

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861049

研究課題名(和文) 移動標的に対するスポット陽子線照射の精度向上に関する研究

研究課題名(英文) Development of an applicator for treating shallow and moving tumors with respiratory-gated spot-scanning proton therapy using real-time image guidance

研究代表者

松浦 妙子 (Taeko, Matsuura)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：90590266

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：動体追跡スポットスキニング陽子線治療は、動きのある腫瘍に対して、腫瘍近傍に置かれた金マーカーを透視X線によってリアルタイムでモニターし、マーカーが所定の位置に来た時のみ照射を行うことで、周辺正常臓器への余分な被ばくを抑制しつつ腫瘍に十分な線量を付与することを目的としている。この方法を、肺がんのような体内浅部にある腫瘍に対して適用するため、陽子線エネルギーを減速させるエネルギー吸収体と、線量分布を動きに強くしつつ、治療時間を短縮するためのミニリッジフィルタから構成されるアプリケーターを開発した。

研究成果の概要(英文)：An applicator was developed for treating shallow and moving tumors (e.g., lung tumors) with respiratory-gated spot-scanning proton therapy using real-time image guidance. The mechanical design was considered such that the Bragg peaks are placed at the patient surface while a sufficient field of view (FOV) of fluoroscopic X-rays was maintained during the proton beam delivery. To reduce the treatment time maintaining the robustness of the dose distribution with respect to motion, a mini-ridge filter (MRF) was sandwiched between two energy absorbers. The measurements were performed to obtain data for beam modeling and to verify that a pencil beam dose distribution does not vary with its lateral position. The treatment planning study of lung patients showed that indeed the spot-scanning proton beam can be delivered to shallow and moving tumors in a sufficiently short time and with high accuracy by installing the developed applicator at the treatment nozzle.

研究分野：陽子線治療物理

キーワード：陽子線治療 スポットスキニング照射 呼吸性移動

## 1. 研究開始当初の背景

スポットスキャン陽子線治療は、加速器から供給される細い陽子ビームを、走査電磁石励磁量と加速器エネルギーの制御によって高速に移動させながら、腫瘍の形状に合うように照射を行う方法である。従来法と比べて腫瘍への高い線量集中性と周辺正常臓器への被曝低減が可能であり、世界的に普及が進んでいる。

しかし、この方法を肺や肝臓を代表とする動きのある臓器に適用しようとすると、ビームの移動と標的移動が干渉するために線量分布に誤差が生じることが指摘されてきた。北海道大学ではこの問題を解決するため、動体追跡放射線治療装置(real-time-image gated proton therapy, RGPT)を開発した。これは、陽子線照射中の腫瘍の動き(実際には腫瘍の近くに配置された直径1.5-2mmの金マーカーの動き)を、ガントリーに搭載された2対の透視X線装置を用いて3次的にリアルタイムでモニタリングしながら、マーカーが治療計画位置から $\pm 2\text{mm}$ にある時のみ陽子線照射を進める方法である(図1)。実際に体内深部にある肝臓において患者CT画像を用いたシミュレーション評価がなされ、RGPTを用いることによって、自由呼吸下で照射した場合と比べて、照射時間の大幅な延長無しに、大きく線量分布が改善できることが示された。

ここで、この方法を肺に代表される体内浅部にある腫瘍に対して適用しようとすると、現状の装置では問題がある。まず、現在の陽子線装置は、患者に届くまでにビームが広がってしまうなどの理由から、飛程にして $4\text{g}/\text{cm}^2$ 以下の低エネルギーのビームを供給しない。また、低エネルギーのビームは患者体内で鋭いブラッグピークを作るため、照射に多くの時間が掛かったり、小さな動きに対して線量分布に大きな誤差が出てしまったりする可能性が高い。

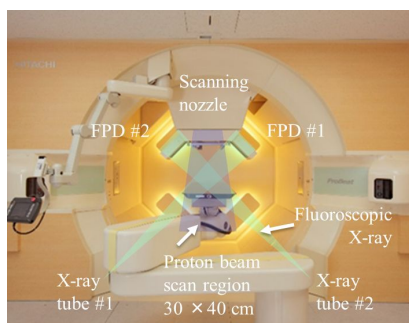


図 1. RGPT 装置全体像

## 2. 研究の目的

本研究では、肺がん代表される、動きのある浅部腫瘍に対して、スポットスキャン陽子線治療を精度良く行うために、上述の問題を解決するアプリケーション(Short-Range Applicator for RGPT, SRA-RGPT)を設計開発した。これは、図2に示すように、図1のスキヤニングノズルの直下に手動で取り付

け・取り外し可能なものである。

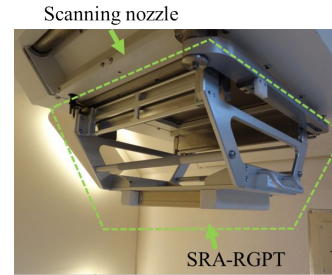


図 2. スキヤニングノズルにアプリケーションを装着した図

## 3. 研究の方法

まず、これまで本学のX線治療で動体追跡を行った患者のCTや肺腫瘍の位置、腫瘍の動きを表す金マーカーのログデータを解析し、それらをもとにアプリケーションの設計を行った(1)。次に、設計をもとに製作したアプリケーションに対して、治療計画用のビームデータを取得した(2)。ビームデータを搭載した治療計画機を用いて肺癌患者に対する治療計画を行い、腫瘍と正常肺に対する線量を評価した(3)。また、腫瘍の動きが存在する際の照射時間や線量分布の誤差の大きさについて、シミュレーションを用いて評価を行った(4)。本研究は、北海道大学病院における自主臨床研究 011-0124 に基づいて行われた。

### (1) アプリケーションの設計

アプリケーションは、エネルギー吸収体(EA)、ミニリッジフィルタ(MRF)から構成される(図3)。まず、飛程にして $4\text{g}/\text{cm}^2$ 以下の浅部領域への陽子線を照射可能にするために、エネルギー吸収体とミニリッジフィルタの合計厚を $3.6\text{g}/\text{cm}^2$ とした。照射時間の短縮化と、患者の動きに対する線量分布の誤差を低減させるため、全てエネルギー吸収体を使う代わりに、ミニリッジフィルタを用いて、ブラッグピークを適度に鈍らせた。これらの材質としては、陽子線の散乱が小さいABS樹脂を用いた。エネルギー吸収体とミニリッジフィルタが動体追跡に用いる透視X線と干渉しないように、患者から必要十分な距離(アイソセンタから22cm)を確保して配置した。

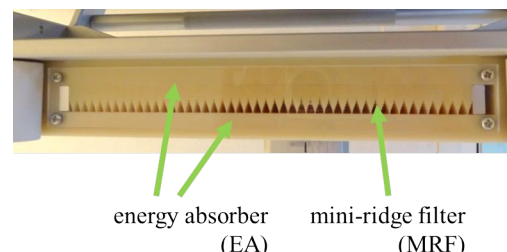


図 3. エネルギー吸収体およびミニリッジフィルタ部分の拡大図

## (2) 治療計画用ビームデータ取得

治療計画機は日立製 VQA(ver. 3)を用いた。必要なビームデータとして、アプリケーションを取り付けた状態での水中ブロッグカーブ、空中プロファイルなどを取得した。前者はブロッグピークチャンバー (type 34070, PTW-Freiburg, Freiburg, Germany)、後者はピンポイントチャンバー (type 31014, PTW-Freiburg)を用いた。これらのデータを用いてビームモデリングを行った後、治療計画上でいくつかの標的を作成し、計算と測定との比較を行った。その結果、標的中心での絶対線量は2%以内で一致した。

## (3) 肺癌患者に対する治療計画と線量評価

図4に記すように、VQAを用いて、肺癌患者に対する治療計画を行った。対象とする患者として、腫瘍の少なくとも一部が  $4\text{g}/\text{cm}^2$  よりも浅い場所にある3症例を選んだ。腫瘍体積を表す Clinical Target Volume (CTV) の大きさは、28から40 mlである。治療計画時には、実際の治療を模擬するように息止め状態で撮影されたCTを用いた。治療計画の最適化には、Single-field uniform dose (SFUD) の手法を用い、3症例とも、現在本学で実施されているプロトコルに沿って、CTVに対して  $D_{99\%} = 70\text{ Gy(RBE)}$  (10回照射)を処方し、2方向からビームを入れた。

評価は、線量体積ヒストグラム(dose volume histograms, DVH)を用いた。まず、CTVに対して線量が均一に入っているかを確認した。次に、正常肺への被曝量の指標として  $V_{20\text{Gy(RBE)}}$ を解析した。この量が22%を超すと肺臓炎が出現することが、過去に Graham et al.によって指摘されている。

ミニリッジフィルタが線量分布に与える影響を明らかにするために、厚み  $3.6\text{ g}/\text{cm}^2$  のエネルギー吸収体のみを用いた際の治療計画も作成し、ミニリッジフィルタの有無での比較も行った。

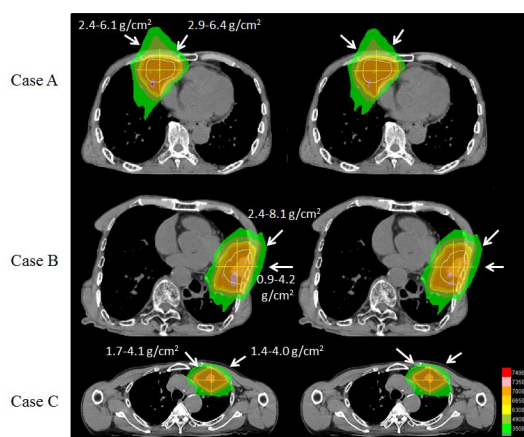


図4. 治療計画(Case A-C)における線量分布。左列は本研究のアプリケーション使用時。右列は厚み  $3.6\text{ g}/\text{cm}^2$  のエネルギー吸収体を用いた場合の分布。

## (4) 患者の動きを考慮した線量と治療時間評価

患者の動きを考慮に入れた、RGPTでの治療を模擬するため、4次元シミュレーターを構築した。これは、治療計画がプランごとに出力するスポット情報(線量分布を構成する1000~10000個近くのスポットに対して、各々のスポットのエネルギー、照射位置、照射される順番、照射量が記載されたもの)。

加速器の制御方法・制御パラメータ、および患者の動きの時系列データの3つの情報が与えられた時に、スポット毎に、そのスポットが照射された時刻と、その時刻における患者の位置を算出するものである。このシミュレーターを治療計画機と一緒に用いることにより、照射にかかる時間と、患者の動きを考慮に入れた線量分布を計算することが可能である。ここでは、3-3で解析を行った3症例に対し、このシミュレーションを行った。

## 4. 研究成果

### (1) 治療計画用ビームデータ

図5に取得されたビームデータの一例を記す。陽子線がアプリケーションを通過する際に、ビーム形状がスキャン位置に依らないことを確かめるため、ビーム中心がミニリッジフィルタの山の部分(印)と谷の部分(実線)を通過するように照射を行い、両方が重なるとを確認した。また、空中ビームプロファイルは、治療計画機で用いられているビームモデルであるダブルガウス関数で良くフィットされることも確かめた。

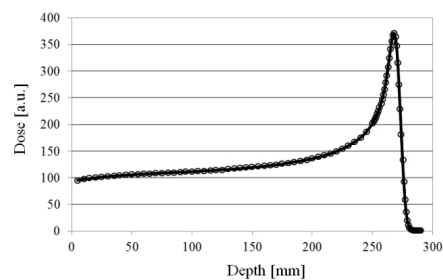


図5a. ビームデータ測定結果(水中ブロッグカーブ)

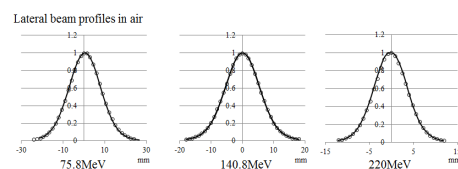


図5b. ビームデータ測定結果(空中ビームプロファイル)

### (2) 治療計画における線量評価

図4に、治療計画における線量分布を示す。全ての計画において、CTVに対する線量は指示( $70\text{Gy(RBE)}$ )の95-110%に収まり、十分均一

であることが分かった。また、正常肺の V20Gy(RBE)は 8.5-11.3%となり、基準とした 22%と比較して十分小さく収まっていることが分かった。

また、ミニリッジフィルタの有無で、治療計画の質はほぼ全くと言っていいほど変わらなかった。実際、ミニリッジフィルタを搭載することでブラッグピークが鈍り、腫瘍の後方の正常臓器に余分な線量を与えることが懸念されたが、その大きさは実際の臨床で検討すべき体系ではほぼ無視できる程度であることが分かった。

### (3) 患者の動きを考慮に入れた線量と治療時間評価

表 1A に、本アプリアケータを用いた際の治療時間・線量分布評価指標をまとめる。動体追跡を用いることで、ビームのデューティは低下するにも関わらず、治療時間は全て 2 方向からの照射の合計でも 4 分以内に収まることが分かった。この結果は、表 1B に記載するミニリッジフィルタを用いなかった場合の結果と比較して、70-94 秒短縮していることが分かる。考えられる理由としては、ミニリッジフィルタを用いることでブラッグピークが鈍るため、ある体積を照射するのに必要なエネルギーレイヤー数が削減できたことが挙げられる。実際、スポットスキニング照射法において、加速器におけるビームの加減速は照射時間の最も多くの割合を占めるため、エネルギーレイヤー数は照射時間に非常に効いてくる。今回の設計では、 $3\text{g}/\text{cm}^2$ 以下の領域ではエネルギーレイヤー数を 1/5 まで削減でき、 $3-11\text{g}/\text{cm}^2$ の領域でもエネルギーレイヤー数を半分にすることができたため、治療時間は大幅に短縮された。

次に、線量分布評価に関して述べる。まず、CTV 線量は治療計画時とほぼ変化なく、指示 (70Gy(RBE))の 95-110%に収まり、十分均一であることが分かった。正常肺の V20Gy(RBE)に関しても、表 1A に見るように 8.6-11.4%となり、同じく治療計画時とほぼ変わりなく、基準とした 22%と比較して十分小さく収まっていることが分かった。これらの結果は、動体追跡によってビームの動きと患者の動きの干渉が無視できるレベルに抑えられたことと、たとえ僅かな動き ( $\pm 2\text{mm}$ 程度)があったとしても、何度も同じ場所を繰り返し照射する(リピート)ために、誤差が掻き消されたものと考えられる。今回検討した症例では、ミニリッジフィルタの有無に関わらず、線量分布は十分動きに対して変化が起らなかった。

以上の結果より、本研究の目的であった、動きのある浅部腫瘍に対しての、スポットスキニング陽子線治療の適用拡大と、高い照射精度を保ったまま治療時間を短縮化することについて、十分な成果を得ることができたと考える。

表 1A. SRA-RGPT を用いた際の治療時間・線量分布評価指標のまとめ

	Case A	Case B	Case C
治療時間[s]	196	219	161
$D_{\max}/D_{\text{pres}}$	1.07	1.09	1.05
$D_{\min}/D_{\text{pres}}$	0.98	0.98	0.98
V20Gy(RBE)[%]	11.4	11.0	8.6

\*注  $D_{\max}, D_{\min}$  は、それぞれ、CTV 中の最大、最小線量であり、 $D_{\text{pres}}$  は、処方線量 70Gy(RBE)を示す。

表 1B. ミニリッジフィルタを用いなかった場合の治療時間・線量分布評価指標のまとめ

	Case A	Case B	Case C
治療時間[s]	266	315	255
$D_{\max}/D_{\text{pres}}$	1.08	1.08	1.03
$D_{\min}/D_{\text{pres}}$	0.96	0.98	0.98
V20Gy(RBE)[%]	11.3	10.9	8.6

## 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3件)

1. S. Shimizu, T. Matsuura, M. Umezawa, K. Hiramoto, N. Miyamoto, K. Umegaki, H. Shirato, "Preliminary analysis for integration of spot-scanning proton beam therapy and real-time imaging and gating, Physica Medica," European Journal of Medical Physics 30(5), 555-558, (2014). doi: 10.1016/j.ejmp.2014.04.002, 査読有

2. S. Shimizu, N. Miyamoto, T. Matsuura, Y. Fujii, M. Umezawa, K. Umegaki, K. Hiramoto, H. Shirato, "A Proton Beam Therapy System Dedicated to Spot-Scanning Increases Accuracy with Moving Tumors by Real-Time Imaging and Gating and Reduces Equipment Size," PLOS ONE 9(4), e94971, (2014). doi: 10.1371/journal.pone.0094971, 査読有

3. T. Matsuura (15人中1番目), N. Miyamoto, S. Shimizu et al., "Integration of a real-time tumor monitoring system into gated proton spot-scanning beam therapy: an initial phantom study using patient tumor trajectory data," Med. Phys. 40(7):071729, (2013). doi: 10.1118/1.4810966, 査読有

[学会発表](計3件)

1. T. Matsuura 他9名(1番目): Development of a short range applicator for real-time-image

gated proton beam therapy, 109th Scientific Meeting of the JSMP, パシフィコ横浜 (横浜市), 2015.4.16-19

2. T. Matsuura, 他 10 名(1 番目) : Improvement of Accuracy of Spot-Scanning Proton Beam Delivery for Liver Tumor by Real-Time Tumor-Monitoring and Gating System: A Simulation Study, AAPM 56th annual meeting, Austin Convention Center (Texas, USA), 2014.7.20-24

3. T. Matsuura, 他 11 名(1 番目): Effectiveness of an in-gate beam tracking method in spot-scanning proton therapy, AAPM 55th annual meeting, Indiana Convention Center (Indiana, USA), 2013.8.4-8

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

松浦 妙子 (TAEKO MATSUURA)  
北海道大学・北海道大学病院・助教  
研究者番号 : 90590266

### (2)研究分担者

なし