



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	スポットスキニング陽子線治療における線エネルギー付与を考慮した生物線量評価に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	平山, 嵩祐
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第14119号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78123
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shusuke_Hirayama_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医理工学） 氏 名 平山 嵩祐

学 位 論 文 題 名

スポットスキニング陽子線治療における線エネルギー付与を考慮した生物線量評価に関する研究

(Studies of biological dose evaluation considering linear energy transfer for spot-scanning proton therapy)

【背景と目的】

陽子線治療の治療計画では、一般的に生物学的効果比（Relative biological effectiveness: RBE）を 1.1 として治療計画が作成されている。しかしながら実際の陽子線の RBE は、線量平均線エネルギー付与（Linear energy transfer: LET）や組織の $(\alpha/\beta)_x$ パラメータ等の様々な要因によって変化することが知られており、近年これらの影響を考慮した生物線量評価が重要視されつつある。そのため、数多くの現象論的な RBE モデルが提案されている。これらの RBE モデルを用いて算出される RBE を可変 RBE と呼ぶ。この可変 RBE を算出するためには、線量平均 LET の算出が必須となる。線量平均 LET の計算方法として、最も一般的な方法は、Geant4 等のモンテカルロ法による粒子輸送シミュレーションコードを用いる方法である。モンテカルロシミュレーション（MCS）は、高精度な LET 分布の計算結果を得ることができる一方で、計算時間が膨大に必要となるため、日々の臨床業務で使用することは容易ではない。その一方で、解析的に線量平均 LET 分布を高速に算出する手法（従来手法）が提案されているが、ビーム軸遠方での計算精度が低下することが知られており、十分な精度で線量平均 LET 分布を算出することは困難であった。そこで本研究では、まず、商用の治療計画ソフトウェア（Treatment planning software: TPS）に実装可能な線量平均 LET 分布の高精度解析計算手法を開発する（第一章）。次に、これを用いて可変 RBE ベースの生物線量評価を行い、商用の TPS で選択可能な複数の治療計画手法に対して、TPS に表示される生物線量の信頼度（TPS で表示される RBE=1.1 を用いた生物線量と可変 RBE を用いた生物線量の差の小ささ）を評価する（第二章）。

【対象と方法】

第一章では、一般的に商用の TPS の線量計算アルゴリズムとして用いられているペンシルビームアルゴリズムをベースとした線量平均 LET の解析計算手法を開発した。従来の解析計算手法で計算精度が低下するビーム軸遠方で、ハロー成分の線量寄与が大きくなることから、線量平均 LET の横方向分布の計算精度を向上させるために、計算に使用する LET カーネル（無限小のビームを水中に入射した際の線量平均 LET 分布）を一次陽子成分（ LET_p ）と、核反応により生成した二次陽子が主となるハロー成分（ LET_h ）に関して、別々にモデル化し、2 種類の LET カーネルを用いて線量平均 LET を算出する手法を開発した。 LET_p および LET_h は、MCS で計算した水中での 1 本のビームの線量平均 LET 分布を解析計算結果が再現するよう、最適化計算により決定した。開発手法の妥当性を評価するため、数値ファントム及び患者体系に対して MCS との比較を行った。

第二章では、第一章で開発した解析計算手法を用いて算出した線量平均 LET 分布から、McNamara et al. が提案した RBE モデルを用いて可変 RBE 分布を算出し、RTOG ファン

トム症例及び上咽頭腫瘍症例を用いて、TPS の生物線量の信頼度を最適化手法間で比較した。比較対象として X 線治療で一般的に使用されている PTV-基準最適化を用いて生成したプラン（PTV-基準最適化プラン）と近年陽子線治療の分野で開発されたロバスト最適化を用いて作成したプラン（ロバスト最適化プラン）を用いた。TPS に表示される生物線量の信頼度の評価指標として、CTV に関しては D_{99} の変化量、 ΔD_{99} を、OAR に関しては D_{max} の変化量、 ΔD_{max} を用いた。同時に、最適化手法間での ΔD_{99} 及び ΔD_{max} の差と OAR-CTV 間距離との相関に関しても調査した。

【結果】

第一章については、開発手法の計算精度を評価した結果、数値ファントムだけでなく患者体系に於いても、モンテカルロシミュレーションによる計算結果を高精度に予測し、標的内から標的外縁部（10%線量レベル）までの広い領域で、十分な線量平均 LET の計算精度を有することを確認した。各 Structure の平均線量平均 LET, $LET_{d,mean}$ は、数値ファントムで $0.06 \text{ keV}/\mu\text{m}/(\text{g}/\text{cm}^3)$ 、患者体系で $0.08 \text{ keV}/\mu\text{m}/(\text{g}/\text{cm}^3)$ 以下の十分な精度でモンテカルロシミュレーションの結果と一致した。また、開発手法では一般的な症例データに対して、1-2 min/Field で線量分布と線量平均 LET 分布を同時に算出可能であり、日々の臨床業務で適用出来るほど、計算速度として十分高速であった。

第二章については、比較対象として、X 線治療で一般的に使用されている PTV-基準最適化プランと近年陽子線治療の分野で開発されたロバスト最適化プランを用いて、可変 RBE を用いて算出した生物線量分布と、TPS に表示される生物線量分布の差を評価した結果、CTV に関しては、最適化手法間の ΔD_{99} の差は、 $(\alpha/\beta)_x$ パラメータによらず、1%以下と小さかった。一方、OAR に関しては、ロバスト最適化プランの ΔD_{max} は、PTV-基準最適化プランと比較して小さな値をとった。PTV-最適化では ΔD_{max} の最大値は+20.5%であったが、ロバスト最適化では ΔD_{max} の最大値は+13.3%に低下した。以上の結果から、PTV-基準最適化と比較して、ロバスト最適化の方が、可変 RBE を考慮した際の生物線量の値と TPS で表示される RBE=1.1 を用いた生物線量の値が近くなり、生物学的観点から見て、より信頼性の高いプランであることが示唆された。特に CTV と OAR との距離が近い症例では、最適化手法間で、TPS が表示する生物線量と可変 RBE を用いた生物線量との差が大きくなり、ロバスト最適化の方がより安全なプランとなることが分かった。

【考察】

2 種類の LET カーネルを用いることの利点は、標的外縁で顕著となった。従来の 1 種類の LET カーネルでは、解析計算結果が 50%線量レベルで MCS の結果から逸れ始めるが、2 種類の LET カーネルを用いた場合、解析計算は 10%線量レベルまで MCS を再現した。

近年、線量平均 LET を照射量の最適化計算に考慮する研究が幾つかのグループで行われている。これらの研究では、線量平均 LET の計算に MCS が用いられているが、MCS を開発手法に置き換えることで、商用の TPS へ簡便に実装しやすく、そして臨床業務に適用可能な時間で LET を考慮した治療計画を立案可能な、最適化機能を実現することが可能になると考えている。

【結論】

本研究から以下の結論を得た。第一章については、商用の治療計画ソフトウェアに実装可能な線量平均 LET 分布の高精度解析計算手法を開発し、モンテカルロシミュレーションとの比較から開発手法が数値ファントムだけでなく複雑な患者体系に於いても十分な計算精度を有することを確認した。第二章については、ロバスト最適化プランと PTV-基準最適化プランに対して、TPS に表示される生物線量の信頼度を評価した結果、ロバスト最適化プランの方が、OAR に関して信頼度の高い生物線量が商用の TPS で得られており、より安全な治療計画手法である可能性が示唆された。