



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	スポットスキャン陽子線治療におけるMRI 誘導の適用に関する研究
Author(s)	藤井, 祐介
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第15182号
Issue Date	2022-09-26
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15182
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/96952
Type	doctoral thesis
File Information	FUJII_Yusuke.pdf



学位論文

スポットスキニング陽子線治療における MRI 誘導の適用に関する研究

(Studies on spot scanning proton therapy
system with MRI guidance)

2022年9月

北海道大学

藤井祐介

要旨

磁気共鳴画像 (MRI) は、軟組織のコントラストに優れており、X 線治療における腫瘍位置の監視手法として活用され始めている。一方、飛程の終端に線量のピークを持つ陽子線の特徴を活かし、腫瘍に線量を集中させる陽子線治療も普及し始めている。本研究は、MRI を用いた画像誘導を陽子線治療に適用した MRI 誘導陽子線治療システムの実現に向けて、陽子線照射装置と MRI を組み合わせたシステムの構成を具体化し、そのシステムが形成する線量分布について示したものである。

第 1 章の序論では、研究の背景及び既存の研究における課題と本研究の目的について述べた。近年、軟組織の視認性に優れた MRI と X 線治療装置が一体化したシステムが実用化され、X 線治療の高精度化が大きく進んだ。この装置では、治療用 X 線の照射位置において患者の MRI 画像を撮像できる。治療直前に MRI 画像を撮像し、その画像に基づいて位置決めを実施するほか、治療計画を再作成するオンラインアダプティブ治療を実施できる。また、X 線照射と MRI 撮像を同時に実施できるため、呼吸等により移動する腫瘍に対して、被曝することなくその位置を計測し、腫瘍が計画位置にある場合のみ放射線を照射するゲート照射を実施できる。これらにより、腫瘍周辺の正常組織への不要線量が大幅に低減される。このような装置は、すでに臨床現場で用いられており、治療成績の向上が報告され始めている。さらに高精度な放射線治療装置として MRI と陽子線治療装置が一体化したシステムが考えられている。MRI による視認性の向上と、陽子線の飛程で止まる性質を生かして正常組織への線量を低減することで治療成績の向上を目指すものである。MRI と陽子線を一体化するための主な検討項目として 2 点挙げられる。1 点目は、MRI と陽子線照射装置が一体化したシステムの構成である。2 点目は、MRI の磁場による陽子線への寄与を明らかにすることである。1 点目の MRI と陽子線の一体化では、陽子線が MRI の磁場により偏向するため、この影響を考慮したシステムを構成する必要がある。また、走査電磁石やモニタなどの照射装置を構成する機器に MRI からの漏れ磁場が影響することが考えられるため、漏れ磁場を最低限に抑えたシステムが必要である。2 点目の MRI 磁場が陽子線へ及ぼす影響に関しては、磁場により陽子線の中心軌道が曲がるとともに、その線量分布の形状が歪むことがこれまでに報告されている。陽子線治療では、線エネルギー付与 (LET: Linear Energy Transfer) の影響を考慮する必要がある。線量分布が歪むことから、磁場下における LET の分布も線量分布の歪みと共に歪むことが考えられるが、これまでに磁場下の陽子線による LET を明らかにしたものは無かった。本研究の目的は、MRI と陽子線が一体化したシステムの構成を確立し、LET 分布に対する磁場の寄与を明らかにすることである。

第 2 章では、MRI と陽子線治療装置を組み合わせた構成を検討した。陽子線照射装置と組み合わせる MRI として、X 線治療装置に採用されているトンネル型の MRI と鉄心を用いたオープン型の MRI が考えられる。トンネル型 MRI の場合、トンネルを二つに分け、そ

の隙間から陽子線を照射する。二つに分けたトンネルは磁場により引き合うため、隙間を保つように支える支持構造が必要である。陽子線を任意の方向から照射する場合、この指示構造との干渉が課題となる。また、磁極間を繋ぐ磁性体がないことで漏れ磁場が大きくなると考えられる。一方、鉄心を用いたオープン型の MRI を用いる場合、磁力線がヨーク内を通過するため、漏れ磁場を低減することができる。漏れ磁場を低減し、且つ陽子線の偏向を抑制する方法として、鉄心を用いたオープン型 MRI の磁極中心に開けた穴を陽子線が通過する構成が提案されている。この構成では、MRI の主磁場の向きと陽子線の進行方向がほぼ一致するため、陽子線の偏向量が小さい利点がある。一方、照射野を大きくするためには磁極中心の穴を大きくする必要がある。磁極中心の穴を大きくすると一様磁場領域の確保が困難となり、MRI の視野を小さくせざるを得ない。すなわち、陽子線の照射野サイズと MRI の視野の大きさがトレードオフの関係となる。一方、陽子線治療に必要とされる照射野の大きさは、400 mm×300 mm である。食道や小児の全脳全脊椎など長い標的を小さな照射野のシステムにより照射する場合、多数に分割して照射する必要性が生じる。そのため、線量分布の繋ぎ目における精度低下や治療計画時間・治療時間の延長などのデメリットが発生する。そこで、ヨークに穴を開けその穴に陽子線を通す手法を考案した。ヨークの中央付近に設けた穴に陽子線を通すことで、磁束がヨーク内を通過するため照射装置への漏れ磁場の影響を最小にすることができる。また、MRI 撮像用の一様磁場の大きさを犠牲にすることなくヨークの穴を大きくし、大きな照射野を実現できる。本研究では、ヨーク中央に陽子線を通す構成において、MRI の鉄形状設計とビームサイズを最小化する照射装置の構成について検討した。腫瘍の撮像に必要な視野サイズ直径 400 mm を実現するため、直径 400 mm の球内の磁場均一度が 1 ppm 以下となること、また、最低エネルギーの陽子線に対してビームサイズが 10 mm 以下となることを確認した。さらに、ビームサイズを小さくするため、低磁場領域に位置モニタを設置し、位置モニタの下流にヘリウムチャンバを設置した。モンテカルロ計算コード Geant4 を使用して、これらの構成をモデル化し、ビームサイズを解析した。ヘリウムチャンバを用いることで、使用される最低エネルギーの 70.2 MeV の陽子線に対してビームサイズ 9.2 mm となり、目標とした 10 mm 以下となることを確認した。

第 3 章では、MRI と陽子線治療装置を組み合わせたシステムが形成する線量分布と LET 分布について解析した。垂直磁場によって偏向された陽子線は、横方向の線量分布が非対称に歪むことが知られている。線量分布の歪みと共に LET 分布も歪むことが考えられることから、磁場下の線量分布と LET 分布を Geant4 により計算し、それぞれの分布の歪みを定量化した。陽子線エネルギーと磁場強度を変化させ、定量化した歪み量の相関を求めた。陽子線のエネルギーは 70~220 MeV の範囲であり、磁場強度は 0~3 T の範囲で変化させた。線量分布の歪み量は、ガウス分布と左右の裾部を表す裾関数の合計 3 つから成る関数により近似し、その近似パラメータにより定量化した。LET 分布の歪み量は、線量がピークの半値となる位置の LET の値から算出した。その結果、陽子線のエネルギーが高いほど、磁場が強いほど線量分布と LET 分布が歪むことを確認した。線量分布と LET 分布の歪みに

は相関があり、線量分布が歪む領域ほど LET 分布も歪むことがわかった。

第 4 章の結論では、第 1 章から第 3 章までで得られた主要な知見をまとめ、MR 画像誘導陽子線治療システムの開発に対する総括とした。

目次

1. 序論.....	8
1.1. 陽子線治療の特徴.....	8
1.2. 陽子線の照射方法.....	9
1.3. ゲート照射とオンラインアダプティブ治療	11
1.4. MRI 誘導陽子線治療システム	14
1.5. 陽子線治療システムと MRI の組み合わせによる課題.....	15
1.6. 陽子線治療における線エネルギー付与.....	18
1.7. 本研究の目的.....	20
2. MRI 誘導陽子線治療システムの構成	21
2.1. 緒言.....	21
2.2. 方法.....	22
2.2.1. 陽子線照射装置向け MRI の検討	22
2.2.2. 照射装置の構成	27
2.2.3. 線量分布	29
2.2.4. Geant4 による線量計算.....	30

2.3. 結果.....	34
2.3.1. MRI 向け磁石形状.....	34
2.3.2. 照射装置の構成	36
2.3.3. 線量分布の計算結果	39
2.4. 考察.....	45
3. MRI 誘導陽子線システムが形成する LET 分布.....	46
3.1. 緒言.....	46
3.2. 方法.....	48
3.2.1. シミュレーションの体系と磁場配置.....	48
3.2.2. 陽子線の照射パターン	49
3.2.3. 線量および LET_d の計算.....	50
3.2.4. 評価.....	51
3.3. 結果.....	55
3.3.1. ゼロエミッタンスビーム	55
3.3.2. 有限エミッタンスビーム	64
3.3.3. 走査分布の LET_d 分布	69

3.3.4. 体積分布の LET_d 分布	75
3.4. 考察.....	82
4. 総括.....	84

1. 序論

1.1. 陽子線治療の特徴

がんの治療法のひとつである放射線治療は、X線や陽子線などの放射線を腫瘍に当て、腫瘍細胞を死滅させる治療方法である。手術による外科療法や抗がん剤による化学療法と比べて体への負担が少ない治療法である。図 1-1 に患者体内における陽子線と X 線の線量と深さの関係を示す。X 線は、患者の体を透過して標的の反対側まで線量を付与するのに対し、陽子線は、エネルギーに応じた深さに最大の線量を付与して停止するため、標的より深い位置に線量を付与しない特徴がある。放射線治療は、正常組織への線量付与を最小限に抑えつつ、腫瘍を死滅させるために必要な量の線量を標的に照射する方法である。陽子線のこの特徴を活かし、患者体内の腫瘍の位置に合わせて陽子線が停止するように照射することで、正常組織へのダメージを抑えて腫瘍に線量を付与することができる。

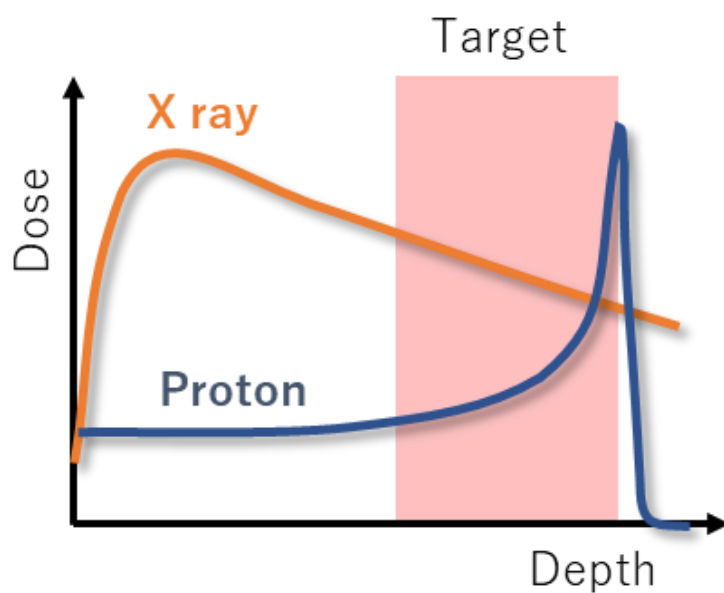


図 1-1 陽子線と X 線の線量付与の違い

1.2. 陽子線の照射方法

陽子線を照射する方法としてスポットスキヤニング照射法と呼ばれる方法がある。この方法では、加速器で生成した陽子線を、患部を塗り潰すように照射する。図 1-2 に照射装置と標的を示す。陽子線は、患部の深さに合わせたエネルギーまで加速器により加速され、照射装置内にある走査電磁石により走査されて患部に到達する。ひとつの照射位置の線量分布をスポットと呼び、エネルギーと照射位置を変更しながら数千のスポットを照射することで標的の形状に合致した線量分布を形成する。

この照射装置は、ビーム軸に垂直で直交する 2 つの方向に走査する 2 対の走査電磁石と、線量モニタ、位置モニタ、真空チェンバまたはヘリウムチェンバから構成される。このうち真空チェンバとヘリウムチェンバは、陽子線経路上の気体による散乱を低減し、陽子線のサイズを増大させない役割を担う。線量モニタと位置モニタはガス検出器であり、真空チェンバ、またはヘリウムチェンバの外側の大気下に設置される。検出器内には電圧が掛かっており、陽子線が通過すると検出器内の気体が電離され、電極に収集されて信号となる。線量モニタでは、信号の総量から通過した陽子線の量を測定する。位置モニタでは、電極が複数に分けられており、信号が検出される電極の位置から、陽子線の位置を検出する。従来の陽子線治療装置では、スポット位置を精度良く計測するため、位置モニタが標的に近い位置に設置される。

陽子線のスポットスキヤニング照射法では、予め標的の形状に合致した線量分布を形成するため、エネルギーと照射位置毎の照射量が予め決定される。陽子線の照射時は、標的を照射する最大エネルギーの陽子線を用いて、照射位置を順次照射する。最初の照射位置を照射し、線量モニタにて計測する照射量が予め定めた照射量に達すると、陽子線の照射を停止する。停止後、位置モニタにより照射位置が予め定めた位置に照射されたことを確認する。その後、走査電磁石の励磁量を変更して照射位置を変更し、次の照射位置の照射を開始する。最大エネルギーで照射する照射位置を全て照射した後、次のエネルギーの陽子線の照射を開始する。エネルギーを変更して順次照射を進め、全てのエネルギーの陽子線による照射を完了すると、照射完了となる。

ひとつのスポットの横方向線量分布形状はガウス分布をしており、その大きさはエネルギーに依存しておよそ 3~10 mm である。また、走査電磁石による走査範囲は 400 mm × 300 mm の範囲であり、照射位置精度は 1 mm 以下である。

陽子線の照射装置は、患者の周りを回転する筒状のガントリーに搭載されている。照射装置がガントリーと共に回転することで、照射装置方向を変更することができる。通常、2 方向、または 3 方向から照射する。

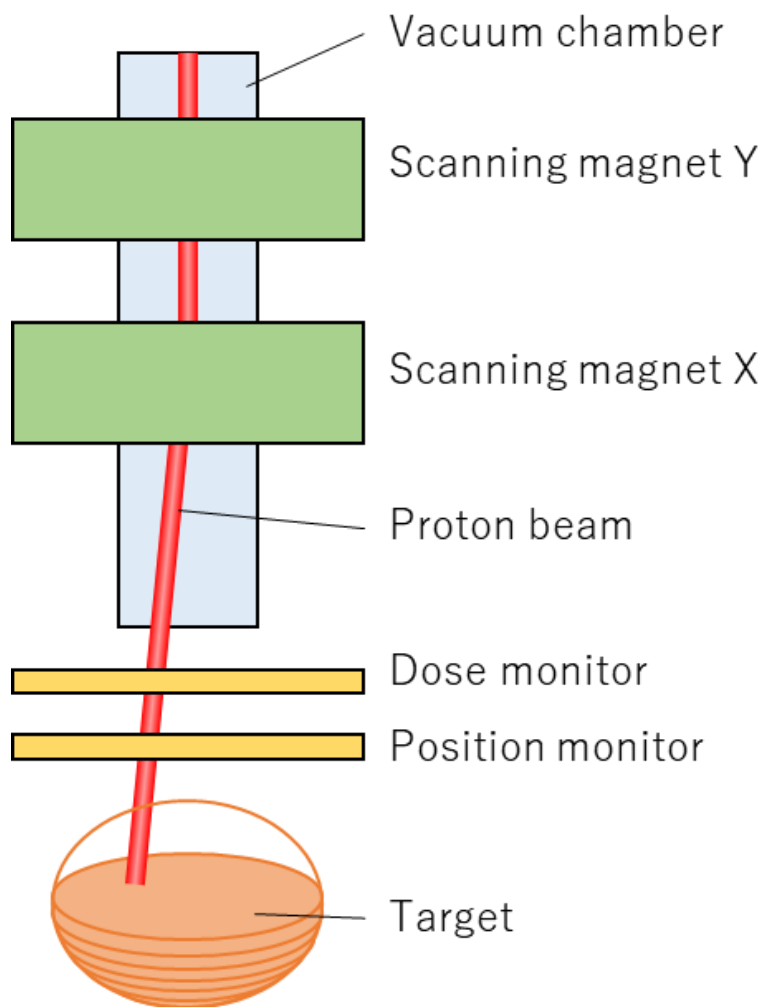


図 1-2 スポットスキャンニング照射法。走査電磁石による走査とエネルギー変更を組み合わせることで陽子線を走査することで標的を塗り潰すように照射する。

1.3. ゲート照射とオンラインアダプティブ治療

陽子線治療では、標的に合致した線量分布を形成するため、標的の位置と形状を精度良く測定することが重要である。標的に合致した線量分布を形成するため、予め撮像した標的の X 線 CT 画像を用いて陽子線のエネルギー、照射位置、照射量の情報を含む治療計画を作成する。ここで治療計画作成の際、標的の位置と形状の不確定性を考慮して治療計画を作成する必要がある。不確定性には、照射中に変化するものと、照射を跨いで変化するものがある。照射中の変化は、肺や肝臓など体患部の臓器における呼吸移動がある。また、照射を跨いで変化するものには、治療の進行による標的の縮小、体重の増減に伴うもの、鼻腔や腸管の充填、腸管におけるガスの動きなどがある。図 1-3 に示すのは、日本国内においてがんの罹患患者数の多い 7 つの部位を抽出し、10 年生存率が低い順に並べたものである[1][2]。このうち上位の膵臓、肝臓、肺は、呼吸移動を伴うという共通の特徴があり、放射線治療でも呼吸移動への対応が重要である。

図 1-4 に示すのは、標的と照射範囲の関係である。従来の放射線治療では、図 1-4 の左図に示すように不確定性を考慮して標的が移動し得ると考えられる範囲を全て照射していた。呼吸に伴う移動の大きさは 20 mm 以上になる場合もあり[3]、正常組織への線量が多くなる原因となる。照射中の変化に対応するため、ゲート照射が実施されている。北海道大学病院陽子線治療センター（以下、北大陽子線センター）では、動体追跡照射と呼ばれるゲート照射を実施している。図 1-5 に北海道大学陽子線センターの治療室を示す。動体追跡照射では、治療前に予め患者体内の標的付近に、金製の直径 1.5~2 mm 球形のマーカーが刺入される。治療中、2 対の X 線透視画像を 30 Hz で撮像し、リアルタイムにマーカーの位置を自動検出する。図 1-5 では、上方向から陽子線が照射される。また、斜め方向に X 線が透視され、陽子線照射口の左右に X 線検出器が備えられている。X 線画像に投影されたマーカーの位置は自動検出され、X 線発生装置とマーカーが投影された位置を結ぶ 2 本の直線が最近接する位置をマーカーの位置とする。図 1-6 に示すように、呼吸により移動するマーカーの位置が、予め定めた陽子線の出射許可範囲内にある場合のみ、陽子線を照射する。このように陽子線を照射するタイミングを制御することにより、図 1-4 の右図に示すように照射範囲を最小化して正常組織へのダメージを軽減している。

また、鼻腔や腸管の状態変化といった照射を跨いだ変化に対応するため、治療直前に撮像した標的画像を基に治療計画を再作成するオンラインアダプティブ治療が X 線治療において近年始められつつある[4]。オンラインアダプティブ治療では、治療直前の患者画像に基づいて治療計画を再作成するため、標的の位置や形状の不確定性が小さくなり、照射範囲を最小化することができる。

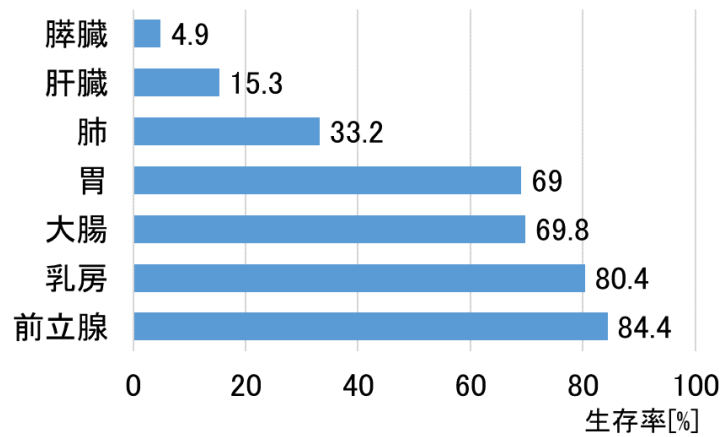


図 1-3 罹患者数上位の 10 年生存率（文献[1][2]を基に作成）

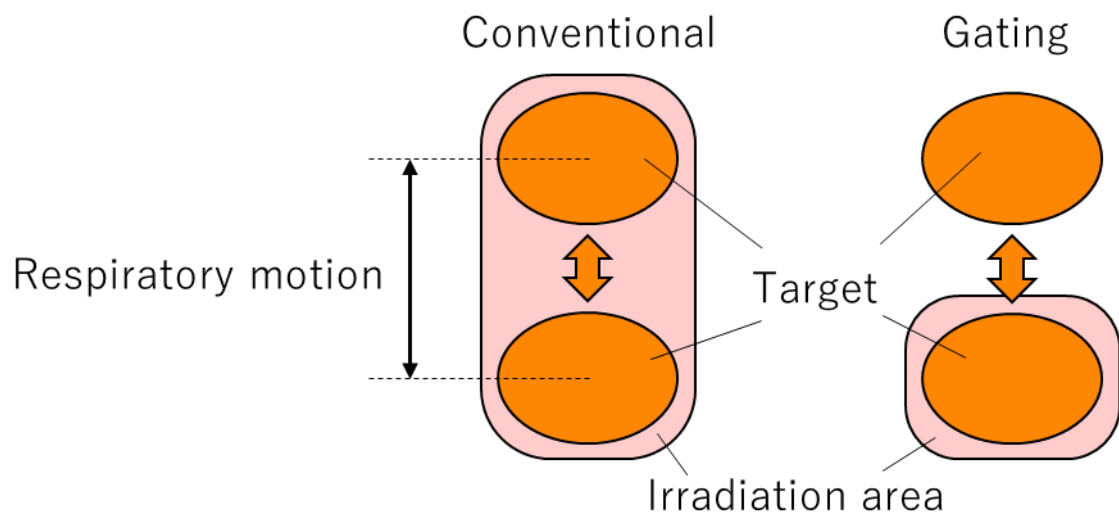


図 1-4 呼吸性移動に伴う標的の移動と照射範囲の関係。
従来の照射法（左）とゲート照射法（右）。

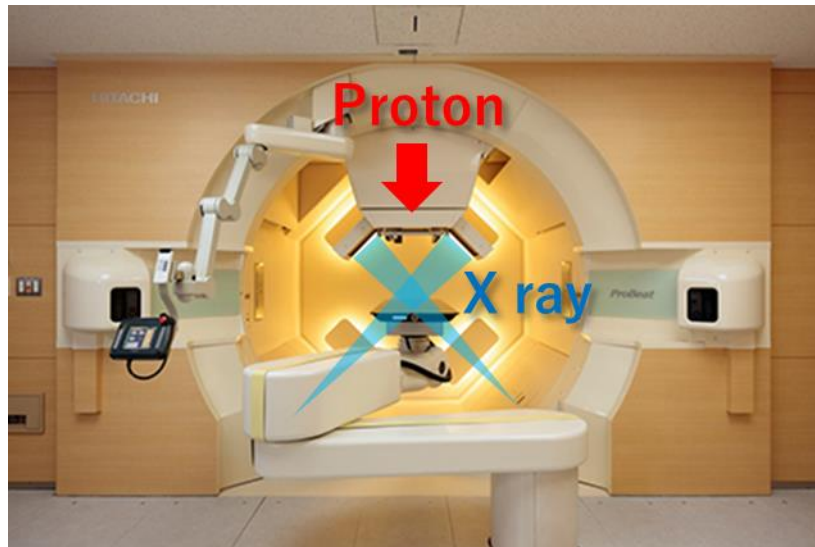


図 1-5 北海道大学病院陽子線センター治療室。体内に刺入した金マーカーの位置に基づき、陽子線の照射・停止を制御する。上方向から陽子線が照射される。

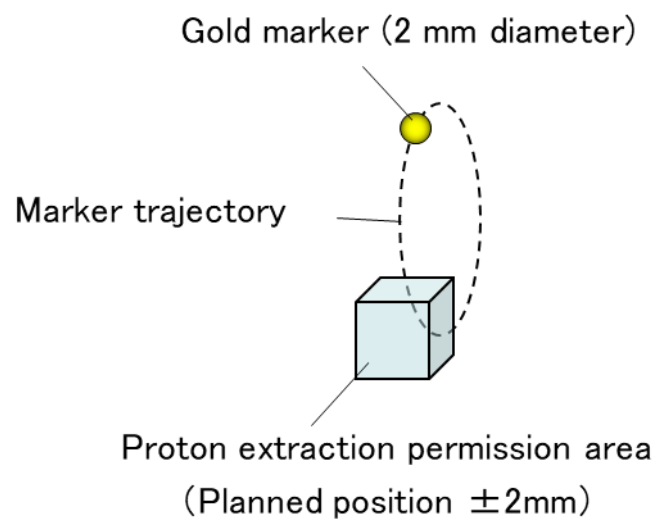


図 1-6 マーカーの軌跡と陽子線出射許可範囲。
マーカーが出射許可範囲にある時のみ陽子線を照射する。

1.4. MRI 誘導陽子線治療システム

近年、軟組織の視認性に優れた MRI と X 線治療装置が一体化した装置が実用化され、高精度化が大きく進んだ[5][6][7]。この装置では、治療用 X 線の照射位置にいる患者の MRI 画像を撮像できる。治療直前に MRI 画像を撮像し、その画像に基づいて位置決めを実施するほか、治療計画を再作成するオンラインアダプティブ治療を実施できる[4]。従来、放射線治療に用いられているコーンビーム CT(CBCT : Cone Beam Computed Tomography)画像が X 線減弱係数に基づく画像であるのに対し、MRI 画像は水素原子核スピンの緩和に基づく画像である。例えば前立腺では、CBCT 画像に比べて MRI 画像のほうが、その境界が明確となる。また、X 線照射と MRI 撮像を同時に実施できるため、呼吸等により移動する腫瘍に対して、被曝することなくマーカーレスでその位置を計測し、腫瘍が計画位置にある場合のみ放射線を照射するゲート照射を実施できる。オンラインアダプティブ治療やゲート照射を実施することで、放射線を照射する領域を最小化して、正常組織に対するダメージを低減できる。これらの装置は、すでに臨床現場で用いられており、治療成績の向上が報告され始めている[8]。

さらに高精度な放射線治療装置として MRI と陽子線治療装置が一体化した図 1-7 に示すシステムが提案されている[9]。MRI による視認性の向上と、陽子線の飛程で止まる性質を生かして正常組織への線量を低減することで治療成績の向上を目指すものである。

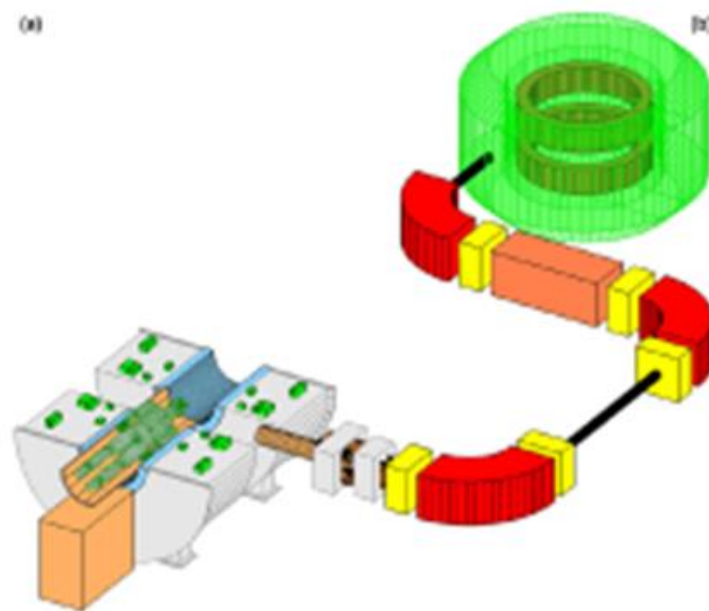


図 1-7 MRI 誘導陽子線治療システム。右上の加速器にて陽子線が生成され、左下の MRI の中の患者に向けて照射する。MRI は下半分のみを図示。

(文献[9]より引用)

1.5. 陽子線治療システムと MRI の組み合わせによる課題

陽子線治療装置と MRI を組み合わせる際の課題として以下の 3 点が挙げられる。ひとつ目は MRI の磁場により陽子線の軌道が曲げられることである。二つ目は、陽子線のモニタへの影響であり、三つ目は線量分布の形状への影響である。

最初に MRI を組み合わせた場合の磁場下における陽子線の軌道について説明する。患者に向けて陽子線を照射するため、MRI 装置の隙間に陽子線の経路を確保する必要がある。MRI の隙間から陽子線を照射するためには、ふたつに分離したリング状の磁極を設置する必要がある。MRI に対する陽子線と患者の配置は大きく分けて 3 通りある。ひとつ目の方法は、図 1-7 に示した構成で、リングの中に患者が入り、二つに分かれた磁極の間から陽子線を照射する方法である。このとき、陽子線の照射方向と MRI の磁場の向きは垂直な関係となる。ふたつ目の方法は、二つに分かれた磁極間の隙間に患者が固定され、磁極の中心から陽子線が照射される方法である。このとき、陽子線の照射方向と MRI の磁場の向きは平行な関係となる。三つ目の方法は、患者の固定と陽子線の照射を共に磁極間の隙間とする方法である。このとき、陽子線の照射方向と MRI の磁場の向きは垂直な関係となる。

患者のスペースや陽子線の通過経路を確保するため、磁極中心や磁極間の空間を大きくすると、一様な磁場領域を作成できる空間が小さくなり、MRI の視野が小さくなってしまう。また、フリンジ磁場が大きくなり、陽子線の軌道や陽子線モニタへの影響が大きくなる。このような配置を空芯で実現する方法と鉄心を用いて実現する方法が考えられる。ひとつ目とふたつ目の方法が空芯による方法となり、3つ目の方法に対して磁極中心を鉄で塞ぎリングを鉄で繋ぐことで鉄心を用いる方法となる。空芯の場合、磁場強度を高くできる利点に対し、フリンジ磁場が大きくなる欠点がある。一方、鉄心の場合、フリンジ磁場を小さくすることができるが、鉄の飽和により磁場強度を高くすることができない。

図 1-8 に示すように MRI の磁場に対する陽子線の軌道が解析されている[10]。陽子線の照射方向と MRI の磁場が平行な平行磁場の場合、陽子線は、ビーム中心軸に対して回転するような軌道を描く。これは、陽子線が四角錐状に広がるため、磁場に対する垂直成分を持つためである。一方、陽子線の照射方向と MRI の磁場が垂直な垂直磁場の場合、陽子線の軌道は磁場により偏向してビーム中心軸から遠ざかるような軌道を描く。

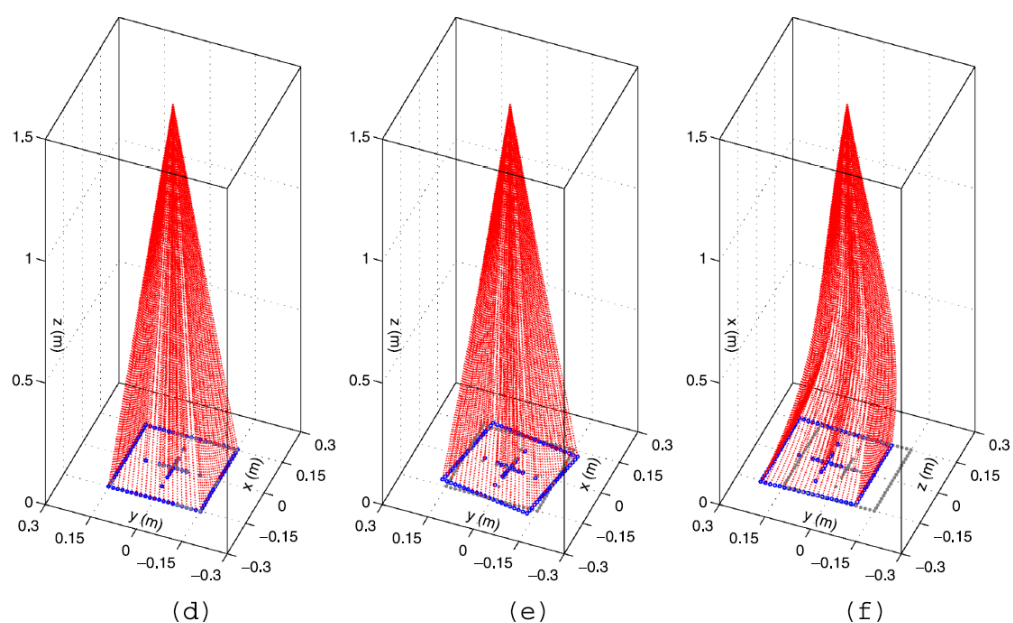


図 1-8 磁場中における陽子線の軌跡、(d)磁場なし、(e)平行磁場、(f)垂直磁場
(文献[10]より引用)

次にモニタへの磁場の影響について説明する。図 1-9 に線量モニタと位置モニタの構成を示す。陽子線がそれぞれのモニタを通過すると、モニタ内の空気が電離され、電離された電子が正電極に向けてドリフトする。ドリフト中、電子は磁場の影響を受けて偏向する。線量モニタは、陽子線の量を計測するモニタであり、電離した電子の量を計測するため正電極がひとつである。従って、電子の到達位置が測定結果に影響しないため、磁場の影響を受け難い。一方、位置モニタは、正電極が複数に分かれており、電子が収集された位置によって陽子線の位置を測定する。位置モニタが磁場中に置かれると、電子の軌道が磁場により偏向され本来とは異なる正電極に到達するため、磁場の影響を受け易い。

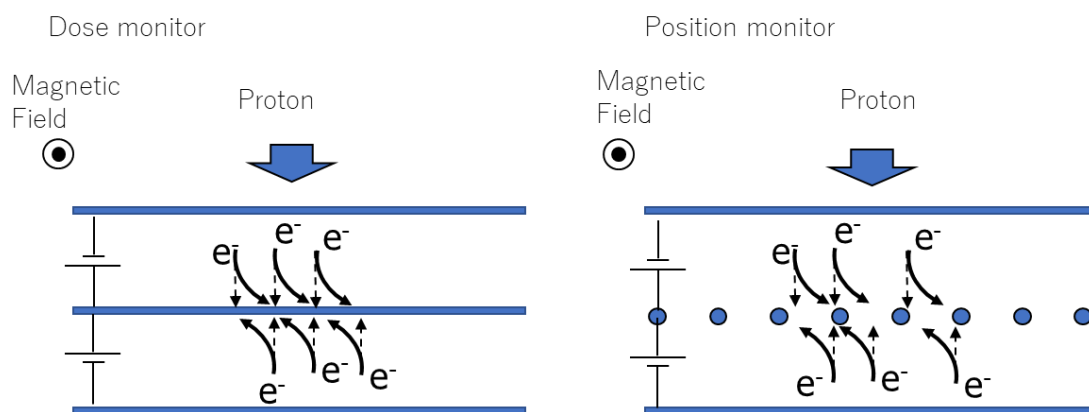


図 1-9 磁場下の線量モニタ (左) と位置モニタ (右)。通過した陽子により電離された電子の軌道が磁場により偏向される。

三つ目の線量分布の形状について説明する。MRI の磁場下では、陽子線が磁場により偏向することで曲がった線量分布を形成する。磁場下の偏向した線量分布に関する研究が進められており、その中から水面と平行な断面の線量分布プロファイルを図 1-10 に示す [11]。黒線が磁場なしの場合であり、左右対称な形状で、低線量の裾が左右両側にある。青線が磁場ありの場合である。左側に低線量の長い裾があり右側にはほとんど裾がない。このように磁場下では線量分布が左右非対称になることが明らかにされている。

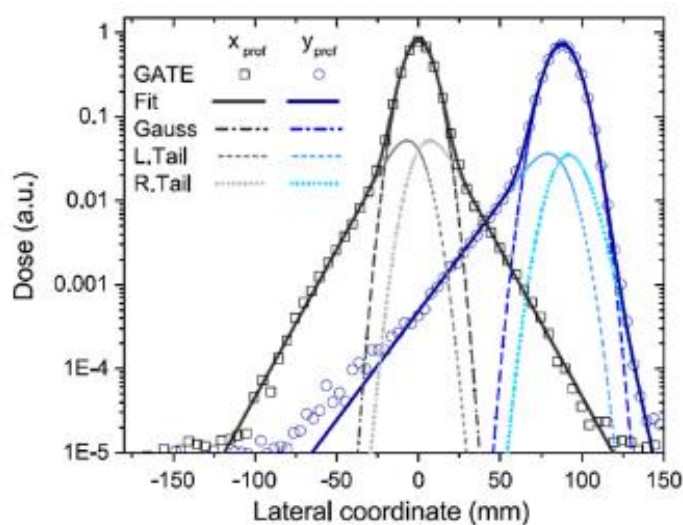


図 1-10 磁場下における陽子線線量分布の横方向プロファイル。
磁場により左右非対称な分布となる。(文献[11]より引用)

1.6. 陽子線治療における線エネルギー付与

放射線治療における細胞への生物学的効果は、線量と生物効果比(Relative Biological Effectiveness : RBE)の積として表される。近年の研究では、陽子線の RBE は多くの要因、例えば 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[12]、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。LET の値が小さく考慮する必要がない X 線治療に対して、LET の値が X 線より大きく、エネルギーに依存して値が変化する陽子線では、LET の RBE への寄与を考慮する必要がある。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[13]。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。

$$L_{\Delta} = \frac{dE_{\Delta}}{dl} \quad (1.1)$$

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、(1.1)式は次式でも表される。

$$L_{\Delta} = S_{el} - \frac{dE_{ke,\Delta}}{dl} \quad (1.2)$$

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 である 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 を評価する。LET の平均量として、トラック平均 LET である LET_t と線量平均 LET である 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[14]。

$$LET_t(z) = \frac{\int_0^{\infty} S_{el}(E) \phi(E, z) dE}{\int_0^{\infty} \phi(E, z) dE} \quad (1.3)$$

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 である 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。

$$LET_d(z) = \frac{\int_0^\infty S_{el}(E)D(E, z)dE}{\int_0^\infty D(E, z)dE} \quad (1.4)$$

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(~ 10 keV/ μ 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[12]。

In vivo の研究では、脳腫瘍に対する陽子線治療後の脳障害が解析されている。陽子線治療後に MRI 画像を撮像し治療計画の LET 分布と比較した結果、LET が高い領域で脳障害に関連する MRI 画像のコントラスト変化が高頻度で発生していた。この研究では、MRI 画像のコントラスト変化が起こる場所と頻度の LET に基づく予測モデルが開発されている[15]。

1.7. 本研究の目的

本研究は、軟組織の視認性に優れた MRI 画像を用いた画像誘導と、飛程を持ち線量分布形状に優れた陽子線照射装置を組み合わせた MRI 誘導陽子線治療システムに関するものである。MRI による画像誘導と陽子線治療を組み合わせることにより、被曝することなく非侵襲で標的の位置を確認することができ、標的周囲の正常組織へのダメージを低減した治療が可能となる。MRI 誘導陽子線治療システムを実現するための検討項目として 2 点挙げられる。1 点目は、MRI と陽子線照射装置を一体化させる構成の構築である。MRI 装置と陽子線照射装置を一体化すると、MRI の磁場が陽子線の軌道と陽子線のモニタに影響することが考えられる。一方、MRI 装置と陽子線照射装置の一体化のため、装置性能を低下させると治療可能部位の削減や治療効果の低下が懸念される。これまでに陽子線の大照射野とビームサイズ、MRI の大視野を全て満たす構成を明らかにしたものはない。2 点目は、MRI の磁場下にある患者体内での陽子線の振る舞いを明らかにすることである。MRI 磁場下の水中における陽子線に関しては、磁場により陽子線の中心軌道が曲がるとともに、その線量分布の形状が歪むことがこれまでに報告されている[11]。陽子線治療では、X 線治療では考慮する必要がない LET の影響を考慮する必要がある。線量分布が歪むことから、磁場下における LET の分布も線量分布の歪みと共に歪むことが考えられるが、これまでに磁場下の陽子線による LET を明らかにしたものは無かった。本研究の目的は、MRI 装置と陽子線照射装置が従来性能を維持したまま一体化した構成を構築すること、及び、これまで未解明の磁場下における陽子線の LET の分布を明らかにすることである。

2. MRI 誘導陽子線治療システムの構成

2.1. 緒言

MRI 誘導陽子線治療システムに関する研究では、陽子線の軌道が MRI の磁場により偏向することから、これまでに磁場内における線量分布・LET 分布の計算手法や[11][16][17]、MRI 画像を用いた線量分布の計算手法が開発されてきた[18][19][20]。また、MRI と陽子線を組み合わせる方法について複数の方法が提案されている。提案されている方法には、二つの磁極に分かれた MRI に対して磁極中心から陽子線を照射する方法や、磁極の間から粒子線を照射する方法がある[10]。このような MRI との組み合わせでは、遠方までフリンジ磁場が届く。フリンジ磁場は、陽子線の軌道、モニタ類、治療室の磁気遮蔽に影響するため、陽子線と MRI を組み合わせるためにはフリンジ磁場への対応が重要である。MRI と陽子線を組み合わせた場合のフリンジ磁場まで考慮した陽子線の軌道が解析されており、アイソセンタ近傍の高磁場領域以外にもフリンジ磁場の影響がビーム軌道に影響を及ぼしていることがわかる[10]。また、フリンジ磁場の影響は照射装置内のモニタにも影響すると考えられる。これまでに磁場内における陽子線の線量測定精度が評価されており、校正係数を用いることで磁場内においても線量を測定できることが示されている[21]。フリンジ磁場は照射装置内のモニタに対しても影響すると考えられる。モニタ類を磁場の外側に配置しようとする、モニタ類はガス検出器であり大気圧に設置する必要があるため、真空領域がアイソセンタから遠くなる。一方、真空領域がアイソセンタから遠いほど陽子線のビームサイズが大きくなるため、モニタにおける磁場を小さくしようとするほどビームサイズが大きくなる。このようにフリンジ磁場、照射装置内のモニタ類、真空領域の位置は密接な関係であるが、陽子線のビームサイズを小さく保つ MRI と一体化した照射装置の構成は明らかにされていない。

本研究では、フリンジ磁場を小さくできるオープン型 MRI を採用し、ビーム軌道、モニタへの影響を最小限に抑える MRI 誘導陽子線治療システムの構成を考案した。本システムでは、大照射野と大視野を両立してビーム軌道とモニタへの磁場の影響を低減するため、磁場をリターンするヨークの中心に陽子線を通す構造とした。本研究では、ヨークの中心に陽子線を通す MRI の構成を示す。磁場の影響を受け易い位置モニタを低磁場に、磁場の影響を受け難い線量モニタを高磁場域に設置し、その間にヘリウムチェンバを設置して散乱を低減することで陽子線のビームサイズを小さく保つ。さらに、その MRI により励磁される磁場下において、従来の陽子線治療システムと同様に離散エネルギーによる深さ方向への照射位置変更と走査による横方向への照射位置変更を組み合わせ形成する線量分布が、従来システムと同等の線量分布を形成可能であることを示す。本照射方法は、MRI の搭載に特化した制御を必要とせず、従来のレイヤー毎リペイントを基本とした照射方法が可能である。

2.2. 方法

2.2.1. 陽子線照射装置向け MRI の検討

陽子線照射装置と組み合わせる MRI 装置に必要な要件を次の 2 点とした。1 つ目は、陽子線軌道やモニタに影響するフリンジ磁場の強度が小さいこと、2 つ目は、陽子線を患者の周りの 360 度方向から照射可能な構成であること、である。

これらふたつの条件を満たす構成として 0.3 T の鉄ヨークを持つオープン型 MRI を採用した。鉄ヨークを持つことで、フリンジ磁場の強度を小さくできる。また、360 度方向から陽子線を照射するため、照射装置と共にガントリーに搭載し、360 度回転する構成とする。MRI がガントリーと共に患者周りを回転するため、磁極間隔を 70 cm とした。磁場強度は、フリンジ磁場が小さく鉄ヨークの量が少ない低磁場とし、MRI 画像の取得に十分な磁場強度である 0.3 T とした。

陽子線の照射方向として、図 2-1 に示すように、(a)磁極中心、(b)オープン側、(c)ヨーク側の 3 方向が考えられる。(a)の磁極中心から照射する場合、陽子線の照射野を大きくしようとする MRI の視野が小さくなるトレードオフの関係となる。(b)のオープン側からと(c)のヨーク側からの照射を比較すると、磁力線がヨーク内を通過するため、ヨーク側のフリンジ磁場が小さい。従って、MRI の視野サイズを犠牲にすることなく陽子線の大照射野が確保でき、フリンジ磁場が小さい(c)のヨーク側から照射する構成を選択した。図 2-2 に MRI と走査電磁石を示した鳥観図を示す。右側の走査電磁石を通過した陽子線が緑色のヨーク間を通過して MRI の視野にある青色の標的に到達する。また、図 2-3 に MRI を正面から見た図を示す。MRI は標的を中心としてガントリー・照射装置と共に回転し、陽子線の照射方向を変更する。ガントリー角度 90 度の場合と、ガントリー角度 315 度の場合を示す。

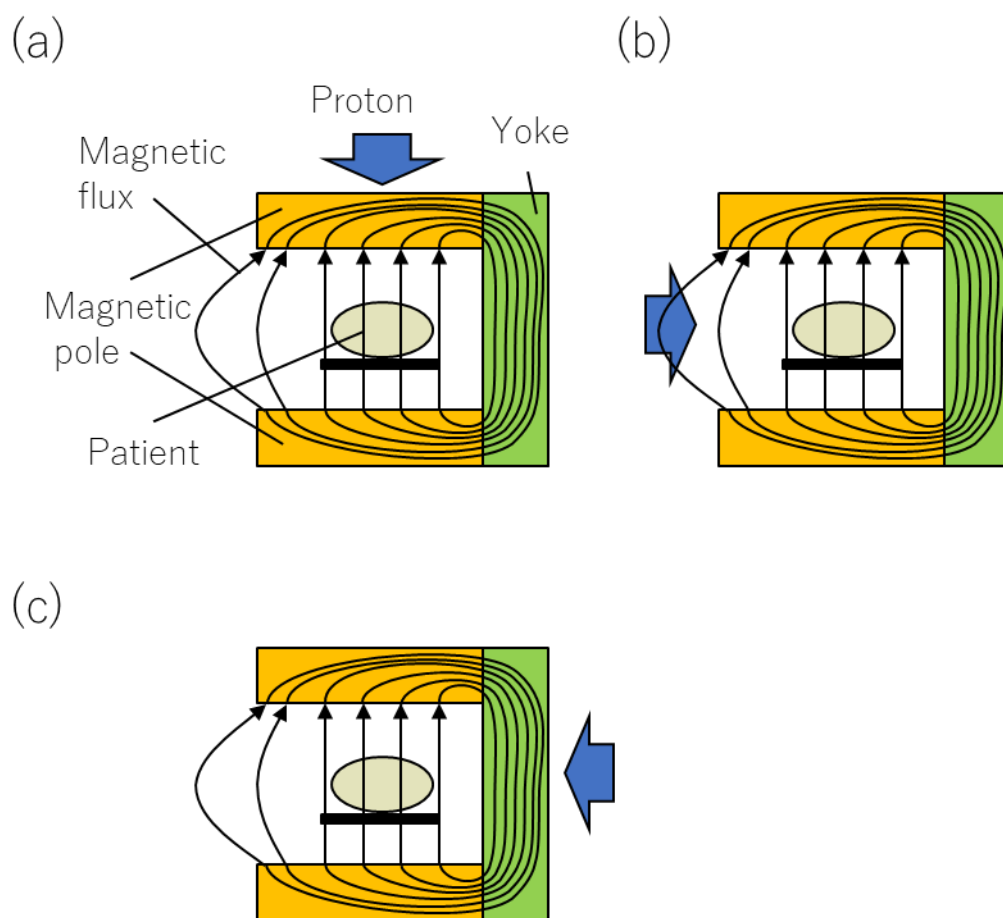


図 2-1 MRI 磁石と陽子線の入射方向 (a)磁極中心から照射、(b)オープン側から照射、
(c)ヨーク側から照射

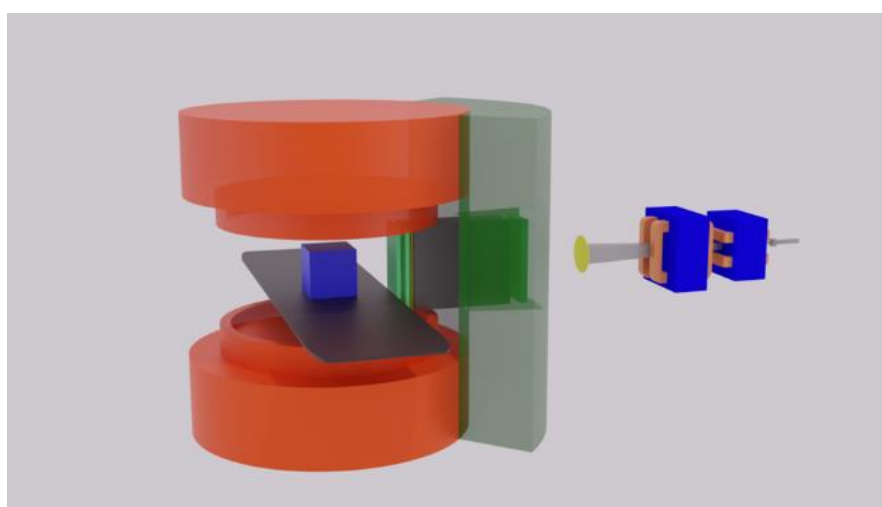


図 2-2 走査電磁石と MRI の鳥観図。陽子線は右側から走査電磁石とヨーク中心に開けた
経路を通過してカウチ上の標的に到達。

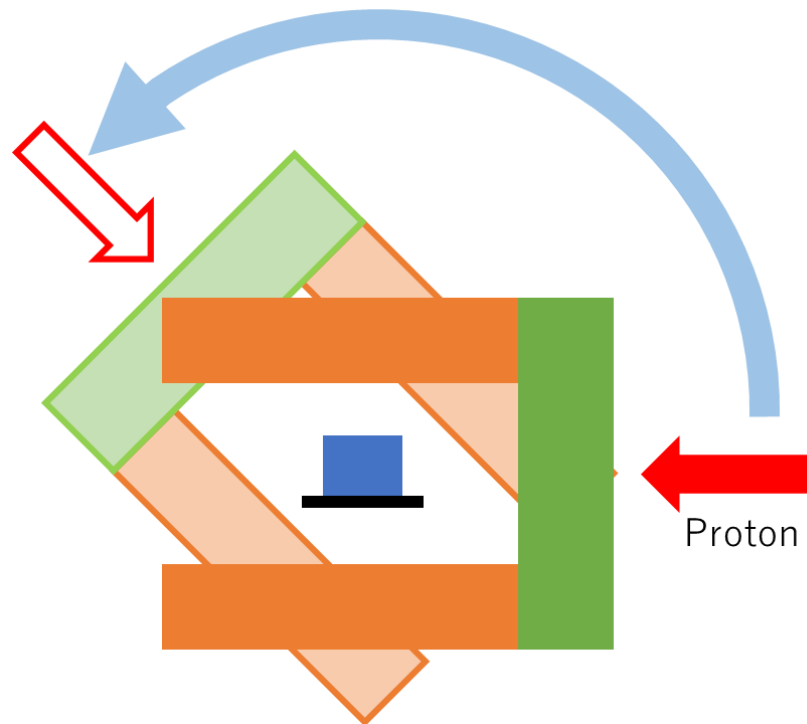


図 2-3 標的を中心とした MRI の回転。標的を中心に、
ガントリーと共に照射装置と MRI が回転する。

陽子線照射装置と組み合わせる MRI 向け磁石の成立性と、磁場の陽子線への影響を解析するため、その磁石による磁場を求めた。最初に、磁石の成立性を確認するため、軸対称として近似した体系を用意し、MRI 撮像に必要な一様磁場が得られるように磁極形状を最適化した。次に、磁場分布を求めるため、3次元の非軸対称な体系を用意し、磁石の外側まで粒子経路上の磁場を求めた。

MRI の撮像領域を直径 400 mm の領域とし、撮像領域の一様磁場が成立することを確認した。軸対象の体系において、磁極及び超伝導コイルの形状（起磁力配置）を最適化することで撮像領域境界における磁場一様度が 1 ppm 以下となることを確かめた。図 2-4 に、本研究で試設計した軸対称の起磁力配置図を示す。横軸は径方向、縦軸は軸方向の位置である。700 mm の磁極間隔を確保するためにコイルは中心から高さ 467mm の位置に配置した。直径 400 mm の球体内に一様な磁場分布を作るためヘルムホルツコイル体系とし、コイルの径は $R = 933$ mm とした。コイルの冷却や支持構造を考慮し、鉄とコイルとの間には径方向、Z 軸方向に対して 100 mm の隙間を設けた。高次の誤差磁場成分を抑制し磁場均一度を確保するため、コイルの内側にはリブを設けた。リブの下端位置は磁極間隔確保のため 350 mm とした。リブの径方向内側は磁極である。磁極下端の平均高さは、磁極間隔の確保に加えて傾斜磁場コイルなどの撮像装置の設置領域を考慮し $Z = 450$ mm とした。磁極の径方向外側には漏洩磁場を抑制するためヨークを設置する。磁極を通過する磁束をヨークの内

側へ漏れなく通すため、図 2-4 に示す磁極-ヨークの取り付け部 (A) の断面積とヨークの断面積 (B) とがリブを含めた磁極面積と一致するように各部の寸法を決定した。コイルは超伝導を想定する。鉄の影響を無視するとコイルに流すべき電流 NI は以下に示す式(1)より $107.4 \text{ kA} \cdot \text{Turn}$ と計算される。

$$NI = \frac{B_{obj} l}{\mu_0} \quad (2.1)$$

ここで、 B_{obj} は目標磁場 ($= 0.3 \text{ T}$)、 l は磁極間距離の半分で 450 mm 、 μ_0 は透磁率である。本研究では鉄の影響を考慮した上で中心 ($R = 0 \text{ mm}$, $Z = 0 \text{ mm}$) に $B_{obj} = 0.3 \text{ T}$ の磁場が形成されるように、磁場計算に基づいてコイル電流を調整し、 $107.8 \text{ kA} \cdot \text{Turn}$ とした。以上の条件の元、撮像に必要な 1 ppm 以下の磁場均一度を確保するため、磁極の下端形状を調整した。直径 400 mm の球体表面上に均等に配置した計算点における磁場に対する磁極形状の感度行列を求め、特異値分解によって逆行列を解く手法を適用した。本研究では、臨床で求められる磁場均一度から、製作誤差や磁性体の不均一性を考慮して目標の磁場均一度を 1 ppm と定めた。

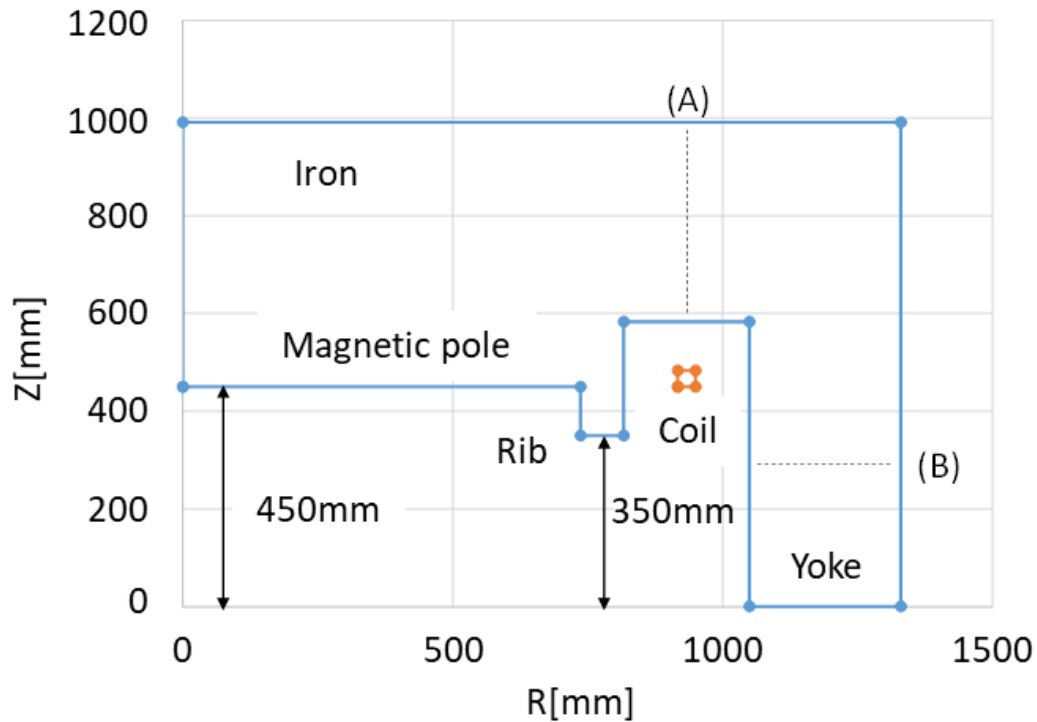


図 2-4 軸対称の体系。均一磁場の成立性を確認するため、磁極形状を最適化する。

陽子線の軌道を解析するため、磁石形状を決定し 3 次元磁場解析により磁場マップを求めた。図 2-5 に磁石の形状を示す。上に磁場と並行な向きの断面図、下に磁場と垂直な向きの断面図を示す。軸対称な体系で検討した形状を基に、陽子線の通過経路として磁石中心から仰ぐ角度を全幅 20 度分確保し、その両外側にヨークを配置した。患者の体軸方向に相当するこの方向に 400 mm の照射野とする。アイソセンタからヨークまでの距離が 1050 mm であり、通過領域の大きさとしては 370 mm となる。また、磁場に平行な方向について、照射野の大きさを 300 mm とし、陽子線通過領域はそれより十分に大きく磁極間隔と同じ 700 mm とした。磁極形状はフラットとし、ヨークと磁石の形状は、磁石内の磁化が飽和しない十分な大きさの形状とした。最初に、発生した全ての磁束が通過可能な十分な鉄の量を考慮した形状を作成し、次に鉄の磁気飽和度を確認しながら鉄の体積を徐々に縮小することで磁石の形状を決定した。磁石が生成する 3 次元磁場は、有限要素法に基づく非線形磁場計算ソフトウェアである EMSolution(サイエンスソリューションズ株式会社製)により計算した。

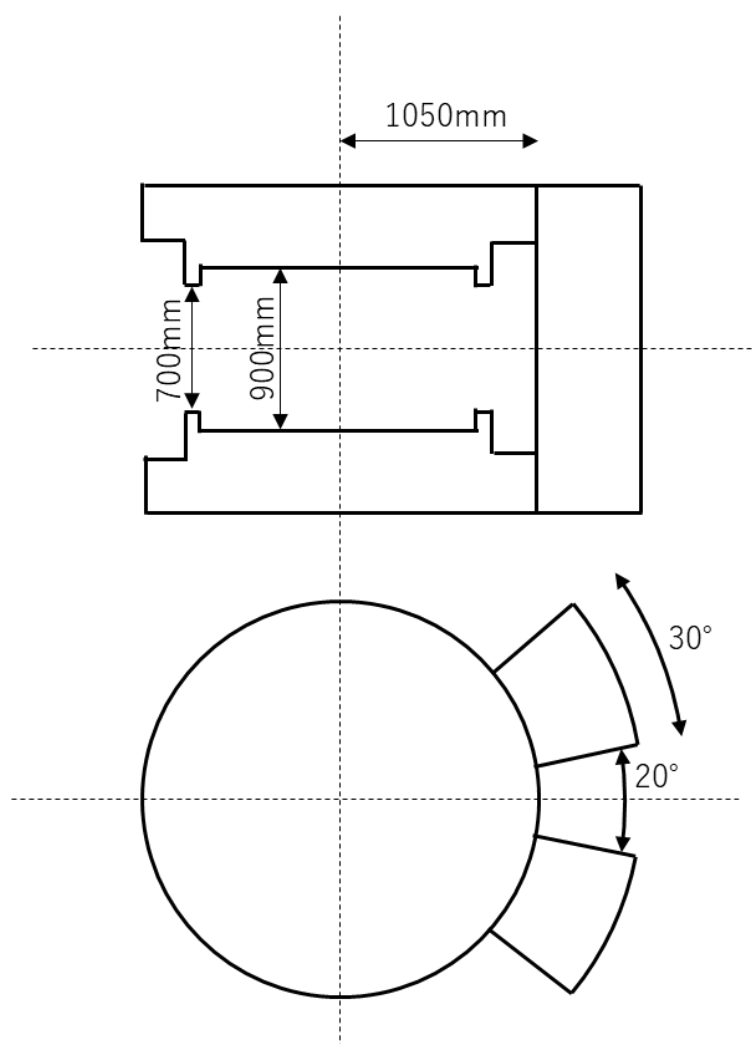


図 2-5 MRI 磁石形状。上段は主磁場に垂直な方向、下段は主磁場に平行な方向。

2.2.2. 照射装置の構成

陽子線のビームサイズを最小にする照射装置の構成と、MRI 磁場による陽子線の偏向を考慮した MRI の設置角度を解析した。

照射装置の中で最も磁場の影響を受けると考えられるのが陽子線の位置モニタである。本検討では、これまでの実績から位置モニタにおける磁場強度が 3 mT 以下となることを条件とした。陽子線のサイズを小さくするため、照射装置の構成としてできるだけアイソセンタの近くまで真空領域とすることが好ましい。一方、陽子線を計測するモニタは一般的にガス検出器であり、大気中に設置する必要がある。モニタ自身も陽子線を散乱させるので、できるだけアイソセンタの近くに設置するほうがビームサイズを小さくすることができる。そこで、磁場の影響を受けやすい位置モニタを低磁場域に、磁場の影響を受け難い線量モニタを高磁場域に設置する。さらに位置モニタと線量モニタの間をヘリウムとすることで散乱の影響を小さくする。これらの効果を明らかにするため、複数の体系に対して磁場のない状態におけるビームサイズを計算した。

計算体系となる照射装置は、北大陽子線センターの照射装置の構成を元に図 2-6 に示す構成とした。MRI をアイソセンタに設置するため、走査電磁石とモニタ類の位置を陽子線の上流方向に 1500 mm 移動した。ビームサイズを小さくするため、走査電磁石の下流まで真空とした。モニタは、正副 2 台の線量モニタと、位置モニタである。これらのモニタは大気圧中に設置する必要があるため、真空窓の下流に設置する。モニタ類の下流には、大気によるビーム散乱を抑えるため、ヘリウムチェンバを設置する。ヘリウムチェンバの代わりに真空チェンバの採用も考えられるが、真空窓による散乱が大きいため、ヘリウムチェンバを採用する。各モニタとヘリウムチェンバの材質・厚みは、北大病院の照射装置と同じである。真空窓の厚みは、走査電磁石により走査されたビームが通過する広さに依存する。本構成が Case 1 である。

Case 2 では、アイソセンタから 1500 mm 以上離れた位置に各モニタを設置した。各モニタと真空窓が Case 1 よりアイソセンタに近づくため、ビームサイズが小さくなる。Case 3 では、磁場の影響を受け難い線量モニタをアイソセンタの近くに設置し、磁場の影響を受け易い位置モニタをアイソセンタから 1500 mm の位置に設置した。Case 4 では、真空を延ばし、モニタ類を全てアイソセンタの近くに設置した。この位置での磁場強度は約 0.3 T である。従来の位置モニタでは設置できず、強磁場に対応した位置モニタが必要となる。

2.2.4 にて説明する Geant4 を用いて MRI の磁場がない状態におけるスポットの線量分布を計算した。照射装置の入り口ではビームサイズ 0、エミッタンス 0 のニードルビームとした。陽子線エネルギーは、飛程 40 mm に相当する 70.2 MeV と 300 mm に相当する 220 MeV である。計算した分布をガウス関数で近似し、その標準偏差をビームサイズとして求めた。なお、ヘリウムチェンバの効果を検証するため、Case 1、2、3 についてはヘリウムチェンバありとなしの両方について計算した。

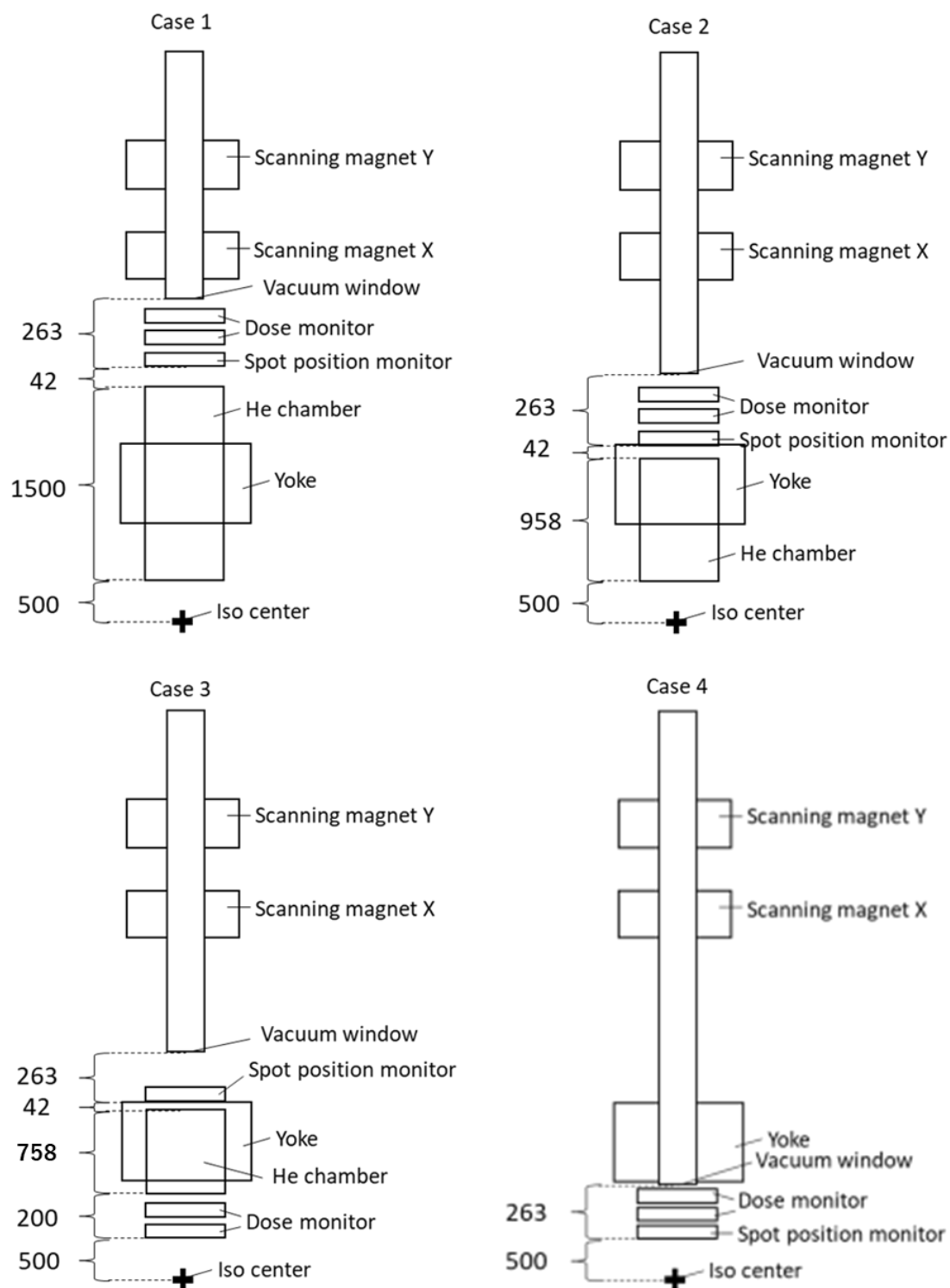


図 2-6 ビームサイズ解析向け照射装置の体系。図中の数値の単位は mm。

Case 1. 北大陽子線センターを基にアイソセンタを 1500 mm 移動、
Case 2. 真空領域を低磁場域内で延長、Case 3. 位置モニタは低磁場域、
線量モニタは高磁場域に設置、Case 4. 全モニタを高磁場域に設置。

陽子線は MRI の磁場により偏向しながら患者体内の標的へ向かう。アイソセンタへ向かう陽子を考えると、MRI の磁場の有無により、ヨーク付近での陽子線の位置が異なる。図 2-7 にヨークを通過する陽子線の経路を示す。点線で書かれたものが、磁場を考慮しない場合のヨークの位置と陽子線の経路である。陽子線は走査電磁石により走査されるが、その後、直進してアイソセンタ面に到達する。このとき、陽子線の経路とヨークの位置はビーム軸に対して対称である。一方、MRI の磁場を考慮した場合、赤線で示すように走査電磁石で走査された陽子線は、走査後も MRI 磁場により偏向されてその経路が弧を描く。そこで、陽子線の経路とヨーク間が一致するように MRI 磁石を回転して設置する。このように回転することで、限られたヨーク間距離で体軸方向の照射野を最大化することができる。陽子線の最低エネルギーと最高エネルギーの両方がヨーク間を通過できるように MRI 回転角の最適値を求めた。

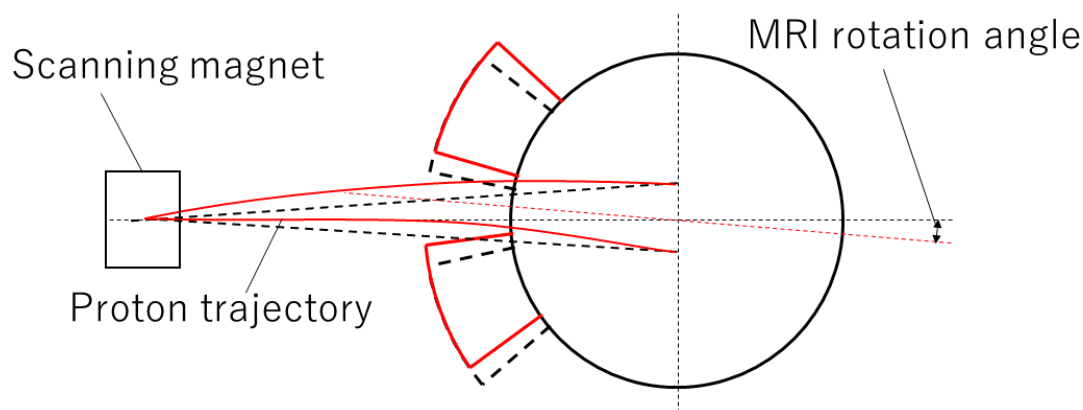


図 2-7 MRI 回転角。黒点線は磁場がない場合、赤線は磁場がある場合を示す。
磁場により陽子線の軌跡が曲がるため、軌跡に合わせて MRI を回転する。

2.2.3. 線量分布

本照射装置で形成される線量分布を確認した。線量分布の計算体系として水ファントム中の立方体を照射する場合と、前立腺を照射する場合について、MRI の磁場がある場合とない場合の線量分布を比較した。

水ファントムの照射では、一辺が 10 cm である立方体の標的に対し、標的を覆うようにスポットを配置した後、標的内の線量分布が一様となるように各スポットの照射量を最適化した。スポット毎に線量分布を Geant4 により計算し、その計算結果を用いて照射量を最適化した。最適化は、磁場がある場合とない場合のそれぞれに対して実施した。最適化した照射量を用いて線量分布を計算し、磁場のある場合とない場合を比較した。照射方法は従来のエネルギー毎に走査する方法である。エネルギーは、北大陽子線センターの照射装置と同じエネルギーである。磁場の有無により最適化の結果が変化することを示すため、ブラッグ

ピーク位置における照射量の大きさを比較する。

前立腺の照射では、水ファントムの場合と同様に、標的を覆うようにスポットを配置した後、磁場の有無毎に標的内の線量分布が一樣となるように各スポットの照射量を最適化した。最適化した照射量を用いて線量分布と DVH を計算し、磁場のある場合とない場合を比較した。線量制約は、北大陽子線センターの臨床で用いられている基準とした。

2.2.4. Geant4 による線量計算

照射装置の中での陽子線の散乱過程をシミュレーションするために、モンテカルロシミュレーションツールキット GEANT4.10.01.p01 を用いた[22][23]。Geant4 を用いることにより陽子線の中心軌道だけでなく中心軌道の周りへの広がり方まで解析することができる。ここでは、磁場なしの場合について説明するが、磁場下における陽子線の散乱過程を計算することができる。本研究では、陽子線治療で広く使用されている表 2.1 に示す物理モデルを採用した[24][25][26]。

表 2-1 使用した物理モデル

Physics model	Class
電磁気相互作用	G4EmStandardPhysics option3
弾性散乱(イオン以外)	G4HadronElasticPhysics
非弾性散乱	G4HadronPhysicsFTF BIC
阻止能物理	G4StoppingPhysics

陽子は物質を透過するとき、無数の衝突を繰り返しながら進んでいく。陽子が物質と相互作用することで発生する多数の二次粒子である二次電子、 γ 線なども計算する必要がある。これらが非常に低エネルギーになるまで追跡し、粒子間相互作用をすべて計算するには膨大な時間を必要となり、現実的ではない。そこで、Condensed History (CH) アルゴリズムを採用することで、多粒子の相互作用の計算を精度よく効率的に計算する方法がある[24][25][26]。その散乱アルゴリズムについて、理論式とアルゴリズムについて述べる。

ある粒子の位置 x における確率密度関数 $f(x, \hat{d}, s)$ は、

$$\frac{\partial f}{\partial s} + \hat{d} \cdot \nabla f = N \int [f(x, \hat{d}', s) - f(x, \hat{d}, s)] \frac{d\sigma(\chi)}{d\Omega} d\Omega \quad (2.2)$$

と表される[27]。ここで、 $\hat{d}$ は進行方向を表す単位ベクトルであり、 s は経路を表す。 N は単位体積当たりの原子数、 σ は角度の散乱断面積である。一回衝突の散乱角度関数 $f_1(\chi)$ について考えると、

$$f_1(\chi) = \frac{1}{\sigma} \frac{d\sigma(\chi)}{d\Omega} \quad (2.3)$$

である。ここで、全衝突断面積 σ と平均自由行程 λ は、

$$\sigma = 2\pi \int_0^\pi \frac{d\sigma(\chi)}{d\Omega} \sin \chi d\chi \quad (2.4)$$

$$\lambda = \frac{1}{n_a \sigma} \quad (2.5)$$

である。このとき、 n_a は単位体積当たりの原子数とする。一回衝突における χ と $\chi + d\chi$ の間の散乱角の確率は、 $2\pi f_1(\chi) \sin(\chi) d\chi$ である。 $f_1(\chi)$ はルジャンドル展開で、

$$f_1(\chi) = \sum_{l=0}^{\infty} \frac{2l+1}{4\pi} F_l P_l(\cos \chi) \quad (2.6)$$

と表すことができる。 P_l はルジャンドル多項式であり、

$$F_l = 2\pi \int_{-1}^1 [1 - P_l(\cos \chi)] \frac{d\sigma(\chi)}{d\Omega} d(\cos \chi) \quad (2.7)$$

輸送係数として、

$$G_l = 1 - F_l \quad (2.8)$$

とおく。ここで、物質を通過するときの弾性散乱を平均自由行程 1 により定義すると、

$$\frac{1}{\lambda_l} = \frac{G_l}{\lambda} = 2\pi n_a \int_{-1}^1 [1 - P_l(\cos \chi)] \frac{d\sigma(\chi)}{d\Omega} d(\cos \chi) \quad (2.9)$$

である。1 回衝突の平均自由行程 λ_1 、2 回衝突の平均自由行程 λ_2 は、

$$\frac{1}{\lambda_1} = 2\pi n_a \int_{-1}^1 (1 - \cos \chi) \frac{d\sigma(\chi)}{d\Omega} d(\cos \chi) = \frac{1 - \langle \cos \chi \rangle}{\lambda} \quad (2.10)$$

$$\frac{1}{\lambda_2} = 2\pi n_a \int_{-1}^1 \frac{3}{2} (1 - \cos^2 \chi) \frac{d\sigma(\chi)}{d\Omega} d(\cos \chi) = \frac{3}{2} \frac{1 - \langle \cos^2 \chi \rangle}{\lambda} \quad (2.11)$$

となる。Lewis の理論では、角度分布を求めると、

$$F_{GS}(\theta, s) = \int f(r, \hat{d}, s) dr = \sum_{l=0}^{\infty} \frac{2l+1}{4\pi} \exp\left[-\frac{s}{\lambda_l}\right] P_l(\cos \theta) \quad (2.12)$$

n 回の衝突における角度分布関数の変化は、

$$f_n(\theta) = \sum_{l=0}^{\infty} \frac{2l+1}{4\pi} (F_l)^n P_l(\cos \theta) \quad (2.13)$$

とし、 n 回衝突の後の経路 s は平均 n/λ のポアソン分布 $P(n)$ とすると、

$$P(n) = \exp\left(-\frac{s}{\lambda}\right) \frac{(s/\lambda)^n}{n!} \quad (2.14)$$

経路 s の後での角度分布関数は

$$\begin{aligned}
 F_{GS}(\theta, s) &= \sum_{l=0}^{\infty} P(n) f_n(\theta) \\
 &= \int f(r, \hat{d}, s) dr \\
 &= \sum_{l=0}^{\infty} \frac{2l+1}{4\pi} \left[\exp\left[-\frac{s}{\lambda_l}\right] \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(s/\lambda)^n}{n!} (F_l)^n \right] P_l(\cos \theta)
 \end{aligned} \tag{2.15}$$

となる。ルジャンドル多項式の直交性より、

$$\langle \cos \theta \rangle = \exp\left[-\frac{s}{\lambda_l}\right] \tag{2.16}$$

$$\langle \cos^2 \theta \rangle = \frac{1}{3} \left[1 + 2 \exp\left[-\frac{s}{\lambda_2}\right] \right] \tag{2.17}$$

$$\sigma^2 = \langle \cos^2 \theta \rangle - \langle \cos \theta \rangle^2 = \frac{1 + 2 \exp(-2\kappa\tau)}{3} - \exp(-2\tau) \tag{2.18}$$

となる。ここで、 $\tau=s/\lambda_1$, $\kappa=\lambda_1/\lambda_2$ とする。Lewis の理論を用いて、空間分布を記述すると、

$$\langle z \rangle = 2\pi \int z f(r, \hat{d}, s) d(\cos \theta) dr = \lambda_1 \left(1 - \exp\left[-\frac{s}{\lambda_l}\right] \right) \tag{2.19}$$

$$\langle x^2 + y^2 \rangle = 2\pi \int (x^2 + y^2) f(r, \hat{d}, s) d(\cos \theta) dr \tag{2.20}$$

$$= \frac{4\lambda_1^2}{3} \left[\tau - \frac{\kappa+1}{\kappa} + \frac{\kappa}{\kappa-1} \exp(-\tau) - \frac{1}{\kappa(\kappa-1)} \exp(-\kappa\tau) \right]$$

$$\langle x v_x + y v_y \rangle = 2\pi \int (x v_x + y v_y) f(r, \hat{d}, s) d(\cos \theta) dr \tag{2.21}$$

$$= \frac{2\lambda_1}{3} \left[1 - \frac{\kappa}{\kappa-1} \exp(-\tau) - \frac{1}{\kappa(\kappa-1)} \exp(-\kappa\tau) \right]$$

となる。この方程式は経路補正と最終的な横方向の位置と向きを得る。

角度分布のモデル関数 $g(u)$ は式(2.16),(2.18) を満たす。 $g(u)$ の関数形は、

$$g(u) = q[p g_1(u) + (1-p) g_2(u)] + (1-q) g_3(u) \tag{2.22}$$

である。 $0 \leq p, q \leq 1$ とし、 $u = \cos \theta$ である。

$$\begin{aligned}
 g_1(u) &= C_1 \exp[-a(1-u)] & -1 \leq u_0 \leq u \leq 1 \\
 &= C_1 \exp\left[-a\left(\frac{\theta^2}{2} + \frac{\theta^4}{4} + \dots\right)\right]
 \end{aligned} \tag{2.23}$$

$$g_2(u) = C_2 \frac{1}{(b-u)^d} \quad -1 \leq u_0 \leq u \leq 1 \quad (2.24)$$

$$= C_2 \frac{1}{\left((b-1) - \sin^2\left(\frac{\theta}{2}\right) \right)^d}$$

$$g_3(u) = C_3 \quad -1 \leq u \leq 1 \quad (2.25)$$

となる。ここで、 $a > 0, b > 0, d > 0$ と u_0 はモデルパラメータである。そして、 C_i は規格化定数である。 $g_1(u)$ は散乱のガウス分布を表し、 $g_2(u)$ は広角 θ のラザフォード散乱を記述する。

角度分布の関数 $g(u)$ は $u = u_0$ で連続となるようにモデルパラメータを決める。

$$p g_1(u_0) = (1-p) g_2(u_0) \quad (2.26)$$

$$p a g_1(u_0) = (1-p) \frac{d}{b-u_0} g_2(u_0) \quad (2.27)$$

として、 a, b, d, u_0 と p, q はそれぞれ依存している。パラメータ a は、修正 Highland-Lynch-Dahl 方程式を用いて角度分布をきめると[28][29]、

$$a = \frac{0.5}{1 - \cos \theta_0} \quad (2.28)$$

そして、 θ_0 は、

$$\theta_0 = \frac{13.6 \text{ MeV}}{\beta c p} z_{ch} \sqrt{\frac{s}{X_0} \left[1 + h_c \ln \left(\frac{s}{X_0} \right) \right]} \quad (2.29)$$

とする。 $\theta_0 = \theta_{plane}^{rms}$ はガウシアン近似された角度分布である。 $p, \beta c, z_{ch}$ は、入射粒子の運動量、速度、電荷である。 X_0 は放射長である。

モンテカルロシミュレーションの計算に使用した計算環境を表 2.2 に示した。

表 2-2 計算環境

項目	名称
OS	Scientific Linux CERN 6 (64bit)
コンパイラ	Intel C++ Compiler 13
モンテカルロコード	GEANT 4.10.01
CPU	Intel Core i7-4770
メモリ	DDR3 4GB

2.3. 結果

2.3.1. MRI 向け磁石形状

図 2-8 に特異値分解法で求めた視野上に均一な磁場分布を形成する磁極形状を示す。横軸は径方向の位置，縦軸は Z 軸方向の位置である。図 2-9 に最適化の結果得られた磁場強度を示す。横軸は R 軸となす角である。最大 4 mm の凹凸を設けることで直径 400 mm の球体中の磁場強度が 0.85 ppm 以下となり、目標とした 1 ppm 以下を達成した。

図 2-5 の体系で求めた 3 次元磁場のうち、ビーム軸上の磁場強度の絶対値を図 2-10 に示す。磁場強度は、アイソセンタからの距離が 1300 mm の位置で 3 mT 以下となった。Beam 軸方向の 0 mm の位置がアイソセンタであり、1050 mm から 1641 mm がヨークの領域である。

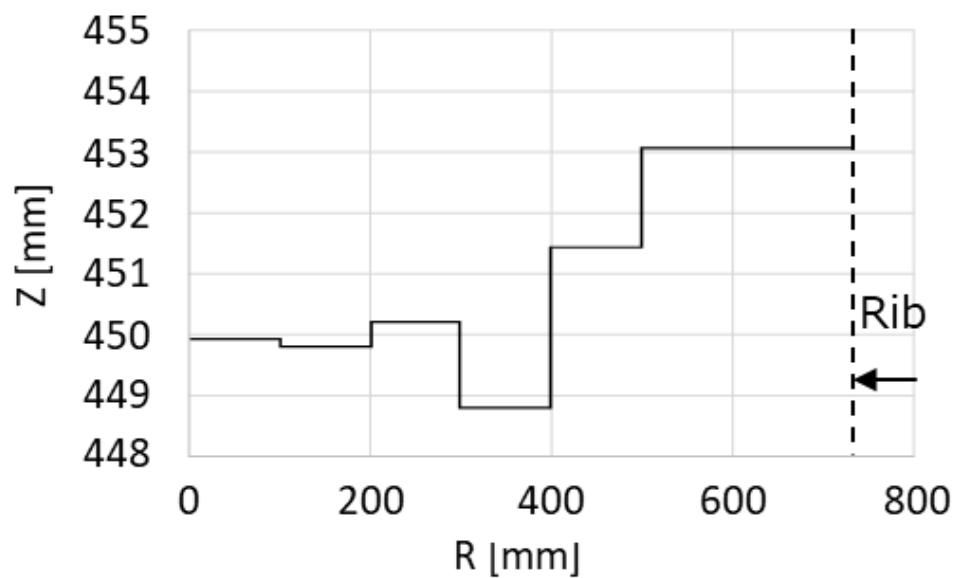


図 2-8 軸対称体系で最適化した磁極形状

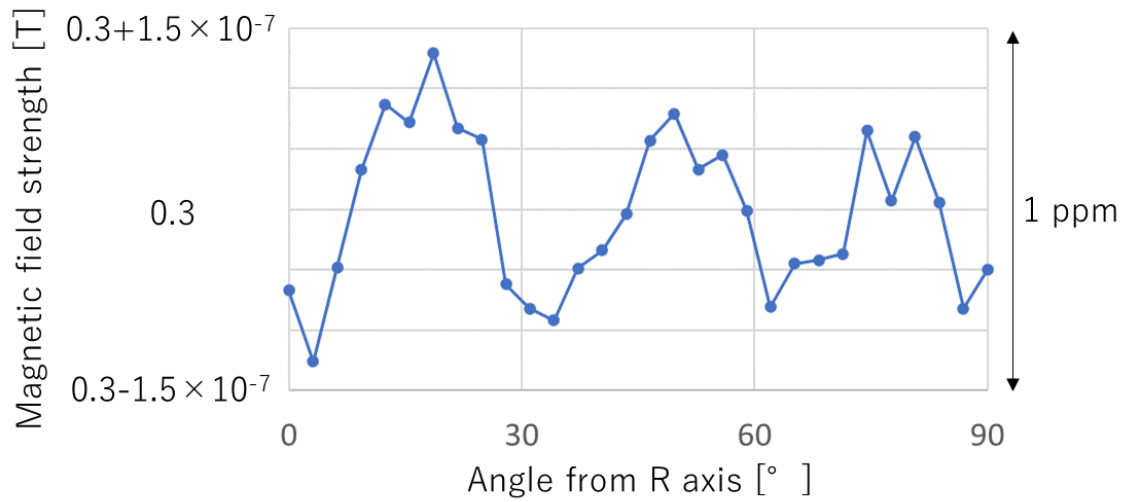


図 2-9 MRI 視野境界における球面上の磁場強度

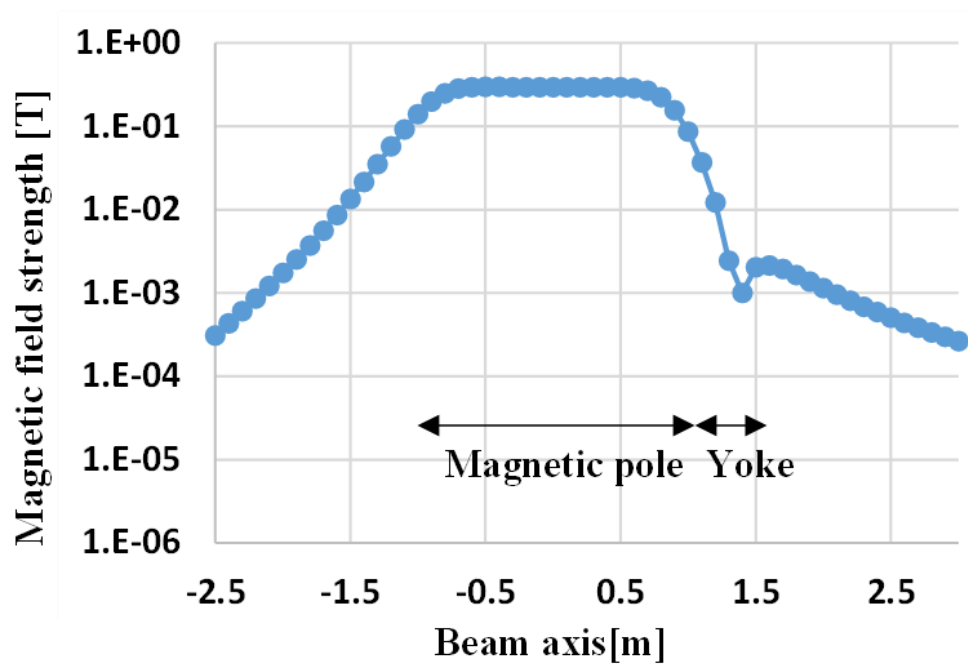


図 2-10 ビーム軸上の磁場強度

2.3.2. 照射装置の構成

陽子線ビームサイズの結果を図 2-11 と表 2-3 に示す。Case 1、2 では目標としたサイズ 10 mm を超えるが、Case 3 でヘリウムチェンバを用いることにより、サイズ 10 mm 以下にできることがわかった。Case 4 ではヘリウムチェンバを用いることなくサイズ 10 mm 以下にできるが、全てのモニタが磁場強度 0.3 T の環境下で動作する必要がある。

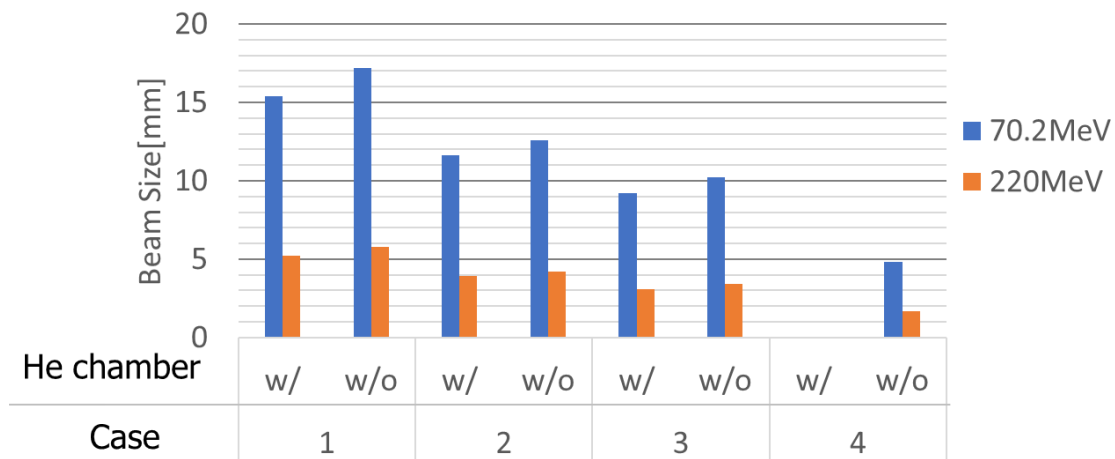


図 2-11 アイソセンタにおける陽子線ビームサイズ

表 2-3 アイソセンタにおけるビームサイズ [mm]

Case	1		2		3		4	
He chamber	w/	w/o	w/	w/o	w/	w/o	w/	w/o
70.2MeV	15.4	17.2	11.6	12.6	9.2	10.2	-	4.8
220MeV	5.2	5.8	3.9	4.2	3.1	3.4	-	1.7

図 2-8 の構成における MRI の回転角として 3 度とすることで全てのエネルギーの陽子線がヨーク間を通過して体軸方向に照射野 400 mm を確保できることがわかった。図 2-12 に MRI と陽子線の通過経路を示す。図 2-12 (a)は、y 方向のプラス側に +200 mm の位置に到達する 70.2 MeV の陽子線の軌跡を示し、図 2-12 (b)は、y 方向のマイナス側に -200 mm の位置に到達する 220 MeV の陽子線の軌跡を示す。偏向軌道の外側にヨークがある y 方向のプラス側では、+200 mm の位置に到達する陽子線の軌道を考えると、MRI の磁場による偏向量が大きい低エネルギーの陽子線が MRI のヨークに近い軌道となる。一方、y 方向のマイナス側では、-200 mm の位置に到達する陽子線の軌道を考えると、MRI の磁場による偏向量が小さい高エネルギーの陽子線が MRI のヨークに近い軌道となる。図 2-13 にヨーク間距離が最も狭くなるアイソセンタから 1050 mm の位置における陽子線のプロファイルを

エネルギー毎に示す。各エネルギーでのプロファイルは、 y 方向の-200 mm、0 mm、+200 mm の位置を照射した場合のものである。ヨークに近づくのは 70.2 MeV の+200 mm を照射した場合と 220 MeV の-200 mm を照射した場合である。どちらの場合にもヨークからの距離が十分に確保できていることがわかる。

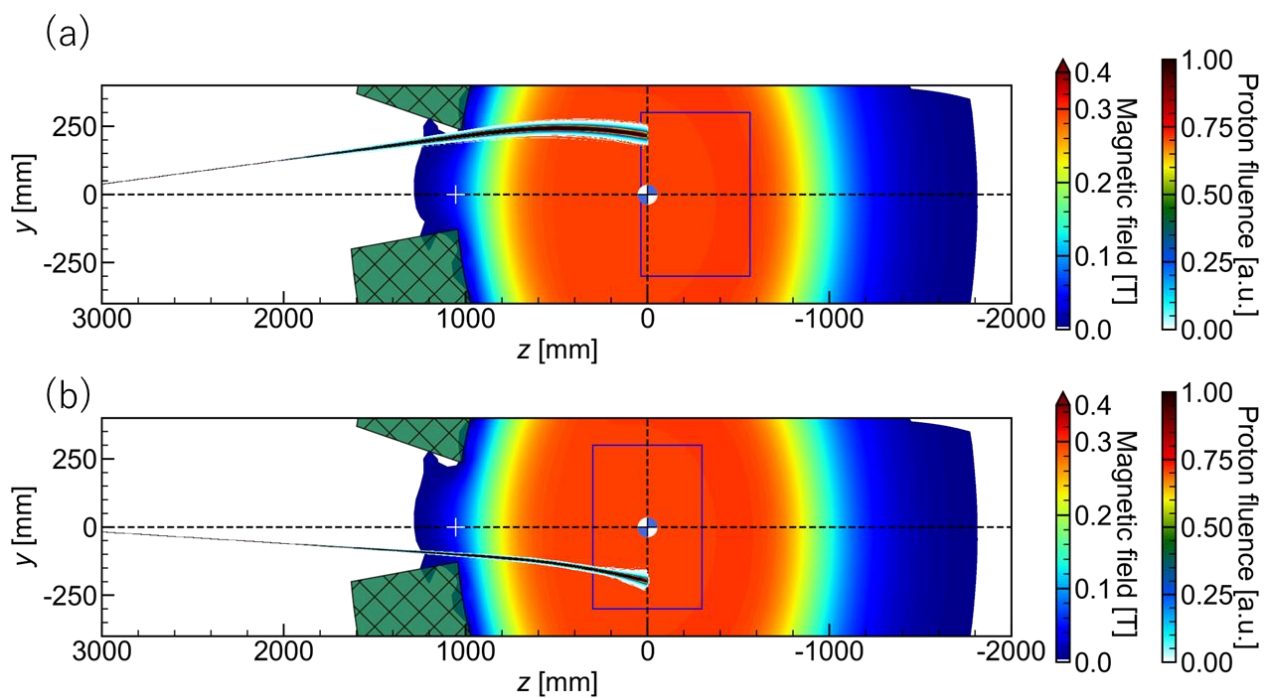


図 2-12 磁場下における陽子通過経路。(a)70.2 MeV、(b)220 MeV。

緑色の領域がヨークを表し、青線の四角が水ファントムを表す。

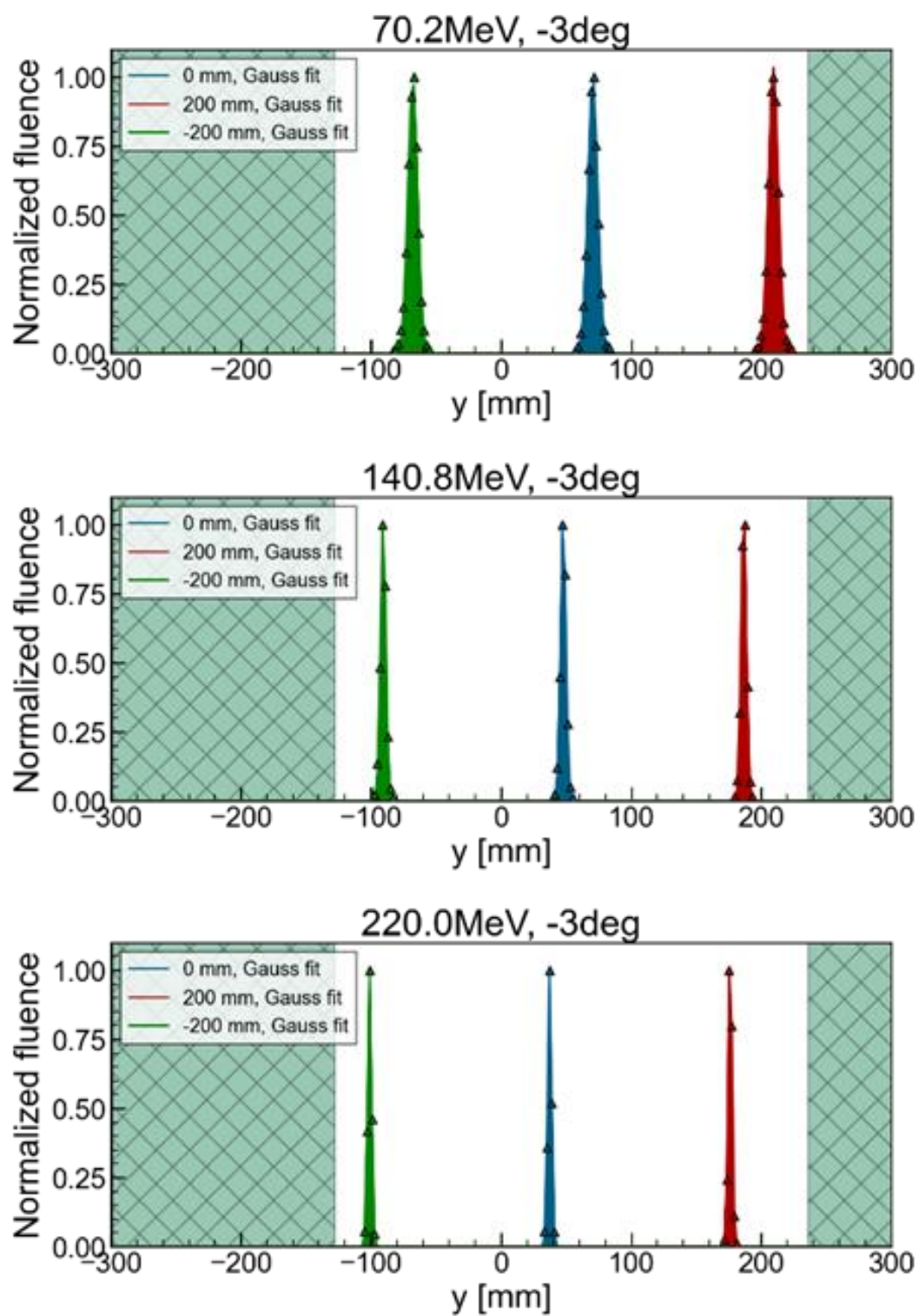


図 2-13 MRI を 3 度回転させた場合のヨーク位置における陽子線プロファイル。
(a)70.2 MeV、(b)140.8 MeV、(c)220 MeV。緑色の領域はヨークを表す。

2.3.3. 線量分布の計算結果

図 2-14 に水ファントム中の立方体標的を照射した場合の線量分布を示す。図 2-14(a)が MRI の磁場がない場合であり、図 2-14(b)が MRI の磁場がある場合である。MRI の磁場がある場合、磁場の影響により y 方向のマイナス側に向けて陽子線が偏向する。磁場がない場合に比べて水面における位置は、y 方向のプラス側にシフトした位置となる。図 2-15 に 3 つの深さにおける線量プロファイルを示す。磁場がある場合とない場合を重ねて示す。青が磁場ありの場合、赤が磁場なしの場合である。図 2-15(a)が深さ 190 mm、(b)が深さ方向の線量一様領域 (SOBP : Spread Out Bragg Peak) の中心である深さ 230 mm、(c)が深さ 270 mm である。また、左の図が x 方向、すなわち図 2-14 の紙面奥行方向であり、右の図 2-15(b)が y 方向、すなわち図 2-14 の紙面上下方向である。x 方向と深さ 230 mm の y 方向については、線量分布中心の一様領域と線量分布端のペナンプラ領域共に線量分布はよく一致している。一方、深さ 190 mm と 270 mm の y 方向については、標的領域は一致しているが、ペナンプラ領域にずれが生じている。

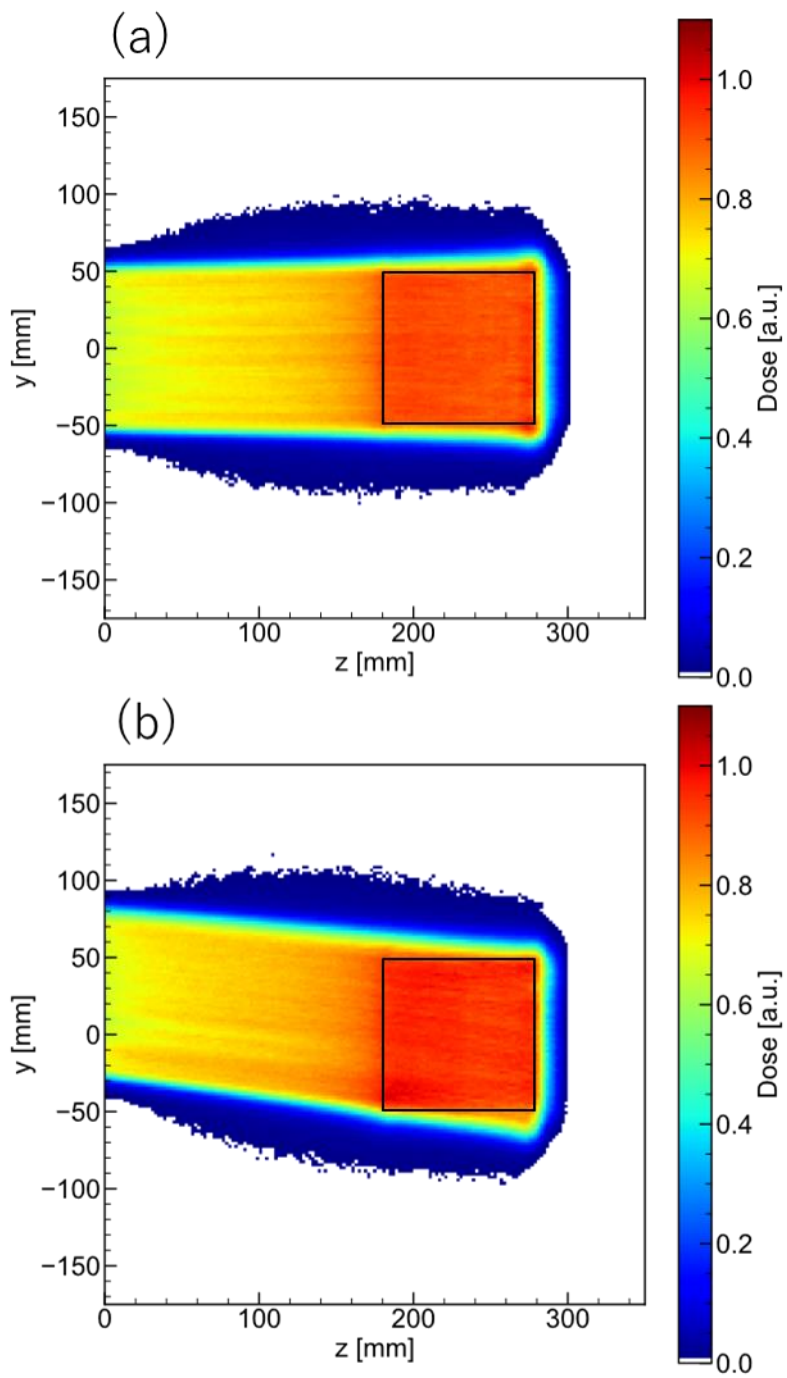


図 2-14 立方体標的に対する線量分布、(a)磁場なし、(b)磁場あり。
黒線による四角は、標的であり線量を最適化した範囲。

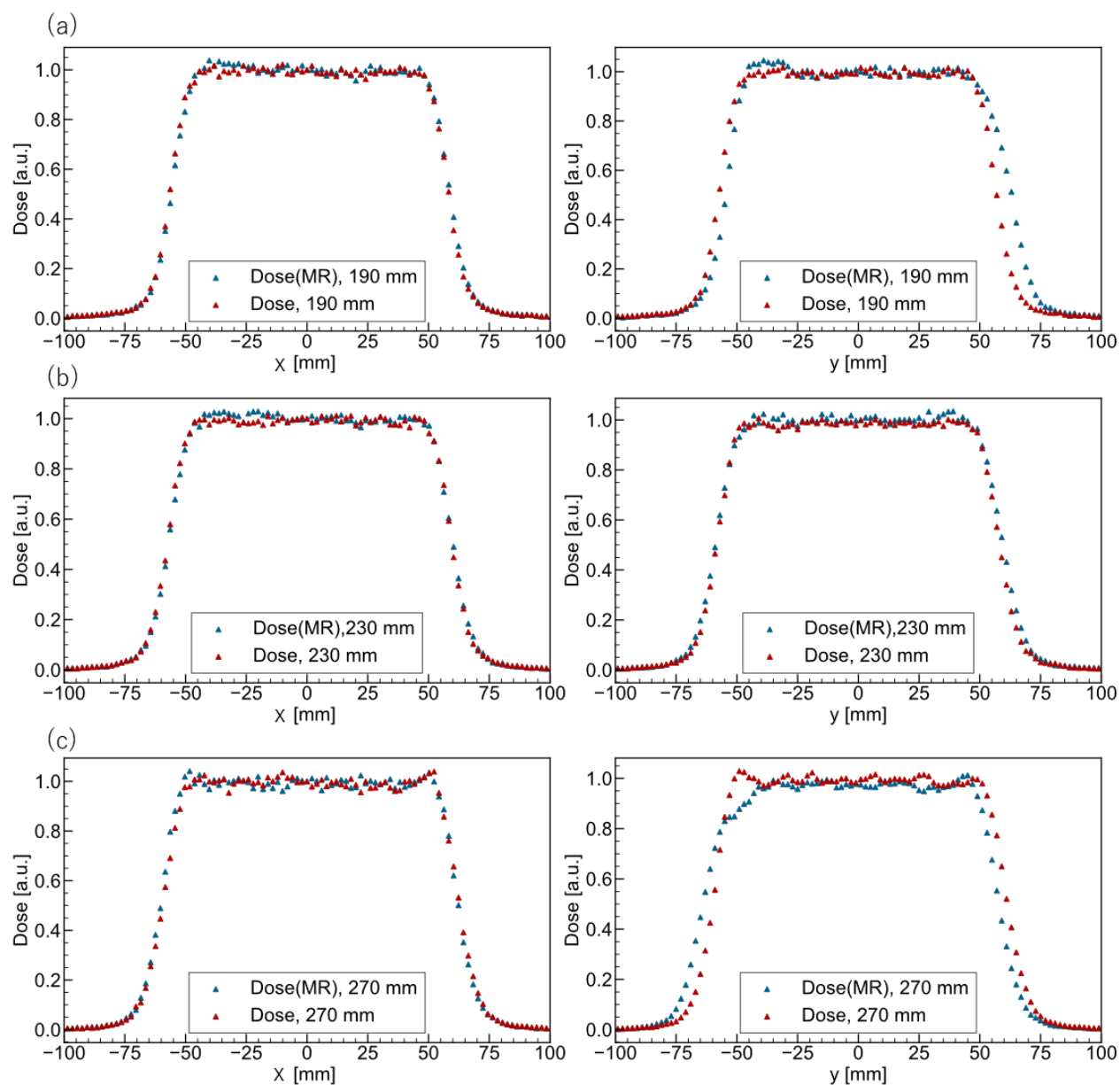


図 2-15 立方体標的の線量プロファイル。青点は磁場ありの場合、赤点は磁場なしの場合。(a)深さ 190 mm、(b)深さ 230 mm、(c)深さ 270 mm。
左図が x 方向、右図が y 方向。

図 2-16 に $x = 0$ の断面におけるスポット毎の照射量を示す。図 2-16(a)が MRI の磁場なしの場合、図 2-16(b)が MRI の磁場ありの場合である。磁場の有無に関わらず、深い位置の照射量が多くなっている。磁場がなしの場合、 y 方向のプラス側とマイナス側で対称な照射量になっているのに対して、磁場がある場合、非対称な照射量となっている。特に、 $y = -50$ mm 付近における照射量が $y = +50$ mm 付近における照射量に比べて多くなっている。これは、 y のプラス側にシフトした位置からの陽子線によって線量分布が形成されることから、 y のマイナス側を通過する陽子の数が減少するためと考えられる。このように MRI を用いることで磁場の影響によりスポットの照射量に変化が生じるが、照射量の変化により磁場の影響を吸収することで、磁場なしの場合と同等な線量分布が形成できる。

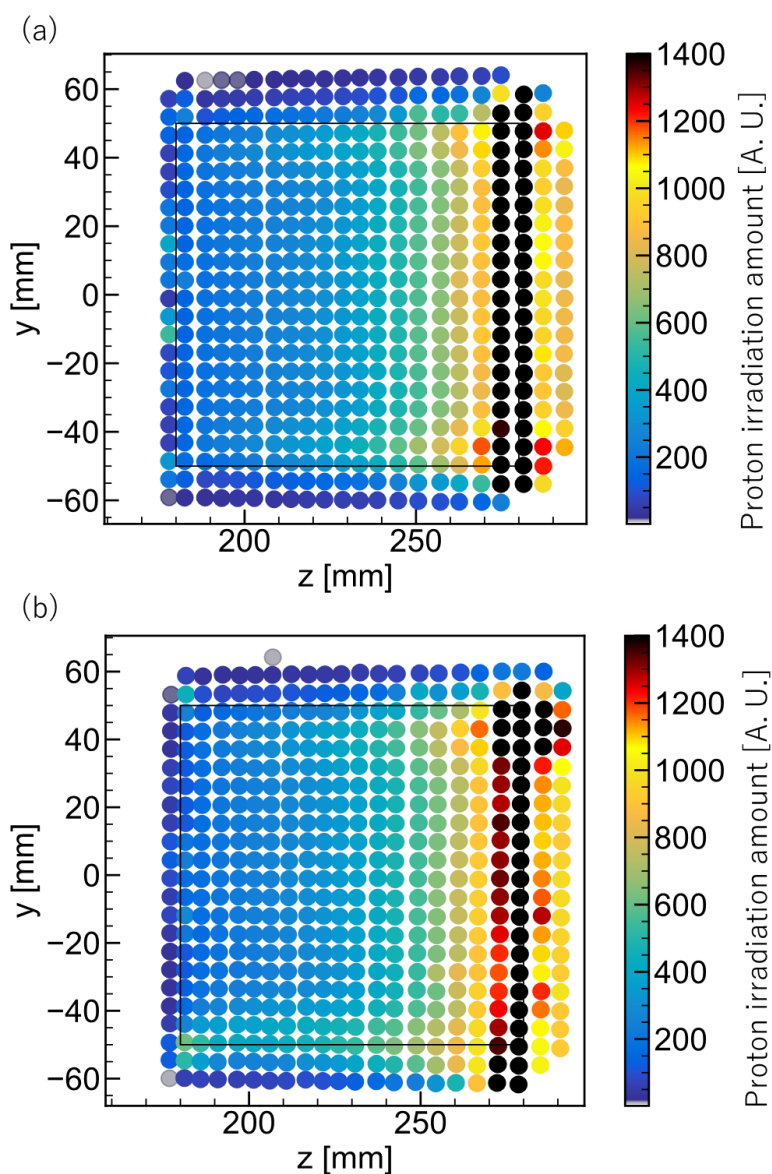
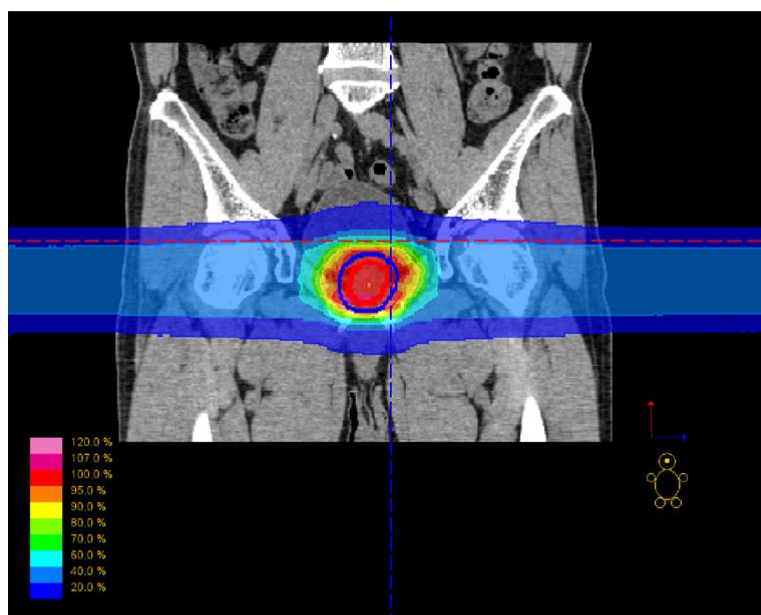


図 2-16 立方体標的の各スポットの照射量。(a)磁場なし、(b)磁場あり。
磁場なしの場合、 y 方向に対称なのに対し、磁場ありの場合、 y 方向に非対称となる。

図 2-17 に前立腺を標的とした場合の線量分布を示す。標的部分の線量分布は同等である。左右両方向からの陽子線が MRI 磁場の効果により頭側から入射している。これは、陽子線を反対方向から照射する場合、磁場の向きも反転するためである。表 2-4 にそれぞれの線量分布の線量制約に対する値を示す。線量制約の項目と基準値は北海道大学病院陽子線センターで用いられている項目と値である。両方の線量分布が全ての項目を満たしており、MRI の磁場がある場合でも、磁場がない場合と同等の線量分布を形成することができる。

(a)



(b)

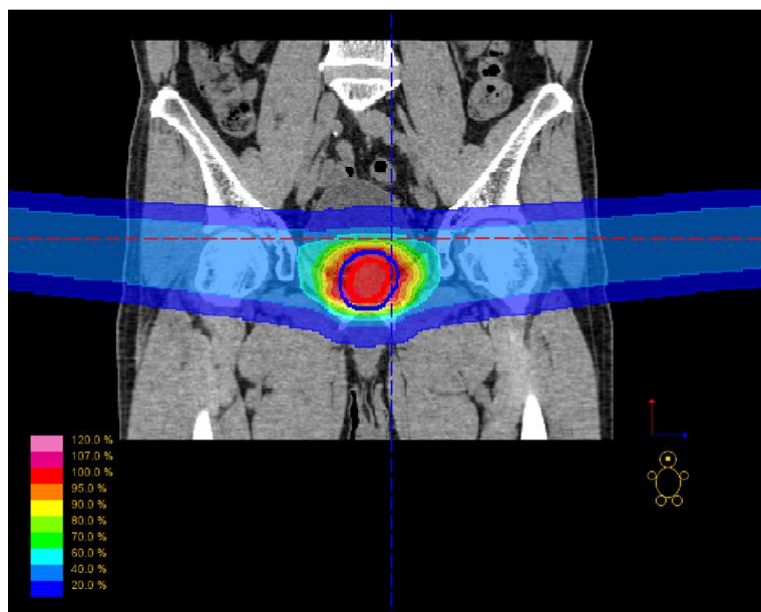


図 2-17 前立腺に対する線量分布。(a)磁場なし、(b)磁場あり。

表 2-4 DVH 制約に対する結果

部位	項目	基準値	MRI 磁場なし	MRI 磁場あり
PTV	D95 [cGyE]	6300	6342.4	6319.4
CTV	D99 [cGyE]	>6300	6305.0	6465.2
	Dmax [cGyE]	<6930	6893.3	6587.0
Rectum	Dmax [cGyE]	<6600	6766.0	6509.0
	V53Gy [%]	<20	14.6	13.1
	V50Gy [%]	<20	16.4	15.1
	V34Gy [%]	<50	25.3	25.2
	V30Gy [%]	<50	27.5	27.6
Bladder	Dmax [cGyE]	<6600	6766.0	6581.0
	V63Gy [cc]	<10	3.4	2.3
	V48Gy [%]	<25	9.6	9.0
	V34Gy [%]	<30	14.8	14.3
	V30Gy [%]	<30	16.5	15.9

2.4. 考察

MRI 誘導陽子線治療システムを実現するためには、陽子線の照射と MRI の撮像が両立したシステムが必要である。システムの成立には、MRI 撮像装置に陽子線の通過経路を設け、MRI の磁場下に対応した陽子線照射装置が必要である。本研究では、400 mm×300 mm の陽子線照射野と直径 400 mm の MRI 視野を両立するため、オープン型 MRI を用い、ヨーク中心に陽子線の通過経路を設ける構成とした。この構成を採用することにより、MRI の磁場下であっても従来の陽子線治療装置と同等の線量分布を形成できることを示した。

今回の MRI の検討では、軸対象な体系での磁極形状と鉄心形状の全体をそれぞれ最適化した。軸対象な体系での検討により、直径 400 mm 視野の成立性は確認できたが、実際の磁極形状の設計は 3 次元の鉄心形状を考慮した上で実施する必要がある。また、鉄心形状の最適化については、さらに削減の余地がある。

ビームサイズの計算では照射装置入り口におけるエミッタンスを 0 とした。すなわち、求めたビームサイズは照射装置の散乱のみを反映したものであり、加速器に起因するビームサイズを反映していない。加速器に起因するビームサイズは、仮にアイソセンタまで真空中を進んだと仮定して得られるビームサイズ σ_{vac} である。照射装置の散乱によるビームサイズを σ_{scat} とすると、実際のビームサイズ σ は、式(2.35)のように表すことができる。

$$\sigma = \sqrt{\sigma_{\text{vac}}^2 + \sigma_{\text{scat}}^2} \quad (2.30)$$

実際の陽子線治療システムにおいて、ビームサイズが最小となる最大エネルギー 220 MeV のビームサイズ σ はおよそ 3mm である。この値は散乱による効果を含んだ値であり、 σ_{vac} は 3 mm 以下と考えられる。 σ_{vac} を最大の 3mm と仮定し、今回の計算結果である $\sigma_{\text{scat}}=9.2$ mm に対して σ を計算すると 9.7 mm となる。従って、加速器に起因するサイズを考えた場合にも、目標とする 10 mm 以下になると考えられる。

陽子線の通過経路を MRI のヨーク間に合わせる方法として、MRI を回転する代わりに照射装置の方向を変更する方法もある。照射装置の方向を変更することで標的へ向かう経路を体軸と垂直にすることができ、結果として体内における積分線量を減少させることができる。一方、MRI を回転させた場合には、消磁した状態で陽子線を照射する場合、従来と同じ体系となり品質保証 (QA: Quality Assurance) 等の作業が簡易となるメリットがある。

3. MRI 誘導陽子線システムが形成する LET 分布

3.1. 緒言

近年、放射線治療における MRI 誘導が急速に普及している[30][31]。MRI は、CT や X 線透視などの従来の X 線による技術とは異なり、放射線による被曝の負担がなく優れた軟組織のコントラストが得られるという利点を持つ。この特性は、標的と正常臓器の構造に基づく患者の位置決めや、呼吸等による標的の動きの管理に特に有用である[32]。MRI を X 線治療システムに組み込むための研究や製品化が行われ[33][34]、最近の報告では、優れた臨床結果と安全性の向上が実証されている[35][36][37]。

陽子線は、X 線と比較して、標的形狀に合致した線量分布の形成が可能であり、正常組織の線量をより低減させることができる。そのため、陽子線治療では、標的の正確な位置決めのための MRI 誘導が X 線治療と比較してより重要である。MRI 誘導陽子線治療システムの概念とその設計はいくつかのグループによって検討されており[9][10][38]、シミュレーションと実験の両方を用いた実現可能性に関する研究が行われている[10][39][40][41][42]。解析的な線量計算モデルでは、磁場中の陽子線が描く偏向軌道と中心部のガウス形状の解析解だけでなく[43][44]、低線量の裾部も含めた横方向プロファイルの詳細モデル化が[11][21]、磁場のない場合と同様に必要である[45][46]。X 線では二次電子の軌道だけが磁場の影響を受けるのに対し、陽子線では進行方向に対して垂直な磁場と平行な磁場により、偏向、回転の影響を受ける。回転はビーム軌道にほとんど影響を与えないが、偏向は大きな影響を与える可能性があり、短い計算時間でビーム軌道を正確に解析する手法が提案されている[43][44]。横方向のプロファイルについては、Fuchs らが垂直磁場下の線量およびエネルギー分布について詳細に解析した[16]。彼らは垂直磁場の分光効果により陽子線の内側と外側で最大 20 MeV という大きなエネルギー差が存在するが、横方向の線量プロファイルはほとんど対称なガウス形状であることを示した。Padilla-Cabal らによる研究では、横方向プロファイルの低線量の裾部をモンテカルロシミュレーション(MCS)と[11]、研究用双極磁石を用いた実験によりモデル化し検証した[21]。彼らは、陽子線の横方向プロファイルについて低線量の裾部の非対称性が強磁場下で顕著になることを示した。また、彼らは 2 つの独立した指数関数による裾関数を提案し、歪んだ横方向のプロファイルを記述することができることを示した[11]。

これらの非対称な横方向のプロファイルは、LET の横方向分布も垂直磁場下において非対称になることを示唆するものである。臨床試験および臨床エビデンスにより、LET の増加に伴い生物学的効果が増加することが示されているため(例えば、Bahn らによれば、LET が $1 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 増加すると RBE が 0.1 増加する[47])、LET は臨床結果への重要な寄与因子であると考えられる[47][48][49][50]。線量平均 LET (LET_d) 分布の計算方法は、MCS や[14][51]、解析モデルによる手法が複数開発されているが[52][53][54][55]、磁場のある場

合の研究結果はない。空間的に変化する生物学的線量の計算や[56][57]、LET を基にした照射量の最適化を行うには[58][59]、LET_d の正確な評価が必要である。磁場下で観察された細胞の不活性化効率を解明するには、LET_d 以外の未知のパラメータが必要だとする報告がいくつかあるが、陽子の生物効果を推定するのに LET の役割の重要性が低下するわけではない[60]。

本研究では、MCS を用いた垂直磁場存在下での単一ペンシルビームと走査された複数ペンシルビームによる LET_d 分布の定量的かつ系統的な解析を行う。まず、単一ペンシルビームとして、水ファントムに入射するゼロエミッタンスビームに着目し、照射装置に依存しない単一ペンシルビームによる LET_d 分布の基本的な特性を調べた。解析的な線量計算モデルでは、不均一性に起因する飛程や横方向プロファイルの変化を記述するため、ゼロエミッタンスビームの集合として取り扱うことが一般的である。そのため、ゼロエミッタンスビームの挙動はそうした線量計算モデルの開発において重要である[61]。入射陽子のエネルギーと磁場強度を変化させ、LET_d の非対称性の傾向を調べた。磁場の強さは、2 章において検討した MRI 装置の 0.3 T に対し、0.3 T における影響の定量化と高磁場への一般化のため、臨床で一般的に使用されている MRI の磁場強度である 3T まで解析した。さらに、線量と LET_d の非対称性の相関を探った。最後に、より現実的な状況での LET_d の挙動を明らかにするために、有限エミッタンスビーム、単一エネルギーによる走査分布、立方体状の一様な分布を形成する体積分布についても解析した。

3.2. 方法

3.2.1. シミュレーションの体系と磁場配置

シミュレーションは2つの体系で実施した。1つ目は、一辺が40 cmの立方体である水ファントムを考え、ファントム表面から位置と方向が揃ったゼロエミッタンスの陽子線ペンシルビームを垂直に入射させた。以下、この体系を"ゼロエミッタンスビーム"と呼ぶ。2つ目は、より現実的な条件を調べるため、照射装置を持つ体系について検討し、照射装置入口からペンシルビームを入射させた(図3-1)。水ファントムは、その表面がアイソセンタと一致するように設定した。照射装置のモデル化は、図2-6のCase1と同等である。以下、この体系を"有限エミッタンスビーム"と呼ぶ。この体系では、アイソセンタでのビームサイズは磁場がない状態で5.8 mm (220 MeV) から17.2 mm (70.2 MeV)であり、現在の陽子線治療装置とは最大で+8.9 mmの差がある。それぞれの体系に対して水ファントムの領域内に0~3 Tの均一磁場を印加し、その方向(図3-1のx軸方向)はビーム軸に直交する方向とした。水ファントムと走査電磁石以外の領域における磁場は0とした。

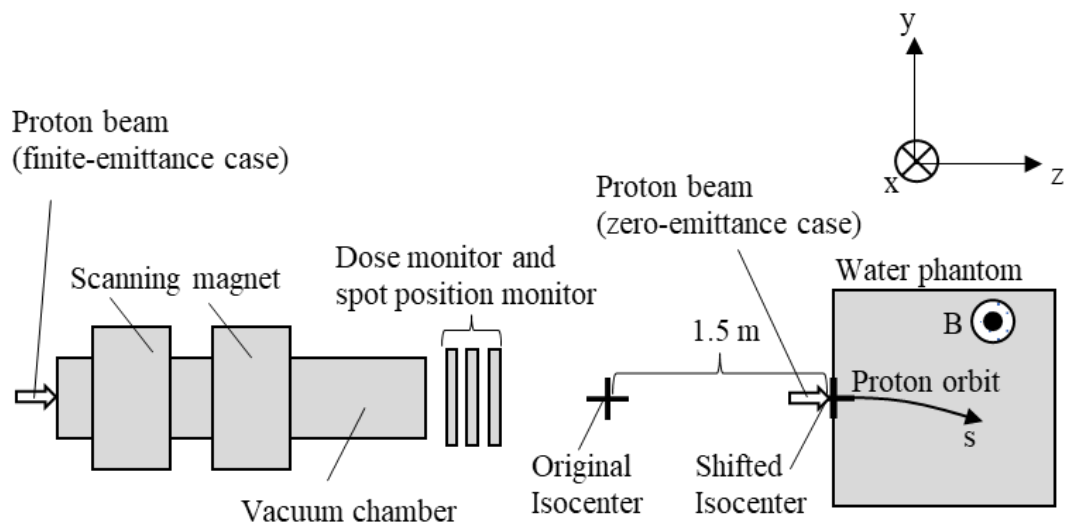


図3-1 計算体系。ゼロエミッタンスビームは水ファントム表面から、有限エミッタンスビームは照射装置先端から計算を開始する。
磁場は水ファントム内のみに設定。

3.2.2. 陽子線の照射パターン

ゼロエミッタンスと有限エミッタンスの両方のペンシルビームについて LET_d 分布を解析した。陽子線のエネルギーは、70.2, 140.8, 220 MeV の3つとした。次に、同じエネルギーで有限エミッタンスのペンシルビームを走査する走査分布を作成した。 $10 \times 10 \text{ cm}^2$ の位置に 5 mm 間隔でペンシルビームを配置し、すべてのペンシルビームに同じ線量を照射した。なお、走査電磁石の強度を MRI なしの場合と同じにすると、線量分布が y 軸の負の方向に移動するため、線量分布の中心がビーム軸に一致するように、走査電磁石の強度を調整して、水ファントムへの入射位置を y 軸の正の方向に移動させた。水ファントムへのビーム入射角は、走査点からアイソセンタまでの距離が有限であるため（この場合、x 軸と y 軸はそれぞれ 2.85 m と 3.43 m）、ペンシルビーム位置によって変化する。その結果、図 3-2 に示すように、ペンシルビーム間でブラッグピーク (BP) の深さが異なる。BP の位置をファントム表面に平行に揃えるため、初期エネルギーを最大で 0.57 MeV (220 MeV, 3 T) だけ補正した。エネルギー補正により、BP 深さの最大変動幅は 1.9 mm から 0.3 mm に減少した。

最後に、 $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$, $5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$, $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ の立方体標的を仮定し SOBP を形成する体積分布を作成した。それぞれ深さ 26-28 cm, 23-28 cm, 18-28 cm に、有限エミッタンスの陽子線を用いて線量分布を形成した。ビームエネルギーはそれぞれ 200.4 から 220 MeV、189.8 から 220 MeV、160.9 から 220 MeV である。各ペンシルビームの照射量は、標的内が均一な線量分布となるように最適化した。走査電磁石の調整と初期エネルギーの補正は、走査分布の場合と同様に実施した。

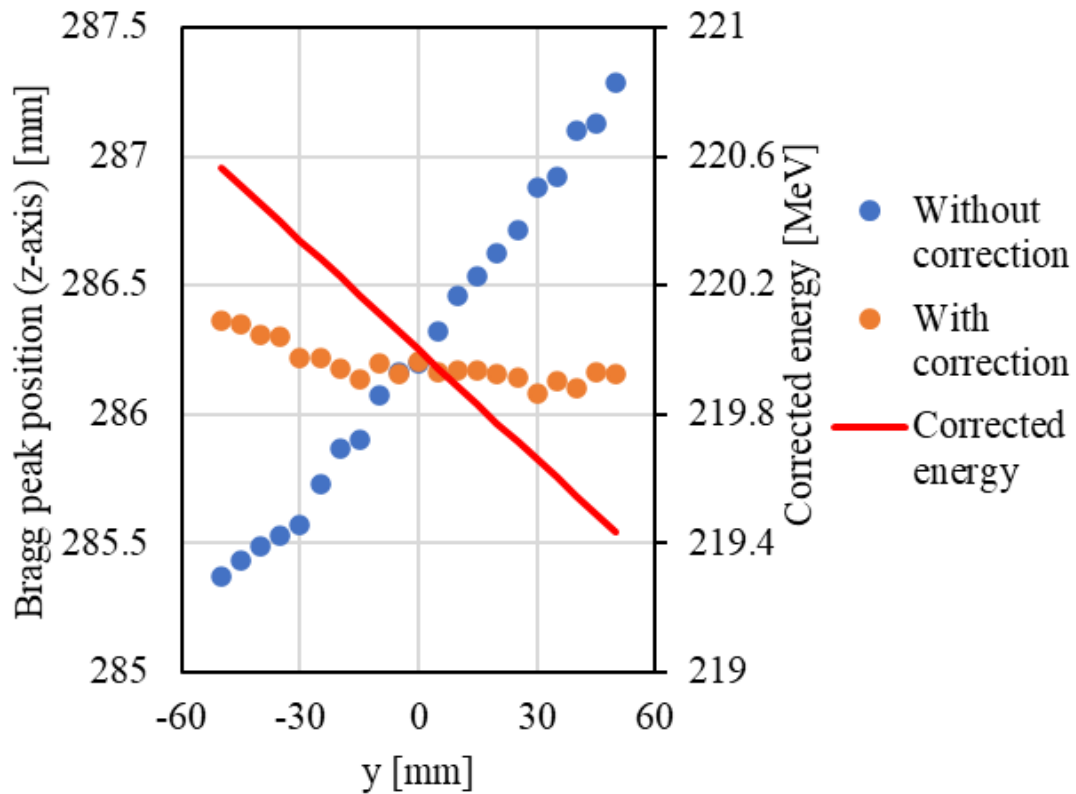


図 3-2 220 MeV の陽子線のブラッグピーク（BP）深さ。青点はエネルギー補正なし、オレンジの点はエネルギー補正あり、赤線は補正後のエネルギーを示す。

3.2.3. 線量および LET_d の計算

Geant4（バージョン 10.1.p01）を用いてシミュレーションを行い、線量及び LET_d 分布を導出した[62][63]。電磁相互作用のモデルには G4EmStandardPhysics option 3 を使い、核反応には Binary Cascade model を選択した。シミュレーションの検証は、北海道大学陽子線治療センターのスポットスキニング照射装置を用いて、磁場がない状態で行った[64]。検証は、水中での深さ方向の積分線量分布と横方向の線量プロファイルについて、計算値と測定値を比較した。さらに、磁場がある場合のビーム軌道のシミュレーションを解析的な計算と比較した[43][44]。線量と LET_d は水ファントムに対して計算し、計算グリッドサイズは横方向と深さ方向ともに 1 mm に設定した。シミュレーションは、ペンシルビームの場合と走査分布の場合、1つの磁場強度あたり 10^7 個の陽子について計算した。体積分布の場合、1ペンシルビームあたり 10^5 個の陽子について計算し、各ペンシルビームの分布を適切な重みで積算して一様な線量分布を生成した。横方向プロファイルの統計的不確実性を低減するため、走査分布の場合、 $-5\text{ mm} \leq x \leq 5\text{ mm}$ に位置するボクセルの値を平均化した。 LET_d

は次の式を用いてボクセルごとに計算した[65]。

$$LET_d = \frac{1}{\rho} \frac{\sum_i^n E_{dep,i} \times LET_i}{\sum_i^n E_{dep,i}} \quad (3.1)$$

ここで、 $E_{dep,i}$ と LET_i はそれぞれ*i*番目の輸送ステップにおけるエネルギー損失と LET であり、 n はボクセルを通過する全ステップ数である。 ρ は水に対する相対密度であり、本研究では水のみを扱うため 1 とした。一次粒子と二次粒子の陽子のステップのみを計算の対象とし、アルファ粒子など陽子以外の二次粒子は計算の対象外とした。

3.2.4. 評価

・ゼロエミッタンスビームの LET_d 分布

ゼロエミッタンスビームの LET_d 分布を、ビーム軌道に沿った深さ方向（s 軸）と横方向（y 軸）に解析した。磁場が LET_d に与える影響が顕著になる深さと磁場強度を明らかにするため、y 軸に沿ったビーム内側と外側において最大線量と 50%線量点での LET_d 値を調査した。以下、ビーム内側を左側、ビーム外側を右側と呼ぶ（図 3-5 参照）。

一方、磁場がある場合、横方向の LET_d 分布は BP 深さ付近で最も大きく歪むため、BP 深さにおける LET_d 分布を解析した。ここで、BP 深さとは、ペンシルビームにおいて y-z 平面上で線量が最大となる深さと定義した。また、走査分布の場合は、磁場がゼロの場合の線量最大点における LET_d 値となる深さを BP 深さと定義した。これら 2 つの定義における BP 深さの差は 0.4mm 以下である。まず、磁場 3T における横方向の LET_d プロファイル、線量と線量平均エネルギー（ E_d ）のプロファイルと共に示す。 E_d は、式 (3.1) の LET_i を *i* 番目の輸送ステップのエネルギーに置き換えた値として定義される。次に、BP 深さにおける LET_d 値（ピーク線量の 100%、80%、50%、20%の点での LET_d 値、それぞれ D_{100} 、 D_{80} 、 D_{50} 、 D_{20} と定義）について、3 T までの磁場上昇に伴う変化を解析した。

・ LET_d と線量の非対称性の相関関係

BP 位置での LET_d と線量分布の非対称性の相関を調べるために、以下のパラメータを導入した。まず、 LET_d の非対称性パラメータは以下のように定義した。

$$g_{LET} = \frac{|LET_{d,L} - LET_{d,R}|}{LET_{d,L} + LET_{d,R}} \quad (3.2)$$

ここで、 $LET_{d,L}$ 、 $LET_{d,R}$ は、y 軸に沿った BP 位置において、左右の 50%線量点でそれぞれ算出された LET_d 値である。一方、線量分布の非対称性パラメータを導出するために、Padilla-Cabal が現象論的に導いた関数[11]

$$f(x) = A \times \{(1 - f_L - f_R) \times G(x; x_m, \sigma) + f_L \times LTail(x) + f_R \times RTail(x)\} \quad (3.3)$$

$$G(x; x_m, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left[-\frac{(x - x_m)^2}{2\sigma^2}\right]$$

$$\text{LTail}(x) = \frac{1}{2\gamma_L\sigma \exp\left(-\frac{1}{2\gamma_L^2}\right)} \exp\left[\frac{(x - x_m)}{\gamma_L\sigma}\right] \text{erfc}\left[\frac{(x - x_m)}{\sqrt{2}\sigma} + \frac{1}{\sqrt{2}\gamma_L}\right]$$

$$\text{RTail}(x) = \frac{1}{2\gamma_R\sigma \exp\left(-\frac{1}{2\gamma_R^2}\right)} \exp\left[\frac{(x_m - x)}{\gamma_R\sigma}\right] \text{erfc}\left[\frac{(x_m - x)}{\sqrt{2}\sigma} + \frac{1}{\sqrt{2}\gamma_R}\right]$$

を用いて線量分布を近似する。ここで、 f_L と f_R は、それぞれの左右の裾関数の全ピーク面積 (A) に対する割合を表し、 x_m と σ は中心ガウス分布の平均値と対応する標準偏差である。 γ_R 、 γ_L はそれぞれ左指数成分、右指数成分のパラメータである。

近似手順は以下の通りである。最初に横方向線量プロファイルを以下の二重ガウス関数にて近似する。

$$f_{DG}(x) = A'\{(1 - w)G(x; x'_m, \sigma_1) + wG(x; x'_m, \sigma_2)\} \quad (3.4)$$

ここで、 $\sigma_1 < \sigma_2$ であり、5 つのパラメータ A' , w , x'_m , σ_1 , σ_2 の値が得られる。 σ_2 を除く全てのパラメータは、その後の 2 回目の近似にて使用される。

横方向線量プロファイルを式(3.3)の $f(x)$ に対して、以下の目的関数 O を最小化するように A , x_m , σ , f_L , f_R , γ_R , γ_L を求める。

$$O = \frac{\sum_i |f(x_i) - D_{MC}(x_i)|^2}{N} + \left| \max(\text{LTail}(x_i)) - \max(\text{RTail}(x_i)) \right|^2 \quad (3.5)$$

ここで、 N はビンの数、 i はビンのインデックスである。 x_m , σ とガウス関数の係数の初期値は、それぞれ前のステップで導出した x'_m , σ , and $A'(1 - w)$ に設定した。これらの値が変動する範囲は、 $\pm 10\%$ とした。近似結果の例を図 3-3 に示す。図 3-3(a) は磁場がない場合であり、(b) は磁場がある場合である。

このようにして求めた γ_R 、 γ_L から差と和の比を計算し、線量分布の歪みを表す値として

$$g_{Dose} = \frac{|\gamma_L - \gamma_R|}{\gamma_L + \gamma_R}. \quad (3.6)$$

を計算した。 g_{LET} と g_{Dose} の相関は、BP 位置で 3T までの磁場強度について解析した。

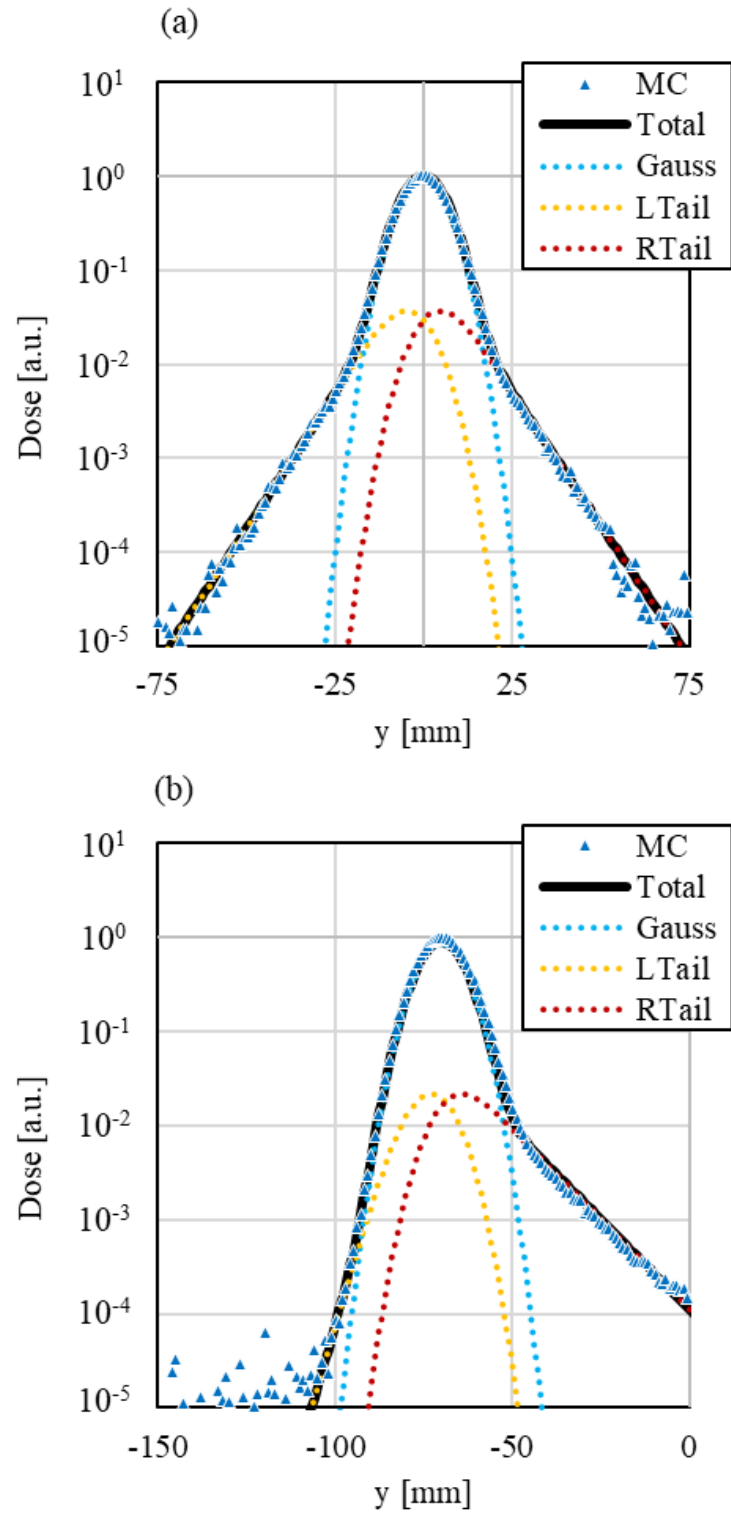


図 3-3 横方向プロファイルのガウス分布と裾関数による近似。
(a)磁場なし、(b)磁場あり。

・有限エミッタンスビーム、走査分布、体積分布における LET_d 分布

より現実的な条件下での LET_d 分布を調べるために、有限エミッタンスビーム、走査分布、体積分布の LET_d 値を解析した。有限エミッタンスビームでは、ゼロエミッタンスビームと同様に、3 つのビームエネルギー (70.2, 140.8, 220 MeV) に対して、BP 深さでの LET_d 値 (y 軸方向に D_{100} , D_{80} , D_{50} , D_{20} 点での LET_d 値) について、3 T までの磁場下において分析した。また、3 T までの磁場において、BP 位置での g_{LET} と g_{Dose} の相関を解析した。走査分布では、BP 深さでの LET_d のプロファイルと走査分布の中心 (D_{100} と定義) での LET_d 値、および左右ペナンプラ領域の 80%、50%、20% の線量点における LET_d 値を解析した。最後に、体積分布について、proximal、center、distal の各深さの LET_d プロファイルを解析した。

3.3. 結果

3.3.1. ゼロエミッタンスビーム

ゼロエミッタンスビームの例として、220 MeV の 0 T と 3 T 磁場下における線量分布と LET_d 分布をそれぞれ図 3-4 (a)、(b) と図 3-5 (a)、(b) に示す。磁場がない場合、高 LET_d 領域は BP の周りにアーチを形成し、その形状は y 軸を中心に対称である。磁場が大きくなると、アーチはビームの軌道に沿って動き、その形状は s 軸を中心にほぼ対称に保たれる。磁場がない図 3-4(b) の場合、ブラッグピーク位置における LET_d とその統計的不確かさは $4.65 \pm 0.02 \text{ keV}/\mu\text{m}$ である。また、磁場がある図 3-5(b) の場合、ブラッグピーク位置の LET_d とその統計的不確かさは $4.65 \pm 0.02 \text{ keV}/\mu\text{m}$ である。

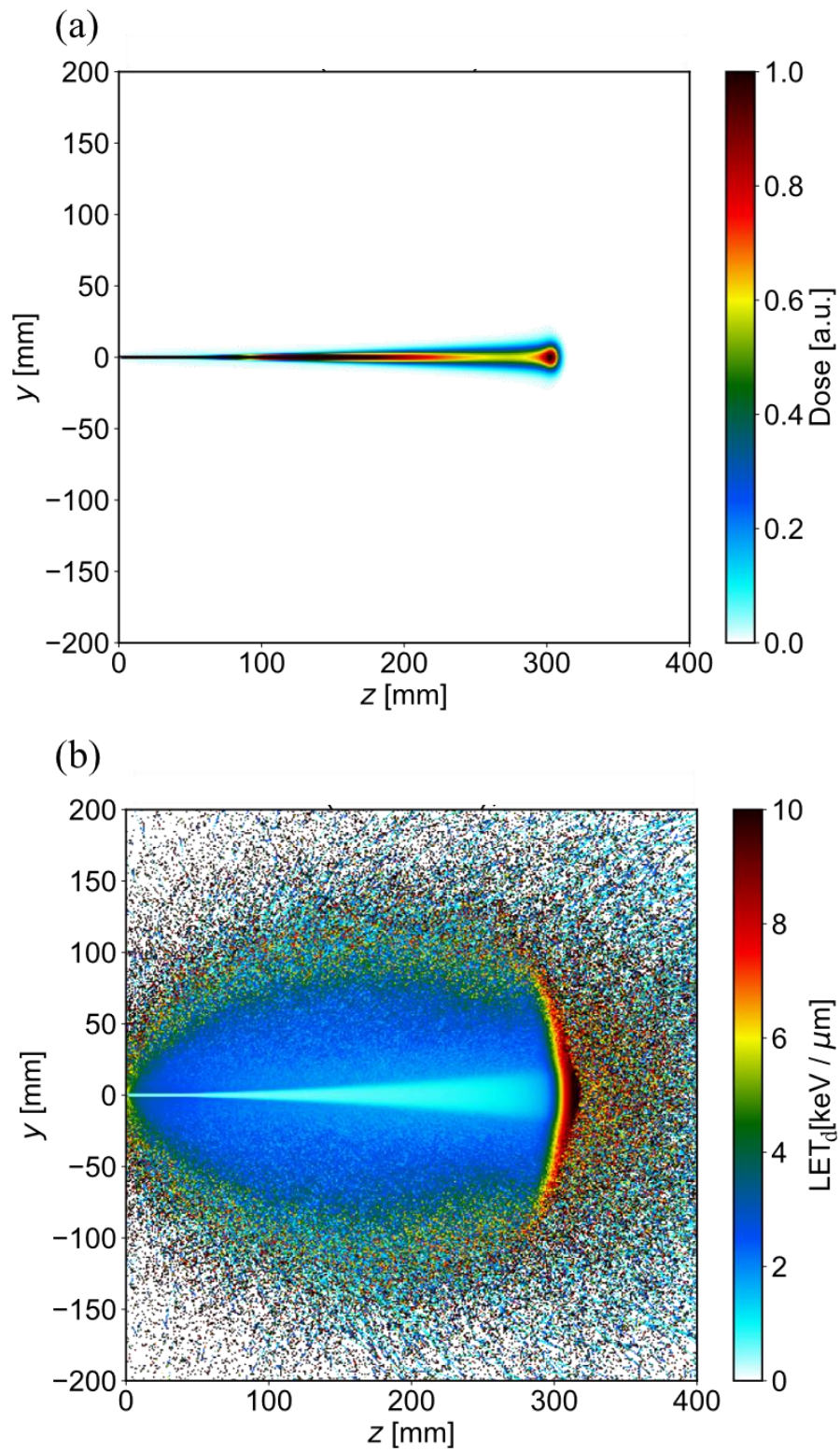


図 3-4 ゼロエミッタンス 220 MeV 陽子ビームの 0 T における y-z 平面上の(a)線量分布と (b)LET_d分布。

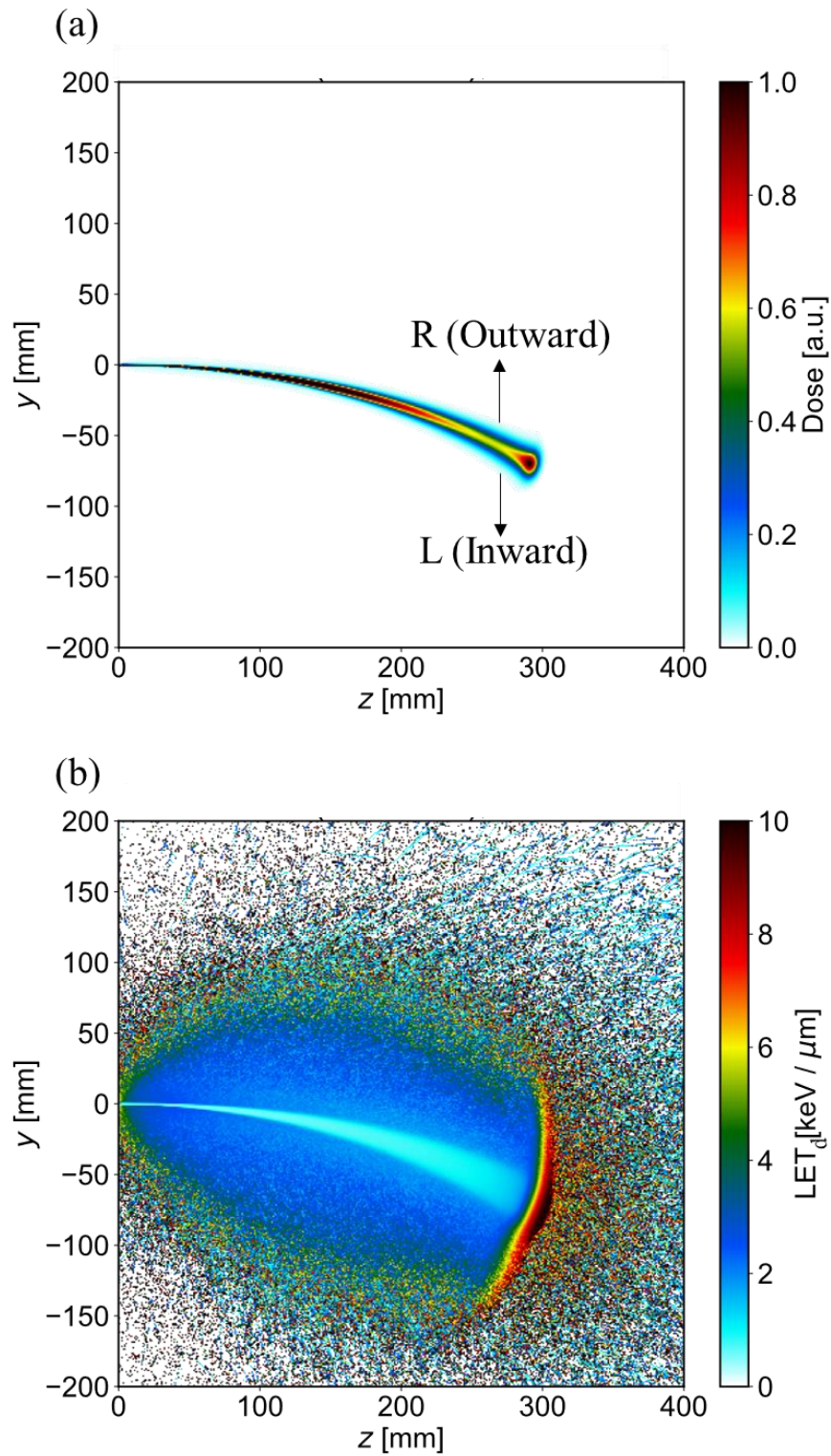


図 3-5 ゼロエミッタンス 220 MeV 陽子ビームの 3 T における y-z 平面上の(a)線量分布と (b)LET_d分布。

図 3-6 では、3 T 磁場中の 70.2, 140.8, 220 MeV 陽子線の BP 深さでの LET_d プロファイルを y 軸に沿って示している。図 3-6 には、線量と E_d のプロファイルが一緒に示されている。70.2 MeV の場合、飛程が短いため、磁場は LET_d のプロファイルにほとんど影響を与えない。ビーム中心から離れた領域では散乱により平均エネルギーが減少するため、 LET_d は増加する (図 3-6 (a))。エネルギーが 140.8 MeV に増加すると、磁場の分光学的効果が表れ、低エネルギーの陽子は内側へ、高エネルギーの陽子は外側へ移動する。この効果によりエネルギー分布の右側が持ち上げられ、その結果、高線量領域の大部分 (ピーク線量の 6% 以上) において、図 3-6 (b) の矢印で示す点まで、 y の増加とともに E_d は増加し、 LET_d は減少する。この効果は 220 MeV ビームにおいて顕著になり、右側でのビーム外周部の散乱による E_d の減少は見られなくなった (図 3-6 (c))。 LET_d は高線量領域 (ピーク線量の 7% 以上) のほとんどで減少し、図 3-6 (c) の矢印の点までは y の増加と共に増加し、その先はほぼ一定になった。Padilla-Cabal らの研究[11]と同様に、線量分布は 140.8 MeV と 220 MeV で非対称な裾部を持ち、 LET_d の非対称性が明確になるが、70.2 MeV では線量の裾部と LET_d がともにほぼ対称であることが確認された。

図 3-7(a)に BP 深さでのプロファイルを式(3.3)により近似した結果、得られた γ_L, γ_R の値と、図 3-7(b)にその γ_L, γ_R から計算した g_{DOSE} を示す。 γ_L, γ_R の大きさは、裾部の線量が大きくなるほど、その値が大きくなる。磁場強度が大きくなるに従い、 γ_R は大きくなり γ_L は小さくなる。70.2 MeV では、 γ_L, γ_R とも磁場に対する大きさの変化は小さく、140.8 MeV では磁場に対してほぼ線形に変化している。220 MeV では、2 T 付近まで γ_L, γ_R ともに 140.8 MeV より大きな傾きで変化しているが、2 T を超えた付近では γ_R の値が飽和している。図 3-7(b)では、 γ_L, γ_R から計算した g_{DOSE} が磁場が強くなると共に大きくなっており、磁場が強くなるほど横方向プロファイルの左右の歪みが大きくなることを示している。また、エネルギーが高いほど g_{DOSE} の値が大きい。これは、エネルギーが高いほど BP 深さへ到達するまでの距離が長く、磁場の影響を受ける距離が長いため、左右の歪みが大きくなることに起因している。

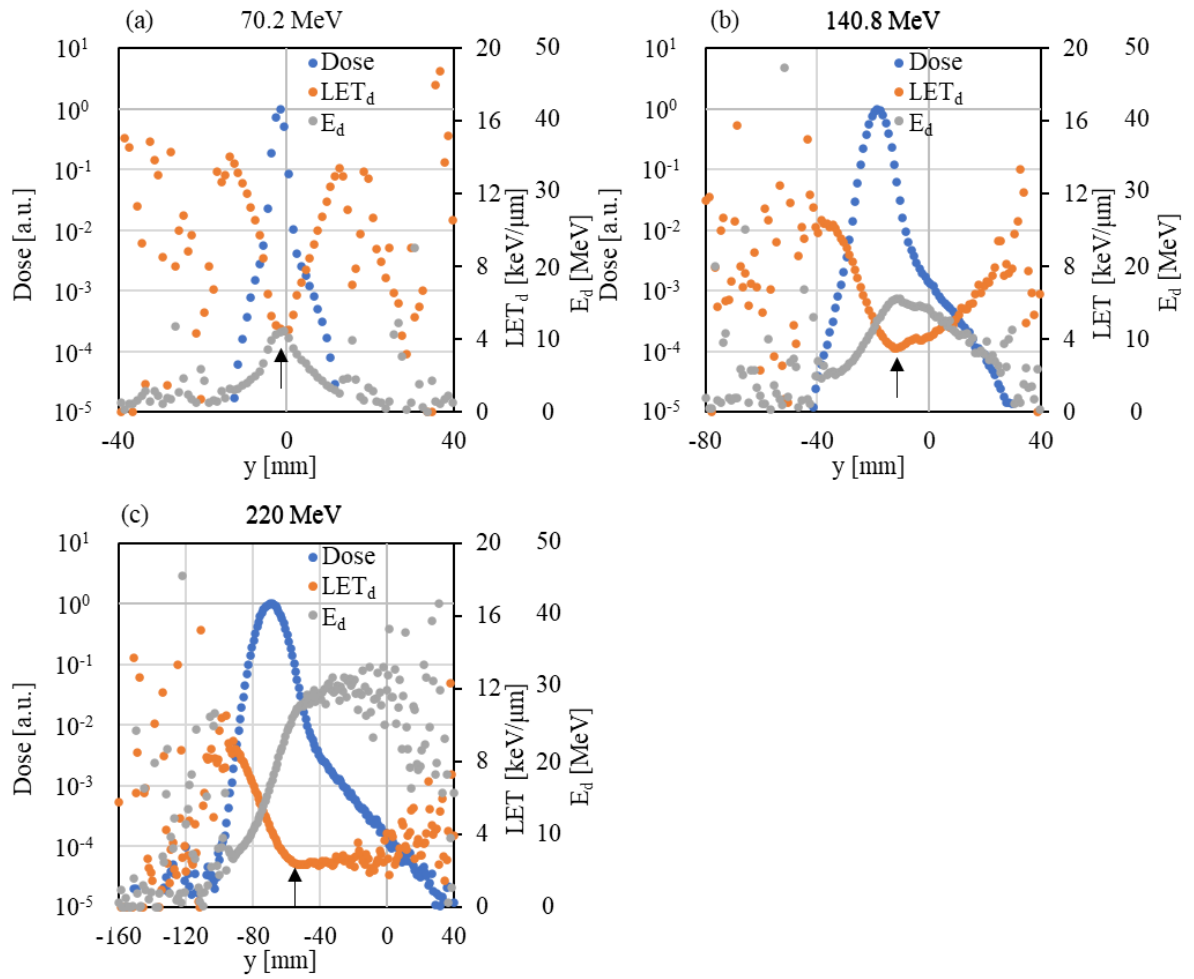


図 3-6 3 T 磁場中の BP 深さにおける線量 (青色点)、LET_d (オレンジ色点)、E_d (灰色点) の y 軸方向の分布。線量分布は対数スケールで示す。(a) 70.2, (b) 140.8, (c) 220 MeV。矢印は LET_d と E_d の変曲点を示す。

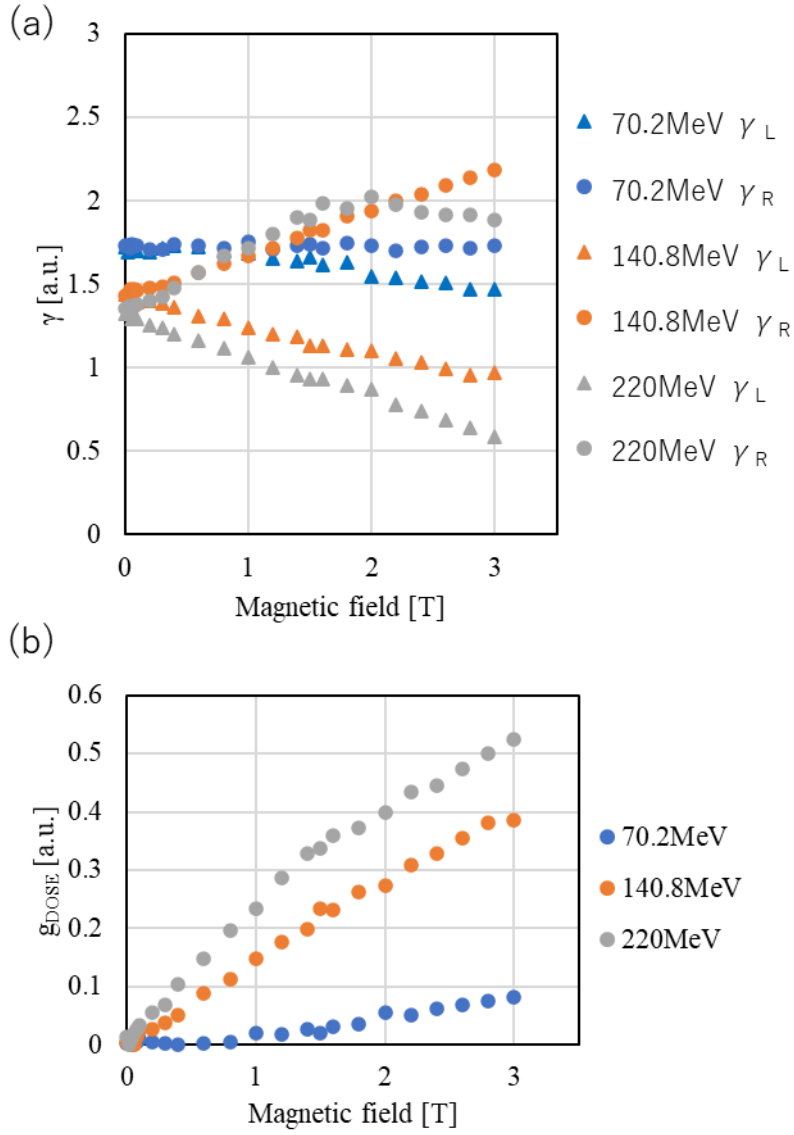


図 3-7 ゼロエミッタンスビームの BP 深さでの線量分布プロファイルを近似した結果。
 (a) パラメータ γ_L, γ_R 、(b) g_{DOSE} 。

図 3-8 は、0 T と 3 T の磁場下でのビーム軌道 (s 軸) に沿った LET_d の分布である。各深さにおいて、最大線量点($LET_{d,C}$)と左右のビームサイドの 50%線量点($LET_{d,L}$ と $LET_{d,R}$) における LET_d 値と一緒にプロットされている。磁場がない場合と 3T 磁場中の 70.2 MeV では、3 つの値は s 軸に沿って縮退しているが、140.8 と 220 MeV では磁場によって縮退が解かれ、BP 近傍の深さにおいて値の違いが大きくなっている。BP 深さより浅い位置の $LET_{d,C}$ は、すべてのエネルギーで磁場の有無による違いはほとんど無かった。

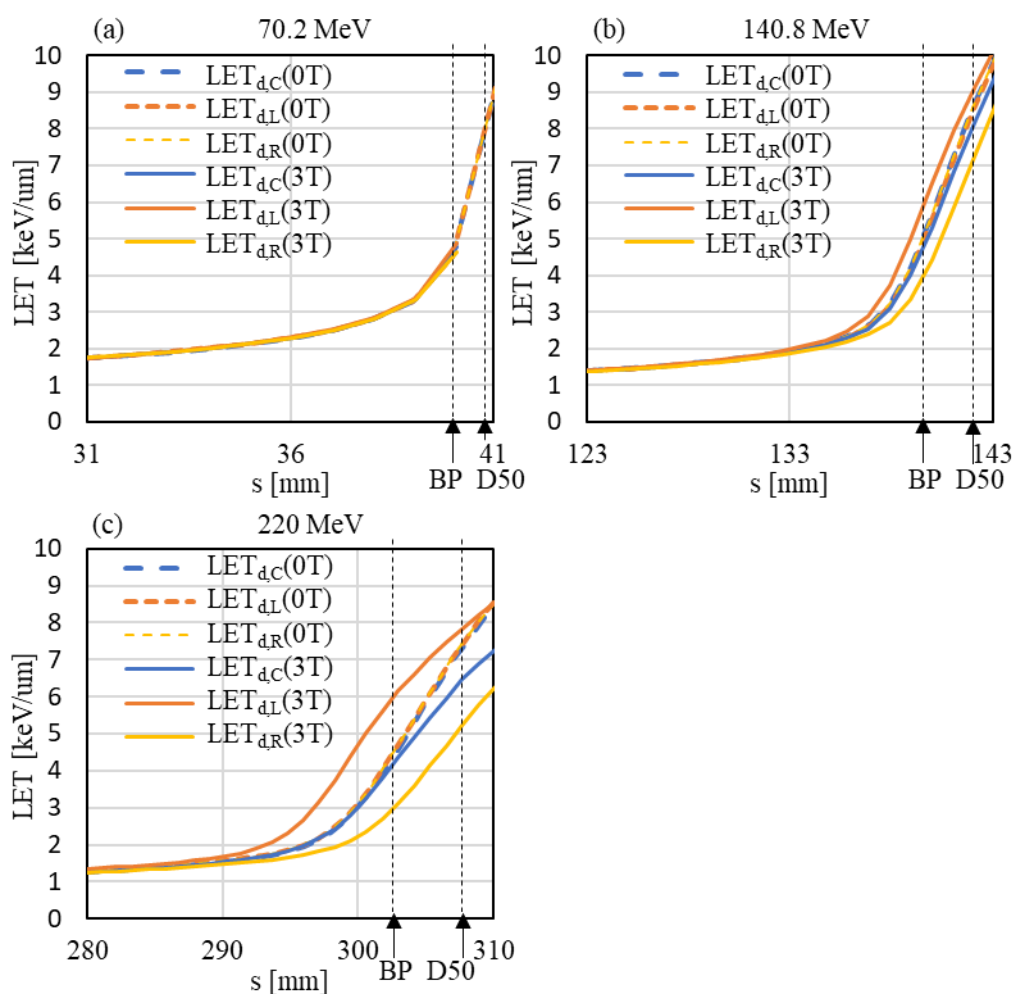


図 3-8 0 T(点線)および 3 T(実線)磁場下でのビーム軌道軸(s 軸)に沿った LET_d プロファイル。ビーム中心の LET_d 値($LET_{d,C}$)と左右のビームサイドの 50%線量点($LET_{d,L}$ と $LET_{d,R}$) を合わせて示している。(a) 70.2, (b) 140.8, (c) 220 MeV。矢印は BP 深さと Distal 側 50% 線量(R_{50})の深さを示す。

図 3-9 は、磁場強度に対する BP 深さの LET_d の横方向の変化を示している。最大線量の 100%、80%、50%、20% の位置で得られた LET_d 値と一緒に示している。0 T、1.5 T、3 T の磁場における BP 深さの LET_d 値を、220 MeV の Distal 側 50% 線量の深さの LET_d 値とともに表にまとめた。70.2 MeV では、3 T までの磁場は LET_d 値にほとんど影響しない。一方、220 MeV では、磁場の増加とともに左ビーム側の LET_d 値は増加し、右ビーム側の値はほぼ線形に減少する。例えば、1.5 T と 3 T の磁場増加による D₂₀ での LET_d の変化は、左ビーム側でそれぞれ 1.1 keV/μm と 2.1 keV/μm、右ビーム側でそれぞれ -1.1 keV/μm と -2.1 keV/μm であった。0 T での値からの偏差は低線量領域でより大きかった。磁場に対する LET_d の挙動は、140.8 MeV では 220 MeV ビーム下よりも 0 T での値からの偏差が小さいが、定性的に同じであった。

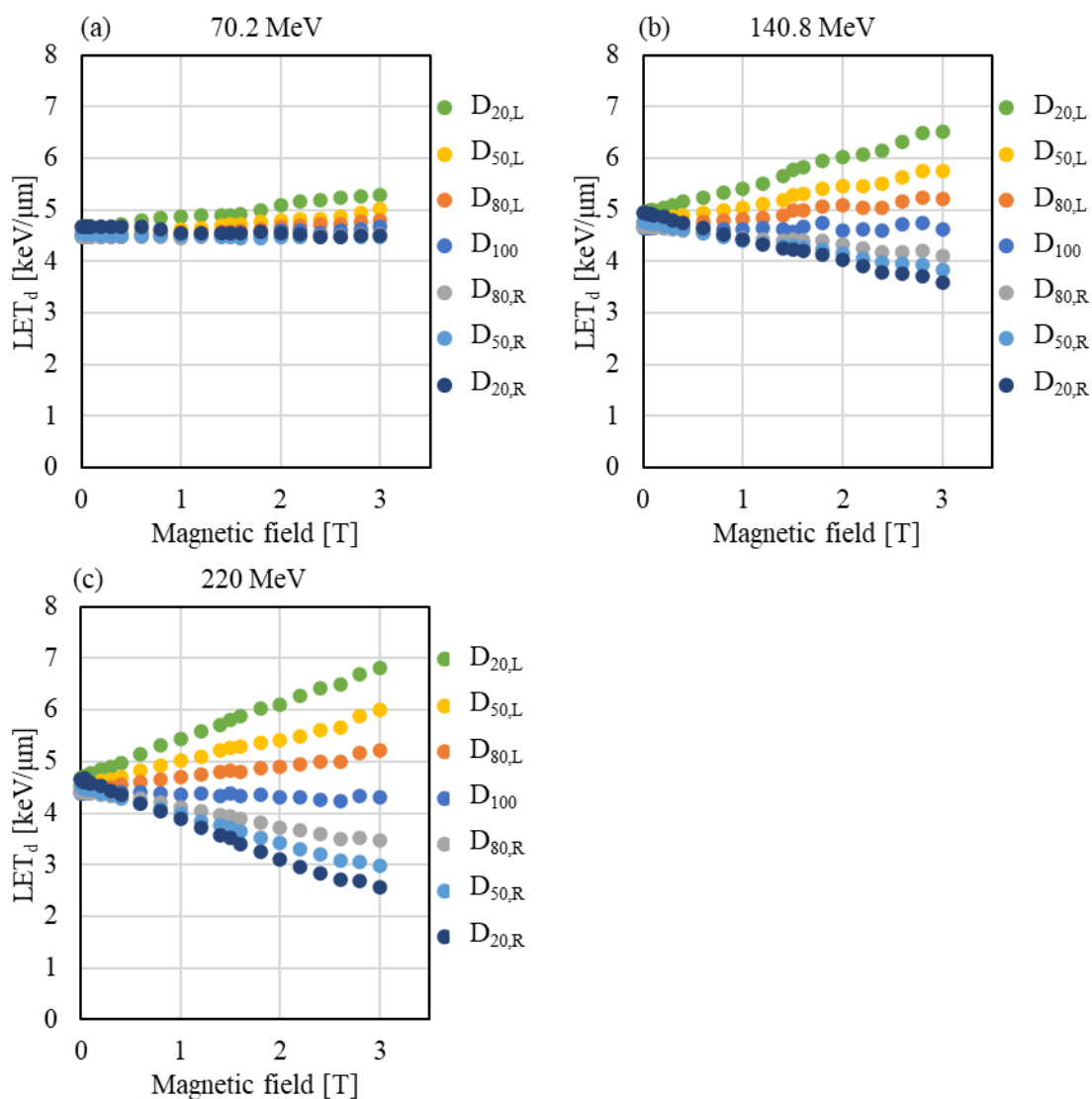


図 3-9 BP 深さにおけるゼロエミッタンスビームの LET_d 値。(a) 70.2, (b) 140.8, (c) 220 MeV。

図 3-6 の結果は、横方向の線量分布が歪むと横方向の LET_d プロファイルが非対称になることを示している。両者の相関を示すために、BP 深さの D₅₀ における LET_d から導き出した g_{LET} (図 3-10 (a)) を、 g_{Dose} に対してプロットした (図 3-10(b))。図 3-9(a)に示すように、 g_{LET} は、図 3-9 に示した LET_d と磁場の線形関係を反映して、磁場強度とともに線形に増加した。図 3-10(b)に示すように、 g_{LET} と g_{Dose} は互いに正の相関があり、異なるエネルギーでの曲線はよく一致した。

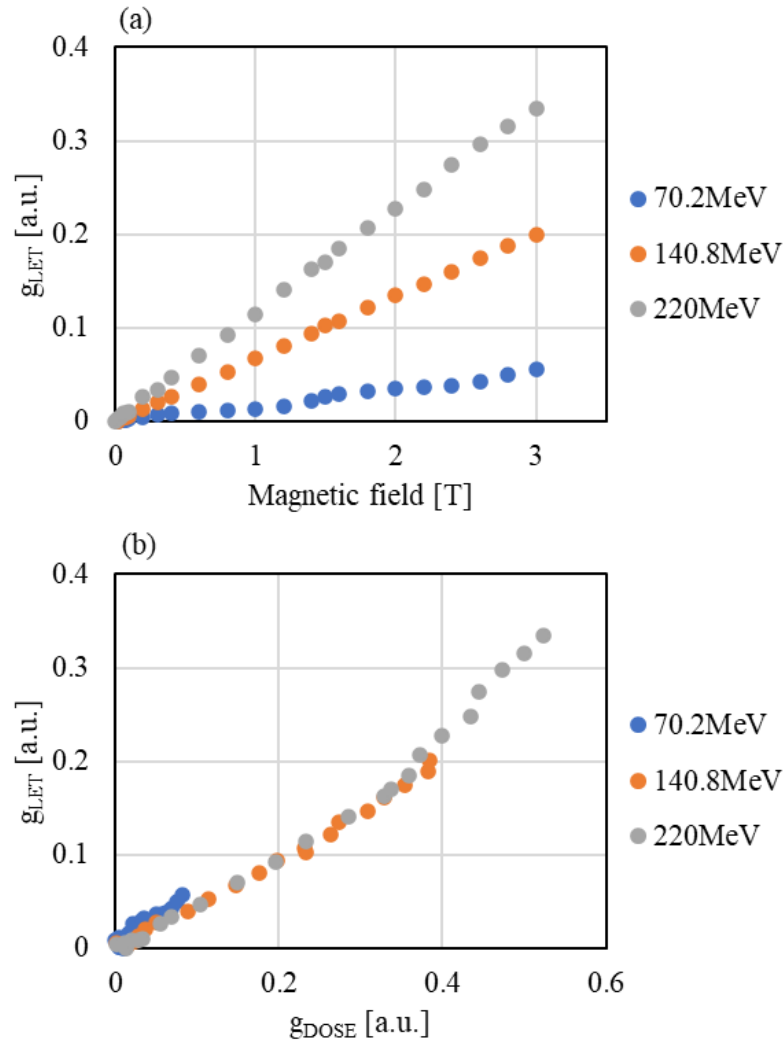


図 3-10 (a) ゼロエミッタンスビームの磁場強度に対する g_{LET} の変化、(b) LET_d と線量分布の非対称性の相関。

3.3.2. 有限エミッタンスビーム

図 3-11 は、3 T 磁場中の有限エミッタンス 220 MeV ビームの線量と LET_d の分布を示している。ゼロエミッタンスビームと同様に、s 軸の周りに高 LET_d 領域のアーチが形成されている。ゼロエミッタンスビームとは異なり、アーチは $y < -110$ mm で 2 つに分かれる。浅い方は主に水中で大きな散乱を受けた陽子により形成され、深い方は照射装置内で大きな散乱を受けた陽子により形成される。深い方は高い LET_d を持つが、分布を形成する陽子の数はごくわずかである。例えば、図 8 の白い点における陽子のフルエンスは、BP 位置でのフルエンスの 0.1% であり、臨床的な重要性は低い。ブラッグピーク位置における LET_d とその統計的不確かさは 4.31 ± 0.02 keV/m である。

図 3-12(a) に有限エミッタンスビームにおける BP 深さでのプロファイルを式(3.3)により近似した結果、得られた γ_L, γ_R の値と、図 3-12(b) にその γ_L, γ_R から計算した g_{DOSE} を示す。70.2 MeV と 140.8 MeV では、 γ_L, γ_R も磁場に対する大きさの変化はほとんどない。220 MeV では、 γ_R が磁場とともに大きくなるが、 γ_L は磁場に対する変化がほとんどない。これらの磁場に対する変化の大きさは、ゼロエミッタンスビームの場合と比べて小さい。

図 3-12(b) に γ_L, γ_R から計算した g_{DOSE} を示す。70.2 MeV と 140.8 MeV では、 γ_L, γ_R の値と同様に磁場が大きくなった場合にも値の変化はほとんどない。220 MeV の場合のみ、磁場の強さとともに大きくなるが、その変化の大きさはゼロエミッタンスビームの場合と比べて小さい。

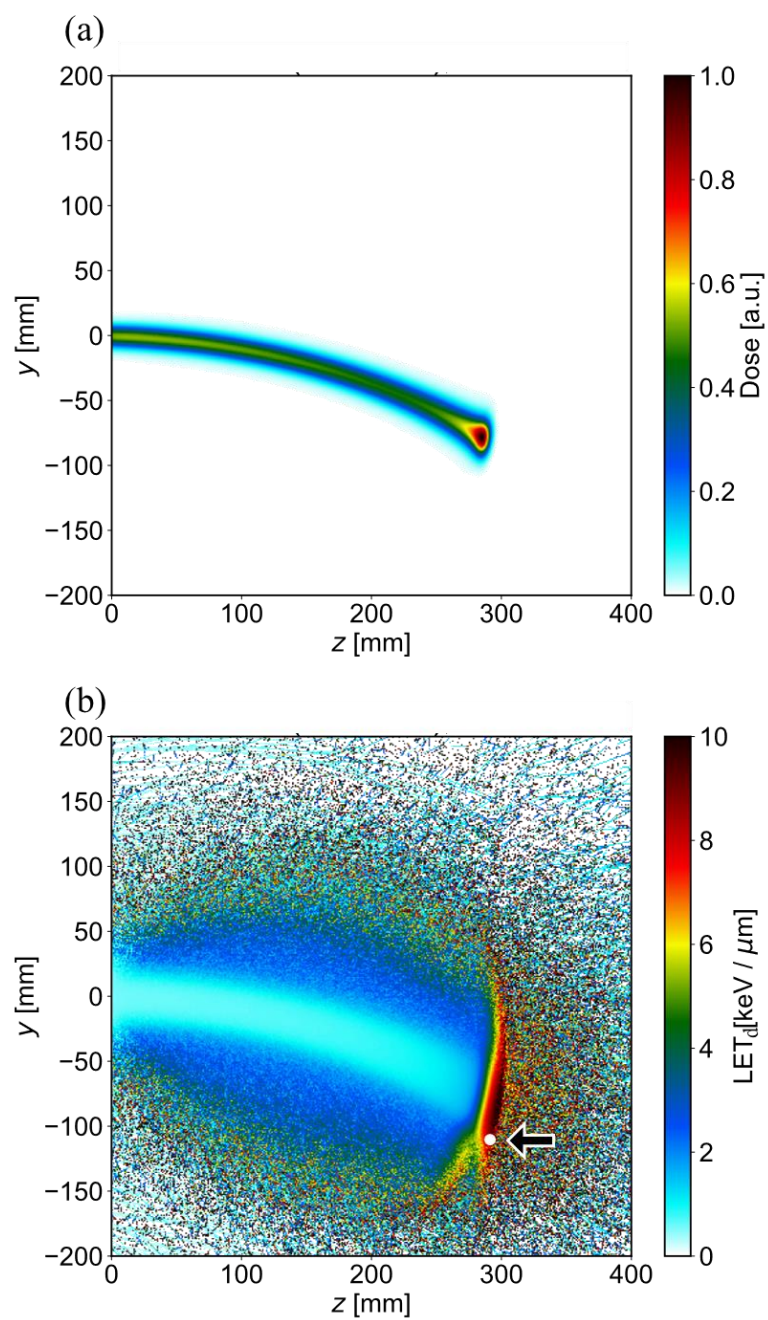


図3-11 3 T の磁場下における有限エミッタンス 220 MeV 陽子ビームの y - z 平面での線量と LET_d の分布。白点におけるフルエンスは BP 位置におけるフルエンスの 0.1%。

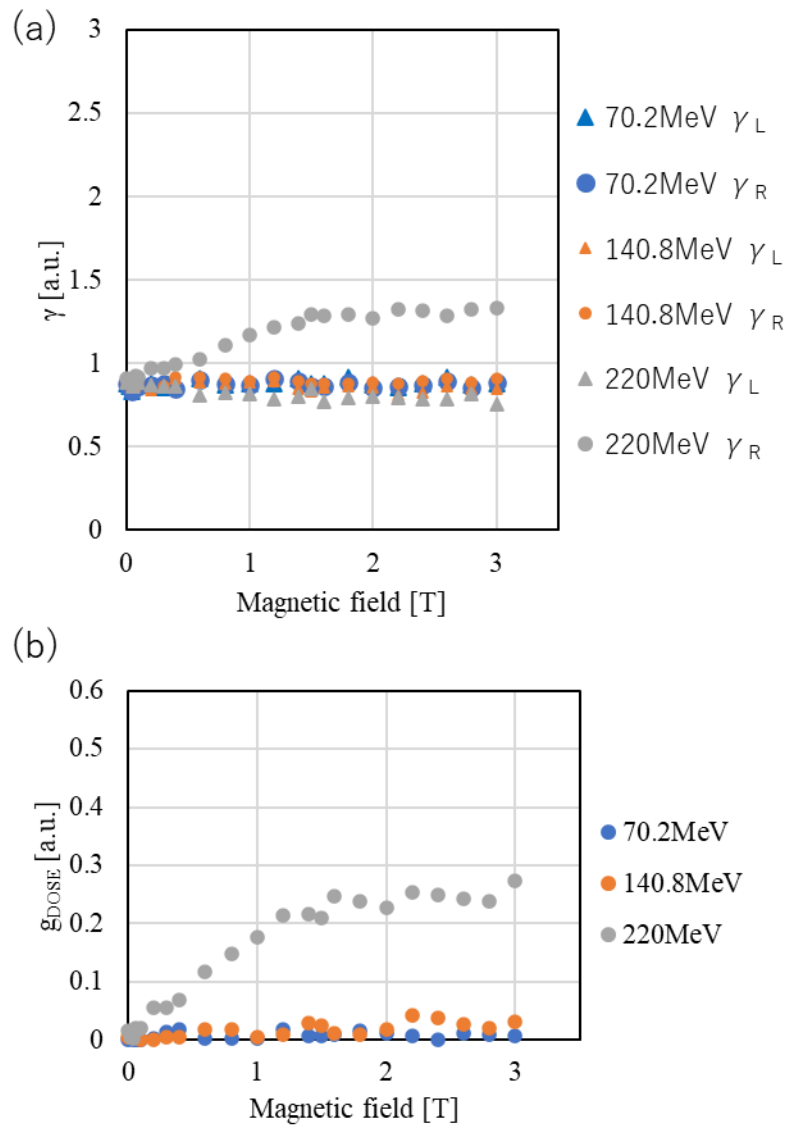


図 3-12 有限エミッタンスビームの BP 深さでの線量分布プロファイルを近似した結果。

(a) パラメータ γ_L と γ_R 、(b) g_{DOSE} 。

図 3-13 は、有限エミッタンスビームにおける BP 深部の LET_d の磁場強度に対する変化をプロットしたものである。プロットしたデータのうち、BP 深部の 0、1.5、3 T 磁場での LET_d 値を、220 MeV の Distal 側 50%線量の深さでの LET_d 値とともに表にまとめた。70.2 MeV の場合、 LET_d 値は横方向にはほとんど縮退しており、磁場の影響はほとんど受けていない。220 MeV と 140.8 MeV のビームの LET_d の挙動は、図 3-8 のゼロエミッタンスビームと同様である。すなわち、磁場の増加とともに左側の LET_d 値は増加するが、右側のそれはほぼ線形に減少した。しかし、磁場による影響はゼロエミッタンスの場合と比べて小さい。例えば、220 MeV において、3 T での $D_{20,L}$ 点と $D_{20,R}$ 点の LET_d 値の差は、有限エミッタンスビームでは $3.5 \text{ keV}/\mu\text{m}$ であったが、ゼロエミッタンスビームでは $4.2 \text{ keV}/\mu\text{m}$ であった。

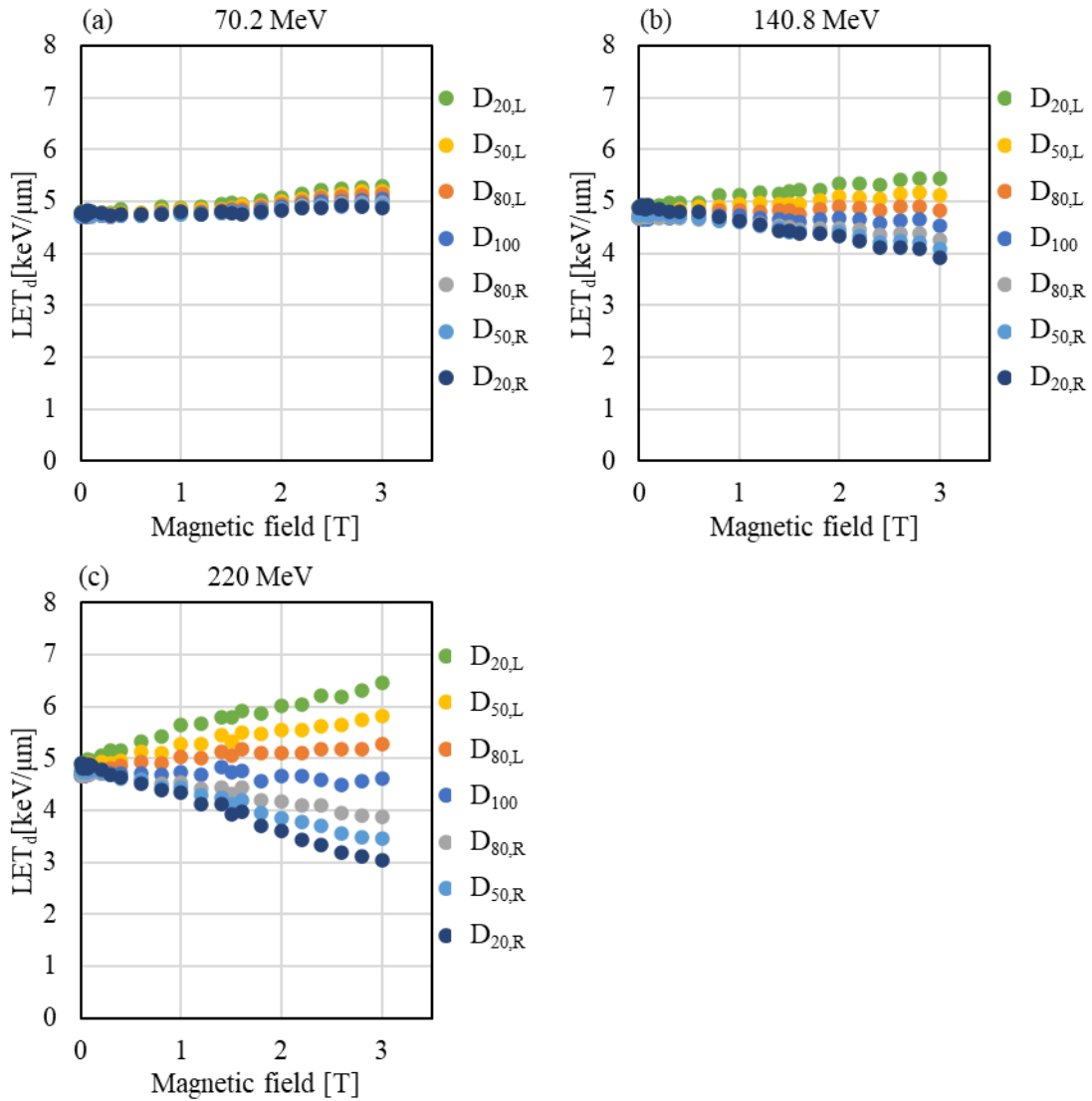


図 3-13 BP 深さでの有限エミッタンスビームの磁場強度に対する LET_d 値。(a) 70.2, (b) 140.8, (c) 220 MeV。

図 3-14 は、有限エミッタンスビームにおける g_{LET} の磁場強度に対する変化と、 g_{Dose} との相関を示したものである。図 3-14(a) に示すように、 g_{LET} は磁場強度に対して直線的に増加するが、その増加率はゼロエミッタンスビームの場合より小さい。図 3-14 (b) に示すように、220 MeV と 140.8 MeV のビームでは g_{LET} と g_{Dose} の間に正の相関が見られたが、異なるエネルギーのデータ間で見られた一致（図 3-10(b)）は観察されなかった。70.2 MeV ビームでは、 g_{LET} と g_{Dose} の両方が小さく、相関を特定することは困難であった。

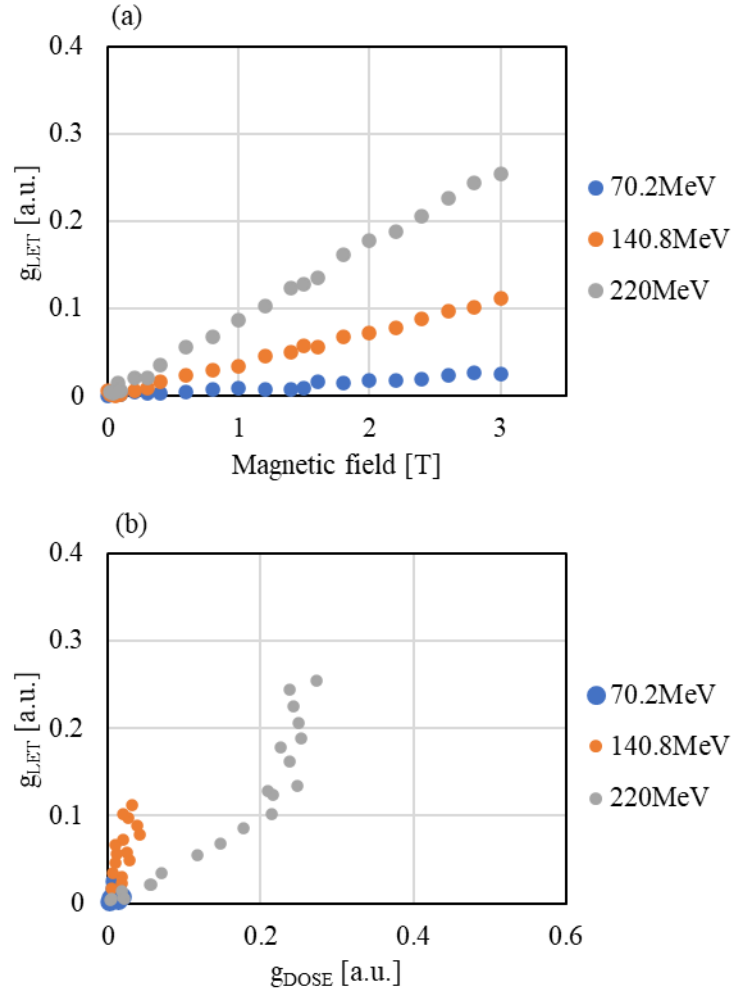


図 3-14 (a) 有限エミッタンスビームの磁場強度に対する g_{LET} の変化、(b) LET_d と線量分布の非対称性の相関。

3.3.3. 走査分布の LET_d 分布

図 3-15 は、3 T の磁場中で 220 MeV のビームをスキャンしたときの線量と LET_d の分布を示したものである。高線量領域の LET_d は横方向には変化していないが、磁場端で左右非対称が見られた（矢印で示す）。ブラッグピークの深さでの走査分布の中心における LET_d とその統計的不確かさは $4.57 \pm 0.06 \text{ keV}/\mu\text{m}$ である。

図 3-16 は、0 T と 3 T の磁場下における BP 深さの横方向の線量と LET_d の分布である。220 MeV、無磁場では、LET_d は散乱によるエネルギー減少のため、左右のペナンブラで $4.3 \text{ keV}/\mu\text{m}$ (磁場中心) から $4.5 \text{ keV}/\mu\text{m}$ (D₂₀) とわずかに増加し、3T 磁場では左で $1.4 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 増加、右で $1.1 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 減少していることがわかる。LET_d の横方向の変化はエネルギーの減少に伴い減少し、70.2 MeV では磁場の存在に関わらずほぼ平坦な LET_d 分布が観測された。

図 3-17 は、磁場中心 (D₁₀₀) と左右のペナンブラの 80%、50%、20% の線量点における LET_d の値を示している。ゼロエミッタンスビームおよび有限エミッタンスビームの結果(図 3-9 と図 3-13) と同様に、70.2 MeV の LET_d は 3T までの磁場の影響をほとんど受けず、220 MeV と 140.8 MeV ビームでは、LET_d 分布の左右差は磁場の増加とともに徐々に拡大する。1.5 T と 3 T の磁場中では、磁場の増加による D₂₀ での LET_d の変化は、左側でそれぞれ $0.7 \text{ keV}/\mu\text{m}$ と $1.2 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 、右側でそれぞれ $-0.8 \text{ keV}/\mu\text{m}$ と $-1.3 \text{ keV}/\mu\text{m}$ であった。

表 3-1 にブラッグピーク深さ、表 3-2 にブラッグピークより深い側の線量 50% 深さにおける LET_d の値を示す。ゼロエミッタンスビーム、有限エミッタンスビーム、走査分布に対し、磁場 0 T、1.5 T、3 T のそれぞれ横方向 7 か所についてまとめた。

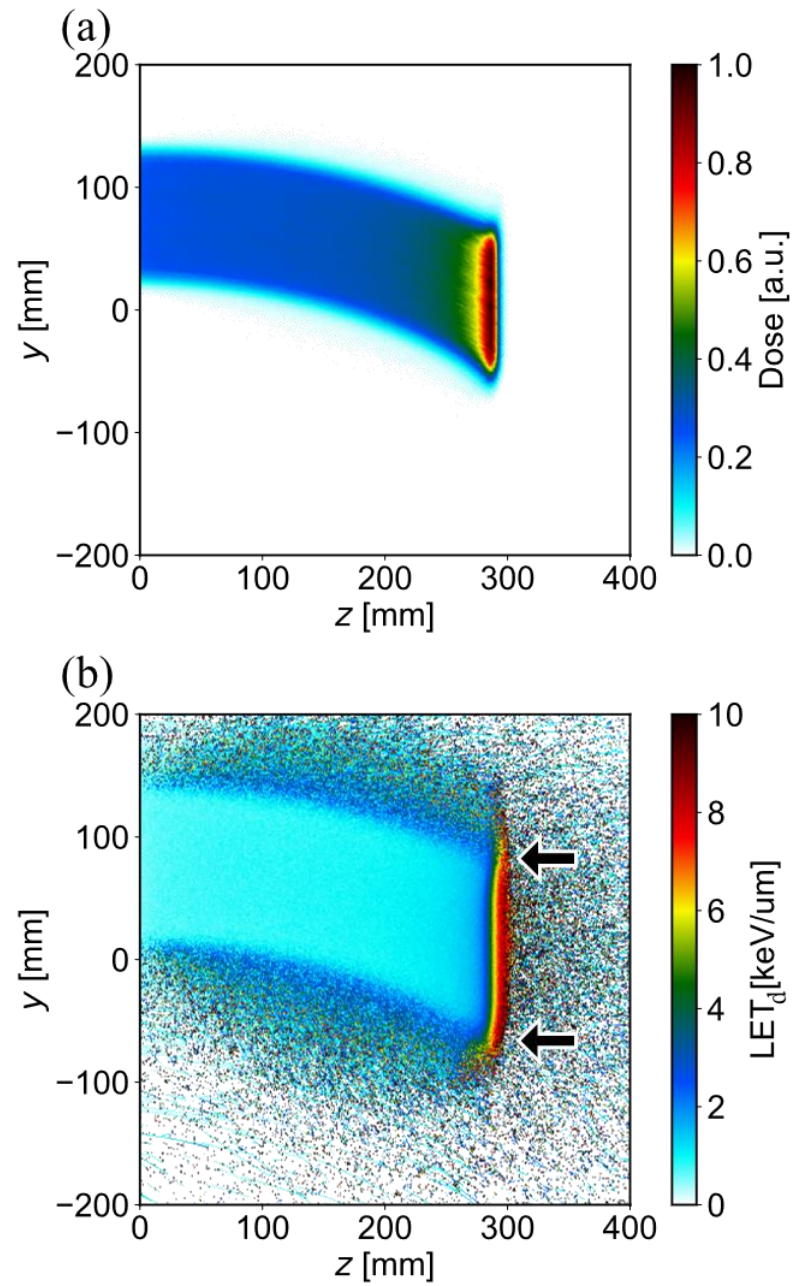


図 3-15 磁場 3 T で 220 MeV をスキャンした場合の y-z 平面における(a)線量と(b) LET_d の分布。矢印の位置に左右の非対称性が表れている。

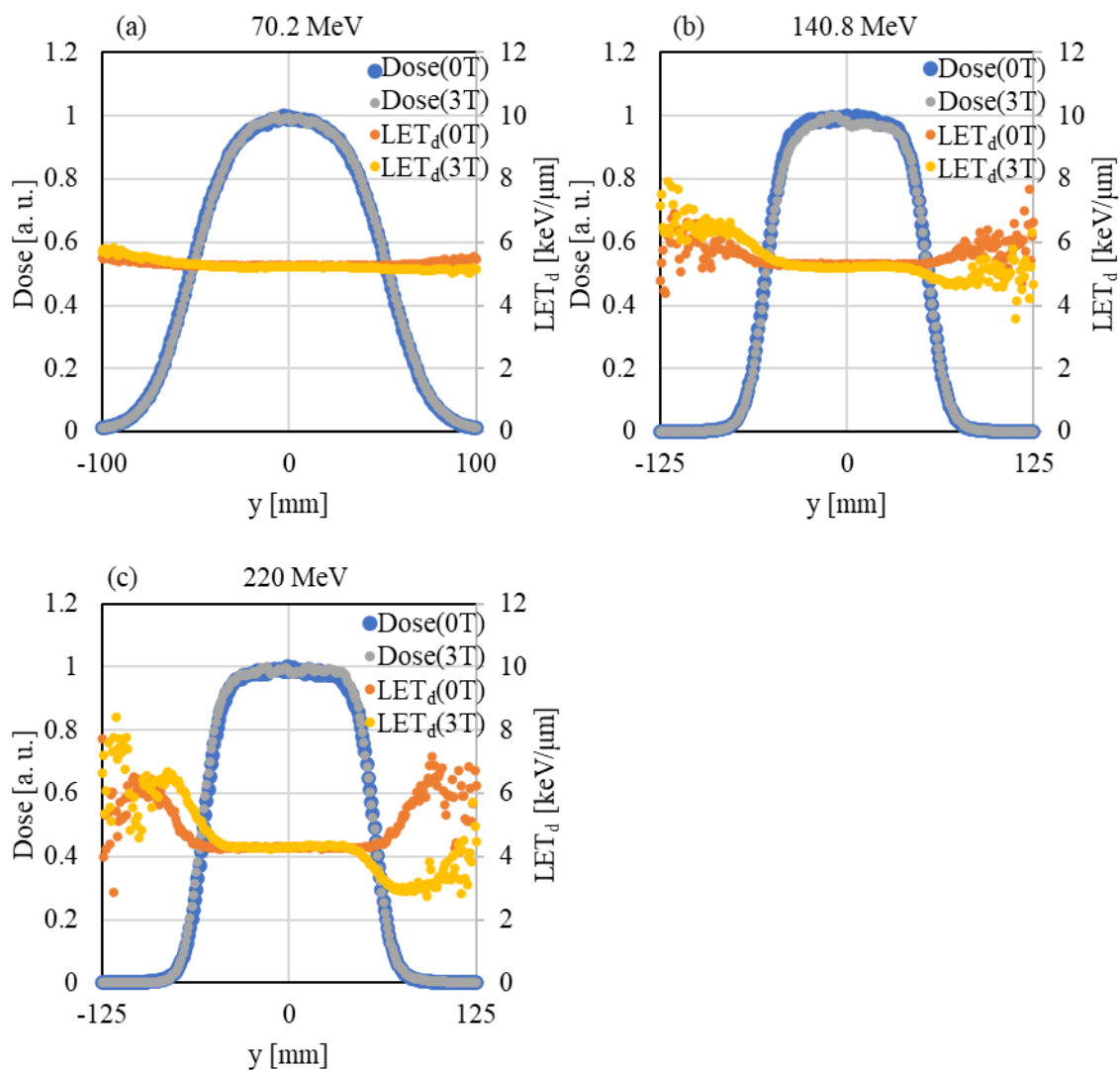


図 3-16 横方向 y 軸上の線量分布 (0 T : 青色点、3 T : 灰色点) および LET_d 分布 (0 T : オレンジの点、3 T : 黄色の点)。(a) 70.2, (b) 140.8, (c) 220 MeV。

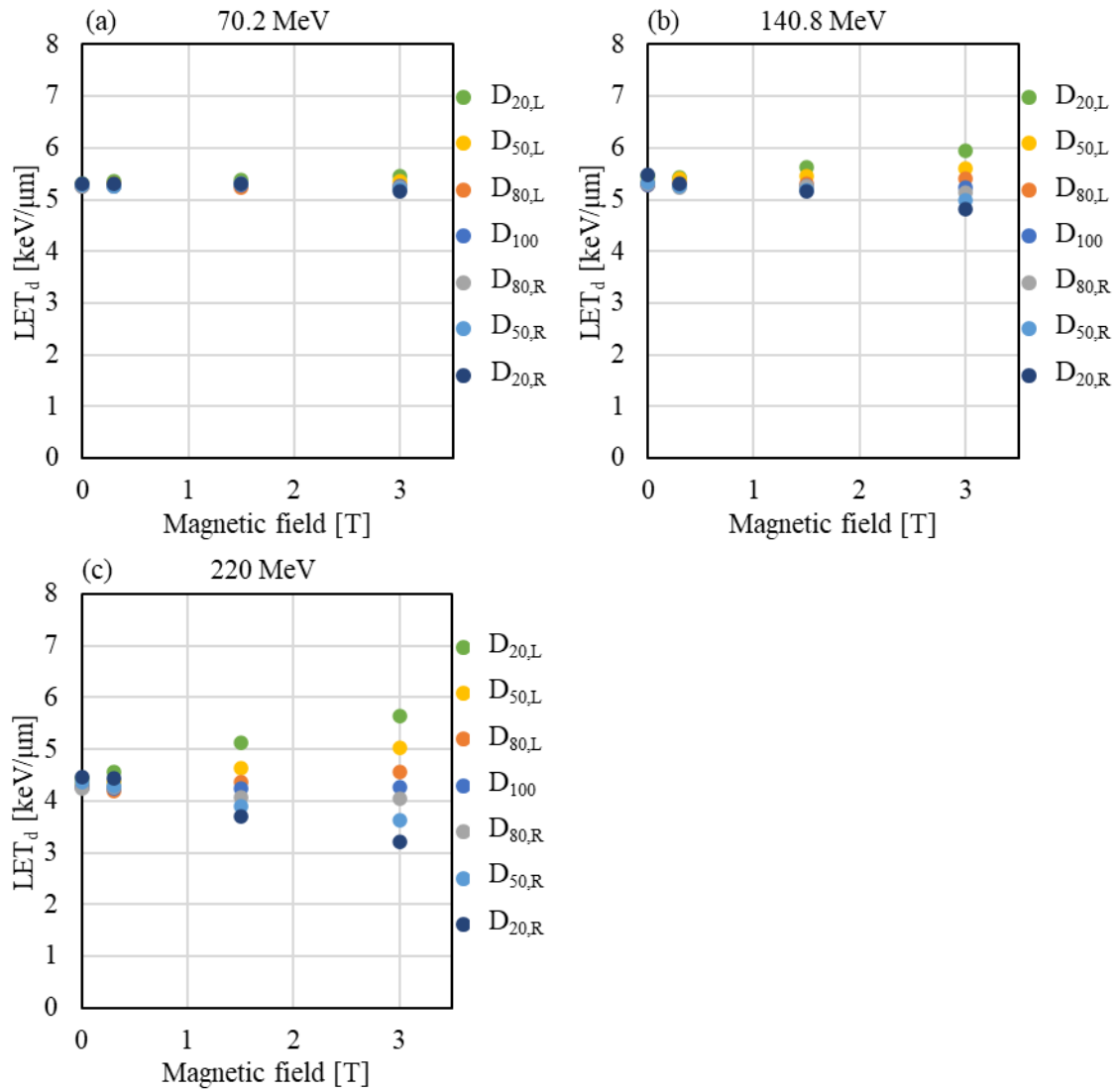


図 3-17 BP 深部における磁場強度に対する走査分布の LET_d 値。(a) 70.2, (b) 140.8, (c) 220 MeV。D100、D80、D50、D20 は中心線量のそれぞれ 100%、80%、50%、20%の位置、L と R はそれぞれビームの左側と右側を示す。

表 3-1 ブラッグピーク深さにおける LET_d の値 (keV/ μ m)

Energy	70.2 MeV			140.8 MeV			220 MeV		
Magnetic Field	0 T	1.5 T	3 T	0 T	1.5 T	3 T	0 T	1.5 T	3 T
Zero-emittance pencil beam									
D _{20,L}	4.68	4.90	5.29	4.95	5.77	6.52	4.68	5.80	6.81
D _{50,L}	4.54	4.71	5.01	4.76	5.29	5.76	4.52	5.26	5.99
D _{80,L}	4.49	4.58	4.79	4.68	4.98	5.21	4.43	4.82	5.22
D ₁₀₀	4.46	4.51	4.67	4.64	4.58	4.62	4.39	4.38	4.31
D _{80,R}	4.49	4.47	4.54	4.68	4.42	4.12	4.41	3.94	3.48
D _{50,R}	4.54	4.47	4.47	4.76	4.30	3.84	4.52	3.73	2.99
D _{20,R}	4.67	4.56	4.51	4.93	4.24	3.59	4.66	3.51	2.56
Finite-emittance pencil beam									
D _{20,L}	4.80	4.97	5.30	4.89	5.19	5.43	4.86	5.79	6.46
D _{50,L}	4.73	4.88	5.19	4.77	4.96	5.11	4.74	5.34	5.81
D _{80,L}	4.73	4.86	5.14	4.69	4.82	4.82	4.68	5.06	5.27
D ₁₀₀	4.70	4.82	5.06	4.68	4.64	4.52	4.67	4.75	4.61
D _{80,R}	4.74	4.79	4.98	4.69	4.49	4.25	4.71	4.33	3.88
D _{50,R}	4.72	4.78	4.94	4.72	4.42	4.08	4.76	4.13	3.45
D _{20,R}	4.78	4.78	4.88	4.88	4.44	3.93	4.92	3.93	3.04
Scanned field									
D _{20,L}	5.31	5.38	5.46	5.45	5.62	5.94	4.45	5.13	5.65
D _{50,L}	5.27	5.28	5.35	5.34	5.44	5.60	4.35	4.65	5.02
D _{80,L}	5.26	5.24	5.27	5.27	5.31	5.40	4.27	4.37	4.55
D ₁₀₀	5.25	5.27	5.26	5.29	5.27	5.24	4.28	4.24	4.27
D _{80,R}	5.25	5.32	5.23	5.30	5.25	5.15	4.25	4.07	4.04
D _{50,R}	5.28	5.31	5.20	5.34	5.20	5.00	4.36	3.89	3.63
D _{20,R}	5.31	5.32	5.17	5.47	5.16	4.81	4.47	3.70	3.20

表 3-2 ブラッグピークより深い側の 50%線量深さにおける LET_d の値 (keV/μm)

Energy	70.2 MeV			140.8 MeV			220 MeV		
Magnetic Field	0 T	1.5 T	3 T	0 T	1.5 T	3 T	0 T	1.5 T	3 T
Zero-emittance pencil beam									
D _{20,L}	8.80	9.21	9.71	8.76	9.27	9.83	7.47	8.27	8.65
D _{50,L}	8.60	8.91	9.30	8.62	8.91	9.32	7.35	7.89	8.14
D _{80,L}	8.51	8.68	8.96	8.55	8.67	8.90	7.33	7.60	7.66
D ₁₀₀	8.47	8.52	8.64	8.52	8.36	8.33	7.28	7.18	6.81
D _{80,R}	8.51	8.42	8.39	8.55	8.15	7.88	7.36	6.86	6.23
D _{50,R}	8.60	8.38	8.23	8.61	8.03	7.52	7.39	6.64	5.65
D _{20,R}	8.80	8.47	8.20	8.75	7.93	7.14	7.52	6.40	4.99
Finite-emittance pencil beam									
D _{20,L}	9.23	9.18	8.70	8.51	8.93	9.11	7.50	8.07	8.19
D _{50,L}	9.18	9.06	8.59	8.56	8.80	8.85	7.37	7.79	7.78
D _{80,L}	9.15	9.05	8.51	8.52	8.72	8.67	7.31	7.51	7.37
D ₁₀₀	9.15	8.98	8.38	8.49	8.58	8.39	7.36	7.21	6.72
D _{80,R}	9.15	8.96	8.29	8.52	8.42	8.17	7.35	6.97	6.29
D _{50,R}	9.16	8.93	8.21	8.51	8.36	8.00	7.42	6.77	5.79
D _{20,R}	9.19	8.95	8.15	8.61	8.31	7.73	7.48	6.61	5.30
Scanned field									
D _{20,L}	8.10	8.09	8.08	8.29	8.43	8.87	7.91	8.31	8.80
D _{50,L}	8.08	7.98	8.21	8.31	8.23	8.69	7.72	7.79	8.07
D _{80,L}	8.06	7.99	8.03	8.26	8.07	8.52	7.53	7.68	8.10
D ₁₀₀	8.03	8.01	8.01	8.24	8.13	8.38	7.69	7.54	7.37
D _{80,R}	8.04	8.07	7.93	8.33	8.08	8.35	7.75	7.39	7.36
D _{50,R}	8.08	8.02	7.94	8.33	8.06	8.16	7.88	7.14	6.98
D _{20,R}	8.17	8.11	7.88	8.36	7.96	7.81	8.05	7.34	6.49

3.3.4. 体積分布の LET_d 分布

図 3-18 から図 3-20 に 3 T の磁場下における体積分布の線量と LET_d を示す。図 3-18 は $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ 、図 3-18 は $5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$ 、図 3-18 は $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ の分布である。それぞれの線量分布に縦線で示す線上の線量と LET_d のプロファイルを図 21 から図 23 に示す。7 つの横方向線量点 ($D_{20,L}$, $D_{50,L}$, $D_{80,L}$, D_{100} , $D_{80,R}$, $D_{50,R}$, $D_{20,R}$) における LET_d の値は標的のサイズ毎に表 3-3 から表 3-5 にまとめた。図 3-19 の線量分布の中心における LET_d の統計的不確かさは $1.99 \pm 0.19 \text{ keV}/\mu\text{m}$ であった。

図 3-19 と表 3-4 に示すように、中型の体積分布 ($5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$) では、 LET_d の歪みは Distal で最も大きく、次いで Central、Proximal である。例えば、 $D_{20,L}$ と $D_{20,R}$ の位置での LET_d の差は、Proximal では $2.83 \text{ keV}/\mu\text{m}$ であったが、Distal では $4.03 \text{ keV}/\mu\text{m}$ に増加した。体積分布が $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ より大きい場合、 $D_{20,L}$ と $D_{20,R}$ の位置での LET_d の差は小さくなり、深さへの依存性は小さくなる。図 3-20 および表 3-5 に示すように、深さが $d = 19 \text{ cm}$ (Proximal) から $d = 27 \text{ cm}$ (Distal) まで変化すると、 $2.41 \text{ keV}/\mu\text{m}$ から $2.97 \text{ keV}/\mu\text{m}$ に変化する。 $5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$ に比べて $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ の体積分布の LET_d の歪みが小さいのは、ペンスルビームの重なり程度が大きいことに関連していると思われる。解析したすべての体積分布の大きさや深さにおいて、左右の D_{20} 位置の LET_d の差は $2 \text{ keV}/\mu\text{m}$ より大きい。

図 3-20 と表 3-5 に示すように、ペナンブラ領域での LET_d の変動は、3 つの深さすべてにおいて、ビーム内側でビーム外側よりも大きくなっていることがわかる。例えば、 D_{100} から $D_{20,L}$ までの LET_d の変動は $2.24 \text{ keV}/\mu\text{m}$ であるのに対し、中心深さの D_{100} から $D_{20,R}$ までは $-0.53 \text{ keV}/\mu\text{m}$ であった。表 3-4、表 3-6 に示すように、この傾向は解析したすべての体積分布で同様であった。

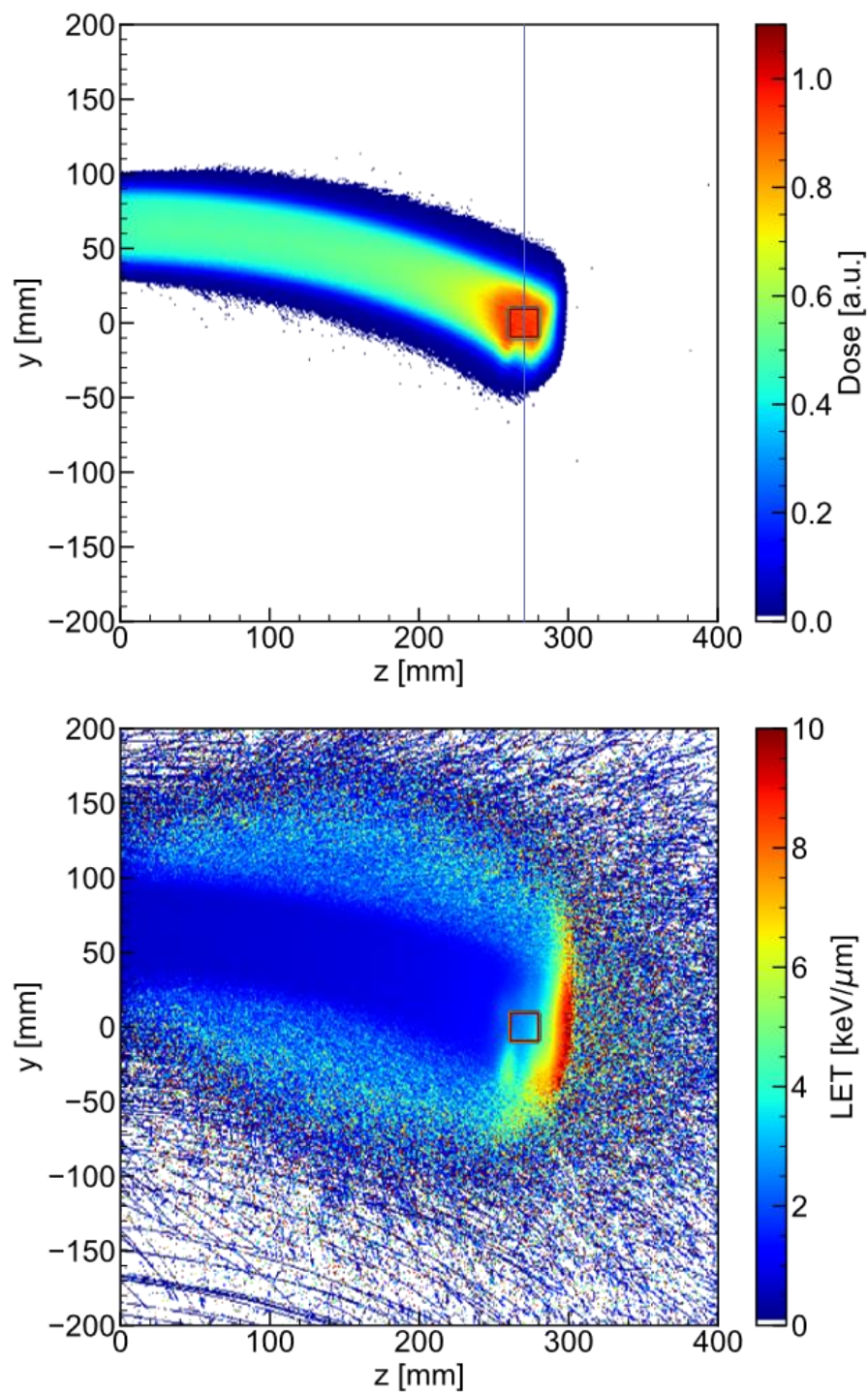


図 3-18 $2 \times 2 \times 2$ cm³ の線量分布と LET_d 分布。
縦線は図 3-21 のプロファイル位置を示す。

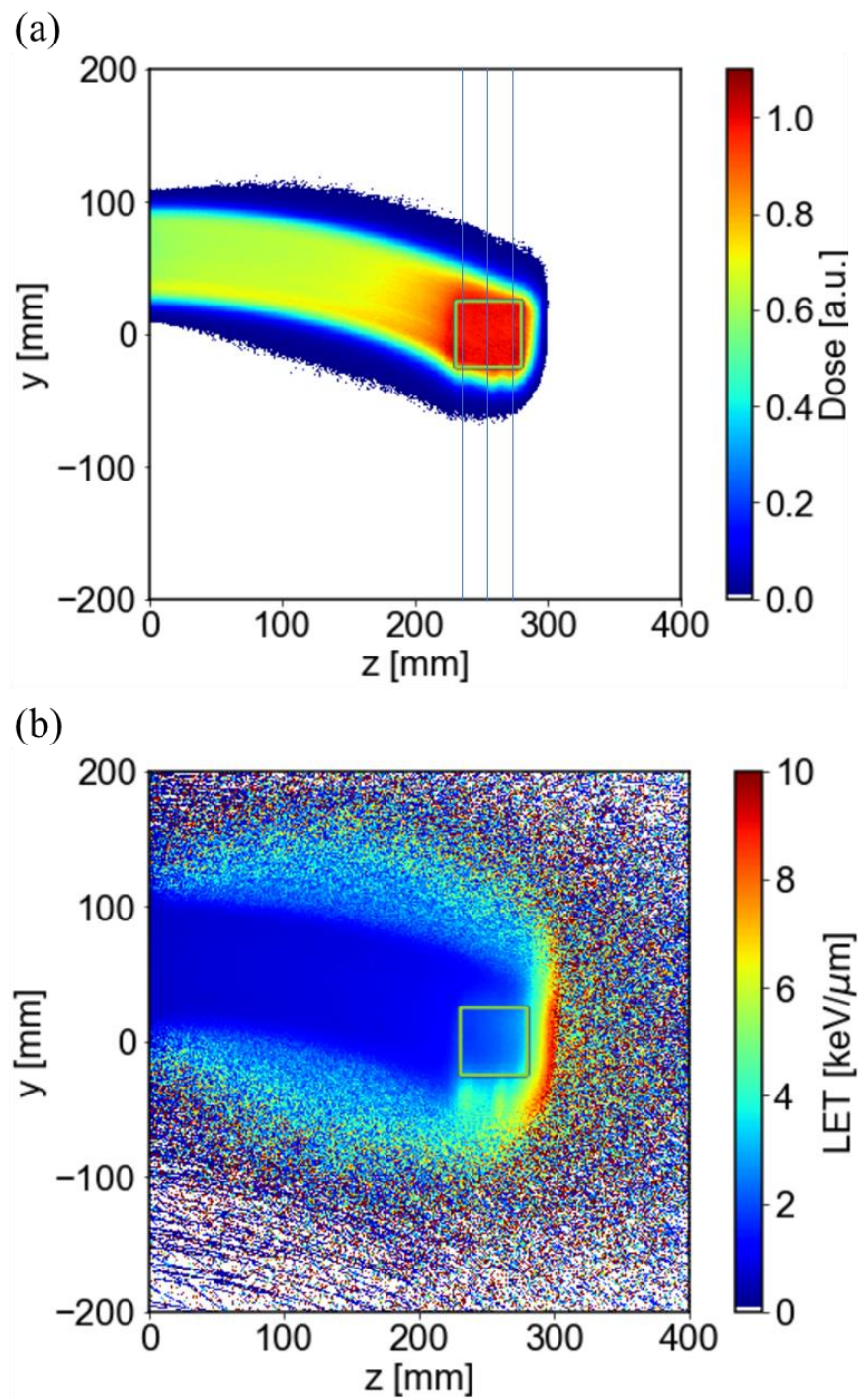


図 3-19 $5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$ の線量分布と LET_d 分布。
縦線は図 3-22 のプロファイル位置を示す。

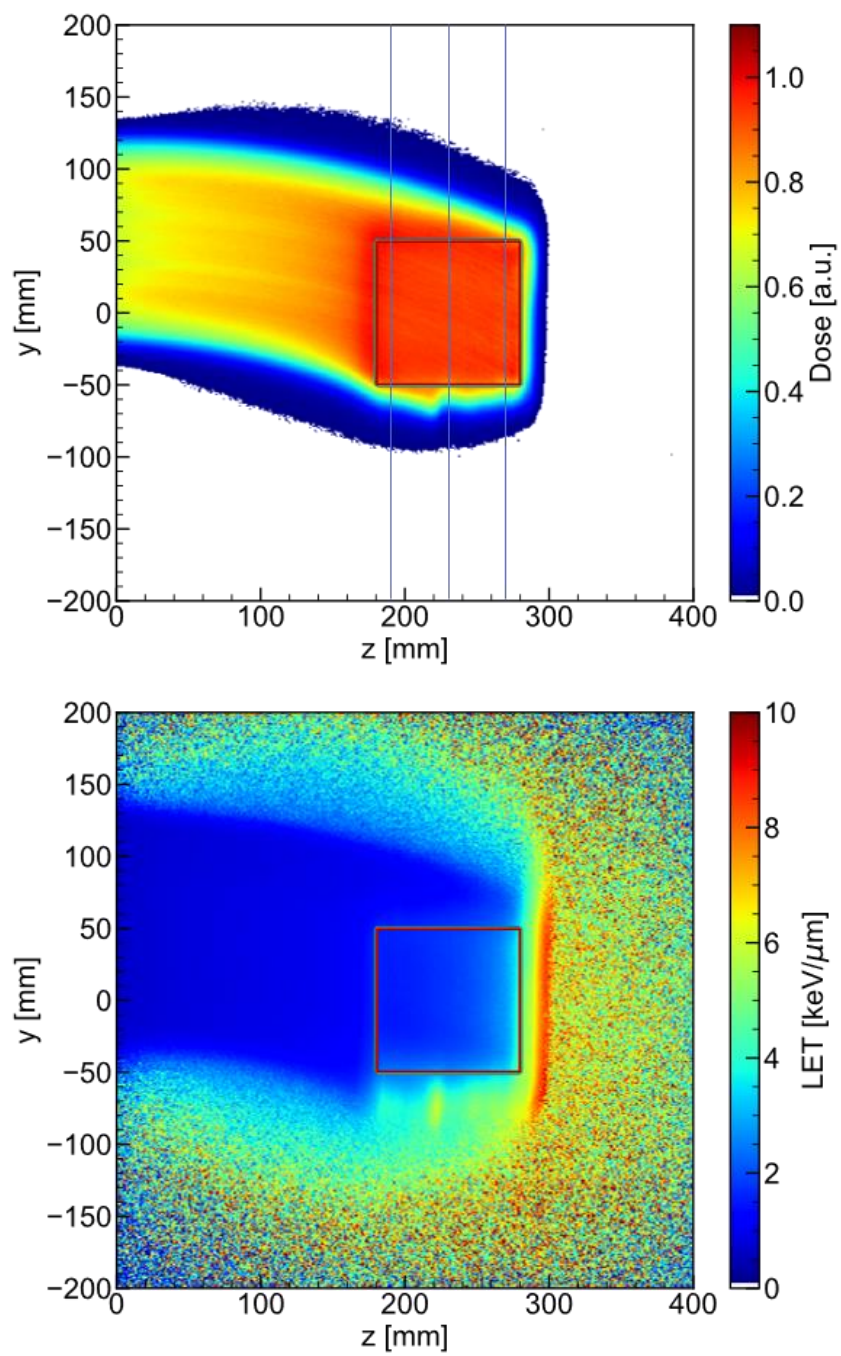


図 3-20 $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ の線量分布と LET_d 分布.
縦線は図 3-23 のプロファイル位置を示す。

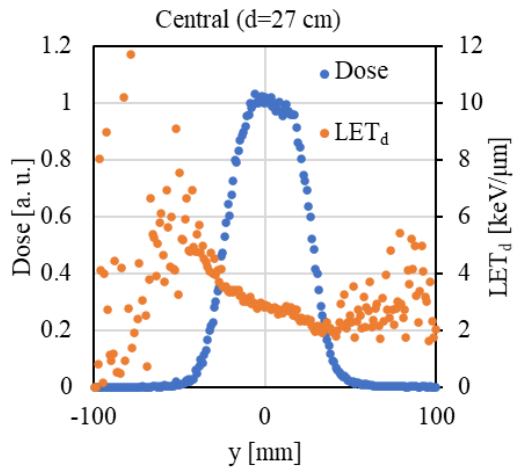


図 3-21 $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ の深さ 270mm における Y 方向の線量と LET_d のプロファイル

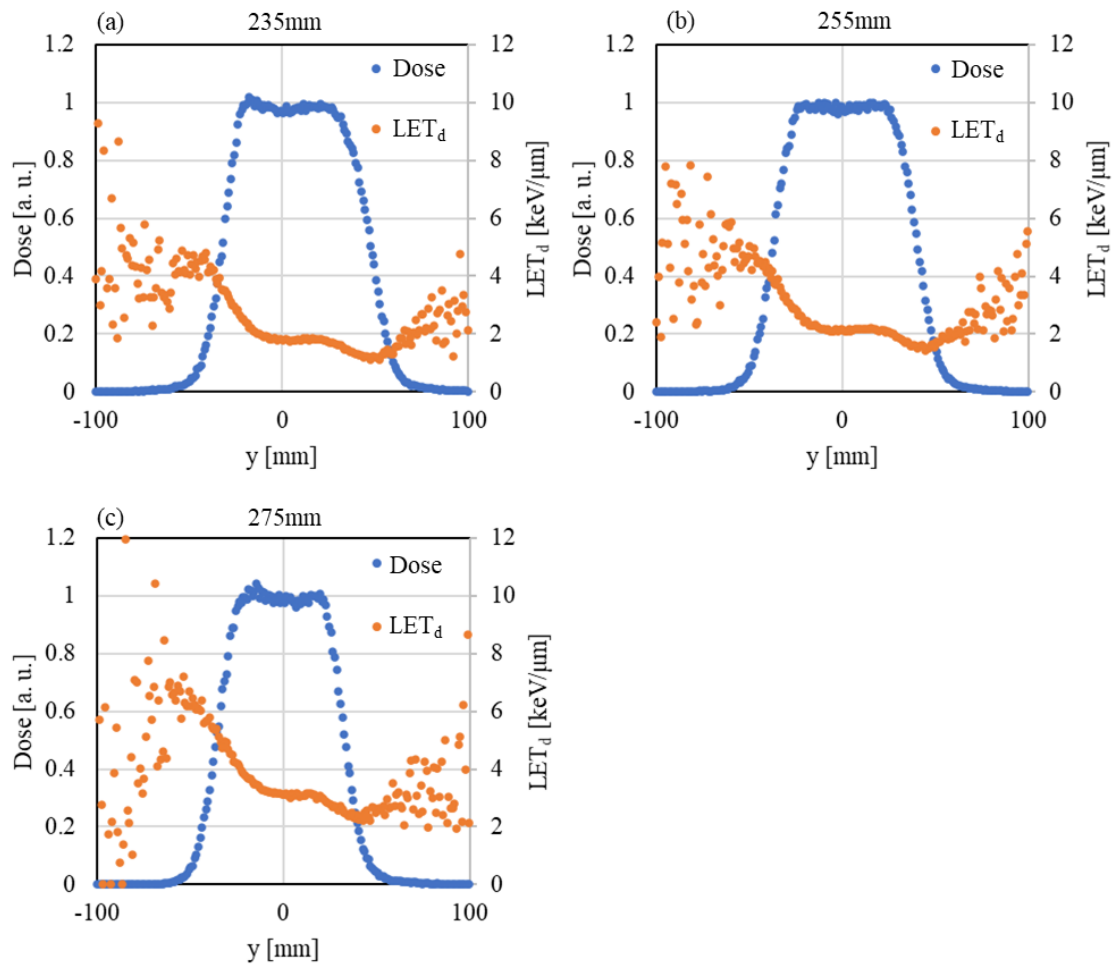


図 3-22 $5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$ の Y 方向の線量と LET_d のプロファイル。(a) 深さ 235 mm、(b) 深さ 255 mm、(c) 深さ 275 mm。

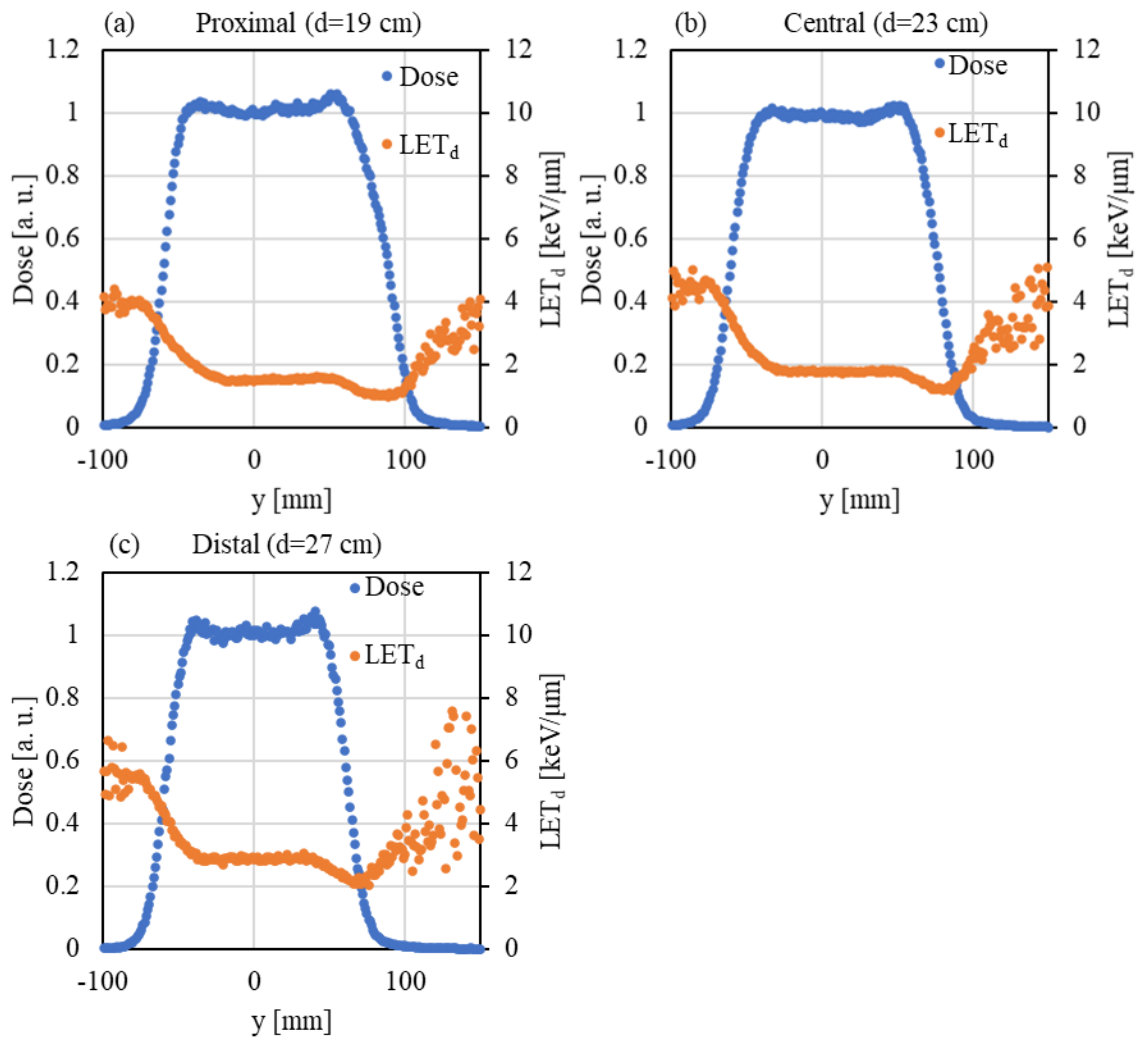


図 3-23 $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ の y 方向の線量と LET_d のプロファイル。
 (a) 深さ 270 mm、(b) 深さ 230 mm、(c) 深さ 190 mm。

表 3-3 $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ 体積分布の深さ 27 cm における LET_d 値 ($\text{keV}/\mu\text{m}$)。

Lateral positions	LET_d values ($\text{keV}/\mu\text{m}$)
D _{20,L}	4.16
D _{50,L}	3.50
D _{80,L}	3.39
D ₁₀₀	2.79
D _{80,R}	2.44
D _{50,R}	2.08
D _{20,R}	2.16

表 3-4 $5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$ 体積分布の深さ 23.5, 25.5, 27.5 cm における LET_d 値 ($\text{keV}/\mu\text{m}$)。

Lateral positions	Distal depths		
	Proximal (d = 23.5 cm)	Central (d = 25.5 cm)	Distal (d = 27.5 cm)
D _{20,L}	4.17	4.52	6.3
D _{50,L}	3.54	4.06	5.37
D _{80,L}	3.02	3.28	4.71
D ₁₀₀	1.81	2.17	3.11
D _{80,R}	1.31	1.71	2.74
D _{50,R}	1.17	1.52	2.46
D _{20,R}	1.34	1.64	2.33

表 3-5 $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ 体積分布の深さ 19, 23, 27 cm における LET_d 値 ($\text{keV}/\mu\text{m}$)。

Lateral positions	Distal depths		
	Proximal (d = 19 cm)	Central (d = 23 cm)	Distal (d = 27 cm)
D _{20,L}	3.55	4.20	4.90
D _{50,L}	3.04	3.51	4.34
D _{80,L}	2.58	2.81	3.64
D ₁₀₀	1.47	1.76	2.85
D _{80,R}	1.06	1.39	2.38
D _{50,R}	1.04	1.27	2.19
D _{20,R}	1.15	1.23	2.09

3.4. 考察

MRI 誘導陽子線治療システムの生物学的効果を評価するためには、磁場下における線量および LET_d 分布を包括的に解析することが必要である。 LET_d は陽子線の相対生物学的効果 (RBE) を決定する重要な因子であり、最近の臨床エビデンスにより陽子線治療患者の副作用との関連性が示されていることから、重要性が高まっている。この研究では、 LET_d に対する磁場の影響を初めて調査し、陽子線治療の有害事象の発生に関連する可能性を示した。陽子線の進行方向に対して横方向の磁場は、BP 深さ付近のペンシルビームの横方向の LET_d 分布を分光効果により歪ませること、および、BP 深さでの歪みの大きさは、線量の非対称性が顕著になる高エネルギーと高磁場下で増加することが示された。ゼロエミッタンスビームでは、臨床用 MRI 誘導 X 線治療装置で用いられている 1.5 T の磁場において [66]、左右の D_{20} の位置における LET_d の差が比較的大きかった。 LET_d の差は 140.8 MeV で 1.5 keV/ μ m、220 MeV で 2.3 keV/ μ m であった。照射装置を通過した有限エミッタンスビームでは、 LET_d の歪みはゼロエミッタンスビームより小さく、同じ 1.5 T の磁場下で 140.8 MeV と 220 MeV でそれぞれ 0.7 keV/ μ m と 1.9 keV/ μ m であった。最近の臨床研究では、 LET_d が 1keV/ μ m 増加すると RBE が 0.1 増加することが報告されており [47]、磁場下における LET_d の差は臨床的に重要で RBE の推定に考慮されるべきものである。

LET_d 分布の計算時間を短縮するため、磁場がない場合の解析モデルがいくつか開発されている。Wilkins [52] と Sanchez-Parcerisa [53] は、各深さのペンシルビームについて横方向に一定の LET_d 分布を仮定している。また、Hirayama の研究 [54] では、一次成分とハロー成分に異なる LET_d 値を割り当てることにより、横面における LET_d 分布の変動が盛り込まれている。本研究の結果は、磁場下での LET_d モデルのさらなる拡張が必要であることを示した。一次成分の LET_d に加えて、横方向に非対称な LET_d 分布を考慮し、核破碎によるハロー成分について偏向するビームの内側と外側の LET_d を別々に割り当てる必要がある。

本研究のシミュレーション結果から、エミッタンスの大きなビーム（すなわち、走査分布 > 有限エミッタンスビーム > ゼロエミッタンスビーム）ほど LET_d の歪みは小さいことが確認された。一般に、多数のペンシルビームが重なる臨床磁場では、 LET_d の歪みは走査分布よりさらに小さくなることが予想される。しかし、最も深い位層やビームの内側のペナンブラ領域では、ビームの重なりが他の位置よりも少なくなるため、体積分布のシミュレーションで示唆されたように、 LET_d の歪みは無視できない可能性がある。この仮定を検証するため、患者体系によるさらなる調査が必要である。また、第 2 章で検討した装置構成の磁場強度 0.3 T では、特に臨床に近いエミッタンスの大きなビームの場合、磁場による歪みの効果は小さく LET_d の磁場による変化は無視し得る程度であることがわかった。

この研究の LET_d 解析は、一次陽子と二次陽子に起因するものに限定した。陽子線が生物学的効果に寄与していることは明らかであるが、 α 粒子や反跳重粒子など陽子線以外の二

次粒子も生物学的損傷を与える可能性がある。Grassberger ら[67]によれば、反跳重粒子が与える生物学的損傷を定量化することは依然として困難であるが、 α 粒子のエネルギー付与と生物学的影響の関係は否定できないとのことである。したがって、MRI 誘導陽子線治療システムの生物学的影響をより正確に評価するためには、磁場下における α 粒子の LET_d の解析が望まれる。

本研究のもう一つの制限は、MRI 装置のフリンジ磁場を考慮に入れていないことである。以前の研究[9]で示されているように、フリンジ磁場のために、ペンシルビームの経路はファントム表面に到達する前に偏向し、それに応じて BP の位置は -y 方向にシフトする。フリンジ磁場があっても同じ BP 位置を保つためには、より高いエネルギーのビームを使用し、陽子ビームを走査電磁石で +y 方向に偏向させてフリンジ磁場の影響を打ち消す必要がある[9]。MRI の磁石は常にフリンジ磁場を発生させるので、今後その効果を検証していく必要がある。

MRI 誘導陽子線治療システムの臨床応用の前に、磁場下における陽子線の生物学的効果を細胞実験によって評価する必要がある。これまでのところ、同じ LET_d のビームでも陽子線の進行方向と平行な縦磁場の有無で細胞不活性化効率に大きな差があることが報告されているが、そのメカニズムは未だ不明である[60]。陽子線の進行方向に垂直な垂直磁場ではこの現象は見られないが、細胞不活性化効率に対する磁場の影響については、LET の影響の研究に加えて、さらに検討が必要かもしれない。磁場下での細胞不活性化機構を解明する方法の一つとして、ナノメートルサイズのトラック構造のシミュレーションがある[68]。計算能力の向上により、このようなシミュレーションが現実的になってきており、今後、マクロな LET_d とミクロなトラック構造の両方の側面から、MRI 誘導陽子線治療システムの生物効果を研究する必要がある。

4. 総括

本章では、1 章から 3 章までの研究成果を総括する。

第 1 章の序論では、研究の背景及び既存の研究における課題と本研究の目的を示した。近年、軟組織の視認性に優れた MRI 用いた MRI 誘導 X 線治療システムが実用化され、X 線治療の高精度化が大きく進んだ。MRI を用いることで、被曝することなくマーカーレスで標的のリアルタイムの位置を計測できるため、腫瘍周辺の正常組織への線量を低減することができる。腫瘍への線量集中性が X 線に比べて高い陽子線治療においても MRI 誘導の搭載に向けた研究が進められている。MRI の磁場が陽子線の軌道やモニタ精度に影響を与えるため、MRI と陽子線を組み合わせる構成は自明ではない。また、MRI 装置と陽子線照射装置を組み合わせるために従来の陽子線照射装置の機能を絞れば治療可能な症例が減り普及への妨げとなる。さらに、陽子線治療では X 線治療と異なり LET の考慮が必須であるが、磁場下における LET はこれまでに検討されたことがなかった。そこで、本研究の目的は、MRI 誘導陽子線治療システムの実現に向け、従来の陽子線治療システムの性能を維持した MRI 誘導陽子線治療システムの構成と、これまで未解明である LET に対する磁場の寄与を明らかにすることである。

第 2 章では、従来陽子線治療装置の性能を維持したまま MRI 装置と陽子線照射装置を組み合わせた構成を明らかにした。従来の陽子線照射装置と同等の性能として、照射野サイズ $400\text{ mm} \times 300\text{ mm}$ 、ビームサイズ 10 mm 以下を目標値とした。また、MRI の視野として直径 400 mm を目標値とした。陽子線の照射野と、MRI の大視野を両立する構成として、オープン MRI のヨーク中心に陽子線の経路を設ける構成を考案し、MRI 磁石の構成とその磁場下で陽子線が形成する線量分布を解析した。ビームサイズが既存システムと同等の 10 mm 以下となること、および既存システムと同様の線量分布を形成できることを示した。

第 3 章では、MRI 装置と陽子線照射装置を組み合わせたシステムが形成する線量分布と LET 分布について解析した。垂直磁場によって偏向された陽子線は、横方向の線量分布が非対称に歪むことが知られている。これまで解析されたことがなかった LET 分布についても、線量分布と同様に歪むと考え、線量分布と LET 分布の歪みを定量化した。その結果、陽子線のエネルギーが高いほど、磁場が強いほど線量分布と LET 分布が歪むこと、および、線量分布と LET 分布の歪みには相関があり線量分布が歪むほど LET 分布も歪むことを示した。本章では、陽子線の磁場下における挙動が明確となる 3 T という高磁場まで解析して定量化することで、第 2 章で検討した 0.3 T における影響を明らかにすることができると考えた。結果として、 1 T を超えるような高磁場下では、磁場による LET の変化が臨床に与える影響を考慮する必要があるものの、 0.3 T という低磁場のシステムでは、磁場による LET の変化に対して特別な考慮が必要ないことがわかった。

以上の第 1 章から第 3 章までの結果により、MRI 誘導陽子線治療システムの構成と LET に対する磁場の寄与を示した。本研究は、従来陽子線治療システムの性能を維持した MRI

誘導陽子線治療システムの具体的な構成と、磁場下における LET の分布を初めて示したものである。MRI 誘導陽子線治療システムの早期実現を願うとともに、本研究が実現に向けた一助となれば幸いである。

引用文献

- [1] 国立がん研究センター、"がん統計 部位別がん罹患数 (2018) "
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- [2] 全がん協、"全がん協部位別臨床病期別 10 年相対生存率 1999-2002 年初発入院治療症例" <https://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2007.html#10>
- [3] Seppenwoolde, Yvette, et al. "Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy." *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 53.4 (2002): 822-834.
- [4] S. Lim-Reinders et al, "Online Adaptive Radiation Therapy", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 99, 994 (2017)
- [5] N. Wen et al, "Evaluation of a magneticresonance guided linear accelerator for stereotactic radiosurgery treatment", *Radiother. Oncol.* 127, 460 (2018)
- [6] G. P. Liney et al. "MRI-Linear Accelerator Radiotherapy System", *Clin. Oncol.* 30, 686 (2018)
- [7] B.W. Raaymakers et al. "Integrating a 1.5T MRI scanner with a 6 MV accelerator: proof of concept", *Phys. Med. Biol.* 54, N229 (2009)
- [8] S. Rudra et al. "Using adaptive magnetic resonance image-guided radiation therapy for treatment of inoperable pancreatic cancer", *Cancer Med.* 8, 2123 (2019)
- [9] B. M. Oborn et al. "Future of medical physics: Real-time MRI-guided proton therapy", *Med. Phys.* 44, e77(2017)
- [10] B. M. Oborn et al. "Proton beam deflection in MRI fields: Implications for MRI-guided proton therapy", *Med. Phys.* 42, 2113(2015)
- [11] Padilla-Cabal F, Georg D, Fuchs H. A pencil beam algorithm for magnetic resonance image-guided proton therapy. *Med Phys.* 2018;45(5):2195-2204.
- [12] Paganetti H. et al. "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 (2014)
- [13] ICRU. Fundamental quantities and units for ionizing radiation ICRU Report 60, Bethesda, MD: ICRU (1998)
- [14] Guan F, Peeler C, Bronk L, et al. Analysis of the track- and dose-averaged LET and LET spectra in proton therapy using the geant4 Monte Carlo code. *Med Phys.* 2015;42(11):6234-6247.
- [15] Emanuel Bahn et al. "Late Contrast Enhancing Brain Lesions in Proton-Treated Patients with Low-Grade Glioma: Clinical Evidence for Increased Periventricular Sensitivity and Variable RBE" *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 107, No. 3, pp. 571e578, (2020)

- [16] Fuchs H, Moser P, Gröschl M, Georg D. Magnetic field effects on particle beams and their implications for dose calculation in MR-guided particle therapy. *Med Phys.* 2017;44(3):1149-1156.
- [17] Moteabbed M. et al. "Dosimetric feasibility of real-time MRI-guided proton therapy" *Med. Phys.* 2014 Nov;41(11):111713.
- [18] Edmund JM, et al. "A voxel-based investigation for MRI-only radiotherapy of the brain using ultra short echo times" *Phys Med Biol.* 2014;59(23):7501-19.
- [19] Koivula L, et al. "Feasibility of MRI-only treatment planning for proton therapy in brain and prostate cancers: Dose calculation accuracy in substitute CT images", *Med Phys.* 2016;43(8):4634-42.
- [20] Maspero M, et al. "Feasibility of MR-only proton dose calculations for prostate cancer radiotherapy using a commercial pseudo-CT generation method", *Phys Med Biol.* 2017;62(24):9159-76.
- [21] Padilla-Cabal F, Resch AF, Georg D, Fuchs H. Implementation of a dose calculation algorithm based on Monte Carlo simulations for treatment planning towards MRI guided ion beam therapy. *Phys Med.* 2020; 74:155-165.
- [22] Agostinelli, S. et al. "GEANT4 - A simulation toolkit." 2003. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 506(3):250-303.
- [23] Geant4 Collaboration, "Physics reference manual - geant4." 2013.
- [24] Goudsmit, S. and J. L. Saunderson. 1940. "Multiple scattering of electrons." *Physical Review* 57(1):24-29.
- [25] Lewis, H. W. 1950. "Multiple scattering in an infinite medium." *Physical Review* 78(5):526-529.
- [26] Urbán, László. 2006. "A model for multiple scattering in GEANT4." *CERN-Open*-2006-077.
- [27] Fernández-Varea, J.M., R. Mayol, J. Baró and F. Salvat. 1993. "On the theory and simulation of multiple elastic scattering of electrons." *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 73(4):447-473.
- [28] Highland, Virgil L. 1975. "Some practical remarks on multiple scattering." *Nuclear Instruments and Methods* 129(2):497-499.
- [29] Lynch, Gerald R. and Orin I. Dahl. 1991. "Approximations to multiple Coulomb scattering." *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, B* 58(1):6-10.
- [30] Lagendijk JJW, Raaymakers BW, Van den Berg CAT, Moerland MA, Philippens ME, van Vulpen M. MR guidance in radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2014;59(21):R349-R369.

- [31] Corradini S, Alongi F, Andratschke N, et al. MR-guidance in clinical reality: current treatment challenges and future perspectives. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):92.
- [32] Hall WA, Paulson ES, van der Heide UA, et al. The transformation of radiation oncology using real-time magnetic resonance guidance: a review. *Eur J Cancer.* 2019; 122:42-52.
- [33] Mutic S, Dempsey JF. The ViewRay system: magnetic resonance guided and controlled radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2014;24(3):196-199.
- [34] Lagendijk JJ, Raaymakers BW, Raaijmakers AJ, et al. MRI/linac integration. *Radiother Oncol.* 2008;86(1):25-29.
- [35] Fischer-Valuck BW, Henke L, Green O, et al. Two-and-a-half-year clinical experience with the world's first magnetic resonance image guided radiation therapy system. *Adv Radiat Oncol.* 2017;2(3):485-493.
- [36] Raaymakers BW, Jürgenliemk-Schulz IM, Bol GH, et al. First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment. *Phys Med Biol.* 2017;62(23): L41-L50.
- [37] Rudra S, Jiang N, Rosenberg SA et al. Using adaptive magnetic resonance image-guided radiation therapy for treatment of inoperable pancreatic cancer. *Cancer Med.* 2019;8(5):2123-2132.
- [38] Hoffmann A, Oborn B, Moteabbed M, et al. MR-guided proton therapy: a review and a preview. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):129.
- [39] Schellhammer SM, Gantz S, Lühr A, Oborn BM, Bussmann M, Hoffmann AL. Experimental verification of magnetic field-induced beam deflection and Bragg peak displacement for MR-integrated proton therapy. *Med Phys.* 2018;45(7):3429-3434.
- [40] Schellhammer SM, Hoffmann AL, Gantz S, et al. Integrating a low-field open MR scanner with a static proton research beam line: proof of concept. *Phys Med Biol.* 2018;63(23):23LT01.
- [41] Padilla-Cabal F, Alejandro Frago J, Franz Resch A, Georg D, Fuchs H. Benchmarking a GATE/Geant4 Monte Carlo model for proton beams in magnetic fields. *Med Phys.* 2020;47(1):223-233.
- [42] Padilla-Cabal F, Kuess P, Georg D, Palmans H, Fetty L, Fuchs H. Characterization of EBT3 radiochromic films for dosimetry of proton beams in the presence of magnetic fields. *Med Phys.* 2019;46(7):3278-3284.
- [43] Wolf R, Bortfeld T. An analytical solution to proton Bragg peak deflection in a magnetic field. *Phys Med Biol.* 2012;57(17): N329-N337.
- [44] Schellhammer SM, Hoffmann AL. Prediction and compensation of magnetic beam deflection in MR-integrated proton therapy: a method optimized regarding accuracy, versatility and speed. *Phys Med Biol.* 2017;62(4):1548-1564.

- [45] Hirayama S, Takayanagi T, Fujii Y, et al. Evaluation of the influence of double and triple Gaussian proton kernel models on accuracy of dose calculations for spot scanning technique. *Med Phys*. 2016;43(3):1437-1450.
- [46] Li Y, Zhu RX, Sahoo N, Anand A, Zhang X. Beyond Gaussians: a study of single-spot modeling for scanning proton dose calculation. *Phys Med Biol*. 2012;57(4):983-997.
- [47] Bahn E, Bauer J, Harrabi S, Herfarth K, Debus J, Alber M. Late contrast enhancing brain lesions in proton-treated patients with low-grade glioma: clinical evidence for increased periventricular sensitivity and variable RBE. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(3):571-578.
- [48] Paganetti H, Blakely E, Carabe - Fernandez A, Carlson DJ, Das IJ, Dong L, Willers H. Report of the AAPM TG - 256 on the relative biological effectiveness of proton beams in radiation therapy. *Med Phys*. 2019;46(3): e53-e78.
- [49] Wang CC, McNamara AL, Shin J, Schuemann J, Grassberger C, Taghian AG, Paganetti H. End-of-range radiobiological effect on rib fractures in patients receiving proton therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(3):449-454.
- [50] Engeseth GM, He R, Mirkovic D, et al. Mixed effect modelling of dose and Linear Energy Transfer correlations with brain image changes after intensity modulated proton therapy for skull base head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021: S0360-3016(21);00734-3.
- [51] Cortés-Giraldo MA, Carabe A. 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*. 2015;60(7):2645-2669.
- [52] Wilkens JJ, Oelfke U. Analytical linear energy transfer calculations for proton therapy. *Med Phys*. 2003;30(5):806-815.
- [53] Sanchez-Parcerisa D, Cortés-Giraldo MA, Dolney D, Kondrla M, Fager M, Carabe A. Analytical calculation of proton linear energy transfer in voxelized geometries including secondary protons. *Phys Med Biol*. 2016;61(4):1705-1721.
- [54] Hirayama S, Matsuura T, Ueda H, et al. An analytical dose-averaged LET calculation algorithm considering the off-axis LET enhancement by secondary protons for spot-scanning proton therapy. *Med Phys*. 2018;45(7):3404-3416.
- [55] Deng W, Ding X, Younkin JE, et al. Hybrid 3D analytical linear energy transfer calculation algorithm based on precalculated data from Monte Carlo simulations. *Med Phys*. 2020;47(2):745-752.
- [56] Frese MC, Wilkens JJ, Huber PE, Jensen AD, Oelfke U, Taheri-Kadkhoda Z. Application of constant vs. variable relative biological effectiveness in treatment planning of intensity-modulated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(1):80-88.

- [57] Wan Chan Tseung HS, Ma J, Kreofsky CR, Ma DJ, Beltran C. 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.* 2016;95(5):1535-1543.
- [58] Giantsoudi D, Grassberger C, Craft D, Niemierko A, Trofimov A, Paganetti H. Linear energy transfer-guided optimization in intensity modulated proton therapy: feasibility study and clinical potential. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(1):216-222.
- [59] Unkelbach J, Botas P, Giantsoudi D, Gorissen BL, Paganetti H. Reoptimization of intensity modulated proton therapy plans based on linear energy transfer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(5):1097-1106.
- [60] Inaniwa T, Suzuki M, Sato S, et al. Effect of external magnetic fields on biological effectiveness of proton beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;106(3):597-603.
- [61] Schaffner B, Pedroni E, Lomax A. Dose calculation models for proton treatment planning using a dynamic beam delivery system: an attempt to include density heterogeneity effects in the analytical dose calculation. *Phys Med Biol.* 1999;44(1):27-41.
- [62] Allison J, Amako K, Apostolakis J, et al. Recent developments in GEANT4. *Nucl Instrum Methods A.* 2016; 835:186-225.
- [63] Aso T, Kimura A, Kameoka S, et al. GEANT4 based simulation framework for particle therapy system IEEE Nucl Sci Symposium. Conference Record; vol 4; 2007.
- [64] Ueda H, Furusaka M, Matsuura T, Hirayama S, Umegaki K. Theoretical analysis of angular distribution of scattering in nozzle components using a response-function method for proton spot-scanning therapy. *Phys Med Biol.* 2018;63(3):035005.
- [65] Grassberger C, Trofimov A, Lomax A, Paganetti H. Variations in linear energy transfer within clinical proton therapy fields and the potential for biological treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(5):1559-1566.
- [66] Raaymakers BW, Lagendijk JJ, Overweg J, et al. Integrating a 1.5 T MRI scanner with a 6-MV accelerator: proof of concept. *Phys Med Biol.* 2009;54(12): N229-N237.
- [67] Grassberger C, Paganetti H. Elevated LET components in clinical proton beams. *Phys Med Biol.* 2011;56(20):6677-6691.
- [68] Incerti S, Kyriakou I, Bernal MA, et al. Geant4-DNA example applications for track structure simulations in liquid water: A report from the Geant4-DNA Project. *Med Phys.* 2018;45(8): e722-e739.

謝辞

本研究の機会を与えてくださり、研究の進め方、議論の展開の仕方、論文の執筆などについて熱心にご指導頂いた北海道大学大学院工学研究院応用量子科学部門量子生命工学分野 松浦妙子 准教授に深く御礼申し上げます。議論と研究の進め方の方向性を適切に導いて頂いた北海道大学大学院工学研究院応用量子科学部門量子生命工学分野 梅垣菊男 特任教授に感謝いたします。データ解析についてツールや手法に関するご指導とご助言を惜しみなく下さった北海道大学大学院工学研究院応用量子科学部門量子生命工学分野 上田英明 博士研究員に感謝いたします。コロナ下で通学が難しい中、毎週のオンラインでのご指導を頂き心より感謝申し上げます。

また、MRI に関する知見や解析方法について議論し、ご指導頂いた（株）日立製作所研究開発グループ 高柳泰介 主任研究員に深く感謝いたします。LET に関する知見や解析方法について議論し、ご指導頂いた（株）日立製作所研究開発グループ 平山嵩祐 研究員に深く感謝いたします。