

<特集「陽子線治療—陽子線が拓く未来の医療—」>

医学物理士からみた陽子線治療

尾方 俊至*, 山崎 秀哉, 山田 恵

京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学

Proton Therapy: From the Viewpoint of Medical Physicist

Toshiyuki Ogata, Hideya Yamazaki and Kei Yamada

*Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

陽子線治療は、ブラッグピークと呼ばれる物理線量分布特性を持つため、従来の放射線治療である光子線治療と比較して、腫瘍へ高線量を投与しながら重要臓器への線量低減が可能である。さらに陽子線治療は二次発がんの要因となりうる二次中性子の発生も低減できる場合がある。また陽子線治療技術の進歩により、従来の患者の体内に入射する前に三次元的な照射野を形成する方法（ブロードビーム法）から細いビームを患者の標的領域内に三次元的に走査し照射する方法（スキヤニング法）の臨床使用が広がりつつある。陽子線治療に対する医学物理士の職務として、患者ごとの陽子線治療計画の実施、治療装置の品質管理・保証、研究開発などが挙げられる。陽子線治療は、従来の光子線治療と比較して物理特性が異なるため、腸管ガスやCT (computed tomography) アーチファクトなどに起因する飛程に対する不確かさや患者の位置誤差などによる線量分布の変化に注意をより多く払う必要がある。また陽子線治療施設建設にあたって巨額の建設費が必要となるが、費用対効果についても述べる。陽子線治療について医学物理士の視点から述べてみたい。

キーワード：陽子線治療、医学物理士、費用対効果、二次中性子。

Abstract

The advantage of proton beams over photon exists in superior distribution of radiation dose due to the physical characteristics, which makes it possible to spare normal tissues close to the target. Proton pencil beam scanning method is a recently developed technology that offers better dose conformality and possibly lower neutron dose compared with the conventional passive scattering proton beam technique. The role of medical physicists include performing acceptance testing, commissioning, treatment planning, plan optimization, quality assurance, and research development for proton therapy. Because of the difference in physical characteristics of proton and photon, careful attention must be paid to the range uncertainty derived from various factors, including but not limited to bowel gas and CT (computed tomography) artifacts. Because of the large investment costs for building a proton therapy institution, it is also important to evaluate the cost effectiveness. We will discuss about the proton therapy from the viewpoint of a medical physicist.

Key Words: Proton therapy, Medical physicist, Cost effectiveness, Secondary neutron.

平成28年12月25日受付

*連絡先 尾方俊至 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
ogata@koto.kpu-m.ac.jp

はじめに

陽子線治療では、腫瘍部分にそのピーク位置が集中するように陽子線の照射位置及び入射エネルギーを調整することで、従来の光子線治療と比較して、腫瘍へ高い線量を投与し、重要臓器への照射線量を低減させた治療が可能である。陽子線治療の照射野形成方法には大きく2つに分けることができ、ブロードビーム法とスキヤニング法に大別でき、近年スキヤニング法が広まりつつある。前者は患者の体内に入射する前に三次元的な照射野を形成してから照射する方法であり、後者は細いビームを患者の標的領域内に三次元的に走査し照射する方法である。スキヤニング法の利点としては、複雑な腫瘍形状に対応できる、補償フィルタや患者コリメータの作成が不要、中性子の発生量が少ないという因子がある。一方で動きのある部位への対応の難しさ、線量管理や非常時の照射中断の制御が複雑になるという欠点がある。陽子線治療はその物理特性故により慎重に取り扱う必要があり、また陽子線治療施設建設にあたっては巨額の費用を要する。本稿では、医学物理士の視点から陽子線治療における運用に必要な人材と費用対効果、医学物理士の役割、二次中性子や治療計画を行う上での pitfall について概説する。

運用に必要な人材

陽子線治療施設運用に必要な人材数に関する具体的な資料はないが、International Atomic Energy Agency からの基本的な放射線治療施設に必要な人数を記載した資料によると、医師 4～5名、医学物理士 3～4名、診療放射線技師 7名、看護師 3名となっている¹⁾。また本邦のガイドラインの理想的な基準によると、放射線治療部門スタッフの必要人数として、放射線腫瘍医は、施設に1名+年間患者数 200名毎に1名追加、医学物理士は施設に1名+年間患者数 400名毎に1名追加、診療放射線技師は治療装置1台につき2名+治療装置1台の患者数が30名を超えると1名追加、看護師は施設に1名+年間

患者数 300名毎に1名追加としている²⁾。陽子線治療の保険収載要件としては、医師に関して常勤医師が2名以上配置されており、そのうち1名は放射線治療の経験を10年以上有するとともに陽子線治療の経験を2年以上有する(体外照射の経験を1年以上有している場合は、1年以上の陽子線治療経験を有する)としている。また、粒子線治療医学管理加算を取得するためには、放射線治療医専従の常勤医師(放射線治療の経験を5年以上有する)が2名以上、放射線治療を専ら担当する常勤の診療放射線技師が粒子線治療室1台につき2名以上、かつ当該保険医療機関に合計3名以上、放射線治療に専従する常勤の医学物理士および常勤の看護師がそれぞれ1名以上配置されていることが要件となる。

費用対効果

陽子線治療施設運用にあたっては、通常の光子線治療と比較してその建設費や運営費などが非常に高額となる。従って、その高額な費用に見合うかどうか重要である。Lundkvistらは、左乳がん、前立腺がん、頭頸部がん、小児髄芽腫に関して費用対効果分析を行い、適切なりスクグループを選ぶことで費用対効果が優れていることを報告した³⁾。また、小児髄芽腫において、従来の光子線治療と比較して費用対効果が優れ、費用削減効果もあることを示した⁴⁾。最近出た systematic review では、非常に限られたデータであるが、小児脳腫瘍、十分選択された乳がん、局所進行非小細胞肺癌、高リスク頭頸部がん患者において、陽子線治療は費用対効果が優れていると報告している⁵⁾。しかしながら、前立腺がんや初期ステージ非小細胞肺癌患者に対する費用対効果の有用性は証明されなかったとしている。いずれにせよ非常に限られたデータであるので、慎重な患者選択が必要と述べられている。

医学物理士の役割

日本医学物理学会では、医学物理士とは「放射線を用いた医療が適切に実施されるよう、医

学物理学の専門家としての観点から貢献する医療職である。」と定義している。診断分野においては、「医師と連携を取り、診断的有用性と安全性のバランスを保ち、診療放射線技師と協力し、診断装置および診断画像の品質管理・保証を実施する。また、放射線診断に関する医学物理学的研究開発を行う。」としている。治療分野においては、「医師と連携を取り、治療計画の最適化を行い、診療放射線技師および放射線治療品質管理士と協力し、治療装置の品質管理・保証を行う。また、放射線治療に関する医学物理学的研究開発を行う。さらに、患者体内での吸収線量に関する位置的精度と量的精度が臨床上に必要な範囲に収まっていることを確認し、医師の処方通り治療が行われていることを担保する。」としている。その具体的な業務として、日本医学物理学会から2008年5月9日に発表された「日本医学物理学会が考える医学物理・医学物理士について」では、

- (ア) 治療計画における照射線量分布の最適化および評価
- (イ) 治療装置・関連機器の受け入れ試験（アクセプタンステスト）・コミッションングの計画、実施、評価
- (ウ) 治療装置・関連機器の品質管理・保証の計画、実施、評価
- (エ) 治療精度の検証、評価
- (オ) 放射線治療の発展に貢献する研究開発
- (カ) 医学物理学に関する教育

を挙げており、陽子線治療においても上記の記載項目が医学物理士としての役割であると考えられる。わが国における医学物理士は一般財団法人医学物理士認定機構により認定され、2016年5月31日時点で958名が認定されている。

一例として筆者が2016年12月現在研修中の名古屋陽子線治療センターでは、4名の医学物理士が在籍している。商用の治療計画装置に標準搭載されているペンシルビーム法相当の線量計算アルゴリズムでは、患者の照射領域にチタンなどの高原子番号の材質があると線量計算精度が低下する。名古屋陽子線治療センターでは、それに対して高精度な線量計算アルゴリズム

ムであるモンテカルロ線量計算法（放射線の物質内輸送をより精密に扱う）による放射線治療計画システムを開発構築し、治療計画線量分布の検証を行っている。

二次中性子

放射線を照射することによって発生する二次中性子は二次発がんのリスクとなりうる⁶⁾。ブロードビーム法では、照射野を一樣にするために用いる金属製の散乱体の影響で、光子線治療よりも二次中性子が多く発生する場合がある⁷⁾。しかしながら、スキヤニング法ではブロードビーム法と異なり金属製の散乱体を通さないため、光子線治療よりも二次中性子の発生が有意に抑えられることが報告されている⁸⁾。一方で生涯二次発がんリスク (LAR: lifetime attributable risk) について、光子線 IMRT (intensity modulated radiation therapy) と比較すると、従来のブロードビーム法による陽子線治療（頭頸部7、胸部8、腹部8、全脳全脊髄3例の無作為抽出解析）においてもLARが有意に低減するという報告がある⁹⁾。

ペナンブラの大きさ (図1)

スキヤニング法による陽子線治療の問題点として、体表面から浅い部分の治療が問題となってくる。陽子線のエネルギーが低いとペナンブラ（半影ともいう。中心軸の吸収線量の80%及び20%の距離）がクーロン散乱の影響で大きくなる欠点がある¹⁰⁾。クーロン散乱とは、荷電粒子が物質中で次々と原子中の電子および原子核と相互作用を繰り返しながら、次第にエネルギーを失ってゆく現象である。加速器の制限からビームエネルギーを下げることができず、吸収体を挟むことにより深さを調節して浅い部分を照射することとなる。吸収体を挟むことによってさらにペナンブラが広がってしまい切れの悪い線量分布となる。名古屋陽子線治療センターでは、患者コリメータを吸収体の先端に取り付けることにより、線量分布の改善を行っている¹¹⁾¹²⁾。

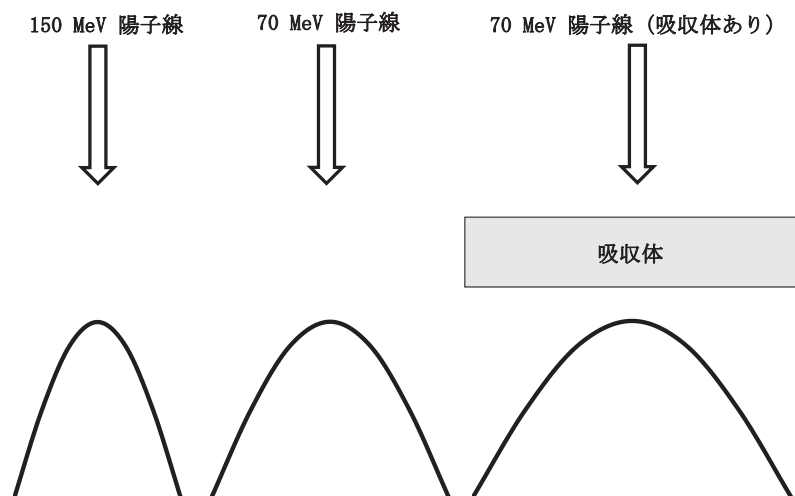


図1 陽子線ペンシルビームのエネルギーによる軸外線量プロファイルの違い (イメージ図)

マージンの考え方

国際的な標準ガイドラインである ICRU reports 62 において、治療計画を行う上で、空間的な位置精度の担保を目的とした **planning target volume (PTV)** の概念が記載されており、PTV は CTV (clinical target volume) に **internal margin (IM)** と **set-up margin (SM)** を付加したものとされている¹³⁾。しかしながら、陽子線治療計画においては単に幾何学的な CTV の広がりだけでマージンを設定した場合、不十分な線量分布になることが報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。そこで陽子線治療の場合、同じ CTV に対しても、ビームの方向によって設定されるマージンが異なるため、ビーム固有の PTV 設定の提唱がなされている¹⁵⁻¹⁷⁾。さらに近年になり、PTV マージンを設定せずにセットアップの誤差や CT 値の水等価厚変換の誤差による CTV 線量への影

響を考慮した治療計画のロバストネス (堅牢性) 評価を行うコンセプトが普及しつつある¹⁸⁾¹⁹⁾。このような不確かさに対して、それらの誤差を考慮したロバストな治療計画作成を行う商用治療計画装置も導入されており、その有用性が報告されている²⁰⁾。

おわりに

本稿では、医学物理士の視点から陽子線治療について概説した。陽子線治療は、従来の光子線治療と比較して物理的線量分布は優れているが、その物理特性故により慎重に取り扱う必要があり、安全ならびに安心な陽子線治療を患者に提供できるように医学物理士として貢献していきたいと考える。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文

献

- 1) International Atomic Energy Agency (IAEA) Setting-up a radiotherapy programme: Clinical, medical physics, radiation protection and safety aspects, Vienna: IAEA, 2008.
- 2) 外部放射線治療における QA システムガイドライン

2016 年版. 東京: 金原出版, 2016.

- 3) Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. Cost-effectiveness of proton radiation in the treatment of childhood medulloblastoma. *Cancer* 2005; 103: 793-801.

- 4) Lundkvist J, Ekman M, Ericsson SR, Jönsson B, Glimelius B. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta Oncol* 2005; 44: 850-861.
- 5) Verma V, Mishra MV, Mehta MP. A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of proton radiotherapy. *Cancer* 2016; 122: 1483-1501.
- 6) ICRP, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection ICRP Publication 103 Oxford, 2007.
- 7) Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1-7.
- 8) Geng C, Moteabbed M, Seco J, Gao Y, Xu XG, Ramos-Méndez J, Faddegon B, Paganetti H. Dose assessment for the fetus considering scattered and secondary radiation from photon and proton therapy when treating a brain tumor of the mother. *Phys Med Biol* 2016; 61: 683-695.
- 9) Tamura M, Sakurai H, Mizumoto M, Kamizawa S, Murayama S, Yamashita H, Takao S, Suzuki R, Shirato H, Ito YM. Lifetime attributable risk of radiation-induced secondary cancer from proton beam therapy compared with that of intensity-modulated X-ray therapy in randomly sampled pediatric cancer patients. *J Radiat Res* (in press).
- 10) Safai S, Bortfeld T, Engelsman M. Comparison between the lateral penumbra of acollimated double-scattered beam and uncollimated scanning beam in proton radiotherapy. *Phys Med Biol* 2008; 53: 1729-1750.
- 11) Yasui K, Toshito T, Omachi C, Kibe Y, Hayashi K, Shibata H, Tanaka K, Nikawa E, Asai K, Shimomura A, Kinou H, Isoyama S, Fujii Y, Takayanagi T, Hirayama S, Nagamine Y, Shibamoto Y, Komori M, Mizoe JE. A patient-specific aperture system with an energy absorber for spot scanning proton beams: Verification for clinical application. *Med Phys* 2015; 42: 6999-7010.
- 12) Toshito T, Omachi C, Kibe Y, Sugai H, Hayashi K, Shibata H, Yasui K, Tanaka K, Yamamoto T, Yoshida A, Nikawa E, Asai K, Shimomura A, Okumura I, Suzuki T, Kinou H, Isoyama S, Ogino H, Iwata H, Shibamoto Y, Mizoe J. A proton therapy system in Nagoya Proton Therapy Center. *Australas Phys Eng Sci Med* 2016; 39: 645-654.
- 13) ICRU. Report 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy 1327 (Supplement to ICRU Report 50) Bethesda, MD: ICRU; 1999.
- 14) Moyers MF, Miller DW, Bush DA, et al. Methodologies and tools for proton beam design for lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1429-1438.
- 15) Engelsman M, Kooy HM. Target volume dose considerations in proton beam treatment planning for lung tumors. *Med Phys* 2005; 32: 3549-3557.
- 16) International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy (ICRU Report 78). Bethesda, MD: ICRU; 2007.
- 17) Park PC, Zhu XR, Lee AK, Sahoo N, Melancon AD, Zhang L, Dong L. A beam-specific planning target volume (PTV) design for proton therapy to account for setup and range uncertainties. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: e329-336.
- 18) Pflugfelder D, Wilkens JJ, Oelfke U. Worst case optimization: a method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. *Phys Med Biol* 2008; 53: 1689-700.
- 19) Unkelbach J, Chan TC, Bortfeld T. Accounting for range uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. *Phys Med Biol* 2007; 52: 2755-2773.
- 20) Warren S, Partridge M, Bolsi A, Lomax AJ, Hurt C, Crosby T, Hawkins MA. An Analysis of Plan Robustness for Esophageal Tumors: Comparing Volumetric Modulated Arc Therapy Plans and Spot Scanning Proton Planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 199-207.

著者プロフィール



尾方 俊至 Toshiyuki Ogata

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学・助教

略 歴：2002年3月 大阪大学医学部保健学科 卒業

2004年3月 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻博士前期課程 修了

2004年4月 兵庫県立粒子線医療センター放射線技術科

2007年4月 藤田保健衛生大学衛生学部助手

2008年4月 大阪大学大学院医学系研究科放射線治療学特任助教

2011年3月 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻博士後期課程 修了

2013年1月 神戸低侵襲がん医療センター医療技術部

2016年4月 現職

専門分野：放射線治療物理学

- 主な業績：1. Ogata T, Uehara K, Nakayama M, Tsudou S, Masutani T, Okayama T. Polarity correction factor for flattening filter free photon beams in several cylindrical ionization chambers. *Radiol Phys Technol* 2016; 9: 187-192.
2. Ogata T, Nishimura H, Mayahara H, Harada A, Matsuo Y, Nakayama M, Uehara K, Tsudou S, Ejima Y, Sasaki R, Okayama T. A Dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy (VMAT) with unflattened beams to VMAT with flattened beams and TomoTherapy for head and neck cancer. *J Nucl Med Radiat Ther* 2016; 7: 1.
3. Ogata T, Ueguchi T, Yagi M, Yamada S, Tanaka C, Ogihara R, Isohashi F, Yoshioka Y, Tomiyama N, Ogawa K, Koizumi M. Feasibility and accuracy of relative electron density determined by virtual monochromatic CT value subtraction at two different energies using the gemstone spectral imaging. *Radiat Oncol* 2013; 8: 83.
4. Ogata T, Yamazaki H, Teshima T, Tsuchiya T, Nishimoto N, Matsuura N. Anti-IL-6 receptor antibody does not ameliorate radiation pneumonia in mice. *Exp Ther Med* 2012; 4: 273-276.
5. Ogata T, Koizumi M, Sumida I, Takahashi Y, Akino Y, Isohashi F, Konishi K, Yoshioka Y, Inoue T. Weekly verification of dosimetric data for virtual wedge using a 2D diode detector array. *Med Dosim* 2011; 36: 246-249.
6. Ogata T, Teshima T, Inaoka M, Minami K, Tsuchiya T, Isono M, Furusawa Y, Matsuura N. Carbon ion irradiation suppresses metastatic potential of human non-small cell lung cancer A549 cells through the phosphatidylinositol-3-kinase/Akt signaling pathway. *J Radiat Res* 2011; 52: 374-379.
7. Ogata T, Yamazaki H, Teshima T, Kihara A, Suzumoto Y, Inoue T, Nishimoto N, Matsuura N. Early administration of IL-6RA does not prevent radiation-induced lung injury in mice. *Radiat Oncol* 2010; 5: 26.
8. Ogata T, Teshima T, Kagawa K, Hishikawa Y, Takahashi Y, Kawaguchi A, Suzumoto Y, Nojima K, Furusawa Y, Matsuura N. Particle irradiation suppresses metastatic potential of cancer cells. *Cancer Res* 2005; 65: 113-120.