

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09984

研究課題名(和文) 動体追跡スポットスキャン陽子線治療に適合した生物線量計算システムの開発

研究課題名(英文) Development of a biological dose calculation system for spot-scanning proton therapy

研究代表者

松浦 妙子 (Taeko, Matsuura)

北海道大学・工学研究院・准教授

研究者番号：90590266

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、呼吸性移動腫瘍に対するスポットスキャン陽子線治療に焦点を当て、実際に照射された物理線量分布を正確に算出するための方法論を構築した。これを、別途開発したシステムに搭載し、患者への日々の実績投与線量評価を可能にした。また、生物学的影響を含めた治療効果を評価するために、患者体内のLET分布を短時間で計算する解析アルゴリズムを開発した。一般的に用いられてきたモンテカルロ法と比較して、格段に短時間で、同程度の計算精度が達成されることを確認した。最後に、治療効果に影響する因子として線量率に着目し、体内各位置における線量率構造を算出するための仕組みを構築することで、将来的な発展に備えた。

研究成果の概要(英文)：This research focused on the spot-scanning proton therapy for tumors that move with respiration. We have established a methodology to calculate the delivered physical dose with the actual clinical setting. The methodology was implemented for the system developed in the AMED project, which enabled us to evaluate the actual dose delivered to patients on a daily basis. In addition, in order to evaluate the biological effect of proton beam with an emphasis on the dependency on the linear energy transfer (LET), we have developed an analytical LET calculation algorithm. This algorithm computes the LET distribution in patients in a few minutes rather than hours as in the Monte Carlo methods, while keeping the sufficiently good accuracy. Finally, since the dose rate can be another factor that influences the biological effect of proton beam we have developed a methodology to calculate the dose rate at arbitrary position in patients and prepared to the subsequent development of the research.

研究分野：陽子線治療物理

キーワード：線エネルギー付与 陽子線治療 放射線生物効果

1. 研究開始当初の背景

スポットスキニング陽子線照射法は、従来使われてきた散乱法と比較して格段に自由度が高く、強度変調を用いて腫瘍への形状一致性を更に向上させることが可能である。近年では、これまで技術的に難しかった、呼吸性移動腫瘍に対する治療も、高速スキニング技術や動体追尾技術、本学の動体追跡技術を用いて、実現が可能になってきた。

しかし、研究開始当初は、以下の2つの課題があった。

一つ目は、呼吸性移動腫瘍に対する治療を行った場合、実際に患者内に形成される線量分布は、ビームの照射位置誤差や患者の動きのため、計画時に想定したものとは異なるはずであるが、実際の線量分布を評価するための手法が開発されていなかった。照射後に線量分布が確認できれば、万が一、腫瘍への線量投与が不足した場合にも、残りの照射期間において修正することで、治療線量を入れることができるはずである。

二つ目は、陽子線の治療効果、あるいは生物効果は、物理的な線量のみではなく、体内各位置における線エネルギー付与 (LET) や照射時間にも依存することが様々な細胞実験によって示されている。例えば、陽子線は Bragg peak の後端では LET が $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 以上に達するが、このような位置では、Bragg peak のプラトー部分、すなわち LET が $1 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 程度以下の位置と比べて、同じ物理線量が投与されても細胞殺傷能力が数十%程度上昇することが起こり得る (図1)。しかし、実際の陽子線線量の評価には、依然として LET に依らない生物効果比 (RBE) = 1.1 が使われていた。このような定数 RBE を用いることに対する危険性が、最近では臨床結果とともに Peeler et al.

(Radiotherapy & Oncology 2016) などに報告されている。このような報告がある一方で、患者体内の LET 分布を計算するには、モンテカルロ法などの時間を要する方法が用いられてきたため、患者ごとに LET を評価するのが現実的ではなかった。また、照射時間については、患者の呼吸が不安定であったり、装置のトラブルなどで照射時間が延長した場合、図2に示すように RBE が低下することが Manganero et al (Med. Phys. 2017) などにおいて懸念されてきたが、体内の各位置にどのような線量率で陽子が付与されているのかを知る術がなかった。

2. 研究の目的

本研究は、上記の課題を解決するため、患者治療中に患者位置とスポット照射位置を時系列的に実測し、これをもとに、ビームの照射位置誤差や患者の動きの影響を考慮した、体内の実績線量分布を計算するアルゴリズムを構築することを目標とした。このアルゴリズムを用いれば、将来的には、測定したデー

タをもとに、体内の各位置にどのような線量率で陽子が付与されているのかを知ることが可能になると期待できる。

また、線量だけでなく LET 依存性を含めた治療効果を、合理的な時間内で精度よく算出するために、解析的な LET 分布計算方法を構築した。このアルゴリズムは、同時期に行われた AMED プロジェクトによって開発したシステムに搭載し、患者ごと、照射日ごとに実績線量の評価を数分以内で行うことを可能にした。

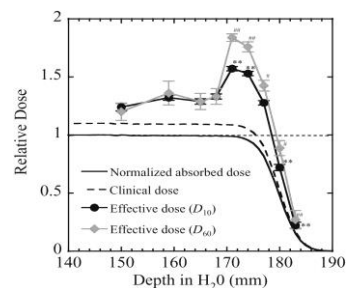


図1. 標的後端の高 LET 領域における生物線量上昇 (Y. Matsumoto, T. Matsuura et al. (2014)より転載)

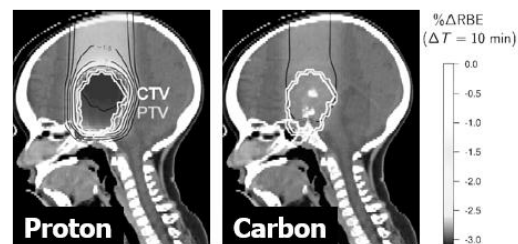


図2. 陽子線と炭素線の相対生物効果比 (RBE)低下率比較 (照射時間 10分)

(Manganero et al., Med Phys. 2017 より転載)

3. 研究の方法

3-1. 実績線量分布計算手法 (Effective spot法) の開発

患者に与えられる実際の線量分布を評価するために、照射された各スポットに対して、(1)装置起因の計画位置からの照射位置ずれと(2)腫瘍の呼吸性移動による照射位置ずれの影響を同時に考慮し、これら両方を合算してスポットの照射位置ずれとして扱うことを検討した。(1)については、陽子線装置に搭載されたワイヤチャンバーによってリアルタイムに計測が行われ、治療情報システムに記録される。(2)については、腫瘍自体の代わりに、腫瘍の近くに留置された金マーカ位置の記録を用いた。ここで、金マーカ位置の記録は、30 Hz の頻度で動体追跡システムに記録されている (Shimizu et al. PloS one 2014)。金マーカが、治療計画位置から dx 離れたところ

にある際に、これを以下の式を用いてスポットの位置ずれに変換した。

$$P(\vec{dx}) = - \begin{pmatrix} \cos(\theta) & 0 & -\sin(\theta) \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} dx \\ dy \\ dz \end{pmatrix}$$

ここで、 θ はガントリー角度である。患者の移動を、相対的に逆方向のスポット位置ずれとして扱うため、マイナス符号を付した (図 3)。全てのスポットに対して、(1) の位置ずれに加えて上の式で表される位置補正を行い、これを基に線量計算を行うことで、実績線量分布を算出する。

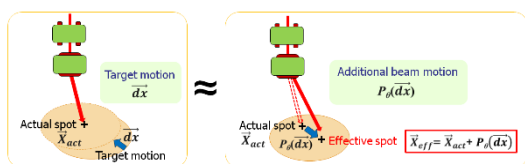


図 3. Effective spot 法 の概念図 (学会発表成果②)

3-2. 解析的 LET 計算方法の構築 (dual-LET kernel model) (論文発表成果⑤)

これまで、治療計画機で線量計算に用いられてきたペンシルビームアルゴリズムをベースに、解析的 LET 計算アルゴリズムを開発した。一定のエネルギーの陽子線に水を照射した際、ある深さにおける陽子のエネルギーは殆ど同一であり、したがって、およそ同じ LET を持つ。しかし、より細かく見ると、ビーム軸から離れるにつれて、LET が上昇していくことがモンテカルロ計算などによって示されている。これは、ビーム軸から離れるにつれて、進行中に核反応などを起こしてエネルギーを大きく失った成分 (halo, aura 成分) の割合が、電磁相互作用のみを起こしながら進行する成分 (core 成分) と比較して、増えるからである (図 4)。

我々は、ペンシルビームの線量カーネルを複数のガウス関数で近似するトリプルガウスモデルからスタートした (Hirayama et al., Med. Phys. 2016)。このモデルにおいて、core 成分に相当するガウス関数と、halo, aura 成分に相当するガウス関数に、別々の LET を割り当てることによって、軸外の LET 上昇を再現することに成功した。この方法を dual-LET kernel model と呼ぶ。図 5 に見られるように、dual-LET kernel model は、高精度のモンテカルロ計算をよく再現している。このアルゴリズムを使って、水ファントム中の直方体標的や患者体内における LET 分布を計算し、モンテカルロ計算と比較した。

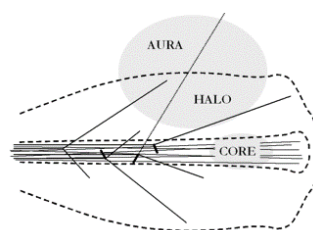


図 4. ペンシルビームを構成する陽子, core 成分と halo, aura 成分 (Gottschalk, arXiv:1610.00741 より転載)

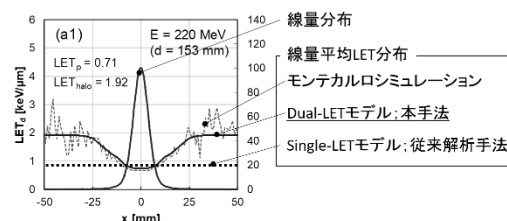


図 5. ペンシルビームに対する、横方向 LET 分布の計算手法比較 (220 MeV、水深 153 cm)

4. 研究成果

4-1. 実績線量分布

項目 3 で構築した手法を用いて実績線量分布を計算した結果を図 5 に示す。治療時に取得したログをもとに、肺癌患者 (Patient 1)、肝臓がん患者 (Patient 2) に対して、Effective spot、および、実績線量分布、実績 Dose Volume Histogram を求めた。評価した例においては、治療計画からのずれは、D99 が 2% 以内に収まっていた (学会発表成果②)。

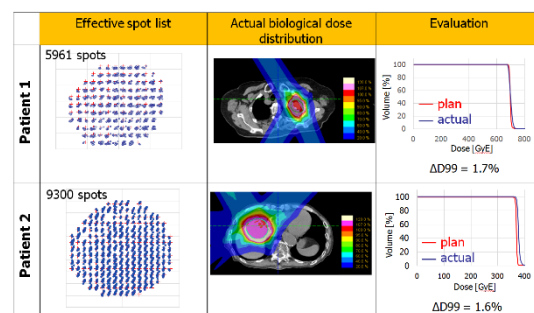


図 5. Effective spot 法を用いた線量計算

4-2. LET 分布

図 6 に、直方体標的に対して dual-LET kernel model およびモンテカルロ法を用いて LET 分布を計算し比較した例を示す。同様に、図 7 に、肺癌の患者に対して、LET 分布を計算し比較した例を示す。

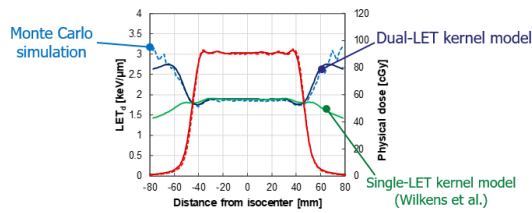


図6. 直方体標的における LET 分布; モンテカルロ法、single-LET kernel model, dual-LET kernel model (本研究) 間の結果比較

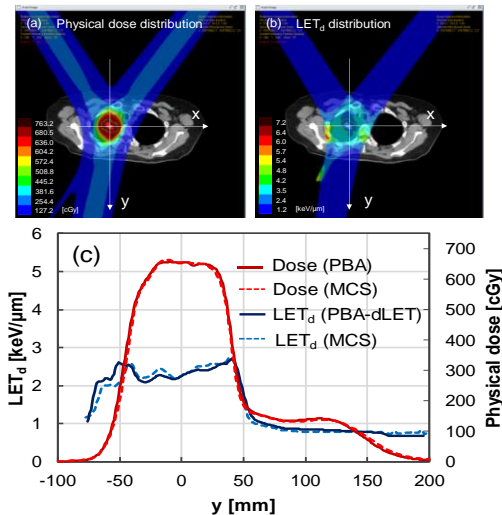


図7 (a) 物理線量分布 (b)LET 分布 (c)線量分布と LET 分布;モンテカルロ法, dual-LET kernel model (本研究) 間の結果比較 (青実線が本手法、青点線がモンテカルロ法、赤線は物理線量分布). 図(a)(b)中の y 軸に沿ったプロファイルを比較したもの

直方体標的の例では、ペナンブラの 10%程度の低線量領域まで、モンテカルロ計算を良く再現した。

また、肺がんの患者の例においても、標的のみならず周辺の危険臓器にかけても、高い計算精度が達成できていることが示された。(論文発表成果⑤)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

(1) S. Hirayama, T. Matsuura, H. Ueda, Y. Fujii, T. Fujii, S. Takao, N. Miyamoto, S. Shimizu, R. Fujimoto, K. Umegaki, H. Shirato : An Analytical Dose-Averaged LET-Calculation Algorithm Considering the Off-Axis LET Enhancement by Secondary Protons for Spot-Scanning Proton Therapy, Med. Phys. (accepted)

(2) Y. Fujii, T. Matsuura, S. Takao, Y. Matsuzaki, T. Fujii, N. Miyamoto, K. Umegaki, K. Nishioka, S. Shimizu, H. Shirato : A simulation study on the

dosimetric benefit of real-time motion compensation in spot-scanning proton therapy for prostate, J Radiat Res. 58(4):591-597, 2017

(3) T. Kanehira, T. Matsuura, S. Takao, Y. Matsuzaki, Y. Fujii, T. Fujii, Y.M. Ito, N. Miyamoto, T. Inoue, N. Katoh, S. Shimizu, K. Umegaki, H. Shirato : Impact of Real-Time Image Gating on Spot Scanning Proton Therapy for Lung Tumors: A Simulation Study, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 97(1), 173-181, 2017

(4) T. Matsuura, Y. Fujii, S. Takao, T. Yamada, Y. Matsuzaki, N. Miyamoto, T. Takayanagi, S. Fujitaka, S. Shimizu, H. Shirato and K. Umegaki : Development and evaluation of a short-range applicator for treating superficial moving tumours with respiratory-gated spot-scanning proton therapy using real-time image guidance, Phys. Med. Biol. 61(4):1515-31, 2016

(5) K. Maeda, H. Yasui, T. Matsuura, T. Yamamori, M. Suzuki, M. Nagane, J. Nam, O. Inanami and H. Shirato : Evaluation of the relative biological effectiveness of spot-scanning proton irradiation in vitro, J Radiat Res. 57(3):307-11, 2016

[学会発表] (計 4 件)

(1) T. Matsuura et al. : Physical feature and biological effects in proton therapy -from medical physics aspects, The 8th Annual Meeting of the International Society of Radiation Neurobiology, Tsukuba, Japan, 9-10 Feb. 2018

(2) T. Matsuura et al. : Physical Aspect of Real-time Image Gated Proton Beam Therapy (RGPT), John's Hopkins University, 2017

(3) T. Matsuura et al. : Development of a System for Evaluating the Actual Dose Distribution in Respiratory-Gated Spot-Scanning Proton Therapy Using Real-Time Image Guidance, AAPM 59th Annual Meeting, Denver, CO, USA, 30 July- 3 Aug 2017

(4) T. Matsuura et al. : Development of An Applicator for Treating Shallow and Moving Tumors with Respiratory-Gated Spot-Scanning Proton Therapy Using Real-Time Image Guidance, AAPM 57th Annual Meeting, Anaheim, USA, 12-16 July 2015

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称 : 粒子線線量評価システム、計画装置および粒子線照射システムならびに線量評価方

法

発明者：藤井 祐介, 松浦 妙子, 松崎 有華, 梅垣 菊男, 白土 博樹, 児矢野 英典, 山田 貴啓, 藤本 林太郎

権利者：株式会社日立製作所、国立大学法人北海道大学

種類：特許

番号：特願 2016-069463

出願年月日：2016年3月30日

国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等

<http://labs.eng.hokudai.ac.jp/labo/qsre/QSciEngjp>

6. 研究組織

(1)研究代表者

松浦 妙子 (MATSUURA, Taeko)

北海道大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：90590266