

重粒子線多門照射法に関する基礎的研究

山下 晴男, 金井 達明

FUNDAMENTAL STUDY OF MULTI-PORT IRRADIATION FOR HEAVY-ION RADIATION THERAPY

Haruo YAMASHITA, Tatsuaki KANAI

(Received 3 July 1998, accepted 26 November 1998)

Abstract: A clinical trial of a heavy-ion cancer therapy was started in June, 1994, at HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba). With heavy-ion therapy, one can expect good treatment results in comparison with the usual X-ray treatment, because of its application of a uniform and maximum dose to deep positions in the human body. Moreover, multi-port irradiation with heavy-ions can be used to improve the dose-concentration inside of the target, through proper adjustment of by adjusting the irradiation coefficients (number of ports, beam angle, beam weight), and simultaneously decreasing any unnecessary dose to normal tissue. Before improving the irradiation system, we estimated the clinical effectiveness of the irradiation method and the realizable potential of irradiation without a bolus, using 50 % tolerance dose (TD_{50}) or effective volume (V_{eff}) in the normal tissue. In this paper, we proceed with an estimation based on the assumption in which uses biological dose distribution for the dose distribution of heavy-ions. We investigated the relationship between the target radius and TD_{50} of the normal tissue. When the number of ports is increased, TD_{50} shows a tendency of to increase. Therefore, we concluded that multi-port irradiation with heavy-ions is advantageous in that the irradiated dose of normal tissue is completely eliminated.

Key words: Multi-port irradiation, Heavy-ion, Effectiveness, Normal Tissue Complication Probability (NTCP)

背景, 目的

放射線によるがん治療の原則は, がん腫瘍部に線量を集中させ, 同時に正常組織の線量付与を軽減させることである. この原則に従うと, 重粒子線によるがん治療は理に適うと考えられる. 放射線医学総合研究所では, 重粒子線による高い治療効果を期待して, 1994年6月から重粒子線がん治療装置 (HIMAC) による臨床試行を開始した. 重粒子線によるがん治療 (重粒子線治療) においては, 重粒子線の生物学的効果比 (RBE) が他の放射線に比べて高いため, 正常組織の線量付与を低減することが重要な検討課題になる. したがっ

て, 重粒子線治療では, 腫瘍部の線量集中度を向上させると同時に, 正常組織の線量付与を十分に低減する照射方法が必要になる. しかし, 現在治療に用いている照射方法¹⁾では, 正常組織の線量付与を十分に低減しているとは言い難く, この問題を解消するために, 昨年度より多門照射法の照射装置を整備し, 暫定的 (現在, 最適な線量分布を導く計算方法 (後述) は未開発である) であるが治療への応用を開始した.

多門照射法は, 照射門数, 各門の照射角度, 各門の線量配分比などの照射係数 (多門照射係数) を適正に調節して, 腫瘍部の線量集中度を向上さ

せると同時に、正常組織の線量付与を低減させる照射方法である。特に、腫瘍部が重要組織に近接する症例では、重要組織の照射を回避できる多門照射法は、他の照射方法より優位であると言える。ここで、X線による多門照射法（X線多門照射法）と重粒子線による多門照射法（重粒子線多門照射法）を比較した場合、治療成績の向上に繋がる要因は両照射法で若干異なっている点に注意が必要である。重粒子線治療では、リッジフィルタにより腫瘍部の線量を均一化する照射手法（拡大ブラッグピークの形成）を用いているために、腫瘍部に対しては1門照射でも高い線量均一性が保証できる。つまり、重粒子線多門照射では、腫瘍部の線量集中性を向上させる効果（線量集中効果）よりも、正常組織の線量付与を低減させる効果の方が治療成績の向上に結び付くと考えられる（Fig. 1）。

本研究の目的は、これまで不透明であった重粒子線多門照射法の有効性、及び門数増加による線量集中効果の収束性（照射門数の収束値）など、重粒子線多門照射法に関する基礎的事項を理論的に理解することである。但し、「重粒子線の線量分布には、生物学的に等価な線量分布（生物線量分布）を用い、その生物線量分布は任意に加算できる」という前提条件で検討を進める。さらに、治療施設におけるボラス製作の負担増が憂慮されるため、ボラスを取り除いて照射可能かどうかを検討する。

対象、方法

(1) 線量分布の計算方法

重粒子線多門照射法に対する線量分布は、各門毎の線量計算を行った後、全門合計が1になる線量配分比で各門の線量分布を加算して作成する。但し、各門の線量計算は治療計画システム（HIPLAN）³⁾で行い、重粒子線の線量分布は炭素線（¹²C）の生物線量分布を使用する。さらに、各門の線量分布は任意に加算できると仮定する。この加算方法は1門1門の照射間隔を十分に空けた治療スケジュールの1回照射としてはよい近似であるが、1日に何門も照射する場合には別途考察が必要になる。また、ノンコプラナ照射についても検

討すべきであるが、ここではコプラナ照射のみに限定して検討を進める。

(2) 評価方法

照射条件の優劣判断は、理論的背景を持つ評価関数（評価値）を使用して判断する。ここで、多門照射係数の係数列を多門照射条件（例えば、照射門数を n 、各門の照射角度を θ_i 、各門の線量配分比を w_i とすると、多門照射条件は n 個あり、 i 門目の多門照射係数列は (θ_i, w_i) となる）とする。

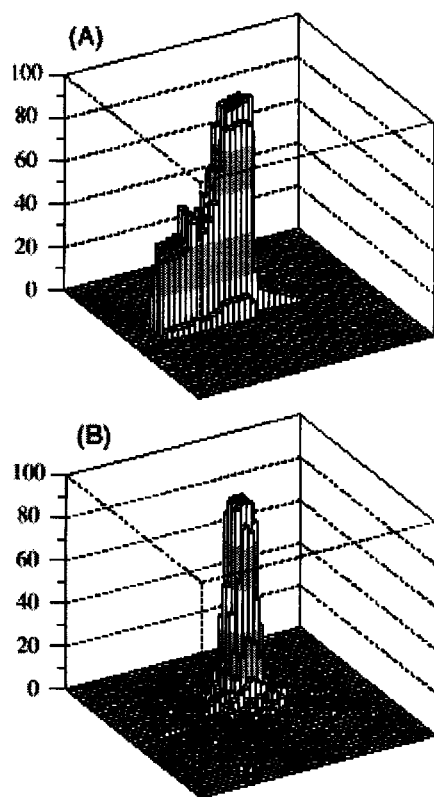


Fig. 1 Dose distribution calculated using multi-port irradiation for heavy-ion. (A) is one-port irradiation, (B) is twelve-port irradiation. In irradiation where the number of ports is low (A), a high irradiated dose is given to normal tissue outside the target. However, when the number of ports is increased by degrees (B), the irradiation dose of the normal tissue is concentrated around the target. As a result, the complication probability of the normal tissue greatly decreases.

また、評価関数には、①線量体積ヒストグラム (Dose Volume Histogram; DVH)、②腫瘍部の治癒確率 (Tumor Control Probability; TCP)³⁾、③正常組織の障害発生確率 (Normal Tissue Complication Probability; NTCP)^{4), 5)}、④正常組織に障害を伴わない腫瘍部の治癒確率 (Uncomplicated Tumor Control Probability; UTCP)⁶⁾などが一般的に用いられているが、本研究では正常組織のみに着目し、正常組織の等価均等照射 (臓器に対する不均等照射を均等照射に換算した照射) に対する50%耐容線量 (TD_{50})、及びその実効体積 (V_{eff}) を評価値に用いる。

Kutcherらの文献⁷⁾によると、等価均等照射に対する臓器の50%耐容線量 (TD_{50}) は、部分体積 (Partial Volume; V) の関数として

$$TD_{50}(V) = D_{50} * V^N \quad (1)$$

と記述できる。ここで、 D_{50} は均等照射に対する臓器の50%耐容線量、 N は臓器の体積係数であり、 D_{50} 、 N は臓器固有の値⁵⁾になる。次に、正常組織全体の实効体積 V_{eff} は、DVHにおける線量 D_i と体積 ΔV_i 、及び正常組織に照射した最大線量 D_m から

$$V_{eff} = \sum_i \left[\left(\frac{D_i}{D_m} \right)^{\frac{1}{N}} * \Delta V_i \right] \quad (2)$$

と記述できる。実効体積は不均等照射を等価均等照射に換算した照射体積である。また、線量評価の対象臓器には、各部位の線量効果関係が近似的に均質で、さらに多門照射に対して最も適当な臓器と思われる脳 ($D_{50}=60$ Gy, $N=0.25$) を用いる。現時点では、重粒子線治療による D_{50} 、 N は未決定なので、X線治療による D_{50} 、 N を代用する。仮に、重粒子線治療の係数値とX線治療の係数値とが異なっていたとしても、以下の結果に大きな影響は及ぼさない。また、治療の側面からは5%以下の耐容線量を評価値に設定するのが望ましいが、NTCPの関数形 (誤差関数) を考慮すると、NTCP関数の傾斜が最も鋭い領域 ($NTCP \sim 0.5$; Fig. 2)、すなわち50%耐容線量 (TD_{50}) を評価値として使用

するのが適当である。

照射条件の優劣判断には、「どの照射条件が優れているか」の判別基準、すなわち最適条件の定義が必要になる。例として、2門～12門照射の線量計算を行い、得られた TD_{50} は12門照射が最も大きいと仮定し、最適条件の示めす意味合いについて考える。例えば、正常組織の障害確率を低く抑える条件 ($NTCP < 5\%$) で優劣判断を行うと、12門照射が「優れた照射条件」になる。なぜなら、正常組織の TD_{50} が高ければ、腫瘍部の標的基準線量を高く設定できるからである。ここでは、最高の TD_{50} (あるいは、最小の V_{eff}) が得られる多門照射条件を最適条件と定義する。また、体積効果の低い臓器 (係数 N が非常に小さい) は、門数変化による TD_{50} (V_{eff}) の変動差が小さく、優位な差異がみられない可能性がある (Fig. 3)。これを避けるために、体積効果が比較的大きい臓器 (脳; $N=0.25$) を用いて検討を行い、体積効果の低い臓器はこの評価方法に適さない臓器として除外する。

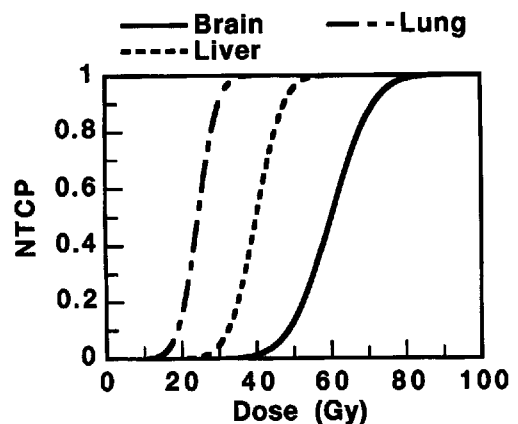


Fig.2 Relation between the irradiated dose and the NTCP. The coefficients of the NTCP which were obtained from a clinical analysis of the X-ray treatment, are used. Though the coefficients of 29 organs are given in the paper⁵⁾, only 3 typical organs (brain, lung, liver) are shown here.

結果, 考察

初めに, 照射門数と50%耐容線量の関係, 標的半径と50%耐容線量の関係を調べ, 重粒子線多門照射法の有効性について検討する. 同時に, 門数増加による効果が期待できる照射門数の収束値を求める. 次に, ボーラス有りの多門照射とボーラス無しの多門照射とを比較して, ボーラス無しで多門照射を実現できるかどうか検討する.

(1) 重粒子線多門照射法の有効性

照射門数毎に, 標的半径と50%耐容線量 (TD_{50}) の関係を調べて, 重粒子線多門照射法が現実 to 有効な照射方法に成りうるかどうか検討する. ここの照射条件は, ①ボーラス有 (以下, ボーラス有りで照射を「ボーラス有」, またボーラス無しでの照射を「ボーラス無」と呼ぶ), ②円形の標的形状 (標的形状と照射角度の関連性を減らすため), ③均等な線量配分比 (各門の線量配分比 w_i の和が1 ($\sum_{i=1}^n w_i = 1$)) で, さらに各門の線量配分比は均等分配 ($w_1 = w_2 = \dots = w_n$) する), ④均等な照射角度 (全照射角度を照射門数で均等分割した角度), ⑤体内中心の標的位置 (照射角度の影響を減らすため) とする. Fig. 4は標的半径と

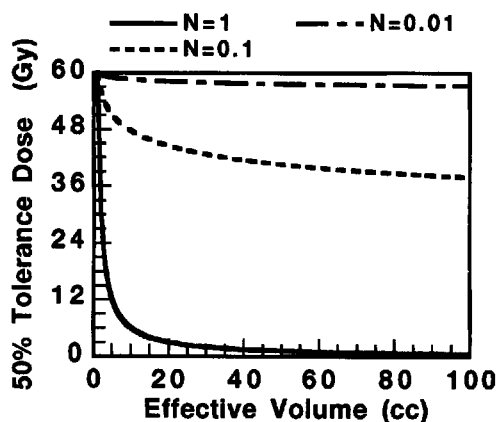


Fig.3 Relation between the effective volume (V_{eff}) and the 50% tolerance dose (TD_{50}). The coefficient D_{50} , was the value of brain (60 Gy). The curve shows the tendency that TD_{50} is raised when V_{eff} decreases.

TD_{50} の関係であり, ① (照射門数固定の条件で) 標的半径を減少させると TD_{50} は大きくなり, また ② (標的半径固定の条件で) 照射門数を増加させても TD_{50} は①と同様に大きくなる. さらに, (照射門数の増加による) TD_{50} の変動傾向は, 標的半径による違いがほとんどなく, どの標的半径でも同じ傾向になる. 以上から, 重粒子線多門照射法は, 標的半径の大小に関わらず, 正常組織の線量付与を低減する照射方法であると言える.

(2) 照射門数の収束値

一般に, 腫瘍部や正常組織の線量集中効果は, 照射門数の増加に依存して無限に向上するが, 治療時間 (患者位置決め時間 + 各門の照射時間 $\times$ 照射門数) は照射門数に依存するので, 照射門数が余りにも多いと治療時間の長時間化に繋がる恐れがある. つまり, 無条件に多くの照射門数で治療するのは得策ではなく, 治療スケジュールに負担がかからない程度の照射門数で治療するのが望ましい. ここでは, 照射門数の収束値 (線量集中度

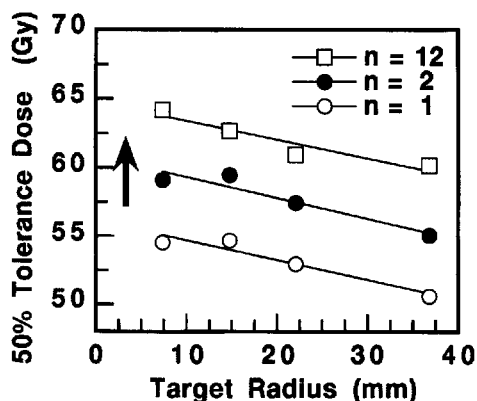


Fig.4 Relation between the target radius and the 50% tolerance dose (TD_{50}). A dose calculation is performed on the following condition: 1) the bolus puts on, 2) the irradiation angle and the dose weight divided by an equal interval, 3) the target position is in the center of a human body and the target shape is a circle, 4) the target margin is zero. The symbol in the figure shows one-port ($\circ$), two-port ($\bullet$) and twelve-port irradiation ($\square$), respectively. The solid line is the result of fitting each point by a straight line. The rise (arrow) of TD_{50} suggests that the irradiated dose to the normal tissue decreases.

の向上が期待できる照射門数の上限値)を見積もり、現実的な照射門数で照射可能かどうか検討する。Fig. 5は照射門数と50%耐容線量(TD_{50})の関係である。各種の照射条件は(1)と同じである。図中の TD_{50} は緩やかに増加して、約10門で一定の TD_{50} に漸近収束する傾向がみられる。また、この収束値は想定していた照射門数より少なく、裏を返せば重粒子線の線量集中性の良さを示唆しているとも言える。

(3) ボーラス無し多門照射の実現可能性

次に、重粒子線多門照射をボーラス無しの照射条件で実現できるかどうか検討する。ここでは、ボーラス有とボーラス無の照射条件で線量計算した後、標的半径と50%耐容線量の比($RTD_{50} = TD_{50}^{off} / TD_{50}^{on}$; TD_{50}^{on} はボーラス有の TD_{50} , TD_{50}^{off} はボーラス無の TD_{50} である)の関係を求め、その実現可能性を見積もる。Fig. 6は標的半径と RTD_{50} の関係である。標的半径を無限に小さくすると、 $RTD_{50} = 1$ (ボーラス無しでも照射可能を意味する)になる傾向がみられる。つまり、小さい標的(小標的)に対する多門照射はボーラス無の照射条件でも実現できる。しかし、現時点では小

標的に関する定義(標的半径の上限値, 下限値)自体が不十分であるため、今後は小標的の定義、及びその定義の妥当性を明確にすることが必要になる。

次に、ボーラス有のとボーラス無の50%耐容線量に差が生じる要因を考察する。ここでは、生物線量分布の代わりに、各門の線量分布の加算によって生じる重畳体積(Fig. 7)を定量的に考察できる「一定線量分布(Fig. 8)」を使用する。さらに、照射門数は門数増加の効果が最も低い2門照射とする。Fig. 9は2門間の相対角度(θ_{12})と実効体積(V_{eff})の関係、及び相対角度(θ_{12})と実効体積の比($RV_{eff} = V_{eff}^{off} / V_{eff}^{on}$; V_{eff}^{on} はボーラス有の V_{eff} , V_{eff}^{off} はボーラス無の V_{eff} である)の関係である。 RV_{eff} は $\theta_{12} < 60$ (deg)の範囲ではほぼ一定($RV_{eff} = 1$)になり、そして θ_{12} が広がるに連れて急激に上昇する傾向が見られる。つまり、重畳体積が評価値(TD_{50} , V_{eff})に起因し、その重畳体積の大小が評価値に影響する。

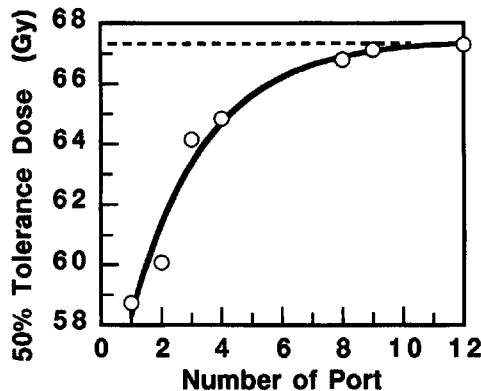


Fig.5 Relation between the number of ports (N) and the 50 % tolerance dose (TD_{50}). The conditions of the dose calculation are the same as that in Fig. 4. A solid line is the result of fitting each point by the function $F(N) = A + B \cdot \exp(-C \cdot N)$ [A, B, C ; coefficient]. TD_{50} is the tendency that it converges in the constant (dotted line) when N is about 10.

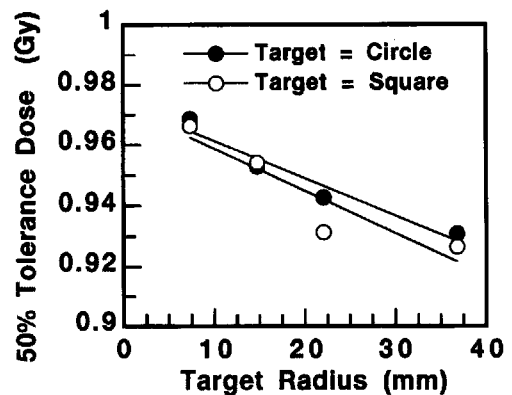


Fig.6 Relation between the target radius and the ratio of the 50 % tolerance dose (RTD_{50}). The conditions are the same as that in Fig. 4. Solid lines (black line and gray line) are the result of fitting each point by a straight line. Though a dose calculation is done by two kinds of target forms (circle (●) and square (○)). A difference due to the target form is hardly seen. $RTD_{50} = 1$ is the condition that TD_{50} with the bolus and that without become equal. When the target radius becomes small, RTD_{50} shows a tendency to approach 1.

結 論

重粒子線多門照射法は、腫瘍部の高い線量集中度を維持し、同時に正常組織（特に腫瘍部周辺）の線量付与を低減できる照射方法である。しかし、現在までに重粒子線治療を実施した治療施設はほとんどなく、重粒子線多門照射法が治療成績の向上

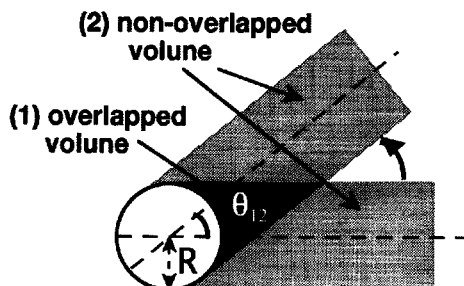


Fig.7 Concept of overlapped irradiation volume (black region) and non-overlapped irradiation volume (gray region). The overlapped irradiation volume depends on the number of ports (N), relative angle (θ_{12}) and diameter of the body contour.

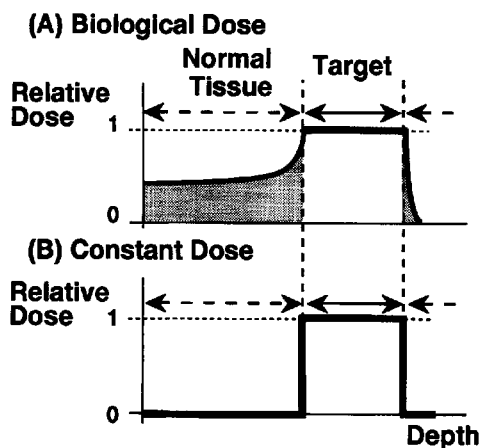


Fig.8 Difference between a biological dose distribution (A) and a constant dose distribution (B). Figure (A) and (B) have a common feature which an irradiated dose inside the target (the range of the solid line with arrow) is uniform and about equal. However, (A) gives the region outside of the target (the range of the dotted line with arrow) comparatively high dose, and becomes the cause that this dose makes the evaluation values (TD_{50} , V_{eff}) worse.

に直接結び付くかどうかは不明である。そこで、本研究では炭素線 (^{12}C) に限定して、多門照射法の有効性、門数増加による線量集中効果の収束性、ボラス無しでの多門照射の実現可能性など、重粒子線多門照射法に関する基礎的事項を理論的に検討した。ここでは、重粒子線の生物線量分布は任意に加算でき、照射回数1日1回、さらに対象臓器（脳）の線量効果関係は近似的に均質であるという前提条件で検討を行い、以下の結論が得られた。①正常組織の線量付与は門数増加に伴って低減する傾向（収束値は約10門）が見られ、重粒子線多門照射は治療成績の向上に結び付くと言える。②小標的に対する多門照射はボラス無しで実施可能であるが、現時点では小標的の定義自体が不十分であり、今後この点を解消する必要がある。

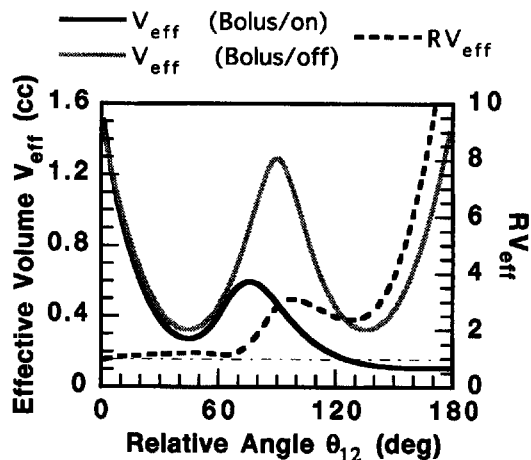


Fig.9 Relation (solid line) between the relative angle (θ_{12}) and the effective volume (V_{eff}), and relation (dotted line) between the angle (θ_{12}) and the ratio of the effective volume (RV_{eff}). A constant dose distribution is used for a dose calculation. A dose calculation is performed on the following condition: 1) the dose weight for each port is divided into an equal interval, 2) the target position is in the center of a human body and the target shape is a circle, 3) the target margin is zero. The black line and the gray line are the results of irradiation with the bolus and without it, respectively. In the range $\theta_{12} < 60$ (deg), there are few differences between the bolus/on and the bolus/off. The RV_{eff} distribution has characteristics which become constant in the range $0 < \theta_{12} < 60$ (deg).

一方、多門照射法により最適な治療を行うには、腫瘍部の標的線量を基準にして線量計算を行い、最適な照射門数、各門の最適な照射角度と線量配分比を導く計算手法が必要になる。ここで「最適」とは、腫瘍部の治癒確率を最大にする条件、あるいは正常組織の障害確率を最小にする条件を意味し、どちらの治療条件を優先するかは各治療施設の治療方針に委ねられる。また、X線治療の分野では、1980年代後半から現在までに多くの計算手法（主に「解析的な解法」^{8), 9)}と「ランダム探索による解法」¹⁰⁾⁻¹³⁾）が開発されている。ここで、重粒子線多門照射では、X線治療での開発要素を最大限に取り入れ、さらに重粒子線照射の特徴を反映できる独自の計算手法を開発する予定である。本研究で検討した重粒子線多門照射法の基礎的事項は、この計算手法の開発指針（計算アルゴリズムの選択基準、多門照射係数の制限条件など）として活用する。

文 献

- 1) Kanai, T, Endo, M, Minohara, S, *et al*: Bio-physical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for a heavy-ion radiation therapy. Submitted to *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.
- 2) Endo, M, Koyama-Ito, H, Minohara, S, *et al*: HIPLAN - A Heavy Ion Treatment Planning System at HIMAC. *J Jpn Soc Ther Radiat Oncol* **8**: 231-238, 1997.
- 3) Okuni, P, Morgan, D, Niemierko, A, *et al*: Radiation dose-response of human tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **32**: 1227-1237, 1995.
- 4) Emani, B, Lyman, J, Brown, A, *et al*: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **21**: 109-122, 1991.
- 5) Burman, C, Kutcher, GJ, Emani, B, *et al*: Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **21**: 123-135, 1991.
- 6) Kalman, P, Lind, BK, Brahme, A: An algorithm for maximizing the probability of complication free tumor control in radiation therapy. *Phys Med Biol* **37**: 871-890, 1992.
- 7) Kutcher, GJ, Burman, C, Brewster, L, *et al*: Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **21**: 137-146, 1991.
- 8) Cormack, AM: A problem in rotation therapy with x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **13**: 623-630, 1987.
- 9) Cormack, AM and Quinto, ET: On a problem in radiotherapy: Questions of non-negativity. *Int J Imaging Syst Technol* **1**: 120-124, 1989.
- 10) Mageras, GS and Mohan, R: Application of simulated annealing to optimization of conformal radiation treatments. *Med Phys* **20**: 639-647, 1993.
- 11) Webb, S: Optimization of conformal radiotherapy dose distribution by simulated annealing. *Phys Med Biol* **34**: 1349-1370, 1989.
- 12) Langer, M, Brown, R, Morrill, S: A genetic algorithm for generating beam weights. *Med Phys* **21**: 965-971, 1996.
- 13) Ezzell, GA: Genetic and geometric optimization of three-dimensional radiation therapy treatment planning. *Med Phys* **23**: 293-305, 1996.

要旨：「背景，目的」重粒子線がん治療においても、多門照射法は、照射門数、各門の照射角度、線量配分比などの照射係数を適正に調節すれば、腫瘍部の線量集中度を向上させ、さらに正常組織の線量付与を低く抑える照射法と考えられるため、①多門照射の有効法、及び②ボラス無での多門照射の実現可能性について理論的に検討し、その検討結果を照射システム改善の一助にする。「材料，方法」多門照射の線量分布は治療計画装置（HIPLAN）を使い各門毎に計算し、その後各門毎の線量分布を任意に加算して作成する。照射条件の優劣判断は、正常組織の障害発生確率（NTCP）の計算で用いる50%耐容線量（ TD_{50} ）及び実効体積（ V_{eff} ）の大小変化で行う。「結果，考察」①照射門数の増加に伴って TD_{50} は緩やかに増加し、約10門で一定の TD_{50} に漸次収束する傾向がみられる。つまり、重粒子線による多門照射法は正常組織の線量付与の低減化に繋がる有効な照射方法になりうる。②ボラス有とボラス無の TD_{50} を比較検討した結果、標的半径が小さい場合には両者の差が縮まる傾向がみられ、小標的に対する多門照射はボラス無で実現できる可能性がある。「結論」重粒子線多門照射法に関する基礎事項（照射法の有効性、照射門数の漸近収束値、ボラス無での多門照射の実現可能性）を理論的に検討し、重粒子線多門照射法の基礎的理解を得た。