

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月17日現在

機関番号：83802

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23791477

研究課題名（和文） 陽子線治療における生物学的効果を考慮した線量計算モデルの研究

研究課題名（英文） Development of a biological dose calculation model for proton therapy

研究代表者

加瀬 優紀（KASE YUKI）

静岡県立静岡がんセンター（研究所）・陽子線治療研究部・研究員

研究者番号：70455385

研究成果の概要（和文）：

本研究は、陽子線治療用の生物学的に最適なビームの設計をめざし、物理的パラメータに基づいて生物学的効果を計算する手法を確立することを目的とした。単色陽子線に対して組織等価比例計数管で測定した線エネルギー分布をデータベース化し、細胞感受性を加味した生物学的効果と吸収線量をモデル計算する手法を確立した。陽子線治療用ビームにおいて、この手法で計算した結果と、実際に測定した結果とは良く一致することが確かめられた。この計算モデルを使用し、生物学的効果比を乗じた吸収線量を用いて陽子線治療用拡大ブラッグピークビームを設計するプログラムを作成した。また、この生物学的効果の計算モデルはワブラー散乱体法とスキニング照射法のどちらにも有用であることが示された。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study was to establish a relative biological effectiveness (RBE) calculation method for designing therapeutic proton beams. The tissue-equivalent proportional counter was used to measure the microdosimetric lineal energy spectra for proton beams. The RBE-weighted absorbed dose distribution for a therapeutic proton beam was derived by a mixing calculation from the measured spectra for a mono-energetic beam, and it agreed well with that directly derived from the microdosimetric spectra of the therapeutic beam. The measurement for the mono-energetic proton beam was also useful for designing RBE-weighted absorbed dose distributions for range-modulated proton beams.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	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：粒子線治療、深部線量分布、生物学的効果比

1. 研究開始当初の背景

陽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る。日本では2011年時点で、茨城、千葉、兵庫、静岡、福島で陽子線治療が行われており、新たに福井、愛知、鹿児島、長野、北海道で陽子線治療を開始する計画が進んでいた。

陽子線治療が、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、陽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。陽子線は物質中に入るとエネルギーを落としながらほぼ直進し、ある深さ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

ークをがんの位置に合わせることで、周囲に重要組織があっても比較的 safely に治療することができる。従って、陽子線治療では陽子線の体内での線量分布と飛程を精度良く計算することが重要である。

現在、陽子線治療では、吸収線量に陽子線の生物学的効果比 (RBE) として一律に RBE=1.1 をかけた線量が一般に用いられているが、実際には飛程付近では RBE が高くなるため、実効的な生物線量の飛程は物理的飛程よりも数 mm 程度奥になることが、細胞実験で報告されている。現在は飛程の不確かさとして治療計画で飛程の奥に数 mm のマージンをつけているが、今後スキャニング照射法や線量分布計算の発展等により、より高い飛程精度が要求されるようになると考えられる。その際、陽子線治療の色々な照射条件に対応した生物線量の計算モデルが必要と考え、本研究を実施した。

2. 研究の目的

陽子線治療では陽子線の体内での線量分布や飛程を精度よく計算することが重要である。本研究は、陽子線治療ビームの微視的な線質測定 (マイクロドシメトリ) を行い、生物物理モデルを用いて陽子線の生物学的効果を考慮した線量分布 (生物線量) を計算することを目的とした。これにより、陽子線治療計画を高精度化すること、ワブラー散乱体法とスキャニング照射法の生物効果の違いを明らかにすること、より治療に効果的な陽子線照射法を提案することなどが期待できる。

具体的な目的は、陽子線ビームによる生物効果 (細胞生存率など) を生物物理モデルで説明すること、様々な陽子線照射条件における生物効果の大きさ、生物線量の飛程等を数値的に明らかにすること、ワブラー散乱体照射法とスキャニング照射法による生物効果の違いを数値的に示すことの3点であった。

3. 研究の方法

放射線の生物効果は、吸収線量に依存するだけでなく、吸収エネルギーの微視的空間分布にも関係する。その理由として、放射線による細胞の生死が、細胞核サイズ以下の微小な生体構造へのエネルギー付与分布に依存する為と考えられる。今までは線質パラメータとして、計算が容易な線エネルギー付与 (LET) が一般的によく使われていたが、LET には微視的なエネルギー付与の空間的分布が考慮されていない。そのため、LET と RBE の関係は荷電粒子の種類に依存してしまい、RBE の指標として LET は不完全な物理量である。本研究では LET ではなく、1 μm レベ

ルの微視的空間への吸収エネルギーあるいはそれに比例する線エネルギーという物理量を用いることで、陽子線や陽子線から反跳した中性子線も含めて、生物効果を精度良く推定できるという特長がある。

1) 陽子線に対する生物物理モデルの検証

本研究は陽子線治療ビームの生物学的効果を導出することを目的としているが、治療ビームの照射条件は無数にあり、細胞やラットなどによる生物照射実験でデータを集めることは時間的にも技術的にも困難である。そこで任意の照射条件で生物効果を導出するために、陽子線ビームの物理的パラメータから生物物理モデルを用いて生物効果を計算する方法を用いた。物理的パラメータは、線量として吸収線量、線質として線エネルギーを用いた。これらのパラメータは電離箱や比例計数管での測定や粒子輸送計算によって導出でき、複数のビームの重ね合わせ状態の計算も可能である。生物物理モデルは、Microdosimetric kinetic model (MKM) を混合ビーム用に改良したモデル (Modified MKM) を用いた。このモデルは放射線による細胞生存率を、吸収線量とオーバーキル補正をした線量平均線エネルギー (y^*) 値から計算できる。この y^* 値は線エネルギースペクトルから以下のように計算する。

$$y^* = \frac{y_0^2 \int (1 - \exp(-y^2/y_0^2)) f(y) dy}{\int y f(y) dy} \quad \dots(1)$$

ここで、 y は線エネルギー、 $f(y)$ は y の頻度分布、 y_0 はオーバーキルの起こる線エネルギーである。Modified MKM によって細胞生存率 S は、 y^* と生物学的パラメータ (α_0, β, r_d) を用いて以下のように計算できる。

$$S = \exp \left(- \left(\alpha_0 + \beta \cdot \frac{y^*}{\rho m_d^2} \right) D - \beta D^2 \right) \quad \dots(2)$$

ただし、細胞種やエンドポイントによって生物効果の大きさは異なるので、いくつかのビーム条件での生物照射実験により前もって生物学的パラメータを決めておく必要がある。これまでにヘリウム、炭素線、ネオンビームに対するヒト腫瘍細胞の生存率を計算できることが示されているが、陽子線の治療ビームに対しても精度良く計算できるか不明であるので、初めに陽子線の生物実験結果を再現できるかどうかを確認する必要がある。そこでまずは文献などで調べた生物照射実験の結果を Modified MKM で説明できることを確かめた。

2) ビーム測定システム

線エネルギースペクトルを測定するため、小型の比例計数管 (LET-1/2, Far West Technology Inc., USA) を用いた。放射線が検

出ガス内に付与したエネルギー量が電離電子の量に比例することを利用して、間接的にガスへのエネルギー付与を測定した。本研究では陽子線が直径 $1\ \mu\text{m}$ サイズの組織に付与するエネルギーを測定するため、比例計数管に組織等価ガスを低圧で封入し、比例計数管の有感体積へのエネルギー付与が直径 $1\ \mu\text{m}$ の組織と等価になるように調整した。組織等価ガス内で放射線によって電離した電子は、比例計数管内の高電圧のアノード付近で電子増幅した後にアナログ信号として出力した。出力信号はさらに前置増幅器と増幅器により増幅しガウス波形に整形して、アナログデジタルコンバータでデジタル信号にして記憶した。比例計数管に組織等価ガスを封入して測定回路を構築した後、放射線医学総合研究所の基準放射線場(Co-60 γ 線)で線量と線エネルギーの校正を行った。

3) 陽子線ビームに対する測定

単色エネルギーの陽子線ビームとワブラー散乱体法による陽子線治療ビームに対して、様々な深度で吸収線量と線エネルギースペクトルを測定した。筑波大学陽子線治療照射室において、縦横深さ約 $25\ \text{cm}$ 程度の水槽の中に比例計数管を設置し、シンクロトロンで加速した陽子線ビームを入射させて測定した。単色エネルギービームのスペクトルから y^* を計算し、スキヤニング照射法による陽子線ビームの細胞生存率と生物線量を計算するプログラムを作成した。様々なビームの重ね合わせ状態の y^* 値は、各ビームによる y^* 値と線量がわかれば、 y^* の線量平均によって計算できる。計算された混合ビームの y^* 値からでも Modified MKM で生物効果を計算できるので、スキヤニング照射法によるビームを直接測定しなくとも、単色ビームによる重ね合わせ状態として考えることで細胞生存率や生物線量を計算できた。この方法によって、任意の照射条件における細胞生存率、RBE、生物線量の計算する手法を開発し、ワブラー散乱体法とスキヤニング照射法による生物線量分布の違いを比較した。

4. 研究成果

単色陽子線に対して組織等価比例計数管 (TEPC) で測定した線エネルギー分布から、Modified MKM を用いて RBE を計算した。ここで陽子線の RBE を計算する際には、放射線医学総合研究所の炭素線治療のための RBE の定義と同様に、耳下腺がん細胞の生存率 10% をエンドポイントとした。

図 1 に 単色エネルギーの陽子線ビームに対して、比例計数管で測定した y^* 分布と吸収線量分布と生物学的線量分布の結果を示す。単色ビームにおいて、RBE は、入口(水深

2.2cm) を 1.00 に規格化した場合、ピークから $1\ \text{cm}$ 前深度(12.1 cm)で 1.02、ピーク前 90%線量深(12.8 cm)で 1.05、線量ピーク深(13.1 cm)で 1.11、ピーク後 90%線量深(13.2 cm)で 1.18、50%線量深(13.3 cm)で 1.22、10%線量深(13.6 cm)で 1.33、さらに $5\ \text{mm}$ 奥(14.1 cm)で 1.09 であった。つまり、単色陽子線の深部-RBE 分布は、ピーク深から $\pm 1\ \text{cm}$ 付近で RBE が急激に増加することが分かった。

図 2 に治療用拡大 Bragg ピークの陽子線ビームに対して、比例計数管で測定した y^* 分布と吸収線量分布と生物学的線量分布の結果を示す。拡大 Bragg ピークビームの RBE を線質混合式で計算できることを確かめるため、ビームを直接測定した結果と、単色ビームで得られた測定結果をリッジフィルター形状で混合計算した結果を比較したところ、飛程後方を除いて両者は良く一致した。

図 3 に拡大 Bragg ピーク幅 $6\ \text{cm}$ の平坦な生物学的線量を実現するための吸収線量分布の計算結果を示す。ピーク中心に生物学的線量を $0.5, 1, 2, 5$ または $10\ \text{Gy}$ (RBE) 投与する場合を仮定して計算した。また、単色ビームの結果を元にスキヤニング照射をした場合の生物線量分布を計算したところ、拡大 Bragg ピーク内の吸収線量を平坦にしたビームでは、SOBP 終端では入口に比べて RBE が約 10% 高くなると計算された。将来、陽子線スキヤニング照射で RBE を考慮して線量分布の最適化を行えばより良い治療が可能になると考えられる。

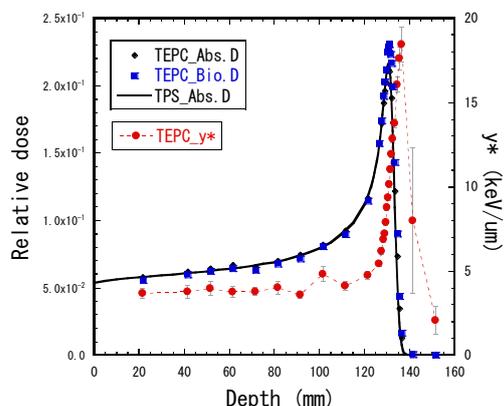


図 1. 単色エネルギーの陽子線ビームに対して、比例計数管で測定した y^* 分布と吸収線量分布と生物学的線量分布。点は測定、線は計算を表す。

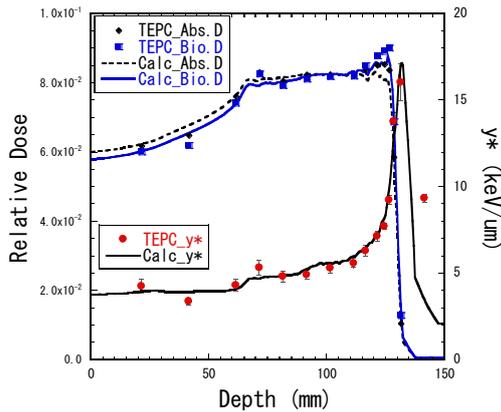


図2. 治療用拡大Braggピークの陽子線ビームに対して、比例計数管で測定した y^* 分布と吸収線量分布と生物学的線量分布。点は測定、線は計算を表す。

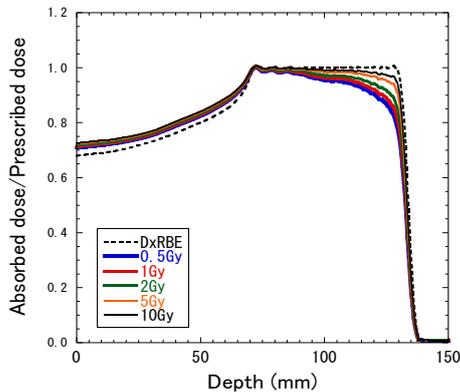


図3. 拡大 Bragg ピーク幅 6 cm の平坦な生物学的線量(点線)を実現するための吸収線量分布の計算結果(実線)。ピーク中心に生物学的線量を 0.5, 1, 2, 5 または 10 Gy (RBE) 投与する場合を仮定して計算した。

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) Yuki Kase, Wataru Yamashita, Naruhiro Matsufuji, Kenta Takada, Takeji Sakae, Yoshiya Furusawa, Haruo Yamashita and Shigeyuki Murayama、Microdosimetric calculation of relative biological effectiveness for design of therapeutic proton beams, J. Radiat. Res. 査読有、Vol. 54, 485-493, 2013
DOI: 10.1093/jrr/rrs110

- (2) Zhengshan Hong, Yuki Kase, Takashi Moritake, Ariungerel Gerelchuluun, Lue Sun, Kenshi Suzuki, Toshiyuki Terunuma, Kiyoshi Yasuoka, Hiroaki Kumada, Kazunori Anzai, Hideyuki Sakurai, Takeji Sakae and Koji Tsuboi、Lineal energy-based evaluation of oxidative DNA damage induced by proton beams and X-rays, Int. J. Radiat. Biol. 査読有、Vol. 89, 36-43, 2013
DOI:10.3109/09553002.2012.715791

[学会発表] (計 2 件)

- ① 加瀬優紀ら、陽子線治療における生物学的効果計算モデルを用いた線量分布計算法の開発、第 103 回日本医学物理学会、2012 年 4 月 15 日、横浜
- ② Yuki Kase et al, Performance evaluation of multi-layer ionization chamber for quality assurance of proton therapeutic beam, The 4th Japan-Korea Joint Meeting on Medical Physics, 30 Sep 2011, Fukuoka

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加瀬 優紀 (KASE YUKI)

静岡県立静岡がんセンター (研究所)・陽子線治療研究部・研究員

研究者番号：70455385