

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15343

研究課題名(和文)あらゆる放射線外部照射の治療計画が可能なオールモダリティ治療計画システムの開発

研究課題名(英文) Development of a all modality treatment planning system which can perform dose estimations for every external radiation therapy

研究代表者

熊田 博明 (Kumada, Hiroaki)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：30354913

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、線量計算コードとしてあらゆる放射線の挙動計算が可能なモンテカルロコード：PHITSを組み合わせているツクバプランを用いた。筑波大学附属病院に有するX線治療装置、陽子線治療装置、及び、BNCT装置の情報をツクバプランに組み込んだ。また炭素線については、放医研の実験ポートの情報を組み込んだ。各治療装置で実施したファントム実験をツクバプランでシミュレーションし、それぞれの治療のファントム内線量分布を求めた。ツクバプランの計算値は、実験値に対して誤差の範囲内で一致した。この結果から、PHITSを用いたツクバプランは、単一のシステムであらゆる放射線治療の線量評価が可能であることを確認した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to develop elemental technologies for treatment planning system applicable to every type of radiotherapy. In the study, we utilized "Tsukuba-Plan" which employs a multi-modal Monte Carlo code; PHITS. The PHITS allows implementing behaviors for every radiation. We created PHITS calculation definitions for several radiotherapy devices installed in University of Tsukuba Hospital as X-ray treatment device, proton therapy and BNCT. For carbon therapy, we made a definition for experimental port of NIRS. The definitions were installed in Tsukuba-Plan. And several phantom experiments performed in each facility were simulated with the Tsukuba-Plan. In verification, the calculation results determined by the Tsukuba-Plan were compared with the experimental values, respectively. The calculations were in good agreement with the experimental values. The results demonstrated that the Tsukuba-Plan allows performing dose estimations for several radiotherapies.

研究分野：医学物理学、粒子線治療学、中性子工学

キーワード：治療計画 放射線治療 モンテカルロ計算 線量評価 X線治療 粒子線治療 ホウ素中性子捕捉療法

1. 研究開始当初の背景

申請者が所属する筑波大学は、従来の X 線治療、小線源に加えて先進的放射線治療である陽子線治療を有し、さらには中性子線とホウ素薬剤を用いる“ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)” の治療設備も整備中である。陽子線治療施設と BNCT 施設を有している医療研究施設は、世界で筑波大学のみである。従って国内外の多くのがん患者から陽子線治療や BNCT への問い合わせがある。患者の中には複数の病院を渡り歩いてようやく当施設の陽子線治療にたどり着く患者も少なくない。一方、医師側は、X 線と陽子線や BNCT の治療効果と周辺臓器への線量影響を検討して、その患者に対してどの治療法を用いるかを決定する。しかしこの判断には治療計画システム等による定量的な評価はあまり行われず、医師の経験に基づいて立案される。これは単一のシステムで異なる治療法の線量評価を実施できるシステムが存在しないことも一因である。従ってこの判断には粒子線治療や BNCT に対する豊富な経験が必要であり、若手の医師では判断が困難である。今後、粒子線治療や BNCT の普及が見込まれる中で、個々の患者に対して客観的、定量的な線量情報を提供し、適切な治療計画の立案を支援できるシステムが必要と考えた。

2. 研究の目的

放射線治療の対象となるがん患者に対して最適な放射線治療法を提案するシステムの構築を将来目標に、そのコア技術としてあらゆる放射線外部照射の治療シミュレーションを単一システムで実施し、それぞれの治療法による腫瘍線量、正常組織線量を定量的、客観的に比較評価して治療計画立案を支援する“オールモダリティ治療計画システム”の開発を目指す。本期間内に、X 線治療、陽子線治療、炭素線治療、BNCT の 4 種の治療法について、各治療装置の線源情報とジオメトリを組み込み、CT データから共通人体モデルを作成し、それぞれの治療装置による照射シミュレーションを実施し、得られた線量分布、DVH等を比較評価して、システム基盤を構築する。

3. 研究の方法

本研究のベースとなる治療計画システムには、筑波大学で BNCT 用として開発してきたモンテカルロ治療計画システム：ツクバプラン (開発コード名) を用いた。ツクバプランは、線量計算用のエンジンとして汎用モンテカルロ輸送計算コード：PHITS を採用している。PHITS は、中性子、光子 (X 線、 γ 線) だけでなく、陽子線、重イ

オンなど、あらゆる放射線の挙動計算が可能であり、また、各放射線と反応して発生する吸収線量を合わせて算出することができる。吸収線量 (Gy) は、線量評価の基礎となる物理線量であり、通常の放射線治療の治療計画では、この吸収線量に生物学的効果比：RBE をかけ合わせることで、腫瘍や正常組織に付与される等価線量 (Gy-Eq) を求める。したがって線量計算エンジンに PHITS を採用することで、ツクバプランは、BNCT だけでなく X 線治療、陽子線治療、重粒子線治療など、あらゆる放射線外照射治療の治療計画を立案できるポテンシャルを有している。図 1 にツクバプランを用いた治療計画/線量評価の流れを示す。

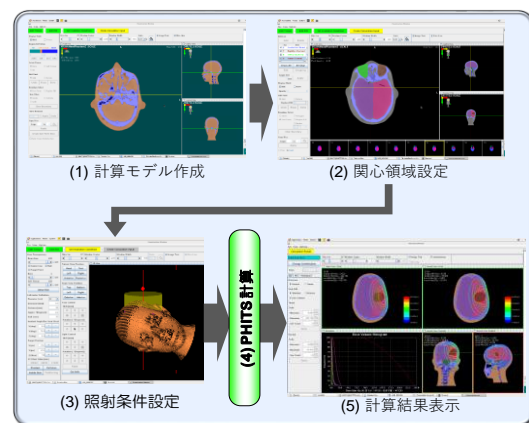


図1 ツクバプランによる線量評価の流れ

現状のツクバプランには、BNCT の線量計算を実行するための情報だけが組み込まれている。施設としては筑波大学に整備している BNCT 施設：iBNCT001 (図 2-(a) 参照) のジオメトリ情報と中性子の線源情報が組み込まれている。これに対して、本研究を行うためツクバプランに対して、X 線治療装置、陽子線治療装置、重粒子線治療装置の各情報 (ジオメトリ及び線源) を作成してツクバプランに組み込んだ。X 線治療装置と陽子線治療装置については、筑波大学附属病院に導入されている治療装置を再現した。X 線治療には、バリアン製 X 線治療装置：Trilogy の 6 MV と 10MV のビームを再現した (図 2-(b))。陽子線治療は、日立製作所製の治療装置：PROBEAT を再現してツクバプランに導入した (図 2-(c))。一方、重粒子線 (炭素線) 治療については、筑波大学附属病院 (以下、筑波大病院) に同治療装置は導入されていないため、放射線医学総合研究所 (NIRS) の炭素線実験ポートを再現した。各施設の情報を組み込んだツクバプランについて、各治療の線量評価精度の検証を行った。

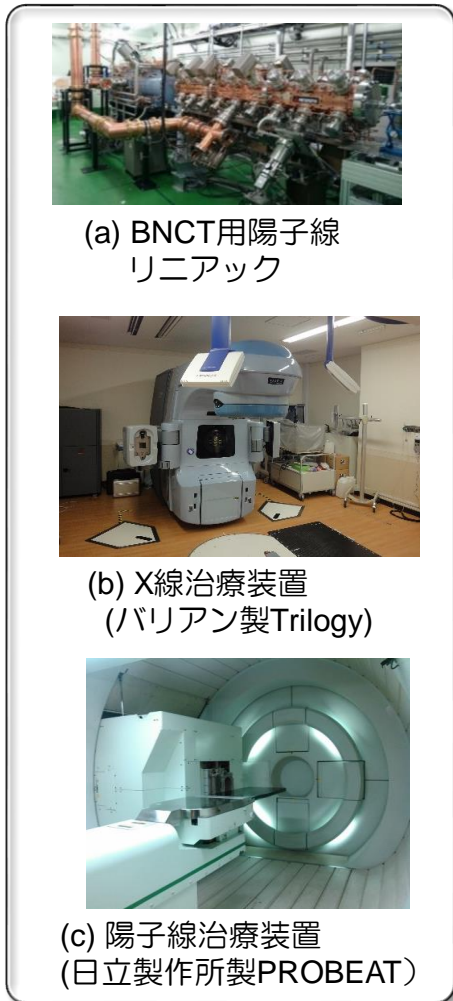


図2 筑波大病院に設置されている各放射線治療装置

(1) X線治療の線量評価精度の検証

筑波大病院のX線治療施設で実施したファントム実験をツクバプランで再現し、ファントム内のX線分布を計算した。この計算値と実験値との比較を行った。また、人体モデルに対する線量評価の実用性を検証するため、頭部形状を模擬した頭部ファントムのCTデータをツクバプランに読み込ませ、頭頂部に腫瘍を仮定して2門照射による治療を模擬し、X線の線量分布を算出した。図3にツクバプランに取り込ませた頭部ファントムモデルを示す。

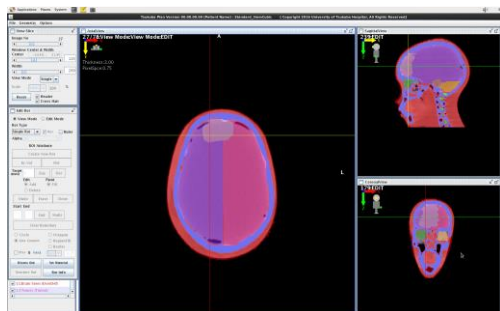


図3 ツクバプランに読み込んだ頭部ファントムCTデータから作成した頭部モデル

(2) 陽子線治療装置の線量評価精度の検証

筑波大学の陽子線治療センターに設置されている日立製作所製陽子線治療装置：PROBEATのジオメトリと線源情報を作成し、ツクバプランに組み合わせ、陽子線照射の線量評価を実施できるように機能追加した。また、同装置を用いてファントムに対する照射実験を実施した。ファントム実験の様子を図4に示す。陽子ビームをファントム上面から垂直方向で下方にファントムに照射した様子を示している。また、X線治療の検証で用いた頭部ファントムに対して、同じ腫瘍領域に対して陽子線で照射した場合の評価も実施した。

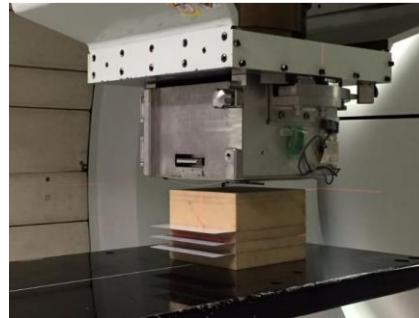


図4 陽子線治療装置でのファントム実験

(3) 炭素線治療装置の線量評価精度の検証

放医研(NIRS)の炭素線実験ポートのジオメトリと線源情報を分担研究者の米内氏より取得してPHITS用定義データを作成し、ツクバプランに組み込んだ。ツクバプランで炭素線照射実験を再現してファントムな線量分布を算出し、同実験ポートで実施した実験結果との比較を行った。

(4) BNCT(中性子)の線量評価検証

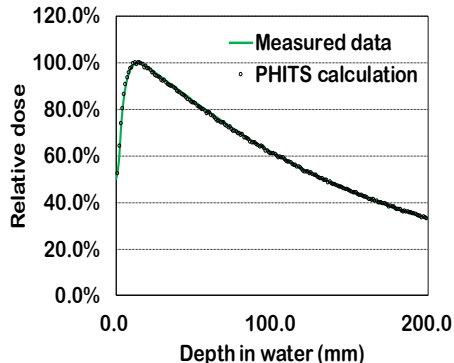
筑波大学で開発中のBNCT治療装置・実証機：iBNCT001のジオメトリと線源を作成し、ツクバプランに組み合わせた。また、iBNCT001の照射室に水ファントムを設置して中性子ビーム照射を行い、ファントム内の熱中性子束分布とγ線量率分布を実測した。このファントム照射実験をツクバプランで再現して、熱中性子とγ線量率を算出し、実験値と計算値との比較を行った。

4. 研究成果

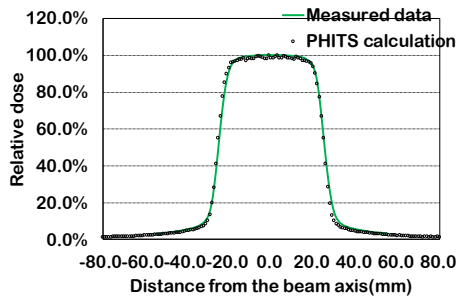
(1) X線治療に関する検証結果

ツクバプランでシミュレーションしたX線照射に関するファントム実験の計算値と実験値を比較した。ツクバプランの計算結果は、6MVビーム照射、及び、10MVビーム照射ともに実験値に対して統計誤差(±5%)の範囲内で良く一致した。図5-(a)は、6MVビームをファントムに照射した際のファントム中心軸上の深部線量分布(PDD)について、計算値と実験値を比較した結果である。また、図5-(b)は、水平方向(ラテラル方向)の計算値と実験値とを比較した結果である。実験値に対して計算値が良く一致していることを

示している。次に頭部ファントムに対して前頭葉に設定した腫瘍領域に2方向からのX線を照射した際のツクバプランで評価した2次元線量分布を図6に示す。これらの結果から、ツクバプランはX線照射に対して高精度に線量評価を実施できることを確認した。



(a) 深部線量分布



(b) ラテラル方向分布

図5 6MVのX線をファントムに照射した場合の計算値と実験値との比較結果

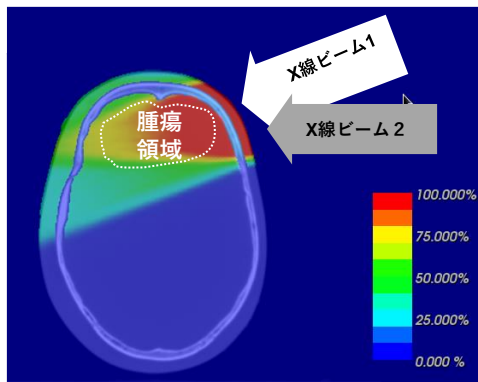
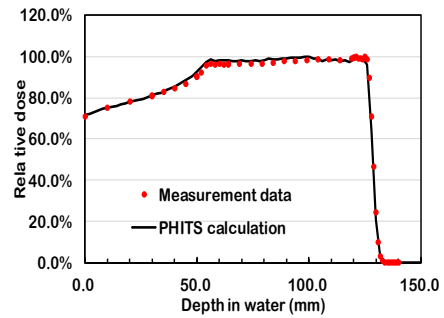


図6 頭部ファントムの模擬腫瘍に対してX線を2方向から照射した場合のツクバプランによる線量分布評価結果

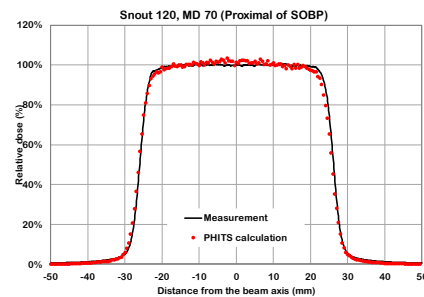
(2) 陽子線治療に関する検証結果

ツクバプランでシミュレーションした陽子線照射に関するファントム実験の計算値と実験値を比較した。ツクバプランの計算結果は、実験値に対して統計誤差(±5%)の範囲内で良く一致した。図7は、200MeV、SOBP=70mmの陽子ビームをファントムに照射した際のファントム中心軸上の深部線量分布(PDD)(a)と水平方向(ラテラル方向)(b)の計算値

と実験値とを比較した結果である。実験値に対して計算値は計算精度と実験制度の範囲内で一致している。次に頭部ファントムに対して前頭葉に設定した腫瘍領域に前方1門で陽子線を照射した際のツクバプランで評価した2次元線量分布を図8に示す。これらの結果から、ツクバプランは陽子線照射に対して高精度に線量評価を実施できることを確認した。



(a) 深部線量分布



(b) ラテラル方向分布

図7 200MeV、SOBP=70mmの陽子ビームをファントムに照射した際の計算値と実験値の比較結果

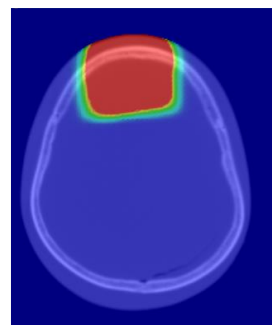
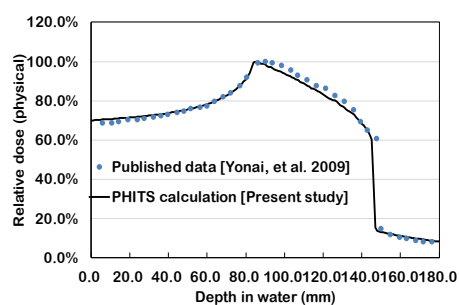


図8 頭部ファントムの模擬腫瘍に対して陽子線を前方方向から1門照射した場合のツクバプランによる線量分布評価結果

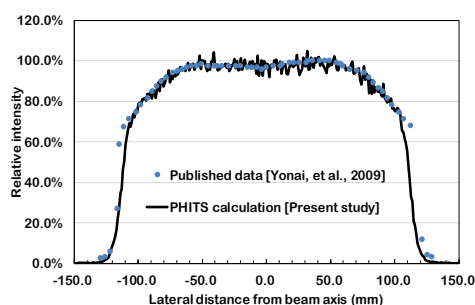
(3) 重粒子線治療に関する検証結果

炭素線照射についてもツクバプランでファントム実験の照射シミュレーションを実施して、計算値と実験値を比較した。ツクバプランの計算結果は、実験値に対して統計誤差(±5%)の範囲内で良く一致した。図9は290MeV、SOBP=60mmの炭素線をファントムに照射した場合の、ファントム内の吸収線量に

ついて、計算値と実験値を比較した結果を示している。



(a) 深部線量分布



(b) ラテラル方向分布

図9 290MeV、SOBP=60 mmの炭素ビームをファントムに照射した際の計算値と実験値の比較結果

(4) BNCTに関する検証結果

BNCTについてもツクバプランでファントム実験の照射シミュレーションを実施して、計算値と実験値を比較した。iBNCT001の照射室に設置したファントムに対して中性子ビーム照射を行い、ファントム内の熱中性子束分布と γ 線量率分布の計算値と実験値を比較した。熱中性子束分布については、実験精度： $\pm 10\%$ 、計算の統計精度： $\pm 5\%$ の範囲内で良く一致した。また、 γ 線量率分布についてもTLDを用いた実験精度： $\pm 15\%$ 、計算の統計精度： $\pm 5\%$ の範囲内で良く一致した。これらの結果から、ツクバプランはBNCTの線量評価に対しても十分な計算精度を有していることを確認した。

まとめ

以上の結果から、ツクバプランにBNCTに加えてX線治療、陽子線治療、炭素線治療の計算条件を設定することで、各放射線治療に対する線量評価を適切に実施できることを確認した。この結果は、同システムを用いることであるゆる放射線外照射治療に対する治療計画が可能であることを証明している。本成果は、関連する国際学会等で発表を行った。今後論文化も進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 11件)

- ① H. Kumada, F. Naito, K. Hasegawa, H. Kobayashi, T. Kurihara, K. Takada, T. Onishi, H. Sakurai, A. Matsumura, T. Sakae, Development of LINAC-Base Neutron Source for Boron Neutron Capture Therapy in University of Tsukuba, **Plasma and Fusion Research**, 13, 2018, 1-6, 査読有
- ② T. Sato, S. Masunaga, H. Kumada, N. Hamada, Microdosimetric Modeling of Biological Effectiveness for Boron Neutron Capture Therapy Considering Intra- and Intercellular Heterogeneity in 10B Distribution, **Scientific Reports**, 8(988), 2018, 1-14, 査読有
- ③ K. Takada, T. Sato, H. Kumada, J. Koketsu, H. Takei, H. Sakurai, T. Sakae, Validation of the physical and RBE-weighted dose estimation based on PHITS coupled with a microdosimetry kinetic model for proton therapy, **Journal of Radiation Research**, 2017, 1-9, 査読有
- ④ A. Masuda, T. Matsumoto, K. Takada, T. Ohnishi, K. Kotaki, H. Sugimoto, H. Kumada, H. Harano, Neutron spectral fluence measurements using a Bonner sphere spectrometer in the development of the iBNCT accelerator-based neutron source, **Applied Radiation and Isotopes**, 127, 2017, 47-51, 査読有
- ⑤ 熊田博明, ホウ素中性子捕捉療法: BNCTの確立に向けた研究開発, **放射線と産業**, 142, 2017, 17-21, 査読無
- ⑥ H. Kumada, K. Takada, Y. Sakurai, M. Suzuki, T. Takata, H. Sakurai, A. Matsumura, T. Sakae, Development of a multimodal Monte Carlo based treatment planning system, **Radiation Protection Dosimetry**, 2017, 1-5, 査読有
- ⑦ 熊田博明、榮武二、高田健太、櫻井英幸、松村明、中性子源の利用—医学利用(ホウ素中性子捕捉療法)—、**加速器**, 13(4)、2017、253-258、査読有
- ⑧ T. Nakamura, K. Sakasai, H. Nakashima, K. Takamiya, H. Kumada, Characteristics of Radiation-Resistant Real-Time Neutron Monitor for Accelerator-based BNCT, **Journal of Radiation Protection and Research**, 41(2), 2016, 105-109, 査読有
- ⑨ K. Takada, H. Kumada, P. H. Lim, H. Sakurai, T. Sakae, Development of Monte Carlo real-time treatment planning system with fast calculation algorithm for boron neutron capture therapy, **Physica Medica**, 32, 2016, 1846-1851, 査読有
- ⑩ M. Ishikawa, T. Yamamoto, A. Matsumura, J. Hiratsuka, S. Miyatake, I. Kato, Y. Sakurai, H. Kumada, S. J. Shrestha, K. Ono, Early clinical experience utilizing scintillator with optical

fiber(SOF) detector in clinical boron neutron capture therapy: its issues and solutions, **Radiation Oncology**, 11(105), 2016, 1-10, 査読有

- ⑪ T. Aihara, J. Hiratsuka, N. Fukumitsu, H. Ishikawa, N. Morita, H. Kumada, N. Kamitani, K. Ohnishi, M. Suzuki, H. Sakurai, T. Harada, Evaluation of Fluoride-18-Labeled Boronophenyl-alanine-positron Emission Tomography Imaging for the Assessment of Boron Neutron Capture Therapy in Patients with Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, **Otolaryngology**, 6(6), 2016, 1-5, 査読有

[学会発表] (計 15件)

- ① H. Kumada, K. Takada, et al., Verification of dose estimation for Monte-Carlo based treatment planning system for boron neutron capture therapy, MCMA2017, イタリア・ナポリ, 2017年10月
- ② H. Kumada, K. Takada, et al., Application expansion of the Monte-Carlo based treatment planning system for BNCT to particle radiotherapy and X-ray therapy, MCMA2017, イタリア・ナポリ, 2017年10月
- ③ K. Takada, H. Kumada, et al., Fundamental Study for Practical Application of Radiotherapy Treatment Planning System Capable of Evaluation Neutron Dose Generated by Various Radiotherapy, MCMA2017, イタリア・ナポリ, 2017年10月
- ④ H. Kumada, Development and use of treatment planning software for clinical BNCT, Symposium: Current Clinical Status of Boron Neutron Capture Therapy and Paths to the Future, 中国・北京, 2017年9月
- ⑤ H. Kumada, Development for accelerator-based BNCT devices in University of Tsukuba, International Workshop for neutron capture therapy, ポーランド・ビヤリストク, 2017年5月
- ⑥ H. Kumada, K. Takada, et al., Development of a multi-modal Monte-Carlo based treatment planning system, NEUDOS13, ポーランド・クラクフ, 2017年5月
- ⑦ 熊田博明, 他, 3Dプリンター技術と治療計画システムを組み合わせた新しいBNCT用治療患者固定具の制作手法の開発, 医学物理学会, 横浜, 2017年4月
- ⑧ 熊田博明, 小型加速器中性子源の医学応用, 日本物理学会第72回年次大会, 大阪府・豊中市, 2017年3月
- ⑨ 熊田博明, 筑波大学のBNCT用加速器ベース小型中性子源の開発状況, 第10回Quantum Medicine研究会, 茨城県・水戸市, 2017年2月
- ⑩ H. Kumada, Development status of the linac-based BNCT treatment facility in

University of Tsukuba, The 2nd Academic Conference for Taiwan Society of Neutron Capture Therapy (TSNCT), 台湾・台北, 2017年1月

- ⑪ 熊田博明, ホウ素中性子捕捉療法: BNCTの確立に向けた研究開発, 第16回放射線プロセスシンポジウム, 東京都文京区, 2016年11月
- ⑫ K. Takada, H. Kumada, et al., Computational dosimetry by Monte Carlo calculation for several BNCT facilities with new treatment planning system "Tsukuba-Plan", ICNCT-17, 米国・ミズーリ州, 2016年10月
- ⑬ H. Kumada, et al., A new production method for patient fixing implement by combination with a three-dimensional printing technique and treatment planning system, ICNCT-17, 米国・ミズーリ州, 2016年10月
- ⑭ 熊田博明, 他, BNCTにおける治療計画・線量評価・QA/QCの標準化について, 日本中性子捕捉療法学会学術大会, 東京文京区, 2016年8月
- ⑮ 熊田博明, 筑波大学の加速器ベースBNCT用治療装置の開発状況, 東京RBC講演会, 茨城県東海村, 2016年7月

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)
なし

○取得状況 (計 0件)
なし

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熊田博明 (KUMADA, Hiroaki)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号: 30354913

(2) 研究分担者

高田健太 (TAKADA, Kenta)
筑波大学・医学医療系・助教
研究者番号: 10640782

石川 仁 (ISHIKAWA, Hitoshi)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号: 70344918

米内俊祐 (YONAI, Shunsuke)
放射線医学総合研究所・加速器工学部照射システム開発チーム・チームリーダー
研究者番号: 00415431