

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08013

研究課題名（和文）フィルム型炭素線生物線量分布測定装置の開発と施設間線量相互比較への応用

研究課題名（英文）Development of film-type depth-dose measurement system for carbon-ion beams and its application to multi-institutional clinical dose intercomparison

研究代表者

兼松 伸幸（Kanematsu, Nobuyuki）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所 物理工学部・次長

研究者番号：10221889

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：重粒子線治療では、患者体内に投与するビームの薬量を細胞殺傷効果を数値化した生物線量で処方する。これは単に投与エネルギーを数値化する吸収線量を測定するだけの市販の線量計では測定することはできない。本研究では、プロトタイプ生物線量計の設計と制作、ビーム実験による性能評価を実施した。本研究に関する内容の原著論文5編と総説論文1編を出版した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の目的は複雑な最新の医療技術の普及と安全な利用を共に実現することにある。出版された論文は全て炭素イオン線治療のさらなる発展を促進するものであるが、その障害となり得るのが臨床現場での炭素イオン線の生物学的効果比の計測技術が未確立であることであるため、これを課題とする本研究の必要性和重要性がますます高まったと言える。

研究成果の概要（英文）：In ion-beam radiotherapy, the dose of the beam administered into the patient's body is prescribed as a biological dose, which is a numerical representation of the cell-killing effect. That cannot be measured with commercially available dosimeters that simply measure absorbed dose to quantify administered energy. In this study, we designed and produced a prototype biological dosimeter and evaluated its performance through beam experiments. We have published five original papers and one review paper with content related to this research.

研究分野：医学物理学

キーワード：carbon-ion radiotherapy high-LET radiation biological dose dosimetry

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究を開始した2020年時点で国内の重粒子線治療施設は6箇所となっており、共通の臨床プロトコルによる医療サービスを提供し多施設共同臨床研究を開始していた。重粒子線治療においては、重粒子線のもつ生物効果を補正した生物線量が処方に用いられる。特に多施設共同臨床研究においては投与する処方線量の同一性が重要になるが、臨床現場において生物線量を測定する手段は確立しておらず、治療計画装置の計算の同等性を直接検証する手段は存在しなかった。

また、症例ごとに大きさ、位置、形状の異なる腫瘍に適切な線量を投与するための治療計画では、患者のX線CT画像の画素値(CT値)から人体組織の重粒子線を止める力(阻止能比)を推定して重粒子ビームの入射エネルギー、位置、粒子数を最適化して腫瘍形状に合致した線量分布を形成する。重粒子線治療では体内中ビームの届く深さ(飛程)を能動的に制御するが、その正確さに関わるCT値と阻止能比の変換関係は、X線及び粒子線との人体組織の相互作用の理論的モデルに基づいて施設固有の校正用機器と校正手順により構築する。実際に構築された変換関係が施設間で微妙に異なることはわかっていたが、施設ごとにCT装置や撮影方法が違うため同等の校正がなされているのかどうかは検証できていなかった。

2. 研究の目的

共通治療プロトコルによる治療成績を評価する多施設共同臨床研究における施設依存性の懸念を解消するため、重粒子線治療の処方線量である生物線量を医療現場で測定するための技術開発と実際の測定による検証の後、各施設にて生物線量の相互比較検証を行うことを本研究の目的とした。

また、他施設共同臨床研究参加施設におけるCT値阻止能比校正方法について、施設ごとのCT装置や撮影方法の違いをなくした状態で施設間の校正方法を比較する相互比較検証を行うことを本研究の第2の目的とした。

3. 研究の方法

生物線量とは放射線に対する細胞や生体組織の反応を定量化したものであるが、施設間相互比較に利用できる簡便さと再現性を実現するため、確立した物理線量計を応用する。ここでは入手の容易なフィルム型線量計を利用して、深さ方向の放射線応答プロファイルを測定し、これから物理線量分布及び生物線量分布を求める測定装置の開発を行う。一般に重粒子線は深さによって線質が変化するため線量計応答の線質依存性から生物線量のみならず物理線量も直接測定は困難である。しかしながら単一エネルギー炭素イオン線の深さ方向の応答プロファイルもブラッグピークを形成し、エネルギー分布をもつ炭素イオン線の応答プロファイルは単一エネルギー成分の応答プロファイルの重ね合わせとなる。したがって、測定される任意の応答プロファイルからそのエネルギー成分を数学的に逆算して求めることによって、入射ビームのエネルギー分布を求め、そこから物理線量及び生物線量を再構成する。

生物線量測定装置の構造は、一般的な放射線治療用ラジオクロミックフィルム線量計(Gafchromic EBT3)を検出素子とし、EBT3の主成分であるPET材をファントムに用い、これらをアクリル製外枠に収納して強く締め付ける構造のプロトタイプ装置を設計製作した。プロトタイプ装置を用いて適切な締め付けトルクの決定、PET及びEBT3の阻止能比の測定、単一エネルギーの応答プロファイルの取得を行い、線量分布再構成に必要なデータを収集した。さらに試験的SOBPビームの測定検証実験を実施して、物理線量分布及び生物線量分布の再構成を試みた。これには計算に持ちこたえるデータの収集と検証のために長時間のビーム実験が必要であるが、研究計画立案時には想定していなかった新型コロナウイルス対策による実験目的の加速器利用の中断、その後の電気代高騰に起因する加速器運転制限、さらには本研究の実験設備としていた旧治療室の無期限停止によって本研究の継続が困難となった。

CT値-阻止能比校正方法の施設間相互比較に対しては、量子科学技術研究開発機構QST病院(QST)の他、山形大学医学部重粒子センター(Yamagata)、群馬大学重粒子線医学センター(Gunma)、九州国際重粒子線癌治療センター(Saga)、大阪重粒子線センター(Osaka)、兵庫県立粒子線医療センター(Hyogo)、神奈川県立がんセンター(Kanagawa)を対象とした。具体的には、各施設を順次訪問して、QST病院から持ち込んだ校正装置と校正方法を用いて当該施設のCT装置に対して頭頸部治療と骨盤部治療に用いる変換関係をそれぞれ構築し、当該施設の治療計画に利用中の変換関係との間で比較評価を行った。

4. 研究成果

本研究で製作した生物線量測定装置のプロトタイプの炭素イオン線ビーム実験中の写真を図1に示す。この実験では単一エネルギー及び拡大ブラッグピーク形成ラジオクロミックフィルムにより深さ方向のプロファイルの計測が実現した。しかしながら、実験設備の利用が不可能となったことから線量分布再構成に必要なビーム要素全ての測定データ収集が叶わず、この課題についてはここまでで終了せざるを得なかった。

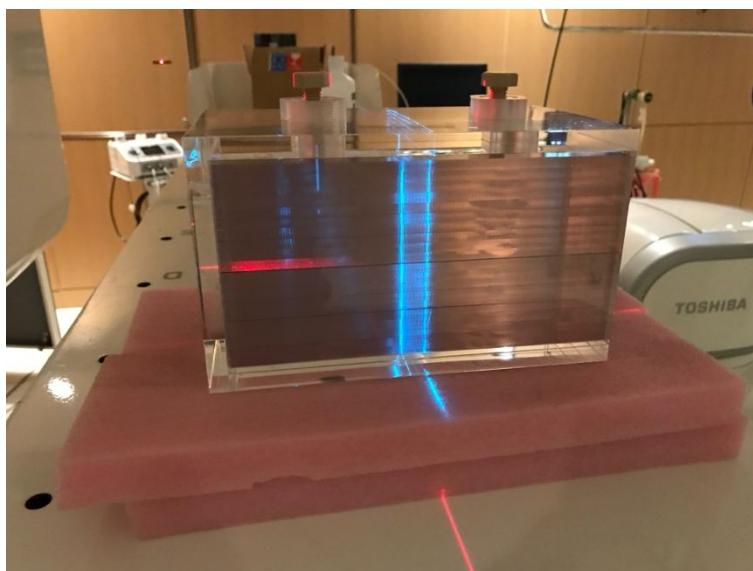


図1 生物線量測定装置プロトタイプの炭素イオン線ビーム実験中の写真

CT値-阻止能比の校正方法について、QST病院の校正機器と校正方法で構築した変換関係との違いをCT値0HU（軟組織相当）に対する阻止能比、CT値1000HU（骨相当）に対する阻止能比の比でそれぞれ評価した結果を図2に示す。軟組織相当では校正の違いは(-0.5%,+0.8%)の範囲内に収まった。骨相当では校正による違いが大きく(0,+7%)の範囲となった。基準としたQSTの校正結果が最も小さい値となったが、これはQSTの校正用ファントムのみがポリエチレン製で他施設が水を利用していることでファントム材質の違いによると考えられた。逆にOsakaの校正が特に高くなっていたが、これは当該施設ではCT校正測定用試料が市販の固体組織模擬材であって、QSTを含めて他施設で使った化学的液体試料とは異なるためと考えられた。ただし、患者治療ではビームはほぼ軟組織部分を通過するため、実際の治療計画の線量分布においてはこの誤差の影響は限定的と考えられる。今回のCT値-阻止能比校正の相互比較検証により、これまで施設ごとのCT装置の違いでわからなかった校正手段の違いを定量的に評価し、一般的に仮定される不確かさ3%程度に比べて十分小さいことを確認した。



図2 各施設の治療計画（TPS）でCT値0HUに適用する阻止能比と1000HUに適用する阻止能比をそれぞれQST病院の校正機器及び校正方法で推定される阻止能比で除した比。青線と赤線はそれぞれ頭頸部用と骨盤部用の変換関係。

本研究は、研究計画立案時に想定していなかった事情もあって当初目的の生物線量測定装置

の開発とそれを用いた相互比較検証は達成できなかったが、多施設共同臨床研究を実施する上で十分に検証されていなかった CT 値-阻止能比変換関係の校正方法に関して、QST の校正方法を基準として各施設の校正方法との間で相互比較検証を行った。その結果、校正方法による施設間の差異を定量的に示すとともその原因を明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sai S, Yamada T, Ito K, Kanematsu N, Suzuki M, Hayashi M, Koto M	4. 巻 12
2. 論文標題 Carbon-ion beam irradiation in combination with cisplatin effectively suppresses xenografted malignant pleural mesothelioma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Cancer Research	6. 最初と最後の頁 5657 ~ 5667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ishikawa Hitoshi, Hiroshima Yuichi, Kanematsu Nobuyuki, Inaniwa Taku, Shirai Toshiyuki, Imai Reiko, Suzuki Hiroyoshi, Akakura Koichiro, Wakatsuki Masaru, Ichikawa Tomohiko, Tsuji Hiroshi	4. 巻 29
2. 論文標題 Carbon ion radiotherapy for urological cancers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 1109 ~ 1119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14950	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Mori Yasumasa, Okonogi Noriyuki, Matsumoto Shinnosuke, Furuichi Wataru, Fukahori Mai, Miyasaka Yuhei, Murata Kazutoshi, Wakatsuki Masaru, Imai Reiko, Koto Masashi, Yamada Shigeru, Ishikawa Hitoshi, Kanematsu Nobuyuki, Tsuji Hiroshi	4. 巻 177
2. 論文標題 Effects of dose and dose-averaged linear energy transfer on pelvic insufficiency fractures after carbon-ion radiotherapy for uterine carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 33 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radonc.2022.10.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Inaniwa Taku, Kanematsu Nobuyuki, Shinoto Makoto, Koto Masashi, Yamada Shigeru	4. 巻 66
2. 論文標題 Adaptation of stochastic microdosimetric kinetic model to hypoxia for hypo-fractionated multi-ion therapy treatment planning	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physics in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 205007 ~ 205007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1361-6560/ac29cc	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 -

1. 著者名 Kanematsu Nobuyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Message from the new Editor-in-Chief	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 212 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12194-021-00634-2	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 兼松 伸幸	4. 巻 41
2. 論文標題 第121回日本医学物理学会学術大会報告	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学物理	6. 最初と最後の頁 76 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11323/jjmp.41.3_76	査読の有無 無
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 -

[学会発表] 計5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Nobuyuki Kanematsu
2. 発表標題 Treatment planning systems for ocular treatment with carbon-ion beams
3. 学会等名 First International PTCOG Ocular Proton Therapy Symposium 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Taku Nakaji, Nobuyuki Kanematsu
2. 発表標題 A Monte Carlo study of physical dose perturbation of carbon ion beam in water with Gold Anchor
3. 学会等名 第121回日本医学物理学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shunsuke Yonai, Naoy Saotome, Makoto Sakama, Nobuyuki Kanematsu
2. 発表標題 Patient-specific QA of scanning beam carbon-ion radiotherapy with rotating gantry for chroidal melanoma in clinical trial
3. 学会等名 The 59th Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 兼松 伸幸
2. 発表標題 基調講演 先人たちの功績とその先へー日本医学物理学会ー
3. 学会等名 日本ラジオロジー協会 JRC2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taku Nakaji, Nobuyuki Kanematsu
2. 発表標題 A Monte Carlo Study of Physical Dose Perturbation of Carbon Ion Beam in Water with Gold Anchor
3. 学会等名 第121回日本医学物理学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 データ分析装置、比較表示装置、治療計画データ編集装置、線量分布測定方法、プログラムおよび線量分布測定装置	発明者 兼松伸幸、稲庭拓、 米内俊祐、水野秀之	権利者 国立研究開発法人量子科学技術 研究開発機構
産業財産権の種類、番号 特許、7125109	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔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
研究協力者	米内 俊祐 (Yonai Shunsuke)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所・グループリーダー (82502)	炭素イオン線ビーム実験
研究協力者	水野 秀之 (Mizuno Hideyuki)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・QST病院・上席研究員 (82502)	ラジオクロミックフィルム解析
研究協力者	田中 創大 (Tanaka Sodai)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・量子医科学研究所・主任研究員 (82502)	CT値 - 阻止能比相互比較実験

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関