

放医研シンポジウムシリーズ

第1回重粒子医科学センターシンポジウム

粒子線治療の基盤展開

— その普及化に向けて —

曾我 文宣 編

放医研シンポジウムシリーズ

第1回重粒子医科学センターシンポジウム

粒子線治療の基盤展開

— その普及化に向けて —

曾我 文宣 編



はじめに

2001年11月13, 14日、「粒子線治療の基盤展開—その普及化に向けて—」と題して、第1回重粒子医科学センターシンポジウムが、日本放射線影響学会、日本医学物理学会との共催で、放医研重粒子治療推進棟大会議室において開催された。放医研が同年4月より国立研究所から独立行政法人になり、内部の組織編成も変わった上で、重粒子医科学センターとしての最初のシンポジウムである。

本年はセンター内での、加速器物理学、医学物理を中心とした実行委員会が生物研究者、病院関係者の協力も得て企画したものであり、本誌はそのシンポジウムの講演内容を各演者に執筆頂き、とりまとめたものである。

シンポジウムの趣旨は、当研究所で最大のプロジェクトとして臨床試験を過去7年間継続しつつあり、治療患者数が1000人を突破した HIMAC における重粒子治療、その他日本の各地で展開しつつある陽子線治療、炭素線治療施設の現状を俯瞰し、特にその物理工学的側面を、検討することを目的とした。

プログラムは、7つのセッションに分かれ、日本各地から集まって頂いた計32人のスピーカーによって講演が行われた。

各々のセッションではそれぞれ固有の現状および問題点が発表、議論された。特に、今後粒子線治療施設を社会に普及させ、国民の福祉に広く貢献していく為には、加速器の小型化の技術開発、を始めとして、幾多の新しい技術開発が必要である。また最後のセッションでは、粒子線治療施設として稼働または建設中の柏、筑波、若狭、兵庫、静岡の計5カ所の進展報告が行われた。発表を聞いて見ると、世界のトップを走っている我が国の粒子線治療の力強さを感じると共に、個別には非常に多くの問題、特に地方各施設は、制度的にぎりぎりの綱渡りを強いられていることがよく解り、放医研としても、これから出来るだけの協力、努力を関係各位に働きかける必要があることが痛感された。

この期間中登録された参加者は、所内から73名、放医研外から130名、合わせて203名を数え、会場からあふれる程に盛況であった。特に民間企業に属されている方々の参加者が60名を越えていて、現在各地に展開しつつある粒子線治療施設、また今後期待される新規施設建設計画への強い期待が感じられた。

最後に、シンポジウムに御協力下さった、また参加された全ての方々に、心からの謝意を表します。

平成14年3月

第1回 重粒子医科学センターシンポジウム実行委員長

曾我 文宣

目 次

I. 加速器の展開	
1. HIMACの運転状況	高田栄一 1
2. 兵庫県加速器の運転開始	板野明史 6
3. HIMACの技術開発	野田耕司 10
4. 普及化への一試案	小平政宣 15
5. 小型化プロジェクト	山田 聡 19
II. 粒子線照射技術	
1. 患者内の線量測定	遊佐 顕 25
2. 放医研3次元照射	金井達明 29
3. 呼吸同期照射のための陽子線コンフォームル照射技術	栄 武二 35
4. ガントリーの考察	高田義久 42
III. 臨床への基礎研究1〈物理・化学と生物〉	
1. 重イオン衝撃による水分子からの放出二次電子線のエネルギー及び角度分布	大澤大輔 55
2. 放射線飛跡構造のモンテカルロシミュレーション	上原周三 61
3. 膠芽腫細胞における高 LET 重イオン線の細胞障害性とラジカル反応に関する研究	坪井康次 68
4. He イオンマイクロビームを用いたクロマチン損傷誘発のバイスタンダー効果	鈴木雅夫 76
IV. 臨床への基礎研究2〈治療生物〉	
1. 正常組織と腫瘍	高井伸彦 80
2. 重粒子線治療のRBE	金井達明 84
3. 放射線感受性遺伝子プロジェクト	岩川真由美 90
V. 治療システムの構築	
1. 放医研の治療計画システム	伊藤浩子 93
2. 患者位置決め技術 (X線投影画像とCT画像)	養原伸一 98
3. 臨床での使用経験	溝江純悦 103
4. 兵庫の粒子線治療システム	赤城 卓 108
5. 光子治療システム (IMRT)	成田雄一郎 113
6. 動物追跡放射線治療	白土博樹 119
VI. 二次ビームの利用	
1. HIMAC二次ビーム	金沢光隆 123
2. ポジトロンカメラ (体内飛程確認システム)	水野秀之 127
3. 二次ビームによるスポットスキャン照射	
4. PETによる診断	浦壁恵理子 132
5. 二次ビームへの期待	吉川京燦 137
VII. 各地の粒子線治療施設	
1. 国立がんセンター東病院の陽子線治療施設	
2. 筑波大学陽子線医学利用研究センター	西尾禎治 144
3. 若狭湾エネルギー研究センターにおける陽子線がん治療研究プロジェクトの現況	丸橋 晃 148
4. 電子治療カルテの構築について	福田茂一 152
5. 静岡県がんセンター (仮称) 陽子線治療施設の整備状況	須賀大作 155
	山下晴男 157
プログラム 162
実行ワーキンググループ 164

I. 加速器の展開

I-1. HIMACの運転状況

放医研 重粒子医科学センター
加速器物理工学部 重粒子運転室

高田栄一

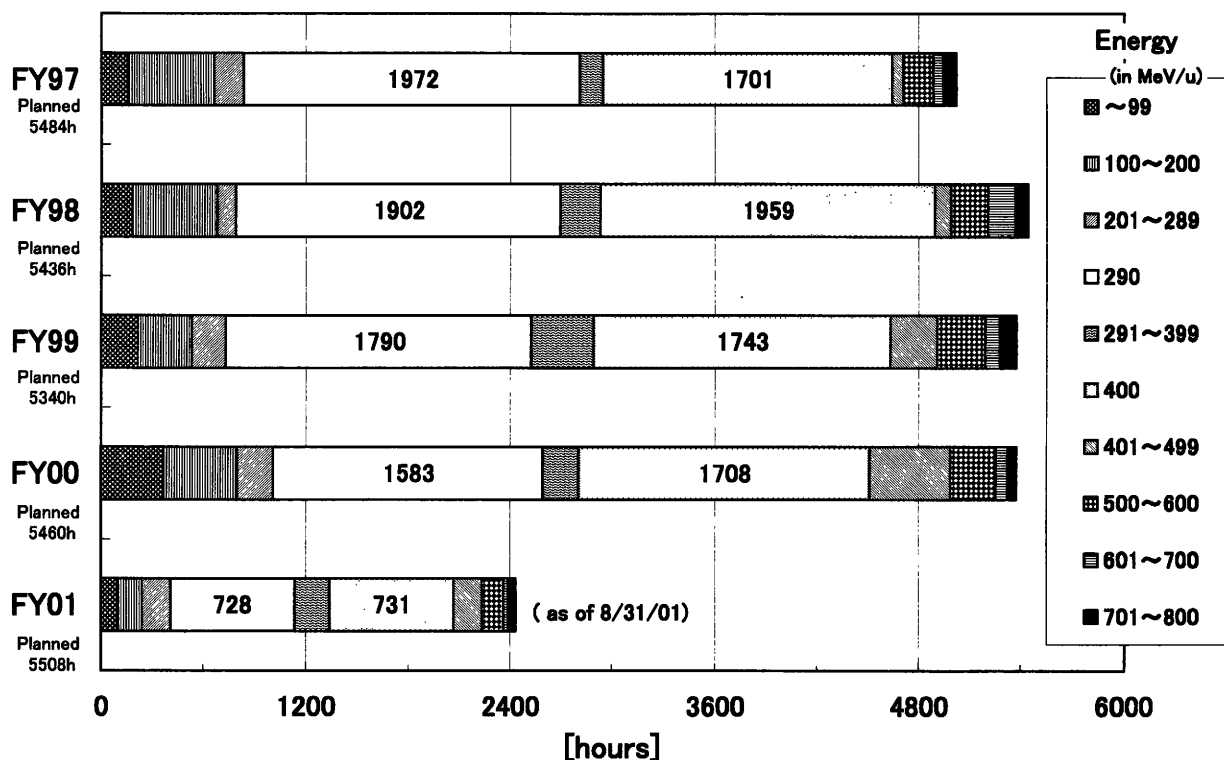
(E-mail: takada@nirs.go.jp)

重粒子線がん治療装置HIMACの、加速器としての運転状況を報告する。

HIMACは、年間約5500時間運転されている。8月と3月の定期点検以外の時期には、週130時間程度運転されている訳で、且つ、この間の装置不具合によるビーム停止が年間50時間以内、即ちスケジュールされた時間の1%足らずであり、概ね順調な運転といえる。毎週(火)～(金)昼間の治療(臨床試験)とそれに直結する諸測定に炭素ビームを供給する他、夜間・週末には、物理や生物の基礎的な研究のために、水素からキセノンまで多様な種類のイオンビームも供給している。治療関係用の炭素ビームについては、再現性の高いこと、治療室での使用強度を上げることによって照射時間の短縮を実現していること等、供給内容としても良好なものといえよう。

参考に、下に掲げるのは、最近4年半のHIMAC下リングでの運転時間統計である。加速エネルギーは適宜集約しているが、290、400MeV/uは、治療用炭素ビームが中心である。

Annual Operation Hours of HIMAC Synchrotron (Lower Ring



このような運転状況は、加速器の運転と保守を連携させて行ない、障害発生を未然に防ぐようにすると共に障害発生時の対処を迅速化することによって実現されている。[1]しかし、製作から10年を経る部分もあり、又、ビームへの要求がより高度になることもあるので、装置構成部品類のモジュラー・標準化と運転維持担当者の組織化が一層必要とされている。

ところで、粒子線治療の半世紀を振り返ると、次のように特徴付けられる。即ち、地域的には5,60年代の米ソ両大国から日欧を始めとした諸国へ広がり、物理学の研究所で行われ初めたものが医学の研究所、病院で使われるようになった。

年代	1950s	60s	70s	80s	90s
地域	米	米ソ	+日加	瑞英	仏南ア独
組織	物理研	←	+医学研	+病院	←
粒子	p	p	+ π^- ,ion	p	C,p

そして、現在から更に今後は

2001	1~2年内に	さらに・・・
日日米	伊日中日独	台米澳・・・
病院	病院系	←
ppCp	p,ion	←

と発展が予想される。

(各施設の一覧を別表に掲げる。)

上述のニーズは、これらの国内の(そして国際の)粒子線治療加速器に共有されるものであり、特に医学系研究所や病院ではスタッフ数も少なく、共同的な対処が重要であることを指摘しておきたい。

参考文献

- [1] C.Kobayashi, H.Fujiwara, T.Nishimura, Y.Sano, H.Ogawa, and E.Takada, Operation of HIMAC and Cancer Therapy, in Proc. Workshop on Accelerator Operation. CERN-2001-002.

(電子より重い、荷電)粒子線治療施設の歩み (「Particles」等の compilation に基づく)

Site	Country	Inst./Lab	Particle	First Rx	Last Rx	Patient Total	URL (http://)
1950s							
1-1 Berkeley, CA	USA	LBL	p	1954	1957	30	
1-2 Berkeley, CA	USA	LBL	He	1957	1992	2054	
2-1 Uppsala	Sweden	TSL	p	1957	1976	73	
1960s							
3-1 Harvard, MA	USA	HCL	p	1961		8906	neurosurgery.mgh.harvard.edu/hcl
4-1 Dubna	Russia	JINR	p	1967	1974	84 (4-2)	
5-1 Moscow	Russia	ITEP	p	1969		3414	www.protontherapy.itep.ru
1970s							
6-1 Los Alamos, NM	USA	LANL	π^-	1974	1982	230	
7-1 St. Petersburg	Russia	PNPI	p	1975		1029	www.pnpi.spb.ru (Accel. Dept.)
1-3 Berkeley, CA	USA	LBL	ion	1975	1992	433	
8-1 Chiba	Japan	NIRS	p	1979		133 (8-2)	
9-1 Vancouver	Canada	TRIUMF	π^-	1979	1994	367	www.triumf.ca/welcome/pion_trtmt
1980s							
10-1 Villigen	Switzerland	SIN	π^-	1980	1993	503 (10-3)	
11-1 Tsukuba	Japan	PMRC	p	1983	2000	700 (11-2)	
10-2 Villigen	Switzerland	SIN/PSI	p	1984		3360 (10-3)	
4-2 Dubna	Russia	JINR	p	1987		88	www.jinr.ru (Phazotron)
2-2 Uppsala	Sweden	TSL	p	1989		236	www.tsl.uu.se
12-1 Clatterbridge	England	CCO	p	1989		1033	www.wirralhealth.org.uk/public_site/corporate/cco/index2.shtml

1990s									
13-1	Loma Linda, CA	USA		LLUMC	p	1990		6174	www.llu.edu/proton
14-1	Louvain-la-Neuve	Belgium		CUL	p	1991	1993	21	www.cyc.ucl.ac.be
15-1	Nice	France		CAL	p	1991		1590	www.fnclcc.fr/~gen/clcc/nice/nice.htm
16-1	Orsay	France		CPO	p	1991		1894	www-sop.inria.fr/epidaure/personnel/bondiau/CPO_base/cpo_base2.htm
17-1	Faure	South Africa		NAC	p	1993		398	medrad.nac.ac.za
18-1	Bloomington, IN	USA		MPRI	p	1993		34	www.iucf.indiana.edu/MPRI
19-1	Davis, CA	USA		CNL+UCSF	p	1994		284	http://crocker.ucdavis.edu
8-2	Chiba	Japan		NIRS/HIMAC	C	1994		1042	www.nirs.go.jp/ENG/particl
9-2	Vancouver	Canada		TRIUMF	p	1995		57	www.triumf.ca/welcome/proton_thrpy
10-3	Villigen	Switzerland		PSI	p	1996		72	radmed.web.psi.ch
20-1	Darmstadt	Germany		GSI	C	1997		84	www.gsi.de
21-1	Berlin	Germany		ISL HMI	p	1998		166	http://www.hmi.de/isl/att/att-i_en.html
22-1	Kashiwa	Japan		NCC	p	1998		75	www.ncc.go.jp
2000s									
23-1	Harima	Japan		Hyogo Pref.	p,(C)	2001		1	www.hibmc.shingu.hyogo.jp
11-2	Tsukuba	Japan		PMRC	p	2001		1	www.pmrc.tsukuba.ac.jp
3-2	Boston, MA	USA		NPTC MGH	p	2001		1	www.mgh.harvard.edu/depts/nptc
(LLUMC)									
www.proton-therapy.org									

In Progress/Planning									
	Catania	Italy		INFN-LNS	p	2001			web2.lns.infn.it/catanaweb
	Tsuruga	Japan		WERC	p	2002			www.werc.or.jp
	Bratislava	Slovakia			p,ion	2003			
	Lanzhou	China		IMP	ion	2003			

Shizuoka	Japan	Shizuoka CC	p	2003			www.prof.shizuoka.jp/kenhuku/kf-15
Munich	Germany	RineckerPT C	p	2003			www.rptc.de

Northern Taiwan	Taiwan	CGMH	p	2001?			
Erlangen	Germany		p	2002?			
Milan-Pavia	Italy	TERA-CNA O	p, ion	2004?			www.tera.it
Houston, TX	USA	MDACC	p	2004?			
Heidelberg	Germany	DKFZ	p, ion	2005?			

Wiener Neustadt	Austria	medAUSTR ONproj.	p, ion				www.ati.ac.at/austron/med-austron/med-austron.html
Beijing	China		p				www.cas.ac.cn ?
Central Italy	Italy		p				
Daresbery	England	CASIM CCO	DL p				www.casim.ac.uk
Rome	Italy	ISS TOPproj.	p				http://top.iss.it
Moscow	Russia	3 projects	p				
Krakow	Poland		p				
Stockholm	Sweden	Karolinska I.	ion?				www.info.ki.se

I - 2 兵庫県加速器の運転開始

板野 明史

兵庫県立粒子線医療センター 装置管理科

Commissioning of the Accelerator Facility PATRO for Hadrontherapy
at Hyogo Ion Beam Medical Center
Akifumi ITANO, Ph.D.
Hyogo Ion Beam Medical Center

Hyogo prefecture government has started a design and construction of accelerator facility PATRO (Particle Accelerator for Therapy, Radiology and Oncology) for hadrontherapy (Particle therapy) in 1995. The facility consists of two 10 GHz ECR ion sources, 1 MeV/u RFQ linac, 5 MeV/u Alvarez linac, synchrotron, high-energy beam transport system and patient irradiation system. Beam particles for therapy are proton (230 MeV) and carbon (320 MeV/u). We have 5 treatment rooms including two isocentric proton gantry ports. Beam test finished last year and we have now a full intensity beam which enables a dose rate of about 5 GyE/min. Transverse dose uniformity is obtained by the wobbling method. Ridge filter is used to obtain a spread-out Bragg peak (SOBP). Clinical trial by proton has successfully started this May and treatments of 30 patients are achieved this November. Clinical trial by carbon is expected to start from January 2002.

I. 緒言

兵庫県では、陽子及び炭素ビームを用いてがんの放射線治療を行う粒子線がん治療装置 PATRO (Particle Accelerator for Therapy, Radiology and Oncology) の建設を進めてきた。県立粒子線医療センターは兵庫県揖保郡新宮町に位置し、その装置は隣接する大型放射光施設 Spring-8 とともに播磨科学公園都市の中核的加速器施設である。陽子及び炭素両方のビームを用いる粒子線治療施設という点で世界初の試みでもある。(図1)

粒子線医療センターには 5.9 ha の敷地に、地上 4 階建て面積 12,000 m² の照射治療棟と、50 床の入院棟と 2 階建ての本館とからなる面積約 4,500 m² の病院棟を配置する。図2にはこの粒子線治療センターの全体図を示す。

II. 粒子線がん治療装置 PATRO の諸元

加速粒子には、治療用の陽子、炭素の他に生物・物理研究照射用として He がある。ビームエネルギーは、陽子、He では 70-230 MeV/u、炭素では 70-320 MeV/u である。要求されるビーム強度は、断面 15 cm φ、最大エネルギーでの拡大ブラッグピークまでの領域で定義される(円柱状の)照射野に 5 GyE/分の線量率を可能とする。装置は、入射器系、シンクロトロン、高エネルギービーム輸送系、照射系から構成される。

入射器系は、2 台の 35 keV/u 出力エネルギーの 10 GHz ECR イオン源、1 MeV/u RFQ ライナ

ック、5 MeV/u アルバレイナック及びデバンチャーから構成される。ライナックの運転周波数は200MHzである。加速イオンは、 H_2^+ 、 He^{2+} 、 C^{4+} である。アルバレイナックの直下流には荷電ストリッパーがあり、全剥離イオン (p 、 He^{2+} 、 C^{6+}) を生成する。デバンチャーは、ビームの運動量幅を $\pm 0.15\%$ 以下に調整する。

シンクロトロンは、機能分離型FODO強収束構造を持ち、その超周期は6である。最大剛性率は、5.58Tmで、リングの周長は93.6mある。ビーム取出しには、3次元共鳴法を用いる。rfノックアウト法によるビーム取出しも可能で、これにより患者の呼吸に同期した治療照射が可能になる。

高エネルギービーム輸送系には、2つの水平ビームライン、垂直ビームライン、斜め45度ビームラインと陽子ビーム専用のガントリービームラインとがある。その電磁石は偏向、4極、ステアリング電磁石のすべてを積層構造で製作した。ビームコース切替え時のビームの再現性と、また将来計画としてシンクロトンのスパル毎に取出しエネルギーを変更する運転に対応するためである。一方の水平ビームラインは他の固定ビームラインとともにその照射ポートで15cm x 15cmの大照射野を持ち、そこでの患者の照射位置は臥位である。他の水平ビームラインは10cmφ照射野の座位での照射ポートを持つ。陽子ビーム専用のガントリービームラインは15cmφ照射野の臥位での照射ポートを持つ。

ウォブラー電磁石と散乱体とによってビームを横方向に拡大させ、リッジフィルターによってビームの進行方向に拡大ブラッグピーク(SOBP)を生成し、多葉コリメーターまたは患者毎に固有のコリメーター及びボラスを用いて、治療に必要な3次元的照射野を形成する。

図3に照射治療棟内のPATROの内部配置を示す。照射室としては、各ビームラインに対応して炭素ビーム、陽子ビーム照射の両方に対応する斜め45度照射室、水平・垂直照射室、小照射野水平照射室の各固定治療照射室、物理・生物実験照射用の開発照射室および陽子ビーム治療照射専門の回転ガントリー照射室2室が配置されている。加速器制御室、治療操作室、患者ロビー及び加速器用電源室はその周りに配置されている。陽子線、炭素線の他に開発照射用としてHe線も使用することができる。表1に、治療に要求される性能仕様とビーム諸元とを纏めて示す。



図1. 粒子線医療センターと Spring-8



図2. 粒子線医療センター建屋

Ⅲ. 加速器の運転調整試験

1999年11月からは入射器系のビーム調整を開始し、5 Gy / 分以上の線量率を可能とするビーム強度を得た。

2000年2月には科学技術庁による入射器系の（放射線遮蔽能力に関する）放射線安全検査および主加速器系・各照射室の（入退室管理及びインターロックに関する）施設検査を受け、その許可通知を得て3月末からシンクロトロンのビーム試験を開始した。

まず He ビームを用いて調整を開始し、約3週間弱でビーム取出しにまでこぎつけた。その後は、高エネルギービーム輸送系の各コースでの輸送試験を行いながら、ビーム入射、加速、取出しの効率を向上させる調整を続けた。5月の連休前には、80%以上のビーム取出し効率を実現し、要求されるビーム強度も得ることができた。連休明けからは、陽子ビーム、炭素ビームの調整を順次進めて行き6月初旬にはすべてのビームについて90%以上のビーム取出し効率と(当面の施設検査許可条件上限値である)線量率2 Gy E / 分を可能とするビーム強度を実現した。この間、6月からは各照射室にもビームを導入して、線量計その他の照射系機器の動作試験を行い良好な結果を得た。この間、炭素ビームの調整開始と夏場の空調負荷

を考慮して、受電容量を2.8 MWに増量した。これは、320 MeV / u の炭素ビームを用いて最長輸送系の斜め45度ライン1本を立ち上げて調整するのに必要な電力となる。

表1. 治療に要求される性能仕様とビーム諸元

ビーム粒子	陽子、ヘリウム、炭素	
ビームエネルギー	70 - 230 MeV/u	p、He
	70 - 320 MeV/u	C
ビーム強度	7.3 x 10 ¹⁰ pps	p
	1.8 x 10 ¹⁰ pps	He
	1.2 x 10 ⁹ pps	C
線量率	5 Gy E / 分	
ビーム飛程	40 - 300 mm	p
	40 - 300 mm	He
	13 - 200 mm	C
照射野一様性	± 2 %	
照射野サイズ	15cm x 15cm	大照射野
	10cm φ	小照射野
	15cm φ	ガントリー
ビーム軸のずれ	± 2 mm	
照射室	水平・垂直共通	1室
	斜め45度	1室
	水平(小照射野)	1室
	回転ガントリー	2室
	物理・生物汎用照射	1室
ビームスピル幅	400ms 以上	
繰り返し周波数	0.5 Hz	He、C
(最大値)	1 Hz	p
(呼吸同期照射時)	0.303 Hz	C
	(3.3秒 周期)	
	0.625 Hz	p
	(1.6秒 周期)	

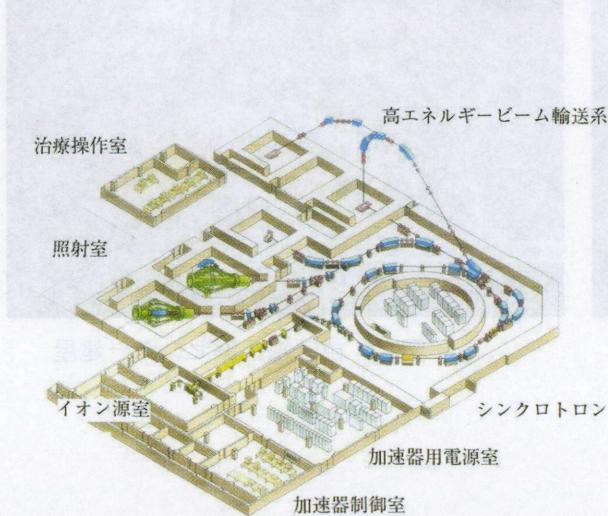


図3. 照射治療棟のPATRO内部配置

9月までには科学技術庁による安全検査も終了し、施設検査合格証発行通知を受けて、照射系機器のビームテストを本格的に開始した。10月から12月にかけては、陽子及び炭素ビームによるマウスを用いた動物照射実験(総計422匹)とHSG細胞を用いた細胞照射実験を行い、生物学的効果に関する基礎データを集積した。

2000年12月からは、技師スタッフを交えて治療における実際の運用手順に則った照射系の試験を行い、その結果に基づいて種々の改修を行った。加速器制御系でも実際の治療手順・スケジュールに則って朝のビーム調整、核子・エネルギー・コース変更やビームシャッター開権限の授受を伴う運用試験を行い、その結果に基づいてソフトの改善も行った。

2001年4月には、放射線安全に関する変更申請により、5 GyE/分の線量率に対応する表1に示したビーム強度で運転することが可能となった。

IV. 陽子線による治験の開始

5月22日から陽子線を用いた薬事申請に必要な治験を開始した。治験の第1段階は6名の患者さんを対象として7月下旬に終了した。続いて陽子線による総計24名の患者さんの継続治験を開始した。

治験中の加速器の運転は、以下のようであった。2名のオペレーターが平日毎朝5時に出勤して、冷却水系から始めて装置を起動し、ビーム調整を開始する。(ライナック系用恒温)冷却水系の安定に20~30分、その間に見回りを済ませて電源の立ち上げに入る。15分程度で全電源の定常運転に入り、さらにイオン源ビーム調整から始めて照射室内にビームを導入してビームプロファイルを確認するのに5分ほどかかる。治療に用いられる三つのエネルギー(陽子線、150, 190, 230 MeV)に対して、各照射室にビームを導入してビーム軸がアイソセンターに合っていることを確認する。総計15ないし18コースの調整を行うことになる。回転ガントリーの各回転角も設定値毎に1コースと数える。各ビーム調整結果のステアリング電磁石設定値と照射室の中性子シャッター直上流ビームプロファイルを計算機に格納して、後で治療照射直前に再設定して得られるビームと比較するのに備える。照射室アイソセンターでのビーム軸ずれが、±2mm以内のときは無調整で先に進む。入射器系、シンクロトロンを含めて、毎朝ほぼ無調整で各コースのビームが再現されている。8時前後には、ビーム調整を終了し9時からの治療照射に備える。照射系においても、各患者・全照射室に対して線量測定を毎日繰り返している。新患測定、患者リハーサルも照射室において治療照射の合間をぬって行った。9月の実績では、1日の治療患者が15人の場合、夕方5時には治療を終了している。毎日の治療に供給する陽子線強度は、約 $7-9 \times 10^{10}$ p p p (0.625 Hz)である。

このようにして、加速器系ではビームの特にアイソセンターでのビーム軸の再現性を、照射系では線量較正の安定性を統計的データとして蓄積して、将来の毎日の調整作業簡素化に向けた基礎データとする。

11月21日には、総計30名の患者さんの陽子線による治験を終了した。この間1日たりとも治療が出来ない日はなかった。現在は、6ヶ月ごとの定期点検と、照射系ソフトウェアの改修と確認の作業を行っている。

2002年1月からは、炭素線による治験(患者数30名)を開始する予定である。粒子線治療装置の(陽子線部分の)製造承認がおり次第、まず陽子線による一般診療を開始する予定である。承認は秋口にはおりると期待されている。

I - 3 HIMAC の技術開発

野田 耕司

放射線医学総合研究所 加速器物理工学部

Development of Accelerator Dedicated to Ion Therapy

Koji Noda

Department of Accelerator Physics and Engineering

HIMAC accelerator system has been improved in order to increase accuracy and efficiency in an ion therapy, and to widen a scope of biological and physical experiments. The following studies have been carried out. (a) In order to increase accuracy in the ion therapy, a time-structure of a beam-spill in the slow extraction has been improved. (b) For efficient treatment, COD correction in the horizontal and vertical plane in synchrotron has been improved by the response matrix method and best corrector one. (c) Key-technologies in the ion accelerator have been developed. Especially, an electron cooler was installed at the lower ring, and beam cooling in both longitudinal and transverse plane has been successfully performed. The paper reports the development of HIMAC accelerator system.

1. 緒言

HIMAC 加速器の技術開発は、粒子線がん治療における治療照射精度と効率の向上を図り、また粒子線がん治療を支える生物、物理等の基礎科学実験の幅を広げるために、また同時に粒子線がん治療専用加速器全般の要素技術を開発するために、以下のようなテーマについて行われてきた。

- (1) 治療照射の高精度化のために、(a) 呼吸同期照射の改良開発、(b) 取出しビームのリップル改善、(c) ビーム強度制御。
- (2) 治療照射の効率化のために、(a) ビーム輸送系の自動ビーム軸出しシステムの開発、(b) ガントリーの小型のための多極磁場を用いた均一照射野の生成法の開発。
- (3) 基礎科学実験のために、(a) 入射器からのビームのエネルギーの多段階化、(b) 加速イオン種の増大とイオン源改良によるビーム強度増強、(c) 電子ビーム冷却法によるビームの高性能化のためのビーム冷却実験。
- (4) 要素技術開発として、(a) ビームリップル及び強度を連続監視するための2次電子モニター、(b) リング内のビームプロファイルを観測するための非破壊型 MCP モニター、(c) 非破壊型チューンモニター、(d) PI 機能付プロファイルモニター、(e) 広帯域 RF キャビティ、(f) 確率冷却用ヒッパップモニターの開発研究。

本報告では、これまでの HIMAC 加速器の研究開発について主だったテーマについて述べる。

2-1 呼吸同期照射法の開発

呼吸同期照射の開発：呼吸と共に移動する肺がんや肝臓がん等の治療照射では、標的が治療計画での照射位置からずれた時に照射すると正常細胞に損傷を与える事になる。そこでビーム供給および停止に対して高速応答性を有する RF-KO 取出し法を開発し、照射可能条件を満たした場合だけにビームを照射する事を可能にした。また、呼吸同期照射では照射エネルギーまで加速したビームを捨てなければならない場合もあり、そのために引き起こされる機器の放射線損傷を最小限に留めるために取り残されたビームを入射エネルギーまで減速し捨てるビーム・ダンプ方式を開発した。呼吸同期照射法は 1996 年 6 月より臨床試行で用いられている。

2-2 取出しビームのリプル改善

HIMAC では横方向線量分布を均一にするためにワブラー法を用いているが、その動作周波数は 55-65Hz であるために、ビームにこの近傍の周波数成分のリプルが乗っていると横方向線量分布の均一性を損ねてしまう事になる。そこで主加速器の主電源の改善を行った。さらに、原体照射を可能とするスポットスキャン法では、ビーム・リプルを 10%程度に抑える必要がある。またビーム位置やエネルギーを変更する際にビーム供給を即座に停止する必要があるために、HIMAC でのスポットスキャン照射では RF-KO 法を用いる予定である。そこで RF-KO 法による取出しビームのリプルを抑制する研究を続けてきた。これまでの研究開発により、セパトリックス内でのビームの拡散に用いる帯域を持った RF とセパトリックスからの取出しのための単一周波数の RF の 2 種類を印加する方法によって、リプルを $\pm 10\%$ 程度に抑える事に成功した。さらに、加減速器を大きくすることでさらにリプルを低減できることを示した。図 1 で示すように、残存するリプルの主成分がシクロトロン振動によるものであることも判った。また、これまで 500 μ s 程度であったビーム停止時間を、QDS の励磁によりセパトリックスを広げる事で 200 μ s 以内に短縮する事ができ、さらに加速用 RF を同時に OFF することでビーム停止時間を 60 μ s まで短縮する事に成功した。これによりスポットスキャン法での照射精度が大きく向上できることが期待される。

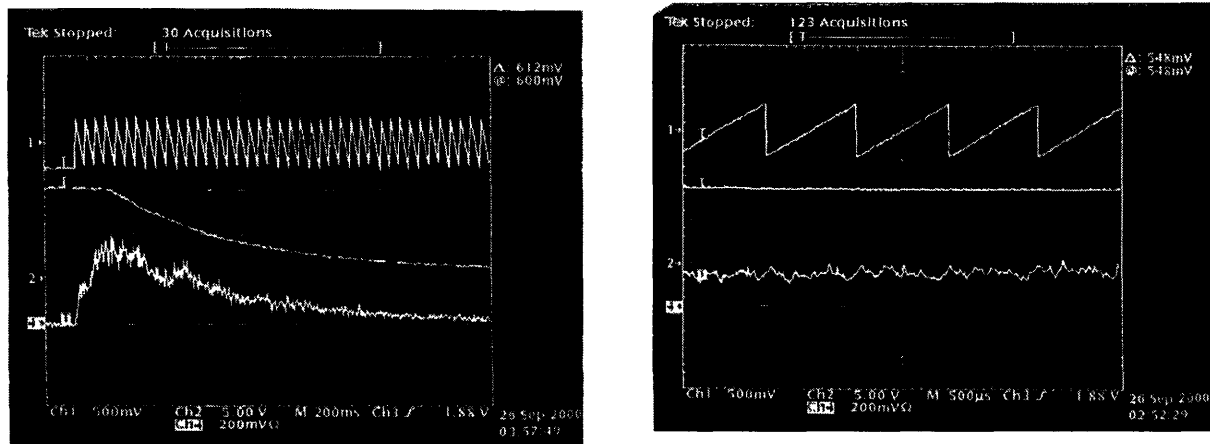


図 1 (a) : 取出しビームのリプル (最下トレース) (b) : (a) の拡大 (500 μ s/div)
(200ms/div)

2-3 入射器系の研究開発

(1) 入射器系のタイムシェアリング運転

入射器系ではイオン源以降の電磁石をパルス対応に変更し、また新タイミングシステムの構築することで、タイムシェアリング運転が可能になり、上下リングおよび中エネルギー照射室の3コースに異なるイオンを同時に供給できるようになった。その結果、基礎実験の効率が大幅に向上した。(2) 入射ビームのエネルギーの多段階化

3台のDTLタンクを順じ off にすることで0.8、2.6、4.2、6.0MeV/nのエネルギーのビームを供給可能とした。特に、4.2MeV/nのビームは通常の6MeV/nのビームと同程度の性能でリングでも加速・取出しができることが確認された。

イオン源の開発

これまでのPIGイオン源や10GHz・ECRに加え、18GHz・ECRイオン源を開発し、Xeまでの新たなイオン種の開発を行うと共に、宇宙空間での放射線被曝のリスク評価のためのFe、Ni等の金属イオンの供給が可能となった。

2-4 リングのCOD補正

ビーム強度を向上させる目的でリングのCOD補正法を確立した。これまでは応答行列法によってCOD補正を行ってきたが、垂直方向のCOD補正に関しては補正すると大きくビーム損失を起こす場合があった。その原因を突き止めるために軌道計算を再度行った結果、11ヶ所全てのモニター位置でCODを補正すると垂直方向モニター及びスティングが抜けている場所(ビーム取出し部：第5モニター)で、CODが40mm程度も発生する事が判った。そこで第5モニターでのCODを他のモニターでのCODから予測しベストコレクター法で補正する事で第5モニターを挟む2ヶ所で3mm程度のCODを残すがビーム強度がほぼ倍増する解を見出した。

電子ビーム冷却の冷却能力はイオンと電子ビームのアライメントに大きく依存する。一方、電子ビーム冷却装置は電子をイオンと合流させるためのトロイドを備えているためにイオンビームの軌道を歪ませる。そこで電子ビーム冷却装置の上下流にそれぞれ2組設置された水平・垂直スティングによってイオンビームのCODを補正し電子ビームに沿わせる必要がある。また、これらのスティングの実効長は近辺の鉄により磁場測定での値とはずれているために、スティングを励磁してこれで生じるCODをリングの位置モニターで観測し実効長を求めた。その上でローカルバンプ法を用いてCODを補正した。その結果、 $\pm 0.5\text{mm}$ 、 $\pm 1\text{mrad}$ 以下電子ビームとイオンを合流させる事ができた。

2-5 電子ビーム冷却

ビーム品質を大幅に向上させるために電子ビーム冷却装置を導入し、6MeV/nのC、Arビームを使って以下のようなビーム試験を行った。

(1) 運動幅の冷却

運動量幅 $2 \cdot 10^{-3}$ 程度(FWHM)の入射ビームを電子ビーム冷却(電子電流120mA)により $4 \cdot 10^{-5}$ まで運動量幅を圧縮する事に成功した。この値は電子ビーム加速電圧の安定度を考慮すれば妥当な値である。また、 10^{-4} までの冷却時間は1秒以下で、それ以後では9秒であった。

(2) エミッタンスの冷却

垂直方向のエミッタンスは $7.6\pi\text{mm}\cdot\text{mrad}$ から $0.6\pi\text{mm}\cdot\text{mrad}$ と $1/10$ 以下に圧縮する事ができた。冷却時間は 3 秒以下である。水平方向エミッタンスに関しては $110\pi\text{mm}\cdot\text{mrad}$ から $0.5\pi\text{mm}\cdot\text{mrad}$ と $1/200$ 以下に圧縮することができた。図 2 にその様子を示す。図 2 (a) は、多重入射された直後のビームプロファイルで、(b) は、3.5 秒間の冷却後のプロファイルであり、冷却と Intrabeam Scattering 等による加熱が釣り合った状態を示している。

(3) 冷却蓄積

多重入射したビームを冷却することにより生じた位相空間の空きスペースに多重入射することでビーム強度を増大させる事に成功した。強度利得はビーム寿命と冷却時間によるが 20 倍以上のビームを蓄積する事に成功した。また約 10^{10} 個を超えるとビーム不安定性により大きくビーム損失を起こす現象も観測された。

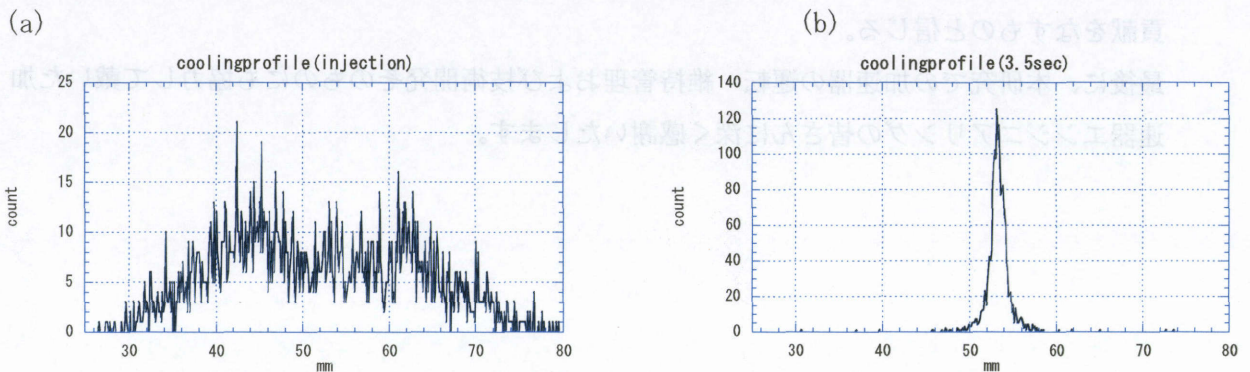


図2：ビーム冷却による水平方向プロファイルの変化。(a)入射直後のビームプロファイル：半値幅40mm
(b)3.5秒間の冷却後のプロファイル：半値幅3mm。

2-6 要素技術の研究開発

(1) リングの非破壊型プロファイルモニタ

MCP を利用した非破壊型プロファイルモニタを開発した。このモニターは、残留ガスとビームとの相互作用で生じたイオンを収集し MCP で増幅してプロファイルを測定するものである。測定精度を上げるためにイオンを MCP まで輸送する電場によるプロファイルの歪みを無くするように3次元電場計算によりガイド電場を形成する電極の長さ、電極間隔および分割抵抗の値を求めた。同時に、MCP には抵抗型アノードを取り付け電荷分割法によりプロファイルを測定することで分解能を向上させている。図 2 の示した冷却ビームのプロファイルは本モニターを用いて得たものである。

(2) 確率冷却のためのビックアップ電極の開発

確率冷却を効率良く行うために、大利得、低ノイズ、広帯域周波数特性が求められる。試作ビックアップ電極の性能確認を行うために $C290\text{MeV}/n$ を用いてビームテストを行った。テストでは $1.7\cdot 10^{10}\text{ppp}$ 、 $3.0\cdot 10^9\text{ppp}$ 、 $4.0\cdot 10^8\text{ppp}$ のビーム強度で行ったが、 $1.7\cdot 10^{10}\text{ppp}$ の場合、他と比べて異常に大きな信号が得られた。これはビームが電極をたたいている事が原因だと想像される。また感度測定を行った結果、 1.5GHz 以上ではノイズしか観測されなかったが、これ

は信号ケーブルでの減衰が大きいためだと推測される。

(3) 広帯域 RF 空洞の開発

T型ブリッジ全域通過網を有した無同調RF空洞の開発を行っている。本空洞は、帯域は0.3MHzから9MHzと非常に広いために、空間電荷効果を緩和したりバンチ回転を行ったりするために鋸歯状波のRFを印加できる事が大きな特徴である。これまでHe²⁺、C⁶⁺を使って、0.26MHzから5.3MHzまでの加速に成功している。今後、RFQからの0.8MeV/nのビームを使って8MHzまでの加速試験を予定している。

3. 結語

1993年11月からのビーム・コミッショニング以来、HIMAC加速器の技術開発が精力的に続けられ、呼吸同期照射法を始めとして世界に先駆けた研究成果を挙げてきた。これらの研究はHIMACに限らず、粒子線がん治療加速器全般における治療照射精度と効率の向上に多大な貢献をなすものとする。

最後に、本研究での加速器の運転・維持管理および技術開発そのものにも協力して戴いた加速器エンジニアリングの皆さんに深く感謝いたします。

I - 4 普及化への一試案

小平政宣^{注1)}

(財) 医用原子力技術研究振興財団

Proposal of Cancer Therapy System without Rotating Gantry

Masanobu Kodaira

Association for Nuclear Technology in Medicine

Beam therapy is one of useful methods for cancer therapy. Many results in National Institute of Radiological Sciences (NIRS) show many abilities of beam therapy for cancer therapy. In Japan, several beam therapy facilities are constructed or under construction. If its construction budget becomes to be smaller, beam therapy may be used as the general cancer therapy. But in the present beam therapy facilities, the budget of its construction is very large. One of the reasons of big budget is the construction of the big buildings equipped with thick shielding walls. Most of space of the facilities with thick shielding walls is devoted to the treatment equipments such as rotating gantries and beam transport lines.

This proposal is that using oblique beam line and rotating treatment bed, multi-portal irradiation is realized without rotating gantry. At the same time, we designed adequate beam lines to minimize the total facilities.

I. 緒言

粒子線によるがん治療法はがん治療の重要な治療法として注目を浴びているが、その普及に向けては解決すべき課題も多い。その一つに高額な予算を必要とする大型装置の建設があげられる。装置が大型となる理由は多門照射のための回転ガントリおよびこれに粒子線（ビーム）を輸送するための多岐にわたるビーム輸送系が必要となるからである。この課題を解決するため、大型の回転ガントリを装備しなくとも多門照射が可能となり、同時にビーム輸送系を照射系に合わせ合理化した装置を検討した。

II. 装置のコンセプトと基本仕様

ここで検討した施設合理化提案*1)の装置コンセプトおよび基本仕様は以下の通りとした。

- ① 治療効果の大きい炭素線治療の装置とする
- ② 回転ガントリをなくし装置全体の小型化を図る
- ③ 回転ガントリをなくしても合理的な多門照射を可能とするために、ビーム照射系システムは斜めおよび水平の固定照射ポート2本を備えている。
 - a. 斜め45度の固定ポートと回転式治療台による多門照射
 - b. 水平ビームの固定ポートと回転式水平治療台および回転式座位治療椅子による多門照射

注1) 現所属；東芝 原子力事業部 商品開発推進部、現住所；東京都港区芝浦1-1-1

- ④ ビーム輸送系もコンパクト化することが可能なレイアウト
- ⑤ シミュレータ室を設け、少ない照射室でも多くの患者治療に対応可能

表 1 加速器・照射系の基本設計仕様

項目	仕様	備考
加速粒子	炭素線	
体内飛程	1.5 cm	アイソセンター 2.75 MeV/u
照射線量率	2 Gy/min	HIMAC 相当
照射野	φ 1.5 cm	
照射方式	ワブラー+散乱体	
拡大ブラックピーク	1.0 cm	
照射野平坦度	± 2.5 %	
照射ポート	固定ポート 2本	斜め 45 度、水平ポート
主加速器	シンクロトロン (FODO)	
出射エネルギー	3.10 MeV/u	2.75 MeV/u + 3.5 MeV/u
周長	6.8 m	

III. 加速器の構成とレイアウト

1. 入射器系と主加速器系

本提案の治療施設配置図を図 1-a, b に示す。

入射器にはタンデム型静電加速器または RFQ+DTL 方式があり、どちらにも一長一短がある。ここでは広範囲に実績のあるタンデム型を採用した。タンデム型静電加速器では、負イオン源で生成した C^- ビームを高圧端子まで加速後に C^{4+} に荷電変換し再加速、再加速後、さらに C^{6+} に荷電変換し入射ビームラインを通してシンクロトロンへ入射する。荷電変換効率を考慮し端子電圧を 5MV とし、加速エネルギー 2MeV/u の C^{6+} を主加速器への入射ビームとする。汎用型がん治療装置の主加速器としては医療用装置の必要条件である高信頼性を重視し、HIMAC 他で実績のある FODO 型シンクロトロンで検討した。シンクロトロンの繰り返しが 0.5Hz の場合、医学利用から要求されるビーム強度 5.5×10^9 pps に対する主加速器のビーム電流値は $500 \mu A$ である。5MV タンデム加速器では従来実績より C^{6+} ビームを $100 \mu A$ の加速は可能であり、30 回転程度の多重回転ビーム入射を行うことにより $3000 \mu A$ の粒子電流の入射が可能となる。多重回転入射効率 50%、RF 捕獲効率 50%、取り出し効率 75% と仮定すると $560 \mu A$ の取り出し粒子電流が得られ、治療に必要な強度を十分確保できると考えられる。

2. ビーム輸送系および照射系

図 2 にはビーム輸送系および照射系の配置図を示す。主加速器から取り出されたビームは分岐用電磁石により水平照射ビームラインおよび斜め 45 度照射ビームラインに振り分けられる。ここで検討したワブラー法照射系は、ワブラー電磁石、バイナリ-散乱体、中性子線シャッター、正副線量計、プロファイルモニタ、リッジフィルタ、多葉コリメータ、ポーラスで構成されている。照射系をコンパクトにするため、散乱体とアイソセンタとの距離を 5 m とした。

IV. 照射システム

炭素線で体内飛程 15cm を得るために必要な照射エネルギーは 275MeV/u。また散乱体とアイソセンタとの距離を 5m とし鉛の散乱体を用いた場合、アイソセンタにおける照射野 ϕ 15cm において照射強度分布が $\pm 2.5\%$ を満足する散乱体厚は 0.38cm である。図 3 にこの時のアイソセンタにおける照射強度分布を示す。主加速器からの出射エネルギーは、鉛 0.38cm によるエネルギー損失を 25MeV、さらに線量計その他の挿入機器によるエネルギー損失を 10MeV と見込み、310MeV (275MeV+35MeV) とした。

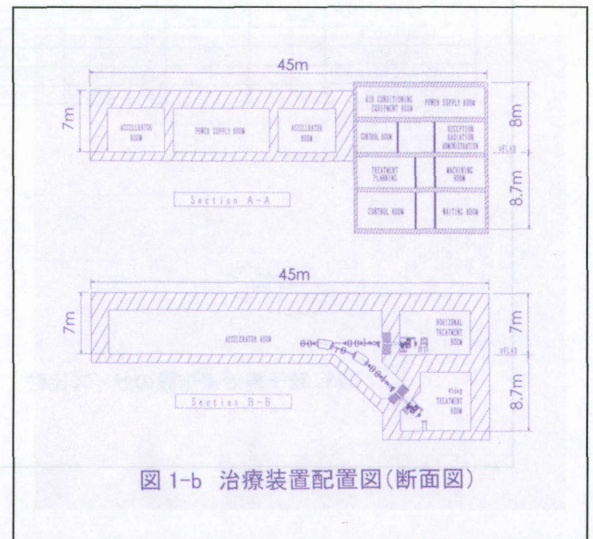
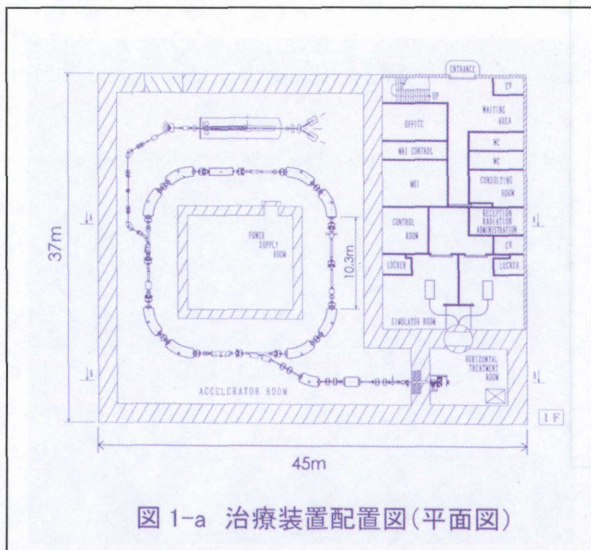
図 4・a,b には斜め 45 度ビームと治療台との幾何学的関係を示す。斜め照射ビームと回転式治療台を使うことにより、大型ガントリを用いずに多門照射が可能となる。さらに、治療台に例えば ± 15 度の Rolling、Tilting 機能を持たせることにより、45 度 ± 15 度の範囲で任意の照射角度が設定可能となる。

V. まとめ

がん治療普及化への一試案として、装置合理化について照射系を中心にハードウェア面から検討した。本提案による装置サイズを他施設と比較した結果を図 5 に示す。炭素線の施設でありながら、多門照射機能を持ち、さらに陽子線並みのサイズにすることが可能となる。合理化のため、治療可能範囲も限定されたものになっているが、パッチフィールド法等の採用により、適用範囲を広げていくことも期待される。さらに入射器を含めた加速器本体の小型化提案*2) を実現させることにより、普及化への大きな課題である建設費の低減を目指す必要がある。

(参考文献)

- * 1) 「粒子線がん治療等特別専門委員会 作業部会報告書」、H13. 3, (財) 医用原子力技術研究振興財団
- * 2) 「Compact Proton Synchrotron」, Proc. of ARTA 2001, K.Endo et al.



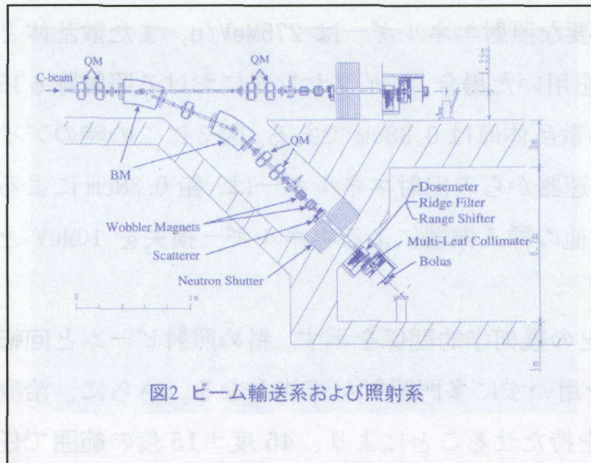


図2 ビーム輸送および照射系

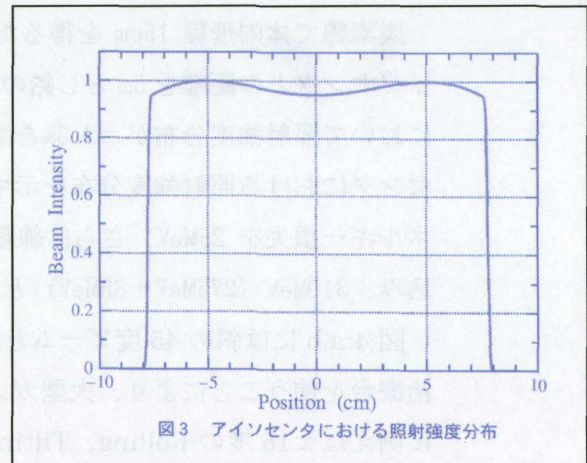


図3 アイソセンタにおける照射強度分布

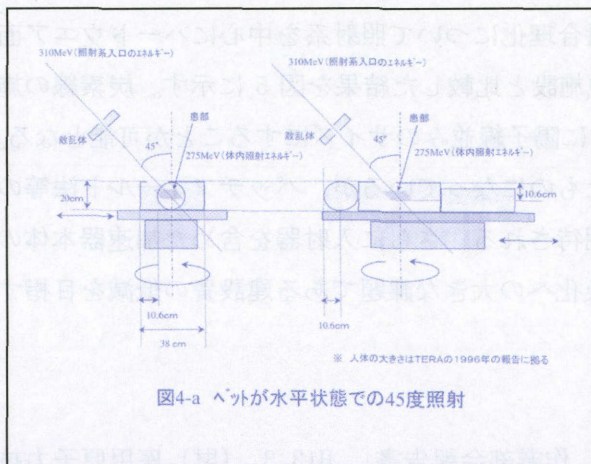


図4-a ヘッドが水平状態での45度照射

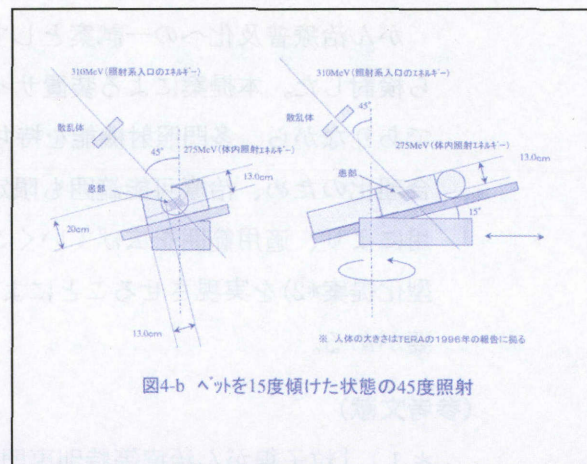


図4-b ヘッドを15度傾けた状態の45度照射

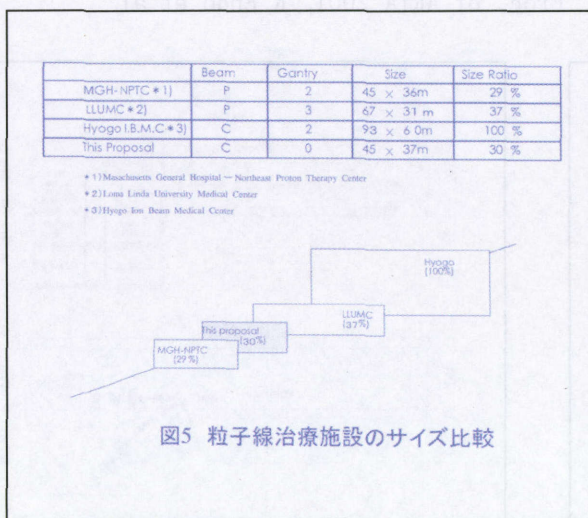


図5 粒子線治療施設のサイズ比較

I - 5 小型化プロジェクト

山田 聰

重粒子医科学センター
先進小型加速器事業推進室
Email: yamada_s@nirs.go.jp

A Project for Advanced Compact Accelerators Satoru Yamada, *National Institute of Radiological Sciences*

Advanced Compact Accelerator Development Project has newly been founded by Japanese Government to promote developmental studies of compact accelerators especially in medical fields. Total of 9 research institutes including 4 universities cooperate to make this project a success. Beside a part of developmental work, NIRS is expected to be a secretariat of the project.

Scientific target of this project can be separated into two major parts. One important purpose is to develop a compact synchrotron for particle therapy and the other one is the development of intense hard x-ray generator based on a inverse Compton scattering or inverse Thomson scattering processes. The x-ray generator will be usable for coronary angiography with digital subtraction technique.

1. はじめに

平成13年度から「小型加速器実証製作・普及事業」が電源開発促進対策特別会計の委託事業として開始された。本事業の目的は、これまで実証的な研究はされているものの、未だ実現していない新しい技術を用いた小型陽子・重イオンシンクロトロンおよび小型硬 X 線放射光源を実証製作することにより、加速器を用いた治療・診断および物質・材料科学、生命科学等への加速器利用の促進を図ることにある。本事業は平成10年に当時の科学技術庁政策研究所に設置された「加速器科学先端動向調査委員会」による調査検討結果に基づいて同研究所を中心に計画されてきたものであり、第1期計画だけでも事業期間5年、資金総額約40億円という大規模な事業だが、その実施段階になって初めて放医研が関与することとなった。

事業の実施にあたっては、放医研が取りまとめ機関として一括して事業を受託し、実際に研究を実施する研究機関と放医研が共同研究を行うことによって開発研究を推進するというやや変則的な体制が採られることとなった。事業を支援するための組織として放医研に先進小型加速器事業推進室を置き、事務局としての機能を引き受けると共に、各研究実施機関の研究担当者が客員研究員等の形でここに所属し、放医研職員の身分を持った上で研究を遂行することとしている。共同研究に参加する機関は東大、原研など放医研を含めて合計9機関に及び、うち4機関が大学またはその付置研究所、施設となっている。長期的な研究の遂行に関しては、各研究実施機関の研究責任者と外部委員で構成される先進小型加速器開発委員会を設け、予算配分やポストクの採用など研究開発の基本方針を決定できる体制を整備した。文部科学省との委託契約締結に当り、事業計画の中で重要な位置を占める加速器施設の取り

扱いに関する調整に時間を要したため、事業の開始時期が大幅に遅れ、当初計画の形での契約完了は10月にずれ込むこととなった。

2. 開発課題の概要

事業の中で実施される開発課題は小型陽子・重イオンシンクロトロンと小型硬X線放射光源に大別されるが、それぞれの概要を表1、表2に示す。なお、表には予算上はまだ認められてはいない第2期計画の概要も併せて示しておく。

表1. 小型陽子・重イオンシンクロトロンの開発概要

	第1期 (平成13～17年度)	第2期 (平成18年度～)
レーザーイオン源	○レーザー衝撃ターゲット部機構開発(最適化サーベイ) ○50TW級小型レーザー装置によるプレ実証機開発	○100TW級の実証機開発(小型重イオンシンクロトロンの実証機の一部)
ビーム蓄積・冷却部 (内側リング)	○ビーム蓄積・冷却部(内側リング)設計・製作 ○上記50TW級レーザーイオン源からのビーム冷却要素試験	○小型重イオンシンクロトロンの実証機の一部となる予定
主加速シンクロトリング (外側リング)	○超強パルス電磁石及び変調幅の広い高周波加速機構による超小型陽子シンクロトロンの開発	○上記と合わせて、小型重イオンシンクロトロンの実証機を開発(平成19年度完成予定)
F F A G 加速器	○炭素治療器の全体設計 ○炭素イオン用入射器 F F A G の開発とビーム加速試験	○重イオン治療用小型 F F A G 加速器実証製作

表2. 小型硬X線放射光源の開発概要

		第1期 (平成13～17年度)	第2期 (平成18年度～)
短パルス放射光源	レーザー・プラスマカソード	○レーザープラズマ電子発生機構制御技術開発(最適化サーベイ) ○レーザープラズマカソード部の実証機開発	○必要があれば、更なる高度化開発の実施
	Xバンド線形加速器	○Xバンド電子線形加速器実証機開発 ○レーザープラズマカソード部と組み合わせ、大強度短パルス放射光源の実証機を開発	
高強度放射光源	スーパーキャビティ	○模擬CW電子ビーム源の整備 ○利得 10^3 のスーパーキャビティIの開発	○利得 10^6 のスーパーキャビティIIを開発(平成19年度完成予定)
	高品質電子ビーム源	○高品質電子源としてレーザーフォトカソード部を実証開発 ○小型蓄積リングの要素開発	○改良Sバンド線形加速器及び小型蓄積リングの開発 ○スーパーキャビティIIと合わせて高フラックス放射光源を開発(平成19年度完成予定)

ただし、小型硬X線放射光源の開発については、特殊法人改革との関連で、計画内容が大幅に変更される可能性もある。

3. 開発内容

ここでは内容が確定している小型陽子・重イオンシンクロトロンの開発内容についてより

詳しく述べることとする。

3. 1 レーザーイオン源

レーザーイオン源は大強度のレーザーでターゲットを照射することにより、高エネルギーの多価イオンを生成する装置であり、その概念図を図1に示す。本計画では最終的に 100TW 級の出力をもつレーザーの衝撃により、数 MeV/u のエネルギーをもつ全電離状態の炭素イオンを発生させることを計画している。

これまでレーザー衝撃加速による陽子・重イオンの発生について、米国ローレンス・リバモア国立研究所やミシガン大学、英国のラザフォード・アップルトン研究所などで、数 10TW ~400TW のパルスレーザーを用いた数 10MeV 級の陽子やイオンの発生実験が行われており、 10^{12} 個/衝撃以上のイオン発生が確認されている⁽¹⁾⁻⁽³⁾。

本計画第1期においては、原研関西研の 100TW 級大強度短パルスレーザー装置を用いて衝撃ターゲット部の要素開発試験を行い、プレ実証機となる 50TW 級レーザーイオン源の開発を行う。なお、第2期においては、100TW にレーザー出力性能を增強し、レーザーイオン源の実証機を完成させる。

生成イオンの収量およびエネルギー分布はターゲットのサイズ、形状、表面状態やレーザーのパワー、パルス形状などに大きく依存するため、これらパラメーターの最適化が重要な開発ポイントとなる。

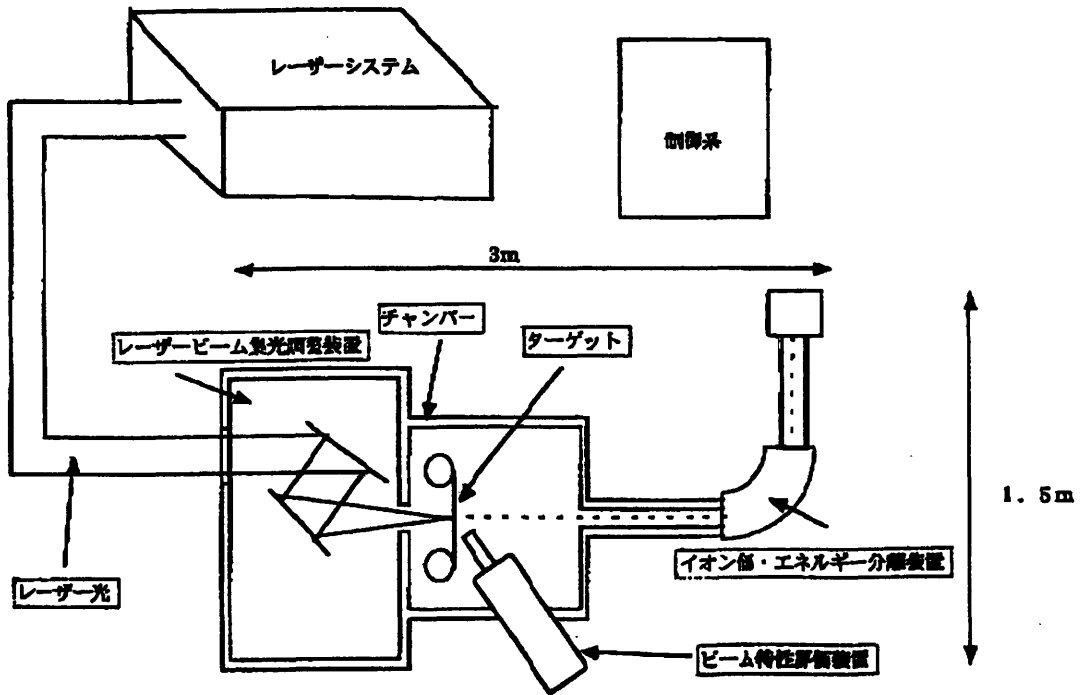


図1. レーザーイオン源概念図

3. 2 ビーム蓄積・冷却装置

レーザーイオン源からの陽子・重イオンビームのエネルギーは基本的に連続スペクトルとなっており、そのままではシンクロトロンによる加速を行うことができない。そこでエネルギー分析装置を用いて連続スペクトルの中から 10% 程度のエネルギー幅でイオンを取り出し、これを主加速装置となるシンクロトロンで加速可能な所までエネルギー幅を圧縮するために、ビーム蓄積・冷却装置を用いる。

本装置を用いたエネルギー幅の圧縮は以下のような手順で行われる。

手 順	エネルギーの広がり
1. レーザーイオン源からの特定エネルギー部分の切り出し (エネルギー分析装置)	10% 程度 (目的エネルギー \pm 数 % の範囲)
2. 位相空間における回転 (デバンチング)	10% 程度 \rightarrow 1% 程度
3. ビーム冷却 (電子ビーム冷却)	1% 程度 \rightarrow 0.1% 程度

本計画では、新たにビーム冷却試験装置の製作を行い、3. 1. で開発した 50TW 級レーザーイオン源と組み合わせて、上記の手順によるビームの質を高める要素試験を行う。図 2 にレーザーイオン源とビーム蓄積・冷却装置の概略図を示す。エネルギー幅を圧縮する技術そのものは基本的には開発済みと考えてよいが、世界的に見ても実際にレーザーイオン源との組み合わせテストが行われたことはないため、期待通りの性能が出せるかどうか重要な開発ポイントである。

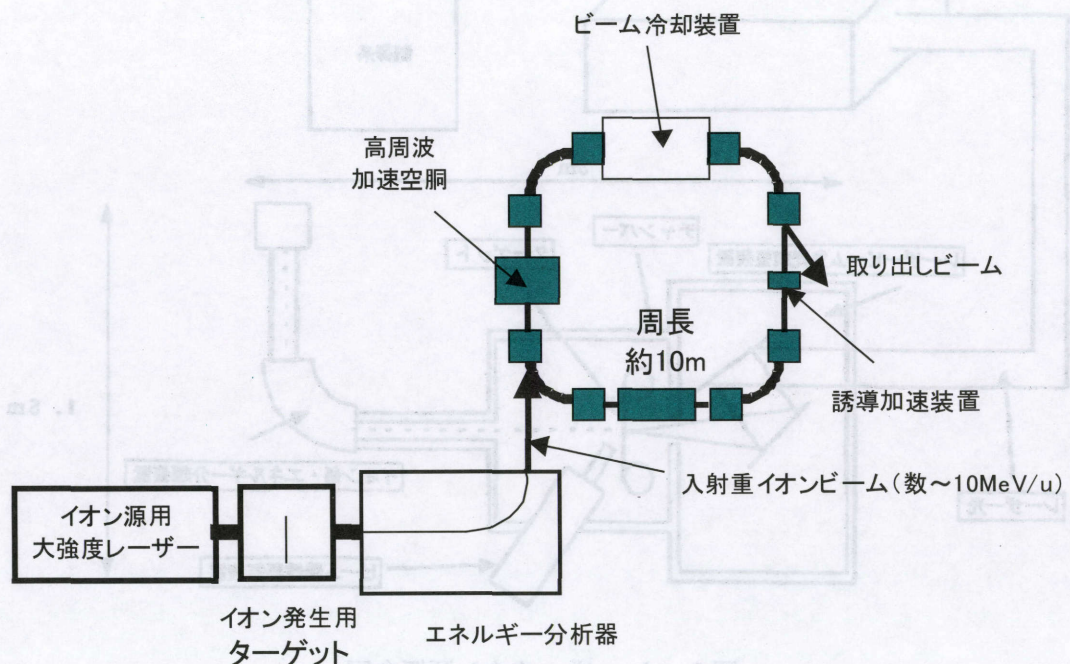


図 2. 100TW 級レーザーイオン源とビーム蓄積・冷却装置

3. 3 シンクロトロン

主加速部のシンクロトロンリングの開発は、最大限の小型化をめざして、パルス電磁石の磁場強度をできる限り大きくすること及び高周波加速空洞の高周波変調幅をできる限り広くとる等の極限的な開発を行う。

第1期計画期間では、常伝導交流電磁石を用いて最大偏向磁場3Tを実現し、200 MeVの陽子出力エネルギーのシンクロトロンを周長11m程度で実現することを目指す^{(4), (5)}。リングの集束構造としてはFBDO型の機能分離型シンクロトロンを採用する。コイルの発熱を抑えるために電磁石は短いパルスで励磁する必要があるため、電磁石、電磁石電源、加速高周波系、ビーム取り出し系など、開発要素は多種多様である。図3に第1期計画期間内に開発予定の小型陽子シンクロトロンの概略図を示す。

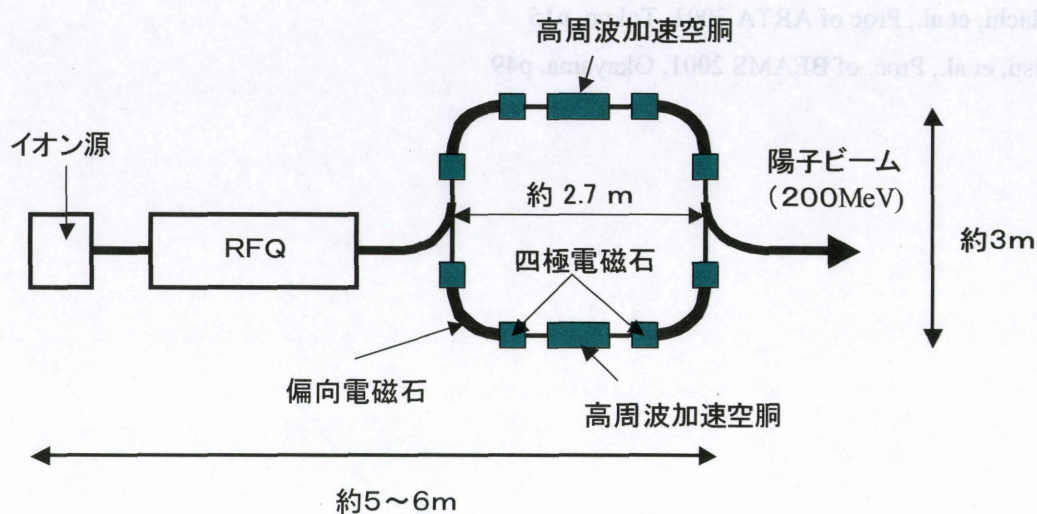


図3. 小型陽子シンクロトロン概念図

3. 4 FFAG 加速器

FFAG 加速器はシンクロトロンとは異なり磁場を時間的に変化させずに粒子を加速する装置のうち、AG 集束の原理を用いる加速器の総称で、1950年代に原理が提案された。このうち加速器を周回する周波数を厳密に一定となるように等時性磁場を実現するものはAVFサイクロトロンやリングサイクロトロンとして大きな発展を遂げ現在に至っている。この型の加速器は高いビーム強度を実現することはできるが、電磁石が大きくなるのが大きな欠点であり、炭素イオンを治療に必要なエネルギーにまで加速するには、現時点で世界最大級の超伝導サイクロトロンを用いる必要があるというのが実状である。

この型の加速器で磁石を小型化するには等時性の条件をはずす必要があり、イオンを入射してから加速が終わるまでの間、加速周波数をイオンの回転周期に合わせて変化させる必要が生じる。FFAGは最近になってKEKなどで新たな研究が進められているが⁽⁶⁾、治療用炭素イオン加速のための最適化についてはほとんど検討が行われていない。現時点では必要と考えられる400 MeV/u程度の最終エネルギーを実現するにはFFAGによる2段カスケード加速が必要であり、高周波加速空洞などが重要な開発ポイントであろうと考えられている。

第1期計画期間の終了時点で入射用 FFAG の製作およびビームテストを完了すべく、最適化研究を急ピッチで進めているが⁽⁷⁾、他の開発課題と比較しても、立ち上がりが遅れたこともありこれからの成果に期待したい。

参考文献

- (1) A. Maksimchuk et al., Phys. Rev. Lett. 84(2000)4108.
- (2) K. Krushelnick et al., Phys. Plasmas 7(2000)2055.
- (3) S. P. Hatchett et al., Phys. Plasmas 7(2000)2076.
- (4) K. Endo, et al., Proc. of ARTA 2001, Tokyo, p11
- (5) K. Endo, et al., Proc of APAC2001, Beijing, to be published.
- (6) T. Adachi, et al., Proc of ARTA 2001, Tokyo, p15
- (7) T. Misu, et al., Proc. of BEAMS 2001, Okayama, p49

II. 粒子線照射技術

II-1 患者内の線量推定システムの開発

Development of the comparison system for dose distributions in each patient body

遊佐 顕、金井達明、溝田 学
放射線医学総合研究所

新保宗史
がんセンター東病院

In heavy ion radiotherapy, it is strongly desired to measure dose distributions for individual patients, and to compare them with the results of the treatment planning. A Multi-Layered Ionization Chamber (MLIC) has been developed. This system can measure of the dose distributions in water equivalent materials quickly.

1 はじめに

患者毎の照射条件は治療計画をもとに決められている。個々の患者体内の実際の線量分布が治療計画で行われている計算による線量分布と一致し適正であるか確認したい。しかし、個々の患者体内の実際の線量分布を測定するのは困難である。組織は水で近似されることから水中或は水等価な物質中での線量分布を用いられる。水中で2次元もしくは3次元の線量分布を測定するとき問題になるのが測定に多くの時間とビームを費やすことである。この問題を解決するため、一度に深部線量分布を測定できる多層電離箱を開発し、得られた測定結果を治療計画と比較できるシステムを構築することにした。

2 多層電離箱

多層電離箱の概略を図1に示す。検出器は検出基板、バイアス基板の2種類の基板を重ね合わせたものである。

ビームが基板に対して垂直に入射すると基板の中でエネルギーを損失し、基板の間の空気を電離する。電離量を測定することにより線量分布が測定できる。

基板の材質はFR4で密度約 1.7g/cm^3 、厚さは 2.2mm である。検出基板の受感部は $3\text{mm}\times 3\text{mm}$ の電極で、表裏それぞれの位置が重なるように配置してある。検出基板は多層構造をとり、受感部からの信号引き出しは基板内部を通す。一方、バイアス基板は検出基板を挟むようであり、バイアス基板と検出基板の間隔は 2mm である。この間隔は重粒子線に対する検出器の物質長が水とほぼ等価になるように決定されてある。これらを32対64層重ねるとHIMACでの治療に用いられるビームの最大飛程よりも厚くなる。

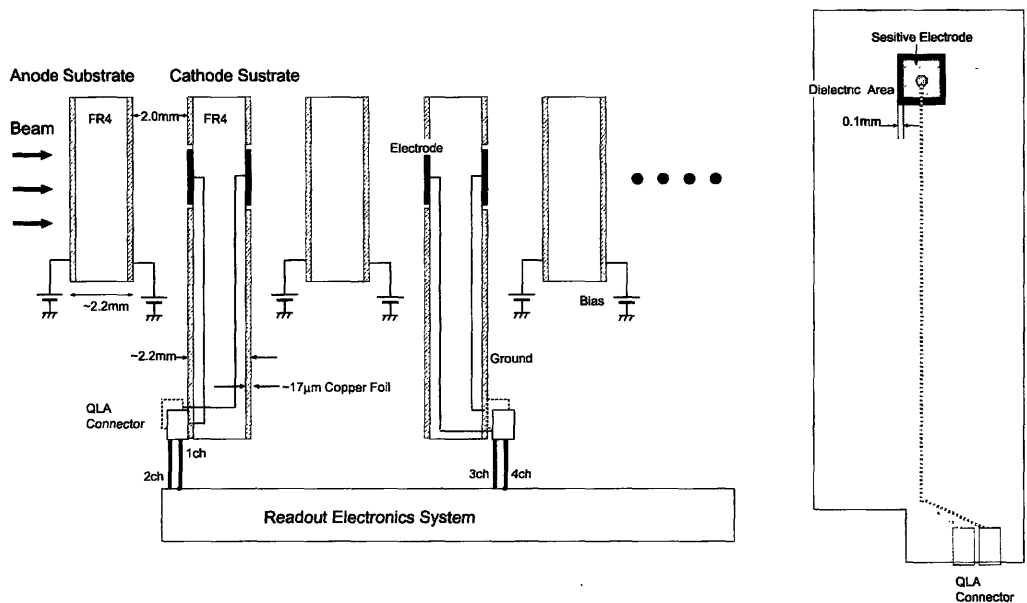


図 1：多層電離箱の概略図

多層電離箱の有感領域をビームに平行に配列することにより、1次元（ビーム方向）の深部線量分布を一度に測定することが可能である。また、多層電離箱の有感領域をビームに対して直角に駆動させることによって2次元的な線量分布を測定することが可能となる。

3 各チャンネルの深さの測定と感度校正

多層電離箱を実際に使うためには各チャンネルの深さを決定し感度を校正しなければならない。水等価厚が既知であるレンジシフターを数種類多層電離箱の前に置き、プラグピークのシフト量を測定することによりチャンネル当りの水等価長を求める。この結果、チャンネル当りの水等価長は4.3mmとなった。

多層電離箱の各チャンネルの感度校正は水中で測定した深部線量分布のプラトー領域と比較することにより求める。ここで、多層電離箱全体の水等価長より長い飛程を持つビームを使う必要がある。実際、飛程が約30cmある430MeV/nの炭素イオンビームを使用した。

各チャンネルの深さの測定と感度校正をした結果を用いて多層電離箱で測定した深部線量分布を水カラムで測定したものと比較した（図2）。比較に用いたのは290MeV/nと350MeV/nのSOBPが60mmの場合である。SOBP領域ではほぼ1%以内で一致している。

4 線量分布比較システム

溝田を中心に線量分布比較システムを構築している。これは、治療計画上の計算による線量分布と多層電離箱で得られた線量分布（生物線量）を比較できるシステムである。

具体的には、以下の手順をとる。

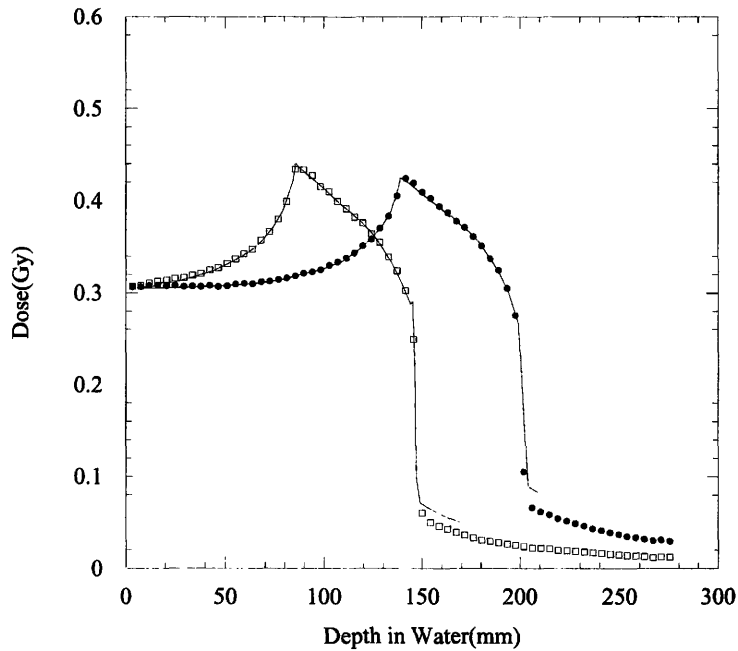


図 2：水中での深部線量分布（実線）と多層電離箱で得られた深部線量分布（プロット）の比較

1. 治療計画の CT 上で比較したい領域を選ぶ
2. 治療計画により作成された照射条件（ボースなど）をつくる
3. 多層電離箱の有感領域をビームに対して横方向に測定位置をかえることにより、2次元（3次元）の線量分布を測定する
4. 多層電離箱で得られた線量分布を生物線量分布に変換し、治療計画との比較が可能な形にする
5. CT 値と水等価長の変換を行い CT 上に二つの線量分布をマッピングする

また、このシステムでは両者の差を表示することも可能である。

5 まとめ

患者体内を水と仮定し、水等価な物質での深部線量分布を一度に測定する多層電離箱を開発した。多層電離箱で測定した深部線量分布は実際の水中の線量分布と比較して注目する領域内で1%以内の差異で一致している。また治療計画と多層電離箱での測定の比較をするシステムを構築した。本システムは、患者体内の不均一を考慮していないのでこの影響がどの程度あるか別途調査する必要がある。

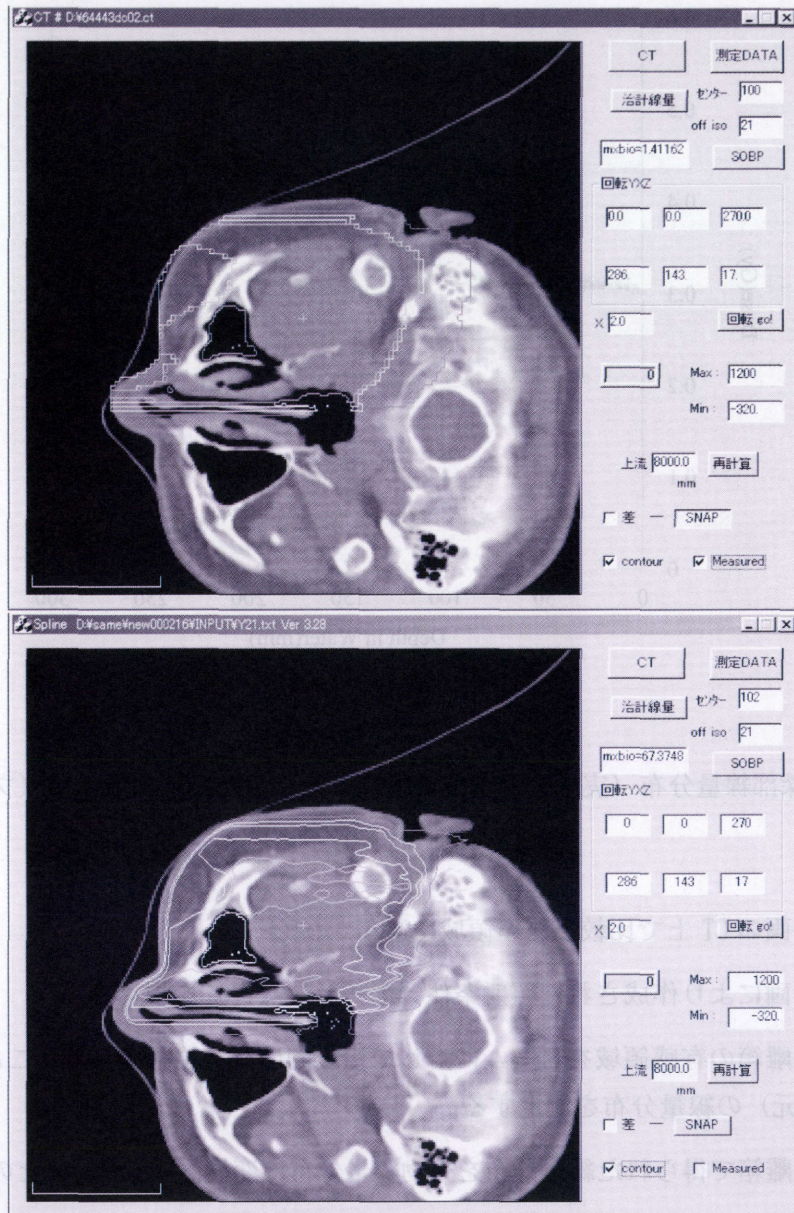


図 3 : CT 上のマッピングされた線量分布。治療計画（上）と多層電離箱による測定（下）

II - 2 放医研の3次元照射

金井達明¹⁾、二見康之²⁾、兼松伸幸¹⁾、遊佐顕¹⁾、小林由佳³⁾、宮元克之⁴⁾

¹⁾ 放射線医学総合研究所、²⁾ 静岡県、³⁾ BCC、⁴⁾ 三菱電機サービス

Three-dimensional Irradiation at NIRS

Tatsuaki Kanai, Yasuyuki Futami¹⁾, Nobuyuki Kanematsu, Ken Yusa, Yuka Kobayasi²⁾,
and Katsuyuki Miyamoto³⁾

National Institute of Radiological Sciences, Shizuoka Pref.¹⁾, BCC²⁾, Mitsubishi
Electric Service³⁾

For improve dose localization of the present heavy-ion radiotherapy, irradiation system for three-dimensional conformal therapy at NIRS is developed. Present passive irradiation method using a ridge filter, a scatterer, a pair of wobblers magnets, and multileaf collimator can not change the width of a spread-out Bragg peak(SOBP) in the radiation field. Adopting an active method for making SOBP by sweeping the Bragg peak in the depth direction, it is already proposed three-dimensional conformal therapy. In order to safely perform patient treatments by this three-dimensional conformal therapy, moving devices should be watched during the irradiation and check the synchronous stage of the devices. The system constructed was tested from a viewpoint of safety and the quality of the dose distributions realized. Through these tests, we reached point just before the three dimensional conformal therapy.

1. 序論

放医研では、1994年の炭素線を用いた治療開始以来、1000名を超える患者を治療し、良好な治療成績を得ている。この治療の中で、障害を減らすために多門の照射が試みられ、多くの成果を得てきた。しかし、これらの多門照射の隣り合う角度の照射では、どうしてもターゲット外で100%の線量が重なってしまう部分が生じる。また、100%の線量域が皮膚にまで広がる場合も多い。これらの線量を減らすことができれば、もっと腫瘍線量を増加させることができ、しいては障害を出すことなしに腫瘍治療の確率を上げることができる。放医研ではこれらの問題解決に貢献するために、拡大した炭素ビームを用いて効率的に3次元的に線量を集中させることのできる3次元照射法を開発してきた。ここでは照射中にさまざまな機器が運動し、連動することで照射野が作られることから、治療装置はこれらの機器の運動を治療計画どおりであるという保証をすることが重要である。本報告では、患者の治療照射を安全に行うための、運動する機器を監視するシステムをはじめとした、新しい照射技術を実現するための治療装置の改造について述べる。

2. 方法

放医研の照射法ではレンジ・シフタを照射中に動的に制御し、ブラッグ・ピークを深さ方向に走査する。このとき、ブラッグ・ピークの走査とともに、ターゲット外の部分をカットするために多葉コリメータをブラッグ・ピークの走査と連動してターゲット形状をなぞって

いく。このような方法により、ターゲット外の部分にブラッグ・ピークの照射が行われ
ないような照射が可能となる^{1)、2)、3)}。一方、レンジ・シフトを変えていくと平坦な照射野の
条件が崩れていくので、ワブラー電磁石も同時に連動して制御することで照射野の一様性
を保つ必要がある。ターゲットは深さ方向に一定の水等価厚さ(2.5 mm)のスライスに分
割され、各スライスに対して適切な線量重みを与えて一連のスライス照射を逐次実施する
ことにより、全体として最適な線量分布が形成する。

図1に、2.5 mmスライス用の3次元照射用リッジ・フィルタを使用したときの各レンジ・
シフト厚での一様照射野を実現するワブラーの半径を示す。このように、レンジ・シフトを
厚くしていくとレンジ・シフトでの散乱が大きくなり、一様な照射野を作るにはワブラー半
径を大きくしていく必要がある。

また、ワブラー半径をレンジ・シフト厚に従って変えることから、単位面積当たりの入射粒
子数(線束)も変化する。治療計画では、炭素線の線束は一定であるという条件で計算され
ているので、線束に関する補正をブラッグ・ピーク重ね合わせの比率に行う必要がある。図
2に、この補正の大きさを示す。この図では、各々の照射野サイズでレンジ・シフトが0に
なる時の線束を1に規格化している。

これらの条件は、治療計画装置から患者毎のデータが送られてきた後に照射制御する側で変
換をする。治療計画では、ビームは平行でワブラーの半径もレンジ・シフト厚によって変わ
らず、従って、重ね合わせの比率も平行ビームを仮定して計算されている。

これらの3次元照射時に動的な動きのする機器は、予めスライス毎の設定値をローカルな機
器内に記憶しておく。線量モニタに各スライスの線量重みに対応するプリセット値を与えて
おいて、各スライスの照射終了で機器にパルスを出力し、この同期パルスを受けると次のス
ライスに条件を更新することで動的な照射を行う。このように、すべての機器がモニタのパ
ルス出力に同期して動作していく必要がある。同期がぐずれると全く異なった、線量分布に
なってしまう恐れがある。そこで、動的な照射がうまく実行されているかどうかを、全く独
立に監視するシステムを導入して照射システムの安全性を向上させた。また、副線量モニタ
として動作する二次電子モニタ(SEM)も同様にスライス毎に監視するシステムにした。
図3に、外付けで設置された3次元同期照射監視ユニットのフローチャートを示す。

3. 結果

照射が正しく行われていることを実証するために、3次元照射システムを動作させてテス
トを繰り返した。ここで、実証する項目は、

- 1) 照射野の一様性が確保されているか?(ワブラーの制御)、
- 2) SOB P内の線量均一性が確保されているか?(ブラッグ・ピーク重ね合わせ比率補正)、
- 3) 多葉コリメータの制御がうまく行われているか?
- 4) モニタの線量校正の方法は適切であるか?

などである。これらの項目を実証するために、治療計画は接続せずに簡単な幾何学形状のタ
ーゲットを想定して試験を行った。装置の物理的な動きの試験を行うために、ターゲットの
中は物理線量が一様になるように計画した。具体的には、直方体、ベース型ターゲットや球
形ターゲットを想定し、物理線量で一様な計画を立てた。

図4に、立方体ターゲットの場合の3種類のレンジ・シフト厚に対する3次元照射で得られたSOBPを示す。これから、2)のSOBP内の線量均一性が確保されていることが良くわかる。また、図5に、ベース型、図6に球形のターゲットの場合の線量分布をそれぞれ示す。これらの結果より、3)の多葉コリメータの制御は適正に行われていることがわかる。

4. 結論

3次元機器監視装置を導入し、ワブラーの半径をレンジ・シフト厚に対応して最適なように変化させ、それによって粒子線束も変化してブラッグ・ピーク重ねあわせの比率も補正する照射を安全に行うシステムを完成させた。これにより、3次元照射を安全に治療応用することができる。3次元照射の治療計画の開発（兼松論文）とあわせて、治療を実施する準備が整った。この照射法により、線量分布の改善が可能となり正常組織の被曝量の低減による治療成績の向上が期待できる。

参考文献

- 1) Kanai T et al.: Med. Phys. 10, 344-346 (1983)
- 2) Futami Y et al.: Nucl. Instr. Meth. A 430, 143-153 (1999)
- 3) Schaffner B et al.: Med. Phys. 27, 716-724 (2000)

Uniform Condition for 290 MeV/n beam

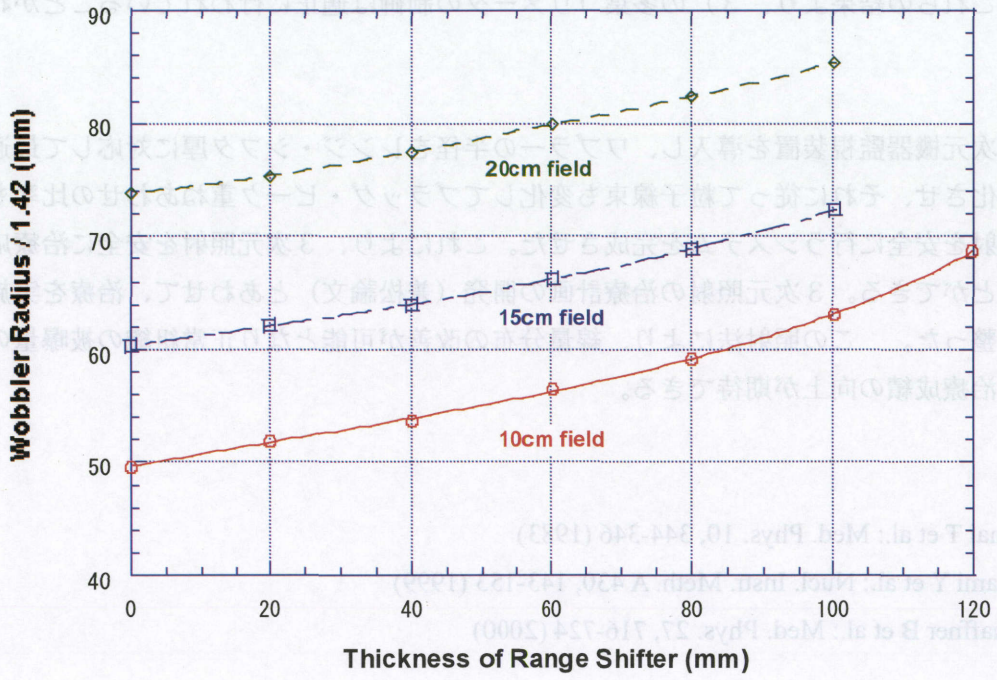


図 1

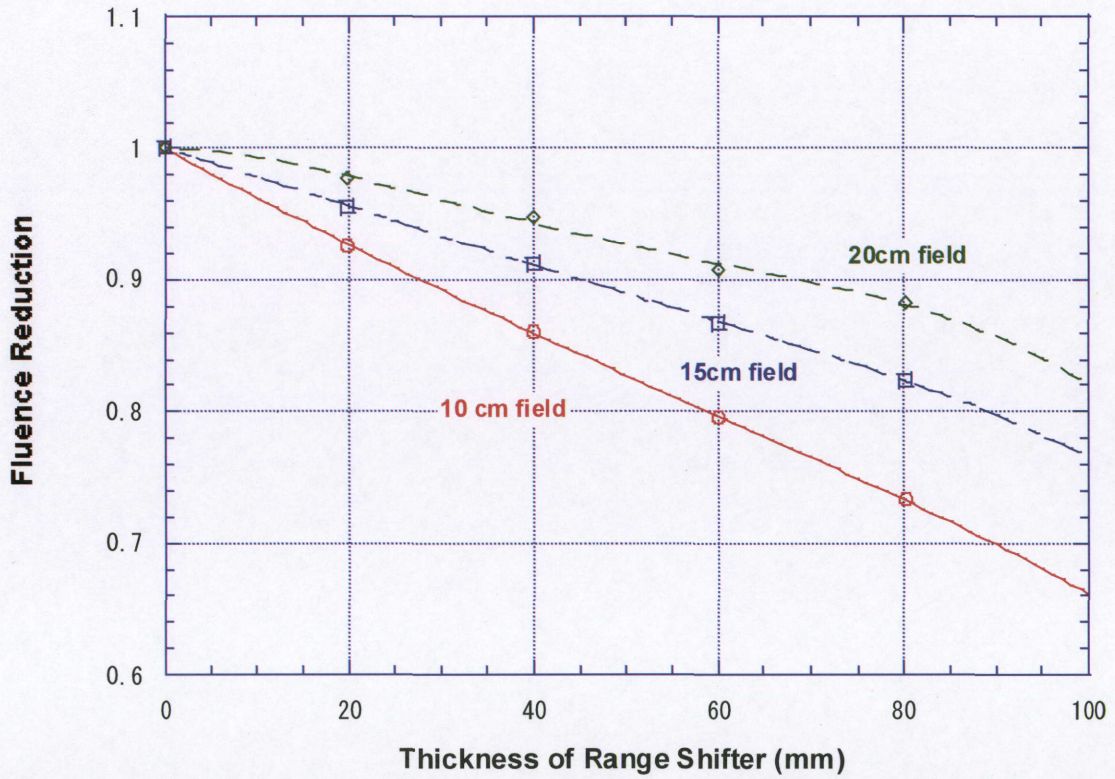
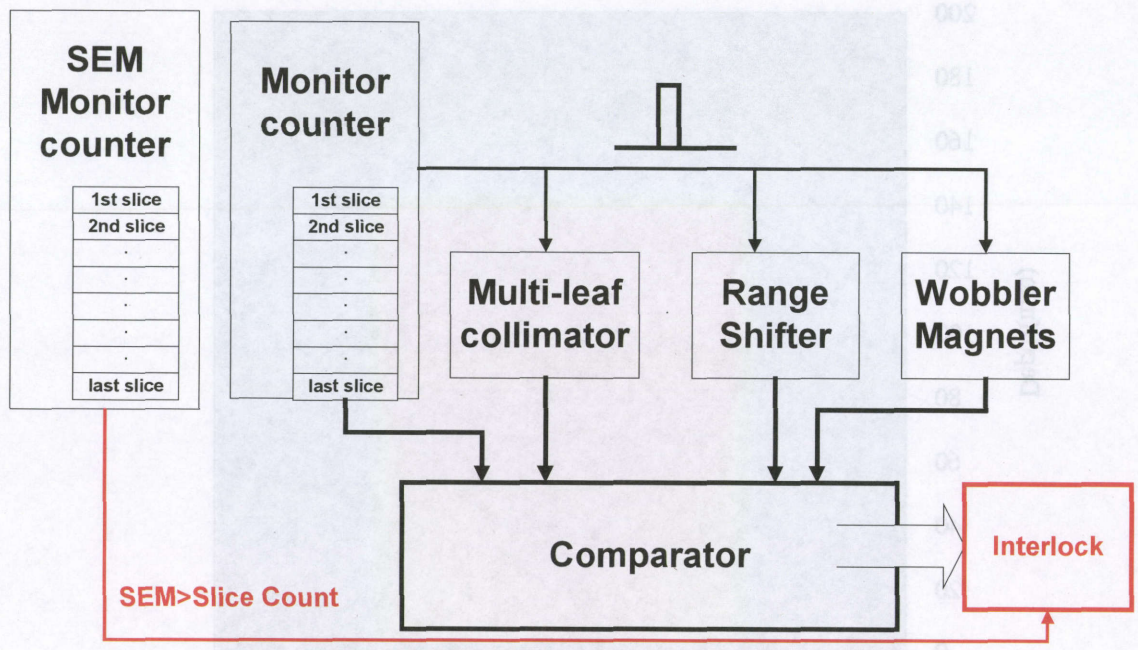
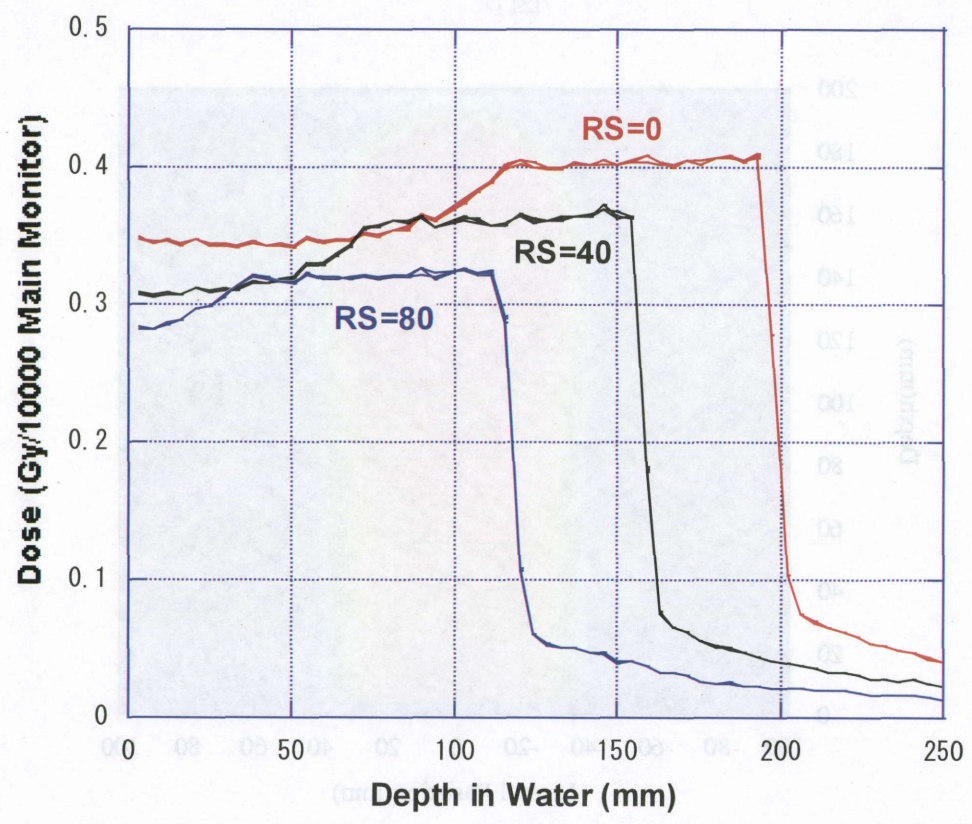


図 2



☒ 3



☒ 4

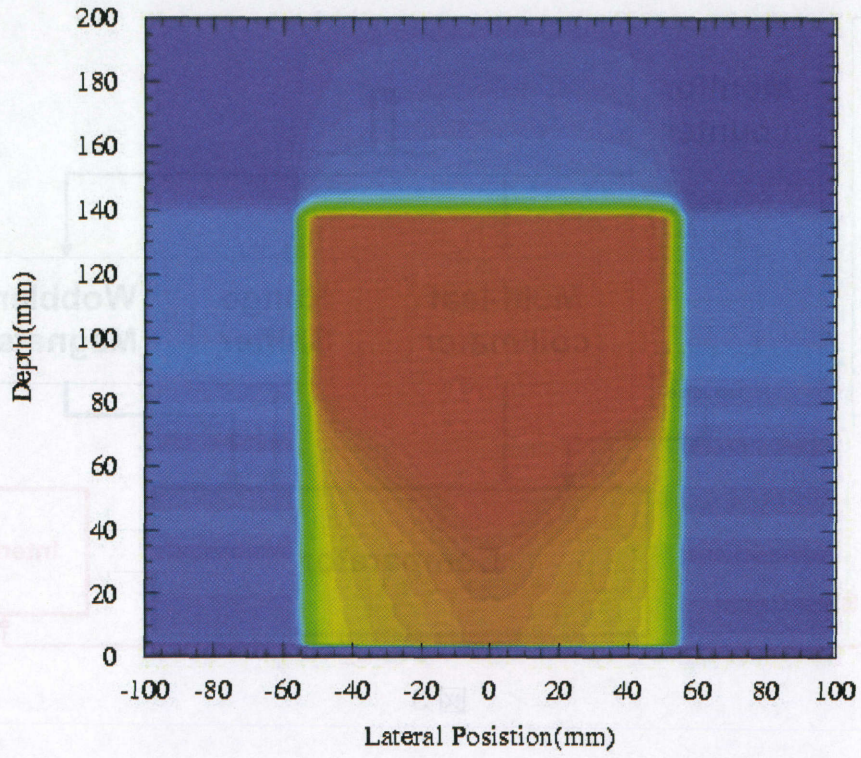


图 5

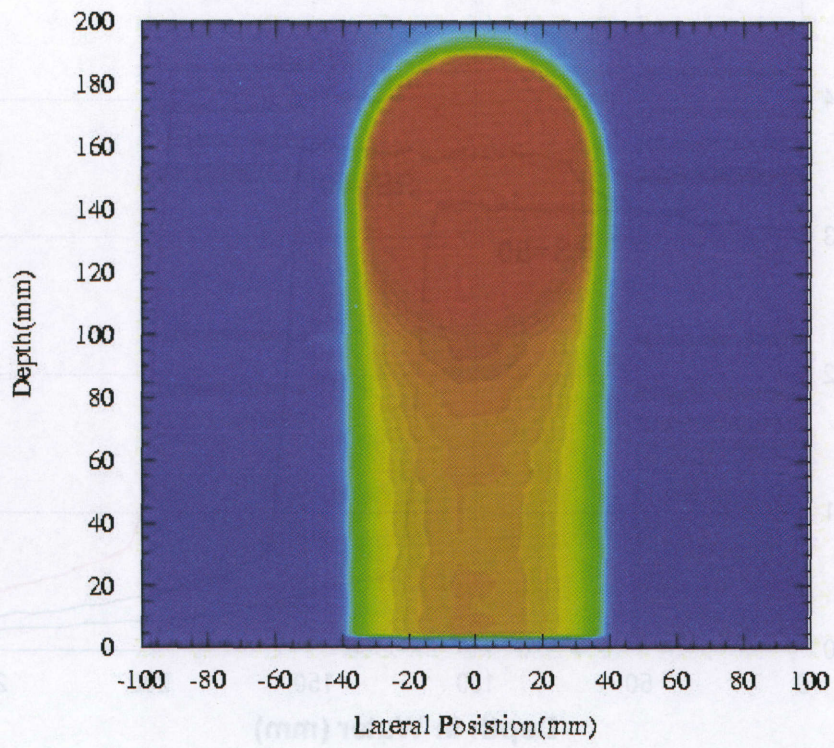


图 6

II-3 呼吸同期照射のための陽子線コンフォーマル照射技術

榮 武 二

筑波大学 陽子線医学利用研究センター

Conformal Irradiation Technique for Respiration-Gated Proton Radiotherapy

Takeji Sakae

Proton Medical Research Center, University of Tsukuba

A new irradiation technique for charged particle radiotherapy is developed to reduce unwanted dose transfer to the normal tissues around tumor. The filter is made of many layers produced by using stereolithography. The new filter can make a static irradiation field where the width of the spread-out Bragg peak (SOBP) is two-dimensionally adjusted to the shape of the target. In the case of a moving organ by the respiration, the new filter has an advantage in its less fluctuation of the dose distribution in compared with the simple scanning method. Conformal irradiation fields are realized by the new filter in experiments with intensity modulation. A comparison between the new technique and the traditional one is shown in dose distributions calculated by a treatment planning system including the function of the new filter.

I. 緒言

電流に制限がある現状の小型加速器を使って、呼吸により動く臓器に対して、照射領域をできるだけ標的に集中させるためには、特定の移動位相範囲内で（呼吸同期¹⁾）、静的に理想的照射野を複数回重ねる方法、あるいは移動に対して十分に高速な速度によりスキャンニングを行う方法等が考えられる。本報告では、前者の静的照射野を作るために開発した積層リッジフィルターについて述べる。更に現在開発中の、専用治療計画システムについて概要を述べる。

II. 積層リッジフィルター

積層リッジフィルターは、図1に示すように、従来のリッジフィルターの形状と幾何学的相似を持ち、その構造を微細加工技術により、縮小化、積層化したものである。照射方向と直行する面内で2次元的にその厚さを変えることにより、場所により拡大ブラッグピークの幅を連続的に制御することができ、照射領域を標的に集中できる。実際の治療では、ボースと一体化したものを患者毎、照射方向毎に作ることになる。最近のラピッドプロトタイプ²⁾の製造技術（光造形技術）により、製作の自動化が可能であり、実際の治療に対応できるシステムの構築が可能となっている。

このフィルターを使用した場合、原理的な次の二つの問題を克服しなければならない。

- 1) フィルターの構造要素の形状は、SOBP幅を変える毎に最適化されなければならない。
- 2) SOBP幅が狭い領域の線量が大きくなり、標的内に線量の不均一を作る。

問題点1)に関しては、設計計算に要素の形状の最適化を入れ、造形データに最適な構造が使えるようにすれば、個々の形状に対する最適化が可能である。簡便な方法として、フィルター全体の構造を二つに分け、形状パラメータを各領域で固定する方法が考えられる²⁾。

問題点2)を解決するには、中心部に散乱が小さい物質を配置した散乱体を使用する方法、早川による電動マルチリーフコリメータを使用する方法³⁾、スキヤニングのビーム強度変調を使う方法などがある。

III. 三次元コンフォーマル照射を実現する方法

前述の問題点を解決して、照射野を実現する方法について説明する。

1. 2回の分割照射による方法

積層エネルギーフィルターが持つ固有の問題点2)については、早川により不均一リッジフィルター用に考案された方法で分布の均一性を良くすることができる。この方法は、自動の多葉コリメータがあれば、従来の照射装置をほとんど改造せずに実施でき、極めて実現性が高い。

2. 同軸散乱体を使用する方法⁴⁾

原子番号が高い物質による陽子の散乱が大きいことを利用し、中心部分に散乱が小さい物質、周辺部分に散乱が大きい物質を配置した散乱体を使用すればラテラル方向の線量率変化の補正を行うことができる。この場合、散乱体の厚さは、エネルギー損失が場所に依存しないように決められなければならない。球状の標的に対する三次元コンフォーマル照射を、散乱体を使って行った結果を図2に示す。

この方法を実際の治療で使用する場合、散乱体の設計は、厳密に散乱を考慮できる計算法を使って行わなければならない。散乱を使う方法は、急峻なSOB0幅の変化には、完全に対応できない場合も予想される。

3. 高速のビームスキヤニングと強度変調を使用する方法

呼吸同期照射とダイナミック法を使って、コンフォーマル照射を行う場合には、従来の方法では三次元的なビームスキヤニングの速度が十分高速にできないことが予想される。この方法に更に、積層リッジフィルターの使用を加えることにより、深さ方向の線量分布の制御と、ラテラル方向のビーム強度の制御を独立させてできるようになり、ビームスキヤニングの範囲を二次元空間内に抑えることができる。これにより、スキヤニングすべきスポット数が一桁以上減少することになる。

呼吸同期に対応できるコンフォーマル照射としての高速スキヤニング法（疑似スタティック法）を実現する最初の段階として、この積層エネルギーフィルターと強度変調スキヤニングの組み合わせは、最も現実的な方法であると考えられる。この方法について、以下の予備的な実験を示す。

この実験では、高速スキヤニングを行う装置が準備できていないため、スキヤニングそのものをフィルターと測定系の移動により実現し、非常にゆっくりとしたスキヤニング速度で模擬的に強度変調スキヤニングを行った。この場合、入射ビームは内径10mmのコリメータでペンシル状のビームを作り、その入射位置は固定である。スキヤニングは、ビーム以外の装置の相対的な移動により実現された。ビームの強度変調は行わず、照射パルス数

(照射時間)を計算機制御で変化させ、実効的な強度変調を行った。図3は実験に使用した積層リッジフィルターの厚さの分布と断面図を示す。図4に実験結果を示す。階段状のSOBP幅に対応して深さ方向の線量分布の広がりが制御されていることがわかる。図中灰色の部分は、想定した標的から、ビーム径に対応して線量が低下する辺縁部分を除去した領域を示している。

IV. 積層リッジフィルターのための治療計画システム

図4に治療計画システム出力例を示す。現状はブロードビーム法を使用して計算を行っている。従来のリッジフィルターを使用した場合との比較から、積層リッジフィルターによる照射範囲が標的により集中していることがわかる。

V. まとめ

本研究で開発したフィルターは、照射野形成法として現在一般的に使用されているブロードビーム法における過照射領域の問題を原理的に解消し、スポットスキャン等の高度な照射野形成法に比べシンプルな操作で理想的な照射野を実現できるという特徴を持つ。更に、この方法は呼吸で移動する臓器に対して、均一で安全な照射を実現できる点で、複数の照射領域を重ねていく他の方法に比べ有利である。

本方法では、ラテラル方向にビーム強度を変化させ制御する必要があるが、本研究において、同軸形状の散乱体を使用する方法と、強度変調を伴うビームスキャンの方法が実験的に試された。結果として、どちらの方法によっても、3次元コンフォーマル照射を実現できることが実証された。

参考文献

- 榮 武二、佐藤 勝、丸橋 晃、納富 昭弘、早川 吉則、奥村 敏之、馳澤 憲二、秋根 康之、
放射線医学物理 第19巻、第1号、74-80
- 2) T. Sakae, A. Nohtomi, A. Maruhashi, M. Sato, T. Terunuma, R. Kohno, Y. Akine, Y. Hayakawa, Y. Koike, Med. Phys. 27(2), 368-373 (2000).
 - 3) Y. Hayakawa, Proc. of NIRS Int. Semi. on the Appli. of Heavy Ion Accel. to Radiation Therapy of Cancer in connection with XXI PTCOG Meeting (ed. by T. Kanai and E. Tanaka), 234-240(1994).
 - 4) T. Sakae, A. Nohtomi, A. Maruhashi, M. Sato, K. Hosono, T. Terunuma, R. Kohno, Y. Akine, Y. Hayakawa, Rev. Scie. Instr. Vol.72(1), 234-236 (2001).

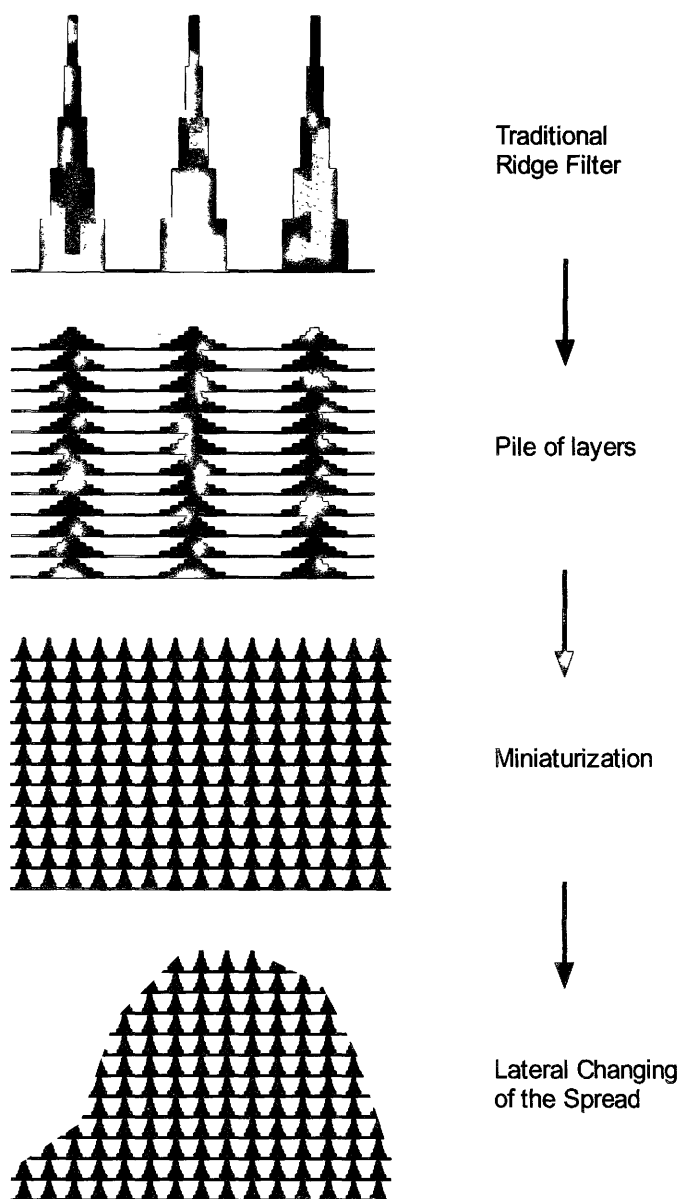


図1 積層リッジフィルターの構造

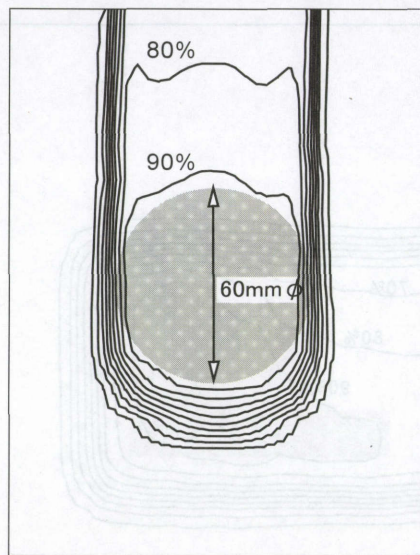
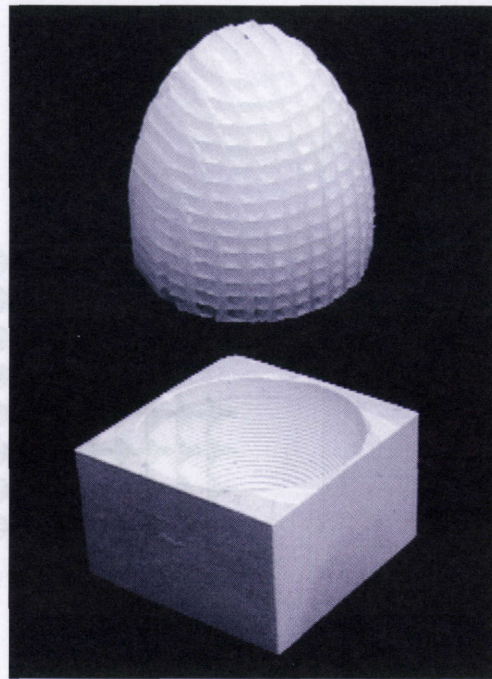


図2 球状の標的に対する積層リッジフィルターとボラス、及び実現された照射野

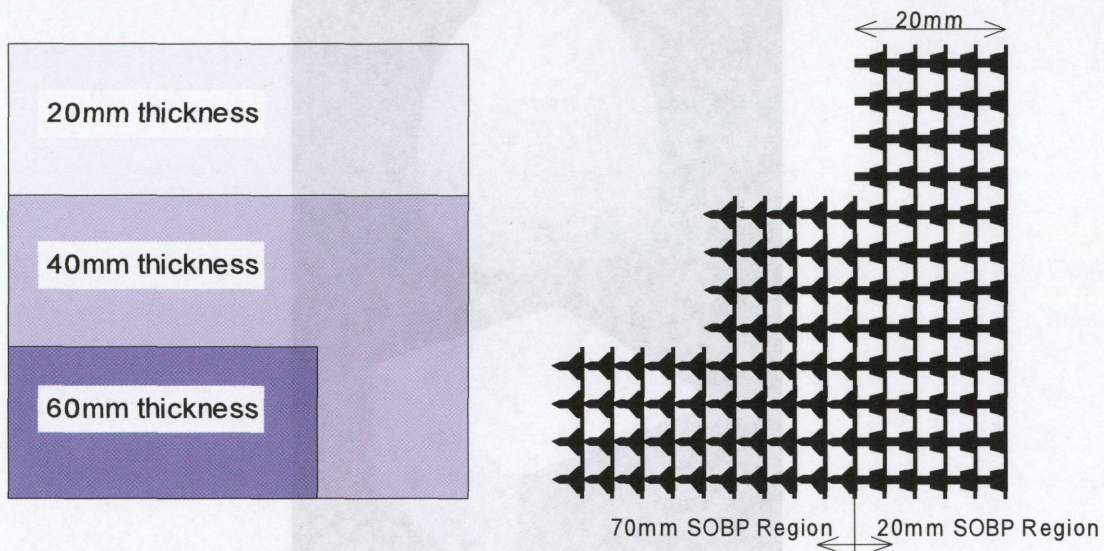


図3 スキャンニングの実験に使用した積層リッジフィルター

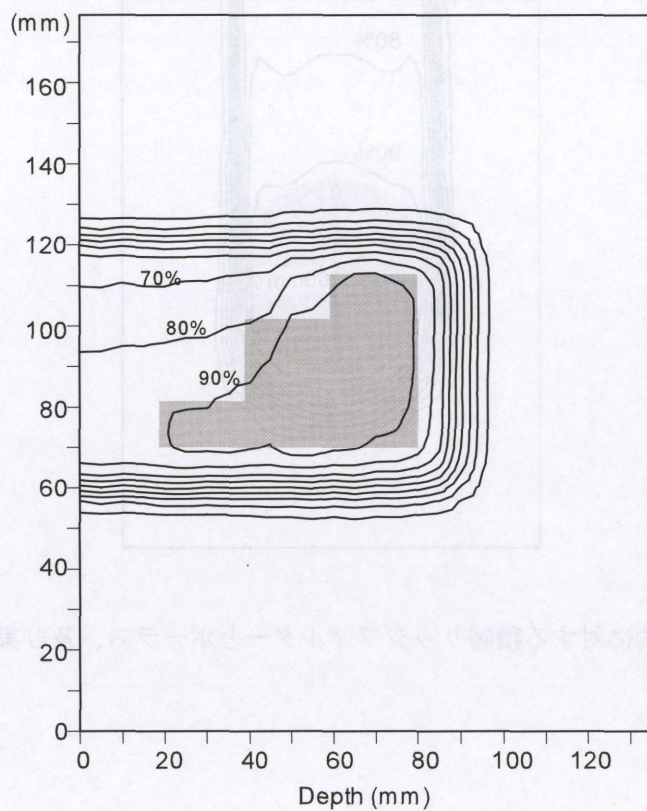


図4 強度変調ビームスキャンニングと積層リッジフィルターによる照射野

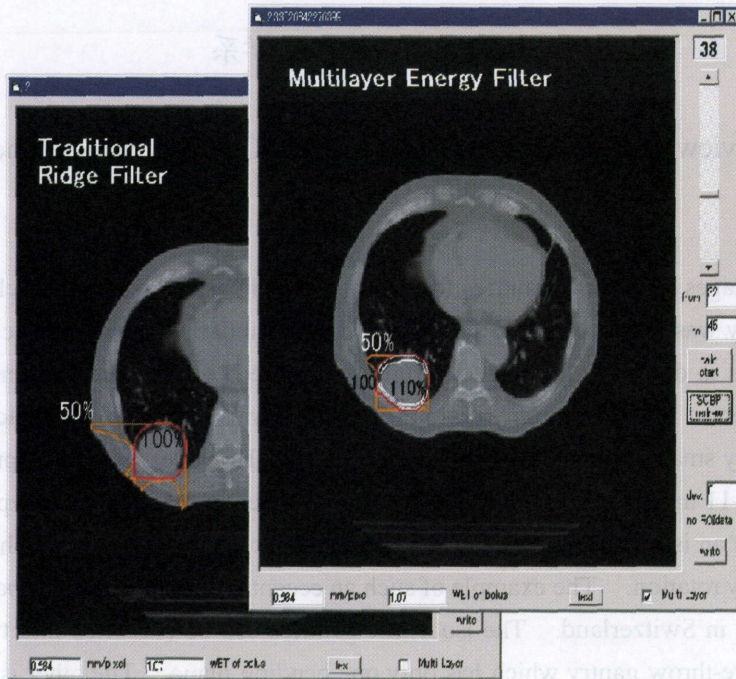


図5 積層リッジフィルターと従来のリッジフィルターの比較

Ⅱ－４ ガントリーの考察

高 田 義 久

筑波大学 物理工学系

A Review of Rotating Gantries for Heavy Charged Particle Therapy

Although advantages of rotating gantries for heavy charged particle therapy are clear to anyone, a first proton rotating gantry was firstly installed and used at Loma Linda University Medical Center (LLUMC), USA, in 1991. This is due to large magnetic rigidity required to bend such an energetic beam having enough range in patient. Up to now, only proton rotating gantries have been manufactured and used since proton has a relatively small magnetic rigidity due to $Z/A=1$. However, even such proton gantries have a diameter of about 10-11 m and weigh about 100-200 tons. There are a number of types of proton rotating gantries. The one is an isocentric gantry. The other is an eccentric gantry in which the irradiation point moves with the gantry rotation. The example of such an eccentric gantry is the compact gantry installed at Paul Sherrer Institute in Switzerland. The isocentric gantries can be classified into two categories. The one is a standard large-throw gantry which has only one bending plane. The other is a cork-screw gantry which has two orthogonal bending planes. The standard long-throw gantries are installed and used at University of Tsukuba, National Cancer Center Hospital East, Hyogo Ion Beam Medical Center in Japan and at Massachusetts General Hospital (MGH) / Northeast Proton Therapy Center (NPTC). The cork-screw gantries have been used at LLUMC. Gantry design is affected by the beam delivery method. In present double scattering systems or beam wobbling systems, the beam is spread out and shaped in the straight section after the last bending magnet of the gantry beam optical system. The required length of the straight section is about 3.0 m. If a beam-scanning magnet is integrated in the gantry optical system and placed before the last bending magnet as in the case at PSI, shortening of the straight section is possible. Now researchers at GSI in Germany are designing a heavy ion gantry for the Heidelberg clinic. A pair of scanning magnets is placed before the last bending magnet to decrease the length of the straight section.

The characteristics of the gantry beam optics lies in the fact that the incident beam is rotated in the reference frame of the gantry when the gantry rotates. This results in the variation of beam shape if the beam emittances in x and y-axes are different in general. This should be considered carefully to control the beam size at the patient position as in the case of beam scanning. Since the gantry structure has a mechanical distortion depending on the rotation angle, beam misalignment could occur due to the misalignment of gantry magnets. If precise beam alignment is required for the beam delivery system, beam steering should be made by a pair of the steering magnets to correct the shift of the beam centroid. Since we observe some hysteresis of beam centroid shift depending on the direction of rotation in some cases, we should be careful for locating the gantry at some specified angle with a pre-defined trajectory of rotation.

We will review the proton gantries manufactured so far and a number of new proposed design and study the future prospect of rotating gantries for heavy charged particle therapy.

1. はじめに

光子線治療では、患者が寝たまの姿勢であらゆる方向からビームを照射して線量を標的に集中し、かつ周辺の線量を下げることが可能な回転ガントリーが有効に使われてきた。一方、重荷電粒子線の照射は、1950年代後半から長い間、水平ビームあるいは垂直ビームの固定方向からの照射が続いてきた。1991年になって初めて陽子線治療専用の加速器を含めた照射装置が米国ロマリダ大学メディカルセンターに建設され陽子線回転ガントリーが治療に使用された。回転ガントリーの有用性が分かっていたにも拘わらず重荷電粒子の回転ガントリーが長く実現しなかった理由は、粒子の磁氣的硬さ $B\rho$ が大きいためにガントリーが大型化してしまうことが主たる原因である。15 MeV の電子の $B\rho$ は 0.0517 Tesla・m であるのに対し、250 MeV の陽子（水中飛程 37.9 cm）の $B\rho$ は 2.43 Tesla・m と桁違いに大きい。炭素イオンについては 450 MeV/u（水中飛程 32.6 cm）のエネルギーでは、 $B\rho = 6.82$ Tesla・m と更に大きい。 $B = 1.62$ Tesla としたとき、曲率半径が、電子線、陽子線、炭素イオン線の順に 0.032 m, 1.5 m, 4.2 m となる。従って、高エネルギーの陽子線、炭素イオン線は磁場により曲がりにくくそれを輸送する電磁石が大型になるのである。このような状況にもかかわらず、陽子線の場合は、回転ガントリーが作られているが、1つの例外を除き、その口径は 10-11 m で重量も 100-200 ton と大きく重いものになっている。その大きさから治療台まわりの状況も光子線治療用の回転ガントリーとは異なっている。陽子線より更に大型化する重イオンについては未だ実現していない。重イオン照射装置の場合、回転ガントリーに代わるものとして、水平照射、垂直照射、斜め照射ができる固定方向ポートと患者の体軸周りの回転を組み合わせる方法がとられている。最近になって、重イオンの回転ガントリーの提案がいくつか見られるようになり、近い将来実現するかもしれない。

2. 回転ガントリーの設計条件

回転ガントリーの設計において考慮すべき条件として

1. 加速器と一体型（提案のみ）か分離型（現存の全て）か？
2. アイソセントリック型か相対回転型か？
（ガントリーと治療台の相対位置関係）
3. SAD（線源距離）
4. 照射野形成機器を全て最終偏向電磁石の後ろの直線部に組み込むか、一部をガントリービーム輸送系に組み込むか？
5. 回転角度の範囲（全周か半周か？）
6. 照射野形成法
Fixed modulation か Variable modulation か？
 - (1) 散乱体法
 - (2) Wobbler 法
 - (3) Scanning 法（ビームスキャン（電流／機械）かベッドスキャンか？）
 - (4) ビーム光学的方式

(5) これらの組み合わせ

7. ガントリー輸送系のビーム光学系
8. ガントリービーム輸送系の電磁石形式 (常電導 (DC/Pulse)、超電導)
9. 加速器・ビーム輸送系によるエネルギー・スキャニングの有無
10. 患者位置決め装置等の付帯装置のノズル内の設置の有無
11. 患者へのアクセス (全てのガントリー角度でのアクセスが可能か?、特定の角度でのアクセスだけが可能? 位置決め場所と照射場所が物理的に離れていても可?)

これらは、いずれも回転ガントリーの設計に関係する。

加速器と一体化したガントリーは、中性子ガントリーとしては超電導サイクロトロンとして Harper Hospital (Detroit, USA) で実現しているが、³⁾陽子線では提案レベルである。現状ではこれまでに作られた全ての陽子線回転ガントリーは分離型である。一体型の場合、技術的には、超電導技術を使ってコンパクト化を図るというものである。メリットは、加速器からの取り出しビームをそのまま使えるのでビームのエミッタンスが上下、左右非対称でも回転に伴うビームの形状の変化がないこと。分離型の利点は、加速器1台で複数の照射装置にビームを供給できる点である。

アイソセントリック型か相対回転型か?については、回転半径を小さくし比較的小さい部屋でも設置可能なのは相対回転ガントリーである。PSI の相対回転ガントリーは、⁴⁾直径が 4m と他のアイソセントリック型陽子線ガントリーの 10t~11m と比べて半分以下である。その代わり、回転軸が照射点を通らないために治療台がガントリーの回転に伴い移動する。PSI で実現した相対回転ガントリー方式以降にこの方式を提案するものは殆どいない。特に回転に伴って患者の位置が変化することによるアクセスの問題や非常時のセキュリティを懸念する声がある。PSI の Pedroni 氏が PSI の拡張計画、PROSCAN project のために最近提案した新たなガントリーはアイソセントリックなものであった。⁵⁾最近、CERN 等の研究者により重イオンガントリーとしても利用できる Riesenrad ガントリーが提案されている。⁶⁾ここでは、昇降可能な治療室とせり出し/引き込み可能な治療台と半周回転のガントリーを組み合わせる方式が提案されている。

回転角度の範囲については、今まで作られたものは全てが全周回転であるが、中には、半周だけにして患者へのアクセスを改善し治療台の回転と組み合わせる方式を提案しているものもある。

照射野形成法としては、LLUMC、MGH/NPTC、筑波大学、国立がんセンターの回転ガントリーの1台が2重散乱体法^{7) 8) 9) 10)}を採用している。NIRS の HIMAC (回転ガントリーではない)、国立がんセンターの回転ガントリーの1台、兵庫県粒子線医療センター、

若狭湾エネルギー研究センター（回転ガントリーではない）が円形 Wobbler 方式¹⁰⁾を採用している。MGH/NPTC は、大照射野（40 cm×30 cm）形成のために同じノズルにラスタ方式の Wobbling が出来る装置を組み込んでいる。PSI は、スキャニング方式を採用している。電磁石による走査は 1 次元で、もう 1 次元は治療台のスキャンによる。また深さ方向は、レンジシフターによる制御である。MGH/NPTC のノズルには、電磁石による 2 次元走査が可能な機構が組み込まれているので、将来ビームスキャニングを行うことも可能である。LLUMC でも将来 3 台のガントリーの 1 台をスキャニング方式に切り替えるべく準備を始めている。以上は、全て現在稼働しているか稼働間近の回転ガントリーのみであるが、この他にも多くの施設建設計画があり、欧米で計画されている回転ガントリーの殆どは、アイソセントリック回転ガントリーを持ち、照射野形成法としてスキャニング方式を考えているものが多い。2 重散乱体方式やビームスキャニング方式を実現するには、高いビームの位置決め精度が要求されるが、Wobbler 方式ではその制限は緩い。ビームスキャニング方式では、小さいビームサイズと回転角に依らないビーム形状が要請されるのでビーム光学上の配慮が要求される。特に陽子線は重イオンに比べて散乱しやすいので、小さいビームサイズを得るには、真空を出来るだけ患者の近くまで持ってくるか、薄い真空窓を使ったり、ヘリウム Bag の使用より空気の散乱を減らしたり、物質量の少ないビームモニターの使用による散乱の減少などの工夫が必要である。

回転ガントリーのビーム輸送系の特徴は、ガントリーの回転に伴い、ガントリーから見て入射ビームが回転することである。これは、入射条件の変化を伴い、ビームの形状が変化することを意味する。ビームエミッタンスが同じでない限り（このような条件は通常実現しがたいことが多い）、厳密には回転に伴うビーム条件の変化は不可避であるので、これに対し対策を考える必要がある。特にビームスキャニングなどのように加速器から出てきたビームを出来るだけそのまま使うような場合は、この影響をよく考慮する必要がある。また回転ガントリーは完全剛体ではないため回転角に依存する歪みや移動、回転を伴い、これらはビーム中心軌道の移動を伴うため、正確なビーム位置制御が必要な場合は、回転角に依存したビーム軌道補正が必要である。

全身のどこでも照射可能な回転ガントリーが大型化する要因の 1 つは、陽子や重イオンの磁氣的硬さが大きく、曲率半径が大きくなって、ビームを輸送するための電磁石（特に偏向電磁石）が大型化することである。これを解決し装置を小型化する方法として、磁場を大きくして、曲率半径を小さくすることが考えられる。DC オペレーションの常電導電磁石では、最大磁場はせいぜい 1.8~2.0 Tesla 程度であるが、超電導電磁石を使えば、この 2~3 倍の磁場を得ることは可能である。しかしそれには冷却設備が必要であり回転する構造体に載せる必要がある（中性子用には実現された実績はあるが）ので設備の複雑化を問題にする声もある。小さいセクタ型コ

イルを作る難しさもあるので更に研究開発が必要であろう。また常電導電磁石でもパルス運転をすれば瞬間的に大きな磁場を得ることは可能であり、それに基づいた提案もある。

重荷電粒子線の照射野形成には、拡大ブラッグピークの形成が必要であるが、これをレンジシフタや回転羽根、リッジフィルターなどの挿入物質で実現するか、ビームのエネルギーを加速器・ビーム輸送系で変更する（ドイツの GSI で炭素イオンビーム治療で実現している）かの2つの選択肢がある。これにより、加速器の設計やビーム輸送系の設計、制御系の設計が影響される。

患者位置決め装置等の付帯装置のノズル内の設置の有無は、ノズル内に設置する機器の構成と配置、ノズルの長さや横方向のサイズに影響する。一般に多くのものを詰め込むほどノズルは長くなり、横方向のサイズも大きくなる。これは装置の小型化と逆行する方向である。照射点で患者の位置決めを行うか、照射点以外で患者の位置決めを行うかによって設計が大きく異なる。照射点以外で患者の位置決めを行う方式を採った方が、ガントリーの小型化には都合がよい。

患者へのアクセスの方法についてもいくつかの選択肢がある。任意の回転角度において床が形成でき、患者へアクセスできる方式（筑波大学、国立がんセンター）。特定の回転角度（ゼロ度、90°）でだけ床が形成され患者へアクセスできる方式（兵庫県粒子線医療センター）。照射点周りには、床を形成せず、患者を引き抜いた場所で患者にアクセスする方式（ロマリンダ大学）。以上のような方式が考えられる。

3. 既存の回転ガントリーと計画中の回転ガントリーの例

1. LLUMC の Corkscrew 回転ガントリー¹²⁾

Enge と Koehler が紹介したガントリー構成では、主たるビーム偏向は回転面内で起こるのでガントリーが回転するときこれらの電磁石が通過する体積が小さくて済む。結果としてガントリーを納める建物がより小さくなる。欠点は、治療台の動作範囲が狭いこと、ガントリーのオープンな空間内での患者へのアクセス空間が狭いことである。また偏向角度が大きいこと。

Corkscrew ガントリーは、まず 2 台の 45° 偏向電磁石でビームを 90° 偏向する。2 台の偏向電磁石の間には、1 式の四重極三重子がある。続いて最初の偏向面と直角な偏向面（回転面と同じ）内でビームを 270° 偏向するための 2 台の 135° 偏向電磁石と四重極三重子がある。2 番目の偏向電磁石の組は、ビームをアイソセンターに向けて偏向する。この系は 2 つの直交する偏向面を含み、全体のシステムがアクロマティックであることを要請するので、各組がそれぞれアクロマティックである必要がある。アクロマティック条件を満たすには、4 つのパラメータが必要である。2 つの余分なパラメータを磁極端部の回転に残している。これは、合理的なビームサイズのビームが通過することを確かなものにするには適切だが、それ以降のビーム光学条件の変更には殆ど柔軟性を残していない。ロマリング大学メディカルセンターに設置された Corkscrew ガントリーは、偏向面毎に 4 台の四重極電磁石を使っている。最終偏向電磁石出口から 50cm の所にビームのウェストを作っている。ガントリー入射ビームは、 24π mm.mrad の位相空間面積までの X,Y 対称なビームを仮定している。また運動量偏差は、 $\pm 0.5\% \Delta p/p$ を仮定している。

LLUMC の Corkscrew ガントリーは、ガントリーは主として大きなリングで支持されている。ベアリングは床と 1 つの壁から支柱により支持されている。ガントリーは、円錐状の形状をしており一方が 7 フィートの円形リング、もう一方が 16 フィートの円形リングからなっている。これらのプレートは、圧縮材（梁）で接続されている。これらの集合体は、ガントリー室へ搬送出来るように小さな部分に分割されたものから組み上げられる。LLUMC の電磁石は個々には 0.2mm の精度で設置され、ガントリー全体では 0.4mm の精度で組み上げられた。アイソセンターを向く精度は、直径 1.6mm 以内の球内に収まる大きさであった。

2. MGH/NPTC の Large-throw 回転ガントリー¹²⁾

IBA と GA が製作中した。回転要素は、ガントリーといっしょに回転するビームコース切換部の面内の 4 台の四重極電磁石から始まる。これらは、ビームラインによって作られた対称なウェストからのビームを 32 mm-mrad までのエミッタンスを持つガントリービーム光学とマッチさせる。ビームは、 45° 偏向された後、5 台の四重極電磁石で収束された後、 135° 偏向されアイソセンターに向けられる。 135° 偏向電磁石の出口からアイソセンターまでの距離は 3m である。ガントリー四重極電磁石は、アイソセンターで直径 12mm のウェストを作るように調整可能である。散乱体や Wobbling 方式のためには、四重極電磁石は、最終偏向電磁石から約 20cm にあるレンジモジュレータの中心で半径 10mm のウェストを作るように調整できる。

ガントリー内には、ビーム軌道の角度と位置を調整してノズルのビーム調整要素内の要求

公差内に収めることを可能にするビーム位置モニター、プロファイルモニターを含めるのに十分な空間がある。この公差は、散乱のための散乱体位置でサブミリの精度である。電磁石の運動量アクセプタンスは、 $\pm 0.5\% \Delta p/p$ である。

回転構造体は、「空間フレーム」内の電磁石を支持するリング、トラス、殻要素の配置を使用している。この構造は頑丈で重量を最小化するように設計された。前リングは軸方向に運動を制約した。トラス要素は、輸送、組立、有りうる修理を容易にするために取り外し可能である。この構造体は、「wiffle の木」の組立を使って2つのリングの上に支持されている。

ガントリー構造体の部品は、負荷がかかるとそる。そしてこのそりは回転角度とともに変わる。リングは歪みノズルはたわむ。考慮すべき重要な量は、そのノズルにビームモニターが搭載されているので、ガントリー回転の関数として理想的なアイソセンターに対するビーム位置の変化である。

3. コンパクトな 回転ガントリー¹²⁾

PSI のガントリー設計は、PSI でのビームに対する特別な要求と、長い腕を持つガントリーを設置するだけのスペースが足りない想定ユーザに対するガントリーを設計するという一般的な意図から出たものである。ビームエネルギーを大きく減衰 (590MeV から 270MeV と 85MeV の間へ) した結果としてガントリー手前でのビームの位相空間が大きい。ガントリーは、その直径が僅か 4m で PSI で使われるスポットスキニング技術を含むように設計されたコンパクト型である。最終偏向電磁石の後ろ端部がガントリーの回転軸と一致する。患者治療台がガントリーの前側の車輪に直接搭載されていて、アイソセンターとガントリー軸間の距離を一定に保つようにガントリーとともに動く。ビームは倍率 1 とアクロマティシティを達成するように収束される。口径は、 $\pm 1\% \Delta p/p$ の運動量幅まで許容できる。このシステムには所望の条件を達成するために 7 台の四重極電磁石がある。走査電磁石は、最終 90° 偏向電磁石の前に位置し、システムの口径を制限する。もう一つの条件は走査電磁石から出力されるビーム光学が点→平行収束条件を満たすことである。これは、ほぼ無限大の SAD (線源距離) が実現されることを意味する。これは、最終偏向電磁石出口とアイソセンター間の距離を最小化する。この条件は、最終偏向電磁石の端部回転を使って実現される。6 極収差が存在し、何台かの四重極電磁石に 6 極成分を導入し補正される。

4. 筑波大学の陽子線回転ガントリー

最大エネルギー 250MeV の陽子線を輸送できる。最大照射野サイズは、20cmφである。長い腕をもつガントリーで型は、MGH/NPTC のそれと同じであるが細かい所でいくつかの異なる点もある。基本構造が、円筒型で、円筒の剛性を利用して歪みを小さくする。まず構造体自身の剛性と重量を勘案しながら不要な部分を取り、必要な場所には強化のためのフィンを付ける。機械的なアイソセンターの精度を測定し、ガントリーの回転に伴うアイソセンターの移動が 1 辺が 1mm の立方体の内部に入ることを確認した。またガントリーの回転角度に依存したビームの中心位置の移動を測定した。そして中心位置の移動量の大きさはガントリーの構造歪みにより予想されたビームライン機器のミスアライメントによるものとはほぼ一致したが、角度による移動のパターンは全く合わなかった。また同じ回転角度に設置してもその前のヒ

ストリーに依存することを観測した。その理由については未だ結論は出ていないが、入射ビーム条件が完全に 0n-axis になっていないことからくるずれと、ケーブル・ベアの巻き取り部にかかる負荷が巻き取り方向とほどける方向とで違う可能性などが論じられている。照射野形成法として 2 重リング 2 重散乱体法を採用した。照射野形成距離は、約 3m である。将来の拡張性としてスキヤニングに対応するようにガントリービームラインの斜め立ち上がり部の一角に走査電磁石を 1 台を設置できるように空間を確保し、ノズル内の第 1, 第 2 散乱体の間にもう 1 台の走査電磁石を設置できるように空間を確保してある。ビーム光学系も 2 重散乱体法を使用する場合には、第 1 散乱体位置にビームウェストを持って来るが、スキヤニング実施時には、アイソセンター位置にビームウェストを持って来るができる。ビームのエミッタンス比が 1 ではないのでガントリーの回転にともない、ビーム形状が変化するが、2 重散乱体法の場合は、散乱体によるエミッタンス増大の効果が大きく、ビームの初期条件の違いは殆ど最終照射野には影響を与えない。ノズル内の機器は、バイナリ型の変厚第一散乱体、複数の 2 重リングを搭載する 2 つの回転台（入射する陽子のエネルギーに応じて最大 12 個の 2 重リングを搭載できる。2 つの回転台のどちらか一方に搭載されている 2 重リングを回転台の回転によりビームライン上に持って来る。もう一方の回転台は、なにも搭載していないところをビームライン上に持って来る。）、この第 2 散乱体を搭載する回転台はビーム方向に $\pm 10\text{cm}$ 移動できる（これにより分布の微調整が可能）。照射モニター（副）、複数の SOBP フィルターを搭載する回転台、バイナリ型のレンジシフタ（ABS 樹脂で出来ている。水等価厚で 0~127mm を 1mm 分解能で設定可能）、平坦度モニター、マルチリーフ・プリコリメータ（リーフ幅 25mm）、照射モニター（正）、スノート（ストローク約 40cm）、3 種類のポーラス・コリメータ・ホルダからなる。患者の位置決め時には、照射モニター（正）と同じ移動台に載ったレーザポインター／光照射野、X 線源（副）などが利用可能である。患者の位置決めのための正の X 線源（ガントリー角度 -90° でのみ使用する。患者の真上にせり出す）、正、副の X 線源に対向した位置に X 線撮像装置（DR 装置のセンサー部）がガントリーの中からせり出してくる。ガントリーの回転角に関係なく、治療台の周辺にいつでもアクセスできるように、キャタピラ方式の床を形成した。

5. 国立がんセンター東病院の 陽子線回転ガントリー

最大エネルギーが 235MeV の陽子線を輸送できる。最大照射野サイズは、20cm ϕ である。MGH/NPTC のガントリーと構造が類似している。治療台周辺の空間へのアクセスは任意の角度で可能である。2 基のガントリーがあるが、ノズル内の機器が異なる以外は、ほぼ同じ設計である。一方の回転ガントリーの照射野形成には、2 重リング 2 重散乱体法を使用し、他方の照射野形成には、Wobbler を使用している。Wobbler を使用しているガントリーにはマルチリーフコリメータを装備している。サイクロトロンから出射したビームを ESS でエネルギーを 4 段階に変更し、下流のビーム輸送系に輸送する。従って 4 段階の異なるエネルギーの陽子線を輸送することになる。

6. 兵庫県粒子線医療センターの 陽子線回転ガントリー

最大エネルギーが 230MeV の陽子線を輸送できる。構造は、MGH/ NPTC のガントリーと同

様の長い腕を持つガントリーである。照射野形成方法は、Wobbler 方式だが、最大照射野が 15cmφと比較的小さい。床が形成されるのは、回転角度が 0° と ±90° の時だけである。

7. HICAT (Heavy Ion Cancer Therapy) facility proposed for Heidelberg clinic (計画中)¹³⁾

ガントリーのイオン光学

陽子線、炭素イオン両用の回転ガントリーを提案。ガントリービーム光学系は、8 台の四重極電磁石、2 台の 45° 偏向電磁石、1 台の 90° 偏向電磁石からなる。ガントリーの高さは、ラスタースキャンシステムを 90° 偏向電磁石の前に置くことで最小化した。こうして、ガントリーの高さは、主として 90° 偏向電磁石の偏向半径と偏向電磁石ノズルからアイソセンターまでの距離で決まる。水平方向の拡がり、大きな偏向角を選び立ち上げ偏向電磁石 (偏向角 45°) 中の最大磁束を選ぶことで減らした。ガントリーの四重極電磁石系は、アイソセンター面でのスポットサイズを 2~5mm にしなければならない。このスポット半径の範囲は、全ての磁氣的硬さのレベルおよび $\epsilon_{x(x)}/\epsilon_{y(x)}=1/5$ までの横方向の予想されるエミッタンス比で達成されなければならない。更に、収束の性質がガントリー回転角に依存しないようにしなければならない。

一般的に、最終ビーム半径 R は、最終点のベータ関数とビームエミッタンスによって

$R = \sqrt{\epsilon\beta}$ で決まる。最終点のベータ関数は、ガントリー系の入口からアイソセンター面まで

Twiss parameter (β, α, γ) を転移することで計算できる。即ち、 $\beta_f = C_x^2\beta_i - 2C_xS_x\alpha_i + S_x^2\gamma_i$ 。

いわゆる倍率項 C_x, C_y はゼロあるいは少なくとも非常に小さい値になるように当て嵌めることが出来る。典型的には、 10^{-3} 以下の値を現実的なガントリー系について達成できる。こうして最終点でのビーム半径は、初期 Twiss parameter, β_i, α_i にはほとんど依存しない。最終点でのビーム半径は、この場合初期 Twiss parameter, γ_i にだけ依存し、もし、ビームの角度の

拡がりが x, y 方向で等しければ、即ち、 $\sqrt{\epsilon_x\gamma_x} = \sqrt{\epsilon_y\gamma_y}$ が成り立ち、且つ、 $S_x = S_y$ が成り立

つならば、異なる回転角でも一定になる。 S_x, S_y は、典型的には 1-10 の間の値をとり (約 1000 倍大きい) 等しい値にすることができる。横方向のエミッタンスが変化することによるアイソセンター面でのビーム半径の変化は、ガントリー手前のマッチングシステムで補償されな

なければならない。水平、垂直方向のエミッタンスが異なる場合でも、もし $\sqrt{\epsilon_x\gamma_x} = \sqrt{\epsilon_y\gamma_y}$ がガントリー入口で成り立ちてば最終点でのビームの断面は、ガントリーが回転しても丸いままである。

共鳴取り出しの場合、主に垂直方向のビームエミッタンスが最終エネルギーに依存して小さくなる。こうして、横方向のエミッタンス比は、ビームエネルギーとともに変化する。更に、最終ビーム半径はビームの運動量幅に依存しないようにしなければならない。こうしてガントリービーム光学は、アクロマティックでなければならない。これは、ガントリー入口での分散関数とアイソセンター面での分散が両方ともゼロでなければならないことを意味す

る。

ガントリー入口とマッチング系内での分散 D_x とその微分 dd_x/dz が消えるようにするには、マッチング系の上流におけるビーム輸送系がそれを行うことが必要である。

適切なガントリー角度に依存しないガントリービーム光学は、以下の境界条件を要求する。

$$\begin{aligned}C_x &= C_y = 0 \\S_x &= S_y \\D_x &= 0 \\R_x &= R_y = \text{目標値}\end{aligned}$$

これらの性質は、制限された電磁石の口径によるビーム損失を生ずることなく実現しなければならない。これは、エミッタンス比が大きく、ガントリーが回転してもビーム半径が系のアクセプタンスを越えてはならないことを意味する。最も際どい場所は、第2の 45° 偏向電磁石の出口とそれに続く2台の収束用の四極電磁石である。

四極電磁石のミスアライメントは、偏向電磁石によるキックを与えることに相当し、その角度は、四極電磁石の磁場勾配とシフト量の積に比例する。各四極電磁石に石 0.1mm のシフト量があるとしたときのアイソセンターでのビームのずれ量を計算した。大きいもので 0.5mm 程度のずれが生じることが分かった。

ガントリーの構造

ガントリー構造の機械設計は、任意のガントリー角度についてのイオン

光学要素の位置の安定性について最適化した。3つの異なる概念について調べた。ここに述べられる最も有望なレイアウトは、近い将来より詳細な最適化の研究対象となる。最大の安定性は、箱・梁構造 (box-girder construction) で得られる。このような構造は、プレート (板) の押す力に対する剛性が曲げ剛性に重畳するという利点を持つ。最大の歪みの最も現実的な見積もりは有限要素法により得られる。この目的のために接触面積の効果の現実的なモデリングを含めた3次元のコンピュータモデルが生成された。全体構造の全重量は、中央部分の壁厚が 20mm 、車輪の厚さが 50mm としたとき 675 ton と計算された。接触面積は、車輪の 90° 分をカバーしている。最大の計算された横方向の歪みは約 0.3mm である。計算によれば、より厚い壁を使っても構造体自体の重さが増えることにより、この歪みは改善しない。車輪の支持は、前方の車輪に 460 ton の重量が、また後方の車輪に 216 ton の重量がかかるように決めた。前方車輪は、12個のローラーで受け主ベアリングにかかる最大力は 2.54MN であり、前方車輪は、6個のローラーで受け、主ベアリングにかかる最大力は 1.2 MN である。ローラーの支持線の長さは、前方車輪に対しては 473mm 、後方車輪に対しては 438mm である。更に、ガントリー構造体の温度変化によるイオン光学要素の並進を見積もった。温度効果は、既に述べたビーム光学要素の並進に加えなければならないので、アイソセンターにおけるビーム位置のずれに寄与する。計算された最大の光軸のずれは、 $0.2\text{ mm}/^\circ\text{C}$ と計算された。

結論

ガントリーの回転に伴って生じる角度に依存した歪みと温度効果は、アイソセンター面に

おけるビーム位置のずれを生ずる。この歪みの許容量は、異なるビーム半径に対する許容されるビーム位置のずれ量で与えられる。壁厚をかなり増やしてこの歪み量を許容値(＜0.2mm)以下にしようとするとうガントリー重量がかなり増えてしまう。従って、ガントリーの十分な機械的剛性とステアリング電磁石による補正メカニズムとの妥協が選択されねばならない。

8. Riesenrad Gantry (計画)⁶⁾

CERN、イタリア、オーストリアなどのグループが設計し提案しているガントリー。重イオンにも適用できる。90° 偏向電磁石 (1.8T, 磁極間隙高=20.8cm, 62 ton) を回転して照射方向を 0-180° 変える。照射点が移動するのを治療室が上下昇降し、治療台を載せた部屋の床がせり出し又は縮むことで追いかけていくというユニークなものである。90° 偏向電磁石へ入射するビーム中心軸を回転軸として偏向電磁石を回転するので腕の長さが短くなり慣性モーメントを小さくできるため偏向電磁石を搭載し回転する機構が簡単になる(全重量=127 ton) というメリットを持つため重イオン用にも使えるというわけである。さらにビームを90° 偏向電磁石に入射する前に Inverter-rotator (7 台の 4 極電磁石をガントリーの回転角の半分の角度回転する) によりビームをガントリーの回転角に合わせて同じ角度だけ回転してやるので、ガントリーから見た入射ビームは、いつも同じ条件で入射するので、ガントリー回転角によらずいつも同じ条件のビームが得られる。このため入射ビームのエミッタンス比が1でないビームでも問題ない。イタリアの TERA Project のコアである CNAO のプロジェクトでこの設計を採用した計画も出ているようだ。

9. Uppsala Gantry (開発中)

Isocentric な large throw gantry で横方向の 2 次元スキャンを最終偏向電磁石を出た後に置いた 2 台の走査電磁石で行うというもの。ビームライン下流側の走査電磁石は、その磁極間隙を小さくするために機械的に上流側の走査電磁石により走査されたビームを追いかけるように動く。走査電磁石を最終偏向電磁石を出た後に置くため SAD が 1m 程度と短い。

4. ガントリー小型化についての考察

現在の回転ガントリーについては、いくつかの改善点が要望されている。いずれも既存のフォトンの照射装置、特に IMRT などが念頭にある意見のようである。

1. もっと小型化できないか。
2. 照射可能な方向を増やせないか。
3. 患者周辺の空間をもっと空けられないか。
4. ボーラス、コリメータなど患者に依存した器具をなくせないか。
5. MLC を使った Conformal therapy ができないのか？

これらの全てに Yes というのは現時点では難しい。

1. 小型化の意味が回転軸と直角な面内の回転半径の短縮を意味するならばある程度は可能である。そのためには、最終偏向電磁石から照射中心までの距離を短くすればよい。

では、最低限この距離がどの位かを評価してみる。治療台の半幅と稼働スペースに最低限 30cm + 20 cm は必要である。更に、スキャンングで照射野を形成する場合には、これにビーム強度モニター2台、ビームプロファイルモニター1台あるいは2台分の設置スペースとして 30cm~50cm 程度が必要である。レンジシフトでエネルギーを変える場合には、これに 20cm~30cm 程度が必要となり、最低 1m~1.5m は必要である。それに偏向電磁石の曲率半径として常電導電磁石の場合、1.2m~1.4m が必要である。そこで最低回転半径は、2.6~3.4 m 程度になると見積られる。これが散乱体方式になるとポーラス・コリメータの設置に必要な空間として 30 cm が加わり、レンジシフトを使う場合はその分で 20cm、SOBP filter が 10cm 程度、第2散乱体は、駆動装置を含めて 15 cm、正・副の照射モニター、平坦度モニターで 20cm~30cm 程度となって全部合わせると、3.35~3.65 m 程度になる。ここでは、第一散乱体はビーム輸送系に組み込み、プリコリメータの設置は除外してある。プリコリメータを置く場合にも固定した口径のものを設置し 10cm 以下の厚さに抑える。

2. ノズルヘッドをスリムにすることが必要である。散乱体法では、SOBP filter の設置は、個別にプラグインする形で行う。スノートヘッドは照射野の大きに応じて数種類のものを使い分ける。スキャンング法の場合は、加速器とビーム輸送系によるエネルギー・スキャンングを行えば、レンジシフトが要らなくなるためノズルヘッドはスリムになる。
3. 2. と同じである。
4. スキャンング法でクリアできる。ただし、精度の良い固定が出来る対象に限る。スキャンング法は、呼吸性移動を伴う臓器の照射には不十分なので、このような場合、やはり大きなビームサイズのビームを高速スキャンして照射野を作り、患者コリメータでビームを Shaping するか、場合によってはポーラスを併用することがやはり必要である。
5. MLC はサイズが大きくなるので治療台との干渉のため患者の近くまで近づけない。したがって現状では難しいのではないかと？

5. まとめ

回転ガントリーは、線量集中性、照射の自由度を増すために重荷電粒子線治療にとって重要な装置である。重荷電粒子線回転ガントリーは、大型になり、使用上の制約事項が多い。現在使用されているのは、陽子線ガントリーのみである。現在使用されているガントリーは、殆どが最終偏向電磁石の後方の直線部で照射野形成を行うタイプで、Fixed modulation を採用しているものが多い。ビーム走査法を組み込むものも出てきている。その設計は、照射野形成法と密接に関連する。重イオン回転ガントリーが真剣に検討されている。技術は発展途上にあり、小型化や使い勝手の良さの向上など、更なる研究開発が要望されている。

6. 謝辞

この Review を行うに当たり、国立がんセンター東病院の新保氏と、兵庫県粒子線医療センターの赤城氏に、当該施設の回転ガントリーに関する資料の提供をいただいた。また、Paul

Scherrer Institute の Eros Pedroni 博士には、PSI のガントリーに関して既存のものと同計画のものに関する資料をお送りいただき、このシンポジウムでの使用を承諾していただいた。ここに、強力にいただいだ諸氏に感謝する。

7. 参考文献

1. J.M.Slater, D.W.Miller, and J.O.Archambeau: "Development of a hospital-based proton beam treatment center", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14, 1988, 761.
2. J.M.Slater, J.O.Archambeau, D.W.Miller, M.I.Notarus, W.Preston, and J.D.Slater: "The Proton Treatment Center at Loma Linda University Medical Center: Rationale for and description of its development", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22, 1991, 383.
3. R.L.Maughan, W.E.Powers, and H.G.Blosser: "A superconducting cyclotron for neutron radiation therapy", *Med. Phys.* 21, 1994, 779-785.
4. E.Pedroni, R.Bacher, H.Blattmann, T.Bohringer, A.Coray, A.Lomax, S.Lin, G.Munkel, S.Sheib, U.Sneider, and A.Tourovsky: "The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: Conceptual design and practical realization", *Med. Phys.* 22(1), 1995, 37-53.
5. E.Pedroni: "Latest development in proton therapy", *Proceedings of EPAC 2000, Vienna, Austria.*
6. S.A.Reismoser and M.Pavlovic: "Engineering design and study of the beam position accuracy in the "Riesenrad" ion gantry", *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. A* 456, 2001, 390-410.
7. Y.Takada: "Dual-Ring Double Scattering Method for Proton Beam Spreading", *Japn. J. of Applied Phys.* 33 (1994) 353-359.
8. Y.Takada: "Application of the dual-ring double scattering method for proton field enlargement to beam with finite emittance", *Proc. of NIRS International Seminal on Application of Heavy Ion Accelerator to Radiation Therapy of Cancer in connection with XXI PTCOG Meeting held in Chiba, Japan, in Nov. 14-16, pp.100-114.*
9. Y.Takada: "Optimum solution of dual-ring double scattering system for an incident beam with given phase space for proton beam spreading", *Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res. A* 485, 2002, 240-261.
10. B.Gottschalk, and M.S.Wagner: "Contoured scatterer for proton dose flattening", *Harvard Cyclotron Laboratory, A Preliminary Report 3/29/89, 1989.*
11. T.Kanai, M.Endo, S.Minohara, N.Miyahra, H.Koyama-Ito, H.Tomura, N.Matsufuji, Y.Futami, A.Fukumura, T.Hiraoka, Y.Furusawa, K.Ando, M.Suzuki, F.Soga, K.Kawachi: "Bio-physical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for a heavy-ion radiation therapy", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 44, 1999, 201-221.
12. J.B.Flanz: "Large medical gantries", *Proceeding of the 1995 Particle Accelerator Conference, April, 1995.*
13. P.Spiller, D.Boehne, A. Dolinskii, H. Eickhoff, B.Franczak, B. Langenbeck, T. Haberer, E. Malwitz, M. Pavlovic: "Gantry Studies for the Proposed Heavy Ion Cancer Therapy Facility in Heidelberg", *Seventh European Accelerator Conference (EPAC2000).*

Ⅲ. 臨床への基礎研究 1. (物理・化学と生物)

Ⅲ-1 重イオン衝撃(6MeV/n)による水分子からの 放出二次電子線のエネルギー及び角度分布

大澤 大輔、佐藤 幸夫^A、川内 秀貴^B、本間 壽廣^A、
藤澤高志^A、曾我 文宣^A

京大 RI センター、放医研 重粒子^A、東京理科大 物理^B

Energy and angular distribution of secondary electrons produced by
6MeV/n ion impact on water vapor

Daisuke OHSAWA, Yukio SATO^A, Hidetaka KAWAUCHI^B,

Toshihiro HONMA^A, Takashi FUJISAWA^A, Fuminori SOGA^A

Radioisotope Research Center, Kyoto University, Kyoto, Japan

National Institute of Radiological Science, Chiba, Japan^A,

Faculty of Science and Technology, Science University of Tokyo, Noda, Japan^B

An apparatus has been fabricated for the measurement of the doubly differential cross section of electron emission from water vapor with fast heavy-ion impact (6MeV/n). The ejected secondary electrons were detected by a Chevron type of microchannel plate assembly after being analyzed by a 45° inclined parallel plate electrostatic spectrometer rotatable from 20° to 160° with respect to the incident beam direction. The scattering chamber was made of iron, and both of the electron spectrometer and the detector assembly were mounted in a m-metal housing in order to avoid uncertainties due to spurious magnetic fields including that of earth. By developing a water vapor generation and collection system, where the spouted water vapor was instantly frozen and trapped as ice on a stainless steel panel after the interaction with incident ion, stable (~10hours) and thin (10⁻²~10⁻³Torr) water vapor jet was obtained in the interaction region without disturbing the over-all pressure in the scattering chamber (~5×10⁻⁸Torr).

With the present apparatus, we have successfully observed the energy and angular distribution (7~10000eV and 20~160deg, respectively) of secondary electrons produced by 6MeV/n He²⁺ on water vapor. Obtained doubly differential cross sections showed an enhancement of high energy electron emission due to high energy ion impact.

I. 緒言

放医研 HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba) では、重イオン照射による深部がん治療が行われているが、ここでは飛程の終端部付近で急激に線エネルギー付与 (LET) が増大する、いわゆるブラッグピーク形成と呼ばれる荷電粒子線の持つ際立った特徴が利用されている。この治療法は照射による表面損傷が激減するという点で、従来までの X 線や γ 線照射によるそれと異なり非常に効果的かつ有望なものである。ブラッグピーク近傍のエネルギー損失は主として物質の電離、励起によるものであり、その生物効果は放出二次電子線の空間及びエネルギー分布に密接に関係している。

本研究の目的はブラッグピーク近傍のエネルギー (数 MeV/n) を持つ重イオン照射により水分子から放出される二次電子線のエネルギー及び角度分布を測定し、既存の理論と比較しうる高精度な二重微分断面積 (Doubly differential cross section) を求めることにある。得られた断面積は二次電子線が人体中でどのようなトラックを描くのかを構造解析するための、あるいは動径線量分布等の計算の基礎的データとなる¹⁾。従来まで様々な入射核種、ターゲットを用いてこの種の実験がなされてきたが、数 MeV/n 級の重イオン衝撃による水からの二次電子放出については、高真空下で安定希薄な水蒸気ターゲットを得ることが非常に難しいこともあり²⁾、信頼できる高精度実験データはまだ発表されていない。我々は噴出された水蒸気を液体窒素温度に冷却されたステンレス製パネルで水化捕獲することにより、チェンバー内の真空度 ($\sim 5 \times 10^{-8}$ Torr) を悪化させることなく安定 (~ 10 hours) かつ希薄 ($10^{-2} \sim 10^{-3}$ Torr) な水蒸気ジェットを生成することに成功した。この水蒸気ジェット発生・捕獲装置に加え、マイクロチャンネルプレート (MCP) アセンブリと組み合わせた平行平板型電子線分析器 (analyzer) を開発し、NIRS930 サイクロトロンからの全電離イオン He^{2+} (6 MeV/n、全エネルギー 24 MeV) を用いて、 $20 \sim 160$ 度方向に対し $7 \sim 10000$ eV にわたる放出二次電子線のエネルギースペクトルの観測に成功した。得られた断面積は高エネルギーイオン入射を反映して、keV 領域にわたる高速電子の高い放出率を示している。過去に行われた実験では、このような高速電子成分は全く見られなかったものであり、重イオン照射によるがん治療の改良高度化の観点からも、その放出分布の高精度な定量評価が期待される。

本講演では実験装置の特徴を紹介しつつ、 He^{2+} イオン照射を用いて最近得られた実験結果を報告する。

II. 実験装置

実験装置は交差ビーム法に基づいており、水分子ターゲットを作る水蒸気ジェット発生・捕獲装置、放出された二次電子をエネルギー分析する平行平板型電子線分析器 (analyzer)、それを検出するマイクロチャンネルプレート (MCP) アセンブリからなる。これらの装置は円筒の鉄製チェンバー (60 cm ϕ × 56 cmH) に納められ、 5×10^{-8} Torr の真空度で実験に供される (図 1)。放医研 930 サイクロトロンで作られたブラッグピーク近傍のエネルギー (数 MeV/n) を持つイオンビームは 5 mm ϕ 以下にコリメートされ、チェンバー下部中央のノズル (1 × 15 mm²) からシート状に垂直噴出された水蒸気ジェットと交差、相互作用した後、ファラデーカップ (FC) に到達する。

測定上問題となるのはバックグラウンド計数とチェンバー内の残存磁場である。前者の主な原因は入射イオンの飛跡に沿ってチェンバー内の残存ガスが電離した際に生成される二次電子であり、高エネルギー重イオン入射ではこの寄与が特に大きいため真空度の向上はバックグラウンド計数を下げる上で非常に重要である。本チェンバーでは差動排気と測定前の過熱脱ガス(ベーキング)操作(130度で24時間程度)により前述のように高い真空度が達成される。また後者については大部分の放出二次電子線のエネルギーは20eV以下と小さくチェンバー内の残存磁場により容易にその飛跡が揺らぐ恐れがあるため、その低減化は必須である。地磁気を含む外磁場の影響を低減するため、チェンバーは前述のように鉄製とした。チェンバー内外の磁場強度はAUX型ガウスメータを用いて測定されたが、チェンバー外強度は0.5Gaussを超えていたのに対しチェンバー内のそれは0.015Gauss以下と鉄製チェンバーの効果を裏付ける結果が得られている。

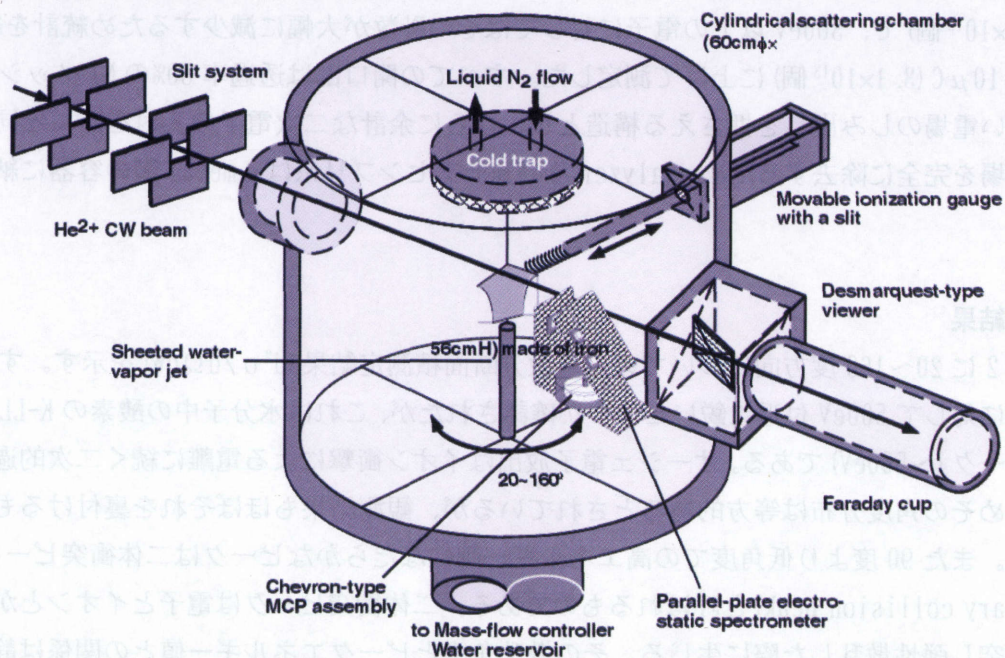


Fig. 1. Apparatus for measuring the doubly differential cross section concerning secondary electron emission from water vapor.

入射ビームと交差・相互作用した水蒸気は、チェンバー上部にある液体窒素温度に冷却されたステンレス製パネルで氷化捕獲される。貯水槽の純水中に含まれる空気などの溶解ガスは定量の妨げになる恐れがある。そのため貯水槽には脱気装置を備え付け、これらのガスを完全に除去してから測定に臨んだ。貯水槽からノズルまでの蒸気輸送系にはヒーターを備え60、80、100度と温度勾配が設けられており輸送路中での結露を防ぐ構造となっている。

ビームとの交差領域から放出された二次電子は analyzer でエネルギー弁別された後、MCPアセンブリで計数される。analyzer は2枚のステンレス板(偏向電極 115×50mm²、スリット電極 170×50mm²)とセラミック製の絶縁物からなっており、偏向電極に負電圧を印加することにより極板間に均一な大きさの平行電場が形成される。スリットサイズは入射、射出側とも 5×10mm²、また交差中心から入射スリットまでの距離は 13.8cm となっており、見込み角度は ±1.01 度に制限される。入射スリットを通過した電子は極板間電場によりその飛跡が曲げられ放物線を描いて再びスリット電極に到達し、そのうちある決まったエネルギーを持つもの

のみが射出スリットを通過する。偏向電極への印加電圧と通過電子のエネルギーとは簡単な線形関係にあり、偏向電圧を-5.25 から-7500V まで徐々に変えることにより7 から 10000eV までの二次電子を選択通過させることができる。

MCP アセンブリは浜松ホトニクス製 F2224-21S で2枚のMCPが近接配置されたChevron型と呼ばれるものである。各々のプレートには0.95kVずつ印加されており 10^6 の増幅率が得られる。有効径は30mmφで、開口率(Open Air Ratio: OAR)すなわち有効部全面積に対するチャンネル開口面積の比は60%である。用いたMCPは500eV以下の電子に対してその検出効率が急激に悪化する。そのためMCPの初段入射面に+500V印加することによりanalyzer-MCP間に加速領域を形成し低速電子に対する検出効率を補償する構造とした。

求めたい物理量は入射イオン1個あたりの放出二次電子数であるため、MCPの計数はFCへの入射イオン電荷量で規格化する必要がある。10から300eVの電子に対しては $1.5\mu\text{C}$ (4.7×10^{12} 個)で、300eV以上の電子に対してはその計数が大幅に減少するため統計を約6.7倍の $10\mu\text{C}$ (3.1×10^{13} 個)に上げて測定した。すべての開口部は透過率80%のNiメッシュ薄膜で被い電場のしみ出しを押さえる構造とし、さらに余計な二次電子の入射を防ぐと同時に残存磁場を完全に除去するためanalyzer及びMCPアセンブリ系は μmetal 製の容器に納められた。

III. 実験結果

図2に20~160度方向についての二重微分断面積測定結果($d^2\sigma/d\Omega dW$)を示す。すべての角度に対して500eV付近に鋭いピークが確認されたが、これは水分子中の酸素のK-LLオージェピーク(~500eV)である。オージェ電子放出はイオン衝撃による電離に続く二次的過程であるためその角度分布は等方的であるとされているが、観測結果もほぼそれを裏付けるものとなった。また90度より低角度での高エネルギー側のなだらかなピークは二体衝突ピーク(binary collision peak)と呼ばれるものである。二体衝突ピークは電子とイオンとが古典的に衝突し弾性散乱した際に生じる。その散乱角度とピークエネルギー値との関係は静止かつ自由な電子と入射イオンとの間に成り立つ運動量及びエネルギー保存則とから容易に導かれるが、実験結果もそれを裏付けるものとなった。またこれらの二体衝突ピークも含めて数keV領域に及ぶ高速電子成分の高い放出率も注目すべきことである。古典論からも容易に求められる通り、散乱後の電子速度の最大値は入射イオン速度の2倍(6Me/nの He^{2+} イオン入射で 0° 方向に12keV電子放出)までであり、過去に行われた実験では入射イオン速度が比較的遅かった(~keV/n領域)ため、数keV領域に及ぶ高速電子成分が全く見られなかった。このような高速電子の放出分布の解明は重イオン照射によるがん治療の高度化に直結しており高精度な定量評価が望まれるものである。

放出二次電子線のエネルギーについての(一重)微分断面積($d\sigma/dW$)については、ラザフォード散乱断面積を始めとしていくつかの理論計算式が提案されており、測定が首尾一貫した矛盾のないものであることを確かめる上でもこういった理論値との比較は意義深い。ここではラザフォード散乱断面積及び二体衝突近似に実験値による補正を加えた半経験的な解析式の1つであるRuddモデルとの比較を試みた。図3に結果を示す。測定値については先ほどの二重微分断面積結果を15の観測角度に対して立体角で積分することにより求めた。2001年

度は、特に水蒸気ターゲットの密度分布の高精度評価に成功したこともあり³⁾、低～中エネルギー領域で良い一致を示している一方で、1keV以上の高エネルギー側で理論値を上回ってしまっている。これについては高エネルギー領域でのMCPの検出効率が精度良く測定できていないこともあり、推測の域を出ないが、Ruddモデルの高エネルギー領域での有効性について新しい知見をもたらす可能性も示唆している。また近年の研究によると、1つのターゲット分子から2つ以上の二次電子線が放出される、いわゆる多重電離効果が高エネルギー領域では顕著に発生しているとの報告もあり⁴⁾、水分子のように多数の電子を保持しているターゲットについては、その影響も十分考慮に入れるべきと思われる。

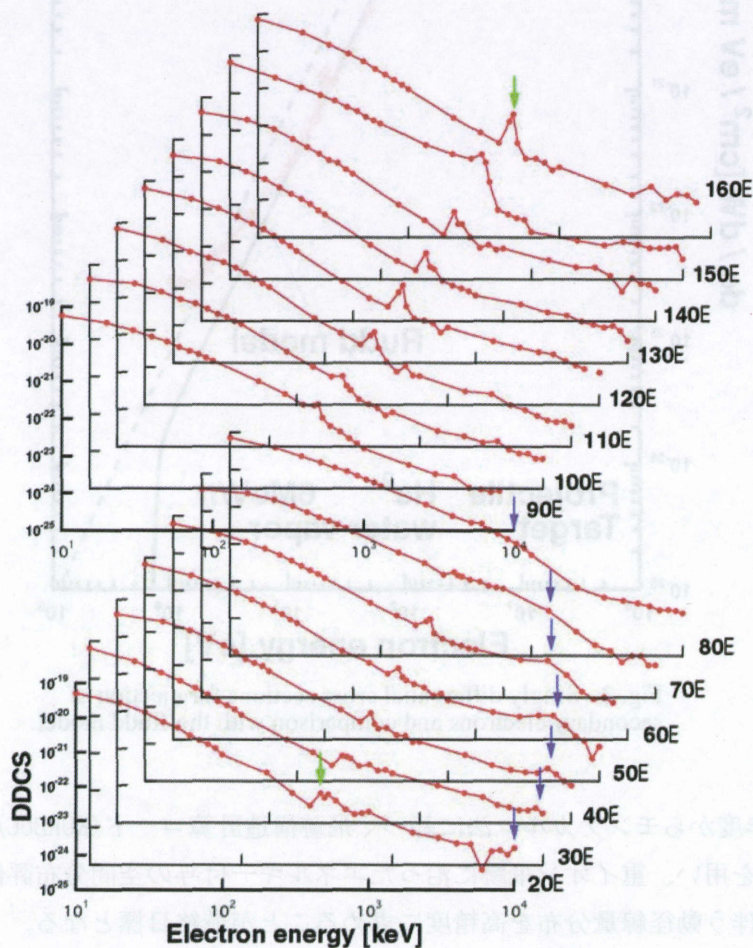


Fig. 2. Doubly differential cross sections for ejection of secondary electrons at 20-160 deg. by 6 MeV/n He^{2+} from water vapor.

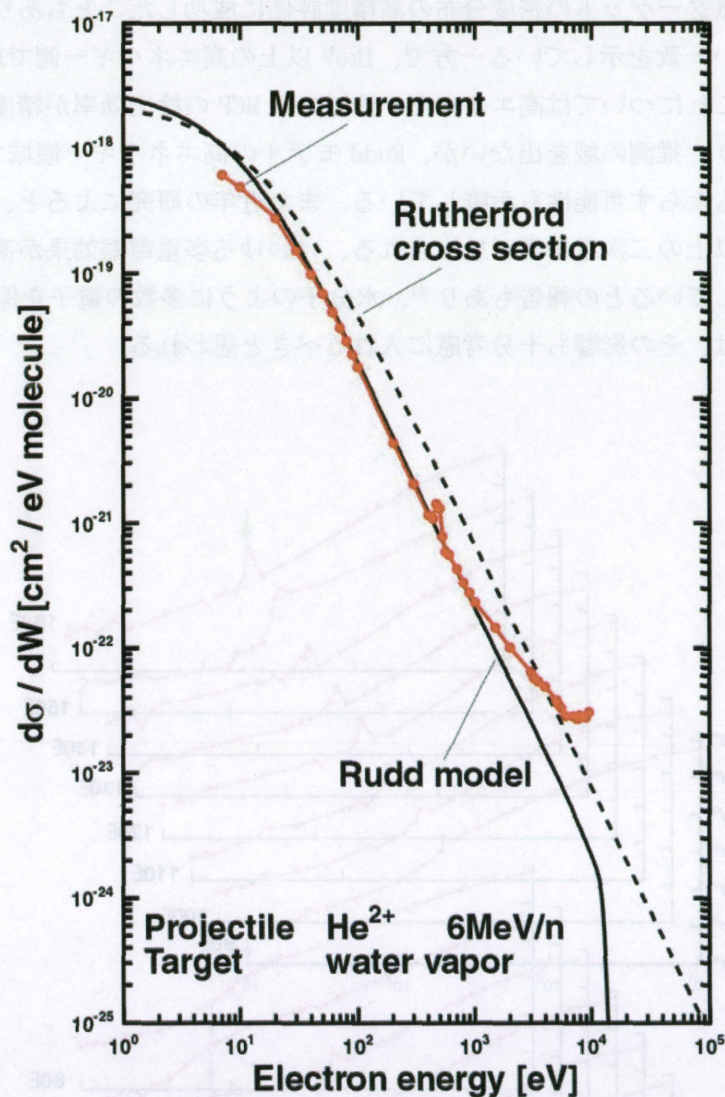


Fig. 3. Singly differential cross sections for ejection of secondary electrons and comparison with the Rudd model.

また 2000 年度からモンテカルロ法に基づく飛跡構造計算コード (KURBUC)⁵⁾ と我々の測定断面積データとを用い、重イオン飛跡に沿ったエネルギー付与の空間分布評価を開始した。重イオン通過に伴う動径線量分布を高精度に求めることが最終目標となる。

参考文献

- [1] U. Bechtold et al., Nucl. Instrum. and Meth. **B146**, 46-51 (1998).
- [2] W.E. Wilson et al., Radiat. Environ Biophys. **38**, 97-104 (1999).
- [3] H. Kawauchi, Himac report **041** (2001).
- [4] R. Hippler et al., J. Phys. **B17**, 2453-66 (1984).
- [5] S. Uehara et al., Phys. Med. Biol., **37** 1841 (1992).

III-2 放射線飛跡構造のモンテカルロシミュレーション

上原 周三

九州大学医療技術短期大学部

Monte Carlo Simulation of Radiation Track Structure

Shuzo Uehara

Kyushu University School of Health Sciences

Spatial distributions of microscopic energy deposition in biomolecules are important for understanding the biological effects of radiation. Most knowledge is based on Monte Carlo track structure calculations of particle transport in water. To date, there are a number of Monte Carlo track structure codes for electrons and ions which have been developed independently to investigate the microscopic features of ionizing radiation. All codes provide all coordinates of molecular interaction in water, amounts of energy deposited and the type of interaction at each event. The present state of the art of the physics and computational methods of electron simulation is sufficiently advanced to provide the primary physical input to deal with initial biological end point, such as DNA strand break. Recently, we have developed for the first time a new generation of track structure code which simulates full slowing down of low-energy protons (1 keV - 1 MeV) and alpha particles (1 keV - 8 MeV) by taking into account all primary interactions, including elastic scattering, ionization, excitation and charge exchange processes. This new development enables us to work on biophysical aspects of heavy ions of therapeutic interest because the codes are effective for the energy range including the Bragg peak. Tracks were analysed to provide confirmation on the reliability of the code and information on physical quantities.

I. 緒言

放射線の生物学的効果を理解する上で、生体分子におけるエネルギー付与の微視的空間分布は重要である。その知識の大部分は、生体の70~80%を占める水（気相あるいは液相）における粒子輸送のモンテカルロ飛跡構造計算に基礎を置いている。飛跡構造コードは放射線と水分子との相互作用が起こるすべての座標、イベントごとのエネルギー移行量と反応の型を生成する。生成された飛跡構造データは主に電離放射線によって引き起こされる化学的・生物学的損傷の性質を研究するために用いられており、放射線作用メカニズムの解明に多大な貢献をしている。放射線の生体への作用は、きわめて初期に起こる物理的段階、引き続いて起こる化学的段階を経て生物影響へと到る。Table 1 に時間と放射線作用との関係を示す。たとえば低エネルギー電子がDNAに及ぼす影響をSSB (Single Strand Break)やDSB (Double Strand Break)の指標でみると、60~70%が物理的段階における直接作用すなわちエネルギー付与によるもので、残りはOHなどのラジカル反応による化学的間接作用が担っている。¹⁾

ここで述べる飛跡構造コード、電子コード *kurbuc*²⁾、陽子コード *lephist*³⁾、 α 粒子コード *leahist*⁴⁾は、英国MRC Radiation & Genome Stability UnitのDr. H. Nikjooらと筆者との共

同研究によるものである。現時点では物理的段階のみを記述するコードであり、エネルギー付与およびその結果生成される電離・励起水分子、励起エネルギー以下に減衰した電子、の初期空間分布を与える。このうち陽子コードと α コードは従来の“track segment code”と異なり、電荷交換過程と核弾性散乱を含む主要な相互作用を取り入れることによって1 keVまで有効に働く新しい“full slowing down code”である。重粒子線の線量分布において重要なブラッグピークをカバーするこれらイオンコードは、重粒子線治療についてのマイクロドシメトリ的知見を得るのに役立つ。

II. コードの概要

荷電粒子の飛跡構造モンテカルロシミュレーションに必須な入力データは、

- 電離、励起、弾性散乱の全断面積
- 軌道ごとの部分電離断面積
- 二次電子のエネルギースペクトルと角分布
- 弾性散乱の角分布

等々である。荷電粒子は物質を通過する際、主に束縛電子との非弾性衝突によってエネルギーを失い、分子の電離や励起を引き起こす。電離により自由な二次電子が生じ、ポテンシャルエネルギーを受け取った残留イオンができる。高エネルギー粒子は電離によりそのエネルギーの大部分を失い、残りは励起による損失である。弾性散乱によって進行方向が変わり、エネルギー移行は電子では起こらず、重粒子ではわずかに起こる。

電子コードにおいては電離、励起、弾性散乱の3種類の相互作用を考慮した。弾性散乱は遮蔽効果を取り入れた Rutherford 公式を用いて計算した。電離と励起に対する全断面積はいろいろの実験値および理論値をコンパイルして得た。二次電子エネルギースペクトルは理論的計算によって求めた。二次電子の角分布は、高エネルギーにおいては運動学的関係、低エネルギーにおいては実験値を用いた。これらのデータを用いることによって、1 eV から数 MeV までの電子に有効なコードを作成できた。標準的な電子コード *moca* との比較により、コードの信頼性を確かめた。

陽子や α 粒子のような重荷電粒子と物質との相互作用も基本的には電子と同様である。しかし、イオンが減速してブラッグピーク領域 ($<0.3 \text{ MeV}u^{-1}$) に到ると、電荷交換が重要なエネルギー損失過程になる。動いている裸のイオンが電子を捕獲して中性原子になり、その中性原子が電子を剥ぎ取られて裸のイオンになる過程が起こる。これを電荷交換過程とよび、陽子の場合は H^+ と H^0 の2種のイオンができる。 α 粒子の場合は He^{++} 、 He^+ 、 He^0 の3種の荷電状態が現れる。電子捕獲は自由電子を解放せずにターゲット分子をイオン化し、電子損失では中性原子ビームの軌道電子がビームと同じ速さで前方に飛び出す、ターゲットのイオン化は起こさない。 α 粒子では2電子捕獲や2電子損失の確率も存在する。起こりうるイオンごとに各種断面積データが必要になる。すべてのイオンの水分子に対する電子捕獲、電子損失、電離断面積は実験値を収集し、粒子エネルギーの関数として整備した。実験値が手に入らない励起および弾性散乱は理論的計算によって評価した。二次電子エネルギースペクトルは、衝突阻止能を再現するよう修正した Rudd model⁵⁾を用いて計算した。衝突阻止能および核阻止能の解析的計算を行い、断面積の信頼性を確かめた。

III. 結果と考察

Fig. 1に電子コード *kurbuc*²⁾によって得られた、1 keV 電子が水中で作る H_2O^+ や H_2O^* の分布例を示す。 e^- は飛程の終端における 7.4eV 以下の電子 (サブ励起電子) を表す。電子コードはあらゆる種類の飛跡コードの基本になる。なぜならば光子の場合は光電子やコンプトン反跳電子が、重イオンの場合には多数の二次電子が生成され、これら電子が原子分子へのエネルギー移行を担うからである。Fig. 2に陽子コード *lephist*³⁾による 1 MeV 陽子 (上図)、 α 粒子コード *leahist*⁴⁾による 1 MeV α (下図) の飛跡の一部を示す。ドットはエネルギー付与点を表す。同じ初期エネルギーの両者の飛跡の様子は、イベント密集度すなわち LET の違いをはっきり示している。生成される二次電子のうち、1 eV 以上の電子は *kurbuc* によって追跡した。二次電子が多くの場合重イオンの進路に対してほぼ 90° 方向に放出されるのは運動学的関係から導かれる。

飛跡を解析することによって、飛程、 $\#$ 値、制限阻止能、線量分布、マイクロシメトリ関連のパラメータなどいろいろの物理量を得ることができる。Fig. 3は 3 MeV α 粒子の動径方向線量分布について、実験値⁶⁾および他の計算値との比較を示す。 α 粒子の進路を中心軸とする長さ 900 nm、厚さ 0.5 nm の同軸円筒殻における吸収線量を円筒半径の関数として表したものである。 $r = 0$ を除いては、線量はすべて二次電子によってもたらされている。

粒子飛跡において、長さ d の短い区間をとり、その間の付与エネルギーを ΔE とおけば、阻止能すなわち L_∞ は $\Delta E/d$ によって与えられる。 L_∞ は平均化された巨視的 LET である。 α 粒子深部線量分布におけるブラッグピーク (0.6 MeV) とやや浅いところ (5.3 MeV) での L_∞ はそれぞれ 246、85 keV μm^{-1} となり ICRU⁷⁾ とよく一致した。

一方マイクロシメトリの理論によれば、1 個の粒子が微小なターゲットに付与するエネルギーは統計的に変動する確率量である。計算の上では、入射粒子ごとに付与エネルギーを求め、多数個の試行を繰り返してその頻度分布を得る。通常は付与エネルギーを球の直径で除したイベントサイズ、あるいは球をよぎる平均コード長で除したりリアルエネルギーに対する頻度分布で表し、いずれも LET 分布という。wall-less プロポーションナルカウンタを用いた LET 測定に対応させて、10、000 個の α 粒子が仮想的な水球にランダムに入射するときの LET 分布を求めた。Fig. 4は 5.3 MeV と 0.6 MeV の α 粒子が $1\mu\text{m}$ (左図) と 2 nm (右図) の球に入射したときの、リアルエネルギー y に対する線量 $yd(y)$ スペクトルの比較を示す。 $1\mu\text{m}$ 球において、5.3 MeV に対する計算値は実験値⁸⁾ とよく一致している。ブラッグピークでは LET、線量ともに大きくなる。 y_0 は線量平均リアルエネルギーで、おおむね L_∞ に近い。図から明らかのように、 $1\mu\text{m}$ 程度の比較的大きいターゲットならば LET 分布の拡がり小さく、したがって線質を平均 LET あるいは y_0 で近似してもよい。直径が 2 nm に小さくなると、エネルギー付与過程の統計変動が顕著になり、LET は広い範囲に分布するようになる。この場合、平均値はあまり意味を持たないことになる。このように同じ種類、同じエネルギーの放射線であっても、LET 分布はターゲットサイズによって変化することが分かる。

IV. まとめ

3種のモンテカルロ飛跡構造コードによって電子、陽子、 α 粒子の水 (気相、ただし密度は 1gcm^{-3}) における初期エネルギー付与の微視的空間分布が得られた。飛跡データを解析す

ることにより、様々な物理パラメータを導くことができた。解析結果は文献に公表されているデータとよく一致した。中性子は物質と相互作用して主に反跳陽子や α 粒子を生成するが、これらのコードを用いて低エネルギー中性子の飛跡構造を得ることも可能になった。物理的段階で生成された H_2O^+ 、 H_2O^* 、 e^- は直ちに水分子との化学反応を起こし、その結果OH、H、 e_{aq}^- などのラジカルが生成される。ラジカルの拡散や反応は、集積された放射線化学データを用いてシミュレーション可能である。化学的段階をも含んだ包括的飛跡構造コードを目下作成中である。

謝辞

この研究の一部は文部科学省科学研究費補助金(課題番号(C)12680503)によって行われた。

参考文献

- 1) H.Nikjoo, P.O'Neill, D.T.Goodhead and M.Terrissol: Computational modelling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events. *Int.J.Radiat.Biol.* **71**, 467-483 (1997)
- 2) S.Uehara, H.Nikjoo and D.T.Goodhead: Cross-sections for water vapour for the Monte Carlo electron track structure code from 10 eV to the MeV region. *Phys.Med.Biol.* **38**, 1841-1858 (1993)
- 3) S.Uehara, L.H.Toburen and H.Nikjoo: Development of a Monte Carlo track structure code for low-energy protons in water. *Int.J.Radiat.Biol.* **77**, 139-154 (2001)
- 4) S.Uehara and H.Nikjoo: Monte Carlo track structure code for low-energy alpha particles in water. *J.Phys.Chem.* (accepted)
- 5) M.E.Rudd: Differential cross-sections for secondary electron production by proton impact. *Phys.Rev.* **A38**, 6129-6137 (1988)
- 6) C.L.Wingate and J.W.Baum: Measured radial distributions of dose and LET for alpha and proton beams in hydrogen and tissue-equivalent gas. *Radiat.Res.* **65**, 1-19 (1976)
- 7) ICRU: Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles. Report 49 (ICRU, Bethesda, Maryland) (1993)
- 8) W.A.Glass and L.A.Braby: A wall-less detector for measuring energy deposition spectra. *Radiat.Res.* **39**, 230-240 (1969)

Table 1 Time frame for radiation action.

時間 (s)	イベント
物理的段階	エネルギー移行
10^{-18}	電離放射線が分子を横切る
10^{-15}	電離 (H_2O^+)
10^{-14}	励起 (H_2O^*): 分子振動、分子解離、サブ励起電子 (e^-)
化学的段階	ラジカルと分子の形成
10^{-12}	ラジカル (OH , H , e_{aq}^-) の拡散
10^{-10}	ラジカルと水溶液との反応
10^{-8}	分子生成物
10^{-5}	化学反応完了
生化学的段階	
1	酵素反応
生物学的段階	
> 60	細胞分裂への影響など

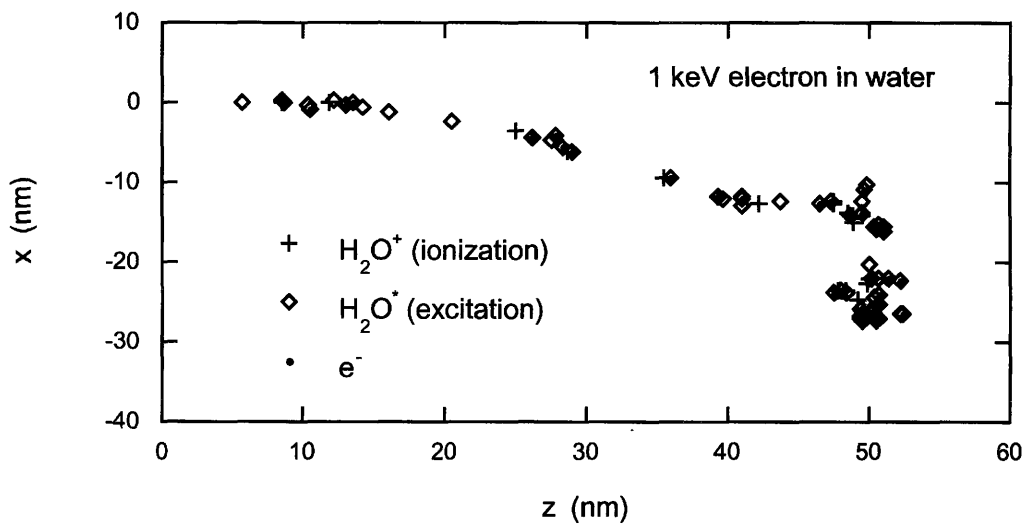


Fig.1 2D example of the positions of the various species obtained from the simulation of a 1 keV electron track in water.

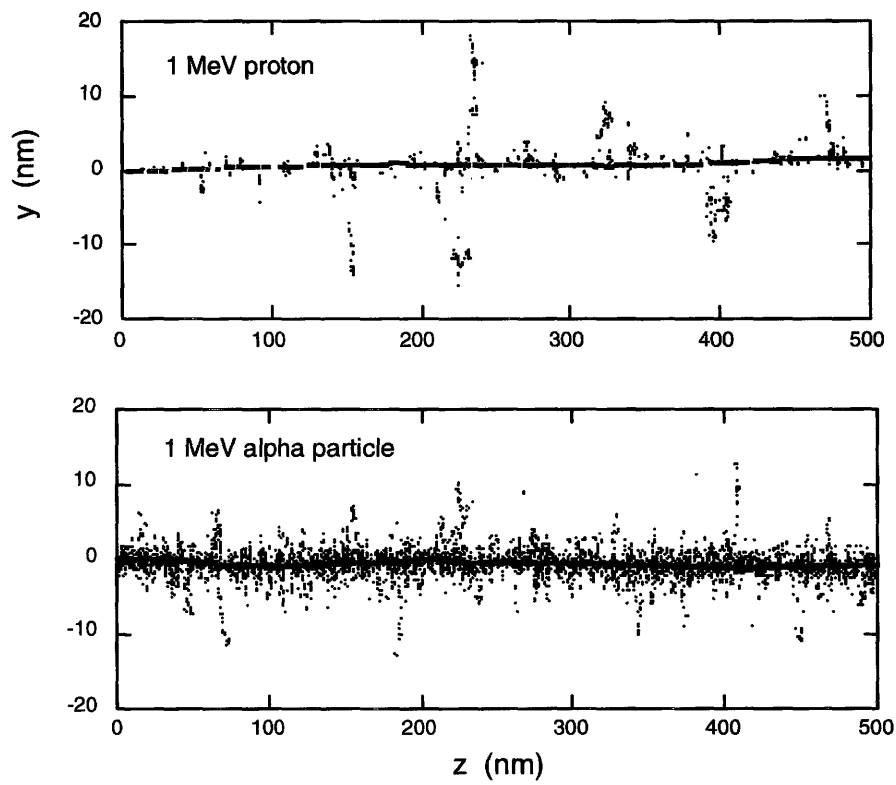


Fig.2 2D examples of 1 MeV proton and alpha particle tracks in water.

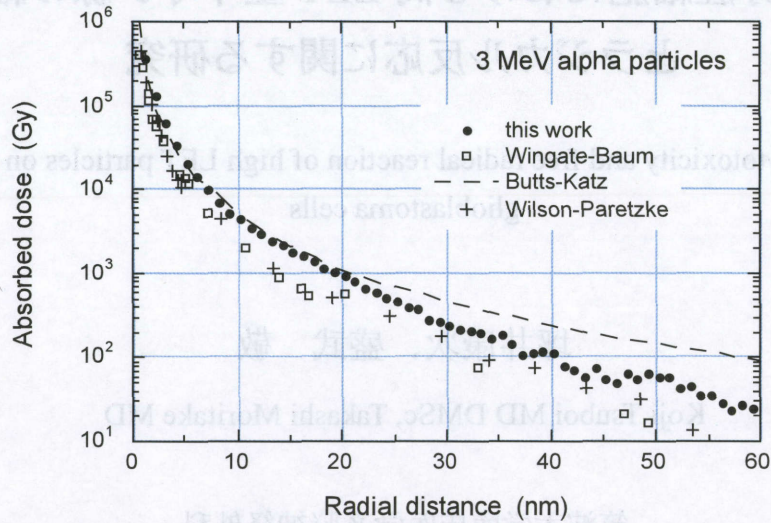


Fig.3 Calculated radial dose profile around the alpha particle path with energies 3 MeV compared to various data.

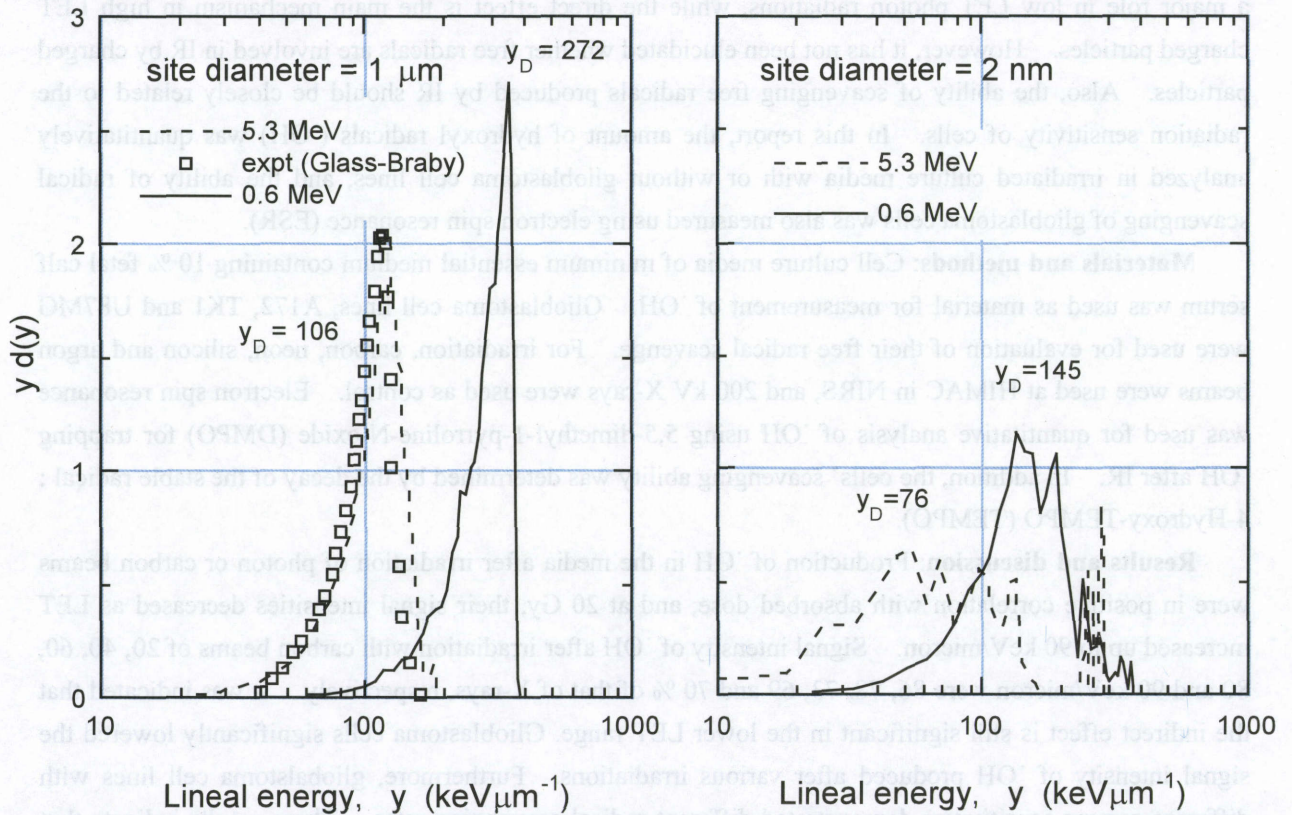


Fig.4 Comparison of microdosimetric spectra $yd(y)$ vs. y for alpha energies 5.3 and 0.6 MeV. Site diameters are 1 μm (left panel) and 2 nm (right panel).

Ⅲ－３ 膠芽腫細胞における高 LET 重イオン線の細胞障害性とラジカル反応に関する研究

Cytotoxicity and free radical reaction of high LET particles on glioblastoma cells

坪井康次、盛武 敬

Koji Tsuboi MD DMSc, Takashi Moritake MD

筑波大学臨床医学系脳神経外科

Department of Neurological Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

【Abstract】

Background and purpose: Ionizing radiation (IR) induces cell damages through two different mechanisms, namely, direct and indirect effects. It is known that the indirect effect via free radicals plays a major role in low LET photon radiations, while the direct effect is the main mechanism in high LET charged particles. However, it has not been elucidated whether free radicals are involved in IR by charged particles. Also, the ability of scavenging free radicals produced by IR should be closely related to the radiation sensitivity of cells. In this report, the amount of hydroxyl radicals ($\cdot\text{OH}$) was quantitatively analyzed in irradiated culture media with or without glioblastoma cell lines, and the ability of radical scavenging of glioblastoma cells was also measured using electron spin resonance (ESR).

Materials and methods: Cell culture media of minimum essential medium containing 10 % fetal calf serum was used as material for measurement of $\cdot\text{OH}$. Glioblastoma cell lines, A172, TK1 and U87MG were used for evaluation of their free radical scavenge. For irradiation, carbon, neon, silicon and argon beams were used at HIMAC in NIRS, and 200 kV X-rays were used as control. Electron spin resonance was used for quantitative analysis of $\cdot\text{OH}$ using 5,5-dimethyl-1-pyrroline-N-oxide (DMPO) for trapping $\cdot\text{OH}$ after IR. In addition, the cells' scavenging ability was determined by the decay of the stable radical : 4-Hydroxy-TEMPO (TEMPO).

Results and discussion: Production of $\cdot\text{OH}$ in the media after irradiation of photon or carbon beams were in positive correlation with absorbed dose, and at 20 Gy, their signal intensities decreased as LET increased up to 90 keV/micron. Signal intensity of $\cdot\text{OH}$ after irradiation with carbon beams of 20, 40, 60, 80 and 90 keV/micron were 86, 78, 73, 69 and 70 % of that of X-rays, respectively. It was indicated that the indirect effect is still significant in the lower LET range. Glioblastoma cells significantly lowered the signal intensity of $\cdot\text{OH}$ produced after various irradiations. Furthermore, glioblastoma cell lines with different gamma sensitivities demonstrated different radical scavenging rates. These results indicate that further analysis on the relation between radical scavenging rate and radiosensitivity of cells should be performed for the elucidation of radioresistance of glioblastoma cells.

【背景】

膠芽腫は依然としてきわめて難治性な脳腫瘍である。放射線療法や化学療法に対する感受性が低いことが主たる原因の一つであるが、放射線の細胞傷害性は放射線が細胞の DNA を直接電離する直接効果と、主として水分子をイオン化した結果生じる遊離基（ラジカル）による間接効果の 2 種類があるとされている (1, 2, 3)。ガンマ線やエックス線のように線エネルギー付与 (linear energy transfer: LET) の低い放射線では間接効果が細胞傷害性の主役となるが、励起によって生じた二次電子が直接 DNA を電離する直接効果も存在し、細胞傷害のおよそ 70 % は間接効果が原因で、残りはこの二次電子による直接効果によると推定されている (2, 4)。一方、荷電粒子は全て直接電離放射線であり、LET が高い重イオン線では、粒子線が通過するトラック近傍で生じるラジカルの密度が非常に高くなるためにラジカル同士の再結合が起き、結果として強力な直接効果が主体となる (2, 3)。しかし、実際に高 LET の重粒子線が水溶液中にどの程度のラジカルを産生しているかは不明であったが、我々はそれを electron spin resonance (ESR) 測定装置を用いて測定可能であることを報告した (5, 6)。

一方、細胞の放射線感受性が DNA の修復能に大きく依存していることは事実であり、「照射直後 DNA に損傷が起きる確立はどの細胞でも同じであるが、その後の修復能の違いが細胞の運命を決定する。」という考えが広く受け入れられている。細胞に電離放射線が照射された場合、荷電粒子が DNA の分子を直接攻撃するとともに、周囲では物理的な水分子の電離と励起が起き、続いて化学的なイオン化反応とともにラジカルが生成されて DNA の分子が攻撃されることになる (1, 2, 3)。Boag は放射線が細胞に照射された場合、分子の励起とイオン化に続くラジカル反応は 10^{-15} から 10^{-6} 秒の間に起き、その後の生化学的な修復反応は 1 から 10^9 秒の間に起きると述べている (7)。そうすると、細胞が持つラジカルの消去能力が異なると、酵素による DNA の修復反応が起きる前に生じている DNA 損傷の確率も異なってくる可能性が出てくる。我々は様々な膠芽腫細胞株において、低 LET の光子線照射では放射線感受性が異なっても高 LET の重粒子線照射では感受性が極めて近似することを報告し、その原因は、高 LET 照射では DNA 修復が起きにくくなるためと考察した (8, 9)。しかし、もしかすると低 LET ではラジカルの処理能力が細胞により異なるので感受性に差が出るが、高 LET 照射では、単にラジカルの影響が少なくなるためかもしれない。そこで我々は細胞の持つラジカルの処理能も感受性を決める重量な因子と考え、今回その解析を試みた。

【対象、方法】

対象としてはまず純水と細胞培養液である 10% FCS を含む MEM を用いて照射後のヒドロキシルラジカル ($\cdot\text{OH}$) の生成を定量化した。(尚、この 2 者の間にはラジカルの生成の差は認められなかった。) 細胞は膠芽腫細胞株 U87MG、TK-1、A-172 を用いた。細胞培養条件はすでに報告したとおりである (8, 9)。

照射は、重粒子線がん治療装置 (HIMAC) 生物実験用照射室で Carbon (290 MeV/u), Neon (400 MeV/u), Silicon (490 MeV/u), Argon (500 MeV/u) を用いた。また、対照としては、エックス線 (200 kV, 20 mA) を用いた。水溶液または細胞浮遊液の照射には、上記の重イオン線の照射では浮遊細胞照射容器 (幅 1 mm) を用い、エックス線照射ではシャーレを用いた。

\cdot OHの定量化には electron spin resonance (ESR) 測定装置 Free Radical Monitor (JES-RFR30, JEOL, Tokyo) を用いた。ESR 装置の設定は以下のとおりである。 [magnetic field: 335.5 mT, power: 4.0 mW, modulation frequency: 9.40 GHz, modulation width: 0.079 mT, time constant: 0.30 sec, sweep time: 4.0 minutes]

照射後の \cdot OH を捕捉して測定するために、照射直前に対象溶液に spin trap 剤である、5,5-dimethyl-1-pyrroline-N-oxide (DMPO) (LABOTEC, Tokyo) を最終濃度が 200mM になるように添加した。照射後直ちに対象溶液を石英扁平セルへ移し、一定時間後に DMPO-OH adduct のシグナルを測定した。実際には DMPO-OH シグナルのうち低磁場側の第一シグナルと内部コントロールのマンガンのシグナルとの比を算出し、相対的シグナル強度として解析に使用した。

また、安定したラジカルである 4-Hydroxy-TEMPO (TEMPO) (LABOTEC, Tokyo) を用い、そのシグナルを細胞が減衰してゆく速度を検討した。即ち、spin label 剤、TEMPO を対照の培養液または細胞浮遊液に最終 5 μ M になるよう加え、直後から ESR にて減衰してゆく TEMPO のシグナル強度を一定時間毎に測定して内部コントロールのマンガンのシグナルとの比を算出し、相対的シグナル強度として解析に使用した。

【結果、考察】

図 - 1a, b に、20 keV/micron の炭素線とエックス線照射後 10 分における DMPO-OH の相対的シグナル強度の吸収線量に対する変化を示した。測定した 20 Gy まではほぼ線量依存性にラジカルの産生は増加した。エックス線照射では 5 Gy 以下の低線量では照射時間が短いために測定点はほぼ直線上に乗るが、10 Gy 以上では照射時間が増えるために一度産生された DMPO-OH が照射中に減衰し、ある平衡値に近づいてゆく様子が伺える。これらの直線による炭素線とエックス線の 20 Gy での推定値を比較すると、炭素線では 1.7、エックス線では 2.4 で、炭素線の方が低い値を示している。

次に、吸収線量を 20 Gy に固定して、LET を 20 keV/micron から 90 keV/micron まで変化させ、同様に 10 分後の DMPO-OH の相対的シグナル強度を測定した。その結果、シグナルは LET の増加とともに減少し、20、40、60、80、90 keV/micron ではそれぞれエックス線照射時の 86、78、73、69、70 % となって、図 - 2b に示すように、LET を対数にとると負の直線となった。別の重イオン線を用いてさらに高い LET 領域でも検討してみると、同様な傾向は認められたが、これらの値は一直線上にはならなかった。その原因は、おそらくそれぞれの粒子によって粒子の破碎と二次粒子の発生に違いがあり、それらが生じるラジカルの産生量が異なるためと考えられる。

これらの結果からは、確かに LET が上昇すると \cdot OH の産生量は減少するがその変化の程度は予想よりもかなり少なかった。しかし、エックス線による細胞傷害の 70% が間接効果によると仮定し、さらに間接効果の細胞傷害性が \cdot OH の産生量と比例すると仮定した上で、この DMPO-OH の相対的産生量を、すでに報告した炭素線の生物学的効果比 (relative biological effectiveness: RBE) の変化と重ねると、図 - 3 のようになる。ここでは LET 値を対数に取り、エックス線の LET を 0.5 keV/micron として、そのときのラジカル産生量を 0.7 としているが、DMPO-OH の線より上が RBE における直接効果の割合で、線の下が間接効果の割合にな

ると考えられる。この割合を見ると、LETが40 keV/micronくらいまでは依然として間接効果が大きな割合を占めるが、それ以上では直接効果の割合がずっと大きくなることがわかる。そこで、この現象を290 MeV/uの炭素線のBragg peakに当てはめて考えてみると、水に入射するときのLETはほぼ13 keV/micronなので、そこから40 keV/micronまではやはりラジカルの影響が強が残るが、それより深部ではその影響は著明に減少してゆくことになる。このことを実際の人体に対する照射に置き換えてみると、LETが非常に高いtarget volume内では直接効果が大きく作用しているが、その周囲では間接効果の影響も強く残っていることを示している。この現象は、もしも薬理作用で重粒子線照射時のラジカルを消去することができれば、target volumeに対する生物学的効果はほとんど下げずに、周囲組織におけるラジカルによる傷害を選択的に下げられることを示唆するもので非常に興味深い。

次に膠芽腫細胞のラジカル処理能を検討した結果をみると、図-4aに示したように、細胞濃度の上昇とともにDMP0-OHのシグナルが減少してゆくことが示された。さらに、細胞濃度を 2.5×10^6 /mlに固定して、LET値を変化させて同様の検討を行うと、図-4bのようなシグナルの減衰曲線が得られた。各LETにおける、浮遊細胞による培養液のシグナルの減少率はほぼ一定で、およそ1/3であった。そこで、細胞がDMP0-OHを処理する速度をエックス線と炭素線を用いて検討すると、細胞浮遊液のシグナル強度は図-5a, bに示したように、ほぼ指数関数的に減衰することが示された。エックス線照射時よりも炭素線照射時のほうが細胞によるラジカル処理速度が速くなることがわかる。

次に、安定したラジカルであるTEMPOを細胞浮遊液に最終5 μ Mになるように添加し、そのシグナル強度を3分おきに測定して減衰率を検討した。その結果、細胞の種類によってシグナルの減衰速度が異なることが明らかになり、細胞によってラジカル処理能に差があることが示唆された(図-6)。膠芽腫細胞間で比較すると、A-172の減衰率が最も早く、続いてU87MG、TK-1の順となった。以前のコロニー形成率による生存曲線から比較すると、ガンマ線に対する感受性はTK-1が最も低く、A-172とU87MGはほぼ同程度であったことから考えると、矛盾はしないが、全く合致する結果にもなっていない(8, 9)。コロニー形成率ではDNA損傷が起きてから修復過程を含む生物学的反応全体を含んでいると考えられるが、このラジカル減衰率はおそらく初期の細胞によるラジカル消去反応のみを見ているのでこれらを単純に比較することはできない。しかし、細胞そのものがあたかもラジカルスカベンジャーのように働き、しかも細胞株によってその能力が異なることは大変興味深いことである。細胞内に入ったラジカル種は恐らくミトコンドリアなどのオルガネラにある酵素で処理されるか、細胞質内にあるビタミンEのようなラジカルスカベンジャーによって処理されると推察されるが、浮遊した細胞の容積は培養液全体の容積と比較すると極めて小さいので、単純にこれらの容積の割合から考えると細胞のラジカル処理能はきわめて大きいと考えられる。細胞の放射線感受性はDNA修復能と同様に、初期のラジカル種の処理能力とも密接に関連すると予想されるが、このようなラジカル処理能の違いが何に由来するのか今後さらに検討が必要である。

【文献】

1. Goodwin PN, Quimby EH, Morgan RH: Physical foundation of radiobiology. (New York) Harper & Row, 1970
2. Hall EJ: Radiobiology for the radiologist. (Philadelphia) JB Lippincott Company, 1994
3. Steel GG: Basic Clinical Radiobiology. (New York) Oxford University Press, 1997
4. Roots R, Okada S: Estimation of life times and diffusion distances of radicals involved in X-ray-induced strand breaks or killing of mammalian cells. *Rad Res* 64:306-320, 1975
5. 盛武 敬、坪井康次、安西和紀、小澤俊彦、安藤興一、能勢忠男：高 LET 粒子線照射により水溶液に生じる OH ラジカルの検討. *磁気共鳴と医学* 12 : 37-40、2001
6. 盛武 敬、坪井康次、土田幸弘、安西和紀、安藤興一、能勢忠男： ESR を用いたヒト神経膠腫培養細胞の抗酸化能と重粒子線耐性に関する検討 平成 11 年度放射線医学総合研究所重粒子がん治療装置等共同利用研究報告 pp.146-153 放射線医学総合研究所 2000
7. Boag JW: The time scale in radiobiology. 12h Failla memorial lecture. In *Radiation Research*. (Eds) Nygaard OF, Alder HI and Sinclair WK. Academic Press; San Diego, 1975
8. Tsuboi K, Tsuchida Y, Nose T, Ando K: Cytotoxic effect of accelerated carbon beams on glioblastoma cell lines in vitro. Clonogenic survival and cell cycle analysis. *Int J Rad Bio* 74:71-79, 1998
9. 坪井康次、土田幸弘、能勢忠男、安藤興一： 神経膠芽腫の重粒子感受性 「重粒子線治療の基礎と臨床」 pp69-75 医療科学社 2000

図-1. 吸収線量と照射10分後のDMPO-OHの産生量

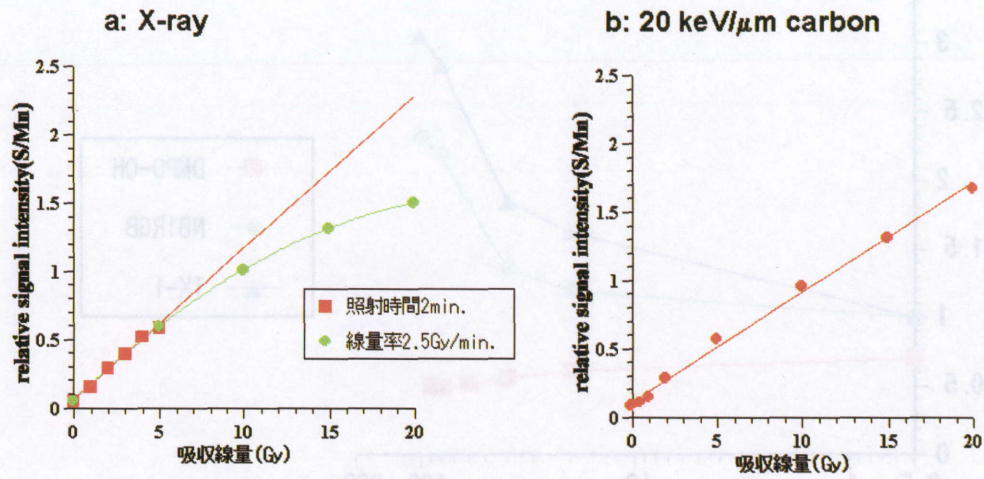


図-2. LETとDMPO-OHの産生量(吸収線量: 20 Gy)

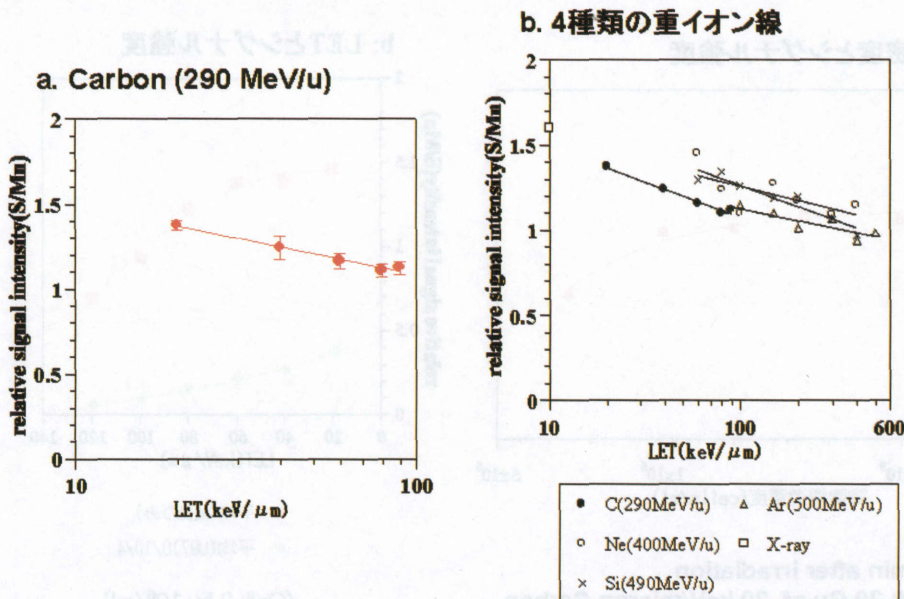


図-3. RBEとDMPO-OHの産生量の関係

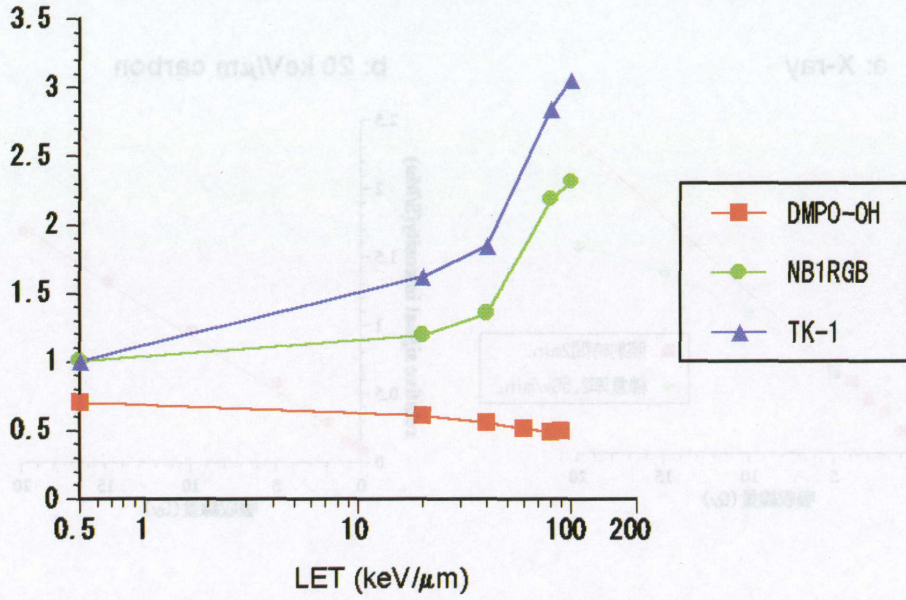


図-4. 膠芽腫細胞株U87MG共存下におけるシグナル強度

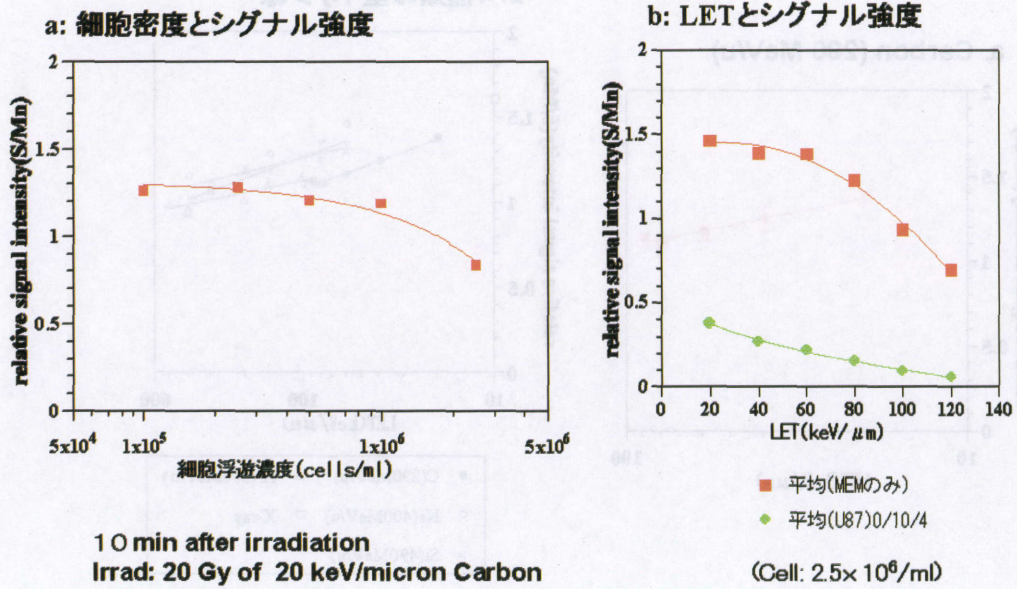


図-5. 膠芽腫細胞株U87MG共存下におけるシグナル強度の減衰 (Cell: 1×10^6 /ml)

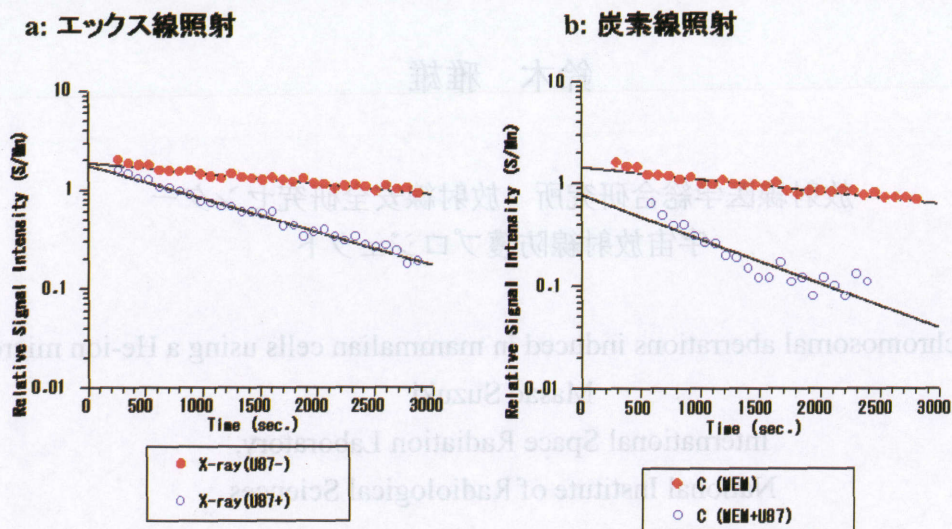
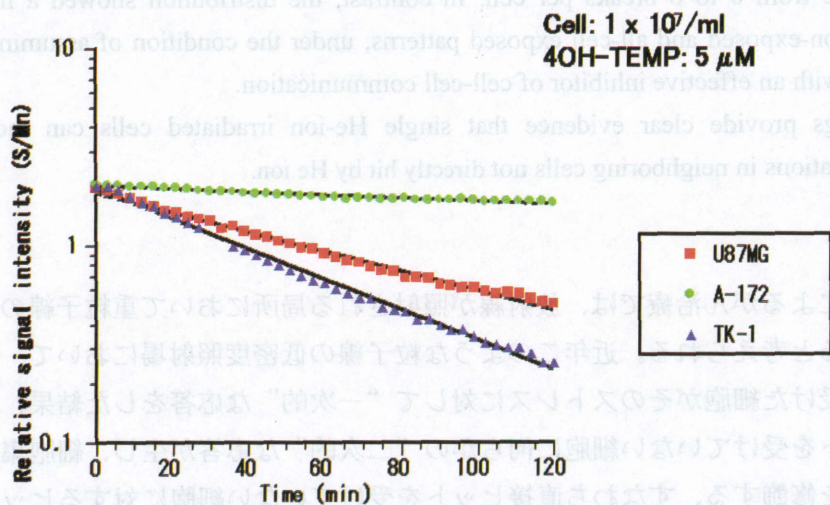


図-6. 膠芽腫細胞株による安定ラジカルTEMPOのシグナル強度の減衰 (Cell: 1×10^6 /ml)



Ⅲ-4 He イオンマイクロビームを用いたクロマチン損傷 誘発のバイスタンダー効果

鈴木 雅雄

放射線医学総合研究所 放射線安全研究センター
宇宙放射線防護プロジェクト

Bystander chromosomal aberrations induced in mammalian cells using a He-ion microbeam.

Masao Suzuki

International Space Radiation Laboratory,
National Institute of Radiological Sciences

In recent years there is evidence that biological effects, such as mutation induction, sister chromatid exchange (SCE) and gene expression, occur in a cell population exposed to low fluence of α particles beyond estimation to be hit directly by α particles. We report here a bystander

effect in chromosomal aberrations using He-ion microbeam. Human-hamster hybrid cells were irradiated with He-ion microbeam (5.3MeV; stopping power 90keV/ μ m) generated by the Columbia microbeam system. When 20% of the cells were exposed to single He ion, the incidence of cells with chromatid-type breaks detected with the technique of premature chromosome condensation (PCC) was covered wide range from 0 to 6 breaks per cell. In contrast, the distribution showed a mixed two-peak pattern, such as non-exposed and all-cell exposed patterns, under the condition of assuming no bystander effect by treating with an effective inhibitor of cell-cell communication.

These findings provide clear evidence that single He-ion irradiated cells can induce bystander chromosomal alterations in neighboring cells not directly hit by He ion.

1. 緒言

重粒子線によるがん治療では、放射線が照射される局所において重粒子線の低密度・不均一照射であると考えられる。近年このような粒子線の低密度照射場において、直接重粒子線のヒットを受けた細胞がそのストレスに対して“一次的”な応答をした結果、その近傍にある直接ヒットを受けていない細胞に何らかの“二次的”な応答が生じ、細胞集団として放射線生物作用を修飾する、すなわち直接ヒットを受けていない細胞に対するヒットを受けた細胞の間接的影響が現れる、という実験結果が報告されている。この様なバイスタンダー効果と呼ばれる現象は、1992年に Nagasawa¹⁾らによって報告された低線量照射による姉妹染色分体交換誘発を皮切りに、電離放射線のみならず紫外線、化学物質に対して数多くの報告がなされている。この現象は、特に重粒子線の生物効果やがん治療といった比較的線量あるいは低密度照射の放射線生物影響研究にとって、非常に重要な要因の一つであると考えられる。従って、この様な現象を引き起こすメカニズムを細胞レベル～分子レベルで解明することに

よって、たとえば重粒子線によるがん治療であれば、がん細胞への殺傷能力をより強固に誘導し、同時に周囲の正常組織への悪影響をより一層の軽減できるような照射法あるいはそのような照射法を導くための薬剤との併用法を確立することが可能になると考える。

本報告では、米国コロンビア大学のマイクロビーム実験施設で行った粒子線の低線量照射によって誘導されるバイスタンダー効果に関する生物学的な基礎研究の一端を、(1) クロマチン切断誘発におけるバイスタンダー効果の誘導 (2) そのメカニズムの一端としての gap junction の関与 の2項目に焦点を絞り、筆者が実際行った実験結果を紹介する。

2. 材料および実験方法

実験には、ヒト11番染色体を単一コピー安定に保持したヒトとハムスターのハイブリッド細胞を用いた。マイクロビーム照射実験は、コロンビア大学加速器施設の4.2 MV バンデグラーフ加速器によって5.3 MeVに加速されたHeイオンシングルビーム(stopping power 90 keV/ μm)を用いて行った。クロマチン損傷は、カリキュリンAによって誘導されたG2期の凝縮クロマチンに対して、chromatid fragments (chromatid breaks, isochromatid deletions, acentric fragments)として検出した。一個のヘリウムイオンを全細胞数に対して100%の細胞の細胞核に照射した場合と20%の細胞の細胞核に照射した場合とでchromatid fragmentsの生成分布を調べ、両者を比較することによってバイスタンダー効果の有無を検討した。また、gap junctionの阻害剤として40 μM のLindane (γ -isomer of hexachlorocyclohexane)を投与してcell to cell communicationを遮断した。

3. 結果および考察

まず、1個のHeイオンを100%の細胞の細胞核に照射した場合、細胞当たり4個のクロマチン切断数をもった細胞数が約40%で、3、5、6個の切断数を持つものと合わせて全体の約90%を占め、それよりも少ない切断数である1、2個を持った細胞数は0%であった(図1)。一方、1個のHeイオンを20%の細胞核に照射した場合は、100%の細胞核に照射した時に見られた分布(3、4、5、6個の切断数)に占める割合が25%で、1、2個の切断数を持った細胞数は40%に上昇した(図2)。また、1個のHeイオンを20%の細胞核に照射し細胞間の情報伝達を薬剤で遮断した条件下では、3、4、5、6個の切断数の分布に占める割合は、細胞間の情報伝達を阻害しない場合と同様24%であったが、1、2個の切断数の分布に占める割合が非照射時と同様で、結果として非照射の場合の切断を持たない細胞数のうち約20%が3、4、5、6個の切断数を持つ分布へとシフトした形になった(図2)。以上の結果は、1個のHeイオンを20%の細胞核に照射した場合には、Heイオンが直接ヒットしてクロマチン切断が生成されたと考えられる場合(細胞当たり3、4、5、6個の切断数)と直接ヒット以外の原因で比較的少ない切断数を生じたと考えられる場合(細胞当たり1、2個の切断数)の2通りが混在していることを示すものであり、クロマチン切断誘発においてもバイスタンダー効果が存在することを示唆するものである。さらに、gap junctionの阻害剤によってそのような現象はほぼ完全に抑えられたことから、直接ヒットの効果を越えて誘発されたクロマチン切断は、cell to cell communicationを介した何らかのメカニズムによってもたらされたものであることが示唆される。この実験で用いたのと全く同様な細胞系、マイクロビーム照射系を用いた突

然変異誘発実験においても、全く同様の結果が報告されており 2), 3)、それらと合わせて、バイスタンダー効果の担い手として、gap junction を介した細胞間伝達が重要な役割を果たしているということが結論付けられる。

4. 最後に

最初に述べたように、放射線が照射される局所においては重粒子線の低密度・不均一照射であると考えられる重粒子線によるがん治療においては、現象としてバイスタンダー効果も含めた形で実際の治療が行われているものと推定され、このような効果の発生メカニズムを細胞レベル～分子レベルで解明することによって、より積極的に重粒子線照射をコントロールすることが可能となり、がん細胞をより効率よく殺し、尚かつ周囲の正常組織への影響をより軽減できるような照射法の確立が可能になると考える。

5. 謝辞

この研究は、米国 Columbia 大学、Center for Radiological Research の Dr. Eric J. Hall、Dr. Tom K. Hei、Dr. Gerhard Randers-Pehrson、Dr. Hongning Zhou との共同研究で、National Institutes of Health Grants CA 49062, CA 75384, CA 36447, NASA-NSCORT W19133, DOE 522507 のサポートを受けて行われた。

6. 参考文献

- 1) Nagawasa, H. and Little, J.B., Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. *Cancer Res.*, 52, 6394-6396 (1992).
- 2) Zhou, H., Randers-Pehrson, G., Waldren, C., Vannais, D., Hall, E.J., and Hei, T.K., Induction of a bystander mutagenic effect of alpha particles in mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 2099-2104 (2000).
- 3) Zhou, H., Suzuki, M., Randers-Pehrson, G., Vannais, D., Chen, G., Trosko, J.E., Waldren, C., and Hei, T.K., Radiation risk to low fluences of alpha particles may be greater than we thought. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 14410-14415 (2001).

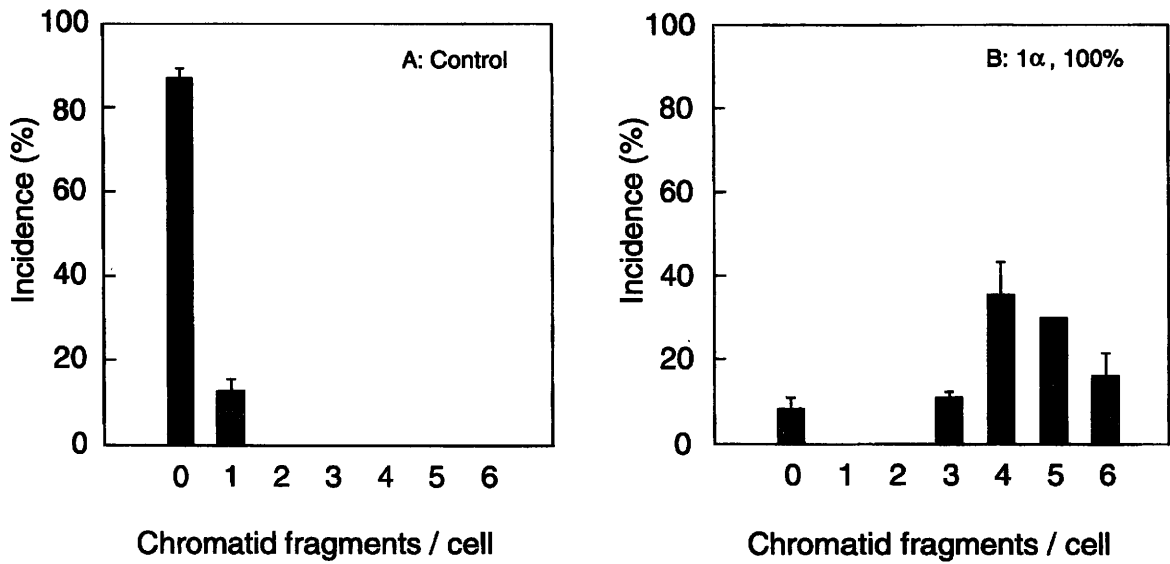


Fig.1 Induction of chromatid-type breaks per cell from human-hamster hybrid cells (AL cells) in which either 0 (A) or 100% (B) of cells were traversed by single He ion through the cell nucleus. The data present average and SD from four independent experiments.

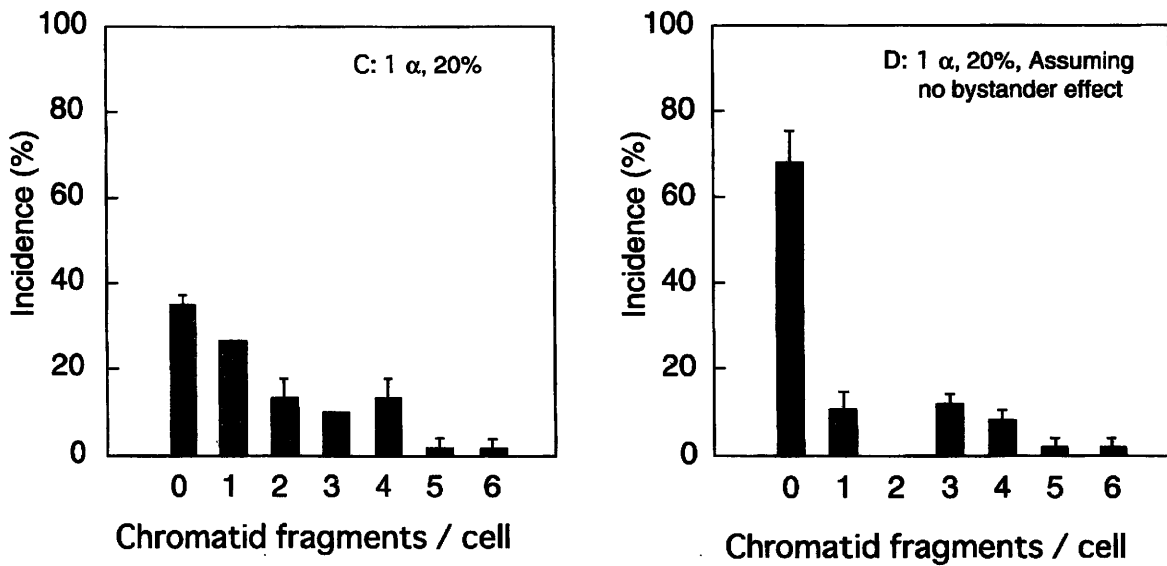


Fig.2 Induction of chromatid-type breaks per cell from AL cells in which 20% of cells were traversed by single He ion through the cell nucleus treated with (D) or without 40 μ M Lindane (C). The data present average and SD from four independent experiments.

IV. 臨床への基礎研究 2 (治療生物)

IV-1 正常組織と腫瘍

—放射線治療に伴う中枢神経障害の軽減に向けて—

高井 伸彦

放射線医学総合研究所 粒子線治療生物研究グループ
科学技術振興事業団-科学技術特別研究員

Impairments of learning and memory in the rats after brain irradiation

Nobuhiko Takai

Japan Science and Technology Corporation, Domestic Research Fellow
Heavy-Ion Radiobiology Research Group, National Institute of Radiological Sciences

Clinical trials of hadrontherapy have been carried out world wide at several facilities including NIRS. Cerebral dysfunction is one of the major concerns associated with radiotherapy of brain tumors. However, little is known about the neurochemical basis of brain dysfunction induced by proton irradiation. We investigated and reported here the early consequences of brain damages caused by proton beam. The animals that had memorized the location of the standard position were locally irradiated to brain with either 70 MeV protons or 290 MeV carbon ions. At 24 hr after irradiation, impairment of the long-term memory was not observed in the irradiated rats compared to control. Irradiated animals, however, required substantially longer time finding out the standard position than control rats when the standard platform displaced to a position different from memorized position. This follows that a single doses of 30 Gy, either protons or carbon ions, impairs the working memory of animals. Function of muscarinic acetylcholine receptors was analyzed by an in vivo binding assay using radioligand quinuclidinyl benzilate (QNB). Irradiated rats were intravenously injected with 5.5 MBq of ^3H -QNB 24hr after the irradiation, and decapitated 60 min after tracer injection. The autoradiographic studies showed an transitional increase of ^3H -QNB in vivo binding in the early phase after proton irradiation, even though no change in in-vitro ^3H -QNB binding was seen in brain autoradiograms of irradiated rats. The cerebral blood flow and the histological features of brain were also changed at 3 months post-irradiation. These results indicate that the memory impairment caused by radiation is closely related to the early change of acetylcholine receptor in vivo.

1. 緒言

脳腫瘍に対する放射線治療は照射線量や照射範囲を全脳まで拡大して予防照射を行い、その予後は改善されつつある。しかし生存率の増加に伴い、全脳照射が行われている小児性脳腫瘍などでは、放射線治療後に感情障害や知的機能の低下等の高次脳機能障害が報告されており、また脳腫瘍局所照射後に生じる腫瘍周辺部のネクローシスが及ぼす正常脳組織への影響などの新たな問題も報告されるようになってきた。そのため放射線治療後の中枢神経障害

の解析とその障害の軽減に向けた基礎研究が必要であると考えられるが、臨床および基礎研究においても、放射線による脳機能障害のメカニズムに関する知見は限られているのが現状である。そこで我々は、まずマウスやラットの学習・記憶行動や運動機能を指標とした放射線による影響について検討することで、放射線照射数ヶ月後の晩発期においてみられる高次脳機能障害と、記憶に重要な役割を担う海馬の病理組織学的変化との関連性について検討した。また放射線治療後のきわめて早い時期に認められる嘔吐や知覚障害については、神経情報伝達効率に重要な役割を持ち、かつPET（ポジトロンエミッショントモグラフィー）計測に応用可能な神経伝達物質およびリガンドとその受容体との結合動態を指標とし、嘔吐や運動機能に関わるドパミン受容体と記憶に関わるアセチルコリン受容体について検討を加えた。

2. 方法

8週令のWistar雄ラットおよびC57Blc雄マウスにネブタール麻酔を施し頭部を固定後、70MeV陽子線（30Gy）および290MeV/u炭素線（1~30Gy）を脳局所に照射した。学習記憶障害に関しては、照射24~36時間後および3ヶ月後に検討し、運動機能に関しては照射12時間後から数ヶ月にかけて行動薬理的検討を行った。学習および運動機能障害のメカニズムを検討するため、アセチルコリン受容体の標識リガンドである³H-QNB、ドパミンD₁受容体の標識リガンド³H-SCH23390を尾静注した後、60分後に断頭屠殺し、直ちに脳を取り出してオートラジオグラフィーを行い、受容体との結合解離動態を検討した。

3. 結果と考察

炭素線30Gy照射3ヶ月後において、記憶に重要と考えられている海馬領域の選択的な神経細胞死が生じており（Fig. 1）、行動薬理的検討からは長期記憶および短期記憶の障害が認められた。しかし照射36時間後の早期においては、短期記憶のみが障害されており、脳組織の病理学的変化や長期記憶の障害は認められなかった。この記憶障害は1~10Gy照射後にも認められた。さらに陽子線30Gy照射24時間後にも、短期記憶の障害が同様に認められた。これらの早期の脳機能障害のメカニズムを検討するため、PET計測に応用可能であるインビボトレーサー法を用いて、標識リガンドと各受容体との結合解離動態を検討したところ、脳局所照射により受容体との結合速度定数（ K_3 ）が増加していることが判明した¹¹（Fig. 2）。

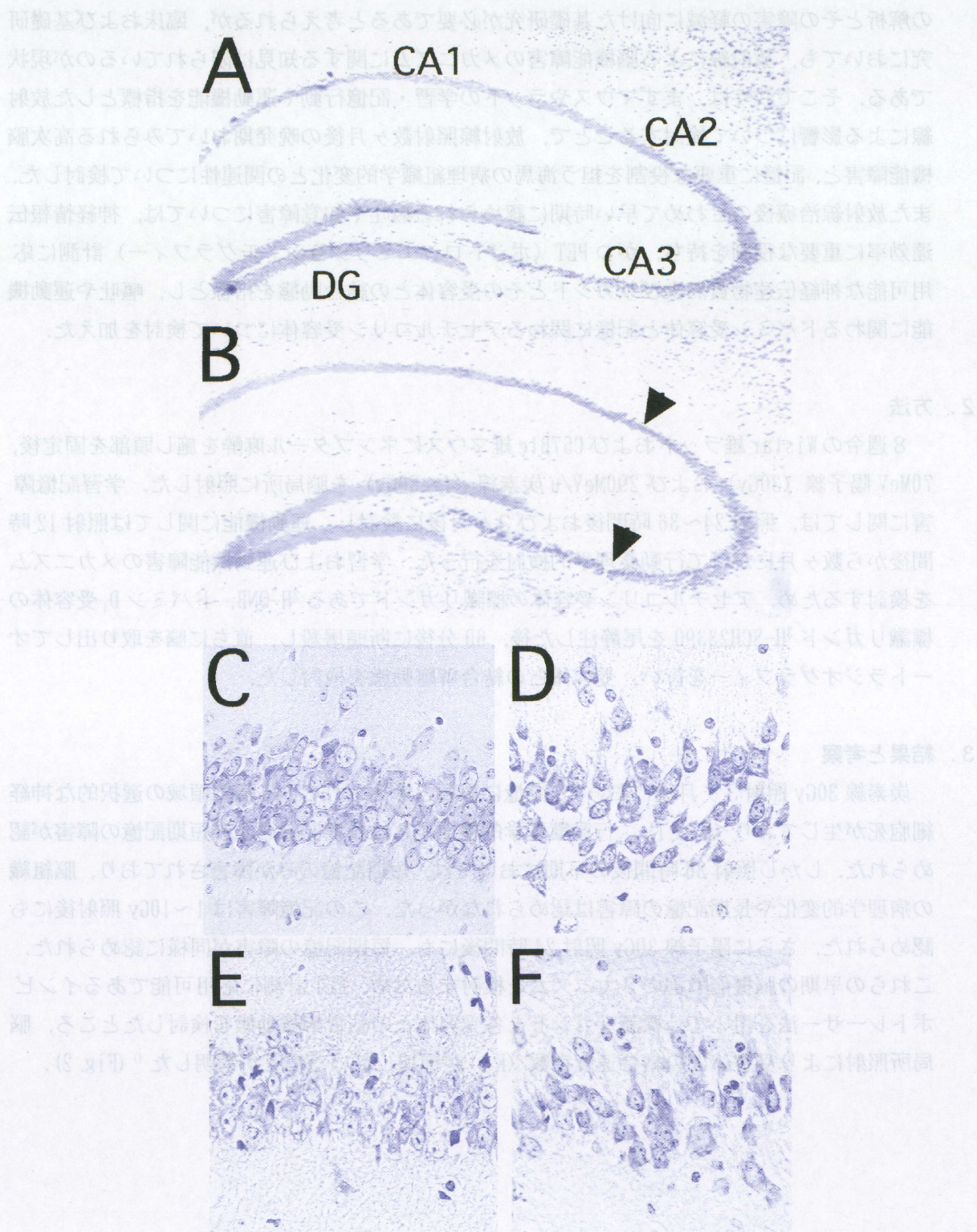


Fig.1 Photomicrographs of the hippocampus in control (A, C and E) and irradiated (B, D and F) mice. In the carbon ions irradiated mice, the pyramidal cells of CA2 and CA3 regions (D, F and arrows in B) are reduced in the number, whereas the dentate gyrus remain unchanged.

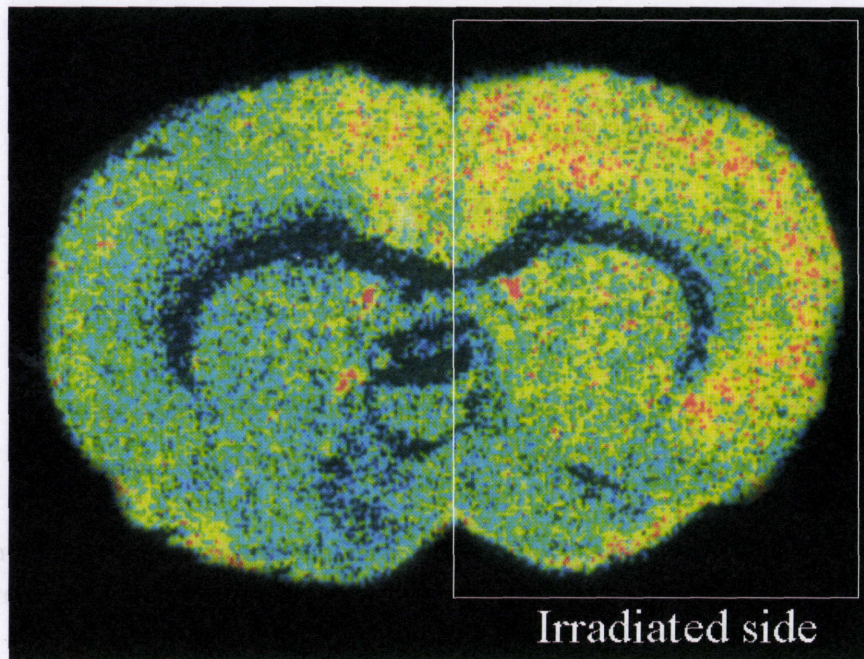


Fig.2 In vivo binding of ^3H -QNB in irradiated rat brain. Rats were intravenously injected with 5.5 MBq of ^3H -QNB at 24hr after the irradiation, and decapitated 60 min post tracer injection.

以上のことから、放射線による脳機能の晩発性障害は、脳血管の壊死が認められるとともに、海馬領域の選択的な脱落により生じることが示唆され、また放射線障害の早期には、神経伝達物質とその受容体の結合動態の異常が、嘔吐や運動機能および学習機能に関与している可能性が示された。

現在、全脳に1~10Gyの局所照射がなされた場合の晩発性脳機能障害が発現するかについて検討中であり、また陽子線と炭素線の効果を比較する予定である。今後「生体内の標的組織における線量の集中化」という荷電粒子の物理的特徴を活かし、かつ正常脳組織の機能障害を誘発しない許容線量を推定することで、脳腫瘍に対する副作用を抑えた放射線治療の適切かつ有効性を提言することができると考えられる。

- 1) Osamu Inoue, Kaoru Kobayashi, Nobuhiko Takai, et al. An increase in ^3H -QNB binding by proton-beam irradiation in intact rat brain : an apparent positive cooperativity of binding. *Neuroscience Letters*, 250 (1998) 33-36

IV-2 重粒子線治療の RBE

金井達明、宮本忠昭、辻井博彦

放射線医学総合研究所

Estimation of Clinical RBE for carbon ion radiotherapy.

Tatsuaki Kanai, Tadaaki Miyamoto, and Hirohiko Tsujii

National Institute of Radiological Sciences

Clinical trials of carbon beam radiotherapy have been started at National Institute of Radiological Sciences since June 1994. Now we have already treated over 1000 patients. In these clinical trials, dose escalation studies were performed for a test of toxicity of the carbon beam. Miyamoto et al. have shown very clearly a dose dependence of local control rate of non-small cell lung cancer. This result was compared by the results of photon therapy at MGH and Gunma University. From this comparison, it is found that our clinical RBE may be justified at higher level of local control rate.

1. 序論

放医研における重イオン治療がはじまって、7年半が過ぎようとして治療患者も1000人を超えてきた。これらの重イオン治療の治療は従来の治療成績にくらべて良く、評価されている。しかし、従来の治療と直接比較するには臨床的 RBE を考慮に入れて議論する必要がある。単に重粒子線治療で RBE が高いという理由だけでは治療成績が向上することはない。線量の調節が従来の治療と違うということだけの結果に終わる。治療成績が良いということは RBE のほかに重イオン治療独自の生物学的優位性が存在するはずである。一方で最近の放射線治療では、IMRT、定位的治療法や陽子線治療のように、線量集中性を従来より一層推し進めた治療が試みられている。これらの治療では小数分割照射で短期間、大線量照射によって腫瘍の増殖を抑えた治療を行っていきこうという試験がなされている。重イオン治療の試験もその線量分布のよさから、小数分割照射で短期間、大線量照射という意味では同じになると考えることもできる。重イオン治療の成績がどちらの結果によるのかということ考察することは非常に重要であると思われる。重イオン治療のうち比較的早期に出た肺がんの結果を基に重イオン治療の RBE ならびに重イオン治療の好成績の原因を議論する。

2. 放医研の炭素治療における RBE

重粒子線で腫瘍を治療するために、腫瘍内細胞を一様に殺傷するように照射することが必要になる。耳下腺癌の細胞である HSG 細胞を腫瘍の代表として採用し HSG 細胞が一様に殺傷される線量分布を設計した。

腫瘍の反応は様々であるが、鈴木雅夫¹⁾らによると、X線照射時の D_{10} と $13 \text{ keV}/\mu\text{m}$ および $77 \text{ keV}/\mu\text{m}$ の炭素線に対する D_{10} とは線形な関係にある。すなわち、X線に

強い反応を示す細胞は炭素線に対しても強く反応し、X線照射で肩が大きく回復の大きい細胞は炭素線に対しても同様となる。従って、上記のように、ある特定の細胞を使って腫瘍内で一様に殺傷される線量分布を設計しても、幸いにも他の一般的な腫瘍に対しておおむね相対的な線量分布は同様になると考えられる。

中性子治療では、全18回照射で1回0.9 Gyの照射が安全に行われてきた。従って、この照射スケジュールを基本とする炭素線照射から臨床試行を開始することになった。中性子線と同等な炭素線の深さを生物実験を通して見出された。LETにして80 keV/ μ m、深さにしてピークから8 mm手前が中性子と同等であると結論づけられた。

そこで、80 keV/ μ mの場所で0.9 Gyとなる1回線量照射が最も妥当であるとした。

治療における線量表示は、次の理由で中性子線と同等な炭素線の深さでのRBEを3とし、腫瘍線量分布を規格化した。

1. 中性子治療では、混合照射を行っており、そこでのTDF計算では、中性子の線量にたいしてRBE=3を使用していた。
2. マウス皮膚反応の結果、中性子等価の深さでの炭素線のRBEは約3であった。

以上から、物理的線量分布、生物的線量分布および臨床的線量分布を示すと図1のようになる。

3. 治療結果と腫瘍に対するRBE

放医研では、上記線量表示をもとに治療計画がなされ線量増加試験を行いながら、正常組織の障害を出さない範囲で腫瘍に対する最適治療線量を求めてきた。辻井らがまとめている重粒子線がん治療臨床試験報告書(1)、(2)²⁾、³⁾にその詳細な治療結果が報告されている。

ここでは、そのなかで重粒子線治療の特徴の一つが端的に表われている非小細胞肺癌の局所制御率の結果をもとに重粒子線治療の線量表示について考察する。

図2に、choi⁴⁾らにより報告されたMGHおよび、早川ら⁵⁾により報告された群馬大学における光子治療の肺癌の局所制御率と宮本らにより報告されたHIMACでの局所制御率を示す。ここで、HIMACでの線量は上記HIMAC線量表示システムで表記された生物等価線量(GyE)で示されている。

2施設の光子治療は週5回、1回線量2 Gyで照射し照射回数を増やすことによって全線量を増加しlocal controlのdose responseを導出している。一方、HIMAC治療では週3回、18回照射で1回線量を増加させて局所制御率の線量依存性のデータを出している。

これらのデータから書く治療結果の条件を揃えて比較していく必要がある。腫瘍の局所制御率は、細胞生残率のLQモデルを使用し、患者間のばらつきも考慮に入れた腫瘍局所制御率は以下のように考えられる。

$$\begin{aligned}
TCP &= \sum_i \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left[-\frac{(\alpha_i - \alpha)^2}{2\sigma^2}\right] \cdot TCP_{\alpha_i} \\
&= \sum_i \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left[-\frac{(\alpha_i - \alpha)^2}{2\sigma^2}\right] \cdot \exp\left\{-N \exp\left[-n\alpha d\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right) + \frac{0.693T}{T_{double}}\right]\right\}
\end{aligned}$$

ここでは患者間のばらつきを決めるガウス分布のパラメータ（標準偏差）を σ としている。光子治療の結果から上記 TCP の生物パラメータを求め、18 回照射の HIMAC 結果と比べられる TCP に変換する。

肺癌の局所制御を解析するために、細胞の生残率は HSG 細胞と同じとし α の値が患者によってばらつくとした。まず最初に T_{double} の大きさを 60 日とし、 α のばらつきを最小自乗法で求めた。Fitting の結果を図 3 に示す。

図 3 で示すように、光子治療に対する Fitting の結果、 $\Delta\alpha$ は 0.18 であった。

感受性のばらつきは中央値の 2/3 を占めており 0.1 以下の低い α の部分では TCP を 100 Gy ではほとんど制御されずに TCP を下げている。

この結果を HIMAC 治療と同じ週 3 回全 18 回照射時の線量依存性の曲線を計算する。図 4 に計算結果を示す。

図 4 で HIMAC (GyE) は、HIMAC 線量表示システムにおいて換算された治療計画上の治療線量表示であらわした局所制御である。18 Frac と示されている実線は光子のデータを 18 回照射に焼き直した局所制御である。50%TCP でみると重粒子線照射では 64 GyE となり、光子の 45.5 Gy に比べると 29%線量が大きくなっている。

重粒子線のデータを物理線量に直すために、すべての治療は SOBP 6 cm で行われその平均 LET は 50 keV/ μ m としてその物理線量に変換すると HIMAC (50 keV/ μ m) の曲線になる。これを fitting すると $\alpha=0.79$, $\Delta\alpha=0.13$ となる。

これから分かるように、重粒子線では感度が高くなるが、患者毎のばらつきは相対的に小さくなる。したがって、図 4 で分かるように TCP の曲線は急激になってくる。80%の TCP のレベルでみると RBE は 2.36 となり 50 keV/ μ m で予定していた RBE 2.38 に近くなった。80%以上の TCP レベルでは重粒子線の方が高い TCP を示している。

4. 結論

50%の反応レベルでの腫瘍制御の RBE は、当初 HSG 細胞で得られた RBE（ここでは、生物学的線量分布といっている。）と一致した。腫瘍制御の反応レベルを 80-90% と上げていけば高い RBE が得られ現在の治療で想定している RBE（臨床的線量分布）に一致した。重粒子線治療における腫瘍制御確率は、光子治療の場合よりも、曲線が急峻であり、治療に非常に有利である。

参考文献

- 1) M. Suzuki, Y. Kase, H. Yamaguchi, T. Kanai, and K. Ando; Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beam. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 241 – 250, 2000.
- 2) 「重粒子線がん治療臨床試験報告書-1」 辻井博彦編、放医研出版物 NIRS-M-127、1998年8月
- 3) 「重粒子線がん治療臨床試験報告書-2」 辻井博彦編、放医研出版物 NIRS-M-136、2000年5月
- 4) N. C. H. Choi and J.A. Doucette; Improved survival of patients with unresectable non-small-cell Bronchogenic carcinoma by an innovated high-dose en-bloc radiotherapeutic approach. *Cancer* 48, 101 – 109, 1981
- 5) K. Hayakawa, N. Mitsuhashi, Y. Saito, Y. Nakayama, S. Katano, M. Furuta, H. Sakurai, T. Takahashi and H. Niibe; Definitive Radiation Therapy for Medically Inoperable Patients with Stage I and II non-small cell lung cancer, *Radiation Oncology Investigations* 4, 165-170 (1996)

Fractionated dose for clinical situation

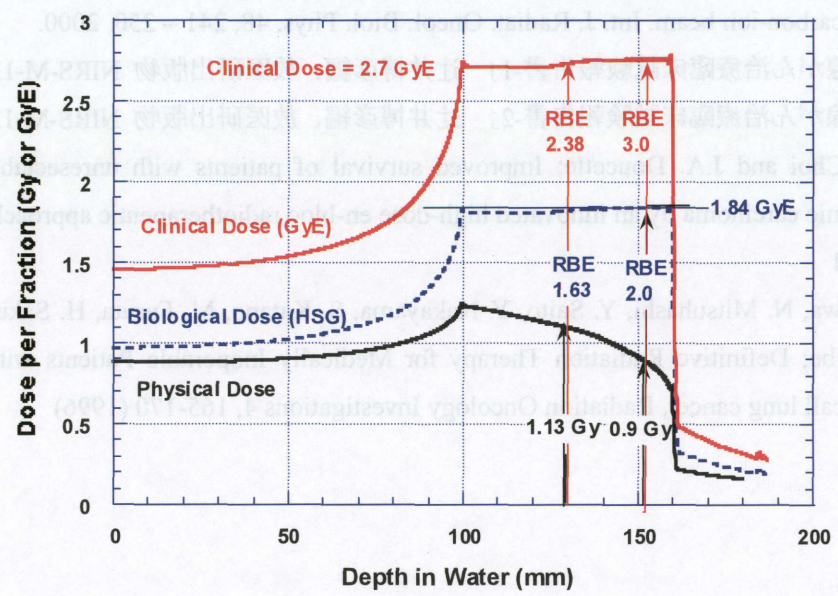


図 1

TCP of non-small cell lung cancer(NSCLC)

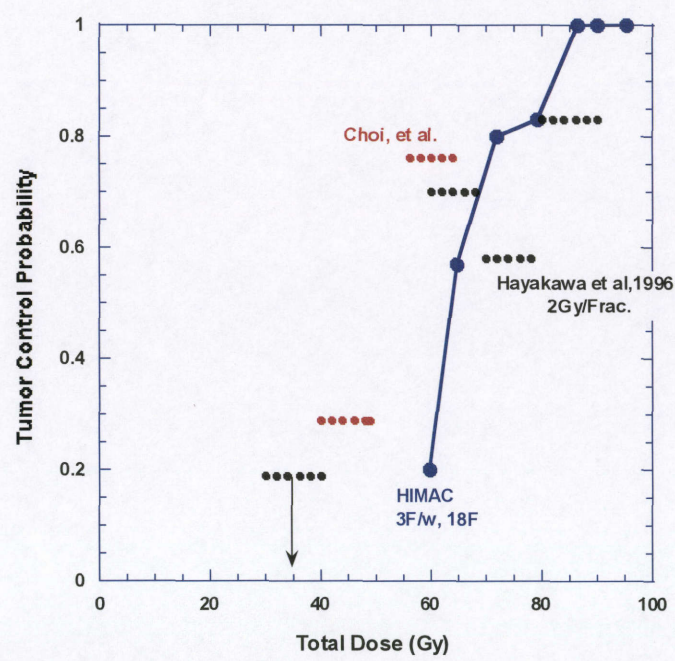


図 2

TCP of non-small cell lung cancer

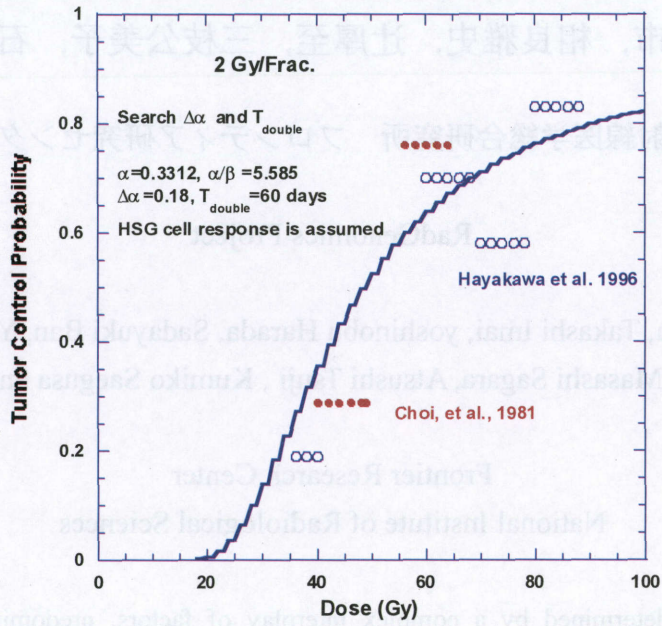


図 3

TCP of NSCLC (18 F)

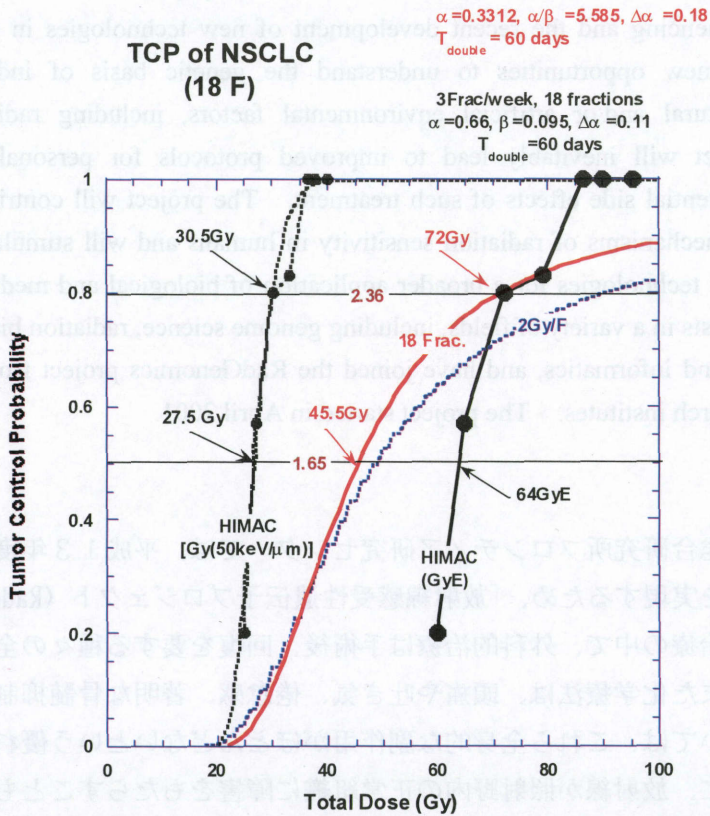


図 4

IV-3 放射線感受性遺伝子プロジェクト

岩川眞由美, 今井高志, 原田良信, 伴貞幸, 松井芳文,
道川祐市, 相良雅史, 辻厚至, 三枝公美子, 石川顕一

放射線医学総合研究所 フロンティア研究センター

RadGenomics Project

Mayumi Iwakawa, Takashi Imai, yoshinobu Harada, Sadayuki Ban, Yoshifumi Matsui,
Yuichi Michikawa, Masashi Sagara, Atsushi Tsuji, Kumiko Saegusa and Kenichi Ishikawa

Frontier Research Center

National Institute of Radiological Sciences

Human health is determined by a complex interplay of factors, predominantly between genetic susceptibility, environmental conditions and aging. The ultimate aim of the RadGenomics (Radiation Genomics) project is to understand the implications of heterogeneity in responses to ionizing radiation arising from genetic variation between individuals in the human population. The rapid progression of the human genome sequencing and the recent development of new technologies in molecular genetics are providing us with new opportunities to understand the genetic basis of individual differences in susceptibility to natural and/or artificial environmental factors, including radiation exposure. The RadGenomics project will inevitably lead to improved protocols for personalized radiotherapy and reductions in the potential side effects of such treatment. The project will contribute to future research into the molecular mechanisms of radiation sensitivity in humans and will stimulate the development of new high-throughput technologies for a broader application of biological and medical sciences. The staff members are specialists in a variety of fields, including genome science, radiation biology, medical science, molecular biology, and informatics, and have joined the RadGenomics project from various universities, companies, and research institutes. The project started in April 2001.

I. 緒言

放射線医学総合研究所フロンティア研究センターでは、平成13年度より、オーダーメイド放射線治療を実現するため、「放射線感受性遺伝子プロジェクト (RadGenomics)」を開始した。各種がん治療の中で、外科的治療は手術後、回復を要する種々の全身的な障害を呈することがあり、また化学療法は、頭痛や吐き気、倦怠感、著明な骨髄抑制などを呈するが、放射線治療においては、これら全身的な副作用がほとんどないという優れた特徴を持つ。しかるに、局所的に、放射線が照射野内の正常組織に障害をもたらすことも周知のことである。更に個人によっては照射野内に入る皮膚、粘膜、腸管、肺などに非常に重篤な障害を呈する場合があります、これらの患者は遺伝的に放射線高感受性であると推測できる。また、腫瘍その

ものにも個性があり、同じ病理組織型のがんであっても、放射線治療効果の高いがんから非常に放射線抵抗性のがんまで様々である。このように、副作用の起きやすさやがんの治療効果には個人差があるが、残念ながら今のところ放射線治療開始前にそのことを予測することができない。一方、ヒトゲノムの全塩基配列が明らかになるにつれ、個人間の多型頻度は予想以上に高いことが判り、これらの多型が薬剤に対する応答性や放射線に対する感受性にも関わっている可能性が指摘されている。そこで我々は、放射線感受性を規定するヒト遺伝子を網羅的に解析し、臨床上の放射線に対する反応（治療効果や副作用）とゲノム中に存在する塩基配列の違いの相関関係を明らかにすることにより、個人間で異なる放射線感受性を予測する診断デバイスが開発できると確信し、5年間の時限付きプロジェクトとして放射線感受性遺伝子プロジェクトを開始した。

II. 方法

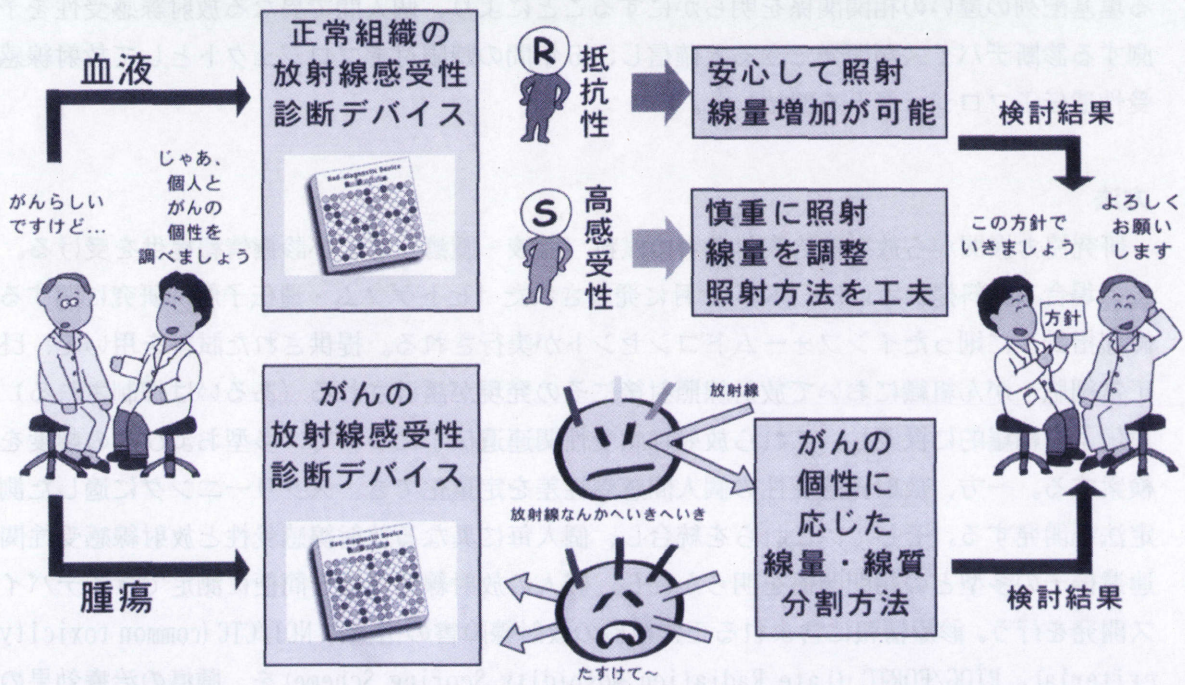
研究協力機関から放射線治療対象者の試料（血液・腫瘍）および診療情報提供を受ける。この場合、試料提供者には、本年3月に発表された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則ったインフォームドコンセントが実行される。提供された試料を用いて、ヒト正常細胞・がん組織において放射線照射後にその発現が誘導される（あるいは抑制される）遺伝子を網羅的に探索し、これら放射線感受性関連遺伝子について、多型およびその頻度を検索する。一方、放射線感受性の個人間感受性差を定量化でき、スクリーニングに適した測定法を開発する。そして、これらを統合し、個人毎に異なる放射線感受性と放射線感受性関連遺伝子の多型との相関関係を明らかにし、個人の放射線感受性を簡便に測定できるデバイス開発を行う。診療情報に含まれる正常組織の放射線障害の指標はNCI/CTC (common toxicity criteria)、RTOG/EORTC (Late Radiation Morbidity Scoring Scheme) を、腫瘍の治療効果の指標にはRECIST (response evaluated criteria in solid tumors) を用いることにより、客観性のある評価を行う。

III. 経過及び結果

平成13年度 (RadGenomics 初年度) は、①臨床との連携においては、まず、ヒト遺伝子研究に必要なインフォームドコンセント、血液・組織等試料採取のプロトコルを確立した。8月より、ボランティア95人に対する血液採取、10月よりがん患者に対する試料採取を開始した。現在、研究協力機関として、放射線医学総合研究所重粒子医科学センター、川上クリニック、千葉大学医学部第二外科、第一外科から既に試料提供が行われており、今後、千葉県立がんセンター、自治医科大学、駿河台日本大学病院、埼玉県医科大学総合医療センター、聖路加国際病院、和歌山県立医科大学、市立豊中病院、大阪市立総合医療センターが加わる予定である。②放射線照射後生存曲線の異なるヒト cell line 培養細胞から、放射線照射前後の mRNA を抽出し、我々の作製した高密度オリゴアレイを用いて発現遺伝子のプロファイリングを行った。その結果、放射線感受性の異なる細胞群に各々特異的な遺伝子発現パターン、放射線照射に特異的に応答する遺伝子群を検出した。今後、これらの遺伝子群は、放射線感受性を予測するマーカー候補として検討していく予定である。③マウスを用いた放射線障害定量系実験で、マウス系統間における放射線感受性の差異が明らかとなった。

以上、放射線感受性遺伝子研究プロジェクトの進捗状況につき報告した。

21世紀にふさわしい放射線治療



V. 治療システムの構築

V-1 放医研の治療計画システム

Treatment planning system for carbon ion radiotherapy

伊藤 浩子 (Hiroko Koyama-Ito)

放射線医学総合研究所 治療システム開発室

Abstract

This paper describes the treatment planning (TP) and its peripheral system for carbon ion therapy that has been developed and in clinical use in recent two years at our institution. A new treatment planning system which is FOCUS customized to our irradiation system will be launched in clinical use soon. A new DICOM based PACS has been developed and in use. Now MRI, PET images are ready to be utilized for patient definition with image fusion functionality of radiotherapy TP. We implemented the exchange functionality of TP data specified by RTOG 3D QA Center in FOCUS, Pinnacle3 and heavy ion TP. Target volume and normal structure contours and dose distributions are exchangeable. A database system of carbon ion therapy dedicated to analysis of therapy data has been designed and implemented. All accessible planning data and treatment records of more than 1000 patients treated for seven and half years have been archived. The system has a DICOM RT server and a database for miscellaneous text data. Limited numbers of private attributes were introduced for ion therapy specific objects. On-line as well as manual registration along with edit functionalities is prepared. Standard web browser is used to search and retrieve information. A DICOM RT viewer has been developed to view and retrieve RT images, dose distributions and structure set.

These system described above are all designed to conform to the up-to-date standards of radiation therapy so as to be bases of the future development of the therapy at our institution.

I. はじめに

重粒子線治療臨床試行は平成6年6月開始後7年半が経過し、治療患者総数は1000名を越えている。放医研における今後の重粒子線治療の展開にむけ、治療計画システムの基盤整備を行ってきたので現状を報告する。

II. 治療計画システムの基盤整備

図1は、現在の治療計画システムの概略図であるが、治療計画装置、治療計画データ・インターフェイス、そしてデータベースから構成される。以下に各部の詳細を記す。

1. 治療計画装置

これまで患者治療に用いてきた治療計画は、米国LBL (Lawrence Berkeley Laboratory) の重イオン治療計画ソフトを放医研で改良し、医用画像表示・解析の商用ソフト、Dr. View™ (旭化成情報システム) に組み込んだシステムである⁽¹⁻⁴⁾。

昨年度は患者約 200 名の治療計画を専任 4～5 名で実施している。頭頸部のパッチ照射、治療中の腫瘍体積変化に対応した変更など、緻密な計画を行っており、患者あたりの作業量はとみに増加している。

今後の治療計画機能の品質保証、充実、拡張にむけ、新治療計画システムへの移行を準備している。図 2 は粒子線治療計画の流れと用いるモジュールを表すが、飛程補償フィルター作成、線量計算以外は放射線治療計画に共通したものである。現在市販されている放射線治療計画装置は高度な機能を備えているので、新システムに取り入れられるよう、市販の放射線治療計画装置 FOCUS™ (CMS 社製) を購入し、放医研重粒子治療にカスタマイズしている。照射領域の対話的設定、線量計算の精度向上および高速化なども実現され、光子線治療計画との比較検討も行える。また、腫瘍領域設定に有用な自動あるいは手動による画像位置合わせツール、Image Fusion を備えている。

2. 治療計画データ・インターフェイス

(1) 医用画像データ

DICOM サーバーを有する放医研医用画像管理システムが稼働し始め、MRI、PET、診断 CT、他、マルチモダリティ画像データ取得・利用環境がようやく整備された。これにより Image Fusion をルーチンの腫瘍領域の設定や線量分布確認に使用できるようになった。重粒子治療計画に用いた過去 CT 画像も DICOM ヘッダー情報を整備して登録、また線量分布は CT 画像に等線量線を重畳表示した Secondary Capture Image として登録しており、Web ブラウザーで検索・表示が容易にできる。

(2) 治療計画データ交換

重粒子治療に用いる異種治療計画装置を相互運用するため、治療計画データ交換が出来る環境を整備した。図 1 の治療計画装置の内、Cadplan を除く各装置の独自フォーマットデータを共通フォーマットデータ経由で出入力する。共通フォーマットとしては、RTOG Exchange Format を採用した⁽⁵⁾。このフォーマットの利点は FOCUS, Pinnacle3 が Export 機能を有している上、RTOG 3DQA センター (<http://rtcg3dqa.wustl.edu>) で情報、ソフトが公開されており、DICOM RT⁽⁶⁾ Object へも変換し易いことである。将来は放射線治療データの装置間転送標準となる DICOM RT 通信の普及で統合運用が容易になると期待している。現在のところ、標的や臓器輪郭と線量分布データ交換をサポートしている。Pinnacle3, FOCUS の Image Fusion で設定した腫瘍輪郭を重粒子治療計画に送り込み、計算後の重粒子線量分布を取り込み解析する、また、過去の治療計画を FOCUS で再計算し、比較するといった用途に使われている。

(3) 重粒子治療データベース

治療結果の解析と評価を行う上で、治療計画、照射実施、および関連情報を統合的に参照、利用、交換できるシステムが必要である。このため、重粒子治療データベースシステムを新設することにし、2 年来その設計と構築を行ってきた。主な登録情報は治療計画および照射実施データである (表 1)。システムの概略を図 3 に示す。

放射線治療情報通信の標準である DICOM RT サーバー、およびテキストデータを対象とするデータベースを設けた。DICOM RT 規格は未だ粒子線治療をサポートしていないが、DICOM

定義属性に対応出来ないデータは少数なので既存のモジュール内に私的属性を設けて解決をはかった。DICOM Ion Therapy 規格の検討が開始されたので、決定後は、標準に移行させたい。

過去データの登録はデータが多種におよぶ上、7年間に度々の変更があったので難航したが、作業はほぼ完了した。今後のデータ登録は自動的に行う。治療計画データは照射システムへのデータ転送時、治療実施データは、毎日、照射終了後の定時にその日の保存データを登録する。この他に Web ブラウザからの手動登録、修正の道も設けてある。

利用システムとしては、Web ブラウザからのテキストデータ検索と DICOM RT Viewer を開発している。テキストデータ検索システムではユーザーが検索項目パターンをあらかじめ登録しておく。検索結果は CSV 形式で保存でき、Excel や他の解析ソフトに取り込める。DICOM RT Viewer は既存の DICOM Viewer に機能を追加したもので、線量分布や輪郭の検索と表示、DICOM 標準形式でのデータ保存などができる。また、重粒子データベースは治療関連の統括情報管理システムと連携し、情報の提供を行う。

III. まとめ

遅ればせながら治療データベースが間もなく稼動すると共に、治療計画、その周辺環境もアップグレードされ、放射線治療の最新標準の機能を採り入れられるので今後の活用とその成果が期待される。

参考文献

- 1) Chen GTY, Singh RP, Castro JR, et al: Treatment planning for heavy ion radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Bio Med* 5 : 1809-1819, 1979
- 2) Endo M, Koyama-Ito H, Minohara S, et al: HIPLAN-A HEAVY ION TREATMENT PLANNING SYSTEM AT HIMAC. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 8 : 231-238, 1995
- 3) 古山浩子 : 粒子線治療計画 – 現状と将来 : 放射線医学物理 19 : 29-36, 1999
- 4) 伊藤 浩子 : HIMAC 治療計画の現状と今後の展開. 重粒子線治療の基礎と臨床 辻井博彦編 医療科学社 : 43-46, 2000
- 5) Harms W. Specifications for Tape/Network Format for Exchange of Treatment Planning Information. RTOG 3D QA Center: 1994. These are based on Baxter B, Hitchner L, Maguire G. AAPM Report No. 10: A Standard Format for Digital Image Exchange (AIP, New York, 1982)
- 6) Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM). NEMA Publications PS 3.1-PS 3.14. The National Electric Manufactures Association. Rosslyn VA, 1999.

治療計画データ

- 患者情報、処方
- 治療計画CT画像、ターゲット形状、重要臓器形状、ランドマーク
- 計画情報：
 - » アイソセンター
 - » 照射ビームライン設定
 - » 患者コマーサ制作、MLC設定、飛程補償フィルター制作
 - » 治療台設定

- 線量分布
- 位置決め画像： DRR

照射実施データ（照射実施日毎）

- 治療実施記録
- 照合画像（含呼吸波形）

Table 1 Data in carbon therapy database.

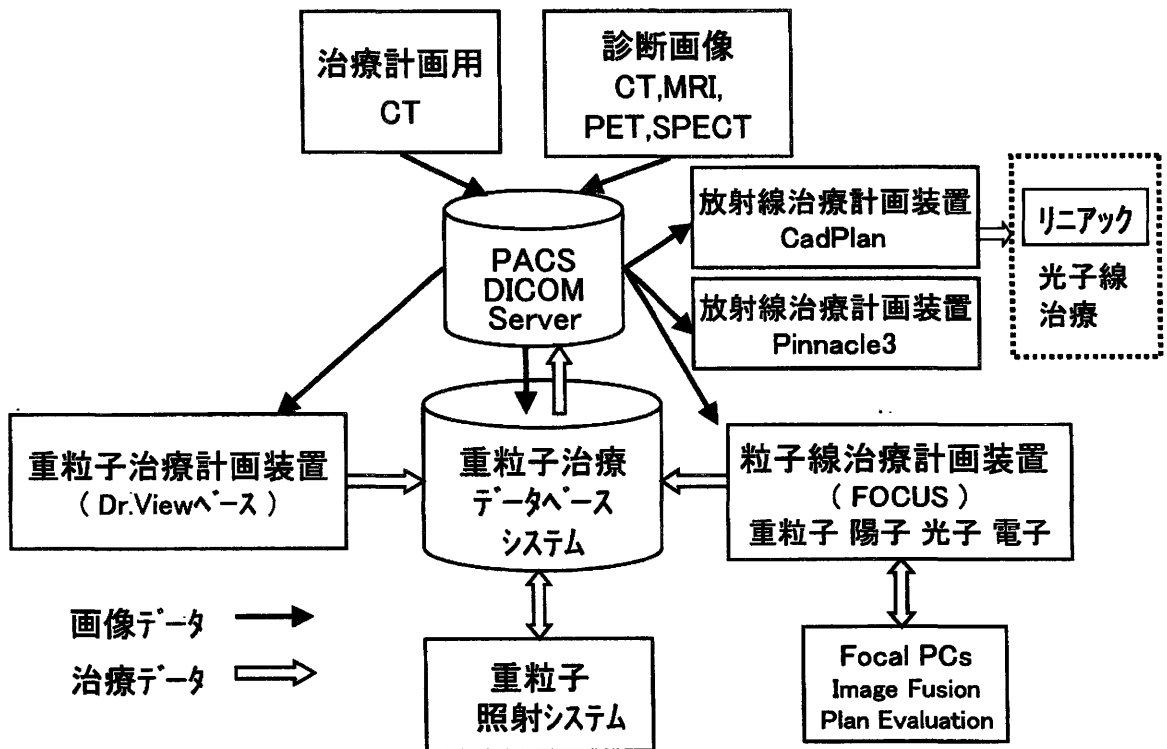


Fig. 1. Schematic of carbon ion treatment planning system.

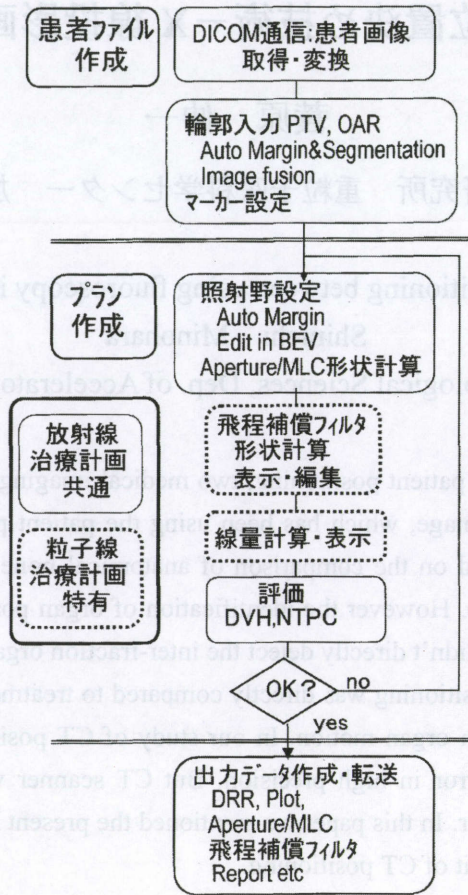


Fig. 2. Modules used for particle therapy treatment planning.

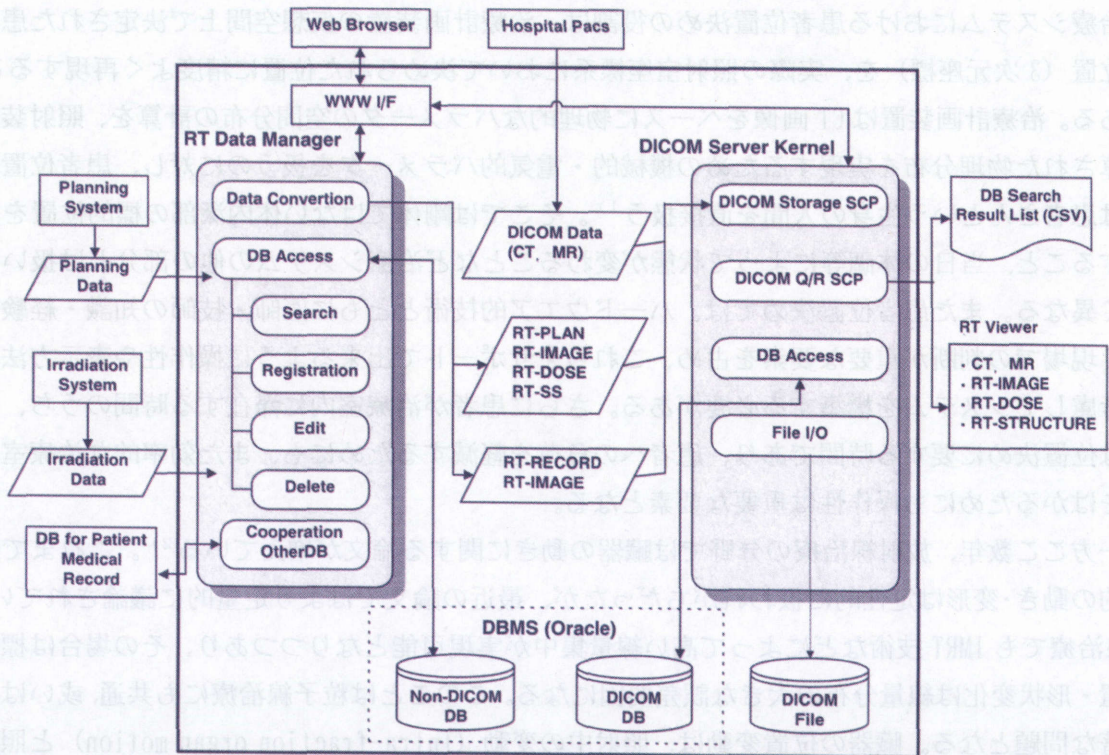


Fig. 3. Schematic of the carbon ion therapy database system.

V-2 患者位置決め技術—X線投影画像とCT画像

蓑原 伸一

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 加速器物理工学部

Comparison of patient positioning between using fluoroscopy image and using CT image

Shinichi Minohara

National Institute of Radiological Sciences, Dep. of Accelerator Physics and Engineering

To improve the accuracy of patient positioning, two medical imaging modalities were compared. One was a fluoroscopy (x-ray TV) image, which has been using the patient positioning at HIMAC routinely. The x-ray TV method was based on the comparison of anatomical bone structure between the reference image and the positioning image. However the identification of organ position from x-ray TV image was difficult. Therefore this method didn't directly detect the inter-fraction organ motion. Another modality was CT image. The CT image for positioning was directly compared to treatment planning CT images and was easy to identify the inter-fraction organ motion. In our study of CT positioning it was possible to detect three-dimensional positioning error in high precision. But CT scanner was so large that the beam-port nozzle interfered with CT scanner. In this paper we mentioned the present X-ray TV positioning at HIMAC, and considered merits and demerit of CT positioning.

はじめに

治療システムにおける患者位置決め役割は、治療計画装置の仮想空間上で決定された患者標的位置（3次元座標）を、実際の照射室座標系において決められた位置に精度よく再現することにある。治療計画装置はCT画像をベースに物理的なパラメータの空間分布の計算を、照射装置は計算された物理分布を実現するための機械的・電気的パラメータを扱うのに対し、患者位置決めでは患者さんという生身の人間を直接扱う¹⁾。そこでは剛体ではない体内深部の標的位置を対象とすること、当日の体調等によって状態が変わることなど治療システムの他の部分とは扱いが大きく異なる。また患者位置決めでは、ハードウェア的技術とともに医師・技師の知識・経験に基づく現場での判断が重要な要素を占め、これらをサポートで出来るように操作性や表示方法を十分考慮してシステムを構築する必要がある。さらに患者が治療室内に滞在する時間のうち、大部分は位置決めに要する時間であり、患者への負荷を軽減するためにも、また効率的な治療室の運用をはかるためにも操作性は重要な要素となる。

一方ここ数年、放射線治療の分野では臓器の動きに関する論文が増えている²⁾。これまで照射標的の動き・変形は定性的に扱われがちだったが、最近の論文ではより定量的に議論されている。X線治療でもIMRT技術などによって高い線量集中が実現可能となりつつあり、その場合は標的の位置・形状変化は線量分布の大きな誤差要因になる。このことは粒子線治療にも共通、或いはより顕著な問題となる。臓器の位置変動は、照射中の変動（Intra-fraction organ motion）と照射毎の変動（Inter-fraction organ motion）に大別できる。前者は主に呼吸や心拍など概周期的な自律運動によるものであり、HIMACでの呼吸同期照射はこのような運動に対するアプローチのひとつ

つとなる³⁾。後者の変動は主に腹部において膀胱や腸の状態によって引き起こされるが、その変動の把握は前者に比べて難しい。このような背景のもとで、現在 HIMAC での治療でルーチン的に使用されている X 線投影画像による位置決めと、研究開発的に検討している CT 位置決め技術について考察する。

なお患者位置決め技術は大別して、固定具作成技術と照射室での画像を用いた位置決めからなり、これらが相補して高精度の位置決めが可能となるが、ここで述べるのは照射室での画像を用いた位置決めについてである。

HIMAC での X 線投影画像位置決め⁴⁾

HIMAC の照射室では直角 2 方向からの X 線 TV 画像 (II 管+CCD カメラ) を用い、骨格等の解剖学的な特徴或いは刺入したマーカ一点を参照点として位置決めを行なってきた。この時に基準となる位置決め画像 (参照画像) は、治療計画装置上で計算・生成された Digital Reconstructed Radiography (DRR) である。DRR は幾何学的には照射室での X 線投影画像に等価であるが、実際の画質・解像度はそれより悪く、特に治療計画 CT のスライス間隔が大きい場合顕著となるので、DRR を参照にする場合、画像比較に時間を要する。そこで初回の照射前にシミュレーションを行い、そこでは DRR 画像を参照に治療計画 CT 画像等の情報も用いて時間をかけて位置決めを行なう。そして照射時の位置決めでは、シミュレーション時の最終位置確認の X 線画像を参照画像としている。これによって照射位置決め時の画像比較がやりやすくなるが、一方でシミュレーション時の位置決め誤差が常に残ることになる。これらの関係を図. 1 に示す。

1994 年の HIMAC 治療スタート当時には、X 線 TV 画像をオンラインで計算機に取り込み、モニタ画面上で画像比較をルーチン的に利用している施設は少なかった。当時はフィルム画像が主流だったが、現在ほとんどの粒子線施設で X 線 TV 画像のオンライン取り込みによる患者位置決めが行なわれつつある。HIMAC 位置決め装置の基本的なハードウェア構成は過去 7 年間ほとんど変わっていないが、操作性 (ソフトウェア) については継続して改善を進めてきた。これは医師・技師の判断を的確にサポートできるよう、臨床利用の経験から得られた要求を継続して反映してきた経緯による。現在操作性としてはかなり成熟した装置になってきたと考えている。最も臨床的に使われている画像位置決めツールは、参照画像との Point-to-Point の座標比較であり、これを直角 2 方向からの画像ペアに適用することで 3 次元的な位置決めを実現している。また選択領域の差分・重ね表示機能、さらには呼吸信号と連動した動画 (連続透視画像) の表示機能などのツールを有している。

一方でそのハードウェア的な限界も明らかになりつつある。II 管固有の画像歪みは画像取り込み後ソフトウェア的に補正をしているが、広視野の辺縁では不十分であり、例えば骨盤等で辺縁の骨の特徴点を位置比較に用いるのは難しい。また HIMAC では X 線源からアイソセンターまで 2.5m あるため被写体近傍での X 線の強度が弱く、特に体幹部を側方から撮影した場合に強度が不十分で画質が悪く、画像比較を難しくしている。これらの問題点を改善するハードウェアとして半導体撮像装置 (フラットパネル) の利用が考えられる。その場合も基本的には骨格ベースの位置決めであり、その戦術は II 管の場合と同じである。見方を変えるなら、フラットパネルへの変更は現在運用している位置決めシステムになじみやすいとも言える。しかしこの場合も臓器をクリアーに識別するのは難しく、臓器の位置変動、特に Inter-fraction organ motion に対して直

接的な解決にはならない。なお複数の金属マーカーを標的近傍に刺入するなら間接的に臓器の変動を捉えることは可能である。

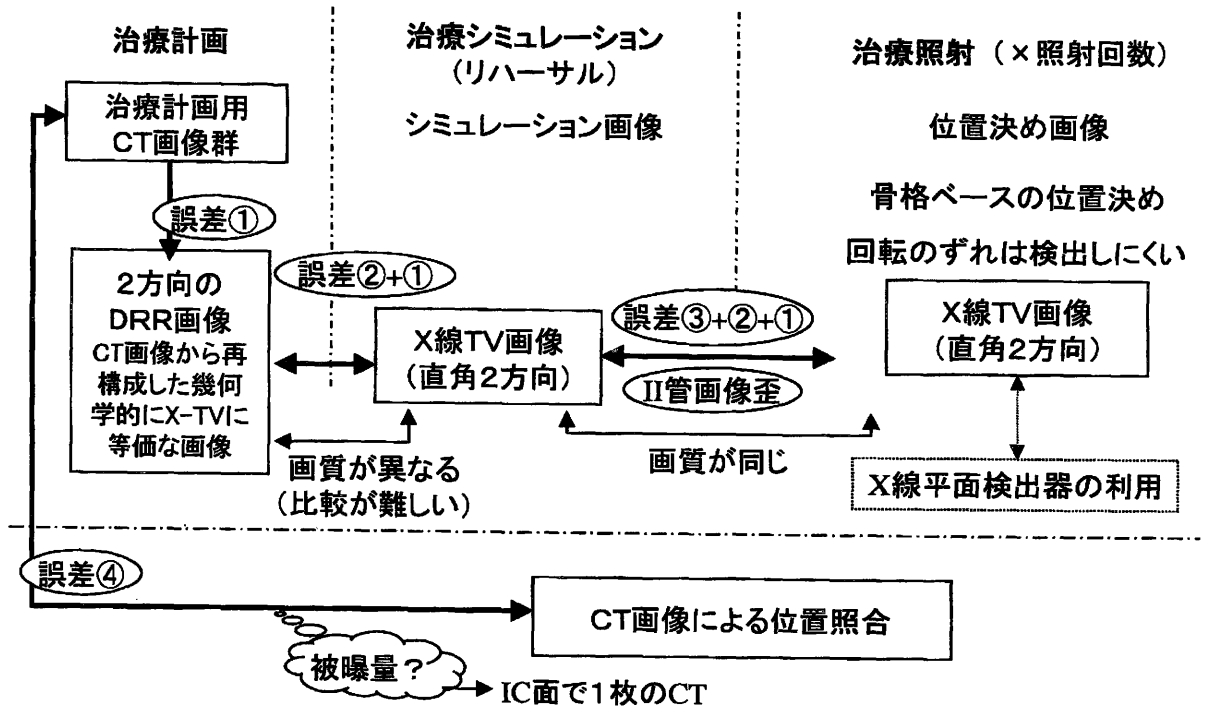


図1 X線透視位置決めとCT位置決めでの比較画像の関係

CT 画像による位置決め

X線透視位置決めの弱点に対して我々はCT画像の患者位置決めへの利用についての研究も進めている。患者位置決めの観点からみたX線投影画像とCT画像の特徴を表1に示す。CT装置は特に体幹部でのInter-fraction organ motionの確認に有効であり、X線治療施設で照射室内にCT装置を併設して利用している報告もある。一般には照射装置との干渉が多いため撮影位置と照射位置が異なり、その間は治療台の移動となる。一方TomotherapyにみられるようにX線用小型ライナックとCT装置を一体化して照射とCT撮影を同時に行なう斬新なアイデアもある。

HIMACでは水平ポートを持つC治療室に、座位治療台とHorizontal CTを組み合わせた照射装置を開発した⁵⁾。ここでは患者は治療台に座ったままで移動せず天井から吊り下げたCTガントリーを上下させることで照射位置でのCT撮影を実現した。ハード的には安定して動作しているが、照射の症例はまだ少ない。これは臥位治療が主で治療台の交換が必要であること、治療計画CT撮影・シミュレーションにもC治療室を占有してしまうなどの運用的な問題と、CT比較ソフトウェアの整備が遅れていることによる。また固定方法についてはさらに経験を積んで検討する必要がある。

CT 画像を用いた位置決めツールの研究では、照射位置のアイソセンター面で撮影した 1 枚の CT 画像を治療計画 CT 群と比較して 3 次元のズレを高精度に計算できるプログラムを開発した⁶⁾。X 線投影画像での位置決め弱点である回転（ローテーション、ピッチング、ローリング）も高感度で検出できる。CT 画像は原理的には撮影条件に依存しない CT 値のデジタル情報として表現されているので、X 線投影画像に比べて計算機処理に向いている。

表 1. 患者位置決め観点からみた X 線投影画像と CT 画像

X 線投影画像(オンライン/直角 2 方向)	CT 画像	
照射条件下で患者・治療台を動かさず、撮像機器をセットできる。(導入・動作の制約条件が少ない)	装置が大型(導入の制約条件が多い) 撮影位置と照射位置が異なる。 (⇔Horizontal CT)	
(CT 装置に比べ)比較的安価	高価	
画像歪み・低画質 (⇒フラットパネル/半導体撮像素子)	画像は鮮明=治療計画用 CT 画像と等価	
骨格等の特徴点が主な位置の比較対照 (=臓器・標的の輪郭の判別は難)	骨格の他に、臓器、標的を画像上で判別できる。	
連続透視で動態(マーカー、横隔膜など)を観察できる。	動態観察には不向き (⇔ダイナミック CT、同期 CT)	研究開発的 (*)
2 次元の投影面での比較(奥行き方向の判別が難) 体軸周りの回転ズレの検出が難	アイソセンター面の 1 スライスと治療計画 CT 群との比較で、3 次元のズレを検出可。	
画質が撮影条件に強く依存、ハレーションなど。 ⇒ 画像の計算機処理に不向き	原理的に、画質は機器・撮影条件に依存しない。CT 値として表現 ⇒ 計算機処理向き	
DRR を仲介とする治療計画参照画像との間接的な比較。スライス厚に依存して DRR 画質が低下 (⇔マルチスライス CT の利用)	治療計画 CT 画像と直接比較。 照射条件での線量分布再計算。	
患者の被曝量は比較的少ない。	撮影枚数が多いと患者被曝量が問題。	

(*) HIMAC で行われている研究開発

また位置決め用に撮影した CT 画像を用いて、治療計画での照射条件（特にコリメータ、補償フィルタ）で線量分布を再計算して分布を比較した位置決め評価も可能である。ただし Inter-fraction organ motion で標的位置・形状が変化して線量分布が変化していた場合、どのような評価・判断基準を設けるか、すなわち治療現場で照射の可/不可をどう判断するか議論は未だなされていない。

一方通常の CT 装置では Intra-fraction organ motion に弱い。すなわち 1 スライスの撮影時間（通常 1 秒）より早い臓器の動きには追従できず、動態の観察には不向きという問題がある。この点に関して HIMAC では呼吸同期 CT 装置の開発・運用やダイナミック CT を用いた動態の研究をおこなってきた⁷⁾。しかしこれらの開発・研究は治療計画時の CT 撮影方法に関するもので、位置決めはどう応用できるかについてはほとんど検討していない。ただし最新の診断用 CT 装置では、

高速・マルチスキャンで呼吸・心同期撮影可能な装置が商用化されつつあり、また放医研で研究中のコーンビーム4次元CT装置も、上記の弱点克服に期待できる技術である。

まとめ

HIMACでのX線投影画像位置決め状況と、そこでの問題に対するCT位置決めの対応技術・問題点等について考察した。X線投影画像位置決めはハード的にかかなり限界に近づきつつあり、対してCT位置決めは精度をさらに向上させる可能性を持つ。しかしながらCT位置決めについては、個別的なツールの研究にとどまっており、運用に耐えうる治療システムの一部としての検討は不十分である。既設の照射機器との配置的な干渉を考慮した操作性や短時間での位置決めに対応できるかなど技術的な問題は多い。既にCT装置が設置されているシミュレーション室とC治療室で、ルーチン的な運用に耐えうる操作性を考慮したシステムの構築が次のHIMACでの課題として取り組みたいと考えている。一方、既設の照射室にCTを導入するのではなく、治療室・照射ポートの設計段階からCT位置決めを前提としたシステムの設計を行うなら、かなりユニークなシステムを構築できるのではないだろうか。

文献

- (1) 蓑原；HIMACの治療照射技術の現状と将来，重粒子線治療の基礎と臨床（医療科学社）、pp.31-42, 2000
- (2) K. M. Langen and D. T. L. Jones. ; Critical Review - Organ motion and its management, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 50, pp. 265-278, 2001
- (3) S. Minohara, T. Kanai, M. Endo et al. ; Respiratory gated irradiation system for heavy-ion radiotherapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys, Vol.47, pp.1097-1103, 2000
- (4) 蓑原；重イオン治療－患者位置決めを中心に Radioisotopes, Vol.47, pp563-571, 1998
- (5) S. Minohara, M. Endo, T. Kanai et al ; Patient positioning system using horizontal CT., Proceeding of the CAR'98, pp.513-515, 1998
- (6) J. Kress, S. Minohara, M. Endo et al. ; Patient position verification using CT image, Med. Phys. Vol.26, pp.941-948,1999
- (7) S. Minohara, M. Endo, T. Kani et al. ; Uncertainties of the range calculation for particle radiotherapy due to the variation in CT number with patient breathing, Proceeding of the 3rd Takahashi Memorial International workshop on 3D-CRT, pp.81-84, 2001

V-3 治療システムの構築（臨床での使用経験）

Clinical experiences of treatment system

溝江 純悦

放医研重粒子医科学センター病院

Abstract

Carbon ion radiotherapy will provide high biological effectiveness not only for tumor volume but also surrounding normal tissues. There will be no repair from lethal damage in high LET radiation, which is seen in low LET fractionated radiotherapy. Therefore physical characteristics of carbon ions is important in clinical use to avoid unnecessary normal tissue reactions.

In clinical trial of carbon ion radiotherapy of NIRS, many of high technical system are applied to deliver superior dose distribution. In this report, the systems of 1) patient's immobilization, 2) MR image fusion in treatment planning, 3) patch filed, 4) multi portal irradiation and 5) respiration gated irradiation are introduced as important treatment technique in carbon ion radiotherapy.

Many of systems are working well and excellent clinical results are accumulated with high tumor control and less normal tissue morbidity.

【緒言】

高 LET 放射線である炭素イオン線を使用した放射線治療では、炭素イオン線の高い生物効果は腫瘍組織にのみならず周囲の正常組織に対しても影響を及ぼす。X線などの低 LET 放射線治療で見られる損傷からの回復に及ぼす分割効果は、炭素イオン線では殆ど期待できない。従って荷電粒子線として Bragg's peak を有し、粒子の重さゆえに側方散乱が少ないという重荷電粒子線の特徴を生かした良好な線量分布で治療を行う必要がある。

放医研の炭素イオン線を使用した試験治療では、線量分布の改善のために多くの技術が使用されているが、今回はこれらの使用経験をまとめてみた。

【方法】

1. 患者個別の固定法

炭素イオン線は垂直および水平の2方向から照射される。従って、仰臥位で固定されたときに、ある程度の照射ビームの角度が必要な時は患者側を回転させて照射を行う事が可能で、回転可能な治療台が使用されている。また、後方からの照射には俯せの固定を行う。さらに脳や頭頸部領域などでは自由な照射角度を得るために座位で照射を行う。これらの照射を可能にするために、それぞれの場合に応じた固定法が行われている。特に、座位照射では治療時と同じ体位で治療計画を行う必要があり、そのための水平CT装置が開発されC室に設置

された。水平CT装置では、治療計画用CT画像の取得と照射時の位置確認を行うことが出来る。CT装置を使用した位置確認とその修正システムは、まだ実際の臨床には使用されていないが、今後、より精度の高い重粒子線治療を行うためには不可欠の技術と思われる。

2. Image fusion

治療計画用のCT画像は、粒子の飛程を計算するための密度分布を得るマトリックスデータであり、診断画像としては不十分な事が多い。他の診断情報を参考に標的体積が決定されるが、MR画像などの診断情報をより直接的に治療計画に反映するためにImage fusionによる治療計画が行われている。標的体積の入力時に有用であるばかりではなく、計算された線量分布の評価にも大いに役立っている。図1は篩骨洞腫瘍に対する炭素イオン線治療の線量分布図であるが、MR画像上に描出されている。CT画像では判読が困難な場合が多い視神経・視交叉部などへの線量評価が容易になされる。

3. Patch field technique

荷電粒子線の良好な distal および lateral fall off を使用して作製される Patch field は、重要臓器の線量を軽減するのに有効な方法である。今までの使用経験では、眼球・視神経・脊髄・脳などの臓器線量を軽減する際に有効な照射方法であり、通常のX線治療とは相当に異なる治療が可能となっている。Patch field においては、基本的には2つの照射野をある程度重ねる事により cold volume の発生を防いでいる。実際の照射時の位置は1ミリ以下の精度で照射されるが、この位置のズレが Patch field に及ぼす影響を確認したところ、1ミリのズレで約10%の線量が増減した。現在は、照射野の重ね合わせ部分は120%前後の hot 領域として作製されており、従って、1ミリ以内の照射野のズレは110%~130%の線量内と予測されることから、臨床的には十分に使用可能な線量と判断される。実際に Patch field の重ね合わせ部分での高線量照射による障害や低線量による再発は経験していない。図2は篩骨洞の扁平上皮癌への Patch field による照射 (57.6 GyE/16回/4週間) であるが、腫瘍の局在部位にもかかわらず特に眼球への線量が軽減されている。

4. 多門照射

腫瘍周囲の正常臓器の耐容線量が低いときは、多門照射によりその線量を低くする。照射門数の効果を調べるために、肺腫瘍症例で2門・4門・8門照射のシュミレーションを行ったところ、2門照射では4門・8門に比べ50%線量域の容積が多く、4門照射では8門照射に比べ20%線量域の容積がわずかに多かった。肺の4回/1週間照射では、治療線量を52.8GyE または 60.0GyE としており、肺の耐容線量 (grade 1) を15GyE 以下とすると、炭素イオン照射では4門照射で十分に肺の反応が制御可能である事が確認された (図3)。

5. 呼吸同期照射

呼吸移動を示す肺・肝などの腫瘍の照射時には、呼吸同期照射によりその照射容積を減少させている。非同期照射のシュミレーション結果と比較すると、容積は30%前後減少させることが可能となり、障害の無い高い治癒率の治療が可能となっている。図4は代表的な肺腫

瘍例での結果であるが、実際の重粒子線治療ではPULC (Probability of Uncomplicated Local Control)値が82GyEで0.86と最大となり、その際の腫瘍制御確率 (TCP: Tumor Control Probability) は0.95、障害発生確率 (NTCP: Normal Tissue Complication Probability) は0.09であるのに対し、シミュレーションされた非同期照射ではPULCは78GyEで最大で0.76となるが同期照射に比べ低く、腫瘍制御確率は0.92、障害発生確率は0.17となる。線量による腫瘍制御率は同じと仮定した時に、このPULC値の差は肺の容積の差による。肺のNTCPが非同期照射で高値であることが主因であり、このことから呼吸同期照射や先の多門照射を使用した肺の照射容積の減少や高線量域容積の軽減が重要である。

【結論】

多くの新しい装置や技術を駆使して、放医研の重粒子線治療臨床試験は順調にその成果を挙げている。呼吸同期照射や水平CT装置などハードウェアの導入は、それらを使うための新しいソフトウェアの開発と共に治療に使用されており、そして、その臨床的成果が順調に得られている。

今後、重粒子線治療が目指す治療方法の1つに可能なかぎりの小分割照射、究極には1回照射があると予測される。資源としての照射装置を有効に使用するために、また、入院期間など患者の負担を軽くするために小分割照射は望ましい治療方法と考えられる。この照射を可能にするためには、臨床試験でのデータの解析を生かすと同時に、ハード・ソフト面での一層の向上が必要と思われる。

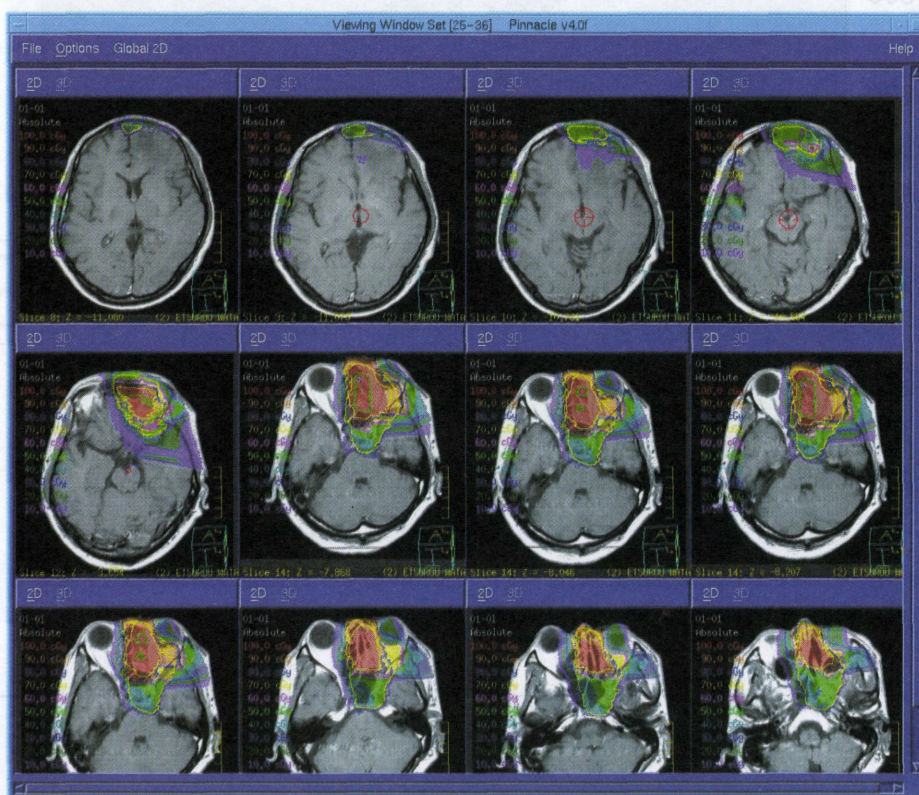


図 1

9602-31

Undiff. SCC of the lt ethmoid sinus
57.6 GyE/16 f.

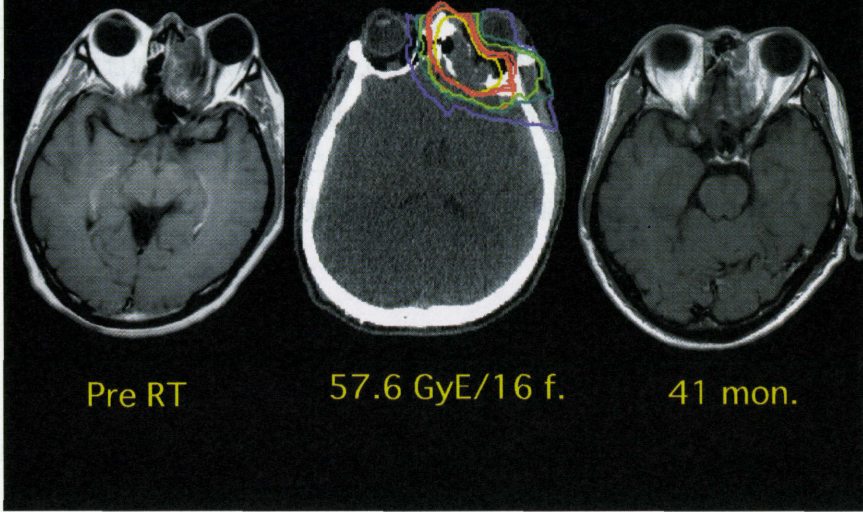


図 2

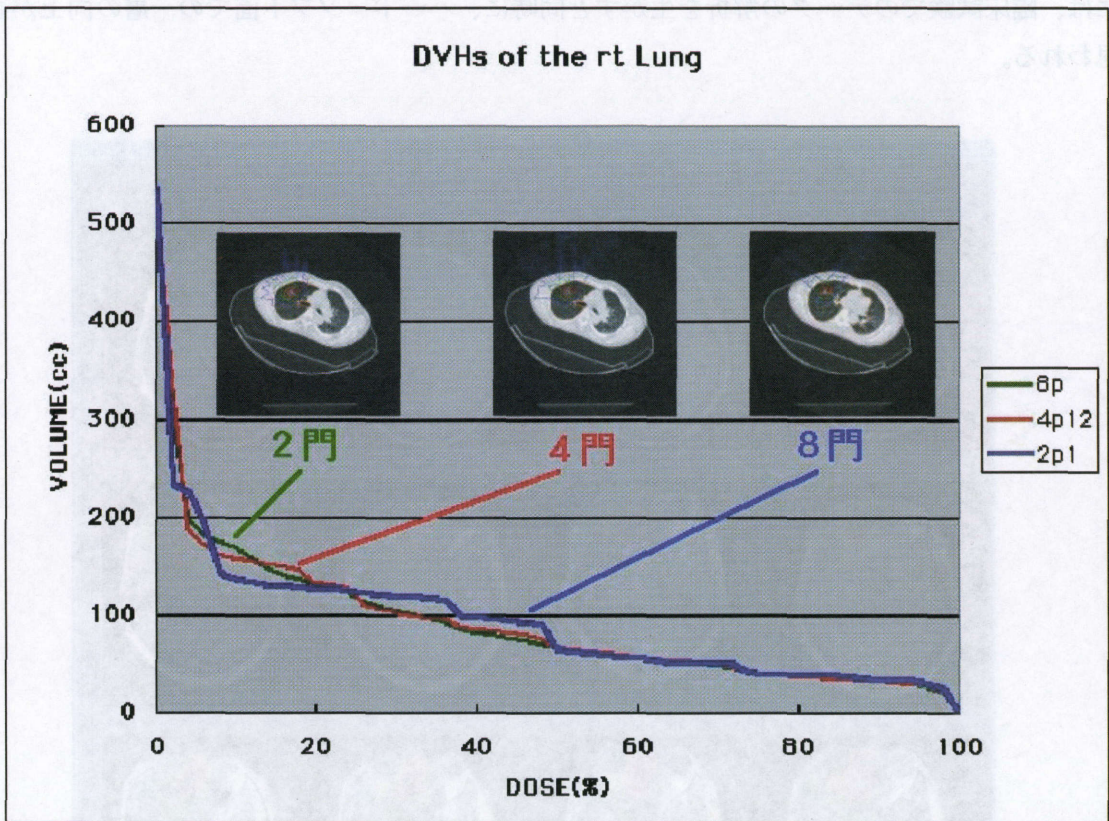


図 3

呼吸同期照射と非同期照射のPULC.

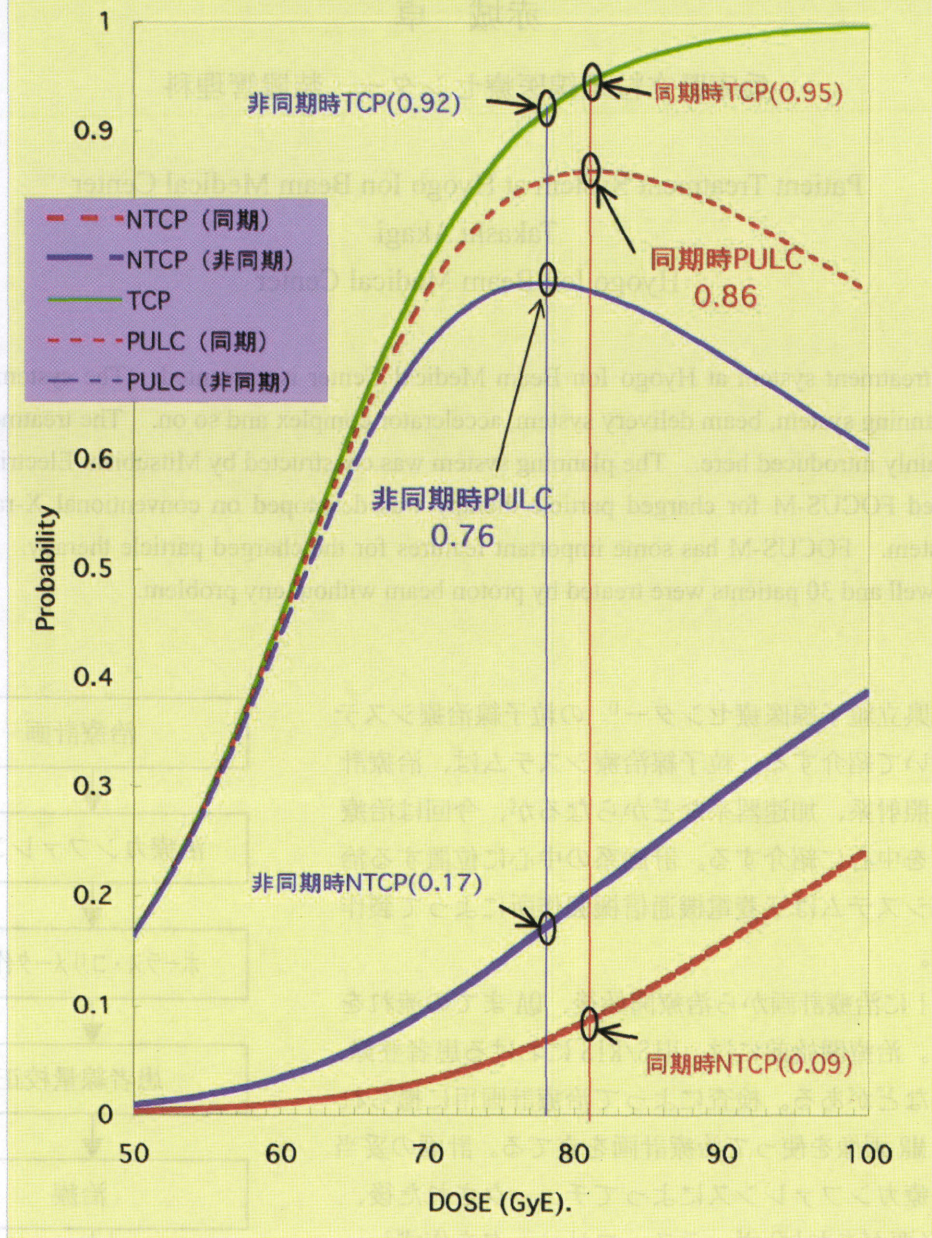


図 4

V-4 兵庫の粒子線治療システム

赤城 卓

兵庫県立粒子線医療センター 装置管理科

Patient Treatment System at Hyogo Ion Beam Medical Center

Takashi Akagi

Hyogo Ion Beam Medical Center

Patient treatment system at Hyogo Ion Beam Medical Center is presented. The system consists of treatment planning system, beam delivery system, accelerator complex and so on. The treatment planning system is mainly introduced here. The planning system was constructed by Mitsubishi Electric Co.. The system named FOCUS-M for charged particle therapy was developed on conventional X-ray treatment planning system. FOCUS-M has some important features for the charged particle therapy. The system has worked well and 30 patients were treated by proton beam without any problem.

I. 緒言

兵庫県立粒子線医療センター¹⁾の粒子線治療システムについて紹介する。粒子線治療システムは、治療計画系、照射系、加速器系などからなるが、今回は治療計画系を中心に紹介する。計画系の中心に位置する治療計画システムは三菱電機通信機製作所によって製作された。

Fig. 1 に治療計画から治療開始後、QA までの流れを示した。治療開始前には、HIS/RIS における患者登録、検査、などがある。検査によって治療計画用に撮られた CT・MR 画像を使って治療計画を立てる。計画の妥当性が治療カンファレンスによってチェックされた後、(作る必要があれば) ボーラス・コリメータを作成し、治療に移る。照射系では患者線量校正を行い、それをもとに治療を行う。計画と治療の整合性は治療計画の QA によってチェックされる。以下では、治療計画、患者線量校正、治療計画 QA について説明する。

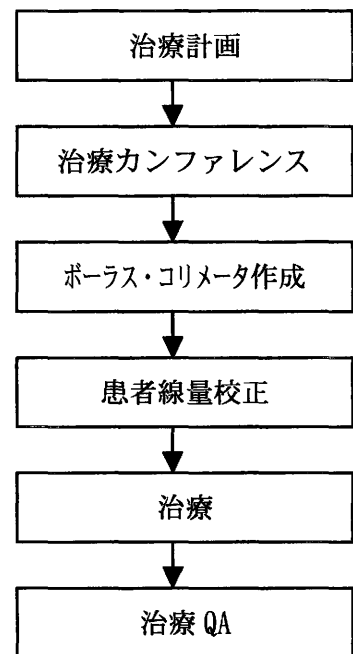


Fig.1 : flow of patient treatment

II. 治療計画システム

治療計画システムは、治療計画端末、イメージフュージョン端末、治療情報管理サーバ、ボーラス・コリメータ加工システムからなる。

1. イメージフュージョン(FOCAL-EASE、FOCAL-FUSION)

治療計画は、ターゲットや重要臓器の輪郭を入力するところから始まる。通常、CT 画像か

ら腫瘍の輪郭を決定するがCT画像だけではあいまいな場合がある。そのような場合、MR画像を使えばより正確に腫瘍の輪郭を捉えることができる。ただし、MR画像で輪郭を入力できればよいが、治療計画を行うためにはCT画像が不可欠であるためCT画像上に輪郭を描かなければならない。イメージフュージョンは、CTとMR画像を融合(フュージョン)し、MR画像で入力された輪郭をCT画像にコピーできる。これによってMR画像を直接使った治療計画が可能となり、より正確にターゲットを捕らえることができる。

2. 治療計画(FOCUS-M)

治療計画は、1で入力されたターゲットに対して一様な粒子線を照射するビームを設計する。ビーム設計によって得られた照射機器設定はネットワークを通じて照射系に送られる。ビーム設計の妥当性は線量計算によって確認される。線量計算には体内の不均一を補正できるペンシルビーム法²⁾を採用した。線量計算結果の妥当性は、治療QAを通じて確認される。

この治療計画の特徴は、患者投与線量の推定ができることである。推定は以下のようにして行われる。実際の線量モニターの校正は、Fig. 2の(4)の状態、すなわち照射機器は治療時の設定(ただしポーラス・コリメータなし)、水ファントム中にSOBP中心に電離箱をセットし行う。計画では、治療と同じ状態を再現し、治療時と線量モニターの校正時の設定状態でCTと

計画

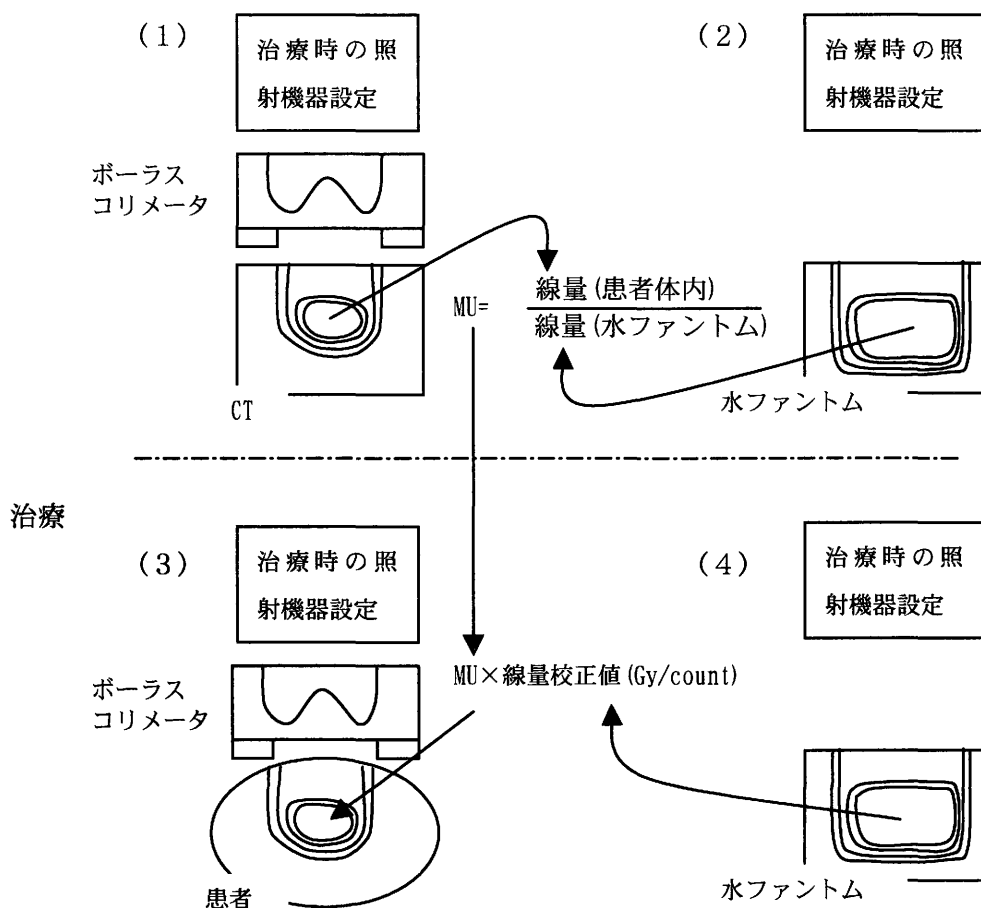


Fig.2 : dose estimation in a patient body from dosimetry with the water phantom (1)treatment setup in planning (2)dosimetry setup in planning (3)actual treatment setup (4)actual dosimetry setup same as 2

水ファントム中で線量計算を行い、その比(MU)を計算する。その値で線量校正値(Gy/count)を補正し、線量の投与を行う。当然のことながら、検証が必要となる。それについては、III-2で述べる。

また、ボーラススミアリング³⁾機能をもちいたボーラス設計ができる。ボーラススミアリングは、粒子線のボーラスによる散乱によってターゲットに入らなくなるのを防ぎ、またターゲットがビーム軸からずれることによって粒子線があたらなくなるのを防ぐ。適当なサンプルを使い、DVH解析を行った結果、陽子線では7mmのスミアリング、炭素線では3.5mmのスミアリングが必要であることがわかった。ただし、この値はケースバイケースであり、ターゲットの深さやターゲットの動きが大きいところでは変える必要がある。

1. 治療情報管理サーバ

サーバは治療計画データや照射実施録、照射器具情報などを管理しているが、データを管理するだけではない。照射に必要なが、FOCUS-Mでは設定できない照射計画の設定を行う。照射計画では、Hyper fraction やパッチ照射など複数の門を組み合わせたり、照射パターンを決定したりする。このデータをもとにスケジューラではスケジュールを決定することができる。

2. ボーラス・コリメータ加工システム

CAD/CAM と工作機械からなるシステムである。CAD/CAM はボーラス・コリメータの形状データから NC プログラムを作る計算機であるが、サーバから CAD/CAM へデータを転送しなければならない。それにはバーコード発券(照射器具情報)端末を用いる。バーコードの発券を行うのでこの名があるが、その他にもボーラス・コリメータのデータを受けたり加工ステイタス(加工前、加工中、加工完了、検査 OK/NG など)を表示できる。

III. 患者線量校正

1. 線量測定システム

線量測定は、水ファントムを用いて行う。水ファントムは直径 20cm、長さ 40cm の円筒形をしている(Fig. 3)。水ファントム自身は、3 軸方向に動くことができ、内部の電離箱も深さ方向に動くことができる。設定位置精度は 1mm 以下である。ファントムの構造は、ICRU レポート 59 の推奨に従っている。電離箱には PTW31003(water proofing)を採用している。水中での絶対線量を測定できる。

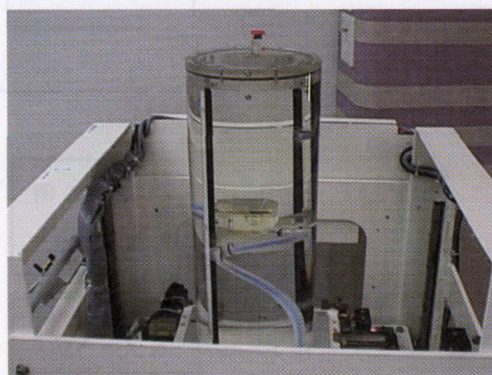


Fig.3 : water phantom

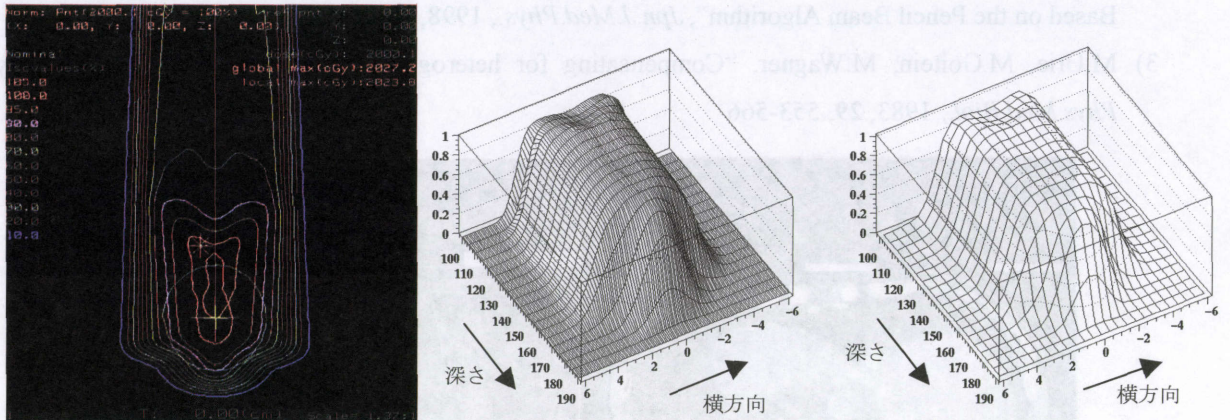
2. 患者線量校正(投与線量推定の検証)

兵庫では、照射機器を治療時の設定、かつボーラス・コリメータなし(線源データを取得したときの条件)、SOBP 中心で患者線量校正(線量モニターの校正)を行うと決めた。

その状態を治療計画で再現し、患者 CT 内での線量と比較した値(MU)で補正した校正値を使って治療を行っている。MU が大きく変わる原因として、2 つ考えられる。1 つはコリメータ(照射野)効果である。コリメータが小さくなると、粒子線が散乱されることにより深い方で中心軸上の線量が落ちる。このため MU が 1 より小さくなる。もう 1 つはボーラスによる効果であ

る。通常ボースは中心部で薄く周辺部で厚くなる傾向がある。そのため、周辺部の粒子線の散乱が大きく中心部で小さくなり、中心軸上の線量が高くなる。このためMUが1より大きくなる。

MUが実際と大きく違えば、大きな間違いを犯すことになるので検証する必要がある。検証は水ファントムを患者に見立ててファントム中に仮想ターゲットを設定し、実際に治療計画を行う。治療状態と患者校正の状態を作りMUを実測して、計画と比較する。Fig. 4は検証の1例である。この場合、ボース効果によりMUが1より大きくなった。結果は、計画でMU=1.05、実測でMU=1.02であった。3%程度違いがある。違いの原因として散乱の影響をまだ正しく取り入れていない可能性がある。よって、線量計算の更なるチェックを行う必要がある。



(1) plan in the water phantom

(2) calculation

(3) measurement

Fig. 4 : verification of dose estimation in a patient body (1)treatment planning in the water phantom for the verification. Drawing spherical target virtually in the water phantom and making treatment plan for that (2)Dose profile calculated (3)Dose profile measured in the water phantom according to the plan.

3. QA 計画

治療計画が治療において正しく再現されているかどうかをチェックする必要がある。それには患者体内での線量分布を調べるのがもっともよい方法であるが、当然、体内の線量分布を測定できない。そこで、治療時の照射機器設定(ボース・コリメータを含めて)を用いて水ファントム中で線量計算を行い、それを実測と比較することにした。

QA 計画では、CTを別のCT (例えば水ファントム) に置き換えたり、アイソセンターをずらして線量計算することができる。その機能を用いて治療計画のQAを行う。Fig. 5にQA 計画の1例を示した。Fig. 5 (1)の治療計画でCTを水ファントムに置き換えて、線量計算を行ったのがFig. 5 (2)である。線量計算と実測はよくあっている。

また、この機能を使えば照射中のターゲットの位置ずれによって線量分布がどのようになるかシミュレートできる。同じCT上でアイソセンターをずらしながら線量計算を行い、ホットスポットやコールドスポットができていないかどうか調べることができる。

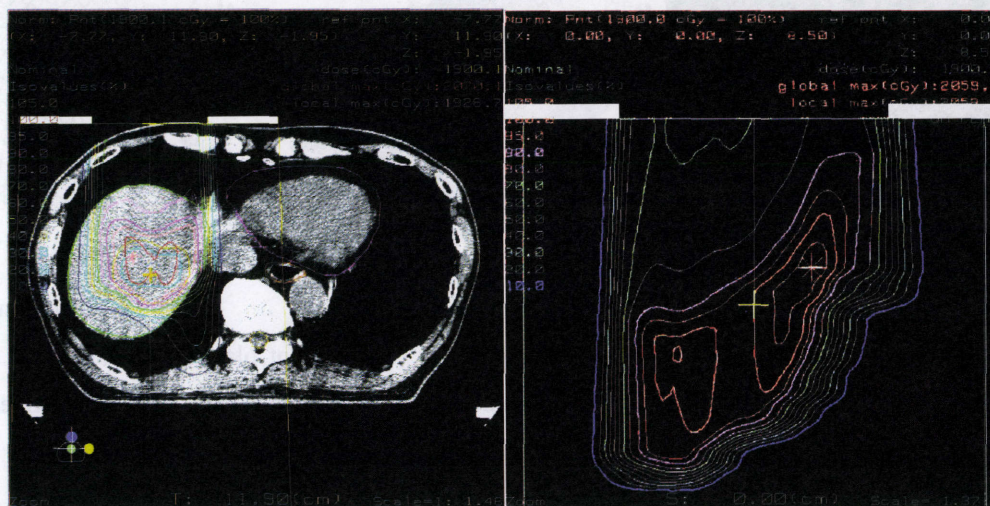
V. 結論

2001年の5月末から、陽子線の治験を開始し30例の患者を治療してきた。兵庫の粒子線治療システムは問題なく稼動した。特に線量分布に関しては、ここでは示さなかったがよく

実測を再現しており問題は小さい。コリメータのマージンやボラスを使用するかどうかなどを治療計画上でシミュレートできるのは、大変な強みであると思われる。MUに関しては更なる調査が必要である。2002年からは炭素線の治験が開始される。いままでは陽子線についてシステムのチェックを行ってきたが、今後は炭素線についてチェックを行っていく。

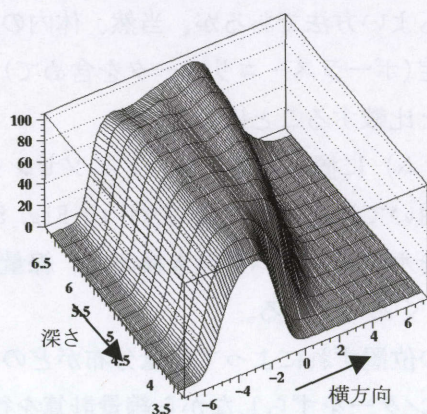
参考文献

- 1) 東明男、板野明史、辛島博、他、兵庫県立粒子線治療センター(仮称)、1997, *Jpn.J.Med.Phys.*, **17** 94-99
- 2) N.Kanematsu, T.Akagi, Y.Futami, *et.al.*, "A Proton Dose Calculation Code for Treatment Planning Based on the Pencil Beam Algorithm", *Jpn.J.Med.Phys.*, 1998, **18**, 88-103
- 3) M.Urie, M.Goitein, M.Wagner, "Compensating for heterogeneities in proton radiation therapy", *Phys.Med.Biol.*, 1983, **29**, 553-566

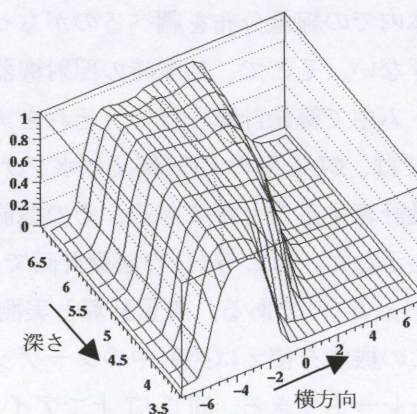


(1) Treatment plan for a patient

(2) QA-plan in water phantom



(3) calculation



(4) measurement

Fig. 5 : QA-planning (1) Planning for actual patient (2) Dose profile in the water phantom with the same beam delivery setup as 1 (3) Another dose profile calculated (4) dose profile measured in the water phantom

V-5 光子治療システム (IMRT)

成田 雄一郎、*幡野 和男

千葉県がんセンター 放射線治療部物理室、*放射線治療部

X-ray Radiation Therapy System - Intensity Modulated Radiation Therapy -

Yuichiro NARITA, *Kazuo HATANO

Div. of Radiation Therapy Physics, Chiba Cancer Center

*Div. of Radiation Therapy

The dosimetric verification for intensity modulated radiation therapy (IMRT) was evaluated in terms of prescribed dose and its distribution. Ideally its verification must be performed in a patient to perform accurately, impossible in reality, it is performed using physical phantom and dosimeter such kind of ionization chamber, polymer gel dosimeter and portal film. The both combinations of RANDO phantom and portal film for dose distribution, ionization chamber and MixDP for prescribed dose were able to use for dosimetric verification in purpose.

I. 緒言

放射線治療媒体としてのX線は決して有利とは言えないが、経済的にはその普及度が物語るように否定できるものはない。X線は入射表層近くに最大エネルギー損失があり、腫瘍以外の正常組織の放射線被ばくをゼロにするのは不可能である。但し、各臓器、器官には放射線感受性の違いから耐容線量が存在し、それを逆手にとると”正常組織の放射線量がその耐容線量以下になるよう最小限の被ばくに抑え腫瘍には最大限の線量を集中する”、といった不完全ながらもX線としては究極かつ最終的な放射線治療が成立する。いわゆる強度変調放射線治療(IMRT)の開発はX線放射線治療の方法としては最終段階に入っていると言ってもよいであろう。1960年代に入り原体照射(CRT)がTakahashi等¹⁾により開始され、1980年代にCTが開発されると治療計画もCT画像による3次元的方法へと変貌を遂げて来た。1990年代に入ると技術革新にともない放射線治療装置及び支援装置の飛躍的な性能向上が図られ、X線放射線治療は新たな方法論を確立することになる。原体照射の要である物理フィルタは多分割絞り(multileaf collimator, MLC)に変わり²⁻⁵⁾、体内線量分布の算出方法も計画者の主観性に頼るところが多分にあった演繹的治療計画法(Forward planning)から、計画者が設定した門数に応じてコンピュータが繰り返し計算(Iterative process)により線量分布を最適化する帰納的治療計画法(Inverse planning)へと変貌を遂げた。多分割絞りと帰納的治療計画法の登場は、理想とする線量集中あるいは線量制限を達成するための有効な手段となったことはいうまでもない。IMRT(Intensity Modulated Radiation Therapy: 強度変調放射線治療)はこれら最新技術を取り入れた三次元原体放射線治療の発展した形であり、X線放射線治療の究極的な方法といえる。その内容はコンピュータにより

最適化した放射線束により標的容積 (TV: target volume) を近似した線量分布を実現する一方で近傍の重要臓器 (OAR: organs-at-risk) への線量を最小限に抑える放射線治療である⁶⁻⁷⁾。

当千葉県がんセンターでは 2000 年に IMRT 可能な放射線治療システムを導入し、これまでに 30 症例 (頭頸部がん:14 例、前立腺がん:14 例、子宮頸がん:1 例、乳がん:1 例) に対し IMRT を施行してきた。本稿で特に IMRT における線量的な検証方法の確立について述べる。

II. 方法

II-1. 使用機器

治療装置は Varian CLINAC21EX (Varian) で、X線は 4MV と 10MV、電子線は 6, 9, 12, 16, 20MV が照射可能である。マルチリーフコリメータ (MLC) は Varian Millennium MLC120 を搭載し体軸方向に中心部で 5mm リーフ (5mm×40 対=20cm)、その両脇に 10mm リーフ (10mm×10 対=10cm, 両サイド)、合計で 40×40cm の MLC 照射野が形成可能である。治療計画装置は FOCUS V2. 6. 1 (CMS Ltd. Co.) を使用した。ただし本バージョンでは MU 値の算出を行わないため実測による MU 値を用いる (既に MU 値計算を行う Ver 3. 1 がリリースされており現在調整中)。

II-2. 精度管理及び検証の必要性

IMRT は標的臓器に限り無く近似した線量集中を行ない、かつ重要臓器においては可能なかぎり線量を低下してくれる。そのため治療計画通りの線量分布が実現していない場合には、標的臓器で低線量あるいは重要臓器で過剰線量という危険性がある。IMRT ビームの強度変調を可能にしているのは MLC による可変ブロックであるが、MLC がつくり出す照射は非常に小さくまた常に変化をしている。そのため、MLC 照射野を通り抜けたビームには直接線の他に、散乱線、MLC 透過線、MLC 間漏えい線など様々な成分が混在し、かつ MLC 照射野が変わる度にこれらのウェイト自体も変化する。治療計画装置において種々の物理的効果を完全に考慮するには至っていないのが現状である。そのため、現在 IMRT を施行するにあたっては、1) 治療前の線量の検証、2) 日々のアイソセンター確認が必須となっている。

線量の検証は、理想的には患者 CT 画像中で最適化した IMRT ビームデータを、患者体内で検証できれば最も精度の高い検証が可能であるが、実際には不可能であるためファントムと線量計を用いて行う。具体的には図 1 に示すように、患者に対し最適化したビームデータをファントム CT 上に変換し再計算した線量分布と実測により求めた線量分布を直接比較して行う。線量分布を測定する時は RANDO ファントムと Kodak XV2 フィルムを用い、中心線量を測定する時は MixDP と分離箱線量計を用いる。

II-3. 線量分布の検証

フィルム法により前立腺 IMRT の線量分布検証の例を示す (図 2)。最適化したビームデータをファントム中に移動する際に注意すべき点は、各門のアイソセンターの深さ (実効深さ) が患者とファントムでなるべく同じ場所をファントム中のアイソセンターとして設定することである。こ

これは線量の検証がファントムに対するものではなく患者に対する検証であることを強く意識しているからである。実際には患者とファントム中での計算による線量分布の誤差マップ(%NMSE : normalized mean square error)で1%以内の誤差であることを確認してから測定にはいる。フィルム黒化度の読み取りはDynascan (CMS)を使用した。黒化度と線量の関係は予めテーブル化しており、ファントムに挟んで検証した結果は線量に変換し、計算結果と直接比較して検証と行なった。

II-4. 高分子ポリマーゲル線量計による線量分布検証

高分子ポリマーゲル線量計(BANG Polymer Gel Dosimeter, MGS Rec., Inc.)は、線量に比例し軟組織等価ゲルが高分子化する。この高分子化密度と水陽子 NMR 緩和比が比例関係にあり高分子密度を MRI で信号化する。エコー時間を変えた2種類のMR画像の計算画像信号と絶対線量の関係をテーブル化しておくことで完全な3次元線量計として使用可能である⁸⁾。検証手順はFig. 2に示した流れに準じる。

III. 結果

III-1. フィルム法による線量分布検証

図3及び図4に前立腺 IMRT (5 門) に対する線量分布検証結果を示した。図3は患者とファントム中での線量分布の計算値による比較で、30%最大線量以上での%NMSEは全領域で2%以下であった。図4はファントム中の線量分布の計算と測定の比較で、50%最大線量以上での両者の誤差は%NMSEで1.9%であった。

III-2. 高分子ポリマーゲル線量計

図5に前立腺 IMRT (5 門) に対する線量分布の計算と実測の比較を示した。%NMSEによる両者の誤差は、50%最大線量以上の全領域で2%以内であった。

IV. 考察

IMRTの線量検証を中心に報告した。線量検証の理想は患者体型と同等のファントムを使用することであるが、現在許されるファントム及び線量計の選択と検証項目は、1) RANDO ファントムとフィルムによる2次元線量分布検証、2) MixDP と電離箱線量計による中心線量検証、3) 高分子ポリマーゲル線量計による3次元的線量分布検証、4) MixDP とマイクロ電離箱によるMU値検証、などである。1)は患者体型を模擬することは可能でもフィルムによる線量評価という点で、2)は絶対線量評価は精度が高いがファントムが患者体型を模擬できないという点で、3)は1)と2)の理由でそれぞれ得意とするものとそうでないものの組合せとならざるを得ないことに注意を要する。また、IMRT普及の為には線量検証において精度を保ちつつ簡便な方法の開発が望まれ今後の課題でもある。

V. 結論

IMRTにおける線量検証について検討した。ファントムを代用しての患者に対する検証を行なうことにより、患者に対する線量検証という意味で課題を残したがフィルム法を含め線量計（広義の）の精度管理により絶対線量及び線量分布の検証が可能であった。

参考文献

- 1) Takahashi S. Conformation radiotherapy-rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. *Acta Radiol* 242(suppl):1-142, 1965.
- 2) Convery DJ, et al. The generation of intensity modulated fields for conformal radiotherapy by dynamic collimation. *Phys Med Biol* 37:1359-1374, 1992.
- 3) Spirou S, et al. Generation of arbitrary intensity profiles by dynamic jaws or multileaf collimators. *Med Phys* 21:1031-1041,1994.
- 4) Stein J, et al. Dynamic x-ray compensation for conformal radiotherapy by means of multileaf collimatoion. *Radiother Oncol* 32:163-173, 1994.
- 5) Svensson R, et al. An analytical solution for the dynamic control of multilead collimators. *Phys Med Biol* 39:37-71, 1994.
- 6) Brahme A. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiother Oncol* 12:129-140, 1988.
- 7) Kallman P, et al. Shaping of arbitrary dose distribution by dynamic multileaf collimation. *Phys Med Biol* 33:1291-1300, 1988.
- 8) Low DA, et al. Evaluation of polymer gels and MRI as a 3-D dosimeter for intensity-modulated radiation therapy. *Med Phys* 26:1542-1551, 1999.

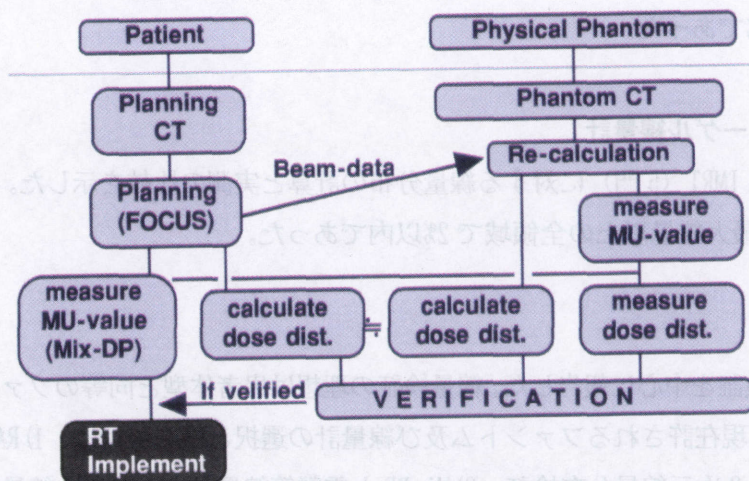


Fig.1 Diagram of the dosimetric verification.

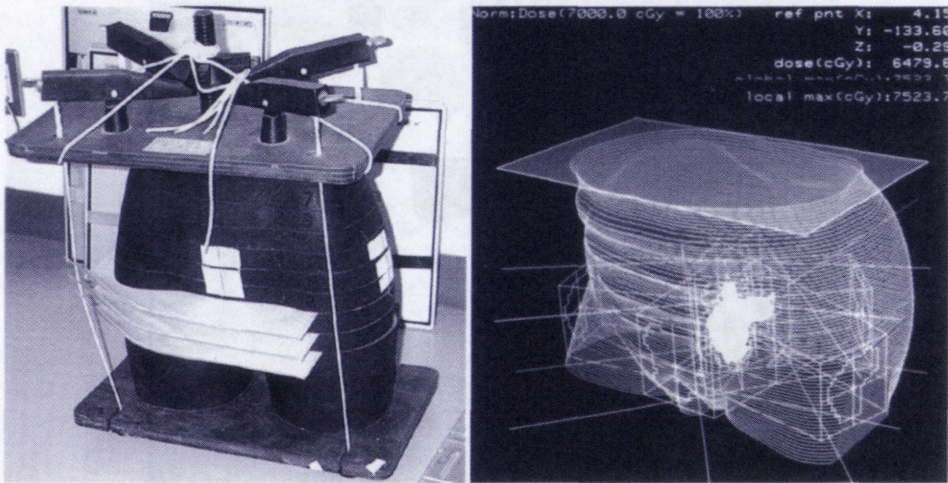


Fig.2 RANDO phantom with multislices of portal film for the verification of the dose distribution for prostate-IMRT.

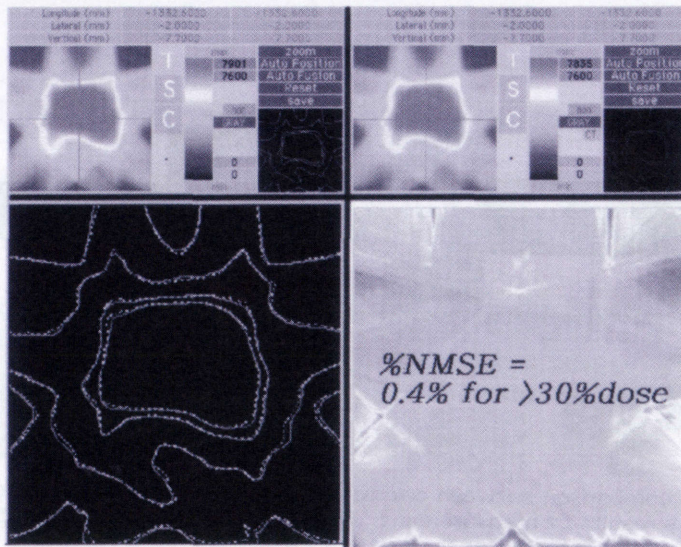


Fig.3 Comparison of dose distribution for Prostate-IMRT between patient(top-L) and RANDO phantom (top-R), and their isodose contour for 80, 50 and 30 % were also compared in bottom left, plotting with solid line for phantom and dotted line for patient.

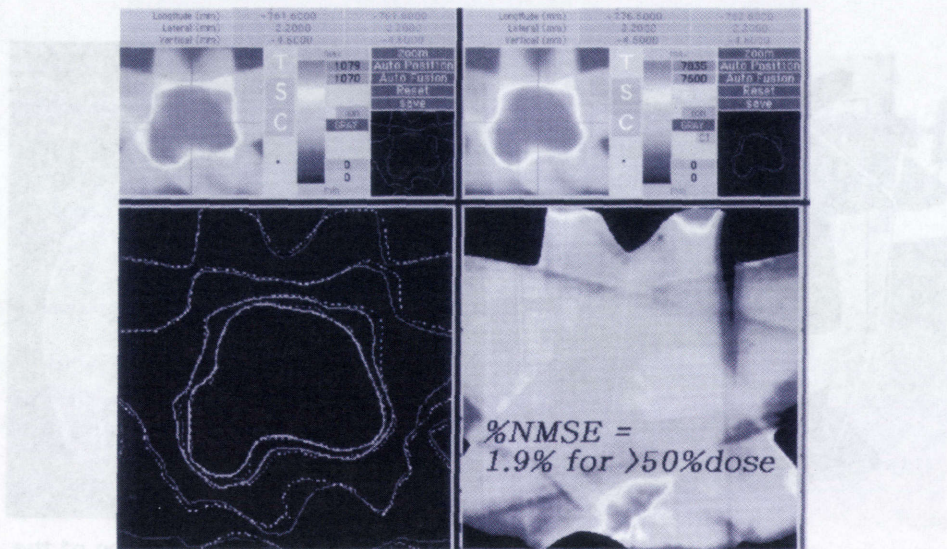


Fig.4 Comparison of dose distribution in RANDO phantom for Prostate-IMRT between calculation (top-L) and measurement (top-R). The isodose contours of 90, 80, 50 and 30% were compared by plotting with solid line for measurement and dotted line for calculation in bottom left.

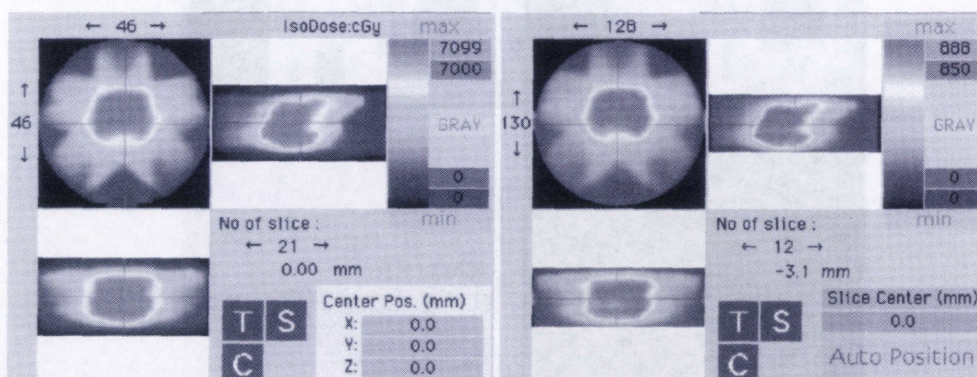


Fig.5 Dosimetric comparison between calculated dose (left) in BANG polymer gel dosimeter and its results of measurement (right), displaying the dose distribution in transaxial, saggital and coronal plane.

V-6 動体追跡放射線治療

白土 博樹

北海道大学医学部付属病院 放射線科

Real-time Tumor-tracking Radiation Therapy

Hiroki Shirato

Hokkaido University School of Medicine

To achieve precise three dimensional (3D) conformal radiotherapy for mobile tumors, a new radiotherapy system and its treatment planning system were developed and used for clinical practice. We developed a linear accelerator synchronized with a fluoroscopic real-time tumor tracking system by which 3D co-ordinates of a 2.0 mm gold marker in the tumor can be determined every 0.03 seconds. The 3D relationships between the marker and the tumor at different respiratory phases are evaluated using CT image at each respiratory phase, whereby the optimum phase can be selected to synchronize with irradiation (4D treatment planning). That is, the linac is triggered to irradiate the tumor only when the marker is located within the region of the planned co-ordinates relative to the isocenter. The co-ordinates of the marker were detected with an accuracy of ± 1 mm during radiotherapy in the phantom experiment. The time delay between recognition of the marker position and the start or stop of megavoltage x-ray irradiation was 0.03 seconds. One-hundred and two patients with various tumors were treated by conformal radiotherapy with a "tight" safety margin. Fluoroscopic real-time tumor tracking radiotherapy following 4D treatment planning was developed and shown to be feasible to improve the accuracy of the radiotherapy for mobile tumors.

1. 緒言

腫瘍制御率の向上と有害反応の減少を目指した高精度な放射線治療の開発は、われわれの生涯の夢であり、共通の目標である。脳定位放射線照射では、頭蓋骨の固定と固定装置に座標中心を持たせるにより放射線治療の精度が上がった。しかし、柔らかく、しかも動きの伴う体幹部の定位放射線照射では、体外からの固定法では治療精度の向上が望めない。最近、体内の動きが生体の放射線治療精度に与える影響についての解析が進むに連れ、臓器の動きが伴う場合、あるいは腫瘍の位置決めが難しい部位では、腫瘍そのものに座標中心を持たせ、リアルタイムにその位置を把握し、これに合わせた放射線照射法を開発する必要があることがわかった。この目的で、1995年から基礎実験を開始し、1998年に動体追跡照射装置を文部省科学研究費の援助を得て開発した。

2. 理論

動体追跡照射装置は、通常のX線リニアックの性能を全て備えながら、動きを持つ体内病変の照射を ± 1 mmで行うことを目的とした。動体追跡装置は、4対のX線透視装置をリニアック周辺に装備し、それらのX線ビームがすべて治療用X線のアイソセンターを通るように

する(図1)。リニアックは4MVと10MV(EXL-20DP、三菱電機株式会社)で、60対のmulti-leaf collimatorを有し、中央部10cmは照射中心で5mmのleafである。具体的には、腫瘍内部あるいはその周辺に真球(径2mm)の金マーカーを刺入する(図2)。この後、CT検査を行い、3次元治療計画を行い、腫瘍とマーカーの3次元的位置関係のデータを動体追跡装置に送る。

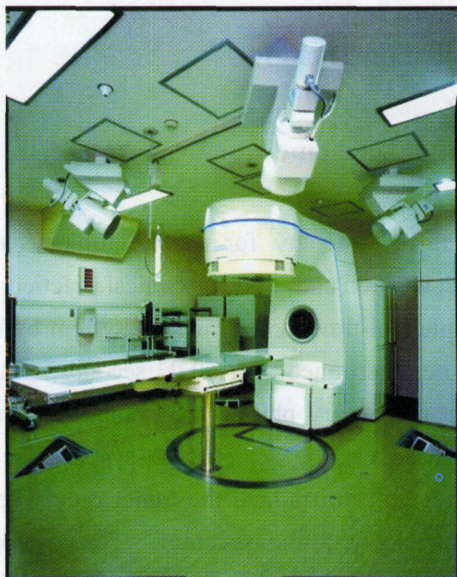


図1 動体追跡照射装置

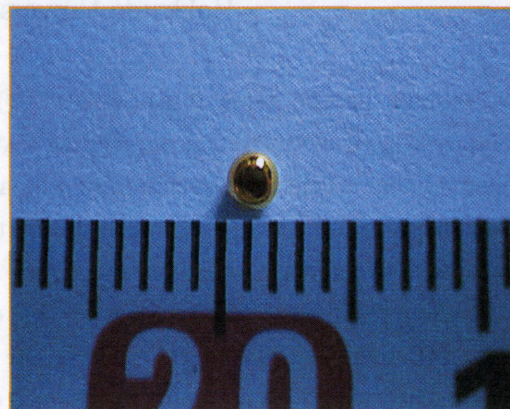


図2 金マーカー

患者をまずリニアック台に載せる。4対のうちの2対のX線透視装置を用いて、まず放射線治療前に透視し、1-3個の体内マーカーの3次元位置を計算する。このX線画像上に、あらかじめ3次元治療計画装置から転送されていた腫瘍とマーカーの3次元的位置を透視画像上に投影し、実際のマーカー位置をこの計画マーカー位置に重ねることで、患者セットアップを行う。続いて、放射線治療中は、マーカーの形状は0.1mmマトリックスのテンプレート画像として記憶しておき、これと透視画像との比較をリアルタイムパターン認識技術にて0.033秒毎に行う。X線透視装置は4対あることで、リニアックガントリーがどの位置にあらうとも、死角なく透視可能となっている。計画された3次元位置に金マーカーが来た瞬間のみ、X線照射がなされる構造である。位置認識から照射までの遅れは0.09秒で、この遅れは速度と加速度の補正を行って、0.09秒後の位置を予測して照射できる。この治療方法は、動体追跡放射線治療(Real-time Tumor-tracking Radiotherapy)として発表され、その照射方法は迎撃照射法(Wait and Shoot radiation method)とも呼ばれる。

3. 実験

まず、人体模型などで、位置計測の精度を評価した。平成11年に施設倫理委員会の承認を得、平成13年11月までに102名の症例に金マーカーの刺入が行われ、従来の放射線治療で安全性が確かめられている線量による放射線治療を、従来より狭いPTV margin(腫瘍の動きに対する余分な照射範囲)を用いて行った。

4. 結果

3個のマーカを用いることで、 ± 1 mm、 ± 1 度の位置誤差を把握することができることがわかった（図3）。

人体ファントムの中に金マーカを留置し、このファントムが呼吸性移動の如く動くようにして患者治療台上に載せ、照射実験を行った。この結果、動体追跡照射法を行うことで、余分な照射範囲が激減し、正確な照射が可能となることがわかった（図4）。

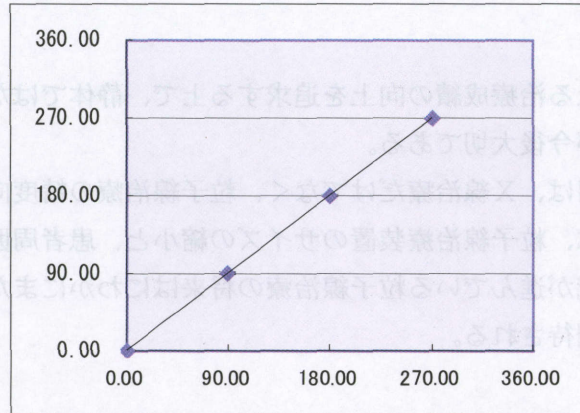


図3 回転誤差の測定精度（横軸は実際の回転角度、縦軸は計算された回転角度）

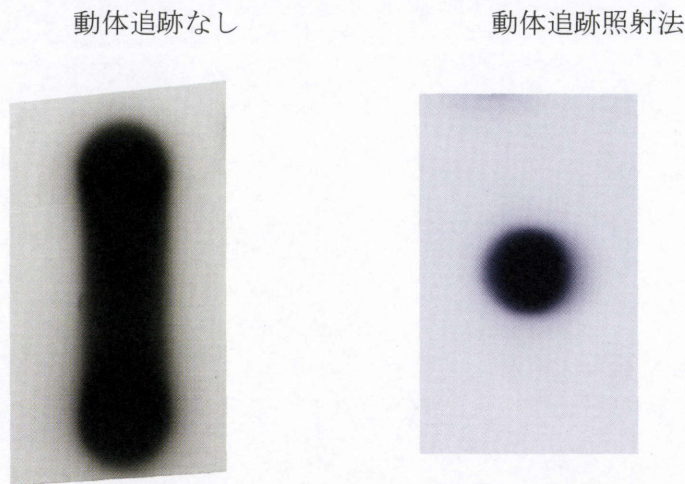


図4. 動体追跡照射装置の効果

金マーカは、気管支内視鏡による肺小気管支への挿入、経皮的刺入による肝への刺入、超音波ガイド下の前立腺への刺入が可能となり、有害事象を認めていない。脊椎骨に対する手術的固定も可能となった。線量効果ヒストグラムを用いた解析にて、放射線照射範囲は、従来の放射線治療に比べて有意に減少できることが示された。従来の放射線治療で安全性が確認されている放射線量を用いた治療での治療用 X 線治療部、および透視範囲に有害反応を認めていない。前立腺癌 31 例においては腫瘍再発の明らかな増加を認めていない。肺癌において 3/38 に辺縁再発を認めた。

5. 考察

X線治療装置は、線量発生装置がコンパクトなため、リアルタイムの画像取得装置を組み合わせた放射線治療が可能である。体内で動く腫瘍の位置を±1mmの精度で治療可能となっているが、肺癌では腫瘍範囲の画像診断精度から過度な照射範囲の減少は危険である。いままで大手術を要した脊髄神経鞘腫は、頭蓋内聴神経鞘腫で効果が確認されている線量を用いることが可能となり、この治療で劇的に治療後のQOLが向上することが期待される。

6. 結論

放射線治療のさらなる治療成績の向上を追求する上で、静体ではなく動体への線量分布の精度を研究することが今後大切である。

動体追跡技術の利用は、X線治療だけでなく、粒子線治療の精度向上にも多いに役立つであろう。そのためには、粒子線治療装置のサイズの縮小と、患者周囲の空間の増加が必須であり、そういった研究が進んでいる粒子線治療の将来はにわかにまた明るさが増しており、今後の研究が多いに期待される。

VI. 二次ビーム利用

VI-1 HIMAC 2次ビーム

金澤 光隆

放医研 重粒子医科学センター 加速器物理工学研究部

Secondary beam project in HIMAC

Mitsutaka Kanazawa

National Institute of Radiological Sciences

Since 1994, the heavy ion cancer therapy has been carried out at HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba) in NIRS (Nation Institute of Radiological Sciences). With good clinical results, many kinds of tumors were treated and patient number was increased favorably. The important advantage of heavy ion therapy is its dose concentration on the tumor, and less dose on the normal tissue. To obtain correct ion range in the patient, we must depend on the calculation with X-ray CT data. Though this calculation is checked carefully, there will be still error in the calculation. One reason comes from the different process between the energy loss of the charged particle and the attenuation of X-ray, and the relation between these strengths depends on the material. If we use positron emitter, its shape of stopped activities can be measured directly with PET (Positron Emission Tomography). Though this provide unique tool to measure the range directly, the production rate is small. With the fragment separator in HIMAC, its value is smaller than 1%. With this beam intensity, efficiency of beam utilization in the irradiation system must be as high as possible. For this purpose, we have developed spot scanning irradiation system, where the knockout beam extraction from the synchrotron is adopted. In this paper I describe the secondary beam course and the irradiation system with some experimental results of beam tests.

I. 緒言

重粒子線によるガン治療が進行性のケースが多いにも関わらず、治療成績は良好であるとされている。これは生物学的特性と共に照射線量の腫瘍ターゲットへの高い集中性によるものと考えられる。現在は、治療実績の進展に伴って、高度先進医療として治療をおこない、臨床試行の段階から一般的な治療に近づけようとしている。その場合には、重粒子線治療のメリットを最大限に引き出せる様にしておくことが非常に重要である。現在、重粒子線の治療では、X線のCT値を使い粒子線の体内飛程を計算で求めている。しかしこの飛程計算には、X線のCT値と粒子線のエネルギーロスとの関係式に内在する誤差等が存在する。この点に関して、重粒子線はその飛程を直接測定できる、新しい可能性を持っている。治療に利用するのは質量数12の炭素線であるが、質量数11の炭素線を使えば、その β^+ 崩壊に伴って放出される 2γ を検出する事により、その停止位置を測定できる。この可能性を利用するためにLBL, GSI, それとHIMACにおいて利用研究がされてきている。LBLではペンシルビームのポジトロンエミッター(LBLでは ^{19}Ne を使った)を利用して、ポジトロンカメラで患者

内の治療照射前に飛程測定を小数の例について行った。GSI では ^{12}C を使った治療照射であるが、ビームが停止するまでの間でできる小数の ^{10}C ^{11}C ^{15}O 等のアクティビティー（オートアクティベーション）を治療患者全数で、PET を利用して測定している。このオートアクティベーションを利用した研究は一部 HIMAC でも行われている。しかし、治療照射したところを精度良く測定しようとするれば、ポジトロンエミッタービームを利用した治療照射が考えられる。HIMAC においてポジトロンエミッタービームを利用するため、このビームを発生させるための2次ビームラインを、さらにその下流に照射装置を建設してきた。また、この建設と並行してビーム試験を行ってきた。本報告では装置建設の現状の他、実験の結果について、オートアクティベーションとの比較を含めて示す。

II. 2次ビームの生成

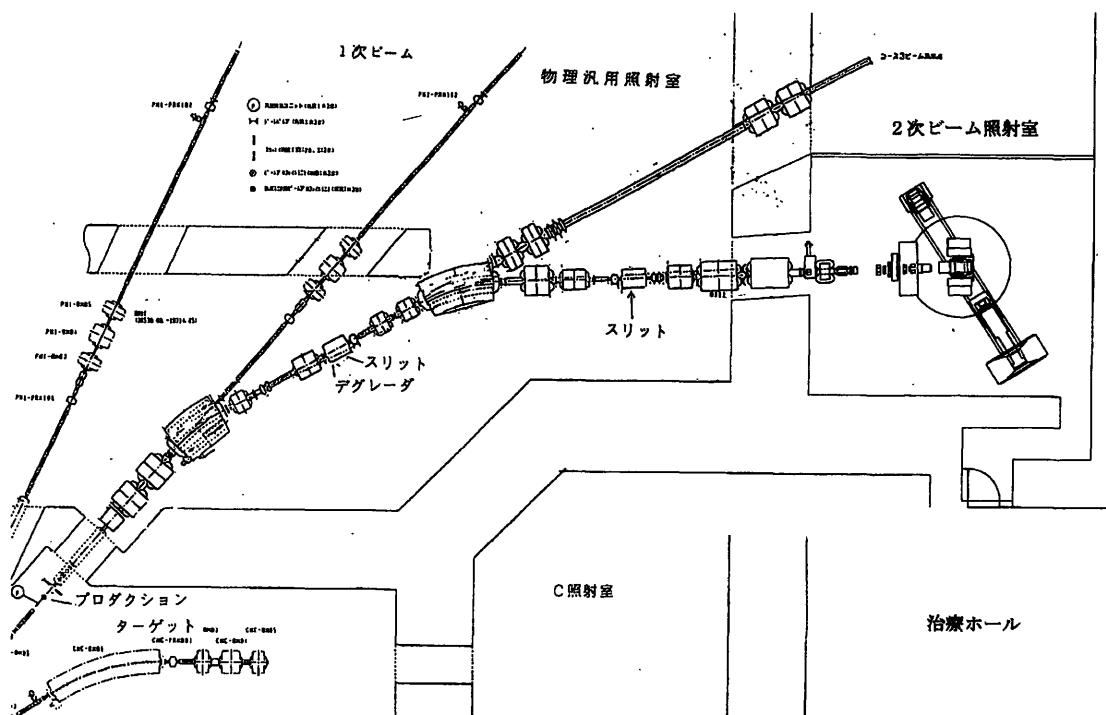
必要とする2次ビームはシンクロトロンから得られた1次ビームをターゲットに当てて起こる核破砕反応で得られる。この反応では利用したい原子核以外にも多くの2次ビームができる。この中から必要とする原子核を取り出すために2台の偏向電磁石を使う。最初の偏向電磁石では磁気剛性の違いで分離を行い、それでもまだ分離できていない2次ビームをエネルギーロスの違いを利用して目的とする2次ビームを取り出す。又、このためのビームラインは、角度と運動量が広がった核破砕反応で得られるビームを通せるように大きな角度と運動量のアクセプタンスを持つ必要がある。図-1に HIMAC の2次ビームラインを示すが、角度のアクセプタンスとしてX方向、Y方向とも26mrad, 運動量のアクセプタンス ($\Delta P/P$) として5%を持たせている。又、磁気剛性の違いで分離する第一偏向電磁石の下流のスリット所ではデイスパージョンを2mとしている（1%の運動量の違いで2cmだけ水平方向に分かれる）。

典型的な例として1次ビームのエネルギーが炭素430MeV/n, Be51mm厚のターゲットを使った場合 ^{11}C の生成率として約0.8%の値が得られている。（実際にこのビームを利用する場合は、運動量幅をビームライン上のスリットを利用して狭くして使い、生成率もこの半分程度になる）

III. 照射装置

2次ビームのように1%以下と弱い強度で治療照射野を形成しようとするれば、ビームの利用効率が高い照射方法を用いる必要がある。そこで、ビームの利用効率をもっとも高いスポットスキニング照射法を開発する事にした。同様な照射法でラスタースキャンと呼ばれている照射法との違いは、スポットビームのエネルギーをレンジシフターで変えている事と一つのスポットから次のスポット照射の間はシンクロトロンからのビーム取り出しを止めている事である。スポットビームのエネルギーを患者直前にレンジシフターで変えることは、この2次ビームラインのパラメーターを一定にしておけるのでメリットが大きい。ただ2次ビームの様にビームスポットサイズを小さくしにくい場合には、余分な散乱要素を持ち込み不利な点もあるが。スポット照射間でビームを止める事に関しては、その間にビームスポット位置及びその線量を確認してから次の照射に移れる事から、照射した線量の管理が確実にな

る。又、ビーム停止無しで照射を行う場合に大きな議論になっている、ビームスピルの時間構造と得られる線量一様性との間の複雑な議論がさけられるというメリットもある。



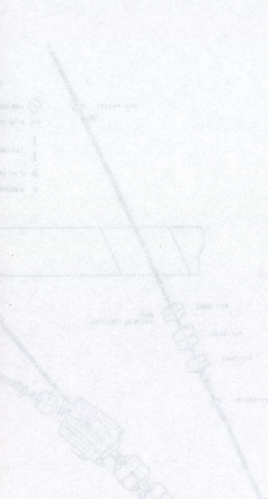
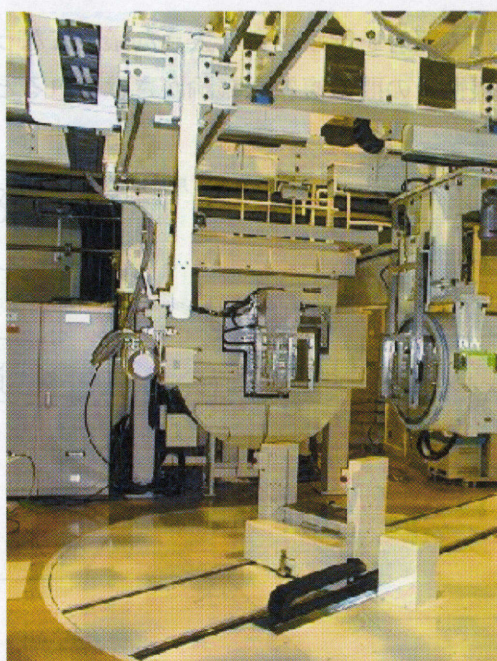
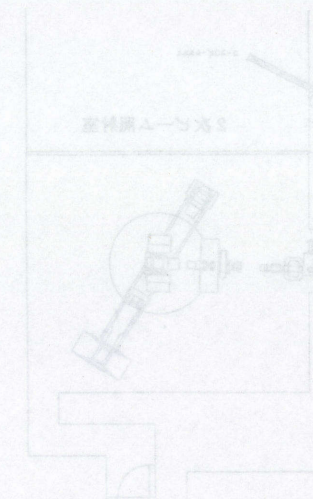
図一 2次ビームコースとその照射室（治療ベッドは配置案であり、未設置である）

IV. 2次ビームのPETイメージ

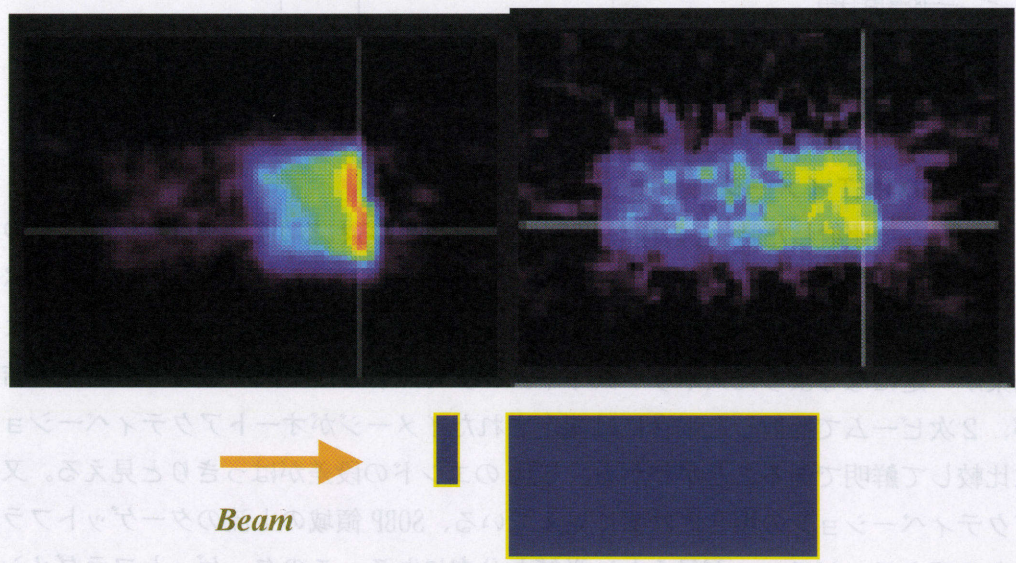
2次ビームで照射した時、どのようなPETイメージが得られるか実験を試みた。その場合、比較のために同一線量で¹²Cビームで照射して、そのときに得られるオートアクティベーションのイメージと比較した。この照射では35×35×43mm³の立方体を、治療照射と同じように生物効果が一定になるようにスポットスキニングで照射した。図一3にPET測定の結果を示すが、2次ビームで照射した場合には測定されたイメージがオートアクティベーションの場合に比較して鮮明であることがわかる。5mmのエンドの段差がはっきりと見える。又、オートアクティベーションの場合には強く見えている、SOBP領域の上流のターゲットフラグメントからのアクティビティが見えない単純な分布になる。このターゲットフラグメントからのアクティビティは生体の組成によって変化し、又、血流などによりアクティビティの分布が影響を受ける。この様に生体内における利用では、アクティビティの分布の解釈が単純な点も2次ビーム利用の利点であると考えられる。

間部のボクスマーグ、あつア
ふあまイヤセ入てい

世科ムーゴ、又、ふ
量察るばる新う査附



図一 2 次ビーム照射室、右側の丸いのはポジトロンカメラの片側である。ポジトロンカメラは生体内のアクティビティーの挙動を測定するために利用している。



図一 3 2 次ビームの PET イメージ (左)、右は同じ線量を入れて同一条件で測定したアクティビティーの PET イメージ。両者とも前方に 5 mm 厚のアクリルブロックを置き、ビームの終端面に半分だけ 5 mm の段差ができる様にして照射。

VI-2 ポジトロンカメラ ～患者体内飛程確認システム～

水野 秀之

埼玉県立がんセンター 放射線治療部

Positron Camera
～ Range Measurement System in Patient Body ~

Hideyuki Mizuno

Saitama Cancer Center : 818 Komuro, Ina-machi, Kita-adachi-gun, Saitama

Abstract

The positron camera system has been developed for use in the secondary beam course of HIMAC to measure heavy-ion ranges in patient bodies. There are a few percent errors in the estimation of the range in patient body now. Using the range measurement system, we can measure the beam stopping point with error less than 1mm. ^{11}C generated by projectile fragment reaction from ^{12}C beam is irradiated to the patient. ^{11}C emits the positron at the end of its range and the pair gamma-rays produced by positron annihilation are detected by the positron camera. It consists of two Anger cameras in coincidence and is set both side of the beam line. In practice, we irradiate a few percent of the fractionation dose (one fraction of about 20 separated irradiation) to a patient before the treatment and confirm the stopping point with the one calculated by CT. After confirmation, treatment starts. Thus, we expect therapy of better precision.

Each Anger camera consists of 60 cm diameter and 3 cm thick NaI(Tl) crystal. 109 PMTs are attached to the crystal with 1.3 cm light guide. The camera was set last year and is now under test. The spatial resolution of the camera measured by a pin-type ^{22}Na source is about 6 mm in standard deviation. At beam test, we irradiated 350 MeV/n ^{11}C of about 30 % of daily therapeutic dose. Result was that we could measure the range precisely within the experimental error though it is still a preliminary data. The problem is high background and now we try to decrease it and increase S/N ratio to use the system under practical dose.

I. 緒言

重粒子線は、その Bragg-peak 特性より、癌の治療に非常に有用である。しかし、飛程末端において最大の癌殺傷作用を持つ、という長所は、逆に飛程を精密にコントロールしなければならぬという制限を作る。現在、体内飛程の精度は約 5mm (飛程～20cmの時) とされている。この不確定さは、治療計画に用いている X 線 CT 画像から重粒子線飛程を求める際に、主に生じる (fig. 1)。CT 値は X 線吸収係数の関数であるのに対し、重粒子線の飛程に主に関与するのは電子密度だからである。体内におけるビームの停止点を測定できれば、さらに高精度な治療を行うことができる。そこでこれを実現するためのもっとも直接的で確実な方法として考案されたのが、2 次ビーム-ポジトロンカメラを用いた体内飛程確認システムである²⁾。このシステムでは、現状の精度 5mm という値を 1mm 精度にすることを目標にしている。

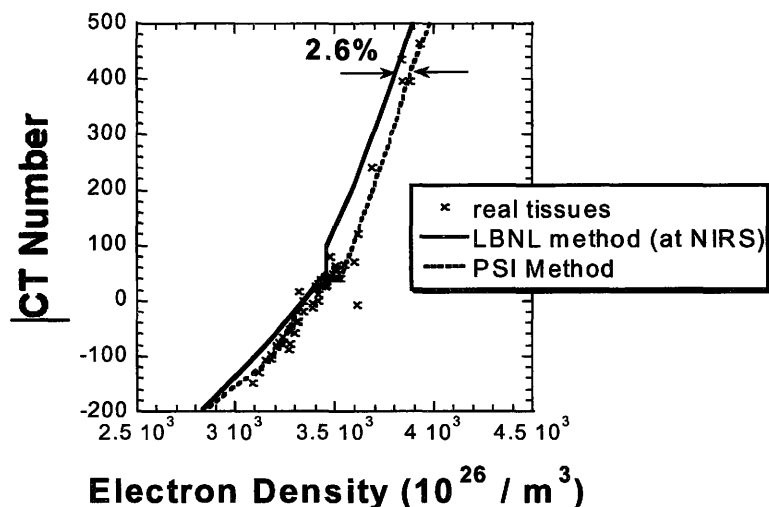


Fig.1 The ambiguity between CT number and electron density. Relationship between LBNL and PSI's conversion lines and real tissues. ⁵⁾

II. 体内飛程確認システム

放医研のHIMACの2次ビームコースにこのシステムは構築された。1次ビーム (¹²C) をターゲット (⁹Be) に照射した後、核破碎反応により生じた2次粒子 (¹¹C) を電磁石により選別し、コリメータを用いて~10mmφの細いビームにして、患者に照射する。ビームは停止点においてポジトロンを放出する(半減期~20分)。ポジトロン対消滅により生成した対向γ線を、ビームラインを挟んで左右に設置されているポジトロンカメラにより検出する。左右両カメラの検出位置と、ビーム入射面を決めれば、ビーム停止位置が測定できる (fig. 2)。治療線量の約1%の線量を治療直前に照射し、CT画像から計算された位置との整合性を確認し、確認後、治療を開始することにより、治療精度を向上させる。

ポジトロンカメラは、放医研と(株)東芝で開発した^{3), 4)}。60cmφ・厚さ3cmのNaI(Tl)結晶の背面に109個のPMT(フォトマル)が取り付けられている。各PMT出力はAD変換された後、発光量に応じて単純重心計算され、γ線入射位置が決定される。結晶の大きさ・厚さは、シミュレーションにより空間分解能を考慮して決定された。昨年、ポジトロンカメラが納入され、現在までに様々な補正・校正等の作業を行っている。

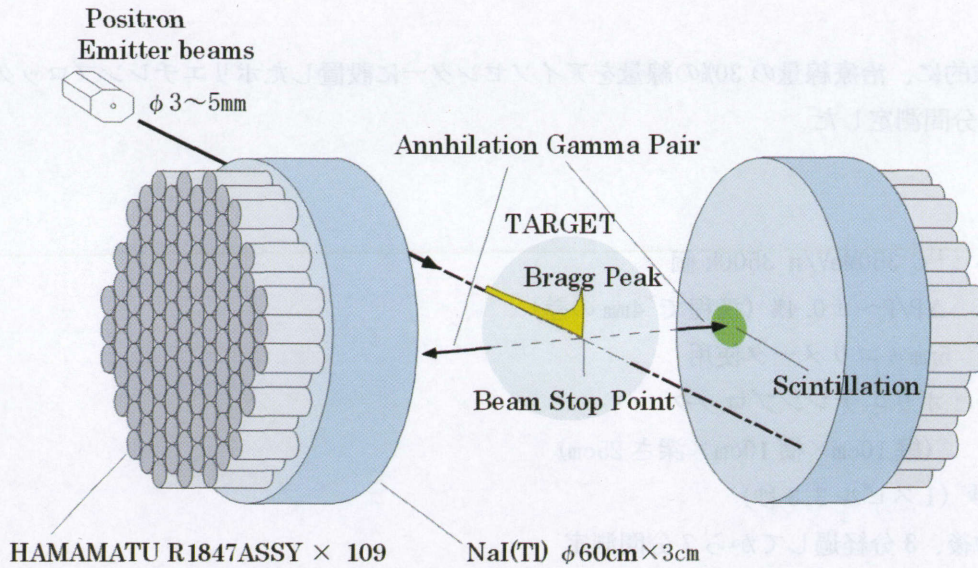


Fig.2 Schematic view of range measurement system 60cm ϕ , 3cm thick NaI(Tl) crystal and 109 PMTs on each side of Camera.

III. カメラの分解能の向上

大型の単結晶からなるカメラであるため、特殊な校正・補正が必要である。その一つで、黒体処理補正がある。このカメラは位置情報損失を防ぐため、結晶の側面は黒体処理してある。そのため、結晶辺縁部に γ 線が入射した時、光が吸収され、発光量の和は小さくなる。トータルのADCスペクトルの分解能を改善するために、点線源を用いた実験により、これを補正した。補正前後のADCの和のスペクトルをfig. 3に示す。これにより、エネルギーゲートをかけた時のS/N比が向上した。

位置補正に関しては、有限のPMTで重心計算を行うことにより生じる位置のゆがみ、設置誤差等の補正が必要であり、今後行う予定である。

カメラA ADCsumスペクトル

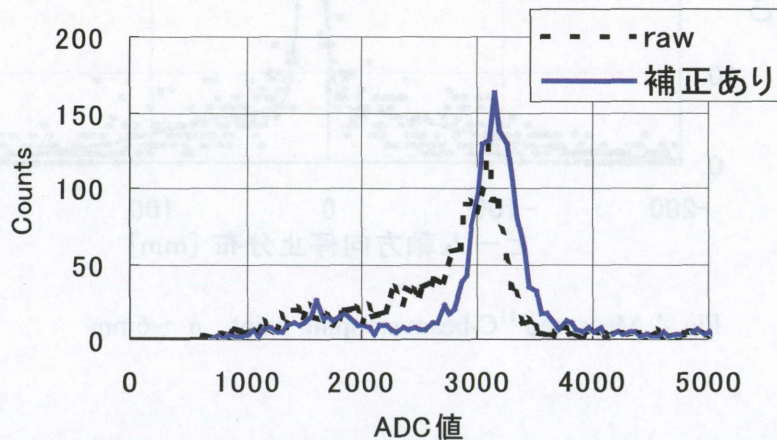


Fig.3 Energy resolution improvement by light absorption correction

IV. 実験

試験的に、治療線量の30%の線量をアイソセンターに設置したポリエチレンブロックに照射し、7分間測定した。

実験条件

使用ビーム： ^{11}C 350MeV/n 3500k 個
 $\Delta P/P \sim \pm 0.4\%$ (飛程で $\sim 4\text{mm}$ の差)

5mmのコーリメータ使用

ターゲット：ポリエチレンブロック
(縦10cm×横10cm×深さ25cm)

照射：45秒 (1スピル3.3秒)

測定：照射後、3分経過してから7分間測定
(Projectile Fragmentation反応による ^{10}C の影響がなくなってから測定。)

V. 結果・考察

結果をfig. 4に示す。計算された停止位置と、測定された停止位置の差は、1mm以下であった。また、Gauss fittingの結果、位置分解能は、 $\sigma \sim 6\text{mm}$ であった。位置情報に関しては、補正前であるため、分解能は、さらに改善する可能性がある。

しかし、BGが多く、実際に用いる線量(治療線の約1%)に下げるまでにはBGレベルを下げ、S/N比を向上させる必要がある。

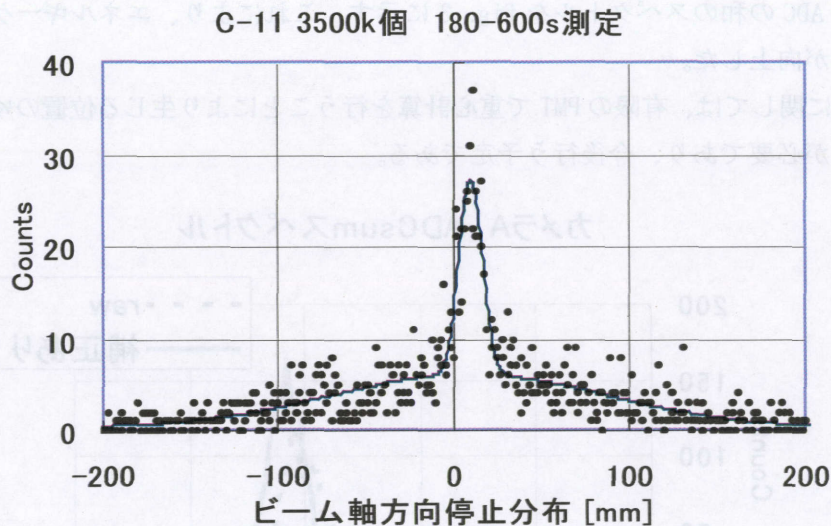


Fig. 4 Measured ^{11}C -beam stopping point. $\sigma \sim 6\text{mm}$

VI. 今後

実際、患者に照射した場合、体内で停止した ^{11}C ビームが代謝の影響を受けることは避けられない。その影響を評価するため、生物を用いた実験を計画中である。

参考文献

- 1) 放射線医学総合研究所 <http://www.nirs.go.jp/newinfo/press/2000/09jyutiryo.htm>
- 2) M. Kanazawa et al.: Proc. EPAC-98 p2357
- 3) Y. Iseki et al.: Jpn. J. Med. Phys. Proc. JKMP99, **Vol.19**. Suppl. P203
- 4) Y. Iseki et al.: Jpn. J. Med. Phys. Proc. JSMP2000, **Vol.20**. Suppl.2 (2000), p49
- 5) N. Matsufuji, et. al. Physics in Medicine and Biology, 43, 3261-75, 1998)

VI-3 二次ビームによるスポットスキャン照射

浦壁恵理子

放射線医学総合研究所 医学物理部

Spot Scanning Irradiation Using Secondary Beams

Eriko Urakabe

National Institute of Radiological Sciences

A scheme for spot scanning irradiation with secondary ^{11}C beams has been developed in order to form and verify a three-dimensionally conformal irradiation field for cancer radiotherapy. After the spot scanning with ^{11}C beams for a therapeutic irradiation, the distribution of stopping point can be measured by positron emission tomography (PET). The parameter of ^{11}C spot beams and the irradiation system of spot scanning was described.

An irradiation field of $35 \times 35 \times 43 \text{ mm}^3$ in the PMMA phantom was optimized and spot scanning using ^{11}C beams was carried out. The stopping point of that irradiation field was measured by PET.

I. 緒言

がんの治療照射にポジトロン放出核 (^{11}C) ビームを用いることで、治療照射後に positron emission tomography (PET) による照射野の確認を行うことが出来る。このことを用いて、X線 CT から重粒子線の飛程への変換誤差、位置決め誤差等を包括的に評価できると期待されている。 ^{11}C ビームは、 ^{12}C ビームを Be ターゲットに入射させた二次ビームとして得られるが、その生成量は 1% 以下と非常に少ない。従来のワブラー法などはビーム利用効率が 30% 程度と低いため、 ^{11}C ビームによる治療照射には数十分以上の時間を要する。ビームが低強度であることによる治療時間の延長を抑えるために、90-100% と高いビーム利用効率を持つスポットスキャン照射を採用した。

スポットスキャン照射は、図 1 のように 3 次元的に局在した線量分布を持つスポットビームを患部形状に合わせて配置することで、照射野を形成する。そのため、患部には十分な線量を与えつつ、その周りの正常組織に対する照射を最小限にすることが出来る。また、従来法で患者毎にオーダーメイドしていた患者コリメータ、ボラスなどを用いる必要がないというメリットも持つ。このことは、ハード面における治療準備プロセスを軽減するだけでなく、放射化廃棄物も減少させる。

本論では、HIMAC で開発してきた二次ビームを用いたスポットスキャン照射法について報告する。また、試験的に PMMA ファントム中に形成した照射野と PET による飛程分布測定についても示す。

II. ^{11}C スポットビーム

スポットスキャン法では、患部形状に合わせてスポットビームを3次的に配置し、その線量分布の重ねあわせにより照射野が形成される。シンクロトロンから取り出されたビームはエネルギーが0.1%以下にそろっており、ほぼ単色エネルギービームといえる。一様照射野を実現するうえでは、単色エネルギービームでは深さ方向に配置する数が膨大になり、非実用的である。そこで、深さ方向に数mm間隔で重ね合わせて照射野形成が行えるようブラッグピークを数mm上げたビームが求められる。この解決として、GSIでの ^{12}C ビームによるラスタースキャン照射、HIMACでのブロードビーム3次元照射では、 $\sigma=2\text{--}3\text{mm}$ のガウス分布形状で広げるための小さなリッジフィルタが挿入されている。 ^{11}C ビームを用いる上で、この挿入物によるエミッタンスのさらなる拡大を避け、同時にビーム利用効率を向上させるため、 ^{11}C ビームのもつ運動量分布を選択する方法を採用している。

今回スポットビーム用に決定した二次ビームコースのパラメータを表1に示す。図2の深部線量分布が示すように、計算された単色 ^{11}C ビームの深部線量分布(破線)に運動量分布を重畳したもの(実線)は、測定点(○印)とよく一致することが確認されている。

III. スポットスキャン照射

HIMACのスポットスキャン照射機器は、頭頸部治療を第一の目標として最大 $10\times 10\times 18\text{cm}^3$ 領域を照射可能なシステムとして設計された。図2に二次ビームコース下流に設置されたスポットスキャン照射システムの配置を示す。ビームに垂直方向(横方向)のスポット位置は、水平垂直2台の偏向電磁石(スキャン電磁石)の励磁で決定される。また、ビーム軸方向(深さ方向)の制御はPMMA板(レンジシフタ)挿入し、エネルギーを減衰させることで行う。このレンジシフタは、そこでの多重散乱によるビームサイズの拡大を最小限にするため下流に位置されており、さらに、照射時には患者までの距離を最小にするためにビーム軸方向に最大800mm可動な機構を持つ。

各スポットへの照射量は平行平板型電離箱(線量モニタ)でオンライン制御される。シンプルな線量管理を実現するため、スポット照射後から次のスポットへの設定変更中はビームを止めている。シンクロトロンからのRF-KO遅い取り出しを停止することでビーム停止時間 200μ 秒以内が実現されているが、余分な照射を減ずるために更なる改善が行われている。

スポットスキャン照射の流れは、次のようになっている。あるスポットの位置設定がスキャン電磁石・レンジシフタにより行われた後、ビームが導入される。そのスポットへの線量管理は線量モニタにより行われ、予定線量に達したところでビームの導入を止める。副線量モニタによる線量確認、位置モニタによるビーム位置およびビーム幅の確認等が行われた後、次のスポットの照射へと進む。次スポットへの設定変更や前スポット照射の確認のためにスポット毎にビームを止めているが、その時間はレンジシフタ設定の変更がない場合で3ms程度、ある場合で100ms以内であり、数千スポットの照射全体でも数十秒以内となることから、治療時間全体への影響は少ない。

IV. 照射野の設計と測定

現在の照射野の設計は、水等価マップ上に照射領域を設定し、各スポットビーム照射の位置・線量を最適化することで行っている。図4に、直方体のPMMAファントム中に、 $35 \times 35 \times 43 \text{ mm}^3$ の領域で生物線量が一律な照射野を設計した結果を示す。破線は単一スポットの、実線は設計照射野の線量分布をあらわす。棒グラフにより、各スポットの位置とその線量比を示した。スポットの間隔は、横方向には3mm、深さ方向には2.41mmである。

SOBPの中心で1Gyになるよう規格化して線量制御の設定値を決め、照射を行った。所要時間は3-4分であった。この照射を行ったPMMAブロック ($100 \times 100 \times 150 \text{ mm}^3$)を二次ビーム照射室からPET測定室まで運搬し、PETにより測定した飛程分布を図5に示す。図中の矢印は ^{11}C ビーム入射方向を示している。測定された停止位置分布から、照射野のエンドポイントを読み取ることができる。

V. まとめ

^{11}C ビームを用いたスポットスキャン照射システムが、HIMAC二次ビームコース下流に設置され、実際に照射野形成実験が行われた。また、照射野のPETによる測定実験も行われている。実際の治療までには、照射野形成、PET測定の改良に加え、線量確認システム、治療計画等、多くの課題が残っているが、研究開発を進めていく予定である。

Table 1. The course parameter for ^{11}C spot beam.

Energy of Primary ^{12}C Beams	430 MeV/n
Thickness of Be Target	51 mm
Angular Acceptance	26 mrad
Momentum Acceptance	2 %



Fig. 1. The schematic view of spot scanning irradiation at HIMAC.

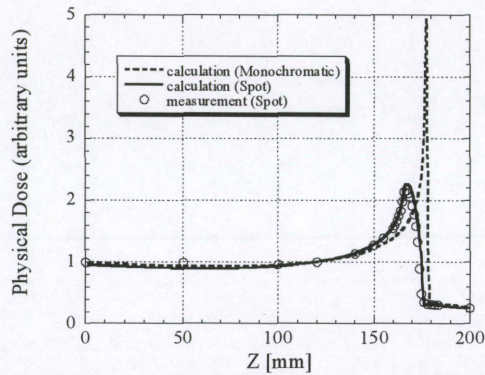


Fig. 2. The depth dose distribution of ^{11}C spot beam, with which a momentum spread of $\pm 1\%$ and a central momentum of 874 (MeV/c)/n.

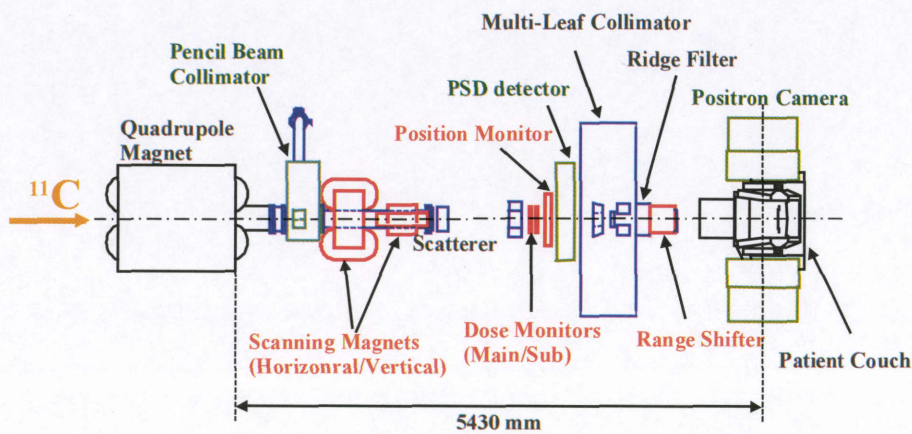


Fig. 3. The layout of the spot scanning irradiation system at HIMAC.

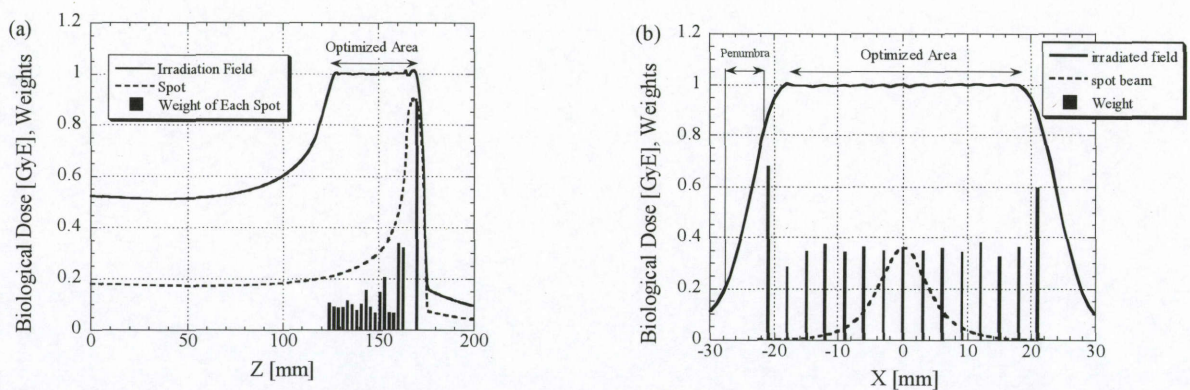


Fig. 4. Biological dose distribution optimized for the region of $35 \times 35 \times 43 \text{ mm}^3$. The weight of each spot beam was optimized for the prescribed dose of 1GyE.

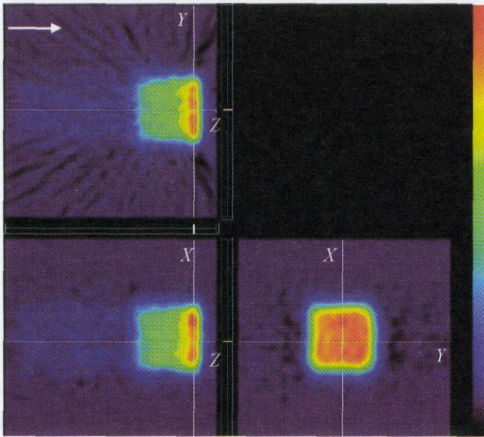


Fig. 5. The stopping position of ^{11}C , irradiated to the field of $35 \times 35 \times 43 \text{ mm}^3$, measured by positron emission tomography.

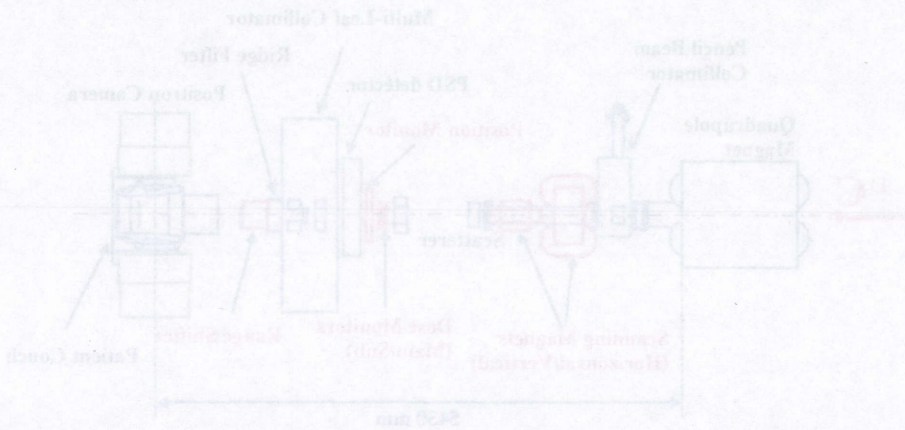


Fig. 3. The layout of the spot scanning irradiation system at HIMAC.

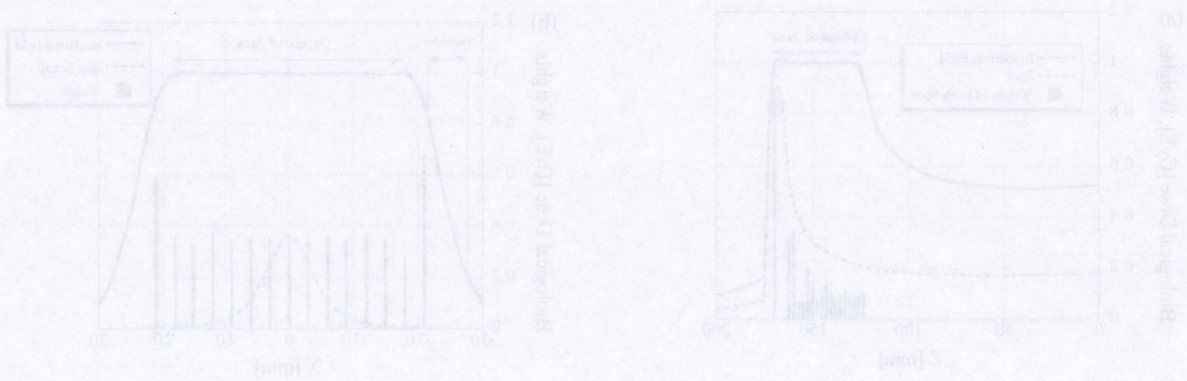


Fig. 4. Biological dose distribution optimized for the region of $35 \times 35 \times 43 \text{ mm}^3$. The weight of each spot beam was optimized for the prescribed dose of 1Gy.

VI-4 PETによる診断

Functional diagnosis of cancer using PET

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター病院 診断課

吉川 京燦

Kyosan YOSHIKAWA

Abstract

Clinical application of PET imaging of auto activation derived from C-12 ion radiotherapy was studied. We have introduced the patient fixation system for auto activation PET measurements. Using this fixation system, we can get PET images with the same patient positioning as with patient positioning of HIMAC therapy planning CT. It is very important to perform the PET measurements under exactly same patient positioning as HIMAC therapy to compare RI distributions.

We performed some clinical PET measurements and got superimposed images of PET and CT planning of HIMAC therapy patients. We tried to use a fitting method, automatic multi modality image registration method (AMIR method) of the Dr. View applications. In this method, we fitted the transmission images of PET to planning CT images at the start, and then superimposed emission images on the planning CT images. Our fitting results were relatively good. But some problems were found out. The most important one was the difference of patients breathing phases between PET examination and CT imaging. The difference of patients breathing phases should cause fitting errors of the fusion images of PET and CT especially in chest and abdominal regions. We think that the breathing phases of PET and CT should be in phase with each other to perform precise fitting of the two modalities.

緒言

放医研の重粒子線治療で用いられている ^{12}C 粒子線をターゲットに照射すると入射粒子とターゲット中の粒子との相互作用によって ^{11}C が生成されることが知られている。生成された ^{11}C はポジトロン放出核種であり、その分布は PET にて測定可能である。照射する ^{12}C 粒子線のターゲット内での分布と ^{11}C の分布は一定の関係で相関する。従って、重粒子線照射の結果生じる ^{11}C の分布を PET にて画像化できれば ^{12}C の分布を間接的に評価可能となり、重粒子線治療において非常に有用である。本研究は実際の重粒子線治療において autoactivation による ^{11}C 分布の PET 画像化の臨床応用の可能性を検討し分布範囲の評価や定量的評価の可能性を探るものである。この目的のために測定プロトコルの検討、PET 測定技術の検討、患者固定法の検討、治療 CT 画像との重ね合わせ表示法の検討などを行っている。今後二次粒子線による治療が実現すると autoactivation 法による画像診断方法はそのまま二次粒子線治療に応用可能であり、二次粒子線使用による相対的検出感度の増加の効果から、より精度の高い診断が可能となると期待される。

フラグメンテーション反応 (fragmentation reaction)

^{12}C イオンがターゲット物質中を通過するときターゲット物質との核反応によってフラグメンテーション反応 (fragmentation reaction) が起こる。この反応は入射粒子とターゲット物質の相互に起きる可能性がありそれぞれ projectile fragmentation と target fragmentation という。 ^{12}C イオンが照射された場合にフラグメンテーション反応で生成される可能性のある放射性アイソトープには ^{11}C や ^{15}O の他に表に示したような多様な放射性アイソトープがある。しかし各粒子の生成確立 (核反応断面積) は ^{11}C 、 ^{15}O 以外は非常に小さい。また、 ^{15}O の半減期は 123 秒と短く、従って数分後以降の飛程終端位置付近のポジトロン放出核種由来の放射能はほとんどが ^{11}C によるものと考えられる。

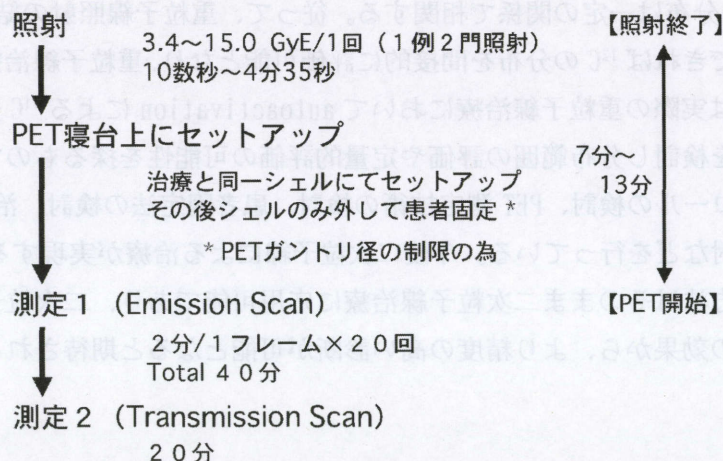
Autoactivation PET 臨床測定

実際の重粒子線治療終了直後に PET 装置にて照射局所の emission 測定を行った。Emission 測定終了後に続いて吸収補正の為の transmission 測定を行う。PET 測定時は治療で用いた同一の固定具および固定シェルを使用して PET ベッド上に患者設定を行った。設定後固定シェルのみ取り外して測定を実施した (PET 装置上の制限のため)。概略を図 1 に示す。

表 1 ^{12}C イオン照射によるフラグメンテーション反応生成核種

同位元素	半減期	核反応断面積 (mb)
^{11}C	20.34 分	54
^{10}C	19.5 秒	2
^9C	0.127 秒	0.6
^8B	0.77 秒	1.5
^{15}O	123 秒	69
^{14}O	70.9 秒	3
^{13}N	9.96 分	7
^{12}N	0.11 秒	0.7

図 1 Autoactivation PET 臨床測定の概略

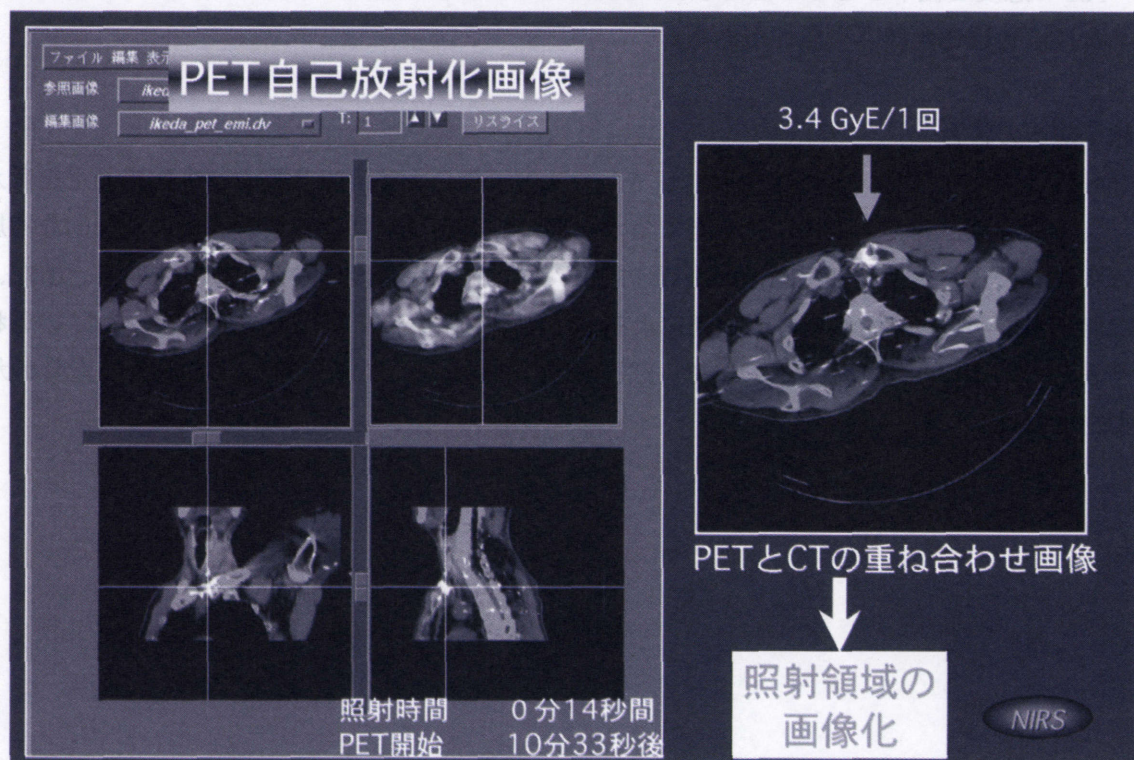


PET 画像と治療計画 CT の重ね合わせ表示

Autoactivation PET 臨床測定結果の評価には治療計画 CT との正確な対比が必要で、特に治療時の体位を保ったままの PET 画像測定が重要である。重粒子線照射時の体位を PET 検査時に再現して PET 画像を収集することによって初めて正確な治療計画 CT との対比が可能である。このことなくしては本法の臨床への応用は困難であると判断され、PET 測定用の患者固定装置の設計・開発がなされた。これにより重粒子線治療の体位と全く同等の体位による PET 測定が可能となり、治療計画 CT との対比による照射範囲推定の基礎が完成した。

PET 画像と CT 画像の重ね合わせ表示の為に画像処理は両画像をワークステーションに転送し処理した。画像重ね合わせに Dr. View (Ver5.5) の自動位置合わせ法 (AMIR 法: Automatic Multimodality Image Registration 法) を利用した。すなわち PET の transmission 画像と治療計画 CT に対して輪郭抽出によるフィッティングを行い、その結果を emission 画像に当てはめて autoactivation 画像と治療計画 CT の重ね合わせ表示を行った。この AMIR 法による画像処理によって比較的良好な重ね合わせ画像が得られた。図 2 に食道悪性黒色腫術後断端再発症例における重粒子線治療時の autoactivation PET 画像と治療計画 CT の重ね合わせ表示結果を示す。

図 2 Autoactivation PET と CT 重ね合わせ表示
(食道悪性黒色腫術後断端再発症例)



問題点の考察

Autoactivation PET 画像と治療計画 CT の重ね合わせ表示が一応可能となったが、同時に幾つかの問題が判明し今後の解決が必要である。

1. 患者固定シェルの大きさと PET ガントリー径の問題

現在重粒子治療用に作成し使用している患者固定シェルの多くは PET ガントリーの径の問題で PET ガントリー内に入らない場合が多い。この場合、シェルを用いて患者を PET 寝台にセットアップ後にシェルを取り外して PET 測定をしなくてはならず、測定の位置精度の劣化原因となる。PET 測定専用のシェルを別途作成するなどの工夫が必要と考えられた。

2. 呼吸移動による躯体輪郭と内臓の位置のズレの問題

胸部や腹部の症例では呼吸同期による照射が行われるが、治療計画 CT も同様に呼吸同期にて CT 撮像が行われる。一方 PET 測定は安静状態で測定するため、主に呼気状態の情報が多く反映した平均的画像となる。このように治療計画 CT 撮像時と PET 撮像時の呼吸位相が異なると本質的なズレが生じ、画像重ね合わせの精度が落ちる原因となる。この問題の解決には PET 測定に呼吸同期を導入するとか、CT 撮像時に PET 測定時の情報により近い呼気時の撮像を行うなどの対策が必要である。しかし、PET 測定に呼吸同期を導入するのは、PET の感度を低下させることになり、autoactivation の極めて微量な放射能を測定する場合には困難さが伴う可能性がある。

二次粒子線への移行

Autoactivation PET 臨床測定の発展として、二次粒子線による治療直後の PET 臨床測定を考えると、大きな利点として照射局所に分布するポジトロン放出核種による放射エネルギーの飛躍的な増加が挙げられる。これにより PET 画像の画質の向上、従って測定精度の向上が期待される。また、十分な測定線量が見込まれれば呼吸同期による PET 測定も精度良く実行可能で、PET と CT の重ね合わせ表示の精度が向上する。この点で、PET 診断の立場から二次粒子線による治療の実現が大いに期待される。

VI-5 2次ビームへの期待

Secondary carbon ion beam; clinical tool or research probe ?

鎌田 正

Tadashi Kamada

Research Center Hospital for Charged Particle Therapy
National Institute of Radiological Sciences

Abstract

The use of high-LET charged particles in clinical radiotherapy is expected to yield a better local control in a deeply seated tumor and/or a radio resistant tumor because of their spatial dose distributions and biological properties. The utilization of these advantages of the high-LET charged particles, secondary ^{11}C beam, which is derived from ^{12}C beam, will be expected to play significant role in the development of a new irradiation technique such as spot scanning.

1. はじめに

どのような放射線治療であっても「照射前」に合理的かつ的確な標的体積、投与線量の設定が行われ、また、それが忠実に照射に反映されていることが、治療成功に不可欠である。二次ビームは、照射部位の正確な確認が可能であり、新たな可能性を秘めたビームと言える。一方、平成6年の治療開始以来、炭素イオン線治療により治療された症例はすでに1000例を超え、通常の放射線では治癒が望めないような症例においても優れた治療結果が得られてきた。HIMAC炭素イオン線治療における治療計画、照射装置、加速器の安全性、信頼性が確認され、現在、重粒子（炭素イオン）線治療も臨床試験から医療として新たな段階を迎えつつある。

2. 二次ビームとは

二次ビームの利用は、重粒子線照射によって二次的に生じる陽電子放出核、ここでは ^{12}C ビーム（一次ビーム）を金属ターゲット（Be）に照射した際に生じる ^{11}C ビームを選択的に取り出して成形し、治療に応用しようとするものである。（図1）

その最大の利点は陽電子放出による照射部位の確認・認識（視覚化）を「照射後」にポジトロンカメラ等を用いてより低線量でおこなえる点にある。一次ビームによる通常の照射後にも ^{11}C が産生されるため、同様の視覚化は可能である。表1には、一次と二次の特徴を示したが、二次ビームでは、生成量が少ないこと、照射方向が水平に制限されるという問題がある。

表 1. HIMAC 一次ビーム (^{12}C) と二次ビーム (^{11}C) の比較

	一次ビーム (^{12}C)	二次ビーム (^{11}C)
線量分布	}	
生物効果		
飛程確認	可能	精密
出力	多	少
エネルギー	mono	broad
方向	水平-垂直	水平

3. 二次ビームの利用

二次ビームの利用を臨床的な面から考えると大きく2つの役割が考えられる。すなわち、ひとつは「治療の検証のためのツール」としての役割であり、もうひとつは「照射そのものへの応用」である。

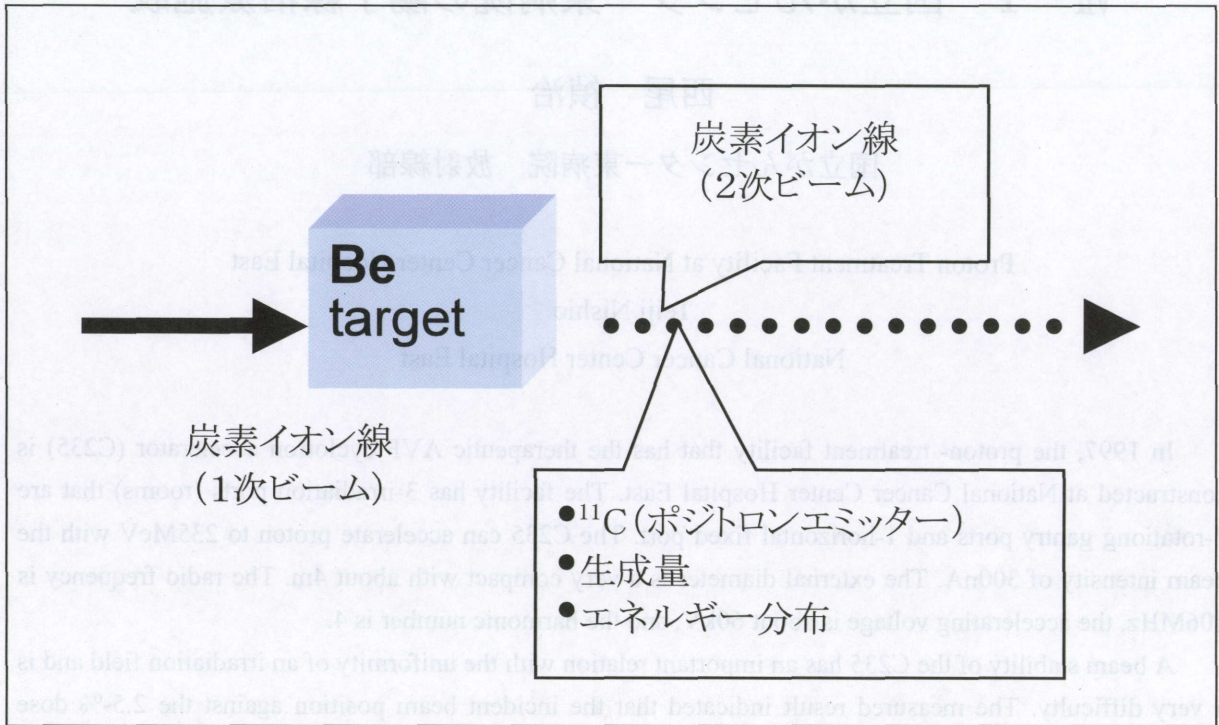
本来、「照射後」、照射部位（範囲）の確認が必要となるような治療は治療とはいえないかも知れないが、まず「治療の検証のためのツール」としての役割を考えると、たとえば「試験照射」として「照射前」にごく少量の二次ビーム照射を行うことなどが考えられる。ここでは「試験照射」で得られた情報をいかに「本照射」にフィードバックさせ得るかが重要であり、二次ビームがそのための実用的な tool となるためには、mm 以下の精度で照射の形状および線量そのものと病変および周囲臓器との相対的な位置関係がわかることが条件となる。さらに、その際には人体は柔らかく、容易に病変と周囲臓器が変形し、加えて生理的な動きあるいは血流の影響なども考慮することが不可欠である。すなわち照射範囲が視覚化されることは重要な出発点であることに間違いはないが、ただそれだけでは現状ではその臨床的な意味付けには注意が必要であり、その意義も少ないと言えよう。

一方、現在のリッチフィルターによる重粒子線照射は、いわば第一世代とも言える照射法であり、シンプル、確実ではあるが、決して理想的なものとは言えない。標的体積の最大の厚みで SOBP が形成され、ビーム近位での標的体積外への過剰な線量投与が避けられないという欠点を持っている。この欠点を解決するために broad ビームを用いた三次元照射技術を開発、実用化が近い。さらに第三世代というべき spot scanning による照射が考えられる。様々な方法が考えられるが、spot で照射した部分を real time に monitor しながら照射を行うことが、すでにドイツでは、一次ビームを用いて行われている。当面、HIMAC では、二次ビームの陽電子放出を利用しての正確な位置確認を行いつつ、scanning による治療技術の開発を行うことが考えられる。十分な技術が完成すれば、照射方向あるいは生成量の問題などから、一次ビームを用いての scanning による治療への移行がはかられるべきであろう。

最後に

重粒子線の最大の利点は、線量の集中性と強い生物効果にある。その利点を最大限に発揮させるためには、現在の第一世代ともいえるべき照射法から次世代の照射法への移行が望まれる。二次ビームの利用は、その実現のための強力な tool のひとつと言えよう。

図1HIMAC 二次ビーム



VII. 各地の粒子線治療施設

VII-1 国立がんセンター東病院の陽子線治療施設

西尾 禎治

国立がんセンター東病院 放射線部

Proton Treatment Facility at National Cancer Center Hospital East

Teiji Nishio

National Cancer Center Hospital East

In 1997, the proton-treatment facility that has the therapeutic AVF cyclotron accelerator (C235) is constructed at National Cancer Center Hospital East. The facility has 3-irradiation ports (rooms) that are 2-rotating gantry ports and 1-horizontal fixed port. The C235 can accelerate proton to 235MeV with the beam intensity of 300nA. The external diameter is a very compact with about 4m. The radio frequency is 106MHz, the accelerating voltage is about 60kV, and the harmonic number is 4.

A beam stability of the C235 has an important relation with the uniformity of an irradiation field and is a very difficulty. The measured result indicated that the incident beam position against the 2.5-% dose uniformity must be into the 0.5- and 6.6-mm ϕ circles with the double-scattering and wobbler methods, respectively.

The proton beam therapy began at the end of November 1998. It has been curing 97 patients by the present. Also, the proton therapy system at our hospital got an approval as medical equipment from the Japanese government in April 2001. And the proton therapy at our hospital was approved as a high advanced medical technology from the Japanese government in July 2001. The treatment expenses are 2883,000 yen uniformly.

I. 概要

国立がんセンター東病院では、1997年5月に病院設置型の陽子線治療施設を完成させ、翌年の1998年11月末から臨床利用を開始している。2001年12月の時点で、97名の患者について陽子線治療を行っており、部位ごとの治療実績人数は、頭頸部47名、肝臓部25名、肺部11名、前立腺部13名、その他1名となっている。国立がんセンター東病院の陽子線治療装置は、2001年4月に医療用具、7月に高度先進医療の認可を受けている。現在、高度先進医療適応患者数は14名であり、治療費用は一律2,883,000円である。

陽子線治療装置は、加速器、ビーム輸送系、3つの治療ポートで構成されている (Fig. 1 参照)。3つの照射ポートは、2つの回転ガントリーポート (通称 G1、G2 ポート)、1つの水平固定ポート (G3 ポート) から成る。加速器として医療専用小型常伝導 AVF サイクロトロン (C235) を利用しており、陽子核を 235MeV まで加速 (エネルギーは固定) し 300nA の強度でビームを供給することが出来る。加速器直下流にはエネルギー選択システム (通称 ESS)

が設置されており、そこで 235MeV の陽子線が 235MeV を含む 190MeV、150MeV、110MeV の 4 種類に変更される。G1 及び G2 ポートでは 235MeV、190MeV、150MeV の 3 種類、G3 ポートでは 150MeV、110MeV の 2 種類の陽子線エネルギーが利用可能である。照射野形成方法は、陽子線を含む重荷電粒子線治療施設としては数少ない、ワブラー法と 2 重散乱体法の両方を有している。G1 ポートはワブラー法、G2、G3 ポートは 2 重散乱体法を採用している。照射ポートごとの最大照射野は、G1 ポートは 300mm ϕ 、G2 ポートは 200mm ϕ 、G3 ポートは 100mm ϕ である。また、G1、G2 ポートは治療寝台を、G3 ポートは治療椅子を利用している。

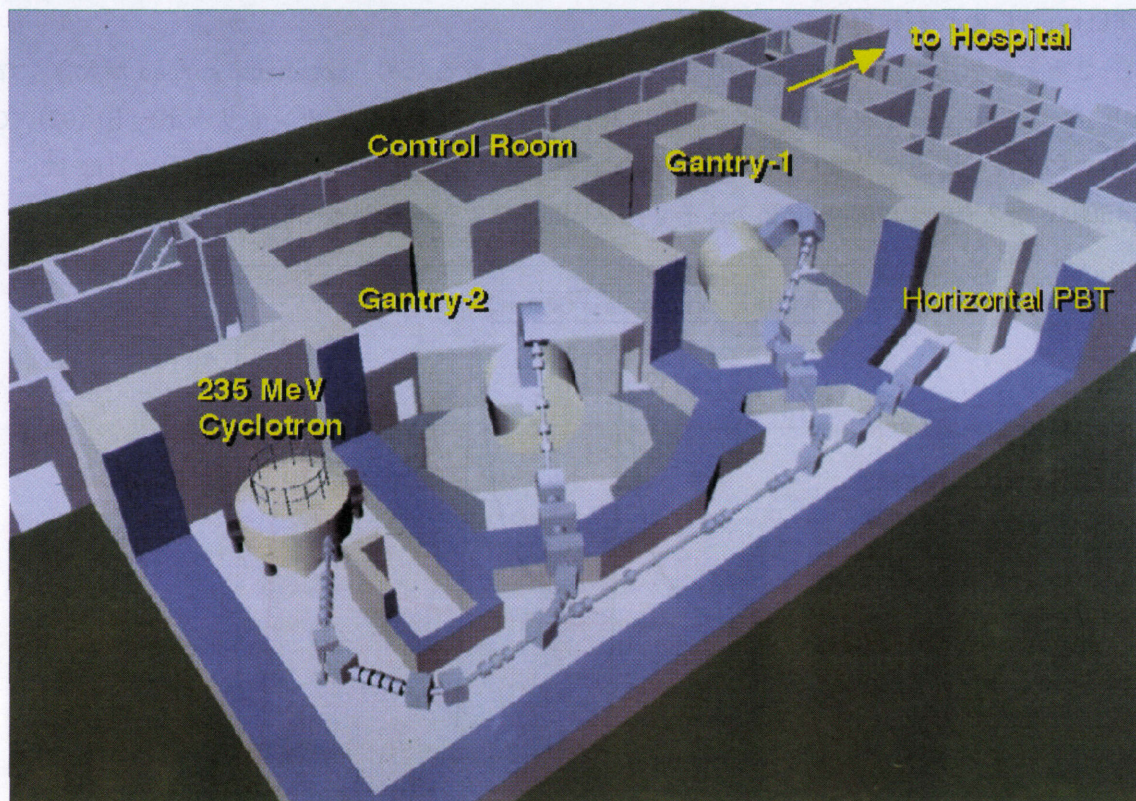


Fig.1: The bird view of the proton treatment system at National Cancer Center Hospital East.

II. これまでの経過

- 1996年04月：メーカ（住友重機械工業）との契約。
- 1997年05月：建屋及び機器導入完了。
- 1998年02月：加速器からの初ビーム確認。
- 1998年05月：生物実験。
- 1998年11月-1999年06月：治験6名+治療2名。
- 1999年09月：医療用具申請。
- 1999年07月-09月：定期点検。
- 1999年10月-2000年09月：治療30名。
- 2000年10月-12月：定期点検。
- 2001年01月-12月：治療59名。
- 2001年04月：医療用具認可。
- 2001年07月：高度先進医療認可（→治療費＝一律 2883,000 円）。

2002年01月-02月：定期点検（予定）。

2002年03月：治療開始（予定）。

1998年11月-2001年12月：総計97名治療（内14名が高度先進医療適応）。

III. ビーム照射野状態

我々の陽子線治療施設では、照射野内の均一な線量分布を生成するために、ポートごとにワブラー法または2重散乱体法を採用し、深さ方向の線量分布均一性確保のために Ridge Filter (R.F.) を使用している。

2重散乱体法では比較的厚い鉛でビームを散乱させるため、momentum spread が大きくなり distal fall off を悪化させる傾向にある。Fig. 2 に第2回転ガントリーポート (G2) でのエネルギーごとの MONO 深さ線量分布を示す。エネルギーごとの Range Straggling は、150MeV で 2.0mm、190MeV で 2.7mm そして 235MeV で 2.9mm となっている。

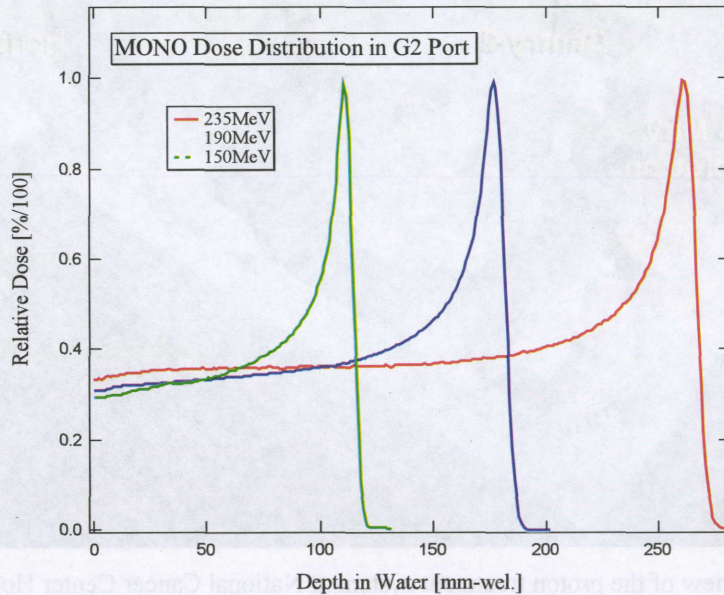


Fig.2: The MONO depth dose distributions at the each incident proton energies in the G2 port.

日本の重荷電粒子線治療施設の全てにおいて、深さ方向の均一な線量分布確保にはアルミニウムで出来た楔型の R.F. を使用する。実際の治療利用に関しては、R.F. よりビーム下流にある Fine Degradar (F.D.) を利用して Range の微調整を行なうが、R.F. 通過後の荷電粒子のエネルギーの違いで F.D. での散乱効果が変わってくる。陽子線は特にこの効果が大きく、結果的に F.D. を厚くすると proximal 側の線量が下がったようになる。我々の施設においては、この F.D. の厚さによる線量分布の傾きを考慮した R.F. を設計しており、線量の傾き変動幅が $\pm 2.5\%$ に入るようになっている。また、本来なら入射エネルギーの違いにより R.F. を製作する必要があるが、distal fall off の大きさと深さ線量分布均一性の相関からエネルギーに依存しないで利用可能な R.F. の製作を可能としている。Fig. 3 に 190-MeV SOBP50 (R.F. = 50mm-wel.) で F.D. 厚に対する深さ線量分布図を示す。

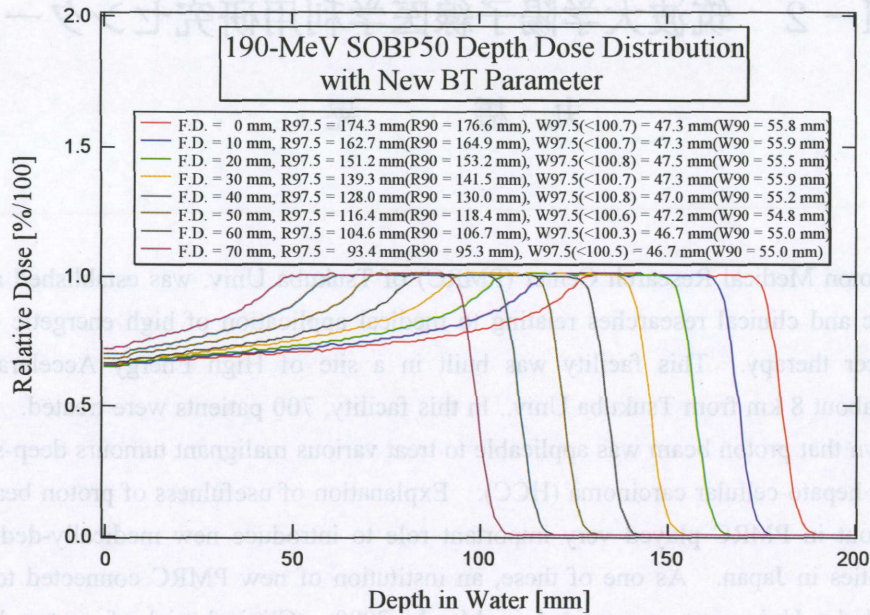


Fig.3: The 190-MeV SOBP50 depth dose distributions by the F.D. thickness in the G2 port.

IV. 今後の課題

日本における放射線治療の成果向上を目指すには、まず治療全体の QA/QC の管理・維持をしっかりと行なう必要がある。我々ががんセンターにおいても、患者への投与絶対線量の精度、ビーム照射中における高い精度での照射野均一性の確保など、更なる向上を目指すには日々どのような事を行うかを改めて考えなければならない。

その一方、治療人数の増加と言った意味では、無理の無い体制で全ての治療ポートを円滑に運営する必要がある。その為には、治療装置の安定性は当然として、実際の治療に携わる臨床スタッフ数の充実といった運営面での再検討も必要である。

Ⅶ－２ 筑波大学陽子線医学利用研究センター

丸 橋 晃

Abstract

In 1983, Proton Medical Research Center (PMRC) of Tsukuba Univ. was established as institute to accomplish basic and clinical researches relating to medical application of high energetic proton beam, mainly for cancer therapy. This facility was built in a site of High Energy Accelerator Research Organization at about 8 km from Tsukuba Univ.. In this facility, 700 patients were treated. As results, it was clearly shown that proton beam was applicable to treat various malignant tumours deep-sheeted in the bodies including hepato-cellular carcinoma (HCC). Explanation of usefulness of proton beam for cancer therapy carried out in PMRC played very important role to introduce new medically-dedicated proton accelerator facilities in Japan. As one of these, an institution of new PMRC connected to the hospital attached to Tsukuba Univ. was constructed in March, 2000. Clinical trial of proton beam from a synchrotron accelerator installed in this was begun in Aug., 2001. We can use proton beam of energy between 70 MeV and 250 MeV. At present, maximum charge in one spill is about 5nC, corresponding to about 3 Gy/min of absorbed dose rate to ten cubic centimeter target volume.

はじめに

筑波大学附属病院に接続して建設された陽子線医学利用研究センターにおいて、陽子線治療と治療装置の安全性に関する治験照射が2001年9月初旬から11月初旬にかけて行われた。対象症例は6例であった。治験症例の追跡調査期間を含め、6ヶ月間が判定評価の期間として計画されている。今年度末には医療装置としての認定申請が行われる予定である。12月以降、参照症例としての追加的照射研究が実施されている。

粒子線医科学センター(PARMS)は、がん治療手段としての粒子ビームの有効性に関する本格的な研究を開始するため、文科省高エネルギー加速器研究機構内に1983年に建設された。この施設の主要課題は、陽子線による治療と診断、外部照射用高エネルギー中性子の臨床応用への可能性の評価およびこれらの研究を推進できる技術の確立であった。特に、陽子線治療に関しては、世界に先駆けた深部臓器がんへの適応性評価が計画された。この施設は陽子線医学利用研究センター(PMRC)として1990年に改組継続され、その研究課題は陽子線治療関連研究に特化された。これらの施設において治療照射が施された症例数は700人であった。

20年間の、我が国における試行的陽子線治療に関する研究結果の総括として、

- 1) 肝細胞がんについての手術等の他術式に勝るとも劣らぬ治療成績、および食道がんや肺がんなどについての有効性示唆、に基づき躯幹部臓器がんに対し適応性を有する。適応臓器部位の範囲は少なからず照射技術の開発段階に依存する、
- 2) 臓器を切除しないことや正常組織へのダメージが従来の放射線に比較して少ないなどに基づき、弱者にやさしい治療法であり処置後の高い生活の質(Quality of Life)を維持することができる療法である

など、今後のがん治療戦略にとって大変重要な特性を明らかにしてきた。これらの成果は我が国

における陽子を初めとする重荷電粒子治療施設建設の現在の動向に多大の影響を与えている。

今、長年の夢がかない PMRC は専用の陽子加速器をもつ治療照射研究センター (PMRC) へと飛躍した。PMRC は大学では唯一の陽子線治療施設であり 20 年の経験をもつ施設として、他の重粒子線施設をはじめとする全ての放射線治療施設との密接な連携のもとにその役割を果たしていくことが重要と考える。

新 PMRC は設備に関しては平成 9 年度～11 年度予算で建屋は 11 年度予算で建設され、同年 3 月末に完成した。この施設は西大通 (国道 408 号線) に隣接し、筑波大学附属病院に廊下を介して接続する。大きくスタッフエリアと臨床エリアに区分され、後者は病院としての構造承認を得た後附属病院に組み込まれた領域として運用されている。加速器使用施設として 2000 年 9 月科技厅の認可を受け、ビーム加速調整が開始された。12 月には使用する最大エネルギーでの目標電流量の約 2 割運転が可能となり、施設検査を受け合格した。これを受けて治療照射開始に向けての本格的な陽子加速システムと照射システムの調整が開始された。

以下、立体模型に基づき写真-1 に示す新 PMRC 施設の主要な構造部分を紹介しつつ、設備とその使用に関する現状を報告する。

I. PMRC の施設 (設備)

この施設の建設に際しての基本的条件は

- 1) 臨床研究として 1 症例平均 70Gy の照射を基準として年間約 500 症例治療、および基礎研究 (生物照射、ビーム制御実験) 用の照射を対象とする。このために、週約 220 μC の陽子を加速供給する。
- 2) 回転ガントリー照射室を 2 室、2 本の固定ビームコースをもつ基礎研究用照射室を 1 室を設ける。
- 3) 臨床研究と基礎研究にはそれぞれ 250MeV 以下と 210MeV 以下の任意のエネルギーの陽子を供する。
- 4) 付属病院に隣接して建設され、総合病院スタッフと有機的に結合した治療研究の推進と人材の育成に必要な条件を有する

等である。

以上を条件に設計された主要な設備類とそれらを収納する部屋等を使用の現状を含め概説する。

1 加速装置、ビーム輸送装置および照射装置

(1) 加速装置

加速装置は入射器としてのイオン源、入射器 (RFQ リニアック + DTL リニアック) と主加速装置としてのシンクロトロン (周長約 23m) で構成される。イオン種は陽子であり入射器による加速は 7MeV。入射器からシンクロトロンへはマルチターン入射が行われる。ビーム強度の目標は 12cm 拡大ブラッグピーク幅で直径 20 cm の円筒体積内の平均吸収線量率が 2 Gy/min を保証する量である。ただし、加速量については最大から 1/20 程度まで可変である。ビーム時間構造は一般的な呼吸周期に相当する 3 秒を基本周期とする。1 周期あたり 0.1 ミリ秒～0.5 秒の間、パルス的あるいは連続的に陽子ビームを取り出すことが可能であり、基本周期取出以外に患者の呼吸動作に同期したビームの取出が可能 (最大周期 6.5 秒) である。

加速されたが利用できなかったビームは加速器内で減速される。

使用に関する現状は、1.8 Gy/min (3 秒周期対応) 程度が達成されている。呼吸同期照射制御方式を再検討し、その平均線量率を上げるため 2 秒周期 (200MeV 加速時) 運転を使用している。パラメータが DB 化されている加速可能エネルギーは現在 155MeV と 200MeV である。

(2) ビーム輸送装置

シンクロトロンからの 250MeV までのビームを回転ガントリー照射室 (1)、(2) へ、210MeV までのビームを基礎研究照射室に導く。ビームを効率良く輸送するためのモニター類やビーム切替えの迅速性を考慮して、偏向電磁石と四極電磁石は積層構造である。回転ガントリー室への振り分け電磁石の下流には陽子エネルギーをチェックする多層のファラディカップが装備されている。正常な機能が発揮され、特にトラブルは発生していない。

(3) 照射装置

患者照射用に任意の方向からのビームが 1 点 (アイソセンター) に集中する回転ガントリー照射装置が 2 台組み込まれている (独立した 2 室)。この装置の回転の最大半径は約 5.7m である。この円筒状回転体の中央部に照射室がある。照射室には回転ガントリーとともに回転する照射ビーム調整装置組込構造体 (ノズル) が首を出している。照射室は回転に対して常に床が平面になるように構成された構造のエンクロージャーで囲まれている。この空間は間口約 3.8m、高さ約 2.6m、奥行き約 2.5m である。

ノズル内の照射ビーム調整装置の構成は二重散乱体、リッジフィルター、レンジシフター、コリメーター、線量モニター、ビーム形状モニター等である。これらの装置により、陽子ビームは被照射物体内の標的の深度と形状に合わせて整形制御される。回転ガントリー照射室用の照射ノズルには軸がアイソセンターで交わる直交 2 方向撮影用の 2 対の診断用 X 線管 - I I システムが組み込まれている。このシステムにより標的は照準される。

ビーム強度平坦性のチェックのため、ビーム輸送用真空ラインの終端直下にある高精度プロファイルモニター、照射ノズルのほぼ中央部にある 2 種の多重リングモニターと 1/4 (x 4) 分割モニターが使用されている。± 3 % 以内均一性を基本として制御が行われ、これを逸脱すると警報が発生する。

現在、ビームのコース切り替えやビームエネルギーの変更に約 5 分間を要している。ビームの時間的利用効率 (稼働率) を上げるため、これらを 3 分以内とする努力が行われている (改良され、平成 14 年 3 月末には 1 分以内を実現)。しかしながら、稼働率の点で呼吸同期実効効率が最も大きな問題となりつつある。現在採用されている呼吸同期ビーム出射制御方式を図-1 に示す。呼吸相信号のビーム出射可能シグナル (出射ゲート開) によりビームが出射された後、加速器は 2 秒周期運転パターンにより減速から加速しフラットトップ待ち状態へと移行する。このフラットトップ待ち時間の最大は約 6 秒であり、この間に呼吸相信号によるビーム出射可能シグナルが出されると出射が行われる。この信号が来ないと減速されてビームは捨てられる。このパターンが照射終了まで連続するが、呼吸の乱れによる出射信号の無発生や 7 秒程度の呼吸周期が原因となって照射ができなくなっている割合が少なくない。現在採用されている方法はパルスビーム使用装置としては最適制御であると思われる、上記の問題が解決されれば非同期照射時の線量率に近い照射が可能である状況にある。

2 PMRC の施設（建屋）

当センターの建屋は1階床面積約 1,936m²、2階床面積約 1,687m²、3階床面積約 835m²、4階)床面積約 619m²、総床面積約 5,077m² で地上4階構造である。

1階は診察室、固定具製作室、MRI 室、X-CT 室、シミュレータ室が主で治療計画関連用の診断装置等が配されている。2階は写真-1 に示されている加速装置室、照射室や治療計画室等があり照射に関連する主要な設備が配されている。

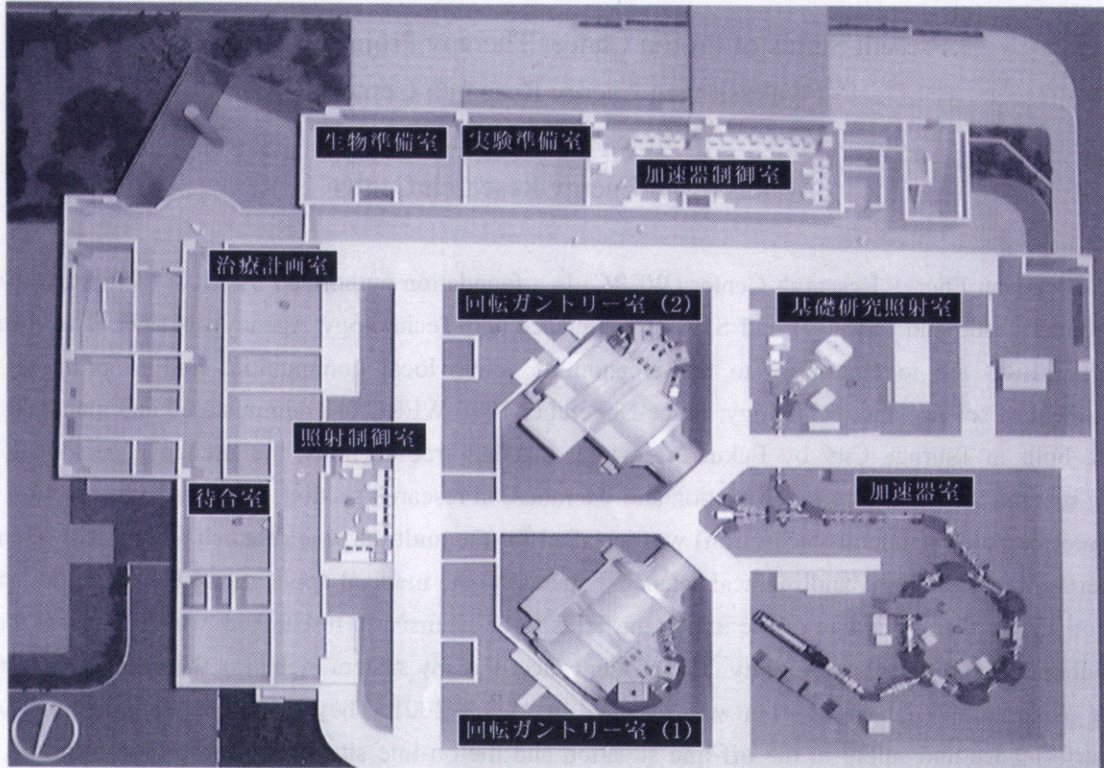


写真-1 筑波大学陽子線医学利用研究センター2階全景

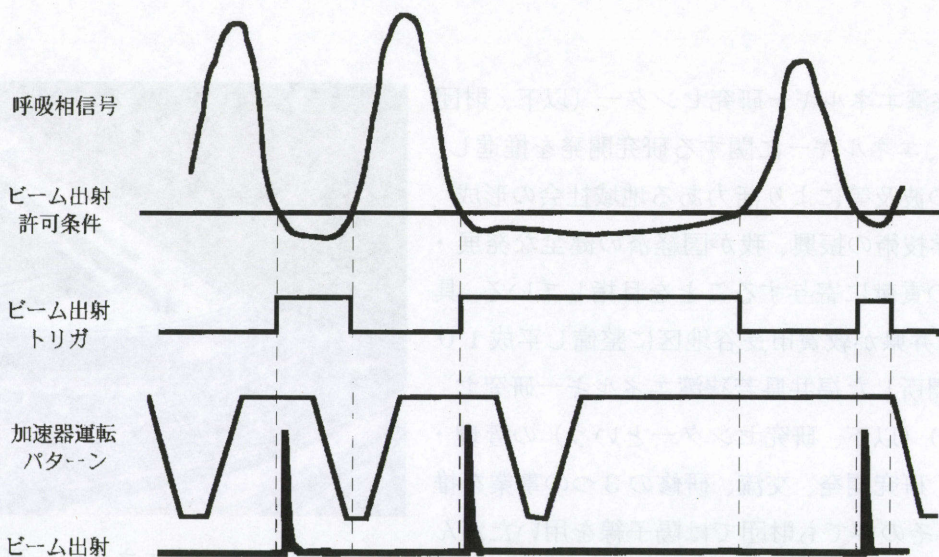


図-1 呼吸同期ビーム出射制御方式

VII-3 若狭湾エネルギー研究センターにおける 陽子線がん治療研究プロジェクトの現況

福田 茂一

(財) 若狭湾エネルギー研究センター 粒子線医療研究室

Present Status of Proton Cancer Therapy Project at WERC

(Wakasa-wan Energy Research Center)

Shigekazu Fukuda

Wakasa-wan Energy Research Center

Wakasa-wan Energy Research Center (WERC) is a foundation authorized by MITI (The Ministry of International Trade and Industry) and STA (The Science and Technology Agency) in 1994. The overall aims of WERC are to contribute to the creation of active local communities and to promote the development of science and technology. Since November 1998 WERC has administered and managed the institute built in Tsuruga City by Fukui Prefecture, that has three sections, the exchange personnel and training section, the general research section and the radiation research section. In the radiation section the accelerator complex (tandem/synchrotron) was installed for the multipurpose research as physical science, engineering, biotechnology, and medical science. Especially, the medical application of accelerators, such as proton cancer therapy is one of the important fields to be intensively researched, which makes a direct contribution to the regional community. The proton cancer therapy system including the irradiation system and the planning and database system was installed in August 2001. They have been examined to check their performance and safety in the off-line situation and the on-line situation using proton beams. This paper describes the present status of the project of the proton therapy including the coalition with local medical institutions.

I. 緒言

(財) 若狭湾エネルギー研究センター（以下、財団という）では、エネルギーに関する研究開発を推進し、地域産業への波及等により活力ある地域社会の形成を図り、科学技術の振興、我が国経済の健全な発展・国際社会への貢献に寄与することを目指している。具体的には、福井県が敦賀市長谷地区に整備し平成10年11月に開所した福井県若狭湾エネルギー研究センター(図1)（以下、研究センターという）の管理・運営を行い、研究開発、交流、研修の3つの事業を推進している。その中でも財団では陽子線を用いたがん治療研究を加速器を応用した重要な研究と位置付けている。



図1 若狭湾エネルギー研究センター

II. 加速器システムと陽子線がん治療装置

センターの放射線研究棟は地上1階、地下1階の施設で、地上部分には加速器制御室、放射線管理室、実験室等がある。また、地下部分には負イオン源、タンデム型加速器（図2）、シンクロトロン加速器（図3）、低エネルギー輸送系、高エネルギー輸送系からなる加速器システムが整備されている。平成13年の8月末には、照射野形成装置、ビームライン、治療計画、データベース、患者位置決めCT等を含む陽子線がん治療研究システムがメーカーから福井県に納品された。ビームラインは、固定垂直、水平ビームラインそれぞれ1本で、アイソセンターを共有している。照射野形成はウォブラーと散乱体の組み合わせることにより行い、照射野の広さは100mmφである。また、X線CTの診断ベッドと治療用ベッドを共通化することにより、がん腫瘍の位置決め精度の向上を図ることができる。照射室内に配置したX線CTは位置決めだけでなく、治療計画用画像を撮影することも可能であり、別棟にある治療計画室の治療計画装置にネットワークで結ばれている（図4）。財団では現在、QAの観点から治療計画システムに基づく照射野形成試験、患者ボラス、コリメータの製作、データベースの運用、位置決め精度の検証、さらに生物学的効果比の測定（図5）などを行っている。

III. 陽子線がん治療研究の体制

研究センターは医療専用施設ではなく、基本的に患者は近隣病院に入院し、研究センターでは陽子線照射のみを行う。このような状況で臨床研究を行うには、患者の紹介、入院、追跡調査など地域医療機関との連携が不可欠である。地域医療機関との協力関係について地域の医療機関の代表者からなる陽子線がん治療研究推進検討委員会で検討し、臨床



図2 タンデム型加速器



図3 シンクロトロン加速器

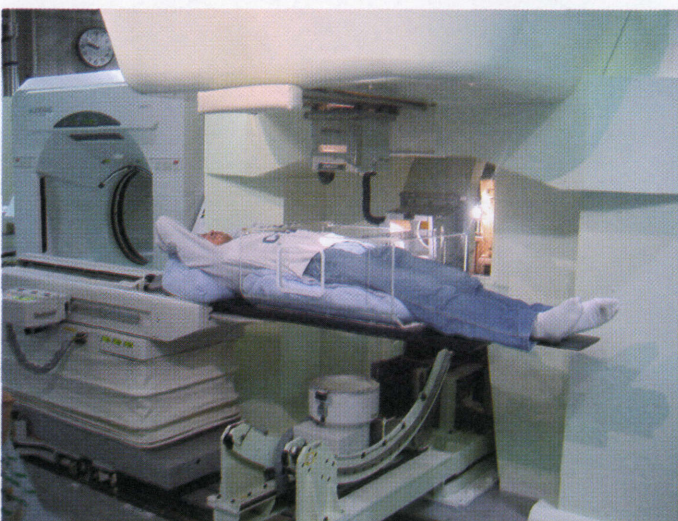


図4 陽子線がん治療装置

研究における技術的事項については、放射線治療、粒子線治療、加速器の専門家からなるがん治療研究専門委員会を中心に検討を行ってきた。平成14年にはこれらの委員会を発展解消し、臨床研究プロトコルを定める倫理委員会（仮称）、紹介された患者が陽子線がん治療に適しているかどうかをプロトコルに沿って判断する患者適応判定委員会（仮称）を設置することになっている。また、陽子線がん治療装置の医療装置としての安全性の評価を行うため、臨床治験が薬事法に基づいて臨床治験が平成14年度前半に行われる予定である。医療機器認定を得た後、本格的な臨床研究が開始される。



図5 陽子線の生物学的効果比の測定

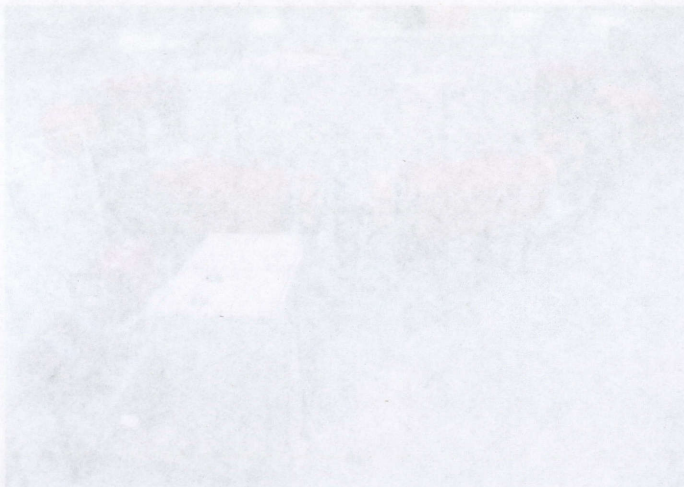


図3 陽子線の生物学的効果比の測定



図4 陽子線の生物学的効果比の測定

VII-4 電子治療カルテの構築について

須賀 大作

兵庫県立粒子線医療センター

On the construction of electronic patient record system

Daisaku Suga

Hyogo Ion Beam Medical Center

"The electronic patient record (EPR)" was constructed in order to centralize dispersive treatment information. By the introduction of this system, the human error can be prevented, because the information confirmation can be facilitated. And, information was accumulated with the medical practice of the staff, and it was possible to also clarify the responsibility of the execution person. In EPR, treatment plan, therapeutic planning information, treatment execution record are automatically stored. The positioning image in the treatment was made to be a mechanism that it attached it for the treatment execution record and that the confirmation is optionally possible. The communization of treatment information enables the multilateral survey, and it can be expected with that the treatment accuracy is improved.

1. 目的

兵庫県立粒子線医療センターは粒子線治療のみを行う放射線単科の施設である。このため粒子線治療の適応があるとされた患者の受け入れと、治療終了後の結果情報を紹介元病院へ返す機能を正確にかつ、速やかに行うことが必要とされる。また治療効果の判定のためには、治療後の定期的な経過観察が必要であり、この情報を収集して統計処理を行う必要がある。以上の観点から病院情報システムの構築を計画し、電子カルテによるペーパーレスと、フィルムレス運用により、省資源、省スペース化を実現し、分散した医療情報を一元管理することを目的とした。粒子線治療装置は設定パラメータが多いことから、ヒューマンエラーを防止するために電子化された情報で装置を稼働させている。病院情報システムは、粒子線治療装置の思想を継承し、治療データがトータルで運用される設計を目指した。

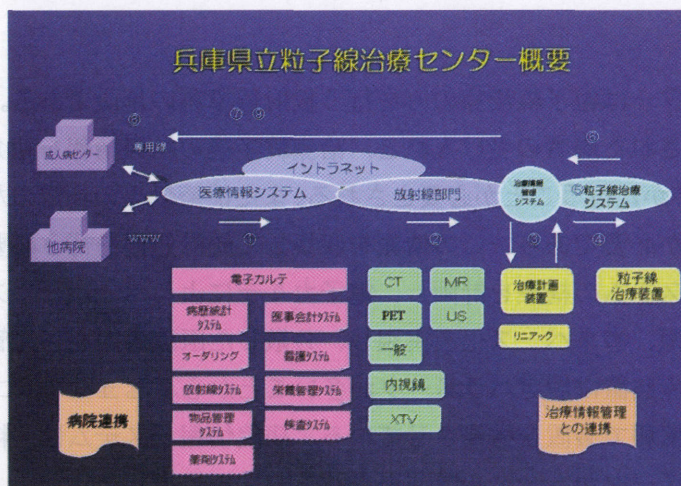
2. 方法

病院情報システムと粒子線治療装置システムを結びつける機能を治療情報管理システムと位置付けた。治療情報管理システムの管理下に治療計画装置を配置し、治療計画データを治療装置と電子カルテの双方に送受信できる仕様とした。病院情報システムは、電子カルテ（医療情報管理）と放射線画像管理、イントラネット（院内情報管理）から構成される。治療進行状態はイントラネットのウェブに表示され、院内回覧と同じ感覚で情報を得ることができるよう設計した。システムには、オーダリング、医事、検査、薬剤、看護の情報を構築することで、全ての医療情報が管理できるシステムとした。構築は横河電機が担当し、画像情報管理から電子カルテまでの取りまとめを行う方法をとった。約6ヶ月という短期間の構築

期間であることから、システム構築の優先順位を協議し、治療に必要な機能から構築する手法を採用した。また担当者を決めて、メーカーとの窓口を明確にすることで、病院情報に接続する各メーカー（検査機器）の分担する範囲を整理することが可能となり不要なトラブルの回避につながると考えた。

3. 結果

患者情報を一元管理することで、同時に多地点で患者情報を参照する事が可能となった。また医療スタッフの行為は、パスワード管理による電子認証で、実施者と内容が記録されるため責任を明確化できる。治療開始、位置決め撮影、位置決め終了、照射中などの治療進行状態を、粒子線治療装置から自動的に抽出して病院情報システムに配信できるようにした。これにより、各端末で進行状態を表示させることが可能となり、治療スケジュールの共有化が図れた。電子治療カルテは、オーダーから治療までのながれに従って、自動的にデータが保管されるシステムとしたことで、CT、MR検査から治療計画承認までの経過を容易に確認できる事となった。特に治療計画承認の討議では、患者情報が電子化されているためプレゼンテーションのための準備が不要となった。すべての患者治療情報は、電子カルテ上に蓄積されるため、医療統計処理が必要に応じて瞬時に行える。医療統計は、患者へのインフォームドコンセントへの利用、治療効果の判定に有用であり、その応用範囲は増えていくものと期待される。



4. 考察

粒子線治療装置は、様々な機器が有機的に結びついて機能する装置であることから、装置を稼働させるための行為を、簡素化することが人的ミスの防止につながる。このために治療方針、治療用画像検査、治療計画の段階から、情報をシステム管理して運用することが統一された思想となる。コンピュータシステムを過信することは避けるべきであるが、システム運用が円滑にいけば、省力化を実現することが可能となり、必要最低限のマンパワーで粒子線治療を運用することができる。省力化は経費削減となり、治療費用の試算にも影響する。以上から粒子線治療装置を取り巻く環境をシステム化することは、治療精度の向上と施設運営のためには不可欠な要素と考えられる。

VII-5 静岡県がんセンター（仮称）

陽子線治療施設の整備状況

山下晴男

静岡県 病院局 がんセンター開設総室 運営室

Constructive status of proton treatment facility in Shizuoka Cancer Center

Haruo Yamashita

Management Office, Administrative Office for Establish of Cancer Center, Hospital Bureau,
Shizuoka Prefecture

（要旨）

Shizuoka prefecture decided an enforcement of proton radiotherapy with a preparation plan of a cancer center in 1996. Proton radiotherapy is more superior than other cancer treatments at a point of view of patient's QOL. We adopted a small synchrotron in an accelerator, in consider with using in a hospital. We designed that the maximum energy of the accelerator is 235MeV, and the maximum electric current is about 10nA. We adopted a wobbler method as method to spread to an irradiation field, with the results in a precedence institution. We designed that the greatest irradiation field of irradiation device is 20cm, the dose rate is 2.0 Gy/min around isocenter. For the internal organs with breathing movement, a gated irradiation is possible. The irradiation room kept two rooms in gantry beam line, one room in a horizontal beam line. We carried out a basic design of the treatment device from 1998 and started it in production of a device in 1999. We started equipping and adjustment of the treatment device in 2001.

I. 陽子線治療施設の整備計画

1. 整備経緯

静岡県は、がんセンター整備計画を進める上で、患者の視点を重視したがん治療の実践を基本方針に据えた。粒子線によるがん治療法は、患者のQOL（Quality of Life）を維持できる点で、他のがん治療法に比べて優れており、本センターの基本方針に適合したがん治療法であった。当時、粒子線がん治療法は、粒子線の線量分布の特徴を生かした優れた治療法であるが、治療効果や照射技術など不明確な点多かった。静岡県では、その点を考慮しても、将来的にはQOLを重視した有望な治療法になりうると判断し、国内外の施設稼働状況⁽¹⁾や施設整備の費用負担などの状況を踏まえ、陽子線がん治療法を積極的に推進することにした。

2. 整備状況

静岡県は、平成7年度に作成した「静岡県がんセンター（仮称）基本構想」において、患者のQOLを重視した粒子線がん治療の導入を検討課題として掲げた。翌年度には、国内外の調査結果と各種がん治療の専門家の助言に基づいて、陽子線治療施設の導入を決定すると共に、陽子線がん治療に係わる専門家（医師、医学物理士、加速器専門家など）を中心にし

て、治療施設の基本仕様に関する検討を行った。平成9年度には技術提案競技により治療装置の設計候補者を選定し、平成10年度前半から平成11年度前半にかけて、治療装置の基本設計・詳細設計を行った。平成11年度後半からは治療装置の製作に着手し、平成13年7月から現地への搬入据付工事を開始した。現在、治療装置全体の調整作業を行っている。平成14年度はビーム調整作業、照射装置の総合試験、生物試験等の試験作業を行い、早期に治験を開始できるよう作業を進めている。図1に陽子線治療施設の整備計画を示す。

	平成10年	平成11年	平成12年	平成13年	平成14年
1. 陽子線治療装置	基本設計	詳細設計	製作、搬入据付、調整試験		治療準備
2. 陽子線治療施設		建築設計	建築工事、仕上工事		

図1 陽子線治療施設の整備計画(平成13年12月現在)

II. 陽子線治療装置の概要

1. 運用計画

施設計画を始めた際に、静岡県における罹患者数の予測値などを参考にして、陽子線がん治療の年間治療患者数は400人程度と推定した。この数字を再現するように、施設運用の前提条件（装置稼働日数：246日/年、装置稼働時間：6時間/日、1患者当りの治療時間：30分、分割数：20回）、及び照射部位を想定して、通常照射用に2室（回転ガントリー照射室：予定患者数160人/年/室）、精密照射用に1室（水平固定照射室：予定患者数80人/年/室）を設置することにした。

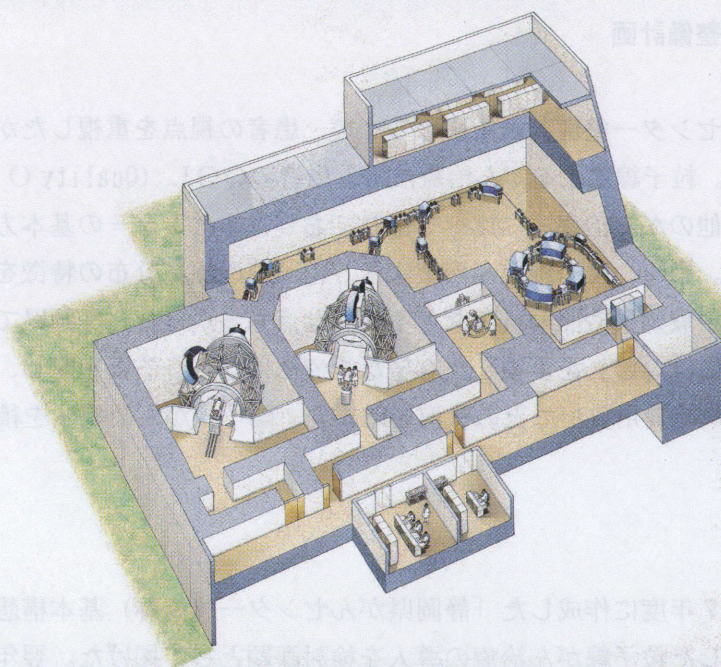


図2 陽子線治療装置の鳥瞰図

2. 陽子線治療装置の概要

(1) 基本仕様

陽子線治療装置の鳥瞰図を図2に示す。陽子線の加速装置はシンクロトロン方式を採用し、そのエネルギー範囲は70～235 MeV（体内最大飛程：25 cm以上）、最大線量率を2 Gy/分以上に設定し、さらに呼吸同期照射にも対応できるよう加速装置の設計を行った。加速装置の詳細は次項で説明する。表1に照射装置の概略仕様を示す。照射装置の設計は、放射線医学総合研究所の重粒子線がん治療装置（HIMAC）の照射経験を生かすと共に、兵庫県粒子線医療センターの設計経緯を踏まえ、両施設で採用した装置仕様については部分的な仕様変更留め、照射装置の安定性・安全性や設計費用の削減に努めた。回転ガントリ室に備える照射装置は、不測の故障等により照射室が使用できない場合でも、もう一方の照射室で照射を行えるように、2室共に同一仕様を採用した。また、陽子線の拡大ビーム生成には、ワブラー法（照射中に起こる軽度のビーム軸ずれやスピル内の時間構造をある程度無視できる）を採用し、照射中の陽子線を安定に供給できるようにした。

項目	回転ガントリ照射室	水平固定照射室
照射野形成法	ワブラー法	同左
プラグピーク拡大法	リッジフィルタ法	同左
照射中の飛程調節法	レンジシフト法	同左
最大照射野	20cmφ以上	10cmφ以上
治療台形式	臥位治療台	座位治療台
位置決め画像取得装置	X線TV装置	X線TV装置
呼吸同期照射法	あり	なし

表1 照射装置の概略仕様

(2) 加速装置（陽子線加速器）

病院付帯の治療装置として、加速装置はコンパクトであると同時に、容易に調整作業が可能であることが求められる。加速装置の概略仕様を表2に示す。入射器にはRFQ型直線加速器を採用している。イオン源はRFQと一体型のものとし、RFQから主加速器への入射エネルギーを低い値に設定することによって、入射器全体をコンパクトなものとしている。主加速器として採用したシンクロトロンは、治療に必要なエネルギーの陽子線を加速できるものとしては小型のものであり、複雑な調整なしで運転が可能な設計となっている。また、主加速器から出射された陽子線を各治療室へ輸送する高エネルギービーム輸送系には、多くのビームモニタとステアリング電磁石を配置し、治療に必要なビーム位置等の調整が迅速に行えるようにしている。

加速粒子	H ⁺
イオン源	RFQ と一体型
入射器	RFQ 型直線加速器
	エネルギー 3MeV
主加速器	シンクロトロン
	エネルギー 70～235MeV

表2 加速装置（陽子線加速器）の概略仕様

(3) 位置決め画像取得装置

照射室の患者位置決めは、位置決め用レーザーマーカにより暫定位置にセットアップした後、

バイプレーン機能を備えたX線撮影装置で撮影したDR画像を治療計画時の基準画像と比較し、両画像に位置ズレがある場合は遠隔操作にて治療寝台を移動し、再度撮影を行う。この操作を何回か繰り返すことにより、位置ズレ量を1mm以下に押さえ込むことができる。治療計画時には、架台移動式のCT撮影装置、X線撮影装置、及び両装置に対して共通で利用できる治療寝台をシミュレータ室に設置し、高い精度の治療計画が可能である。なお、X線撮影装置は照射室と同じ幾何学的配置で設計している。また、呼吸性移動のある臓器に対しては呼吸同期装置と連動した画像撮影が可能である。

(4) 照射技法の拡張性

陽子線治療は、通常の放射線治療と異なり、治療方法や照射方法に多くの研究開発要素が残され、十分に確立された治療方法であるとは言い難い。そのため、今後研究開発が進むに連れて照射装置に様々な改善が施される可能性が高い。国内外の状況を考慮すると、スポットスキミング照射法や拡大ビームによる3次元照射法は、汎用的な照射方法になる可能性が高いため、治療装置の設計仕様に上記照射法の拡張可能性を留めることにした。

III. 陽子線治療施設棟の概要

平成12年度に、陽子線治療施設棟（構造：SRC、階数：地上4階、建築面積：2,687m²、延床面積：4,742m²）の建屋工事に着手した。陽子線治療施設棟は、放射線施設としての管理面から、病院本棟（構造：SRC、階数：地下1階・地上11階・塔屋1階、建築面積：14,861m²、延床面積：64,308m²）とは異なる別棟により計画した。陽子線治療施設棟の構成は、病院本館との接合性を考慮し、1階には診察・治療計画部門（受付・事務室、診察室、シミュレータ室、治療計画室など）とPET診断部門（サイクロトロン室、ホットラボ室、PET撮影室など）、2階には陽子線治療部門（照射室、加速器室、制御室、放射線管理室など）、3・4階には供給部門（電気室、排気機械室、装置電源室など）を配置した。なお、1階2階は病院本棟と渡り廊下を通じて連絡でき、放射線治療部門や画像診断部門との動線に十分配慮した設計としている。

IV. 放射線治療部門システムの概要

本センターにおいては、全国的に進められている病院情報システム（HIS）を積極的に導入し、ペーパーレス・フィルムレスを理想にした高い効率性の病院運用を目指している。病院情報システムは、電子カルテシステム、オーダーリングシステム、看護支援システム等の電子システムで構成される。放射線診断部門システム、放射線治療部門システム、薬剤システム、臨床検査システムなどの各診療部門に特化した部門システムは、基本情報（患者基本情報、課金情報など）を病院情報システムと共有する形で病院情報システムに接続する。放射線治療・陽子線治療においては、放射線治療特有の治療情報を電子化した放射線治療部門システムを導入することで、放射線治療と陽子線治療の併用治療に対する臨床研究を進めると共に、高水準の放射線・陽子線治療を円滑に実施する。近年、放射線治療の分野では治療情報（計画情報、照射情報、DRR画像など）をDICOM-RT規格により転送する動きがあるため、本センターではその動きに対応できるデータ構造とし、システムの老朽化を防ぐような設計にしている。

V. おわりに

数年後には、施設整備中のものを含めると、国内外合わせて20以上の治療施設において陽子線治療が実施されることになる。さらに、陽子線の治療効果が確立されると、今後とも増加していく可能性が高い。しかしながら、国内の治療施設に目を向けると、想定している治療部位や照射野サイズ、施設整備の予算や期間、施設の使用目的などが各施設毎に異なるために、加速器や照射装置の仕様構成が各施設毎に異なっているのが現状である。照射装置等の研究開発を伴う治療施設では、独自の装置仕様で整備するのは致し方ないが、主として医療専用の治療装置（以下、医療専用装置）の設置を目指す施設では、なるべく開発費用や試験要素が少なく、稼働実績を積んだ治療装置の設置を望んでいる。そこで、今後の陽子線治療の全国展開を目指す上で、標準的な医療専用装置が確立されてもよい時期に差し掛かったと思う。そこで、本県の施設整備においては、医療専用装置としての制約条件（稼働安定性、安全面の対処など）を十分考慮すると共に、（装置整備、建屋整備、装置運用などを含めた）施設整備計画に対して装置整備の負担軽減に取り組んできた。今後も標準的な医療専用装置の確立に向けて、施設整備を進めていく予定である。

独立行政法人 放射線医学総合研究所
 第1回 重粒子医科学センターシンポジウム
 「粒子線治療の基盤展開」－その普及化に向けて－

主 催：独立行政法人 放射線医学総合研究所
 共 催：日本放射線影響学会、日本医学物理学会
 日 時：12月13日（木）・14日（金）
 場 所：放医研 重粒子治療推進棟 2階大会議室
 参加費：入場無料

第1日目 12月13日（木）

時 間	セッション 及び 演題	座長 及び 演者
10:00 - 10:10	開会挨拶	村田 啓 (重粒子医科学センター長)
10:10 - 12:00	I. 加速器の展開	座長 的場 優 (九州大)
10:10 - 10:30	1. HIMACの運転状況	高田栄一 (放医研)
10:30 - 10:50	2. 兵庫県加速器の運転開始	板野明史 (兵庫県立粒子線医療センター)
10:50 - 11:10	3. HIMACの技術開発	野田耕司 (放医研)
11:10 - 11:30	4. 普及化への一試案	小平政宣 (東芝)
11:30 - 12:00	5. 小型化プロジェクト (昼 食)	山田 聡 (放医研)
13:00 - 14:20	II. 粒子線照射技術	座長 二見康之 (静岡県病院局がんセンター)
13:00 - 13:20	1. 患者内の線量推定システムの開発	遊佐 顕 (放医研)
13:20 - 13:40	2. 放医研の3次元照射	金井達明 (放医研)
13:40 - 14:00	3. 呼吸同期照射のための陽子線コンフォーム照射技術	榮 武二 (筑波大)
14:00 - 14:20	4. ガントリーの考察 (休憩 20分)	高田義久 (筑波大)
14:40 - 16:00	III. 臨床への基礎研究1 (物理・化学と生物)	座長 佐藤幸夫 (放医研)
14:40 - 15:00	1. 重イオン衝撃による水分子からの放出二次電子線のエネルギー及び角度分布	大澤大輔 (京都大)
15:00 - 15:20	2. 放射線飛跡構造のモンテカルシミュレーション	上原周三 (九州医療技術短大)
15:20 - 15:40	3. 膠芽腫細胞における高LET重イオン線の細胞障害性とラジカル反応に関する研究	坪井康次 (筑波大)
15:40 - 16:00	4. Heイオンマイクロームを用いたDNA損傷誘発のバスタング効果 (休憩 10分)	鈴木雅夫 (放医研)
16:10 - 17:10	IV. 臨床への基礎研究2 (治療生物)	座長 安藤興一 (放医研)
16:10 - 16:30	1. 正常組織と腫瘍	高井伸彦 (放医研)
16:30 - 16:50	2. 重粒子線治療のRBE	金井達明 (放医研)
16:50 - 17:10	3. 放射線感受性遺伝子プロジェクト	岩川真由美 (放医研)
17:30 -	懇親会 重粒子治療推進棟1階 食堂	

第2日目 12月14日(金)

時 間	セッション 及び 演題	座長 及び 演者
10 : 00 - 12 : 00	V. 治療システムの構築	座長 遠藤真広 (放医研)
10 : 00 - 10 : 20	1. 放医研の治療計画システム	古山浩子 (放医研)
10 : 20 - 10 : 40	2. 患者位置決め技術-X線投影画像とCT画像	蓑原伸一 (放医研)
10 : 40 - 11 : 00	3. 臨床での使用経験	溝江純悦 (放医研)
11 : 00 - 11 : 20	4. 兵庫の粒子線治療システム	赤城 卓 (兵庫県立粒子線医療センター)
11 : 20 - 11 : 40	5. 光子治療システム (IMRT)	成田雄一郎 (千葉がんセンター)
11 : 40 - 12 : 00	6. 動体追跡放射線治療 (昼 食)	白土博樹 (北海道大)
13 : 00 - 14 : 40	VI. 二次ビームの利用	座長 鎌田 正 (放医研)
13 : 00 - 13 : 20	1. HIMAC二次ビーム	金沢光隆 (放医研)
13 : 20 - 13 : 40	2. 重粒子線治療におけるポジトロンカメラを利用した体内飛程確認システム	水野秀之 (埼玉県立がんセンター)
13 : 40 - 14 : 00	3. 二次ビームスポットスキャン	浦壁恵理子 (放医研)
14 : 00 - 14 : 20	4. PETによる診断	吉川京燦 (放医研)
14 : 20 - 14 : 40	5. 二次ビームに対する期待 (休憩 20分)	鎌田 正 (放医研)
15 : 00 - 16 : 40	VII. 各地の粒子線治療施設	座長 増田康治 (九州大)
15 : 00 - 15 : 20	1. 国立がんセンター東病院の陽子線治療施設	西尾禎治 (同左)
15 : 20 - 15 : 40	2. 筑波大学陽子線医学利用研究センター	丸橋 晃 (同左)
15 : 40 - 16 : 00	3. 若狭湾エネルギー研究センターにおける陽子線がん治療研究プロジェクトの現況	福田茂一 (同左)
16 : 00 - 16 : 20	4. 電子治療カルテの構築について	須賀大作 (兵庫県粒子線医療センター)
16 : 20 - 16 : 40	5. 静岡県がんセンター (仮称) 陽子線治療施設の整備状況	山下晴男 (同左)
16 : 40 -	閉会の辞	曾我文宣 (加速器物理工学部長)

第1回放医研重粒子医科学センター
シンポジウム実行ワーキンググループ
(平成13年度)

事務局：重粒子医科学センター加速器物
理工学部及び国際・研究交流部
研究交流・情報室

区分	氏 名	所 属	備 考
委員長	曾我 文宣	加速器物理工学部長	
委員	鎌田 正	病院部第1治療医長	
"	高田 栄一	加速器物理工学部重粒子運転室長	
"	佐藤 幸夫	加速器物理工学部入射器開発室長	
"	山田 聰	加速器物理工学部主加速器開発室長	
"	遠藤 真広	医学物理部長	
"	金井 達明	医学物理部ビーム測定・開発室長	
"	伊藤 浩子	医学物理部治療システム開発室主任研究員	
"	安藤 興一	粒子線治療生物研究グループリーダー	

放医研シンポジウムシリーズ
第1回重粒子医科学センターシンポジウム
「粒子線治療の基盤展開
—その普及化に向けて—」

平成14年6月刊行

発行 独立行政法人 放射線医学総合研究所

郵便番号 263-8555
住所 千葉県千葉市稲毛区穴川4丁目9番1号
連絡先 放射線医学総合研究所
国際・研究交流部 研究交流・情報室
TEL: 043-206-3027, FAX: 043-206-4061
メールアドレス kouryu@nirs.go.jp
ホームページ <http://www.nirs.go.jp/>

印刷 株式会社 ワーナー