

# 陽子線治療における呼吸性移動標的内の深部線量分布評価

静岡県立静岡がんセンター研究所

陽子線治療研究部

加瀬 優紀

## 【背景】

陽子線治療は、がんに対して用いる放射線治療法のひとつである。現在、放射線治療では光子線（X線、 $\gamma$ 線）を使用することが多く、光子線で線量を腫瘍に集中させるには多方向からビームを照射する必要がある。一方、陽子線は止まり際に最大の線量を与える性質（ブラッグピーク）があり、限られたビーム数でも腫瘍に集中的に線量を投与することができる。しかし、陽子線ビームの照射位置がずれた場合、周囲の重要臓器へ大きな線量があたるリスクや腫瘍標的へ線量があたらないリスクが顕著であるため、より高い照射精度が要求される。

現在、肺がんや肝臓がんなど呼吸性移動がある標的を陽子線で照射する場合、患者の呼吸波形をリアルタイムでモニタして標的位置が安定する呼気位相のときだけビームを照射する呼吸同期照射法[1]が用いられている。このとき、照射前の CT 撮影をする際にも同様に呼吸をモニタして、呼気位相の CT 画像を使って治療計画を作成している。呼吸同期照射によってビーム照射時の標的位置は計画上の CT 画像とほぼ一致するが、実際には呼吸センサーの時間精度、呼吸センサー出力と腫瘍位置の対応性、ビーム停止の時間精度、呼吸同期ゲート条件の違いなどの要因によって計画とズレが生じる。

移動標的への対応として、光子線の場合はインターナルマージンの導入や動的多葉コリメータによる動体追尾放射線治療のように横方向の動きに注目することが多い。一方、陽子線の場合は飛程の後で線量が急激にゼロになるため、横方向だけでなく深度方向にも注意する必要がある。これまで標的の呼吸性移動を模擬してファントムと 2 次元検出器を動かして陽子線の横方向線量分布を測定した報告はあるが[2]、深部線量分布を測定した報告はない。陽子線治療においてビーム飛程精度は治療の成績に影響を与える重要な要因だが、陽子線が通過する位置や電子密度によって大きく変化するため、呼吸で標的や周辺組織が動く場合には標的内の場所ごとに線量率が異なり標的内の線量分布を計算で予測することは難しい。

そこで本研究では、まず陽子線ワブラー拡大ビームの呼吸同期照射において呼吸性移動、陽子線ビーム、標的ファントム、呼吸同期照射の条件を物理的に測定可能なようにモデル化した。その上で、標的内の深部線量分布をこれらの物理的要因によってどう変化するかを多層電離箱を用いて測定した。また、得られた測定結果から呼吸同期照射条件を最適化する方法について考察し、今後の課題についても簡単に言及した。

## 【方法】

通常、線量分布は水ファントム中に線量計を入れて測定するが、標的が動く状況において線量計を動かしながら測定することはできない。そこで深さ方向に多数の電離箱線量計を並べた多層電離箱 (MLIC, Accelerator Engineering Co., Chiba)を用いて1回の照射で深部線量分布が得るようにした。この多層電離箱はビーム通過領域が水等価材で構成され[3]、ケーブルに照射してもノイズがでないよう工夫されており、動かしながらでも陽子線深部線量分布を測定できる。今回は典型的な肺がんI期の陽子線治療を模擬して、照射計画条件と呼吸性移動条件を設定し、呼吸移動周期、呼吸同期照射ゲート条件、ビームパルス幅によって標的内の深部線量分布がどう変化するかを調べた。臨床で使用している呼吸ゲート装置(AZ-733V, Anzai Medical Co., Ltd., Tokyo) のレーザー式呼吸センサーを使用し、移動箇所の一部をモニタして照射ゲートを作成した。標的自体が動く場合を模擬して図4(A)のように多層電離箱自体を動かす場合と、標的手前の組織が動く場合を模擬して図4(B)のように上流にあるファントムを動かす場合の2通りで呼吸性移動をモデル化した。

### 多層電離箱の特徴

- ・ 本体サイズ: H150・W180・D150 mm
- ・ チャンネル数:24 channels
- ・ 電離箱空気厚: 1.5 mm
- ・ 有感面積:  $\phi$  8 mm
- ・ 深度分解能: 水等価 3.5 mm
- ・ 最大測定深: 水等価 84 mm



図1. 多層電離箱の概観

### 照射計画条件

- ・ 計画ソフト: XiO-M ver.4.2.0
- ・ 計画標的体積(PTV): 水中 3 cm 直径球
- ・ 校正深: 4.7 cm
- ・ ビームエネルギー: 150 MeV
- ・ 表示 SOBP 幅: 3 cm
- ・ ビーム飛程: 6.3 cm

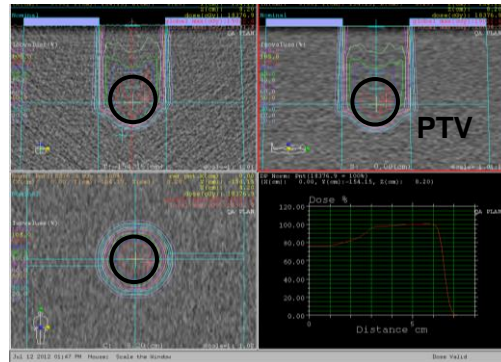


図2. 測定用の照射計画の例

### 移動条件と照射ゲート条件

- ・ 振幅: 3 cm
- ・ 周期: 2, 4, 6 sec
- ・ 照射ゲート閾値: 振幅の 7, 15, 30 または 50%以下

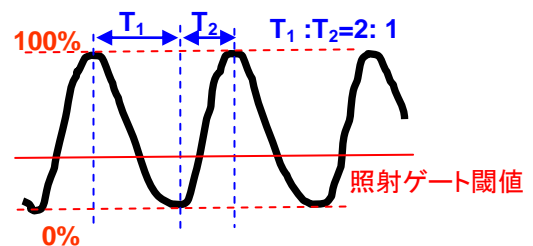
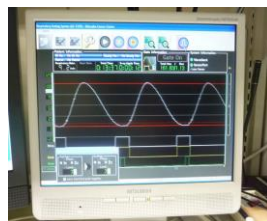


図3. 呼吸移動模擬波形。左図はモニタ画面、右図は概略図。

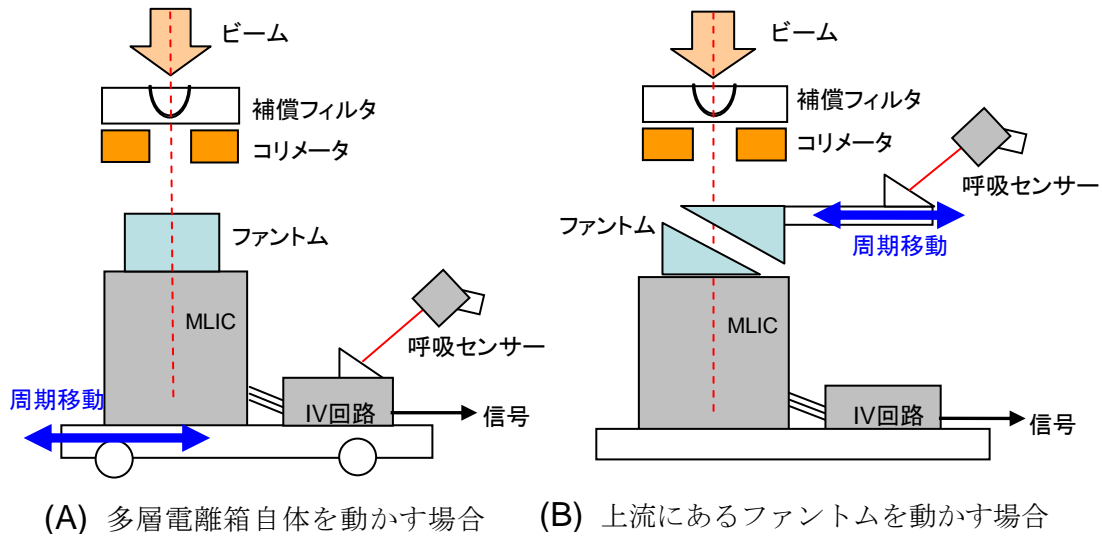


図4. 多層電離箱を用いた呼吸同期照射の深部線量分布測定の概略図

【結果】

図5に、多層電離箱自体を動かし呼吸同期照射を行って測定したビーム中心軸上の深部線量分布と、治療計画の線量分布を示す。多層電離箱の深度分解能は水等価 3.5 mm なので測定点は離散的だが、測定点を線形補間して飛程を計算した。一般に深度分解能よりも Distal-dose fall off(DDF;  $d'_{90} - d'_{20}$ )が大きい場合、つまり飛程付近の線量分布が緩やかであれば、線形補間で求めた飛程と実際の飛程はほぼ等しくなる。今回の治療計画の深部線量分布を意図的にずらして推定した場合、PDDの90%飛程( $d'_{90}$ )は0.6 mm以内、50%飛程( $d'_{50}$ )は0.2 mm以内のズレであった。多層電離箱自体が動く場合、静止状態の測定では治療計画とのズレは飛程  $d'_{90}$ ,  $d'_{50}$ ともに1 mm以内であり、呼吸同期照射のゲート閾値(7-30%)による  $d'_{50}$ のばらつきは静止状態を基準にして約2.5 mm以内、線量のばらつきはSOBP内で3%以内であった。移動周期(2-6 sec)による  $d'_{50}$ のばらつきは静止状態を基準にして1 mm程度であった。

図6に上流のファントムを動かして呼吸同期照射で測定したビーム中心軸上の深部線量分布と、治療計画の線量分布を示す。中心線量、ビーム飛程、distal-dose fall offはゲート閾値に依存するが、呼吸周期にほとんど依存しなかった。ゲート閾値を高くするほどSOBP後方部の線量が不足し、標的手前の線量が増加してしまうことが分かる。表1に上流のファントムを動かした場合の照射時間と線量分布パラメータをまとめた。呼吸同期照射にかかる時間は、通常照射と比べてゲート閾値7%で約4倍、15%で約3倍、30%で約2倍であった。移動周期(2-6 sec)は照射時間にほとんど影響しなかった。

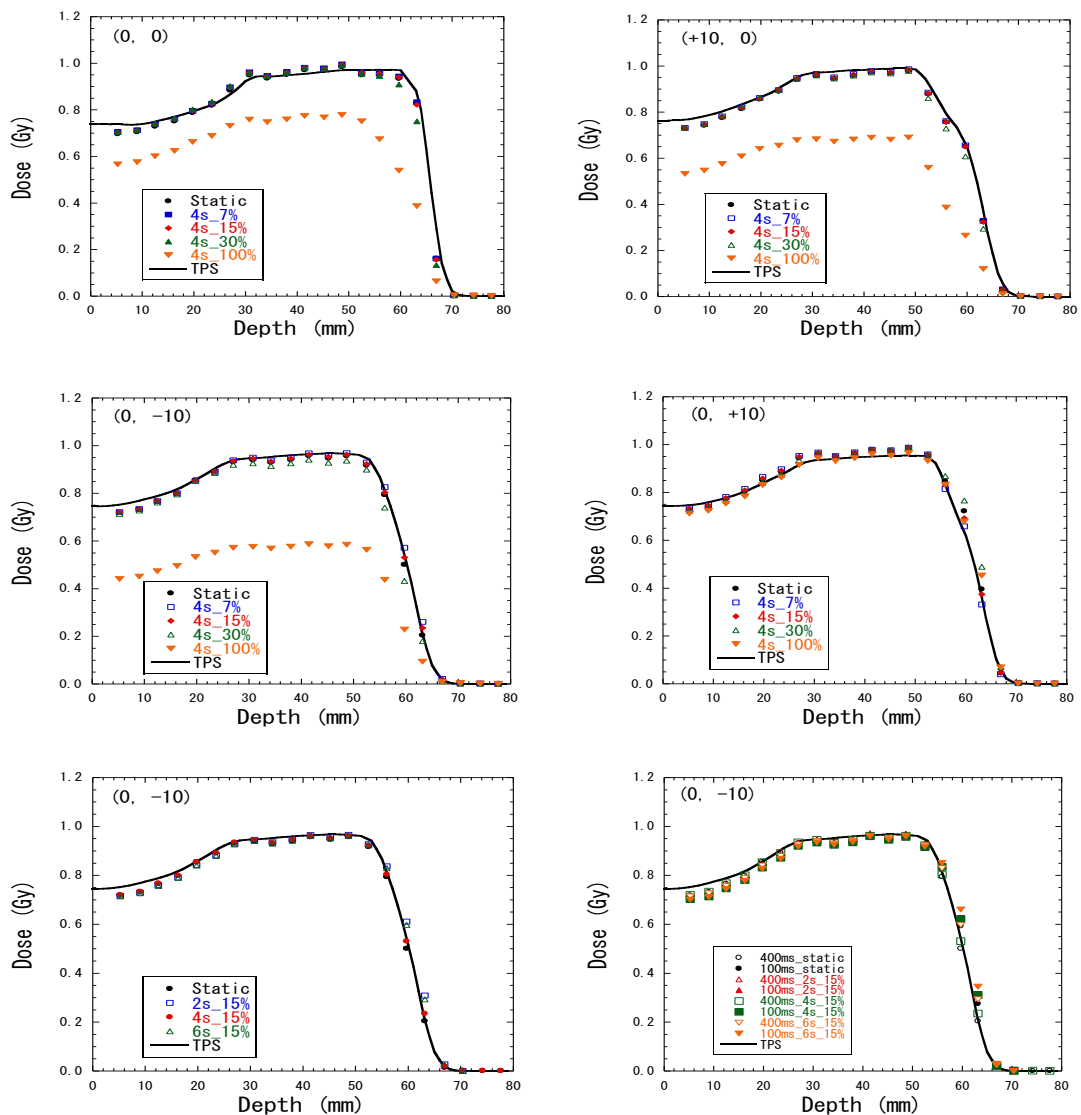


図5. 多層電離箱自体を-Y方向に動かして呼吸同期照射で測定した深部線量分布。各図の左上に最大呼吸位相のビーム中心を(0,0)とした場合の測定座標(X,Y) mmを示す。上の4つはゲート閾値依存性、左下は移動周期依存性、右下はビームパルス幅依存性を比較した。

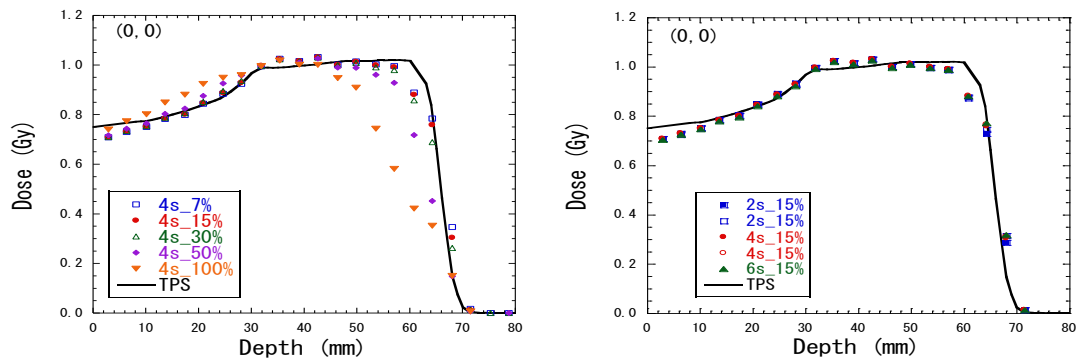


図6. 上流のファントムを動かして呼吸同期照射で測定したビーム中心軸上の深部線量分布。左図がゲート閾値の依存性、右図が移動周期依存性。

表 1. 上流のファントムを動かした場合の照射時間と線量分布パラメータ

| ゲート閾値 (%) | 移動周期 (sec) | 照射時間 (sec/Gy) | 中心線量 / 投与線量 | 飛程 $d'_{90}$ (mm) | 飛程 $d'_{50}$ (mm) | DDF (mm) |
|-----------|------------|---------------|-------------|-------------------|-------------------|----------|
| 7         | 4          | 67±8          | 1.001       | 60.4              | 66.6              | 6.6      |
| 15        | 2          | 47±7          | 1.000       | 59.9              | 66.1              | 7.1      |
| 15        | 4          | 54±6          | 1.001       | 60.2              | 66.3              | 6.8      |
| 15        | 6          | 49±2          | 0.996       | 60.1              | 66.4              | 6.6      |
| 30        | 4          | 36±4          | 0.998       | 59.5              | 65.8              | 7.3      |
| 50        | 4          | 29±4          | 0.990       | 57.6              | 63.5              | 8.9      |
| 100       | 4          | 17±2          | 0.947       | 50.0              | 58.3              | 15.1     |
| w/o       | static     | 17±2          | 1.001       | 60.2              | 66.3              | 6.5      |

### 【考察】

標的内の線量分布は呼吸同期照射ゲートの閾値に強く依存することが分かった。そこで例として上流のファントムを動かした場合の結果から、最適なゲート閾値を計算する方法について考察する。ゲート閾値を低くするほど、線量分布は良くなり腫瘍内細胞数は低くなる一方で、照射時間に時間がかかるため照射中に細胞が修復される割合が大きくなる。まず照射時間をゲート閾値から近似計算できるように、図 7 のように累乗関数でフィッティングした。次に標的内の線量を任意のゲート閾値と位置から近似計算できるように分布の重ね合わせでモデル化し、図 6 の測定結果を再現できるようにした。標的内の各位置の細胞生存率は、Modified microdosimetric kinetic model を用いて 1 回 2.0 Gy 投与線量で連続照射と仮定して計算した。但し、標的細胞の MK モデル修復パラメータは不明のため、既に得られているヒト耳下腺がん細胞のパラメータ（亜致死損傷の時定数 0.457 hr と消滅時間 2.28 hr）で代用した[4]。このとき、例えば標的細胞の  $\alpha/\beta$  比が 5 Gy の場合のゲート閾値と標的内の平均的細胞生存率の計算結果を図 8 に示す。細胞生存率が最小となる最適なゲート閾値は、標的細胞の  $\alpha/\beta$  比に依存し、例えば  $\alpha/\beta$  が 2 Gy で 24%、5 Gy で 20%、10 Gy で 15%と計算された。厳密にゲート閾値を最適化するには、実際の呼吸条件、照射ビーム条件、ジオメトリの 4 次元的情報、リスク臓器や標的細胞パラメータ等の情報が必要である。現時点でこれらを精度良く導出することは難しく、今後の課題と考えている。

本研究の結果は、深さ方向のマージンサイズや呼吸同期装置の品質管理方法[5]を検討する際にも有用な情報であった。また、陽子線は X 線とは異なる DNA 損傷を生成することが示されており[6]、生物学的線量分布で飛程を考えると今回測定した物理的飛程より数 mm 延長することが示されている[7]。将来的には呼吸同期照射における生物学的線量分布を計算できるモデルを構築することでより安全で最適な治療計画が可能になると期待される。さらに、肺や肝臓に対する陽子線スキャニングビーム照射の研究[8]を進める上でも、参考となる結果が得られたと考えている。

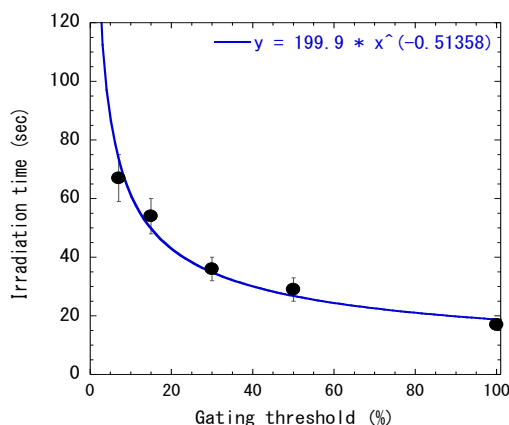


図7. ゲート閾値と照射時間

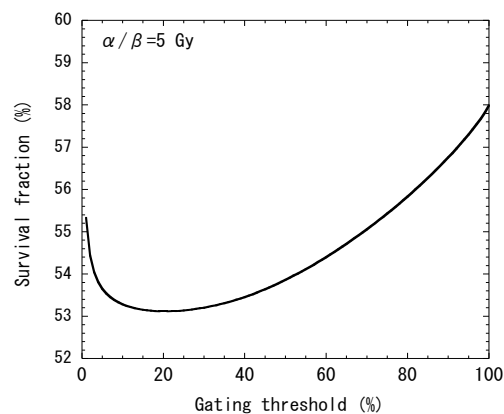


図8. ゲート閾値と標的の内平均細胞生存率

### 【まとめ】

陽子線治療における呼吸同期照射時の標的内の深部線量分布を、物理的に測定可能なようにモデル化した条件下で測定し、呼吸移動周期、呼吸同期照射ゲート閾値、ビームパルス幅に対する依存性を示した。これらの結果は、陽子線治療の呼吸同期照射を高精度化する上で貴重な情報になると期待している。

### 【謝辞】

本研究を行うにあたりご支援を頂きました公益財団法人医用原子力技術研究振興財団に対し、厚く御礼申し上げます。

### 【参考文献】

- [1] Minohara S, Kanai T, Endo M, et al. : *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47: 1097-1103, 2000
- [2] Tsunashima Y: UT GSBS Dissertations and Theses, 2012
- [3] Yajima K, Kanai T, Kusano Y et al.: *Phys. Med. Biol.* 54: N107-114, 2009
- [4] Inaniwa T, Suzuki M, Furukawa T et al.: *Radiat. Res.*, accepted, 2013
- [5] 加瀬優紀: 粒子線治療装置の品質管理, 線量校正センターNews Vol.2: 13-15, 2012
- [6] Hong Z, Kase Y, Moritake T et al. : *Int. J. Radiat. Biol.* 89: 36-43, 2013
- [7] Kase Y, Yamashita W, Matsufuji N et al. : *J. Radiat. Res.*, accepted, 2012
- [8] Kase Y, Yamashita H, Fuji H et al.: *J. Radiat. Res.* 53: 272-280, 2012

### 【発表】

Kase Y, Yamashita H, Murayama S: The measurement of depth dose distributions for respiratory gating irradiation in proton beam therapy, Third International Conference on Real-time Tumor-tracking radiation therapy with 4D molecular imaging technique, PC-02, Sapporo (2013)