

機関番号：82606

研究種目：若手B

研究期間：2009～2010

課題番号：21791236

研究課題名（和文）陽子線治療に対する体内線量測定法の開発と高精度陽子線治療計画への応用

研究課題名（英文）Development of in-vivo dosimetry for proton beam therapy and application to a precise proton beam treatment plan

研究代表者

河野 良介 (KOHNO RYOSUKE)

独立行政法人国立がん研究センター・臨床開発センター・研究員

研究者番号：20392227

研究成果の概要（和文）：陽子線治療における体内線量測定を目指し、体内不均質中でも高精度に線量計算可能な線量計算法を開発した。体内線量測定用放射線検出器として metal oxide-silicon semiconductor field effect transistor (MOSFET) 検出器の利用を試み、linear energy transfer (LET) 効果に対する感度劣化向上のための改良を行った。さらに、陽子線に対する感度補正を実施することで、MOSFET 検出器による陽子線線量測定法を確立した。

研究成果の概要（英文）：To perform in-vivo dosimetry in the proton beam therapy, I developed a dose calculation algorithm which can calculate precisely even in tissue heterogeneity. I tried the use of the metal oxide-silicon semiconductor field effect transistor (MOSFET) detector as a radiation detector for in-vivo dosimetry and improved sensitivity deterioration of the MOSFET detector for linear energy transfer (LET) effects. Furthermore, a correction method for sensitivity deterioration of the MOSFET detector was developed, and the proton dose measurements with the MOSFET detector by the correction method was established.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：陽子線治療、体内線量測定、ペンシルビーム線量計算法、高速モンテカルロ法、MOSFET 検出器、LET 依存性

1. 研究開始当初の背景

陽子線治療に求められるものは、照射したい領域に照射したい線量をいかに正確に照射するかに尽きる。ここで、頭頸部のような体内不均質媒質中では、現行のペンシルビーム線量計算法では線量計算精度が低下し、実

際に体内に投与される線量が治療計画と異なる可能性がある。これは、医師の要望通りの治療や副作用を抑えた治療を実現できない可能性があることを意味する。

治療時には、治療のためにターゲットへの線量の追加や、線量追加による周辺的重要臓

器への副作用等も考慮する必要があり、医師の経験に基づいた判断のもとで、再発や障害のリスクを負って照射を実施することも多い。すなわち、技術的限界による様々な不確かさもある中で、治療結果に不安を抱えながら照射していることも少なくない。このように、現状では、陽子線治療には重大な不確かさが存在するにも関わらず、治療計画通りに照射されているであろうとの推測の域を越えずに治療が行われている。

それゆえ、我々は、実際に患者にどのように照射され、治療計画通りに照射されたことを如何に担保するかが最重要課題であると考え、本研究を進めるに至っている。体内に付与される線量が正確であれば、定量的に治療結果を裏付けることが可能となり、かつ定量的に正常組織の障害発生を予想し、個々の患者に対する最適照射を導くことにもつながると我々は考える。

2. 研究の目的

ピンポイントで腫瘍のみに線量を集中させる陽子線治療では、腫瘍領域に線量が集中して正確に投与され、かつ、腫瘍周辺の正常組織への線量が計画通りに抑制されていることを確認することが重要である。

それゆえ、高精度線量投与を目指して、体内不均質中でも高精度に線量計算可能な高速モンテカルロ法を開発し、さらに、実照射に対して体内線量測定を行うことで究極の患者 QA を実現し、臨床に大きく貢献することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

(1) 高速モンテカルロ法の開発

高速モンテカルロ法は、実測による線量分布を用いて線量付与を計算し、陽子線と物質との散乱効果については乱数を使ってシミュレーションする線量計算法で、計算時間の短縮が可能で、不均質特有のエッジ散乱による陽子線の効果も考慮できるのが特徴である。

従来の線量計算法では予測が難しい体内不均質を有する人体ファントムの頭頸部に対して、高速モンテカルロ法について実験的に検証を行い、高速モンテカルロ法の有用性を評価した。

(2) MOSFET 検出器の改良

陽子線に対する MOSFET 検出器の感度劣化はイオン再結合効果が原因であると考えられる。そこで、電離領域である二酸化シリコンの厚さを従来の $0.5 \mu\text{m}$ から $0.25 \mu\text{m}$ に薄くすることでイオン再結合の緩和が期待できると考え、改良した。

そして、改良された MOSFET 検出器と従来の MOSFET 検出器、並びに、電離箱により、

単一エネルギーの陽子線に対して深部線量分布を測定し、改良された MOSFET 検出器により測定された深部線量分布が評価された。

さらに、MOSFET 検出器は方向依存性を有するので、円柱ファントムを用いて、方向依存性を評価した。様々な方向からビームを照射して、そのときの MOSFET 出力の変化を測定した。ここで、0度方向から照射した陽子線の出力を基準として、各方向に対する感度変化を算出し、陽子線に対する方向依存性を評価した。

(3) MOSFET 検出器感度補正法の開発

単一エネルギー陽子線に対して、改良された MOSFET 検出器による深部線量分布について電離箱による測定結果と比較した。そして、電離箱による線量を基準に、MOSFET 検出器による出力との比を取って、深さ（飛程）の関数として MOSFET 検出器に対する感度補正量を算出した。

ここで、ある測定点に線量付与する陽子線は、厚みの違うポーラスや体内不均質媒質などを通過し、多重散乱して進んだことにより様々なエネルギーを有しており、感度補正は単純に単一エネルギーの陽子線の飛程（深さ）の関数だけでは与えることはできない。そこで、ペンシルビーム線量計算法を利用した感度補正法を開発した。

ペンシルビーム線量計算法とは、細いビームを仮定し、ビームは物質を通過する度に散乱して広がるので、深く進むに連れてビームが大きくなり、他方、深さとともにブラッグ曲線に従って線量を落とすようなペンシルビームによる線量付与をシミュレーションしたモデルである。

ペンシルビーム線量計算法では、ポーラス通過後の均質な水中における線量分布については高精度に予測できるので、感度補正関数をペンシルビーム線量計算法に適用し、各ペンシルビームから測定点に寄与される感度補正量を算出する方法を開発した。

そして、L型ポーラス通過後の均質ファントムにおける陽子線線量分布について MOSFET 検出器と電離箱により測定を実施した。MOSFET 検出器による測定結果は、電離箱による測定と比較され、今回開発された感度補正法の有用性を評価した。

(4) MOSFET 検出器感度補正法の改良

ペンシルビーム線量計算法では、不均質媒質中の線量予測精度が悪いので、体内不均質中では、正確な感度補正值を求めることができない可能性がある。そこで、MOSFET 検出器によるさらなる高精度な線量測定を目指して、不均質媒質中でも高精度に予測可能である高速モンテカルロ法を利用した感度補正法を開発した。

図1に体内不均質を有する人体ファントムにおける MOSFET 検出器による線量測定点を示す。図1から明らかなように、測定点は、腫瘍領域(青色)内を中心に、不均質の影響を大きく受けると予想される骨や腔付近も選択し、体内不均質中での MOSFET 検出器による線量測定の有用性を評価した。

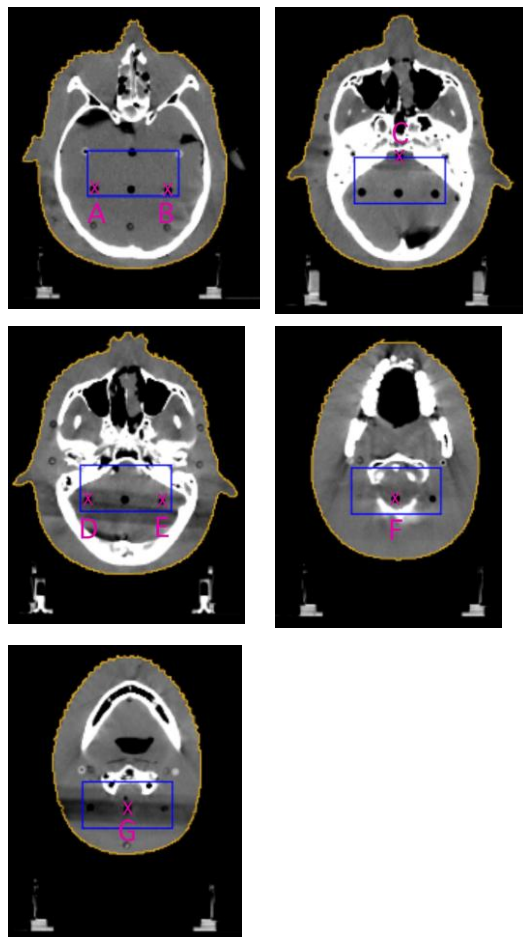


図1 人体ファントムにおける MOSFET 検出器による線量測定点

4. 研究成果

(1) 高速モンテカルロ法の開発

図2は、人体ファントムに照射された陽子線による線量分布について、高速モンテカルロ法(SMC)やペンシルビーム法(RMPBA)による計算値と電離箱による実測値(Meas)の比較を示す。

RMPBA法では、体内不均質により複雑に進む陽子線の振る舞いを予測することができず、線量予測精度が大きく落ちることがわかった。これは、頭頸部や肺などの大きな不均質を有する部位に対して、RMPBA法を用いて計算された治療計画の結果と実際の患者体内への線量投与では相違があることを示唆している。

一方、SMC法では、明らかに、RMPBA法に

比べて、不均質効果が顕著な領域でも、実測値と良く一致し、懸念された不均質媒質中の線量分布でも高精度に予測することがわかった。

さらに、SMC法の計算時間も1門当たり15分程度で計算できるので、治療計画に臨床応用可能であり、世界に先駆けた次世代線量計算法の臨床利用に成功した。

以上より、SMC法は、体内不均質でも高精度に線量分布を予測できることが明らかになり、正確な臨床評価のためには、RMPBA法ではなくSMC法を用いて解析するべきであると考えられ、SMC法を用いた臨床解析結果が多いに待たれる。

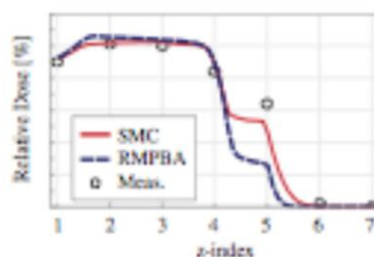


図2 人体ファントムにおける線量分布比較

(2) MOSFET 検出器の改良

電離箱(IC)や二酸化シリコン厚が $0.25\mu\text{m}$ 、 $0.5\mu\text{m}$ であるMOSFET検出器により測定された深部線量分布の比較を図3に示す。浅い領域では、ICとMOSFET検出器では相違はないが、高LETであるブラッグピーク付近では、MOSFET検出器による出力とICでは大きな相違が生じる。

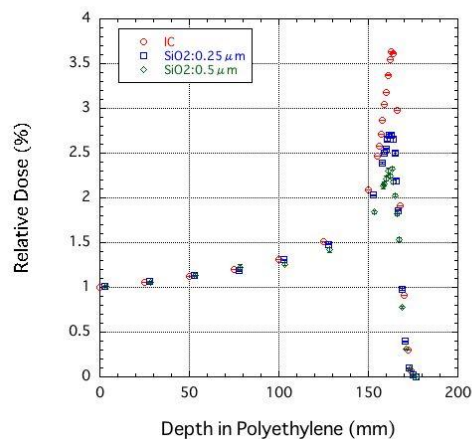


図3 深部線量分布比較

また、二酸化シリコン厚を $0.25\mu\text{m}$ にすることにより、ブラッグピーク付近では従来のMOSFET検出器に比べて10%以上感度劣化が改善し、改良に成功した。このように、二酸化シリコン厚を薄くすることで感度が改善することがわかったので、さらに二酸化シリコン厚を薄くすることで改良の余地があ

と考える。

図4は、角度依存性に関する結果を示す。新たに開発した MOSFET 検出器では、従来の MOSFET 検出器に比べ、8%以上感度変化量を改善し、角度依存性を9%以内に抑えることができた。これにより、体内線量測定時の不確かさの要因の一つである角度依存性について、MOSFET 検出器の体内線量測定への応用が期待できることがわかった。

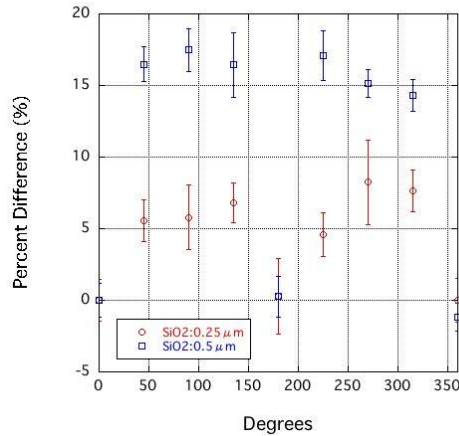


図4 角度依存性

(3) MOSFET 検出器感度補正法の開発

L 型ボーラス通過後の均質ファントムにおける線量測定結果を図5に示す。X<0の領域については、ブラッグピーク付近の陽子線により形成される線量分布で、X≥0の領域はブラッグ曲線の平坦領域の陽子線により形成される。

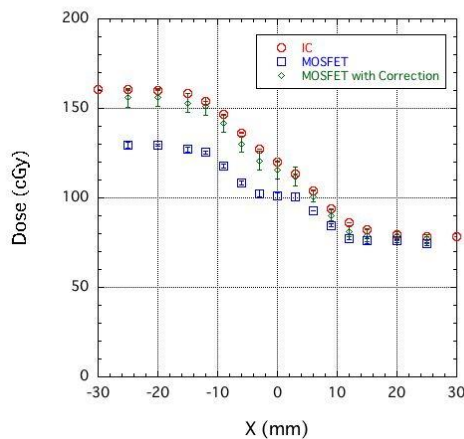


図5 均質ファントムにおける線量分布比較

X≥0の領域では、MOSFET 検出器の感度劣化が生じておらず、電離箱や補正無しの MOSFET 検出器、補正有りの MOSFET 検出器による結果はそれぞれよく一致している。しかしながら、X<0の領域では、補正無しの MOSFET 検出器による測定値は、電離箱による

測定結果とは大きなずれを生じ、感度補正が必要であることがわかった。一方、補正された MOSFET 検出器による測定値は、電離箱による測定値と良く一致し、感度補正法が有用であることが明らかになった。

我々が開発した感度補正を加えることで、MOSFET 検出器による陽子線線量測定に成功した。今まで、MOSFET 検出器による陽子線線量測定は感度劣化の問題により、陽子線線量測定には利用できないとの報告があるが、本研究により MOSFET 検出器を用いた体内線量測定の可能性を示すことができた。

(4) MOSFET 検出器感度補正法の改良

体内不均質を有する人体ファントムにおける線量比較を図6に示す。MOSFET 検出器による体内線量測定を実施し、高速モンテカルロ法による線量計算結果と比較したところ、測定誤差内で一致することがわかった。

MOSFET 検出器による体内不均質を有する人体ファントム中での線量評価は世界初であり、MOSFET 検出器による高精度かつ有意義な体内線量測定の実現の可能性を示すことができた。

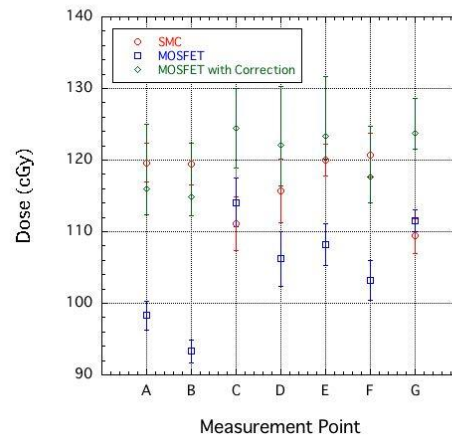


図6 人体ファントムにおける線量分布比較

ここで、頭頸部のような大きな体内不均質に対して線量計算精度が低いペンシルビーム線量計算法を用いて線量計算しても、線量誤差を多く含んでいる。加えて、体内線量測定には、微小検出器の開発がまず求められるが、微小検出器があっても、陽子線に対して正確に線量評価できるかどうかは課題であり、さらに、検出器の設置誤差の影響も大きく、測定誤差も含まれる。

それゆえ、現行のまま体内線量測定を実施しても、計算と実測の相違が生じた場合、何が誤差要因として大きく効いているか不明であり、ただ体内線量測定を実施しただけで、最終的な目的である患者線量評価あるいは患者 QA という目的を達成できるわけではない。このように、現行では、定量的な体内線

量測定を実施することは不可能である。

しかしながら、本研究では、線量計算精度向上を達成し、さらには、体内線量測定法を確立することで、より定量的な体内線量測定の実現に成功し、世界的に、本研究成果のインパクトは大きい。ちなみに、本研究成果は、現在、論文投稿中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

(1) Ryosuke Kohno, Kenji Hotta, Taeko Matsuura, Kana Matsubara, Shie Nishioka, Teiji Nishio, Mitsuhiko Kawashima and Takashi Ogino; Proton dose distribution measurements using a MOSFET detector with a simple dose-weighted correction method for LET effects; J. Appl. Clin. Med. Phys. in press 査読有

(2) K. Hotta, R. Kohno, Y. Takada, Y. Hara, R. Tansho, T. Himukai, S. Kameoka, T. Nishio and T. Ogino; Improved dose-calculation accuracy in proton treatment planning using a simplified Monte Carlo method verified with three-dimensional measurements in an anthropomorphic phantom; Phys. Med. Biol. 55 (2010) 3545-3556 査読有

[学会発表] (計9件)

(1) 河野良介、堀田健二、松原佳菜、松浦妙子、丹正良平、西岡史絵、西尾禎治、河島光彦、荻野尚; 陽子線治療における MOSFET 検出器による in-vivo dosimetry 法の開発; JASTRO 23rd (2010) 11月18日(木) ~ 11月20日(土) 東京ベイ舞浜ホテル クラブリゾート

(2) 河野良介、堀田健二、松原佳菜、松浦妙子、西尾禎治、河島光彦、荻野尚; 陽子線治療における人体ファントムに対する in-vivo dosimetry; JSMP 100 (2010) 9月24日(金) ~ 9月25日(土) 学術総合センター

(3) 河野良介、堀田健二、丹正亮平; 陽子線治療における in-vivo dosimetry; JSAP 71st (2010) 9月14日(火) 長崎大学

(4) R Kohno, K Hotta, K Matsubara, T Matsuura, S Kameoka, T Nishioka, M Kawashima, T Ogino; In-Vivo Dosimetry Using a MOSFET Detector in An Anthropomorphic Phantom for Therapeutic Proton Beam; AAPM52nd July 18-22 2010,

Philadelphia

(5) R. Kohno, K. Hotta, K. Matsubara, T. Matsuura, S. Kameoka, T. Nishio, M. Kawashima, T. Ogino; In-vivo dosimetry Dose Using a MOSFET Detector in Anthropomorphic Phantom for Therapeutic Proton Beam; PTCOG 49 May 17-21, 2010, Maebashi, Gunma

(6) 河野良介、堀田健二、松原佳菜、松浦妙子、亀岡寛、西尾禎治、河島光彦、荻野尚; 陽子線治療における線量測定のための MOSFET 検出器に対する新しい感度補正法の開発; JSMP99th (2010) 4月10日(土) パシフィコ横浜

(7) 河野良介、堀田健二; 臨床利用に向けた MOSFET 検出器による陽子線線量測定; JSAP 57th (2010) 3月17日(水) 東海大学

(8) R. Kohno, K. Hotta, S. Kameoka, T. Matsuura, T. Nishio, M. Kawashima, T. Ogino; Measurements of Dose Distributions Using a MOSFET Detector for Therapeutic Proton Beam; PTCOG 48 Sep. 28-Oct. 3, 2009, Heidelberg, German

(9) 河野良介、堀田健二、亀岡寛、松原佳菜、松浦妙子、西尾禎治、河島光彦、荻野尚; 陽子線治療における MOSFET 検出器による線量分布測定; JSMP 98th (2009) 9月18日(金) 国立京都国際会館

[図書] (計0件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ

<http://www.ncc.go.jp/jp/ncce/rcio/ptd/rkohno.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河野 良介 (KONO RYOSUKE)

国立がん研究センター・粒子線医学開発部・研究員

研究者番号: 20392227

(2) 連携研究者

堀田 健二 (HOTTA KENJI)

筑波大学・数理解析科学研究所・大学院生
松原 佳菜 (MATSUBARA KANA)

首都大学東京・人間健康科学研究所・大学院生