

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860411

研究課題名(和文)強度変調放射線治療における低エネルギー散乱成分の生物学的効果の影響

研究課題名(英文) Impact of biological effectiveness by low energy scattered photon in intensity modulated radiotherapy

研究代表者

岡本 裕之 (Okamoto, Hiroyuki)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医学物理士

研究者番号：90595729

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：マイクロシメトリ法に基づき、モンテカルロシミュレーションを用いて様々な光子エネルギーにおける細胞内に付与されるエネルギー分布を計算した。光子エネルギーに関しては小線源治療、外照射を考慮し20 keVから5 MeVとした。計算結果は比例係数管とも一致し正確に計算できた。本研究で開発した数理モデルにより20 keVの生物学的効果比は10%の増加となった。これは以前の研究報告と同じ傾向である。また培養条件などを整理しHSG細胞の生存率曲線の基準データを構築できた。IMRTについて細胞照射を行ったが優位な差は確認できず、低エネルギー散乱成分の増加は、生物学的影響の観点から無視できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Microdosimetric calculations for lineal energy distributions were obtained for a wide range of photon energies, 20 keV to 5 MeV, which can consider brachytherapy and external radiotherapy. The calculations agreed well with proportional counter. By using the developed biological model, the RBE in 20 keV photon beams represents 10% increasing, and it shows consistency of the previous our experimental results. In this study, protocol of cultured cell and irradiation conditions were established, and the reference data for biological effectiveness in mega-voltage photon beams were obtained. Irradiations to HSG cells using IMRT were also performed. However, the difference biological responses between IMRT and normal photon beams were not observed.

研究分野：放射線医学物理

キーワード：強度変調放射線治療 低エネルギー 散乱線 生物学的効果 マイクロシメトリ

1. 研究開始当初の背景

強度変調放射線治療 (Intensity Modulated RadioTherapy, IMRT) は、2008 年保険適用され高精度放射線治療の位置づけとして現在広く普及している。線量分布を腫瘍の形状に合わせて形成できることから、前立腺がんにおいては従来法の三次元原体照射に比べると直腸の有害事象が減らすことができる。今後、他の部位への適応拡大とその有効性が評価されていく。一方、IMRT における生物学的効果の報告については未だ細胞照射などの実験的データが乏しいのが現状である。その要因として、高額な放射線治療装置を細胞照射用の基準放射線として設置することが現実的に困難であることが挙げられる。一般的に、放射線の生物学的効果の評価試験は、細胞照射用の照射装置 (keV X 線) を用いる場合が多い。そのため、放射線治療場 (MeV X 線) における生物学的反応の基礎特性、取り分け MeV X 線、および照射条件により変化する低エネルギー散乱線の影響については未だ報告が少ない。生物学的効果の基礎を取り残して臨床が先行して普及しているのが現状である。

2. 研究の目的

治療装置と細胞実験設備が共に完備されている施設が少ないことから、容易に治療場でその特性を確認することができない現状があった。そこで本研究は、治療場 (MeV X 線) において細胞照射が行える体系を確立し、MeV X 線における生物学的効果の基礎データを確立することを目的とする。また、IMRT ではマルチリーフコリメータと呼ばれる遮蔽材が照射中に駆動することにより強度を変調させている。そのため、体内での光子エネルギースペクトルの変化が起きている可能性がある。照射条件の変化をモンテカルロシミュレーションにより評価しマイクロドシメトリ法に基づき生物学的効果の影響について解析的に評価することを目的としている。

3. 研究の方法

本研究は、強度変調放射線治療を含む高精度放射線治療における生物学的効果の影響について生物学的、物理学的なアプローチにより評価する。手法としては、モンテカルロシミュレーション (GEANT4) を用いて、様々な光子エネルギーごとに細胞内に付与されるエネルギー分布をマイクロドシメトリの手法に基づき計算し、生物学的効果の影響について数理モデルを用いて評価する。また、小線源治療や治療装置においては物理的な線量分布をラジオクロミックフィルム (EBT3) やガラス線量計 (千代田テクノル)、電離場 (PTW30013) などを用いて計測し、最終的には線質と線量の両方の情報から様々な治療ビームでの生物学的効果の評価を行う。

keV X 線細胞照射用装置としては、160 keV X 線照射が可能なアクロバイオ社の CP160 を用いた。はじめにこの装置の線量特性を調べるために試料を載せるための回転台の回転数の影響について評価した。当該装置は X 線ターゲットのヒール効果により線量分布が均一でない。試料に線量を一樣に照射するために 2 rpm (1 分に 2 回転) で回転台が回転する。しかし、低線量で照射時間が短くなり回転数が不十分となり線量不均一が起きる。そこで様々な線量で回転数が引き起こす線量の不均一についてフィルム法とガラス線量計を用いて測定から評価した。

体外照射で一般的に用いられている高エネルギー X 線 (ライナック, Varian 社 iX) およびコバルト線源のガンマ線 (ViewRay 社, MRIdian) についても細胞照射を行う。細胞照射を行うにあたっては、吸収体からの散乱線を十分に確保するため、細胞照射専用のファントムを作成し照射条件を確立する。また、細胞照射は照射条件や培養条件によって大きく結果が左右されるため、生存率曲線の再現性を評価し、実験条件の標準化を図り MeV X 線の基準データを取得することを目指す。また、単純なマルチリーフコリメータの動きを想定した IMRT フィールドを用意し、細胞照射を行う。

4. 研究成果

モンテカルロシミュレーション GEANT4 において、小線源治療などで用いられている低エネルギー光子 20 KeV から、高エネルギー光子 5 MeV までの広い範囲にわたり細胞に付与されるエネルギー分布を計算し、線質間の変化を評価した (図 1)。

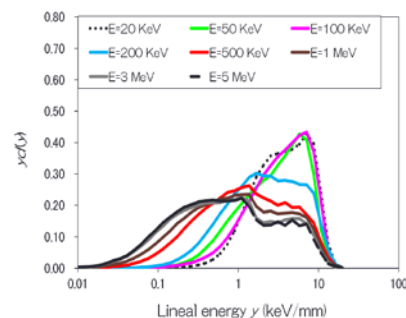


図 1. 細胞内のエネルギー付与分布

また小線源治療の線量分布を再現するため線源情報を取得し物理的な線量分布を計算した。その結果マイクロドシメトリ法に基づいて線量平均線エネルギーを計算すると低エネルギーにおいては 4.5 keV/μm, 高エネルギーでは 2 keV/μm となった。以前報告した比例係数管で得られた測定値と同様な傾向となった (Okamoto H, et al., J Radiat Res, 52, 75-81, 2011.) マイクロドシメトリ法による生物学的モデル (Okamoto H, et al., J Radiat Res, 52, 75-81, 2011. Okamoto H, et al., Med Phys. 38, 4714-22, 2011) を

用いて生存率曲線と生物学的効果の影響を導出すると低エネルギーで約 10%増加することがわかった(図 2). これは細胞照射でも同じ傾向を示し, コバルト, 6 MeV の光子を基準としたとき 120 keV の生存率は低くなる傾向となった.

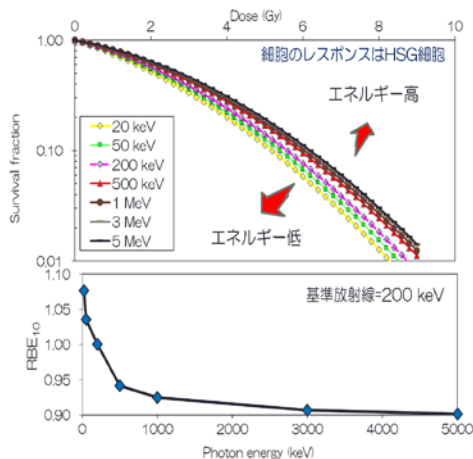


図 2. 生物学的モデルを用いた生残率と RBE

以上によりモンテカルロシミュレーションを用いることにより, 広い範囲にわたっての光子エネルギーの生物学的効果の変化について取得することができた.

keV X 線 CP160 における回転なしときの EBT3 フィルムとガラス線量計で計測した横軸, 縦軸方向 (ヒール効果の方向) の線量プロファイルである. ヒール効果により線量分布が不均一であることがわかる. この結果から回転台が十分に回転した際には線量のばらつき (標準偏差) は±5%以内に抑えることが可能となる. しかし, 1 回点以内の場合には 10%を超えるばらつきとなった (図 4). 図中ではガラス線量計の結果も示している.

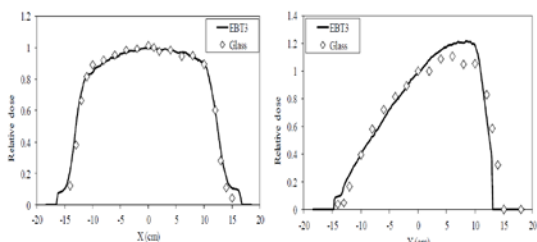


図 3. EBT3 とガラス線量計のプロファイル

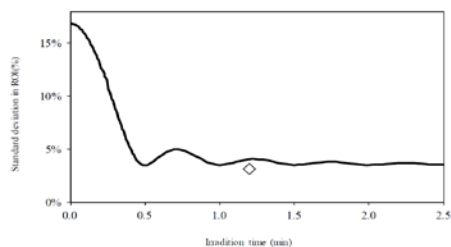


図 4. 照射時間に対する線量ばらつき

MeV 光子線は散乱線による線量寄与が増加するため, 細胞照射を行うにあたっては, 人体内の散乱線と同等にする必要がある. そこで, 細胞フラスコが吸収体の中に設置できるようにファントムの作成を行った. このファントムを用いることにより, 周囲からの散乱線を確保することができ, 細胞培養面の線量も精度良く測定できる. 上記ファントムを用いて体外照射で一般的に用いられている高エネルギー光子線 (ライナック) およびコバルト線源のガンマ線について複数回細胞照射を行った. この背景としては, 細胞照射におけるコロニー法は, 処理条件や培養条件によって結果が大きく左右されるため, 複数回実施し再現性を評価する必要がある. 本研究により, HSG 細胞における MeV 光子線にける生存率曲線の基準データを取得することができた. また, 以下の処理条件について検討し影響を評価した. 細胞をフラスコ内の培養面に付着させた場合と培養液の中を均一に浮遊させて照射した場合で, 生残率の違いを評価した. 両者の違いはわずかではあったが, 細胞を付着させた場合で生存率が高く放射線抵抗性を僅かに示した. また, これまでの細胞照射の結果を解析し, 高エネルギー光子線治療における生存率の基準データを取得することができた (図 5). 図中では LQ モデルでフィッティングし, 10%生存率を曲線を示す線量は 5.74 Gy,  $\alpha$ ,  $\beta$  がそれぞれ  $0.058 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $0.060 \text{ Gy}^{-2}$  となった.

最後に, マルチリーフコリメータを照射中に駆動させ強度変調放射線治療のフィールドで細胞照射を行った. 通常の照射条件にくらべてより複雑な照射野で 4 Gy を投与し, 生存率を求めたが, 基準データと比較し同一生存率で見た場合の線量比に大きな違いは見られなかった. 以上より散乱線としての低エネルギー光子の増加による影響は細胞照射レベルでは確認できなかった.

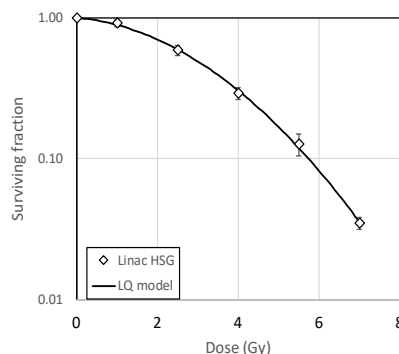


図 5. 6 MeV X 線の HSG 細胞の生残率

以上より, 光子の各エネルギーでの細胞内に付与されるエネルギー分布を計算し, 比例係数管による測定とも一致した. 低エネルギーとして 20 keV において生物学的効果比が約 10%も増加した. IMRT による細胞照射も実

施したが、通常の照射条件と比較し優位な差は確認できなかった。したがって、IMRTにおける低エネルギー散乱成分の増加による、生物学的影響は無視できると考えられる。

#### 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 6 件)

1. Okamoto H, Minemura T, Nakamura M, Mizuno H, Tohyama N, Nishio T, Wakita A, Nakamura S, Nishioka S, Iijima K, Fujiyama D, Itami J, Nishimura Y, Establishment of postal audit system in intensity-modulated radiotherapy by radiophotoluminescent glass dosimeters and a radiochromic film, *Phys Med*. 2018;48:119-126. (査読あり)
2. Okamoto H1, Nakamura S1, Nishioka S1, Iijima K1, Wakita A1, Abe Y2, Tohyama N3, Kawamura S4, Minemura T5, Itami J, Independent assessment of source position for gynecological applicator in high-dose-rate brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy*, 2017;9(5):477-486, (査読あり)
3. Nakamura S, Okamoto H, Wakita A, Umezawa R, Takahashi K, Inaba K, Murakami N, Kato T, Igaki H, Ito Y, Abe Y, Itami J, A management method for the statistical results of patient-specific quality assurance for intensity-modulated radiation therapy. *J Radiat Res*. 2017;58(4):572-578, (査読あり).
4. Nakamura S, Wakita A, Ito M, Okamoto H, Nishioka S, Iijima K, Kobayashi K, Nishio T, Igaki H, Itami, Modeling the detection efficiency of an HP-Ge detector for use in boron neutron capture therapy, *J Appl Radiat Isot*. 2017;125:80-85, (査読あり)
5. Okamoto H, Wakita A, Nakamura S, Nishioka S, Aikawa A, Kato T, Abe Y, Kobayashi K, Inaba K, Murakami N, Itami J. Dosimetric impact of an air passage on intraluminal brachytherapy for bronchus cancer, *J Radiat Res*. 2016;57(6):637-645. (査読あり)
6. Okamoto H, Hamada M, Sakamoto E, Wakita A, Nakamura S, Kato T, Abe Y, Takahashi K, Igaki H, Itami J. Log-file analysis of accuracy of beam localization for brain tumor treatment by CyberKnife, *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(6):e361-7. (査読あり)

[学会発表] (計 9 件)

1. Okamoto H, Nishioka S, Sakasai T, Miura Y, Iijima K, Wakita A, Nakamura S, Kato T, Abe Y, Itami J, Development of motion phantom in MRI-guided radiotherapy, 第 115 回日本医学物理学術大会, 2018/4/14, パシフィコ横浜.
2. 岡本裕之, 西岡史絵, 逆井達也, 三浦悠記, 飯島康太郎, 脇田明尚, 中村哲志, 小林和馬, 井垣浩, 阿部容久, 伊丹純, モンテカルロコード GEANT4 を用いた MR 一体型放射線治療装置のモデリングと磁場の線量変化, 日本放射線腫瘍学会 第 30 回学術大会, 2017/11/17 京都.
3. Okamoto H, Nishioka S, Sakasai T, Miura Y, Iijima K, Wakita A, Nakamura S, Kato T, Abe Y, Itami J, Dosimetric characteristics of double-focused MLCs in MRI-guided radiation therapy, 2017 Annual Meeting- American Society for Radiation Oncology, 2017/9/24 米国 (国際学会)
4. 岡本裕之, 脇田明尚, 中村哲志, 西岡史絵, 飯島康太郎, 相川亜子, 芝田祥宏, 加藤融, 阿部容久, 伊丹純, 線源強度・治療計画の不確かさ, 日本放射線腫瘍学会小線源治療部会第 19 回学術大会 (招待講演), 2017/5/26, 奈良.
5. Okamoto H, Hamada M, Sakamoto E, Kamikaji S, Wakita S, Nakamura S, Nishioka S, Iijima K, Kato T, Abe Y, Takahashi K, Igaki H, and Itami J, Log-file analysis of long-term treatment accuracy in CyberKnife, The 29th Annual Meeting of the Japanese Society for Radiation Oncology, 2016/11/25, 京都.
6. Okamoto H, Multi-institutional study of assessment of source dwell position in brachytherapy, 第 111 回 日本医学物理学術大会, 2016/4/14, 横浜.
7. Okamoto H, Hamada M, Sakamoto E, Iwase T, Wakita A, Nakamura S, Abe Y, Takahashi K, Igaki H, Itami J, Mechanical uncertainty of CyberKnife for metastatic brain tumor patient using Log-file analysis, 第 109 回日本医学物理学術大会, 2015/4/16, 横浜.
8. Okamoto H, Mechanical uncertainty of CyberKnife for metastatic brain tumor patient using Log-file analysis, 第 109 回 日本医学物理学術大会, 2015/4/16, 横浜.
9. Okamoto H, Development of QA tool for evaluation of dwell position of a source in HDR brachytherapy, 第 109 回日本医学物理学術大会, 2015/4/16, 横浜.

[図書] (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡本 裕之 (Okamoto, Hiroyuki)  
国立がん研究センター中央病院 放射線治療科  
研究者番号：90595729

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：

(4) 研究協力者

伊丹純 (Itami, Jun)  
益谷美都子 (Masutani, Mitsuko)  
今道祥二 (Imamichi, Shoji)  
中村哲志 (Nakamura, Satoshi)  
西岡史絵 (Nishioka, Shie)  
飯島康太郎 (Iijima, Kotaro)  
竹森望弘 (Takemori, Mihiro)  
中山広貴 (Nakayama, Hiroki)