

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791359

研究課題名(和文)強度変調型陽子線治療における門数および照射方向の最適決定法

研究課題名(英文)Optimization of number and direction of beams in intensity modulated proton therapy

研究代表者

稲庭 拓(Taku, Inaniwa)

独立行政法人放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター・チームリーダー

研究者番号：10446536

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円、(間接経費) 750,000円

研究成果の概要(和文)：放射線治療では腫瘍が体の内部にあり、周囲の正常組織への被曝は避けられない。正常組織への影響を軽減するため、多方向から照射する、放射線感受性の高い決定臓器を避ける、多数回照射して、正常組織の回復を計るなどの方法が採られる。この研究では簡便化した計算方法を用いて照射方向と組み合わせを最適化するアルゴリズムを開発した。その結果、決定臓器とは反対の方向から照射する、各2方向をなるべく離す、などの方法が被曝軽減に有効であることが判明した。本アルゴリズムで最適な照射方向を迅速に求められる。本研究成果の一部は、原著論文としてまとめ欧州英文誌に投稿予定である。

研究成果の概要(英文)：Since tumor is usually located deep inside the body, it is inevitable that normal tissues surrounding the tumor undergo unfavorable irradiation. To reduce such irradiation, several techniques have been adopted in charged particle therapy, such as (1) multi-port irradiation, (2) Selection of beam direction avoiding organ at risk and (3) fractionated irradiation. With regard to (1) and (2), an optimum combination of beam directions differs for each treatment and patient. The purpose of this study is to look for a fast and simplified algorithm with which a combination of irradiation directions can be optimized. It turned out that (1) to select the direction oppose to organ at risk and (2) to separate two irradiation directions as far as possible are effective to reduce irradiation normal tissue. An optimal choice of irradiation direction can be obtained in short computation time. Part of this study has been summarized in a manuscript, and will be submitted to an European journal.

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：粒子線治療

1. 研究開始当初の背景

光子線治療では高エネルギーの電子線を標的にぶつけて発生する高エネルギー X 線を用いる。光子線は体内に入ると体表近くではわずかに線量が増加し、ピークを過ぎるとほぼ指数関数的に線量が減少する。体内にある腫瘍に対しては標的部位よりも体表に近い正常組織の線量が高い。このため、多方向から照射して、標的部位には線量が重なって付与され、正常組織には重なりが少ないように照射して、正常組織の線量を下げる工夫が不可欠である。

それに対して荷電粒子では荷電粒子が深くまで進入し、止まる手前で大きなエネルギーを付与し、エネルギー損失分布はいわゆるブラッグ・ピークを成す。電子線は上述の特徴を備えるものの、軽い散乱し易く、進行するに従い、拡散する。陽子、炭素線などの重荷電粒子は重いため散乱されにくく、拡散が少ないので、進行方向に垂直な面内の広がりが少なく、線量の集中性に優れている。このため陽子線治療施設が世界で普及しつつある。炭素線は陽子より重いため散乱がさらに少なく、深部線量分布も優れている。光子線治療は低酸素濃度では腫瘍の放射線治療効果が低いのにに対して、炭素線は電離密度が高いので有効であり、放射線治療を適用できる腫瘍の範囲が広がる。

荷電粒子線の照射方法は従来のブロード・ビーム法に替わってスポット・ビーム・スキャン法が注目されつつある。前者ではビーム・ロスが大きい後者ではほとんどのビームを治療に使え、ビーム利用効率が高い。固定式のビーム・ライン(水平、垂直等)では照射角度に制約が生じるが、最近はこの克服するために、ビームを回転できる回転ガントリーの利用が試みられている。

2. 研究の目的

腫瘍の放射線治療では(1)腫瘍に所定の線量

を付与する、(2)周辺の正常組織への放射線被曝をなるべく減らす、(3)特に決定臓器と呼ばれる放射線感受性の高い臓器への放射線被曝を避ける、(4)患者の位置決め精度、臓器の動きなど不確かな要素を考慮した治療計画をたてる等の留意点があげられる。

放射線治療の線量分布の良否判定は上に述べた留意点を満たすことだが、それを判定できる客観的尺度が必要である。粒子線は線量分布の局在性がよいので腫瘍に的確に所定の線量を付与でき、(1)は満たされる。(4)は医学物理学的な配慮であり、この研究では触れない。線量分布の良否判定は(2)と(3)をよく反映した尺度が求められる。三次元線量分布から一次元スカラー量に対応させる合理的な変換法を3-1節で検討する。

この研究ではもっとも先進的なスポット・ビーム・スキャン照射法を用い、回転ガントリーを用いた装置における門数の決定と最適照射方向を迅速に求めるアルゴリズムの開発を目指す。これにより治療計画を迅速に行い、高価な粒子線施設の有効利用を計る。またより安全な照射方法を具現できればより難しい症例への粒子線治療の適用が期待できる。

3. 研究の方法

(1) 線量分布の良否判定基準

より直接的には正常組織に障害の起きる確率を尺度とすればよさそうである。放射線の生物効果を計る尺度には TCP (Tumor Control Probability、腫瘍制御率)があり、シグモイド曲線で表せる。もう一つの放射線の生物効果を計る尺度に NTCP (Normal Tissue Control Probability、正常組織障害確率)がある。TCPは腫瘍の制御であり、腫瘍細胞をすべ死滅させる確率であり、モデルは単純である。しかし、NTCPは上述した通り(i)臓器による、(ii)障害の種類による、(iii)障害の発生メカニズムが解明されてい

るか、(iv)体積効果などの諸点から複雑であり⁽⁵⁾、多数のモデルが提案されている。この研究目的は照射門数と照射方向の組合せを最適化することなので、相対的に正しいと思われる尺度であればよく、線量-障害の非線形性を考慮した尺度であることが肝心である。ここでは厳密にはNTCPではないので”リスク指数”と呼ぶことにする。

図1に球形ファントムに2門照射した場合の線量分布(左)、標的領域を除いた正常組織の線量分布(中)と生体の非線形な放射線感受性を考慮したリスク指数分布(右)を示す。中央の図でかなり線量が高いと思われる2門の照射が重なった部分のリスク指数を見ると影響は局限されており、単なる線量は放射線障害の指標にはならないことが分かる。

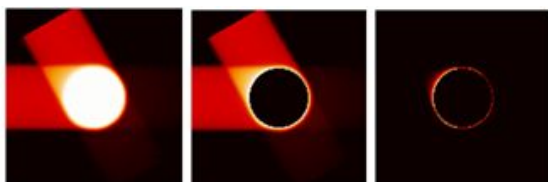


図1 左図：線量分布、中央図：標的領域を除いた正常組織の線量分布、右図：リスク指数分布。

(2) 線量計算の簡素化

スポット・ビーム・スキャン方式では与えられた標的領域の線量分布を実現するようなビーム・スポットの照射位置、強度を求める必要がある。ビーム・スポット分布を求める問題は線量分布が標的領域のみで与えられた不完全データからの逆問題であり、解析的には解けず、反復計算により数値解を求める。線量計算にはビーム・スポットが媒体に付与する線量分布を用いてビーム・スポット分布の推定値に重畳積分して線量分布を計算する。3次元線量分布を求めるには6次元の計算が必要で、多大の計算時間を要する。線量計算を簡素化して計算時間の短縮を図る必要がある。ビーム・スポットの媒体に付

与する線量分布はビーム方向の成分とそれに垂直な面内の成分に分けられる。ビーム方向に垂直な成分の計算を省くと線量計算はビーム方向の成分のみになり、1次元問題になる。1次元問題ではビーム・スポット分布の最適化は容易に行え、予め広い条件下で計算でき、反復計算することなく近似的な線量分布を容易に計算できる。もちろん、この近似計算法はかなりの誤差があるので、線量計算は放射線の照射方向の最適化にのみ用い、一旦、照射方向が決まれば通常の線量最適化プログラムを使って通常の精度の線量計算が行える。

(3) リスク指数の照射方向依存性

放射線の照射方向は通常、体軸を基準に考え、それに垂直な面内の角度 ϕ と体軸に垂直な面との傾き角度 θ の二つの角度で決める。 ϕ については体の周囲のどの方向からも照射できるので制約はない。 θ については体軸に近い方向は照射できないので、制約がある。頭頸部に関しては頭頂方向からも照射できるので、制約は少ない。

粒子線治療では体表面から入射した粒子線は飛程だけ飛行するが、X線CTデータから水等価厚を求めて粒子線の飛程を計算する。そのため粒子線の軌跡に沿ってX線CTデータが必要である。したがってX線CTデータと標的領域相互の位置関係を調べて条件が満たされていることをチェックするアルゴリズムを開発した。

まず1門照射のリスク指数の分布を緯度・経度の関数として計算する。これは主として決定臓器を避ける照射方向の目安になる。

(4) 2門照射のリスク指数の角度依存性

多門照射では標的領域では設定線量を照射するので、照射方向による優劣はつかない。標的領域外では多門照射のため相互に重な

り線量が高くなる個所が生じる。生体の放射線感受性は線量のシグモイド型の非線形な関数なので、線量の高い部分でリスクが高くなる。多門の照射方向分布すべてについてリスク指数を調べるのは大変なので、2門照射のリスク指数の角依存性を調べて角の関数として求めておき、多門の場合も2門の組合せとしてリスク指数を計算する。こうすると2門をなるべく離すような配置を探すことになる。多門照射の方向の組合せの最適化は3(3)節のリスク指数と3(4)節のリスク指数を組合せて総合的に判断し、最適化する。

4. 研究成果

(1) 一門照射のリスク指数の照射方向依存性
 リスク指数の照射方向依存性を調べるため、前立腺がんの治療計画データを用いて voxel ごとのリスク指数分布を計算した結果を図3に示す。前立腺がん治療では前立腺の直前に放射線感受性の高い直腸があり、直腸を見込むような照射方向はリスク指数が高くなる。図の経度が180度より大きい右半面は照射野が直腸を見込むためリスク指数が高くなり、経度が180度より小さい左半面は照射野に直腸が入らないためにリスク指数が低くなっている。図中の'高緯度'部分は照射野が治療計画のために測定したX線CTデータが一部欠落するので、粒子線の飛程計算がでず治療計画域から外すので、適当に大きな値を入れてある。これは後の照射方向の組を最適化するのに必要な処置である。図から直観的にわかるようにリスク指数の低い照射方向は図の左側に有りそうなのが推察される。

(2) 二門照射のリスク指数

多門照射では門数が増えたと照射方向選択は急激に複雑になる。まず2門の場合の二つの照射方向の成す角度の関数としてリスク指数の変化を調べる。n門の場合は2門の組

の重ねあわせと考える。2門の組合せは nC_2 通りになる。前立腺がんの例でリスク指数分布を図2に2門の成す角度をパラメータとして示す。2門の成す角度が小さいと2門の proximal 領域がかなり重なり高線量となり、線量分布は良くない。角度が増すと proximal 領域の重なり部分が減少し、中間のふくらみが急激に減少し、その分低線量域の頻度が増す。distal 領域についても2門の distal 領域が重なるが、重なりが小さいし、線量値は小さい。角度が90°程度になると重なり部分が小さくなり、線量分布は改善される。この傾向は角150°くらいまで続く。それを過ぎると比較的高線量の proximal 領域と比較的低線量の distal 領域が重なるようになる。角180°では両者は完全に重なるので、設定線量に近い高線量の頻度がわずかに上がるが、問題になる程度ではない。

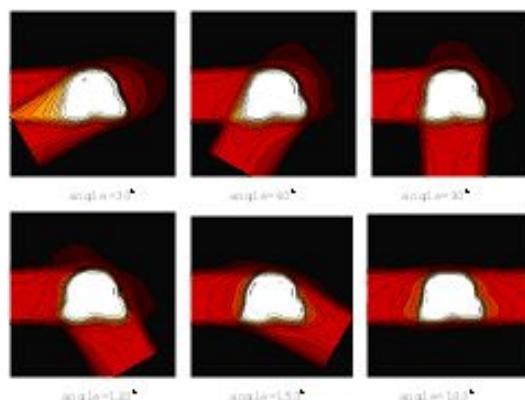


図2 2門照射の線量分布の相対角依存性。angle は2門の成す角度を表す。

(3) 2門照射の総合的リスク指数の角度分布

線量分布全体の総合的リスク指数を角度の関数として求めた結果を図3に示す。リスク指数の角度依存性は上に述べたように2門の proximal 領域と distal 領域の重なり具合により説明できる。2門の成す角度が60~150°の範囲内ではリスク指数はほぼ一定である。角度が小さいと比較的線量の高い2つの proximal 領域が重なるためリスク指数が高くなる。おおむねは2門の成す角を大

きくとればよさそうである。この傾向を多門の照射方向の評価にも取り入れることとする。

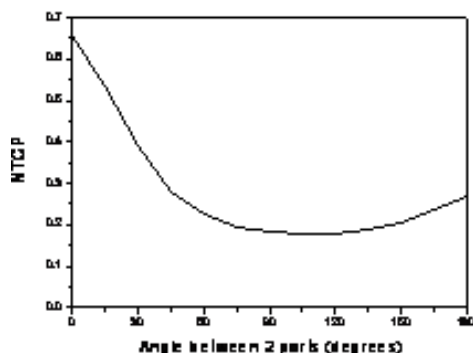


図3 リスク指数の2門の成す角度への依存性。

(4) 多門照射の最適化

照射方向ベクトルを \mathbf{u}_i で表すと門数 n の多門照射のリスク指数を次式で定義する。

$$f = w \sum_{i=1}^n g(\mathbf{u}_i) + (1-w) \sum_{i,j \in (1,n), i \neq j}^n h(\angle(\mathbf{u}_i, \mathbf{u}_j))$$

ただし、ここで g^* は1門照射の照射方向の関数として求められたリスク指数、 h^* は2門照射の方向ベクトルの成す角度の関数として求められたリスク指数を表す。 w , $(1-w)$ は二つのリスク指数の荷重である。

f を最小化する $\{\mathbf{u}_1, \mathbf{u}_2, \dots, \mathbf{u}_n\}$ の組合せを探すのが問題である。全部の組合せにつきリスク指数を計算し、最適地を探すのは困難なので、適当な初期値から始めて f を計算し、反復計算により最適化するプログラムを用いる。

最適化された多門照射の方向の組を緑の点として図4に示す。背景の濃度分布は1門の場合のリスク指数を方向の関数として示してある。図の左半分は決定臓器である直腸とは反対の方向、右半分は直腸を見込む方向にあたり、直感と合っている。上の高い緯度と下の低い緯度では照射方向が斜めになり過ぎ照射方向線が治療計画のために測定したX線CTデータの外に出てしまい、照射できない領域であるため、適当な高い値を入れ

て計算がそのような領域を避けるようにしてある。表示は上限を設けてあるので、白は上限を越えている。

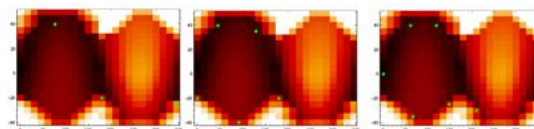


図4 最適化された照射方向の組を緑の点で示す。左図は3門、中図は5門、右図は7門の場合。1門の場合のリスク指数分布を重ね合わせて表示。

(5) まとめ

重粒子線治療において照射門数、照射方向の最適化が重要だが、広いパラメータについて線量分布を計算、比較するのは膨大な時間がかかるので、目的に合わせて線量計算の簡素化を図る方法を提案した。最適化には線量分布の良否を計る尺度が必要だが、従来の尺度はいずれも問題があるので、正常組織障害確率の考え方を取り入れたリスク指数を提案した。1門照射の場合のリスク指数を照射方向の関数として計算し、多門照射のリスク指数を計算する代わりに2門のリスク指数を角度の関数として求め、多門の場合に互いに各門が近づかないように配置するようにリスク指数を定義して、全体の門の配置を最適化する方法を導入した。この方式を前立腺ガンの実データに適応し有用性を検証した。提案した方式は最適な多門照射方向の組を求めるもので、線量分布を最適化するものではないので、照射方向が決まれば既存のプログラムを用いて線量分布を最適化する。

この方式は新たなアルゴリズムであり、リスク指数の定義について疑問が残り、今後さらなる検討が必要である。今後、各種の部位についての検証が必要である。とくに頭頸部は幾何学的制約条件がかなり異なるので、アルゴリズムの変更を含む改良が必要である。

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 1件)

稲庭拓, 放医研における粒子線スキヤニング法の開発、Japanese Journal of Medical Physics、査読有、32巻、2013、74 - 80

[学会発表](計 6件)

稲庭拓、重粒子線治療の最先端技術、第2回医療放射線技術研究会、2014.03.16、東京、日本(招待講演)

Taku Inaniwa、Rationale of charged particle therapy、JSPS International School、2013.09.17、Osaka、Japan (Invited lecture)

稲庭拓、粒子線スキヤニング照射法とその可能性、第105回日本医学物理学会学術大会、2013.04.13、神奈川、日本(招待講演)

稲庭拓、兼松伸幸、古川卓司、森慎一郎、白井敏之、強度変調混合イオン照射法の提案、第105回日本医学物理学会学術大会、2013.04.11-14、神奈川、日本

稲庭拓、Radiotherapy with scanned-ion beams、第104回日本医学物理学会学術大会、2012.09.13、茨城、日本(招待講演)

稲庭拓、兼松伸幸、古川卓司、森慎一郎、白井敏之、野田耕司、重ね合わせ照射のためのRobust最適化演算法、第103回日本医学物理学会学術大会、2012.04.12-15、神奈川、日本

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

[その他]

6. 研究組織

(1)研究代表者

稲庭拓 (INANIWA, Taku)

独立行政法人放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター・チームリーダー

研究者番号：10446536

(2)研究分担者

(3)連携研究者