

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15647

研究課題名（和文）X線治療装置由来の速中性子に起因するICD（植込み型除細動器）ソフトエラー断面積

研究課題名（英文）Study of frequency of soft error in implanted devices caused by neutrons in radiotherapy from a X-ray linac

研究代表者

松原 礼明（Hiroaki, Matsubara）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・講師

研究者番号：10598288

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）：二人に一人ががんになる時代となり、ペースメーカー等の心臓デバイスを植え込んだがん患者が放射線治療を受けるケースも増えてきた。本研究は診療放射線によるデバイスの誤作動メカニズムの理解により安全性確保を目指した。まず中性子においては誤作動回数が中性子線量に比例することを原理的に示し、再解析による文献データもその比例性を支持することを明らかにした。続いて積算光子線量や光子線量率も心臓デバイスに対するリスク要因ではあるが、全身照射治療程度ならば安全に施行可能であることを示唆した。最後に粒子線治療においては、陽子線よりも炭素線、パッシブよりもスキヤニング照射がより安全であるというコメントを出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

二人に一人ががんになる時代となり、ペースメーカー等の心臓デバイスを植え込んだがん患者が放射線治療を受けるケースも増えてきた。これまではデバイスの誤作動機構が不明であったため、デバイスに放射線が入らないように照射方法等を工夫するしかなかったが、微量な放射線でも誤作動するケースが散見された。本研究はそのような低線量でのデバイス誤作動を物理機構に基づき定量的に解明し、どの放射線がどのくらい安全かという指標を初めて提示した。またデバイスの誤作動要因を切り分けて考えることで、これまでは危険と考えられて忌避されてきた全身照射の治療も安全に施行できる可能性を示唆し、デバイス装着患者の治療機会改善に貢献した。

研究成果の概要（英文）：Malfunctions occurred in cardiac implantable electronic devices (CIEDs) in radiotherapy have been studied. Although several clinical guidelines recommend that direct irradiation should be avoided and that total accumulated dose should be within 2-5 Gy, there is no consensus in terms of tolerance dose. The present study performed two kinds of studies. Firstly, it was found that number of malfunctions in CIEDs is proportional to neutron dose. The proportionality was deduced from a simple theory of nuclear reaction, was observed from analysis using data in literature, and was confirmed by the consistency with other results in literature. Secondly, it was reported that no malfunction was observed when non-neutron producing beam was directly irradiated with low dose-rate with low accumulated dose up to at 20 Gy, indicating that the direct irradiation itself is not an essential risk. The result suggests that total body irradiation could be feasible and safe for a patient having a CIED.

研究分野：医学物理学

キーワード：放射線治療 中性子線量 ソフトエラー 植込み型心臓デバイス 全身照射 原子核反応

1. 研究開始当初の背景

日本は超高齢化社会を迎えた。二人に一人ががんになる時代となり、侵襲性の少ない放射線治療は高齢者にとって重要な選択肢の一つである。またペースメーカ等の心臓デバイスの医用工学の発達も長寿命化を支えており、このような心臓デバイスを植え込んだがん患者が放射線治療を受けるケースが今後増加していくと予測される。ただし精密機器である心臓デバイスは放射線によって誤作動等の不具合を起こすケースがあり、各国の診療ガイドラインでは心臓デバイス装着患者への放射線治療に対して「デバイスへの直接照射を避け、積算線量が 2-5 Gy を超えないようにすべき」との推奨をしていた。しかしながらこれまでなされてきた数多くの臨床経験報告や非臨床実験研究では、1 Gy 未満で誤作動した例から 100 Gy 以上の線量を受けても正常動作しているという例まであり、耐用線量についてよく理解されていないのが実情であった。

2. 研究の目的

過去文献を見るにこのような誤作動線量がバラついているのは光子線量だけに着目しているからであると考え、本研究では中性子の関与を積極的に調査することにした。その理由は、このような誤作動が中性子の発生する高エネルギー X 線使用の場合に集中して報告されていること、また中性子は核反応によってデバイスに影響を及ぼすがそれが確率的事象であるためにランダムな光子線量で誤作動しているように見えることと矛盾しない、という 2 つの事実に基づいている。よって能動的に中性子を心臓デバイスに照射し、誤作動が起こるまでの確率を測定すればいわゆる誤作動断面積が得られると考えた。この誤作動断面積が得られれば誤作動確率が事前に予測可能となり、これまでのような「何 Gy の照射で何%のデバイスに誤作動が発生した」といった後ろ向きで現象論的な議論しかできなかった状況からの脱却を目指せると考えた。

3. 研究の方法

当初は加速器から供給される中性子に対してホウ素ブロック等を用いて中性子ビームを細く絞り込んで、心臓デバイスのパーツごとの誤作動断面積を測定することを計画していた。このため加速器の使用申請に際してある程度の誤作動発生率を概算しておく目的で過去文献を調査していたところ、思いもかけずに文献中の情報だけでこのような誤作動断面積を導出できることに気づいた。よってまずはこの文献情報を使って中性子と誤作動断面積の関係を調査し、後半は中性子以外の誤作動を引き起こす要因の調査をするという方針に切り替えた。

後半の研究について述べる。具体的には、中性子以外で不具合を起こす要因を積算光子線量と光子線量率の 2 つとして直接照射自体はリスクではないと仮定し、これを確かめる研究を行った。過去文献において中性子起因での誤作動や不具合を除去し、つまり中性子が発生しないようなビームで行った研究結果のみを調査したところ、低線量率、低積算光子線量では直接照射であっても不具合が起こっていない傾向であった。これを確認するため、廃棄予定の 20 個の心臓デバイスを譲り受け、これらに対して 1~2 Gy/min の線量率で積算 20 Gy を中性子がほぼ発生しない 6-MV の X 線で直接照射する非臨床実験研究を行った。

4. 研究成果

過去文献[1,2]を再解析し、図 1 左図のような中性子線量と心臓デバイスの誤作動回数の線形関係を初めて見出すことができた[3,4]。この線形関係はリニアック等から光核反応で発生した二次中性子とデバイス回路の半導体に不純物としてわずかに含まれるホウ素 10 との核反応が起点となっていること、またホウ素 10 の反応断面積の中性子エネルギー依存性が体内に含まれて中性子線量の要因となる水素 1 や窒素 14 の反応断面積の依存性とよく似た形であることから原理的にもその直線性を示すことに成功した。この知見を基に、典型的な前立腺治療においてデバイスが受ける中性子線量を算出し、治療完遂までに予測される誤作動回数を治療ビームごとに比較したのが図 1 の右図である。このように本研究によって初めて心臓デバイスの誤作動について前向きに定量的な議論が可能となった。また同時に X 線と粒子線といった異なる放射線であっても、心臓デバイス装着患者への放射線治療リスクを直接比較検討することが可能となった。結論として、心臓デバイス装着患者に対しては X 線であれば 6-MV を使用すること、粒子線であれば陽子線よりも炭素線治療を選択し、パッシブ照射法よりはスキャンニング照射法を使用することが望ましいと明らかになった。

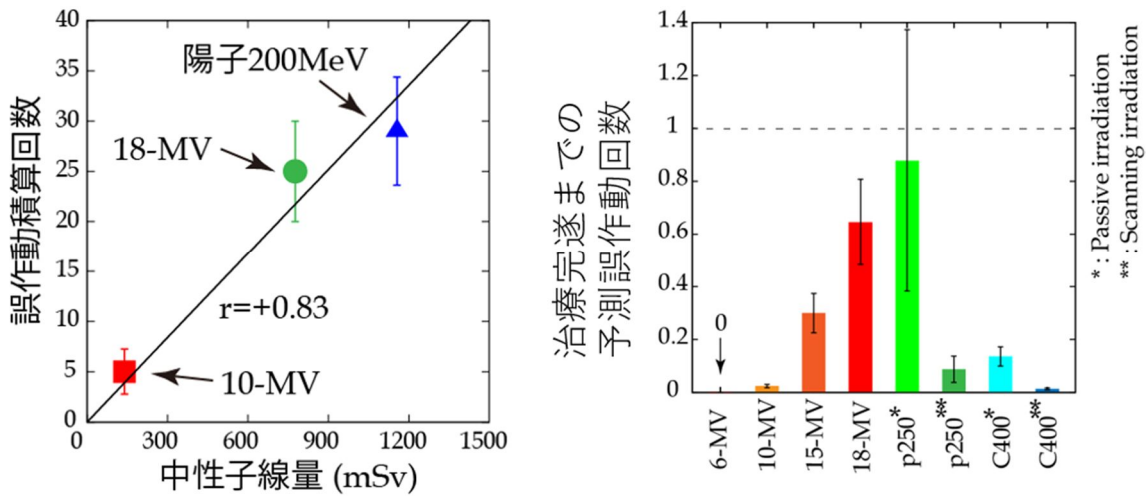


図1：中中性子線量と心臓デバイス誤作動回数の線形関係（左）とその誤作動確率を用いて計算した典型的な前立腺治療の場合の治療完遂までに予測される誤作動回数（右）。誤作動回数の予測には各種ビームを使用した場合の計算をしている。

後半の研究によって、光子線の直接照射であっても線量率が低く積算光子線量も低い状況であれば心臓デバイスは正常に動作し続けることを明らかにした[5]。図2では最近10年間に報告されている文献結果を追記して本研究と比較している。つまり本研究結果は過去文献とも矛盾しておらず、中性子が発生せず、線量率が低く、積算線量も20 Gy程度以内であれば心臓デバイスは正常動作を続けるということを示唆している。つまり多くの臨床ガイドラインが提唱している「デバイスへの直接照射を避け、積算線量が2-5 Gyを超えないようにすべき」との内容はかなり安全側に行き過ぎており、放射線治療を受けたい心臓デバイス装着患者には不利益をもたらすことになっているとも言えるのである。この知見によって、移植の前処置としてしばしば行われる全身照射の治療も心臓デバイス装着患者に安全に実施可能であることを示唆できたことは、臨床にもたらした本研究の大きい意義である。

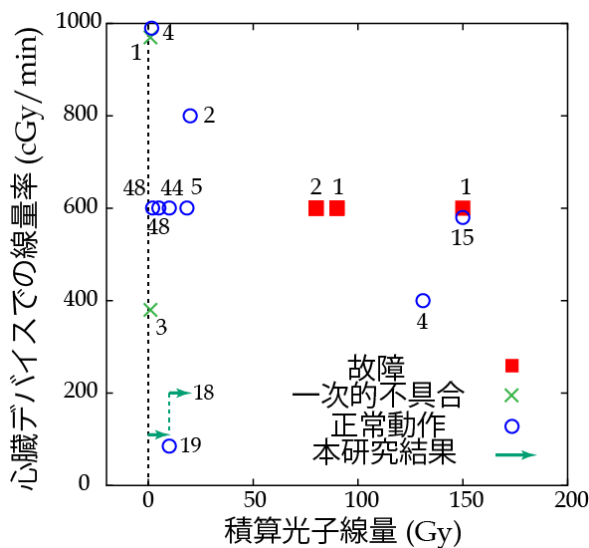


図2：心臓デバイスの不具合と線量率、積算光子線量の二次元プロット。シンボルの横の数値は調査したデバイス数を示している。本研究結果では正常動作を確認した。

最後に粒子線治療における陽子線に対する炭素線の優位性についてのコメントについて言及しておく。1個の炭素線は1個の陽子よりも圧倒的に中性子を出す確率が高いために、炭素線の方が陽子線よりも粒子線治療中につける中性子線量が高くなると錯覚されやすい。しかしながら治療に必要な炭素線個数が陽子線個数よりも圧倒的に少ないため（典型的には50分の1程度）結果的に炭素線治療の方が中性子線量は低く、心臓デバイス装着患者に好ましい粒子線治療といえる。粒子線治療における心臓デバイスの不具合に関する臨床経験報告をまとめた論文[6]の考察においてもこのような錯覚に伴う誤解が見られたので、正しい理解を広めるためにも敢えてコメント[7]を出した。これも本研究による成果である。

- [1] Hashimoto T, Isobe T, Hashii H, et al. Influence of secondary neutrons induced by proton radiotherapy for cancer patients with implantable cardioverter defibrillators. *Radiation Oncology* 2012; **7**: 10.
- [2] Hashii H, Hashimoto T, Okawa A, et al. Comparison of the effects of high-energy photon beam irradiation (10 and 18 MV) on 2 types of implantable cardioverter defibrillators. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 2013; **85**: 840-845.
- [3] Matsubara H, Ezura T, Hashimoto Y, et al. Prediction of radiation-induced malfunction for cardiac implantable electronic devices (CIEDs). *Med Phys.* 2020; **47(4)** :1489-1498;
- [4] Matsubara H. CIEDs (cardiac implantable electronic devices) error due to neutrons from X-ray therapy equipment. *Impact.* 2021; **2021** :31-33.
- [5] Matsubara H, Ezura T, Hashimoto Y, et al. Study of feasible and safe condition for total body irradiation using cardiac implantable electronic devices. *J Radiat Res.* 2021; **62**: 1006-1014.
- [6] Hashimoto T, Demizu Y, Numajiri H, et al. Particle therapy using protons or carbon ions for cancer patients with cardiac implantable electronic devices (CIED): a retrospective multi-institutional study. *Jpn J Radiol.* 2021; **40** :525-533.
- [7] Matsubara. Comment on "Particle therapy using protons or carbon ions for cancer patients with cardiac implantable electronic devices (CIED): a retrospective multi-institutional study". *Jpn J Radiol.* 2022; **40**: 542-543.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ohno Toshiki, Soejima Toshinori, Sekiguchi Yukio, Hashimoto Takayuki, Koike Izumi, Matsubara Hiroaki, Nakamura Kazuhiko, Nitta Kazunori, Takahashi Shigeo, Tsujino Kayoko, Wakatsuki Masaru, Yoden Eisaku	4. 巻 62
2. 論文標題 JASTRO/JCS Guidelines for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 172 ~ 184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rraa102	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Hiroaki, Ezura Takatomo, Hashimoto Yaichiro, Karasawa Kumiko, Nishio Teiji, Tsuneda Masato	4. 巻 47
2. 論文標題 Prediction of radiation induced malfunction for cardiac implantable electronic devices (CIEDs)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 1489 ~ 1498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.14057	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 -

1. 著者名 Matsubara Hiroaki, Karasawa Kumiko, Furuichi Wataru, Wakaisami Mitsuji, Shiba Shintaro, Wakatsuki Masaru, Omatsu Tokuhiko, Inaniwa Taku, Fukuda Shigekazu, Kamada Tadashi	4. 巻 59
2. 論文標題 Comparison of passive and scanning irradiation methods for carbon-ion radiotherapy for breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 625 ~ 631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rry052	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Hiroaki, Ezura Takatomo, Hashimoto Yaichiro, Karasawa Kumiko, Nishio Teiji, Tsuneda Masato	4. 巻 62
2. 論文標題 Study of feasible and safe condition for total body irradiation using cardiac implantable electronic devices	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 1006 ~ 1014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrab088	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Hiroaki、Matsubara Hiroaki	4. 巻 2021
2. 論文標題 CIEDs (cardiac implantable electronic devices) error due to neutrons from X-ray therapy equipment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Impact	6. 最初と最後の頁 31 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21820/23987073.2021.5.31	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Hiroaki、Tamii Atsushi	4. 巻 8
2. 論文標題 Quenching of Isovector and Isoscalar Spin-M1 Excitation Strengths in N = Z Nuclei	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Astronomy and Space Sciences	6. 最初と最後の頁 1 ~ 14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fspas.2021.667058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara Hiroaki	4. 巻 40
2. 論文標題 Comment on "Particle therapy using protons or carbon ions for cancer patients with cardiac implantable electronic devices (CIED): a retrospective multi-institutional study"	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 542 ~ 543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-021-01234-1	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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 H. Matsubara, T. Ezura, Y. Hashimoto, K. Karasawa, T. Nishio, M. Tsuneda
2. 発表標題 Numerical study of linear relationship between neutron dose and risk to cardiac implantable electronic devices in radiotherapy
3. 学会等名 第119回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松原礼明、江面崇智、橋本弥一郎、唐澤久美子、西尾禎治、恒田雅人
2. 発表標題 植込み型心臓デバイス装着患者に全身照射 (TBI) は可能か？
3. 学会等名 第33回日本腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松原礼明
2. 発表標題 植込み型心臓デバイスの放射線治療リスクの検討 TBIは可能か？
3. 学会等名 第1回沖縄県医学物理学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松原礼明、江面崇智、橋本弥一郎、唐澤久美子、西尾禎治、恒田雅人
2. 発表標題 埋込み型心臓デバイスの放射線治療リスクの検討 - 全身照射 (TBI) は可能か？
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第32回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松原礼明、江面崇智、橋本弥一郎、唐澤久美子、西尾禎治、恒田雅人
2. 発表標題 ICD (植込み型除細動器) 装着患者に対する放射線治療の耐容線量に関する考察
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会第31回学術大会
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------