

令和 2 年 5 月 14 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09074

研究課題名（和文）微細構造をもつ不均質物質通過後の粒子線線量分布計算法

研究課題名（英文）Dose calculation algorithm for charged-particle beams passing through materials with microheterogeneity

研究代表者

稲庭 拓 (Inaniwa, Taku)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 物理工学部・グループリーダー（定常）

研究者番号：10446536

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）：高エネルギー粒子線を用いたがん治療の良し悪しは、体内での線量分布を精度よく予測できるかに強く依存する。本研究は、粒子線が微細な構造をもつ不均質物質を通過した際に生じる線量分布の計算誤差を軽減するための汎用的なアルゴリズムの開発を目的とする。不均質物質を通過した粒子線の拡がりを記述する線量補正アルゴリズムを開発し、これを粒子線治療計画装置に実装した。炭素線照射実験を通して補正アルゴリズムの有用性と実用性を示した。粒子線治療の固定具材について、補正アルゴリズムで用いる拡がりパラメーターを取得し、固定具が粒子線治療の線量分布に与える影響を評価した。これらの研究成果については英文誌PMBに掲載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

粒子線が固定具や肺組織などの微細な構造をもつ不均質物質を通過すると、粒子線の線量分布が乱れ、患者内の線量分布に大きな誤差が生じる可能性がある。本研究では、不均質物質による粒子線線量分布の変化を記述する数学アルゴリズムを開発し、これを粒子線治療計画システムに実装した。これにより、不均質物質が患者内の線量分布に与える影響を定量的に評価することが可能になった。また、この計算誤差を補正することで、これまで以上に高精度な粒子線治療が提供可能になった。

研究成果の概要（英文）：The materials with microheterogeneity such as lung tissues and patient immobilization devices will distort the dose distribution of charged-particle beams. The purpose of this study is to develop a dose calculation algorithm to deal with this problem. The heterogeneous material was assumed to be composed of small voxels filled with water or air. Then, variance of the water-equivalent thickness of the material could be estimated based on a binomial theorem. Dose distribution of a beam passing through the material was calculated by convoluting pristine Bragg peaks of charged-particle beams according to the variance. This dose-calculation algorithm was integrated into the treatment planning system of charged-particle therapy, and was validated through beam experiments. Finally, the effects of an immobilization device on patient dose distribution were investigated for a clinical case treated with carbon-ion beams. Parts of this study have been published in PMB.

研究分野：医学物理

キーワード：粒子線治療 線量計算 不均質物質 治療計画

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在、陽子線や炭素線を用いた粒子線治療はがんに対する治療効果が高く副作用の少ない優れた治療であるとして認められつつあり、国内外で普及が進んでいる。粒子線治療がX線を使った放射線治療よりも副作用を減らせる理由は、粒子線の物質中での深部-線量(エネルギー付与)分布の特性にある。粒子線は物質に入るとエネルギーを落としながらほぼ直進し、それが停止する深さの近傍で急激に大きなエネルギーを落とすような分布(Braggピーク)をもち、その奥にはほとんど線量を与えない。そのため、このBraggピークをがんの位置に合わせることで、周囲に重要臓器があっても比較的 safely に治療することができる。この治療の良し悪しは、治療計画において、粒子線により体内に付与される線量分布を精度よく予測できるかに強く依存する。近年、粒子線治療の適用拡大を目指して強度変調粒子線治療法(IMPT)をはじめとした複雑な照射法の開発が進められており、線量計算精度に対する要求はますます高まっている。

患者体内での線量分布計算に関して、これまで多くのアルゴリズムが開発され、近年では、高速で比較的精度の高い解析的アルゴリズムが広く利用されている。また、体内での線量分布計算にモンテカルロ法を利用する研究も進められており、計算技術や計算機の進歩により、近い将来一般的な計算方法として普及すると考えられる。このような計算方法の発展により、頭頸部腫瘍のように腫瘍と重要臓器が近接し、かつ、骨と空気が接するような不均質な場においても、線量分布を精度よく計算できるようになってきている。

しかしながら、CT画像を基にする線量計算において、CT画像の部分容積効果に起因する線量計算誤差は、例えばモンテカルロ法を用いたとしても、回避することができない。粒子線治療計画で一般的に用いられるCT画像の画素サイズは $0.5 \times 0.5 \text{ mm}^2$ 程度、スライス厚は2 mm程度であり、CT値はその容積(ボクセル)内で平均化された値になる。したがって、CT画像を基にする線量計算では、ボクセルサイズ以下の微細構造を取り扱うことはできないのである。肺は、微視的には肺組織と空気が混合した不均質物質である。また、モールドケアに代表される患者固定具はサブミリサイズのポリスチレンと空気が混合した不均質物質である。これらの不均質物質を通過した粒子線では、粒子の停止位置に統計的なバラつきが生じ、水などの均質物質だけを通過した場合に比べBraggピークの幅が拡大すると考えられる[図1(a)]。ところがそれらの不均質物質は、CT画像上は、図1(b)に示すように低密度の均一物質として表現される。そのためCT画像を基にした線量計算では、Braggピークは拡大せず、粒子線の基準線量分布(破線)を不均質物質の水等価長分だけ上流にシフトさせた分布として計算されてしまう[図1(b)]。

これまでの粒子線治療では、CT画像の部分容積効果に起因する線量分布の計算誤差を、実際の腫瘍体積よりも照射範囲を大きくとることで補償してきた。しかしながら、近年開発が進められているIMPTなどの複雑な照射法では、この計算誤差が腫瘍への線量不足や正常組織への過大な線量付与につながる可能性がある。

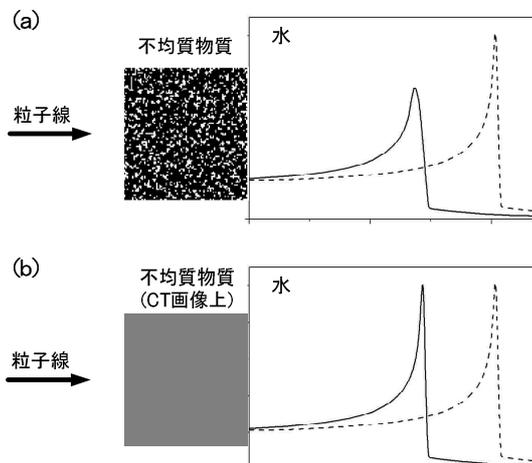


図 1. (a)不均質物質を通過した粒子線の線量分布。(b)CT画像上の不均質物質を通過した粒子線の線量分布。破線は不均質物質がない場合の基準線量分布。

2. 研究の目的

本研究は、粒子線が微細構造をもつ不均質物質を通過した際に生じる線量分布の変化(Braggピークの拡大)を調べ、これをモデル化することで、CT画像の部分容積効果により起因する患者体内の線量計算誤差を軽減するための汎用的なアルゴリズムの開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 線量補正アルゴリズム

不均質物質は、水と空気の微小な立方体(ボクセル: 大きさ Δ_f)が無作為に配列された物体であると仮定すれば、不均質物質の深さ z までの水等価長 $W(z)$ は

$$W(z) = \Delta_f \sum_{i=1}^{z/\Delta_f} S_i \quad (1)$$

で計算される。ここで S_i はボクセル i の阻止能比であり、水では $S_i = S_w = 1$ 、空気では $S_i = S_a \approx 0$ と近似できる。あるボクセルがどちらの物質であるかはベルヌーイ過程に従い、他のボクセルがどちらの物質であったかには依らない(確率的に独立)と仮定すれば、不均質物質の水等価長 $W(z)$ は二項分布に従い、その分散 $\sigma^2(z)$ は

$$\sigma^2(z) = \Delta_f^2 \sum_{i=1}^{z/\Delta_f} (\langle S_i^2 \rangle - \langle S_i \rangle^2) = (p - p^2) z \Delta_f \quad (2)$$

で計算できる。ただし p はボクセルが水である確率であり、不均質物質の実効密度から一意に決定できる。(2)式から、厚さ z の不均質物質を通過した粒子線では、粒子の停止位置に統計的なバラつきが生じ、その分散 $\sigma^2(z)$ は通過する不均質物質の厚さ z とボクセルサイズ Δ_f に比例することがわかる。

厚さ z の不均質材を通過した粒子線の深部線量分布 (Bragg 曲線) B_m は、不均質材が無い場合の深部線量分布 B_p を(2)式で求められる標準偏差とする正規分布で重畳することにより以下の式で計算できる：

$$B_m(x) = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{(w-\bar{w})^2}{2\sigma^2}\right) B_p(x+w) dw \quad (3)$$

ただし、 \bar{w} は厚さ z の不均質材の平均水等価厚である。

(2) モデルパラメーターの決定

量研・放医研の炭素線治療で固定具として利用されているモールドケアについて、医療用加速器 HIMAC を用いた炭素線照射実験を通して、(1)-(3)の線量補正アルゴリズムに必要なモデルパラメーターを決定する。

水槽の上流に、厚さ 15, 30 cm に加工したモールドケアを設置し、208 MeV/u の単一エネルギー炭素線を照射する。水槽内に設置した有感領域 15 cm の平行平板電離箱により、モールドケア通過後の炭素線の深部線量分布 B_m を測定する。併せてモールドケア無しで炭素線の深部線量分布 B_p を測定する。測定した B_p を(3)式に従って重畳し、 B_m を計算する。図 2 は実験の概略図である。 B_m の測定値を計算値が再現するように、(2)式の p と Δ_f を決定する。ただし、 p はモールドケアの平均の阻止能比 S_{MC} から

$$p \cong S_{MC} = \bar{w}/z \quad (4)$$

として求める。

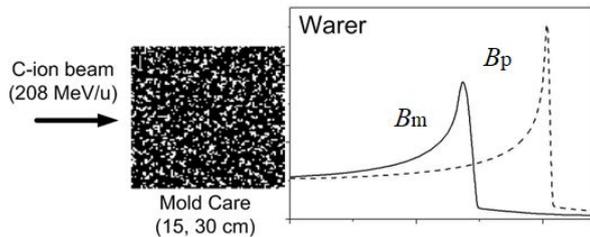


図 2 モールドケアのパラメーター決定実験の概略図。

(3) 線量補正アルゴリズムの検証

開発した線量補正アルゴリズムを炭素線治療計画機能に搭載し、照射野形成実験を通して、当該アルゴリズムの検証を行う。上流に 15 cm 厚のモールドケアを設置した水ファントム内に $6 \times 6 \times 6 \text{ cm}^3$ の立方体の標的を仮定する(図 3 参照)。標的に吸収線量が 1 Gy となるように炭素線の線量計画を立案する。ただし、線量計画は補正アルゴリズムを用いずに立案し、その線量計画を補正アルゴリズムにより再計算する。

立案した線量計画に従う炭素線照射実験を行い、水中での線量分布測定値と補正アルゴリズムで再計算した線量分布を比較することで、当該アルゴリズムを妥当性と有効性を検証する。

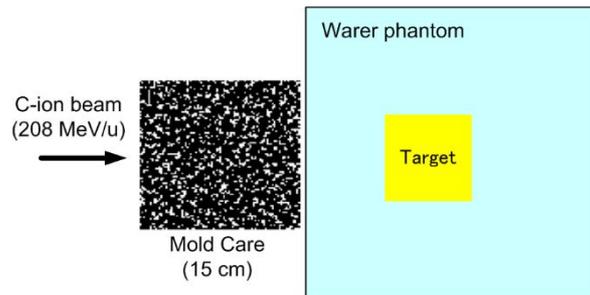


図 3 線量計算アルゴリズムの検証実験の概略図。

(4) 患者内線量分布への影響評価

粒子線治療において、不均質材が患者体内の線量分布に与える影響を評価する。ここでは、過去に量研・放医研で炭素線治療された骨軟部腫瘍の症例を用いる。本症例では、モールドケアを 22 cm 通過するような方向から炭素線が照射されている(図 4 参照)。

線量計画は、補正アルゴリズムを用いずに立案し、その後、補正アルゴリズムで再計算する。ただし、線量計画では CT 値-阻止能比の変換表からモールドケアの阻止能比 S_{MC} を決定し、再計算では 3.2 で導出する拡がりパラメーター (p, Δ_f) を用いる。

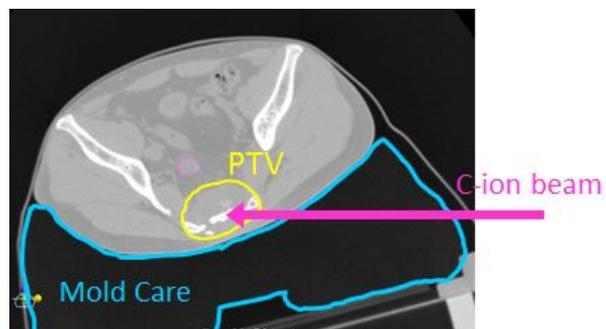


図 4 評価に用いた骨軟部症例。黄色が計画標的の体積、青色がモールドケアであり、紙面左側から炭素線(桃色矢印)を照射する。

4. 研究成果

(1) モデルパラメーターの決定

図5に、 $z=0, 15, 30$ cmのモールドケア通過後の208 MeV/u炭素線の深部線量分布を示した。モールドケアを挿入することで、Braggピークの位置が下流側にシフトし、Braggピークの幅が広がるのが分かる。モールドケア無しの深部線量分布 B_0 （図5の黒線）を(3)式でビーム軸方向に重畳し、モールドケア通過後の深部線量分布 B_m を計算し、 $z=15, 30$ cmの測定値（図5の青赤シンボル）と比較した。測定値を尤も再現する（ p, Δ_f ）の組み合わせ、（ $p=0.094, \Delta_f=1.08$ mm）をモールドケアの拡がりパラメーターとして決定した。このパラメーターを用いて計算したモールドケア通過後の深部線量分布（図5の青赤線）は、測定値を高精度に再現している。

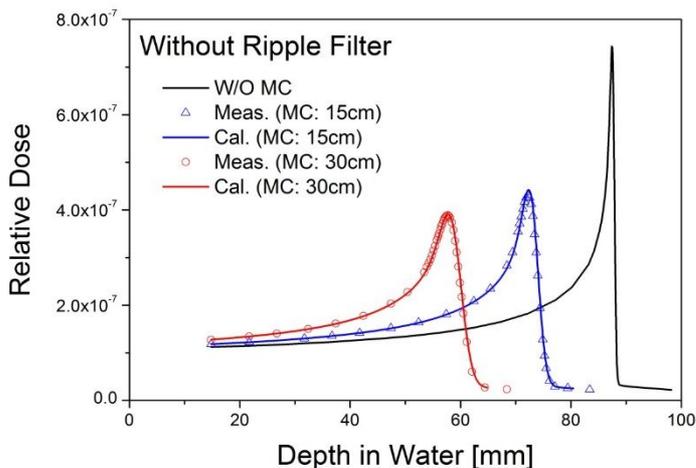


図5. 208 MeV/u炭素線の深部線量分布。黒線：モールドケア無 B_0 、青： $z=15$ cmのモールドケア通過後の炭素線深部線量分布 B_m 、赤： $z=30$ cmのモールドケア通過後の炭素線深部線量分布 B_m 。青赤のシンボルは測定値、線は(3)式による計算値を示す。

(2) 線量計算アルゴリズムの検証

図6に、 $z=15$ cmのモールドケア下流の水ファントム内に仮定した立方体標的に炭素線を照射したときの深部線量分布（測定値：中抜き丸、計算値：線）を示した。ただし、補正アルゴリズムを用いた線量再計算（図6の青線）には、4.1で求めた拡がりパラメーター（ $p=0.094, \Delta_f=1.08$ mm）を用いた。モールドケアを通過することで炭素線のBraggピークが拡がり、照射野後端の線量勾配が緩やかになっている。線量計画（赤線）では、補正アルゴリズムを適用していないため、照射野後端の線量勾配を再現することが出来ていないのに対し、補正アルゴリズムを用いた線量再計算（青線）では、照射野後端を含む全ての領域で測定値を高精度に再現できている。このことから、粒子線治療計画機能に補正アルゴリズムを実装することにより、モールドケアの粒子線線量分布に与える影響を定量的に評価することが可能だと言える。

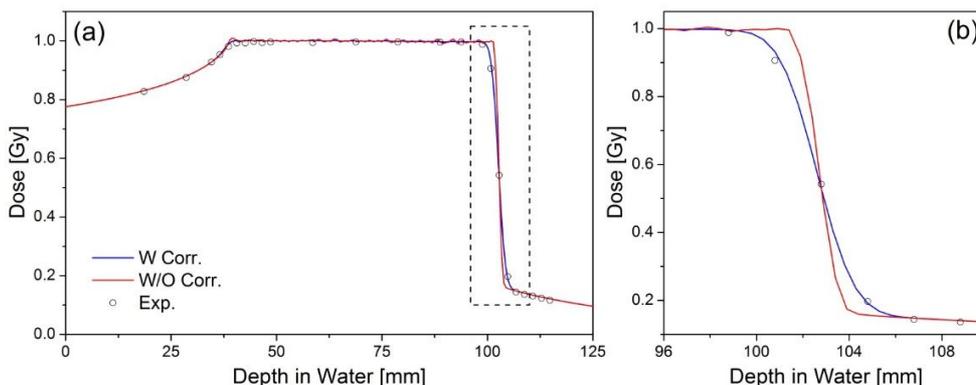


図6 (a) $z=15$ cmのモールドケア下流の水ファントム内に仮定した立方体標的（ $6 \times 6 \times 6$ cm³）に対して炭素線を照射したときの深部線量分布の測定値（○）、計画値（赤線：補正アルゴリズム無）と再計算値（青線：補正アルゴリズム有）、(b) 照射野後端の拡大図

(3) 患者内線量分布への影響評価

$z \geq 22$ cmのモールドケアを用いた骨軟部症例に対する炭素線治療について、計画線量分布（補正アルゴリズム無）と再計算線量分布（補正アルゴリズム有）を図7で比較した。再計算分布では照射野後端に10%を超える線量欠損が生じていることが分かる。このことは、図7(c)の線量偏差分布および図7(d)の標的領域の線量体積ヒストグラム（DVH）からも明らかである。

図7で示された大きな線量計算誤差の主要因は、（モールドケアによるBraggピークの拡大よりも）CT値-阻止能比変換表を介したモールドケアの阻止能比の計算誤差にあるが、粒子線治療においてモールドケアを長距離通過するようなビームを用いる場合には、(1)本研究で提案する線量計算アルゴリズムにより線量補正を行う、(b)モールドケアの阻止能比を実測値に置換する、などの対応が必要である。

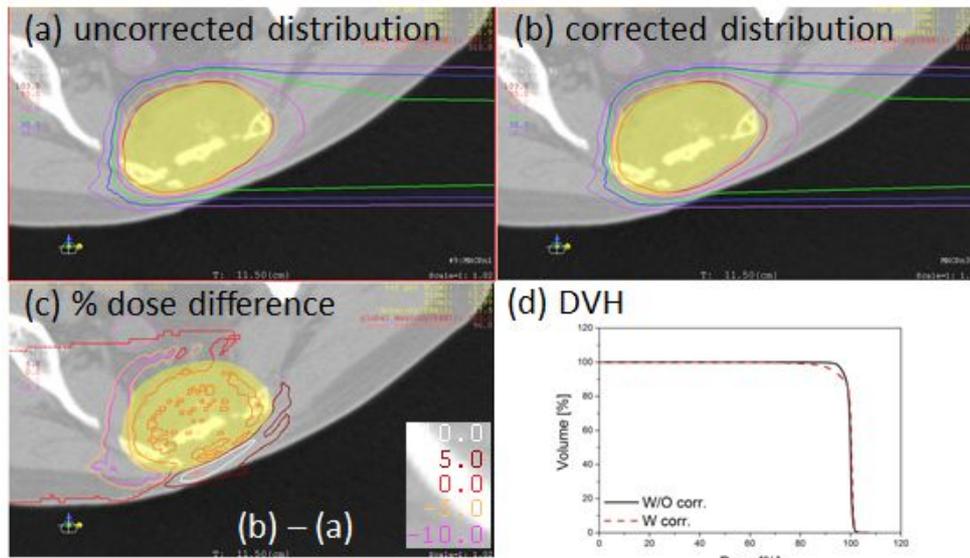


図7 z ≥ 22 cm のモールドケアを用いた骨軟部症例に対する炭素線治療の線量分布。(a)補正アルゴリズムを用いない計画線量分布、(b)補正アルゴリズムを用いた再計算線量分布、(c)線量偏差(b)-(a)、(d)計画標的領域のDVH。

(4) まとめ

本研究は、粒子線がCT画像では捉えられない微細な構造をもつ不均質物質（固定具や肺組織）を通過した際に生じる線量分布の変化を調べ、これをモデル化することで、CT画像の部分容積効果に起因した線量分布の計算誤差を軽減するための汎用的なアルゴリズムの開発を目的とする。

まず、不均質材通過後の粒子線線量分布の変化を記述する線量補正アルゴリズムを開発した。また、当該線量補正アルゴリズムで用いる拡がりパラメーターを、量研・放医研の炭素線治療で固定具として用いているモールドケアについて取得した。次に、開発したアルゴリズムを炭素線治療計画機能に実装し、その精度検証を行った。これにより、不均質材を長距離通過するようなビームについても、高精度に粒子線線量計画を立案することが可能になった。最後に、当該治療計画機能を用いて、固定具が患者体内での線量分布に与える影響を評価した。モールドケアなどの不均質材を長距離通過するような照射を行う場合には、当該線量補正アルゴリズムを用いるなどの対応が必要である。これらの研究成果は、原著論文としてまとめ英文誌 *Physics in Medicine and Biology* に掲載された。

今後、肺組織に対する拡がりパラメーターを取得し、肺組織の微視的不均一性が粒子線の線量分布に及ぼす影響を、肺がん症例を用いて評価していく。

<引用文献>

U. Titt, M. Shell, J. Unkelbach, M. Bangert, D. Mirkovic, U. Oelfke, R. Mohan, Degradation of proton depth dose distributions attributable to microstructures in lung-equivalent material, *Med. Phys.* 42, 2015, 6425-6432

<http://www.c-technol.co.jp/cms/wp-content/uploads/2014/04/moldcare.pdf#search>

T. Inaniwa, S. H. Lee, K. Mizushima, D. Sakata, Y. Iwata, N. Kanematsu, T. Shirai, Nuclear-interaction correction for patient dose calculations in treatment planning of helium-, carbon-, oxygen-, and neon-ion beams, *Phys. Med. Biol.* 65, 2020, 025004 (12pp)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Taku Inaniwa, Sung Hyun Lee, Kota Mizushima, Dousatsu Sakata, Yoshiyuki Iwata, Nobuyuki	4. 巻 65
2. 論文標題 Nuclear-interaction correction for patient dose calculations in treatment planning of helium-, carbon-, oxygen-, and neon-ion beams	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physics in Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 025004 (12pp)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6560/ab5fee	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Taku Inaniwa, Osamu Saito, Takuro Takekoshi, Ryohei Tansho, Yousuke Hara, Nobuyuki Kanematsu
2. 発表標題 Bragg-peak degradation of a carbon-ion beam penetrating a patient immobilization device with microscopic fine structure
3. 学会等名 World Congress on Medical Physics & Biomedical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taku Inaniwa, Nobuyuki Kanematsu
2. 発表標題 Adaptation of stochastic microdosimetric kinetic model for charged-particle therapy treatment planning
3. 学会等名 60th Annual Meeting and Exhibition of AAPM (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taku Inaniwa, Shinji Sato, Masayuki Muramatsu, Akira Noda, Yoshiyuki Iwata
2. 発表標題 Effect of longitudinal and perpendicular magnetic fields on radiochromic EBTs film response to carbon-ion beams
3. 学会等名 24th International Conference on Medical Physics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taku Inaniwa, Masao Suzuki, Sung Hyun Lee, Dousatsu Sakata
2. 発表標題 Stochastic microdosimetric kinetic model for hypo-fractionated multi-ion therapy
3. 学会等名 MMND2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	兼松 伸幸 (Kanematsu Nobuyuki) (10221889)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 物理工学部・次長(定常) (82502)	