



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	スポットスキニング陽子線治療における新型ミニリッジフィルタで形成した台形ブラッグカーブの重畳による拡大ブラッグピーク(SOBP)作成方法
Author(s)	横川, 航平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第13997号
Issue Date	2020-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13997
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78344
Type	doctoral thesis
File Information	Kouhei_Yokokawa.pdf



スポットスキャンニング陽子線治療における
新型ミニリッジフィルタで形成した
台形ブラッグカーブの重畳による
拡大ブラッグピーク（SOBP）作成方法

A New Spread-Out-Bragg-Peak (SOBP) Formation Method
by Superposing Trapezoidal Bragg Curves
Formed by a new designed Mini-ridge Filter
for Spot Scanning in Proton Beam Therapy

北海道大学 大学院工学院 量子理工学専攻

量子ビーム応用医工学研究室

横川 航平

博士論文要旨

陽子線治療は、がん治療法の一つである放射線治療の中で近年最も期待されている治療法である。陽子線は、患者の体内を通過する際に、入射エネルギーに対応した特定の深さにおいて放射線量がピークになる物理的特徴（ブラッグピーク）を持ち、標的の腫瘍に線量を集中しつつ、より深部には影響を及ぼさない理想的な物理的特性を持っている。これをがん治療に応用することで、腫瘍に対して可能な限りの線量を与える一方で、極力正常組織を守る、低侵襲な治療法になる。スポットスキニング法は、加速器から出射した細い陽子ビームをそのまま用い、照射方向に垂直な平面方向には、二つの走査電磁石によりビームを走査し、照射方向に対しては入射エネルギーをエネルギーレイヤーと呼ばれる奥行き方向の複数の層に分割して重畳して照射することで、腫瘍形状に合わせた線量分布を実現する。ここで腫瘍の奥行き方向の幅に合わせて形成する均一な深部線量分布を拡大ブラッグピーク（Spread-Out-Bragg-Peak: SOBP）と呼ぶ。

スポットスキニング法で線量分布を適切に形成する際の重要な課題は、SOBP 作成時に、奥行き方向に高い線量均一性を実現し、終端部の急峻な線量低減特性（Distal Falloff）を保ちながら、必要な入射エネルギーレイヤー数を減らすことである。これらの特性の実現は、しばしば困難なトレードオフ問題になる。特に浅部照射時の低エネルギー領域においては、ブラッグピークが急峻になるため、高い線量均一性を得るためには多数の入射エネルギーレイヤーが必要になる。照射時のエネルギーレイヤーの変更には、加速器の運転に数秒かかるため、治療時間が長くなってしまう。エネルギーレイヤー数を低減するために、従来は一般的なりッジフィルタ（Ridge Filter: RF）等を用いて陽子を深さ方向に散乱させて急峻なブラッグピークを広げる方法がとられてきたが、ブラッグピークがガウス分布形状に広がってしまうために、終端部の Distal Falloff が鈍ってしまい後方の正常組織へ線量分布が広がってしまう、という問題点があり、このトレードオフ問題を解決するのは難しかった。

本研究では、低エネルギー領域を対象に、上記のトレードオフ問題を解決する新しい SOBP 形成コンセプトを提案し、その方法を検証した。この方法では、陽子線を新たに設計した特殊な形状を有するミニリッジフィルタ（Mini Ridge Filter: MRF）に通すことで、台形ブラッグ曲線（Trapezoidal Bragg curve: TBC）という修正された深部線量曲線を生成する。この TBC は、中心部が平坦でその両側に線形の斜面を持つ、いわば SOBP の理想形に近い基本形状を持ち、台形の斜面部を互いに一致するように重畳することで新たに拡張した台形を作成できる。これにより、TBC が SOBP の構成ユニットとなり、TBC を接続することで SOBP を形成する新たなコンセプトが実現すると共に、実際にトレードオフ問題を克服して、高い線量均一性の実現、終端部の急峻な線量低減特性の保持、必要な入射エネルギーレイヤー数の低減を同時に満足する SOBP を形成することが可能になった。

第一章では、本研究の背景である低エネルギー領域の陽子線の線量分布特性について説明し、SOBP の作成原理と SOBP の 3 つの物理的特性である線量均一性、distal falloff、エネルギーレイヤー数間にあるトレードオフ問題について述べた。次に、その課題に対する従来の対応方法と残

る課題について説明した。最後に、本研究の目的と提案する新しい SOBP 作成コンセプトについて述べた。

第二章では、新しい概念である台形ブラッグ曲線 TBC の重畳による SOBP の具体的作成方法と物理的特性の特徴について述べた。SOBP の構成ユニットとする TBC の形状は、主要な深部線量分布形状を 3 つの線形パート（上り傾斜・平坦・下り傾斜）から成る台形状の深部線量曲線として、各パートの幅を一定とした。この台形状の TBC を、対応するエネルギーレイヤーで重畳することにより SOBP を形成する。この時、一つの TBC の台形片斜面の下り傾斜部と重なるもう一つの TBC の台形片斜面の上り傾斜部の線量の和がキャンセルアウトして平坦になるように、各 TBC の照射ビームウェイトを決定する。このように TBC を使った新たな重畳方法を用いることで原理的に SOBP の深部線量分布均一性（接続された TBC の台形平坦部の平坦度）を保ち、終端部の急峻な Distal Falloff（終端の TBC の台形下り傾斜）の幅を維持し、必要なエネルギーレイヤー数（TBC の台形線形パートの幅で制御）を低減する事が可能になる。この新しい SOBP 作成方法により、複雑な SOBP の物理的特性が、基本的に TBC の台形形状精度と線形パート幅の値のみで制御可能になった。

第三章では、提案した TBC の台形形状を高精度に作成するための特殊な MRF の設計方法について述べた。初めに MRF による深部線量曲線の変形原理を述べ、設定すべき MRF の構造パラメータ及びそれらの設計上の考慮すべき制約条件を決定した。次に、台形形状を目的関数とした MRF の構造パラメータの最適化手順を、陽子線散乱の理論式を用いて構築した。その手順に沿って、目標とする低エネルギー領域を対象として、TBC を実現する MRF の形状を設計した。設計した MRF は低エネルギー領域で高い形状精度を持つ TBC を形成可能である。さらに、設計した MRF について、実際の陽子線治療施設のビームラインを模擬した照射体系に組み込み、GEANT4 を用いたモンテカルロシミュレーションを実施して、理論計算による最適化と同等の TBC 形状が得られることを検証した。

第四章では、第三章で作成した TBC を用いて、エネルギー領域（標的深さ）をパラメータとして、解析的に SOBP を作成し、それぞれの物理的特性を定量的に評価した。また、急峻なブラッグピークを持つ低エネルギー領域の深部線量曲線、従来の RF でガウス分布形状に広げた深部線量曲線で同様な SOBP を作成し、定量的な比較評価を行った。その結果、TBC で形成された SOBP は、十分な線量均一性、急峻な distal falloff、大幅に低減したエネルギーレイヤー数を実現した。従来の急峻な深部線量曲線を使用した場合と比較すると、エネルギーレイヤー数を $1/3 \sim 1/2$ に減らすことが可能になり、治療時間を大幅に低減できる見通しを得た。また、従来の RF を用いて広げた深部線量曲線を使用した場合と比較した場合は、distal falloff を大幅に改善した。以上の比較検証より、TBC の重畳による SOBP 作成方法が、従来解決が困難であったトレードオフ問題を克服したことを実証した。

第五章では、TBC によるスポットスキヤニング照射によって均一な三次元線量分布が作成可能か検証した。TBC に陽子線の側方向へ持つ二次元ガウシアン強度分布を組み込むことで三次元線量分布を定義し、水ファントム内のスポットスキヤニング計算を解析的に行った。その結

博士論文要旨

果、作成する三次元照射野の形状に合わせて各ビーム（三次元 TBC）の照射量を適切に設定することでターゲットの形状に沿った均一な線量分布が作成可能であることを確認した。

最後に第六章では、全体の結論を述べ、提案したコンセプト、方法の今後の展望を述べた。

本研究により、陽子線スポットスキャンニング治療で深部線量分布を形成する際に課題となっていた、高い線量均一性の実現、終端部の急峻な線量低減特性の保持、必要な入射エネルギーレイヤー数の低減を同時に満たす新たな SOBP 形成方法が実現した。この方法は、低エネルギー領域を対象に唯一の MRF を用意することで実現が可能で、全ての陽子線スポットスキャンニング治療装置に適用できる。今後の陽子線治療の高度化に広く適用されることが期待される。

目次

第 1 章 序論	1
1-1 放射線治療の概要	2
1-1-1 放射線治療の目的及び目標	3
1-1-2 放射線治療の治療体系	4
1-2 陽子線治療の概要	5
1-2-1 陽子線の線量分布特性	5
1-2-2 陽子線治療における二種類の照射体系	9
1-3 スポットスキャン陽子線治療	12
1-3-1 深部方向とスキャン方向の線量分布の特性	15
1-3-2 深部方向における拡大ブラッグピーク (SOBP) の物理的特性	18
1-4 低エネルギー領域における SOBP	21
1-4-1 低エネルギー領域における SOBP 作成の課題と先行研究	22
1-5 研究目的及び研究方法	27
1-5-1 研究目的	27
1-5-2 研究手法及び本論文の構成	27
第 2 章 スポットスキャン陽子線治療における新しい拡大ブラッグピーク (SOBP) の作成方法	30
2-1 SOBP の物理的特性と性能評価因子	30
2-1-1 平坦度 (線量均一性)	31
2-1-2 ディスタルフールオフ	33
2-1-3 エネルギーレイヤー数	33
2-1-4 まとめ	33
2-2 低エネルギー領域における SOBP の物理的特性のトレードオフとその改善方法	34
2-2-1 従来の SOBP 作成方法のトレードオフ問題	34
2-2-2 提案する新しい SOBP 作成方法のトレードオフ改善原理	36
2-2-3 従来手法と提案手法の SOBP 作成方法のコンセプトの差異	38
2-3 提案する台形型ブラッグカーブ: Trapezoidal Bragg Curve (TBC)	39
2-4 TBC の重畳による SOBP の作成方法	41
2-5 TBC の重畳で形成された SOBP の物理的特性とそのコントロール性	46

2-6	まとめ	47
第3章	台形ブラッグカーブ（TBC）を形成する新型ミニリッジフィルタ（MRF）設計	49
3-1	ブラッグカーブの Bortfeld の解析式による表現	49
3-2	MRF を用いたブラッグカーブの変形方法	50
3-3	MRF の設計に関わる一般的な制限要素	55
3-3-1	製造・加工面の制限要素	55
3-3-2	ビームの線量分布への影響面の制限要素	56
3-3-3	MRF の適用入射エネルギー範囲に関わる制限要素	58
3-4	本研究における TBC 用 MRF の設計方法	63
3-4-1	作成する TBC の適切な目標形状の設定及び形状精度の評価方法	64
3-4-2	TBC 用 MRF 構造の最適化計算のための適切な初期パラメータの探索	66
3-4-3	再設定された MRF 構造パラメータにおける最適化計算	69
3-4-4	適用入射エネルギー領域の保証のためのスムージング処理後	71
3-5	MRF 設計時に選択するブラッグカーブの入射エネルギー選択の影響	73
3-6	Geant4 を用いたモンテカルロシミュレーションによる MRF 設計の検証	75
3-6-1	シミュレーション条件	75
3-6-2	シミュレーション結果	76
3-7	まとめ	78
第4章	台形ブラッグカーブ（TBC）を用いて作成された拡大ブラッグピーク（SOBP）の特性評価	80
4-1	検証条件	80
4-1-1	SOBP の作成条件および使用するブラッグカーブの種類	80
4-1-2	SOBP の物理的特性の評価方法	82
4-2	結果及び考察	83
4-2-1	平坦度の評価	85
4-2-2	ディスタルフールオフの評価	89
4-2-3	エネルギーレイヤー数の評価	90
4-3	TBC のパート幅を変えた場合の SOBP の物理的特性の評価	93
4-4	臨床利用を想定した追加検証	96

目次

4-4-1 低エネルギー領域を超えるエネルギー領域での TBC による SOBP 作成の検証	96
4-4-2 Range Uncertainty 由来の飛程誤差に対する平坦度のロバスト性評価	98
4-5 まとめ	101
 第 5 章 台形ブラッグカーブ (TBC) によるスポットスキャン照射時の 線量分布の検証	 103
5-1 TBC の三次元線量分布の定義	103
5-2 単一の SOBP 幅を持つ直方体照射野における線量分布の検証	106
5-2-1 直方体照射野に対するスポットスキャン照射条件	106
5-2-2 作成された直方体照射野の三次元線量分布の評価	107
5-2-3 SOBP 幅の違いにより生じる lateral penumbra の差異に対する考察	109
5-3 2 つの SOBP 幅を持つ複合直方体照射野における線量分布の検証	112
5-3-1 複合直方体照射野に対するスポットスキャン照射条件	112
5-3-2 作成された複合直方体照射野の三次元線量分布の評価	114
5-3-3 従来の治療計画法に基づく境界領域の線量不均一性の緩和	116
5-4 まとめ	118
 第 6 章 総括	 120
 出典・参考文献	 123
謝辞	126

目次

第1章 序論

厚生労働省が発表した平成30年におけるヒトの死因は、悪性新生物（がん）が第一位で27.4%、次いで心疾患15.3%、老衰8.0%、脳血管疾患7.9%、肺炎6.9%であった^[1]。第一位のがんは昭和56年以降、常に死亡順位の第一位となっている。加えて、がんによる死亡数は一貫して増加しており、人口10万人対死亡率が平成2年の約180から平成30年の300超にまで増加した。また、男女別の累積生涯がんリスクはそれぞれ60%、約50%であり、半数以上の人間ががんにかかる可能性を示唆している。近年の傾向として、大腸がん・肺がん・胃がん・前立腺がん（男性のみ）・乳がん（女性のみ）などは罹患数が多く、肺がん・大腸がん・胃がん・膵臓がん・肝臓がんなどは死亡数が多い。このように、がんは日本人の国民病というべき存在であり、がんに対する高精度の治療方法と治療システムを確立することが健康な生活を送るうえで非常に重要な事柄である。現在、我々が選択できるがんの治療法は、(1) 外科療法、(2) 化学療法、(3) 放射線療法、(4) 免疫療法、の4つであり、(1)～(3) はまとめてがんの三大療法と呼ばれる。

外科療法はがん病巣及び浸潤の疑われる周辺組織やリンパ節転移部分を外科手術で切除する方法である。そのメリットは血液がん（白血病）を除くほぼすべてのがんに適応可能であること、一度の手術で治療が完了すること、微小転移がなければ完治の可能性が極めて高いことなどが挙げられる。一方、デメリットは切除による臓器の機能や形態の損失リスクや、小児や高齢者では体力的な面から適応不可能となるケースがある場合などである。

化学療法は抗がん剤を用いてがん細胞を死滅または増殖を抑制する方法である。メリットは血液内を循環し全身に浸透するためごく小さな転移にも効果が期待できることである。デメリットは身体に対する副作用や合併症等のリスクの存在である。また、化学療法は外科療法や放射線療法と併用されることが多く、放射線療法との併用ではがん細胞の放射線感受性を高める放射線増感剤（ブロモデオキシウリジン、ヨードデオキシウリジンなど）や抗がん剤そのものが増感剤としての作用そのものを持つもの（シスプラチン、ニムスチン、ブレオマイシン、ペプロマイシンなど）が使用される。

放射線療法は放射線の持つ電離作用を利用し、腫瘍に線量を集中させる治療方法である。メリットは身体的な負担がなく老若男女治療を受けられること、（程度によるが）がん治療を受けながら社会生活を送れることなどが挙げられる。デメリットは体内の複数個所にごがんが存在する場合に治療ができないこと、同じ臓器に対する再発に対して適用できない（一生で同部位に照射できる総線量が決まっている）こと、保険適用外の治療に莫大な治療費がかかることなどが挙げられる。

本研究で扱う放射線療法について着目したとき、がん患者が放射線療法を選択する割合

第1章

は2012年の調査で約25%と、欧米諸国の60~70%という結果に比べて大きく下回るという結果になった^[2]。この差は、日本では外科手術の治療成績の高い胃癌の罹患数が多く胃癌以外でも手術中心の考えが浸透していたことと、一方で欧米諸国は皮膚がんのような放射線治療に適した症例が多く積極的に放射線治療を選択するという背景が一因にある。しかし、近年では患者側に質の良い治療：Quality of life (QOL)を求める意見が増加し、放射線治療の認知度も向上し、放射線治療の患者数そのものは増加傾向にある。このため、医師は各治療のメリットデメリットについて十分に理解し、その患者に対して最も効果の期待できる治療方法を選択しなくてはならない。場合によっては複数の治療方法を組み合わせる集学的治療法（外科+放射線、外科+化学、化学+放射線）が実施されることもある。

本研究では、放射線治療の種類の1つの陽子線を用いた陽子線治療における、スポットスキニングという照射方法を実施した場合に生じる現在の課題とその解決に焦点を当てる。本章では、研究背景として初めに放射線治療の概論を述べ、次に陽子線治療の特徴について述べる。最後に陽子線スポットスキニング照射法の特徴と課題について述べ、本研究の目的を述べる。

1-1 放射線治療の概要

放射線治療の対象となる「がん」という言葉は、腫瘍の組織発生学的分類によって、「正常細胞に対して自律的で制御できない増殖能を持つ細胞集団」が腫瘍であると定義される。この腫瘍が以下の3つの特徴を持つか否かで良性・悪性に分類される。

1. 自律性増殖：

ヒトの正常な新陳代謝を無視し、自律的に勝手に増殖する

2. 浸潤・転移：

周囲に染み出るように広がり（浸潤）、血管やリンパ管を介して異なる部位に新しいがん組織を作る（転移）

3. 悪液質：

ほかの正常組織が摂取しようとする栄養を奪う

通常「がん」と呼ばれるのは、上記の3つの特徴を備えた悪性腫瘍のみである。良性腫瘍と比較した悪性腫瘍の大きな特徴の一つは境界の不明瞭さである。良性腫瘍の多くは被膜を持ち、周囲を圧排するのに対して、悪性腫瘍はその浸潤性から境界が不明瞭である。そのため実際の放射線治療では、悪性腫瘍のコンツェリング（CT画面上で組織や病変の輪郭を描くこと）に、肉眼で確認可能な体積分：Gross Tumor Volume (GTV)、臨床的に浸潤が疑われ

第 1 章

る体積：Clinical Target Volume (CTV) といった区分がある。がんの進行度や大きさ・位置関係に応じてこれらの照射体積と照射線量が決められ、医療用放射線で三次元線量分布を作成する。

原子力基本法は放射線を「電磁波または粒子線のうち、直接または間接的に空気を電離する能力を持つもの」と定義しており、放射線医学の世界ではこの電離放射線のことを指して放射線と呼ぶ。放射線治療の歴史は 1895 年の Wilhelm Conrad Röntgen（独）による X 線の発見を契機に、現在では X 線や γ 線といった光子線のほか、電子線、陽子線や炭素イオン線などの粒子線による放射線治療が行われている。腫瘍細胞はこれら放射線が引き起こす電離作用によって付与されるエネルギーによる DNA の二重鎖の切断により致死に至る。本節では、放射線治療における治療目標と照射方式の種類について簡潔に述べる。

1-1-1 放射線治療の目的及び目標

現在の放射線治療は様々な種類の放射線を用いた様々な照射体系があるが、全ての放射線治療の方式に共通した目標は「腫瘍への線量集中性を高めつつ、正常組織への線量投与を最小限に抑制する」である。理想的には腫瘍のみに線量を集中させたいが、放射線の線量分布の特性や正常組織と腫瘍の位置関係などから正常組織にある程度の放射線が照射されることは避けられない。また、放射線治療は腫瘍と正常組織の放射線感受性の差を利用した治療であるため、腫瘍の感受性が正常組織の感受性を上回ることが適応の条件となる。

放射線治療の適応に関する判断は幾つかの観点から総合的に為されるが、そのうちの一つの指標に治療可能比（Therapeutic ratio: TR）という概念がある。治療可能比の定義は組織耐容線量（照射を受けた患者の 5% に障害が発生するか線量）を腫瘍致死線量（腫瘍細胞の 90% を致死させる線量）で除したものであり、これが 1 を下回る場合は放射線治療が不適となる（また、1 に近いほど難しい治療となる）。そのため、患者の全身状態も含め、放射線治療の目的は以下に述べる 4 つに分類される。

① 根治的治療：

病巣の臨床的治癒を目的とする。TR が高い場合が多い。症例は精上皮腫、悪性リンパ腫、子宮頸癌、前立腺癌など

② 準根治的治療：

化学療法などと併用し根治を目指す。(1) より TR が低い場合。

③ 姑息的治療（対照的照射）：

根治は期待できず、疼痛治療や進行の一時的制御を行い、患者の QOL の維持や向上を目的とする。症例は転移性脳腫瘍、転移性骨腫瘍、脊髄圧迫、上大静脈症候群など。

第 1 章

④ 予防照射：

再発や転移のリスクの高い部位に対して行う。また、手術後の腫瘍床に対して潜在的腫瘍残存が疑われる場合（術後照射）。症例は小細胞肺癌（予防的全脳照射）、乳癌術後など。

1-1-2 放射線治療の治療体系

2020 年 1 月現在、放射線治療に使用される主な放射線の種類は電子線、光子線、粒子線の 3 種類であり、光子線は X 線と γ 線、粒子線は陽子線と炭素イオン線の 2 つである。これらの放射線を患部に輸送するための放射線治療の方式は大きく分けて（1）外部放射線治療、（2）密封小線源治療、（3）RI 内容療法 の 3 つとなり、本研究で扱う陽子線治療は外部放射線治療に属するため、本項では外部放射線治療について詳しく述べる。

外部放射線治療そのものの定義は医療用照射装置から発生した放射線を体外から照射することで、X 線や電子線は主に医療用直線加速装置（LINAC）から出力され、陽子線や炭素線は直線加速器で数 MeV に加速した水素イオンや炭素イオンをシンクロトロンで治療エネルギー帯まで加速させた後出力される（ただし、陽子線治療はサイクロトロンを用いた照射方法もある）。照射した粒子線をどのようにして腫瘍の形状に沿った三次元線量分布に形成させるかについては 1-2 節で詳しく述べる。

照射するビームの方向や線量は腫瘍とリスク臓器の位置関係から決まり、標的が浅ければ最も近い方向からの 1 門照射、体内の中心付近なら対向 2 門照射、体内の偏在性病巣に対しては直交 2 門照射などと、適応パターンがある程度決まっている。また、運動照射という照射方向を固定せずガントリーを回転しながら照射する方法もある。加えて、外部放射線治療の照射技術の進歩に伴い、様々な高精度放射線治療が提案、適用されている。例えば画像誘導放射線治療（Image Guided RadioTherapy: IGRT）は照合画像をあらかじめ撮影し、治療時の照射位置誤差を三次元的に計測・補正する補助技術である。また、動体追跡放射線治療（Real-time tumor Tracking RadioTherapy: RTRT）は 2 門の直交 X 線を用いて体内の標的の動きを監視し、標的が許容範囲内に存在するときのみ照射する手法である。例に挙げた 2 つの高精度放射線治療はどちらも治療時の患者位置精度や照射ビームの位置精度を補償するものであり、本研究で扱う粒子線治療は特に高い位置精度が要求されるため、非常に相性が良い。このほか、外部放射線治療では固定用シェル・バイトブロック・上腕固定台・頭頸部用枕といった器具を用いた固定を行い、位置合わせの再現性を高めることもある。

1-2 陽子線治療の概要

本研究のテーマは陽子線治療であるが、その歴史は光子線治療よりも比較的新しい。1946年に Robert Rathbun Wilson 博士（米）が粒子線のがん治療への応用を提唱したことが契機となり粒子線の臨床研究が開始された。その際、治療に使用できる大型加速器や制御コンピュータの研究も同時に進められ、1961年にアメリカのハーバード・サイクロトロン研究所とマサチューセッツ総合病院（MGH）が共同で陽子線治療を開始した。その後、日本でも粒子線治療の臨床研究が積極的に行われ、放射線医学総合研究所（放医研、千葉）で1976年に陽子線治療が開始され、1994年には重粒子（炭素イオン）線治療が開始された。2019年3月の段階では、日本の陽子線治療施設数・重粒子線施設数がそれぞれ18、6か所（内、兵庫県立粒子線医療センターは両設備を持つため両方に含まれる）^[3]と、世界有数の粒子線治療施設を保持する国となった。このような背景の下、世界的には未だ光子線治療を受ける患者の数のほうが大きく上回っている一方で粒子線治療を受ける患者の数も年々増加している。

放射線治療という括りでは光子線治療も粒子線治療も同類であるが、電磁波を用いた光子線治療と荷電イオン線を用いる陽子線治療や重粒子線治療とでは、放射線自身の持つ性質や体内で生じる物理現象の際に起因し、線量分布や線量効果の特性が異なる。また、それに起因して治療体系や照射方法も異なる。そこで本節では本研究で取り扱う陽子線治療について、陽子線の性質や照射方法の特性などについて述べる。

1-2-1 陽子線の線量分布特性

陽子線治療で使用される陽子線のエネルギー領域は70～230 MeV程度であり、サイクロトロンまたはシンクロトロンを用いて治療エネルギー帯まで加速される。治療エネルギー帯まで加速された陽子線はビームの照射方向（深部方向、Beam Direction、Depth Direction、Longitudinal direction）に対しては粒子線特有の深部線量曲線を描き、照射方向に垂直な面方向（スキャン方向、側方向、Lateral direction）に対しては2次元ガウシアンで近似される線量分布を持つ。これらの特徴についてそれぞれ述べる。

● 深部線量曲線の特徴

図1-1は放射線治療に利用される各種放射線の生体内の深部線量曲線を比較したものである^[4]。光子線の付与線量は生体内の進入深さを関数とした指数関数として減少し、その減少率は物質の減弱係数に依存する。ただし、治療エネルギー帯（MVオーダー）の光子線は二次電子による線量の寄与もあり、吸収線量が最大となる深さ位置は物質の表面から若干

第1章

深い位置に生じる（ビルドアップ効果）。光子線の付与線量の曲線は最大深さが光子線エネルギーの差異によって若干変化するだけで、曲線の形状そのものはほとんど変化しない。一方で粒子線の場合、付与線量はある一定の深さまでは緩やかに増加し（プラトー領域）、飛程付近の深さになると相対線量が急激に増加し、深さが飛程後方で急激に線量が減少する、という深部線量曲線を描く。この線量が急激に増加するピーク領域を「ブラッグピーク」と呼び、深部線量曲線全体を指してブラッグカーブという。図 1-1 に示すように粒子線は光子線と対照的にブラッグピークの深さ位置にのみ線量を集中させるため、正常組織の保護という点で粒子線治療の方が優れている。これに加えて、ブラッグピークは陽子線治療において考慮すべき2つの性質を持ち、一つはブラッグピークの生じる位置（ほぼ飛程と言い換えられる）が入射エネルギーに依存する事、もう一つはブラッグピークの幅が入射エネルギーに依存して広がること、である。図 1-2 は入射エネルギーの異なる陽子線のブラッグカーブを示しており^[5]、入射エネルギーが低いほど飛程が小さく、ブラッグピークの幅が小さいことがわかる。

ブラッグピークの生じる位置の入射エネルギー依存性について、入射エネルギー E_0 の粒子線の飛程 $R(E_0)$ は以下の(1.1)式で表される

$$R(E_0) = \int_0^{E_0} \frac{1}{dE/dx} dE \quad (1.1)$$

ここで dE/dx は陽子線が単位長さ辺りに失うエネルギー量で、線エネルギー付与（Linear Energy Transfer: LET）と呼ばれる。一般的な単位は $[\text{keV}/\mu\text{m}]$ である。この現象を物質から見た場合、「単位長さ辺りに物質に付与されたエネルギー量」と表現することができ、これを阻止能（Stopping Power） S と呼ぶ。阻止能 S はLETにほぼ等しく、以下のBethe-Blochの式から導出される

$$S \equiv \frac{dE}{dx} = \frac{z^2 e^4}{4\pi\epsilon_0^2 m_e v^2} N_A \frac{Z}{A} \left[\ln \frac{2m_e v^2}{I(1-\beta^2)} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \right] \propto \frac{z^2}{v^2} = \frac{z^2 M}{E} \quad (1.2)$$

ここで ϵ は真空の誘電率、 m_e は電子の質量、 e は素電荷量、 z は入射粒子の電荷数、 v は入射粒子の速度、 M は入射粒子の質量、 Z と A はそれぞれ物質の原子番号と質量数、 I は物質の原子の平均励起エネルギー、 β は入射粒子の速度 v と光速 c （ $=3.0 \times 10^8 [\text{m/s}]$ ）の比、 $\delta/2$ は密度効果の補正項である。これらのパラメータについて定数項を整理すると、入射粒子の

第 1 章

阻止能は最終的に自身の電荷の 2 乗に比例し、速度の 2 乗に反比例する。このため、粒子の速度が遅い飛程終端で付与線量が急激に増加し、速度が 0 となる飛程後方で付与線量も 0 になり、ブラッグピークが形成される。この (1.2) 式は $\beta > 0.05$ の領域で実験値とよく一致すると報告されている。また、阻止能 S について入射エネルギー E を用いて表現すると、阻止能は (1.2) 式の最も右辺の形式となり、これを (1.1) 式に代入すると以下の (1.3) 式が得られる

$$R(E) = \int_0^E \frac{1}{z^2 M / E} dE \propto \frac{E^2}{z^2 M} \quad (1.3)$$

(1.3) 式より、飛程は入射エネルギー E に依存して長くなることがわかる。そのため、実際の治療ではがん病巣の深さ位置に応じて適切な入射エネルギー（範囲）が選択される。治療エネルギー領域では、70 MeV の陽子線の飛程が水中飛程で約 40 mm、230 MeV の陽子線の飛程が水中飛程で約 300 mm である。追記として、炭素イオン線は飛程後方で線量が 0 にならず“フラグメンテーション”というテールがさらに生じる。これは、入射炭素イオンが核破砕を起こし、その核破砕片が付与した線量である。核破砕片はエネルギーを殆ど失わずに M （と場合によっては z ）が小さくなるため入射炭素イオン線より飛程が大きくなり、それがフラグメンテーションを生じさせる。

次にブラッグピークの幅の広がりを入射エネルギー依存性について、これは粒子線のエネルギー損失が確率事象であることに起因する。理論的には同じエネルギーの（荷電）粒子は (1.3) 式に従って同じ飛程を持ち、ある深さで（図 1-1 よりも）急峻なブラッグピークが発生する。しかし、(1.2) 式で表す阻止能はあくまで平均的な値であり、それ故に飛程はある程度の揺らぎ（レンジストラグリング）を生じることとなる。このレンジストラグリングは (1.3) 式で計算される R を中心とした 1 次元ガウシアンで表現され、その広がりを示す標準偏差 σ_R は以下の (1.4) 式で表される

$$\sigma_R = 0.0120 \frac{R^{0.951}}{\sqrt{A}} \text{ [cm]} \quad (1.4)$$

ここで A は入射粒子の質量数である。(1.4) 式より、飛程が大きい、即ち入射エネルギー E の高い粒子線ほどブラッグピークの幅が広がることがわかる。また、ブラッグピークの幅を広げるもう一つの要因に加速器が持つエネルギー分散 $\Delta E/E$ がある。このエネルギー分散

第1章

$\Delta E/E$ は入射エネルギー E に対してビームの持つエネルギー分布の半値全幅 ΔE の比として定義され、これが大きいほどブラッグピークの幅は広がる。しかし、近年のシンクロトン加速器のエネルギー収束能は高く、例えばアメリカのテキサス州にある M. D. Anderson に導入されたシンクロトロンは全エネルギー範囲で $\Delta E/E$ が 0.17%未満である^[6]。このため、シンクロトン加速器を利用した場合のエネルギー分散によるブラッグピークの幅の変化はレンジストラグリングの影響と比較して非常に小さい。

● スキャン方向線量分布の特徴

粒子線は加速器から射出された段階でペンシルビーム状であり、スキャン方向には二次元ガウシアンで近似される強度分布を持つため、生じる二次元線量分布もガウシアンに準拠する。ペンシルビームはスキャン方向にほぼ等方的な広がりを持つため、平面の2軸方向の広がりもほぼ同等であり、それ故に二次元ガウシアンの標準偏差をビーム径として一般的に定義する。治療エネルギー帯の初期ビーム径は陽子線で 2~8 ミリメートル、炭素イオン線で 1~3 ミリメートルであり、入射エネルギーが高いほど収束したビーム径の小さいビームとなる。

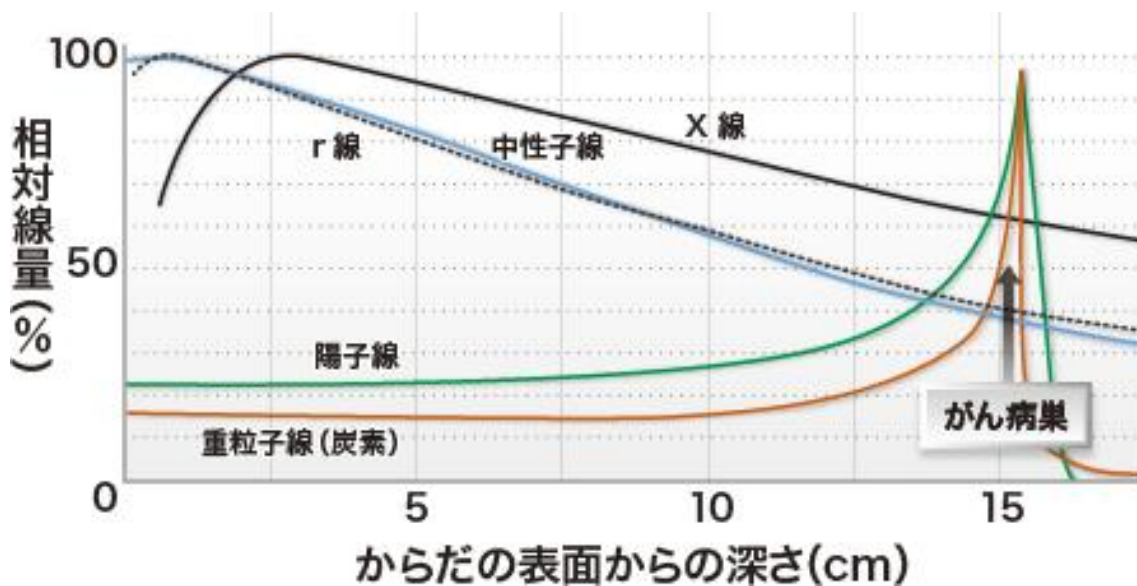


図 1-1 各種放射線の生体内における深部線量分布

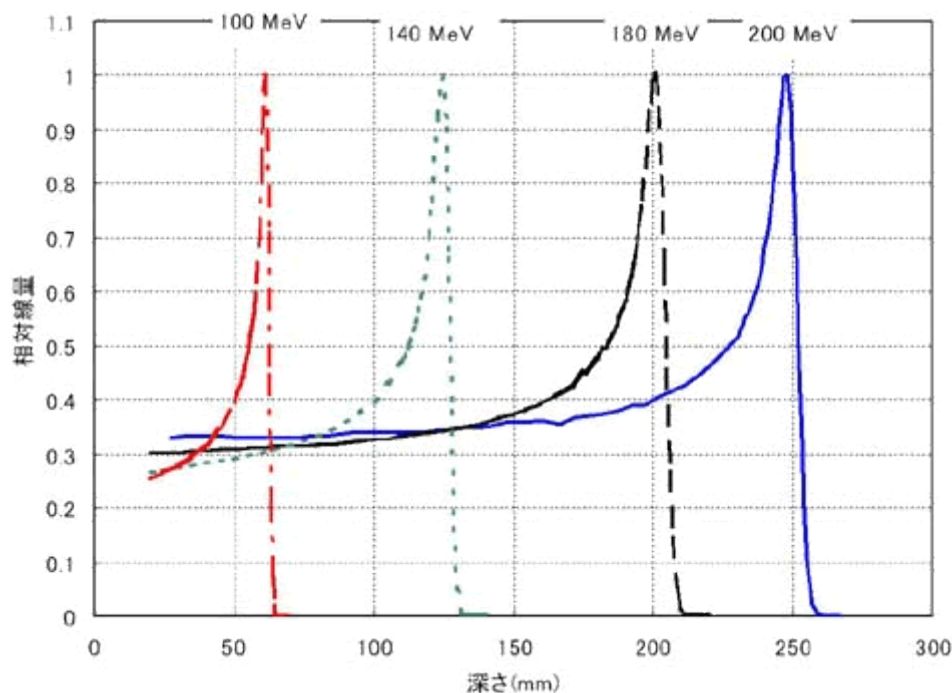


図 1-2 異なる入射エネルギーを持つ陽子線のブラッグカーブ

1-2-2 陽子線治療における二種類の照射体系

2020 年 1 月現在で、臨床利用されている陽子線治療の照射体系は 2 つに大別され、散乱体照射法とスキャニング照射法、の 2 種類である。どちらの照射方法も陽子線ビームを三次元的に拡張して腫瘍の形状に沿った線量分布を作成するが、その過程が大きく異なる。図 1-3^[7]は散乱体照射法とスキャニング照射法の照射ポートをそれぞれ示したものであり、必要な機器が全く異なることが分かる。本項ではこれらの体系と特徴について簡潔に述べる。

● 散乱体照射法

散乱体照射法は複数の照射補償器具を用いて腫瘍に一致した形状の線量分布を形成する。このときのビームの基本的な形成機序は以下である

1. 加速器からある入射エネルギーの粒子ビームが照射される
2. 散乱体を通過することによりビームのスキャン方向の線量分布が拡大される
3. リッジフィルタを通過することによりビームの深部方向の線量分布が拡大される
4. マルチリーフコリメータにより拡大ビームのスキャン方向の形状をスキャン方向に投影した腫瘍形状に一致させる

第1章

5. ボーラスにより拡大ビームの深部方向の形状を腫瘍形状に一致させる

これらの工程により作成される線量分布の特徴は、体内に入射される前の時点でビームそのものが照射体積に一致する線量分布を有することである。照射体積は腫瘍形状に三次元的にマージンをつけ一回り大きくして設定されるため、形成された線量分布は事実上の腫瘍体積よりも大きい。これは、計画照射位置から照射位置誤差が生じた場合でも腫瘍体積そのものには必要な線量を付与することが容易になる、というメリットがある。しかし一方で、患者ごとにボーラスなどを用意する経済的コスト、照射効率（腫瘍に照射される陽子数÷入射陽子数）の低さ、腫瘍の厚みが薄い部分に生じる“テール”による正常組織の過剰な被ばく、照射補償器具から発生する二次粒子（主に二次中性子）による二次被曝、などといったデメリットも存在する。

そのため、現在の散乱体照射法はこれらの課題に対処する幾つかの派生した照射方法に分かれた。例えばワブラー法と呼ばれる方式では、電磁石を用いた粒子ビームのワブリング（円形に走査する）を加えることで散乱体の厚みを減らしつつビームの線量分布をスキャン方向に拡大することを可能にした。また、積層原体照射法と呼ばれる方式では使用するリッジフィルタ、レンジシフター、マルチリーフコリメータという3種類の照射補償器具を利用し、段階的にスキャン方向の腫瘍形状に沿った線量分布を深部方向に段階的に作成し、それらを重畳することで三次元の腫瘍形状に沿う線量分布を作成する。この方式は従来の散乱体法よりも正常組織に与える付与線量を低減させることが可能である。

● スキャニング照射法

前述したように、最も原始的な散乱体法の課題は照射器具や照射方法の工夫によってある程度改善されている。しかしその一方で、全く異なる概念でそれらの課題を解決するスキャニング照射という照射体系が提案された^[8]。スキャニング照射法用の照射ポートは、2組の直交する走査電磁石と線量モニター類（図1-3参照）、前段加速器にLINAC、主加速器にシンクロトロンという構成である（ただし、主加速器にサイクロトロン、照射ポートに可変レンジシフターを組み合わせた構成もある）。スキャニング照射法の根本的な線量分布形成原理は積層原体照射法とよく似ており、深さ方向への線量分布の拡大はレンジシフターの挿入の代わりに入射エネルギーの調整によって行う。また、スキャン方向はビームを散乱体またはワブリングによって拡大したビームをマルチリーフコリメータで絞るのではなく、その腫瘍の厚みの層の側方向の形状に沿うように粒子ビームを2組の電磁石を用いて走査する。図1-4は原始的な散乱体照射法、積層原体照射法、スキャニング照射法の線量分布の作成方法の概念図である^[9]。積層原体照射法の方が散乱体照射法に比べて腫瘍形状に沿った線量分布を作成していることがわかる。スキャニング照射も積層原体照射法と同質の線量

分布が作成できるが、照射補償器具を用いない点で異なる。

このスキャンニング照射には3種類の方式があり、一筆書きのようにビームを動かす「ラインスキャンニング法」、その層上に設定されたスポットと呼ばれる照射点のみを照射する「スポットスキャンニング法」、スポット照射と一筆書きの照射を合わせた「ラスタースキャンニング法」である。本研究ではスポットスキャンニング法を対象とするため、この照射方法の詳細を次節で述べる。

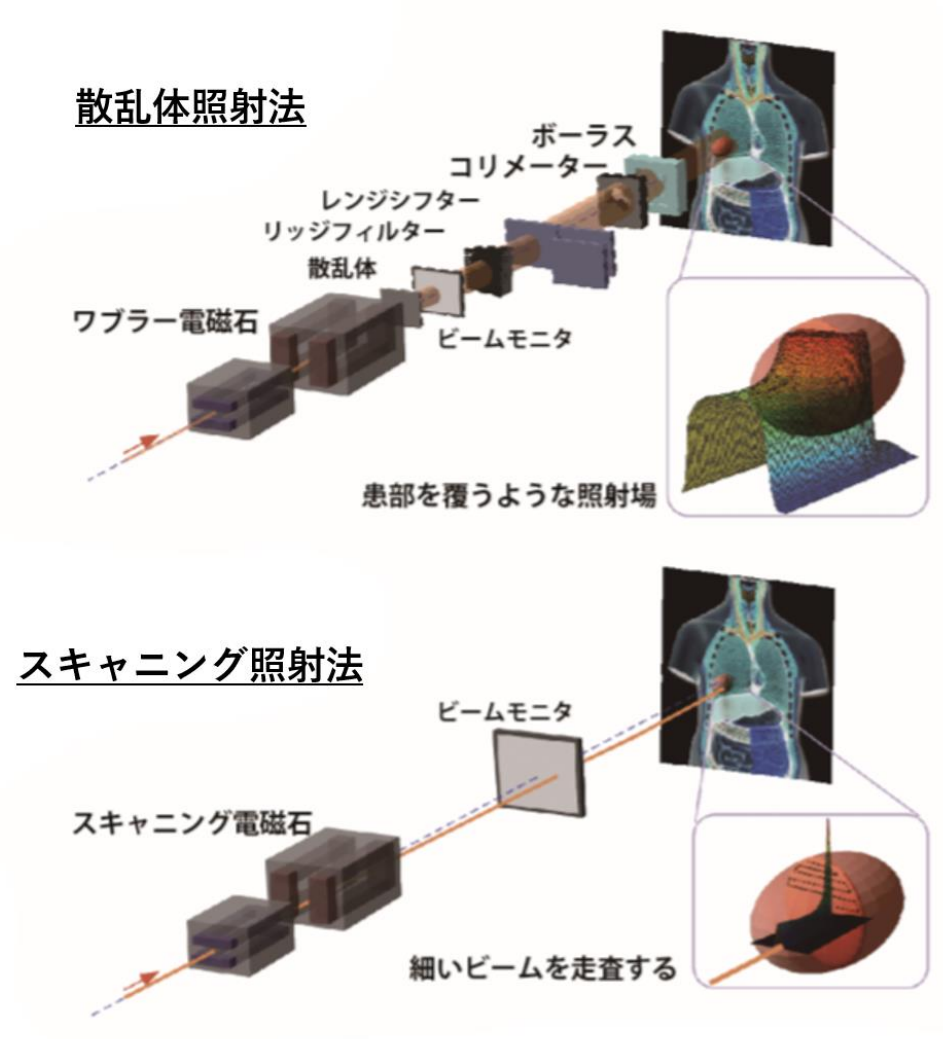


図 1-3 (上) 散乱体照射法の照射体系、(下) スキャンニング照射法の照射体系

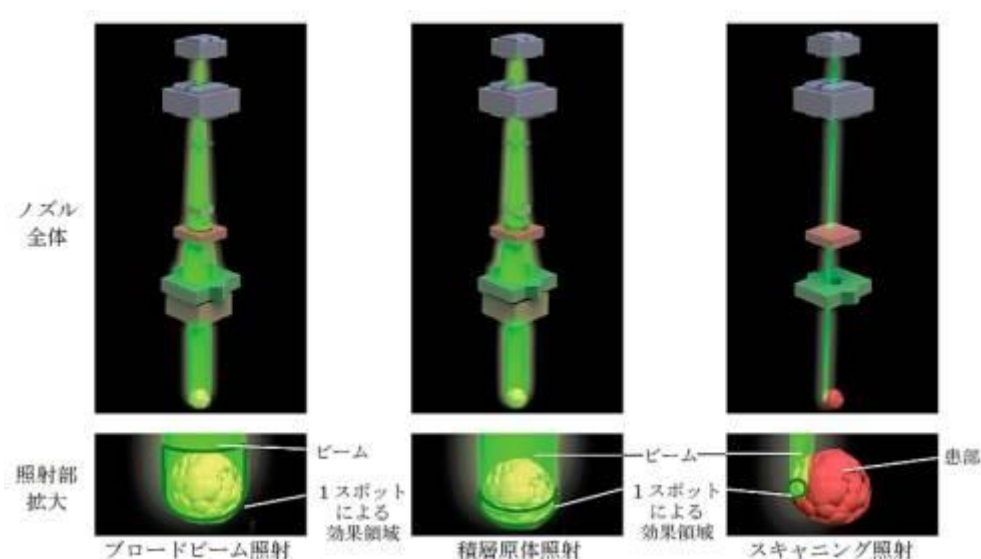


図 1-4 (左) 散乱体照射法の線量分布、(中) 積層原体照射法の線量分布、(右) スキヤニング照射法の線量分布

1-3 スポットスキヤニング陽子線治療

スポットスキヤニング照射法を一言でいえば、加速器によるエネルギースキヤニングと走査電磁石によるビームスキヤニングの 2 種類のスキヤニングを併用して腫瘍（実際には照射体積）の形状に沿った三次元線量分布を形成する照射方法である。

図 1-5 はスポットスキヤニング照射法の線量分布形成のイメージであり^[10]、左から時系列に沿って描述されている。スポットスキヤニング照射の最も大きな特徴は、積層原体照射法と同様に、照射体積を深さ方向に多数の層（エネルギーレイヤー）に仮想的に分割したものだ点である。各エネルギーレイヤーにはそのレイヤーのスキヤン方向の輪郭に対して格子状にスポットが配置されており（最新のスポット照射技術では格子状ではなく輪郭に沿って同心状にスポットを配置するパターンもある^[11,12]）、それらのスポットを一筆書きのような順序で照射する。ある入射エネルギーの陽子線ビームでそのエネルギーレイヤーのスキヤンが完了すると、次のエネルギーレイヤーの深さ位置に対応するように入射陽子ビームのエネルギーを調整（ $\approx$ エネルギースキヤニング）し、そのエネルギーレイヤー上のスポットを順に照射する。この性質上、スポットスキヤニング照射を行う陽子線施設では原則的にシンクロトロンが用いられる。この過程を全エネルギーレイヤーにわたって行うのがスポットスキヤニング照射法であり、三次元的に均一な線量分布が作成される原理については次項以降で詳細を述べる。

散乱体照射法と比較したスポットスキヤニング照射法の優れた点は、ビームの利用効率

第1章

の高さと照射補償器具が不要であるという2点である。散乱体照射法はビームを成形する過程での照射補償器具との散乱・吸収・遮蔽などにより、実際に治療に用いられるビームの割合は照射したビームの数%から30%程度とされている。しかし、スキャンング照射法では原則的に照射補償器具を用いないため、照射したビームの90%以上がそのまま治療に使用されている。ただし例外としてスポットスキャンング照射法でも照射補償器具が必要になるケースは幾つかあり、それらは例えばビームの側方向への拡がりが大きくなる低エネルギー領域に対してコリメータを用いるケース、体表面付近まで照射体積が存在する場合にレンジシフターを導入するケースなどである。

また、散乱体法と比較した別の特性として、照射ポートの小型が挙げられる。スキャンング照射系の照射ポートに搭載されるデバイスは、図1-3に示したように、原則的に走査電磁石とモニター類のみである。そのため、従来の散乱体照射法の照射ポートよりも簡略化・小型化されている。既存の粒子線治療施設の中には散乱体照射法用の照射ポートをスキャンング照射法にも流用する施設もあるが、近年では照射補償器具を必要としないスキャンング照射法専用の照射ポートを導入する粒子線治療施設の建設が増えつつある。照射ポートの小型化はその設備投資や建設スペースの削減につながり、延いては建設コストやランニングコストの抑制につながる。北海道大学病院陽子線治療センターを例に挙げると、『当センターの陽子線治療システムは、スポットスキャンング法に特化することで、ビームの利用効率を高めています。これにより加速器内で加速する陽子の量と加速するエネルギーを小さくすることが可能となり、従来周径23 m程度必要であった加速器が18 m程度まで、内径3.5 mであった回転ガントリーも2.5 mと小型化することに成功しています』と述べている^[13]。加えて、当該施設は三次元モンテカルロ計算に基づく最適な遮蔽計算を実施し、施設内部の建屋も小型化させ、敷地面積も従来の70%まで縮小させた。図1-6は北海道大学病院陽子線治療センターの陽子線治療装置と治療施設の敷地面積及び構造を示したものである^[14]。補足事項として、北海道大学病院陽子線治療センターの照射ノズルには先端に短飛程アプリケーションを導入できる機構（参照：図1-7^[15]）があることを述べる。このアプリケーションにはレンジシフター、ミニリッジフィルタ（詳細は後述）、コリメータが搭載でき、これらのいずれかを必要とする照射条件（主に低エネルギー領域でのスポットスキャンング）の際に用いられる。

第1章

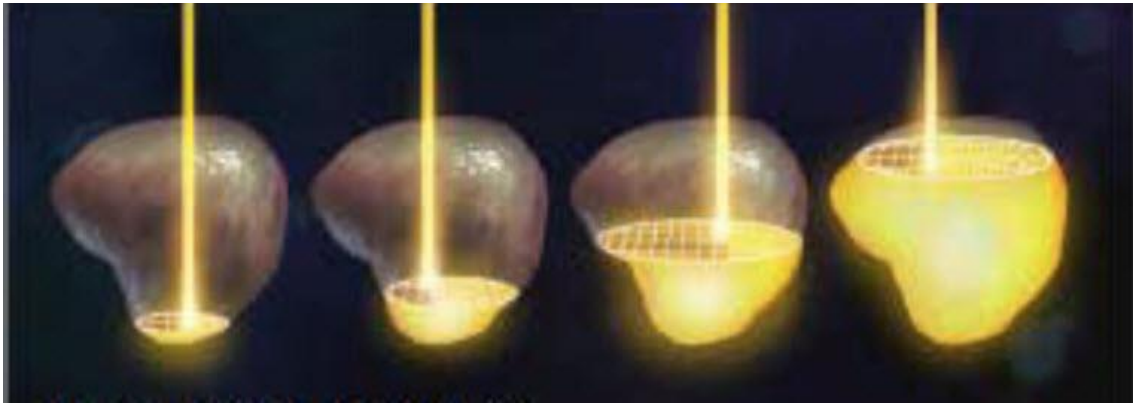


図 1-5 スポットスキャンニング照射法のイメージ

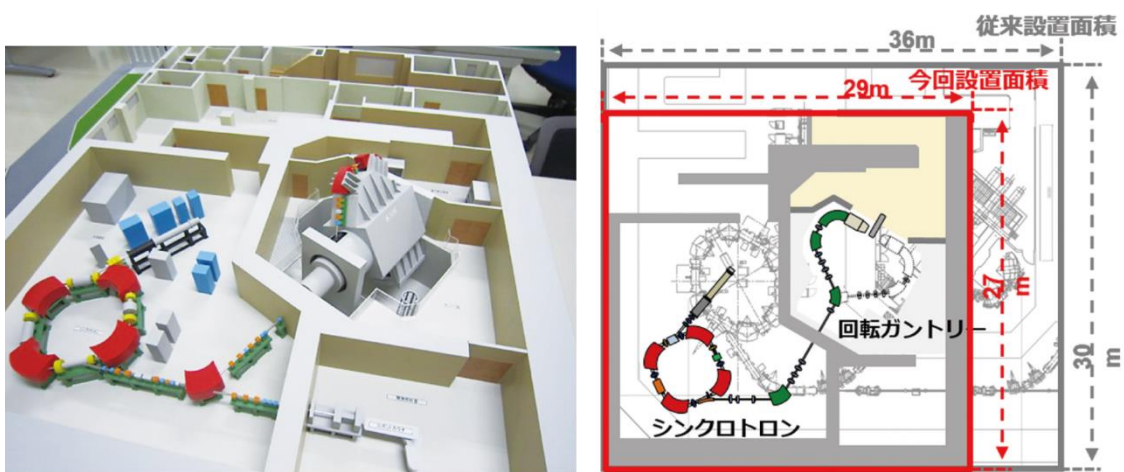


図 1-6 (左) 北海道大学病院陽子線治療センターの陽子線治療装置（概観模型）

(右) 北海道大学病院陽子線治療センターの治療施設の敷地面積及び構造

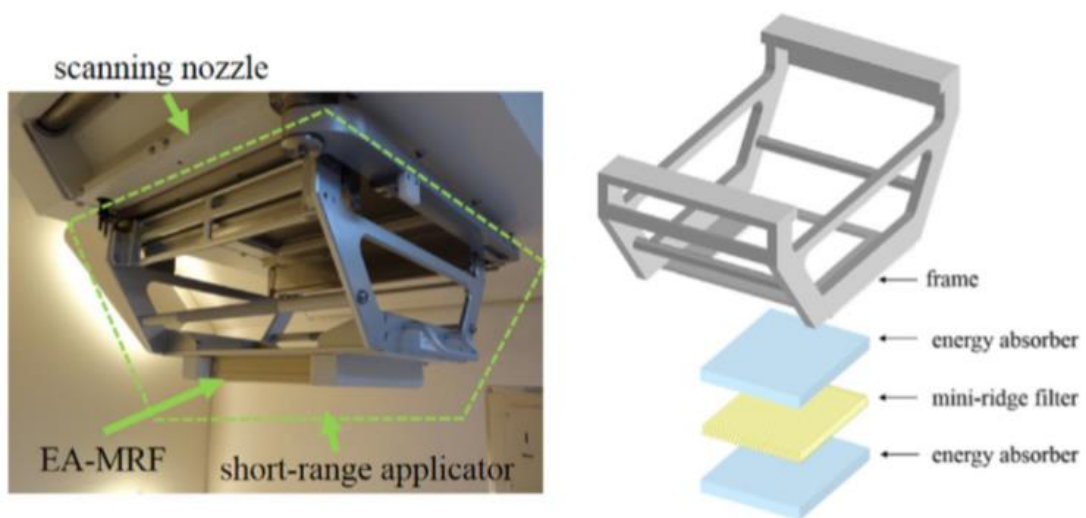


図 1-7 北海道大学病院陽子線治療センターの照射ノズルに設置された短飛程アプリケーション

1-3-1 深部方向とスキャン方向の線量分布の特性

● 深部方向の線量分布の特性

陽子線の深部線量分布、即ちブラッグカーブは入射エネルギーが高くなるほどブラッグピークの位置が深く、幅が広がることは既に述べた。1-3 節で述べたスポットスキニングにおけるエネルギースキニングは多数のブラッグピーク位置の異なるブラッグカーブを入射し、それらを重畳することを意味しているが、実際にはエネルギーレイヤー毎に陽子線ビームの照射量（=照射線量）は等量ではなく調整されている^[16]。図 1-8 はその調整されたブラッグピーク位置の間隔とビームの照射量のブラッグカーブらを重畳して作成された深部線量分布の一例である。このような設定によって深部方向に均一（平坦）な線量分布が作成され、これを拡大ブラッグピーク（Spread-Out Bragg peak: SOBP）という。SOBP の幅の定義は幾つかあり、最もメジャーであるのはターゲットに対する目標線量の 95%を付与された 2 点間の距離であるが、本研究では治療計画において目標線量 100%を与えるべき幅、即ち照射体積の厚さに相当する幅として定義する。

SOBP 作成において重要なファクターは各ビームのブラッグピーク位置の間隔、これを言い換えれば各ビームの飛程間隔である。入射エネルギーにより陽子線ビームの飛程とブラッグピークの幅が異なるため、SOBP（平坦な線量分布）を形成するためには入射エネルギー毎に適切な飛程間隔と照射量を設定しなくてはならない。表 1-1 は M. D. Anderson における飛程間隔の設定とそれに対応する入射エネルギー領域を示す^[17]。ブラッグピークの幅が狭い低エネルギー領域ほど飛程間隔が小さくなることが分かる。これらの設定は施設により若干の差異はあるが、低エネルギー領域で飛程間隔が狭く、高エネルギー領域で広くなるという傾向は共通である。補足事項として、加速器の性能限界から 70 MeV を下回るビームは安定性が保証されず利用不可能であることがあげられる。70 MeV 陽子線の水中飛程は約 40 mm であり、それ故に、SOBP の作成範囲が 40 mm より浅い位置まで及ぶ場合にはレンジシフターを使用して SOBP 全体を浅い位置にレンジシフトさせる。

● スキャン方向の線量分布の特性

陽子線のスキャン方向、即ち 2 次元平面線量分布は標準偏差（ビーム径） σ を持つ 2 次元ガウシアンで近似される。二次元ガウシアンの特徴は、同じ σ を持つ二次元ガウシアンのスポット間隔を λ_{spot} として格子状に配置したとき、 $\lambda_{\text{spot}} \leq 1.6\sigma$ （または $\lambda_{\text{spot}}/\sigma \leq 1.6$ ）の関係を満たせば重畳によって通称 ripple と呼ばれる波状の線量不均一性が 0.1%未満の均一な線量分布が作成可能になることである^[18]。図 1-9 は $\lambda_{\text{spot}}/\sigma = 1.25$ の設定で 11×11 スポットのスキニングを行った場合の重畳前後の二次元線量分布である。図 1-9 から、中心領域に非常に均

一な線量分布が作成されている。また、スキャン平面のエネルギーレイヤーがある半径を持つ円形状であると仮定し、図 1-9 の格子状のスポット配置からその半径の円内に存在するスポットのみをスキャンした場合の重畳前後の二次元線量分布を図 1-10 に示す。こちらも重畳後の線量分布から概ね円形の均一な線量分布が作成されていることがわかる。また、実際のスポット間隔の設定について、陽子線治療で用いられるエネルギー領域のビーム径 σ は入射エネルギー依存性を持つが、ブラッグピーク深さでのビーム径の大きさは入射エネルギー間で大きな差異はなく 5~8 mm の範囲に収まる。このため、実際の治療現場では、スポット間隔は入射エネルギーごとに変更せず、使用するビーム径と同程度に設定（固定）している。

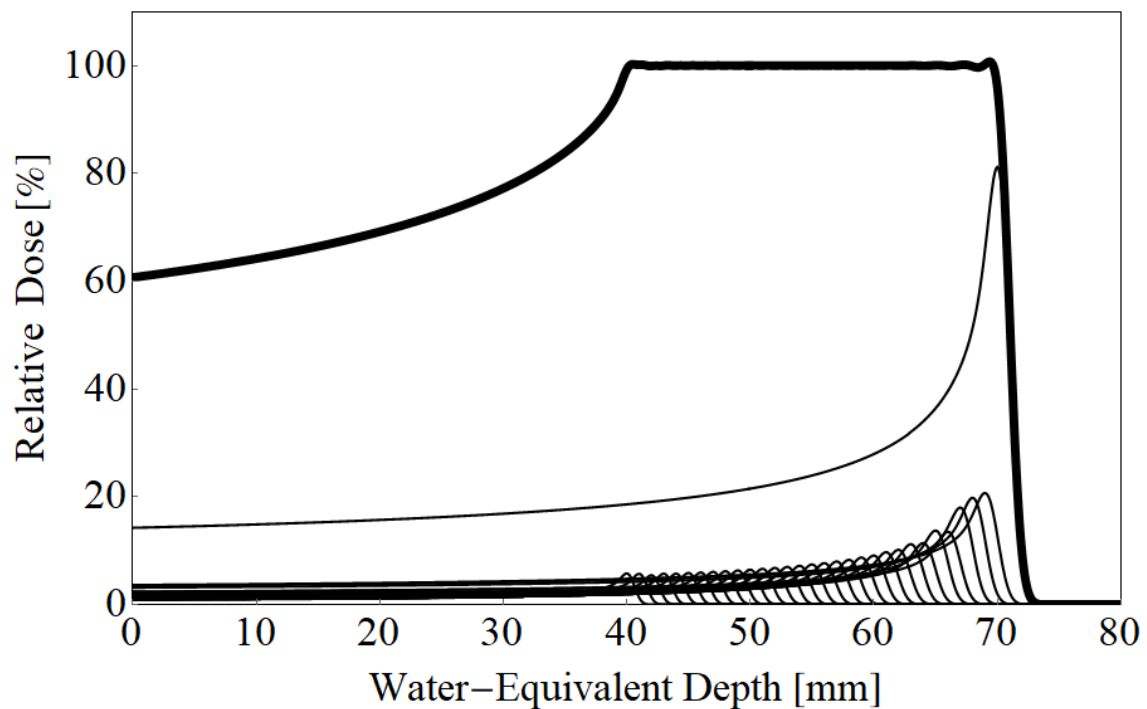


図1-8 ブラッグピーク位置の間隔とビームの照射量の調整された多数のブラッグカーブの重畳により作成された深部線量分布

表 1-1 M. D. Anderson における飛程間隔と対応する入射エネルギー領域の設定

エネルギー領域 [MeV]	対応飛程 [g/cm ²]	飛程間隔 [mm]	レイヤー数
72.5 ~ 98.0	4.0 ~ 7.1	1.0	31
98.0 ~ 122.5	7.1 ~ 10.7	2.0	18
122.5 ~ 144.9	10.7 ~ 14.5	3.0	13
144.9 ~ 161.6	14.5 ~ 17.6	4.0	8
161.6 ~ 195.6	17.6 ~ 24.6	5.0	14
195.6 ~ 221.8	24.6 ~ 30.6	6.0	10

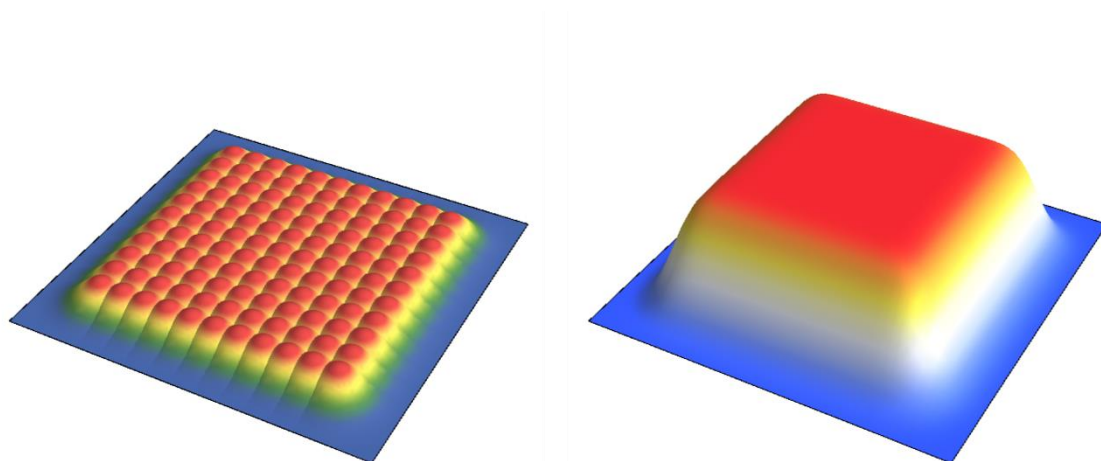


図 1-9 15×15 のスポット配置における 2 次元線量分布：(左) 重畳前、(右) 重畳後

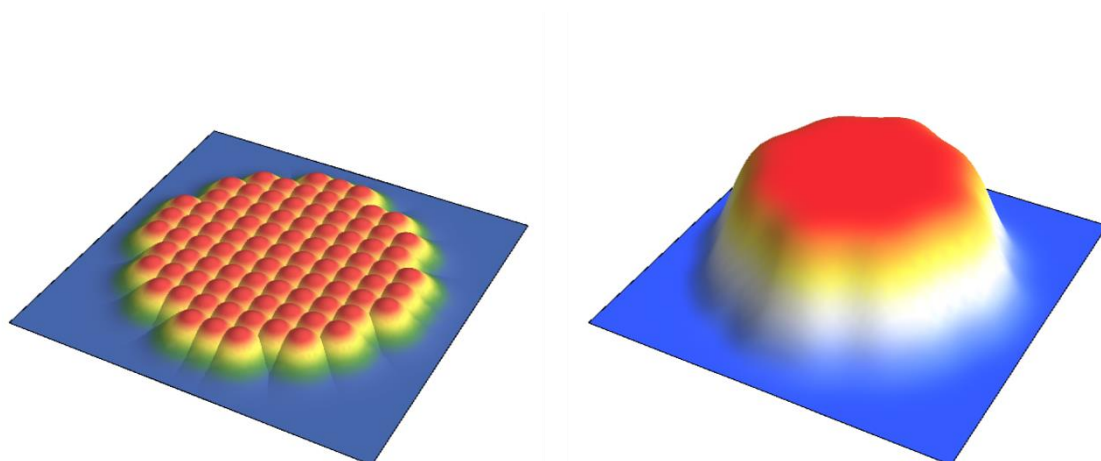


図 1-10 円形レイヤーを想定した場合のスポット配置における 2 次元線量分布：(左) 重畳前、(右) 重畳後

1-3-2 深部方向における拡大ブラッグピーク（SOBP）の物理的特性

スポットスキニング照射法における SOBP 作成では、浅い位置のターゲットに対しては低い入射エネルギー領域のシャープなブラッグピークを持つブラッグカーブを、深い位置のターゲットに対しては高い入射エネルギー領域のブロードなブラッグピークを持つブラッグカーブを利用する。このとき作成される SOBP は、その線量分布を特徴づける 3 つの物理的特性：平坦度、distal falloff、エネルギーレイヤー数がブラッグカーブの形状に依存して決まる。本項ではこの SOBP の線量分布において注目すべき 3 つの物理的特性とその臨床的意義について述べる。

● 平坦度または線量均一性

平坦度または線量均一性（Dose Uniformity：DU）は SOBP 領域の付与線量の均一性を評価する指標である。この平坦度 DU は下記の（1.5）式で表す

$$DU = (d_{\max} - d_{\min}) / (d_{\max} + d_{\min}) \times 100 [\%] \quad (1.5)$$

ここで $d_{\max}$ 、 $d_{\min}$ は SOBP 領域内における最大線量、最小線量である。注意点として、本研究における DU の評価領域は SOBP の両端 2.0 mm を除く方式を採用している。両端を除く理由は、実際の治療計画において照射体積の SOBP の終端付近の線量は臨床的条件により目標線量を若干下回っても許容する場合などもあり、それが DU の数値に大きく影響するためである。

● ディスタルフールオフ

ディスタルフールオフ（Distal falloff）は SOBP 後方の付与線量が急激に減少する領域を指す（図 1-8 の深さ 70 mm 以降に相当する）。Distal falloff の状態を示す指標は目標線量の 80% を付与された位置から目標線量の 20% を付与された位置間の距離： L_{80-20} である。この L_{80-20} が小さいほど distal falloff がシャープであると表現される。SOBP 作成の性質上、 L_{80-20} の大きさはレイヤーの最深部を照射するブラッグピークの幅に依存し、SOBP の幅や側方向の照射野の大きさはほぼ影響しない。表 1-2 は M. D. Anderson で取得されたある入射エネルギーの陽子線のブラッグカーブで SOBP の最深部を形成した場合の L_{80-20} である^[6]。表 1-2 からわかるように、低エネルギーのブラッグピークほど幅が狭いため、 L_{80-20} も小さくなる。ただし、高エネルギーのブラッグカーブによる distal falloff でも光子線治療の標的端後

第1章

方の線量分布の勾配よりもはるかにシャープであり、それゆえに眼、頭頸部、脊髄といったリスク臓器が SOBP のすぐ奥に存在する症例では陽子線治療が好んで選択される。

また、より臨床的な観点からすると、distal falloff のシャープな SOBP 形成は照射体積内の線量均一性を確保しやすくなるという側面も持つ。図 1-11 は低エネルギー領域で作成される distal falloff のシャープな SOBP (赤線) と高エネルギー領域で作成されるブロードな SOBP (青線) を重ねて表示したものである。シャープな distal falloff の赤線はターゲット領域の境界まで目標線量を付与しつつ、後方のリスク臓器領域に与える総線量も小さいが、ブロードな distal falloff の青線はターゲット領域の境界付近の付与線量が低下し、かつリスク臓器への付与線量も総線量として増加している。ブロードな distal falloff をもつ SOBP が臨床的にリスク臓器への線量（実際には最大線量もしくは平均線量といった形式で指示される）をより低減させる指示があった場合、線量分布全体を左側（ターゲット領域側）に移動させるような分布を作成する必要があるが、それはターゲット領域の線量均一性の低下を意味する。このため、SOBP の distal falloff 領域は理想的には可能な限り小さく矩形のような格好であることが望ましい。

表 1-2 SOBP の最深部を形成するブラッグカーブの入射エネルギーと L_{80-20} の関係

入射エネルギー [MeV]	L_{80-20} [mm]
100	1.6
160	3.1
180	3.7
200	4.4
225	5.2
250	6.2

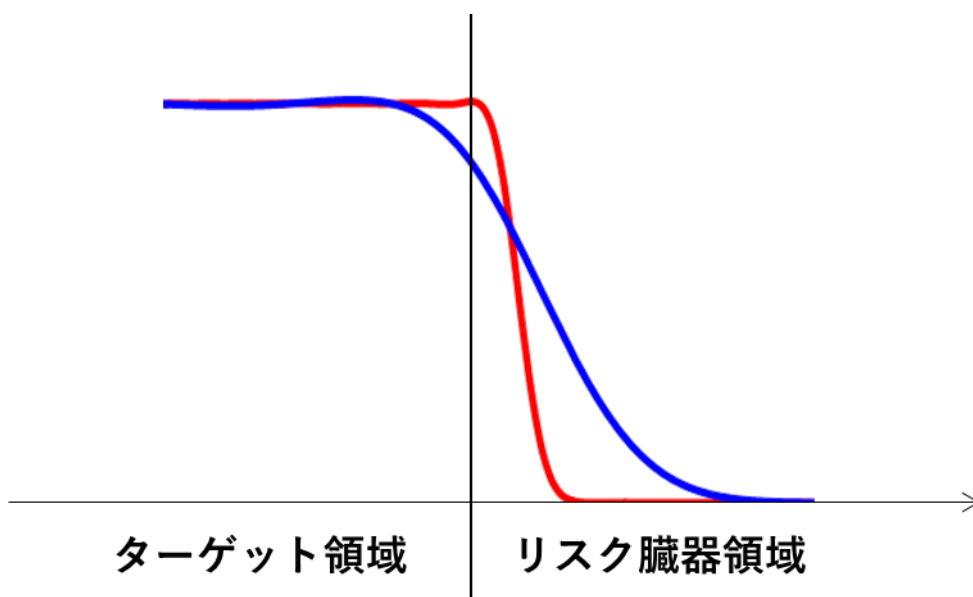


図 1-11 シャープな distal falloff を持つ SOBP (赤線) とブロードな distal falloff を持つ SOBP (青線) の比較

● エネルギーレイヤー数

エネルギーレイヤー数は SOBP 作成に要したブラッグカーブ数に相当し、スポットスキヤニング照射法の照射時間に関するファクターである。スポットスキヤニング照射法における照射時間は (1) スポット照射時間、(2) スポット間の移動時間、(3) エネルギー調整時間、の 3 つの要素で構成される。(1) スポット照射時間はそのスポットに対する線量値に依存するが、ミリ秒オーダーと考えてよい。(2) スポット間の移動時間は平面上の 2 軸により微差はあるが、これもミリ秒オーダーである。(3) エネルギー調整時間は使用する加速器の装置性能に依存するが、およそ 1.5~3.0 s の範囲である。表 1-3 は M. D. Anderson で行われた、スポットスキヤニング照射法で $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ の照射体積にレイヤー数 22 として 2.0 Gy の均一な線量を付与した場合の各過程に要した所要時間の一例である^[6]。このため、スポットスキヤニング照射法における照射時間は基本的にエネルギーレイヤー数が多いほど延びる。

エネルギーレイヤー数の減少、即ち照射時間の短縮の臨床的なメリットは、照射時間中の患者の肉体的・精神的負担を軽減することである。特にスポットスキヤニング照射法のような照射するビームの高い位置精度を要求する照射方法は「患者が動かないこと」を要求するため、照射時間が長くなるほど患者の負担が増加する。そのためには照射全体のエネルギーレイヤー数を減らして照射時間を短縮させることが望ましい。

表 1-3 スポットスキヤニング照射において各過程に要した所要時間

測定項目	測定時間 [s]
スポットの総照射時間	25.2
スポット間の総移動時間	38.6
エネルギー調整時間	36.0
合計	99.8

1-4 低エネルギー領域における SOBP 作成

1-3-2 項では SOBP の 3 つの物理的特性の評価項目について述べた。図 1-12 は 3 つの異なる入射エネルギー領域で作成した等しい幅を持つ SOBP であり、低いエネルギー領域（図 1-12 中の赤線で示した）では distal falloff がシャープである代わりに多数のエネルギーレイヤー数を必要とし、高いエネルギー領域では少数のエネルギーレイヤー数の代わりにブロードな distal falloff となる。基本的にこれらの物理的特性はブラッグカーブの形状に大きく依存するため、得られるエネルギーレイヤー数と distal falloff のシャープさはトレードオフ問題にあることがわかる。本節では本研究が着目する低エネルギー領域における SOBP の物理的特性の特徴と課題、及びその課題に対する先行研究について詳しく言及する。

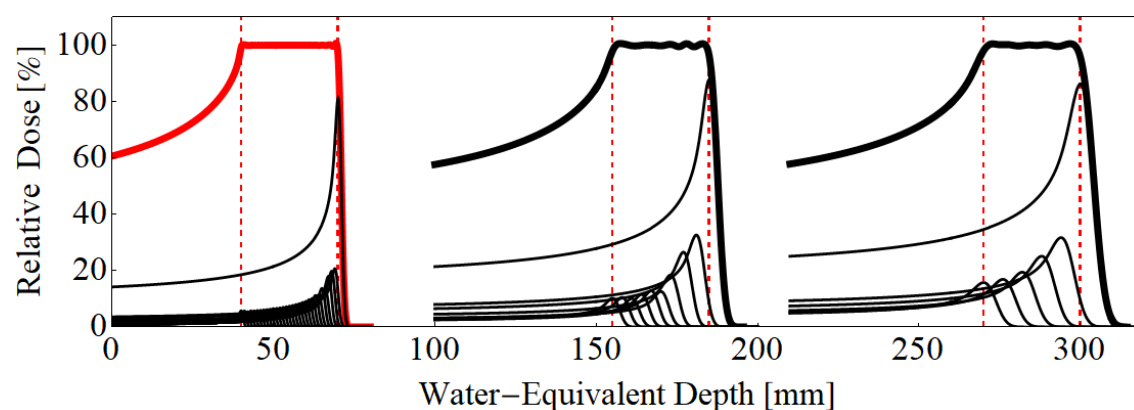


図 1-12 異なる入射エネルギー領域で作成した同じ幅を持つ SOBP。赤色で示した SOBP が低エネルギー領域の SOBP の一例である。

1-4-1 低エネルギー領域における SOBP 作成の課題と先行研究

本研究が着目する低エネルギー領域について、厳密には利用可能な入射エネルギーの中で低エネルギー領域という具体的な境界（定義）は無い。そのため、本研究では表 1-1 に示す飛程間隔が 1~2 mm に設定されるエネルギー領域を低エネルギー領域と便宜上定義した。

低エネルギー領域に作成された SOBP の物理的特性の特徴は多数の入射エネルギーレイヤー数とシャープな distal falloff である。そのため、根本的な課題はエネルギーレイヤー数の減少であり、その対策として最も一般的な方法が低エネルギー陽子線のシャープなブラッグピークを、リッジフィルタ (ridge filter: RF)、ミニリッジフィルタ (mini-ridge filter: MRF)、リップルフィルタ (ripple filter: RiFi) といった照射補償器具を用いてブロードなガウシアン状に広げる方法^[15, 18-21]である。これらは名称こそ異なるが原則的にいずれもブラッグピークの幅を広げる照射補償器具であり、その拡大原理は第 3 章で述べる。スキャニング照射法に利用されるフィルタ類はブラッグピークの幅を数 mm~cm 程度にブラッグピークを広げるものが多い。つまり事実上、フィルタの使用は低エネルギー領域のブラッグカーブを高エネルギー領域のブラッグカーブと同様の形状にし、高エネルギー領域の SOBP 作成を再現するようなものである。実際に導入されたフィルタの使用例をいくつか紹介する。

● Mayo Clinic (米)

この治療施設では、約 6 mm から約 24 mm まで 4 種類の最大厚さを持つ MRF を設計した^[22]。図 1-13 は最も厚い MRF を使用した場合のブラッグカーブの変形前後の形状を示したものである。当該施設は設計した 4 種類の MRF を用いてある体積を持つターゲットの照射をそれぞれシミュレーションした場合の照射時間の減少率を導出した。その結果、最も薄い MRF でも約 60%、最も厚い MRF で 80%照射時間を減少させた。ただし、論文中に具体的な数値は無いが、ブラッグピークを拡大した分だけ distal falloff が劣化していることが予想される。

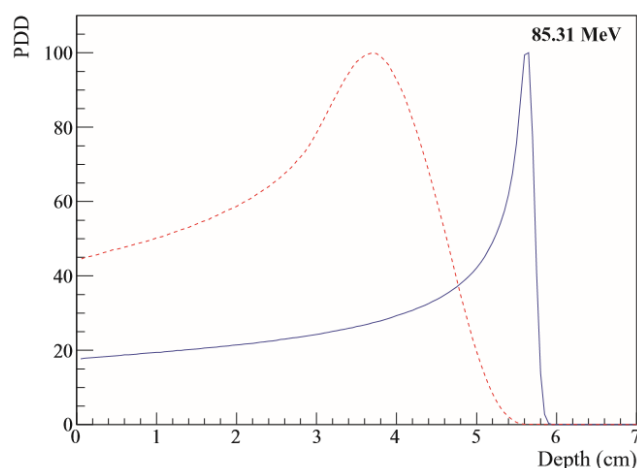


図 1-13 MRF の有無によるブラッグカーブの変化の比較。青線は MRF を使用しない場合のブラッグカーブ、赤点線は使用した場合のブラッグカーブである。

● M. D. Anderson (米)

この治療施設では、深さ 100 mm 以下の飛程間隔 1~2 mm の低エネルギー領域で飛程間隔を 3 mm 程度に拡張させることが出来るレベルにブラッグピークを広げる MRF（当該施設では IMRF という呼称）を使用した^[23]。図 1-14 は、(a) が IMRF の有無によるブラッグピークの幅の変化を入射エネルギーごとにプロットしたもの、(b) ~ (d) は飛程が 4 cm、15 cm、30 cm の入射エネルギーのブラッグカーブに対して IMRF を使用したときのブラッグカーブの変形の様子を示したものである。図 1-14 (a) において入射エネルギーの増加に伴いブラッグピークの拡大が減少しているが、この理由はフィルターを通過したビームのブラッグカーブの拡がり σ_R とフィルターの持つ拡大能 σ_F との二乗平均平方根で表されるためである。従って、 σ_F の小さいフィルターを使用した場合、高エネルギー領域のブラッグカーブほど拡大される幅が小さくなる。この IMRF を用いて 40 mm 幅の SOBP をファントム内に作成した結果、distal falloff の拡大をサブミリメートルに抑えつつ、低エネルギー領域では beam delivery time（本論文でいう照射時間）を最大で半分程度減少させた。更に臨床的な検証として、頭蓋や脳のように複数の照射角度から治療する症例に対して IMRF を適用した場合も、部位依存性はあるが概ね beam delivery time は減少している。

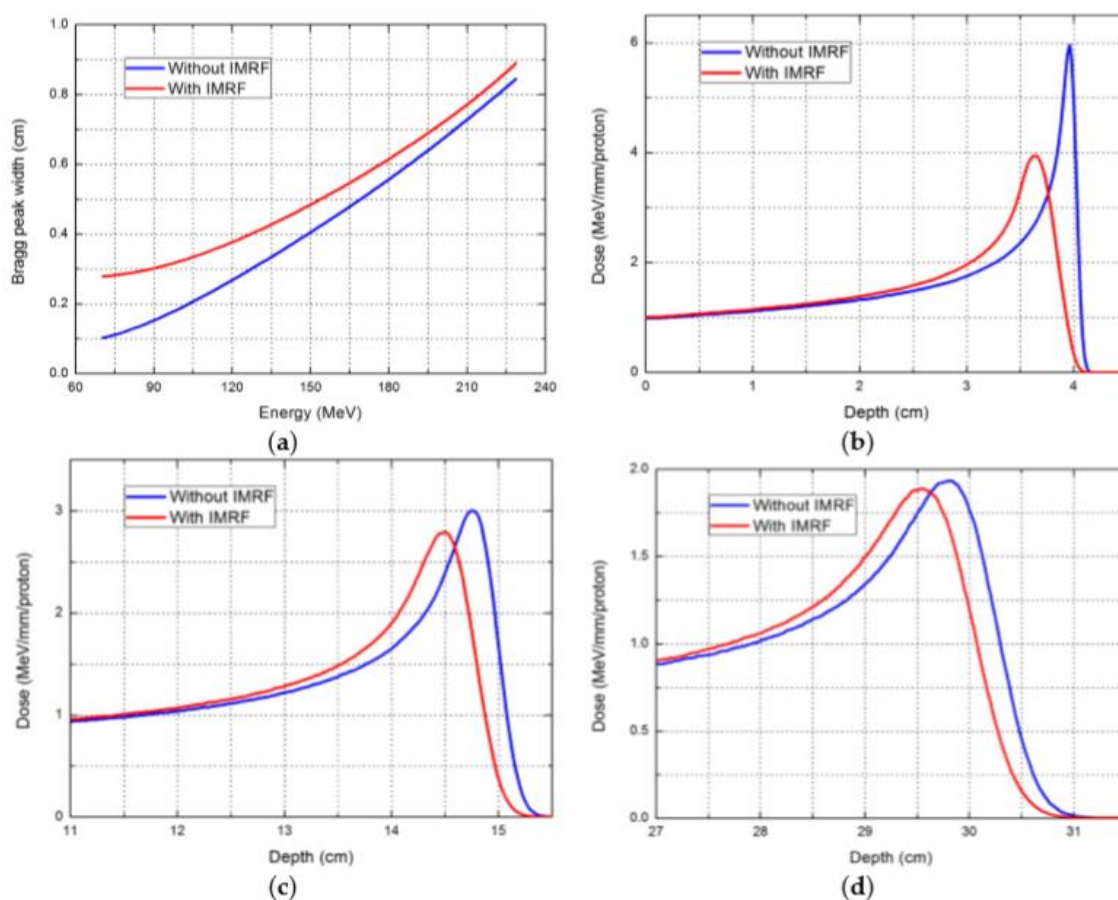


図 1-14 (a) IMRF の有無によるブラッグピーク幅の変化、(b) IMRF の有無による飛程 4 cm のブラッグカーブの変化、(c) IMRF の有無による飛程 15 cm のブラッグカーブの変化、(d) IMRF の有無による飛程 30 cm のブラッグカーブの変化。(a) ~ (d) において青線は IMRF を使用しない場合、赤線は使用した場合の結果である。

2つの治療施設でのフィルターの利用例を代表として紹介したが、他の治療施設で 사용되는フィルター類もブラッグピークをブロードなガウシアンへ変形させるものである。従って、原理的にはガウシアン形状のブラッグピークの持つエネルギーレイヤー数の減少と distal falloff の拡大のトレードオフの関係はまだ解消されていない。これを別の表現で言い換えれば、ガウシアンに基づくブラッグピーク形状で SOBP を作成する限り、許容範囲の平坦度の確保・distal falloff のシャープさ・必要なエネルギーレイヤー数の減少、の3つの物理的特性を同時に高精度にコントロールすることが極めて難しいという課題が残っていることである。この課題に対して、2種類のフィルターを併用して入射エネルギー数を減少しつつ distal falloff のシャープさを保つ方法が提案された^[24]。この手法について次に述べる。

● 2 種類のフィルターを併用する手法

図 1-15 は提案手法で使用された 2 種類のフィルターの概観図であり、(a) は MRF、(b) は distal filter (当該論文オリジナルの呼称) である。この方法において、(a) の MRF は最深部のエネルギーレイヤー以外に使用され、従来のものと同様にブラッグピークを広げるものである。一方、(b) の distal layer は最深部のエネルギーレイヤーのみに適用され、ブラッグピークの頂点を基準として、プラトー側のピーク幅のみ隣接するブラッグカーブとスムーズに重ね合わされるように成形し、distal falloff 側のブラッグピークのシャープさを保つものである。

図 1-16 は従来手法と提案手法で作成された SOBP を示す。従来手法でエネルギーレイヤー数は 67 で $L_{80-20}=4.3\text{ mm}$ であったのに対し、提案手法ではエネルギーレイヤー数は 7 で $L_{80-20}=3.7\text{ mm}$ と、提案手法は distal falloff を拡大させることなくエネルギーレイヤー数を大幅に減少させた。該当論文では図 1-15 (a) の MRF のみでも SOBP を作成しており、同じ入射エネルギー数で $L_{80-20}=11.3\text{ mm}$ であったため、2 種類の MRF の併用は SOBP 作成における distal falloff のシャープさの確保とエネルギーレイヤー数の減少という 2 つの物理的特性間のトレードオフを解消し、SOBP の物理的特性のコントロール範囲を広げた方法だと言える。

しかしながらこの方法の唯一の難点は、2 種類の MRF を自動で切り替えるための駆動装置を要することである。通常、患者の治療中にフィルターを交換するためだけに治療を中断することはなく、そのため 1⇒2 番目のエネルギーレイヤーの切り替えの際にビームライン上に挿入した distal filter を MRF に交換しなくてはならない。前述したように近年は照射ポートを小型化したスキャニング照射法専用の照射ノズルを設計する治療施設が増加しており、このような駆動系を導入できるかという疑問点が残る。従って、将来的に distal falloff とエネルギーレイヤー数間のトレードオフ問題を解決するための方法は、そのような照射ノズル (治療施設) にも導入可能であるような照射体系 (あるいは照射方法) であることが望ましいといえる。

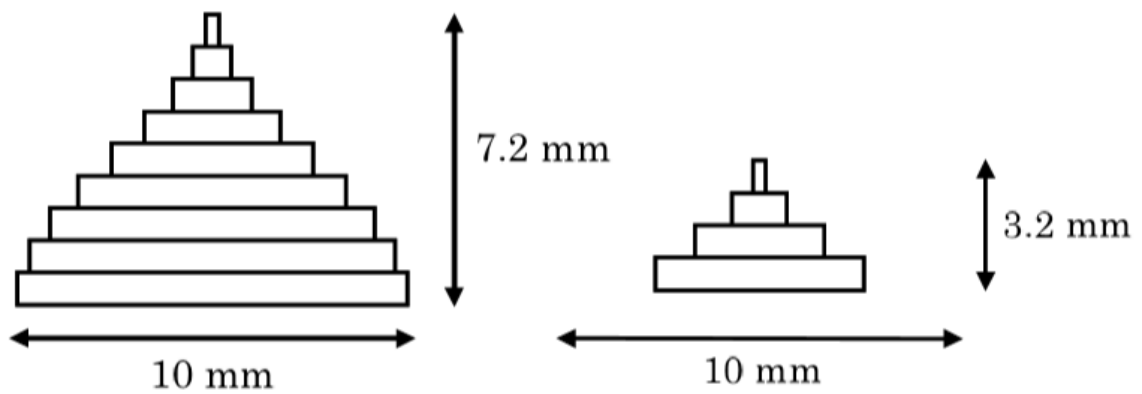


図 1-15 提案手法で作成された（左）MRF、（右）distal filter の周期方向の断面

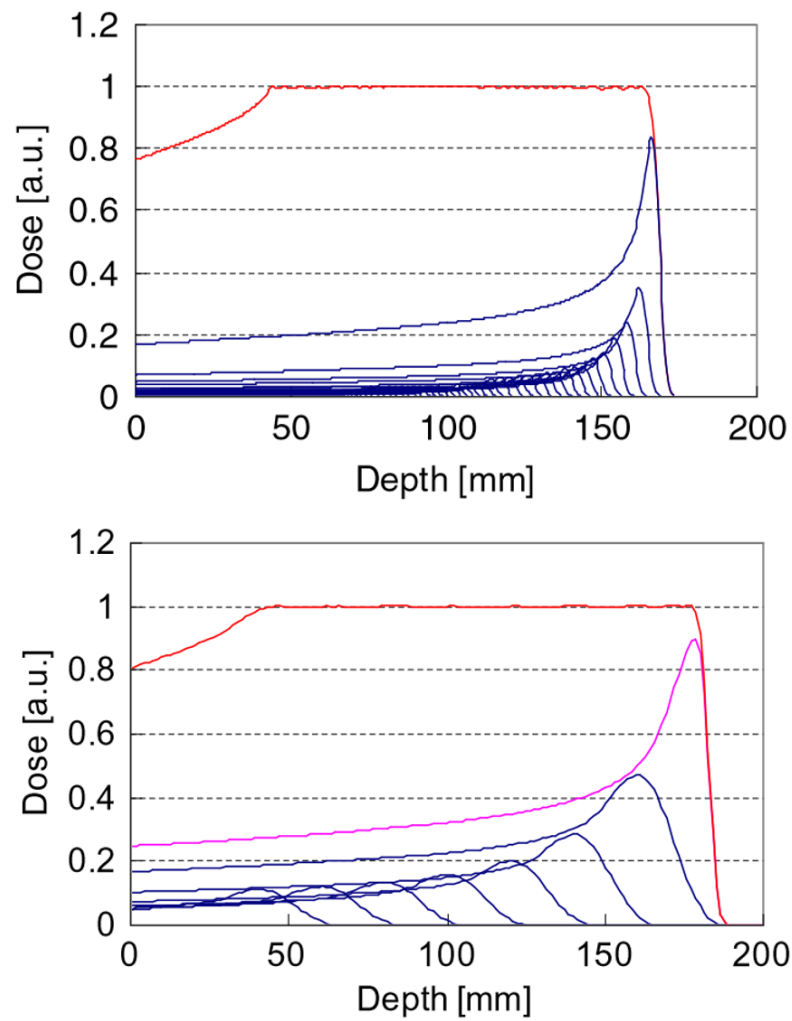


図 1-16 （上）従来手法で作成された SOBP、（下）提案手法で作成された SOBP。桃色の実線が distal filter で作成されたブラッグカーブである。

1-5 研究目的及び研究方法

1-4 節では低エネルギー陽子線スポットスキニング照射法において考慮すべき事柄と、既存の研究の現状について述べた。本節では、本研究における研究目的、方法、並びに本論文の構成について述べる。

1-5-1 研究目的

本論文は 1-4 節までに低エネルギー領域における SOBP 作成方法の許容範囲の平坦度の確保・Distal falloff のシャープさの保持、エネルギーレイヤー数の減少、という 3 つの物理的特性の同時コントロール能力の限界を述べた。この現状を踏まえ、課題解決に向けた本研究の着眼点は二つあり、一つはこれまでに述べたガウシアンベースのブラッグピークの重畳による物理的特性のコントロール能力の限界である。そしてもう一つは、従来の手法が「変形させたブラッグカーブ」を用いて SOBP を作成する点である。最終的に要求されるのは SOBP の 3 つの物理的特性であるため、逆問題のように「要求される SOBP の物理的特性を満たす形状のブラッグカーブを利用した SOBP 作成方法」を確立出来れば既存の課題を解決できると考えた。そこで本研究はそれを実現するための新しい SOBP 作成方法のコンセプトを考え、そのコンセプトが実際に低エネルギー領域で成立する事を実証することとした。

1-5-2 研究手法及び本論文の構成

本項では第 2 章以降の本論文の構成と研究手法に相当する内容について順に記述する。

第 2 章では、SOBP の物理的特性をより高次元にコントロールする方法論を確立させた。初めに従来のガウシアンベースのブラッグピークの重畳により作成された SOBP の物理的特性について解析的に理解し、SOBP の物理的特性をより満たしやすいブラッグカーブ形状を探索した。その結果、ブラッグピークを台形状とした台形ブラッグカーブを利用した SOBP 作成方法を提案し、台形ブラッグカーブの定義、台形ブラッグカーブを利用した SOBP 作成方法、作成された SOBP の 3 つの物理的特性の特徴とコントロールについて述べた。

第 3 章では、台形ブラッグカーブを高精度に作成するための MRF の一連の設計方法を述べた。初めに MRF によるブラッグカーブの変形原理について述べ、次に台形ブラッグカーブを形成するための 3 段階の設計手順を述べる。これらの設計は解析式をベースに行うため、解析的に設計した MRF を実際の照射ポート・ノズル体系を模擬した照射体系に挿入し、モンテカルロシミュレーションを用いて水ファントム内での深部線量分布を取得した。シ

第 1 章

ミュレーションと解析式の台形ブラッグカーブ形状の一致度を検証し、解析設計した MRF が実際の照射体系においても所望の形状精度を得られることを実証した。

第 4 章では、台形ブラッグカーブを用いて 4 種類の SOBP を作成し、それぞれの SOBP において第 2 章で示した台形ブラッグカーブによる SOBP 作成時の物理的特性のコントロール理論に基づく結果を得られるかについて検証した。また、従来の低エネルギー陽子線のシャープなブラッグピークを有するブラッグカーブを用いた場合やガウシアン上に広げたブラッグピークでも同様の SOBP 作成を行い、物理的特性を総合的に比較して台形ブラッグカーブがトレードオフ問題を改善することを定量的に示した。

第 5 章では、台形ブラッグカーブを三次元線量分布に拡張し、解析的にスポットスキャニング照射法を行い、三次元的に均一な線量分布を得られるかについて検証した。また、線量不均一性が生じるような照射パターンにおいては従来の治療計画法と同様の線量調整を行い、台形ブラッグカーブのスポットスキャニング照射法も従来の手法を適用できることを確認した。

第 6 章では、提案手法の理論と成果を総括した。

第 2 章 スポットスキニング陽子線治療における新しい拡大ブラッグピーク (SOBP) の作成方法

第 1 章では低エネルギー陽子線のスポットスキニング照射法における SOBP 作成の利点・欠点及びそれに付随するトレードオフ問題について述べた。本章では、それを改善するための新しい SOBP 作成方法のコンセプトについて詳細に述べる。

2-1 SOBP の物理的特性と性能評価因子

本研究が着目する SOBP の 3 つの物理的特性は平坦度 (評価指標: DU)、Distal falloff のシャープさ (評価指標: L_{80-20})、エネルギーレイヤー数 (評価指標: SOBP 作成に要したブラッグカーブ数)、である。本節では SOBP 作成におけるこれらの物理的特性の影響因子について具体的に述べる。この説明の前提として、ミニリッジフィルタ (MRF) のような照射補償器具を使用せずに得られる“生の”ブラッグカーブを Pristine Bragg curve (PBC) と表記する。PBC という略称は一般的に用いられないが、本研究では MRF を通して変形させたブラッグカーブも使用するため、それとの区別を容易につけさせるためのものである。また、PBC のブラッグピーク位置を基準に、それより深い側を distal (側)、浅い側を proximal (側) と呼称する。それぞれの特徴として proximal 側は深さに伴い線量が増加し、反対に distal 側は深さに伴い線量が低下する。

次に、ある入射エネルギー E [MeV] の PBC の深部線量分布を考える。この PBC において深さ z を関数とした深部線量分布を $D_{PBC}(z, E)$ と表記する。図 2-1 に飛程 (ブラッグピーク位置) が 50、100、150、200、250 mm となる入射エネルギーの $D_{PBC}(z, E)$ を一例として示す。次に、SOBP 作成に要したエネルギーレイヤー数を N 、 i 番目のエネルギーレイヤーを照射する PBC に対するビームウェイト (ビーム照射量) を w_i 、入射エネルギー E_i の PBC の深部線量分布を $D_{PBC-i}(z, E_i)$ としたとき、それらの重畳で表せられる深部線量分布 $D_{SOBP}(z)$ は以下の (2.1) 式となる

$$D_{SOBP}(z) = \sum_{i=1}^N w_i D_{PBC-i}(z, E_i) \quad (2.1)$$

本節では (2.1) 式を基に、SOBP の 3 つの物理的特性のそれぞれが、どのような因子にどう影響されることで最終的な性能が決定するのかについて詳細に述べる。

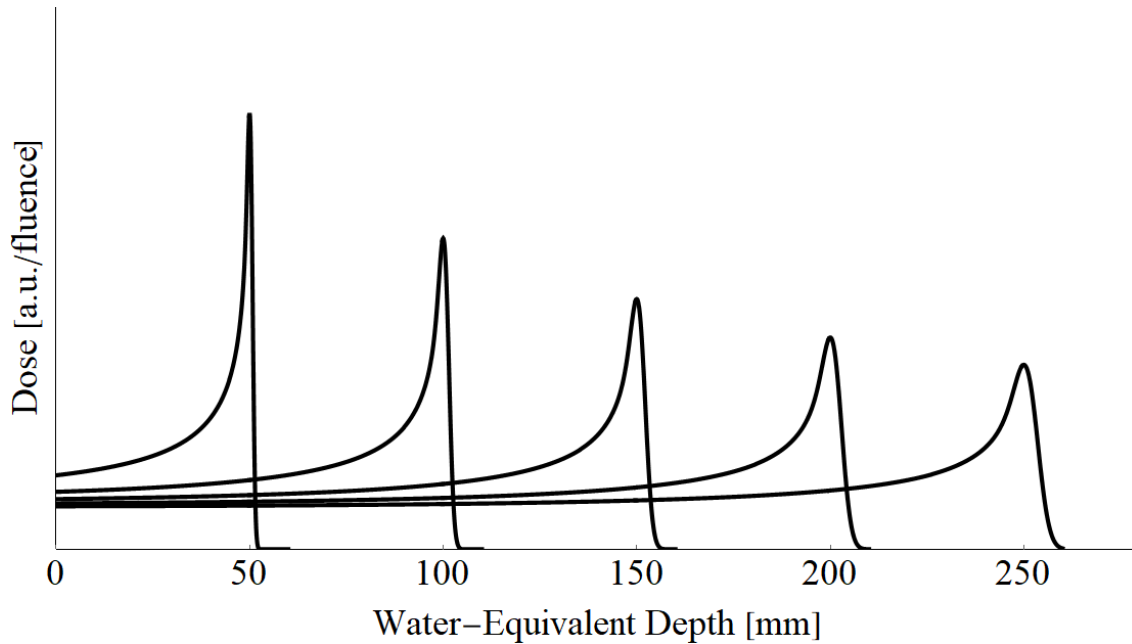


図 2-1 飛程が 50、100、150、200、250 mm となる入射エネルギーの $D_{\text{PBC}}(z, E)$

2-1-1 平坦度（線量均一性）

ある SOBP の平坦度 DU は、(1.5) 式で示した定義から、SOBP 領域内のある深さ z に対応する線量 $D(z)$ 中の最大線量と最小線量を抽出して決定される。理想は SOBP 領域のすべての深さで $D(z)=\text{constant}$ （目標線量）となることであるが、これをエネルギーレイヤー単位で考えると「あるエネルギーレイヤー内にそこに寄与する全ての PBC の重畳により平坦が作成され、それがエネルギーレイヤー全体で接続され、最終的に全体が平坦な SOBP が作成される」と解釈できる。この解釈において、あるエネルギーレイヤー内で平坦が作成される必要条件是、(2.1) 式の両辺を深さ z で微分した PBC- i の線量勾配 $dD_{\text{PBC-}i}(z, E_i)/dz$ の総和が 0 になることである。線量勾配 $dD_{\text{PBC-}i}(z, E_i)/dz$ は入射エネルギーに依らず proximal 側で正、distal 側で負となるのが特徴である。これらの特徴を基に、実際の PBC を 1 本ずつ追加して拡張される SOBP 作成例から平坦が形成される原理について一例を挙げて説明する。

図 2-2 は深さ 90 mm から 100 mm の間に飛程間隔 2.0 mm として 6 本の PBC（6 つのエネルギーレイヤー）の重畳で作成された SOBP を示す。初めに最深部の重畳深さ位置： $z=98\sim 100$ mm に着目すると、 $i=1, 2, 3$ の PBC の重ね合わせで平坦が形成されており、先に照射された $D_{\text{PBC-}1}$ のブラッグピークが $z=100$ mm の位置にあることから、 $D_{\text{PBC-}1}$ の正の線量勾配を打ち消すようにビームウェイトの調整された $D_{\text{PBC-}2}$ と $D_{\text{PBC-}3}$ の負の線量勾配が重ね合わされる。数式では $w_1 dD_{\text{PBC-}1}(z, E_1)/dz + (w_2 dD_{\text{PBC-}2}(z, E_2)/dz + w_3 dD_{\text{PBC-}3}(z, E_3)/dz) = 0$ と表記できる。

第2章

次に、2 番目の重畳深さ位置： $z=96\sim 98$ mm に着目すると、予め正の線量勾配を持つ $D_{\text{PBC-1}}(z, E_1)$ と $D_{\text{PBC-2}}(z, E_2)$ の両方の重畳の線量分布に負の線量勾配を持つ $D_{\text{PBC-3}}(z, E_3)$ と $D_{\text{PBC-4}}(z, E_4)$ を重ね合わせることになる。このとき平坦が作成される条件は、その深さ領域において $(w_1 \frac{dD_{\text{PBC-1}}(z, E_1)}{dz} + w_2 \frac{dD_{\text{PBC-2}}(z, E_2)}{dz}) + (w_3 \frac{dD_{\text{PBC-3}}(z, E_3)}{dz} + w_4 \frac{dD_{\text{PBC-4}}(z, E_4)}{dz}) = 0$ となることであり、前レイヤーの照射段階で w_1, w_2, w_3 は決定されているため、ビームウェイト w_4 は $\frac{dD_{\text{PBC-4}}(z, E_4)}{dz}$ の関数形に合わせて可能な限り $(w_1 \frac{dD_{\text{PBC-1}}(z, E_1)}{dz} + w_2 \frac{dD_{\text{PBC-2}}(z, E_2)}{dz}) + (w_3 \frac{dD_{\text{PBC-3}}(z, E_3)}{dz})$ を打ち消すように調整されなくてはならない。レイヤー3、4...についても同様に、既に照射された全 PBC の重なった線量分布の線量勾配を最も打ち消すように新しく照射する PBC のビームウェイトを適宜調整すればよい。これを式で表すと、 z_a と z_b をあるレイヤーの最浅部・最深部として、以下の (2.2) 式で表現される：

$$\sum_{i=1}^N w_i \frac{dD_{\text{PBC-}i}(z, E_i)}{dz} = 0 \quad (z_a \leq z \leq z_b) \quad (2.2)$$

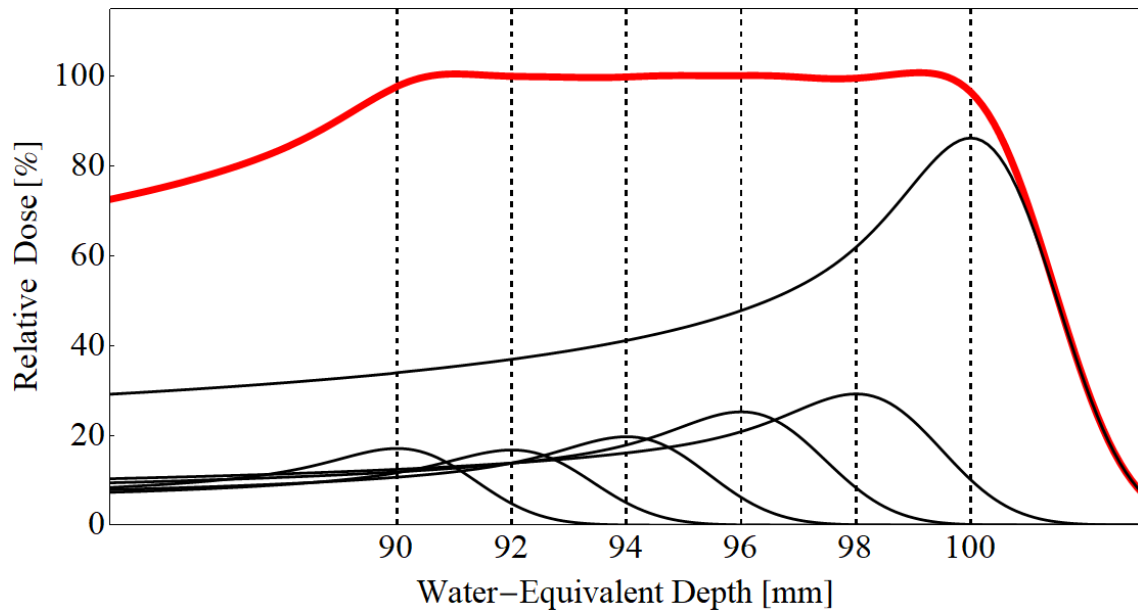


図 2-2 深さ 90 mm から 100 mm の間に飛程間隔 2.0 mm として 6 本の PBC の重畳で作成された SOBP。赤線が $D_{\text{SOBP}}(z)$ 、黒線が各 PBC の $D_{\text{PBC}}(z, E)$ をそれぞれ示す。

第2章

2-1-2 ディスタルフールオフ

SOBP における distal falloff の幅 L_{80-20} は非常にシンプルで、distal falloff を構成する PBC のブラッグピークの幅に依存して決定する。加えて、distal falloff を構成する PBC の構成比も若干ではあるが影響する。図 2-1 の SOBP の distal falloff の寄与比は $\text{PBC-1}:\text{PBC-2}=85\%:15\%$ であり、 L_{80-20} は 1.6 mm であった。この寄与比が $\text{PBC-1}=100\%$ とすると L_{80-20} は約 0.1 mm 小さくなる（しかし、SOBP 最深部の平坦度は若干劣化する）。このように寄与比の調整による L_{80-20} の変化は小さく、従って、distal falloff は殆ど入射するブラッグピークの幅と形状に依存するといえる。

2-1-3 エネルギーレイヤー数

第 1 章の表 1-1 に示すように、現在のスキヤニング方式では入射エネルギー領域において飛程間隔が決められており、SOBP 作成に必要なエネルギーレイヤー数もその間隔に依存して決まっている。また、SOBP の作成範囲が飛程間隔の境界をまたぐ場合は、SOBP の深さ範囲に応じて飛程間隔を変更する。

2-1-4 まとめ

2-1-1 項から 2-1-3 項まで、従来の PBC を用いて作成された SOBP の 3 つの物理的特性を決定する影響因子についてまとめた。これらの説明（原理）は、従来手法で用いられるフィルター類を使用してガウシアン状に広げられた変形ブラッグカーブにも適用可能である（ブラッグピーク幅が異なるだけでガウシアンベースの形状という点が共通であるため）。次節では、これらの原理を踏まえた上で、本研究が提案する新しい SOBP 作成方法のコンセプトを述べる。

2-2

低エネルギー領域における SOBP の物理的特性のトレードオフとその改善方法

本節では、初めに従来の PBC による SOBP 作成方法のトレードオフ問題の克服に対するボトムネックについて述べ、次に本研究が提案する新しい SOBP 作成方法のトレードオフ問題を克服するために考案した工夫について述べる。最後に、両手法の SOBP 作成方法に対するコンセプトの差異について述べる。

2-2-1 従来の SOBP 作成方法のトレードオフ問題

2-1 節で述べた SOBP の平坦度・distal falloff・エネルギーレイヤー数の 3 つの物理的特性の決定因子を踏まえ、従来手法がトレードオフ問題を脱却できない理由について考察した。この考察において最も重要な点は、従来手法が PBC をガウシアン状に広げたブラッグカーブを利用して SOBP を作成し、その結果 SOBP の物理的特性はガウシアンの重畳の性質を反映するという点である。図 2-3 は横軸を深さ、縦軸を線量として標準偏差 1σ の一次元ガウシアンを深さ方向に等間隔 1.6σ で並べて重畳した SOBP 作成の簡易モデル例である。これを SOBP の構成ユニットがガウシアンであると表現する。

標準偏差の大きさに対するガウシアンの中心間隔の比 1.6 は第 1 章で述べたようにガウシアンの重畳による平坦形成の上限であるため、図 2-3 の赤線で示す重畳された線量分布は高い平坦度を保持しつつそのエネルギーレイヤー数で最も SOBP 幅を拡張したケースと言える。このとき、distal falloff は最奥のガウシアンの寄与比が最も高くなり、ガウシアン重畳による distal falloff の最小値に収束している。つまり、言い換えればこの SOBP で得られる物理的特性は、SOBP の構成ユニットをガウシアンベースとしたときの最大性能であると言える。このときの各物理的特性のリミテーションについて注目する。

初めに、エネルギーレイヤー数と平坦度に着目する。図 2-3 に示すガウシアンの距離間隔は最大値を取るため、そのエネルギーレイヤー数で作成できる最大の SOBP 幅を得ている。しかし、2-1-1 項で「SOBP の拡張は、すでに作成された正の線量勾配を持つ線量分布に対して、新しく追加するユニットの負の線量勾配部分でそれを打ち消し合い、『平坦』を作る作業である」と述べた。この観点でいうと、一つのユニットの重畳で拡張できる SOBP 幅の理論的な最大値はそのユニットが持つ負の線量勾配の領域の幅に相当する。この幅をガウシアンの標準偏差 σ の 3 倍 (3σ) と仮定し、ガウシアン同士の間隔を 3.0σ とした場合の重畳した線量分布を図 2-4 に示す。図 2-4 に示すようにこの場合は平坦が作成されないが、これは各ガウシアンユニットの重畳領域において線量勾配分布 $dD(z)/dz$ が一致しないため

第 2 章

ある。従って、平坦を作成するにはガウシアン同士の間隔を縮め、重畳されるユニット数を増やす必要があり、標準偏差の大きさに対するガウシアンの中心間隔の比 1.6 はこれが初めに満たされるときの数値である。

これを克服するには、重畳される領域の線量勾配の分布形を予め一致させればよい。図 2-5 は図 2-4 に示す SOBP 構成ユニットをガウシアンから三角形に置換した例である。図 2-5 に示すように、重畳領域の線量勾配の分布形が線形で一致しているため、重畳によって平坦が形成されている。これらの知見をまとめると、ガウシアンユニットによる SOBP 作成のエネルギーレイヤー数と平坦度に対するリミテーションは以下になる：

- (1) SOBP 構成ユニットの間隔が理論的な最大値（負の線量勾配の領域の幅）に設定できず、ある幅の SOBP を作成するのに理論上の最小エネルギーレイヤー数でない。
- (2) (1) を実現しようとした場合、線量勾配の分布形の差異に起因して平坦度の劣化が生じ、トレードオフ問題に帰着する

次に、distal falloff に着目すると、ガウシアンをユニットとする SOBP 作成は以下の 2 つの問題点（リミテーション）があげられる：

- (3) ガウシアンは矩形よりも裾が広がる分布形であり、急峻さを得るのに不向きである
- (4) 最奥のユニット寄与比が 100%でない（2-1-2 項参照）

以上の (1) ～ (4) がガウシアンユニットによる SOBP 作成の物理的特性におけるリミテーションの具体的な内容である。次項ではこれらを克服するための新しい SOBP 作成方法について考察する。

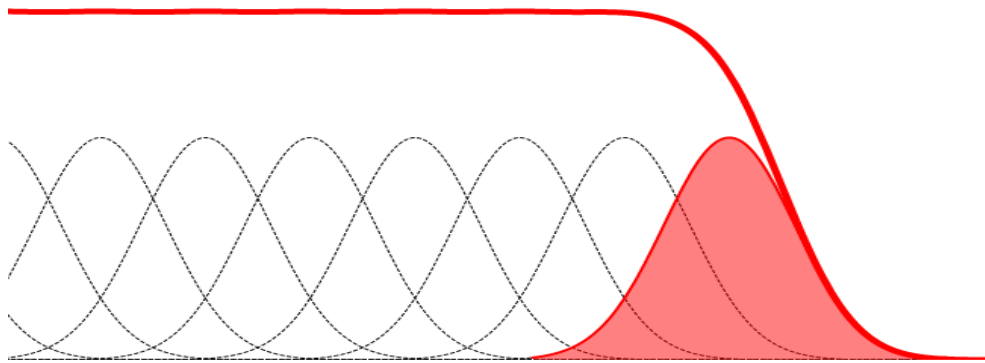


図 2-3 標準偏差 1σ の一次元ガウシアン線量分布（黒点線）を等間隔 1.6σ で並べたもの及びそれらを重畳した線量分布（赤太線）

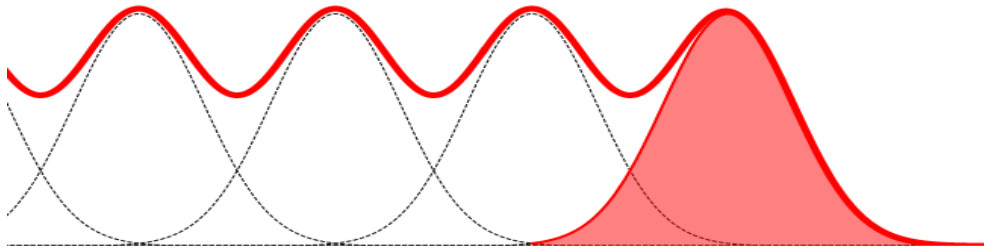


図 2-4 標準偏差 1σ の一次元ガウシアン線量分布（黒点線）を等間隔 3.0σ で並べたもの及びそれらを重畳した線量分布（赤太線）

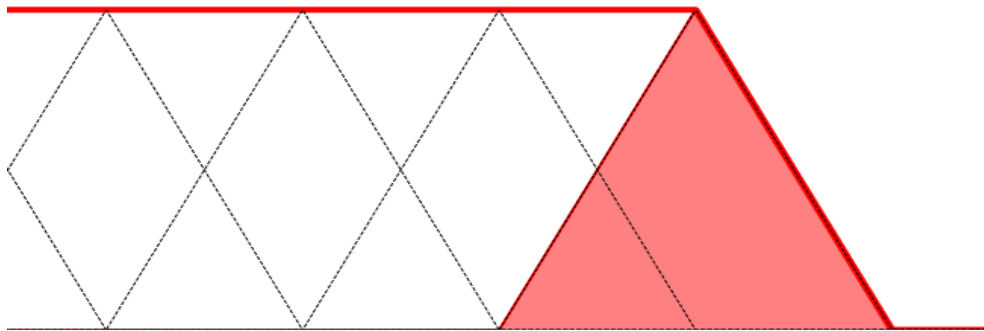


図 2-5 SOBP の構成ユニットを三角形とする線量分布（黒点線）を並べたもの及びそれらを重畳した線量分布（赤太線）

2-2-2 提案する新しい SOBP 作成方法のトレードオフ改善原理

2-2-1 項で述べた 4 つのリミテーションに対し、本研究では SOBP の構成ユニットを台形とする、台形状のブラッグピークを有する台形ブラッグカーブ (Trapezoidal Bragg curve: TBC) を用いた SOBP 作成方法を提案する。図 2-6 は上り斜面・平坦部・下り斜面という 3 つのパートの幅が等しい台形を SOBP 構成ユニットとし、隣接する台形ユニット同士をパートの幅と等しい間隔に並べたもの及びそれらを重畳した線量分布を示し、図 2-5 の三角形ユニットの重畳を台形に置換したものに等しい。三角形と台形の差異は上り斜面・下り斜面間の平坦部の有無であるが、SOBP の平坦を台形ユニットの重畳で作る際に、その重畳に「台形ユニットの平坦」が含まれても SOBP 全体の平坦に影響はない。従って、台形ユニットの SOBP 作成もまた、最小のエネルギーレイヤー数で最大の SOBP 幅を理論上完全な平坦度を保持しつつ獲得している。また、distal falloff についても「線形」という裾を引かない線量分布形

第2章

を選択しているため、ガウシアンよりもよりシャープにできることが期待される。ただし、図 2-6 はリミテーション (4) の「最奥のユニットの寄与比が 100%」を改善していない。しかし、台形ユニットは自身の「平坦部」を活かすことでも SOBP が作成可能である。図 2-7 は図 2-6 の台形ユニットの間隔を倍に広げ、SOBP の平坦を「斜面の重畳」と「台形ユニットの平坦部」を組み合わせて作成されたものである。このようにすれば distal falloff を 1 つの台形ユニットで構成することができる。本研究では図 2-6 と図 2-7 の台形ユニットの並べ方を複合した SOBP 作成原理を構築したが、この詳細は 2-4 節で述べる。

このように台形ユニットで作成された SOBP の物理的特性について、従来のガウシアンユニットで作成された SOBP の物理的特性と比較する。図 2-8 は図 2-3 に示すガウシアンユニットの重畳の線量分布と図 2-7 に示す台形ユニットの重畳の線量分布を重ねて比較したものである。図 2-8 中の赤色及び水色で塗り潰された領域はガウシアンの重畳の線量分布と台形の重畳の線量分布との差分を示している。これらの線量分布の形状は第 1 章の図 1-11 で示した低/高エネルギー領域の SOBP の比較と酷似しており、この事実は台形ユニットの SOBP がエネルギーレイヤー数を減らしながら高い平坦度を確保し、かつ distal falloff も低エネルギー領域の SOBP のように急峻さを保持できる可能性を示唆している。

以上が台形ブラッグカーブを用いた SOBP 作成方法によるトレードオフ問題の克服の基礎理論である。この具体的な台形ブラッグカーブの定義と SOBP の作成過程については 2-3 節以降で、高精度の形状を持つ TBC をどのように設計するかの方法については第 3 章でそれぞれ詳細に述べる。本節では最後に、次項で本提案手法の従来手法と比較した SOBP 作成に対するコンセプトの違いについて簡単に触れる。

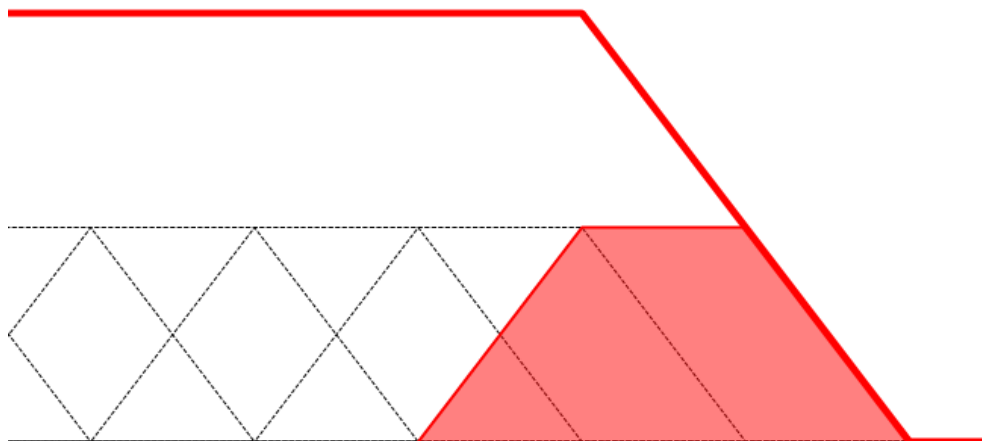


図 2-6 SOBP の構成ユニットを台形とする線量分布（黒点線）を並べたもの及びそれらを重畳した線量分布（赤太線）

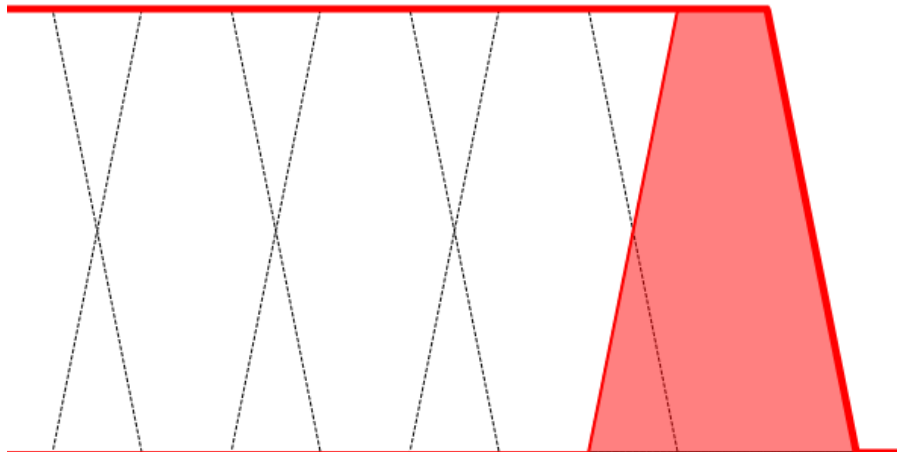


図 2-7 図 2-6 の台形同士の間隔を倍にした場合の SOBP の構成ユニットを台形とする線量分布（黒点線）を並べたもの及びそれらを重畳した線量分布（赤太線）

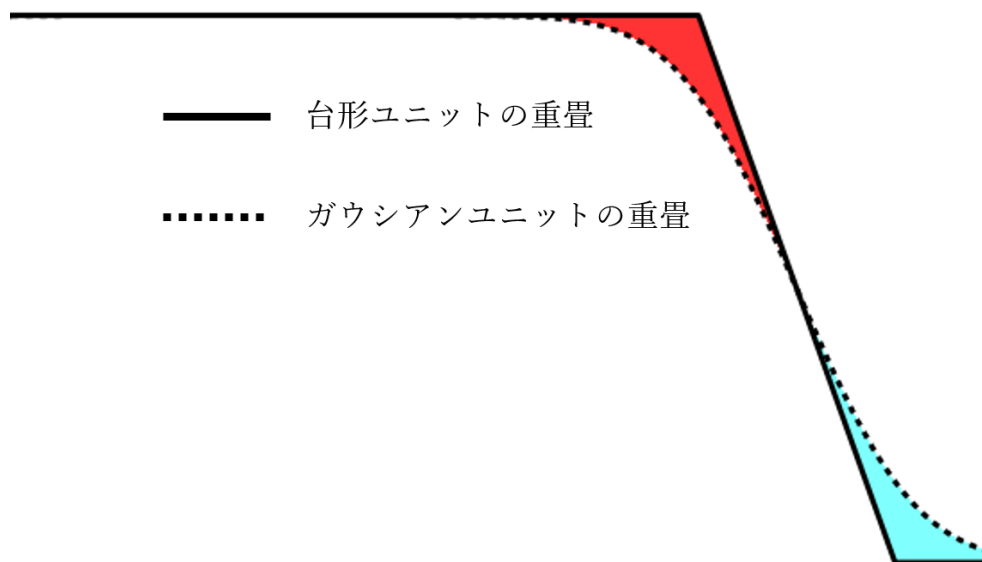


図 2-8 図 2-3 のガウシアンユニットを重畳した線量分布（点線）と図 2-7 の台形ユニットを重畳した線量分布（実践）の比較

2-2-3 従来手法と提案手法の SOBP 作成方法のコンセプトの差異

本項では従来手法のガウシアンベースのブラッグカーブの重畳による SOBP 作成手法と提案手法の台形ベースのブラッグカーブ (TBC) の重畳による SOBP 作成手法のコンセプトの差異について述べる。

これまでの PBC、または MRF でガウシアン状に広げたブラッグカーブ（説明の便宜上、

Gaussian Bragg curve : GBC と呼称する) を用いた SOBP の作成手順は、SOBP の作成深さに応じて使用する PBC または GBC が決定し、その後、可能な限り SOBP の平坦度が最小化するように各 PBC または GBC のビームウェイトが最適化される。SOBP の3つの物理的特性は最適化計算の結果から自動的に決定する。ここで、特に GBC について、SOBP を作成する以前から GBC が(事実上)用意されている点について着目する。この場合、平坦度を最大にするためのビームウェイト設定は一意に決まり、その結果、SOBP の物理的特性の要求に対する自由度が低下している。例えばエネルギーレイヤー数の減少という要求に合わせる場合は、よりブラッグピークを広げる MRF を使用して達成するか、飛程間隔を広げるかのいずれであるが、前者は distal falloff の急峻さ、後者は平坦度のいずれかが犠牲にする。

一方、本研究が提案する TBC を用いた SOBP 作成方法のコンセプトは、上述した問題を克服するため、SOBP の物理的特性の要求に応じた最適な台形ユニットを選択可能にした点にある。図 2-6 や図 2-7 に示したように、TBC の重畳による SOBP 作成の成立条件は隣接する TBC の上り/下り斜面を一致させることのみである。これを満たせば、TBC の台形を構成する3つのパートの幅の大きさに依らず SOBP が作成され、かつ幅の大きさに応じてエネルギーレイヤー数や distal falloff の急峻さを調整できる。例えばある幅から幅を大きくするとエネルギーレイヤー数が少なくなり distal falloff が広がる。しかし、GBC とは異なり、幅の変更が平坦度に与える影響はないため、純粋に SOBP の物理的特性に応じて台形ユニットの適切な幅を選択することが可能である。

これらを総括すると、従来の SOBP 作成手法は最適な SOBP 作成のために事前に用意されたブラッグカーブの照射設定を最適化する、いわば順問題を解くようなコンセプトであるのに対し、本研究の提案する SOBP 作成手法は SOBP の要求に合わせて最適な TBC を設計するという、いわば逆問題を解くようなコンセプトである。

2-3 提案する台形型ブラッグカーブ : Trapezoidal Bragg Curve (TBC)

本節では 2-2 節で紹介した台形ブラッグカーブ (TBC) の具体的な定義について述べる。図 2-9 に TBC の概観を示す。本研究では TBC の厳密な定義を、【幅 l を持つ線形の線量分布関数の集合体であり、かつ最深部の3つの線量分布関数で台形状を為す】と定めた。TBC の台形部分は厳密には台形ではないが、上り斜面・平坦部・下り斜面を有するという台形の性質を有するため台形であるとみなす。この台形領域をブラッグピーク領域、それより浅い領域の線量分布関数領域をプラトー (plateau) 領域とみなす。また、2-2-3 項で述べたように、TBC の各領域の幅 l は SOBP の物理的特性を決定付ける重要な因子であるため、パート幅が l の TBC をこれ以降は TBC/l と記述する。補足として l の基本的なオーダーはミリメー

第2章

トルであり、それ故に TBC3 は $l=3$ mm の TBC である。

次に、次節の TBC l を用いた SOBP 作成方法の説明を容易にするため、この TBC l のブラッグピーク領域の上り斜面部・平坦部・下り斜面部にそれぞれ「Proximal part・Flat-top part・Distal part」と名付けた。また、TBC l の飛程 R は Flat-top part と Distal part の境界位置の深さと定義した。これらの3つのパートについて、より詳細な特徴を次にまとめる：

- **Distal part**

付与線量が 100% から 0% まで線形に減少する領域で、深さ範囲は $R \leq z < R+l$ である。線量勾配の大きさは $-100/l$ [相対線量%/mm] で表される。

- **Flat-top part**

付与線量が 100% のまま変化しない平坦領域で、深さ範囲は $R-l \leq z < R$ である。線量勾配の大きさは 0.0 [相対線量%/mm] で表される。

- **Proximal part**

付与線量が $D_{\text{pro}}[\%]$ から 100% まで線形に減少する領域で、深さ範囲は $R-2l \leq z < R-l$ である。線量勾配の大きさは $(100 - D_{\text{pro}}) / l$ [相対線量%/mm] で表される。

この TBC l は TBC 作成用の MRF を使用し、PBC の重ね合わせによって作成される。そのため、パート幅 l はベースとなる PBC の distal 側（ブラッグピーク頂点から線量が 0 になるまでの幅）の幅よりも小さい値には設定できない。治療エネルギー領域で最も低い 70 MeV のブラッグカーブが 2.0 mm 弱であるため、 l の下限は 2.0 mm である。また、同様に D_{pro} の値もベースとなる PBC のブラッグピーク頂点から proximal 側に l mm の位置の線量より小さく設定することはできない。ただし、第3章で後述するが、 D_{pro} は必ずしも一意に設定しなくてはならないパラメータではなく、完成した TBC l の proximal part が高い線形性を確保していれば問題なく SOBP は作成できるため、 D_{pro} の設定は上述した制約条件を満たせばよい。次節で、この TBC l を用いた SOBP の作成方法の詳細について述べる。

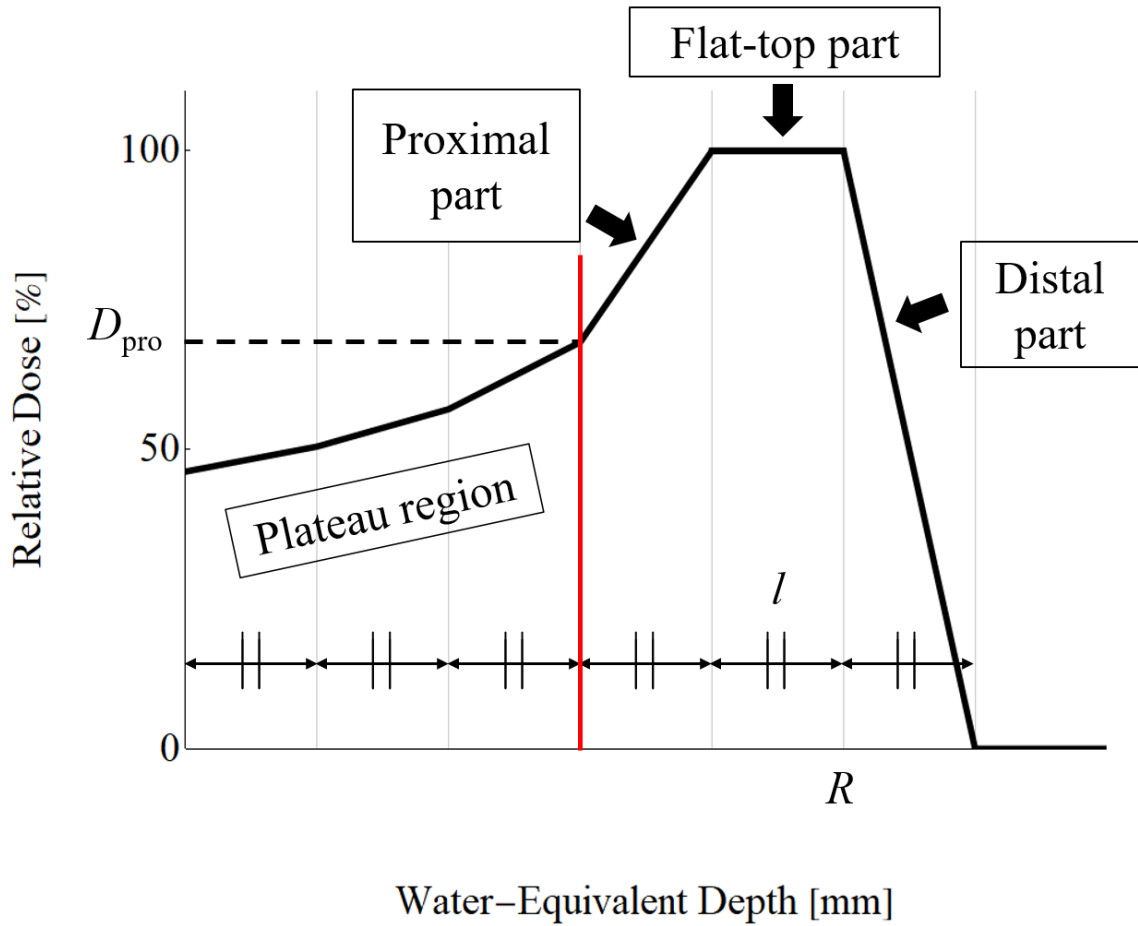


図 2-9 台形ブラッグカーブの概観およびその代表的な領域の名称と定義

2-4 TBCI の重畳による SOBP 作成原理

本節では、TBCI を用いた SOBP 作成の手順を示す。TBCI の深部線量分布を $D_{\text{TBCI}}(z, E)$ と表記し、 i 番目に照射する TBCI のビームウェイトを w_i とすると、それらの重畳で作成される SOBP の深部線量分布、 $D_{\text{SOBP}}(z)$ 、は (2.1) 式と同様に以下の (2.4) 式で表される：

$$D_{\text{SOBP}}(z) = \sum_{i=1}^N w_i D_{\text{TBCI}i}(z, E_i) \quad (2.4)$$

本論文では一例として、6 本の TBCI ($D_{\text{pro}}=70\%$) を用いて SOBP を作成する。また、SOBP の位置情報として、SOBP の終端深さを R_{SOBP} 、SOBP (目標線量の 100% の付与領域) の幅を L_{SOBP} で表す。

図 2-10 は 1 本目の TBCI を照射したときの $D_{\text{SOBP}}(z)$ 及びそのときの SOBP の各物理的特性

第2章

である。1 本目の TBCI は、その飛程 R が SOBP の終端深さ位置 R_{SOBP} に一致するような入射エネルギー E_1 を選択して照射され、自身の flat-top part を用いて $L_{\text{SOBP}}=l$ の SOBP を形成する。Flat-top part を用いるため、その SOBP の DU は 0.0% である。また、distal falloff は distal part によって完全に形成され、 L_{80-20} が $0.6l$ で表される。これは L_{80-20} の定義が、付与線量が 80% から 20% になる幅であり、完全な線形を有する distal part の場合はそれが丁度 distal part の幅 l の 6 割に相当するためである。

図 2-11 は 2 本目の TBCI を照射したときの、 $D_{\text{TBCI-2}}(z, E_2)$ 、 $D_{\text{SOBP}}(z)$ 、1 本目までの $D_{\text{SOBP}}(z)$ 及びそのときの SOBP の各物理的特性である。それぞれの線量分布を青線、黒実線、黒点線で示す。2 本目の TBCI は、その飛程 R が $R_{\text{SOBP}}-2l$ に一致するような入射エネルギー E_2 を選択して照射される。この照射深さは、自身の Distal part が 1 本目の TBCI の proximal part に完全に一致して重畳される位置である。この時、1 本目の TBCI の proximal part の上部の薄い青色の網掛けで示した三角形領域は、SOBP を形成するためにその proximal part 領域に必要な線量を視覚的に示したものである。一方で、2 本目の TBCI の distal part 上の三角形領域は distal part の付与線量領域を視覚的に示したものである。2 本目の TBCI で SOBP を拡張するためには、2 本目の TBCI のビームウェイトを最適化し、distal part の付与線量領域の三角形と 1 本目の TBCI の proximal part 上部の三角形の不足領域を埋めることで、重畳により SOBP が拡張される。この時拡張された SOBP の物理的特性は、 $L_{\text{SOBP}}=2l$ 、 $\text{DU}=0.0\%$ である。2 本目の TBCI は distal falloff 領域に関与しないため、 L_{SOBP} は $0.6l$ のままである。

図 2-12 は 3 本目の TBCI を照射したときの、 $D_{\text{TBCI-3}}(z, E_3)$ 、 $D_{\text{SOBP}}(z)$ 、2 本目までの $D_{\text{SOBP}}(z)$ 及びそのときの SOBP の各物理的特性である。それぞれの線量分布を青線、黒実線、黒点線で示す。3 本目の TBCI は、その飛程 R が $R_{\text{SOBP}}-3l$ に一致するような入射エネルギー E_3 を選択して照射される。この時、薄い青色の網掛けで示した三角形領域は、黒点線で示した 2 本目までの $D_{\text{SOBP}}(z)$ の SOBP のパート幅分の目標線量に対する不足線量領域である。この不足領域を埋めるように、3 本目の TBCI のビームウェイトを調整し、その distal part の付与線量で以って SOBP を拡張する。この時拡張された SOBP の物理的特性は、 $L_{\text{SOBP}}=3l$ 、 $\text{DU}=0.0\%$ である。3 本目の TBCI も distal falloff 領域に関与しないため、 L_{SOBP} は $0.6l$ のままである。

図 2-13 から図 2-15 も同様に、照射する TBCI を 1 本ずつ増やした際の SOBP が拡張される様子と物理的特性の推移を示したものである。どの手順においても、飛程を 1 ずつ減少させた TBCI を照射し、それまでの $D_{\text{SOBP}}(z)$ の SOBP 領域の浅い側に隣接するパート幅分の不足線量領域に対してビームウェイトの調整された TBCI の distal part の付与線量を用いて平坦を作成（拡張）する、という手順を要求された SOBP 幅に達するまで繰り返す。以上が TBCI を用いた SOBP 作成方法の原理となる。

第 2 章

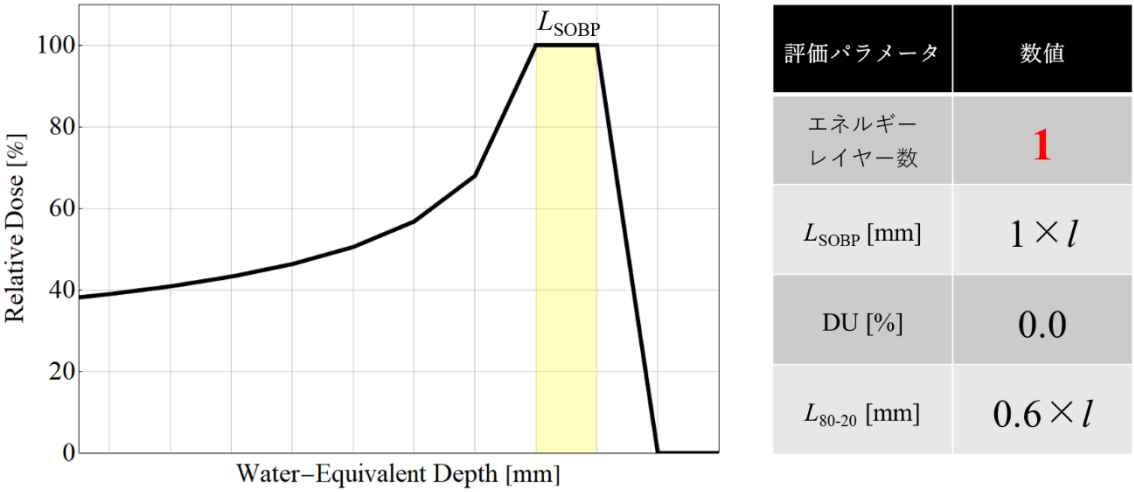


図 2-10 1 本目の TBCI を照射したときの $D_{SOBP}(z)$ 及びそのときの SOBP の各物理的特性

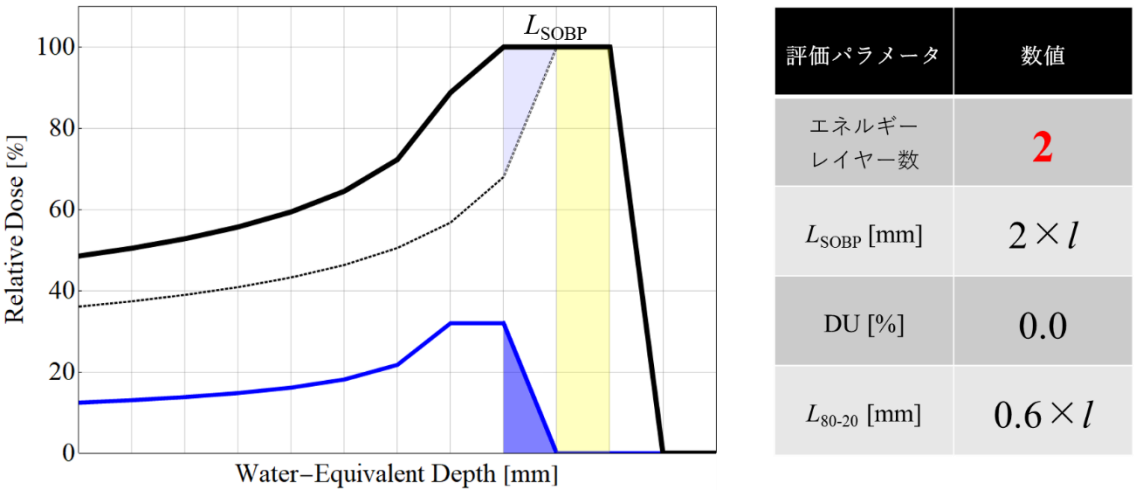
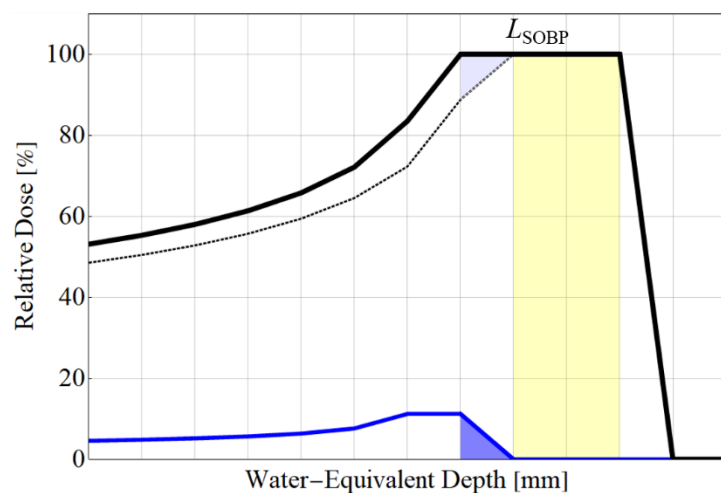


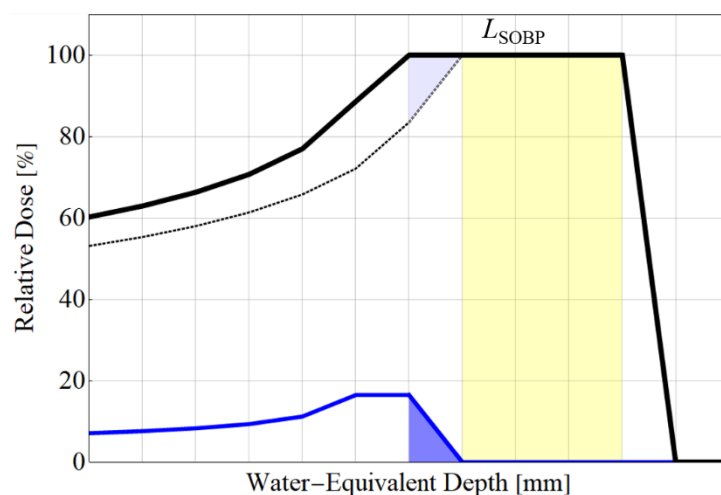
図 2-11 2 本目の TBCI を照射したときの、 $D_{TBCI-2}(z, E_2)$ (青線)、 $D_{SOBP}(z)$ (黒実線)、1 本目までの $D_{SOBP}(z)$ (黒点線) 及びそのときの SOBP の各物理的特性

第2章



評価パラメータ	数値
エネルギー レイヤー数	3
L_{SOBP} [mm]	$3 \times l$
DU [%]	0.0
L_{80-20} [mm]	$0.6 \times l$

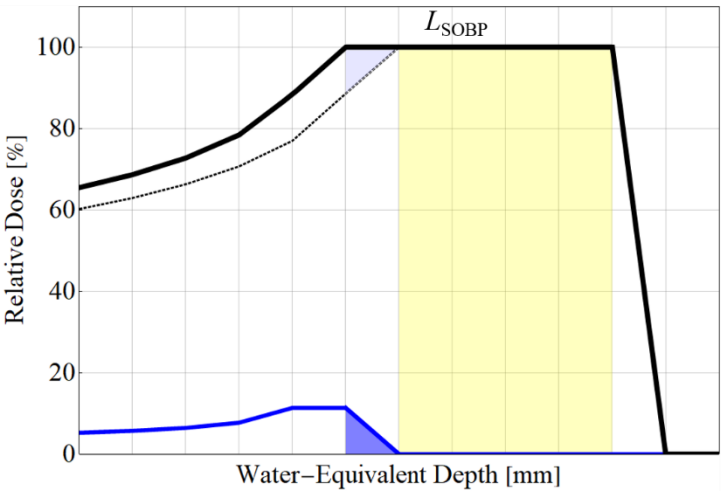
図 2-12 3 本目の TBCI を照射したときの、 $D_{\text{TBCI-3}}(z, E_3)$ (青線)、 $D_{\text{SOBP}}(z)$ (黒実線)、2 本目までの $D_{\text{SOBP}}(z)$ (黒点線) 及びそのときの SOBP の各物理的特性



評価パラメータ	数値
エネルギー レイヤー数	4
L_{SOBP} [mm]	$4 \times l$
DU [%]	0.0
L_{80-20} [mm]	$0.6 \times l$

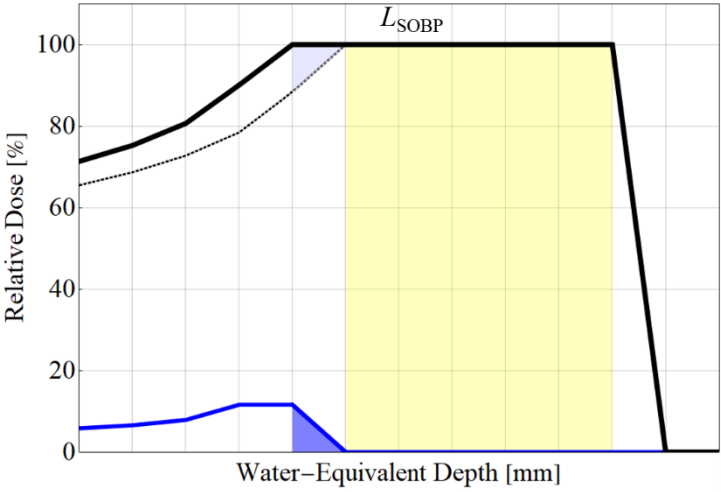
図 2-13 4 本目の TBCI を照射したときの、 $D_{\text{TBCI-4}}(z, E_4)$ (青線)、 $D_{\text{SOBP}}(z)$ (黒実線)、3 本目までの $D_{\text{SOBP}}(z)$ (黒点線) 及びそのときの SOBP の各物理的特性

第 2 章



評価パラメータ	数値
エネルギー レイヤー数	5
L_{SOBP} [mm]	$5 \times l$
DU [%]	0.0
L_{80-20} [mm]	$0.6 \times l$

図 2-14 5 本目の TBCI を照射したときの、 $D_{\text{TBCI-5}}(z, E_5)$ (青線)、 $D_{\text{SOBP}}(z)$ (黒実線)、4 本目までの $D_{\text{SOBP}}(z)$ (黒点線) 及びそのときの SOBP の各物理的特性



評価パラメータ	数値
エネルギー レイヤー数	6
L_{SOBP} [mm]	$6 \times l$
DU [%]	0.0
L_{80-20} [mm]	$0.6 \times l$

図 2-15 6 本目の TBCI を照射したときの、 $D_{\text{TBCI-6}}(z, E_6)$ (青線)、 $D_{\text{SOBP}}(z)$ (黒実線)、5 本目までの $D_{\text{SOBP}}(z)$ (黒点線) 及びそのときの SOBP の各物理的特性

2-5 TBCの重畳で形成されたSOBPの物理的特性とそのコントロール性

本節では、TBC l を用いたSOBPの物理的特性とそのコントロール性について述べる。

図2-15から、6本のTBC l を用いて作成したSOBPの物理的特性は、エネルギーレイヤー数が6、distal falloff (L_{80-20}) が0.6 l 、DUが0.0%であり、作成されたSOBP幅は $L_{SOBP}=6l$ であった。これをある幅の L_{SOBP} をあるパート幅 l を持つTBC l で作成すると考えた場合、エネルギーレイヤー数が L_{SOBP}/l 、 L_{80-20} が0.6 l 、DUが0.0%となる。このTBC l で作成されたSOBPの持つ大きなポイントは、(1) l の選択に依らず完全に平坦なSOBPを作成できる、(2) l の選択に依らずSOBPの終端位置を固定できる、(3) エネルギーレイヤー数とdistal falloffを l の選択によって制御できる、である。これらについて、(1)はDUが l に依存しないため、(2)は2-4節で示したように1本目のTBC l の飛程をSOBPの最深部に合わせるためである。重要なのは(3)であり、これはSOBP作成に要求される臨床的条件に合わせて l を選択するだけで良いという本手法のコンセプトそのものを示す。例えば小さい l を選択すればdistal falloffの急峻さを、大きな l を選択すればエネルギーレイヤー数の減少度を、中間の l を選択すればその中間的性質をそれぞれ得られることを意味する。

加えて、どの l を選択してもSOBPの終端位置 R_{SOBP} が固定され、かつリスク臓器への付与線量がdistal partの三角形領域で表される点で臨床的に有利な側面を持つ。図2-16は $l=2, 3, 4$ mmのTBC2、TBC3、TBC4をそれぞれ使用してSOBPを作成した場合のSOBPの終端付近の拡大図であり、横軸の0の位置を R_{SOBP} と仮定して、横軸を R_{SOBP} からの距離、縦軸を付与相対線量[%]とした。図2-16のように、SOBP終端からそれぞれのdistal partの傾きに応じて付与線量が線形に減少するため、終端とリスク臓器との距離及びリスク臓器に対する線量制限（最大線量、平均線量、あるいはある付与線量を持つ体積比率など）が満たされるかどうかの計算が容易である。これがガウシアン状のブラッグカーブを用いた場合はその広がり幅に応じて R_{SOBP} 付近の線量分布も若干影響を受ける（図1-11参照）ため、この設定が難しくなる。このように臨床的な観点からもTBC l を用いたSOBP作成方法は従来手法よりも優れていることがわかる。

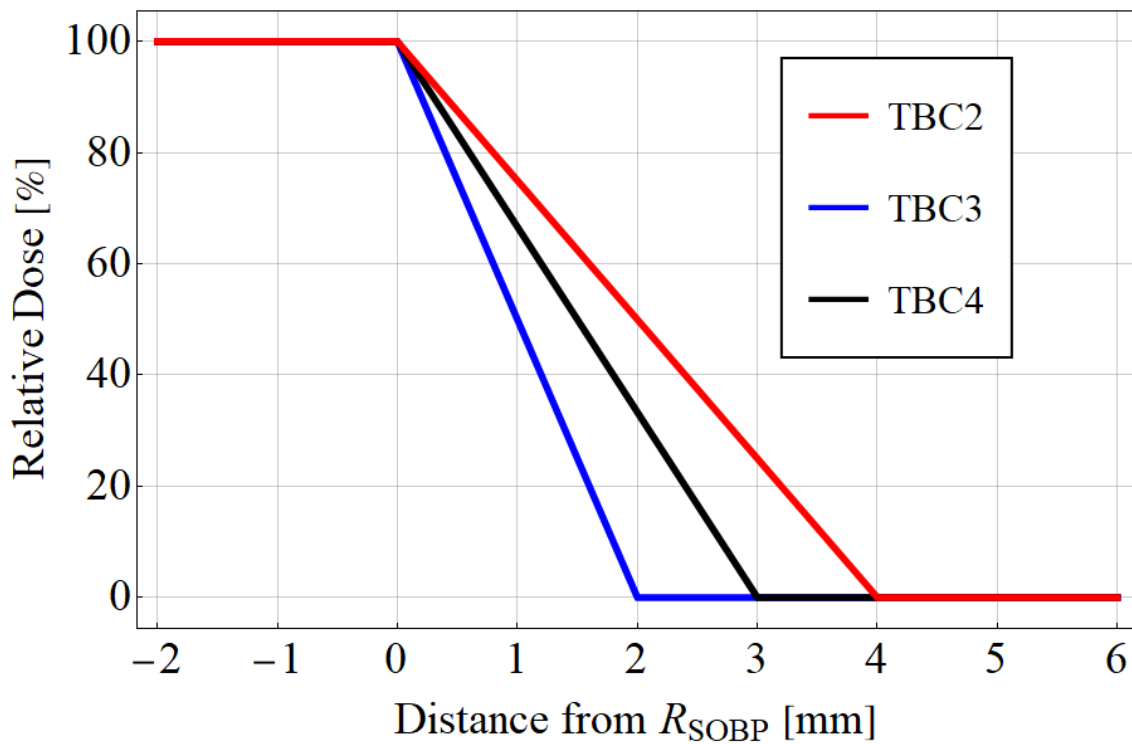


図 2-16 TBC2（青線）、TBC3（黒線）、TBC4（赤線）で作成される SOBP の終端付近の線量分布

2-6 まとめ

本章では新しい SOBP 作成方法として台形ブラッグカーブを用いた SOBP 作成方法とそのコンセプトを示した。本手法の最大の特徴（新規性）は、SOBP の物理的特性のコントロール性を向上させるためブラッグピークの形状を従来のガウシアンから台形に変更したこと、台形の幅の選択のみによって SOBP の物理的特性の治療時の要求に合わせた SOBP を作成可能にした点である。次章では、この台形ブラッグカーブを高精度に作成するための、専用のミニリッジフィルタ（MRF）の設計方法について述べる。

第3章 台形ブラッグカーブ（TBC）を形成する新型ミニリッジフィルタ（MRF）設計

本章では、第2章で定義した TBCI を、低エネルギー領域内で高い形状精度を有するように形成させることが可能なミニリッジフィルタ（MRF）の設計方法について述べる。

3-1 ブラッグカーブの Bortfeld の解析式による表現

本節では初めに、Bortfeld の解析式^[25,26]を用いたブラッグカーブの解析的表現について述べる。Bortfeld は入射エネルギー E の PBC のブラッグカーブ、 $D_{\text{PBC}}(z, E)$ 、を水ファントム表面から水ファントム内に垂直にビームを照射した状況を仮定し、ある深さ z における線量は、その深さ z のスキャン方向の平面全体の線量を積分した深部線量（Integrated depth-dose distribution：IDD）として表した。

次に、Bortfeld の解析式における $D_{\text{PBC}}(z, E)$ の計算手順を示す。初めに、入射エネルギー E [MeV] の陽子線の飛程 R_0 が以下の (3.1) 式で表される：

$$R_0 = \alpha E^p \quad (3.1)$$

ここで α は比例係数 [$\text{cm} \cdot \text{MeV}^{-p}$] で 0.0022、 p は Exponent of range-energy relation parameter で 1.77 である。次に、Gaussian range spectrum の偏差 σ_g が以下の (3.2) 式で表される：

$$\sigma_g^2 = \left(0.012 R_0(E)^{0.935} \right)^2 + \left(\frac{\Delta E}{E} \alpha^2 p^2 E^{2p-2} \right)^2 \quad (3.2)$$

ここで $\Delta E/E$ はエネルギー分散で、本研究では全入射エネルギーで 0.20% に統一した。

次に、ブラッグカーブを深さに応じて 3 つのセクション：プラトー領域、ピーク領域、ディスタル領域に分類する。各領域の深さ範囲が $z < R_0 - 10\sigma_g$ 、 $R_0 - 10\sigma_g \leq z < R_0 + 5\sigma_g$ 、 $R_0 + 5\sigma_g < z$ で定義される。ただし、ディスタル領域は線量を 0 とする深さの範囲である。プラトー領域とピーク領域の深部線量分布関数、 $D'(z)$ 、 $D(z)$ を以下の (3.3) 式、(3.4) 式にそれぞれ示す：

$$D'(z) = \frac{\Phi_0}{1+0.012 R_0} [17.93 (R_0-z)^{-0.435}] + \left(0.444 + \frac{31.7\epsilon}{R_0}\right) (R_0-z)^{0.565} \quad (3.3)$$

$$D(z) = \Phi_0 \frac{e^{-0.25K^2} \sigma_g^{0.565}}{1+0.012 R_0} \left[\frac{11.26}{\sigma_g} + D_v^{-0.565}(-K) + \left(0.157 + 11.26 \frac{\epsilon}{R_0}\right) D_v^{-1.565}(-K) \right] \quad (3.4)$$

$$K = \frac{R_0 - z}{\sigma_g}$$

ここで Φ_0 は初期陽子数[cm⁻²]、 D_v は放物柱関数、 ϵ は the fraction of the primary beam fluence contributing to the tail of energy spectrum で、本研究では 0.1 とした。

本研究では、これらの解析式を数式処理システム Mathematica ver11.3.上でプログラムし、すべての PBC の計算を行った。また Bortfeld の解析式内での飛程の定義はブラッグピーク後方の付与線量 80%の位置と定義している。しかし本研究では、詳細は 3-4 節で後述するが、形成する TBCI の飛程の位置を計画位置と一致させるために PBC のブラッグピークの頂点（相対的な付与線量が最大）の深さ z_{BP} の位置を把握する必要性が生じた。しかし、80% の定義の飛程の位置と z_{BP} の位置関係に関する記述は当該論文にはない。そこで本研究では、 z_{BP} は (3.1) ～ (3.4) 式を用いて治療エネルギー帯の 70~220 MeV までのエネルギーで 1 MeV 間隔で PBC を出力し、全ての z_{BP} を導出して (z_{BP} , E) マップを作成した。次に、それらを三次のスプライン補間で繋いだ関係式を導出し、任意の深さにブラッグピーク位置を生じる入射エネルギーを逆算可能にした。これにより任意の深さ z_{BP} に PBC のブラッグピークの頂点を発生させる入射エネルギー E が選択可能になった。

3-2 MRF を用いたブラッグカーブの変形方法

本論文ではこれまでに MRF の機能について、ブラッグピークをガウシアン状に広げるものと説明したが、厳密に言えば、MRF はブラッグカーブそのものを変形させる照射補償器具である。前述のように表現したのは、従来の使用目的がブラッグピークの幅を広げるように変形させることしかなかったためである。しかし、本質的には MRF はある程度任意の形状にブラッグカーブを変形させることが可能である。その変形方法を一言で述べると「一つのブラッグカーブを飛程減少量の異なる複数のブラッグカーブに分割し、それらを再度重畳して一つのブラッグカーブとすると、重畳されたブラッグカーブは元のブラッグカーブ

第3章

とは形状が異なる」である。本節ではこれを詳細に述べる。

図 3-1 は北海道大学病院陽子線治療センターに導入された MRF が照射ノズルに導入された例（図 3-1 左）及び外観の黒枠で示した MRF 部分（右）である（画像提供：北海道大学病院陽子線治療センター）。図 3-1 右について注目すると、MRF は微細な階段構造を 1 つのユニットとして、それが 1 次元的に周期的に設置されている。ブラッグカーブがどのように変形するかはこのユニットの設計で決まる。図 3-2 はその 1 ユニットの階段構造をモデル化したものであり、ある段の高さを h 、幅を x 、ユニット全体の幅＝周期を λ とする。一般的に MRF の 1 ユニットの周期は照射されるビーム径より小さいため、陽子線は自身のスキャン方向のビーム断面積（円）の中で異なる厚さの MRF を通過する。m 段目の MRF 部分を通過した陽子線は体内への進入前に飛程が h_m だけ減少し、その陽子線の占める割合は 1 周期内に同じ段厚さの段が対称的に配置されているため $2x_m/\lambda$ で表される。従って、MRF を通過した陽子線全体のブラッグカーブ $D_{\text{MRF}}(z, E)$ は以下の (3.5) 式^[18, 24]で解析的に表される：

$$D_{\text{MRF}}(z, E) = \sum_{m=1}^M \frac{2x_m}{\lambda} D_{\text{PBC}}(z+h_m, E) \quad (3.5)$$

$$\frac{2x_m}{\lambda} = w_m$$

ここで M は MRF の全段数である。(3.5) 式は、MRF を通過する陽子線の PBC ($D_{\text{PBC}}(z, E)$) を MRF の各段を通過した幅の割合、 $2x_m/\lambda$ 、に応じて分割し、それらの PBC を段厚さ分だけ浅い方向にシフトさせたものをすべて重畳した、という解釈である。従って、 $D_{\text{MRF}}(z, E)$ は段数 M 、段厚さ h_m 、段幅 x_m 、の設定で決まる。補足として、3-4 節で述べる TBCI の設計用として、本研究では m 段目の段が持つ段幅 x_m の周期に対する割合 $2x_m/\lambda$ を段幅比 w_m として定義する。言い換えれば、段幅比 w_m は元の PBC に対する m 段目の分割比である。

段幅比 w_m の設定の違いに伴うブラッグカーブの変形の差異を、実際に 2 つの異なる MRF 構造を用いて示す。図 3-3 は 2 種類の MRF：MRF-A と MRF-B の周期方向の断面を図示したものであり、どちらの MRF も周期 $\lambda=5.0$ mm とした。表 3-1 及び表 3-2 はそれらの段厚さ h_m と幅比 $2x_m/\lambda$ の設定である。図 3-4 は $E=117.2$ MeV の PBC（ブラッグピーク深さ $z_{\text{BP}}=10.0$ cm）を図 3-3 で示した MRF に対して (3.5) 式を適用した場合に作成される $D_{\text{MRF}}(z, E)$ をそれぞれ示したものである。このように、MRF 構造の差異により変形後のブラッグカーブ形状も異なることが分かる。

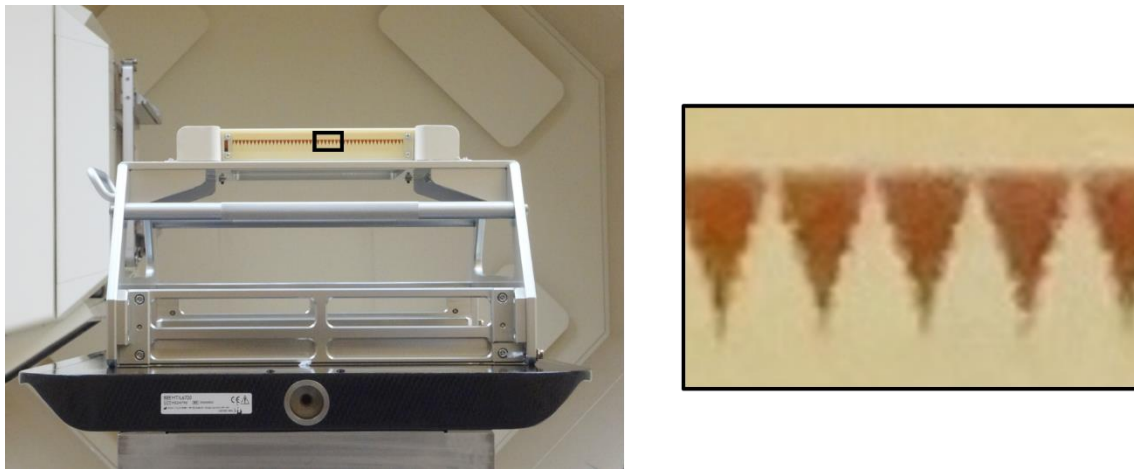


図 3-1 (左) 設置された MRF の外観、(右) MRF の拡大図

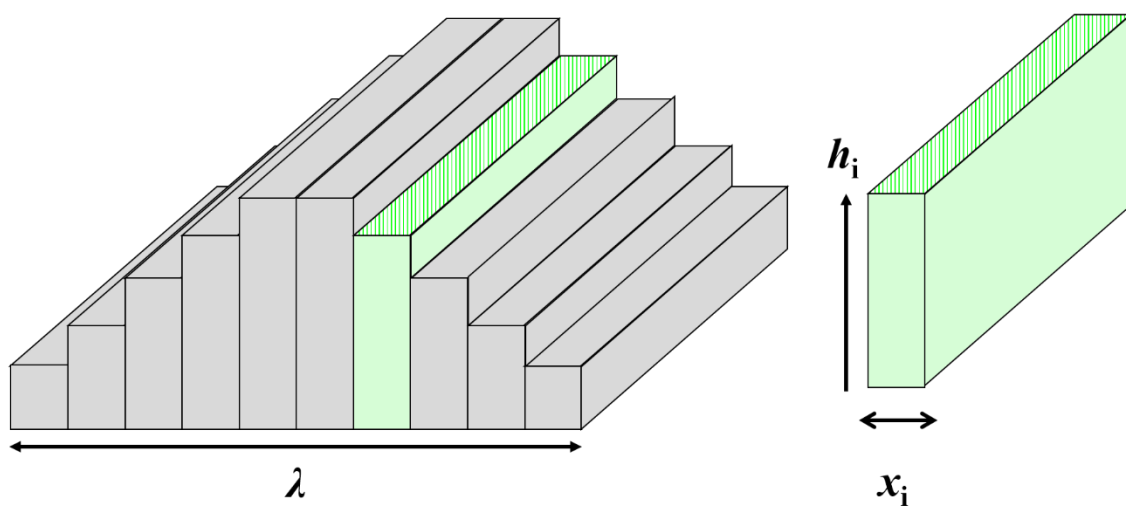


図 3-2 1次元周期階段構造を持つ MRF の 1 ユニットのモデル構造

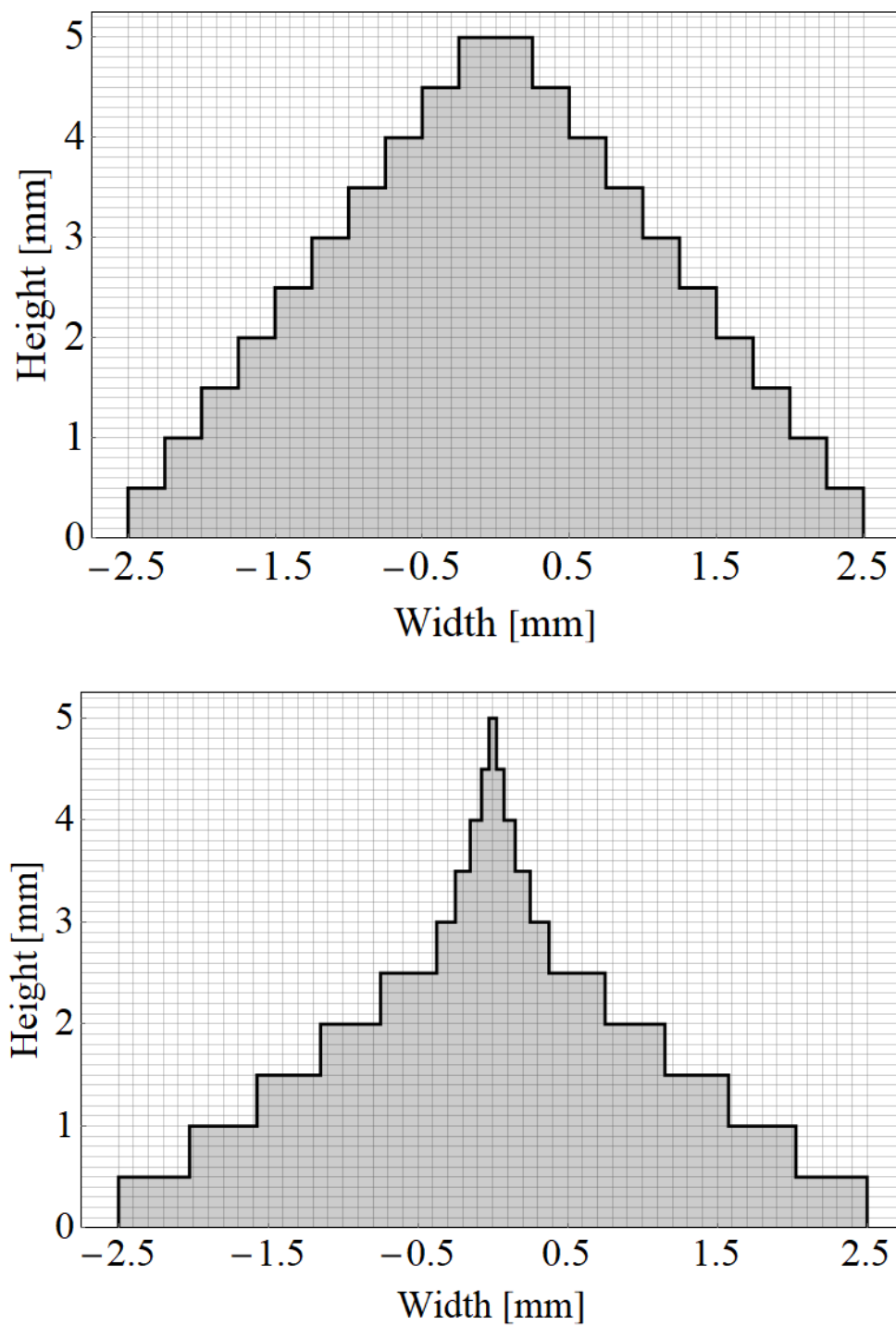


図 3-3 (上) MRF-A の周期方向の断面、(下) MRF-B の周期方向の断面

第3章

表 3-1 MRF-A の設計

段厚さ h_m [mm]	段幅比 $2x_m/\lambda$ [%]
0.5	10.0
1.0	10.0
1.5	10.0
2.0	10.0
2.5	10.0
3.0	10.0
3.5	10.0
4.0	10.0
4.5	10.0
5.0	10.0
100.0	

表 3-2 MRF-B の設計

段厚さ h_m [mm]	段幅比 $2x_m/\lambda$ [%]
0.5	19.0
1.0	18.0
1.5	17.0
2.0	16.0
2.5	15.0
3.0	5.0
3.5	4.0
4.0	3.0
4.5	2.0
5.0	1.0
100.0	

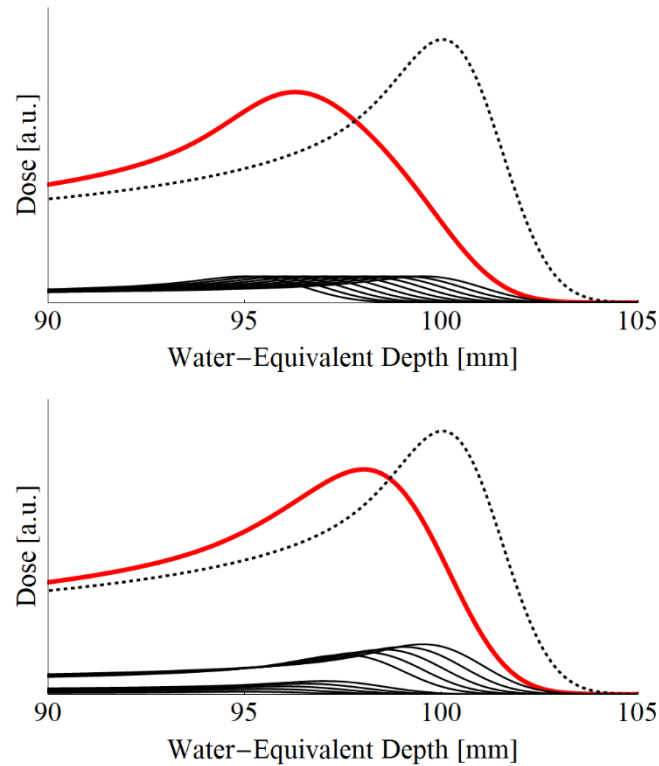


図 3-4 (上) MRF-A で作成された $D_{\text{MRF}}(z, E)$ 、(下) MRF-B で作成された $D_{\text{MRF}}(z, E)$ 。赤線が $D_{\text{MRF}}(z, E)$ 、黒実線が各 $2x_m/\lambda$ $D_{\text{PBC}}(z+h_i, E)$ 、黒点線が $D_{\text{PBC}}(z, E)$ をそれぞれ示す。

3-3 MRF の設計に関わる一般的な制限要素

初めに、図3-5に本研究で前提とする MRF の初期構造と関連する設計パラメータを示す。この MRF のパラメータは「最小厚さ： $h_{\min}$ 」、「最大厚さ： $h_{\max}$ 」、「固定段差： Δh 」、「段幅： x_m または 段幅比： w_m 」、「周期： λ 」という 5 つの設計パラメータを持つ。また、最大厚さ・最小厚さ・固定段差の設定から「MRF の総段数： M 」も自動的に決まり、 m 段目の段厚さ h_m は最小厚さと固定段差の設定から自動的に決まる。このように設定した理由は、3-2 節では段数 M 、段厚さ h_m 、段幅 x_m を設計して $D_{\text{MRF}}(z, E)$ を最適化すると述べたが、実際の設定では 3 つのパラメータを変数とするのではなく、段厚さと総段数をあらかじめ決め、残った段幅を設計して最適な $D_{\text{MRF}}(z, E)$ を作成する手法を取るためである。これは PBC の飛程減少量とその範囲をあらかじめ決めてしまい、MRF の段幅比=PBC の分割比を最適化して目的形状のブラッグカーブを得るという考え方である。

本研究も同様の手法で設計パラメータを決定するが、これらのパラメータは加工や線量分布への影響といった側面からそれぞれに制限が課される。そこで本節では TBCI 用の MRF の具体的な設計手法の説明の前に、それらの制限要素について詳細を述べる。

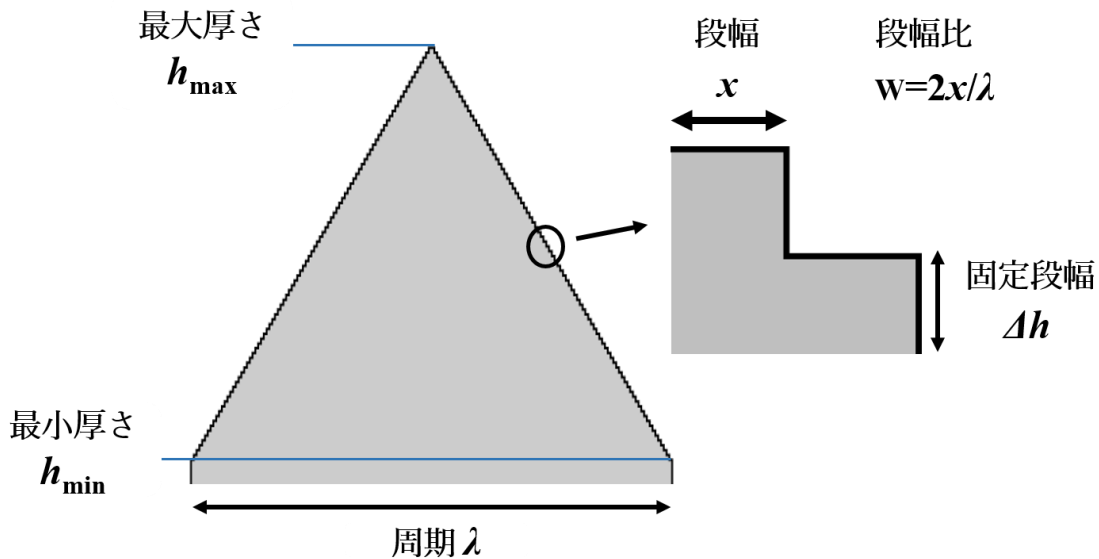


図 3-5 本研究で前提とする MRF の初期構造と関連する設計パラメータ

3-3-1 製造・加工面の制限要素

本項では MRF の加工上の制限を述べる。初めに、MRF に使用される一般的な素材はアル

第3章

ミニウム合金またはアクリル樹脂であり、散乱体照射法ではブラッグピークを大きく広げるために金属材料が採用されていたが、スキャンニング照射法ではブラッグピークを数ミリメートルに広げるだけであるためアクリル樹脂を採用することが多い。そこで本研究で設計する MRF もアクリル樹脂製であることを前提とした。アクリル樹脂の代表的な素材はポリメタクリル酸メチル樹脂（Polymethyl methacrylate：PMMA）で、組成が $[C_5H_8O_2]_n$ 、質量密度が 1.18 g/cm^3 である。PMMA は陽子線の媒質中での振る舞いが人体と近い性質を持ち、ビームの散乱能が低くエネルギー減衰（飛程減少）能が高いため、Energy-degrader（飛程減少を目的とした照射補償器具の総称）として適した素材である。

PMMA の加工において制限を受ける設計パラメータは最小厚さ $h_{\min}$ と段幅 x_m の段差 Δh に対する斜度比 $\Delta h/x_m$ の2つである。最小厚さ $h_{\min}$ について、多くの MRF は PMMA を切削加工して作成されるが、Weber (1999) らはプレートの“Stability”を確保するためには最低 0.3 mm 程度の板厚（すなわち $h_{\min}$ ）を要すると述べている^[18]。また、MRF の階段構造は微細であるため、ユニットの頂点（ $=h_{\max}$ ）や谷（ $=h_{\min}$ ）領域は周期方向の厚みが極めて薄くなるため加工が難しいという制限がある。Weber は彼が設計したフィルターの頂点付近の理想的な段幅は $30\text{ }\mu\text{m}$ であったが、加工精度の限界から実際の設計が $60\text{ }\mu\text{m}$ となり、それ故に測定されたブラッグカーブ形状は理論形状からほんの僅かにズレたことを報告している（このため、予め頂点付近の周期方向の厚みが $80\text{ }\mu\text{m}$ より薄い部分をカットしたフィルターを設計した例もある^[27]）。従って、頂点付近の厚みがあまりに薄くならないよう、頂点の段にはある程度の段幅を持たせるべきである。また、同様の理由から谷部分もある程度の段幅が必要となる。しかし、この最低限度の段幅に関する記述はなく、段幅の具体的な制限範囲は不明確であった。そこで本研究ではこれまでに臨床利用された複数の PMMA 製のフィルターの斜度比 $\Delta h/x_m$ を階段部全体に渡って検証した結果、 $\Delta h/x_m < 6.0$ という共通条件を見つけた。従って、本研究で設計する MRF の階段構造部は必ずこの条件を満たすように設計した。ただし、PMMA の加工精度：数～数十マイクロメートルのオーダーであるため、大前提として $\Delta h/x_m$ はこの加工精度で十分設計可能であるものとする。

3-3-2 ビームの線量分布への影響面の制限要素

本項では MRF のビームへの線量分布への影響上の制限を述べる。この制限を受ける設計パラメータは最大厚さ $h_{\max}$ と周期 λ である。

初めに最大厚さ $h_{\max}$ に関する制限について述べる。最大厚さ $h_{\max}$ はビームのスキャン方向のプロファイルに関わるパラメータであり、単に $h_{\max}$ が大きいほど散乱が大きく、MRF

第3章

を通過した後のビーム径が広がるという懸念である。ビーム径の拡大はスキャン方向への正常組織への付与線量の増大を意味し、それ故に治療計画としては避けるべきことである。そのため、 $h_{\max}$ は $D_{\text{MRF}}(z, E)$ が目的形状のブラッグカーブの形状精度を確保できる範囲の中で出来るだけ小さく設計することが一般論としてあげられる。しかし、既存の研究では $h_{\max}$ の上限値に関する具体的な言及は無いため、その厚さ以上の段が TBCI の形成に大きく必要とされない限りは $h_{\max}$ を 10.0 mm 以下に設計するものとした。

次に、周期 λ の制限について述べる。周期 λ もまたビームのスキャン方向のビームプロファイルに関わるパラメータである。これを言い換えると、(3.5) 式が成立するための条件である。図 3-6 は垂直方向に入射してきた強度分布を一樣とする陽子線ビームが、MRF を通過しない場合 (W/O MRF) と同じ階段ユニット構造で周期 λ の異なる MRF を通過した直後のビームの線量分布の推移を表したものである。MRF が無い場合と比較し、MRF がある場合は、ビームの深部方向は MRF の厚さの分だけ広がっているが、ビームのスキャン方向は MRF の構造を反映した線量分布となっている。この線量分布は媒質（人体）内を侵入する過程で多重クーロン散乱の影響によりスキャン方向に広がり、各段を通過したビームが互いに混ざり合うことで MRF の構造をぼかしていく。このとき、Bortfeld の解析式によるブラッグカーブの前提はある深さにおける付与線量はその深さのスキャン方向の積分線量であるため、(3.5) 式の数式及び図 3-4 が成立するには、MRF を通過して分割されたビームそれぞれがスキャン方向のどの位置にも等しく線量を付与するという条件が必要になる。これを前提に図 3-6 を見ると、 λ が小さければ散乱によって MRF の構造を除去された結果、スキャン方向に均一（均等）なビームプロファイルが作成されることで前提条件を満たすが、 λ が大きいと散乱でも MRF の構造が除去できずにスキャン方向のビームプロファイルに不均一さが生じ、前提条件を満たしていない。この場合、図 3-4 に示したようなブラッグカーブの分割・重畳によるブラッグカーブ変形原理は成立せず、少なくとも図 3-4 に示したような変形ブラッグカーブにならないことは明白である。このため、原理的には λ は小さい方が有利であり、3-3-1 項で述べた加工精度と相談しながら可能な限り小さい値にすればよい。

また、上記の前提では一樣な強度分布で原理を説明したが、スポットスキニング照射法で実際に MRF を通過する際のビームプロファイルはスキャン方向に二次元ガウシアン近似系である。そのため、非一樣分布を持つ一本のペンシルビーム単体で見れば MRF の段幅比 $\neq \text{PBC}$ の分割比であるが、スポットスキニング照射法は全スポットをスキャンすることによってスキャン方向に一樣な強度分布を形成するため、最終的な線量分布は上述した状況と同様の原理が適用される。一樣な強度分布を形成するためのスキャン条件はペンシルビームのビーム径 σ に対して $\lambda < 1.6\sigma$ であり、これを満たせばスキャン方向に 0.1%未満の線量

均一性を達成できる^[15, 18]。ただし、1次元方向に周期を持つ MRF は周期に直交する方向に線量不均一性が生じやすい^[28]ため、もう少し余裕をもってこの条件を満たすことが望ましい。余談ではあるが、近年ではビーム径がより小さい炭素イオン線への対応も考慮して2次元周期構造（コーンタイプやハニカム構造タイプなど）を持つフィルター類の開発も近年進められている^[29-32]。

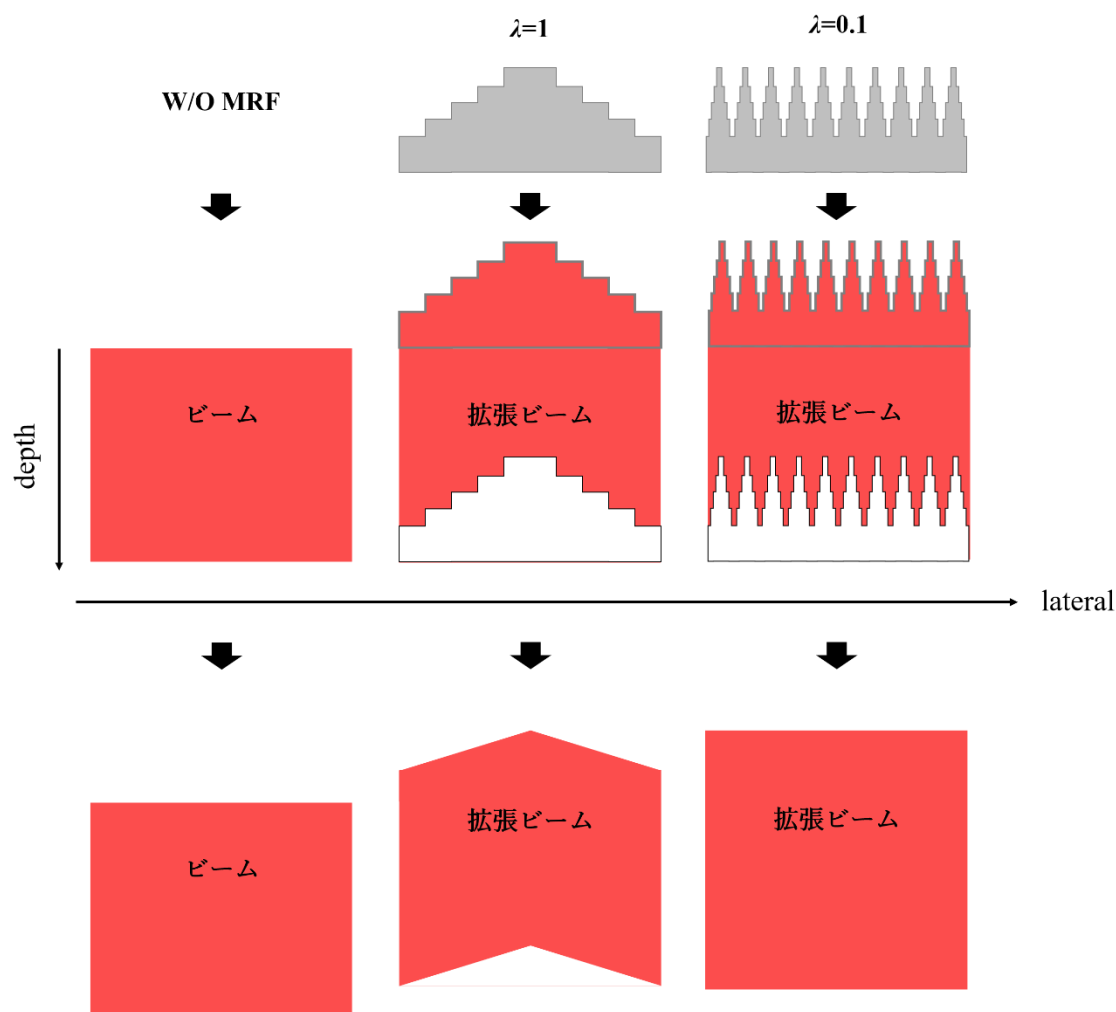


図 3-6 周期の異なる MRF を通過した直後の線量分布の推移。(左) MRF が無い場合、(中) 周期 $\lambda=1$ とした MRF を通過した場合、(右) 周期 $\lambda=0.1$ とした MRF を通過した場合

3-3-3 MRF の適用入射エネルギー範囲に関わる制限要素

本項で説明する制限は、3-3-1 項や 3-3-2 項で述べた MRF に共通する絶対的な制限要素で

第3章

はないが、本提案手法の SOBP 作成原理を成立させるのに考慮すべき制限要素である。タイトルにある「MRF の適用できる入射エネルギー範囲」とは「その MRF が目的形状の $D_{\text{MRF}}(z, E)$ を高い精度で得られる入射エネルギーの範囲」という意味である。これについて詳細に述べる。

(3.5) 式において、ある入射エネルギー E の PBC をベースに設計した MRF は、その入射エネルギーの PBC は目的形状の $D_{\text{MRF}}(z, E)$ を得られる。しかし、入射エネルギーが変化すると、PBC の形状の変化に起因して作成される $D_{\text{MRF}}(z, E)$ の形状も若干変化する。本研究の提案手法は同じ形状の台形ブラッグカーブを重ねて SOBP を作成することが大前提にあるため、この入射エネルギーの変化に対する $D_{\text{MRF}}(z, E)$ 、すなわち $D_{\text{TBC3}}(z, E)$ の形状変化の影響は最小限に抑えることが必須となる。そのために制限される要素は固定段幅 Δh であり、 Δh が小さいほど入射エネルギー変化の影響が小さくなり、MRF の適用入射エネルギー範囲が広がる。これを示すため、周期 $\lambda=5.0$ mm、 $h_{\text{min}}=1.0$ mm、 $h_{\text{max}}=7.0$ mm、 w_m は全ての段で等しいとした MRF に対して固定段幅 $\Delta h=2.0$ mm 及び 0.1 mm である 2 つの異なる MRF を設計し、それらの MRF に $E=69.8, 95.8, 117.2$ MeV ($z_{\text{BP}}=40, 70, 100$ mm) の $D_{\text{PBC}}(z, E)$ を入射し、それぞれの $D_{\text{MRF}}(z, E)$ を作成した。

図 3-7 は $\Delta h=2.0$ mm とした MRF (図上) で作成された 3 つの入射エネルギーの $D_{\text{MRF}}(z, E)$ を示したもの (図下) である。図 3-7 について、最も入射エネルギーの高い $D_{\text{MRF}}(z, E)$ の形状を基準にすると、入射エネルギーが低下するほど基準と比較して形状変化が大きいことがわかる。これは入射エネルギーの低下に伴う元の PBC のブラッグピークの先鋭化によって分割された PBC 同士の重畳が不十分となり、分割 PBC のブラッグピークが $D_{\text{MRF}}(z, E)$ に反映された格好になった。一方、図 3-8 は $\Delta h=0.1$ mm とした MRF (図上) で作成された 3 つの入射エネルギーの $D_{\text{MRF}}(z, E)$ を示したもの (図下) である。図 3-7 と同様に最も入射エネルギーの高い $D_{\text{MRF}}(z, E)$ の形状を基準にすると、図 3-7 と比較して形状変化が小さいことが分かる。これは固定段差が十分に小さく、分割された PBC 同士の重畳が十分為されているためである。従って、本研究がターゲットとする低エネルギー領域では特にブラッグピークがシャープな領域であるため、固定段差は出来るだけ小さくした微細階段構造の MRF を設計することが望ましい。ただし、あまりに固定段差を小さくしすぎると加工が難しくなるという点があるため、どちらの影響も考慮して適切に設定しなくてはならない。

また、一点補足として、従来のガウシアン状にブラッグピークを広げる MRF よりも提案手法の台形ブラッグカーブを作成する MRF の方が、MRF の微細構造化の重要性が高いことについて触れる。これは、ガウシアン の性質の一つに、ある幅のガウシアンは複数のより幅の小さいガウシアンの重畳で作成できるということがあり、それ故にもともとガウシア

第3章

ンに近い形状を持つブラッグピークは多少幅が変化してもガウシアンを形成しやすい。しかし、本研究の目標形状は台形であるためそのような有利な性質は持っていない。それ故に入射エネルギーの変化に対する目標形状のロバスト性はガウシアンより低いため、加工しやすいという理由だけで非微細構造型の MRF を設計してはならない。

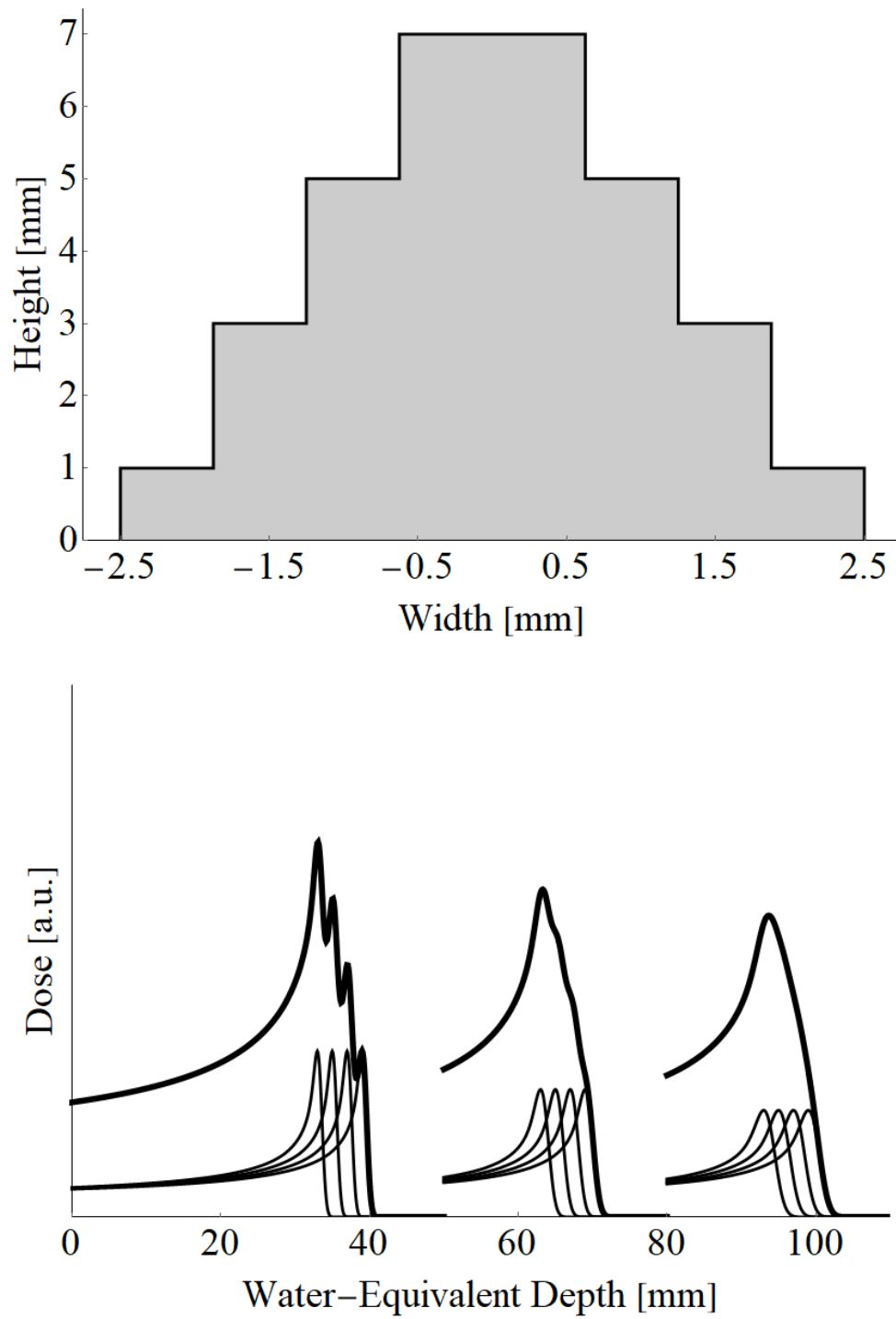


図 3-7 (上) $\Delta h=2.0$ mm とした MRF、(下) 作成された 3 つの $D_{\text{MRF}}(z, E)$

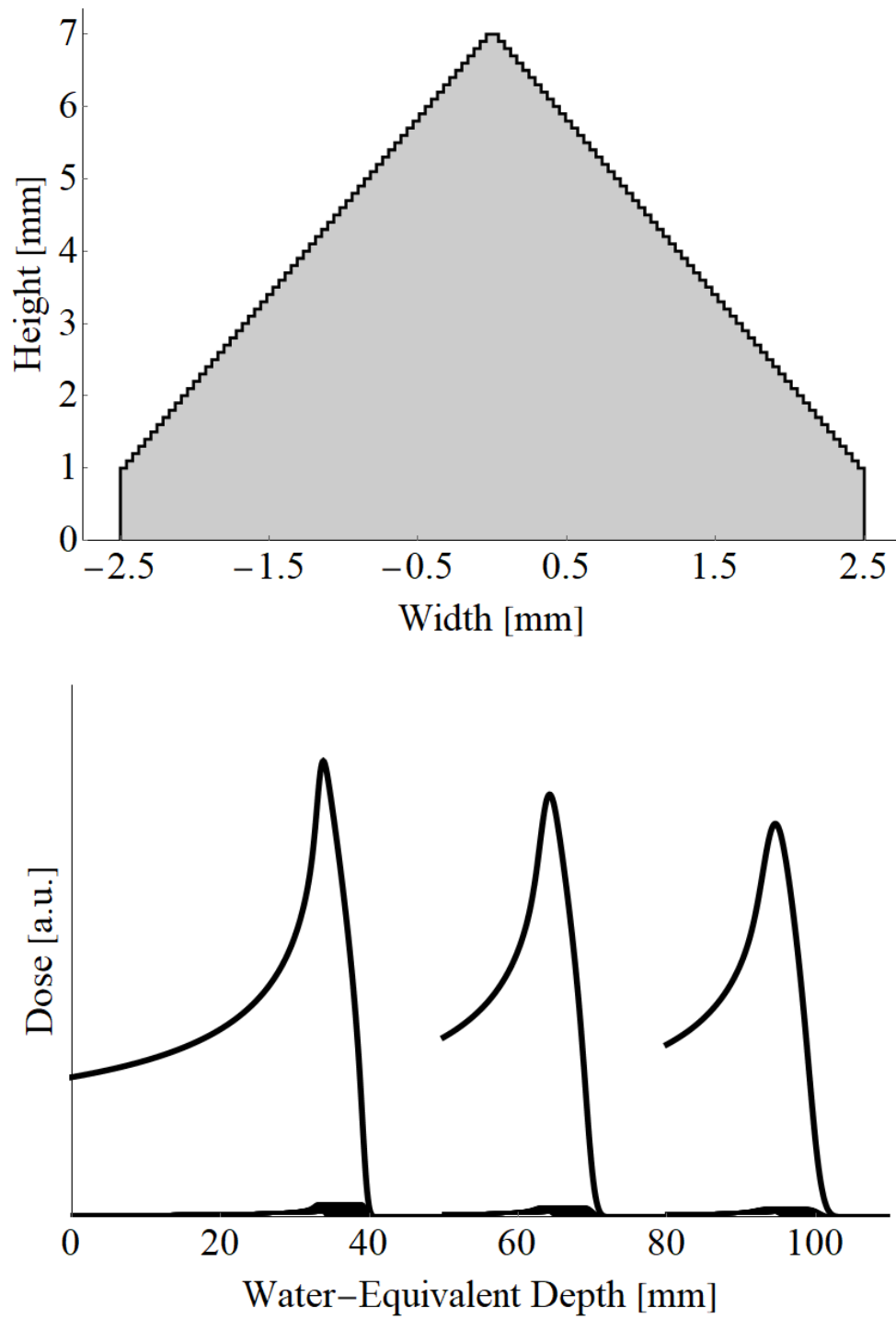


図 3-8 (上) $\Delta h=0.1$ mm とした MRF、(下) 作成された 3 つの $D_{\text{MRF}}(z, E)$

3-4 本研究における TBC 用 MRF の設計方法

前節では MRF 設計における従来の制限要素について述べた。それらを考慮した上で、本節では下記に示す TBC 用の MRF の設計手順について詳細に述べる。本研究の設計方法のメインパートは3段階に分かれており、1段階ずつ順に説明する。

ただし、本節では先に2つの事前設定を述べる。1つ目は、本節も含めたこれ以降の説明は飛程が 40 mm であり $l=3.0$ mm の TBC3 をベースに行うことである。これは、TBC3 が PBC を用いた場合と比較してエネルギーレイヤー数を $1/3 \sim 2/3$ に減少し、かつ L_{80-20} の理論値 1.80 mm が低エネルギー領域の PBC の L_{80-20} と比較して大きな差がないことが期待されるためである。2つ目は本研究における低エネルギー領域内の使用可能な入射エネルギー領域の設定である。表 1-1 に示した M. D. Anderson の入射エネルギー設定は「飛程」の位置を基準に設定されたものであり、この後に述べる TBC3 (TBCI) の設計に必要なブラッグピークの生じる位置 z_{BP} に対応していない。そこで本研究では z_{BP} の位置間隔を飛程間隔とみなして表 3-3 に示す入射エネルギー範囲と飛程間隔を設定した。図 3-9 は表 3-3 に示した入射エネルギーにおいて利用可能な PBC を示したものである。また、 d が 3.0 mm 以下の領域ではその d の幅の範囲を全て 30 mm としたのは、第4章で行う SOBP 作成時の物理的特性の比較を容易にするためである。

表 3-3 本研究における PBC の飛程間隔 d とブラッグピーク深さ z_{BP} の範囲の設定

ブラッグピーク深さ z_{BP} [g/cm ²]	飛程間隔 d [mm]	エネルギー領域 [MeV]
4.0 ~ 7.0	1.0	69.8 ~ 95.8
7.2 ~ 10.0	2.0	97.3 ~ 117.2
10.3 ~ 13.0	3.0	119.1 ~ 135.9
13.4 ~ 17.0	4.0	138.2 ~ 158.1

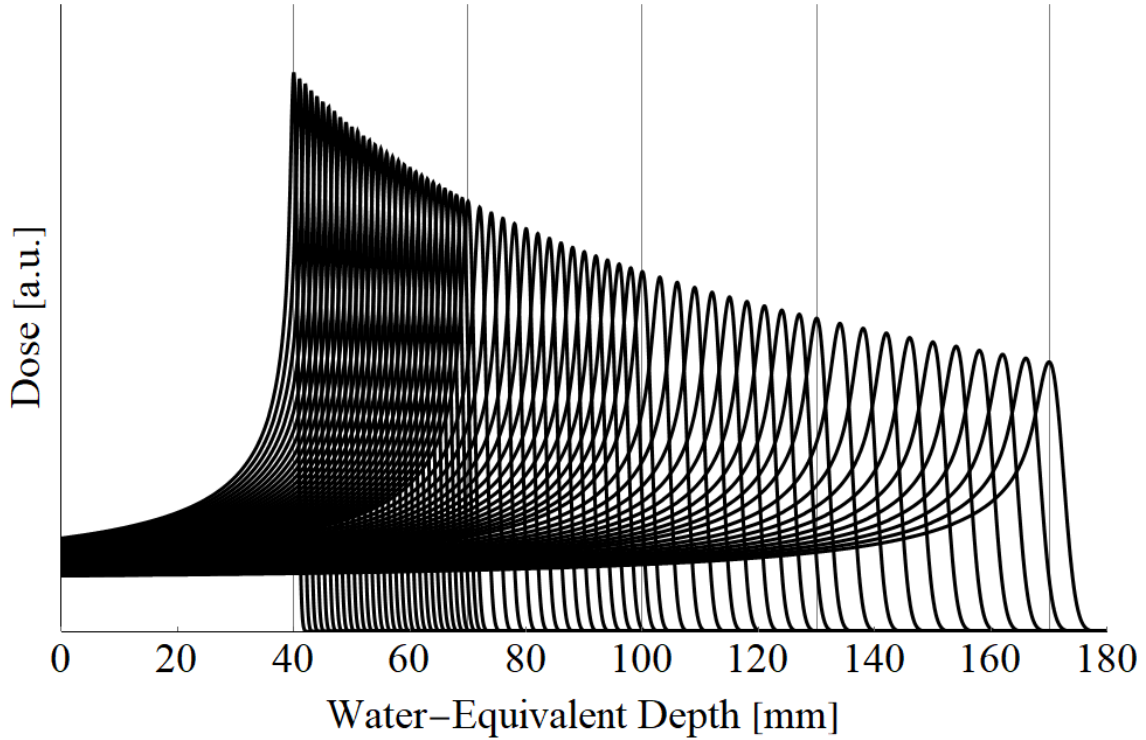


図 3-9 本研究で利用可能な PBC

3-4-1 作成する TBC の適切な目標形状の設定及び形状精度の評価方法

MRF を用いて精確な形状を有する TBC3 の作成において、(3.5) 式で示した左辺の $D_{\text{MRF}}(z, E) = D_{\text{TBC3}}(z, E)$ の目標形状は理想的には図 2-9 に示した形状であるが現実的には不可能である。そこで本研究では TBC のプラトー領域の精確な成形は考慮せず、ピーク領域の台形部分 (proximal part, flat-top part, distal part) を高精度に作成することを目標とした。

ピーク領域に限定した高精度の $D_{\text{TBC3}}(z, E)$ の作成方法として、本研究では図 3-10 に示すように初めに目標とする台形状を設定し (黒線)、更にその台形上に 0.2 mm 間隔で点を設定し、そこから台形の「角」と「尾」の部分に相当する部分の点 (青点) を除外した計 41 点の台形の形状の代表点 (赤点) を設置した。各代表点の (深さ, 線量) を $(z, D(z))$ とし、全代表点の (深さ, 線量) データを取得した。一方で、 $D_{\text{TBC3}}(z, E)$ も各代表点と同じ深さ位置で (深さ, 線量) = $(z, D_{\text{TBC3}}(z, E))$ データを取得した。次に以下の (3.6) 式を定義した

$$\sum_{n=1}^{41} (D(z_n) - D_{\text{TBC3}}(z_n, E))^2 \quad (3.6)$$

ここで n は n 番目の代表点を示す。(3.6) 式は各代表点と解析式の全 41 点の線量残差の二乗和であり、最適化アルゴリズムにガウス・ニュートン法を適用した最小二乗法によってこれを最小化し、 $D_{TBC3}(z, E)$ の形状精度を最大化した。この際、青点で示した位置を除外した理由は、flat-top part 両端の「角」部分は不連続点であるがゆえに成形が極めて難しく、計算に入れ込むとかえって全体の形状精度が劣化するためである。本手法は台形全体の形状精度が求められるため、「点」の形状精度を求めるあまり「辺」部分の形状精度を劣化させることは望ましくない。また、「尾」の部分を除外した理由は、PBC 自体が distal 側にわずかな尾の線量分布を有するため、どんなに精密に重畳しても台形にその尾が反映されることは避けられないためである。つまり、尾の領域を最適化計算に組み込むと成形の難しい尾の制御に比重が置かれる分だけ台形全体の形状精度が劣化する恐れがあるためである。これも点と同様の理由から望ましくないと判断し、除外した。そのため残った赤点で示す台形上の代表点を用いて最適化計算を行ったが、(3.6) 式の最適化計算で探索された変数パラメータは MRF の段幅比 w_m のみである。この理由を次項で述べる。

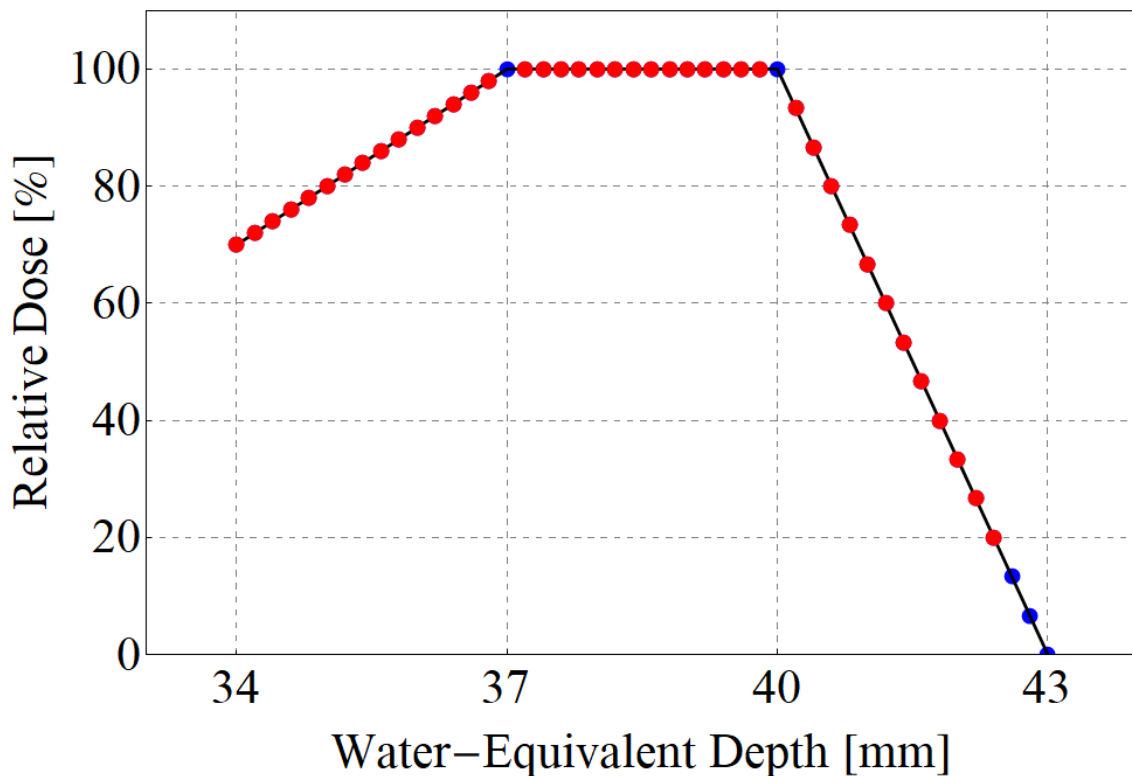


図 3-10 最適化計算用の台形（黒線）、代表点（赤点）、計算から除外した点（青点）

3-4-2

TBC 用 MRF 構造の最適化計算のための適切な初期パラメータ設定の探索

前項で示した (3.6) 式を用いて高精度な $D_{TBC3}(z, E)$ を設計するために MRF の構造を最適化するが、その MRF 構造の適切な初期設定がこの段階では不明である。そこで本研究では 3-3 節で言及した MRF の一般的制限要素を考慮しつつ、高い形状精度を持つ TBC3 を設計するための MRF の初期構造を探索するための適切な MRF 構造の初期パラメータ設定を探索することから始めた。これを第一段階の設計計算とする。

図 3-11 はこの計算における MRF の最も Primitive な初期設定である。一点、材質がこれまで述べた PMMA ではなく水等価物質であることについて先に説明する。(3.5) 式に示した MRF によるブラッグカーブの変形式は陽子線が通過する材質を水と仮定しており、それ以外の材質を通過する場合は材質の厚さを水に換算した厚さ (水等価厚) にする必要がある。PMMA の場合はその厚さに 1.165 倍^[33]した値が水等価厚である (例: PMMA の 10 mm は水の 11.65 mm)。これを逆に言うと、水等価物質で作成した MRF の高さ構造を 1.165 倍に圧縮すれば PMMA 製の MRF を設計したことと同義になる。そのため本研究では (3.5) 式の仮定に沿うように設計時の MRF の材質は水等価厚とした。この前提を踏まえ、以下に MRF の構造パラメータ及び入射エネルギー E の設定とその根拠をまとめる:

- $h_{\max}=9.0$ mm : TBC3 のピーク領域の 3 つのパートの総幅に相当
- $h_{\min}=0.5$ mm : PMMA の板厚の下限 0.3 mm を十分に満たすように
- $\Delta h=0.1$ mm : 適用入射エネルギー範囲確保のため (3-3-3 項参照)
- $M=86$: 上述した $h_{\max}$ 、 $h_{\min}$ 、 Δh の設定から自動的に決定
- $\lambda=6.4$ mm : 低エネルギー領域の MRF 通過時のビーム径 (最小で 5.0 mm 弱) に対して $\lambda < 1.6 \times$ ビーム径を十分に満たすように設定
- $E=72.8$ MeV : PBC の $z_{BP}=43.0$ mm となる入射エネルギーであり、設定した $h_{\min} \sim h_{\max}$ の範囲で全ての分割された PBC が台形領域内にそのブラッグピークを発生させ、台形形状の形成に関与可能になる

これらの設定の結果、残った構造パラメータは各段幅 x_m のみである。(3.5) 式の $2x_m/\lambda$ の項を w_m に変換すると、(3.5) 式は PBC の分割比 w_m を最適化して最も形状精度の高い $D_{TBC3}(z, E)$ をすることに等しく、(3.6) 式の線量残差の二乗和は w_m に依存して決まる値になる。この w_m の最適化計算において、本来は段幅 x_m が $\Delta h/x_m < 6.0$ の制限を受けるべきである。ただし 6.0 という値は PMMA のものであり、水等価物質で考える場合はその厚さを 1.165 倍に圧縮した際に < 6.0 を満たせば良いため、水等価物質での設計段階では $\Delta h/x_m < 7.0 (6.0 \times 1.165)$

第3章

である。しかし、この第一段階での設計計算では故意にその制限を制約条件に加えなかった。この理由は、段幅比 w_m に制限を設けないことで、理論上最も形状精度の高い $D_{TBC3}(z, E)$ を作成して台形の作成能力のポテンシャルを評価する目的と、最も形状精度の高い $D_{TBC3}(z, E)$ を作成するのに必要とされる厚さの段の傾向を明確にするためである。

図 3-12 は最適化計算で計算された、ある厚さの段 h_m に対する段幅比 w_m のプロットであり、図 3-13 は設計された MRF 及び形成された $D_{TBC3}(z, E)$ をそれぞれ示したものである。図 3-13 中の「 Δ Dose of S.D.」は (3.6) 式の各代表点の線量残差の（不偏分散の）標準偏差を表しており、以降の MRF 構造の変更に伴う形状精度の変化（劣化）を定量的に示す指標として導入した。図 3-12 より、最も形状精度の高い $D_{TBC3}(z, E)$ に必要とされる段は特定の段に依存しており、極めて離散的な分布であることが分かる。この結果が図 3-13 に示す MRF 構造に反映されており、微細ではない大まかな階段構造となった。そのため、この構造は広い入射エネルギー領域で使用するには不適である。一方、作成された $D_{TBC3}(z, E)$ は極めて高い形状精度を確保できた。赤線で示した $D_{TBC3}(z, E)$ が黒点をよくトレースしており、かつ最適化計算時に除外した「角」領域は極めて連続的に滑らかに接続されており、「尾」領域も終端部に若干のテールが生じた以外は distal part の目標ラインに沿うことが可能であった。この結果は MRF の設計により高い形状精度を持つ TBC3 が作成可能であることを意味する。

次に、段幅比 w_m の制限を設ける正確な最適化計算における適切な MRF 構造の初期パラメータ設定をこの計算結果から考察する。 $\Delta h/x_m < 7.0$ の設計に $\Delta h = 0.1 \text{ mm}$ を代入すると、 x_m の条件は $0.1/7.0 < x_m$ となり、約 0.0143 mm 以上の x_m の段幅を要求される。これを段幅比 $w_m = 2x_m/\lambda$ で換算すると w_m は 1 周期の約 0.45% の段幅を要求する。即ち、最適化計算の制約条件は $0.45\% \leq w_m$ となるが、仮に $M=86$ 段すべてが 0.45% ずつ初期値を持った場合、それは周期の 38.7% を使用しており、最適化計算は事実上残った 61.3% の段幅をどの段にどの程度振り分けるという計算をしている。仮にこの計算に関与する段数が少なくなれば最適化計算に振り分けられる段幅が増加し、その分 $D_{TBC3}(z, E)$ の形状精度が向上することが期待される。

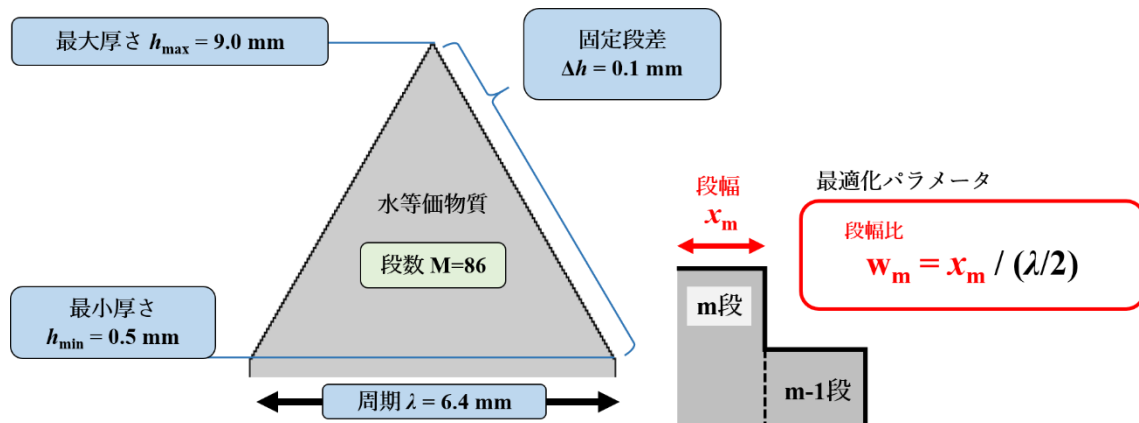


図 3-11 MRF の適切な初期構造パラメータ探索のための MRF 構造の primitive setting

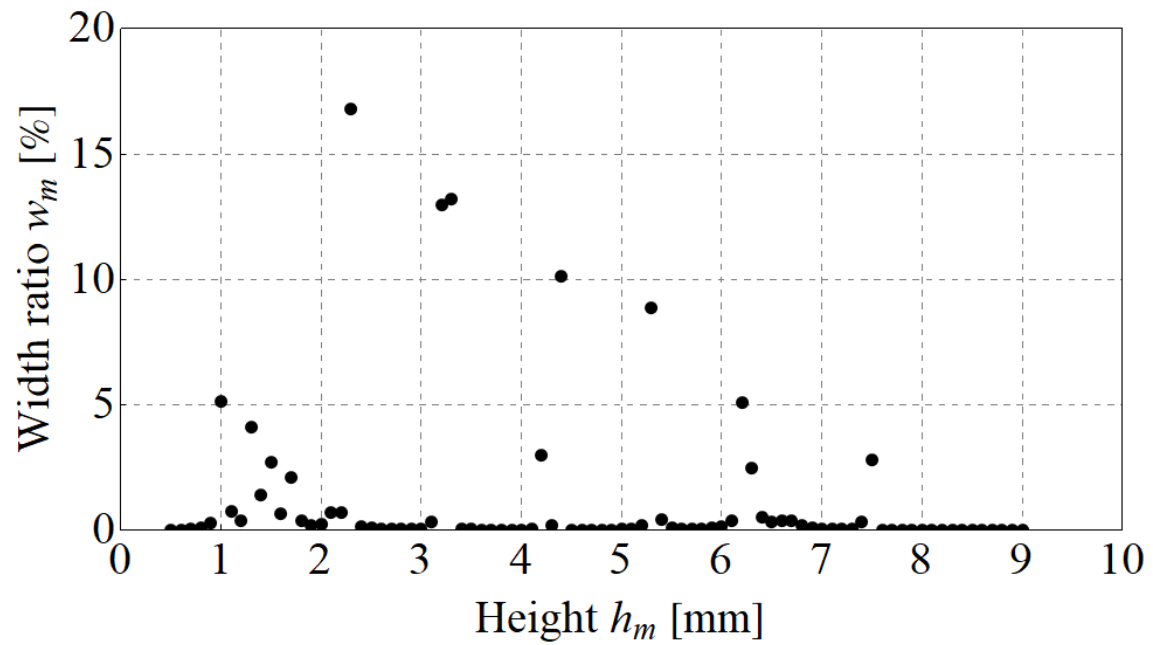


図 3-12 第一段階の計算におけるある厚さの段 h_m に対する段幅比 w_m のプロット

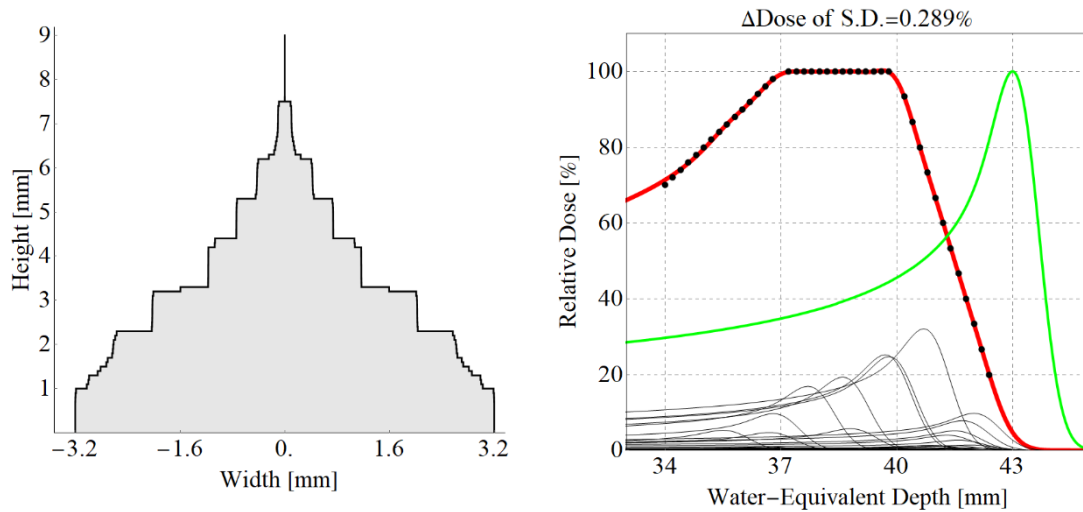


図 3-13 第一段階の計算で設計された MRF (左) 及び $D_{TBC3}(z, E)$ (右)。右において緑線は $D_{PBC}(z, E)$ 、黒線は分割された $D_{PBC}(z, E)$ 、赤線は $D_{TBC3}(z, E)$ 、黒点は形状代表点をそれぞれ示す。

3-4-3 再設定された MRF 構造パラメータにおける最適化計算

本研究では図 3-12 の結果を参考に、段数を削減するために $h_{\min}$ を 1.0 mm に底上げし、 $h_{\max}$ を 7.5 mm にカットした。除外された厚さ領域は段幅比がほぼ 0 であるため、形状精度を損なわずに最適化計算の結果を向上させることが期待される。また、途中の段にも段幅比が 0 である段は複数存在するが、それらを除外した場合、微細階段構造を作成することが不可能となるため、それらを除外することはしていない。この調整により計 20 段が除外されたため、総段数 $M=66$ とし、段幅比 w_m に制約条件 $0.45\% \leq w_m \leq 3.00\%$ を設けて w_m の最適化計算を再度行った。下限値 0.45% は前述した理由から、上限値 3.00% は残った段幅が図 3-12 中の大きい段幅比の段に集中し、MRF 構造が離散的になりすぎないように防ぐためである。

図 3-14 は第二段階の w_m の最適化計算結果としての、ある厚さの段 h_m に対する段幅比 w_m のプロットであり、図 3-15 は設計された MRF 及び形成された $D_{TBC3}(z, E)$ をそれぞれ示したものである。図 3-12 と図 3-14 の w_m の分布を比較して見ると、元々高い w_m を得ていた厚さの段の周辺に上限値の w_m を集中させている。この結果、図 3-15 に示すように、MRF の斜面の連続性は高まっている。また、作成された $D_{TBC3}(z, E)$ も高い形状精度を確保できており、赤線で示した $D_{TBC3}(z, E)$ が黒点をよくトレースしている。線量残差の標準偏差を比較しても、第一段階の 0.289% から第二段階の 0.362% と大きな増加がないことから、この MRF でも形

状精度をさほど劣化させずに $D_{TBC3}(z, E)$ を作成可能である。

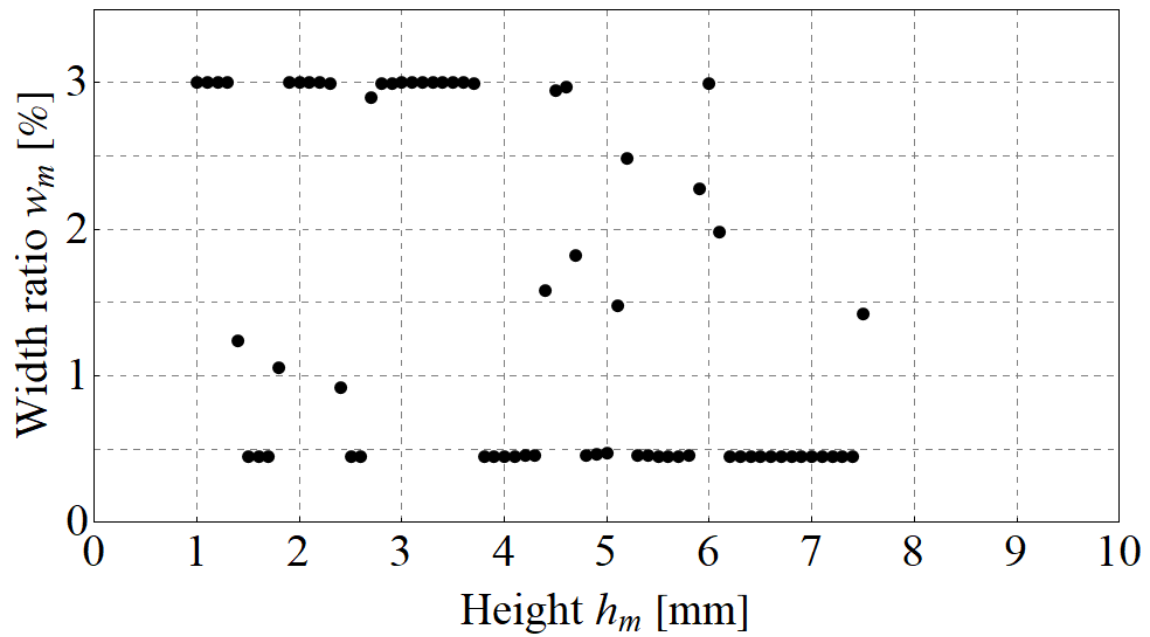


図 3-14 第二段階の計算におけるある厚さの段 h_m に対する段幅比 w_m のプロット

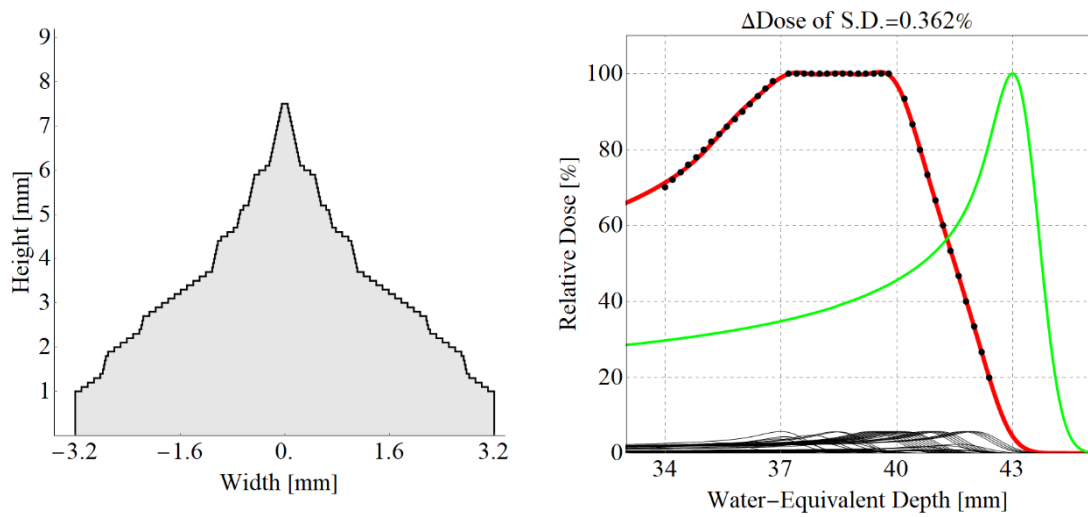


図 3-15 第二段階の計算で設計された MRF (左) 及び $D_{TBC3}(z, E)$ (右)。右において緑線は $D_{PBC}(z, E)$ 、黒線は分割された $D_{PBC}(z, E)$ 、赤線は $D_{TBC3}(z, E)$ 、黒点は形状代表点をそれぞれ示す。

3-4-4 適用入射エネルギー領域の保証のためのスムージング処理後

図 3-15 に示した MRF は設計条件を満たしつつ形状精度の高い $D_{TBC3}(z, E)$ を作成しているため、理論上はこの MRF を使用しても問題ないが、本研究ではこの段幅比 w_m に移動平均を適用し、段幅比に更にスムージング処理を加えることで階段面の連続性を増加させた。移動平均の窓は 11 ($m \pm 5$ 段) とし、窓内の段数が 11 段未満となる頂点付近・谷付近の段は窓内の段数で平均を取得した。

図 3-16 は第三段階の w_m の最適化計算結果としての、ある厚さの段 h_m に対する段幅比 w_m のプロットであり、図 3-17 は設計された MRF 及び形成された $D_{TBC3}(z, E)$ をそれぞれ示したものである。図 3-14 と図 3-16 の w_m の分布を比較して見ると、移動平均によって w_m の依存性が緩和され、全体的に平均的に w_m が分布した。この結果、図 3-17 に示すように、MRF の斜面は非常に連続性が高い。また、作成された $D_{TBC3}(z, E)$ は線量残差の標準偏差が第二段階の 0.362% から第三段階の 0.941% と若干劣化したが、台形状そのものは確保できているため、SOBP 作成時に大きな影響を与えるものではないと考えられる。それよりも、この移動平均処理により広い入射エネルギー領域での形状精度を高める方が SOBP 作成としては遊離であるとする。そのため本研究ではこの 3 段階の設計プロセスを経て設計された図 3-17 に示す MRF 構造を導入することとした。

本研究の設計プロセスの補足として、本研究が 3 段階に分けて設計した MRF 構造は本来すべての考慮すべき要素を組み込んだ一度の最適化計算でも計算可能であることがあげられる。しかし今回そうしなかった理由として、一つは段階ごとに分けて設計することでどの構造パラメータのどのような設定が TBC3 の形状精度に影響を与えるかを観察しやすかったこと、もう一つは本研究の第一目的が台形ブラッグカーブによる SOBP 作成が成立するかどうかを検証 (第 4 章) することであり、最も精度の高い台形ブラッグカーブを作成する設計手順を構築するのはその次の段階であったからである。そういう意味では、本研究の MRF 設計はいわばヒューリスティックなものであり、真の意味での「最適化」ではないことを明記しておく。

TBC3 作成用の MRF 設計手順はここで終了であるが、本項では実際に臨床利用するまでの追加手順を簡潔に述べる。今回設計したような微細階段構造型の MRF は、実際に作成する際は加工精度の観点からスロープ形状に近似されて設計される。図 3-18 はその一例で、微細階段構造の段部分と縁部分の中点を結んでスロープ化される。微細階段構造からスロープ構造にすることによる線量分布への影響は、段差が 0.1 mm 程度であればほぼ無いことが報告されている^[20]。次に、PMMA の場合は水等価厚さ比 1.165 に基づき、図 3-18 のスロ

ープの厚さ（高さ）を 1.165 倍に圧縮する。そして最後に奥行き方向に MRF のスロープ構造を拡張し、三次元構造を持つユニット（図 3-19）を定義して切削加工すればよい。

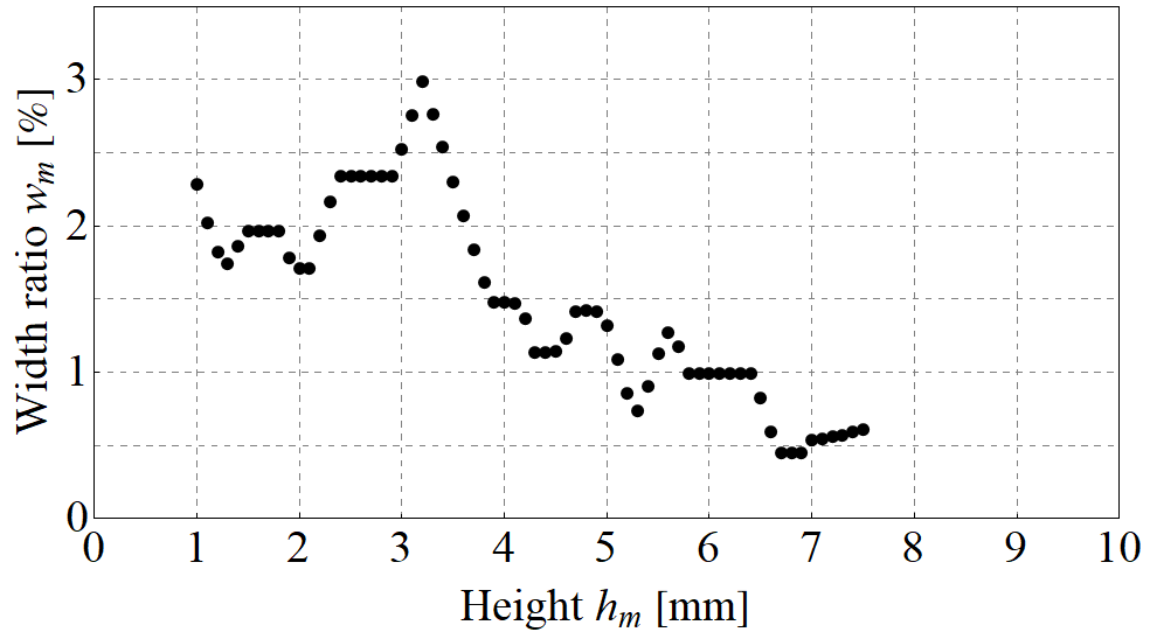


図 3-16 第三段階の計算におけるある厚さの段 h_m に対する段幅比 w_m のプロット

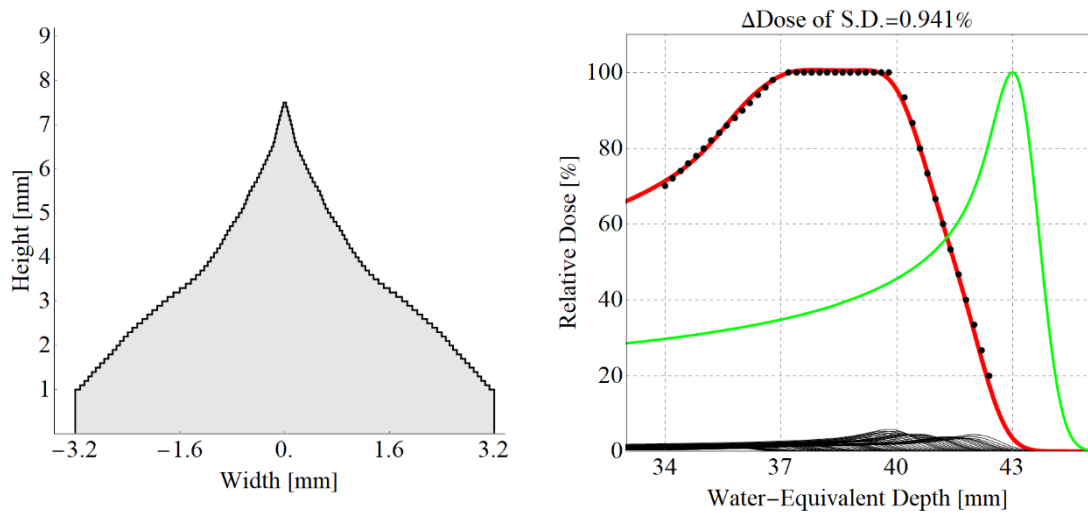


図 3-17 第三段階の計算で設計された MRF（左）及び $D_{TBC3}(z, E)$ （右）。右において緑線は $D_{PBC}(z, E)$ 、黒線は分割された $D_{PBC}(z, E)$ 、赤線は $D_{TBC3}(z, E)$ 、黒点は形状代表点をそれぞれ示す。

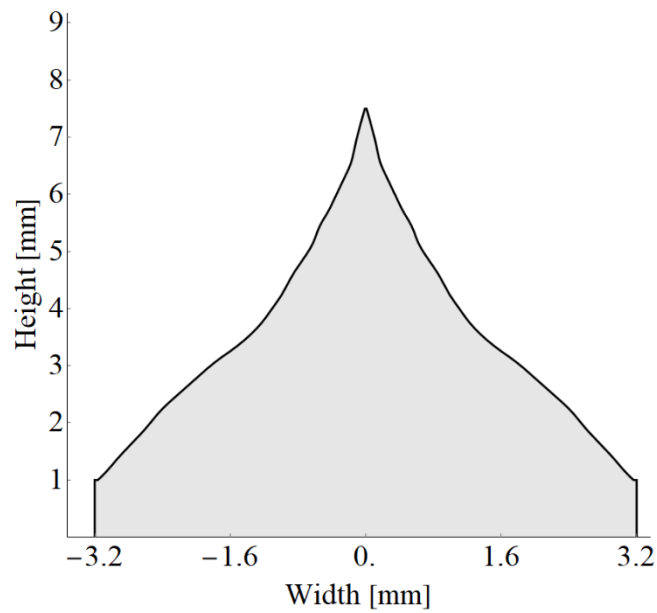


図 3-18 微細階段構造の MRF のスロープ構造化

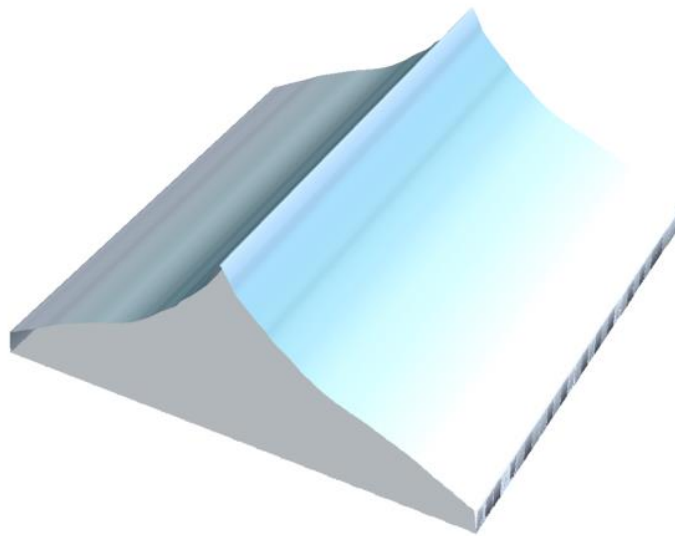


図 3-19 設計したスロープ構造の MRF を三次元化した場合の 1 ユニット構造

3-5 MRF 設計時に選択するブラッグカーブの入射エネルギー選択の影響

3-4 節では本研究が提案する TBCI 作成用の一連の MRF 設計手順を示した。3-4 節で設計した MRF は飛程が 40 mm の TBC3 を最も精度よく作成する MRF であるが、これは元の PBC の入射エネルギー E を 72.8 MeV に選択したためである。しかし、(3-5) 式に示すように本来は入射エネルギー E も選択可能なパラメータであり、それはどの飛程を持つ TBC3 を

第3章

最も高精度に作成するか、という選択と同義である。ここで考慮すべき点は、MRF 設計のベースとなる $D_{\text{PBC}}(z, E)$ の形状が入射エネルギー E に依存するため、図 3-10 に示す目的形状の台形を作成するのに要求される MRF の最終的な構造も異なることを意味する。MRF 構造が異なれば同じ入射エネルギーでも作成される $D_{\text{TBC3}}(z, E)$ の形状も異なり、それが SOBP の物理的特性に大きく影響する。そのため、TBC3 (TBCI) を形成する際に、どの入射エネルギー E の PBC をベースに MRF を設計するかで SOBP の物理的特性がどのように変化するかを明確にする必要がある。そこで本節では飛程 $R=40$ mm の TBC3 を対象とした 3-4 節で設計した MRF の他に、同様の設計手順で飛程 $R=70$ mm の TBC3 を対象とした MRF も設計した。図 3-20 はスムージング処理まで施した MRF のユニットの一次元構造と作成された飛程 $R=70$ mm の $D_{\text{TBC3}}(z, E)$ である。

これらの MRF を区別するため、本研究では飛程 $R=40$ mm の TBC3 を対象に設計した MRF を【 $R_{\text{MRF}}=40$ mm の MRF】、飛程 $R=70$ mm の TBC3 を対象に設計した MRF を【 $R_{\text{MRF}}=70$ mm の MRF】としてそれぞれ表すことにした。これらの MRF を使用した場合の SOBP の物理的特性がどのように異なるかについては第 4 章で検証する。

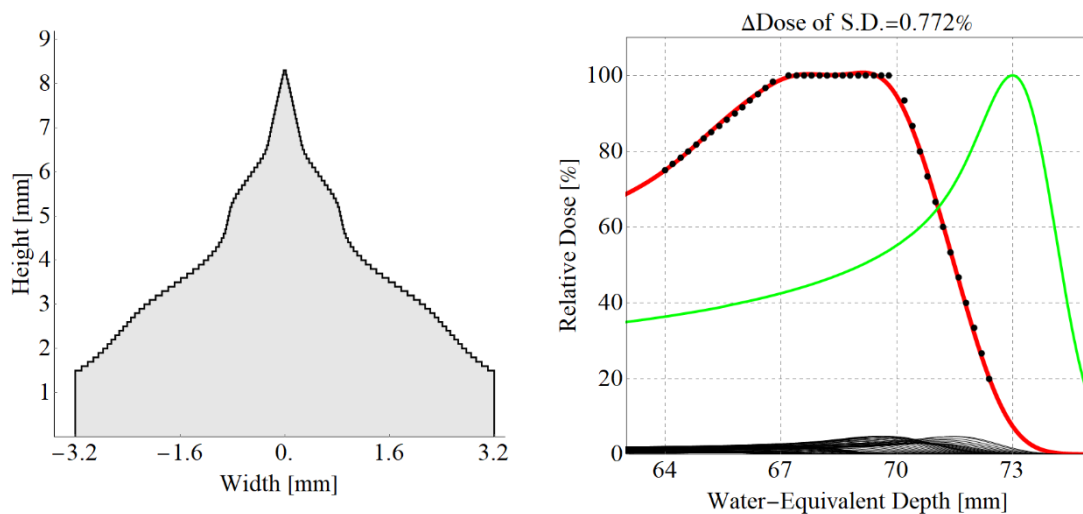


図 3-20 飛程 $R=70$ mm の TBC3 を対象とした MRF 及び飛程 $R=70$ mm の $D_{\text{TBC3}}(z, E)$ 。右において緑線は $D_{\text{PBC}}(z, E)$ 、黒線は分割された $D_{\text{PBC}}(z, E)$ 、赤線は $D_{\text{TBC3}}(z, E)$ 、黒点は形状代表点をそれぞれ示す。

3-6 Geant4 を用いたモンテカルロシミュレーションによる MRF 設計の検証

本研究は 3-5 節まででブラッグカーブの解析式を用いて MRF を設計し、高精度な TBC3 を作成することが可能であることを実証した。本節では解析計算で設計した MRF が実際の陽子線治療センターの照射体系に搭載した際に解析計算と同様の $D_{TBC3}(z, E)$ が得られるかについて検証した。

3-6-1 シミュレーション条件

本研究では Geant4 ver10.01 によるモンテカルロシミュレーションを行い、設計した MRF が解析計算と同等の $D_{TBC3}(z, E)$ をシミュレーション上でも得られるかについて検証した。Geant4^[34]とは物質中における粒子に飛跡をシミュレーションするためのプラットフォームであり、Particle Therapy system SIMulation framework: PTSIM という粒子線治療のシミュレーション専用のフレームワークを搭載している。本研究は上野航生^[35]が構築した北海道大学陽子線治療センターの照射ビームラインを模擬した照射体系の中に設計した $R_{MRF}=40\text{ mm}$ 及び $R_{MRF}=70\text{ mm}$ の三次元構造 MRF を実装し、水ファントムへの陽子線ビーム照射シミュレーションで得た水ファントム内の深部線量分布、 $R=40\text{ mm}$ の $D_{TBC3}(z, E)$ 及び $R=70\text{ mm}$ の $D_{TBC3}(z, E)$ 、を取得して解析式 $D_{TBC3}(z, E)$ の曲線とそれぞれ比較した。

図 3-21 にシミュレーション体系を簡易的に示す。照射ノズル付近の寸法表記は控えるが、照射された陽子ビームは初めにプロファイルモニタを通過し、照射ノズルのヘリウムチェンバー内を通過した後、2 枚の線量モニターとスポット位置モニターを通過し、設計した MRF を通過させた後に水ファントム内に入射する。水ファントム内では深さ分解能を 0.1 mm として（深さ、その深さの積分線量）のデータを取得し、水ファントム内での深部線量分布を導出する。この際、 $R_{MRF}=70\text{ mm}$ の MRF をシミュレーションする際には水ファントム全体を 30 mm 上流に移動させ、図 3-21 中のアイソセンターの位置を固定したまま水ファントム表面から 73 mm の深さ位置となるようにした。これにより MRF と水ファントム間の距離が 30 mm 短縮したが、この空間は気中であるため飛程減少や散乱といった影響はほとんど無視できるものとした。なお、シミュレーション上での照射線量は 2.0 Gy であるため、データとして出力する際には 2.0 Gy を目標線量として深部線量分布を規格化した。

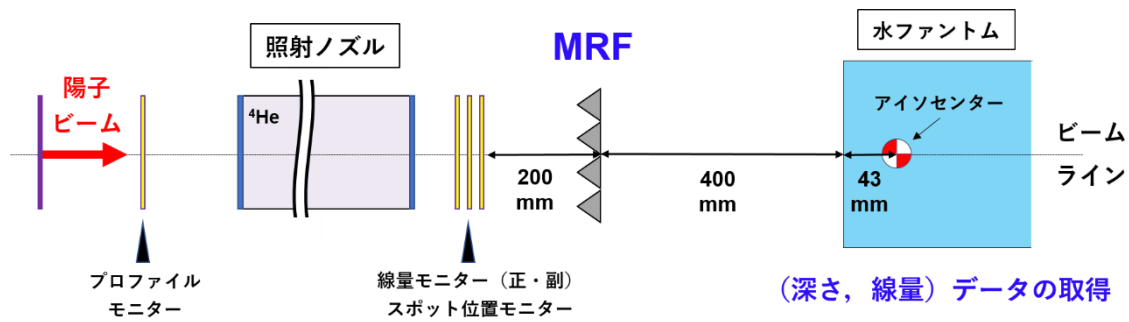


図 3-21 北海道大学陽子線治療センターの照射ビームラインを模擬したシミュレーション体系

3-6-2 シミュレーション条件結果

図 3-22 及び図 3-23 に $R=40\text{ mm}$ の TBC3 と $R=70\text{ mm}$ の TBC3 の解析式とモンテカルロシミュレーションで計算された $D_{\text{TBC3}}(z, E)$ をそれぞれ示す。モンテカルロシミュレーションは解析式と比較して $0.1\sim 0.2\text{ mm}$ 程度の飛程の減少があるが、これは Bortfeld の解析式では考慮していない、シミュレーション上のビームの持つ微小な角度分布による実効的な飛程の差異の影響ではないかと考えられる。この原因については調査中である。しかし、微小な飛程のズレを除けば両者の $D_{\text{TBC3}}(z, E)$ はよく一致しているとみなすことができ、本研究で設計した MRF は実際に臨床利用しても問題なく高精度の TBC3 が作成可能であることが実証された。

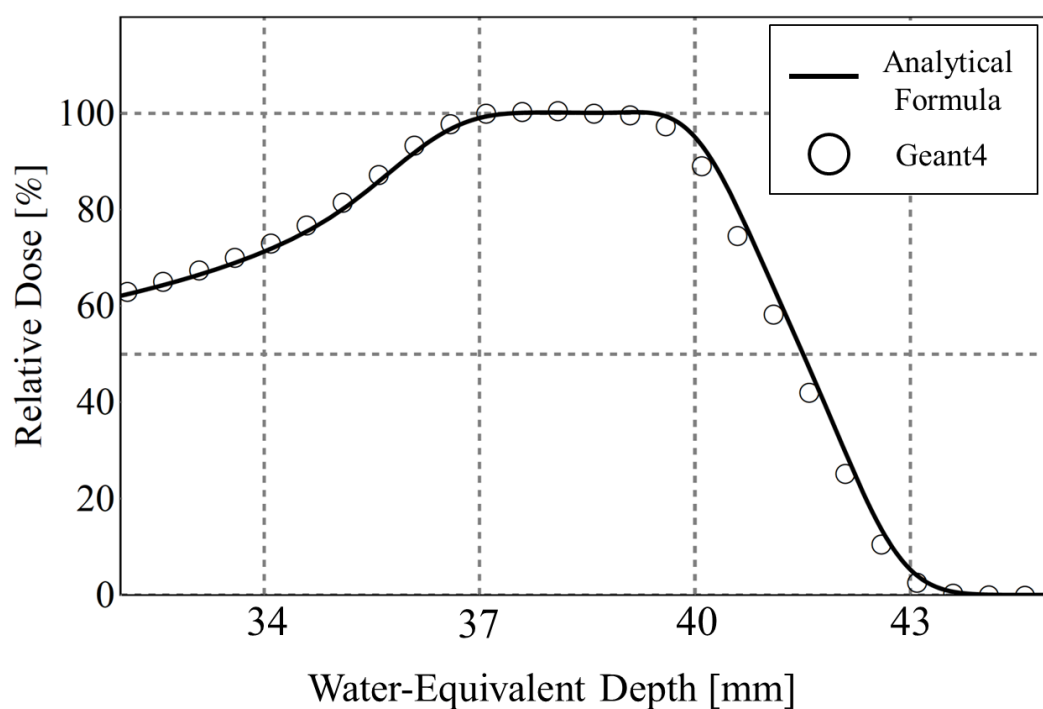


図 3-22 解析計算（実線）とモンテカルロシミュレーション（○）それぞれで計算された $R=40$ mm の $D_{TBC3}(z, E)$ 。

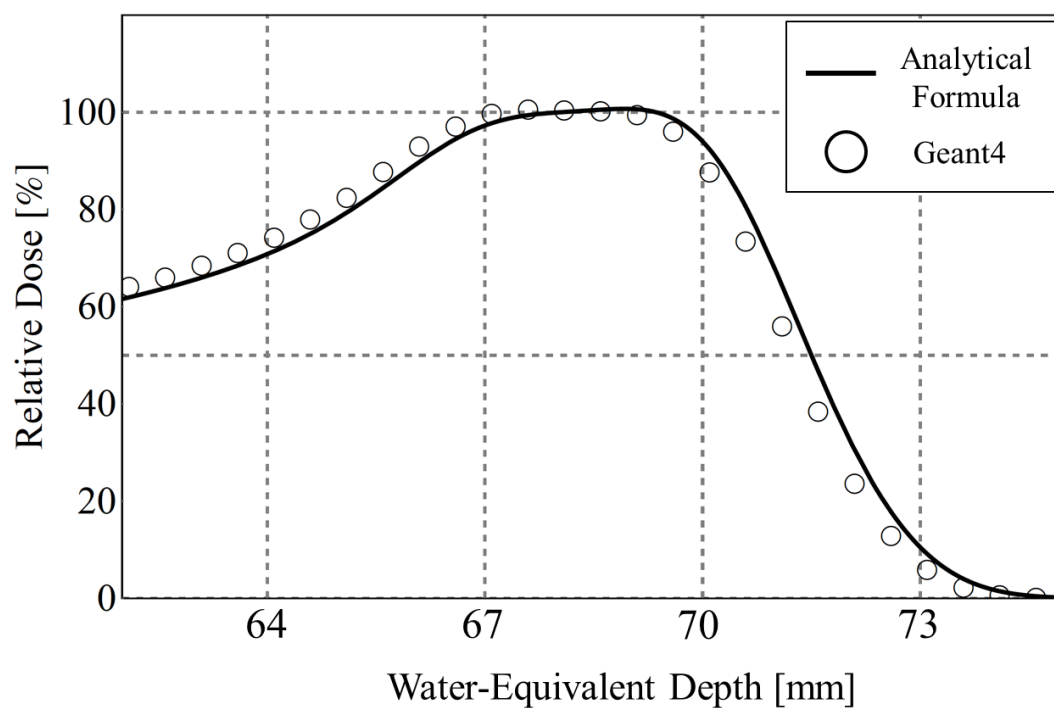


図 3-23 解析計算（実線）とモンテカルロシミュレーション（○）それぞれで計算された $R=70$ mm の $D_{TBC3}(z, E)$ 。

3-7 まとめ

本章では、提案した台形ブラッグカーブ (TBCI) を高精度に形成するためのミニリッジフィルタ (MRF) の設計方法の一連のスキームについて述べた。また、実際の照射体系を模擬したモンテカルロシミュレーションにより、解析的に設計した MRF による台形ブラッグカーブの線量分布がシミュレーション結果と極めて良く一致することも実証した。次章では、作成した TBCI を用いて低エネルギー領域での SOBP 作成を行い、第2章で述べた SOBP の物理的特性のコントロールがどの程度為されているかについて検証する。

第 4 章 台形ブラッグカーブ (TBC) を用いて作成された拡大ブラッグピーク (SOBP) の特性評価

第 4 章では第 3 章で設計した MRF を用いて作成された TBC3 を用いて低エネルギー領域に SOBP を作成し、それらの物理的特性を評価し、第 2 章で述べた TBC の物理的特性のコントロール性能について検証する。また、PBC 製の SOBP と特性を比較し、TBC 製の SOBP の優位性についても検証する。

4-1 検証条件

本節では初めに、TBC3 で作成した SOBP の物理的特性を評価するための検証条件について詳細に述べる。

4-1-1 SOBP の作成条件および使用するブラッグカーブの種類

本研究では、TBC3 を用いて解析的に SOBP を作成する。TBC3 は、 $R_{MRF}=40\text{ mm}$ 、 70 mm の 2 種類の MRF で作成した 2 種類の TBC3 シリーズと、比較用として PBC を用いて SOBP を作成する。SOBP の最深部の深さ R_{SOBP} 、SOBP の幅を L_{SOBP} と表現し、以下に示す 4 種類の深さに SOBP を作成する

- 深さ $z=40\sim55\text{ mm}$: $R_{SOBP}=55\text{ mm}$ 、 $L_{SOBP}=15\text{ mm}$
- 深さ $z=40\sim70\text{ mm}$: $R_{SOBP}=70\text{ mm}$ 、 $L_{SOBP}=30\text{ mm}$
- 深さ $z=40\sim85\text{ mm}$: $R_{SOBP}=85\text{ mm}$ 、 $L_{SOBP}=45\text{ mm}$
(PBC は $R_{SOBP}=86\text{ mm}$ 、 $L_{SOBP}=46\text{ mm}$)
- 深さ $z=40\sim100\text{ mm}$: $R_{SOBP}=100\text{ mm}$ 、 $L_{SOBP}=60\text{ mm}$

PBC のみ $R_{SOBP}=86\text{ mm}$ 、 $L_{SOBP}=46\text{ mm}$ となる理由は、表 3-3 に示す飛程間隔の設定から、 $z_{BP}=85\text{ mm}$ の位置にブラッグピークを生じる入射エネルギーを使用できないためである。これらの SOBP は定義した低エネルギー領域においてほぼ全域を網羅しており、 $R_{SOBP}=55$ や 70 mm の浅い位置では PBC が多数のエネルギーレイヤー数とシャープな distal falloff、 $R_{SOBP}=85$ や 100 mm の深い位置ではその反対の結果が得られると予想され、TBC3 の予測される物理的特性が PBC のそれらに対してどのような関係になるのかについて評価する。また、TBC3 間でも R_{MRF} の差異による物理的特性の際にも注目する。図 4-1 は本検証で使用さ

第4章

れる TBC3 ($R_{\text{MRF}}=40$ mm)、TBC3 ($R_{\text{MRF}}=70$ mm)、PBC であり、黒色で示した各ブラッグカーブが 4 種の SOBP を作成する際に最深部を照射するブラッグカーブであり、赤色は $R_{\text{MRF}}=40$ mm の TBC3 (飛程 $R=40$ mm) 及び $R_{\text{MRF}}=70$ mm の TBC3 (飛程 $R=70$ mm) という最も形状精度の高い TBC3 を示している。これらのブラッグカーブ形状が SOBP の物理的特性を決める。

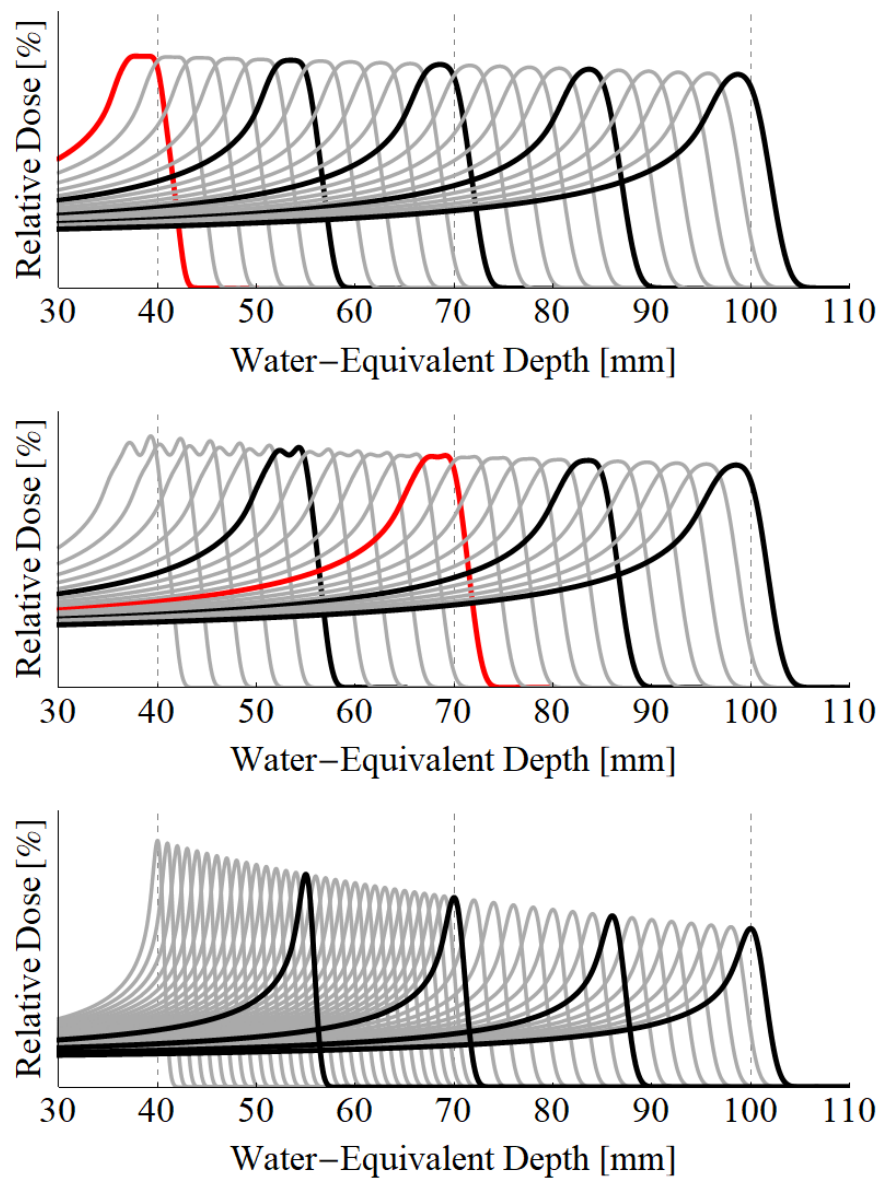


図4-1 SOBP作成に使用するブラッグカーブ:(上)TBC3($R_{\text{MRF}}=40$ mm)、(中)TBC3($R_{\text{MRF}}=70$ mm)、(下) PBC

4-1-2 SOBP の物理的特性の評価方法

本検証で評価する SOBP の物理的特性は、平坦度、distal falloff、エネルギーレイヤー数の3つであり、その定義は1-3-2項で説明したものと同一とする。本検証の SOBP 作成時の指標として、SOBP の平坦度は2.5%^[36]以下とする。ただし、エネルギーレイヤー数のみ照射時間の項目を追加して、レイヤー数の減少率と照射時間の減少率の簡易的な関係を示す。そこで本研究では上述した4種類の検証深さの SOBP に対して各レイヤーに $M \times M$ ($M \in \text{自然数}$) スポットを配置し、直方体の三次元照射野をスポットスキニング照射で作成することと仮定することで、エネルギーレイヤー数の減少による治療時間の短縮を簡易的に評価するものとした。スポットスキニング照射において治療時間に関わる要素とその時間設定を以下にまとめ、(4.1) 式に総治療時間 T の一般式を示す

- レイヤー切替（エネルギー変更）時間 t_{layer}
- スポット照射時間 $t_{\text{irradiation}}$
- スポット間移動時間 t_{move}

$$T = t_{\text{layer}}(N-1) + t_{\text{irradiation}}M^2N + t_{\text{move}}(M^2-1)N \quad (4.1)$$

本研究での治療時間の計算は、レイヤー切替時間 $t_{\text{layer}}=2.0$ s、スポット間移動時間 $t_{\text{move}}=0.005$ s、スポット照射時間 $t_{\text{irradiation}}=0.0050$ s (PBC)、 0.0095 s ($R_{\text{MRF}}=40$ mm の TBC3)、 0.0080 s ($R_{\text{MRF}}=70$ mm の TBC3)、スポット数 $M=15$ とした。スポット照射時間 $t_{\text{irradiation}}$ の PBC と2つの TBC3 の差異は、PBC のブラッグピークと同じ目標線量を持つ flat-top part の TBC3 を生じさせる場合に必要な TBC3 の PBC に対する陽子の強度比に由来する。上記の設定から、1レイヤーの照射にかかる時間は PBC の方が短い、レイヤー数が PBC の方が多いため、最終的な総治療時間が PBC の方が長くなることが予想される。ただし、例えばスポット照射時間は照射する線量値 (Monitor Unit : MU 値) によって変動し、スポット間移動時間もスキャン平面における X 軸方向と Y 軸方向で異なる。また、レイヤー毎のスポット数の変化、シンクロトロンのあるスピル (照射可能な時間帯)、リペインティング (1レイヤーを複数回に分けて照射すること) といった臨床時の状況を考慮していない。そのため、今回のこれらの設定はあくまで簡易的なものであり、実際に適用した場合の治療時間の減少率に完全に一致するものではないことを述べておく。

4-2 結果及び考察

初めに、図 4-2 から図 4-4 に、TBC3 ($R_{MRF}=40$ mm)、TBC3 ($R_{MRF}=70$ mm)、PBC、で作成された $R_{SOBP}=55$ 、70、85、100 mm の SOBP を示す。これらの SOBP の物理的特性について、4.2.1 項から 4.2.3 項まで順に述べる。

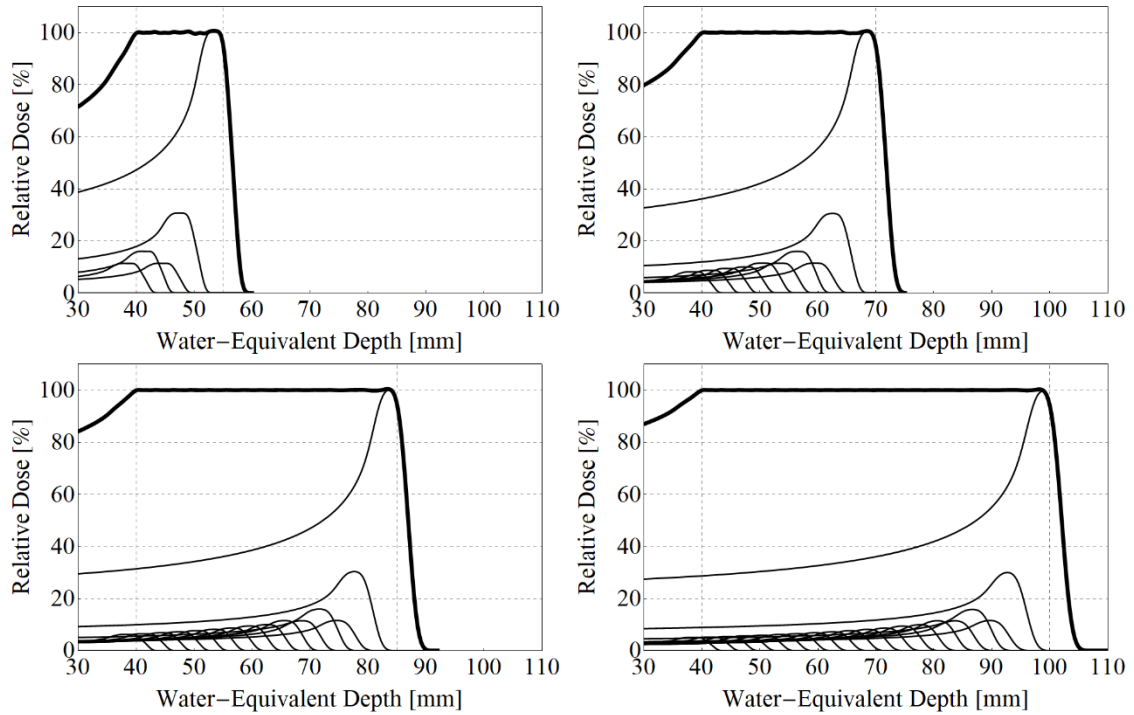


図 4-2 $R_{MRF}=40$ mm の TBC3 で作成した SOBP : (左上) $R_{SOBP}=55$ mm、(右上) $R_{SOBP}=70$ mm、(左下) $R_{SOBP}=85$ mm、(右下) $R_{SOBP}=100$ mm

第4章

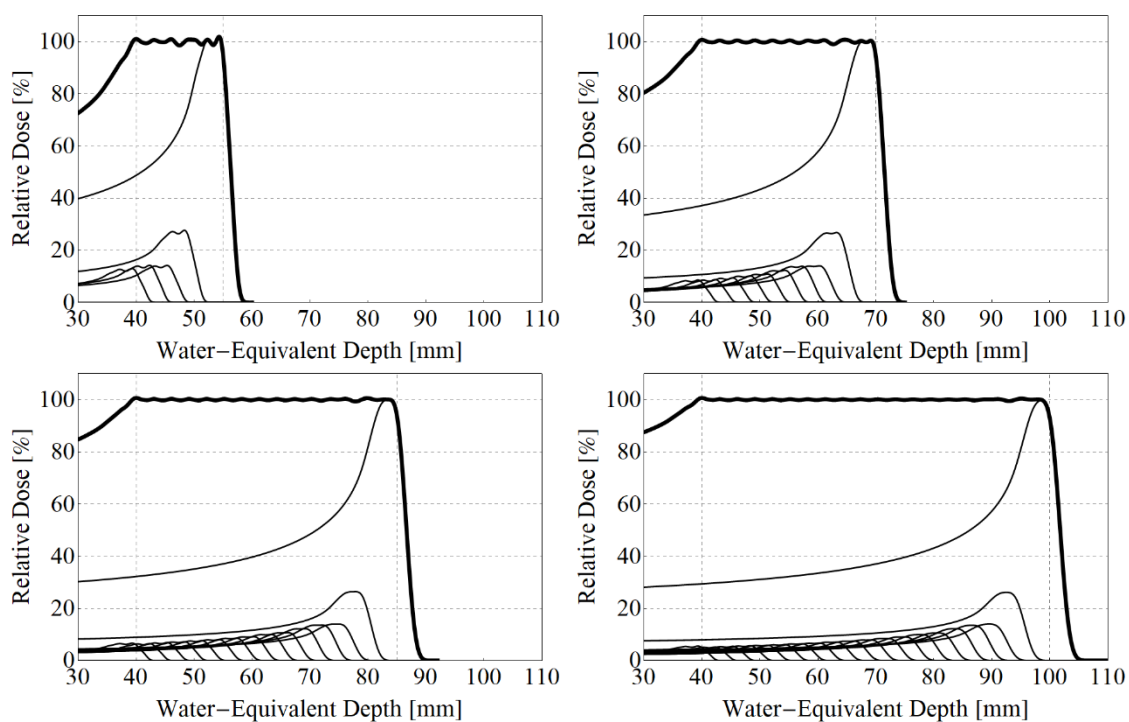


図 4-3 $R_{\text{MRF}}=70$ mm の TBC3 で作成した SOBP : (左上) $R_{\text{SOBP}}=55$ mm、(右上) $R_{\text{SOBP}}=70$ mm、(左下) $R_{\text{SOBP}}=85$ mm、(右下) $R_{\text{SOBP}}=100$ mm

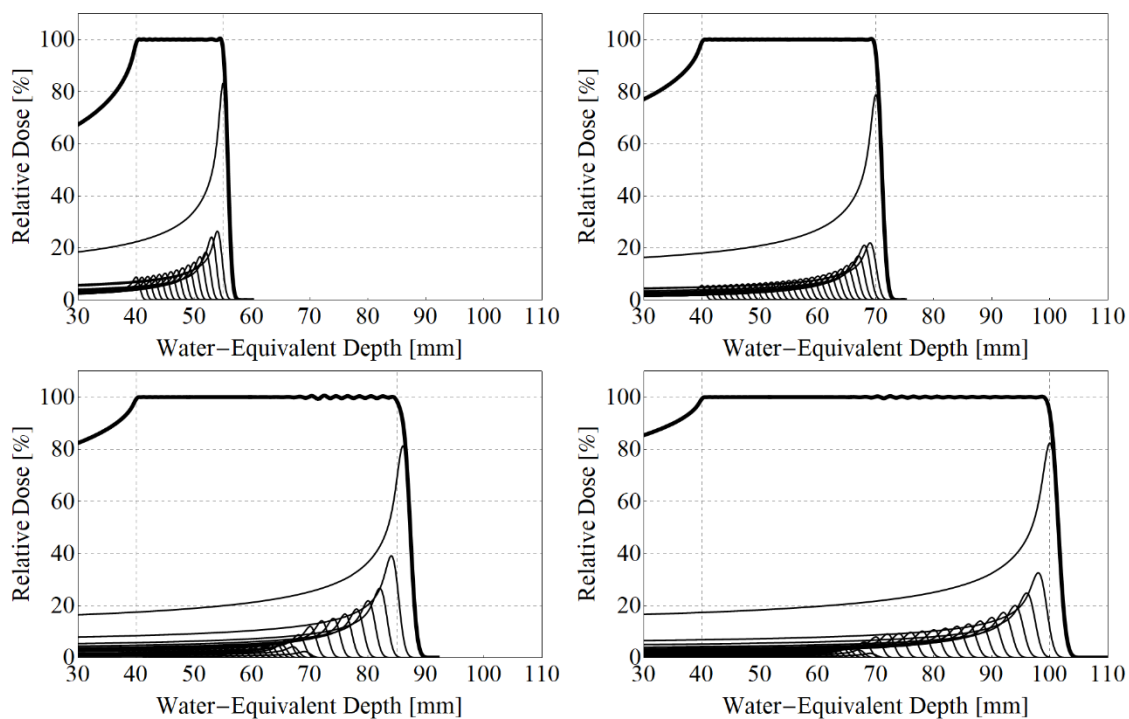


図 4-4 PBC で作成した SOBP : (左上) $R_{\text{SOBP}}=55$ mm、(右上) $R_{\text{SOBP}}=70$ mm、(左下) $R_{\text{SOBP}}=85$ mm、(右下) $R_{\text{SOBP}}=100$ mm

4-2-1 平坦度の評価

図 4-5 に、図 4-2～図 4-4 で示した各 SOBP の DU の一覧を示す。

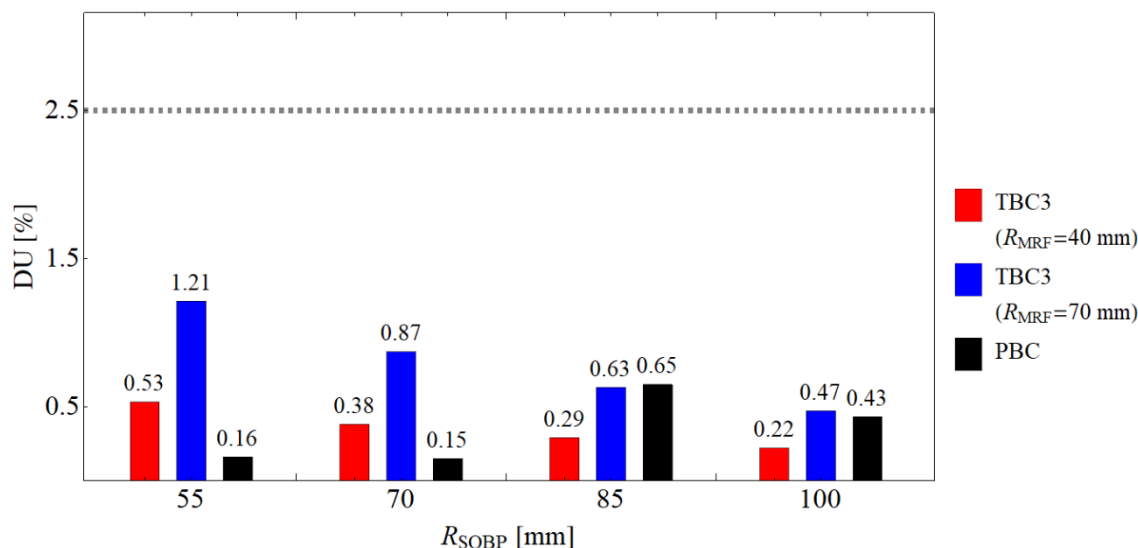


図 4-5 TBC3 ($R_{MRF}=40$ mm)、TBC3 ($R_{MRF}=70$ mm)、PBC、で作成した各 R_{SOBP} の SOBP の DU の一覧

図 4-5 より、2 種類の TBC3 とも検証した深さ範囲で DU の目標値 2.5 を十分に下回るため、SOBP の平坦度としては十分であるといえ、TBC3 はどちらも十分理論通りに平坦度をコントロールできたと言える。PBC と比較した場合はケースバイケースであるが概ね同程度であり、TBC3 の DU が特別 PBC に対してアドバンテージを取れるというわけではない。

次に、どちらの種類の TBC3 にも共通する性質として、 R_{SOBP} が大きくなるほど DU が下がる（より平坦になる）傾向がみられた。この理由について考察する。図 4-6 は $R_{MRF}=40$ mm の MRF を用いて作成された $R=40, 55, 70, 85, 100$ mm の TBC3 に対する理想の台形との線量差、図 4-7 は $R_{MRF}=70$ mm の MRF を用いて作成された $R=40, 55, 70, 85, 100$ mm の TBC3 に対する理想の台形との線量差を、それぞれブラッグピーク領域に着目して深さ一線量差分布として示したものである。図 4-6 及び 4-7 において、黒実線が作成された TBC3、黒点線が理想の台形状、赤の網掛け部分が過剰線量の領域、青の網掛け部分が不足線量の領域をそれぞれ示す。これらの線量差はどの比較においても flat-top part の線量を 100 として規格化している。

初めに図 4-6 に示した、 $R_{MRF}=40$ mm の MRF における 5 つの R の TBC3 の深さ一線量残差分布について着目する。黒の実線で示した実際に作成された TBC3 の線量分布は R_{MRF} と

第4章

R の差が大きくなるにつれ目標形状の台形から全体的に丸みを帯びて広がるように変形している。これはベースとなる PBC のブラッグピークの幅の拡がり設計時の PBC よりも大きいためである。その結果、赤・青の網掛けで示した過剰・不足線量の領域は、distal part の“辺”で過剰線量、proximal part の“辺”で不足線量がそれぞれ生じ、flat-top part の両端ではより大きい不足線量、distal part の終端ではより大きな過剰線量が生じた。この傾向はどの R の TBC3 でも同じであるが、ブラッグピークの拡がり大きい分だけ R_{SOBP} が大きいほど線量残差も大きくなる。しかしながら、TBC の重畳は「辺と辺」「点と点」同士の重畳で SOBP が拡張されるため、SOBP 作成時に proximal part の辺の不足線量を distal part の過剰線量で打ち消し合い、flat-top part の両端の不足線量を distal part の終端の過剰線量で打ち消し合えるという現象が生じている。 $R_{MRF}=40\text{ mm}$ のケースでは全ての SOBP 作成深さでこの現象が生じる。加えて、TBC を用いた SOBP 作成原理では distal part を重ね合わせて SOBP を順次拡張するため、ある照射段階で distal part を重畳する領域の線量が計画より大きければビームウェイト下げ、小さければビームウェイトを上げるという微調整によりある程度治療計画時の予定線量に近づけられる。しかし、この変形同士の重畳による原理が適用されない唯一のポイントが SOBP の終端、即ち最も深いレイヤーを照射する TBC の flat-top part の distal 側の不足線量であるが、図 4-6 に示す通りその幅が 1.0 mm 程度であり、今回の DU の評価領域外である。従って、図 4-5 に示す通り $R_{MRF}=40\text{ mm}$ のケースではいずれの R_{SOBP} でも高い DU を確保できたと考えられる。

一方で、図 4-7 に示した $R_{MRF}=70\text{ mm}$ の MRF における 5 つの R の TBC3 の深さ一線量残差分布について着目する。 $R_{MRF}=70\text{ mm}$ であるため $R=70\text{ mm}$ の TBC3 が最も線量差が小さいのは当然として、それよりも飛程の長い $R=85, 100\text{ mm}$ の TBC3 は図 4-6 と同様の線量差の特徴が表れている。図 4-6 の同じ飛程の TBC3 の線量差と比較して線量差が小さい理由は、設計時のベースとなる PBC とのブラッグピークの幅の差が異なるためである。一方、 $R_{MRF}=70\text{ mm}$ より飛程の短い $R=40, 55\text{ mm}$ の TBC3 の線量残差分布に着目すると、 $R_{MRF}<$ 照射する TBC3 の R の時とは対照的に、distal part が理想の台形より“くびれる”ことで不足線量が生じ、flat-top part には小さなリップル（波状の線量不均一性）が生じて過不足線量が生じ、proximal part は若干の過剰線量が生じた。この原因はベースとなる PBC のブラッグピークの幅がより狭くなることで、flat-top part では互いの重畳が不十分になることに由来するリップルが、distal part はその幅の狭いブラッグピークの特徴が反映されたためである。平坦度に対する TBC3 の過不足線量の生じ方について最もネックとなるのは flat-top part 内のリップルである。リップルを打ち消すには過不足の反転したリップを重畳する必要があるが、TBC3 全体でそのような箇所は発生しないため、このリップルが SOBP に反映される。

第4章

そのため、図 4-3 の $R_{\text{MRF}}=70$ mm の TBC3 製の SOBP は全体にリップルが生じ、DU が劣化する原因となっている。

これらの結果から、TBC3 で作成した SOBP の平坦度は、 $R_{\text{MRF}} < R_{\text{SOBP}}$ の領域においてはある TBC3 の変形が隣り合う TBC3 の変形を打ち消し合うシステムが働き、高い DU を得られることが分かった。それ故に、DU を高めるという観点では小さい R_{MRF} を選択するのが好ましいといえる。

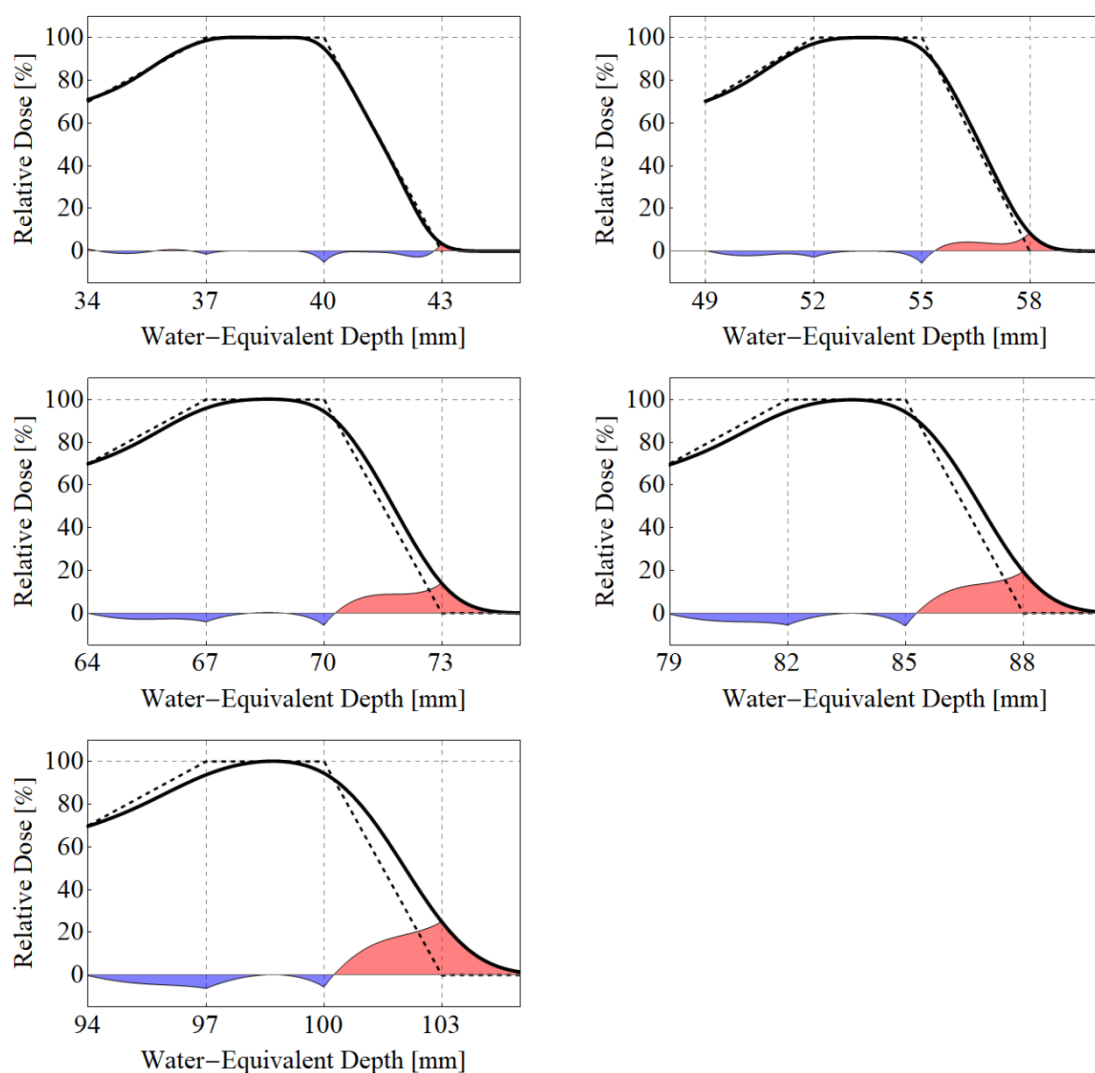


図 4-6 $R_{\text{MRF}}=40$ mm の MRF を用いて作成された TBC3 (黒実線) に対する理想の台形 (黒点線) との線量差 (赤網掛け：過剰線量、青網掛け：不足線量) の分布：(左上) $R=40$ mm、(右上) $R=55$ mm、(左中) $R=70$ mm、(右中) $R=85$ mm、(左下) $R=100$ mm

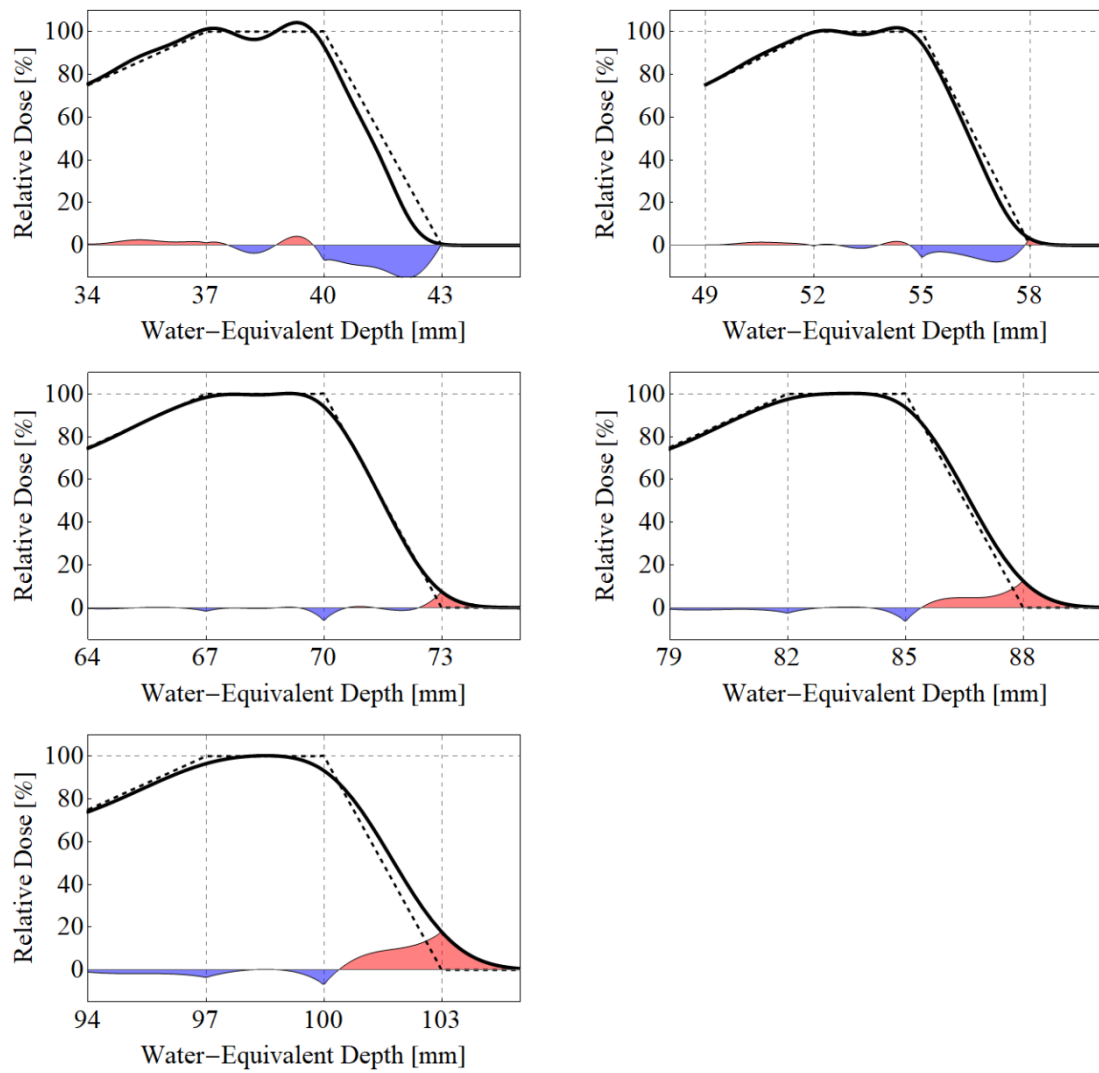


図 4-7 $R_{\text{MRF}}=70$ mm の MRF を用いて作成された TBC3 (黒実線) に対する理想の台形 (黒点線) との線量差 (赤網掛け：過剰線量、青網掛け：不足線量) の分布：(左上) $R=40$ mm、(右上) $R=55$ mm、(左中) $R=70$ mm、(右中) $R=85$ mm、(左下) $R=100$ mm

4-2-2 ディスタルフールオフの評価

図 4-8 に、図 4-2～図 4-4 で示した各 SOBP の L_{80-20} の一覧を示す。

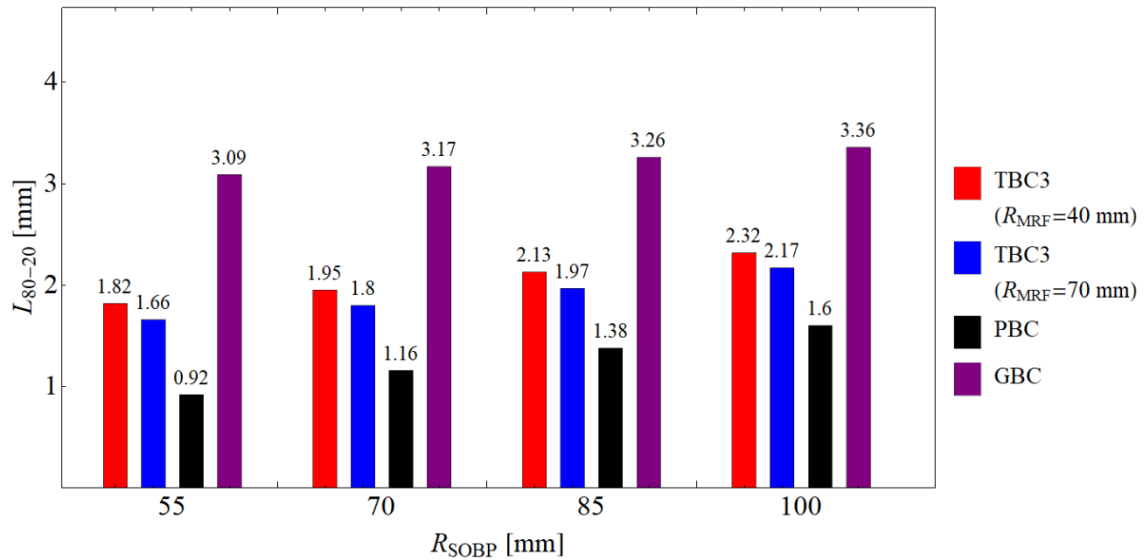


図 4-8 TBC3 ($R_{MRF}=40$ mm)、TBC3 ($R_{MRF}=70$ mm)、PBC、GBC、で作成した各 R_{SOBP} の SOBP の L_{80-20} の一覧

初めに留意点として、この検証でのみ従来の MRF を使用して作成されるガウシアン状の幅広いブラッグピーク（GBC と表記する）を用いて作成された SOBP の L_{80-20} も評価に加えた。図 4-9 はモデルとした GBC であり、ブラッグピークの $\sigma=2.5$ mm とした。この GBC を TBC3 と同じ 3 mm 間隔で GBC を重畳して十分な平坦度を有する SOBP を作成した。この GBC の L_{80-20} を従来の MRF を使用する場合の参考値として比較対象とする。

初めに 2 種類の TBC3 の結果を見ると、どちらの TBC3 とも、どの R_{SOBP} においても理論値 1.80 mm から ± 0.5 mm に収まる L_{80-20} を得られている。この増減の理由は前項で説明した TBC3 の R と R_{MRF} の関係に応じた TBC3 の変形によるもので、図 4-7 に示すように $R_{MRF} < R$ では distal part の拡がりに伴い L_{80-20} が微増し、反対に $R < R_{MRF}$ では distal part のくびれに伴い L_{80-20} が微減した。また、 $R=R_{MRF}$ では $L_{80-20}=1.80$ mm と正に理論値を得ているため、TBC3 は概ね L_{80-20} をコントロールできている。

次に、TBC3 と PBC や GBC とを比較すると、理論上最小の L_{80-20} が得られる PBC に対して TBC3 はどちらの R_{MRF} でもすべてのケースで 1.0 mm 未満の拡大に抑えており、GBC との差がすべてのケースで 1.0 mm 以上あることから考えても、TBC3 は従来手法よりも十分

に distal falloff をシャープにしていることが分かる。

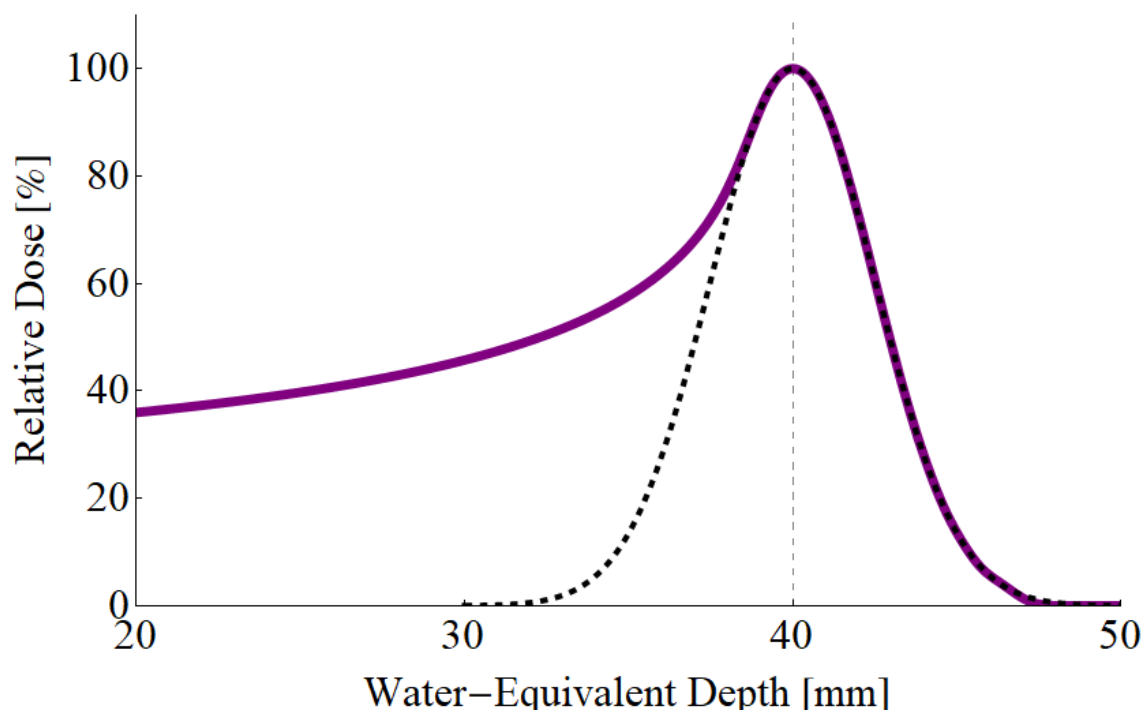


図 4-9 設計した GBC の外観。黒点線がモデルの $\sigma=2.5$ mm のガウシアン、紫実線が従来型の MRF の使用を仮定して作成された GBC

4-2-3 エネルギーレイヤー数の評価

本検証で作成した $L_{SOBP}=15, 30, 45, 60$ mm である 4 例の SOBP に対して要したエネルギーレイヤー数はそれぞれ、PBC が 16、31、39、46、TBC3 が 5、10、15、20 と、減少率は 68.9%、67.7%、61.5%、56.5% であり、TBC3 が低エネルギー領域で十分に必要なエネルギー数を減少できることが分かる。この 4 例に対して (4.1) 式で示した仮想的な照射時間を計算した結果が表 4-1 から表 4-4 となり、治療時間の減少率は 63.2%、61.0%、53.0%、46.6% であり（総治療時間が若干長い $R_{MRF}=40$ mm の TBC3 で計算）、レイヤー数の減少率より若干は低下するものの、およそレイヤー数の減少率に応じた治療時間の減少率となった。実際の治療計画に対して行われた MRF の有無によるレイヤー数の減少率と治療時間の減少率の関係でも同様の傾向が確認されたため^[23]、4-1 節で述べたように実際の臨床状況を 100% 反映出来ているわけではないが、この結果はおよその参考値となる。

エネルギーレイヤー数に関しては、より一般的な性質をまとめとして述べる。TBCI を用

第4章

いた SOBP 作成は深さ領域に依らず常に一定の飛程間隔 l であることが、深さ領域により飛程間隔 d を調整する PBC との大きな相違点である。図 4-10 は $R_{\text{SOBP}}=100$ mm の SOBP を拡張していくときの、ある SOBP の幅 L_{SOBP} を得るのに要したエネルギーレイヤー数 N を TBC3 と PBC それぞれでプロットしたものである。TBC3 は常に一定の飛程間隔 (3.0 mm) で SOBP を拡張するため傾きの一定な線形プロットが引けるのに対し、PBC は深さ領域に応じた飛程間隔の減少 (2.0 mm $\Rightarrow$ 1.0 mm) により傾きが変化し、TBC3 との線形プロットの差が大きくなる。これは、PBC が SOBP 幅の拡張に伴う飛程間隔の減少がある度に TBC3 のエネルギーレイヤー数の減少率が増加するという一般的性質を示している。

表 4-1 各ブラッグカーブで作成された $R_{\text{SOBP}}=55$ mm の SOBP に対する N 及び治療時間

$R_{\text{SOBP}}=55$ mm	レイヤー数	レイヤー切替時間 [s]	スポット照射時間 [s]	スポット移動時間 [s]	総治療時間 [s]
TBC3($R_{\text{MRF}}=40$)	5	8.00	10.69	5.60	24.29
TBC3($R_{\text{MRF}}=70$)	5	8.00	9.00	5.60	22.60
PBC	16	30.00	18.00	17.92	65.92

表 4-2 各ブラッグカーブで作成された $R_{\text{SOBP}}=70$ mm の SOBP に対する N 及び治療時間

$R_{\text{SOBP}}=70$ mm	レイヤー数	レイヤー切替時間 [s]	スポット照射時間 [s]	スポット移動時間 [s]	総治療時間 [s]
TBC3($R_{\text{MRF}}=40$)	10	18.00	21.38	11.20	50.58
TBC3($R_{\text{MRF}}=70$)	10	18.00	18.00	11.20	47.20
PBC	31	60.00	34.88	34.72	129.60

第4章

表 4-3 各ブラッグカーブで作成された $R_{\text{SOBP}}=85 \text{ mm}$ の SOBP に対する N 及び治療時間

$R_{\text{SOBP}}=85 \text{ mm}$	レイヤー数	レイヤー切替時間 [s]	スポット照射時間 [s]	スポット移動時間 [s]	総治療時間 [s]
TBC3($R_{\text{MRF}}=40$)	15	28.00	32.06	16.80	76.86
TBC3($R_{\text{MRF}}=70$)	15	28.00	27.00	16.80	71.80
PBC	39	76.00	43.88	43.68	163.56

表 4-4 各ブラッグカーブで作成された $R_{\text{SOBP}}=100 \text{ mm}$ の SOBP に対する N 及び治療時間

$R_{\text{SOBP}}=100 \text{ mm}$	レイヤー数	レイヤー切替時間 [s]	スポット照射時間 [s]	スポット移動時間 [s]	総治療時間 [s]
TBC3($R_{\text{MRF}}=40$)	20	38.00	42.75	22.40	103.15
TBC3($R_{\text{MRF}}=70$)	20	38.00	36.00	22.40	96.40
PBC	46	90.00	51.75	51.52	193.27

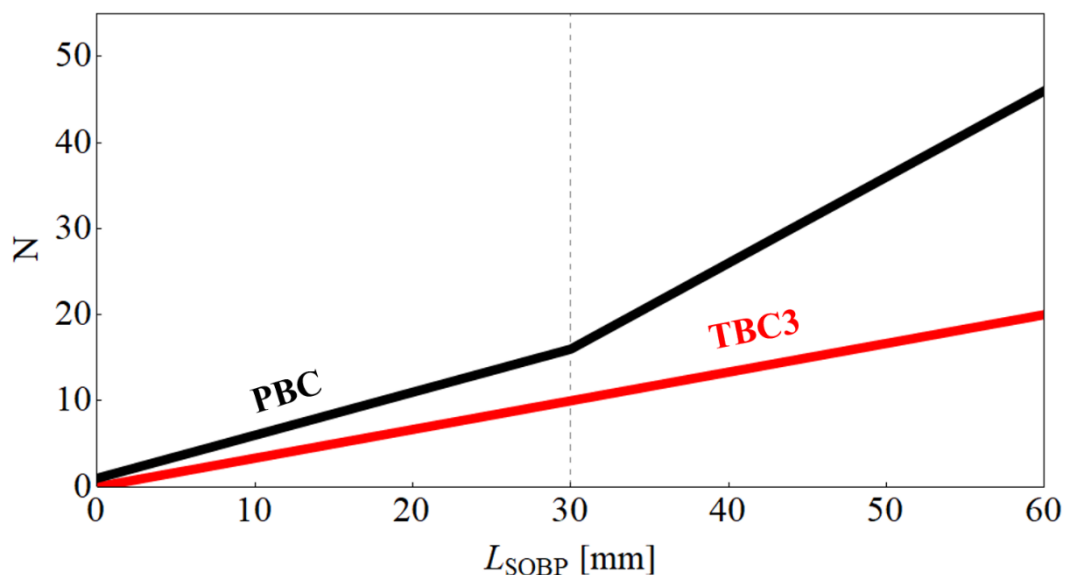


図 4-10 $R_{\text{SOBP}}=100 \text{ mm}$ の SOBP を拡張する際の、ある SOBP の幅 L_{SOBP} を得るのに要したエネルギーレイヤー数 N のプロット。赤線は TBC3、黒線は PBC をそれぞれ示す。

4-3 TBC のパート幅を変えた場合の SOBP の物理的特性の評価

これまでは TBC3 を用いて作成した SOBP の物理的特性を検証したが、本節ではパート幅 $l=2.0$ mm と 4.0 mm の TBC2 及び TBC4 を用いて作成した SOBP の物理的特性を評価した。これらの値は実際の臨床時において選択肢としてあり得るものであり、それ故にこれらの SOBP の物理的特性のコントロール性を検証することが重要である。

図 4-11 は $R_{MRF}=40$ mm とした MRF で作成された $D_{TBC2}(z, E)$ 及び $D_{TBC4}(z, E)$ である。どちらも台形状を作成出来てはいるが、TBC2 は l が小さい分だけ「角」が鋭角になり、形成が難しくなったことで全体の形状精度が低下した。図 4-12 は $R_{MRF}=40$ mm の TBC2 で作成された 4 種類の SOBP で、図 4-13 は $R_{MRF}=40$ mm の TBC4 で作成された 4 種類の SOBP である。TBC2、TBC4 の両方とも予定のエネルギーレイヤー数で SOBP は形成されており、これらの平坦度 DU と distal falloff の幅 L_{80-20} について図 4-14、図 4-15 にそれぞれまとめる。

図 4-14 の平坦度において、どの TBC l 、どの SOBP 領域でも $DU<2.5\%$ を十分に満たしており、平坦度のコントロールは十分であることが伺えた。図 4-15 の distal falloff の評価に関し、TBC4 は 2.40 mm に対して最大誤差が 0.35 mm 程度と極めて高いコントロール性を示した。一方、TBC2 は理論値 1.20 mm に対して、最大誤差は 0.9 mm に上った。これらの結果の差異は図 4-8 に示す同じ深さの PBC の L_{80-20} の結果から考察できる。TBC l は性質上 PBC より L_{80-20} を小さくすることができないため、ある R_{SOBP} における PBC の L_{80-20} が一種の限界値である。ここで $R_{SOBP}=85$ mm や 100 mm の PBC の L_{80-20} に着目すると、それぞれ $L_{80-20}=1.38$ mm、1.60 mm と TBC2 の理論値を上回っており、ここに矛盾が生じている。一方、TBC4 は L_{80-20} の理論値 2.40 mm でありこの影響を受けないため、結果として高いコントロール性を示したものだと考えられる。しかし TBC2 は TBC3 や TBC4 よりも L_{80-20} を減らしつつ十分な平坦度を有することはできるので、distal falloff の要求が強い場合に採用することは可能である。

以上の結果より、本研究では TBC2、TBC3、TBC4 は理論に基づく SOBP の物理的特性を特に問題のないレベルでコントロール可能であることが実証された。

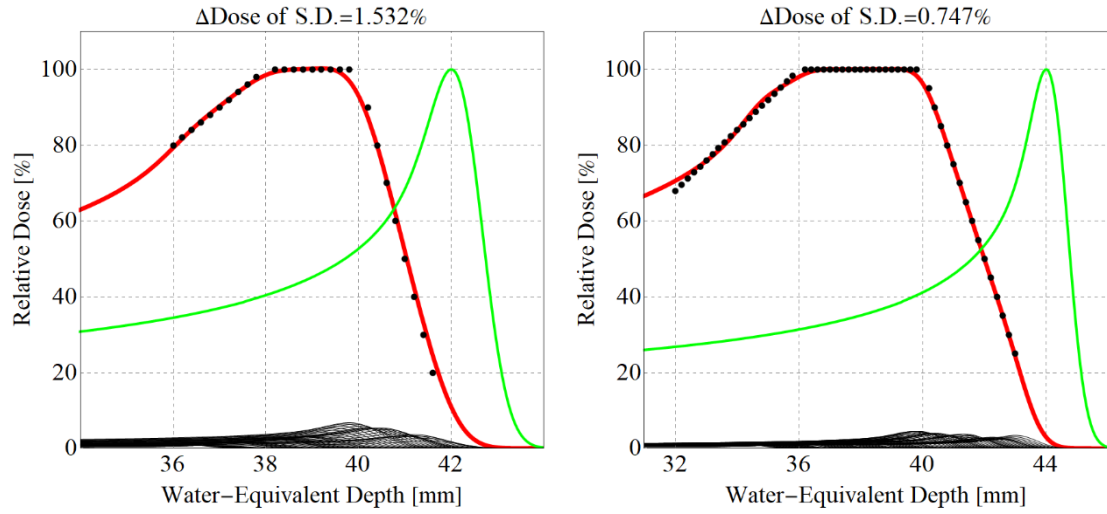


図 4-11 (左) $D_{TBC2}(z, E)$ 、(右) $D_{TBC4}(z, E)$ 。緑線は $D_{PBC}(z, E)$ 、黒線は分割された $D_{PBC}(z, E)$ 、赤線は $D_{TBC2}(z, E)$ 及び $D_{TBC4}(z, E)$ をそれぞれ示す。

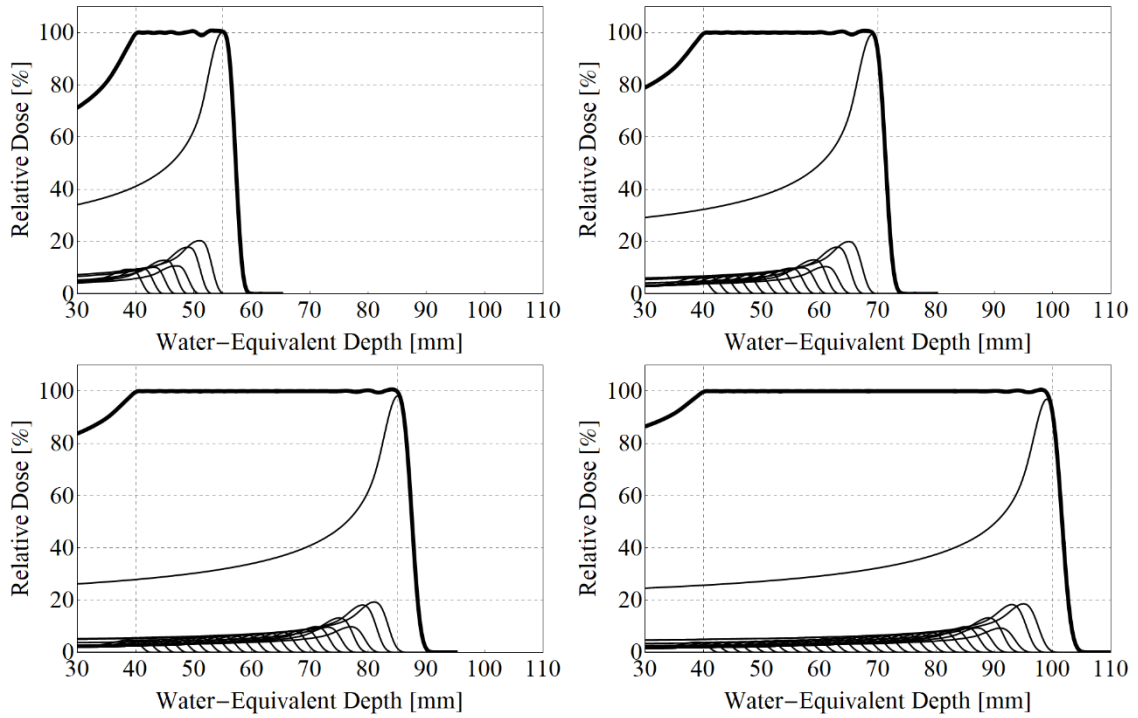


図 4-12 $R_{MRF}=40$ mm の TBC2 で作成した SOBP : (左上) $R_{SOBP}=55$ mm、(右上) $R_{SOBP}=70$ mm、(左下) $R_{SOBP}=85$ mm、(右下) $R_{SOBP}=100$ mm

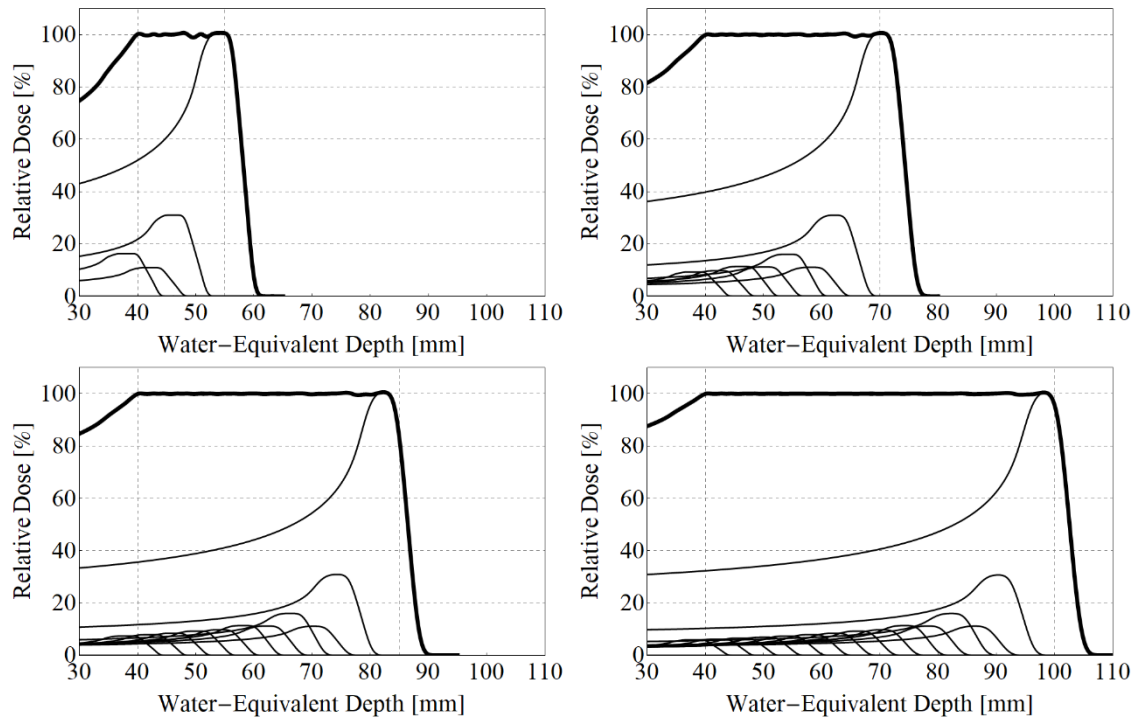


図 4-13 $R_{MRF}=40$ mm の TBC4 で作成した SOBP : (左上) $R_{SOBP}=55$ mm、(右上) $R_{SOBP}=70$ mm、(左下) $R_{SOBP}=85$ mm、(右下) $R_{SOBP}=100$ mm

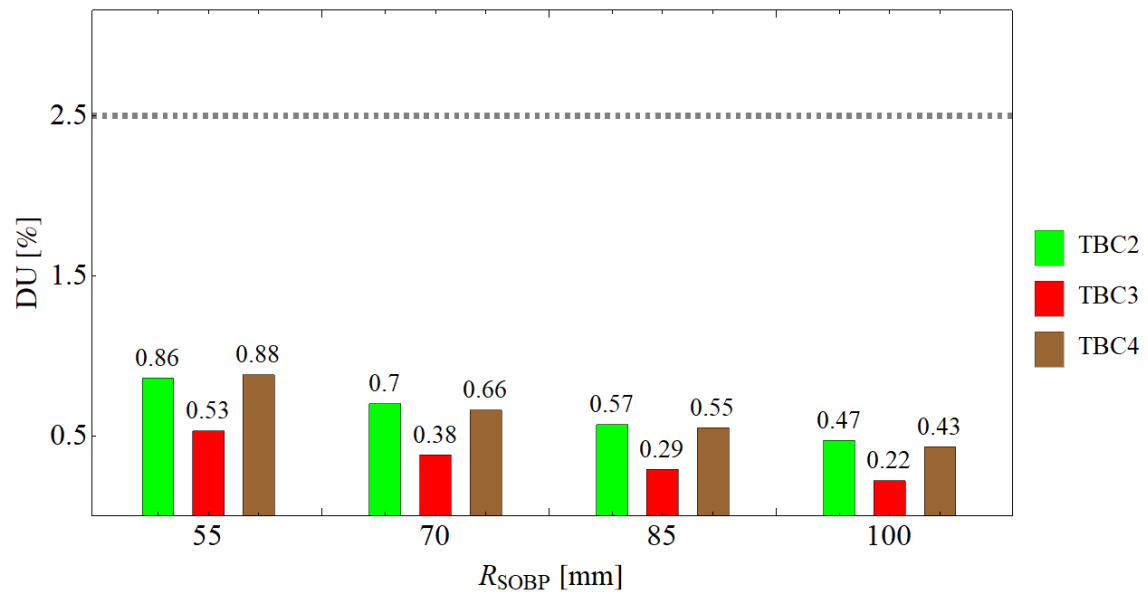


図 4-14 TBC2、TBC3、TBC4 を用いたときの SOBP の平坦度 DU の比較

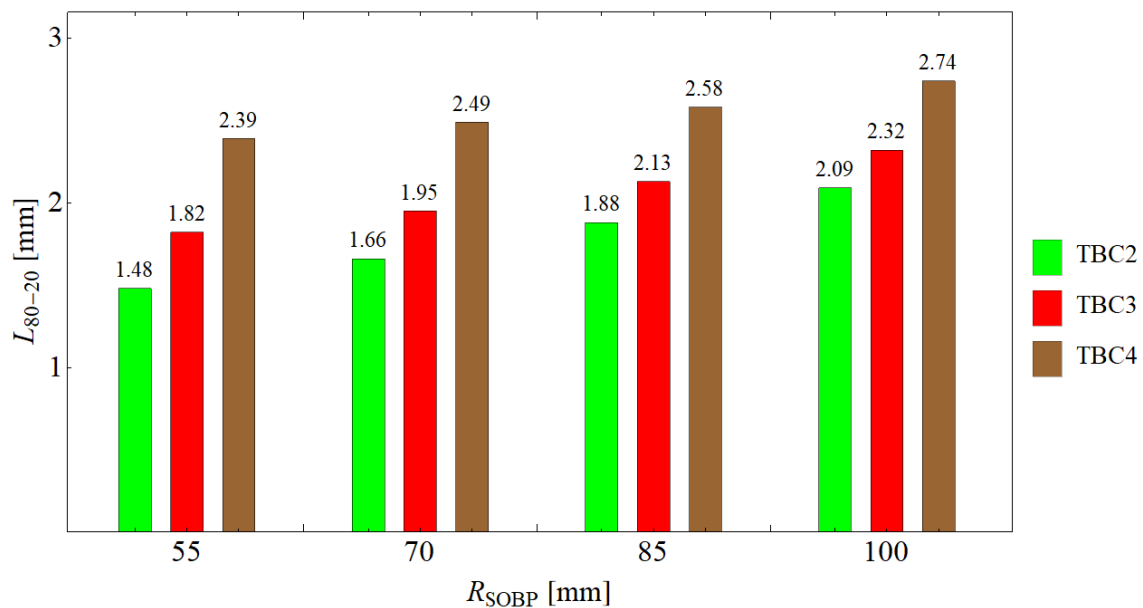


図 4-15 TBC2、TBC3、TBC4 を用いたときの SOBP の distal falloff の幅 L_{80-20} の比較

4-4 臨床利用を想定した追加検証

本節では臨床利用を想定した 2 つの追加検証について述べる。

4-4-1

低エネルギー領域を超えるエネルギー領域での TBC による SOBP 作成の検証

これまでの検証はある単一の R_{SOBP} を持つ SOBP を低エネルギー領域内に作成した。しかし、実際の臨床では照射体積は複雑な三次元形状をしており、幅や深さ位置の様々な SOBP を作成する必要がある。従って、照射体積の大部分が低エネルギー領域に対応する深さ位置にあったとしても、一部の照射体積がそれより深い位置にあり、より深い R_{SOBP} の SOBP 作成が必要とされることが十分想定される。そこで本研究ではこれまでに設計した MRF を用いて飛程間隔が 3.0 mm である $R_{SOBP}=130$ mm の SOBP 作成を試み、その物理的特性が臨床的に許容されるかについて評価した。

図 4-16 は RMRF=40 mm の TBC3 で作成した $R_{SOBP}=130$ mm の SOBP である。これらの DU と L_{80-20} について着目すると、それぞれ $DU=0.03$ 、 $L_{80-20}=2.73$ mm と、臨床的には問題の無い平坦度を得ているが、distal falloff は理論値 1.80 mm から更に拡大された。これらの高い DU、拡大された L_{80-20} の原因は結果の解釈は 4-2-1 項及び 4-2-2 項と同様であるが、この

領域では TBC3 の鈍り方が更に大きくなり、flat-top part 部の“平坦”があまり残らずにガウシアンに近いような形状になってしまった。しかし、これについて結果と合わせて解釈を変えれば、低エネルギー領域を対象に設計した TBC 作成用 MRF を用いた場合、低エネルギー領域を超えたエネルギー領域では従来のガウシアンフィルターのように振る舞うということである。この結果は、TBC 設計用MRF は低エネルギー領域を超えた領域も含めて使用した場合、その領域では TBC の使用の恩恵を得られないが臨床上に問題の無い SOBP は作成可能であり、低エネルギー領域の SOBP 部分では TBC を使用した場合の物理的特性を得られる SOBP が作成される、ということを意味している。そのため、TBC 用の MRF は「低エネルギー領域に対して従来のガウシアンフィルターではなく提案した台形フィルターとしての効力を発揮する」という認識が適切と考えられる。

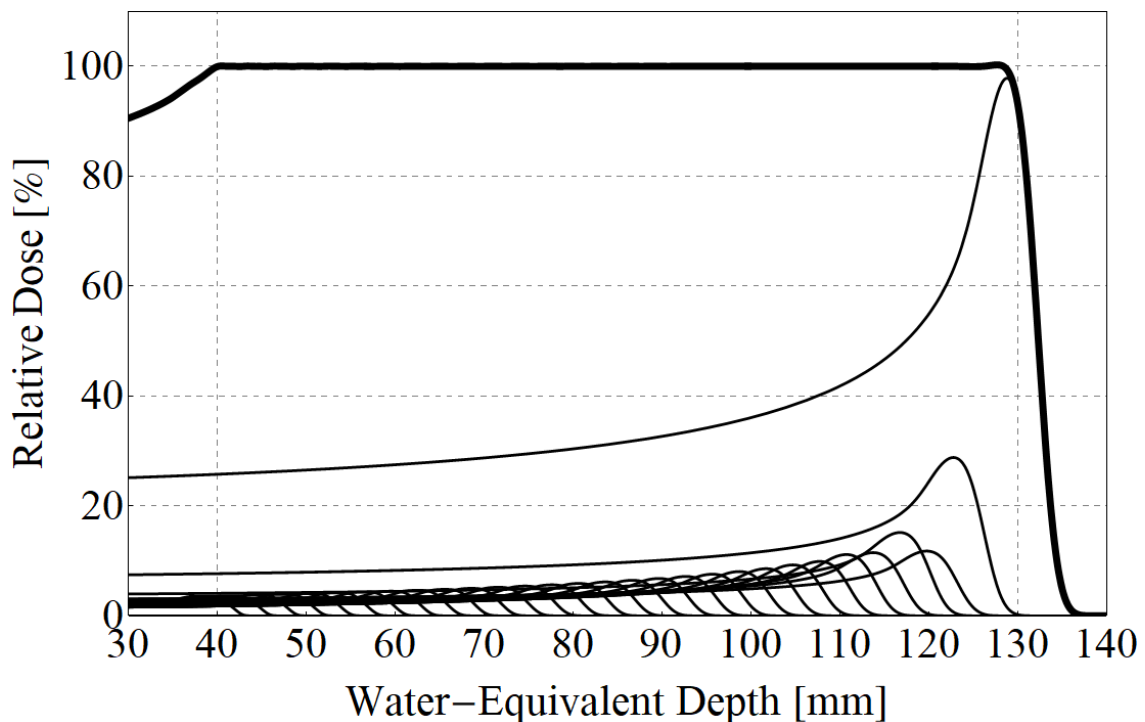


図 4-16 $R_{\text{MRF}}=40 \text{ mm}$ の TBC3 で作成した $R_{\text{SOBP}}=130 \text{ mm}$ の SOBP

4-4-2 Range Uncertainty 由来の飛程誤差に対する平坦度のロバスト性評価

本項では台形ブラッグカーブを用いることでコントロールできる第4のSOBPの物理的特性について述べる。

これまでに検証したSOBP作成は全て飛程誤差を生じない、いわば理想的な照射条件での検証であった。しかし実際には、治療計画時からの体形変化、患者のアライメント精度、CT値阻止能テーブル誤差、加速器の目標エネルギーに対する出力エネルギーの微小な摂動、といった飛程誤差に関わる要因(Range Uncertainty)があり、それらの影響によりSOBPの平坦度は理想条件時から劣化することが問題として挙げられる。これらのrange uncertaintyを包括した全体の飛程誤差はそのビームの飛程の3.0%程度と考えられており^[37]、低エネルギー領域の深さ位置4~10 cmでは潜在的に1.2 mmから3.0 mm程度の飛程誤差が生じうるということになる。ただしrange uncertaintyは、体形変化やCT値誤差のように照射するすべてのビームに同様に働く系統誤差と、加速器の出力エネルギーのようにエネルギーレイヤー単位で影響する偶然誤差に類する2つの誤差が混合している。系統誤差は各ブラッグピークの位置を同様に移動させることでSOBPの作成位置そのものを移動させる働きをし、偶然誤差は各ブラッグピークの位置を別々に移動させることでSOBPの平坦度を劣化させる。従って、前者の対策としては照射体積を深さ方向に広く設定する(“マージンをつける”という)方法が一般的である。実際のマージンの例を挙げると、飛程の3.5%+1.0 mm(マサチューセッツ総合病院)、飛程の3.5%+3.0 mm(M. D. Anderson、Loma Linda 大学病院、ペンシルバニア大学病院陽子線センター)、飛程の2.5%+1.0 mm(フロリダ大学陽子線センター)などである。

しかし、後者の偶然誤差に属するrange uncertaintyによるSOBPの平坦度の劣化は低エネルギー領域において重大な問題である。これは低エネルギー陽子線のブラッグピークが非常に急峻であるため、僅かな飛程誤差が大きな線量誤差を生じさせるためである。従来手法のMRFによるガウシアン状に広げたブラッグピークを使用すればブラッグピークの急峻性が失われる分線量誤差も小さくなるが、distal falloffの急峻さを犠牲にしている。

この点、本研究の台形ブラッグカーブを用いたSOBP作成方法はdistal falloff(distal part)の急峻さを損なわずにSOBPの飛程誤差に対するロバスト性を向上させた。図4-17は理想形状のTBCIを用いて作成したSOBPの一例であり、SOBPの各領域におけるTBCIの構成に注目すると、赤い矢印で示したように深い位置から2番目のエネルギーレイヤーを除いてflat-top partの寄与がある。この「flat-top part」はその平坦さゆえに、飛程誤差が生じても両端部分を除く大部分の領域では線量誤差を生じないという極めて有利な特性を持つ。こ

第4章

の flat-top part を SOBP の一部に混ぜ込むことで全体的に生じうる平坦度の劣化を低減させる目的である。更にもう一つ特筆すべき事項は、ビームウェイトが大きく1本のブラッグピークの位置誤差が平坦度に大きく影響するため平坦度が劣化しやすい SOBP の最深部領域が、TBCI では逆に最もロバスト性が高い点である。これは SOBP の最深部が1本の flat-top part (即ち平坦) で作成されるためである。この理論を実証するため、 $R_{SOBP}=70\text{ mm}$ 、 $L_{SOBP}=30\text{ mm}$ の SOBP 作成において、TBC3 と PBC 両方の照射するすべてのブラッグカーブに独立して飛程誤差を与えた場合の SOBP 作成を 10000 回行い、SOBP の定義域 (深さ 4.2 cm から 6.8 cm) の領域の付与線量を深さ 0.1 mm 間隔で取得すると、深さ毎に 10000 個の付与線量データが得られるので、その線量データの目標線量に対する実際の付与線量の残差の標準偏差を平坦度の指標とした。標準偏差が小さいほど SOBP の平坦度が保たれていたことを意味する。

図 4-18 は TBC3 ($R_{MRF}=40\text{ mm}$)、TBC3 ($R_{MRF}=70\text{ mm}$)、PBC、でそれぞれ取得した深さ一付与線量の目標線量との残差の標準偏差、のプロットである。図 4-18 より、PBC はビームウェイトの大きい SOBP の深部ほど標準偏差が大きくなる一方で、TBC3 はどちらも深さ 6.4~6.7 cm の位置で標準偏差の最大値を生じた。これは図 4-17 に示したように最大値の位置である第 2 エネルギーレイヤーに flat-top part の寄与が無く、最もロバスト性の低い領域だからである。しかし、他の領域では flat-top part の寄与により PBC よりも低い標準偏差を得ており、全体的な平坦度の飛程誤差に対するロバスト性は従来の PBC よりも高いことが確認された。これが台形ブラッグカーブの第 4 の SOBP の物理的特性と言える「飛程誤差に対する平坦度のロバスト性」のコントロールである。

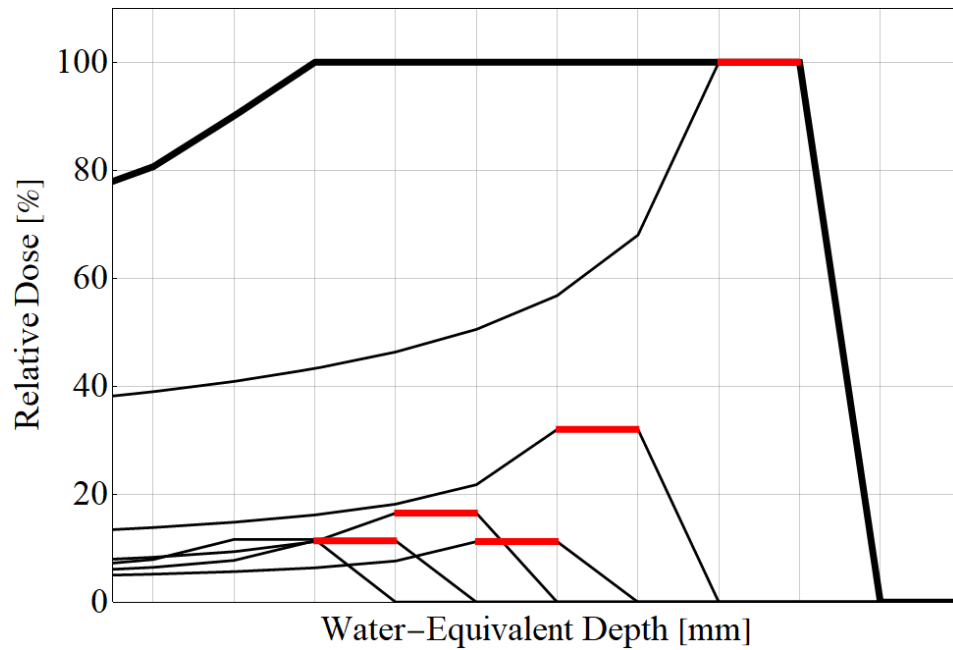


図 4-17 理想形状の TBCI を用いて作成した SOBP の一例。赤線部は flat-top part による寄与を意味する

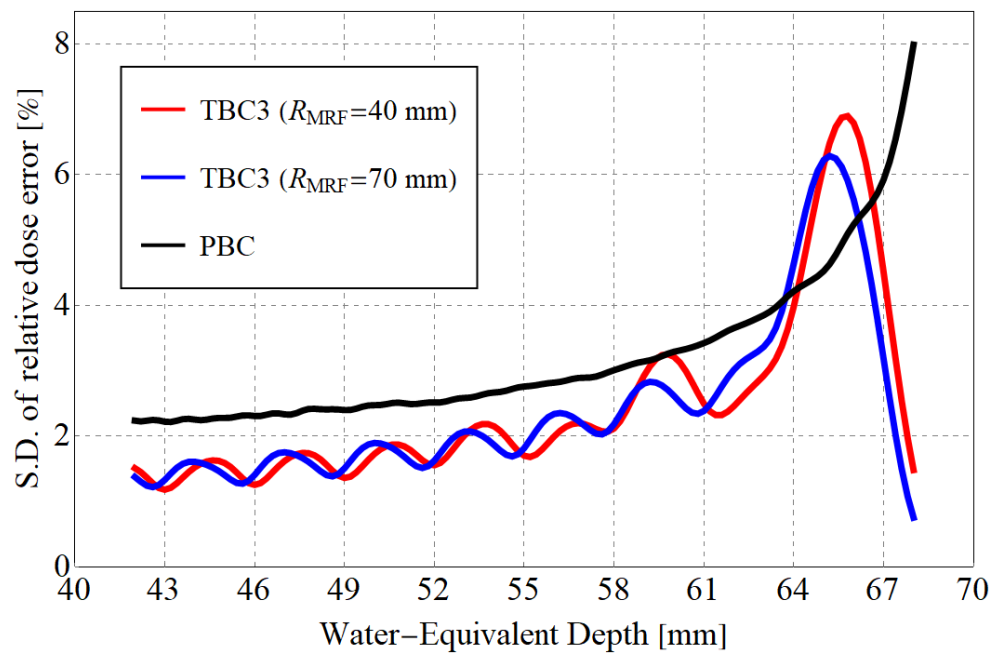


図 4-18 標準偏差 0.5 mm の正規分布乱数に従う飛程誤差を考慮した SOBP 作成における SOBP の定義域内の線量残差の標準偏差のプロット (統計回数 10000) : (赤線) TBC3 $R_{\text{MRF}}=40$ mm、(青線) TBC3 $R_{\text{MRF}}=70$ mm、(黒線) PBC

4-5 まとめ

本章では、TBC2、TBC3、TBC4 を用いて低エネルギー領域に SOBP 作成を行い、3 種類の TBC/全てが SOBP の物理的特性を概ね良く理論通りにコントロールしていることを実証した。また、従来の PBC や GBC を用いた SOBP 作成時と 3 つの物理的特性を総合的に比較し、低エネルギー領域の SOBP 作成におけるトレードオフ問題を改善したことも実証した。次章では、台形ブラッグカーブを三次元線量分布に拡張し、実際にスポットスキャン照射を行った場合に三次元的に均一な線量分布を作成可能かについて検証する。

第 5 章 台形ブラッグカーブ (TBC) によるスポットスキニング

照射時の線量分布の検証

第 5 章では第 4 章の TBC3 を三次元線量分布に拡張し、スポットスキニング照射を行った場合に均一な三次元線量分布が作成できるかについて検証する。

5-1 TBC の三次元線量分布の定義

第 1 章で述べたが、加速器から照射される陽子線はスキャン方向に 2 次元ガウシアンで表される強度分布を持ち、線量分布もその強度分布に従う。2 次元ガウシアンは本来 XY 方向に独立した標準偏差 (= ビーム半径) を持つが、治療用の陽子線加速器ではアイソセンターでスキャン方向のビーム形状が円に近付くように設定される。本研究では、ある入射エネルギー E のビームの水ファントム内の深さ z におけるビーム径 $\sigma(z, E)$ を初期ビーム径 $\sigma_0(E)$ と水ファントム内での多重クーロン散乱による広がり $\Delta\sigma(z, E)$ のみで以下の (5-1) 式で表す

$$\sigma(z, E) = \sqrt{\sigma_0(E)^2 + \Delta\sigma(z, E)^2} \quad (5-1)$$

ここで $\Delta\sigma(z, E)$ は以下の (5-2) 式で示す Highland の解析式^[38]を用いて表される。

$$\Delta\sigma(t') = 14.1 \left(1 + \frac{1}{9} \log_{10} \left(\frac{t'}{L_R} \right) \right) \left[\int_0^{t'} \left(\frac{t'-z}{pv} \right)^2 \frac{\rho}{L_R} dz \right]^{0.5} \quad (5-2)$$

ここで L_R は媒質の放射長 (水の場合 36.08 g/cm²)、 z は測定面の深さ (=0)、 t' は測定面から進んだ距離 = 測定深さ、 pv は測定深さにおける陽子線のエネルギー (MeV 単位) である。

本研究における解析計算における初期ビーム径は、北海道大学病院陽子線センターで測定されたある入射エネルギーの陽子線の水中から 5.0 mm の位置で計測された実測値を採用した。その深さでは多重クーロン散乱による広がりほぼ無く、水中に入射されたときのビーム径と同じであるという前提である。図 5-1 は低エネルギー領域を中心とする 70 MeV から 130 MeV の領域における入射エネルギーの陽子線の水中でのブラッグピーク位置におけるビーム径を実測値と (5-1) 式の計算式で表したものの比較であり、黒実線は実測値をス

第 5 章

プライン補間した（実測値そのものは示せないが、スプライン補間の再現精度は高いことを述べておく）もの、赤い丸が計算値をそれぞれ示す。

補足として図 5-1 で示した実測値と計算値のわずかなズレについて言及する。このズレの影響として考えられるのがビームの広がりに影響する他の要素である。それらは、ビームの持つ角度分散、角度分散を持つビームが照射ノズルと人体表面間の空気中を通過する際に持つ幾何学的広がりなどが挙げられる。本来であれば計算式にこれらの影響を考慮すべきであるが、本研究では除外した。その最大の理由はブラッグカーブを表現するための Bortfeld の解析式が角度分散を 0 とする直進ビームを水ファントム表面から照射した場合の結果を表すものであり、角度分散によるビーム広がりがある場合の深部線量分布を表すものではないためである。しかし幸いにも、低エネルギー領域では初期ビーム径が大きくビーム径の primary factor となること、角度分散自体は mrad のオーダーで小さくビーム径の secondary factor 以下となるため、実測値と計算値は図 5-1 に示すように 0.1~0.2 mm 程度の差であると考えられる。加えて、本章での検証の目的は入射エネルギーに応じて異なるビーム径を持たせることであり、厳密に実際の入射エネルギーに対応するビーム径を持たなければならぬわけではない。従って本研究では入射ビームのある深さにおけるビーム径を (5-1) 式で表せるものとした。

最後に、入射エネルギー E の TBCI の三次元線量分布、 $D_{\text{TBCI}}(x, y, z, E)$ 、を以下の (5-3) 式で表す：

$$D_{\text{TBCI}}(x, y, z, E) = \sum_{m=1}^M w_m \left(\frac{1}{2\pi\sigma(z+h_m, E)^2} e^{-\frac{\{(x-u)^2+(y-v)^2\}}{2\sigma(z+h_m, E)^2}} \right) D_{\text{PBC}}(z+h_m, E) \quad (5-3)$$

ここで u, v は 2 次元ガウシアン の X 軸、Y 軸の中心位置であり、スポットスキニングにおけるスポットの中心位置を表す。図 5-2 はある入射エネルギー E の $(x, z, D_{\text{TBC3}}(x, 0, z, E))$ の 3 次元プロットであり X 軸方向にガウシアン、Z 軸方向に TBC3 の線量分布を持つことが分かる。

本章では (5-3) 式のスポット位置 (u, v) 、 E 、その TBCI に対するビームウェイト、を適切に設定し、水ファントム内でのスポットスキニングを解析的に行った。その詳細について次節以降で詳しく述べる。

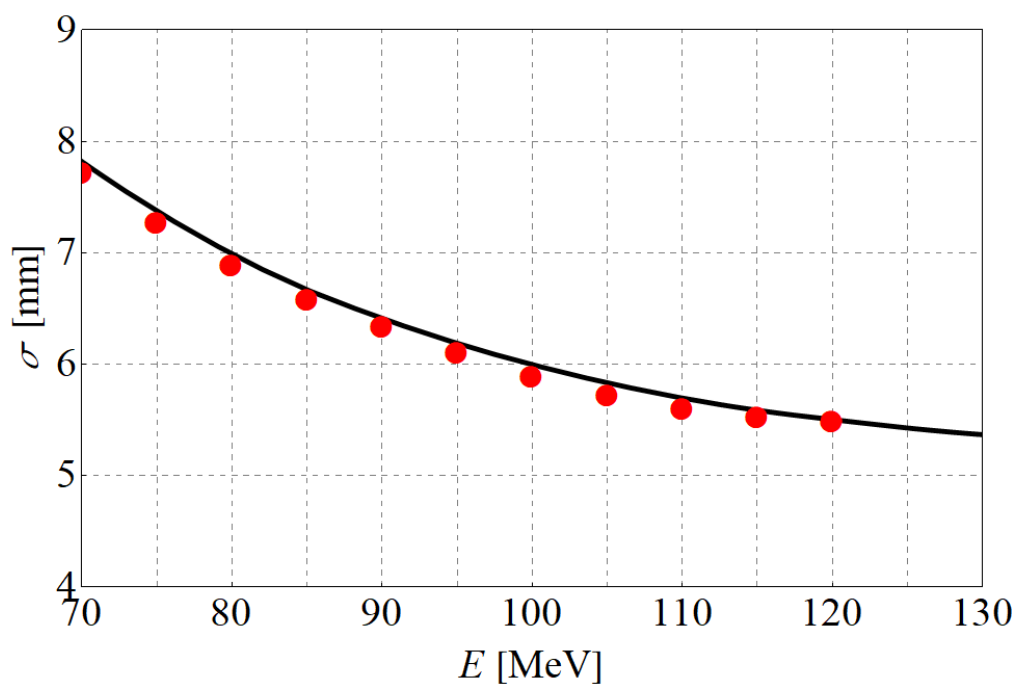


図 5-1 入射エネルギー E [MeV]の陽子線のブラックピーク位置におけるビーム径 σ で、赤い○が (5-1) 式で計算されたもの、黒実線が実測値をスプライン補間したものを示す

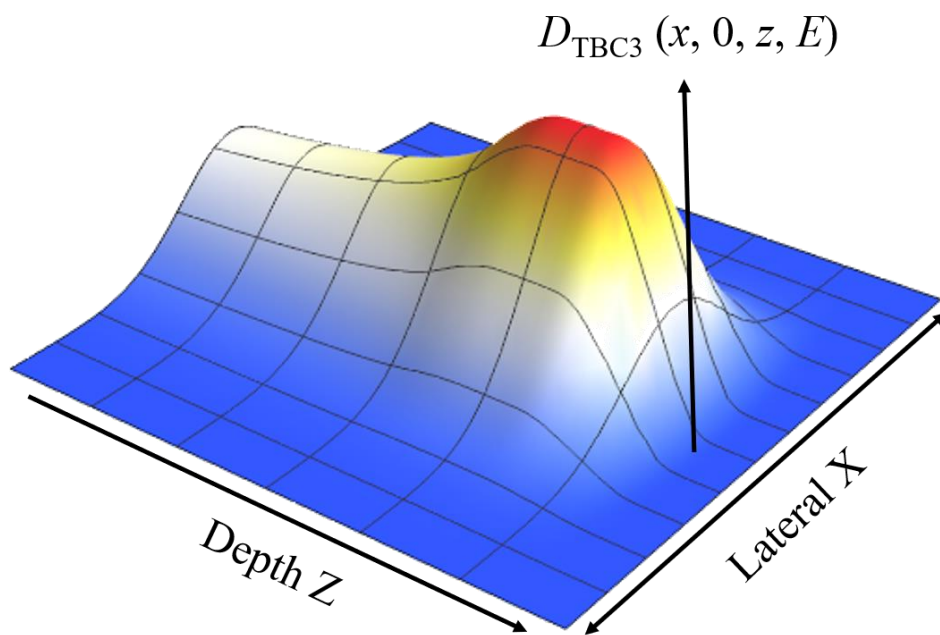


図 5-2 入射エネルギー E の $(x, z, D_{\text{TBC3}}(x, 0, z, E))$ 三次元のプロット

5-2 単一な SOBP 幅を持つ直方体照射野における線量分布の検証

本節では、初めに最も簡単な三次元スポットスキニングを想定し、第 4 章で作成した 4 種類の SOBP を直方体の三次元照射野に拡張してスポットスキニング照射により均一な線量分布が作成可能かについて検証する。これ以降、検証に用いる TBCI は全て $R_{MRF}=40$ mm の TBC3 である。

5-2-1 直方体照射野に対するスポットスキニング照射条件

まず初めに、本検証におけるスポットスキニングの位置設定を述べる。TBC3 を用いて作成する三次元照射野は 4 種類で、目標線量を与える深さ範囲（SOBP の作成範囲）が第 4 章と同様の $R_{SOBP}=55, 70, 85, 100$ mm であり、対応するエネルギーレイヤー数 N も $N=5, 10, 15, 20$ である。全てのエネルギーレイヤーには 15×15 個のスポットが等間隔 5.0 mm の格子状に同じ位置に配置され、各スポット間隔は検証する入射エネルギー領域において 2 次元ガウシアンを重ねで均一な線量分布が作成可能である 5.0 mm で固定した。この設定により、スキャン方向には XY の位置が凡そ -20 mm から 20 mm の範囲内に均一な線量分布が作成される。図 5-3 はそのスポット位置（黒点）とビームのスポット経路（赤線）を示したものである。留意点として、ビームの位置誤差等を考慮しない場合、スポット経路は最終的に形成される線量分布に何の影響もないことを述べておく。

次に、本検証における均一な線量を付与するためのスポットスキニングの線量設定を述べる。同じエネルギーレイヤーにある各スポットは同一の線量（Monitor Unit : MU 値、測定機器から見た線量値の指標）が与えられた。また、ある入射エネルギーの TBC3 に対応するエネルギーレイヤーに対する線量（比）は第 4 章で SOBP を作成した際に計算されたビームウェイトと同一のものとした。

これらの設定によって作成された三次元線量分布において、均一な線量分布が作成される体積領域とその周囲の (x, y, z) 座標における線量を取得した。取得した各測定点の線量から三次元線量分布の線量均一性と Z 軸方向の線量分布の形状が第 4 章での SOBP の形状と一致するかについて評価した。また、スキャン方向の線量分布の lateral penumbra の大きさである P_{80-20} （Lateral 方向の付与線量が 80% から 20% に下がるまでに要した幅）について評価した。 P_{80-20} は照射体積のスキャン方向に存在する正常組織やリスク臓器の付与線量の程度を示す指標であり、本検証では X 軸方向と Y 軸方向の線量分布は対称性を持つとし、X 軸方向の線量分布のみで P_{80-20} を取得した。

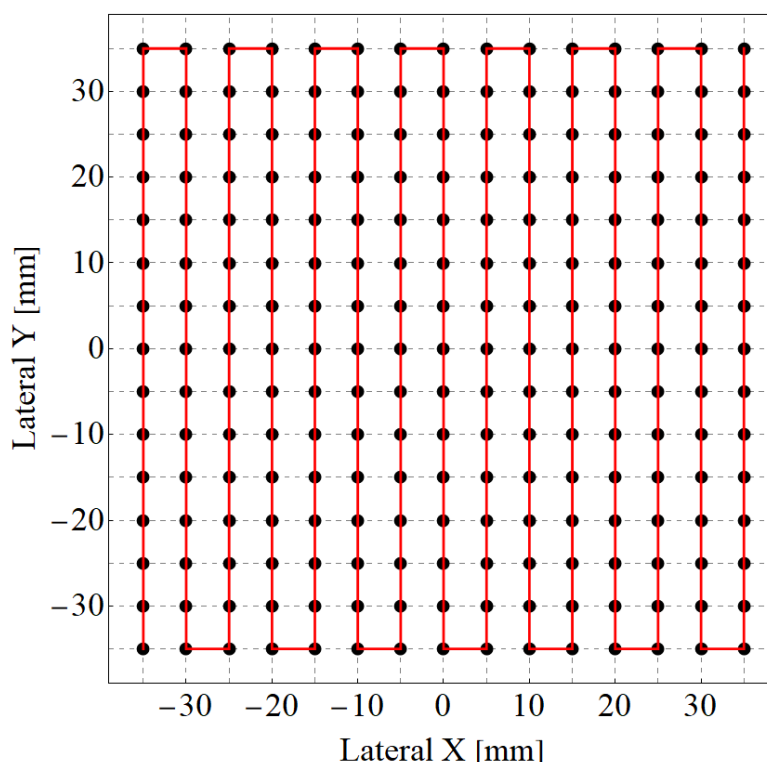


図 5-3 本検証における 15×15 のスポット照射位置（黒丸）及びビームの走査経路（赤線）

5-2-2 作成された直方体照射野の三次元線量分布の評価

図 5-4 に代表として $R_{SOBP}=55, 85$ mm の直方体照射野の XZ 平面上の線量分布を示す。また、図 5-5 に図 5-4 に示した 2 次元線量分布の X 軸上の深部線量分布と第 4 章の図 4-2 に示した $R_{SOBP}=55$ mm 及び 85 mm の SOBP と比較した結果を示す。図 5-4 より、2 つの線量分布は Z 軸方向にリップル（波状の線量不均一性）が生じているが、これは図 5-5 より SOBP 作成時の線量不均一性と同質のものが反映されているということである。即ち、SOBP 設計時にきちんと許容範囲内の線量均一性（平坦度）を持つ SOBP を作成すれば、それをスポットスキニングで三次元照射野に拡張しても問題ないということを意味する。

次に、図 5-6 に $R_{SOBP}=55, 85$ mm の直方体照射野の $R_{SOBP}-5$ mm の深さ位置の線量点をプロットした X 軸方向の一次元線量分布を示す。2 つの直方体照射野の P_{80-20} を評価すると $R_{SOBP}=55, 85$ mm の場合でそれぞれ 10.8、9.1 mm とそれぞれ差が生じた。また、 P_{80-20} の大きさは各三次元線量分布で深さに依らずほぼ同じ値であった。これらは直方体照射野の R_{SOBP} によってスキャン方向への P_{80-20} の大きさが決まり、その直方体照射野内での深さ依存性はあまりないことを意味する。これらの理由について次項で詳細を述べる。

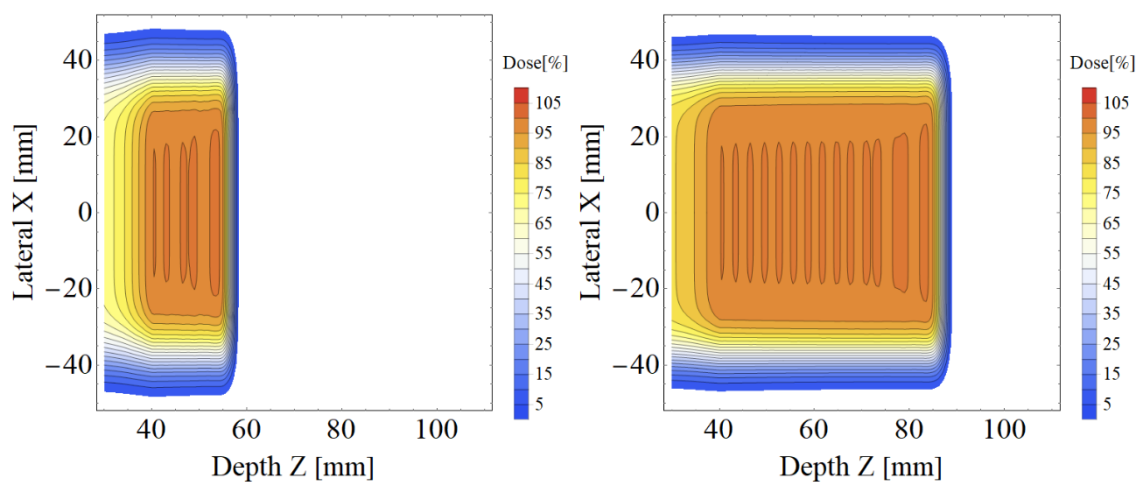


図 5-4 直方体照射野の XZ 平面上の線量分布：（左） $R_{\text{SOBP}}=55$ mm、（右） $R_{\text{SOBP}}=85$ mm

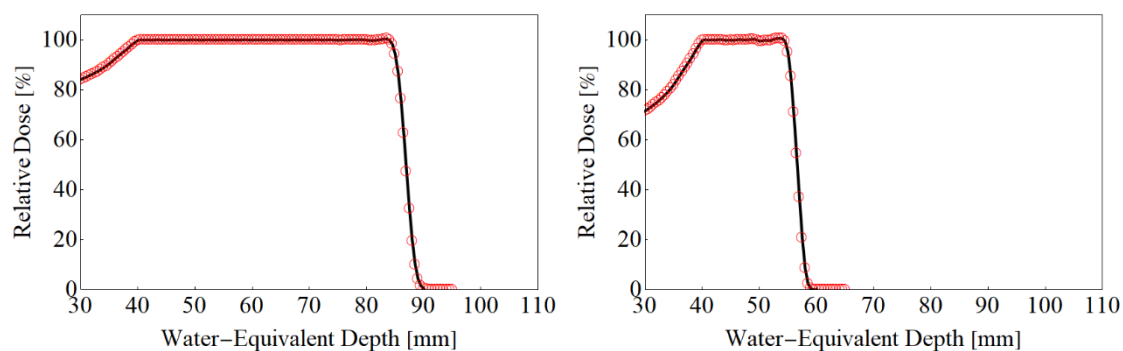


図 5-5 1次元解析計算時の SOBP と直方体照射野の X 軸上の深部線量分布（SOBP）の比較：（左） $R_{\text{SOBP}}=55$ mm、（右） $R_{\text{SOBP}}=85$ mm。黒実線が三次元線量分布における $(0, 0, z)$ 上の深部線量分布、赤丸が第 4 章で作成した SOBP である

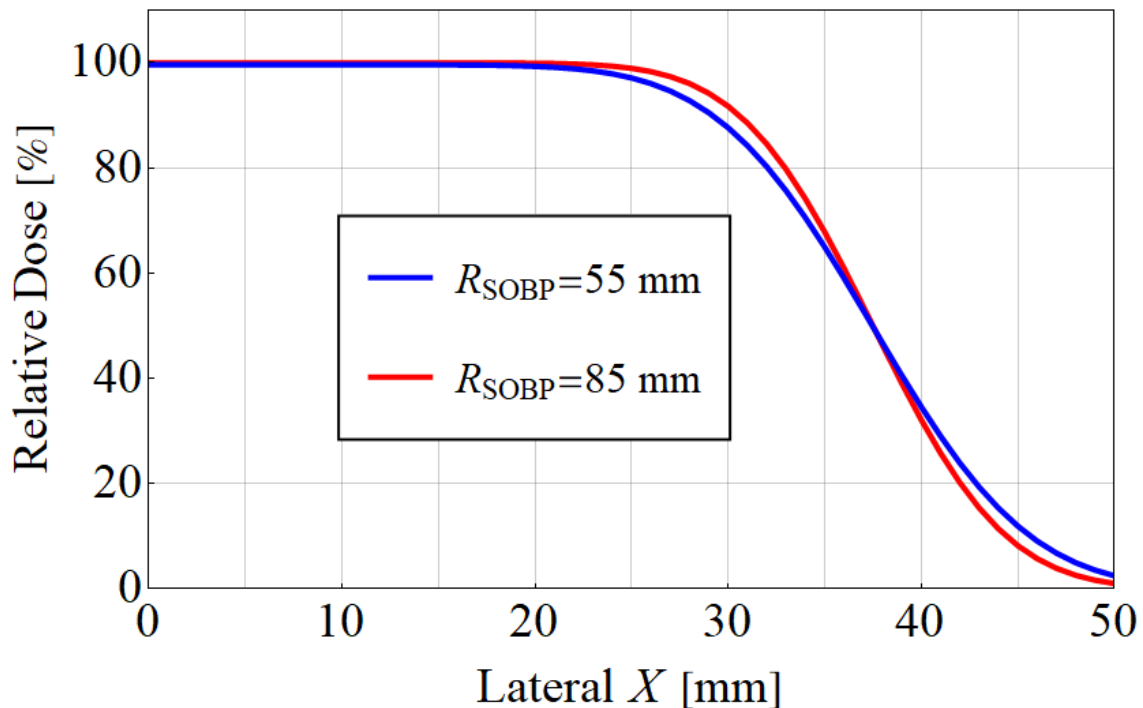


図 5-6 $R_{\text{SOBP}}=55$ 、85 mm の $R_{\text{SOBP}}=5$ mm の深さ位置における X 軸方向の一次元線量分布

5-2-3 SOBP 幅の違いにより生じる Lateral penumbra の差異に対する考察

今回の検証のように、どの R_{SOBP} の直方体照射野の作成でも同様にスポットを配置した場合、lateral penumbra を決めるのはそのスポットの lateral dose profile である。より具体的に言えば、例えば深さ 52～55 mm のエネルギーレイヤーのスポットの lateral dose profile を $R_{\text{SOBP}}=55$ mm と 85 mm の直方体照射野で比較すると、前者はそこが最深部のエネルギーレイヤーであるためそのエネルギーレイヤーを照射する三次元 TBC3 の lateral dose profile（二次元ガウシアン）に完全に依存するが、後者の場合は 55 mm より深い位置にある全てのエネルギーレイヤーを照射した各三次元 TBC3 の lateral dose profile の総和である。つまり、後者のスポットの lateral dose profile は様々な二次元ガウシアンの重畳であるといえる。入射エネルギーが異なれば同じ深さでもそれぞれ異なるビーム径 σ を持つため、それらの二次元ガウシアンの重畳はある 1 つの入射エネルギーの TBC3 の持つビーム径 σ と一致することではなく、これが lateral dose profile の差異の原因であり、 P_{80-20} の違いを生じさせる。

そこで次に、2 つの R_{SOBP} の直方体照射野において、あるエネルギーレイヤー深さの lateral dose profile を得るための検証を行った。初めに、5-2-1 項で述べた三次元線量分布の作成条件において、線量設定は変えずに照射するスポットを 1 つに限定した、深さ方向のみのスポ

第 5 章

ットスキニングを行った。これにより、スポット単位での三次元線量分布が得られる。この三次元線量分布を SOBP の作成範囲に相当する深さ範囲 $z=40\sim R_{\text{SOBP}}$ で 1 mm ごとに X 軸方向の線量分布を取得した。更に、その線量分布を 1 次元ガウシアン（シングルガウシアン）でフィッティングし、各取得深さの X 軸方向の広がりを σ_{total} として計算した。ここで total は浅い位置の取得深さほど複数の TBC3 が重なって一つの線量分布を作成している、という意味を持つ。ここで補足として、シングルガウシアンでフィッティングした理由について述べる。本来は例えば 3 番目に照射するエネルギーレイヤーは 3 つの異なる入射エネルギーの TBC3 で構成されるため、トリプルガウシアンでフィッティングするのが最も適切だと考えられるが、実際には 1 本の TBC3 の lateral profile そのものがある多数の微小な飛程減少を加えた PBC の重畳で構成されたものであり、厳密に一つの σ で表されるものではないからである。加えて、本検証の目的は R_{SOBP} 幅の違いが同一深さのレイヤーに対して異なる lateral dose profile を与えるということを実証することであり、厳密な profile を取得する必要はないためである。しかしながら、図 5-7 は深さ 55 mm の位置における $R_{\text{SOBP}}=55$ 、85 mm の直方体照射野それぞれの取得した lateral dose profile と 1 次元ガウシアンのフィッティング結果を重ねて示したものであり、多数の TBC3 の重畳で lateral dose profile が構成される $R_{\text{SOBP}}=85$ mm 側でもシングルガウシアンで十分に lateral dose profile を表現できていることがわかる。

図 5-8 に各 SOBP 幅における測定深さ- σ_{total} プロットを示す。図 5-7 より、各 SOBP について、その深さ内で 0.1~0.2 mm 程度の変動はあるが、どの深さでも概ね同様の σ_{total} が得られ、 $R_{\text{SOBP}}=55$ mm の場合の σ_{total} は約 6.6 mm、 $R_{\text{SOBP}}=85$ mm の場合の σ_{total} は約 5.6 mm である。また、両者の lateral penumbra の幅 P_{80-20} がそれぞれ 10.8、9.1 mm であったが、 P_{80-20} はスポット線量が等しければ 1.13σ から 1.68σ の範囲に収まる^[39]ことが報告されており、今回検証した σ_{total} と P_{80-20} はこの関係を満たしている。

次に、 R_{SOBP} の差異による σ_{total} の差異の原因について考察する。この差異の原因は大きく 3 つの要因が考えられた：

1. 関心低エネルギー領域では、初期ビーム径及びブラッグピーク位置でのビーム径はともに最も高エネルギーのビームほど小さいが、エネルギー差があまりない場合はビーム径の差もあまり生じない（図 5-1 参照）
2. 重畳された lateral dose profile の各 TBC3 の構成比はそれぞれの入射エネルギーの TBC3 のその深さでの線量比に相当し、基本的にはどの深さでも最深部のエネルギーレイヤーを照射する TBC3 が最も支配的（図 4-2、図 4-3 参考）
3. 関心低エネルギー領域では、多重クーロン散乱によるビーム広がりの影響が大きくな

るは飛程終端であり、それまでのビーム径は比較的初期ビーム径に近い
これらの要因を総合して考えると、最も深いエネルギーレイヤーを照射する TBC3 を基準
に考えると、SOBP の深い位置では自身のブラッグピークでのビーム径に近い大きさの σ を
高い線量比で付与し、SOBP の深さ位置が浅くなるほど少しずつビーム径と線量比が減少し、
かわりに自身より低エネルギーの TBC3、即ち σ の大きい TBC3 が少しずつ寄与されてい
く。これをより一般的にまとめると「深い位置：最も深いエネルギーレイヤーを照射する
TBC3 のブラッグピーク位置でのビーム径」、「浅い位置：最も深いエネルギーレイヤーを照
射する TBC3 の初期ビーム径+それより低エネルギーでビーム径も大きい TBC3 群を少し
ずつ重畳」という状況であり、結果として前者と後者の lateral dose profile に大きな差が生じ
ないため、図 5-8 に示したように σ_{total} の深さ依存性が小さかった、と考えられる。

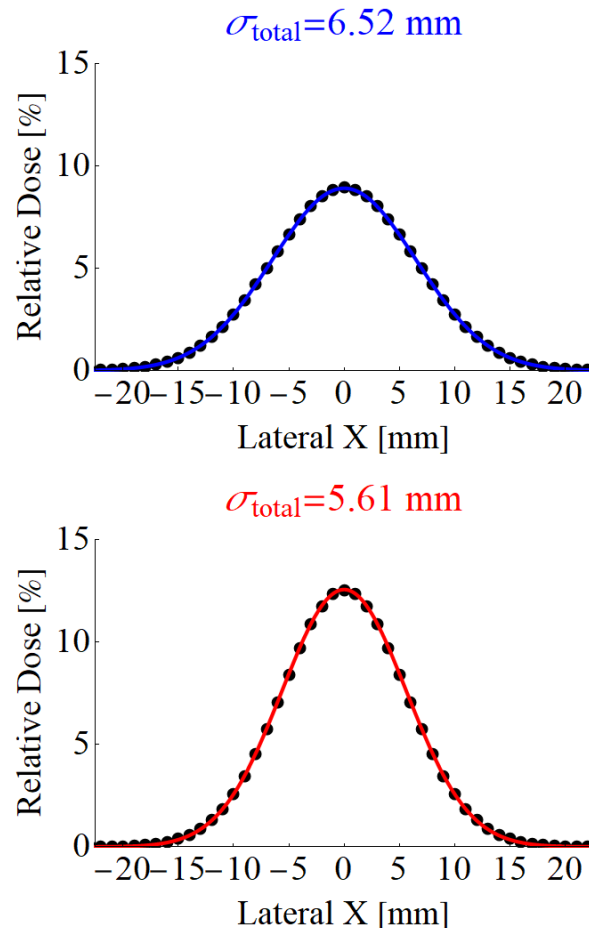


図 5-7 深さ 55 mm の位置における $R_{SOBP}=55$ (上)、85 mm (下) の直方体照射野で取得した lateral dose profile (黒点) と 1 次元ガウシアンフィットの結果 (青赤線) の比較

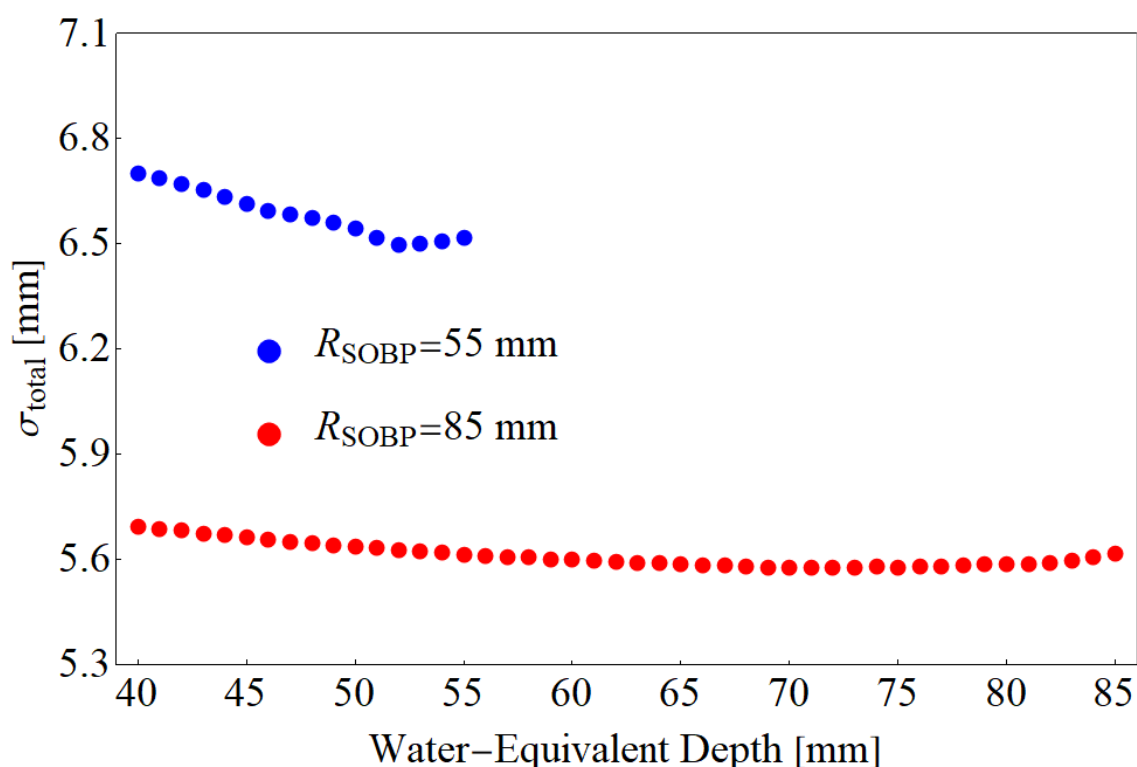


図 5-8 $R_{\text{SOBP}}=55$ 、85 mm の直方体照射野それぞれの測定深さ σ_{total} プロット

5-3 2つの SOBP 幅を持つ複合直方体照射野における線量分布の検証

前節では、単純な直方体の照射野を作成し、TBC3 が均一な三次元線量分布を作成できるポテンシャルを有することと、SOBP の作成位置に対する lateral dose profile の特性について明らかにした。本節では臨床的な照射として複雑な三次元形状の照射野を想定し、その際に通常起こる問題と従来の治療計画法が実施する対策を TBC3 でのスポットスキニング照射に適用する。このとき、通常起こりうる問題の程度と、従来の治療計画法の対策が TBC3 のスキニング照射にも適用可能かを検証する。

5-3-1 複合直方体照射野に対するスポットスキニング照射条件

まず初めに、図 5-9 に作成する三次元照射野の XZ 平面と XY 平面のスポット配置を示す。この三次元照射野は 5-2 節で検証した $R_{\text{SOBP}}=55$ 、85 mm の直方体照射野を隣接した格好であり、通常の照射体積が複数の SOBP 幅を有する状況を最も簡単にモデル化したケースである。このとき、図 5-9 の緑色の網掛で示した境界領域は、本来は各 R_{SOBP} 側の lateral penumbra 領域であるが、今回のケースでは互いの lateral penumbra 同士が重畳され、目標線

量と同程度の線量が与えられることで逆 L 字型の三次元線量分布が作成される。しかしながら、境界付近は異なる広がりを持つ lateral penumbra 同士、言い換えれば σ_{total} の異なるガウシアン同士が重畳されることであるレベルの線量不均一性が生じることが予想される。

そこで本検証ではまず初めに、それぞれの R_{SOBP} 側の 15×15 のスポット（互いの照射野の境界間にあるスポット同士の間隔も 5.0 mm に設定）に対し 5-2 節と同じ線量条件でスポットスキニング照射を行い、XZ 平面上における付与線量を取得した。この結果を次項で示す。

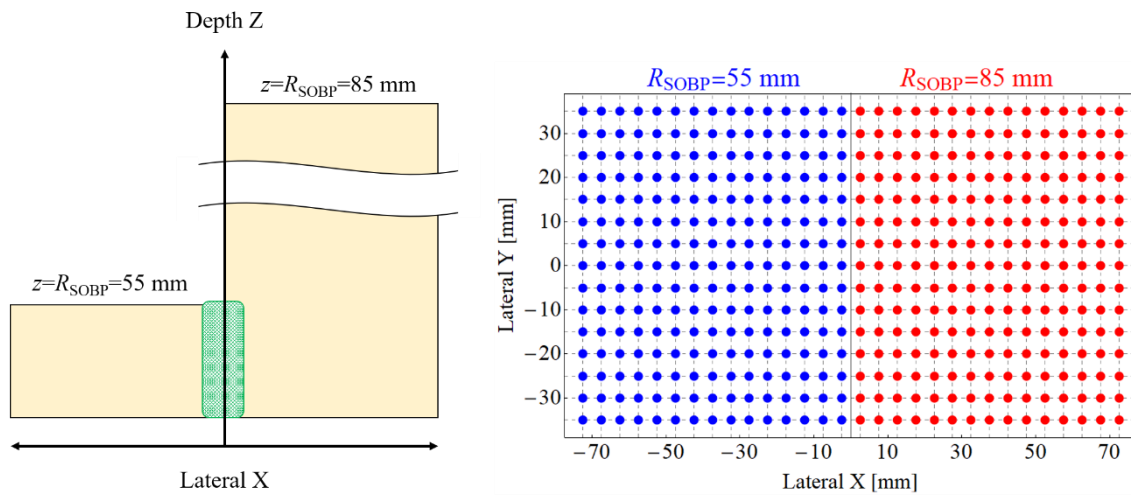


図 5-9 （左）検証する三次元照射野の XZ 平面、（右）スポット配置

5-3-2 作成された複合直方体照射野の三次元線量分布の評価

図 5-10 に $R_{\text{SOBP}}=55$ 、85 mm の SOBP 幅を有する三次元照射野の XZ 平面の線量分布の線量表示範囲を 0~105%としたものと 95~105%としたものをそれぞれ示す。図 5-10 右より、境界付近に $\pm 4.0\%$ 程度の線量不均一性が生じた。これは図 5-6 に示すように、 $R_{\text{SOBP}}=85$ mm 側の lateral penumbra が小さく、 $R_{\text{SOBP}}=55$ mm 側の lateral penumbra が大きいため、互いの互いに対する線量授受が等しくならないためである。また、前節で述べたように各 R_{SOBP} 側の lateral penumbra は深さ依存性をほとんど持たないため、境界付近では深さに依らず常に線量不均一性は $\pm 4.0\%$ 程度である。

このような線量不均一性は段差があるところで生じ、段差の大きさに応じて線量不均一性の大きさも決まる。これが従来の PBC を用いるスポットスキニング照射法でも起こりうることであり、従来の治療計画ではスポットに対するビームウェイト（線量）を調整することで境界付近の線量不均一性を緩和する。そこで本研究では同様の対策を行い、TBC3 のスポットスキニングでも線量不均一性が緩和されることを確認する。

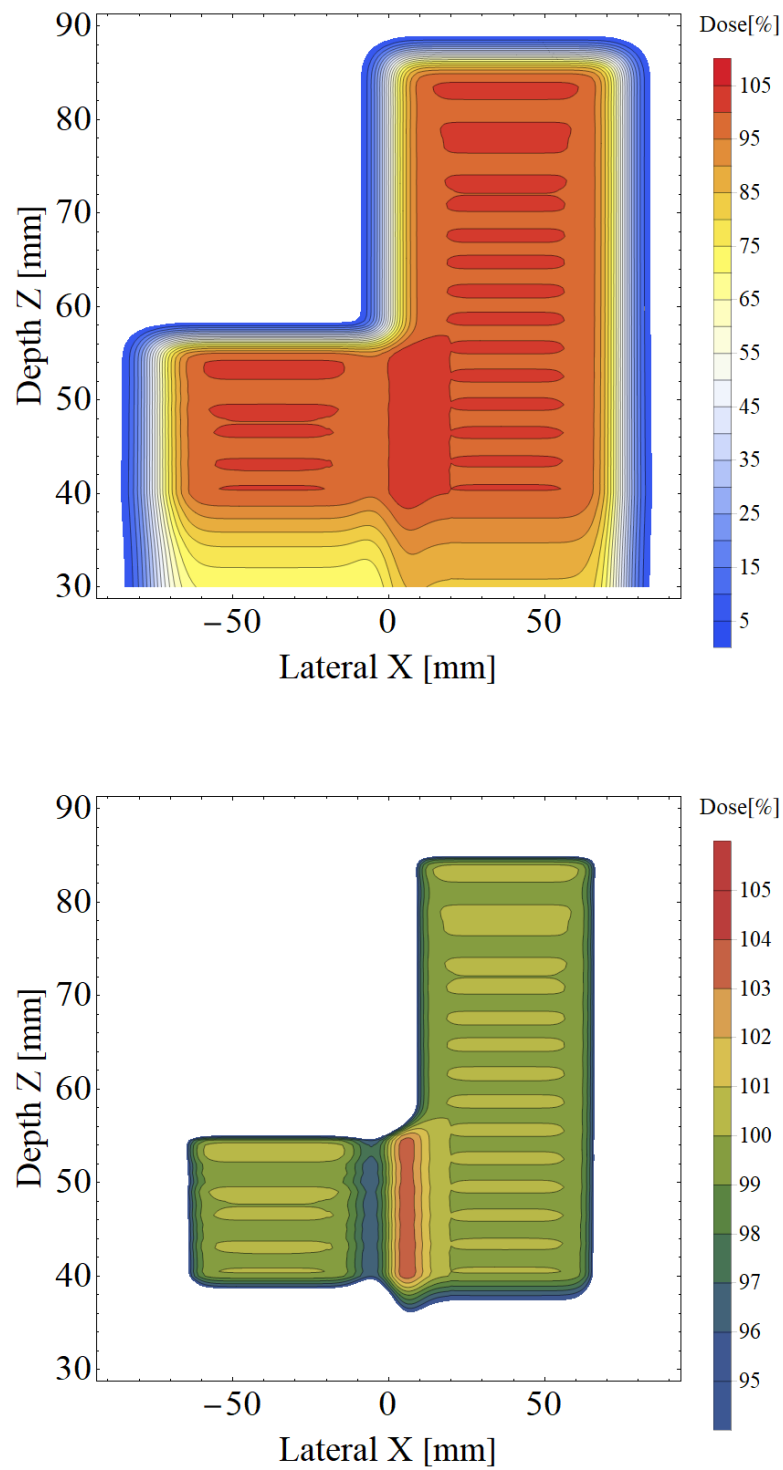


図 5-10 $R_{\text{SOBP}}=55, 85 \text{ mm}$ の SOBP 幅を有する三次元照射野の XZ 平面線量分布：(左) 線量表示範囲 0~105%、(右) 線量表示範囲 95~105%

5-3-3 従来の治療計画法に基づく境界領域の線量不均一性の緩和

一般的な治療計画法はそのエネルギーレイヤー内に存在するすべてのスポットのビームウェイトをパラメータとするが、本研究がビームウェイト調整の対象とするスポットは図 5-11 に示すように 30×1 の 1 行分のスポットとし、各スポットのビームウェイトを同じ列にあるスポット全てに適用した。本研究で作成する三次元照射野は直方体という単純形状であるため、Y 軸方向に対する線量均一性はこの設定で保たれる。

次に、図 5-8 に示すように σ_{total} は僅かな深さ依存性を持つため、境界領域の線量不均一性を最も緩和するビームウェイト設定は深さ（正確にはエネルギーレイヤー）によって僅かに異なることが予想される。しかし、本研究ではビームウェイト調整によって緩和するという検証が第一目的であるため、各 R_{SOBP} 側の σ_{total} はそれぞれ図 5-8 に示す測定範囲での平均値 6.59 mm、5.61 mm で固定値とし、最適化されたビームウェイトはどのエネルギーレイヤーでも統一した。

次に、ビームウェイトの最適化方法において、これは 1 次元ガウシアンを重ねにより簡易的に行った。図 5-12 は標準偏差 6.59 mm と 5.61 mm の 1 次元ガウシアンを 5.0 mm 間隔で並べて重畳した、図 5-11 の照射状況を再現した線量分布である。図 5-12 中の黒線が重畳された線量分布であり、境界領域の $\pm 4.0\%$ の線量不均一性を再現している。本研究では重畳された線量分布の線量不均一性領域を均一な目標線量に置き換えた線量分布を作成してそれを目的関数とし、30 個のスポットに対するビームウェイトを変数パラメータとして、ビームウェイトの調整された 30 個のガウシアンの重畳された線量分布が目的関数を高精度にトレースするよう最適化を行った。最適化方法は TBCI の設計時と同様に、目的関数に形状代表点を 0.1 mm 間隔で設け、代表点上での線量残差の二乗和を最小二乗法によって最小化させ、そのときのビームウェイトを導出させた。

図 5-13 はビームウェイト最適化後の 30 個のガウシアンの重畳を示したものである。境界付近のビームウェイトが調整された結果、境界領域の線量不均一性が $\pm 0.1\%$ 程度まで緩和された。図 5-15 はその時のビームウェイトの設定で再度スポットスキニング照射を行った場合の XZ 平面の線量分布（線量表示範囲 95~105%）を示したものである。図 5-10 と図 5-14 を比較して、境界領域全体で線量不均一性が十分に緩和されたことが確認できた。この結果は従来のビームウェイト調整方法が TBC3 のスポットスキニング照射にも適用できるということを意味する。

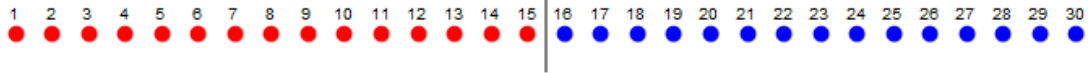


図 5-11 ビームウェイト最適化対象の 30×1 のスポット配置（数字はスポット割振り番号）

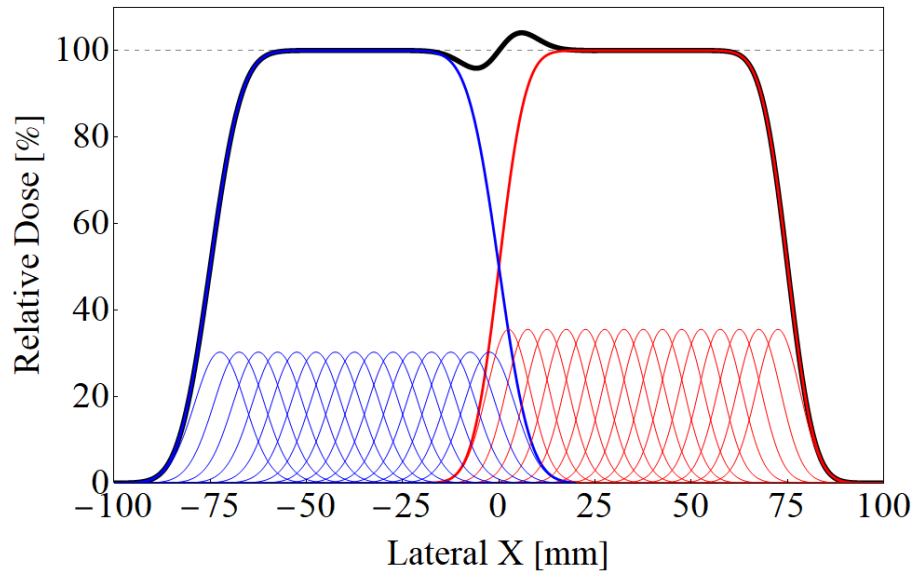


図 5-12 標準偏差 6.59 mm（左）と 5.61 mm（右）の 1 次元ガウシアンを 5.0 mm 間隔で 15 個ずつ並べて重畳したもの。黒実線がすべてのガウシアンを重畳した線量分布である

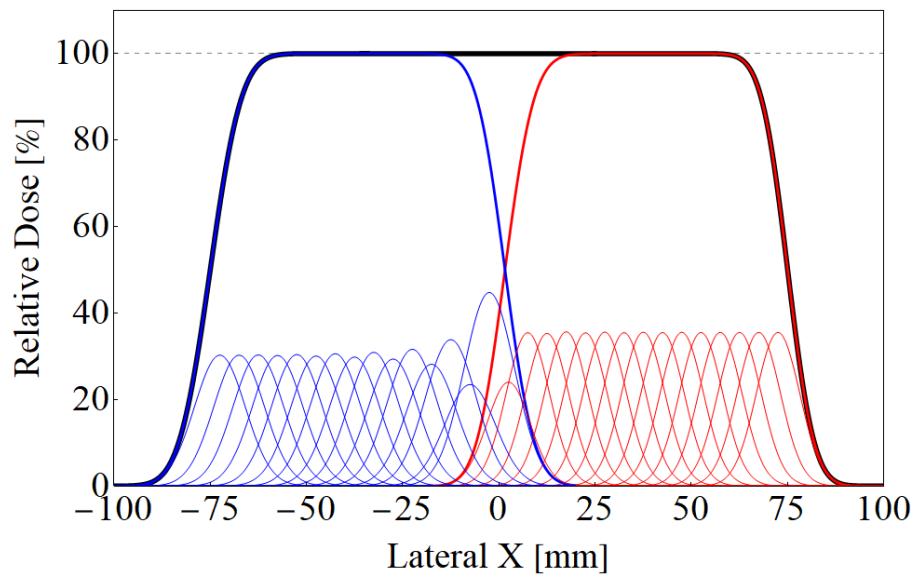


図 5-13 ビームウェイト最適化後の 30 個のガウシアンの重畳。黒実線がすべてのガウシアンを重畳した線量分布である

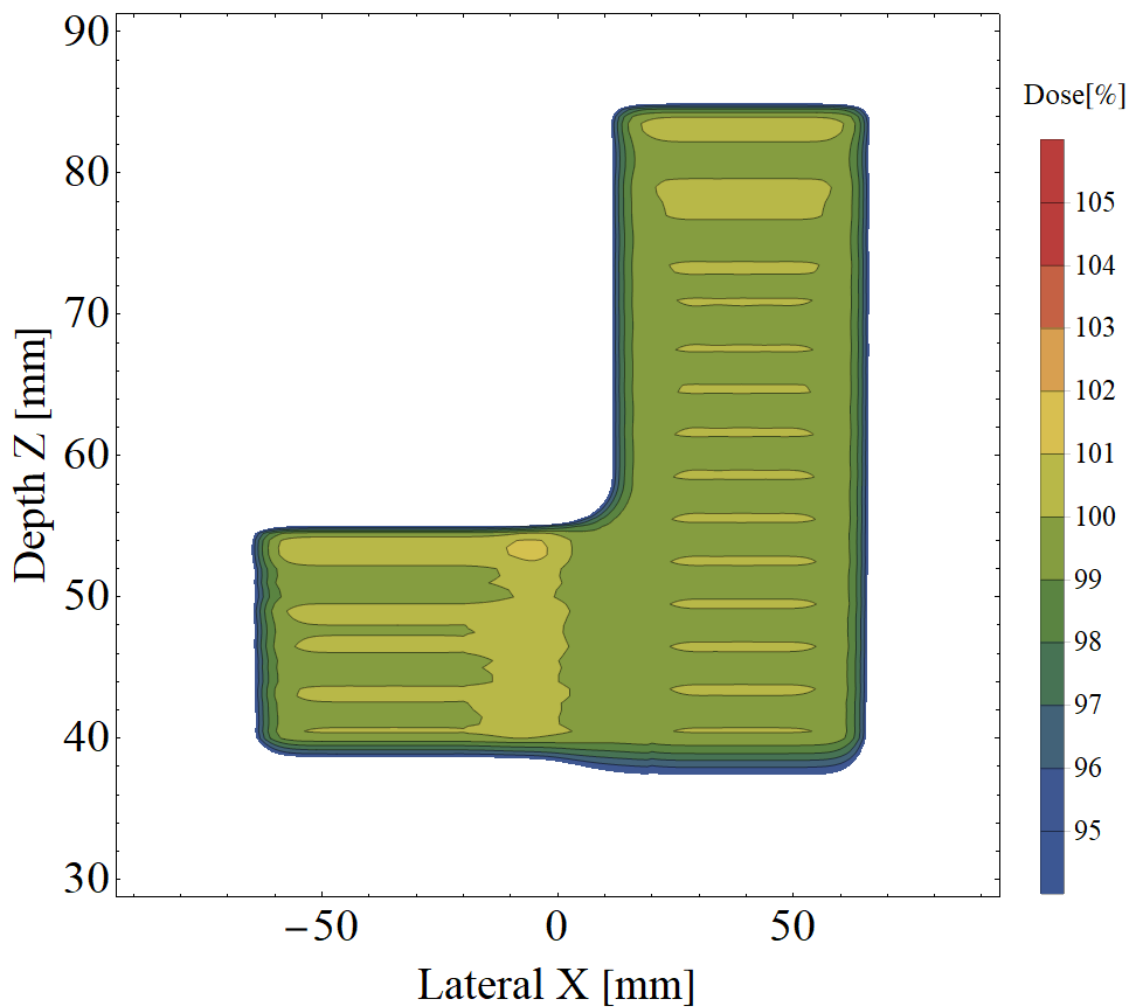


図 5-14 $R_{\text{SOBP}}=55$ 、85 mm の SOBP 幅を有する三次元照射野の XZ 平面線量分布（線量表示範囲 95~105%）

5-4 まとめ

本節では台形ブラッグカーブを三次元線量分布に拡張し、スポットスキャンニング照射を解析的に行って均一な三次元線量分布が適用できるかについて検証した。その結果、従来の治療計画法で用いられている線量調整を行えば、どのような三次元照射野の形状でも臨床で許容されるレベルの線量均一性を確保できることが実証された。

第 6 章 総括

本章では第 1 章から第 5 章までの研究成果を総括する。

第 1 章では本研究が着目する低エネルギー領域でのスポットスキニング照射法において、その急峻なブラッグピークを有するブラッグカーブであるが故に、拡大ブラッグピーク (SOBP) の作成において高い平坦度の確保・distal falloff の急峻さの保持・必要なエネルギーレイヤー数の低減という 3 つの物理的特性を同時に確保することが難しいというトレードオフ問題を取り上げた。また、その問題に対する先行研究を幾つか述べ、既存の照射方法がこのトレードオフ問題を克服するに至っていないという現状を示した。

第 2 章では着目したトレードオフ問題に対し、SOBP の物理的特性の要求に合わせたブラッグカーブを用いるというコンセプトの提案と、それを実現するための理想的なブラッグカーブ形状の理論的導出を行った。その結果、台形ブラッグカーブ (TBCI) を用いた SOBP 作成方法を提案し、台形ブラッグカーブを用いた SOBP の作成原理を明確にして、SOBP の物理的特性のコントロール能力が従来の手法よりも高く、コンセプトに合わせた SOBP 作成が可能であることを示した。

第 3 章では台形ブラッグカーブを高精度に形成するための、専用のミニリッジフィルタ (MRF) の設計方法を確立した。設計時はミニリッジフィルタの持つ加工や線量分布への影響といった一般的な制限要素と本提案手法において注意すべき点を両方考慮した上で、治療の要求に応じた台形ブラッグカーブ形状を作成するためのミニリッジフィルタの構造を導出するためのスキームを確立した。加えて、設計した台形ブラッグカーブ用ミニリッジフィルタは実際の陽子線治療施設のビームラインを模擬した照射体系にそれを導入した格好でモンテカルロシミュレーションを行い、設計したミニリッジフィルタが実際の照射条件下でも理論通りのブラッグカーブ形状を得られることを実証した。

第 4 章では作成した台形ブラッグカーブを用いて低エネルギー領域での SOBP 作成を行い、その物理的特性を評価して、第 2 章で提唱した物理的特性のコントロールが実際に高いレベルで行われていることを実証した。また、従来の SOBP 作成手法を適用した場合でのこれらの SOBP の 3 つの物理的特性とも総合的に比較し、台形ブラッグカーブを用いた SOBP 作成方法が既存のトレードオフ問題を改善していることを実証した。

最後に第 5 章では、台形ブラッグカーブをスキャン方向の線量分布も考慮した三次元線量分布に拡張し、解析的にスポットスキニングを行って、均一な三次元線量分布が得られることを実証した。また、線量不均一性が懸念されるようなケースに対して従来の治療計画法で用いられるビームウェイト調整を提案手法にも適用した結果、問題なく均一な線量分

第 6 章

布を作成できることも実証した。

以上の第 1 章から第 5 章までの結果で、本提案手法は低エネルギー領域での陽子線スポットスキニング照射法における問題点を改善できることを示した。また、本提案手法は新しく設計したミニリッジフィルタを 1 つ使用するだけの極めてシンプルな照射体系であり、既存の治療施設すべてで適用可能な簡便さも併せ持つ。そのため、本提案手法は今後の陽子線治療の高度化に広く適用されることが期待され、また、そのためのツールとして本論文が今現在、そして未来すべてを含めた研究者に役立つものであることを願う。

出典・参考文献

- [1] 平成 30 年（2018）人口動態統計月報年計（概数）の概況 図 5 主な死因の構成割合
- [2] 全国放射線治療施設の 2012 年定期構造調査報告（第 1 報）
- [3] 公益財団法人 医用原子力技術研究振興財団 ホームページ
HOME>粒子線治療>日本の粒子線治療施設の紹介
http://www.antm.or.jp/05_treatment/04.html（アクセス：2019/10/15）
- [4] 重粒子線治療ガイド ホームページ
HOME>重粒子線治療とは>重粒子線治療の長所
<http://www.hirt-japan.info/medical/about/merit.html>（アクセス：2019/10/15）
- [5] 公益財団法人 若狭湾エネルギー研究センター ホームページ
HOME>陽子線がん治療とは
<http://www.werc.or.jp/research/youshisen/>（アクセス：2019/10/15）
- [6] Alfred S, *et al.*; The M. D. Anderson proton therapy system, *Med Phys.* 2009; 36: 4068-83
- [7] *Isotopes News* 2018 年 2 月号 No.755
「重粒子線がん治療装置の小型化研究—普及への展望—」（アクセス：2019/10/15）
- [8] Kanai T, Kawachi K, Kumamoto Y, Ogawa H, Yamada T, Matsuzawa H, Inada T. Spot scanning system for proton radiotherapy. *Med Phys* 1980;7(4):365–9.
- [9] MONOist>医療機器>医療機器ニュース：粒子線治療装置向けの多機能照射ノズル、高性能電磁石に発電機技術を応用（アクセス：2019/10/15）
<https://monoist.atmarkit.co.jp/mn/articles/1502/18/news033.html>（アクセス：2019/10/15）
- [10] Proton Pals patient support group M. D. Anderson Proton Therapy Center ホームページ
HOME>Why Proton Therapy?（アクセス：2019/10/15）
<http://www.protonpals.org/why-md-anderson-proton-therapy-center/>（アクセス：2019/10/15）
- [11] G Meier, D Leiser, R Besson, A Mayor, S Safai, D C Weber, and A J Lomax, Contour Scanning for penumbra improvement in pencil beam scanned proton therapy, *Phys. Med. Biol.* **62**(2017) 2398-2416
- [12] Mahboob ur Rehman, *et al.*; An optimized approach for robust spot placement in proton pencil beam scanning, *Phys. Med. Biol.* **64**(2019) 235016
- [13] 北海道大学病院陽子線治療センター ホームページ
HOME>陽子線治療について

<https://www.huhp.hokudai.ac.jp/proton/about/>（アクセス：2019/10/16）

- [14] 産学官連携ジャーナル>2016 年 1 月号>最先端陽子線治療装置の開発
- [15] Matsuura T, *et al.*; Development and evaluation of a short-range applicator for treating superficial moving tumors with respiratory-gated spot-scanning proton therapy using real-time image guidance, *Phys. Med. Biol.* **61**(2016) 1515-1531
- [16] Jette D, Chen W, Creating a spread-out Bragg peak in proton beams, *Phys. Med. Biol.* 2011;56:N131-8
- [17] Zhu X, Poenisch F, Li H, Zhang X, Sahoo N, Gillin M. Field Shaping: Scanning Beam. In Principles and Practice of Proton Beam Therapy. Das I.J., Paganetti H., Eds. AAPM Monograph No.37, 2015: Chapter 9.
- [18] Uli Weber and Gerhard Kraft, Design and construction of a ripple filter for a smoothed depth dose distribution in conformal particle therapy, *Phys. Med. Biol.* **44**(1999) 2765-2775
- [19] Takada Y, Kobayashi Y, Yasuoka K, and Terunuma T. A miniature ripple filter for filtering a ripple found in the distal part of a proton SOBP, *Nucl. Instrum. Methods. Phys. Res. A* 524(2004) 366-373
- [20] F Bourhaleb, *et al.* Monte Carlo Simulations of ripple filters designed for proton and carbon ion beams in gadrontherapy with active scanning technique. *J. Phys.: Conf. Ser.* 2008;102:012002.
- [21] Fujimoto R, Takayanagi T, Fujitaka S. Design of a ridge filter structure based on the analysis of dose distributions. *Phys. Med. Biol.* 2009;54:N273-282.
- [22] Courneyea L, Beltran C, Tseung H, Yu J, Herman M. Optimizing mini-ridge filter thickness to reduce proton treatment times in a spot-scanning synchrotron system. *Med Phys* 2014;41:061713
- [23] Xianliang W, *et al.* Synchrotron-based pencil beam scanning nozzle with an integrated mini-ridge filter: A dosimetric study to optimize treatment delivery. *Cancers* 2017;9:170.
- [24] Fujitaka S, Takayanagi T, Fujimoto R, Fujii Y, Nishiuchi H, Ebina F, Okazaki T, Hiramoto K, Sakae T, Terunuma T. Reduction of the number of stacking layers in proton uniform scanning. *Phys. Med. Biol.* 2009;54:3101-3111.
- [25] Bortfeld T. Wolfgang S. An analytical approximation of depth-dose distributions for therapeutic proton beams. *Phys. Med. Biol.* **41**(1996) 1331-39.
- [26] Bortfeld T. An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams. *Med Phys* 1997;24:2024-33.
- [27] L Grevillot, M Stock and S Vatsnitsky. Evaluation of beam delivery and ripple filter design for non-isocentric proton and carbon ion therapy. *Phys. Med. Biol.* **60**(2015) 7985-8005.

- [28] Ringbæk T, *et al.*: Fluence inhomogeneities due to a ripple filter induced Moiré effect. Phys. Med. Biol. **60**(2015) N59-N69.
- [29] Ringbæk T, Weber U, Peterson J, Thomsen B, Bassler N. Monte Carlo simulations of new 2D ripple filters for particle therapy facilities. Acta Oncol. 2014;53(1):40-49.
- [30] Ringbæk T, *et al.*: Dosimetric comparisons of carbon ion treatment plans for 1D and 2D ripple filters with variable thicknesses. Phys. Med. Biol. **61**(2016) 4327-4341.
- [31] R. Tansho. Development of a new ridge filter with honeycomb geometry for a pencil beam scanning system in particle radiotherapy. Nucl. Phys. B 2017;406:352-355.
- [32] Ringbæk T, Weber U, Santiago A, Iancu G, Wittig A, Grzanka L, Bassler N, Engenhardt-Cabillic R and Zink K. Validation of new 2D ripple filters in proton treatments of spherical geometries and non-small cell lung carcinoma cases. Phys. Med. Biol. **63**(2018) 245020.
- [33] Jacob C 1997 Reichweite CT-Zahl Beziehung von Phantom materialien PhD Thesis Universität at Heidelberg
- [34] Geant4 -A SIMULATION TOOLKIT- > Overview > <http://www.geant4.org/geant4/> (201912/14 アクセス)
- [35] 上野航生: スポットスキニング陽子線治療におけるコリメータ散乱陽子の生物学的影響評価, 修士論文, 北海道大学, 札幌 (2019)
- [36] Farr JB, Mascia AE, His WC, Allgower CE, Jesseph F, Schreuder AN, Wolanski M, Nichiporov DF, Anferov V. Clinical characterization of a proton beam continuous uniform scanning system with dose layer stacking. Med. Phys. 2008;35(11):4945-54.
- [37] H. Paganetti, Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. Phys. Med. Biol. **57**(2012) R99-R117.
- [38] Gottschalk B, Koehler A, Schneider R, Sisterson J and Wagner M. Multiple Coulomb scattering of 160 MeV protons. Nucl. Inst. Methods Phys. Res. 1993;**B74**:467–90.
- [39] Christian Bäumer and Jonathan B. Farr, Lateral dose profile characterization in scanning particle therapy, Med. Phys. **38**(6), 2011, 2904-291

謝辞

本論文並びに 2010 年 4 月から 2020 年 3 月現在までに至る様々な研究活動を行うにあたり、公私にわたって非常に多くの方からの有難い御支援と御協力を頂戴致しました。特に、以下の皆様方には深く感謝の意を表させていただきます。

2010 年 4 月、北海道大学大学院工学研究院量子理工学部門応用量子ビーム工学分野(旧)量子ビーム応用計測学研究室の古坂道弘教授(現:産業技術総合研究所招聘研究員)には学士・修士・博士課程の途中までの在学期間の主指導官として、数々のご指導を頂きました。研究のみならず、また、時には私事にも親身になって相談にのって下さり、研究室に所属して間もなく在学期間中に尊敬する父を亡くした自分にとって、古坂先生の指導は父の言葉に代わる自分の人生にとって非常に心に沁みるものでした。ここに改めて感謝の意を表させていただきます。また、2013 年より北海道大学大学院工学研究院量子理工学部門応用量子ビーム工学分野量子ビーム応用医工学研究室に着任された梅垣菊男教授(現:医工連携放射線医学物理分野特任教授)には現在に至るまで、陽子線治療という研究において、多大なるご指導を頂きました。梅垣先生には学問としての研究だけでなく、実際の放射線治療の医療現場での実習経験を積む機会も与えてくださり、普通の学生生活では学ぶことのできない貴重な経験の場を与えて下さったこと、ここに改めて感謝の意を表させていただきます。

また、長い研究室生活の中で、多数の優秀な皆様にご指導頂きましたこと、改めてお礼申し上げます。松浦妙子准教授、宮本直樹准教授、高尾聖心助教には修士課程在学時からお世話になっており、今現在のような放射線治療分野の方々との繋がりも無く、陽子線治療という研究テーマを初めて立ち上げ研究室内に同じ研究をする同士が居ない自分にとって皆様の存在はとても心強いものでした。また、博士後期課程に入学してからは日立製作所より来られた山田貴啓先生、藤井祐介先生、藤井孝明先生、平山嵩祐先生、宮崎康一先生にも研究を進める上で多大な御協力を頂きました。本当に有難うございました。そして、旧量子ビーム応用計測学研究室の教員・先輩・同期・後輩、そして現在所属する量子ビーム応用医工学研究室の教員と後輩の皆様には公私にわたって様々な場面で支えて頂きました。中でも、富岡智教授、佐藤博隆助教(現:北海道大学大学院工学研究院量子理工学部門応用量子ビーム工学分野中性子ビーム応用理工学研究室所属)、田中創大助教、平賀富士夫助教(現:北海道大学大学院工学研究院量子理工学部門応用量子ビーム工学分野量子ビーム材料工学研究室所属)、鈴木隆介助教(北海道大学大学病院)、田村昌也助教(北海道大学大学病院)の皆様には格別の感謝を申し上げたいと存じます。

最後に、ここまで健康に育てて頂き、温かい目で見守って頂いた両親と兄に深く感謝の意と敬愛の念を表させていただきます。本当に有難うございました。

2020 年 2 月 17 日

横 川 航 平