

氏名(本籍)	はしもとたかゆき 橋本孝之(大阪府)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第2617号
学位授与年月日	平成24年8月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	<b>Influence of secondary neutrons induced by proton radiotherapy for cancer patients with implantable cardioverter defibrillators</b> (ICDが植込まれたがん患者に対する陽子線治療時の二次中性子の影響に関する研究)
主査	筑波大学教授 博士(医学) 檜澤伸之
副査	筑波大学准教授 博士(医学) 石川仁
副査	筑波大学講師 理学博士 安岡聖
副査	筑波大学講師 博士(医学) 関口幸夫

### 論文の内容の要旨

#### (目的)

陽子線治療は標的への線量分布に優れた新しい放射線治療で、高齢者の増加に伴い今後ますます重要な役割を持つと期待されている。植込み型除細動器(ICD)は致死性の心室性頻拍や心室細動による心臓突然死を予防する目的で用いられる。これまで放射線治療時にICDに不具合が生じる例が多数報告されているが、陽子線治療での報告は少ない。本研究では陽子線治療中に発生する二次中性子のICDに対する影響を評価した。

#### (対象と方法)

筑波大学陽子線医学利用研究センター(PMRC)において、二重散乱体法により標的をカバーするように拡大・形成した200MeVの陽子線ビームを照射に用いた。ICD本体は陽子線の照射野外である水ファントム(外径:  $24 \times 24 \times 24 \text{ cm}^3$ )の背面に4台設置した。線量率2Gy/分、照射野サイズ  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ 、拡大ブラッグピーク(SOBP)幅6cmで、SOBP中心で計107Gyを、各コースに2Gyから20Gyに分けて、計10コースで照射したのち、ICD不具合発生の確認を行った。また二次中性子や二次 $\gamma$ 線の線量分布をモンテカルロ計算で評価した。

今回使用したICDの異常をハードエラー(回復不能な機能の完全停止)と3種類のソフトエラーに分類した。完全リセット(Power-on reset, POR)は最も重大なソフトエラーで、ペーシング機能等の設定に関わる重要な保護データに偶発的な書き換えが生じてアラームが鳴動しセーフティーモードに移行するため、プログラム設定装置による再設定が必要となる。部分リセット(Partial electrical reset, PER)では保護されたデータが書き換えられアラーム鳴動するが、重要な機器設定に関わる部分でないため設定条件に変化は生じない。マイナーエラー(minor error, ME)はプログラム設定装置では直接検知できず、機器本体の記録を詳細に解析することで明らかになる。

## (結果)

ハードエラーは1度も発生せず、ソフトエラーの総発生回数は29回(約15 Gyに1回の頻度)で、PORの頻度は約50 Gyに1回であった。1コース中複数回のソフトエラー発生が4コースで認められた。ソフトエラー発生のタイミングは予測不能で偶発的なものであり、また照射線量の蓄積による発生頻度の増加は認められなかった。モンテカルロ計算では、陽子線1 Gy照射あたりの二次中性子線量は、ICDに対しては2.7 mSv/Gy、ファントム内で約1.3-8.9 mSv/Gy、二次 $\gamma$ 線量はファントム内で約0.11-0.45 mGy/Gyで、ビーム中心軸上での二次放射線のうちで $\gamma$ 線の占める割合は約5%であった。

## (考察)

心拍発生装置を有する患者に対する放射線治療の扱いについての勧告の多くはペースメーカー(PM)での経験に基づくものである。米国物理学会(AAPM)ではPMを直接照射野内に置くべきではなく、累積最大照射線量を2 Gy未満にすべきと提言している。ICDの構成部品はPMより放射線の電離作用によって障害されやすいとの報告もあるが、本研究ではファントム内の二次 $\gamma$ 線量は約0.11-0.45 mGy/Gyに過ぎず、心拍発生装置に対して重大な影響は及ぼさないと考えられた。二重散乱体法による陽子線ビーム形成では、コリメーターや散乱体との核反応で二次中性子が発生する。また陽子線は生体組織の構成要素とも反応して二次中性子を生じるが、総線量の60-80%は生体内深部領域の中心付近で発生する。それゆえ陽子線治療では、外部からの中性を遮蔽したり、スキニング法を用いたりしたとしても、二次中性子の影響を完全に排除することは不可能であり、植込み部位を照射野から離れた部位に移動させることも、ソフトエラー発生予防策としては十分とはいえない。

当施設ではPMが挿入された8人のがん患者に陽子線治療を施行し、2名で心拍数の変化が生じたことを報告しているが、新しい世代のICDが植込まれた患者に陽子線治療を行うことの潜在的な危険性はまだ良く分かっていない。一方でICDが挿入されたがん患者の治療選択肢は限られていることが多く、陽子線治療が適応外であるという判断は慎重になされるべきである。本研究の知見を踏まえ、当施設では患者の心拍発生装置への依存度に応じて、治療中は患者を注意深く観察し、照射終了後もペーシング設定や心拍数を確認している。

陽子線治療時に発生する二次中性子がICDのソフトエラーを引き起こすことはまれではあるが不可避で予測不能である。今後ICDが植込まれたがん患者に対して安全に陽子線治療を行うためのガイドライン策定が必要と考えられる。

## 審査の結果の要旨

「ICDが植込まれたがん患者に対する陽子線治療時の二次中性子の影響に関する研究」と題した本研究では、植え込み型除細動器に対する陽子線治療の影響を検討している。今後陽子線治療を受けるがん患者の増加が予測される中、ICDが埋め込まれた患者においても、その安全性の検証は極めて重要な課題である。

本研究は陽子線治療時に発生する二次中性子による不可避で予測不能なICDのソフトエラーの存在を明らかにし、陽子線治療中の患者を注意深く観察し、照射終了後もペーシング設定や心拍数を確認することの重要性を示した。今後はICDが植込まれたがん患者に対して安全に陽子線治療を行うためのガイドライン策定に向けた臨床データの蓄積が大きな研究課題となるであろう。

平成24年7月3日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

なお、学力の確認は、人間総合科学研究科学位論文審査等実施細則第11条を適用し免除とした。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。