

平成 30 年 5 月 9 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04912

研究課題名(和文)陽子線CT画像取得システムと体内レンジ計算精度に関する研究

研究課題名(英文) Study of proton CT imaging system and accuracy of proton range calculation in patient body

研究代表者

西尾 禎治(Nishio, Teiji)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：40415526

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、陽子線CT画像取得法の研究とその計測システムを開発し、陽子線から見た場合の患者体内情報を把握することで高精度の陽子線治療を実現する。陽子線CT画像を取得するためのシンチレーション光計測機能、また、陽子線CT画像再構成アルゴリズム機能及び陽子線CT画像活用線量計算機能を開発した。それらの機能を統合させることで、陽子線CT画像取得システムを構築した。陽子線CT画像取得システムにより、様々な種類の被写体に対する陽子線照射実験及びデータ取得と解析を行った。3次元陽子線CT画像を得ることに成功し、被写体内での陽子線多重散乱効果などによる画質への影響を評価した。

研究成果の概要(英文)：In this study, proton therapy for cancer with high precision can be provided by research and development of proton CT imaging system. We developed the function of proton beam measurement using plastic and BGO scintillator detector, proton CT image reconstruction algorithm, dose calculation on proton CT image. Proton CT imaging system was constructed by integration of those developed functions. We carried out experiment of proton beam irradiation with 70 and 200 MeV energies to various types of subjects, data acquisition and analysis for proton CT imaging. As a result, 3-D proton CT imaging of various types of subjects was achieved using the developed system. Deterioration of the 3-D proton CT image caused by Coulomb multiple scattering effect of proton beam in subject was evaluated by use of Monte Carlo calculation and observed around the edges of the subjects.

研究分野：医学物理学

キーワード：医学物理学 粒子線治療 陽子線CTシステム 陽子線体内レンジ計算精度

1. 研究開始当初の背景

現在のがん治療は外科療法・化学療法・放射線療法の3本柱である。放射線治療は精密機械・コンピュータ技術などの急速な進歩と共に、腫瘍に線量を集中させることが出来る高度な放射線治療が可能となり、今までの緩和的な治療から根治治療へと様変わりしてきている。

これまで、放射線治療にはX線や電子線が主に利用されてきた。近年の加速器技術などの発展により荷電重粒子線治療が急速に普及し、ここ数年の施設数の増加はめざましいものがある。特に陽子線治療の施設数は世界中で急速に増加しており、患者の陽子線治療に対する需要の高さと期待の表れであると云える。また、施設に導入される陽子線治療装置は高い線量集中性が活かされるとされるスキヤニング照射法専用装置が主流となってきており、体内中における陽子線停止位置を正確に把握することが強く要求されている。

陽子線治療は、飛程終端部で線量が集中する物理特性、いわゆるブラッグカーブを持つ深部線量分布を活かして、腫瘍に線量を集中させ、正常組織への線量を極力低減することが可能である。X線などの他の放射線治療と同様、陽子線治療では、事前に診断用X線CT画像を利用した治療計画を実施する。治療計画では、腫瘍や重要臓器の領域指定、腫瘍への投与線量、照射方向、エネルギーが計算される。その際、X線CT画像が用いられ、密度の異なる水に置き換えることで、腫瘍までの陽子線のレンジや線量の算出に利用される。X線CT画像はkVのエネルギーを持つX線が物質を通過する際の光子数の減少から再構成される。そのエネルギー領域では、光電効果とコンプトン散乱の双方の物理反応がほぼ等しい割合で起こる。光電効果は物質の原子番号の5乗(実効原子番号に対しては3乗とも言われる)、コンプトン散乱は1乗に比例する。その一方で、陽子線のレンジ及び線量に寄与する阻止能は、物質の平均励起ポテンシャルに依存する計算式の項を持つため、X線CT画像が持つCT値と陽子線の阻止能の相関性を精度良く求める必要がある。現在の陽子線治療では、水、空気、エタノール(純度99.5%以上)、リン酸水素二カリウム水溶液(40%)の物質をX線CT装置で撮影し、それぞれの物質のCT値と水等価長(Water Equivalent Length: WEL)の相関を求めて利用している。そのX線CT値からWEL変換に伴う陽子線レンジ計算精度は3%と云われており、前立腺など30cmほどのレンジが必要な陽子線治療においては10mm近くの大きなマージンを陽子線レンジに付加した治療計画が国内外の陽子線治療施設で実施されている。これでは、腫瘍位置へ正確に陽子線のブラッグピークの位置を配置した照射になっておらず、腫瘍の奥側の領域に余分な高線量を照射してしまうことになる。

現在の陽子線治療は、高い線量集中性を持つ陽子線の物理特性を活かした高精度治療を実施できていない状況にある。

我々はこれまでの研究で、陽子線治療において入射陽子核と患者体内を構成する原子核との標的原子核破砕反応による生成ポジトロン放出核を情報因子とする患者体内中陽子線照射領域可視化の実現を世界で初めて成功しており、多くの国際学術論文及び国内外特許を成果として出してきた。その結果、実際の陽子線治療から得られる陽子線レンジと治療計画で計算された患者体内中での陽子線レンジに3%近くの相違は生じていない可能性があることを示唆した。

近年、国外を中心に陽子線治療の高精度化を目指した陽子線CTに関する研究が実施され始めている。しかし、それらの手法は、素粒子・原子核物理実験で利用されている大掛かりな検出システムを利用しており、陽子線治療の医療現場で活用するには不向きなシステムとなっている。

2. 研究の目的

本研究では、これまでの陽子線治療に関する研究開発で培った経験と知識を活かすことで、シンチレーター検出器の活用によるビーム軸方向積分発光量とレンジ発光位置を活用した簡易性と利便性を兼ね備えた陽子線CT画像取得法の考案とシステム開発を実施する。また、得られた計測データからの陽子線CT画像を構築する画像再構成アルゴリズムの研究開発及び陽子線CT画像活用線量計算機能の研究開発を実施する。

陽子線のみでなく炭素線を含めた粒子線治療において、本手法の実現によって治療計画精度が向上することで、腫瘍への線量集中性の向上と重要臓器への照射線量の低減による腫瘍の治癒率の増加と有害事象の減少が可能となり、高精度荷電重粒子線治療の提供による患者のQOL(生活の品質)予後改善: Quality of Life)向上に結びつき、国民のがん治療において非常に大きな意義とその有用性を秘めている。

3. 研究の方法

本研究の実施方法は、陽子線CT画像を取得するための陽子線照射位置と残余エネルギーを計測するシステムの考案と製作を行い、被写体回転位置と計測時間を同期可能な回転テーブル装置を構築し、得られた計測データから陽子線CT画像を作成する画像再構成アルゴリズムの研究開発を行う。撮影された陽子線CT画像を用いた物理及び臨床的観点での線量分布及びレンジ検証によりX線CT画像に起因する陽子線レンジの計算精度を比較評価する。

本研究の実施においては、陽子線CT画像を取得するためのシンチレーション光計測機能、また、陽子線CT画像再構成アルゴリズム機能及び陽子線CT画像活用線量計算機

能を開発する。また、それらの機能を統合させ、陽子線 CT 画像取得システムを構築する。陽子線 CT 画像取得システムにより、様々な種類の被写体に対する陽子線照射実験及びデータ取得と解析を行う。

4. 研究成果

陽子線 CT 画像を取得するためのシンチレーション光計測機能、陽子線 CT 画像再構成アルゴリズム機能及び陽子線 CT 画像活用線量計算機能を開発し、それらの機能を統合した陽子線 CT 画像取得システムを構築した。研究開発した陽子線 CT 画像取得システムを用いた陽子線照射実験を実施し、データ取得、データ解析、陽子線 CT 画像再構成及び陽子線 CT 画像を用いた物理及び臨床的線量分布検証を行った。

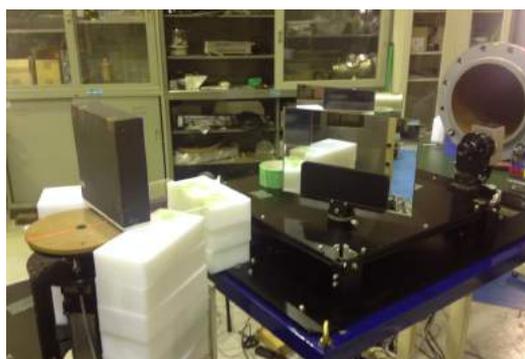
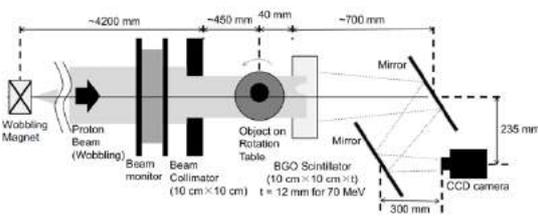


図 1：開発した陽子線 CT 画像取得システム及び陽子線照射実験概要図。

陽子線 CT 画像取得システムの構築

図 1 に開発した陽子線 CT 画像取得システム及び陽子線照射実験概要図を示す。本システムでは、被写体通過後の陽子線残余エネルギーを光量に変換する検出器として、プラスチックシンチレーター検出器 (20cm×20cm×5cm) と BGO シンチレーター検出器 (10cm×10cm×1.2cm) を用いた。それらのシンチレーター検出器の厚みは、実験で利用する 70MeV の陽子線の水中でのレンジは 4.2cm であり、プラスチックシンチレーター検出器内では 4.1cm、BGO シンチレーター検出器内では 1.0cm となる。陽子線照射実験により被写体通過後の陽子線残余エネルギーに相当するシンチレーター検出器からのシンチレーション光の位置及び発光量を計測するために電気冷却式 CCD カメラをシステムへ搭載した。シンチレーション光が CCD カメラへ届くまで、2 枚の鏡を陽子線照射軸に対してそれぞれ 45 度に設置することで、光学パス

を長くし、光の平行度を向上させる工夫を施した。また、被写体を精密に回転させることが可能な回転台を構築した。実験で利用する陽子線の照射時間構造と同期さを取るために、CCD カメラの撮影レートを 0.250 秒に調整した。CCD カメラによって計測用 PC で取得されたシンチレーション光の位置と光量情報データから陽子線 CT 画像化するために、FBP (Filtered Back Projection) 法をベースとした陽子線 CT 画像専用の再構成アルゴリズムを開発した (図 2 参照)。

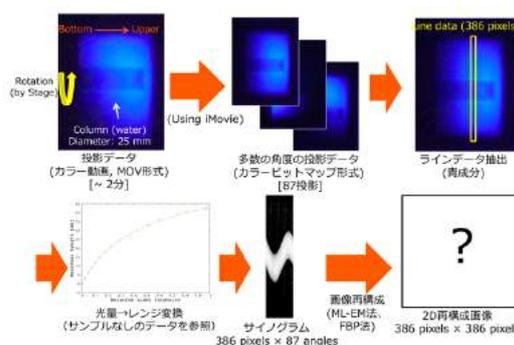


図 2：陽子線 CT 画像再構成アルゴリズムによる陽子線 CT 画像導出に至るまでの手順の概要図。

実験による陽子線 CT 画像の取得及び検証結果

開発した陽子線 CT 画像取得システムにより、様々な種類の被写体に対する陽子線照射実験を行った。実験より取得された被写体通過後の位置ごとの陽子線残余エネルギーに相当するシンチレーション光データを陽子線 CT 画像再構成アルゴリズムで計算させることで、様々な種類の被写体の 3 次元陽子線 CT 画像の導出に成功した。

直径 24mm、壁圧 2mm のアクリル製容器に、陽子線治療計画の飛程計算精度において重要要素の一つである X 線 CT 値に対する水等価長変換係数を決定するのに用いられる、水、99.5%エタノール、40%リン酸水素二カリウム (K_2HPO_4) 水溶液、空気の 4 種類を被写体とした陽子線照射実験を実施した (図 3 参照)。既知の 4 種類の被写体物質に対する陽子線 CT 画素値の計算値と実測値の相違は最大で 3%程であった。また、アクリル容器 (物質) と空気の境界領域における陽子線 CT 画像では、被写体内での陽子線の多重クーロン散乱による側方散乱成分が画質を劣化させていた。その陽子線 CT 画質劣化量は被写体が高密度物質である程、大きな傾向を示すことが観測された。陽子線多重クーロン散乱による陽子線 CT 画像の画質評価は、モンテカルロ計算コード: PHITS を利用して評価した (図 4 参照)。PHITS による計算結果は実験結果を良く再現していた。更に陽子線多重クーロン散乱効果と陽子線 CT 画像の画質劣化の傾向を把握するために、空間分解能評価用ファントムを作成し、陽子線照射実験により陽子線

CT 画像の取得とそのプロファイル解析を実施した (図 5 参照)。

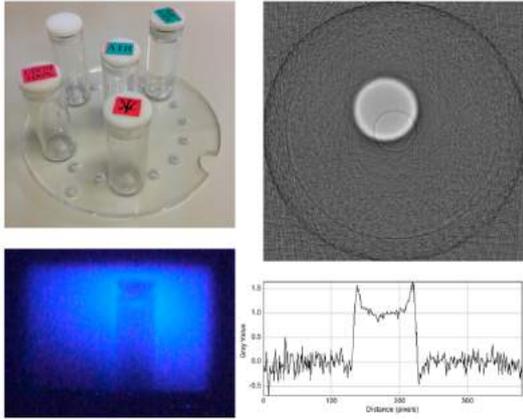


図 3 : 4 種類の被写体 (左上)、水の被写体通過後のシンチレーション光分布結果 (左下)、導出した陽子線 CT 画像 (右上) 及びそのプロファイル結果 (右下)。

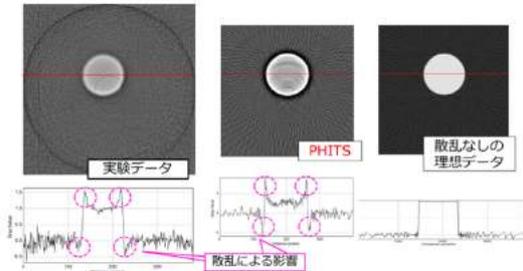


図 4 : 多重クーロン散乱による陽子線 CT 画像への影響 (左: 実験結果、中: 計算結果 (散乱効果あり)、右: 計算結果 (散乱効果無し))。

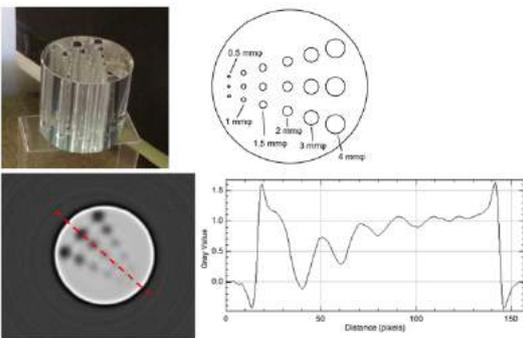


図 5 : 空間分解能評価用ファントム (上) 及び陽子線 CT 画像 (左下) とそのプロファイル結果 (右下)。

カンガルーのプラスチック製複雑系ファントムの陽子線 CT 画像及び X 線 CT 画像の撮影結果を図 6 に示す。約 1mm 厚のファントム壁や複雑な形状を明確に画像化することが出来た。また、市販装置による X 線 CT 画像と比較しても、同等の空間分解能を持つことが判った。

図 7 は 2-3cm 直径の食用鶏肉の陽子線 CT 画像及び X 線 CT 画像の取得結果である。陽子線 CT 画像の鶏肉の骨と肉の内部構造の画質コントラストは X 線 CT 画像よりやや低い傾向にみえるが、概ね同等であった。尚、鶏肉の画質コントラストが低かった原因は陽

子線多重クーロン散乱効果と推測される。

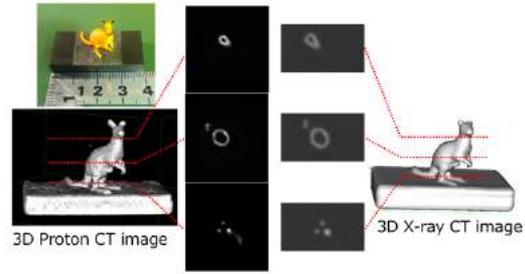


図 6 : プラスチック製複雑系ファントム (約 2cm のカンガルー) の実験により取得した陽子線 CT 画像及び市販装置による X 線 CT 画像。

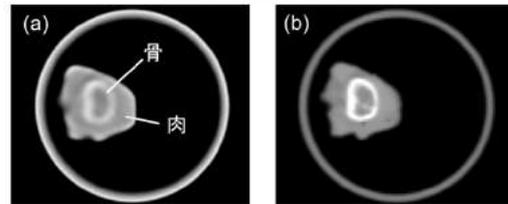


図 7 : 生体物質ファントム (2-3cm 直径の食用鶏肉) と CT 画像取得結果 (a : 陽子線 CT 画像、b : X 線 CT 画像)。

研究成果の総評

本研究では陽子線 CT 画像を簡便に取得出来る陽子線 CT 画像取得システムを開発した。陽子線 CT 画像取得システムを活用することで、様々な被写体の陽子線 CT 画像の取得が可能となり、世界に先駆けて複雑な形状を伴う被写体に対する陽子線 CT 画像化を実現した。陽子線 CT 画像の画質検証を行った結果、その画質劣化の主な原因は陽子線の多重クーロン散乱であることを確認できた。

現在、本研究で開発した陽子線 CT 画像取得システムは、撮影可能領域の問題、画像化するための陽子線照射量の問題などのため、人体の陽子線 CT 画像撮影を可能とする仕様となっていない。今後、実際の陽子線治療の臨床で活用されるためのシステム改良とそれに伴う研究開発が必要不可欠である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

1. T. Nishio, A. Nishio, "Study of innovating new proton therapy using distribution image of positron emitters generated in patient's body by target nuclear reaction," JSMI Rep., 3-8 (2018). 査読有り
2. T. Masuda, J. Kataoka, M. Arimoto, M. Takabe, T. Nishio, K. Matsushita, T. Miyake,

- S. Yamamoto, T. Inaniwa, T. Toshito, "Measurement of nuclear reaction cross sections by using Cerenkov radiation toward high-precision proton therapy," *Sci. Rep.* 8:2570 (2018). 査読有り
3. S. Tanaka, T. Nishio, M. Tsuneda, K. Matsushita, S. Kabuki, M. Uesaka, "Improved Proton CT Imaging using a Bismuth Germanium Oxide Scintillator," *Phys. Med. Biol.* 63(3):035030 (2018). 査読有り
 4. S. Nakamura, A. Wakita, M. Ito, H. Okamoto, S. Nishioka, K. Iijima, K. Kobayashi, T. Nishio, H. Igaki, J. Itami, "Modeling the detection efficiency of HP-Ge detector for use in boron neutron capture therapy," *App. Rad. Iso.* 125, 80-85 (2017). 査読有り
 5. R. Kohno, K. Hotta, T. Dohmae, Y. Matsuzaki, T. Nishio, T. Akimoto, T. Tachikawa, T. Asaba, J. Inoue, T. Ochi, M. Yamada, H. Miyanaga, "Development of Continuous Line Scanning System Prototype for Proton Beam Therapy," *Int. J. Particle Ther.* 3(4), 429-438 (2017). 査読有り
 6. T. Taya, J. Kataoka, A. Kishimoto, Y. Iwamoto, A. Koide, T. Nishio, S. Kabuki, T. Inaniwa, "First demonstration of real-time gamma imaging by using a handheld Compton camera for particle therapy," *Nucl. Instrum. Methods. A* 831, 355-361 (2016). 査読有り
 7. S. Tanaka, T. Nishio, K. Matsushita, M. Tsuneda, S. Kabuki, M. Uesaka, "Development of proton CT imaging system using plastic scintillator and CCD camera," *Phys. Med. Biol.* 61, 4156-4167 (2016). 査読有り
 8. K. Matsushita, T. Nishio, S. Tanaka, M. Tsuneda, A. Sugiura, K. Ieki, "Measurement of proton-induced target fragmentation cross-section in carbon," *Nucl. Phys. A* 946, 104-116 (2016). 査読有り
 9. S. Kodaira, T. Konishi, H. Kitamura, M. Kurano, H. Kawashima, Y. Uchibori, T. Nishio, N. Yasuda, K. Ogura, L. Sihver, E. R. Bento, "On the use of CR39 PNTD with AFM analysis in measuring proton-induced target fragmentation particles," *Nucl. Instr. Meth. B* 349, 163-168 (2015). 査読有り
 10. T. Aso, C. Omachi, T. Toshito, Y. Maeda, T. Sasaki, T. Nishio, "Application of Monte Carlo Simulation to Radiological Technology-No.2 Focus on Charged Particles-," *J. J. Radiol. Tech.* 71(7), 623-630 (2015). 査読有り
- 〔学会発表〕 (計 20 件)
1. T. Aso, K. Matsushita, T. Nishio, S. Kabuki, "Particle Therapy System Simulation Framework and its application for probing material composition in patient body," International Workshop on the Biological Effects of Radiation, Osaka, Japan, March 19 – 21, 2018.
 2. T. Nishio, "R&D of beam ON-LINE PET system for proton therapy," TIA Symposium: The Next Generation of Hadron Cancer Therapy and Its Beam Driver, Tsukuba, Japan, March 13 – 14, 2018.
 3. 田中創大、西尾禎治、恒田雅人、高部美帆、増田孝充、久米恭、長谷川崇、株木重人、上坂充、"シンチレータと CCD カメラを用いた線量積算型陽子線 CT 画像取得法の研究"、日本放射線腫瘍学会第 30 回学術大会、2017 年 1 月 17 – 19 日
 4. T. Aso, K. Matsushita, T. Nishio, S. Kabuki, T. Sasaki, "Reconstruction of Irradiation Filed from Prompt gamma-rays in Geant4 Based Proton Therapy Simulation," 2017 IEEE NSS/MIC, Atlanta, USA, October 21 – 28, 2017.
 5. M. Takabe, T. Masuda, M. Arimoto, J. Kataoka, S. Tanaka, T. Nishio, T. Toshito, T. Inaniwa, "Development of simple proton CT system with novel MCS correction methods," 2017 IEEE NSS/MIC, Atlanta, USA, October 21 – 28, 2017.
 6. S. Tanaka, T. Nishio, K. Matsushita, M. Tsuneda, S. Kabuki, M. Uesaka, "Proton imaging system using collimator with small holes," MCMA2017, Naples, October 15 – 17, 2017.
 7. S. Tanaka, T. Nishio, K. Matsushita, M. Tsuneda, S. Kabuki, M. Uesaka, "Improvement of proton CT imaging system using BGO scintillator and CCD camera," European Congress of Radiology 2017, Vienna, March 1 – 5, 2017.
 8. T. Aso, K. Matsushita, T. Nishio, S. Kabuki, T. Sasaki, R. Benii, "Imaging Device Functions in PTSIM for Irradiation Field Reconstruction in Particle Therapy," 2016 IEEE NSS/MIC, Strasbourg, France, October 29 – November 5, 2016.
 9. M. Takabe, J. Kataoka, T. Masuda, T. Nishio, S. Tanaka, T. Toshito, T. Inaniwa, "Development of proton CT system towards a high precision proton therapy," The 112th Scientific Meeting of JSMP, Okinawa, September 8-10, 2016.
 10. S. Tanaka, T. Nishio, K. Matsushita, M. Tsuneda, S. Kabuki, M. Uesaka, "Development of Proton CT Imaging System Using Thick Scintillator and CCD Camera," AAPM 58 Annual Meeting, Washington DC, July 31 – August 4, 2016.
 11. T. Nishio, T. Okamoto, S. Kabuki, T. Tanimori, T. Aso, S. Nakamura, M. Hiraoka, K. Matsushita, A. Nishio-Miyatake, "Development of tumor response observation sys-

- tem for dose-volume delivery guided particle therapy,” ESTRO 35, Turin, April 29 - May 3, 2016.
12. A. Nishio-Miyatake, T. Nishio, “Development of activity pencil beam algorithm using nuclear reaction for innovative proton therapy,” ESTRO 35, Turin, April 29 - May 3, 2016.
 13. T. Nishio, T. Okamoto, S. Kabuki, T. Tanimori, T. Aso, S. Nakamura, M. Hiraoka, K. Matsushita, A. Nishio-Miyatake, “Research and development of tumor response observation system for dose-volume delivery guided particle therapy (TROS-DGPT),” European Congress of Radiology 2016, Vienna, March 2 - 6, 2016.
 14. S. Tanaka, T. Nishio, K. Matsushita, M. Tsuneda, S. Kabuki, M. Uesaka, “Development of proton CT imaging system,” European Congress of Radiology 2016, Vienna, March 2 - 6, 2016.
 15. 田中創大、西尾禎治、松下慶一郎、恒田雅人、株木重人、上坂充、“陽子線 CT 画像取得法の確立”、日本放射線腫瘍学会第 29 回日本高精度放射線外部照射部会学術大会、2016 年 2 月 27 日
 16. T. Aso, K. Matsushita, T. Nishio, S. Kabuki, T. Sasaki, “Extending Geant4 Based Particle Therapy System Simulation Framework to Medical Imaging Applications,” 2015 IEEE NSS/MIC, San Diego, October 31 - November 7, 2015.
 17. 田中創大、西尾禎治、松下慶一郎、恒田雅人、株木重人、杉浦彰則、上坂充、“陽子線 CT 画像取得システムの向上”、日本医学物理学会第 110 回学術大会、2015 年 9 月 19 - 20 日
 18. S. Nakamura, A. Wakita, H. Igaki, M. Ito, M. Munechika, Y. Sakurai, H. Okamoto, T. Nishio, J. Itami, “Feasibility study of the measurement of gamma-ray dose and neutron fluences with a glass dosimeter in BNCT,” VIII Young Researchers BNCT, Pavia, Italy, September 13 - 17, 2015.
 19. T. Nishio, T. Okamoto, S. Kabuki, T. Tanimori, T. Aso, S. Nakamura, M. Hiraoka, A. Miyatake, “Research and development of dose delivered tumor damage monitoring system in an innovative proton therapy technology,” 15th International Congress of Radiation Research, Kyoto, May 25 - 29, 2015.
 20. S. Tanaka, T. Nishio, K. Matsushita, M. Tsuneda, Y. Aono, S. Kabuki, A. Sugiura, M. Uesaka, “Study on Proton CT for Evaluation of Water Equivalent Length Factor,” 15th International Congress of Radiation Research, Kyoto, May 25 - 29, 2015.

〔図書〕（計 4 件）

1. 西尾禎治、“がん・放射線治療法 2017（大西洋、唐澤久美子、唐澤克之編著）-陽子線の線量測定と治療計画”、篠原出版新社、287-291 頁、2017 年 7 月 5 日発行
2. T. Nishio, A. Nishio, “Image-Based Computer-Assisted Radiation Therapy (H. Arimura (Editor)) - Visualization of dose distribution for proton,” Springer, 319-354, 2017.
3. 日本放射線腫瘍学会、“外部放射線治療における QA システムガイドライン 2016 年版”、金原出版、1-156 頁、2016 年 4 月 10 日発行
4. T. Nishio, “Stereotactic Body Radiation (Y. Nagata (Editor)) - Therapy Principles and Practices - Part II Basic Principles - Physics,” Springer, 27-43, 2015.

〔産業財産権〕

- 出願状況（計 0 件）
- 取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西尾 禎治 (NISHIO Teiji)
東京女子医科大学・医学部・教授
研究者番号：40415526

(2) 研究分担者

株木 重人 (KABUKI Shigeto)
東海大学・医学部・講師
研究者番号：00402777

研究分担者

小澤 修一 (OZAWA Shuuichi)
広島大学・医歯薬保健学研究科 (医)・特任准教授
研究者番号：20360521

研究分担者

中村 哲志 (NAKAMURA Satoshi)
国立がん研究センター・中央病院・医学物理士
研究者番号：20638374

研究分担者

阿蘇 司 (ASO Tsukasa)
富山高等専門学校・電子情報工学科・教授
研究者番号：30290737

研究分担者

中川 恵一 (NAKAGAWA Keiichi)
東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：80188896