

陽子線スキヤニング照射法の治療計画への 簡易モンテカルロ法の適用

水谷 昌平

2016年2月

筑波大学大学院博士課程

数理物質科学研究科博士論文

博士（工学）

陽子線スキヤニング照射法の治療計画への
簡易モンテカルロ法の適用

水谷 昌平

電子・物理工学専攻

目次

要旨	3
第 1 章 序論	4
1.1 がん治療法と陽子線治療について	4
1.2 照射野形成法	6
1.3 治療計画法	8
1.4 線量計算法	9
1.5 研究の目的	10
第 2 章 陽子線と物質の相互作用	12
2.1 エネルギー損失	12
2.2 多重クーロン散乱	13
2.3 原子核反応	14
第 3 章 線量計算の方法	17
3.1 水等価厚モデル	17
3.1.1 水等価厚モデルの概要	17
3.1.2 治療計画における CT 画像の利用	18
3.2 ビーム輸送方程式を用いたビームの位相空間の計算法	19
3.3 有効線源モデル	21
3.4 Pencil beam Algorithm	22
3.5 Simplified Monte Carlo 法	23
3.6 Full Monte Carlo 法	25
第 4 章 線量分布最適化の方法	27
4.1 目的関数と逐次近似法	27
4.2 スポット配置	32
4.3 線量評価点の配置	33

第 5 章 SMC 法の線量分布の精度検証	37
5.1 計算条件	37
5.1.1 水ファントムでの線量分布の精度検証	37
5.1.2 不均質ファントムでの線量分布の精度検証	37
5.2 水ファントムでの線量分布の精度検証の結果と考察	38
5.3 不均質ファントムでの線量分布の精度検証の結果と考察	42
第 6 章 臨床症例での治療計画結果の比較	46
6.1 シミュレーション内容	46
6.2 Dose Volume Histogram	48
6.3 治療計画結果と考察	49
6.3.1 PBA 法と SMC 法のビームカーネルの比較	49
6.3.2 治療計画結果	51
6.3.3 SMC 法の治療計画の計算時間	58
第 7 章 原子核反応を取り入れた計算モデルの開発	60
7.1 Triple Gaussian による線量分布計算法	60
7.1.1 線量分布計算モデル	60
7.1.2 開発した線量分布計算モデルと FMC 法の水ファントム内での結果比較	63
7.2 原子核反応の SMC 法計算への適用	66
7.2.1 水素原子核との弾性散乱の計算モデル	66
7.2.2 水素原子核との弾性散乱を含めた SMC 法の計算結果	70
第 8 章 結論	75
8.1 SMC 法の線量分布の精度検証	75
8.2 臨床症例での治療計画結果の比較	76
8.3 原子核反応を取り入れた計算モデルの結果検証	76
8.3.1 Triple Gaussian による線量分布計算法	76
8.3.2 水素原子核と弾性散乱した二次陽子の計算の SMC 法への適用	77
謝辞	78
参考文献	79

要旨

放射線治療の中でも陽子線治療は近年世界的に注目され、多くの陽子線治療施設が建設されている。スキャニング照射法は、加速器から取り出した細いビームを三次元的に制御し走査することで腫瘍を塗りつぶすように照射する方法であり、新たに導入する施設が増加している。陽子線治療では信頼出来る線量計算法により線量分布を予測し、最適な治療計画を設計することが重要である。現在治療計画では、その計算精度と計算速度のバランスが良いことから一般的に Pencil Beam Algorithm (PBA)が使われている。しかし、不均質媒質中ではその計算精度が大きく劣化することが指摘されている。一方、計算精度に優れた Full Monte Carlo (FMC)法は膨大な計算時間を要し、日常的に臨床で使用される治療計画への適用は困難である。そこで計算精度を向上させ同時に計算速度を向上させる方法が求められている。この目標を実現する手段として、Simplified Monte Carlo (SMC) 法が開発された。SMC 法は、個々の粒子を追跡するモンテカルロ法の特徴を持つため、不均質媒質中で PBA 法よりも正確な計算が可能であり、FMC 法と比べて計算が高速にできる。本研究の目的は、国立がん研究センター東病院で開発中のスキャニング照射法の治療計画に SMC 法を適用し、人体のような不均質媒質中での線量分布計算精度を向上させることにある。

SMC 法の計算精度の評価を、不均質ファントム中での線量分布を FMC 法を用いた場合と比較することで行い、SMC 法と FMC 法の計算モデルの違いを明らかにした。しかし、そのような細かい違いがあるにも関わらず、不均質ファントム中の線量分布は実用的な誤差範囲内で良く一致し、同時に FMC 法と比べて約 900 倍高速に計算可能であった。

我々は、スキャニング照射法の治療計画の線量分布計算に SMC 法を適用して線量計算の精度を向上させることを提案し、その開発を行った。臨床環境で SMC 法を利用することの優位性の検証のため、SMC 法と PBA 法との治療計画結果の比較を行った。体内不均質の大きな対象では両者の線量分布に大きな差異が見られ、PBA 法をこのような対象に適用することの問題点が明らかになった。我々は、またこのような対象に SMC 法を使えばより实际的で最適な治療計画が可能であることを示した。計算時間に関しては、実際に GPU (Graphic Processing Unit)を用いた計算を行って 10 分以内での治療計画が行うことが可能であると実演した。こうして我々は、SMC 法をスキャニング照射に適用することにより、複雑な臨床対象に対して従来使用されてきた PBA 法の治療計画結果の問題点を明らかにするとともに、それを解決する実用的な手段を提示することができた。

SMC 法の更なる精度向上を目的に、水素原子核との弾性散乱による二次陽子の生成プロセスを SMC 法のアルゴリズムに実装し、その評価を行った。この結果、側方線量分布に裾を作成でき、より現実的な線量分布形成が可能となった。原子核反応には、この他に酸素原子核との弾性散乱、非弾性散乱により二次粒子が生成されるプロセスもあるため、これらのモデルを SMC 法に実装することは課題として残った。今後、これらの反応についても早急にモデル化を行い、真に計算精度の高い SMC 法の開発を引き続いて行っていく。

第1章 序論

1.1 がん治療法と陽子線治療について^{[1][2]}

世界保健機関(World Health Organization: WHO)によれば死亡原因の第1位ががんであり、日本でも死亡原因の中でがんにより死亡する人の数は年々増加している。統計によれば、日本ではがんにより死亡する人の数は、1980年には約16万人(161,764人)であったが、1990年には約22万人(217,413人)、そして2015年の予測では約37万人(370,900人)と1980年の約2.2倍に増加している。日本人が罹患するがんの種類も変化しており、以前は日本人の代表的ながんであった胃がんは若干上昇傾向があるものの、死亡者数は横ばいである。対して、男性では、肺がん、大腸がん、前立腺がんが、女性では乳がん、大腸がん、肺がんの罹患数が増えている(Fig. 1-1)。罹患率が上昇傾向にあるがんのうち、肺がん、前立腺がん、乳がんは、放射線治療が行われる頻度が高い疾患であり、これらの疾患の罹患率の増加に伴って、放射線治療を受ける患者も増加している。

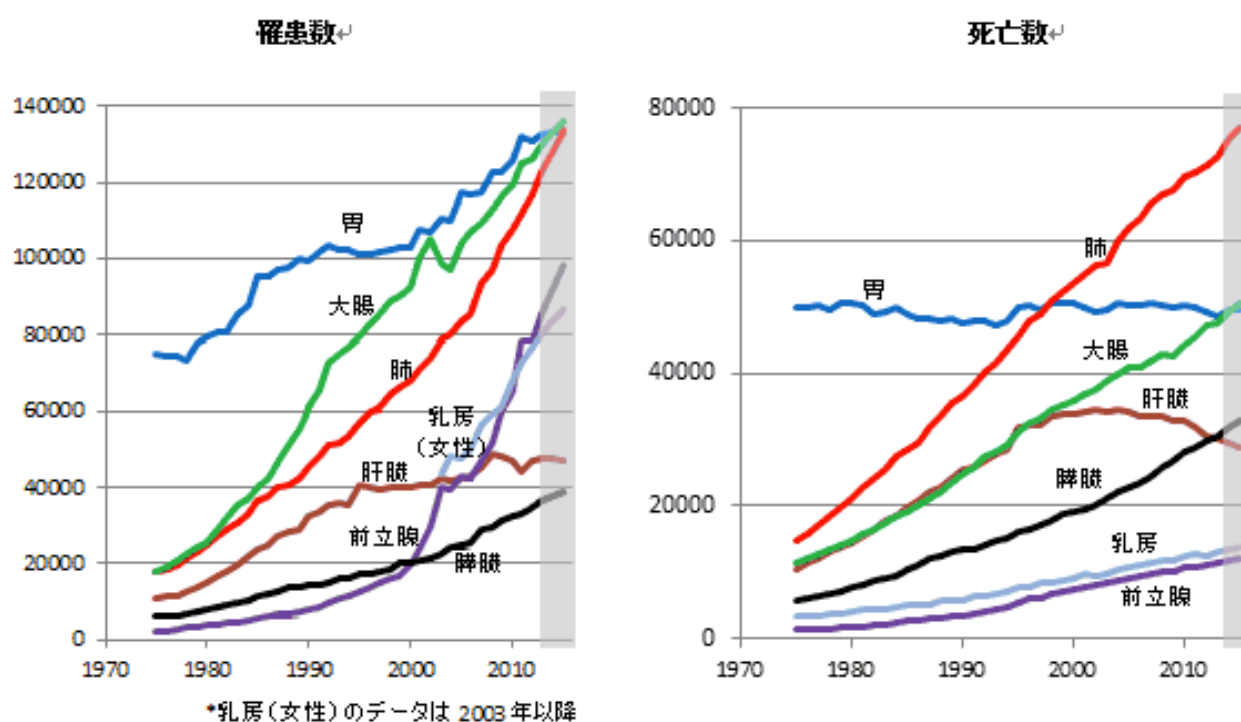


Fig. 1-1 部位別がん疾患数と死亡数(国立がん研究センターのホームページより)

がん治療法の三本柱として、外科的切除(手術)、化学療法、放射線治療がある。細胞の変異は体内で常に発生しているが、通常は自身の回復力でそれを正常に戻している。細胞の変異が累積してがん細胞が増殖し続けると、やがてがんが発症する。腫瘍の外科的切除は局所療法として優れており、切除によりがん細胞の数を瞬時に激減させることができ、がんが限局していれば確実な効果を得られることが多い。しかし病変と共に周囲の正常組織が取り除かれるため、治療後の生活の障害

を伴うことがあるといった問題点がある。また、化学療法（抗がん剤療法やホルモン療法）は全身療法であり、進行がんや全身に広がるタイプの腫瘍（悪性リンパ腫などの血液性のがん）では有用性が高い場合もあるが、固形がんに対しては根治に至るケースは稀で、多くの場合は寛解や多少の延命が得られるのみである。そして、抗がん剤は、効果が発現する量と有害反応を出す量が近接しており、効果を得るためには有害反応を避けられないことが多い。これは、患者にとっては生活の質 (Quality of Life: QOL) の低下を意味することになるので大きな課題となっている。

放射線治療は、手術と同じ局所療法であるが、臓器の形態と機能が温存できるという最大の特徴を有している。手術では腫瘍の切除と共にがんがある臓器も欠損してしまう欠点は避けられないが、放射線治療では腫瘍のみを消失あるいはがんの進行を食い止め、正常組織の構造を保持することが出来る。また、形態の温存に伴って多くの機能が温存されるため、これが治療後の QOL の保持に大きく貢献する結果を生む。特に長期生存が望める患者では治療後の QOL の維持は重要な要素であり、治療法の選択肢を選ぶ上では十分に検討されなければならない点である。また、化学療法と比較すると効果も副作用も基本的には放射線の照射範囲に限定され、照射範囲がそれほど大きくない場合は有害事象が軽度であることが多い。そのため、他の治療法と比べ、患者への負担が少ないことが多く非侵襲であり、他の治療法が施行出来ない、高齢者や合併症のある患者でも選択されうる治療法である。がん治療において放射線治療の果たす役割は大きく、WHO の World Cancer Report には世界のがん患者の 50% が放射線治療を何らかの形で利用していると書かれている。

放射線の殺細胞効果は腫瘍以外の正常組織にも現れ得るが、物理的に線量分布を制御して腫瘍に出来るだけ線量を集中させることで、正常組織の副作用を軽減し、その機能を保全することが可能となる。この線量集中性が陽子線の大きなメリットである。陽子線と高エネルギー X 線の水中深部線量分布を Fig. 1-2 に示す。放射線治療で通常用いられている高エネルギー X 線は浅部でのビルドアップ後、深部に進むにつれて指数関数的に減少するエネルギー付与を起こす。この深部線量分布は明確な飛程を持たず、

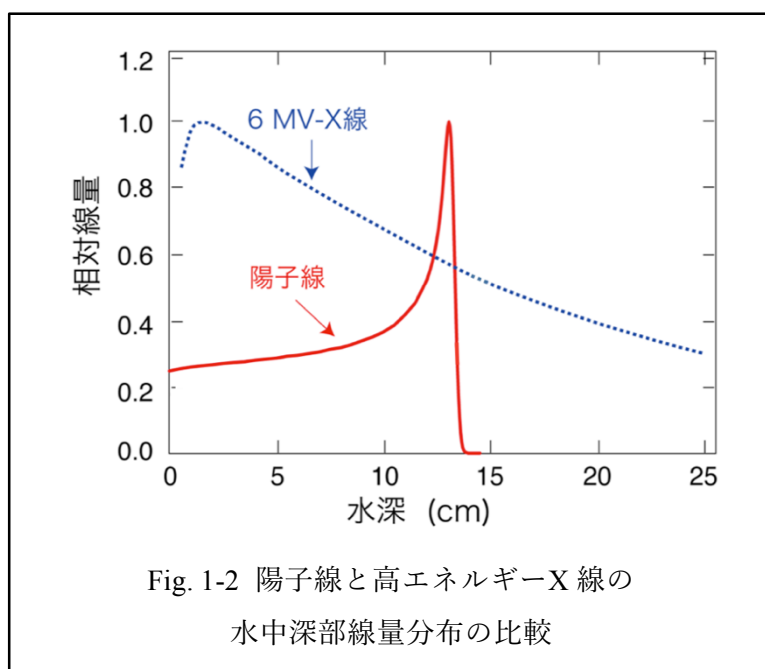


Fig. 1-2 陽子線と高エネルギー X 線の
水中深部線量分布の比較

X 線で制御できるものは電子のエネルギーの選択によるビーム進行方向の減衰長(ピーク線量の $1/e$ になる深さ)、X 線の強度、およびビーム進行方向と垂直面内での側方の空間分布だけである。それに対して陽子線では、主に物質を構成する原子中の電子と電磁気的な相互作用し、陽子の速度が減少するに従って相互作用する時間が長くなり電子に与える力積が増加するため、速度に反比例したエネルギー付与を行う。そして、その入射エネルギーに応じた深さにブラッグピーク(Bragg

peak)と呼ばれる鋭いピークを持ち、そのすぐ後方では線量が急激に低下する。この特徴的な深部線量分布はブラッグカーブ(Bragg curve)と呼ばれ、この特徴的な線量分布により、高エネルギーX線と比べて、腫瘍前方や後方部の線量を低減しつつ、腫瘍に線量を集中出来る。

陽子線は、1954年に米国のローレンス・バークレー国立研究所(Lawrence Berkeley National Laboratory: LBL)での初の臨床応用が行われ、1957年までに30名の患者に治療が行われた。また日本でも1979年に放射線医学総合研究所(放医研)が70 MeV陽子線での表在性疾患の治療を開始以来、1984年までに29名の治療を行った。筑波大学は、高エネルギー加速器研究機構(KEK)の敷地内にブースターシンクロトロンの医学利用施設を建設し、1983年から十分な飛程を持つ250MeV陽子線を使って深部臓器がんを中心としたがん患者の治療を始め2000年までに700例を治療し、陽子線が肝臓がん、非小細胞肺癌、食道がんなどの深部臓器の進行がんの有効であることを示した。これらの時代に、放医研が、世界初のスキヤニング照射法の照射装置を開発し^[3]、筑波大学では呼吸性移動を伴う内臓がんに対しても呼吸の位相にだけビームを照射する呼吸同期照射法を世界に先駆けて開発し、動く臓器に対しても必要最小限の範囲を照射することを可能にした。このように日本の陽子線治療技術は、世界の陽子治療分野で先進的な役割を果たした。

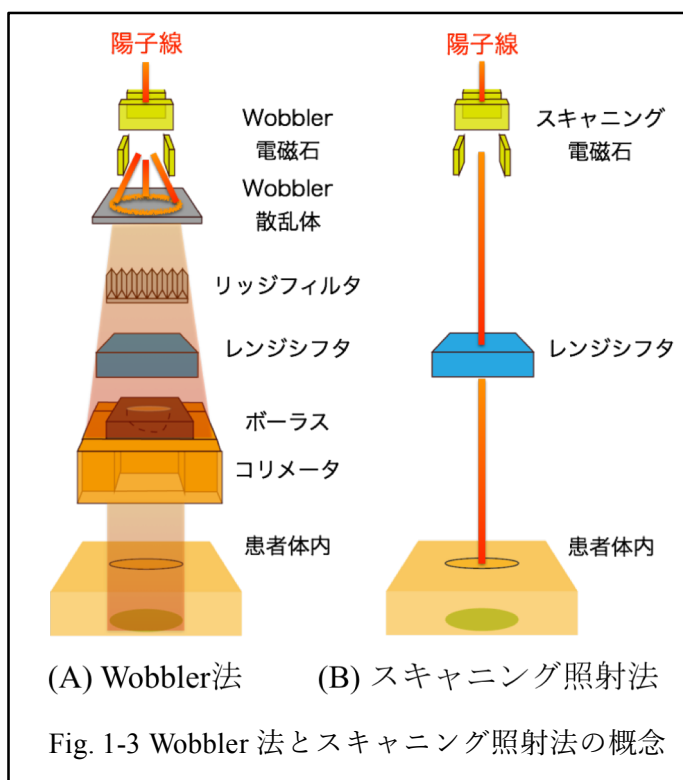
1990年代初頭までは、陽子線治療は、加速器を有する物理の基礎研究を行っていた研究所内に作られた施設で限定的な人数に適用されてきたが、1990年には、米国フェルミ国立加速器研究所(Fermi National Accelerator Laboratory: FNAL)が医療専用に開発した小型で弱収束型の250 MeV陽子シンクロトロンを米国のロマリンド大学メディカルセンター(Loma Linda University Medical Center: LLUMC)が導入して、世界初の病院設置型陽子線治療施設が稼働した。ここでは、やはり世界初の回転照射装置が開発され使われた。これを機に、日本でも1998年には国立がん研究センター東病院(National Cancer Center Hospital East: NCCHE)、2001年には筑波大学陽子線医学利用研究センターなどの陽子線治療専用施設で治療が開始された。そして、2015年12月までに炭素線を用いた治療を含めると世界の56施設(日本で13施設)で実施され、さらに多くの施設が建設中あるいは計画中である。特に2000年を過ぎた頃からの施設数の増加が顕著である。

1.2 照射野形成法^{[4][5]}

加速器から出力された陽子線は数 mm から1 cm 程度の細さで、ほぼエネルギーが揃ったビームである。一方で、腫瘍は様々な大きさや形状を持ち、存在する場所も様々である。そのため、この細いビームを拡大し、腫瘍形状に合致した線量分布を形成することが必要である。同時に、腫瘍周囲の正常組織及び放射線感受性の高い重要臓器(Organ At Risk: OAR)への線量付与を出来る限り小さくする必要があり、このビーム整形過程を照射野形成と言う。特に、脳幹、視神経、視交叉、脊髄、腸、心臓などのOARへの線量付与を避ける、あるいは過去の治療経験から見積もられている耐容線量以下に抑えることが緊要である^[6]。

現在、陽子線治療で用いられている照射野形成法には大きく分けて二つの方法がある。一つは、加速器から取り出された細束状のビーム(ペンシルビーム)を散乱体や磁場による偏向を用いて側方

方向に拡大し、同時に腫瘍の最大厚を覆うように一定幅の拡大ブラッグピーク (Spread Out of Bragg Peak: SOBP) を形成し、そこから腫瘍の形に合致するようにビームの切り出し整形をするブロードビーム法である^{[7][8]}。ブロードビーム法の一つである Wobbler 法の概念図を Fig. 1-3(A) に示す。この方法は、一対の Wobbler 電磁石と一つの Wobbler 散乱体によりビームを側方に準静的に拡大し、ビーム進行方向にはリッジフィルタによってピーク位置の異なる複数のブラッグカーブを適切に混ぜ合わせて SOBP を形成させる。レンジシフタは陽子線の最大到達深度を微調整し、ボールスは側方位置ごとに異なる照射野の深部輪郭を調整する。そして最後にコリメータを使用し余分なビームをカットし、必要な部分だけを通過させて照射を行う。このようにブ



ロードビーム法は静的もしくは準静的に照射野形成を行うため一様な照射野を常に安定して形成でき、呼吸などによる腫瘍の動きにも対応出来る汎用性があり、また照射中の線量管理や線量計測も簡便なため、多くの治療施設で標準的に使用されてきた。一方で、この方法ではビームの拡大に散乱体を用いるため、ビームの利用効率が約 30% と小さく、腫瘍の最大厚に合わせて SOBP を作成するため、腫瘍の手前にある正常組織へも一部高線量域がせり出すという避けられない問題点がある。

このような問題点を解決する方法としてスキャニング照射法が開発された^{[3][9]}。この方法の概念図を Fig. 1-3(B) に示す。この方法は、加速器から取り出されるペンシルビームを直接腫瘍に照射するものである。ブラッグピーク位置(以下、スポット位置と呼ぶ)を三次元的に変化させ、各照射位置を適切なビーム強度で照射することにより、側方位置毎に SOBP 幅を可変でき、腫瘍の形に沿った一様な等線量面を作ることが出来る。側方方向はスキャニング電磁石の磁場を時間的に変化させることで動的にビームの進行方向を変え、ビーム進行方向についてはレンジシフタや加速器によってビームエネルギーを変化させることでスポットの深度を変化させる。この方法ではブロードビーム法と比べて、ビームライン上に照射野を拡大するための散乱体を用いないため、ビームの利用効率がほぼ 100% である。また、ビームライン上に配置する物質が少ないため、陽子がそれを通過する際の中性子の発生量が少なく、患者の低レベル中性子被曝線量を低減でき、全積分線量の低減とともに特に晩発性障害の発生が心配される小児がんの治療に対して極めて有望と考えられている。一方で、安全に照射を行うためには照射中に位置毎の線量を管理する必要があり高度な制御技術や監視系が要求されるため、これまで機器開発と運用能力のある一部の施設でしか臨床利用されてい

なかった。しかし、最近になって技術的な困難さが克服され始め、ブロードビーム法に対する原理的な線量分布の優位性から、米国を中心に新たにスキニング照射法を導入する施設が増加している。これまでスキニング照射法は、呼吸により移動しない頭頸部などの部位に適用が限定されていたが、移動性の臓器に対しても適用するため、呼吸同期照射法に高速スキニングと高速繰り返し照射を合わせて用いることにより照射ムラを解消する技術開発が進行している^{[10][11]}。ごく最近には、炭素イオン線を用いたスキニング照射法を用いた肺がんの治療が放射線医学総合研究所で開始された。

1.3 治療計画法

陽子線で治療を行う前に、腫瘍への治療効果が最も高く、腫瘍周辺の正常組織の副作用が最小になるような照射法を見つけることが望まれる。その実現のためには、腫瘍の局所制御を行えるだけの高線量を与え、同時にそれ以外の正常組織にはなるべく線量を投与しないようにする照射法を見出す必要がある。そのため、患者の CT 画像を元にして、OAR を避けつつ腫瘍形状に合致した均一な線量分布を形成させるための最適な照射条件: 照射方向、照射門数、照射ビームのエネルギー、照射線量などのパラメータの決定を前もって行わなければならない。この過程を治療計画と言う。治療の可否は、患者体内で陽子線が作る線量分布の適切さで決定づけられ、例えば腫瘍への線量が部分的に不足すれば再発の危険性を伴い、また腫瘍周囲の正常組織や OAR への線量が過剰であれば障害が発生する恐れがある。しかし現状では、体内における三次元線量分布を測定から直接得ることは不可能である。そのため、治療計画では、照射パラメータをシミュレーション計算により決定し、その結果の評価をしている。そして、治療計画者は、そのサイクルを何度も繰り返し、適切な線量分布を決定する。

スキニング照射法の治療計画では、使用する一本一本のペンシルビームが体内で形成する線量分布(以下、ビームカーネルと呼ぶ)を計算し、それを元に目的とする線量分布を形成させるため、各ビームカーネルのビーム強度(以下、ビームウエイトと呼ぶ)を最適化計算により求めている。ここで、線量分布の計算精度が高いことは、実際の体内で形成される線量分布と計算との差が小さいことを意味する。そのため、最適化計算で用いるビームカーネルの計算精度が低ければ、腫瘍に必要な線量が照射されずガンが残存するリスクが生じ、あるいは OAR に過剰線量が照射され放射線障害のリスクが増大する。また、スキニング照射法の治療計画では、数千本の膨大なビームカーネルを計算する必要がある、たとえ高精度な線量分布の予測が行えても現実的な時間内で計算することが出来なければ、臨床に適用することは出来ない。そして、計算時間が速く、例えば患者当たりの治療計画時間が10分以内で行えるのであれば、治療計画者はより多くの照射条件の検討でき、高品質の治療を行うことが出来る。

そのため、線量分布計算の高精度化は、がんの残存や放射線障害のリスクを事前に察知し回避する意味で十分に大きな意義があり、同時に計算時間が高速であることは、より質の高い治療計画を選択できる可能性を生む。

1.4 線量計算法

計算精度と計算速度を満足する線量計算法として、様々な方法が開発されてきた。現在の陽子線の治療計画では、主にペンシルビーム法(Pencil beam algorithm: PBA)^[12]という線量計算法が使われている。PBA 法は側方に Gauss 分布、ビーム進行方向には大照射野の中心軸に沿った水中での深部線量分布の実測値を用いることで線量分布計算を行う。この方法は、側方に均一な媒質中では良い近似モデルであり、計算速度が速い特徴がある。しかしながら、人体のような不均質媒質中ではその計算精度が大きく劣化する場合があることが指摘されている^[13]。これは、PBA 法が陽子線と物質との相互作用をその入射ビームの中心軸上の物質によって決定し、中心軸外の物質の影響が考慮されないためである。Fig. 1-4(A)では、一本のビームカーネルを構成する陽子群は骨(灰色領域)と水(白色領域)の両方を通過しているが、このビームの中心軸は水を通過しているため、PBA 法では陽子と水が起こす相互作用だけが計算される。このような問題の解決のため、一本のビームカーネルを幾つかのサブビームカーネルに分割し計算する亜種の PBA 法も開発された^{[13][14]}。

不均質媒質中で高精度の線量分布計算を行うため、GEANT4 などの Full Monte Carlo(FMC)コードが利用されることがある^[15]。FMC 法は、実験データに基づいた物理モデルにより、個々の粒子の軌跡を物理過程に従って追跡するため、最も信頼できる線量計算結果が得られるものとして期待される。一例として、Fig. 1-4(A)の PBA 法のビームカーネルの線量分布と比べると、(B)の FMC 法では、ビームカーネルを構成する陽子群の一部は骨を通過した効果を結果に反映している。このような高精度の線量分布計算が可能である FMC 法を臨床利用することを目的に研究が進められているが^[16]、計算の原理上、その計算時間は現状では膨大な時間を要し、大規模な計算クラスターを使用しても患者当たり約 6 時間の計算時間を必要とするため、日常の治療計画への適用は困難であり、現在のところ個々の患者の治療計画には使用されていない。そこで、FMC 法と比べてより高速に計算することを目指し、陽子線治療用の高速モンテカルロ法が開発された^{[17]-[19]}。その中で、高速に線量分布計算が行える手法の一つとして、簡易モンテカルロ(Simplified Monte Carlo: SMC)法がある^{[19][20]}。SMC 法は、FMC 法と同様に一つ一つの陽子の軌跡を確率的に計算することで PBA 法よりも高精度に線量分布計算を行うことが可能である。Fig. 1-4(C)が SMC 法で計算を行ったビームカーネルであるが、PBA 法では正確に計算が出来なかった側方に不均質な物質に対して、FMC 法の結果と同様に計算を行うことが可能である。そして陽子の多重クーロン散乱については PBA 法と同様の物理モデルを用い、また水中で測定した深部線量分布を用いることで、計算時間については FMC 法と比べると約 900 倍高速である。このように SMC 法は計算精度と計算時間のバランスに優れた計算法であると言える。線量計算法についての詳細は第 3 章で述べる。

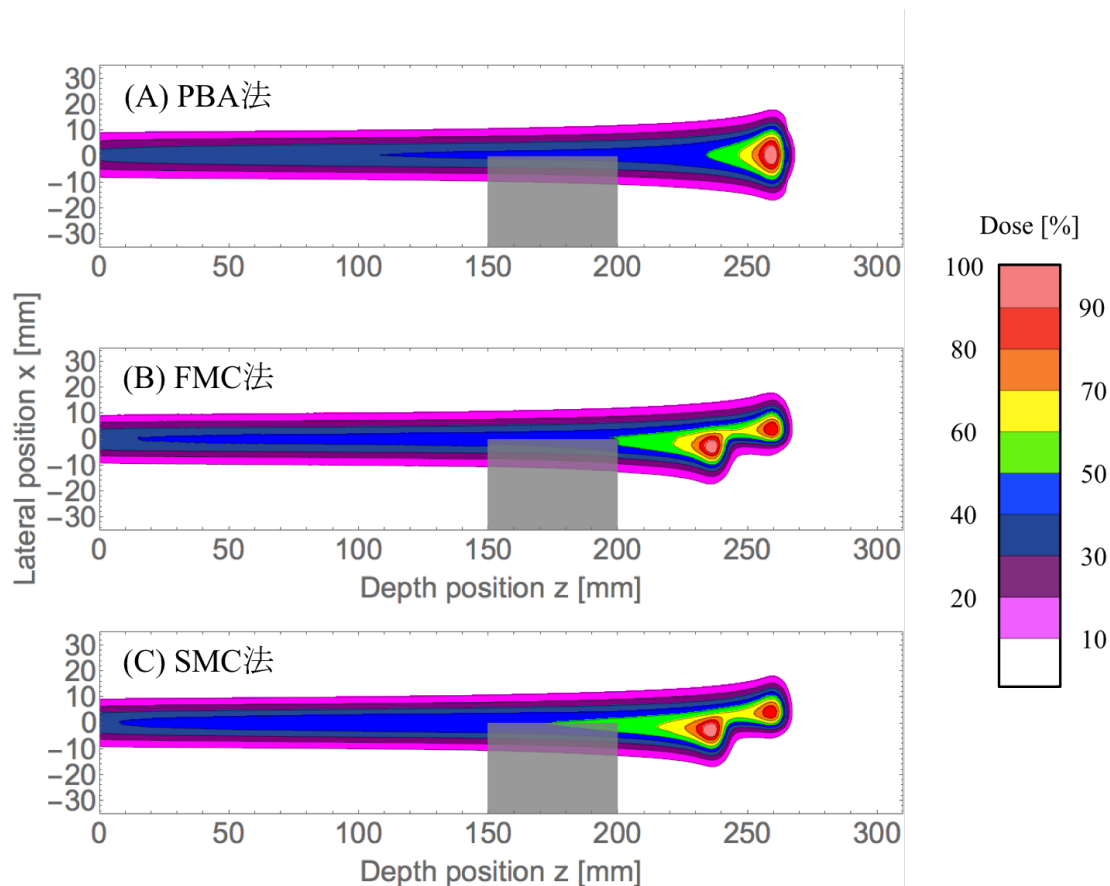


Fig. 1-4 線量計算法によるビームカーネルの違い

1.5 研究の目的

千葉県柏市にある国立がん研究センター東病院(NCCHE)には、二つの陽子線治療室があり、ブロードビーム法を用いた治療が 1998 年の開始以来、現在も行われている。このブロードビーム法の治療計画には PBA 法が用いられている。陽子線治療が最も適用されている前立腺がんなどの側方の不均質が小さい部位では大きな問題にならないが、頭頸部症例のように様々な密度の物質が混在する部位では、1.4 節で述べたように PBA 法の計算精度が低下することが懸念される。そのような背景から、PBA 法と比べて高精度線量分布計算が行える SMC 法がブロードビーム法の治療計画装置に実装された^{[21][22]}。そして、人体を模擬したファントムを用いた SMC 法の計算精度検証により、測定結果を高精度に再現できることが示され、臨床利用への有用性が示唆された。一方、NCCHE でもスキャニング照射法の照射機器の技術開発が進行中であり、2015 年 10 月に前立腺がんの患者一名に対してスキャニング照射法で治療が行われた。今後は、腫瘍の周囲に線量付与の制限の厳しい OAR が存在する頭頸部症例でのスキャニング照射法の適用が望まれている。

本研究の最終目標は、SMC 法をスキャニング照射法の治療計画装置に適用できるようにして、従来の PBA 法の治療計画と比べて、不均質媒質中の計算精度を向上させることである。一方で、SMC 法をスキャニング照射法の治療計画に適用する上での課題は、その計算時間の短縮である。ブロードビーム法の治療計画へ SMC 法が実装された当初、実際の臨床症例では PBA 法が 2~3 分に

対して、SMC 法では数十分かかる計算時間の問題点があった^[23]。線量分布計算は、これまで CPU(Central Processing Unit)を用いて行われてきた。2004 年辺りからプロセッサ内部の物理的構造によりクロック数の上昇は頭打ちになり、その後コア数を増やすことで年々並列化が進んできているが、現在でも CPU のコア数は数個～十数個である。それに対して、GPU(Graphic Processing Unit)では数百個～数千個と非常に多くのコアを積んでいる。そのため、CPU と比べて計算時間の高速化が期待され、GPU を利用して線量計算を行うことが世界的に積極的に行われている^{[24][25]}。現在、NCCHE では GPU を用いた SMC 法のブロードビーム法の治療計画は、PBA 法と同程度の計算時間を達成している。そのため本研究では、GPU を用いて SMC 法のスキニング照射法治療計画を行うことで、計算時間の短縮を目指す。

本研究の最終目標を達成するために以下の二つを行い、本論文ではそれらの内容を報告する。

1. SMC 法の計算精度を明らかにするため、不均質ファントム内での SMC 法を用いて計算したビームカーネルの線量分布を、FMC 法を用いた場合と比較して評価した。
2. 臨床症例での SMC 法による計算の有用性の評価のため、SMC 法と PBA 法の線量分布比較を行った。

また、詳細な物理過程は第 2 章で述べるが、SMC 法では陽子と原子核が衝突することで生成される二次粒子による側方線量分布の寄与を無視している。この物理過程は FMC 法のみが計算を行っているため、SMC 法の計算精度を更に向上させるためには、この物理過程を取り入れることが必要である。本論文では以下の内容についても報告する。

3. 原子核反応により生成された二次粒子による線量寄与を含めた SMC 法の計算体系を開発したため、その評価を行った。

第2章 陽子線と物質の相互作用

陽子は、物質を構成する原子内の電子との電磁氣的相互作用により自身のエネルギーを失い、また物質中の原子核の近傍を通過した際に、クーロン力によって軌道が偏向され、進行方向を若干変えながら進んで行く。また、陽子は稀に原子核と衝突し核反応を起こす。核反応には、弾性散乱と非弾性散乱がある。弾性散乱では、陽子はその進行方向を変えるがそのエネルギーはほとんど変化せず標的原子核の内部状態は変化しない。非弾性散乱では、原子核が励起、あるいは破砕され、二次粒子が放出される。これら陽子線と物質との相互作用は、それぞれ「エネルギー損失」、「多重クーロン散乱」、「原子核反応」と呼ばれている。これらの相互作用がどのように起こり、線量を付与していくか理解することは、線量計算を行う上で必須である。

本章では、これらの理論について説明する。

2.1 エネルギー損失^[26]

陽子は、主に物質原子内の電子と衝突して原子を電離または励起し、このような衝突を繰り返して滑らかに減速する。この過程は電離損失と呼ばれる。最終的には陽子線は全てのエネルギーを失い止まる。この止まるまでに進んだ距離の平均値を飛程と言い、物質に入射する際のエネルギーによって決定する量である。そして、陽子の速度が減少するに従って相互作用する時間が長くなり電子に与える力積が増加するため、飛程の終端でブラッグピークを作る。陽子は、生体内でこのような電離損失を起こし生体組織にエネルギーを付与する。このエネルギーが化学的に活性なラジカルを生み出し細胞核の DNA 鎖を切断する要因になる。

この物質中でのエネルギー損失の理論的な計算法は、1930 年初頭に Bethe と Bloch によって導出された。陽子が通過する物質の単位密度長さ $\rho \cdot dx$ [g/cm²] (単位密度長さとは、長さ x [cm] に質量密度 ρ [g/cm³] をかけた単位) 当たりに損失するエネルギーの平均値 dE [MeV] は質量阻止能として定義され、以下の Bethe-Bloch の式で与えられる。質量阻止能を用いることで、物質の相に依らない原子の構造(平均イオン化ポテンシャル)の違いによる効果を表面化することが可能である。

$$-\frac{dE}{\rho \cdot dx} = \frac{4C' m_e c^2}{\beta^2} \left(\ln \frac{W_m}{I(Z)} - \beta^2 \right) \quad (\text{Eq. 2-1})$$

$$C' = \pi N_A \frac{Z}{A} r_e^2 \approx 0.150 \frac{Z}{A} [\text{cm}^2/\text{g}] \quad (\text{Eq. 2-2})$$

$$W_m = \frac{2m_e c^2 \beta^2}{1 - \beta^2} [\text{MeV}] \quad (\text{Eq. 2-3})$$

ここで $m_e c^2 \approx 0.511$ MeV は電子の静止エネルギー、 $\beta = v/c$ は陽子の速度 v と真空中の光速 c の比、 $I(Z)$ は原子番号 Z の物質の平均イオン化ポテンシャル [MeV]、 $N_A = 6.02214086 \times 10^{23}$ [mol⁻¹] はアボガドロ定数、 $r_e = e^2 / (4\pi\epsilon_0 m_e c^2) = 2.8179403267 \times 10^{-15}$ [m] は古典電子半径、 A は物質の原子量 [g/mol] である。また、 W_m は自由電子との一回の衝突で陽子が電子に与える最大エネルギーである。

入射エネルギー E_{initial} の陽子線の平均飛程 $R(E_{\text{initial}})$ は、物質に入射した陽子が自由電子との衝突に

より質量阻止能の式に従ってエネルギーを失い滑らかに減速されるという連続減速近似(continuous slowing down approximation)を用いて、Eq. 2-1 を積分することで求められる。

$$R(E_{\text{initial}}) = R(E_{\text{final}}) + \int_{E_{\text{final}}}^{E_{\text{initial}}} \left(-\frac{dE}{\rho \cdot dx} \right)^{-1} dE \text{ [g/cm}^2\text{]} \quad (\text{Eq. 2-4})$$

ここで E_{final} は Bethe-Bloch の式が成り立つ最小エネルギーを表す($E_{\text{final}} = 0$ であれば、Eq. 2-1 が発散する)。このようにする理由は、Bethe-Bloch の式には陽子のエネルギーに関して適用限界があり、陽子のエネルギーが原子中の電子の速度と同程度になると成り立たなくなるからである。 E_{final} は、通常 100 keV~1 MeV と取る。 E_{final} のエネルギーを持つ陽子線の飛程 $R(E_{\text{final}})$ は、このエネルギー範囲で成り立つ別の理論から計算するか実測値から求められるが、その値は小さく（水中で $R(100 \text{ keV}) = 1 \mu\text{m}$, $R(1 \text{ MeV}) = 23 \mu\text{m}$ ）通常無視しても差し支えない量である。

2.2 多重クーロン散乱^[26]

陽子が物質に入射し原子内部に入ったとき原子核の電荷とのクーロン斥力により、入射陽子の軌道が逸れる。これはクーロン散乱と呼ばれ、その微分散乱断面積は通常ラザフォード散乱で近似でき、この散乱確率は散乱角の4乗に反比例するため、小角度の散乱が支配的である。一度のクーロン散乱が入射陽子群の角度分布へ与える影響は多くの場合無視することが出来るほど小さいが、厚みを持った物質中を通過する際には、多数回($\gg 10^6$ 回/cm)の小角度散乱を受けるため、その累積により位置と角度のずれを持つ。この散乱過程を多重クーロン散乱(multiple Coulomb scattering)と言い、その計算理論はMolière^{[27][28]}によって確立されている。この理論によると、多重クーロン散乱の角度分布は、小角度散乱に対しては Gauss 分布でよく近似され、それに僅かな大角度散乱(稀に陽子が原子核の極近傍を通過した際に強いクーロン力により大きな偏向を受ける)の裾が加わったものである。しかし、この理論は精度が高いが、計算が複雑な上に大角度散乱の断面積は小さく全陽子の98%は Gauss 分布に含まれるため、線量計算においては多くの場合 Gauss 分布近似が使用される。この近似分布を与える式として、Highland の簡易式^[28-30]がよく用いられる。すなわち、ある厚さ z の物質を通過した時の陽子の散乱の射影角の根二乗平均値 $\sqrt{\langle \theta_0^2 \rangle}$ は、以下の式で表される。

$$\sqrt{\langle \theta_0^2 \rangle} = \frac{14.1}{\beta c p} \sqrt{\frac{z}{X_0}} \left(1 + \frac{1}{9} \log_{10} \frac{z}{X_0} \right) \quad (\text{Eq. 2-5})$$

ここで射影角 θ_0 [rad]とは、ビーム入射方向を z 方向、それと垂直な面内の二次元直交座標を x - y 座標とした際に、 x - z 面あるいは y - z 面に散乱方向ベクトルを射影したそれぞれのベクトルが z 軸となす角度である。散乱の確率は散乱の極角には依存するが方位角には依存しないので、 x - z 面内および y - z 面内のどちらの射影角も Eq.2-5 で表される同じ rms 値を有する。また、Eq. 2-5 中の p は陽子の運動量[MeV/c]、 $\beta = v/c$ は Eq. 2-1 と同様に陽子の速度 v と真空中の光速 c の比、 X_0 は物質の放射長[g/cm²]で近似的に以下の式で与えられる。

$$\frac{1}{X_0} = 4\alpha \frac{N_A}{A} Z(Z+1)r_e^2 \ln\left(183Z^{-\frac{1}{3}}\right) \quad (\text{Eq. 2-6})$$

ここで $\alpha = e^2/(4\pi\epsilon_0\hbar c) = 1/137.036$ は微細構造定数、 N_A, r_e, Z, A はそれぞれアボガドロ定数、古典電子半径、物質の原子番号、原子量である。放射長 X_0 のより正確な計算は、文献[31]内の表から行うことができ、化合物や混合物の場合、構成元素の重量組成比や各元素の放射長から計算することが可能である。例として $X_{0, \text{water}} = 36.0823 \text{ [g/cm}^2\text{]}$, $X_{0, \text{air}} = 36.664 \text{ [g/cm}^2\text{]}$ である。

なお、Eq. 2-5 の Highland の簡易式の計算精度は、様々な物質および様々な入射粒子のエネルギーに対して適用すると~5%程度であり、より精度の高い計算が必要な場合、Molièreの式を用いなければならない。

2.3 原子核反応^[26]

陽子と物質との相互作用は電磁氣的相互作用が支配的であるが、陽子が原子核と衝突して原子核反応を起こすことが稀にある。この時、原子核の内部エネルギーを変化させない反応を弾性散乱 (elastic nuclear reaction)、変化させる反応を非弾性散乱 (inelastic nuclear reaction) と言う。

原子核との弾性散乱は、一次陽子が電磁氣的な力が働く領域を越え、核力が働く領域に到達した場合、強い相互作用により生じるものである。この時、入射した一次陽子は運動エネルギーをほぼ保存し、二次陽子となって進行方向のみを変化させる。水との弾性散乱は、入射する一次陽子と標的水素原子核（陽子）との反応と、一次陽子と酸素原子核の弾性散乱がある。後者の場合を Eq. 2-7 に示す。



ここで p は陽子、 ${}^{16}_8\text{O}$ は基底状態の酸素原子核を表す。

原子核との非弾性散乱では、衝突の結果、標的となる原子核が励起あるいは破砕され、原子核から陽子や中性子などの二次粒子が叩き出される。原子核との非弾性散乱として、以下の二つのプロセスが考えられる。

- 1). 一次陽子が原子核の内部エネルギー準位間の遷移を引き起こし、原子核内部が励起状態に変わる反応が起こる。このプロセスは比較的低いエネルギーでは重要であるが、高エネルギーではその寄与は減少する。このプロセスの例を Eq. 2-8 に示す。



ここで、 ${}^{16}_8\text{O}^*$ は励起状態にある酸素原子核を表す。 ${}^{16}_8\text{O}^*$ は γ 崩壊する。

- 2). 一次陽子が原子核と核反応を起こし、二次粒子を発生させる。このプロセスの例を Eq. 2-9, Eq. 2-10, Eq. 2-11 に示す。



ここで、 n は中性子、 α は α 粒子、 ${}^{15}_7\text{N}$ は窒素の安定同位体、 ${}^{15}_8\text{O}$ は酸素の不安定同位体、 ${}^{13}_7\text{N}$ は窒

素の不安定同位体を表す。

本論文中で二次粒子の定義として、原子核反応後に生成された粒子は全て二次粒子とする。そのため、Eq. 2-7 から Eq. 2-10 中の右辺の一項目の p は一次陽子であるが、二次粒子として定義する。

陽子のエネルギーが大きければ、原子核との非弾性散乱が圧倒的に大きくなる。二次陽子や α 粒子は十分なエネルギーを持って反応点の前方に放出されることが多いため、前方にある物質を電離し線量を与える。それに対し、 α 粒子よりも大きな電荷を持った核破片は物質中での飛程が小さいため、反応点近傍の物質を電離すると考えられる。このように原子核反応はブラッグカーブの形状に影響し、ブラッグカーブは、一次陽子の電離損失だけではなく、原子核反応により生成された二次粒子による線量付与も含んだ結果である。先行研究として、一次陽子や二次粒子を考察しているものがある。文献[32]では、二次粒子による線量付与は、ブラッグピークの前方部を数%ビルドアップすると論じている。ここで、FMC 法で計算した水中での物理過程別の深部線量分布を Fig. 2-1 に示す。文献[32]に対し、Fig. 2-1 ではブラッグピーク位置での一次陽子の線量分布への寄与は全体の約 80%であり、二次粒子が約 20%に及ぶ線量を与えている。そのため、文献[32]と Fig. 2-1 の違いは、前述した弾性散乱と非弾性散乱の 1). を二次粒子として含めるか、また原子核との非弾性散乱により生成されたもののみを二次粒子とするかという違いによるものだと考えられる。

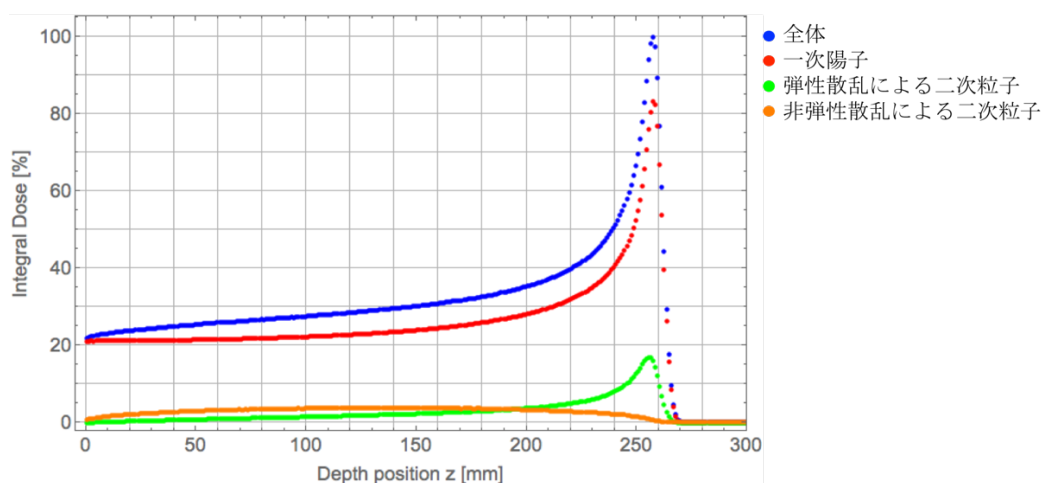


Fig. 2-1 FMC 法で計算を行った水中での物理過程別の深部線量分布

原子核との核反応の全断面積 σ_{nuc} は低エネルギーを除き、入射粒子のエネルギーにほとんど依存しないことが知られている。入射する粒子の数を I_0 とすると、物質中を z だけ通過後の粒子数 I は次式で記述される。

$$I = I_0 \exp(-n \cdot \sigma_{nuc} \cdot z) \quad (\text{Eq. 2-12})$$

$$n = \frac{\rho N_A}{A_T} \quad (\text{Eq. 2-13})$$

ここで n は標的粒子の数密度 $[\text{cm}^{-3}]$ 、 ρ は標的物質の質量密度、 A_T は標的粒子の質量数である。Eq. 2-12 の右辺の exponential 項は、入射粒子が走行距離 z の位置で核反応を起こさない粒子の割合が元

の何割になるか表したものであり、その走行距離 z の平均値が核反応の反応長 λ である。よって、粒子数が元の入射粒子の $1/e$ (約 37%) になる長さ λ [cm] は、Eq. 2-13 より以下の式で表される。

$$\lambda = \frac{1}{\sigma_{nucl} \cdot n} = \frac{A_T}{\sigma_{nucl} \cdot \rho \cdot N_A} \quad (\text{Eq. 2-14})$$

一次陽子が原子核と衝突し二次粒子を発生させる非弾性散乱の全断面積 σ_{nucl} の概算値は、入射粒子の質量数 A_P を用いて、以下の近似式で記述される^[33]。

$$\sigma_{nucl} = 78 \left(\sqrt[3]{A_P} + \sqrt[3]{A_T} - 1.25 \right)^2 \times 10^{-27} [\text{cm}^2] \quad (\text{Eq. 2-15})$$

入射粒子を陽子 ($A_P = 1$)、標的粒子を水分子中の酸素原子核 ($A_T = 16$) とした時、 $\sigma_{nucl} = 4.02 \times 10^{-25} \text{ cm}^2$ 、 $\lambda = 66.1 \text{ cm}$ となる。ここで、 λ の値については、水中での一次陽子の粒子数の減衰の測定から $\lambda_{meas} = 83.6 \text{ cm}$ という値が求められている。この値を用いて、水中残飛程 $R = R_{80}$ (ブラッグカーブのピーク値を 100% とした時、その後方の 80% に落ちた時の位置) として定義すると、 $R = 20 \text{ cm}$ の場合、Eq. 2-12 から $\exp(-20/83.6) \approx 0.79$ となる。これは、入射粒子が飛程末端まで非弾性散乱を起こさず生存する確率を表し、そのため、入射する一次陽子の約 21% は損失されると見積もられる。

第3章 線量計算の方法

本章では研究に用いた線量計算の方法について述べる。また、線量計算で使用する水等価厚モデルやビーム輸送方程式を用いたビームの位相空間の計算法についても説明する。

3.1 水等価厚モデル^{[12][34]}

3.1.1 水等価厚モデルの概要

人体は、C, H, O, N, Caなどの元素から構成されている不均質媒質であるが、多くの水分を含み平均的には水に類似した物質で構成されていると近似することが出来る。そこで治療計画では、人体を異なる密度の水から構成される物質とみなし、水中で測定した深部線量分布を用いて、体内での線量分布を予測する方法が使用されている。この手法を水等価厚モデルと呼ぶ。

水等価厚モデルでは、水以外の物質中でのエネルギー損失を、同量の損失が水中で起こると仮定した場合の水の厚さに換算する。水等価厚モデルの概念を Fig. 3-1 に示す。エネルギー E_i の陽子線が幾何学的長さ t_m の物質を通過後にエネルギー損失 $|E_f - E_i|$ を起こしたとする。このエネルギー損失量と同量の損失を起こす水の幾何学的長さ t_w は次式のように書くことが出来る。

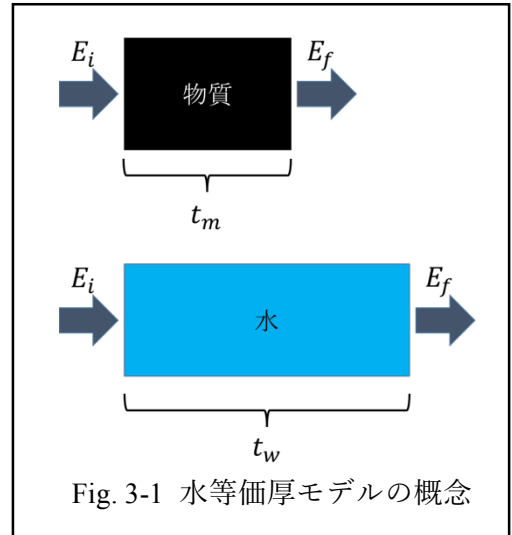


Fig. 3-1 水等価厚モデルの概念

$$t_w = t_m \frac{\rho_m \bar{S}_m}{\rho_w \bar{S}_w} \quad (\text{Eq. 3-1})$$

ここで、 ρ_m, ρ_w は物質と水の質量密度 $[\text{g}/\text{cm}^3]$ 、 \bar{S}_m, \bar{S}_w は物質と水の質量阻止能である。そして、 t_m と t_w の比 t_w/t_m をその物質の水等価厚比(Water Equivalent Length Ratio: WELR)と言い、次式のように表す。水等価厚比は阻止能比に合致する。

$$\text{WELR} = \frac{\rho_m \bar{S}_m}{\rho_w \bar{S}_w} \quad (\text{Eq. 3-2})$$

水等価厚比をこのように表現できるのは、質量阻止能比が、低エネルギー領域を除き、物質のみに依存しエネルギーへの依存性が小さいと事実に基づいている。真鍮、アルミニウム合金、アクリルに対して、エネルギーを横軸に、水等価厚比を縦軸にプロットしたものを Fig. 3-2 に示す。真鍮の場合、10 MeV 以下の低エネルギー領域では 150 MeV 近辺の領域と比べて、10%程度の低下が見られる。しかし、10 MeV の陽子線は水中飛程が 1.2 mm であり、低エネルギー領域での水等価厚比の誤差が陽子線の飛程損失に与える影響は小さい。そのため、高密度の物質ほどエネルギーへの依存性が大きく、厳密には入射エネルギーの関数ではあるが、広いエネルギーの範囲では一定値として扱っても問題ない。このことから、水等価厚比はエネルギーに依らない物質固有の定数として扱う。

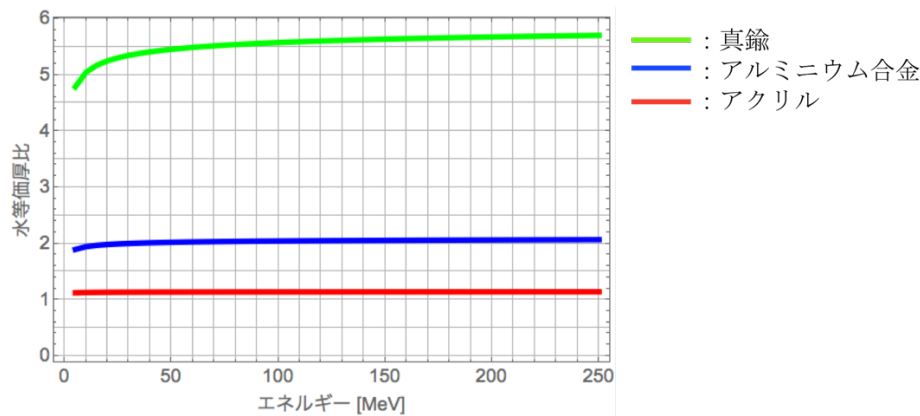


Fig. 3-2 エネルギーに対する水等価厚比の変化

3.1.2 治療計画における CT 画像の利用

臨床で用いられている治療計画の線量計算においては、入力データとして患者体内の水等価厚比の分布を X 線 CT 画像から算出し求める必要がある^[35]。X 線 CT 画像は多数の pixel から構成されており、各 pixel には CT 値が割り当てられている。CT 値とは、物質の平均的な X 線吸収係数を反映する値であり、ほぼ物質の電子密度に比例し、Hounsfield Unit [HU] という単位で表される。一方、陽子線の飛程は、電子密度 $\rho N_A Z/A$ に比例するだけでなく平均イオン化ポテンシャル $I(Z)$ にも依存する (ρ : 質量密度, N_A : アボガドロ定数, Z : 原子番号, A : 質量数)。よって、CT 値と飛程の関係は単純な比例関係ではなく、物質の元素組成にも依存する。そのため、次に示すように測定データに基づいて作成した変換テーブルを用いて各 pixel の CT 値を同じエネルギー損失を与える水等価厚に変換する。Fig. 3-3 に国立がん研究センター東病院(NCCHE)で使用している CT 値-水等価厚比変換テーブルを示す。NCCHE では、Kanematsu らが提案した方法^[36]を用いて、この変換テーブルを作成している。すなわち、水ファントム内に質量密度や元素組成が既知のリン酸水素二カリウム水溶液、エタノール、空気、水の四つの物質を円筒型容器に満たし、CT 画像を撮像し各 CT 値を求め、別個に陽子線を使用して各物質を満たした容器を通過する陽子線の飛程損失を求めることにより四つの物質の水等価厚比を求める。そして、それらを線形補間することで、CT 値-水等価厚比変換テーブルを取得する。このように X 線 CT 画像から体内組織の水等価厚比へ変換した画像を得る手段は大変有効であるが、同じ物質でも撮像で得られる CT 値そのものが撮像対象の大きさや周囲の空洞、骨などの存在により変化するために、CT 値から水等価厚比への変換には、 $\pm 3\%$ 程度の誤差があることが知られている。また、NCCHE では CT 画像の pixel サイズ W_{CT} は頭頸部では 0.585 mm、体幹部では 0.938 mm で撮像されている。線量計算においては、この CT 原画像の $2 \times 2 = 4$ pixel を平均化した情報を用い、合理的な空間解像度を保ちながら計算時間の短縮を図っている。

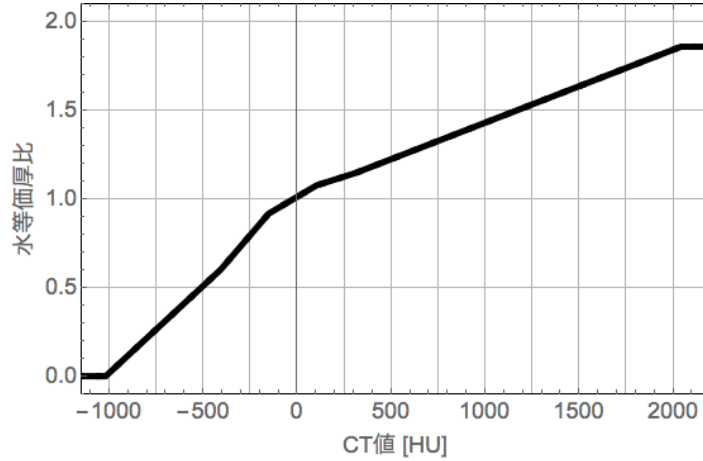


Fig. 3-3 NCCHE の CT 値-水等価厚比変換テーブル

3.2 ビーム輸送方程式を用いたビームの位相空間の計算法

陽子線は進行方向に物質があると、陽子の電離損失や多重クーロン散乱によって、陽子群の位置と角度分布が複雑に変化する。ビーム輸送方程式は、このように輸送される陽子群の位置や角度の広がりを記述するものである。ビームの進行方向を z 軸にとり、それと直交する面内に互いに直交するように x , y 軸をとる(通常、 x 軸を水平方向、 y 軸を垂直方向にとる)。ビーム入射方向の位置 z での陽子線の水平方向の位相空間分布は、横軸にビーム中心軸からの水平方向の位置のずれ x 、縦軸に x - z 面内における z 軸からの角度のずれ θ_x を個々の陽子に対してプロットした陽子群の頻度分布である(垂直方向である y 方向にも同様に位相空間を定義する)。この分布は一般的に傾きのある二次元 Gauss 分布で近似でき、等値面は楕円で表される。この楕円をビーム楕円と呼び、Fig. 3-4 にその概形を示す。この楕円を表現する 2 行 2 列の対称行列を Beam Matrix(σ 行列)と言い、 σ と表す。これを用いて、個々の粒子の位相空間ベクトルを \mathbf{x} とすると、陽子群全体の位相空間分布を代表する位相空間楕円は以下の二次形式で表現できる。

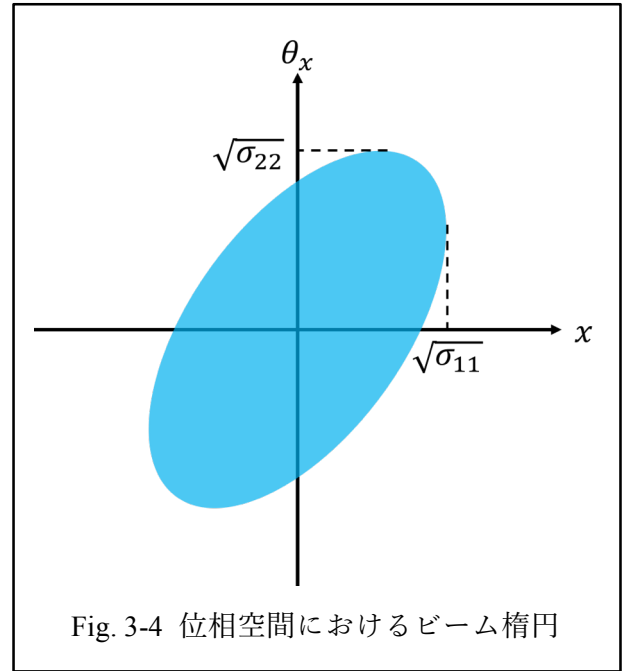


Fig. 3-4 位相空間におけるビーム楕円

この楕円をビーム楕円と呼び、Fig. 3-4 にその概形を示す。この楕円を表現する 2 行 2 列の対称行列を Beam Matrix(σ 行列)と言い、 σ と表す。これを用いて、個々の粒子の位相空間ベクトルを \mathbf{x} とすると、陽子群全体の位相空間分布を代表する位相空間楕円は以下の二次形式で表現できる。

$${}^t\mathbf{x}\sigma^{-1}\mathbf{x} = 1 \quad (\text{Eq. 3-3})$$

ここで、 σ と粒子の位相空間ベクトル \mathbf{x} は次のように定義する。

$$\sigma = \begin{bmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} \\ \sigma_{12} & \sigma_{22} \end{bmatrix} \quad (\text{Eq. 3-4})$$

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} x \\ \theta_x \end{bmatrix} \quad (\text{Eq. 3-5})$$

ここで σ_{11} は位置分布の分散、 σ_{22} は角度分布の分散、 σ_{12} は位置と角度の共分散を表す。

次に、陽子線がビーム進行方向にある距離 L だけ進んだ位置における位相空間ベクトル \mathbf{x}' を考える。位相空間ベクトル \mathbf{x}' は \mathcal{R} (Transfer Matrix)を用いて次のように表すことができる。

$$\mathbf{x}' = \mathcal{R}\mathbf{x} \quad (\text{Eq. 3-6})$$

これを \mathbf{x} について解き、Eq. 3-3 に代入して下の示す過程で計算を行う。

$$\begin{aligned} {}^t(\mathcal{R}^{-1}\mathbf{x})\boldsymbol{\sigma}^{-1}(\mathcal{R}^{-1}\mathbf{x}) &= 1 \\ \therefore {}^t\mathbf{x} {}^t\mathcal{R}^{-1}\boldsymbol{\sigma}^{-1}\mathcal{R}^{-1}\mathbf{x} &= 1 \\ \therefore {}^t\mathbf{x}(\mathcal{R}\boldsymbol{\sigma} {}^t\mathcal{R})^{-1}\mathbf{x} &= 1 \end{aligned} \quad (\text{Eq. 3-7})$$

ここで、Eq. 3-7 を Eq. 3-3 と同様の形と考えると、Transfer Matrix \mathcal{R} を通過後の Beam Matrix $\boldsymbol{\sigma}'$ は以下の式で表現することができる。

$$\boldsymbol{\sigma}' = \mathcal{R}\boldsymbol{\sigma} {}^t\mathcal{R} \quad (\text{Eq. 3-8})$$

磁場のないドリフト空間の場合、

$$\mathcal{R} = \begin{bmatrix} 1 & L \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (\text{Eq. 3-9})$$

であり、Eq. 3-8 より $\boldsymbol{\sigma}$ 行列は次のように書き換えることができる。ここで $\boldsymbol{\sigma}$ 、 $\boldsymbol{\sigma}'$ を次のように定義する。

$$\boldsymbol{\sigma} = \begin{bmatrix} \sigma_{11,0} & \sigma_{12,0} \\ \sigma_{12,0} & \sigma_{22,0} \end{bmatrix} \quad (\text{Eq. 3-10})$$

$$\boldsymbol{\sigma}' = \begin{bmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} \\ \sigma_{12} & \sigma_{22} \end{bmatrix} \quad (\text{Eq. 3-11})$$

$$\begin{bmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} \\ \sigma_{12} & \sigma_{22} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sigma_{11,0} & \sigma_{12,0} \\ \sigma_{12,0} & \sigma_{22,0} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 2\sigma_{12,0} & \sigma_{22,0} \\ \sigma_{22,0} & 0 \end{bmatrix} L + \begin{bmatrix} \sigma_{22,0} & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} L^2 \quad (\text{Eq. 3-12})$$

最後に、陽子線が物質中で多重クーロン散乱を受けて厚さ z だけ通過した場合の Beam Matrix を考える。多重クーロン散乱の効果は陽子の角度の拡がりだけではなく、位置の拡がりとしても現れ、物質が厚くなるほど位置の拡がりが蓄積され無視出来ない大きさになる。物質の厚さ z だけ通過した Beam Matrix 要素は次式で表される^[37]。

$$\sigma_{22}(z) = \sigma_{22,0} + \int_0^z \frac{d\langle\theta_0^2\rangle}{ds} ds \quad (\text{Eq. 3-13})$$

$$\sigma_{12}(z) = \sigma_{12,0} + \sigma_{22,0}z + \int_0^z (z-s) \frac{d\langle\theta_0^2\rangle}{ds} ds \quad (\text{Eq. 3-14})$$

$$\sigma_{11}(z) = \sigma_{11,0} + 2\sigma_{12,0}z + \sigma_{22,0}z^2 + \int_0^z (z-s)^2 \frac{d\langle\theta_0^2\rangle}{ds} ds \quad (\text{Eq. 3-15})$$

ここで、 $\sigma_{11,0}$ 、 $\sigma_{12,0}$ 、 $\sigma_{22,0}$ は物質に入射する際の Beam Matrix 要素である。Eq. 3-13 から Eq. 3-15 の右辺の積分項が多重クーロン散乱の効果を表現したもので、2.2 節で示した Highland の簡易式を積分することで求めることができる。しかし、Highland の簡易式はある程度の厚さのある物質中での

計算で成り立ち、微小な厚さ ds では成り立たない問題点がある。この問題に対して Gottschalk らは Eq. 3-16 のように補正項を積分外に出すという方法を与えている^[28]。ここで陽子線の位置分布を Gauss 分布として、その標準偏差を $\sigma(z)$ とすると、 $\sigma(z) = \sqrt{\sigma_{11}(z)}$ であることから、Eq. 3-15 は次式のように書き換えることが出来る。

$$\sigma(z)^2 = \sigma_{11,0} + 2\sigma_{12,0}z + \sigma_{22,0}z^2 + \frac{14.1^2}{X_0} \left(1 + \frac{1}{9} \log_{10} \frac{z}{X_0}\right)^2 \int_0^z (z-s)^2 \frac{ds}{(\beta_{cp})^2} \quad (\text{Eq. 3-16})$$

3.3 有効線源モデル^[12]

スキャニング照射法は、加速器から取り出した細いビームを、側方向にはスキャニング電磁石の磁場の強さを変えて、また深部方向にはレンジシフタの厚さや加速器のエネルギーを調整することで、そのビームが作るスポットの三次元位置を走査し、腫瘍全体を均一に照射する方法である。

ビームラインには、照射野を形成するために用いる汎用機器と、照射条件に応じて個々に製作する照射器具(ブロードビーム法におけるボーラスやコリメータ)がある。NCCHE のスキャニング照射法では、汎用機器の一つとしてレンジシフタを用いる。レンジシフタの材質はアクリル(WELR = 1.16)で、その厚さは最大厚 127 mm まで 1 mm ごとに選択できる。3.2 節で述べたように、物質が厚くなるほど多重クーロン散乱の効果は蓄積されビームサイズは増大するので、レンジシフタを通過した陽子線はその厚さに応じてアイソセンターでのビームサイズが大きくなる。また、このレンジシフタの厚さは、照射条件が決まると一つに決まる。スキャニング照射法では、ビームライン上に、レンジシフタの他に真空窓、空気、ビームモニターなどの物質が存在する。患者上流にあるこれらのビームライン上の物質における多重クーロン散乱の効果は、beam matrix を数学的に操作することで、その媒質によって拡大されるビームを仮想的なある線源から照射されるものとして記述することができる。これは有効線源モデルと呼ばれ、その概念図を Fig. 3-5 に示す。アイソセンターでの σ 行列に対して、アイソセンターよりも上流に L_{eff} (< 0)だけドリフトすることで、beam matrix 要素 σ_{12} を 0 とすることができ、これが有効線源の定義を与える。これは、位相空間上で有効線源位置でのビーム楕円が直立楕円とすることに対応する。アイソセンターとこの線源の間の距離を有効線源距離 L_{eff} 、この線源の位置の拡がりの分散 $\sigma_{11,\text{eff}}$ 、角度の拡がりの分散 $\sigma_{22,\text{eff}}$ の三つを有効線源パラメータと言う。

有効線源パラメータは Eq. 3-8 を用いることで導出でき、有効線源での Beam Matrix σ_{eff} は次のように書き換えられる。

$$\sigma_{\text{eff}} = \mathbf{R} \sigma^t \mathbf{R} \quad (\text{Eq. 3-17})$$

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} 1 & L_{\text{eff}} \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (\text{Eq. 3-18})$$

Eq. 3-17 に Eq. 3-18 を代入すると、

$$\begin{bmatrix} \sigma_{11,\text{eff}} & 0 \\ 0 & \sigma_{22,\text{eff}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & L_{\text{eff}} \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \sigma_{11} & \sigma_{12} \\ \sigma_{12} & \sigma_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ L_{\text{eff}} & 1 \end{bmatrix} \quad (\text{Eq. 3-19})$$

と書くことが出来る。これらの計算をすると、有効線源パラメータは以下のように定義できる。

$$-L_{\text{eff}} = \frac{\sigma_{12}}{\sigma_{22}} \quad (\text{Eq. 3-20})$$

$$\sigma_{22,\text{eff}} = \sigma_{22} \quad (\text{Eq. 3-21})$$

$$\sigma_{11,\text{eff}} = \sigma_{11} - \frac{\sigma_{12}^2}{\sigma_{22}} \quad (\text{Eq. 3-22})$$

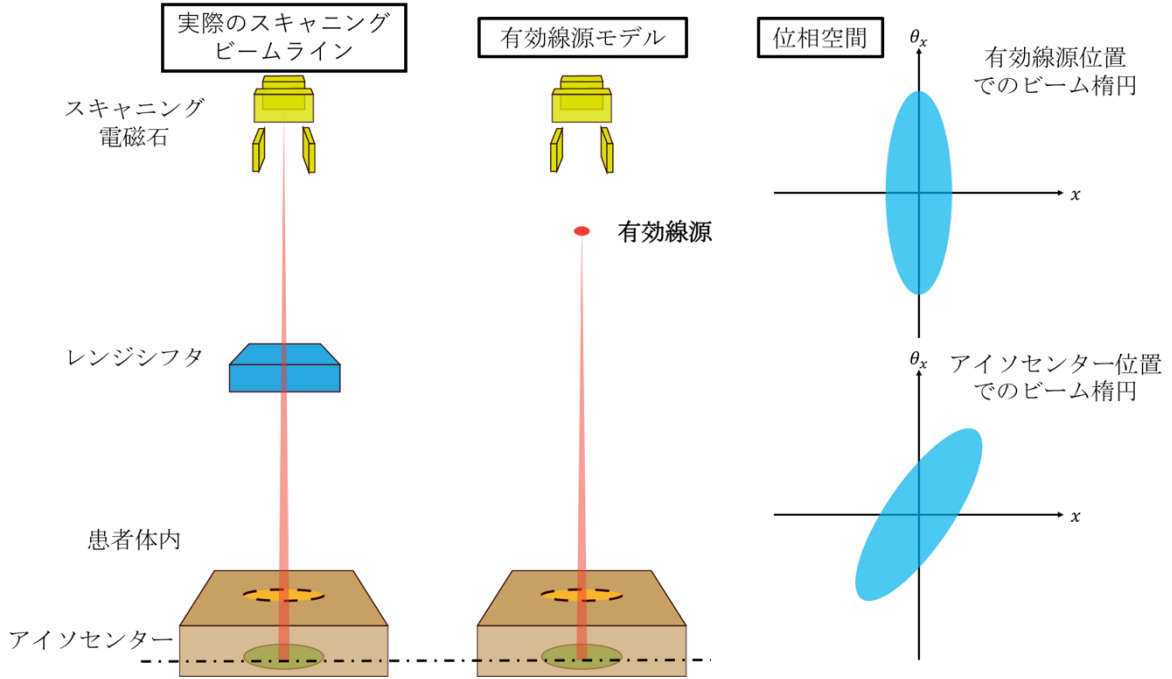


Fig. 3-5 有効線源モデルの概念図

3.4 Pencil Beam Algorithm^[12]

Pencil Beam Algorithm (PBA)は現在の陽子線治療計画で最も使用されている線量計算法である。線量計算では、回転ガントリーに固定した三次元座標系を考える。この座標系は、ビーム中心軸を z 方向、回転ガントリーの回転軸方向を y 方向となるように定義し、 x - y - z 座標系が左手系を成すように x 方向を定義した座標系である。この座標系で、ビーム進行方向のある位置 z において x - y 平面で (x_0, y_0) に分布の中心を持つビームカーネルを考える。この面内で、点 (x, y, z) を中心とする小体積画素(voxel: volume element の略)に付与する線量 $d(x, y, z)$ は、側方分布関数 OCR と水中で測定した深部線量分布 dd を用いて次式のように表現される。

$$d(x, y, z) = dd(R_{\text{ini}} - R_z) \times OCR(x - x_0, y - y_0; \sigma_{\text{tot},x}(x_0, y_0, z), \sigma_{\text{tot},y}(x_0, y_0, z)) \quad (\text{Eq. 3-23})$$

ここで、 R_{ini} は水中入射時の陽子線の水中残飛程、 R_z は点 (x_0, y_0, z) における陽子線の水中残飛程、 $\sigma_{\text{tot},x}(x_0, y_0, z)$ 、 $\sigma_{\text{tot},y}(x_0, y_0, z)$ はそれぞれ深度 z での x 、 y 方向のビームの側方位置分布の標準偏差であり、Eq. 3-16 の左辺の $\sigma(z)$ を表している。また、 OCR には一般的に二次元 Gauss 分布が用いられ、以下の式で表される。

$$OCR(x - x_0, y - y_0; \sigma_{tot,x}(z), \sigma_{tot,y}(z)) = \frac{1}{2\pi \cdot \sigma_{tot,x}(x_0, y_0, z) \cdot \sigma_{tot,y}(x_0, y_0, z)} \exp\left(-\frac{(x - x_0)^2}{2\sigma_{tot,x}(x_0, y_0, z)^2} - \frac{(y - y_0)^2}{2\sigma_{tot,y}(x_0, y_0, z)^2}\right) \quad (\text{Eq. 3-24})$$

そして、ビームの側方位置の拡がり σ_{tot} ($\sigma_{tot,x}$ と $\sigma_{tot,y}$ の総称) は、レンジシフタ入射前のビームサイズ σ_{ini} ($\sigma_{ini,x}$ と $\sigma_{ini,y}$ の総称) とレンジシフタ内での多重クーロン散乱による拡がり σ_{RS} と患者体内での多重クーロン散乱による拡がり σ_{pat} より、次式のように計算することが出来る。

$$\sigma_{tot} = \sqrt{\sigma_{ini}^2 + \sigma_{RS}^2 + \sigma_{pat}^2} \quad (\text{Eq. 3-25})$$

ここで、 $\sigma_{ini}^2 + \sigma_{RS}^2$ は有効線源モデルにより計算を行う。また、患者体内での多重クーロン散乱による拡がりの計算は、ビーム中心軸上の点 (x_0, y_0, z) の voxel の水等価厚比 $WELR_z$ と voxel 厚 Δz を用いて Highland の簡易式を積分することで求められる。患者体表面から水等価厚深度 z_{WEL} 位置の σ_{pat} は次式のように計算を行った。

$$\sigma_{pat}^2 = \frac{14.1^2}{X_{0,water}} \left(1 + \frac{1}{9} \log_{10} \frac{z_{WEL}}{X_{0,water}}\right)^2 \int_0^{z_{WEL}} (z_{WEL} - s)^2 \frac{ds}{(\beta_{cp})^2} \quad (\text{Eq. 3-26})$$

$$z_{WEL} = \sum_z WELR_z \cdot \Delta z \quad (\text{Eq. 3-27})$$

ここで p は陽子の運動量、 $\beta = v/c$ は陽子の速度 v と真空中の光速 c の比、 $X_{0,water}$ は水の放射長である。上記の式は、水等価厚比を用いることで、水と異なる物質を通過した際の多重クーロン散乱の効果を、異なる質量密度の水内で計算したことに相当する。

3.5 Simplified Monte Carlo 法^[19-23]

Simplified Monte Carlo (SMC) 法は、個々の一次陽子についてその軌跡を確率的に計算し、各陽子が付与する線量を合算することで全体の線量分布を求める方法である。一次陽子は、有効線源で位置と角度の拡がりを標準偏差に持つ正規乱数を用いて発生させ、陽子には $(x, y, z, \theta_x, \theta_y, r)$ の 6 つの情報を持たせる。 x, y, z は陽子の位置、 θ_x, θ_y は陽子の運動方向を表す射影角である。また、PBA 法と同様に水等価厚モデルを用いて計算を行うため、物質中の飛程損失を水等価な飛程損失として扱い、 r は陽子の持つ水中での残飛程である。

患者体内は、一辺の voxel サイズが $\Delta x, \Delta y, \Delta z$ の直方体の voxel の集合として考え、PBA 法と同様に、座標系は回転ガントリーに固定した x - y - z 座標系を用いる。計算には CT 画像の $2 \times 2 = 4$ pixels を平均化した情報を用い、 $\Delta x = \Delta z = 2 \times W_{CT}$ とした。また、回転ガントリーの回転軸方向 y は患者の体軸方向と一致し、体軸方向には CT は一定厚間隔で撮像されている。この撮像間隔を W_{slice} として、 $\Delta y = W_{slice}$ とした。NCCHE の治療計画で用いられている CT の撮像間隔 W_{slice} は頭頸部では 3 mm、体幹部では 4 mm である。

陽子と物質との相互作用は、通過した voxel ごとに計算する。陽子と物質の相互作用として、エネルギー損失、多重クーロン散乱、原子核反応の三種類がある。FMC 法ではこれら全てを計算して

いるのに対して、SMC 法ではエネルギー損失、多重クーロン散乱のみの計算を行うことで計算の高速化を実現している。

エネルギー損失の計算は水等価厚モデルを用い、一次陽子が voxel に付与する線量値の算出は PBA 法と同様に水中で測定した深部線量分布を利用する。線量付与の計算に測定値を用いることで、FMC 法と比べて計算時間の短縮化を実現している。FMC 法では、標的原子核との反応で生成される二次粒子を追跡し、それらがもたらす線量付与を個別に計算している。また、入射エネルギーが同じ陽子でも物質中のエネルギー損失には揺らぎがあり、この効果についても FMC 法では取り扱っている。このような物理現象を FMC 法では粒子ごとに計算を行うため計算時間が膨大になってしまう。SMC 法では、原子核反応やエネルギー損失の揺らぎを各々の一次陽子について計算しないが、これらの効果について、深部線量分布の測定値には平均的に反映されているため、voxel に付与される線量値に関しては間接的にこれらの影響を考慮している。

陽子が複数の voxel を通過する間に各 voxel での多重クーロン散乱が累積する。小角散乱の場合は、その散乱の射影角について加法則が良い精度で成立する。各 voxel を通過することで与えられる散乱の角度は、Highland の簡易式で計算した標準偏差 σ_{scat} に従う正規乱数を生成することで確率的に決定する。標準偏差 σ_{scat} の計算式を Eq. 3-28 に示す。

$$\sigma_{scat} = \frac{14.1}{\beta cp} \left(1 + \frac{1}{9} \log_{10} \frac{t}{X_{0,water}} \right) \sqrt{\frac{WELR \times \Delta z}{X_{0,water}}} \quad (\text{Eq. 3-28})$$

ここで、 t は物質の水等価距離を表し、体内入射時の一次陽子は水中残飛程 r_{ini} を持つため、 $t = r_{ini}$ とした。SMC 法では、 $(n+1)$ ステップ目の一次陽子の情報は、 n ステップ目の情報を用いて計算を行う。SMC 法の計算概念を Fig. 3-6 に示す。

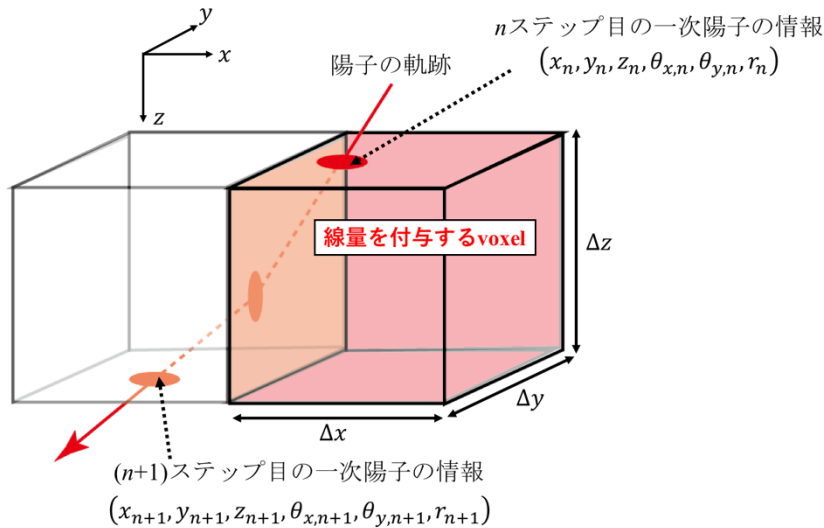


Fig. 3-6 SMC 法計算の概念図

線量付与の計算は、 $\text{WELR}(x_n, y_n, z_n)$ を持つ voxel に対して、voxel ビーム入射面と出射面の陽子の水中残飛程の差($\text{WELR}(x_n, y_n, z_n) \times \Delta z$)から算出される線量値が付与されると仮定して計算を行う。そして、 $(n+1)$ ステップ目の一次陽子の情報は、 n ステップ目の情報を用いて以下の漸化式で計算する。

$$x_{n+1} = x_n + (\theta_{x,n} \times \Delta z) \quad (\text{Eq. 3-29})$$

$$y_{n+1} = y_n + (\theta_{y,n} \times \Delta z) \quad (\text{Eq. 3-30})$$

$$z_{n+1} = z_n + \Delta z \quad (\text{Eq. 3-31})$$

$$\theta_{x,n+1} = \theta_{x,n} + \text{NRN}(0, \sigma_{\text{scat}}) \quad (\text{Eq. 3-32})$$

$$\theta_{y,n+1} = \theta_{y,n} + \text{NRN}(0, \sigma_{\text{scat}}) \quad (\text{Eq. 3-33})$$

$$r_{n+1} = r_n - (\text{WELR}(x_n, y_n, z_n) \times \Delta z) \quad (\text{Eq. 3-34})$$

ここで $\text{NRN}(0, \sigma_{\text{scat}})$ は平均値 0、標準偏差 σ_{scat} の正規乱数(Normal Random Number)を表す。

最後に、モンテカルロ法で計算する線量分布は発生させる粒子数によって統計的にばらつき、線量分布の計算精度に影響する。本研究では、治療計画結果の照射標的(Planning Target Volume: PTV)内の線量分布の統計誤差が処方線量の 0.57% rms となるように、発生させる一次陽子数は各ビームカーネルで 10^6 個とした。

3.6 Full Monte Carlo 法

陽子線の物質への線量付与は電磁氣的相互作用が主であるが、原子核反応により生成された二次粒子もまた線量を物質に与える。より高精度な線量分布計算を行うためには、原子核反応による二次粒子についても追跡するモンテカルロコードを用いる必要がある。モンテカルロコードには様々な種類があるが、本研究では GEANT4^[15]を使用した。

GEANT4 は、陽子・中性子・電子・ γ 線・ π 粒子・ μ 粒子などの素粒子が物質中で起こす複雑な振る舞いや反応を正確にシミュレーションする大規模ソフトウェアである。高エネルギー物理や宇宙線、原子核実験などで広く利用され成果を上げてきたが、近年は放射線医学治療の分野でのシミュレーションにも応用されている。GEANT4 は、物理相互作用やビームライン上の機器や器具などを構成する物質の組成や、その幾何学的配置の仕方などを指定する様々な関数が用意されており、汎用性が高いソフトウェアである。しかし、GEANT4 では C++を用いてこれらを目的に合わせて構築する必要があり、プログラミング初心者には困難を感じるといった課題があった。そのような背景から GEANT4 の医学応用のために、PTSim (GEANT4 based Particle Therapy Simulation framework)が開発された^[38]。本研究では、GEANT4 version 9.6.p03 上に構築した粒子線治療シミュレーションを行うためのフレームワーク PTSim を用いてシミュレーションを行った。

GEANT4 内のエネルギー損失の計算は Bethe-Bloch の式^[26]を用いて計算を行っているが、多重クーロン散乱の計算は Lewis の理論^[39]を元に行っている。Highland の簡易式^[28-30]やMolière理論^{[27][28]}では 1 つの計算ステップで角度分布のみを計算するのに対し、Lewis の理論ではステップ毎に粒子の位置と進行方向を確率的に計算する。そして、GEANT4 ではエネルギー損失や多重クーロン散乱のよ

うな電磁氣的相互作用についてはそれぞれ1つの計算モデルが対応して1ステップに対してそれらの計算モデルを用いて計算を行うが、原子核反応については1ステップに対して複数の反応過程が存在し、どの原子核反応が起こるか確率的に計算を行っている。GEANT4における物理過程の詳細は計算方法については文献[40]に詳しく載っている。

第4章 線量分布最適化の方法

一般的に最適化とは、与えられた制約条件のもとで目的関数の値を最大または最小にする変数の値を求める作業のことを言う。理想的な放射線治療とは、腫瘍にのみ高線量を照射し、その周辺の正常組織に対しては一切線量付与を行わないような線量分布を形成するものである。このような線量分布により近づけさせるために、線量分布最適化は大変重要な役割を果たす。線量分布最適化は、関心領域(Region Of Interest: ROI)に線量評価点を配置し、その線量評価点に目標線量や重みを設定して、目標線量と計算線量の差の二乗に重みを付けて和を取った χ^2 を最小化することで行われる。

本章では、線量分布最適化のアルゴリズムと最適化計算で用いるパラメータの設定指針について述べる。

4.1. 目的関数と逐次近似法

線量分布計算法によって計算した各ペンシルビームの作るビームカーネル（単位強度のペンシル状の陽子線が作る線量分布）を用いて、腫瘍に対しては均一な処方線量を与え、同時にその周辺の正常組織への線量は出来る限り低減する線量分布を実現するような各ペンシルビームのビームウェイト（ビーム強度）を求めることが、線量分布最適化の目的である。線量分布最適化は、線量分布計算法によって求めた線量値と目標線量の差の二乗に線量評価点ごとに重みを掛けて和をとって求めた χ^2 を目的関数と定義し、その関数が最小になるようなビームウェイトを求めることで達成される。本研究ではビームウェイト計算の収束性が高く、計算時間が短いという特徴を持つ最小二乗法の一つのアルゴリズムを採用する^[41]。このアルゴリズムは、スイスの Paul Sherrer Institute (PSI)で実施された π 中間子によるがん治療(1992 年に中止された)用に開発されたアルゴリズムに基づいている。最小化すべき目的関数 χ^2 を次式のように定める。

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N g_i (P_i - D_i)^2 \quad (\text{Eq. 4-1})$$

N は線量評価点の総数、 P_i は線量評価点 i の目標線量、 D_i は線量評価点 i の計算線量である。ここで、照射標的(PTV)内の目標線量 P_i として処方線量の 100%を、PTV 以外の線量評価点の目標線量 P_i は 0%を設定する。また、 g_i は線量評価点 i に設定した重みであり、これは P_i と D_i の差の二乗が χ^2 に影響する割合を調整するパラメータである。このパラメータの決定指針は 4.3 節で述べる。そして、線量評価点 i の計算線量 D_i は次式のように定義する。

$$D_i = \sum_{j=1}^M w_j \cdot d_{i,j} \quad (\text{Eq. 4-2})$$

ここで、 M はスポット数、 $d_{i,j}$ は単位強度を持つ j 番目のビームカーネルが線量評価点 i に付与する線量値である。そして、 w_j は j 番目のビームカーネルのビームウェイトであり、最適化計算で求めるべき量となる。Eq. 4-1 で定義した χ^2 は M 個の変数 w_j ($j = 1, 2, \dots, M$)を持つ二次関数であり、 w_j ($j = 1, 2, \dots, M$)について制限条件がない場合には、ビームウェイト w_j ($j = 1, 2, \dots, M$)で偏微分したものが0になるような w_j ($j = 1, 2, \dots, M$)が χ^2 を最小化する。そのため、次式のような連立方程式を解くことで χ^2 を最小化するビームウェイトを求めることが出来る。

$$\frac{\partial \chi^2}{\partial w_j} = 0 \quad (j = 1 \sim M) \quad (\text{Eq. 4-3})$$

ここで、一変数関数 $f(x)$ の最小値を逐次近似を用いて解く方法としてよく知られている Newton 法を紹介する。点 x の近傍点における関数 $f(x + \Delta x)$ を Taylor 展開すると、 Δx の二次式として近似的に次式のように書き表せる。

$$f(x + \Delta x) \approx f(x) + f'(x) \cdot \Delta x + \frac{1}{2} f''(x) \cdot (\Delta x)^2 \quad (\text{Eq. 4-4})$$

より正確に Taylor 展開を行えば Δx の三次以上の項も現れるが、 Δx が小さければこれらの項は急激に小さくなるため無視する。Eq. 4-4 が最小になる値は、 Δx で微分したものを 0 とおくことで求められ、この解は $\Delta x = -f'(x)/f''(x)$ である。そのため、 $(n + 1)$ 回の反復後の解 x_{n+1} は x_n を用いて次式のように計算できる。

$$x_{n+1} = x_n - \frac{f'(x)}{f''(x)} \quad (\text{Eq. 4-5})$$

これを反復する方法を Newton 法と呼ぶ。この反復は理想的には $f'(x) = 0$ となるまで繰り返すべきであるが、計算機では実数を有限桁で打ち切った計算をしているので、いくら反復しても厳密には 0 にならない可能性がある。したがってある程度小さい値になったところで計算を打ち切る条件を設定する必要がある。また、Newton 法は真の最適解の近傍値から計算を開始すると収束が極めて速いことが知られている。これは、 n 回目の反復後の近似値と真値との誤差を ε_n とすると、 $(n + 1)$ 回目の反復後の近似値と真値の誤差 ε_{n+1} はほとんど $(\varepsilon_n)^2$ の定数倍になる二次収束をする。

この方法を M 個の変数を持つ目的関数 χ^2 に適用する。点 (w_1, \dots, w_M) の近傍点における目的関数 $\chi^2(w_1 + \Delta w_1, \dots, w_M + \Delta w_M)$ の二次の項までの Taylor 展開は次式のように書くことが出来る。

$$\chi^2(w_1 + \Delta w_1, \dots, w_M + \Delta w_M) = \overline{\chi^2} + \sum_{j=1}^M \left(\frac{\partial \chi^2}{\partial w_j} \cdot \Delta w_j \right) + \frac{1}{2} \sum_{j,k=1}^M \left(\frac{\partial^2 \chi^2}{\partial w_j \partial w_k} \cdot \Delta w_j \cdot \Delta w_k \right) \quad (\text{Eq. 4-6})$$

ここで文字上のバーは点 (w_1, \dots, w_M) での値を表す。この二次式を Δw_j で偏微分したものを 0 とおくと、次式のようになる。

$$\frac{\partial \chi^2}{\partial w_j} + \sum_{k=1}^M \left(\frac{\partial^2 \chi^2}{\partial w_j \partial w_k} \cdot \Delta w_k \right) = 0 \quad (\text{Eq. 4-7})$$

一般的な $M \times M$ のヘッセ行列 \mathcal{H}

$$\mathcal{H} = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \chi^2}{\partial w_1^2} & \dots & \frac{\partial^2 \chi^2}{\partial w_1 \partial w_M} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 \chi^2}{\partial w_M \partial w_1} & \dots & \frac{\partial^2 \chi^2}{\partial w_M^2} \end{bmatrix} \quad (\text{Eq. 4-8})$$

の n 回目の反復時の点 $(w_{1,n}, \dots, w_{M,n})$ における値を $\overline{\mathcal{H}}_n$ と書き、 $\overline{\partial \chi^2 / \partial w_j}$ を右辺に移項することで M 個の連立方程式として Eq. 4-9 のように書き直すことが出来る。

$$\overline{\mathcal{H}}_n \Delta \mathbf{w}_n = -\overline{\nabla \chi_n^2} \quad (\text{Eq. 4-9})$$

ここで $\Delta \mathbf{w}_n$ は n 回目と $(n + 1)$ 回目の反復時のベクトル、 $\overline{\nabla \chi_n^2}$ は n 回目の反復時の χ^2 の勾配ベクトルであり、次式のように定義される。

$$\Delta \mathbf{w}_n = \begin{bmatrix} \Delta w_{1,n} \\ \vdots \\ \Delta w_{M,n} \end{bmatrix} \quad (\text{Eq. 4-10})$$

$$\overline{\nabla \chi_n^2} = \begin{bmatrix} \overline{\frac{\partial \chi^2}{\partial w_{1,n}}} \\ \vdots \\ \overline{\frac{\partial \chi^2}{\partial w_{M,n}}} \end{bmatrix} \quad (\text{Eq. 4-11})$$

そして、このヘッセ行列が正則で逆行列を持てば、差分ベクトル $\Delta \mathbf{w}_n$ はヘッセ行列の逆行列 $\overline{\mathcal{H}}_n^{-1}$ と勾配ベクトル $\overline{\nabla \chi_n^2}$ を用いることで、

$$\Delta \mathbf{w}_n = -\overline{\mathcal{H}}_n^{-1} \overline{\nabla \chi_n^2} \quad (\text{Eq. 4-12})$$

と表すことができ、 $\Delta \mathbf{w}_n$ を求めることで、 $(n+1)$ 回目の反復時のビームウエイトのベクトル \mathbf{w}_{n+1} はより良い近似値を次式のように得ることが出来る。

$$\mathbf{w}_{n+1} = \mathbf{w}_n - \overline{\mathcal{H}}_n^{-1} \overline{\nabla \chi_n^2} \quad (\text{Eq. 4-13})$$

ここで、 \mathbf{w}_{n+1} は $(n+1)$ 回目の反復後の M 個のビームウエイトのベクトルである。したがって、ヘッセ行列が正則であれば、最適化問題はヘッセ行列の逆行列を計算することに還元される。しかし、この方法はビームウエイトに対して制約条件なしの最適化であるため、解として負値のビームウエイト(物理的に実現できない解)が出る可能性を排除できない。

Newton 法は収束が大変速いという特徴を持つ優れた方法である。しかし、ヘッセ行列の計算が関数によっては容易ではない、または計算は出来ても正則でなくその逆行列が存在しないなど、実用手段として問題点を有している。準 Newton 法は、ヘッセ行列の代わりに人工的に構成された近似行列 \mathbf{B} を用いることで、これらの難点を克服した方法である。本研究で用いたアルゴリズムは、正確な準 Newton 法ではないが、ヘッセ行列が正則な対角行列であるという仮定の元で計算を行っている。一般的にはヘッセ行列は対角行列ではないため、その逆行列も対角行列ではなく非対角成分を持つ。

もしヘッセ行列が正則な対角行列であったならば、 n 回目の反復時の点 $(w_{1,n}, \dots, w_{M,n})$ における値を $\overline{\mathcal{H}}_n$ は、

$$\overline{H}_n = \begin{bmatrix} \overline{\frac{\partial^2 \chi^2}{\partial w_{1,n}^2}} & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \ddots & & \vdots \\ \vdots & & \ddots & 0 \\ 0 & \dots & 0 & \overline{\frac{\partial^2 \chi^2}{\partial w_{M,n}^2}} \end{bmatrix} \quad (\text{Eq. 4-14})$$

であり、その逆行列 $\overline{\mathcal{H}}_n^{-1}$ は次式のように表せる。

$$\overline{H}_n^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\left(\frac{\partial^2 \chi^2}{\partial w_{1,n}^2}\right)} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \ddots & & \vdots \\ \vdots & & \ddots & 0 \\ 0 & \cdots & 0 & \frac{1}{\left(\frac{\partial^2 \chi^2}{\partial w_{M,n}^2}\right)} \end{bmatrix} \quad (\text{Eq. 4-15})$$

そのため、 n 回目と $(n+1)$ 回目の反復時のビームウエイトの差分ベクトル $\Delta \mathbf{w}_n$ は Eq. 4-12 より次式のように計算することが出来る。

$$\Delta \mathbf{w}_n = \begin{bmatrix} -\left(\frac{\partial \chi^2}{\partial w_{1,n}}\right) / \left(\frac{\partial^2 \chi^2}{\partial w_{1,n}^2}\right) \\ \vdots \\ -\left(\frac{\partial \chi^2}{\partial w_{M,n}}\right) / \left(\frac{\partial^2 \chi^2}{\partial w_{M,n}^2}\right) \end{bmatrix} \quad (\text{Eq. 4-16})$$

これを Eq. 4-13 に適用すると、 $(n+1)$ 回目の反復時の j 番目のビームカーネルのビームウエイト $w_{j,n+1}$ は次式となる。

$$w_{j,n+1} = w_{j,n} - \frac{\left(\frac{\partial \chi^2}{\partial w_{j,n}}\right)}{\left(\frac{\partial^2 \chi^2}{\partial w_{j,n}^2}\right)} \quad (\text{Eq. 4-17})$$

ここで、Eq. 4-1、Eq. 4-2 より、

$$\frac{\partial \chi^2}{\partial w_{j,n}} = -2 \sum_{i=1}^N \{g_i (P_i - D_{i,n}) d_{i,j}\} \quad (\text{Eq. 4-18})$$

$$\frac{\partial^2 \chi^2}{\partial w_{j,n}^2} = 2 \sum_{i=1}^N (g_i d_{i,j}^2) \quad (\text{Eq. 4-19})$$

である。よって、Eq. 4-17 は次式のように書くことが出来る。

$$w_{j,n+1} = w_{j,n} + \frac{\sum_{i=1}^N \{g_i (P_i - D_{i,n}) d_{i,j}\}}{\sum_{i=1}^N (g_i d_{i,j}^2)} \quad (\text{Eq. 4-20})$$

しかし、 $(P_i - D_{i,n})$ の項により、このままでは負のビームウエイトが現れる可能性がある。そこで、次式のような damping function $DF_{i,j,n}$ を定義する。

$$DF_{i,j,n} = \frac{w_{j,n} d_{i,j}}{D_{i,n}} \quad (\text{Eq. 4-21})$$

この damping function は、 n 回目の反復時の線量評価点 i の線量 $D_{i,n}$ に対する各ビームカーネルのビームウエイトの誤差を修正する役割を果たす。よって、Eq. 4-20 に damping function を加え、 $(n+1)$

回目の反復後の j 番目のビームウェイト $w_{j,n+1}$ は次式で計算することが出来る。

$$\begin{aligned}
w_{j,n+1} &= w_{j,n} + \frac{\sum_{i=1}^N \{g_i(P_i - D_{i,n})d_{i,j} \cdot DF_{i,j,n}\}}{\sum_{i=1}^N (g_i d_{i,j}^2)} \\
&= w_{j,n} + \frac{\sum_{i=1}^N \{g_i(P_i - D_{i,n})d_{i,j} \cdot \frac{w_{j,n} \cdot d_{i,j}}{D_{i,n}}\}}{\sum_{i=1}^N (g_i d_{i,j}^2)} \\
&= w_{j,n} + w_{j,n} \cdot \frac{\sum_{i=1}^N \{g_i \left(\frac{P_i}{D_{i,n}} - 1\right) d_{i,j}^2\}}{\sum_{i=1}^N (g_i d_{i,j}^2)} \\
&= w_{j,n} + w_{j,n} \cdot \frac{\sum_{i=1}^N \{g_i \frac{P_i}{D_{i,n}} d_{i,j}^2\}}{\sum_{i=1}^N (g_i d_{i,j}^2)} - w_{j,n} \\
&= w_{j,n} \cdot \frac{\sum_{i=1}^N \{g_i \frac{P_i}{D_{i,n}} d_{i,j}^2\}}{\sum_{i=1}^N (g_i d_{i,j}^2)} \tag{Eq. 4-22}
\end{aligned}$$

上記の式であれば、補正ファクターは常に正値をとり、ビームウェイトの初期値 $w_{j,0}$ が正であれば、 $(n+1)$ 回目の反復後の解も負値になる心配がない。

本研究では、最適化計算の打ち切り条件を χ^2 の変化を基準に設定した。 n 回目と $(n+1)$ 回目の χ^2 の差の絶対値が計算の終了条件を与える因子 ε を下回った際に、計算を打ち切る。計算の終了条件を与える因子 ε は次式のように定義した。

$$\varepsilon = N_T \times g_{i,T} \times (\delta_T \times P_{i,T})^2 + N_{OAR} \times g_{i,OAR} \times (\delta_{OAR} \times P_{i,T})^2 + N_p \times g_{i,p} \times (\delta_p \times P_{i,T})^2 \tag{Eq. 4-23}$$

ここで、 N_T はPTVの線量評価点数、 N_{OAR} はOARの線量評価点数、 N_p はOARを除くPTV周辺の正常組織(peripheral region)の線量評価点数を表す。また、 $g_{i,T}, g_{i,OAR}, g_{i,p}$ は各領域に設定した線量評価点の重み、 $P_{i,T}$ はPTV内の目標線量、 $\delta_T, \delta_{OAR}, \delta_p$ は照射標的内の目標線量に対して実現可能な誤差レベルを表す。Eq. 4-23は一点当たり期待される目標線量 P_i との誤差条件 $g_i \times (\delta \times P_i)^2$ が線量評価点数 N だけあることを表した式であり、 χ^2 の変化により計算を打ち切る条件に対しては適切だと考えた。また、 δ の値は何例かのシミュレーションでパラメータの調整を行い、計算時間と計算結果のバランスの良かった $\delta_T = 0.0001, \delta_{OAR} = \delta_p = 0.002$ を採用した。

また、実臨床での使用を考える際、ビームウェイトの制約条件は非負値というだけでは十分ではない。これは、照射装置の性能で得られる最も小さいビームウェイトとビームウェイトのdynamic rangeが決まっているためである。NCCHEのスキャニング照射装置ではビームウェイトのdynamic rangeは約100倍程度である。このような制約条件を実現する方法の一つとして、目的関数 χ^2 にビームウェイトのdynamic rangeに関する項を含め、その項はこの制約条件から外れた場合に目的関数 χ^2 が急激に増加する指数関数などで記述すれば良いと考えられる。本研究では、dynamic rangeの制約条件を含めた最適化計算は行っていないため、その取り組みは今後の課題である。

4.2. スポット配置

ビーム進行方向に対して、陽子線の distal fall-off (ピーク線量を 100%とした際、その後方の線量が 80%から 20%に下がる幅)と同程度の間隔を空けてスポットを配置し、各ビームカーネルのビームウェイトを最適化することで、元のブラッグカーブの distal fall-off を再現する SOBP を作成することが出来る。本研究で使用しているビームの distal fall-off は約 4.5 mm である。Fig. 4-1(A)にビーム進行方向に 5 mm 間隔でスポットを配置して最適化した際の線量分布を示す。青色の実線が最適化結果の線量分布、各破線がスポットの作るビームカーネルである。5 mm 間隔で配置することで、一番後方のスポットが作るビームの distal fall-off を保存する SOBP を作成することが出来る。治療計画では体内深度を水等価厚として計画を行うため、本研究ではビーム進行方向のスポット配置間隔は水等価厚で 5 mm とした。

ビーム進行方向に直交する方向(側方向)には、一本のビームカーネルが作る側方線量分布を Gauss 分布としてその拡がりをもととすると、スポット配置間隔を 1.5σ 以下にして最適化計算をすることで側方方向に平坦な線量分布を形成することが出来る。 1.5σ 以下のどの値を選択するかはある程度の任意性があり、小さい値にするほどスポット数が増えるため線量分布調整の自由度が増加する。スポット間隔を小さくするとスポット数が増加し、照射野の側方 penumbra が増加する傾向になる。そしてスポット数の増加は、計算時間とビーム照射時間の増大を招く。本研究で用いているビームは側方方向の拡がりがある程度大きいいため、スポット配置間隔を小さくすることで線量分布調整の自由度を増やすことを優先し、側方方向のスポット間隔は 1.2σ とした。Fig. 4-1(B)に側方方向にスポットを配置し、それらを最適化した線量分布を示す。各破線で描かれたビームカーネルの側方分布の拡がりは $\sigma=10$ mm であるため、スポット配置間隔は 12 mm とした。

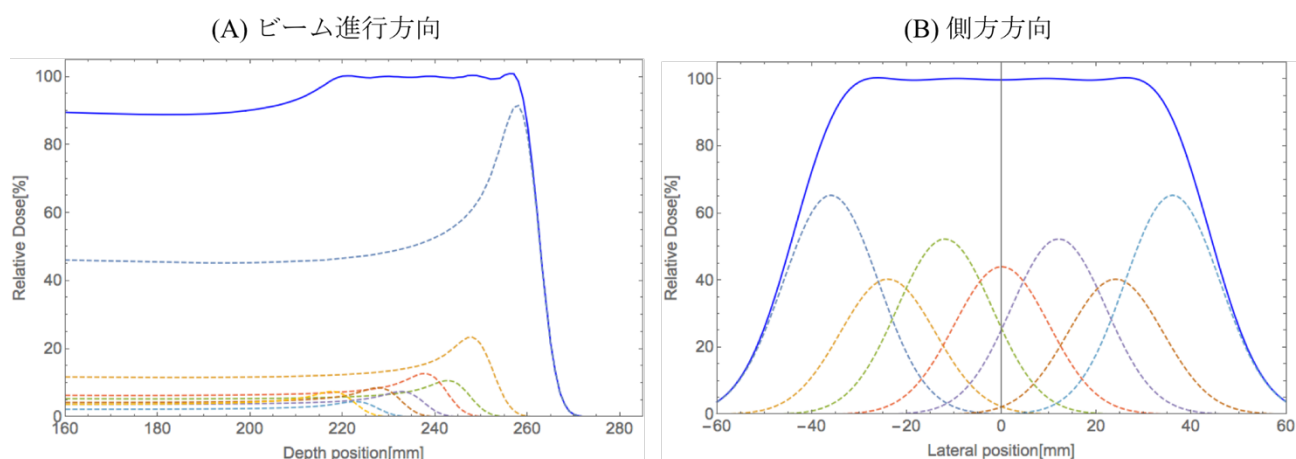


Fig. 4-1 線量分布最適化の処理により作成される線量分布。青色の実線は最適化処理により作成された線量分布、破線は各スポットが作るビームカーネルを表す。

また、PTV 内で均一な線量分布を形成させるためには、PTV 内部だけではなく外側にもスポットを配置し、外のスポットから PTV 内部への線量の回り込みを利用する必要がある。Fig. 4-2 に頭頸

部症例でのスポット配置例を示す。赤色の矢印は照射方向、青線は PTV、赤点がスポットの配置位置を表している。

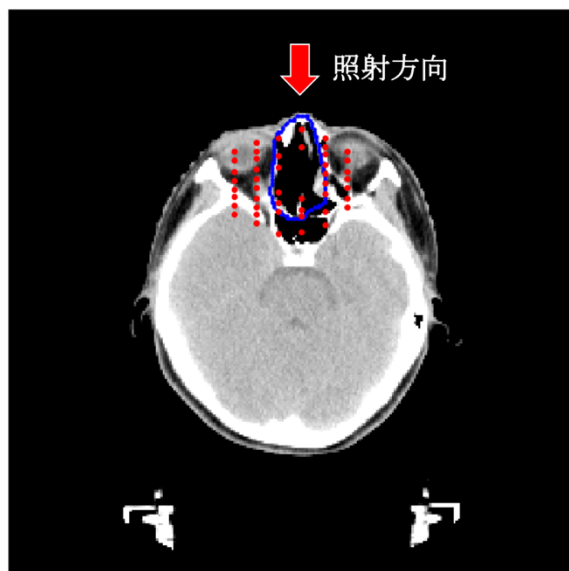


Fig. 4-2 頭頸部症例におけるスポット配置例。
赤色の矢印は照射方向、青線は PTV、
赤点がスポット位置を表す。

4.3. 線量評価点の配置

陽子線治療の目的は、PTV に処方線量の 100%の均一な線量を照射し、同時にその周辺の正常組織への線量付与を出来る限り低減する線量分布を形成し、腫瘍のみを消失させ正常組織の形態、機能を温存することである。これを実現するためには PTV 内部だけではなく、照射野境界付近の dose fall-off を可能な限り小さくするように評価点を配置しなければならない。PTV 内部にのみ評価点を配置すると、PTV 内では均一な線量分布が形成可能であるが、その周辺組織に対しては線量付与の制限がないため、照射野境界付近の dose fall-off が過大になってしまう。そのため、PTV 周囲の正常組織に対しても照射野境界付近の dose fall-off の寄与を出来るだけ抑制的に制御するために線量評価点を配置するべきである。同時に腫瘍周囲に OAR が存在する場合、治療計画の最低条件として、OAR の線量付与は耐容線量以下に抑えなければならない。そのため、OAR 内にも線量評価点を配置して線量分布最適化を行う必要がある。

線量評価点の重み g_i は、実現可能な目標線量 P_i と計算線量 D_i の予想される差に依存して、領域ごとに値を変えなければならない。PTV 内部の線量均一性は一般に PTV 内の目標線量 100%の $\pm 5\%$ 以内に抑えることが要求されるため、目標線量と計算線量の差異分布の rms 値はその半値 5%の1/3程度になることが予想される。しかし PTV 周囲の正常組織では、(1)照射方向から見た PTV 前方部（ビーム入射方向に対して PTV の手前側：proximal 側）の正常組織には不可避免的に線量が付与される、(2) dose fall-off が有限の大きさを持つため、照射野境界付近の lateral（ビーム進行方向に垂直な方向）及び distal 側（ビーム進行方向に対して PTV の後ろ側）の半影領域には線量が付与される、など PTV 外部の領域では、実現可能な線量分布に応じた計算線量値と目標線量値(本研究では $P_i =$

0%)との誤差が生じる。これは PTV 以外の線量評価点では、実現可能な計算線量と目標線量との差異が平均すると大きくなる傾向にあることを意味し、PTV 内部と比べて相対的に小さな値を重みとして設定しなければ、目的関数 χ^2 に大きく寄与し、PTV 内の線量均一性に大きな影響を与えることになる。PTV 内の線量均一性を担保し、周囲の正常組織への線量付与を低減させる線量分布を作成するためには、PTV 外の線量評価点での目標線量と計算線量の差異分布の rms 値をある程度予測しておく必要がある。

線量評価点を配置する領域は PTV、OAR、OAR を除く PTV 周辺の正常組織の三領域があり、領域ごとに目標線量と計算線量の差異 $(P_i - D_i)$ の分布の rms 値が対応している。それを実現可能な差異 σ_i とすると、Eq. 4-1 で定義した目的関数 χ^2 は次式のように書き換えられる。

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N g_i (P_i - D_i)^2 = \sum_{i=1}^N \left(\frac{P_i - D_i}{\sigma_i} \right)^2 \quad (\text{Eq. 4-24})$$

ここで $g_i = 1/\sigma_i^2$ であり、この定義の上では、各領域の $((P_i - D_i)/\sigma_i)^2$ の平均値はほぼ同値 $\overline{\Delta^2}$ となる。そのため、PTV の目的関数 χ_T^2 、OAR の目的関数 χ_{OAR}^2 、OAR を除く PTV 周辺の正常組織の目的関数 χ_p^2 は次式のように書くことが出来る。

$$\chi_T^2 = \sum_{i=1}^{N_T} \left(\frac{P_i - D_i}{\sigma_{i,T}} \right)^2 \approx N_T \cdot \overline{\Delta^2} \quad (\text{Eq. 4-25})$$

$$\chi_{OAR}^2 = \sum_{i=1}^{N_{OAR}} \left(\frac{P_i - D_i}{\sigma_{i,OAR}} \right)^2 \approx N_{OAR} \cdot \overline{\Delta^2} \quad (\text{Eq. 4-26})$$

$$\chi_p^2 = \sum_{i=1}^{N_p} \left(\frac{P_i - D_i}{\sigma_{i,p}} \right)^2 \approx N_p \cdot \overline{\Delta^2} \quad (\text{Eq. 4-27})$$

ここで、 N_T, N_{OAR}, N_p はそれぞれ PTV、OAR、その他の正常組織の線量評価点数である。このように定義すると、各領域の目的関数の大きさの比は、各領域の線量評価点数の比となる。このままでは線量評価点数が多い領域ほど全体の目的関数 χ^2 に寄与する割合が大きくなり、その領域の最適化が優先して結果に現れる。そのため、各領域の目的関数をその領域の線量評価点数で割ることで値がほぼ $\overline{\Delta^2}$ となるため、目的関数 χ^2 は次式のように定義することが合理的であると考えられる。

$$\begin{aligned} \chi^2 &= N \cdot \left(\frac{\chi_T^2}{N_T} \cdot h_T + \frac{\chi_{OAR}^2}{N_{OAR}} \cdot h_{OAR} + \frac{\chi_p^2}{N_p} \cdot h_p \right) \\ &= N \cdot \left(\frac{h_T}{N_T} \cdot \sum_{i=1}^{N_T} \left(\frac{P_i - D_i}{\sigma_{i,T}} \right)^2 + \frac{h_{OAR}}{N_{OAR}} \cdot \sum_{i=1}^{N_{OAR}} \left(\frac{P_i - D_i}{\sigma_{i,OAR}} \right)^2 + \frac{h_p}{N_p} \cdot \sum_{i=1}^{N_p} \left(\frac{P_i - D_i}{\sigma_{i,p}} \right)^2 \right) \\ &= h_T \cdot \sum_{i=1}^{N_T} g_{i,T} \cdot (P_i - D_i)^2 + h_{OAR} \cdot \sum_{i=1}^{N_{OAR}} g_{i,OAR} \cdot (P_i - D_i)^2 + h_p \cdot \sum_{i=1}^{N_p} g_{i,p} \cdot (P_i - D_i)^2 \end{aligned} \quad (\text{Eq. 4-28})$$

ここで $N = N_T + N_{OAR} + N_p$ である。 h_T, h_{OAR}, h_p は各領域の相対的な重要度パラメータであるが、これを用いる意味は後ほど説明する。そのため、線量評価点の重み g_i は以下のように定義する。

$$g_{i,T} = \frac{N}{N_T} \cdot \frac{1}{\sigma_{i,T}^2} \quad (\text{Eq. 4-29})$$

$$g_{i,OAR} = \frac{N}{\square_{OAR}} \cdot \frac{1}{\sigma_{i,OAR}^2} \quad (\text{Eq. 4-30})$$

$$g_{i,p} = \frac{N}{N_p} \cdot \frac{1}{\sigma_{i,p}^2} \quad (\text{Eq. 4-31})$$

このように線量評価点の重み g_i を定式化すると各領域の目的関数は $\chi_T^2 \approx \chi_{OAR}^2 \approx \chi_p^2$ となると考えられ、各領域の σ_i をどのように決定するかという問題に帰着する。

PTV 内部の全ての線量評価点では目標線量は処方線量の 100%であるため、 $\sigma_{i,T}$ は許容される線量誤差が目標線量の何%かという問題で考えれば良い。本研究では PTV 内の線量許容誤差を $100\% \pm 5\%$ と定め、そのため rms 値はその1/3程度と知られているため、rms 値は 1.7%とした。すなわち、PTV の目的関数 χ_T^2 は次式のように表現出来る。

$$\begin{aligned} \chi_T^2 &= \frac{N}{N_T} \cdot \sum_{i=1}^{N_T} \left(\frac{P_i - D_i}{\sigma_{i,T}} \right)^2 \\ &= \frac{N}{N_T} \cdot \sum_{i=1}^{N_T} \left(\frac{\square_i - D_i}{\lambda_T \cdot P_i} \right)^2 \\ &= \frac{N}{N_T \cdot 1.7^2} \cdot \sum_{i=1}^{N_T} (100 - D_i)^2 \end{aligned} \quad (\text{Eq. 4-32})$$

ここで λ_T は PTV 内の目標線量のどの程度の割合を $\sigma_{i,T}$ とするべきかを決定するパラメータであり、 $\lambda_T = 0.017$ とした。そのため、 $g_{i,T} = N/(N_T \cdot 1.7^2)$ である。

次に OAR と OAR 以外の正常組織に関しては考え方が共通であるため、代表して OAR 領域で説明を行う。 $\sigma_{i,OAR}$ は PTV 内部の目標線量 100%に対してどの程度の線量付与を許容するかという指標で与え、 $\sigma_{i,OAR} = \lambda_{OAR} \cdot 100$ とする。 λ_{OAR} は PTV からどの程度離れた位置に OAR が存在しているかということから考え、その rms 値を設定する。そのため、OAR の目的関数 χ_{OAR}^2 は次式のように表現出来る。

$$\begin{aligned} \chi_{OAR}^2 &= \frac{N}{N_{OAR}} \cdot \sum_{i=1}^{N_{OAR}} \left(\frac{P_i - D_i}{\sigma_{i,OAR}} \right)^2 \\ &= \frac{N}{N_{OAR}} \cdot \sum_{i=1}^{N_{OAR}} \left(\frac{0 - D_i}{\lambda_{OAR} \cdot 100} \right)^2 \end{aligned} \quad (\text{Eq. 4-33})$$

ここで、OAR の目標線量は 0%である。また λ_{OAR} は同一の OAR 内の線量評価点でも PTV からの距離は異なるため評価点依存のパラメータであると考えられるが、本研究では同一の OAR 内では λ_{OAR} は固定値とし、具体的な値は第 6 章で示す。

以上のような決定指針で各領域の線量評価点の重みを決定した。本研究では PTV 内部の重みを 1 と定め、PTV 以外の領域の線量評価点の重みは規格化した値とした。

$$g_{i,T} = 1 \quad (\text{Eq. 4-34})$$

$$g_{i,OAR} = \frac{\frac{N}{N_{OAR}} \left(\frac{1}{\lambda_{OAR} \cdot 100} \right)^2}{\frac{N}{N_T} \cdot \frac{1}{1.7^2}} \quad (\text{Eq. 4-35})$$

$$g_{i,p} = \frac{\frac{N}{N_p} \left(\frac{1}{\lambda_p \cdot 100} \right)^2}{\frac{N}{N_T} \cdot \frac{1}{1.7^2}} \quad (\text{Eq. 4-36})$$

このような決定指針により、各領域の目的関数は $\chi_T^2 \approx \chi_{OAR}^2 \approx \chi_p^2$ となる。

優先して最適化を行う領域を設定するため、各領域の相対的な重要度パラメータを h_T, h_{OAR}, h_p を用いて、目的関数 χ^2 は次式のように定義すべきである。

$$\chi^2 = h_T \cdot \chi_T^2 + h_{OAR} \cdot \chi_{OAR}^2 + h_p \cdot \chi_p^2 \quad (\text{Eq. 4-37})$$

一般的に PTV 内の線量分布を優先して最適化を行うため、 $h_T = 1$ として、 h_{OAR}, h_p は 1 以下の値を与え、大きさの関係として $h_T > h_{OAR} > h_p$ となるようにする。しかし、 h_{OAR}, h_p の明確な決め方を一般論で言うことは難しく、PTV と正常組織の位置関係や耐容線量を総合して考える必要がある。本研究で使用している最適化アルゴリズムは計算時間が高速であるため、最適化結果の線量分布を確認しながら、OAR の重要度を考慮し、問題ごとに h_{OAR}, h_p の調整を行った。先ほど定式化した線量評価点の重みにこの相対的な重要度パラメータを乗じたものを、線量評価点の重み g_i と再度定義し、線量分布最適化計算を行っている。新たに定義した線量評価点の重み g_i を下記に示す。

$$g_{i,T} = 1 \quad (\text{Eq. 4-38})$$

$$g_{i,OAR} = \frac{\frac{N}{N_{OAR}} \left(\frac{1}{\lambda_{OAR} \cdot 100} \right)^2}{\frac{N}{N_T} \cdot \frac{1}{1.7^2}} \cdot h_{OAR} \quad (\text{Eq. 4-39})$$

$$g_{i,p} = \frac{\frac{N}{N_p} \left(\frac{1}{\lambda_p \cdot 100} \right)^2}{\frac{N}{N_T} \cdot \frac{1}{1.7^2}} \cdot h_p \quad (\text{Eq. 4-40})$$

第5章 SMC 法の線量分布の精度検証

SMC 法の線量分布計算の精度検証のため、FMC 法で計算したビームカーネルとの結果比較を行った。まず単純な水ファントム内での検証を行い、物理モデルの違いが計算結果においてどのような違いを生むのかを調査し、その原因を明らかにした。次に、不均質媒質を用いた検証により、FMC 法と比べて SMC 法の計算精度がどの程度であるか見積もった。

5.1 計算条件

FMC 法の計算結果と比較することで、SMC 法の精度検証を行った。FMC 法による計算には、GEANT4^[15]の医学利用のために開発された陽子線治療シミュレーションを行うためのフレームワーク PTSim^[38]を用いた。

5.1.1 水ファントムでの線量分布の精度検証

FMC 法と SMC 法の物理モデルの違いにより線量分布にどのような影響が現れるか確かめるため、均質な水で満たされた水ファントム内で 206 MeV の一本の陽子線が作るビームカーネルの線量分布を比較した。Fig. 5-1 に示すように、座標系として、ビーム進行方向を z とし、その直交面を x - y 平面とする左手系をとった。300 × 300 × 400 mm³ の水ファントムに対して、ビーム中心軸(x_0, y_0) = (0, 0) とするビームカーネルのシミュレーションを行った。

SMC 法の入射ビームパラメータの作成のため、まず FMC 法の計算を行った。FMC 法の計算は、水ファントム上流 0.5 mm の位置 ($z = -0.5$ mm) で、角度の拡がりを持たせず、位置の拡がり $\sqrt{\sigma_{11}} = 5.511$ mm を標準偏差にした正規乱数により一次陽子を発生させ、原子核反応の計算も含めてシミュレーションを行った。FMC 法の計算結果から SMC 法の入射ビームパラメータを導出し、FMC 法で計算を行った x - y 平面で積分した深部線量分布を、SMC 法の線量付与計算で用いる入力データとして用いた。両線量計算法では水ファントムを 1 × 1 × 1 mm³ の voxel に分割し、10⁶ 個の一次陽子を発生させた。

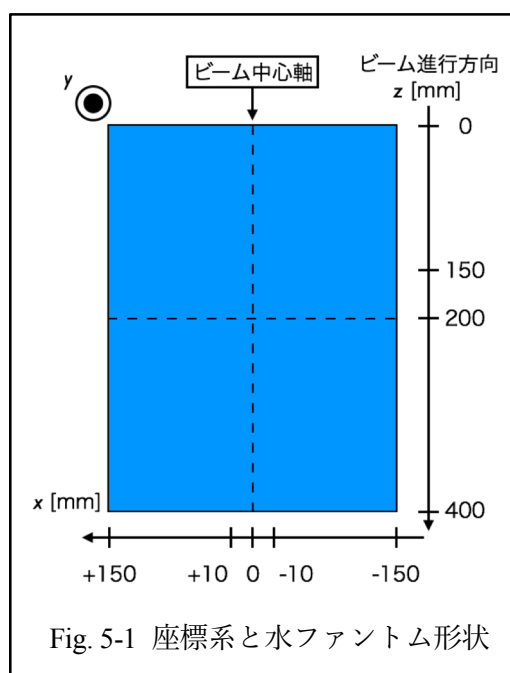


Fig. 5-1 座標系と水ファントム形状

5.1.2 不均質ファントムでの線量分布の精度検証

より実的なケースでの SMC 法の計算精度検証のため、Fig. 5-1 に示した水ファントム内に骨組織と肺組織に相当する物質で構成された 10 × 20 × 50 mm³ の直方体ブロックを配置した不均質ファントム内に陽子線が形成する SMC 法と FMC 法による線量分布の比較を行った。Fig. 5-2 に、そ

の不均質ファントムの構成と骨組織と肺組織の直方体ブロックの配置を示す。Fig. 5-2(A)が $y = 0$ mm位置での x - z 平面、(B)が $x = 0$ mm位置での y - z 平面の構造を示している。ブロックの物質として、PTSim 内で物質組成が定義されている骨 ($\rho = 1.575 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$)と肺 ($\rho = 0.217 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$)に相当する物質を用いた。FMC 法のシミュレーションでは物質組成と質量密度のデータを用いるが、SMC 法では水等価厚モデルを用いて計算を行う。FMC 法を用いて、水ファントム内に 50 mm のブロックを挿入した場合と挿入しない場合での水中残飛程 R_{50} (ブラッグカーブのピーク値を 100%とした時、その後方の 50%に落ちた時の位置)の差から、骨・肺の水等価厚比 WELR の定義を行った。WELR はそれぞれ骨が 1.47、肺が 0.22 と定義した。水ファントムでのシミュレーションと同様に、ビームの中心軸を $(x_0, y_0) = (0, 0)$ とするビームカーネルのシミュレーションを SMC 法と FMC 法で行った。本シミュレーションでも、SMC 法の線量付与計算では FMC 法で計算した水中深部線量分布を用い、各線量計算法で 10^6 個の一次陽子を発生させた。計算で用いた voxel サイズは $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ とした。

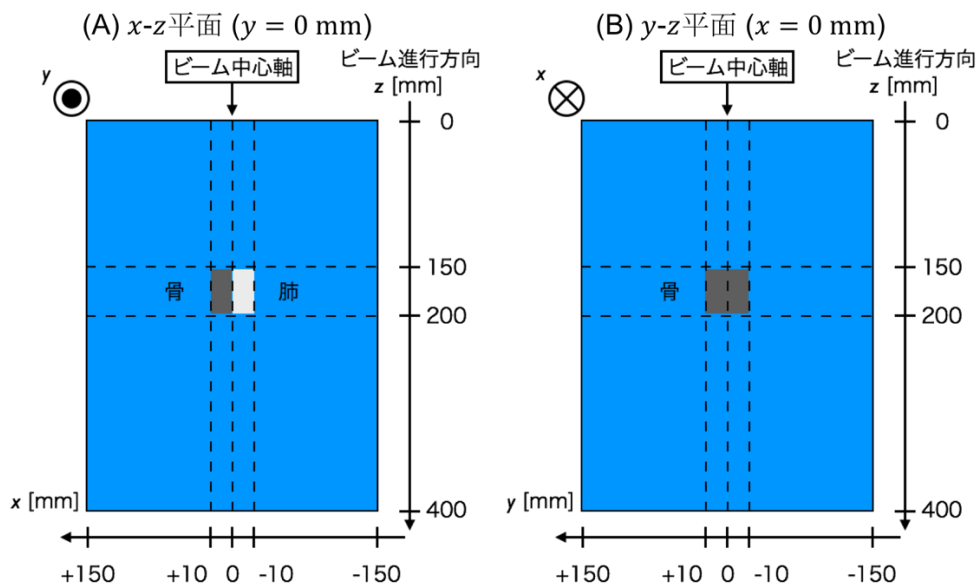


Fig. 5-2 座標系と不均質ファントム形状

5.2 水ファントムでの線量分布の精度検証の結果と考察

Fig. 5-3 にビーム進行方向 z に直交する面内で積分した積分線量分布と SMC 法から FMC 法の積分線量値を引いた相対線量差の分布を示す。赤点が SMC 法、青点が FMC 法を表し、FMC 法のピーク位置 $z = 259.5 \text{ mm}$ での積分線量を 100%に規格化している。Fig. 5-3(B)に示すように、SMC 法と FMC 法の結果は全体として良く一致しているが、ピーク後方では $\pm 1.0\%$ 程度の積分線量値の乖離が確認出来る。この領域は distal fall-off にあたる場所であり、FMC 法の計算結果によればその distal fall-off の大きさは約 4 mm である。よって、この領域では積分線量の勾配が $15\%/mm$ の急勾配を持ち、SMC 法で線量付与計算を行う際の補間誤差により、比較的大きな積分線量差が見られ

たとえられる。

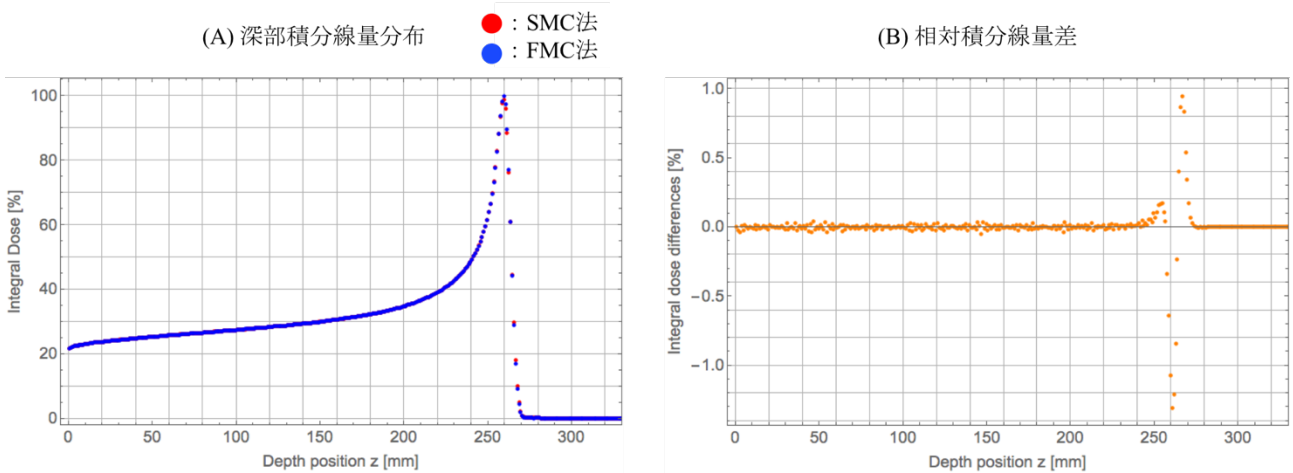


Fig. 5-3 (A)水ファントム中での深部積分線量分布と(B)SMC 法と FMC 法での相対積分線量差

Fig. 5-4 に補間誤差が生じる要因を説明する概念図を示す。その要因を順を追って説明する。青点の a_1 から a_4 は FMC 法の計算結果である深部積分線量分布である。そして a_1 がピーク積分線量を、 $a_2 \sim a_4$ は distal fall-off 領域とする。この計算結果は 259.5 mm, 260.5 mm, ... といった位置に値を持つ。この a_1 から a_4 のデータを線形補間し、黒点で示す SMC 法の積分線量付与計算で用いる深部積分線量分布の入力データ $b_0 \sim b_4$ を作成する。この入力データ

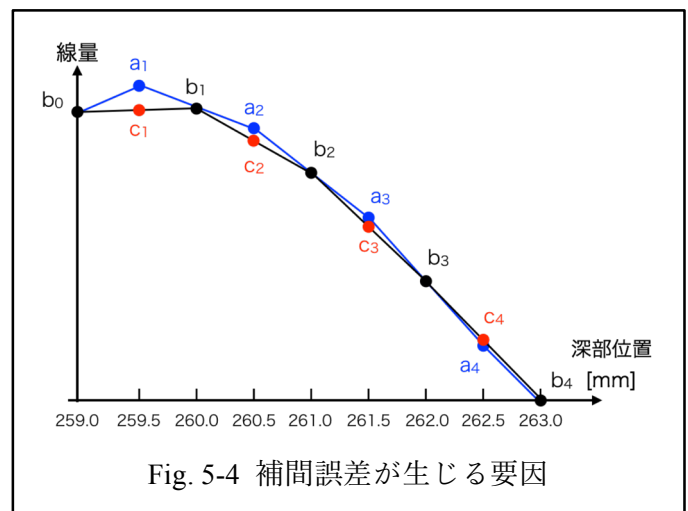


Fig. 5-4 補間誤差が生じる要因

は 259 mm, 260 mm, ... のような位置に値を持つ。SMC 法の計算では、FMC 法のサンプル位置での各 voxel に付与される積分線量は $b_0 \sim b_4$ のデータを線形補間することで求め、その値は赤点で示す $c_1 \sim c_4$ のようになる。この赤点で示したものが FMC 法のサンプル位置での SMC 法の計算結果であり、Fig. 5-3(B)は、このように求めた SMC 法結果 c_i から FMC 法結果 a_i を引いた値(i は場所を表すインデックス)をプロットしたものである。SMC 法から FMC 法の積分線量値を引いた相対積分線量差は、ブラッグピーク位置では -1% 程度であり、distal fall-off 領域で 0.7% rms であった。このような SMC 法で付与する積分線量値を計算する際の補間誤差が、急勾配である distal fall-off 領域では $\pm 1.0\%$ 程度の相対線量差の生んだと考えられる。

Fig. 5-5 に水ファントム内の(A)SMC 法, (B)FMC 法の等線量分布と(C)その相対線量差の等値分布を示す。ここでは表示面と垂直な方向に線量を積分したものを表示しているが、ここではそれを単に線量と呼ぶことにする。Fig. 5-5(C)より SMC 法と FMC 法の物理モデルの違い^{[28-30], [40]}による線量分布の違いが確認できる。違いが出る要因の一つに、SMC 法では側方線量分布の裾に寄与する物

理過程を取り入れていないことがある。Fig. 5-6 に $z = 250.5 \text{ mm}$ とブラッグピーク位置 $z = 259.5 \text{ mm}$ の x 方向の側方線量分布を示す。陽子線の側方線量分布は中心近傍で Gauss 分布に似た形状をしているが、中心から離れた裾領域では、Molière理論^{[27][28]}による大角度散乱成分や原子核反応により発生する二次粒子が寄与する。これらの効果について、FMC 法では正確に取り入れているが、SMC 法では多重クーロン散乱による角度分布は Gauss 分布として計算を行い、原子核反応により発生する二次粒子の計算については取り扱っていない。水深の浅い位置ではこの差は線量分布に対して大きく効いてこないが、深部に進むに従って原子核との弾性散乱による側方の裾領域に寄与する大きな角度を持った粒子が飛程末端付近で累積して、Fig. 5-6 に示す通り、ピーク近傍ではその差が顕著に線量値となって現れる。

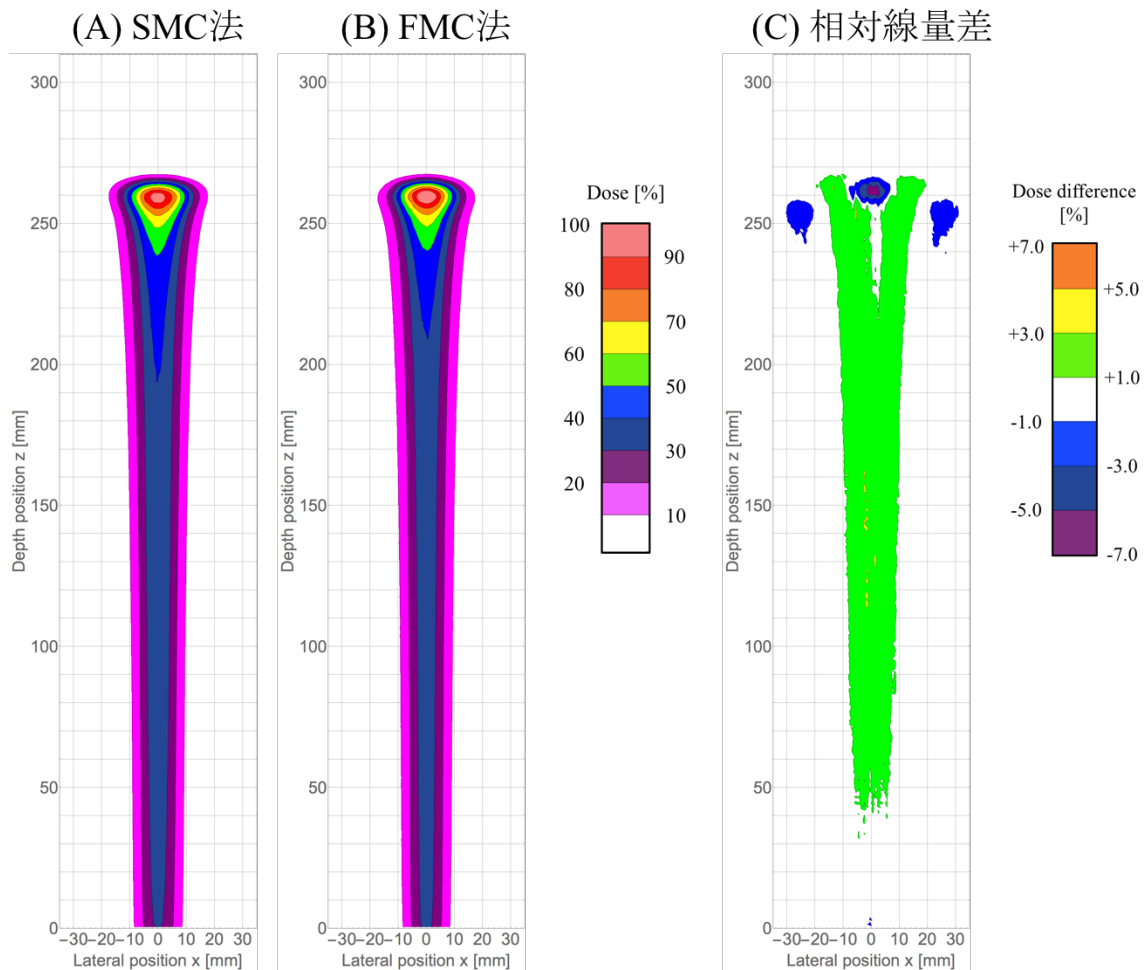


Fig. 5-5 (A)SMC 法, (B)FMC 法で計算した水ファントム中での等線量分布と
(C)SMC 法と FMC 法の相対線量差の等値分布

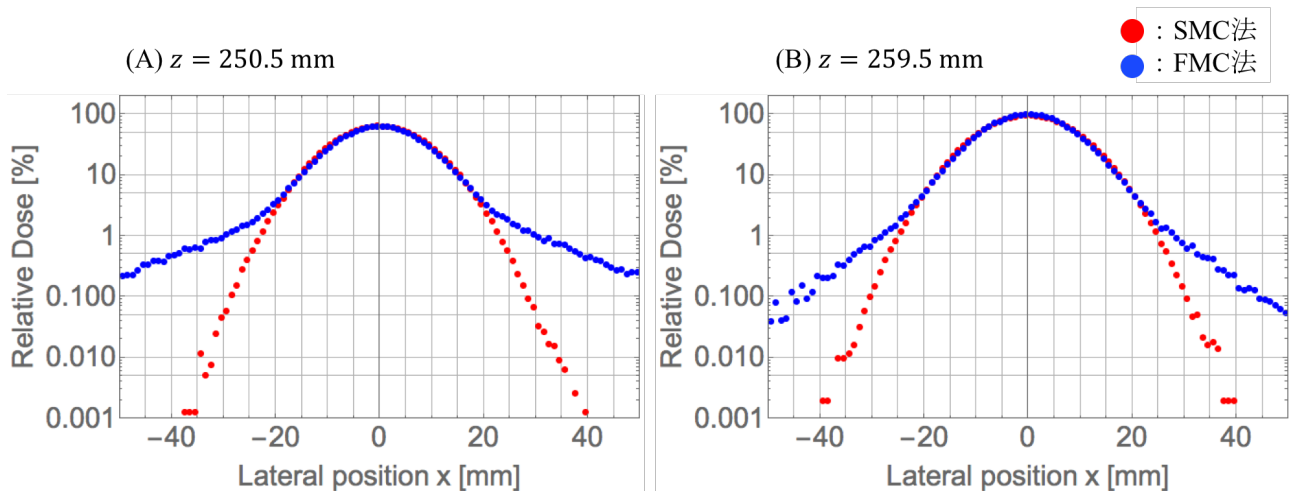
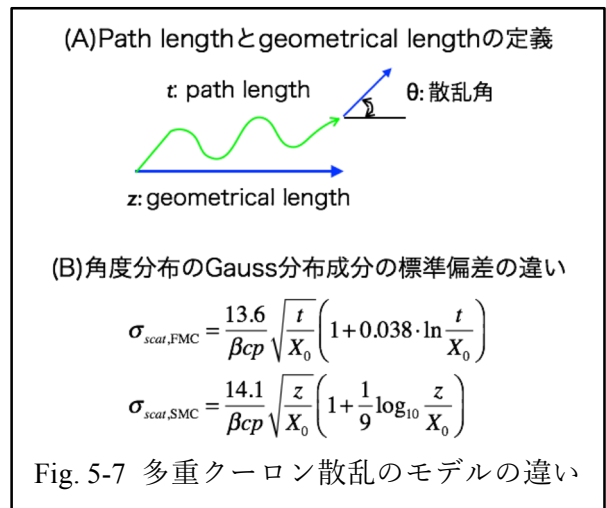


Fig. 5-6 (A) $z = 250.5$ mm, (B) ピーク位置 $z = 259.5$ mm の側方線量分布

計算結果の違いの要因として、多重クーロン散乱の計算に異なるモデルを用いていることが挙げられる。Fig. 5-7 に多重クーロン散乱のモデルの違いを示す。陽子は物質を構成する原子核の近傍を通過した際、クーロン力によって軌道が偏向され進行方向を若干変えながら深部へ進んでいく。そのため、あるステップ厚 z (= geometrical length) と比べて、実際に陽子が辿る軌跡は長くなる。この実際に陽子が辿った軌跡の長さを path length と呼ぶ。206 MeV の陽子線では、path length を考慮した場合飛程が平均で 0.15 mm 程度長くなる。SMC 法では多重クーロン散乱の角度分布は Gauss 分布として計算を行い、その標準偏差 $\sigma_{scat, SMC}$ は geometrical length を用いて Fig. 5-7(B) 中の式で計算している^[28-30]。対して、FMC 法では、その角度分布は Gauss 分布で近似される小角度散乱の分布に大角度散乱成分による裾を加えた分布として扱っている。そしてその Gauss 分布成分の標準偏差 $\sigma_{scat, FMC}$ の計算には path length を用い、その計算式の補正項も $\sigma_{scat, SMC}$ と異なる。Fig. 5-8 に二つの線量計算法で水ファントム入射時のビーム条件を同様にした場合の、水ファントム内での多重クーロン散乱による側方線量分布の広がりを深さ z ごとにプロットしたものを示す。この結果は、FMC 法では原子核反応による計算を OFF とし、各深度で側方線量分布を Gauss 分布フィットした際の広がり σ をプロットしたものである。浅部では両者の側方への広がりほとんど変わらないが、SMC 法と比べて FMC 法では一次陽子の持つ角度の大きさが小さいため、距離を進むに従って、側方への広がりに違いが見られてくる。Fig. 5-8(B) より、ピーク位置 $z = 259.5$ mm では、SMC 法と比べて約 7% 程度 FMC 法では過小に見積もっている。また、Fig. 5-8(A) より FMC 法の側方線量分布の広がりピーク位置手前からほとんど変化していない。これは、多重クーロン散乱を受けたもののうち側方への広がりが小さいものが path



length が短いために選択的に残り、そのようなものがブラッグピーク付近まで到達することが出来る一次陽子であると考えられる。SMC 法ではこれらの物理現象について考慮していない。その結果、SMC 法では側方線量分布の拡がりを過大評価してしまい、Fig. 5-5(C)に示す通り、特にブラッグピーク前方での線量を過小に見積もっている。

このような物理モデルの違いがあるが、Fig. 5-5(C)の $70 \times 270 \text{ mm}^2$ の領域での相対線量差の rms 値は 1.0% であり、SMC 法と FMC 法はよく一致していると言える。

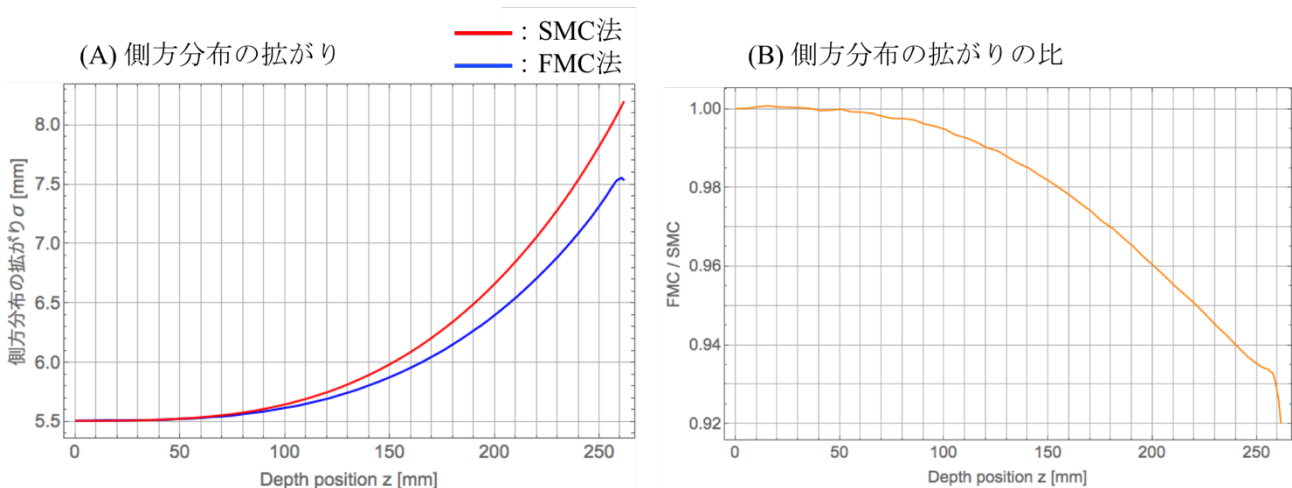


Fig. 5-8 (A)水ファントム内での多重クーロン散乱による側方線量分布の拡がり，
(B)SMC 法で計算した側方線量分布の拡がりに対する FMC 法で計算したものの比

5.3 不均質ファントムでの線量分布の精度検証の結果と考察

水ファントム内に骨と肺組織に相当する物質で構成されたブロックを配置した不均質ファントム中での SMC 法と FMC 法で計算した線量分布を比較した。ここで、本研究で用いた FMC コードである GEANT4 では、その計算結果は構成される物質に与えられる線量値が出力されるのに対して、SMC 法では水等価厚モデルを用いることで水媒質に置き換えた場合の線量値が出力される。これは水ファントム内での結果の比較は出力値をそのまま比較することが出来るが、骨や肺ブロック内の線量分布は異なることを表している。この線量の違いは物質と水の質量阻止能比だけ現れるため、FMC 法の計算結果も水等価厚比の定義を用いて物質に与えられる線量を水媒質に置き換えた場合の線量として変換することが可能である。そのため、本節の線量分布は、全て水媒質に置き換えた線量で表示する。

Fig. 5-9 に、SMC 法と FMC 法で不均質ファントム中でのビーム進行方向 z に直交する面内で線量を積分した分布とその相対積分線量差を示す。赤点が SMC 法、青点が FMC 法を表し、FMC 法の最も前方のピーク位置 $z = 236.5 \text{ mm}$ の積分線量を 100% として規格化を行っている。この最も前方のピークは骨ブロックを通過した陽子を作るものであり、最も後方のピーク ($z = 298.5 \text{ mm}$) は肺ブロックを通過した陽子を作るものである。そして、これら二つのブロックを通過せず水の部分だけ

を通過する陽子が中間のピーク($z = 259.5 \text{ mm}$)を作る。このピークは 5.2 節の水ファントム内のシミュレーション結果のピーク位置と同様の場所である。Fig. 5-9(B)より、SMC 法では積分線量が過剰に見積もられている箇所がいくつかあるが、全体的には SMC 法と FMC 法の積分線量の分布は良く一致している。ここからは線量差が見られた箇所についてその理由の考察を行っていく。最も浅いピーク位置 $z = 236.5 \text{ mm}$ の手前で約+0.6%程度の積分線量差が確認でき、これは両者の計算モデルの違いであると考えられる。一次陽子が原子核と衝突し二次粒子を発生させる非弾性散乱の全断面積 σ_{nucl} は、Eq. 2-15 のように標的物質を構成する原子核の質量数 A_T の三乗根の二乗に比例する。ここで、FMC 法では骨内での原子核反応を計算しているのに対し、SMC 法では骨と同じ水等価厚を持つ水内での反応として計算している。同じ水等価厚でも標的となる物質が水と異なる場合には原子核反応する確率が異なり、それに起因した一次陽子の減少割合が異なる。そのため、FMC 法では骨を通過したことによる一次陽子の減少を正しく計算しており、ピーク手前という比較的線量が急激に増加する領域でその計算モデルの差が顕著に現れたと考えられる。

また、水ファントムでの結果でも挙げたが、各ブラッグピーク後方の distal fall-off 領域は、SMC 法計算内で付与される線量値の計算を行う際の補間誤差により、 $\pm 3\%$ という比較的大きな線量差が確認出来る。しかし、不均質ファントムの場合、この distal fall-off 領域では定義した水等価厚比の誤差による線量差も考える。これは distal fall-off 領域では $15\%/mm$ という線量分布の急勾配を持ち、それは 0.2 mm の位置の誤差が 3% の線量差を生むことを意味している。本研究では骨の水等価厚比として 1.47 という値を用いており、不均質ファントム中では厚さ 50 mm の骨ブロックを配置しているため、その水等価厚は 73.5 mm となる。対して、例えば水等価厚比を小数第三位まで考え 1.474 とすると、その水等価厚は 73.7 mm と、本研究で計算しているものと 0.2 mm の水等価厚の差を生む。この水等価厚比の違いは 0.3% であり、このような小さな水等価厚の誤差でさえも、distal fall-off 領域では $\pm 3\%$ 程度の線量差を生むことは十分考えられる。

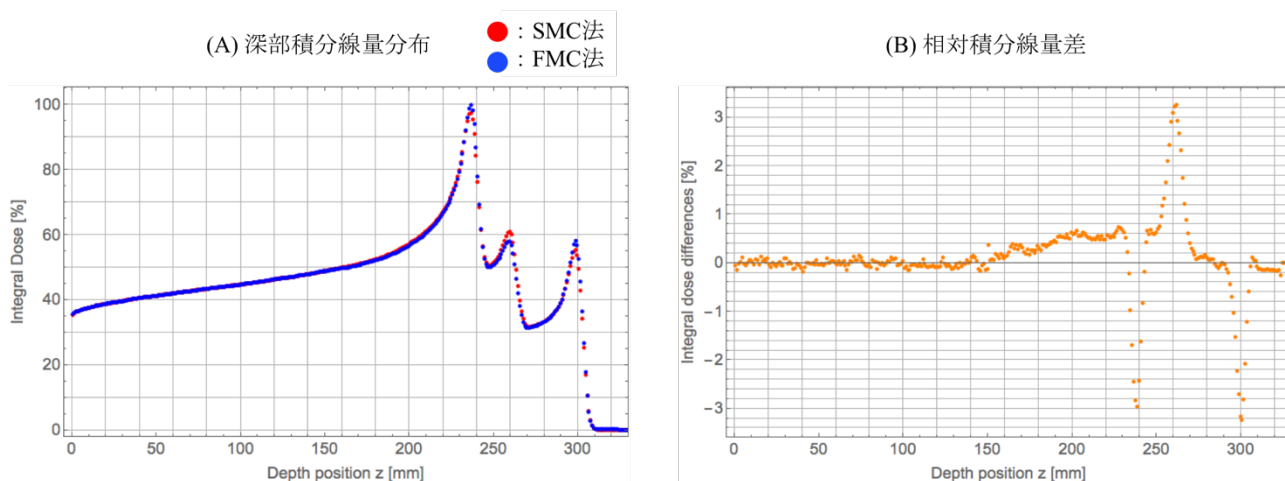


Fig. 5-9 (A)不均質ファントム中での深部積分線量分布と(B)SMC 法と FMC 法での相対積分線量差

Fig. 5-10 に不均質ファントム中の(A)SMC 法, (B)FMC 法の等線量分布と(C)その相対線量差の等値分布を示す。ただし、ここでは表示面と垂直な方向に線量を積分したものを表示しているが、ここではそれを単に線量と呼ぶことにする。Fig. 5-10 を Fig. 5-5 の水ファントムのものと比較してみると、 $z = 150 \text{ mm}$ の領域までは線量分布の見た目が同じになるはずであるが、その見た目が異なる。その見た目が異なる理由として、線量分布の規格化で用いた最大線量値が異なることが挙げられ、不均質ファントムの結果で用いた最大線量値は水ファントムの時と比べて4割程度小さい。4割程小さい線量値で線量分布を規格化しているため、Fig. 5-10(C)のように相対線量の差を表示すると、線量計算法が与える結果の差をより詳細に確認することが出来る。Fig. 5-10(C)においても、水ファントムの結果と同様に、SMC 法では側方線量分布の裾に寄与する原子核反応を取り入れていないため、側方線量分布の裾領域で SMC 法が過小に線量を見積もっていることが確認出来る。また、骨ブロックを通過後の最も浅いピークの手前の領域で、通過する物質で本来一次陽子の減少割合が異なるため、SMC 法が線量を過剰に評価していることが確認出来る。そして、各ブラッグピークの distal fall-off 領域ではその線量差が大きく現れている。このように線量差が現れる箇所は水ファントムの場合とほとんど同様であり、規格化に用いる最大線量値が異なることを考慮すれば、SMC 法で計算を行った線量分布は、FMC 法で求めたものと全体としてよく一致している。

また、この不均質ファントム中の線量分布計算にかかった計算時間を比較すると、FMC 法では34,344 秒に対して、SMC 法では37 秒であり約928 倍高速に計算することが可能である。

本研究により、SMC 法はFMC 法と比較しても十分な計算精度があり、同時に約900 倍の高速化を実現していることが分かった。そのため、SMC 法をスキャニング法の治療計画に適用することで、治療計画の質の向上が見込まれる。これらの結果については次章に示す。

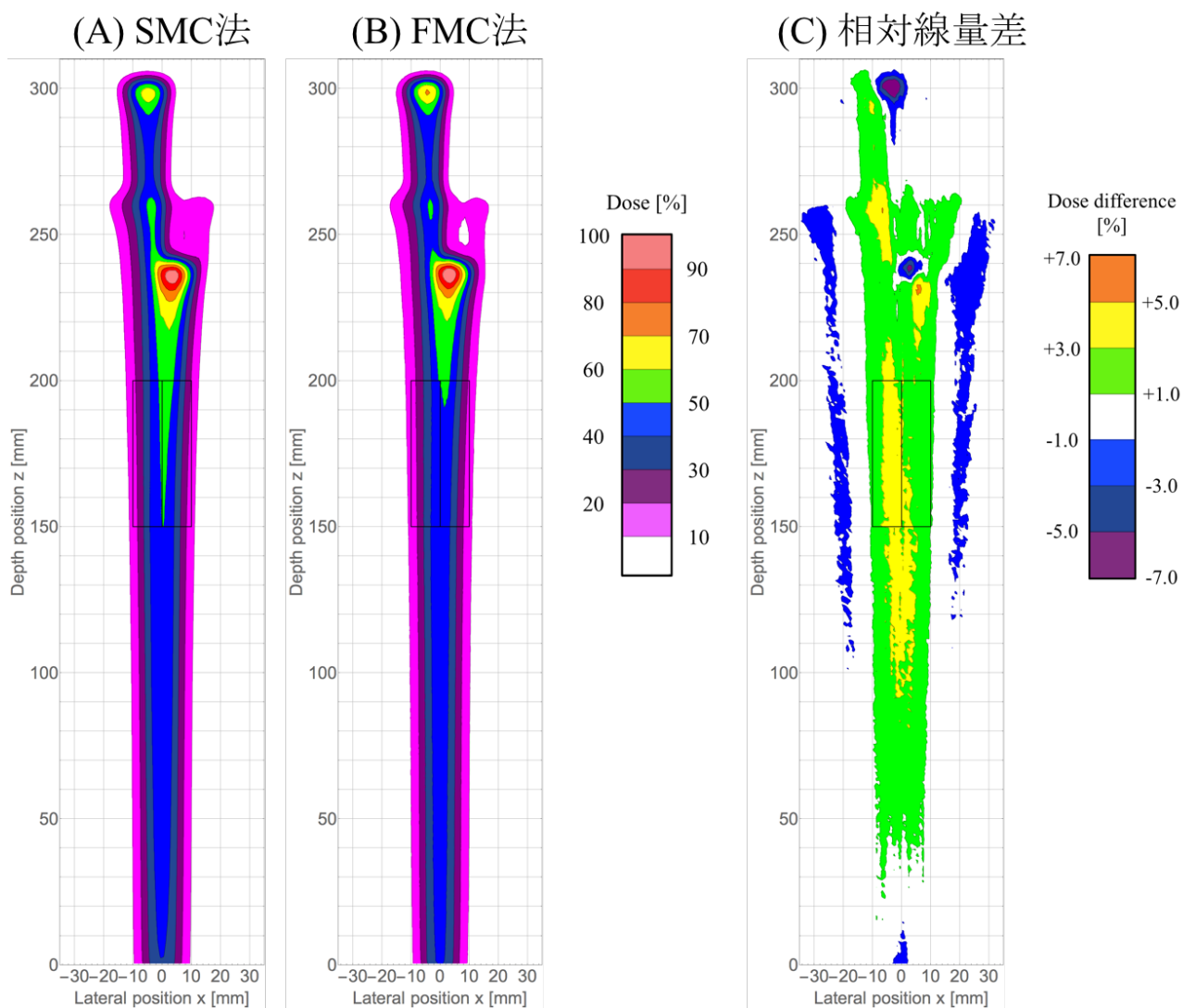


Fig. 5-10 (A)SMC 法, (B)FMC 法で計算した不均質ファントム中での等線量分布と
(C)SMC 法と FMC 法の相対線量差の等値分布

第6章 臨床症例での治療計画結果の比較

前章で、不均質ファントム中の SMC 法のビームカーネルの線量分布は、FMC 法で計算したものを良く再現することが分かった。そのため、SMC 法をスキャニング照射法の治療計画に適用することで、治療計画の精度の向上が見込まれる。

本章では、実際にブロードビーム法を用いて陽子線治療が行われた患者の臨床症例を用いて、それにスキャニング照射法を適用した場合における、従来までの PBA 法を用いた治療計画と我々が新たに提案する SMC 法を用いた治療計画の線量分布の比較を行い、SMC 法による線量計算の評価を行い、その有用性を示す。

6.1 シミュレーション内容

過去に NCCHE でブロードビーム法を使用して陽子線治療が行われた三例の患者データを用いてスキャニング照射法の治療計画シミュレーションを行った。治療計画の詳細を Table. 6-1 に示す。症例 1, 2 が頭頸部症例、症例 3 が肺・気管支症例であり、我々は、これらの三症例がいずれも複雑な不均質構造を持つため、PBA 法と SMC 法による線量計算法の差異が顕著に現れやすいと考え、選択した。陽子線治療では、通常二～三門で照射を行い、腫瘍と正常組織の線量差が十分大きくなるような計画を立てる。そのため、本研究では二門照射を採用し、シミュレーションを行った照射方向は実際にブロードビーム法で治療が行われた方向を採用した。NCCHE ではスキャニング照射法の照射に用いるビームのエネルギーとして 206 MeV, 192 MeV, 176 MeV の三種類が用意されており、今後他のエネルギーについても調整を行う予定である。しかし、本研究で選択した症例では、この三種類のエネルギーよりも小さいエネルギーが必要であったため、ブロードビーム法用に用意されている 150 MeV の水中深部線量分布の実測データを使用して治療計画の計算を行った。一つの陽子線のビームカーネルの側方線量分布は Gauss 分布であり、その標準偏差を σ とする。NCCHE のビームラインではエネルギーの調整にレンジシフタを用いているため、レンジシフタによる散乱により、そのビームサイズは σ が 6~15 mm と比較的大きい。それに合わせて、ビーム進行方向の直交面内に対するビームスポットの配置間隔を 12 mm とした。一方、ビームスポットのビーム進行方向の配置間隔は、使用する深部線量分布の実測データの distal fall-off と同程度である水等価厚で 5 mm とした。治療計画に用いる CT データの voxel サイズは、頭頸部症例では $1.17 \times 1.17 \times 3 \text{ mm}^3$ 、肺・気管支症例では $1.88 \times 1.88 \times 4 \text{ mm}^3$ である。線量計算に用いた計算グリッドは、この voxel サイズと同じ間隔とした。また、4.3 節で記述した線量分布の最適化計算において、OAR の線量評価点に設定する重み $g_{i,OAR}$ を計算するための λ_{OAR} や h_{OAR} は、臓器ごとに最適化した線量分布結果を確認しながら最終決定した。症例 1, 2 の頭頸部症例の OAR に対しては、眼球($\lambda_{OAR} = 0.03, h_{OAR} = 0.0001$)、視交叉($\lambda_{OAR} = 0.07, h_{OAR} = 0.0004$)、脳幹($\lambda_{OAR} = 0.07, h_{OAR} = 0.0009$)とした。また、症例 3 の肺・気管支症例の OAR に対しては、肺($\lambda_{OAR} = 0.03, h_{OAR} = 0.0001$)、心臓($\lambda_{OAR} = 0.07, h_{OAR} = 0.0004$)、脊髄($\lambda_{OAR} = 0.07, h_{OAR} = 0.0009$)とした。

Table. 6-1 治療計画情報

	症例 1	症例 2	症例 3
腫瘍名	鼻咽頭	上顎洞	肺
CT スライス枚数	87	141	80
照射門数と照射方向	2 (0°, 10°)	2 (0°, 20°)	2 (0°, 330°)
スポット数	757	1,533	626
PTV の voxel 数	28,600	88,549	8,727
全線量評価点数	20,235	46,664	186,248

スキヤニング照射法の治療計画では、照射方向の決定後に、各スポットが作るビームカーネルの線量分布計算、線量分布の最適化計算、最終的な線量分布計算の三つの作業を行う。本論文中的治療計画結果の三つの名称の定義を Table. 6-2 に示す。始めに、最適化計算に用いるビームカーネルの線量分布計算を PBA 法で行い、最終的な結果を PBA 法で計算したものが従来の治療計画に対応し、これを「PBA 法による治療計画」という名称で定義する。次に、PBA 法で計算したビームカーネルを用いて最適化したビームウエイトと、SMC 法で計算したビームカーネルを用いて最終的な線量分布を計算した結果を「SMC 法による再計算」とする。これにより従来の治療計画が実際にはどのような線量分布を生み出すかを評価する。最後に、線量分布の最適化に SMC 法で計算したビームカーネルを使用し、最終的な結果も SMC 法で計算したものを「SMC 法による治療計画」という名称で定義する。より計算精度の高い治療計画を立てるためには、この「SMC 法による治療計画」を使うべきである。これら三つの治療計画結果を評価し、その比較を行った。結果の評価方法として等線量分布と Dose Volume Histogram を用いた。Dose Volume Histogram の詳細については次節で示す。

Table. 6-2 治療計画結果の名称の定義

最適化計算に用いるビームカーネルの線量分布計算法	最終的な線量分布計算法	結果の名称
PBA 法	PBA 法	PBA 法による治療計画
PBA 法	SMC 法	SMC 法による再計算
SMC 法	SMC 法	SMC 法による治療計画

SMC 法による線量分布の計算結果の精度は、発生させる粒子数によって統計的にばらつく。本研究では、PTV 内の線量分布の統計誤差が処方線量の 0.57% rms となるように、各ビームカーネルで発生する一次陽子の数を 10^6 個とした。治療計画は、3.7 GHz Quad-Core Intel Xeon Processor E5 の CPU を用いて行った。プログラムは C で開発し、コンパイラとして、Intel C compiler (Intel Parallel

Studio XE 2015 Composer Edition for C++ OS X)を「最適化オプションあり」で使用し、OpenMP^[42]を用いて並列計算を行った。さらに、線量計算のより高速化のために、12 GB のグローバルメモリを持つ Tesla K40 の GPU を使い、CPU と GPU を用いた SMC 法の治療計画の計算時間の比較を行った。

6.2 Dose Volume Histogram

治療計画結果の評価において、深部線量分布や側方線量分布のような一次元線量分布、等線量分布のような二次元線量分布の位置ごとの線量情報は必要不可欠である。しかし、PTV や OAR は三次元構造を持ち、そのため PTV 全体に治療線量がどの程度均一に照射され、OAR 内の線量分布が耐容線量を超えていないかを全体として評価する必要がある。その三次元的な線量分布を全体として評価する方法として、Dose Volume Histogram (DVH)がある。Fig. 6-1 に DVH の概要を示す。Fig. 6-1(A)内に黒線で表された PTV、水色線で表された OAR に対して、図に示すような等線量分布が描かれているとする。この二次元線量分布を用いて DVH の計算方法の説明を行う。PTV への目標線量を処方線量の 100%と定めた際に、Fig. 6-1(A)を見れば明らかなように、PTV、OAR 共に図の藍色領域 (40%-60%の線量域にある)の内側にありその全領域に 40%以上の相対線量が付与されている。しかし、60%以上の相対線量を表す青色領域 (60%-70%の線量域にある)の内側の領域に対しては、OAR の4/5の領域だけが入っている。DVH とは関心領域ごとに、ある相対線量値以上の線量値が付与される体積の割合を表示する累積ヒストグラムであり、Fig. 6-1(A)の線量分布の DVH は Fig. 6-1(B)の実線のようになる。Fig. 6-1(B)に、PTV と OAR に対する理想的な DVH をそれぞれ破線で示す。これらは、PTV 全体に均一に 100%の線量が照射され、OAR に対しては一切線量が照射されていない線量分布に対応する。しかし、物理的な線量分布形成法の限界により、このような DVH を与える線量分布の照射は不可能な場合がほとんどであり、実際には PTV 全体には処方線量の 95~105%の線量を照射し、OAR に対しては耐容線量を超えないような治療計画が設計される。

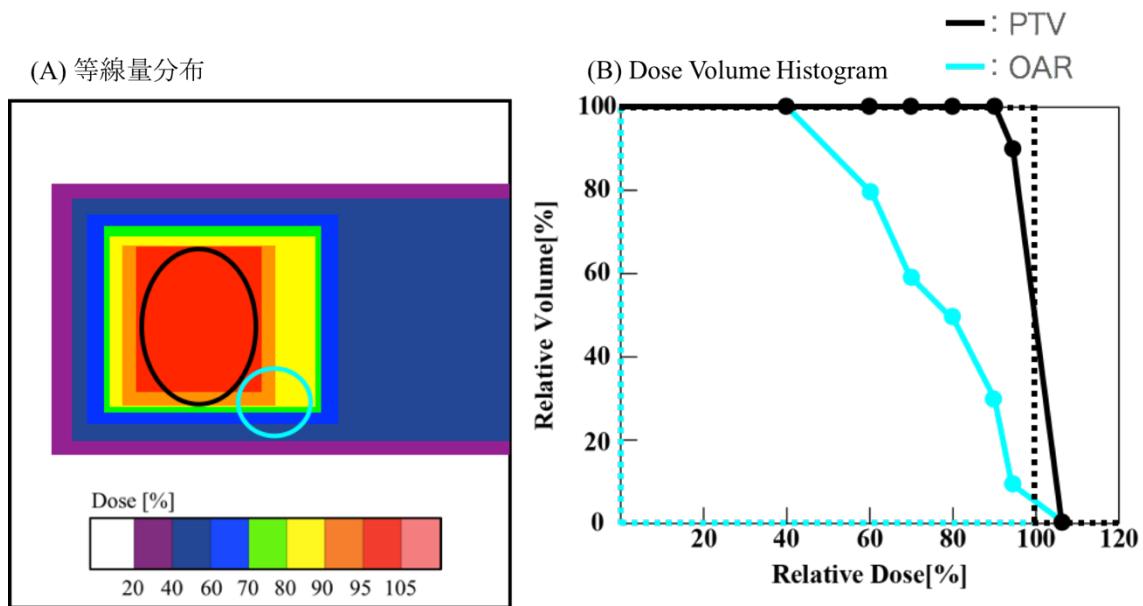


Fig. 6-1 DVH の概要

このように、関心領域ごとに DVH を表示することで、三次元線量分布から臨床的に関心のある領域に関する全体的な要約情報を得ることが出来る。PTV に対する DVH から、必要な処方線量が PTV に付与されているか、過大線量あるいは過小線量の割合はどうか、などの判断が可能である。また、OAR に対する DVH から放射線障害の発生確率を計算し予想される副作用のレベルを推定することが出来る。このように、DVH は治療計画結果の良し悪しを決定する手段として臨床で一般的に用いられる。しかし、DVH にはどの位置にどの程度の線量が照射されているかという情報は含んでいないため、詳細な線量分布を確認するためには一次元線量分布や等線量分布を合わせて使用する必要がある。

6.3 治療計画結果と考察

6.3.1 PBA 法と SMC 法のビームカーネルの比較

Fig. 6-2 に症例 1 における PBA 法と SMC 法の 1 つのビームカーネルの線量分布を示す。黄色の矢印は照射方向を表し、黄色点はスポット位置である。また、青線は PTV を表し、OAR として薄い黄線は脳幹領域、水色線は耳下腺を表している。PBA 法と SMC 法で計算を行ったビームカーネルの線量分布には、はっきりとした違いが見られる。PBA 法で計算したビームカーネルの線量分布は、スポット位置を通るビーム中心軸に対して左右対称な線量分布である。一方、SMC 法で計算した線量分布は、ビーム中心軸に対して不整形な線量分布の形状をしている。

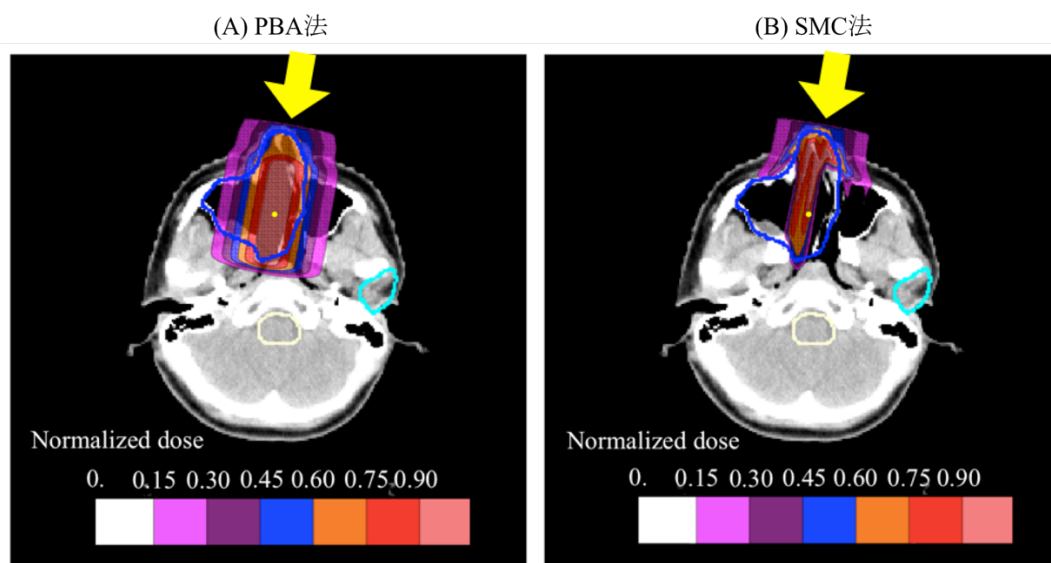
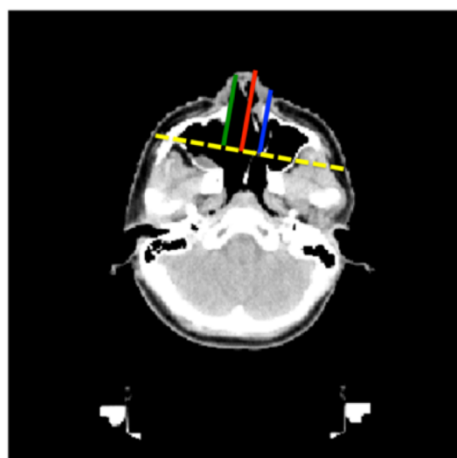


Fig. 6-2 症例 1 における(A)PBA 法と(B)SMC 法で計算したビームカーネルの線量分布。

青線は PTV 領域、薄い黄線は脳幹領域、水色線は耳下腺領域を表す。

SMC 法でこのような線量分布が計算される理由について、Fig. 6-3 を用いて説明する。Fig. 6-3(A)中の赤線はビーム中心軸を、青、緑線はビーム中心軸から 11.7 mm 側方位置の off-axes を、それぞれ表す。そして、黄破線は、スポットを通りビーム中心軸と垂直な線（これをスポット配置線と呼ぶ）を表している。Fig. 6-3(A)から分かるように、体表面上の点からスポット配置線への垂線の足までの幾何学的な距離は、ビーム中心軸である赤線、続いて緑線、青線の順に短くなっている。この幾何学的距離とその水等価厚の関係をプロットしたものがFig. 6-3(B)である。図中の点の色はFig. 6-3(A)中の線の色と対応している。青線の off-axis は幾何学的距離が最も短い、CT 画像上で白色で表示されている骨を通過しているため、その水等価厚は他と比べて一番大きい。対して、最も幾何学的距離が長いビーム中心軸は、CT 画像上の黒色で表示されている空洞(空気)をより多く通過しているため、その水等価厚は最も短い。ここに示すように、頭頸部症例のような体内不均質の大きい箇所では、通過する場所により陽子の水中飛程や散乱の様子は大きく変化する。一方、スポットの深さは、ビーム中心軸の水等価厚を元に計算して決める。この場合、水等価厚が周辺の off-axes に比べて最も小さい、ビーム中心軸上にある物質から陽子線の到達距離を決定している。そのため、ビーム中心軸外を通過した陽子は、off-axes 上の水透過厚が中心軸より大きいため、より手前で停止する。その結果、Fig. 6-2(B)のような線量分布になると考えられる。PBA 法ではビーム中心軸上の物質と陽子との相互作用のみを計算しているため、このような効果を再現することは出来ない。NCCHE で使用する大きなサイズのビームでは、そのビームがカバーする領域内に大きな側方不均質があると、ビーム中心軸上だけではなく、中心軸外の物質との陽子の相互作用も正確に計算しないと正確に線量分布を計算できない。そのため、高品質の治療計画のためには、SMC 法を用いて体内不均質による影響を考慮したビームカーネルの線量分布を計算する必要がある。

(A) ビーム中心軸とoff-axesの位置関係



(B) 体表面とスポット配置面の幾何学的距離と水等価厚の関係

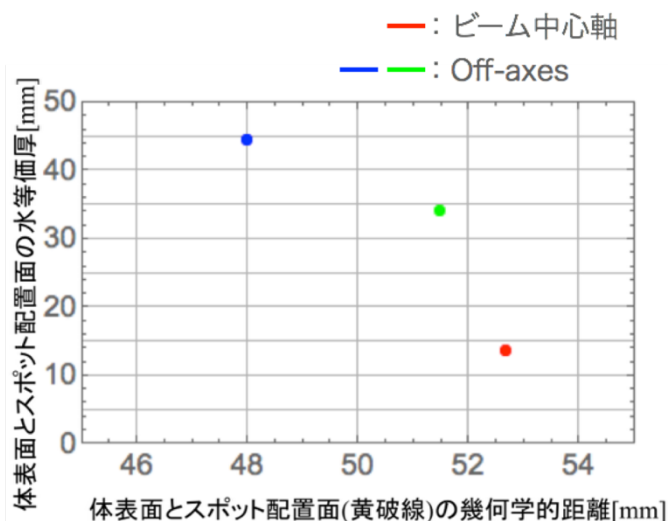


Fig. 6-3 体表面とスポット配置面の幾何学的距離と水等価厚の関係

6.3.2 治療計画結果

症例 1 は、鼻咽頭がんに対して、患者の前方と左側に 10° だけ角度を変えて照射する二門照射をシミュレーションしたものである（CT データは、足側から頭頂部を見た断面を表すため図の見た目は左右逆になることに注意する）。腫瘍周囲には眼球や視交叉が近接し、その背後には脳幹がある。治療計画は PTV への目標線量を処方線量の 100%として、計算している。この症例に対する、「PBA 法による治療計画」、「SMC 法による再計算」、「SMC 法による治療計画」の等線量分布を Fig. 6-4 に示す。図の各列は左から「PBA 法による治療計画」、「SMC 法による再計算」、「SMC 法による治療計画」の結果である。白色の矢印は照射方向を表し、(A)~(F)は各門の線量分布、(G)~(I)は二門を合算した線量分布を表す。図中の黒線は PTV を、薄い黄線は眼球領域を、水色線は脳幹領域をそれぞれ表す。また、Fig. 6-5 に症例 1 の PTV と脳幹領域の DVH を示す。実線は PTV の DVH、破線は脳幹領域の DVH である。Fig. 6-4(G)が示す等線量分布と Fig. 6-5 の赤線が示す PTV の DVH が表す「PBA 法による治療計画」では、PTV 内が均一な処方線量で照射されているのと同時に OAR である脳幹領域に対して一切線量付与を行わない理想に近い線量分布を形成していることが分かる。しかし、PBA 法の計算精度は不均質媒質中では大きく劣化し、PBA 法で計算したビームカーネルを用いて線量分布の最適化を行う従来の治療計画では、その計算結果が体内で実現される可能性は低い。それを表したものが「SMC 法による再計算」であり、実際の体内では Fig. 6-4(H)のような線量分布を形成し、それを反映して Fig. 6-5 の緑線のような DVH になると考えられる。Fig. 6-4(H)の等線量分布を見ると、PTV の大部分に 105%以上の線量が付与され、Fig. 6-5 の緑実線の DVH から PTV 全体積の 50%に約 153%の線量が付与されていることが分かる。このような治療計画を承認することは出来ない。そして、「PBA 法による治療計画」では脳幹領域に一切の線量を与えていなかったが、実際には Fig. 6-4(H)に示すように脳幹に対しても多少線量付与することが確かめられる。

これは、ビーム中心軸外を通過した陽子が、その通過した物質により陽子の飛程や側方の拡がりに大きな影響を受けたためであると考えられる。例えば、ビーム中心軸外にある空洞を通過した陽子はより深部まで到達して線量を付与する。また陽子がビーム中心軸外にある骨に入射すれば骨内で停止する、あるいは骨内で大きく散乱を受け進行方向を大きく変更しより浅い位置で停止し停止位置手前に大きな線量を付与することが考えられる。このような複雑な陽子の振る舞いを PBA 法では正確に再現することは出来ない。そのため、複雑な側方不均質を持つ媒質に対しては PBA 法を用いた従来の治療計画では正しい線量予測が行えないため、PTV への過剰な線量付与により放射線障害を招くリスクがあることが分かる。また、OAR である脳幹に対しても正しく線量予測が行われていないため、予期せぬ放射線障害のリスクの増大を招く可能性も考えられる。

一方で、最適化に用いるビームカーネルの線量分布計算を SMC 法で行う「SMC 法による治療計画」の等線量分布は Fig. 6-4(I)であるが、Fig. 6-4(G)の「PBA 法による治療計画」のものと、PTV 内の線量分布はほとんど同等であり、Fig. 6-5 の赤と青の実線の DVH からそのことが分かる。すなわち、SMC 法を使って不均質媒質中のビームカーネルを計算しそれに基づいてビームウエイトを最適化させることで、PTV 内の線量均一性は十分回復することが出来る。同時に、脳幹に対しては実際にどの程度線量が付与されるかという情報を前もって正確に予測することが可能である。このように OAR に対する正確な線量分布が前もって予測可能であれば、線量分布の最適化計算時に耐容線量を超えないように別の照射方向を選択するなどの対策を立てることが出来る。

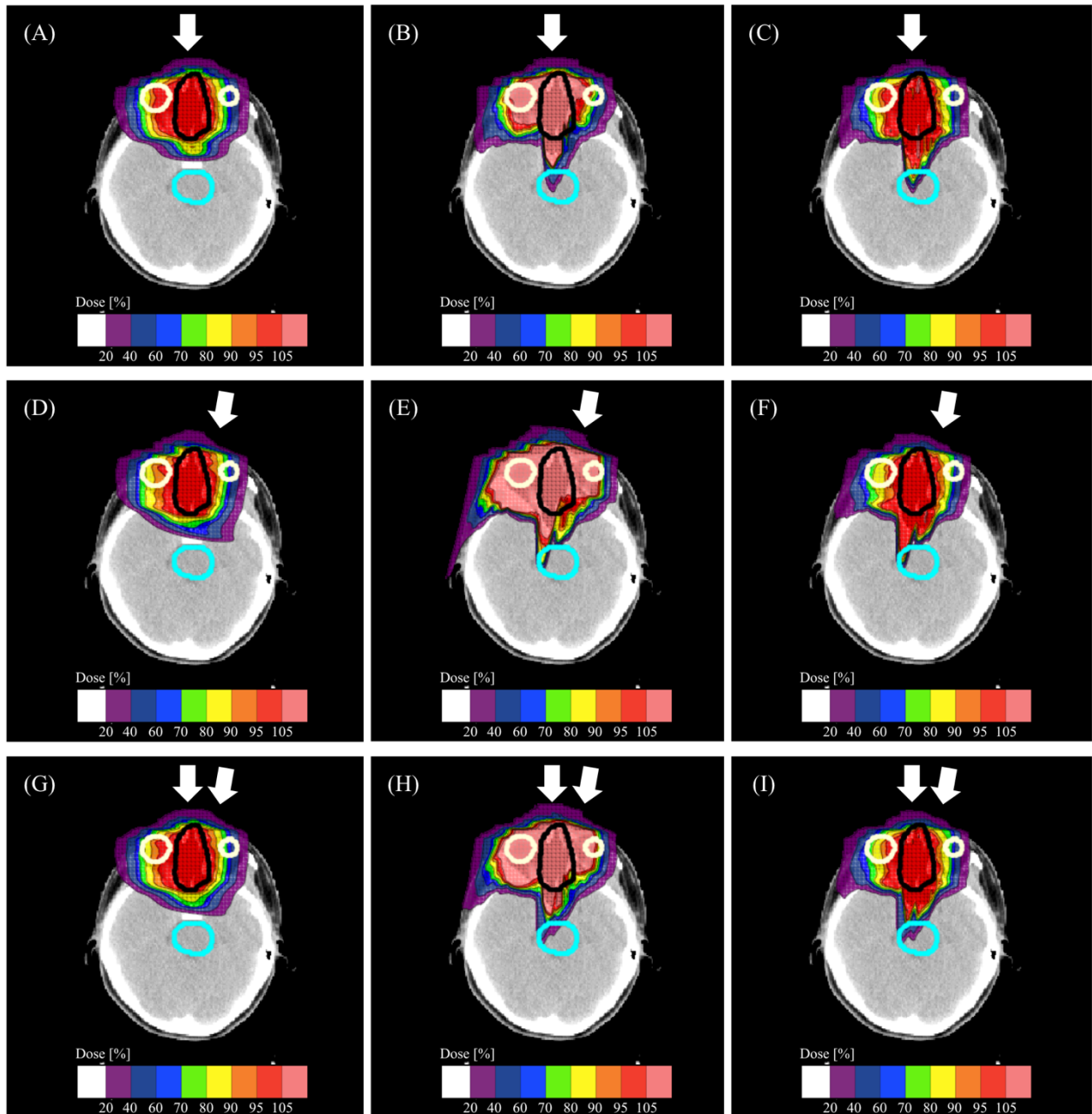


Fig. 6-4 症例 1 における等線量分布結果。(A), (D), (G)は「PBA 法による治療計画」、(B), (E), (H)は「SMC 法による再計算」、(C), (F), (I)は「SMC 法による治療計画」の結果を表す。白色矢印は照射方向を表し、(A)~(F)は各門の線量分布、(G)~(I)は二門を合算した線量分布である。黒線は PTV を、薄い黄線は眼球領域を、水色線は脳幹領域をそれぞれ表す。

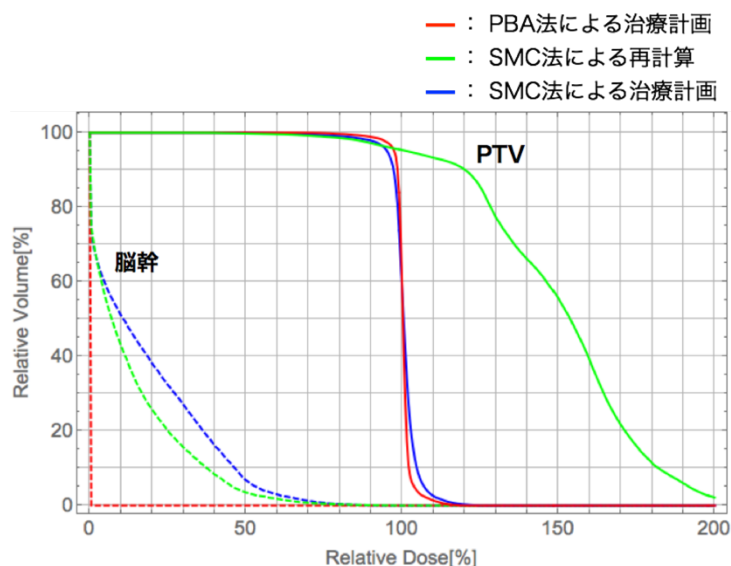


Fig. 6-5 三つの計算法によって計算した症例 1 における PTV と脳幹領域の DVH

症例 2 は上顎洞がんに対して、患者の前方と左側に 20° だけ角度を変えて照射する二門照射をシミュレーションしたものである。症例 2 は症例 1 と同様に PTV の周囲に多くの OAR が存在し、PTV のサイズは症例 1 のものと比べて大きい、難易度の高い臨床例である。実際にブロードビーム法で行われた治療では右側に 30° だけ角度を変えた門を合わせた三門照射が用いられた。この症例をスキニング照射法で治療することを仮定した「PBA 法による治療計画」、「SMC 法による再計算」、「SMC 法による治療計画」の等線量分布を Fig. 6-6 に示す。図中の各列は、左から「PBA 法による治療計画」、「SMC 法による再計算」、「SMC 法による治療計画」の結果である。白色の矢印は照射方向を表し、(A)~(F)は各門の線量分布、(G)~(I)は二門を合算した線量分布を表す。図中の黒線は PTV を、薄い黄線は眼球領域を、水色線は脳幹領域をそれぞれを表す。また、Fig. 6-7 に PTV の DVH を示す。症例 1 と比べると、症例 2 では眼球が PTV により近接し、特に右眼球の一部は PTV 領域に含まれている。このような臨床例に対しても、Fig. 6-6(G)の「PBA 法による治療計画」の線量分布を見ると、PTV 内に均一に線量を与え、同時に脳幹に対して全く線量を付与していない。しかし、Fig. 6-6(H)の「SMC 法による再計算」の線量分布を見ると、PTV 内が不均一な線量分布になり、脳幹領域に多少の線量が付与されていることが確認出来る。Fig. 6-6(I)の「SMC 法による治療計画」の線量分布を見ると、Fig. 6-6(H)のものと比べ、PTV 内の線量分布が改善されていることが分かる。Fig. 6-7 の DVH の情報から、PTV の全体積に対して 95%の体積をカバーする線量 $D_{95,PTV}$ を計算することが出来る。「PBA 法による治療計画」における $D_{95,PTV}$ は 93.8%であり、この結果は「PTV に対しては処方線量の 90%以上の線量が付与されるべきである」という臨床上の規準を満たしているように見える。しかし実際には、より実際の線量分布を表す「SMC 法による再計算」の結果によると $D_{95,PTV}$ は 68.9%まで低下し、PTV 全体に十分に線量が付与されていないことが分かる。この治療計画の結果では、がんが残存する可能性がある。このような難易度の高い症例に対して、「SMC 法による治療計画」では $D_{95,PTV}$ を 88.5%まで改善出来る。結果で示した線量分布は、眼

球位置が PTV に近く、眼球への線量を低減させるため PTV 内の線量均一性を犠牲にした最適化結果であると考えられる。このような症例の場合、本研究で使用しているビームカーネルは側方への拡がりがとても大きいため、PTV 内の線量均一性と OAR 領域への線量の低減のトレードオフが生まれる。ブロードビーム法で実際に行われた治療と同様に330°方向から照射を加えた三門照射にすることで、二門照射と比べて、PTV 内の線量均一性を改善可能であると考えられる。

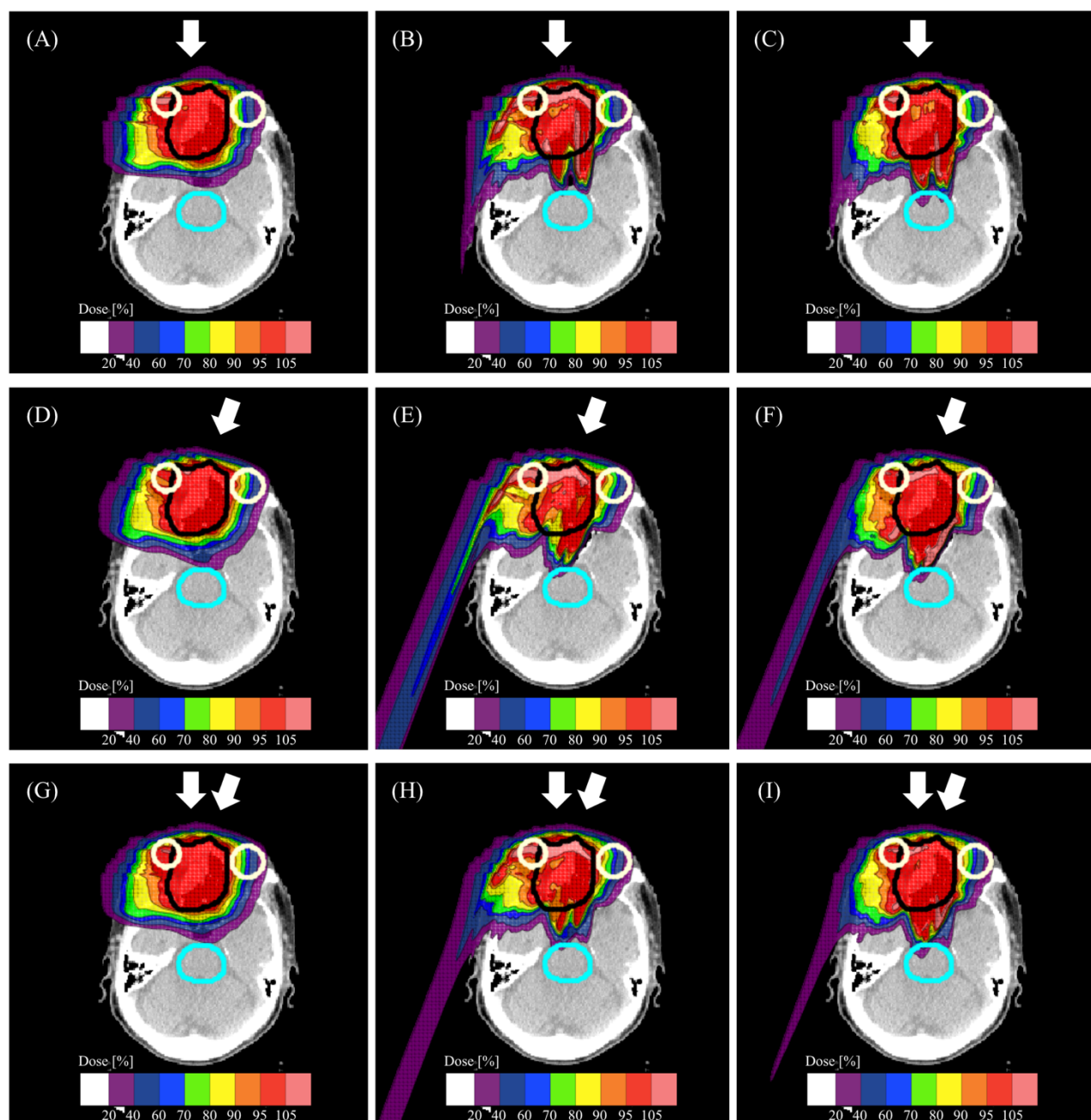


Fig. 6-6 症例 2 における等線量分布結果。(A), (D), (G)は「PBA 法による治療計画」、(B), (E), (H)は「SMC 法による再計算」、(C), (F), (I)は「SMC 法による治療計画」の結果を表す。白色矢印は照射方向を表し、(A)~(F)は各門の線量分布、(G)~(I)は二門を合算した線量分布である。黒線は PTV を、薄い黄線は眼球領域を、水色線は脳幹領域をそれぞれ表す。

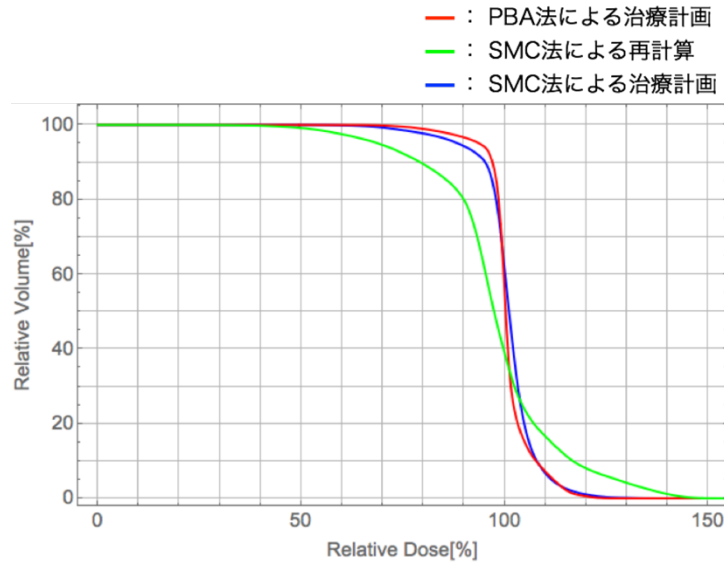


Fig. 6-7 三つの計算法によって計算した症例2における PTV の DVH

症例3は肺がんに対して、患者の前方と右側に30°だけ角度を変えて照射する二門照射をシミュレーションしたものである。この症例は、空気で満たされている肺の中を陽子線が通過し腫瘍に線量を付与させるため、頭頸部症例と同様に線量計算法による違いが顕著に現れると考えられる。Fig. 6-8に「PBA法による治療計画」,「SMC法による再計算」,「SMC法による治療計画」の等線量分布を示す。図中の各列は左から「PBA法による治療計画」,「SMC法による再計算」,「SMC法による治療計画」の結果である。白色の矢印は照射方向を表し、(A)~(F)は各門の線量分布、(G)~(I)は二門を合算した線量分布を表す。図中の黒線はPTVを、茶色線は肺領域を、薄い黄線は心臓領域を、水色線は脊髄領域をそれぞれ表す。また、Fig. 6-9にPTVのDVHを示す。Fig. 6-8(G)が表す「PBA法による治療計画」の線量分布とそれに対応するFig. 6-9の赤線が示すPTVのDVHを見ると、先ほどの頭頸部症例の結果と同様にPTV内で均一な線量分布を形成していることが分かる。しかし、実際の体内ではFig. 6-8(H)のような線量分布を形成すると考えられ、その結果によるとPTVの一部では線量が不足し、腫瘍が残存する可能性が示唆される。また、空気を通過することでより深部まで到達した陽子の影響により、患者の背中付近まで線量が付与されている。「SMC法による治療計画」の線量分布では、Fig. 6-8(I)のようにPTV内の線量均一性を改善でき、患者の背中付近まで線量分布が到達する様子を正しく予測している。

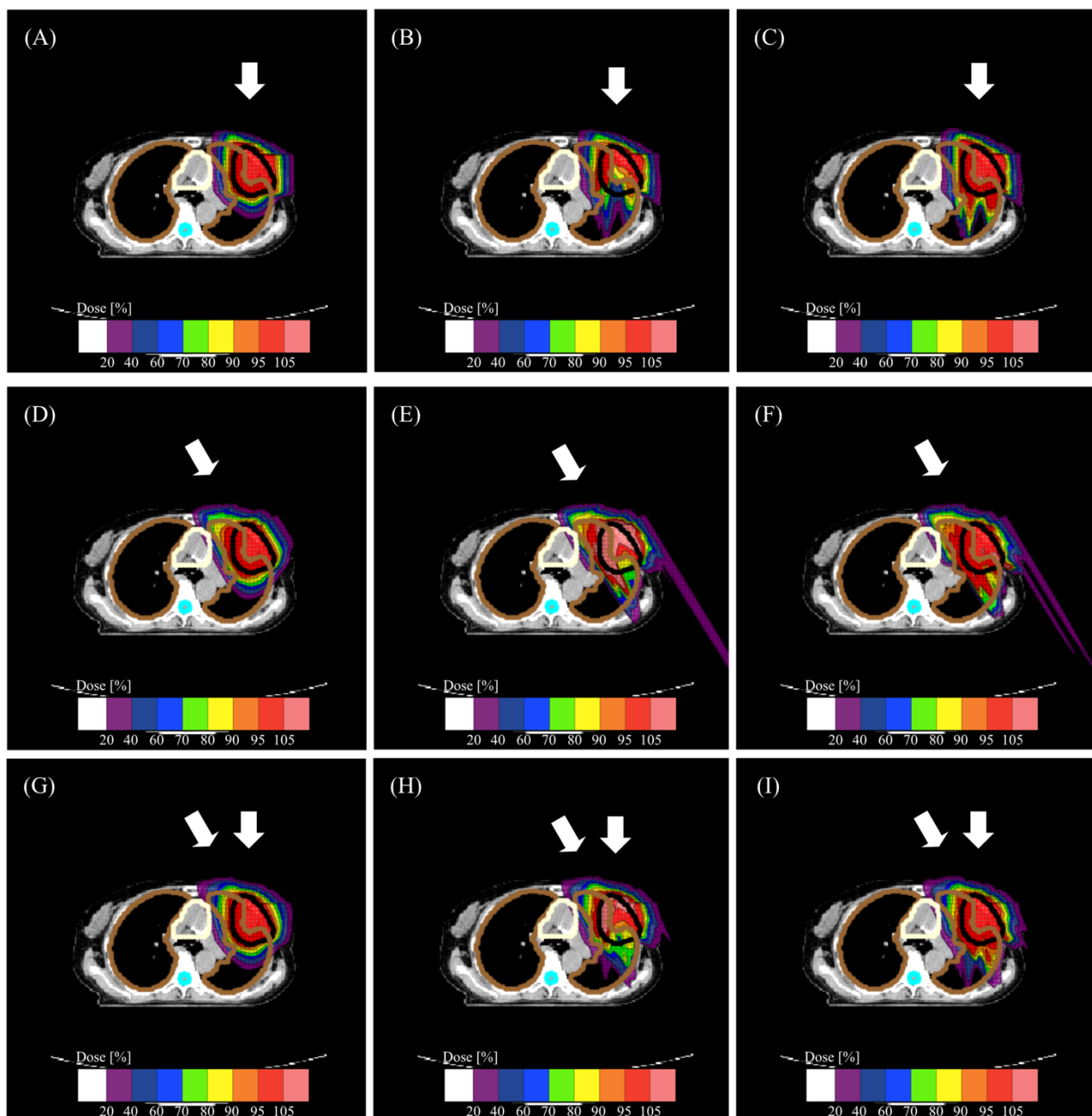


Fig. 6-8 症例 3 における等線量分布結果。(A), (D), (G)は「PBA 法による治療計画」、(B), (E), (H)は「SMC 法による再計算」、(C), (F), (I)は「SMC 法による治療計画」の結果を表す。白色矢印は照射方向を表し、(A)~(F)は各門の線量分布、(G)~(I)は二門を合算した線量分布である。黒線は PTV を、茶色線は肺領域を、薄い黄線は心臓領域を、水色線は脊髄領域をそれぞれ表す。

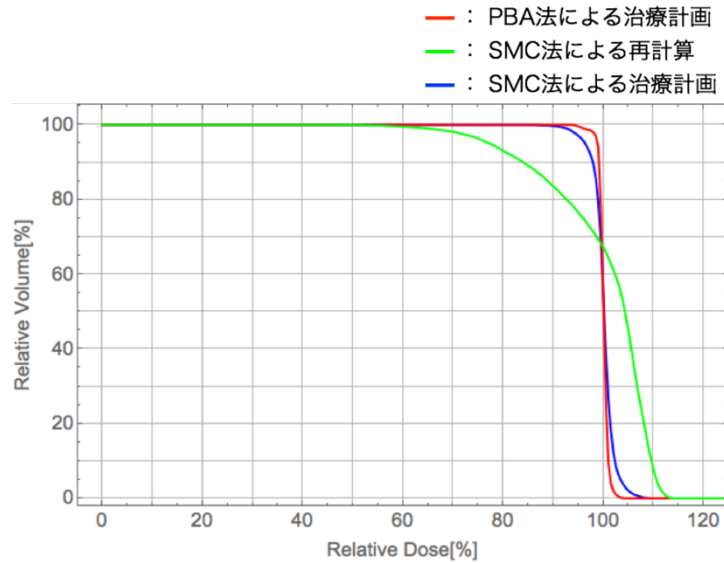


Fig. 6-9 三つの計算法によって計算した症例3における PTV の DVH

頭頸部症例、肺・気管支症例の計三症例に対して行ったスキャニング照射法の治療計画のシミュレーションを通して、従来の PBA 法の治療計画の問題点を明確にすることが出来た。PTV に対しては、処方線量以上に過剰に線量が付与されることにより放射線障害が発生するリスクや、一方で腫瘍に線量が十分付与されず、がんが残存する可能性があることが分かった。また、腫瘍の周囲の OAR に対しては正しく線量予測が行われていないため、予期せぬ放射線障害のリスクの増大を招く可能性も考えられ、このような照射は臨床上承認することは出来ない。一方、我々が提案する SMC 法を用いた治療計画は、PTV 全体に適切な処方線量を照射し、OAR への線量付与を前もって正確に予測する結果を得ることが出来る。このようにスキャニング照射法の治療計画の線量計算法として SMC 法を用いることで、不均質媒質中の高精度の線量計算が可能となり、真に最適な治療計画が行えるようになる。

6.3.3 SMC 法の治療計画の計算時間

Table. 6-3 に CPU を用いた際の SMC 法の治療計画の計算時間を示す。表中には、①最適化に用いるビームカーネルの線量分布計算、②線量分布の最適化計算、③最終的な線量分布計算の各々の計算ステップにかかる計算時間、それらの合計時間、合計時間に対する①最適化に用いるビームカーネルの線量分布計算の割合を症例ごとに載せており、計算時間の単位は全て秒である。PTV の体積が大きいほど、配置するスポット数も増えるため、ビームカーネルの計算時間も増大する。そのため、最も PTV が大きい症例 2 では、ビームカーネルの計算に約 1.5 時間かかっている。そして、線量分布の最適化計算は、スポット数と線量評価点数の両方がその計算時間に影響するが、一般的にスポット数と比べて線量評価点数は圧倒的に多いため、線量評価点数がその効果の大半を占める。症例 3 では肺領域に配置した線量評価点が多く、Table. 6-1 の治療計画情報より 186,248 点の線量評価点を元に最適化計算を行っているため、最適化計算の時間は症例 3 が最も長い。症例 3 は左肺に

PTV が接しているモデルであるが、入力する ROI データは左右の肺が一つのデータとなっているため、線量評価点はプログラムの構造上、線量付与がない右肺に対しても配置される。線量付与がないため目的関数 χ^2 に対してはその影響がないが、計算時間はその分だけ増えたことが考えられる。ビームカーネルの計算時間は、頭頸部症例では全体の計算時間の 98%を占め、また最適化計算の時間の長い症例 3 でも全体の 87%を占める。そのため、SMC 法による治療計画では、最適化に用いるビームカーネルの計算が、治療計画全体の計算時間の大半を占めることが分かった。

Table. 6-3 CPU を用いた際の SMC 法の治療計画の計算時間 (計算時間の単位は秒)

	①ビームカーネル計算	②最適化計算	③最終的な線量分布計算	合計	合計に対する①の割合
症例 1	2,114	34	8	2,156	0.98
症例 2	5,493	135	50	5,678	0.97
症例 3	1,901	274	6	2,181	0.87

スキャニング照射法の治療計画の計算をより高速に行うためには、ビームカーネルの線量分布計算の高速化が必須である。一方で現在、線量計算の高速化を達成するために、GPU を利用して線量計算を行うことが世界的に積極的に行われている^{[24][25]}。そこで我々も GPU を用いた SMC 法の治療計画を行った。Table. 6-4 に GPU を用いた際の SMC 法の治療計画の計算時間を示す。表の右端二つは CPU を用いた時と比べて計算全体またはビームカーネル計算が何倍高速化されたかを表す。その結果、治療計画全体では CPU 計算時と比べて最大 13 倍の高速化を達成し、ビームカーネルの計算に限定すると最大 16 倍高速に計算を行えることが分かった。そして、GPU を用いた治療計画は、全症例に対してそれぞれ 10 分以内で計算が可能であり、日々の治療計画を行う時間では十分に高速である。一症例当たり 10 分以内で計算が可能であれば、治療計画者はより多くの照射条件を検討することができ、より最適な治療計画を行うことが可能になるであろう。

Table. 6-4 GPU を用いた際の SMC 法の治療計画の計算時間 (計算時間の単位は秒)

	①ビームカーネル計算	②最適化計算	③最終的な線量分布計算	合計	CPU 比 (計算全体)	CPU 比 (①のみ)
症例 1	137	24	5	166	13 倍	15 倍
症例 2	479	77	12	568	10 倍	11 倍
症例 3	118	166	4	288	8 倍	16 倍

第7章 原子核反応を取り入れた計算モデルの開発

前章で SMC 法は不均質媒質中で高精度な線量計算が可能であり、スキヤニング照射法の治療計画に適用することで、質の高い治療計画が行えることを示した。本章では、SMC 法の更なる計算精度向上を目的として、原子核反応により生成された二次粒子による線量寄与を含めた計算モデルを開発したため、その評価を行った。計算モデルは二つ考え、それぞれの計算方法と結果を示す。

7.1 Triple Gaussian による線量分布計算法

従来の SMC 法の計算では、一次陽子が物質内の原子核との多重クーロン散乱により、ビーム進行方向に対して側方方向に広がる計算のみを行ってきた。このような一次陽子のみの計算で臨床使用には十分な計算精度を持っていたが、実際の陽子線の側方線量分布は、この一次陽子の線量分布に原子核反応で生成された二次粒子からの線量付与による裾が形成される。その影響は、第5章の水ファントム中の FMC 法の計算結果から確認できる。この影響を FMC 法の計算データを元にして現象論的に線量計算モデルに取り入れること SMC 法を改良し、より高精度の線量計算を可能にした。

7.1.1 線量分布計算モデル

3.4 節で述べた PBA 法の線量計算モデルによると、ビーム進行方向のある位置 z において x - y 平面で (x_0, y_0) に分布の中心を持つビームカーネルを考えた際、この面内の点 (x, y, z) を中心とする voxel に付与される線量 $d(x, y, z)$ は、二次元 Gauss 分布 G_{2D} と水中で測定した深部線量分布 dd を用いて次式のように表現することが出来た。

$$d(x, y, z) = dd(R_{ini} - R_z) \times G_{2D}(x - x_0, y - y_0; \sigma(x_0, y_0, z)) \quad (\text{Eq. 7-1})$$

ここで、 R_{ini} は水中入射時の陽子線の水中残飛程、 R_z は点 (x_0, y_0, z) における陽子線の水中残飛程、 $\sigma(x_0, y_0, z)$ は深度 z での Gauss 分布の広がりである。この二次元 Gauss 分布は、多重クーロン散乱により一次陽子が広がる効果を取り入れたものである。

より正確に線量計算を行うために、従来までの多重クーロン散乱による一次陽子を計算した線量分布成分の他に、原子核反応により生成された二次粒子による線量分布成分を二つ加えた、三つの線量分布の足し合わせとする計算モデルを提案する。位置 (x, y, z) の線量値 $d_{all}(x, y, z)$ の計算モデルを Eq. 7-2 に示す。

$$d_{all}(x, y, z) = f_{pri}(z) \cdot d_{pri}(x, y, z) + f_{ela}(z) \cdot d_{ela}(x, y, z) + f_{inela}(z) \cdot d_{inela}(x, y, z) \quad (\text{Eq. 7-2})$$

ここで $f_{pri}(z)$, $f_{ela}(z)$, $f_{inela}(z)$ は、それぞれ一次陽子、原子核と弾性散乱した二次陽子、原子核との非弾性散乱によって生成した二次荷電粒子の線量への寄与の割合 (重み) であり、深度 z の変数で、同深度の線量寄与の重みの合計は 1 となる。また、 $d_{pri}(x, y, z)$, $d_{ela}(x, y, z)$, $d_{inela}(x, y, z)$ はそれぞれの相対線量分布を表し、Eq. 7-1 の型で表されると仮定する。各々の相対線量分布は、異なる線量分布の側方広がり σ を持つ。

このような線量分布を構成する3つの成分の側方分布を Gauss 分布として、三つの Gauss 分布の重ね合わせにより線量分布を表現する「Triple Gaussian による線量分布計算法」(Triple Gaussian Dose calculation: 以下 TGD と省略する)が FMC 法の計算結果をどの程度まで再現可能であるか調べた。

TGD で用いるパラメータの決定方法について説明を行う。GEANT4 では、一次陽子、原子核との弾性散乱により生成された二次粒子、非弾性散乱により生成された二次粒子のように、物理過程別の線量分布を出力することが出来る。本研究では、この計算結果のデータを用いて、全体の深部積分線量分布に対する各物理過程によるものの割合を、各線量項の重み f_{pri} , f_{ela} , f_{inela} として定義した。Fig. 7-1 に FMC 法で計算したビーム進行方向に直交する面内で積分した深部線量分布と各線量項の重みの分布を Fig. 7-1 に示す。Fig. 7-1(B)より、一次陽子による線量項の重み f_{pri} は深部に進むに従って小さくなり、その後横ばいになり、最終的にブラッグピーク付近で増加する。最初 f_{pri} が深さとともに減るのは、水深が深くなるにつれて原子核反応により一次陽子数が減衰し、核反応により生成された二次粒子による線量付与の割合が増えるためである。酸素原子核との原子核反応により弾性散乱された二次陽子は酸素原子核に与える反跳エネルギー分だけエネルギーが減るためブラッグピークの手前で停止し、水中残飛程にも多少の幅があるのでブラッグピークの手前に線量のピークを作る。また水素原子核との原子核反応により弾性散乱された二次陽子の水中残飛程は連続的に分布しピークを作らない。この水素原子核と弾性散乱された二次陽子が線量のピークを作らないことについて、7.2.2 項でその結果を示す。原子核との非弾性散乱で生成される二次荷電粒子は深さ方向に分布して停止するため、やはり線量のピークを作らず到達範囲も一次陽子のブラッグピークの手前までである。こうして一次陽子のブラッグピーク近傍に到達できる主たる粒子は一次陽子であり、そのためブラッグピーク近傍では一次陽子の線量項の重みは増加する。また、線量項の重み f_{ela} は、深部に進むに従って増加する傾向にある。これは、特に酸素原子核との弾性散乱により生成された二次陽子は、反応前の一次陽子と比べてほぼ同等の運動エネルギー（酸素原子核の反跳エネルギー分だけ減り、その値は入射一次陽子の運動エネルギーの数%程度である。）を持つため、Fig. 7-1(A)からも分かるように、深部で線量のピークを作るためである。また、多重クーロン散乱のみを受ける一次陽子と比べて、原子核反応により生成された二次陽子は大きく進行方向を変え、より側方に広がるため、一次陽子と比べると、二次陽子は手前に停止し、一次陽子の作るブラッグピーク位置と比べて浅い位置にピークを持つ。原子核との非弾性散乱による線量項の重み f_{inela} は深部方向全体に広がった分布を持っている。これは次のように説明される。原子核との非弾性散乱による生成される二次粒子のうち ^4He 原子核より重い核破片は線量を局所的に付与し、その量は陽子の運動エネルギーに依存しその 40~60%と見積もられている。この重い核破片が局所的に付与する線量は、核反応の断面積が一次陽子のエネルギーにほとんど依らず一定であるため深さ方向に一次陽子のフルエンスが減少する効果と深いところで反応するほど一次陽子の運動エネルギーが電離損失により減っている効果で、深さとともに線量は減少する。一方、 ^4He 原子核以下の質量を持つ原子核は前方にエネルギーを持って放出され、反応点の前方にエネルギーを輸送する。これにはいくつかの原子核との反応チャンネルが関与し生成される粒子の種類や個数は様々であり、そ

のエネルギー分布も連続分布する。したがって、これらの軽い原子核の付与する線量分布はビルドアップ効果が見られ深さ方向に最初増加し途中で最大になりさらに深くなると減少し、一次陽子のブラッグピーク手前でゼロになる。この2つの成分を重ね合わされたものが線量項の重み f_{inela} を構成している。

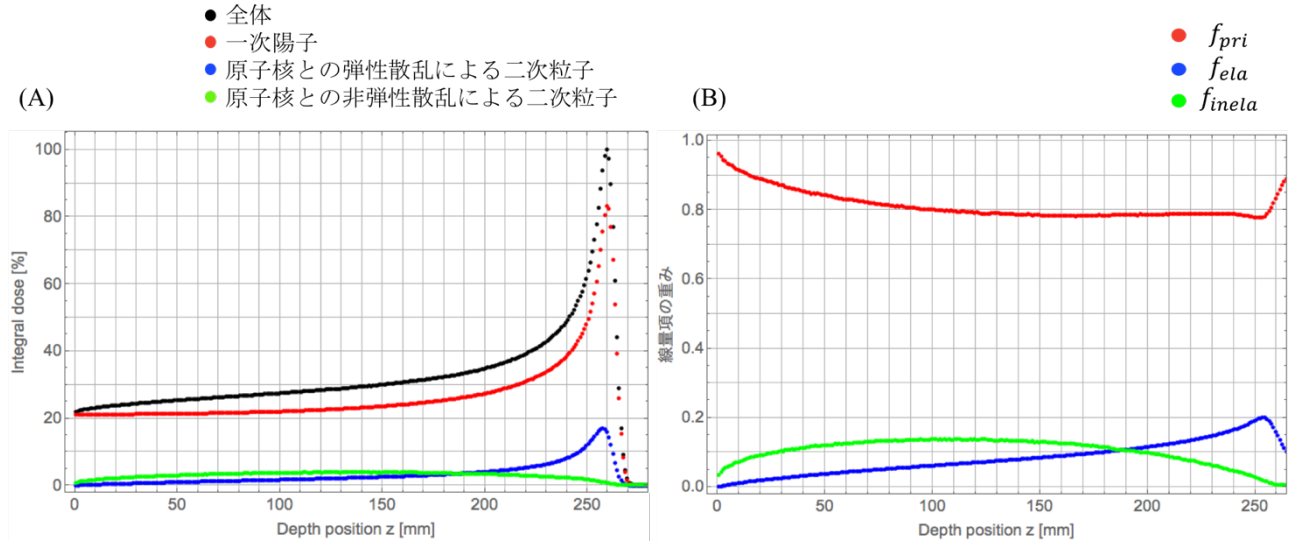


Fig. 7-1 (A)FMC 法で計算したビーム進行方向の直交面内で積分した深部線量分布と
(B)その結果から計算した各線量項の重み

次に各線量分布成分の側方 Gauss 分布の拡がりを表す σ の求め方について説明する。第5章の水ファントム内での SMC 法と FMC 法の線量分布の比較より、SMC 法では側方線量分布の拡がりの方が大きいことが分かった。そのため、FMC 法の多重クーロン散乱による側方への粒子の拡がり方を再現する散乱角の計算式を求めた。Highland の簡易式^[28-30]の形を元に、その補正項を調整することで、FMC 法で計算される多重クーロン散乱によるビームの拡がり方を再現した。Eq. 7-2 中の一次陽子による線量項 d_{pri} の側方 Gauss 分布の拡がり $\sigma_{pri}(z)$ は、FMC 法で計算される多重クーロン散乱によるビームの拡がり方を再現した次式の角度分布の拡がり $\sigma_{scat,MCS}$ を用いて計算を行う。

$$\sigma_{scat,MCS} = \frac{11.9}{\beta_{cp}} \sqrt{\frac{z}{X_0}} \left(1 - 0.073 \log_{10} \frac{z}{X_0} \right) \quad (\text{Eq. 7-3})$$

そして、原子核との弾性散乱により生成される二次粒子による線量項 d_{ela} 、非弾性散乱により生成される二次粒子による線量項 d_{inela} の各々の側方 Gauss 分布の拡がり $\sigma_{ela}(z)$, $\sigma_{inela}(z)$ は、Eq. 7-2 の全体の線量分布 d_{all} と FMC 法の線量分布 $d_{all,FMC}$ の誤差の二乗和が最小になるように計算を行い、決定した。計算は、先ほど定義した各線量項の重み f_{pri} , f_{ela} , f_{inela} と一次陽子による線量項 d_{pri} の側方 Gauss 分布の拡がり σ_{pri} を用いて、第5章で示した水ファントム内の FMC 法の計算結果を再現する深度ごとの σ_{ela} , σ_{inela} の二つのパラメータを求めた。Fig. 7-2 に、Eq. 7-3 の多重クーロン散乱による散乱角度の計算式から求められる側方 Gauss 分布の拡がり σ_{pri} と、FMC 法の計算結果のフィッ

ト計算により求めた σ_{ela} , σ_{inela} の深度分布を示す。一次陽子の側方線量分布の拡がり σ_{pri} と比べて、原子核反応により生成された二次粒子の側方線量分布の拡がり σ_{ela} , σ_{inela} は大きい。この結果から、全体の側方線量分布のコア成分は一次陽子による線量分布が主たる成分であり、裾領域は二次粒子の成分が形成していることが確かめられる。また、より深部で σ_{inela} の大きさが σ_{pri} を下回るが、これはブラッグピーク近

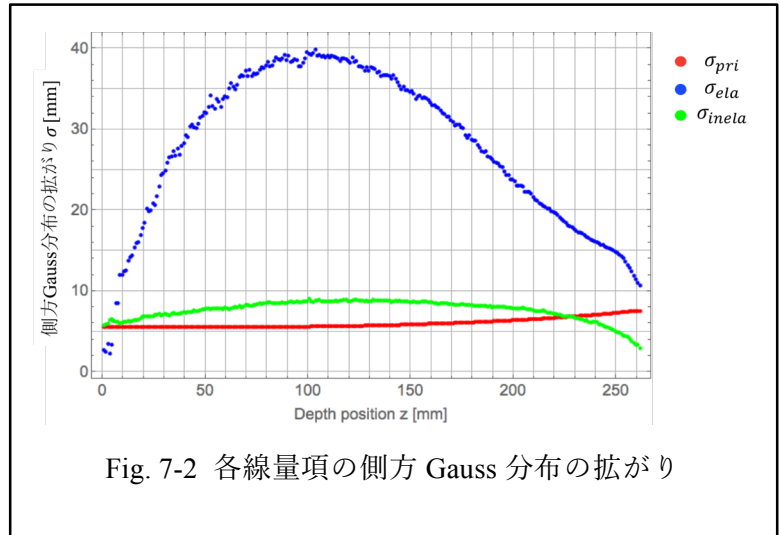


Fig. 7-2 各線量項の側方 Gauss 分布の拡がり

傍では原子核との非弾性散乱により生成された大角度散乱された二次粒子（これが裾を形成する）は path length が物質厚に比べ長くなるため一次陽子のブラッグピーク手前で停止しほとんど到達しないためであることが考えられる。そして、多重クーロン散乱による一次陽子の拡がり σ_{pri} は R_{80} (ブラッグカーブのピーク値を 100%とした時、その後方の 80%に落ちた時の位置)を元に計算しているため、ブラッグピーク後方の distal fall-off 領域では正確な計算が行えない。そのため $z > R_{80}$ の領域では、 $z = R_{80}$ の値を用いて σ_{pri} は計算し、 σ_{ela} , σ_{inela} についても $z = R_{80}$ の時の値としている。

SMC 法の線量分布計算で粒子のトラッキングを矛盾なくできるのは一次陽子だけである。現在の SMC 法では、核反応の結果生じる二次粒子をトラッキングするために必要な情報が欠けている。そこで、ここでは一次陽子の線量分布は SMC 法で計算し、原子核との弾性散乱, 非弾性散乱による二次粒子の線量分布は、FMC 法で得られた線量分布と矛盾しない形で PBA 法を用いて計算を行うこととした。次に FMC 法の線量分布結果との比較を行う。

7.1.2 開発した線量分布計算モデルと FMC 法の水ファントム内での結果比較

Triple Gaussian による線量分布計算法(TGD)により、FMC 法の線量分布をどの程度再現することが出来るか、水ファントム内での結果の比較を行った。Fig. 7-3 に水ファントム内の(A)TGD, (B)FMC 法の等線量分布と(C)その相対線量差の等値分布を示す。ここでは表示面と垂直な方向に線量を積分したものを表示しているが、ここではそれを単に線量と呼ぶことにする。Fig. 7-3(B)の FMC 法の等線量分布は第 5 章に載せた Fig. 5-5(B)と同様のものである。Fig. 5-5(C)の従来の SMC 法と FMC 法の相対線量差の等値分布と比較すると、Fig. 7-3(C)の等値分布の見た目から、TGD と FMC 法の相対線量差は小さい。そして Fig. 7-3(C)の色が付いている領域の多くは distal fall-off 領域であり、この領域では TGD 計算のためのパラメータの正確なフィットを行っていない。そのため、distal fall-off 領域を除いた計算パラメータのフィットを行った領域では、FMC 法の線量分布を TGD でよく再現できることが分かった。そして、Fig. 5-5(C)の従来の SMC 法と FMC 法の相対線量差の rms 値は 1.0%であったが、Fig. 7-3(C)より TGD と FMC 法の相対線量差の rms 値は 0.2%と改善された。

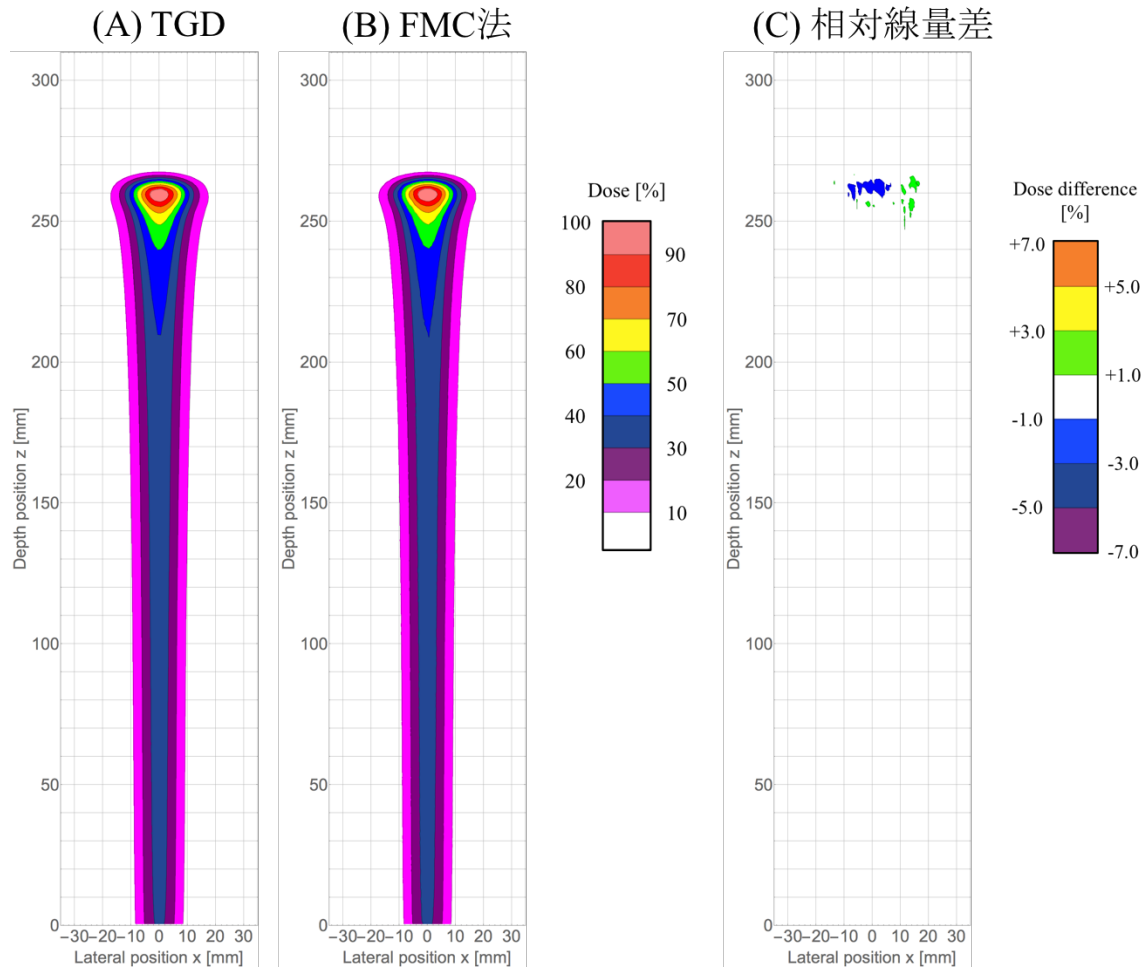


Fig. 7-3 (A)Triple Gaussian による線量分布計算法(TGD), (B)FMC 法で計算した水ファントム中での等線量分布と(C)TGD と FMC 法の相対線量差の等値分布

Fig. 7-4 に、TGD と FMC 法の等線量分布における $z = 50.5, 150.5, 259.5$ mm位置での x 方向の側方線量分布を示す。線は TGD、点は FMC 法の結果を表す。また、赤色は $z = 50.5$ mm、青色は $z = 150.5$ mm、緑色はブラックピーク位置である $z = 259.5$ mmの線量分布を表す。Fig. 7-4(A)を見ると、各深度で TGD は FMC 法の線量分布を概ねよく再現しているように見える。しかし、Fig. 7-4(B)の対数表示した線量分布では相対線量が 1%以下の領域で線量の乖離が見られる。この理由について、考察を行う。Fig. 7-5 に FMC 法で計算結果の物理過程別の側方線量分布を対数表示したものを示す。赤点で示す一次陽子の線量分布は対数表示で二次関数型をしており、これは実際の線量分布が Gauss 分布型であることを表す。しかし、原子核との弾性、非弾性散乱により生成された二次粒子による線量分布はそれぞれ二次関数型をしておらず、特に $z = 150.5$ mmでの緑点で示す非弾性散乱による二次粒子の線量分布では変曲点が存在する。このような Gauss 分布型をしていない二次粒子の線量分布を、Gauss 分布型と仮定してパラメータ $\sigma_{ela}, \sigma_{inela}$ の定義を行ったため、相対線量が 1%以下の領域でその誤差が見られたと考えられる。

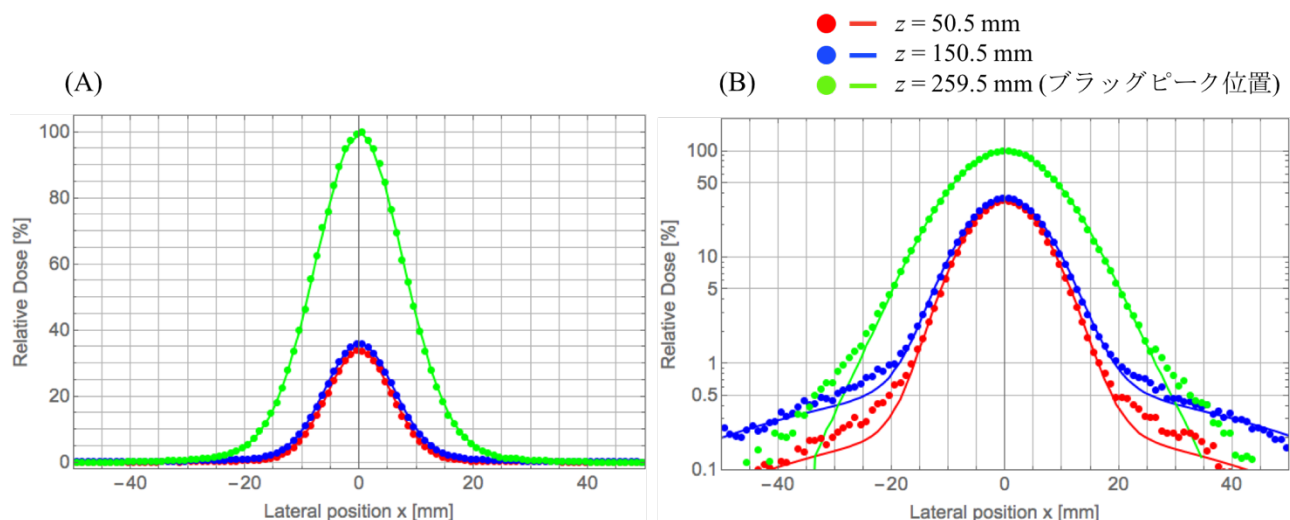


Fig. 7-4 (A)TGD と FMC 法での各深度の側方線量分布と(B)同じ線量分布を対数表示したもの。
線は TGD、点は FMC 法の結果を表す。また、赤色は $z = 50.5$ mm、青色は $z = 150.5$ mm、緑色は
ブラッグピーク位置である $z = 259.5$ mmの線量分布を表す。

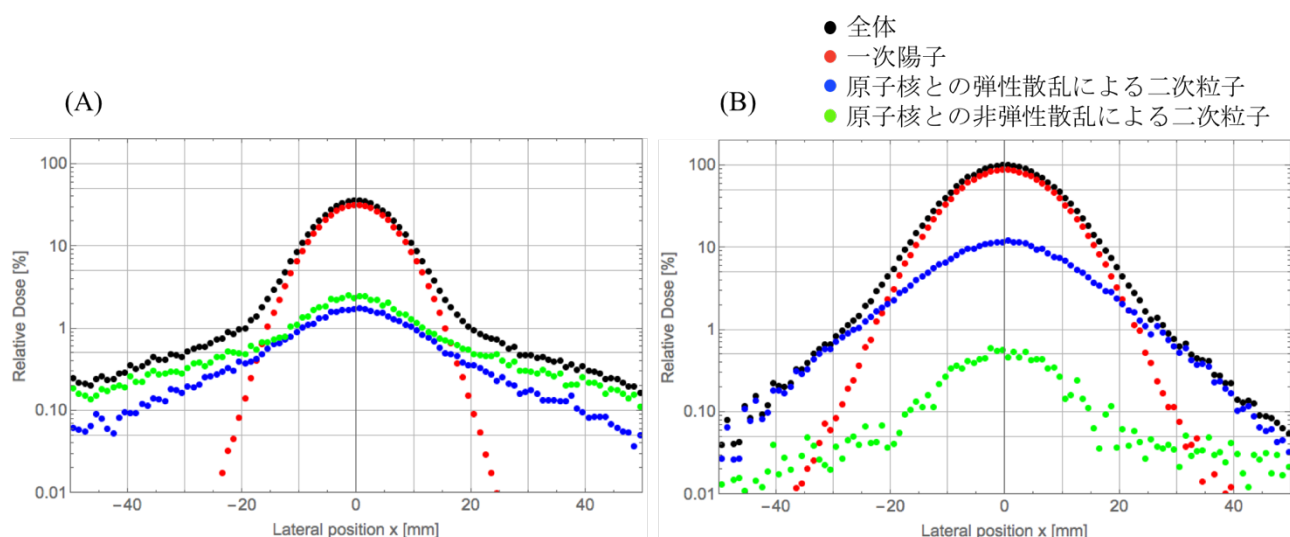


Fig. 7-5 FMC 法で計算した(A) $z = 150.5$ mm位置、
(B)ブラッグピーク位置 $z = 259.5$ mmでの物理過程別の側方線量分布

各線量項の側方線量分布を Gauss 分布として、一次陽子、原子核との弾性散乱、非弾性散乱により生成された二次粒子と三つの線量分布成分の足しあわせで全体の線量分布を表現する、「Triple Gaussian による線量分布計算法」は FMC 法の結果をよく再現出来ることが分かった。しかし、今回一つのエネルギーに対してパラメータのモデル化を行ったが、他のエネルギーを用いる場合には、また同様の作業をする必要がある。このような作業は負担になるため、現実的ではない。また、このモデルでは原子核反応により生成された二次粒子の線量分布の計算で PBA 法を用いているため、不均質媒質中での計算に適用することに問題がある可能性もある。この二つの問題の一部を解決す

る方法を次節で紹介する。

7.2 原子核反応の SMC 法計算への適用

7.1 節で示した「Triple Gaussian による線量分布計算法」の問題点として、原子核反応により生成された二次粒子の線量分布への影響をエネルギーごとにパラメータ化する必要があり、その計算に PBA 法を用いているため不均質媒質中では精度の高い計算が難しいことが挙げられる。この解決方策として、従来の SMC 法アルゴリズム中に原子核反応の計算プロセスを組み込むことで、不均質媒質中で高精度の計算を行え、同時に従来の SMC 法と比べてより実際の線量分布に近い結果が得られることが期待出来る。

SMC 法では、水等価厚モデルを用いていることにより全ての物質中の反応を水中での反応としているため、水中での原子核反応を考え、その計算プロセスをアルゴリズム内に組み込めば良い。ここで、水中での原子核反応は、水素原子核(陽子)との弾性散乱、酸素原子核との弾性散乱、酸素原子核との非弾性散乱の三つに分けられる。本研究では、一次陽子と水素原子核との弾性散乱の計算を SMC 法のアルゴリズム中に実装したため、その結果を報告する。

7.2.1 水素原子核との弾性散乱の計算モデル

始めに一次陽子と水素原子核の弾性散乱のモデルについて説明する。Fig. 7-6(A)に実験室系での二粒子系の弾性散乱の概念図を示す。二つの粒子の弾性散乱では、運動量 p_1 [MeV/c]を持つ質量 m_1 [MeV/c²]の一次粒子 1 が静止している質量 m_2 の標的粒子 2 と衝突し、運動量 p_3 を持つ質量 m_1 の二次粒子 3 と運動量 p_4 を持つ質量 m_2 の二次粒子 4 に変化するモデルである。そして、一次粒子の入射方向と衝突後に生成された二次粒子の進行方向がなす角度をそれぞれ θ_3, θ_4 [rad]とする。水素原子核との弾性散乱は考えるべき粒子が全て陽子であるため、 $m_1 = m_2 = 938.272$ [MeV/c²]である。また、衝突前の二粒子系の四元運動量の合計は、 $p^\mu = (p^0, p^1, p^2, p^3) = (E_1/c + m_2c, 0, 0, p_1)$ と表され、 E_1 は一次粒子 1 が持つ全エネルギーであり、 $E_1 = \sqrt{(m_1c^2)^2 + (p_1c)^2}$ である。四元運動量の合計 p^μ より、陽子の速度 v と真空中の光速 c の比 β は以下のように計算され、 β との関係式よりローレンツ因子 γ も次のように書くことが出来る。

$$\beta = \frac{|p|}{p^0} = \frac{p_1c}{E_1 + E_{0,p}} \quad (\text{Eq. 7-4})$$

$$\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}} = \sqrt{\frac{E_1 + E_{0,p}}{2E_{0,p}}} \quad (\text{Eq. 7-5})$$

ここで、陽子の静止エネルギー $E_{0,p} = m_1c^2 = m_2c^2 = 938.272$ [MeV]である。そして、Fig. 7-6(B)に実験室系での二粒子系の弾性散乱のモデルを重心系で考えた場合の概念図を示す。重心系では、同一粒子の場合、逆方向に同じ大きさの速度 $v/2$ を持った一次粒子 1 と標的粒子 2 の衝突として考えることが出来る。重心系での一次粒子 1 の進行方向と衝突後に生成される二次粒子 3 の進行方向がなす角度を θ^* とする。ここで、重心系での一次粒子 1 の四元運動量 $p_1^{*\mu} = (E_1^*/c, 0, 0, p_1^*)$ は、実験室

系の運動量 $p_1^\mu = (E_1/c, 0, 0, p_1)$ を用いることで表すことができ、 E_1^*, p_1^* は以下の通りである。

$$E_1^* = \gamma(E_1 - \beta p_1 c) \quad (\text{Eq. 7-6})$$

$$p_1^* = \gamma \left(p_1 - \beta \frac{E_1}{c} \right) \quad (\text{Eq. 7-7})$$

同様に、重心系において標的粒子2が持つ四元運動量 $p_2^{*\mu} = (E_2^*/c, 0, 0, p_2^*)$ についても以下のように記述出来る。

$$E_2^* = \gamma E_{0,p} \quad (\text{Eq. 7-8})$$

$$p_2^* = -\gamma \beta \frac{E_{0,p}}{c} \quad (\text{Eq. 7-9})$$

そして $p_1^* = -p_2^*$ であり、弾性散乱であるから、全ての粒子の運動量の大きさが等しく、 $|\mathbf{p}_1^*| = |\mathbf{p}_2^*| = |\mathbf{p}_3^*| = |\mathbf{p}_4^*|$ である。

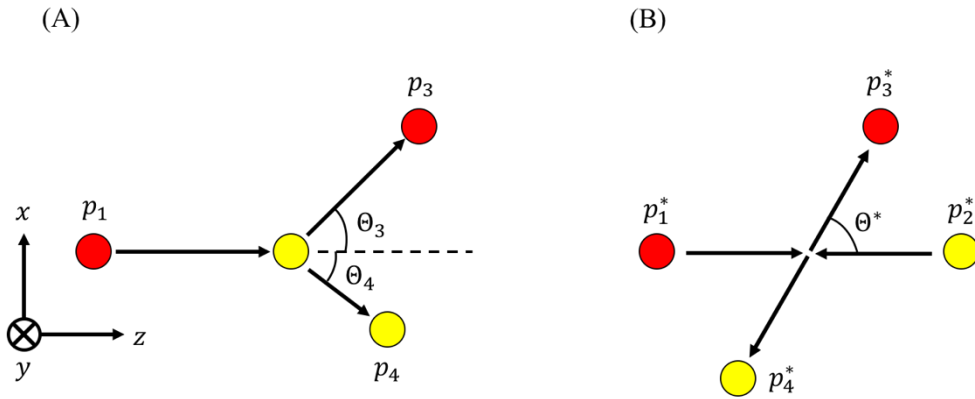


Fig. 7-6 (A)実験室系での二粒子の弾性散乱と(B)重心系での二粒子の弾性散乱の概念図

重心系での二次粒子の運動量 $\mathbf{p}_3^*, \mathbf{p}_4^*$ の計算方法について述べる。その計算のために、Fig. 7-7 に空間角と射影角の定義を示す。この定義は実験室系と重心系で変わらないため、ここでは重心系を用いて説明する。 z 軸を極軸とした場合、極角 θ^* と方位角 Φ^* により運動量ベクトル \mathbf{p}_3^* を指定することが出来る。運動量ベクトル \mathbf{p}_3^* の成分 $p_{3,x}^*, p_{3,y}^*, p_{3,z}^*$ は以下のように書くことが出来る。

$$p_{3,x}^* = |\mathbf{p}_3^*| \sin \theta^* \sin \Phi^* \quad (\text{Eq. 7-10})$$

$$p_{3,y}^* = |\mathbf{p}_3^*| \sin \theta^* \cos \Phi^* \quad (\text{Eq. 7-11})$$

$$p_{3,z}^* = |\mathbf{p}_3^*| \cos \theta^* \quad (\text{Eq. 7-12})$$

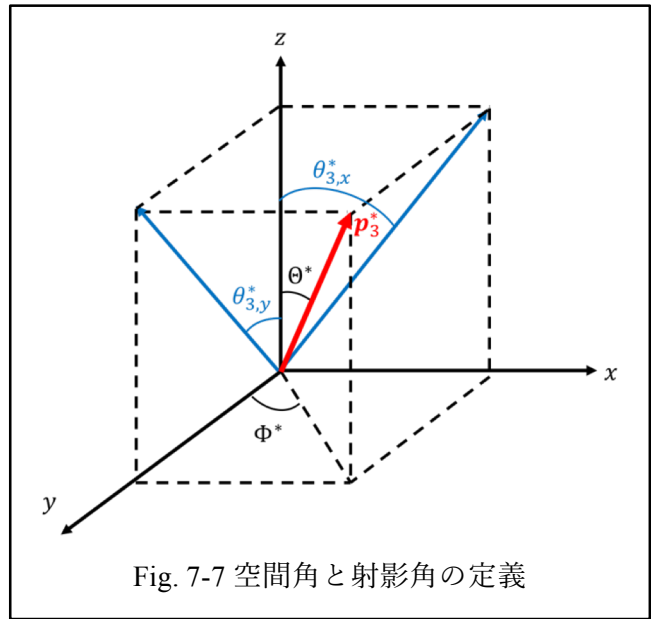


Fig. 7-7 空間角と射影角の定義

この運動量ベクトル \mathbf{p}_3^* を x - z 面に射影したベクトルと z 軸のなす角度 $\theta_{3,x}^*$ 、 y - z 面に射影したベクトルと z 軸のなす角度 $\theta_{3,y}^*$ がそれぞれ射影角であり以下のように定義される。

$$\tan \theta_{3,x}^* = \frac{p_{3,x}^*}{p_{3,z}^*} = \frac{\sin \Theta^* \sin \Phi^*}{\cos \Theta^*} = \tan \Theta^* \sin \Phi^* \quad (\text{Eq. 7-13})$$

$$\tan \theta_{3,y}^* = \frac{p_{3,y}^*}{p_{3,z}^*} = \frac{\sin \Theta^* \cos \Phi^*}{\cos \Theta^*} = \tan \Theta^* \cos \Phi^* \quad (\text{Eq. 7-14})$$

同様に、運動量ベクトル \mathbf{p}_4^* の成分について以下のように書くことが出来る。

$$p_{4,x}^* = -|\mathbf{p}_4^*| \sin \Theta^* \sin \Phi^* \quad (\text{Eq. 7-15})$$

$$p_{4,y}^* = -|\mathbf{p}_4^*| \sin \Theta^* \cos \Phi^* \quad (\text{Eq. 7-16})$$

$$p_{4,z}^* = -|\mathbf{p}_4^*| \cos \Theta^* \quad (\text{Eq. 7-17})$$

そして、実験室系の運動量ベクトル $\mathbf{p}_3, \mathbf{p}_4$ は、重心系の運動量ベクトル $\mathbf{p}_3^*, \mathbf{p}_4^*$ の成分を用いて以下のように記述出来る。

$$p_{3,x} = p_{3,x}^* = \gamma \left(p_1 - \beta \frac{E_1}{c} \right) \sin \Theta^* \sin \Phi^* \quad (\text{Eq. 7-18})$$

$$p_{3,y} = p_{3,y}^* = \gamma \left(p_1 - \beta \frac{E_1}{c} \right) \sin \Theta^* \cos \Phi^* \quad (\text{Eq. 7-19})$$

$$p_{3,z} = \gamma \left(p_{3,z}^* + \beta \frac{E_1^*}{c} \right) = \gamma^2 \left\{ \beta \frac{E_1}{c} (1 - \cos \Theta^*) + p_1 (\cos \Theta^* - \beta^2) \right\} \quad (\text{Eq. 7-20})$$

$$p_{4,x} = p_{4,x}^* = -\gamma \beta \frac{E_{0,p}}{c} \sin \Theta^* \sin \Phi^* \quad (\text{Eq. 7-21})$$

$$p_{4,y} = p_{4,y}^* = -\gamma \beta \frac{E_{0,p}}{c} \sin \Theta^* \cos \Phi^* \quad (\text{Eq. 7-22})$$

$$p_{4,z} = \gamma \left(p_{4,z}^* + \beta \frac{E_2^*}{c} \right) = \gamma^2 \beta \frac{E_{0,p}}{c} (1 - \cos \Theta^*) \quad (\text{Eq. 7-23})$$

よって、実験室系の運動量ベクトル $\mathbf{p}_3, \mathbf{p}_4$ の射影角 $\theta_{3,x}, \theta_{3,y}, \theta_{4,x}, \theta_{4,y}$ はそれぞれ以下のように計算することが出来る。

$$\tan \theta_{3,x} = \frac{p_{3,x}}{p_{3,z}} = \frac{\sin \Theta^* \sin \Phi^*}{\gamma (\cos \Theta^* + \beta \sqrt{1 + (\gamma \beta)^{-2}})} \quad (\text{Eq. 7-24})$$

$$\tan \theta_{3,y} = \frac{p_{3,y}}{p_{3,z}} = \frac{\sin \Theta^* \cos \Phi^*}{\gamma (\cos \Theta^* + \beta \sqrt{1 + (\gamma \beta)^{-2}})} \quad (\text{Eq. 7-25})$$

$$\tan \theta_{4,x} = \frac{p_{4,x}}{p_{4,z}} = \frac{-\sin \Theta^* \sin \Phi^*}{\gamma (1 - \cos \Theta^*)} \quad (\text{Eq. 7-26})$$

$$\tan \theta_{4,y} = \frac{p_{4,y}}{p_{4,z}} = \frac{-\sin \Theta^* \cos \Phi^*}{\gamma (1 - \cos \Theta^*)} \quad (\text{Eq. 7-27})$$

散乱は方位角 Φ^* によらず一様に起こるため、 Φ^* の値は $[0, 2\pi]$ の一様乱数で求める。一次陽子の運動量 p_1 やエネルギー E_1 は分かっているため、実験室系での二次粒子の運動量ベクトル $\mathbf{p}_3, \mathbf{p}_4$ の各成分や射影角 $\theta_{3,x}, \theta_{3,y}, \theta_{4,x}, \theta_{4,y}$ は、極角 Θ^* が決まることで一意的に決まる。

次に極角 Θ^* の決定方法について説明を行う。重心系において、入射一次粒子 1 の四元運動量 $p_1^{*\mu} = (E_1^*/c, 0, 0, p_1^*)$ 、二次粒子 3 の四元運動量 $p_3^{*\mu} = (E_1^*/c, p_1^* \sin \Theta^* \sin \Phi^*, p_1^* \sin \Theta^* \cos \Phi^*, p_1^* \cos \Theta^*)$ であるため、四元運動量移行 $-t^2$ は以下のように求められる。

$$-t^2 = (p_1^{*\mu} - p_3^{*\mu})(p_{1\mu}^* - p_{3\mu}^*)$$

$$\begin{aligned}
&= -(-p_1^* \sin \Theta^* \sin \Phi^*)^2 - (-p_1^* \sin \Theta^* \cos \Phi^*)^2 - (p_1^* - p_1^* \cos \Theta^*)^2 \\
&= -2p_1^{*2} (1 - \cos \Theta^*) \\
&= -4p_1^{*2} \sin^2 \frac{\Theta^*}{2}
\end{aligned} \tag{Eq. 7-28}$$

また、微分散乱断面積 $d\sigma/d\Omega^*$ は以下のように求めることが出来る。

$$\frac{d\sigma}{d\Omega^*} = \frac{p_1^{*2}}{\pi} \frac{d\sigma}{d(-t^2)} \tag{Eq. 7-29}$$

そして、 $d\sigma/d(-t^2)$ は、文献[43]において以下の式で定式化されている。

$$\frac{d\sigma}{d(-t^2)} = \exp(-bt' + ct'^2) \tag{Eq. 7-30}$$

ここで $t' = |-t^2|$ を表しており、 $b = 10 [(\text{GeV}/c)^{-2}]$, $c = 2 [(\text{GeV}/c)^{-4}]$ である。

Eq. 7-30 の累積確率密度関数型 $F(t')$ を考える。Eq. 7-30 を $[0, 4p_1^{*2}]$ で積分を行った結果である F_{\max} は以下の式で与えられる。

$$F_{\max} = \int_0^{4p_1^{*2}} \exp(-bt' + ct'^2) dt' = \frac{e^{-\frac{b^2}{4c}\sqrt{\pi}} \left(\text{erfi}\left[\frac{b}{2\sqrt{c}}\right] + \text{erfi}\left[\frac{-b+8cp_1^{*2}}{2\sqrt{c}}\right] \right)}{2\sqrt{c}} \tag{Eq. 7-31}$$

ここで、 $\text{erfi}[u]$ は u を引数とした虚数誤差関数を表し、 $\text{erfi}[u] = \text{erf}[iu]/i$ で定義される ($\text{erf}[u]$: 誤差関数)。そして、 $\text{erfi}[u]$ は以下の式で求めることが出来る。

$$\text{erfi}[u] = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^u \exp(s^2) ds \tag{Eq. 7-32}$$

そのため、累積確率密度関数 $F(t')$ は以下の式で定義することが出来る。

$$F(t') = \frac{1}{F_{\max}} \int_0^{t'} \exp(-bs + cs^2) ds \tag{Eq. 7-33}$$

Eq. 7-33 では $F(0) = 0$, $F(4p_1^{*2}) = 1$ となる。よって、一様乱数を $[0, 1]$ で生成することで、 t' の値が決定される。 t' が決まると、Eq. 7-28 により極角 Θ^* を一意的に決めることが出来る。

最後に、どのような場所で一次陽子と水素原子核との核反応を起こさせるかについて説明する。入射した一次陽子が走行距離 $z [\text{g}/\text{cm}^2]$ 通過後に物質原子核と核反応を起こさない粒子の割合が元の何割になるかを表す式 $g(z)$ は以下のように定義される。

$$g(z) = A \cdot \exp(-\lambda_{nuc} \cdot z) \tag{Eq. 7-34}$$

ここで A は定数である。これを $[0, z]$ で積分した $G(z)$ は、

$$G(z) = \int_0^z g(s) ds = \frac{A}{\lambda_{nuc}} (1 - e^{-\lambda_{nuc} z}) \tag{Eq. 7-35}$$

$G(\infty) = 1$ であるため、 $A = \lambda_{nuc}$ となる。そのため、 $u = G(z)$ とおくと、

$$z = -\frac{1}{\lambda_{nuc}} \log(1 - u) \tag{Eq. 7-36}$$

と計算出来る。 $\lambda_{nuc} [\text{cm}^2/\text{g}]$ の値として、本研究では論文[17]で用いている式から決定し、その式を以下に示す。

$$\lambda_{nuc} = 0.315 \cdot T_p^{-1.126} + (3.78 \times 10^{-6}) \cdot T_p \tag{Eq. 7-37}$$

T_p は一次陽子の運動エネルギー[MeV]であり、各計算ステップごとに一次陽子の運動エネルギーから、 λ_{nuc} の値を求める。そして、 $u' = 1 - u$ とすると、 u' を一様乱数[0, 1]で生成することで、Eq. 7-36 よりそのステップでの z を決定することが出来る。この z とその計算 voxel の水等価厚長さ z_{WEL} を比べ、 $z \leq z_{WEL}$ の場合に限り、一次陽子と水素原子核との弾性散乱の計算を行うこととした。

まとめると、ある計算ステップで $z \leq z_{WEL}$ を満たした場合、一次陽子の運動量から二つの二次陽子の運動量と散乱の射影角を求め、二次陽子は一次陽子と同様の計算に多重クーロン散乱を受けて飛程がなくなるまで計算を行うというアルゴリズムを、従来の SMC 法に実装した。

7.2.2 水素原子核との弾性散乱を含めた SMC 法の計算結果

ここでは、水等価厚モデルを用いて、(1) 陽子と水との電磁相互作用のうち、個々の陽子のトラッキングについては多重クーロン散乱のみを行い、エネルギー損失の計算は FMC 法で計算した一次陽子の水中における深部積分線量分布を用いて計算する、(2) 陽子と水素原子核の弾性散乱のプロセスを個々の陽子に適用して散乱の結果生じた二次陽子を(1)と同様にトラッキングするモデルを含めた、「新たな SMC 法」を用いたビームカーネルの線量分布計算法を開発した。この計算モデルには、(a) 陽子と酸素原子核の弾性散乱、(b) 陽子と酸素原子核の非弾性散乱が含まれていないので計算モデルとしては未だ不完全なものであることに注意する。Fig. 7-8 に水ファントム中で、陽子と水素原子核との弾性散乱により一次陽子の数が水深とともに減少していく様子を「新たな SMC 法」を用いて計算した結果を示す。ここでは、水ファントム入射時に 10^6 個の一次陽子を発生させ、入射面での割合を 1 と規格化した。この結果は、Eq. 7-37 の λ_{nuc} の計算式を用いた Eq. 7-35 の計算結果を再現しているため、本研究で作成したプログラムの原子核との反応頻度の確かさを確かめることが出来た。

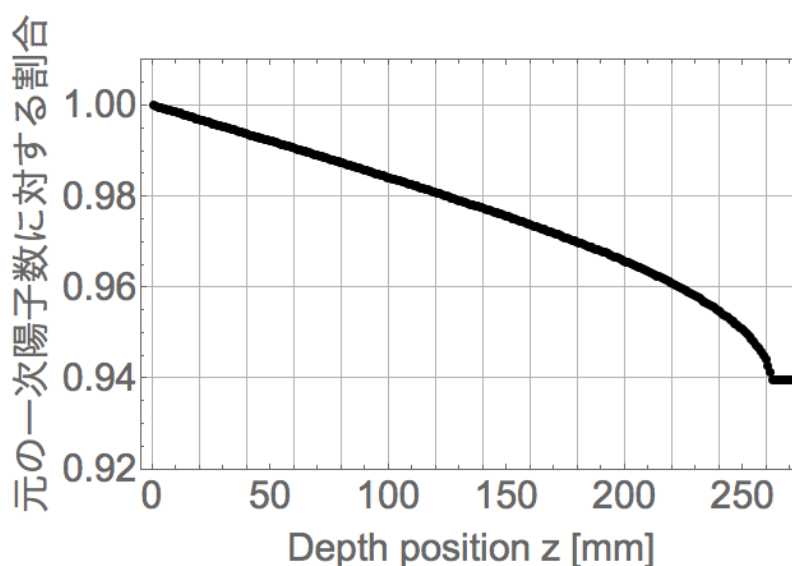


Fig. 7-8 一次陽子と水素原子核との弾性散乱により一次陽子が減少していく様子

Fig. 7-9 に本研究で開発した「新たな SMC 法」の物理過程別の深部積分線量分布を示す。青点は一次陽子と水素原子核との弾性散乱の結果生じた二次陽子を合わせた全体の積分線量分布、紫点は一次陽子の積分線量分布、藍色点は二次陽子の積分線量分布を表す。そして全体の積分線量分布のピーク位置 $z = 259.5$ [mm] を積分線量の 100% に規格化している。Fig. 7-9(B) より水素原子核との弾性散乱により生成された二次陽子は積分線量分布にピークを持たないことが分かる。その理由について考察する。

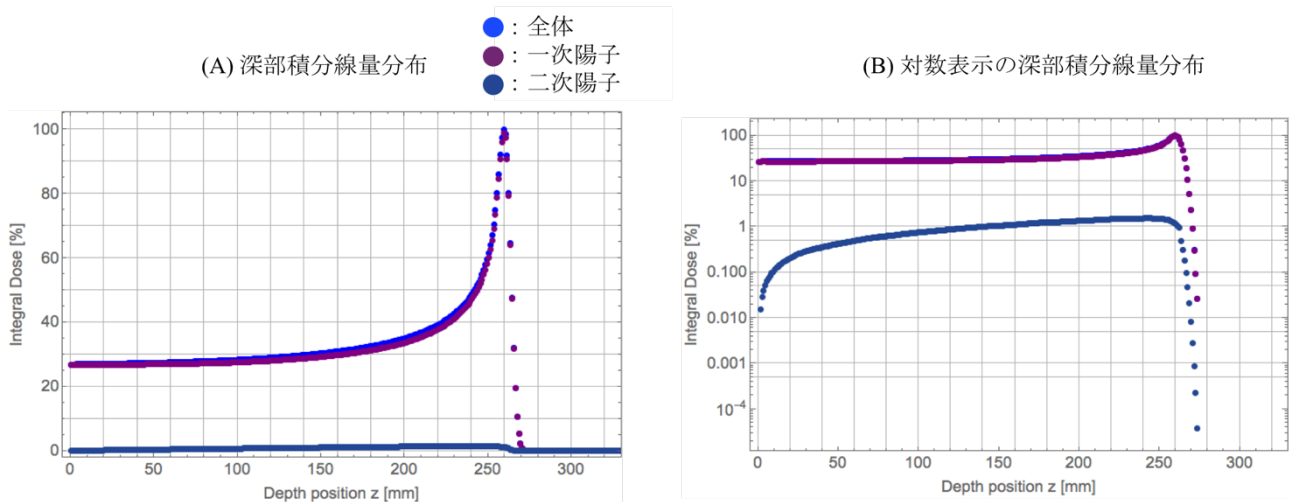


Fig. 7-9 (A)本研究で新たに開発した SMC 法の物理過程別の深部積分線量分布と
(B)対数表示したもの

ここで、一次陽子と水素原子核との弾性散乱を、陽子と酸素原子核との弾性散乱と比較対照して考える。酸素原子核との弾性散乱の場合、標的粒子が陽子と比べて圧倒的に重い酸素原子核であるため、Eq. 7-4 や Eq. 7-5 の β, γ の計算値が異なり、その結果出射される二次陽子の運動エネルギーも変わる。Fig. 7-10 に、一次陽子に対する二次陽子の運動エネルギーの割合を実験室系における極角 θ_3 の大きさ (度数表示) の関数としてプロットしたものを示す。青線が水素原子核との弾性散乱、橙線は酸素原子核との弾性散乱で生成された二次陽子を表している。この結果より一次陽子が水素原子核と前方散乱(重心系の散乱角 $\theta^* = 0^\circ$) した場合、二次陽子は一次陽子の全ての運動エネルギーを持って前方に飛び出す(標的の水素原子核にエネルギーの移行を行っていないため、入射陽子と出射陽子は同様の粒子であるが、定義上、二次陽子とする)ことが分かる。また、一次陽子が水素原子核と正面衝突して後方散乱 (重心系の散乱角 $\theta^* = 180^\circ$, 実験室系の散乱角 $\theta_3 = 90^\circ$) した際には、標的の水素原子核に全てのエネルギーが移行し、一次陽子は停止する。この場合も、全体的に見ると一次陽子と同じエネルギーを持つ二次陽子が前方に放出される。Fig. 7-11 に実験室系の極角 θ_3 当たりの確率を示す。最も確率が高い $\theta_3 = 20^\circ$ は、Fig. 7-10 より、その二次陽子のエネルギーの割合は 0.85 である。そしてその確率は広く分布しているため、Fig. 7-10 の二次陽子のエネルギーの割合は様々な値をとると考えられる。このように、重心系の散乱角により散乱陽子と反跳水素原子核が

持つエネルギーと散乱角や反跳角は変化するので、線量のピークを形成しないものと考えられる。対して、酸素原子核の $d\sigma/d(-t^2)$ を水素原子核と同じ関数の Eq. 7-30 と仮定した場合の実験室系の極角 θ_3 当たりの確率が Fig. 7-11 の橙線で表したものであるが、 $\theta_3 = 20^\circ$ 位置を中心に陽子と水素原子核の弾性散乱と似ているが若干裾が短い。最も確率が高い $\theta_3 = 20^\circ$ では、Fig. 7-10 の橙色の線が示すように二次陽子の運動エネルギーは一次陽子のものとほとんど変わらず散乱角 θ_3 への依存性も小さい。これは酸素原子核が陽子に比べて重くその反跳エネルギーが小さいことを反映している。その結果、酸素原子核との弾性散乱された二次陽子は、一次陽子と同様に線量分布にピークを持つ。したがって、Fig. 7-1(A)の青点で表示している FMC 法で計算した原子核との弾性散乱による二次粒子の線量分布で、その線量のピークは、酸素原子核との弾性散乱で生成された二次陽子によるものであることが言える。

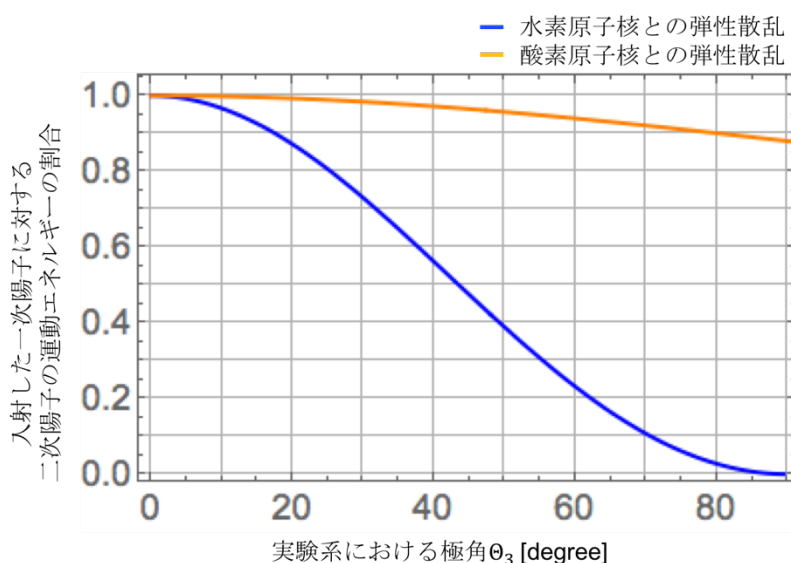


Fig. 7-10 実験室系の極角 θ_3 による二次陽子の運動エネルギーの変化

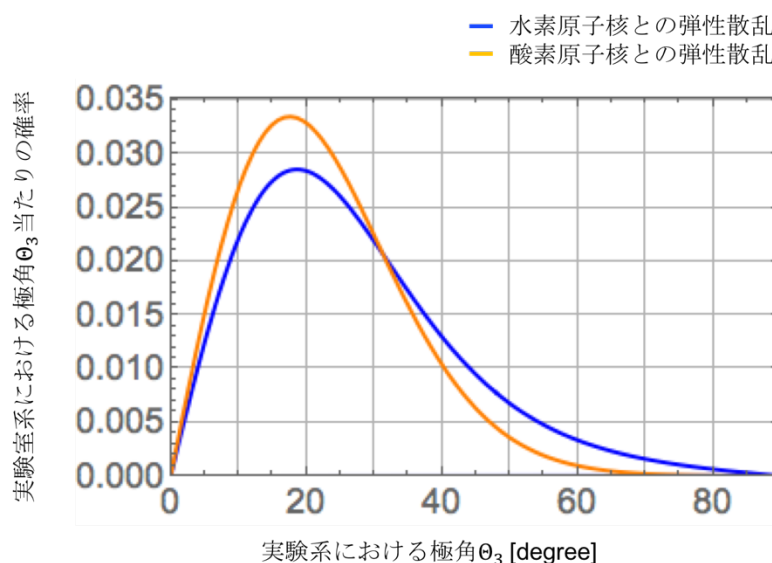


Fig. 7-11 実験室系の極角 θ_3 当たりの確率

Fig. 7-12 に $z = 100.5 \text{ mm}$ とブラックピーク位置 $z = 259.5 \text{ mm}$ の x 方向の側方線量分布を「新たな SMC 法」で計算した結果を示す。ここでは y 方向に線量を積分したものを相対線量値として表示している。青点は全体の線量分布、紫点は一次陽子の線量分布、藍色点は二次陽子の線量分布を表す。そして全体の線量分布のピーク位置 $z = 259.5 \text{ [mm]}$ のピーク線量を 100% に規格化している。Fig. 7-12(C) よりブラックカーブの proximal 側で二次陽子が全体の線量分布の裾領域に寄与の様子が読み取れる。一方、Fig. 7-12(D) では二次陽子の側方線量分布もほぼ Gauss 分布型であり、その幅も一次陽子の幅に比べて大きくない。これは、裾領域に寄与する大角度散乱した二次陽子はその path length が長くブラックピーク位置に到達しないためと考えられる。こうして Fig. 7-12(D) では、全体の線量分布の形状は一次陽子の作る線量分布と同様に Gauss 分布型である。

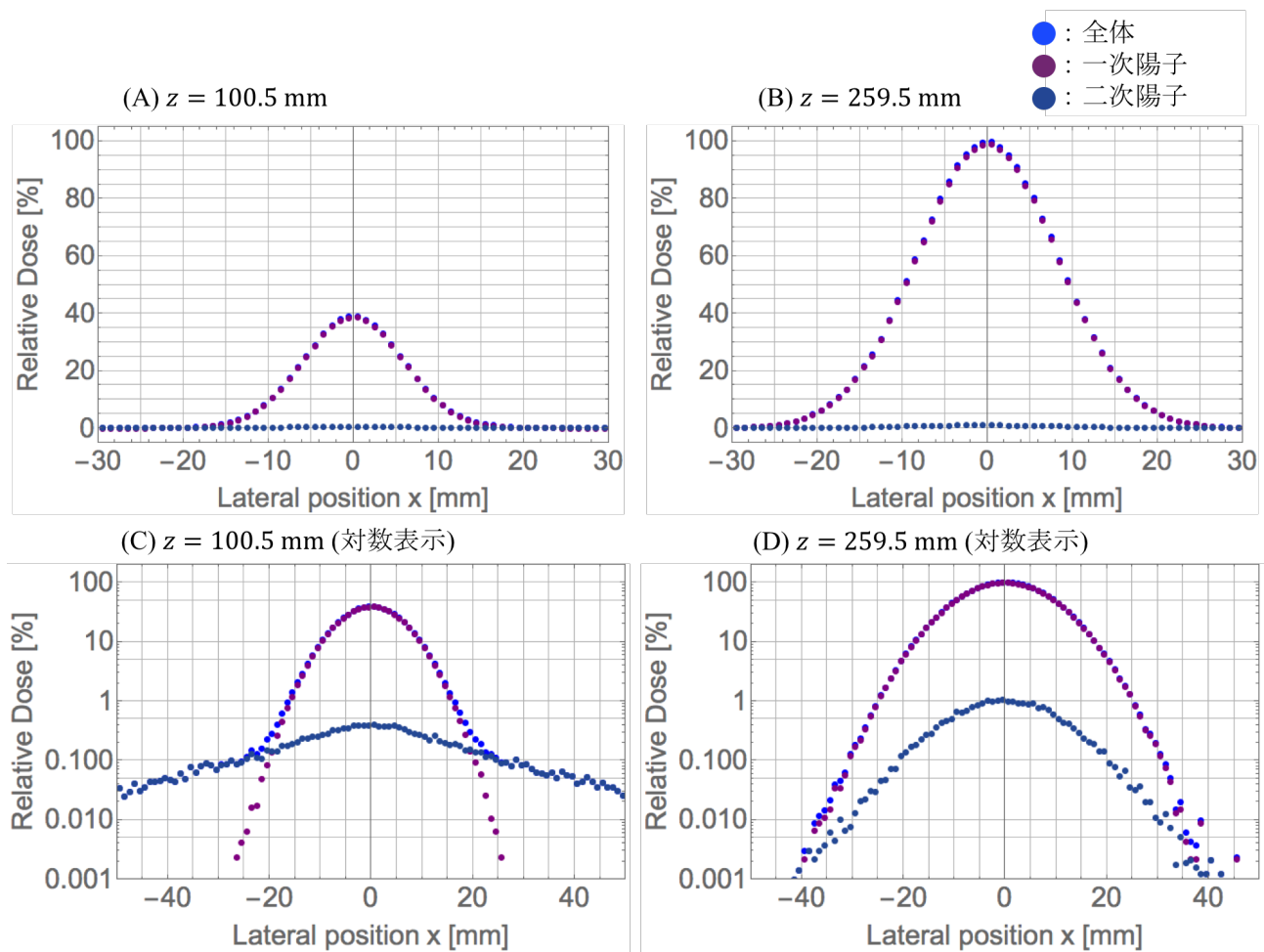


Fig. 7-12 (A) $z = 100.5 \text{ mm}$, (B) ピーク位置 $z = 259.5 \text{ mm}$ の側方線量分布。(C), (D) はそれらに対数表示したものである。

「新たな SMC 法」の計算にかかる時間を調べた。ビームカーネルの線量分布計算は、「最適化オプションあり」でプログラムをコンパイルし、3.06 GHz Intel Core i3 の CPU で OpenMP^[42]を用いて並列計算を行った。この水ファントム中の線量分布計算時間を比較すると、「新たな SMC 法」では

19.8 秒であった。従来の SMC 法では同様の計算が 15.2 秒であったため、水素原子核との弾性散乱の計算を含めても、従来と大差なく計算を行うことが可能である。

本研究では、水素原子核との弾性散乱による二次粒子の計算を従来の SMC 法アルゴリズムに実装し、より現実的な線量分布計算が行えるようになった。この方法では、7.1 節の Triple Gaussian による線量分布計算法と比べて、不均質媒質中でもその計算を行うことが出来る。原子核反応には、今回モデル化した水素原子核との弾性散乱の他に、酸素原子核との弾性散乱、非弾性散乱がある。酸素原子核との弾性散乱については、その微分散乱断面積を実測データあるいはモデル計算で得れば、散乱される陽子の線量付与は、水素原子核との弾性散乱と同様に SMC 法の方法で扱える。反跳された酸素原子核のエネルギーは小さいので局所的にエネルギー付与するモデルが成り立つと思われる。非弾性散乱については、FMC 計算によるサンプル計算した結果を使って平均的な線量付与の分布を PBA 法的な扱いで扱うことなどが考えられる。これらの計算モデルを作成し SMC 法のアルゴリズムに実装することが課題として残った。

第8章 結論

放射線がん治療の中でも陽子線治療は近年世界的に注目され、多くの陽子線治療施設が建設されている。陽子線治療において、治療の質は、患者体内で陽子線が作る線量分布の適切さで決定づけられる。陽子線治療の照射野形成法の一つであるスキャンニング照射法の治療計画では、使用するビームカーネルの線量分布を計算し、それを元に目的とする線量分布を形成させるために、各ビームカーネルのビームウェイトを最適化計算により求める。ここでビームカーネルの線量計算精度が高ければ、実際の体内で形成される線量分布と計算との差が小さいことを意味する。また、高速な線量計算法を用いることが出来れば、治療計画者はより多くの照射条件を検討でき、高品質の治療を行うことが出来る。

我々は、高速に高精度な線量分布計算が可能であると期待される SMC 法をスキャンニング照射法に適用した新たな治療計画法を開発し、その計算精度や臨床での実用性の評価を行った。

8.1 SMC 法の線量分布の精度検証

始めに FMC 法と SMC 法の物理モデルの違いが線量分布にどのような影響を与えるか確かめるため、水ファントム内で一本の陽子線が作るビームカーネルの線量分布の比較を行った。二つのモデルの一つ目の相違は、SMC 法が側方線量分布の裾領域に寄与する物理過程を取り入れていないことである。水深の浅い位置ではこの差は線量分布に対して大きく効かないが、深くなるに従って原子核との弾性散乱による側方線量分布の裾領域に寄与する大きな角度を持った粒子が累積し、ブラッグピーク近傍ではそれが顕著に線量値の差となって現れた。二つ目の相違は、SMC 法と FMC 法は多重クーロン散乱の計算に異なるモデルを用いていることにあり、ピーク位置ではその分布の広がりには SMC 法と比べて約 7% 程度 FMC 法の方が過小に見積っていることが分かった。そのため、ブラッグピークの手前の領域では SMC 法は線量を過小に見積もることが確認された。

そして、より実地的なケースでの SMC 法の計算精度検証のため、不均質ファントム中での線量分布の比較を行った。不均質ファントムでの検証でも両者の計算モデルの違いが明らかになった。FMC 法では配置した物質と一次陽子の原子核反応を計算しているが、SMC 法ではその物質と同じ水等価厚を持つ水中での反応として計算を行っている。同じ水等価厚でも標的となる物質が水と異なる場合は原子核反応する確率が異なり、それに起因した一次陽子の減少割合が異なる。ブラッグピーク手前という線量が急激に増加する領域では、そのような計算モデルの差が顕著に線量差として現れた。このような計算モデルの違いによる系統的な線量の差はあるがその差は小さく、SMC 法と FMC 法の線量分布は全体としてよく一致した。

また、線量分布計算の時間を比較すると、SMC 法では FMC 法と比べて約 900 倍高速に計算が行えることが分かった。

8.2 臨床症例での治療計画結果の比較

臨床環境で SMC 法を使用することの優位性を確かめるため、陽子線治療計画で一般的に使用されている PBA 法と我々が新たに提案する SMC 法を用いた線量分布の計算精度の比較を行った。体内不均一の大きな頭頸部症例と肺・気管支症例でその比較を行い、両者の線量分布に大きな差異が見られた。そしてこのような症例では、従来の PBA 法の治療計画は実際には PTV 内に大きな線量の不均一を生じさせ、OAR に対しても正確な線量予測が行えないため、予期せぬ放射線障害のリスクの増大を招く可能性がある。一方、SMC 法を用いた治療計画は PTV 全体に適切な処方線量を照射することを可能にし、OAR への線量付与を前もって正確に予測でき、より实际的で真に最適な治療計画が実現できることを示した。また、臨床利用に不可欠な計算速度についても、GPU を用いて計算することで 10 分以内に治療計画が行えるので実用的であり、治療計画者はより多くの照射条件を検討することが出来る。

こうして我々は、SMC 法をスキヤニング照射法に適用することにより複雑な臨床対象に対して線量分布を合理的な時間内に正確に計算出来ることを示し、またそれを用いることで従来使われてきた PBA 法を用いた治療計画の問題点を明らかにした。それ故に、早急に SMC 法を用いた治療計画の導入が望まれる。

8.3 原子核反応を取り入れた計算モデルの結果検証

SMC 法の更なる計算精度向上を目的として、原子核反応により生成された二次粒子による線量付与を含めた計算モデルの開発を行い、その評価を行った。

8.3.1 Triple Gaussian による線量分布計算法

従来までの一次陽子の線量分布成分の他に、原子核と弾性散乱された二次陽子と原子核と非弾性散乱によって生成した二次荷電粒子の線量分布成分を加え、三つの成分をそれぞれ Gauss 分布と仮定して重ね合わせることで全体の線量分布を表現する Triple Gaussian による線量計算法 (以下、TGD) が FMC 法の計算結果をどの程度まで再現するか、水ファントム内の線量分布の調査を行った。

従来の SMC 法と FMC 法の相対線量差の rms 値は 1.0%であったが、TGD と FMC 法の相対線量差の rms 値は 0.2%であり、FMC 法の線量分布をよく再現出来ることが分かった。

一方、相対線量が 1%以下の領域で線量の乖離が見られ、これは実際には Gauss 分布型をしていない原子核との弾性、非弾性散乱により生成された二次粒子の線量分布に対して、Gauss 分布と仮定して線量計算法の定義を行ったため、その誤差が相対線量 1%以下の領域で見られたと考えられる。また、この方法は、原子核反応により生成された二次粒子の線量分布を PBA 法で行っているため、不均質媒質中での計算に適用することに問題がある可能性がある。また、この方法の最大の問題点は、FMC 法の計算結果を元に行っているため、条件が異なると計算をその都度行う必要があるである。これらの問題点は、課題として残った。

8.3.2 水素原子核と弾性散乱した二次陽子の計算の SMC 法への適用

従来の SMC 法のアルゴリズム中に原子核反応の計算プロセスを組み込むことで不均質媒質中で高精度の計算が行えると考え、一次陽子と水素原子核との弾性散乱のモデルを SMC 法に取り入れ、その計算結果の評価を行った。

原子核反応のモデルを取り入れた SMC 法の計算により、水素原子核との弾性散乱により生成された二次陽子は深部積分線量分布にピークを持たないことが確認出来た。これにより FMC 法の計算結果で得られた弾性散乱によるブラッグピークの形成は、一次陽子と酸素原子核との弾性散乱であることが確認された。また、水素原子核との弾性散乱により生成された二次陽子は、ブラッグカーブの proximal 側で全体の線量分布の裾領域に寄与し、ブラッグピーク近傍では影響しないことが分かった。このような原子核反応の計算を含めても、従来の SMC 法と大差なく計算が行えることを確認した。

酸素原子核との弾性、非弾性散乱のモデルを実装することが課題として残ったため、これらの反応についても早急にモデル化し、真に精度の高い SMC 法の開発を引き続き行っていく。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、筑波大学 数理物質系 高田義久 教授には、大変長い間指導して頂き、ご自身のご多忙の中、懇切丁寧にご指導、ご助言を頂きました。心より深く感謝申し上げます。先生は科学的な思考や根拠に基づいて常に指導を行っておられました。先生のご指導により、基礎を理解することの重要性を知り、それを自身の研究活動に発展する方法を六年間で学ぶことが出来ました。先生の指導を今後の研究活動の基盤として、今後も精進致します。

副査を担当して下さった筑波大学 数理物質系 巨瀬勝美 教授、富田成夫 准教授と群馬大学 重粒子線医学研究センターの金井達明 教授には、審査をして頂くにあたり鋭いご指摘と的確なご助言を頂きました。ここに深く感謝致します。

国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発部 河野良介 博士、堀田健二 博士にはご自身のご多忙の中、研究を進める際に丁寧にご指導頂きました。また、本研究を遂行する上で、研究環境を整備して頂き、自分自身が納得するまで研究を行うことが出来ました。心より深く感謝致します。

放射線医学総合研究所 物理工学部 原洋介 博士には学生時代から多くのご助言を頂戴し、放射線医学総合研究所に伺った際に現在行われている研究内容などを教えて頂き、自分自身の研究を見つめ直すきっかけやモチベーションになりました。ここに深く感謝致します。

同じく放射線医学総合研究所 物理工学部 丹正亮平 博士には、学生時代から研究室の先輩として一番長くお世話になりました。先輩の研究姿勢や研究内容のプレゼンテーションの技術など多くのことを近くで見せて頂き、大変勉強になりました。ここに深く感謝致します。

研究室に配属され、何も分からなかった私に常に分かりやすく様々なことを教えて下さった先輩方には大変感謝しております。二瓶哲哉 氏、鈴木庸次郎 氏、永渕功輔 氏、先輩方の温かな雰囲気の中で研究室にすることが大変楽しく充実したものになりました。大変お世話になりました。

研究室の同期である河合竜一 氏、田辺雅貴 氏には研究活動を始め、様々なことでお力添えをして頂きました。また、後輩である谷地館亮 氏、Israt Jahan 女史、伊藤史哲 氏、土居惇一 氏、松井健人 氏、山口秀徳 氏、飯泉直也 氏、内田洵喜 氏、大久保翔太郎 氏、永田裕規 氏、鈴木裕太 氏には良い研究室生活を送らせて頂いたことに感謝致します。

最後に長い学生生活を支えて下さった両親に深く感謝致します。

参考文献

- [1] H. Paganetti, “Introduction”, In: H. Paganetti, 「PROTON THERAPY PHYSICS」, CRC Press, 2012, pp.11-16.
- [2] 「放射線治療分野の医学物理士のための基礎知識」, 篠原出版新社, 2010.
- [3] T. Kanai, K. Kawachi, Y. Kumamoto *et al*, “Spot scanning system for proton radiotherapy”, *Med. Phys.* **7** (1980), pp.365-69.
- [4] R. Slopeema, “Beam Delivery Using Passive Scattering”, In: H. Paganetti, 「PROTON THERAPY PHYSICS」, CRC Press, 2012, pp.125-56.
- [5] J. Flanz, “Particle Beam Scanning”, In: H. Paganetti, 「PROTON THERAPY PHYSICS」, CRC Press, 2012, pp.157-89.
- [6] B. Emami, J. Lyman, A. Brown *et al*, “TOLERANCE OF NORMAL TISSUE TO THERAPEUTIC IRRADIATION”, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **21** (1991), pp.109-22.
- [7] T. R. Renner, W. T. Chu, “Wobbler facility for biomedical experiments”, *Med. Phys.* **14** (1987), pp.825-34.
- [8] Y. Takada, “Dual-Ring Double Scattering Method for Proton Beam Spreading”, *Jpn. J. Appl. Phys.* **33** (1994), pp.353-59.
- [9] E. Pedroni, R. Bacher, H. Blattmann *et al*, “The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: Conceptual design and practical realization”, *Med. Phys.* **22** (1995), pp.37-53.
- [10] T. Furukawa, T. Inaniwa, S. Sato *et al*, “Moving target irradiation with fast rescanning and gating in particle therapy”, *Med. Phys.* **37** (2010), pp.4874-79.
- [11] S. M. Zenklusen, E. Pedroni, D. Meer, “A study on repainting strategies for treating moderately moving targets with proton pencil beam scanning at the new Gantry 2 at PSI”, *Phys. Med. Biol.* **55** (2010), pp.5103-21.
- [12] L. Hong, M. Goitein, M. Bucciolini *et al*, “A pencil beam algorithm for proton dose calculations”, *Phys. Med. Biol.* **41** (1996), pp.1305-30.
- [13] B. Schaffner, E. Pedroni, A. Lomax, “Dose calculation model for proton treatment planning using a dynamic beam delivery system: an attempt to include density heterogeneity effects in the analytical dose calculation”, *Phys. Med. Biol.* **44** (1999), pp.27-41.
- [14] M. Soukup, M. Fippel, M. Alber, “A pencil beam algorithm for intensity modulated proton therapy derived from Monte Carlo simulation”, *Phys. Med. Biol.* **50** (2005), pp.5089-104.
- [15] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako *et al*, “GEANT4-a simulation toolkit”, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **506** (2003), pp.250-303.
- [16] H. Paganetti, H. Jiang, K. Parodi *et al*, “Clinical implementation of full Monte Carlo dose calculation in proton beam therapy”, *Phys. Med. Biol.* **53** (2008), pp.4825-53.

- [17] M. Fippel, M. Soukup, “A Monte Carlo dose calculation algorithm for proton therapy”, *Med. Phys.* **31** (2004), pp.2263-73.
- [18] M. Soukup, M. Alber, “Influence of dose engine accuracy on the optimum dose distribution in intensity-modulated proton therapy treatment plans”, *Phys. Med. Biol.* **52** (2007), pp.725-40.
- [19] R. Kohno, T. Sakae, Y. Takada *et al*, “Simplified Monte Carlo Dose Calculation for Therapeutic Proton Beams”, *Jpn. J. Appl. Phys.* **41** (2002), pp.L294-97.
- [20] R. Kohno, Y. Takada, T. Sakae *et al*, “Experimental evaluation of validity of simplified Monte Carlo method in proton dose calculations”, *Phys. Med. Biol.* **48** (2003), pp.1277-88.
- [21] K. Hotta, R. Kohno, Y. Takada *et al*, “Improved dose-calculation accuracy in proton treatment planning using a simplified Monte Carlo method verified with three-dimensional measurements in an anthropomorphic phantom”, *Phys. Med. Biol.* **55** (2010), pp.3545-56.
- [22] R. Tansho, Y. Takada, R. Kohno *et al*, “Experimental verification of dose calculation using the simplified Monte Carlo method with an improved initial beam model for a beam-wobbling system”, *Phys. Med. Biol.* **58** (2013), pp.6047-64.
- [23] 堀田健二, 「簡易モンテカルロ法の陽子線治療計画への適用」, 筑波大学大学院数理物質科学研究科博士論文 (2010) .
- [24] J. Ma, C. Beltran, H. S. W. C. Tseung *et al*, “A GPU-accelerated and Monte Carlo-based intensity modulated proton therapy optimization system”, *Med. Phys.* **41** (2014), pp.121707.
- [25] R. Kohno, K. Hotta, S. Nishioka *et al*, “Clinical implementation of a GPU-based simplified Monte Carlo method for a treatment planning system of proton beam therapy”, *Phys. Med. Biol.* **56** (2011), pp.N287-94.
- [26] B. Gottschalk, “Physics of Proton Interactions in Matter”, In: H. Paganetti, 「PROTON THERAPY PHYSICS」, CRC Press, 2012, pp.11-16.
- [27] G. Moliere, “Theorie der Streuung schneller geladener Teilchen II”, *Z. Naturforsch* **3a** (1948), pp.78-97.
- [28] B. Gottschalk, A. M. Koehler, R. J. Schneider *et al*, “Multiple Coulomb scattering of 160 MeV protons”, *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res.* **B74** (1993), pp.467-90.
- [29] V. L. Highland, “Some practical remarks on multiple scattering”, *Nucl. Instrum. Methods* **129** (1975), pp.497-99.
- [30] V. L. Highland, “Some practical remarks on multiple scattering”, *Nucl. Instrum. Methods* **161** (1979), pp.171.
- [31] Y. S. Tsai, “Pair production and bremsstrahlung of charged leptons”, *Rev. Mod. Phys.* **46** (1974), pp.815-51.
- [32] H. Paganetti, “Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles”, *Phys. Med. Biol.* **47** (2002), pp.747-64.
- [33] W. T. Chu, B. A. Ludewigt, T. R. Renner, “Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-

- ion beams”, *Rev. Sci. Instrum.* **64** (1993), pp.2055-122.
- [34] R. Zhang, W. D. Newhauser, “Calculation of water equivalent thickness of materials of arbitrary density, elemental composition and thickness in proton beam irradiation”, *Phys. Med. Biol.* **54** (2009), pp.1383-95.
- [35] G. T. Y. Chen, R. P. Singh, J. R. Castro *et al*, “TREATMENT PLANNING FOR HEAVY ION RADIOTHERAPY”, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **5** (1979), pp.1809-19.
- [36] N. Kanematsu, N. Matsufuji, R. Kohno *et al*, “A CT calibration method based on the polybinary tissue model for radiotherapy treatment planning”, *Phys. Med. Biol.* **48** (2003), pp.1053-64.
- [37] L. Eyges, “Multiple Scattering with Energy Loss”, *Phys. Rev.* **74** (1948), pp.1534-35.
- [38] T. Aso, A. Kimura, S. Kameoka *et al*, “GEANT4 based simulation framework for particle therapy system”, *IEEE Nuclear Science Symp. Conf. Record* vol 4 (*Honolulu, Oct.-Nov. 2007*), pp.2564-67.
- [39] H. W. Lewis, “Multiple Scattering in an Infinite Medium”, *Phys. Rev.* **78** (1950), pp.526-29.
- [40] GEANT4 Physics Reference Manual, from
<http://geant4.web.cern.ch/geant4/G4UsersDocuments/UsersGuides/PhysicsReferenceManual/html/PhysicsReferenceManual.html>
- [41] A. Lomax, “Intensity modulation methods for proton radiotherapy”, *Phys. Med. Biol.* **44** (1999), pp.185-205.
- [42] Open MP from <http://openmp.org/wp/>
- [43] J. V. Allaby, A. N. Diddlms, R. W. Dobinson *et al*, “PROTON-PROTON ELASTIC SCATTERING AND NUCLEON RESONANCES PRODUCTION AT HIGH ENERGIES”, *Nucl. Phys.* **B52** (1973), pp. 316-382.