

原子核破碎反応を利用した照射領域可視化による 高精度陽子線治療

Innovative proton therapy with irradiated volume image by target nuclear fragment reaction

国立がん研究センター東病院臨床開発センター
粒子線医学開発部粒子線生物学室
西尾 禎治

要旨

本研究の目的は、患者への陽子線照射によって入射陽子核と患者体内にある標的原子核で起こる原子核破碎反応を利用し、陽子線照射領域を可視化し、その可視化情報から腫瘍に対する照射線量を誘導する高精度陽子線治療法の確立である。陽子線治療において標的原子核破碎反応によって患者体内の照射領域に生成されるポジトロン放出核を検出するBeam ON-LINE PET systemを開発し、陽子線回転ガントリー照射室内に設置した。このシステムを利用することで、陽子線照射領域の可視化が可能となり、これまで不可能であった陽子線が腫瘍へ正確に照射されているかを観測しながら治療する高精度陽子線治療を世界で初めて実現させた。

1. はじめに

世界保健機関 (WHO : World Health Organization) のWorld Cancer Reportにおいて、2000年の世界での新規がん患者数は1000万人に到達し、2020年には1500万人に急増するとの報告がある¹⁾。現在、我が国のがん患者数は約300万人いると言われ、国民の3人に1人ががんで亡くなる時代である²⁾。また、がん患者数は年々増加傾向にあり、2015年には約540万人になるとの報告がある。10年もしないうちに、国民の2人に1人ががんで亡くなる時代が近づいている³⁾。

がんの主な治療法に外科的手術、放射線治療、化学療法、免疫療法がある。この中で原発部位のがんの根治を期待できるのは外科的手術と放射線治療である。近年の半導体、機械、コンピュータ、ソフトといった技術は急速な進歩を遂げ、それらの進歩に伴い、放射線を腫瘍に集中させる照射が可能となり、放射線治療も高精度化の方向へ進んでいる。X

線治療による定位放射線治療や強度変調放射線治療 (IMRT)、陽子線や炭素線による粒子線治療などがそれに相当する⁴⁻⁷⁾。更に放射線診断画像の高画質化も進み、透視やCT画像を利用することで放射線診断と治療が融合させた画像誘導放射線治療 (IGRT) ^{8, 9)} が最先端治療として、世界中で盛んに研究がされている。しかし、現状のIGRTでは、患者の骨格画像を主に用いることで、実際の放射線治療での患者の位置決め精度を向上させ、また、腫瘍内に金属マーカーなどを刺入し、それを捉えることで腫瘍位置精度を高める手法が取られている¹⁰⁾。腫瘍への線量集中性が高い放射線治療を、高精度かつ安全に実施し、患者へ提供するには、腫瘍へ処方された線量が実際に正確に照射されたかどうかを確認する必要がある。そこで、腫瘍へ照射された放射線を可視化する手法として、治療用放射線と患者体内を構成する元素との原子核反応を利用する方法がある¹¹⁻²¹⁾。今回、陽子線治療

における照射領域可視化の研究について紹介する。

2. 陽子線治療

陽子線治療は腫瘍に高い線量を集中させることができる。陽子核をビームとする陽子線は、厚みのあるターゲットに照射したとき、エネルギー阻止能の関係でビームが停止する寸前の場所で大きなエネルギーを損失する。その結果、その部分にブラッグピークと呼ばれる高い線量領域が形成される。腫瘍部分にそのピーク位置が集中するようにビーム照射位置及び入射エネルギーを調整することで、陽子線治療を実現させている。図1は陽子線とX線の深部方向の線量分布特性である。

陽子線治療において、患者体内で30cm深の腫瘍まで陽子線を照射するには、220MeV程度の運動エネルギーが必要である。そのため、X線治療装置と比べて、非常に大掛かりな加速器や照射システムなどが必要となる。図2に国立がん研究センター東病院の陽子線治療装置を例として示す。陽子線治療装置では回転ガントリーシステムを採用している場合がほとんどである。これは患者を動かさず

に、陽子線をその周りで360度、どの方向からも照射が可能なシステムであるが、直径10m、重量200t程の大きな可動装置となっている。また、X線治療の場合と異なり、3次元（照射野方向及び深部方向）的な均一線量分布の形成が可能であり、そのため照射ノズルに数多くの照射野形成装置が設置されている。照射野内の均一線量分布形成には、XY偏向電磁石を利用するワブラー法や鉛の散乱体を組み合わせた2重散乱体法がある。深部方向においては、アルミ製で楔形状のエネルギー吸収体を利用するなどして、鋭いブラッグピークを深部方向にシフトさせて重ね合わせる拡大ブラッグピーク（Spread Out Bragg Peak : SOBP）により、腫瘍の厚さに応じた均一な深部線量分布を形成する。3次元的な均一線量分布形状を持つ陽子線を更に患者別・照射門別で製作した患者ボラス・コリメータによって、腫瘍の形状・大きさ・位置に適した陽子線の線量分布を患者毎に整形して治療照射を実施する（図3参照）。

現在、陽子線治療施設は、国内に限らず、世界中で建設ラッシュの状況にある。既に、国内では、国立がん研究センター東病院、筑

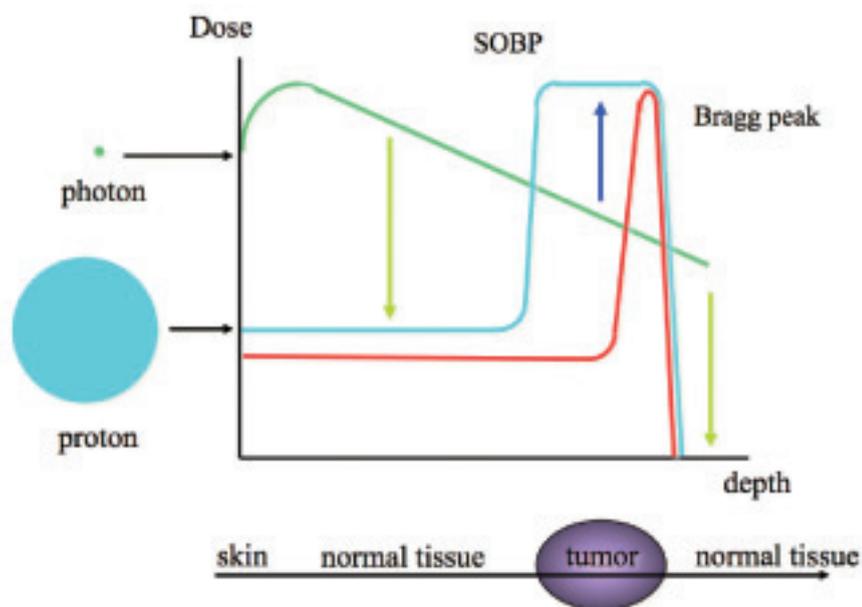


図1 陽子線治療とX線治療における深部方向の線量分布特性

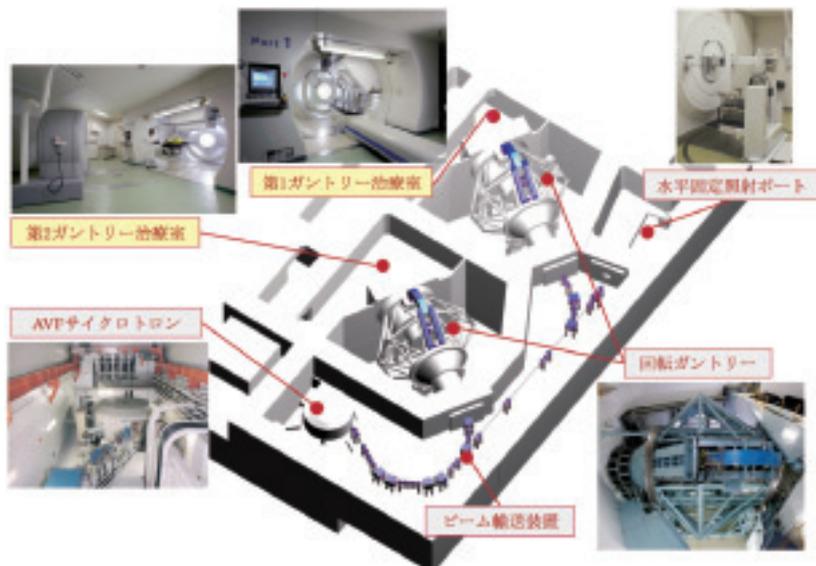


図2 国立がん研究センター東病院の陽子線治療装置

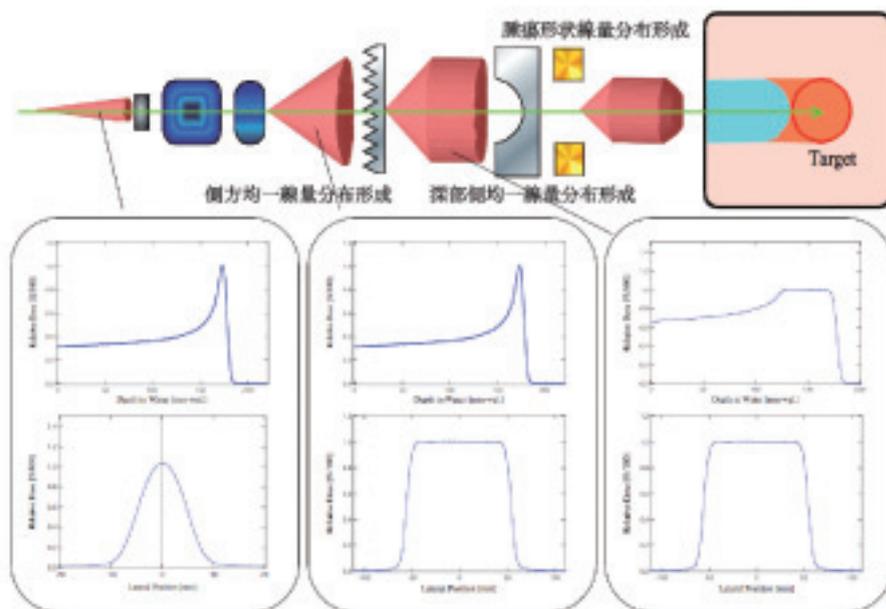


図3 照射野形成法の概念図

波大学陽子線医学利用研究センター、静岡県立静岡がんセンター、兵庫県立粒子線医療センター、若狭湾エネルギー研究センター、南東北がん陽子線治療センターの6施設で陽子線治療が行われている。更に、福井県がん治療センター、鹿児島指宿市の財団法人メディポリス医学研究財団、名古屋市、長野県松本市の相澤病院で、陽子線治療施設の建設が決まっている。

3. 陽子線照射領域可視化の原理

患者体内の様々な組織は、水素核、炭素核、窒素核、酸素核、カルシウム核を主な構成要素としている (ICRU Report 46²²⁾、表1参照)。陽子線治療において、腫瘍へ陽子線を照射すると、入射陽子核と患者体内にある水素核以外の標的原子核が原子核破碎反応を引き起こす。入射陽子核が標的原子核から核子を剥ぎ取るような反応であり、標的核より軽

表1 組織ごとの人体構成要素の例

Body Tissue	Elemental composition [%]						mass density [kg/m**3]
	H	C	N	O	Ca	others	
Liver (adult)	10.2	13.9	3.0	71.6	0.0	1.3	1060
Adipose Tissue (adult)	11.2	51.7	1.3	35.5	0.0	0.3	970
Soft Tissue (male)	10.5	25.6	2.7	60.2	0.0	1.0	1030
Lung (adult)	10.3	10.5	3.1	74.9	0.0	1.2	260
Muscle (adult)	10.2	14.3	3.4	71.0	0.0	1.1	1050
Skeleton Sacrum (male)	7.4	30.2	3.7	43.8	9.8	5.1	1290
Skeleton Cranium (adult)	5.0	21.2	4.0	43.5	17.6	8.7	1610
Skeleton Femur (adult)	7.0	34.5	2.8	36.8	12.9	6.0	1330
Skeleton Ribs (adult)	6.4	26.3	3.9	43.6	13.1	6.7	1410

い様々な原子核が生成され、その中にポジトロン放出核も含まれる。その生成率は、入射する陽子線のエネルギーに依存する。入射陽子核と標的原子核における原子核破碎反応と生成されたポジトロン放出核の位置導出の概念図を図4に示す。陽子線の照射によって生成されたポジトロン放出核は、ポジトロンを放出し、そのポジトロンは電子と結合した後、511 keVの一对の消滅ガンマ線を放出する。この一对の消滅ガンマ線を検出器で同時計測することで、ポジトロン放出核が生成された位置と強度を導出することが出来る。核医学分野において、この原理を利用した診断装置がPET（陽電子放出断層撮影：Positron

表2 陽子線の照射領域の可視化において、考慮すべき原子核破碎反応A(p, X)Bと生成されるポジトロン放出核種。

	Reaction channel		Half life [min]
	A	B	
12C		11C	20.39
		10C	0.321
16O		15O	2.037
		14O	1.177
		13N	9.965
		11C	20.39
		10C	0.321
14N		13N	9.965
		11C	20.39
		10C	0.321
40Ca		38K	7.636
		30P	2.498
		15O	2.037
		13N	9.965
		11C	20.39

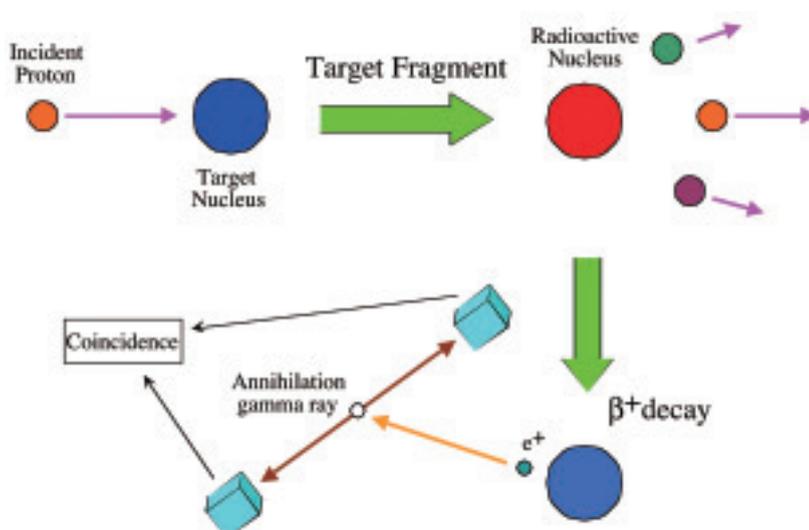


図4 入射陽子核と標的原子核における原子核破碎反応と生成されたポジトロン放出核の位置導出の概念図。

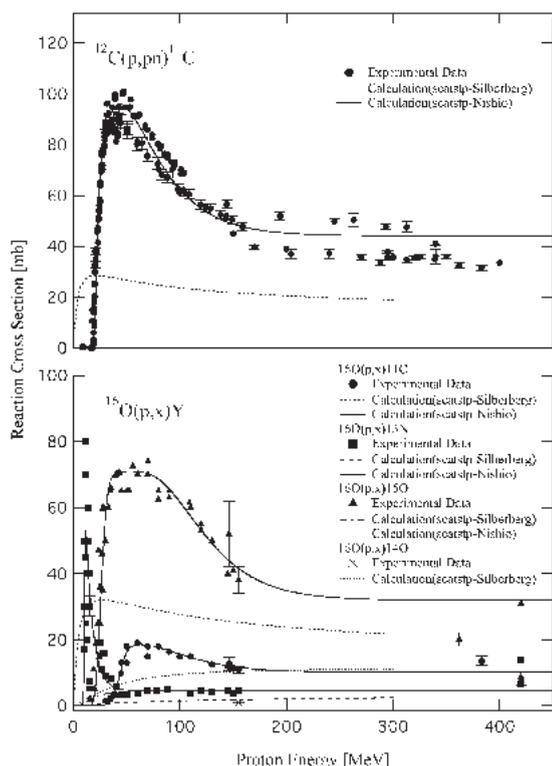


図5 陽子線エネルギーに対する、炭素核及び酸素核における原子核破碎反応によるポジトロン放出核の生成断面積。

Emission Tomography) である。表2に、陽子線の照射領域の可視化において、考慮すべき原子核破碎反応A (p, X) Bと生成されるポジトロン放出核種を示す。陽子線エネルギーに対する、炭素核及び酸素核における原子核破碎反応によるポジトロン放出核の生成断面積を図5に示す。患者体内中で生成されたポジトロン放出核の位置・強度を情報因子とし、その観測結果を可視化することで、腫瘍への陽子線が照射されたかを判断できる。尚、入射陽子核の運動エネルギーに対する原子核破碎反応による生成原子核の体内飛行は十分無視できる大きさである。

4. Beam OFF-LINE PET system : コマーシャルPET及びPET-CT装置

Beam OFF-LINE PET systemは、陽子線照射室外にあるコマーシャルベースのPET装置またはPET/CT装置を利用し、陽子線照

射領域の可視化を行う手法である。照射対象物及び患者へ陽子線を照射した後、PET撮影室へ照射対象物及び患者を移動させて、PET撮影を実施する。

図6はコマーシャルベースのPET装置によってポリエチレンブロックに照射された陽子線の照射領域を可視化した結果である¹⁵⁾。ポリエチレンの組成は水素と炭素であるため、陽子線を照射することで生成されるポジトロン放出核は、炭素核の破碎反応による¹¹C、¹⁰Cなどである。179MeVのMONO、191MeVのSOBP50mm及びSOBP50mmビームでレンジにギャップを設け陽子線を照射した。PET装置による測定は、照射室にてポリエチレンブロックに陽子線を照射後、PET測定室に移して実施したため、陽子線照射後からPET装置での測定開始まで、約5分の時間が必要であった。その結果、図6の陽子線照射領域の可視化画像は半減期が20秒と短い¹⁰Cはポリエチレンブロック中から消滅しており、半減期が20分の¹¹Cのみの情報であると推測できる。

陽子線治療を実施した、仙骨、頭頸部、肝臓、肺及び前立腺の症例に関して、陽子線照射後、コマーシャルベースのPET/CT装置によってポジトロン放出核の実測を行った。陽子線照射後、PET/CT室まで患者自ら移動してもらった。尚、PET/CT装置による撮影においては、陽子線照射後約7分間の部屋移動及び撮影準備時間、その後5分間の計測を行った。PET画像の再構成アルゴリズムはOSEMを利用した。図7は、仙骨の腫瘍へ陽子線を2.5GyE照射した症例について、陽子線治療計画装置による線量分布の計算結果及びPET/CT装置の実測による照射領域の可視化結果を、CT画像上にフュージョンさせた画像である¹⁸⁾。得られた可視化画像の結果から、皮下脂肪と骨の部分では、生成されたポジトロン放出核からの消滅ガンマ線の強度が高いことが判る。これは、陽子線照射後、

PET撮影開始まで約7分間の時間が経過していることで、撮影時には皮下脂肪で多く生成された ^{11}C 、骨では ^{38}K といった比較的半減

期が長いポジトロン放出核のみが体内に残留していたためである。

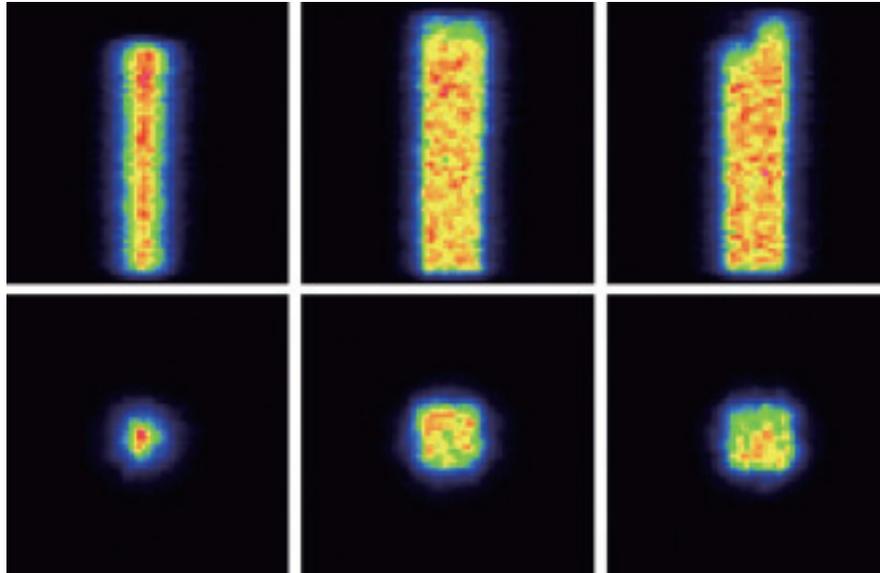


図6 ポリエチレンブロックへの陽子線照射によって生成されたポジトロン放出核(^{11}C)のPET装置による実測プロファイル。図中、左からMONO、SOBP50mm及びSOBP50mmビームでレンジにギャップを設けた場合である。上段はビーム軸を含んだ平面での深部方向の2次元プロファイル、下段はMONOビームでは深部位置が150-mm WEL、SOBP50mmビームでは深部位置が200-mm WELにおけるビーム軸垂直面での側方向の2次元プロファイルをそれぞれ示している。

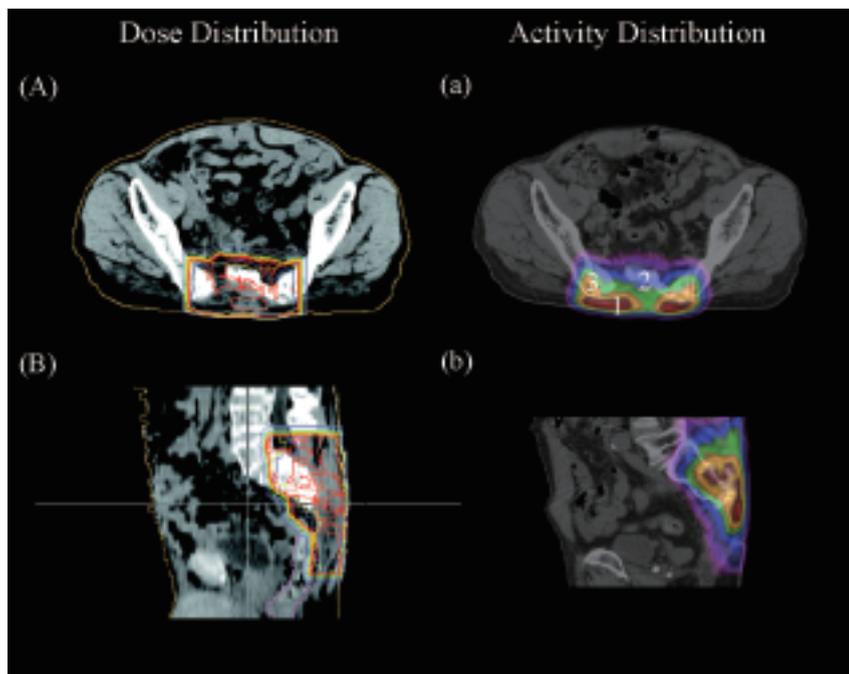


図7 仙骨の腫瘍へ2.5GyEの陽子線を照射した際のアキシャル面（上段）及びサジタル面（下段）での線量分布計算結果（左）及びPET/CT装置による照射領域可視化の結果（右）

5. プロトタイプ

Beam ON-LINE PET system

陽子線を人体へ照射した際、照射領域の可視化において、生成量が多く、最も重要なポジトロン放出核は、 $^{16}\text{O}(p, pn)^{15}\text{O}$ 反応より生成される、半減期が約2分の ^{15}O である。商業ベースのPET装置またはPET/CT装置を、陽子線照射室外に設置しているシステム、Beam OFF-LINE PET systemの問題点は、陽子線照射直後、直ぐにその場でPET撮影を実施出来ないことである。そのため、Beam OFF-LINE PET systemでは、この ^{15}O を可視化の情報として利用することが出来ない。

高い空間位置分解能を有すPET装置を開発しビームライン上に設置すれば、陽子線治療中に患者体内の何処に陽子線が照射されているかを観測しながら治療が可能となる。その試験器として、陽子線照射室内のアイソセンター位置を覆う形で配置される高位置分解能を有すプラナータイプの検出器ヘッドを持

つプロトタイプ (Prototype) のBeam ON-LINE PET system (PT-BOLPs) を構築した(図8参照)¹⁷⁾。PT-BOLPsの検出器ヘッド部分は、浜松ホトニクス製のプラナータイプの検出器を採用した。検出器ヘッドには、1個の光電子増倍管に1つが $2\text{mm}\times 2\text{mm}\times 20\text{mm}$ サイズのBGO結晶を100個マウントされた物を24ブロック、 $120.8\text{mm}\times 186.8\text{mm}$ の平面上に配置した。対となる検出器ヘッドの距離は50cmで設置した。このシステムは、1.6-2.1mmFWHMの高位置分解能を持ち、イベントの同時計数率が数kcpsまで不感時間無く測定及びデータ収集が可能である。

全長60cm程の冷凍されたウサギに対して、通常の陽子線治療同様に、CT撮影、治療計画、陽子線照射を実施し、照射時にPT-BOLPsによる測定を行った¹⁷⁾。図9は、ウサギへの陽子線照射の線量分布計算結果とPT-BOLPsによる測定によって得られたPET画像を示している。

PT-BOLPsの構築及びその研究成果から、

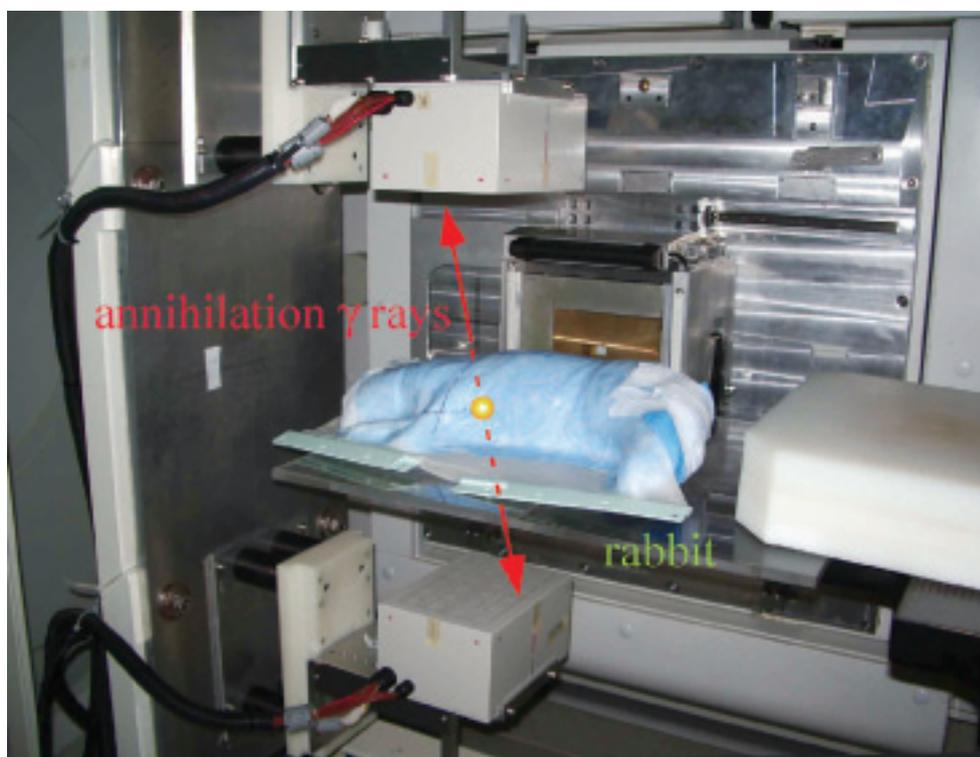


図8 ウサギへの陽子線照射とPT-BOLPsによる測定風景

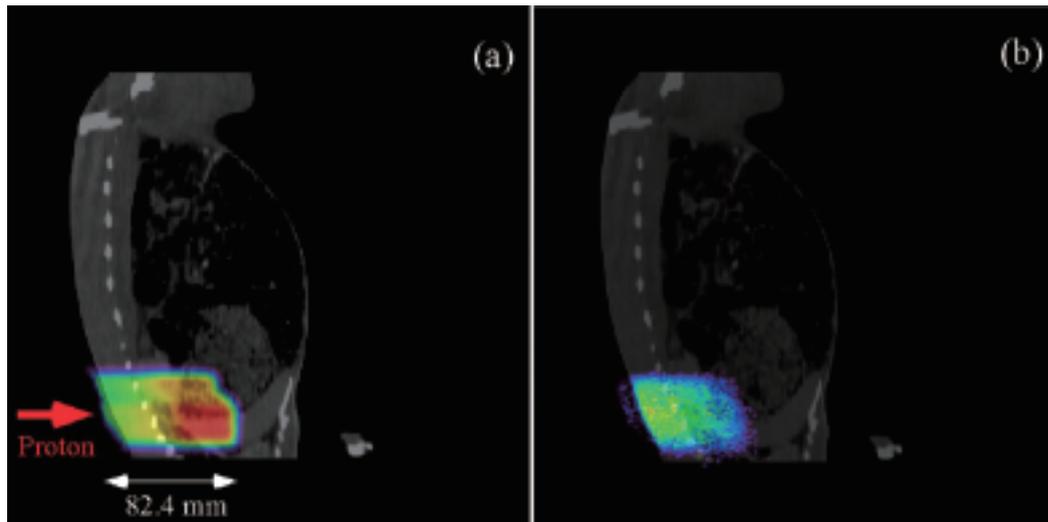


図9 ウサギへの陽子線照射の線量分布計算結果(a)とPT-BOLPsによる測定によって得られたPET画像(b)を表している。

臨床におけるBOLPsの有用性を強く裏付けることが出来た。回転ガントリーに直接設置した臨床用BOLPsを開発することで、高精度陽子線治療である線量照射誘導陽子線治療が実現可能であることを示唆出来た。

6. 臨床用Beam ON-LINE PET system

回転ガントリー陽子線照射システムと一体化した、ビーム照射のアイソセンター位置に約2mmの高位置分解能を持つ平行平板タイプのPET装置を配置した検出システム、Beam ON-LINE PET system mounted on rotating gantry port (BOLPs-RGp)を開発した(図10参照)²³⁾。

BOLPs-RGpの検出器ヘッド部分は、PT-BOLPs同様、浜松ホトニクス製のBGO結晶が利用されているプラナータイプの検出器であり、検出器間の不感領域を狭める新設計を施した。最小の検出器間のギャップをPT-BOLPsの11.0mmから3.3mmに狭めることで、1個の光電子増倍管に1つが2mm×2mm×20mmサイズのBGO結晶を100個マウントされた物を36ブロック、総計で7200個のBGO結晶を利用している。検出領域はPT-BOLPsの120.8mm×186.8mmから164.8mm×

167.0mmに変更した。この検出領域があれば、当センターで実施している陽子線治療の症例のほとんど全てに適応することが可能である。陽子線回転ガントリーポート上に検出器が対面で視野中心がアイソセンター位置と一致するように配置した。ガントリーの回転に伴い、対向する検出器は一緒に回転し、検出器面は常に陽子線照射軸を含んでおり、陽子線のレンジ方向を観測できるようになっている。また、検出器間は30cmから100cmまで連続的に位置の設定が可能である。このシステムのactivity分布の実測精度に関する基本性能は、プロトタイプのPT-BOLPsで実証済みである。尚、activity分布画像の再構成は陽子線の照射軸とそれに直行する軸を含めた面内で、簡易的なバックプロジェクション法によって実施した。また、BOLPs-RGpにより得られるactivity分布画像の表示及び解析のためのツールを開発した。リストモードで収集されたデータは患者の各照射門で治療日の時系列毎に管理され、beam on-off、呼吸同期on-off及びビーム照射開始・終了のフラグが記録されており、このフラグ条件別のactivity画像を再構築することが可能である。

これまで、当センターの頭頸部、前立腺、

肝臓、肺及び脳の約150症例の陽子線治療患者に対してBOLPs-RGpを実用した^{23, 24)}。各部位に対し、陽子線照射中から照射後200秒までの間、BOLPs-RGpで消滅ガンマ線を実測した。初回の治療で得られた可視化画像をリファレンスとして、それ以降の日々の陽子線治療で得られる可視化画像との時系列変化を観測した。日々の陽子線治療において、BOLPs-RGpより得られた照射野可視化画像は3000枚以上となった(図11参照)。腫瘍への確に陽子線が照射されたかを確認しながら、患者へ高精度の陽子線治療を提供することが出来ている。頭頸部(副鼻腔腫瘍)の陽子線治療においては、48症例中3症例で治療途中での腫瘍の変化による脳幹への陽子線の誤照射を観測された照射領域の可視化画像の変化から同定し、速やかに再計画へフィードバック

クをすることが出来た。壊死した肝臓腫瘍の場合においては、腫瘍内で生成されたポジトロン放出核の流れ出し効果が優位的に遅いことが観測された。この結果は患者ごとの線量感受性から個別の処方線量を決定できる可能性もある。

7. まとめと今後

陽子線照射において、患者体内中で生成されるポジトロン放出核の位置・強度を情報因子とする照射領域の可視化により、高精度の陽子線治療を患者へ提供可能である。研究開発されたBOLPs-RGpの日々の臨床利用において、治療期間中の腫瘍の線量集中と重要臓器の線量低減の担保、更に線量感受性を判断出来る可能性を秘めていることを示唆できた。今後、BOLPs-RGpを利用した研究を遂

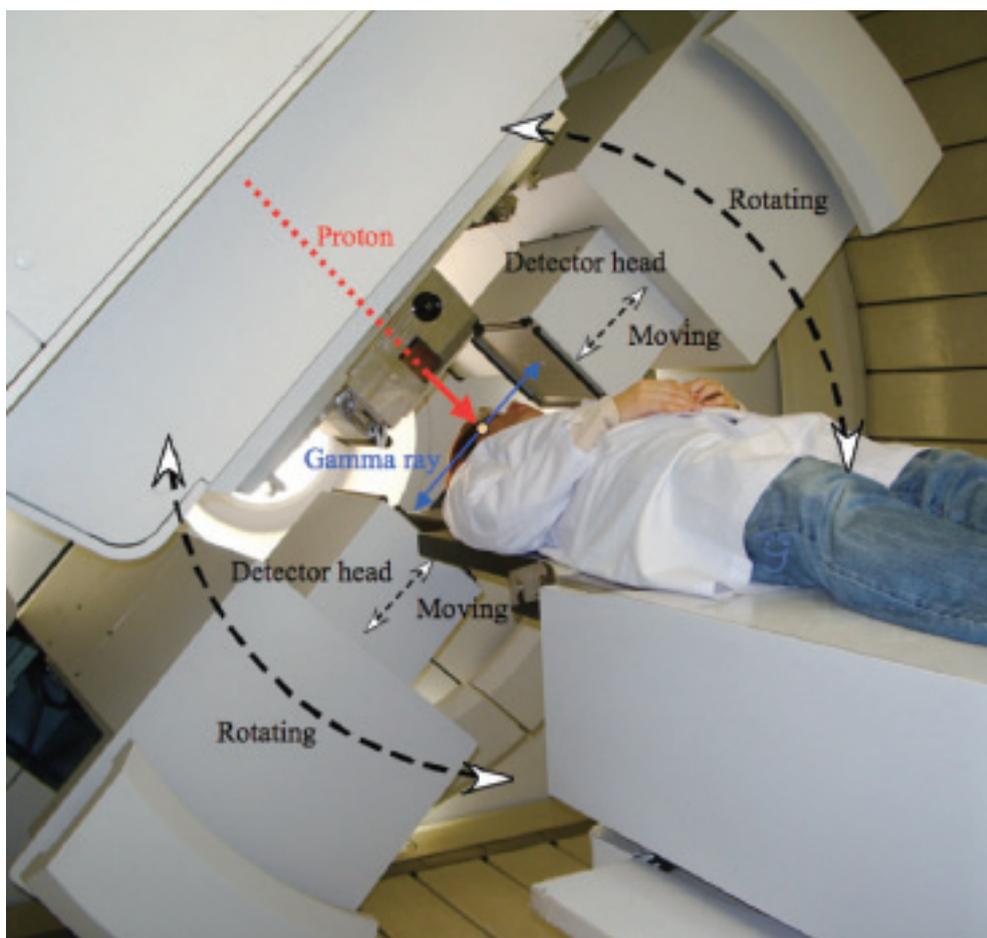


図10 BOLPs-RGpの画像

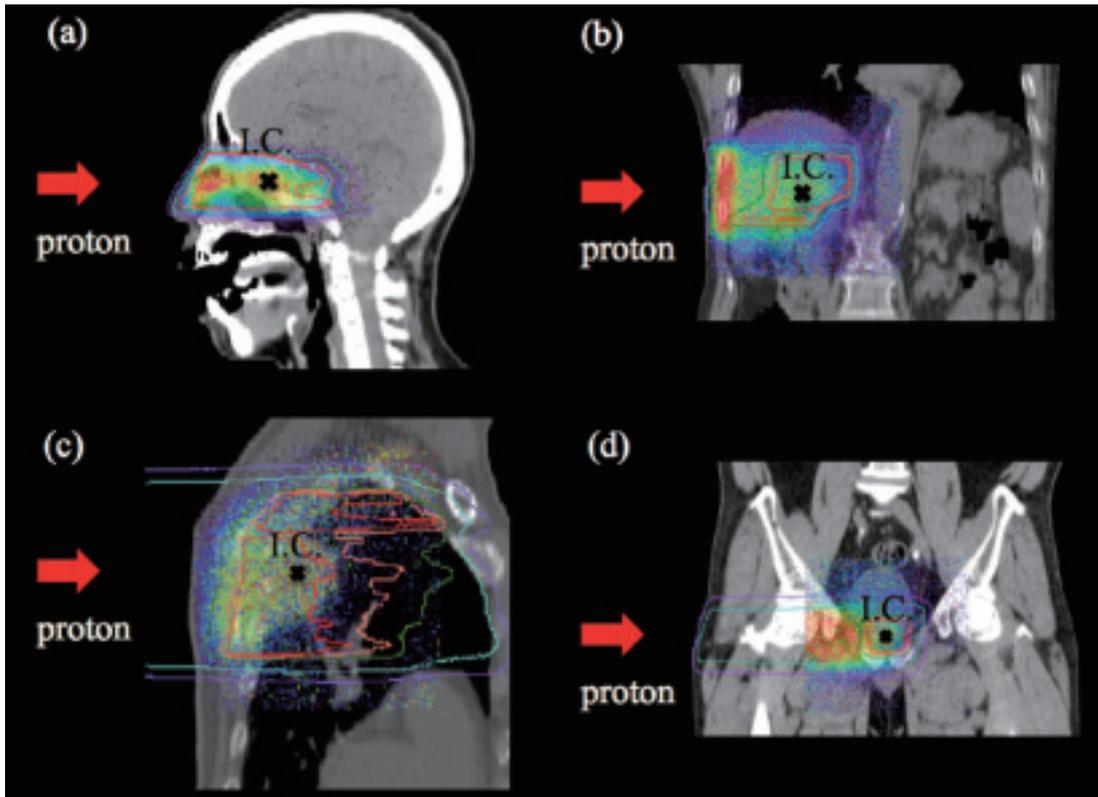


図11 頭頸部(a)、肝臓(b)、肺(c)及び前立腺(d)の症例における、BOLPs-RGpによって実測されたactivity分布結果(カラーウォッシュ)及び治療計画により計算された線量分布結果(カラーライン)の例

行することで、的確に腫瘍に陽子線や他の放射線を照射することの実現のみでなく、患者個別の線量感受性を観ながら投与線量を制御した、全く新しい概念の放射線治療法の実現を期待できる。

照射領域可視化の情報から腫瘍への投与線量の絶対値を定量的に判断するには、まだ、多くの研究課題が残っている。生成されるポジトロン放出核のactivity分布から、その強度と陽子線の投与線量との関係を導くには、陽子線照射によるactivity分布計算手法を確立させる必要がある(図12参照)。そのためには、精度として不十分な物理過程を含む多岐の問題を解決しなければならない。標的原子核破砕反応の反応断面積の値が正確には解っていないため、その値を系統的に取得する必要がある。そのためには、原子核物理学を基本とする基礎物理学分野の力は必要不可欠となる。また、現在の陽子線治療を含む放射線

治療計画における線量計算では、CT画像が用いられる。CT画像はエネルギーとしてkeVオーダーのX線による物質の透過効率を利用して画像再構成されるが、その際、CT画像の値を決めている大きな要因は物質中の電子数である。陽子線を含めた放射線での線量は、物質中での電子数と強い関係性を持っている。しかし、標的原子核破砕反応は、患者体内の構成要素を必要とするため、CT画像の情報をそのまま用いるだけでは、陽子線照射によって患者体内で生成されるポジトロン放出核の計算は不可能である。CT画像情報を利用して、CT値に対応させて臓器ごとの構成要素をアサインする手法が精度は悪いが現時点での解である(図13参照)。これらの課題を解決するためには、医療の垣根を越えた、基礎物理分野などの他分野との共同研究が必要不可欠である。

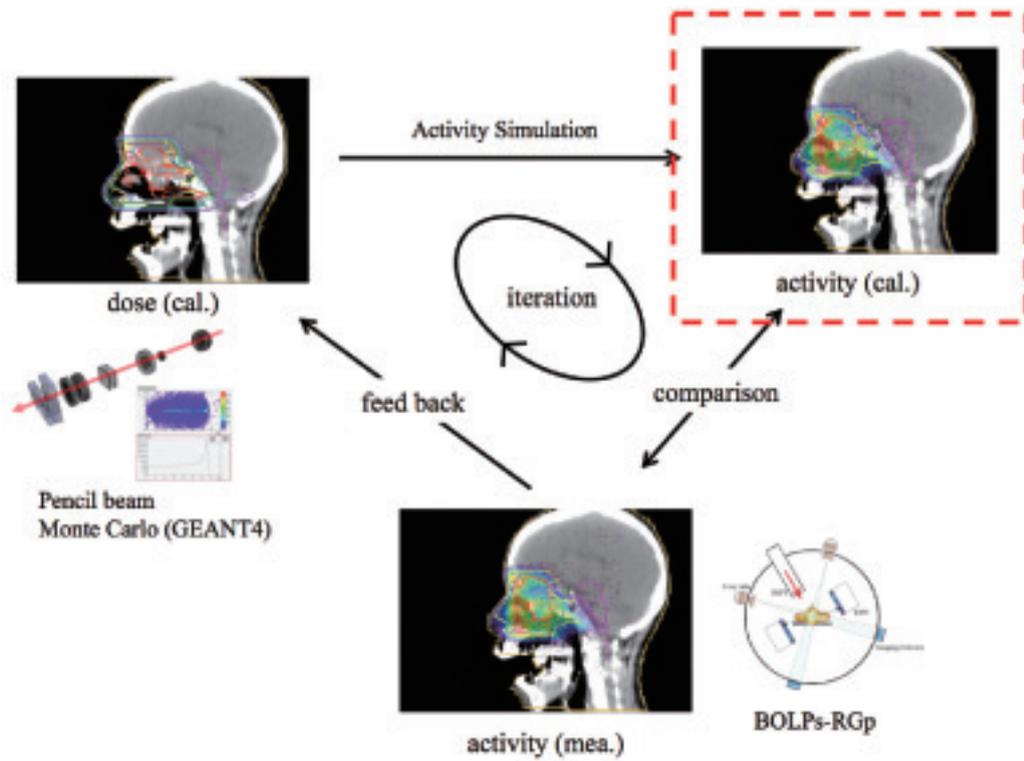


図12 Activity分布計算法の確立の必要性を示す概念図

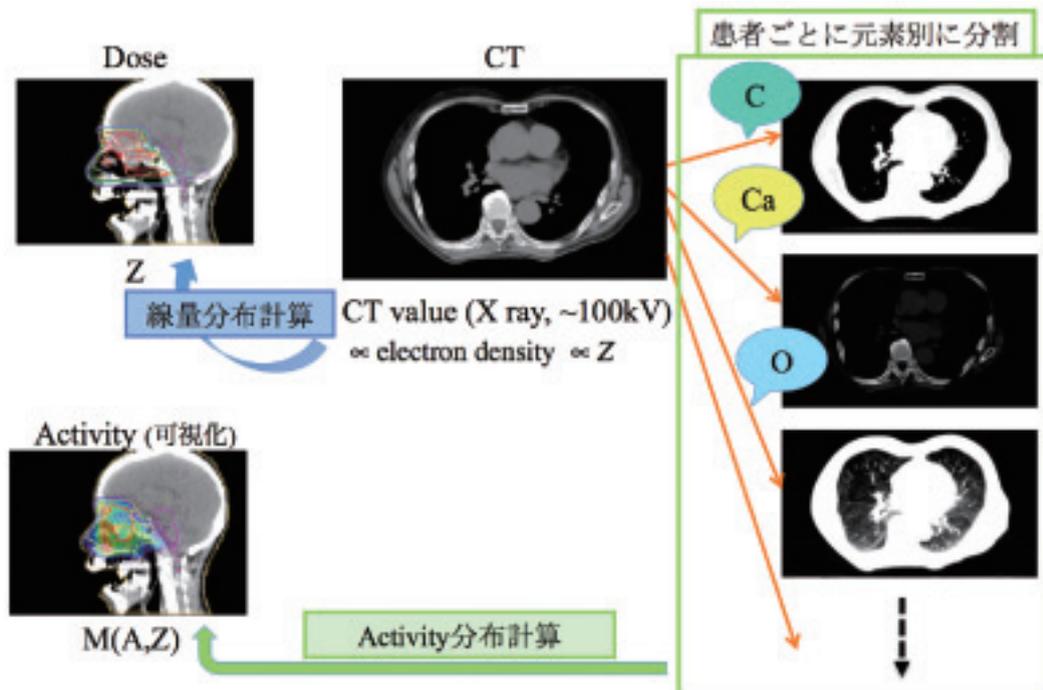


図13 CT画像から人体構成要素をアサインする手法の概念図

参考文献

- 1) World Health Organization, World Cancer Report (2003)
- 2) 厚生労働省「人口動態統計」、2005年
- 3) 厚生労働省「がん生存者の社会的適応に関する研究」報告書、2002年
- 4) S. Takahashi, *Acta. Raiologica. Suppl.* 242, 1 (1965).
- 5) A. Brahme, *Radiother. Oncol.* (12), 129-140 (1988).
- 6) C. Yu, *Phys. Med. Biol.* 40(9), 1435-1449 (1995).
- 7) “PARTICLES 36 PTCOG Newsletter,” July, (2005).
- 8) R. G. Simpson, C. T. Chen, E. A. Grubbs, and W. Swindell, *Med. Phys.* 9(4), 574-579 (1982).
- 9) K. Nakagawa, Y. Aoki, K. Sakata, K. Karasawa, N. Muta, K. Kojima, Y. Onogi, Y. Hosoi, A. Akanuma, and M. Ito, *Proc. 9th ICCRT*, 541-544 (1987).
- 10) H. Shirato, S. Shimizu, T. Shimizu, T. Nishioka, and K. Miyasaka, *Lancet* 353(9161), 1331-1332 (1999).
- 11) D. W. Litzenberg. D. A. Roberts. M. Y. Lee. K. Pham. A. M. Vander Molen. R. Ronningen. F. D. Becchetti, *Med. Phys.*, 26(6), 992-1006 (1999).
- 12) K. Parodi. W. Enghardt, *Phys. Med. Biol.*, 45, N151-156 (2000).
- 13) T. Nishio. T. Ogino. M. Shimbo. S. Katsuta. S. Kawasaki. T. Murakami. T. Sato. Y. Kojima. K. Murakami. H. Ikeda, Abstracts of the XXXIV PTCOG MEETING in Boston. 15-16 (2001).
- 14) W. Enghardt. P. Crespo. F. Fiedler. R. Hinz. K. Parodi. J. Pawelke. F. Ponisch, *Radiother. Oncol.*, 73. Suppl. 2. S96-98 (2004).
- 15) T. Nishio. T. Sato. H. Kitamura. K. Murakami. T. Ogino, *Med. Phys.*, 32(4), 1070-1082 (2005).
- 16) K. Parodi. F. Ponisch. W. Enghardt, *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 52, 778-786 (2005).
- 17) T. Nishio. T. Ogino. K. Nomura. H. Uchida, *Med. Phys.*, 33(11), 4190-4197 (2006).
- 18) T. Nishio, A. Miyatake, K. Inoue, S. Katsuta, T. Gomi-Miyagishi, R. Kohno, S. Kameoka, K. Nakagawa, T. Ogino, *Radiol. Phys. Technol.* 1(1), 44-54 (2008).
- 19) A. Brahme, *Acta. Oncol.* 42(2), 123-136 (2003).
- 20) H. Muller and W. Enghardt, *Phys. Med. Biol.*, 51, 1779-1789 (2006).
- 21) T. Nishio, T. Inaniwa, K. Inoue, A. Miyatake, K. Nakagawa, K. Yoda, T. Ogino, *Radiat. Med. Vol.25(10)*, 516-522 (2007).
- 22) “ICRU Report 46: Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues,” ICRU, 11-13 (1992).
- 23) T. Nishio, A. Miyatake, T. Ogino, K. Nakagawa, N. Saijo, H. Esumi, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 76(1), 277-286 (2010).
- 24) A. Miyatake, T. Nishio, T. Ogino, N. Saijo, H. Esumi, M. Uesaka, *Med. Phys.* 37(8), 4445-4455 (2010).