

陽子線治療の高精度線量制御及び線量評価の研究

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：陽子線治療の高精度化の一環として、患者に対する正確な照射量を担保するための線量制御システムの高精度化と、陽子線の実測での線量評価に用いられるフィルムに関する研究を行った。陽子線治療の最新技術であるスキヤニング照射法において患者に対する照射線量を担保する為に、大線量率ビームに対するドーズモニタの精度を検証し、補正によって高い精度を保てる事を示した。一方2次元線量分布の評価には高解像度で測定できるフィルムがしばしば用いられるが、測定条件毎の校正が必要である。この校正にかかる時間と手間を最小限におさえた新しい校正法を提案し、この有効性を示した。

A. 研究目的

高精度陽子線治療を提供する為に、陽子線の線量制御システム及び実際に照射された線量の評価法に関する研究を行う。

陽子線照射技術の一つであるスキヤニング照射法では、放射線を腫瘍に限局し、他の正常組織への照射量をおさえた治療を提供する事が出来る。但し患者への正確な線量投与の為に、大強度陽子線ビームに対するドーズモニタの測定精度を担保する必要がある。国立がん研究センター陽子線治療施設において使用されているドーズモニタにおいて測定精度を検証した。

一方、陽子線の線量測定にはフィルムが用いられる。特に高解像度の2次元線量分布測定が出来るという点が特徴である。フィルムはその測定原理から、測定条件毎の校正が必要であるが、この校正には時間と

手間がかかり、多くのビーム条件での測定は大変である。この問題を解決する為、最小限の時間とビーム使用量での校正法を提案する。また、この方法の有効性を検証する。

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、スキヤ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表2に示された条件の照射を5回ずつ実施し、ドーズモニタの測定値の再現性を表す変動係数を求めた。

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。

イオン再結合効果は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え同様の測定を行う。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。

フィルムの簡便校正法として提案した方法の有用性を実証する為に、この方法で得られたフィルムの校正曲線を標準的な方法で得られたものと比較した。さらに電離箱により得られた照射野の分布との比較と測定時間の比較を行った。測定ではエネルギー235MeVの平坦な陽子線拡大ブラッグピークビームをガフクロミックEBT2フィルムに照射した。提案した方法での校正曲線取得のために図4に示された様に2枚のフィルムにいくつかの線量の組み合わせでの線量を照射した。校正曲

線の比較ではフィルムの手前に水等価厚71.4 mm および、204 mm のポリエチレンブロックを置き、2種類のエネルギーでの検証とした。電離箱で得られた線量分布との比較は204 mmの1条件で行い、検出器は2D ARRAY (PTW)を用いた。

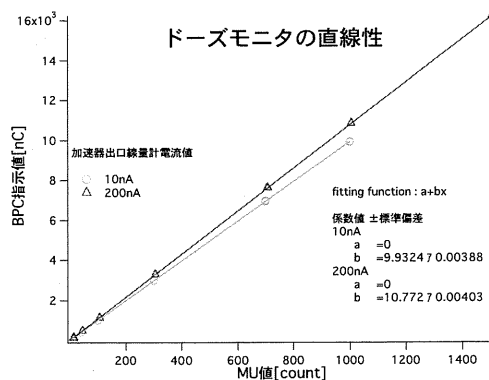
C. 研究結果

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±0.5 %以下となった。

chamber[nA]	MU値[count]	変動係数
10	700	0.243
200	300	0.057
200	1500	0.093

[表2]

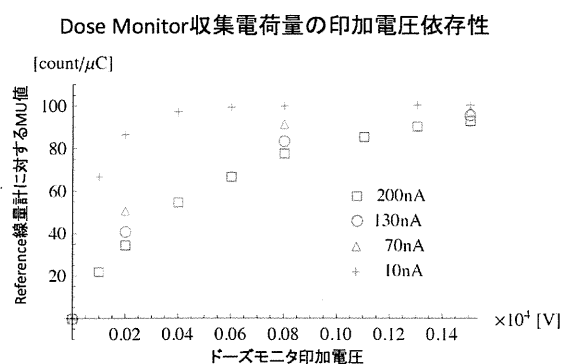
ドーズモニタの直線性を図1に示す。本測定で用いたビーム強度についてドーズモニタの直線性は保たれていることが示された。



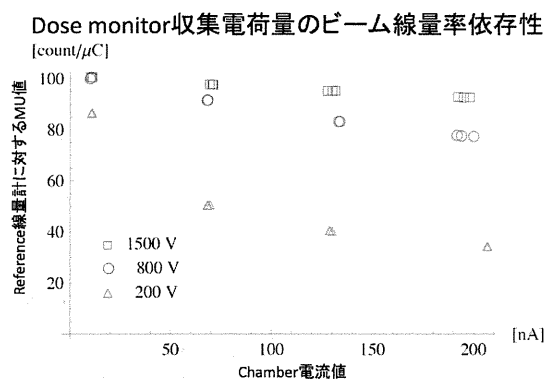
[図1]

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り、図3より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[μ]

C]が変わってくる事がわかる。



【図 2】

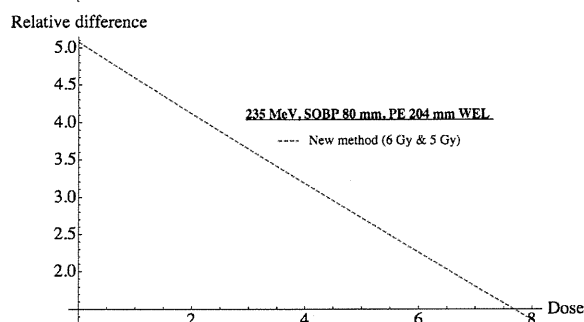
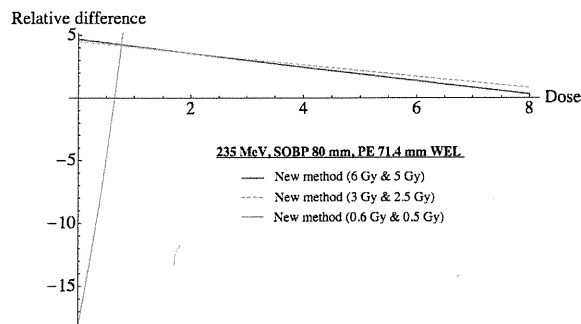


【図 3】

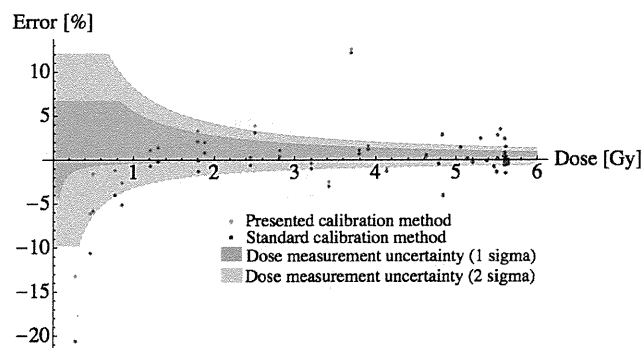
フィルムの校正法に関しては、図 4 に校正曲線の比較結果を標準的な校正を基準としたときの相対誤差[%]で示した。低線量域ではずれが大きくなるが、0.6 Gy と 0.5 Gy の低線量で測定したデータを除いて、およそ 5 % 以下で一致した。

図 5 に標準的な方法および提案した方法により得られた線量分布を電離箱で取得した線量分布を基準とした時の相対誤差を示す。2D ARRAY の線量測定では検出器毎の依存性がみられた為、この誤差範囲も示してある。

さらに標準的な方法と比べて提案した方法ではかかる時間、ビーム使用量共に減少した。



【図 4】



【図 5】

D. 考察

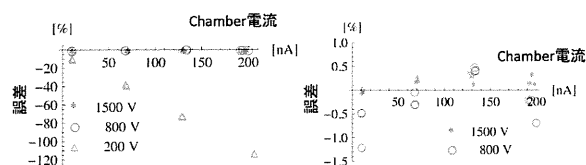
本測定に使用したビームは線量率が非常に高いため、イオン再結合効果が顕著に表れることが明らかとなった。この測定値は、イオン再結合を記述した Boag 理論

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

と図 6 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、 χ は線量率、 V は電離箱の印加電圧、 α 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、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 6】

フィルムの校正では標準的な方法と提案した方法で求めた校正曲線の誤差は最大約5%あった。

図5に示されたように電離箱との線量分布の比較において、高線量域に見られる数%の電離箱とフィルムの線量誤差は、セットアップ時の測定点のずれ、あるいはフィルムの不均一性に起因した測定誤差⁴⁾によるものと考えられる。また、校正法の違いにより校正曲線に誤差が生じたものの、どちらかの方法に顕著な優位性は見られなかった。

いずれの測定において得た相対誤差の値もEBT2フィルム自身の不均一性に関しての報告されている誤差より小さい為、有意な誤差ではないと考えられる。

E. 結論

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。またBoag理論に基づき、ドーズモニタを大線量率ビームに対する補正を行えば、イオン再結合効果による測定誤差を約±0.5 %以内の精度に抑える事ができる。

今回提案したフィルムの線量校正法は、

精度に関して標準的な校正法と有意な差は見られなかった。また測定やスキャンにかかる時間と手間、及びビーム使用量は大幅に減少した。以上から、この校正法の実用性と優位性が実証された。

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. 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) R. Kohno, K. Hotta, S. Nishioka, K. Matsubara, R. Tansho and T. Suzuki, “Clinical implementation of a GPU-based simplified Monte Carlo method for a treatment planning system of proton beam therapy,” *Phys.Med. Biol.*, **56**, N287, (2011).

2. 学会発表

- (1) 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”、日本医学物理学会第100回学術大会、2010年9月23-25日
- (2) Shie Nishioka, “Output response of proton dose monitor for proton line scanning and ultrahigh dose

rate irradiation”, Particle
Therapy Co-operative Group
Meeting 50、2011年5月

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ン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元に、GPU ボードを利用した高速並列化 ML-EM アルゴリズムによる高速画像再構成の検討を行い、照射位置検出の高速化について検討した。また、金マーカを用いた照射位置確認を行った場合の線量低下可能性について検討を行った。

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、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元にして in-house で作成している ML-EM アルゴリズムで画像再構成を行い、照射位置の検出を行っている。そこに GPU ボードによる高速並列化を適用し、画像再構成の高速化を試みる。また、新たな試みとして、電磁的解析による体内マーカ位置の検出についても試みる。

B. 研究方法

①電磁的解析による体内マーカを用いた線量測定

腫瘍近傍の体内マーカに非接触での積算線量計の機能を持たせた新たな体内マーカを開発する。

②体内マーカが線量分布に与える影響に関する検討

体内にマーカを配置して陽子線ビームがマーカを通過する際に、マーカを放射化して陽電子放出核へと変換することによって、マーカを BOLPs で認識できる。

しかし、陽子線ビームが金マーカを通過する際、マーカ後方の線量分布が大きく影響を受ける可能性がある。そこで、モンテカルロシミュレーションを用いて、体内マーカ後方の線量分布変化について検討を行った。体内マーカとして 2mm φ の金球を想定し、GEANT4 を用いてシミュレーションを行った。

③高性能 GPU ボードを用いた並列計算

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 (nVidia 社製 TESLA C2050) を用いた BOLPs のた

めの PET 画像再構成の高速化を目指し、その可能性について検討した。

C. 研究結果

①電磁的解析による体内マーカを用いた線量測定

本研究項目は知的財産の関係上、詳細を割愛する。

②体内マーカが線量分布に与える影響に関する検討

体内位置を確認するために金マーカを挿入した場合を想定して、金マーカが線量分布へ与える影響についてシミュレーションを行った結果を Fig. 1 に示す。Fig 1.から、直径 2 mm の金マーカを用いた場合、最大で約 40%程度の線量低下が見られ、10%以上の線量低下が 5 cm 以上にわたることが判明した。このことは、腫瘍内再発に繋がる恐れがあることか

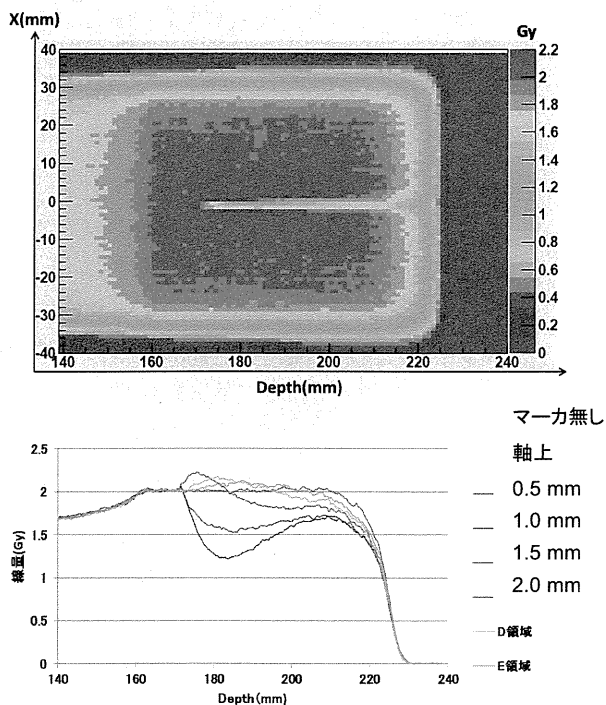


Fig.1 金マーカを挿入した場合の線量分布変化（上：二次元分布、下：ビーム中心軸上および軸外の線量分布）

ら、腫瘍内には金マーカを配置しない方が望ましい。

③高性能 GPU ボードを用いた並列計算

ML-EM 画像再構成では、逐次近似法による多数の反復を経て目的の画像を得る必要があるため、計算に多大な時間を要する。近年 3D グラフィックスの発展に伴って普及しつつある並列計算 GPU ボードを用いて、ML-EM 画像再構成の並列化による高速化を目指す。まずは並列化計算アルゴリズムの確認のために、CT 画像を用いた高速 DRR 作成を試みた。DRR 画像作成の一例として、Fig 2 に示す 512×512 の DRR 画像を作成するときの速度を比較した。3.33 GHz Core i7 single core では 37.80 秒を要したのに対し、GPU を用いた場合にはわずか 0.129 秒しかかからず、293 倍の高速化がはかれた。3.33 GHz Core i7 (12 core)を用いた場合でも 5.14 秒を要していることから、3.33 GHz Core i7 (12 core) CPU の PC で 42 台分に相当する速度を得ることができた。

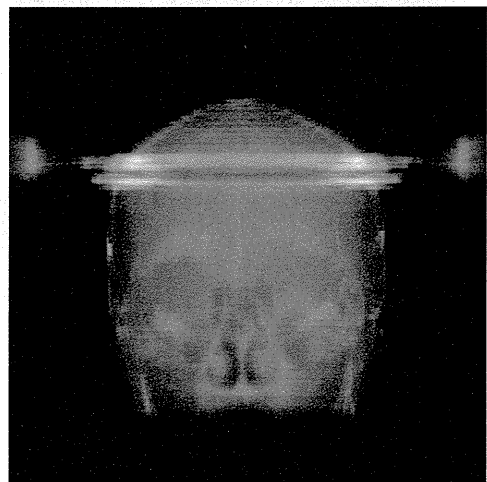


Fig.3CT 画像から DRR 画像を作成した一例

D. 考察

体内マーカが線量分布に与える影響に関する検討では、体内位置を確認するために金マーカを挿入した場合を想定して、金マーカが線量分布へ与える影響についてシミュレーションを行い、最大で約40%程度の線量低下が見られ、10%以上の線量低下が5 cm以上にわたることが判明した。このことは、腫瘍内再発に繋がる恐れがあることから、腫瘍内には金マーカを配置しない方が望ましい結果となった。しかしながら、マーカの配置を照射領域の下流側に設定することにより、線量低下は避けることが可能であるため、位置認識の手段としては有効であると考えられる。

高性能GPUボードを用いた並列計算では、並列化計算アルゴリズムによる高速化の性能評価として、高速DRR作成を試みた。DRR画像作成を行い、3.33 GHz Core i7 single core に対して293倍の高速化を実現した。DRR作成で用いられているSiddonアルゴリズムは、ML-EM法にも適用可能であり、ML-EM再構成アルゴリズムでも同様の高速化が図れる可能性が示唆された。

E. 結論

体内マーカが線量分布に与える影響に関する検討では、腫瘍内には金マーカを配置し他場合には腫瘍内再発に繋がる恐れがあるが、マーカの配置を照射領域の下流側に設定することにより、線量低下は避けることが可能であり、位置認識の手段としては有効であると考えられる。

高性能GPUボードを用いた並列計算では、293倍に高速化できたSiddonアルゴリズムを、ML-EM法にも適用することにより、同様の高速化が図れる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- [1] Masayori Ishikawa, Satoshi Yamaguchi, Satoshi Tanabe, Kenneth Sutherland, Naoki Miyamoto, Ryusuke Suzuki, Hiroki Shirato, "A feasibility study on molecular-guided radiotherapy using a parallel plane PET," 6th Japan-Korea Joint symposium on Medical Physics (2011.9.29-10.1) Hakata
- [2] Masayori Ishikawa, "Educational Session: Image-guided radiation therapy – Objective of image guidance and its practical application –," 6th Japan-Korea Joint symposium on Medical Physics (2011.9.29-10.1) Hakata
- [3] 石川正純、「高精度放射線治療とIGRT 一次世代IGRT装置開発への取り組み」第8回中部放射線治療研究会(2011.11.5)名古屋
- [4] 石川正純、山口哲、棚邊哲史、山中琢、宮本直樹、鈴木隆介、Kenneth Sutherland、加藤徳雄、白土博樹、「分子イメージング画像を用いた高精度画像誘導放射線治療」、第24回日本高精度放射線外部照射研究会(2012.2.4)横浜

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）
分担研究年度報告書

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 阿蘇 司 富山高等専門学校

研究要旨：本研究では、陽子線スキャンニングビームを用いた治療計画の高精度化のために、国立がんセンター東病院に設置された陽子線スキャンニングビーム治療装置を再現したモンテカルロ・シミュレーションの開発を行った。また、線量計算の精度向上ならびに、照射位置確認に用いる PET への応用を目的として、シミュレーション時の体内への臓器物質の割当方法について検討を行い、関心領域(ROD)情報をもとに物質を割り当てるシミュレーション機能の開発を行った。

A. 研究目的

陽子線スキャンニング及び強度変調陽子線治療の最適化治療計画システムの実現のためには、患者内の線量計算方法の高精度化と、照射方法の検討を行う環境が必要となる。

本研究では、モンテカルロ法を用いた GEANT4 シミュレーションを基盤に開発した PTSIM(Particle Therapy system SIMulator)を利用して、線量計算精度の向上を図るために必要なシミュレーション機能の開発を目的とする。

B. 研究方法

1) PTSIM への治療装置の実装

高精度の線量計算を行うためには、正確な治療装置の形状や仕様を反映させたシミュレーション・ツールが必要である。そこで、陽子線スキャンニング治療装置に用いられている照射機器の形状や物質の情報を収集し、PTSIM への実装を行った。全ての情報が実装され、測定値とシミュレーションの検証が行われることにより、実験が困難な照射方法についてもシミュレーションを用いた検討が可能となる。

2) 患者データへの物質の割当方法

GEANT4 を用いた線量計算では、陽子線が物質と反応する物理過程を

元にして行われる。したがって陽子線の照射条件とともに、人体内の物質を考慮することが高精度化を目指す上で重要である。通常、患者データには CT 画像が用いられており、直接的にその物質を特定することができない。そこで人体内への物質の割当方法について検討を行った。

C. 研究結果

1) PTSIM への治療装置の実装

図 1 に PTSIM に実装した陽子線スキャニング治療装置の概観を示す。詳細な線量計算のためには、スキャニング電磁石の磁場値や、加速器からの入射陽子線のエネルギー等のパラメータが必要になる。

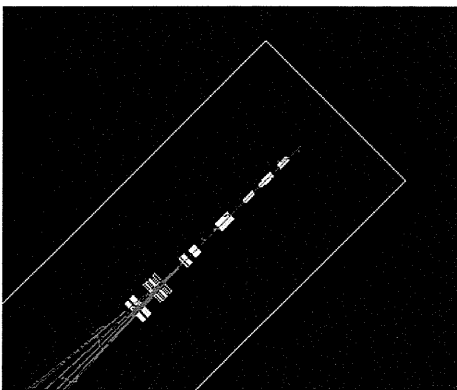


図 1 陽子線スキャニング治療装置

2) 患者データへの物質の割当方法

これまでの治療計画装置では、人体の構成物質は水であると仮定して、あらかじめ求めた CT 値と水の密度の関係式を用いて、CT 値に対応する密度の水によって人体を構成する手法が

取られて来た。その後、U.Schneider や H.Paganetti により、CT 画像の CT 値の範囲を区切り、それぞれの CT 値の範囲毎に尤もらしい物質を割り当てる近似的な手法が提案されている。

本研究では、更に厳密な割当方法として、各臓器の領域を定義して物質を割り当てるために、ROI(Region of Interest)情報を利用した方法を検討して実装を行った。各臓器領域は CT 画像を元にあらかじめ作成を行い DICOM-RT データ形式の StructureSet(RTS)として保存し、これを用いた。図 2 にシミュレーションでの患者形状の構築手順を示す。

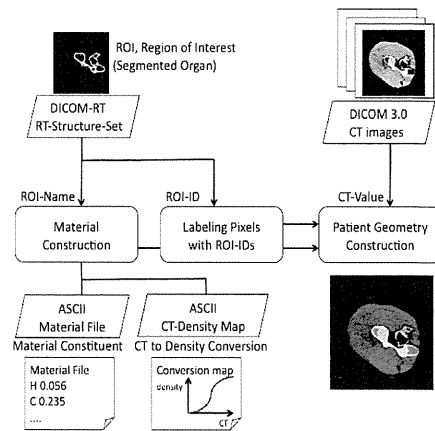


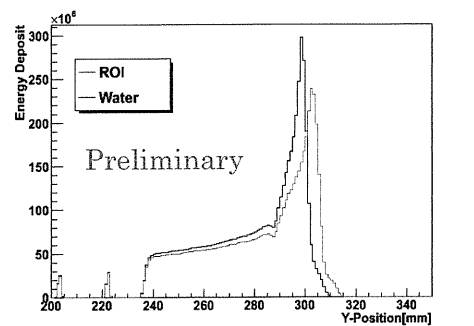
図 2 患者データ構成の手順

D. 考察

国立がんセンター東病院の陽子線スキャニング治療装置のシミュレーション環境が構築・整備され、詳細部分のパラメータを導入することにより線量分布の検証を行える状況にある。

入射陽子線パラメタやスキヤニング電磁石の磁場分布などの詳細パラメタを追加することで、現実に近い線量分布を予測することが可能となる。

患者データへの物質の割当方法に関しては、患者データとしてX線CT画像を用いるとき、CT値のみでは物質への変換が困難であるため、追加情報としてROI情報を導入した。ROI情報は事前に用意する必要があるが、各臓器に応じた物質組成を割り当てることが可能となった。図3に試験的に行った腕部への陽子線照射シミュレーションでの線量分布を示す。全てを水として過程した場合とROI情報を元に物質組成を割り当てた場合で比較を行った。ここで、ROI情報を用いる場合も、物質の密度については、CT値と水密度の変換関数を用いた。そのため、線量分布には違いが見られるが、物質組成におけるCT値と物質密度の変換関数を正しく定義して適用することにより、線量分布の違いは小さくなると考察される。本研究では、物質毎にCT値と水密度の変換関数に



補正係数を乗じる仕組みを用意しており、今後、係数を検討することでより正確な線量計算を行うことが可能である。

図2 陽子線線量分布

E. 結論

国立がんセンター東病院の陽子線スキヤニング治療装置を、モンテカルロ法シミュレーションを用いたPTSIMで再現し、線量計算を行うための環境を整備した。測定された線量分布の検証や、治療装置改善のための機器設計などに利用可能である。

線量計算の精度向上のために、人体組織を割り当てた線量計算を行うための機能をPTSIMに実装して動作を確認した。CT値と物質密度変換関数についての検討が必要であるが、より現実的な条件での線量計算が可能となった。今後、生物学的効果などを検討するためには、2次粒子生成を正しく扱う必要がある、物質の人体への割当は重要な意味を持つといえる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) TAKAGI, T.ASO, B.FADDEGON, A.KIMURA, N.MATSUFUJI, T.NISHIO, C. OMACHI, H.PAGANETTI, J. PERL, T. SASAKI, D. SAWKEY, J. SCHÜMANN, J. SHIN, T.TOSHITO, T.YAMASHITA and H.YOSHIDA,”

The PTSim and TOPAS Projects,
Bringing Geant4 to the Particle
Therapy Clinic”, Progress in
Nuclear Science and Technology,
Vol.2, Oct. 2011,pp.912-917.

2. 学会発表

- (1) T.Aso, A.Kumura, T.Yamashita,
T.Akagi, S.Kameoka, T.Nishio,
K.Murakami, C.Omachi, T.Sasaki,
K.Amako, H.Yoshida, H.Kurashige,
“A GEANT4 Based Particle
Therapy Simulation Framework”,
PTCOG 50, Poster #31,
Philadelphia USA, May 8-14
(2011).
- (2) T.Aso, A.Kimura and T.Sasaki,
“Extensions of DICOM Data
Interface in Particle Therapy
Simulation Framework”,
JKMP-ACOMP2011, Fukuoka
Japan, Sep.9-Oct.1 (2011).

H. 知的財産権の出願・登録状況

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の最適化治療計画シ
テムの研究

研究分担者 国立がん研究センター東病院 亀岡 寛

研究要旨：前期に引き続き、線量分布評価ソフトウェアの開発を行った。さらに、複数の GPU と CPU の組み合わせを使用してベンチマークを行い、十分に実用的なパフォーマンスが得られていることを確認した。

A. 研究目的

強度変調陽子線治療における線量分布検証解析に利用可能な、高機能かつ汎用的なオープンソースソフトウェアの開発を行う。

B. 研究方法

開発中のソフトウェアの公開に向けて、ユーザーインターフェイスの洗練や処理の効率化を行った。また、axial、coronal、sagittal面だけではなく、ガントリー回転軸を通る任意の角度の平面上の線量分布の切り出しも可能にした。さらに、複数の CPU と GPU の組み合わせを使用して GPU による三次元 g index 計算のパフォーマンス評価を行った。

C. 研究結果

ベンチマークを行った結果、nVidia

Geforce GTX 460 と Intel Core i7 950 を使用し、0.2 mm ステップで γ を探索した場合、約 15,000 点の γ index を約 0.5 秒で計算することができた。Tesla C1060 と Intel Core i7 920 を使用して同様の計算を行った場合の実行時間は約 1.0 秒であった。

D. 考察

並列計算の際のブロックサイズやグリッドサイズを最適化したり、共有メモリを利用したりすることでさらなる速度の向上が得られる可能性はあるものの、十分に実用的なパフォーマンスが得られていることを確認した。

E. 結論

開発中のソフトウェアは公開可能なレベルに達したと考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

亀岡覚、西尾禎治、秋元哲夫、“GPUによる高速三次元 γ 解析を利用したより定量的な線量分布検証ソフトウェアの開発”、日本医学物理学会第103回学術大会、2012年4月12-15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 北海道大学大学院医学研究科特任助教

研究要旨：動体追跡陽子線スポットスキャンニング照射においては、照射精度担保のために腫瘍内部に金マーカーが埋め込まれる。このマーカーが陽子線線量分布に与える影響の生物学的評価を行った。

A. 研究目的

陽子線スポットスキャンニング照射において、照射精度の担保は重要な課題である。我々は体内に刺入されたマーカーを透視によって監視しながら照射を行う、動体追跡陽子線治療システムを開発中である。この方法において用いられるマーカーは、人体との親和性や透視画像の視認性の良さから、金球が最適であると考えられる。しかし一方で、前立腺のように腫瘍内にマーカーが存在する場合は、陽子線が金球によって散乱されたり飛程が縮まったりすることにより、腫瘍内部に低線量領域が出来てしまう可能性もあり、生物学的な影響評価が必須である。

B. 研究方法

金球が陽子線線量分布に与える影響を評価するため、モンテカルロシミュレーションコード Geant4 を用いて人体を模擬した水ファントムにスポットスキャンニング照射を行った。前立腺と同程度の体積の立方体標的を考え、中心に金球を置き、左方

向から一門、左右から対向二門の各々の角度から照射を行い、作成された3次元線量分布に対して TCP を用いた生物学的評価を行った。

C. 研究結果

金球の無い場合と比較して、一門照射において TCP は 55% 近く減少したが、対向二門照射においては殆ど変化しなかった。

D. 考察・結論

前立腺の動体追跡スポットスキャンニング照射においては、複数門で照射することにより、金球起因の線量低下が治療効果に与える影響は抑えられる可能性が示唆された。

F. 研究発表

- R. Kohno et.al, "Proton dose distribution measurements using a MOSFET detector with a simple dose-weighted correction method for LET effects.", J Appl Clin Med Phys. 2011 Apr 4;12(2):3431.
- S. Kida et.al, " In-treatment 4D cone-beam CT with image-based

respiratory phase recognition
Radiological Physics and Technology",
Radiological Physics and Technology (in
press)

2. 学会発表

第 101 回日本医学物理学会(2011.5)

- 山中琢、松浦妙子、石川正純、Kenneth Sutherland、清水伸一、鬼丸力也、木下留美子、Gerard Bengua、宮本直樹、鈴木隆介、白土博樹：スポット陽子線照射における体内マーカーの問題点～前立腺位置合わせと飛程変化に関する考察～
- 前田憲一郎、Kenneth Sutherland、松浦妙子、石川正純、清水伸一、鬼丸力也、木下留美子、Gerard Bengua、宮本直樹、鈴木隆介、白土博樹：陽子線スキャンニングビームにおける偏向磁場による線量分布の形状変化に関する考察

第 124 回 日本医学放射線学会北日本地方会、岩手、2011.6.17

- 前田憲一郎、白土博樹、鬼丸力也、清水伸一、木下留美子、鈴木隆介、石川正純、松浦妙子、宮本直樹、Kenneth Sutherland：陽子線スキャンニング照射における偏向磁場の線量分布形状に与える影響

日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会、神戸、2011.11.17-19

- 清水伸一、木下留美子、鬼丸力也、松浦妙子、寅松千枝、高尾聖心、梅垣菊男、白土博樹：分子追跡陽子線治療装置の開発
- 大友可奈子、宮本直樹、石川正純、Kenneth Sutherland、鈴木隆介、松浦妙子、鬼丸力也、清水伸一、梅垣菊男、白土博樹：複数体

内マーカーを利用した腫瘍の呼吸性運動の詳細解析とゲーティング照射の有用性の検討

第 8 回日本粒子線治療臨床研究会、群馬、2011.9.23

- 清水伸一、木下留美子、鬼丸力也、白土博樹、二本木英明、寅松千枝、松浦妙子、高尾聖心、宮本直樹、梅垣菊男。陽子線治療計画装置と X 線治療計画 の環境構築。

PTCOG50, Philadelphia, 2011. 5.8-14.

- Shirato H, Shimizu S, Onimaru R, Kinoshita R, Umegaki K, Matsuura T, Miyamoto N, Ishikawa M, Hiramoto K, Nakamura F :Real-time tumor-tracking, spot scanning proton beam therapy

6-th JKMP 11-th AOCMP, Fukuoka, 2011 9.29

- Miyamoto N, Otomo K, Sutherland K, Suzuki R, Matsuura T, Toramatsu C, Tako S, Nihongi H, Kinoshita R, Shimizu S, Onimaru R, Ishikawa M, Umegaki K, Shirato H, "Respiratory motion of lung tumor determined by trajectory data of multiple fiducial markers in real-time tumor-tracking radiotherapy"
- Matsuura T, Miyamoto N, Sutherland K, Toramatsu C, Tako S, Nihongi H, Shimizu S, Kinoshita R, Onimaru R, Fujii Y, Takayanagi T, Fujimoto R, Nagamine Y, Umegaki K, Shirato H, "The initial evaluation of irradiation time and motion dose errors in Real-time Tumor-Tracking Proton

Beam Therapy”

First International Conference on
Real-time Tumor-tracking Radiation
Therapy with 4D Molecular Imaging,
Kyoto, 2012. 2.

- Matsuura T, Miyamoto N, Sutherland K, Toramatsu C, Takao S, Nihongi H, Shimizu S, Kinoshita R, Onimaru R, Umezawa M, Fujimoto R, Nagamine Y, Hiramoto K, Matsuda K, Umegaki K,

Shirato H: Progress Report on
Collaborative Research Activities in
RTPT II -Integration of RTRT and Spot
Scanning Proton Therapy-

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し

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。今後は、臨床応用にむけて臨床試験の実施が必要と考えられる。

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。

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た放射線治療であるが、ラインスキャ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、陽子線スキャ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ャ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。今後は、臨床応用にむけて臨床試験の実施が必要と考えられる。

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*, 24(4):274-8, 2011.
- 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, 81(1):135-9, 2011.

- 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* 81(2):390-6, 2011.
- 4) Efficacy of concurrent chemoradiotherapy as a palliative treatment in stage IVB esophageal cancer patients with dysphagia. Ikeda E, Kojima T, Kaneko K, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Fuse N, Yano T, Yoshino T, Tahara M, Doi T, and Ohtsu A. *Jpn J Clin Oncol*, 41(8):964-72, 2011.
- 5) Clinical outcome of small cell lung cancer with pericardial effusion but without distant metastasis. Niho S, Kubota K, Yoh K, Goto K, Ohmatsu H, Nihei K, Ohe Y, Nishiwaki Y. *J Thorac Oncol*. 6(4):796-800, 2011.
- 6) Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. Yano T, Muto M, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Ishikura S, Kaneko K, Ohtsu A. *Endoscopy* 43(8):657-63, 2011.

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