

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 17日現在

機関番号：12102
 研究種目：挑戦的萌芽研究
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23659577
 研究課題名（和文） ミクロとマクロのシミュレーション線量評価を結合した究極の
 粒子線治療計画技術の研究
 研究課題名（英文） Research of treatment planning technology combination with
 micro-dosimetry and macro-dosimetry for particle radiotherapy
 研究代表者
 熊田 博明（KUMADA HIROAKI）
 筑波大学・医学医療系・准教授
 研究者番号：30354913

研究成果の概要（和文）：細胞レベルのマイクロシメトリ技術と放射線治療の治療計画技術（マクロシメトリ技術）を結合し、粒子線治療の等価線量を計算のみで求めることのできる技術の研究開発を行った。この結果、確立した技術に関する特許出願を行った。さらに確立した技術の検証を実施し、モンテカルロコード：PHITSに開発した技術を組み合わせた治療計画システムを構築することで等価線量を計算で評価できる見通しを得た。

研究成果の概要（英文）：We performed research and development for fundamental technology of treatment planning in particle therapy which can estimate equivalent dose using numerical simulation by combination with micro-dosimetry in cell level and treatment planning technology (Macro-dosimetry). A patent for the new technology has been applied based on the achievement. We have verified the technology in the work, and the verification results demonstrated that equivalent dose can be calculated in the treatment planning work with PHITS as a Monte-Carlo code by innovating the technology into PHITS.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 2,600,000 | 780,000 | 3,380,000 |

研究分野：医学物理学

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：治療計画システム、放射線治療、中性子捕捉療法、モンテカルロ法、マイクロシメトリ、粒子線治療

1. 研究開始当初の背景

中性子線を用いるホウ素中性子捕捉療法（BNCT）は、これまで国内外の研究用原子炉を使って臨床研究が行われてきたが、加速器中性子源を使ってBNCTを行う“加速器BNCT”も現実的となってきた。

BNCT に用いる中性子ビームは、中性子源で発生した高速中性子をモデレータ等で減速

し、治療に適した熱外中性子（1eV～10keV）に調整して患者に照射する。従って治療施設毎にモデレータ等の構造によって線質が異なる。特に原子炉と加速器では線質が大きく異なっている。図1は原子炉ベース BNCT 施設（JRR-4）の中性子スペクトルと、筑波大学で開発中の加速器ベース BNCT 装置の中性子スペクトル（概念設計）を比較したものである。これに

起因して、線量評価において等価線量を求めるための生物学的効果比(RBE)が施設毎に異なる。また、治療計画システムの物理線量計算アルゴリズムも異なることから、各施設で算出された等価線量値を直接比較することはできず、BNCT の治療結果を的確に相互比較することができていない。さらに、生体内に入射した中性子は減速してスペクトルが変化するため、部位(深さ)によって RBE が変化する。

これまで RBE は、その照射場で細胞実験を行って求めてきた。しかし BNCT の中性子場は混合スペクトルであるため、高エネルギー中性子の RBE と低エネルギー中性子の RBE を完全に分離して評価することは困難であり、また、前述のように異なる施設毎に細胞実験を繰り返し実施して、その場毎の RBE を求めなければならなかった。さらには生体内でのスペクトル変化に対応した RBE を実験的に求めることは不可能であった。

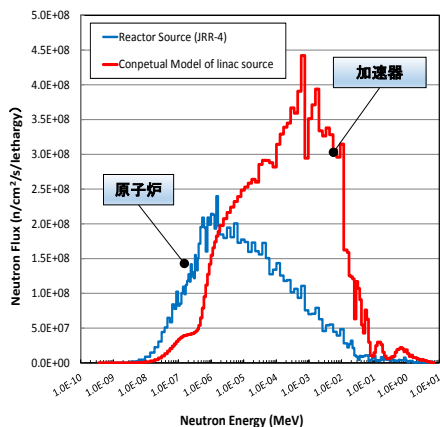


図1 原子炉ベース BNCT 施設と加速器ベース BNCT 施設の中性子スペクトルの比較

2. 研究の目的

背景で述べた問題に対して、近年研究が進展しているモンテカルロ法によるマイクロシメトリ技術と同手法による治療計画技術に着目し、“RBE を数値シミュレーションで求める”手法を確立し、これを治療計画(マクロシメトリ)に結合することで、混合線質の中性子照射に対して等価線量を計算のみで評価できると発想した。これにより、異なる施設の線量特性、ひいては治療効果を相互比較することが可能となる。また生体内で線質が変化しても、それに応じた RBE を算出して的確な等価線量を評価できる。

さらに、新たに整備される治療施設に対して、その中性子ビームの生物学的効果、特性を予測し、施設の最適設計を行って、より治療効果の高い中性子ビームを発生できる施設設計が可能になると考えた。さらにこの技術は BNCT だけでなく、あらゆる粒子線治療にも応用可能である。モンテカルロ法による細胞レベル、DNA レベルの放射線影響解析技術(マイクロシメトリ技術)と放射線治療の治療計画技術(マクロシメトリ技術)を結合し、陽子線、重粒子線、BNCT など現存する全ての粒子線照射における等価線量を計算のみで求め、統一の指標で表現可能な治療計画手法の開発を試みる。図2は、計算のみで等価線量評価して治療計画を立案するシステムの概略を示している。

この目的のため、生体内での変化を考慮した RBE と物理線量分布を同時に評価可能なモンテカルロ計算手法を確立し、治療時の等価線量を客観的に評価することを可能にする。また、この手法を応用して特に施設毎に線質が異なる BNCT 分野において、異施設間の線量と治療効果の直接比較を可能にする手法の検討を行う。

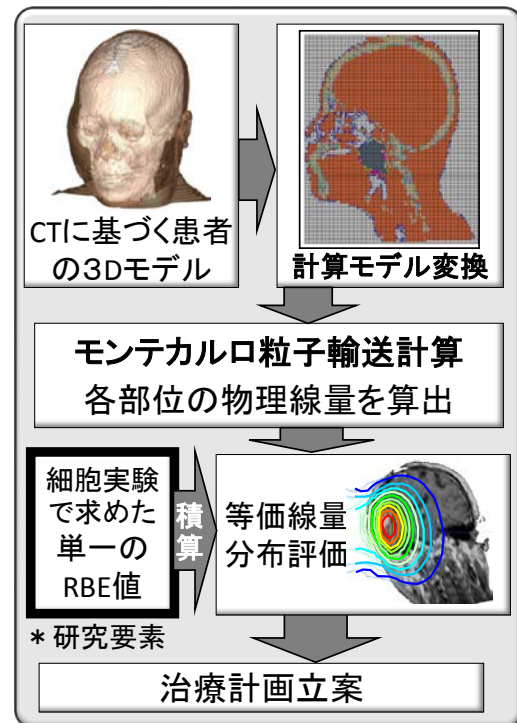


図2 数値シミュレーションのみで治療計画を立案するシステムの概略

3. 研究の方法

LET、線エネルギー (Lineal Energy, y) 等の計算が可能な汎用モンテカルロ計算コード“PHITS”を用いて、細胞系微細モデルに対する中性子及び各放射線の生物学的効果、RBE を数値シミュレーションによってマイクロシメトリする手法を確立する。このモンテカルロ・マイクロシメトリ手法を用いて、生体組織を構成する各元素及びホウ素薬剤 (BPA、BSH) に対する連続エネルギー中性子に対する RBE を求め、数値シミュレーションのみで等価線量を評価する手法を確立する。

本技術の検証を行うため、BNCT 施設のジオメトリとビームの線質情報を基に各施設の RBE を算出し、細胞実験で得られた各 RBE 値との比較を行う。続いてファントム実験体系等での比較検証を行う。検証した本技術を BNCT 用モンテカルロ治療計画システムの物理線量計算を行う基盤技術と組み合わせ、数値計算のみで等価線量を評価するシステムの基盤技術を開発する。

4. 研究成果

本研究のキーテクノロジーとなる放射線照射によって生体に付与される線量を個々の細胞レベルで起こる反応をシミュレーションして評価する技術 (マイクロシメトリ技術) については、基本的なアルゴリズムを開発し、検証計算を実施して適切な評価を実施できることを確認した。これに基づいて本手法に関する特許の申請を行った。

(特願 2012-124674、「情報処理装置、情報処理法及びプログラム」、発明者：佐藤達彦、熊田博明) また、本手法に関する論文の投稿も行い、査読付き英文誌：Radiation Research 誌に掲載された。

確立したマイクロシメトリ技術を実際の放射線治療の治療計画/線量評価に応用する研究を行った。本研究ではモンテカルロ法による治療計画技術が先行的に実用化されているBNCT分野の線量評価に当技術を適用することを検討した。実際のBNCTの臨床

研究に適用されているモンテカルロベース治療計画システム:JCDSのモンテカルロ計算コードをマイクロシメトリ計算が可能なPHITSに置き換え線量計算を試みた。まず、PHITSによる線量評価の妥当性を検証するため、同じ計算条件下でMCNPとPHITSでの線量計算を実行し、PHITSがMCNPと同等の吸収線量分布を算出できることを確認した。図2は、検証に用いた人体頭部のボクセル計算モデルを示しており、図3-1は、このモデルを使ってPHITSで算出したホウ素の吸収線量(物理線量)分布を示している。また図3-2は、従来のMCNPによる計算結果を示している。PHITSの吸収線量の計算結果は、MCNPの結果に対して統計誤差の範囲内で一致することを確認した。これによりPHITSを組み合わせた治療計画システムを構築することでの確な吸収線量を算出することを確認した。

PHITSによる吸収線量評価の検証とともに、開発したマイクロシメトリ技術(MKモデル)のPHITSへの組み込みを行った。これによりPHITSを使って吸収線量とマイクロシメトリ計算→RBE評価が実施できるようになった。これによりPHITSに対応した治療計画システムを構築することで、医療画像データを基に人体の線量計算モデルを構築し、吸収線量と各スペクトルのRBEを算出し、計算のみで等価線量までを導出できる見通しを得た。本研究では中性子(BNCT)分野での検証を実施したが、この技術は粒子線治療(陽子線、重粒子線治療)にも応用可能である。

これらの研究結果から、当初の研究目的：数値シミュレーションによって等価線量を求めることのできる治療計画システムの基盤技術の開発、を達成することができた。

この研究成果を踏まえて、実際の治療計画システムを開発するため、平成25年度の科学研究費補助金に「基盤研究(C)」として応募し、採択された。今後この補助金を用いて実際のシステムの開発を目指す。

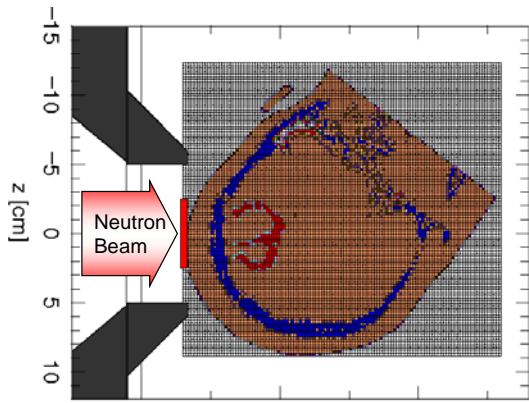


図2 モンテカルロ法による吸収線量の比較に用いた人体頭部のボクセル計算モデル

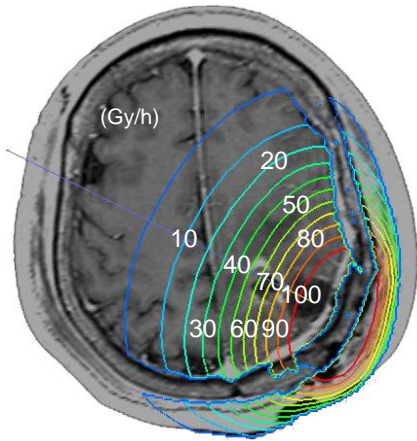


図3-1 PHITSによるホウ素吸収線量分布の計算結果

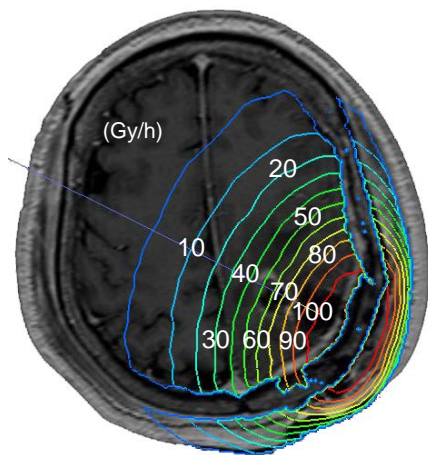


図3-2 MCNPによるホウ素吸収線量分布の計算結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

- (1) 熊田博明、つくば国際戦略総合特区における次世代がん治療 (BNCT) の開発実用化プロジェクトについて、バイオサイエンスとインダストリー、Vol. 71 (1)、63-66、(2013)
- (2) T.Sato, Y. Furuwasa, Cell survival fraction estimation based on the probability densities of domain and cell nucleus specific energies using improved microdosimetric kinetic models, RADIATION RESEARCH, 178, 341-356 (2012)
- (3) H. Kumada, A. Matsumura, H. Sakurai, T. Sakae, M. Yoshioka, H. Matsumoto, H. Kobayashi, Y. Kiyonagi, T. Shibata, H. Nakashima, Project of development of the linac based NCT facility in University of Tsukuba, Abstract of 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, 109 (2012)
- (4) H. Kumada, A. Matsumura, H. Sakurai, T. Sakae, M. Yoshioka, H. Matsumoto, H. Kobayashi, Y. Kiyonagi, T. Shibata, H. Nakashima, Development of a new linac based neutron capture therapy devices in University of Tsukuba, Proceedings of PTCOG51, (2012)
- (5) 熊田博明、松村明、櫻井英幸、栄武二、吉岡正和、小林仁、松本浩、中島宏、鬼柳善明、J-PARC 技術を応用した加速器ベース中性子捕捉療法用治療装置の開発、医学物理—第103回日本医学物理学会報文集—、32、197、(2012)
- (6) 熊田博明、松村明、櫻井英幸、栄武二、吉岡正和、小林仁、松本浩、鬼柳善明、平賀富士夫、柴田徳思、中島宏、加速器中性子源による BNCT の実現、医学物理—第104回日本医学物理学会報文集—、32、19-20、(2012)
- (7) H. Kumada, K. Saito, T. Nakamura, T. Sakae, H. Sakurai, A. Matsumura, K.

Ono, Multistep lattice-Voxel method utilizing lattice function for Monte-Carlo treatment planning with pixel based voxel model, Applied Radiation and Isotopes, Vol. 69, 1866-1869 (2011)

- (8) H. Kumada, K. Saito, T. Sakae, A. Matsumura, T. Nakamura, K. Ono, Development of the Efficient Modeling Method with Complicated Human Geometry for Monte-Carlo Treatment Planning System, Progress in NUCLEAR SCIENCE and TECHNOLOGY, Vol. 2, 226-231 (2011)
- (9) H. Kumada, T. Sakae, K. Saito, T. Isobe, T. Hashimoto, H. Sakurai, Application of the Multi-Modal Monte-Carlo Treatment Planning System Combined with PHITS to Proton Radiotherapy, Progress in NUCLEAR SCIENCE and TECHNOLOGY, Vol. 2, 213-218 (2011)

〔学会発表〕(計 14 件)

- (1) 筑波大学の加速器計画の進捗状況、熊田博明、京都大学原子炉実験所専門研究会、熊取、2月16日、2013
- (2) がん治療のための中性子利用、熊田博明、平成 24 年度日本原子力学会、北関東支部講演会、2月15日、2013
- (3) 最先端医療機器・医工連携分のイノベーション - がん治療に貢献 -、熊田博明、首都圏北部 4 大学連合 (4u) 医工連携シンポジウム、千代田区、12月7日、2012
- (4) Project of development of the linac based NCT facility in University of Tsukuba, H. Kumada, A. Matsumura, H. Sakurai, T. Sakae, M. Yoshioka, H. Matsumoto, H. Kobayashi, Y. Kiyonagi, T. Shibata, H. Nakashima, 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, Tsukuba, September 13, 2012
- (5) 加速器中性子源による BNCT の実現、熊田博明、松村明、櫻井英幸、榮武二、吉岡正和、小林仁、松本浩、鬼柳善明、平賀富士夫、柴田徳思、中島宏、第 104 回日本医学物理学会学術大会、つくば、9月15日、2012
- (6) Development of a new linac based neutron capture therapy devices in University of Tsukuba, H. Kumada, A. Matsumura, H. Sakurai, T. Sakae, M. Yoshioka, H. Matsumoto, H. Kobayashi, Y. Kiyonagi, T. Shibata, H. Nakashima, PTCOG51, Seoul, May 10, 2012
- (7) J-PARC 技術を応用した加速器ベース中性子捕捉療法用治療装置の開発、熊田博明、松村明、櫻井英幸、榮武二、吉岡正和、小林仁、松本浩、中島宏、鬼柳善明、第 103 回日本医学物理学会学術大会、横浜、4月14日、2012
- (8) ホウ素中性子捕捉療法の最前線、熊田博明、松村明、櫻井英幸、日本薬学会第 132 回年会、札幌、3月30日、2012
- (9) J-PARC 技術を応用した加速器 BNCT 治療装置の開発、熊田博明、松村明、櫻井英幸、榮武二、吉岡正和、小林仁、松本浩、鬼柳善明、中島宏、平成 23 年度研究炉及び加速器中性子源を用いた中性子捕捉療法の高度化に関する研究会、大阪、2月17日、2012
- (10) New Challenge for advanced BNCT in University of Tsukuba, H. Kumada, A. Matsumura, H. Sakurai, T. Sakae, M. Yoshioka, H. Kobayashi, H. Matsumoto, Y. Kiyonagi, T. Shibata, H. Nakashima, 6th Young Researcher BNCT Meeting,

Taipei, 12月8日、2011

- (11) J-PARC 加速器技術を応用した高強度中性子発生技術による加速器 BNCT 治療装置の開発、熊田博明、日本放射線腫瘍学会第 24 回学術大会、神戸、11月18日、2011
- (12) Verification of performance of Monte-Carlo dose estimation by combination with the Multistep Lattice Voxel modeling method, H. Kumada, T. Sakae, H. Sakurai, H. Horiguchi, T. Nakamura, K. Saito, A. Matsumura, 第 6 回日韓医学物理学術合同大会、博多、9月30日、2011
- (13) PHITS の放射線治療への応用、熊田博明、平成 23 年度 PHITS 講演会、東海村、8月23日、2011
- (14) モンテカルロ治療計画の粒子輸送計算を高速化するボクセルモデリング法の開発、熊田博明、中村剛実、堀口洋徳、斎藤公明、榮武二、松村明、第 101 回医学物理学学会、横浜、4月9日、2011

[図書] (計 2 件)

- (1) W. S. Kiger 3rd and H. Kumada, Springer, Treatment planning, Neutron Capture Therapy Principles and Applications, Editors; W. A. G. Sauerwein, R. Moss, A. Wittig, Y. Nagakawa, 2012, 553, pp. 287-328, 2012
- (2) 熊田博明、他、BNCT の基礎から臨床応用まで ~BNCT を用いて治療にかかわる人のためのテキスト~、編集：(財)医用原子力技術研究振興財団、日本中性子捕捉療法学会、2011, 166, pp. 57-64, pp. 139-142,

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：情報処理装置、情報処理法及びプログラム

発明者：佐藤達彦、熊田博明

権利者：日本原子力研究開発機構、筑波大学

種類：特願

番号：2012-124674

出願年月日：平成 24 年 5 月 31 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熊田 博明 (KUMADA HIROAKI)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：30354913

(2) 研究分担者

佐藤 達彦 (SATO TATSUHIKO)

日本原子力研究開発機構・原子力基礎工学

部門・研究員

研究者番号：30354707