

移動性臓器対応 小型陽子線治療システムの開発

梅澤 真澄
Umezawa Masumi

鮫名 風太郎
Ebina Futaro

藤井 祐介
Fujii Yusuke

松田 浩二
Matsuda Koji

平本 和夫
Hiramoto Kazuo

梅垣 菊男
Umegaki Kikuo

白土 博樹
Shirato Hiroki

粒子線を用いたがん治療は、がん腫瘍への確に線量を集中させ、周辺臓器への影響を低減できる治療方法として期待が大きく、国内外での普及が進んでいる。特に、スキニング照射を用いた粒子線治療は今後の主流となることが考えられ、その照射を世界に先駆けて実用化した日立は、スキニング照射に特化した小型粒子線治療システムの開発を進めてきた。2009年には、北海道大学と

共同で開始した国家プロジェクトの最先端研究開発支援プログラム「持続的発展を見据えた『分子追跡放射線治療装置』の開発」において、北海道大学開発の動体追跡放射線治療技術と融合した移動性臓器対応スキニング照射技術を共同で開発し、実用化した。これらの開発した技術により、粒子線治療のさらなる普及に貢献していく。

1. はじめに

放射線を用いたがん治療は、治療後のQoL (Quality of Life: 生活の質) を向上させる治療法として近年重要度が高まっている。その中でも粒子線と呼ばれる高エネルギーに加速した陽子や炭素を用いた粒子線治療は、がん腫瘍への線量の集中性の高さから、治療効果の向上および副作用の低減も含めて期待が大きい。粒子線治療施設は現在世界で53施設が稼働中でこれまでに12万人以上の患者が治療を受けており、さらには建設中が32施設、計画中が17施設と今後も普及が予想されている¹⁾。日立グループは、物理研究用の粒子加速器の製造・開発で培った技術を活用し、粒子線治療システムの開発を進めている²⁾。2001年に治療を開始した筑波大学附属病院陽子線医学利用研究センターに納入した陽子線治療システムの実績³⁾を基に、世界有数のがん治療病院である米国テキサス州立大学MDアンダーソンがんセンター(以下、「MDACC」と記す。)の陽子線治療システムを2002年に受注し、2008年には商用施設では世界で初めて陽子線スポットスキニング照射技術を用いた治療を開始した^{4), 5)}。スキニング照射技術は、粒子線治療の特長である線量集中性をさらに高めることが可能な照射技術である。一方で粒子線治療のさらなる普及を促進するための課題としてはシステム全体の小型化と低コスト化があり、MDACCのシステム完成後にその取り

組みを続けてきた。

2009年に採択された国家プロジェクトである最先端研究開発支援プログラムの「持続的発展を見据えた『分子追跡放射線治療装置』の開発」では、北海道大学が開発を進めてきた、移動する腫瘍に対する放射線治療を可能とする動体追跡技術との融合に共同で取り組んだ。完成した分子追跡陽子線治療装置の治療室、主加速器であるシンクロトロンの外観、施設外観を図1に示す。北海道大学に納入したシステム (PROBEAT-RT) は、2014年2月に薬事法に基づく医療機器の製造販売承認を取得し、同年3月にスキニング照射法による陽子線治療を開始した。動体追跡技術とスポットスキニング照射技術を組み合わせた治療システムについても、薬事法に基づく医療機器の製造販売承認を同年8月に取得した。

ここでは、スキニング照射技術に特化して小型化した陽子線治療システムの開発と、呼吸などによって動く腫瘍に対して高精度に照射する技術の開発状況について述べる。

2. 陽子線治療システムの小型化

陽子線治療においては、体内奥深くに位置した腫瘍への照射を可能とするために、陽子を光速の70%程度まで加速する。日立では、その加速に円形加速器の一種であるシンクロトロンを用いている。陽子線治療システムの小型化



図1 | 北海道大学病院陽子線治療センターの陽子線治療システム

(a) 回転ガントリーを備えた治療室、照射野形成装置（治療台下部）は患者の周囲360度から陽子線を照射可能とする。(b) 陽子線はシンクロトロン加速器で加速される。(c) 陽子線治療センターは北海道大学病院にほぼ隣接しており、治療を受ける患者のアクセスが容易となっている。

には、このシンクロトロンの小型化が必要であると考え、適用する照射技術をスキャンニング照射に特化するという思想に基づいて開発を開始した。

陽子線治療システムは、主加速器であるシンクロトロン、その前段の入射器ライナック、高エネルギーに加速され取り出された陽子を治療室に輸送する高エネルギービーム輸送系、患者に対して任意の方向から陽子線を照射する回転ガントリー、そして陽子線を患者の腫瘍形状に合致させるよう成形する照射装置で構成される（図2参照）。

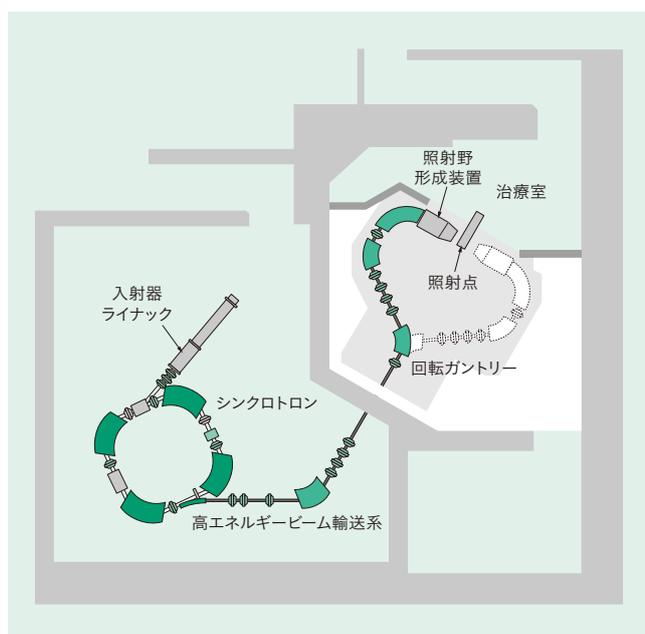


図2 | 陽子線治療システムの全体構成

シンクロトロンで加速した陽子を治療室に輸送し、照射野形成装置によって腫瘍形状に成形して照射する。

2.1 スポットスキャンニング照射技術の利点

従来用いられてきた散乱体照射法と、スキャンニング照射法の照射野形成装置の構成を図3に示す。散乱体照射法では、単一のエネルギーの陽子線を照射野形成装置に入射し、深さ方向拡大装置と横方向拡大装置を用いて高線量領域を拡大した後で、コリメータを用いて腫瘍形状に切り出す。横方向の線量分布拡大には、陽子線が物質を通過すると散乱によって拡大するという原理を用いるため、その通過に際してエネルギー損失が発生する。また、大きく拡大

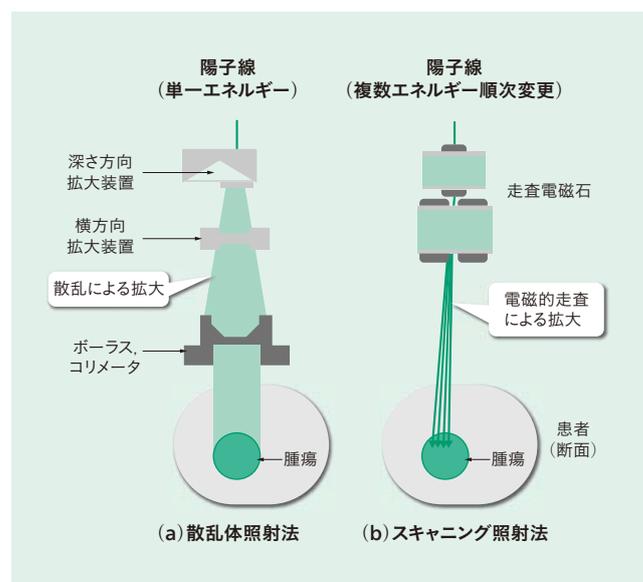


図3 | 照射野形成装置の比較

散乱体照射法は、陽子線が物質を通過する際のエネルギー損失する性質を用いて深さ方向に、散乱を用いて横方向にそれぞれ拡大するのに対し、スキャンニング照射法ではすべて電磁的に三次元に照射野を拡大するため、エネルギー損失が小さく、陽子線の利用効率が高い。

した照射野をコリメータによって切り出すため、陽子線の利用効率が低い。一方、スポットスキニング照射技術は加速器から輸送された細い陽子線の径を極力拡大させず患部に照射し、その照射位置を三次元的に走査させることで腫瘍形状に線量分布を合致させる。陽子線進行方向、すなわち深さ方向の到達深度はシンクロトロンで加速するエネルギーによって調整し、陽子線進行方向に垂直な面内には2台の走査電磁石を用いて電磁的に走査する。したがって、照射野形成装置に入射した陽子線のほぼ100%が腫瘍に照射されるため、利用効率が非常に高い。以上より、スポットスキニング照射に特化した場合には「照射野形成装置でのエネルギー損失が少ない」、「陽子線の利用効率が低い」という利点があり、それを小型加速器システムの開発に反映した。

2.2 小型加速器システムの開発と実証

スポットスキニング照射に特化した小型加速器システムの開発にあたり、主加速器であるシンクロトロンの性能について「照射野形成装置でのエネルギー損失が少ない」という利点を基に加速可能な最高エネルギーを従来型の250 MeVから235 MeVに低減した。これにより、各機器に必要な磁場性能を緩和させ、磁場を発生させるための電磁石電源性能を緩和することが可能となった。また、「陽子線の利用効率が低い」という利点から、シンクロトロン1回転周期あたりに加速・出射可能な陽子線量を低減可能と考えた。これらの利点により、シンクロトロンの基本構成検討の自由度が増し、必要最低限の機器構成を考えると開発を開始した結果、直線部数は、入射、加速用にそれぞれ1か所と出射用の2か所とし、4本の直線部を4台の90度偏向電磁石で結合させる基本レイアウトとした。これにより、従来型の6台の偏向電磁石を4台に削減することが可能となった。さらに、従来型のシンクロトロンでは四極電磁石を10台備え、運転試験開始後の調整自由度を担保していたのに対して、小型加速器システムでは偏向電磁石の端部形状で生じる磁場に発散機能を結合し、その台数を4台に削減した(図4参照)。

開発した小型加速器システムにおいては、偏向電磁石端部の三次元的な磁場分布が特に重要となる。偏向電磁石磁場中の粒子の挙動を高精度に見積もって磁極構造に反映するために、三次元磁場解析結果を基にシンクロトロン中の陽子の安定周回性を検証可能な粒子軌道追跡シミュレーション手法を開発・適用した。偏向電磁石の励磁磁場範囲において三次元磁場解析を実施し、陽子線が通過する領域の磁場分布を取得し、粒子を多数回周回させて陽子線の安定性を評価した⁶⁾。

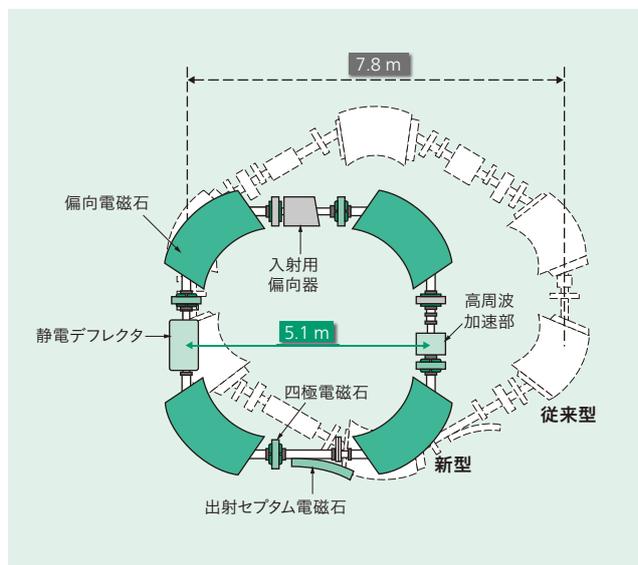


図4 | 従来型と新型のシンクロトロンの比較

主要電磁石（偏向電磁石と四極電磁石）が従来型では合計16台あったのに対し、新型では偏向電磁石端部に四極電磁石の機能を結合させることで合計8台まで削減した。

これらの開発を踏まえて、加速器の性能を現地運転試験時に検証した。入射器ライナックからの陽子線生成・加速を開始し、シンクロトロンに入射、加速、出射に至るまでの過程を1週間程度で完了させ、開発した粒子軌道追跡シミュレーション手法が有効であることを確認できた。

3. 動体追跡技術との融合

呼吸などによって移動する肺や肝臓といった臓器に対する放射線治療にはいくつかの手法が提唱されている。陽子線治療における肺や肝臓の治療に関して、日立は筑波大学陽子線医学利用研究センターと共に呼吸同期照射と呼ばれる照射法を提供してきた³⁾。これは、呼吸同期信号を発生する装置が体表の動きを検知して呼吸位相信号を取得し、あらかじめ定められた位相でのみゲート信号を出力し、その信号がオンになっている間のみ陽子線を照射するものである。今回の開発においては、これまで北海道大学が開発してきた移動する腫瘍に対する放射線治療を可能とする動体追跡技術⁷⁾と、日立のスポットスキニング照射を融合させた。動体追跡技術は、患者体内の腫瘍近傍に直径1~2 mmの金マーカーを刺入し、2方向からのX線透視画像を1秒間に30回取得して体内の金マーカーの三次元的な位置を把握し、そのマーカー位置があらかじめ定められた範囲にある場合にのみ放射線を照射するものである(図5参照)。動体追跡技術とスポットスキニング照射を組み合わせることで、腫瘍の動きを把握できるようになり、移動する臓器に対する正確な照射が可能となる。

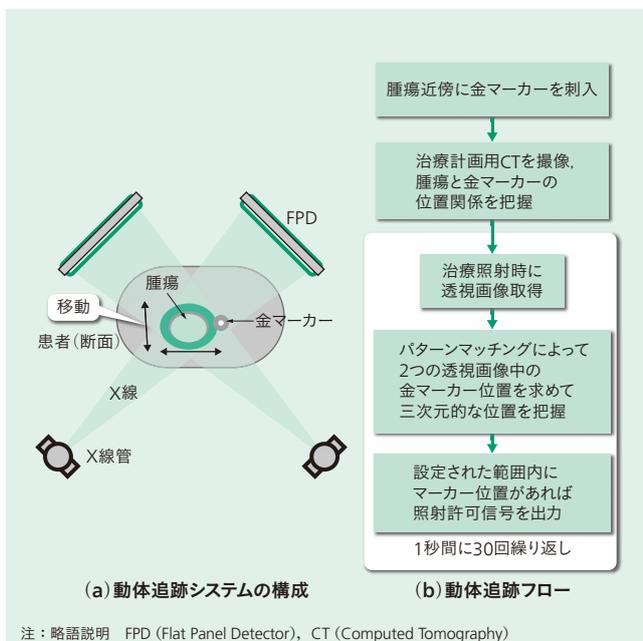


図5 動体追跡技術

(a) 患者に対して、2方向からのX線透視画像撮像系を備える。(b) 腫瘍近傍に刺入した金マーカーをX線透視画像で捉え、検出器 (FPD) 上の金マーカー位置を基に幾何学的に金マーカーの三次元位置を把握する。金マーカーの位置検出を高精度 (± 1 mm以内) で把握し、臓器の移動を追跡することが可能となっている。

3.1 加速器制御の改善

動体追跡技術と、シンクロトロン加速器を用いたスポットスキニング照射を組み合わせた場合の照射効率を改善する加速器運転制御方式を北海道大学の研究チームと共同で開発した。ここでいう照射効率とは、動体追跡システムから発生する照射許可信号に対し、陽子線を照射可能とする確率を指す。日立が従来呼吸同期照射運転に用いていた運転方式は、シンクロトロンへの陽子の入射、加速後出射可能状態になった後に出射待ち状態に移行し、呼吸の周期が一定ではなく変化する状態に対してもシンクロトロンの

運転周期を可変とすることで効率的な照射を実現していた [図6 (a) 参照]。

一方、動体追跡技術は1秒間に30回金マーカー位置を把握することを可能としているため、照射許可信号が短時間 (33 ms) でオン/オフする可能性があり、従来の運転方式を適用した場合には非常に短時間の照射許可状態にのみ陽子線を照射し、シンクロトロン加速器が減速に移行するという課題を共同研究における議論の中で見出した。その対応策として、出射開始後の制御区間中に新たなゲート待ちを導入し、短時間の照射許可信号オフでは減速に移行しない制御と、待ち時間が上限値に達した場合にのみ減速に移行する制御を組み合わせることで、照射効率を高めつつ照射される陽子線の質を維持できる運転制御方式を考案した。この運転制御方式の導入により、シンクロトロンの1運転周期内において複数の照射許可信号に対応した運転が可能となった [図6 (b) 参照]。

この新しい制御方式を適用した場合の照射時間の短縮効果については、北海道大学の研究チームによって過去の動体追跡放射線治療を適用した実患者の照射許可ゲート信号を用いた検証が実施されており、従来方式に比べて新方式の照射時間が平均で約20%低減されることが報告されている⁸⁾。

3.2 線量分布計算による検証

MDACCにおいてスポットスキニング照射を実用化した時期より開発を進めてきた、スキニング照射時の線量解析技術を拡張し、動体追跡技術とスポットスキニング照射を組み合わせた場合の線量分布を評価し、その効果を検証した。人体を模擬した水中に、1辺が6 cmの立方体で腫瘍を模擬した標的を設定し、標的内に一様な線量を

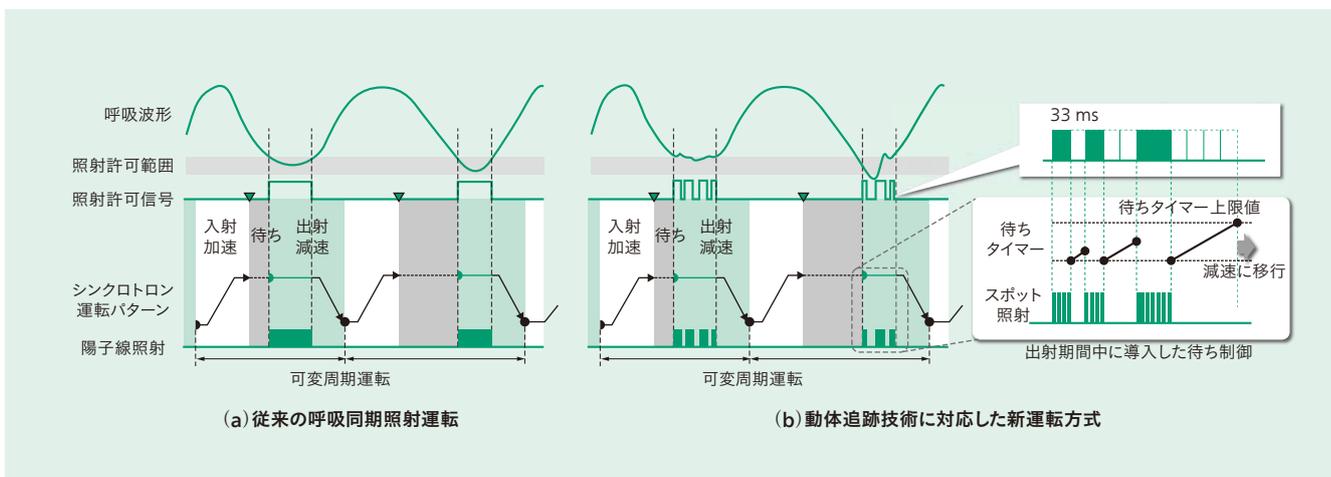


図6 シンクロトロンの従来運転方式と新しい運転方式の比較

(a) 従来の呼吸同期照射運転は、比較的最長時間 (サブ秒) オーダーの照射許可信号が発生する場合には、シンクロトロンの可変周期運転によって呼吸周期の変動に対応した高効率の照射を実現していた。(b) 動体追跡技術との組み合わせにおいては、最短で33 ms (1秒間に30回のマーカー位置把握に対応) の発生があるため、照射許可信号オフのあと直ちに減速に移行せず、待ち制御を加えて1回の運転周期内で複数回の照射を可能とし、照射効率の改善を図っている。

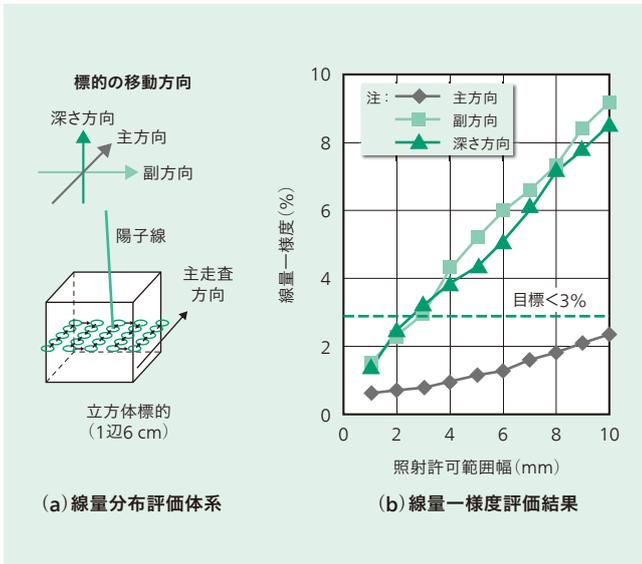


図7 | 線量分布検証結果

(a) 立方体標的を、呼吸移動を模擬した関数で移動させて線量分布を求めた。(b) 走査方向によって相違はあるが、目標となる線量一様度3%以下を照射許可範囲幅2 mmで達成できることが分かる。

照射する条件を定めた。標的の移動を全幅20 mm、周期3秒のsin関数の4乗の関数であると仮定したうえで、その動きのある特定位置に照射許可範囲を設定し、その幅と標的内の線量分布一様度との関係を調べた。移動方向は、スポット照射の優先的な走査方向(主方向)に対して平行、あるいは垂直な方向(副方向)に、さらに陽子線の進行方向となる深さ方向の3方向に対して設定した[図7(a)参照]。線量一様度は、各条件で線量分布を求めた後で、標的内の線量最大値 D_{max} と最小値 D_{min} を用いて以下のように求められる。

$$\text{線量一様度} = \frac{D_{max} - D_{min}}{D_{max} + D_{min}}$$

照射許可範囲幅を2 mmに設定することで、標的の移動方向によらず、線量一様度を目標の3%以下とすることが可能となる[図7(b)参照]。

より実態に近い体系での検証として、過去の動体追跡放射線治療を適用した実患者の呼吸移動データ、あるいは治療計画CT(Computed Tomography)データを用いた評価が北海道大学の研究チームによってなされており、動体追跡技術とスポットスキニング照射を組み合わせることによって腫瘍への的確な照射がなされること、また、そのための条件が示されている^{9), 10)}。

4. 陽子線照射性能の確認

シンクロトロンから出射された陽子線を、高エネルギービーム輸送系を通じて治療室まで輸送し、照射点での性能を確認した。治療室内の照射点[図8(a)参照]における陽子線ビーム位置を、照射野形成装置内に設置した位置モニタの測定結果から求めたところ、その位置誤差は0.3 mm以内となり、ばらつきも 1σ 0.05 mmと小さく、照射位置を高精度に制御可能であることを確認した[図8(b)参照]。

また、動体追跡技術とスポットスキニング照射を組み合わせた場合の基本的な動作や線量分布についても確認済みであり、3.1で述べた制御方式の効果についても検証中である。

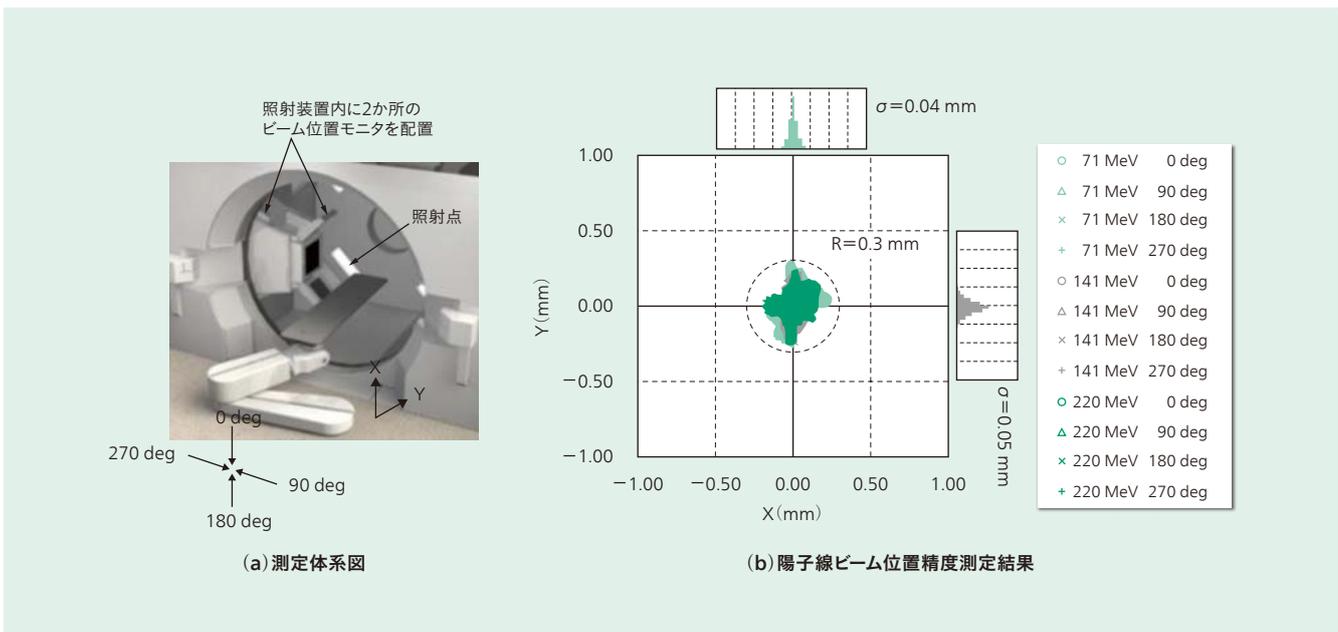


図8 | 陽子線照射性能の確認結果

(a) 照射点のビーム性能を、ビーム位置については照射野形成装置内のビーム位置モニタにおける照射スポットごとの測定結果から、線量分布については照射点に設置した測定装置によって測定した。(b) 4方向の照射角度から代表3エネルギーの条件でそれぞれ2,000スポットずつ照射した結果を示している。

5. おわりに

ここでは、スキヤニング照射技術に特化して小型化した陽子線治療システムの開発と、呼吸などによって動く腫瘍に対して高精度に照射する技術の開発状況について述べた。

スポットスキヤニング照射に特化することにより、小型の陽子線治療システムを開発した。開発にあたり、三次元磁場解析結果を基に加速器シンクロトン内の陽子線の周回安定性を検証する粒子軌道追跡シミュレーション技術を適用した。開発したシステムの主加速器であるシンクロトロンは、従来型の周長23 mを18 mに短縮するとともに、主要な電磁石台数を削減することが可能となった。また、呼吸などによって移動する臓器に存在する腫瘍に対する陽子線治療法として、北海道大学が開発した動体追跡技術と、スポットスキヤニング照射技術を組み合わせた照射法を開発し、照射効率を向上させるシンクロトン運転方式を考案した。

今後は、本研究で開発した技術を陽子線のみならず炭素線を用いた粒子線治療システムにも適用して小型化かつ低コスト化したシステムの実現に向けた研究開発を進め、粒子線治療のさらなる普及に寄与していく予定である。

謝辞

ここで紹介した内容は、内閣府総合科学技術会議によって制度設計された最先端研究開発支援プログラムの「持続的発展を見据えた『分子追跡放射線治療装置』の開発」による成果であり、また、北海道大学大学院医学研究科の白土博樹教授および工学研究院の梅垣菊男教授、そしてその研究グループとの共同研究成果である。この研究開発にあたり、ご指導、ご支援いただいた関係各位に感謝申し上げます。

参考文献など

- 1) PTCOG (Particle Therapy Co-Operative Group), <http://www.ptcog.ch/>
- 2) 廣田, 外: 粒子加速器トータルシステム構築と設計技法, 日立評論, 79, 2, 211~216 (1997.2)
- 3) 梅垣, 外: 次世代がん治療を担う陽子線治療システム, 日立評論, 85, 9, 605~608 (2003.9)
- 4) 松田, 外: 世界初の商用スポットスキヤニング照射装置—M.D.アンダーソンがんセンター納め陽子線治療システムの完成—, 日立評論, 91, 3, 314~319 (2009.3)
- 5) A. Smith, et al.: The M. D. Anderson proton therapy system, Med Phys. 36, 4068-4083 (2009)
- 6) 青木, 外: 粒子線治療用シンクロトン偏向電磁石の光学特性の磁場依存性評価, 第8回日本加速器学会年会プロシーディングス, p. 690~693 (2011)
- 7) H. Shirato et al.: Real-time tumour-tracking radiotherapy, THE LANCET, 353 (9161), pp.1331-1332 (1999)
- 8) T. Matsuura et al.: On Reduction of Irradiation Time in Gated Spot-Scanning Proton Therapy with Real-Time Tumor-Tracking, PTCOG51 (2012)
- 9) T. Matsuura et al.: Integration of a real-time tumor monitoring system into gated proton spot-scanning beam therapy: An initial phantom study using patient tumor trajectory data, Med Phys. 40, 071729 (2013)
- 10) S. Shimizu et al.: A Proton Beam Therapy System Dedicated to Spot-Scanning Increases Accuracy with Moving Tumors by Real-Time Imaging and Gating and Reduces Equipment Size, PLOS ONE, 9, 4, e94971 (2014)

執筆者紹介



梅澤 真澄

日立製作所 研究開発グループ エネルギーイノベーションセンター
応用エネルギーシステム研究部 兼 ヘルスケア社 粒子線治療事業部
所属
現在, 粒子線治療システムの研究開発に従事



能名 風太郎

日立製作所 研究開発グループ エネルギーイノベーションセンター
応用エネルギーシステム研究部 所属
現在, 粒子線治療用加速器システムの研究開発に従事
電気学会会員



藤井 祐介

日立製作所 研究開発グループ エネルギーイノベーションセンター
応用エネルギーシステム研究部 所属
現在, 北海道大学大学院医学研究科において, 陽子線治療システムの高度化研究に従事
日本医学物理学学会会員



松田 浩二

日立製作所 電力システム社 日立事業所 医療・核装置生産本部
放射線治療システム設計部 所属
現在, 粒子線治療システムのシステム設計に従事
日本医学物理学学会会員, 日本物理学会会員



平本 和夫

日立製作所 研究開発グループ 所属
現在, 粒子線治療システムの研究開発に従事
日本医学物理学学会会員, 日本加速器学会会員



梅垣 菊男

北海道大学大学院工学研究院 教授,
北海道大学病院陽子線治療センター 副センター長,
北海道大学国際連携研究教育局・量子医理工学グローバルステーション 教授
現在, 医学物理学, 粒子線治療工学の研究に従事
工学博士
日本医学物理学学会会員, 日本医学放射線学会会員, 日本原子力学会
会員, 日本機械学会会員, 日本放射線腫瘍学会会員



白土 博樹

北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野 教授,
北海道大学病院陽子線治療センター センター長,
北海道大学国際連携研究教育局・量子医理工学グローバルステーション グローバルステーション長
現在, 放射線治療, 粒子線治療の研究に従事
医学博士
医学物理士認定機構理事, 日本放射線腫瘍学会理事, 放射線治療
品質管理機構理事