

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：22304

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15582

研究課題名（和文）小児陽子線治療の飛躍的な質的向上を目指す高精度かつ効率的線量評価法の確立

研究課題名（英文）Establishment of computational dosimetric method for pediatric proton beam therapy

研究代表者

高田 健太（Takada, Kenta）

群馬県立県民健康科学大学・診療放射線学部・准教授

研究者番号：10640782

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：現在、放射線治療領域においてさまざまな線量計算アルゴリズムが利用されている。そのなかで最も高精度な線量計算を実現する線量計算エンジンがモンテカルロコードである。本研究では、臨床的に使用される精密な陽子線治療ビーム（ビーム輸送系を形成するすべての機器を考慮し、標的形狀に最適化したビーム）のモンテカルロ計算用線量計算体系を正確に構築した。構築した線量計算体系を用いて、陽子線治療、特に小児に対する陽子線治療に潜在する複数の医学物理的課題に対する解決を図った。本研究で構築した計算基盤は、陽子線治療における被ばく線量を、3次元かつ粒子種別に評価することができる。将来的に安全性評価に活用することができる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回評価した項目のなかで、陽子線治療ビーム照射に付随して生成する二次生成粒子は、一般に使用されている線量計算アルゴリズムでは評価困難で、モンテカルロ計算コードの有用性が示された。本研究では研究用に開発された線量評価システムとリンクさせることで、その空間分布まで評価できる基盤を構築できたことは極めて意義深く、今後リスク評価等に応用できる。また、本研究で構築した正確な線量計算体系は、臨床的に使用される陽子線治療ビームのほぼ全てを網羅しており、さらにモンテカルロ計算によって線量のみでなく、ビームの線質を定量的に評価することも可能であるため、今後包括的な線量評価基盤として活用し得る可能性を有している。

研究成果の概要（英文）：The Monte Carlo code is dose calculation engine that realizes the most accurate dose calculation in radiotherapy. In this research, dose calculation systems of clinically used proton therapy beam for the Monte Carlo calculation were constructed accurately. The constructed dose calculation systems were used to solve potential problems in medical physics for pediatric proton therapy. Especially, the secondary particles generated by the proton therapy beam irradiation were difficult to evaluate by commonly used dose calculation algorithm, the importance of the Monte Carlo calculation were demonstrated. Furthermore, by linking with the research based dose evaluation system, a system that allows visual and quantitative evaluation was constructed. The computational infrastructure constructed in this research can evaluate the three-dimensional exposure dose in proton beam therapy by particle type. This system is expected to be utilized for safety evaluation in the future.

研究分野：医学物理学

キーワード：陽子線治療 モンテカルロ計算 PHITS 高精度線量評価

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在、放射線治療にはさまざまな種類の放射線が使用されている。最も広く用いられているのは X 線ビームであり、X 線治療が現在の放射線治療の主軸であると言える。一方、陽子線をはじめとする粒子線治療ビームは、体の浅い部分では線量が低く、深い部分で線量が高くなるという、がん治療に有利な物理的特性を活かし、今後も幅広く利用されていくことが見込まれる。

陽子線治療は、現在の放射線治療の主軸である X 線治療と比べて、がん組織に局限して照射できることから、がん組織周辺に位置する正常組織への影響を低減できると考えられている。一方、陽子線治療の安全性をこれまで以上に高めるための研究は、持続的に行っていくことが必要であり、放射線腫瘍学、放射線生物学、医学物理学といった領域において、さまざまな取り組みがなされている。本研究では陽子線治療に潜在しているさまざまな課題に対し、医学物理学的観点のうち、とりわけ高精度線量計算アルゴリズムに着目し、本アルゴリズムがもたらす新しい可能性をこれまで以上に活用するための方法を検討した。現在さまざまな線量計算アルゴリズムが陽子線治療の臨床および研究分野で利用されているが、そのうち最も高精度な計算を実現すると考えられているのがモンテカルロ計算である。モンテカルロ計算は、他の線量計算アルゴリズムに比べて近似が少なく、物理的素過程をなるべく忠実に再現していることから、もっとも高精度な計算結果を導出する。また、ユーザーが条件を設定することによって、臨床で一般的に使用されている線量計算アルゴリズムでは導出できない物理量までも計算することも可能で、陽子線治療に新しい付加価値をもたらす。

しかしながら、一見非の打ちどころの無いように思えるモンテカルロ計算を、陽子線治療の臨床に役立つ状態にまで昇華させるためには、多くの困難が立ちまわっている。最も大きな課題は、正しい線量計算が得られるために、精緻かつ正確な線量計算体系を構築することである。モンテカルロ計算はシミュレーションであるため、臨床的な陽子線治療ビームを形成するために使用されている数多くの緻密な装置・部品、さらには生体の医療画像までを完全に再現したシミュレーション環境を正しく作成することが重要である。また、モンテカルロ計算によって得られた計算結果を客観的にビジュアル化することも必要で、そのためには線量評価システムと呼ばれる装置と有機的に統合することも必要である。

### 2. 研究の目的

本研究は、モンテカルロ計算コードとして汎用放射線輸送計算コード PHITS【1】を選択し、研究用線量評価システム Tsukuba Plan とを組み合わせ、陽子線治療に潜在している医学物理的な課題解決を目指し、さらに新たな価値を付加し得る有用なシステムを構築するものである。特に、小児の陽子線治療において、ふたつのビームを繋ぎ合わせて、広い照射野を確保するような場合、繋ぎ目部分の線量評価が重要となる。この繋ぎ目部分の線量評価にモンテカルロ計算が活用できる仕組みを構築する。また、陽子線照射に伴って副次的に二次粒子が発生することが知られているが、臨床で一般的に使用されている商用の線量計算アルゴリズムでは、二次粒子を計算すること自体が困難である。したがって、陽子線照射に伴う二次生成粒子の体内での空間的な拡がりや線量を評価するシステムは、現状で十分に確立しているとは言い難い。二次生成粒子は、特にリスク評価の観点から、特に小児に対しては重要度が高い。本研究では、この二次粒子についても計算による評価実施基盤を確立させ、陽子線治療におけるリスク評価に活用できる仕組みを構築する。

### 3. 研究の方法

本研究を遂行するためには、精緻で正確なモンテカルロ計算用のシミュレーション体系を用いて、種々の線量評価実施基盤を構築することが必要で、以下 4 つのプロセスにしたがって、研究を遂行した。特に陽子線治療では、目標の部位だけに局限したビームを患者個々に設定するため、非常に複雑な装置および器具(ビーム輸送系とよぶ)を多数通過させて必要な臨床的陽子線治療ビームを形成する。それらすべてを精密に再現したシミュレーション体系を構築し、その体系が正しいことを確認することが何よりも重要となる。

#### (1) 基礎部分となるビーム輸送系の構築および実測データとの比較

本研究で対象としたのは、二重散乱体法で形成された陽子線治療ビーム(筑波大学附属病院陽子線医学利用研究センター)である。陽子線治療ビームは、標的の位置する深さに応じ入射エネルギーを変化させる(4種類)。また、標的に均等に線量を与えるために、Spread-out Bragg peak (SOBP) と呼ばれる幅を変化させる。陽子線治療ビームは、極めて複雑な複数の機器を経ることによって形成されている。そのうち、ビームを形成する基礎部分(第 1 散乱線体、第 2 散乱体、レンジシフタ、リッジフィルタ、複数のコリメータ)をまず構築し、その基礎部分を経て得られる深部線量分布を実測値と比較した。なお、モンテカルロ計算においては、さまざまな物理的パラメータを設定する必要があるため、パラメータの妥当性を評価するため、複数の入射陽子線エネルギー、およびリッジフィルタ厚で評価し、最適な物理パラメータを設定した。

#### (2) 患者固有に変化する照射パラメータの計算体系への組み入れ

陽子線治療においては、対象となる標的形狀に合致させたビームを形成するために、ボラスおよび最終コリメータと呼ばれる絞り装置の開口を、それぞれの照射野毎に設定する。これらの器具の形狀のうち、特にボラス形狀は非常に複雑であるため、モンテカルロ計算の計算体系にユーザーが組み込むことは非常に難しい。そこで、ボラス形狀の設計ファイルからモンテカル

口計算用の入力ファイルに変換するコンバーターを作成した。このプログラムによって、患者固有に変化する陽子線治療用の照射パラメータを、モンテカルロ計算用にセミオートマティックに変換することを可能にした。

### (3) 患者固有の照射パラメータを考慮した線量計算体系を用いた繋ぎ目照射の評価

上述したプロセスによって、陽子線治療用の精密かつ詳細な臨床的陽子線治療ビーム（患者固有の照射パラメータを正確に反映したもの）をモンテカルロ計算で再現できるようになった。その計算体系を用いて、臨床的な課題のひとつである、繋ぎ目部分の線量評価をモンテカルロ計算で再現した。モンテカルロ計算で得られた計算結果の視覚化には、モンテカルロ用線量評価システム Tsukuba-Plan（研究用ツール）を用いた。

### (4) 妥当性評価済みの線量計算体系を用いた陽子線治療ビーム照射に伴う二次生成粒子の定量評価および空間分布評価

実測値との比較によって妥当性を確保した線量計算体系を用いて、陽子線治療ビームを均質なファントムに照射した際に付随的に発生する二次粒子を、線量とエネルギーの観点から計算した。ファントムの材質が異なる場合についても同様に評価した。さらに、Tsukuba-Plan と組み合わせて人体ファントムモデルの医療画像（CT 画像）に対する二次粒子の分布を視覚的に評価できるシステムを構築した。

## 4. 研究成果

### (1) 基礎部分となるビーム輸送系の構築および実測データとの比較

複数の入射エネルギーおよび SOBP 幅の陽子線ビームに対する検証によって、測定データを再現するために必要な PHITS の物理パラメータが決定された。特に、クーロン多重散乱を考慮した場合の最小飛行メッシュ (delt0 と呼ばれるパラメータ) によって、PHITS の計算結果は変化した。図 1 に、複数の SOBP 幅を有する陽子線ビームについて、本研究で構築した線量計算体系の妥当性を示す。また、図 2 には、複数の入射エネルギーに対する測定値と PHITS 計算値との比較結果を示す。

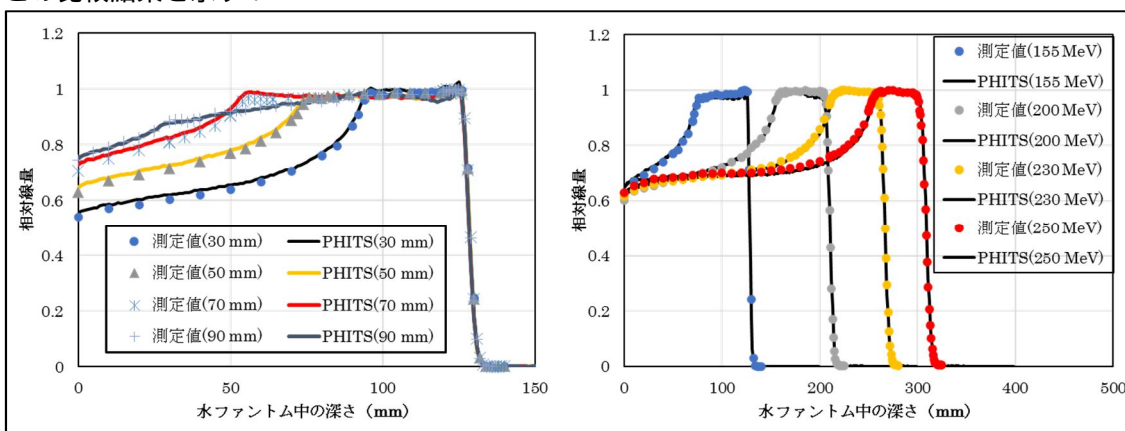


図 1 155 MeV 陽子線ビームに対する深部線量分布の検証結果

図 2 複数の入射エネルギーに対する深部線量分布の検証結果 (SOBP : 50 mm)

図 1 および図 2 から、複数の入射エネルギーと SOBP 幅の陽子線ビームについて、PHITS で構築した線量計算体系で正しい計算結果が得られていることが分かる。なお、図 1, 2 では、視認性のしやすさを考慮し、特定の SOBP 幅のビームのみ図示しているが、他の SOBP 幅についても、本研究で構築した計算体系で得られた結果は、実測値を正確に再現した【2】。これによって、ビーム輸送系の基礎部分を PHITS で完全に再現し、かつ共通の物理パラメータを用いて正確にシミュレーションを実行できる環境が整った。

### (2) 患者固有に変化する照射パラメータの計算体系への組み入れ

ボラス形状の設計図から、PHITS 用の入力データに変換するために確立した手順を図 3 に示す。二重散乱体法によって陽子線治療ビームを照射する際に必要となるボラスの設計データを読み込み、1 mm の分解能で PHITS 用の入力データに変換するコンバーターを Java プログラムで開発した。本コンバーターを使用することによって、ユーザーは極めて短時間で PHITS 用の入力ファイルを構築することができるようになった。図 3 の線量分布図においては、ボラスによって得られる線量分布の凹凸部が、モンテカルロ計算で再現できていることが確認できる。上記(1)および本プログラムの統合によって、従来 155 MeV SOBP 60 mm の患者固有情報を含まない線量計算体系【3】のみが計算可能であったものが、全入射エネルギーかつ臨床的に使用されるほとんどの SOBP 幅にまで拡張され、かつ、患者固有の照射パラメータをすべて正確に考慮した状態で計算することができる環境が整った。



図 3 本研究で作成した変換プログラムによって得られたボラスを考慮した線量分布

### (3) 患者固有の照射パラメータを考慮した線量計算体系を用いた繋ぎ目照射の評価

上記(1), (2)によって, 二重散乱体法で作成する臨床的陽子線治療ビームを正確に再現してシ

ミュレーションできる環境を整えた. これによって, さまざまな線量評価を PHITS と Tsukuba Plan との組み合わせで評価することができ, QA/QC ツールとして極めて有用な役割を担うことができる. このシステムを活用し, 小児ファントムにおいて, 2つの照射野を繋げて広い照射野を得る場合の, 繋ぎ目部分の線量評価に応用した. 図4は2つの照射野(共にボラスを考慮)を繋いだ際に, 2mmのずれによって生じる線量分布の誤差を, PHITS と Tsukuba Plan で評価した結果である. 図4では, 繋ぎ目部分が2mmずれた場合に, 線量分布に低線量部分が生じており, 線量の誤差を視覚化し, かつ客観的に把握できていることが分かる.

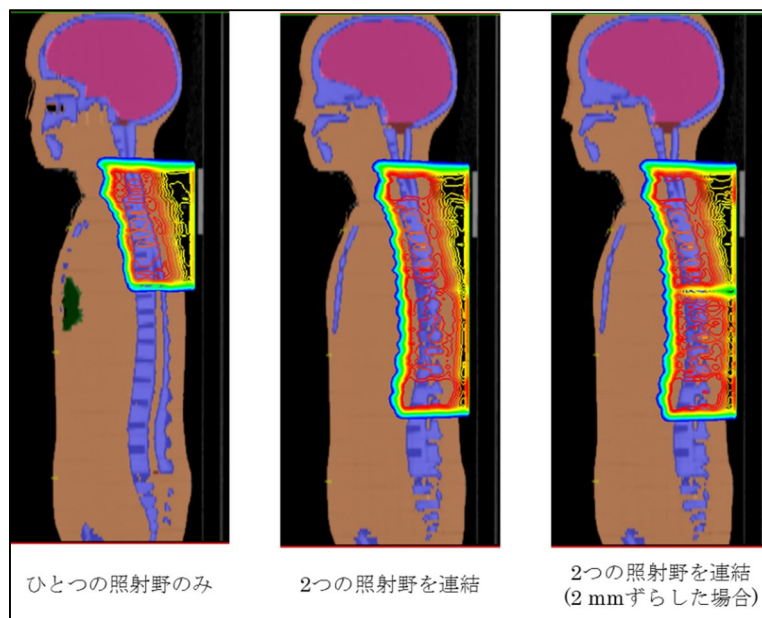


図 4 構築した正確な計算体系で評価した繋ぎ目部分の線量分布

### (4) 妥当性評価済みの線量計算体系を用いた陽子線治療ビーム照射に伴う二次生成粒子の定量評価および空間分布評価

立方体ファントムによる計算

図5は, 155 MeV の臨床的な陽子線治療ビームを4種類の元素(水素, 炭素, 酸素, 窒素)から構成されるICRU 軟部組織ファントムに照射した場合に付随的に生じる二次生成粒子の線量への寄与を計算した結果である. 付随生成荷電粒子は複数であったが, そのうち最も線量へ占める寄与が大きいものについて, 深部線量分布として評価した. 付随生成粒子が中性子の場合, それ自体は吸収線量を発生しない. したがって中性子が起因となって生じた吸収線量を評価している. 本結果から, 陽子線治療ビームの照射に伴う二次生成粒子のうち, 荷電粒子の吸収線量に占める割合が高いことが確認できる. 図6には, ファントムの構成物質を軟部組織(40%)と骨組織(60%)の混合物質とした場合の線量計算結果を示した. 入射ビームエネルギーは155 MeV と 200 MeV にそれぞれ設定し, 入射ビームエネルギーの違いによる変化を評価した.

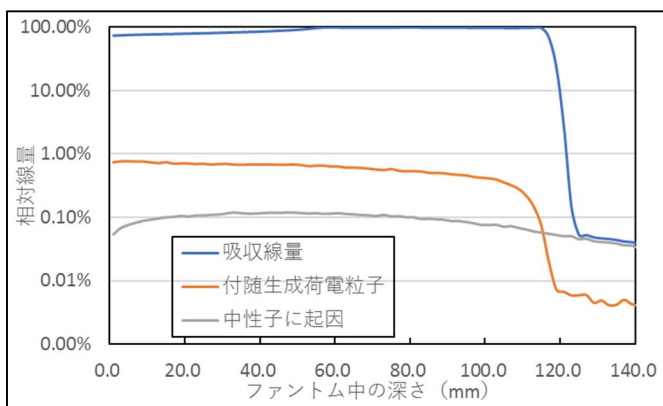


図 5 陽子線治療ビーム (155 MeV) を軟部組織ファントムに入射した際の二次生成粒子による線量への寄与

陽子線治療ビームの照射に伴う二次生成粒子のうち, 荷電粒子の吸収線量に占める割合が高いことが確認できる. 図6には, ファントムの構成物質を軟部組織(40%)と骨組織(60%)の混合物質とした場合の線量計算結果を示した. 入射ビームエネルギーは155 MeV と 200 MeV にそれぞれ設定し, 入射ビームエネルギーの違いによる変化を評価した.

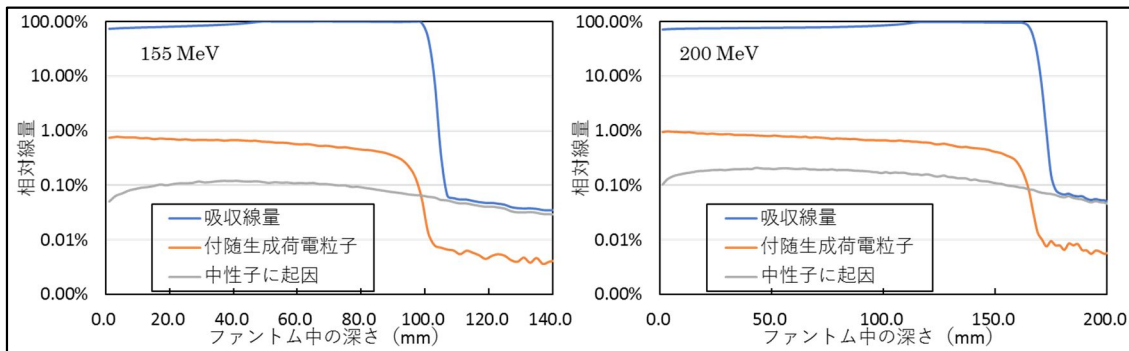


図 6 軟部組織に骨組織が混合したファントムにおける二次生成粒子の線量寄与

本結果から、入射陽子線ビームのエネルギーの違いによって、二次生成粒子が吸収線量に占める割合は若干ながら変化することが確認できた。また、二次生成粒子のうち特に中性子については比較的広い範囲に影響を及ぼす可能性があることからエネルギースペクトルも計算で導出したが、計算結果を比較しうる測定データの取得は難しい。今後の研究課題として検討したい。

#### 人体ファントムモデルを用いた二次生成粒子の空間分布計算

での評価は均質なファントムでの計算であったが、Tsukuba Plan と組み合わせることによって、人体の CT 画像（本評価では小児のファントム）から構成した元素情報をベースにした極めて正確な線量評価が可能となる。図 7 には、患者固有の照射パラメータ（ボラス、最終コリメータ形状など）を全て考慮した状態で、陽子線治療ビームを人体 CT 画像に照射した際の吸収線量、および二次生成荷電粒子や中性子に起因する線量分布を示した。でも述べた通り、付随中性子は線量こそ少ないものの、その影響範囲が広いことが分かる。図 7 より、本研究で構築した正確なモンテカルロ計算用の線量計算体系を用い、患者固有の照射パラメータを全て考慮した状態で、二次生成粒子の空間分布を定量的かつ視覚的に評価できる環境が整ったことが確認できる。

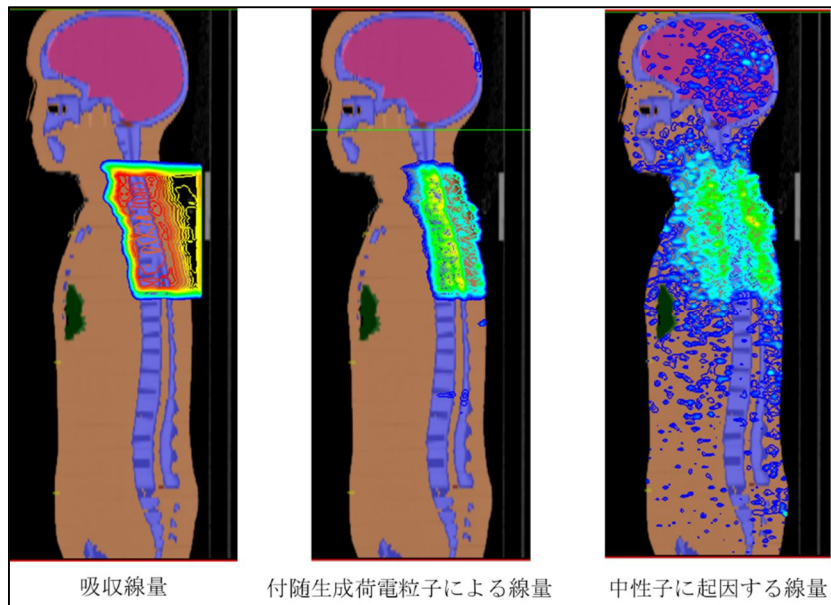


図 7 陽子線照射に伴う二次生成粒子による線量の空間分布

本研究で構築した評価基盤は、今後、陽子線治療、特に小児における被ばく線量といったリスク評価に応用できる可能性が高く、有用なツールとなり得る。また、今回評価した線量（二次生成粒子を含む）のみならず、患者固有の照射パラメータを考慮した状態の臨床的陽子線治療ビームについて、『線質』（線エネルギー付与や lineal energy）を計算することも可能である。さらには、他の放射線治療ビーム（X線、炭素線、ホウ素中性子捕捉療法、など）のビーム輸送系を拡充することによって、他の放射線治療ビームによる『線量』や『線質』と相互に比較することができるなどの将来的な拡張性を有していることから、ひいては陽子線治療全体の線量評価の高度化にも寄与するものである。

#### （参考文献）

- 【1】 Sato T, Iwamoto Y, et al.: Features of Particle and Heavy Ion Transport code System (PHITS) version 3.02, J. Nucl. Sci. Technol. 55: 684-690, 2018
- 【2】 Takada K, Kumada H, et al.: Computational evaluation of dose distribution for BNCT treatment combined with X-ray therapy or proton beam therapy. Applied Radiation and Isotopes, (in press)
- 【3】 Takada K, Sato T, et al.: Validation of the physical and RBE-weighted dose estimator based on PHITS coupled with microdosimetric kinetic model for proton therapy. J. Radiat. Res 59: 91-99, 2018.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takada K, Kumada H, Matsumura A, Sakurai H, Sakae T.	4. 巻 -
2. 論文標題 Computational evaluation of dose distribution for BNCT treatment combined with X-ray therapy or proton beam therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Radiation and Isotopes (in press)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takada K, Kumada H, Matsumura A, Sakurai H, Sakae T.
2. 発表標題 Computational evaluation of dose distribution including radiation exposure to ambient organs for BNCT treatment combined with X-ray therapy or proton beam therapy
3. 学会等名 18th International Congress on Neutron Capture Therapy（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高田健太
2. 発表標題 PHITSを活用したマルチ放射線治療用線量評価システム
3. 学会等名 応用物理学会放射線分科会医療放射線技術研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takada K, Sato T, Kumada H, Sakae T.
2. 発表標題 Microdosimetric applications using PHITS for proton therapy and BNCT based on full mock-up simulation geometries
3. 学会等名 Mini-Micro-Nano Dosimetry and Innovative Technologies in Radiation Oncology 2020（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	熊田 博明  (Kumada Hiroaki)	筑波大学・医学医療系・准教授	