

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

④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。

⑤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。

⑥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

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 測定の情報を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)。

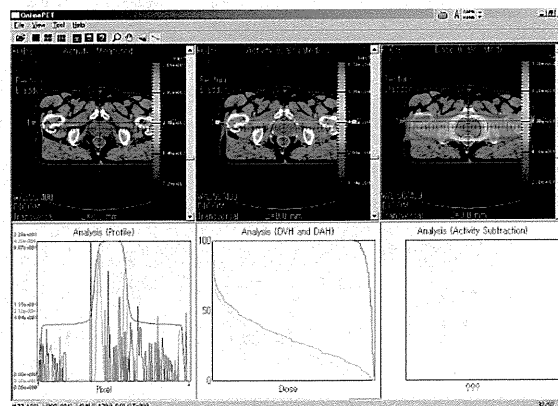


Fig.1 BOLPs 用解析ソフトウェアの画面

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利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)

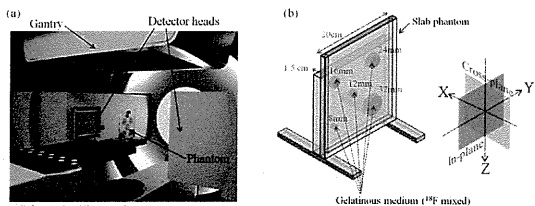


Fig.2 位置照合実験の体系(a)と使用したファントムの詳細(b)

Table 1 位置照合実験の結果

Table 1. Statistical comparison of registration errors from PDRI and radiographic registrations using ANOVA. PDRI 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				
	8mm	12mm	16mm	24mm	32mm
PDRI (15min)	1.07 ± 0.42	0.49 ± 0.34	1.02 ± 0.44	1.28 ± 0.35	1.12 ± 0.39
PDRI (3min)	0.87 ± 0.29	0.59 ± 0.24	1.01 ± 0.38	1.25 ± 0.29	0.86 ± 0.37
PDRI (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)	<0.001*	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)。

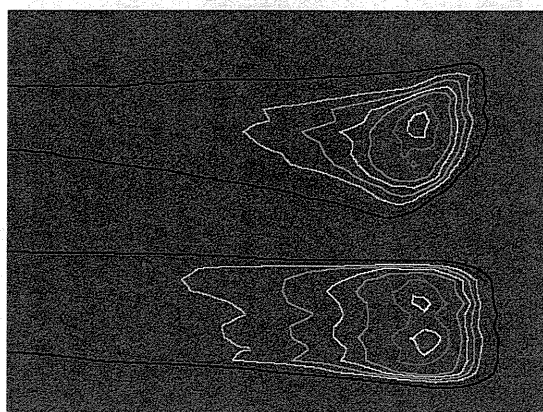


Fig.3 線量分布計算結果の一例 (磁場による線量分布歪みの影響)

④ 電磁的解析による体内マーカーを用いた線量測定

本研究項目は知的財産の関係上、詳細を割愛する。

⑤ 体内マーカー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ーを挿入した場合を想定して、金マーカー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. 4 に示す。Fig.4.から、直径 2 mm の金マーカーを用いた場合、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ら、腫瘍内には金マーカーを配置しない方が望ましい。

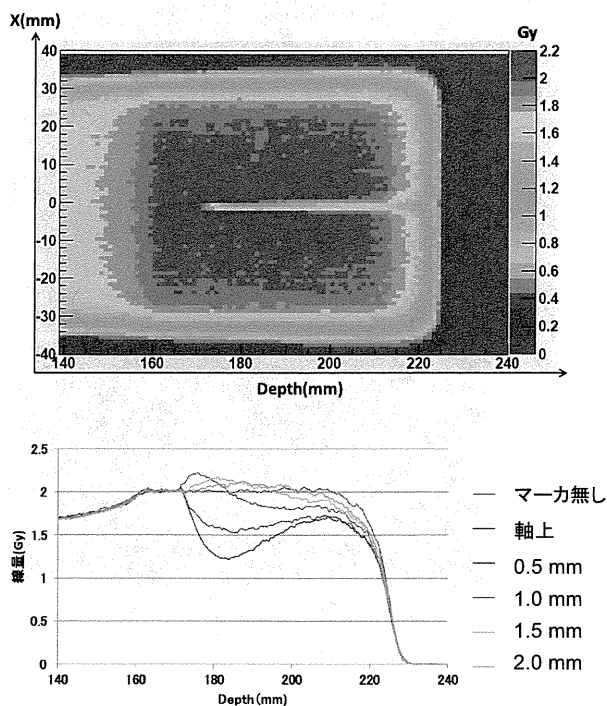


Fig.4 金マーカーを挿入した場合の線量分布変化 (上: 二次元分布、下: ビーム中心軸上および軸外の線量分布)

#### ⑥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. 5 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。

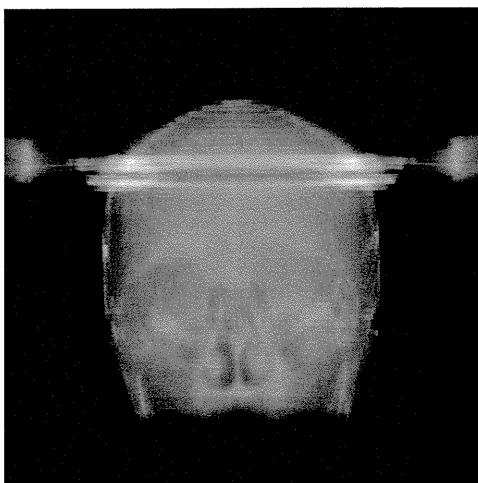


Fig.5 CT 画像から DRR 画像を作成した一例

#### D. 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。

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。

#### E. 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

- [2] M. Ishikawa, N. Miyamoto, S. Tanabe, S. Yamaguchi, G. Bengua, R. Suzuki, R. Onimaru, S. Shimizu, and H. Shirato, “Real-time tumor-tracking radiotherapy system and concept of PET-Linac system,” 1st International Conference on Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy with 4D Molecular Imaging Technique (2011.2.3-4) Kyoto
- [3] M. Ishikawa, S. Yamaguchi, S. Tanabe, K. Sutherland, N. Miyamoto, R. Suzuki, H. 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
- [4] M. Ishikawa, “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
- [5] 石川正純、「高精度放射線治療と IGRT –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
- [6] 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

F. 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）  
分担研究年度終了報告書

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ヤ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、スキヤ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。

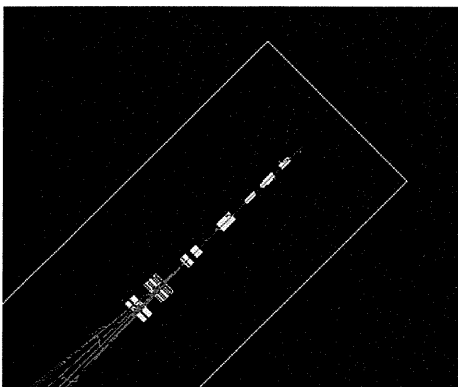


図 1 陽子線スキヤニング治療装置

#### 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。

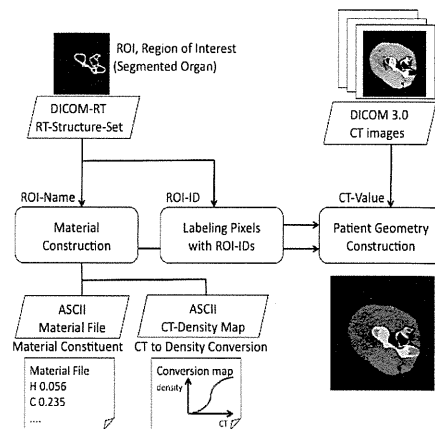


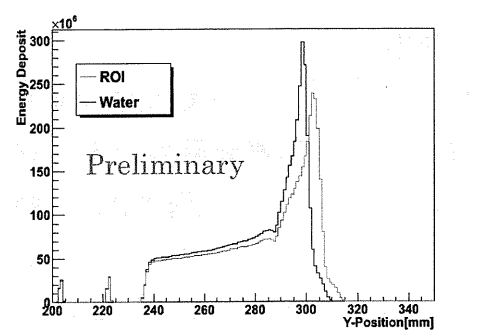
図 2 患者データ構成の手順

### D. 考察

国立がんセンター東病院の陽子線スキヤ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のが可能となった。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り、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) T AKAGI, 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）  
分担研究年度終了報告書

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ス

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 覚

研究要旨：強度変調陽子線治療における線量分布検証のための高速・高品質なオープンソースソフトウェアの開発を行った。

A. 研究目的

スキャンニング照射による IMPT（強度変調陽子線治療）においては、IMRT と同様に、治療前に患者毎の線量分布検証が必要になると思われる。治療品質を担保し、なおかつスループットを維持するためには、正確かつ迅速に問題を検出可能な線量分布検証ソフトウェアが必要である。

既存の線量分布ソフトウェアでは、線量勾配を考慮に入れた評価を行うために  $\gamma$  index 法が広く用いられているが、その多くは計算時間の制約から二次元（水平方向）の  $\gamma$  index しか計算することができず、なおかつ  $\gamma$  index の "pass rate" を始めとする統計的な情報だけを表示するだけである。Pass rate は簡便な判断のための指標としては有効だが、それだけでは比較される二つの線量分布のどの部分がどの程度ずれているのかを判断することができな

い。そこで、測定点の近傍で  $\gamma$  を与える点における計算値と測定値との差を "residual dose difference" あるいは「残存線量差」と定義し、この量の分布から「実質的」な、あるいは臨床的意味を持つ線量差を評価できるのではないかと考えた。

更に、既存の線量分布検証ソフトウェアは高価な検出器の付属品であったり、単体で販売されていても、内部がブラックボックスであるものがほとんどで、検証結果を示す重要な数値が実際にどのように計算されているかをユーザが直接知ることはできない。また、国内で流通している線量分布検証ソフトウェアの多くは機能や汎用性が不十分であり、それを補うために各施設の職員が個人で開発したソフトウェアを使用しているケースがあるが、その成果が施設外にフィードバックされることは少ない。

以上から、オープンソースソフトウェアとしての配布を前提とした高品質かつ直観的・定量的な評価が可能な線量分布検証ソフトウェアを開発することには意義があると考えた。

## B. 研究方法

水平方向だけでなく、深さ方向の線量勾配も考慮に入れた解析ができるように、三次元 $\gamma$  index計算を取り入れた。三次元 $\gamma$  indexを高速に計算するためには高度な並列処理が必要となるため、nVidia社から無償配布されているGP-GPU用開発キットCUDAを利用してGPUによる並列計算を行った。CUDAを除き、開発にはオープンソースのライブラリのみを使用した。また、移植が容易なようにクロスプラットフォームなライブラリを使用した。

## C. 研究結果

GPUによる並列計算を利用することで、一万点以上の評価点の $\gamma$  indexを一秒以内に計算することを可能にした。また、その副産物として「残存線量差」を算出し、一定の局所的な「平行方向のずれ」を許容した場合にどの程度合っているかが視覚的・統計的に評価できるようにした。

現在成果物をオープンソースソフトウェアとして公開する準備を進めている。これは、日本の医学物理コミュニティにおける技術と知識の共有を促進し、ハード・ソフト共にほぼ全面的に海外製品に依存している日本の放射線治療のレベルの向上を図る上で有用であると考ええる。

## 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 $\gamma$ 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）  
研究年度終了報告書

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 北海道大学大学院医学研究科特任助教

**研究要旨**：陽子線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。本研究では、まず、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、スキヤニング法においても散乱体法と同じ RBE を用いることの妥当性が示唆された。次に、スキヤニング照射において動く標的に対しても照射精度を担保する動体追跡陽子線スポットスキヤニング照射の研究に着手した。この治療においては、腫瘍内部に金マーカーが埋め込まれるが、陽子線はその金マーカーにより散乱され、腫瘍内部に線量低下を及ぼすことが示されてきた。しかし、本研究で生物学的評価を行った結果、線量低下の起こる体積は腫瘍体積と比べて十分小さく、多門照射を行うことで生物学的な安全性がマーカー不在の場合と同程度まで回復する可能性が示唆され

## A. 研究目的

(1)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、  
(2)動体追跡陽子線スポットスキヤニング照射において、金マーカーを用いることの生物学的な安全性を検証する。

## B. 研究方法

まず、(1)に関しては、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)。

(2)に関しては、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ファントムにスポットスキヤ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

(1)に関しては、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。(2)に関しては、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

スキヤニングの治療計画において散乱法で用いられてきたRBE=1.1を継続して用いることの妥当性が示唆された。また、動体追跡スポットスキヤニング照射において、金マーカーに起因する線量低下領域は腫瘍体積と比べて十分小さく、多門照射を行うことで生物学的な安全性がマーカー不在の場合と同程度まで回復す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)
- Apparent absence of a proton beam dose rate effect and possible differences in RBE between Bragg peak and plateau" 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, Med. Phys. 37, 5376 (2010)

- " Proton Ultra High Dose - Rate Effect on HSG Cell Survival Curve" 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 Med. Phys. 37, 3410 (2010)

## 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：陽子線スキヤ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：陽子線スキヤ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 RTPT and Spot Scanning Proton Therapy-
- 日本医学物理学会第99回学術大会, 2010年4月 横浜市 ” 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”, 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
- PTCOG 49 2010.5 グリーンドーム前橋(群馬), ” The Biological Effect of High Dose Rate Proton Beam on HSG Cell”, Taeko Matsuura, Yusuke Egashira, Teiji Nishio, Yoshitaka Matsumoto, Yoshiya Furusawa, Mami Wada, Sachiko Koike, Yuki

Kase, Takashi Ogino

- AAPM 52<sup>nd</sup> annual meeting, 2010.7, Philadelphia, “Proton Ultra High Dose-Rate Effect On HSG Cell Survival Curve” , 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
- ESTRO 29, 2010. 9, Barcerona ’ PROTON HIGH DOSE-RATE EFFECT ON HSG CELL SURVIVAL CURVE’ T. Matsuura (Japan), Y. Egashira, T. Nishio, R. Kohno, S. Kameoka, Y. Matsumoto, M.Wada, Y. Furusawa, T.

Ogino

- 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 “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”, 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

## 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）  
分担研究年度終了報告書

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。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.
- 7) 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.

- 8) 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

1) 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 (48<sup>th</sup> Particle Therapy Co-Operative Group Meeting)

2) 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-

## 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

## 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は従来の陽子線治療と比較して優れた性能を期待でき、費用対効果の面で文献的に検討すると、小児腫瘍への適応に優れていることが判明した。また、日本独自の研究テーマとして培われてきた、肝がんに関する陽子線治療の多施設共同前向き研究の可能性に関して検討を行った。

#### A. 研究目的

ラインスキャン陽子線治療が従来の陽子線治療と比較してどのような特徴があるかを検討する。また、陽子線治療や炭素線治療のコストパフォーマンスの検討を文献学的に行い、粒子線治療の有用性に関する国際的評価を探る。さらに、日本独自の肝がんの治療に関する多施設臨床研究の原案に結びつける。

#### B. 研究方法

I. ラインスキャン陽子線治療の性質に関して検討する。

II. 陽子線治療の費用対効果に関する過去の論文を網羅的に検索・抄訳し、高度先進医療制度から健保採用への申請資料とする。

III. 臨床研究用プロトコルの作成を検討する。

#### C. 研究結果

陽子線治療に関しては、スウェーデンからの研究成果が最も詳細であった。重粒子線治療に関しては、日本からの報告が詳細であった。

文献1. がんの陽子線治療：臨床的利点の可能性と費用対効果（Proton Therapy of Cancer :

Potential clinical advantages and cost-effectiveness）.

リンドクヴィスト、カロリンスカ研究所  
Lundkvist J, et al. Karolinska Institutet, Stockholm.

Acta Oncologica 2005; 44 : 850 -861.;

#### 【要旨】

陽子線治療は、通常の放射線治療に比較して、多くのがん患者に対して臨床的に優位性を提供するかもしれない。しかし、陽子線治療施設の建設費用が高いために、陽子線治療費が通常放射線治療よりも高い。したがって、医学的な効果が、高額な費用に見合うかどうかは、重要である。我々は、4種の癌；左乳癌、前立腺癌、頭頸部癌、小児髄芽腫に関して、費用対効果分析を行った。マルコフ・コーホートシミュレーションモデルをそれぞれの癌種に対して作り、放射線治療を実施された患者の生活をシミュレーションした。コストと「生活の質に関して調整した生存年数(QALYs: 質調整生存年)を主計測項目とした。結果として、陽子線治療は、適切なリスクグループを選ぶことで、費用に見合う効果が得られることが示された。上記4種の

がんに関して、陽子線治療で得られる 1 QALY あたりの平均費用(cost-effectiveness ratio)は、約 10130 ユーロであった。仮に、得られる QALY が 55000 ユーロだとすると、一陽子線治療施設で治療すると仮定した 925 名の 4 種のがん患者の治療によって、年間に 2.08 千万ユーロ (QALY の総価値 - 総費用) の年間総利益が得られる。よって、このことは、陽子線治療装置への投資は、費用対効果が良いことを示唆している。しかし、データ不足やそれによる仮定の不確かさがあるので、この結果は注意して解釈されなければならない。(表 A、B)

文献 2. 小児髄芽腫の陽子線治療の費用対効果 (Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma), Lundkvist J, et al. Karolinska Institutet, Stockholm. Cancer 103; 793-801, 2005

[要旨]背景：放射線治療は髄芽腫治療で重要な位置を占めているが、多くの患者が晩期障害のリスクを伴っている。陽子線治療は、従来の放射線よりも有害事象のリスクを減らせる可能性がある一方、コストが高くなる。この研究は、小児の髄芽腫の治療における陽子線治療と従来の X 線治療の費用対効果の比較することを目的とした。

方法：マルコフシミュレーションモデルを使って放射線治療の結果を評価した。5 歳の髄芽腫の患児を経過観察した。患児は、聴力低下、知能低下、甲状腺機能低下、成長ホルモン低下、骨粗鬆症、心臓病、二次がんなど多様な合併症のリスクがある。患者は、死亡のリスクもあり、通常の死、腫瘍再発による死、治療関連心臓疾患による死、治療関連二次がんによる死、他の治療関連死のリスクグループに分類された。モ

デル内のパラメーター決定のために文献がレビューされた。

結果：モデルとなった症例に関する解析では、陽子線治療は、23600 ユーロの費用削減になり、患者あたり QALY(Quality-adjusted life-years, QOL 質調整生存年)が 0.68 延長することがわかった。解析は、IQ 低下と成長ホルモン低下の減少が、費用削減に一番大きく貢献し、費用対効果にとって重要であることが示された。結果：陽子線治療は、小児髄芽腫の治療において、適切な患者選択をすることによって、従来の放射線治療に比べて、費用対効果が優れ、費用削減効果もあることが示された。しかし、長期生存の研究は少なく、放射線治療の長期成績に関するさらなる情報収集が必要である。(表 A、B、C、参考表)

文献 3. 直腸癌再発に対する炭素イオン放射線治療の費用対効果(Cost-effectiveness of carbon ion radiation therapy for local recurrent rectal cancer)

モバラキ、大野、山田、櫻井、中野. 群馬大学、放医研 Mobaraki A, Ohno T, Yamada S, Sakurai H, Nakano T. Gunma University & NIRS. Cancer Science 101: 1834 - 1839, 2010.

[要旨] 診断、再発治療、経過観察、患者移動、補完療法、合併症、入院に関して個々の患者 25 名について検討。患者は、直腸の腺癌の原発部の再発に対して根治的手術のみを行い摘出不能の骨盤再発を起こしている。治療は炭素線治療あるいは、3 次元原体照射 + 化学療法 + 温熱療法の比較を行った。2 年生存率は、炭素線で 85%、化学放射線治療で 55%であった。平均的な費用は、炭素線治療で 480 万 3946 円、従来治療法で 461 万 1100 円であった。

炭素線の incremental cost-effectiveness ratio (ICER)を調べると、1%の生存率増加を期待するのに6428円の増加であった。必要入院期間は炭素線で37日、化学放射線治療で66日であった。炭素線治療は、費用対効果の優れた治療方法であると結論された。(表)

#### D. 考察

いずれも、情報源の確かさには十分な注意が必要である。小児髄芽腫に関しては、陽子線治療はコスト削減に繋がるため、十分に保健適応として良い治療であるということが示されている。頭頸部腫瘍、前立腺癌に関しては、治療上の効果がありそうであるが、明らかにコストは上昇することが示されている。これらを考慮して、臨床試験の枠組みを考える必要がある。

6cmを超えるような大きな肝臓癌に関する陽子線治療の費用対効果は優れていることが示唆されている。これは、X線治療では十分な線量分布を得ることが難しいからであり、実際にそのような大きな腫瘍に対する陽子線治療の優れた研究結果も我が国から発表されつつある。

以上より、我が国として、肝癌に対するX線を用いた体幹部定位放射線治療と陽子線治療の前向き臨床試験を行うことが理にかなっていることが示された。

#### E. 結論

陽子線治療は、髄芽腫に対しては費用削減になる可能性が高く、国際的にも標準治療になりつつあり、多くの国が健保採用としている。しかし、症例数が少なく、これだけで粒子線治療施設を維持することは困難である。頭頸部腫瘍や前立腺癌では効果が優れていても費用は高まる方法にあり、費用対効果をどこまで許容するかは、国全体の考え方で決定するべきであるが、米国では

MEDICAREが承認している。我が国では現在は高度先進医療として患者本人と各医療機関に委ねられている。炭素線治療は、骨盤前面の直腸再発に関しては効果が優れているが費用は高まる。日本独自の肝癌の治療に関する多施設臨床研究のプロトコール作成の意義があることが示された。

#### F. 研究発表

論文発表(2009.4-2012.1)

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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.
- 4) Bengua G, Ishikawa M, Sutherland K,..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.*