

令和元年5月28日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19230

研究課題名(和文)中性子が誘発する2次がんリスク値予測システムの開発

研究課題名(英文) Development of second malignancies prediction system from neutron dose

研究代表者

黒須 圭太 (Kurosu, Keita)

大阪大学・医学部附属病院・診療放射線技師

研究者番号：60761400

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：臨床使用されている陽子線照射装置をモンテカルロ計算系に構築して実測された中性子線量とシミュレーションによる計算値の比較を行い、 $\pm 5\%$ 以内の計算精度を実現するシミュレーション系を確立した。また、成人日本人ボクセルファントムとICRP標準ファントムに対して陽子線治療を実施した際に各臓器が受ける中性子線量と平均放射線荷重係数を中性子の発生源ごとに区分して算出した。以上より、本研究では陽子線治療時に生成された中性子が二次がんリスクに及ぼす影響を明らかにし、放射線治療施行前に患者が被る二次がんリスクを予測できるシステム開発に貢献した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

陽子線治療を受ける際には大きく分けて2種類の中性子が生成される。1つは患者体内で生成される中性子(患者自身と陽子線の反応による)であり、もう1つは照射野形成装置と陽子線の反応により生成される中性子である。本研究ではこれらの中性子が二次がんに及ぼす影響を明らかにし、身体学的特徴によってその影響が異なることを示した。本研究の成果は患者が被る二次がんリスクを予測するためのシステム開発を促進し、将来的には放射線治療施行前の二次がんリスク値に関するインフォームドコンセントを実現するものである。

研究成果の概要(英文)：The beam delivery system of Indiana University Health Proton Therapy Center was modeled in Monte Carlo simulation toolkit PHITS. We compared the measurement and the calculated neutron dose, and the dose difference was $< 5\%$. We calculated the neutron dose and the mean radiation-weighting factor for each normal organ of adult Japanese voxel phantom (JM-103) and ICRP reference computational phantom (RCP-AM) using a simple proton therapy irradiation technique. We revealed the impact of internal and external neutrons from proton therapy on second malignancies, and thus promoted the development of prediction system for second malignancies before radiation therapy.

研究分野：放射線治療学

キーワード：粒子線治療 モンテカルロシミュレーション 二次がん 中性子被ばく

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

放射線治療は本国のがん治療において約 25%の割合で選択されているが、そこに二次がんの危険性が潜在していることは大きく取り上げられていない。放射線治療により二次がんは成人で 14%増加し、長期間の予後が期待される小児では約 6 倍に増加する (Ries et al., National Cancer Institute 2006)。二次がん誘発因子としては正常組織 (例えば、脳、肺、肝臓など) が受ける被ばくが代表的であり、粒子線治療時に生成された中性子による被ばくも二次がんに寄与することが知られている。治療計画立案時に中性子線量を評価する手法としては、中性子の挙動を表す解析モデルを導入することが挙げられる。しかしながら人体内部など複雑な形態に対応する解析モデルの確立には課題が多く、患者が実際に受ける中性子線量に対して低減策を施すなど、特別な配慮をできない現状があった。

複数の先行研究ではコーカサス人の生理学的・解剖学的標準データをモデルとして構築された人体ボクセルファントムに対して、モンテカルロシミュレーションにより二次がんリスクを算出している (Jarlskog et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008)。しかしながら、患者が受ける被ばく線量は身体学的特徴 (例えば、臓器間の距離や臓器の質量) の差異による影響を受けるため (Manabe et al., JAEA-Data/Code 2014-017)、算出された二次がんリスクを本国に適用することは難しかった。

2. 研究の目的

放射線治療施行前に患者が被る二次がんリスクを予測できるシステム開発に資するため、本研究では陽子線治療時に生成される中性子が二次がんリスクに及ぼす影響を評価する。

3. 研究の方法

陽子線治療時に生成される中性子線量を正確に計算するため、本研究ではモンテカルロシミュレーションを実施する。先行研究にてインディアナ大学の陽子線照射装置をモンテカルロシミュレーション系に構築しており (図 1)、深部線量と飛程の精度検証が完了している (Kurosu et al., Nucl Instrum Methods Phys Res B 2014)。そのため、本研究でもインディアナ大学の陽子線照射装置のデータを使用する。中性子線量を正確に評価するため、まずは実測された中性子線量とシミュレーションによる計算値の比較を通して計算精度の検証を行う。続いて日本人とコーカサス人それぞれをモデルとした人体ボクセルファントムをシミュレーション系に構築し、単純な照射系を想定した線量計算により身体学的特徴による差異が生じるかを確認する。

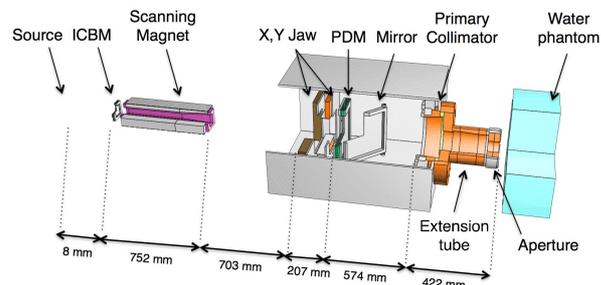


図 1 モンテカルロシミュレーション系に構築したインディアナ大学の陽子線照射装置。

(1) 中性子線量の精度検証

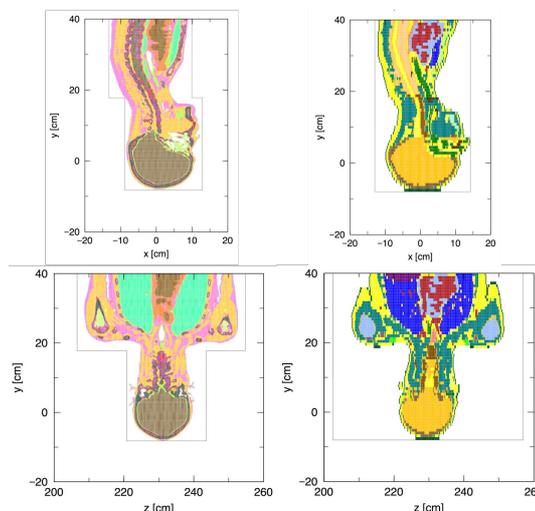
先行研究より、インディアナ大学の陽子線照射装置を使用した際の中性子線量の実測データが報告されている (Hecksel et al., Med Phys 2010)。本研究では Hecksel らの測定条件をシミュレーション系にて再現し、Rectangular scanning 方式を採用した際の中性子線量の比較を行った。陽子線のエネルギーは 153 MeV、SOBP 幅 10 cm を使用した。Patient collimator から水ファントム表面までの距離は 5 cm に固定し、Patient collimator からアイソセンターまでの距離は 16 cm とした。スキャン幅は 16x16 cm、17x17 cm、18x18 cm の 3 種類を使用し、Aperture は半径 10 cm とした。中性子線量の検出のため Wendi-II をシミュレーション系にて構築し、アイソセンターからビーム軸に対して垂直方向へ 40 cm 離れた地点に設置した。なお Wendi-II の構造や材質等は先行研究を参考にした (Jägerhofer et al., Nucl Instrum Methods Phys Res A 2012)。Wendi-II が検出した中性子のエネルギーフルエンスに対して ICRP74 で提示される変換係数を乗じることで周辺線量当量 $H^*(10)$ を算出し、これをアイソセンターにおける吸収線量で規格化した値を比較対象とした。

(2) 人体ボクセルファントムを用いた線量計算

日本人をモデルとした成人日本人ボクセルファントム (JM-103, 図 2 左) と、コーカサス人をモデルとした ICRP 標準ファントム (RCP-AM, 図 2 右) をシミュレーション系に構築し、脳の重心をアイソセンターとして照射系に設置した。ファントムは仰臥位とし、ファントム右側方からの 1 門照射を想定した。陽子線のエネルギーは 153 MeV、SOBP 幅 6 cm を使用した。スキャン幅は 16x16 cm、17x17 cm、18x18 cm の 3 種類を使用し、Aperture は半径 10 cm とした。本

研究では甲状腺，食道，胃，胆嚢，肝臓，膵臓，腎臓，小腸，大腸，膀胱を評価対象とした．中性子の発生源，つまり Internal neutron(人体との反応により生成される中性子)と External neutron(照射野形成装置等との反応により生成される中性子)に応じて検出されたエネルギーを分別した．各臓器に入射した中性子のエネルギーフルエンスから発生源に応じた中性子の平均放射線荷重係数を算出した．続いて各臓器において中性子による吸収線量を算出し，平均放射線荷重係数を乗じることで等価線量を算出した．得られた等価線量に対して SOBP 中心における吸収線量で規格化した値を比較対象とした．

図2 シミュレーション系に構築された2種類の人体ボクセルファントム .成人日本人ボクセルファントム(図左)と ICRP 標準ファントム(図右)．



4. 研究成果

(1) 中性子線量の精度検証

スキャン幅に応じて算出された中性子線量と実測値を表1にまとめる．各スキャン幅において計算値と実測値との差が±5%以内であり，中性子線量のシミュレーション系として十分な精度を担保できている．

表1 構築されたシミュレーション系にて算出した中性子線量と実測値との比較．

	Calculation (mSv/Gy)	Measurement (mSv/Gy)	Difference (%)
16x16 cm	0.515	0.538	-4.29
17x17 cm	0.590	0.603	-2.06
18x18 cm	0.669	0.658	1.68

(2) 人体ボクセルファントムを用いた線量計算

各臓器における中性子の平均放射線荷重係数を図3に示す．External neutronの平均放射線荷重係数は先行研究と同様の結果を示した(Zheng et al., Phy Med Biol 2008)．一方で Internal neutronの平均放射線荷重係数は本研究で初めて提示され，External neutronの平均放射線荷重係数よりも大きいことが示された．特に照射野近傍においては Internal neutronの寄与が大きくなることが知られているため，中性子の発生源ごとに区分して中性子線量を算出することは重要である．

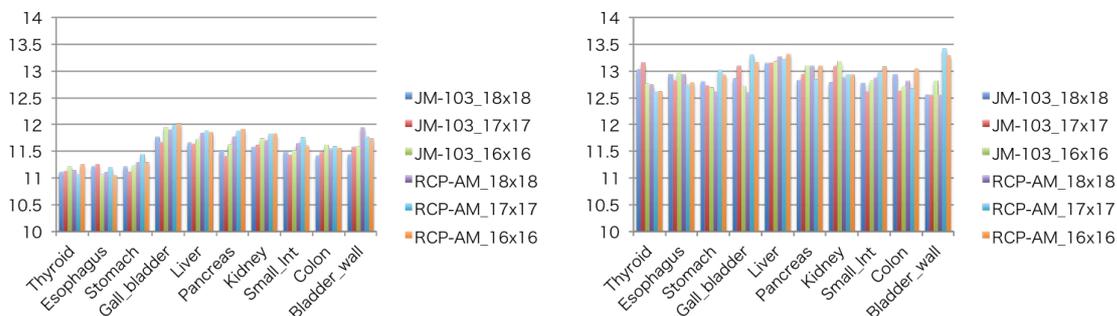


図3 各臓器における中性子の平均放射線荷重係数．左: External neutron, 右: Internal neutron .

各臓器における中性子の等価線量を図4に示す．人体ボクセルファントム間において差異がみられ，最大で腎臓において約140%，最小でも甲状腺において約5%程度の乖離がみられた．本研究で得られた中性子の等価線量に対して BEIR レポートで提示される二次がんリスク換算係数を乗じることで二次がんリスクが求められるため，人体ボクセルファントム間でみられた差異はそのまま二次がんリスク値に反映される．例えば，今回の照射技法によって脳重心に位置する神経膠腫を治療すると想定した場合の中性子による二次がんリスク値を表2にまとめる．なお，患者は50歳男性，54 GyE/30frを投与するものとした．

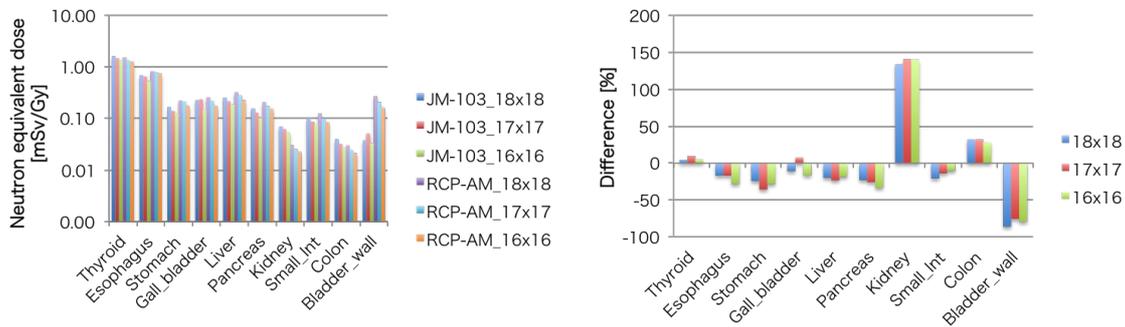


図4 各臓器における中性子の等価線量(左)と人体ボクセルファントム間における差異(右)。

表2 50歳男性患者の神経膠腫を今回使用した照射野で治療すると想定した際の二次がんリスク値の比較。スキャン幅 18x18 cm を使用して算出している。

	JM-103		RCP-AM	
	Risk from external neutron (%)	Risk from internal neutron (%)	Risk from external neutron (%)	Risk from internal neutron (%)
Thyroid	6.37E-04	1.34E-04	6.04E-04	1.31E-04
Stomach	1.82E-03	2.68E-04	2.45E-03	2.99E-04
Liver	2.20E-03	1.85E-04	2.75E-03	2.32E-04
Colon	1.98E-03	2.20E-04	1.51E-03	1.52E-04
Bladder	1.36E-03	4.10E-05	9.86E-03	1.95E-04

多くの先行研究ではコーカサス人の人体ボクセルファントムを使用して二次がんリスクを算出しているが、本研究の成果により身体学的特徴の差異によって二次がんリスクが異なることが示唆された。本研究は成人男性を対象として想定したため二次がんリスク値としては小さいが、BEIR レポートで示されるように小児の二次がんリスク換算係数は成人よりも大きく、中性子被ばくによる影響がより強く現れることが考えられる。以上より、本国の患者を対象とした二次がんリスク値予測システムの開発のためには、日本人をモデルとして構築された成人日本人ボクセルファントムを用いてリスク値を予測する手法が望ましく、陽子線治療や炭素イオン線治療など、反応過程にて中性子が生成される治療手技に対してはモンテカルロシミュレーションにより中性子線量を算出して二次がんリスク値の評価を行うことが有用であることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Koike Y, Sumida I, Mizuno H, Shiomi H, Kurosu K, Ota S, Yoshioka Y, Suzuki O, Tamari K, Ogawa K. Dosimetric impact of intra-fraction prostate motion under a tumour-tracking system in hypofractionated robotic radiosurgery, PLoS ONE, 査読有, 13(4); e0195296 (2018) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195296>.

Kurosu K, Sumida I, Suzuki O, Shiomi H, Ota S, Otani K, Tamari K, Seo Y, Ogawa K. Dosimetric and clinical effects of interfraction and intrafraction correlation errors during marker-based real-time tumor tracking for liver SBRT, J Radiat Res, 査読有, 59(2); 164-172 (2018) <https://doi.org/10.1093/jrr/rrx067>.

Kurosu K, Sumida I, Shiomi H, Mizuno H, Yamaguchi H, Okubo H, Tamari K, Seo Y, Suzuki O, Ota S, Inoue S, Ogawa K. A robust measurement point for dose verification in delivery quality assurance for a robotic radiosurgery system, J Radiat Res, 査読有, 58(3); 378-385 (2017) <https://doi.org/10.1093/jrr/rrw103>.

〔学会発表〕(計 3 件)

黒須圭太, 隅田伊織, 鈴木修, 大谷啓祐, 岡村啓太, 井ノ上信一, 小川和彦. 2次発がんを予測するメカニズムモデルにより前立腺定位照射における線量増加をみる, 第46回日本放射線技術学会秋季学術大会(仙台)2018.

岡村啓太, 黒須圭太, 井ノ上信一, 深尾真理, 橋渡貴司, 大谷啓祐, 鈴木修. 前立腺がんにおける強度変調回転放射線治療とロボットアーム式定位放射線治療における2次がんリスク値の比較, 第46回日本放射線技術学会秋季学術大会(仙台)2018

黒須圭太, 隅田伊織, 鈴木修, 大谷啓祐, 岡村啓太, 井ノ上信一, 小川和彦. 2次がんリスク値の変化からみる前立腺定位照射における線量増加, 第116回日本医学物理学会(盛岡)2018.

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。