

は、 $\gamma$ インデックスによる評価では、99.7%の合格率で、実測分布と計算分布が一致した。

球体照射に対しては、対象領域における平坦度は $\pm 2.5\%$ を達成し、計算値ともよく一致した。さらに、ペナンプラについても、0.5 mm以内で実測値と計算値はよく一致した。

#### D. 考察

今回は、11本に横に並べた一次元検出器により検証を行ったが、幾何学的で単純なターゲットに対する照射でも、膨大な測定時間を要することがわかった。実際の臨床では、複雑な形状を持ったターゲットも多いので、さらに高分解能でかつ3次元での線量評価が必要となることが予想される。それゆえ、精度検証と共に、検証法の簡便化にも目を向け、運用を見据えた技術開発を進める必要がある。

#### E. 結論

ビーム電流を一定にして走査速度を変えて強度を変調するラインスキャン照射法による平面照射並びに球体照射に対する検証において、計算値と実測値はよく一致し、ラインスキャン照射が精度良く実現できることを確認した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Ryosuke Kohno, Eriko Hirano, Satoshi Kitou, Tomonori Goka, Kana Matsubara, Satoru Kameoka, Taeko Matsuura, Takaki Arijii, Teiji Nishio, Mitsuhiko Kawashima, Takashi Ogino; Evaluation of the Usefulness

of a MOSFET Detector in an Anthropomorphic Phantom for 6-MV Photon Beam; Radiol. Phys. Technol. 3 (2010) 104-112

(2) K. Hotta, R. Kohno, Y. Takada, Y. Hara, R. Tansho, T. Himukai, S. Kameoka, T. Nishio and T. Ogino; Improved dose-calculation accuracy in proton treatment planning using a simplified Monte Carlo method verified with three-dimensional measurements in an anthropomorphic phantom; Phys. Med. Biol. 55 (2010) 3545-3556

(3) Matsuura T, Egashira Y, Nishio T, Matsumoto Y, Wada M, Koike S, Furusawa Y, Kohno R, Nishioka S, Kameoka S, Tsuchihara K, Kawashima M, Ogino T; Apparent absence of a proton beam dose rate effect and possible differences in RBE between Bragg peak and plateau; Med Phys. 37 (2010) 5376-81

(4) Arijii T, Ueda T, Kitoh S, Goka T, Kameoka S, Kohno R, Nishio T, Kawashima M; Use experience and problems in the optimization of intensity modulated radiation therapy (IMRT)--Focus on head & neck; Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi. 66 (2010) 879-84.

##### 2. 学会発表

(1) 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(土)

(2) Toru Asaba et al. ; 3D irradiation of pencil beam scanning for proton; PTCOG 49 (2010) May 17-22 Green Dome Maebashi

(3) R. Kohno et al.; In-vivo dosimetry Dose

Using a MOSFET Detector in Anthropomorphic Phantom for Therapeutic Proton Beam; PTCOG 49 (2010) May 17-21 Green Dome Maebashi

(4) 河野良介ら；陽子線治療における in-vivo dosimetry；JSAP 71<sup>st</sup> (2010) 9月14日(火)

(5) 河野良介ら；陽子線治療における人体ファントムに対する in-vivo dosimetry；JSMP 100 (2010) 9月24日(金)～9月25日(土)

(6) 河野良介ら；陽子線治療における MOSFET 検出器による in-vivo dosimetry 法の開発；JASTRO 23rd (2010) 11月20日(土) 東京ベイ舞浜ホテル クラブリゾート

(7) 浅羽徹ら；陽子線スキャニング法による3次元照射とその線量分布評価法；JASTRO 23<sup>rd</sup> (2010) 11月20日 東京ベイ舞浜ホテル クラブリゾート

(8) 宮永裕樹ら；陽子線スキャニングシステムの照射パラメータ計算；JASTRO 23<sup>rd</sup> (2010) 11月20日 東京ベイ舞浜ホテル クラブリゾート

#### 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 覚 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：**スキャンニング照射を用いた治療計画を行うにあたり、線量分布を最適化するのに必要な線量分布比較ソフトウェアを開発するとともに、新たな線量分布比較法を開発し、今後の研究開発の基礎を構築した。

#### A. 研究目的

線量分布の最適化においては、理想とする分布と各最適化段階における分布を逐次比較することにより最適化すべきパラメータを変化させる方向を決定する。比較方法としては各計算点における線量差を用いるのが一般的だが、線量差だけでは临床上受け入れ可能な治療計画かどうかを判断できない場合がある。表記研究課題を遂行する過程として不可欠である、定量的かつ実用的な線量分布比較法の開発を行った。

#### B. 研究方法

線量勾配が急峻な箇所では一致距離（Distance to Agreement）による比較が有効であり、更に線量差と一致距離を一変数で表現する $\gamma$ -index法がLowらにより考案されている。この $\gamma$ -index法を基礎として線量

分布を比較するためのソフトウェアの開発を行った。開発はオープンなプラットフォームとライブラリを使用し、ソースを開示した状態での再配布が可能であるようにした。

#### C. 研究結果

計算アルゴリズムを最適化することにより、高速な $\gamma$ -index計算を実現した。また、“residual dose difference”という量を新たに導入し、二つの線量分布が「どの程度」一致しているかを判断しやすいようにした。更にはDICOM-RT形式の線量分布ファイルを読み込めるようにしたほか、DICOM-RTプランファイルを読み込んで、照射野形状と線量分布を照合できるようにした。

#### D. 考察・結論

市販ソフトウェアにはない機能を備え

た線量分布比較ソフトウェアを開発することにより、定量的な線量分布解析を可能にしたと共に、今後の開発の基礎を作った。今後は更に3D DICOM RT DOSEデータを読みこんで3次元g-index法による線量分布の比較ができるようにする予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) T. Matsuura, Y. Egashira, T. Nishio, Y. Matsumoto, M. Wada, S. Koike, Y. Furusawa, R. Kohno, S. Nishioka, S. Kameoka, K. Tuchiara, M. Kawashima, T. Ogino, “Apparent absence of a proton beam dose rate effect and possible differences in RBE between Bragg peak and plateau,” Med. Phys. 37(10), 5376-5381 (2010).

### 2. 学会発表

- 1) 亀岡覚、荻野尚、有路貴樹、上田隆司、

柳澤かおり、茂垣達也、菅原光、馬場大海、田中史弥、西尾禎治、  
“CLINAC-iXによるIMRTのためのPinnacle3のコミッショニング”、第23回日本高精度放射線外部照射研究会、  
2011年2月10日-11日

3.

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

2. 実用新案登録

3. その他

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線量制御システムの研究

研究分担者 西岡 史絵 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による治療において、患者に対する照射線量を担保するために大線量率ビームに対するドーズモニタの精度が重要である。当センターの陽子線治療装置に実装されているドーズモニタに対し、大強度の陽子線を照射したときのドーズモニタの特性を検証した。また電離箱におけるイオン再結合効果を表す Boag の理論と実測との比較を行った。

A. 研究目的

陽子線スキャンニングビームは細く線量率の高いビームである。スキャンニング照射の線量制御の精度担保の一環としてこのような大線量率ビームに対するドーズモニタの性能評価を行う。

B. 研究方法

ドーズモニタの性能評価として、再現性、直線性、イオン再結合効果について調べた。

大線量率ビームとして、加速器から取り出したままの散乱体・リッジフィルタ・ワブラー等を通さない 235 MeV 単一エネルギーの素通しビームを用い、Bragg peak において約 1.5 – 30 Gy/sec の線量率を実現した。ビームサイズはスノート出口で頭足方向に約 23 mm、左右方向に約 31 mm の半値幅を持つ。尚、スキャンニングビームはより細かいビームとなる。加速器からのビーム引き出し直下のビーム強度モニタ（加

速器出口 chamber) の電流値をビーム線量率の指標とした。表 1 に chamber 電流値と Bragg peak における線量率との関係を示す。

加速器出口 Chamber電流[nA]	10	70	130	200
Bragg Peak 線量率 [Gy/sec]	1.5	10.5	19.5	30

[表 1]

再現性を調べるために、加速器出口 chamber で 10nA のビーム強度に対しドーズモニタ値で 700counts、200nA のビーム強度に対し 300counts・1500 counts の照射を 5 回ずつ実施した。各 MU 値で設定された照射線量に対して、実際に測定された MU 値と、reference 線量計として用いた PTW 社の Bragg Peak Chamber (BPC) 指示値を測定し、その比からドーズモニタの測定値の再現性を表す変動係数を以下の式によって求めた。

$$\text{変動係数} = \frac{[\sum_{i=1}^n (R_i - \bar{R})^2 / (n - 1)]^{1/2}}{\bar{R}} \times 100$$

ここで $n$ は測定回数、 $R_i$ と $\bar{R}$ はそれぞれ測定値の比とその平均値である。

直線性は、chamber電流10 nA及び200 nAのビームについて、MU値とreference線量計の指示値を測定することで調べた。

イオン再結合効果についてドーズモニタの印加電圧依存性及び、ビーム線量率依存性を調べた。加速器出口chamberで10 nAから200 nAの範囲で複数の線量率のビームを照射し測定する。また、ドーズモニタの印加電圧を変化させ同様の測定をおこなう。ドーズモニタの測定値へのイオン再結合の影響の大きさを、照射線量に対するMU値の変化によって示す。照射線量のreferenceとしてBragg Peak Chamberを使用した。このイオン再結合の影響は非常に小さいが、イオン再結合補正をした測定値を採用している。

### C. 研究結果

ドーズモニタの再現性を表2に示す。

ドーズモニタの変動係数は通常の加速器出力の再現性の管理限界である $\pm 0.5\%$ 以下となった。

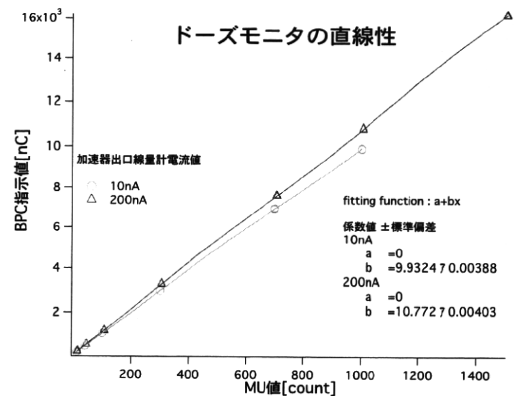
ドーズモニタの直線性を図1に示す。この結果から、本測定で用いたビーム強度についてドーズモニタの直線性は保たれていることが示された。

イオン再結合効果についての測定結果を図2、図3に示す。図2よりドーズモニタの印加電圧が1500 Vであってもビーム線量率が高くなるとイオン再結合効果は顕著になってくる。また、印加電圧が一定であってもビーム線量率の変化によって、reference線量計に対するMU値[ $\text{count}/\mu\text{C}$ ]が変わってくるのが分かる。これを示

したのが、図3である。

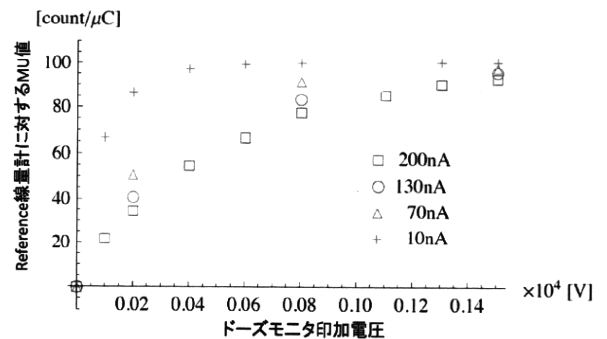
Chamber[nA]	MU値[count]	変動係数
10	700	0.243
200	300	0.057
200	1500	0.095

【表2】



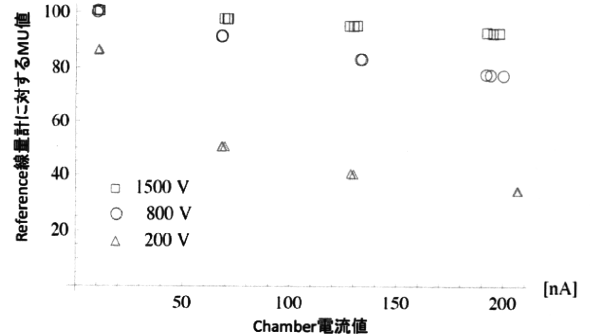
【図1】

#### Dose Monitor収集電荷量の印加電圧依存性



【図2】

#### Dose monitor収集電荷量のビーム線量率依存性



【図3】

#### D. 考察

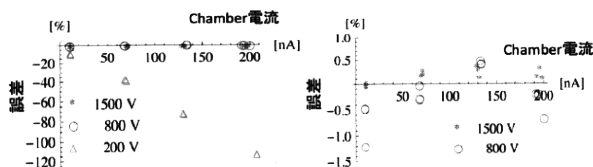
本測定に使用したビームは線量率が非常に高いため、イオン再結合効果が顕著に表れることが明らかとなった。この測定値は、イオン再結合を記述したBoag理論

$$f = 1 / \left( 1 + \alpha \frac{\chi}{V^2} \right)$$

と図4に表す精度で一致する。ここで  $f$  は電離箱のイオン電荷収集効率を示し、 $\chi$  は線量率、 $V$  は電離箱の印加電圧、 $\alpha$  は測定条件に依存するパラメータである。

当センターでは印加電圧は1500 Vで使用しており、図4に示された様にこの条件下では実測値はBoag理論と±0.5 %以内で一致する。

収集電荷量についてBoag理論を基準としたときの実測との誤差



【図4】

#### E. 結論

本測定で用いた大線量率ビームに対して当センターで用いているドーズモニタの再現性・直線性に問題が無いことが示された。

治療において複数の線量率の陽子線ビームを使用する場合、ドーズモニタ内イオン再結合が原因となる投与線量の誤差が生じる可能性がある。当センターで計画されているスキヤニング照射でも複数の線量率のビームを使用する予定である。現在使っているドーズモニタの出力値は印加電圧1500 Vの場合、Boag理論と±0.5 %

の精度で一致することが示された。従って、この理論を用いれば、イオン再結合効果による測定誤差を約±0.5 %以内の精度で補正出来る事が示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

T. Matsuura, Y. Egashira, T. Nishio, Y. Matsumoto, M. Wada, S. Koike, Y. Furusawa, R. Kohno, S. Nishioka, S. Kameoka, K. Tsuchihara, M. Kawashima, T. Ogino, “Apparent absence of a proton beam dose rate effect and possible differences in RBE between Bragg peak and plateau,” Med. Phys., **37**, 5376, (2010).

##### 2. 学会発表

西岡史絵、松浦妙子、松村和朋、江頭祐亮、河野良介、松原佳奈、西尾禎治、河島光彦、荻野尚、“国立がん研究センター東病院の新照射室における高精度陽子線治療2”、日本医学物理学学会第100回学術大会、2010年9月23-25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ニングの革新的技術の研究

陽子線スキャニングビームの体内照射位置確認システムの研究

研究分担者 二瓶 圭二 国立がん研究センター東病院 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、ラインスキャニング技術を用いた臨床試験実施の可能性が示された。現在、臨床応用にむけて臨床試験実施計画書を作成準備中である。

## A. 研究目的

革新的技術である陽子線ラインスキャ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。

## 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、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。

## 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、ラインスキャン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、陽子線スキャン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ャンを用いた臨床試験の実施が可能であると考えられた。現在、臨床応用にむけて臨床試験実施計画書を作成準備中である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Submucosal tumor appearance is a useful endoscopic predictor of early primary-site recurrence after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. C.-H. Tu, M. Muto, T. Horimatsu, K. Taku, T. Yano, K. Minashi, M. Onozawa, K. Nihei, S. Ishikura, A. Ohtsu, S. Yoshida *Diseases of the Esophagus*, in press.

- 2) Proton Beam Therapy as a Nonsurgical Approach to Mucosal Melanoma of the Head and Neck: A Pilot Study. Zenda S, Kawashima M, Nishio T, Kohno R, Nihei K, Onozawa M, Arahira S, Ogino T. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, in press.

- 3) Multi-Institutional Phase II Study of Proton Beam Therapy for Organ-Confined Prostate Cancer Focusing on the Incidence of Late Rectal Toxicities. K. Nihei, T. Ogino, M. Onozawa, S. Murayama, H. Fuji, M. Murakami, Y. Hishikawa, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, in press.

### 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

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  
臨床試験に向けた研究

研究分担者 白土 博樹（北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野）

**研究要旨：**ラインスキャン陽子線治療の目的、安全性の検証の必要性、その内容について研究を加えた。ラインスキャンは、従来の散乱体方式に比べて患者の中性子被曝が減少し、線量分布が向上することが主な目的となる。その安全性の検証として、低エネルギー、低線量での RBE が上昇すること、線量平たん度、呼吸に対する動きなどに関して、さらなる検討を要する。

A. 研究目的

ラインスキャン陽子線治療の目的、安全性の検証の必要性、その内容について研究を加え、多施設臨床研究の原案に結びつける。

B. 研究方法

各研究者の物理学的研究発表に基づき、臨床的状況での放射線治療に必要な安全性の調査を行う。

C. 研究結果

ラインスキャンは、従来の散乱体方式に比べて、以下の効果を期待しているのが、その効果を測定するべきことがわかった。

- 1) 患者の中性子被曝が減少する。
- 2) ビーム入射側の線量分布が向上する。

このうち、1) に関しては、線量測定が難しく、シミュレーションにより検討する。

2) に関しては、ビーム入射側の高線量領域を少なくなることによるメリットが

どこにあるのかを、conformity index を用いて計測することが適当であると結論された。

安全性の検証として、低エネルギー、低線量での RBE が上昇することを検証するべきであることが、M.D. Anderson 病院の Mohan 博士から示された。通常 RBE は 1.1 として計算されているが、低エネルギー領域では 1.5 - 2.2 であったとしている（学会発表）。

D. 考察

ラインスキャンやスポットスキャンの場合には、エネルギーの変更方式が異なるため、RBE が異なることは十分あり得る。

これに対応するためには、たとえば OAR や PTV 内の Bragg Peak のエネルギーを記載項目として設けることで、RBE の差に関する情報を残すことも検討されるべきである。

線量平たん度、呼吸に対する動きなどに関して、さらなる検討を要する。

## E. 結論

ビーム入射側の高線量領域を少なくなることによるメリットがどこにあるのかを、conformity indexを用いて計測することが重要であろうと結論された。

## F. 研究発表

### 論文発表

1. Onodera S, Aoyama H, Katoh N, Taguchi H, Yasuda K, Yoshida D, Sutherland K, Suzuki R, Ishikawa M, Gerard B, Terasaka S, Shirato H. Long-term Outcomes of Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Intracranial Skull Base Benign Meningiomas in Single Institution. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Dec 22. [Epub ahead of print]
2. Inoue T, Katoh N, Aoyama H, Onimaru R, Taguchi H, Onodera S, Yamaguchi S, Shirato H. Clinical outcomes of stereotactic brain and/or body radiotherapy for patients with oligometastatic lesions. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Aug;40(8):788-94.
3. Nishioka T, Fujino M, Homma A, Yamashita T, Sato A, Ohmori K, Obinata K, Shirato H, Notani K, Nishio M. Cesium implant for tongue carcinoma with a thickness of 1.5 cm or more: cases successfully treated with a Modified Manchester System. *Yonsei Med J*. 2010 Jul;51(4):557-61.
4. Yamaguchi S, Ishikawa M, Bengua G, Sutherland K, Nishio T, Tanabe S, Miyamoto N, Suzuki R, Shirato H. A feasibility study of a molecular-based patient setup verification method using a parallel-plane PET system. *Phys Med Biol*. 2011 Feb 21;56(4):965-77.
5. Sutherland K, Miyajima S, Date H, Shirato H, Ishikawa M, Murakami M, Yamagiwa M, Bolton P, Tajima T. A parameter study of pencil beam proton dose distributions for the treatment of ocular melanoma utilizing spot scanning. *Radiol Phys Technol*. 2010 Jan;3(1):16-22.
6. Bengua G, Ishikawa M, Sutherland K, Horita K, Yamazaki R, Fujita K, Onimaru R, Katoh N, Inoue T, Onodera S, Shirato H. Evaluation of the effectiveness of the stereotactic body frame in reducing respiratory intrafractional organ motion using the real-time tumor-tracking radiotherapy system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jun 1;77(2):630-6.
7. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, Karasawa K, Hayakawa K, Niibe Y, Takai Y, Kimura T, Takeda A, Ouchi A, Hareyama M, Kokubo M, Kozuka T, Arimoto T, Hara R, Itami J, Araki T. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Operable Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: Can SBRT Be Comparable to Surgery? *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul 15. [Epub ahead of print]

8. Aristophanous M, Rottmann J, Park SJ, Nishioka S, Shirato H, Berbeco RI. Image-guided adaptive gating of lung cancer radiotherapy: a computer simulation study. *Phys Med Biol*. 2010 Aug 7;55(15):4321-33.
9. Berbeco RI, Nishioka S, Shirato H. Evaluation of the need for simultaneous orthogonal gated setup imaging. *J Appl Clin Med Phys*. 2010 Apr 19;11(2):3203.
10. Pepin EW, Wu H, Sandison GA, Langer M, Shirato H. Site-specific volumetric analysis of lung tumour motion. *Phys Med Biol*. 2010 Jun 21;55(12):3325-37.
11. Borst GR, Ishikawa M, Nijkamp J, Hauptmann M, Shirato H, Bengua G, Onimaru R, de Josien Bois A, Lebesque JV, Sonke JJ. Radiation pneumonitis after hypofractionated radiotherapy: evaluation of the LQ(L) model and different dose parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Aug 1;77(5):1596-603.

学会発表

1. 井上哲也、加藤徳雄、青山英史、鬼丸力也、石川正純、田口大志、白土博樹、Oligometastases 症例に対する定位放射線治療の有用性についての検討、第 69 回日本医学放射線学会、横浜、2010.
2. 米山理奈、安田耕一、鬼丸力也、白土博樹、本間明宏、折館伸彦、福田諭、胃 MALT リンパ腫に対する動体追跡放射線照射装置を用いた放射線治療の経験、第 122 回 日本医学放射線学会 北日本地方会、山形、2010.
3. 鬼丸力也、白土博樹、安田耕一、西川昇、米山里奈、本間明宏、折館伸彦、福田諭、上咽頭癌再発症例に対する再照射例の検討、第 122 回 日本医学放射線学会 北日本地方会、山形、2010.
4. 鬼丸力也、安田耕一、長谷川雅一、白土博樹、声門癌(T1N0)に対する北大病院での放射線治療成績、第 123 回 日本医学放射線学会 北日本地方会、仙台、2010.
5. 鬼丸力也、安田耕一、西川昇、白土博樹、放射線治療を受けた舌癌患者のリンパ節転移・再発のパターン、日本放射線腫瘍学会第 23 回学術大会、千葉、2010.
6. 安田耕一、鬼丸力也、加藤徳雄、白土博樹、FMISO-PET の集積の閾値及び集積と上咽頭癌の放射線治療成績との関連に関する検討、日本放射線腫瘍学会第 23 回学術大会、千葉、2010.
7. 棚邊哲史、明神美弥子、細川正夫、清水伸一、藤野賢治、石川正純、白土博樹、食道癌放射線治療における腫瘍及び肺の DVH 解析、日本放射線腫瘍学会第 23 回学術大会、千葉、2010.
8. 鬼丸力也、加藤徳雄、井上哲也、清水伸一、西岡健太郎、白土博樹、石川正純、ベングア ジェラード、宮本直樹 動体追跡照射装置を用いた呼吸移動対策について 北大での経験、第 23 回日本高精度放射線外部照射研究会、東京、2011.
9. 安田耕一、鬼丸力也、原田慶一、白土博樹、Clinical experience of induction docetaxel, cisplatin and

- 5-fluorouracil(TPF) followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer.、第37回 北海道頭頸部腫瘍研究会、北海道、2011.
10. 原田慶一、安田耕一、鬼丸力也、吉田篤司、西川昇、西岡健太郎、井上哲也、小野寺俊輔、木下留美子、加藤徳雄、土屋和彦、清水伸一、白土博樹、Radiation therapy in Kimura's disease a case report.、第37回 北海道頭頸部腫瘍研究会、北海道、2011.
11. Onodera S, Aoyama H, Hashimoto N, Toyomaki A, Nishikawa N, Tha, KK. Ogisu K., Terae S, Shirato H. An Internationally Compatible, Japanese Neurocognitive Function Test Battery for the Assessment of Radiation-induced Brain injury.、ASTRO2010、サンディエゴ、2010.
12. Tanabe S, Ishikawa M, Yamaguchi S, Gerard B, Kenneth S, Suzuki R, Miyamoto N, Katoh N, Onimaru R, Shirato H. Feasibility Study On Molecular Imaging-based Tracking System For Lung Cancer Treatment. 、ASTRO2010、サンディエゴ、2010.
- 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

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ニングの革新的技術の研究  
陽子線スキャニングビームの体内照射位置確認システムの研究

研究分担者 石川 正純 北海道大学大学院医学研究科

**研究要旨**：本研究では、国立がんセンター東病院に設置されている陽子線スキャニングビーム治療装置の体内照射位置確認システム開発の一環として、Beam-on-line PET System (BOLPs)によって得られたデータを解析するために、治療計画情報やCT データなどと有機的な連携を持った解析システムを開発した。また、汎用モンテカルロコードを用いた線量分布計算環境の構築を行い、陽子線エネルギーの揺らぎと偏向電磁石による線量分布歪みの可能性について基礎検討を行った。

#### A. 研究目的

国立がんセンター東病院に設置されている陽子線治療装置では、陽子線治療によって体内で核反応を起こす際に発生する陽電子放出核種を検出し、その放射能濃度分布を測定し、照射位置の検証や線量分布の評価を目的として Beam-on-line PET System (BOLPs)が設置されている。本研究では、陽子線スキャニングビームの体内照射位置確認システム開発の一環として、BOLPs によって得られたデータを解析するために、治療計画情報やCT データなどと有機的な連携を持った解析システムを開発する。また、汎用モンテカルロコードを用いた線量分布計算環境の構築を行う。

#### B. 研究方法

##### ①BOLPs 用線量解析システムの開発

患者CTの情報およびBOLPsによる測定結果を有機的に連携した上で高度な解析を行う目的で、専用の解析ソフトウェアを開発する。

##### ②BOLPs を用いた PET 画像ベースでの位置確認方法に関する基礎検討

体内でのポジトロン放出核の位置を確認する目的で、3人の被験者にBOLPsによる位置合わせを依頼し、X線透視画像による位置合わせの精度と比較した。ポジトロン放出核分布の大きさは直径8, 12, 16, 24, 32 mmとし、BOLPsによる測定時間は1, 3, 5分とした。

##### ③汎用モンテカルロコードを用いた線量分布計算環境の構築

陽子線治療での複雑な挙動を明らかにする目的で、汎用モンテカルロ計算コードである GEANT4 を用いた線量分布計算環境を構築した。また、陽子線エネルギーの揺らぎと偏向電磁石による線量分布歪みの可能性について基礎検討を行った

#### C. 研究結果

### ①BOLPs 用線量解析システムの開発

Paganetti の論文を元に患者 CT 画像の CT 値から元素分布情報に変換可能なソフトウェアを開発した。患者 CT 画像に元素分布情報、線量計算結果情報、BOLPs による Activity 測定の情報オーバーレイ表示し、かつ任意の 2 点間を結ぶプロファイルカーブを表示できるソフトウェアを作成した (Fig.1)。

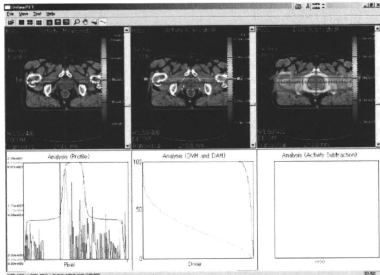


Fig.1 BOLPs 用解析ソフトウェアの画面

### ②BOLPs を用いた PET 画像ベースでの位置確認方法に関する基礎検討

国立がん研究センター東病院の陽子線治療装置に設置されている BOLPs を用いた PET ベースでの患者位置確認システム構築の可能性について、実測による検討を行った。Fig.2 に示すファントムを用いて、3 人の被験者による位置合わせの精度について比較したところ、いずれも約 1mm 程度の誤差で位置合わせが可能であり、腫瘍径が小さい場合には特に有効に機能する可能性が示唆された (Table 1)。本研究の内容は、Physics in Medicine and Biology に報告した<sup>[1]</sup>。

[1] S. Yamaguchi, M. Ishikawa, G. Bengua, K. Sutherland, T. Nishio, S. Tanabe, N. Miyamoto, R. Suzuki, H. Shirato, "A feasibility study of a molecular-based patient setup verification method using a parallel-plane PET system," Phys. Med. Biol. 56, pp. 965-977 (2011)

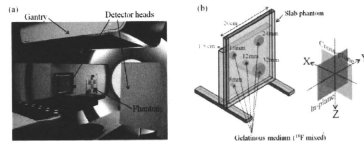


Fig.2 位置照合実験の体系(a)と使用したファントムの詳細(b)

### Table 1 位置照合実験の結果

Table 1. Statistical comparison of registration errors from PDR1 and radiographic registrations using ANOVA. PDR1 registration was performed using reconstructed planar images from PET data (at acquisition time of 15min) and BOLPs data (at acquisition times of 1 min, 3 min and 5 min). Radiographic registration was performed using DRR and portal (X-ray) images.

Registration method	Diameter				
	5mm	12mm	16mm	24mm	32mm
PDR1 (1min)	1.07 ± 0.42	0.49 ± 0.34	1.02 ± 0.44	1.28 ± 0.35	1.12 ± 0.39
PDR1 (3min)	0.87 ± 0.29	0.59 ± 0.24	1.01 ± 0.38	1.25 ± 0.29	0.86 ± 0.37
PDR1 (5min)	0.56 ± 0.26	0.60 ± 0.24	1.00 ± 0.34	1.30 ± 0.26	0.88 ± 0.32
Radiographic (X-ray)	0.98 ± 0.28	0.63 ± 0.30	0.87 ± 0.31	0.95 ± 0.20	1.17 ± 0.26
(p-value)	<0.0001*	0.3545	0.522	0.0003*	0.0044*

\* Significant (p<0.05).

### ③ 汎用モンテカルロコードを用いた線量分布計算環境の構築

北海道大学で保有しているブレードサーバシステム (128 コア) に、汎用モンテカルロ計算コード GEANT4 を導入し、並列計算による計算速度の高速化を行った。また、磁場によって曲げられた陽子線線量分布歪みに関する検討を行い、陽子線ビームの偏向角度が大きい場合には、線量分布に歪みが生じる可能性が示唆された (Fig.3)。

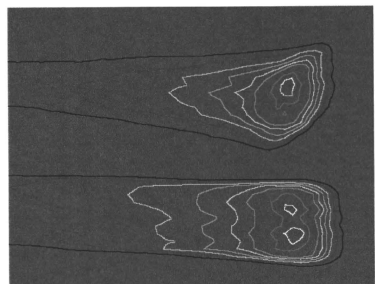


Fig.3 線量分布計算結果の一例 (磁場による線量分布歪みの影響)

## D. 考察

BOLPs用線量解析システムの開発では、治療計画に用いたCT画像を解析し、Paganettiらの先行研究を参考にして、モンテカルロ計算に必要な元素分布情報に変換するアルゴリズムを導入した。このことにより、正確な陽子線挙動解析が可能になる。また、陽子線との核反応によって生じる陽電子放出核は、元素ごとに生成する核種および半減期が異なるため、この元素分布情報は、BOLPsが目的とする陽子線照射によって生じた陽電子放出核分布と計算によるActivity分布を比較する際の大きな情報源となる。

BOLPsを用いたPET画像ベースでの位置確認方法に関する基礎検討では、BOLPsを用いた計測において、PETとしての3次元再構成像ではなく、検出器に平行なPlanar画像として測定することにより、高解像度な陽電子放出核に対する透視像を得ることが可能となるため、陽電子放出核分布を用いた照射位置照合が、1mm以内の誤差において可能であることが示唆された。

汎用モンテカルロコードを用いた線量分布計算では、陽子線挙動を1つずつ追跡する必要があるため、正確な線量分布を計算するためには、統計精度を向上させるために非常に多数の陽子線挙動について計算する必要がある。Blade server systemでは、多数のPCを集約化したシステムであり、今回は128CPUコアを用いて並列計算によるモンテカルロ計算の速度向上を目指し、ほぼCPU個数に比例した計算速度の向上を実現した。

また、近年の新たな進歩として、GPU (Graphic Processor Unit) の発展がめざましく、多くのコアを持ったGPUボードが安価で入手可能となった。そこで、1024コアを持つGPUボードを用いたモンテカルロ計算環境の構築を目指し、その可能性について検討中である。

このモンテカルロ計算環境を用いて、ラインスキャニングによる線量分布計算について簡単な検討を行った。陽子線のわずかなエネルギー揺らぎは、偏向磁石で方向を変える際に、エネルギーに応じた方向のズレを生じるため、患者体内での線量投与分布に歪みを生じる可能性がある。一例として70MeV陽子線に対して0.5%のエネルギー揺らぎが存在すると仮定し、 $\tan \theta = 0.01$ の偏向磁場を経た場合に線量分布の歪みが生じる可能性が示唆された。

## E. 結論

治療計画に用いたCT画像を解析し、モンテカルロ計算に必要な元素分布情報と線量分布、Activity情報を重ね合わせて表示可能なBOLPs用解析ソフトウェアを開発した。

BOLPsを用いたPET画像ベースでの照射位置確認方法に関する基礎検討では、1mm以内の誤差において可能であることが示唆された。

汎用モンテカルロコードを用いた線量分布計算では、CPU個数に比例した計算速度の向上を実現し、偏向磁場を経た場合に線量分布の歪みが生じる可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- [1] S. Yamaguchi, M. Ishikawa, G. Bengua, K. Sutherland, T. Nishio, S. Tanabe, N. Miyamoto, R. Suzuki, H. Shirato, "A feasibility study of a molecular-based patient setup verification method using a parallel-plane PET system," *Phys. Med. Biol.* 56, pp. 965-977 (2011)

### 2. 学会発表

- [1] S. Yamaguchi, M. Ishikawa, S. Tanabe, G. Bengua, K. Sutherland, T. Nishio, N. Miyamoto, R. Suzuki, H. Shirato, "A feasibility study of a molecular-based patient setup verification method using a



parallel-plane PET system,” The 8th International Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care -Molecular Imaging for Treatment Monitoring-(2010.9.1-2) Sapporo

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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ヤニングの革新的技術の研究  
陽子線スキヤ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

研究分担者 松浦 妙子 北海道大学大学院

**研究要旨：**陽子線のスキヤニング照射は、局所的にはこれまで標準的に治療に用いられてきた散乱体法に比べて格段に高い線量率が用いられ、その時間構造も照射条件によって複雑に変化する。本年は、基礎的な研究として時間的に一定で高線量率の陽子線(Bragg peak で 325Gy/min, plateau で 114Gy/min)を HSG 細胞に照射し、RBE、RBE の LET 依存性の線量率による変化の有無を検証した。その結果、両者ともに変化の無いことが確認され、上記の線量率までの範囲においては、スキヤニングの治療計画において現在と同じ RBE を用いることの妥当性が示唆された。

**A. 研究目的**

陽子線スキヤニング照射法の治療計画において現在と同じ RBE=1.1 を用いることの妥当性を検証する。

**B. 研究方法**

HSG 細胞にモノエネルギー(235MeV)の陽子線を Bragg peak 位置(LET=3.19keV/ $\mu$ m)と plateau 位置(LET=0.56keV/ $\mu$ m)で照射した。それぞれの位置で線量率を 8Gy/min, 325Gy/min(Bragg peak 位置)と 1.8Gy/min, 114Gy/min(plateau 位置)のように変えて、それぞれ 1~8Gy までの数点で照射を行った。その後、コロニーアッセイ法で細胞生存率を算

出し、LQ モデルを用いて RBE 比と t-test による有意差検定を行った(p<0.05)。

**C. 研究結果**

Bragg peak, plateau両位置において、RBE、RBEのLET依存性の線量率依存性は見られなかった。一方で両位置のRBEには15~18%程度の有為な差が見られた。

**D. 結論・考察**

上記の線量率の範囲においては、スキヤニングの治療計画において現在と同じ RBEを用いることの妥当性が示唆された。今後は更に広い範囲の線量率において、時間構造も含めた解析を行うことが必要である。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Taeko Matsuura, Yusuke Egashira, Teiji Nishio, Yoshitaka Matsumoto, Mami Wada, Sachiko Koike, Yoshiya Furusawa, Ryosuke Kohno, Shie Nishioka, Satoru Kameoka, Katsuya Tsuchihara, Mitsuhiko Kawashima, and Takashi Ogino "Apparent absence of a proton beam dose rate effect and possible differences in RBE between Bragg peak and plateau" Med. Phys. 37, 5376 (2010)
- 2) Taeko Matsuura, Y Egashira, T Nishio, R Kohno, S Kameoka, R Ohta, K Matsumura, H Suzuki, T Taniyama, T Toda, T Shimoju, A Sakamoto, K Yamazaki, M Kawashima, T Ogino, Y Matsumoto, M Wada, and Y Furusawa " Proton Ultra High Dose□Rate Effect on HSG Cell Survival Curve" Med. Phys. 37, 3410 (2010)

### 2. 学会発表

- 1) 松浦妙子, 江頭祐亮, 西尾禎治, 荻野尚, 松本孔貴, 和田真美, 古澤佳也, 小池幸子, 松村和朋" 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 横浜市
- 2) Taeko Matsuura, Yusuke Egashira, Teiji Nishio, Yoshitaka Matsumoto, Yoshiya Furusawa, Mami Wada, Sachiko Koike, Yuki Kase, Takashi Ogino " The Biological Effect of High Dose Rate Proton Beam on HSG Cell", PTCOG 49 2010.5

グリーンドーム前橋 (群馬)

- 3) T Matsuura, Y Egashira, T Nishio, R Kohno, S Kameoka, R Ohta, K Matsumura, H Suzuki, T Taniyama, K Toda, H Shimoju, A Sakamoto, K Yamazaki, M Kawashima, T Ogino, Y Matsumoto, M Wada, Y Furusawa "Proton Ultra High Dose-Rate Effect On HSG Cell Survival Curve", AAPM 52<sup>nd</sup> annual meeting, 2010.7, Philadelphia
- 4) T. Matsuura, Y. Egashira, T. Nishio, R. Kohno, S. Kameoka, Y. Matsumoto, M. Wada, Y. Furusawa, T. Ogino' PROTON HIGH DOSE-RATE EFFECT ON HSG CELL SURVIVAL CURVE' ESTRO 29, 2010. 9, Barcelona
- 5) 松浦 妙子, 西岡 史絵, 江頭 祐亮, 松原 佳菜, 河野 良介, 西尾 禎治, 河島 光彦, 荻野 尚 "国立がん研究センター東病院の新照射室における高精度陽子線治療1", 日本医学物理学会第100回学術大会, 2010年9月学術総合センター

## F. 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

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
S. Yamaguchi, M. Ishikawa, G. Bengua, K. Sutherland, T. Nishio, S. Tanabe, N. Miyamoto, R. Suzuki, H. Shirato	A feasibility study of a molecular-based patient setup verification method using a parallel-plane PET system	Phys. Med. Biol.	56	965-977	2011
C.-H. Tu, M. Muto, T. Horimatsu, K. Taku, T. Yano, K. Minashi, M. Onozawa, K. Nihei, S. Ishikura, A. Ohtsu, S. Yoshida	Submucosal tumor appearance is a useful endoscopic predictor of early primary-site recurrence after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma	Diseases of the Esophagus	In press		2010
S. Zenda, M. Kawashima, T. Nishio, R. Kohno, K. Nihei, M. Onozawa, S. Arahira, T. Ogino	Proton Beam Therapy as a Nonsurgical Approach to Mucosal Melanoma of the Head and Neck: A Pilot Study	Int J Radiat Oncol Biol Phys	In press		2011
K. Nihei, T. Ogino, M. Onozawa, S. Murayama, H. Fuji, M. Murakami, Y. Hishikawa	Multi-Institutional Phase II Study of Proton Beam Therapy for Organ-Confined Prostate Cancer Focusing on the Incidence of Late Rectal Toxicities	Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.	In press		2011
C. H. Pyeon, H. Shiga, K. Abe, H. Yashima, T. Nishio, T. Misawa, T. Iwasaki, S. Shiroya	Reaction rate analysis of nuclear spallation reactions generated by 150, 190, and 235 MeV protons	J. Nucl. Sci. Tech.	47(11)	1090-1095	2010