

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390308

研究課題名(和文)連続可変拡大ブラックピーク照射法によるがんの高精度陽子線治療の研究

研究課題名(英文)Research and development in the continuous variable SOBPs irradiation method as a new irradiation method

研究代表者

西尾 禎治(Nishio, Teiji)

独立行政法人国立がん研究センター・臨床開発センター・ユニット長

研究者番号：40415526

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,000,000円、(間接経費) 4,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では患者毎の腫瘍サイズに一致させた連続可変拡大ブラックピーク照射法を研究開発し、がんの高精度陽子線治療を実現する。治療用陽子線サイクロトロン加速器から提供される連続ビームと回転型レンジモジュレーターホイールの回転位置の同期を取ることで、陽子線の深部方向の均一線量分布を患者毎の腫瘍サイズに合わせて整形する照射システムを完成させた。腫瘍に対して的確な陽子線照射が実施されたかを検証するために、プラスチックシンチレーター線量分布計測器システム及び人体組成別画像利用線量分布及び可視化用アクティビティ分布計算システムを開発した。開発した3つのシステムの統合化と総合試験を実施した。

研究成果の概要(英文)：In this study, proton therapy for cancer with high precision can be provided by research and development in the continuous variable SOBPs irradiation method as a new irradiation method. Proton beam irradiated using the method is adjusted so it would fit the size of patient tumor. Irradiation system where uniform depth-dose distributions can be formed to fit the size of patient tumor by controlling synchronization between continuous proton beam provided by a cyclotron accelerator for clinical proton therapy and rotational position of a rotary range modulator wheel is completed. To verify whether proton irradiation to a tumor is performed precisely, three systems were developed which are the plastic scintillation detector system, calculation system of dose distribution using images considering human respective composition, and calculation system of activity distribution for visible monitoring. We integrated the three systems and examined its total performance.

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：放射線治療物理学 荷電重粒子線照射技術

1. 研究開始当初の背景

現在のがん治療は外科療法・化学療法・放射線療法の3本柱である。放射線治療は精密機械・コンピュータ技術などの急速な進歩と共に、腫瘍に線量を集中させることが出来る高度な放射線治療が可能となり、今までの緩和的な治療から根治治療へと、近年、様変わりしている。

これまで、放射線治療にはX線や電子線が主に利用されてきた。近年の加速器技術などの発展により荷電重粒子線治療が急速に普及し、ここ数年の施設数の増加はめざましいものがある。特に陽子線治療の施設数は世界中で急速に増加しており、患者の陽子線治療に対する需要の高さと期待の表れであると言える。

陽子線治療は、飛程終端部で線量が集中する物理特性、いわゆるブラッグカーブを持つ深部線量分布を活かして、腫瘍に線量を集中させ、正常組織への線量を極力低減することが可能である。リッジフィルターと呼ばれるアルミ材などの吸収体に陽子線を通過させることで、拡大ブラックピーク(SOBP)を形成させ深部方向の均一線量分布を形成する(リッジフィルター法)ことで治療に用いている。リッジフィルターは決まったSOBP幅を形成し、幅を連続的に調整することができない。通常、1cm幅ごとのSOBP幅を形成出来るようにリッジフィルターを用意するため、腫瘍サイズに対し、最大で1cm程の高線量領域が出来てしまう(図1左参照)。

本研究の主な場所となる国立がん研究センター東病院臨床開発センターでは、陽子線治療において、世界に先駆けた照射技術・シミュレーション技術・位置確認技術の研究開発に取り組んできた。照射技術においては、回転ガントリー型陽子線ラインスキャンニング照射システムを構築した。陽子線スキャンニング照射法とは陽子線を細いペンシルビーム形状のビームに整形し、偏向電磁石で高速にビームを走査する照射法であり、従来のブロードビーム法より腫瘍に対する線量集中度を向上させることが可能となる。シミュレーション技術においては、当センターで開発した陽子線治療計画装置、それに搭載し臨床で実用しているペンシルビーム線量計算アルゴリズム(Pencil Beam Algorithm : PBA)を研究開発してきた。更にシミュレーション精度を向上させるために、新たにデルタ関数多重分割ペンシルビーム線量計算アルゴリズム(Delta functional Multi Segmented PBA : DMS-PBA)法を研究開発し不均質物質中での線量分布計算精度の向上と計算時間の短縮化を実現させた。位置確認技術においては、腫瘍がどの位置にあるかを正確に把握するために、陽子線治療室内に、任意な駆動が可能な多軸ロボット制御寝台、自走式X線装置及びフラットパネル検出器を用いた2軸透視画像装置との複合システムを開発した。また、陽子線治療の際、患者体内で照射された

部分で体内の原子核と照射された陽子核が引き起こす原子核反応から生成されるポジトロン放出核種を情報因子とするビームオンラインPETシステム(Beam ON-LINE PET system mounted on a rotating gantry port : BOLPs-RGp)を開発し、患者体内で生成されたポジトロン放出核種を実測することで、陽子治療で実際に照射された領域をその場で可視化することを世界で初めて実現させた。それらの研究成果として多くの国際学術論文及び国内外特許を出した。

これまで、我々が取り組んできた研究開発の中で、深部方向の均一線量幅を患者毎の腫瘍サイズに一致させて照射する技術は陽子線スキャンニング法で実現可能ではあるが、時間による患者の位置変動に伴う要求される深部位置ごとの照射精度の高さ、また、特に動きを伴う腫瘍への照射への安全性は現在の技術レベルではまだ低く、陽子線治療適応となる疾患は限定されてしまう。そこで、本研究では、これまでの研究開発で培った経験と知識を活かし、様々な疾患に対して陽子線照射を高精度に実施するために、連続可変拡大ブラックピーク照射法(図1右参照)を考案し実現させる。

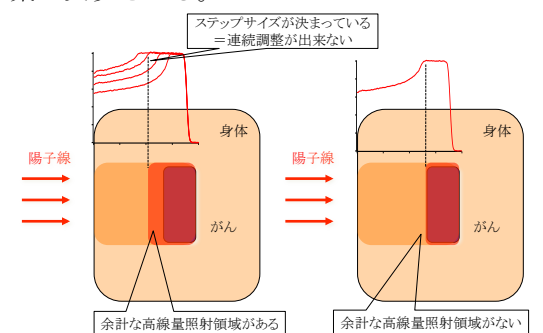


図1：リッジフィルター法(左)及び連続可変拡大ブラックピーク法(右)の概念図。

2. 研究の目的

従来の陽子線治療では深部方向の均一線量幅を“患者毎の腫瘍サイズ”に一致させて照射する技術は実現されて来なかった。本研究では、これまでの研究開発で培った経験と知識を活かし、患者毎の腫瘍サイズに一致させた連続可変拡大ブラックピーク照射法を研究開発し、がんの高精度陽子線治療を実現する。治療用陽子線サイクロトロン加速器から提供される連続ビームと回転型レンジモジュレーターホイールの回転位置の同期を取ることで、陽子線の深部方向の均一線量分布を患者毎の腫瘍サイズに合わせて整形することが可能となる。回転ホイールの回転位置に同期させた陽子線照射の高速・高精度ビーム on-off 制御技術の研究開発を行う。また、腫瘍に対して的確な陽子線照射が実施されたかを検証するために、患者体内の元素組成を考慮した高精度陽子線線量計算法の研究開発と照射領域の可視化シミュレーション法の研究開発を実施する。

3. 研究の方法

本研究目的である連続可変拡大ブラックピーク照射法と、我々がこれまで取り組んできた、照射技術、シミュレーション技術及び位置確認技術の“3つの先端技術”（図2参照）を集結し一つに統合することで、世界に類を見ない最先端陽子線治療技術を実現する。微細な形状をした腫瘍を的確に捕らえ（位置確認技術）、腫瘍へ投与する線量分布の最適化を実施し（シミュレーション技術）、腫瘍へ的確に照射する（照射技術）ことにより最先端陽子線治療を患者へ提供する。

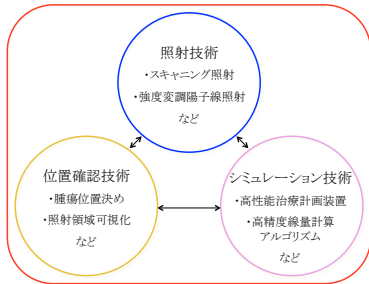


図2：3つの先端技術の概念図。

本研究の実施方法としては、連続可変拡大ブラックピーク照射のために、回転型レンジモジュレーターホイールを製作し、高速・高精度ビーム on-off 制御技術を構築し、回転ホイールの回転位置と陽子線照射を同期させるシステムを構築する。研究開発された照射技術が十分達成されたかを確認するために、連続可変拡大ブラックピーク線量分布測定技術、高精度陽子線線量計算法及び照射領域の可視化シミュレーション法を開発する。

・回転型レンジモジュレーターホイールの製作

回転型レンジモジュレーターホイールの製作のために、陽子線がルサイト材を通過する際に失う運動エネルギー、散乱効果などの物理量を精密にシミュレートし、陽子線の入射エネルギー毎に SOBP10cm を形成するまでに必要なルサイト厚を算出する。算出したルサイト材厚をもとに、角度方向に連続的に厚さを変化させたルサイト材の円柱ディスクを製作する。一回転で SOBOP10cm のビームが2回できるような設計を行う（図3上参照）。製作したルサイトの円柱ディスクをモーター駆動によって回転する円板にセットする。その回転スピードは可変可能な機構にする。回転角度の値はモーターのパルス値を利用して読み取るシステムを構築する。

・高速・高精度ビーム on-off 制御システムの構築

医療用陽子線サイクロトロン加速器から提供される陽子線の on-off 制御のために、イオン源のアーク電流と加速器の RF の制御による高速・高精度ビーム on-off 機能を構築する。また、ビーム on-off 速度を更に向上させるために、加速器内のイオン源近辺にビーム

キッカーマグネットを装着することで、1μ秒でビーム制御系を構築する。

・回転型レンジモジュレーターホイールと陽子線 on-off の同期システムの構築及び性能試験

回転型レンジモジュレーターホイールシステムと陽子線の高速・高精度ビーム on-off 制御システムの同期システムを構築し、その性能試験を実施する。

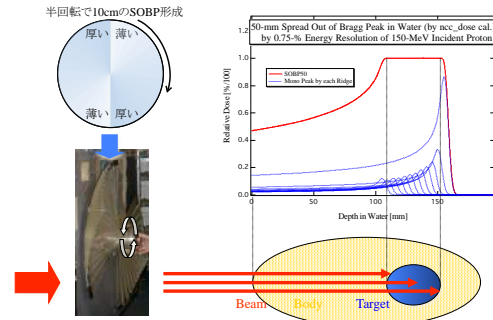


図3：回転型レンジモジュレーターホイールの概念図。

・連続可変拡大ブラックピーク線量分布測定技術の開発

回転型レンジモジュレーターホイールを利用した陽子線線量分布は、ホイールの回転応じた時間特性を持つ線量分布になる。そのため、従来、一般的とされる電離箱を利用した積算型線量測定法では、時間変化に対応した線量分布測定は不可能である。そこで、陽子線が照射されると、その線量に依存した発光量を示すプラスチックシンチレーターを用いた高速線量測定システムを構築する。陽子線が照射によるプラスチックシンチレーターからの発光量は鏡面で反射されてデジタルビデオカメラでデータ収集するシステムとする。尚、プラスチックシンチレーターはナノ秒の時間分解能を有しているため、2次元及び3次元に時間軸を加えた線量分布測定が可能になる。陽子線のエネルギーごとの照射線量と発光量の特性を検証する。デジタルビデオカメラで収集されたデータを数値変換及び解析するソフトを開発する。プラスチックシンチレーターを用いた高速線量測定システムにより線量測定検証を行い、開発されたシステムの性能試験を実施する。

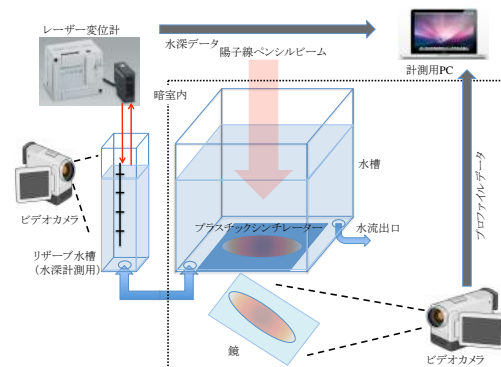


図4：プラスチックシンチレーターを用いた高速線量分布測定システムの概念図。

・人体組成要素を考慮した高精度陽子線線量計算法・照射領域の可視化シミュレーション法の開発

陽子線照射技術が高精度化する場合、その照射の線量分布を正確に計算する研究開発も非常に重要性が増してくる。現在まで、陽子線治療に限らず、放射線治療の線量計算シミュレーションにはCT画像が用いられている。CT画像は物質の電子の密度に応じた画像コントラストを持っているので、陽子線のように陽子線が持つ電荷との電磁相互作用でエネルギーを消失していく物理過程では、電子密度の情報だけでは、患者体内中での線量や陽子線のレンジを正確に計算することは出来ない。また、陽子線を臨床で利用するには線量の生物学的効果を考慮する必要があり、この効果には入射の陽子線の寄与の他に、陽子線照射によって体内中で反跳される原子核（人体組成要素である炭素核や酸素核など）が持つ運動エネルギーによる生物学的効果を考慮しなければならない。また、人体内やファントム内で計算通りの照射が行われたかを確認するために、国立がん研究センターが研究開発した陽子線照射領域可視化システムを利用し、本研究開発の目的である照射法の精度検証に用いる。その照射領域可視化シミュレーションを実施するためにも、人体組成要素を考慮した計算は必要不可欠である。そこで、CT画像をベースにCT値と人体組成の相関性を用いて、人体組成要素別画像を構築する。人体組成要素別画像及び考案された線量計算及び可視化のアルゴリズムを構築する。構築されたアルゴリズムを用いて、線量分布及び可視化のシミュレーション計算を実施し、計算精度評価を行う。

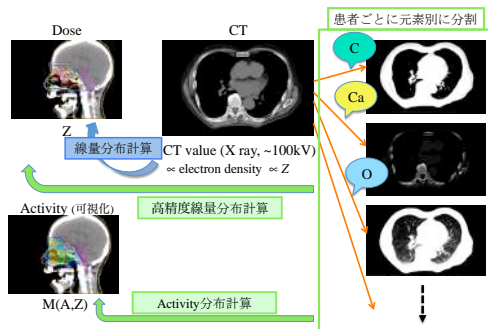


図5：人体組成要素別画像を利用した線量及び activity 計算の概念図。

・臨床的線量分布評価

研究開発によって構築された、照射システム、線量測定システム及び線量計算システムによって得られる線量分布画像を評価検証する。デモ患者の画像を用いて、開発された新規照射法（連続可変拡大ブラックピーク照射法）と従来照射法（非連続可変拡大ブラックピーク照射法）の線量分布を DVH などの評価指標を用いて臨床的に評価し、新規照射法の臨床における有用性を判断する。

・全システムの統合作業と総合試験

研究開発された全てのシステムを統合し、一連の総合試験を行う。実際の臨床利用を実施する上で、既存陽子線システムとの連結方法や機器の安全性などを十分に検討する。

・研究の実施体制

研究代表者が中心となり、医学物理学、放射線腫瘍学、基礎物理学、シミュレーション工学の専門家が集い、大学院生を含めた研究体制を構築する（図6参照）。

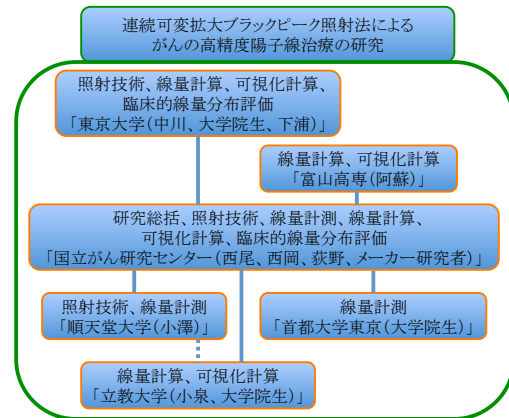


図6：研究体制の構成図。

4. 研究成果

患者毎の腫瘍サイズに一致させた連続可変拡大ブラックピーク照射法を考案した。連続可変拡大ブラックピークを形成するために回転型レンジモジュレーターホイールを設計し開発した。治療用陽子線サイクロトロン加速器から提供される連続ビームと回転型レンジモジュレーターホイールの回転位置の同期を取ることで、陽子線の深部方向の均一線量分布を患者毎の腫瘍サイズに合わせて整形する照射システムを完成させた（図6参照）。



図6：開発した回転型レンジモジュレーターホイールシステムの写真。

腫瘍に対して的確な陽子線照射が実施されたかを検証するために、プラスチックシンチレーター線量分布計測器システムを開発した（図7参照）。プラスチックシンチレーター線量分布計測器システムを用いた陽子線照射実験を繰り返し行い、検出ハード面及びデータ収集ソフトの開発と改良を行った（図8参照）。

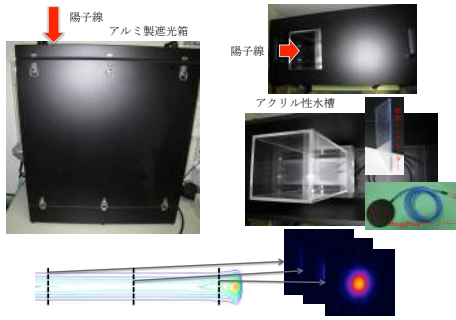


図7：開発したプラスチックシンチレーターを用いた高速線量分布測定システムの写真。

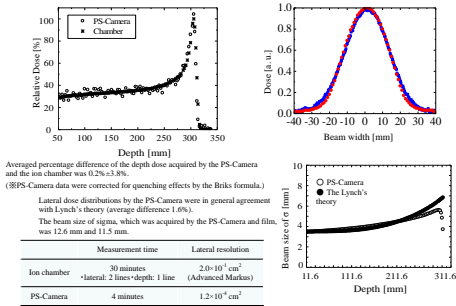


図8：高速線量分布測定システムによる230MeVの陽子線の深部及び側方実測結果。

人体組成別画像利用線量分布及び可視化用アクティビティ分布計算システムを開発した(図9参照)。患者CT画像の画素値から体内臓器に対応した組成別の変換方法の再検証及び変換計算の機能の簡便性を重視した開発を行った(図10参照)。

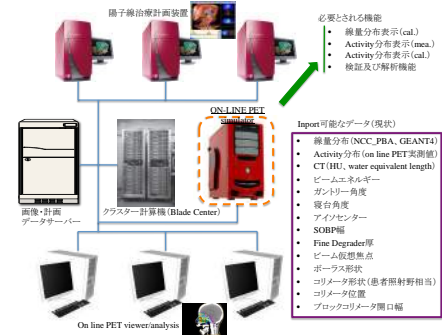


図9：開発した人体組成別画像利用線量分布及び可視化用アクティビティ分布計算システムの構成図。

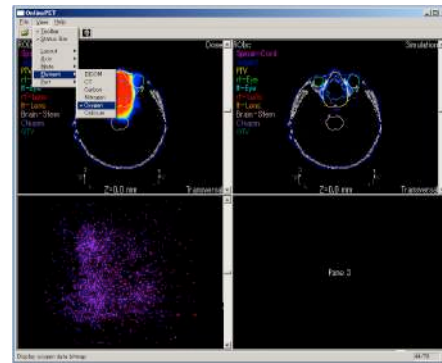


図10：患者CT画像から体内臓器の組成別変換ソフトでの結果例。

開発した3つのシステムの統合化と総合試験を実施した。開発した3つの個別システムでの実験検証は十分に実施できたが、3つを統合化させたシステムでの高速・高精度ビーム on-off 制御技術を活用したビーム照射実験が不十分であったため、その部分では十分な試験結果を得ることが出来なかった。

今後、本研究で研究開発した装置の統合化を強化した上で、治療用陽子線装置からのビームを活用した総合試験を実施し、連続可変ブラックピーク照射法の有用性を示す予定で考えている。

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5件)

1. Nakagawa K, Haga A, Sakumi A, Yamashita H, Igaki H, Shiraki T, Ohtomo K, Iwai Y, Yoda K, "Impact of flattening-filter-free techniques on delivery time for lung stereotactic volumetric modulated arc therapy and image quality of concurrent kilovoltage cone-beam computed tomography: a preliminary phantom study," J Radiat Res., 査読有り, 55(1), 2014, 200-202.
2. T. Nishio, K. Matsushita, M. Sekine, S. Nakamura, S. Tanaka, A. Miyatake, "Study of dose-volume delivery guided proton therapy," J. J. Radiol. Tech., 査読有り, 69(11), 2013, 1297-1305.
3. A. Miyatake, T. Nishio, "Application of activity pencil beam algorithm using measured distribution data of positron emitter nuclei for therapeutic SOBP proton beam," Med. Phys., 査読有り, 40(9), 2013, 091709-1-9.
4. Y. Egashira, T. Nishio, T. Matsuura, S. Kameoka, M. Uesaka, "Experimental evaluation of a spatial resampling technique to improve the accuracy of pencil-beam dose calculation in proton therapy," Med. Phys., 査読有り, 39(7), 2012, 4104-4114.
5. T. Aso, Y. Maeda, G. Iwai, W. Takase, T. Sasaki, Y. Watase, T. Yamashita, T. Akagi and Y. Nakano, "Extension of the Particle Therapy Simulation Framework to Hospital Information Systems and Multi-grid Environments," IEEE International Conference on Computational Science and Engineering, 査読有り, 2012, 229-234.

[学会発表] (計14件)

1. M. Yamada, D. Amano, T. Tachikawa, H. Nonaka, T. Nishio, "Built in online-PET system of Sumitomo proton therapy system," ACCAPP 2013, August 5 - 8, 2013, Bruges, Belgium, Oud Sint-Jan Art and Conference Centre.
2. J. Inoue, T. Ochi, T. Morita, T. Tachikawa, T. Asaba, R. Kohno, K. Hotta, Y. Matsuzaki, T.

- Nishio, T. Akimoto, "Development of beam scanning control system for proton radiation therapy," PTCOG 52, June 2 – 8, 2013, Essen, Germany, Congress Center.
3. 西尾禎治, "陽子線治療における PET イメージング", 合同シンポジウム 3-医学物理におけるイノベティブテクノロジー, 日本医学物理学会第 105 回学術大会 (招待講演), 2013 年 4 月 11-14 日, 横浜, 神奈川, パシフィコ横浜.
 4. 松下慶一郎, 西尾禎治, 玉木聖一, 稲庭拓, 野口綾太, 鈴木龍彦, 中村哲志, 川端麻莉子, 杉浦彰則, "陽子線治療における体内中での標的原子核破砕反応の研究", 日本医学物理学会第 105 回学術大会, 2013 年 4 月 11-14 日, 横浜, 神奈川, パシフィコ横浜.
 5. T. Nishio, A. Miyatake, K. Matsushita, M. Sekine, "Performace of beam ON-LINE PET system constructed with two opposing planar-type detector heads in proton therapy," The 31st Sapporo International Cancer Symposium / Advanced Radiation Therapy and Cancer Research Up-to-Date, July 23-24, 2012, Sapporo, Hokkaido University.
 6. 西尾禎治, 松下慶一郎, 関根雅晃, 宮武彩, "標的原子核破砕反応と高精度陽子線がん治療に関する研究", 日本物理学会第 68 回年次大会, 2013 年 3 月 26-29 日, 東広島, 広島大学.
 7. T.Aso, K.Kawashima, T.Nishio, S.B.Lee, T.Sasaki, "A Study of Multiplex Proton Imaging Using GEANT4," IEEE Nuclear Science Symposium, 2012/10/29-11/3, Anaheim, California.
 8. 中村哲志, 浅井博之, 秋田峻吾, 上窪純史, 青山結樹, 横澤淳司, 須釜裕也, 武居秀行, 西尾禎治, 丸山浩一, 早川和重, "深部方向の線量測定簡便化装置の開発", 日本医学物理学会第 104 回学術大会, 2012 年 9 月 14-15 日, 筑波, つくば国際会議場.
 9. 西尾禎治, 江頭祐亮, 阿蘇司, 小澤修一, 小泉哲夫, 中川恵一, "陽子線連続可変 SOBP 照射法のプロトタイプ装置の開発", 日本医学物理学会第 103 回学術大会, 2012 年 4 月 12-15 日, 横浜, パシフィコ横浜.
 10. 守屋宗祐, 的場史朗, 小泉哲夫, 城丸春夫, "高感度マイクロチャンネルプレートの絶対検出効率測定", 日本物理学会第 67 回年次大会, 2012 年 3 月 24 日-27 日, 関西学院大学.
 11. T. Nishio, "Proton treatment planning system in National Cancer Center Hospital East," The 6th JSMP-KSMP/11th AOCMP Meeting (招待講演), September 29 – October 1, 2011, Fukuoka.
 12. Y. Egashira, T. Nishio, T. Matuura, S. Kameoka, M. Uesaka, "Spatial re-sampling of pencil beams to improve the dose-calculation accuracy in proton therapy," 2011 Joint AAPM/COMP Meeting, July 31 – August 4, 2011, Canada (Vancouver).
 13. 西尾禎治, "陽子線治療における ON-LINE PET", 第 10 回化学放射線科学研究会 (招待

講演)、2011 年 6 月 18 日、東京.

14. T.Aso, A.Kumura, T.Yamashita, T.Akagi, S.Kameoka, T.Nishio, K.Murakami, C.Omachi, T.Sasaki, K.Amako, H.Yoshida, H.Kurashige, "A GEANT4 Based Particle Therapy Simulation Framework," PTCOG 50, May 12 – 14, 2011, America (Philadelphia).

[図書] (計 4 件)

1. 遠藤啓吾編集主幹, 西尾禎治, 文光堂, "図解診療放射線技術実践ガイド第 3 版, 第 3 章 放射線治療技術: 陽子線治療", 2014, 1084.
2. 上坂充, 中川恵一, 西尾禎治, 金井達明, 養賢堂, "医学物理の理工学-下巻-", 2013, 274.
3. 上坂充, 中川恵一, 西尾禎治, 金井達明, 養賢堂, "医学物理の理工学-上巻-", 2012, 255.
4. 日本放射線腫瘍学会, 日本放射線腫瘍学研究機構, 南江堂, "臨床放射線腫瘍学-最新知見に基づいた放射線治療の実践-", 2012, 534.

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

西尾 禎治 (NISHIO Teiji)
 国立がん研究センター・臨床開発センター・ユニット長
 研究者番号: 40415526

(2)研究分担者

中川 恵一 (NAKAGAWA Keiichi)
 東京大学・医学部附属病院・准教授
 研究者番号: 80188896

(3)連携研究者

小泉 哲夫 (KOIZUMI Tetsuo)
 立教大学・理学部・教授
 研究者番号: 90147926

(4)連携研究者

阿蘇 司 (ASO Tsukasa)
 富山高等専門学校・専攻科・教授
 研究者番号: 30290737

(5)連携研究者

小澤 修一 (OZAWA Shuuichi)
 広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・特任准教授
 研究者番号: 20360521