



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	スポットスキャン陽子線治療における線エネルギー付与を考慮した生物線量評価に関する研究
Author(s)	平山, 嵩祐
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第14119号
Issue Date	2020-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14119
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/80643
Type	doctoral thesis
File Information	Shusuke_Hirayama.pdf



学 位 論 文

スポットスキニング陽子線治療における
線エネルギー付与を考慮した生物線量評価に関する研究
(Studies of biological dose evaluation considering linear energy
transfer for spot-scanning proton therapy)

2020 年 3 月

北 海 道 大 学

平 山 嵩 祐

Hirayama Shusuke

学 位 論 文

スポットスキニング陽子線治療における
線エネルギー付与を考慮した生物線量評価に関する研究
(Studies of biological dose evaluation considering linear energy
transfer for spot-scanning proton therapy)

2020 年 3 月

北 海 道 大 学

平 山 嵩 祐

Hirayama Shusuke

目次

発表論文目録および学会発表目録.....	1
緒言	2
陽子線治療.....	2
治療計画ソフトウェア	4
生物学的効果比 (RBE)	5
線エネルギー付与 (LET) と陽子線の RBE.....	6
現象論的 RBE モデル	7
本研究の狙いおよび論文の構成.....	9
略語集.....	10
第一章 線量平均 LET 解析計算アルゴリズムの開発.....	11
1.1. 緒言	11
線量平均 LET 計算アルゴリズムの現状.....	11
本研究の目的.....	11
1.2. 方法	12
ペンシルビームアルゴリズム.....	12
線量平均 LET 計算アルゴリズム.....	14
モンテカルロシミュレーション.....	15
LET カーネルのモデリング	16
検証体系.....	18
1.3. 結果	19
LET カーネルの生成.....	19
開発手法の検証.....	21
1.4. 考察	29
第二章 可変 RBE 評価に基づく TPS に表示される生物線量の信頼度評価.....	32
2.1. 緒言	32
PTV 基準最適化とロバスト最適化	32
線量平均 LET を考慮した生物線量評価の現状.....	33
本研究の目的.....	34
2.2. 方法	34
治療計画の作成.....	34
LET を考慮した生物線量計算	35
評価指標.....	36
2.3. 結果	37
RTOG ファントム.....	37
上咽頭腫瘍症例.....	39
2.4. 考察	42
総括及び結論.....	46
謝辞.....	48
引用文献	49

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. 平山 嵩祐、松浦 妙子、上田 英明、藤井 祐介、藤井 孝明、高尾 聖心、宮本 直樹、清水 伸一、藤本 林太郎、梅垣 菊男、白土 博樹。
An analytical dose-averaged LET calculation algorithm considering the off-axis LET enhancement by secondary protons for spot-scanning proton therapy.
Medical Physics, 45(7), 3404-3416 (2018) .
2. 平山 嵩祐、松浦 妙子、安田 耕一、高尾 聖心、藤井 孝明、宮本 直樹、梅垣 菊男、清水 伸一。
Difference in LET based biological doses between IMPT optimization techniques: robust and PTV based optimizations.
Journal of Applied Clinical Medical Physics (accepted).

本研究の一部は以下の学会で発表した。

1. 平山 嵩祐、松浦 妙子、上田 英明、児矢野 英典、高尾 聖心、藤井 孝明、宮本 直樹、藤井 祐介、藤本 林太郎、清水 伸一、梅垣 菊男、白土 博樹。
An analytical approach for calculating the dose-averaged LET in spot-scanning proton therapy with an input derived from a Monte Carlo simulation.
AAPM 59th Annual Meeting and Exhibition, 2017/7/30-2017/8/3, Denver, CO.
2. 平山 嵩祐、松浦 妙子、上田 英明、藤井 祐介、藤井 孝明、高尾 聖心、宮本 直樹、清水 伸一、藤本 林太郎、梅垣 菊男、白土 博樹。
Development of an analytical dose-averaged LET calculation method using a dual-LET-kernel model for spot-scanning proton therapy
第 115 回日本医学物理学会学術大会、2018/4/12-15、横浜
3. 平山 嵩祐、松浦 妙子、上田 英明、藤井 祐介、藤井 孝明、高尾 聖心、清水 伸一、藤本 林太郎、梅垣 菊男、白土 博樹。
Development of an analytical dose-averaged LET calculation algorithm for spot-scanning proton therapy
57th annual conference of the Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG), 2018/5/21-26, Cincinnati OH.
4. 平山 嵩祐、松浦 妙子、安田 耕一、高尾 聖心、藤井 孝明、宮本 直樹、清水 伸一、梅垣 菊男、白土 博樹
LET を考慮した生物線量評価に基づく、IMPT ロバスト最適化の有用性評価
日本放射線腫瘍学会第 31 回学術大会、2018/10/11-13、京都

緒言

陽子線治療

放射線治療は、正常組織への線量を抑えつつ腫瘍への線量を集中させることによってがんを治療する方法である。これまで多くの施設で、高エネルギーX線発生装置であるリニアックを用いて約4–20MeVのX線を体外から腫瘍に照射するX線治療が行われてきた。治療に使われるX線の深部線量分布は、深さ1-2 cm付近に最大線量を示し、より深部では指数関数的に減少する。体内深部に存在する腫瘍をX線で1方向から照射する場合、腫瘍の手前側に存在する正常組織で最大線量を付与し、腫瘍の背後に存在する正常組織にも線量を付与する。従って、X線に比べ、治療に適した物理特性を持つ陽子線を用いた治療が注目されている。

陽子線治療では、加速器によって約70-220 MeVに加速された陽子線を腫瘍に照射する。陽子線は物質を透過する際に主に電子との電磁相互作用によって徐々にエネルギーを失い、停止する直前で単位長さ当たりのエネルギー損失（阻止能）が最も大きくなる。この停止直前の阻止能の増加により、陽子線はブラッグピークと呼ばれる線量ピークを形成する。この線量ピークの90%線量を示す深部側深さを飛程と呼ぶ（図1参照）。ブラッグピークの位置は、陽子線の入射エネルギーに依存し、水に陽子線を照射した場合、70 MeVで約4 cm深、220MeVで約30cm深となる。そのため、陽子線治療では、Bragg peak位置を腫瘍の深さに合わせることで、選択的に腫瘍に線量を集中させることが可能となる。また、陽子線はエネルギーがゼロとなる位置で停止するため、腫瘍の背後に存在する正常組織に線量を付与しない。

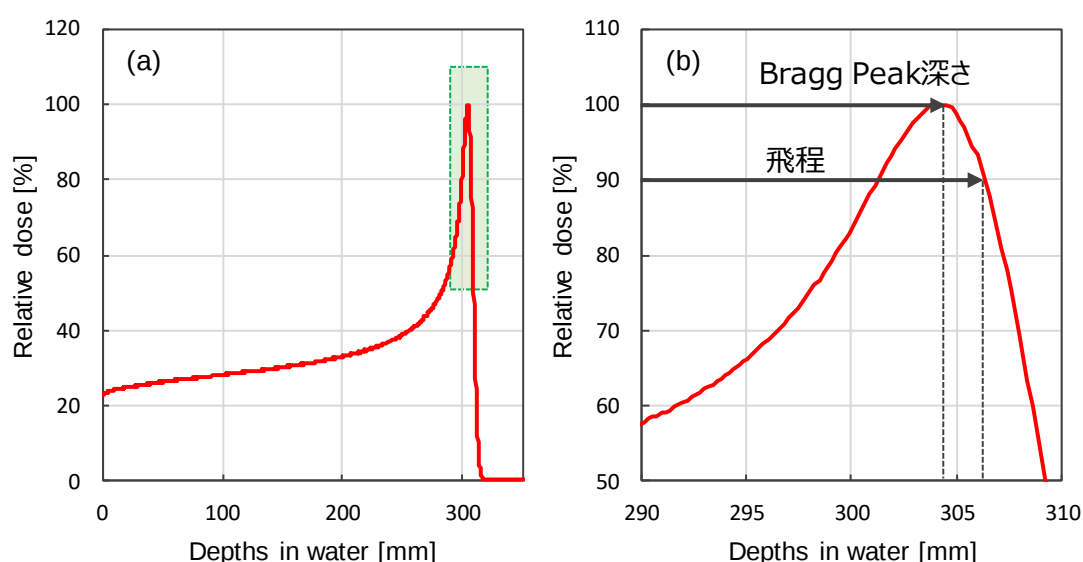


図1 深部積分線量分布と飛程の定義。(a) 220 MeVの深部積分線量分布。(b) 図1(a)中の破線部の拡大図。

陽子線の照射法には、散乱体照射法とスキャニング照射法の2つの方法がある。散乱体照射法は、加速器から輸送された細い陽子線を金属板の散乱体に照射し、陽子線が物質を透過する際にエネルギーを損失する性質を利用しビームの照射方向（深さ方向）にビームを拡大し、ビームが散乱される性質を利用し、ビーム照射方向に垂直な方向（横方向）にビームを拡大した後、患者毎に生成したボラスやコリメータなどの患者補償具を用いて、腫瘍形状に合わせてビームを切り出す照射法である。一方、スキャニング照射法は、加速器から輸送された細い陽子線の径を極力拡大させず患部に照射し、走査電磁石と加速器による照射エネルギー変更により、陽子線の照射位置を三次元的に走査することで腫瘍形状に線量分布を合致させる方法である。スキャニング照射法は、散乱体にビームを照射することなく腫瘍に線量を集中させることが可能となるため、散乱体照射法と比べて、中性子の発生が少なく、ビームの利用効率が高い照射法として、近年、急速に普及が進んでいる（Chu et al., 1993）。本学では、スキャニング照射法の中でも、離散的に照射位置及び照射量を管理しながら陽子線を照射するスポットスキャニング照射法を用いて陽子線治療を行っている。

スポットスキャニング照射法では、標的内に設定されたスポット（照射位置、照射エネルギー、照射量の組）を順次照射していき、腫瘍を塗りつぶすように陽子線を照射する。スポットスキャニング照射法における陽子線の照射シーケンスの概要を図2を用いて説明する（Gillin et al. 2010）。陽子線治療装置は加速器、操作電磁石、線量モニタ及びスポット位置モニタを有しており、陽子線治療装置は、まず加速器を用いて、初めのスポットのエネルギーまで陽子を加速する。続いて、走査電磁石を用いて初めのスポットの照射位置までビームを走査し、指定された照射量のビームを照射する。指定されたス

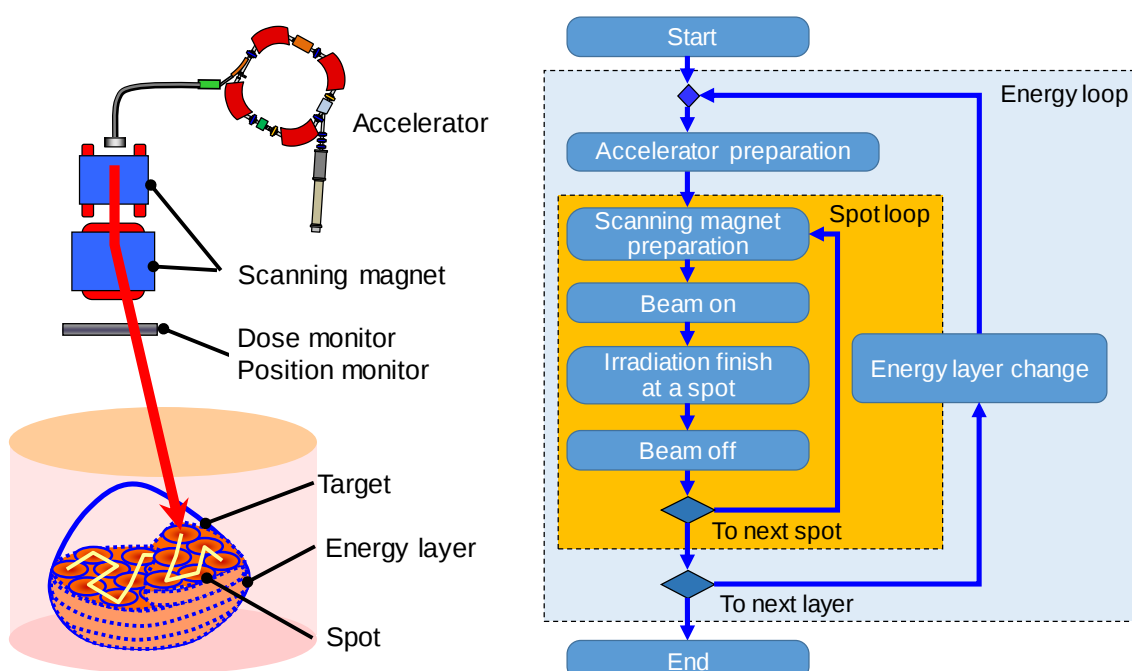


図2 スポットスキャニング照射法の照射シーケンス

ットの照射量が照射されたことが線量モニタで確認されると、同じエネルギーの次のスポットの照射位置にビームを走査し、次のスポットの照射を開始する。この時、スポットの照射位置はスポット位置モニタで常時監視されている。同じエネルギーの全てのスポットの照射を完了すると、次のエネルギー（レイヤーとも呼ぶ）のスポットを照射するため、加速器から照射されるビームのエネルギーを変更し、次のエネルギーのスポットの照射を開始する。このようにして、全てのエネルギーの全てのスポットの照射を完了すると、照射完了となる。陽子線治療装置には、指定した照射量の陽子線を指定した位置に精度良く照射する機能のみを有しており、陽子線治療装置によって照射されるスポットは治療計画ソフトウェア（TPS）を用いて決定される。

治療計画ソフトウェア

スキヤニング照射法向けの治療計画ソフトウェア（Treatment Planning Software: TPS）では、標的に所望の線量分布を形成するため、標的を覆うように設定される数千～数万の照射スポットへの照射量 w を最適化計算によって決定する。ここでは、治療計画ソフトウェアの照射スポット算出アルゴリズムの概要について説明する。照射スポット算出アルゴリズムのフロー図を図3に示す。治療計画ソフトウェアでは、照射スポットの位置及び照射量（以下、治療計画）を最適化計算により求める。まず、医師が設定した標的を覆うように照射スポットを配置する（Step A）。この時、標的内に一様の線量分布を形成できるよう、標的の外側まで照射スポットを設定する。続いて、標的及び危険臓器（Organ At Risk: OAR）に対して線量評価点を配置し（Step B）、医師や医学物理士が設定した処方線量や線量体積ヒストグラム（Dose Volume Histogram: DVH）の制約条件に対応させ、線量評価点に対して適切な目標線量を設定する。続いて、各スポットへ単位 Monitor Unit（MU）だけ照射したビームが各線量評価点に与える線量寄

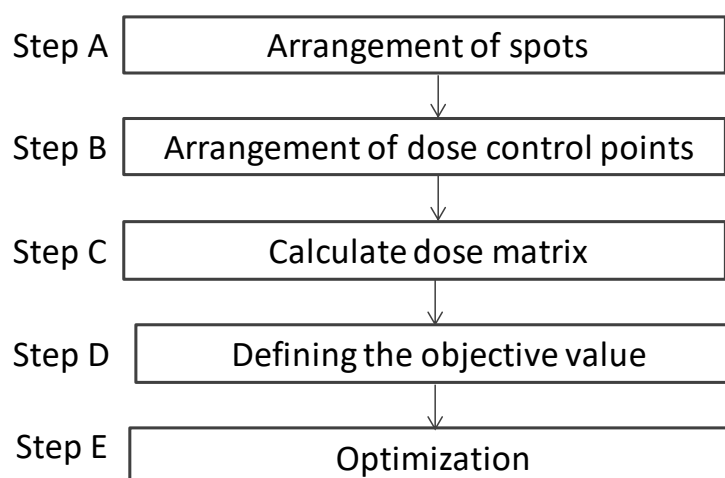


図3 照射スポット算出アルゴリズムのフロー図

与（線量行列）を算出する（Step C）。この線量行列の算出には、一般的に、十分な精度で高速に計算可能な解析計算手法であるペンシルビームアルゴリズムが使用される。Step A で配置したスポットの数を n 個、Step B で設定した線量評価点を m 個とすると、線量行列は $m \times n$ の要素を持つ行列 A_{ij} となる。続いて、Step B で設定された目標線量と Step C で算出した線量行列 A_{ij} を基に、目的関数 $f(w)$ を定義する（Step D）。この目的関数を最小にする解を反復法により探索することで治療計画を生成する（Step E）。最適化計算によって導かれる解は目的関数をどう定義するかで決まる。一般的には、目的関数は線量評価点での線量と目標線量との乖離として表される。線量評価点 i での線量 d_i は、線量評価点 i での生物学的効果比 RBE_i （詳細は次節を参照）、線量行列 A_{ij} とスポット j の照射量を w_j を用いて、次式で表される。

$$d_i = RBE_i \times \sum_{j=1}^n A_{ij} w_j \quad (1)$$

ここで、標的内に配置された m_T 個の線量評価点に目標線量として処方線量 p_i が、危険臓器内に配置された m_O 個の線量評価点に目標線量として許容線量 d_{MAX} が与えられた場合、目的関数 $f(w)$ は、標的に関する目的関数 $f_{Tgt}(\vec{w})$ と危険臓器に関する目的関数 $f_{OAR}(w)$ の和で表され、次式で定義される。

$$f(w) = f_{Tgt}(w) + f_{OAR}(w) = \sum_{i=1}^{m_T} (d_i - p_i)^2 + \sum_{i=1}^{m_O} H(d_i - d_{MAX})(d_i - d_{MAX})^2 \quad (2)$$

ここで、 $H(x)$ はヘビサイドの階段関数であり、次式で表される。

$$H(d_i - d_{MAX}) = \begin{cases} 1, & d_i \geq d_{MAX} \\ 0, & d_i < d_{MAX} \end{cases} \quad (3)$$

このようにして、治療計画ソフトウェアを用いて照射スポットが決定される。この時、治療計画を作成する際に医師や医学物理士が設定する、標的への処方線量 p_i および危険臓器への許容線量 d_{MAX} は、生物線量で指定される。

生物学的効果比（RBE）

陽子線の生物線量は、物理線量に生物学的効果比（RBE : Relative biological effectiveness）を乗じることで計算される。ここで RBE は、ある生物効果を引き起こすのに必要となる基準放射線（ここでは X 線）の線量 d_x と、対象とする放射線（ここでは陽子線）を照射して同じ生物効果を引き起こすのに必要な線量 d_p の比で表される。したがって、陽子線の RBE は次式で定義される。

$$RBE = \frac{d_x}{d_p} \quad (4)$$

本学では、この RBE を算出するための生物効果指標として、細胞の 10% 生存率を用いている。細胞の生存率は、細胞実験、もしくは放射線照射による染色体異常の研究から提案された線形二次(LQ : Linear Quadratic)モデルから算出することが可能である

(Joiner and Kogel 2013)。LQ モデルは、放射線の細胞死に係わる標的は遺伝物質の DNA あるという放射線生物学的知見や、DNA の二重鎖構造を重視し、有効致死損傷は 1 本鎖切断よりも修復困難な 2 本鎖切断により生じるという考え方に基づいて、最終的な有効致死損傷の発生率を確率的現象として捕らえたモデルである。1 粒子による 2 本鎖切断の発生率を α とし、1 本鎖切断が近距離にあって、2 本鎖切断を引き起こす確率を $\sqrt{\beta}$ とすると、細胞の生存率 S は、細胞に付与された線量 d を用いて式(5)で表される。

$$S(D) = \exp[-(\alpha d + \beta d^2)]. \quad (5)$$

この LQ モデルは、5~6Gy 未満の電離放射線に対する細胞反応を非常によく描写することができ、この線量域で使用するのに適したモデルとされている (Joiner and Kogel 2013)。

この LQ モデルの線量率と細胞の生存率の関係式を用いて、(4)式から X 線の線量 d_x を除した関数系に変形する。X 線を照射した際の細胞の生存率と陽子線を照射した際の細胞の生存率が等しいことから、

$$\alpha_x d_x + \beta_x d_x^2 = \alpha_p d_p + \beta_p d_p^2, \quad (6)$$

ここで、 α_x 、 β_x は X 線の α 及び β を表し、 α_p 、 β_p は陽子線の α 及び β を表す。(3)式より、 d_x を d_p の関数で表し、これを(1)式に代入することで、RBE は次式で表される。

$$RBE(d_p, \alpha_x, \beta_x, \alpha_p, \beta_p) = \frac{\sqrt{\alpha_x^2 + 4\beta_x d_p(\alpha_p + \beta_p d_p)} - \alpha_x}{2\beta_x d_p}. \quad (7)$$

このように、RBE は生物学的パラメータ ($\alpha_x, \beta_x, \alpha_p, \beta_p$) 及び陽子の線量 d_p を用いて算出される。しかしながら、臨床において治療計画を行う際には、陽子線の RBE を全ての位置に置いて 1.1 と固定の値を用いていることが一般的に受け入れられており、この値が臨床の治療計画に使用されている。

線エネルギー付与 (LET) と陽子線の RBE

近年の研究では、陽子線のRBEは多くの要因、1 回線量、線エネルギー付与 (LET : linear energy transfer)、組織の生物学的パラメータ、生物学的エンドポイント等、によって変化することが知られており (Paganetti 2014)、これらの影響を考慮した生物線量の評価が重要視されてきている。ここで、LETは、荷電粒子が物質通過中に付与された単位長さ当たりの平均エネルギー損失として定義される (ICRU 1998)。一般的に LET を物理的に定義する場合、LET 値に含む 2 次電子の最大エネルギーを閾値として明記することになっている。すなわち、LET は L_Δ と書き、次のように定義される。

$$L_\Delta = \frac{dE_\Delta}{dl}, \quad (8)$$

ここで、 dE_Δ は長さ dl を通過する際に電氣的衝突で荷電粒子が失ったエネルギーから、 Δ 値より大きい運動エネルギーで放出された全電子の運動エネルギーの和を引いた値である。 Δ 値はカットオフエネルギーと呼ばれ、これを導入することで 2 次電子の中で高

いエネルギーを持ってさらに電離を起こすことができる電子(δ 線)を別の放射線として扱い、局所的に付与されないエネルギー分を差し引くような効果があると考えられる。従って、(8)式は次式でも表される。

$$L_{\Delta} = S_{el} - \frac{dE_{ke,\Delta}}{dl}, \quad (9)$$

ここで、 S_{el} は電子の阻止能を表し、 $dE_{ke,\Delta}$ は荷電粒子が物質中を dl 移動した際に、カットオフエネルギー Δ より大きい運動エネルギーで放出された全電子の運動エネルギーの総和を表す。現在の放射線生物学では、 Δ 値を無限大にした非制限LET、 L_{∞} が一般的なLET として使われている。もし注目する領域が δ 線の最大飛程より十分大きく、逃げていくエネルギーを無視できるのであれば、 Δ 値をエネルギー無限大として考えてもよい。この時、荷電粒子が失うエネルギーとある領域に付与されるエネルギーは、ほぼ等しくなり、荷電粒子の電子の阻止能と非制限LET は等しくなる。

実際の治療における照射場では、照射された多数のビームが重なりあうことにより照射場が形成される。そのため、LETの平均量を用いて、照射場のLETを価する。LETの平均量として、トラック平均LET LET_t と線量平均LET LET_d の2つの量が提案されている。トラック平均LETは次式で計算される(Guan et al. 2015)。

$$LET_t(z) = \frac{\int_0^{\infty} S_{el}(E)\phi(E,z)dE}{\int_0^{\infty} \phi(E,z)dE}, \quad (10)$$

ここで、 $\phi(E,z)$ は位置 z における運動エネルギー E を持った一次陽子のフルエンスを表し、平均値を算出するための重み係数として使用される。従って、 LET_t はフルエンス平均LETと呼んだほうがより直観的ではある。しかしながら歴史的背景からトラック平均LETと呼ばれている。計算には電子阻止能 $S_{el}(E)$ が用いられ、これは δ 線の生成を無視した非制限LET L_{∞} を用いることを意味している。一方、線量平均LETは次式で定義される。

$$LET_d(z) = \frac{\int_0^{\infty} S_{el}(E)D(E,z)dE}{\int_0^{\infty} D(E,z)dE}, \quad (11)$$

ここで、 $D(E,z)$ は、位置 z における運動エネルギー E を持った一次陽子による線量寄与を表し、平均値を算出するための重み係数として使用される。本研究では、より一般的に使用されている線量平均LETを、LETの平均量として使用した。

多くの研究に於いて、in vivo 、in vitroの実験データの両方で、RBEとLETの間に相関があることが報告されている。これらの実験データの多くは、LETが低いプラトー領域では、陽子のRBEは1.0から1.1の間の値を示し、LETが高い($\sim 10 \text{ keV}/\mu\text{m}$)ブラッグピーク以降の領域で1.1よりも高い値となることを示している (Paganetti 2014) 。

現象論的 RBE モデル

以上の背景をもとに複数の LQ モデルに基づく現象論的な RBE モデルが提案されている。複数のモデル間で RBE モデルを比較するため、式(7)を以下のように変形した

(Carabe et al. 2013)。

$$RBE(d_p, (\alpha/\beta)_x, RBE_{min}, RBE_{max}) = \frac{1}{2d_p} \left(\sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x^2 + 4d_p \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x RBE_{max} + 4d_p^2 RBE_{min}^2} - \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_x \right) \quad (12)$$

ここで、 RBE_{max} 及び RBE_{min} は LQ モデルのパラメータの一方のみに依存しており、 RBE_{max} は α_p に関連し、 RBE_{min} は β_p に関連する。これらのパラメータは、RBE の低線量と高線量での極限をそれぞれ表し、それぞれ次式で表される。

$$RBE_{max} = \lim_{d_p \rightarrow 0} RBE = \frac{\alpha_p}{\alpha_x} \quad (13)$$

$$RBE_{min} = \lim_{d_p \rightarrow \infty} RBE = \sqrt{\beta_p / \beta_x} \quad (14)$$

現象論的RBEモデルは、この RBE_{max} 及び RBE_{min} を、どのような細胞実験データ（照射した陽子線の線量平均LETの範囲や細胞の $(\alpha/\beta)_x$ の範囲）を用いて、モデル化するかによって変化する。

Wilkens and Oelfke は、チャイニーズハムスター肺由来の繊維芽細胞であるV79を用いた陽子線による、複数の細胞実験の結果から RBE_{max} をモデル化した(Wilkens and Oelfke 2004a)。細胞実験から30 keV/ μ m 以下では線量平均LETが増加するにつれて α_p は増加し、より高い線量平均LET領域で α_p は減少に転じることが分かった。陽子線治療では、30 keV/ μ m 以上の線量平均LETは臨床で生じないため、Wilkens and Oelfke は、30 keV/ μ m 以下のLET領域に注目して、 RBE_{max} を線量平均LETの一次式でモデル化した。

$$RBE_{max} = 0.892 + 0.179(\text{keV } \mu\text{m}^{-1})LET_d, \quad (15)$$

一方、 β_p に関してはLETの依存性が確認できなかったため、 β_p と β_x が同じであると仮定し、 $RBE_{min} = 1$ と仮定した。

続いて、Wedenberg et al.は、Wilkens と同様に 30 keV/ μ m 以下の LET で測定された実験データに着目し、V79 細胞だけでなく、より広範の $(\alpha/\beta)_x$ を有する複数の細胞株を用いて測定された実験データを用いて現象論モデルを作成した (Wedenberg and Toma-Dasu 2013)。Wedenberg のモデルでは、 RBE_{max} に線量平均 LET の依存性だけでなく、 $(\alpha/\beta)_x$ の依存性を導入した。一方、 RBE_{min} に関しては、Wilkens et al. と同様に $RBE_{min} = 1$ と仮定した。よって、 RBE_{max} は次式で表される。

$$RBE_{max} = 1 + \frac{0.434 \text{ Gy}(\text{keV } \mu\text{m}^{-1})}{(\alpha/\beta)_x} LET_d \quad (16)$$

続いて、McNamara et al.は、低 LET 領域で実施された実験データに注目して、現象論的 RBE モデルを作成した (McNamara et al. 2015)。モデルの作成に使用した実験データの線量平均 LET の最大値は 20 keV/ μ m であり、実験データのほとんどは、5keV/ μ m以下の LET 領域で測定された実験データに注目して作成された。また、Wedenberg et al. と同様に、広範の $(\alpha/\beta)_x$ を有する複数の細胞株を用いて測定された実験データを用いているが、低 $(\alpha/\beta)_x$ を有する細胞 (V79 や他のチャイニーズハムス

ター細胞)の実験データの割合が Wedenberg et al. と比較して多く、モデル生成に使用した実験データ数が他のモデルに比べて多い点が、McNamara et al.のモデル作成の特徴とされている。McNamara et al.の RBE モデルでは、 RBE_{min} に関しても線量平均 LET 及び $(\alpha/\beta)_x$ の依存性を有しており、 RBE_{max} および RBE_{min} はそれぞれ次式で定義される。

$$RBE_{max} = 0.99064 + \frac{0.35605 \text{ Gy}(\text{keV } \mu\text{m})^{-1}}{(\alpha/\beta)_x} LET_d \quad (17)$$

$$RBE_{min} = 1.1012 - 0.0038703 \text{ Gy}^{-\frac{1}{2}}(\text{keV } \mu\text{m})^{-1} \sqrt{(\alpha/\beta)_x} LET_d \quad (18)$$

これらの現象論的な RBE モデルで計算される RBE を本研究では可変 RBE と呼ぶ。

本研究の狙いおよび論文の構成

本研究では、可変 RBE を算出するのに必須となる線量平均 LET の高精度解析計算手法を開発する。線量平均 LET の計算方法として、最も一般的な方法は、Geant4等のモンテカルロ法による粒子輸送シミュレーションコードを用いる方法である。モンテカルロシミュレーション (MCS: Monte Carlo Simulation) は、高精度な LET 分布の計算結果を得ることができる一方で、計算時間が膨大に必要となるため、日々の臨床業務で使用することは容易ではない。その一方で、解析的に線量平均 LET 分布を高速に算出する手法 (従来手法) が提案されている。しかしながら、従来手法では、ビーム軸遠方での計算精度が低下することが知られており、十分な精度で線量平均 LET 分布を算出することは困難であった。

そこで、第一章では、商用の TPS に実装可能な線量平均 LET 分布の高精度解析計算手法を開発した。数値ファントム及び患者 CT 画像に対して作成した治療計画を用いた評価から、開発手法が十分な計算精度を有することを明らかにした。また、開発手法は線量分布と線量平均 LET 分布を 1-2 min/Field で同時に算出可能であり、日々の臨床業務で適用出来るほど、計算速度として十分高速であることを確認した。

第二章では、第一章で開発した線量平均 LET 分布の解析計算手法を用いて、可変 RBE ベースの生物線量評価を行い、商用の TPS で選択可能な複数の治療計画手法に対して、TPS に表示される生物線量の信頼度 (TPS で表示される $RBE=1.1$ を用いた生物線量と可変 RBE を用いた生物線量の差の小ささ) を評価した。比較対象として、X 線治療で一般的に使用されている PTV 基準の治療計画 (PTV-基準最適化プラン) と近年陽子線治療の分野で開発されたロバスト治療計画 (ロバスト最適化プラン) を用いた。RTOG ファントムと上咽頭腫瘍症例に対して治療計画を作成し評価した結果、ロバスト最適化プランの方が、Planning target volume (PTV) 基準最適化プランに比べて、TPS に表示される生物線量の信頼度が高く、より安全である可能性が示唆された。

略語集

CT	Computed Tomography
CTV	Clinical Target Volume
DNA	Deoxyribonucleic acid
DVH	Dose Volume Histogram
IMPT	Intensity Modulated Proton Therapy
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
LET	Linear Energy Transfer
LET-VH	LET Volume Histogram
LQ	Linear Quadratic
MCS	Monte Carlo Simulation
MU	Monitor Unit
OAR	Organ At Risk
OVH	Overlapped Volume Histogram
PBA	Pencil Beam Algorithm
PTV	Planning Target Volume
RBE	Relative Biological Effectiveness
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SFO	Single Field Optimization
TPS	Treatment Planning Software

第一章 線量平均 LET 解析計算アルゴリズムの開発

1.1. 緒言

線量平均 LET 計算アルゴリズムの現状

LET の計算方法として、最も一般的な方法は、Geant4 (Agostinelli et al. 2003)、FLUKA (Dahl et al. 2017) 等のモンテカルロ法による粒子輸送シミュレーションコードを用いる方法である。モンテカルロシミュレーション (MCS) は、高精度な LET 分布の計算結果を得ることができる一方で、計算時間が膨大に必要となる。そのため、日々の臨床業務で使用することは容易ではない。その一方で、Wilkins and Oelfke によって、解析的な線量平均 LET の計算手法が提案された (Wilkins and Oelfke 2003)。Wilkins and Oelfke の手法では、陽子の局所エネルギースペクトルで重みづけした陽子の阻止能の局所平均値として、線量平均 LET を計算する。彼らの方法では、横方向に一定の線量平均 LET (一次元の LET カーネル) を仮定しており、一次陽子 (加速器から出射された陽子) の寄与のみを考慮していた。Sanchez-Parcerisa et al. は、一次陽子が物質中で非弾性散乱や弾性散乱等の核反応を起こすことで生成される陽子 (二次陽子) の影響を考慮するため、Wilkins and Oelfke の方法を修正した (Sanchez-Parcerisa et al. 2016)。しかしながら、Sanchez-Parcerisa et al. も Wilkins and Oelfke と同様に一次元の LET カーネルを採用している。これらの解析計算手法は、モンテカルロシミュレーションと比較して計算時間を大幅に短縮できるが、ビーム軸から離れた位置での線量平均 LET の増加を適切に予測できないことが課題とされている。実際のスキャニングビームの横方向の LET 分布は一樣ではなく、ビーム軸から離れるに従って、核反応等によって大角度に散乱された低エネルギー陽子の影響により LET が増加すると考えられており (Wilkins and Oelfke 2004b, Grassberger and Paganetti 2011)、横方向の LET 分布を一定と仮定している過去の計算手法では、ビーム軸遠方の LET 増加を再現できていなかった。

本研究の目的

本研究の目的は、横方向の線量平均 LET 分布の計算精度を向上させた、ペンシルビームアルゴリズム (Pencil Beam Algorithm: PBA) (Hong et al. 1996, Schafner et al. 1999) をベースとした線量平均 LET の解析計算アルゴリズムを開発することである。開発手法では、過去の研究 (Sanchez-Parcerisa et al. 2016) と同様に線量平均 LET 計算に、陽子のみ (一次陽子と二次陽子の両方) を考慮し、陽子より重い粒子の影響は除外した。本開発手法の重要な仮定は、ある一定の深さに於いて、一次陽子によって生成された線量平均 LET (LET_p) の横方向分布と、二次陽子によって生成された線量平均 LET (LET_{halo}) を別々に取り扱い、それぞれが一定 (一次元の LET カーネル) であるとモデル化した点である。各成分の LET カーネルは、モンテカルロシミュレーション (Monte Carlo Simulation: MCS) によって計算されたペンシルビームの 3 次元線量平

均 LET 分布を再現するよう決定した。開発手法の計算精度は、数値ファントムと患者体系に対して、モンテカルロシミュレーションの結果と開発手法による計算結果の比較することで評価した。本研究では、モンテカルロ法による粒子輸送シミュレーションコードとして Geant 4 を用いた。

1.2. 方法

ペンシルビームアルゴリズム

本節では、本研究で用いたトリプルガウス線量カーネルモデル (Hirayama et al. 2016) を用いたペンシルビームアルゴリズムについて、簡単に説明する。ここで説明する線量計算アルゴリズムは商用の治療計画ソフトウェア、VQA (Hitachi Ltd., Tokyo, Japan) に実装されている。ペンシルビームアルゴリズムでは、線量分布は、 k 番目のエネルギーレイヤーのフルエンス分布 $\phi_k(x, y, z)$ と k 番目のエネルギーレイヤーの線量カーネル $K_k(x, y, x', y', z)$ を畳み込み積分することによって算出される。

$$D(x, y, z) = \sum_k \iint \phi_k(x', y', z) K_k(x, y, x', y', z) dx' dy', \quad (19)$$

ここで、 x' と y' は線量カーネルの中心位置を表す。 z 軸はビームの中心軸を表し、アイソセンタ位置が $z = 0$ で定義される。そしてビームの進行方向を z 軸正方向とし、 x 軸と y 軸が z 軸に垂直な軸として定義される。

また、フルエンス分布 $\phi_k(x, y, z)$ は、同じエネルギーレイヤーの全てのスポットのフルエンス分布を足し合わせることで計算される。従って k 番目のエネルギーレイヤーのフルエンス分布 $\phi_k(x, y, z)$ は

$$\phi_k(x, y, z) = \sum_{j=1}^{N_k} \phi_{k,j}(x, y, z) \quad (20)$$

で表される。ここで、 $\phi_{k,j}(x, y, z)$ は k 番目のエネルギーレイヤーの j 番目のスポットのフルエンス分布を、 N_k は k 番目のエネルギーレイヤーのスポット数表す。本アルゴリズムでは、気中でのクーロン散乱だけでなくスキャニング照射ノズル内での大角度散乱を考慮するため、スポットのフルエンス分布として、ダブルガウシアンモデル (Zhu et al. 2013, Sawakuchi et al. 2010) を用いた。 k 番目のエネルギーレイヤーにおける中心 (x_j, y_j) のスキャニングビームのフルエンス分布は次式で表される。

$$\begin{aligned} \phi_{k,j}(x, y, z) = & \frac{w_{air,1}^k}{2\pi\sigma_{air,1,x}(z)\sigma_{air,1,y}(z)} \exp \left[-\frac{(x-x_j)^2}{2\sigma_{air,1,x}(z)^2} - \frac{(y-y_j)^2}{2\sigma_{air,1,y}(z)^2} \right] \\ & + \frac{w_{air,2}^k}{2\pi\sigma_{air,2,x}(z)\sigma_{air,2,y}(z)} \exp \left[-\frac{(x-x_j)^2}{2\sigma_{air,2,x}(z)^2} - \frac{(y-y_j)^2}{2\sigma_{air,2,y}(z)^2} \right], \end{aligned} \quad (21)$$

ここで、 $\sigma_{air,m,n}(z)$ は第一ガウス成分($m=1$)、第二ガウス成分($m=2$)の x 方向($n=x$)及び y 方向($n=y$)の位置 z におけるスポットサイズを表し、 $w_{air,m}^k$ は第一ガウス成分($m=1$)、第二ガウス成分($m=2$)の重みを表し、 $w_{air,1}^k + w_{air,2}^k = 1$ かつ $w_{air,1}^k > 0, w_{air,2}^k > 0$ が成り立つ。また、第1項が気中でのクーロン散乱の影響が主となる第一ガウス成分で、第二項が照射ノズル中での大角度散乱の影響が主となる第二ガウス成分であり、 $\sigma_{air,1,n}(z) < \sigma_{air,2,n}(z)$ が成り立つ。これらのパラメータ算出方法の詳細は文献 (Hirayama et al. 2016) に記されている。

一方、カーネル分布 $K_k(x, y, x', y', z)$ は無限小のビームが水中で形成する 3 次元線量分布を表し、深部積分線量分布 $DD_k(weq(x', y', z'))$ と無限小のビームが水中に入射した場合に形成する横方向分布 $\varphi_k(x, y, x', y', z)$ を用いて次式で表される。

$$K_k(x, y, x', y', z) = DD_k(weq(x', y', z)) \times \varphi_k(x, y, x', y', z), \quad (22)$$

ここで $weq(x, y, z)$ は位置 (x, y, z) における水等価厚を表し、横方向の線量分布モデルには、トリプルガウシアンモデルを用いている。従って横方向モデルは次式で表される。

$$\begin{aligned} \varphi_k(x, y, x', y', z) &= \frac{w_{w,p}^k(weq(x', y', z))}{2\pi\sigma_{w,p}^k(weq(x', y', z))^2} \exp\left[-\frac{(x-x')^2 + (y-y')^2}{2\sigma_{w,p}^k(weq(x', y', z))^2}\right] \\ &+ \frac{w_{w,s}^k(weq(x', y', z))}{2\pi\sigma_{w,s}^k(weq(x', y', z))^2} \exp\left[-\frac{(x-x')^2 + (y-y')^2}{2\sigma_{w,s}^k(weq(x', y', z))^2}\right] \\ &+ \frac{w_{w,t}^k(weq(x', y', z))}{2\pi\sigma_{w,t}^k(weq(x', y', z))^2} \exp\left[-\frac{(x-x')^2 + (y-y')^2}{2\sigma_{w,t}^k(weq(x', y', z))^2}\right], \end{aligned} \quad (23)$$

ここで、 $\sigma_{w,l}^k(weq(x', y', z))$ 及び $w_{w,l}^k(weq(x', y', z))$ は k 番目のエネルギーレイヤーのカーネルの各成分の標準偏差及び重みをそれぞれ表し、 $l = p$ が第一成分、 $l = d$ が第二成分、 $l = t$ が第三成分を表す。第一成分は主成分であり、水中でのクーロン散乱の影響が主となる成分である。その標準偏差、つまり主成分の広がり、は3つの成分の中で最も小さく、一般的に Molière (Bethe 1953) や Highland の式 (Gottschalk et al. 1993) 等の解析モデルによって計算される。本アルゴリズムでは、Highland の式から解析的に取得された二次式 (Szymanowski et al. 2001) :

$$\sigma_{w,p}^k(z) = 0.294 \left(\frac{R}{10}\right)^{0.896} \times \left[0.18 \left(\frac{z}{R}\right) + 0.82 \left(\frac{z}{R}\right)^2\right], \quad (24)$$

を用いた。ここで、 R と z は、それぞれ飛程と水等価厚を表す (単位は mm)。

一方、第二、第三成分は二次陽子によって引き起こされる低線量 halo が主となる成分であり、標準偏差は $\sigma_p \leq \sigma_s \leq \sigma_t$ の関係を、各成分のウェイトは $w_{w,p}^k + w_{w,s}^k + w_{w,t}^k = 1$ かつ、 $w_{w,p}^k > 0, w_{w,s}^k > 0, w_{w,t}^k > 0$ の関係を満たす。第二、第三成分は MCS によって計算した無限小の陽子ビームが水中に入射した場合の線量分布をガウス分布でフィッティングすることで取得した。線量カーネルモデルの生成方法の詳細は、文献 (Hirayama et al. 2016) に記されている。

本研究では、線量カーネルをプライマリ成分 $K_{p,k}$ とハロー成分 $K_{halo,k}$ に、次のように分解する。

$$K_k(x, y, x', y', z) = K_{p,k}(x, y, x', y', z) + K_{halo,k}(x, y, x', y', z), \quad (25)$$

ここで、

$$K_{p,k}(x, y, x', y', z) = DD_k(weq(x', y', z)) \times \varphi_{p,k}(x, y, x', y', z), \quad (26)$$

$$K_{halo,k}(x, y, x', y', z) = DD_k(weq(x', y', z)) \times \varphi_{halo,k}(x, y, x', y', z). \quad (27)$$

$\varphi_{p,k}$ は式(23)の第1項を表し、 $\varphi_{halo,k}$ は式(23)の第二項と第三項の和を表す。ここで、これらのカーネルは物理プロセスと正確に一つ一つに対応しない。もし、モンテカルロシミュレーションにより物理プロセスを追跡したならば、一次陽子と二次陽子の深部積分線量分布は文献 (Grassberger and Paganetti 2011) に示すように異なる形状となるはずである。本モデルでは、Pedroni et al. の手法 (Pedroni et al. 2005) と同様に、プライマリ成分とハロー成分に対して同一の深部積分線量分布を用いた。本手法を用いることで、一部の物理的な解釈が困難になる一方で、VQA や Pedroni のビームモデルを実装した他の治療計画ソフトウェアへの開発アルゴリズムの実装が容易になるという利点がある。

線量平均 LET 計算アルゴリズム

式(1)に示すように、ある位置 (x, y, z) での線量は、フルエンスによって重みづけられた多数の線量カーネル $K_k(x, y, x', y', z)$ 、すなわち無限小のビームが水中で形成する三次元線量分布、から構成されている。線量カーネルの考え方と同様に、開発手法では、無限小のビームが形成する線量平均 LET 分布を LET カーネルとして定義して、ある位置 (x, y, z) での線量平均 LET は多数の LET によって構成されていると考え、その位置に寄与する全ての線量カーネルと LET カーネルに対して $LET_d \times K_k$ を足し合わせた後、その位置の線量で割ることで、線量平均 LET を算出した。

前述したように、ペンシルビームの横方向の線量平均 LET 分布は、大きな阻止能を有する低エネルギーの二次陽子が存在するビーム軸の遠方で増加することが知られている。この振る舞いを計算アルゴリズムに反映させるため、プライマリ成分 ($K_{p,k} \rightarrow LET_{p,k}$) とハロー成分 ($K_{halo,k} \rightarrow LET_{halo,k}$) に、それぞれ異なる LET カーネルを設定した。ここで、線量平均 LET は次式で計算される。

$$LET_d(x, y, z) = \frac{\sum_k \iint \varphi_k(x', y', z) \left(\frac{K_{p,k}(x, y, x', y', z) \times LET_{p,k}(weq(x', y', z)) + K_{halo,k}(x, y, x', y', z) \times LET_{halo,k}(weq(x', y', z))}{K_k(x, y, x', y', z)} \right) dx' dy'}{\sum_k \iint \varphi_k(x', y', z) K_k(x, y, x', y', z) dx' dy'}. \quad (28)$$

ここで、各 LET カーネルは、Wilkins and Oelfke の手法 (Wilkins and Oelfke 2003) や Sanchez-Parcerisa et al. (Sanchez-Parcerisa et al. 2016) の手法と同様に、深さ方向にのみ変化し、横方向の分布が一定と仮定した。患者体系では、まず、CT 値と相対阻止能のルックアップテーブルを参照し、患者体系を水等価厚空間に変換する。そして LET カーネルの値は、線量カーネルの中心線に沿った各水等価厚長 (患者表面から位置 (x', y', z) までの水等価厚長) で決定される。各成分の LET カーネルのモデリングは、

モンテカルロ法による粒子輸送シミュレーションコードである Geant4 を用いて実施した。LET カーネルのモデリング方法に関しては 2.2.4 節で詳細に説明する。

また、線量分布及び線量平均 LET 分布は治療 Field 単位で独立して計算される。全 Field の線量平均 LET 分布 $LET_D^{tot}(x, y, z)$ は、全 Field の線量平均をとることで算出される。Field F の線量分布を $D^F(x, y, z)$ 、線量平均 LET 分布を $LET_D^F(x, y, z)$ とすると次式で計算される。

$$LET_D^{tot}(x, y, z) = \frac{\sum_F D^F(x, y, z) \times LET_D^F(x, y, z)}{\sum_F D^F(x, y, z)}, \quad (29)$$

モンテカルロシミュレーション

LET カーネルのモデリング及び、開発手法の検証には、モンテカルロ法による粒子輸送シミュレーションコードを用いた。シミュレーションコードとして、Geant4 toolkit(version 10.1 with patch 01) (Agostinelli et al. 2003) を用い、粒子線治療向けのインターフェースである Particle Therapy Simulation (PTSim) (Aso et al. 2007) を用いてモンテカルロシミュレーションを実施した。シミュレーションには、北海道大学陽子線治療センターのスポットスキニングノズル (Shimizu et al. 2014) の構成を再現した体系を用いた。初期ビームの発生位置は、アイソセンタから約 2.3m 離れたスキニングノズル入口とし、Twiss parameter やエネルギー分散などの初期ビームのパラメータに関しては、実測結果に基づいて調整したパラメータを使用した。電磁相互作用の計算モデルとして、G4EmStandardPhysics option3 (Ivanchenko et al. 2011) を用い、核反応モデルとして、バイナリカスケードモデル (Folger et al. 2004) を選択した。

緒言では、線量平均 LET を算出する手法として、運動エネルギー E を持った一次陽子による線量寄与スペクトルを用いた手法を説明したが、本研究ではモンテカルロシミュレーションコードを用いることで、二次陽子も含んだ線量平均 LET を、より直接的な方法で簡便に算出した (Cortes-Giraldo and Carabe 2015, Granville and Sawakuchi 2015)。単位密度当たりの線量平均 LET を得るために、全ての陽子 (一次陽子と二次陽子両方) の非制限 LET と損失エネルギーを輸送ステップごとにスコアした。ここで、輸送ステップは、粒子トラックの微小な線分として定義される。非制限 LET と損失エネルギーの積を、対象ボクセル内の全てのステップに亘って積算した後、全損失エネルギーと密度で割ることで単位密度当たりの線量平均 LET が得られる。

$$LET_d = \frac{1}{\rho} \frac{\sum_i^n E_{dep,i} \times LET_i}{\sum_i^n E_{dep,i}}. \quad (30)$$

ここで、 n はボクセル内の輸送ステップの数を表し、 $E_{dep,i}$ は輸送ステップ i でのボクセルへのエネルギー付与を、 LET_i は輸送ステップ i の非制限 LET、 ρ はボクセルの組織の密度を表す。

非制限 LET をスコアする方法に関しては、過去の文献 (Cortes-Giraldo and Carabe 2015, Granville and Sawakuchi 2015) が使用していた、*G4EmCalculator* class の *ComputeElectronicDEDX()* method を使用した。このスコア方法は、計算ステップ毎にデータテーブルを参照し、陽子の運動エネルギーから非制限電子阻止能を計算する方

法である。このスコアリング方法は、ボクセルサイズの変化 (Granville and Sawakuchi 2015) や、二次粒子生成の閾値の変化 (Cortés-Giraldo and Carabe 2015) に対して、安定して線量平均 LET を算出することが可能であり、microdosimetry のシミュレーション結果とも一致することが知られている (Cortés-Giraldo and Carabe 2015)。

LET カーネルのモデリング

LET カーネルは、モンテカルロシミュレーションで計算された 1 本のスキヤニングビームの 3 次元の線量平均 LET 分布を再現するよう、解析計算で使用するプライマリ成分 ($LET_{p,k}$) とハロー成分 ($LET_{halo,k}$) の LET カーネルを最適化計算により決定した。

2.2.1 節で述べたように、全ての線量カーネル ($K_{p,k}$ 及び $K_{halo,k}$) は、正確には物理プロセスと一対一対応となっておらず、 $LET_{p,k}$ 及び $LET_{halo,k}$ は、一次陽子、二次陽子によって生成された線量平均 LET と完全には一致しない。本研究では、一次陽子と二次陽子の線量平均 LET をモンテカルロシミュレーションで別々にスコアする代わりに、まず、全ての陽子（一次陽子と二次陽子の両方を含む）が水中で形成するペンシルビームの線量平均 LET 分布を計算した後、最適化計算を用いて、 $LET_{p,k}$ 及び $LET_{halo,k}$ の値を決定した。

PTSim を用いて、モンテカルロシミュレーションを 70.2 MeV から 220 MeV までの全 96 エネルギーに対して、 1.0×10^8 の統計数で実施し、ペンシルビームを水ファントムに入射させた場合の線量及び線量平均 LET 分布を計算した。アイソセンタは水面に設定した。水ファントムは $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$ で設定し、ファントムの解像度は $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ ボクセルとした。

開発手法では、フルエンスモデルとしてダブルガウシアンモデルを、カーネルモデルとしてトリプルガウシアンモデルを用いて、線量分布及び線量平均 LET を計算する。従って、1 本のスキヤニングビームに対して適用した場合、各水中深さにおける 1 本のスキヤニングビームの線量分布は、解析的に 6 つの二次元ガウス分布の重ね合わせで表される。水中深さ d における 6 つのガウス分布の x 方向及び y 方向標準偏差 $\sigma_{m,l,x}$, $\sigma_{m,l,y}$ 及びそのウェイト $w_{m,l}$ はフルエンス分布を構成するガウス分布の標準偏差 $\sigma_{air,m,x}(d)$, $\sigma_{air,m,y}(d)$ 及びウェイト $w_{air,m}(d)$ ($m = 1,2$) 及び線量カーネル分布を構成するガウス分布の標準偏差 $\sigma_{w,l}(d)$ 及びウェイト $w_{w,l}(d)$ ($l = s,p,t$) を用いて次式で計算される。

$$\begin{aligned}\sigma_{m,l,x} &= \sqrt{\sigma_{air,m,x}^2(d) + \sigma_{w,l}^2(d)}, \\ \sigma_{m,l,y} &= \sqrt{\sigma_{air,m,y}^2(d) + \sigma_{w,l}^2(d)}, \\ w_{m,l} &= w_{air,m}(d) \times w_{w,l}(d)\end{aligned}\tag{31}$$

ここで、標準偏差 $\sigma_{m,l,x}$, $\sigma_{m,l,y}$ を持った重み $w_{m,l}$ の二次元ガウス分布 $G_{m,l}(x, y)$ を

$$G_{m,l}(x, y) = \frac{w_{m,l}}{2\pi\sigma_{m,l,x}\sigma_{m,l,y}} \exp\left[-\frac{x^2}{2\sigma_{m,l,x}^2} - \frac{y^2}{2\sigma_{m,l,y}^2}\right], \quad (32)$$

とすると、解析計算結果として得られるスキヤニングビームの線量分布 $D_{PBA}(x, y)$ は次式で表される。

$$D_{PBA}(x, y) = G_{1,p}(x, y) + G_{2,p}(x, y) + G_{1,s}(x, y) + G_{2,s}(x, y) + G_{1,t}(x, y) + G_{2,t}(x, y), \quad (33)$$

これに、水中深さ d におけるカーネルのプライマリ成分($l = p$)の LET 値を LET_p 、ハロー成分($l = s, t$)の LET 値を LET_{halo} とすると、水中深さ d において、解析的に計算されるスキヤニングビームの線量平均 LET 分布は次式で計算される。

$$LET_{PBA}(x, y) = \frac{LET_p \times (G_{1,p}(x, y) + G_{2,p}(x, y)) + LET_{halo} \times (G_{1,s}(x, y) + G_{2,s}(x, y) + G_{1,t}(x, y) + G_{2,t}(x, y))}{D_{PBA}(x, y)} \quad (34)$$

続いて、線量平均 LET の解析計算結果がモンテカルロ計算結果を再現するよう、Simplex 法 (Nelder and Mead 1965) により、水中深さ毎に最適な LET_p 及び LET_{halo} を決定した。最適化計算は、「ビーム軸周辺の LET 分布形状」と「一面照射した際の照射野中心に於ける線量平均 LET 値」の 2 点に着目し、目的関数を設定した。従って、モデリングに使用する目的関数 F は、各水中深さのボクセル i に於ける、モンテカルロシミュレーションにより算出された物理線量値、線量平均 LET 値を $D_{MC,i}$ 、 $LET_{MC,i}$ 、(12)式の解析計算により算出された線量平均 LET 値を $LET_{PBA,i}$ を用いて、次式で定義される。

$$F = \sum_i D_{MC,i}^2 (LET_{PBA,i} - LET_{MC,i})^2 H(D_{MC,i} - D_{threshold}) + G_0 \left(\frac{\sum_i D_{MC,i} \times LET_{PBA,i}}{\sum_i D_{MC,i}} - \frac{\sum_i D_{MC,i} \times LET_{MC,i}}{\sum_i D_{MC,i}} \right)^2. \quad (35)$$

ここで、 $H(x)$ はヘビサイドの階段関数を表し、線量寄与の小さいビーム軸遠方のボクセルを除外するために使用した。第 1 項はビーム軸周辺の線量平均 LET 分布形状を再現するための項であり、閾線量 $D_{threshold}$ 以上の線量が付与された領域のみを目的関数に考慮し、開発手法で計算された線量平均 LET 分布がモンテカルロシミュレーションに近づくよう、 LET_p 及び LET_{halo} を最適化するための項である。本研究では閾線量として最大線量の 0.01%を用いた。 $D_{MC,i}^2$ はペンシルビームの中心を重視するために、最適化の際の重みとして用いた。第 2 項は一面照射した際の照射野中心に於ける線量平均 LET 値に関する項である。照射野中心の線量値は、照射されたペンシルビームの重ね合わせにより計算されるため、ペンシルビームの二次元線量平均 LET 分布の線量平均値として計算される。以上の 2 つの項により、小照射野および大照射野両方に於いて、線量平均 LET を再現するよう、 LET_p 及び LET_{halo} を最適化することが可能となる。

この最適化計算は、96 エネルギー全てに対して 1mm ピッチで全ての深さで実施した。最適化計算後、 LET_p 及び LET_{halo} の値を集約してデータをルックアップテーブル

化し、2.2.2 節で説明したアルゴリズムに実装した。テーブル内に存在しない水中深さでのカーネルデータは、近傍のデータを線形補間し算出することとした。

検証体系

開発アルゴリズムの妥当性を検証するため、モンテカルロシミュレーションと開発アルゴリズムから得られる線量平均 LET 分布を比較した。モンテカルロ計算における統計数の設定は Field 単位で行った。Field 単位で統計数を設定した後 (2.5×10^8 protons/Field)、各スポットの MU 値に応じてスポット毎の統計数を配分し、線量分布及び線量平均 LET を計算した。その統計誤差は、典型的な立方体標的 ($8 \times 8 \times 8 \text{ cm}^3$) に於いて、一様線量領域の深部端 (29.4 cm 深さ) の Field 中心位置で、線量に関しては処方の約 0.2%、線量平均 LET に関しては $0.01 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 以下であった。線量平均 LET 分布の計算精度の評価は、水等価の数値ファントムと患者 CT 画像に対して、それぞれ実施した。

・数値ファントム

評価に使用する治療計画は、VQA (Hitachi Ltd., Tokyo, Japan) を用いて作成した。水ファントム中の異なる深さに配置した立方体標的 ($8 \times 8 \times 8 \text{ cm}^3$) 及び球標的 (直径 8cm) に対して、治療計画を作成した。アイソセンタを標的中心に設定し、処方線量は 1.0 Gy(RBE=1.1) とした。作成した立方体標的の照射プランの最大飛程はそれぞれ、29.4、21.1、13.1cm、球標的の 3 つの照射プランの最大飛程は、29.4cm、21.5cm、13.3cm であった。これらの治療計画に基づいて、線量平均 LET 及び線量分布を計算し、線量平均 LET 分布及び標的内の線量平均 LET 値を比較した。

・患者体系

患者体系における、開発アルゴリズムの精度検証を行うため、3 つの治療計画データ (肺腫瘍、肝臓腫瘍、前立腺腫瘍) で評価を行った。それぞれのプランは治療計画装置 VQA (Hitachi Ltd., Tokyo, Japan) を用いて作成した。肺腫瘍及び肝臓腫瘍の照射プランは、3Field を用い Single Field Optimization (SFO) で最適化し、照射プランを作成した。処方線量として、それぞれ $70 \text{ Gy(RBE=1.1)}/10 \text{ fraction}$ 、 $76 \text{ Gy(RBE=1.1)}/20 \text{ fraction}$ を設定した。前立腺腫瘍に関しては、処方線量として、 $70 \text{ Gy(RBE=1.1)}/30 \text{ fraction}$ を設定し、4Field を用いて SFO で最適化し、照射プランを作成した。これら 3 つの治療計画は Clinical Target Volume (CTV) の D_{99} が処方線量を満たすように作成され、危険臓器は治療部位ごとに、本学の臨床プロトコルに基づいて選択した。各治療計画データを用いて、線量平均 LET 及び線量分布を計算し、線量平均 LET プロファイル及び臓器毎の線量平均 LET 値および LET 体積ヒストグラム (LET-Volume Histogram: LET-VH) をそれぞれ比較した。

1.3. 結果

LET カーネルの生成

モンテカルロシミュレーションにより生成した LET カーネル (LET_p および LET_{halo}) を図 4 に示す。プライマリ成分とハロー成分の LET カーネルの一般的な振る舞いは過去の文献 (Wilkens and Oelfke 2003, Sanchez-Parcerisa et al. 2016) の LET カーネルとかなり似ている。LET カーネルはビームの入射部では、緩やかに増加し、飛程終端で急激に増加する。そして、プラトー領域で、 LET_{halo} は LET_p より大きくなる。この結果は、深さ方向に於いて、二次陽子 (ハロー成分) の線量平均 LET が一次陽子の線量平均 LET より大きいことを見出した先行研究の結果と一致していた (Grassberger and Paganetti 2011)。一方で深部端に於ける、 LET_{halo} の急な減少に関しては物理的に解釈することはできなかった。文献 (Grassberger and Paganetti 2011) に指摘されているように、二次陽子の数は、核反応による散乱によりビームが広がる影響により、深部端で急激に減少する。そのため、正確な LET_{halo} の値を最適化計算により算出することが難しかったと考えている。図 5 に、開発手法とモンテカルロシミュレーションにより計算されたペンシルビームの横方向の線量及び線量平均 LET 分布を、それぞれ示す。これらのデータは、図 4 に示した LET カーネルの結果 (220 MeV: (a), 140.8 MeV: (b), 70.2 MeV: (c)) にそれぞれ対応している。各図は、飛程の半分の深さの結果 (a1, b1, c1)、飛程の深さの結果 (a3, b3, c2)、そしてそれらの中間深さ (a2, b2) の結果を表す。図に対応する各深さの LET_p および LET_{halo} の値を図中に記載した。ここで、中心から離れた領域では、スコアされた陽子が少なく、線量平均 LET の統計誤差が大きくなる。例えば、図 5.(a3) に於いて、線量平均 LET の統計誤差はビーム中心 ($x = 0$ mm) で 0.01 keV/ μ m 以下であったが、 $x = 25$ mm の位置では 0.06 keV/ μ m、 $x = 50$ mm の位置では 0.5 keV/ μ m となった。モンテカルロシミュレーションでは、高 LET を有する大きく散乱された陽子により、線量平均 LET は中心から遠方に行くにつれて増加する (Wilkens and Oelfke 2004b)。その結果、開発手法では、ピーク線量の 1~2% の線量が付与される領域で、この現象をよく再現した。この結果は、横方向に亘って線量平均 LET 分布が一定となる、過去の文献 (Sanchez-Parcerisa et al. 2016) の結果と対照的である。

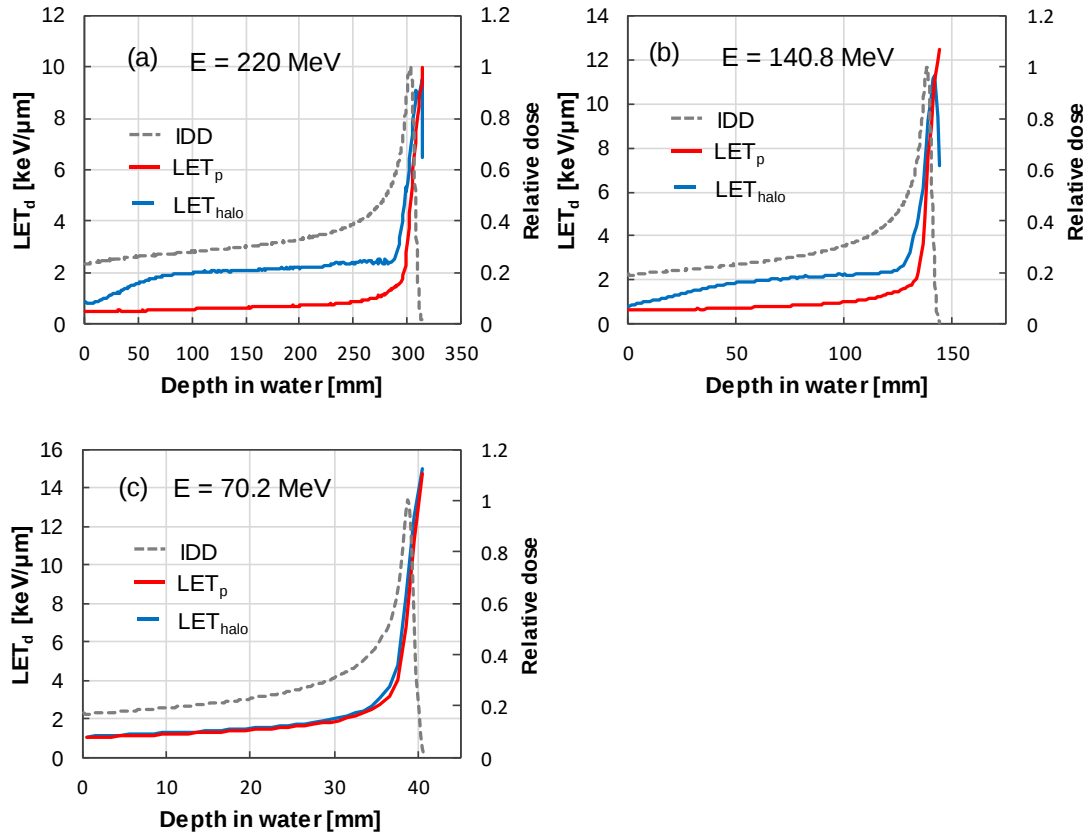


図4 生成された LET カーネル。(a) 220 MeV、(b) 140.8 MeV、(c) 70.2 MeV。波線が積分深部線量分布、赤色の実線がプライマリ成分の LET カーネル、青色の実線がハロー成分の LET カーネルを表す。

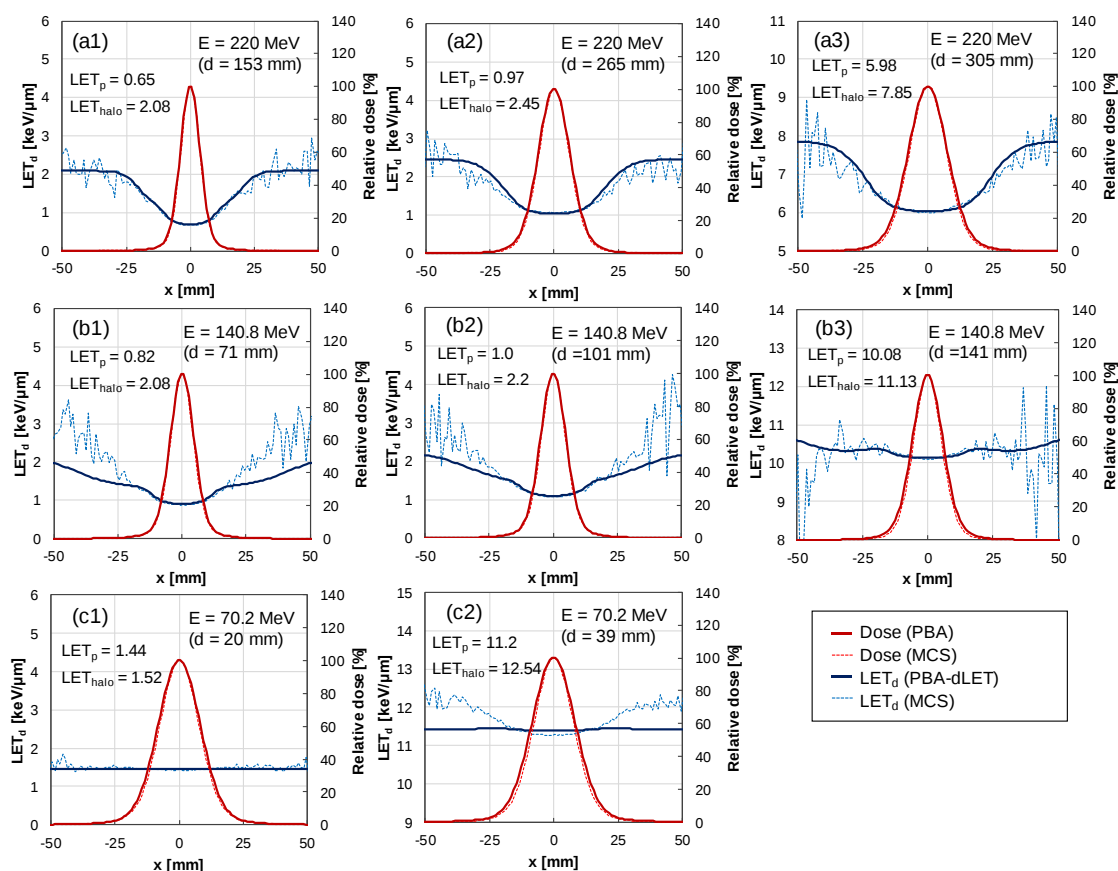


図 5 1 本のスキャニングビームが形成する横方向線量分布及び線量平均 LET 分布。(a1)-(a3) 220 MeV、(b1)-(b3) 140.8 MeV、(c1)(c2) 70.2 MeV。破線が MC 計算結果、実線が解析計算結果を表す。図中には、各深さにおける最適化計算の結果得られたプライマリ成分の LET 値、ハロー成分の LET 値を示す。

開発手法の検証

・数値ファントム (均質ファントム)

開発手法の均質物質中での線量平均 LET 計算精度を調査するために、立方体標的 ($8 \times 8 \times 8 \text{ cm}^3$) 及び球標的 (直径 8cm) に対して作成した照射プランを用いて、線量平均 LET 分布のプロファイルを比較した。異なる最大深さに設置した 3 つの立方体標的 (最大深さ: 29.4, 21.1, 13.1 cm) に対して作成した計画の、SOBP 中心軸上の深さ方向プロファイル (a, c, e) 及びアイソセンタ深さの横方向プロファイル (b, d, f) を図 6 に示す。異なる最大深さに設置した 3 つの球標的 (最大深さ: 29.4, 21.5, 13.3 cm) に対して作成した計画の、SOBP 中心軸上の深さ方向プロファイル (a, c, e) 及びアイソセンタ深さの横方向プロファイル (b, d, f) を図 7 に示す。実線と破線は、それぞれ開発手法の計算結果とモンテカルロシミュレーション結果に、それぞれ対応している。

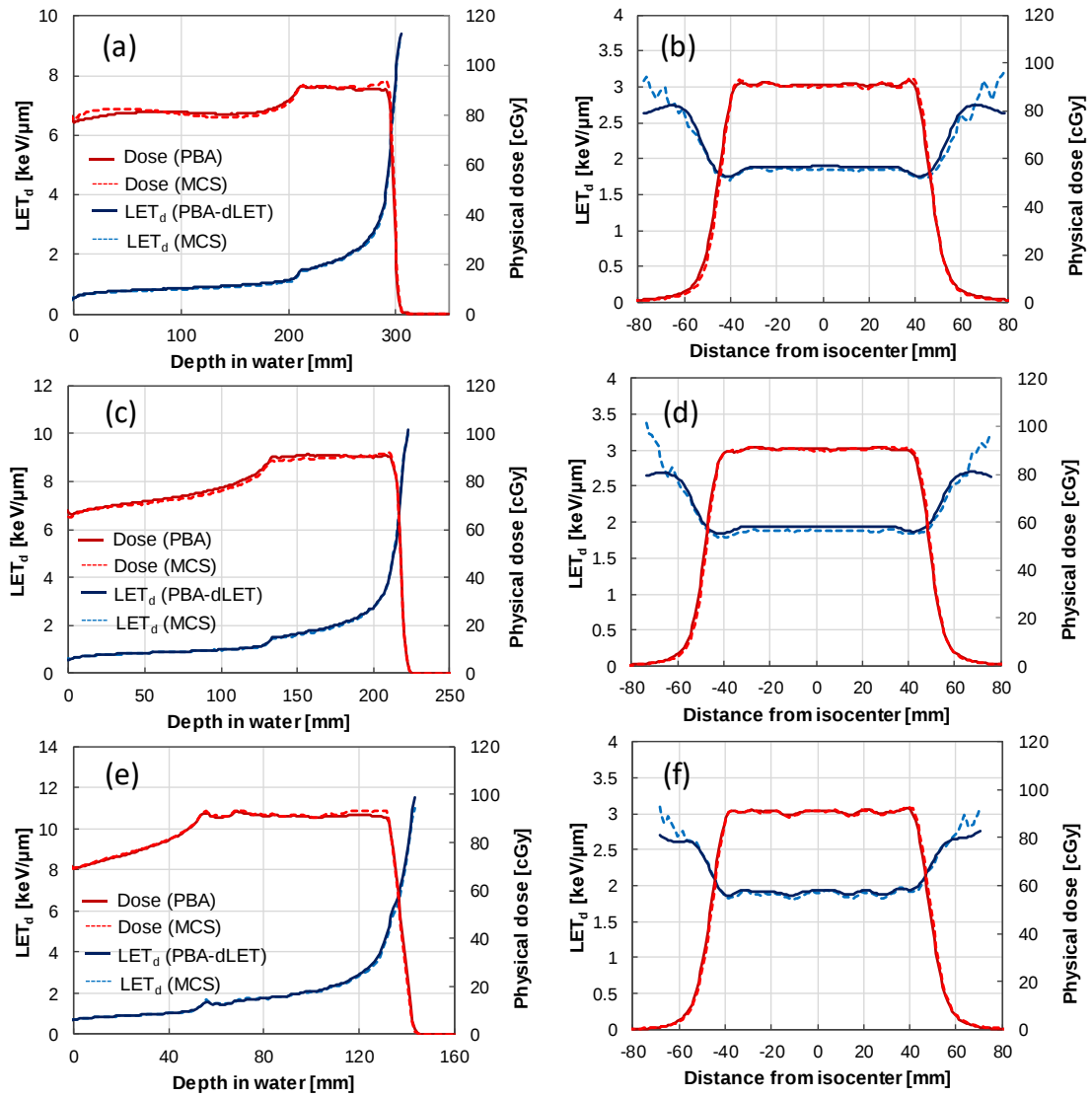


図6 線量平均 LET 分布の比較（立方体標的プラン）。波線がモンテカルロシミュレーションの結果を表し、実線が開発手法による計算結果を表す。赤線が物理線量分布を青線が線量平均 LET 分布を表す。線量平均 LET に関しては、最大線量の 1%以上の領域のみ図示している。

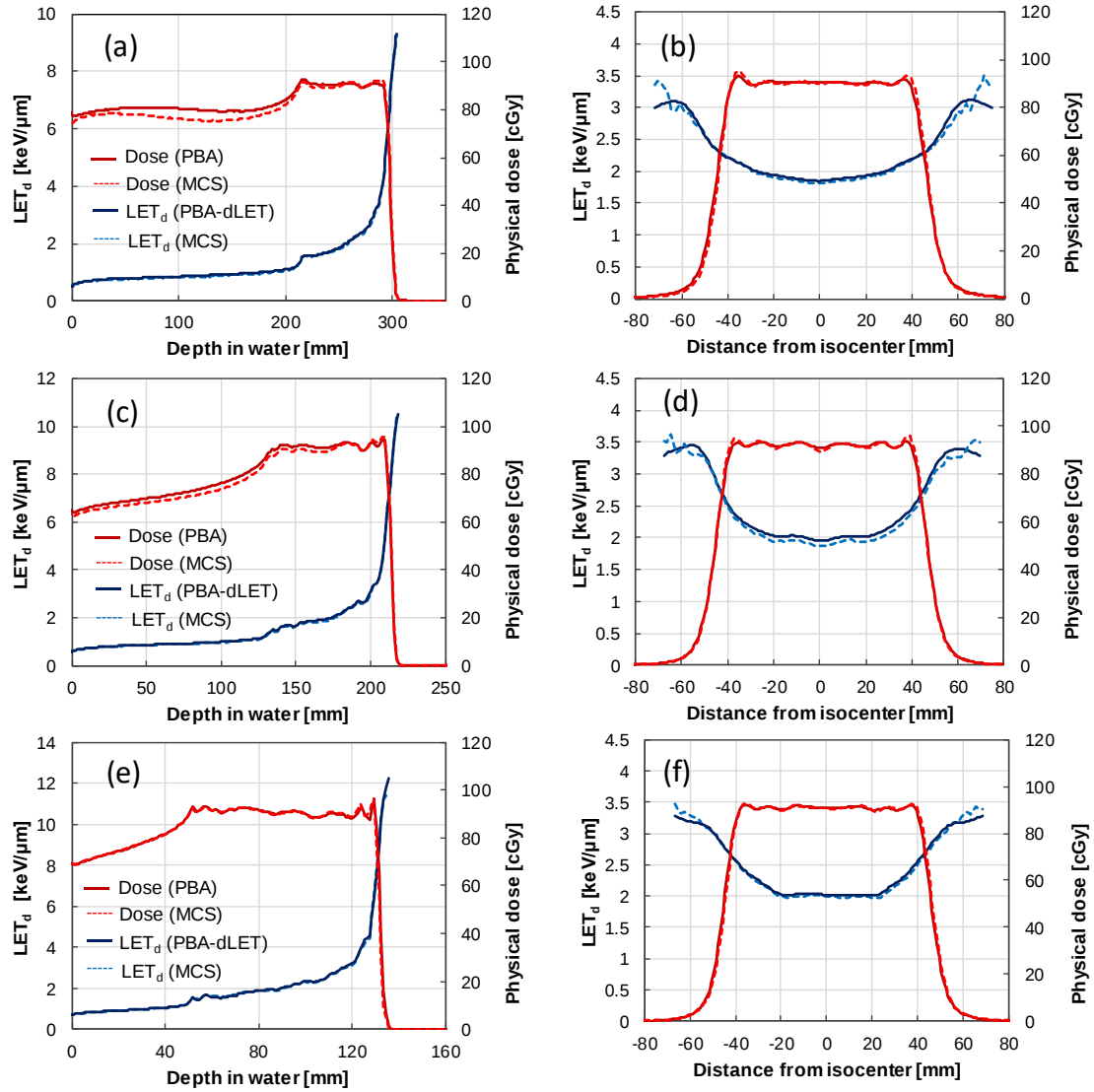


図7 線量平均 LET 分布の比較 (球標的プラン)。波線がモンテカルロシミュレーションの結果を表し、実線が開発手法による計算結果を表す。赤線が物理線量分布を青線が線量平均 LET 分布を表す。線量平均 LET に関しては、最大線量の 1%以上の領域のみ図示している。

表 1 モンテカルロシミュレーションと開発手法により計算された照射標的内の線量平均 LET の平均値 $LET_{d,mean}$ の差 $\Delta LET_{d,mean}$ 。正の値は開発手法により計算された $LET_{d,mean}$ がモンテカルロシミュレーションの計算結果より大きいことを表す。

	Maximum depth (cm)	$LET_{d,mean}$ (keV/ μ m)	$\Delta LET_{d,mean}$ (keV/ μ m)
Cubic	29.4	2.03	+0.04
	21.1	2.08	+0.04
	13.1	2.09	+0.03
Sphere	29.4	2.12	+0.03
	21.5	2.25	+0.06
	13.3	2.29	+0.02

深さ方向分布に関しては、どのエネルギー領域に於いても、開発手法により計算された線量平均 LET 分布がモンテカルロシミュレーションを良く再現していることが確認できた。一方、横方向に関しては、標的領域を含む標的処方の 10%以上の線量が付与されている領域に関して、開発手法により計算された線量平均 LET 分布がモンテカルロシミュレーションをよく再現した(図 6 (b, d, f) および 図 7 (b, d, f))。これは、横方向線量分布のペナンブラ領域で、モンテカルロシミュレーションとの差異が確認されていた以前のモデルと対照的であった (Sanchez-Parcerisa et al. 2016)。一方、低線量域 (最大線量の 10%以下) 及び照射野外に関しては、線量平均 LET 分布の再現性が低下した。

続いて、6 つの治療計画 (3 つの立方体標的、3 つの球標的) に対して、照射標的内の線量平均 LET の平均値 $LET_{d,mean}$ の計算精度を評価した。モンテカルロシミュレーションと開発手法により計算された照射標的内の線量平均 LET の平均値 $LET_{d,mean}$ の差 $\Delta LET_{d,mean}$ を表 1 に示す。 $\Delta LET_{d,mean}$ は 0.06 keV/ μ m 以下であった。

・患者体系

患者体系に於ける開発アルゴリズムの線量平均 LET 分布の計算精度を評価するため、肝臓腫瘍・肺腫瘍・前立腺腫瘍の照射プランを用いて計算精度を評価した。図 8, 9, 10(a), と図 8, 9, 10(b) に、開発手法を用いて計算した肝臓腫瘍、肺腫瘍、前立腺腫瘍に於ける Axial 面の線量及び線量平均 LET 分布を示す。図 8, 9, 10(c), と図 8, 9, 10(d) に x 軸および y 軸(図 8, 9, 10 (a)(b) を参照) の線量平均 LET 分布をそれぞれ示す。図 8, 9, 10 (c)(d) より、患者体系に於いても開発手法により計算された線量平均 LET 分布は、モンテカルロシミュレーションによって計算された線量平均 LET 分布の形状を、高線量域からペナンブラ領域まで、精度良く再現していることが確認できる。

続いて、ストラクチャ毎の LET-VH を比較した。肝臓腫瘍プランの LET-VH を図 11(a) に、肺腫瘍プランの LET-VH を図 11(b)に、前立腺腫瘍プランの LET-VH を図 11(c)に示す。LET-VH に於いても、開発手法による計算結果はモンテカルロシミュレーションによる計算結果を再現していることが確認できる。患者体系に於ける、開発手法による

計算結果から算出された各ストラクチャの $LET_{d,mean}$ の値及び MC 計算結果との $LET_{d,mean}$ の差、 $\Delta LET_{d,mean}$ 、を表2に示す。表2より、全てのストラクチャで、開発手法による $LET_{d,mean}$ の計算結果とMC計算結果との差が $0.08 \text{ keV}/\mu\text{m}/(\text{g}/\text{cm}^3)$ 以下であることがわかる。従って、複雑な患者体系に於いても、開発アルゴリズムを用いて、均質な数値ファントムと同程度の計算精度で線量平均 LET 分布を算出可能であることを確認した。

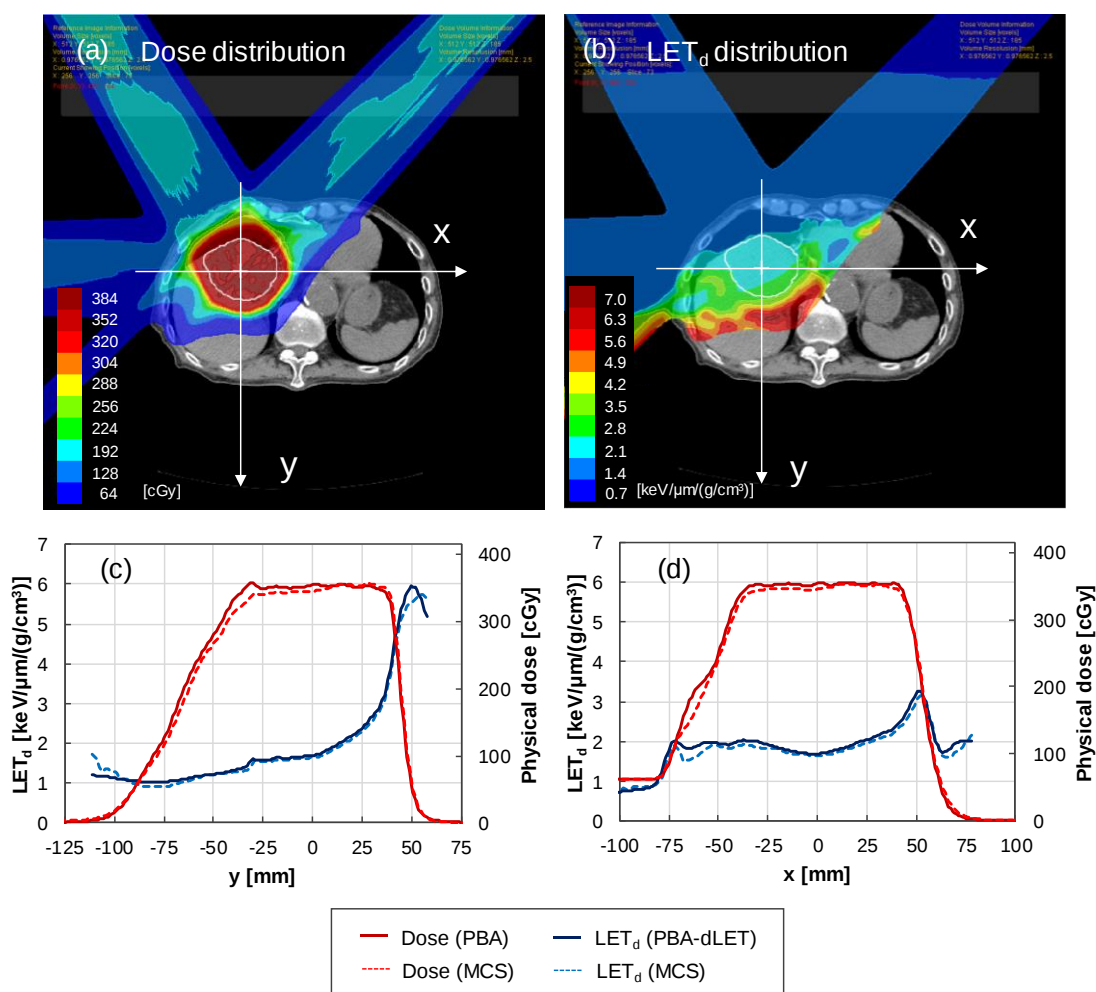


図8 線量平均 LET 分布の比較 (肝臓腫瘍プラン)。開発手法によって計算した、アイソセンタ面上の2次元物理線量分布(a) 及び線量平均 LET 分布(b)。 (c) y 軸の線量平均 LET 分布。 (d) x 軸の線量平均 LET 分布。波線がモンテカルロ法による計算結果を、実線が開発手法による計算結果を表す。赤線が物理線量分布を青線が線量平均 LET 分布を表す。線量平均 LET 分布は最大線量の 1%以上の領域のみ表示する。

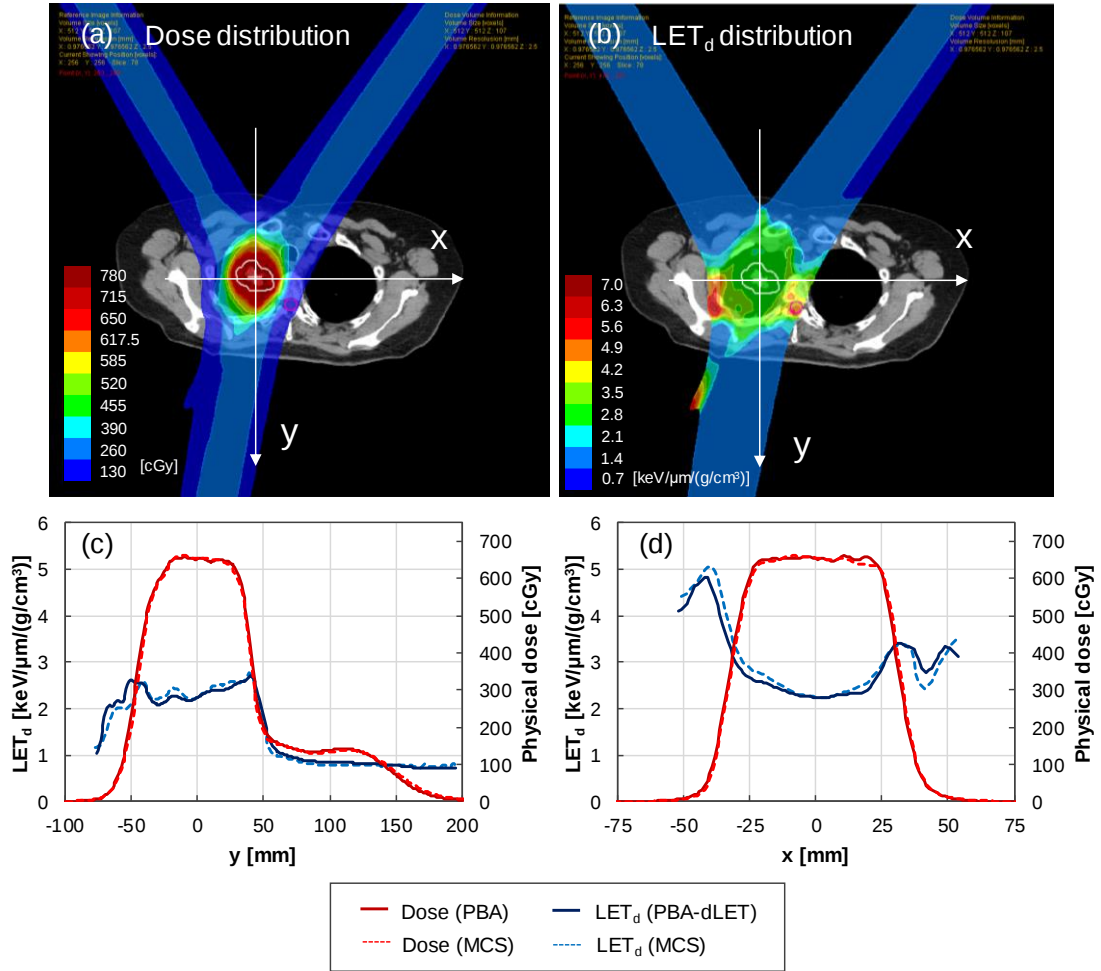


図9 線量平均 LET 分布の比較 (肺腫瘍プラン)。開発手法によって計算した、アイソセンタ面上の2次元物理線量分布(a) 及び線量平均 LET 分布(b)。 (c) y 軸の線量平均 LET 分布。 (d) x 軸の線量平均 LET 分布。波線がモンテカルロ法による計算結果を、実線が開発手法による計算結果を表す。赤線が物理線量分布を青線が線量平均 LET 分布を表す。線量平均 LET 分布は最大線量の 1%以上の領域のみ表示する。

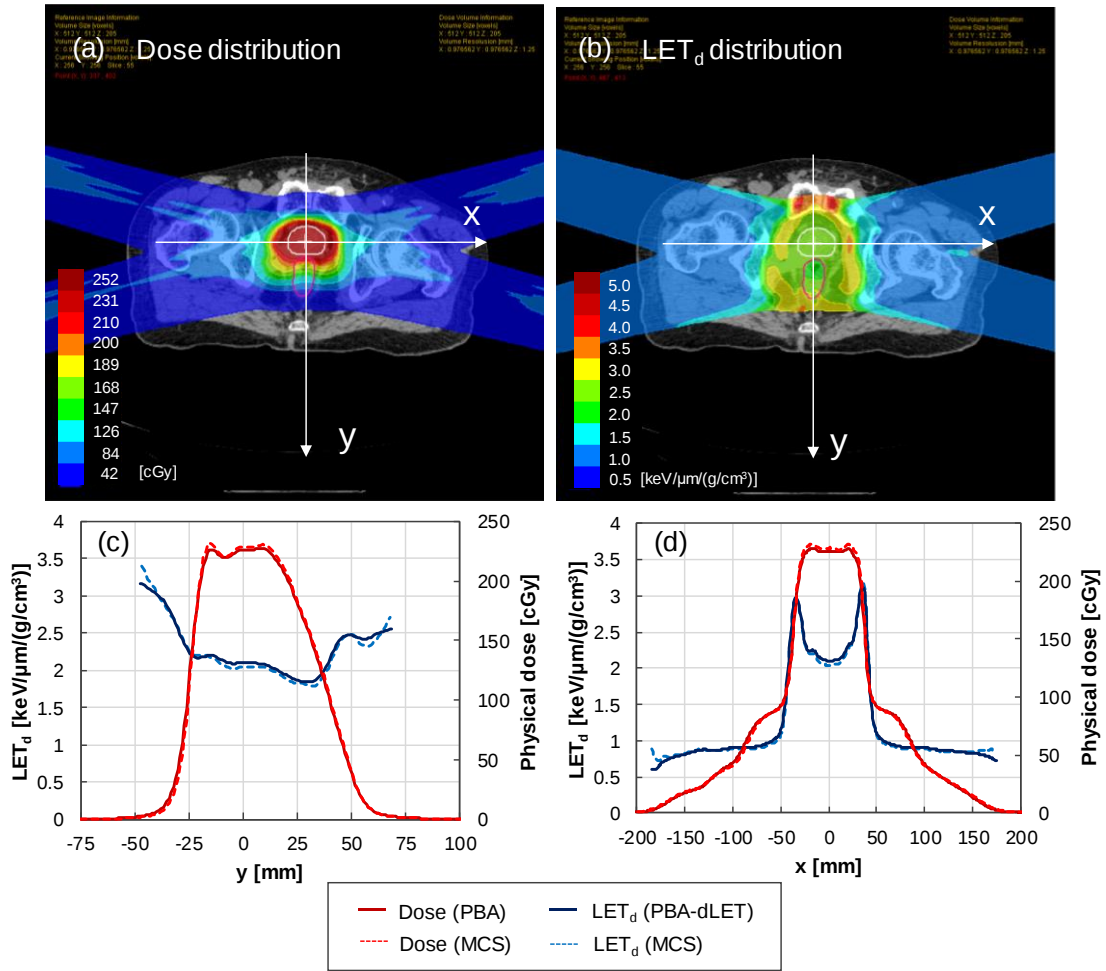


図10 線量平均 LET 分布の比較（前立腺腫瘍プラン）。開発手法によって計算した、アイソセンタ面上の2次元物理線量分布(a) 及び線量平均 LET 分布(b)。 (c) y 軸の線量平均 LET 分布。(d) x 軸の線量平均 LET 分布。波線がモンテカルロ法による計算結果を、実線が開発手法による計算結果を表す。赤線が物理線量分布を青線が線量平均 LET 分布を表す。線量平均 LET 分布は最大線量の 1%以上の領域のみ表示する。

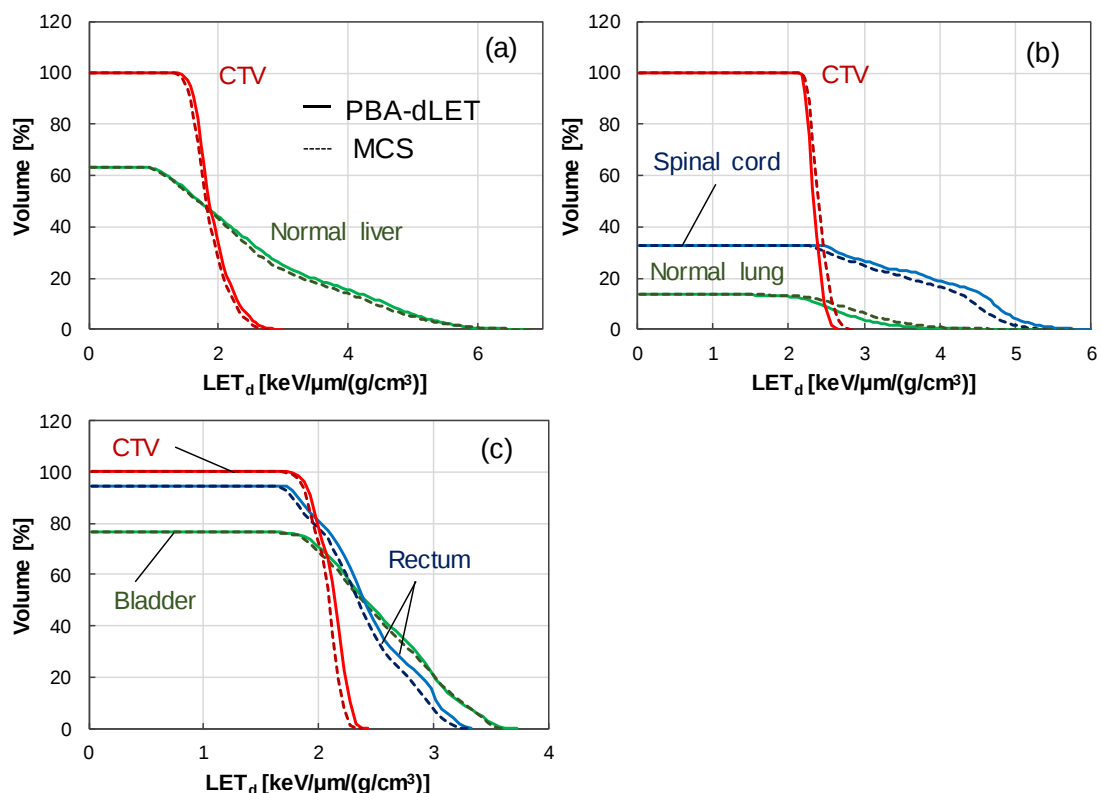


図 11 LET-Volume Histogram の比較。(a)肺腫瘍プラン、(b)前立腺プラン。波線がモンテカルロ法による計算結果を表し、実線が開発手法による計算結果を表す。

表 2 モンテカルロシミュレーションと開発手法により計算された腫瘍及び各危険臓器内の線量平均 LET の平均値 $LET_{d,mean}$ の差 $\Delta LET_{d,mean}$ 。正の値は開発手法により計算された $LET_{d,mean}$ がモンテカルロシミュレーションの計算結果より大きいことを表す。

	Structure	$LET_{d,mean}$ [keV/μm/(g/cm³)]	$\Delta LET_{d,mean}$ [keV/μm/(g/cm³)]
Liver	CTV	1.89	+0.06
	Normal liver	1.83	+0.06
Lung	CTV	2.32	-0.07
	Normal lung	0.37	-0.04
	Spinal cord	1.33	+0.08
Prostate	CTV	2.09	+0.05
	Rectum	2.31	+0.07
	Bladder	2.02	+0.02

1.4. 考察

ビーム軸遠方のLETの上昇を無視した従来の解析計算手法(Sanchez-Parcerisa et al. 2016)と比較して、開発した手法を用いることで標的及び標的外縁部に於いて線量平均LET分布をより高精度に予測することが可能となった。開発手法による計算結果は10%以下の低線量部を除いて、均質ファントムおよび患者体系に於いて、モンテカルロシミュレーションとよく一致していた。二つのLETカーネル(LET_p および LET_{halo})のモデリングプロセスは複雑ではあるが、開発手法を用いることで、日々の臨床業務で適用可能な1~2 min/Field程度で線量と線量平均LETを同時に計算することが可能となった。そして、ペンシルビームアルゴリズムをベースとしているため治療計画ソフトウェアに実装することも容易である。

LETカーネルを一つのみ用いている従来のモデル(Single-LET-kernelモデル)とは異なり、開発手法(Dual-LET-kernel)では、プライマリ成分とハロー成分に対して異なるLETカーネルを設定した。二種類のLETカーネルを用いることで、特に標的外縁部で線量平均LETの計算精度が改善した。これを確認するために、従来のSingle-LET-kernelモデルとDual-LET-kernelによって計算された線量平均LET分布を比較した。本評価のために、モンテカルロシミュレーションによって得られたペンシルビームの横方向線量平均LET分布の線量加重平均をとることで、Single-LET-kernelの値を深さ毎に決定した。図12に、立方体標的(最大飛程:29.4cm)を対象に計算した横方向の線量平均LET分布を示す。図6(b)と同じ軸に於けるプロファイルを評価し、比較した。青と緑の実線が、Single-LET-kernelモデルとDual-LET-kernelモデルを用いたPBAによる計算結果を、青の破線がモンテカルロシミュレーションの計算結果を

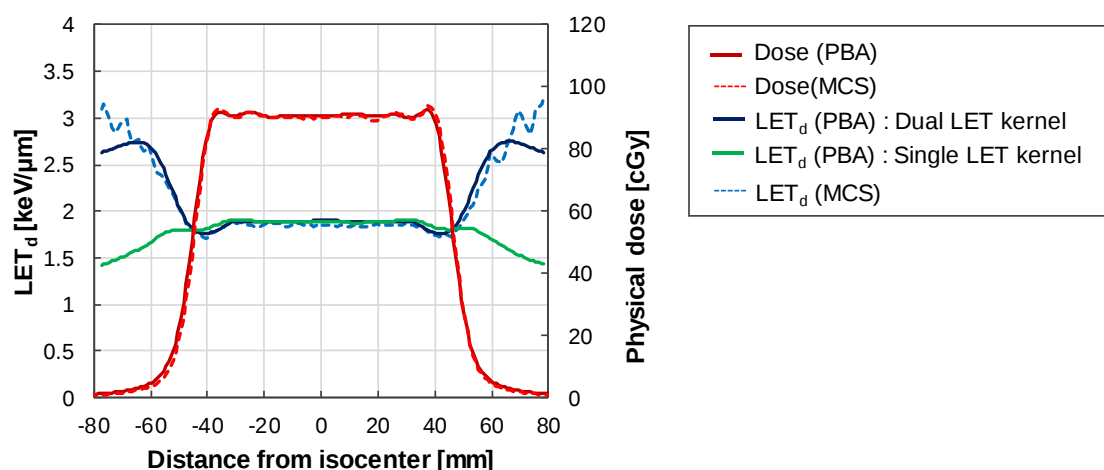


図12 立方体標的(R=29.4cm)に於ける横方向線量平均LET分布の比較。青の破線がモンテカルロシミュレーション結果を、緑色の実線がSingle-LET-kernelを用いたPBAによる計算結果を、青色の実線がDual-LET-kernelを用いたPBA(開発手法)による計算結果を表す。

表 3 立方体標的(R=29.4cm)の標的中心深さに於ける、アイソセンタ位置の線量平均 LET 値(L_{iso})及び、処方線量の 80%、50%、20%、5%となる横方向位置の線量平均 LET 値(L_{80} , L_{50} , L_{20} , L_5) の比較。

	dose-averaged LET [keV/ μ m]				
	L_{iso}	L_{80}	L_{50}	L_{20}	L_5
MCS	1.86	1.74	1.80	2.03	2.52
Dual-LET kernel	1.90	1.76	1.84	2.10	2.63
Single-LET kernel	1.88	1.80	1.80	1.81	1.70

示す。Single-LET-kernel モデルを用いて算出された線量平均 LET は、ペナンプラ領域内の 50%線量レベルからモンテカルロシミュレーションから逸れ始めるが、開発手法により算出された線量平均 LET は 10%線量レベルまで、モンテカルロシミュレーションと一致する。数値的に確認するために、図 12 の線量平均 LET 値を表 3 に示す。表 3 にはアイソセンタ、80%、50%、20%、5%線量レベルの位置での線量平均 LET 値を示す。表 3 より、20%及び5%の線量レベルの位置に於いて、Single-LET-kernel モデルと比較して、Dual-LET-kernel を用いることで計算精度が改善したことが明らかとなった。Dual-LET-kernel モデルにより、モンテカルロシミュレーションと PBA の線量平均 LET の差、 ΔL_{20} および ΔL_5 、は、それぞれ 0.22 から 0.07 keV/ μ m 、0.82 から 0.11 keV/ μ m に減少した。

患者体系では、横方向ペナンプラの低線量域が危険臓器にかかることが頻繁に生じる。例えば、前立腺計画では直腸と膀胱の両方に、ペナンプラの低線量域がかかる。このような場合、Single-LET-kernel モデルで計算された LET-VH は、重要臓器に対して正しい結果を算出できない可能性がある。実際、図 13 に示すように、Single-LET-kernel モデルを用いた場合に、直腸と膀胱に於いて、PBA がモンテカルロシミュレーションで算出された LET-VH を再現しないことが確認できた。この不一致は、線量平均 LET が高い領域で顕著であった。Dual-LET-kernel モデルを用いることで、モンテカルロシミュレーションと解析計算の $LET_{d,mean}$ の差は、膀胱で -0.09 から 0.07 keV/ μ m/(g/cm³) に、直腸で -0.2 から 0.02 keV/ μ m/(g/cm³) に減少した。

開発手法は、計算時間を増やすことなく、従来手法と比較して、横方向の線量平均 LET の計算精度を向上させることが可能である。本研究では、線量平均 LET 計算に関して焦点を合わせたが、開発手法は、線量平均 LET を考慮した最適化プロセス (Unkelbach et al. 2016, Wan Chan Tsyeng et al. 2016, Cao et al. 2018) にも適用することが可能と考えられる。

本研究では、2.2.1 節で述べたように、商用の治療計画ソフトウェアへ簡単に実装できるよう、モンテカルロシミュレーションによって算出された無限小の陽子ビームが水中で形成する横方向線量分布を、ガウス分布でフィッティングすることで、線量カーネルの主要成分とハロー成分を決定した線量計算モデルを用いている。これらのカーネルは、

厳密な方法で物理プロセスに 1 対 1 で対応していないため、プライマリおよびハロー成分の LET カーネルは、最適化によって決定する必要があった (2.2.4 節を参照)。本開発のカーネルモデルには、 LET_p と LET_{halo} の物理的意味を厳密に解釈できないという欠点はあるものの、商用の TPS に簡単に実装できるという利点がある。著者の知る限りでは、これまで物理的プロセス（すなわち、多重クーロン散乱、非弾性、非弾性、弾性核反応など）に基づく線量カーネルモデルは、ほとんど開発されていない (Gottschalk et al. 2015)。物理的プロセスに基づく線量カーネルと LET カーネルの構築には、さらなる研究が必要となる。

本研究では、ペンシルビームアルゴリズムの線量計算モデルとしてトリプルガウシアンモデル (Hirayama et al. 2016) を用い、第二、第三成分に同じ LET カーネルを設定した (式(28)を参照)。原理的には、各成分に異なる LET カーネルを割り当てた場合、ビーム中心から離れた領域および標的外縁の低線量域で、線量平均 LET の計算精度を向上させることが可能になると考えられる。線量カーネルとして、様々なモデル（例えば、ダブルガウシアンモデル (Pedroni et al. 2005)、非ガウシアンモデル (Li et al. 2012)) が提案されている。これらのモデルに対して線量平均 LET を計算するための解析計算手法を開発することも興味深い。

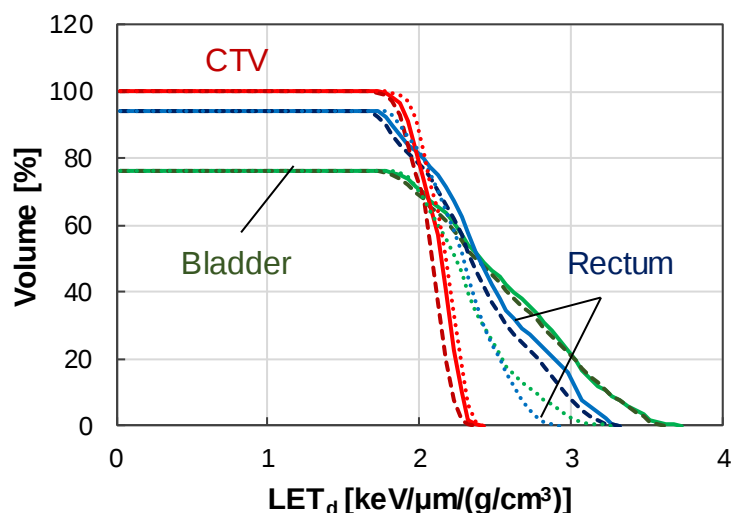


図 13 前立腺プランに於ける LET-Volume Histogram の比較。波線がモンテカルロシミュレーションによる結果を表し、点線が Single-LET-kernel を用いた PBA による解析計算結果を、実線が Dual-LET-kernel を用いた PBA（開発手法）による計算結果を表す。

第二章 可変 RBE 評価に基づく TPS に表示される生物線量の信頼度評価

2.1. 緒言

PTV 基準最適化とロバスト最適化

スキャニング照射法の利点を最大限活用した治療として、強度変調陽子線治療 (Intensity Modulated Proton Therapy: IMPT) がある。IMPT では、複数の照射門全てのスポットの照射量を同時に最適化することで、腫瘍周辺の危険臓器への線量を抑制しつつ、腫瘍に様な線量分布を形成する (Lomax et al. 1999)。IMPT の治療計画を作成するための最適化手法は、Planning Target Volume(PTV)-基準最適化とロバスト最適化の 2 つに大きく分けられる (Unkelbach et al. 2018)。

PTV 基準最適化は、強度変調 X 線治療の治療計画の作成に一般的に用いられている方法である。治療時のセットアップエラーを考慮し、CTV を等方的に拡大した PTV を標的として処方を設定し (式(2)参照)、治療計画を生成する。一方、ロバスト最適化は、飛程の不確かさやセットアップエラー等の治療時の不確かさにより線量分布が悪化しやすい IMPT の課題を解決するために提案された手法であり、仮定した複数の不確かさシナリオ (飛程の不確かさやセットアップエラー等) を用いて複数の線量行列を算出し、それらを目的関数に考慮し照射量を最適化する手法である (Unkelbach et al. 2007, Fredriksson et al. 2011)。ロバスト最適化では、基本的に CTV を標的として処方を設定する。ここでは、本研究で使用するロバスト最適化手法である、ワーストケース最適化 (Liu et al. 2012, Pflugfelder et al. 2008) に関して説明する。

ワーストケース最適化では、 c 通り目の不確かさシナリオにおける線量評価点の線量 d_i^c は、 c 通り目の不確かさシナリオに基づいて算出された線量行列 A_{ij}^c を用いて次式で表される。

$$d_i^c = RBE_i \times \sum_{j=1}^n A_{ij}^c w_j \quad (36)$$

ワーストケース最適化では、セットアップエラーと飛程の不確かさを考慮することが一般的である。セットアップ誤差を考慮する場合、アイソセンタを計画位置からずらし、標的位置との相対位置を変化させることで、セットアップ誤差を模擬し誤差発生時の線量行列を計算する。頭尾方向 (superior-inferior)、腹背方向 (anterior-posterior)、左右方向 (right-left) に、想定される最大のセットアップ誤差 [mm] だけアイソセンタをそれぞれ平行移動させ、全 6 通りの線量行列を計算する。一方、飛程誤差を考慮する場合、CT 値-水等加算比を想定される最大の飛程誤差 [%] だけ + 側、- 側に、それぞれ変化させ 2 通りの線量行列を計算する。従って、通常の線量行列 (誤差の考慮なし) にセットアップ誤差考慮時の線量行列 (6 ケース) と飛程誤差考慮時の線量行列 (2 ケース) を加えた全 9 ケースの線量行列を用い目的関数を定義する。ワーストケース最適化に於ける、標的への目的関数 $f_{w,Tgt}(\mathbf{w})$ は、9 通りの線量行列から計算される各線量制御点での線

量値 d_i^c の最大値及び最小値と、標的内の線量制御点に与えられた処方線量 p_i の乖離として、以下のように定義される。

$$f_{w,Tgt}(w) = \sum_{i=1}^{m_T} \left\{ \left(\min_c d_i^c - p_i \right)^2 + \left(\max_c d_i^c - p_i \right)^2 \right\} \quad (37)$$

ここで、 m_T は、標的内の線量制御点数、 $\min_c d_i^c$ は線量制御点 i の線量最小値、 $\max_c d_i^c$ は線量制御点 i の線量最大値を表す。上式の目的関数を用いることで、各線量制御点の線量最小値及び線量最大値が処方線量に近付くよう、各スポットの照射量が最適化される。一方、危険臓器に線量制約が与えられた場合、目的関数は9通りの線量行列から計算される各線量制御点の線量最大値が、設定された許容線量 d_{MAX} を超えないように最適化される。従って、ワーストケース最適化における最大線量制約付き目的関数は以下のように定義される。

$$f_{w,OAR}(w) = \sum_{i=1}^{m_O} \theta \left(\max_c d_i^c - d_{MAX} \right) \left(\max_c d_i^c - d_{MAX} \right)^2 \quad (38)$$

ここで、 m_O は、リスク臓器内の線量制御点数を表す。以上より、ワーストケース最適化法では、通常の目的関数(式(2))に、標的及び危険臓器に関するロバスト項を統合し、最適化計算を実施する。ロバスト項の重要度を Q_0 とすると、ワーストケース最適化の目的関数は次式で表される。

$$f(w) = f_{Tgt}(w) + f_{OAR}(w) + Q_0 \times (f_{w,Tgt}(w) + f_{w,OAR}(w)) \quad (39)$$

両方の最適化技術 (PTV-基準最適化およびロバスト最適化) は商用の治療計画ソフトウェアに搭載されており、日々の臨床業務で使用されている。

線量平均 LET を考慮した生物線量評価の現状

可変 RBE や線量平均 LET 分布を、生物線量評価や照射量の最適化プロセスに適用した研究がいくつか報告されている。照射量の最適化プロセスへの適用例として、腫瘍への生物効果を高めたり、危険臓器内の高 LET 領域を抑制するために、物理線量と生物効果の代替指標 (LET×物理線量と物理線量の和として定義され、可変 RBE 加重線量に類似した値となる) を同時に最適化する手法が提案されている (Wan Chan Tsueng et al. 2016, Unkelbach et al. 2016)。しかしながら、著者の知る限りでは、最適化プロセスで線量平均 LET 分布を利用したり、可変 RBE で重みづけされた生物線量分布を算出する機能を有する商用の TPS は存在しない。

このような状況を踏まえて、臨床評価をできる限り正確に実施するため、TPS で表示される RBE = 1.1 を用いた生物線量と可変 RBE を用いて計算される「真」の生物線量との差ができる限り小さく、TPS に表示される生物線量の信頼度が高い治療計画が望まれている。これまで、最適化手法間における生物線量の代替指標や線量平均 LET 分布の比較研究がいくつか行われてきた。商用の TPS を用いて実施可能な最適化手法に限

った場合、Bai et al. はロバスト最適化を用いた場合、OAR での LET を削減でき、PTV-基準最適化プランよりも OAR に生物学的なダメージが少なくなることを、生物線量の代替指標を用いて明らかにした (Bai et al. 2019)。これは、ロバスト最適化がブラッグピークではなく、横方向の線量分布を使用して、OAR への線量を抑制する傾向があることに起因していると考えられている。また、Giantsoudi et al. は、一連のパレート最適な IMPT 治療計画に於いて、可変 RBE を考慮した生物線量に顕著な差を導く可能性がある、実質的な線量平均 LET 分布の変化が生じることを明らかにした (Giantsoudi et al. 2013)。これらの研究から、異なる最適化手法が、実質的に異なる生物線量分布を与えることが示唆されている。

一方で、著者の知る限りでは、TPS に表示される生物線量の信頼度 (TPS で表示される RBE=1.1 を用いた生物線量と可変 RBE を用いた生物線量の差の小ささ) と最適化手法との関係を調査した研究はこれまでなかった。したがって、商用 TPS で利用可能な最適化手法に対して、TPS に表示される生物線量の信頼度を調査し、評価することは、臨床的に価値がある。

本研究の目的

本研究では、商用の TPS を使用して作成される PTV-基準最適化プランとロバスト最適化プランに焦点を当て、実用的な観点から研究を行った。本研究の目的は、各治療計画に対して可変 RBE モデルを用いて生物線量を算出し、TPS で表示される RBE=1.1 を用いた生物線量との差を CTV と OAR に対して、それぞれ算出し、TPS に表示される生物線量の信頼度を評価し、生物学的な観点から、PTV-基準最適化プランとロバスト最適化プランのどちらの最適化手法が、より安全か明らかにすることである。また、OAR と CTV 間の距離が、TPS に表示される生物線量の信頼度に及ぼす影響に関しても併せて調査した。

2.2. 方法

治療計画の作成

商用の治療計画ソフトウェアである VQA (Hitachi Ltd., Tokyo, Japan) を用いて 2 例の RTOG ファントム症例及び 4 例の上咽頭腫瘍症例に対して、PTV-基準最適化プランとロバスト最適化プランをそれぞれ作成した。RTOG ファントムに関しては RTOG IMRT ベンチマークファントムをベースに、OAR の直径が異なる 2 つの RTOG ファントムを作成した。RTOG ファントムの形状を図.14(a)に示す。RTOG ファントムは半径 15mm 又は 12mm、長さ 40mm の円柱状の OAR と内径 18mm、外径 40mm の馬蹄形の PTV、PTV を一様に 3mm 縮小させた CTV から構成される。また、上咽頭腫瘍の症例に関しては、CTV に関しては放射線腫瘍医が定義し、脊髄と脳幹のみを OAR として治療計画を作成した。症例データの一例を図.14(b)に示す。照射方向に関しては、RTOG ファントムでは、 45° 、 0° 、 315° の 3 門を用い、上咽頭腫瘍症例に関しては、不均質な

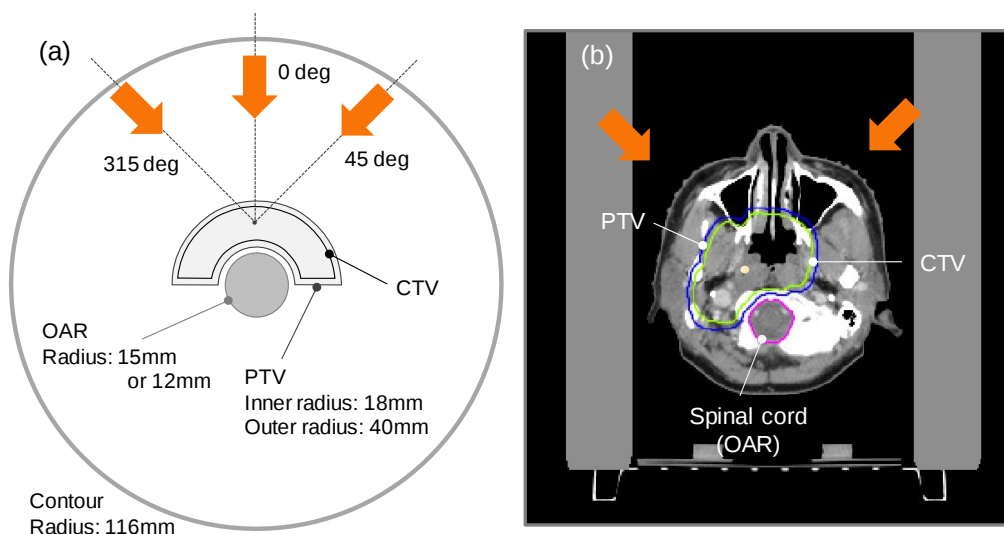


図 14 評価体系. (a) RTOG ファントムの横断面の模式図. CTV は PTV を等方的に 3mm 縮小することにより作成. (b) 上咽頭腫瘍症例の横断面図の一例 (表 3 中の CaseA)。

領域を通過する 0 度のビームを除いた 45° , 315° の 2 門を用いた。照射角度を図 14 中に図示する。

PTV-基準最適化に関しては、過去の文献 (Liu et al. 2013) を参考に、X 線治療と同様にセットアップエラーのみを考慮し、CTV を一様に拡大することで PTV を生成し、CTV と PTV 両方の線量処方を満たすようプランを作成した。上咽頭腫瘍症例に関しては、臨床で考慮しているセットアップエラーと同じ 3 mm を用いた。一方、ロバスト最適化に関しては、ロバスト最適化手法として、3.1.1 節で述べたワーストケース最適化法を用いており、セットアップエラーとして 3 mm を、飛程の不確かさとして、3.5%を設定し、治療計画を作成した。

PTV-基準プランとロバストプランの両方で、CTV に対して $D_{99} > D_{\text{pres}}$ (RBE = 1.1) を満たすよう処方を設定した。加えて、PTV-基準プランでは、PTV に対して $D_{95} > D_{\text{pres}}$ (RBE = 1.1) を満たすよう処方を設定し、ロバストプランでは、CTV に対して、9 つの不確かさシナリオの D_{98} の最小値 ($D_{98, \text{worst}}$) が CTV の D_{95} より大きくなるよう処方を設定した (van der Voort et al. 2013)。

RTOG ファントム症例では、処方線量 $D_{\text{pres}} = 200 \text{ cGy}$ (RBE = 1.1) in 1 fraction を設定し、危険臓器への線量制約として、 $D_{\text{max}} < 140 \text{ cGy}$ (RBE = 1.1) を設定した。上咽頭腫瘍症例に関しては、北海道大学病院で使用されている臨床プロトコル、処方線量 $D_{\text{pres}} = 7140 \text{ cGy}$ (RBE = 1.1) in 34 fraction を用い、脳幹と脊椎への線量制約として、 $D_{\text{max}} < 5400 \text{ cGy}$ (RBE = 1.1)、 $D_{\text{max}} < 4600 \text{ cGy}$ (RBE = 1.1) をそれぞれ設定した。

LET を考慮した生物線量計算

第一章で開発した解析計算手法を用いて、線量平均 LET 分布を算出し、McNamara et

al. が提案した現象論的な RBE モデル (McNamara et al. 2015) を用いて、ボクセルごとに可変 RBE を算出し、生物線量分布を算出した。McNamara の RBE モデルを用いて、i 番目のボクセルの RBE (RBE_i) は次式で表される。

RBE_i

$$= -\frac{1}{2d_i} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{x,i} + \frac{1}{d_i} \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{x,i}^2 + \left(0.991 + \frac{0.356}{(\alpha/\beta)_{x,i}} L_{d,i} \right) \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{x,i} d_i + \left(1.101 - 0.0039 \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_{x,i} L_{d,i}} \right) d_i^2}. \quad (40)$$

ここで、 d_i , $L_{d,i}$, そして $(\alpha/\beta)_{x,i}$ は、i 番目のボクセルに於ける、フラクシオン当たりの物理線量、線量平均 LET、 $(\alpha/\beta)_x$ パラメータをそれぞれ表す。RTOG ファントムに関しては、CTV の $(\alpha/\beta)_x$ に 10[Gy]、OAR 及び正常組織の $(\alpha/\beta)_x$ に 3[Gy] を用いた。一方で、上咽頭腫瘍症例で用いる各組織の $(\alpha/\beta)_x$ に関しては、文献より取得した値を用いた。これを表 4 に示す。本研究では、式 (40) によって算出される RBE を各ボクセルの物理線量に乗じることで、生物線量分布を算出した。

表 4. 上咽頭腫瘍症例で用いた各組織の $(\alpha/\beta)_x$ パラメータ

Tissue	$(\alpha/\beta)_x$	Reference
CTV (Nasopharyngeal tumor)	3 or 12	Zheng, et al. 2010
Spinal cord	2.0	Giantsoudi et al. 2017
Brainstem	2.1	Giantsoudi et al. 2017

評価指標

・生物線量

本研究では、PTV-基準最適化とロバスト最適化のどちらの最適化手法を用いて作成したプランが、TPS に表示される生物線量の信頼度 (TPS で表示される $RBE = 1.1$ を用いた場合の生物線量 $D^{RBE=1.1}$ と可変 RBE を用いた場合の生物線量 D^{vRBE} との差の小ささ) の観点から、より安全なプランであるか評価した。TPS に表示される生物線量の信頼度を評価するための指標として、線量評価指標の変化量を用いた。CTV に関しては、CTV の D_{99} の変化量 ΔD_{99} を、OAR に関しては、各 OAR の D_{max} の変化量 ΔD_{max} を、線量指標として用いた。ここで、 ΔD_{max} 及び、 ΔD_{99} は、次式で与えられ、各指標は CTV への処方線量、 D_{pres} で規格化し評価した。

$$\Delta D_{max} = \frac{D_{max}^{vRBE} - D_{max}^{RBE=1.1}}{D_{pres}} \times 100, \quad (41)$$

$$\Delta D_{99} = \frac{D_{99}^{vRBE} - D_{99}^{RBE=1.1}}{D_{pres}} \times 100, \quad (42)$$

ここで、 D_{max}^{vRBE} 及び D_{99}^{vRBE} は、McNamara の RBE モデルを用いて算出した生物線量分布から算出した OAR の D_{max} 及び CTV の D_{99} を、 $D_{max}^{RBE=1.1}$ 及び $D_{99}^{RBE=1.1}$ は、RBE=1.1 を用いて算出した生物線量分布から算出した OAR の D_{max} 及び CTV の D_{99} を表す。

上咽頭腫瘍の症例に関しては、 ΔD_{max} 及び ΔD_{99} の評価に加えて、可変 RBE を考慮した場合に、算出された生物線量分布が、各 OAR の許容線量を満足するかに関しても調査した。許容線量として、当施設に於いて臨床で一般的に用いている許容線量、脊椎の $D_{max} < 5000$ [cGy(RBE)] と脳幹の $D_{max} < 6000$ [cGy(RBE)] を用いた。

・CTV-OAR 間距離

本研究では、OAR と CTV との位置関係（近接しているか、離れているか）にも着目し、CTV-OAR 間距離と TPS に表示される生物線量の信頼度の間に相関があるか調査した。RTOG ファントムでは、最近接距離、つまり OAR の半径から、CTV-OAR 間距離の大小を判断した、従って半径 15mm の OAR を用いた症例の方が半径 12mm の OAR を用いた症例よりも OAR と CTV が近接していると判断した。一方、上咽頭腫瘍の症例では、RTOG ファントムと比較して、各ストラクチャの形状および位置関係が複雑になるため、CTV と OAR（脳幹、脊椎）との距離を一意に算出することは難しい。そこで、Overlapped Volume Histogram (OVH) を用いて、各症例の CTV と OAR の距離関係を定性的に評価した。OVH は、一般的に腫瘍と OAR との間の 3 次元の空間的な関係性を特徴づけるのに用いられる指標であり、DVH 予測等の分野で使用されている (Wu et al. 2009, Zhu et al. 2011)。OVH の k 番目の要素は、 O を OAR、 $|O|$ を OAR の体積、 $d(p, CTV)$ を位置 p から CTV 境界までの距離とすると次式で算出される。

$$OVH_{O,k} = \frac{|\{p \in O | d(p, CTV) < k\delta\}|}{|O|} \times 100 \quad \text{with } k = 1 \dots \infty, \quad (43)$$

ここで、 δ は有限距離間隔を表す。従って、 $\{p \in O | d(p, CTV) < k\delta\}$ は CTV 境界からの距離が $k\delta$ 以下である OAR の部分集合を表す。式(43)より、OVH は、腫瘍が様々な距離だけ拡大したときの、OAR と CTV との間の重複体積分率を指す。本研究では、 δ として 3mm を用いて、CTV を等方的に 3mm ずつ 30mm まで均等に拡張し、OAR の部分集合の体積を算出し、OVH を生成した。本研究では、 $k = 3$ に於ける OVH の $OVH_{O,3}$ に着目し、 $OVH_{O,3}$ の値が大きいほど、その症例の OAR と CTV の距離が近いと判断した。

2.3. 結果

RTOG ファントム

表 5 に、PTV-基準最適化プランとロバスト最適化プランの線量評価指標を示す。全ての線量評価指標は、最適化手法間でわずかに異なった。可変 RBE を用いた場合、CTV の D_{99} の値は、RBE = 1.1 を用いた場合に比べて減少した。また、 ΔD_{99} の最適化手法間での差は僅かであった。一方で、可変 RBE を用いた場合の D_{max} の値は、全ての最適化

手法及び全てのファントムで $RBE = 1.1$ を用いた場合と比べて増加した。CTV-OAR 間距離が短い RTOG ファントムの場合 (OAR 半径 15mm)、 ΔD_{max} の大きさは、PTV-基準最適化プランとロバスト最適化プランで、それぞれ 14.5%と 6.5%であり、ロバスト最適化プランの方が ΔD_{max} が小さくなり、TPS に表示される生物線量の信頼度が高くなることが確認された。また、CTV-OAR 間距離が長い (OAR 半径 12mm) RTOG ファントムの場合、OAR の ΔD_{max} の大きさは、PTV-基準最適化プランとロバスト最適化プランで、それぞれ 11.5%と 10.5%であった。実際、CTV-OAR 間の距離が増加すると、最適化手法間での TPS に表示される生物線量の信頼度の差が小さくなることが分かった。

最適化手法間での TPS に表示される生物線量の信頼度の差が最適化手法間で大きい OAR 半径 15mm の症例に於ける、 $RBE=1.1$ の線量分布 ($D^{RBE=1.1}$) と線量平均 LET 分布を図 15 に示す。図 15 の左側((a), (c))に PTV-基準最適化プランの線量分布及び線量平均 LET 分布を、右側((b), (d))にロバスト最適化プランの線量分布及び線量平均 LET 分布を示す。2つのプランの線量平均 LET 分布を比較すると、PTV 基準最適化プランでは、ロバスト最適化プランと比較して、OAR の上流側に高 LET 領域が形成されてい

表 5 RTOG ファントムに対して作成した治療計画 (PTV-基準最適化とロバスト最適化) の線量評価指標及び Variable RBE を用いて算出した場合の線量評価指標の比較

OAR radius	Tissue	Dosimetric parameter	PTV-based opt. [cGy(RBE)]			Robust opt. [cGy(RBE)]		
			RBE=1.1	Variable RBE	$\Delta D_{99},$ $\Delta D_{max}[\%]$	RBE=1.1	Variable RBE	$\Delta D_{99},$ $\Delta D_{max}[\%]$
15 mm	CTV	D_{99}	209.5	207.5	-1	203.5	202.5	-0.5
		$D_{99,worst}$	-	-		190.5	-	
	PTV	D_{95}	203.5	-		-	-	
		OAR D_{max}	131.5	160.5	14.5	135.5	148.4	6.5
12 mm	CTV	D_{99}	202.5	196.5	-3	203.5	197.5	-3
		$D_{99,worst}$	-	-		200.5	-	
	PTV	D_{95}	201.5	-		-	-	
		OAR D_{max}	133.5	156.5	11.5	128.5	149.4	10.5

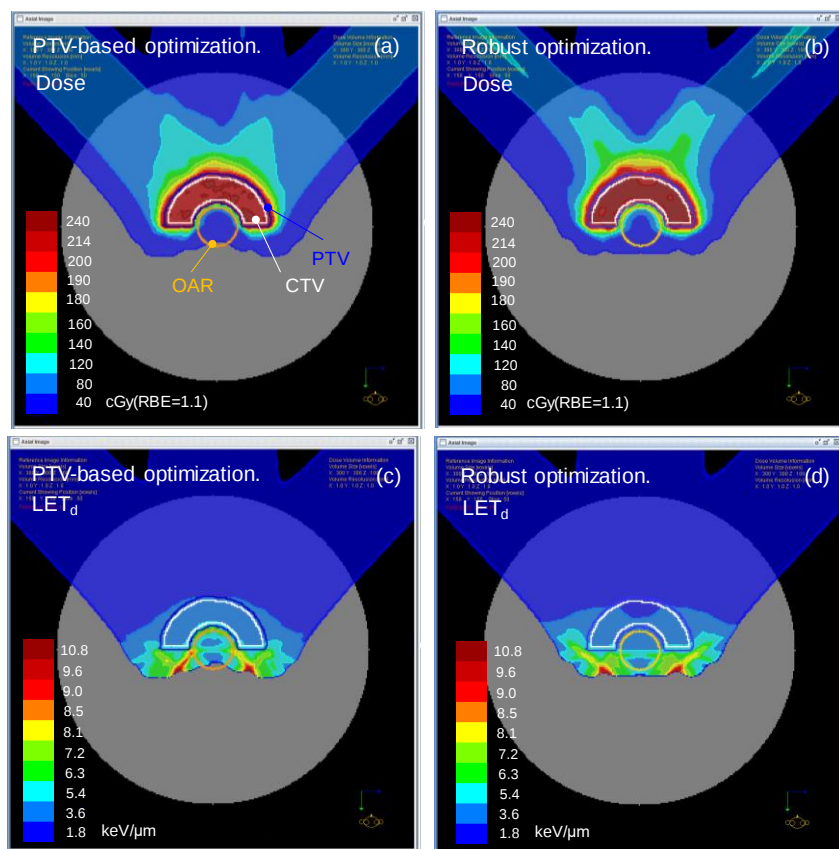


図15 RTOG ファントム症例に対して作成したPTV-基準最適化プランと Robust 最適化プランの比較。(a)と(b) に治療計画ソフトウェアに表示される生物線量分布 ($D^{RBE} = 1.1$) を示し(c)と(d)には線量平均 LET 分布を示す。

ることが確認できる。これは、PTV-based プランで、飛程終端で LET が急激に上昇するブラックピークを用いて OAR の線量を下げるよう最適化されたことに起因すると考えられる。一方で、ロバスト最適化プランでは、最適化の結果 OAR の手前で停止するビームが抑制されるため、OAR の上流側の LET が低くなったと推測される。

上咽頭腫瘍症例

4 つの上咽頭腫瘍症例 (Case A~Case D) に対して、2 つの最適化手法により作成した治療計画の線量評価指標及び可変 RBE を用いて算出した線量評価指標の一覧を表 6 に示す。ロバスト最適化プランでは、可変 RBE を用いて算出した D_{max} は 3.2.3 節で述べた許容線量の基準を全例で満たしていた。一方、PTV-基準最適化プランでは、4 例中 2 例で許容線量の基準に未達であった。

4 つの上咽頭腫瘍症例における脳幹と脊椎の ΔD_{max} の比較を、図 16(a)と図 16(b)に示す。PTV-基準最適化プランの方が、ロバスト最適化プランより ΔD_{max} の値が全ての症例

で大きくなった。PTV-基準最適化プランでは、4症例の ΔD_{max} の最大値は脳幹で+20.5%、脊椎で+19.5%であったのに対し、ロバスト最適化プランでは、脳幹で+13.8%、脊椎で+13.3%であった。

$(\alpha/\beta)_x = 3$ 、 $(\alpha/\beta)_x = 12$ の場合のCTVの ΔD_{99} の比較を、図.17 (a)と図.17 (b)に示す。最適化手法間での ΔD_{99} の差はどの $(\alpha/\beta)_x$ を用いた場合でもその差は小さく、 $(\alpha/\beta)_x$ に依存しなかった。 $(\alpha/\beta)_x = 3$ の場合の ΔD_{99} の最大値は、PTV-基準最適化プランで+4.4%、ロバスト最適化プランで+5.2%であった。一方、 $(\alpha/\beta)_x = 12$ の場合の ΔD_{99} の最小値はPTV-基準最適化プランで-3.3%、ロバスト最適化プランで-3.8%であった。

全4症例の脳幹と脊椎の $OVH_{0.3}$ を、表7に示す。3.2.3節で説明したように、 $OVH_{0.3}$ の値が大きいものほど、CTV-OAR距離がより近い症例であるとみなす。脳幹に関して、

表 6. 上咽頭腫瘍症例に対して作成した治療計画（PTV-基準最適化とロバスト最適化）の線量評価指標及びVariable RBEを用いて算出した場合の線量評価指標の比較

Case	Tissue	Dosimetric parameter	PTV-based opt. [cGy(RBE)]		Robust opt. [cGy(RBE)]	
			RBE=1.1	Variable RBE	RBE=1.1	Variable RBE
CaseA	CTV	D ₉₉	7220	7534 / 6987	7223	7510 / 6980
		D _{98,worst}	-	-	7040	-
	PTV	D ₉₅	7236	-	-	-
	Brainstem	D _{max}	3893	4947	4029	4675
	Spinal cord	D _{max}	4199	5593	4199	4947
CaseB	CTV	D ₉₉	7215	7531 / 6994	7211	7585 / 7052
		D _{98,worst}	-	-	7042	-
	PTV	D ₉₅	7232	-	-	-
	Brainstem	D _{max}	4505	5967	4573	5355
	Spinal cord	D _{max}	2907	3893	2805	3417
CaseC	CTV	D ₉₉	7198	7504 / 6960	7221	7589 / 7028
		D _{98,worst}	-	-	7039	-
	PTV	D ₉₅	7215	-	-	-
	Brainstem	D _{max}	4845	6001	4845	5797
	Spinal cord	D _{max}	3553	4743	3281	4233
CaseD	CTV	D ₉₉	7225	7531 / 7055	7225	7463 / 6953
		D _{98,worst}	-	-	7157	-
	PTV	D ₉₅	7191	-	-	-
	Brainstem	D _{max}	3859	5015	3689	4675
	Spinal cord	D _{max}	3077	4199	3043	3995

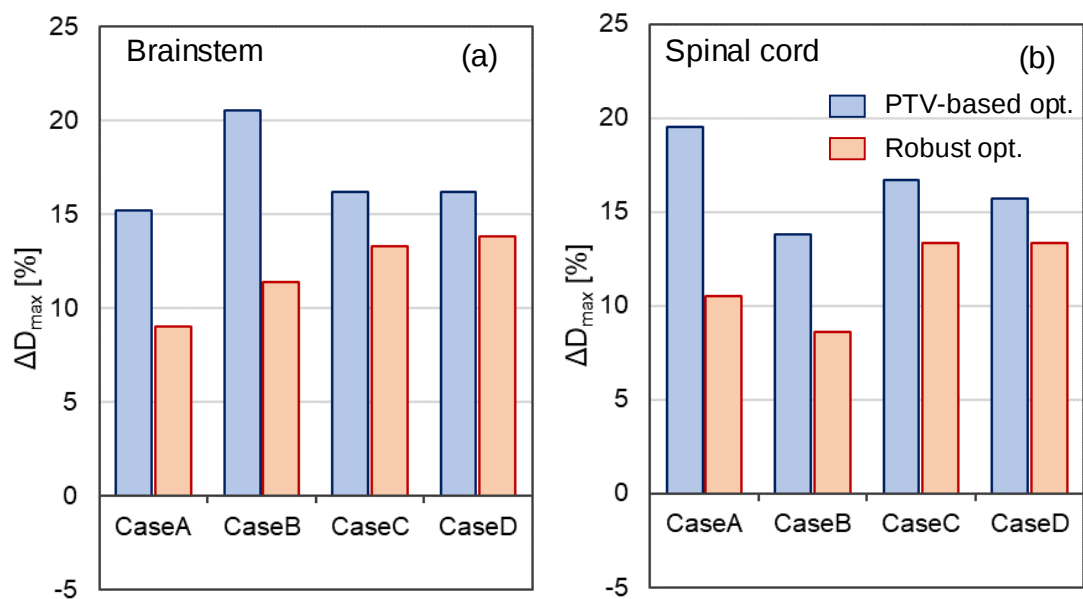


図 16 上咽頭腫瘍症例における危険臓器の $\Delta D_{\max}$ の最適化手法間での比較。(a)脳幹、(b)脊椎。青棒が PTV-基準最適化プランを赤棒がロバスト最適化プランの結果を表す。

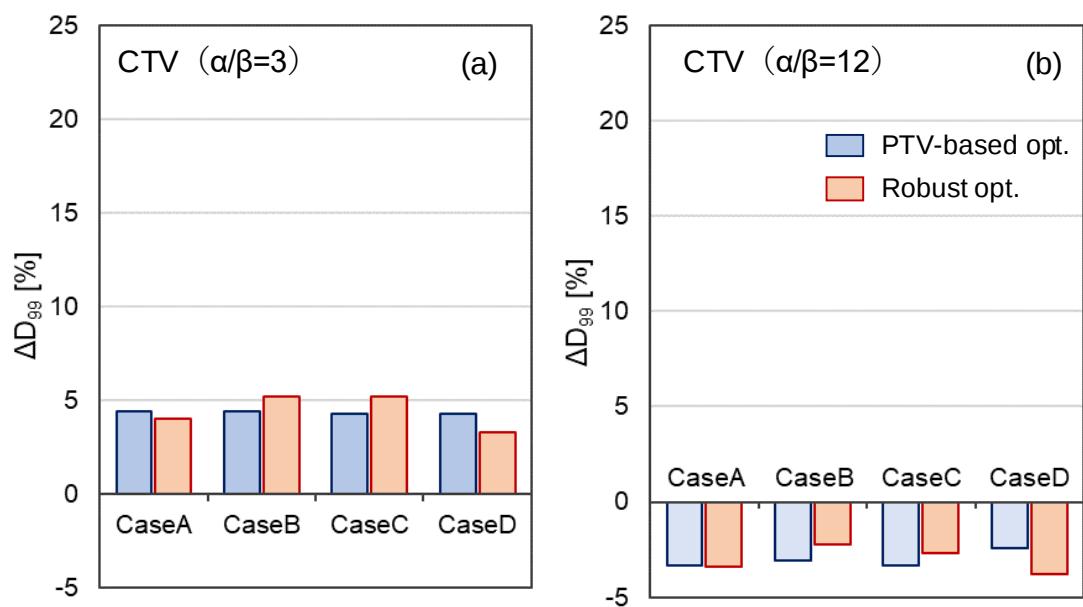


図 17 上咽頭腫瘍症例における CTV の ΔD_{99} の最適化手法間での比較。(a) $(\alpha/\beta)_x = 3$ の結果、(b) $(\alpha/\beta)_x = 12$ の結果を示す。青棒が PTV-基準最適化プランを赤棒がロバスト最適化プランの結果を表す。

表 7 上咽頭腫瘍症例に於ける脳幹および脊椎の $OVH_{0.3}$ [%]。 $OVH_{0.3}$ は CTV 境界から 9 mm 以内の距離に存在する危険臓器の体積に対応する。

	Case A	Case B	Case C	Case D
Brainstem	7.7	13.1	6.8	0
Spinal cord	1.4	0.3	0.1	0

$OVH_{0.3}$ の大小関係は、Case B > Case A > Case C > Case D であった。この順は最適化手法間での ΔD_{max} の差の大小関係の順と同じであった。そして、 ΔD_{max} の差は 9.1% (CaseB) から 2.4% (CaseD) までの値を取った。脊椎に関して、 $OVH_{0.3}$ の大小関係は、Case A > Case B > Case C > Case D であった。脳幹と同様で、この順は最適化手法間での ΔD_{max} の差の大小関係の順と同じであった。そして、 ΔD_{max} の差は 9.0% (CaseA) から 2.4% (CaseD) までの値を取った。これらの結果から、RTOG ファントムの評価と同様で、上咽頭腫瘍症例に於いても、CTV-OAR 間の距離が短くなるにつれて最適化手法間での ΔD_{max} の差が増加することを確認した。

2.4. 考察

本研究では、商用の治療計画ソフトウェアで作成した PTV-基準最適化プランとロバスト最適化プランに対して、TPS に表示される生物線量の信頼度 (TPS に表示される $RBE=1.1$ を用いた生物線量と可変 RBE を用いた場合の生物線量との差の小ささ) を評価し、比較した。CTV に関しては、最適化手法間での ΔD_{99} の差は、RTOG ファントムと上咽頭腫瘍症例で共に、 $(\alpha/\beta)_x$ パラメータによらず、小さかった。一方、OAR に関しては、ロバスト最適化プランの ΔD_{max} は、PTV-基準最適化プランに比べて小さかった (表 6 及び図 16 を参照)。これは、PTV-based 最適化プランに比べて、ロバスト最適化プランの方が、可変 RBE を考慮した際の生物線量の値と治療計画ソフトウェアが示す生物線量が近く、より安全なプランであることを意味している。そして、生物線量の代替指標に基づいた過去の研究 (Bai et al. 2019) から同様の傾向が報告されている。本研究では、更に CTV-OAR 間距離と最適化手法間での ΔD_{max} の差との相関について評価し、CTV-OAR 間距離が小さくなるほど、最適化手法間での ΔD_{max} の差が大きくなることが明らかとなった。

ここまでの結果は可変 RBE モデルとして McNamara et al. が提案した現象論的モデルを用いた場合に関して示したが、Wilkens et al. や Wedenberg et al. が提案したモデルを用いた場合に於いても同様の傾向を示した。図 18(a)と図 18(b)に、Wilkens et al., Wedenberg et al., McNamara et al. が提案したモデルを用いて評価した脳幹と脊椎の ΔD_{max} の比較を示す。全ての RBE モデル、全ての症例に於いて、PTV-基準最適化プランの ΔD_{max} はロバスト最適化プランよりも大きな値となった。そして、最適化手法間での ΔD_{max} の差は、OAR と CTV が近接した症例で大きくなっていた。評価した RBE

モデルの中で、 ΔD_{max} の値は、Wilkins et al., Wedenberg et al., McNamara et al., の順で大きくなった。これは、過去の研究 (Rovik et al. 2019) で報告されている、低 $(\alpha/\beta)_x$ かつ高LETの領域でのRBEの大きさの傾向と同様であった。図19(a) と 図19(b) に、

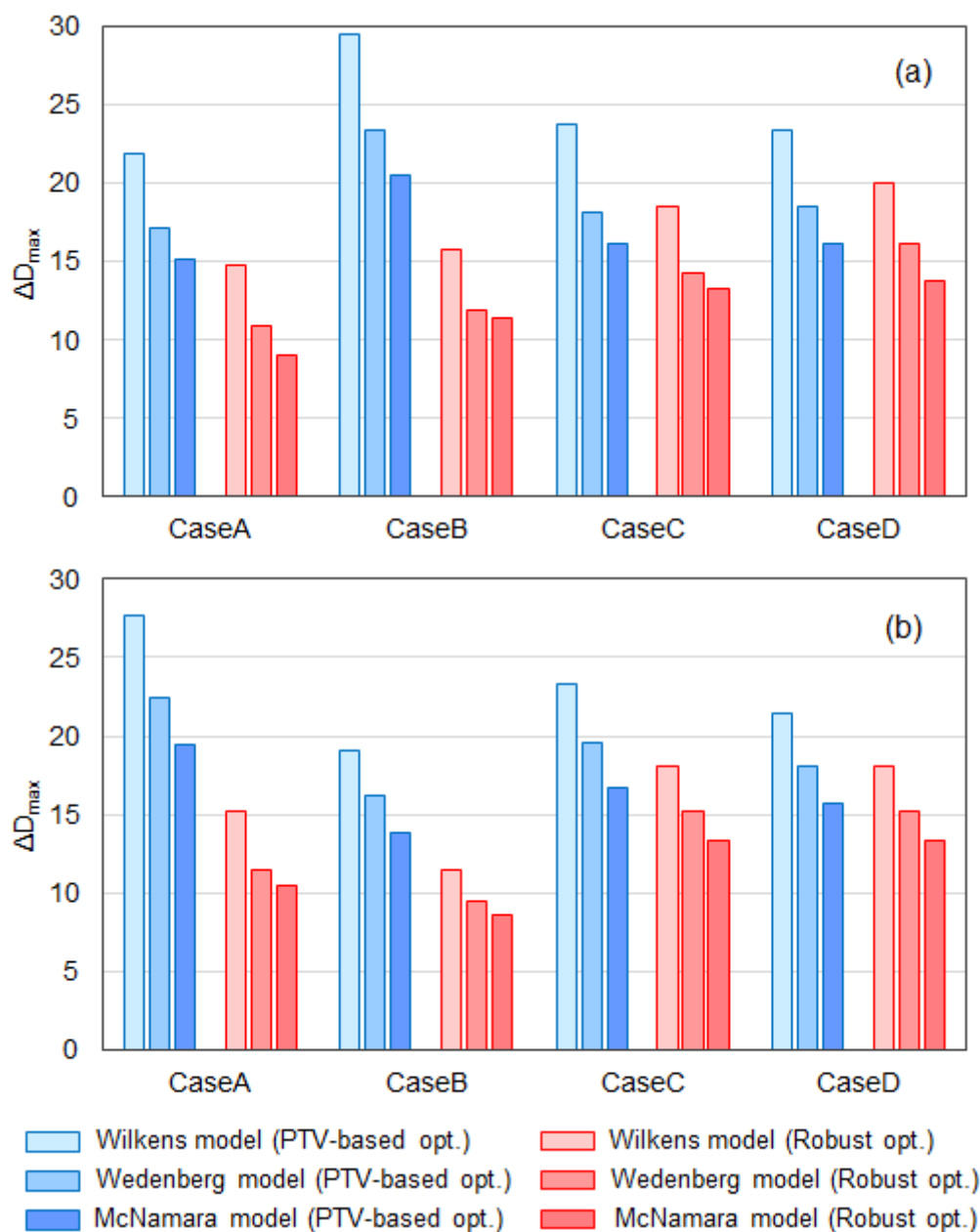


図 18 PTV-基準最適化プラン（青）とロバスト最適化プラン（赤）との、上咽頭腫瘍症例に於ける OAR の ΔD_{max} の比較。(a)に脳幹の結果を、(b)に脊椎の結果を示す。棒グラフの各データセットに於いて、Wilkins et al., Wedenberg et al., McNamara et al.,によって提案された RBE モデルで計算された結果を、左から右の順にそれぞれ示す。

CTV の $(\alpha/\beta)_x$ として 3 Gy と 12 Gy を用いた場合に於ける、CTV の ΔD_{99} の比較をそれぞれ示す。ここで、Wilkins の RBE モデルに関しては、Wilkins の RBE モデルが $(\alpha/\beta)_x$ に依存しないため、 $(\alpha/\beta)_x = 3\text{Gy}$ の結果に関してのみ比較した。比較の結果、 ΔD_{max} とは対照的に、最適化手法間での ΔD_{99} の差は、全ての RBE モデルで、 $(\alpha/\beta)_x$ によらず、小さかった。 $(\alpha/\beta)_x = 3\text{Gy}$ の場合、Wedenberg の RBE モデルで計算された ΔD_{99} は McNamara のモデルに比べて小さくなった。これは、低 $(\alpha/\beta)_x$ の領域で低 LET である一様線量領域において、Wedenberg モデルが McNamara モデルよりも小さい RBE を与える事に起因していると考えられる (Rørvik et al. 2019)。

上述したように、特に OAR に腫瘍が近接している場合、ロバスト最適化を用いることで OAR の ΔD_{max} を減少させる可能性が示唆された。しかしながら、ロバスト最適化を用いた場合に於いても、OAR の ΔD_{max} がいまだ大きい症例が存在する (図 16 に示すように、Case C と Case D では 13%以上となる)。LET 分布を考慮した項を最適化計算に用いる目的関数に加えることで、LET 分布をコントロールすることが可能となる、例えば腫瘍に高 LET 領域を集中させたり、OAR の高 LET 領域を抑制することが可能となる。実際に、これらの目的を達成するために、様々な LET 最適化手法がいくつかのグループから報告されている (Unkelbach et al. 2016, Wan Chan Tsyeng et al. 2016, Cao et al. 2018)。近年では、LET 分布の考慮を組み込んだロバスト最適化手法も開発されている (Bai et al. 2019, An et al. 2017)。これらの手法を用いることで、CTV と OAR が近接した症例だけでなく、CTV と OAR が離れた症例に於いても TPS に表示される生物線量の信頼度を高めることが可能になると考えられる。

本研究は、RTOG ファントム症例と、脳幹と脊椎のみを OAR とした上咽頭症例の比較に焦点を当てた。本研究の結果は、異なる治療部位や異なる OAR を含んだ将来の将来の研究により、より一般的な設定に対しても成り立つことが明らかになると考えている。

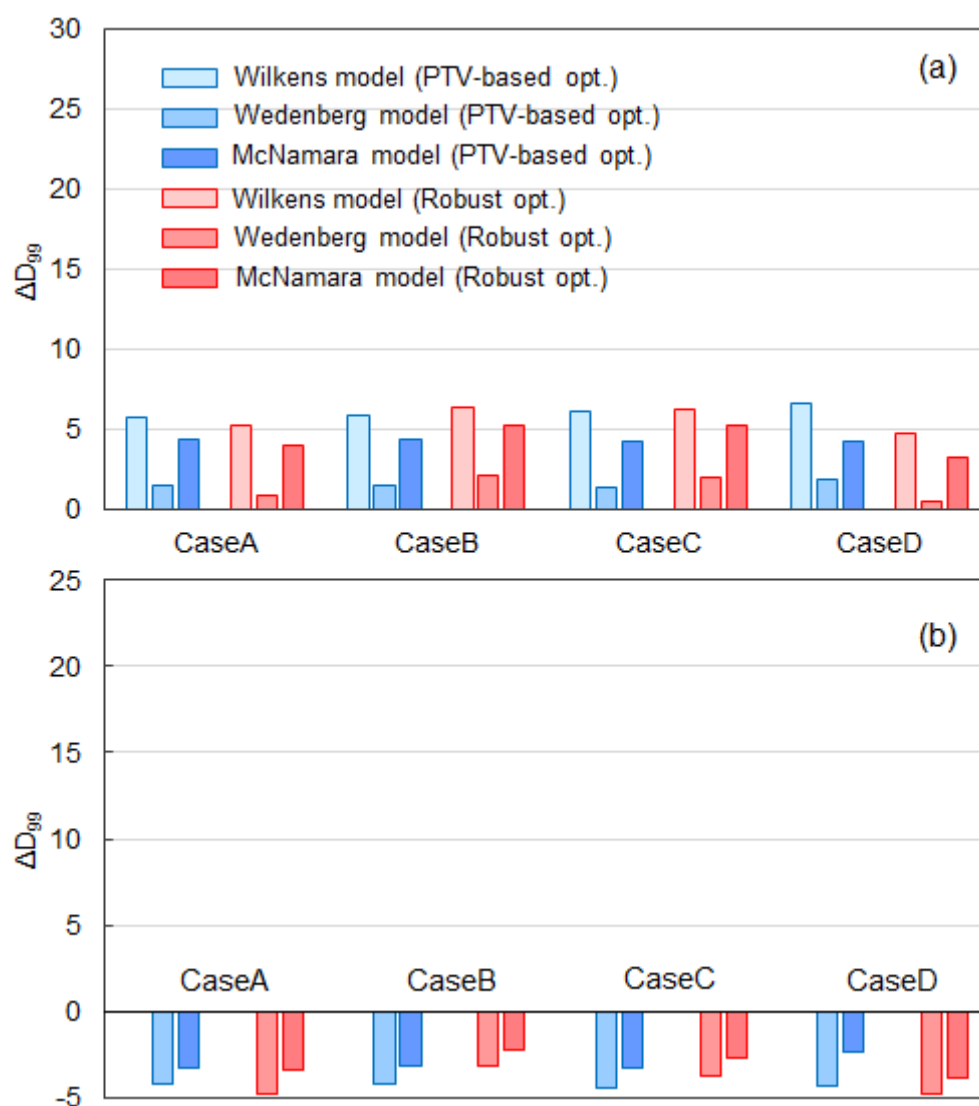


図 19 PTV-基準最適化プラン（青）とロバスト最適化プラン（赤）との、上咽頭腫瘍症例に於ける OAR の $\Delta D_{\max}$ の比較。(a)に $(\alpha/\beta)_x = 3 \text{ Gy}$ の結果を、(b)に $(\alpha/\beta)_x = 12 \text{ Gy}$ の結果を示す。棒グラフの各データセットに於いて、Wilkins et al., Wedenberg et al., McNamara et al.,によって提案された RBE モデルで計算された結果を、左から右の順にそれぞれ示す。但し、 $(\alpha/\beta)_x = 12 \text{ Gy}$ に関しては、Wilkins の RBE モデルの結果は図示しない。

総括及び結論

本研究では、第一章（線量平均 LET 解析計算アルゴリズムの開発）、および第二章（可変 RBE 評価に基づく TPS に表示される生物線量の信頼度評価）で、それぞれ以下の知見を得た。

✓ 第一章（線量平均 LET 解析計算アルゴリズムの開発）

- ・一次陽子成分と二次陽子成分に対して、別々に LET カーネルをモデル化することで、高精度に線量平均 LET 分布を算出可能な、ペンシルビームアルゴリズムをベースとした解析計算手法を開発した。
- ・開発手法は、数値ファントムだけでなく患者体系に於いても、モンテカルロシミュレーションによる計算結果（プロファイル、ストラクチャ毎の LET_{VH} 及び $LET_{d,mean}$ ）を高精度に予測し、標的内から標的外縁部までの広い領域で、十分な線量平均 LET の計算精度を十分に有することを確認した。
- ・二種類の LET カーネルを用いることの利点は、標的外縁で顕著となる。従来の 1 種類の LET カーネルを用いた場合では、ペナンプラ領域の 50%線量レベルの位置でモンテカルロシミュレーション結果からそれ始めるが、二種類の LET カーネルを用いた場合では、10%線量レベルまでモンテカルロシミュレーションを再現した。

✓ 第二章（可変 RBE 評価に基づく TPS に表示される生物線量の信頼度評価）

- ・PTV-基準最適化プランとロバスト最適化プランに対して、TPS に表示される生物線量の信頼度を評価した結果、CTV に関しては、両計画で、治療計画に表示された線量評価指標と可変 RBE を用いた場合の線量評価指標との差は小さかった。一方 OAR に関しては、ロバスト最適化プランの方が、治療計画に表示された線量評価指標と可変 RBE を用いた場合の線量評価指標との差が、PTV-基準最適化プランと比較して小さいことが明らかとなった。この結果から、ロバスト最適化プランの方が TPS に表示される生物線量の信頼度が高く、より安全な計画であることが明らかとなった。
- ・OAR と CTV の距離が近い症例ほど、最適化手法間での TPS に表示される生物線量の信頼度の差が大きくなり、ロバスト最適化プランの方がより有用となることが分かった。
- ・上述した結果は、複数の RBE モデルを用いて評価しても、その傾向は同様であった。

第一章で開発した線量平均 LET 解析計算手法は、治療計画ソフトウェアで一般的に使用されているペンシルビームアルゴリズムをベースとしており、容易に治療計画ソフトウェアに実装可能である。これまで高精度に線量平均 LET を算出可能な解析計算手法が存在せず、可変 RBE を用いた線量評価を日々の臨床で実施することができなかったが、本開発により、1 Field 当たり 1~2 分の短時間で可変 RBE を考慮した生物線量計算が可能となり、治療計画ソフトウェアのユーザーが日々の臨床で可変 RBE を考慮した生物線量評価を容易に実施できるようになると考えている。この点で、本研究は非常に意義のある研究であると考えている。

また、第二章では、商用の治療計画ソフトウェアで利用可能な最適化手法に対して、TPS に表示される生物線量の信頼度 (TPS に表示される $RBE=1.1$ を用いた生物線量と可変 RBE を用いた生物線量の差の小ささ) を評価し、比較した。X 線治療で一般的に使用されている PTV-基準最適化プランと近年陽子線治療の分野で開発されたロバスト最適化プランを対象として、TPS に表示される生物線量の信頼度を評価した結果、ロバスト最適化の方が、より安全な治療計画手法であることが明らかとなった。本評価では、RTOG ファントム症例と上咽頭腫瘍症例に関してのみの評価にとどまったが、他の部位に対しても評価することが望ましい。

本研究の評価では、ロバスト最適化プランを用いた場合に於いても、可変 RBE の使用による危険臓器の D_{max} の変化量、 ΔD_{max} 、が 10%以上となる症例が存在した。可変 RBE による生物線量の変化量を更に抑制し、より安全な治療計画を作成するためには、LET を考慮した最適化機能が必須となる。近年、LET を考慮した照射量の最適化に関する研究がいくつかのグループ (Unkelbach et al. 2016, Wan Chan Tsyeng et al. 2016, Cao et al. 2018) で行われている。これらの研究では、線量平均 LET 分布に関する項の計算に計算時間が膨大に必要となるモンテカルロシミュレーションが用いられており、LET を考慮した最適化機能は in-house の治療計画システムへの実装にとどまっている。LET を考慮した最適化機能を商用の治療計画ソフトウェアへ搭載することが困難である要因の一つとして、「モンテカルロシミュレーションの計算コスト」と「従来の計算アルゴリズムとの違い」があると考えている。第一章で開発した解析計算手法を LET の計算エンジンとして用いることで、これらの要因を解決することが可能となり、商用の治療計画ソフトウェアに LET を考慮した照射量の最適化機能を簡便に搭載することが可能になると考えている。

謝辞

本研究の機会を与えてくださりました医学研究院連携研究センター陽子線治療研究分野陽子線治療医学教室 白土 博樹 教授、医学研究院放射線科学分野放射線医理工学教室 清水伸一 教授、北海道大学大学院工学研究院量子理工学部門寄附分野（医工連携放射線医学物理学分野） 梅垣 菊男 教授、に深く御礼申し上げます。

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 松浦 妙子 准教授には、日頃から研究内容及び研究方針、論文の執筆・読み方、研究者としての心構え等、日頃より熱心にご指導頂き心より感謝申し上げます。北海道大学大学院工学研究院量子理工学部門寄附分野（医工連携放射線医学物理学分野） 上田 英明 博士研究員には、本研究で使用したモンテカルロシミュレーションの環境を整備いただき、本研究を支援いただいたことに心より感謝いたします。北海道大学病院 安田 耕一 助教には、評価に用いる症例を選定いただき、臨床プロトコルや臨床評価の仕方についてご指導いただき、心より感謝いたします。

北海道大学病院医学物理部の高尾 聖心 助教には、治療計画の作成方法、医学物理士の考え方など、多大な助言を頂きまして深く感謝致します。また、研究を進めていくにあたり、研究内容・研究方針に助言して下さいました、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 宮本 直樹 准教授に深く御礼申し上げます。そして、北海道大学在学中、研究活動・学生活動をサポートいただき医学物理の母のような存在であった菅野 敦子 様に、心より感謝いたします。

また、日立のスキヤニング向け治療計画の礎を築き、治療計画に使われている技術分野や研究の進め方、研究報告・研究発表の仕方など、日頃より熱心にご指導いただいた、(株)日立製作所 ライフ事業統括本部 藤本 林太郎 主任技師に、心より深く感謝いたします。また、(株)日立製作所研究開発グループ 藤井 祐介 主任研究員には、線量計算アルゴリズムについてご指導いただき、そして日頃より研究内容や特許のネタ等、気軽に議論させていただき、深く感謝いたします。(株)日立製作所研究開発グループ 藤井 孝明 研究員には、線量分布を表示するためのソフトウェアを作成して、本研究を支援いただき、そして北海道に渡った同志として、公私にわたってお世話になりました。深く感謝いたします。

そして、常日頃から実験、研究内容、論文作成に関する助言、またご協力を下さいました、北海道大学病院陽子線治療センター、北海道大学病院医学物理部の皆様に心より感謝申し上げます。

最後に、高額な出費になってしまうにもかかわらず、博士課程への進学を容認いただき温かく見守っていただいた家族に、心より感謝申し上げます。

引用文献

- Agostinelli S., Allison J., Amako KA. et al. (2003). GEANT4—A simulation toolkit. Nucl. Instr. Meth. Phys Res Sect A. 506(3), 250-303.
- An Y., Patel SH., Wong W., Schild SE., Ding X., Bues M., and Liu W. (2017). Robust intensity-modulated proton therapy to reduce high linear energy transfer in organ at risk. Med. Phys. 44(12), 6138-6147.
- Aso T., Kimura A., Kameoka S., Murakami K., Sasaki T., Yamashita T. (2007). Geant4 based simulation framework for particle therapy system. Nuclear Science Symposium IEEE, Conference Record. 4, 2564-2567.
- Bai X., Lim G., Grosshans D., Mohan R. and Cao W. (2019). Robust optimization to reduce the impact of biological effect variation from physical uncertainties in intensity-modulated proton therapy. Phys. Med. Biol. 64, 025004(14pp).
- Bethe H. (1953). A Molière's theory of multiple scattering. Phys. Rev. 89, 1256–1266
- Cao W., Khabazian A., Yepes PP., Lim G., Poenisch F., Grosshans D., and Mohan R., (2018). Linear energy transfer incorporated intensity modulated proton therapy optimization. Phys. Med. Biol. 63, 015013.
- Carabe A., España S., Grassberger C., and Paganetti H. (2013). Clinical consequence of relative biological effectiveness variations in proton radiotherapy of the prostate, brain and liver. Phys Med Biol. 58(7), 2103-2117.
- Chu WT., Ludewigt BA., Renner TR..(1993). Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams. Rev Sci Instrum. 64(8), 2055-2122.
- Cortés-Giraldo MA., Carabe A. (2015). A critical study of different Monte Carlo scoring methods of dose average linear-energy-transfer maps calculated in voxelized geometries irradiated with clinical proton beams. Phys Med Biol. 60(7), 2645-2669.

- Dahle TJ, Rykkelid AM, Stokkevåg CH, et al. (2017). Monte Carlo simulations of a low energy proton beamline for radiobiological experiments. *Acta Oncol.* 56(6), 779-786.
- Folger G., Ivanchenko VN. and Wellisch JP. (2004). *Eur. Phys. J. A.*, 21(3), 407-417.
- Fredriksson A., Forsgren A., and Hårdemark B. (2011). Minimax optimization for handling range and setup uncertainty in proton therapy. *Med. Phys.* 38(3), 1672-1684.
- Giantosoudi D., Grassberger C., Craft D., Niemierko A., Trofimov A., Paganetti H. (2013). Linear energy transfer-guided optimization in intensity modulated proton therapy: Feasibility study and clinical potential. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 87(1), 216-222.
- Giantosoudi D., Adams J., MacDonald S., and Paganetti H. (2017). Proton treatment techniques for posterior fossa tumors: consequences for linear energy transfer and dose-volume parameters for the brainstem and organ at risk. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys.*, 97(2), 401–410.
- Gillin MT., Sahoo N., Bues. M., et al. (2010). Commissioning of the discrete spot scanning proton beam delivery system at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Proton Therapy Center, Houston. *Med. Phys.* 37, 154-163.
- Gottschalk B., Koehler AM., Schneider RJ., et al. (1993). Multiple Coulomb scattering of 160 MeV proton. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. B.* 74, 467–490.
- Gottschalk B., Cascio EW., Daartz J., Wagner MS. (2015). On the nuclear halo of a proton pencil beam stopping in water. *Phys. Med. Biol.* 60, 5627-5654.
- Granville DA., Sawakuchi GO. (2015). Comparison of linear energy transfer scoring techniques in Monte Carlo simulations of proton beams. *Phys Med Biol.* 60(14), N283-291.
- Grassberger C., Paganetti H. (2011). Elevated LET components in clinical proton beams. *Phys Med Biol.* 56(20), 6677-6691.

- Hirayama S., Takayanagi T., Fujii Y., et al. (2016). Evaluation of the influence of double and triple Gaussian proton kernel models on accuracy of dose calculations for spot scanning technique. *Med Phys.* 43(3), 1437-1450.
- Hong. L., Goitein M., Bucciolini M., Comiskey R., Gottschalk B., Rosenthal S., Serago C., Urie M. (1996). A pencil beam algorithm for proton dose calculations. *Phys. Med. Biol.* 41, 1305-1330.
- ICRU. (1998). Fundamental quantities and units for ionizing radiation ICRU Report 60 (Bethesda, MD: ICRU).
- Ivanchenko V., Apostolakis J., Bagulya A., et al. (2011). Recent improvements in Geant4 electromagnetic physics and interfaces, *Prog. Nucl. Sci. Technol.* 2, 898-903.
- Li Y., Zhu XR., Sahoo N., Anand A., Zhang X. (2012). Beyond Gaussians: A study of single-spot modeling for scanning proton dose calculation. *Phys Med Biol.* 57(4), 983-997.
- Liu W., Zhang Y., Li Y., and Mohan R. (2012). Robust optimization of intensity modulated proton therapy. *Med. Phys.* 39(2), 1079-1091.
- Liu W., Frank SJ., Li X., Li Y., Park PC., Dong L., Zhu XR., and Mohan R. (2013). Effectiveness of robust optimization in intensity-modulated proton therapy planning for head and neck cancers. *Med. Phys.* 40(5), 051711.
- Lomax A. (1999). Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 44, 185-205.
- McNamara AL., Schuemann J., Paganetti H. (2015). A phenomenological relative biological effectiveness (RBE) model for proton therapy based on all published in vitro cell survival data. *Phys Med Biol.* 60(21), 8399-8416.
- Nelder JA., Mead R. (1965). A simplex method for function minimization. *Comput. J.* 7(4), 308.
- Paganetti H.(2014). Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys Med Biol.* 59(22), R419-R472.

- Pedroni E., Scheib S., Böhringer T., et al. (2005). Experimental characterization and physical modeling of the dose distribution of scanned proton pencil beams. *Phys Med Biol.* 50(3), 541-561.
- Pflugfelder D., Wilkens JJ. and Oelfke U. (2008). Worst case optimization: a method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. *Phys. Med. Biol.* 53, 1689-1700.
- Rørvik E., Fjaera LF., Dahle TJ., Dale JE., Engeseth GM., Stokkevåg CH., Thörnqvist S., and Ytre-Hauge S. Exploration and application of phenomenological RBE model for proton therapy. (2019). *Phys. Med. Biol.* 63, 185013 (20pp).
- Sanchez-Parcerisa D., Cortes-Giraldo MA., Dolney D., Kondrla M., Fager M., Carabe A. (2016). Analytical calculation of proton linear energy transfer in voxelized geometries including secondary protons. *Phys Med Biol.* 61(4), 1705-1721.
- Sawakuchi GO., Titt U., Mirkovic D., et al. (2010). Monte Carlo investigation of the low-dose envelope from scanned proton pencil beams. *Phys Med Biol.* 55(3), 711-721.
- Schafner B., Pedroni E., Lomax A. (1999). Dose calculation models for proton treatment planning using dynamic beam delivery system: An attempt to include density heterogeneity effects in the analytical dose calculation. *Phys Med Biol.* 44(1), 27-41.
- Shimizu S., Miyamoto N., Matsuura T., et al. (2014). A proton beam therapy system dedicated to spot-scanning increases accuracy with moving tumors by real-time imaging and gating and reduces equipment size. *PLoS One.* 9(4), e94971.
- Szymanowski H., Mazal A., Nauraye C., et al. (2001). Experimental determination and verification of the parameters used in a proton pencil beam algorithm. *Med. Phys.* 28, 975–987.
- Unkelbach J., C Y Chan T. and Bortfeld T. (2007). Accounting for range uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. *Phys. Med. Biol.* 52, 2755-2773.

- Unkelbach J., Botas P., Giantsoudi D., Gorissen BL., Paganetti H. (2016). Reoptimization of intensity modulated proton therapy plans based on linear energy transfer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 96(5), 1097-1106.
- Unkelbach J., Alber M., Bangert M. et al. (2018). Robust radiotherapy planning. *Phys. Med. Biol.* 63, 22TR02(28pp).
- van der Voort S., van de Water S., Perkó Z., Heijmen B., Lathouwers D., Hoogeman M. (2016). Robustness recipes for minimax robust optimization in intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 95(1), 163-170.
- Wan Chan Tseung H., Ma J., Kreofsky CR., Ma DJ., Beltran C. (2016). Clinically applicable Monte Carlo-based biological dose optimization for the treatment of head and neck cancers with spot-scanning proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 95(5), 1535-1543.
- Wedenberg M., Toma-Dasu I. (2013). Disregarding RBE variation in treatment plan comparison may lead to bias in favor of proton plans. *Med Phys.* 41(9), 091706-9.
- Wilkens JJ., Oelfke U. (2003). Analytical linear energy transfer calculations for proton therapy. *Med Phys.* 30(5), 806-15.
- Wilkens JJ., Oelfke U. (2004a). A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams. *Phys Med Biol.* 49(13), 2811-2825.
- Wilkens JJ., Oelfke U. (2004b). Three-dimensional LET calculations for treatment planning of proton therapy. *Z Med Phys.* 14(1), 41-46.
- Wu B., Ricchetti F., Sanguineti G., Kazhdan M., Simari P., Chuang M., Taylor R., Jacques R., McNutt T. (2009). Patient geometry-driven information retrieval for IMRT treatment plan quality control. *Med. Phys.* 36(12), 5497-5505.
- Zheng XK., Chen LH., Wang WJ., Ye F., Liu JB., Li QS., and Sun HW. (2010). Impact of prolonged fraction delivery times simulating IMRT on cultured nasopharyngeal carcinoma cell killing. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys.* 78(5), 1541-1547.

- Zhu X., Ge Y., Li T., Thongphiew D., Yin FF., Wu QJ. (2011). A planning quality evaluation tool for prostate adaptive IMRT based on machine learning. Med. Phys. 38(2), 710-726.
- Zhu XR., Poenisch F., Lii M., et al. (2013). Commissioning dose computation models for spot scanning proton beams in water for a commercially available treatment planning system. Med Phys. 40(4), 041723.
- Joiner M. and van der Kogel A. (2013). Basic Clinical Radiobiology Fourth Edition
臨床放射線生物学の基礎 <改定第 4 版>. (放射線医療国際協力推進機構)