara, T. Himukai, S. Kameoka, T. Nishio, “Verification of simplified Monte Carlo algorithm in treatment planning for proton cancer therapy,” PTCOG 48, September 28 – October 3, Heidelberg, 2009.
- 23) T. Asaba, T. Tachikawa, T. Ochi, M. Yamada, T. Nishio, T. Ogino, “Development of pencil beam scanning nozzle system,” PTCOG 48, September 28 – October 3, Heidelberg, 2009.
- 24) T. Tachikawa, T. Ochi, T. Asaba, M. Yamada, T. Nishio, T. Ogino, “Multi-purpose nozzle for pencil beam scanning and wobbling,” PTCOG 48, September 28 – October 3, Heidelberg, 2009.
- 25) R. Kohno, K. Hotta, S. Kameoka, T. Matsuura, T. Nishio, M. Kawashima, T.

- Ogino, "Measurements of dose distribution using a MOSFET detector for therapeutic proton beam," PTCOG 48, September 28 – October 3, Heidelberg, 2009.
- 26) A. Miyatake, T. Nishio, T. Tachikawa, M. Yamada, "Simulation system of positron emitter nuclei distribution in a patient body using target elemental activity pencil beam algorithm in proton therapy," PTCOG 48, September 28 – October 3, Heidelberg, 2009.
- 27) Multi-Institutional Phase II Study of Proton Beam Therapy for Organ Confined Prostate Cancer in Japan, Focusing on the Incidence of Late Rectal Toxicities. K. Nihei, M. Onozawa, T. Ogino, S. Murayama, H. Fuji, M. Murakami, Y. Hishikawa Oct/1-3/2009, Heidelberg, PTCOG48 (48th Particle Therapy Co-Operative Group Meeting)
- 28) 標的体積設定および多門照射について – 臨床試験を通じた標準化への試み – 二瓶 圭二、小野澤 正勝、荻野 尚、三梨 桂子、武藤 学 平成 21年6月25日 第63回日本食道学会 (横浜) ワークショップ1「食道癌の三次元放射線治療計画法 – 標準化に向けた試み –」
- 29) 西尾禎治、"高精度放射線治療実施先行施設：国立がんセンター東病院における頭頸部 IMRT"、第 21 回日本高精度放射線外部照射研究会 シンポジウム-高精度放射線治療広域展開時代を迎えて～先行施設と新規開始施設の対話、2010年1月31日
- 30) 西尾禎治、"陽子線治療における原子核破砕反応を利用した照射領域の可視化の研究"、第 104 回広島県放射線治療技術研究会、2009年12月5日
- 31) 西尾禎治、"陽子線治療で光る身体を観る"、神戸大学がんプロフェッショナル養成プラン「高精度放射線治療学特論」、2009年11月18日
- 32) 西尾禎治、"観える"放射線治療"、中国・四国広域がんプロ養成コンソーシアム 平成 21 年度第 2 回 医学物理士コース FD セミナー 岡山大学医学物理士インテンシブコース、2009年9月26日
- 33) 西尾禎治、"粒子線治療概論"、中国・四国広域がんプロ養成コンソーシアム 平成 21 年度第 2 回 医学物理士コース FD セミナー 岡山大学医学物理士インテンシブコース、2009年9月26日
- 34) 西尾禎治、"ワークショップ「粒子線治療と高精度 X 線照射：Cost-Benefit から見た真の適応」陽子線治療実績から得た物理照射パラメータの傾向と装置スペック"、日本放射線腫瘍学会第 22 回学術大会、2009年9月17日-19日
- 35) 江頭祐亮、西尾禎治、亀岡覚、松浦妙子、上坂充、"陽子線治療における線量計算アルゴリズムの高精度化に関する研究"、日本放射線腫瘍学会第 22 回学術大会、2009年9月17日-19日
- 36) 伍賀友紀、木藤哲史、上田隆司、河野良介、西尾禎治、有路貴樹、福原里恵、齋藤秀敏、河島光彦、荻野尚、"MLC 位置精度が IMRT の照射線量に与える

- 影響”、日本放射線腫瘍学会第22回学術大会、2009年9月17日-19日
- 37) 堀田健二、河野良介、高田義久、原洋介、丹正良平、日向猛、西尾禎治、“陽子線治療計画における臨床利用に向けた簡易モンテカルロ法の精度検証”、日本医学物理学会第98回学術大会、2009年9月17-19日
- 38) 冠城雅晃、松浦妙子、亀岡覚、西尾禎治、上坂充“陽子線治療におけるモンテカルロシミュレーション GEANT4 の有用性”、日本医学物理学会第98回学術大会、2009年9月17-19日
- 39) 河野良介、堀田健二、亀岡覚、松原佳菜、松浦妙子、西尾禎治、河島光彦、荻野尚、“陽子線治療における MOSFET 検出器による線量分布測定”、日本医学物理学会第98回学術大会、2009年9月17-19日
- 40) 西尾禎治、宮武彩、“原子核反応を利用した画像誘導高精度陽子線治療”、高LET放射線研究会～物理・化学・生物の基礎研究から医学応用まで～、2009年7月30-31日
- 41) 西尾禎治、宮武彩、亀岡覚、“電子線

治療における高磁場を利用した患者体内中線量分布制御法”、第20回日本高精度放射線外部照射研究会、2009年7月18日

- 42) 西尾禎治、宮武彩、中川恵一、荻野尚、西條長宏、江角浩安、“患者体内中における原子核破碎反応を利用した画像誘導陽子線治療法”、第20回日本高精度放射線外部照射研究会、2009年7月18日
- 43) 西尾禎治、“粒子線治療における物理的有用性”、第48回日本医学放射線学会生物部会学術大会、第39回放射線による制癌シンポジウム-基礎と臨床の対話-、2009年7月10-11日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

陽子線高線量率ラインスキャンニングの革新的技術の研究
陽子線スキャンニングビームの高精度位置確認・線量制御システム

及び高線量率ビームによる生物学的効果比の研究

研究分担者 河野 良介 国立がん研究センター東病院臨床開発センター
粒子線医学開発部

研究要旨：照射線量の高精度管理を達成するために、従来の印加可電圧800 Vを1500Vに上げて線量モニタによる標準校正測定を行った。また、スキャンニング照射のような高線量率な陽子線に対して、生物学的効果比が変わる可能性がある。スキャンニング照射のような高線量率な陽子線に対する生物学的効果比の確認を実施し、陽子線スキャンニングビーム治療の準備を進めた。

A. 研究目的

陽子線スキャンニングビームに対する照射線量の高精度管理を達成することを目的とする。さらに、高線量率陽子線治療に向けて、高線量率陽子線に対する生物学的効果比を求める。

B. 研究方法

現在、陽子線治療で使用されている照射中の線量をモニタする線量モニタは、大気開放型薄膜電離箱であり、1個の電離箱内に2枚の集電極を収めた形式で、有感体積250 mmφである。ここで、線量モニタの感度は、温度気圧やビーム強度などの外因により、投与線量精度の劣化が生じることがわかっている。

そこで、現在、線量モニタには800Vの印加電圧が掛けられているが、印加電圧

を1500Vに上げた線量モニタを用いて、線量モニタ1カウント当たり吸収線量が何Gyかを示す値、すなわち標準校正值測定を実施し、その精度を評価した。

また、陽子線治療において、生物学的効果比は1.1として、治療が実施されている。しかしながら、スキャンニング照射のような高線量率な陽子線に対して、生物学的効果比が変わる可能性がある。そこで、線量率を変えて、HSG細胞に照射し、生物学的効果比を求めた。

エネルギーが235 MeV、線量率が8 Gy/minと325 Gy/minである陽子線をHSGに照射する。また、測定位置は、plateau位置とブラッグピーク位置の2カ所で行い、照射した線量は、1.0、2.2、3.5、5.0、6.5、8.0 Gyである。

そして、得られた生残率をLQモデルで

フィットし、10%生残率を与えるような線量を生物学的効果比の指標とした。

C. 研究結果

従来の印加電圧では、標準校正值の変動は最大0.7%あったが、印加電圧を上げることで、0.1%以下に抑えることができた。これにより、照射線量の高精度管理には印加電圧を上げることが有効であることがわかった。

8 Gy/min と 325 Gy/min のときの生物学的効果比は、プラトー位置で0.96、ブラッグピーク位置では、0.98であった。これより、生物学的効果の線量率依存性がないことがわかった。

D. 考察

陽子線のスキヤニング照射に相当する高線量率では、線量モニタの感度が鈍る現象結果となった。これは、高線量照射によって線量モニタの感度領域にある空気がエネルギーを吸収して高密度にイオン化され、その後、周辺の自由電子とイオンが結合してしまうイオン再結合現象によって、線量モニタの出力値が下がってしまうことによって引き起こると考えられる。そのため、線量モニタの印可電圧を上げることで、感度領域内に発生する電場の力が電圧に比例して強まり、イオン再結合の現象を低減できたと考えられる。

また、高線量率の陽子線において生物学的効果の大きな差は観られなかったが、本実験においては細胞を利用した実験であるため、生体である実際の患者治療では生物効果比の相違が観られる可能性もある。スキヤニング照射による陽子線の臨床試

験を実施する上で、患者の線量応答に注意しながら陽子線治療を実施する必要性があると考えられる。

E. 結論

照射線量の高精度管理には印加電圧を上げることが有効であることがわかった。またスキヤニング照射に対しても、細胞実験の結果から判断すれば、現在、治療で用いられている生物学的効果比をそのまま適用できることを示すことができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 河野良介ら；陽子線治療におけるMOSFET検出器による線量分布測定；JSMP 98th (2009) 9月18日 国立京都国際会館
- 2) R. Kohno et al.; Measurements of Dose Distributions Using a MOSFET Detector for Therapeutic Proton Beam; PTCOG 48; Heidelberg, German; Sep. 28-Oct. 3, 2009
- 3) 河野良介ら；臨床利用に向けたMOSFET検出器による陽子線線量測定；JSAP 57th (2010) 3月17日 東海大学
- 4) 河野良介ら；陽子線治療における線量測定のためのMOSFET検出器に対する新しい感度補正法の開発；JSMP99th (2010) 4月10日
- 5) 松浦妙子ら；高線量率領域におけるヒト唾液腺癌細胞の生存曲線に対する陽子線線量率効果；JSMP99th (2010) 4月10日

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

陽子線高線量率ラインスキャンニングの革新的技術の研究
陽子線スキャンニング及び強度変調陽子線治療（IMPT）

の最適化治療計画システムの研究

研究分担者 亀岡 寛 国立がん研究センター東病院臨床開発センター
粒子線医学開発部

研究要旨：陽子線スキャンニング照射治療及び強度変調陽子線治療を実現するには、治療計画装置によるビーム配置及びその強度の最適化が非常に重要である。当センターに既存する国産の陽子線治療計画装置に搭載する最適化計算アルゴリズムの研究開発を実施して行く上で、コマーシャルベースの治療計画装置 XiO との比較検証を実施するための整備と初期検証を行った。

A. 研究目的

コマーシャルベースの治療計画装置 XiO を用いて、ベンチマークファントムを用いた、強度変調陽子線治療（IMPT）と強度変調 X 線治療（IMRT）との比較検証を実施することを目的とする。

B. 研究方法

IMPT をサポートする商用治療計画装置 XiO（CMS・Elektra 社製）を購入した。陽子線の線量計算実施において、当センターの陽子線スキャンニングビームの実測データの整備が未実施であるため、XiO にデフォルト登録されているサンプルの陽子線ペンシルビームを利用した。IMRT 用の X 線治療は Varian 製のリニアックの 6MV の実測データを利用した。ベンチマークファントムは IMRT でも良く利用される馬

蹄形の PTV、その中心部分に OAR が設置されたものである（図 1 参照）。

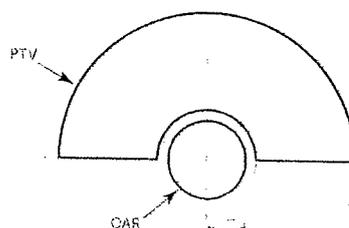


図 1：ベンチマークファントム

蹄ベンチマークファントムに対して IMRT と IMPT による治療計画を実施し、その結果を比較検証した。典型的な頭頸部症例を想定して、ベンチマークファントムの PTV を腫瘍、OAR を脊髄に見立てて治

療計画を実施した。また、OAR を中心点とした $30\text{cm} \times 30\text{cm} \times 5\text{cm}$ の直方体形状の均一な水ファントム（直方体の体輪郭形状を想定）を設定した。また、IMRT は 9 門照射、IMPT は 5 門照射にて線量分布の最適化及び線量計算を実施した。尚、計算における線量制限は、PTV については 95%以上の体積に対して 95%以上の処方線量、OAR については、5%以下の体積に対して 60%以下の処方線量を設定して最適化を実施した。

C. 研究結果

図 2 は IMRT と IMPT における、PTV と OAR に対する DVH 解析結果である。図中の破線が IMRT、実線が IMPT である。この結果より IMPT の方が腫瘍に対する線量集中性と均一性は高く、また、重要臓器（この場合は脊髄）に対しては、低い照射線量で少ない体積に抑えられている。

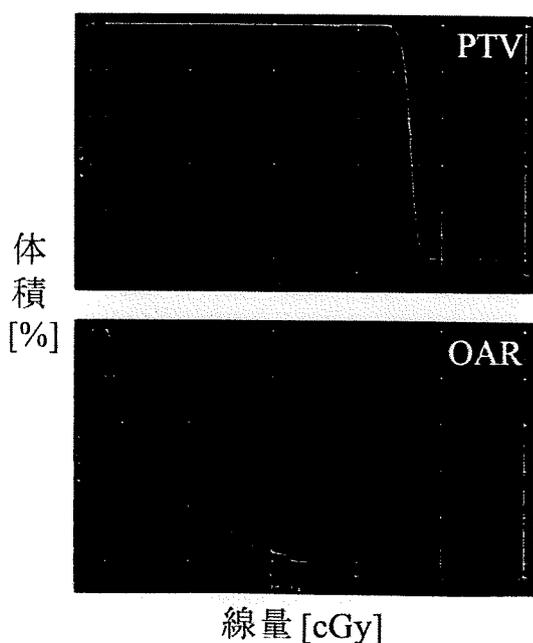


図 2 : DVH 解析結果。

本検証条件においては、IMPT によって作成された線量分布は何れにおいても IMRT より優れた線量分布を形成した。

D. 考察

コマーシャルベース治療計画装置である XiO を用いて、ベンチマークファントムにおける IMRT と IMPT の線量分布検証により、IMPT の優位性が示された。IMPT の適応疾患は不均一物質が複雑に絡み、また、幾つもの重要臓器が腫瘍近傍に存在する頭頸部であると思われる。今回のシンプル形状のベンチマークテストだけでは、不均一物質が複雑に入り組んだ頭頸部治療の場合の検証はまだ不十分であると考えられる。陽子線はレンジ・ブラックピークといった単門照射でも線量集中性が高い物理特性を持ち合わせているが、その一方で微妙な計算精度の悪化によって、高線量領域、低線量領域部分が形成されやすい性質も持っていると言える。今後は、更に実際の患者に類似したファントムでの線量検証が必須となる。

また、コマーシャルベースの治療計画装置 XiO 及び利用したビームもデフォルト登録されているサンプルの陽子線データを利用して検証であった。よって、当センターで実測によって陽子線のペンシルビームデータを収集し、そのデータを用いた検証が必要である。そして、現在、当センターの臨床でも利用している国産の治療計画装置に実装中である IMPT 用最適化計算アルゴリズムのコマーシャルベースの治療計画装置との比較検証を実施する必要がある。

E. 結論

IMPTはIMRTよりも少ない門数でより優れた線量分布を形成できることが示された。今後はpassive照射法に対する優位性も調べると共に、当院の陽子線治療施設でIMPTを行うための最適化アルゴリズムの開発に着手する。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T. Nishio, S. Kameoka, "Utilization of Monte Carlo Simulation Toolkit GEANT4 for Proton Therapy," J. J. Simu. Technol. 28(1), 34-40 (2009).

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

陽子線高線量率ラインスキャンニングの革新的技術の研究
陽子線スキャンニングビームにおける臨床試験の研究

研究分担者 二瓶 圭二 国立がん研究センター東病院臨床開発センター
粒子線医学開発部

研究要旨：本研究においては、陽子線ラインスキャンニング技術を開発し、臨床応用することを計画目標としている。そのためには、これまで行われてきた従来型の陽子線治療の安全性が担保されなければならない。多施設共同試験の結果、従来型陽子線治療の安全性が確認され、ラインスキャンニング技術を用いた臨床試験実施の可能性が示された。

A. 研究目的

革新的技術である陽子線ラインスキャンニングの臨床応用に先立ち、これまで実施されてきた陽子線治療（以下、従来型陽子線治療）の安全性について確認する。

従来型陽子線治療の安全性について検討する。

（倫理面への配慮）

各参加施設において、倫理審査委員会の承認を得ている。

B. 研究方法

国立がん研究センター東病院、静岡県立がんセンター、兵庫県立粒子線医療センターが参加し、早期前立腺がんに対する従来型陽子線治療 74GyE/37 回(2GyE/回)の多施設共同臨床試験が実施された。各施設において倫理審査委員会承認後、2004 年から 2007 年の間に 151 例が登録された。試験のエンドポイントは、前立腺がんに対する放射線治療で問題とされるグレード 2 以上の直腸出血の頻度（治療終了 2 年後）とされた。

本試験の結果を、X 線を用いた他の外部放射線治療の文献報告と可及的に比較し、

C. 研究結果

本試験のエンドポイントである、治療 2 年後のグレード 2 以上の直腸出血頻度は、2.0% (95%信頼区間、0%~4.3%) であった。最終経過観察においては、4.1% (0.4%~7.7%) であった。また、グレード 2 以上の膀胱副作用については、2 年時 4.1% (0.9%~7.3%)、最終経過観察時 7.8% (2.9%~12.8%) であった。

X 線を用いた三次元原体照射 (3D-CRT) の報告では、グレード 2 以上の直腸副作用は、10%~20%とされている。また、より精度の高い治療である強度変調放射線治療 (IMRT) の報告では、直腸毒

性が2%との非常に良好な報告があるものの、一方で20%を超えるという報告もあり一定ではない。

今回の従来型陽子線治療の多施設臨床試験の結果、X線を用いた他の外部放射線治療と比較して少なくとも直腸毒性が悪化するという結果は得られず、むしろ良好である可能性が示唆された。

D. 考察

今回の多施設共同臨床試験の結果により、前立腺がんに対する従来型陽子線治療の安全性が確認された。

従来型陽子線治療は、物理的線量分布に優れる放射線治療であるが、ラインスキヤニング技術はさらに線量分布を改善させることを目的とした革新的な技術である。今回従来型陽子線治療の安全性が確認できたため、陽子線スキヤニング技術が開発されれば、その安全性を確認する臨床試験の実施が可能であると考えられる。

E. 結論

早期前立腺がんに対する従来型陽子線治療の安全性が確認され、本研究においてラインスキヤニングを用いた臨床試験の実施が可能であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) A phase I trial of 5-fluorouracil with cisplatin and concurrent standard-dose radiotherapy in Japanese patients with stage II/III esophageal cancer. Nakajima T, Nihei K, et al. Jpn J Clin Oncol. 2009

39(1):37-42.

- 2) Elective nodal irradiation (ENI) in definitive chemoradiotherapy (CRT) for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Onozawa M, Nihei K, et al. Radiother Oncol 2009, 92(2):266-269.

2. 学会発表

- 2) Multi-Institutional Phase II Study of Proton Beam Therapy for Organ Confined Prostate Cancer in Japan, Focusing on the Incidence of Late Rectal Toxicities. K. Nihei, M. Onozawa, T. Ogino, S. Murayama, H. Fuji, M. Murakami, Y. Hishikawa Oct/1-3/2009, Heidelberg, PTCOG48 (48th Particle Therapy Co-Operative Group Meeting)
- 3) 標的体積設定および多門照射についてー臨床試験を通じた標準化への試みー
二瓶 圭二、小野澤 正勝、荻野 尚、三梨 桂子、武藤 学 平成21年6月25日 第63回日本食道学会 (横浜) ワークショップ1「食道癌の三次元放射線治療計画法ー標準化に向けた試みー」

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし