

## 高精度陽子線治療のための新技術開発に関する研究

研究分担者 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分野ユニット長

### 研究要旨

陽子線は高い線量集中性を示す物理特性を持っているが、現在の陽子線治療の方法では、この特性を十分に活かしてきれていない。この特性を十分に活かした陽子線治療の実現には、腫瘍への確に照射するための技術・実際に照射された位置を確認するための技術・照射方法を正確にシミュレートするための技術が必須である。これらの技術を統合したシステムの構築により、高精度陽子線治療を患者へ提供することが出来る。そこで、高精度陽子線治療の一つである、陽子線ワンショット照射の研究を実施する。

### A. 研究目的

現在、コンピュータ技術を駆使することで、複雑な腫瘍形状に対して高い線量集中性、更に高中低リスクの腫瘍への線量投与を制御可能な強度変調X線治療（IMRT）が世界的に普及している。その一方、陽子線治療や炭素線治療は、その歴史が浅いこともあり、古くから用いられている照射技術のままの治療が実施されている現状があり、X線治療と同様の先端技術を駆使した革新的な照射法へ進化を遂げる必要がある。

高い線量集中性を示す物理特性を利用した高精度陽子線治療を実現するには、1. 照射技術（陽子線スキャンニング照射法、強度変調陽子線照射法）2. シミュレーション技術（高性能治療計画装置及び高精度線量計算アルゴリズム）3. 位置確認技術（腫瘍位置決めシステム、照射領域可視化システム）の“3つの先端技術”が必要である。当センターにおいて、我々がこれまで取り組んできた、“3つの先端技術”の研究開発成果を集結させて一つに統合することで、世界に類を見ない最先端陽子線治療技術を実現する。その一つとして、動く腫瘍に対して短時間で的確な陽子線治療を実施する、陽子線ワンショット照射法の確立を目指す。

現在、呼吸性移動を伴う腫瘍、肺や肝臓など

に対する陽子線治療では呼吸同期照射法が実施されている。レーザー変位計などの外部計測器を用いて呼吸に伴う腹部の変動を外部モニターすることで呼吸波形として出力し、照射前にシネマモードの透視画像を撮影することで、呼吸フェーズに対応した腫瘍位置の確認を行う。その確認後、陽子線を呼吸波形のフェーズに同期（呼気に同期）させて照射する。この場合、陽子線照射中、腫瘍位置は間接的に外部計測による呼吸波形を信頼して実施される。陽子線の呼吸同期照射法では、照射中に腫瘍位置を直接的に観ていない、複数回の呼吸フェーズに同期させた照射によって照射時間が長い、といった問題点があり、陽子線の照射精度を悪化する要因となる。

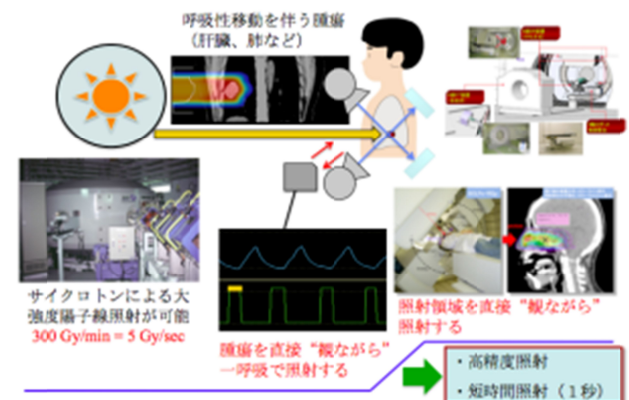


図1：陽子線ワンショット照射法の概念図。

そこで、陽子線呼吸同期照射の問題点を解決する手法として、陽子線ワンショット照射法を考案した。図1に考案した陽子線ワンショット照射法の概念図を示す。陽子線ワンショット照射法は、陽子線サイクロトロン加速器から出射される大強度陽子線を用いて、陽子線照射中の腫瘍位置を直接的に観測し、腫瘍位置の同定によるビーム制御を可能とするシステムを主軸として構成する。尚、当センターの陽子線サイクロトロン加速器は10cm照射野で5Gy/secの大強度陽子線が照射可能である。また、陽子線ワンショット照射により腫瘍へ確実に照射したことを確認するために、これまで研究開発してきた照射領域可視化システム(Beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port : BOLPs-RGp)との融合によって、高精度の陽子線治療を提供する統合システムの構築を念頭とする。これまでの研究開発において、プロトタイプ腫瘍位置透視画像同期陽子線照射システムを構築(図2及び3参照)した。

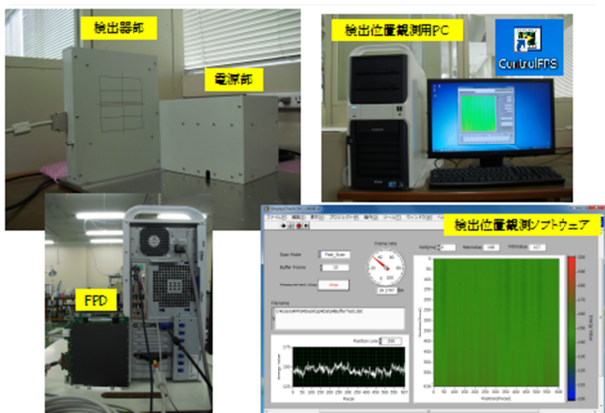
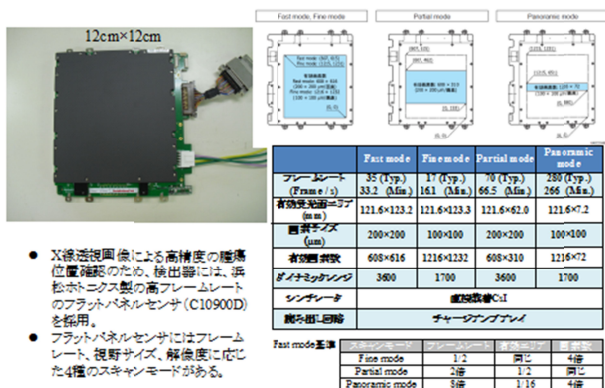


図2：開発したプロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システム。



- X線透視画像による高精度の腫瘍位置確認のため、検出器には、浜松ホトニクス製の高フレームレートのフラットパネルセンサ(C10900D)を採用。
- フラットパネルセンサにはフレームレート、視野サイズ、解像度に応じた4種のスキャンモードがある。

図3：プロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムのフラットパネル検出器部分の仕様。

本年度の研究では、プロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムの性能評価実験を実施することで、開発した本システムの性能が陽子線ワンショット照射法の実現に対して十分満足しているかを検証することを目的とする。

## B. 研究方法

開発したプロトタイプ動的腫瘍位置確認システムでは、X線透視画像による体内の腫瘍位置観測のために、フラットパネル検出器のプロトタイプシステムとして、浜松ホトニクス製のフラットパネルセンサ(C10900D)を採用した。本センサの最大有効視野サイズは124.8 mm×124.8 mmで、解像度・フレームレート・有効視野サイズに応じた4種類の撮影モードを備えている。

構築した本センサとセンサからの出力データを制御する回路系、PC系を備えた計測システムを利用してX線照射実験を行った。図4に示す、X線発生装置及び金マーカーを刺入した動体ファントムを用いて、開発したシステムの動的マーカー位置の検出を行い、得られたデータ解析から確認精度の検証を実施した。

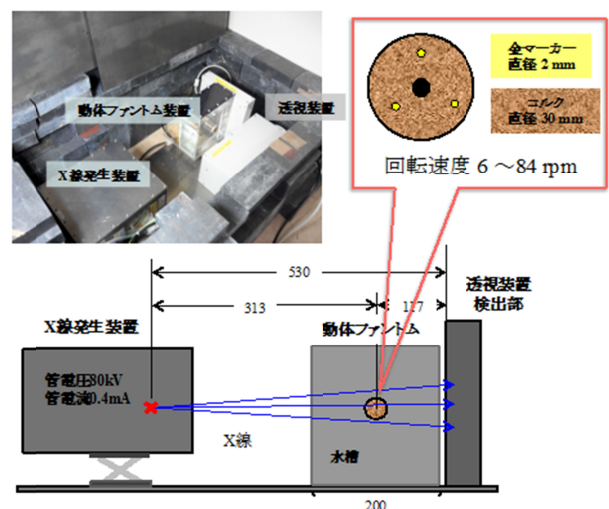


図4：プロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムの性能評価実験系。

## C. 研究結果

フレームレート17、35、70 fpsのスキャンモード(Fine、Fast、Partialモード)で、運動するマ

ーカーの位置を確認することができた。図5に移動速度1.8 cm/sの金マーカーをフレームレート35 fpsのスキャンモードで撮影した画像と、解析のために金マーカー位置検出のために2値化処理した画像を示す。また、金マーカーの移動速度が上昇するにつれ、撮影できる像がかすむことが観測された。

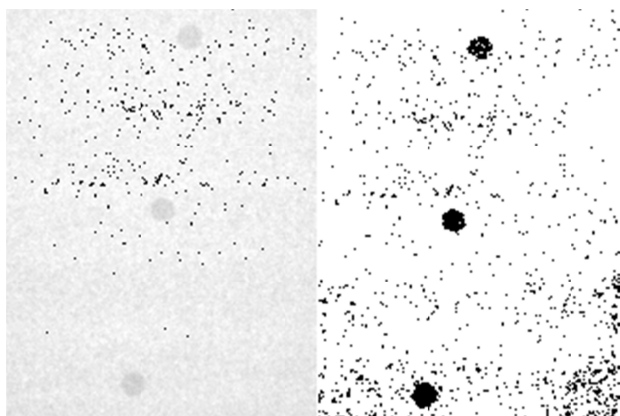


図5：フレームレート35 fpsの撮影画像（左図）と2値化処理画像（右図）。

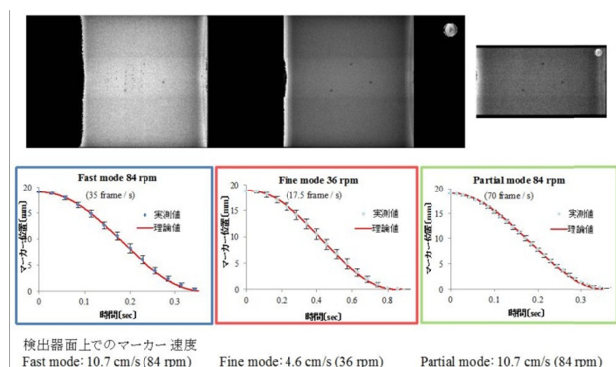


図6：金マーカー移動速度に応じた撮影モードごとの実測画像（上図）と時間ごとの金マーカー位置の理論値と実測値の比較グラフ（下図）。

2値化処理後の撮影画像データの重心計算を行うことで、金マーカーの中心位置を実測値として求め、動体ファントムの設定回転速度から算出される金マーカーの位置を理論値として、双方の値の比較検証を実施した。図6は金マーカー移動速度に応じた撮影モードごとの実測画像の結果及び時間ごとの金マーカー位置の理論値と実測値の比較をグラフ化した結果である。4つの撮影モードにおいて、Fine、Fast、Partialモードでは金マ

ーカーの像を確認出来たが、280 fpsと最もフレームレートが高いPanoramicモードでは、画像コントラストが悪く、像の確認が十分に出来ず、解析に活用するには困難なデータであった。

## D. 考察

本研究において考案した、陽子線ワンショット照射法は、大強度陽子線の発生と陽子線照射中の腫瘍位置の直接的観測が重要であり、それ故にプロトタイプ透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムを構築した。

開発した本システムに組み込まれた高フレームレートフラットパネル検出器は4つの撮影モードを有しているが、フレームレートの最も高いPanoramicモードでは、実際に患者体内に挿入された金マーカーを追従するためのX線照射強度（通常的一般撮影で利用されるX線照射強度）では、画像コントラストが悪く、その理由は単フレーム当りのX線照射量が少ないためであると考えられる。その一方で、呼吸性移動での腫瘍の動きは、最大で5 cm/s くらいであると言われている。その場合、フレームレートが17.5 fpsであるFineモードでは2.9 mmの位置精度、35 fpsであるFastモードでは1.4 mmの位置精度、70 fpsであるPartialモードでは0.7 mmの位置精度で金マーカーを追従することが可能である。また、各撮影モードでの撮影視野サイズは、Fineモード及びFastモードで約12 cm×12 cmに対して、Partialモードでは約12 cm×6 cmと小さい。そのため、金マーカーを挿入した際の留置点が12 cm×6 cmの撮影視野内であれば、0.7 mmの位置精度での金マーカーの追従、即ち、呼吸性移動を伴う腫瘍位置の同定が可能になると考えられる。実用的にはFastモード、12 cm×12 cm撮影視野サイズ、35 fps、1.4 mm位置精度での活用が有用と思われる。尚、各撮影モードでの画素サイズは、何れに撮影モードでも0.2 mm以下と十分小さいと判断できる。

プロトタイプシステムから臨床利用の実用シ



システムへの拡張においては、既存の位置決め用透視画像システムとの融合したシステムレイアウト（図7参照）また、高フレームレートフラットパネル検出器からの画像データ処理機能及び陽子線照射トリガー出力機能の整備を実施していかなければならない。

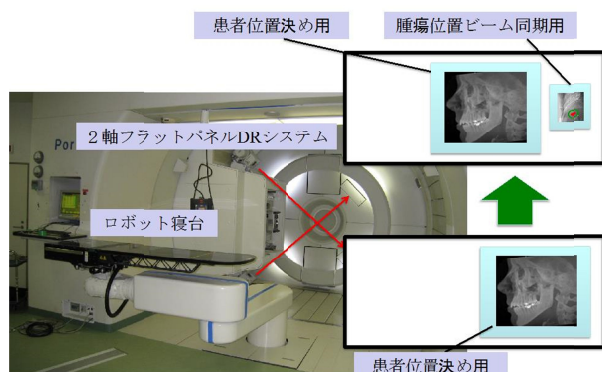


図7：陽子線ワンショット照射法を臨床で利用するための透視画像腫瘍位置同期陽子線照射システムの実用機案。

## E . 結論

本研究では、陽子線ワンショット照射法の実現を目指した、動的腫瘍位置確認システムのプロトタイプシステムの開発と基礎検証を実施した。124.8 mm×124.8 mmの視野サイズでは35fpsの高フレームレート観測でシステムが稼働することを確認でき、陽子線ワンショット照射法の実現へ向けて期待出来る成果であった。今年度の研究目的は十分に達成された。

現在、まだ多くの研究開発要素が残っているが、考案した陽子線ワンショット照射法は新規性と発展性を兼ね備えており、その研究成果は呼吸変動を伴う腫瘍に対する高精度陽子線治療を多くの患者へ提供することに貢献すると思われる。

## F . 研究発表

### 1.論文発表

- 1) M. Kawashima, T. Arij, S. Kameoka, T. Ueda, R. Kohno, T. Nishio, S. Arahira, A. Motegi, S. Zenda, T. Akimoto, R. Hayashi, “Locoregional control after intensity-modulated radiotherapy for

nasopharyngeal carcinoma with an anatomy-based target definition,” Jpn. J. Clin. Oncol. 43(12), 1218-1225 (2013).

- 2) T. Nishio, K. Matsushita, M. Sekine, S. Nakamura, S. Tanaka, A. Miyatake, “Study of dose-volume delivery guided proton therapy,” J. J. Radiol. Tech. 69(11), 1297-1305 (2013).
- 3) A. Miyatake, T. Nishio, “Application of activity pencil beam algorithm using measured distribution data of positron emitter nuclei for therapeutic SOBP proton beam,” Med. Phys. 40(9), 091709-1-9 (2013).

### 2.学会発表

- 1) T. Aso, T. Akagi, G. Iwai, A. Kimura, T. Maeda, N. Matsufuji, T. Nishio, C. Omachi, T. Sasaki, W. Takase, T. Toshito, T. Yamashita, Y. Watase, “Recent updates and plan in Geant4 based particle therapy system simulation framework,” 2013 IEEE NSS, Seoul, October 27 – November 2, 2013.
- 2) M. Yamada, D. Amano, T. Tachikawa, H. Nonaka, T. Nishio, “Built in online-PET system of Sumitomo proton therapy system,” ACCAPP 2013, Bruges, August 5 – 8, 2013.
- 3) J. Inoue, T. Ochi, T. Morita, T. Tachikawa, T. Asaba, R. Kohno, K. Hotta, Y. Matsuzaki, T. Nishio, T. Akimoto, “Development of beam scanning control system for proton radiation therapy,” PTCOG 52, Essen, June 2 – 8, 2013.
- 4) J. Hoshino, T. Aizawa, H. Onishi, M. Araya, T. Nishio, H. Shono, Y. Sugama, I. Maeshima, H. Fujimoto, Y. Itou, “Current Status of Proton Therapy Project at Aizawa Hospital,” PTCOG 52, Essen, June 2 – 8, 2013.
- 5) 秋元哲夫、小野澤正勝、茂木厚、荒平聡子、戸嶋雅道、全田貞幹、川嶋光彦、河野良介、西尾禎治、“局所限局性前立腺癌に対する陽子線治療による寡分割照射法の初期経験”、日本

- 放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013年10月18-20日
- 6) 西尾禎治、漆山秋雄、黒河千恵、“組織等価型熱蛍光フィルムの陽子線線量特性の検証”、日本放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013年10月18-20日
  - 7) 松下慶一郎、西尾禎治、関根雅晃、家城和夫、“陽子線治療における体内中での標的原子核破砕反応の研究”、日本放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013年10月18-20日
  - 8) 関根雅晃、西尾禎治、松下慶一郎、小泉哲夫、“陽子線照射領域シミュレーションのための核破砕反応の断面積測定”、日本放射線腫瘍学会第26回学術大会、2013年10月18-20日
  - 9) Takahisa Hirai, Soichiro Sato, Hiroaki Fujimori, Teiji Nishio, Ryuichi Okayasu, Akira Fujimori, Keisuke Sasai, Mitsuko Masutani, “Radiosensitization by PARP inhibition to proton beam irradiation in cancer cells,” 第72回日本癌学会学術総会、2013年10月3-5日
  - 10) 中村哲志、淺井博之、秋田峻吾、上窪純史、石橋京、武居秀行、丸山浩一、早川 和重、西尾禎治、“陽子線治療用線量分布測定システムの開発及び評価”、日本医学物理学会第106回学術大会、2013年9月17-18日
  - 11) 西尾禎治、“陽子線治療における PET イメージング”、合同シンポジウム3-医学物理におけるイノベティブテクノロジー、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 12) 前島偉、星野淳一、須釜裕也、藤本宏幸、伊藤靖浩、大西洋、荒屋正幸、西尾禎治、庄野博三、野中英生、“相澤病院陽子線治療施設の整備状況について-その1”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 13) 須釜裕也、星野淳一、前島偉、藤本宏幸、伊藤靖浩、大西洋、荒屋正幸、庄野博三、野中英生、西尾禎治、“相澤病院陽子線治療施設の整備状況について-その2”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 14) 松下慶一郎、西尾禎治、玉木聖一、稲庭拓、野口綾太、鈴木龍彦、中村哲志、川端麻莉子、杉浦彰則、“陽子線治療における体内中での標的原子核破砕反応の研究”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 15) 玉木聖一、西尾禎治、古田琢哉、前山拓哉、石川顕一、福西暢尚、姫野龍太郎、“原子核反応による生成2次粒子を考慮した陽子線治療シミュレーションの研究”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 16) 野口綾太、西尾禎治、菅原浩一郎、玉木聖一、岡本俊、“高精度陽子線照射のための動的腫瘍位置確認システムの開発”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 17) 鈴木龍彦、川端麻莉子、株木重人、窪秀利、谷森達、西尾禎治、“陽子線照射における体内中ブラックピーク位置計測システムの基礎検証”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 18) 余語克紀、青山結樹、横澤淳司、中村哲志、武居秀行、花田剛士、上窪純史、西尾禎治、丸山浩一、早川和重、“プラスチックシンチレータによる線量分布計測の試み”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日
  - 19) 玉木聖一、岩本涼太郎、中村哲志、畑中星吾、橋本成世、西尾禎治、“発光波長の異なるプラスチックシンチレータを用いた4次元線量分布測定器の開発”、日本医学物理学会第105回学術大会、2013年4月11-14日

## **G：知的所有権の取得状況**

1. 特許取得
  - 1) 特許第 5339592 号：陽子線治療におけるポジトロン放出核種のアクティビティ分布のシミュレーション方法
  
2. 実用新案登録  
該当なし
  
3. その他  
該当なし