

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19215

研究課題名(和文)陽子線治療における実効密度分布のテーラーメード化

研究課題名(英文) Patient specific conversion of CT number to effective density in proton therapy treatment planning

研究代表者

稲庭 拓 (Inaniwa, Taku)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 加速器工学部・チームリーダー(非常)

研究者番号：10446536

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：高エネルギー陽子線を用いたがん治療の良し悪しは、体内での陽子線の停止位置(飛程)を精度よく制御できるかに強く依存する。本研究では、陽子線治療計画において、体内の阻止能比の決定精度を向上させることで飛程の計算誤差を軽減することを目的とする。阻止能比は陽子線エネルギーに依存するが、これを70 MeVと仮定することで、飛程誤差を軽減できることを明らかにした。また、CT値校正用ファントムのサイズの違いが体内の阻止能比の決定精度に与える影響を調べ、直径21 cmのファントムを用いることで飛程誤差を軽減できることを示した。これらの研究成果については英文誌PMBに掲載(一遍は投稿中)された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to increase the accuracy of patient stopping power ratio (SPR) estimation, and to decrease the proton range error in treatment planning. One of the uncertainty sources of proton range estimation in patients is the energy dependence of SPR not commonly accounted for by dose calculation algorithms. The range error due to this source can be minimized by assuming a suitable energy in SPR estimation in patients. We determined the effective energies for proton to be 70 MeV. Another uncertainty source is the insufficient correction of the beam-hardening effect arising from the mismatch between the size of the object and the calibration phantom used. The uncertainty would be minimized by selecting the suitable size of the x-ray calibration phantom in construction of the CT number-to-SPR conversion function. The size was 21.0 cm, which can be used for whole patient body in clinical practice. Parts of this study have been published in PMB.

研究分野：医学物理学

キーワード：陽子線治療 阻止能比 線量計算 飛程誤差 X線CT X線の硬質化

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り、国内外で普及が進んでいる。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、それが停止する深さ（飛程）の近傍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 治療することができる。この治療の良し悪しは、患者内で、陽子線をがんの位置に合わせて正確に停止させられるかに強く依存する。近年、陽子線治療の適用拡大を目指して複雑な照射法の開発が進められており、飛程精度に対する要求はますます高まっている。

体内での飛程誤差の要因には、X線の硬質化やCTの分解能、患者の位置合わせ誤差や治療期間中の腫瘍の縮小などが挙げられる。それらの中で、最も大きな要因の一つに、患者のCT画像から患者内の実効密度分布を求める際に生じる変換誤差がある。

陽子線治療計画における線量分布計算は通常、水中で測定した深部線量分布データを患者という不均質媒体に適用するものであるが、このとき患者体内での陽子線の通過距離をそれと等価な水中距離である水等価長に変換するために実効密度という概念が使われる。水等価長は実効密度をビーム経路に沿って経路積分したものである。陽子線では、主に物質中の電離損失が線量の深さ依存性を決めるため、実効密度は衝突阻止能の水との比（阻止能比）で表される。患者内の実効密度分布は、CT画像の画素値であるCT値から、予め設定しておいた変換テーブルを利用して置き換えられる。

多くの陽子線施設では、頭部、体幹部を想定した大きさの異なる2つの円柱型ファントムに試料（水、エタノール、燐酸カリウム水溶液）を設定し、これをCT撮影することで得られる各試料のCT値から、ファントムサイズや撮影条件毎に変換テーブルを構築している。治療計画では、患者の撮影部位やCT撮影条件に応じて、治療計画装置に予め登録された変換テーブルのリストから適当なものを選択し、実効密度への変換を行っている。ところが、撮影部位が同じであっても、被写体のサイズは、患者毎に大きく異なる。また、肺などの低密度部位や顎部などの高密度部位では、幾何学的なサイズとX線の減弱に関わる実効的なファントムサイズが大きく異なる場合がある。即ち、個々の症例について必ずしも適切に実効密度への変換がなされているとは言い難く、このことは体内での飛程誤差の要因になりうる。

2. 研究の目的

本研究は、(1)変換テーブル構築の際に、体内組織の阻止能比の計算に用いるべき最適な陽子線エネルギー（実効エネルギー）を決定すること、(2)患者の部位毎に校正用ファントムの最適なサイズを決定すること、(3)CT画像から患者内の実効密度分布への変換処理をテーラーメイド化し、この変換に起因する飛程誤差を軽減するための汎用的なアルゴリズムを開発すること、を目的とする。

3. 研究の方法

3.1 阻止能比計算用エネルギーの決定

阻止能比は陽子線のエネルギー（速度）に依存するが、一般的な治療計画装置では、ある固定エネルギーを仮定して阻止能比を決定しており、このことは飛程誤差の一つの要因になる。本研究では、阻止能比の計算で仮定すべき陽子線の実効エネルギーを決定する。

3.1.1 ICRP 人体数値ファントム

本研究では、ICRP Publication 110 (2009) に記載された男性および女性の人体数値ファントムを用いて陽子線の実効エネルギーを決定する。数値ファントムは 53 の人体組織から成り、各組織の密度 ρ や要素質量比 w が表で与えられている。

3.1.2 阻止能比

物質の阻止能比 S/S_w は：

$$\frac{S}{S_w} \approx \frac{n_e}{n_{ew}} \times \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2}{I} \frac{\beta^2}{1-\beta^2} \right) - \beta^2 \right] \left/ \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2}{I_w} \frac{\beta^2}{1-\beta^2} \right) - \beta^2 \right] \right. \quad (1)$$

で計算される。 n_e/n_{ew} は物質の水に対する相対電子密度、 $m_e c^2$ は電子の静止質量、 β は粒子速度 v の光速 c に対する比 ($\beta=v/c$)、 I (I_w) は物質 (水) の平均イオン化ポテンシャルを表す。体内に入射した陽子線は、体内原子を電離・励起しながら進み、徐々にエネルギーを失い (減速し)、その飛程付近で停止する。本研究では、体内での阻止能比の計算に陽子線のエネルギー変化を無視し、固定エネルギーを仮定することで生じる飛程誤差の程度を見積もるため、以下の二つの方法で阻止能比を計算する：

① 固定エネルギー

陽子線のエネルギー $(T/A)_{\text{const}}$ と以下の式で関連つけられる速度 β を用いて、(1)式に従って阻止能比 S/S_w を計算する。：

$$(T/A)_{\text{const}} = u \left((1-\beta^2)^{0.5} - 1 \right) \quad (2)$$

ただし、 Au は粒子質量である。

② 陽子線エネルギー変化を考慮

体内を飛行する陽子線のエネルギー変化を考慮して阻止能比を導出する場合、飛跡に沿って進む陽子線のエネルギー $(pv)^2$ を残飛程との関係から決定・更新し、各深さでの速度 β を

$$\beta^2 = \left(-(pv)^2 + \sqrt{(pv)^4 + 4(Au)^2 (pv)^2} \right) / 2(Au)^2 \quad (3)$$

で求め、(1)式に従って S/S_w を計算する。

3.1.3 実効エネルギーの決定

図 1 (c) に示すように、人体数値ファントムの前後 (AP-PA)、左右 (LR-RL) 方向から並行に陽子線が入射するとし、各経路上の中間点に腫瘍があると仮定する。この時、①と②で計算した阻止能比を経路積分して計算される飛程の差 $\Delta R = R_{\text{const}} - R$ を飛程誤差と定義する。 ΔR は、経路と方向毎に決定されるため、AP, PA, LR, RL 方向の ΔR 分布が得られる。

様々な $(T/A)_{\text{const}}$ に対して ΔR を計算し、その平均誤差 $|\Delta R|$ を求める。頭部、胸部、腹部、骨盤部、全身について、 $|\Delta R|$ が最も小さくなる陽子線のエネルギーを、その部位の実効エネルギー $(T/A)_{\text{effective}}$ とする。

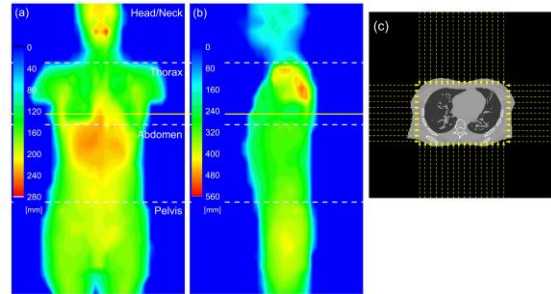


図 1. 男性数値ファントムの (a) AP (PA) 方向、(b) LR (RL) 方向の水等価厚分布。(c) (a)、(b) 中に黄色線で示された高さの CT 断面画像。点線の方法から陽子線が並行に照射される。

3.2 阻止能比計算用エネルギーの決定

本研究では、部位毎に校正用ファントムの最適なサイズを決定する。

3.2.1 X線 CT

検出効率 100%の検出器と平行線源からなる理想的な CT 装置を仮定し、X線発生プログラム SpecCalc を用いて管電圧 120 kVp (± 10 kVp) の連続 X 線を発生させる。被写体の投影像を 1 度毎に作成し、ramp フィルタを用いた 2D filtered backprojection (FBP) で再構成することで平均減弱係数 $\langle \mu \rangle$ の画像を得る。当該 X 線に対する水と空気の平均減弱係数 $\langle \mu_w \rangle$ 、 $\langle \mu_a \rangle$ から被写体の CT 値 H を $(\langle \mu \rangle - \langle \mu_w \rangle) / (\langle \mu_w \rangle - \langle \mu_a \rangle) \times 1000$ で決定し、CT

画像を作成する。

3.2.2 H - S/S_w 変換テーブルの作成

ICRP レポートに記載された人体組織データを基に定義した11組織（密度 ρ 、要素質量比 w ）を試料として用い、変換テーブルを構築する。各組織の阻止能比 S/S_w は、 ρ と w から(1)式で計算できる。この S/S_w の計算には、陽子線エネルギー70 MeVを仮定した。円柱水ファントム（直径 L ）の中心に各試料（直径2.5 cm）を設置し、X線CTで撮像することで各試料のCT値 H が求まる。ここで、各試料の減弱係数 μ は、NISTから提供される各要素の光子断面積から決定した。11試料の $(H, S/S_w)$ を線形補間することで直径 L のファントムに対する変換テーブルが構築できる。

3.2.3 最適なファントムサイズの決定

本研究でも、ICRP人体数値ファントムを用いて最適なファントムサイズを決定する。人体数値ファントムの阻止能比分布は、その ρ と w から(1)式で計算できる（参照分布： $(S/S_w)_{\text{ref}}$ ）。阻止能比分布はまた、人体数値ファントムをCT撮影して得られたCT画像から変換テーブルを介して求めることもできる（予測分布： $(S/S_w)_{\text{prd}}$ ）。 $(S/S_w)_{\text{prd}}$ は、変換テーブルの構築に用いたファントムサイズ L により異なる。二つの方法で得られた阻止能比分布から、人体数値ファントムの各ボクセルについて、阻止能比誤差 $\delta_S = (S/S_w)_{\text{prd}} - (S/S_w)_{\text{ref}}$ が得られる。

様々な L について阻止能比誤差 δ_S の標準偏差 $\sqrt{\delta_S^2}$ を求める。頭部、胸部、腹部、骨盤部、全身について、 $\sqrt{\delta_S^2}$ が最も小さくなる L を、その部位の最適なファントムサイズ $L_{\text{effective}}$ とする。

4. 研究成果

4.1 阻止能比計算用エネルギーの決定

図2(a)-(d)に、陽子線エネルギーを $(T/A)_{\text{const}} = 385.8$ MeVと仮定した場合のAP, PA, LR, RL方向の ΔR 分布を示した。 ΔR は、AP方向の歯で+1.45 mmに、LR (RL) 方向の

臀部で-0.47 mmに達している。

陽子線エネルギー $(T/A)_{\text{const}}$ を様々に変化させた場合の、全身の平均飛程誤差 $|\Delta R|$ を図3(a)に、飛程誤差 ΔR の最大値、最小値を図3(b)に示した。 $(T/A)_{\text{effective}} = 70.1$ MeVにおいて $|\Delta R|$ は最小となり、 $|\Delta R| \approx 0.03$ mmとなった。図2(e)-(h)に、 $(T/A)_{\text{effective}}$ を仮定した場合のAP, PA, LR, RL方向の ΔR 分布を示した。阻止能比の計算に実効エネルギー $(T/A)_{\text{effective}}$ を仮定することで飛程誤差 ΔR を大幅に軽減できている。

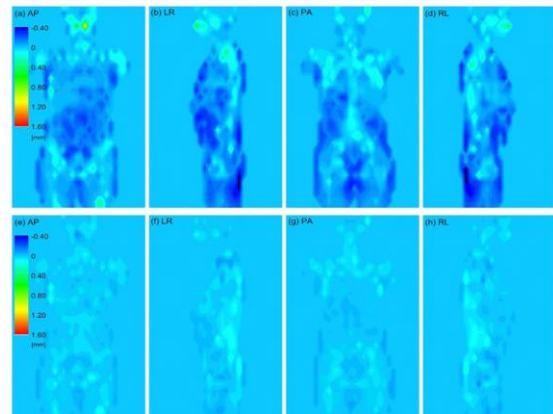


図2. 上段： $(T/A)_{\text{const}} = 385.8$ MeV、下段： $(T/A)_{\text{effective}} = 70.1$ MeV、を仮定した場合のAP, LR, PA, RL方向の ΔR 分布。

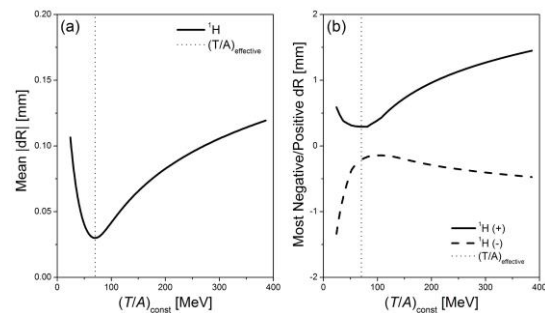


図3. (a)平均飛程誤差 $|\Delta R|$ 、(b) ΔR の最大値と最小値、を陽子線エネルギー $(T/A)_{\text{const}}$ の関数として表した図

4.2 ファントムサイズの最適化

$L=10, 30, 50$ cmのファントムで作成した変換テーブルを図4に示した。ファントムサイズが大きくなるに従い、X線の硬質化により高 H 領域での直線の傾きが大きくなる。各変換テーブルで求めた阻止能比の誤差 δ_S 分布

を頭部、胸部、腹部、骨盤部の axial 面について図 5 に示した。頭部では、 $L=10$ cm で骨の阻止能比を過小評価しており、 $L=30, 50$ cm ではそれを過大評価している。特に $L=50$ cm では後頭部骨で δ_S が +0.16 に達している。胸部領域では $L=10$ cm で δ_S が小さくなっており、骨盤部では $L=30$ cm で δ_S が小さくなっている。

標準偏差 $\sqrt{\delta_S^2}$ を最小にする $L_{\text{effective}}$ を頭部、胸部、腹部、骨盤部、全身について求めれば、18.8, 22.7, 20.3, 23.3, 21.0 cm であった。図 5 の下段に、各部位について $L_{\text{effective}}$ で求めた δ_S 分布を示した。変換テーブルの構築に最適なファントムサイズ $L_{\text{effective}}$ を用いることで阻止能比の誤差 δ_S を軽減できている

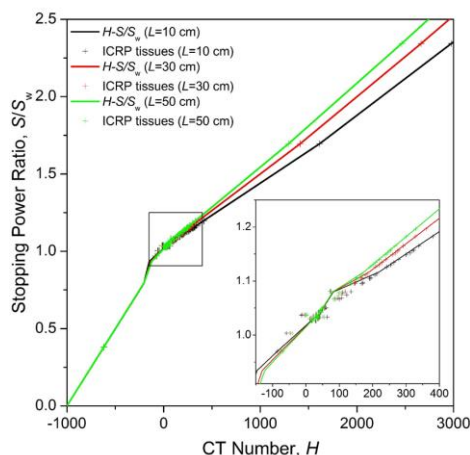


図 4. $L=10, 30, 50$ cm のファントムで作成した $H-S/S_w$ 変換テーブル

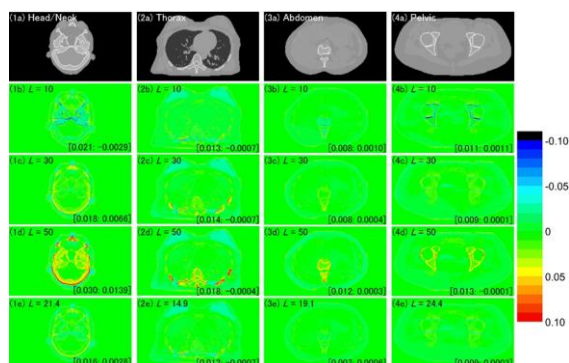


図 5. $L=10, 30, 50$ cm および $L_{\text{effective}}$ で求めた頭部、胸部、腹部、骨盤部の δ_S 分布

4. 3 まとめ

高エネルギー陽子線を用いたがん治療の良し悪しは、体内での陽子線の停止位置（飛程）を精度よく制御できるかに強く依存する。

本件は、陽子線治療の治療計画において、患者の CT 画像から実効密度（阻止能比）分布を求める変換に起因する飛程誤差を軽減するための汎用的なアルゴリズムの開発を目的とする。

阻止能比は陽子線のエネルギー（速度）に依存するが、そのエネルギーを 70 MeV と仮定して阻止能比を計算することで、飛程誤差を軽減できることを明らかにした。この結果は、原著論文としてまとめ英文誌 Physics in Medicine and Biology に掲載された。

次に、CT 値校正用ファントムのサイズの違いが体内の阻止能比の決定精度に及ぼす影響を見積もった。この影響は、当初の想定よりも小さく、頭部、胸部、腹部、骨盤部での $L_{\text{effective}}$ の違いは ≤ 5 cm であった。変換テーブルの構築に、部位に依らず直径 $L_{\text{effective}} \approx 21$ cm 程度の円柱ファントムを用いることで飛程誤差を軽減できることが示唆された。この結果については、英文誌 Physics in Medicine and Biology に投稿中である。

一連の研究で得られた成果を基に、今後、CT 画像から患者内の実効密度分布への変換処理をテラーメード化するための汎用的なアルゴリズムを開発する。

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 Taku Inaniwa, Nobuyuki Kanematsu, Shinji Sato, Ryosuke Kohno, A dose calculation algorithm with correction for proton-nucleus interactions in non-water materials for proton radiotherapy treatment planning, Physics in Medicine and Biology, 査読有, **61**, 2016, 67-89
- ② Taku Inaniwa, Nobuyuki Kanematsu, Effective particle energies for

stopping power calculation in radiotherapy treatment planning with protons and helium, carbon, and oxygen ions, Physics in Medicine and Biology, 査読有, **61**, 2016, N542-N550

[学会発表] (計 2 件)

- ① Taku Inaniwa, Nobuyuki Kanematsu, Shinji Sato, Ryosuke Kohno, A dose calculation algorithm with correction for proton-nucleus interactions in non-water materials for proton radiotherapy treatment planning, 55th Annual Meeting of Particle Therapy Co-Operation Group, PTCOG55, 2016. 05.26-29, Prague, Czech Republic
- ② 稲庭拓、兼松伸幸、佐藤眞二、河野良介、陽子線治療計画における核反応補正線量計算アルゴリズム、第 112 回日本医学物理学会学術大会、2016. 09. 08-10、沖縄、日本

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者
稲庭拓 (INANIWA, Taku)
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・加速器工学部・チームリーダー
研究者番号：10446536

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：

(4) 研究協力者
()